

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

加齢黄斑変性症治療剤  
（光線力学的療法用製剤）  
静注用ベルテポルフィン  
**ビスダイン® 静注用15mg**  
Visudyne®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中ベルテポルフィン15mg
一般名	和名：ベルテポルフィン（JAN） 洋名：Verteporfin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	輸入承認年月日：2003年10月16日 薬価基準収載年月日：2004年4月23日 販売開始年月日：2004年5月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.clinigen.co.jp/medical/">http://www.clinigen.co.jp/medical/</a>

®：登録商標

本IFは2023年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	35
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	35
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	39
1. 販売名	3	8. 副作用	40
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	43
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	43
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	45
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	45
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	48
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	48
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	48
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	48
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	48
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	49
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	49
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	49
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	49
V. 治療に関する項目	12	X I. 文献	50
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	50
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	50
3. 用法及び用量	12	X II. 参考資料	51
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	51
VI. 薬効薬理に関する項目	22	X III. 備考	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	52
2. 薬理作用	22	2. その他の関連資料	52
VII. 薬物動態に関する項目	28		
1. 血中濃度の推移	28		
2. 薬物速度論的パラメータ	30		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30		
4. 吸収	31		
5. 分布	31		
6. 代謝	32		
7. 排泄	33		
8. トランスポーターに関する情報	33		
9. 透析等による除去率	33		
10. 特定の背景を有する患者	33		
11. その他	34		

## 略語表

略語	英語	日本語
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性症
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the plasma concentration-time curve	投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BSP	bromosulphophthalein	ブロモスルホフタレイン
CL	plasma clearance	血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EPR	electron paramagnetic resonance	電子常磁性共鳴法
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
GLD	greatest linear dimension	最大直径
HDL	high density lipoprotein	高密度リポ蛋白
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
i.v.	intravenous	静脈内
LDL	low density lipoprotein	低密度リポ蛋白
LIF	laser-induced fluorescence	レーザー誘起蛍光法
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	singlet state molecular oxygen	一重項酸素
<sup>3</sup> O <sub>2</sub>	triplet state molecular oxygen	三重項酸素
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
pH	—	水素イオン指数
PT/INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
T <sub>1/2</sub>	elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WHHL	Watanabe heritable hyperlipidemic	Watanabe 遺伝性高脂血症
VLDL	very low density lipoprotein	超低密度リポ蛋白

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビスダイン（一般名：ベルテポルフィン）は、中心窩下の脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症（age-related macular degeneration：AMD）の治療剤としてノバルティス 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る。本剤による光線力学的療法（photodynamic therapy：PDT）は、正常網膜への損傷を抑え、脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）を選択的に閉塞・退縮できる治療法として、その有用性が大きく期待されている。

本剤は、国内において、2003年10月に承認され、2022年2月現在、スイス、カナダ、イギリス、ドイツをはじめ世界32の国と地域で承認されている。日本においては、2020年4月クリニジェン株式会社に製造販売承認の承継が行われた。

《海外》

1987年に脈絡膜新生血管を選択的に閉塞させるPDTにおいて、①励起光の波長が600nm以上、②吸収波長分子吸光係数が大きく、レーザー光線で励起され十分な活性酸素を産生する、③新生血管親和性に優れ、新生血管内に均等に分布する、④正常組織から速やかに排泄される、などの条件を満たす光感受性物質として、ベルテポルフィンが見出される。1994年に健康成人及び肝機能低下例を対象とした臨床薬理試験を開始後、中心窩下CNVを伴うAMD患者に対する第I/II相臨床試験、プラセボを対照とした第III相臨床試験を経て、1999年スイスで承認される。

《国内》

1997年に希少疾病用医薬品に指定され、1998年に国内における臨床試験を開始、2003年10月に輸入承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1. ビスダインによるPDTにより、加齢黄斑変性症（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症）患者において視力の維持、改善など優れた治療効果が認められた。

（「V. 5. (4) 検証的試験」参照）

2. 正常網膜への損傷を抑え、脈絡膜新生血管（CNV）を選択的に閉塞する（サル）。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）

3. 世界72カ国で承認されている（2013年2月現在）。

4. 国内の一般臨床試験（64例）における副作用の報告は27例（42.2%）である（承認時）。また、海外で実施された第III相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%）であった。

国内の一般臨床試験において、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%）等であった。

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。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る。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を予定効能・効果として 1997 年 6 月 16 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(14 薬) 第 109 号）を受けている。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

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。

(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」参照)

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ビスダイン®静注用 15mg

(2) 洋名

Visudyne®

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベルテポルフィン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Verteporfin (JAN)

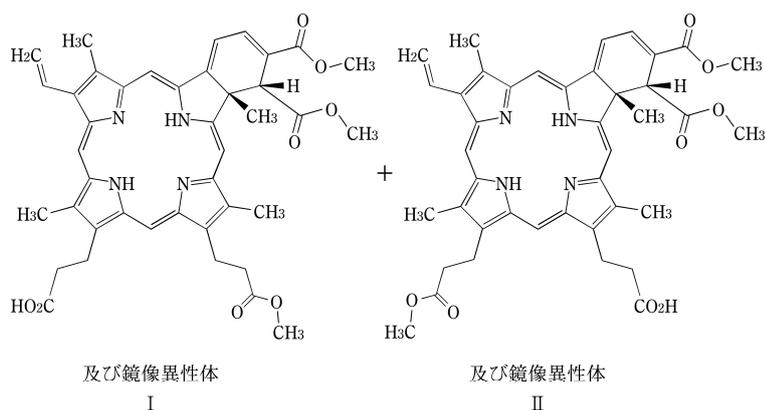
verteporfin (INN)

(3) ステム

ステム：ベンゾポルフィリン誘導体：-porfin

### 3. 構造式又は示性式

下記の2種の位置異性体 (I、II) の1:1混合物



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

分子量：718.79

## 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：A 1:1 mixture of (4*RS*,4*aSR*)-4,4*a*-dihydro-3,4-methoxycarbonyl-9-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphine-13-propionic acid and (4*RS*,4*aSR*)-4,4*a*-dihydro-3,4-methoxycarbonyl-13-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*] porphine-9-propionic acid (JAN)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：CV-001

略号：VIS（社内）

CAS 登録番号：129497-78-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

暗緑色～黒色の固体

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解度（測定温度 22～23℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の 溶解度表現（参考）
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	100～300	溶けやすい
テトラヒドロフラン	>10	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	1.57	溶けにくい
アセトニトリル	≒1	極めて溶けにくい
水	検出せず	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

水分 0.56% の原薬を、40℃/75%RH に 7 日間放置したとき、水分の増加は 0.08% であった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：244～258℃

##### (5) 酸塩基解離定数

水にほとんど溶けないため測定不可

##### (6) 分配係数

水にほとんど溶けないため測定不可

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20℃	36ヵ月	高密度 ポリエチレン ボトル	36 ヶ月を通し規格内であった。
5℃での 安定性試験	5℃			分解物 BPD-DA の増加を認めたが、その他の変化は認めなかった
25℃/60%RH での 安定性試験	25℃ 60%RH	12 ヶ月	高密度 ポリエチレン ボトル及び ペトリ皿開放	分解物 BPD-DA の増加を認めた。
光安定性試験	蛍光灯 UV ランプ	9 日		開放容器保存において定量値のわずかな低下が認められたが、高密度ポリエチレンボトル保存では変化は認めなかった。

測定項目：外観、類縁物質、水分、生菌数\*、エナンチオマー比\*\*、含量等

\*：光安定性試験については、生菌数及びエナンチオマー比は測定しなかった。

\*\*：エナンチオマー比は規格項目ではないが、確認のため位置異性体 I 及び II について、長期保存試験及び 5℃での安定性試験で開始時及び 12 ヶ月（一部 3 ヶ月も実施）に測定した。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 液体クロマトグラフィー

定量法：

液体クロマトグラフィー

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填

移動相 A：1% 硫酸アンモニウム溶液／アセトニトリル／酢酸（100）／3.6mol/L 硫酸混液

移動相 B：1% 硫酸アンモニウム溶液／テトラヒドロフラン／酢酸（100）／3.6mol/L 硫酸混液

検出器：紫外吸光光度計

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶剤に溶解して用いる凍結乾燥注射剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビスダイン静注用 15mg
性状	暗緑色の塊又は粉末（凍結乾燥品）

