

2024年4月改訂

日本標準商品分類番号 87119

医薬品リスク管理計画
(RMP)

効能・効果変更

2024年4月に脊髄性筋萎縮症の
診断基準が改訂されたことに
伴い、効能・効果が
「脊髄性筋萎縮症」へ変更

～スピラザを使用する前に必ずお読みください～

スピラザ[®] 髄注12mgの適正使用のために



脊髄性筋萎縮症治療剤 薬価基準収載

スピラザ[®] 髄注12mg

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

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

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

1. スピンラザについて.....	2
2. スピンラザの投与対象患者について.....	7
3. スピンラザの安全性について	17
4. 用法・用量について.....	22
5. 投与手技について.....	28
6. 取り扱い上の注意点について	30

1. スピンラザについて

(1)開発の経緯

- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) は、survival motor neuron (SMN) タンパク質の欠乏により、下位運動ニューロンが変性し、四肢や体幹の筋萎縮をもたらす常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) の神経筋疾患です^{1,2)}。乳児の死亡原因の中で最も多い遺伝子疾患です^{1,2)}。
- SMAの主要な責任遺伝子はSMN1遺伝子であり、欠失型又は変異型SMN1遺伝子が2コピー受け継がれた場合に、SMAを発症します³⁾。一方、SMA患者は一般的に、SMN1遺伝子の重複遺伝子であるSMN2遺伝子コピーを2個又は3個有しています^{1,4)}。SMN2遺伝子ではエクソン7の6位のヌクレオチドがCからTに置き換わっているため、スプライシングの過程でほとんどのエクソン7がスキップされ、産生されるSMNタンパク質のほとんどが短縮型の非機能性のものとなります^{1,4)}。その結果、SMA患者における機能性SMNタンパク質は、SMN2遺伝子から産生されるわずかな量のみとなります¹⁾。
- 本剤は、SMN2 mRNA前駆体のエクソン7の下流イントロンにおける特定の配列と結合するようにデザインされたアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) です。本剤は、エクソン7のスプライシングを抑制するタンパク質とSMN2 mRNA前駆体の結合を阻害し、SMN2 mRNAへのエクソン7の含有を促進します。このようにして機能性のSMNタンパク質を増やすことにより、SMAに対する作用を示します。
- 本剤は2016年12月に米国で承認され、わが国では2017年7月に、「乳児型脊髄性筋萎縮症」を効能・効果として承認されました。
- その後、2017年9月に乳児型以外の脊髄性筋萎縮症の効能・効果が追加承認され、効能・効果が「脊髄性筋萎縮症」に変更となりました。
- 2022年3月に効能・効果が追加承認され、効能・効果が「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」に変更となりました。
- 2024年4月に脊髄性筋萎縮症の診断基準が改訂されたことに伴い、効能・効果が「脊髄性筋萎縮症」に変更となりました。

1) Lunn MR et al.: Lancet. 2008;371 (9630):2120-2133.

2) Darras BT.: Pediatr Clin North Am. 2015;62(3):743-766.

3) National Organization for Rare Disorders. Spinal muscular atrophy.

<https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy/> Updated 2012. Accessed May 11, 2017.

4) Swoboda KJ.: N Engl J Med. 2014;371 (18):1752-1754.

(2) SMAの病態

- SMAは、SMNタンパク質の欠乏により、下位運動ニューロンが変性し、四肢や体幹の筋萎縮をもたらす、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の神経筋疾患です^{1,2)}。発症年齢と運動機能発達指標の最高到達点にしたがって下表のように病型分類されています。
- 本剤の効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」です。

■ SMAの病型分類³⁾⁻⁷⁾

病型	発症時 (診断時)の年齢	生命予後	最高到達運動 マイルストーン	SMN2遺伝子 コピー数	全SMAに 占める割合		
0	胎内(出生時)	生後約1週	達成不可能	1	—	乳児型 SMA	
I	I A	胎内(生後2週)	生後約1~2週	到達マイルストーンはほとんどない	1又は2		58%
	I B	乳児期 (生後3ヵ月)	呼吸支持 未実施の場合は 生後2年未満	定額を獲得しない	2又は3		
	I C	乳児期 (生後3~6ヵ月)		定額を獲得する が、寝返り、一人座り は不可能			
II	乳児期 (生後6~18ヵ月)	2歳超; 25歳時の 生存確率70%	正しい姿勢を取ると、一人座り可能。まれに立つことは可能だが、歩行は不可能	ほとんどの患者で3	29%	乳児型以外の SMA	
III	III A	幼児期前期 (生後18~36ヵ月)	一般集団と同じ	一人座り、立つ、歩行が可能だが、困難を伴う。多くの患者で思春期以降、歩行不能	3又は4		13%
	III B	幼児期後期から 学童・青年期 (3~10歳、 一般的に18歳以下)					
IV	成人(35歳超)		正常。発症後に運動障害が増加	4以上	—		

1) Lunn MR et al.: Lancet. 2008; 371 (9630):2120-2133.

2) Darras BT.: Pediatr Clin North Am. 2015; 62(3):743-766.

3) Faravelli I et al.: Nat Rev Neurol. 2015; 11: 351-359.

4) Finkel R et al.: Neuromuscul Disord. 2015; 25(7): 593-602.

5) William D et al.: Semin Spine Surg. 2012; 24(3): 164-168.

6) Ogino S et al.: Eur J Hum Genet. 2004; 12(12): 1015-1023.

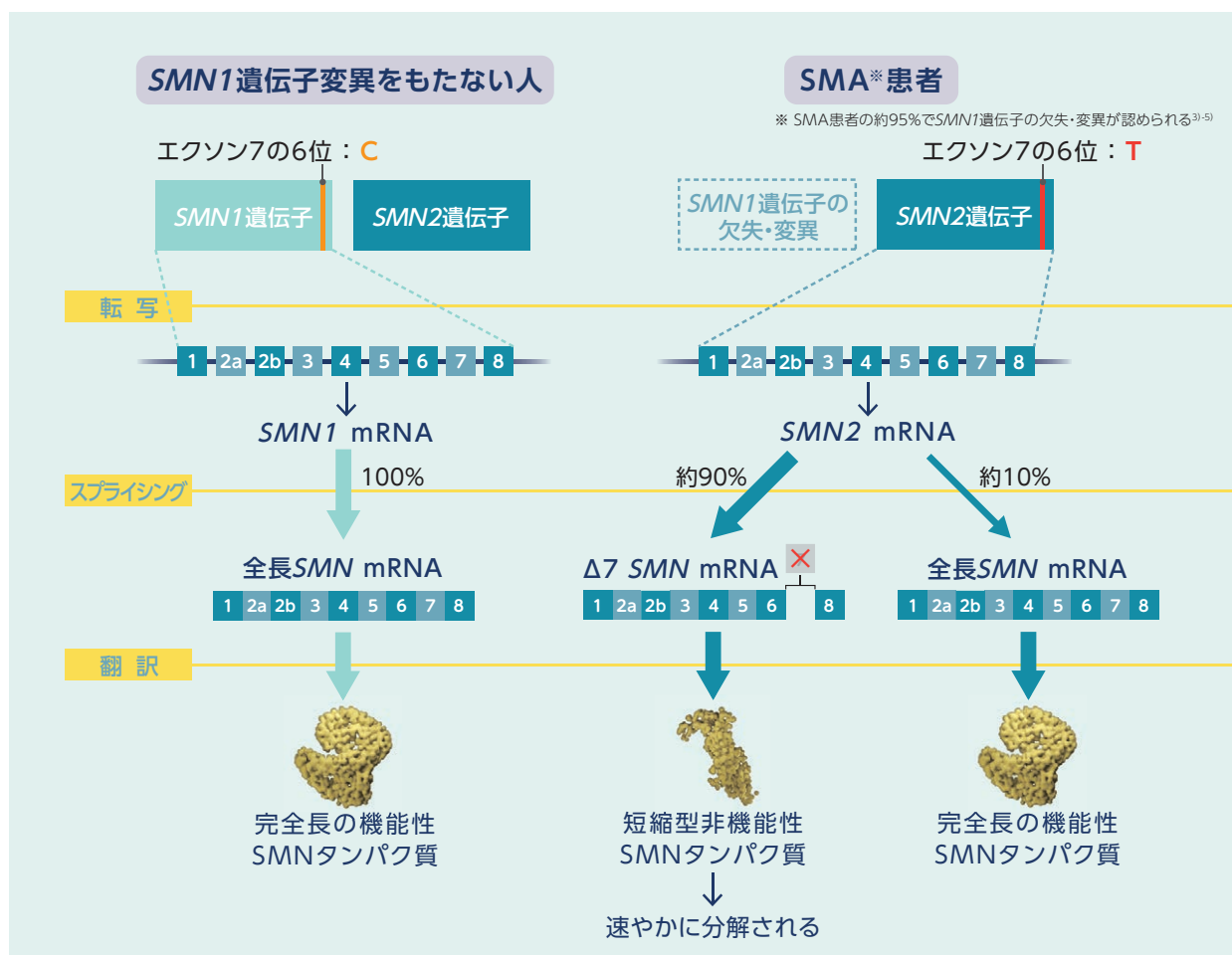
7) Sansone VA et al.: Neuromuscul Disord. 2015; 25(12): 979-989.

(3) SMAの発症機序とスピラザの作用機序

①SMAの発症機序

- SMA患者はSMN1遺伝子の欠失または変異を有しますが、SMN1の重複遺伝子であるSMN2遺伝子を有します^{1,2)}。
- SMN2はSMN1とゲノム配列がほぼ同じです。
- SMN2ではエクソン7の6位のヌクレオチドがCからTに置き換わっているため、転写中にエクソン7のスキップをもたらすエクソン内スプライシング抑制配列 (ESS) が生成されます¹⁾。
- SMN2から産生されるSMNタンパク質はほとんどが短縮型非機能性です。
- SMA患者における機能性SMNタンパク質は、このSMN2から産生されたわずかな量のみとなります²⁾。

■ SMN1、SMN2遺伝子からのSMNタンパク質の産生経路



1) Swoboda KJ.: N Engl J Med. 2014; 371(18): 1752-1754.
 2) Lunn MR, et al.: Lancet. 2008; 371(9630): 2120-2133.
 3) Lefebvre S, et al.: Cell. 1995; 80(1): 155-165.
 4) Sugarman EA, et al.: Eur J Hum Genet. 2012; 20(1): 27-32.
 5) Wirth B.: Hum Mutat. 2000; 15(3): 228-237.

