



診療と新薬 Web

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する ビルトランセンの実臨床下での安全性： 特定使用成績調査の中間集計報告

早瀬善仁¹⁾／堀内沙莉¹⁾／河野朱莉²⁾／高垣和孝¹⁾

● 要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対してビルトランセンを実臨床下で長期投与した際の安全性を評価する目的で、特定使用成績調査を実施した。調査方法は全例調査方式で行い、その中間集計を実施するとともに、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用の発現状況、安全性に影響を与える要因について検討した。本中間集計の安全性解析対象症例は95例であり、投与開始時の平均年齢は14.7歳であった。このうち副作用発現割合（例数）は56.84%（54例）であり、主な副作用は β -NアセチルDグルコサミニダーゼ增加、尿中 $\beta2$ ミクログロブリン增加、腎石灰沈着症、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、シスタチンC增加、脳性ナトリウム利尿ペプチド增加であった。本中間集計において、臨床管理上問題となる新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

キーワード：デュシェンヌ型筋ジストロフィー、エクソン・スキップ療法、ビルトランセン、特定使用成績調査、安全性

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は、ジストロフィン遺伝子の変異により筋細胞膜の裏打ちタンパク質であるジストロフィンが欠損することで生じるX連鎖性潜性（劣性）の遺伝性筋疾患で、筋ジストロフィーのなかで最も患者数が多い¹⁾。進行性の筋力低下を特徴とし、5歳前後から走れないなどの症状があらわれ、未治療では13歳以前に車いす生活となり、その後、呼吸不全や心筋症、側弯などの合併症があらわれ死亡に至る²⁾。DMDに対しては全身性コルチコステロイドによる抗炎症療法、リハビリテーション、呼吸管理、心筋症治療、整形外科的治療、疼痛管理、心理社会的ケアなどの集学的アプローチが生活の質（QOL）や予後の改善をもたらすとされているが³⁾、根本的な治療法が

ない状況が続いていた。しかし、近年、遺伝子治療や細胞移植、ジストロフィンのホモログであるユートロフィンのアップレギュレーションなど、DMDの原因にアプローチする新規治療法の開発が進展している⁴⁾。

ビルトランセン（ビルテプソ[®]点滴静注250mg：以下、本剤）は、エクソン・スキップ療法を基盤とするDMD治療薬である。本剤はモルフォリノ構造を有するアンチセンス核酸で、エクソン53を標的とし、正常なジストロフィンと比べて部分的にせよ機能を有すると考えられる短縮型ジストロフィンを発現させることで、筋力低下症状の軽減を期待するものである⁵⁾。

本剤の国内医師主導臨床試験⁶⁾、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験⁷⁾、海外第Ⅱ相試験⁸⁾では、ジストロフィンの発現増加が認められるとともに、有害事象および副

1) 日本新薬株式会社 信頼性保証統括部 臨床調査部

2) 日本新薬株式会社 研究開発本部 研開企画統括部 メディカルプランニング部

表 1 安全性検討事項とその定義

重要な潜在的リスク	<p>●過敏症 MedDRA/J (ver.28.0) SMQ「過敏症」(狭域)に該当する副作用</p> <p>●腎機能障害 腎および尿路障害(器官別大分類), または腎尿路系検査および尿検査(高位グループ語), または尿検査項目に関連する以下のいずれかの基本語に該当する副作用 β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加, α1 ミクログロブリン増加, 尿中 β2 ミクログロブリン増加および尿中ケトン体陽性</p>
重要な不足情報	<p>●長期投与患者および原疾患が進行した患者における安全性プロファイル 本剤投与が 48 週以上の患者(長期投与患者)で発現した副作用および患者背景で自立歩行が不可能の患者(原疾患が進行した患者)で発現した副作用</p> <p>●4 歳未満の患者における安全性プロファイル 患者背景で 4 歳未満の患者において発現した副作用</p> <p>●腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル 患者背景で合併症として腎機能障害有りの患者において発現した副作用</p>

作用はいずれの臨床試験でも軽度または中等度であり、有害事象および副作用による投与中止や死亡は認められなかったことが報告されている。これらの臨床試験の結果に基づき、本剤は 2020 年 3 月に医薬品条件付き早期承認制度により日本国内での製造販売承認を取得した。承認条件は以下のとおりである。

- ・医薬品リスク管理計画書 (RMP) を策定の上、適切に実施すること。
- ・国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- ・本剤の有効性および安全性の確認を目的とした臨床試験および国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績および解析結果を提出すること。

