

脊髄性筋萎縮症に対する
新生児マススクリーニングの手引き

編集

日本小児神経学会

Core statement 一覧

1-1-A

SMA に対して遺伝学的（ゲノム）解析による新生児マススクリーニングを行うことは、早期治療を可能とし予後の改善が期待されることから推奨される。

1-2-A

SMA に対して遺伝学的（ゲノム）解析による新生児マススクリーニングを行うことは未解決の倫理的問題を含むが、スクリーニングの利点が問題点を上回る。

2-A

SMA の新生児マススクリーニングは、乾燥濾紙血を用いた定量 PCR 法により行う。

2-B

SMA の新生児マススクリーニングは、SMN1 遺伝子の両アレル欠失（0 コピー）を有する患者を発見することを目的とし、片アレル欠失（1 コピー）を有する保因者診断を目的とするものではない。

3-A

マススクリーニング陽性者に対して、マススクリーニング実施機関は速やかに連絡し結果を報告するとともに、SMA の診療が可能な専門医療機関を紹介し速やかな受診を促す。

3-B

専門医療機関は MLPA 法で SMN 遺伝子検査を行い、診断を確定させるとともに、陽性者に対して SMA の治療に関する説明・遺伝カウンセリング・患者ならびに家族のサポートを行う。

4-A

SMA に対して現在我が国で使用可能な治療薬として、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療（オナセムノゲン アベバルボベク）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ヌシネルセン）、低分子薬（リスジプラム）がある。ただし現在発症前治療の適応があるのはオナセムノゲン アベバルボベクとヌシネルセンである。

4-B

専門医療機関は遺伝子治療を実施するにあたり、必要な医療機関及び医師の要件を満たさなければならない。

4-C

- i) SMN2 遺伝子コピー数が 3 以下の症例は発症前治療の実施が望ましい。
- ii) SMN2 遺伝子コピー数が 4 以上の症例も発症前治療の対象となる。ただしその有益性を示すエビデンスは今のところ得られていない。

4-D

マススクリーニング陽性者に対し、専門医療機関は治療の有無にかかわらず運動機能評価と電気生理学的検査を中心とした適切なフォローアップを続ける必要がある。

「脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの手引き」作成組織

作成主体

日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ

作成グループ

担当理事	山下 裕史朗	久留米大学 小児科
委員長	佐久間 啓	東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
副委員長	阿部 裕一	国立成育医療研究センター 神経内科
委員	粟屋 智就	京都大学 形態形成機構学/がん組織応答共同研究講座
	加藤 環	東京女子医科大学 ゲノム診療科
	木水 友一	大阪母子医療センター 小児神経科
	竹下 絵里	国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科
	竹島 泰弘	兵庫医科大学 小児科
	水野 朋子	東京医科歯科大学 小児科
	外部委員	掛江 直子
但馬 剛		国立成育医療研究センター マススクリーニング研究室
アドバイザー	羽田 明	ちば県民保健予防財団 調査研究センター
	小牧 宏文	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
	齋藤 加代子	東京女子医科大学 ゲノム診療科
	山形 崇倫	自治医科大学 小児科

はじめに

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy: SMA）とは常染色体性劣性の遺伝性神経筋疾患で、染色体 5q13 上の SMN1 (survival motor neuron) 遺伝子異常により引き起こされる。SMN タンパクの欠損により脊髄前角運動神経細胞の変性と消失が起こり、下位運動ニューロンの障害により体幹、四肢の近位部優位に筋力低下と筋萎縮が進行する。最重症の I 型では生後数週から数か月に筋力・筋緊張低下を発症し、無治療では大部分が 2 歳までに死亡する予後不良の難病である。正確な頻度不明だが、日本における全 SMA 登録患者数は約 800 人で、I 型 SMA の発生頻度はおよそ 1 人/2 万人程度と推定される。従来有効な治療法はなかったが、2017 年以降に複数の画期的な治療薬が認可され、SMA は治療可能な疾患となりつつある。しかし脊髄前角運動神経細胞の変性と消失は、特に早期発症の SMA では生後早期から急速に進み不可逆的であるため、治療開始が遅れるとこれらの薬剤の効果は期待し難くなる。従って早期診断は SMA の診療における最重要課題と言える。

この問題を解決するため、SMA の遺伝学的マススクリーニングを実施する動きが加速しており、海外では SMN1 遺伝子解析による新生児マススクリーニングが試みられて顕著な成果を挙げている。我が国でも複数の自治体等でパイロットスタディが開始されているが、様々な課題も指摘されている。これらの課題を検討するために、2021 年に日本小児神経学会の中に脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループが設立された。このワーキンググループのミッションは SMA のマススクリーニングの全国展開に向けた実施体制の整備である。またマススクリーニングはその後の治療とセットで議論する必要があるため、マススクリーニングに基づいた標準的な治療指針を提示する必要がある。そこで我々は SMA に対する新生児マススクリーニングを実施するために必要な事項を指針としてまとめ、「脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの手引き 2022」としてここに公表する。この手引きが SMA の診療に取り組む全ての方々にとっての羅針盤となり、SMA に苦しむ全ての方々にとっての光明となることが私たちの願いである。

2023 年 X 月

脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ 委員長
東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
佐久間 啓

目次

内容

Core statement 一覧.....	ii
「脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの手引き」作成組織.....	iv
はじめに.....	v
「脊髄性筋萎縮症に対するマススクリーニングの手引き 2022」作成にあたって.....	1
一般的事項.....	3
A. SMA について.....	3
B. SMA に対する治療.....	5
第1章 有用性と倫理的問題.....	8
1-1-A 有用性.....	8
1-2-A 倫理的問題.....	9
第2章 方法.....	11
2-A.....	11
2-B.....	13
第3章 診療体制.....	15
3-A.....	15
3-B.....	16
第4章 治療.....	18
4-A.....	18
4-B.....	20
4-C.....	22
4-D.....	24

「脊髄性筋萎縮症に対するマススクリーニングの手引き」作成にあたって

1. 目的

- 1) SMA の新生児マススクリーニング (SMA-NBS) の有用性に関するエビデンスを整理し、その学術的・実務的・倫理的課題を提示することで、関与する医療従事者の間で SMA-NBS に対する共通の認識を持つ
- 2) SMA-NBS の実施方法について指針を示すことで、方法の標準化をはかる
- 3) NBS 陽性者への対応の流れや治療に関する基本の方針を明らかにすることで、全ての NBS 陽性者が標準的な診療を受けられるようにする

2. 想定される利用者・利用方法

[利用施設]

小児科専門医、小児神経専門医のいる医療施設

[利用者]

上記利用施設の医療従事者

[主な利用方法]

SMA-NBS を実施し、その結果に基づいて SMA の診断と治療を行う際の指針となる。

3. 既存のガイドラインとの関係

「脊髄性筋萎縮症の診療の手引き」が近日中に刊行されて予定であり、その中では SMA の標準的な診療指針について記載される予定である。本ガイドラインでは「脊髄性筋萎縮症の診療の手引き」の記載内容との一致を図りつつ、SMA-NBS の実施に関する内容に絞って指針を提示している。

4. 取り扱う臨床課題

- 1) SMA-NBS の有用性と倫理的問題
- 2) SMA-NBS の適切な実施方法
- 3) SMA-NBS の結果に基づいた適切な診療指針と必要な診療体制
- 4) SMA-NBS の結果に基づいた適切な治療法

