

# **ビルテプソ点滴静注 250mg**

## **に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、  
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の  
営利目的に本資料を利用することはできません。

**日本新薬株式会社**

## 目次

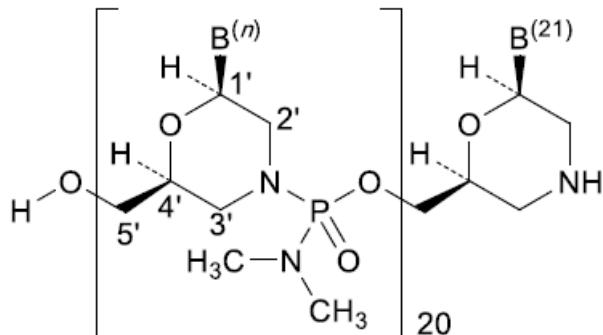
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）について.....	2
1.5.3 国内外での治療の現状.....	3
1.5.4 開発の経緯.....	4
1.5.4.1 品質に関する試験.....	6
1.5.4.2 非臨床試験.....	6
1.5.4.2.1 薬理試験.....	6
1.5.4.2.2 薬物動態試験.....	7
1.5.4.2.3 毒性試験.....	8
1.5.4.3 臨床試験.....	9
1.5.5 特徴及び有用性.....	10
1.5.6 申請効能・効果、用法・用量.....	11
1.5.7 申請効能以外での開発について.....	11

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の根本的な治療は、遺伝子欠失あるいは重複変異などを DNA レベルで修復し、正常なジストロフィンタンパク質の全長を產生させることである。しかし、ゲノム DNA 上の変異の修正は現時点では技術的に困難である。エクソソスキッピング治療は、mRNA レベルで変異を修正する手法であり、配列特異的に設計したアンチセンス人工核酸を用いて mRNA 上の特定のエクソンを読み飛ばし、全長は短縮するものの機能するジストロフィンを発現させることで、患者の状態を重症の DMD から比較的症状の軽いベッカ一型筋ジストロフィー（BMD）の状態へ移行させることを目的としている。

ビルトランセンは、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（NCNP）と日本新薬株式会社（日本新薬）により DMD に対する治療薬として開発された、モルホリノ構造を有するアンチセンス核酸である（図 1.5.1-1）。本薬はエクソン 53 を標的にしており、ジストロフィン遺伝子のエクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52 又は 52 等を欠失したタイプの DMD 患者の治療に適用できると考える。DMD 患者由来細胞において、本薬はエクソン 53 スキッピング活性を示し、正常より短いもののジストロフィンが発現することが確認されている。さらに、エクソン 53 スキッピング活性により產生するジストロフィンを有する BMD 患者が存在し、そのジストロフィンが機能を有することが、BMD 患者の臨床情報から確認されている。これらの結果から、本薬は、エクソン 53 スキッピングの治療対象となる DMD 患者のジストロフィン產生を回復させることにより、疾患の進行を抑制するとともに疾患状態の改善を期待することができると考え、ビルトランセンの水性注射液（本剤）を開発し、臨床開発に着手した。



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

塩基配列 : CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C

図 1.5.1-1 ビルトランセンの化学構造式

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

(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)

分子式 : C<sub>244</sub>H<sub>381</sub>N<sub>113</sub>O<sub>88</sub>P<sub>20</sub>、分子量 : 6924.82

### 1.5.2 デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）について

DMD は、ジストロフィン遺伝子の変異により機能的なジストロフィンタンパク質が產生されない X 連鎖性劣性遺伝の筋疾患である。新生男児の 3500 人に 1 人が罹患し、筋ジストロフィーの中で最も発症頻度が高い。DMD 患者は、5 歳頃に運動能力のピークをむかえ、その後緩徐に症状

が進行し 10 歳頃に歩行不能となる。さらに呼吸筋や心筋の障害も加わり、呼吸不全や心不全で死に至る。近年、呼吸管理や心不全管理の進歩により平均寿命は 30 歳を超えてきているが、依然として根本的な治療法はなく、重篤な運動機能障害、嚥下障害、痰の詰まり、消化管障害などが併発する難治性進行性疾患である。

ジストロフィンは基底膜と筋細胞の細胞骨格を固定しており、天井と柱を支える梁のような役割を果たしている。筋細胞膜は、ジストロフィン欠損により筋収縮によるダメージを受けやすくなり、筋細胞死やそれに付随した炎症・筋の線維化・筋機能の低下を生じる。

ジストロフィン遺伝子は 79 のエクソンで構成され、そのタンパク質は 3685 個のアミノ酸からなり、分子量は 427 kDa である。その両端は機能に必須であるが、途中の部分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する。

DMD では、ジストロフィン遺伝子の変異によって一部のエクソンが欠失している。この欠失エクソンの塩基数が 3 の倍数でない場合、mRNA からアミノ酸へ翻訳される過程で、正常な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、途中で終止コドンが出現して翻訳が終止する。このような本来の C 末端領域を欠くジストロフィンは、その構造が不安定であることから速やかに分解される。結果としてジストロフィンタンパク質が欠損することとなり、DMD が発症する。一方、DMD と同様にジストロフィン遺伝子の変異が原因である BMD では、欠失しているエクソンの塩基数が 3 の倍数であるためエクソンが欠失してもアミノ酸の読み取り枠が維持される（イン・フレーム）ため翻訳が最後まで完了する。結果として BMD では、ジストロフィンの繰り返し構造は短くなるものの、両端の構造が保持されたジストロフィンが産生される。BMD の発症は成人期であることが多く、高齢になるまで発症しない場合もあり、筋萎縮による筋力低下を呈するものの、一般にその症状は DMD と比較して軽く、進行も遅いことが知られている。

### 1.5.3 国内外での治療の現状

国内では、日本神経学会、日本小児神経学会及び NCNP の監修による「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン（2014 年）」（国内ガイドライン）において、DMD の進行予防に対してエビデンスが得られている唯一の治療薬としてステロイドが推奨されており、プレドニゾロンが 2013 年に DMD の効能を取得している。しかしながら、国内ガイドラインには、DMD に対するステロイド治療は、長期的な予後の改善に関するエビデンスが乏しいことや、内服では肥満などの副作用に留意する必要があることも記載されている。なお、その他の薬剤として、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物が「筋ジストロフィー症及びその類縁疾患」の適応を有するが、現在ではほとんど使用されていない。

薬物療法以外では、脊柱側彎に対する手術治療、理学療法、呼吸補助及び心不全対策等の対症療法がある。このように、ステロイド治療を含めいずれの治療法も進行予防や対症療法にすぎず、DMD の根本的治療法はないため、患者及びその家族からも早期の根本的治療法の開発が強く望まれている。

欧米では、米国疾病管理予防センターの支援を受け、DMD の診断や治療の専門家らにより DMD 治療等で推奨される事項が 2010 年に公表され、2018 年に更新されている（米国ガイドライン）。その中で、ステロイド治療は理学療法とともに、DMD 治療の中心であり、歩行不能後も継続すべ

きであると記載されている。米国では2017年にDMDを適応症とするステロイドとしてdeflazacortが承認されているが、日本では未承認である。

新規治療薬としては、本剤と同じモルホリノ核酸である eteplirsen がエクソン 51 スキッピングで治療可能な DMD を適応症として 2016 年に、 golodirsen がエクソン 53 スキッピングで治療可能な DMD を適応症として 2019 年 12 月に米国で迅速承認を取得した。また、ナンセンス変異リードスルーを誘導する低分子医薬品である ataluren が 2014 年に欧州において条件付きで承認を取得した。

#### 1.5.4 開発の経緯

日本新薬は、[■] 年 [■] 月より毒性試験を開始し、[■] 年 [■] 月からは安全性薬理試験及び薬物動態試験、[■] 年 [■] 月からは薬効薬理試験を実施した。

臨床試験については、NCNP が本剤の first-in-human 試験である、DMD 患者を対象とした国内第 I 相試験 (NCNP/DMT01) を医師主導治験として 2013 年 6 月から実施した。[■] [■]

[■] 、[■] は 2 度の[■] 相談 ([■] 年 [■] 月 [■] 日実施、[■] 年 [■] 月 [■] 日実施) を行い、[■] の妥当性について相談した。

NCNP/DMT01 試験の結果、日本人 DMD 患者に対する本剤 20 mg/kg を週 1 回、12 週間静脈内投与の安全性が確認され、20 mg/kg 群の 1 例において、エクソン 53 スキッピングとジストロフィン発現が確認されて有効性が示唆された。そこで、日本新薬は本剤の開発を継続することとし、[■] の妥当性について、[■] [■] 相談 ([■] 年 [■] 月 [■] 日実施) で相談した後、日本人 DMD 患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (NS065/NCNP01-P1/2) を 2016 年 [■] 月から実施した。

海外においては、DMD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (NS-065/NCNP-01-201) を米国及びカナダで 2016 年 12 月から実施した。

これら臨床試験の結果、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな相違はなく、DMD 患者に本剤 80 mg/kg を週 1 回投与することによりジストロフィン発現が確認され、運動機能の改善又は維持につながることを示唆する結果が得られた。また、安全性プロファイルにおいても日本人と外国人で大きな違いは認められなかったことから、海外臨床試験の成績を利用して、DMD を効能・効果として医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

なお、[■] 相談 ([■] 年 [■] 月 [■] 日実施) を実施し、その後、[■] [■] 相談を実施した。

本剤は、国内では DMD を効能・効果として、2015 年 10 月に先駆け審査指定制度の対象品目〔先駆け審査 (27 薬) 第 2 号〕となり、[■] 年 [■] 月に[■] 相談を申し込んだ。また、2019 年 8 月に希少疾病用医薬品〔指定番号 (31 薬) 第 440 号〕に指定された。

米国では 2016 年 10 月にファストトラック、2017 年 1 月に希少疾病用医薬品及び希少小児疾患に指定された。また、2019 年 2 月よりローリング申請を開始し、2019 年 12 月に完了した。

本剤の開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

資料区分	試験項目	
品質	原薬	
	製剤	
非臨床	薬効薬理試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄)	
	薬物動態学的薬物相互作用試験	
	毒性試験	単回投与毒性試験
		反復投与毒性試験
		遺伝毒性試験
		がん原性試験(用量設定試験)
		がん原性試験
		生殖発生毒性試験
		局所刺激性試験
		免疫毒性試験
		不純物の毒性試験
臨床	第 I 相	国内: NCNP/DMT01(評価資料)
	第 I/II 相	国内: NS065/NCNP01-P1/2(評価資料)
	第 II 相	海外: NS-065/NCNP-01-201(評価資料)