国内での治験症例は国内医師主導臨床試験では 10 例、国内第 I / II 相試験では 16 例と限られているため、日本の実臨床における DMD 患者を対象とした安全性データが求められている。以上のことから、使用実態下における本剤の長期使用時の安全性、RMP の安全性検討事項に該当する副作用の発現状況および安全性に影響を与える要因について検討するため、長期使用に関する特定使用成績調査(以下、本調査)を実施している。本稿では中間集

計の結果(以下、本中間集計)を報告する。

I. 方法と対象

1. 調査方法・調査期間

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成 16 年 12 月 20 日付厚生労働省令第 171 号)」(GPSP 省令)を遵守して実施した。本剤納入予定の医療機関には、原則として本剤納入前に本調査に関する契約を締結し、調査を開始した。調査方法は全例調査方式とし、症例登録期間は 2020 年 5 月 20 日～2028 年 5 月 31 日の 8 年間、調査期間は 2020 年 5 月 20 日～2029 年 5 月 31 日の 9 年間とした。

2. 対象

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 患者とした。対象となる DMD の推定患者数は非常に少数のため、目標症例数は設定せず、本剤が投与されたすべての患者を対象とした。

本中間集計では、2025 年 3 月 24 日までにデータ固定された症例のうち、結果の公表について同意が得られた施設の症例のみを解析対象とした。

3. 観察期間

観察期間は使用実態下で観察し得る期間(本剤投与開始から最長 9 年間)で、本剤の投与が中止された場合には中止までの期間とした。

4. 調査項目・評価方法

1) 患者背景

主な調査項目は、本剤投与開始時点における性

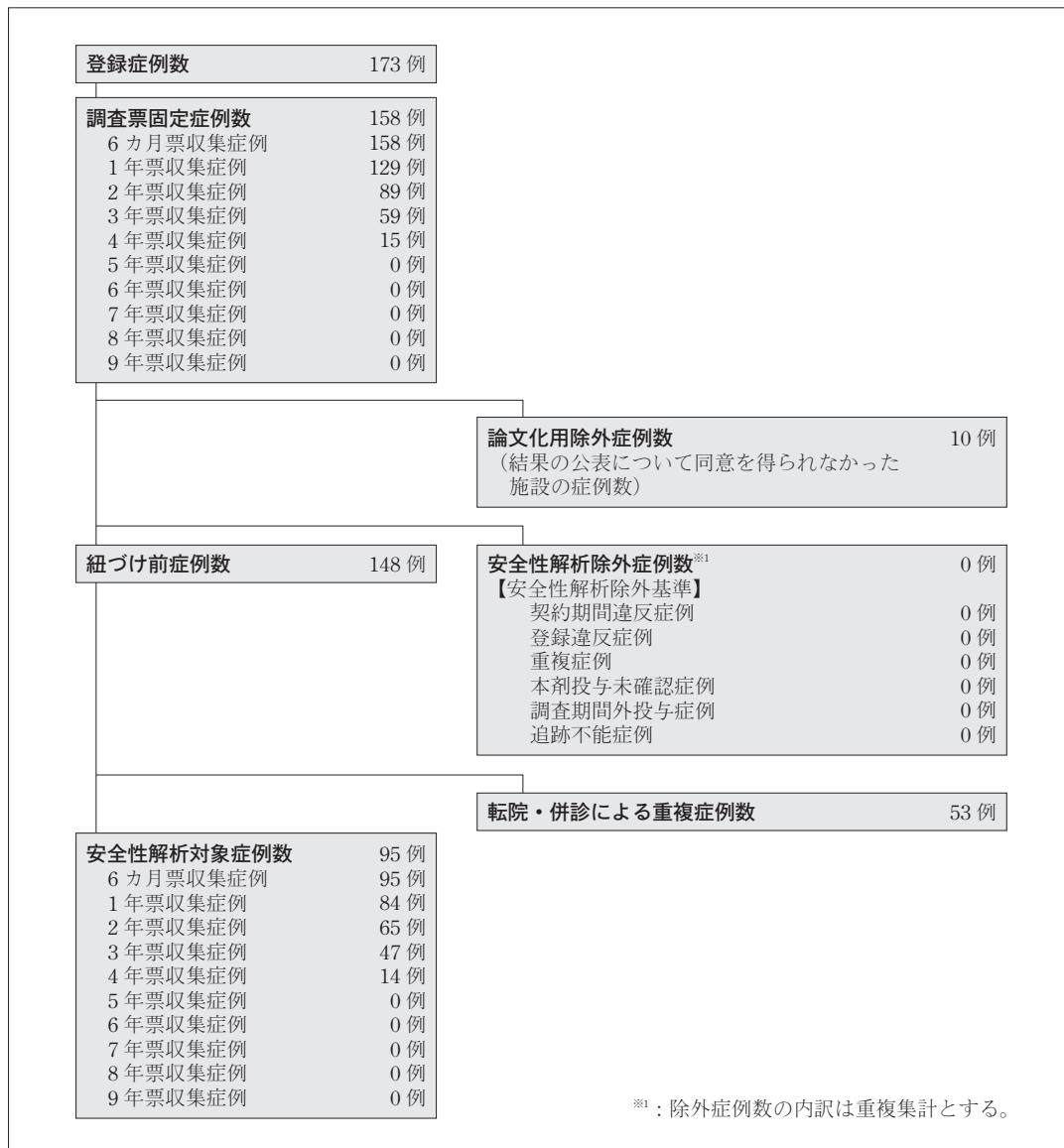


図1 症例構成

別、年齢、身長、体重、入院・外来の区分、既往歴、合併症、ジストロフィン遺伝子検査（エクソン欠失部位）、歩行の状況、人工呼吸器の使用状況、治療内容名などとした。なお、併用薬剤、HAL[®]医療用下肢タイプの使用、リハビリテーション、併用療法は、投与開始時から6カ月時までを患者背景とした。

2) 安全性

主な調査項目は、本剤投与中または投与後に発現した有害事象名（臨床検査値の異常変動を含む）、発現日、重篤性、本剤の処置、転帰、本剤との関連性などとした。また、腎機能については、腎機能検査、尿沈渣検査、尿細胞診、腎尿路系の超音波検査を調査項目とした。本剤との因果関係が否定できな

い有害事象を副作用とし、「ICH国際医療用語集日本語版（MedDRA/J）ver.28.0」を用いてコード化した。

副作用のうち、次の項目に該当する事象を重篤な副作用と定義した。①死亡、②死亡につながるおそれのあるもの、③障害、④障害につながるおそれのあるもの、⑤治療のために入院または入院期間の延長が必要なもの、⑥①～⑤に準じて重篤、⑦後世代における先天性の疾患または異常

本剤のRMPにおける安全性検討事項のうち、本調査の対象となっている重要な潜在的リスク（過敏症、腎機能障害）、重要な不足情報（長期投与患者および原疾患が進行した患者における安全性プロファイル、4歳未満の患者における安全性プロファ

表2 患者背景

背景因子	区分	症例数 (%)	背景因子	区分	症例数 (%)
対象症例数		95			
本剤投与期間 [日]	平均値	857.9	合併症	無	25 (26.32)
	標準偏差	436.7		有	70 (73.68)
	最小値	1		不明・未記載	0 (0.00)