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

日局注射用水で溶解したときの pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。

15mg/7mL 日局注射用水	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
	5.0~7.0	約 1

#### (5) その他

バイアル中に窒素を充填している。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビスダイン静注用 15mg
有効成分	1 バイアル中ベルテポルフィン 15mg
添加剤	乳糖水和物 690mg エッグホスファチジルグリセロール 48.75mg ジミリストイルホスファチジルコリン 70.50mg パルミチン酸アスコルビン酸 0.15mg ジブチルヒドロキシトルエン 0.015mg

#### (2) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

ベルテポルフィンの位置異性体 I 及び II の分解物、合成由来の成分等

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

ビスダイン静注用 15mg を透明ガラスバイアル保存し、安定性を検討した結果を下表に示す。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	39 ヶ月	15mL 透明ガラス バイアル	すべて規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月		定量値のわずかな減少と分解物 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	9 日		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℃	9 日		すべて規格内

測定項目：性状、水分、pH、類縁物質\*\*、異性体比、浸透圧\*、無菌性\*\*\*、調製液の性状\*、発熱性物質\*\*\*、不溶性微粒子\*\*、含量等

\*：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。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製法

- ◆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を含有するビスダイン溶液7.5mLとする。
- ◆バイアルから6mg/m<sup>2</sup>（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、静脈内注入用注射液とする。

### ビスダイン調製及び静注方法



### 溶解後の安定性

- ◆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。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」参照）
- ◆溶解液、希釈液の安定性試験結果

25°C/60%RHにて12ヵ月保存後の検体から以下のように調製した。

調製液：1バイアルに注射用水7.0mLを加えて溶解した液

希釈液：調製液5.1mLをブドウ糖注射液で30mLに希釈

検体	保存条件	保存時間	試験項目	結果
調製液	25℃ 遮光	8 時間	性状、定量値、BPD-DA、異性体比、pH、平均粒子径*、不溶性微粒子*	分解物 BPD-DA の増加がみられたが規格内
希釈液				分解物 BPD-DA の増加がみられたが規格内

\*：希釈液では実施しなかった試験項目

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ◆日局注射用水以外の溶解液（生理食塩液等）で溶解しないこと。
  - ◆他の製剤との混注は行わないこと。
- （「Ⅷ. 11. 適用上の注意」参照）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

- (2) 包装

1 バイアル

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラスバイアル

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

- ◆生物学的試験法

本剤は、日局一般試験法の発熱性物質試験、無菌試験（メンブランフィルター法）に適合する。

- ◆静注ラインセットへの吸着試験結果

ビスダイン静注用 15mg を 7mL の日局注射用水に溶かし身長 190cm、体重 100kg の患者に必要な体表面積（6mg/m<sup>2</sup>）から換算したビスダイン量 6.8mL と希釈用 5%ブドウ糖注射液 23.2mL を合わせて 30mL にした試験薬 1、身長 140cm、体重 30kg の患者に必要な体表面積から換算したビスダイン量 3.3mL と希釈用 5%ブドウ糖注射液 26.7mL を合わせて 30mL にした試験薬 2 の 2 種の試験濃度についてニプロフィルターセット F と静注ライン（5 種類）を用い 15 分及び 30 分かけてシリンジポンプを使って注入し、全量を回収した結果、外観、pH、静注ラインへの薬剤の吸着はみられなかった。

試験	注射液	静注ライン	測定項目	結果
静注 ラインへの 吸着試験	5%ブドウ糖注射液＋ 日局注射用水	TS-WR3825L (テルモ)	外観 pH 含量	いずれの測定項目についても 変化は認められなかった。
		TS-WR1735L (テルモ)		
		EX2-25ML (ニプロ)		
		EX3-50 (TOP)		
		EX2-25MHY (ニプロ)		

- ◆ビスサイン静注用 15mg を注射用水又は 5%ブドウ糖注射液で希釈後の安定性試験結果においても、いずれの測定項目についても変化は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.3 参照]

（解説）

本邦においては CNV の全ての病変タイプへの適応を取得しており、使用成績調査でも occult CNV、classic CNV の病変を単独あるいは重複して有する症例において有効性に差はみられなかったが、海外の臨床試験（TAP 試験、VIP 試験、VIO 試験）結果を踏まえ、occult CNV 又は minimally classic CNV を有する患者に対する注意として記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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 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、再治療を実施する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第 I/II 相臨床試験において、本剤  $6\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与し、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  $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ）を治療スポットに 83 秒間照射した結果、脈絡膜新生血管の閉塞効果が認められ、安全性上も問題なく使用できることが確認された。

また、中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者を対象とした大規模な海外第 III 相臨床試験を実施し、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影により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、再治療を実施することとした結果、プラセボ投与群と比較して、本剤使用による光線力学的療法の良好な治療効果とその安全性が確認された。日本人と白人の健常人においてベルテポルフィンの体内動態の類似性が確認され、海外での臨床試験結果と同様に日本人患者においても有効性や安全性を確認したことから、用法及び用量を設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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治療用レーザー（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。

（解説）

本剤の薬力学的特性に基づく。

### 7.1 再治療

3 ヶ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。[17.1.4 参照]

(解説)

再治療の実施時期については、患者の状態を基に慎重な判断が必要であるため。

### 7.2 注射液の調製法・投与時の注意等

[14.1.2 - 14.1.4、14.2.6 参照]

### 7.3 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

[14.2.3 - 14.2.5 参照]

(解説)

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」参照

### 7.4 病変サイズの測定

7.4.1 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。

7.4.2 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。

7.4.3 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。

(解説)

本剤の使用にあたっては、病変サイズの測定が重要である。病変サイズの測定には、全ての CNV、血液又は蛍光のブロック及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めることが重要であり、蛍光眼底血管造影などにより実際撮影した眼底カメラの倍率に関する補正も加えて GLD を測定することが必要であるため。

### 7.5 スポットサイズの決定

7.5.1 治療スポットサイズは、網膜病変部に 500  $\mu$ 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  $\mu$ m を加える。

7.5.2 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ m 以内の CNV での光活性化が起こらず、本剤の有効性は低下するおそれがある。

(解説)

治療スポットサイズについては、病変部を完全にカバーできるよう 500  $\mu$ m の縁取りをすること及び視神経乳頭から 200  $\mu$ m 以内の近い位置に病変部が及ぶ場合は、視神経の障害を避ける必要があるので注意喚起した。

## 7.6 レーザー光照射

- 7.6.1 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。
- 7.6.2 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。
- 7.6.3 CNV の治療における照射エネルギー量は CNV 病変  $1\text{cm}^2$  あたり  $50\text{J}$  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）。
- 7.6.4 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。
- 7.6.5  $689\pm 3\text{nm}$  の波長を安定に出力できるレーザーを使用する。
- 7.6.6 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。
- 7.6.7 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。

(解説)

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いるため、レーザー照射に関連する注意を喚起した。

## 7.7 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。

- 7.7.1 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って、もう一方の眼への本 PDT の施行を考慮すること。
- 7.7.2 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。

(解説)

両眼同時治療に関する有効性・安全性は、臨床試験では確認されていない。

海外における使用経験から、患者がそれまでにビスサインで片眼の治療を受けており、安全性に問題がなかった場合は、両眼同時治療も可能であると考えられるため。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

海外で実施された臨床試験を基に、国内では希少疾病用医薬品として審議を受けた。

国内臨床試験として、①日本人と白人の薬物動態特性の類似性を検討するための第 I 相臨床試験、②日本人の加齢黄斑変性症（AMD）患者を対象とした本剤による光線力学的療法（PDT）における有効性及び安全性を評価するための第 III 相臨床試験を実施した。なお、日本における AMD の患者数が限られていること、また、比較対照となる確立された有効な治療薬もないため、国内における第 III 相臨床試験は多施設オープン試験とした。

## (2) 臨床薬理試験

### 忍容性試験

国内第 I 相臨床試験<sup>1)</sup>において、健康成人男子 24 例を対象に、本剤 3、6 及び 14mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 10 分間持続静脈内投与し、安全性、忍容性を検討した結果、自覚症状・他覚所見における有害事象は認められず、調査期間中、中止例及び重篤な有害事象の発現はなかった。本剤に関連した臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン、ECG、身体的検査及び眼科学的検査における変化はみられず、皮膚の光線過敏反応もみられなかった。

