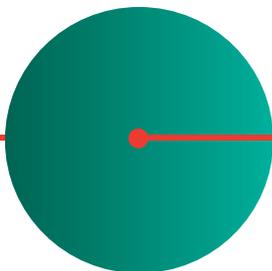


加齢黄斑変性症治療剤（光線力学的療法用製剤）

薬価基準収載

**ビスタイン[®]** 静注用
15mg

劇薬 処方箋医薬品

（注意—医師等の処方箋により使用すること）

Visudyne[®]

静注用ベルテボルフィン

総合製品情報概要

【警告】

1. 本剤による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性・有効性を十分に理解し、本剤の調製・投与及びレーザー照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること。
2. 本剤投与後48時間は皮膚又は眼を直射日光や強い室内光に暴露させないように注意すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〕（「2. 重要な基本的注意(4)患者指導」の項参照）
3. 本剤投与後48時間以内に緊急手術を要する場合は、できる限り内部組織を強い光から保護すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〕
4. 光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。（「4. 副作用」の項参照）
5. 本剤は特定の適切な眼科用光線力学的療法用レーザーにより光照射した場合にのみ、適正かつ安全に使用できることが確認されているので、本剤の光活性化の基準に適合しないレーザーは使用しないこと。光熱凝固のために使用されているレーザーを本剤の活性化に用いることはできない。〔基準に適合しないレーザーを用いた場合には、本剤の部分的光活性化による不十分な治療、あるいは逆に、過度の活性化により網膜等周辺正常組織の損傷を引き起こすおそれがある。〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 眼底の観察が困難な患者〔混濁の程度の強い白内障又は角膜混濁のある患者等では、眼底の観察が困難であり、また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうか不明であるため、本剤による適切な治療を施行することができない。〕

CLINIGEN

Contents

●開発の経緯	4
●特性	5
●ドラッグ・インフォメーション	6
警告・禁忌	6
組成・性状	7
有効成分に関する理化学的知見	7
効能又は効果	8
用法及び用量	8
使用上の注意	11
1. 慎重投与	11
2. 重要な基本的注意	12
3. 相互作用	13
4. 副作用	13
5. 高齢者への投与	15
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
7. 小児等への投与	15
8. 過量投与	15
9. 適用上の注意	15
警告・禁忌の設定根拠	16
相互作用の設定根拠	17
●臨床成績	18
1. 国内における臨床成績	18
加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(BPD OCR 006)	18
2. 海外における臨床成績	24
I. 加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(BPD OCR 002:TAP 試験)	24
II. 加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(BPD OCR 003:VIP 試験)	30
参考：加齢黄斑変性症患者における	
海外第Ⅲ相試験(BPD OCR 013:VIO 試験)	36
3. 副作用	38

●薬物動態	41
1. 血中濃度推移	41
(1) 健康成人における血中濃度推移	41
参考：血漿中薬物動態パラメータの日本人と白人との比較	42
(2) 患者における血中濃度推移	43
2. 分布	44
3. 代謝	45
4. 排泄	45
●薬効薬理	46
1. 作用機序	46
2. 非臨床試験	48
●安全性薬理試験及び毒性試験	54
1. 安全性薬理試験	54
2. 毒性試験	54
●製剤学的事項	56
1. 製剤の各種条件下における安定性	56
2. 調製液及び希釈液の安定性	56
●取扱い上の注意	57
●包装	58
●関連情報	58
●主要文献	59
●製造販売業者の氏名又は名称及び住所	59

● 開発の経緯

加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration : AMD) における重篤な視力低下の多くは、脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を特徴とする滲出型に起因しています。滲出型 AMD のうち中心窩下 CNV を伴うものは、多くはレーザー光凝固法が適応にならず、また、ビスサイン (一般名 : ベルテポルフィン) が承認される前は、手術や薬物療法等の治療法も確立されていなかったため、より有効な治療法の確立が望まれていました。

そこで、視細胞に障害を与えることなく CNV を選択的に閉塞・退縮させるための新しい方法として光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) が見出されました。

ビスサインは、ノバルティス ファーマ社 (スイス) が開発した光線力学的療法用製剤であり、本剤による光線力学的療法は、正常網膜への損傷を抑え、CNV を選択的に閉塞できる治療法です。本剤は外国において、1995 年に第 I / II 相試験が、1996 年に第 III 相試験が開始され、中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対する効果及び安全性が示され、2013 年 2 月現在、スイス、アメリカ合衆国、カナダ、イギリス、ドイツをはじめ世界 72 カ国で承認されています。

国内においては、1997 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、1998 年に第 I 相試験が、2000 年に第 III 相試験が開始されました。これらの成績に加え、一般薬理試験、抗原性試験及び海外試験成績をもとに 2003 年 10 月に中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の治療剤として承認されました。

2020 年 4 月にクリニジェン株式会社に製造販売承認の承継が行われました。

承認条件

本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。

●特性

ビスサインは初めての加齢黄斑変性症(*)治療剤です。

(*): 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

- 1) 加齢黄斑変性症(*)患者に対するビスサインによる PDT により、視力の維持、改善効果が認められました。(18 ~ 23 ページ)
- 2) 正常網膜への損傷を抑え、脈絡膜新生血管 (CNV) を選択的に閉塞します (サル)。(53 ページ)
- 3) 国内臨床試験 (64 例) における副作用の報告は 27 例 (42.2%) でした。(承認時までの集計) また、海外で実施されたプラセボ対照二重盲検試験 (871 例) における副作用発現率は 365 例 (41.9%) でした。(2007 年 9 月までの集計) (13 ~ 14 ページ)

国内で実施された非盲検非対照試験において、治療対象眼における主な副作用は視覚障害 (視覚異常、視力低下) 8 例 (12.5%)、眼の異常感 2 例 (3.1%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 3 例 (4.7%) 等でした。

海外で実施された加齢黄斑変性症に起因する中心窩下 CNV を有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、副作用調査対象例数 871 例中 365 例 (41.9%) に副作用が認められました。治療対象眼における主なものは視覚障害 (視覚異常、視力低下、視野欠損) 141 例 (16.2% : この内、回復しない症例が 82 例 (58.2%) 存在する)、眼痛 17 例 (2.0%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 38 例 (4.4%)、悪心 18 例 (2.1%)、無力症 15 例 (1.7%)、光線過敏性反応 14 例 (1.6%) 等でした。また、注入に関連した背部痛 40 例 (4.6%)、注射部位の副作用として疼痛 50 例 (5.7%)、血管外漏出 36 例 (4.1%)、浮腫 31 例 (3.6%)、炎症 16 例 (1.8%) 等が認められました。

重大な副作用として、眼障害 (重篤な視力低下、視覚異常、視野欠損、硝子体出血、網膜下出血、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、網膜浮腫、黄斑浮腫)、アナフィラキシー、血管迷走神経反応 (失神、発汗、めまい、発疹、呼吸困難、潮紅、血圧の変化、心拍数の変化等の全身状態を伴うことがある)、痙攣、脳梗塞、大動脈瘤、心筋梗塞、出血性胃潰瘍、全身性の疼痛が報告されています。

●ドラッグ・インフォメーション

添付文書 2020年4月改訂(第12版)に基づいて作成しています。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

警告・禁忌

【警告】

1. 本剤による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性・有効性を十分に理解し、本剤の調製・投与及びレーザー照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること。
2. 本剤投与後48時間は皮膚又は眼を直射日光や強い室内光に暴露させないように注意すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〕(「2. 重要な基本的注意(4)患者指導」の項参照)
3. 本剤投与後48時間以内に緊急手術を要する場合は、できる限り内部組織を強い光から保護すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〕
4. 光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。(「4. 副作用」の項参照)
5. 本剤は特定の適切な眼科用光線力学的療法用レーザーにより光照射した場合にのみ、適正かつ安全に使用できることが確認されているので、本剤の光活性化の基準に適合しないレーザーは使用しないこと。光熱凝固のために使用されているレーザーを本剤の活性化に用いることはできない。〔基準に適合しないレーザーを用いた場合には、本剤の部分的活性化による不十分な治療、あるいは逆に、過度の活性化により網膜等周辺正常組織の損傷を引き起こすおそれがある。〕

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 眼底の観察が困難な患者〔混濁の程度の強い白内障又は角膜混濁のある患者等では、眼底の観察が困難であり、また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうかも不明であるため、本剤による適切な治療を施行することができない。〕

効能又は効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

Occult CNV (脈絡膜新生血管) 又は minimally classic CNV を有する患者では、本剤の有効性 (視力低下抑制) はプラセボと統計学的有意差がみられなかったとの成績があるので、これらの患者に本剤を適用することについてはリスクとベネフィットを勘案した上で判断すること。(【臨床成績】の項参照)

用法及び用量

ベルテポルフィンとして $6\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光 [波長 $689 \pm 3\text{nm}$ 、光照射エネルギー量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ (照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ で 83 秒間)] を治療スポットに照射する。

なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤による光線力学的療法 (本 PDT) は、本剤の静脈内投与 (第 1 段階) 及び眼科用光線力学的療法用レーザー (非発熱性ダイオードレーザー) からのレーザー光照射によるビスダインの活性化 (第 2 段階) の 2 つのプロセスからなる。

(1) 再治療

3ヵ月以内の間隔で再治療を実施しても、視力低下の維持においてさらなる有効性は認められなかったとの成績があるので、再治療の実施時期については、各患者の症状や検査成績の推移について慎重に検討した上で判断すること。(【臨床成績】の項参照)

(2) 注射液の調製法・投与時の注意等

- 1) 本剤 1 バイアルに日局注射用水 7mL を加えて溶解し、ベルテポルフィン 2mg/mL を含有する 7.5mL の溶液を調製する。バイアルから $6\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) 相当量のビスダイン溶液を吸引し、総量として 30mL になるよう日局ブドウ糖注射液 (5%) で希釈し、投与用注射液とする。総量 30mL を適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルターを用い、10 分間 (3mL/分) かけて静脈内に投与する。
- 2) 本剤の血管外漏出がみられた場合には、直ちに投与を中止し、冷湿布を行うとともに、重度の局所的過敏反応 (日焼け等) が発現するおそれがあるので、腫脹や変色が消退するまで漏出部位を直射日光から完全に保護すること。
- 3) 本剤は生理食塩液中で沈殿するため、日局注射用水以外の溶解液 (生理食塩液等) は使用しないこと。また、他剤との混注は行わないこと。
- 4) 溶解、希釈後は使用するまで遮光し、4 時間以内に使用すること。

(3) 血管外漏出を避けるための本剤投与中の標準的な留意事項

- 1) 本剤の静脈内投与を開始する前に静注ラインを確認し、投与後注意深くモニターする。
- 2) 高齢者は静脈壁がぜい弱である可能性が高いため、できるだけ大きな腕の静脈、できれば前肘静脈を用いることが望ましい。
- 3) 手背の細い静脈からの投与は避ける。

(4) 病変サイズの測定

- 1) 蛍光眼底血管造影及びカラー眼底写真によって病変の最大直径 (GLD : greatest linear dimension) を測定する。
- 2) この測定には全ての classic CNV 及び occult CNV、血液又は蛍光のブロック (blocked fluorescence) 及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めること。また、眼底カメラは倍率 2.4 ~ 2.6 の範囲内のものが望ましい。
- 3) 蛍光眼底血管造影での病変の GLD については、眼底カメラの倍率に関する補正を加えて、網膜病変の GLD を算定する。

(5) スポットサイズの決定

- 1) 治療スポットサイズは、網膜病変部に $500\mu\text{m}$ の縁取りを行い、病変部を完全にカバーできるようにするために、GLDに $1,000\mu\text{m}$ を加える。
- 2) ただし、治療スポットの鼻側縁端は、視神経乳頭の側頭側縁端から $200\mu\text{m}$ 以上離れた位置とする。〔視神経への障害を避けるため、視神経から $200\mu\text{m}$ 以内のレーザー照射を避けなければならない。病変部が視神経に極めて近い位置に存在する患者においては、病変部を完全にカバーできないため、視神経から $200\mu\text{m}$ 以内のCNVでの光活性化が起これず、本剤の有効性は低下するおそれがある。〕

(6) レーザー光照射

- 1) 視力矯正用コンタクトレンズを使用している患者の場合、本PDTの前にコンタクトレンズをはずしてから治療を開始すること。
- 2) ベルテポルフィンによる活性化は照射する総エネルギー量でコントロールする。
- 3) CNVの治療における照射エネルギー量はCNV病変 1cm^2 あたり 50J である（照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ で83秒間照射することになる）。
- 4) 事前に決定した治療スポットに適切にレーザー光を照射するためには、照射エネルギー量、照射出力、眼科用レンズの倍率、ズームレンズの設定が重要なパラメータとなる。レーザー照射手順の設定と操作については使用するレーザーシステムマニュアルに従い、用法及び用量に定めた照射条件を厳密に遵守すること。
- 5) $689 \pm 3\text{nm}$ の波長を安定に出力できるレーザーを使用する。
- 6) レーザー光は適切な眼科用拡大レンズを使用し、光ファイバー及びスリットランプを介して単円スポットとして網膜に照射する。
- 7) 必要な場合には、眼球運動防止のための球後麻酔を併用することができる。

(7) 両眼治療(臨床試験では両眼治療は行われていない。)

初回治療における両眼同時治療は避けること。なお、両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価する必要がある。

- 1) 過去に本PDTを施行した経験がなく、両眼に治療対象となる病変がある患者については、まず片眼(病変が進行している眼)にのみ本PDTを施行し、1週間以上観察した上で、特に安全性上問題がないと判断できる場合に限り、もう一方の眼への本PDTの施行を考慮すること。
- 2) 過去に片眼に対して本PDTを施行し、特に安全性上問題がなかった場合において、両眼に治療対象となる病変がある患者については、最初に進行がより高度である眼の病変を対象として、用法及び用量に従い本PDTを施行すること。その後直ちにもう一方の眼の治療のためにレーザーを再設定し、本剤投与開始から20分以内(投与終了10分以内)に光照射を実施すること。

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) 肝障害又は胆管閉塞のある患者〔代謝又は排泄が遅延するおそれがある。〕
- (2) 麻酔下にある患者〔アトロピン及びケタミンで鎮静化したブタ又は麻酔ブタに臨床推奨用量の10倍以上の高用量(2mg/kg)を急速静脈内投与した試験で、補体活性化の結果と考えられる死亡を含む重篤な循環不全が認められている。これらの作用は抗ヒスタミン剤の前投与により減弱又は消失している。また、これらの作用は無麻酔ブタではみられず、無麻酔下、全身麻酔下を問わずイヌでは認められていない。〕
〔ヒトの血液を用いた *in vitro* 試験において、10 μ g/mL の濃度(本剤投与患者の予想最高血中濃度の5倍を超える濃度)で軽度～中等度の補体活性化が認められ、100 μ g/mL 以上の濃度で有意な補体活性化が認められている。臨床試験では臨床的に意味のある補体活性化は報告されていないが、補体活性化によるアナフィラキシー発現の危険性を排除できない。〕
- (3) 網膜血管増殖腫(Retinal Angiomatous Proliferation)の患者〔当該患者に対する臨床成績はなく、有効性及び安全性は確立していない。〕
- (4) 糖尿病性網膜症をはじめとする網膜症を合併している患者〔当該患者に対する臨床成績はなく、有効性及び安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与によって胸痛、アナフィラキシー、血管迷走神経反応を起こすことがある。アナフィラキシー、血管迷走神経反応は失神、発汗、めまい、発疹、呼吸困難、潮紅、血圧の変化、心拍数の変化等の全身症状を伴うことがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤投与によって背部痛、胸痛等の筋骨格痛を引き起こすことがあるので、これらのリスクについても予め患者に対して十分な説明を行うとともに、本剤投与中は慎重に観察し、これらの症状が強くあらわれた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。特に高血圧、アレルギーの既往がある場合には、重篤化するおそれがあるので注意すること。
- (3) 本剤投与後、視覚異常、視力低下又は視野欠損等の視覚障害が発現することがあるので、このような症状が続いている間は高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう患者を十分指導すること。
- (4) 患者指導
本 PDT の実施にあたっては、患者に対して、以下の内容を十分指導すること。
 - 1) 本剤の投与を受けた患者は投与後 48 時間は光線過敏状態にあるため、投与後 2 日間は皮膚、眼等を直射日光、強い室内光(日焼けサロン、強いハロゲンランプ、手術室・歯科治療室で用いられる強力な医療用照明等)にさらさないよう注意する必要がある。
 - 2) 本剤投与後 2 日以内の昼間に外出しなければならない場合は、皮膚や眼を強い光から保護しなければならない。また、皮膚に残存しているベルテポルフィンが可視光線によって活性化されるので、紫外線用日焼け止め剤は光線過敏性反応から皮膚を保護するためには無効である。
 - 3) 本剤投与 3～5 日目も直射日光や強い光への暴露は避けることが望ましい。
 - 4) 室内光を浴びることにより“photo bleaching”といわれるプロセスを介して皮膚に残存しているベルテポルフィンの不活化が促進されるので、本 PDT 施行後は暗所にとどまらず積極的に室内光を浴びることが望ましい(但し、強いハロゲンランプ、窓からの直射日光あるいはこれらに相当する光線への暴露は避ける必要がある)。

3. 相互作用

本剤のヒトにおける薬物相互作用に関する試験は行われていない。
肝及び血漿のエステラーゼによってわずかに代謝されるが、肝ミクロゾームのチトクローム P450 はベルテポルフィンの代謝には関与していないと考えられる。

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
Ca拮抗剤、ポリミキシンB、放射線療法	本PDTの効果、副作用の増強が起こる可能性がある。	ベルテポルフィンの血管内皮への取り込みを増大するため。
光線過敏性反応を起こす薬剤 テトラサイクリン系薬剤、スルホンアミド系薬剤、フェノチアジン系薬剤、スルホニルウレア系血糖降下剤、チアジド系利尿剤、グリセオフルビン	光線過敏性反応の発生の可能性が増大するおそれがある。	共に光線過敏性反応を起こす可能性があるため。
活性酸素を消去する化合物又はラジカルに対してスカベンジャーとして作用する化合物 β -カロチン、エタノール、マンニトール	本PDTの効果を下させる可能性がある。	本PDTにより発生する活性酸素を捕捉するため。

4. 副作用

国内で実施された非盲検非対照試験において副作用調査対象例数 64 例中 27 例 (42.2%) に副作用が認められた。治療対象眼における主なものは視覚障害 (視覚異常、視力低下) 8 例 (12.5%)、眼の異常感 2 例 (3.1%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 3 例 (4.7%) 等であった。(承認時までの集計)

海外で実施された加齢黄斑変性症に起因する中心窩下 CNV を有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、副作用調査対象例数 871 例中 365 例 (41.9%) に副作用が認められた。治療対象眼における主なものは視覚障害 (視覚異常、視力低下、視野欠損) 141 例 (16.2%: この内、回復しない症例が 82 例 (58.2%) 存在する)、眼痛 17 例 (2.0%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 38 例 (4.4%)、悪心 18 例 (2.1%)、無力症 15 例 (1.7%)、光線過敏性反応 14 例 (1.6%) 等であった。また、注入に関連した背部痛 40 例 (4.6%)、注射部位の副作用として疼痛 50 例 (5.7%)、血管外漏出 36 例 (4.1%)、浮腫 31 例 (3.6%)、炎症 16 例 (1.8%) 等が認められた (2007 年 9 月までの集計)。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 1) **眼障害**：重篤な視力低下(3.1%)、視覚異常(変視症、霧視等)(4.7%)、視野欠損(頻度不明)、硝子体出血(頻度不明)、網膜下出血(1.6%)、網膜剥離(頻度不明)、網膜色素上皮剥離(頻度不明)、網膜色素上皮裂孔(頻度不明)、網膜浮腫(頻度不明)、黄斑浮腫(頻度不明)
- 2) **アナフィラキシー、血管迷走神経反応**(頻度不明)：失神、発汗、めまい、発疹、呼吸困難、潮紅、血圧の変化、心拍数の変化等の全身状態を伴うことがある。
- 3) **痙攣**(頻度不明)
- 4) **脳梗塞**(1.6%)、**大動脈瘤**(1.6%)、**心筋梗塞**(1.6%)
- 5) **出血性胃潰瘍**(頻度不明)
- 6) **全身性の疼痛**(頻度不明)

