

ビルトラルセンの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ビルトラルセン	ビルテプソ点滴静注 250 mg （日本新薬株式会社）
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	
改訂の概要	「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性について十分に理解した上で、投与開始及び投与継続の可否の判断が慎重にかつ適切になされるよう、注意喚起を追記する。また、本剤が投与された全患者に対して、投与後の患者の状態を慎重に観察し、定期的な有効性評価により効果が認められない場合には投与を中止するよう注意喚起を変更した。 「11.2 その他の副作用」の項に、副作用の事象及び発現割合を、国際共同第Ⅲ相試験（NS-065/NCNP-01-301 試験）等で認められた副作用を踏まえて更新する。 「17. 臨床成績」の項に、国際共同第Ⅲ相試験（NS-065/NCNP-01-301 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	製造販売後臨床試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験（NS-065/NCNP-01-301 試験）の結果が提出され、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、医療現場に適切に情報提供する必要性より、「使用上の注意」等を改訂することが必要と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
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、<u>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。</u>〔17.1.1、17.1.2 参照〕 <u>(新設)</u> 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。<u>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。</u>〔17.1.1、17.1.2 参照〕	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、<u>適応患者の選択を行うこと。</u>〔17.1.1-17.1.3 参照〕 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与開始及び投与継続の可否を慎重に判断すること。さらに投与継続の可否の判断にあたっては、投与後に患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。</u>〔17.1.1-17.1.3 参照〕 5.3 永続的な人工呼吸が導入された患者及び歩行不能後期の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、残存している運動機能等を考慮し、投与の可否を判断すること。〔17.1.1-17.1.3 参照〕

改訂前	改訂後																																														
5.3（略）	5.4（略）																																														
5.4（略）	5.5（略）																																														
8.重要な基本的注意	8.重要な基本的注意																																														
8.2 本剤投与により β_2 ミクログロブリン増加及び NAG 増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められているため、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。〔9.2、15.2.1 参照〕	8.2 本剤投与により β_2 ミクログロブリン増加及び NAG 増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められているため、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。〔9.2、15.2.1 参照〕																																														
11.副作用	11.副作用																																														
11.2 その他の副作用	11.2 その他の副作用																																														
<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td><u>BNP 増加、駆出率減少</u></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td><u>腹痛、下痢</u></td></tr><tr><td>皮膚</td><td><u>蕁麻疹</u></td><td><u>湿疹、発疹、毛髪変色</u></td></tr><tr><td>腎臓</td><td><u>NAG 増加</u></td><td><u>β_2 ミクログロブリン増加</u></td></tr><tr><td>その他</td><td><u>発熱、インターロイキン濃度増加</u></td><td><u>注射部位紅斑、注射部位漏出</u></td></tr></table>		5%以上	5%未満	循環器	<u>BNP 増加、駆出率減少</u>		消化器		<u>腹痛、下痢</u>	皮膚	<u>蕁麻疹</u>	<u>湿疹、発疹、毛髪変色</u>	腎臓	<u>NAG 増加</u>	<u>β_2 ミクログロブリン増加</u>	その他	<u>発熱、インターロイキン濃度増加</u>	<u>注射部位紅斑、注射部位漏出</u>	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>2～5%未満</td><td>2%未満</td></tr><tr><td><u>感染症</u></td><td></td><td></td><td><u>胃腸炎、口腔感染、中耳炎、尿路感染</u></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td><u>頻脈、BNP 増加、駆出率減少</u></td><td><u>洞性頻脈、心電図異常、血中フィブリノゲン減少、血中フィブリノゲン増加</u></td></tr><tr><td><u>精神神経系</u></td><td></td><td></td><td><u>激越</u></td></tr><tr><td><u>眼</u></td><td></td><td></td><td><u>ドライアイ</u></td></tr><tr><td><u>耳</u></td><td></td><td><u>耳痛</u></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td><u>下痢、嘔吐、上腹部痛、腹痛</u></td><td><u>機能性胃腸障害</u></td></tr></table>		5%以上	2～5%未満	2%未満	<u>感染症</u>			<u>胃腸炎、口腔感染、中耳炎、尿路感染</u>	循環器		<u>頻脈、BNP 増加、駆出率減少</u>	<u>洞性頻脈、心電図異常、血中フィブリノゲン減少、血中フィブリノゲン増加</u>	<u>精神神経系</u>			<u>激越</u>	<u>眼</u>			<u>ドライアイ</u>	<u>耳</u>		<u>耳痛</u>		消化器		<u>下痢、嘔吐、上腹部痛、腹痛</u>	<u>機能性胃腸障害</u>
	5%以上	5%未満																																													
循環器	<u>BNP 増加、駆出率減少</u>																																														
消化器		<u>腹痛、下痢</u>																																													
皮膚	<u>蕁麻疹</u>	<u>湿疹、発疹、毛髪変色</u>																																													
腎臓	<u>NAG 増加</u>	<u>β_2 ミクログロブリン増加</u>																																													
その他	<u>発熱、インターロイキン濃度増加</u>	<u>注射部位紅斑、注射部位漏出</u>																																													
	5%以上	2～5%未満	2%未満																																												
<u>感染症</u>			<u>胃腸炎、口腔感染、中耳炎、尿路感染</u>																																												
循環器		<u>頻脈、BNP 増加、駆出率減少</u>	<u>洞性頻脈、心電図異常、血中フィブリノゲン減少、血中フィブリノゲン増加</u>																																												
<u>精神神経系</u>			<u>激越</u>																																												
<u>眼</u>			<u>ドライアイ</u>																																												
<u>耳</u>		<u>耳痛</u>																																													
消化器		<u>下痢、嘔吐、上腹部痛、腹痛</u>	<u>機能性胃腸障害</u>																																												