図 1.5.4-1 開発の経緯図

#### 1.5.4.1 品質に関する試験

原薬の規格及び試験方法については日本新薬が確立し、設定した。原薬の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付、医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付、薬審第422号）に従って実施し、長期保存試験（18箇月）及び加速試験（6箇月）の成績より、原薬のリテスト期間を2~8°Cで24箇月間と設定した。なお、長期保存試験は継続中であり、その結果に基づきリテスト期間を延長する予定である。

製剤は、ビルトラルセン250mgを含有する注射剤で、規格及び試験方法を日本新薬が確立し、設定した。原薬と同様、安定性試験の両ガイドラインに従って実施し、長期保存試験（18箇月）及び加速試験（6箇月）の成績より、製剤の有効期間を2~8°Cで18箇月間と設定した。なお、長期保存試験は継続中であり、その結果に基づき有効期間を延長する予定である。

#### 1.5.4.2 非臨床試験

日本新薬及びNCNPは、ビルトラルセンの薬理、薬物動態及び毒性に関する非臨床試験を実施又は委託した。安全性薬理試験及び主要な毒性試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。

##### 1.5.4.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験に関しては、DMD患者由来線維芽細胞及びサルを用いてエクソン53スキッピング活性について評価した。エクソン45-52欠損及びエクソン48-52欠損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スキッピング活性のEC<sub>50</sub>値は1μmol/L前後と推定され、正常よりも短いものの新たなジストロフィンタンパク質の発現が認められた。カニクイザルに39週間反復静脈内投与（週1回）した試験では、骨格筋及び心筋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。

副次的薬理試験では、ビルトラルセンのオフターゲット作用（ジストロフィン以外の遺伝子に対する配列依存的な作用）の可能性について検討した。ヒトmRNA及びpre-mRNAを対象とした*in silico*での解析から、ヒト特異的なオフターゲット候補遺伝子として19遺伝子を抽出した。さらに、ヒト培養細胞を用いてこれらの候補遺伝子の発現変動について検討・評価し、オフターゲット作用が生じるリスクは低いと考えられた。

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について検討した。また、サル12週間間歇静脈内及び筋肉内投与による毒性試験の中で、安全性薬理の主要評価項目である中枢神経系、心血管系及び呼吸系についても評価した。中枢神経系に対しては、ラット静脈内投与においてビルトラルセンは500mg/kgで一過性の体温低下を示したが、ヒトへ影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、サル12週間間歇静脈内投与において、ビルトラルセンは600mg/kgまで中枢神経系に影響を及ぼさなかった。心血管系に対しては、*in vitro*試験において、ビルトラルセンは3mg/mLまでhuman ether-à-go-go-related gene (hERG)電流に影響を及ぼさなかった。また、*in vivo*試験では、サルにおいて静脈内投与600mg/kgあるいは筋肉内投与100mg/kgまで、血圧、心拍数並びに心電図パラメータに影響は認められなかった。呼吸系に対しては、サ

ル静脈内投与において 600 mg/kg まで呼吸数及び血液ガスパラメータに影響は認められなかった。これらの成績から臨床使用にあたり特別に注意を要する作用は認められなかった。

なお、薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施していない。

#### 1.5.4.2.2 薬物動態試験

ビルトランセンの吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用を検討した。

ラット及びカニクイザルに、ビルトランセン又は <sup>14</sup>C-ビルトランセンを単回静脈内投与したとき、投与量の増加に伴って曝露量の増加が認められた。

<sup>14</sup>C-ビルトランセンを筋ジストロフィーモデルマウスである *mdx* マウス、その野生型マウス及びカニクイザルに単回静脈内投与した後の放射能は、脳、脊髄、眼球及び精嚢を除く多くの組織に速やかに分布し、腎臓に最も高濃度で分布した。大部分の組織では放射能の消失は遅かった。また、*mdx* マウスでは野生型マウスと比較して筋組織中放射能濃度は高く、筋細胞膜が脆弱となっているため、筋細胞への移行性が高くなっていると考えられた。

ビルトランセンの血清タンパク結合率はすべての動物種（マウス、ラット及びカニクイザル）において低く、ヒト血清タンパク結合率は 39.4%～40.3% であった。また、ビルトランセンの血球移行率は、いずれの動物種（ラット及びカニクイザル）においても低く、ヒト血球移行率は 2.1%～3.5% であった。

マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの血清、肝臓由来試料並びにヌクレアーゼを用いて <sup>14</sup>C-ビルトランセンの *in vitro* 代謝について検討した。いずれにおいてもほとんど代謝を受けなかつた。<sup>14</sup>C-ビルトランセンを静脈内投与後のラット腎臓中、カニクイザル血漿及び尿中には主に未変化体として存在し、ビルトランセンは *in vivo* においてもほとんど代謝を受けないと考えられた。

ラット及びカニクイザルに <sup>14</sup>C-ビルトランセンを単回静脈内投与した後の放射能は、主に尿中へ排泄された。投与後 24 時間までに投与した放射能の大部分が排泄されており、排泄は速やかであると考えられた。

*In vitro* でシトクロム P450 (CYP) 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) に対するビルトランセンの阻害作用及び誘導作用、並びに薬物トランスポーターに対する阻害作用を検討した。ビルトランセンは CYP3A4 を除く CYP 各分子種に対して誘導作用を示さなかつた。CYP3A4 に関しては、高濃度でのみ誘導作用が認められたが、臨床用量 (80 mg/kg) の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) と約 60 倍の乖離があることから、CYP3A4 誘導作用を示す可能性はないと考えられた。

CYP3A4、UGT1A1、乳癌耐性タンパク (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3 及び有機アニオントランスポーター (OAT) 3 に対し、ビルトランセンは阻害作用を示したが、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付、薬生薬審発 0723 第 4 号）に基づき阻害作用のリスクを評価した結果、臨床での阻害作用を引き起こすリスクは低いと考えられた。

#### 1.5.4.2.3 毒性試験

ビルトランセンの毒性評価のために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験（用量設定試験）及び生殖発生毒性試験を実施した。また、原薬の製造法変更に伴い、変更前後の原薬を用いて遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験を実施した。なお、局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価した。

急性毒性に関して、サルの概略の致死量は、単回静脈内投与時で 600 mg/kg 超、単回筋肉内投与時で 100 mg/kg 超であった。一般状態及び体重について、いずれの投与経路においても変化は認められなかった。

反復投与毒性試験では赤血球パラメータの減少、血清サイトカイン及び補体の変動、腎臓及び膀胱への影響が認められ、無毒性量（NOAEL）は、マウス 13 週間試験で 60 mg/kg、マウス 26 週間試験で 15 mg/kg、サル 12 週間試験で 60 mg/kg、サル 39 週間試験で 60 mg/kg と判断した。

遺伝毒性試験では、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において、いずれも陰性であったことから、ビルトランセンは遺伝毒性を示さないと判断した。

がん原性試験については承認後に最終成績を入手する予定である。進行中のトランスジェニックマウス（rasH2 マウス）を用いた 26 週間がん原性試験において、剖検で少数例の尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査により移行上皮癌と確認された。この移行上皮癌は、自然発生性の腎盂拡張を発症したマウスに本薬を投与したこと、本薬由来の不溶物を含む尿が尿管内に滞留して継続的に上皮細胞を刺激し、上皮細胞の傷害と再生を繰り返すことで生じた可能性が高いと考えられた。本薬をボーラス投与したマウスに対して 1 時間かけて静脈内投与するヒトにおいては本薬由来の不溶物が形成される可能性は低いと考えられること、尿沈渣、尿潜血及び自覚症状によって不溶物による尿路上皮の傷害をモニターすることで移行上皮癌への進展は回避可能と考えられることから、本薬による発がんのリスクは低いと考えられる。

生殖発生毒性試験では、雄マウスを用いた受胎能試験では、腎障害を示唆する BUN の増加が認められ、一般毒性に関する NOAEL は 240 mg/kg と判断した。雄親動物における生殖能及び胚・胎児に関しては何ら影響は認められず、NOAEL は 1000 mg/kg と判断した。幼若マウスを用いた 10 週間試験では、腎臓への影響が認められ、一般毒性に関する NOAEL は 60 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いた。また、骨成長及び神経毒性に関しては何ら異常は認められず、NOAEL は 1200 mg/kg と判断した。

局所刺激性については、サルを用いた一般毒性試験において静脈内投与部位の皮下組織に炎症が認められたが、360 mg/kg の用量まで忍容性が認められた。筋肉内投与では、100 mg/kg で投与部位あるいは近傍の骨格筋に炎症が認められた。

免疫毒性試験については、カニクイザル及びラットを用いた試験の一部の動物で抗ビルトランセン抗体の産生が認められた。

その他の毒性試験として、原薬の製造方法変更に伴う毒性プロファイルを比較したが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体異常誘発性を示さず、サルを用いた反復毒性試験で毒性プロファイルに差は認めらなかつた。

#### 1.5.4.3 臨床試験

本申請の評価資料となる国内外で実施された臨床試験の各試験成績について、以下に概説する。いずれの試験も、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 患者を対象とした。

##### (1) 国内第Ⅰ相試験 (NCNP/DMT01) : 評価資料

原則、自立歩行不可能な 5 歳以上 18 歳未満の DMD 患者を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び有効性の検討を目的として、オープンラベルの医師主導治験を国内 1 施設で実施した。本剤 1.25、5 又は 20 mg/kg を 1 時間かけて、週 1 回、12 週間静脈内に投与した。治験薬が投与された 10 例 (1.25 mg/kg 群 : 3 例、5 mg/kg 群 : 3 例、20 mg/kg 群 : 4 例) が安全性、有効性及び薬物動態解析対象集団であり、中止例はなく、全ての被験者が治験を完了した。

主要評価項目である安全性では、すべての被験者に有害事象及び副作用が発現したが、Grade 3 以上、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態では、 $C_{max}$  及び 0 時点から測定可能な最終測定時間点までの血漿中濃度一時間曲線下面積 ( $AUC_{0-last}$ ) は用量依存的に増加し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は用量間で大きな差はなかった。

有効性では、ウェスタンプロットにおけるジストロフィンの発現は 20 mg/kg 群の 1 例で認められ、その正常対照に対する割合は 8.1% であった。また、RT-PCR によるエクソンスキッピング効率、免疫蛍光染色におけるジストロフィン陽性率共に用量依存的に増加する傾向が認められたが、本剤投与によるそれらの増加率はウェスタンプロットにてジストロフィンの発現が認められた被験者を除き低かった。

##### (2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (NS065/NCNP01-P1/2) : 評価資料

5 歳以上 18 歳未満の DMD 患者（自立歩行の可否は問わない）を対象に、有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、オープンラベルの用量設定試験を国内 5 施設で実施した。本剤 40 又は 80 mg/kg を 1 時間かけて、週 1 回、24 週間静脈内に投与した。本剤が投与された 16 例 (40 mg/kg 群 8 例、80 mg/kg 群 8 例) が有効性解析対象集団である FAS 及び PPS であり、中止例はなく、全ての被験者が治験を完了した。