5. 作成の経緯

2021 年 4 月に第 1 回 SMA マススクリーニングワーキンググループ会議を開催し、「脊髄性筋萎縮症に対するマススクリーニングの手引き」を作成することを決定した。6 月に Core statement 原案を提示するとともに、分担執筆者を決定し文献検索の開始を依頼した。7 月と 11 月に core statement についての合意形成のため 2 回の Web アンケートを実施し、アンケート結果に基づいた改定案を提示した。最終的に 12 月の第 2 回

SMA マスクリーニングワーキンググループ会議で審議を行い、core statement について合意に至った。その後 2022 年 1 月に分担執筆者に解説文の作成を依頼し、内部査読を経て 7 月に手引きの原案を作成、8 月の第 4 回会議においてワーキンググループ内で最終的な合意を形成した。2023 年 1 月に理事会の承認を得た後に、さらにパブリックコメントと外部査読 (X 月) に基づいた修正を行い、2023 年 X 月に「脊髄性筋萎縮症に対するマスクリーニングの手引き」第 1 版を公開した。

6. COI 開示

本手引きの内容に関連して、ワーキンググループ委員およびアドバイザーが開示すべき COI 関係にある企業等は以下の通りである。

1) 委員

竹島 泰弘

講演料：中外製薬株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

2) アドバイザー

小牧 宏文

講演料：中外製薬株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

受託研究・共同研究費：中外製薬株式会社、PTC therapeutics Inc.

齋藤 加代子

講演料：中外製薬株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

原稿料：バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

受託研究・共同研究費、治験：バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

山形 崇倫

講演料：ノバルティス ファーマ株式会社

一般的事項

A. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) について

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy ;SMA) は、進行性の脊髄前角細胞の障害による下位運動ニューロンの変性と筋力低下を特徴とする常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式の神経筋疾患である。SMA の発生頻度は、海外の疫学調査では 1-0.5/10,000 出生、日本の疫学調査では 0.27-0.51/10,000 出生と報告され、保因者は 1/50-100 人と推定される [1-3]。

本疾患に関連する主要な遺伝子として、1995 年に染色体 5q13 領域上の survival motor neuron 1 (SMN1) 遺伝子と SMN2 遺伝子が報告されている [4]。本疾患の原因の約 95% は運動ニューロンの生存に不可欠な SMN 蛋白質をコードする SMN1 遺伝子のホモ接合性欠失 (ホモ欠失) であり、残りの 5% は SMN1 遺伝子の片側アレル欠失と片側アレル点変異の複合ヘテロ接合性の異常であることがわかっている。SMN1 遺伝子のホモ欠失は生物にとって致命的な異常であるが、ヒトは唯一の例外であり、SMN1 遺伝子とほぼ同じ構造の SMN2 遺伝子をバックアップ遺伝子として持っている。SMN2 遺伝子の SMN1 遺伝子との違いはわずか 5 塩基対のみでコーディング領域の違いはエクソン 7 の 1 塩基 (C>T) のみである。この 1 塩基の違いにより SMN2 遺伝子からの転写産物の 90% にエクソン 7 が組み込まれず不安定な非機能性 SMN 蛋白質が産生される。10% は完全長機能性 SMN 蛋白質が産生されるため生存が可能となるが、明らかな SMN 蛋白質の不足により運動ニューロンが障害され SMA を発症する。SMN2 遺伝子コピー数は症例により異なり、コピー数が増加すれば、発症年齢が遅く、症状が軽症化する傾向にある。 [5]。

SMA の臨床スペクトラムは非常に広く以下の 5 型に分類される [6]。0 型は、胎生期に発症する最重症型で、(治療介入がなければ) 生命予後は数週間とされる。全 SMA に占める割合は <1% 未満と非常に稀ではある。その多くが出生直後から重度の呼吸障害と筋力低下、筋緊張低下を示す。SMN 2 遺伝子のコピー数は 1 コピーまたは 2 コピーである。I 型 (Werdnig-Hoffmann 病) は、乳児期早期に発症する重症型で、生命予後は 2 年以内とされる。全 SMA に占める割合は 45% と最も頻度が高い。生涯独座の獲得はなく、呼吸障害に対する侵襲的な呼吸管理や嚥下障害に対する経管栄養といった濃密な医療的ケアを要する。SMN 2 遺伝子は多くが 2 または 3 コピーである。II 型 (Dubowitz 病) は、乳児期後期に発症する中間型で、生命予後は多くの症例で成人まで生きることができ、積極的な医療的ケアにより生存期間は延長する。全 SMA に占める割合は 20% で、独座を獲得できるが、生涯独歩は不可能である。成長とともにほぼ全例で脊柱側弯症の進行が認められ呼吸障害や運動機能悪化の要因となる。10 歳台で座位保持ができなくなり寝たきりになる場合が多い。SMN 2 遺伝子は多くが 3 コピーである。III 型 (Kugelberg-Welander 病) は、生後 18 カ月以降で発症する軽症型で、生命予後は健常者と同等である。全 SMA に占める割合は 30% で、独歩が可能であるが、緩徐進行性の運動機能低下により 10~20 歳台で独歩不可となる症例が半数以上である。SMN2 遺伝子は 3 コピー、または 4 コピーである。IV 型は成人期発症で、生

命予後は健常者と同等である。全 SMA に占める割合は<5%と低い。経過はより軽症となる。SMN2 遺伝子のコピー数は多くが ≥ 4 コピーである。

参考文献

- [1] Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12:1-15.
- [2] Okamoto K, Motoki T, Saito I, Urate R, Aibara K, Jogamoto T, et al. Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan. *Brain and Development*. 2020;42:594-602.
- [3] Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain and Development*. 2022;44:2-16.
- [4] Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Violette L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.
- [5] Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:208-15.
- [6] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157-67.

B. SMA に対する治療

現在、日本で承認されているSMAに対する治療薬には、ヌシネルセン、オナセムノゲン アベパルボベク、リスジプラムがある。各薬剤の詳細については「5)治療A」で述べる。

SMAは、SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が原因でSMN蛋白が欠乏することで発症する。SMN1遺伝子と5塩基以外は同じ配列をもつSMN2遺伝子は、エクソン7がスキップされ機能しない蛋白が大部分で、完全長のSMN蛋白は約10%程度しか産生されない。ヌシネルセンは、SMN2遺伝子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を含むSMN2遺伝子mRNAを生成させ、完全長SMN蛋白を発現させるアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、定期的に髄腔内注射で投与する。乳児型（主にI型）SMA患者121例（日本人3例含む）による国際共同第Ⅲ相シャム処置対照二重盲検試験のENDEAR（CS3B）試験、20例による海外第Ⅱ相非盲検試験のCS3A試験により、運動マイルストーンの達成、運動機能の改善、死亡や永続的換気補助のリスクの低下などの有効性が示され[1, 2]、乳児型SMA患者を対象に2017年7月に製造販売承認取得、8月に薬価収載、販売開始した[3]。続いて、主にⅡ型・Ⅲ型SMA患者126例（日本人8例含む）による国際共同第Ⅲ相シャム処置対照二重盲検試験のCHERISH（CS4）試験により、運動機能の改善などの有効性が示され[4]、2017年9月にSMA患者全体に効能・効果が追加承認された[3]。主な副作用は、発熱、頻脈、頭痛、背部痛、腰椎穿刺後症候群、嘔吐などで、市販後に重大な副作用として水頭症が報告されている[1-5]。