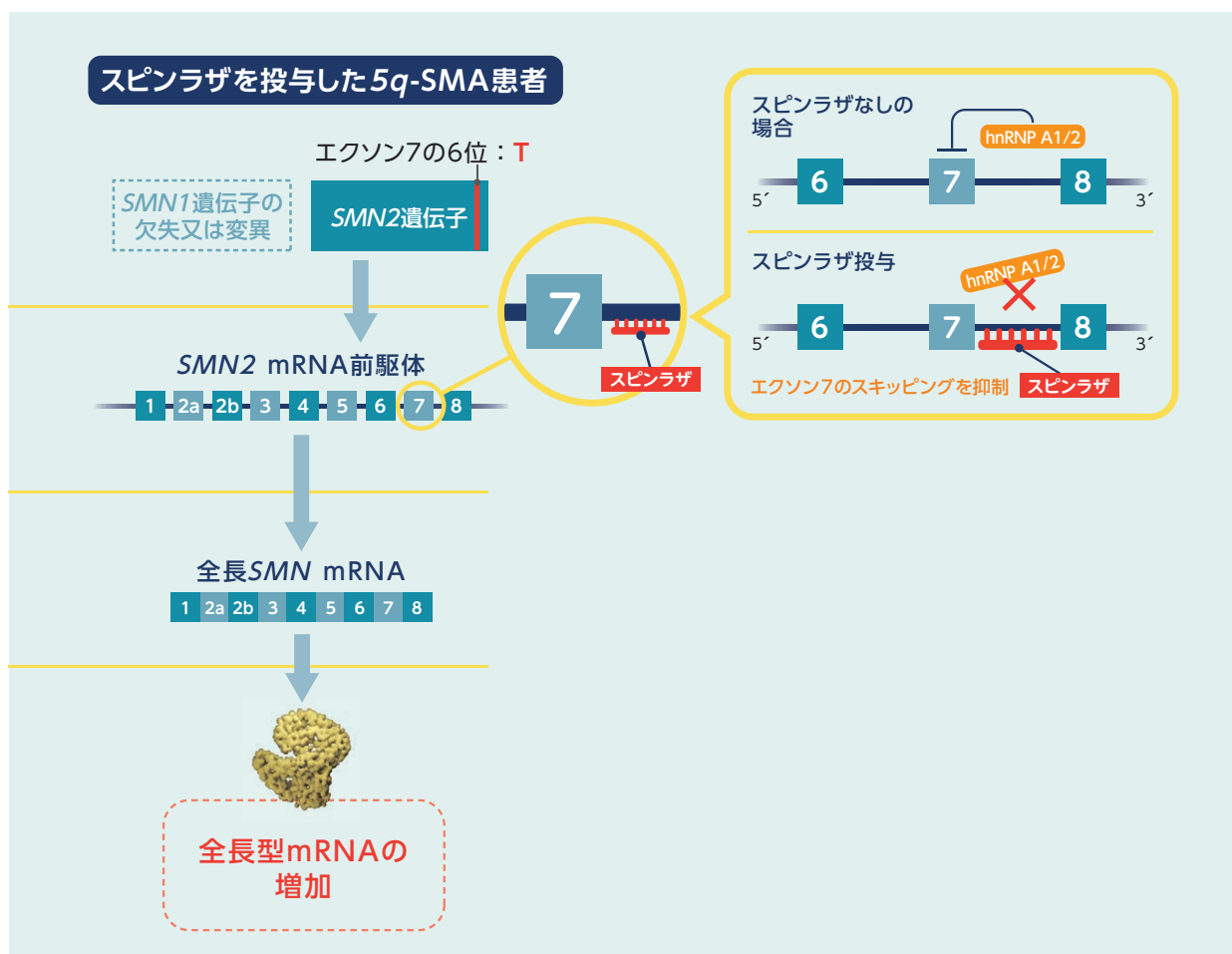
②スピラザの作用機序

- 本剤は、*SMN2* mRNA前駆体のエクソン7の下流イントロンにおける特定の配列と結合するようにデザインされたアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) ^{※1}です。
- 本剤は、エクソン7のスキッピングを促進するhnRNP A1/2^{※2}と*SMN2* mRNA前駆体の結合を阻害し、*SMN2* mRNAへのエクソン7の含有を促進します。

※1 mRNAを標的とする核酸医薬品

※2 ヘテロ核リボヌクレオタンパク質A1/2

■スピラザの作用機序(イメージ図)⁶⁾⁻⁸⁾



6) Hua Y, et al.: Am J Hum Genet. 2008; 82: 834-848.

7) Rigo F, et al.: J Cell Biol. 2012; 199(1): 21-25.

8) d' Ydewalle C, et al.: Neurotherapeutics. 2015; 12: 303-316.

(4) スピンラザの使用に際し特に注意すべき事項

① 投与対象患者について

- 投与開始前に遺伝学的検査を実施し、本剤の作用発現に必要な遺伝子を確認する必要があります。遺伝学的検査の詳細は、「2. スピンラザの投与対象患者について (2) スピンラザの投与対象となる遺伝子変異と、遺伝学的検査の実施について」の項を参照ください。
- *SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び4以上の患者に対する有効性及び安全性は検討されていません。本剤の乳児型(主にI型)SMA患者を対象としたCS3B試験¹⁾は、*SMN2*遺伝子のコピー数が2の患者を対象として実施されています。また本剤の主にII型又はIII型SMA患者を対象としたCS4試験²⁾に参加した患者の*SMN2*遺伝子のコピー数は2、3又は4であり、*SMN2*遺伝子のコピー数が4の患者は3例でした。
- *SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の患者については、遺伝子検査により*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見の発現後に、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してください。
- 臨床所見は発現していないが遺伝子検査によりSMAの発症が予測される生後6週齢までの外国人乳児を対象とした232SM201試験³⁾においては、*SMN2*遺伝子のコピー数が2の患者は15例、3の患者は10例でした。
- 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ません。詳細は、「2. スピンラザの投与対象患者について (3) スピンラザの投与中止について」の項を参照ください。
- 低日齢患者では、脳脊髄液中薬物濃度が高値を示すため、慎重な観察が必要になります。詳細は、「2. スピンラザの投与対象患者について (4) スピンラザの投与適否について」の項を参照ください。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

3) 社内資料：外国臨床試験 (232SM201試験)

② 安全性について

- 本剤投与時には、特に以下の点について注意が必要です。詳細は、「3. スピンラザの安全性について」の項を参照ください。

水頭症、血液凝固障害・腎機能障害・肝機能障害、記憶・学習への影響、心電図QT延長、成長抑制、*SMN2*遺伝子以外の遺伝子に対する作用

③ 投与手技について

- 本剤は髄腔内投与する薬剤です。投与手技の詳細は、「5. 投与手技について」と髄腔内投与に関する標準的な手順を参照の上、適切に投与してください。詳細は、「スピンラザの投与方法 腰椎穿刺による髄腔内投与の実際」を参照ください。

2. スピンラザの投与対象患者について

(1) 効能・効果について

- 本剤の効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」です。なお、SMAの病態分類の詳細は、「1. スピンラザについて (2) SMAの病態」の項を参照ください。

(2) スピンラザの投与対象となる遺伝子変異と、遺伝学的検査の実施について

① 遺伝学的検査の実施

- 本剤の作用機序が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タンパク質を発現させることを踏まえると、本剤はSMN1遺伝子の異常に起因してSMAを発症、かつ、SMN2遺伝子のコピー数が1以上である患者において有効性が期待されます。
- 本剤の投与開始前に、遺伝学的検査により下記を確認してください。

◎SMN1遺伝子の欠失又は変異を有している

◎SMN2遺伝子のコピー数が1以上である^{*}

※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ません。
詳細は、次項「② 遺伝学的検査の結果、投与の適否の検討が必要な例」の項を参照ください。

- 遺伝学的検査を自施設で実施できない場合、下記の施設・検査会社にお問い合わせください。

東京女子医科大学 ゲノム診療科

特任教授：齋藤 加代子 先生

お問い合わせ E-mail : gene.ba@twmu.ac.jp

神戸大学医学部附属病院 検査部

名誉教授：西尾 久英 先生 部長：矢野 嘉彦 先生

お問い合わせ 電話：078-382-5111
E-mail : genelabo@med.kobe-u.ac.jp

電話でお問い合わせの際は、遺伝子検査室内線:6316をご利用ください。

株式会社 ビー・エム・エル

本社：〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3

総合研究所：〒350-1101 埼玉県川越市的場1361-1

お問い合わせ 電話：049-232-3131 Fax: 049-232-3132

②遺伝学的検査の結果、投与の適否の検討が必要な例

- SMA患者には、*SMN1*遺伝子の重複遺伝子である*SMN2*遺伝子のコピー数が1～4の患者が含まれます (*SMN2*遺伝子のコピー数が0であるSMA患者は極めて短命又は出生に至らないと推察されています)。
- *SMN2*遺伝子のコピー数が1又は4以上の患者は、主な臨床試験^{1)–4)}では投与対象とされておらず、その有効性及び安全性は明らかではありません。
- *SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の患者については、遺伝子検査により*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見の発現後に、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してください。

◎*SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の患者：

*SMN*タンパク質が過剰に発現する可能性があり、*SMN*タンパク質の生体内での機能は正確には解明されておらず、未知の有害事象が発現する可能性が現時点では否定できません。

◎*SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者：

十分な量の*SMN*タンパク質が生成せず、臨床的に意義のある改善が認められない可能性は否定できません。

したがって、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してください。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B試験)

2) 社内資料：外国臨床試験 (CS3A試験)

3) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

4) 社内資料：外国臨床試験 (232SM201試験)

(3) スピンラザの投与中止について

- 本剤の乳児型(主にⅠ型)SMA患者を対象としたCS3B試験¹⁾の主な選択・除外基準、中止基準は下記の通りでした。
 - ◎主な選択基準：
遺伝学的にSMAと診断された患者；SMN2遺伝子を2コピー有する患者；生後6ヵ月齢以前に発症し、スクリーニング時に生後7ヵ月齢以下の患者
 - ◎主な除外基準：
スクリーニング時に低酸素血症が認められた患者
 - ◎中止基準：
両親／保護者による同意書の撤回；試験中止を必要とする有害事象の発現
- 本剤の主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験²⁾の主な選択・除外基準、中止基準は下記の通りでした。
 - ◎主な選択基準：
遺伝学的にSMAと診断された患者；SMAに合致する臨床症状が生後6ヵ月齢以降に発現した患者；スクリーニング時に年齢が2～12歳の患者；自力で座ることが可能であるが、自力で歩行ができない患者；スクリーニング時の拡大Hammersmith運動機能評価スケール(HFMSE)が10以上54以下の患者
 - ◎主な除外基準：
侵襲性又は非侵襲性換気療法が24時間中6時間を超えて必要となる呼吸不全を有する患者
 - ◎中止基準：
両親／保護者による同意書の撤回；試験中止を必要とする有害事象の発現
- 臨床所見は発現していないが遺伝子検査によりSMAの発症が予測される未発症乳児患者を対象とした232SM201試験³⁾においては有害事象による治験薬投与中止に至った被験者はいませんでした。
- 本剤の乳児型(主にⅠ型)SMA患者を対象としたCS3B試験¹⁾において、呼吸器症状がある患者では、本剤群における運動マイルストーン改善例の割合が低下していました。SMAは進行性の疾患であることと、本剤の作用機序を踏まえると、変性・消失したニューロンの再生は望めないことから、疾患が進行し、永続的な人工呼吸が導入された患者においては、効果が減弱する可能性があります。したがって、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て投与を継続するかどうかを判断してください。効果が認められない場合には投与を中止してください。
 - ◎CS3B試験¹⁾の結果—運動マイルストーンについて：
中間解析時点では本剤群の16例において1年を超えて本剤が投与されていました。最終来院時に試験期間中に到達した最大の運動マイルストーンを維持できていた被験者は9例であった一方、2例の患者で症状の「悪化」が認められ、2例の患者で1点以上の増加と低下が同数の項目で認められ、9/16例の患者において最終評価時のCHOP INTEND総スコアが最高値から悪化しました。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS4試験)