	中央値	1067.0	肝機能障害	無	92 (96.84)
	最大値	1518		有	3 (3.16)
性別	男	95 (100.00)	腎機能障害	不明・未記載	0 (0.00)
	女	0 (0.00)		無	92 (96.84)
	不明・未記載	0 (0.00)		有	3 (3.16)
診断名	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	95 (100.00)		不明・未記載	0 (0.00)
	その他	0 (0.00)	その他	無	26 (27.37)
	不明・未記載	0 (0.00)		有	69 (72.63)
ジストロフィン遺伝子検査	なし	1* (1.05)		不明・未記載	0 (0.00)
	エクソン43-52欠失	0 (0.00)	自立歩行	可能	36 (37.89)
	エクソン45-52欠失	30 (31.58)		不可能	59 (62.11)
	エクソン47-52欠失	2 (2.11)		不明・未記載	0 (0.00)
	エクソン48-52欠失	21 (22.11)	車いす使用	無	30 (31.58)
	エクソン49-52欠失	15 (15.79)		有	65 (68.42)
	エクソン50-52欠失	6 (6.32)		不明・未記載	0 (0.00)
	エクソン52欠失	20 (21.05)	使用状況	未使用	0 (0.00)
	その他	0 (0.00)		一日のうち部分的に使用	9 (9.47)
	不明・未記載	0 (0.00)		一日中使用	49 (51.58)
年齢 [歳]	4歳未満 (0~3歳)	5 (5.26)		終日、ベッド上	7 (7.37)
	4歳以上12歳未満 (4~11歳)	34 (35.79)		不明・未記載	0 (0.00)
	12歳以上20歳未満 (12~19歳)	32 (33.68)	人工呼吸器使用	無	67 (70.53)
	20歳以上	24 (25.26)		有	28 (29.47)
	不明・未記載	0 (0.00)		不明・未記載	0 (0.00)
身長** [cm]	平均値	14.7	種類	非侵襲的陽圧換気	24 (25.26)
	標準偏差	8.5		気管切開	4 (4.21)
	最小値	1		不明・未記載	0 (0.00)
	中央値	13.0	使用状況	一日のうち部分的に使用	17 (17.89)
	最大値	43		一日中使用	11 (11.58)
体重 [kg]	平均値	135.35		不明・未記載	0 (0.00)
	標準偏差	23.50	全身性 コルチコステロイド剤の 使用状況	未使用	38 (40.00)
	最小値	74.0		使用歴あり	11 (11.58)
	中央値	141.50		使用中	46 (48.42)
	最大値	173.0		不明・未記載	0 (0.00)
	10kg未満	1 (1.05)	併用薬剤	無	12 (12.63)
	10kg以上30kg未満	41 (43.16)		有	83 (87.37)
	30kg以上50kg未満	26 (27.37)		不明・未記載	0 (0.00)
	50kg以上	27 (28.42)	HAL®医療用 下肢タイプの使用	無	95 (100.00)
	不明・未記載	0 (0.00)		有	0 (0.00)
	不明・未記載	0 (0.00)		不明・未記載	0 (0.00)
診療区分	入院	30 (31.58)	リハビリテーション	無	22 (23.16)
	外来	65 (68.42)		有	73 (76.84)
	不明・未記載	0 (0.00)		不明・未記載	0 (0.00)
既往歴	無	62 (65.26)	併用療法	無	93 (97.89)
	有	33 (34.74)		有	2 (2.11)
	不明・未記載	0 (0.00)		不明・未記載	0 (0.00)

