

**2025年9月改訂（第5版、用法・用量変更）

*2024年4月改訂

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：60ヵ月（12mg）

48ヵ月（28mg、50mg）

日本標準商品分類番号

87119

	12mg	28mg	50mg
承認番号	22900AMX00587	30700AMX00217	30700AMX00218
販売開始	2017年8月	-	-

脊髄性筋萎縮症治療剤
ヌシネルセンナトリウム髄注

スピンラザ® 髄注12mg

スピンラザ® 髄注28mg

スピンラザ® 髄注50mg

SPINRAZA® Intrathecal injection

規制区分：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

**3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名		スピンラザ 髄注12mg	スピンラザ 髄注28mg	スピンラザ 髄注50mg	
成分・分量	有効成分 1バイアル 5 mL中	ヌシネルセンナ トリウム (ヌシネルセン として)	12.63mg (12mg)	29.5mg (28mg)	52.6mg (50mg)
	添 加 剤 1バイアル 5 mL中	リン酸二水素ナ トリウム	0.25mg	0.23mg	0.23mg
		無水リン酸一水 素ナトリウム	0.49mg	0.51mg	0.51mg
		塩化ナトリウム	43.83mg	41.95mg	40.55mg
		塩化カリウム	1.12mg	1.12mg	1.12mg
		塩化カルシウム	1.03mg	1.03mg	1.03mg
		水和物			
		塩化マグネシウム pH調整剤	0.82mg 適量	0.82mg 適量	0.82mg 適量

3.2 製剤の性状

販 売 名		スピンラザ髄注 12mg	スピンラザ髄注 28mg	スピンラザ髄注 50mg
性 状	外 観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	pH	6.7～7.7	6.7～8.0	6.7～8.0
	浸透圧比	約1（生理食塩 液に対する比）	約1（生理食塩 液に対する比）	約1（生理食塩 液に対する比）

*4. 効能・効果

脊髄性筋萎縮症

5. 効能・効果に関連する注意

**5.1 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。

5.2 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。

**5.3 SMN2遺伝子のコピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察の選択肢についても十

分検討し、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。

5.4 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。

**6. 用法・用量

〈スピンラザ髄注50mg/28mg〉

通常、ヌシネルセンとして、初回及び初回投与2週間後に50mgを投与し、以降4ヵ月の間隔で28mgの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。

〈スピンラザ髄注12mg〉

〈乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症〉

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。

〈スピンラザ髄注12mg〉

〈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

7. 用法・用量に関連する注意

〈製剤共通〉

**7.1 本剤の用法・用量の選択に当たっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、1回50mg/28mg投与時及び1回12mg相当量投与時における、有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の状態に応じて判断すること。なお、SMN2遺

伝子のコピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者においては、投与の必要性を慎重に検討の上で、本剤の用法・用量を選択すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

〈スピラザ髄注50mg/28mg〉

- * * 7.2 12mgの投与から切り替える場合は、12mgの投与の4ヵ月後に50mgを投与し、以降4ヵ月の間隔で28mgの投与を行うこと。[16.1.3 参照]

〈スピラザ髄注12mg〉

- 7.3 早産児では在胎週数を考慮して用量を調節すること。[9.7 参照]

〈スピラザ髄注50mg/28mg〉

- * * 7.4 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「6.用法・用量」に従った用量を、可能な限り速やかに投与し、以降、その投与を基点とし、以下の投与方法を参考にすること。

- 1) 初回投与後の14日後の投与が遅れた場合、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間以上の場合、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から2週間以上あけてから投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。(ただし前回からの投与間隔が8.5ヵ月未満の場合)

前回からの投与間隔が8.5ヵ月を超える場合は、初回投与から再開すること。

- 2) 本剤の投与間隔が4ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間以上の場合、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から2週間以上あけてから投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。(ただし前回からの投与間隔が12ヵ月未満の場合)