3) 社内資料：外国臨床試験(232SM201試験)

(4) スピラザの投与適否について

① 禁忌：スピラザの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、再び過敏症症状を発現するおそれがあります。
- なお、2'-MOE-アンチセンスオリゴヌクレオチド[※]に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤にも交叉反応性が認められる可能性があるため、投与しないでください。

※ 完全修飾2'-O- (2-メトキシエチル) 骨格のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤

② 疾患が進行した患者、永続的換気導入を行った患者

- 疾患が進行し、永続的な人工呼吸が導入された患者においては、効果が減弱する可能性があります。詳細は、「2. スピラザの投与対象患者について (3) スピラザの投与中止について」の項を参照ください。

③ 低日齢患者

- 遺伝的にSMAと診断された未発症の外国人被験者(生後3～42日齢)を対象とした232SM201試験¹⁾では、乳児型(主にI型)SMA患者を対象としたCS3B試験²⁾(生後52～242日齢)と比較して、本剤の脳脊髄液中濃度が高値を示しました。したがって、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してください。

■ 232SM201試験における各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度(小児：未発症SMA患者、外国人データ)¹⁾

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	—*	—*	24	14.52±11.28
29日目	—*	—*	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

*：測定せず

43日齢未満の外国人乳児25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。

■ CS3B試験における各投与日の脳脊髄液及び血漿中本薬濃度(小児：乳児型SMA患者、日本人及び外国人のデータ)²⁾

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	—*	—*	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

*：測定せず

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。

1) 社内資料：外国臨床試験(232SM201試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

④ 慎重投与：腎機能障害のある患者

- 腎機能障害のある患者には慎重に投与してください。本剤の主要な排泄経路は尿中であり、腎機能障害のある患者では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こと、本剤の臨床試験^{1)–3)}においても尿蛋白が異常高値／陽性を示した患者が認められたことから設定しました。なお、国内及び海外臨床試験で、腎機能障害のある患者への投与経験はありません。また、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ます。

1) 社内資料：外国臨床試験 (CS3A試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B試験)

3) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

⑤ 慎重投与：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

- 本剤の臨床試験^{1)–3)}においても血小板数減少が認められていることから設定しました。なお、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ます。

1) 社内資料：外国臨床試験 (CS3A試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B試験)

3) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

⑥ 日本人患者

- 主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験¹⁾における日本人患者は被験者数が少ないため明確な説明は困難であるものの、日本人における一定の有効性が期待できると考えられます。日本人患者のシャム処置群ではHFMSEスコアが改善傾向を示していますが、日本人患者のシャム処置群と本剤群のスクリーニング時の年齢を比較したところ、シャム処置群においてスクリーニング時の年齢が低かったことから、シャム処置群では成長に伴いHFMSEスコアが改善傾向を示した可能性があります。また、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められないこと、日本人患者と全体集団では本剤群のHFMSEスコアの推移が大きく異なる傾向は認められていないことも踏まえると、日本人における一定の有効性が期待できると考えられます。

■ CS4試験における全体集団及び個々の日本人患者におけるHFMSEスコアのベースラインからの変化量の推移：中間解析時¹⁾

		3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月
全体集団 ^a	シャム処置群 (評価例数：42)	1.0±0.45	1.7±0.51	0.6±0.61	-0.5±0.70	-1.9±0.97
	本剤群 (評価例数：84)	1.6±0.32	2.3±0.36	3.1±0.43	3.2±0.49	4.0±0.56
日本人 ^b	シャム処置群	3	5	—	—	—
		7	8	8	7	—
	本剤群	8	4	5	—	—
		3	2	—	—	—
		2	3	5	—	—
		1	2	—	—	—
		-1	3	—	—	—
-5	-1	—	—	—		

—：測定なし

a：投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく調整済平均値±標準誤差 (欠測値は多重代入法により補完)

b：個々の症例におけるベースラインからの変化量

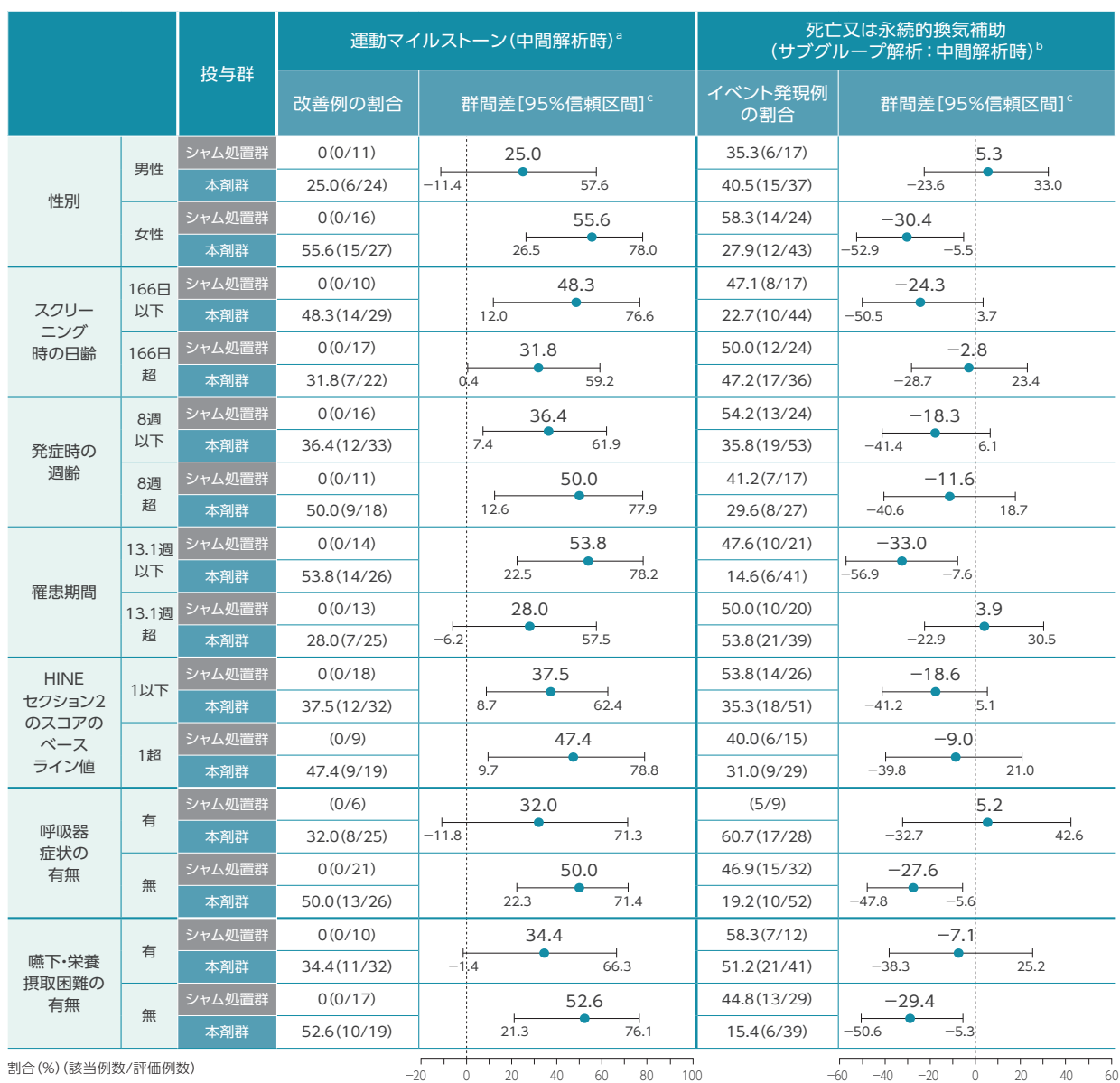
1) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

⑦ 早期の治療開始の重要性

- 臨床所見は発現していないが遺伝子検査によりSMAの発症が予測される生後6週齢までの外国人乳児を対象とした232SM201試験¹⁾において、SMN2遺伝子を2コピー又は3コピー有する発症前乳児では、本剤の投与によって運動マイルストーンの達成及び身体機能の改善が認められ、SMAの自然歴から予想される経過を上回り健康乳児とほぼ同様に発達しました。
- 乳児型(主にI型)SMA患者を対象としたCS3B試験²⁾において、背景因子別のサブグループ解析を行った結果、一部のサブグループ間において、運動マイルストーン改善例の割合及び、死亡又は永続的換気補助を導入した患者割合に差異が認められました。特に罹患期間の長い集団及び呼吸器症状がありの集団では、本剤群における運動マイルストーン改善例の割合が低下し、死亡又は永続的換気補助を導入した被験者の割合については本剤群とシャム処置群と同程度であったことから、乳児型(主にI型)SMA患者においては、本剤による治療はできるだけ早期に開始することが重要であると考えられます。
- なお、主にII型又はIII型SMA患者を対象としたCS4試験³⁾において、背景因子別のサブグループ解析を行った結果、サブグループ間で顕著な差異はみられませんでした。

