

ビルテプソ点滴静注 250 mgに係る
医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

ビルテプソ点滴静注 250 mgに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビルテプソ点滴静注250mg	一般名	ビルトラルセン
承認取得者名	日本新薬株式会社	薬効分類	87190 その他の組織細胞機能用医薬品
提出年月日		2026年8月7日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	過敏症	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
	腎機能障害	4歳未満の患者における安全性プロファイル
	尿管における移行上皮癌・泌尿器系への影響	腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル
1.2. 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

2. 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 302試験)(301試験の継続投与試験)
製造販売後臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験303試験)
3. 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 302試験)(301試験の継続投与試験)
製造販売後臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験303試験)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. 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

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本新薬株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	令和2年3月25日	薬効分類	87190
再審査期間	2020年3月25日 ～ 2030年3月24日	承認番号	30200AMX00428000
国際誕生日	2020年3月25日		
販売名	ビルテプソ点滴静注 250mg		
有効成分	ビルトラルセン		
含量及び剤形	1バイアル（5mL）中にビルトラルセン 250mg を含有する水性注射液		
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。		
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		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画書を策定の上、適切に実施すること。 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。		
備 考			

変更の履歴
前回提出日：令和6年8月21日
変更内容の概要： ① 「1.1 安全性検討事項」の「過敏症」、「腎機能障害」及び「尿管における移行上皮癌・泌尿器系への影響」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由の変更 ② 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」の製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験）の削除 ③ 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」のレジストリを用いた調査における記載変更 ④ 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」の製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験）の削除 ⑤ 「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」の製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 302 試験）の概要に有効性検討事項並びに節目となる予定の時期及びその根拠を追記 ⑥ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験）の実施状況及び報告書の作成予定日の変更 ⑦ 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」に製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 303 試験）を追加 ⑧ 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」に製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 303 試験）を追加 ⑨ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」に製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 303 試験）を追加 ⑩ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更 ⑪ 医療従事者向け資材（在宅診療の手引き）の変更
変更理由： ①②④⑥ 製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験）を終了したため ③ レジストリを用いた調査の計画変更（期間の変更等）のため ⑤ 記載整備のため ⑦⑧⑨ 製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 303 試験）を開始するため ⑩⑪ 製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験 301 試験）及び海外第Ⅱ相試験 202 試験の結果を反映させるため（添付資料）

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 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
重要な潜在的リスクとした理由： サルを用いた毒性試験において抗ビルトラルセン抗体産生が認められたが、血漿中薬物濃度に影響はなく、薬物アレルギーを示唆する所見は認められなかった。 <u>製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 301 試験）において、過敏症関連※の有害事象の発現割合は本剤の投与群で 26.3%（10/38 例）、プラセボ群で 20.5%（8/39 例）であり、いずれの事象も非重篤であった。</u> <u>臨床試験において、過敏症関連※の有害事象が認められていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</u> <u>※過敏症関連：MedDRA/SMQ「過敏症（広域）」に該当する MedDRA/PT</u>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、特定使用成績調査（長期使用）、製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 302 試験及び 303 試験）及びレジストリを用いた調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における過敏症の発現状況を把握し、必要な安全対策を行うため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 使用実態下における過敏症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。
腎機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： マウス及びサルを用いた非臨床毒性試験において、BUN の上昇、病理組織学的検査での腎尿細管の拡張や好塩基性尿細管など、腎臓に対する毒性が認められた。 国内第 I 相試験（NCNP/DMT01）では、10 例中 9 例に尿中 β-N アセチル D グルコサミニダーゼ（NAG）上昇、2 例に β2 ミクログロブリン増加、2 例にシスタチン C 増加が発現した。国内第 I/II 相試験（NS065/NCNP01-P1/2）では 16 例中 3 例に NAG 上昇が、1 例に α1 ミクログロブリン増加、1 例に尿中 β2 ミクログロブリン増加が発現したが、いずれも本剤の投与を継続したまま無処置で回復した。また、海外臨床試験では 73 週投与においても腎機能障害のマーカーに変動は認められていない。 また、製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 301 試験）において、<u>腎機能障害関連※の有害事象の発現割合は本剤投与群で 26.3%（10/38 例）、プラセボ群で 28.2%（11/39 例）であり、いずれの事象も非重篤であった。</u> これらの臨床試験での腎機能障害は一定の発現傾向を示さず、発現したものは全て非重篤であり、臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。 しかしながら、本剤は腎排泄型の薬剤であること、及び非臨床毒性試験での所見は本剤が腎臓に高濃度に分布することに起因すると考えられることから、重要な潜在的リスクとして設定した。 <u>※腎機能障害関連：MedDRA/SMQ「急性腎不全（広域）」、MedDRA/SMQ「蛋白尿（広域）」、MedDRA/SMQ「尿細管間質性疾患（広域）」に該当する MedDRA/PT、MedDRA/SOC「腎および尿路障害」に該当する MedDRA/PT</u>

