

2025年9月改訂

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です
(その他適正使用情報を含む)

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

※スピラザ髄注50mg/28mgが該当

日本標準商品分類番号 87119

用法・用量追加

2025年9月、
<スピラザ髄注50mg/28mg>を追加

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・28mg・50mgの 適正使用のために



脊髄性筋萎縮症治療剤

スピラザ[®] 髄注 12mg
髄注 28mg 50mg

薬価基準収載

薬価基準未収載

SPINRAZA[®] Intrathecal injection

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. 適正使用のためのフローチャート	2
2. スピンラザの投与対象患者について	3
(1) 禁忌(次の患者には投与しないこと) RMP	3
(2) 効能・効果 RMP	3
(3) 効能・効果に関連する注意 RMP	3
(4) 特定の背景を有する患者に関する注意 RMP	4
(5) 遺伝子検査の実施	5
(6) 早期の治療開始の重要性	6
3. スピンラザの投与にあたって RMP	7
(1) 用法・用量	7
(2) 用法・用量に関連する注意	8
(3) 重要な基本的注意	10
(4) 重大な副作用	12
(5) 脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用等に関する注意...	13
(6) その他の注意	13
4. 臨床成績 RMP	16
5. 投与手技について	20
(1) スピンラザ投与の実施条件	20
(2) スピンラザの髄腔内投与の概略	20
(3) 腰椎穿刺・髄腔内投与の実際	21
(4) 穿刺部位の処置、患者さんのモニタリング	22
(5) 取り扱い上の注意点について	22
Drug Information	26

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に該当するページにRMPマークを付与しています。

1. 適正使用のためのフローチャート

投与開始前の確認事項

スピラザ投与を検討する際には電子添文を必ずご確認ください。

投与患者の選択

禁忌
P.3

効能・効果
P.3

効能・効果に
関連する注意
P.3

特定の背景を有する
患者に関する注意
P.4

本冊子の2項をご確認ください。

投与にあたって

用法・用量
P.7

用法・用量に
関連する注意
P.8

重要な基本的注意
P.10

重大な副作用
P.12

その他の注意
P.13

臨床成績
P.16

投与手技について
P.20

本冊子の3項、4項、5項をご確認ください。

副作用対策とモニタリング

本冊子の3項をご確認ください。

2. スピンラザの投与対象患者について

(1) 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

・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) 効能・効果

- 本剤の効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」です。

(3) 効能・効果に関連する注意

- 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してください。

- SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び4以上の患者における有効性及び安全性は確立していません。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。

- 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してください。

- 持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。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。

・*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)脊髄性筋萎縮症(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。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。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。本剤の高用量試験である232SM203試験パートB⁴⁾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1例でした。

・*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、現時点においても、当該SMA患者に対する臨床所見発現前の治療方針は確立していないものの、臨床所見発現前から治療的介入を行う意義を示唆する知見が報告されており、2023年6月に改訂された新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップ指針では、治療方針の選択肢として無治療での経過観察と薬剤による治療のいずれかが取り得ることが示されている状況等を踏まえて、12mg製剤及び

50/28mg製剤のいずれにおいても無治療経過観察の選択肢についても十分に検討し、本剤投与へのベネフィットとして期待される臨床的効果、ならびにリスクとして考えられる副作用や患者への負担等を踏まえて、適切な治療方針を選択してください。治療方針の選択に際しては、本剤投与へのリスクとベネフィット及び無治療経過観察を含む選択肢について患者およびその家族に対して十分な説明・協議を行ってください。

・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。

(4) 特定の背景を有する患者に関する注意

① 合併症・既往歴のある患者

●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は、出血又は出血の増悪があらわれるおそれがあります。

・本剤の臨床試験^{1,2,5)}において血小板数減少が認められており、出血又は出血の増悪があらわれるおそれがあります。本剤の高用量試験である232SM203試験⁴⁾では一過性に血小板低値へのシフトがみられましたが、副作用としての血小板数減少は認められませんでした。

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ります。なお、臨床試験では除外されています。

・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ります。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。

③ 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してください。

④ 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してください。ヒト母乳中への移行は不明ですが、マウスで乳汁中への移行が報告されています。

⑤ 小児

●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ります。

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：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 (232SM201試験)

4) 社内資料：日本を含む国際共同試験 (232SM203試験)

5) 社内資料：外国臨床試験 (CS3A試験)

(5) 遺伝子検査の実施

遺伝子検査の実施

- 投与開始前に遺伝子検査を実施し、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。
 - 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、遺伝子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、「2. スピンラザの投与対象患者について(3) 効能・効果に関連する注意」の項を参照ください。
- 遺伝子検査については、下記の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