以上の結果より、本剤 3、6 及び 14mg/m<sup>2</sup> の 10 分間単回持続静脈内投与は安全かつ忍容性があると考えられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 6mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与である。

## (3) 用量反応探索試験

国内臨床試験においては、該当する試験は行われていない。

### 海外第 I/II 相臨床試験<sup>2),3)</sup>

中心窩下 CNV を有する患者 142 例（AMD 患者 128 例を含む）を対象に、多施設オープン試験（漸増法）にて本剤の投与量（6 及び 12mg/m<sup>2</sup>）と光照射エネルギー量〔12.5～150J/cm<sup>2</sup>（光照射出力 600mW/cm<sup>2</sup>）〕の組み合わせを下記の 5 通りの regimen に分け、本剤を用いた PDT における安全性と有効性（CNV 閉塞及び視力に対する効果）を検討した。

regimen	症例数 (AMD患者)	投与量 <sup>a)</sup> (mg/m <sup>2</sup> )	光照射エネルギー量 (J/cm <sup>2</sup> )	投与開始後の 光照射時間(分)
1	24 (22)	6	50、75、100、150	30
2	43 (37)	6	50、75、100、150	20
3	21 (19)	12	50、75、100、150	30
4	24 (22)	6	50、75、100	15
5	30 (28)	6	12.5、25、50	10

a) : ビスダインの静注速度； regimen 1-4 が 3mL/分（10 分間静脈内持続投与）  
regimen 5 が 6mL/分（5 分間静脈内持続投与）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 6mg/m<sup>2</sup>（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/cm<sup>2</sup>（照射出力 600mW/cm<sup>2</sup> で 83 秒間）〕を治療スポットに照射である。

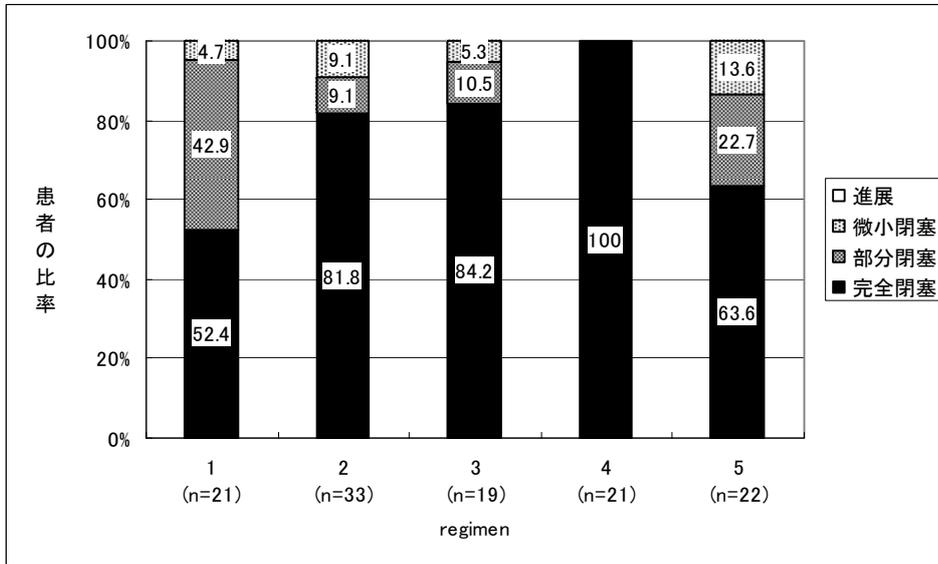
150J/cm<sup>2</sup> より低い光照射エネルギー量では、視力低下を来すことなく CNV 閉塞効果が得られたこと、また、光照射エネルギー量（150J/cm<sup>2</sup> を除く）と CNV 閉塞効果とは相関性が認められなかったことから、安全性を考慮して光照射エネルギー量として 50J/cm<sup>2</sup> が適当と考えられた。

検討した 5 通りの regimen のうち、regimen 4、すなわちビスサイン 6mg/m<sup>2</sup> の 10 分間の静脈内持続投与開始 15 分後に 50J/cm<sup>2</sup> の光照射（600mW/cm<sup>2</sup> を 83 秒間照射）において、最も安定した CNV の閉塞効果が得られ、また、ベースラインからの視力の改善においても他の regimen に比べ、より優れた効果が示されたことから、以降の治療条件として、この regimen が選択された。

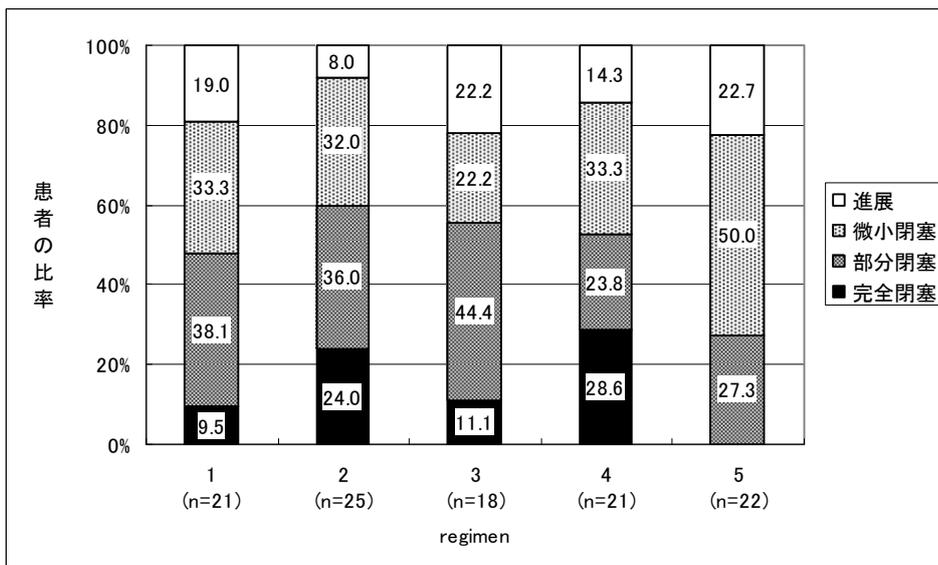
治療後の classic CNV の完全閉塞率が 4 週間後に低下し、再治療の必要性が示唆された。約 4 週間の間隔で 2～3 回の再治療を受けた患者の視力の転帰（-1.0 ライン、16 週目：7 例、20 週目：2 例）は 1 回のみの治療を受けた患者の視力の転帰（+0.4 ライン、12 週目：11 例）と大きな差異が認められなかったため、本剤の再治療については、3 ヶ月毎の検査結果により実施することとした。

副作用調査対象例数 142 例中 42 例（30%）に副作用が認められた。治療対象眼における主なものは網膜下出血（新生又は増加）14 例（10%）等であり、全身性の主なものは頭痛 4 例（3%）等であった。

▼ regimen 別 classicCNV 閉塞グレードにおける患者の比率 (%)  
 (初回治療後の AMD 患者における 1 週間後の観察)



▼ regimen 別 classicCNV 閉塞グレードにおける患者の比率 (%)  
 (初回治療後の AMD 患者における 4 週間後の観察)



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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内臨床成績<sup>4)</sup>

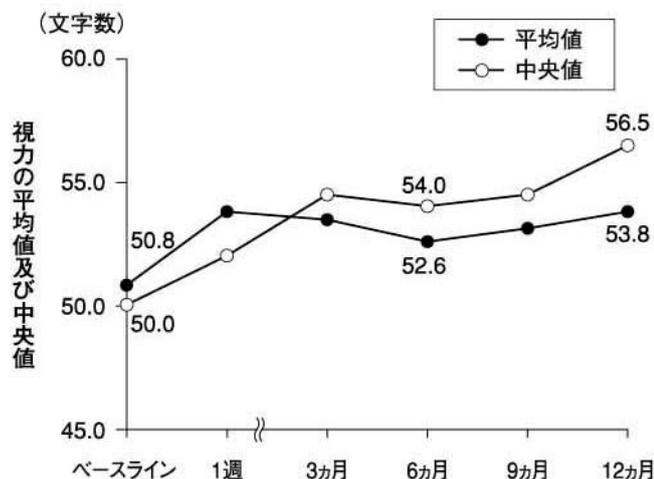
中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 64 例を対象とした第Ⅲ相臨床試験（一般臨床試験）において本剤による PDT 実施後 3 ヶ月間隔で 12 ヶ月間の経過観察の結果、主要評価項目である classic CNV の進展率（観察時点毎にベースライン時より classic CNV の進展が認められた患者の比率）は治療 6 ヶ月後からほぼ一定しており、12 ヶ月後では 18.8%（12/64 例）であった。