改訂前	改訂後			
	<u>呼吸器</u>			<u>咳嗽、鼻出血</u>
	<u>皮膚</u>		<u>蕁麻疹、発疹</u>	<u>湿疹、毛髪変色、膿疱性皮膚</u>
	<u>腎臓</u>		<u>尿異常、血尿、NAG 増加、尿中蛋白／クレアチニン比増加</u>	<u>蛋白尿、頻尿、尿検査異常、尿中ケトン体陽性、尿中リン増加、尿中β₂ミクログロブリン増加、尿中白血球</u>
	<u>代謝異常</u>		<u>血中トリグリセリド増加</u>	<u>食欲減退、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中リン増加</u>
	<u>その他</u>	<u>発熱</u>	<u>疲労、インターロイキン濃度増加</u>	<u>血栓性静脈炎、注射部位紅斑、注射部位溢出、歩行障害、血管確保部位血腫、転倒、CRP 増加</u>
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 40 mg/kg ^{注)} (8 例) 又は 80 mg/kg (8 例) を週 1 回 24 週間静脈内投与した。 (略)	17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第 I / II 相試験 (jRCT2080223236) 5 歳以上 13 歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィー男児患者に本剤 40 mg/kg ^{注1)} (8 例) 又は 80 mg/kg (8 例) を週 1 回 24 週間静脈内投与した。 (略)			

改訂前	改訂後																																				
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 <table><tr><th>投与群</th><th>評価時期</th><th>例数</th><th>ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{a)}</th></tr><tr><td rowspan="2">40 mg/kg</td><td>12 週後</td><td>4</td><td>-1.205 (3.262)</td></tr><tr><td>24 週後</td><td>4</td><td>1.458 (1.587)</td></tr><tr><td rowspan="2">80 mg/kg</td><td>12 週後</td><td>4</td><td>0.755 (1.024)</td></tr><tr><td>24 週後</td><td>4</td><td>4.814 (3.113)</td></tr></table> a : 正常対照に対する割合 副作用は 40 mg/kg 群で 37.5% (3/8 例) 、80 mg/kg 群で 75.0% (6/8 例) 認められた。主な副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、駆出率減少、蕁麻疹、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ増加、発熱、インターロイキン濃度増加 (各 2 例) であった ³⁾ 。 [5.1、5.2 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 40 mg/kg (8 例) 又は 80 mg/kg (8 例) を週 1 回 20 週間又は 24 週間静脈内投与した。 (略)	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)) ^{a)}	40 mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)	24 週後	4	1.458 (1.587)	80 mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)	24 週後	4	4.814 (3.113)	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 <table><tr><th>投与群</th><th>評価時期</th><th>例数</th><th>ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{注 2)}</th></tr><tr><td rowspan="2">40 mg/kg</td><td>12 週後</td><td>4</td><td>-1.205 (3.262)</td></tr><tr><td>24 週後</td><td>4</td><td>1.458 (1.587)</td></tr><tr><td rowspan="2">80 mg/kg</td><td>12 週後</td><td>4</td><td>0.755 (1.024)</td></tr><tr><td>24 週後</td><td>4</td><td>4.814 (3.113)</td></tr></table> 副作用は 40 mg/kg 群で 37.5% (3/8 例) 、80 mg/kg 群で 75.0% (6/8 例) 認められた。主な副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、駆出率減少、蕁麻疹、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ増加、発熱、インターロイキン濃度増加 (各 2 例) であった ³⁾ 。 [5.1-5.3 参照] 注 1) 本剤の承認された用法・用量は「通常、ビルトラルセンとして 80 mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。」である。 注 2) 正常対照に対する割合 17.1.2 海外第Ⅱ相試験 歩行可能な 4 歳以上 10 歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者に本剤 40 mg/kg ^{注 1)} (8 例) 又は 80 mg/kg (8 例) を週 1 回 20 週間又は 24 週間静脈内投与した。 (略)	投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{注 2)}	40 mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)	24 週後	4	1.458 (1.587)	80 mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)	24 週後	4	4.814 (3.113)
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)) ^{a)}																																		
40 mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)																																		
	24 週後	4	1.458 (1.587)																																		
80 mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)																																		
	24 週後	4	4.814 (3.113)																																		
投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{注 2)}																																		
40 mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)																																		
	24 週後	4	1.458 (1.587)																																		
80 mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)																																		
	24 週後	4	4.814 (3.113)																																		