加藤 環 先生 横村 守 先生

お問い合わせ 電話：03-5269-7509

E-mail: gene.ba@twmu.ac.jp
office.ba@twmu.ac.jp

E-mailでのお問い合わせの場合は、上記の両方のアドレスへ連絡をお願いします。

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

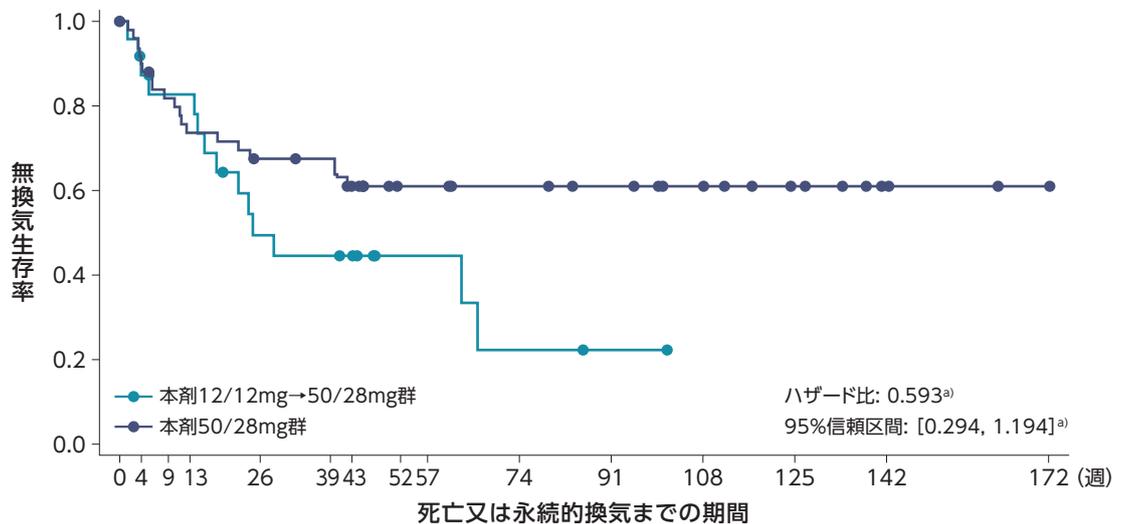
お問い合わせ 電話：049-232-3131 Fax：049-232-3132

(6) 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有る集団では、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患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。
- 高用量長期継続試験である232SM302試験⁴⁾から得られた乳児型SMA患者の利用可能なデータと232SM203試験⁵⁾のデータを併合して長期にわたる観察を行った結果、本剤50/28mg群は、232SM203試験で12mgの用法・用量で治療を開始し、約10ヵ月後に50/28mgの用法・用量に移行した患者(本剤12/12mg→50/28mg群)と比較して、死亡または永続的換気までの期間が数値的に長く、ハザード比は0.593(95%信頼区間 0.294, 1.194)でした。この結果は、高用量の用法・用量を早期に開始することの意義を示唆しています。

■232SM203試験の乳児型SMA患者と232SM302試験の併合データ：

死亡又は永続的換気までの期間のKaplan-Meier曲線；中間解析時 (ITT集団)



	本剤12/12mg →50/28mg群(n)	25211818	10	9	8	4	4	2	1	0		
本剤50/28mg群(n)	50464036	32	31	25	19	19	17	15	11	7	3	1

a) Coxの比例ハザードモデルによりスクリーニング時点の罹患期間とベースラインCHOP INTEND合計スコアで調整して推定。
1より小さいハザード比が本剤50/28mg群のイベント発生リスクが本剤12/12mg→50/28mg群より低いことを表す。

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を対象海外試験(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)
4) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM302試験)
5) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験)

3. スピンラザの投与にあたって

(1)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カ月の間隔で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します。

<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します。初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4カ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。

<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します。初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6カ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

- ・本剤の高用量試験である232SM203試験¹⁾では、初期のヌシネルセン試験^{2)～5)}、並びに母集団の薬物動態、曝露-反応解析及び非ヒト霊長類(幼若サル)を用いた反復投与と毒性併合試験に基づき、「本剤50mgを1、15日目に負荷投与(計2回)後、約4カ月に1回本剤28mgを維持投与する」と設定して実施し、本剤の有用性が認められました。
- ・初めて乳児型(主にI型)SMA患者を対象としたCS3A試験³⁾(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カ月に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カ月に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⁴⁾を実施し、本剤の有用性が認められました。
- ・乳児型以外の(主にII型又はIII型)SMA患者を対象としたCS4試験⁵⁾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カ月に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。
- ・本剤の用法・用量の選択にあたっては、本剤の臨床試験成績を熟知する必要があります。(4. 臨床成績参照)
- ・乳児型以外のSMA患者に対する本剤の投与にあたっては、本剤の臨床試験成績を熟知した上で、維持投与時の投与間隔が12mg投与では6ヵ月間隔であるのに対し、本剤50/28mg投与では4ヵ月間隔となり、本剤の投与頻度が増加すること等も考慮する必要があります。また、本剤50/28mg投与時及び本剤12mg投与時の有効性・安全性をいずれも十分に理解するとともに、患者の臨床症状、疾患背景(病型やSMN2遺伝子コピー数)、ならびに治療状況・経過等も踏まえ、患者及びその家族に対してリスクとベネフィットを十分に説明・協議した上で、個々の患者に適した用量を選択してください。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験)

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

3) 社内資料：小児対象海外反復投与非盲検試験(CS3A試験)

4) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

5) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS4試験)

(2) 用法・用量に関連する注意

<製剤共通>

- 本剤の用法・用量の選択にあたっては、「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してください。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SMA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・用量を選択してください。

<スピンラザ髄注50mg/28mg>

- 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の投与を行います。

<スピンラザ髄注12mg>

- 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。

<スピンラザ髄注50mg/28mg>

- 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「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してください。

