

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3年

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤

処方箋医薬品^{注)}
ビルトラルセン静注

承認番号	30200AMX00428000
販売開始	2020年 5 月

ビルテプソ[®] 点滴静注 250mg

Viltepso[®] Injection

条件付き早期承認品目

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

Z₅

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビルテプソ点滴静注250mg
成分・含量 (1バイアル中)	内容量
	5mL
	有効成分
	ビルトラルセン250mg
	塩化ナトリウム45mg
	pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液
性状	無色澄明の液
pH	7.0～7.5
浸透圧比	約1.0

4. 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

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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3 参照]
- ** 5.2 「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、投与開始及び投与継続の可否を慎重に判断すること。さらに投与継続の可否の判断にあたっては、投与後に患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。[17.1.1-17.1.3 参照]
- ** 5.3 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。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.4 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。
- 5.5 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

6. 用法及び用量

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。

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 β_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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

** 11.2 その他の副作用

	5%以上	2～5%未満	2%未満
感染症			胃腸炎、口腔感染、中耳炎、尿路感染
循環器		頻脈、BNP増加、駆出率減少	洞性頻脈、心電図異常、血中フィブリノゲン減少、血中フィブリノゲン増加
精神神経系			激越
眼			ドライアイ
耳		耳痛	
消化器		下痢、嘔吐、上腹部痛、腹痛	機能的胃腸障害
呼吸器			咳嗽、鼻出血
皮膚		蕁麻疹、発疹	湿疹、毛髪変色、膿疱性皮膚疹

	5%以上	2～5%未満	2%未満
腎臓		尿異常、血尿、NAG増加、尿中蛋白／クレアチニン比増加	蛋白尿、頻尿、尿検査異常、尿中ケトン体陽性、尿中リン増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中白血球
代謝異常		血中トリグリセリド増加	食欲減退、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中リン増加
その他	発熱	疲労、インターロイキン濃度増加	血栓性静脈炎、注射部位紅斑、注射部位溢出、歩行障害、血管確保部位血腫、転倒、CRP増加

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）。

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が望ましい。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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

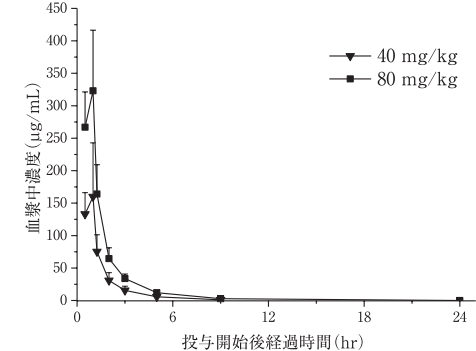
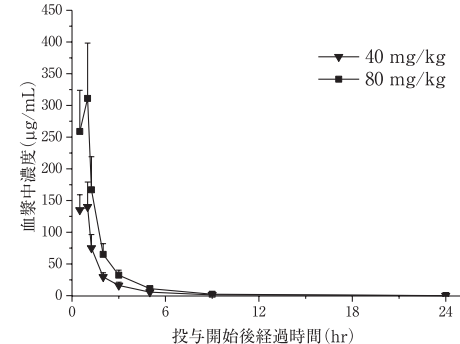
15.2.1 マウス及びサルを用いた非臨床安全性試験において、高用量の本剤を投与した際に尿素窒素やクレアチニンの血清中濃度増加等の腎機能パラメータを含む腎臓への影響が認められている¹⁾。[8.2 参照]

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²⁾。[8.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者16例に、ビルトラルセン40^注及び80mg/kg（各8例）を1時間かけて静脈内投与したときのビルトラルセンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、初回投与時と24週時で、いずれの薬物動態パラメータにも有意な差は認められなかった³⁾。



ビルトラルセン40及び80mg/kgを1時間かけて静脈内投与したときのビルトラルセンの血漿中濃度推移（上段：初回投与時 下段：24週時）

▼：40mg/kg、■：80mg/kg（平均値±標準偏差、各用量n=8）

ビルトラルセン40及び80mg/kgを1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群		C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
40mg/kg	初回	147±34.5	0.75 [0.50, 1.00]	2.43±0.527	235±60.1
	24週時	165±79	1.00 [0.50, 1.00]	2.00±0.700	241±93.2
80mg/kg	初回	321±74.8	1.00 [0.50, 1.00]	2.49±0.163	491±125
	24週時	329±91	1.00 [0.50, 1.00]	2.45±0.0799	508±111

各用量n=8、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕

16.3 分布

¹⁴C-ビルトラルセンの血清タンパクに対する結合率は、39.4～40.3%であった⁴⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ビルトラルセンは、血清、肝由来試料（ミクロソーム及びS9）、DNase I及びPDE1により代謝を受けなかった⁵⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者8例にビルトラルセン80mg/kgを1時間かけて静脈内投与したとき、投与後24時間までに尿中へ未変化体として92.0～93.1%が排泄された³⁾。

16.7 薬物相互作用

ビルトラルセンはCYP3A4及びUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した（Ki値はそれぞれ1.09及び0.642mmol/L）^{6),7)}（*in vitro*）。また、ビルトラルセンはOATP1B1、OATP1B3、OAT3及びBCRPに対して弱い阻害作用を示した（IC₅₀値はそれぞれ0.485、0.448、0.176及び1.97mmol/L）⁸⁾（*in vitro*）。

注）本剤の承認された用法・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する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（jRCT2080223236）

