

2021年11月作成(第5版)

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

87190

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

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤

ビルテプソ[®] 点滴静注 250mg

Vilteпсо[®] Injection

剤形	水性注射液
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） 条件付き早期承認品目
規格・含量	1バイアル中ビルトラルセン 250 mg 含有
一般名	和名：ビルトラルセン（JAN） 洋名：Viltolarsen（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：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年5月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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。

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。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績.....	11
6. RMPの概要.....	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名.....	4	2. 薬理作用.....	22
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1. 血中濃度の推移.....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	28
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	28
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収.....	28
1. 物理化学的性質	5	5. 分布.....	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	7. 排泄.....	29
		8. トランスポーターに関する情報.....	30
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	30
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	30
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由.....	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由	31
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用.....	32
12. その他	9		

8. 副作用.....	33	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	34	1. 主な外国での発売状況.....	43
10. 過量投与.....	34	2. 海外における臨床支援情報.....	43
11. 適用上の注意.....	34	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	35	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.....	45
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	45
1. 薬理試験.....	36		
2. 毒性試験.....	36		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	40		
2. 有効期間.....	40		
3. 包装状態での貯法.....	40		
4. 取扱い上の注意.....	40		
5. 患者向け資材.....	40		
6. 同一成分・同効薬.....	40		
7. 国際誕生年月日.....	40		
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.....	40		
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.....	40		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	40		
11. 再審査期間.....	41		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41		
13. 各種コード.....	41		
14. 保険給付上の注意.....	41		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	42		
2. その他の参考文献.....	42		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤（販売名：ビルテプソ®）はビルトラルセンを有効成分とする注射剤であり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療を目的として日本新薬株式会社と国立精神・神経医療研究センター（NCNP）で共同創製し、日本新薬株式会社で開発したモルホリノ構造を有する新規アンチセンス核酸である。

DMDは、X染色体上に存在するジストロフィン遺伝子が遺伝的変異により欠失又は重複することにより、機能的なジストロフィンタンパクが欠損することで発症するX連鎖性劣性遺伝疾患である。ビルトラルセンは、ジストロフィン遺伝子のmRNA前駆体のエクソン53部分に結合することでエクソン53をスキップさせ、正常より短鎖ではあるが、機能するジストロフィンタンパクを発現させる。

本剤の臨床開発は、2013年6月に国内第I相試験を医師主導治験として開始し、国内第I/II相試験、米国及びカナダでの海外第II相試験を実施した。これらの臨床試験の結果から、DMDに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、2019年9月に製造販売承認申請を行い、2020年3月に「エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー」を効能・効果として承認された。

なお、本剤は、国内で2015年10月に先駆け審査指定制度の対象品目となり、2019年8月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、2019年10月に医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている。

海外では、米国において2019年12月に本剤の承認申請が行われ、2020年8月に迅速承認（Accelerated Approval）を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- ・国内初のエクソン53スキッピング作用を有するDMD治療薬である。DMD患者由来線維芽細胞を用いた*in vitro*試験及びカニクイザルを用いた*in vivo*試験において、エクソン53スキッピング活性が認められている。（「VI. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ・永続的な人工呼吸が導入された患者及び歩行不能後期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、残存している運動機能等を考慮し、投与の可否を判断すること。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- ・4歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。（「VIII. 6.（7）小児等」の項参照）
- ・日本人及び外国人のDMD患者^注に本剤80 mg/kgを週1回、24週間投与した際、ジストロフィン発現が確認されている。（「V. 5.（3）用量反応探索試験」の項参照）
- ・外国人DMD患者^注に本剤80 mg/kgを週1回、24週間投与した際の運動機能評価を自然歴データと比較した結果、複数の運動機能評価項目で有意な改善が認められている。（「V. 5.（3）用量反応探索試験」の項参照）
- ・重大な副作用は設定されていない。（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- ・本剤は、国内の治験症例が極めて限られていることから、全症例を対象とした使用成績調査等の実施により、安全性及び有効性に関する今後の情報収集が必要と判断されている。（「I. 5.（1）承認条件」の項参照）

注）エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているDMD患者

3. 製品の製剤学的特性

- ・本剤を希釈するときは生理食塩液を使用する。また、本剤は、独立したラインにより投与すること。（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」、及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（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料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・医療従事者向け資料：在宅投与の手引き（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：ビルテブソによる治療を受けられる患者様・ご家族様へ（「XIII. 2. その他の関連資料」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	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和2年5月19日保医発0519第3号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は、「エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー」を予定効能・効果として、令和元年8月20日付けで希少疾病用医薬品（指定番号：(31 薬) 第440号）に指定されている。

本剤は、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を予定効能・効果として、平成27年10月27日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査(27 薬) 第2号）に指定されている。

本剤は、医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている。（令和元年10月29日付け薬生薬審発1029第3号）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤の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。
- 3) 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

- 1) 本剤の初回投与の可否、投与継続及び有効性の判断は、DMDを専門に診療しており、ジストロフィン遺伝子の遺伝子診断が可能な施設で行われること。
- 2) 本剤の投与が可能と判断された患者が1)とは別の施設で投与を受ける際には、患者に遺伝子診断が実施されていることを確認した後で納入を行う。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】 (該当なし)	【重要な潜在的リスク】 ・過敏症 ・腎機能障害 ・尿管における移行上皮癌・泌尿器系への影響	【重要な不足情報】 ・長期投与患者及び原疾患が進行した患者における安全性プロファイル ・4歳未満の患者における安全性プロファイル ・腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル
有効性に関する検討事項		
・運動機能等に対する有効性		

↓ 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 ・特定使用成績調査（長期使用） ・レジストリを用いた調査 ・製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験） ・製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 302 試験） ・ラットがん原性試験
有効性に関する調査・試験 ・レジストリを用いた調査 ・製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験） ・製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 302 試験）

↓ 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 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供 ・在宅投与に関する安全対策

(2021年11月現在)

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

ビルテプソ点滴静注 250mg

(2) 洋名

Viltepro Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビルトラルセン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

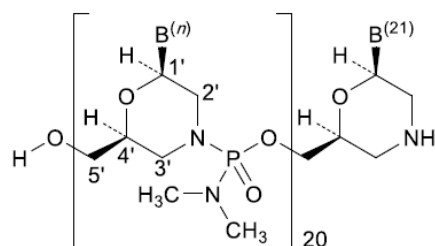
Viltolarsen (JAN)

viltolarsen (INN)

(3) ステム

アンチセンスオリゴ核酸：-rsen

3. 構造式又は示性式



B⁽ⁿ⁾：5'末端から n 番目の塩基 (ただし B⁽²¹⁾は 21 番目の塩基を示す)

塩基配列：CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄₄H₃₈₁N₁₁₃O₈₈P₂₀

分子量：6924.82

5. 化学名 (命名法) 又は本質

all-P-ambo-[2',3'-Azanediyl]-*P*,2',3'-trideoxy-*P*-(dimethylamino)-2',3'-seco](2'-*N*→5')(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C) (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NS-065/NCNP-01、NDK-65

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (20°C)

溶媒	溶解性
水	溶けやすい
生理食塩液	
ジメチルスルホキシド	
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない
1-オクタノール	
アセトニトリル	
メタノール	

2) 各種 pH 溶媒における溶解度

該当資料なし

3) 遊離酸または塩基の溶解度

該当しない

(3) 吸湿性

25°C、相対湿度 75 及び 93%、7 日間保存の条件下では約 5%及び 10%の水分増加が認められた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 253°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.0 及び 10.1

(6) 分配係数

< -2.0 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +107° (溶媒：水、濃度：1.0 (w/v) %)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度 湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^d
長期保存 試験	5±3°C	暗所	二重のポリエチ レン袋/アルミ ニウム袋	36 箇月	規格内
加速試験	25±2°C 60±5%RH	暗所		6 箇月	規格内
苛酷試験 (光)	室温	D65 ランプ 近紫外蛍光 ランプ	曝光 ^a , 遮光 ^b	120 万 lx・hr ^c	変化なし
苛酷試験 (熱/湿度)	25±2°C 75±5%RH	暗所	遮光ガラス瓶 (開放系)	6 箇月	水分は 1 箇月時点で 増大した。その他の 測定項目は規格内
苛酷試験 (熱)	40±2°C 75±5%RH	暗所	遮光ガラス瓶/ プラスチック蓋 (閉鎖系)	6 箇月	規格内

a : 本品をシャーレにとり、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

b : 本品をシャーレにとり、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたものをアルミニウム箔で覆ったもの

c : 総近紫外放射エネルギー208.0 W・h/m²

d : 測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

質量分析法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
水性注射液
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH : 7.0~7.5
浸透圧比 : 約 1.0
- (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

成分・含有量 (1 バイアル中)	内容量	5 mL	
	有効成分	ビルトラルセン	250 mg
	添加剤	塩化ナトリウム	45 mg
		水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量	

- (2) 電解質等の濃度
該当資料なし
- (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

製剤製造工程中に認められた不純物はすべて原薬に由来するものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度 湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^b
長期 保存試験	5°±3°C	暗所	無色ガラスバイアル/ ゴム栓/アルミキャップ (紙箱包装)	36 箇月	規格内
加速試験	25°±2°C 60±5%RH	暗所	無色ガラスバイアル/ ゴム栓/アルミキャップ (紙箱包装)	6 箇月	規格内
苛酷試験 (光)	室温	D65 ランプ 近紫外蛍光 ランプ	無色ガラスバイアル/ ゴム栓/アルミキャップ (未包装)	120 万 lux・hr ^a	規格内
苛酷試験 (熱)	40°±2°C	暗所	無色ガラスバイアル/ ゴム栓/アルミキャップ (紙箱包装)	6 箇月	一部の類縁物質の増加を認め、 定量値が減少した。 その他の項目については、 変化なし。

a : 近紫外放射エネルギー208.0 W・h/m²

b : 測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製方法は、「VIII. 1 1. 適用上の注意」の項参照。

生理食塩液に混和後の輸液セット中での安定性は、本剤（50 mg/mL）及び本剤を生理食塩液で 10 倍希釈した液（5 mg/mL）について、室温で 24 時間まで安定であることを確認している。ただし、微生物学的観点から、注射用生理食塩液の混合及び輸液バックへの導入から投与終了までは 2~8°Cで 24 時間、室温で 6 時間を超えないこととする。

安定性の評価時に使用した輸液セットのバック、チューブの組み合わせは以下の 4 通りである。

輸液 セット	輸液バックの素材	輸液チューブの素材
1	エチルビニルアセテート (EVA)	ポリ塩化ビニル (PVC) (non-DEHP)
2	ポリ塩化ビニル (PVC)、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)	ポリ塩化ビニル (PVC) (non-DEHP)、トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル) (TOTM)
3	ポリプロピレン (PP)、ポリエチレン (PE)	ポリ塩化ビニル (PVC) (non-DEHP)、トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル) (TOTM)
4	ポリ塩化ビニル (PVC)、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)	ポリ塩化ビニル (PVC) (non-DEHP)、トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル) (TOTM)

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、定量

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

5 mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

特になし

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

エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 遺伝子検査により、エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失（エクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52 欠失等）が確認されている患者に投与すること。また、臨床試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子の変異型について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 永続的な人工呼吸が導入された患者及び歩行不能後期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、残存している運動機能等を考慮し、投与の可否を判断すること。投与を行った場合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。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.3 正常な X 染色体を有する女性ジストロフィン異常症患者に本剤を投与した場合、正常なジストロフィン発現を低下させるおそれがあるため、このような患者には投与しないこと。
- 5.4 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