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、特定使用成績調査（長期使用）、製造販売後臨床試験（<u>国際共同第 III 相試験 302 試験及び 303 試験</u>）及びレジストリを用いた調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における腎機能障害の発現状況を把握し、必要な安全対策を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 当該副作用に関する開発時の情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。
尿管における移行上皮癌・泌尿器系への影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： rasH2 マウスを用いたがん原性試験において、尿管に移行上皮癌が認められた。この移行上皮癌は、尿路において不溶化した本剤が尿管壁の移行上皮細胞を継続的に物理的に刺激した結果、腫瘍化した可能性が高いと考えられた。マウスと比較してヒトでは尿中で本剤が不溶化しにくいと考えられること、マウスと比較してヒトでは尿管径が大きいことを踏まえると、ヒトにおいて大きなリスクとなる可能性は低いと考えられた。 <u>また、製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 301 試験）において、移行上皮癌に該当する事象は認められなかった。</u> 現時点ではヒトにおけるリスクは明確ではないことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、製造販売後臨床試験（<u>国際共同第 III 相試験 302 試験及び 303 試験</u>）及びレジストリを用いた調査を実施する。

	【選択理由】 本剤による尿管の移行上皮癌発現並びに泌尿器系への影響に関する情報を収集し安全性を評価するとともに、使用実態下におけるこれらの発現状況を把握し、必要な安全対策を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 泌尿器への影響が認められた場合に、早期発見し必要な対策を行うため、医療従事者及び患者に情報提供し、注意喚起するため。

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	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験の投与期間は最長で 24 週間、海外臨床試験では 73 週間である。市販後の使用実態下では、さらに長期に亘って治療を継続する場合も想定されるが、73 週を超える長期投与時の安全性は確立されていない また、国内の臨床試験では、心肺機能等の低下など原疾患が進行した患者は除外されていた。市販後の使用実態下では、原疾患が進行した患者への投与も想定されるが、これらの患者での安全性は確立されていない。 以上の理由より、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 302 試験）、特定使用成績調査（長期使用）及びレジストリを用いた調査を実施する。 【選択理由】 長期使用患者及び原疾患が進行した患者における使用実態下での安全性プロファイルを把握し、必要な安全対策を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 長期投与患者及び原疾患が進行した患者に対する安全性は確立されていないことを医療従事者に対して情報提供し、注意喚起するため。

4歳未満の患者における安全性プロファイル	
	重要な不足情報とした理由： 国内外臨床試験における本剤投与の最少年齢は4歳であった。しかし、市販後の使用実態下では、4歳未満の患者への投与も想定される。4歳未満の患者における安全性は確立されていないため、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、特定使用成績調査（長期使用）を実施する。 【選択理由】 使用実態下における4歳未満の患者における安全性プロファイルを把握し、必要な安全対策を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 4歳未満の患者における安全性は確立されていないことを医療従事者に情報提供し、注意喚起するため。

腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延する可能性が考えられる。国内臨床試験では重度の腎疾患を有する患者は除外されていた。しかし、市販後の使用実態下では、腎機能障害を有する患者への投与も想定される。腎機能障害を有する患者での安全性は確立されていないため、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、特定使用成績調査（長期使用）及びレジストリを用いた調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における腎機能障害を有する患者における安全性プロファイルを把握し、必要な安全対策を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.2 腎機能障害患者」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び配布を実施する。 【選択理由】 腎機能障害を有する患者での安全性は確立されていないことを医療従事者に情報提供し、注意喚起するため。