前回からの投与間隔が12ヵ月以上の場合、初回投与から再開すること。

〈スピラザ髄注12mg〉

〈乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症〉

- 7.5 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「6.用法・用量」に従った用量を、可能な限り速やかに投与し、以降、その投与を基点とし、以下の投与方法を参考にすること。

- 1) 初回投与後の2週目の投与が遅れた場合、基点から2週及び7週後に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。
- 2) 初回投与後の4週目の投与が遅れた場合、基点から5週後に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。
- 3) 初回投与後の9週目の投与が遅れた場合、基点から4ヵ月間隔で投与すること。
- 4) 本剤の投与間隔が4ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間以上の場合、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から2週間以上あけてから投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与すること。(ただし前回からの投与間隔が16ヵ月未満の場合)

〈スピラザ髄注12mg〉

〈乳児型以外の脊髄性筋萎縮症〉

- 7.6 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「6.用法・用量」に従った用量を、可能な限り速やかに投与し、以降、その投

与を基点とし、以下の投与方法を参考にすること。

- 1) 初回投与後の4週目の投与が遅れた場合、基点から8週後に投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与すること。
- 2) 初回投与後の12週目の投与が遅れた場合、基点から6ヵ月間隔で投与すること。
- 3) 本剤の投与間隔が6ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が4週間以上の場合、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与すること。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が4週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から4週間以上あけてから投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与すること。(ただし前回からの投与間隔が36ヵ月未満の場合)

〈製剤共通〉

- 7.7 本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 生後3～42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。[16.1.4、16.1.6 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴のある患者
 - 9.1.1 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。
- 9.2 腎機能障害患者
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、臨床試験では除外されている。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦
授乳中の女性には、本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。
- 9.7 小児等
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。[7.3 参照]

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 水頭症（頻度不明）

** 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	誤嚥性肺炎	蜂巣炎、ウイルス感染	
血液およびリンパ系障害		貧血、好酸球増加症	
免疫系障害			過敏症（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）
代謝および栄養障害		食欲亢進	
精神障害		不眠症、不快気分	
神経系障害	頭痛	眼振、平衡障害、注意力障害、浮動性めまい	
心臓障害	頻脈		
血管障害		血管炎、末梢冷感	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		カタル、発声障害、湿性咳嗽	
胃腸障害	嘔吐	便秘、悪心	
皮膚および皮下組織障害		寝汗、皮膚疼痛、紅斑性皮疹	
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋力低下、筋肉痛	
腎および尿路障害		尿蛋白	
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	尿中結晶陽性	体温低下、体温上昇、CSF蛋白増加	
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、処置による疼痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 本剤は投与前に室温に戻すこと。
- 14.1.4 本剤は希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 使用後の残液は使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 幼若サルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験に

において、1 mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4 mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

（スピラザ髄注50mg/28mg）

** 16.1.1 脊髄性筋萎縮症（7ヵ月齢未満の外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度¹⁾

脊髄性筋萎縮症と診断された7ヵ月齢未満の外国人乳児50例に、初回及び15日目に50mgを投与し、135日目及び279日目に28mgを維持投与したとき、血漿中及び脳脊髄液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表16-1及び表16-2のとおりであった。

表16-1 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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	47	6.62±2.31	44	10.79±8.32
64日目	40	7.70±4.11	_{注1)}	_{注1)}
135日目	42	4.10±2.40	39	10.39±7.65
183日目	40	5.12±2.44	_{注1)}	_{注1)}
279日目	35	2.27±1.18	29	8.65±4.77
302日目	34	4.23±1.93	_{注1)}	_{注1)}

平均値±標準偏差

注1) 測定せず

表16-2 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} ^{注3)} (ng/mL)	T _{max} ^{注2), 注3)} (h)	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ^{注3)} (ng·h/mL)
40 ^{注4)}	4410.4 ±2604.03	2.1 [1.0, 23]	22588.9 ±11661.65	45332.4 ±18249.34

