

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

ビルテプソ®点滴静注250mg

適正使用ガイド



デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤

薬価基準収載

ビルテプソ® 点滴静注 250mg

Viltepso® Injection

ビルトラルセン静注

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

【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



適正使用に関するお願い

ビルテプゾ[®]点滴静注250 mg(一般名:ビルトラルセン、以下本剤)は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)治療を目的として創製されたモルホリノ構造を有するアンチセンス核酸製剤です。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のスキッピングを誘導することによって、ジストロフィンを発現させます。

国内においては、2019年9月に医薬品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」を効能又は効果として医薬品条件付き早期承認制度により製造販売承認を取得しました。

本剤は、国内第I/II相試験、及び海外第II相試験において、エクソンスキッピングにより骨格筋でのジストロフィンを発現させることが確認されました。また、これらの臨床試験において、死亡及び中止・減量に至った有害事象は認められませんでした。

しかし、本剤の国内外における使用経験は限られているため、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドをご参照のうえ、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

[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。

CONTENTS

ビルテプソ[®]について	p.4
1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の病態と発症機序	p.4
2. ビルテプソ [®] の作用機序	p.7
ビルテプソ[®]の投与にあたって	p.9
1. 遺伝子検査について	p.10
2. 遺伝カウンセリングについて	p.13
3. ビルテプソ [®] 投与患者の選択	p.14
4. ビルテプソ [®] 投与患者の選択における注意	p.15
5. ビルテプソ [®] の投与方法	p.16
6. ビルテプソ [®] の在宅投与について	p.20
7. その他の注意	p.21
ビルテプソ[®]の安全性について	p.22
1. 副作用	p.22
2. 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項	p.26
Q&A	p.28
引用文献	p.37
Drug Information	

ビルテプソ[®]について

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の病態と発症

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の病態

DMDは、ジストロフィンの欠損により、骨格筋の変性・壊死と筋力低下をもたらすX連鎖性劣性遺伝の筋疾患です¹⁾。DMDは慢性・進行性に経過し、5歳頃に運動能力のピークをむかえ、10歳頃に歩行困難となります。進行すると重篤な運動機能障害だけではなく、嚥下障害、排痰困難、消化管障害が引き起こされ、さらに呼吸筋や心筋の障害も加わり、最終的には呼吸不全や心不全により死に至ります。近年、呼吸管理や心不全管理等の医療技術の進歩もあり、平均寿命は延長しています^{2,3)}。

ジストロフィンの役割

ジストロフィン遺伝子は79個のエクソンを有します。スプライシングを経たmRNAは約14 kbのサイズであり、翻訳されたジストロフィン[®]は3,685個のアミノ酸から構成され、その質量は427 kDaです (図1)。ジストロフィン[®]は細胞質内のアクチンと結合し、細胞膜の糖タンパク質 (α ジストログリカン: α DG) とジストロフィン-ジストロフィン関連糖タンパク質複合体を形成することで、ラミニン α 2を通じて細胞外マトリックスの基底膜と連結しています^{4,5)} (図2)。ジストロフィン[®]はこのように基底膜と筋細胞の細胞骨格を固定して、筋細胞の構造を保持する機能を担っています。ジストロフィン-ジストロフィン関連糖タンパク質複合体の形成に関わる両端の構造 [N末端 (N-terminal: NT)、C末端 (C-terminal: CT)] は筋細胞の構造を保持するためには必須です。一方で、途中の部分 (rodドメイン) は基本構造の繰り返しであり、両端の構造が保持されていれば途中の部分は少し短くなっていても機能します⁶⁾。

図1 正常ジストロフィン遺伝子及びジストロフィン⁷⁾

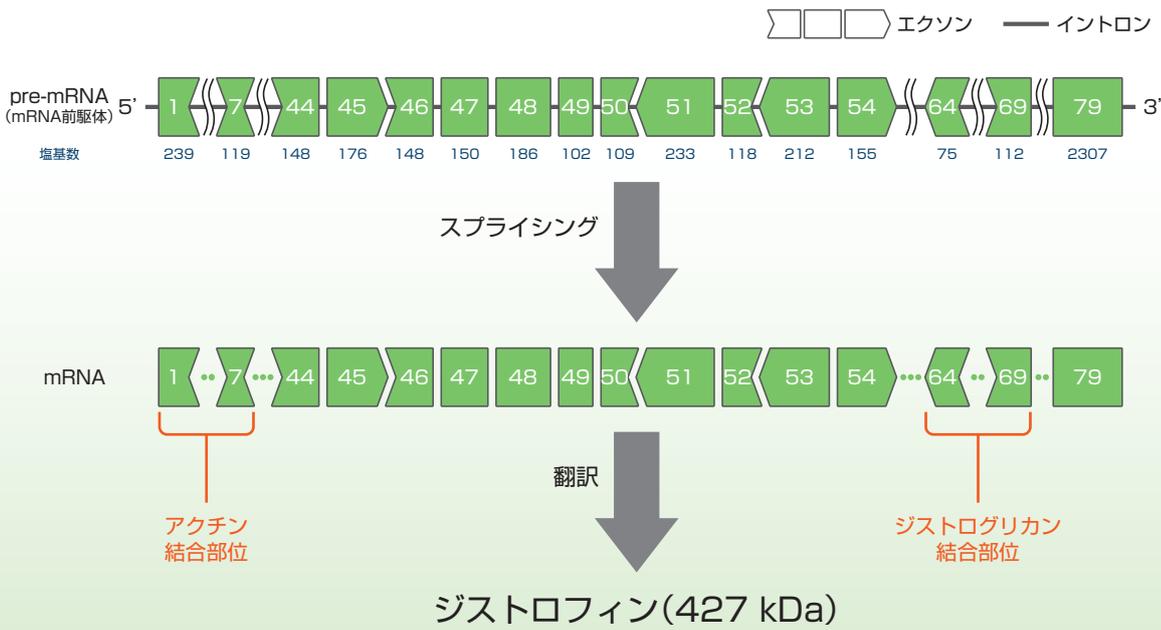
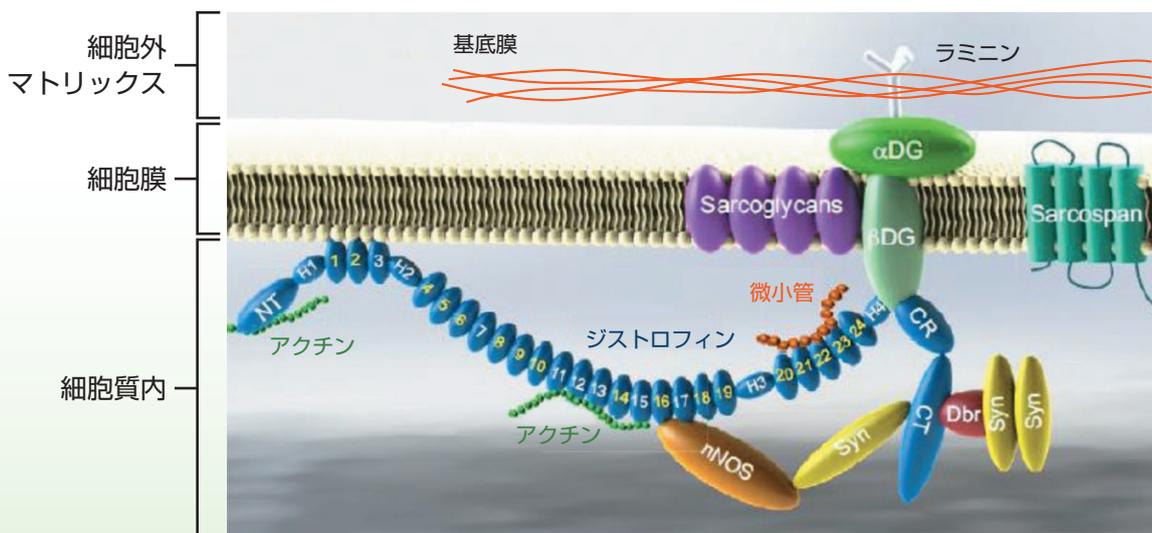


図2 ジストロフィン-ジストロフィン関連糖タンパク質複合体⁴⁾



NT (N-terminal): N末端, CR (cysteine-rich): システインリッチ, CT (C-terminal): C末端, H (hinge): ヒンジ, DG (dystroglycan): ジストログリカン, sarcoglycan: サルコグリカン, sarcospan: サルコスパン, Syn (syntrophin): シントロフィン, Dbr (dystrobrevin): ジストロブレビン, nNOS (neuronal nitric oxide synthase): 神経型NO合成酵素