有効性の主要評価項目であるジストロフィンの発現及びエクソン 53 スキッピング効率は、各群半数（各 4 例）が 12 週後、残りの半数が 24 週後に測定した。ウェスタンプロットによるジストロフィンの本剤投与前後の変化量の平均値（SD）は、全例で 1.456% (3.132%)、40 mg/kg 群で 0.126% (2.769%)、80 mg/kg 群で 2.785% (3.051%) であり、80 mg/kg 群においてジストロフィンの発現の有意な増加が認められた ( $P=0.0364$ 、対応のある  $t$  検定)。ウェスタンプロットによるジストロフィン発現量及び RT-PCR によるエクソン 53 スキッピング効率は用量及び投与期間に依存して増加する傾向が認められた。また、24 週後にジストロフィン測定を行った被験者において、ジストロフィン発現量が大きい被験者ほど時間機能検査（床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間）の減少が小さい傾向が認められた。

薬物動態では、 $C_{max}$  及び  $AUC$  は用量の増加に伴い増加し、 $t_{1/2}$  は用量間で大きな差はなかった。また、投与された本剤の大部分が投与後 24 時間以内に尿中へ未変化体として排泄された。

安全性では、有害事象発現率は両群共に 87.5% (7/8 例) 、副作用発現率は 40 mg/kg 群 37.5% (3/8 例) 、80 mg/kg 群 75.0% (6/8 例) であった。Grade 3 以上、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として 80 mg/kg 群で上気道感染が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

### (3) 海外第 II 相試験 (NS-065/NCNP-01-201) : 評価資料

自立歩行可能な 4 歳以上 10 歳未満の DMD 患者を対象に、有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした用量設定試験を海外 6 施設で実施した。本試験は、安全性を確認するためのプラセボを対照とした 4 週間のランダム化二重盲検期 (Period 1) と、それに続く 20 週間のオープンラベル期 (Period 2) の計 24 週で構成された。割り付けられた治験薬 (プラセボ、ビルトラルセン 40 又は 80 mg/kg) を 1 時間かけて、週 1 回、24 週間静脈内に投与した。治験薬が投与された 16 例が有効性解析対象集団である mITT、安全性及び薬物動態解析対象集団であり中止例ではなく、全ての被験者が治験を完了した。また、全例が継続試験である NS-065/NCNP-01-202 試験に移行し、144 週又は承認まで投与を継続中である。

有効性の主要評価項目であるウェスタンプロットによるジストロフィンの本剤投与前後 (24 週後) の変化量の平均値 (SD) は、ミオシン重鎖で標準化した場合、40 及び 80 mg/kg 群で 5.4% (2.40%) 及び 5.3% (4.48%) 、 $\alpha$ -アクチニンで標準化した場合は、それぞれ 5.2% (2.83%) 及び 3.3% (2.47%) であり、いずれもジストロフィン発現の有意な増加が認められた [ 対応のある t 検定、ミオシン重鎖 : P=0.0004 (40 mg/kg 群) 、P=0.0123 (80 mg/kg 群) 、 $\alpha$ -アクチニン : P=0.0012 (40 mg/kg 群) 、P=0.0074 (80 mg/kg 群) ] 。同様に、副次評価項目である免疫蛍光染色及び質量分析によるジストロフィン発現及び RT-PCR によるエクソン 53 スキッピング効率においても両群共に 24 週後に有意に増加した。また、ウェスタンプロットの結果では両群間に差は認められなかつたが、免疫蛍光染色及び質量分析によるジストロフィン発現及び RT-PCR によるエクソン 53 スキッピング効率は、用量依存的に増加した。

時間機能検査 [TTRW (速度、秒) 、TTSTAND (速度、秒) 、6MWT、NSAA、TTCLIMB (速度、秒) ] について CINRG DNHS の自然歴データ (DNHS 群) と比較した結果、いずれの評価項目においても DNHS 群ではベースラインと比較して 25 週時で悪化傾向であるのに対し、本剤群では改善傾向が認められた。TTRW (速度) 、TTRW (秒) 、TTSTAND (秒) 及び 6MWT で有意な差が認められた (MMRM、P=0.0029、P=0.0462、P=0.0366、P=0.0471) 。

薬物動態では、 $C_{max}$  及び AUC は用量の増加に伴い増加し、 $t_{1/2}$  は用量間で大きな差はなかった。

安全性では、有害事象は全体で 93.8% (15/16 例) 認められ、Period 1 では 40 mg/kg 群で 66.7% (4/6 例) 、80 mg/kg 群で 80.0% (4/5 例) 及びプラセボ群で 60.0% (3/5 例) 、Period 2 では 40 mg/kg 群で 62.5% (5/8 例) 及び 80 mg/kg 群で 87.5% (7/8 例) 認められた。副作用、Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.5 特徴及び有用性

- 本剤は、エクソン 53 スキッピング作用を有する。現在、国内においてエクソン 53 スキッピング作用を有する DMD 治療薬は承認されていない。

- DMD は難治性進行性の重篤な疾患であるが、現在国内で疾患本体に対する治療法はなく、進行予防に対してエビデンスが得られている治療薬はステロイドのみである。そのため、疾患本体に対する治療である本剤は医療上の必要性が高い。
- 日本人及び外国人の DMD 患者に申請用法・用量で 24 週間投与することにより、ジストロフィンの発現が確認され、運動機能の改善又は維持を示唆する結果を得た。
- 外国人 DMD 患者に申請用法・用量で 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た。
- 国内外の臨床試験の結果、死亡に至った有害事象及び中止・減量に至った有害事象は認められず、本剤の安全性は概ね良好であった。
- DMD の進行予防に対して唯一推奨されているステロイドとの併用が可能である。

以上より、本剤は難治性進行性疾患である DMD に対し、疾患の進行を抑制するとともに疾患状態の改善を期待することができ、新たな DMD 治療薬として有用と考える。

#### 1.5.6 申請効能・効果、用法・用量

日本新薬は、本剤を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は「(1) 新有効成分含有医薬品」である。

一般名	ビルトラルセン (Viltolarsen) (JAN)
販売名（案）	ビルテプソ点滴静注 250 mg
申請効能・効果（案）	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
申請用法・用量（案）	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。

#### 1.5.7 申請効能以外での開発について

ビルトラルセンに関して、申請効能以外を対象とした開発を行っていない。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

NS-065（ビルトラルセン）は、日本新薬株式会社が世界に先駆けて日本で申請するため、現在承認されている国はない。

このため、添付文書、企業中核データシート等の添付すべき外国における使用状況等に関する資料はない。

### 1.7 同種同効品一覧表

NS-065（ビルテプソ点滴静注 250 mg）の効能・効果は、「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」である。本剤はモルホリノ構造を有するアンチセンス核酸であり、エクソン 53 を標的としたエクソンスキッピング治療薬である。

現在、国内で本剤と同じ効能・効果を有する医薬品は承認されておらず、開発中の品目もない。しかしながら、本剤とは薬理作用は異なるが、プレドニゾロン錠が「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を適応として承認されている。そこで、プレドニゾロン錠を同種同効薬とした。代表的なプレドニゾロン錠として「プレドニン錠 5 mg」を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	ビルトランセラ点滴静注	プレドニゾロン錠
販売名	ビルテプソ点滴静注 250 mg	プレドニン錠 5 mg
一般名	ビルトランセラ	プレドニゾロン
会社名	日本新薬株式会社	シオノギファーマ株式会社
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	1. 内科・小児科領域 <省略>  (15)神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞蹈病，顔面神経麻痺，脊髄膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー  <省略>
添付文書作成日		2019 年 12 月改訂（第 23 版）

貯 法：気密容器・室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間5年）

## 合成副腎皮質ホルモン剤

# 日本薬局方 プレドニゾロン錠

処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

プレドニゾン錠5mg  
Predonine®

日本標準商品分類番号
872456

承認番号	16000AMZ01740
薬価収載	1957年4月
販売開始	1956年3月
再評価結果	1992年6月
効能追加	2015年6月



### 【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】\*

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. デスマブレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

### 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕
2. 消化性潰瘍の患者〔肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
3. 精神病の患者〔大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。〕
4. 結核性疾患の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕
5. 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕
6. 後囊白内障の患者〔症状が増悪することがある。〕
7. 緑内障の患者〔眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。〕
8. 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。〕
9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。〕
10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。〕
11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	プレドニゾン錠 5mg
有効成分 (1錠中)	プレドニゾン 5mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

#### 2. 性状

販売名	プレドニゾン錠 5mg
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。
外形	 表面 裏面 側面

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

販売名	プレドニゾン錠 5mg
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm
重量	約 0.05g
識別コード	◎ 341 : 5

### 【効能・効果】\*

#### 1. 内科・小児科領域

- (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- (2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- (3) 膜原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- (4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- (6) 心疾患：うっ血性心不全
- (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）
- (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
- (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプレーを含む）
- (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（ただし、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- (13) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
- (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）  
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎
- (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神經麻痺、脊髄虫網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

- (17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱
2. 外科領域：副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
  3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
  4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害
  5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
  6. 皮膚科領域：  
△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。  
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神經皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、庖疹状膿疱症、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粊糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュツ急陰門潰瘍〕、レイノ一病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング庖疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性庖疹を含む）、先天性表皮水疱症、帶状庖疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粊糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粊糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生兒スクレーマ
  7. 眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
  8. 耳鼻咽喉科領域：急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

### 【用法・用量】

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割経口投与する。

### ＜用法・用量に関する注意＞

1. 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。
2. 川崎病の急性期に用いる場合には、有熱期間は注射剤で治療

し、解熱後に本剤に切り替えること。

### 【使用上の注意】\*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
  - (2) 糖尿病の患者 [糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
  - (3) 骨粗鬆症の患者 [蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
  - (4) 腎不全の患者 [薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]
  - (5) 甲状腺機能低下のある患者 [血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
  - (6) 肝硬変の患者 [代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）]
  - (7) 脂肪肝の患者 [脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
  - (8) 脂肪塞栓症の患者 [大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
  - (9) 重症筋無力症の患者 [使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
  - (10) 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
    - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
    - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には增量するなど適切な処置を行うこと。
    - 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
      - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
      - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
      - c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
    - 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときには発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は增量すること。
    - (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徵候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs 抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
    - (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。
    - (4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症

腎クリーゼの徵候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマブレシン酢酸塩 水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

#### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンビシン	本剤の作用が減弱するところが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンビシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、ザビリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブルムリン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスボリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスボリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスボリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

### 4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例 (22.27%) に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった<sup>1)</sup>。

#### (1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) 紹発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰

瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわるとの報告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。

#### 4) 脾炎（頻度不明）

#### 5) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壞死、ミオパシー（頻度不明）

7) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性的網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。

8) 血栓症（頻度不明）：血栓症があらわることがあるので、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。

9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。

10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫があらわることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

#### 11) 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂があらわることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

次の症状があらわることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、恶心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渴、食欲不振、食欲亢進、腸管叢胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球增多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物試験（ラット<sup>2)</sup>、マウス<sup>3)</sup>、ウサギ<sup>4)</sup>、ハムスター<sup>5)</sup>）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳へ移行することがある。〕

#### 7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわることがある。

## 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 9. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度

## (1) 健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者

(参考)

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にプレドニゾロン 1mg をエタノール 0.25mL で溶解し、生理食塩液 30mL を加えて静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す<sup>6)</sup>。

表 1 薬物動態パラメータ

対象	n	T <sub>1/2</sub> (hr)	MCR <sup>注1</sup> (L/day · m <sup>2</sup> )
健康成人	16	2.5 ± 0.7	75 ± 25
慢性肝疾患患者	20	3.0 ± 0.7	61 ± 14
慢性腎不全患者	16	3.7 ± 1.2 <sup>注2</sup>	47 ± 22 <sup>注2</sup>

注 1: metabolic clearance rate

注 2: 健康成人と有意差あり p &lt; 0.01 (t 検定)

(測定法 : RIA) (mean ± S. D.)