- 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ヵ月間隔で投与してください。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ヵ月間隔で投与してください。(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、初回投与から再開してください。
- 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ヵ月間隔で投与してください。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ヵ月間隔で投与してください。(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、初回投与から再開してください。

<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>

- 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「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してください。
- 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ヵ月間隔で投与してください。
 - 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ヵ月間隔で投与してください。

- 3) 初回投与後の9週目の投与が遅れた場合、基点から4ヵ月間隔で投与してください。
- 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ヵ月間隔で投与してください。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ヵ月間隔で投与してください。(ただし前回からの投与間隔が16ヵ月未満の場合)

<スピンラザ髄注12mg>

<乳児型以外の脊髄性筋萎縮症>

- 本剤の投与が予定から遅れた場合は、「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してください。
 - 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ヵ月間隔で投与してください。
 - 2) 初回投与後の12週目の投与が遅れた場合、基点から6ヵ月間隔で投与してください。
 - 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ヵ月間隔で投与してください。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ヵ月間隔で投与してください。(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>

- 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。

(3) 重要な基本的注意

- 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ってください。
- 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倍高値を示しました。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してください。
- 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ってください。
- 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。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ってください。
- 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ってください。

① 低日齢患者

- 遺伝的にSMAと診断された未発症の外国人患者(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。

本剤の高用量試験である232SM203試験パートB³⁾では、42日齢未満の低日齢患者に対象を限定した脳脊髄液中濃度の測定は実施されていません。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剤濃度(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剤濃度(小児:乳児型SMA患者、日本人及び外国人データ)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

SMA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: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(232SM201試験)

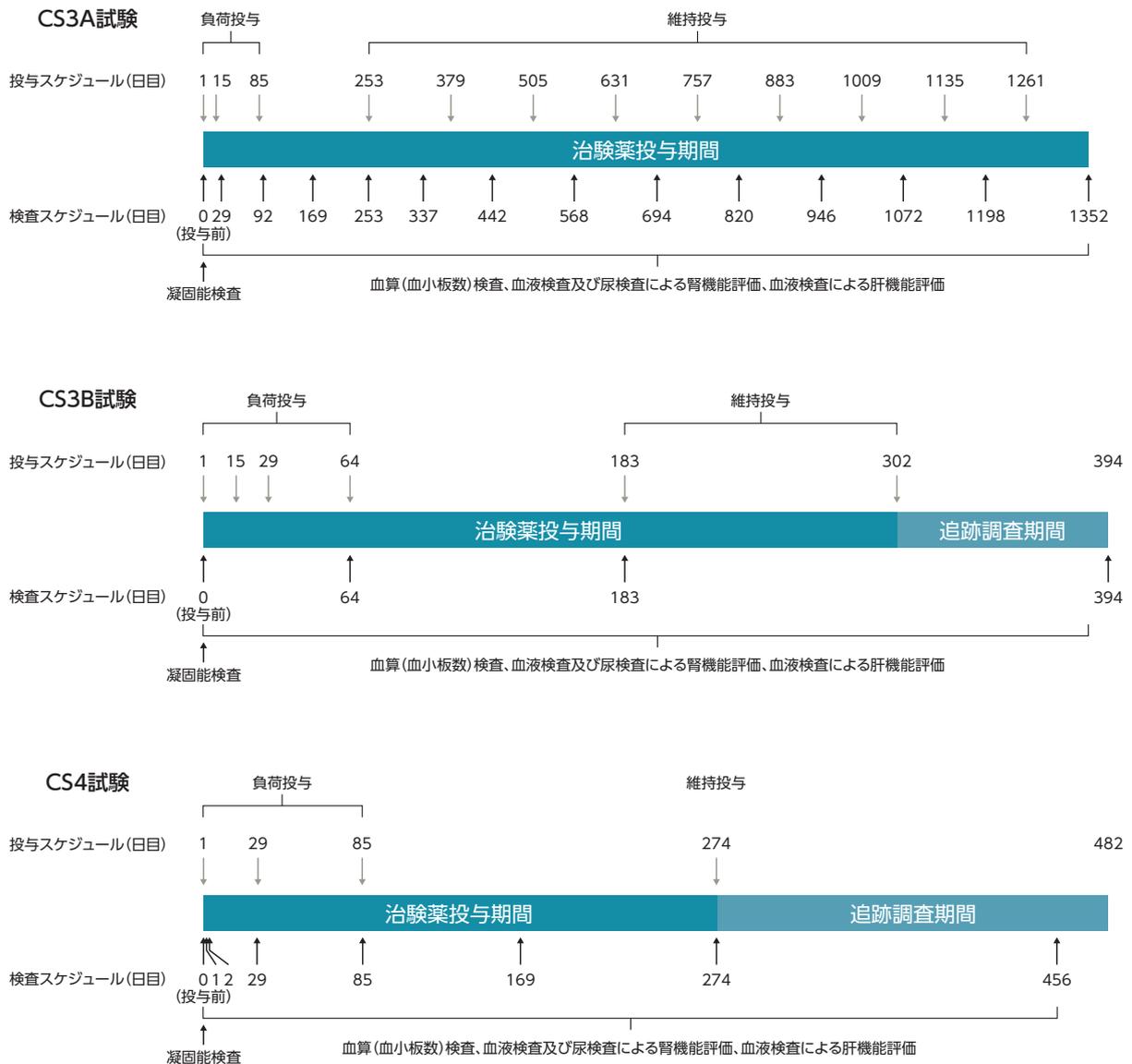
2) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

