

脊髄性筋萎縮症(SMA)治療薬 スピンラザ®髄注 12mg について

<概要>

脊髄性筋萎縮症(Spinal muscular atrophy : SMA)は、機能性 SMN (Survival motor neuron) 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が生じる常染色体劣性遺伝の神経筋疾患(認知機能への影響なし)です。乳児の死亡原因の中で最も多い遺伝疾患であり、国内では小児慢性特定疾病に認定されており、平成 27 年度末の特定医療費受給者証所持者数は 874 人です。SMA は、主に I 型(生後 0~6 ヶ月、SMA に占める割合 60%)、II 型(生後 7~18 ヶ月、27%)、III 型(生後 18 ヶ月以降、12%)、IV 型(成人期、1%)に分類され、平均寿命は I 型が 2 歳未満(呼吸ケアを行わなかった場合)、II 型の約 70%の患者が成人早期まで、III 型・IV 型が健康な人と同じとなっており、日本における乳児期から小児期に発症する SMA 全体の罹患率は 10 万人あたり 1~2 人です。機能性 SMN タンパク質の欠損は、SMN1 遺伝子の欠失又は変異が原因です。通常は SMN1 遺伝子から機能性 SMN タンパク質が産生されますが、SMA 患者では SMN1 遺伝子が機能していないため、SMN1 遺伝子の近傍に位置し、少量の機能性 SMN タンパク質の産生を担っている SMN2 遺伝子から機能性 SMN タンパク質を産生します。しかし、SMN2 遺伝子から産生される SMN タンパク質の大部分は、短縮型の非機能性タンパク質(90%)となっています。非機能性 SMN タンパク質が産生される原因は、SMN2 遺伝子のエクソン 7 の 6 位のヌクレオチドが C から T に置き換わっていることにより、スプライシングの過程で保存されるべきエクソン 7 が欠損することによります。今回ご紹介するスピンラザ®は SMN2 mRNA 前駆体のエクソン 7 の下流イントロンに結合するアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)で、エクソン 7 のスプライシングを抑制する hnRNPA1/2 タンパク質の働きを阻害することで SMN2mRNA のエクソン 7 の含有を促進し、機能性 SMN 蛋白質を増加させます。これにより、機能性 SMN タンパク質の産生が増加し、運動機能の改善効果(CHOP INTEND 総スコア、運動マイルストーン等)や呼吸障害による死亡リスクの軽減効果を示します。本邦では、2017 年 7 月に「乳児型脊髄性筋萎縮症」が、2017 年 9 月に「乳児型以外の脊髄性筋萎縮症」の効能・効果承認され、現在の効能・効果は「脊髄性筋萎縮症」となっています。

<薬剤紹介>

製品名 : スピンラザ®髄注 12mg (5mL)

一般名 : ヌシネルセンナトリウム

効能・効果 : 脊髄性筋萎縮症治療剤

用法・用量 : 【乳児型脊髄性筋萎縮症の場合】1 回につき下記の用量を投与。初回投与、2 週、4 週及び 9 週目に投与し、以降 4 ヶ月の間隔で投与を行い、いずれの場合も 1~3 分かけて髄腔内投与。

【乳児型以外の脊髄性筋萎縮症の場合】1 回につき下記の用量を投与する。初回投与後、4 週及び 12 週に投与し、以降 6 ヶ月の間隔で投与を行い、いずれの場合も 1~3 分かけて髄腔内投与。

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

薬価 : 9,320,424 円

包装 : 1 瓶(5mL/瓶)

保存 : 凍結を避け、2~8°Cで遮光して保存

<効能・効果に関する使用上の注意>

- ・ 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すること。
- ・ 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、本剤の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。

※他1項目あり

<重要な基本的注意>

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、腎障害、肝障害が報告されているため、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、腎機能検査、肝機能検査を行うこと。

<副作用と有害事象>

SMAと診断された乳児を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相シヤム(疑似的)処置対照二重盲検試験[ENDEAR(CS3B)試験]では、スピ니라ザ群80例中9例(11.3%)に副作用が認められ、80例中77例(96.3%)に有害事象が認められています。主な副作用は発熱(2.5%)、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇(各1.3%)となっており、主な有害事象は発熱(56.3%)、便秘(35.0%)、上気道感染(30.0%)、肺炎(28.8%)、呼吸窮迫(26.3%)、呼吸不全(25.0%)、無気肺(22.5%)となっています(承認時)。一方、生後6ヵ月を超えてから発症したSMA患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相シヤム処置対照二重盲検試験[CHERISH(CS4)試験]では、スピ니라ザ群84例中24例(28.6%)に副作用が認められ、84例中78例(92.9%)に有害事象が認められています。主な副作用は頭痛(9.5%)、背部痛(8.3%)、発熱(7.1%)、腰椎穿刺後症候群(2.4%)、嘔吐(2.4%)となっており、主な有害事象は発熱(42.9%)、上気道感染(29.8%)、頭痛(28.6%)、嘔吐(28.6%)、背部痛(25.0%)、咳嗽(25.0%)、鼻咽頭炎(23.8%)となっています(効能・効果追加承認時)。

<まとめ>

スピ니라ザは、日本で初めて承認されたアンチセンス核酸医薬品であり、疾患に関わるタンパク質の産生を調節するRNAをターゲットにした、新しい作用機序を有する薬剤です。一方で、高額な医薬品でもあることから、我々医療従事者は、近年の“費用対効果”解析の導入も考慮しながら、適正管理、適正使用、適正評価に、より一層努めることが求められます。

<参考資料>

1) スピ니라ザ®髄注 12mg 関連資料

①総合製品情報概要 ②医薬品インタビューフォーム ③添付文書 ④安全性情報

2) SMAに関するさまざまな情報をご紹介します Web サイト(バイオジェン・ジャパン株式会社)

・医療関係者向け:<https://hcp.togetherinsma.jp/>

3) SMAと製品の情報を包括的にご紹介する Web サイト(バイオジェン・ジャパン株式会社)

・医療関係者向け:<https://www.spinraza.jp/>