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 ヶ月	64	9	(14.1)
6 ヶ月	64	13	(20.3)
9 ヶ月	64	12	(18.8)
12 ヶ月	64	12	(18.8)

副次的評価項目では、最高矯正視力の平均視力は、ベースラインの 50.8 文字から 6 ヶ月後に 52.6 文字、12 ヶ月後に 53.8 文字と増加が認められた。

▼ 視力の平均値及び中央値の推移



また、CNV 閉塞グレードの推移において、classic CNV ではベースライン時に 64 例中 55 例 (85.9%) の症例 (疑わしいと分類された症例を含む) が漏出を有していたが、classic CNV の完全閉塞例 (蛍光色素の漏出なし) が 6 カ月後に 30 例 (46.9%)、12 カ月後に 32 例 (50.0%) にみられた。occult CNV では、ベースライン時に 64 例中 51 例 (79.7%) の症例 (疑わしいと分類された症例を含む) が漏出を有していたが、occult CNV の完全閉塞が 6 カ月後に 38 例 (59.4%)、12 カ月後に 49 例 (76.6%) にみられた。CNV 病変からの蛍光色素の漏出の最大直径は、ベースライン時の 3,229  $\mu\text{m}$  から 12 カ月後には 1,260  $\mu\text{m}$  に縮小した。

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。

## 2. 海外臨床試験

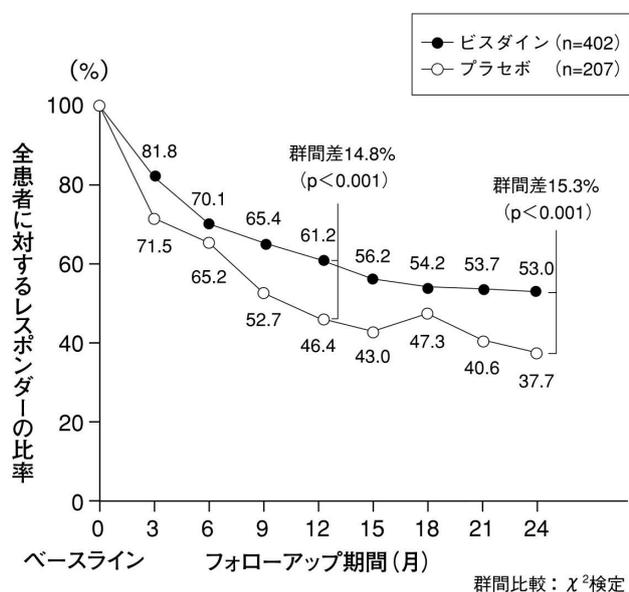
### (1) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (TAP 試験)<sup>5),6)</sup>

中心窩下に classic CNV を有する AMD 患者 609 例 (ビスダイン群 402 例、プラセボ群 207 例) を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験にて、本剤の有効性 (視力低下に対する抑制効果) 及び安全性が検討された。

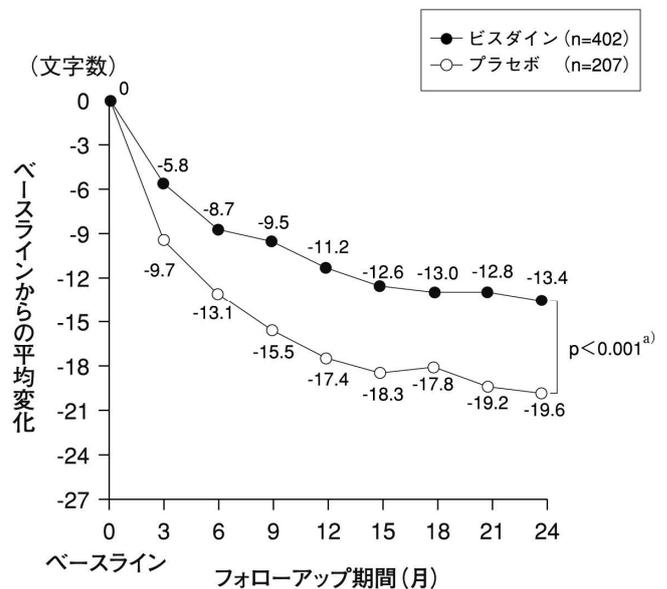
主要評価項目であるレスポンドーの比率 [ETDRS チャートによる視力の低下が 15 文字 (3 ライン) 未満の患者の比率] は 12 カ月後の時点でビスダイン群で 61.2% (246/402 例)、プラセボ群で 46.4% (96/207 例)、24 カ月後の時点でビスダイン群で 53.0% (213/402 例)、プラセボ群で 37.7% (78/207 例) であり、いずれの観察時点においても、ビスダイン群の方が有意に高いレスポンドー比率を示した [12 カ月後、24 カ月後ともに ( $p < 0.001$ )]。

副次的評価項目の 1 つである平均視力の低下は、ビスダイン群で 13.4 文字、プラセボ群で 19.6 文字であり、ビスダイン群ではプラセボ群に比べ有意に視力の低下を抑制した ( $p < 0.001$ )。

#### ▼ レスポンドーの比率の推移



#### ▼ ベースラインからの平均視力変化



a) : 24カ月後の治療群間の共分散分析による有意差検定  
検定は補正した平均値について実施 (図は補正していない平均値を表示)

CNV 閉塞効果については、classic CNV では 24 カ月後に、その進展がビスダイン群で 23.1% (93/402 例)、プラセボ群で 53.6% (111/207 例) に、完全閉塞がビスダイン群で 51.2% (206/402 例)、プラセボ群で 28.5% (59/207 例) にみられた。classic CNV 閉塞グレード分布には有意差が認められ ( $p = 0.001$ )、ビスダイン群ではプラセボ群に比べ有意な CNV 閉塞効果が示された。また、occult CNV においても、24 カ月後にその進展がビスダイン群で 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) にみられた。occult CNV 閉塞グレード分布には有意差が認められ ( $p=0.002$ )、ビスサイン群ではプラセボ群に比べ有意な CNV 閉塞効果が示された。さらに、24 ヶ月後の CNV 病変サイズが $\leq 3$  MPS DA\*の症例は、ビスサイン群で 12.1%、プラセボ群で 4.8%であった。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た ( $p=0.001$ )。副作用調査対象例数 402 例中 192 例 (47.8%) 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) 50 例 (12.4%) 等であり、全身性の主なものは注射部位の副作用 58 例 (14.4%) 等であった。

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

## (2) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (VIP 試験)<sup>7)</sup>

視力が比較的良好な加齢黄斑変性症患者及び classic CNV のない occult CNV 患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験 (VIP 試験) を実施した (合計登録患者数 : 339 例、ビスサイン群 225 例、プラセボ群 114 例)。24 ヶ月間のフォローアップの結果、本試験の主な対象である classic CNV のない occult CNV 患者において、classic CNV の進展率はビスサイン群 17.5%、プラセボ群 38.0%、occult CNV の進展率はビスサイン群 46.4%、プラセボ群 56.5%、平均最高矯正視力はビスサイン群で 19.0 文字の低下、プラセボ群で 25.5 文字の低下であった。

VIP 試験のうち、早期段階の中心窩下 CNV を有する AMD 患者 339 例中、classic CNV のない occult CNV 病変を有する患者 258 例 (ビスサイン群 166 例、プラセボ群 92 例) を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験にて、本剤の有効性 (視力低下に対する抑制効果) 及び安全性が検討された。

classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例において、6 ヶ月後からビスサイン群で良好な治療効果が認められ、24 ヶ月後まで継続した。24 ヶ月後のレスポンスの比率 [ETDRS チャートによる視力の低下が 15 文字 (3 ライン) 未満の患者の比率] 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な高い治療効果が認められた ( $p=0.032$ )。