オナセムノゲン アベパルボベクは、アデノ随伴ウイルス9型（AAV9）にSMN蛋白をコードする遺伝子を組み込んだ遺伝子治療用ベクター製品で、点滴静注で単回投与する。I型SMA患者15例による海外第Ⅰ相試験非盲検試験のCL-101試験（START）では、全例が投与後24か月時まで永続的換気補助なしに生存し、運動機能、運動マイルストーンが良好であった[6]。続いて13例が参加した長期フォローアップのLT-001試験では、中間解析時まで運動マイルストーンの達成が維持されていた[7]。未発症のⅠ・Ⅱ型SMA29例（日本人3例含む）による国際共同第Ⅲ相非盲検試験のCL-304試験（SPR1NT）では、全例が観察期間に永続的換気補助なしに生存し、多くの例が運動マイルストーンを達成していた[8-10]。

START試験に、I型SMA患者22例による海外第Ⅲ相非盲検試験のCL-303試験

（STR1VE）、SPR1NT試験を加えて、2020年3月に製造販売承認取得、5月に薬価収載、販売開始した[8-11]。重大な副作用には、肝機能障害、肝不全、血小板減少症、嘔吐、トロポニンⅠ増加、発熱などがあり、特に肝機能障害は頻度が高く、治療時にプレドニゾロンの投与を行うこととされた。市販後に重大な副作用として、血栓性微小血管症と肝不全が報告されている[6-10, 12]。

リスジプラムは、SMN2遺伝子mRNA前駆体のスプライシングを修飾し、完全長SMN蛋白産生を増加させる低分子化合物で、1日1回経口投与する。I型SMA患者が対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験（FIREFISH試験）は、21例が参加したPart1で用量設定を行い、41例（日本人1例含む）が参加したPart2で運動マイルストーンを達成する例が自然歴での予測

より有意に多いなどの結果が得られた[13, 14]。Ⅱ・Ⅲ型SMA患者が対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験（SUNFISH試験）は、実薬：プラセボ2:1の割付で51例が参加したPart1で用量設定を行い、180例（日本人15例含む）が参加したPart2で実薬群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な運動機能の改善がみられた[14]。以上をもとに、2021年6月に製造販売承認取得、8月に薬価収載、販売開始した¹⁵⁾。副作用には、発疹、皮膚変色、口腔内潰瘍、消化器症状などがある[13-16]。

参考文献

- [1] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-32.
- [2] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388:3017-26.
- [3] スピラザ®髄注 12mg 医薬品インタビューフォーム 2022年3月作成 第7版（2022年10月2日アクセス）
<https://www.spinraza.jp/content/dam/commercial-jp/specialty/spinraza/hcp/ja-jp/pdf/spi-if.pdf>.
- [4] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378:625-35.
- [5] Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*. 2019;33:919-32.
- [6] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1713-22.
- [7] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78:834-41.
- [8] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene apearovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nature medicine*. 2022;28:1381-9.
- [9] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene apearovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nature medicine*. 2022;28:1390-7.
- [10] ゾルゲンスマ®点滴静注 再生医療等製品インタビューフォーム 2021年6月改訂 第7版（2022年10月2日アクセス）. https://www.drsg-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/zol/if/if_zol_202106.pdf.

- [11]Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:832-41.
- [12]Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: a case series. *The Journal of Pediatrics.* 2021;231:265-8.
- [13]Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2021;384:915-23.
- [14]Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bęłdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *New England Journal of Medicine.* 2021;385:427-35.
- [15]Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2022;21:42-52.
- [16]エブリスディ®ドライシロップ 60mg 医薬品インタビューフォーム 2021年8月改訂 第2版 (2022年10月2日アクセス) . https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/evr/dsyr/if/doc/evr_if.pdf.

第1章 有用性と倫理的問題

1-1-A 有用性

A) SMA に対して遺伝学的（ゲノム）解析による新生児マススクリーニングを行うことは、早期治療を可能とし予後の改善が期待されることから推奨される。

投票結果 強く同意する：8 (80%)、同意する：2 (20%)

[解説]

遺伝学的解析による SMA の新生児マススクリーニング（NBS）は、2010 年台の中頃よりパイロット研究が開始され、2021 年末までに台湾、米国をはじめ数カ国で公式に採用されている[1]。欧州諸国、オーストラリア等で大規模なパイロット研究が行われている他、日本国内でも複数の地域でパイロット研究が行われている [2, 3]。解析法は NBS 実施主体毎に異なるが、基本的には SMN1 遺伝子のエクソン7 を両アレル性に欠失したものを対象としている。この方法では 1 アレル欠失、1 アレルに機能喪失型変異をもつ場合は偽陰性となるが、両アレル性の欠失については現在まで偽陰性は 0 例であり、NBS により大半の SMA が早期診断可能であると考えられる。（NBS の方法と限界については「3）方法」を参照）

NBS 導入による予後の改善については直接のエビデンスは得られていないが、治療開始時期別による治療効果の検討が参考になる。生後 6 カ月以内に発症した乳児型 SMA を対象としたヌシネルセンによる発症後治療の臨床試験（ENDEAR 試験）では、死亡または永続的人工換気を必要とする症例が全体で 31 例/80 例（39%）みられたが、発症から治療開始までの期間を中央値（13.1 週）で区切ると、早期の治療開始と後期の治療開始で、死亡または永続的人工換気を必要とする症例はそれぞれ 9 例/39 例（23%）、22 例/41 例（54%）であり、早期の治療開始が予後の改善に重要であると示唆された[4]。引き続いて行われた、ヌシネルセンによる発症前治療の臨床研究（NURTURE 試験）の中間解析では、最終観察時 2.9 歳（2.1～3.8 歳）で、SMN2 遺伝子が 2 または 3 コピーの症例 25 例の全例が生存し、永続的人工換気を必要とする症例も 0 であった[5]。これらのことから、NBS 導入により早期の治療開始が可能となることで、予後の改善が見込まれる。

NBS の費用対効果については限られた報告しかない。米国の試算ではヌシネルセン治療の存在下では NBS は患者にとっても支払者にとっても経済的価値があり[6]、オーストラリアの試算では、NBS と遺伝子治療（オナセムノゲン アベパルボベク）の組み合わせは、臨床診断後のヌシネルセン治療と比較してより優位であったと結論付けられている[7]。

以上のように、SMA の遺伝学的解析による NBS は、それを実施しなかった場合に比較して有用と考えられる。この提言は、NBS によらない発症前、発症後治療のデータ、および国内外の NBS のパイロット研究のデータに基づき、主として SMN2 遺伝子が 2 または 3 コピーである乳児型 SMA を想定して早期診断と治療開始を達成する機会を提供するため

のものである。費用対効果分析の結果は、その国や地域における標準的治療やその価格等、医療を取り巻く環境によって左右されるため、日本における実情については個別に検討が必要である。また、NBSの実施にあたっては、遅発型 SMA (SMN2 遺伝子が 4 コピー以上) の NBS 陽性者に対する方針を検討し、意思決定の支援体制を準備することが重要である。

参考文献

- [1] Dangouloff T, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31:1070-80.
- [2] Shinohara M, Niba ETE, Wijaya YOS, Takayama I, Mitsuishi C, Kumasaka S, et al. A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019;5:41.
- [3] Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, et al. Spinal muscular atrophy: Diagnosis, incidence, and newborn screening in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7:45.
- [4] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-32.
- [5] Darryl C, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. 2019;29:842-56.
- [6] Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborn screening for spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*. 2020;227:274-80. e2.
- [7] Shih ST, Farrar MA, Wiley V, Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021;92:1296-304.