3) 社内資料:日本を含む国際共同試験(232SM203試験パートB)

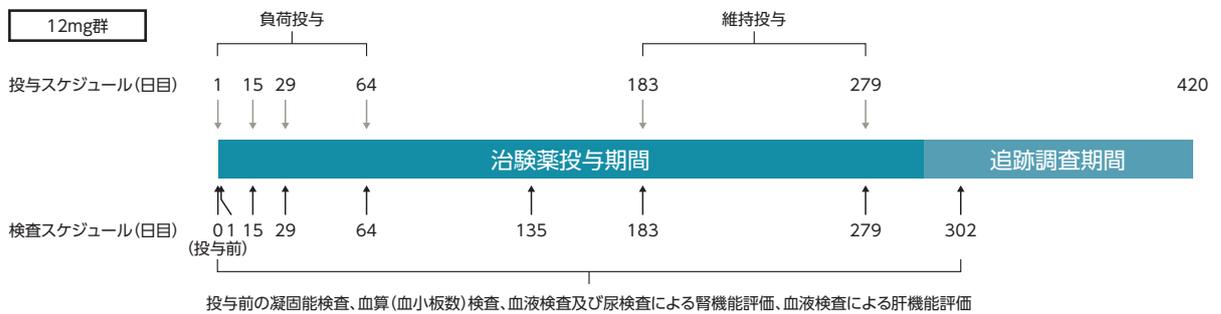
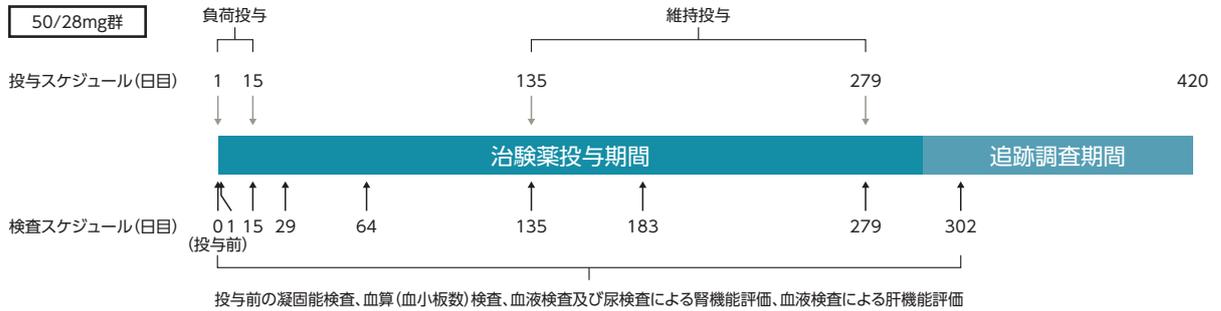
②血液凝固障害・腎機能障害・肝機能障害

●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。本剤の高用量試験である232SM203試験パートB⁴⁾では、50/28mg群で投与前、1、15、29、64、135、183、279、302日目に、12mg群で投与前、1、15、29、64、135、183、279、302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。4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⁾、CS4試験³⁾及び232SM203試験パートB⁴⁾における検査スケジュール



232SM203試験 パートB



(4) 重大な副作用

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。**

1) 社内資料：小児対象海外単回投与非盲検試験(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)
 4) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験/パートB)

(5) 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SMA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 「SMAに対する他剤」とは何を指しているのでしょうか？

A1 「SMA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、又はオナセムノゲン 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(2024年4月26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。

(6) その他の注意

①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

- 本剤の高用量試験である232SM203試験³⁾とその長期継続試験である232SM302試験⁴⁾(中間解析)の併合データでは、下記のようなQTcF間隔異常が有害事象として認められましたが、高用量の用法・用量に関連する新たな安全性上の懸念は認められませんでした。

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を超えたのは、乳児型SMA患者の本剤12/12mg群で8.0%(2/25例)、本剤50/28mg群では0%(0/49例)、乳児型以外のSMA患者の本剤12/12mg群、50/28mg群いずれにおいても認めておらず(232SM203試験パートBの乳児型及び乳児型以外のSMA患者と232SM302試験の投与1日目までの併合データ)、また、乳児型以外のSMA患者の本剤50/28mg群で2.6%(1/39例)が認められました(232SM203試験パートCの乳児型及び乳児型以外のSMA患者と232SM302試験の投与1日目までの併合データ)。

②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、症状が悪化した患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

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: 日本を含む国際共同試験(232SM203試験)
 4) 社内資料: 日本を含む国際共同試験(232SM302試験)

3. スピンラザの投与にあたって

- 主にII型又はIII型SMA患者を対象としたCS4試験(中間解析)¹⁾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)¹⁾

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)

- 本剤の高用量試験である232SM203試験²⁾とその長期継続試験である232SM302試験³⁾(中間解析)の併合データでは、下記のような身長や体重への影響が認められましたが、高用量の用法・用量に関連する新たな安全性上の懸念は認められませんでした。