## (2) 健康成人と高齢者

(参考)

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kg を単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 2 に示す<sup>7)</sup>。

(外国人によるデータ)

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表 2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	CL (mL/min · kg)
健康成人	19	0.648 ± 0.115	1.283 ± 0.700	2.74 ± 0.39
高齢者	12	0.735 ± 0.089 <sup>注1</sup>	1.100 ± 0.800	2.04 ± 0.28 <sup>注1</sup>

注 1: 健康成人と有意差あり p &lt; 0.01 (t 検定)

(測定法 : HPLC) (mean ± S. D.)

## 2. 代謝

## (1) 代謝物

1) 健康成人 3 例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の 33~42% が未変化体、12~29% が 6β-水酸化体であった<sup>8)</sup>。

2) 強皮症患者 1 例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾロン 4mg を経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

## (2) 代謝酵素

プレドニゾロンの一部は C-6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素は CYP3A4 である<sup>10),11)</sup>。

## (3) 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紉患者の C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床重要ではないことが示唆された<sup>12)</sup>。(外国人によるデータ)

## 3. 排泄

健康成人 3 例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、7 日間で総放射活性の 42~75% が尿中に排泄された<sup>8)</sup>。

## 4. その他

血漿蛋白結合率 : 90~95%

## 【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は 2351 例であり、有効率は 69.5% (1633 例) であった<sup>1)</sup>。

## 【薬効薬理】

## 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：プレドニゾロン (JAN) [日局]

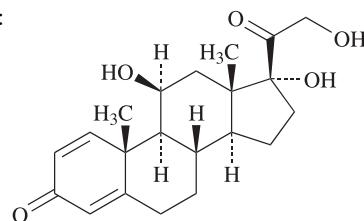
Prednisolone

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

分子量：360.44

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。  
結晶多形が認められる。

融点：約 235°C (分解)

分配係数：35.48 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

## 【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあります、これは使用色素によるものです。

## 【包装】

プレドニゾロン錠 5mg : 瓶 500錠

PTP100錠 (10錠 × 10)

PTP500錠 (10錠 × 50)

## 【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 塩野義製葉集計；大内道夫ほか：内科の領域，1959, 7(2), 79  
〔195900099〕を含む計 180 文献
- 2) Momma, K. et al. : Pediatr. Res., 1981, 15, 19 [198101672]
- 3) Pinsky, L. et al. : Science, 1965, 147, 402 [200401965]
- 4) Walker, B. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125(4), 1281  
[196700167]
- 5) Shah, R. M. et al. : J. Embryol. Exp. Morph, 1976, 36(1), 101  
[200401966]
- 6) Kawai, S. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60(5), 848  
[198503953]
- 7) Stuck, A. E. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 43(4), 354  
[198802202]
- 8) 中川卓雄：J. Kyoto Pref. Univ. Med., 1972, 81(3), 145  
[197200400]
- 9) Vermeulen, A. : J. Endocrinol., 1959, 18, 278 [195900090]
- 10) 千葉寛：治療，1994, 76(9), 2214 [199401231]
- 11) 宮崎達男：ステロイドホルモン（清水直容編），1988, pp. 50-51,  
中外医学社、東京
- 12) Bergrem, H. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 1983, 18, 273  
[198302390]

## 【文献請求先】

塩野義製葉株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

## 【製造販売元】

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

## 【販売元】

塩野義製葉株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

## 目次

1.8 添付文書（案） .....	2
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案） .....	2
1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠.....	2
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2.1 用法及び用量（案） .....	3
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	3
1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠.....	4

## 1.8 添付文書（案）

NS-065 の添付文書（案）を別添 1 に示す。

### 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

＜効能又は効果（案）＞

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

＜効能又は効果に関連する注意（案）＞

- 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。

#### 1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

申請する効能又は効果（案）は、以下の根拠に基づき設定した。

- ・ 海外第 II 相試験（NS-065/NCNP-01-201；201 試験）及び国内第 I/II 相試験（NS065/NCNP01-P1/2；P1/2 試験）において、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たデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者に本剤を投与した結果、ジストロフィン発現が確認された。
- ・ 201 試験において、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た DMD 患者に本剤を投与した結果、複数の運動機能評価項目で自然歴群と比較し有意な改善が認められた。
- ・ P1/2 試験において、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た DMD 患者に本剤を投与した結果、床上起き上がり時間及び 10 m 歩行/走行時間において、ジストロフィン発現量が多いほど運動機能の低下が小さい傾向が認められた。

効能又は効果に関連する注意（案）は、以下の根拠に基づき設定した。

- ・ 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る。mRNA 前駆体から mRNA を構成するスプライシングの過程において、エクソン 53 を読み飛ばすことで不完全長のジストロフィンを発現することが可能な DMD（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 DMD）の治療に適用できる。
- ・ 不完全長のジストロフィンを有する BMD 患者の文献報告から、歩行可能な症例や重症度も無症状又は軽度の症例が確認されており、本剤投与によるエクソン 53 スキッピング活性により產生する不完全長のジストロフィンが機能を有することが確認されている。
- ・ これまでの国内外の臨床試験では、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。
- ・ 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しており、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。
- ・ 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產生に影響を及ぼす懸念がある。
- ・ 本剤の開発は男性の 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いないため、女性に対する有効性及び安全性は確立されていない。

## 1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法及び用量（案）

＜用法及び用量（案）＞

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。

### 1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

申請する用法及び用量（案）は、以下の根拠に基づき設定した。

- ・ 201 試験及び P1/2 試験において、本剤 40 又は 80 mg/kg を DMD 患者 16 例ずつ（2 試験共に各群 8 例）に、週 1 回、1 時間かけて 24 週間静脈内に投与した結果、いずれの用量においても安全性は概ね良好であった。

201 試験及び P1/2 試験の結果、本剤投与によりウェスタンプロットによるジストロフィン発現量は増加し、P1/2 試験では 40 mg/kg 群よりも 80 mg/kg 群で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。201 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 を投与した方が統計学的に有意な増加を認めた。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 を投与した方が統計学的に有意な増加を認めた。

### 1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠

表 1.8.3-1 禁忌（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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	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。

表 1.8.3-2 重要な基本的注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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。	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等、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。
8.2 本剤投与により $\beta$ 2 ミクログロブリン增加及び 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]	臨床試験において、本剤投与により $\beta$ 2 ミクログロブリン增加及び 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]	実施中の 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（治験副作用報告）。

表 1.8.3-3 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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]	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。
9.5 妊婦 妊娠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。	胚・胎児発生に関する試験及び妊娠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。
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。	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。
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。	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ため設定した。

表 1.8.3-4 副作用（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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。	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。
11.2 その他の副作用 【その他の副作用の表は別添1 参照】	国内外臨床試験で認められた副作用を記載した。

表 1.8.3-5 臨床検査結果に及ぼす影響（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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）。	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。

表 1.8.3-6 適用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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、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。	本剤は、国内外の臨床試験において、生理食塩液で 100mL 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記載した。
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。	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 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。	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 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。	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。

表 1.8.3-7 その他の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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。	非臨床試験の結果に基づき記載した。
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。	非臨床試験の結果に基づき記載した。

## \*最新の添付文書を参照すること

20XX年XX月作成（第1版）

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：18箇月

ビルトランセラ静注

**ビルテプソ®点滴静注 250mg**

Viltepso Injection

ビルテプソ点滴静注 250mg の添付文書記載案

日本標準商品分類番号	
	87190
承認番号	
販売開始	

（注）注意—医師等の処方箋により使用すること

### 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	ビルトランセラ 250mg
	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）

#### 3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液
性状	無色透明の液
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。

### 6.用法及び用量

通常、ビルトランセラとして 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。

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]

### 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

妊娠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	蕁麻疹	湿疹、発疹、毛髪変色
腎臓	NAG 増加	$\beta 2$ ミクログロブリン增加
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

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 になるよう調製を行うこと。ただし、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

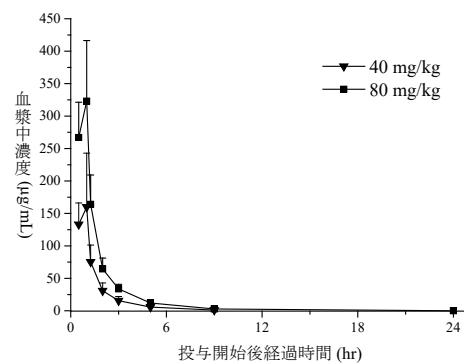
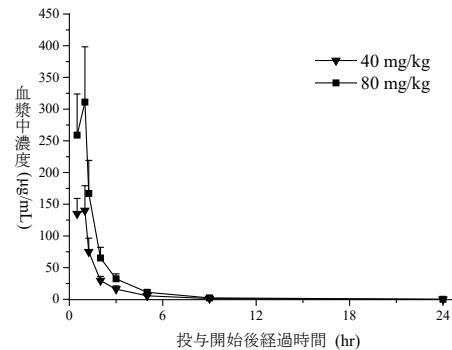
- 15.2.1 マウス及びサルを用いた非臨床安全性試験において、高用量の本剤を投与した際に尿素窒素やクレアチニンの血清中濃度増加等の腎機能パラメータを含む腎臓への影響が認められている<sup>1)</sup>。 [8.2 参照]
- 15.2.2 rasH2 マウスを用いた 26 週間反復静脈内投与がん原性試験（50、150 及び 500mg/kg/週）において、50 及び 150mg/kg/週投与群のそれぞれ 1 及び 2 例で剖検により尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査において尿管に移行上皮癌が認められた<sup>2)</sup>。 [8.3 参照]