1-2-A 倫理的問題

- A) SMA に対して遺伝学的 (ゲノム) 解析による新生児マススクリーニングを行うことは未解決の倫理的問題を含むが、スクリーニングの利点が問題点を上回る。
投票結果 強く同意する : 6 (60%)、同意する : 4 (40%)

[解説]

SMA に対する遺伝学的 (ゲノム) 解析による新生児マススクリーニングの是非を議論するにあたり、その利点と問題点/リスクを勘案した上で判断することが求められる。マススクリーニングの利点として、①早期診断が可能となる、②早期治療開始が可能となり、その

結果運動機能と生命予後の改善が期待できる、③短期的・長期的な方針について考慮するための十分な時間が得られる、などが挙げられる。一方問題点／リスクとして④スクリーニング陽性例の一部は軽症型の可能性があり、現行の治療を直ちに開始することはいずれも過剰治療となる可能性がある、⑤SMN1 遺伝子の 1 コピー欠失+点変異の場合のように、マススクリーニングで発見できないこともある、⑥遺伝学的リスクに関して「知る権利」と「知らずにいる権利」が保証されなければならない、等の問題もある。

問題点／リスクのうち、④については直ちに治療を行わず、十分な経過観察を行うという選択肢もある。適切な経過観察プログラムを提供することで、発症が疑われた時点で速やかに治療を開始することができる。⑤については遺伝学的診断法の進歩により今後解決される可能性がある。一方⑥については、保因者であることを告知するかどうかという問題を考える場合、知らないままに権利にも配慮する必要があり、さらに保護者が遺伝学的情報をいつどのように本人に伝えるべきかを予め保護者と相談する等の倫理的配慮が必要である。これらの問題は今後様々な分野の専門家によって議論されるとともに社会全体で取り組むべき課題であり、SMA に限らず遺伝性疾患全体の問題として方向性を示していく必要がある。

このように、未解決の問題がいくつか存在するものの、前項でも記載した通りマススクリーニングの導入により早期の治療開始が可能となり予後の改善が見込まれることから、そのメリットは総じてデメリットを上回ると結論づけられる。

新生児に対してマススクリーニングを実施する場合、実施機関は代諾者となる保護者に対してマススクリーニングの目的・方法・実施による利益と不利益・治療によって得られる利益と考えられる有害事象等について事前に説明しなければならない。また現在我が国では SMA の NBS が義務的検査となっていないことから、保護者がスクリーニングを受けないという選択をする権利は保障されなければならない。ただしそのような選択をする場合は、仮に発症した場合に本人が被る可能性がある不利益について保護者が十分理解できようように説明し、NBS を受けるこどもの権利にも配慮する必要がある。

なお本マススクリーニングは自治体の事業として実施されることを想定しているが、医療機関や研究機関等が主体となって自主的にマススクリーニング事業を実施する場合は、所属機関の倫理審査委員会において承認を受けなければならない。また SMA の NBS がもたらす利益の大きさを考えた時に、本 NBS を任意検査ではなく義務的検査として実施することも検討する必要がある。

第2章 方法

2-A

A) SMA の新生児マススクリーニングは、乾燥濾紙血を用いた定量 PCR 法により行う。
投票結果 強く同意する：9 (90%)、同意する：1 (10%)

[解説]

SMA は 95% が、SMN1 遺伝子の両アレルの欠失 (0 コピー) により発症する。現行の新生児マススクリーニング用の乾燥濾紙血から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いて SMN1 遺伝子の欠失を検出することでスクリーニングすることが可能である。

現在国内で使用されている SMN1 遺伝子測定用キットは 4 種類ある (下記参考参照)。いずれも研究用試薬で、リアルタイム PCR 法を採用している。SMN1 遺伝子のエクソン 7 をターゲットとし、SMN1 遺伝子の特異的に増幅し測定する。健常者 (SMN1 遺伝子 2 コピー)、保因者 (SMN1 遺伝子 1 コピー) では SMN1 遺伝子が増幅されるが、患者 (SMN1 遺伝子 0 コピー) では増幅されないため、スクリーニングが可能である。この原理では SMN1 遺伝子のエクソン 7 を両アレル性に欠失している患者は検出できるが、片アレルは欠失だが、片アレルが微小変異の患者は、検出できない。そのため SMA 患者の約 5% は、この検査法では検出できず、スクリーニング偽陰性となるため、検査実施前の説明および説明文書において「偽陰性」があることを明示する必要がある。

4 社中 3 社のキットは Multiplex PCR 法を採用しており、原発性免疫不全症のスクリーニングである T cell receptor excision circles (TREC)、kappa-deleting recombination excision circles (KREC) も同時に測定できる。

検査で陽性 (SMN1 遺伝子が 0 コピー) となれば、保険適応となっている Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による SMN1 遺伝子解析で確定診断をつけることが必要である。この MLPA 法では、SMN2 遺伝子コピー数も測定でき、重症度予測のために有用である。現在国内で MLPA 法を医療として提供できる検査機関は BML、LSI メディエンス、東京女子医科大学ゲノム検査室、神戸大学遺伝子検査室がある。

注意点として、MLPA 法では、SMN2 遺伝子のコピー数が多いと誤解析を生じることが報告されている [1]。SMN2 遺伝子が 4 コピー以上と出た場合は、別検査機関での MLPA 法再検を推奨する。結果が異なる場合は、より少ないコピー数を優先し方針を決定する。今後 droplet digital PCR 法など別の再検査法の確立も検討されている。

海外の一部では、SMA-NBS の大規模なパイロット研究が行われている。アメリカ [2-6]、ドイツ [7]、ベルギー [8]、オーストラリア [9]、台湾 [10]、カナダ [11] から報告があるが、いずれもリアルタイム PCR 法を採用している。スクリーニング検査で陽性の場合、MLPA 法や droplet digital PCR 法を用いて確定診断を行っている。SMN1 遺伝子と SMN2 遺伝子で hybrid gene を形成することがあり、その場合上記の PCR 法ではスクリーニング偽陽性となることがあるため [4, 10]、別のアッセイで追加スクリーニングを行い、精度を高

めている施設もある[4]。国内でも一部の地域で任意検査による SMA-NBS が始まっている。

乾燥濾紙血は採取方法、保管方法、郵送方法とも現行の NBS と同様となる。濾紙血から直径 1.5 または 3mm 片をパンチアウトし使用するため、現行の濾紙血を二次利用すれば測定は可能である。しかし現状では任意検査であるため、自治体によって、既存の濾紙血を使用できる地域、新たな濾紙血の採取が必要な地域がある。

公的 NBS 検査を行っている検査機関は自治体によって異なり、一般財団法人、公益財団法人、病院などである。SMA-NBS を公的事業とするためには、現行の NBS 検査機関への技術移転が必要である[12]。

参考文献

- [1]Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology*. 2019;93:267-9.
- [2]Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP, et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clinical chemistry*. 2015;61:412-9.
- [3]Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*. 2018;20:608-13.
- [4]Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ, Estrella E, Chen JYH, Abbott M-A, et al. Massachusetts' findings from statewide newborn screening for spinal muscular atrophy. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7:26.
- [5]Kucera KS, Taylor JL, Robles VR, Clinard K, Migliore B, Boyea BL, et al. A voluntary statewide newborn screening pilot for spinal muscular atrophy: Results from early check. *International journal of neonatal screening*. 2021;7:20.
- [6]Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152:1608-16.
- [7]Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019;6:503-15.
- [8]Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019;29:343-9.
- [9]Kariyawasam D, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genetics in Medicine*. 2020;22:557-65.