McGreevy JW, et al.: Dis Model Mech. 2015; 8: 195-213.より一部改変

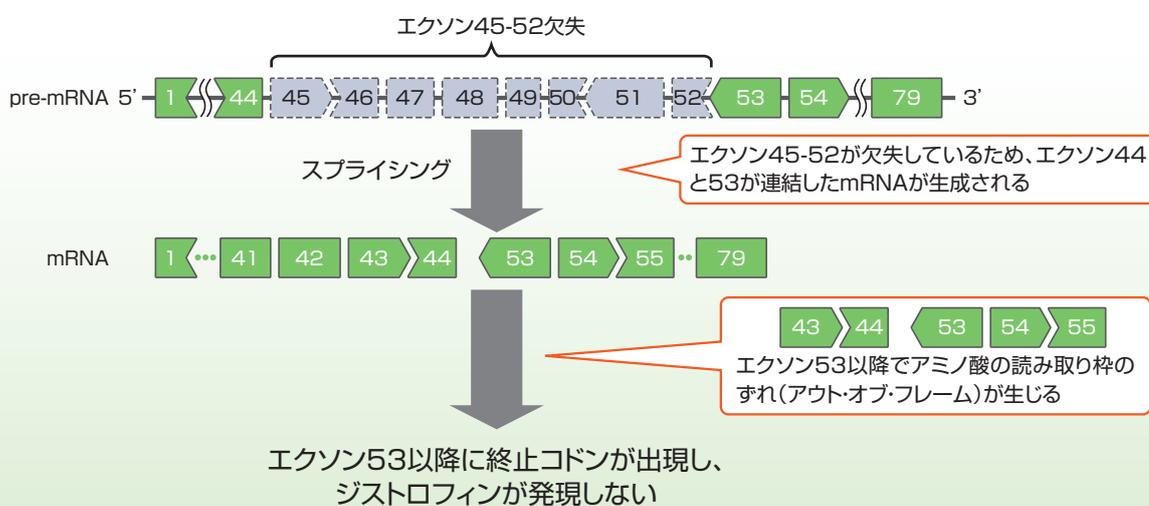
ビルテプソ[®]について

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の発症機序

ジストロフィンが欠損すると筋細胞の構造が壊れ、筋肉は損傷を受けます。線維芽細胞が活性化されて線維化がおこり、組織は癒痕化して、筋細胞が再生されにくくなります⁸⁾。このような筋の壊死及び再生が繰り返されて脂肪化・線維化が進むことで症状は進行していきます。

DMDの60%の症例では、ジストロフィン遺伝子内に単一又は複数エクソンの欠失を認めます。この欠失エクソンの塩基数が3の倍数でない場合、mRNAがアミノ酸へ翻訳される過程で本来のアミノ酸の読み取り枠にずれ(アウト・オブ・フレーム)が生じます(図3)。これにより、エクソン53以降に終止コドンが出現し、ジストロフィンが欠損することとなり、DMDを発症します。

図3 ジストロフィンへの翻訳過程
(エクソン45-52を欠失したDMD患者の場合)



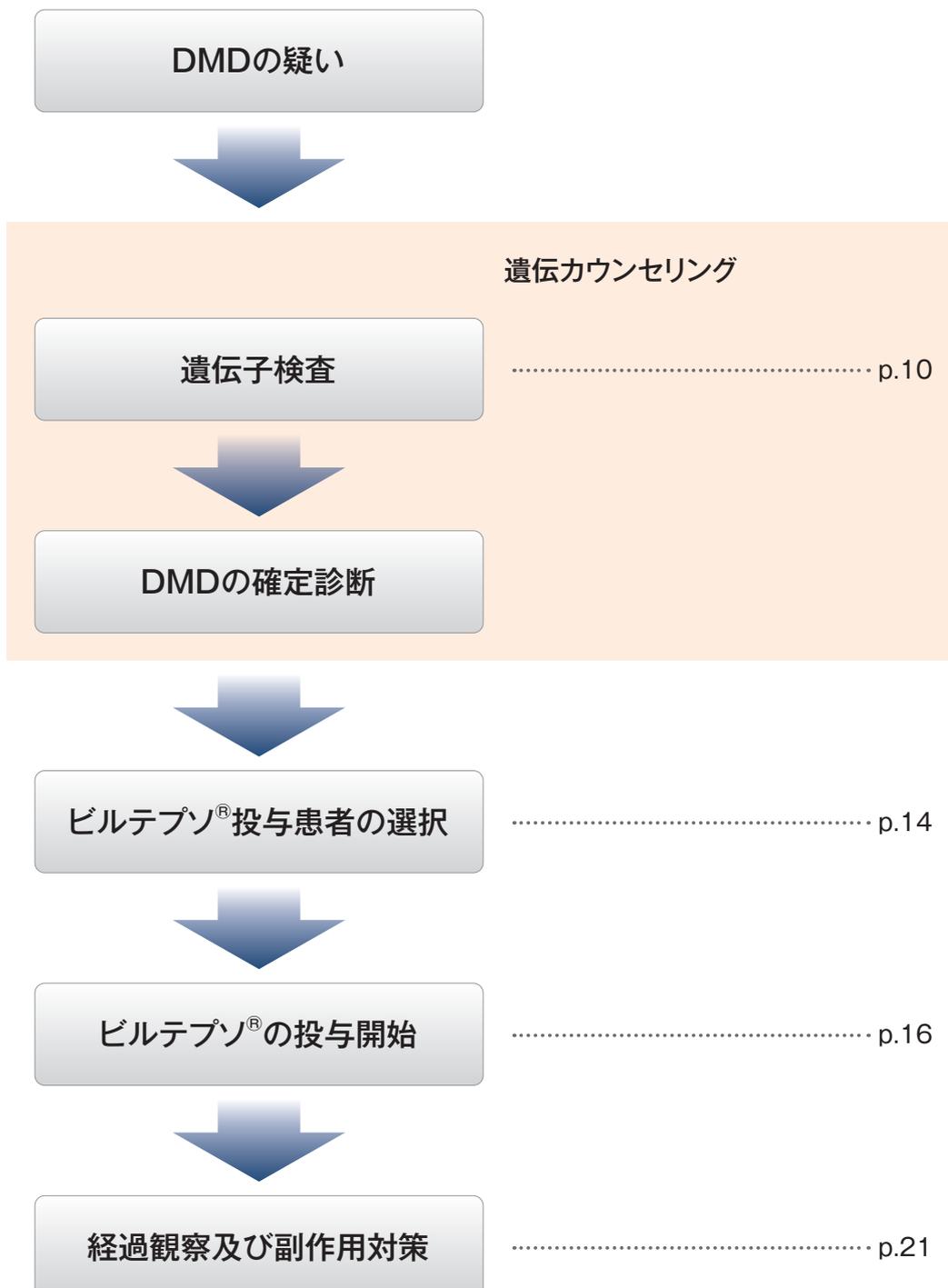
2. ビルテプソ[®]の作用機序

正常ジストロフィン遺伝子では、エクソン52の最後の1塩基とエクソン53の最初の2塩基とが繋がって1つのコドンを形成しています(図4a)。この場合には途中の読み枠に終止コドンは出現せず、mRNAは最後までアミノ酸に翻訳されます。しかし、エクソン45-52を欠失したジストロフィン遺伝子では、スプライシングによりエクソン44とエクソン53が連結したmRNAが生成します(図4b)。この場合、エクソン53以降の読み枠は1塩基分だけ右にずれ(アウト・オブ・フレーム)、終止コドンが出現します。

ビルテプソ[®]はジストロフィン遺伝子のエクソン53を標的とするアンチセンス核酸です。ジストロフィン mRNA前駆体のエクソン53の一部に結合し、スプライシングの過程でエクソン53を取り除く(スキップすることによってアミノ酸の読み取り枠を回復させます(図4c)。エクソン45-52を欠失したジストロフィン遺伝子にビルテプソ[®]を適用すると、エクソン44とエクソン54が連結したmRNAが生成し、最後(エクソン79)まで翻訳が完了し(イン・フレーム)(図4c)、この結果、ジストロフィンが産生されます^{9,10)}。

エクソンスキッピングにより発現したジストロフィンは、通常より短いものの両端の構造を保持しているため機能を持つと考えられています。このことにより、疾患の進行抑制や、疾患状態の改善が期待されます¹¹⁾。