併合集団の乳児型SMA患者では、有害事象として1.3%(1/75例)で正常値を下回る身長(本剤50/28mg患者)、1.3%(1/75例)で過少体重(本剤50/28mg患者)、5.3%(4/75例)で体重減少(本剤12mgから50/28mgに切り替えた4.0%[1/25例]及び本剤50/28mg群の6.0%[3/50例])が認められました。

併合集団の乳児型以外のSMA患者では、有害事象として4.2%(1/24例)で正常値を下回る身長(本剤50/28mg患者)、4.2%(1/24例)で体重減少(本剤50/28mg患者)が認められ、4.2%(1/24例)で過体重(本剤12mgから50/28mgに切り替えた患者)が認められました。

③SMN2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
FIGLA	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

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS4試験)
2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験)
3) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM302試験)

4. 臨床成績

●日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(232SM203試験パートB¹⁾)^注

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SMA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SMA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の本剤を初回及び15日目に投与した後、1回28mgの本剤を135及び279日目に維持投与する(シャム処置が29、64及び183日目に実施されている)50/28mg群と、1回12mgの本剤を初回、15、29、64日目に投与した後、1回12mgの本剤を183及び279日目に維持投与する(シャム処置が135日目に実施されている)12/12mg群に2:1の比でランダムに割り付けた二重盲検試験を実施しました。

注) 乳児型のSMA、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SMA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SMA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SMA患者の結果)

・232SM203試験パートB¹⁾の主要評価項目は、乳児型SMA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であり、主要解析は、232SM203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SMA患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験(CS3B試験)²⁾のシャム処置群との間で主要評価項目の死亡例を考慮した順位スコアの比較でした。順位スコアは、死亡例から生存例の順に、まず死亡例について初回投与から死亡までの期間の短い順に順位づけし、続いて、生存例についてCHOP INTEND スコアのベースラインから183日目までの変化量(欠測には多重補完法により対応)の大きな減少から大きな増加の順に順位づけしました。この順位スコアは、大きなスコアがより良好な結果を表します。主要評価項目の結果は下表のとおりであり、主要解析において232SM203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ました(P<0.0001、Joint Rank検定^{d,e)})。なお、232SM203試験パートBの12/12mg群は参照群としての位置づけであり、50/28mg群と12/12mg群の統計的仮説検定による比較にもとづく有効性検証は計画していませんでした。

■乳児型SMA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(232SM203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)^{1),2)}

		CHOP INTEND スコア			死亡例 ^{c)}	順位スコア ^{a,d)}	順位スコアの群間差[95%信頼区間] ^{d)}	p 値 ^{d,e)}
		ベースライン	183日目	変化量 ^{a,b)}				
232SM203試験	12/12mg群	19.9±9.63 (25)	41.6±11.32 (12)	— ^{f)}	6(24)	— ^{f)}	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)	42.9±2.17		
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)

a)最小二乗平均値±標準誤差

b)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。

c)治験薬投与開始183日目までの死亡例数(割合(%))

d)順位スコアは、死亡例から生存例の順に、まず死亡例について初回投与から死亡までの期間の短い順に順位づけし、続いて、生存例についてCHOP INTENDスコアのベースラインから183日目までの変化量(欠測には多重補完法により対応)の大きな減少から大きな増加の順に順位づけた(大きな順位スコアがより良好な結果)。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。

e)有意水準は両側5%。

f)参照群である12/12mg群を含めた3投与群での解析は実施していない。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。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験パートB)

2) 社内資料：日本を含む国際共同試験(CS3B試験)

・232SM203試験パートB¹⁾の副次評価項目である302日目のCHOP INTENDスコア、Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)第2セクション(HINE-2)及びHINE-2レスポnderの割合の結果は下表のとおりでした。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、次ページの図のとおりでした。Coxの比例ハザードモデルで推定したハザード比は、1より小さい場合に50/28mg群のイベント発生リスクが12/12mg群より低いことを表しています。

■乳児型SMA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)¹⁾

		ベースライン	302日目	変化量 ^{a,b)}	死亡例 ^{c)}	順位スコア ^{a,d)}	順位スコアの群間差 [95%信頼区間] ^{d)}
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]
	50/28mg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)

a)最小二乗平均値±標準誤差

b)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。

c)治験薬投与開始302日目までの死亡例数 (割合 (%))