2. スピンラザの投与対象患者について

■CS3B試験における背景因子別の運動マイルストーン改善例の割合及び、死亡又は永続的換気補助を導入した患者割合(サブグループ解析):中間解析時²⁾



a: 中間解析における有効性解析対象集団(日本人被験者は、シヤム処置群に1例のみ組み入れられた)

b: ITT集団

c: 割合の差の正確な信頼区間

2. スピンラザの投与対象患者について

■CS3B試験における背景因子別の運動マイルストーン改善例の割合及び、死亡又は永続的換気補助を導入した患者割合(サブグループ解析):最終解析時²⁾

	性別	スクリーニング時の日齢	発症時の週齢	罹患期間	HINEセクション2のスコアのベースライン値	呼吸器症状の有無	嚥下・栄養摂取困難の有無	投与群	運動マイルストーン(最終解析時) ^a		死亡又は永続的換気補助(サブグループ解析:最終解析時) ^b	
									改善例の割合	群間差 [95%信頼区間] ^c	イベント発現例の割合	群間差 [95%信頼区間] ^c
男性	シヤム処置群	0(0/15)	36.4(12/33)	5.3	36.4	52.9(9/17)	-4.3	シヤム処置群	0(0/22)	62.5	79.2(19/24)	-48.9
女性	シヤム処置群	0(0/22)	62.5(25/40)	39.0	62.5	30.2(13/43)	-68.7	シヤム処置群	0(0/16)	57.5	76.5(13/17)	-44.7
166日以下	シヤム処置群	0(0/21)	42.4(14/33)	15.2	42.4	62.5(15/24)	-40.3	シヤム処置群	0(0/18)	70.3	66.7(14/21)	-44.7
166日超	シヤム処置群	0(0/15)	60.9(14/23)	31.4	60.9	29.6(8/27)	-56.3	シヤム処置群	0(0/19)	50.0	73.1(19/26)	-29.9
8週以下	シヤム処置群	0(0/22)	46.0(23/50)	21.5	46.0	43.4(23/53)	-53.5	シヤム処置群	0(0/12)	51.9	60.0(9/15)	-29.0
8週超	シヤム処置群	0(0/15)	60.9(14/23)	31.4	60.9	29.6(8/27)	-56.3	シヤム処置群	0(0/25)	50.0	73.1(19/26)	-29.9
13.1週以下 ^d	シヤム処置群	0(0/19)	70.3(26/37)	45.3	70.3	22.0(9/41)	-66.2	シヤム処置群	0(0/30)	60.0	65.6(21/32)	-40.6
13.1週超 ^d	シヤム処置群	0(0/18)	30.6(11/36)	1.0	30.6	56.4(22/39)	-38.6	シヤム処置群	0(0/11)	35.9	66.7(8/12)	-10.6
1以下	シヤム処置群	0(0/25)	50.0(23/46)	26.7	50.0	43.1(22/51)	-50.7	シヤム処置群	0(0/7)	35.7	64.3(18/28)	-13.5
1超	シヤム処置群	0(0/12)	51.9(14/27)	17.9	51.9	31.0(9/29)	-56.7	シヤム処置群	0(0/30)	60.0	65.6(21/32)	-40.6
有	シヤム処置群	0(0/7)	35.7(10/28)	-7.6	35.7	64.3(18/28)	-49.1	シヤム処置群	0(0/11)	35.9	66.7(8/12)	-10.6
無	シヤム処置群	0(0/30)	60.0(27/45)	38.6	60.0	25.0(13/52)	-59.4	シヤム処置群	0(0/26)	67.7	69.0(20/29)	-48.5
有	シヤム処置群	0(0/11)	35.9(14/39)	2.7	35.9	56.1(23/41)	-41.6	シヤム処置群	0(0/26)	67.7	69.0(20/29)	-48.5
無	シヤム処置群	0(0/26)	67.7(23/34)	45.5	67.7	20.5(8/39)	-67.6	シヤム処置群	0(0/11)	35.9	66.7(8/12)	-10.6

割合(%) (該当例数/評価例数)

a: 有効性解析対象集団

b: ITT集団

c: 割合の差の正確な信頼区間

d: 運動マイルストーン(最終解析時)のみ12.9週以下、12.9週超

2. スピンラザの投与対象患者について

■CS4試験における背景因子別の15ヵ月目のHFMSEスコアのベースラインからの変化量 (サブグループ解析)：中間解析時(ITT集団、OC)³⁾

		投与群	HFMSEスコアの変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
性別	男性	シャム処置群	-3.2±1.56(10)	3.8 8.0 12.1
		スピラザ群	4.7±1.23(16)	
	女性	シャム処置群	-0.2±1.63(9)	0.1 4.1 8.2
		スピラザ群	4.0±1.12(19)	
発症時の月齢	10ヵ月齢以下	シャム処置群	-2.8±1.47(9)	3.5 7.2 10.9
		スピラザ群	4.5±1.00(19)	
	10ヵ月齢超	シャム処置群	-1.0±1.77(10)	0.6 5.2 9.9
		スピラザ群	4.2±1.40(16)	
スクリーニング時の年齢	3歳以下	シャム処置群	-1.6±1.39(13)	4.3 8.1 11.9
		スピラザ群	6.5±1.21(17)	
	3歳超	シャム処置群	-1.6±1.87(6)	-0.9 3.7 8.3
		スピラザ群	2.1±1.03(18)	
SMN2遺伝子コピー数	2	シャム処置群	-11.6(1) ^{b)}	20.4
		スピラザ群	2, 11(2) ^{b)}	
	3	シャム処置群	-0.9±1.12(17)	2.2 5.0 7.7
		スピラザ群	4.1±0.81(33)	
	4	シャム処置群	-10(1) ^{b)}	
		スピラザ群	- (0) ^{c)}	
罹患期間	25ヵ月未満	シャム処置群	-1.7±1.88(10)	3.8 9.8 15.8
		スピラザ群	8.1±1.88(10)	
	25ヵ月以上 44ヵ月未満	シャム処置群	0.6±1.72(6)	-1.8 2.6 6.9
		スピラザ群	3.2±1.05(15)	
	44ヵ月以上	シャム処置群	-7.7±1.61(3)	5.9 10.2 14.6
		スピラザ群	2.5±0.75(10)	
HFMSEスコアのベースライン値	19以下	シャム処置群	-0.9±1.41(8)	0.8 4.3 7.7
		スピラザ群	3.3±0.89(20)	
	19超	シャム処置群	-2.1±1.68(11)	2.9 7.4 12.0
		スピラザ群	5.4±1.44(15)	
SMAの病型 ^{d)}	Ⅱ型相当	シャム処置群	-2.2±1.42(12)	2.9 6.3 9.7
		スピラザ群	4.1±0.91(29)	
	Ⅲ型相当	シャム処置群	-1.0±1.97(7)	-0.2 6.3 12.8
		スピラザ群	5.3±2.13(6)	
側弯の有無	有	シャム処置群	1.2±1.52(6)	-2.6 1.3 5.1
		スピラザ群	2.4±1.00(14)	
	無	シャム処置群	-3.1±1.42(13)	4.9 8.6 12.3
		スピラザ群	5.5±1.11(21)	
車椅子使用の有無	有	シャム処置群	-1.4±1.08(16)	1.5 4.3 7.1
		スピラザ群	2.9±0.84(26)	
	無	シャム処置群	-3.1±3.51(3)	2.1 11.3 20.4
		スピラザ群	8.1±2.02(9)	

調整済平均値±標準誤差(評価例数)、-：算出不可

a) 全体集団及び罹病期間：投与群を因子、年齢及びベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
その他の因子：投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 各被験者の実測値、

c) 投与15ヵ月目のHFMSEスコアの測定値が存在しない

d) 以下の定義により分類された。

Ⅲ型相当：1) ベースライン時以前に「支えがあれば歩く」又は「自力で歩く(最低15フィート)」のマイルストーンを達成したことがある、2) SMN2 遺伝子コピー数が4である、3) ベースライン時に「支えがあれば歩く」の運動マイルストーンを達成している、のいずれかに該当する被験者

Ⅱ型相当：ITT集団のうち、上記Ⅲ型の定義に該当しない被験者

1) 社内資料：外国臨床試験(232SM201試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

3) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS4試験)

⑧ 臨床所見の発現後の本剤投与の必要性の判断について

- 臨床所見の発現後の本剤投与の必要性の判断には、本邦のSMAの診断基準における臨床所見や臨床検査所見を参照ください。

3. スピンラザの安全性について

スピンラザ髄注12mgにおいて、以下の副作用等が認められる可能性があるため、注意深く観察してください。また、これらの副作用等が認められる可能性があることを十分に理解した上で、投与の適否を検討してください。

(1) 重大な副作用

① 水頭症

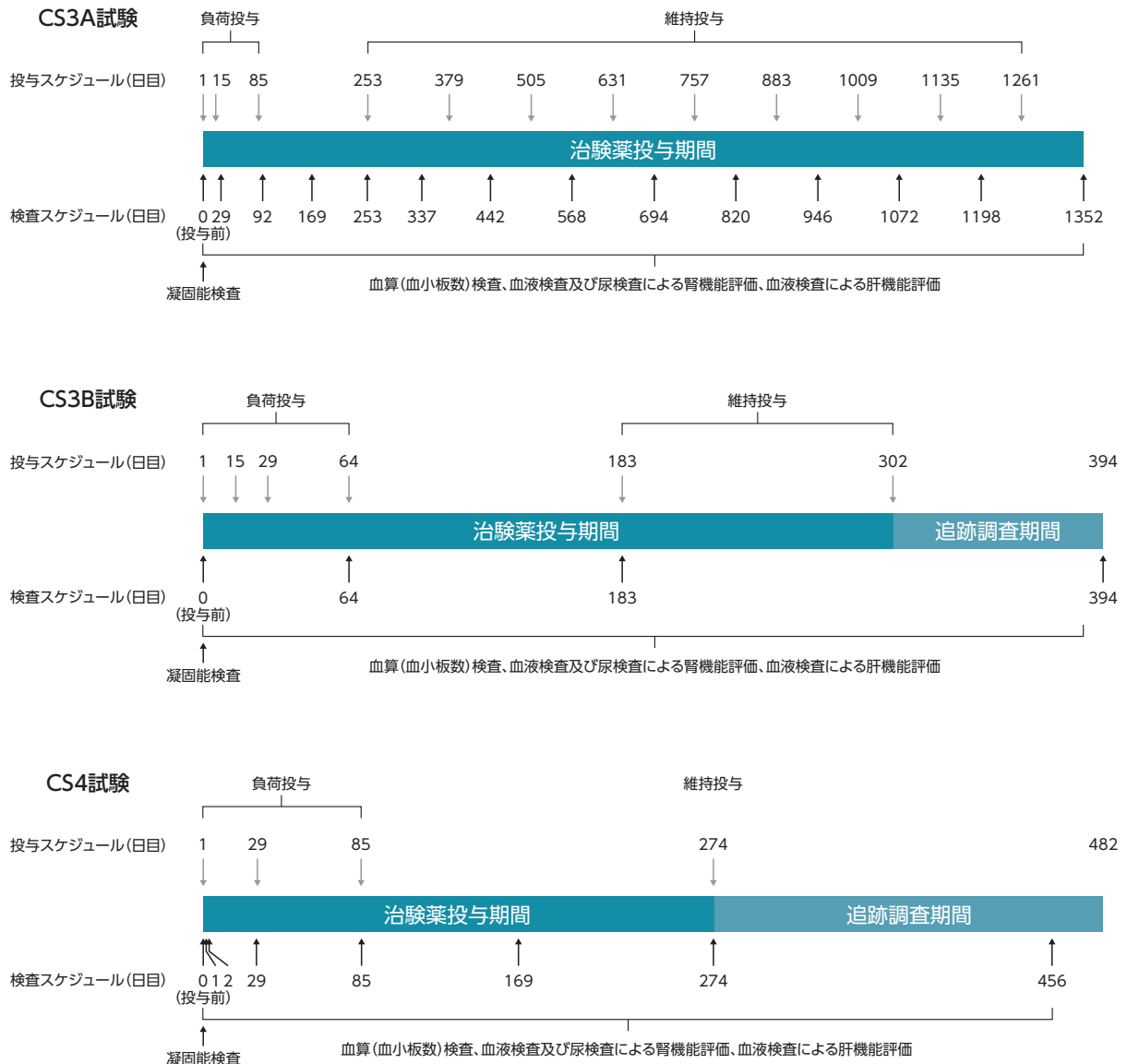
- 本剤の重大な副作用として、水頭症（頻度不明）が報告されています。水頭症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には**専門医（脳外科医）に相談し、適切な処置を行ってください。**