[10]Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, Lee N-C, Lin C-J, Hsieh W-S, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. The Journal of pediatrics. 2017;190:124-9. e1.

[11]Kernohan KD, McMillan HJ, Yeh E, Lacaria M, Kowalski M, Campbell C, et al. Ontario Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: The First Year. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2021:1-3.

[12]チームいっちに SMA の赤ちゃんを守る会. NBS について (2022 年 10 月 2 日アクセス) . <https://smahproject.wixsite.com/nbs12/nbs>.

<参考>

国内販売中の SMN1 遺伝子スクリーニングキット

1. AMED 研究班開発キット (TKS001P/TKS001: 開発: 東京医科歯科大学・つくばオリゴサービス株式会社、販売: 日本テクノサービス株式会社)
<http://www.pidj-nbs.jp/test.html>
2. NeoMDx キット (パーキンエルマー・ジャパン株式会社)
Gutierrez-Mateo C, Timonen A, Vaahtera K, et al. Development of a multiplex real-time PCR assay for the newborn screening of SCID, SMA, and XLA. Int J Neonatal Screen. 2019;5:39.
3. NeoSMAAT SMN1 (積水メディカル株式会社)
https://www.sekisuimedical.jp/news/release/201210_01.html
4. TaqMan SCID/SMA Plus Assay (サーモフィッシュャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズ・ジャパン株式会社)
<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home.html>

2-B

B) SMA の新生児マススクリーニングは、SMN1 遺伝子の両アレル欠失 (0 コピー) を有する患者を発見することを目的とし、片アレル欠失 (1 コピー) を有する保因者診断を目的とするものではない。

投票結果 強く同意する: 9 (90%)、同意する: 1 (10%)

[解説]

現在国内で使用されている PCR キットでは、保因者 (SMN1 遺伝子 1 コピー) と健常者 (SMN1 遺伝子 2 コピー) を SMN1 遺伝子増幅量の差から区別することができないため、保因者を同定するのは技術的に困難である。海外でも保因者の NBS は行われていないが、一部の地域では保因者も同定できるキットを使用し、保因者と判定されれば結果を開示する研究が行われている [1]。そして希望があれば、将来の家族計画のためにさらなる遺伝カウンセリングを行っている。

SMA-NBS の目的は、患者を発見し早期治療につなげることであり、保因者診断を目的とするものではない。そのため、現時点では本邦においては、SMN1 遺伝子 0 コピーの患者のみを NBS の対象とすることを提案する。

一方、SMA 患者の約 5%は、SMN1 遺伝子の片アレルが欠失以外の微小変異である。こういった症例では 3-A)に記載のとおり SMN1 遺伝子が増幅されるため、現在の国内の PCR キットでは検出できない。従って SMA 患者の約 5%は NBS で偽陰性となり、発症後診断される可能性があることに留意する。

参考文献

[1]Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*. 2018;20:608-13.

第3章 診療体制

3-A

A) マスクリーニング陽性者に対して、マスクリーニング実施機関は速やかに連絡し結果を報告するとともに、SMAの診療が可能な専門医療機関を紹介し速やかな受診を促す。

投票結果 強く同意する：10 (100%)

[解説]

SMAの中でも特にI型(Werdnig-Hoffmann病)では、生後早期から運動ニューロンの変性が急速に進むため、治療が効果的なtherapeutic time windowは極めて短く、治療効果は治療開始時期に依存する。SMAを新生児マスクリーニング(NBS)に組入れる目的は、発症前に可能な限り速やかに診断を確定し、治療開始までの時間を確保することにある。従ってマスクリーニング実施機関において陽性の結果を得た場合、陽性者に対する迅速な結果報告とSMAの診療が可能な専門医療機関への受診を強く促すことが重要である。同時に受診する専門医療機関の担当医師への事前連絡により受入れ体制を万全にする必要がある。受入医療機関では遺伝カウンセリング、治療法選択にも関わることから治療開始前のSMN2遺伝子のコピー数検査、遺伝子治療薬の発注(入手できるまで時間がかかることから事前調整が必要である事が多い)などの手順を踏む必要がある。SMAのNBSは他の疾患と同様、自治体単位での実施が見込まれているが、新生児期、乳児期早期では遺伝子治療が中心となることから、上記手順を円滑に進められる体制が整備されていることが診療可能な医療機関の要件となり、現時点では自治体を越えた医療機関との連携が必要となる地域もある。その為、SMAのNBSを開始するにあたってはマスクリーニング実施機関、医療機関、自治体の全参加施設のネットワークをSMAにも適合できるよう再構築する必要がある。

また患者団体としてSMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会があり、情報提供や交流活動を行っている。

新生児マスクリーニングによってSMAと診断された症例のその後の経過について調査することは、マスクリーニングのシステムをより良いものとしていくために不可欠である。稀少疾患であるSMAの症例を効率的に集積するためには患者登録システムが有効な方法であり、SMAの診療に関わる者は患者登録を積極的に行うことが望まれる。現在運用中のシステムとしてはSMARTコンソーシアムが知られており、また企業が主体となった市販後調査のためのレジストリも運用されている。

3-B

B) 専門医療機関は MLPA 法で SMN 遺伝子検査を行い、診断を確定させるとともに、陽性者に対して SMA の治療に関する説明・遺伝カウンセリング・患者ならびに家族のサポートを行う。

投票結果 強く同意する：9 (90%)、同意する：1 (10%)

[解説]

SMA-NBS 陽性結果の連絡があった場合、早期診断と早期治療開始の準備のために速やかに専門施設を受診し MLPA 法による SMN1 遺伝子欠失の確定診断および SMN2 遺伝子コピー数の確認が必要となる（検査は保険収載されており、商業ベースで提出が可能）。

SMN1 遺伝子欠失の確認により遺伝学的には SMA の確定診断となるが、同時に実施している SMN2 遺伝子コピー数により重症度および発症時期が異なること [1-4]、早期治療とその後の運動機能が密接に関係しているため、まずは早期の確定診断および SMN2 遺伝子コピー数の確認が重要である [5]。