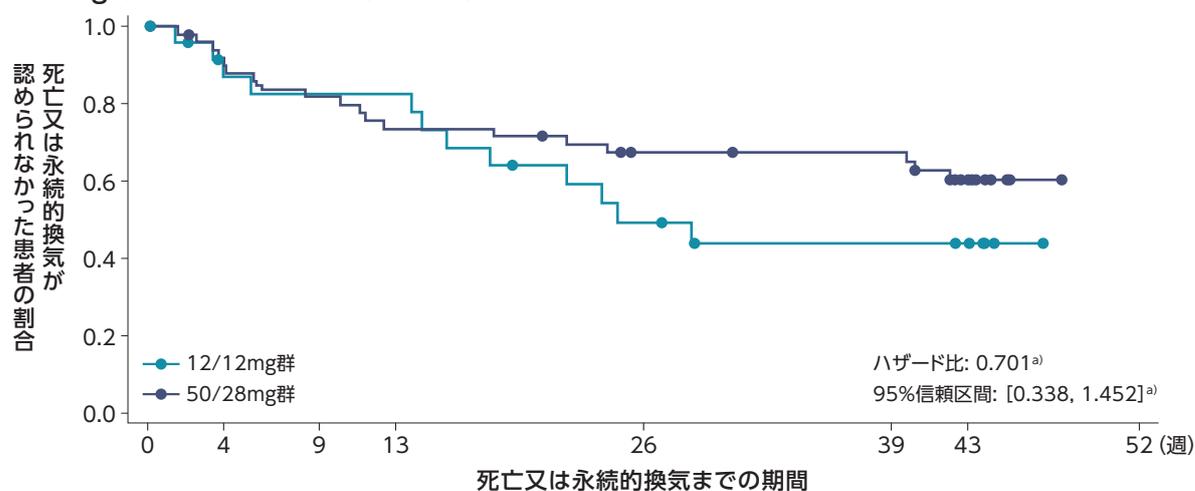
d)順位スコアは、死亡例から生存例の順に、まず死亡例について初回投与から死亡までの期間の短い順に順位づけし、続いて、生存例についてCHOP INTENDスコアのベースラインから183日目までの変化量 (欠測には多重補完法により対応)の大きな減少から大きな増加の順に順位づけた (大きな順位スコアがより良好な結果)。各順位スコアを応答変数、薬剤群を固定効果、CHOP INTENDスコア：スクリーニング時の罹患期間及びベースライン時のCHOP INTENDスコア (順位変換)、HINE-2スコア：スクリーニング時の罹患期間、ベースライン時のCHOP INTENDスコア (順位変換)及びHINE-2スコア (順位変換)を共変量としたANCOVAモデルにより算出。

■乳児型SMA患者の302日目のHINE-2レスポnder^{a)}の割合 (ITT集団)

投与群	評価例数	死亡例の割合 (例数)	死亡以外による 中止例の割合 (例数)	302日目のHINE-2 レスポnderの割合 (例数)	群間差 [95%信頼区間 (正規近似)]
12/12mg群	25	24% (6)	20% (5)	44% (11)	16.00 [-7.73, 39.73]
50/28mg群	50	20% (10)	10% (5)	60% (30)	

a)「蹴る能力」で2ポイント以上の改善又は最大スコア (上げた足の指を手で触れる)の到達か、「頭部の制御」「転がる」「座る」「這う」「立つ」又は「歩く」の運動マイルストーンで1ポイント以上の改善とともに、悪化 (「蹴る能力」では2ポイント以上の減少又は最低スコア、「頭部の制御」「転がる」「座る」「這う」「立つ」又は「歩く」では1ポイント以上の減少)した項目数よりも改善した項目数が多い場合に「レスポnder」と定義した。

■ 232SM203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曲線と50/28mg群の12/12mg群に対するハザード比(ITT集団)¹⁾



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

a) 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回帰モデルに基づき推定。

(乳児型以外のSMA患者の結果)

・232SM203試験パートB¹⁾の副次評価項目である乳児型以外のSMA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及びRevised Upper Limb Module (RULM) スコアのベースラインからの変化量の結果は、下表のとおりでした。

■ 乳児型以外のSMA患者における302日目のHFMSSEスコアとRULMスコアのベースラインからの変化量(ITT集団)¹⁾

		ベースライン	302日目	変化量 ^{a, b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
HFMSSEスコア	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	
RULMスコア	12/12mg群	14.9±5.96 (8)	18.4±5.41 (7)	1.8±1.32	0.72 [-2.5, 4.0]
	50/28mg群	20.2±5.31 (16)	22.6±5.97 (16)	2.5±0.89	

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 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)及び応答に対応したベースラインスコアを共変量としたANCOVAモデルにより算出。

1) 社内資料：日本を含む国際共同試験(232SM203試験パートB)

●日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(232SM203試験パートC¹⁾)

232SM203試験パートC参加前に本剤12mgを1年以上投与しているSMA患者40例(乳児型SMA患者2例、18歳未満の乳児型以外のSMA患者14例、18歳以上のSMA患者24例)を対象に、1回50mgの本剤を1日目に投与した後、本剤28mgを121及び241日目に維持投与する、安全性及び忍容性の評価を主要目的としたオープンラベル試験を実施しました。40例の本パート参加前の本剤12mgの投与期間は1年から5年で、約半数が3.5年から4.5年、中央値は3.9年でした。登録された乳児型SMA患者はいずれもSMN2遺伝子のコピー数は3でした。18歳未満の乳児型以外のSMA患者では12例(85.7%)が3コピー、18歳以上では6例(25%)が3コピー、13例(54.2%)が4コピーでした。パートCには日本人の乳児型SMA患者1例、18歳未満の乳児型以外のSMA患者5例が組み入れられました。

・232SM203試験パートC¹⁾の副次評価項目である302日目のHFMSEスコア及びRULMスコアの結果は下表のとおりでした。

■乳児型及び乳児型以外のSMA患者における302日目のHFMSEスコアとRULMスコアのベースラインからの変化量(ITT集団)¹⁾

	ベースライン	302日目	変化量
HFMSEスコア	35.1±17.61(38)	36.9±17.27(38)	1.8±3.99(38)
RULMスコア	28.4±9.12(38)	29.6±8.53(38)	1.2±2.14(37)