## 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、ビルトランセン 40<sup>注)</sup> 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ン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<sup>3)</sup>。



ビルトランセン 40 及び 80 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与したときのビルトラン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)

ビルトランセン 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 <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>max</sub> (hr) [最小値、最大値]	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·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<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

### 16.3 分布

<sup>14</sup>C-ビルトラン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<sup>4)</sup> (*in vitro*)。

### 16.4 代謝

ビルトランセンは、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<sup>5)</sup> (*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 例にビルトランセン 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<sup>3)</sup>。

## 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 ( $K_i$  値はそれぞれ 1.09 及び 0.642mmol/L) <sup>6), 7)</sup> (*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 ( $IC_{50}$  値はそれぞれ 0.485、0.448、0.176 及び 1.97mmol/L) <sup>8)</sup> (*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

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 <sup>(注)</sup> (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 (ウェスタンプロット法) 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)) <sup>a)</sup>
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)

a : 正常対照に対する割合

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ペプチド增加、駆出率減少、尋麻疹、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 <sup>3)</sup>。[5.1、5.2 参照]

#### 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 (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 (ウェスタンプロット法) 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。

## ビルテプソ点滴静注 250mg の添付文書記載案

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)) <sup>a)</sup>
40mg/kg	24 週後	8	5.4 (2.40)
80mg/kg	24 週後	8	5.3 (4.48)

a : 正常対照に対する割合

副作用は認められなかった <sup>9)</sup>。[5.1、5.2 参照]

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。

## 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ン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ンタンパク質の発現増加が認められた <sup>10), 11)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

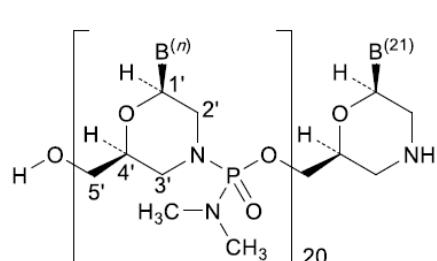
一般的名称：ビルトラルセン (Viltolarsen) (JAN)

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

分子式：C<sub>244</sub>H<sub>381</sub>N<sub>113</sub>O<sub>88</sub>P<sub>20</sub>

分子量：6924.82

化学構造式：



B<sup>(n)</sup> : 5'末端から n 番目の塩基 (ただし B<sup>(21)</sup> 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

- 20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。
- 20.2 凍結を避けること。

## 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：〇年〇月〇日、CTD 2.6.6.3）
- 2) がん原性試験（承認年月日：〇年〇月〇日、CTD 2.4.4.8）
- 3) 国内第 I/II 相試験（承認年月日：〇年〇月〇日、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：〇年〇月〇日、CTD 2.7.2.2）
- 5) 代謝に関する検討（承認年月日：〇年〇月〇日、CTD 2.7.2.2）
- 6) CYP 阻害作用に関する検討（承認年月日：〇年〇月〇日、CTD 2.7.2.2）
- 7) UGT 阻害作用に関する検討（承認年月日：〇年〇月〇日、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：〇年〇月〇日、CTD 2.7.2.2）
- 9) 海外第 II 相試験（承認年月日：〇年〇月〇日、CTD 2.7.6.1）
- 10) 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：〇年〇月〇日、CTD 2.6.2.2.1）
- 11) 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：〇年〇月〇日、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

## 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

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成 31 年 3 月 7 日付 薬生薬審発 0307 第 2 号「医薬品の一般的名称について」による。

JAN :

(日本名) ビルトラルセン

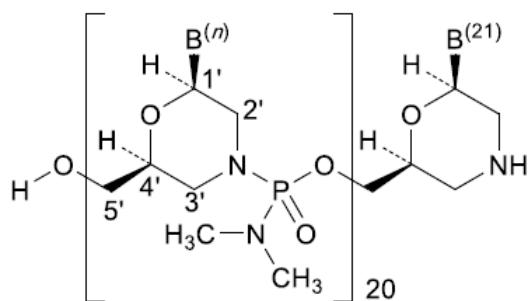
(英名) Viltolarsen

化学名 :

(日本名) *all-P-ambo-[2',3'-アザンジイル-P,2',3'-トリデオキシ-P-(ジメチルアミノ)-2',3'-セコ](2'-N→5')(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)*

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

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

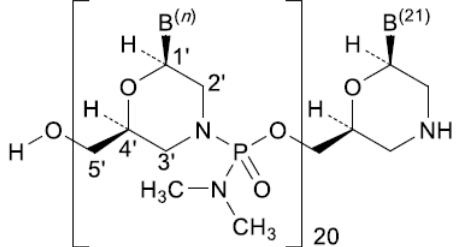
### 1.9.2 INN

国際一般名 (INN) については、Recommended INN: List 80 (WHO Drug Information, 2018; 32: 425-508) の 503 ページに収載されている。

INN : viltolarsen

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

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<i>all-P-ambo-[2',3'-アザンジイル-P,2',3'-トリデオキシ-P-(ジメチルアミノ)-2',3'-セコ](2'-N→5')(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)及びその製剤</i>
構造式	 <p>B<sup>(n)</sup> : 5'末端から n 番目の塩基 (ただし B<sup>(21)</sup>は 21 番目の塩基を示す)      塩基配列 : CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C</p>
効能・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
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体 : ビルトラルセン 製剤 : ビルテプソ点滴静注 250 mg (1 バイアル (5 mL) 中、ビルトラルセン 250 mg 含有)

単回投与毒性（急性毒性）					
動物種		静脈内		筋肉内	
サル（雄）		概略の致死量：> 600 mg/kg		概略の致死量：> 100 mg/kg	
反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）					
動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
マウス（雄）	4週	静脈内	0, 250, 500, 1000	算出せず	250以上：腎臓における尿細管上皮の空胞化・好塩基性尿細管、膀胱における尿路上皮の細胞質内好酸性物質・表層細胞の肥大 1000：BUN の増加、腎臓重量の増加、腎臓の褪色巣、腎臓における尿細管内での好塩基性物質の貯留、尿細管の拡張
	13週	静脈内	0, 60, 240, 1000	60	240以上：腎臓重量の増加、腎臓における遠位尿細管/集合管上皮の空胞化、好塩基性物質の貯留及び拡張 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減少、BUN・クレアチニン・C-反応性蛋白・シスタチン C の増加、尿 pH の低下、腎臓における近位尿細管上皮の空胞化
	26週	静脈内	0, 15, 60, 240, 1000	15	60以上：膀胱における移行上皮の細胞質内好酸性物質 240以上：尿 pH の低下、腎臓における遠位尿細管/集合管上皮の空胞化、好塩基性物質の貯留・拡張、近位尿細管上皮の空胞化 1000：自発運動の減少、体重の低値、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減少、AST・BUN・クレアチニン・シスタチン C の増加、腎臓重量の増加、腎臓の線維化、死亡（腎障害）
ラット（雄）	4週	静脈内	0, 100, 300, 1000	算出せず	100以上：摂食量の減少 300以上：体重增加抑制 1000：BUN の増加、腎臓・副腎・脾臓の重量増加、顆粒状変化を伴う腎臓の大型化、腎臓における尿細管拡張、尿細管上皮の空胞化、好塩基性尿細管、集合管の過形成・硝子滴の減少
	13週	静脈内	0, 250, 500, 1000	算出せず	250以上：好中球数・リンパ球数・単球数・白血球数の増加、尿タンパク・グルコースの増加、腎臓重量の増加、腎臓における好塩基性尿細管、尿細管の拡張、尿細管上皮の空胞化 500以上：血球容積・血色素量・赤血球数の減少、BUN・クレアチニン・リン濃度の増加、pH の低下、ナトリウム・クロールの減少、腎臓の大型化、腎臓における腎乳頭集合管の過形成／肥大 1000：網赤血球数の増加、カリウムの減少、脾臓重量の増加、顆粒状変化を伴う腎臓の大型化・褪色、腎臓における硝子円柱



## 1.12 添付資料一覧

### 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

#### 3.2 データ又は報告書

##### 3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
<b>3.2.S.1 一般情報</b>					
3.2.S.1.1	名称	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.2	構造	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.S.2 製造</b>					
3.2.S.2.1	製造業者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.S.3 特性</b>					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3.2	不純物	日本新薬	国内	—	評価

<b>3.2.S.4 原薬の管理</b>					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.S.5 標準品又は標準物質</b>					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.S.6 容器及び施栓系</b>					
3.2.S.6	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.S.7 安定性</b>					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

## 3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
<b>3.2.P.1 製剤及び処方</b>					
3.2.P.1	製剤及び処方	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.P.2 製剤開発の経緯</b>					
3.2.P.2	製剤開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.P.3 製造</b>					
3.2.P.3.1	製造者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
<b>3.2.P.4 添加剤の管理</b>					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

## 3.2.A その他

該当資料なし

## 3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

## 3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	[REDACTED], [REDACTED]. NS-065ロット38、ロット57およびロット59のヒト筋肉腫細胞(RD細胞)におけるエクソン53スキッピング活性の検討. TKB-061. 日本新薬株式会社. [REDACTED].
3.3-2	[REDACTED], [REDACTED]. NS-065ロット57およびロット63のヒト筋肉腫細胞(RD細胞)におけるエクソン53スキッピング活性の検討. TKB-062. 日本新薬株式会社. [REDACTED].
3.3-3	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I. Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. Org Process Res Dev. 2013;17:221-30.
3.3-4	World Health Organization (WHO). Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 39. Acrylonitrile. Geneva. 2002.
3.3-5	[REDACTED]. A 13-week intermittent intravenous dose toxicity study of NDK-4001 in cynomolgus monkeys. TX10974. [REDACTED], Ltd. [REDACTED]
3.3-6	[REDACTED]. A bacterial reverse mutation test of NDK-4001. TX10986. [REDACTED], Ltd., [REDACTED].
3.3-7	[REDACTED]. A chromosomal aberration test of NDK-4001 in cultured mammalian cells. TX10987. [REDACTED], Ltd., [REDACTED].
3.3-8	[REDACTED], [REDACTED]. Study on the exon 53 skipping activity of NDK-4001 lots 5 and 6 in RD cells derived from a human rhabdomyosarcoma. TKB-089. Nippon Shinyaku Co., Ltd. [REDACTED].