ビルテプソ[®]の投与にあたって



ビルテプソ[®]の投与にあたって

1. 遺伝子検査について

ビルテプソ[®]の投与対象となるジストロフィン遺伝子の変異

DMDの診断は、ジストロフィン遺伝子変異の同定あるいはジストロフィンの欠損を確認することにより行われます。

ジストロフィン遺伝子は79個のエクソンからなる巨大遺伝子であり、国内の調査によるとDMDの遺伝子変異の内訳は単一又は複数エクソンの欠失が60%、エクソンの重複が8%、残りがナンセンス変異、スプライシング変異、1から数塩基の欠失・挿入等の微小変異です¹²⁾。

そのうち、エクソンスキッピングによる治療の対象となるのはジストロフィン遺伝子の単一又は複数のエクソンが欠失しているDMD患者です。ビルテプソ[®]の投与対象となるエクソン欠失のパターンについてはp.14をご確認ください。

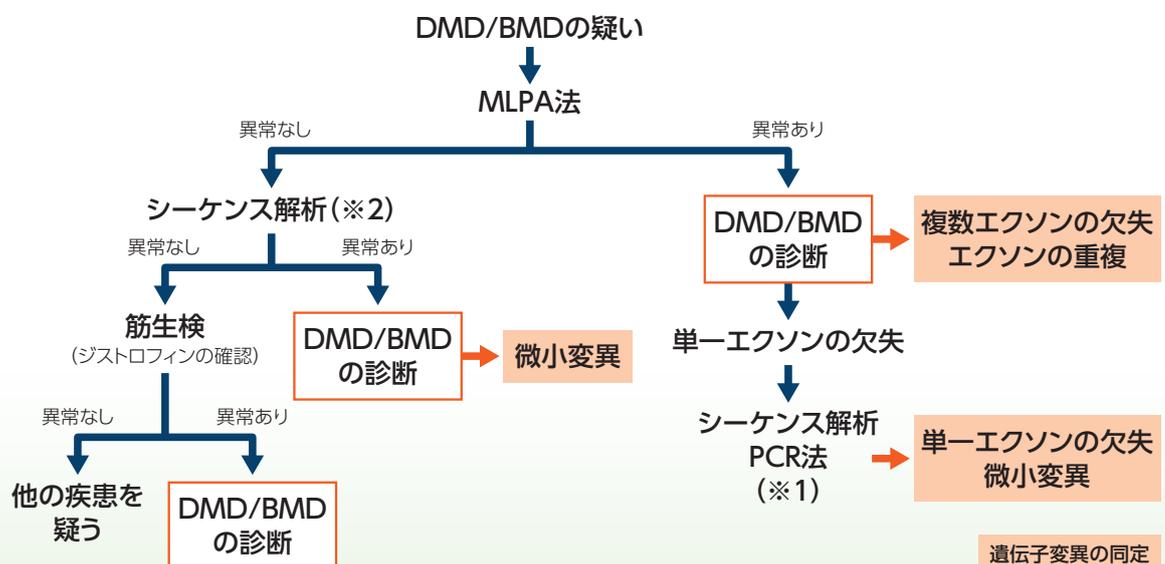
また、一塩基多型 (SNPs: single nucleotide polymorphisms) のデータベースdbSNPの情報から、稀ではありますが、ビルテプソ[®]の結合部位に4種類のSNPsの存在が確認されています (出現頻度1%未満)。(p.35 Q&A 有効性 参照)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の遺伝子診断

ジストロフィン遺伝子変異の同定は、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法、PCR法、シーケンス解析により行います (図5)。

遺伝子診断を行う際は、十分な遺伝カウンセリングのできる体制のもとで行うことが望ましいとされます。

図5 遺伝子診断のフロー¹³⁾



BMD (Becker muscular dystrophy):
ベッカー型筋ジストロフィー

Birnkrant DJ, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17: 251-67.より改変

MLPA法

各エクソンに対応する特異プローブを標的遺伝子にハイブリダイゼーションさせた後に、PCR法により増幅し対照DNAと被検DNAのシグナル強度を比較することで、欠失や重複を確認することができます。この方法により、全79エクソンの欠失・重複を迅速かつ高精度に同定することが可能です。DMD患者の約7割のジストロフィン遺伝子変異を同定することができます。

注意点(図5 ※1)

ジストロフィン遺伝子の欠失はMLPA法により同定可能ですが、単一エクソンのみの欠失と判定された場合は、点変異等により結果が修飾された可能性があるため、シーケンス解析やPCR法で、欠失あるいは点変異を確認する必要があります。

ビルテプソ[®]の投与対象となるエクソン欠失パターンの中では、エクソン52単独欠失の場合に注意が必要です。投与対象となるエクソンの欠失パターンについてはp.14をご確認ください。

シーケンス解析

微小変異の同定は、ゲノムDNAを用いて全エクソン及び周辺のイントロンを含む領域のシーケンス解析によって行います。

注意点(図5 ※2)

エクソン周辺のシーケンス解析のみでは、解析領域以外のイントロン内変異を同定することはできません。稀に染色体構造異常が原因となることがあるため、微小変異の同定と並行して染色体検査も考慮する必要があります。

遺伝子検査はDMDが疑われる場合に行うものとし、原則として患者1人につき1回算定できます。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要があります。(令和2年度 診療報酬点数より)

ビルテプソ[®]の投与にあたって

MLPA法による遺伝子検査の受託施設

- 株式会社LSIメディエンス
[住所]〒105-0023 東京都港区芝浦一丁目2番地3号 シーバンスS館 8F
[お問い合わせ電話番号] 03(5994)2111(臨床検査関係)
- 株式会社ビー・エム・エル
[住所]〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷五丁目21番3号(本社)
〒350-1101 埼玉県川越市的場1361番1号(総合研究所)
[お問い合わせ電話番号] 03(6629)7386
[お問い合わせFAX番号] 049(232)3132
- 株式会社エスアールエル
[住所]〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1 赤坂インターシティAIR(本社)
[お問い合わせ電話番号] 03(6837)6344(SRLデータインフォメーション)

シーケンス解析の受託施設

- 公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室
[住所]〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足二丁目5-23 バイオ共同研究開発センター2号室
[メールアドレス] onjk@kazusa.or.jp
[お問い合わせ電話番号] 0438(52)3335(検体受領窓口専用ダイヤル)

2. 遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族又はその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後等の適切な情報を提供し、支援する医療行為です。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的サポートがなされます。

遺伝カウンセリングにおける注意点

遺伝情報は、本人の体質や疾病の発症、重症度等に関わる情報が含まれていること、生涯変わらない情報であること、本人以外の血縁者の情報にもなること等の特徴があります。遺伝子検査を実施する際は、遺伝情報を知ること、知らないでいることに関する、それぞれメリット、デメリットを十分把握したうえで、クライアントの同意を得ることが不可欠です。さらに患者本人だけではなく、血縁者の遺伝子検査についても慎重に対応する必要があります。遺伝子検査での変異情報等が治療に直結するような場合は、その情報を知ることのメリットが明確です。しかし、その一方でまだ治療法が確立していない疾患に関しては、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいか等、示された結果に対し本人及び家族等が大きな不安を持つ場合も多くみられます。

例えば、遺伝子変異を保有していることが明らかになった場合には結婚や妊娠・出産の決定に影響を与える可能性があります。そのため、それぞれの時期に特有の問題と家族関係等を十分に考慮した遺伝カウンセリングが必要になります。