併用薬剤、HAL®医療用下肢タイプの使用、リハビリテーション、併用療法は、投与開始時から6カ月時までの患者背景、それ以外は投与開始時の患者背景を示す。

*本剤の投与を開始した施設とは別の施設で遺伝子検査が実施されており、本剤の適応患者であることを確認している。

**身長：対象症例数 89 例

表3 副作用の発現状況(1)

発現時期	～6カ月 (1～180日)	6カ月～1年 (181～365日)	1～2年 (366～730日)	2～3年 (731～1095日)	3年～ (1096日～)	発現時期 不明・未記載	全時期の合計
対象症例数	95	90	75	55	34	95	95
副作用の発現症例数	26	29	25	16	8	2	54
副作用の発現割合	27.37%	32.22%	33.33%	29.09%	23.53%	2.11%	56.84%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合: %)						
感染症および寄生虫症	1 (1.05)	3 (3.33)	2 (2.67)	1 (1.82)	1 (2.94)	0 (0.00)	6 (6.32)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
胃腸炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
上咽頭炎	1 (1.05)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
上気道感染	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
COVID-19	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	1 (1.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
結膜新生物	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (1.11)	2 (2.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
脾腫	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
脾臓石灰化	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
代謝および栄養障害	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
食欲減退	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
神経系障害	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
熱性痙攣	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
眼障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
アレルギー性結膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
心臓障害	2 (2.11)	3 (3.33)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (7.37)
心不全	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
慢性心不全	0 (0.00)	2 (2.22)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
心筋症	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
右室不全	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
洞性頻脈	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
心室性期外収縮	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
血管障害	2 (2.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
川崎病	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
血管痛	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
呼吸停止	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)

副作用の分類は、ICH国際医療用語集日本語版(MedDRA/J) ver.28.0に基づく

イル、腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル)に該当する副作用は表1のとおり定義した。

5. 統計解析

要約統計量は、例数(割合)、平均値(標準偏差)および中央値(最小値～最大値)で示した。副作用の発現例数を発現時期別に集計し、発現割合を算出した。過敏症および腎機能障害の発現例数を個別に集計し、発現割合を算出した。安全性に影響を与える要因の探索的な検討として、自立歩行(可能・不可能)、年齢(4歳未満・4歳以上12歳未

満・12歳以上20歳未満・20歳以上)、体重(10kg未満・10kg以上30kg未満・30kg以上50kg未満・50kg以上)、腎機能障害(有・無)ごとに副作用の発現割合を算出し、区分数が2の背景因子ではFisherの直接確率検定、区分数が3以上の背景因子では χ^2 検定を実施し、有意水準は両側5%とした。各患者の背景因子が不明もしくは未記載であった場合は、仮説検定より除外した。統計解析はSAS ver. 9.4を用いて行った。

表3 副作用の発現状況(2)