1.2 有効性に関する検討事項

運動機能等に対する有効性
有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の運動機能等に対する有効性についての体系的な検討が承認時まで十分に実施されていないため。また、検証的臨床試験として製造販売後臨床試験を実施し、<u>96週間投与の有効性（プラセボ群と比較）を検証するため。</u> <u>検証的臨床試験として実施した製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 301 試験）では、主要評価項目である床上起き上がり時間（TTSTAND）及び副次的評価項目において、プラセボ群と比較して統計的な有意差は検出されなかったが、主要評価項目及び全ての副次的評価項目において、本剤を投与された被験者は、ベースラインと比較して運動機能の改善又は維持を示す傾向が見られた。本試験で用いられた運動機能評価において、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が観察されなかった要因として、年齢による運動機能のばらつきや被験者間のステロイド使用の不均一性、投与期間の長さが十分ではなかった可能性が考えられた。</u> <u>国際共同第 III 相試験 301 試験の結果を踏まえ、選択基準及び主要評価項目を変更し、投与期間を延長した追加の検証的臨床試験として、製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 303 試験）を実施し、有効性を検証する。</u>
有効性に関する調査・試験の名称： ・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 302 試験） ・製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 303 試験）
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の欄を参照

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出。	
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）	
	【安全性検討事項】 過敏症、腎機能障害、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 【目的】 使用実態下における本剤の長期投与時の安全性を検討する。 【実施計画】 調査期間：販売開始日から9年間（症例登録予定期間：販売開始日から8年間） 目標症例数：対象疾患の推定患者数が非常に少数のため、目標症例数を設定せず、症例登録期間に登録された全症例とする。 調査対象：本剤を投与された症例全例を調査対象とする。 観察期間：使用実態下で観察しうる期間（本剤投与開始から最長9年間） 本剤の投与が中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする（6ヵ月票、1年票、2年票、3年票、4年票、5年票、6年票、7年票、8年票、9年票の最大10分冊）。 実施方法：中央登録・全例調査方式 本剤の採用・納入が予定される医療機関に対し、承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後に本剤の納入を行い、調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤の投与を開始した全症例を対象として、症例登録票を記載し症例登録を行う。症例登録された症例を調査対象として調査票の記載を行う。 【実施計画の根拠】 ・観察期間 使用実態下で観察、追跡が可能な期間として、本剤投与開始から最長9年間とした。

	・ 目標症例数 対象疾患の推定患者数が非常に少数であり、目標症例数を設定することは現実的でないため、症例登録期間に登録された全症例とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、再審査申請時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 ・ 本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。
レジストリを用いた調査	
	【安全性検討事項】 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、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、腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル 【目的】 患者レジストリ（Remudy-DMD）を用いて、DMD 患者に使用実態下において本剤を長期投与した際の有効性及び安全性について、本剤非投与群と比較検討する。 【実施計画】 データソース：神経筋疾患先端医療推進協議会（CCNMD）が保有するデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者レジストリである Remudy-DMD のデータベース 調査デザイン：コホートデザイン 調査対象患者：データ期間中（2020 年 6 月 1 日～<u>2028 年 12 月 31 日</u>）に本患者レジストリに登録され、検討項目毎に事前に定めた基準に合致する全症例 目標症例数：設定しない。本調査は、患者レジストリデータベースの二次利用に基づく調査であり、仮説検定に伴うサンプルサイズの設定は実施せず、事前に定めた基準に合致する全症例を調査対象とする。サンプルサイズの上限は、同データベースに蓄積された症例数となる。なお、DMD 患者は国内に約 4,000 名いるとされており、本事業期間（約 <u>10</u> 年間）では、研究参加施設のリソースも踏まえ、本レジストリ構築研究の参加に同意が得られる患者は約 <u>200</u> 名と考えるとされている。

	【実施計画の根拠】 Remudy-DMD は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に本剤を長期投与した際の有効性及び安全性を非投与群と比較検討する上で、必要な情報を取得可能なデータベースであるため、Remudy-DMD を用いた調査を実施する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 中間報告時（第 7 回安全性定期報告時）、再審査申請時：収集したデータの包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 ・ 本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。
製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 302 試験）（301 試験の継続投与試験）	
	【安全性検討事項】 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 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 【目的】 主要目的：301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。 副次的目的：301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の強度及び持久力評価での有効性を自然歴と比較検討する。 【実施計画】 試験期間：約 5 年間 最初の被験者のスクリーニング：2021 年 2Q（4-6 月） 最後の被験者の最終観察：2026 年 3Q（7-9 月） 試験施設：欧州、アジア、北米、オセアニア及び南米を中心に約 19 カ国、約 53 施設で実施する。 対象疾患：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欠損を有する DMD

