



**スペビゴ点滴静注 450 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

**スペビゴ®点滴静注 450mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	スペビゴ®点滴静注450mg	有効成分	スペソリマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和4年11月16日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症	悪性腫瘍	なし
重篤な過敏症	末梢性ニューロパチー	
	免疫原性	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年 9月 26日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00409000
国際誕生日	2022年 9月 1日		
販売名	スペビゴ®点滴静注 450mg		
有効成分	スペソリマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中スペソリマブ（遺伝子組換え）450 mg を含有		
用法及び用量	通常，成人にはスペソリマブ（遺伝子組換え）として，1回 900mg を点滴静注する。なお，急性症状が持続する場合には，初回投与の1週間後に 900mg を追加投与することができる。		
効能又は効果	膿疱性乾癬における急性症状の改善		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和4年9月26日

変更内容の概要：

1. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 「市販直後調査」の実施状況の変更（軽微変更）
2. 5.3 リスク最小化計画の一覧 「市販直後調査による情報提供」及び「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」の実施状況の変更（軽微変更）
3. 医療関係者向け資材の記載内容変更（軽微変更）

変更理由：

1. 1., 2. 販売開始に伴う変更
2. 3. 販売開始に伴う変更ならびに記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 感染症の理論上のリスクは、すべての免疫調節剤に存在し、病原体に対する免疫応答の潜在的な変化によるものである。他のすべての免疫調節剤と同様に、本剤は免疫応答を変化させる可能性があり、感染のリスクをもたらし可能性がある。</p> <p>膿疱性乾癬（以下、GPP）を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（1368-0013 試験）において、治療開始 1 週間までで重篤な感染症に該当する事象の発現割合は、本剤群 2.9%（1/35 例）に対し、プラセボ群（0/18 例）で発現は認められなかった。本剤群において治療開始 12 週間までで、新たに重篤な感染症に該当する事象の発現は認めなかった。</p> <p>なお、本剤を少なくとも 1 回以上投与した 51 例で重篤な感染症に該当する事象の発現割合は、5.9%（3/51 例）であったが、感染症の発生が増加した兆候は認めていない。また、感染症の危険因子として一般に、加齢、免疫機能障害、既往／合併症の存在、及び併用免疫抑制療法への曝露期間とその数が含まれる場合がある。GPP 患者における疫学データは非常に限られており、感染症のリスクが高いことを明確に示すものはない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な感染症の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重篤な過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

一般に本剤を含む抗体医薬品等の蛋白質製剤を注射した場合、過敏症を引き起こす可能性がある。本剤はヒト化されたモノクローナル IgG1 抗体であるため、本剤で治療を受けた患者の過敏性反応のリスクは低いと考えられる。本剤に対する免疫反応性は、臨床における免疫原性が比較的低い他の治療用モノクローナル抗体と同程度であった。一方で、本剤の CD4 T 細胞エピトープが可変重鎖及び軽鎖配列の両方において同定されたことから、本剤投与による T 細胞依存性の体液性免疫反応が誘導される可能性は考えられる。

国際共同第 II 相臨床試験において、治療開始 1 週間までで重篤な過敏症に該当する事象の発現割合は、本剤群 5.7% (2/35 例) であったことに対し、プラセボ群 5.6% (1/18 例) であった。その後、治療開始 12 週間までの重篤な過敏症に該当する事象の発現割合は、本剤群 5.7% (2/35 例) であった。なお、本剤を少なくとも 1 回以上投与した 51 例で重篤な過敏症に該当する事象の発現割合は、5.9% (3/51 例) であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の重篤な過敏症の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>他の免疫調整剤と同様に，本剤は免疫機能を低下させ，悪性腫瘍のリスクとなる可能性がある。本剤が使用された期間や人数は限られており，悪性腫瘍の臨床データは限定的である。TNFやメトトレキサートの様な免疫を抑制する治療を受けた患者についての悪性腫瘍発生に関するメタ解析では腫瘍の発生と完全な免疫抑制を目指していない治療において明らかな関係性はわかっていない。腫瘍免疫におけるIL-36の役割は，現時点では十分に確立されていないが，IL36Rアンタゴニストによるがんのリスクの増加の可能性は小さいと考えられるものの除外することはできない。</p> <p>国際共同第II相臨床試験において，悪性腫瘍に該当する事象は，治療開始1週間までの本剤群（0/35例），プラセボ群（0/18例），治療開始12週間までの本剤群（0/35例）のいずれにおいても発現は認められなかった。なお，本剤を少なくとも1回以上投与した51例で悪性腫瘍に該当する事象の発現割合は，2.0%（1/51例）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書の「重要な基本的注意」，「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して，注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>

