



* 2019年1月改訂 (第3版)
* 2017年9月改訂

承認番号	22900AMX00587000
薬価収載	2017年8月
販売開始	2017年8月
* 効能追加	2017年9月
国際誕生	2016年12月

脊髄性筋萎縮症治療剤
処方箋医薬品^註

スピラザ® 髄注12mg

SPINRAZA® Intrathecal injection 12mg ヌシネルセンナトリウム髄注

【貯 法】凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
【使用期限】直接容器及び外箱に表示

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		スピラザ髄注12mg	
成分・分量	有効成分 1バイアル5mL中	ヌシネルセンナトリウム (ヌシネルセンとして) 12.63mg (12mg)	
	添加物 1バイアル5mL中	リン酸二水素ナトリウム 0.25mg 無水リン酸一水素ナトリウム 0.49mg 塩化ナトリウム 43.83mg 塩化カリウム 1.12mg 塩化カルシウム水和物 1.03mg 塩化マグネシウム 0.82mg pH調整剤 適量	
性状	外 観	無色澄明の液	
	pH	6.7～7.7	
	浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

*【効能・効果】

脊髄性筋萎縮症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 遺伝子検査により、*SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。
2. *SMN2* 遺伝子のコピー数が1の患者及び4以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察すること。
3. 永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。

*【用法・用量】

乳児型脊髄性筋萎縮症

通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

乳児型以外の脊髄性筋萎縮症

通常、ヌシネルセンとして、1回につき下表の用量を投与する。初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与すること。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0～90日齢	9.6mg	4 mL
91～180日齢	10.3mg	4.3mL
181～365日齢	10.8mg	4.5mL
366～730日齢	11.3mg	4.7mL
731日齢～	12mg	5 mL

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。
〔「小児等への投与」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者 [ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験における投与経験はない。]
- (2) 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者 [出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。
- (2) 生後8～42日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後52～242日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約5倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。〔「小児等への投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (3) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても血小板数減少が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算 (血小板数) 及び凝固能検査を行うこと。
- (4) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行うこと。
- (5) 海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下又は静脈内投与後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。

*3. 副作用

脊髄性筋萎縮症（SMA）と診断された乳児を対象とした第Ⅲ相シヤム（疑似的）処置対照二重盲検試験（Study CS3B、日本を含む国際共同試験）において、本剤群80例のうち9例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各1.3%）であった。

生後6ヵ月を超えてから発症した脊髄性筋萎縮症患者を対象とした第Ⅲ相シヤム処置対照二重盲検試験（Study CS4、日本を含む国際共同試験）において、本剤群84例のうち24例（28.6%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（9.5%）、背部痛（8.3%）、発熱（7.1%）、腰椎穿刺後症候群（2.4%）、嘔吐（2.4%）であった。

** (1) 重大な副作用

水頭症（頻度不明）：

水頭症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
感染症および寄生虫症		蜂巣炎
代謝および栄養障害		食欲亢進
精神障害		不眠症
神経系障害	頭痛	眼振
心臓障害	頻脈	
血管障害		血管炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害		カタル、発声障害
胃腸障害	嘔吐	便失禁、悪心
皮膚および皮下組織障害		寝汗、皮膚疼痛
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋力低下
先天性、家族性および遺伝性障害		貧血母斑
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	
臨床検査		体温低下、体温上昇
傷害、中毒および処置合併症	腰椎穿刺後症候群（頭痛、吐き気、嘔吐）	処置後腫脹

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること（ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている）。

6. 小児等への投与

早産児における有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがある。

7. 適用上の注意

(1) 投与前

- 1) 使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しないこと。
- 2) 冷所から本剤を取り出した後、6時間以内に使用すること。
- 3) 本剤は投与前に室温に戻すこと。
- 4) 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。

(2) 投与時

- 1) 重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるよう、超音波画像等の利用を考慮すること。
- 2) 本剤投与前には、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。
- 3) バイアルが未使用で未開封の場合は、冷蔵庫に戻すこと。
- 4) 使用後の残液は使用しないこと。

