2024年4月 作成（第9版）

日本標準商品分類番号 87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

脊髄性筋萎縮症治療剤 薬価基準収載

スピンラザ® 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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル5mL中 ヌシネルセンナトリウム12.63mg（ヌシネルセンとして12mg）
一般名	和名：ヌシネルセンナトリウム（JAN） 洋名：Nusinersen Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年7月 3日 薬価基準収載年月日：2017年8月30日 販売開始年月日：2017年8月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイオジェン・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室 Tel：0120-560-086（フリーダイヤル） 受付時間：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） 医療関係者向けホームページ：https://biogenlinc.jp

本IFは2024年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目……7
1. 開発の経緯……7
2. 製品の治療学的特性……8
3. 製品の製剤学的特性……8
4. 適正使用に関して周知すべき特性……8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……9
(1)承認条件……9
(2)流通・使用上の制限事項……9
6. RMPの概要……9
Ⅱ. 名称に関する項目……10
1. 販売名……10
(1)和名……10
(2)洋名……10
(3)名称の由来……10
2. 一般名……10
(1)和名(命名法)……10
(2)洋名(命名法)……10
(3)ステム……10
3. 構造式又は示性式……10
4. 分子式及び分子量……10
5. 化学名(命名法)又は本質……11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……11
Ⅲ. 有効成分に関する項目……12
1. 物理化学的性質……12
(1)外観・性状……12
(2)溶解性……12
(3)吸湿性……12
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点……12
(5)酸塩基解離定数……12
(6)分配係数……12
(7)その他の主な示性値……12
2. 有効成分の各種条件下における安定性……13
3. 有効成分の確認試験法、定量法……13
Ⅳ. 製剤に関する項目……14
1. 剤形……14
(1)剤形の区別……14
(2)製剤の外観及び性状……14
(3)識別コード……14
(4)製剤の物性……14
(5)その他……14
2. 製剤の組成……14
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤……14
(2)電解質の濃度……14
(3)熱量……14
3. 添付溶解液の組成及び容量……14

4. 力価……14
5. 混入する可能性のある夾雑物……14
6. 製剤の各種条件下における安定性……15
7. 調整法及び溶解後の安定性……15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……15
9. 溶出性……15
10. 容器・包装……15
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報……15
(2)包装……15
(3)予備容量……15
(4)容器の材質……15
11. 別途提供される資材類……15
12. その他……15
Ⅴ. 治療に関する項目……16
1. 効能又は効果……16
2. 効能又は効果に関連する注意……16
3. 用法及び用量……17
(1)用法及び用量の解説……17
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……18
4. 用法及び用量に関連する注意……19
5. 臨床成績……20
(1)臨床データパッケージ……21
(2)臨床薬理試験……22
(3)用量反応探索試験……25
(4)検証的試験……28
1)有効性検証試験……28
2)安全性試験……38
(5)患者・病態別試験……38
(6)治療的使用……38
1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容……38
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要……38
(7)その他……38
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目……39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……39
2. 薬理作用……39
(1)作用部位・作用機序……39
(2)薬効を裏付ける試験成績……40
(3)作用発現時間・持続時間……45
Ⅶ. 薬物動態に関する項目……46
1. 血中濃度の推移……46
(1)治療上有効な血中（脊髄組織中）濃度……46
(2)臨床試験で確認された血中（脳脊髄液中）濃度……46
(3)中毒域……55
(4)食事・併用薬の影響……55
2. 薬物速度論的パラメータ……56
(1)解析方法……56

(2)吸収速度定数……56
(3)消失速度定数……56
(4)クリアランス……56
(5)分布容積……56
(6)その他……56
3. 母集団(ポピュレーション)解析……56
(1)解析方法……56
(2)パラメータ変動要因……56
4. 吸収……57
5. 分布……57
(1)血液－脳関門通過性……57
(2)血液－胎盤関門通過性……57
(3)乳汁への移行性……57
(4)髄液への移行性……57
(5)その他の組織への移行性……58
(6)血漿蛋白結合率……58
6. 代謝……59
(1)代謝部位及び代謝経路……59
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率……59
(3)初回通過効果の有無及びその割合……60
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……60
7. 排泄……60
8. トランスポーターに関する情報……60
9. 透析等による除去率……60
10. 特定の背景を有する患者……60
11. その他……60
Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目……61
1. 警告内容とその理由……61
2. 禁忌内容とその理由……61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……61
5. 重要な基本的注意とその理由……62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……63
(1)合併症・既往歴等のある患者……63
(2)腎機能障害患者……63
(3)肝機能障害患者……63
(4)生殖能を有する者……63
(5)妊婦……63
(6)授乳婦……63
(7)小児等……63
(8)高齢者……64
7. 相互作用……64
(1)併用禁忌とその理由……64
(2)併用注意とその理由……64
8. 副作用……64
(1)重大な副作用と初期症状……64
(2)その他の副作用……65

9. 臨床検査結果に及ぼす影響……67
10. 過量投与……67
11. 適用上の注意……67
12. その他の注意……68
(1)臨床使用に基づく情報……68
(2)非臨床試験に基づく情報……68
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……69
1. 薬理試験……69
(1)薬効薬理試験……69
(2)安全性薬理試験……69
(3)その他の薬理試験……70
2. 毒性試験……70
(1)単回投与毒性試験……70
(2)反復投与毒性試験……70
(3)遺伝毒性試験……70
(4)がん原性試験……71
(5)生殖発生毒性試験……71
(6)局所刺激性試験……71
(7)その他の特殊毒性……71
Ⅹ. 管理的事項に関する項目……72
1. 規制区分……72
2. 有効期間……72
3. 包装状態での貯法……72
4. 取扱い上の注意……72
5. 患者向け資材……72
6. 同一成分・同効薬……72
7. 国際誕生年月日……72
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……72
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……73
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……73
11. 再審査期間……73
12. 投薬期間制限に関する情報……73
13. 各種コード……74
14. 保険給付上の注意……74
Ⅺ. 文献……75
1. 引用文献……75
2. その他の参考文献……76
Ⅻ. 参考資料……77
1. 主な外国での発売状況……77
2. 海外における臨床支援情報……79
XIII. 備考……81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……81
2. その他の関連資料……81

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy：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）の神経筋疾患である。乳児の死亡原因の中で最も多い遺伝子疾患で、また、小児の衰弱性病態の主要な原因でもある。SMAは、発症年齢、達成できる最高運動機能によって、I型（生後0-6ヵ月、座れない）、II型（生後7-18ヵ月、座った姿勢を保てる）、III型（生後18ヵ月以降、支えなしで歩ける）、及びⅣ型（成人型、全マイルストーン達成可能）に分類される[1)]。

SMAの発症率は、海外では出生10万人当たり8.5～10.3人[2)－5)]、国内での推定有病率は10万人当たり0.5～1.0人[6)]と報告されている。国内では、小児慢性特定疾病に認定されており、平成27（2015）年度末の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は874人である[7)]。

ほぼすべてのSMAの症例は、染色体5q領域での*survival motor neuron*（*SMN*）*1*遺伝子の欠失又は突然変異によるSMNタンパク質の欠乏及びそれに付随する脊髄前角における運動ニューロンの変性に起因している。*SMN1*遺伝子の近傍に位置し、少量のSMNタンパク質産生を担っている*SMN1*遺伝子と相同の*SMN2*遺伝子のコピー数が、SMAの臨床表現型の最も重要な予測因子として知られている。通常、発症時期が早いほど、また、SMNタンパク質の産生が少ないほど、疾患は重度である。

これまで、SMAの根本治療として承認された治療法は存在せず、呼吸補助、栄養補助及び整形外科領域の支持療法及び疼痛管理などが行われてきていたが、最大限の支持療法を行ったとしても、比較的重度の病型では、呼吸障害や筋力低下などが進行し早期に死に至るため、運動機能を改善し、患者やその家族のQOLを向上し、生存期間を延長する治療法が求められていた。

スピンラザ®髄注12mgの有効成分であるヌシネルセンナトリウムは、Biogenが開発した2'-*O*-(2-メトキシエチル)アンチセンスオリゴヌクレオチド［（2'-MOE）ASO］であり、目的タンパク質をコードするリボ核酸（RNA）に選択的に結合することにより、目的タンパク質の発現を変化させる短鎖配列の合成ヌクレオチドである。*SMN2*遺伝子のmRNAスプライシングパターンを修正することで、*SMN2*遺伝子から産生される完全長タンパク質の量を増加させ、SMA患者の運動機能の改善効果や呼吸障害などによる死亡リスクの軽減効果が示されている。

スピンラザ®髄注12mgの臨床開発では、5q SMAと遺伝学的に診断され、*SMN2*遺伝子を複数コピー有する、初回投与時に新生児から15歳までの患者を対象とした10試験が実施された。本邦では、初めに、10試験のうち完了した3試験及び中間解析を実施した4試験に基づいて、主にI型の患者のみを評価対象とし、CS3A試験及びCS3B試験を中心に評価された。これらの結果から、本邦ではバイオジェン・ジャパン株式会社が2017年7月に、「乳児型脊髄性筋萎縮症」を効能・効果として、製造販売承認を取得した。つづいて、主にII型又はIII型のSMA患者を評価対象としたCS4試験の結果に基づき、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」に変更となった。さらに、遺伝学的に診断された発症前SMA患者を対象とした232SM201試験の結果に基づき、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」に変更となった。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」に変更となった。なお、海外では、Biogen（米国）とIonis Pharmaceuticals（米国）の共同開発により、2016年12月に「脊髄性筋萎縮症」に対する疾患修飾薬として、「SPINRAZA™」がFDAの承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 脊髄性筋萎縮症(SMA)に対する疾患修飾薬である。

(2)*SMN2* mRNAをターゲットとするアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)※で、完全長の機能性SMNタンパク質を増加させる。(p.39)

(3) 遺伝学的に診断された発症前SMA患者において、
1) 死亡は認められず、死亡又は呼吸介入までの期間中央値は、イベント数が少なく、推定できなかった(Study 232SM201中間解析時)。[発症前SMA](p.36)
SMA患者において、
1) 無治療に比べて有意に高率に運動マイルストーンの改善が達成された(p＜0.0001, Fisherの正確確率検定, Study CS3B最終解析時)。[乳児型(主にI型)SMA](p.29)
2) 死亡又は永続的換気補助のリスクが無治療に比べて47%低下した(Cox比例ハザードモデル)(p＝0.0046, 層別log-rank検定, Study CS3B最終解析時)。[乳児型(主にI型)SMA](p.30)
3)運動機能の有意な改善が認められた(p＝0.0000001, 共分散分析, Study CS4最終解析時)。[主にII型又はIII型SMA](p.33)

(4) ヌシネルセンとして1回12mg(5mL)を腰椎穿刺により髄腔内投与する[2歳(730日齢)以下の患者は日齢に応じて投与量を調節]。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対しては最初の9週に4回の負荷投与を、その後4ヵ月に1回の維持投与を行い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては最初の12週に3回の負荷投与を、その後6ヵ月に1回の維持投与を行う。(p.17)

(5) 重大な副作用として、水頭症(頻度不明)があらわれることがある。
主な副作用は、発熱、頭痛、背部痛、頻脈、嘔吐、腰椎穿刺後症候群(頭痛、吐き気、嘔吐)(各1%以上)であった。(p.64)

※:mRNAを標的とする核酸医薬品

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:スピンラザ®髄注12mgの適正使用のために(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること(「I. 6. RMPの概要」の項参照)。

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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・水頭症	・血液凝固障害 ・腎機能障害 ・肝機能障害 ・中枢神経系への影響、記憶・学習への影響 ・過敏性反応 ・生後2ヵ月以前に治療を開始した患者への投与 ・QT延長 ・*SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の患者への投与 ・腎機能障害患者への投与	・長期投与患者における安全性プロファイル ・原薬ロット間の不純物プロファイルの違いが安全性に与える影響 ・*SMN2*遺伝子以外の遺伝子との相互作用に起因して生じる有害事象(早発卵巣不全、男性及び女性の不妊)
有効性に関する検討事項		
・長期投与した場合の有効性、生命予後への影響 ・*SMN2*遺伝子のコピー数が1又は4以上の患者への投与 ・疾患が進行した患者における有効性 ・永続的換気導入を行った患者における有効性 ・生後20ヵ月後に発症した患者		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査(全例調査) ・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
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査(全例調査)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け情報提供資材(スピンラザ®髄注12mgの適正使用のために)の作成と配布

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

スピンラザ®髄注12mg

(2)洋名

SPINRAZA® Intrathecal injection 12mg

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ヌシネルセンナトリウム(JAN)

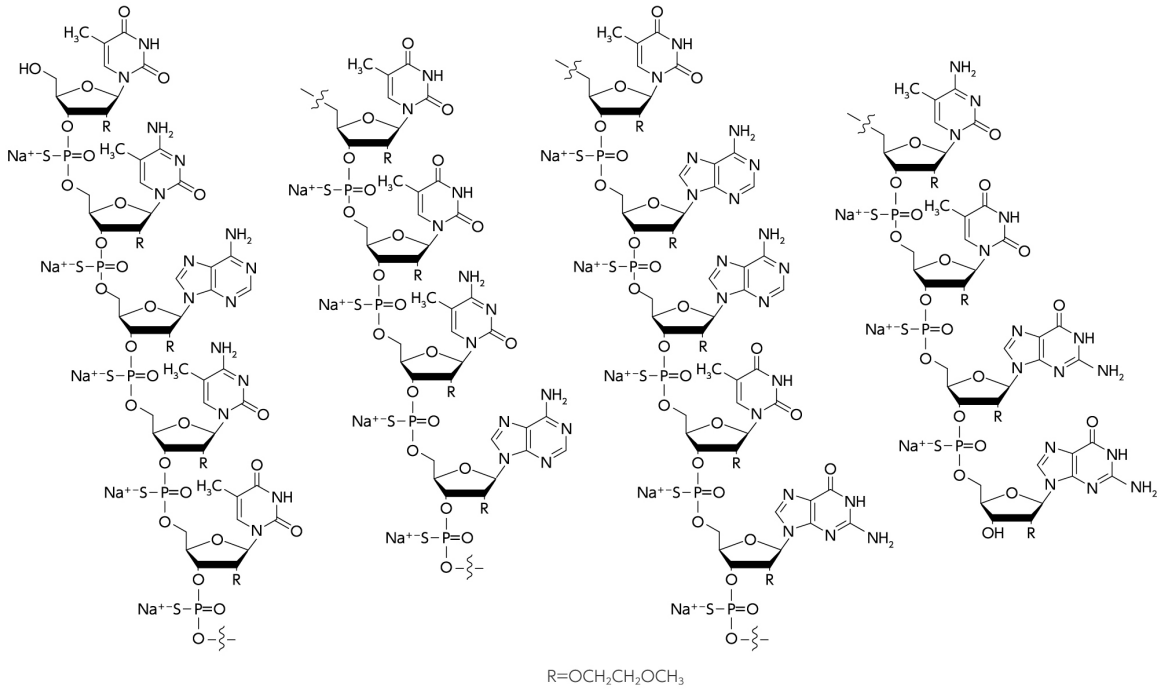
(2)洋名(命名法)

Nusinersen Sodium(JAN)、nusinersen(INN)

(3)ステム

アンチセンスオリゴヌクレオチド(antisense oligonucleotides):-rsen

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{234}H_{323}N_{61}Na_{17}O_{128}P_{17}S_{17}$

分子量:7500.89

5. 化学名（命名法）又は本質

和名：*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*-チオグアニリル-(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)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)グアノシン十七ナトリウム塩（JAN）

洋名：Heptadeca sodium salt of
all-*P*-*ambo*-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanosine（JAN）

又は5'-$^{Me}\underline{U}^{Me}\underline{CA}^{Me}\underline{C}^{Me}\underline{U}^{Me}\underline{U}^{Me}\underline{U}^{Me}\underline{CA}^{Me}\underline{UAA}^{Me}\underline{UG}^{Me}\underline{C}^{Me}\underline{UGG}$-3'
（下線の残基はMOEヌクレオチドを示す。）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般的名称：ヌシネルセンナトリウム　Nusinersen Sodium〔JAN〕
開発コード：ISIS 396443、BIIB058

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

本品は白色～黄色の塊又は粉末である

(2)溶解性

溶媒	溶解性
水	溶けやすい
酢酸ナトリウム緩衝液(pH3)	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
アセトン	ほとんど溶けない
エタノール	ほとんど溶けない
アセトニトリル	ほとんど溶けない
2-プロパノール	ほとんど溶けない
クロロホルム	ほとんど溶けない

(3)吸湿性

熱分析(TGA)によって、約8%の減少が認められた

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点及び熱分解:明確な融点は認められない(示差走査熱量曲線は、ブロードな対称的な吸熱がみられ、水分の損失と一致して約95℃に極大ピークを示す)

(5)酸塩基解離定数

pKa:約2(ジヌクレオチドホスホロチオアートジエステル)※、3.52(アデノシンの共役酸)、4.17(シチジンの共役酸)、9.42(グアノシン)※、9.93(チミジン)※、12(3'-水酸基)、16(5'-水酸基)

※:文献値

(6)分配係数

該当しない(水溶性が高く、電荷密度が高いため)

(7)その他の主な示性値

pH:8.3(水溶液(1→100))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ヌシネルセンナトリウムの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	－20±5℃	高密度ポリエチレンボトル中の二重の低密度ポリエチレン袋	24ヵ月間	変化なし
加速試験	5±3℃		6ヵ月間	変化なし
苛酷試験（温度）	30±2℃／65±5％RH		3ヵ月間	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

液体クロマトグラフィー／質量分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

注射剤(溶液)

(2)製剤の外観及び性状

性状(外観):無色澄明の液

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

溶液のpH:6.7～7.7

溶液の浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		スピンラザ髄注 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

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に由来する成分。ただし、製剤化による夾雑物の増加傾向は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

スピンラザ®髄注12mgの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラス製バイアル・臭化ブチル製ゴム栓	30ヵ月間	変化なし
加速試験	25±2℃／60±5%RH		6ヵ月間	変化なし
苛酷試験（光安定性）	25±2℃／60±5%RH 総照度：約127万lx·hr 近紫外実照射エネルギー：328W·hr/m^2	同上（対照／無包装／紙箱入り）	－	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

スピンラザ®髄注12mg 1バイアル／箱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：臭化ブチルゴム

キャップ：プラスチック、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

脊髄性筋萎縮症

＜解説＞

乳児型（主にI型）脊髄性筋萎縮症（SMA）患者を対象とした非盲検試験（CS3A試験）[8]において有効性及び安全性が示され、つづいて、乳児型（主にI型）SMA患者を対象とした日本を含む国際共同試験である第III相無作為化二重盲検シャム処置対照試験（CS3B試験）[9]※1において有効性及び安全性が確認されたこと、さらに、主にII型又はIII型SMA患者を対象とした日本を含む国際共同試験である第III相無作為化二重盲検シャム処置対照試験（CS4試験）[10]※2において有効性及び安全性が確認されたこと、加えて国際疾病分類第10版（ICD-10）に定義される疾患名に基づき、本剤の効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」と設定した。

さらに、遺伝学的に診断された発症前SMA患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（232SM201試験）において、有効性及び安全性が示され、本剤の効能・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」に変更となったが、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」に変更となった。

※1：日本人被験者3例（うち本剤群2例）

※2：日本人被験者8例（うち本剤群5例）

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

＜解説＞

5.1 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る。*SMN2*遺伝子を4コピー以上有する者は主に軽度の病型であるⅢ型及びⅣ型SMAを発症すると考えられ、232SM201試験では、限られた臨床試験期間内に臨床症状を発現しない可能性が高いため対象とされなかった。また、発症後数年経過したⅣ型SMAにおいてはⅠ型SMAのような急激な運動ニューロンの減少は認められておらず[11]、別の研究では*SMN1*遺伝子の欠失又は変異が確認された臨床症状を発現していない症例のうち、*SMN2*遺伝子コピー数が確認された症例は全例が4コピー以上であったことが報告されている[12]、[13]。以上を踏まえ、*SMN2*遺伝子を4コピー以上有する臨床症状発現前のSMAについては、臨床症状発現前から本剤を投与するのではなく、臨床症状発現後に、患者の状態に応じて医師が本剤投与の必要性を判断してから治療を開始することとした。

5.2 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の患者が含まれる（*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る）。本剤の作用機序を踏まえると、*SMN2*遺伝子のコピー数が1以上の患者であれば、SMNタンパク質の発現量が増加すると考えられ、また、*SMN2*遺伝子のコピー数が3以上の患者では、コピー数が2の患者よりもSMNタンパク質の発現量がより多くなる可能性が考えられる。しかし、乳児型（主にI型）SMA患者を対象としたCS3B試験[9)]の投与対象は、*SMN2*遺伝子のコピー数が2の患者に限定されている。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[10)]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例であった。このため、*SMN2*遺伝子のコピー数が1又は4の患者における有効性及び安全性は明らかではない。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することとした。