遺伝子検査を実施する際は、遺伝子検査のメリット、デメリットをできる限り考慮してから実施する必要があります。

ビルテプソ[®]の投与にあたって

3. ビルテプソ[®]投与患者の選択

効能又は効果

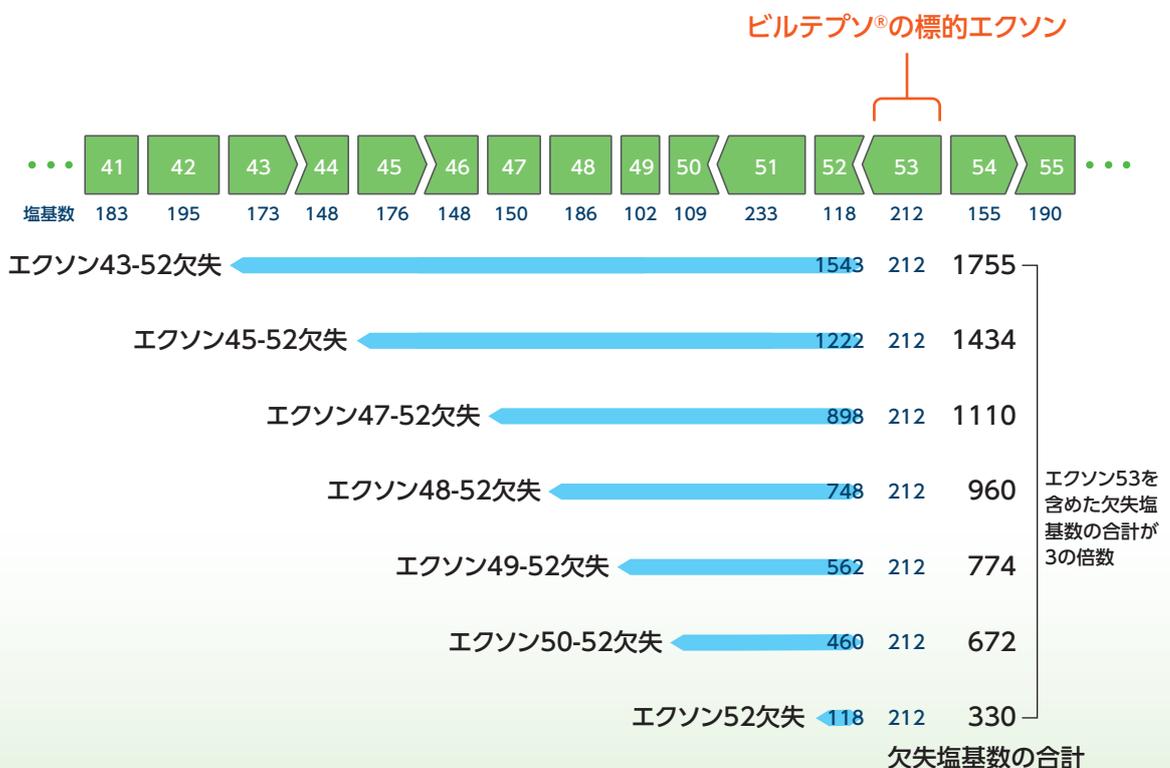
エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー

エクソン欠失パターンについて

遺伝子検査により、エクソン53をスキップすることで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患者が対象となります。

対象となる欠失パターンには、エクソン43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52欠失等があります(図6)。

図6 ビルテプソ[®]投与対象患者のエクソン欠失パターン⁷⁾



なお、臨床試験では、エクソン43-52を欠失している患者は組み入れられませんでした。患者の選択にあたっては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解したうえで行ってください。

4. ビルテプソ[®]投与患者の選択における注意

原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ません。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、投与の可否を判断してください。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してください。効果が認められない場合には投与を中止してください。

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ません。

腎機能障害患者

本剤の排泄が遅延するおそれがあります。

女性ジストロフィン異常症患者

- 本剤の臨床試験は男性DMD患者のみを対象としており、女性を対象とした臨床試験は実施していません。また、非臨床試験は、雄動物のみを用いて実施されました。
- 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（女性保因者）に本剤を投与した場合、正常なジストロフィンの発現を低下させるおそれがあるため、投与しないでください。
- 正常なX染色体のほとんどが不活化していることが原因で、DMDと同様の症状を発症している女性ジストロフィン異常症患者（症候性女性保因者）に対しても、投与しないでください。
- ターナー症候群等正常X染色体を持たない女性DMD患者に対する投与経験はありません。

妊婦

胚や胎児発生に関する非臨床試験は実施していません。本剤の胎盤移行性等胎児への影響は検討されておらず、本剤の作用機序を踏まえ胎児に対しても影響を及ぼす可能性は否定できません。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してください。

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してください。動物における乳汁移行試験は実施していません。

ビルテプソ[®]の投与にあたって

5. ビルテプソ[®]の投与方法

用法及び用量

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

薬剤調製方法と調製時の注意

- 本剤の混和には生理食塩液を用い、100 mL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100 mLを超える場合には、生理食塩液を混和する必要はありません。
- 本剤のバイアルは1回使い切りです。残液をその後の投与に使用しないでください。
- 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましいです。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ってください。

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でください。

投与量について

投与量の計算方法は、以下の通りです。

ビルテプソ[®]の量 (mL) = 投与患者の体重 (kg) × 用量 [80 mg/kg] ÷ 製剤濃度 [250 mg/5 mL]

表 ビルテプソ[®]投与量換算表

体重 (kg)	ビルトラルセン投与量 (mg)	計算上の必要バイアル数 (バイアル)	実際の必要バイアル数 (バイアル)	注入バッグの生理食塩液量 (mL)	注入バッグに注入するビルテプソ [®] の量 (mL)	注入バッグ中のビルテプソ [®] 希釈溶液の量 (mL)
15.0	1200	4.80	5	76.0	24.0	100.0
15.5	1240	4.96	5	75.2	24.8	100.0
16.0	1280	5.12	6	74.4	25.6	100.0
16.5	1320	5.28	6	73.6	26.4	100.0
17.0	1360	5.44	6	72.8	27.2	100.0
17.5	1400	5.60	6	72.0	28.0	100.0

体重 (kg)	ビルラルセン 投与量 (mg)	計算上の 必要バイアル数 (バイアル)	実際の必要 バイアル数 (バイアル)	注入バッグの 生理食塩液量 (mL)	注入バッグに 注入する ビルテプン®の量 (mL)	注入バッグ中の ビルテプン® 希釈溶液の量 (mL)
18.0	1440	5.76	6	71.2	28.8	100.0
18.5	1480	5.92	6	70.4	29.6	100.0
19.0	1520	6.08	7	69.6	30.4	100.0
19.5	1560	6.24	7	68.8	31.2	100.0
20.0	1600	6.40	7	68.0	32.0	100.0
20.5	1640	6.56	7	67.2	32.8	100.0
21.0	1680	6.72	7	66.4	33.6	100.0
21.5	1720	6.88	7	65.6	34.4	100.0
22.0	1760	7.04	8	64.8	35.2	100.0
22.5	1800	7.20	8	64.0	36.0	100.0
23.0	1840	7.36	8	63.2	36.8	100.0
23.5	1880	7.52	8	62.4	37.6	100.0
24.0	1920	7.68	8	61.6	38.4	100.0
24.5	1960	7.84	8	60.8	39.2	100.0
25.0	2000	8.00	8	60.0	40.0	100.0
25.5	2040	8.16	9	59.2	40.8	100.0
26.0	2080	8.32	9	58.4	41.6	100.0
26.5	2120	8.48	9	57.6	42.4	100.0
27.0	2160	8.64	9	56.8	43.2	100.0
27.5	2200	8.80	9	56.0	44.0	100.0
28.0	2240	8.96	9	55.2	44.8	100.0
28.5	2280	9.12	10	54.4	45.6	100.0
29.0	2320	9.28	10	53.6	46.4	100.0
29.5	2360	9.44	10	52.8	47.2	100.0
30.0	2400	9.60	10	52.0	48.0	100.0
30.5	2440	9.76	10	51.2	48.8	100.0
31.0	2480	9.92	10	50.4	49.6	100.0
31.5	2520	10.08	11	49.6	50.4	100.0
32.0	2560	10.24	11	48.8	51.2	100.0
32.5	2600	10.40	11	48.0	52.0	100.0
33.0	2640	10.56	11	47.2	52.8	100.0
33.5	2680	10.72	11	46.4	53.6	100.0

