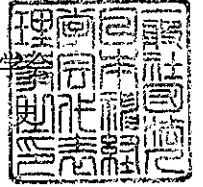




2021年6月21日

厚生労働大臣
田村憲久殿

一般社団法人 日本神経学会
代表理事 戸田達



デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤 ビルテプソ[®]点滴静注 250 mgを
「保険医が投与することができる注射薬の対象薬剤」へ追加することの要望

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異常により筋線維膜直下に存在するジストロフィンが欠損し、進行性の筋線維変性・壊死により致命的な経過を辿る X連鎖性の遺伝性筋疾患です。通常5歳前に発症し、進行性に筋力が低下して7～12歳に歩行不能となり、さらに20歳代～30歳代で呼吸不全や心不全で死亡します。

日本新薬株式会社が承認を有するビルテプソ[®]点滴静注 250mg は、エクソン・スキップ治療薬であり、エクソン 53 スキッピングの治療対象になる DMD 患者のジストロフィン産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の状態を改善することが期待されます。本剤は週1回、1時間の点滴静注を継続する必要があります。この定期的な投与のために、通院を継続することは患者の負担となります。特に、病態が進行し、歩行障害や寝たきりなど、通院に支障がある患者では、本人や保護者の負担はより大きくなります。

現在、日本において、本剤の初回投与の可否、投与継続及び有効性の判断は、ジストロフィン遺伝子の遺伝子診断が可能な DMD 専門医療機関で行われています。また、本剤の投与は、「本剤に関する十分な知識及び DMD の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと」で行われています。

一方、本剤が承認されている米国においては、在宅投与が可能となっています。

以上の状況を考慮し、DMD 専門医療機関において一定期間の投与により特に問題となる有害事象がないことが確認できた患者で、かつ、専門医療機関において定期的な安全性の確認と投与継続及び有効性を判断する体制が構築できた患者に対し、投与を許可するという条件下で、ビルテプソを「保険医が投与することができる注射薬」に加えることを強く要望します。

【追記】

1) 米国における Vilteps[®]投与ガイド

https://www.vilteps.com/pdf/VILTEPSO_Infusion_Overview_Guide.pdf

2) 米国における有害事象 (2021年5月までの報告)

めまい (1件)、COVID-19感染 (2件)、微熱 (1件)

3) 日本における市販直後調査結果

調査期間：販売開始 (2020年5月20日) から2020年11月19日までの6ヵ月間

副作用：発現症例数は10例、発現件数は20件であった (表1) (表2)。

重篤性の内訳は、重篤が2件、非重篤が18件であり、主な副作用は、「 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加」等の「臨床検査」が10件、「発疹」等の「皮膚および皮下組織障害」が6件であった。

表1：副作用集計表

副作用症例：10例20件

| 器官別大分類 | 副作用名 (MedDRA/J用語) | 重篤 | 非重篤 | 計 |
|-------------------|----------------------------|----|-----|----|
| 眼障害 | 後天性色覚異常* | 0 | 1 | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 呼吸停止* | 1 | 0 | 1 |
| 胃腸障害 | 口内炎* | 0 | 1 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 湿疹 | 0 | 1 | 1 |
| | そう痒症* | 0 | 1 | 1 |
| | 発疹 | 0 | 4 | 4 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 倦怠感* | 0 | 1 | 1 |
| 臨床検査 | β 2ミクログロブリン増加 | 0 | 1 | 1 |
| | β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 | 0 | 2 | 2 |
| | 体重減少* | 0 | 1 | 1 |
| | 駆出率減少 [†] | 1 | 0 | 1 |
| | 尿中蛋白陽性* | 0 | 1 | 1 |
| | シスタチンC増加* | 0 | 1 | 1 |
| | 尿量減少* | 0 | 1 | 1 |
| | 検査結果偽陽性 | 0 | 2 | 2 |
| 合計 | | 2 | 18 | 20 |