末梢性ニューロパチー

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤による末梢性ニューロパチーの可能性は不明であり、本剤の代理抗体を用いた非臨床毒性試験では、神経系に病理組織学的変化は認めていない。IL-36経路の阻害が、本剤の治療に起因する末梢性ニューロパチーのリスク増加に関連しているという報告はない。本剤はIL-36受容体の拮抗薬として作用する薬剤である。血清IL-36 α 及びIL-36 γ レベルは、ギラン・バレー症候群寛解期及び対照健康被験者よりもギラン・バレー症候群急性期で有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、血清IL-36Raレベルは、寛解期患者及び対照健康被験者よりも急性期患者において低かった ($p < 0.05$)。さらに、ギラン・バレー症候群患者の血清IL-36 α 及びIL-36 γ レベルは血清IL-17及びTNF- α レベルと正の相関があり、血清IL-36Raレベルはこれら2つの炎症性因子のレベルと負の相関があるとの報告がある*。

国際共同第II相臨床試験において、末梢性ニューロパチーに該当する事象は、治療開始1週後までの本剤群 (0/35例)、プラセボ群 (0/18例)、治療開始12週後までの本剤群 (0/35例) 並びに本剤を少なくとも1回以上投与した51例 (0/51例) のいずれにおいても発現は認められなかった。しかしながら、他の適応症における臨床試験において末梢性ニューロパチーに該当する事象として3例のギラン・バレー症候群が報告され、うち1例は本剤との因果関係が否定されなかった。これら症例は、いずれも不均一な臨床パターンを示し、1例のみがブライトン分類に基づく診断基準を満たし、レベル4であった。外部の専門家委員会による評価の結果、いずれの症例においても、本剤投与と関連する可能性は低いと判断されたものの、報告された3例の非特異的な症状と所見は末梢性ニューロパチーの可能性が高く、本剤投与による末梢性ニューロパチーの可能性は除外できないことから、末梢性ニューロパチーを重要な潜在的なリスクとして設定した。

* : Zhao Z, Zhang R, Gao X, Li H, Liu H. Altered serum levels of IL-36 cytokines (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , and IL-36Ra) and their potential roles in Guillain-Barre syndrome. *Medicine (Baltimore)*; 2020; 99(52);

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後の末梢性ニューロパチーの発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「その他の副作用」の項に記載して、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国際共同第II相臨床試験において、本剤が投与された50例中23例で本剤投与後に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、うち20例は中和抗体も陽性であった。ADA陽性例ではADA陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められたが、ADAの発現による本剤の有効性及び安全性への影響は明らかではない。しかし、本剤は抗体製剤であり、免疫反応の原因となる可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の免疫原性の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「その他の注意」の項に記載して、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：重篤な感染症，重篤な過敏症</p> <p>【目的】 急性症状が認められる GPP 患者に対するスペソリマブの使用実態下における安全性の確認及び疾患活動性の把握を行う。</p> <p>【実施計画】 調査方法：連続調査方式 登録期間：2023年3月から2年間（予定） 調査期間：2023年3月から2年10カ月（予定） 観察期間：症例ごとの観察期間は，スペソリマブの初回投与から 28 週間とする。また，調査時期は本剤投与時（ベースライン），初回投与 1，4，8，16，28 週間又は観察期間終了時とする。ただし，有害事象が発現した症例では，その後の転帰等まで詳細調査を依頼する場合がある。 調査対象：急性症状が認められるGPPと診断され，かつスペソリマブを初めて投与された患者 予定症例数：38例（安全性解析対象） 例数設定の根拠：本調査の安全性検討事項として，重要な特定されたリスクである重篤な感染症，重篤な過敏症を設定した。 国際共同第II相試験（1368.13 試験）では，スペソリマブを少なくとも 1 回以上投与した 51 例中，重篤な感染症に該当する事象は 3 例（5.9%），重篤な過敏症に該当する事象は 3 例（5.9%）報告されている。閾値を 5.9%とし，仮に真の発現割合が閾値の 3 倍であった場合（17.7%），有意水準片側 5%，検出力が 80%以上となるように症例数設計をすると 38 例が必要と算出された。 以上より，安全性検討事項としての重篤な感染症，重篤な過敏症に該当する事象の発現を確認するために，安全性解析対象症例として 38 例を設定する。また，38 例を確保するために脱落を考慮し，登録症例として 40 例を予定する。</p> <p>【実施計画の根拠】 使用実態下におけるスペソリマブ使用患者の背景情報及び疾患の活動性を把握するとともに，スペソリマブの安全性に関するデータを早期に収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p>

節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，末梢性ニューロパチー，免疫原性 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促す。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・ 納入施設に対し，医薬情報担当者が配布・説明する。・ 企業ホームページに掲載し，周知する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時，及び再審査申請時に，新たな注意喚起の必要性について検討する。

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動				
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動				
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6カ月間	実施中	販売開始から8カ月以内
特定使用成績調査	38例	安全性定期報告時	販売開始以降実施予定	調査終了後の安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3

リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月間	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	<u>実施中</u>