ビルテプン®について

ビルテプン®の投与にあたって

ビルテプン®の安全性について

Q & A

ビルテプソ[®]の投与にあたって

ビルテプソ[®]について

ビルテプソ[®]の投与にあたって

ビルテプソ[®]の安全性について

Q & A

体重 (kg)	ビルラルセン投与量 (mg)	計算上の必要バイアル数 (バイアル)	実際の必要バイアル数 (バイアル)	注入バッグの生理食塩液量 (mL)	注入バッグに注入するビルテプソ [®] の量 (mL)	注入バッグ中のビルテプソ [®] 希釈溶液の量 (mL)
34.0	2720	10.88	11	45.6	54.4	100.0
34.5	2760	11.04	12	44.8	55.2	100.0
35.0	2800	11.20	12	44.0	56.0	100.0
35.5	2840	11.36	12	43.2	56.8	100.0
36.0	2880	11.52	12	42.4	57.6	100.0
36.5	2920	11.68	12	41.6	58.4	100.0
37.0	2960	11.84	12	40.8	59.2	100.0
37.5	3000	12.00	12	40.0	60.0	100.0
38.0	3040	12.16	13	39.2	60.8	100.0
38.5	3080	12.32	13	38.4	61.6	100.0
39.0	3120	12.48	13	37.6	62.4	100.0
39.5	3160	12.64	13	36.8	63.2	100.0
40.0	3200	12.80	13	36.0	64.0	100.0
40.5	3240	12.96	13	35.2	64.8	100.0
41.0	3280	13.12	14	34.4	65.6	100.0
41.5	3320	13.28	14	33.6	66.4	100.0
42.0	3360	13.44	14	32.8	67.2	100.0
42.5	3400	13.60	14	32.0	68.0	100.0
43.0	3440	13.76	14	31.2	68.8	100.0
43.5	3480	13.92	14	30.4	69.6	100.0
44.0	3520	14.08	15	29.6	70.4	100.0
44.5	3560	14.24	15	28.8	71.2	100.0
45.0	3600	14.40	15	28.0	72.0	100.0
45.5	3640	14.56	15	27.2	72.8	100.0
46.0	3680	14.72	15	26.4	73.6	100.0
46.5	3720	14.88	15	25.6	74.4	100.0
47.0	3760	15.04	16	24.8	75.2	100.0
47.5	3800	15.20	16	24.0	76.0	100.0
48.0	3840	15.36	16	23.2	76.8	100.0
48.5	3880	15.52	16	22.4	77.6	100.0
49.0	3920	15.68	16	21.6	78.4	100.0
49.5	3960	15.84	16	20.8	79.2	100.0

体重 (kg)	ビルトラルセン 投与量 (mg)	計算上の 必要バイアル数 (バイアル)	実際の必要 バイアル数 (バイアル)	注入バッグの 生理食塩液量 (mL)	注入バッグに 注入する ビルテプン®の量 (mL)	注入バッグ中の ビルテプン® 希釈溶液の量 (mL)
50.0	4000	16.00	16	20.0	80.0	100.0
50.5	4040	16.16	17	19.2	80.8	100.0
51.0	4080	16.32	17	18.4	81.6	100.0
51.5	4120	16.48	17	17.6	82.4	100.0
52.0	4160	16.64	17	16.8	83.2	100.0
52.5	4200	16.80	17	16.0	84.0	100.0
53.0	4240	16.96	17	15.2	84.8	100.0
53.5	4280	17.12	18	14.4	85.6	100.0
54.0	4320	17.28	18	13.6	86.4	100.0
54.5	4360	17.44	18	12.8	87.2	100.0
55.0	4400	17.60	18	12.0	88.0	100.0
55.5	4440	17.76	18	11.2	88.8	100.0
56.0	4480	17.92	18	10.4	89.6	100.0
56.5	4520	18.08	19	9.6	90.4	100.0
57.0	4560	18.24	19	8.8	91.2	100.0
57.5	4600	18.40	19	8.0	92.0	100.0
58.0	4640	18.56	19	7.2	92.8	100.0
58.5	4680	18.72	19	6.4	93.6	100.0
59.0	4720	18.88	19	5.6	94.4	100.0
59.5	4760	19.04	20	4.8	95.2	100.0
60.0	4800	19.20	20	4.0	96.0	100.0
60.5	4840	19.36	20	3.2	96.8	100.0
61.0	4880	19.52	20	2.4	97.6	100.0
61.5	4920	19.68	20	1.6	98.4	100.0
62.0	4960	19.84	20	0.8	99.2	100.0
62.5	5000	20.00	20	0.0	100.0	100.0

ビルテプン®について

ビルテプン®の投与にあたって

ビルテプン®の安全性について

Q & A

ビルテプソ[®]の投与にあたって

6. ビルテプソ[®]の在宅投与について

本剤は医療施設での投与を原則としていますが、身体状況や生活環境により通院困難な患者については在宅投与という選択肢があります。その場合は、以下の留意点を確認のうえ、検討を行ってください。

ビルテプソ[®]在宅投与に際しての留意点

1. 原則として、本剤に関する十分な知識及びDMDの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師（専門医）のもとで投与すること
2. 専門医の所属する医療施設（専門医療機関）での投与が困難な場合は、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、当該専門医と十分に協議・確認した上で、訪問診療医のもとで投与すること
3. ただし、原則として最初の4週間（4回まで）については、専門医療機関で投与を行い、重篤な有害事象がないことを確認すること
4. また、原則として3カ月に一度は、専門医療機関の専門医が全身精査により、安全性及び有効性の確認と投与継続の可否を判断すること

在宅投与を実施する場合には、「ビルテプソ[®]点滴静注250 mg 在宅投与の手引き」をご熟読いただき、在宅投与を実施できる基準を満たしているかを総合的に評価したうえで、適切に処方してください。

7. その他の注意

臨床検査結果に及ぼす影響

尿中に排泄される本剤との交差反応により、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時間以降に測定してください。

非臨床試験に基づく情報

- 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 (BUN) 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ます。
- 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、500 mg/kg/週) において、50 mg/kg/週投与群の1例、150 mg/kg/週投与群の2例で剖検により尿管に腫瘤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ました。

取扱い上の注意

- 凍結は避けてください。

重要な基本的注意

- 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ってください。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ってください。
- 本剤の投与によりβ2ミクログロブリンやN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) の増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められていることから、本剤投与中は定期的に腎機能検査を実施してください。
- 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での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、投与を中止してください。また、痛みや閉塞等、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してください。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ってください。

ビルテプソ[®]の安全性について

国内外の臨床試験の結果、死亡及び中止・減量に至った有害事象は認められませんでした。しかし、本剤の国内外における使用経験は限られているため、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。本剤投与期間中は、経過観察を十分に行い、副作用が疑われる症状や、副作用がみられた場合には、適切な処置を行ってください。

1. 副作用

死亡を含む重篤な副作用

認められませんでした。

減量・投与中止に至った副作用

認められませんでした。

その他の副作用

	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

<国内第I/II相試験>

副作用は40 mg/kg群で37.5% (3/8例)、80 mg/kg群で75.0% (6/8例) 認められました。主な副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)増加、駆出率減少、蕁麻疹、NAG増加、発熱、インターロイキン濃度増加が各2例でした¹⁴⁾。

<海外第II相試験>

副作用は認められませんでした¹⁵⁾。

副作用一覧

国内第I/II相試験で認められた副作用一覧を表に示しました。副作用発現率は40 mg/kg群で37.5% (3/8例)、80 mg/kg群で75.0% (6/8例)でした。全例で10%以上の副作用は、発熱、NAG増加、BNP増加、駆出率減少、インターロイキン濃度増加、蕁麻疹で、各12.5% (各2/16例)でした。
 なお、海外第II相試験では、副作用は認められませんでした。

	全例 (n=16)	40 mg/kg (n=8)	80 mg/kg (n=8)
発現例数 (%)	9(56.3)	3(37.5)	6(75.0)
発現件数	27	4	23
腹痛	1(6.3)	0	1(12.5)
下痢	1(6.3)	0	1(12.5)
発熱	2(12.5)	0	2(25.0)
注射部位紅斑	1(6.3)	0	1(12.5)
NAG増加	2(12.5)	0	2(25.0)
BNP増加	2(12.5)	1(12.5)	1(12.5)
駆出率減少	2(12.5)	0	2(25.0)
インターロイキン濃度増加	2(12.5)	1(12.5)	1(12.5)
β 2ミクログロブリン増加	1(6.3)	0	1(12.5)
蕁麻疹	2(12.5)	0	2(25.0)
湿疹	1(6.3)	1(12.5)	0
毛髪変色	1(6.3)	0	1(12.5)
発疹	1(6.3)	0	1(12.5)

例数 (%)
 MedDRA/J ver 20.1

ビルテプソ[®]の安全性について

[参考1：重篤な有害事象]

死亡

いずれの試験においても死亡に至った有害事象は認められませんでした。

死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、国内第I/II相試験の80 mg/kg群で上気道感染1例、海外第II相長期投与試験の80 mg/kg群で下肢骨折1例が認められましたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与を継続したままで、回復しました。