- 5.1 本剤はジストロフィン遺伝子のエクソン 53 を標的として配列特異的に設計されたアンチセンス人工核酸であり、その薬理作用からエクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52 又は 52 等を欠失したジストロフィン遺伝子を有するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の治療に適用できると考えられる。これまでの国内外臨床試験では、エクソン 45-52、47-52、48-52、49-52、50-52 又は 52 を欠失したジストロフィン遺伝子を有する DMD 患者は組み入れられたが、エクソン 43-52 を欠失したジストロフィン遺伝子を有する DMD 患者は組み入れられなかったことから、適応患者に関する本項目を設定した。
- 5.2 成人患者及び疾患が進行して心肺機能等が低下している患者は臨床試験の対象から除外されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 5.3 片方の X 染色体に本剤で治療可能なジストロフィン遺伝子欠失を有する女性保因者に、本剤を投与した場合、もう一方の正常な X 染色体より転写されたジストロフィン遺伝子 mRNA 前駆体に本剤が作用してエクソン 53 スキッピングを引き起こすことにより、正常なジストロフィンタンパクの産生に影響を及ぼす懸念があるため設定した。
- 5.4 本剤の臨床試験は男性の DMD 患者を対象としており、女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、女性に対する有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第I/II試験及び海外第II相試験において、DMD患者16例ずつ（両試験共に各群8例）に、本剤40及び80 mg/kgを週1回、1時間かけて24週間静脈内投与した。両試験共に本剤投与によりウェスタンブロットによるジストロフィン発現量は増加した。国内第I/II試験では40 mg/kgよりも80 mg/kgを投与した方がジストロフィン発現量の増加が大きい傾向が認められた。海外第II相試験では、免疫蛍光染色によるジストロフィン発現量も本剤投与により増加し、40 mg/kgよりも80 mg/kgを投与した方が高い傾向であった。さらに、両試験共に本剤投与によりRT-PCRによるエクソン53スキッピング効率は増加し、40 mg/kgよりも

80 mg/kgを投与した方が高かった。いずれの用量においても安全性は概ね良好であった。
 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照)
 これらの結果より、用法及び用量を、「通常、ビルトラルセンとして80mg/kgを週1回、1時間かけて静脈内投与する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	相	試験番号	対象	試験目的	試験デザイン	資料区分
国内	第 I 相	NCNP/DMT01	日本人 DMD 患者 男性 10 例、5-17 歳	日本人 DMD 患者に対する 薬物動態、有効性及び安全性の検討	オープンラベル 医師主導治験	評価
	第 I/II 相	NS065/NCNP01-P1/2	日本人 DMD 患者 男性 16 例、5-17 歳	日本人 DMD 患者に対する 薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の検討	多施設共同 並行群間比較 オープンラベル	評価
海外	第 II 相	NS-065/NCNP-01-201 ^a	外国人 DMD 患者 男性 16 例、4-9 歳	外国人 DMD 患者に対する 薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の検討	多施設共同 用量設定 自然歴対照 Period 1 (4 週間) ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 Period 2 (20 週間) オープンラベル	評価

a: 継続投与試験 (NS-065/NCNP-01-202 試験) が実施中であり、73 週時までの安全性解析結果が提出されている。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性に関する検討

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照。

2) QT/QTc 評価試験

本剤は正常な遺伝子発現に影響する可能性が否定できないため、安全性の観点から健常人を対象にした QT/QTc 評価試験を実施しなかった。本剤の非臨床試験 (「IX. 1. (2) 安全性薬理試験」を参照) 及び臨床試験 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照) において、QT/QTc 延長及び催不整脈リスクは示唆されていないため、QT/QTc 評価試験は不要と判断した。なお、国内第 I/II 相試験では初回投与時及び最終投与時に集中心電図測定として、投与開始 1 時間前から投与 4 時間後まで複数の測定時点を設定し、標準 12 誘導心電図を測定した。いずれの測定時点でも臨床問題となる異常は認められなかった。

3) 免疫原性に関する試験¹⁾

国内第 I 相、国内第 I/II 相、海外第 II 相試験において、本剤投与により発現するジストロフィン及び本剤の免疫原性を検討するため、抗ジストロフィン抗体をウェスタンブロットにて、抗ビルトラルセン抗体を ELISA により測定した。国内第 I 相、国内第 I/II 相試験では、抗ジストロフィン抗体及び抗ビルトラルセン抗体は全例で陰性であった。海外第 II 相試験では 80mg/kg の 1 例 (6.3%) のみで抗ジストロフィン抗体が認められた。当該被験者の抗ジストロフィン抗体は 13 及び 24 週時で陽性であったが、ジストロフィン発現のベースラインからの変化は 4.79% (ミオシン重鎖による標準化) であり、他の被験者と大きく異なる傾向は認められず、発現した有害事象はいずれも Grade 1 であり、本剤の投与を継続したまま回復した。抗ビルトラルセン抗体は全例で陰性であった。なお、現在実施中である海外第 II 相試験の継続投与試験では、抗ジストロフィン抗体及び抗ビルトラルセン抗体は

全例で陰性であった。

(3) 用量反応探索試験

国内第 I/II 相及び海外第 II 相試験において、DMD 患者を対象に、本剤 40 及び 80 mg/kg を週 1 回、24 週間静脈内投与した際の治療効果及び安全性を検討した結果、80 mg/kg 群でより良好なリスク・ベネフィットが示された。

国内第 I/II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験²⁾ (NS065/NCNP01-P1/2)

目的

DMD 患者を対象に、本剤 40 及び 80 mg/kg を週 1 回、24 週間投与した際の有効性をジストロフィン発現及びエクソン 53 スキッピング効率を指標として検討する。

試験デザイン

多施設共同、並行群間比較、オープンラベル

被験者数

16 例 (40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例)

主な選択基準

- ・エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されている DMD 男性患者 (エクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52 欠失等) [変異の確認はジストロフィン遺伝子の全エクソンコピー数の変化を検出できる検査 (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法 : MLPA 法) による]
- ・5 歳以上 18 歳未満
- ・歩行の可否は問わない
- ・標準 12 誘導心電図において QTc が 450 msec 未満 (Fridericia の補正に基づく) の患者 (なお、脚ブロックが認められる場合は QTc が 480 msec 未満の患者)

主な除外基準

- ・努力性肺活量 (FVC) が予想値の 50% 未満の患者
- ・心エコー検査による左室駆出率 (EF) が 40% 未満あるいは左室内径短縮率 (FS) が 25% 未満の患者
- ・重度の心筋症を有し、治験責任医師が本治験の対象として適切でないと判断した患者
- ・重度の肝又は腎疾患を有し、治験責任医師が本治験の対象として適切でないと判断した患者
- ・全身コルチコステロイドを併用している患者においては、治療期開始前 90 日以内にステロイドの用法・用量を変更した患者

用法・用量

本剤 40 及び 80 mg/kg を週 1 回、24 週間投与した。

本剤は生理食塩液と混和し総量 100~300 mL とし、混和した溶液を 1 時間 (許容範囲±10 分) かけて静脈内に投与した。

投与量は被験者の体重に基づき算出し、体重は規定された直近の測定結果を用いた。

なお、本試験では 40 mg/kg から投与を開始し、最初の 3 例分の少なくとも Day28 までの安全性データが得られた時点で、安全性評価委員の意見を参考に治験依頼者が 80 mg/kg 投与開始の可否を決定した。

評価項目

ジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率

①免疫蛍光染色

- ・ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと及び筋線維ごと）
- ・ジストロフィン陽性筋線維数の割合

②ウェスタンブロット

- ・ジストロフィン定量値

③RT-PCR

- ・エクソン 53 スキッピング効率

患者背景

投与群		全例	40mg/kg 群	80mg/kg 群
N		16	8	8
年齢（歳） ^a	平均（SD）	8.4 (2.0)	8.4 (1.9)	8.4 (2.3)
	中央値	9	9	8
	最小,最大	5,12	5,11	5,12
身長（cm）	平均（SD）	120.3 (12.4)	119.7 (14.5)	120.8 (10.9)
	中央値	119.6	120.0	119.6
	最小,最大	98,140.7	98,140.7	100.3,134
体重（kg）	平均（SD）	28.3 (10.5)	26.8 (10.1)	29.8 (11.3)
	中央値	25	23	25.7
	最小,最大	16,52.1	16,41.7	16,52.1
BMI	平均（SD）	19.0 (4.0)	18.0 (2.8)	19.9 (5.0)
	中央値	17.5	17.1	18.8
	最小,最大	15.3,30.2	15.6,23.6	15.3,30.2
罹病期間（月）	平均（SD）	71.6 (28.7)	68.9 (25.0)	74.3 (33.4)
	中央値	63.5	60	81
	最小,最大	23,110	38,107	23,110
エクソンの欠失部位 n (%)	43-52	0	0	0
	45-52	6 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)
	47-52	0	0	0
	48-52	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
	49-52	2 (12.5)	2 (25.0)	0
	50-52	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
	52	3 (18.8)	0	3 (37.5)
歩行機能の状態 n (%)	可能	13 (81.3)	6 (75.0)	7 (87.5)
	不能	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
自立歩行の可否 n (%)	可能	13 (81.3)	6 (75.0)	7 (87.5)
	不能	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
全身性コルチコステ ロイド剤の使用状況 n (%)	使用中	14 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)
	使用歴あり ^b	0	0	0
	未使用	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)

SD：標準偏差、BMI：ボディマス指数

a：初回投与開始日の年齢

b：使用中の患者を除く

結果

投与 16 例すべての被験者が治験を完了した。

<有効性>

測定サンプルは、投与前、投与 12 週後（各群 4 例）又は投与 24 週後（各群 4 例）に採取した筋組織である。

①免疫蛍光染色によるジストロフィンの発現

ジストロフィン/スペクトリン蛍光輝度比（撮像領域ごと、筋線維ごと）及びジストロフィン陽性筋線維数の割合は、全例、40 及び 80 mg/kg 群のいずれにおいても投与前後で統計学的に有意な変化は認められなかった。しかしながら、80 mg/kg 群では、投与前と比較してジストロフィンが増加する傾向が認められた。

本剤投与前後でのジストロフィンの発現の変化量（免疫蛍光染色法）

投与群	免疫蛍光染色					
	ジストロフィン/スペクトリン 蛍光輝度比(%)				ジストロフィン 陽性筋線維数の 割合(%)	
	撮像領域ごと		筋線維ごと			
	変化量(SD)	P 値 ^a	変化量(SD)	P 値 ^a	変化量(SD)	P 値 ^a
全例	0.8 (4.0)	P=0.4510	1.4 (4.4)	P=0.2271	0.7 (1.7)	P=0.1221
40 mg/kg 群	0.0 (3.4)	P=0.9949	0.0 (3.3)	P=0.9691	0.1 (0.6)	P=0.6668
80 mg/kg 群	1.5 (4.6)	P=0.3770	2.7 (5.1)	P=0.1793	1.3 (2.2)	P=0.1445