5.3 乳児型（主にI型）SMA患者を対象としたCS3B試験[9)]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る。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することとし、効果が認められない場合には投与を中止することとした。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

<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

＜解説＞

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）を調節する。投与時に2歳（731日齢）以上の患者には、投与液量（用量）は5mL（12mg）の固定用量とする。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る[14)]。

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

初めて乳児型(主にI型)SMA患者を対象としたCS3A試験[8](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。以下同)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[9]を実施し、本剤の有用性が認められた。(「Ⅴ．5．臨床成績(3)用量反応探索試験」の項参照)

その後、「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」と設定して主にII型又はIII型SMA患者を対象としたCS4試験[10]を実施し、本剤の有用性が認められた。

さらに、*SMN2*遺伝子を2又は3コピー有する臨床症状発現前のSMAを対象とした232SM201試験においても、乳児型の発症後のSMAと同様の用法・用量を投与したとき、主要評価項目である「死亡又は呼吸介入が発現するまでの期間」では、すべての被験者で生存が認められ、4例が呼吸介入を必要としたものの、気管切開術又は永続的換気を必要とした被験者は認められなかった。また、安全性について、乳児型及び乳児型以外の発症後のSMAを対象としたCS3B試験及びCS4試験の安全性プロファイルと比較して大きく異ならず、新たな安全性上のリスクは示唆されなかった。したがって*SMN2*遺伝子を2又は3コピー有する臨床症状発現前のSMAに対する本剤の用法・用量について、乳児型の発症後のSMAの用法・用量と同様に本剤12mg相当量(同)を、1、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月の間隔で投与するとしている。

4. 用法及び用量に関連する注意

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)

〈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)

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。

＜解説＞

7.1 国内及び海外臨床試験で、早産児での使用経験が少ないこと、また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可能性があることから設定した。

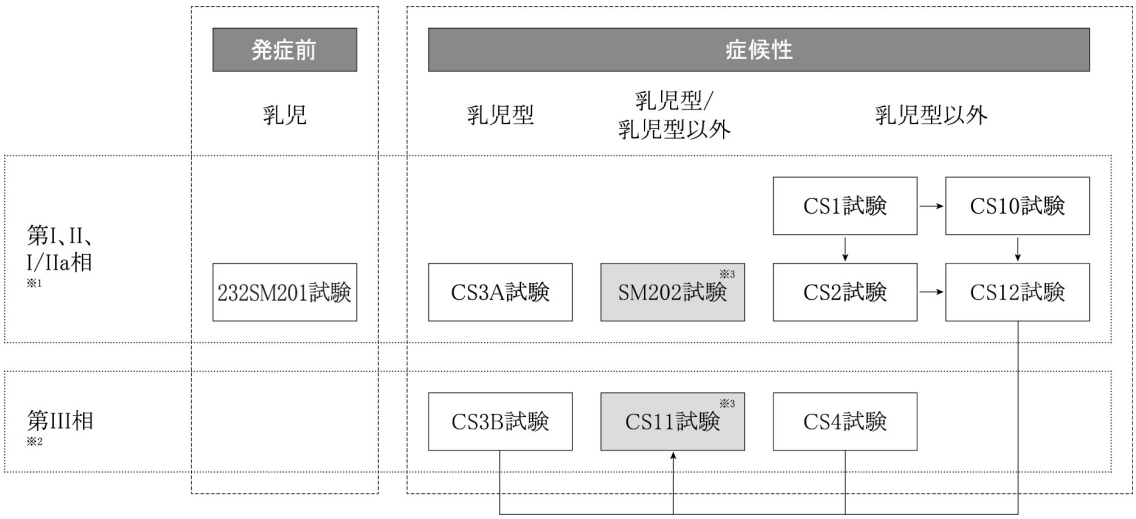
7.2 本剤の投与が予定から遅れた場合の投与方法について、前回投与からの経過期間に応じた投与方法における脳脊髄液濃度のシミュレーション結果から、脳脊髄液濃度が既承認の用法・用量投与時を超えずに、速やかに同程度になることが推測されたことから設定した。

7.3 本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤を併用した臨床試験成績は得られていないことから設定した。なお、「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)を指している。

5. 臨床成績

＜参考＞

本剤の臨床試験では、まず症状の有無により患者を分類し、症状がある患者については、さらに発症年齢で区分した。



※1：ヌシネルセン高濃度溶液（20mg/mL）5mLを脊髄腔内緩衝液20mLで希釈する希釈型製剤を使用した。ただし、2015年12月15日以降のCS3A試験及び2016年2月17日以降のCS12試験では、市販用製剤と同じ、ヌシネルセン2.4mg/mLを含む製剤を使用した

※2：市販用製剤と同じ、ヌシネルセン2.4mg/mLを含む製剤を使用した

※3：参考資料

（1）臨床データパッケージ

区分	Phase〔試験番号等〕	試験概要（対象※）	評価項目
症候性・乳児型SMA（乳児）			
評価資料	第II相（海外） 〔ISIS 396443-CS3A（CS3A試験）〕[8]	多施設共同非盲検／非対照試験（乳児型SMA患者20例）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態
評価資料	第III相（日本を含む国際共同） 〔ISIS 396443-CS3B（CS3B試験）〕[9]	多施設共同無作為化二重盲検シャム処置対照試験（乳児型SMA患者121例、日本人3例を含む）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態
症候性・乳児型以外のSMA（小児）			
評価資料	第I相（海外） 〔ISIS 396443-CS1（CS1試験）〕[15]	多施設共同用量漸増単回投与非盲検試験（主にII型又はIII型SMA患者28例）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
評価資料	第I／IIa相（海外） 〔ISIS 396443-CS2（CS2試験）〕[16]	多施設共同用量漸増反復投与非盲検試験（主にII型又はIII型SMA患者34例）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
評価資料	第I相（海外） 〔ISIS 396443-CS10（CS10試験）〕[17]	多施設共同単回投与非盲検延長試験（CS1試験参加者18例）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
評価資料	第I相（海外） 〔ISIS 396443-CS12（CS12試験）〕[18]	多施設共同反復投与非盲検延長試験（CS2又はCS10試験終了者47例）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
評価資料	第III相（日本を含む国際共同） 〔ISIS 396443-CS4（CS4試験）〕[10]	多施設共同無作為化二重盲検シャム処置対照試験（主にII型又はIII型SMA患者126例、日本人8例を含む）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態
症候性・乳児型又は乳児型以外のSMA（乳児及び小児）			
参考資料	第II相（海外） 〔232SM202（SM202試験）、別称ISIS 396443-CS7試験〕[19]	多施設共同無作為化二重盲検シャム処置対照試験（CS3B又はCS4試験参加不適格SMA患者21例）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
参考資料	第III相（日本を含む国際共同） 〔ISIS 396443-CS11（CS11試験）〕[20]	多施設共同非盲検延長試験（CS12、CS3B及びCS4試験参加SMA患者4例）	安全性 忍容性 有効性 薬物動態
発症前SMA（乳児）			
評価資料	第II相（海外） 〔232SM201（SM201試験）、別称ISIS 396443-CS5試験〕[21]［試験継続中］	多施設共同非盲検試験（遺伝的に診断された発症前SMA患者25例）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態

※：データカットオフ日時点の登録患者数を示す。CS3A試験：2016年1月26日、CS12試験：2016年4月7日、CS4試験：2016年5月2日、SM202試験：2016年5月4日、CS11試験：2016年5月2日、232SM201試験：2020年2月19日

(2)臨床薬理試験

1. 海外第I相試験〔ISIS 396443-CS1(CS1試験)〕(外国人データ)[15)]

主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症(SMA)患者28例を対象に、本剤1、3、6又は9mg(ヌシネルセンとして。以下同)[※1]を単回髄腔内投与し、安全性及び忍容性などを評価する用量漸増単回投与非盲検試験を実施した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤1mg投与で1例(左足内側足根に麻痺)、同3mg投与で1例(動悸)認められたが、いずれも軽度であり、単回投与時の忍容性は良好であった。

試験デザイン 〔試験番号〕	海外第I相多施設共同用量漸増単回投与非盲検試験 〔ISIS 396443-CS1(CS1試験)〕
目的	主要目的:SMA患者における本剤単回髄腔内投与時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的:SMA患者における本剤単回髄腔内投与時の脳脊髄液中及び血漿中の薬物動態を評価する 探索的目的:SMA患者における本剤単回髄腔内投与時の有効性を評価する
対象	乳児型以外のSMA患者28例(2～14歳/II型SMA:15例・III型SMA:13例)
主な登録基準	1. ホモ接合性*SMN1*遺伝子欠失が証明 2. SMAに起因する臨床像を呈する2～14歳の男子又は女子 3. スクリーニング時に生存期間が2年を超えると判断 4. 生殖機能の成熟が判断される患者では、以下の基準を満たすこと a)女性:スクリーニング時の妊娠検査が陰性、かつ、試験期間中に妊娠しないこと(適切な避妊方法を用いる又は性行為を控えるなどによる) b)男性:試験期間中性行為を控えること
主な除外基準	1. 侵襲的又は非侵襲的換気療法が24時間必要となる呼吸不全を有する 2. 胃経管栄養の実施 3. 側弯症手術の既往又は同手術予定により腰椎穿刺手技に影響が考えられる 4. 試験前2ヵ月以内又は試験期間中に、手術もしくは肺イベントによる入院又は入院予定 5. 活動性感染症が未治療又は不適切な治療実施による抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 6. 脳・脊髄疾患(腫瘍を含む)の既往又は脳・脊髄の異常(MRI又はCTによる)により、腰椎穿刺手技及び脳脊髄液の循環に影響があると考えられる 7. 脳脊髄液排出用シャント又は中枢神経系カテーテルの埋め込み 8. 細菌性髄膜炎の既往 9. スクリーニング時の1ヵ月以内又は被験薬の半減期の5倍の期間のいずれか長い方の期間内に、他の治験薬(バルプロ酸、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、ヒドロキシ尿素、サルブタモールなど)、生物学的製剤又は医療器具による処置を実施。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴
試験方法	本剤1、3、6又は9mg(薬液量5mL)[※1]を腰椎穿刺により単回髄腔内ボーラス投与(1～3分)し、最大85日間追跡評価した。1～6mgは各6例、9mgは10例に投与された。
評価項目	安全性主要評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査、心電図、併用薬の使用状況調査

結果	安全性 本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団28例中25例(89.3%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、頭痛11例(39.3%)及び腰椎穿刺後症候群6例(21.4%)であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤1mg投与で1例(左足内側足根に麻痺)、同3mg投与で1例(動悸)認められたが、いずれも軽度であった。 本試験で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象も認められなかった。 なお、単回髄腔内投与後85日間に本剤6及び9mg※2に対する免疫原性応答は観察されなかった。

※1:本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量(一部抜粋)
通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量(0～90日齢:9.6mg、91～180日齢:10.3mg、181～365日齢:10.8mg、366～730日齢:11.3mg、731日齢～:12mg)を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)

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の対応(詳細は添付文書を参照すること)。

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。

※2:免疫原性の評価は、治験実施計画書改訂3(2012年3月12日付)により追加されたため、本剤6及び9mgを投与した16例の試料のみを評価した

15)社内資料:外国臨床試験(CS1試験)

2. 海外第I/IIa相試験〔ISIS 396443-CS2(CS2試験)〕(外国人データ)[16)]

主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症(SMA)患者34例を対象に、本剤1回3、6、9又は12mg(ヌシネルセンとして。以下同)※を反復髄腔内投与し、安全性及び忍容性などを評価する用量漸増反復投与非盲検試験を実施した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められず、反復投与時の忍容性は良好であった。

試験デザイン 〔試験番号〕	海外第I/IIa相多施設共同用量漸増反復投与非盲検試験 〔ISIS 396443-CS2(CS2試験)〕
目的	主要目的:SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的:SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の脳脊髄液中及び血漿中の薬物動態を評価する 探索的目的:SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の有効性を評価する
対象	乳児型以外のSMA患者34例(2～15歳/II型SMA:13例・III型SMA:21例)
主な登録基準	1. 遺伝学的に5q SMA(ホモ接合性遺伝子欠失又は変異)が証明 2. SMAに起因する臨床像を呈する2～15歳の男子又は女子 3. スクリーニング時に生存期間が2年を超えると判断 4. 生殖機能の成熟が判断される患者では、以下の基準を満たすこと a)女性:スクリーニング時の妊娠検査が陰性、かつ、試験期間中に妊娠しないこと(適切な避妊方法を用いる又は性行為を控えるなどによる) b)男性:試験期間中性行為を控えること

主な除外基準	1. 侵襲的又は非侵襲的換気療法が24時間必要となる呼吸不全を有する 2. 胃経管栄養が必要で、大半の栄養が当該経路より投与されると判断 3. 側弯症手術の既往により腰椎穿刺手技に影響が考えられる 4. スクリーニング前2ヵ月以内又は試験期間中に、手術もしくは肺イベントによる入院又は入院予定 5. 活動性感染症が未治療又は不適切な治療実施による抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 6. 脳・脊髄疾患(腫瘍を含む)の既往又は脳・脊髄の異常(MRI又はCTによる)により、腰椎穿刺手技及び脳脊髄液の循環に影響があると考えられる 7. 脳脊髄液排出用シャント又は中枢神経系カテーテルの埋め込み 8. 細菌性髄膜炎の既往 9. CS1試験[15]で本剤3、6又は9mg並びにCS10試験[17]で本剤6又は9mg投与 10. スクリーニング時の1ヵ月以内又は被験薬の半減期の5倍の期間のいずれか長い方の期間内に、他の治験薬(アルブテロール、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム又はサルブタモールなど)、生物学的製剤又は医療器具による処置を実施。スクリーニング時の3ヵ月以内に、バルプロ酸又はヒドロキシ尿素による治療。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴
試験方法	本剤3～12mg(薬液量5mL)※を、1回3、6又は12mgは3回(1、29及び85日目)、あるいは1回9mgは2回(1及び85日目)を腰椎穿刺により反復髄腔内ボーラス投与(1～3分)し、最大253日間追跡評価した。3及び6mgは各8例、9及び12mgは各9例に投与された。
評価項目	安全性主要評価項目: 有害事象、血液及び脳脊髄液の臨床検査、バイタルサイン、身体的診察、神経学的検査、心電図
結果	安全性 本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団34例中32例(94.1%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、腰椎穿刺後症候群13例(38.2%)、背部痛9例(26.5%)、穿刺部位疼痛及び鼻咽頭炎各8例(各23.5%)、並びに頭痛7例(20.6%)であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、認められなかった。 重篤な有害事象は3例(8.8%)3件であった。その内訳は、フェンタニルによる薬物過敏症、肺炎、腰椎穿刺後症候群各1件であった。死亡、投与中止に至った有害事象は認められなかった。 なお、反復髄腔内投与169日後までに本剤に対する免疫原性応答は観察されなかった。 薬物動態 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中(脳脊髄液中)濃度〈参考〉⑤反復髄腔内投与(CS2試験)」の項参照

※:本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量(一部抜粋)

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量(0～90日齢:9.6mg、91～180日齢:10.3mg、181～365日齢:10.8mg、366～730日齢:11.3mg、731日齢～:12mg)を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)

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の対応(詳細は添付文書を参照すること)。

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。

16)社内資料:外国臨床試験(CS2試験)

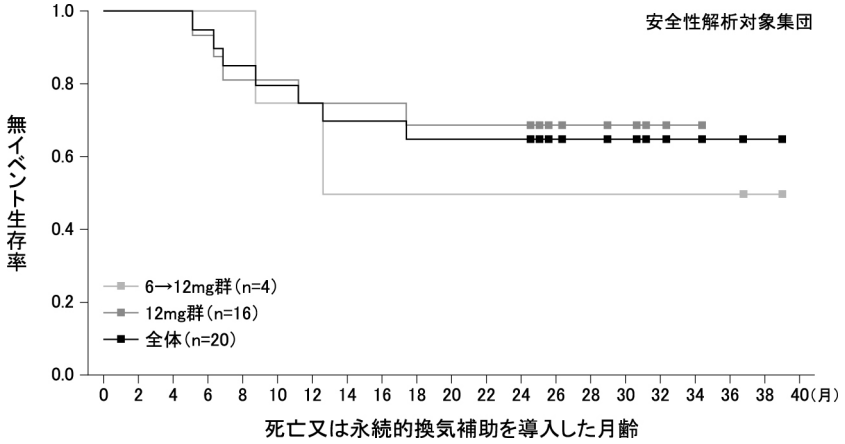
(3)用量反応探索試験

1. 海外第II相試験〔ISIS 396443-CS3A(CS3A試験)〕(外国人データ)[8)]

〔データカットオフ日2016年1月26日までの中間解析〕

乳児型(主にI型)脊髄性筋萎縮症(SMA)患者20例を対象に、本剤1回6又は12mg(ヌシネルセンとして。以下同)相当量(年齢に応じて投与量を調節)※を反復髄腔内投与し、有効性及び安全性などを評価する非盲検/非対照試験を実施した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、好中球減少症及び嘔吐各1例が認められたが、いずれも軽度であった。

試験デザイン 〔試験番号〕	海外第II相多施設共同非盲検/非対照試験 〔ISIS 396443-CS3A(CS3A試験)〕
目的	主要目的:乳児型SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の有効性を評価する 副次目的:乳児型SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の安全性及び忍容性並びに脳脊髄液中及び血漿中の薬物動態を評価する
対象	乳児型SMA患者20例 (発症時年齢:中央値56日[21～154日]/I型SMA)
主な登録基準	1. 遺伝学的に5q SMAホモ接合性*SMN1*遺伝子欠失又は変異が証明 2. 生後21日以上6ヵ月(180日)以下でSMAの臨床徴候及び症状を発症し、スクリーニング時に生後21日以上7ヵ月(210日)以下の男子又は女子 3. 試験開始時に十分な栄養及び水分補給を受けていると判断(胃瘻の有無は問わない) 4. 体重が年齢の5パーセンタイル以上(米国疾病予防センター(CDC)指針に基づく) 5. SMAの標準治療に関する合意声明で設定されたガイドラインに則した治療を実施中で、今後もこれに準拠した治療が継続されると判断 6. 懐胎期間が35～42週で、かつ妊娠時体重が2kg以上
主な除外基準	1. 低酸素血症(換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が96%未満) 2. 活動性感染症が未治療又は不適切な治療実施による抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 3. 脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺手技、脳脊髄液の循環又は安全性評価に影響があると考えられる 4. 脳脊髄液ドレナージのシャント又は中枢神経系カテーテルの留置 5. 組み入れ90日前又は試験期間中に、他の治験薬(アルブテロール、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム、サルブタモール、バルプロ酸又はヒドロキシ尿素など)、生物学的製剤又は医療器具による処置を実施。遺伝子治療歴又は細胞移植による治療歴
試験方法	負荷投与期間(1、15及び85日目)は、本剤1回6又は12mg相当量(脳脊髄液推定量に基づき、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。以下同)を、維持投与期間(253、379、505、631、757、883、1,009、1,135及び1,261日目)は本剤1回12mg相当量を腰椎穿刺により反復髄腔内ボーラス投与(1～3分)し、最大1,352日間追跡評価した。負荷投与6mg相当量は4例、12mg相当量は16例に投与された。

評価項目	有効性主要評価項目： HINE第2項による運動マイルストーンの改善[#1]を達成した患者割合 有効性副次評価項目： 無イベント生存及び全生存[#2]、CHOP INTEND[#3]測定に基づく筋力改善、尺骨及び腓骨神経のCMAP[#4]による神経筋電気生理学的測定 #1：HINE第2項で、次の①～③の1つ以上の改善と定義（①「蹴る能力」が2点以上増加又はその区分の最大スコアの達成、②「自発的なつかみ」が2点以上増加又はその区分の最大スコアの達成、③「頭部の制御」、「転がる」、「座る」、「這う」、「立つ」又は「歩く」という運動マイルストーンの1点以上の増加） #2：生存患者及び永続的換気補助（気管切開又は急性かつ可逆性な疾患の非存在下で1日当たり16時間以上の換気が2週間以上継続して必要と定義）を要しない患者の割合により決定 #3：フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査 #4：複合筋活動電位 安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、神経学的検査、バイタルサイン、身体的診察、体重、併用薬の使用状況、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）、脳脊髄液検査（細胞数、タンパク質及び糖）、心電図
結果	〔*SMN2*遺伝子コピー数〕 2コピー：17例（85％）、3コピー：2例（10％）、不明：1例（5％） 有効性主要評価項目（中間解析時）： **運動マイルストーン（HINE第2項）** データカットオフ前の最終来院時点において、HINE第2項による新たな運動マイルストーンの改善を達成[#1]していた患者の割合は、65％（20例中13例）であった。また、20例中8例（40％）が「座る（支えなし）」を、5例（25％）が「立つ（補助あり又は補助なし）」を、2例（10％）が「歩く（補助あり又は補助なし）」を獲得した。 #1：前項（評価項目の項）参照 有効性副次評価項目（中間解析時）： **無イベント生存及び全生存[#2]** データカットオフ時点で、生存して永続的換気補助を必要とせずに試験を継続していたのは20例中13例（65％）であった。また、データカットオフ時点で、生存して試験を継続していたのは20例中15例（75％）であった（死亡4例、自主的に試験中止1例）。 **無イベント生存率[#2]（カプランマイヤー曲線）**  #2：前項（評価項目の項）参照