中止、減量、休薬に至った有害事象

いずれの試験においても、中止又は減量に至った有害事象は認められませんでした。

休薬に至った有害事象が、国内第I/II相試験の40 mg/kg群で2例（湿疹、インフルエンザ）、海外第II相長期投与試験で2例（発熱・ウイルス感染、注射部位漏出）認められました。注射部位漏出は投与を15分間中断後に再開し、それ以外は1回分の投与を休薬した後、投与を再開しました。

[参考2：注目すべき有害事象]

腎機能関連の有害事象

腎機能に関連する有害事象として、NAG増加が国内第I/II相試験では、40 mg/kg群1例、80 mg/kg群2例に認められ、国内第I相試験では9例に認められましたが、海外第II相試験及び海外第II相長期投与試験では、認められませんでした。

国内第I/II相試験や国内第I相試験で発現したNAG増加は、本剤の継続投与による腎臓への負荷の可能性が考えられましたが、いずれもGrade 1であり、臨床的に問題となる腎障害は示されませんでした。その他の尿中蛋白陽性、尿中血陽性、血尿、尿中アルブミン陽性、 α 1ミクログロブリン増加、 β 2ミクログロブリン増加、シスタチンC増加についても、ほとんどがGrade 1で、無処置で回復しており、臨床上問題にはならないと考えられました。

以上から、非臨床毒性試験では腎臓の近位尿細管への影響が認められましたが、臨床試験においては本剤投与により臨床的に問題となる腎機能への影響は認められませんでした。

薬剤過敏症

いずれの臨床試験においても、重篤な薬剤過敏症の既往歴をもつ患者は除外していました。また、臨床試験において、本剤と因果関係のある薬剤過敏症は認められませんでした。

皮膚障害

湿疹、発疹、蕁麻疹等の皮膚障害に関連する有害事象が、国内第I/II相試験で7例、海外第II相試験で2例、海外第II相長期投与試験で8例認められました。

その中には、毛髪変色1例（国内第I/II相試験）が含まれていました。ビルテプソ[®]のオフターゲット作用検討試験で、毛幹の脱色又は低色素化を伴うことのある先天性貧毛症に関連する遺伝子が検出されていますが、臨床試験では貧毛等の有害事象は認められておらず、これらの有害事象とオフターゲット作用との関連性は明らかにはなっていません。

注射部位反応

注射部位疼痛、注射部位反応等の注射部位に関連する有害事象は、国内第I/II相試験4例、海外第II相試験3例、海外第II相長期投与試験3例、国内第I相試験1例に認められましたが、いずれもGrade 1で回復しており、臨床上問題となる注射部位反応は認められませんでした。

ビルテプソ[®]の安全性について

2. 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

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	<ul style="list-style-type: none">・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	<ul style="list-style-type: none">・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

(1) 重要な潜在的リスク

過敏症

いずれの臨床試験も重篤な薬剤過敏症の既往歴をもつ患者を除外基準に規定していました。臨床試験では、海外第Ⅱ相試験40 mg/kg群で薬剤過敏症1例が認められました。この症例は、Day 1にGrade 1の薬剤過敏症を発現し、無処置で翌日回復しました。この薬剤過敏症は、テガダームによる接触性のアレルギー反応と判断され、治験薬との因果関係は否定されました。

しかし、本剤は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ました。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ませんでした。発現した場合は重大な転帰をたどる可能性があることから、本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。

腎機能障害

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等、腎臓に対する毒性が認められました。

国内第Ⅰ相試験では、10例中9例にNAG増加、2例にβ2ミクログロブリン増加、2例にシスタチンC増加が発現しました。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では16例中3例にNAG増加が、1例にα1ミクログロブリン増加、1例にβ2ミクログロブリン増加が発現しましたが、いずれも本剤の投与を継続したまま無処置で回復しました。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ません。

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した。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、経過観察を十分に行ってください。

尿管における移行上皮癌・泌尿器系への影響

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ました。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ました。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、また、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ます。しかし、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、投与中は経過観察を十分に行ってください。

(2) 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

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週間でした。市販後の使用実態下では、さらに長期にわたって治療を継続する場合も想定されますが、73週を超える長期投与時の安全性は確立されていません。また、国内臨床試験では、心肺機能等の低下等、原疾患が進行した患者は除外されていました。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ますが、これらの患者での安全性は確立されていません。

4歳未満の患者における安全性プロファイル

国内外臨床試験における本剤投与の最少年齢は4歳でした。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ますが、4歳未満の患者における安全性は確立されていません。

腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル

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ます。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ました。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ます。腎機能障害を有する患者での安全性は確立されていません。

Q & A

安全性

Q. ビルテプソ®とステロイドを併用することは可能ですか。

A. 本剤の国内外臨床試験においては、ステロイドの併用を可能としており、国内第I/II相試験では16例中14例、海外第II相試験では16例全例(うち12例：デフラザコート*、4例：プレドニゾンもしくはプレドニゾン*)がステロイドを併用していました。これまでに併用投与によって考えられる安全性上の問題は発生していません。

*国内未承認

Q. 投与時間を1時間より延長もしくは短縮して投与することは可能ですか。

A. 投与時間の延長や短縮に関するデータはなく、安全性及び有効性が確立されていません。国内第I/II相試験では、本剤の静脈内への投与時間を1時間±10分を許容範囲としました。

Q. 投与間隔を1週間より延長もしくは短縮して投与することは可能ですか。

A. 本剤の半減期 $t_{1/2}$ は2~2.5時間(24週投与時)と短いですが、本剤の薬理作用は、エクソンスキッピングによりジストロフィンを産生させることであり、mdxマウスにアンチセンス核酸を作用させた後、約1週間後にはジストロフィンの産生が認められ、2~4週後にピークになるという報告¹⁶⁾があります。また、ほかのエクソンスキッピング薬でも、投与間隔は1週間に1回でジストロフィン発現が認められている¹⁷⁾ことから、患者さんの投与上の負担を考慮し、臨床試験ではいずれも1週間に1回静脈内投与することとしました。その結果、安全性に問題はなく、有効性が認められたことから、本剤の用法は1週間に1回静脈内投与と設定されました。

臨床試験では、投与間隔を1週間より延長もしくは短縮して長期間投与した場合の有効性及び安全性は検討されていません。

Q. 腎機能障害を有する患者さんに本剤を投与できますか。

A. 腎機能障害を有する患者さんを対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の安全性は確立していません。また、本剤は腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害を有する患者さんでは本剤の排泄が遅延する可能性があります。そのため、腎機能障害を有する患者さんに投与する場合は、患者さんの状態を十分に観察してください。

進行例での腎機能のモニタリングについては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014³⁾で血清シスタチンCを測定することが推奨されています。DMDが進行した患者さんでは筋量の減少により筋で産生されるクレアチニン(Cr)が減少するため、血清Crが異常低値を示す一方、血清シスタチンCは年齢やステロイド治療、運動能の影響を受けず腎機能の低下によって特異的に上昇することが知られています。

Q. 4歳未満の患者さんに投与することはできますか。

A. 4歳未満の患者さん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ません。また、臨床試験における投与経験は以下の通りです。

試験	国内第I/II相試験	海外第II相試験	国内第I相試験
年齢(歳)	5~12(初回投与開始日)	4.3~9.8(同意取得時)	6~16(初回投与開始日)

Q. 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(女性保因者)にビルテプソ[®]を投与できますか。

A. 本剤は正常なX染色体をもつ女性ジストロフィン異常症患者(女性保因者)には投与できません。(p.15 ビルテプソ[®]投与患者の選択における注意 参照)

女性はX染色体を2本持っており、女性保因者においては2本のうち1本のX染色体は正常です。筋細胞内では2本のX染色体のうちどちらかのX染色体がランダムに不活化されており、正常なX染色体が残った筋細胞ではジストロフィンが発現しています。女性保因者に本剤を投与すると、正常なX染色体からのジストロフィンの発現を低下させるおそれがあり、病態が悪化する可能性があります。

また、正常なX染色体のほとんどが不活化していることによりDMDと同様の症状が発現している女性ジストロフィン異常症患者(症候性女性保因者)に対しても、同様の理由から投与できません。

有効性

Q. ビルテプソ®の治療効果を判定できる指標はありますか。

A. DMDの運動機能評価が、障害の進行程度、残存機能の把握に役立つとされています。国内第I/II相試験、及び海外第II相試験では、次の項目を用いて運動機能の評価を行いました。

- 10 m歩行/走行時間 (TTRW : time to run/walk 10 meters)
- 床からの立ち上がり時間 (TTSTAND : time to stand)
- 4段階段昇り時間 (TTCLIMB : time to climb 4 stairs)
- ノース・スター歩行能力評価 (NSAA : North Star Ambulatory Assessment)
- 6分間歩行試験 (6MWT : 6-minute walk test)
- 定量的筋力検査 (QMT : quantitative muscle testing)