副次的評価項目の 1 つである平均視力は、ベースライン時ではビスサイン群で 66.0 文字、プラセボ群で 65.2 文字と、同等であった。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 ( $p=0.024$ )、24 ヶ月後で 6.5 文字少なく ( $p=0.002$ )、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た。

CNV の進展に対する抑制効果において、classic CNV のない occult CNV 病変を有する症例において、12 ヶ月後にビスサイン群の 29.5% (49/166 例) 及びプラセボ群の 42.4% (39/92 例) が classic CNV を発現し、その差は約 13% であった ( $p=0.037$ )。24 ヶ月後では、ビスサイン群の 27.1% (45/166 例) 及びプラセボ群の 48.9% (45/92 例) が classic CNV を発現し、その差は約 22% であった ( $p=0.001$ )。

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

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 $\leq 6$  MPS DA\*であった。病変サイズが $\leq 6$  MPS DA の患者の比率は、12 ヶ月後でビスサイン群が 57.8% (96/166 例)、プラセボ群が 38.0% (35/92 例) であった ( $p=0.001$ )。24 ヶ月後ではビスサイン群が 51.8% (86/166 例)、プラセボ群が 33.7% (31/92 例) であり ( $p=0.001$ )、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た。

副作用調査対象例数 225 例中 96 例 (42.7%) 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) 67 例 (29.8%) 等であり、全身性の主なものは注射部位の副作用 15 例 (6.7%) 等であった。

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

### (3) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (VIO 試験)<sup>8)</sup>

病変サイズが 6MPS DA 以下で、ETDRS チャートによる最高矯正視力スコアが 73~34 文字の classic CNV のない occult CNV 患者 364 例 (ビスダイン群 244 例、プラセボ群 120 例) を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較にて本剤の有効性及び安全性が検討された。(病変サイズが 4MPS DA を上回る CNV 病変を有し、最高矯正視力スコアが 65 文字以上の患者は除外)

主要評価項目であるレスポonderの比率 [ETDRS チャートによる視力の低下が 15 文字 (3 ライン) と 30 文字 (6 ライン) 未満の患者の比率] は、24 ヶ月の時点においてビスダイン群 53.3% (130/244 例)、プラセボ群 47.5% (57/120 例) 【15 文字未満、 $p=0.300$ 】、ビスダイン群 77.5% (189/244 例)、プラセボ群 75.0% (90/120 例) 【30 文字未満、 $P=0.602$ 】と両群間で統計学的有意差はみられなかった。

副次的評価項目の 1 つである平均視力の低下は、ビスダイン群で 14.8 文字、プラセボ群で 17.8 文字であり、両群間で統計学的有意差はみられなかった ( $p=0.138$ )。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

なお、国内及び海外の第Ⅲ相臨床試験において、それぞれ本剤による PDT 実施後 12 ヶ月間及び 24 ヶ月間の経過観察期間中の安全性が確認されている。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査、特定使用成績調査を実施。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### (1) 使用成績調査

2007 年 1 月 19 日までに本剤の使用成績調査において 2,972 症例の全データが固定され、特に問題となる点は認められず、調査を終了した。

- 1) 安全性 (対象症例数 2,947 症例) : 副作用発現症例率は 9.91% であった。主な副作用は、網膜出血が 4.34%、視力低下が 3.77%、背部痛が 1.70% であり、治療部位での副作用が多く認められた。
- 2) 有効性 (対象症例数 2,260 症例) : 1 年後の有効眼率は 78.42% であった。1 年後の視力は治療開始前の視力に対し有意に改善していた。

##### (2) 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

本剤の長期にわたる有効性・安全性を調査する目的で 2005 年 4 月 1 日より調査を開始した。登録期間は 2005 年 9 月 30 日までであった。観察期間は 2 年間を設定し、調査票は 1 年ごとに収集している。

195 例が登録され、2009 年 6 月 14 日までに 1 年目の調査票 194 症例、2 年目の調査票 163 例が収集された。

- 1) 安全性 : 副作用は 191 症例中 8 症例 (4.19%) に 14 件認められた。最も多く認められた副作用は網膜出血及び視力低下の各 5 件 (2.62%) で、続いて網膜変性、硝子体出血、背部痛及び網膜損傷の各 1 件 (0.52%) であった。その他では治療部位での副作用であった。
- 2) 有効性集計対象 162 眼のうち 45 眼が「改善」、79 眼が「維持」、38 眼が「悪化」と判定され、有効眼率は 76.54% (124/162 眼) であった。また、162 眼のうち、治療開始 2 年後の視力データがある 118 眼について、2 年後の視力は治療開始前の視力に対し有意に回復した (Paired t 検定、 $p=0.0008$ )。

(7) その他

・病変タイプ及び病変サイズの違いによる有効性の解析〈参考〉

海外のプラセボ対照比較試験の結果（V. 5. (4) 1）有効性検証試験 2. 海外臨床試験（1）、（2）のサブグループ解析並びに（3）の試験結果）、predominantly classic CNV では、本剤の有効性（視力低下抑制）はプラセボ群と比較して統計学的有意差がみられたが、minimally classic CNV では統計学的有意差はみられなかった（TAP 試験）。Occult CNV 患者については、VIP 試験では本剤の有効性はプラセボ群と比較して統計学的有意差がみられたが、市販後に本剤の有効性を確認する目的で実施された VIO 試験では統計学的有意差はみられなかった。

24 ヶ月後における視力変化量及びレスポonderの比率

		24 ヶ月後におけるベースラインと比較した 平均最高矯正視力の変化量（平均値±標準誤差）	24 ヶ月後における レスポonderの比率※
Predominantly classic CNV (TAP 試験) <sup>#1</sup>		ビスサイン群 (n=159) : -11.7±1.4 プラセボ群 (n= 83) : -22.6±2.0 p<0.001	ビスサイン群 : 59.1% プラセボ群 : 31.3% p<0.001
Minimally classic CNV (TAP 試験) <sup>#1</sup>		ビスサイン群 (n=202) : -14.9±1.4 プラセボ群 (n=104) : -17.0±1.7 p=0.340	ビスサイン群 : 47.5% プラセボ群 : 44.2% p=0.584
Occult CNV	VIP 試験 <sup>#2</sup>	ビスサイン群 (n=166) : -19.0±1.6 プラセボ群 (n= 92) : -25.5±2.1 p=0.002	ビスサイン群 : 45.2% プラセボ群 : 31.5% p=0.032
	VIO 試験 <sup>#3</sup>	ビスサイン群 (n=244) : -14.8±1.3 プラセボ群 (n=120) : -17.8±1.6 p=0.138	ビスサイン群 : 53.3% プラセボ群 : 47.5% p=0.300

※ ETDRS チャートによる視力の低下が 15 文字（3 ライン）未満の患者の比率

#1 病変サイズの最大直径が 5,400 μm（9MPS DA の円の直径に相当）以下で、ETDRS チャートによる最高矯正視力スコアが 73～34 文字の患者を対象とした。

#2 病変サイズの最大直径が 5,400 μm（9MPS DA の円の直径に相当）以下で、ETDRS チャートによる最高矯正視力スコアが 50 文字以上の患者を対象とした。

#3 病変サイズが 6MPS DA 以下で、ETDRS チャートによる最高矯正視力スコアが 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、最高矯正視力スコアが 65 文字以上の患者は除外）。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