	試験デザイン：本試験は多施設、オープンラベルの臨床第 III 相製造販売後臨床試験であり、301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の安全性及び有効性を評価する。 投与期間：96 週間 症例数：74 例（301 試験を完了した DMD 患者） 主要評価項目：安全性及び忍容性 【評価項目】 安全性： ・バイタルサイン（仰臥位、半横臥位又は座位での血圧、心拍数、呼吸数、体温） ・身体検査 ・臨床検査 ・血液学的検査及び血液生化学的検査 ・尿検査 ・尿細胞診 ・12 誘導心電図（ECG） ・抗 Viltolarsen 抗体 ・抗ジストロフィン抗体 ・腎、尿管及び膀胱の超音波検査 ・臨床症状（有害事象、重篤な有害事象） 【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 ・本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。
製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 303 試験）	
	【安全性検討事項】 <u>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</u> 【目的】 <u>主要目的：歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間静脈内投与した際の有効性を筋力及び運動機能の指標であるノース・スター歩行能力評価（NSAA）を用いてプラセボと比較する。</u> <u>副次的目的：</u>

	1. <u>歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間静脈内投与した際の有効性を以下の指標を用いてプラセボと比較する。</u> <u>床上起き上がり時間、10m 歩行/走行時間、4 段階段昇り時間、疾患進行に伴う救済措置までの時間又は疾患進行による治療中止までの時間及び NSAA 総スコアのベースラインからの変化の階層的複合評価、歩行能力の喪失、NSAA 機能の累積的喪失、NSAA スコア 3 ポイントの低下、床から立ち上がる能力の喪失、ハンドヘルドダイナモメーターによる定量的筋力（利き足側膝関節屈曲および膝関節伸展）の測定、Stride Velocity 95th Centile（SV95C）、上肢機能評価（PUL 2.0）、呼吸機能評価〔努力性肺活量（FVC）、1 秒量（FEV1）、最大咳嗽流量（PCF）〕</u> 2. <u>歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回静脈内投与した際の、73 週間後における筋組織中のジストロフィンタンパク質発現誘導効果を、ウエスタンブロット法により評価する。</u> 3. <u>歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg 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。</u> 【実施計画】 <u>試験期間：約 8 年間</u> <u>試験施設：欧州、アジア、北米、オセアニア及び南米を中心に約 30 カ国、約 60 施設で実施する。</u> <u>対象疾患：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欠損を有する DMD</u> <u>試験デザイン：本試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同臨床第 III 相製造販売後臨床試験であり、6 歳以上の歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の安全性及び有効性をプラセボと比較する。被験者は Viltolarsen 群又はプラセボ群に 2：1 にランダムに割り付け。</u> <u>投与期間：96 週間</u> <u>症例数：135 例</u> <u>主要評価項目：96 週時点での NSAA スコア</u> 【評価項目】 <u>安全性：</u> • <u>バイタルサイン（仰臥位、半横臥位又は座位での血圧、心拍数、呼吸数、体温）</u> • <u>身体検査</u> • <u>臨床検査</u> ・ <u>血液学的検査及び血液生化学的検査</u> ・ <u>尿検査</u> • <u>12 誘導心電図（ECG）</u> • <u>腎、尿管及び膀胱の超音波検査</u> • <u>臨床症状（有害事象、重篤な有害事象）</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 <u>再審査申請時及び試験終了時</u>
--	--

	<u>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</u> ・ <u>本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。</u> ・ <u>得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。</u>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