平均値±標準偏差

注2) 中央値 [最小値, 最大値]

注3) 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4) C_{max}、T_{max}及びAUC_{0-24h}は37例

（スピラザ髄注50mg/28mg）

** 16.1.2 脊髄性筋萎縮症（2～9歳の外国人小児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度¹⁾

脊髄性筋萎縮症と診断された2～9歳の外国人小児16例に、初回及び15日目に50mgを投与し、135日目及び279日目に28mgを維持投与したとき、血漿中及び脳脊髄液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表16-3及び表16-4のとおりであった。

表16-3 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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	16	3.3±0.87	16	8.9±4.48
64日目	16	3.5±2.08	_{注1)}	_{注1)}
135日目	16	1.7±0.79	15	9.2±6.49
183日目	16	2.5±1.38	_{注1)}	_{注1)}
279日目	15	0.9±0.60	13	9.7±5.53
302日目	14	1.9±1.08	_{注1)}	_{注1)}

平均値±標準偏差

注1) 測定せず

表16-4 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} ^{注3)} (ng/mL)	T _{max} ^{注2), 注3)} (h)	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ^{注3)} (ng·h/mL)
16	2433.9 ±1378.27	4.0 [2.0, 8.0]	11623.2 ±5197.80	22394.2 ±7416.40

平均値±標準偏差

注2) 中央値 [最小値, 最大値]

注3) 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。

〈スピラザ錠注50mg/28mg〉

※ 16.1.3 脊髄性筋萎縮症（日本人及び外国人小児あるいは成人）における血漿中及び脳脊髄液中濃度¹⁾

既承認の用量（12mg）を1年以上投与されている脊髄性筋萎縮症と診断された日本人及び外国人小児あるいは成人40例に、直近の12mgの投与から4ヵ月後に50mgを投与し、121日目及び241日目に28mgを維持投与したとき、血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移は表16-5のとおりであった。[7.2 参照]

表16-5 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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)
1日目	34	0.25±0.15	39	16.91±9.27
121日目	33	0.57±0.35	38	19.01±9.70
241日目	35	0.53±0.35	39	20.14±10.45
302日目	34	0.72±0.42	— ^{注1)}	— ^{注1)}

平均値±標準偏差

注1) 測定せず

〈スピラザ錠注12mg〉

16.1.4 脊髄性筋萎縮症（7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度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相当量の本薬を初回投与後、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、血漿中及び脳脊髄液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表16-6及び表16-7のとおりであった。[8.2 参照]

表16-6 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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

表16-7 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} ^{注2)} (h)	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ^{注3)} (ng·h/mL)
76 ^{注4)}	1103±854	2.00 [1.00, 24.0]	2811±1864	10075±4833

平均値±標準偏差

注2) 中央値 [最小値, 最大値]

注3) 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4) AUC_{0-4h}は75例、AUC_{0-24h}は72例

〈スピラザ錠注12mg〉

16.1.5 脊髄性筋萎縮症（2～9歳の日本人及び外国人小児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度³⁾

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の本薬を初回投与後、29、85及び274日目に投与したとき血漿中及び脳脊髄液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表16-8及び表16-9のとおりであった。

表16-8 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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

表16-9 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} ^{注1)} (h)	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ^{注2)} (ng·h/mL)
84 ^{注3)}	350±181	3.90 [1.70, 8.00]	1783±840	3523±1288

平均値±標準偏差

注1) 中央値 [最小値, 最大値]

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

〈スピラザ錠注12mg〉

16.1.6 臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症（43日齢未満の外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度⁴⁾

遺伝子検査によりSMN2遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床所見は発現していない3～42日齢の外国人脊髄性筋萎縮症患者25例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本薬を初回投与後、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の初回投与4時間時点での血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差）は524.8±387.8ng/mLであった。血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度の推移は表16-10のとおりであり、投与開始421～1611日目までの血漿中及び脳脊髄液中本薬トラフ濃度（平均値の範囲）は、それぞれ0.6～0.8ng/mL及び10.70～13.62ng/mLであった。[8.2 参照]