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.23.1) の器官別大分類、基本語で集計しています。

*：未知の副作用

[†]：用語としては「使用上の注意」から予測可能であるが、その症状の程度が使用上の注意の記載内容と一致しないと判断することより未知として取り扱った副作用

表2：副作用発現症例

| 年齢 | 性別 | 投与量 (発現時) | 投与から発現 までの期間 | 原疾患 | 合併症 | 副作用 | 重篤性 | 転帰 | 報告者の 因果関係評価 |
|-----------|----|---------------|-----------------|---------------------|-----|------------------------------------------------------------------------|------------|----------|----------------|
| 30歳代 | 男性 | 80mg/kg/ 日 | 2日 | デュシエンヌ型筋 ジストロフィー | 不明 | β-NアセチルD グルコサミニダー ゼ増加 尿量減少 呼吸停止 駆出率減少 | 非重篤 | 回復 | 可能性大 |
| | | | 2日 | | | | 非重篤 | 回復 | 可能性小 |
| | | | 14日 14日 | | | | 準重篤 準重篤 | 不明 不明 | 不明 不明 |
| 20歳代 | 男性 | 80mg/kg/ 日 | 1日 | 不明 | 不明 | 発疹 | 非重篤 | 軽快 | 不明 |
| 20歳代 | 男性 | 不明 | 不明 | デュシエンヌ型筋 ジストロフィー | 不明 | 検査結果偽陽性 | 非重篤 | 回復 | 確実 |
| 10歳代 | 男性 | 不明 | 29日 | デュシエンヌ型筋 ジストロフィー | 心不全 | 検査結果偽陽性 β2ミクログロブリン 増加 β-NアセチルD グルコサミニダー ゼ増加 シスタチンC増加 | 非重篤 | 回復 | 可能性小 |
| | | | 29日 | | | | 非重篤 | 軽快 | 可能性大 |
| | | | 36日 | | | | 非重篤 | 不明 | 可能性大 |
| 20歳代 | 男性 | 2500mg/日 | 36日 | 不明 | 不明 | 倦怠感 | 非重篤 | 回復 | 可能性小 |
| 10歳代 | 男性 | 80mg/kg/ 日 | 1日 | 不明 | 不明 | そう痒症 発疹 湿疹 発疹 発疹 | 非重篤 | 軽快 | 不明 |
| | | | 1日 | | | | 非重篤 | 軽快 | 不明 |
| | | | 1日 | | | | 非重篤 | 軽快 | 不明 |
| | | | 不明 | | | | 非重篤 | 軽快 | 不明 |
| 20歳代 | 男性 | 1800mg/日 | 25日 | デュシエンヌ型筋 ジストロフィー | 不明 | 口内炎 | 非重篤 | 回復 | 不明 |
| 10歳代 | 男性 | 不明 | 8日 | 不明 | 不明 | 尿中蛋白陽性 | 非重篤 | 回復 | 不明 |
| 10歳 未満 | 男性 | 1750mg/日 | 不明 | 不明 | 不明 | 後天性色覚異常 | 非重篤 | 不明 | 不明 |
| 20歳代 | 男性 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 体重減少 | 非重篤 | 不明 | 未記載 |

注) 重篤とは、以下のいずれかに該当する場合と定義しています(ICHの重篤の定義参照)。

- ・ 死に至るもの(死亡)
- ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)
- ・ 生命を脅かすもの(死恐)
- ・ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの(入院)
- ・ その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応(準重篤又は障恐)
- ・ 先天異常・先天性欠損を来すもの(先天性障害)

4) DMD 専門医療機関において一定期間の投与により特に問題となる有害事象がないことが確認できた患者で、かつ、専門医療機関において定期的な安全性の確認と投与継続及び有効性を判断する体制が構築できた患者に対し、投与を許可するという条件下での日本での実施体制案