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-1	NS-065の患者細胞でのスキッピング活性【PH-065-001】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所/国立精神・神経医療研究センター	国内	－	評価
4.2.1.1-2	NS-065のエクソン45-52欠損デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来細胞におけるエクソン53スキッピング活性検討【PH-065-002】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所/国立精神・神経医療研究センター	国内	－	評価
4.2.1.1-3	エクソン45-52欠損デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来細胞におけるジストロフィンタンパク質発現検討【PH-065-005】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所/国立精神・神経医療研究センター	国内	－	評価
4.2.1.1-4	NS-065/NCNP-01のエクソン48-52欠損デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来細胞におけるエクソン53スキッピング活性検討【PH-065-006】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所/国立精神・神経医療研究センター	国内	－	評価
4.2.1.1-5	エクソン48-52欠損デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来細胞におけるNS-065/NCNP-01によるジストロフィンタンパク質発現検討【PH-065-007】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所/国立精神・神経医療研究センター	国内	－	評価
4.2.1.1-6	NS-065/NCNP-01のカニクイザルにおける39週間間歇静脈内投与後のジストロフィンmRNAエクソン53スキッピング活性の検討【PH-065-004】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所	国内	－	評価

#### 4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2-1	ヒトmRNA/pre-mRNAを対象とするNS-065/NCNP-01配列およびそのn±1 mer配列についての2塩基以内相違配列の検索並びに実験動物における2塩基以内相違配列の相同性検索【TX-1829】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬東部創薬研究所	国内	—	評価
4.2.1.2-2	Gene expression analysis of human rhabdomyosarcoma cells (RD) exposed to NS-065/NCNP-01 (NDK-65) using exon microarray 【TX10902】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.2-3	Gene expression analysis of human embryonic kidney cells (HEK293) exposed to NS-065/NCNP-01 (NDK-65) using exon microarray 【TX10903】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.2-4	Gene expression analysis of human testicular tumor cells (ITO-II) exposed to NS-065/NCNP-01 (NDK-65) using exon microarray 【TX10904】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.2-5	Gene expression analysis of human embryonic kidney cells (HEK293) exposed to NS-065/NCNP-01 (NDK-65) using quantitative PCR analysis 【TX10968】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.2-6	Gene expression analysis of human testicular tumor cells (ITO-II) exposed to NS-065/NCNP-01 (NDK-65) using quantitative PCR analysis 【TX10967】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-1	NS-065 (NDK-65) のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験【TX10764】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-3参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10746】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.3-2	A safety pharmacology study of NS-065 (NDK-65) -Effect on hERG current-【TX10836】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.3-3	A safety pharmacology Study of NS-065 (NDK-65) -Effect on the cardiovascular system in conscious monkeys- 【TX10834】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-5参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇筋肉内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10747】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.1.3-4	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける静脈内投与による呼吸系に対する安全性薬理試験 【TX10765】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

## 4.2.2 薬物動態試験

### 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-1	マウス血漿中NS-065(NDK-65)及び5不純物の濃度測定法バリデーション【TX10748】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-2	NS-065/NCNP-01: Validation of bioanalytical method for the determination of NS-065/NCNP-01 in CD-1 mouse plasma (sodium heparin) together with a partial validation between CD-1 and wild type Tg mouse plasma (sodium heparin) using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS) 【TX10885】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現国) (英)	海外	—	評価
4.2.2.1-3	マウス血清中抗NS-065抗体測定法バリデーション試験 【TX10799】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-4	Analytical method validation for the detection of anti-NS-065/NCNP-01 antibody in mouse (rasH2) serum 【TX10886】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-5	ラット血漿中NS-065(NDK-65)及び5不純物の濃度測定法バリデーション【TX10763】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-6	NS-065/NCNP-01: Validation of bioanalytical method for the determination of NS-065/NCNP-01 in rat plasma (sodium heparin) using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS) 【TX10868】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現国) (英)	海外	—	評価
4.2.2.1-7	Analytical method validation for the detection of anti-NS-065/NCNP-01 antibody in rat serum 【TX10871】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-8	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of NS-065 in monkey plasma【BP-065-011】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
4.2.2.1-9	サル血漿中NS-065(NDK-65)及び5不純物の濃度測定法バリデーション【TX10742】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.2.1-10	カニクイザル血清中抗NS-065抗体測定法バリデーション試験 【TX10758】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

## 4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-1	Plasma radioactivity concentrations after a single intravenous administration of <sup>14</sup> C-NS-065 to male rats -Dose dependency- 【BP-065-019】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
4.2.2.2-2	[ <sup>14</sup> C]NS-065: Pharmacokinetics and excretion in the cynomolgus monkey following single intravenous or intramuscular doses 【BP-065-008】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	(現) [REDACTED] (英國)	海外	-	評価
4.2.1.3-1参照	NS-065 (NDK-65) のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験 【TX10764】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.1-2参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける拡張型単回筋肉内投与毒性試験 【TX10762】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.2-2参照	A 26-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in mice followed by an 8-week recovery period 【TX10827】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.2-4参照	A 39-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week recovery period 【TX10818】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.2-5参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇筋肉内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10747】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.7.6-1参照	A 5-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in cynomolgus monkeys 【TX10832】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
4.2.3.7.6-2参照	A 5-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065/NCNP-01 (NDK-65) in cynomolgus monkeys (2) 【TX10837】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価

## 4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.1-1参照	In vitro serum protein bindings of <sup>14</sup> C-NS-065 【BP-065-006】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
4.2.2.3-1	Protein binding and metabolic stability of <sup>14</sup> C-NS-065 in mice 【BP-065-039】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.3-1参照	In vitro distribution ratio of <sup>14</sup> C-NS-065 into blood cells 【BP-065-020】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
4.2.2.3-2	[ <sup>14</sup> C]NS-065: Tissue distribution in mdx and wild-type mice determined by quantitative whole-body autoradiography following a single intravenous dose 【BP-065-002】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	(現) [REDACTED] (英國)	海外	-	評価
4.2.2.3-3	[ <sup>14</sup> C]NS-065: Tissue distribution in the cynomolgus monkey determined by quantitative whole-body autoradiography following a single intravenous dose 【BP-065-009】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	(現) [REDACTED] (英國)	海外	-	評価
4.2.2.3-4	[ <sup>14</sup> C]NS-065/NCNP-01: Tissue distribution in the cynomolgus monkey determined by quantitative whole body autoradiography following repeated intravenous doses 【BP-065-037】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	(現) [REDACTED] (英國)	海外	-	評価

## 4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-1参照	Protein binding and metabolic stability of <sup>14</sup> C-NS-065 in mice 【BP-065-039】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
5.3.2.2-1参照	<i>In vitro</i> metabolic stability of <sup>14</sup> C-NS-065 in liver microsomes and S9 fractions of rats, monkeys and humans 【BP-065-010】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
5.3.2.2-2参照	<i>In vitro</i> nuclease stability of <sup>14</sup> C-NS-065 【BP-065-012】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
4.2.2.4-1	Metabolic profile of <sup>14</sup> C-NS-065 in the kidney after a single intravenous administration to male rats 【BP-065-023】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
4.2.2.4-2	<i>In vivo</i> metabolism of <sup>14</sup> C-NS-065 in the plasma and urine after intravenous administration to monkeys 【BP-065-013】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
5.3.2.2-3参照	NS-065: Potential inhibition of cytochromes P450 in human liver microsomes 【BP-065-021】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] (現) [REDACTED] (英國)	海外	—	評価
5.3.2.2-4参照	CYP enzyme inhibition study of NS-065/NCNP-01 using human liver microsomes (additional study) 【BP-065-041】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
5.3.2.2-5参照	UGT enzyme inhibition study of NS-065/NCNP-01 using human liver microsomes 【BP-065-043】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
5.3.2.2-6参照	NS-065: Potential induction of cytochromes P450 in cultured human hepatocytes 【BP-065-004】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] (現) [REDACTED] (英國)	海外	—	評価
5.3.2.2-7参照	CYP enzyme induction study of NS-065/NCNP-01 using cryopreserved human hepatocytes 【BP-065-032】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
5.3.2.2-8参照	CYP enzyme induction study of NS-065/NCNP-01 using cryopreserved human hepatocytes (additional study) 【BP-065-042】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

## 4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.5-1	Validation of <sup>14</sup> C radio-labelled NS-065 (NDK-65) 【BP-065-007】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	—	評価
4.2.2.2-2参照	[ <sup>14</sup> C]NS-065: Pharmacokinetics and excretion in the cynomolgus monkey following single intravenous or intramuscular doses 【BP-065-008】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] [REDACTED] (現) [REDACTED] (英國)	海外	—	評価

## 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-9参照	Substrate recognition study of NS-065/NCNP-01 on transporters 【BP-065-038】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
5.3.2.2-10参照	Inhibition study of NS-065/NCNP-01 on various transporters 【BP-065-033】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
5.3.2.2-11参照	Inhibition study of NS-065/NCNP-01 on various transporters (additional study) 【BP-065-044】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

### 4.2.3 毒性試験

#### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1-1	NS-065(NDK-65)のカニクイザルにおける単回静脈内投与予備毒性試験 【TX10743】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考
4.2.3.1-2	NS-065(NDK-65)のカニクイザルにおける拡張型単回筋肉内投与毒性試験 【TX10762】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-1	A 13-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in mice followed by a 4-week recovery period 【TX10800】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-2	A 26-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in mice followed by an 8-week recovery period 【TX10827】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-3	NS-065(NDK-65)のカニクイザルにおける12週間間歇静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10746】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-4	A 39-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week recovery period 【TX10818】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-5	NS-065(NDK-65)のカニクイザルにおける12週間間歇筋肉内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10747】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

##### 4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-1	NS-065(NDK-65)の細菌を用いる復帰突然変異試験 【TX10751】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.3.1-2	NS-065(NDK-65)のホモ・マウス細胞培養細胞を用いる染色体異常試験 【TX10752】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

##### 4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.2-1	NS-065(NDK-65)のマウスを用いる小核試験 【TX10753】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.3.4 がん原性試験

##### 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	
4.2.3.4.1-1	NS-065/NCNP-01: Preliminary toxicity study by once-weekly intravenous (bolus) administration to male Han Wistar rats for 4 weeks 【TX10869】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現国)	(英)	海外	－	参考資料
4.2.3.4.1-2	NS-065/NCNP-01: Preliminary carcinogenicity study by once-weekly intravenous (bolus) administration to male Han Wistar rats for 13 weeks 【TX10883】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現国)	(英)	海外	－	評価

##### 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	
4.2.3.4.2-1	NS-065/NCNP-01 (oligonucleotide dug): Preliminary carcinogenicity study by intravenous (bolus) administration to male CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic, wild type mice for 4 weeks 【TX10884】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現国)	(英)	海外	－	評価