(2) その他の注意すべき副作用

① 血液凝固障害・腎機能障害・肝機能障害

- 本剤の臨床試験^{1)~3)}において、血小板数減少、尿蛋白の異常高値／陽性が認められています。
- 血液凝固障害、腎機能障害、肝機能障害は、本剤のようなアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤に共通の副作用として知られています。これらの事象は、累積投与量の増加に伴って発現リスクが上がると考えられています。
- 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ます。
- 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、腎機能検査、肝機能検査を行ってください。なお、乳児型（主にⅠ型）SMA患者を対象としたCS3A試験¹⁾及びCS3B試験²⁾では、それぞれ、投与前・投与29・92・169・253・337・442・568・694・820・946・1072・1198・1352日目、及び投与前・投与64・183・394日目に、血算（血小板数）検査、血液検査及び尿検査による腎機能評価、血液検査による肝機能評価を行いました。また、主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験³⁾では、投与前・投与1・2・29・85・169・274・456日目に、血算（血小板数）検査、血液検査及び尿検査による腎機能評価、血液検査による肝機能評価を行いました。3試験で投与前に凝固能検査を行いました。

■CS3A試験¹⁾、CS3B試験²⁾及びCS4試験³⁾における検査スケジュール



- 1) 社内資料：外国臨床試験 (CS3A試験)
- 2) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS3B試験)
- 3) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (CS4試験)

② 記憶・学習への影響

- 幼若カニクイザルを用いた14週間反復投与毒性試験¹⁾において、海馬には極微から軽度の空胞化とともに、ニューロン及びグリア細胞等の壊死又は細胞残屑が認められましたが、いずれも海馬下部に限定した所見であり、本薬の投与期間を14週間から53週間²⁾に延長しても毒性所見の重篤性に変化は認められませんでした。
- 幼若カニクイザルを用いた53週間反復投与毒性試験²⁾では、一般状態観察において神経行動学的な変化は観察されませんでした。また、学習テストでは、高用量群(雄:7例、雌:6例)の雄1例に学習テスト完了時間の延長が認められました。

1) 社内資料：サルを用いた14週間反復投与毒性試験(AS03試験)

2) 社内資料：サルを用いた53週間反復投与毒性試験(AS06試験)

③ 心電図QT延長

- 乳児型(主にⅠ型)SMA患者を対象としたCS3B試験¹⁾及び主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験²⁾では、本剤群においてQTcF間隔の絶対値が500msを超えた患者及びベースラインからのQTcF間隔変化量が60msを超えた患者が多くみられました。
QT/QTc間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象については、CS3B試験ではシャム処置群で17.1%(7/41例)、本剤群で10.0%(8/80例)に認められました。CS4試験においては、両群ともに発現は認められませんでした。

■ CS3B試験及びCS4試験におけるFridericia補正QT間隔の異常値の発現頻度[乳児型(主にⅠ型)SMA患者(CS3B試験)、Ⅱ型又はⅢ型SMA患者(CS4試験)、日本人及び外国人のデータ]^{1,2)}

		CS3B試験		CS4試験	
		シャム処置群	本剤群 (12mg 相当量*)	シャム処置群	本剤群(12mg)
評価例数		41	80	41	81
最終評価時点までの QTcF間隔の最大値(ms)	>450	13(31.7)	24(30.0)	0	4(4.9)
	>480	2(4.9)	7(8.8)	0	3(3.7)
	>500	0	3(3.8)	0	1(1.2)
ベースラインからの QTcF間隔変化量(ms)	>30	12(29.3)	17(21.3)	7(17.1)	22(27.2)
	>60	4(9.8)	5(6.3)	0	6(7.4)

中間解析時、ITT集団

※脳脊髄液量に基づき、2歳を超える小児に対する6又は12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS4試験)

④ 成長抑制

- 乳児型(主にⅠ型)SMA患者を対象としたCS3B試験(中間解析)¹⁾では、本剤群がシャム処置群に比べ、パーセンタイル値が抑制される傾向が認められました。

なお、本試験では、中止例の割合が本剤群[16.3%(13/80例)]と比較してシャム処置群[31.7%(13/41例)]で高く、症状が悪化した被験者が試験を中止していることから、シャム処置群において見た目のパーセンタイル値が改善した可能性も想定されます。

■ CS3B試験における年齢別の頭囲、身長、体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の推移 (副次評価項目):中間解析時¹⁾

評価時期	頭囲		身長		体重	
	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群
ベースライン	66.3±29.0 (27)	54.0±27.6 (51)	45.8±33.4 (27)	47.3±34.0 (51)	24.3±28.2 (27)	25.3±25.5 (51)
29日目	63.0±27.8 (23)	51.6±28.3 (48)	52.2±36.5 (23)	48.3±32.8 (48)	27.3±26.7 (24)	25.3±28.8 (49)
64日目	62.9±27.2 (21)	52.6±26.9 (45)	50.1±34.6 (21)	51.5±33.5 (45)	27.4±24.1 (21)	28.2±30.6 (45)
183日目	65.6±31.5 (18)	53.5±28.9 (40)	63.5±32.1 (18)	42.3±36.5 (40)	35.9±28.5 (18)	31.9±33.6 (40)
302日目	72.1±23.1 (12)	53.1±31.0 (24)	66.1±36.9 (12)	33.6±33.6 (24)	48.9±36.9 (12)	36.8±31.6 (25)
394日目	77.7±27.1 (7)	58.3±21.9 (16)	81.9±22.4 (7)	31.4±35.6 (16)	60.8±33.2 (7)	28.5±30.3 (16)

パーセンタイル値の平均値±標準偏差(評価例数)

中間解析における有効性解析評価対象集団

- 主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験(中間解析)²⁾では、体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値のベースラインからの変化量は、特に456日目において、シャム処置群と比較して本剤群で低値を示していました。

なお、本試験では、本剤群とシャム処置群ではベースライン値に差があること、456日目の評価を受けた患者は少数であることから、当該データを基に本剤に成長阻害作用があると判断することはできないと考えられます。

■ CS4試験における年齢別の体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の推移: 中間解析時(ITT集団、OC)²⁾

評価時期	体重パーセンタイル値		各評価時点の集団における ベースライン値からの変化量	
	シャム処置群	本剤群	シャム処置群	本剤群
ベースライン	26.9±25.5(42)	22.7±28.6(84)	—	—
29日目	26.4±27.2(42)	21.6±27.2(84)	-0.5±6.8(42)	-1.1±11.1(84)
85日目	28.0±29.3(42)	22.2±27.7(84)	1.0±8.8(42)	-0.5±12.0(84)
92日目	28.1±28.8(41)	22.1±27.6(83)	0.5±8.7(41)	-0.9±11.9(83)
169日目	26.9±29.6(41)	23.8±29.0(84)	-0.6±17.1(41)	1.1±15.6(84)
274日目	28.3±30.5(40)	24.0±28.9(75)	1.1±14.2(40)	1.1±17.1(75)
365日目	32.4±34.3(28)	22.0±28.7(52)	3.0±18.1(28)	2.6±12.0(52)
456日目	38.9±37.0(19)	18.7±24.6(35)	7.2±20.9(19)	5.0±13.0(35)

パーセンタイル値の平均値±標準偏差(評価例数)

1) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

2) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS4試験)

⑤ SMN2遺伝子以外の遺伝子に対する作用

- スピンラザには配列のよく似た不純物が含まれているため、SMN2遺伝子以外の遺伝子にも、下表の遺伝子に作用してしまう可能性があります。
- ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子として12の遺伝子 (*FIGLA*、*STAT4*、*FOXP1*、*MECOM*、*MSR1*、*BNC2*、*RSF1*、*TRHDE*、*FREM2*、*RPGRIP1L*、*ULK2*、*EFCAB6*) が選択され、「ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析」を行った結果、*FIGLA*を除く11遺伝子に関しては安全性上問題がないことが確認されました。*FIGLA*については継続して安全性の確認中です。
- スピンラザを投与中には、関連する副作用が認められないか、注意して観察を行ってください。

■ スピンラザが作用する可能性のある遺伝子 (SMN2遺伝子以外)

遺伝子	ヒト、ノックアウトマウス等において関連が報告されている疾患及びタンパクの機能から懸念される疾患
<i>FIGLA</i>	早発卵巣不全、男性及び女性の不妊

Pubmed gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)、Online Mendelian Inheritance in Man (<https://www.omim.org/>)及びMouse Genome Informatics (<http://www.informatics.jax.org/>)に登録された情報

4. 用法・用量について

(1) スピンラザの用法・用量

- 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してください。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します。

- 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してください。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します。

各投与時の日齢	用量	投与液量
0～90日齢	9.6mg	4mL
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	5mL

- 投与時に2歳（730日齢）以下の患者では、脳脊髄液量の相対的な違いに基づき年齢（日齢）に応じて投与液量（用量）を調節します。投与時に2歳（731日齢）以上の患者には、投与液量（用量）は5.0mL（12mg）の固定用量とします。年齢群別の小児患者群の推定脳脊髄液量は以下のとおりで、三次元磁気共鳴画像（3D-MRI）法により調査（新生児13例、男性：7例、9.6±6.0ヵ月、女性：6例、11.7±6.1ヵ月）し、モデル式から求められた値を各年齢群の脳脊髄液量として参照しています¹⁾。

◎年齢群別の小児患者群の推定脳脊髄液量

（0～90日齢）120mL、（91～180日齢）130mL、（181～365日齢）135mL、（366～730日齢）140mL、（731日齢～）150mL

- 初めて乳児型（主にⅠ型）SMA患者を対象としたCS3A試験²⁾（第Ⅱ相非盲検／非対照試験）では、開始当時、「本剤（ヌシネルセン）として6又は12mg相当量（脳脊髄液量に基づき、2歳を超える小児に対する6又は12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量）で1、15及び85日目に負荷投与（計3回）後、本剤12mg相当量（同）を6ヵ月に1回維持投与」していましたが、非ヒト霊長類（カニクイザル）を用いた反復投与試験から、脊髄組織及び脳脊髄液中の半減期が約4ヵ月であることが示されたことに基づき、維持投与のスケジュールを4ヵ月に1回に変更しました。その結果を受け、「本剤12mg相当量（2歳未満では年齢に基づき用法・用量を調節）を1、15、29及び64日目に負荷投与（計4回）後、本剤12mg相当量（同）を4ヵ月に1回維持投与する」と設定して乳児型（主にⅠ型）SMA患者を対象としたCS3B試験³⁾を実施し、本剤の有用性が認められました。
- 主にⅡ型又はⅢ型SMA患者を対象としたCS4試験⁴⁾では、目標組織中濃度の薬理学的検討、サルを用いた単回又は反復投与試験、非臨床毒性及び薬物動態所見、本剤の臨床試験の安全性データに基づき、「本剤12mgを1、29及び85日目に負荷投与（計3回）後、本剤12mgを6ヵ月に1回維持投与する」と設定して実施し、本剤の有用性が認められました。

1) Matsuzawa J et al.: Cereb Cortex. 2001; 11: 335-342.