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%～10% 未満	1%～5% 未満
治療眼	視野障害(暗点、黒点等)、網膜又は脈絡膜血液非灌流、加齢黄斑変性の進行、結膜炎、眼痛、流涙障害、羞明、網膜虚血、白内障、眼の乾燥	視力低下	眼の異常感(眼違和感、眼瞼腫脹感)、彩視症、眼重感、中心性漿液性網脈絡膜症
注射部	疼痛、浮腫、炎症、血管外漏出、出血、変色、過敏性反応、水疱	――	――
消化器	便秘、下痢、嘔吐、腹痛	――	悪心、痔炎
内分泌・代謝系	糖尿病、ケトーシス	――	血中コレステロール増加、血中カリウム増加
血液	貧血	――	好酸球増加症、異型リンパ球
肝臓	――	――	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇
過敏症	光線過敏性反応、蕁麻疹	――	発疹、そう痒
精神神経系	感覚鈍麻、感覚異常	――	頭痛、めまい、痴呆、うつ病、パーキンソンニズム、感覚減退
循環器	高血圧	――	動悸、不整脈
泌尿器	――	――	糸球体腎炎、尿蛋白、血中クレアチニン増加、尿潜血陽性
その他	発熱、胸痛、無力症、悪寒、インフルエンザ症候群、咳嗽増加、疼痛、非治療眼の視力低下	――	注入に関連した背部痛(骨盤、肩帯又は胸郭への放散痛)、無気力、頸部違和感、筋硬直

5. 高齢者への投与

65歳以上と65歳未満の患者における薬物動態パラメータを確認した結果、AUCの平均値は65歳以上群は65歳未満群より有意に高いことが知られている。(添付文書【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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)でベルテポルフィン10mg/kg/日以上(雌ラットのAUC_{0-∞}に基づけば、ヒトでの投与量6mg/m²の約40倍以上の相当量)を器官形成期の母体に静脈内投与した試験で、胎児に肋骨の湾曲、無眼球症/小眼球症の発生率増加が認められている。妊娠ウサギの器官形成期にベルテポルフィン10mg/kg/日を静脈内投与した試験で、母体の体重増加の抑制、摂餌量の減少が認められている。〕
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与又はレーザー光の過量照射により正常な網膜血管の非灌流を招くことがあり、そのため高度の視力低下(永続的な視力低下を含む)を起こす可能性がある。

また、本剤の過量投与により患者の強い光に対する光線過敏状態の期間が延長する。このような場合は、過量投与の量に応じて、光線過敏性反応に対する予防措置を講ずる期間を延長する必要がある。

9. 適用上の注意

- (1) 光線過敏性反応を誘発する可能性があるため、注射液調製時又は投与時に薬液が眼や皮膚に触れないよう十分注意すること。万一、触れた場合は強い光から保護すること。〔2. 重要な基本的注意(4)患者指導〕の項参照)
- (2) 薬液がこぼれた場合は雑巾等で拭き取ること。その際、薬液が皮膚や眼に触れないようにするため、ゴム手袋や防護用のメガネを使用することが望ましい。
- (3) **投与速度**：「〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(2)注射液の調製法・投与時の注意等1)」の項に従って調製した投与用注射液の総量30mLを、適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルターを用い、10分間(3mL/分)かけて静脈内に投与する。

警告・禁忌の設定根拠

【警告】

1. 本剤による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性・有効性を十分に理解し、本剤の調製・投与及びレーザー照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること。
2. 本剤投与後 48 時間は皮膚又は眼を直射日光や強い室内光に暴露させないように注意すること。〔本剤投与後 48 時間以内は光線に対して過敏になるため。〕(「2. 重要な基本的注意 (4) 患者指導」の項参照)
3. 本剤投与後 48 時間以内に緊急手術を要する場合は、できる限り内部組織を強い光から保護すること。〔本剤投与後 48 時間以内は光線に対して過敏になるため。〕
4. 光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。(「4. 副作用」の項参照)
5. 本剤は特定の適切な眼科用光線力学的療法用レーザーにより光照射した場合にのみ、適正かつ安全に使用できることが確認されているので、本剤の光活性化の基準に適合しないレーザーは使用しないこと。光熱凝固のために使用されているレーザーを本剤の活性化に用いることはできない。〔基準に適合しないレーザーを用いた場合には、本剤の部分的活性化による不十分な治療、あるいは逆に、過度の活性化により網膜等周辺正常組織の損傷を引き起こすおそれがある。〕

1. 眼科における PDT は国内で初めての治療法であり、本治療法の適正使用のため、実施に当たっては、あらかじめ規定の講習会を受講した眼科専門医のみが使用されるべき薬剤である(承認条件)ことから設定しました。
2. 及び 3. 本剤の薬理学的特性及び国内外の臨床結果に基づき設定しました。
4. 臨床試験の結果、治療後に高度の視力低下が認められた症例があり、そのうち、回復しなかった症例も認められたため、治療前に患者にそれらのことを十分に説明する必要があるため設定しました。
5. 期待する治療効果は、適切な薬剤量及び光照射量に関係することが知られており、特定のレーザー以外の使用を禁じる必要があるため設定しました。

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

1. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 眼底の観察が困難な患者〔混濁の程度の強い白内障又は角膜混濁のある患者等では、眼底の観察が困難であり、また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうか不明であるため、本剤による適切な治療を施行することができない。〕

1. 同種品「光線力学的療法感受性物質(ポルフィマーナトリウム)」の使用上の注意を参考に設定しました。ポルフィリンは光感受性物質であり、ポルフィリン症患者は日光過敏症をよく合併します。そのため、本剤の使用は、その日光過敏症をさらに悪化させることが予想されるため注意を喚起しました。
2. 一般的な注意として設定しました。本剤投与により、発疹等の過敏症状がみられており、これらの既往のある患者に投与した場合、過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるためです。国内臨床試験及び海外臨床試験並びに市販後調査において、皮膚症状などの過敏症を呈した症例が報告されています。
3. 眼底の観察が困難であり、また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうか不明であるため設定しました。

相互作用の設定根拠

本剤のヒトにおける薬物相互作用に関する試験は行われていない。肝及び血漿のエステラーゼによってわずかに代謝されるが、肝ミクロゾームのチトクロームP450はベルテポルフィンの代謝には関与していないと考えられる。

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
Ca拮抗剤、ポリミキシンB、放射線療法	本PDTの効果、副作用の増強が起こる可能性がある。	ベルテポルフィンの血管内皮への取り込みを増大するため。
光線過敏性反応を起こす薬剤 テトラサイクリン系薬剤、スルホンアミド系薬剤、フェノチアジン系薬剤、スルホニルウレア系血糖降下剤、チアジド系利尿剤、グリセオフルビン	光線過敏性反応の発生の可能性が増大するおそれがある。	共に光線過敏性反応を起こす可能性があるため。
活性酸素を消去する化合物又はラジカルに対してスカベンジャーとして作用する化合物 β-カロチン、エタノール、マンニトール	本PDTの効果を下げる可能性がある。	本PDTにより発生する活性酸素を捕捉するため。

同種品「光線力学的療法感受性物質(ポルフィマーナトリウム)」の使用上の注意を参考にするとともに、本剤の薬物動態に基づき設定しました。

● 臨床成績

国内外で実施された薬物動態試験及び第Ⅲ相試験の結果から、日本人への外挿の可能性が認められ、米国及び欧州の臨床試験及び国内第Ⅲ相試験により承認されました。

1. 国内における臨床成績

加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(BPD OCR 006)¹⁾ (承認時評価資料)

The Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial(JAT) Study Group:
Am. J. Ophthalmol. 136(6), 1049, 2003
本研究は、ノバルティスの資金により行われた。著者にノバルティスより講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。

■ 試験の概略

目的: 日本人加齢黄斑変性症患者に対するビスダインの有効性及び安全性を確認する。

対象: 中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者 64 例

試験デザイン: 多施設オープン試験

方法: ベルテポルフインとして 6mg/m²(体表面積)を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光〔波長 689 ± 3nm、光照射エネルギー量 50J/cm²(照射出力 600mW/cm² で 83 秒間)〕を治療スポットに照射する。
なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

観察期間: 12ヵ月間

観察時期: ベースライン及び治療 1 週間後、3、6、9 及び 12ヵ月後

主要評価項目: classic CNV の進展率

副次評価項目: 最高矯正視力による視力の変化、CNV 進展グレードの推移、CNV 病変サイズの推移、眼及び全身の有害事象

解析計画: 試験対象眼について、Photograph Reading Center の評定システムに従った CNV 病変の各グレードにおける割合を算出する。観察時期毎にベースラインより classic CNV の進展が認められた症例を集計した。classic CNV 及び occult CNV の進展率を 95% 信頼区間により集計した。視力スコアのベースラインからの変化、CNV 閉塞効果及び病変サイズを記述的にまとめた。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」については 8～10 ページをご参照ください。

(4) 病変サイズの測定(抜粋)

- 1) 蛍光眼底血管造影及びカラー眼底写真によって病変の最大直径(GLD: greatest linear dimension)を測定する。
- 2) この測定には全ての classic CNV 及び occult CNV、血液又は蛍光のブロック(blocked fluorescence)及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めること。また、眼底カメラは倍率 2.4～2.6 の範囲内のものが望ましい。
- 3) 蛍光眼底血管造影での病変の GLD については、眼底カメラの倍率に関する補正を加えて、網膜病変の GLD を算定する。

【使用上の注意】(抜粋)

5. 高齢者への投与

65 歳以上と 65 歳未満の患者における薬物動態パラメータを確認した結果、AUC の平均値は 65 歳以上群は 65 歳未満群より有意に高いことが知られている。(添付文書【薬物動態】の項参照)

患者背景及び主なベースライン特性

総症例 64 例の患者背景及び主なベースライン特性は下記のとおりでした。

●患者背景及び主なベースライン特性

項目	症例数(%)	項目	症例数(%)
性別		病変構成成分	
女性	19 (29.7)	classic CNV	
男性	45 (70.3)	≥ 50%	16 (25.0)
年齢		< 50%	34 (53.1)
50～64	20 (31.3)	疑わしい	5 (7.8)
65～74	26 (40.6)	認められず	9 (14.1)
75～84	16 (25.0)	分類不能	0 (0.0)
≥ 85	2 (3.1)	occult CNV	
平均	69.6	なし	12 (18.8)
標準偏差	8.7	あり	50 (78.1)
視力(治験対象眼)		疑わしい	1 (1.6)
> 73 文字	0 (0.0)	分類不能	1 (1.6)
54～73 文字	25 (39.1)	光凝固歴(治療対象眼)	
34～53 文字	39 (60.9)	有	7 (10.9)
< 34 文字	0 (0.0)	無	57 (89.1)
平均	50.8	病変サイズ(MPS DA*)	
標準偏差	9.7	≤ 3	36 (56.3)
CNV の位置		> 3～≤ 6	21 (32.8)
中心窩下	46 (71.9)	> 6～≤ 9	4 (6.3)
中心窩下の可能性あり	11 (17.2)	> 9	1 (1.6)
中心窩下以外	6 (9.4)	分類不能	2 (3.1)
CNV なし	0 (0.0)	病変の最大直径(GLD)(μm)	
分類不能	1 (1.6)	平均	3,228.5
		標準偏差	1,399.6

* : Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

また、初回治療後 12ヵ月間の観察期間中、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療が実施されました。64 例の平均治療回数は 2.8 回であり、各来院時に再治療を受けた患者数は下記のとおりでした。

●再治療

再治療率		治療回数	
治療時期	治療患者数(%)	治療回数	患者数(%)
0ヵ月	64 (100.0)	1 回	12 (18.8)
3ヵ月	45 (70.3)	2 回	12 (18.8)
6ヵ月	40 (62.5)	3 回	14 (21.9)
9ヵ月	33 (51.6)	4 回	26 (40.6)
		平均治療回数	2.8 回 ^{a)}

a): 平均治療回数は、9ヵ月後までに受けた治療に基づく。

臨床成績(国内データ)

■有効性

(1) classic CNV の進展率(主要評価項目)

ビスサインによる PDT により、classic CNV の進展に対する抑制効果が認められました。

総症例 64 例のうち、classic CNV の進展が認められた症例の割合は、6ヵ月後では 13 例 (20.3%)、12ヵ月後では 12 例 (18.8%) でした。

● classic CNV 進展の患者比率の変化

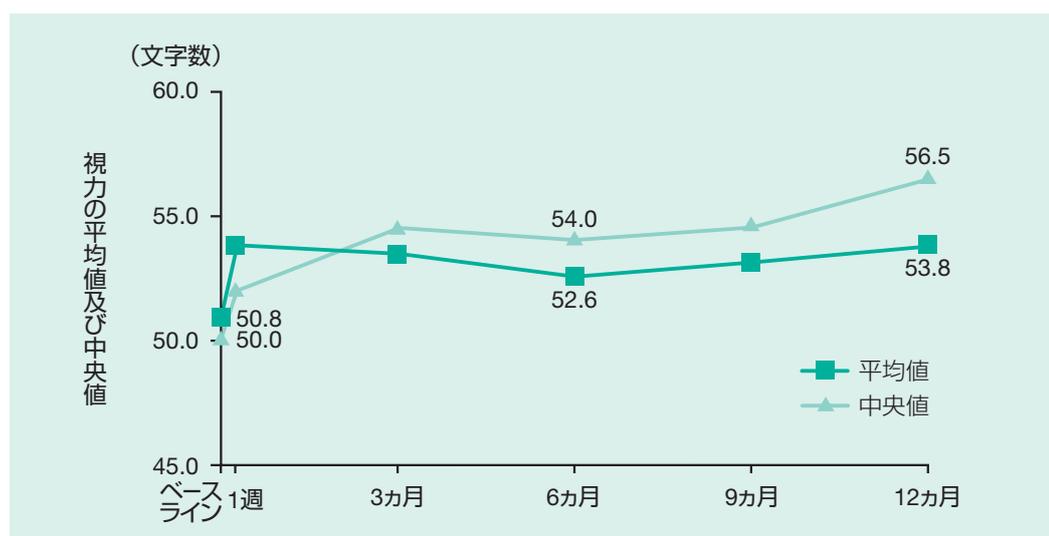
来院時期	症例数	進展	
		症例数	(%)
1週	64	1	(1.6)
3ヵ月	64	9	(14.1)
6ヵ月	64	13	(20.3)
9ヵ月	64	12	(18.8)
12ヵ月	64	12	(18.8)

(2) 最高矯正視力による視力の変化(副次評価項目)

ビスサインによる PDT により、平均視力の改善効果が認められました。

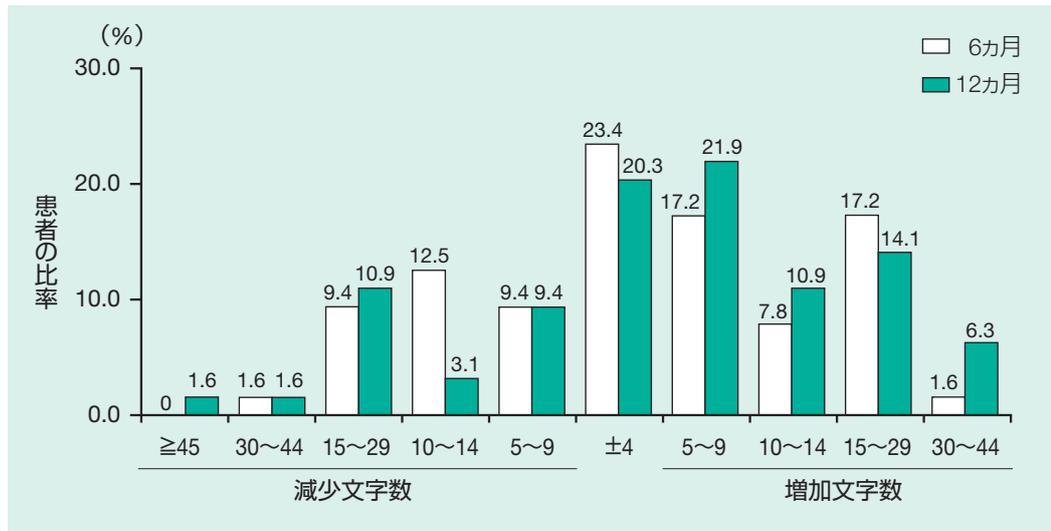
最高矯正視力の平均視力は、ベースライン時においては 50.8 文字でしたが、6ヵ月後に 52.6 文字、12ヵ月後に 53.8 文字と増加が認められました。

視力の平均値及び中央値の推移



視力が安定又は改善 (± 4 文字及びそれ以上の文字数増加) した症例は、6ヵ月後に 43 例 (67.2%)、12ヵ月後に 47 例 (73.4%) でした。6ヵ月後及び 12ヵ月後における 5～14 文字の視力低下はそれぞれ 14 例 (21.9%)、8 例 (12.5%)、15～29 文字の中等度の視力低下はそれぞれ 6 例 (9.4%)、7 例 (10.9%)、30 文字以上の重篤な視力低下はそれぞれ 1 例 (1.6%)、2 例 (3.1%) でした。

6か月後及び12か月後のベースラインからの視力変化の頻度分布

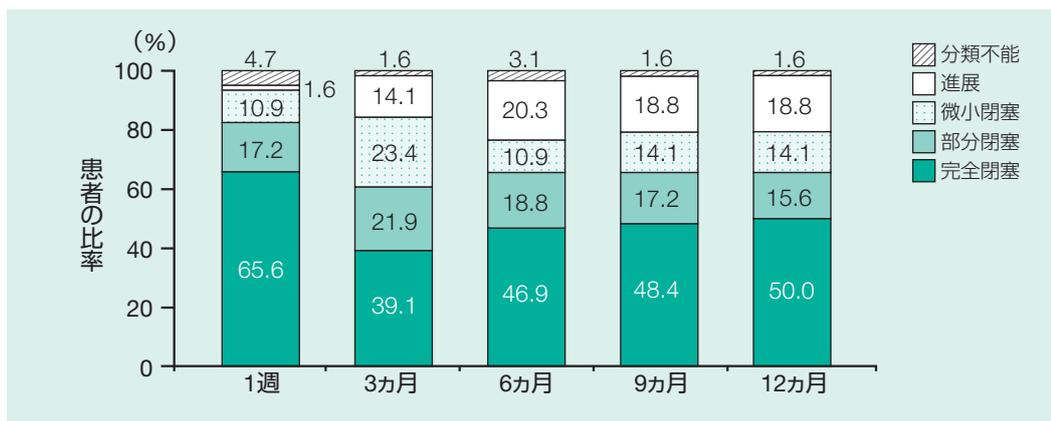


(3) CNV 進展グレードの推移〔副次評価項目〕

ビスサインによる PDT により、classic CNV 及び occult CNV の完全閉塞症例の増加が認められました。

classic CNV において、ベースライン時に 55 例 (85.9%) の症例 (疑わしいと分類された症例を含む) が漏出を有し、9 例 (14.1%) では classic CNV が認められませんでした。64 例全ての症例において、classic CNV の完全閉塞が 6か月後に 30 例 (46.9%)、12か月後に 32 例 (50.0%) でみられ、進展が 6か月後に 13 例 (20.3%)、12か月後に 12 例 (18.8%) にみられました。

classic CNV の閉塞グレード別患者比率の推移



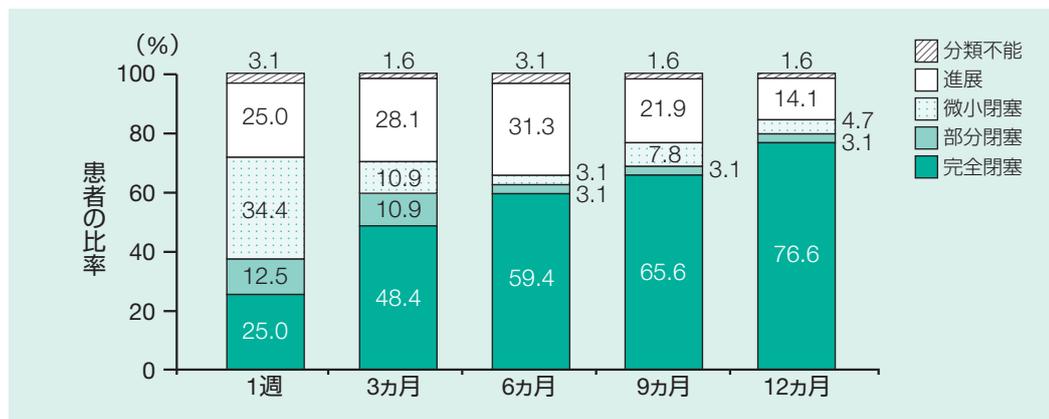
CNV 閉塞の程度のグレード分類

- 「完全閉塞」(漏出なし): 100% 閉塞。フルオレセイン漏出を認めない、又はベースラインと比べて 100% 閉塞。
- 「部分閉塞」(軽度漏出): 50% 以上 100% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% 以下。
- 「微小閉塞」(中等度漏出): 50% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% を超える。
- 「進展」: フルオレセイン漏出サイズの増大、あるいは新たなフルオレセイン漏出によって認められる原病変域を超えた新たな classic 又は occult CNV の発現。
- 「分類不能」: 血管造影の質の不良、又はその他の理由から病変グレードの分類不能。