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(232SM203試験パートC)

5. 投与手技について

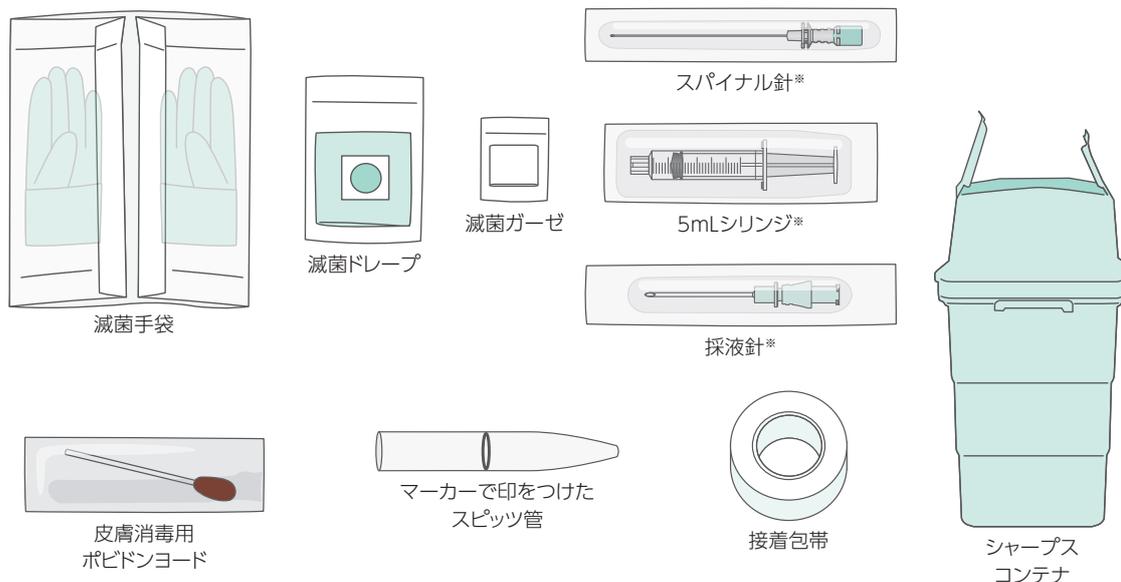
(1) スピラザ投与の実施条件

●本剤の投与は、髄腔内投与に関する標準の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) スピラザの髄腔内投与の概略

① スピラザの髄腔内投与に必要な道具



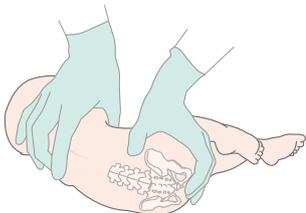
*シリンジ、スパイナル針、採液針はISO80369-6に適合したものをご使用ください。

② 腰椎穿刺前の準備

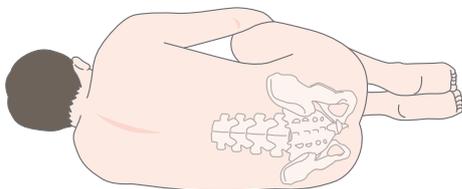
投与量の計算	バイアルの準備・確認	手指衛生	麻酔／鎮静	患者の体位固定	腰椎穿刺領域の準備
●年齢に基づいて投与量を計算	●バイアルを室温まで温める ●溶液を確認する(透明かどうか)	●腰椎穿刺の施行者の手洗い	●行う場合には、施設の標準ガイドラインに従う	●患者の体位は施設の腰椎穿刺ガイドラインに従う	●皮膚の消毒と滅菌ドレープ