	CHOP INTEND[#3]総スコア CHOP INTEND総スコアはベースラインから694日目までに16.90±11.72ポイント(平均値±SD)増加した。また、データカットオフ前の最終来院時点において、20例中11例(55%)に、CHOP INTEND総スコア4点以上の増加が認められた。 #3:前項(評価項目の項)参照 尺骨及び腓骨神経のCMAP[#4]振幅 CMAP振幅はベースラインから694日目までに、尺骨及び腓骨神経はそれぞれ0.753±0.695及び1.85±0.98mV増加した(いずれも平均値±SD)。 #4:前項(評価項目の項)参照 安全性評価項目(中間解析時): 本剤を1回以上投与された安全性解析対象集団20例中20例(100.0%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、発熱14例(70%)、上気道感染12例(60%)、便秘9例(45%)、嘔吐及び関節拘縮各8例(各40%)、肺炎、鼻閉、呼吸窮迫及び側弯症各7例(各35%)、鼻咽頭炎、中耳炎、ライノウイルス感染、胃食道逆流性疾患、咳嗽及び呼吸不全各6例(各30%)、気道感染、下痢、無気肺、上気道分泌増加及び発疹各5例(各25%)、並びにウイルス感染、生歯、急性呼吸不全、慢性呼吸不全、低酸素症、疼痛、脊柱後弯症及びおむつ皮膚炎各4例(各20%)であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、好中球減少症及び嘔吐各1例が認められ、いずれも軽度であった。 重篤な有害事象は20例中16例(80.0%)77件に認められた。その主なものは、呼吸窮迫8件、呼吸不全6件、急性呼吸不全9件、肺炎7件であった。 死亡は4例に認められ、その内訳は、呼吸不全が2例、偶発的な窒息及びウイルス性下気道感染であった。本試験で投与中止に至った有害事象は、すべて死亡によるものであった。 なお、本剤に対する免疫原性応答は、20例中1例で、253及び820日目に一時的に陽性であった。

※:本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量(一部抜粋)
通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量(0～90日齢:9.6mg、91～180日齢:10.3mg、181～365日齢:10.8mg、366～730日齢:11.3mg、731日齢～:12mg)を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)

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の対応(詳細は添付文書を参照すること)。

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)社内資料:外国臨床試験(CS3A試験)

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

1．日本を含む国際共同第III相試験〔ISIS 396443-CS3B（CS3B試験）〕（日本人及び外国人のデータ）[9)]

乳児型（主にI型）脊髄性筋萎縮症（SMA）患者121例を対象に、本剤1回12mg（ヌシネルセンとして。以下同）相当量（年齢に応じて投与量を調節）を反復髄腔内投与し、有効性及び安全性などを評価する日本を含む国際共同試験として、無作為化二重盲検シャム処置対照試験を実施した。

【実施国】日本、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、米国（13ヵ国）

本試験は中間解析（データカットオフ日：2016年6月15日）により確認された効果に基づいて、早期に終了した。これに伴い、最終解析のための最終来院日にwindowing approachを用い、183日目の来院で評価を受ける機会を有した110例を最終解析の有効性解析対象集団に組み入れた。本項目では、最終解析時の結果を記載している。

なお、治療継続中の患者は、本試験の最終来院検査終了後に、延長試験（CS11試験[20)]）に移行し、本剤投与を継続することとなっている。

試験デザイン 〔試験番号〕	日本を含む国際共同第III相多施設共同無作為化二重盲検シャム処置対照試験〔ISIS 396443-CS3B（CS3B試験）〕
目的	主要目的：乳児型SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の有効性を評価する 副次目的：乳児型SMA患者における本剤反復髄腔内投与時の忍容性並びに脳脊髄液中及び血漿中の薬物動態を評価する
対象	乳児型SMA患者121例（日本人被験者3例含む） （発症時年齢：中央値8.0週［1～20週］）〔本剤群80例、シャム処置群41例〕
主な登録基準	1．遺伝学的に5q SMAホモ接合性欠失又は突然変異、もしくは複合ヘテロ接合体の遺伝学的証拠を有する 2．*SMN2*遺伝子を2コピー有する 3．生後6ヵ月（180日）以内にSMAに整合する臨床徴候及び症状を発症し、スクリーニング時に生後7ヵ月（210日）以下の男子又は女子 4．登録時に適切な栄養及び水分の補給を受けていると判断（胃瘻の有無は問わない） 5．体重が各年齢の3パーセンタイル以上（適切な国別のガイドラインに基づく） 6．通常の予防接種（インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン及び実施可能であればRSウイルス感染予防［パリビズマブ］を含む）などの医療が、SMAの標準治療に関する合意声明に規定されたガイドラインに適合すると判断され、今後も適合し続けると予想される 7．妊娠期間が37～42週
主な除外基準	1．スクリーニング評価時に低酸素血症（換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和率が96％未満） 2．活動性感染症が未治療又は不適切な治療実施による抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 3．脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺手技、脳脊髄液の循環又は安全性評価に影響があると考えられる 4．脳脊髄液ドレナージのシャント又は中枢神経系カテーテルの留置 5．スクリーニング開始前の30日以内又は試験期間中に、他の治験薬（経口アルブテロール／サルブタモール、リルゾール、カルニチン、フェニル酪酸ナトリウム、バルプロ酸及びヒドロキシ尿素など）、生物学的製剤又は医療器具によるSMAの治療。遺伝子治療、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は細胞移植による治療歴

試験方法	本剤1回12mg相当量（脳脊髄液推定量に基づき、2歳以上の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量。以下同）を腰椎穿刺による反復髄腔内ボーラス投与（1～3分）又はシャム処置[#1]のいずれかを、負荷投与（1、15、29及び64日目）した後、4ヵ月毎に維持投与（183及び302日目）し、最大394日間追跡評価した。 #1：治療に対する盲検を解除された専任の治験担当者が、患者の親及び治験責任医師などの主要な治験担当者が同席しない状況で実施し、本剤群で腰椎穿刺注入が通常行われる部位に針を少し刺し、本剤群で注入部位に貼ったものと同種の絆創膏を貼り、腰椎穿刺注入を行ったように外観を装った。
評価項目	有効性主要評価項目： HINE第2項による運動マイルストーンの改善[#2]を達成した患者割合 死亡又は永続的換気補助[#4]までの期間 有効性副次評価項目： CHOP INTEND[#3]の改善を達成した患者割合、生存率、永続的換気補助[#4]を必要としない患者割合、尺骨及び腓骨神経のCMAP[#5]の改善を達成した患者割合、死亡又は永続的換気補助までの時間（スクリーニング時における発病期間による患者サブグループ毎に評価：試験の中央値以下／超） #2：HINE第2項で、①運動マイルストーンの「蹴る能力」のカテゴリで2点以上の増加又はそのカテゴリの最大スコア（上げた足の指を手で触れる）に達する、又は「頭部の制御」、「転がる」、「座る」、「這う」、「立つ」又は「歩く」能力のカテゴリで1点の増加が認められる、②「自発的なつかみ」を除く運動マイルストーンのカテゴリにおいて①で定義した改善が認められたカテゴリが悪化したカテゴリよりも多い（「蹴る能力」のカテゴリに関して、悪化は2点以上の低下又は可能な最低スコア（蹴らない）への低下と定義した。その他の6つのカテゴリに関して、悪化は1点以上の低下と定義した）。死亡した又は試験を中止した患者は、ノンレスポンダーとしてカウントし、割合の計算の分母に含めた。183、302及び394日目に評価 #3：フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査 #4：急性可逆性疾患を認めない、気管切開又は1日当たり16時間以上の換気が連続21日間を超えて行われると定義 #5：複合筋活動電位 安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、神経学的検査、バイタルサイン、身体的診察、体重、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査及び免疫原性評価）、心電図、併用薬及び併用処置の評価
結果	〔*SMN2*遺伝子コピー数〕 2コピー：120例（99%）、3コピー：1例（＜1%） 有効性主要評価項目： **運動マイルストーン（HINE第2項）** HINE第2項による運動マイルストーンの改善を達成[#2]していた患者の割合は、本剤群で51%（73例中37例）、シャム処置群で0%（37例中0例）であり、本剤群で統計学的に有意に高かった（p＜0.0001、Fisherの正確確率検定）。また、本剤群の73例中6例（8%）で「自力で座る[a]」、1例（1%）で「立つ[b]」を達成したが、シャム処理群37例ではいずれも0例（0%）であった。

運動マイルストーンの改善[#2]を達成した患者割合

	本剤群（n=73）	シャム処置群（n=37）
運動マイルストーンの改善[#2]を達成した患者割合（%）	51（n=37）	0（n=0）
群間差［95%信頼区間］ p値（Fisherの正確確率検定）	50.68［31.81、66.48］ ＜0.0001	

#2：前項（評価項目の項）参照

a：自力で座る：「安定して座る」又は「座った姿勢から旋回できる」を達成。
b：立つ：「支えると立つ」、「補助なしで立つ」のいずれかを達成。

死亡又は永続的換気補助[#4]までの期間

死亡又は永続的換気補助[#4]までの期間の中央値は、対照群では22.6週であり、本剤群ではイベント数が少なく推定できなかった。

有効性副次評価項目：

CHOP INTEND[#3]総スコア

CHOP INTEND[#3]総スコアがベースラインより4点以上の改善が認められた患者の割合は、本剤群で71%（73例中52例）、シャム処置群で3%（37例中1例）であった。また、ベースラインから4点以上の悪化が認められた患者の割合は本剤群で3%（73例中2例）、シャム処置群で46%（37例中17例）であった。なお、183日目及び394日目におけるCHOP INTEND[#3]総スコアは、本剤群ではそれぞれ平均9.05及び13.73点増加したが、シャム処置群ではそれぞれ平均10.63及び11.32点減少した。

#3：前項（評価項目の項）参照

生存率及び永続的換気補助[#4]を必要としない患者割合

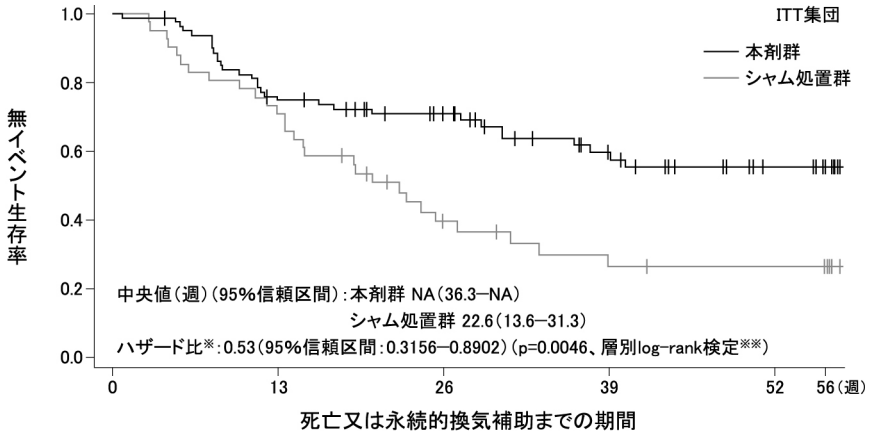
生存率及び永続的換気補助[#4]を必要としない患者の割合は、下表の通りであった。無イベント生存率（生存かつ永続的換気補助[#4]を必要としない患者の割合）のハザード比は0.53（0.3156－0.8902）（p=0.0046、罹患期間で層別化した層別log-rank検定）であり、本剤群ではシャム処置群と比べて死亡又は永続的換気補助のリスクが47%低下した。

生存率及び永続的換気補助[#4]を必要としない患者割合

	本剤群（n=80）	シャム処置群（n=41）
生存率（%）	84（n=67）	61（n=25）
無イベント生存率[#6]（%）	61（n=49）	32（n=13）
永続的換気補助[#4]を必要としない患者の割合（%）	78（n=62）	68（n=28）

#4：前項（評価項目の項）参照
#6：生存かつ永続的換気補助[#4]を必要としない患者の割合

無イベント生存率（カプランマイヤー曲線）



本剤群（n） 80	59	46	29	16	13
シャム処置群（n） 41	30	14	9	7	7

※Cox比例ハザードモデル（スクリーニング時の罹患期間で調節）、※※罹患期間で層別化

（注）CS3B試験では、一部の国や地域において実薬群・対照群の割り付け例数にやや偏りが認められていること、各国での永続的換気補助の導入に関する考え方は異なることが知られているが「永続的換気補助の導入」の理由を記録していなかったことなど、当該データの解釈には注意が必要であることを承認審査において指摘されている。

安全性評価項目：

本剤投与又はシャム処置（対照）を1回以上受けた安全性解析対象集団において、本剤群では80例中77例（96.3%）に、シャム処置群では41例中40例（97.6%）に有害事象が認められた。本剤群で認められた主な有害事象は、発熱45例（56.3%）、便秘28例（35.0%）、上気道感染24例（30.0%）、肺炎23例（28.8%）、呼吸窮迫21例（26.3%）、呼吸不全20例（25.0%）、無気肺18例（22.5%）であった。一方、シャム処置群で認められた主な有害事象は、発熱24例（58.5%）、呼吸不全16例（39.0%）、呼吸窮迫及び無気肺各12例（各29.3%）、急性呼吸不全及び酸素飽和度低下各10例（24.4%）、上気道感染及び便秘各9例（各22.0%）であった。また、本剤投与又はシャム処置との因果関係が否定できない（多分関連ありと判断された）有害事象は、本剤群では9例（11.3%）10件（発熱2件、体温低下、体温上昇、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振及び血管炎各1件）、シャム処置群では6例（14.6%）6件（発熱2件、疼痛、下痢、嘔吐及び発疹各1件）であり、これらのうち重篤と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は、本剤群61例（76.3%）299件、シャム処置群39例（95.1%）150件に認められ、その主なものは、本剤群で呼吸窮迫28件、呼吸不全22件、急性呼吸不全29件、無気肺26件、誤嚥性肺炎10件であった。死亡は、本剤群13例（16.3%）、シャム処置群16例（39.0%）に認められ、その内訳は、本剤群で呼吸不全4例、心肺停止2例、急性呼吸不全、呼吸停止、呼吸窮迫、全身健康状態低下、心肺停止後の低酸素性脳障害、誤嚥後の低酸素性虚血性脳症、不明が各1例、シャム処置群で呼吸不全8例、心肺停止3例、呼吸窮迫2例、急性呼吸不全、誤嚥、不明が各1例であった。本試験で投与中止に至った有害事象は、すべて死亡によるものであった。

なお、本剤に対する免疫原性応答は、本剤群で3例に認められたが、一度のみの抗体陽性であり、一過性の反応であると考えられた。

9）社内資料：日本を含む国際共同試験（CS3B試験）

2. 国際共同第III相試験　CS4試験〔ISIS 396443-CS4（CS4試験）〕（日本人及び外国人のデータ）[10)]

主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症（SMA）患者126例（日本人8例含む）を対象に、本剤1回12mg（ヌシネルセンとして。以下同）を反復髄腔内投与し、有効性及び安全性などを評価する日本を含む国際共同試験として、無作為化二重盲検シャム処置対照試験を実施した。

【実施国】日本、米国、カナダ、イタリア、ドイツ、スペイン、フランス、スウェーデン、香港、韓国（10ヵ国）

本試験は中間解析（データカットオフ日：2016年8月31日）により確認された効果に基づいて、早期に終了した。最終投与/シャム処置から2週間以内に最終来院/評価を求め、windowing approachを用いて456日目の来院で評価を受ける機会を有した100例を最終解析の有効性解析対象集団に組み入れた。本項目では、最終解析時の結果を記載している。

なお、治療継続中の患者は、本試験の最終来院検査終了後に、延長試験（CS11試験[20)]）に移行し、本剤投与を継続することとなっている。

試験デザイン 〔試験番号〕	日本を含む国際共同第III相多施設共同無作為化二重盲検シャム処置対照試験〔ISIS 396443-CS4（CS4試験）〕
目的	主要目的：乳児型以外のSMA患者における本剤髄腔内投与時の有効性を評価する 副次目的：乳児型以外のSMA患者における本剤髄腔内投与時の安全性及び忍容性を評価する 三次目的：乳児型以外のSMA患者における本剤髄腔内投与時の脳脊髄液中及び血漿中の薬物動態を評価する
対象	主にII型又はIII型SMA患者126例（日本人被験者8例含む） （発症時年齢：中央値11.0ヵ月［6～20ヵ月］）〔本剤群84例、シャム処置群42例〕
主な登録基準	1. 遺伝学的に5q SMAホモ接合性欠失又は突然変異、もしくは複合ヘテロ接合体の遺伝学的証拠を有する 3. SMAに合致する臨床症状が生後6ヵ月以降に発現した 4. 年齢が2～12歳の男子又は女子 5. 自力で座ることが可能であるが、自力で歩行ができない 6. スクリーニング時点におけるHFMSE[#1]が10以上54以下 7. 治験責任医師により、スクリーニング時からの推定生存期間が2年を超えると判断される #1：拡大Hammersmith運動機能評価スケール（Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded：HFMSE）
主な除外基準	1. 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 2. 胃栄養チューブが必要であり、大半の栄養が当該経路により投与されると治験責任医師が判断する 3. スクリーニング時のX線検査により、重度拘縮又は重度側弯が認められる 4. スクリーニング前2ヵ月以内に手術（側弯症手術その他の手術）、肺イベント若しくは栄養補給のために入院、又は、試験期間中に手術、肺イベント若しくは栄養補給のために入院を予定している 5. 活動性感染症が未治療、又は不適切な治療の実施により、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 6. 脳・脊髄疾患（腫瘍を含む）の既往を有する、又は核磁気共鳴画像法（MRI）若しくはコンピュータ断層撮影（CT）により脳・脊髄に異常が認められ、腰椎穿刺手技やCSFの循環に影響があると考えられる 7. スクリーニング来院時の血液学的検査、臨床化学検査項目、又はECGにおいて臨床的に意味のある異常が認められ、治験参加が不適切であると治験責任医師が判断

	8. 他の治験薬（経口アルブテロール［サルブタモール］、リルゾール、カルニチン、クレアチン、フェニル酪酸ナトリウム等）、生物学的製剤、又は医療器具による処置がスクリーニング時の1ヵ月以内、又は被験薬の半減期の5倍の期間のいずれか長い方の期間内に実施。スクリーニング時の3ヵ月以内にバルプロ酸又はヒドロキシ尿素による治療歴。遺伝子治療、アンチセンスオリゴヌクレオチド療法又は細胞移植による治療歴
試験方法	本剤1回12mgを腰椎穿刺による反復髄腔内ボーラス投与（1～3分）又はシャム処置[#2]のいずれかを、負荷投与（1、29及び85日目）した後、6ヵ月後に1回維持投与（274日目）し、最大482日間追跡評価した。 #2：治療に対する盲検を解除された専任の治験担当者が、患者の親及び治験責任医師などの主要な治験担当者が同席しない状況で実施し、本剤群で腰椎穿刺注入が通常行われる部位に針を少し刺し、本剤群で注入部位に貼ったものと同種の絆創膏を貼り、腰椎穿刺注入を行ったように外観を装った。
評価項目	有効性主要評価項目： 15ヵ月目におけるHFMSEスコア[#1]のベースラインからの変化量 有効性副次評価項目： HFMSEスコアが15ヵ月でベースラインから3ポイント以上増加した被験者の割合、15ヵ月目に新たなWHO運動マイルストーンを達成した被験者の割合、15ヵ月目の被験者当たりのWHO運動マイルストーン達成数、上肢モジュールテストの15ヵ月目におけるベースラインからの変化、15ヵ月目に自力で立つことができるようになった被験者の割合、15ヵ月目に支えられて歩くことが可能となった被験者の割合 #1：前項（主な登録基準の項）参照 安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、体重、神経学的検査、身体的診察、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査）、心電図、併用薬の使用状況
結果	〔*SMN2*遺伝子コピー数〕 2コピー：10例、3コピー：111例、4コピー：3例、不明：2例 有効性主要評価項目： **運動機能（HFMSEスコア）[#1]変化量** 投与開始後15ヵ月目の時点におけるベースラインからのHFMSEスコア[a]変化量（最小二乗平均［95％信頼区間］）は、本剤群（84例）では3.9［3.0、4.9］点、シャム処置群（42例）では−1.0［−2.5、0.5］点であり、本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0000001、ANCOVA[b]、群間差［95％信頼区間］は4.9［3.1、6.7］点）。 a：HFMSEスコアの欠測値は多重代入法を用いて補完した b：治療群を固定効果、スクリーニング時の年齢及びベースラインのHFMSEスコアを共変量とした共分散分析 有効性副次評価項目： **運動機能（HFMSEスコア）[#1]が3ポイント以上増加した被験者の割合** 投与開始後15ヵ月目の時点でHFMSEスコア[c]が3点以上増加した患者割合は、本剤群56.8％、シャム処置群26.3％で、本剤群とシャム処置群では有意な差が認められた（p=0.0006、ロジスティック回帰分析[d]）。 c：HFMSEスコアの欠測値は多重代入法を用いて補完した d：スクリーニング時の年齢及びベースラインのHFMSEスコアで調整