臨床成績(国内データ)

また、occult CNVにおいて、ベースライン時に、51例(79.7%)の症例(疑わしいと分類された症例を含む)が漏出を有しており、12例(18.8%)の症例は漏出を認めませんでした。64例全ての症例において、occult CNVの完全閉塞が6ヵ月後に38例(59.4%)、12ヵ月後に49例(76.6%)でみられ、進展が6ヵ月後に20例(31.3%)、12ヵ月後に9例(14.1%)にみられました。

occult CNVの閉塞グレード別患者比率の推移

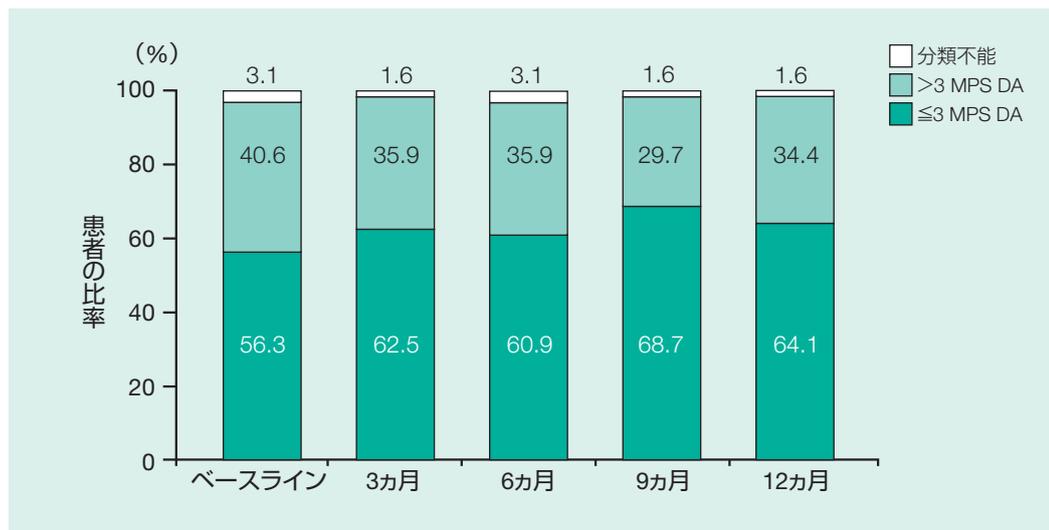


(4) CNV 病変サイズの推移(副次評価項目)

ビスマインによる PDT により、CNV 病変サイズの縮小効果が認められました。

CNV 病変サイズが ≤ 3 MPS DA* の症例は、ベースライン時に 64 例のうち 36 例 (56.3%) でしたが、治療 6ヵ月後には 39 例 (60.9%)、12ヵ月後には 41 例 (64.1%) でした。

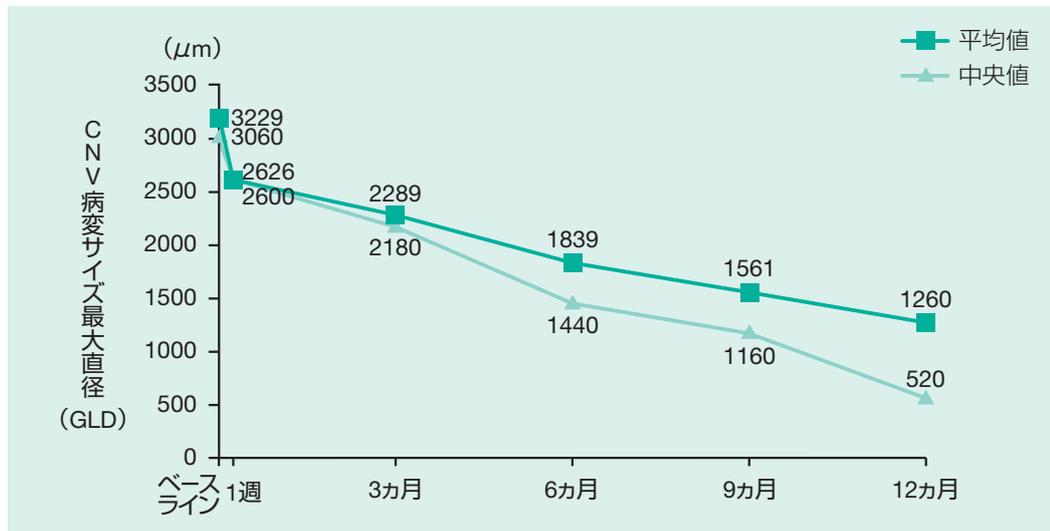
CNV 病変サイズ別患者比率の推移



* : Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

また、CNV 病変の最大直径(GLD)は、ベースライン時に平均 3,229 μ m でしたが、6ヵ月後に 1,839 μ m、12ヵ月後に 1,260 μ m と縮小効果が認められました。

CNV 病変サイズ最大直径の推移



以上のように、CNV 病変サイズは治療後 12ヵ月にわたりベースライン時に比べて縮小していることが認められました。

■安全性(副次評価項目)

副作用発現率は 42.2% (27/64 例) でした。主な副作用は、視力低下 9.4% (6/64 例)、視覚異常 4.7% (3/64 例)、頭痛 4.7% (3/64 例) 等でした。重篤な副作用として、視力低下、心筋梗塞/血管形成異常が各 1 例にみられました。副作用による投与中止は 2 例 (脳梗塞、視力低下/網膜下出血) でした。本試験において死亡例は報告されませんでした。

CNV 閉塞の程度のグレード分類

「完全閉塞」(漏出なし): 100% 閉塞。フルオレセイン漏出を認めない、又はベースラインと比べて 100% 閉塞。

「部分閉塞」(軽度漏出): 50% 以上 100% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% 以下。

「微小閉塞」(中等度漏出): 50% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% を超える。

「進展」: フルオレセイン漏出サイズの増大、あるいは新たなフルオレセイン漏出によって認められる原病変域を超えた新たな classic 又は occult CNV の発現。

「分類不能」: 血管造影の質の不良、又はその他の理由から病変グレードの分類不能。

2. 海外における臨床成績

I. 加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(BPD OCR 002:TAP試験)(海外データ)^{2),3)} (承認時評価資料)

Bressler NM et al.: Arch. Ophthalmol. 119(2), 198, 2001

社内資料: 加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験

著者にノバルティスより講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。

■試験の概略

目 的: ビスダインによる光線力学療法が中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者の視力低下に及ぼす抑制効果を24ヵ月間フォローアップしプラセボと比較検討する。

対 象: 中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者 609 例
(ビスダイン群: 402 例、プラセボ群: 207 例)

試験デザイン: プラセボ対照多施設二重盲検比較試験

方 法: ビスダイン群では、ベルテポルフィンとして 6mg/m² (体表面積) (30mL 希釈調製液) を 10 分間かけて静脈内投与する。プラセボ群では 5% ブドウ糖プラセボ溶液 (30mL) を静脈内投与する。

ビスダイン又は 5% ブドウ糖プラセボ溶液を投与開始から 15 分後にレーザー光〔波長 689 ± 3nm、光照射エネルギー量 50J/cm² (照射出力 600mW/cm² で 83 秒間)〕を治療スポットに照射する。

なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

観 察 期 間: 24ヵ月間

観 察 時 期: ベースライン及び治療後 3ヵ月毎

主要評価項目: 24ヵ月時点における最高矯正視力の低下がベースラインから 15 文字未満の患者(レスポonder)の割合

副次評価項目: 視力の平均変化量、コントラスト閾値の平均変化量、classic CNV の進展及び病変サイズなど

サブグループ解析項目: 患者背景、視力変化、CNV 病変変化

解 析 計 画: 15 文字未満及び 30 文字未満の患者の比率についての治療群間の比較には、 χ^2 検定を用いた。少なくとも中等度の視力低下 (ベースラインから 15 ~ 29 文字の減少)、重度の視力低下 (ベースラインから 30 文字以上の減少)、視力が 34 文字未満に低下するまでの時間についての治療群間の比較には、log-rank 検定を用いた。視力及びコントラスト閾値のベースラインからの平均変化については、共分散分析 (視力: ベースライン視力、性別、施設、GLD で調整した / コントラスト閾値: ベースラインコントラスト閾値、性別、施設、GLD で調整した) を用いた。classic 及び occult CNV からのフルオレセイン漏出範囲の拡大 / 縮小、病変サイズについての治療群間の比較には、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いた。統計学的検定は、有意水準 (α) = 0.050 とする両側検定とした。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】については 8 ~ 10 ページをご参照ください。

(4) 病変サイズの測定 (抜粋)

- 1) 蛍光眼底血管造影及びカラー眼底写真によって病変の最大直径 (GLD: greatest linear dimension) を測定する。
- 2) この測定には全ての classic CNV 及び occult CNV、血液又は蛍光のブロック (blocked fluorescence) 及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めること。また、眼底カメラは倍率 2.4 ~ 2.6 の範囲内のものが望ましい。
- 3) 蛍光眼底血管造影での病変の GLD については、眼底カメラの倍率に関する補正を加えて、網膜病変の GLD を算定する。

【使用上の注意】(抜粋)

5. 高齢者への投与

65 歳以上と 65 歳未満の患者における薬物動態パラメータを確認した結果、AUC の平均値は 65 歳以上群は 65 歳未満群より有意に高いことが知られている。(添付文書【薬物動態】の項参照)

■患者背景及び主なベースライン特性

総症例 609 例におけるビスサイン群及びプラセボ群の患者背景及び主なベースライン特性は下記のとおりでした。

●患者背景及び主なベースライン特性

項目	症例数(%)		項目	症例数(%)	
	ビスサイン群 (402 例)	プラセボ群 (207 例)		ビスサイン群 (402 例)	プラセボ群 (207 例)
性別			病変構成成分		
女性	214 (53.2)	130 (62.8)	classic CNV		
男性	188 (46.8)	77 (37.2)	≥ 50%	159 (39.6)	83 (40.1)
年齢			< 50%	189 (47.0)	98 (47.3)
50～64	39 (9.7)	10 (4.8)	疑わしい	13 (3.2)	6 (2.9)
65～74	155 (38.6)	77 (37.2)	証拠なし	38 (9.5)	19 (9.2)
75～84	179 (44.5)	100 (48.3)	分類不能	3 (0.7)	1 (0.5)
≥ 85	29 (7.2)	20 (9.7)	occult CNV		
平均	74.9	76.0	なし	93 (23.1)	49 (23.7)
標準偏差	7.5	7.1	あり	303 (75.4)	156 (75.4)
視力(治験対象眼)			疑わしい	3 (0.7)	1 (0.5)
54～73 文字	203 (50.5)	101 (48.8)	分類不能	3 (0.7)	1 (0.5)
34～53 文字	199 (49.5)	106 (51.2)	病変サイズ(MPS DA*)		
平均	52.8	52.6	≤ 3	140 (34.8)	68 (32.9)
標準偏差	10.8	9.5	> 3～≤ 6	191 (47.5)	102 (49.3)
CNV の位置			> 6～≤ 9	55 (13.7)	31 (15.0)
中心窩下	358 (89.1)	187 (90.3)	> 9	6 (1.5)	2 (1.0)
中心窩下の可能性あり	24 (6.0)	9 (4.3)	分類不能	10 (2.5)	4 (1.9)
中心窩下以外	17 (4.2)	11 (5.3)	病変の最大直径(MPS DA)		
分類不能	3 (0.7)	0 (0.0)	≤ 3	107 (26.7)	46 (22.2)
			> 3～≤ 6	151 (37.7)	97 (46.9)
			> 6～≤ 9	109 (27.2)	52 (25.1)
			> 9	25 (6.2)	8 (3.9)
			分類不能	9 (2.2)	4 (1.9)

* : Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

また、初回治療後 24 ヶ月間の観察期間中、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療が実施されました。ビスサイン群 402 例の平均治療回数は 5.6 回であり、各来院時に再治療を受けた患者数は下記のとおりでした。

●再治療

再治療率		治療回数			
治療時期	治療患者数(%)	治療回数	患者数(%)	治療回数	患者数(%)
0 ヶ月	402 (100.0)	1 回	18 (4.5)	5 回	58 (14.4)
3 ヶ月	364 (90.5)	2 回	29 (7.2)	6 回	51 (12.7)
6 ヶ月	318 (79.1)	3 回	41 (10.2)	7 回	55 (13.7)
9 ヶ月	280 (69.7)	4 回	34 (8.5)	8 回	116 (28.9)
12 ヶ月	256 (63.7)	平均治療回数 5.6 回 ^{a)}			
15 ヶ月	229 (57.0)				
18 ヶ月	214 (53.2)				
21 ヶ月	181 (45.0)				

a): 平均治療回数は、21 ヶ月後までに受けた治療に基づく。

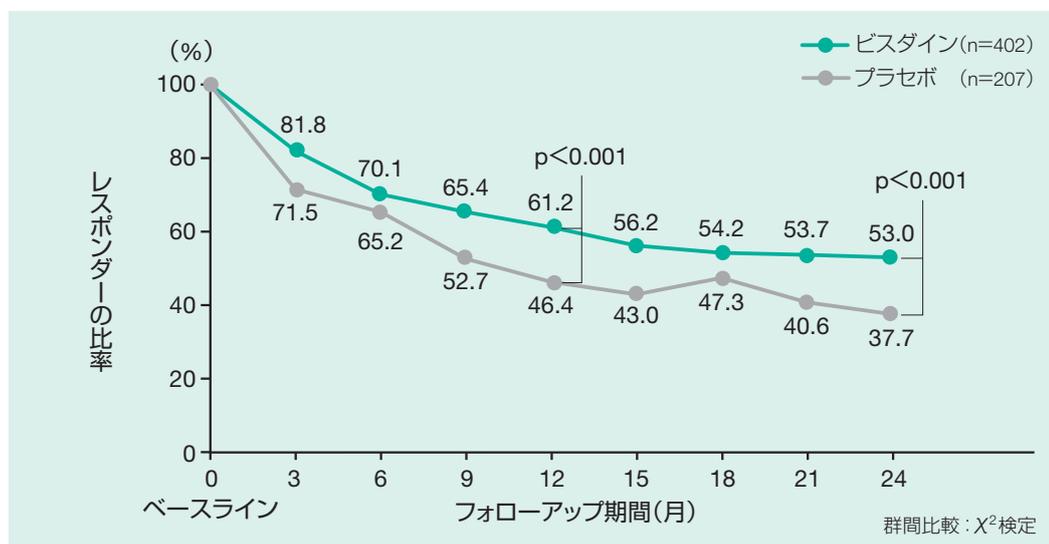
■有効性

(1) 24ヵ月時点における最高矯正視力の低下がベースラインから15文字未満の患者(レスポンドー)の割合〔主要評価項目〕

ビスダインは、プラセボに比べ、中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者の視力の低下に対して有意な抑制効果を示しました。

レスポンドー〔最高矯正視力の低下がベースラインから15文字未満(<3ライン)の患者〕の比率は、12ヵ月後の時点でビスダイン群61.2%(246/402例)、プラセボ群46.4%(96/207例)、24ヵ月後の時点でビスダイン群53.0%(213/402例)、プラセボ群37.7%(78/207例)でした。24ヵ月後のレスポンドー比率において、ビスダイン群の方が有意に高いことが検証されました。〔12ヵ月後、24ヵ月後ともに(p<0.001、 χ^2 検定)〕。

レスポンドーの比率の推移

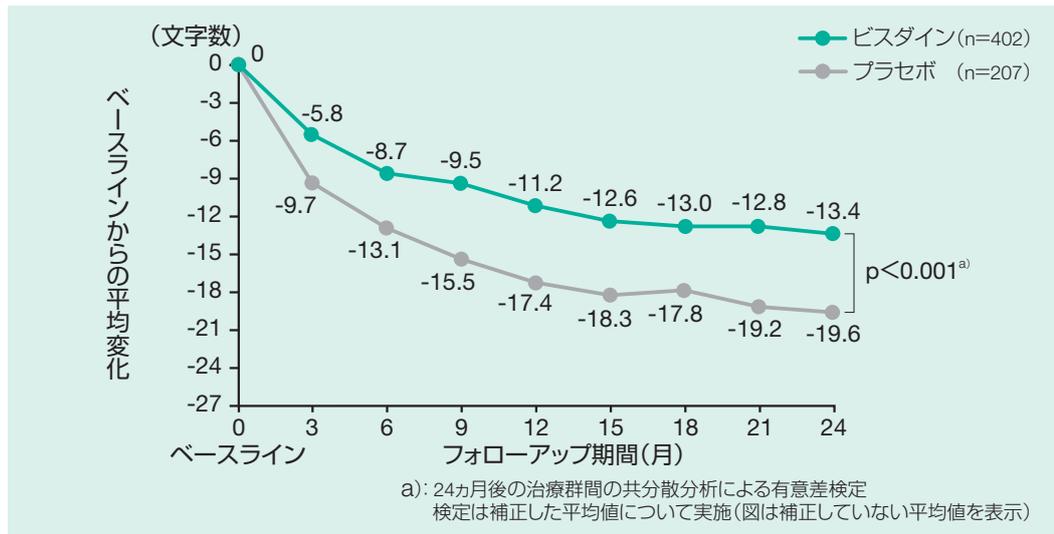


(2) 視力の平均変化量(副次評価項目)

ビスサインは、平均視力の低下をプラセボに比べ有意に抑制しました。

24ヵ月後のベースラインからの最高矯正視力の平均視力の低下は、ビスサイン群が 13.4 文字、プラセボ群が 19.6 文字であり、ビスサイン群ではプラセボ群に比べ有意に視力低下が抑制されました($p < 0.001$ 、共分散分析*)。

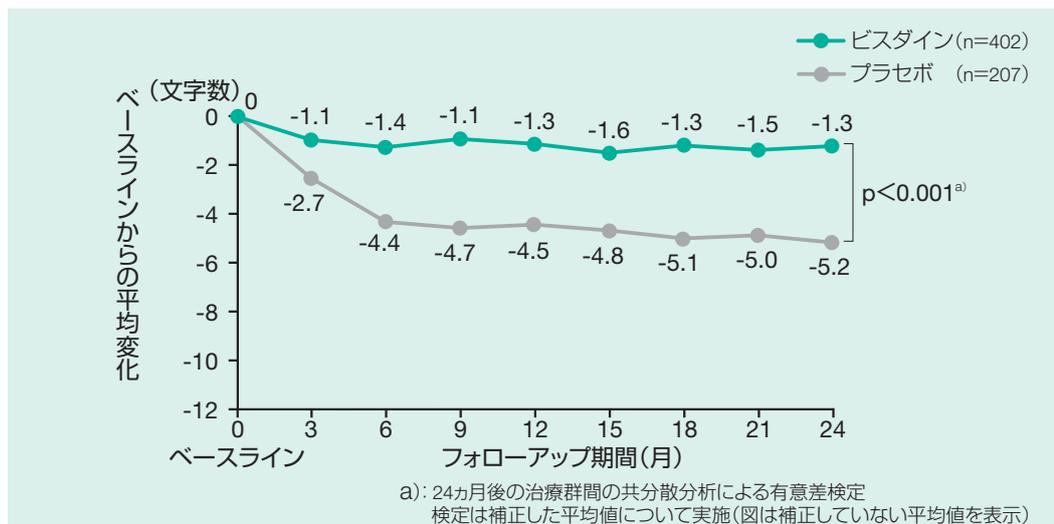
ベースラインからの平均視力変化



(3) コントラスト閾値の平均変化量(副次評価項目)