表16-10 各投与日の血漿中及び脳脊髄液中本薬濃度

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)}	24	14.52±11.28
29日目	— ^{注1)}	— ^{注1)}	24	29.40±20.11
64日目	25	1.7±0.74	21	20.23±11.21
183日目	23	0.8±0.21	23	14.62± 8.86
302日目	23	0.9±0.40	25	11.94± 6.47

平均値±標準偏差

注1) 測定せず

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は94-96%であった^{5), 6)}。

16.4 代謝

ヌシネルセンは、エキソスクレアアーゼによる加水分解を受けて緩徐に代謝される。

16.5 排泄

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⁷⁾（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈スピラザ錠注50mg/28mg〉

※ 17.1.1 日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（SM203試験パートB）（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、生後1週間超7ヵ月齢以下の乳児型脊髄性筋萎縮症患者75例（日本人は組み入れられなかった）、及び生後6ヵ月齢より後に発症した、2～9歳の乳児型以外の脊髄性筋萎縮症患者24例（SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが1例、3コピーが22例、4コピーが1例）（日本人は組み入れられなかった）を対象に、1回50mgの本薬を初回及び15日目に投与した後、1回28mgの本薬を135及び279日目に維持投与する（シヤム処置が29、64及び183日目に実施されている）（50/28mg群）、又は1回12mgの本薬を初回、15、29、64日目に投与した後、1回12mgの本薬を183及び279日目に維持投与する^{注1)}（シヤム処置が135日目に実施されている）（12/12mg群）二重盲

検並行群間比較試験を実施した。

注1) 乳児型の脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症に対する本剤12mgの承認された用法・用量とは異なる（日齢に応じた用量調節を行っていない）。乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対する本剤12mgの承認された用法・用量とは異なる（投与間隔が異なる。日齢に応じた用量調節を行っていない）。

（乳児型脊髄性筋萎縮症患者の結果）

SM203試験パートB主要評価項目は、乳児型脊髄性筋萎縮症患者における183日目のChildren's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) スコアのベースラインからの変化量とされ、主要解析として、SM203試験パートBの50/28mg群と外部対照であるマッチングした乳児型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CS3B試験）のシャム処置群 [17.1.2 参照] との間で主要評価項目の順位スコアの結果を比較することが事前に規定された。主要評価項目の結果は表17-1のとおりであり、主要解析においてSM203試験パートBの50/28mg群とマッチングしたCS3B試験のシャム処置群との間に統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.0001$ 、Joint Rank検定^{注4)、注5)}）。なお、SM203試験パートBの50/28mg群と12/12mg群との間には臨床的に意味のある差を検出するための標本サイズは確保されておらず、統計学的な検定に基づく群間比較は計画されていない。

表17-1 乳児型脊髄性筋萎縮症患者における183日目のCHOP INTEND スコアのベースラインからの変化量、及び死亡例を考慮した順位スコア (SM203 試験パートB ITT集団及びCS3B試験マッチングシャム処置集団)

		CHOP INTEND スコア		死亡例 ^{注4)}	順位スコア ^{注2)、注5)}	順位スコアの群間差 [95%信頼区間] ^{注5)}	P値 ^{注5)、注6)}
		ベースライン	183日目				
SM203試験	12/12mg群	19.9±9.63 (25)	41.6±11.32 (12)	— ^{注7)}	— ^{注7)}	26.1 [17.94, 34.17]	<0.0001
	50/28mg群	20.9±10.23 (50)	37.2±12.26 (40)	15.1±1.37	7 (14)		
CS3B試験	シャム処置群	23.6±5.84 (20)	12.6±7.88 (11)	-11.1±2.47	9 (45)	16.9±3.47	

平均値±標準偏差 (評価例数)