	WHO運動マイルストーン 投与開始後15ヵ月目の時点で新たなWHO運動マイルストーンを達成[e]した患者割合[f]は、本剤群19.7%、シャム処置群5.9%であった。 e:新たなWHO運動マイルストーンの達成:「ベースライン時の運動マイルストーンが維持されている」かつ「1つ以上の新しいマイルストーンを達成」 f:WHO運動マイルストーンの欠測値は代入法を用いて補完した **上肢機能(RULMスコア)[#2]** 投与開始後15ヵ月目の時点におけるRULMスコア変化量[g](最小二乗平均[95%信頼区間])は、本剤群で4.2[3.4、5.0]点、シャム処置群で0.5[-0.6、1.6]点であり、本剤群で統計学的に有意に大きな改善が認められた(p=0.0000001、ANCOVAモデルによる推定値[h]、群間差[95%信頼区間]は3.7[2.3、5.0]点)。 g:RULMの欠測値は多重代入法を用いて補完した h:治療群を固定効果、スクリーニング時の年齢及びベースラインのRULMスコアを共変量とした共分散分析 #1:前項(主な登録基準の項)参照 #2:Revised Upper Limb Module: RULM 安全性評価項目: 本剤投与又はシャム処置(対照)を1回以上受けた安全性解析対象集団において、本剤群では84例中78例(93%)に、シャム処置群では42例中42例(100%)に有害事象が認められた。本剤群で認められた主な有害事象は、発熱(43%)、上気道感染(30%)、頭痛(29%)、嘔吐(29%)、背部痛(25%)、咳嗽(25%)、鼻咽頭炎(24%)であった。一方、シャム処置群で認められた主な有害事象は、上気道感染(45%)、鼻咽頭炎(36%)、発熱(36%)、咳嗽(21%)であった。また、本剤投与又はシャム処置との因果関係が否定できない(多分関連ありと判断された)有害事象は、本剤群では24例(29%)、シャム処置群では4例(10%)に認められた。本剤群で認められた主なものは、頭痛(10%)、背部痛(8%)、発熱(7%)、嘔吐、腰椎穿刺後症候群(各2%)であり、シャム処置群で認められた主なものは、発熱1例(2%)、頭痛1例(2%)、変色歯1例(2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例(2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例(2%)であった。 本試験で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象も認められなかった。 なお、本剤に対する免疫原性応答は、本剤群で3例に認められ、うち2例は274及び456日目、1例は169、274及び456日目に陽性であった。

10)社内資料:日本を含む国際共同試験(CS4試験)

3. 海外第Ⅱ相試験〔ISIS 396443-CS5試験（232SM201試験）〕（外国人のデータ）[21)]

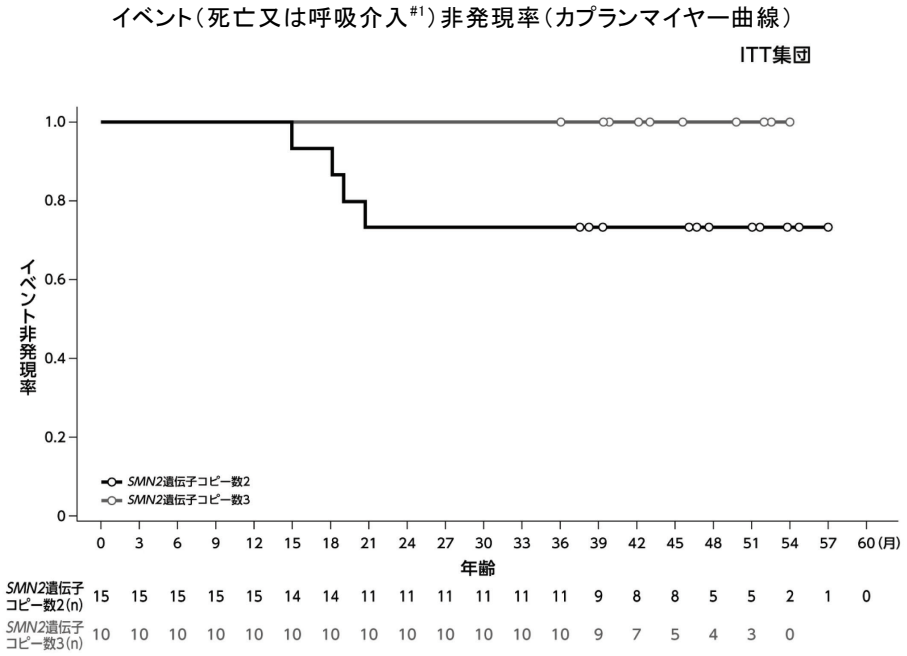
遺伝学的に診断された発症前SMA患者25例を対象に、本剤1回12mg（ヌシネルセンとして。以下同）相当量※（治験実施計画第1～5版では小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量、第6版では年齢にかかわらず12mg）を反復髄腔内投与し、有効性及び安全性などを評価する海外多施設共同試験として、非盲検非対照試験を実施した。

【実施国】オーストラリア、アルゼンチン、ドイツ、イスラエル、イタリア、カタール、台湾、トルコ、英国、及び米国（10ヵ国）

本剤の投与を1回以上受けた25例（ITT集団）は、64日目の来院を完了し、全例を有効性解析対象集団とした。

本項目では、2020年2月19日をデータカットオフ日とした中間解析の結果を記載している。

試験デザイン 〔試験番号〕	海外第Ⅱ相多施設共同非盲検非対照試験 〔ISIS 396443-CS5試験（232SM201試験）〕
目的	主要目的：遺伝学的に診断された発症前SMA乳児患者における本剤反復髄腔内投与時の有効性を、呼吸介入[#1]又は死亡までの期間により評価する 副次目的：遺伝学的に診断された発症前SMA乳児患者における本剤反復髄腔内投与時の影響を、SMAの臨床症状発現、成長及び機能、安全性、忍容性、及び薬物動態により評価する #1：1日6時間以上が7日間以上連続する侵襲性又は非侵襲性換気、又は気管切開の実施
対象	遺伝学的に診断された発症前SMA患者25例
主な登録基準	1. 5q SMAホモ接合性欠失又は変異、もしくは複合ヘテロ接合体の変異の遺伝学的証拠を有する 2. *SMN2*遺伝子を2コピー又は3コピー有する 3. 初回投与時に生後6週以下 4. 治験責任医師により、適切な栄養と水分を摂っている（ガストロノミーを用いない）と判断 5. 年齢に対する体重が3パーセンタイル以上（該当国が定めたガイドラインに基づく） 6. 妊娠期間が単胎分娩の場合は37～42週、双子分娩の場合は34～42週
主な除外基準	1. 低酸素血症（酸素補充又は換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が96％未満、高度1000m超の場合には、酸素補充又は換気補助なしで覚醒時又は睡眠時の酸素飽和度が92％未満） 2. スクリーニング時又は初回投与直前（1日目）の臨床徴候及び症状により、治験責任医師がSMA発症の疑いが強いと判断 3. 活動性感染症が未治療又は不適切な治療が行われ、スクリーニング期間中のいずれかの時点で抗ウイルス薬又は抗菌薬の全身投与が必要 4. 脳又は脊髄疾患の既往があり、腰椎穿刺手技、脳脊髄液の循環、又は安全性評価に影響があると考えられる 5. 脳脊髄液ドレナージのシャント又は中枢神経系カテーテルの留置 6. 他の治験薬（アルブテロール/サルブタモール、リルゾール、カルニチン、フェニル酪酸ナトリウム、バルプロ酸、ヒドロキシ尿素等）、生物学的製剤、治医療器具の試験的使用、適応外使用によるSMAの治療歴。遺伝子治療歴、アンチセンス・オリゴヌクレオチド又は細胞移植による治療歴
試験方法	本剤1回12mg相当量（治験実施計画第1～5版では小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量、第6版では年齢にかかわらず12mg。以下同）を腰椎穿刺による反復髄腔内ボーラス投与（1～3分）により負荷投与（1、15、29及び64日目）した後、4ヵ月毎に維持投与を行い、約8年間の試験期間にわたって追跡評価を受けることとした。

評価項目	有効性主要評価項目： 死亡又は呼吸介入[#1]までの期間 #1：目的の項参照 有効性副次評価項目： 生存者の割合、WHO運動マイルストーン、HINE第2項による運動マイルストーン、CHOP INTEND[#2]、HFMSE[#3]、成長パラメータ、SMAの臨床症状を発現した被験者の割合 #2：フィラデルフィア小児病院の乳児神経筋疾患検査 #3：拡大Hammersmith運動機能評価スケール（Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded：HFMSE） 安全性評価項目： 有害事象、神経学的検査、身体的診察及び体重、バイタルサイン、経皮的動脈血酸素飽和度、12誘導心電図、心エコー図、併用薬の使用状況、臨床検査項目（血液学的検査、生化学検査、尿検査、血液凝固検査）
結果	〔*SMN2*遺伝子コピー数〕 2コピー：15例（60％）、3コピー：10例（40％） 有効性主要評価項目： **死亡又は呼吸介入[#1]までの期間** 死亡又は呼吸介入までの期間中央値は、イベント数が少なく、推定できなかった。*SMN2*遺伝子コピー数別のカプランマイヤー曲線は下図のとおりであり、中間解析時（試験開始から約57ヵ月後）に25例全例が生存し、4例（いずれも*SMN2*遺伝子コピー数2）で可逆的な急性感染との関連で呼吸介入が必要となったが、気管切開術又は永続的換気補助を必要とした患者はいなかった。 #1：目的の項参照 

有効性副次評価項目：

WHO運動マイルストーン

WHO運動マイルストーンを達成した患者は下表のとおりであった。

割合（%）（該当例数/評価例数）

*SMN2*遺伝子コピー数		2コピー	3コピー	合計
評価例数		15	10	25
支えなしで座る	支えなしで座る	100 (15/15)	100 (10/10)	100 (25/25)
	9.2ヵ月 齢[a]までに支えなしで座る	73 (11/15)	100 (10/10)	84 (21/25)
支えありで立つ	支えありで立つ	100 (15/15)	100 (10/10)	100 (25/25)
	11.4ヵ月 齢[a]までに支えにより立つ	60 (9/15)	100 (10/10)	76 (19/25)
四つ這い	四つ這いをする	93 (14/15)	100 (10/10)	96 (24/25)
	13.5ヵ月 齢[a]までに四つ這いをする	40 (6/15)	100 (10/10)	64 (16/25)
支えありで歩く	支えありで歩く	93 (14/15)	100 (10/10)	96 (24/25)
	13.7ヵ月 齢[a]までに支えありで歩く	40 (6/15)	90 (9/10)	60 (15/25)
一人で立つ	一人で立つ	80 (12/15)	100 (10/10)	88 (22/25)
	16.9ヵ月 齢[a]までに一人で立つ	27 (4/15)	100 (10/10)	56 (14/25)
一人で歩く	一人で歩く	80 (12/15)	100 (10/10)	88 (22/25)
	17.6ヵ月 齢[a]までに一人で歩く	40 (6/15)	100 (10/10)	64 (16/25)

a：99%の健康小児が各運動マイルストーンを達成する時点

CHOP INTEND[#2]

CHOP INTEND最大スコア64を達成した患者の割合は、84％（21/25例）であり、*SMN2*遺伝子コピー数2の患者で73％（11/15例）、コピー数3の患者で100％（10/10例）だった。

#2：前項（評価項目の項）参照

安全性評価項目：

本剤投与を1回以上受けた安全性解析対象集団において、25例全例（100％）に有害事象が認められた。主な有害事象は発熱21例（84％）、上気道感染18例（72％）、咳嗽16例（64％）、上咽頭炎15例（60％）であった。

本剤投与との関連が否定できない（おそらく関連ありと判断された）有害事象は、11例（44％）で24件認められ、その内訳は、筋力低下3例（12％）、発熱、歩行障害、発疹、アレルギー性皮膚炎、反射消失、間代、伸展性足底反応、反射亢進、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数増加、血小板数増加、白血球数増加、血中カルシウム増加、好酸球数増加、尿中蛋白陽性、関節可動域低下、体重支持困難、頻脈、蛋白尿が各1例（4％）であった。

腰椎穿刺に関連ありと判断された有害事象は、6例（24％）で10件認められた。

重篤な有害事象は、12例（48％）で49件認められ、その主なものは、肺炎5例（20％）、RSウイルス細気管支炎2例（8％）、上気道感染2例（8％）、脱水2例（8％）、呼吸窮迫2例（8％）、呼吸不全2例（8％）、扁桃摘出2例（8％）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は尿路感染1例（4％）であった。

本試験で死亡及び治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、本剤に対する免疫原性応答は、1例で302日目に陽性であったが、その後1492日目まで陰性であり、一過性の抗体反応があったと考えられた。

※:本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量(一部抜粋)

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量(0～90日齢:9.6mg、91～180日齢:10.3mg、181～365日齢:10.8mg、366～730日齢:11.3mg、731日齢～:12mg)を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)

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の対応(詳細は添付文書を参照すること)。

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。

21)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)

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件: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。

(7)その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

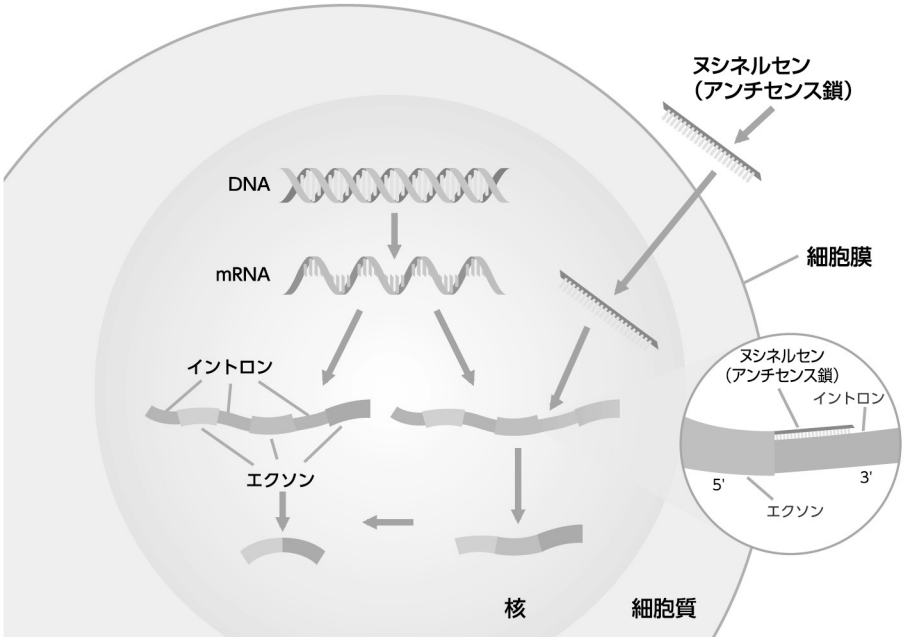
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[22)、23)]

作用部位：中枢神経系組織

作用機序：本剤は、*survival motor neuron*（*SMN*）*2*メッセンジャーリボ核酸（mRNA）前駆体のエクソン7に近接するイントロン7と結合するよう設計された完全修飾2'-*O*-(2-メトキシエチル)(2'-MOE) アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）である。本剤は、エクソン7の含有を阻害するmRNA前駆体上のヘテロ核リボヌクレオタンパク質（hnRNP）と置き換わり、エクソン7上でのスプライシング因子の生成を可能にし、エクソン7の含有を促すことによって、*SMN2*遺伝子から産生される全長*SMN2* mRNAを増やし、完全長の機能性SMNタンパク質の産生量を増加させる。ヌシネルセンは、*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2*遺伝子が1コピー以上である患者にのみ有効性を示す。

ASOを用いた*SMN2* mRNA前駆体のスプライシングの修正（イメージ図）



●*SMN2*転写産物は選択的スプライシングを受ける。即ちエクソン7が、スキップされる場合（左側の経路）と、含有される場合（右側の経路）がある。
●エクソン7がスキップされると、不完全な短縮SMNタンパク質が産生される。
●通常では*SMN2*遺伝子由来の転写産物はほとんどエクソン7を含まない。
●本剤は、mRNA前駆体のイントロン7の特定部位と結合することにより、転写産物にエクソン7が含有され、完全長SMNタンパク質が産生されるように設計されている。

＜参考＞

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、*SMN1*遺伝子の機能欠失からSMNタンパク質の欠失を起こす染色体5q領域の突然変異によって起こる。このSMNタンパク質の低下は、*SMN1*遺伝子の機能欠失とヒトのみが

有する*SMN1*遺伝子と相同の*SMN2*遺伝子のmRNAへのエクソン7の含有が十分でないことにより起こるため、*SMN2* mRNAにおけるエクソン7の含有率を増加させ、完全長SMNタンパク質の産生量を増加させる。

（2）薬効を裏付ける試験成績

①本剤の同定（*in vitro*）[23)－26)]

本剤は、*in vitro*スプライシングアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ及びSMA患者の線維芽細胞を用いた細胞培養試験を用いて、ヒト*SMN2*遺伝子のエクソン7周辺のイントロン及びエクソン配列に結合するよう設計した500個を超える2'-*O*-(2-メトキシエチル) アンチセンスオリゴヌクレオチド（2'-MOE ASO）のスクリーニングで見出された。まず、エクソン7の含有が促進されるエクソン7内の領域を特定し、その後、対象領域をエクソン7に隣接するイントロンにも広げたところ、イントロン・エクソン接合部から約10ヌクレオチド下流のイントロン7上に、エクソン7の含有を促進する新規の領域が特定された。

②中枢神経系組織におけるPK/PD（SMN2トランスジェニックマウス）[27)]

本剤を軽症のSMAモデルであるSMN2トランスジェニックマウス（*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※）に本剤を脳室内ボーラス投与又は持続投与した。その結果、脳及び脊髄では、本剤投与により、*SMN2* mRNA前駆体のスプライシングを修正し、エクソン7の含有率用量依存的に増加させ、その50％有効用量（ED_{50}値）は、ボーラス投与でそれぞれ35μg及び17μg、持続投与でそれぞれ147μg及び105μgであった。また、脳及び脊髄におけるスプライシング増加に対する50％有効濃度（EC_{50}値）は、ボーラス投与はそれぞれ5.7μg/g及び1.6μg/g、持続投与はそれぞれ20.2μg/g及び9.3μg/gであった。