8. その他の注意

幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。

【薬物動態】

*1. 脳脊髄液中及び血漿中濃度^{1),2)}

脊髄性筋萎縮症と診断された7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児121例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与したとき、脳脊髄液及び血漿中本薬トラフ濃度の推移並びに血漿中本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15日目	- ^{注1)}	- ^{注1)}	68	3.96 ± 2.33
29日目	67	2.34 ± 0.96	69	5.58 ± 3.49
64日目	55	2.33 ± 0.94	56	6.68 ± 4.42
183日目	34	1.62 ± 3.14	36	6.72 ± 2.72
302日目	20	0.84 ± 0.33	19	11.2 ± 6.92

平均値 ± 標準偏差

注1：測定せず

本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{注1)}	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{注2)}
76 ^{注3)}	1103 ± 854	2.00	2811 ± 1864	10075 ± 4833

平均値 ± 標準偏差

注1：中央値、

注2：投与前、投与後1、2、4及び24時間時点の血漿中濃度から算出した。

注3：AUC_{0-4h}は75例、AUC_{0-24h}は72例

43日齢未満の外国人乳児17例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与した。初回投与4時間時点での血漿中本薬濃度は448.6 ± 352.3ng/mLであり、脳脊髄液及び血漿中本薬トラフ濃度の推移は下表のとおりであった。

各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
15日目	— ^{注1}	— ^{注1}	13	20.2±17.1
29日目	— ^{注1}	— ^{注1}	11	32.4±26.0
64日目	11	1.5±0.4	11	34.7±32.7
183日目	9	0.8±0.26	9	19.7±18.1
302日目	1	0.8	— ^{注1}	— ^{注1}

平均値±標準偏差

注1：測定せず

脊髄性筋萎縮症と診断された2～9歳の日本人及び外国人小児84例に、1回12mgの本剤を初回投与後、29、85及び274日目に投与したとき、脳脊髄液中及び血漿中本薬トラフ濃度の推移並びに血漿中本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度

評価時期	血漿中濃度		CSF中濃度	
	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)
29日目	84	0.701±0.335	81	3.11±1.32
85日目	83	0.926±0.541	81	4.62±2.09
274日目	72	0.343±0.148	74	4.66±2.03

平均値±標準偏差

本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{注1}	AUC _{0-8h} (ng-h/mL)	AUC _{0-24h} ^{注2} (ng-h/mL)
84 ^{注3}	350±181	3.90	1783±840	3523±1288

平均値±標準偏差

注1：中央値、

注2：投与前、投与後2、4、8及び24時間時点の血漿中濃度から算出した。

注3：AUC_{0-24h}は45例

2. 分布^{3),4)}

ヒト血漿蛋白結合率は94-96%であった。

3. 代謝

ヌシネルセンは、エキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩徐に代謝される。

4. 排泄⁵⁾

主な排泄経路は尿中であり、ヌシネルセン又は代謝物として排泄される。脳脊髄液中の半減期は135~177日であった。

(外国人のデータ)

*【臨床成績】

日本を含む国際共同試験^{1),6)}

国際共同第Ⅲ相試験（生後6ヵ月以前に発症した脊髄性筋萎縮症患者¹⁾）

SMN2遺伝子のコピー数が2であり、生後6ヵ月齢以前に発症した、7ヵ月齢未満の脊髄性筋萎縮症患者121例（うち日本人3例）を対象に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、15、29、及び64日目に実施し、以降4ヵ月に1回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である、Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) 第2セクション（7項目）^{注1}に基づく運動マイルストーン改善例の割合^{注2}は下表のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P<0.0001、Fisherの正確確率検定）。

HINE運動マイルストーン改善例の割合（中間解析における有効性対象集団）

投与群	評価例数	運動マイルストーン改善例の割合	群間差 [95%信頼区間]	p値
シャム処置群	27	0	41.2 [18.2, 61.2]	<0.0001
本剤群	51	41.2% (21例)		