発症前の SMA に対する治療では、オナセムノゲン アベパルボベク（ゾルゲンスマ点滴静注）及びヌシネルセン（スピナラザ髄注 12mg）の投薬が可能である（ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針⁶⁾、スピナラザ髄注 12mg 添付文書⁷⁾）。ゾルゲンスマについては遺伝子治療用ベクター製品であるため、治療をおこなう前には家族に対して治療に関する説明および遺伝カウンセリングを実施の上でインフォームド・コンセントを取得する必要がある、治療内容とそのメリットデメリットに留まらず、治療限界や医療上の危険性、副作用、不明な点の多い長期フォローアップの必要性、次世代への影響についての説明をおこなう。

遺伝カウンセリングは認定遺伝カウンセラー資格保有者または臨床遺伝専門医の協力連携体制が必要とされ、投薬前のほかに、投薬後の再確認もおこなう必要がある [6]。診断および治療時期の説明や遺伝カウンセリングは家族に対しておこなわれるが、長期的には本人を交えた説明および遺伝カウンセリングを含むフォローアップの継続的な実施が必要である（遺伝カウンセリングを含むフォローアップの必要性についてはゾルゲンスマ[®]点滴静注適正使用指針に記載されているものであるが、オナセムノゲン アベパルボベク治療例に限らずすべての症例で必要である [6]。また定期診療では、神経学的評価のほかに必要に応じてリハビリテーションの実施を検討する。専門医療機関は The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) 等の運動機能評価スケールを用いた適切な治療効果判定の実施が可能で、呼吸ケアを含めた適切なリハビリテーションに対応できることが求められる。

参考文献

- [1] Velasco E, Valero C, Valero A, Moreno F, Hernández-Chico C. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of c BCD541 and SMA phenotype. *Human molecular genetics*. 1996;5:257-63.
- [2] Taylor JE, Thomas NH, Lewis CM, Abbs SJ, Rodrigues NR, Davies KE, et al. Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *European Journal of Human Genetics*. 1998;6:467-74.
- [3] Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *Journal of neurology*. 2002;249:1211-9.
- [4] Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:208-15.
- [5] Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*. 2019;15:1153.
- [6] 一般社団法人日本小児神経学会. ゴルゲンスマ®点滴静注 適正使用指針 令和2年3月30日改訂版 (2022年10月2日アクセス) .
https://www.childneuro.jp/uploads/files/information/Onasemnogene_JSCNsisin_20210901rev.pdf.

第4章 治療

4-A

A) SMA に対して現在我が国で使用可能な治療薬として、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療（オナセムノゲン アベパルボベク）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ヌシネルセン）、低分子薬（リスジプラム）がある。ただし現在発症前治療の適応があるのはオナセムノゲン アベパルボベクとヌシネルセンである。

投票結果 強く同意する：10（100%）

[解説]

① オナセムノゲン アベパルボベク（ゾルゲンスマ[®]、ノバルティスファーマ株式会社）
[1-3]

<剤型・規格>点滴静注、1バイアル5.5ml中 1.1×10^{14} ベクターゲノム（vg）、8.3ml中 1.7×10^{14} vg、薬価1患者あたり1億6,707万7,222円（2022年10月現在）

<対象>SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された2歳未満のSMA患者（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査によりSMAの発症が予測されるものも含む）で、抗AAV9抗体陰性の患者

注意：疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していない

<投与方法>体重2.6kg以上の患者には 1.1×10^{14} vg/kgを60分かけて静脈内に単回投与
肝機能障害が発現する可能性があるため、本剤投与24時間前～投与後30日間はプレドニゾロン1mg/kg/日の経口投与を併用、以降はAST・ALTの基準値上限の2倍以下を指標に4週間以上かけて漸減中止

<留意点>「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」の第一種使用規程を遵守し、保管、調整、運搬、投与、廃棄等を実施

② ヌシネルセン（スピラザ[®]、バイオジェン・ジャパン株式会社）[4-6]

<剤型・規格>髄注、1バイアル5ml中ヌシネルセン12mg、薬価1バイアル9,320,424円

<対象>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SMA患者、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測されるSMA患者（ただし、SMN2遺伝子のコピー数が4以上の場合は臨床所見の発現後に投与の必要性を判断）

注意：SMN2遺伝子のコピー数が1及び4以上の患者、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

<投与方法>乳児型SMAは初回投与後、2週、4週、9週、以降4カ月の間隔で投与、乳児型以外のSMAは初回投与後、4週、12週、以降6カ月の間隔で投与

0～90日齢は9.6mg（4ml）、91～180日齢は10.3mg（4.3ml）、181～365日齢は10.8mg（4.5ml）、366～730日齢は11.3mg（4.7ml）、731日齢～は12mg（5ml）を1～3分かけて髄腔内投与

③ リスジプラム（エブリスディ®、中外製薬株式会社）[7-9]

<剤型・規格>ドライシロップ、1瓶2g中にリスジプラム60mg、薬価1瓶 974,463.70円

<対象>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SMA患者

注意：SMN2遺伝子のコピー数が1及び5以上の患者、永続的な人工呼吸が導入された患者、早産児及び生後2カ月未満の乳児における有効性及び安全性は確立していない

<投与方法>生後2カ月以上2歳未満では0.2mg/kg、2歳以上で体重20kg未満では0.25mg/kg、20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与

参考文献

[1]ゾルゲンスマ®点滴静注 添付文書 2021年3月改訂 第3版（2022年10月2日アクセス）.
https://www.drugs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/zol/pi/pi_zol_202103.pdf.

[2]ゾルゲンスマ®点滴静注 再生医療等製品インタビューフォーム 2021年6月改訂 第7版（2022年10月2日アクセス）.
https://www.drugs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/zol/if/if_zol_202106.pdf.

[3]ゾルゲンスマ®点滴静注 適正使用ガイド 2021年5月作成（2022年10月2日アクセス）.
ゾルゲンスマ®点滴静注 適正使用ガイド 2021年5月作成（2022年10月2日アクセス）.

[4]スピラザ®髄注 12mg 添付文書 2022年3月改訂 第3版（2022年10月2日アクセス）.
<https://www.spinraza.jp/content/dam/commercial-jp/specialty/spinraza/hcp/ja-jp/pdf/packageinsert.pdf>.

[5]スピラザ®髄注 12mg 医薬品インタビューフォーム 2022年3月作成 第7版（2022年10月2日アクセス）.
<https://www.spinraza.jp/content/dam/commercial-jp/specialty/spinraza/hcp/ja-jp/pdf/spi-if.pdf>.

[6]スピラザ®髄注 12mg 適正使用のために 2022年3月改訂（2022年10月2日アクセス）.
<https://www.spinraza.jp/content/dam/commercial-jp/specialty/spinraza/hcp/ja-jp/pdf/rmp-booklet.pdf>.

[7]エブリスディ®ドライシロップ 60mg 添付文書 2021年8月 第2版（2022年10月2日アクセス）.
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00069675.pdf>.

[8]エブリスディ®ドライシロップ 60mg 医薬品インタビューフォーム 2021年8月作成 第2版（2022年10月2日アクセス）.
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/evr/dsyr/if/doc/evr_if.pdf.

[9]エブリスディ®ドライシロップ 60mg 適正使用ガイド 2021年8月改訂（2022年10月2日アクセス）.