ビスサインは、24ヵ月後の平均コントラスト閾値の低下をプラセボに比べ有意に抑制しました($p < 0.001$ 、共分散分析**)。

コントラスト閾値の平均変化



* : ベースライン視力、性別、施設、GLD で調整した

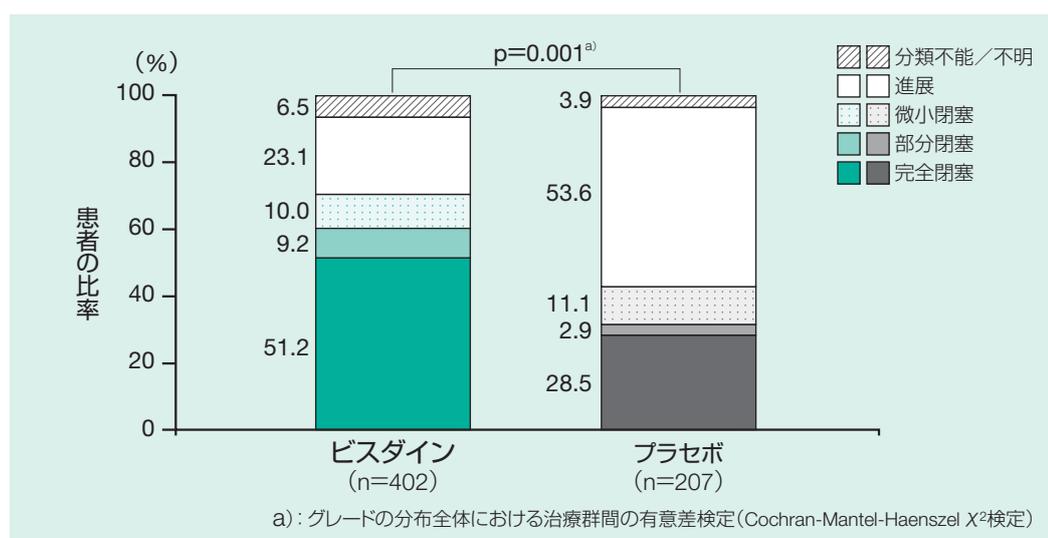
** : ベースラインコントラスト閾値、性別、施設、GLD で調整した

(4) classic CNV の進展(副次評価項目)

ビスサインは classic CNV 及び occult CNV に対して、プラセボに比べて有意な閉塞効果を示しました。

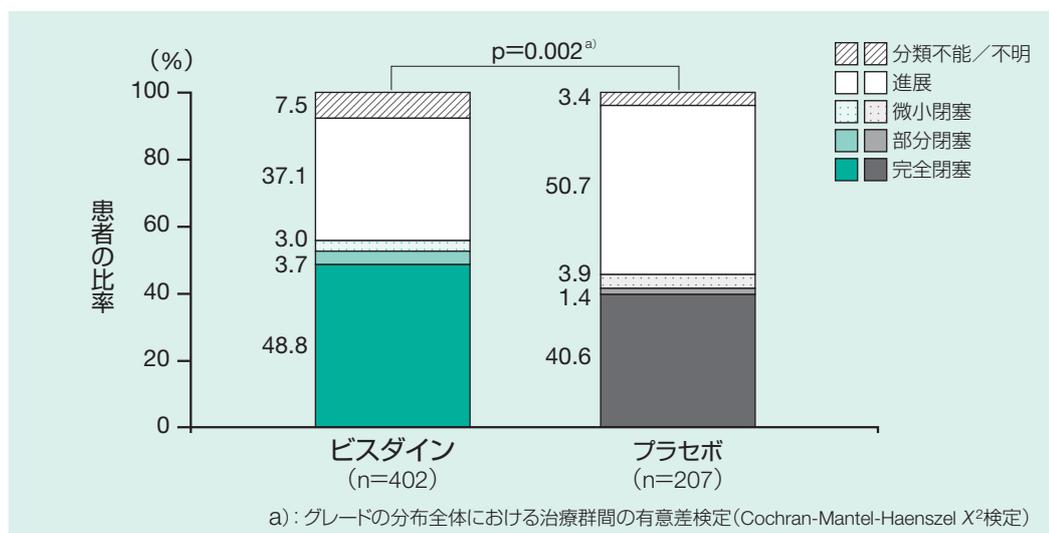
24ヵ月後に、classic CNV の進展がビスサイン群で 23.1% (93/402 例)、プラセボ群で 53.6% (111/207 例) に、完全閉塞がビスサイン群で 51.2% (206/402 例)、プラセボ群で 28.5% (59/207 例) にみられました。classic CNV 閉塞グレード分布には有意差が認められました(p=0.001、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)。

24ヵ月後のclassic CNV閉塞グレードの患者比率



また、occult CNV においても、24ヵ月後にその進展がビスサイン群で 37.1% (149/402 例)、プラセボ群で 50.7% (105/207 例) に、完全閉塞がビスサイン群で 48.8% (196/402 例)、プラセボ群で 40.6% (84/207 例) にみられました。occult CNV 閉塞グレード分布には有意差が認められました(p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)。

24ヵ月後のoccult CNV閉塞グレードの患者比率

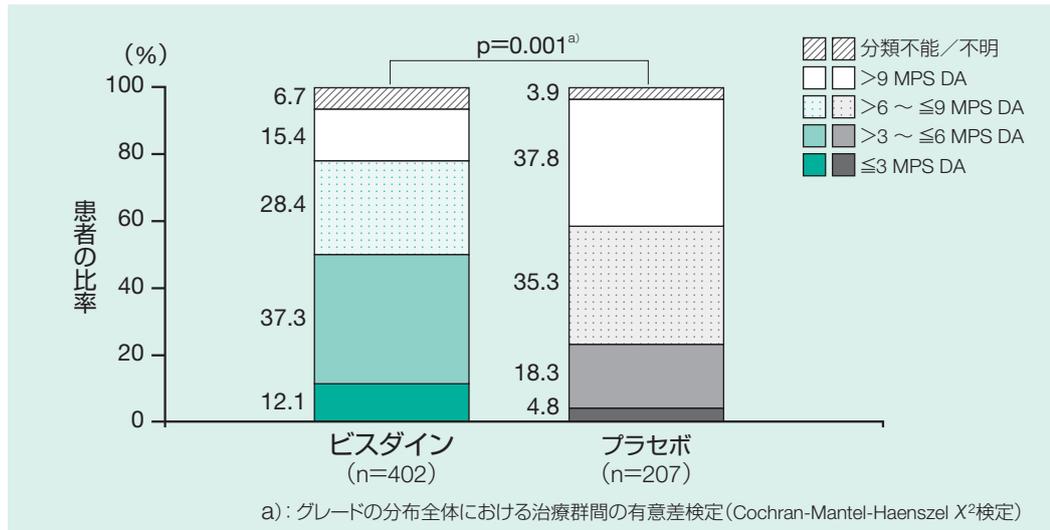


(5) 病変サイズ(副次評価項目)

ビスサインは、CNV 病変サイズの増大をプラセボに比べ有意に抑制しました。

24ヵ月後の CNV 病変サイズが ≤ 3 MPS DA*の症例は、ビスサイン群で 12.1%、プラセボ群で 4.8% でした。その他の病変サイズにおいても、両群間に有意差が認められ、ビスサイン群では CNV 病変サイズの増大がプラセボ群に比べ有意に抑制されました (p = 0.001、Cochran-Mantel-Haenszel X² 検定)。

24ヵ月後の病変サイズの患者比率



* : Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

■安全性

副作用発現率は、ビスサイン群 47.8% (192/402 例)、プラセボ群 33.8% (70/207 例) でした。眼に関する主な副作用は視覚障害(ビスサイン群(以下V群) 12.4% (50/402 例)、プラセボ群(以下P群) 6.8% (14/207 例)) で、これは視覚異常 (V群 8.5% (34/402 例)、P群 3.4% (7/207 例))、視力低下 (V群 5.5% (22/402 例)、P群 3.4% (7/207 例))、視野欠損 (V群 4.2% (17/402 例)、P群 1.4% (3/207 例)) を含み、いずれもビスサイン群で多くみられました。眼以外の主な副作用は、頭痛が両群のいずれにおいても高頻度にみられ (V群 7.7% (31/402 例)、P群 7.7% (16/207 例))、注射部浮腫 (V群 6.2% (25/402 例)、P群 0.5% (1/207 例))、注射部血管外漏出 (V群 5.2% (21/402 例)、P群 2.9% (6/207 例))、注射部疼痛 (V群 10.2% (41/402 例)、P群 0.5% (1/207 例)) がビスサイン群で多くみられました。重篤な副作用はV群 3.7% (15/402 例)、P群 0.5% (1/207 例) に認められ、うちV群の6例が投与を中止しました(硝子体出血、網膜下出血、消化管出血、注入に関連した重度の背部痛、注射部の血管外漏出に伴う反応、治療に対する過敏症 各 1 例)。本試験において死亡例は報告されませんでした。

CNV 閉塞の程度のグレード分類

- 「完全閉塞」(漏出しなし): 100% 閉塞。フルオレセイン漏出を認めない、又はベースラインと比べて 100% 閉塞。
- 「部分閉塞」(軽度漏出): 50% 以上 100% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% 以下。
- 「微小閉塞」(中等度漏出): 50% 未満の閉塞。フルオレセイン漏出がベースラインと比べて 50% を超える。
- 「進展」: フルオレセイン漏出サイズの増大、あるいは新たなフルオレセイン漏出によって認められる原病変域を超えた新たな classic 又は occult CNV の発現。
- 「分類不能」: 血管造影の質の不良、又はその他の理由から病変グレードの分類不能。

II. 加齢黄斑変性症患者 (主に occult CNV を有する患者) における第Ⅲ相試験(BPD OCR 003:VIP 試験)(海外データ)⁴⁾ (承認時評価資料)

Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Am. J. Ophthalmol. 131(5), 541, 2001
本研究は、ノバルティスの資金により行われた。

■試験の概略

目的：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性症患者に対するビスサインによる光線力学療法がプラセボと比較して視力喪失リスクを低減できるかを検討する。

対象：最大直線径 5400 μ m 未満の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性で、1) classic CNV のない occult CNV を有し、視力は 50 以上 (Snellen 視力表で 20/100 相当) で出血または最近の疾患の進行があった、もしくは 2) classic CNV を有し、視力は 70 以上 (Snellen 視力表で 20/40 以上) の患者 (12 ヶ月試験完了：ビスサイン群 210 例、プラセボ群 104 例、24 ヶ月試験完了：ビスサイン群 193 例、プラセボ群 99 例)

試験デザイン：プラセボ対照多施設二重盲検比較試験

方法：ビスサイン群では、ベルテポルフィンとして 6mg/m² (体表面積) (30mL 希釈調製液) を 10 分間かけて静脈内投与する。プラセボ群では 5% ブドウ糖プラセボ溶液 (30mL) を静脈内投与する。

ビスサイン又は 5% ブドウ糖プラセボ溶液を投与開始から 15 分後にレーザー光 [波長 689 \pm 3nm、光照射エネルギー量 50J/cm² (照射出力 600 mW/cm² で 83 秒間)] を治療スポットに照射する。

なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

観察期間：24ヵ月間

観察時期：ベースライン及び治療後 3ヵ月毎

主要評価項目：最高矯正視力の低下が 15 文字未満の患者の比率

副次評価項目：ベースラインからの視力の平均変化量 (ETDR チャートを使用)、ベースラインからのコントラスト閾値の変化、classic CNV/occult CNV の進展及び病変サイズなど

サブグループ解析項目：年齢、性別、全身性高血圧、喫煙歴、レーザー光凝固治療歴、病変の存在を示す出血、視力スコア、病変サイズ、24 ヶ月時点で 30 文字以上の視力低下

解析計画：レスポンド率の比率についての治療群間の比較には、 χ^2 検定を用いた。また、ロジスティック回帰分析も行なった。視力及びコントラスト閾値のベースラインからの平均変化については、共分散分析 (視力：ベースライン視力、ベースライン lesion size、ベースライン lesion size と治療群の交互作用で調整した / コントラスト閾値：ベースラインコントラスト閾値で調整した) を用いた。視力低下 (≥ 15 又は ≥ 30 文字の減少) までの時間についての治療群間の比較には、log-rank 検定を用いた。classic 及び occult CNV からのフルオレセイン漏出範囲の拡大 / 縮小、病変サイズについての治療群間の比較には、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いた。患者の視力スコアは記述統計量を算出した。サブグループ解析では、有効性の主要評価変数 (少なくとも 15 文字の損失の割合) に対し、ベースラインの変数 (年齢、性別、全身性高血圧、喫煙歴、レーザー光凝固治療歴、病変の存在を示す出血、視力スコア、病変サイズ) で実施した。24 ヵ月後の副次評価変数 (30 文字) に対しても同様に実施した。

■患者背景及び主なベースライン特性

classic CNVのないoccult CNV病変を有する患者 258 例におけるビスサイン群及びプラセボ群の患者背景及び主なベースライン特性は下記のとおりでした。

●患者背景及び主なベースライン特性

項目	症例数(%)		項目	症例数(%)	
	ビスサイン群 (166例)	プラセボ群 (92例)		ビスサイン群 (166例)	プラセボ群 (92例)
性別			病変構成成分		
女性	101 (60.8)	59 (64.1)	classic CNV		
男性	65 (39.2)	33 (35.9)	≥ 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
			< 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢			疑わしい	16 (9.6)	12 (13.0)
< 55	0 (0.0)	0 (0.0)	認められず	149 (89.8)	80 (87.0)
55～64	11 (6.6)	7 (7.6)	分類不能	1 (0.6)	0 (0.0)
65～74	63 (38.0)	33 (35.9)	occult CNV		
75～84	72 (43.4)	45 (48.9)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 85	20 (12.0)	7 (7.6)	あり	165 (99.4)	91 (98.9)
平均	75.4	75.4	疑わしい	0 (0.0)	1 (1.1)
標準偏差	7.2	7.0	分類不能	1 (0.6)	0 (0.0)
視力(治験対象眼)			病変サイズ(MPS DA*)		
平均	66.0	65.2	≤ 3	49 (29.5)	27 (29.3)
標準偏差	9.2	8.2	> 3～≤ 6	90 (54.2)	46 (50.0)
			> 6～≤ 9	22 (13.3)	16 (17.4)
CNVの位置			> 9	3 (1.8)	2 (2.2)
中心窩下	146 (88.0)	78 (84.8)	病変なし	0 (0.0)	0 (0.0)
中心窩下の可能性あり	13 (7.8)	7 (7.6)	分類不能	2 (1.2)	1 (1.1)
中心窩下以外 ^{a)}	6 (3.6)	6 (6.5)	病変の最大直径(μm)		
CNVなし	0 (0.0)	0 (0.0)	平均	4,121.7	4,336.7
分類不能	1 (0.6)	1 (1.1)	標準偏差	1,117.3	1,133.0
			分類不能	2(1.2)	1(1.1)

* : Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

a) : これらの患者の CNV の位置は傍中心窩であり、外中心窩であることは確認されなかった。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」については8～10ページをご参照ください。

(4)病変サイズの測定(抜粋)

- 1) 蛍光眼底血管造影及びカラー眼底写真によって病変の最大直径(GLD: greatest linear dimension)を測定する。
- 2) この測定には全ての classic CNV 及び occult CNV、血液又は蛍光のブロック (blocked fluorescence) 及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めること。また、眼底カメラは倍率 2.4～2.6 の範囲内のものが望ましい。
- 3) 蛍光眼底血管造影での病変の GLD については、眼底カメラの倍率に関する補正を加えて、網膜病変の GLD を算定する。

【使用上の注意】(抜粋)

5. 高齢者への投与

65 歳以上と 65 歳未満の患者における薬物動態パラメータを確認した結果、AUC の平均値は 65 歳以上群は 65 歳未満群より有意に高いことが知られている。(添付文書【薬物動態】の項参照)

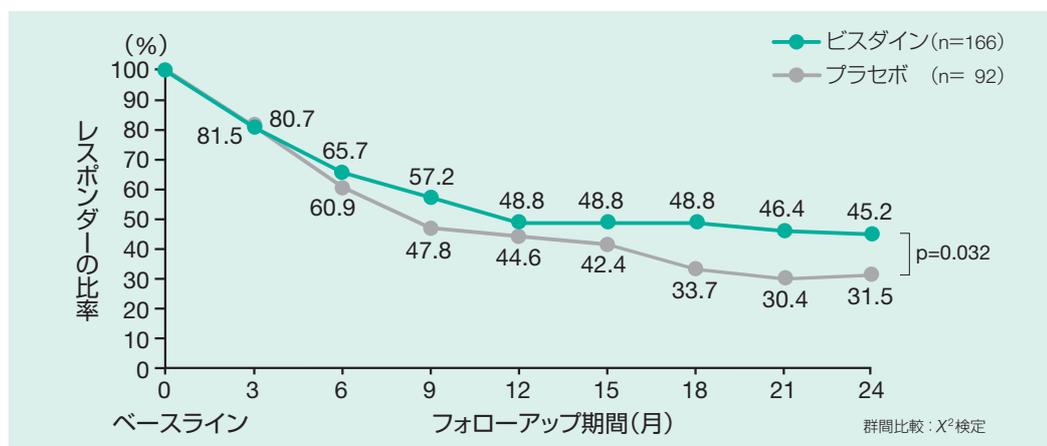
■有効性

(1) 最高矯正視力の低下が 15 文字未満の患者の比率〔主要評価項目〕

classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例において、24 ヶ月後までに下記のように推移しました。

classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例において、24 ヶ月後まで下記のように推移しました。24 ヶ月後のレスポーター〔最高矯正視力の低下がベースラインから 15 文字未満 (< 3 ライン) の患者〕の比率は、ビスサイン群で 45.2% (75/166 例)、プラセボ群で 31.5% (29/92 例) であり、ビスサイン群で統計学的に有意に高い比率であることが検証されました。(p=0.032、 χ^2 検定)。

classic CNVのないoccult CNV病変を有する症例におけるレスポーターの比率の推移

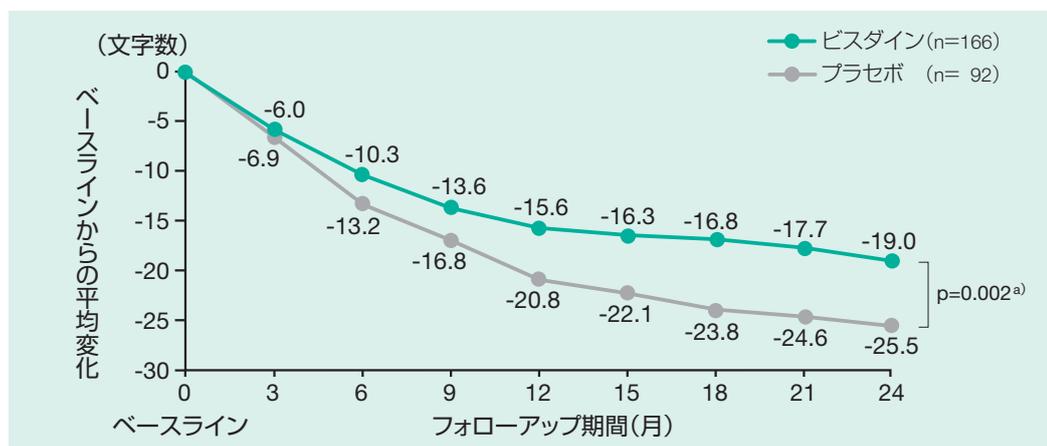


(2) 視力の平均変化量〔副次評価項目〕

ビスサインは、平均視力の低下をプラセボに比べ有意に抑制しました。

classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例におけるベースラインの平均視力はビスサイン群で 66.0 文字、プラセボ群で 65.2 文字でした。ビスサイン群におけるベースラインからの平均視力の低下は、12 ヶ月後でプラセボ群よりも 5.2 文字少なく (p=0.024、共分散分析)、24 ヶ月後で 6.5 文字少なく (p=0.002、共分散分析*)、ビスサイン群で平均視力の低下に対する有意な抑制効果が示されました。