全例：N=16、40mg/kg 群：N=8、80mg/kg 群：N=8、SD：標準偏差

a：対応のある t 検定

②ウェスタンブロットによるジストロフィンの発現

ウェスタンブロット法におけるジストロフィンタンパクの発現は、80 mg/kg 群で本剤投与前と比較して有意に増加した（対応のある t 検定、各検定の多重性は調整されていない）。

本剤投与前後でのジストロフィンの発現の変化量（ウェスタンブロット法）

投与群	ウェスタンブロット ^a	
	ジストロフィン定量値 (%)	
	変化量(SD)	P 値 ^b
全例	1.456 (3.132)	P=0.0827
40 mg/kg 群	0.126 (2.769)	P=0.9009
80 mg/kg 群	2.785 (3.051)	P=0.0364

全例：N=16、40 mg/kg 群：N=8、80 mg/kg 群：N=8、SD：標準偏差

a：正常対照に対する割合

b：対応のある t 検定

また、投与 12 週後又は 24 週後における筋生検によるジストロフィン発現は次表の通りであった。

投与 12 週後及び 24 週後におけるジストロフィンの発現の本剤投与前からの変化量

投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (SD)) ^a
40 mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)
	24 週後	4	1.458 (1.587)
80 mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)
	24 週後	4	4.814 (3.113)

SD：標準偏差

a：正常対照に対する割合

③エクソン 53 スキッピング効率

RT-PCR によりジストロフィン mRNA を定量し、エクソン 53 スキッピング効率を算出した。本剤 40 mg/kg 及び 80 mg/kg 投与によりエクソン 53 スキッピング効率が、本剤投与前と比較して有意に増加した(対応のある t 検定、各検定の多重性は調整されていない)。

本剤投与前後でのエクソン 53 スキッピング効率の変化量				
投与群	RT-PCR			
	エクソン 53 スキッピング効率(%)			
	質量濃度比		モル濃度比	
	変化量(SD)	P 値 ^a	変化量(SD)	P 値 ^a
全例	23.41 (13.83)	P<0.0001	32.08 (15.09)	P<0.0001
40mg/kg 群	13.90 (7.85)	P=0.0016	21.77 (10.86)	P=0.0008
80mg/kg 群	32.93 (11.89)	P=0.0001	42.40 (11.26)	P<0.0001

全例：N=16、40mg/kg 群：N=8、80mg/kg 群：N=8、SD：標準偏差

a：対応のある t 検定

<安全性>

死亡及び中止に至った副作用は認められなかった。また、重篤な副作用も、認められなかった。

副作用は、40 mg/kg 群の 37.5% (3/8 例)、80 mg/kg 群の 75.0% (6/8 例) (以下同順) に認められ、主な事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (1 例、1 例)、インターロイキン濃度増加 (1 例、1 例)、発熱 (0 例、2 例)、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 (0 例、2 例)、駆出率減少 (0 例、2 例) 及び蕁麻疹 (0 例、2 例) であった。

安静時標準 12 誘導心電図では、いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった。

注：本剤の承認用法・用量は「通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与」である。

海外第 II 相：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした用量設定試験³⁾ (NS-065/NCNP-01-201)

実施国

米国、カナダ

目的

歩行可能な DMD 男性患者に、低用量 (40 mg/kg) 及び高用量 (80 mg/kg) の本剤を週 1 回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。また、本剤 40 及び 80 mg/kg を 20 又は 24 週間静脈内投与した際の有効性についてジストロフィン発現を指標に評価する。さらに、立ち上がり時間、10 m 歩行/走行時間、4 段階段昇り時間、ノース・スター歩行能力評価及び 6 分間歩行試験による筋力、可動性、運動機能に対する効果を自然歴群 (DNHS: Duchenne natural history study) と比較する。

試験デザイン

多施設共同、用量設定、自然歴対照

Period 1 (4 週間)：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

Period 2 (20 週間)：オープンラベル

本試験は、低用量コホート (40 mg/kg) 及び高用量コホート (80 mg/kg) 共に、3:1 でランダムに割り付けられた実薬又はプラセボを 4 週間投与する二重盲検期 (Period 1) と、全被験者に各コホートの実薬を 20 週間投与するオープンラベル期 (Period 2) により構成された。Period 2 終了後、希望する被験者は延長試験 (NS-065/NCNP-01-202) に参加することができ、参加しない場合は 30 日の追跡期間が設けられた。

高用量コホートの投与は、低用量コホートの全被験者が Period 1 を終了し、安全性が確認された後に開始した。

被験者数

16 例 (40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例)

主な選択基準

- ・以下の基準により DMD と確定診断されている患者
 - DMD の臨床的徴候が認められる男性患者
 - エクソン 53 スキッピングによりジストロフィン mRNA リーディングフレームを修復可能な DMD 変異 (明確に定義されたエクソン境界の決定を含む) がジストロフィン遺伝子で確認されている。(MLPA 法、Comparative Genomic Hybridization などの検査による)
- ・同意取得時 4 歳以上かつ投与開始時 10 歳未満
- ・補助機器なしで独立歩行可能
- ・少なくとも試験組入れの 3 ヶ月前からグルココルチコイド (GC) の用量を変更せず、試験期間中も変更の予定がないこと

主な除外基準

- ・心筋症の徴候が認められる患者 (調査時に、無症候性の心臓異常の場合は除く)

自然歴の選択

CINRG (cooperative international neuromuscular research group) が実施した CINRG DNHS データ (男性約 440 名) より以下の基準で比較対象に適した患者を抽出したところ、男児 DMD 患者 65 例が基準を満たし、うち、9 例はエクソン 53 スキッピング対象、56 例はそれ以外の患者であった。

<選択基準>

項目	選択基準
運動機能評価	最低 12 ヶ月の時間機能検査を実施済み
年齢	4 歳以上 10 歳未満
地域	米国又はカナダ
ステロイド投与	最低 3 ヶ月間継続的に服用
治験参加	他のエクソンスキッピング薬の臨床試験には非参加
遺伝子検査	検査結果が判明している
除外対象	プロモーターからエクソン 8 の間に変異のある患者、エクソン 44 スキッピング治療対象患者 インフレーム変異を持つ患者、及びリーディングフレームかどうか判断できない変異を持つ患者

用法・用量

本剤 40 及び 80 mg/kg を、1 時間かけて週 1 回静脈内投与した。患者 1 人あたりの用量は、治験実施計画書に従い測定された直近の体重 (kg) に基づき計算した。プラセボは 1 バイアル (10 mL) 中に生理食塩液を充てんしたものを使用した。

評価項目

- ① ウェスタンブロット法によるジストロフィンタンパクの発現 (主要評価項目)
- ② 免疫蛍光染色によるジストロフィンタンパクの発現 (副次評価項目)
- ③ RT-PCT 法によるエクソン 53 スキッピング効率 (副次評価項目)
- ④ 時間機能検査 (副次評価項目)

患者背景

	NS-065/NCNP-01-201						DNHS ^a			
	グループ A			グループ B			合計 (N=16)	エクソン 53 スキッ ピング (N=9)	非エクソ ン 53 スキ ッピング (N=56)	合計 (N=65)
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	エクソン 53 スキッ ピング (N=9)		非エクソ ン 53 スキ ッピング (N=56)		
年齢 (歳)										
平均値 (SD)	7.4 (2.10)	7.4 (1.78)	7.3 (2.06)	7.5 (1.75)	7.2 (2.03)	7.4 (1.84)	6.3 (1.07)	7.2 (1.36)	7.1 (1.35)	
中央値	6.7	7.7	8.1	7.7	7.4	7.7	6.3	7.3	7.3	
最小、最大	5.0, 9.8	4.3, 9.8	4.8, 9.6	4.3, 9.8	4.8, 9.8	4.3, 9.8	4.5, 7.8	4.2, 9.6	4.2, 9.6	
人種 n (%)										
白人	5 (100)	6 (100)	4 (80.0)	8 (100)	7 (87.5)	15 (93.8)	7 (77.8)	48 (85.7)	55 (84.6)	
黒人/アフリカ系 アメリカ人	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.5)	
アジア系	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (11.1)	3 (5.4)	4 (6.2)	
その他	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	4 (7.1)	5 (7.7)	
民族 n (%)										
ヒスパニック系/ ラテン系	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	1 (1.8)	1 (1.5)	
非ヒスパニック系/ ラテン系	4 (80.0)	6 (100)	4 (80.0)	8 (100)	6 (75.0)	14 (87.5)	9 (100)	55 (98.2)	64 (98.5)	
不明	1 (20.0)	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	
体重 (kg)										
平均値 (SD)	23.2 (2.04)	23.5 (5.51)	22.2 (7.97)	23.7 (4.70)	22.3 (6.16)	23.0 (5.34)	21.6 (3.99)	24.4 (6.22)	24.0 (6.02)	
中央値	23.1	23.6	21.0	24.2	21.8	22.7	20.2	21.9	21.8	
最小、最大	20.0, 25.3	14.9, 30.4	15.5, 35.4	14.9, 30.4	15.5, 35.4	14.9, 35.4	16.6, 28.1	14.8, 38.7	14.8, 38.7	
身長 (cm)										
平均値 (SD)	114.0 (6.44)	115.4 (7.25)	110.3 (11.31)	114.6 (6.50)	112.2 (9.97)	113.4 (8.22)	111.3 (7.57)	117.0 (10.20)	116.2 (10.03)	
中央値	115.0	116.8	111.0	114.8	112.3	114.1	108.8	117.9	116.2	
最小、最大	106.5, 122.9	102.5, 123.4	99.4, 127.1	102.5, 123.4	99.4, 127.1	99.4, 127.1	102.2, 122.2	96.1, 135.9	96.1, 135.9	
BMI (kg/m ²)										
平均値 (SD)	17.9 (1.36)	17.4 (2.51)	17.7 (2.58)	17.9 (2.28)	17.4 (2.02)	17.7 (2.10)	17.3 (1.99)	17.6 (2.30)	17.5 (2.25)	
中央値	17.63	18.08	16.60	19.20	16.74	17.26	17.5	17.3	17.4	
最小、最大	16.3, 19.4	14.2, 20.0	15.4, 21.9	14.2, 20.0	15.4, 21.9	14.2, 21.9	15.5, 21.6	13.9, 22.9	13.9, 22.9	
エクソン 53 スキッピング治療対象となる DMD 診断 n (%)										
治療対象である	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	9 (100)	0	9 (13.8)	
単一エクソン欠 失	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (4.6)	
複数エクソン欠 失	5 (100)	6 (100)	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	6 (66.7)	0	6 (9.2)	
エクソンの欠失 部位										
43-52	0	0	0	0	0	0	-	-	-	
45-52	3 (60.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	7 (43.8)	-	-	-	
47-52	0	1 (16.6)	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)	-	-	-	
48-52	1 (20.0)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)	-	-	-	
49-52	1 (20.0)	1 (16.6)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)	-	-	-	
50-52	0	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	2 (12.5)	-	-	-	
52	0	0	0	0	0	0	-	-	-	
治療対象でない	0	0	0	0	0	0	0	56 (100)	56 (86.2)	
単一エクソン欠 失	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.1)	4 (6.2)	
複数エクソン欠 失	0	0	0	0	0	0	0	30 (53.6)	30 (46.2)	
単一エクソン重 複	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	3 (4.6)	