##### 4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

##### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	
4.2.3.5.1-1	Study for effects of NS-065/NCNP-01 (NDK-65) on fertility and early embryonic development to implantation by intermittent intravenous administration in male mice 【TX10958】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]		国内	－	評価

##### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

#### 4.2.3.5.3 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

該当資料なし

#### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.4-1	A subcutaneous and intravenous dose-range finding study of NS-065/NCNP-01 in juvenile mice 【TX10843】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (米国)	海外	—	参考
4.2.3.5.4-2	A subcutaneous and intravenous dose range-finding study of NS-065/NCNP-01 in juvenile mice (2) 【TX10896】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (米国)	海外	—	参考
4.2.3.5.4-3	A 10 week subcutaneous and intravenous study of NS-065/NCNP-01 in juvenile mice, including a 10 week recovery period 【TX10844】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (米国)	海外	—	評価

#### 4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10746】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-4参照	A 39-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week recovery period 【TX10818】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.2-5参照	NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇筋肉内投与毒性試験及び4週間回復性試験 【TX10747】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.3.7 その他の毒性試験

##### 4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.2 免疫otoxic性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.2-1	「NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇筋肉内投与毒性試験及び4週間回復性試験」及び「NS-065 (NDK-65) のカニクイザルにおける12週間間歇静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験」において得られた試料中の抗NS-065抗体測定試験 【TX10759】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料

#### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.6-1	A 5-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065 (NDK-65) in cynomolgus monkeys 【TX10832】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.7.6-2	A 5-week intermittent intravenous dose toxicity study of NS-065/NCNP-01 (NDK-65) in cynomolgus monkeys (2) 【TX10837】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.7.6-3	A bacterial reverse mutation test of NS-065 (NDK-65) - (2) 【TX10828】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.7.6-4	A bacterial reverse mutation test of NS-065/NCNP-01 (NDK-65) - (3) 【TX10838】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.7.6-5	A chromosomal aberration test of NS-065 (NDK-65) in cultured mammalian cells - (2) 【TX10829】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価
4.2.3.7.6-6	A chromosomal aberration test of NS-065/NCNP-01 (NDK-65) in cultured mammalian cells - (3) 【TX10839】	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月～[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価

#### 4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

## 4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Nakamura A, Wood MJ, Partridge T, et al. Highly efficient in vivo delivery of PMO into regenerating myotubes and rescue in laminin- $\alpha$ 2 chain-null congenital muscular dystrophy mice. <i>Hum Mol Genet.</i> 2013;22:4914-28.
4.3-2	Aoki Y, Nakamura A, Yokota T, Saito T, Okazawa H, Nagata T, et al. In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient <i>mdx</i> mouse. <i>Mol Ther.</i> 2010;18:1995-2005.
4.3-3	Clemm von Hohenberg C, Wigand MC, Kubicki M, Leicht G, Giegling I, Karch S, et al. <i>CNTNAP2</i> polymorphisms and structural brain connectivity: a diffusion-tensor imaging study. <i>J Psychiatr Res.</i> 2013;47:1349-56.
4.3-4	Scott-Van Zeeland AA, Abrahams BS, Alvarez-Retuerto AI, Sonnenblick LI, Rudie JD, Ghahremani D, et al. Altered functional connectivity in frontal lobe circuits is associated with variation in the autism risk gene <i>CNTNAP2</i> . <i>Sci Transl Med.</i> 2010;2:56-80.
4.3-5	Vasconcelos FF, Castro DS. Coordinating neuronal differentiation with repression of the progenitor program: Role of the transcription factor MyT1. <i>Neurogenesis.</i> 2017;4:e1329683.
4.3-6	Kelly RJ, Ernst LK, Larsen RD, Bryant JG, Robinson JS, Lowe JB. Molecular basis for H blood group deficiency in Bombay ( $Q_h$ ) and para-Bombay individuals. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1994;91:5843-7.
4.3-7	Sazani P, Ness KP, Weller DL, Poage DW, Palyada K, Shrewsbury SB. Repeat-dose toxicology evaluation in cynomolgus monkeys of AVI-4658, a phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO) drug for the treatment of duchenne muscular dystrophy. <i>Int J Toxicol.</i> 2011;30:313-21.
4.3-8	Engelhardt JA. Comparative renal toxicopathology of antisense oligonucleotides. <i>Nucleic Acid Ther.</i> 2016;26:199-209.
4.3-9	Exondys: CHMP assessment report. EMA/691796/2018, 20 September 2018.
4.3-10	Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2011;21:47-51.
4.3-11	McGreevy JW, Hakim CH, McIntosh MA, Duan D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. <i>Dis Model Mech.</i> 2015;8:195-213.
4.3-12	Davies KE, Nowak KJ. Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 2006;7:762-73.
4.3-13	Pasternak C, Wong S, Elson EL. Mechanical function of dystrophin in muscle cells. <i>J Cell Biol.</i> 1995;128:355-61.
4.3-14	Järver P, O'Donovan L, Gait MJ. A chemical view of oligonucleotides for exon skipping and related drug applications. <i>Nucleic Acid Ther.</i> 2014;24:37-47.
4.3-15	Saito T, Nakamura A, Aoki Y, Yokota T, Okada T, Osawa M, et al. Antisense PMO found in dystrophic dog model was effective in cells from exon 7-deleted DMD patient. <i>PLoS One.</i> 2010;5:e12239.
4.3-16	Gao N, Liu J, Liu D, Hao Y, Yan L, Ma Y, et al. c-Jun transcriptionally regulates alpha 1, 2-fucosyltransferase 1 (FUT1) in ovarian cancer. <i>Biochimie.</i> 2014;107:286-92.

4.3-17	Mejías-Luque R, López-Ferrer A, Garrido M, Fabra A, de Bolós C. Changes in the invasive and metastatic capacities of HT-29/M3 cells induced by the expression of fucosyltransferase 1. <i>Cancer Sci.</i> 2007;98:1000-5.
4.3-18	Che Y, Ren X, Xu L, Ding X, Zhang X, Sun X. Critical involvement of the $\alpha$ (1,2)-fucosyltransferase in multidrug resistance of human chronic myeloid leukemia. <i>Oncol Rep.</i> 2016;35:3025-33.
4.3-19	Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. <i>J Appl Toxicol.</i> 2001;21:15-23.
4.3-20	Frazier KS. Species differences in renal development and associated developmental nephrotoxicity. <i>Birth Defects Res.</i> 2017;109:1243-56.
4.3-21	PRELIMINARY REPORT - Viltolarsen: Tumors in a 26-week carcinogenicity study in Tg-rasH2 mice.

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4-1	血漿中NS-065濃度測定法のバリデーション試験【BP-065-015】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-2	血漿中NS-065保存安定性試験【BP-065-016】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-3	尿中NS-065濃度測定法のバリデーション試験【BP-065-017】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-4	ヒト尿中NS-065/NCNP-01濃度測定法のバリデーション試験【BP-065-025】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-5	尿中NS-065保存安定性試験【BP-065-018】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-6	ヒト尿中NS-065/NCNP-01保存安定性試験【BP-065-026】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-7	ウェスタンブロッティングによるヒト筋肉中ジストロフィン蛋白測定法バリデーション試験【CL-065-005】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-8	ウェスタンブロッティングによるヒト筋肉中ジストロフィン蛋白の半定量的測定法バリデーション試験【CL-065-009】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-9	Re-validation report for muscle biopsy Western blot analysis for dystrophin protein	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価
5.3.1.4-10	ジストロフィンおよびスペクトリン二重免疫蛍光染色に係る、標本作製、免疫蛍光染色手法、画像取得および解析に関するバリデーション【CL-065-008】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-11	Method validation report immunofluorescence staining and analysis for dystrophin protein for exon-skipping clinical samples	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価
5.3.1.4-12	Method bridging study report for immunofluorescence staining and analysis for dystrophin protein in exon skipping clinical samples	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価
5.3.1.4-13	Fit-for-purpose validation of the LC-MS/MS method for the detection and quantitation of dystrophin protein from muscle biopsy extracts (provided by [REDACTED] inc.) [REDACTED-6-779]	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価
5.3.1.4-14	ヒト筋組織ジストロフィン遺伝子のRT-PCR、mRNAシーケンス解析のためのバリデーション【CL-065-002】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-15	Method qualification report for RT-PCR exon skipping analysis for dystrophin expression	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価
5.3.1.4-16	ELISA法によるヒト血清中抗NS-065抗体測定法のバリデーション試験【CL-119-036】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-17	「デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01の臨床第I/II相試験-用量設定試験-」におけるヒト血清中抗ジストロフィン抗体測定【CL-065-104】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.1.4-18	Method validation report for dystrophin quantification by Western blot analysis for NS Pharma program (REDACTED-244)【010-REDACTED-081】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	-	評価

### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

#### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.1-1	<i>In vitro</i> serum protein bindings of <sup>14</sup> C-NS-065【BP-065-006】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価

#### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-1	<i>In vitro</i> metabolic stability of <sup>14</sup> C-NS-065 in liver microsomes and S9 fractions of rats, monkeys and humans【BP-065-010】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-2	<i>In vitro</i> nuclease stability of <sup>14</sup> C-NS-065【BP-065-012】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.2.2-3	NS-065: Potential inhibition of cytochromes P450 in human liver microsomes【BP-065-021】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現[REDACTED]) (英國)	海外	-	評価
5.3.2.2-4	CYP enzyme inhibition study of NS-065/NCNP-01 using human liver microsomes (additional study)【BP-065-041】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-5	UGT enzyme inhibition study of NS-065/NCNP-01 using human liver microsomes【BP-065-043】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-6	NS-065: Potential induction of cytochromes P450 in cultured human hepatocytes【BP-065-004】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (現[REDACTED]) (英國)	海外	-	評価
5.3.2.2-7	CYP enzyme induction study of NS-065/NCNP-01 using cryopreserved human hepatocytes【BP-065-032】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-8	CYP enzyme induction study of NS-065/NCNP-01 using cryopreserved human hepatocytes (additional study)【BP-065-042】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-9	Substrate recognition study of NS-065/NCNP-01 on transporters【BP-065-038】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-10	Inhibition study of NS-065/NCNP-01 on various transporters【BP-065-033】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価
5.3.2.2-11	Inhibition study of NS-065/NCNP-01 on various transporters (additional study)【BP-065-044】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	-	評価

### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.3-1	<i>In vitro</i> distribution ratio of <sup>14</sup> C-NS-065 into blood cells【BP-065-020】	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本新薬	国内	-	評価

### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

#### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-2参照	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01 の臨床第I/II相試験 －用量設定試験－【NS-065/NCNP-01-P1/2】	[REDACTED]	2016年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.5.1-1参照	A phase II, dose finding study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of NS-065/NCNP-01 in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD)【NS-065/NCNP-01-201】	[REDACTED]	2016年12月～2018年[REDACTED]月	米国、カナダ	海外	-	評価
5.3.5.2-1参照	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01の早期探索的臨床試験【NCNP/DMT01】	[REDACTED]	2013年6月～2014年9月	日本	国内	-	評価

#### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

### 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

#### 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-2参照	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01 の臨床第I/II相試験 －用量設定試験－【NS065/NCNP01-P1/2】	■■■■■	2016年■月～■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.5.1-1参照	A phase II, dose finding study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of NS-065/NCNP-01 in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD)【NS-065/NCNP-01-201】	■■■■■	2016年12月～2018年■月	米国、カナダ	海外	-	評価

### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

#### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-1	A phase II, dose finding study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of NS-065/NCNP-01 in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD)【NS-065/NCNP-01-201】	■■■■■	2016年12月～2018年■月	米国、カナダ	海外	-	評価
5.3.5.1-2	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01 の臨床第I/II相試験 －用量設定試験－【NS065/NCNP01-P1/2】	■■■■■	2016年■月～■年■月	日本	国内	-	評価

#### 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたNS-065/NCNP-01の早期探索的臨床試験【NCNP/DMT01】	■■■■■	2013年6月～2014年9月	日本	国内	-	評価

#### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-1	Safety analyses of Study NS-065/NCNP-01-202 -Week 73 Analysis-【NS-065/NCNP-01-202】	-	-	-	海外	-	評価
5.3.5.3-2	申請用追加解析結果【NS065/NCNP01-P1/2、NS-065/NCNP-01-201、NS-065/NCNP-01-202、NCNP/DMT01】	-	-	-	国内	-	評価

#### 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

#### 5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2	有害事象を発現した症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.5	臨床検査値の変動を示した図	-	-	-	-	-	-

## 5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. <i>Cell.</i> 1987;51:919-28.
5.4-2	Quan Gao, Elizabeth M McNally. The Dystrophin complex: structure, function and implications for therapy. <i>Compr Physiol.</i> 2015; 5: 1223-39.
5.4-3	Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S, Aoki Y. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016;10: 2745-58.
5.4-4	Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related Proteins in muscle. <i>Physiol Rev.</i> 2002; 82:291-329.
5.4-5	Anthony K, Cirak S, Torelli S, Tasca G, Feng L, Arechavala-Gomeza V, et al. Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials. <i>Brain.</i> 2011;134: 3547-59.
5.4-6	Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. <i>Genomics.</i> 1988; 2: 90-5.
5.4-7	Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, Harris JB. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. <i>Neurology. N Engl J Med.</i> 1989;39: 1011-7.
5.4-8	Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. <i>N Engl J Med.</i> 1988; 318:1363-8.
5.4-9	van den Bergen J, Wokke B, Janson A, van Duinen S, Hulsker M, Ginjaar H, et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2014; 85: 747-53.
5.4-10	Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases- a world survey. <i>Neuromuscul Disord.</i> 1991; 1:19-29.
5.4-11	宮武正太, 青木吉嗣, 武田伸一. デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療 有効性と安全性を併せもつモルフォリノ核酸の開発に向けて. 実験医学. 2016;34:3151-8.
5.4-12	Aartsma-Rus A, Fokkema I, Verschuuren J, Ginjaar I, van Deutekom J, van Ommen GJ, den Dunnen JT. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. <i>Hum Mutat.</i> 2009; 30: 293-9.
5.4-13	Remudy ジストロフィノパチー患者さま登録サイト [homepage on the Internet]. Remudy; [update 2019年11月末]. 現在の登録状況. Available from: <a href="http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/news/2019/12/005943.html">http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/news/2019/12/005943.html</a>
5.4-14	Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, et al. Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2017; 12: 149-55.
5.4-15	一般社団法人 日本神経学会 [homepage on the Internet]. 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監修, 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会 編集. 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: <a href="https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html">https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html</a>
5.4-16	齊藤利雄, 田羅勝義, 川井充. 国内筋ジストロフィー専門入院施設におけるDuchenne型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化（1999年～2012年）. 臨床神経. 2014;54:783-90.

5.4-17	Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. <i>Lancet Neurol.</i> 2018;17: 251-67.
5.4-18	Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. <i>Lancet Neurol.</i> 2018;17: 347-61.
5.4-19	Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. <i>Lancet Neurol.</i> 2018;17: 445-55.
5.4-20	Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. <i>Neurology</i> 2015; 85: 1048-55.
5.4-21	Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. <i>Neurology</i> 2016; 87: 2123-31.
5.4-22	Aartsma-Rus A, van Ommen GJ. Antisense-mediated exon skipping: a versatile tool with therapeutic and research applications. <i>RNA</i> . 2007; 13: 1609-24.
5.4-23	Leiden Muscular dystrophy pages [homepage on the Internet]. Center for Human and Clinical Genetics, Available from: <a href="http://www.dmd.nl/">http://www.dmd.nl/</a>
5.4-24	Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Schepf S, Heindrich K, Bettecken T. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: Correlation of severity with type of deletion. <i>Neurology</i> . 1989;45: 498-506.
5.4-25	Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies: developing drugs for treatment. Guidance for Industry. FDA CDER. 2018.
5.4-26	Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, Han J, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. <i>Muscle Nerve</i> . 2013;48(1):55-67.
5.4-27	McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. <i>Lancet</i> . 2018;451-61.
5.4-28	McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. <i>Muscle Nerve</i> . 2013;48:32-54.
5.4-29	Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, McIntyre O, Gordon E, Dubrovsky AL, et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. <i>Hum Mutat</i> . 2008 May;29:728-37.
5.4-30	Wang RT, Barthelemy F, Martin AS, Douine ED, Eskin A, Lucas A, et al. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. <i>Hum Mutat</i> . 2018; 39: 1193-202.
5.4-31	Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, et al. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. <i>PLoS One</i> . 2014; 9: e83400.
5.4-32	Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S, et al. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. <i>Neurology</i> . 2016; 87: 401-9.
5.4-33	Ricotti V, Ridout DA, Pane M, Main M, Mayhew A, Mercuri E et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2016;87:149-55.
5.4-34	Witting N, Duno M, Vissing J. Deletion of exon26 of the dystrophin gene is associated with a mild Becker muscular dystrophy phenotype. <i>Acta Myol</i> . 2011 30:182-4.

5.4-35	Witting N, Duno M, Vissing J. Becker muscular dystrophy with widespread muscle hypertrophy and a non-sense mutation of exon 2. <i>Neuromuscul Disord</i> . 2013; 23: 25-8.
5.4-36	Martone J, Briganti F, Legnini I, Morlando M, Picillo E, Sthandler O, et al. The lack of the Celf2a splicing factor converts a Duchenne genotype into a Becker phenotype. <i>Nat Commun</i> . 2016; 7: 10488.
5.4-37	Waldrop MA, Gumienny F, El Husayni S, Frank DE, Weiss RB, Flanigan KM. Low-level dystrophin expression attenuating the dystrophinopathy phenotype. <i>Neuromuscul Disord</i> . 2018; (2): 116-21.
5.4-38	Comi GP, Prelle A, Bresolin N, Moggio M, Bardoni A, Gallanti A, et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. <i>Brain</i> . 1994; 117: 1-14.
5.4-39	Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR, Arahata K, Specht L, Shapiro F, et al. Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. <i>Am J Hum Genet</i> . 1991; 49: 54-67.
5.4-40	Torelli S, Brown SC, Jimenez-Mallebrera C, Feng L, Muntoni F, Sewry CA. Absence of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) as a pathological marker for the diagnosis of Becker muscular dystrophy with rod domain deletions. <i>Neuropathol Appl Neurobiol</i> . 2004; 30: 540-5.
5.4-41	Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in Becker Muscular Dystrophy. <i>Circ Cardiovasc Genet</i> . 2009; 2: 544-51.
5.4-42	Pegoraro E, Schimke RN, Garcia C, Stern H, Cadaldini M, Angelini C, et al. Genetic and biochemical normalization in female carriers of Duchenne muscular dystrophy: evidence for failure of dystrophin production in dystrophin-competent myonuclei. <i>Neurology</i> . 1995;45(4):677-90.
5.4-43	Beekman C, Janson AA, Baghat A, van Deutekom JC, Datson NA. Use of capillary Western immunoassay (Wes) for quantification of dystrophin levels in skeletal muscle of healthy controls and individuals with Becker and Duchenne muscular dystrophy. <i>PLoS One</i> . 2018; 13: e0195850.
5.4-44	van den Bergen JC, Ginjaar HB, Niks EH, Aartsma-Rus A, Verschuur JJ. Prolonged ambulation in Duchenne patients with a mutation amenable to Exon 44 skipping. <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> . 2014; 1: 91-4.
5.4-45	Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. <i>J Hum Genet</i> . 2010; 55: 379-88.
5.4-46	Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016; (5): CD003725.
5.4-47	Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. <i>J Neurol</i> . 2013; 260: 3023-9.
5.4-48	松村剛, 齋藤利雄, 藤村晴俊, 佐古田三郎. Duchenne型筋ジストロフィー進行例では腎機能障害が多い. <i>臨床神経</i> . 2012;52:211-7.
5.4-49	■■■. NS-065/NCNP-01の医師主導治験 (NCNP/DMT01) における患者由来尿サンプルの分析 【BP-065-022】. 日本新薬株式会社, ■■■. 社内資料.
5.4-50	Lu QL, Mann CJ, Lou F, Bou-Gharios G, Morris GE, Xue SA, et al. Functional amounts of dystrophin produced by skipping the mutated exon in the mdx dystrophic mouse. <i>Nat Med</i> . 2003;9(8):1009-14.
5.4-51	Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. <i>Ann Neurol</i> . 2013; 74: 637-47.
5.4-52	Rabbani P, Takeo M, Chou W, Myung P, Bosenberg M, Chin L, et.al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. <i>Cell</i> . 2011;145:941-55.

5.4-53	Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A, Luria V, Wajid M, Baumer A, et al. APCDD1 is a novel Wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. <i>Nature</i> . 2010;464:1043-7.
5.4-54	Fequiere PR, Wong BL, Horn PS. GP 12.11 Creatine kinase and transaminases in Duchenne muscular dystrophy. <i>Neuromuscul Disord</i> . 2008;18:806-7.
5.4-55	Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. <i>Ann Acad Med Singapore</i> . 2000;29:719-22.
5.4-56	Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production.. <i>Neurology</i> . 2018;90:e2146-54.
5.4-57	Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. <i>Sci Transl Med</i> . 2018; 10(437).