2) 社内資料：外国臨床試験（CS3A試験）

3) 社内資料：日本を含む国際共同試験（CS3B試験）

4) 社内資料：日本を含む国際共同試験（CS4試験）

(2) スピンラザの用法・用量に関連する注意

① 早産児における注意

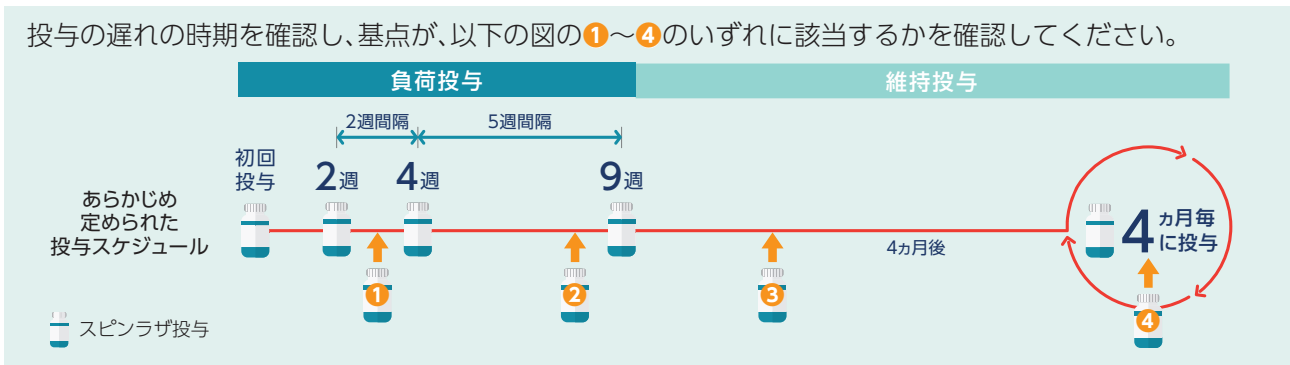
●本剤は、早産児では在胎週数を考慮して用量を調節してください。早産児では脳脊髄液量が少ないため、生後日齢のみに基づき早産児に本剤を投与した場合、脳脊髄液中濃度が上昇するおそれがあるため設定しました。

② 投与遅延時の注意

●本剤の投与が予定から遅れた場合は、前ページの用法・用量の表に従った用量を、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投与を続けてください。
 なお、スピラザを投与していた患者が他剤に切り替えた後、再度スピラザに切り替える場合の投与方法は確立されていません。

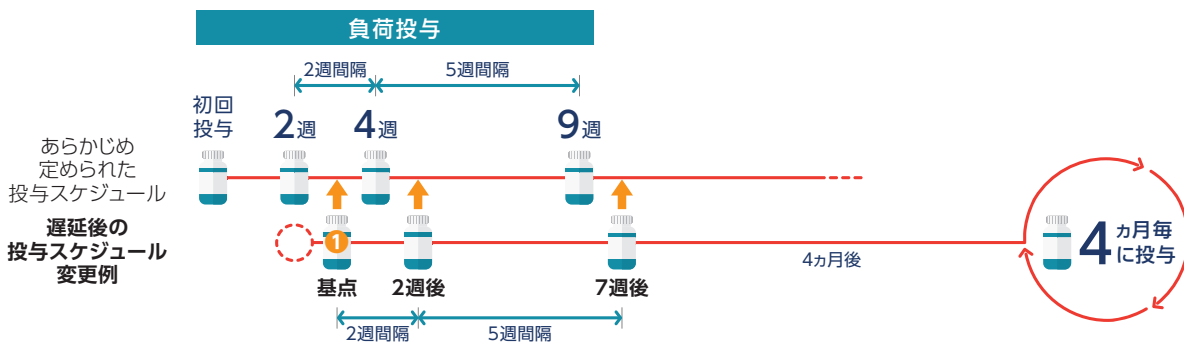
〈乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症〉

投与の遅れの時期を確認し、基点が、以下の図の①～④のいずれに該当するかを確認してください。

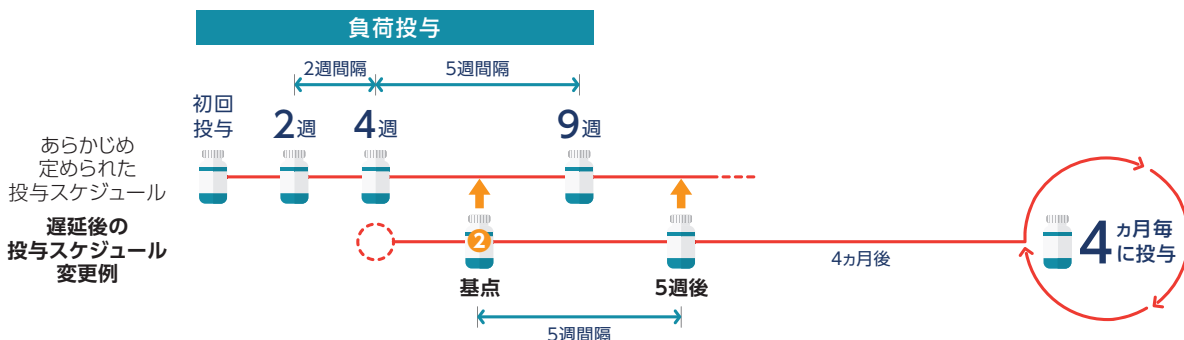


負荷投与期間中の投与が遅れた場合

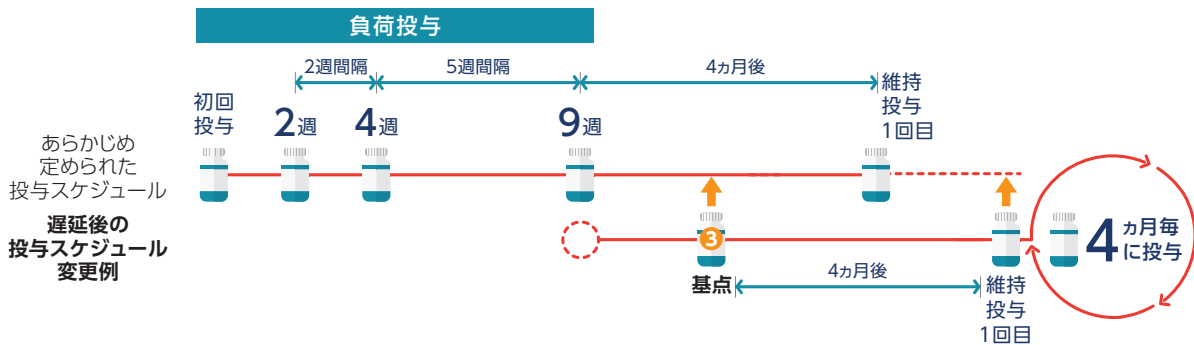
① 初回投与後の2週目の投与が遅れた場合、
 基点から**2週及び7週後に投与**し、以降は、4ヵ月間隔で投与します。



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ヵ月間隔で投与します。



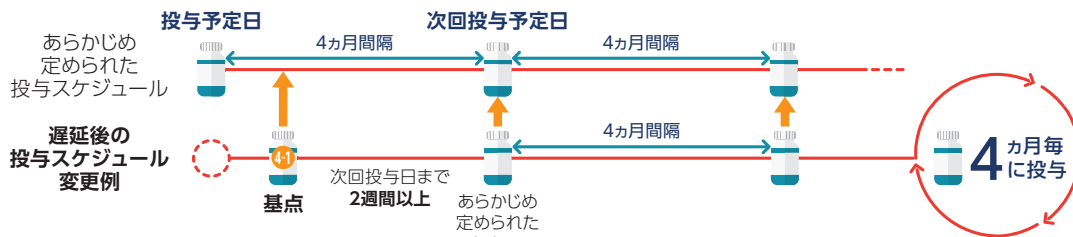
③ 初回投与後の9週目の投与が遅れた場合、基点から4ヵ月間隔で投与します。



維持投与期間中の投与が遅れた場合(ただし前回からの投与間隔が16ヵ月未満の場合)

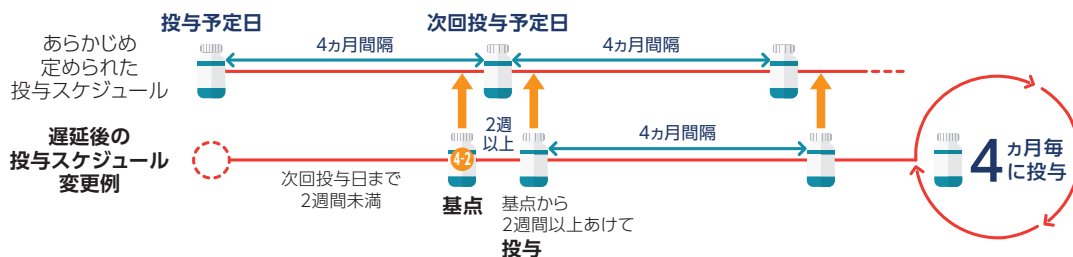
本剤の投与間隔が4ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、

④-1 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**の場合は、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与します。