※：マウス*Smn*遺伝子を欠失し、4コピーのヒト*SMN2*遺伝子を導入し、表現型として軽度のSMAを示すSMN2マウスモデル

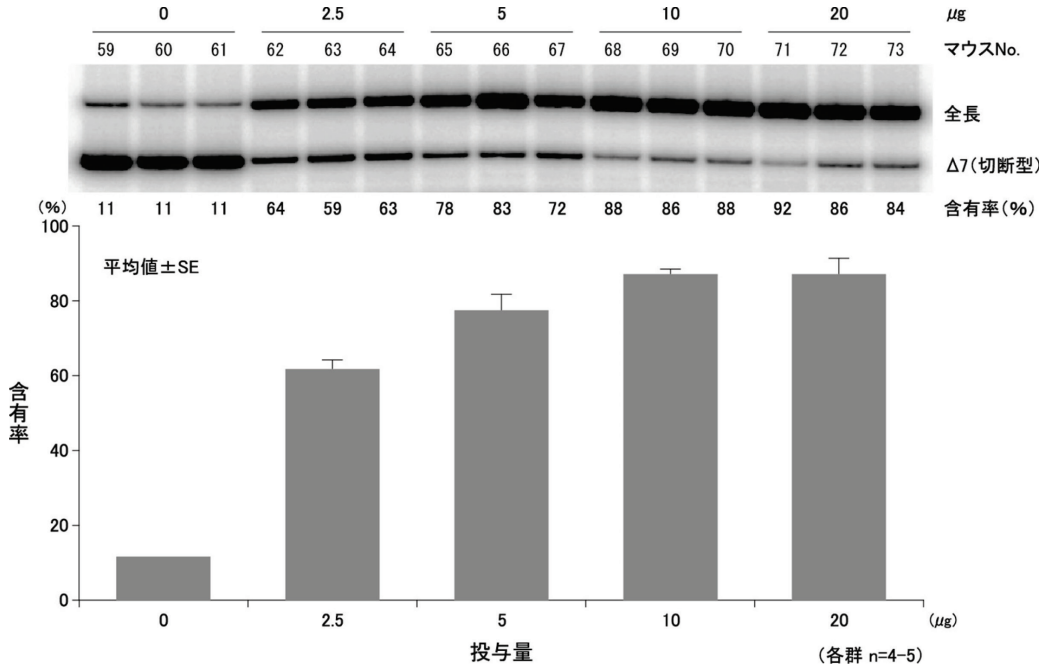
対象：SMN2トランスジェニックマウス（*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※）4～5例／群

方法：本剤6～350μgを単回脳室内ボーラス投与した9日後、又は3～100μg/日を7日間脳室内持続投与した2日後に、腰髄及び脳におけるエクソン7含有又は非含有*SMN2*転写産物を、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を用いて分析し、ED_{50}値を算出した。また、各マウスでの本剤濃度を高速液体クロマトグラフィー-紫外検出（HPLC-UV）又はハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（Hyb-ELISA）法で測定し、EC_{50}値を算出した。

③エクソン7含有率への影響（SMN2トランスジェニックマウス）[28)、29)]

SMN2トランスジェニックマウス（*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※）を用いて、本剤0～20μgを脳室内ボーラス投与したところ、エクソン7の含有率は用量依存的に増加し、本剤20μgで92％であった。

脊髄組織における*SMN2*エクソン7含有率（マウス胎児）[29)]



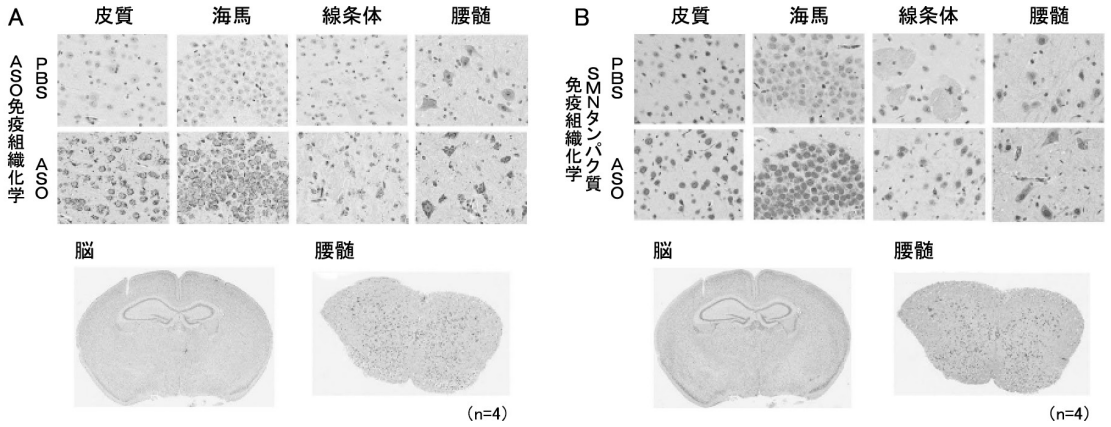
SMN2トランスジェニックマウスの子宮内の胎児（胎生期約15日目）に、本剤0～20μgの溶液2μLを、ガラス製マイクロピペットを使用して、側脳室内にボーラス投与した。生後7日目に、脊髄組織における*SMN2*エクソン7の含有率を、RT-PCRにより分析した。

※：マウス*Smn*遺伝子を欠失し、4コピーのヒト*SMN2*遺伝子を導入し、表現型として軽度のSMAを示すSMN2マウスモデル

④SMNタンパク質への影響（SMN2トランスジェニックマウス）[27)、29)]

SMN2トランスジェニックマウス（*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※）を用いて、本剤を脳室内ボーラス投与したところ、本剤は脊髄及び脳全体に広く分布し、皮質、海馬、線条体領域に蓄積し、腰髄の運動ニューロンをはじめとするニューロンで最も濃度が高かった。この分布と一致して、SMNタンパク質の染色は、溶媒対照マウスと比較して、本剤投与マウスでは、より高いSMNタンパク質の発現が示された。

脳室内ボーラス投与後の中枢神経系における分布とSMN2タンパク質産生（マウス）[27]



SMN2トランスジェニックマウス（*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※）に、本剤350μgを脳室内ボーラス投与後、免疫組織化学的検査を実施した。核はヘマトキシリンで対比染色した。

A：ASOのホスホロチオエート骨格を特異的に認識するポリクローナル抗体（pAb）

B：ヒトSMNタンパクに特異的なモノクローナル抗体（mAb）

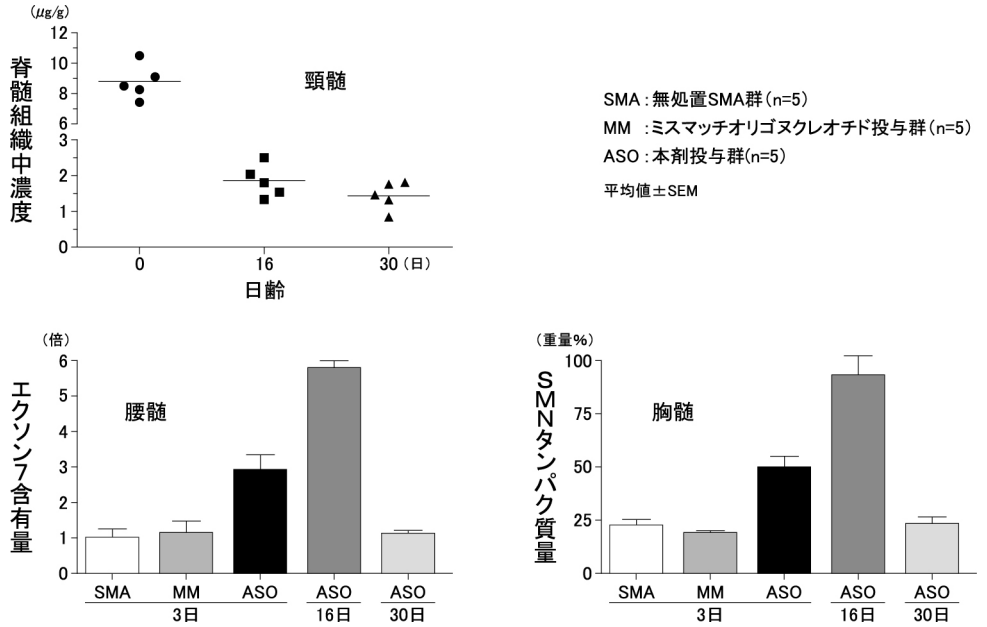
PBS：リン酸緩衝生理食塩水

※：マウス*Smn*遺伝子を欠失し、4コピーのヒト*SMN2*遺伝子を導入し、表現型として軽度のSMAを有するSMN2マウスモデル

⑤運動機能及び生存期間への影響（重症SMAトランスジェニックマウス）[30]

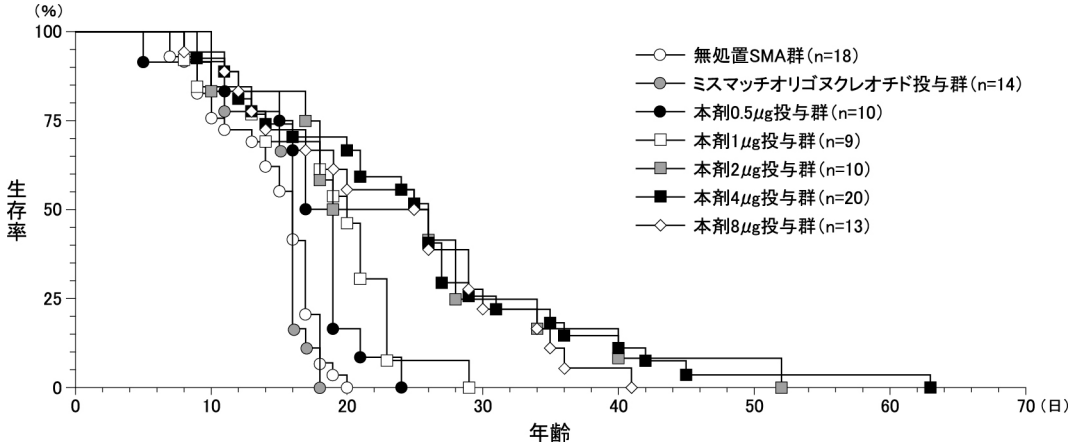
重症SMAトランスジェニックマウス（Δ7 SMAマウス†）を用いて、本剤0.5～8μgを脳室内ボーラス投与したところ、エクソン7含有率、SMNタンパク質産生率及び生存期間が用量依存的に延長し、体重増加量の改善、筋形態、運動ニューロン接合部の形態、筋力及び運動協調性の改善が認められた。

⑤-1：脊髄組織におけるエクソン7含有量、SMNタンパク質量及び本剤濃度（新生児マウス）



生後0日目の重症SMAトランスジェニックマウス（Δ7 SMAマウス†）に、本剤4μg又はミスマッチオリゴヌクレオチド4μgを単回脳室内ボーラス投与し、投与後3、16及び30日目に屠殺した。脊髄組織中の*SMN2*エクソン7含有量、SMNタンパク質量及び本剤の濃度を測定した。

⑤-2：生存期間及び生存率への影響（新生児マウス）

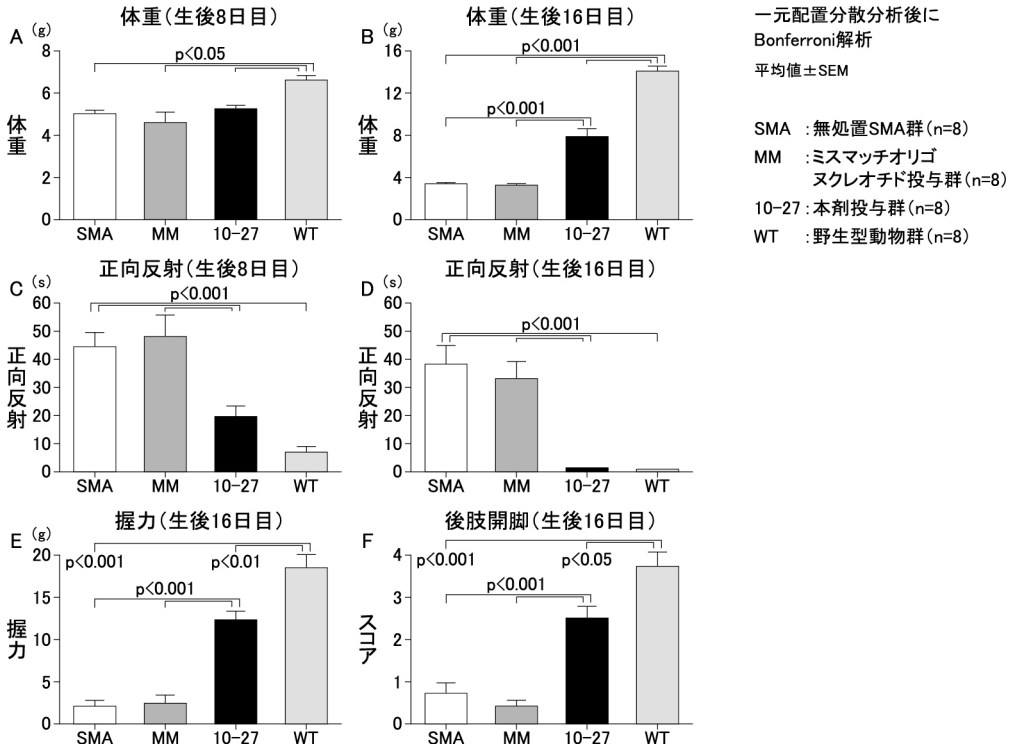


生後0日目の重症SMAトランスジェニックマウス（Δ7 SMAマウス†）に、本剤0.5～8μg又はミスマッチオリゴヌクレオチド4μgを単回脳室内ボーラス投与し、生存状況を毎日観察した。

	無処置群	ミスマッチオリゴヌクレオチド投与群	本剤投与群				
			0.5μg	1μg	2μg	4μg	8μg
生存期間（中央値）	16日	16日	17日	20日	23日	26日	23日
p値#	－	0.5081	0.0237	0.007	0.0001	＜0.0001	0.0004

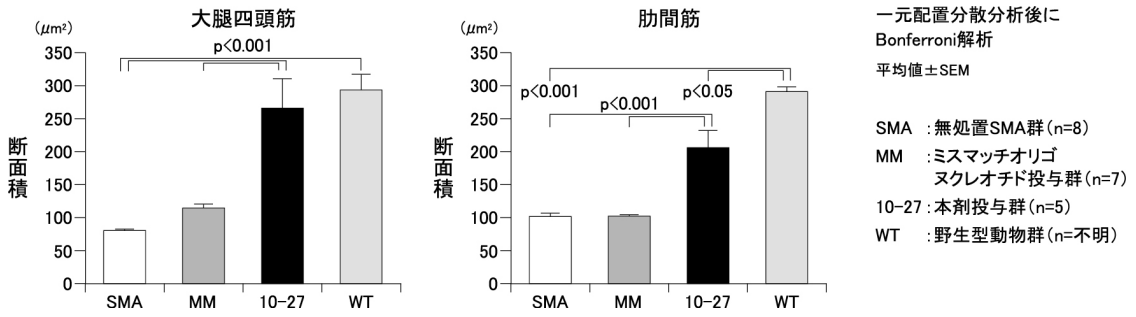
#：無処置群を対照にMantel-Haenszelテストにより生存曲線を解析

⑤-3：体重及び運動機能への影響（新生児マウス）



生後0日目の重症SMAトランスジェニックマウス（Δ7 SMAマウス†）に、本剤4μg又はミスマッチオリゴヌクレオチド4μgを単回脳室内ボーラス投与し、生後8及び16日目に体重及び運動機能検査を実施した。

⑤-4：筋線維の変化（新生児マウス）



生後0日目の重症SMAトランスジェニックマウス（Δ7 SMAマウス†）に、本剤4μg又はミスマッチオリゴヌクレオチド4μgを単回脳室内ボーラス投与し、投与後16日目にマウスを屠殺し、大腿四頭筋及び肋間筋を分離、固定し、切片とした後、ヘマトキシリン及びエオジンを用いて染色し、各群の筋線維の断面積を測定した。

†：マウス*Smn*遺伝子のホモ接合性欠失に加え、マウスゲノム内にヒト*SMN2*遺伝子2コピー及びエクソン7を欠失した（Δ7）*SMN2* cDNAが組み込まれている重度の表現型を有するΔ7 SMAマウスモデル。生存期間は約16日（中央値）

⑥エクソン7含有*SMN2*転写産物濃度への影響（外国人データ）

乳児型（主にI型）脊髄性筋萎縮症（SMA）患者を対象とした海外第II相試験（CS3A試験）[8]中に死亡した乳児3例（本剤6又は12mg相当量を反復髄腔内投与）の剖検試料を用いて、本剤投与SMA患者と非投与SMA患者の胸髄を比較するスプライシング解析を実施したところ、本剤投与SMA患者では、非投与SMA患者よりも胸髄組織中のエクソン7を含有する*SMN2* mRNAの割合が高く、エクソン7を含有する*SMN2*転写産物の濃度が全体で非投与SMA患者の2.0～3.2倍であった。また、本剤投与SMA患者の組織中濃度を測定したところ、本剤は中枢神経系組織に広く分布しており、本剤の標的臓器である脊髄組織（腰髄、胸髄及び頸髄領域）に加え、脳組織におけるニューロン及びその他の細胞型にも存在が認められた。

「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布（5）その他の組織への移行性」の項参照

本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量（一部抜粋）

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）

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の対応（詳細は添付文書を参照すること）。

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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

＜参考＞(マウス)[27)、30)]

軽症SMAモデルであるSMN2トランスジェニックマウス(成熟、*SMN*$^{-/-}$; *hSMN2*$^{2TG/2TG}$マウス※1)を用いて、本剤25又は100μgを脳室内ボーラス投与し、エクソン7含有*SMN2*転写産物を分析したところ、作用持続期間は、脳及び脊髄で少なくとも24～36週であった。一方、重症SMAトランスジェニックマウス(新生児、Δ7 SMAマウス※2)を用いて、本剤4μgを脳室内ボーラス投与したところ、作用持続期間は生存日数26日(中央値)と一致した。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用(2)薬効を裏付ける試験成績②④⑤」の項参照

※1:マウス*Smn*遺伝子を欠失し、4コピーのヒト*SMN2*遺伝子を導入し、表現型として軽度のSMAを示すSMN2マウスモデル

※2:マウス*Smn*遺伝子のホモ接合性欠失に加え、マウスゲノム内にヒト*SMN2*遺伝子2コピー及びエクソン7を欠失した(Δ7)*SMN2* cDNAが組み込まれている重度の表現型を有するΔ7 SMAマウスモデル。生存期間は約16日(中央値)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

＜参考＞

すべての臨床試験における投与量は、本剤の遊離酸（分子量7,127ダルトン）で表し、投与時に2歳（24ヵ月齢）超の患者には、ヌシネルセンとして1回12mg（5mL）を、脳脊髄液の容量が少ない2歳（24ヵ月齢）以下の患者には、月齢に応じて調節した投与量（0～3ヵ月齢：9.6mg、3～6ヵ月齢：10.3mg、6～12ヵ月齢：10.8mg、12～24ヵ月齢は11.3mg）を腰椎穿刺により髄腔内投与した。

本剤のヒト脳脊髄液中及び血漿中濃度測定には、バリデートされたハイブリダイゼーション酵素結合免疫吸着測定（Hyb-ELISA）法、又はバリデートされたハイブリダイゼーション電気化学発光（Hyb-ECL）法を用いた。両分析法とも、定量範囲は本剤のナトリウム塩（分子量7,518ダルトン）で表され、本剤の遊離酸（投与薬液中の状態）としての測定値より5％程度大きな値になっているが、両分析法が持つ誤差よりも小さいため、薬物動態特性の評価に影響はないと考えられた。

1. 血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中（脊髄組織中）濃度

該当資料なし

＜参考＞*hSMN2*トランスジェニックマウスを用いた薬理試験及びPK試験の結果に基づいて、50～90％の*SMN2*エクソン7を生成するための標的組織濃度は、脊髄組織中1～10μg/gと推定された。

（2）臨床試験で確認された血中（脳脊髄液中）濃度

①単回及び反復髄腔内投与〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、日本人及び外国人のデータ〕

〔CS3B試験〕[9)]

〔データカットオフ日2016年6月15日までの中間解析〕

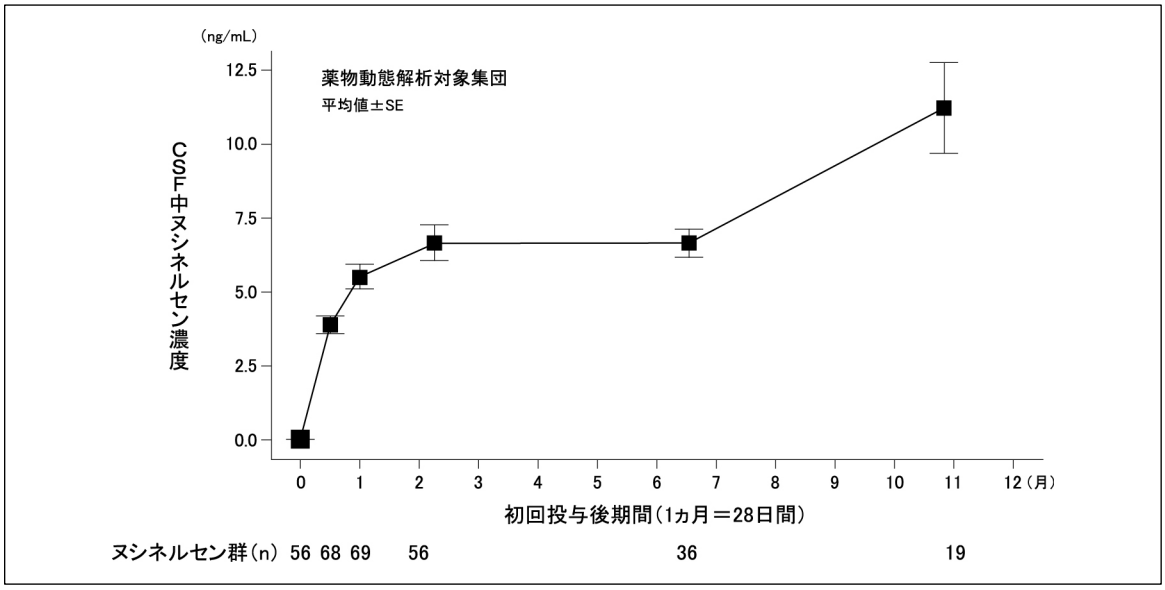
乳児型（主にI型）SMA患者（生後6ヵ月齢以前に発症した生後7ヵ月齢以下の乳児）121例に本剤12mg相当量※を単回及び反復髄腔内投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態を検討した。