患者の体位固定

小児例

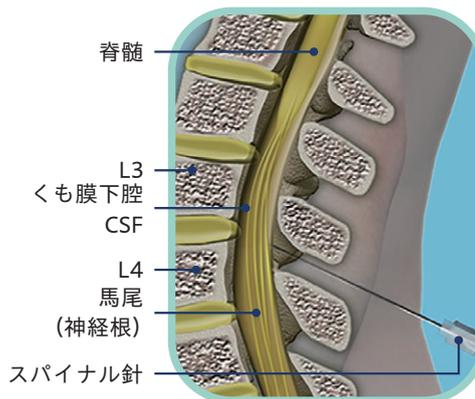


成人例



穿刺部位

スパイナル針の穿刺部位はL3-L4部位又はL4-L5部位です。穿刺部位は、触診などによりあらかじめ確認しておきます。



(3) 腰椎穿刺・髄腔内投与の実際

腰椎穿刺

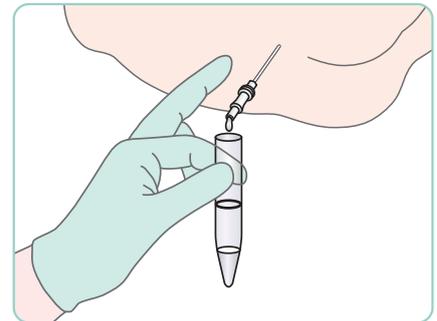
椎間を確認して穿刺します。

※脳脊髄液に血液が混じていた場合は、一度針を抜いて、止血し、上下いずれかの部位に再び穿刺します。



脳脊髄液 (CSF) の採取

留置したスパイナル針からスピラザの投与量と同程度の量の脳脊髄液 (CSF) をスピッツ管に採取します。



シリンジの準備

針を装着した5mLシリンジを用いて、はじめに投与量以上のスピラザをシリンジに吸引し、シリンジ・針の脱気を行いつつシリンジ内のスピラザを規定量に合わせます。

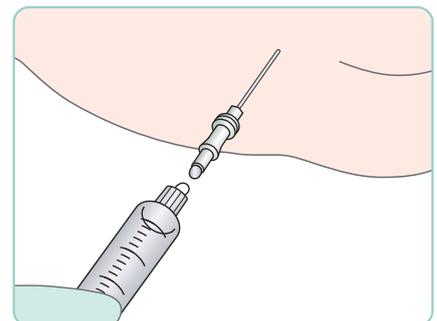
(注意事項)

- スピラザをシリンジに取り出した後、室温で4時間以内、又は2～8℃で24時間以内に使用してください。
- 患者さんの容体の変化などで、処置ができなくなった場合に、バイアルが未開封で未使用の場合は、冷蔵庫に戻してください。

シリンジの装着

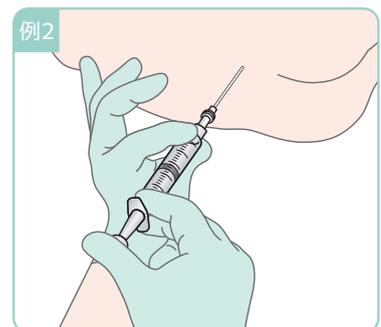
スピラザを充填したシリンジをスパイナル針に取り付けます。

※空気が混入しないよう、スピラザ液が表面張力で盛り上がっている状態のシリンジを、髄液がスパイナル針のハブから盛り上がっているタイミングで取り付けるようにします。



スピラザの髄腔内投与

スピラザは、1～3分かけてゆっくりと注入します。その際、漏れがないことを確認します。



※患者さんの背中に片手を当てるなどの手技で、シリンジの位置を安定させて注入します。

(4) 穿刺部位の処置、患者さんのモニタリング

穿刺部位の 処置

スピラザの注入後、スパイナル針を抜き、穿刺部位に滅菌ガーゼを置き、接着包帯を置きます。針はシャープコンテナに廃棄します。

処置後の モニタリング

投与後一定時間は患者さんが安静に過ごしていただけるよう、患者さん、ならびに患者さんのご家族に説明します。スピラザの副作用、髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象の有無や、バイタルサインを確認します。

- 髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象
 - ・発熱
 - ・頭痛
 - ・背部痛
 - ・嘔吐
 - ・注射部位からの漏出
 - ・脚のしびれ
 - ・排尿障害
 - ・意識障害

スピラザの副作用、髄腔内投与に伴って認められる可能性のある有害事象の有無などに注意し、発熱を含む有害事象が認められた際は、ただちに医療機関に連絡していただくことを伝えます。

(5) 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。

■ 投与前の注意

- ◎ 2～8℃で遮光して保存すること。
- ◎ 投与前に室温に戻すこと。
- ◎ 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。
- ◎ 冷所から取り出した後、6時間以内に使用すること。
- ◎ 希釈しないこと。また、他剤と混合しないこと。

■ 薬剤投与時の注意

- ◎ 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。
- ◎ 投与前には、投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去すること。
- ◎ 使用後の残液は使用しないこと。

<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。投与手技に関してご不明な点がございましたら、下記にご連絡ください。

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



脊髄性筋萎縮症治療剤

スピンラザ® 髄注 12mg
髄注 28mg 50mg

SPINRAZA Intrathecal injection 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	貯 法	2~8℃で保存	有効期間	60ヵ月 (12mg) 48ヵ月 (28mg, 50mg)
承認番号	22900AMX00587		30700AMX00217		30700AMX00218
薬価収載	2017年8月		薬価基準未収載		薬価基準未収載
販売開始	2017年8月				

**2025年9月改訂(第5版、用法・用量変更)

*2024年4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		スピラザ 髄注12mg	スピラザ 髄注28mg	スピラザ 髄注50mg	
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)	29.5mg (28mg)	52.6mg (50mg)
	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	0.23mg 0.51mg 41.95mg 1.12mg 1.03mg 0.82mg 適量	0.23mg 0.51mg 40.55mg 1.12mg 1.03mg 0.82mg 適量

3.2 製剤の性状

販売名	スピラザ髄注12mg	スピラザ髄注28mg	スピラザ髄注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	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

〈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ヵ月以上の場合は、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。[7.3参照]

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。

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니라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니라ザ髄注12mg 1バイアル/箱

スピ니라ザ髄注28mg 1バイアル/箱

スピ니라ザ髄注50mg 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。

2025年9月改訂(第5版、用法・用量変更)
Biogen-271670

BiogenLincは医療関係者向けのプラットフォームです。

BiogenLinc™



バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室 0120-560-086
(フリーダイヤル) 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

2025年9月作成
Biogen-271597
SPI204TG01