また、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014³⁾では次の評価が推奨されています。

1. 障害段階分類 (グレードA、エビデンスレベル4)

進行に伴って動作能力が障害されていく過程を段階的に表した分類です。主に体幹と下肢の機能を評価しています。

2. 上肢運動機能障害度分類 (グレードB、エビデンスレベル4)

上肢機能障害の自然経過に基づいて考案された評価法で、上肢の機能障害の現状評価と進行の予測を可能とします。

3. 関節可動域 (ROM : range of motion) 評価 (グレードB、エビデンスレベル4)

進行の程度を知り、動作能力低下の原因を究明するうえで役立ちます。

4. ADLの評価 (グレードB、エビデンスレベル4)

日常的な身辺処理の遂行状態を把握し、ADLを評価することは、進行例において有用です。

5. 徒手筋力テスト (MMT : manual muscle testing) (グレードB、エビデンスレベル3)

主症状の筋力低下に対する最も基本的な評価法であり、6か月ごとの評価が望ましいとされています¹⁸⁾。

6. その他の評価法 (エビデンスレベル2)

近年、歩行可能な患者さんを対象とした運動機能評価尺度で信頼性も高いノース・スター歩行能力評価^{17,18)} (エビデンスレベル2) や、特定の運動にかかる時間の評価又は、特定の時間内にどれだけの運動が可能かを評価する時間機能検査^{19,20)} (エビデンスレベル2) 等、エビデンスレベルの高い評価法が報告されており、治験等の介入時の評価として知られています。患者さんの状態に応じて、適切な評価指標を用いてください。

臨床試験における運動機能評価の結果は以下の通りでした。

■ 海外第Ⅱ相試験の運動機能評価の結果(自然歴群との比較)

自然歴群と比較したところ10 m歩行/走行時間(速度及び秒)、立ち上がり時間(秒)及び6分間歩行距離では自然歴群と比較してビルテプソ[®]群において名目上の有意差が認められた。

評価項目	集団	ベースライン	24週後	変化量	自然歴群との比較 ^a	
					差[95%信頼区間]	p値
10 m歩行/ 走行時間 (速度:m/秒)	自然歴群	1.91±0.465 (65)	1.89±0.464 (43)	-0.04±0.327	—	—
	ビルテプソ [®] 群	1.77±0.374 (16)	2.00±0.443 (16)	0.23±0.251	0.2665 [0.0953, 0.4377]	0.0029*
10 m歩行/ 走行時間(秒)	自然歴群	5.61±1.671 (65)	5.64±1.500 (43)	0.08±1.414	—	—
	ビルテプソ [®] 群	5.93±1.469 (16)	5.27±1.319 (16)	-0.66±1.047	-0.6622 [-1.3126, -0.0117]	0.0462*
床からの 立ち上がり 時間 (速度:秒)	自然歴群	0.22±0.089 (65)	0.21±0.108 (42)	-0.01±0.074	—	—
	ビルテプソ [®] 群	0.25±0.074 (16)	0.28±0.102 (16)	0.02±0.075	0.0395 [-0.0023, 0.0813]	0.0634
床からの 立ち上がり時 間(秒)	自然歴群	5.55±3.041 (65)	5.80±2.867 (41)	0.66±1.845	—	—
	ビルテプソ [®] 群	4.44±1.956 (16)	4.25±2.148 (16)	-0.19±1.141	-1.0009 [-1.9372, -0.0646]	0.0366*
6分間 歩行距離 (m)	自然歴群	408.0± 167.16(21)	358.3± 139.28(13)	-65.3±162.60	—	—
	ビルテプソ [®] 群	372.4±78.59 (16)	407.3±83.12 (15)	28.9±36.31	88.9907 [1.2646, 176.7167]	0.0471*
4段階段 昇り時間 (速度:秒)	自然歴群	0.28±0.112 (65)	0.30±0.162 (42)	0.01±0.090	—	—
	ビルテプソ [®] 群	0.30±0.082 (16)	0.33±0.122 (16)	0.03±0.088	0.0217 [-0.0278, 0.0711]	0.3841
4段階段 昇り時間 (秒)	自然歴群	4.30±1.865 (65)	4.22±1.992 (42)	0.15±1.282	—	—
	ビルテプソ [®] 群	3.61±0.954 (16)	3.44±1.233 (16)	-0.17±0.897	-0.4645 [-1.1215, 0.1925]	0.1623
ノース・ スター歩行 能力評価 (総スコア)	自然歴群	25.7±5.37 (22)	24.2±7.27 (15)	-1.1±4.28	—	—
	ビルテプソ [®] 群	24.3±5.36 (16)	25.1±5.22 (16)	0.8±2.86	2.1216 [-0.6246, 4.8678]	0.1252

平均値±標準偏差(評価例数)、名目上のp値

床からの立ち上がり時間、4段階段昇り時間の速度(/秒)は、要した時間の逆数として算出した。

a: 治療、来院週、来院週と治療の交互作用を因子とし、ビルテプソ[®]群の登録時及び自然歴群のベースライン時の年齢及びベースライン値を共変量とし、分散共分散構造には無構造を用いた。Kenward-Roger近似を用いて分母の自由度を推定した。

*: p≤0.05(MMRM)

Q & A

臨床試験における運動機能評価の結果は以下の通りでした。

■ 国内第I/II相試験の結果

評価項目	用量	ベースライン	24週後	変化量
10 m歩行/走行時間 (速度：m/秒)	40 mg/kg	1.659±0.541	1.467±0.625	-0.192±0.101
	80 mg/kg	1.466±0.544	1.386±0.482	-0.080±0.148
床からの立ち上がり時間 (速度：/秒)	40 mg/kg	0.2219±0.0981	0.1724±0.1362	-0.0496±0.0408
	80 mg/kg	0.1525±0.0888	0.1274±0.0461	-0.0251±0.0615
6分間歩行距離 (m)	40 mg/kg	346.5±102.7	317.3±118.1	-29.2±37.3
	80 mg/kg	316.7±90.5	291.7±88.7	-25.0±41.1
Timed Up & Go test (速度：/秒)	40 mg/kg	0.1360±0.0286	0.1206±0.0356	-0.0154±0.0119
	80 mg/kg	0.1141±0.0261	0.1021±0.0258	-0.0120±0.0030
定量筋力検査 (N)				
膝関節屈曲	40 mg/kg	39.96±15.28	40.23±14.38	0.26±9.60
	80 mg/kg	38.78±12.44	56.06±24.69	17.29±17.31
膝関節伸展	40 mg/kg	38.55±18.93	30.26±15.06	-8.29±6.80
	80 mg/kg	33.99±18.55	39.79±22.86	5.80±8.51
股関節屈曲	40 mg/kg	47.55±20.37	43.85±19.14	-3.70±5.46
	80 mg/kg	44.95±9.35	54.46±16.71	9.51±12.63
股関節伸展	40 mg/kg	62.30±22.35	49.38±20.25	-12.93±15.45
	80 mg/kg	52.66±22.82	61.55±23.21	8.89±13.60
足関節背屈	40 mg/kg	33.10±13.98	26.69±11.09	-6.41±12.91
	80 mg/kg	27.83±9.89	29.93±12.22	2.10±5.53
足関節底屈	40 mg/kg	87.19±23.83	79.81±23.67	-7.38±16.29
	80 mg/kg	85.26±25.91	86.79±32.15	1.53±19.47

平均値±標準偏差

10 m歩行/走行時間、床からの立ち上がり時間、Timed Up & Go testの速度は、要した時間の逆数として算出した。

Q. エクソン欠失部位によって、治療効果に差は出ますか。

A. ウェスタンブロット法によりジストロフィンの発現量を測定した結果は以下の通りでした。国内第I/II相試験、及び海外第II相試験において45-52欠失及び49-52欠失の被験者で、投与終了後のジストロフィンの発現量が低い傾向が認められましたが、いずれも例数が少なく、明確な理由は明らかではありません。