	NS-065/NCNP-01-201						DNHS ^a		
	グループ A			グループ B			エクソン 53 スキッ ピング (N=9)	非エクソ ン 53 スキ ッピング (N=56)	合計 (N=65)
	プラセボ (N=5)	40 mg/kg (N=6)	80 mg/kg (N=5)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)			
複数エクソン重 複	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	3 (4.6)
エクソン欠失/重 複以外の変異	0	0	0	0	0	0	0	16 (28.6)	16 (24.6)

グループ A (1-4 週) : プラセボ群 4 例、40 mg/kg 群 6 例、80 mg/kg 群 6 例

グループ B (5-24 週) : 40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例

SD : 標準偏差、BMI : ボディマス指数、- : 情報なし

a : DNHS のエクソン 53 スキッピング群はエクソン 53 スキッピング治療対象の DMD 患者、非エクソン 53 スキッピング群はエクソン 53 スキッピング治療対象でない DMD 患者を意味する。

結果

投与した 16 例すべての被験者が治験を完了した。16 例全例が本試験の継続試験 (NS-065/NCNP-01-202 試験) に移行した。

<有効性>

①ウエスタンプロット法によるジストロフィンタンパクの発現 (主要評価項目)

ウエスタンプロットによりジストロフィン (正常対照に対する割合) を測定した結果、リファレンスタンパクとしてミオシン重鎖及び α -アクチニンのいずれで標準化した場合においても、本剤 40 及び 80 mg/kg 群ともに、24 週投与 (25 週時) 後のジストロフィンタンパク発現はベースライン時と比較して統計学的に有意に増加した (対応のある t 検定、各検定の多重性は調整されていない)。

本剤投与前後でのジストロフィンの発現の変化量 (ウエスタンプロット法)

	標準化 : ミオシン重鎖			標準化 : α -アクチニン		
	グループ B	グループ B	合計	グループ B	グループ B	合計
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	(N=16)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	(N=16)
平均値(SD)	5.4 (2.40)	5.3 (4.48)	5.4 (3.47)	5.2 (2.83)	3.3 (2.47)	4.2 (2.75)
中央値	4.6	3.8	4.3	4.3	2.7	3.9
最小、最大	2.8,10.0	0.7,13.9	0.7,13.9	1.7,10.2	0.3,8.0	0.3,10.2
95%CI	(3.44, 7.44)	(1.55, 9.04)	(3.52, 7.22)	(2.84, 7.56)	(1.19, 5.33)	(2.76, 5.70)
P 値 ^a	0.0004	0.0123	<0.0001	0.0012	0.0074	<0.0001

%, SD : 標準偏差、CI : 信頼区間

筋生検が実施された visit ごとに、3 回の測定結果を平均した。結果は正常対照に対する割合を示す。

a : 用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

②免疫蛍光染色によるジストロフィンタンパクの発現（副次評価項目）

免疫蛍光染色した筋生検スライド標本を用い、ジストロフィンを発現している筋線維の割合を解析した結果、本剤 40 及び 80 mg/kg 群ともに、24 週投与（25 週時）後のジストロフィンタンパク発現はベースライン時と比較して統計学的に有意に増加した（対応のある t 検定、各検定の多重性は調整されていない）。

本剤投与前後でのジストロフィンの発現の変化量（免疫蛍光染色法）

	グループ B	グループ B	合計 (N=16)
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	
平均値(SD)	12.8 (8.05)	33.0 (20.43)	22.9 (18.28)
中央値	11.3	26.9	15.0
最小、最大	4.0, 31.5	8.8, 68.1	4.0, 68.1
95%CI	(6.04,19.49)	(15.91,50.06)	(13.14,32.61)
P 値 ^a	0.0028	0.0026	0.0002

%、SD：標準偏差、CI：信頼区間

筋生検が実施された visit ごとに、2 回の測定結果を平均した。結果はベッカー型筋ジストロフィーサンプルのジストロフィン陽性筋線維をおよそ 80%と設定した際の数値を示す。正常対照はおよそ 100%を示す。

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた

③エクソン 53 スキッピング効率（副次評価項目）

RT-PCR によりジストロフィン mRNA を定量し、スキッピング効率を算出した結果、質量濃度比及びモル濃度比いずれも、本剤 40 及び 80 mg/kg 群ともに、24 週投与（25 週時）後のエクソン 53 スキッピング効率はベースライン時と比較して統計学的に有意に増加した（対応のある t 検定、各検定の多重性は調整されていない）。

本剤投与前後でのエクソン 53 スキッピング効率の変化

	質量濃度比			モル濃度比		
	グループ B	グループ B	合計 (N=16)	グループ B	グループ B	合計 (N=16)
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)		40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	
平均値(SD)	10.3 (4.55)	31.0 (15.98)	20.7(15.58)	17.4 (7.17)	43.9 (16.68)	30.6 (18.45)
中央値	9.9	25.6	15.4	16.3	40.6	26.2
最小、最大	3.8, 15.5	11.9, 59.6	3.8, 59.6	7.5, 26.6	21.9, 74.5	7.5, 74.5
95%CI	(6.52, 14.13)	(17.62, 44.35)	(12.35, 28.96)	(11.41,23.40)	(29.91,57.81)	(20.80, 40.46)
P 値 ^a	0.0004	0.0009	<0.0001	0.0002	0.0001	<0.0001

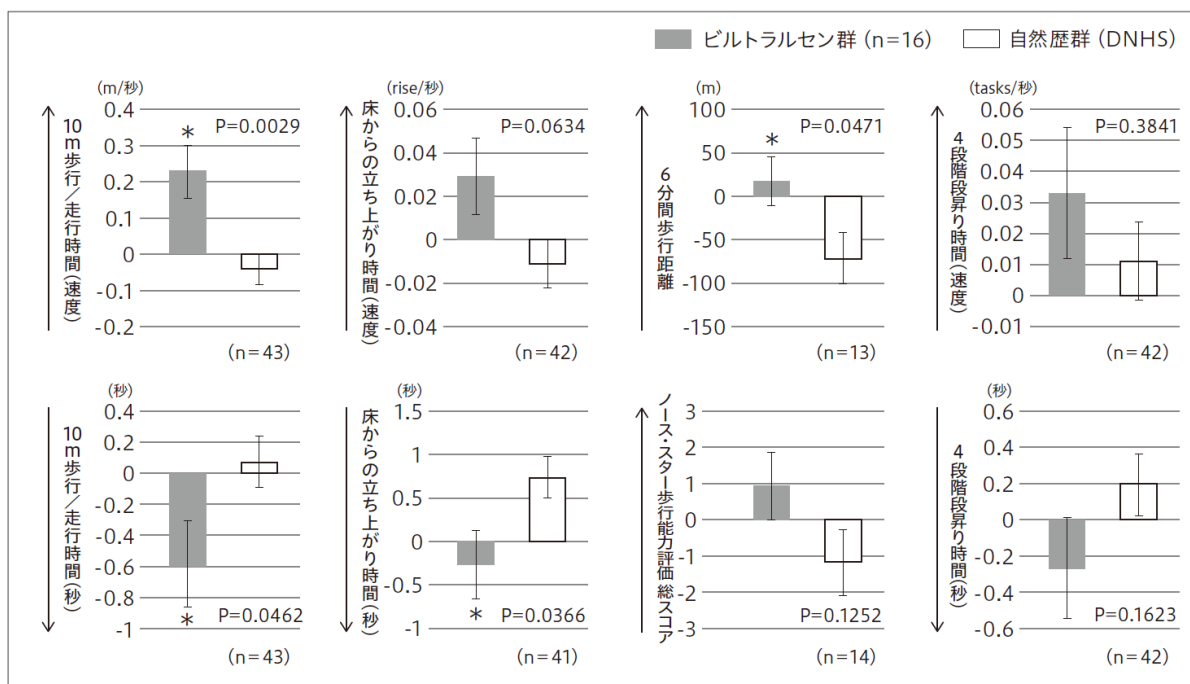
%、SD：標準偏差、CI：信頼区間

a：用量群ごとに、ベースラインからの変化を確認するため、対応のある t 検定を用いた。

④時間機能検査（副次評価項目）

本剤の治療を受けた被験者（本剤群）16例と CINRG DNHS の自然歴群（DNHS 群）65例における、25 週時のベースラインからの時間機能検査 [10 m 歩行/走行時間（速度、秒）、立ち上がり時間（速度、秒）、6 分間歩行試験、ノース・スター歩行能力評価、4 段階段昇り時間（速度、秒）] の変化を比較した。その結果、10 m 歩行/走行時間（速度）、10 m 歩行/走行時間（秒）、立ち上がり時間（秒）及び 6 分間歩行試験では、本剤群の方が有意に改善していた（ $P=0.0029$ 、 $P=0.0462$ 、 $P=0.0366$ 、 $P=0.0471$ 、MMRM : mixed model for repeated measures）。

時間機能検査：本剤投与開始後 25 週時におけるベースラインからの変化



カラムはベースラインから 25 週時までの変化量の最小二乗平均、エラーバーは標準誤差、P 値は MMRM を用いて算出した。

DNHS 群では、10m 歩行/走行時間（秒及び速度）は N=43、床からの立ち上がり時間（速度）及び 4 段階段昇り時間（秒及び速度）は N=42、床からの立ち上がり時間（秒）は N=41、ノース・スター歩行能力評価総スコアは N=14、及び 6 分間歩行距離は N=13 であった。本剤群は、すべてのエンドポイントで N=16 であった。

<安全性>

試験期間中に副作用は認められなかった。

本試験の継続試験（NS065/NCNP01-202 試験）の 73 週時までに発現した副作用は 80 mg/kg 群で非重篤の注射部位漏出 1 例のみであった。

標準 12 誘導心電図では、いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった。

注：本剤の承認用法・用量は「通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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

「V. 5. (6) 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」の項参照。

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：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。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、本剤の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。本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

実施予定の試験：

①使用成績調査（長期使用、全例調査）

目的	本剤の使用実態下における安全性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けたすべての患者
観察期間	最大9年間
予定症例数	再審査期間中全症例（予定症例数は設定しない）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・患者背景（性別、生年月日又は年齢、身長、体重、入院・外来区分、診断名、診断日、既往歴、合併症、自立歩行（可能/不可能）、全身性コルチコステロイド剤使用状況、ジストロフィン遺伝子検査（エクソン欠失部位）、投与開始時の人工呼吸器の使用の有無、投与開始時の車いすの使用の有無等）・本剤の投与状況（1日投与量、投与期間、投与量変更理由）、併用薬剤（薬剤名、投与経路、1日投与量投与期間、使用理由）、併用療法、リハビリテーション・臨床経過（臨床検査（異常変動有の場合）（検査項目名、単位、施設基準値、検査日、検査値）、腎機能検査、尿沈査、尿細胞診、腎尿路系の超音波検査）・有害事象（事象発現の有無、事象名、発現年月日、重篤性、本剤の処置等）