光線力学的療法用剤（ポルフィマーナトリウム）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ◆作用部位

主に中心窩下脈絡膜新生血管

##### ◆作用機序

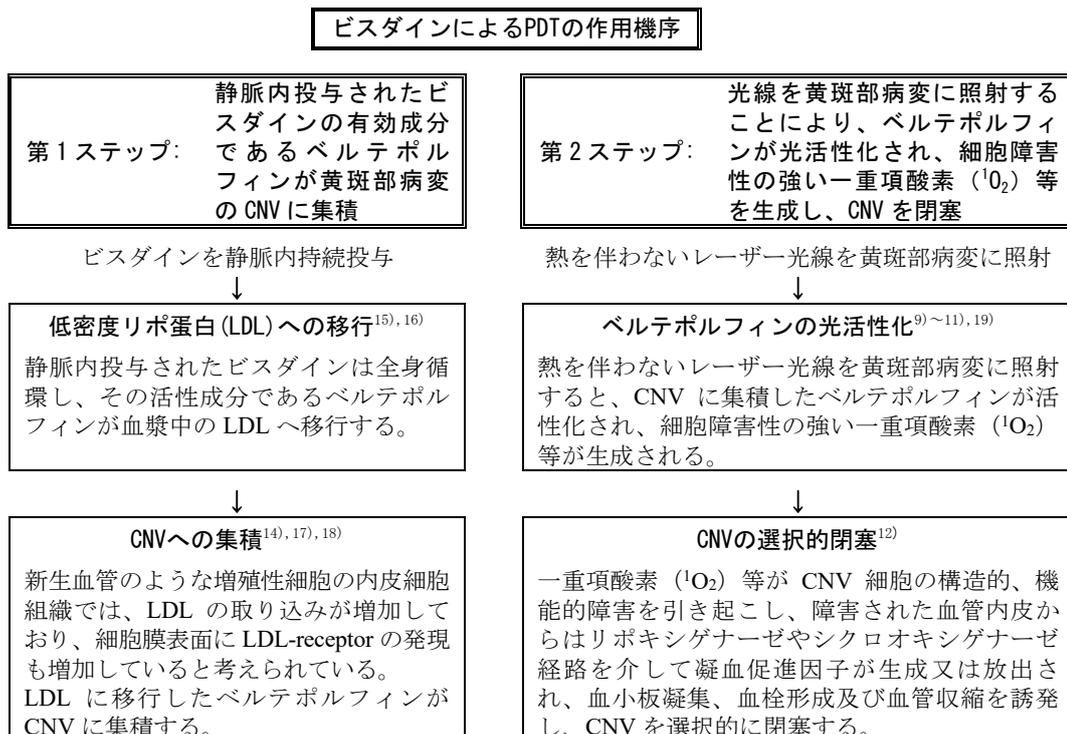
ビスダインによる PDT は 2 段階のプロセスからなっており、ベルテポルフィンの静脈内注入と眼科用光線力学的療法用レーザー（非発熱性ダイオードレーザー）による光照射が必要である。ベルテポルフィンは血漿中では主として低密度リポ蛋白（LDL）によって輸送され、内皮細胞の LDL-receptor と結合する。ベルテポルフィンは新生血管（CNV を含む）にある程度選択的に蓄積する。ベルテポルフィンが CNV において酸素の存在下で光によって活性化されると反応性が高く、短寿命の一重項酸素と反応性酸素ラジカルが発生する<sup>9)~11)</sup>。CNV でのベルテポルフィンの光による活性化により新生血管内皮が局所的に損傷を受け、その結果、血管閉塞が起こる<sup>12)~14)</sup>。損傷した内皮はリポキシゲナーゼ経路及びシクロオキシゲナーゼ経路を介して、凝固促進因子や血管活性因子を遊離して、血小板凝集、フィブリンクロット（線維素塊）形成並びに血管収縮を招くことが確認されている。

##### ◆標的組織への集積

CNV 等の組織では LDL-receptor が増加しているため、ベルテポルフィンは CNV に比較的選択的に蓄積するが、動物モデルではベルテポルフィンが網膜にも存在することが示されている。従って、光活性化後に網膜色素上皮や網膜外顆粒層を含む網膜構造にも付帯的に損傷が起こる可能性がある。

##### ◆CNV 閉塞作用

中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした国内外の臨床試験において、ビスダイン療法後に CNV の閉塞が起こることが蛍光眼底造影により確認されている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

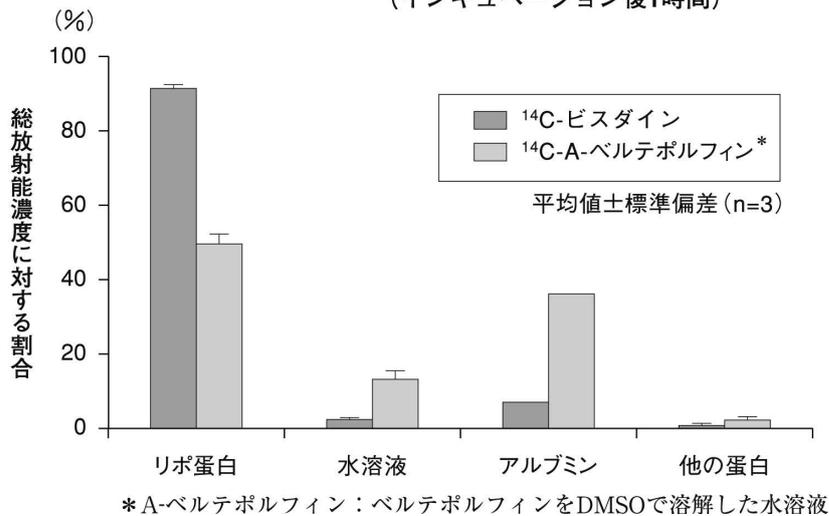
(1) 作用機序の第1ステップに関連する薬理試験

1) 低密度リポ蛋白 (LDL) への移行

① ヒト血漿成分への分布 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

ヒト血漿とビスダイン又はA-ベルテポルフィン標識体 (<sup>14</sup>C-ビスダイン及び<sup>14</sup>C-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た。インキュベーション後1時間において、<sup>14</sup>C-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ごくわずか (5~7%) に存在するのみであった。24時間後でも、<sup>14</sup>C-ビスダインの90.4%がリポ蛋白に存在していた。

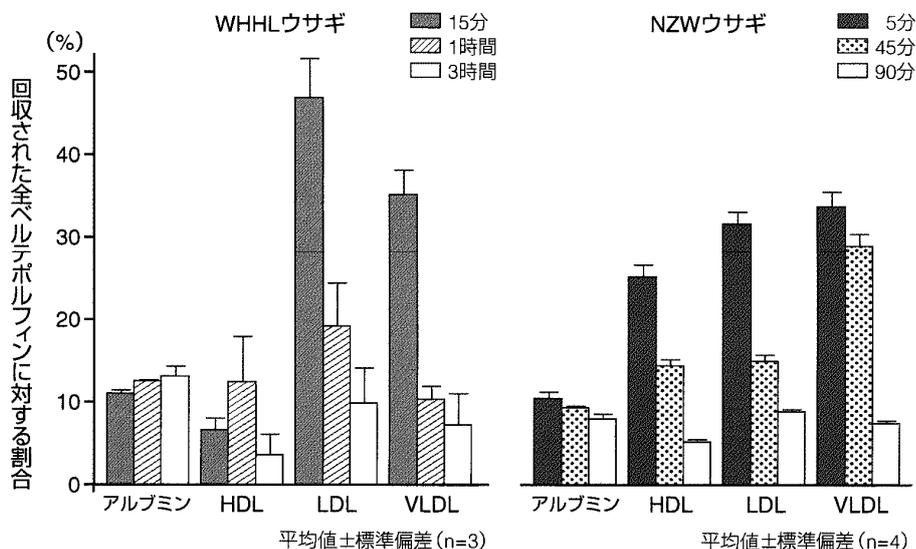
▼<sup>14</sup>C-ビスダイン及び<sup>14</sup>C-A-ベルテポルフィンのヒト血漿分画への分布 (インキュベーション後1時間)



② ウサギにおける血漿リポ蛋白への移行性 (*in vivo*)<sup>16)</sup> (ウサギ)

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

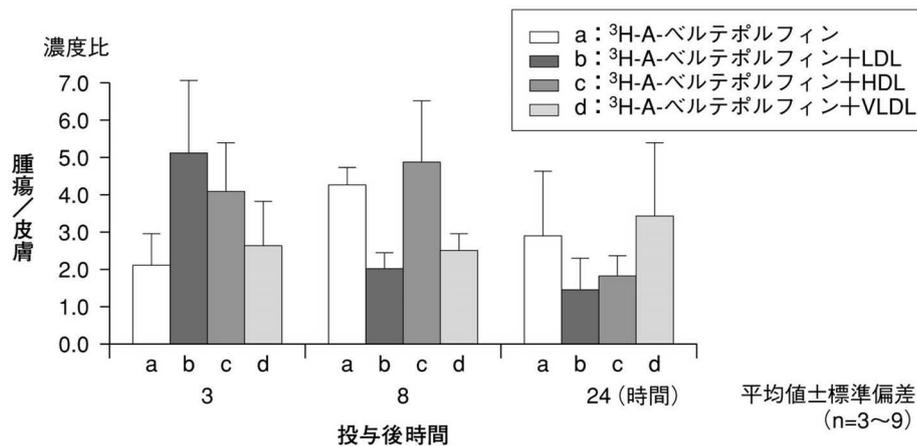
### ① 標的組織への集積：腫瘍細胞における検討 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