反復髄腔内投与時の平均CSF中濃度は、約2.8倍の蓄積が認められた。また、投与前のCSF中濃度の平均値（±SD）は最後のCSF採取時点（302日目）まで経時的に増加し、302日目の平均（±SD）濃度は11.2（6.92）ng/mLであった。

血漿中濃度について、単回髄腔内投与時のAUC_{0-4hr}（平均値）は2811ng・時間/mL、C_{max}（平均値）は1103ng/mL、T_{max}（中央値）は2.0時間であった。反復髄腔内投与時の平均血漿中濃度に蓄積は認められなかった。〔Hyb-ECL法〕

※：脳脊髄液推定量に基づき、2歳超の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

反復髄腔内投与時のCSF中濃度〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、日本人及び外国人のデータ〕



単回髄腔内投与時の血漿中薬物動態パラメータ
〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、日本人及び外国人のデータ〕

投与（n=76）	AUC_{0-4hr} #1 (ng・時間/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} #2 (時間)
12mg相当量※ 単回髄腔内投与	2811±1864	1103±854	2.00（1.00-24.0）

平均値±SD

#1：n=75
#2：中央値（最小値－最大値）

※：脳脊髄液推定量に基づき、2歳超の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

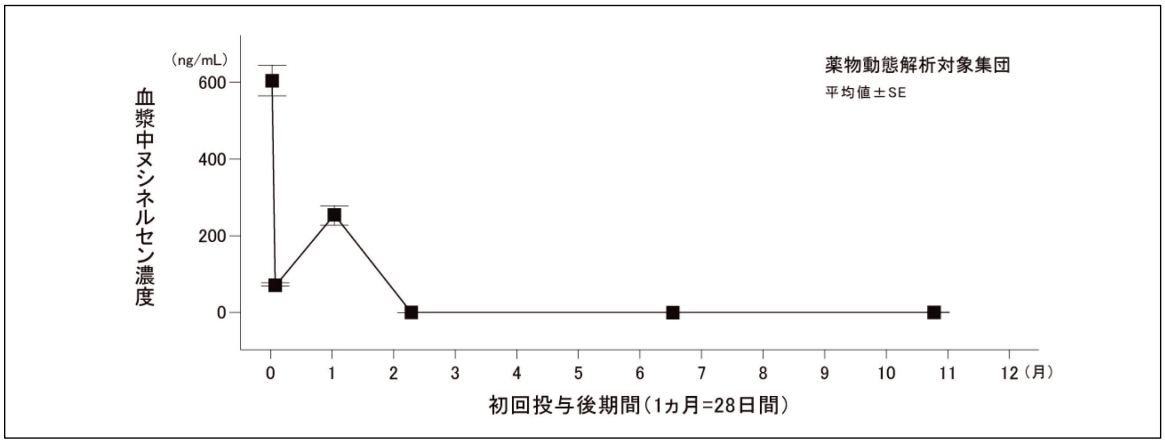
＜参考＞
CS3B試験で、本剤を投与された日本人は2例であり、その血漿中薬物動態パラメータは下表の通りであった。

単回髄腔内投与時の血漿中薬物動態パラメータ〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、日本人〕

12mg相当量※ 単回髄腔内投与	AUC_{0-4hr} (ng・時間/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)
症例1	6,185.5	2,068	1
症例2	5,541.5	2,123	1

※：脳脊髄液推定量に基づき、2歳超の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

反復髄腔内投与時の血漿中濃度の推移
〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、日本人及び外国人のデータ〕



※：脳脊髄液推定量に基づき、2歳超の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

②反復髄腔内投与〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、外国人データ〕〔CS3A試験〕[8)]

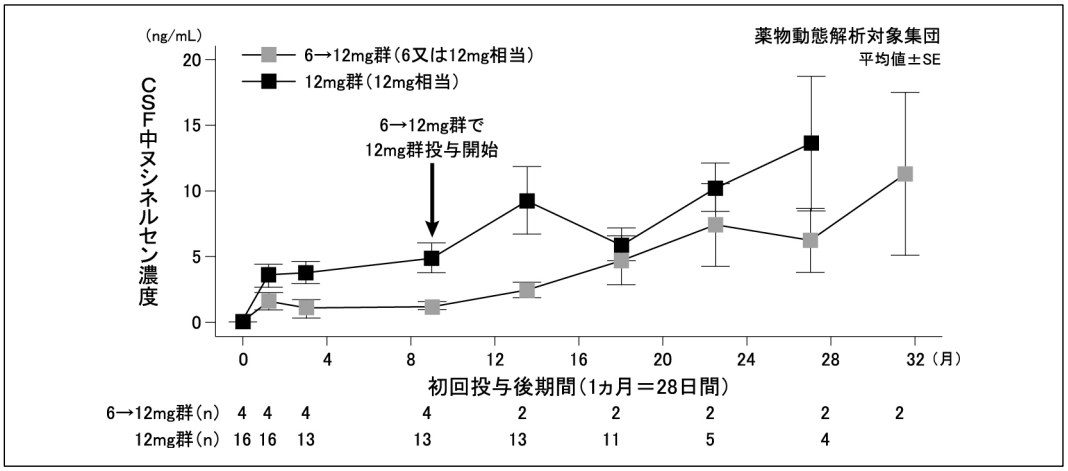
〔データカットオフ日2016年1月26日までの中間解析〕

乳児型（主にI型）SMA患者（生後21日から6ヵ月に発症）20例に本剤を負荷投与及び維持投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態パラメータを検討した。負荷投与（1、15及び85日目）は、6又は12mg相当量※を、維持投与（253、379、505、631、757、883、1009、1135、及び1261日目）は12mg相当量を反復髄腔内投与した。

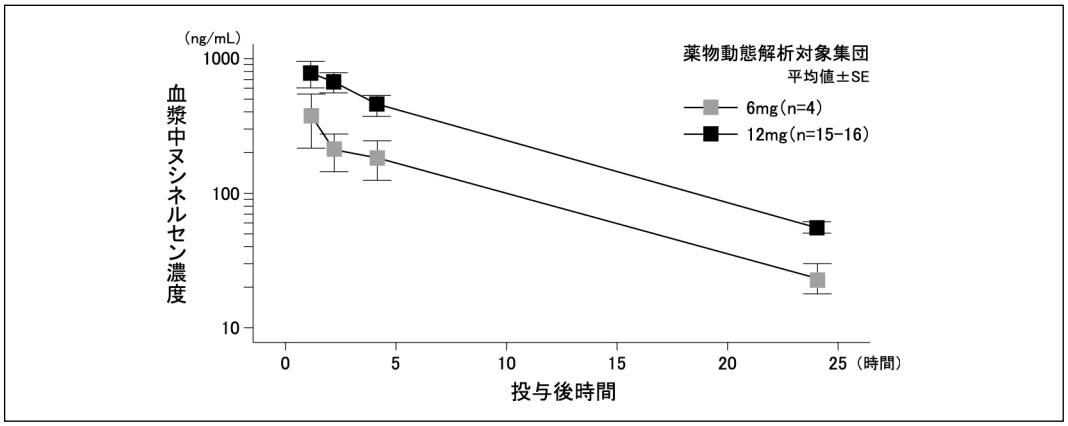
CSF中濃度は、12mg群では631日目に定常状態に達し、平均濃度は約3倍の蓄積が認められた。定常状態に達してからは、維持用量を追加しても定常状態の濃度レベルが維持された。6→12mg群では、253日目から12mg群と同じ維持用量（12mg）の投与が開始され、379日目までのすべての評価によると、12mg群のCSF中の平均濃度は6→12mg群に比べて2～4倍高値を示した。6→12mg群では、12mg群と同様の濃度レベルは883日目に達成された。したがって、平均CSF中濃度が12mg群（平均10.3～13.6ng/mL）で認められた定常状態の濃度レベルの範囲に到達するには、6→12mg群ではさらに9ヵ月間の投与が必要であった。

平均血漿中濃度は投与後数時間以内に最高値に達した。85日目の髄腔内投与後168時間の時点で最高血漿中濃度値の1％以下まで低下し、つづいて投与168日後まで極めて緩徐に消失した。このように、ITボーラス投与後の血漿中濃度推移は二相性の消失を示した。〔Hyb-ECL法〕

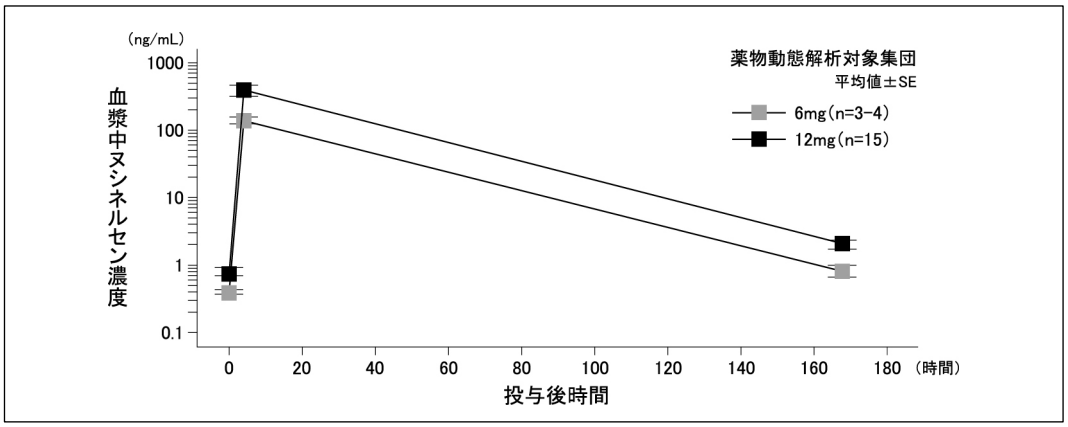
反復髄腔内投与時のCSF中濃度の推移〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、外国人データ〕



単回髄腔内投与後の血漿中濃度の推移〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、外国人データ〕



反復髄腔内投与後の血漿中濃度の推移（85日目）
〔小児：乳児型（主にI型）SMA患者、外国人データ〕



※：脳脊髄液推定量に基づき、2歳超の小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量

本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量（一部抜粋）
通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）

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の対応（詳細は添付文書を参照すること）。

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。

③単回及び反復髄腔内投与（小児：主にII型又はIII型SMA患者、日本人及び外国人データ）〔CS4試験〕[10)]

〔データカットオフ日2016年8月31日までの中間解析〕

主にII型又はIII型SMA患者（生後6ヵ月以降に発症した患者）126例（日本人8例含む）に本剤12mgを反復髄腔内投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態を検討した。

反復髄腔内投与時の平均CSF中濃度は、85日目まで上昇した後、最終CSF採取時点（274日目）まで一定に維持され、274日目の平均（±SD）濃度は4.66（2.03）ng/mLであった。

血漿中濃度について、単回髄腔内投与時のAUC_{0-8hr}（平均値）、AUC_{0-24hr}（平均値）はそれぞれ1783ng・時間/mL、3523ng・時間/mL、C_{max}（平均値）は350ng/mL、T_{max}（中央値）は3.9時間であった。

反復髄腔内投与時の平均血漿中濃度に蓄積は認められなかった。〔Hyb-ECL法〕

初回及び反復髄腔内投与時のCSF中濃度
（小児：主にII型又はIII型SMA患者、日本人及び外国人のデータ）

投与日	CSF中濃度（ng/mL）
1日目	BLQ（74）
29日目	3.11±1.32（81）
85日目	4.62±2.09（81）
274日目	4.66±2.03（74）

BLQ：定量限界値（50pg/mL）未満　　平均値±SD（n）

初回及び反復髄腔内投与時の血漿中濃度
（小児：主にII型又はIII型SMA患者、日本人及び外国人のデータ）

測定日/測定時	血漿中濃度（ng/mL）
1日目/投与前	BLQ（83）
1日目/投与2時間後	288±202（83）
1日目/投与4時間後	286±151（84）
1日目/投与8時間後	180±72.3（84）
2日目/投与24時間後	44.9±19.9（84）
29日目/投与前	0.701±0.335（84）
85日目/投与前	0.926±0.541（83）
85日目/投与4時間後	229±136（82）
169日目/随時	0.635±0.304（83）
274日目/投与前	0.343±0.148（72）
456日目/随時	0.242±0.101（29）

BLQ：定量限界値（50pg/mL）未満　　平均値±SD（n）

単回髄腔内投与時の血漿中薬物動態パラメータ
（小児：主にII型又はIII型SMA患者、日本人及び外国人のデータ）

投与（n＝84）	AUC_{0-8hr}（ng・時間/mL）	AUC_{0-24hr}#1（ng・時間/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}#2（時間）
12mg 単回髄腔内投与	1783 ± 840	3523 ± 1288	350 ± 181	3.90(1.70-8.00)

平均値±SD

#1：n＝45
#2：中央値（最小値-最大値）

④単回髄腔内投与（小児：主にII型又はIII型SMA患者※1、外国人データ）〔CS10試験〕[17)]

CS1試験[15)]に参加歴のある主にII型又はIII型SMA患者※1（2～11歳）18例に本剤6mg（4例）又は9mg（14例）を単回髄腔内投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態を検討した。
CS1試験で認められた投与後7又は28日目の濃度及び本試験で認められた投与前濃度に基づいた見かけの終末相半減期は、135～177日と推定された。
また、血漿中濃度は、最高血漿中濃度到達後、投与後168時間には、平均値は最高血漿中濃度の1％未満まで低下したが、その後、投与後4032時間（168日）時点まで緩徐な低下が続いた。終末相消失半減期は63～87日と推定された。〔CS1試験：Hyb-ELISA法、CS10試験：Hyb-ECL法〕

単回髄腔内投与を受けた被験者における投与前CSF中濃度及び推定終末相半減期の要約統計量
（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）

CS1試験の投与量	CS1試験での投与とCS10試験での投与前CSF採取との間隔（日）	n	CS10試験での投与前濃度（ng/mL）	CS1試験における投与7日後の濃度（ng/mL）	推定終末相半減期（日）
3mg	297～428	6	0.372±0.239	2.18±1.38	135±14.8
6mg	338～460	3	0.604±0.223	3.22±0.558	163±26.5
9mg	290～400	8	0.747±0.441	3.56±0.263	177±41.3

平均値±SD

半減期の値は、CS1試験での投与とCS10試験でのCSF試料採取との間隔により、個々の患者をベースに推定した。

単回髄腔内投与時の血漿中濃度（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）

投与後の期間（時間）	6mg	9mg
投与前	BLQ（4）	BLQ（14）
1	25.9±28.3（4）	30.0±33.1（14）
2	40.0±31.5（4）	64.7±62.3（14）
4	63.8±34.9（4）	82.7±60.1（14）
6	67.5±16.1（4）	73.1±39.6（13）
168	0.291±0.109（4）	0.405±0.186（14）
2016	0.118±0.0646（3）	0.133±0.0503（14）
4032	0.0585±0.0565（3）	0.0501±0.0365（14）

BLQ：定量限界値（50pg/mL）未満　　平均値±SD（n）、単位：ng/mL

⑤反復髄腔内投与（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）〔CS2試験〕[16)]

主にII型又はIII型SMA患者（2～15歳）34例に本剤1回3、6又は12mgを3回（1、29及び85日目）、あるいは1回9mgを2回（1及び85日目）反復髄腔内投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態を検討した。

反復髄腔内投与後（29日目投与前から85日目投与前まで）、3、6、及び12mg群において、平均CSF中濃度に1.4～1.5倍の蓄積が認められた※。

最高血漿中濃度（C_{max}）は単回及び反復髄腔内投与後数時間以内に認められ、C_{max}及びAUC_{0-6hr}は投与量の増加に伴い増大した。〔Hyb-ECL法〕

初回及び反復髄腔内投与時のCSF中濃度（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）

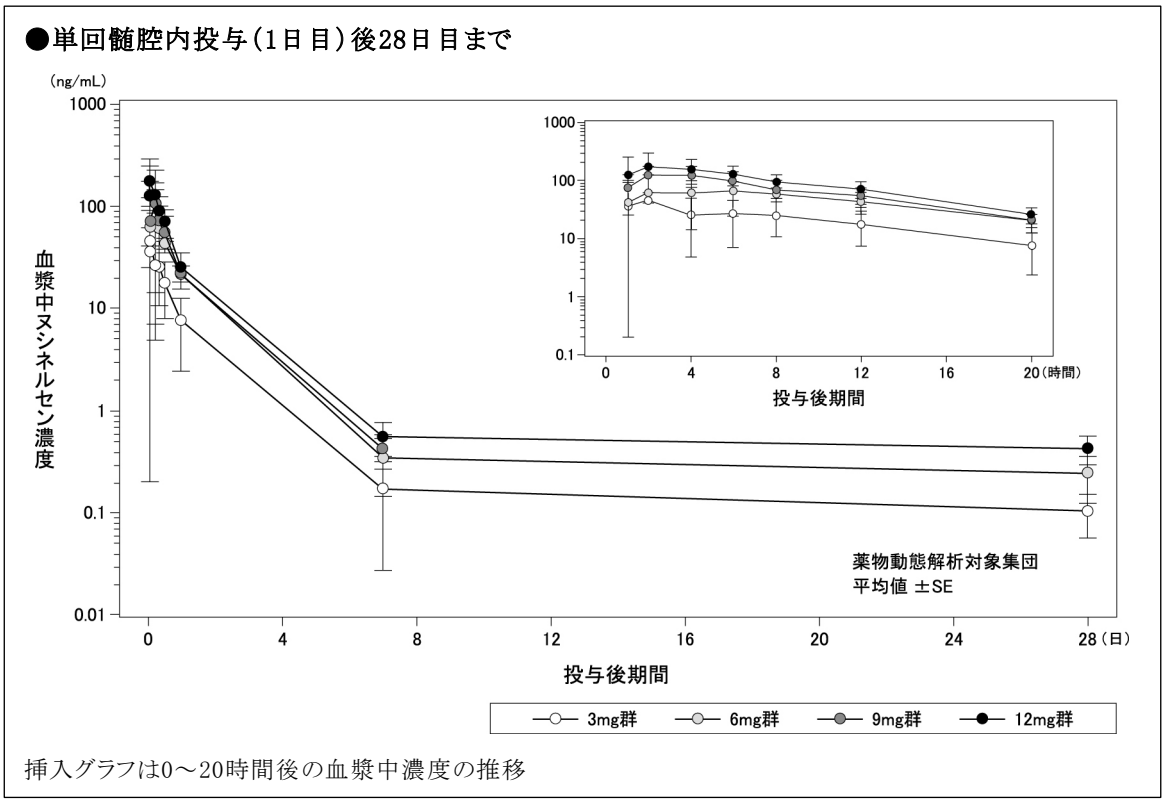
投与日	3mg群	6mg群	9mg群	12mg群
1日目	0.0651±0.117[a](6)	0.0560±0.104[b](8)	BLQ(6)	BLQ(9)
29日目	1.41±0.456(7)	2.65±1.44(8)	NSC	2.22±0.924(7)
85日目	2.12±0.573(8)	3.76±2.05(8)	1.50±0.447(9)	3.36±1.04(7)