5歳以上13歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィー男児患者に本剤40mg/kg^{注1)}（8例）又は80mg/kg（8例）を週1回24週間静脈内投与した。投与開始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（ウェスタンブロット法）は次表のとおりであった。なお、試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子のエクソン欠失部位は、45-52欠失（6例）、48-52欠失（3例）、49-52欠失（2例）、50-52欠失（2例）及び52欠失（3例）であった。また、試験に組み入れられた患者のうち、歩行不能であった患者は3例であった。

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（標準偏差）） ^{注2)}
40mg/kg	12週後	4	-1.205 (3.262)
	24週後	4	1.458 (1.587)
80mg/kg	12週後	4	0.755 (1.024)
	24週後	4	4.814 (3.113)

副作用は40mg/kg群で37.5%（3/8例）、80mg/kg群で75.0%（6/8例）認められた。主な副作用は、脳性ナトリウム利尿薬ペブチド増加、駆出率減少、蕁麻疹、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ増加、発熱、インターロイキン濃度増加（各2例）であった³⁾。
[5.1-5.3 参照]

注1) 本剤の承認された用法・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する。」である。

注2) 正常対照に対する割合

17.1.2 海外第Ⅱ相試験

歩行可能な4歳以上10歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者に本剤40mg/kg^{注1)}（8例）又は80mg/kg（8例）を週1回20週間又は24週間静脈内投与した。投与開始24週後（うち3例は最初の4週間はプラセボを投与しているため20週後）における筋生検によるジストロフィン発現（ウェスタンブロット法）は次表のとおりであった。なお、試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子のエクソン欠失部位は、45-52欠失（7例）、47-52欠失（1例）、48-52欠失（3例）、49-52欠失（3例）及び50-52欠失（2例）であった。

投与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(標準偏差)) ^{注2)}
40mg/kg	24週後	8	5.4 (2.40)
80mg/kg		8	5.3 (4.48)

副作用は認められなかった⁹⁾。[5.1-5.3 参照]

** 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (JRCT2080224893)

歩行可能な4歳以上8歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者に、本剤80mg/kg又はプラセボを週1回48週間静脈内投与した。77例（日本人患者1例を含む）が本剤80mg/kg群38例、プラセボ群39例に割り付けられた。主要評価項目である投与開始48週後における床上起き上がり時間（速度）は次表のとおりであり、本剤の有効性は示されなかった。なお、試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子のエクソン欠失部位は、45-52欠失（24例）、その他エクソン53スキッピングにより治療可能な欠失（53例）であった。

投与48週後における床上起き上がり時間（速度）の投与前からの変化量

投与群	評価時期	例数	床上起き上がり時間（速度）	
			投与開始前からの 変化量 ^{注3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間]	投与開始前からの 変化量の群間差 ^{注3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間] P値 ^{注3, 4)}
本剤 80mg/kg	48週後	33	0.009 [-0.010, 0.028]	-0.004 [-0.030, 0.022]
プラセボ		35	0.013 [-0.006, 0.032]	0.7505

副作用は28.9%（11/38例）認められた。主な副作用は、発熱4例、嘔吐、尿異常、血中トリグリセリド増加が各3例、下痢、上腹部痛、疲労、耳痛、頻脈、血尿、尿中蛋白／クレアチニン比増加が各2例であった¹⁰⁾。[5.1-5.3 参照]

注3) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、遺伝子変異及び地域を固定効果、年齢及びベースライン値を共変量としたmixed-effect model with repeated measures (MMRM) により算出した。共分散構造は無構造とし、疾患進行により初めて検査が実施できなかった場合は0を代入し、それ以降の未実施は欠測として扱った。

注4) 有意水準両側4.9%

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビルトラルセンはデュシェンヌ型筋ジストロフィー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り、ジストロフィンmRNA前駆体のエクソン53に結合し、エクソン53をスキッピングすることでアミノ酸読み取り枠を回復させ、機能的なジストロフィタンパク質を発現させることにより、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する作用を示すと考えられている。

18.2 エクソン53スキッピング活性

エクソン45-52又はエクソン48-52を欠失したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞において、ジストロフィンmRNA前駆体のエクソン53スキッピング作用及びジストロフィタンパク質の発現増加が認められた^{11), 12)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

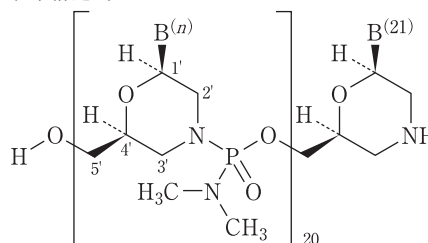
一般的名称：ビルトラルセン (Viltolarsen) (JAN)

化学名：*all-P-ambo-* [2',3'- Azanediy] -*P*,2',3'- trideoxy -*P*-
(dimethylamino) -2',3'- seco] (2'-*N*→5')
(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)

分子式：C₂₄₄H₃₈₁N₁₁₃O₈₈P₂₀

分子量：6924.82

化学構造式：



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

性状：本品は白色の粉末である。

本品は水、生理食塩液及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）、1-オクタノール、アセトニトリル、メタノール、クロロホルム及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤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。

21.3 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。

22. 包装

5mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) 非臨床安全性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.6.6.3）
- 2) がん原性試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.4.4.8）
- 3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.6.2）
- 4) 血清タンパク結合に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2）
- 5) 代謝に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2）
- 6) CYP阻害作用に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2）
- 7) UGT阻害作用に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2）
- 8) 薬物トランスポーター阻害作用に関する検討（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.2.2）
- 9) 海外第Ⅱ相試験（承認年月日：2020年3月25日、CTD 2.7.6.1）

** 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験

- 11) 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）
- 12) 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）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

25. 保険給付上の注意

25.1 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。

25.2 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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14