ビスダイン (3  $\mu$ g/mL) と腫瘍細胞 [K562 (ヒト白血病細胞、 $10^7$ /mL) 及び L-1210 (マウス白血病細胞、 $10^7$ /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 分ではほぼ最高に達した。

### ② 腫瘍組織への移行性における LDL-receptor の関与<sup>18)</sup> (マウス)

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  $^3\text{H-A}$ -ベルテポルフィンとの結合物を作製し、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た。A-ベルテポルフィン投与後 3 時間における腫瘍/皮膚組織内濃度比は約 2 であった。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、A-ベルテポルフィンの単独投与に比較して高値を示した。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なかった。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る。

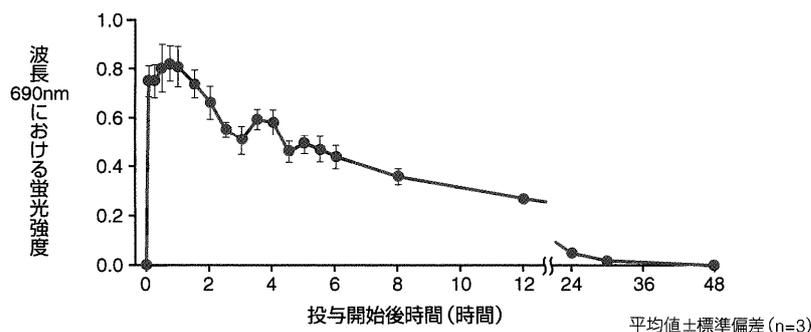
▼リポ蛋白 $^3\text{H-A}$ -ベルテポルフィン投与後の腫瘍/皮膚組織内濃度比



### ③ ウサギ角膜新生血管モデルにおける新生血管への集積性<sup>14)</sup> (ウサギ)

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製し、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) 法にて測定した結果、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

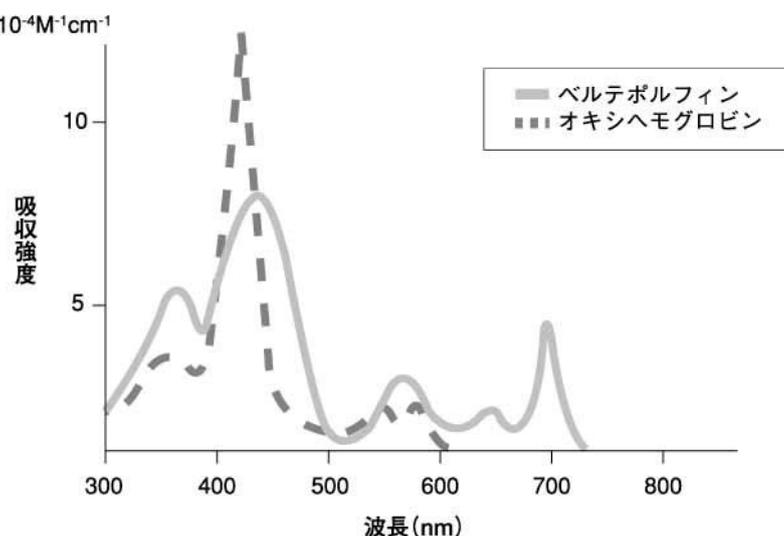
### 1) ベルテポルフィンの光活性化

#### ① ベルテポルフィンの吸収スペクトラム<sup>19)</sup>

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) との 2 つのピークがみられる。688nm のピークは水溶液で 692nm にシフトする。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る。

なお、約 400nm のところにも大きなピークがあるが、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、臨床的に有用ではない。

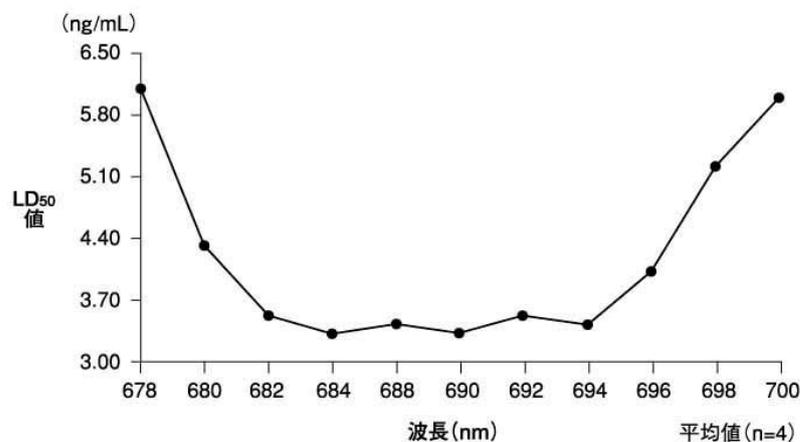
#### ▼ ベルテポルフィン及びオキシヘモグロビンの吸収スペクトラム



#### ② 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*)<sup>19)</sup>

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た。Mosmann らの MTT 法により、50%細胞致死を来すベルテポルフィンの量 ( $\text{LD}_{50}$  値) を評価した。682~694nm の波長領域でほぼ同程度の  $\text{LD}_{50}$  値を示し、最も強い細胞毒性作用が認められた。

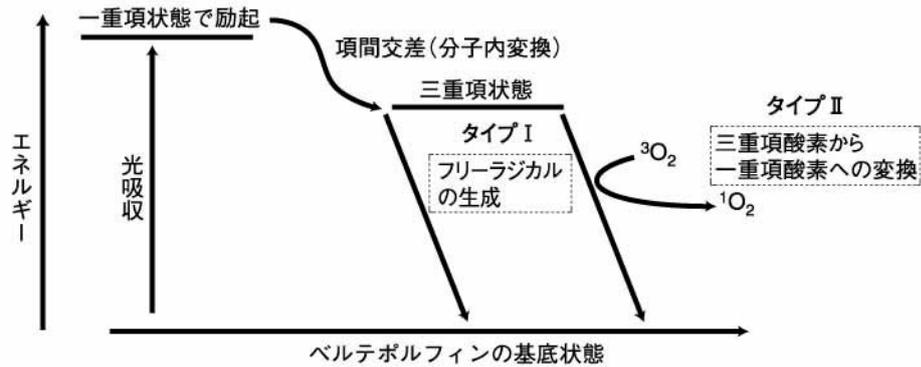
#### ▼ 各種波長におけるベルテポルフィンの細胞毒性作用



### ③ ベルテポルフィンの光活性化による活性反応体の生成<sup>9)~11)</sup>

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る。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）させる。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



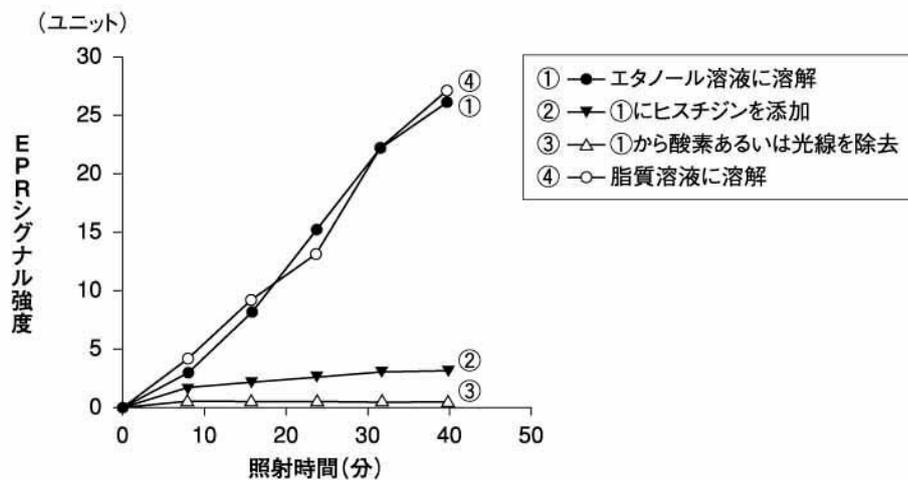
### ● 活性反応体の生成 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