②レジストリを用いた調査

計画中

③製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験）

4歳以上8歳未満のDMD患者を対象に、本剤80 mg/kgを週1回、48週間投与した際の有効性、安全性及び忍容性を検討する。

(7) その他

該当なし

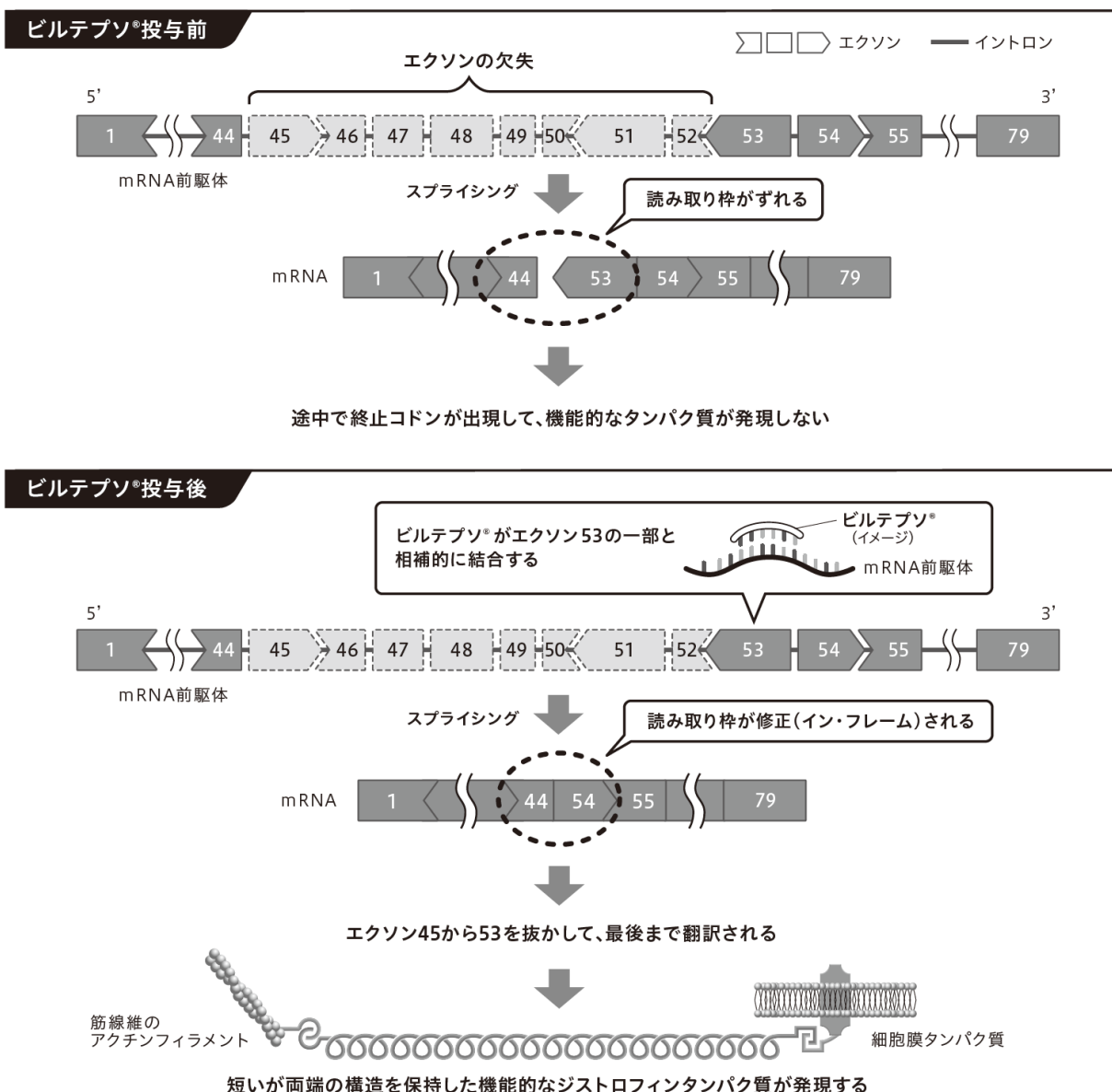
VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本薬は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の原因遺伝子であるジストロフィンのエクソン 53 を標的とするアンチセンス核酸である。本薬はジストロフィン mRNA 前駆体のエクソン 53 に結合し、スプライシングの過程でエクソン 53 をスキッピングすることによってアミノ酸読み取り枠を回復させ、正常よりもやや短いながらも両端の構造を保持した機能的なジストロフィンタンパク質を発現させる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro 試験として DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討を、*in vivo* 試験として反復静脈内投与 (39 週間+回復 8 週間、週 1 回) したカニクイザルを用いた検討を行い、本薬のエクソン 53 スキッピング活性を評価した。

In vitro 試験では、エクソン 45-52 及びエクソン 48-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞を用い、本薬のエクソン 53 スキッピング活性 (RT-PCR 法) 並びにジストロフィンタンパク質発現 (イムノブロット法) について検討した。

In vivo 試験では、本薬の標的配列が同じであるカニクイザルに、本薬を 39 週間反復静脈内投与 (+回復 8 週間) した時の骨格筋及び心筋組織標本を用いて、エクソン 53 スキッピング活性について検討した。

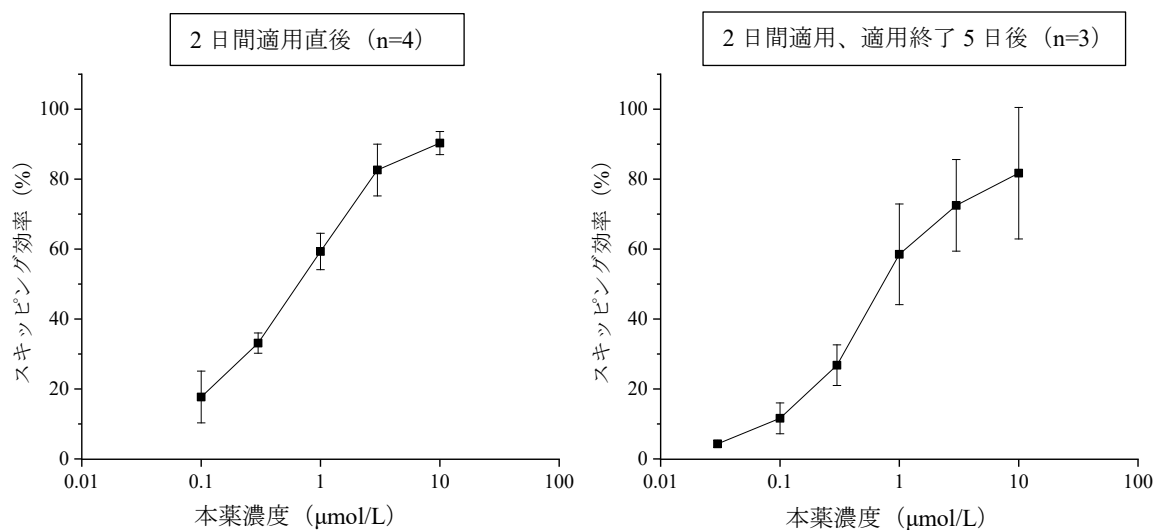
1) エクソン 45-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討⁴⁾

① エクソン 53 スキッピング活性に対する影響

エクソン 45-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞に本薬 (0、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、終濃度) を遺伝子導入試薬とともに 2 日間適用した。適用終了直後にエクソン 53 スキッピング活性が認められ、その EC_{50} 値は 0.63 $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間 (CI) : 0.53~0.74 $\mu\text{mol/L}$) と推定された。

また、同筋管細胞に遺伝子導入試薬を使わずに本薬 (0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、終濃度) 単独で 2 日間適用し、本薬を含まない培養液に交換してさらに 5 日間培養を継続した。適用開始 7 日後 (適用終了 5 日後) にエクソン 53 スキッピング活性が認められ、その EC_{50} 値は 0.90 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI : 0.61~1.32 $\mu\text{mol/L}$) と推定された。

エクソン 45-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞における エクソン 53 スキッピング活性に対する本薬の影響



各点は平均値±標準偏差

スキッピング効率 (%) は培養後の筋管細胞より total RNA を抽出し、RT-PCR 法によりエクソン 53 を含まない PCR 産物 (A) 及びエクソン 53 を含む PCR 産物 (B) を定量し、「 $A / (A+B) \times 100$ 」の式より算出した。

② ジストロフィンタンパク質に対する影響

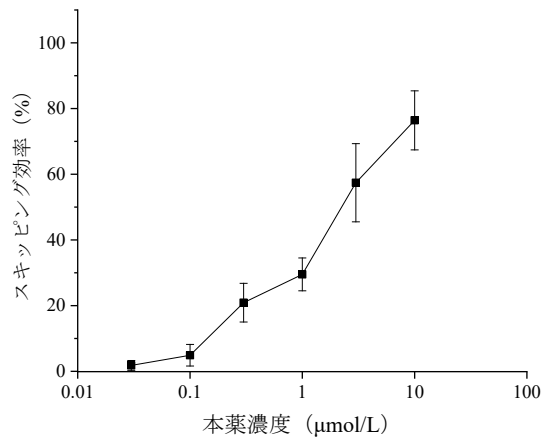
エクソン 45-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞に、遺伝子導入試薬を使わずに本薬 (0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、終濃度) 単独で 2 日間適用した後、本薬を含まない培養液に交換してさらに培養を継続した。適用開始 7 日後 (適用終了 5 日後) に回収した細胞を用いて、イムノブロットによりジストロフィンタンパク質の発現を検出した。本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、正常ジストロフィンタンパク質 (427 kDa) より分子量の小さいバンドが検出され、エクソン 45-53 に相当する部分が欠損した短いジストロフィンタンパク質 (372 kDa) に由来すると考えられた。

2) エクソン 48-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討⁵⁾

① エクソン 53 スキッピング活性に対する影響

エクソン 48-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞に、遺伝子導入試薬を使わずに本薬 (0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、終濃度) 単独で 2 日間適用した後、本薬を含まない培養液に交換してさらに 5 日間培養を継続した。適用開始 7 日後 (適用終了 5 日後) にエクソン 53 スキッピング活性が認められ、その EC_{50} 値は 2.30 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI : 1.84~2.88 $\mu\text{mol/L}$) と推定された。

エクソン 48-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞における
エクソン 53 スキッピング活性に対する本薬の影響



各点は平均値 \pm 標準偏差 (n=4)

スキッピング効率 (%) は培養後の筋管細胞より total RNA を抽出し、RT-PCR 法によりエクソン 53 を含まない PCR 産物 (A) 及びエクソン 53 を含む PCR 産物 (B) を定量し、「 $A/(A+B) \times 100$ 」の式より算出した。