発現時期	～6カ月 (1～180日)	6カ月～1年 (181～365日)	1～2年 (366～730日)	2～3年 (731～1095日)	3年～ (1096日～)	発現時期 不明・未記載	全時期の合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合: %)						
胃腸障害	1 (1.05)	1 (1.11)	3 (4.00)	2 (3.64)	2 (5.88)	2 (2.11)	8 (8.42)
腹 痛	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
便 秘	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	1 (1.82)	1 (2.94)	1 (1.05)	4 (4.21)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
胃 炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
悪 心	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)	1 (1.05)
脾脂肪変性	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
軟 便	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	1 (1.05)
肝胆道系障害	2 (2.11)	1 (1.11)	2 (2.67)	2 (3.64)	1 (2.94)	0 (0.00)	8 (8.42)
胆石症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	2 (2.11)
肝機能異常	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
脂肪肝	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
肝障害	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
胆囊ポリープ	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.64)	1 (2.94)	0 (0.00)	3 (3.16)
うっ血性肝障害	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.32)	3 (3.33)	3 (4.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (8.42)
ざ 痢	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
湿 疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
紅 斑	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
黒 子	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
発 疹	2 (2.11)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
蕁麻疹	2 (2.11)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
慢性蕁麻疹	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
背部痛	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
横紋筋融解症	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
腎および尿路障害	3 (3.16)	9 (10.00)	6 (8.00)	2 (3.64)	1 (2.94)	0 (0.00)	16 (16.84)
膀胱憩室	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
着色尿	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
排尿困難	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
ミオグロビン尿	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
腎石灰沈着症	0 (0.00)	4 (4.44)	4 (5.33)	1 (1.82)	1 (2.94)	0 (0.00)	7 (7.37)
腎結石症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
乏 尿	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
蛋白尿	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
腎尿細管障害	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
腎機能障害	2 (2.11)	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (4.21)
膀胱壁肥厚	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)

副作用の分類は、ICH国際医療用語集日本語版(MedDRA/J) ver.28.0に基づく

II. 結 果

2025年3月24日までに、110施設114診療科と本調査に関する契約を締結し、173例が登録され、そのうち158例の調査票(6カ月票:158例、1年票:129例、2年票:89例、3年票:59例、4年票:15例)を固定し、結果の公表について同意を得られなかった施設の10症例を論文化用除外症例として除外した。安全性解析除外基準に該当する症

例は認められなかったが、症例の紐づけの結果、53例が転院もしくは併診による重複症例であることを確認したため、95例を対象症例として集計解析を行った(図1)。

1. 患者背景

本剤の投与期間の平均日数(±標準偏差)は857.9(±436.7)日であった。全症例が男性で、投与開始時の平均年齢(±標準偏差)は14.7(±8.5)歳、最小値は1歳、最大値は43歳であり、4歳未

表3 副作用の発現状況(3)

発現時期	～6カ月 (1～180日)	6カ月～1年 (181～365日)	1～2年 (366～730日)	2～3年 (731～1095日)	3年～ (1096日～)	発現時期 不明・未記載	全時期の合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合: %)						
生殖系および乳房障害	1 (1.05)	1 (1.11)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (4.21)
良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
前立腺腫大	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
前立腺石灰化	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
前立腺囊胞	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.26)	1 (1.11)	2 (2.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (8.42)
胸 痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
浮 腫	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
発 熱	3 (3.16)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (4.21)
注射部位腫脹	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
注射部位瘢痕	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
臨床検査	11 (11.58)	19 (21.11)	17 (22.67)	11 (20.00)	4 (11.76)	0 (0.00)	38 (40.00)
尿中β2ミクログロブリン增加	3 (3.16)	4 (4.44)	4 (5.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (9.47)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	4 (4.21)	7 (7.78)	6 (8.00)	3 (5.45)	2 (5.88)	0 (0.00)	20 (21.05)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	2 (2.22)	1 (1.33)	2 (3.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	2 (2.22)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
血中尿酸増加	0 (0.00)	1 (1.11)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
血中亜鉛減少	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
フィブリリンDダイマー増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
尿中ブドウ糖陽性	2 (2.11)	4 (4.44)	5 (6.67)	3 (5.45)	1 (2.94)	0 (0.00)	7 (7.37)
尿中赤血球陽性	0 (0.00)	2 (2.22)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
尿円柱	0 (0.00)	2 (2.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
白血球数増加	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
尿中白血球陽性	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
尿沈渣陽性	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
駆出率減少	1 (1.05)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)
尿中蛋白陽性	2 (2.11)	3 (3.33)	5 (6.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (7.37)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (2.11)	2 (2.22)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (5.26)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
尿中ケトン体陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
シスタチンC増加	1 (1.05)	1 (1.11)	2 (2.67)	2 (3.64)	2 (5.88)	0 (0.00)	7 (7.37)
尿細胞診異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
肝酵素上昇	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
尿潜血	0 (0.00)	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	2 (3.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.16)
大腿骨骨折	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.05)
脛骨骨折	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	1 (1.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.11)

副作用の分類は、ICH国際医療用語集日本語版(MedDRA/J)ver.28.0に基づく

満の患者の割合(例数)は5.26%(5例)であった。腎機能障害の合併症有りは3.16%(3例)、その他合併症有りは72.63%(69例)であり、うち38例が心不全や心機能障害を含む心臓障害であった。自立歩行が不可能な患者は62.11%(59例)、全身性コルチコステロイド剤使用中の患者は48.42%(46例)であった(表2)。