レジストリを用いた調査	
	【有効性検討事項】 運動機能等に対する有効性 【目的】 患者レジストリ（Remudy-DMD）を用いて、DMD 患者に使用実態下において本剤を長期投与した際の有効性及び安全性について、本剤非投与群と比較検討する。 【実施計画】 データソース：神経筋疾患先端医療推進協議会（CCNMD）が保有するデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者レジストリである Remudy-DMD のデータベース 調査デザイン：コホートデザイン 調査対象患者：データ期間中（2020 年 6 月 1 日～<u>2028 年 12 月 31 日</u>）に本患者レジストリに登録され、検討項目毎に事前に定めた基準に合致する全症例 目標症例数：設定しない。本調査は、患者レジストリデータベースの二次利用に基づく調査であり、仮説検定に伴うサンプルサイズの設定は実施せず、事前に定めた基準に合致する全症例を調査対象とする。サンプルサイズの上限は、同データベースに蓄積された症例数となる。なお、DMD 患者は国内に約 4,000 名いるとされており、本事業期間（約 <u>10</u> 年間）では、研究参加施設のリソースも踏まえ、本レジストリ構築研究の参加に同意が得られる患者は約 <u>200</u> 名と考えるとされている。 【実施計画の根拠】 Remudy-DMD は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に本剤を長期投与した際の有効性及び安全性を非投与群と比較検討する上で、必要な情報を取得可能なデータベースであるため、Remudy-DMD を用いた調査を実施する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 中間報告時（第 7 回安全性定期報告時）、再審査申請時：収集したデータの包括的な検討を行うため。
製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験 302 試験）（301 試験の継続投与試験）	

【有効性検討事項】

運動機能等に対する有効性

【目的】

主要目的：301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の強度及び持久力評価での有効性を自然歴と比較検討する。

【実施計画】

試験期間：約 5 年間

最初の被験者のスクリーニング：2021 年 2Q（4-6 月）

最後の被験者の最終観察：2026 年 3Q（7-9 月）

試験施設：欧州、アジア、北米、オセアニア及び南米を中心に約 19 カ国、約 53 施設で実施する。

対象疾患：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欠損を有する DMD

試験デザイン：本試験は多施設、オープンラベルの臨床第 III 相製造販売後臨床試験であり、301 試験を完了した DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の安全性及び有効性を評価する。

投与期間：96 週間

症例数：74 例（301 試験を完了した DMD 患者）

主要評価項目：安全性及び忍容性

【評価項目】

有効性：96 週時点での床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、6 分間歩行距離、North Star Ambulatory Assessment、4 階段昇り時間、定量的筋力検査

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。
- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。

【有効性検討事項】

運動機能等に対する有効性

【目的】

主要目的：歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間静脈内投与した際の有効性を筋力及び運動機能の指標であるノース・スター歩行能力評価（NSAA）を用いてプラセボと比較する。

副次的目的：

1. 歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間静脈内投与した際の有効性を以下の指標を用いてプラセボと比較する。
床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、4 段階昇り時間、疾患進行に伴う救済措置までの時間又は疾患進行による治療中止までの時間及び NSAA 総スコアのベースラインからの変化の階層的複合評価、歩行能力の喪失、NSAA 機能の累積的喪失、NSAA スコア 3 ポイントの低下、床から立ち上がる能力の喪失、ハンドヘルドダイナモメーターによる定量的筋力（利き足側膝関節屈曲および膝関節伸展）の測定、Stride Velocity 95th Centile（SV95C）、上肢機能評価（PUL 2.0）、呼吸機能評価〔努力性肺活量（FVC）、1 秒量（FEV1）、最大咳嗽流量（PCF）〕
2. 歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回静脈内投与した際の、73 週間後における筋組織中のジストロフィンタンパク質発現誘導効果を、ウェスタンブロット法により評価する。
3. 歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg 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。

【実施計画】

試験期間：約 8 年間

試験施設：欧州、アジア、北米、オセアニア及び南米を中心に約 30 カ国、約 60 施設で実施する。

対象疾患：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欠損を有する DMD

試験デザイン：本試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同臨床第 III 相製造販売後臨床試験であり、6 歳以上の歩行可能な男児の DMD 患者を対象に、Viltolarsen 80 mg/kg を週 1 回、96 週間投与した際の、安全性及び有効性をプラセボと比較する。被験者は Viltolarsen 群又はプラセボ群に 2：1 にランダムに割り付ける。