注2) 最小二乗平均値±標準誤差

注3) 欠測値は多重補完法により代入し、CHOP INTENDスコアの変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTENDスコアを共変量としたANCOVAモデルにより算出。

注4) 治験薬投与開始183日目までの死亡例数 (割合 (%))

注5) 順位スコアは、死亡以外の理由によるCHOP INTENDスコアの変化量の欠測値は多重補完法により代入し、ベースラインから183日目までのCHOP INTENDスコアの変化量が大きい被験者により大きいスコアを与え、その後死亡した被験者について死亡の発生が初回投与に近い被験者により小さいスコアを与えた。順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTENDスコア (順位変換) を共変量としたANCOVAモデルにより算出。

注6) 有意水準は両側5%。

注7) 参照群である12/12mg群では解析は実施されていない。183日目のCHOP INTENDスコアの評価を行った12例におけるベースラインから183日目までのCHOP INTENDスコアの変化量の平均値±標準偏差は16.5±10.63であった。

副次評価項目である302日目のCHOP INTENDスコア及びHammersmith Infant Neurological Examination (HINE) 第2セクション (HINE-2) の結果は表17-2のとおりであった。死亡又は永続的換気までの期間について、死亡又は永続的換気をイベントとした評価結果は、図1のとおりであった。

表17-2 乳児型脊髄性筋萎縮症患者の302日目のCHOP INTENDスコア又はHINE-2スコアのベースラインからの変化量、及び死亡例を考慮した順位スコア (ITT集団)

		ベースライン	302日目	変化量 ^{注8)、注9)}	死亡例 ^{注10)}	順位スコア ^{注8)、注11)}	順位スコアの群間差 [95%信頼区間] ^{注11)}
CHOP INTENDスコア	12/12mg群	19.9±9.63 (25)	42.1±12.27 (13)	21.6±2.54	6 (24)	37.3±4.19	1.00 [-9.290, 11.299]
	50/28mg群	20.9±10.23 (50)	41.7±13.71 (34)	19.6±1.61	10 (20)	38.3±2.89	
HINE-2スコア	12/12mg群	1.4±1.29 (25)	6.2±5.92 (13)	5.3±1.05	6 (24)	33.9±3.60	6.12 [-2.693, 14.939]
	50/18mg群	1.4±1.36 (50)	7.7±4.75 (34)	5.9±0.64	10 (20)	40.0±2.50	

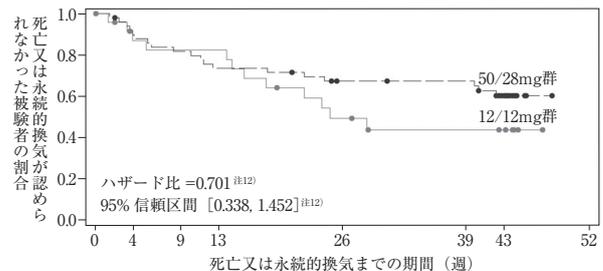
平均値±標準偏差 (評価例数)

注8) 最小二乗平均値±標準誤差

注9) 欠測値は多重補完法により代入し、各評価項目の変化量を応答変数、薬剤群を固定効果、CHOP INTENDスコア：スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTENDスコア、HINE-2スコア：スクリーニング時の罹患期間、ベースライン時のCHOP INTENDスコア及びベースライン時のHINE-2スコアを共変量としたANCOVAモデルにより算出。

注10) 治験薬投与開始302日目までの死亡例数 (割合 (%))

注11) 順位スコアは、死亡以外の理由による各評価項目の変化量の欠測値は多重補完法により代入し、ベースラインから302日目までの各評価項目の変化量が大きい被験者により大きいスコアを与え、その後死亡した被験者について死亡の発生が初回投与に近い被験者により小さいスコアを与えた。各順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、CHOP INTENDスコア：スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTENDスコア (順位変換)、HINE-2スコア：スクリーニング時の罹患期間、ベースライン時のCHOP INTENDスコア (順位変換) 及びHINE-2スコア (順位変換) を共変量としたANCOVAモデルにより算出。