classic CNVのないoccult CNV病変を有する症例におけるベースラインからの平均視力変化

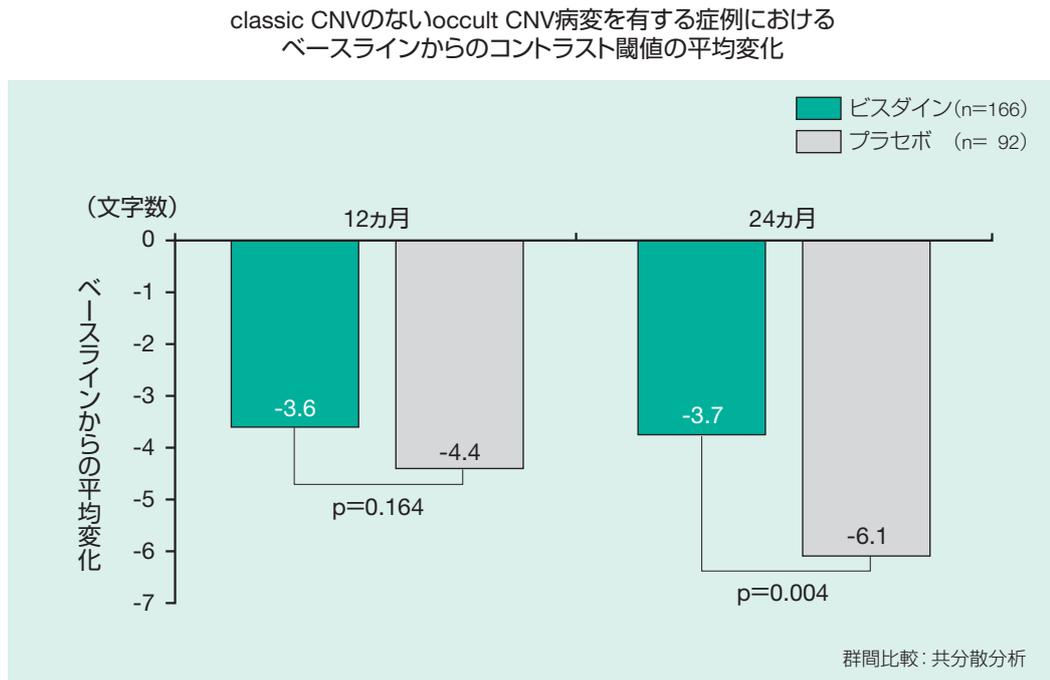


*: ベースライン視力、ベースライン lesion size、ベースライン lesion size と治療群の交互作用で調整した

(3) コントラスト閾値の変化(副次評価項目)

ビスサインは、24ヵ月後の平均コントラスト閾値の低下をプラセボに比べ有意に抑制しました。

ベースラインの平均コントラスト閾値は、ビスサイン群 27.9 文字、プラセボ群 27.1 文字でした。24ヵ月後の平均コントラスト閾値の低下において、ビスサイン群の方がプラセボ群よりも 2.4 文字少ないことが示されました(共分散分析から補正した差は 2.7 文字、 $p=0.004$ 、共分散分析**)。



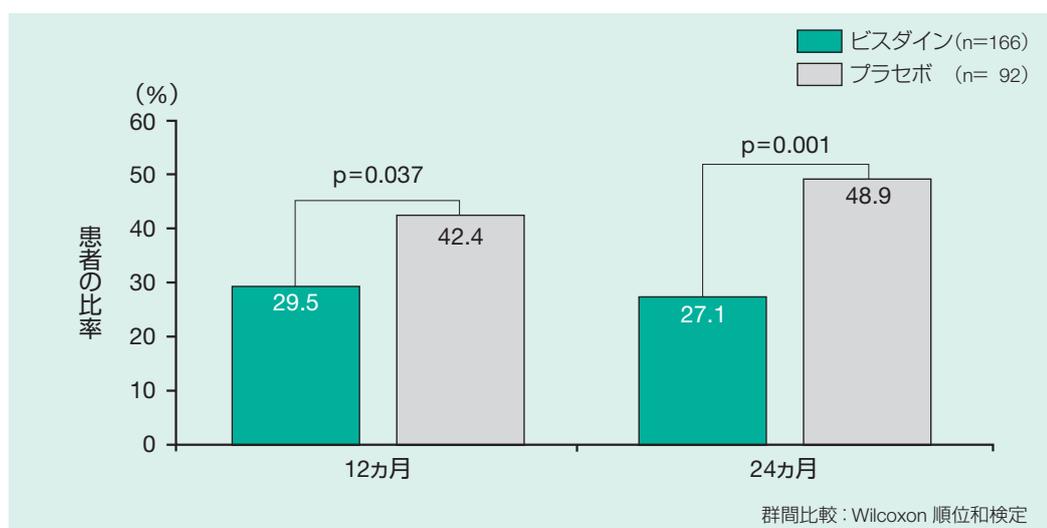
** : ベースラインコントラスト閾値で調整した

(4) classic CNV 及び occult CNV の進展(副次評価項目)

ビスサインは classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例に対して、classic CNV の発現を減少させることが示唆されました。

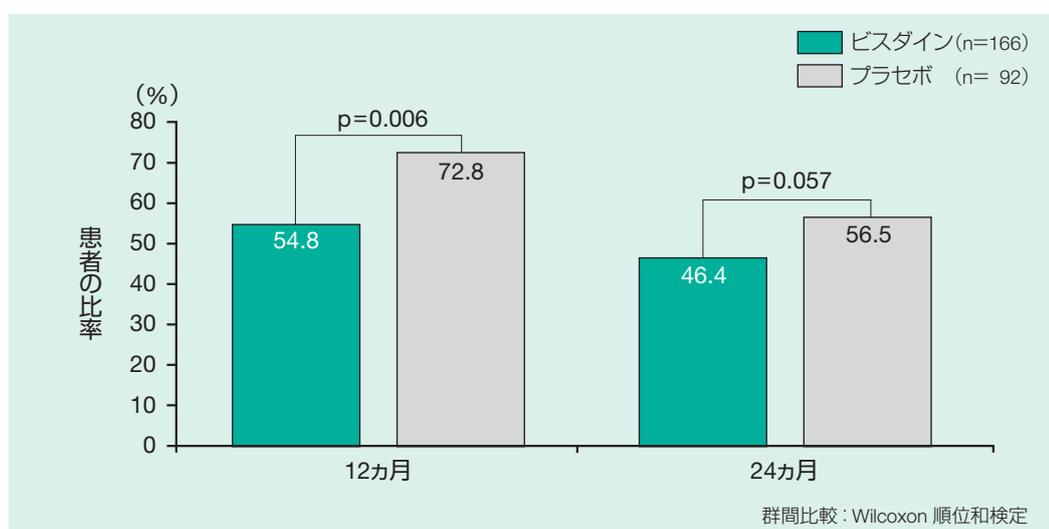
classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例において、12ヵ月後にビスサイン群で 29.5% (49/166 例) 及びプラセボ群で 42.4% (39/92 例) が classic CNV を発現し、その差は約 13% でした ($p=0.037$)。24ヵ月後では、ビスサイン群で 27.1% (45/166 例) 及びプラセボ群で 48.9% (45/92 例) が classic CNV を発現し、その差は約 22% でした ($p=0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

classic CNVのないoccult CNV病変を有する症例におけるclassic CNVの発現率



また、occult CNV の進展した患者の比率は、12ヵ月後及び 24ヵ月後において、ビスサイン群がプラセボ群に比べ、それぞれ 18.0% ($p=0.006$ 、Wilcoxon 順位和検定) 及び 10.1% ($p=0.057$ 、Wilcoxon 順位和検定) 低く、ビスサイン群による occult CNV の進展に対する抑制効果が示されました。

classic CNVのないoccult CNV病変を有する症例におけるoccult CNVの進展率

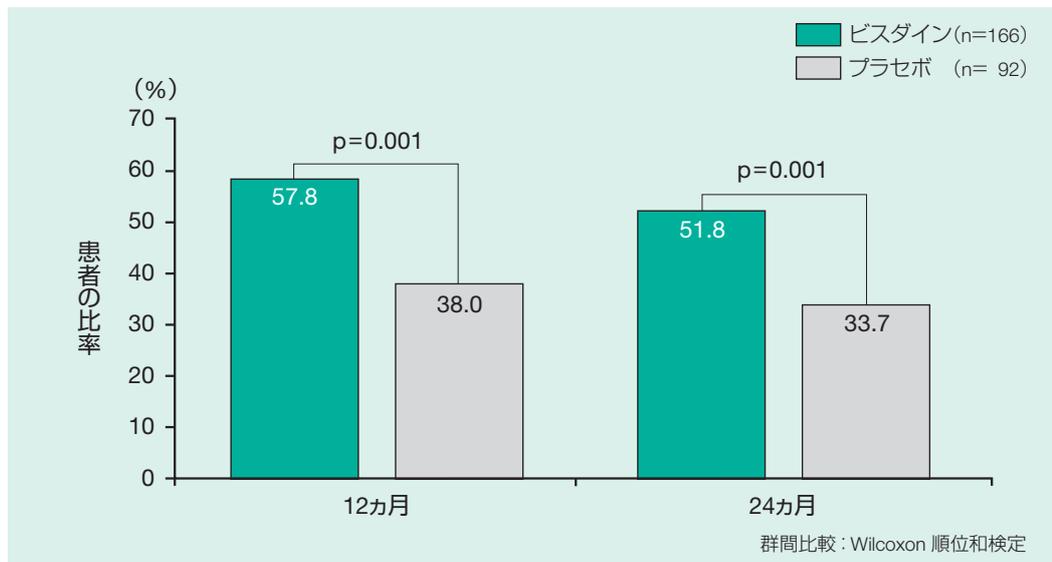


(5) 病変サイズ(副次評価項目)

ビスサインは、CNV 病変サイズの増大をプラセボに比べ有意に抑制しました。

ベースラインにおける classic CNV のない occult CNV 病変は、症例の約 80% において病変サイズが ≤ 6 MPS DA* でした。病変サイズが ≤ 6 MPS DA の患者の比率は、12ヵ月後にビスサイン群で 57.8% (96/166 例)、プラセボ群で 38.0% (35/92 例) でした ($p=0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定)。24ヵ月後ではビスサイン群で 51.8% (86/166 例)、プラセボ群で 33.7% (31/92 例) であり ($p=0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定)、ビスサイン群では CNV 病変サイズの増大がプラセボ群に比べ有意に抑制されました。

病変サイズの増大に対する抑制効果(病変サイズが ≤ 6 MPS DA の患者比率)



*: Macular Photocoagulation Study グループによって定められた病変サイズの単位

■安全性

副作用発現率は、ビスサイン群 42.7% (96/225 例)、プラセボ群 18.4% (21/114 例) でした。治験対象眼の副作用発現率は、ビスサイン群 32.0% (72/225 例)、プラセボ群 12.3% (14/114 例) でした。主な副作用は視覚障害(ビスサイン群(以下V群) 29.8% (67/225 例)、プラセボ群(以下P群) 7.9% (9/114 例))であり、これは視覚異常(V群 14.2% (32/225 例)、P群 4.4% (5/114 例))、視力低下(V群 18.7% (42/225 例)、P群 5.3% (6/114 例))、視野欠損(V群 10.7% (24/225 例)、P群 1.8% (2/114 例))を含んでいます。治験対象眼以外の主な副作用はビスサイン群で注射部位の副作用 6.7% (15/225 例)、視覚障害 3.1% (7/225 例)、悪心 2.7% (6/225 例)、プラセボ群で注射部位の副作用 3.5% (4/114 例)、頭痛 2.6% (3/114 例) でした。重篤な副作用は、ビスサイン群に一過性の視力喪失、治療直後の中心暗転、中心視力の低下、左膝感染症、視力低下、治療後の視力低下、硝子体出血が、プラセボ群に多量の網膜出血、網膜出血/硝子体出血、低ナトリウム血症(各 1 例、いずれも治験対象眼)が認められました。副作用によりビスサイン群の 10 例(視力低下 6 例、網膜下出血 2 例、重度の貧血 1 例、注入に関連する背痛 1 例)が投与を中止しました。本試験において死亡例は報告されませんでした。

参考：加齢黄斑変性症患者(classic CNVのない occult CNV 病変を有する患者)における海外第Ⅲ相試験(BPD OCR 013: VIO 試験)(海外データ)⁵⁾

Kaiser PK et al for the Visudyne In Occult CNV (VIO) study group : Curr Med Res Opin.25 (8) :1853, 2009

本研究は、ノバルティスの資金により行われた。本論文の著者のうち1名は、ノバルティスの社員である。著者にノバルティスより講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。

目的：ベルテポルフィンによる PDT 療法がプラセボと比較して、過去に実施された24ヵ月間の臨床試験(VIP 試験)でみられた有効性が同様に確認できるかを検討し、12ヵ月時点での有用性を評価する。

対象：classic CNV のない occult CNV 病変を有する患者 364 例
(ビスサイン群：244 例、プラセボ群：120 例)

※病変サイズが6MPS DA以下で、ETDRS チャートによる最高矯正視カスコアが73～34文字の患者を対象とした。(病変サイズが4MPS DAを上回る CNV 病変を有し、最高矯正視カスコアが65文字以上の患者は除外)

試験デザイン：プラセボ対照多施設二重盲検ランダム化比較試験

方法：ビスサイン群では、ベルテポルフィンとして6mg/m²(体表面積)(30mL 希釈調製液)を10分間かけて静脈内投与する。プラセボ群では5%ブドウ糖プラセボ溶液(30mL)を静脈内投与する。

ビスサイン又は5%ブドウ糖プラセボ溶液を投与開始から15分後にレーザー光〔波長689±3nm、光照射エネルギー量50J/cm²(照射出力600mW/cm²で83秒間)〕を治療スポットに照射する。

なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

観察期間：24ヵ月間

主要評価項目：12ヵ月及び24ヵ月時点の最高矯正視力の低下がベースラインから15文字以上(≥3ライン)及び30文字以上(≥6ライン)の患者(眼数)の比率

副次評価項目：ベースラインからの視力変化(平均値・中央値)、視カスコア34文字未満の眼数の割合、predominantly classic CNVへ進展した患者の累積割合、あらゆる classic CNVへ進展した患者の累積割合

サブグループ解析項目(主要評価項目に関連する解析項目)：

年齢、性別、高血圧、喫煙歴、光凝固治療歴、病変からの出血、視カスコア、病変サイズ

解析計画：主要評価項目の解析は厳密なITT解析に基づき、欠失データはLOCF法により補填した。4つの主要評価項目におけるエンドポイントはPearsonの χ^2 検定により解析した。副次評価項目であるベースラインからの視カスコアの変化は記述統計により集積し、12ヵ月及び24ヵ月のグループ間の比較は2標本t検定を実施した。predominantly classic CNVへの進展はFisherの正確検定、あらゆる classic CNVへの進展は χ^2 検定により群間比較した。すべての解析は両側 α を0.05とした。

判定基準：最高矯正視力は測定距離2mまたは4mにおけるEDTRS視力表により測定した。有害事象は3ヵ月おきの診察ごとに評価した。

■有効性

- 12ヵ月及び24ヵ月時点の最高矯正視力の低下がベースラインから15文字以上(≧3ライン)及び30文字以上(≧6ライン)の患者(眼数)の比率(主要評価項目)

最高矯正視力のベースラインからの低下	群	12ヵ月後		24ヵ月後	
15文字以上(≧3ライン)	ビスサイン群(n=244)	37%	p=0.1581	47%	p=0.2998
	プラセボ群(n=120)	45%		53%	
30文字以上(≧6ライン)	ビスサイン群(n=244)	16%	p=0.8680	23%	p=0.6022
	プラセボ群(n=120)	17%		25%	

群間比較：χ²検定

- 視力スコア34文字未満の眼数の割合(副次評価項目)

	群	12ヵ月後		24ヵ月後	
視力スコア34文字未満	ビスサイン群(n=244)	27%	p=0.188	32%	p=0.028
	プラセボ群(n=120)	34%		44%	

群間比較：χ²検定

■安全性

副作用発現率は、ビスサイン群23.0%(56/244例)、プラセボ群7.5%(9/120例)でした。主な副作用は、ビスサイン群では、注射に関連した筋骨格系の痛み10.2%(25/244例)、視力低下5.3%(13/244例)、視覚異常3.7%(9/244例)、注射部位の副作用3.7%(9/244例)プラセボ群では視力低下2.5%(3/120例)、視覚異常1.7%(2/120例)、注射部位の副作用1.7%(2/120例)でした。重篤な副作用はビスサイン群の5例(5例とも治療開始後7日以内に20文字以上の低下がみられた重篤な視力低下)に認められました。注入に関連した背部痛によりビスサイン群の4例が投与を中止しました。本試験において死亡例は報告されませんでした。

●副作用

■副作用(臨床検査値異常を含む)発現頻度

1. 国内臨床試験(承認時までの集計)

国内で実施された非盲検非対照試験において副作用調査対象例数 64 例中 27 例 (42.2%) に副作用が認められました。治療対象眼における主なものは視覚障害(視覚異常、視力低下) 8 例(12.5%)、眼の異常感 2 例(3.1%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 3 例(4.7%) 等でした。

国内臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)一覧

安全性評価対象例数	64 例
副作用発現例数	27 例
副作用発現率	42.2%
副作用発現件数	59 件

●治験対象眼の副作用〔13 例(20.3%)〕

項目	発現例数(%)	項目	発現例数(%)
彩視症	1 (1.6)	網膜障害	1 (1.6)
眼の障害	1 (1.6)	網膜下出血	1 (1.6)
眼痛*	2 (3.1)	視覚障害 ^{a)}	8 (12.5)
眼瞼障害	1 (1.6)	視覚異常	3 (4.7)
		視力低下	6 (9.4)

●全身性の副作用

項目	発現例数(%)	項目	発現例数(%)
一般的全身障害	4 (6.3)	代謝・栄養障害	7 (10.9)
頭痛	3 (4.7)	蛋白尿	1 (1.6)
注入に関連した背(部)痛	1 (1.6)	クレアチニン上昇	1 (1.6)
心血管系障害	3 (4.7)	高コレステロール血症	2 (3.1)
不整脈	1 (1.6)	高カリウム血症	1 (1.6)
心悸亢進	1 (1.6)	AST(GOT)上昇	2 (3.1)
心筋梗塞	1 (1.6)	ALT(GPT)上昇	2 (3.1)
血管形成異常	1 (1.6)	筋・骨格系障害	2 (3.1)
消化器系障害	2 (3.1)	関節痛	2 (3.1)
嘔気	1 (1.6)	神経系障害	5 (7.8)
腭炎	1 (1.6)	脳梗塞	1 (1.6)
血液リンパ系障害	3 (4.7)	痴呆	1 (1.6)
白血球異常	1 (1.6)	うつ病	1 (1.6)
好酸球増多(症)	2 (3.1)	錐体外路症候群	1 (1.6)
泌尿生殖器系障害	3 (4.7)	感覚鈍麻	1 (1.6)
糸球体炎	1 (1.6)	傾眠	1 (1.6)
血尿	2 (3.1)	眩暈	2 (3.1)
		皮膚・皮膚付属器障害	2 (3.1)
		そう痒感	1 (1.6)
		発疹	1 (1.6)