2. 副作用の発現状況

副作用は全時期の合計で56.84%(54例)に認められた。最も多く認められた副作用はβ-Nアセチ

ルDグルコサミニダーゼ増加の20例であった。その他、5%以上の患者に認められた副作用は、腎石灰沈着症、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加およびシスタチンC増加であった(表3)。

重篤な副作用が4.21%(4例)に認められ、その内訳は、慢性心不全、呼吸停止、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、駆出率減少、発熱、乏尿、浮腫、腎機能障害、肝機能異常がそれぞれ1例であり、2

表 4 過敏症に該当する副作用の発現状況

対象症例数	95
副作用の発現症例数	7
副作用の発現割合	7.37%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合 : %)
眼障害	1 (1.05)
アレルギー性結膜炎	1 (1.05)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.32)
湿疹	1 (1.05)
発疹	2 (2.11)
蕁麻疹	3 (3.16)
慢性蕁麻疹	1 (1.05)

副作用の分類は、ICH 国際医療用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.28.0 に基づく

表 5 腎機能障害に該当する副作用の発現状況

対象症例数	95
副作用の発現症例数	40
副作用の発現割合	42.11%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合 : %)
腎および尿路障害	16 (16.84)
膀胱憩室	1 (1.05)
着色尿	1 (1.05)
排尿困難	1 (1.05)
ミオグロビン尿	1 (1.05)
腎石灰沈着症	7 (7.37)
腎結石症	1 (1.05)
乏尿	1 (1.05)
蛋白尿	2 (2.11)
腎尿細管障害	1 (1.05)
腎機能障害	4 (4.21)
膀胱壁肥厚	1 (1.05)
臨床検査	35 (36.84)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン增加	9 (9.47)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ增加	20 (21.05)
尿中ブドウ糖陽性	7 (7.37)
尿中赤血球陽性	3 (3.16)
尿円柱	2 (2.11)
尿中白血球陽性	1 (1.05)
尿沈渣陽性	1 (1.05)
尿中蛋白陽性	7 (7.37)
尿中蛋白／クレアチニン比增加	1 (1.05)
尿中ケトン体陽性	1 (1.05)
シスタチン C 増加	7 (7.37)
尿細胞診異常	1 (1.05)
尿潜血	1 (1.05)

副作用の分類は、ICH 国際医療用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.28.0 に基づく

表6 患者背景別の副作用発現状況

背景因子	区分	対象症例数	発現症例数	発現割合(%)	発現割合の 両側95%信頼区間	p値
対象症例数	—	95	54	56.84	46.28～66.97	—
自立歩行	可能	36	23	63.89	46.22～79.18	F) p = 0.295
	不可能	59	31	52.54	39.12～65.70	
	不明・未記載	0	0	—	—～—	
年齢	4歳未満	5	2	40.00	5.27～85.34	χ) p = 0.087
	4歳以上12歳未満	34	23	67.65	49.47～82.61	
	12歳以上20歳未満	32	13	40.63	23.70～59.36	
	20歳以上	24	16	66.67	44.68～84.37	
	不明・未記載	0	0	—	—～—	
体重	10kg未満	1	0	0.00	0.00～97.50	χ) p = 0.706
	10kg以上30kg未満	41	23	56.10	39.75～71.53	
	30kg以上50kg未満	26	15	57.69	36.92～76.65	
	50kg以上	27	16	59.26	38.80～77.61	
	不明・未記載	0	0	—	—～—	
腎機能障害	無	92	51	55.43	44.70～65.81	F) p = 0.256
	有	3	3	100.00	29.24～100.00	
	不明・未記載	0	0	—	—～—	

F) Fisher の直接確率検定, χ) χ² 検定

例以上の症例に共通して発現した重篤な副作用はなかった。うち3例は投与を中止し、慢性心不全、駆出率減少および脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が認められた1例は死亡に至った。4例はいずれも成人例で、投与開始時に心不全を合併していた。

発現時期別の副作用発現割合は投与開始から6カ月で27.37% (26例/95例)、6カ月～1年で32.22% (29例/90例)、1～2年で33.33% (25例/75例)、2～3年で29.09% (16例/55例)、3年以降で23.53% (8例/34例) であり、発現時期不明・未記載が2.11% (2例/95例) であった (表3)。

3. 安全性検討事項に該当する副作用の発現状況

1) 重要な潜在的リスク

①過敏症

過敏症に該当する副作用は7.37% (7例) に認められた。副作用の内訳は、蕁麻疹が3例、発疹が2例、アレルギー性結膜炎、湿疹、慢性蕁麻疹がそれぞれ1例であった (表4)。