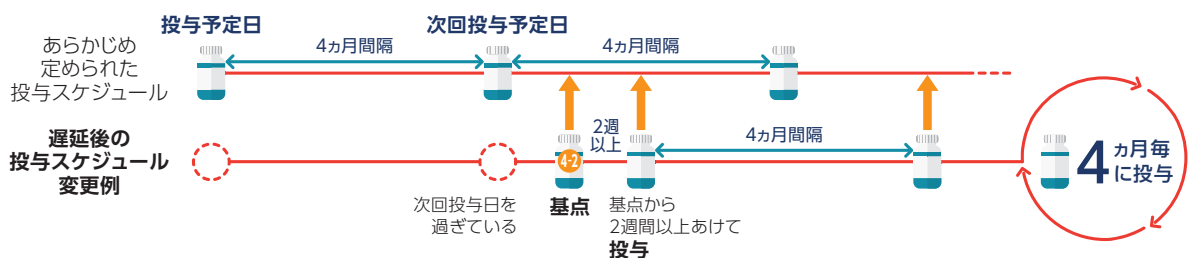


④-2 基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が**2週間未満**、又は基点があらかじめ定められた**次回投与日を過ぎて**いる場合は、基点から2週間以上あけてから投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与します。

次回投与日までの期間が2週間未満

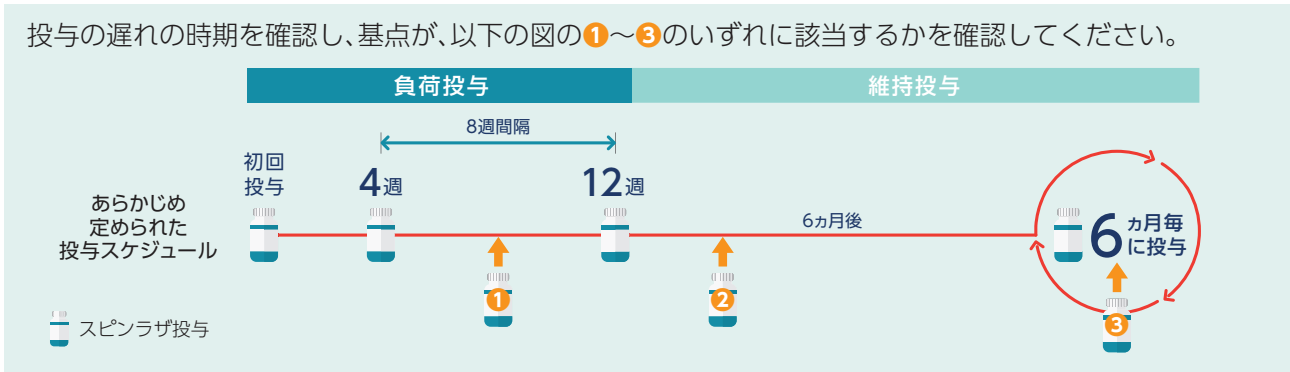


次回投与日を過ぎて



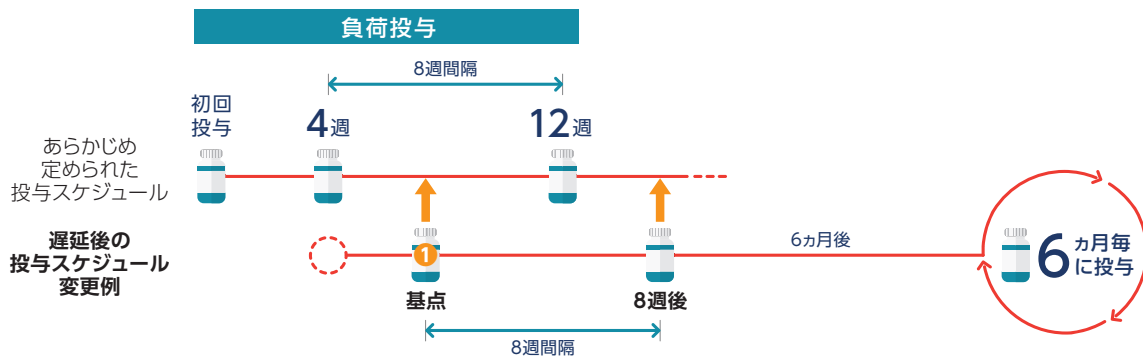
〈乳児型以外の脊髄性筋萎縮症〉

投与の遅れの時期を確認し、基点が、以下の図の①～③のいずれに該当するかを確認してください。

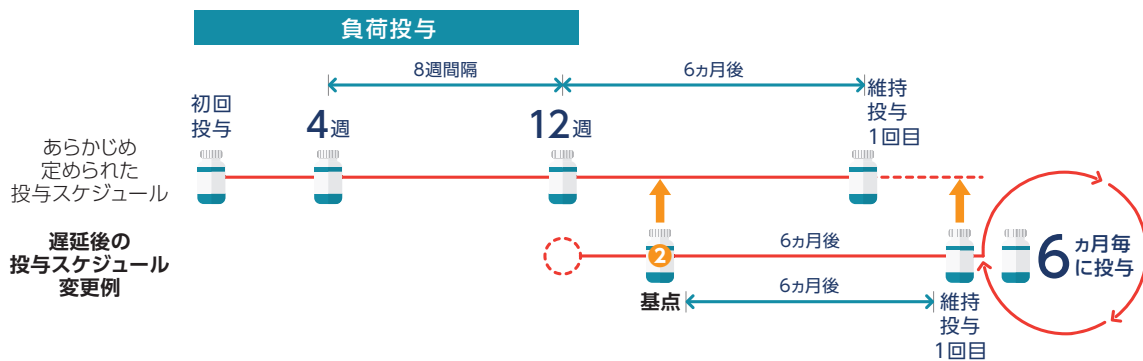


負荷投与期間中の投与が遅れた場合

- 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ヵ月間隔で投与します。



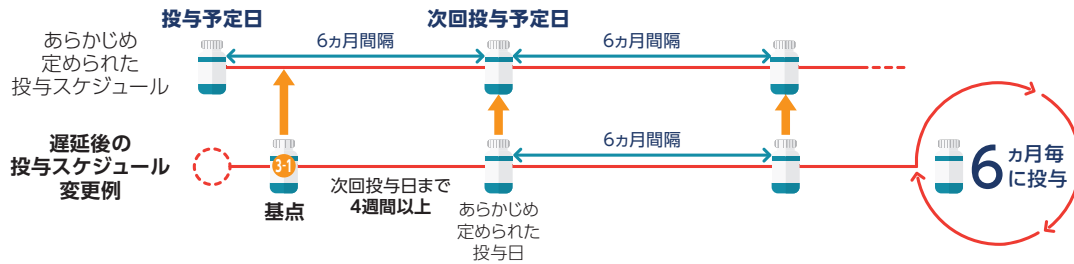
- ② 初回投与後の12週目の投与が遅れた場合、基点から6ヵ月間隔で投与します。



維持投与期間中の投与が遅れた場合(ただし前回からの投与間隔が36ヵ月未満の場合)

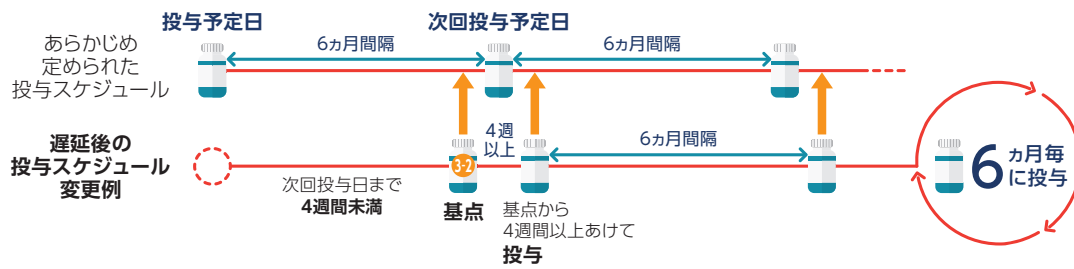
本剤の投与間隔が6ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、

- ③-1 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**の場合は、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与します。

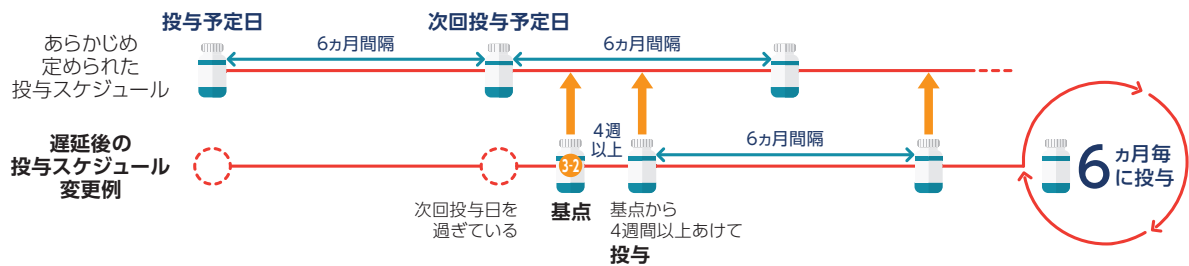


- ③-2 基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が**4週間未満**、又は基点があらかじめ定められた**次回投与日を過ぎて**いる場合は、基点から4週間以上あけてから投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与します。

次回投与日までの期間が4週間未満



次回投与日を過ぎて



③脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用等に関する注意

- 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てください。

Q1 「脊髄性筋萎縮症に対する他剤」とは何を指しているのでしょうか？

A1 「脊髄性筋萎縮症に対する他剤」とは、本剤と同じSMN2遺伝子を標的とする薬剤（リスジプラム等）を指しています。

Q2 スピンラザからオナセムノゲン アベパルボベクへ切り替える場合、またはオナセムノゲン アベパルボベク投与後の患者にスピンラザを投与する場合の注意事項を教えてください。

A2 日本小児神経学会による「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針（2023年2月20日改訂）」に従ってください。

Q3 薬剤を切り替える際、休薬期間について注意すべき点を教えてください。

A3 薬剤を切り替える場合は以下の状況等を踏まえて、休薬期間をご判断ください。

- 前治療薬の用法・用量等
- 前治療薬による副作用の発現があった場合には、その副作用の回復状況

〈休薬期間を考慮する事例〉

スピンラザからSMN2遺伝子を標的とした薬剤（リスジプラム等）へ切り替える場合

スピンラザの用法・用量は、初回投与後、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においては、2週、4週及び9週に投与以降4ヵ月の間隔で投与する、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症においては、4週及び12週に投与以降6ヵ月の間隔で投与するとしています。そのため、SMN2遺伝子を標的とした薬剤（リスジプラム等）へ切り替える場合は、スピンラザの用法・用量で設定している投与間隔を考慮し、切り替える前に予定されていたスピンラザの次回投与日以降に投与を開始してください。

リスジプラムからスピンラザへ切り替える場合

リスジプラムの用法・用量*より、リスジプラムの最終投与後、1日以上投与間隔を設けてください。

*リスジプラムの用法・用量：通常、生後2ヵ月以上2歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与する。
通常、2歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重20kg未満では0.25mg/kgを、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与する。