*: 眼痛は、「眼の異常感」として副作用分類されている。

BPD OCR 006 より

a): 視覚障害は要約用語である。この要約用語に含まれる個々の事象を下に記載した。

2. 海外の臨床試験(2007年9月までの集計)

海外で実施された加齢黄斑変性症に起因する中心窩下 CNV を有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、副作用調査対象例数 871 例中 365 例(41.9%)に副作用が認められました。治療対象眼における主なものは視覚障害(視覚異常、視力低下、視野欠損) 141 例(16.2% : この内、回復しない症例が 82 例(58.2%)存在する)、眼痛 17 例(2.0%) 等であり、全身性の主なものは頭痛 38 例(4.4%)、悪心 18 例(2.1%)、無力症 15 例(1.7%)、光線過敏性反応 14 例(1.6%) 等でした。また、注入に関連した背部痛 40 例(4.6%)、注射部位の副作用として疼痛 50 例(5.7%)、血管外漏出 36 例(4.1%)、浮腫 31 例(3.6%)、炎症 16 例(1.8%) 等が認められました。

海外臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)一覧

安全性評価対象例数	871 例
副作用発現例数	365 例
副作用発現率	41.9%
副作用発現件数	1038 件

●臨床試験(TAP 試験 / VIP 試験 / VIO 試験)における副作用

項目	発現例数(%)	項目	発現例数(%)
一般的全身障害	184 (21.1)	静脈炎	1 (0.1)
腹痛	5 (0.6)	上室性期外収縮	1 (0.1)
事故による外傷	2 (0.2)	頻脈	1 (0.1)
無力症	15 (1.7)	血栓性静脈炎	1 (0.1)
胸痛	2 (0.2)	血管拡張	2 (0.2)
悪寒	6 (0.7)	消化器系障害	32 (3.7)
悪寒・発熱	1 (0.1)	大腸炎	1 (0.1)
発熱	6 (0.7)	便秘	4 (0.5)
インフルエンザ症候群	3 (0.3)	下痢	5 (0.6)
頭痛	38 (4.4)	消化不良	1 (0.1)
感染	3 (0.3)	消化器癌	1 (0.1)
注入に関連した背(部)痛	40 (4.6)	肝腫	1 (0.1)
注入に関連した胸痛	1 (0.1)	悪心	18 (2.1)
注射部変色	4 (0.5)	出血性胃潰瘍	1 (0.1)
注射部浮腫	31 (3.6)	口内炎	1 (0.1)
注射部血管外漏出	36 (4.1)	舌疾患	1 (0.1)
注射部線維化	1 (0.1)	嘔吐	3 (0.3)
注射部出血	11 (1.3)	内分泌系障害	1 (0.1)
注射部過敏症	7 (0.8)	甲状腺機能低下(症)	1 (0.1)
注射部炎症	16 (1.8)	血液リンパ系障害	10 (1.1)
注射部疼痛	50 (5.7)	貧血	5 (0.6)
注射部反応	3 (0.3)	好塩基球増多(症)	1 (0.1)
臨床検査異常	1 (0.1)	血液障害	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)	好酸球増多(症)	2 (0.2)
疼痛	8 (0.9)	鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
光線過敏性反応	14 (1.6)	白血球増多(症)	3 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.1)	白血球減少(症)	1 (0.1)
心血管系障害	14 (1.6)	リンパ球増多(症)	1 (0.1)
脚ブロック	1 (0.1)		
心血管障害	1 (0.1)		
高血圧	7 (0.8)		

臨床成績

●臨床試験(TAP試験/VIP試験/VIO試験)における副作用(つづき)

項目	発現例数(%)	項目	発現例数(%)
代謝・栄養障害	23 (2.6)	複視	1 (0.1)
アルカリフォスファターゼ上昇	1 (0.1)	眼の乾燥	1 (0.1)
ビリルビン血症	1 (0.1)	眼の障害	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)	眼のそう痒感	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)	眼痛	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)	流涙障害	3 (0.3)
尿糖	3 (0.3)	羞明	3 (0.3)
痛風	1 (0.1)	網膜下出血	1 (0.1)
高コレステロール血症	9 (1.0)	味覚倒錯	2 (0.2)
高血糖	1 (0.1)	視覚異常	8 (0.9)
高脂血症	1 (0.1)	視力低下	4 (0.5)
低血糖	2 (0.2)	視野欠損	2 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.2)	硝子体障害	1 (0.1)
ケトーシス	3 (0.3)	硝子体出血	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)		
AST(GOT)上昇	1 (0.1)	治験対象眼の障害	180 (20.7)
筋・骨格系障害	4 (0.5)	AMD進行	6 (0.7)
関節痛	2 (0.2)	白内障	7 (0.8)
関節炎	1 (0.1)	結膜炎	13 (1.5)
筋無力症	1 (0.1)	角膜障害	1 (0.1)
神経系障害	25 (2.9)	複視	1 (0.1)
不安	2 (0.2)	眼の乾燥	4 (0.5)
うつ病	2 (0.2)	眼の障害	3 (0.3)
浮動性めまい	8 (0.9)	眼のそう痒感	1 (0.1)
緊張亢進	2 (0.2)	眼痛	17 (2.0)
感覚鈍麻	6 (0.7)	流涙障害	5 (0.6)
神経痛	1 (0.1)	羞明	6 (0.7)
感覚異常	4 (0.5)	網膜毛細血管非灌流	1 (0.1)
無気力	2 (0.2)	網膜剥離	4 (0.5)
回転性めまい	3 (0.3)	網膜障害	4 (0.5)
呼吸器系障害	9 (1.0)	網膜浮腫	3 (0.3)
咳嗽増加	4 (0.5)	網膜出血	1 (0.1)
呼吸困難	2 (0.2)	網膜静脈血栓症	1 (0.1)
咽頭炎	3 (0.3)	網膜下液	2 (0.2)
鼻炎	2 (0.2)	網膜下出血	11 (1.3)
皮膚・皮膚付属器障害	18 (2.1)	ブドウ膜炎	1 (0.1)
脱毛(症)	2 (0.2)	視覚障害 ^{a)}	141 (16.2)
湿疹	2 (0.2)	視覚異常	76 (8.7)
真菌性皮膚炎	1 (0.1)	視力低下	81 (9.3)
そう痒(症)	4 (0.5)	視野欠損	42 (4.8)
発疹	6 (0.7)	硝子体障害	2 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (0.1)	硝子体出血	6 (0.7)
皮膚変色	1 (0.1)	泌尿生殖器系障害	8 (0.9)
発汗	1 (0.1)	乳房腫大	1 (0.1)
感覚器系障害	29 (3.3)	乳房腫瘍	1 (0.1)
白内障	1 (0.1)	膀胱炎	1 (0.1)
角膜障害	2 (0.2)	排尿困難	2 (0.2)
		腎結石	1 (0.1)
		不正(子宮)出血	1 (0.1)
		頻尿	1 (0.1)
		尿異常	1 (0.1)

a): 視覚障害は要約用語である。この要約用語に含まれる個々の事象を下に記載した。

社内集計

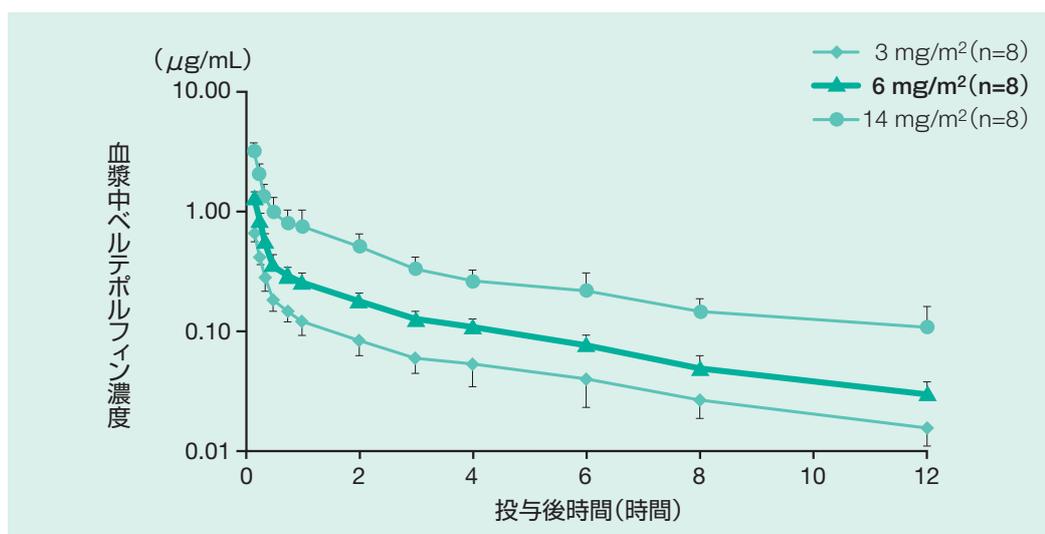
●薬物動態

1. 血中濃度推移

(1)健康成人における血中濃度推移^{6),7)}

日本人健康成人 24 例に、ビスダイン 3、6 及び 14mg/m²(体表面積)を 10 分間かけて持続静脈内投与し、血漿中ベルテポルフィン濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定しました。血漿中未変化体は 2 相性の濃度推移を示し、半減期は 5.6～5.8 時間でした。

健康成人における10分間持続静脈内投与時の血漿中ベルテポルフィン濃度



●薬物動態パラメータ(未変化体血漿中濃度)

	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)
3 mg/m ²	0.17	0.66	0.88	5.77
6 mg/m ²	0.17	1.32	1.75	5.72
14 mg/m ²	0.17	3.13	4.95	5.62

ビスダインの承認されている用法及び用量は次のとおりです。

ベルテポルフィンとして 6mg/m²(体表面積)を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光〔波長 689 ± 3nm、光照射エネルギー量 50J/cm²(照射出力 600mW/cm²で 83 秒間)〕を治療スポットに照射する。

なお、3カ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」については 8～10 ページをご参照ください。

参考：血漿中薬物動態パラメータの日本人と白人との比較⁷⁾ (外国人データを含む)

臨床用量の 6mg/m² (体表面積) 投与群では、主要なパラメータ (AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、C_{max}) は日本人と白人とで有意な差は認められませんでした。

- 消失半減期 (T_{1/2}) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は日本人と白人の間で、2 用量 (6mg/m² 及び 14mg/m²) で有意な差は認められませんでした (p > 0.05、2 元配置の ANOVA)。
- AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} の平均値は、6mg/m² 投与群では日本人と白人とで有意な差は認められませんでした (p ≥ 0.178)。しかしながら、14mg/m² 投与群では、日本人の方が有意に高い値を示しました (p = 0.005、2 元配置の ANOVA)。
- 血漿クリアランス (CL) についても、6mg/m² 投与群では日本人と白人とで有意な差は認められませんでした (p = 0.648、2 元配置の ANOVA)、14mg/m² 投与群では有意差が認められました (p = 0.029、2 元配置の ANOVA)。

●日本人男性と白人男性における未変化体の主な薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	平均値				人種の影響 ^{a)} p 値
	日本人		白人		
	6mg/m ² 10 分間静注 男性 (n=8)	14mg/m ² 10 分間静注 男性 (n=8)	6mg/m ² 10 分間静注 男性 (n=8)	14mg/m ² 10 分間静注 男性 (n=8)	
T _{1/2} (h)	5.72 (20%)	5.62 (17%)	5.97 ^{b)} (43%)	5.55 (12%)	0.865
C _{max} (μg/mL)	1.32 (11%)	3.13 (18%)	1.23 (27%)	2.45 (51%)	0.056 ^{c)}
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	1.71 (16%)	4.91 (28%)	1.49 (23%)	3.21 (24%)	0.002 ^{c)} 6 mg : 0.178 14 mg : 0.005
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	1.75 (16%)	4.95 (28%)	1.56 ^{b)} (22%)	3.25 (24%)	0.003 ^{c)} 6 mg : 0.262 14 mg : 0.005
CL (mL/h/kg)	102.7 (23%)	84.5 (32%)	97.4 ^{b)} (19%)	115.0 (20%)	0.148 6 mg : 0.648 14 mg : 0.029

血漿中未変化体濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

a): 人種と投与量を因子とする 2 元配置の ANOVA。

b): n=7

c): C_{max} 及び AUC の p 値は対数変換データから計算した。

また、臨床用量の 6mg/m² (体表面積) 投与において、血漿中ベルテポルフィン濃度は投与開始後 48 時間では日本人、白人ともに検出限界 (0.002 μg/mL) 以下でした。

●日本人及び白人健康成人にビスサイン 6mg/m² (体表面積) を 10 分間持続静脈内投与したときの投与開始後 48 時間の平均血漿中ベルテポルフィン濃度

人種	被験者数	投与開始後 48 時間の平均 血漿中ベルテポルフィン濃度 (μg/mL)
日本人	8	0.00 ± 0.000 ^{b)}
白人	12 ^{a)}	0.00 ± 0.002 ^{c)}

a): 12 例中 8 例が男性

b): 8 例全てが検出限界以下

c): 1 例が 0.007 μg/mL、他は検出限界以下

(平均値 ± 標準偏差)

(2) 患者における血中濃度推移

1) 加齢黄斑変性症患者(外国人データ)^{8),9)}

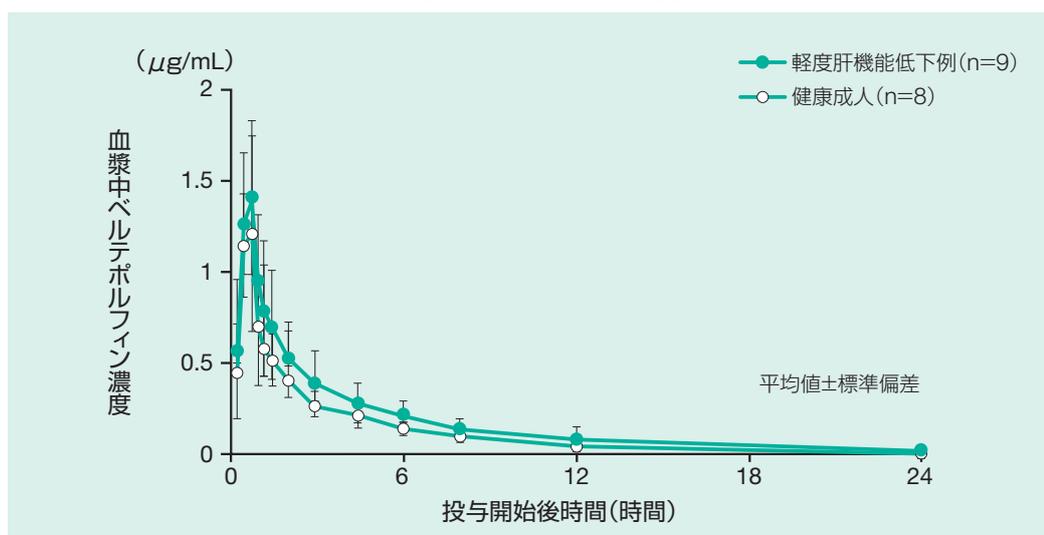
加齢黄斑変性症患者に、ビスサイン6又は12mg/m²(体表面積)を5あるいは10分間かけて静脈内投与し、血漿中濃度をHPLCにて測定しました。いずれの投与群においても投与終了時点でC_{max}に到達し、それぞれ1.51及び3.45μg/mLでした。

また、6mg/m²投与終了時の平均血漿中濃度は1.58μg/mL(0.86～2.38μg/mL)でした。なお、健康成人で測定された値は、1.25μg/mL(0.37～1.68μg/mL)でした。

2) 肝機能低下患者(外国人データ)¹⁰⁾

軽度肝機能低下例*9例及び健康成人8例に、ビスサイン12mg/m²(体表面積)を45分間かけて持続静脈内投与し、血漿中濃度をHPLCにて測定しました。軽度肝機能低下例及び健康成人いずれも投与終了時点でC_{max}に到達し、それぞれ1.41及び1.38μg/mLでした。また、軽度肝機能低下例では健康成人よりも平均AUC_{0-t}が42%高く、T_{1/2}は19%延長しました。

軽度肝機能低下例及び健康成人における45分間持続静脈内投与時の
血漿中ベルテポルフィン濃度



*: 肝機能低下例の選択基準

下記の検査項目の少なくとも2つ以上が下記の範囲内にあることとした。

AST、ALT、A₀-P、γ-GTPについては正常範囲上限値の1.5～5.0倍、あるいは、ビリルビン値については正常範囲上限値の1.0～1.5倍の範囲内にある。ただし、PT/INR[#]が1.25を超え、また、アルブミンが正常範囲の70%未満の場合は除外した。 #: International Normalized Ratio of Prothrombin Time

ビスサインの承認されている用法及び用量は次のとおりです。

ベルテポルフィンとして6mg/m²(体表面積)を10分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から15分後にレーザー光〔波長689±3nm、光照射エネルギー量50J/cm²(照射出力600mW/cm²で83秒間)〕を治療スポットに照射する。

なお、3カ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」については8～10ページをご参照ください。

2. 分布

組織内分布

(1) 組織中濃度(担癌マウス)¹¹⁾

M1 腫瘍細胞を移植したマウスに ¹⁴C-ビスダイン(4mg/kg)を尾静脈内に投与し、血液及び主要組織を採取し、放射能濃度を測定しました。

総放射能の組織分布は速やかであり、投与3時間後に胆嚢、脾臓、皮膚、精巣及び小腸で最高濃度を示しましたが、他の組織では15分後に最高濃度が認められました。本剤の排泄にかかわる胆嚢及び肝臓は血漿中濃度より極めて高値であり、それぞれ血漿中濃度の約13倍及び約6倍でした。組織内濃度は血漿中濃度と類似の推移を示し、投与後24時間までに速やかな濃度低下を示しました。

(2) 眼組織における分布(ウサギ)¹²⁾

白色ウサギ及び有色ウサギにビスダイン(6mg/kg)を耳介静脈内投与し、眼内組織分布を調べた結果、脈絡膜、毛様体・毛様体突起、前眼部及び網膜に高濃度の分布が認められ、脈絡膜では静脈内投与30分後に周辺部位と比較して高濃度の分布が認められました。一方、角膜、強膜、硝子体及び水晶体への分布はわずかでした。

●ウサギにビスダインを静脈内投与したときの眼組織における分布

組織	ベルテポルフィン濃度(ng/組織10mg)			
	30分(n=9)	1時間(n=6)	2時間(n=9)	24時間(n=6)
硝子体	0.04±0.04	0.01±0.01	0.02±0.02	0.00±0.01
水晶体	0.01±0.03	0.01±0.02	0.01±0.03	0.00±0.00
毛様体・毛様体突起	17.39±6.11	16.60±2.38	12.78±3.95	0.61±0.06
虹彩	6.71±2.51	4.66±1.34	4.05±1.36	0.06±0.15
前眼部	13.64±3.47	13.83±1.92	10.77±2.27	0.72±0.10
角膜	0.45±0.34	0.36±0.26	0.51±0.33	0.12±0.07
強膜辺縁	1.42±0.98	1.67±0.24	1.95±0.44	0.42±0.09
強膜中部	0.90±0.33	1.11±0.35	1.43±0.49	0.21±0.06
強膜後部	1.22±0.61	1.47±0.33	1.97±0.54	0.37±0.48
視神経根	4.02±2.83	2.06±0.79	3.27±2.62	0.00±0.00
網膜	11.67±2.92	16.14±1.60	17.62±3.79	3.78±0.56
脈絡膜	27.22±5.43	24.84±4.73	18.08±4.53	1.17±0.67
房水	—	0.14±0.10	0.07±0.06	0.02±0.03

—: データなし

(平均値±標準偏差)

3. 代謝(ラット、マウス、ブタ)

(1)代謝経路¹³⁾

ベルテポルフィン[®]は肝及び血漿中エステラーゼによってジカルボン酸の代謝物に代謝されると考えられています。

(2)ベルテポルフィンの各種 P450(CYP)分子種への阻害¹⁴⁾

ベルテポルフィン[®]は各種ヒトチトクローム P450(CYP)分子種(1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)に対して阻害作用を有さないことが示されました。