エクソン欠失部位別のウェスタンブロット法によるジストロフィン発現

欠失部位	ベースラインから投与終了後 ^a までの変化量					
	海外第II相試験			国内第I/II相試験		
	正常対照(ミオシン重鎖)に対する割合(%)			正常対照に対する割合(%)		
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)
45-52	n=2 3.5(1.01)	n=5 2.8(1.51)	n=7 3.0(1.34)	n=3 0.202(0.178)	n=3 0.274(0.431)	n=6 0.238(0.297)
47-52	n=1 10.0	n=0 -	n=1 10.0	n=0 -	n=0 -	n=0 -
48-52	n=1 4.4	n=2 12.1(2.55)	n=3 9.5(4.80)	n=2 1.250(1.575)	n=1 2.198	n=3 1.566(1.241)
49-52	n=2 4.5(0.35)	n=1 4.0	n=3 4.3(0.38)	n=2 -2.662(4.838)	n=0 -	n=2 -2.662(4.838)
50-52	n=2 6.6(2.17)	n=0 -	n=2 6.6(2.17)	n=1 3.228	n=1 7.847	n=2 5.538(3.266)
52	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=3 3.803(2.899)	n=3 3.803(2.899)

平均値(標準偏差): %

測定値が定量下限である1%未満の場合は参考値とし、集計は参考値を含めて行った。

a: 海外第II相試験は24週後、国内第I/II相試験は12週後又は24週後

また、RT-PCR法によりエクソン53スキッピング効率を測定した結果、49-52欠失の被験者で、投与終了後のスキッピング効率が低い傾向が認められましたが、例数が少なく、明確な理由は明らかではありません。

エクソン欠失部位別のRT-PCR法によるエクソン53スキッピング効率

欠失部位	ベースラインから投与終了後 ^a までの変化量					
	海外第II相試験			国内第I/II相試験		
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	合計 (N=16)
45-52	n=2 21.6(5.77)	n=5 44.3(17.82)	n=7 37.9(18.44)	n=3 28.23(14.52)	n=3 31.11(3.70)	n=6 29.67(9.60)
47-52	n=1 26.6	n=0 -	n=1 26.6	n=0 -	n=0 -	n=0 -
48-52	n=1 15.0	n=2 53.6(1.52)	n=3 40.8(22.33)	n=2 21.73(5.22)	n=1 47.05	n=3 30.17(15.08)
49-52	n=2 9.2(2.40)	n=1 21.9	n=3 13.5(7.50)	n=2 11.17(4.90)	n=0 -	n=2 11.17(4.90)
50-52	n=2 17.9(7.76)	n=0 -	n=2 17.9(7.76)	n=1 23.66	n=1 61.37	n=2 42.52(26.66)
52	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=3 45.81(5.54)	n=3 45.81(5.54)

平均値(標準偏差): %

a: 海外第II相試験は24週後、国内第I/II相試験は12週後又は24週後

Q. ビルテプソ[®]結合部位の遺伝子多型について検査をする必要はありますか。

A. 遺伝子・ゲノム情報統合データベースEnsemblを用いて、一塩基多型 (SNPs) のデータベース dbSNPを調査したところ、本剤の結合する21塩基のうち4塩基においてSNPsの存在が確認されましたが、いずれにおいても出現頻度は稀 (1%未満) でした。

標的配列中の位置*	本来の塩基 (pre-mRNA上)	本来の塩基 (ゲノム上)	SNPs (ゲノム上)	dbSNP ID	出現頻度
16	C	G	A	rs757011771	<1%
17	G	C	A or T	rs371588290	<1%
20	G	C	T	rs756085930	<1%
21	G	C	T	rs200571671	<1%

*本剤21塩基長で塩基位置を番号付けした場合、pre-mRNA上の5'末端からの位置を示す。

国内第I相試験及び国内第I/II相試験において、全症例 (26例) のジストロフィン遺伝子エクソン53のDNAシーケンス解析が実施されましたが、本剤の結合部位にSNPsは認められませんでした。

以上より、本剤の投与に際してSNPsに関する検査は不要と考えられます。

Q. 本剤はいつまで投与を継続するべきでしょうか。

A. 本剤に投与期間の規定はありませんが、永続的な人工呼吸が導入された患者さんや歩行不能後期の患者さんにおける有効性及び安全性は確立していません。投与期間中にこのような状態になった場合には、残存している運動機能等を考慮したうえで、患者さん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してください。効果が認められない場合には投与の中止を検討してください。

投与・調製

Q. 本剤を投与する際には、希釈をする必要がありますか。

A. 本剤を投与する際は体重に基づいて投与量を算出し、生理食塩液を用いて総量が100 mLになるように希釈・調製を行ってください。ただし、希釈前の本剤の投与液量が100 mLを超える場合には、希釈を行わず本剤を原液で投与することが可能です。

臨床試験で行われた調製方法

国内第I/II相試験	海外第II相試験
本剤40又は80 mg/kgを生理食塩液と混和し総量100~300 mLとした。	総量100 mLとなるように希釈を行った。1例のみ例外があり。

Q. 生理食塩液以外の輸液や他剤との混和は可能ですか。

A. 本剤は生理食塩液以外と混和しないでください。本剤と生理食塩液以外の輸液又は薬剤と混和したデータはありません。

Q. 本剤の調製後の安定性を教えてください。

A. 輸液バッグ中での安定性及び微生物学的観点から、本剤を輸液バッグへ導入後、2~8℃で保管した場合は24時間、室温で保管した場合は6時間以内に投与を終了してください。

引用文献

1. Hoffman EP, et al.: Cell. 1987; 51: 919-28.
2. Ishikawa Y, et al.: Neuromuscul Disord. 2011; 21: 47-51.
3. 監修 日本神経学会,日本小児神経学会,国立精神・神経医療研究センター: デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014. Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html>
4. McGreevy JW, et al.: Dis Model Mech. 2015; 8: 195-213.
5. Davies KE, et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 2006; 7: 762-73.
6. Blake DJ, et al.: Physiol Rev. 2002; 82: 291-329.
7. Fletcher S, et al.: Mol Ther. 2010; 18: 1218-23.
8. Pasternak C, et al.: J Cell Biol. 1995; 128: 355-61.
9. Järver P, et al.: Nucleic Acid Ther. 2014; 24: 37-47.
10. Aartsma-Rus A, et al.: RNA. 2007; 13: 1609-24.
11. Anthony K, et al.: Brain. 2011; 134: 3547-59.
12. Takeshima Y, et al.: J Hum Genet. 2010; 55: 379-88.
13. Birnkrant DJ, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17: 251-67.
14. Komaki H, et al.: Ann Clin Transl Neurol. 2020; 7: 2393-408.
15. Clemens PR, et al.: JAMA Neurol. 2020; 77: 982-91.
16. Lu QL, et al.: Nat Med. 2003; 9: 1009-14.
17. Mendell JR, et al.: Ann Neurol. 2013; 74: 637-47.
18. Bushby K, et al.: Lancet Neurol. 2010; 9: 77-93.
19. Mazzone E, et al.: Neuromuscul Disord. 2010; 20: 712-6.
20. Mayhew A, et al.: Dev Med Child Neurol. 2011; 53: 535-42.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤

処方箋医薬品*
ビルトラルセン静注

ビルテプソ® 点滴静注 250mg

条件付き早期承認品目

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

Vilteps[®] Injection

販売名	和名	ビルテプソ®点滴静注250mg	日本標準商品分類番号	87190	
	洋名	Vilteps [®] Injection	承認番号	30200AMX00428000	
一般名	和名	ビルトラルセン	薬価基準収載年月	2020年5月	
	洋名	Viltolarsen	販売開始年月	2020年5月	
2.禁忌	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				
	3.1 組成	3.2 製剤の性状			
3.組成・性状	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	剤形	水性注射液
		有効成分	ビルトラルセン250mg	性状	無色澄明の液
		添加剤	塩化ナトリウム45mg pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	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、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。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、定期的の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。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。				
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β2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。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。				
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。 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	5%未満		
	循環器	BNP増加、駆出率減少			
	消化器		腹痛、下痢		
	皮膚	尋麻疹	湿疹、発疹、毛髪変色		
	腎臓	NAG増加	β2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		
12.臨床検査結果に及ぼす影響	ビ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。	15.2.2 rasH2マウスを用いた26週間反復静脈内投与ががん原性試験(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。			
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				
25.保険給付上の注意	25.1 本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。				

● 詳細は最新の電子添文をご参照ください。 ● 電子添文の改訂にご留意ください。

2021年11月作成の電子添文より(24)

監修

国立研究開発法人 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長

小牧 宏文 先生

兵庫医科大学 小児科学 主任教授

竹島 泰弘 先生