5. 投与手技について

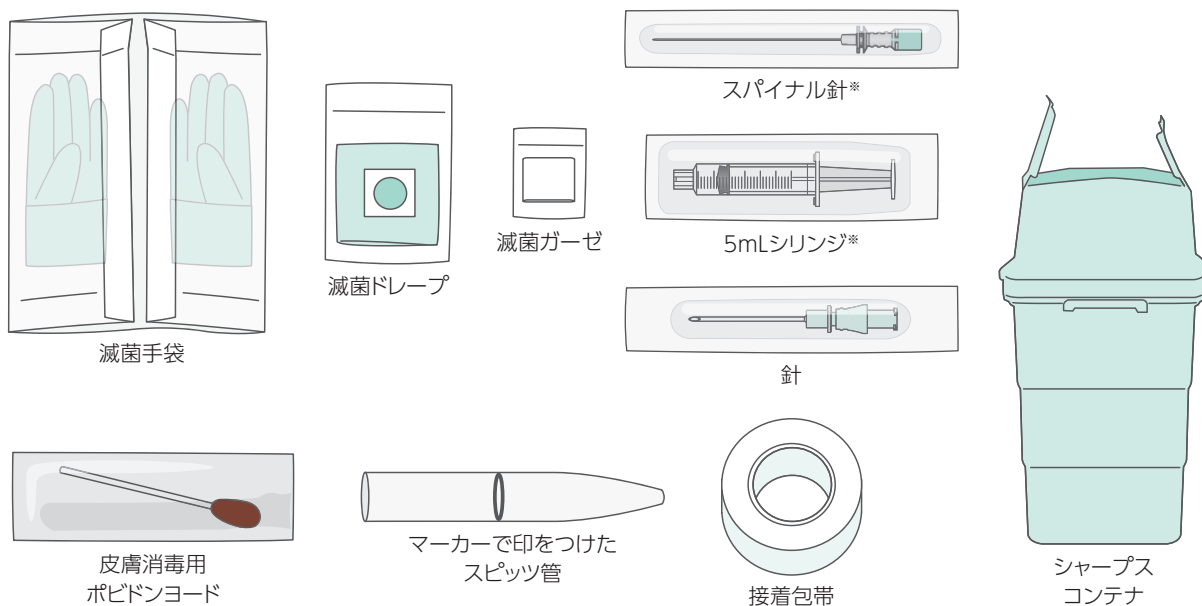
(1) スピララザ投与の実施条件

●本剤の投与は、髄腔内投与に関する標準的手順に則って行ってください。なお、下記の条件を満たす施設でのみ行ってください。

- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師がいる
- 安全に実施するために必要なスタッフを確保することができる
- 緊急時に適切な処置を行うことができる

(2) スピララザの髄腔内投与の概略

① スピララザの髄腔内投与に必要な道具

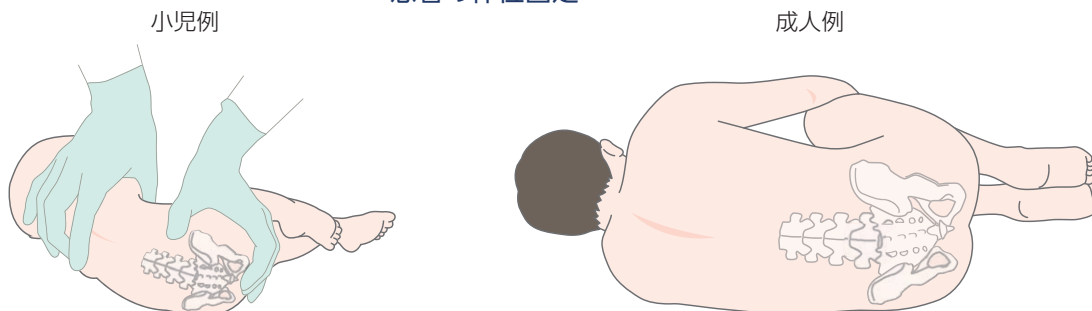


※シリンジとスパイナル針の両方がISO 80369-6に適合したものをご使用ください。

② 腰椎穿刺前の準備

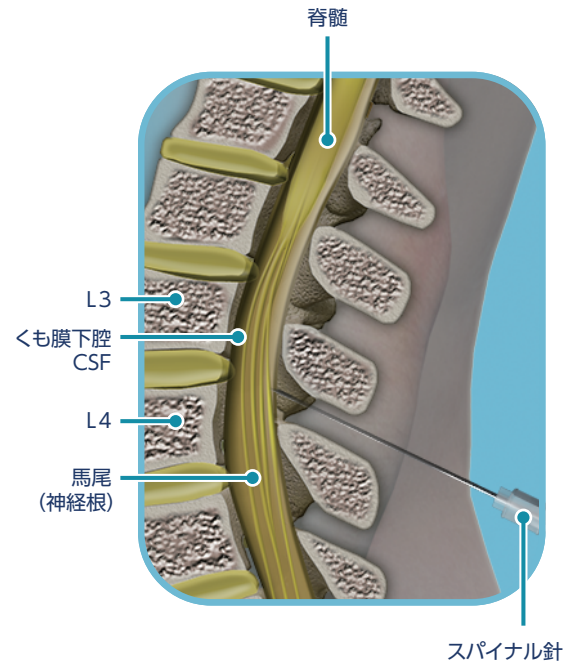
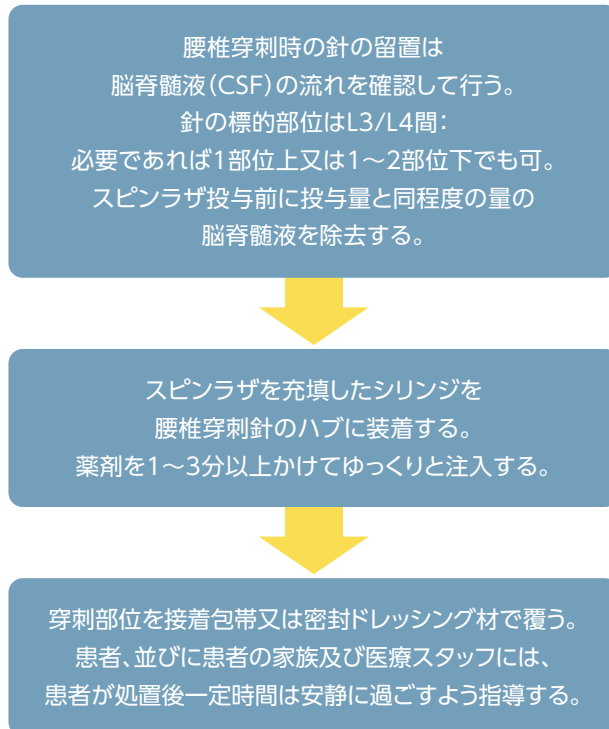
投与量の計算	バイアルの準備・確認	手指衛生	麻酔／鎮静	患者の体位固定	腰椎穿刺領域の準備
●年齢に基づいて投与量を計算	●バイアルを室温まで温める ●溶液を確認する(透明かどうか)	●腰椎穿刺の施行者の手洗い	●行う場合には、施設の標準ガイドラインに従う	●患者の体位は施設の腰椎穿刺ガイドラインに従う	●皮膚の消毒と滅菌ドレープ

患者の体位固定



③ 腰椎穿刺と髄腔内投与

- 腰椎穿刺と髄腔内投与は、熟練者のもとで、標準手技／施設のガイドラインに則って行ってください。特に重度の脊柱変形を生じている患者では、スピラザの髄腔内投与に超音波画像等を利用することを考慮してください。



④ 髄腔内投与後の患者モニタリング

何らかの異常が認められないか、患者のモニタリングを行います。

- ◎ 発熱
 - ◎ 頭痛
 - ◎ 背部痛
 - ◎ 嘔吐
- 等

手技後24時間は、身体活動は制限します。合併症が認められなければ、通常の日常生活に戻ってもよいと考えられます。

(3) 投与手技に関する相談窓口

- 投与の際は、あらかじめ「スピラザの投与方法 腰椎穿刺による髄腔内投与の実際」を熟読してください。初回納入時には、投与手技に関する説明を行います。また、初回納入時以外でもご依頼があった際には、本剤の安全性情報、投与手技に関する説明を受けることができます。「バイオジェン・パートナーコール」(D.I.ページ下部に記載)までお問い合わせください。

6. 取り扱い上の注意点について

- 本剤の取り扱い時は、下記の点に注意してください。
 - ◎ 2～8℃で遮光して保存すること。
 - ◎ 冷所から取り出した後、6時間以内に使用すること。
 - ◎ バイアルは滅菌されているので使用直前までキャップを外さないこと。
 - ◎ 使用後の残薬は廃棄すること。



脊髄性筋萎縮症治療剤 薬価基準収載

スピナザ® 髄注12mg

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

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

日本標準商品分類番号 87119

承認番号	22900AMX00587	貯法	2~8℃で遮光して保存
薬価収載	2017年8月	有効期間	48ヵ月
販売開始	2017年8月		

**2024年4月改訂(第4版、効能・効果変更)

*2022年3月改訂

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		スピナザ髄注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)
	添加剤 1バイアル5mL中	リン酸二水素ナトリウム 無水リン酸一水素ナトリウム 塩化ナトリウム 塩化カリウム 塩化カルシウム水和物 塩化マグネシウム pH調整剤	0.25mg 0.49mg 43.83mg 1.12mg 1.03mg 0.82mg 適量

3.2 製剤の性状

販売名		スピナザ髄注12mg	
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)	

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。ただし、SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者については、遺伝子検査によりSMN1遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見が発現後に、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。
- 5.2 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 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

〈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。

〈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	投与量
0~90日齢	9.6mg	4mL
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	5mL

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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]
 - 7.2 本剤の投与が予定から遅れた場合は、[6. 用法・用量]の表に従った用量を、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。
- 〈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〉
- 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超えている場合は、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)
- 〈乳児型以外の脊髄性筋萎縮症〉
- 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8週間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超えている場合は、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)
- 7.3 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。[16.1.1、16.1.3 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減少が報告されている。本剤においても血小板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・既往歴等のある患者
 - 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。[7.1 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		蜂巣炎	
免疫系障害			過敏症(血管浮腫、蕁麻疹、疹疹等)
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、胸部および縦隔障害		カタル、発声障害	
胃腸障害	嘔吐	便秘、悪心	
皮膚および皮下組織障害		発汗、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	

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。

21. 承認条件

- 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。
- 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

スピナザ髄注12mg 1バイアル/箱

●詳細は電子添文をご覧ください。また、電子添文の改訂には十分ご注意ください。

2024年4月改訂(第4版、効能・効果変更)
Biogen-237580

BiogenLincは医療関係者向けのプラットフォームです。



バイオジェン・パートナーコール

<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から金曜日まで)

ホームページ: www.biogen.co.jp

製造販売元[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

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

バイオジェン・パートナーコール

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から金曜日まで)

ホームページ：www.biogen.co.jp

製造販売元 [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

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号