②腎機能障害

腎機能障害に該当する副作用は42.11% (40例) に認められた。副作用の内訳は、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が20例、尿中β2ミクログロブリン増加が

グロブリン増加が9例、腎石灰沈着症、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、シスタチンC増加が各7例、腎機能障害が4例、尿中赤血球陽性が3例、蛋白尿および尿円柱が各2例、膀胱憩室、着色尿、排尿困難、ミオグロビン尿、腎結石症、乏尿、腎尿細管障害、膀胱壁肥厚、尿中白血球陽性、尿沈渣陽性、尿中蛋白／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿細胞診異常、尿潜血がそれぞれ1例であった (表5)。

2) 重要な不足情報

①長期投与患者および原疾患が進行した患者における安全性プロファイル

長期投与患者 (本剤投与が48週以上の患者) は95例中80例で、副作用発現割合は58.75% (47例/80例) であった。最も多く認められた副作用はβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の18例で、次いで尿中β2ミクログロブリン増加が9例、腎石灰沈着症、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、シスタチンC増加がそれぞれ7例であった。原疾患が進行した患者 (患者背景で自立歩行が不可能の患者) は95例中59例で、副作用発現割合は52.54% (31例/59例) であった。最も多く認められた

副作用は β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の15例で、次いで尿中ブドウ糖陽性の7例であった。

②4歳未満の患者における安全性プロファイル

4歳未満の患者は95例中5例で、副作用発現割合は40.00%（2例/5例）であり、気管支炎、腎石灰沈着症、尿細胞診異常がそれぞれ1例であった。

③腎機能障害を有する患者における安全性プロファイル

腎機能障害を有する患者は95例中3例で、全例に副作用が認められ、その内訳は、慢性心不全、胃炎、湿疹、蕁麻疹、膀胱憩室、腎石灰沈着症、膀胱壁肥厚、前立腺囊胞、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、駆出率減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、シスタチンC増加がそれぞれ1例であった。

4. 安全性に影響を与える要因の検討

自立歩行（可能・不可能）、年齢（4歳未満・4歳以上12歳未満・12歳以上20歳未満・20歳以上）、体重（10kg未満・10kg以上30kg未満・30kg以上50kg未満・50kg以上）、腎機能障害（有・無）のいずれの項目も、統計学的有意差は認められなかった（表6）。

III. 考 察

本剤が投与されている国内のDMD患者全例を対象とした本調査を実施し、中間集計として95例における安全性の検討を行った。本中間集計は日本において様々な背景を有するDMD患者集団を対象に、実臨床下における本剤の長期投与時の安全性を評価した初の報告である。

2つの国内臨床試験⁶⁾⁷⁾の対象集団（6～16歳および5～12歳）に対して、本中間集計における投与患者は1歳から43歳であったことから、実臨床下では幅広い年齢層の患者に本剤が投与されている実態が明らかになった。また、これまでに実施されている国内外臨床試験^{6)～10)}では、本剤投与の最小年齢は4歳であったことに加えて、歩行不能といった原疾患が進行した患者の症例数が限られていたが、本中間集計では4歳未満の患者が5例、歩行不能の患者が59例含まれていた。これらの幅広い患者層の副作用発現割合を見るために、年齢層別に副作用発現割合を解析したところ、有意な差は認め

られなかった。このように、これまでの臨床試験で不足していた4歳未満および歩行不能患者に対する安全性データが得られたことは、今後の本剤の適正使用を考える上で非常に有意義である。

全体の副作用発現割合は56.84%であったが、投与期間を通じてその発現割合に大きな変動はなかった。投与直後あるいは投与期間が長くなるにつれて副作用発現割合が高くなるといった事象は認められなかったことから、特定の投与期間に依存せず、投与期間全体を通じた注意深い観察の必要性が確認されたものと考える。

本中間集計において、重篤な副作用が4例（4.21%）に認められた。そのうち3例は投与中止、1例は死亡に至った。これら4例は、本剤投与開始時にいずれも成人であり、心不全を合併していた。DMD患者は加齢とともに心不全を含む心機能障害を合併することが知られており、日本のDMD患者337例を対象とした縦断的研究では、心機能障害を有する患者割合は8歳以降増加し、15歳以降では75%以上に達したと報告されている¹¹⁾。デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014¹²⁾で、定期的な心機能評価の実施が推奨されていることに加え、本剤の電子添文で、有効性および安全性が確立していない歩行不能後期のDMD患者に対して注意喚起がなされていることから⁵⁾、心不全を含む心機能障害が多くみられる歩行不能後期では、引き続き慎重な経過観察が必要である。