② ジストロフィンタンパク質に対する影響

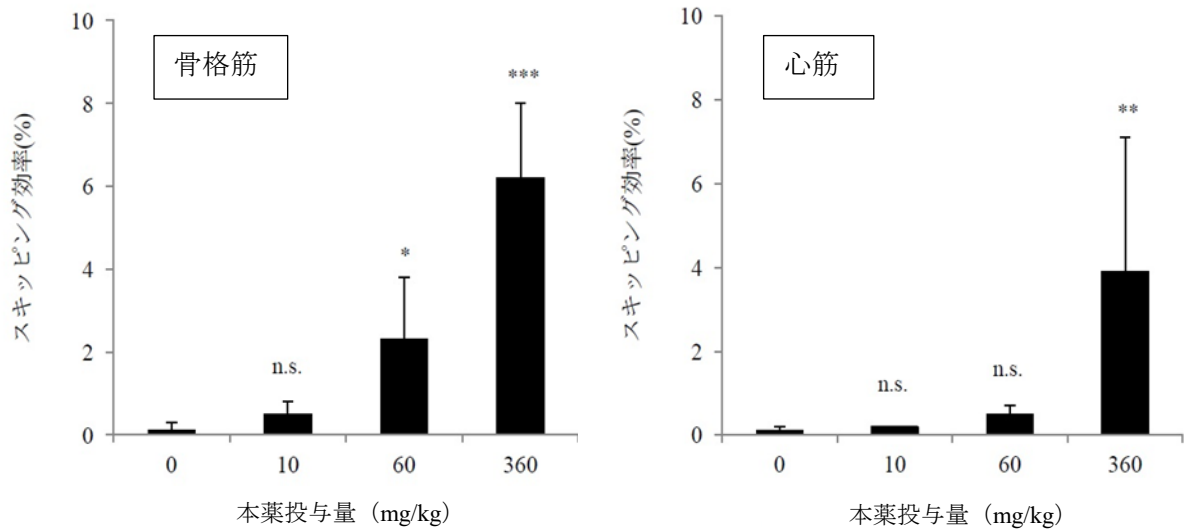
エクソン 48-52 欠失 DMD 患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞に、遺伝子導入試薬を使わずに本薬 (0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、終濃度) 単独で 2 日間適用した後、本薬を含まない培養液に交換してさらに培養を継続した。適用開始 7 日後 (適用終了 5 日後) に回収した細胞を用いて、イムノブロットによりジストロフィンタンパク質の発現を検出した。本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、正常ジストロフィンタンパク質 (427 kDa) より分子量の小さいバンドが検出され、エクソン 48-53 に相当する部分が欠損した短いジストロフィンタンパク質 (390 kDa) に由来すると考えられた。

3) カニクイザルにおける検討⁶⁾

カニクイザルに本薬 (0、10、60、360 mg/kg) を週 1 回、39 週間反復静脈内投与し、投与期間終了翌日に採取した骨格筋及び心筋から抽出した total RNA を用いて RT-PCR を行い、エクソン 53 スキッピング効率を算出した。また、0、60 及び 360 mg/kg の用量群においては、8 週間の回復期間を設けた後の骨格筋及び心筋からも同様に total RNA を抽出し、RT-PCR を行い、エクソン 53 スキッピング効率を算出した。

投与期間終了時、本薬の 0、10、60 及び 360 mg/kg の用量における骨格筋でのエクソン 53 スキッピング効率は、それぞれ $0.1 \pm 0.2\%$ 、 $0.5 \pm 0.3\%$ 、 $2.3 \pm 1.5\%$ 及び $6.2 \pm 1.8\%$ であり、60 mg/kg 及び 360 mg/kg の用量で有意であった。心筋でのエクソン 53 スキッピング効率はそれぞれ $0.1 \pm 0.1\%$ 、 $0.2 \pm 0.0\%$ 、 $0.5 \pm 0.2\%$ 及び $3.9 \pm 3.2\%$ であり、360 mg/kg の用量で有意であった。

投与期間終了時に採取した骨格筋及び心筋でのエクソン 53 スキッピング活性



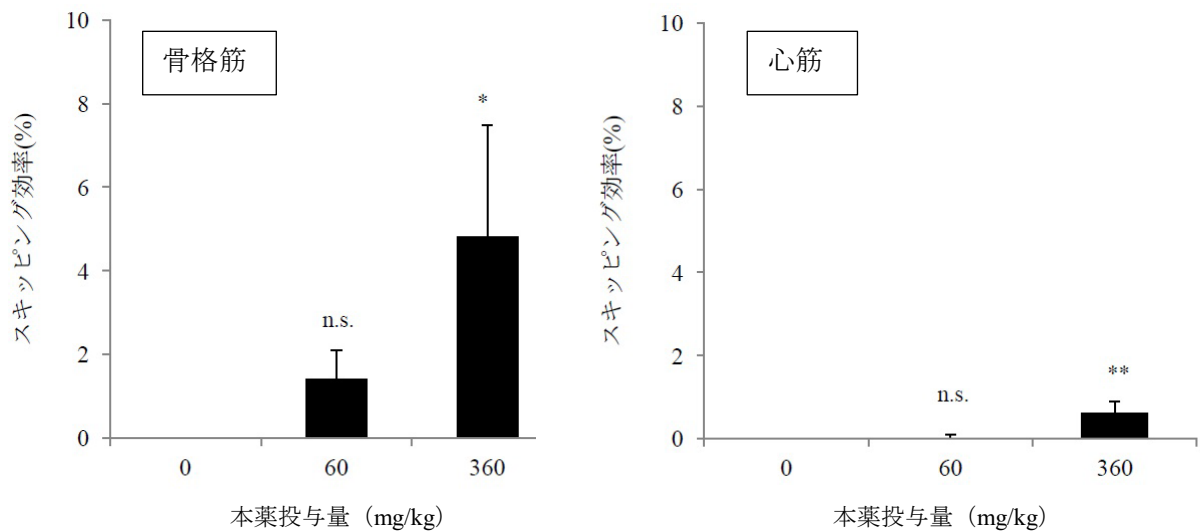
各点は平均値±標準偏差 (n=5)

*: P<0.025、**: P<0.005、***: P<0.0005、n.s.:有意差なし (Williams 多重比較検定 (片側)、0 mg/kg 投与群との比較)

スキッピング効率 (%) は各組織より total RNA を抽出し、RT-PCR 法によりエクソン 53 を含まない PCR 産物 (A) 及びエクソン 53 を含む PCR 産物 (B) を定量し、「A/ (A+B) ×100」の式より算出した。

また、本薬 0、60 及び 360 mg/kg の用量において、8 週間の回復期間を設けた後の骨格筋及び心筋におけるエクソン 53 スキッピング効率は、骨格筋でそれぞれ 0.0 ± 0.0%、1.4% ± 0.7% 及び 4.8 ± 2.7%、心筋でそれぞれ 0.0 ± 0.0%、0.0 ± 0.1% 及び 0.6 ± 0.3% であり、骨格筋及び心筋ともに 360 mg/kg の用量において有意なエクソン 53 スキッピング活性が認められた。

回復期間終了時に採取した骨格筋及び心筋でのエクソン 53 スキッピング活性



各点は平均値±標準偏差 (n=3)

*: P<0.025、**: P<0.005、n.s.:有意差なし (Williams 多重比較検定 (片側)、0 mg/kg 投与群との比較)

スキッピング効率 (%) は各組織より total RNA を抽出し、RT-PCR 法によりエクソン 53 を含まない PCR 産物 (A) 及びエクソン 53 を含む PCR 産物 (B) を定量し、「A/ (A+B) ×100」の式より算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

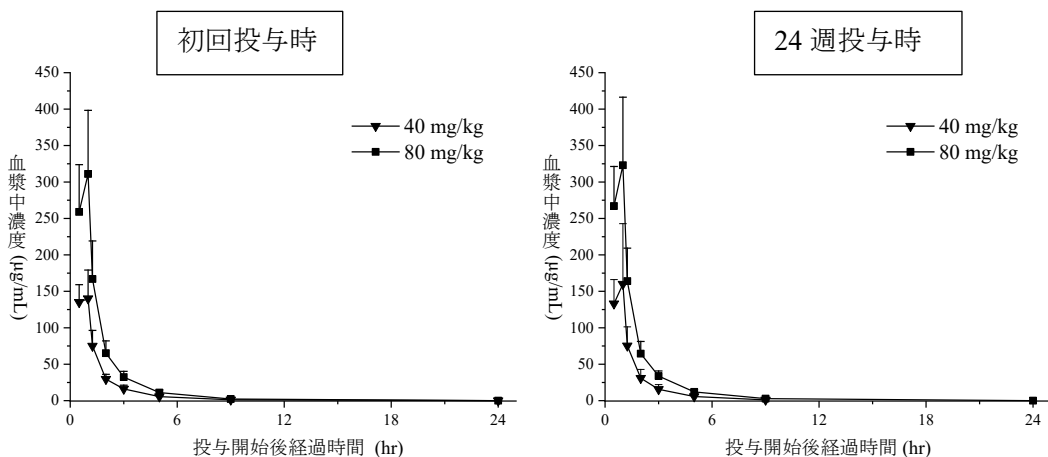
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者16例（各用量群8例）に本剤40及び80 mg/kgを1時間かけて、週1回、24週間反復静脈内投与したとき、初回投与時及び24週投与時の本薬の血漿中濃度は、投与0.5～1時間（最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）の中央値は0.75～1時間）の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は2.0～2.5時間であり、用量間及び反復投与による大きな差は認められなかった。

日本人DMD患者に本剤40及び80 mg/kgを1時間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移（左図：初回投与時、右図：24週投与時）



日本人DMD患者に本剤40及び80 mg/kgを1時間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータ（初回及び24週投与時）

	初回投与時		24週投与時	
	40 mg/kg 群 (n=8)	80 mg/kg 群 (n=8)	40 mg/kg 群 (n=8)	80 mg/kg 群 (n=8)
	平均値 ± SD	平均値 ± SD	平均値 ± SD	平均値 ± SD
C_{max} (µg/mL)	147 ± 34.5	321 ± 74.8	165 ± 79.0	329 ± 91.0
t_{max} (hr) ^a	0.75 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.00)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	235 ± 60.1	491 ± 125	241 ± 93.2	508 ± 111
$t_{1/2}$ (hr)	2.43 ± 0.527	2.49 ± 0.163	2.00 ± 0.700	2.45 ± 0.0799

$AUC_{0-\infty}$ ：時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} ：最高血漿中濃度、SD：標準偏差、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

a：中央値（最小値、最大値）

(注：国内承認用量は80 mg/kgである。承認用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目」参照。)

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁾

日本人 DMD 患者 16 例 (各用量群 8 例) に本剤 40 及び 80 mg/kg を 1 時間かけて、週 1 回、24 週間反復静脈内投与したときの初回投与時及び 24 週投与時における本薬の血漿中濃度を用い、ノンコンパートメント解析した。

(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>²⁾

日本人 DMD 患者における本剤の血漿中濃度の消失半減期は 2.0~2.5 時間であった。

(4) クリアランス²⁾

全身クリアランス (CL) は 164~185 mL/hr/kg であった。

(5) 分布容積²⁾

定常状態における分布容積 ($V_{d_{ss}}$) は 223~238 mL/kg であった。

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

<参考>⁷⁾

カニクイザルに ¹⁴C-ビルトラルセンを 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与及び 8 週間反復静脈内投与したところ、大脳、小脳及び脊髄への移行性は低かったことから、本薬の血液-脳関門通過性は低いことが示唆された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁸⁾

ヒト血球移行率は、2.1～3.5%であった。

<参考>⁷⁾

カナクイザルに¹⁴C-ビルトラルセンを20 mg/kgの用量で単回静脈内投与したところ、放射能は脳、小脳、脊髄及び眼球を除く多くの組織に速やかに分布した。最も高濃度で分布した組織は腎皮質で、副腎、甲状腺、肝臓及び脾臓などが続いた。腎皮質における消失半減期は366.9時間であった。また、投与後504時間(最終測定時点)のブドウ膜/網膜及び皮膚(濃色部)において放射能の残存が認められていないことから本薬はメラニンへの結合親和性はないと考えられた。

カナクイザルに¹⁴C-ビルトラルセンを20 mg/kgの用量で週1回8週間反復静脈内投与したところ、放射能は単回投与時と同様に脳、小脳、脊髄及び眼球への組織移行性は低く、最も高濃度で分布した組織は腎臓であった。

(6) 血漿蛋白結合率⁸⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していない。ヒト血清蛋白との結合率は39.4～40.3% (*in vitro*、超遠心法)であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁹⁾

ヒト血清、肝ミクロソーム及び肝S9並びにデオキシリボヌクレアーゼI (DNase I) 及びホスホジエステラーゼ1 (PDE 1) を用いて¹⁴C-ビルトラルセンの代謝安定性を評価したところ、安定であった。また、日本人DMD患者に本剤を静脈内投与した際にそのほとんどが未変化体として尿中に排泄された(「VII. 7. 排泄」参照)ことから、本薬の代謝経路に関する検討は実施していない。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率¹⁰⁾

1) 代謝酵素阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の*in vitro*におけるヒトシトクロムP450 (CYP) 1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、ウリジルニリン酸グルクロン酸転移酵素(UGT) 1A1及びUGT2B7阻害作用について評価した。CYP3A4及びUGT1A1に対するKi値は、それぞれ1.09 mmol/L及び0.642 mmol/Lであり、弱い阻害作用を有すると考えられた。その他の分子種に対しては阻害作用を示さなかった。

2) 代謝酵素誘導作用

ヒト肝細胞を用いて本薬の*in vitro*におけるヒトCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4誘導作用について評価した。CYP3A4に対しては高濃度(3 mmol/L)でのみ誘導作用が認められたが、その程度は低いものであった。CYP1A2及びCYP2B6に対しては誘導作用を示さなかった。以上より、CYP各分子種の誘導作用はないと判断した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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²⁾

日本人DMD患者16例(各用量群8例)に本剤40及び80 mg/kgを週1回、1時間かけて静脈内投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄率は92.0～95.6%であり、排泄は速やかであった。また、そのほとんどが未変化体であった。

8. トランスポーターに関する情報¹¹⁾

ヒトの主要なトランスポーターに対する本薬の基質認識性を *in vitro* において検討したところ、P 糖タンパク (P-gp)、乳癌耐性タンパク (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、多剤排出輸送体 (MATE) 1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。また、本薬は *in vitro* において有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP に対して弱い阻害作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.485、0.448、0.176 及び 1.97 mmol/L であった。

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

設定されていない

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>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性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. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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、本剤に関する十分な知識及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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。在宅投与を行う場合には、これらの医師との連携のもとで行うこと。

8.2 本剤投与により $\beta 2$ ミクログロブリン増加及びNAG増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められているため、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2、15.2.1 参照]

8.3 rasH2 マウスにおいて尿管の移行上皮癌が報告されているため、投与開始に先立ち、患者又はその家族に尿管における腫瘍発生のリスクを十分に説明するとともに、本剤投与中は定期的に尿沈渣、尿細胞診、腎尿路系の超音波検査を実施し、臨床的に問題となる異常が認められた場合には、投与を中止すること。また、痛みや閉塞など、尿路に何らかの自覚症状が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又はその家族に指導すること。これらの症状が認められた場合には、泌尿器科医と連携して適切な対応を行うこと。[15.2.2 参照]

<解説>

8.1 本剤を投与する医師には、本剤の対象として適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行うなど、本剤及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する十分な知識や経験が必要と考え設定した。

本剤は医療機関での投与を原則とするものの、病態によって在宅での投与が必要となる状況が想定される。在宅投与は専門医が通院困難と判断する患者に対し、専門医との連携体制を構築し、投与の必要性や安全確保について十分に協議・確認した訪問診療医のもとで投与すること。

8.2 臨床試験において、本剤投与により $\beta 2$ ミクログロブリン増加及びNAG増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められたため設定した。

8.3 rasH2 マウスを用いた26週間反復静脈内投与がん原性試験において、50及び150 mg/kg投与群のそれぞれ1及び2例で剖検により尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査において尿管に移行上皮癌が認められたことから設定した（治験副作用等報告）。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の排泄が遅延するおそれがある。[8.2 参照]

<解説>

腎機能障害患者における臨床試験は実施していないが、本剤は代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能障害患者では排泄の遅延を生じる可能性があるため設定した。

(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。胚・胎児発生に関する試験は実施していない。

<解説>

胚・胎児発生に関する非臨床試験及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。動物における乳汁移行試験は実施していない。

<解説>

動物における乳汁移行試験及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていない。

(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

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
副作用分類	5%以上	5%未満
循環器	BNP 増加、駆出率減少	
消化器		腹痛、下痢
皮膚	蕁麻疹	湿疹、発疹、毛髪変色
腎臓	NAG 増加	β 2 ミクログロブリン増加
その他	発熱、インターロイキン濃度増加	注射部位紅斑、注射部位漏出

<解説>

国内臨床試験 (NS065/NCNP01-P1/2 試験) 16 例及び海外臨床試験 (NS-065/NCNP-01-201 試験) 及びその継続試験である NS-065/NCNP-01-202 試験) 16 例で副作用として認められたものを記載した。

<参考情報>

国内外臨床試験において認められた副作用一覧表 (承認時)

総症例数：32 例 ^a 、副作用発現症例数 10 例 (31.3%)		
副作用名	例数	発現割合 (%)
臨床検査	6	18.8
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	2	6.3
インターロイキン濃度増加	2	6.3
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	6.3
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	1	3.1
駆出率減少	2	6.3
皮膚および皮下組織障害	4	12.5
湿疹	1	3.1
蕁麻疹	2	6.3
発疹	1	3.1
毛髪変色	1	3.1
胃腸障害	1	3.1
腹痛	1	3.1
下痢	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	12.5
発熱	2	6.3
注射部位紅斑	1	3.1
注射部位漏出 ^b	1	3.1

MedDRA/J ver.21.0 に基づき記載した。

a: 国内臨床試験 (NS065/NCNP01-P1/2 試験) 16 例及び海外臨床試験 (NS-065/NCNP-01-201 試験) 及びその継続試験である NS-065/NCNP-01-202 試験) 16 例

b: NS-065/NCNP-01-202 試験にて発現

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ピロガロールレッド法による尿蛋白検査で偽陽性を示すため、投与前か投与後 24 時間以降に測定すること（尿中に排泄される本剤との交差反応による）。

〈解説〉

尿蛋白測定に用いるピロガロールレッドと尿中に排泄されたビルトラルセンが交差反応するため設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の混和には生理食塩液を用い、100mL になるように調製を行うこと。ただし、希釈前の本剤の投与量が 100mL を超える場合には、生理食塩液を混和する必要はない。

14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.3 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど適切な処置を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、独立したラインにより投与するものとし、生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないこと。

〈解説〉

14.1.1 本剤は、国内外の臨床試験において、生理食塩液で 100 mL に希釈した溶液を静脈内に投与していることから設定した。また、生理食塩液で混和したときの本剤の安定性は確認しているが、その他の薬剤又は輸液については確認していないことから設定した。

14.1.2 本剤の容器は 1 回使い切り仕様のバイアルであり、抗菌性保存剤を含有していないため、一般的な注射用製剤に準じ設定した。

14.1.3 皮膚や粘膜に対する影響が検討されておらず、安全性が確立していないため、一般的な注意事項として設定した。

14.2 本剤は、生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と混合した際の配合変化に関するデータがないことから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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 マウス及びサルを用いた非臨床安全性試験において、高用量の本剤を投与した際に尿素窒素やクレアチニンの血清中濃度増加等の腎機能パラメータを含む腎臓への影響が認められている。[8.2 参照]

15.2.2 rasH2 マウスを用いた 26 週間反復静脈内投与がん原性試験 (50、150 及び 500mg/kg/週) において、50 及び 150mg/kg/週投与群のそれぞれ 1 及び 2 例で剖検により尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査において尿管に移行上皮癌が認められた。[8.3 参照]

<解説>

非臨床試験の結果¹²⁾、¹³⁾に基づき記載した。

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¹⁴⁾

安全性薬理試験として以下の試験を実施した。

試験項目	動物種 (性、例数/各群)	投与量/濃度 投与方法	特記すべき所見
中枢神経系			
一般症状及び行動 (FOB 法)	SD ラット (雄、6)	0、125、250、500 mg/kg 静脈内投与	500 mg/kg 投与群で投与 2 時間後に最大 (0.75°C) となる一過性の体温低下が認められた。
	カニクイザル (雄、5)	0、60、200、600 mg/kg 静脈内投与 (週 1 回、12 週間)	影響なし
心血管系			
hERG 電流	hERG 安定発現 CHO 細胞 (6 標本)	0、0.3、1、3 mg/mL <i>in vitro</i>	影響なし
血圧、心拍数、心電図	カニクイザル (雄、4 例)	0、60、200、600 mg/kg 静脈内投与 (週 1 回、4 週間、 漸増投与)	影響なし
	カニクイザル (雄、5)	0、60、200、600 mg/kg 静脈内投与 (週 1 回、12 週間)	影響なし
	カニクイザル ^a (雄、5)	0、100 mg/kg 筋肉内投与 (週 1 回、12 週間)	影響なし
呼吸系			
呼吸数、血液ガスパラメータ	カニクイザル (雄、4 例)	0、60、200、600 mg/kg 静脈内投与 (週 1 回、4 週間、 漸増投与)	影響なし
呼吸数	カニクイザル (雄、5)	0、60、200、600 mg/kg 静脈内投与 (週 1 回、12 週間)	影響なし

a : 心拍数及び心電図のみ評価

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (参考情報)¹⁵⁾

ビルトラルセンが相補的に結合し得る、ジストロフィン遺伝子以外のヒト遺伝子を *in silico* 解析で検索し、それらの候補遺伝子についてヒト培養細胞を用いて本薬が発現変動に与える影響を検討した。その結果、本薬はジストロフィン遺伝子以外の遺伝子への相補的な結合を介してヒトに作用を示す可能性は低いと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

カニクイザルを用いた単回静脈内及び筋肉内投与試験を実施した。

静脈内投与毒性試験 (投与量 : 0 及び 600 mg/kg) では、一過性のインターロイキン-6 (IL-6) の高値、腎臓の近位尿細管上皮の空胞化が認められた。本薬投与に起因した死亡は認められず、概略の致死量は 600 mg/kg 超であった。

筋肉内投与毒性試験 (投与量 : 0、1、10 及び 100 mg/kg) では、10 mg/kg 以上の投与群でアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) 及び骨格筋型クレアチンキナーゼ (CK-MM) の高値、投与部位及び投与部位近傍の大腿四頭筋の筋線維の変性/壊死が認められ、100 mg/kg 投与群では投与部位の炎症性細胞浸潤、水腫及び出血を伴っていた。本薬投与に起因した死亡は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 超であった。

単回毒性試験結果

動物種 (性、例数/各群)	投与方法	投与量	概略の致死量
カニクイザル (雄、1)	静脈内投与	0、600 mg/kg	>600 mg/kg
カニクイザル (雄、8)	筋肉内投与	0、1、10、100 mg/kg	>100 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験¹²⁾

反復投与毒性試験を CD-1 マウス (13 及び 26 週) 及びカニクイザル (12 及び 39 週) にて実施した。一連の試験を通じて、赤血球パラメータの減少、血清中サイトカイン及び補体の変動、腎臓及び膀胱に病理組織学的変化が認められた。これらの変化はいずれも 4 週間又は 8 週間の休薬後に回復性ないしは回復傾向が認められた。