投与期間：96 週間

症例数：135 例

主要評価項目：96 週時点での NSAA スコア

	【評価項目】 <u>有効性：96 週時点における NSAA、床上起き上がり時間、10 m 歩行/走行時間、4 階段昇り時間、疾患進行に伴う救済措置までの時間又は疾患進行による治療中止までの時間及び NSAA 総スコアのベースラインからの変化の階層的複合評価、歩行能力の喪失、NSAA 機能の累積的喪失、NSAA スコア 3 ポイントの低下、床から立ち上がる能力の喪失、ハンドヘルドダイナモメーターによる定量的筋力測定（利き足側膝関節屈曲および膝関節伸展）、SV95C、PUL 2.0、呼吸機能評価（FVC、FEV1、PCF）、73 週時点におけるジストロフィンタンパク質の発現量</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 <u>再審査申請時及び試験終了時</u> 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 <u>・本剤投与による腎機能障害に関する事象発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。</u> <u>・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。</u>
--	---

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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	
	【安全性検討事項】 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、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 【目的】 安全性検討事項の発現状況並びに安全性情報等を収集・医療従事者に情報提供し、安全性に配慮しながら本剤を適正使用するように、理解と注意を促す。 【具体的な方法】 納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：安全性定期報告時 採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 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 【目的】

	安全性検討事項の発現状況並びに安全性情報等を収集・患者に情報提供し、副作用の注意喚起及び早期発見を行う。 【具体的な方法】 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：安全性定期報告時 採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
在宅投与に関する安全対策	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 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。在宅投与時の本剤の適正使用を確実にし、患者の安全性を確保する。 【具体的な方法】 ・医療従事者向け資材（在宅診療の手引き）の作成と提供：在宅投与に関わる医師及び訪問看護師等の医療従事者に対し、適正使用ガイドと合わせて在宅診療の手引きの提供及び説明を行い、医療従事者の理解が得られたことを確認する。 ・在宅投与に関する要件の設定 1. 専門医（十分なデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対する治療経験を有し、DMD の診断が可能である医師）が通院困難と判断する患者に限定すること。 2. 在宅投与の対象となる患者及びその家族に対して、専門医により予想される副作用等について十分な説明を行い、理解を得ること。

	3. 新規に在宅投与を行う患者に対しては、専門医療機関において原則最初の4週間（4回目まで）の投与を行い、重篤な有害事象がないことを確認すること。医師が電子添文「使用上の注意」を確認した上で診察して、投与の可否を判断すること。 4. 在宅投与は医師の責任下で実施し、専門医との連携体制を構築すること。また、原則3ヶ月に一度は専門医療機関の主治医を受診して、腎機能検査や尿検査などの検査を実施し、疾患の進行状態、本剤による治療の安全性および有効性の確認と在宅での本剤投与継続の可否を判断すること。 5. 患者の状態に応じて入院等の処置が可能な体制を構築すること。
--	---

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (提出：2021年1月12日)
特定使用成績調査	全例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
レジストリを用いた調査	レジストリ研究に登録された全例	・中間報告時（第7回安全性定期報告時） ・再審査申請時	実施中	・中間報告時（第7回安全性定期報告時） ・再審査申請時
製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験 301 試験）	74 例	試験終了時	終了	作成済み（2024年12月提出）
製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験 302 試験）（301 試験の継続投与試験）	74 例	試験終了時	実施中	試験終了時
ラットがん原性試験	該当なし	2023年3月（試験終了時）	終了	作成済み（2024年6月提出）
製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験 303 試験）	135 例	・再審査申請時 ・試験終了時	2027年1月開始予定	試験終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
レジストリを用いた調査	レジストリ研究に登録された全例	・中間報告時（第7回安全性定期報告時） ・再審査申請時	実施中	・中間報告時（第7回安全性定期報告時） ・再審査申請時
製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験 301 試験）	74 例	試験終了時	終了	作成済み（2024年12月提出）

製造販売後臨床試験 (国際共同第Ⅲ相試験 302 試験) (301 試験の 継続投与試験)	74 例	試験終了時	実施中	試験終了時
製造販売後臨床試験 (国際共同第Ⅲ相試 験 303 試験)	<u>135 例</u>	・再審査申請時 ・試験終了時	<u>2027 年 1 月</u> 開始予定	<u>試験終了時</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
在宅投与に関する安全対策	安全性定期報告時	実施中