Fisherの正確確率検定

注1：「蹴る」「頭を上げる」「寝返る」「座る」「這う」「立つ」及び「歩く」の7項目

注2：運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時で比較したとき、1点以上の増加（「蹴る」については2点以上の上昇又は最高点への到達）を認めた評価項目が多い場合に「改善」と定義された。

国際共同第Ⅲ相試験（生後6ヵ月より後に発症した脊髄性筋萎縮症患者⁶⁾）

生後6ヵ月齢より後に発症した、2～9歳の脊髄性筋萎縮症患者126例（うち日本人8例）（SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが10例、3コピーが111例、4コピーが3例、不明が2例）を対象に、1回12mgの本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、29及び85日目に実施し、6ヵ月後に1回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。中間解析において主要評価項目である、Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) スコアの15ヵ月目の変化量は下表のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P=0.0000002、共分散分析・多重代入法）。

HFMSSEスコアのベースラインからの変化量（ITT）

投与群	評価例数	HFMSSEスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均[95% CI])	群間差 [95%信頼区間]	p値
シャム処置群	42	-1.9 (-3.8, 0.0)	5.9 [3.7, 8.1]	0.0000002
本剤群	84	4.0 (2.9, 5.1)		

共分散分析・多重代入法

【薬効薬理】

1. 作用機序^{7),8)}

ヌシネルセンはアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、SMN2 mRNA前駆体のイントロン7に結合し、エクソン7のスキッピングを抑制することで、エクソン7含有SMN2 mRNAを生成させ、完全長SMNタンパクを発現させることにより脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている。

2. 薬理作用^{9),10)}

内因性Smnを欠失等させた上でヒトSMN2遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおいて、完全長SMNタンパク発現量の増加、握力の改善、生存期間の延長等が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヌシネルセンナトリウム

Nusinersen Sodium [JAN]

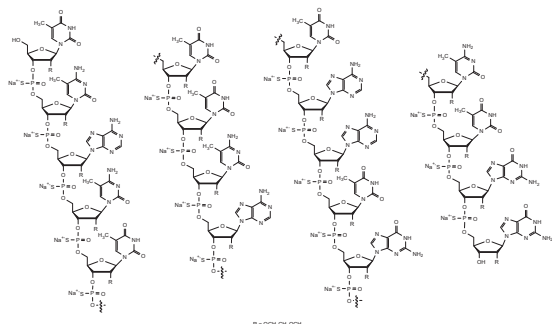
化学名：*all-P-ambo-2'-O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-

チオアデニルリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-*P*-
 チオアデニルリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メ
 チル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチ
 ル)-*P*-チオグアニルリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチ
 ル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-(2-メト
 キシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-
 (2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニルリル-(3'→5')-2'-O-
 (2-メトキシエチル)ゲアノシン十七ナトリウム塩

分子式：C₂₃₄H₃₂₃N₆₁Na₁₇O₁₂₈P₁₇S₁₇

分子量：7500.89

構造式：



性 状：本品は白色～黄色の塊又は粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包 装】

スピラザ髄注12mg 1バイアル/箱

*【主要文献】

- 1) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B)
- 2) 社内資料：遺伝的に診断された未発症乳児対象海外試験 (SM201)
- 3) 社内資料：血漿タンパク結合試験 (IS04)
- 4) 社内資料：血漿およびCSFタンパク結合試験 (IS06)
- 5) 社内資料：小児対象海外単回投与非盲検試験 (CS10)
- 6) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4)
- 7) Corey DR, Nat Neurosci. 20 : 497-499 (2017)
- 8) 社内資料：In vitro 薬理試験 (NP-01)
- 9) 社内資料：SMN2トランスジェニックマウスにおける薬理試験 (NP-05)
- 10) Passini MA et al., Sci Transl Med. 3 : 72ra18 (2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室
 〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号
 電話：0120-560-086
 受付時間 9：00～17：00
 (祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

くすり相談室
 (フリーダイヤル)

0120-560-086

午前9:00～午後5:00
 (祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

ホームページ：www.biogen.co.jp

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

®登録商標
 50779-05