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)) ^{a)}
40 mg/kg	<u>24 週後</u>	8	5.4 (2.40)
80 mg/kg	<u>24 週後</u>	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⁹⁾。 [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
80 mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。」である。

(新設)

投与 24 週後におけるジストロフィンの発現の
本剤投与前からの変化量

投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{注2)}
40 mg/kg	<u>24 週後</u>	8	5.4 (2.40)
80 mg/kg		8	5.3 (4.48)

副作用は認められなかった⁹⁾。 [5.1-5.3 参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (jRCT2080224893)

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

改訂前	改訂後															
	投与 48 週後における床上起き上がり時間（速度）の 投与前からの変化量 <table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">評価 時期</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">床上起き上がり時間（速度）</th></tr><tr><th>投与開始前からの 変化量^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間]</th><th>投与開始前からの 変化量の群間差^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間] P 値^{注 3、4)}</th></tr><tr><td>本剤 80 mg/kg</td><td rowspan="2">48 週後</td><td>33</td><td>0.009 [-0.010,0.028]</td><td rowspan="2">-0.004 [-0.030,0.022]</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>35</td><td>0.013 [-0.006,0.032]</td></tr></table> 副作用は 28.9%（11/38 例）認められた。主な副作用は、発熱 4 例、嘔吐、尿異常、血中トリグリセリド増加が各 3 例、下痢、上腹部痛、疲労、耳痛、頻脈、血尿、尿中蛋白／クレアチニン比増加が各 2 例であった¹⁰⁾。 [5.1-5.3 参照] 注 3) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、遺伝子変異及び地域を固定効果、年齢及びベースライン値を共変量とした mixed-effect model with repeated measures（MMRM）により算出した。共分散構造は無構造とし、疾患進行により初めて検査が実施できなかった場合は 0 を代入し、それ以降の未実施は欠測として扱った。 注 4) 有意水準両側 4.9% 18.薬効薬理 18.2 エクソン 53 スキッピング活性	投与群	評価 時期	例数	床上起き上がり時間（速度）		投与開始前からの 変化量 ^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間]	投与開始前からの 変化量の群間差 ^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間] P 値 ^{注 3、4)}	本剤 80 mg/kg	48 週後	33	0.009 [-0.010,0.028]	-0.004 [-0.030,0.022]	プラセボ	35	0.013 [-0.006,0.032]
投与群	評価 時期				例数	床上起き上がり時間（速度）										
		投与開始前からの 変化量 ^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間]	投与開始前からの 変化量の群間差 ^{注 3)} (最小二乗平均値) [95.1%信頼区間] P 値 ^{注 3、4)}													
本剤 80 mg/kg	48 週後	33	0.009 [-0.010,0.028]	-0.004 [-0.030,0.022]												
プラセボ		35	0.013 [-0.006,0.032]													

改訂前	改訂後
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 <u>10),11)</u>。 23.主要文献 1) ~9) (略) <u>(新設)</u> <u>10)</u> エクソン 45-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020 年 3 月 25 日、CTD 2.6.2.2.1） <u>11)</u> エクソン 48-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020 年 3 月 25 日、CTD 2.6.2.2.2）	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 <u>11),12)</u>。 23.主要文献 1) ~9) (略) <u>10)</u> 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 <u>11)</u> エクソン 45-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020 年 3 月 25 日、CTD 2.6.2.2.1） <u>12)</u> エクソン 48-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：2020 年 3 月 25 日、CTD 2.6.2.2.2）