本中間集計で5%以上の患者に認められた副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加を除いて、いずれも本剤のRMPにおける安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクである腎機能障害に関するものである。本剤の電子添文には、投与中は定期的に腎機能検査を行うよう注意喚起がなされており⁵⁾、腎機能について注意深い観察が必要である。

安全性に影響を与える要因の探索的な検討として患者背景別に副作用発現割合を比較した結果、自立歩行（可能・不可能）、年齢（4歳未満・4歳以上12歳未満・12歳以上20歳未満・20歳以上）、体重（10kg未満・10kg以上30kg未満・30kg以上50kg未満・50kg以上）、腎機能障害（有・無）のいずれの項目も、統計学的有意差は認められず、要因の特定には至らなかった。今回は、交絡因子を考慮しておらず、本中間集計の結果だから安全性

への影響について結論付けることは困難であることから、データの蓄積を重ね、さらなる検討を実施する必要がある。

以上のように、本中間集計により、本剤の安全性検討事項に関する副作用の発現リスクに関して結論が得られた訳ではないが、本中間集計時点で臨床的に特段の対応を必要とする懸念が追加されることはなかった。また、本剤使用中は定期的な副作用の監視と副作用発現時の適切な処置が重要となるため、本調査を継続し、正確な安全性情報の提供と本剤適正使用のための安全対策の実施に引き続き取り組む所存である。

本調査は、比較対照群なしの調査であること、非介入試験という使用成績調査の性質（実臨床下におけるデータ収集）から一定数のデータの欠測値が確認されていること、長期投与の症例数は限られていること、ならびに論文化用除外症例が発生していることから、結果の解釈には注意を要する。なお、本中間集計の内容は、今後の最終解析の結果と異なる可能性があり得ることに留意されたい。

IV. 結論

DMD患者に実臨床下で本剤を長期に投与した際の安全性を検討する目的で実施している本調査の中間集計において、現時点で臨床上、追加の安全対策を必要とする懸念は確認されなかった。ただし、本中間集計は最終評価ではなく、今後も本調査にて本剤の安全性の評価を継続する。現時点での本中間集計が本剤の適正使用推進の一助になるならば幸いである。

利益相反

本調査は日本新薬株式会社により実施された。著者らは日本新薬株式会社の社員である。

謝辞

本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました全国医療機関の先生方・関係者の皆様に心より感謝申し上げます。また、本論文のためのデータ解析はシミック株式会社、草稿作成作業および投稿支援はウイルメディカルコミュニケーションズ株式会社により実施されました。

文献

- Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; **51**: 919-928.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 77-93.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 177-189.
- Roberts TC, Wood MJA, Davies KE. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Drug Discov* 2023; **22**: 917-934.
- 日本新薬株式会社：ビルテプソ[®]点滴静注液 250 mg添付文書。2021年11月改訂（第4版）
- Komaki H, Nagata T, Saito T, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018; **10**: eaan0713.
- Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; **7**: 2393-2408.
- Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; **77**: 982-991.
- Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Long-Term Functional Efficacy and Safety of Viltolarsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022; **9**: 493-501.
- Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. *J Neuromuscul Dis* 2023; **10**: 439-447.
- Awano H, Nambu Y, Itoh C, et al. Longitudinal data of serum creatine kinase levels and motor, pulmonary, and cardiac functions in 337 patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2024; **69**: 604-612.
- 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2014。南江堂、東京、2014。

Safety of Viltolarsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Clinical Practice:

Interim Analysis of Post-marketing Surveillance in Japan

Yoshinori HAYASE¹⁾ / Sari HORIUCHI¹⁾ / Akari KAWANO²⁾ / Kazutaka TAKAGAKI¹⁾

- 1) PMS Clinical Research Dept., Regulatory Affairs,
Pharmacovigilance and Quality Assurance Div., Nippon Shinyaku Co., Ltd.
2) Medical Planning Dept., R&D Planning and Administration Div.,
Nippon Shinyaku Co., Ltd.

Abstract

The safety of long-term administration of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy was investigated under real-world clinical conditions. We conducted post-marketing surveillance in Japan, and examined the incidence of drug-related adverse reactions corresponding to the safety specifications, as well as factors that could affect safety. The interim safety analysis included 95 patients, with an average age of 14.7 years. The overall proportion (number of patients) experiencing drug-related adverse reactions was 56.84% (54). The main drug-related adverse reactions were Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased, Beta 2 microglobulin urine increased, Nephrocalcinosis, Glucose urine present, Protein urine present, Cystatin C increased, and Brain natriuretic peptide increased. No new safety concerns were identified in this interim analysis that would pose problems for the clinical management of viltolarsen.

Key words : Duchenne muscular dystrophy, exon skipping therapy, viltolarsen, post-marketing surveillance, safety