BLQ：定量限界値（50pg/mL）未満　NSC：サンプルなし　平均値±SD（n）、単位：ng/mL

a：中央値はBLQ～0.29ng/mL　b：中央値はBLQ～0.24ng/mL

※：9mg群は投与スケジュールが異なることから評価対象外とした。

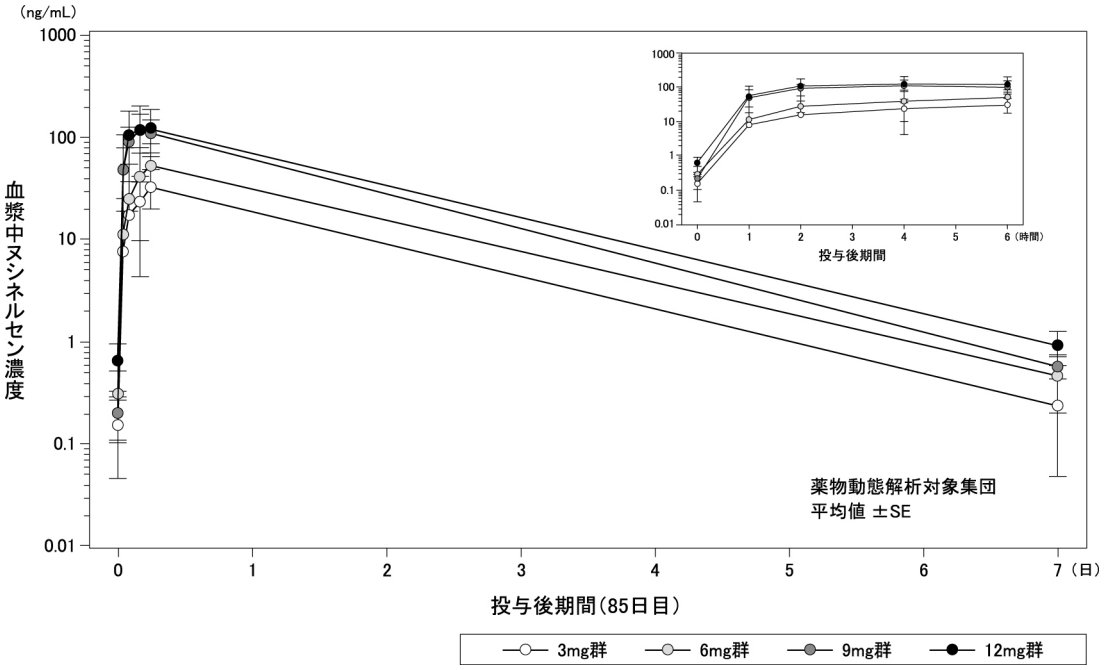
初回及び反復髄腔内投与時の血漿中濃度の推移（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）



挿入グラフは0～20時間後の血漿中濃度の推移

初回及び反復髄腔内投与時の血漿中濃度の推移（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）

●反復髄腔内投与（85日目）後7日目まで



挿入グラフは0～6時間後の血漿中濃度の推移

初回及び反復髄腔内投与時の血漿中薬物動態パラメータ
（小児：主にII型又はIII型SMA患者、外国人データ）

投与量／投与日（n）	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng・時間/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}# (時間)
3mg／ 1日目（8） 3mg／85日目（8）	181±225 110±107	51.5±72.7 32.5±32.3	5.09（2.03－12.0） 6.08（4.12－6.17）
6mg／ 1日目（8） 6mg／85日目（8）	306±259 179±135	79.8±57.2 52.8±33.5	5.93（2.00－23.0） 6.04（5.97－6.25）
9mg／ 1日目（9） 9mg／85日目（9）	601±249 524±185	141±52.8 127±37.7	3.92（2.00－8.03） 4.12（2.00－6.25）
12mg／ 1日目（9） 12mg／85日目（8）	823±442 555±398	208±110 132±85.6	4.05（1.97－12.0） 5.92（1.95－6.07）

平均値±SD

#：中央値（最小値－最大値）

本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量（一部抜粋）

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）

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の対応（詳細は添付文書を参照すること）。

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。

⑥反復髄腔内投与（乳児：発症前※1SMA患者、外国人データ）〔232SM201試験〕[21)]

〔試験継続中：データカットオフ日2020年2月19日までの中間解析〕

発症前SMA患者（初回投与時に生後6週間以下）25例に本剤1回12mg相当量※2を1、15、29、及び64日目、以降4ヵ月毎に反復髄腔内投与したときの脳脊髄液（CSF）中及び血漿中薬物動態を検討した。

CSF中濃度は、投与1及び15日目の2回の負荷投与後29日目の投与前に約2倍に増加した。

血漿中濃度は、初回投与4時間時点では524.8±387.8ng/mLであり、投与開始421～1611日目までの血漿中濃度（平均値の範囲）は、0.6～0.8ng/mLであった。

また、*SMN2*遺伝子コピー数と本剤のCSF中及び血漿中濃度との間に、明確な関連性は認められなかった。〔Hyb-ECL法〕

反復髄腔内投与時のCSF中濃度（乳児：発症前※1SMA患者、外国人データ）

12mg相当量※2 投与日／測定時	全例	*SMN2*遺伝子 2コピー	*SMN2*遺伝子 3コピー
1日目／投与前	0.00±0.00（23）	0.00±0.00（14）	0.00±0.00（9）
15日目／投与前	14.52±11.28（24）	12.64±10.76（14）	17.14±12.02（10）
29日目／投与前	29.40±20.11（24）	28.03±16.87（14）	31.32±24.81（10）
64日目／投与前	20.23±11.21（21）	16.97±8.67（12）	24.57±13.18（9）
183日目／投与前	14.62±8.86（23）	13.80±7.79（14）	15.90±10.69（9）
302日目／投与前	11.94±6.47（25）	12.99±8.07（15）	10.35±2.40（10）

平均値±SD（n）、単位：ng/mL

反復髄腔内投与時の血漿中濃度（乳児：発症前※1SMA患者、外国人データ）

12mg相当量※2 投与日／測定時	全例	*SMN2*遺伝子 2コピー	*SMN2*遺伝子 3コピー
1日目／投与4時間後	524.8±387.75（21）	537.1±421.15（12）	508.4±362.60（9）
64日目／投与前	1.7±0.74（25）	1.7±0.66（15）	1.7±0.87（10）
183日目／投与前	0.8±0.21（23）	0.8±0.23（13）	0.8±0.17（10）
302日目／投与前	0.9±0.40（23）	0.9±0.49（14）	0.8±0.17（9）

平均値±SD（n）、単位：ng/mL

※1：5q SMAホモ接合性欠失又は変異あるいは複合ヘテロ接合体の変異及び*SMN2*遺伝子を2又は3コピー有することを示す遺伝学的証拠があり、かつ尺骨のCMAP値は1mV以上であり、加えてSMAの徴候と症状がない

※2：治験実施計画第1～5版では小児に対する12mgに相当するよう乳児の年齢で調節した投与量、第6版では年齢にかかわらず12mg

本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量（一部抜粋）

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）

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の対応（詳細は添付文書を参照すること）。

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。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞

薬物相互作用[31)－33)]

*In vitro*試験において、本剤は濃度100μg/mLまでCYP1A2、CYP2B6、及びCYP3A4の活性を増加させなかった。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及びCYP2E1酵素活性も阻害せず、CYP3A4酵素活性をほとんど又は全く阻害せず、50％阻害濃度はいずれも100μg/mLを上回った。したがって、本剤はCYP酵素の誘導剤又は阻害剤ではない。また、トランスポーター（BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、及びBSEP）によるそれぞれの特異基質の輸送に対する本剤の平均阻害率は−19.4～19.0％であり（添加濃度100μM）、濃度10μMでの取り込み比及び排出比は対照の2倍以下であった。したがって、本剤はトランスポーターの基質又は阻害剤ではない。他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

血漿中薬物動態はWinNonlinを用いたノンコンパートメント解析を実施した。

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

該当資料なし

＜参考＞(外国人データ)

主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症(SMA)患者を対象とした海外第I相試験(CS10試験)[17]において、脳脊髄液中の見かけの終末相消失半減期は135～177日、血漿中の終末相消失半減期は63～87日と推定された〔Hyb-ECL法〕。一方、乳児型(主にI型)SMAでは脳脊髄液は投与後の試料からのデータが得られず、血漿は投与後に採取された試料が少なかったため、半減期を算出することができなかった。なお、母集団薬物動態(PPK)解析により推定した患者全体集団の終末相消失半減期(中央値)は163日であった。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中(脳脊髄液中)濃度、3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

CSFとCNS組織に相当する2－コンパートメント、及び血漿とその末梢コンパートメントに相当する2－コンパートメントから成る4-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

臨床試験5試験(完了したCS1、CS2及びCS10試験、並びに進行中のCS12及びCS3A試験)[8)、15)－18)]の計72例〔乳児型(主にI型)SMA患者29例及び主にII型又はIII型SMA患者43例〕の併合データから構築したモデルを用いて、母集団薬物動態(PPK)解析を実施した(進行中の試験のデータは、カットオフ日2016年1月27日までに得られたデータを用いた)。

その結果、本剤の薬物動態のばらつきを説明する唯一の重要な共変量は、ベースライン時の体重であり、脳脊髄液量、血漿量及び血漿クリアランスに影響するが、脳脊髄液クリアランスには影響しなかった。

＜参考＞

体重と年齢とは相関性が高いため、最終モデルの共変量である体重は年齢と同一の影響を及ぼす。最終モデルでは、脳脊髄液推定量が0～2歳の年齢に伴い着実に増加するが、2歳を過ぎると定常化すると予測されることから、乳児では年齢に基づき投与量を調節し、2歳以上の患者には固定用量とする投与方針が支持される。

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞

本剤は、血管－脳関門を回避して脳脊髄液中に髄腔内投与することで、薬剤は初期吸収過程を経ずにすべて標的の中枢神経系組織に到達する。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当しない

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞(マウス、ウサギ)

マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験(皮下投与)において、生体内分布を測定したところ、胎盤は通過しなかった。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞(マウス)

マウスを用いた生殖発生毒性試験(皮下投与)において、授乳中の母動物の乳汁中濃度を測定したところ、5、20及び60mg/kg/週投与で0.00847、0.0252及び0.0552μg/mLであった。全身曝露の指標とした組織肝臓中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.000220～0.000227であった。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(4)髄液への移行性

該当しない

＜参考＞

本剤は、脳脊髄液中に髄腔内投与する。

(5)その他の組織への移行性(外国人データ)

乳児型(主にI型)脊髄性筋萎縮症(SMA)患者を対象とした海外第II相試験(CS3A試験)[8]中に死亡した乳児3例(本剤6又は12mg相当量を反復髄腔内投与)の剖検試料を用いて組織中濃度を測定したところ、本剤は中枢神経系組織に広く分布しており、標的臓器である脊髄組織(腰髄、胸髄及び頸髄領域)の濃度は11.93～31.8μg/gであり、目標治療域(薬理活性が期待される濃度範囲5～10μg/g)に到達した。また、本剤は、脊髄や脳組織におけるニューロン及びその他の細胞に加え、骨格筋、肝臓及び腎臓のような末梢組織においても移行が認められた。

反復髄腔内投与後の主な組織中濃度〔小児:乳児型(主にI型)SMA患者の剖検試料、外国人データ〕

臓器・組織	濃度(μg/g)
腰髄	26.0±6.21
胸髄	18.0±5.07
頸髄	16.9±5.81
前頭皮質	6.26±7.36
側頭皮質	3.06±0.842
運動皮質	8.36±2.39
複合皮質(全領域)	5.89±4.53

臓器・組織	濃度(μg/g)
小脳	3.77±0.87
海馬	4.07±2.82
視床	1.83±1.91
脳幹	8.55±5.08
肝臓	5.53±6.39
腎臓	26.67±9.14

平均値±SD、n=3

本剤の承認された用法・用量は次の通りである

6. 用法・用量(一部抜粋)

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量(0～90日齢:9.6mg、91～180日齢:10.3mg、181～365日齢:10.8mg、366～730日齢:11.3mg、731日齢～:12mg)を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)

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の対応(詳細は添付文書を参照すること)。

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。

(6)血漿蛋白結合率(*in vitro*)[34)、35)]

ヒト血漿蛋白結合率:0.1及び5μg/mLで94%以上(94.05～96.13%)

〔限外ろ過法とHyb-ELISA法を併用〕

＜参考＞(*in vitro*)[35)、36)]

ヒト脳脊髄液中蛋白結合率:5μg/mLで25%未満(15.14～24.92%)、150μg/mLで測定不能(0%)

〔限外ろ過法とHyb-ELISA法を併用〕

6. 代謝

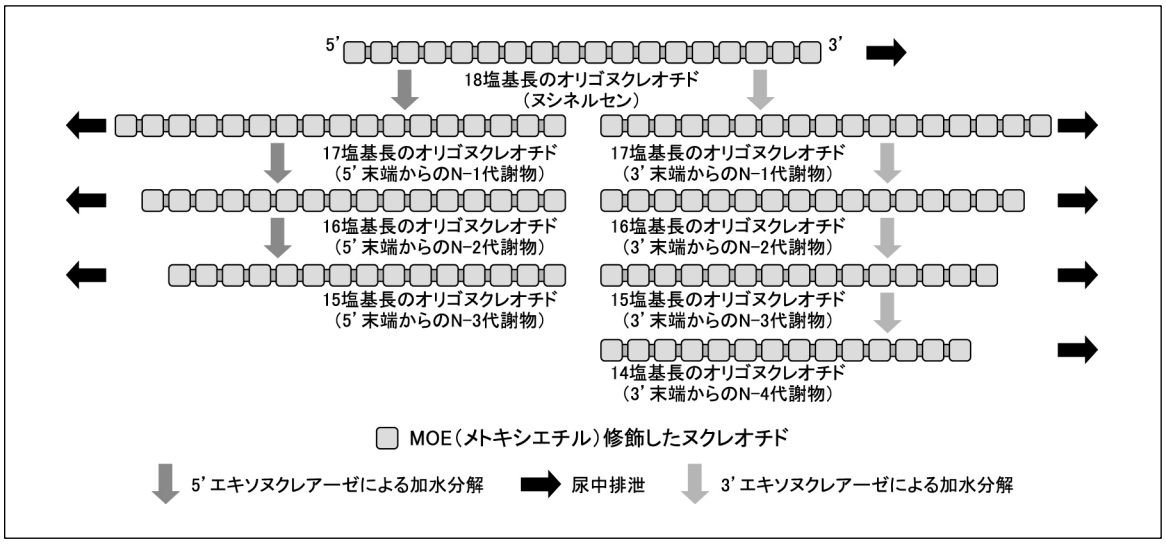
＜参考＞

代謝試験では、ヒト血漿試料、尿試料及び脳脊髄液試料中の本剤及び関連代謝物を定量するために、イオンペア高速液体クロマトグラフィーーエレクトロスプレー／質量分析（IP-HPLC-ES/MSMS）法を用いた。

（1）代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症（SMA）患者に本剤1回12mgを反復髄腔内投与した海外第I／IIa相試験（CS2試験）[16]において、脳脊髄液、血漿及び尿試料に認められた本剤の代謝物は、本剤がエキソヌクレアーゼ（3'-及び5'-末端）による加水分解を介して肝臓非依存の緩やかな代謝によることを示唆していた。

推定代謝経路[37]



＜参考＞（サル）[38)、39)]

カニクイザルに、本剤を4週間反復髄腔内投与後7日目に採取した脳脊髄液中に検出されたオリゴヌクレオチドは、本剤の未変化体のみであった。また、血漿試料中では、本剤の未変化体が総アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の95％以上検出され、ASO関連化合物では17塩基長のオリゴヌクレオチド（3'末端からのN-1代謝物）のみが検出された。さらに、組織（脳皮質、腰髄、肝臓及び腎臓）中では、本剤の未変化体は総ASOの79～81％であり、代謝物は短鎖オリゴヌクレオチドである3'末端からのN-1、N-2、N-3及びN-4代謝物並びに5'末端からのN-1、N-2及びN-3代謝物が検出された。これらのことから、本剤は主にエキソヌクレアーゼ（3'-及び5'-末端）による加水分解を介して緩徐に代謝されると考えられた。

「IX. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験（2）反復投与毒性試験」の項参照

（2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*）[31)、32)]

培養後に凍結保存されたヒト初代培養肝細胞を用いた*in vitro*試験において、本剤はチトクローム（CYP）450酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）を誘導及び阻害しなかった。これら7種類の酵素に対する50％阻害濃度（CI_{50}値）はいずれも100μg/mLを上回った。これらのことから、本剤はCYP450を介する酸化的代謝の誘導因子及び阻害因子ではないと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

①本剤は、未変化体及び代謝物として尿中に排泄されると推測される。

②主にII型又はIII型脊髄性筋萎縮症（SMA）患者に本剤1回12mgを反復髄腔内投与した海外第I／IIa相試験（CS2試験）[16]において、3回目（85日目）の投与後24時間以内に尿中に排泄された本剤の未変化体は、投与量の0.6％未満であった。

〔Hyb-ECL法〕

8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）[33]

*In vitro*試験において、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3及びBSEPによる特異基質の輸送に対する本剤の平均阻害率は－19.4～19.0％であった（添加濃度100μM）。また、濃度10μMでの取り込み比及び排出比は対照の2倍以下であり、これらトランスポーターの基質ではなかった。これらのことから、本剤はトランスポーターの基質又は阻害因子ではないと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

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るため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

＜解説＞

8.1 本剤の投与経路が腰椎穿刺による髄腔内投与であること、また、本剤の有効性の判定には、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験が必要と考えられることから、設定した。

8.2 遺伝学的にSMAと診断された発症前の外国人被験者[21]（生後3～42日齢）を対象とした232SM201試験では、乳児型（主にI型）SMA患者を対象としたCS3B試験[9]（生後52～242日齢）と比較して、本剤の脳脊髄液中濃度が約5倍高値を示した。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することとした。

8.3 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告、及び本剤の臨床試験[8)、9)、10)]において血小板数減少を示した患者が認められたことから設定した。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とした。

8.4 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告、及び本剤の臨床試験[8)、9)、10)]において尿蛋白が異常高値/陽性を示した患者が認められたことから設定した。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とした。

8.5 海外の他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の報告に基づいて設定した。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とした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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。

(2)腎機能障害患者

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。

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。

＜解説＞

国内及び海外臨床試験で、妊娠中のヒトでの臨床試験データがないため設定した。

(6)授乳婦

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。

＜解説＞

国内及び海外臨床試験で、授乳中のヒトでの臨床試験データがないこと、マウスで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

(7)小児等

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]

＜解説＞

国内及び海外臨床試験で、早産児での使用経験が少ないこと、また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可能性があることから設定した。「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 水頭症(頻度不明)

＜解説＞

水頭症は、本剤の臨床試験では認められていないが、市販後において数例報告された。水頭症と脊髄性筋萎縮症、又は水頭症と本剤との関連は明らかになっていないが、水頭症が患者にとって重篤な転帰をたどる可能性があることから、設定した。

(2)その他の副作用

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、発疹等)
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	

＜解説＞

日本を含む国際共同試験である第III相無作為化二重盲検シャム処置対照試験(CS3B試験及びCS4試験)[9)、10)]から収集された有害事象の安全性評価結果に基づき設定した。その際、治験責任医師から本剤と「関連あり」あるいは「関連が疑われる」と評価された有害事象を副作用としている。

◆副作用頻度一覧表等

日本を含む国際共同試験である第III相無作為化二重盲検シャム処置対照試験における
副作用発現率（CS3B試験、CS4試験の集計）

安全性評価対象例数	164例
副作用発現例数（%）	33（20.1）

器官別大分類	副作用の種類	副作用発現例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	8(4.9)
神経系障害	頭痛	8(4.9)
	眼振	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	7(4.3)
	筋力低下	1(0.6)
心臓障害	頻脈	2(1.2)
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）	2(1.2)
	処置後腫脹	1(0.6)
胃腸障害	嘔吐	2(1.2)
	便失禁	1(0.6)
	悪心	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	カタル	1(0.6)
	発声障害	1(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	貧血母斑	1(0.6)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	寝汗	1(0.6)
	皮膚疼痛	1(0.6)
代謝および栄養障害	食欲亢進	1(0.6)
血管障害	血管炎	1(0.6)
精神障害	不眠症	1(0.6)
臨床検査	体温低下	1(0.6)
	体温上昇	1(0.6)

9）社内資料：日本を含む国際共同試験（CS3B試験） MedDRA/J ver. 18.1
10）社内資料：日本を含む国際共同試験（CS4試験） MedDRA/J ver. 17.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当資料なし

＜参考＞

本剤の全臨床試験を通して、承認時までに何らかの有害事象を伴う過量投与の報告はなく、また、過量投与に対する処置についても知られていない。

(サル)

カニクイザルに髄腔内ボーラス投与した非臨床試験において、ヒト成人用量の40mgに相当する用量で、投与直後に急性で一過性の影響(脊髄下部反射の低下)が認められた。

「IX. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験、2. 毒性試験」の項参照

11. 適用上の注意

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。

＜解説＞

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は無色澄明の液である。開封後、薬液に微粒子、懸濁等がある又は変色している場合、又は容器に破損等が認められる場合は、使用しないこととした。

14.1.2 本剤はシリンジ及び注射針等の接触による適合性試験を実施し、室温で24時間安定であるが、無菌性の観点から、シリンジに充てんし、室温に戻した後は速やかに使用することとした。