① 在宅投与までの流れの概要

在宅にて投与を開始するにあたり、(1)病院・診療所(専門医療機関)、(2)かかりつけ医(訪問診療医)、(3)患者の自宅の3つの場所とのネットワークを介して在宅投与を行う。原則として、在宅投与は専門医療機関の専門医によって行われる。訪問診療医が投与する場合は、専門医、訪問診療医と患者や介護者によって協議の上、合意されたのちに実施する。

在宅投与までの流れとポイント

- ・ 在宅投与が行われる自宅の環境整備を行う。
- ・ 新規に在宅投与を行う患者に対しては、専門医療機関において原則として最初の4週間(4回目まで)の投与を行い、重篤な有害事象がないことを確認する。その後、

専門医療機関の専門医と訪問診療医が在宅投与のスケジュールを組む。

- ・ 重篤な有害事象が起きた際には、直ちに投与を中止し、専門医療機関の専門医に連絡をする。その後、在宅投与の再開が認められるまでは専門医療機関での投与となる。
- ・ 訪問診療医は投与終了まで患者宅に滞在する。

② 専門医療機関の専門医による患者選定の際の評価項目

以下の項目を評価し、適切な患者を選定する。

1. DMD 以外の基礎疾患が医学的に安定している。
2. 在宅投与に移行する前に、専門医療機関内にて原則として最初の 4 週間（4 回目まで）投与が行われており、重篤な有害事象が認められていない。
3. 規則正しく在宅投与が行える。
4. 基礎疾患に関して、専門医療機関の専門医と訪問診療医が連携を取りながら責任を持つ。患者と両医師の双方より、長期間の診療に関する同意が事前にとれている。
5. 原則として 3 ヶ月に一度は、専門医療機関の専門医を受診して、全身精査により、安全性及び有効性の確認と投与継続の可否が判断できる。

③ 患者自宅の環境整備の評価項目

在宅投与を行う上で、自宅環境について以下の項目を評価する。

1. 清潔かつ電気、水道、電話、冷蔵庫、また薬剤の投与に十分なスペースが確認されている。
2. 緊急連絡先が事前に準備されている。

④ 専門医療機関での在宅投与の総合評価

上記の②専門医療機関の専門医による患者選定の際の評価項目、③患者自宅の環境整備の評価項目を、DMD の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師、訪問診療医などで、最終的に在宅投与を実施できる基準を満たしているかを評価する。

⑤ インフォームド・コンセント

専門医療機関での在宅投与の総合評価において、在宅投与が可能と判断された後に、患者又は家族（代理人）からインフォームド・コンセントを得る。また、併せて在宅投与に関連したプライバシーに関する同意を得る。

訪問診療医からも、患者情報の登録と情報に基づいた同意書を入手し、患者（又は代理人）から同意が得られたら、すぐに訪問診療医に患者情報を送付する。また、訪問診療医は、最初の在宅投与を導入するために患者と面会をする。

⑥ 訪問診療医における在宅投与の提供に関する要件

在宅投与を行うために、以下の基準を設ける必要がある。

1. これまでに在宅診療の経験がある
2. 在宅診療を提供するにあたり、各医療機関とのネットワークを持ち合わせている
3. 訪問診療医がいる
4. 過敏症を含む有害事象に対する適切な対応が備わっており、総括的かつタイムリーな報告がなされるシステムが備わっている

⑦ 投与に必要な薬剤と器材等

1. ビルテブソ®点滴静注 250mg
 - ・体重に基づいたバイアル数を準備する
 - ・バイアルは2～8°Cで保存する
2. 点滴器材等
 - ・点滴のライン、シリンジ、注射針、点滴持続用ポンプ
 - ・0.9%NaCl液
 - ・点滴用架台
3. その他

⑧ 点滴時の注意点

1. 患者に重篤な症状がある場合は、すぐに投与を中止しなければならない。
2. 不明な点があれば訪問診療医は速やかに専門医療機関にいるDMDの専門医もしくはそれに準ずる医師へ相談する。

以上