反復毒性試験結果

性 動物種 例数/各群	投与方法 投与期間 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
雄 CD-1 マウス 30	静脈内投与(週 1 回) 13 週間+休薬 4 週間 0、60、240、1000	60	<p>≥240：血中 MCP-1 の増加、腎臓重量の増加、腎臓遠位尿細管/集合管上皮の空胞化・好塩基性物質の貯留及び拡張</p> <p>1000：自発運動の減少、血色素量・血球容積・平均赤血球血色素量の低値、血中尿素窒素・クレアチニン・C-反応性タンパク・シスタチン C の高値、血中総ビリルビンの低値、血中 IL-6・TNF-α の増加、胸腺重量の減少、腎臓近位尿細管上皮の空胞化、横隔膜筋線維の再生像</p> <p>回復性試験 (4 週間)：回復又は回復傾向あり</p>
雄 CD-1 マウス 30	静脈内投与(週 1 回) 26 週間+休薬 8 週間 0、15、60、240、1000	15	<p>死亡：1000^a (雄 1 例)</p> <p>≥60：膀胱移行上皮の細胞質内好酸性物質</p> <p>≥240：尿 pH の低値、腎臓遠位尿細管/集合管上皮の空胞化・好塩基性物質の貯留・拡張、腎臓近位尿細管上皮の空胞化</p> <p>1000：自発運動の減少、体重の低下、血色素量・血球容積・平均赤血球容積・平均赤血球血色素量の低値、血中 AST・血中尿素窒素・クレアチニン・シスタチン C の高値、血中 IL-6・MCP-1・TNF-α の高値、血中 C3 の変動^b、腎臓重量の増加、腎臓近位尿細管上皮の線維化、腎臓集合管管腔内の低電子密度物質及び高電子物質、腎臓遠位尿細管管腔内の低電子密度物質、腎臓集合管・遠位尿細管・近位尿細管上皮の細胞質内膜結合性空胞、膀胱移行上皮の被蓋細胞細胞質内顆粒及び小胞を含む大型空胞、精巣の好塩基性物質を貪食したマクロファージ</p> <p>回復性試験 (8 週間)：赤血球パラメータの減少^cを除き、回復又は回復傾向あり</p>
雄 カニクイザル 5	静脈内投与(週 1 回) 12 週間+休薬 4 週間 0、60、200、600	60	<p>≥200：血中 AST・CK・総ビリルビンの高値、脾臓重量の増加、腎臓近位尿細管上皮の好塩基性変化・上皮の空胞化</p> <p>600：赤血球数・血球容積・血色素量の低値、網赤血球率の高値、血中尿素窒素・C-反応性タンパクの高値、腎臓重量の増加、腎臓近位尿細管上皮の単核細胞浸潤・髓放線間質の水腫、投与部位皮下の好中球浸潤・水腫・血管壁への好中球浸潤</p> <p>回復性試験 (4 週間)：回復又は回復傾向あり</p>

性動物種 例数/各群	投与方法 投与期間 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
雄 カニクイザル 8	静脈内投与(週1回) 39週間+休薬8週間 0、10、60、360	60	≥10：腎臓尿管上皮の好塩基性顆粒の沈着 360：腎臓近位尿管上皮の空胞化・尿管の拡張、近位尿管直部の好塩基性変化、腎臓尿管上皮及び集合管上皮の細胞質内の膜結合性空胞 回復性試験（8週間）：回復傾向あり
雄 カニクイザル 5	筋肉内投与(週1回) 12週間+休薬4週間 0、100	<100	100：血中 AST・CK-MM・C-反応性タンパク高値、投与部位の白色化・硬結・赤色巣、投与部位あるいは投与部位近傍の大腿四頭筋の筋線維の変性/壊死・再生・炎症細胞浸潤・線維化・筋外膜での水腫・フィブリン滲出・血管周囲の単核細胞浸潤 回復性試験（4週間）：回復傾向あり

AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ、CK：クレアチニンキナーゼ、CK-MM：骨格筋型クレアチニンキナーゼ、IL-6：インターロイキン-6、MCP-1：単球走化性因子-1、TNF- α ：腫瘍壊死因子- α

a：腎障害によるものと考察されている。

b：初回投与1時間後、最終投与1及び4時間後に減少傾向、最終投与24時間後に増加傾向。

c：腎障害に伴う二次的変化と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験¹⁷⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験を実施した。いずれの試験においても、本薬は遺伝子突然変異誘発性又は染色体異常誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験¹³⁾

トランスジェニックマウス (rasH2 マウス) を用いた26週間静脈内投与がん原性試験（投与量：50、150及び500 mg/kg、週1回、各群雄51例）において、50及び150 mg/kg 投与群のそれぞれ1及び2例で剖検において尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査で移行上皮癌と確認された。500 mg/kg 投与群では発現が認められなかった（治験副作用等報告）。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁸⁾

本薬は、エクソン53スキッピングにより治療可能な男性のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としているため、胚・胎児発生に関する試験、あるいは、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

1) 雄の受胎能に関する試験

雄性CD-1マウスに本薬（0、60、240及び1000 mg/kg、各群25例）を交配前9週間、交配期間及び剖検前日までの計12週間、週1回反復静脈内投与した。1000 mg/kg 投与群で血中尿素窒素（BUN）の増加が認められたが、生殖能及び胎児の発育状態に本薬投与の影響は認められなかったことから、雄親動物の一般毒性に対する無毒性量（NOAEL）は240 mg/kg、生殖能及び胚・胎児におけるNOAELは1000 mg/kgと判断した。

2) 新生児を用いた試験

雄性の幼若CD-1マウスに本薬（0、15、60、240及び1200 mg/kg、各群80例）を、生後7日齢（初回投与）は皮下投与、以降は静脈内投与で週1回、10週間反復投与した。15 mg/kg以上の投与群で尾静脈（投与部位）周囲に軽微な炎症性細胞浸潤が、240 mg/kg以上の投与群で腎臓における尿管変性、好塩基性尿管及び空胞化が、1200 mg/kg 投与群で半眼、活動性の低下、発声の増加、立毛、体重の低値、腎臓における尿管拡張及び円柱が認められた。投与期間中に認められた変化は、いずれも10週間の休薬により回復性ないしは回復傾向が認められた。以上より、NOAELは、一般毒性に対して60 mg/kg、骨成長及び神経毒性に対して1200 mg/kgと判断した。幼若マウスで認められた毒性は成熟マウスで認めら

れた毒性と類似しており、一般毒性に対しては成熟マウス 13 週試験の NOAEL と同じであった。

(6) 局所刺激性試験¹⁹⁾

本薬の局所刺激性について、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（静脈内：12 及び 39 週間、筋肉内：12 週間）の一部として評価した。静脈内投与では、600 mg/kg の雄 1 例で投与部位の皮下組織に炎症所見が認められた。筋肉内投与では、100 mg/kg の雄 1 例で投与部位あるいは近傍の骨格筋に炎症が認められた。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験²⁰⁾

カニクイザルを用いた 12 週間反復投与毒性試験（静脈内及び筋肉内投与）において得られた血清試料を用いて抗薬物抗体産生を評価したところ、少数例で抗ビルトラルセン抗体産生が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビルテプソ点滴静注 250mg
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
条件付き早期承認品目
有効成分：ビルトラルセン
なし

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他患者向け資材：有
ビルテプソによる治療を受けられる患者様・ご家族様へ（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分・同効薬はない。

7. 国際誕生年月日

2020年3月25日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビルテプソ点滴静注 250mg	2020年3月25日	30200AMX00428000	2020年5月20日	2020年5月20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

該当しない

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

10年 2020年3月25日から2030年3月24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	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビルテプソ点滴静注 250mg	1900400A1025	1900400A1025	1280630010101	622806301

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「遺伝子検査により、エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失（エクソン43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52欠失等）が確認されている患者に投与すること。」と記載されているので、遺伝子欠失を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。
- ②本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「正常なX染色体を有する女性ジストロフィン異常症患者に本剤を投与した場合、正常なジストロフィン発現を低下させるおそれがあるため、このような患者には投与しないこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
(令和2年5月19日 保医発0519第3号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：免疫原性に関する試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.4）
- 2) 社内資料：国内第 I/II 相試験（試験番号 NS065/NCNP01-P1/2）（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.6.2）
- 3) 社内資料：海外第 II 相試験（試験番号 NS-065/NCNP-01-201）（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.6.1）
- 4) 社内資料：エクソン 45-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.2.2.1）
- 5) 社内資料：エクソン 48-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.2.2.2）
- 6) 社内資料：カニクイザルに投与したときの影響（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.2.2.3）
- 7) 社内資料：カニクイザルの組織分布（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.4.4.3）
- 8) 社内資料：*in vitro* タンパク結合及び血球移行（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2.1.1）
- 9) 社内資料：*in vitro* 代謝（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2.1.2）
- 10) 社内資料：代謝酵素に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2.1.3(1)、2.7.2.2.1.3(2)、2.7.2.2.1.3(3)）
- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2.1.3(4)、2.7.2.2.1.3(5)、2.7.2.2.1.3(6)）
- 12) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.3）
- 13) 社内資料：がん原性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.4.4.8）
- 14) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.2.4）
- 15) 社内資料：副次的薬理試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.2.3）
- 16) 社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.2）
- 17) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.4）
- 18) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.6）
- 19) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.7）
- 20) 社内資料：免疫毒性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.8.2）

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

ビルトラルセンは、2021年2月現在、アメリカで販売されている。
アメリカでの承認状況は以下の通りである。

販売名	VILTEPSO
剤形	注射剤
規格・容量	250 mg/5 mL (50 mg/mL) in a single-dose vial
効能又は効果	VILTEPSO is indicated for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients who have a confirmed mutation of the DMD gene that is amenable to exon 53 skipping. This indication is approved under accelerated approval based on an increase in dystrophin production in skeletal muscle observed in patients treated with VILTEPSO [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
用法及び用量	The recommended dosage of VILTEPSO is 80 mg/kg administered once weekly as a 60-minute intravenous infusion. If a dose of VILTEPSO is missed, it should be administered as soon as possible after the scheduled dose time.
承認年月	2020年8月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生に関する試験は実施していない。

9.6 授乳婦

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。動物における乳汁移行試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no human or animal data available to assess the use of VILTEPSO during pregnancy. In the U.S. general population, major birth defects occur in 2 to 4%, and miscarriage occurs in 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no human or animal data to assess the effect of VILTEPSO on milk production, the presence of viltolarsen in milk, or the effects of VILTEPSO on the breastfed infant.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VILTEPSO and any potential adverse effects on the breastfed infant from VILTEPSO or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	<p>8.4 Pediatric Use VILTEPSO is indicated for the treatment of DMD in patients who have a confirmed mutation of the DMD gene that is amenable to exon 53 skipping, including pediatric patients [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Viltolarsen (0, 15, 60, 240, or 1200 mg/kg) was administered to juvenile male mice by subcutaneous injection on postnatal day (PND) 7 and by intravenous injection weekly from PND 14 to PND 70. The highest dose resulted in deaths because of renal toxicity. In surviving animals at 240 and 1200 mg/kg, there was a dose-dependent increase in the incidence and severity of renal tubular effects (including degeneration), which were not accompanied by clinical pathology correlates. Reduced body weight gain and delayed sexual maturation were observed at the highest dose tested. At the no-effect dose for renal toxicity (60 mg/kg), plasma exposures were similar to that in humans at the recommended human dose of 80 mg/kg/week.</p>

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

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料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・医療従事者向け資料：在宅投与の手引き
- ・患者向け資料：ビルテプソによる治療を受けられる患者様・ご家族様へ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1900400>