14.1.3 注射部位疼痛等の発生を防止し、また結露によるシリンジの不具合を防ぐため、本剤を冷所から取り出した後は、シリンジに充てんする前に本剤を室温に戻すこととした。

14.1.4 希釈した場合や、他剤との混合や配合変化に関するデータはない。そのため配合変化が起こる可能性や効果に影響する可能性があるので、希釈したり、他の製剤と混合したりすることは避けることとした。

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、髄腔内への刺入が困難な場合があるため、超音波画像等で確認することを考慮することとした。

14.2.2 国内及び海外臨床試験においては、ほぼ全例で、本剤投与前に、本剤投与量と同程度の量の脳脊髄液の除去を行っており、除去せずに投与した場合の安全性は検討していないため設定した。

14.2.3 使用後の残液の品質及び安全性は保証できないため、残液は廃棄することとした。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

該当しない

(2)非臨床試験に基づく情報

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。

＜解説＞

幼若カニクイザルを用いた53週間間歇髄腔内投与毒性試験において、1.0及び4.0mg/回で海馬ニューロンの空胞化が認められたことから設定した。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(2)反復投与毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験

①呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響(ラット、サル)[38)－41)]

試験項目	動物種 (n／群)	投与経路／ 投与期間	投与量	試験結果
呼吸器系／ 心血管系	SDラット(雄8)	腰部持続髄腔内投与／最長25日間	0、0.02、0.06、0.2 mg/日	肺機能、血圧、心拍数及び体重に影響なし
呼吸器系／ 心血管系※1	カニクイザル (雌雄各2～3)	腰部髄腔内 ボーラス投与／単回	0、1、3、7mg	呼吸数、心拍数に影響なし
呼吸器系／ 心血管系※2	幼若カニクイザル(各剖検時雌雄各2～4)	腰部髄腔内ボーラス投与／14週間／①週1回を5回投与後、隔週投与5回、②週1回投与を15回	0、①0.3、1、②3mg/回	呼吸数、心拍数、心電図に影響なし
心血管系※3	幼若カニクイザル(雌雄各 5～7)	腰部髄腔内ボーラス投与／53週間／週1回を5回投与後、6週間毎8回投与(計13回)	0、0.3、1.0、4.0mg/回	心電図(心拍数を含む)、血圧に影響なし

②神経系に及ぼす影響(サル)[38)、39)、41)]

試験項目	動物種 (n／群)	投与経路／ 投与期間	投与量	試験結果
中枢神経系※4	カニクイザル (雌雄各2～3)	腰部髄腔内 ボーラス投与／単回	0、1、3、7mg	7mgで投与2時間後に脊髄下部反射の急性で一過性の低下(雄1/3例、雌0/3例)、体温低下(反射低下時)
中枢神経系※4	幼若カニクイザル(各剖検時雌雄各2～4)	腰部髄腔内ボーラス投与／14週間／①週1回を5回投与後、隔週投与5回、②週1回投与を15回	0、①0.3、1、②3mg/回	3mg/回で脊髄下部反射の一過性の低下(試験1日に雄1/8、雌1/9例、試験29日に雄4/8例、雌2/9例、試験99日に雄0/5例、雌2/6例)
中枢神経系※5	幼若カニクイザル(雌雄各 5～7)	腰部髄腔内ボーラス投与／53週間／週1回を5回投与後、6週間毎8回投与(計13回)	0、0.3、1.0、4.0mg/回	一般感覚(意識、追跡)、運動機能及び脳反射に影響なし。 4.0mg/回で初回投与後に脊髄下部反射の低下(雄1/7例、雌4/7例)。多くは、投与後48時間以内に回復

※1:呼吸数、心拍数を評価
※2:呼吸数、心拍数、心電図を評価
※3:心拍数を含む心電図及び血圧を評価
※4:運動機能、性質、歩行、一般感覚機能、脳・脊髄反射、体温を評価
※5:運動機能、Irwinの変法による全般的神経行動評価、一般感覚機能、脳・脊髄反射、Wisconsin General Testing Apparatus(WGTA)を用いた学習能力、体温を評価

＜参考＞

hERGチャネル試験を含めた電気生理学的試験

本剤と類似の構造を有するオリゴヌクレオチドは、hERGチャネル試験及びQT/QTc評価試験で影響を及ぼさないことが明らかとなっている[42)、43)]。このことより、本剤ではhERGチャネル試験を含めた*in vitro*の電気生理学的試験は実施していない。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験(サル、マウス)[41)、44)]

動物種 (n／群)	投与経路	投与期間	投与量	試験結果
カニクイザル (成熟・雌雄各2～8)	腰部髄腔内ボーラス (約3分)投与	単回	0、1、3、 7mg/回	7mg/回で脊髄下部反射の低下(雄1/3例)
＜参考＞				
CD-1マウス (幼若・雌雄各10)	皮下投与	反復投与毒性試験の初回投与	0、1、10、 50mg/kg/回	投与後7日間の観察で、影響なし

(2)反復投与毒性試験(マウス、サル)[38)、39)、44)]

動物種 (n／群)	投与経路／ 投与期間／投与方法	投与量	試験結果
CD-1マウス (幼若・雌雄各10)	皮下投与／13週間／ 出生後4日から、週1回を4回、 以降隔週を5回	0、1、10、 50mg/kg/回	無毒性量:50mg/kg/回 (累積投与量450mg/kg)
カニクイザル (幼若・雌雄各6～9)	腰部髄腔内ボーラス(約3分)投与／ 14週間・回復試験:12週間／ ①週1回を5回投与後、隔週投与5回、 ②週1回投与を15回	0、①0.3、 1mg/回 ②3mg/回	無毒性量:1mg/回 (累積投与量10mg) 3mg/回で細胞壊死(海馬内のニューロン又はグリア細胞)(各1/7例)
カニクイザル (幼若・雌雄各5～7)	腰部髄腔内ボーラス(約3分)投与／ 53週間・回復試験:26週間／ 週1回を5回投与後、 6週間毎8回投与(計13回)	0、0.3、1.0、 4.0mg/回	無毒性量:0.3mg/回 (累積投与量3.9mg※) 1.0及び4.0mg/回で海馬ニューロン空胞化(1mg/回の雄2例、4mg/回の雄3例・雌2例)

※:ヒト成人臨床用量の1年目総投与量(72mg)の1.1倍、長期の年間維持投与量(36mg)の2.2倍に相当(脳重量の種差が約20倍)

(3)遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス)[45)－47)]

試験	動物種 (n／群)等	投与量／ 濃度範囲 等	試験結果
細菌を用いた復帰突然変異試験 (エームス試験)	*in vitro*	1.5～5,000μg/プレート	変異原性なし
チャイニーズハムスター卵巣由来細胞の染色体異常試験	*in vitro*	750～ 5,000μg/mL	染色体異常なし
マウスを用いた小核試験	CD-1マウス(雌雄各12)	0～750mg/kg単回皮下投与	小核を誘発しない

(4)がん原性試験

ヌシネルセンの対象疾患(主にI型SMA)は致死性の高い重篤な疾患であることから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」(平成22年2月19日付薬食審査発0219第4号)及び「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成20年11月27日付薬食審査発0219第4号)を踏まえて、承認申請時にがん原性試験は実施していなかったが、承認後、CD-1マウスに本薬を5、15及び50mg/kgの用量で2週間に1回、104週間皮下投与したがん原性試験を実施した。

本試験では、触知可能な腫瘤、病理組織学的な腫瘍又は非腫瘍性過形成の発生率に影響は認められなかったことから、本薬による発がん性を示す影響はなかった。

本試験結果から、発がん性に対する無毒性量は50mg/kgと判断された。

(5)生殖発生毒性試験(マウス、ウサギ)[48)-50)]

動物種 (n/群)	投与経路/ 投与期間/投与方法	投与量	試験結果
受胎能及び発生毒性の併合試験			
CD-1マウス (雌雄各31)	皮下投与 雄:10週間/隔日投与 雌:交配2週間前～交配期間中～妊娠15日/隔日投与	0、3、10、25mg/kg (0、10.5、35、87.5mg/kg/週)	無毒性量 親動物(雌雄):87.5mg/kg/週 生殖能及び初期胚発生:87.5mg/kg/週
胚・胎児発生毒性試験			
ニュージーランド白色ウサギ (妊娠・雌22～25)	皮下投与 妊娠6～18日 隔日投与(計7回)	0、6、12.6、25 mg/kg (0、21、44.1、87.5mg/kg/週)	無毒性量 母動物:87.5mg/kg/週 F_1胎児:87.5mg/kg/週
出生前及び出生後発生試験			
CD-1マウス (妊娠・雌30～46)	皮下投与 妊娠6日目～授乳18日目 妊娠期間:隔日投与(計6回) 授乳期間:週1回(計4回)	0、1.4、5.8、17.2mg/kg(0、5、20、60 mg/kg/週)	無毒性量 母動物:60mg/kg/週 F_1出生児:60mg/kg/週

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

不純物適格性評価試験(マウス)[51)]

動物種 (n/群)	投与経路	投与期間/投与方法	投与量	試験結果
CD-1マウス (成熟・雌雄各6)	皮下投与	13週間/週1回 不純物増量被験物質との比較	0、5、25mg/kg/回	不純物増量被験物質の投与に関連した新たな毒性は認められなかった※

※:肝臓の病理組織学的所見(マクロファージ空胞化/顆粒化など)と関連したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の軽度な増加、並びに、全身組織にマクロファージ空胞化/顆粒化及び腎臓の尿細管上皮内の好塩基性顆粒の蓄積といった病理組織学的所見が認められたが、これらはオリゴヌクレオチドをげっ歯類に皮下投与した場合の細胞取込み又は炎症誘発作用として既知の所見であり、毒性学的意義が低い所見であると報告されている[52)]

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：48ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で遮光して保存

4. 取扱い上の注意

・凍結を避け、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。

・バイアルが未使用で未開封の場合は冷蔵庫に戻すこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

・脊髄性筋萎縮症（SMA）ってどんな病気？

・スピンラザ®の髄腔内投与について　スピンラザによる治療を受ける患者さんとご家族様へ

（バイオジェン・ジャパン株式会社ホームページ　https://www.pat.spinraza.jp　参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物（効能・効果は「進行性脊髄性筋萎縮症及びその類似疾患」ほか）

7. 国際誕生年月日

2016年12月23日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2017年7月3日

承認番号：22900AMX00587

薬価基準収載年月日：2017年8月30日

販売開始年月日：2017年8月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

	効能・効果	用法・用量（抜粋）
初回 承認時	乳児型脊髄性筋萎縮症	通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）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。
効能・効果追加承認 2017年 9月22日	脊髄性筋萎縮症	通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。乳児型脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。
効能・効果追加承認 2022年 3月28日	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回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。
効能・効果変更 2024年 4月1日	脊髄性筋萎縮症※	通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

※：なお、本改訂により、脊髄性筋萎縮症に係る本剤の投与対象として薬事承認を受けた範囲が変更されるものではない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

脊髄性筋萎縮症　10年間：2017年7月3日～2027年7月2日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
スピンラザ®髄注12mg	1190403A1022	1256727010101	622567201

14. 保険給付上の注意

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、「指定難病」及び「小児慢性特定疾病」であるため、申請により医療費の自己負担分の一部助成が受けられる。

XI. 文献

1. 引用文献

1) Markowitz JA, et al.: Pediatr Neurol 2012; 46: 1-12 [22196485]
2) Arkblad E, et al.: Acta Paediatr 2009; 98: 865-872 [19154529]
3) Jedrzejowska M, et al.: Neuroepidemiology 2010; 34: 152-157 [20090376]
4) Prior TW.: Genet Med 2010; 12: 145-152 [20057317]
5) Sugarman EA, et al.: Eur J Hum Genet 2012; 20: 27-32 [21811307]
6) 伊藤万由里, 他: 東女医大誌 2013; 83: 52-57
7) 難病情報センター: 平成27年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別(出典:厚生労働省衛生行政報告例(平成27年度末現在))
＜http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/kouhu20161.pdf＞(2022年3月アクセス)
8) 社内資料:外国臨床試験(CS3A)
9) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS3B)
10) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS4)
11) Souza PVS, et al.: Eur J Neurol 2021; 28(2): 609-619 [33090613]
12) Jedrzejowska M, et al.: Eur J Hum Genet 2008; 16(8): 930-934 [18337729]
13) Zheleznyakova GY, et al.: BMC Med Genet 2011; 12: 96 [21762474]
14) Matsuzawa J, et al.: Cereb Cortex 2001; 11: 335-342 [11278196]
15) 社内資料:外国臨床試験(CS1)
16) 社内資料:外国臨床試験(CS2)
17) 社内資料:小児対象海外単回投与非盲検試験(CS10)
18) 社内資料:外国臨床試験(CS12)
19) 社内資料:外国臨床試験(SM202)
20) 社内資料:日本を含む国際共同試験(CS11)
21) 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)
22) Lunn MR, et al.: Lancet 2008; 371: 2120-2133 [18572081]
23) 社内資料:*In vitro*薬理試験(NP-01)
24) Cartegni L, et al.: Am J Hum Genet 2006; 78: 63-77 [16385450]
25) Hua Y, et al.: PLoS Biol 2007; 5: e73 [17355180]
26) Hua Y, et al.: Am J Hum Genet 2008; 82: 834-848 [18371932]
27) 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-04)
28) Hua Y, et al.: Genes Dev 2010; 24: 1634-1644 [20624852]
29) 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)
30) Passini MA, et al.: Sci Transl Med 2011; 3: 72ra18 [21368223]
31) 社内資料:*In vitro* CYP試験(IS13)
32) 社内資料:*In vitro* CYP試験(IS14)
33) 社内資料:*In vitro*トランスポーター試験(IS12)
34) 社内資料:血漿タンパク結合試験(IS04)
35) 社内資料:血漿およびCSFタンパク結合試験(IS06)
36) 社内資料:ヒトおよびサルCSF中蛋白結合率の、限外ろ過膜を用いた*in vitro*評価(IS05)

37) 社内資料：カニクイザルおよびヒトから得られたCSF、組織、血漿および尿検体中の未変化体およびその関連代謝物の同定およびプロファイリング（IS07）
38) 社内資料：サルを用いた14週間反復投与毒性試験（AS03）
39) 社内資料：サルを用いた53週間反復投与毒性試験（AS06）
40) 社内資料：ラットを用いた持続投与による安全性薬理試験（AS04）
41) 社内資料：カニクイザルを用いた単回投与毒性試験（AS01）
42) Kim TW, et al.: J Pharmacol Toxicol Methods 2014; 69: 49-60 [24211663]
43) Yu RZ, et al.: Biochem Pharmacol 2009; 77: 910-919 [19056355]
44) 社内資料：マウスを用いた13週間反復投与毒性試験（AS07）
45) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（エームス試験）（IS02）
46) 社内資料：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞の染色体異常試験（IS03）
47) 社内資料：マウスを用いた小核試験（AS10）
48) 社内資料：マウスを用いた受胎能／胚・胎児発生毒性試験（AS08）
49) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（AS09P/AS09）
50) 社内資料：マウスを用いた出生前および出生後発生試験（AS12）
51) 社内資料：成熟CD-1マウスを用いた13週間反復投与毒性試験および不純物適格性評価試験（AS13）
52) Henry SP, et al.: Toxicological Properties of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Inhibitors in Animals and Man. In: Crooke ST, editor. Antisense Drug Technology. 2nd ed. New York: CRC Press; 2008. 327-362

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年12月23日に米国で承認され、2019年12月現在、イギリス、ドイツ、イタリアなどを含む世界50ヵ国で承認されている。

米国の添付文書（2020年6月現在）

販売名	SPINRAZA™
会社名	Biogen Inc.
剤形・含量	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) nusinersen as a clear and colorless solution in a single-dose vial.
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE SPINRAZA is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.
用法・用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Information SPINRAZA is administered intrathecally by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures. Recommended Dosage The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration. Initiate SPINRAZA treatment with 4 loading doses. The first three loading doses should be administered at 14-day intervals. The 4th loading dose should be administered 30 days after the 3rd dose. A maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter. Missed Dose If a loading dose is delayed or missed, administer SPINRAZA as soon as possible, with at least 14-days between doses and continue dosing as prescribed. If a maintenance dose is delayed or missed, administer SPINRAZA as soon as possible and continue dosing every 4 months. 2.2 Important Preparation and Administration Instructions SPINRAZA is for intrathecal use only. Prepare and use SPINRAZA according to the following steps using aseptic technique. Each vial is intended for single dose only. Preparation ·Store SPINRAZA in the carton in a refrigerator until time of use. ·Allow the SPINRAZA vial to warm to room temperature (25°C/77° F) prior to administration. Do not use external heat sources. ·Inspect the SPINRAZA vial for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer SPINRAZA if visible particulates are observed or if the liquid in the vial is discolored. The use of external filters is not required. ·Withdraw 12 mg (5 mL) of SPINRAZA from the single-dose vial into a syringe and discard unused contents of the vial. ·Administer SPINRAZA within 4 hours of removal from vial. Administration ·Consider sedation as indicated by the clinical condition of the patient. ·Consider ultrasound or other imaging techniques to guide intrathecal administration of SPINRAZA, particularly in younger patients. ·Prior to administration, remove 5 mL of cerebrospinal fluid.

	·Administer SPINRAZA as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes using a spinal anesthesia needle *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Do not administer SPINRAZA in areas of the skin where there are signs of infection or inflammation *[see Adverse Reactions (6.3)]*. 2.3 Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety Conduct the following laboratory tests at baseline and prior to each dose of SPINRAZA and as clinically needed *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*: ·Platelet count ·Prothrombin time; activated partial thromboplastin time ·Quantitative spot urine protein testing

なお、本邦で承認されている「効能・効果」、「用法・用量」は以下の通りである。

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（一部抜粋）

通常、ヌシネルセンとして、1回につき各投与時の日齢に応じて調節した用量（0～90日齢：9.6mg、91～180日齢：10.3mg、181～365日齢：10.8mg、366～730日齢：11.3mg、731日齢～：12mg）を投与する。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対しては初回投与後、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い、乳児型以外の脊髄性筋萎縮症に対しては初回投与後、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。

7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）

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の対応（詳細は添付文書を参照すること）。

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。

「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する海外情報（米国の添付文書：2020年6月現在）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of SPINRAZA in pregnant women. When nusinersen was administered by subcutaneous injection to mice throughout pregnancy and lactation, developmental toxicity (long-term neurobehavioral impairment) was observed at all doses tested *(see Data)*. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

When nusinersen (0, 3, 10, or 25 mg/kg) was administered subcutaneously to male and female mice every other day prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed. Subcutaneous administration of nusinersen (0, 6, 12.6, or 25 mg/kg) to pregnant rabbits every other day throughout organogenesis produced no evidence of embryofetal developmental toxicity.

When nusinersen (1.4, 5.8, or 17.2 mg/kg) was administered to pregnant female mice by subcutaneous injection every other day throughout organogenesis and continuing once every six days throughout the lactation period, adverse neurobehavioral effects (alterations in locomotor activity, learning and memory deficits) were observed when offspring were tested after weaning or as adults. A no-effect level for neurobehavioral impairment was not established.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of nusinersen in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Nusinersen was detected in the milk of lactating mice when administered by subcutaneous injection. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPINRAZA and any potential adverse effects on the breastfed infant from SPINRAZA or from the underlying maternal condition.

なお、本邦では、特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（一部抜粋）

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。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦、（6）授乳婦」の項参照

小児等への投与に関する海外情報（米国の添付文書：2020年6月現在）

8.4 Pediatric Use
The safety and effectiveness of SPINRAZA in pediatric patients from newborn to 17 years have been established *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data
In intrathecal toxicity studies in juvenile monkeys, administration of nusinersen (0, 0.3, 1, or 3 mg/dose for 14 weeks and 0, 0.3, 1, or 4 mg/dose for 53 weeks) resulted in brain histopathology (neuronal vacuolation and necrosis/cellular debris in the hippocampus) at the mid and high doses and acute, transient deficits in lower spinal reflexes at the high dose in each study. In addition, possible neurobehavioral deficits were observed on a learning and memory test at the high dose in the 53-week monkey study. The no-effect dose for neurohistopathology in monkeys (0.3 mg/dose) is approximately equivalent to the human dose when calculated on a yearly basis and corrected for the species difference in CSF volume.

なお、本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（一部抜粋）
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]

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等」の項参照

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

スピンラザ®髄注12mgの適正使用のために

バイオジェン・ジャパン株式会社ホームページ参照

https://www.spinraza.jp/ja-jp/homepage.html

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

2024年4月 作成
Biogen-237025
SPI001TG03