4. 排泄

(1)排泄経路(ラット)¹⁵⁾

雄ラットに¹⁴C-ビスダイン(4mg/kg)を単回静脈内投与した後、投与後168時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の0.9%及び90.3%が排泄されたことから、主に糞中に排泄されると考えられます。そのほとんどは48時間までに排泄されました。

(2)尿中排泄(外国人データを含む)⁶⁾

ベルテポルフィン[®]の2つの位置異性体及び主代謝物を合わせた尿中排泄量は、日本人と白人でともに投与量の0.004%以下でした。

● 薬効薬理

1. 作用機序

ビスサインによる光線力学的療法 (photodynamic therapy:PDT) の脈絡膜新生血管 (CNV)閉塞作用は、大きく分けて2つのステップから成り立っています。

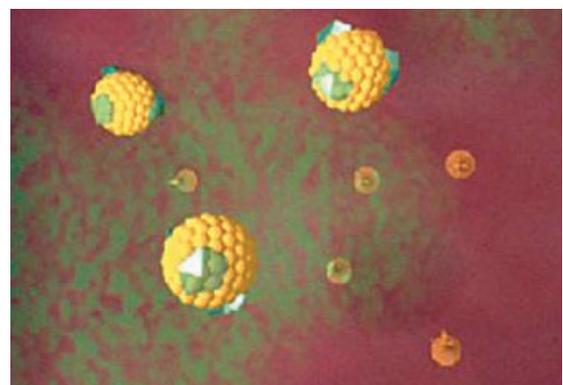
第1ステップ： 静脈内投与されたビスサインの有効成分であるベルテポルフィンが黄斑部病変のCNVに集積

ビスサインを静脈内に持続投与



低比重リポ蛋白(LDL)への移行^{16),17)}

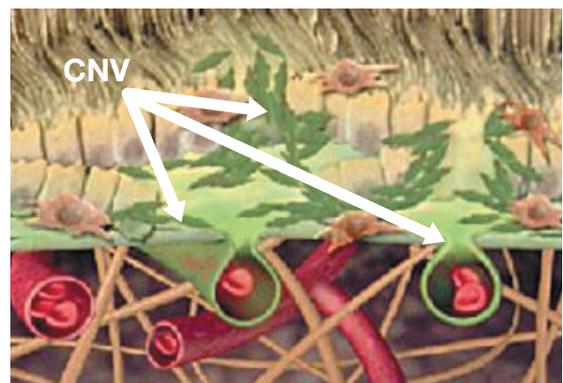
静脈内投与されたビスサインは全身循環し、その活性成分であるベルテポルフィンが血漿中のLDLに移行します。



ベルテポルフィンがLDLへ移行

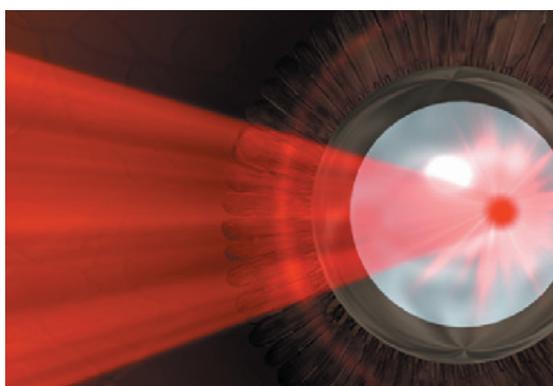
CNVへの集積^{18)~20)}

新生血管のような増殖性細胞の内皮細胞組織では、LDLの取り込みが増加しており、細胞膜表面にLDL-receptorの発現も増加していると考えられています。LDLに移行したベルテポルフィンがCNVに集積します。

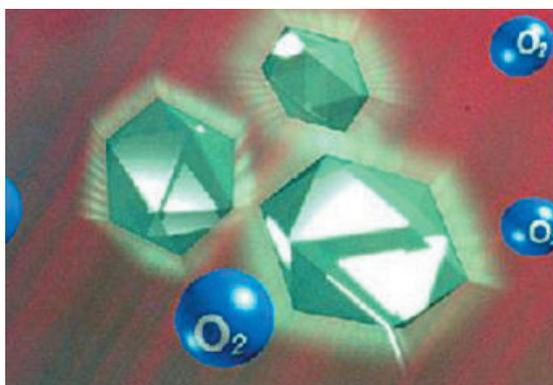


LDLに移行したベルテポルフィンがCNVに集積

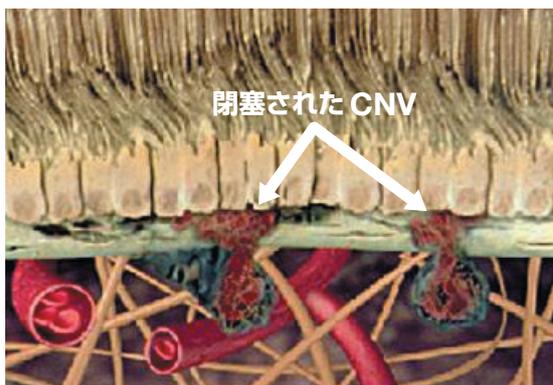
第2ステップ: 光線を黄斑部病変に照射することにより、ベルテポルフィンが光活性化され、細胞障害性の強い一重項酸素($^1\text{O}_2$)等を生成し、CNVを閉塞



熱を伴わないレーザー光線を黄斑部病変に照射



ベルテポルフィンが光活性化され、一重項酸素($^1\text{O}_2$)等を生成



一重項酸素($^1\text{O}_2$)等によりCNVが障害され、閉塞

ベルテポルフィンの光活性化^{21)~24)}

熱を伴わないレーザー光線を黄斑部病変に照射すると、CNVに集積したベルテポルフィンが活性化され、細胞障害性の強い一重項酸素($^1\text{O}_2$)等が生成されます。

CNVの選択的閉塞²⁵⁾

一重項酸素($^1\text{O}_2$)等がCNV細胞の構造的、機能的障害を引き起こし、障害された血管内皮からはリポキシゲナーゼやシクロオキシゲナーゼ経路を介して凝血促進因子が生成又は放出され、血小板凝集、血栓形成及び血管収縮を誘発し、CNVを選択的に閉塞します。

2. 非臨床試験

(1)作用機序の第1ステップに関連する薬理試験

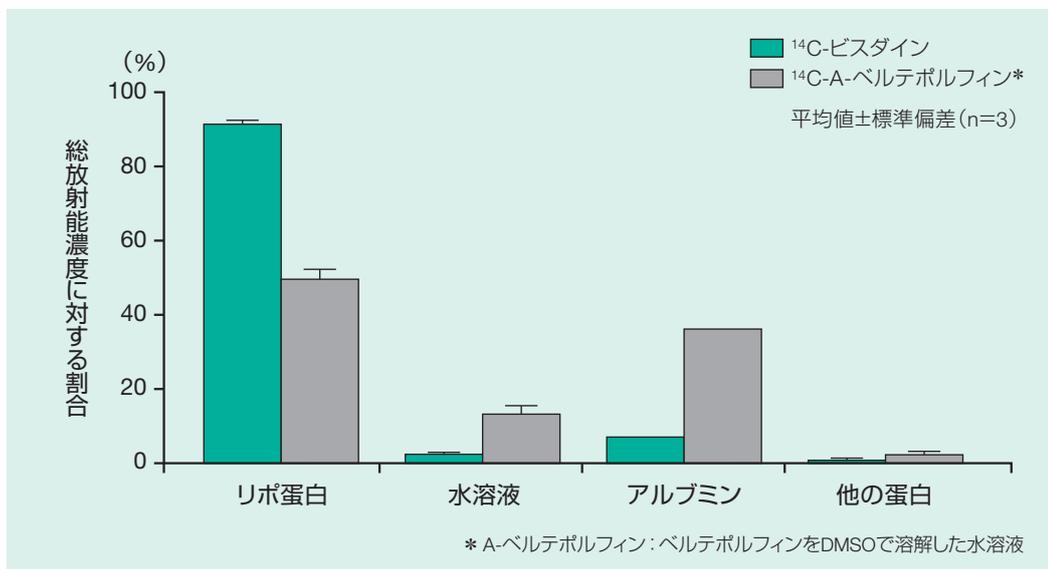
1)低比重リポ蛋白(LDL)への移行

●ヒト血漿成分への分布(*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト血漿とビスダイン又はA-ベルテポルフィン標識体 (¹⁴C-ビスダイン及び¹⁴C-A-ベルテポルフィン) をインキュベーションし、それぞれの血漿成分への分布を調べました。

インキュベーション後1時間において、¹⁴C-ビスダインの放射能の大部分がリポ蛋白分画 (91.1 ± 0.3%) に存在し、アルブミン分画には5 ~ 7% 存在するのみでした。24時間後でも、¹⁴C-ビスダインの90.4% がリポ蛋白に存在していました。

¹⁴C-ビスダイン及び¹⁴C-A-ベルテポルフィンのヒト血漿分画への分布

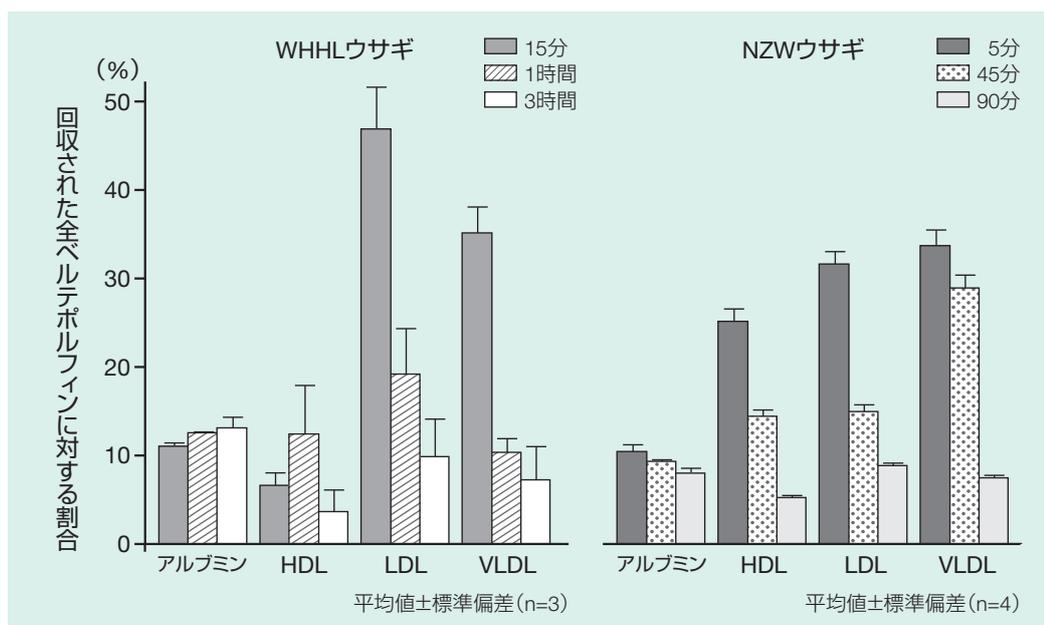


●血漿リポ蛋白への移行性(ウサギ)¹⁷⁾

2% コレステロール負荷-バルーン損傷 (NZW) ウサギ及び Watanabe 遺伝性高脂血症 (WHHL)ウサギの 2 種類の動脈硬化症モデルを用いて、ビスダインを静脈内投与し、ベルテポルフィン[®]の血漿リポ蛋白への移行性について検討しました。

ビスダイン投与後早い時点でベルテポルフィン[®]は、WHHL ウサギでは LDL に、NZW ウサギでは VLDL に多く移行することが示されました。

ウサギにおけるベルテポルフィン[®]の血漿リポ蛋白への移行性



2) CNV への集積

● 標的組織への集積：腫瘍細胞における検討 (*in vitro*)¹⁸⁾

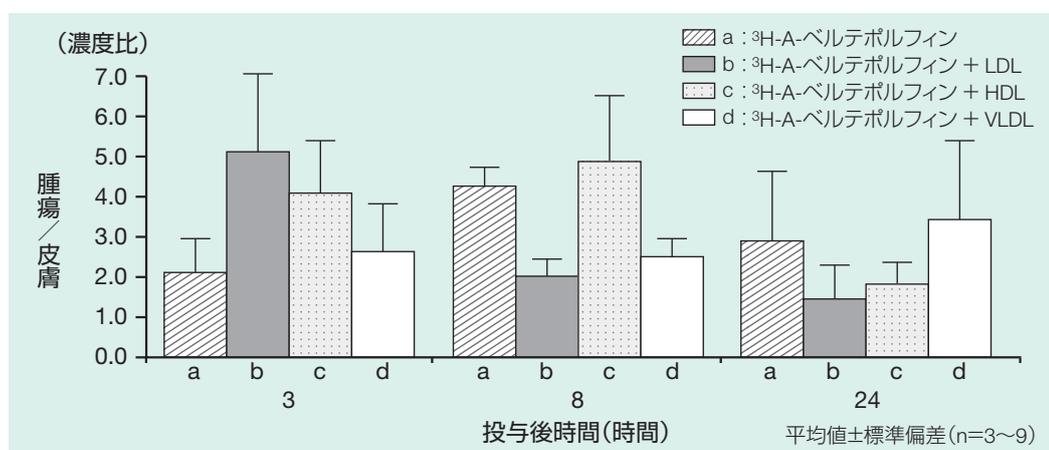
ビスダイン (3 μ g/mL) と腫瘍細胞 [K562 (ヒト白血病細胞、10⁷/mL) 及び L-1210 (マウス白血病細胞、10⁷/mL)] とをインキュベーションし、細胞内のベルテポルフィン濃度を蛍光分光光度計で測定した結果、ベルテポルフィン[®]の腫瘍細胞への取り込み量は、マウスの正常脾臓細胞に比べ 4 ~ 5 倍高いことが示されました。また、腫瘍細胞への取り込みは速やかであり、インキュベーション後 30 分でほぼ最高に達しました。

●腫瘍組織への移行性における LDL-receptor の関与(マウス)¹⁹⁾

ヒト新鮮血漿から分離した各リポ蛋白 (VLDL、LDL 及び HDL) それぞれについて ³H-A-ベルテポルフィンとの結合物を作成し、M1 腫瘍発生 DBA / 2J マウスに静脈内投与(ベルテポルフィンとして 4 ~ 5mg/kg)し、リポ蛋白結合物による腫瘍組織への移行性を調べました。

³H-A-ベルテポルフィンの投与後 3 時間における腫瘍 / 皮膚組織内濃度比は約 2 でした。これに対して、LDL 及び HDL 結合物では、それぞれ濃度比 5.1 及び 4.1 であり、³H-A-ベルテポルフィンの単独投与に比較して高値を示しました。なお、投与 8 及び 24 時間後では、いずれのリポ蛋白結合物とも単独投与との間に差はみられませんでした。以上から、ベルテポルフィンは LDL との結合により、LDL-receptor を介して、選択的に腫瘍組織へ移行するものと考えられます。

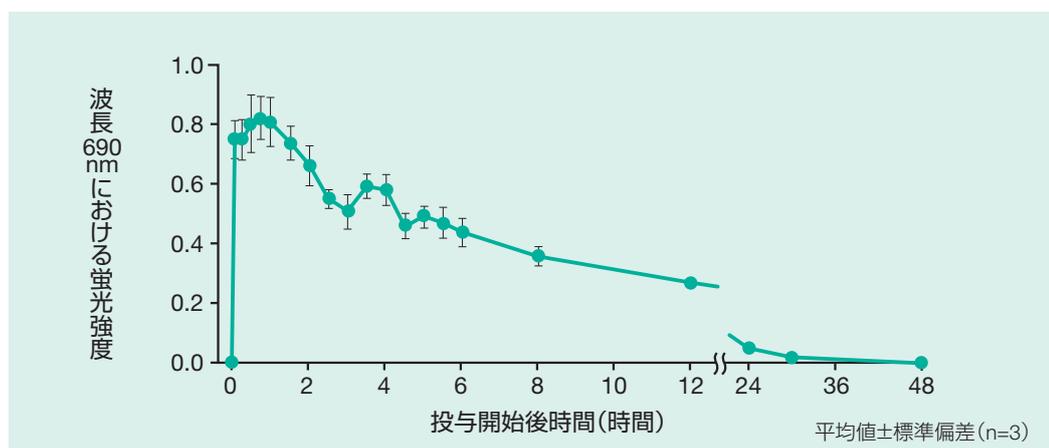
リポ蛋白³H-A-ベルテポルフィン投与後の腫瘍/皮膚組織内濃度比



●角膜新生血管モデルにおける新生血管への集積性(ウサギ)²⁰⁾

ウサギの眼の角膜を絹糸で縫合して角膜新生血管モデルを作成し、ビスダイン 3mg/kg を 2 分間かけて耳静脈内投与し、投与後経時的に新生血管内のベルテポルフィン濃度を LIF (Laser-induced fluorescence) 法にて測定しました。ビスダイン投与後 15 分ですでに最高値に近いベルテポルフィンの蛍光が新生血管内に認められ、投与後 60 ~ 90 分にかけて最高値に達し、その蛍光強度は 2 時間後まで持続しました。

ウサギ角膜新生血管モデルにおけるベルテポルフィンの新生血管への集積性



(2)作用機序の第2ステップに関連する薬理試験

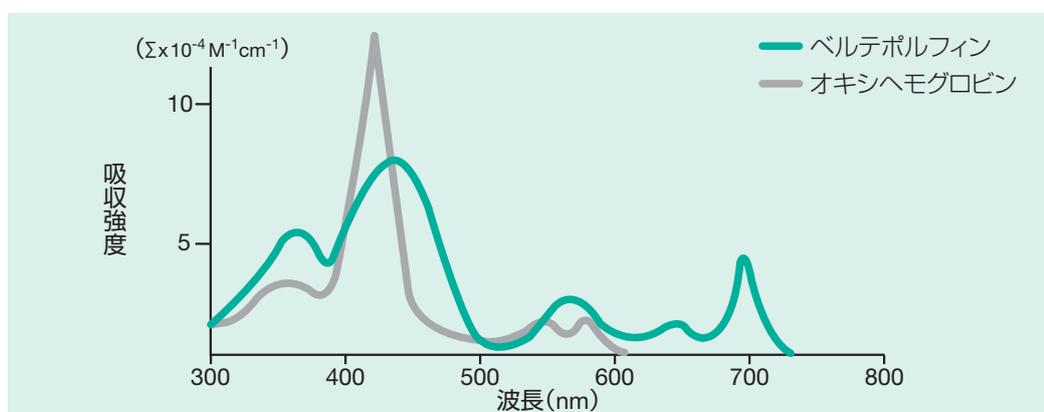
1)ベルテポルフィンの光活性化

●ベルテポルフィンの吸収スペクトラム(*in vitro*)²¹⁾

ベルテポルフィンの吸収スペクトラムは600～750nmの間に、630nm(小さなピーク)と688nm(大きなピーク)の2つのピークがみられます。688nmのピークは水溶液中で692nmにシフトします。692nmのピークはヘモグロビンの吸収が少ないため、強い組織貫通能力があり、網膜下に存在する血管、メラニン、線維組織の薄い層に到達できます。