4-B

B) 専門医療機関は遺伝子治療を実施するにあたり、必要な医療機関及び医師の要件を満たさなければならない。

投票結果 強く同意する：10 (100%)

[解説] [1-3]

SMA-NBS 陽性患者が MLPA 法により遺伝学的に SMA と確定診断の場合、その時点では未発症である可能性が高い。発症前の SMA に対する治療では、遺伝子治療用ウイルスベクター製品であるオナセムノゲン アベパルボベク（ゾルゲンスマ点滴静注）及びヌシネルセン（スピラザ髄注 12mg）の投薬が可能であるため、これらの薬剤の投薬を念頭に入れた診療体制の構築が必要である。オナセムノゲン アベパルボベクによる治療にあたっては、有害事象への対応、遺伝学的な影響を含む十分な事前説明と同意、遺伝子組換え生物等の拡散防止に対する適切な対応が必要となる。本稿では要件のうち重要な部分を抜粋として紹介するが、詳細は日本小児神経学会作成の「ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針」を参照のこと。

1. 医師要件（表 1）

日本小児神経学会作成の「ゾルゲンスマ®点滴静注 適正使用指針」に記載されている専門医療機関施設及び医師要件として、治療責任医師が日本小児神経学会認定小児神経専門医であることをはじめとする(a)-(e)の5項目（主治医は5項目のうち指定された(c)-(e)の3項目）が必要となる。

（表 1）治療の責任医師・主治医に関する要件

- | | |
|-----|--|
| (a) | 日本小児神経学会認定小児神経専門医であること |
| (b) | 脊髄性筋萎縮症の乳児に診療実績を有し、脊髄性筋萎縮症の診療に必要な経験と学識・技術を習得していること |
| (c) | 本品の適正使用に関し、製造販売業者が提供する講習を受け、以下のすべてを確実に実施できること。 <ul style="list-style-type: none">・患者またはその家族、介護者への本品を用いた治療の同意説明・適切な投与前準備と投与後のフォローアップ・不具合・有害事象発現時の適切な対応・本品に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止対応 |
| (d) | 本品を用いた治療に関与する医療従事者を適切に監督指導できること。 |

- (e) 患者の診療において他施設と連携する場合、本品投与後の適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し適切な連携がとれること。また、転院により主治医が変わる場合は、医師要件・施設要件を満たした施設を紹介できること。

(ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針より転載)

2. 専門医療機関施設要件 (表 2)

施設要件として前述の治療責任医師・主治医に関する要件、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）に基づく第一種使用規程（名称：scAAV9.CB.SMN、承認番号：18-36V-0003）を満たす状態で製剤の保管から廃棄までをおこなうことが可能な施設体制、有害事象出現時の評価と迅速かつ適切な対応ができる診療体制を含む 11 項目をすべて満たす必要がある。

(表 2) ゾルゲンスマを使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

1. 本品の適正使用に関する講習が修了した医師を複数配置すること
2. 本品の使用に必要な適切な設備を有し、カルタヘナ法第一種使用規定に従った使用が可能
3. 専門的な知識及び技能を有する医療従事者によるチーム医療体制の整備
4. 医療従事者による監視体制及び医師への連絡体制
5. 重篤な不具合・有害事象の発生に迅速に対応できる体制
6. 緊急処置として呼吸管理を含む全身管理や集中治療ができる体制
7. 患者登録システム（レジストリ）への登録と製造販売後調査の実施
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者の配置
9. 認定遺伝カウンセラー資格保有者または臨床遺伝専門医の協力連携体制
10. 適切なハビリテーションの対応が可能
11. 運動機能評価スケールを用いた適切な治療効果判定を実施できる

(ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針より要約のうえ転載)

3. カルタヘナ法第一種使用規程に基づく施設運用

ゾルゲンスマの投与をおこなう施設ではカルタヘナ法第一種使用規程に基づく施設運用を行い、本製剤の拡散防止に細心の注意を払う必要がある。保管、調製、運搬、投与にあたっては、密封や他の区画と明確に区別された場所での運用に限定することにより本製品そのものの拡散を最小限に留める施策が必要である。また、排泄物等から第三者への伝播を防止するため適切な指導をおこなう必要がある。また投与患者より採取した検体についても、排出管理が不用となる期間までは、カルタヘナ法第一種使用規程製品が投与された患者の検体であることが明確になるように情報提供した上で施設や検査機関の規定に基づいて取り扱う必

要がある。ゾルゲンスマによる治療の場合には、唾液中に約10日、便中に約30日ベクターが排泄されることが確認されており、その期間は排泄物管理が必要であることを指導する。

参考文献

[1]一般社団法人日本小児神経学会. ゾルゲンスマ®点滴静注 適正使用指針 令和2年3月30日改訂版(2022年10月2日アクセス).

https://www.childneuro.jp/uploads/files/information/Onasemnogene_JSCNsisin_20210901rev.pdf.

[2]スピラザ®髄注 12mg 添付文書 2022年3月改訂版 (2022年10月2日アクセス).

<https://www.spinraza.jp/content/dam/commercial-jp/specialty/spinraza/hcp/ja-jp/pdf/packageinsert.pdf>.

[3]Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2021;64:413-27.

4-C

- | |
|---|
| <p>C) i) SMN2 遺伝子コピー数が3以下の症例は発症前治療の実施が望ましい。
投票結果 強く合意する：7 (70%)、同意する：3 (30%)</p> <p>ii) SMN2 遺伝子コピー数が4以上の症例も発症前治療の対象となる。ただしその有益性を示すエビデンスは今のところ得られていない。
投票結果 強く同意する：5 (50%)、同意する：5 (50%)</p> |
|---|

[解説]

NBSで発見された発症前のSMA患者に対する治療指針は、SMN2遺伝子コピー数を基準として分けて考えるのが一般的である[1]。ただしSMN2遺伝子コピー数と発症時期・疾患重症度は必ずしも相関しないことに留意する必要がある。

SMN2遺伝子コピー数が3以下の発症前症例は、発見次第、可及的速やかな治療開始が望ましい[1]。この場合、オナセムノゲン アベパルボベクまたはヌシネルセンが選択される。オナセムノゲン アベパルボベクを投与する際には、体重が2.6kg以上で抗AAV9抗体が陰性であることが必要である。また、オナセムノゲン アベパルボベクの供給体制による治療の遅延を補完する目的でのヌシネルセン早期投薬も想定される。ただしSMN2遺伝子を3コピー有する患者(3コピー患者)の発症時期は乳児期早期ではない場合も多く、本手引き作成の段階においてSMA-NBSで発見されSMAの診断に至った発症前の3コピー患者に対して緊急で行うヌシネルセン治療(いわゆるbridging therapy)については有効性や安

全性に関する情報が不足しており、更なるエビデンスの蓄積が必要な状況にある。3コピー患者に対して bridging therapy を実施する場合には、電気生理学的検査を含めた十分な評価とフォローアップが必須である。