	25	20	18	18	10	7	6	0
12/12mg群								
50/28mg群	50	45	40	36	30	29	19	0

注12) スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTEND合計スコアで調整したCox帰帰モデルに基づき推定。

図1 SM203試験パートBにおける死亡又は永続的換気をイベントとしたKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

（乳児型以外の脊髄性筋萎縮症患者の結果）

SM203試験パートBの副次評価項目である乳児型以外の脊髄性筋萎縮症患者における302日目のHammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) スコアのベースラインからの変化量の結果は、表17-3のとおりであった。

表17-3 乳児型以外の脊髄性筋萎縮症患者におけるHFMSSEスコアのベースラインからの変化量 (ITT集団)

	ベースライン	302日目	変化量 ^{注13)、注14)}	群間差 [95%信頼区間] ^{注14)}
12/12mg群	13.8±4.59 (8)	16.1±5.46 (7)	2.6±1.26	0.63 [-2.5, 3.8]
50/28mg群	20.3±10.05 (16)	23.9±11.37 (15)	3.3±0.88	

平均値±標準偏差 (評価例数)

注13) 最小二乗平均値±標準誤差

注14) 欠測値は多重補完法により代入し、薬剤群を固定効果、スクリーニング時の年齢、ベースライン時の血漿NF-L値 (対数変換) 及びベースライン時のHFMSSEスコアを共変量としたANCOVAモデルにより算出。

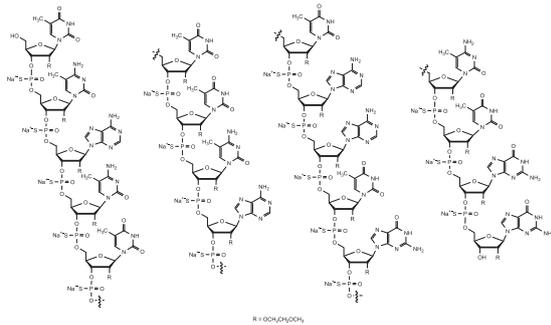
乳児型脊髄性筋萎縮症患者で、50/28mg群の50例のうち3例 (6.0%)、12/12mg群の25例のうち1例 (4.0%) に副作用が認められた。認められた副作用は、50/28mg群で貧血 (2.0%)、好酸球増加症 (2.0%)、発熱 (2.0%)、不快気分 (2.0%)、湿性咳嗽 (2.0%)、紅斑性皮疹 (2.0%) で

分子式：C₂₃₄H₃₂₃N₆₁Na₁₇O₁₂₈P₁₇S₁₇

分子量：7500.89

性状：本品は白色～黄色の塊又は粉末である。

化学構造式：



**20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

(製剤共通)

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(スピンラザ髄注12mg)

21.2 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。

22. 包装

スピンラザ髄注12mg 1バイアル/箱
スピンラザ髄注28mg 1バイアル/箱
スピンラザ髄注50mg 1バイアル/箱

**23. 主要文献

- 社内資料：日本を含む国際共同試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.1.2）
- 社内資料：日本を含む国際共同試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 社内資料：日本を含む国際共同試験（2017年9月22日承認、CTD2.7.6.1.1）
- 社内資料：臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者対象海外試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1.1）
- 社内資料：血漿タンパク結合試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.2、2.7.2.2.1）
- 社内資料：血漿およびCSFタンパク結合試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.2、2.7.2.2.1）
- 社内資料：小児対象海外単回投与非盲検試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.2.4）
- Corey DR, *Nat Neurosci.* 2017; 20 : 497-499
- 社内資料：*In vitro*薬理試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 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（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.3.1）
- Passini MA et al., *Sci Transl Med.* 2011; 3 : 72ra18

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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