なお、約400nmのところにも大きなピークがありますが、ほぼ同波長にヘモグロビンのピークが存在するため、光線が吸収されるので、臨床的に有用ではありません。

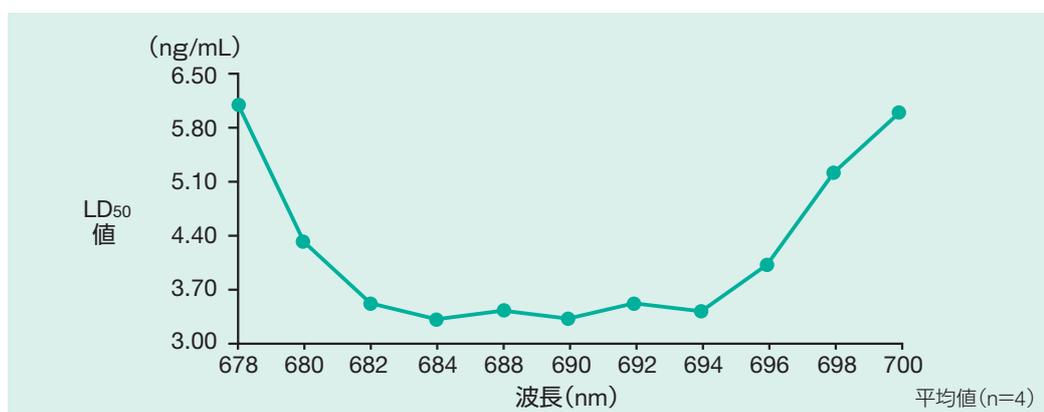
ベルテポルフィン及びオキシヘモグロビンの吸収スペクトラム

●ベルテポルフィンの各種波長における細胞毒性作用(*in vitro*)²¹⁾

各濃度のビスダインとマウスのP815細胞(肥満細胞腫)をインキュベーションし、インキュベーション終了後に細胞を洗浄し、678～700nmのレーザー光線を照射し、照射後18～24時間後における各種波長の細胞毒性作用を検討しました。MosmannらのMTT法により、50%細胞致死をきたすベルテポルフィンの量(LD₅₀値)を評価しました。

682～694nmの波長領域でほぼ同程度のLD₅₀値を示し、最も強い細胞毒性作用が認められました。

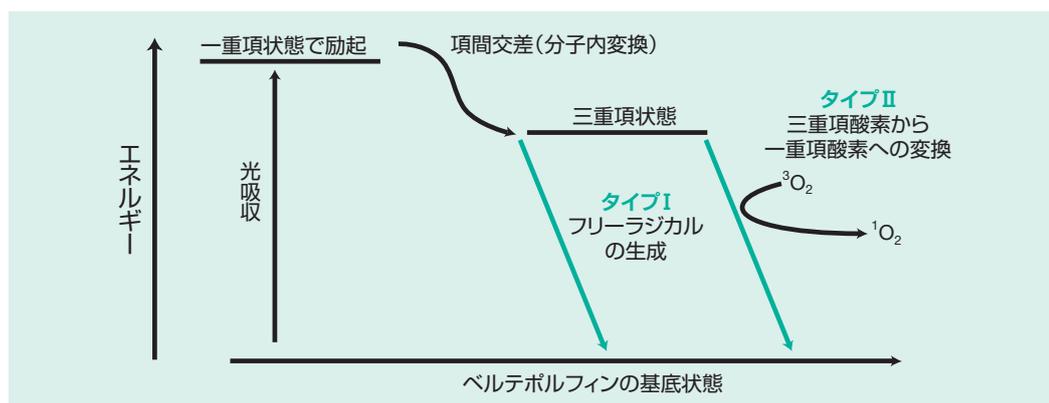
各種波長におけるベルテポルフィンの細胞毒性作用



●ベルテポルフィンの光活性化による活性反応体の生成^{22)~24)}

熱を伴わないレーザー光線を黄斑部病変に照射すると、ベルテポルフィンは基底状態の一重項状態から分子内のエネルギーレベルが上昇し、励起状態の三重項状態に変換されます。この状態に達すると、ベルテポルフィンは光活性化され、直接的な活性フリーラジカルの生成（タイプIの機序）、あるいは間接的な分子内エネルギー変換によって基底状態の三重項酸素($^3\text{O}_2$)を高活性の一重項酸素($^1\text{O}_2$)へ変換（タイプIIの機序）させます。これら2つの光活性化反応は同時に起こり、どちらの生成体とも直接細胞を障害する作用を示します。

ベルテポルフィンの光活性化による酸素の活性反応体の生成

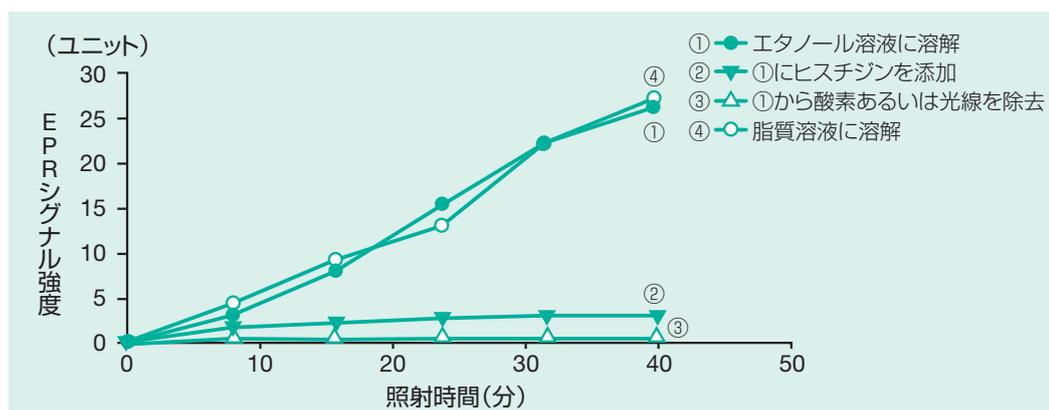


●活性反応体の生成(*in vitro*)²²⁾

酸素存在下のベルテポルフィン溶液に690nmのレーザー光線を照射することにより、ベルテポルフィンが光活性化され、活性反応体の一重項酸素($^1\text{O}_2$)が生成されることを電子常磁性共鳴法(EPR)で確認しました。

エタノール溶液(空気充満)に溶解したベルテポルフィン(3 $\mu\text{mol/L}$)にレーザー光線を照射すると、活性酸素の1つである一重項酸素($^1\text{O}_2$)が生成され、その生成は光線の照射時間に比例して増加することが示されました。^① 一重項酸素($^1\text{O}_2$)の生成は、活性酸素阻害剤のヒスチジンをこの溶液に添加しておくことで抑制されました。^② また、エタノール溶液から酸素を除去あるいはレーザー照射をしないと、一重項酸素($^1\text{O}_2$)は生成されませんでした。^③ ビスダインの臨床製剤と同様に、ベルテポルフィンを脂質溶液(空気充満)に溶解した場合にも、エタノール溶液(空気充満)に溶解した場合と同様の一重項酸素($^1\text{O}_2$)の生成が認められました。^④

一重項酸素($^1\text{O}_2$)の生成



2) CNVの選択的閉塞

●実験的サル脈絡膜新生血管モデルにおける血管閉塞作用(サル)²⁵⁾

サルの網膜黄斑にレーザー光線(50 μ mスポット、0.1秒、350～450mW/cm²)を照射して実験的サル脈絡膜新生血管モデルを作成し、ビスダインの0.25、0.375、0.5及び1.0mg/kgを静脈内投与しました。投与後5～120分に692nmのレーザー光線(照射出力:600mW/cm²及び照射エネルギー量:150J/cm²)を照射し、眼底の蛍光血管造影法によりベルテポルフィンの新生血管閉塞作用と正常の網膜又は脈絡膜に対する障害性を検討しました。

①脈絡膜新生血管の閉塞作用

1.0mg/kg投与では、いずれの照射時期でも100%の閉塞率を示しました。0.5及び0.375mg/kg投与では、60ないしは50分未満の早い照射時期では85%以上の高い閉塞率を示しましたが、それ以上遅い照射時期では、閉塞効果が不十分でした。0.25mg/kg投与では、20分未満の早い照射時期で高い閉塞効果を示しましたが、それ以上遅い照射時期では閉塞効果が不十分でした。

●サル脈絡膜新生血管に対するビスダインの閉塞作用

投与量 (mg/kg)	例数	新生血管 (評価数)	光線照射時期 (投与後、分)	新生血管の閉塞
1.0	2	14	5～120	14/14
0.5	2	11	<60	7/8
			60～80	0/3
0.375	5	31	<50	17/20
			50～100	5/11
0.25	2	14	<20	2/2
			20～40	2/4
			≥40	1/8

②正常網膜又は脈絡膜への障害

ビスダインの0.5及び1.0mg/kgの投与では、いずれの照射時期においても許容限界～許容範囲外の強い障害が全例に認められました。0.375mg/kg投与群においても、同様の強い障害が約30%程度認められましたが、その他は許容範囲内の軽度な障害でした。0.25mg/kg投与では、投与後20分以内の早い時期で3例中2例に許容範囲外の強い障害が認められましたが、その他の照射時期ではごく軽度の障害でした。

③新生血管閉塞作用の選択性

ビスダインの0.25～1.0mg/kg投与による新生血管の閉塞効果と正常の網膜又は脈絡膜に対する障害性を考慮すると、0.375mg/kg投与では、投与後20～50分の照射時期で近隣組織への影響を最小限にして、新生血管をより選択的に閉塞できることが示されました。

1. 安全性薬理試験²⁶⁾

一般薬理作用については、マウス、ラット、ウサギ、モルモットを用いて、ビスダインの0.2、2.0及び20mg/kgの静脈内投与で検討した結果、20mg/kgの高用量でラットにおいてごく軽度のBSPクリアランス抑制作用を示した以外、一般行動、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、胃腸管系、肝機能及び腎機能に対してはほとんど影響を示しませんでした。

2. 毒性試験

社内資料

(1) 単回投与毒性(ラット、イヌ)

- ラットに静脈内投与した試験では、製剤としての最大投与可能量である100mg/kg/日でも死亡例はみられず、概略の致死量は100mg/kg/日以上でした。
- ラット及びイヌに静脈内投与し、後肢にレーザー光をスポット照射した試験では、ラットで2mg/kg/日以上、イヌで0.5mg/kg/日以上の投与量で、照射部位の浮腫、紅斑、潰瘍、皮下組織・筋肉の損傷等の皮膚障害が投与量、照射量に依存して認められました。
- イヌに20mg/kgを単回静脈内投与し、レーザー光をスポット照射しなかった試験では、変化はみられず、無毒性量は20mg/kg/日でした。

(2) 反復投与毒性(ラット、イヌ)

1) ラットにおける検討

- 3日間隔の4回静脈内投与〔後肢に光スポット照射(50J/cm²)〕試験
1mg/kg/日以上で照射部位の皮膚障害がみられた他、肉眼的溶血、赤血球系指標の減少及び白血球数の増加が、0.5mg/kg/日以上で脾臓の髓外造血亢進が認められ、無毒性量は0.5mg/kg/日未満と判断されました。
- 2週間静脈内投与(非照射下)試験
25mg/kg/日以上で溶血に起因すると思われる赤血球系指標の減少及び代償性の造血亢進を主体とする所見がみられ、無毒性量は2mg/kg/日と判断されました。
- 28日間静脈内投与(非照射下)試験
2mg/kg/日以上で赤血球系指標の減少及び投与部位の血管炎並びに血管周囲炎がみられ、無毒性量は2mg/kg/日未満と判断されました。

2) イヌにおける検討

- 3日間隔の4回静脈内投与〔後肢に光スポット照射(50J/cm²)〕試験
0.5mg/kg/日以上で照射部位の皮膚障害がみられ、無毒性量は0.1mg/kg/日と判断されました。
- 15日間静脈内投与(非照射下)試験
25mg/kg/日(3日目より10mg/kg/日に減量)の投与量で、溶血に起因すると思われる赤血球系指標の減少及び代償性の造血亢進を主体とする所見がみられ、無毒性量は5mg/kg/日と判断されました。
- 投与量漸増(非照射下)試験
0.2、1、5及び10mg/kg/日の漸増投与量を、5～12日間の休薬期間をはさんで3日間ずつ静脈内投与しましたが、いずれの投与量においても毒性変化は認められませんでした。

(3) 生殖発生毒性(ラット、ウサギ)

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験での雌雄親動物に対する一般毒性的な無毒性量は 1mg/kg/日、雌雄親動物の生殖機能及び胚発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日であると判断されました。

ラットにおける胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生・母体機能に関する試験での母動物に対する一般毒性的な無毒性量は 1mg/kg/日未満であり、母動物の生殖機能及び出生児 F₁ の発育に対する無毒性量は 10mg/kg/日であると判断されました。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験での母動物に対する一般毒性的な無毒性量は 2mg/kg/日と判断されましたが、10mg/kg/日投与群の胎児に無眼球症 / 小眼球症及び肋骨湾曲の頻度増加がみられ、催奇形性が示唆されました。母動物の生殖機能及び胎児発生に対する無毒性量は 2mg/kg/日と判断されました。また、ウサギにおける同試験での母動物に対する一般毒性的な無毒性量は 3mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胎児発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断されました。

(4) その他の特殊毒性試験

1) 遺伝毒性(*in vitro*、マウス)

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の結果はいずれも陰性であり、変異原性は示唆されませんでした。

2) 局所刺激性(ラット)

単回及び反復静脈内投与毒性試験において、投与部位に重篤な局所刺激性は観察されませんでした。

3) 抗原性(モルモット)

能動的全身性アナフィラキシー反応及び受動的皮膚アナフィラキシー反応により検討した結果、抗原性は認められませんでした。

4) 光皮膚毒性(マウス)

静脈内に単回投与し、疑似日光を 5 分間全身照射した試験において、10mg/kg/日投与後 3 時間の照射で光皮膚毒性が観察されましたが、24、48 時間の照射では観察されませんでした。なお、2mg/kg/日投与後 3、24、48 時間の照射では光皮膚毒性は観察されませんでした。

5) 溶血性(*in vitro*)

ヒト血液を用いた溶血性試験において、溶血性は示唆されませんでした。

6) 光眼毒性(イヌ)

10 及び 20mg/kg の単回静脈内投与した後、日光に 6 時間全身暴露し眼毒性を検討した結果、検眼鏡検査、フルオレセイン血管造影、剖検及び眼の病理学的検査では異常所見は観察されず、光眼毒性は認められませんでした。

● 製剤学的事項

社内資料

1. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	温度	湿度	光	容器	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	25°C	60%RH	—	15mLバイアル	39ヵ月	1. 性状(色・形状) 2. BPD-DA(HPLC法) 3. 他の類縁物質(HPLC法)** 4. 異性体比(HPLC法)	全て規格内
加速試験	40°C	75%RH	—	15mLバイアル	6ヵ月	5. ベルテポルフィン／リン脂質化 6. リンリン脂質 7. BHT 8. AP	定量値のわずかな減少と加水分解生成物(BPD-DA)の増加が認められたが、いずれも規格内
光安定性試験	—	—	蛍光灯 UVランプ	15mLバイアル	9日	9. 水分 10. pH 11. 浸透圧* 12. 調製液の性状* 13. 平均粒子径	定量値のわずかな減少が認められたが、いずれも規格内
温度サイクル試験	25~55°C	—	—	15mLバイアル	9日	14. 不溶性微粒子** 15. 発熱性物質*、** 16. 無菌性*、** 17. 定量(HPLC法)	全て規格内

*：光安定性試験については、浸透圧、調製液の性状、発熱性物質及び無菌性は測定しなかった。

**：温度サイクル試験については、他の類縁物質、不溶性微粒子、発熱性物質及び無菌性は測定しなかった。

2. 調製液及び希釈液の安定性

ビスダイン1バイアルに日局注射用水7.0mLを加えてベルテポルフィン濃度2mg/mLになるように調製した調製液で8時間、25°Cの安定性を検討した結果、性状、定量値、異性体比、pH、平均粒子径及び不溶性微粒子に変化は認められませんでした。なお、加水分解生成物(BPD-DA)が0.2~0.3%増加しましたが、規格内でした。

また、調製液の必要量を日局ブドウ糖注射液で希釈した希釈液について、8時間、25°Cの安定性を検討した結果、性状、定量値、異性体比、pHに変化は認められませんでした。なお、BPD-DAが0.7~0.9%増加しましたが、規格内でした。

● 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存
 溶解、希釈後は使用するまで遮光し、4 時間以内に使用すること

使用期限：4 年(安定性試験の結果に基づく)
 包装に表示の使用期限内に使用すること

ビスダイン調製及び静注方法

- ① 7mL の日局注射用水をビスダインバイアルに入れる。
- ② 完全に溶解するまでバイアルを軽く振る。
- ③ バイアルからビスダイン溶液を必要量抜き取る。
- ④ 30mL シリンジで日局ブドウ糖注射液(5%)を必要量抜き取る。
- ⑤ 2つのシリンジを混合し、総量 30mL の静脈内注射液を完成させる。
- ⑥ 静注ラインを組み立てる。
- ⑦ 静注ラインを日局ブドウ糖注射液(5%)で満たす。
- ⑧ ビスダイン静脈内注射液をシリンジポンプにセットし、シリンジポンプをスタートさせる。
- ⑨ シリンジポンプ停止後 5mL の日局ブドウ糖注射液(5%)で 1 分間かけてフラッシュする。

●包装

ビスサイン® 静注用 15mg 1バイアル

●関連情報

承認番号 : 21500AMY00139000

承認年月 : 2003年10月

薬価収載年月 : 2004年4月

販売開始年月 : 2004年5月

承認条件 : 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。

国際誕生年月 : 1999年12月

再審査期間満了年月 : 2013年10月(10年)

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

●主要文献

- 1) The Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial(JAT)Study Group :
Am. J. Ophthalmol. 136(6), 1049, 2003(承認時評価資料) [VISF00017]
- 2) Bressler NM et al. : Arch. Ophthalmol. 119(2), 198, 2001(承認時評価資料) [VISF00012]
- 3) 社内資料：加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験(承認時評価資料) [VISU00004]
- 4) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group : Am. J. Ophthalmol.
131(5), 541, 2001(承認時評価資料) [VISF00013]
- 5) Kaiser PK et al for the Visudyne In Occult CNV(VIO) study group : Curr Med
Res Opin.25(8):1853, 2009 [VISU00025]
- 6) 社内資料：静脈内投与による第Ⅰ相試験(承認時評価資料) [VISU00001]
- 7) 社内資料：静脈内投与による第Ⅰ相試験(承認時評価資料) [VISU00001]
- 8) Miller, J. W. et al. : Arch. Ophthalmol. 117(9), 1161, 1999 [VISF00014]
- 9) Schmidt-Erfurth, U. et al. : Arch. Ophthalmol. 117(9), 1177, 1999 [VISF00015]
- 10) Houle, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 42(5), 547, 2002 [VISF00018]
- 11) 社内資料：担癌マウスにおける腫瘍組織への移行性 [VISU00011]
- 12) 社内資料：ウサギ眼内組織への移行性 [VISU00012]
- 13) 社内資料：代謝部位ならびに代謝経路 [VISU00013]
- 14) 社内資料：各種 P450(CYP)分子種への阻害 [VISU00014]
- 15) 社内資料：尿・糞・呼気中排泄 [VISU00015]
- 16) Richter, A.M. et al. : Photochem. Photobiol. 57(6), 1000, 1993 [VISF00009]
- 17) Allison, B.A. et al. : Photochem. Photobiol. 65(5), 877, 1997 [VISF00011]
- 18) Richter, A.M. et al. : SPIE. 2325, 189, 1994 [VISF00008]
- 19) Allison, B.A. et al. : Photochem. Photobiol. 52(3), 501, 1990 [VISF00010]
- 20) Schmidt-Erfurth, U. et al. : Lasers Surg. Med. 17(2), 178, 1995 [VISF00006]
- 21) Waterfield, E.M. et al. : Photochem. Photobiol. 60(4), 383, 1994 [VISF00007]
- 22) Aveline, B. et al. : Photochem. Photobiol. 59(3), 328, 1994 [VISF00001]
- 23) Fernandez, J.M. et al. : J. Photochem. Photobiol. B Biol. 37(1-2), 131, 1997 [VISF00002]
- 24) Hadjur, C. et al. : Photochem. Photobiol. 65(5), 818, 1997 [VISF00003]
- 25) Kramer, M. et al. : Ophthalmol. 103(3), 427, 1996 [VISF00004]
- 26) 社内資料：一般薬理試験 [VISU00010]

●製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■製造販売元

クリニジェン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-16-3

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター

フリーダイヤル：0120-192-109

受付時間：平日 9 時～ 17 時 30 分

(土・日・祝日・当社休日を除く)

CLINIGEN

製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋 1-16-3