SMN2 遺伝子コピー数が4以上の症例は、10%程度のII型が存在するが、主にIII型またはIV型が予想される。いずれも生命予後の良い軽症型に分類される。2018年の Glascock らの新生児スクリーニングを通して診断された SMA 児の治療アルゴリズムでは4コピー以上の場合は、すぐに治療実施せず、種々の検査（電気生理学的検査、運動機能評価等）を用い経過を見ながら発症を認めた場合に治療を開始することが推奨されていた¹。しかし、2020年に報告された同グループからのアルゴリズム改訂版では、4コピー以上でも診断後すぐの治療実施を推奨すると改訂された[2]。理由としては、運動神経細胞の損失は不可逆的であり、2または3コピーの症例が症状発現前（神経細胞損失前）の治療推奨であるのに、4コピー以上の症例だけ症状出現後（神経細胞損失後）という設定には問題があること、そして、現行の遺伝子検査法（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification： MLPA 法）では SMN2 遺伝子のコピー数が多い場合（4コピー以上）に正確なコピー数が測定困難であること、唯一4コピー以上の症例に対する発症前治療の適応があるオナセムノゲン アベバルボベクについては、年齢を重ねるとウイルスベクターとして使用されるアデノ随伴ウイルスに対する抗体を獲得し治療の機会を失う可能性があることの3点が挙げられている。また、すでに海外の SMA-NBS で発見され無治療経過観察を行った4コピー以上の症例の中に生後8カ月に発症した（II型相当）症例が報告されており[3]、過去の報告からも SMN2 遺伝子コピー数と重症度との相関は絶対的ではないことが分かっている[4]。これらの事実は4コピー以上の症例に対する発症前治療の実施を推奨する妥当性を支持している。方で4コピー以上の症例においては、成人期発症のIV型や健常者と同等の運動発達を呈し治療の必要のない症例も含まれてくる[5]。オナセムノゲン アベバルボベクには投与後の副作用として一般に肝機能障害や血小板減少が高率に認められ、稀ではあるが血栓性微小血管症という重大な副作用報告もある（いまのところ新生児期～乳児期早期の重大な副作用報告はない）[6]。また、オナセムノゲン アベバルボベクは日本とアメリカでは4コピー以上の症例に適応があるが、EUやオーストラリア、カナダ等では4コピー以上の症例は適応外となっており適応基準は世界的に統一されていない[7]。現状では遺伝子治療の長期効果やその費用対効果等も含め4コピー以上の症例の発症前治療の有益性を示す十分なエビデンスは得られていない。本邦においても4コピー以上の症例に対するオナセムノゲン アベバルボベクによる発症前治療の適応年齢が2歳未満と限定されていること、無治療で未発症の症例においては、フォローアップによる患者と家族への長期的な負担を強いる可能性があること等の理由から現時点ではその実施が肯定されると考える。ただ、比較的予後良好例であることが予想されるため無治療で経過観察する方向性もあることも含め情報提供を行い、その実施については家族との十分な話し合いの上で決定されるべきである。さらに今後、SMN2 遺伝子4コピーを有する患者の自然歴の評価と共に、SMA-NBS 陽性者の長期フォロ

ーアップから得られるデータに基づき、4コピー以上の症例に対する治療方針が再検討されることが望ましい。加えてSMA-NBSに基づく治療の費用対効果についても、データを集積してエビデンスを積み重ねていく必要がある。

参考文献

- [1] Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018;5:145-58.
- [2] Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7:97.
- [3] Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening—opportunity or burden? *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7:109-17.
- [4] Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:208-15.
- [5] Jędrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M, et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *European journal of human genetics*. 2008;16:930-4.
- [6] Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: a case series. *The Journal of Pediatrics*. 2021;231:265-8.
- [7] Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2021;64:413-27.

4-D

D) マスクリーニング陽性者に対し、専門医療機関は治療の有無にかかわらず運動機能評価と電気生理学的検査を中心とした適切なフォローアップを続ける必要がある。

投票結果 強く同意する：9 (90%)、同意する：1 (10%)

[解説]

SMAは5病型に分類され臨床スペクトラムが広く、重症度に応じて必要なフォローアップは変わってくる。一般的に重症例になるほど複数科多職種が関わるより集学的なフォロー

アップが必要である[1, 2]。新生児スクリーニング (Newborn screening : NBS) を通して診断された症例は早期治療により生涯発症しないか、多くの症例で発症しても遺伝子型から予想される自然歴より軽症となり症例毎に様々な運動発達の過程を示すと考えられる[3]。しかし、現時点では長期的な情報の蓄積がないため、軽微な症状のみかもしれないが NBS を通して診断され治療された症例に対しては、家族の理解を得た上で長期継続的なフォローアップを実施する必要がある。また、NBS 陽性例の中で SMN2 遺伝子が 4 コピー以上ある症例は、無治療で経過観察を行う症例もあり得る。その場合は、発症を早期にとらえ遅滞なく治療に繋げるためのフォローアップが必要になる。こういったフォローアップの方法についても明確な方針は定まっていない現状であるが、複合筋電位(compound motor action potential : CMAP)の振幅が発症を示唆するバイオマーカーの 1 つになると考えられ、電気生理学的検査を含めたフォローアップ体制の構築が求められる[4, 5]。以下に要点をまとめフォローアップの具体的な方法を以下に示す。

フォローアップは、治療の有無に関わらず、生後～2 歳までは 3 カ月毎、2 歳以降は 3～6 カ月毎を目安として定期的実施する。定期評価項目は、①問診：哺乳力の低下や誤嚥による咳嗽の増加はないか、発声の変化や啼泣が弱くなっていないか、四肢の動きの活動性低下がないか、呼吸様式の変化、運動発達の停滞等の状況を確認する。歩行獲得例では歩容、転倒しやすさ、階段昇降、ジャンプ可能か確認する。②身体診察：神経学的所見を確認する。特に全身性の筋緊張低下、下肢優位の近位筋優位の筋力低下、深部腱反射消失、舌や手指の線維束性収縮の出現がないかを確認する。立位・歩行可能な例では Gowers 徴候の有無、X 脚、歩行時の下肢の外旋または内旋を確認する。③電気生理学的検査として、CMAP の振幅の測定を上下肢の神経（正中神経または尺骨神経、脛骨神経または腓骨神経）を用いて経時的に評価する。各月齢での基準値の-1SD 値（例えば、生後 1 カ月なら尺骨または正中神経で CMAP < 1.5mV）を下回る結果[4, 6]、または、経過中各 CMAP が年齢正常値下限の 80% 以下になった場合を発症とする[7]。実施可能であれば、針筋電図を前脛骨筋等で実施し自発放電等の脱神経所見の有無を確認する。④運動機能評価として、生後から 2 歳程度または座位保持確立までは、The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)を用いて、生後 1 カ月未満の児において CHOP INTEND > 35 であるかを確認する。 < 35 であれば発症とする。 > 35 であれば以降経時的に評価し、前回の評価からの低下・停滞はないか期待される運動発達からの逸脱がないか確認する⁴。（3 カ月毎だが、運動機能低下等を疑う場合は評価間隔を 1 カ月以内に短縮する等も考慮すべきである。）2 歳以降または座位保持確立後は、Hammersmith Functional Motor Scale Extended (HFMSSE) を使用し運動機能評価を継続する。

参考文献

- [1]Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:103-15.
- [2]Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:197-207.
- [3]Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy–new phenotypes, new challenges, new implications for care. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7:1-13.
- [4]Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16:1-10.
- [5]Weng W-C, Hsu Y-K, Chang F-M, Lin C-Y, Hwu W-L, Lee W-T, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genetics in Medicine*. 2021;23:415-20.
- [6]Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle & nerve*. 2019;60:155-60.
- [7]McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E, Amburgey K, Boyd J, Campbell C, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Ontario testing and follow-up recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021;48:504-11.