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ると抑制された。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（ $^1\text{O}_2$ ）は生成されなかった。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<sup>12)</sup> (サル)

サルの網膜黄斑にレーザー光線 (50  $\mu$ m スポット、0.1 秒、350~450mW/cm<sup>2</sup>) を照射して実験的サル脈絡膜新生血管モデルを作製し、ビスダインの 0.25、0.375、0.5 及び 1.0mg/kg を静脈内投与した。投与後 5~120 分に 692nm のレーザー光線 (照射出力: 600mW/cm<sup>2</sup> 及び照射エネルギー量: 150J/cm<sup>2</sup>) 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たが、それ以上遅い照射時期では、閉塞効果が不十分であった。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たが、それ以上遅い照射時期では閉塞効果が不十分であった。

#### 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
			$\geq$ 40	1/8

#### ② 正常網膜又は脈絡膜への障害性

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%程度認められたが、その他は許容範囲内の軽度な障害であった。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たが、その他の照射時期ではごく軽度の障害が認められた。

#### 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た。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

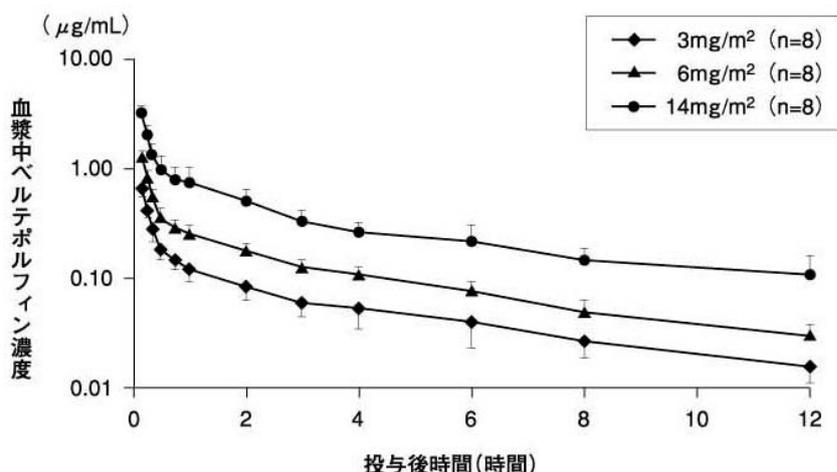
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における試験

##### ◆国内データ<sup>1)</sup>

健康成人男子 24 例を対象に、本剤をそれぞれ 3、6 及び 14mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 10 分間かけて持続静脈内投与し (8 例/用量)、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) にて測定した。血漿中未変化体はほぼ投与終了時に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に達し、その後 2 相性の濃度推移を示した。半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 5.6~5.8 時間であった。なお、投与量間で分布及び消失に関する動態に統計学的な差異は認められなかったが、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び C<sub>max</sub> については高い用量相関性が認められた。

▼ 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)

	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
3mg/m <sup>2</sup>	8	0.17	0.66	0.88	5.77
6mg/m <sup>2</sup>	8	0.17	1.32	1.75	5.72
14mg/m <sup>2</sup>	8	0.17	3.13	4.95	5.62

本剤の承認されている用法及び用量は次のとおりである。

ベルテポルフィンとして 6mg/m<sup>2</sup> (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、照射エネルギー量 50J/cm<sup>2</sup> (照射出力 600mW/cm<sup>2</sup> で 83 秒間)] を治療スポットに照射する。

なお、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、再治療を実施する。

◆〈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<sup>1)</sup>〉

臨床用量の 6mg/m<sup>2</sup> (体表面積) 投与群では、主要なパラメータ (AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>) は日本人と白人とで同様であった。

- 消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) 及び最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は日本人と白人の間で、2 用量 (6mg/m<sup>2</sup> 及び 14mg/m<sup>2</sup>) で有意な差は認められなかった (p>0.05)。
- AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の平均値は、6mg/m<sup>2</sup> 投与群では日本人と白人とで同様であり、有意な差は認められなかった (p≥0.178)。しかしながら、14mg/m<sup>2</sup> 投与群では、日本人の方が有意に高い値を示した (p=0.005)。
- 血漿クリアランス (CL) についても、6mg/m<sup>2</sup> 投与群では日本人と白人とで有意な差は認められなかったが (p=0.648)、14mg/m<sup>2</sup> 投与群では、有意差が認められた (p=0.029)。

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 <sup>a)</sup> p値
	日本人		白人		
	6mg/m <sup>2</sup> 10分間静注 男性 (n=8)	14mg/m <sup>2</sup> 10分間静注 男性 (n=8)	6mg/m <sup>2</sup> 10分間静注 男性 (n=8)	14mg/m <sup>2</sup> 10分間静注 男性 (n=8)	
T <sub>1/2</sub> (h)	5.72 (20%)	5.62 (17%)	5.97 <sup>b)</sup> (43%)	5.55 (12%)	0.865
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.32 (11%)	3.13 (18%)	1.23 (27%)	2.45 (51%)	0.056 <sup>c)</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	1.71 (16%)	4.91 (28%)	1.49 (23%)	3.21 (24%)	0.002 <sup>c)</sup> 6mg : 0.178 14mg : 0.005
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	1.75 (16%)	4.95 (28%)	1.56 <sup>b)</sup> (22%)	3.25 (24%)	0.003 <sup>c)</sup> 6mg : 0.262 14mg : 0.005
CL (mL/h/kg)	102.7 (23%)	84.5 (32%)	97.4 <sup>b)</sup> (19%)	115.0 (20%)	0.148 6mg : 0.648 14mg : 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。相互作用が有意であった場合には、各投与量毎に人種差について検討。
- b) : n=7
- c) : C<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup> (体表面積) 投与において、ベルテポルフィン血漿中濃度は投与開始後 48 時間では日本人、白人ともに検出限界 (0.002 μg/mL) 以下であった。

日本人及び白人健康成人にビスサイン 6mg/m<sup>2</sup> (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 時間の平均ベルテポルフィン血漿中濃度

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

(平均値±標準偏差)

- 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

## 2) 患者における試験

### ◆加齢黄斑変性症患者（外国人データ）<sup>20)</sup>

加齢黄斑変性症患者（7～25例／採血時）に本剤 6 又は 12mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与し、血漿中濃度を HPLC 法にて測定した。

いずれの投与群においても投与終了時点で C<sub>max</sub> に到達し、6 及び 12mg/m<sup>2</sup> 投与でそれぞれ 1.51 及び 3.45 μg/mL であった。また、6mg/m<sup>2</sup> 投与終了時の平均血漿中濃度は 1.58 μg/mL（0.86～2.38 μg/mL）で、健康成人で測定された値（1.25 μg/mL：0.37～1.68 μg/mL）とほぼ同程度であった。

## (3) 中毒域

該当資料なし

健康成人男子に対して 14mg/m<sup>2</sup>（体表面積）まで投与したが、中止及び重篤な有害事象の発現は報告されなかった<sup>1),20)</sup>。

## (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人男子に本剤 3、6 又は 14mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 10 分間持続静脈内投与した結果は下表のとおりである<sup>1),20)</sup>。

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	例数	消失速度定数 (1/h)	クリアランス (mL/h/kg)	みかけの分布容積 (L/kg)
3mg/m <sup>2</sup>	8	0.13	102.1	0.58
6mg/m <sup>2</sup>	8	0.13	102.7	0.57
14mg/m <sup>2</sup>	8	0.13	84.5	0.51

### (4) クリアランス

「VII. 2. (3) 消失速度定数」参照

### (5) 分布容積

「VII. 2. (3) 消失速度定数」参照

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない（静脈内投与により直ちに血中に移行する。）

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### 〈参考〉動物データ（ラット）<sup>21)</sup>

妊娠 15 日目の雌ラットに <sup>14</sup>C-ビスダイン 25mg/kg を静脈内に投与し、胎児移行性を検討した。

胎児組織の AUC<sub>0-∞</sub> は母獣の血漿 AUC<sub>0-∞</sub> の約 0.7% であった。

	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> ( $\mu$ g/mL) <sup>d)</sup>	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
母獣血漿中ペルテポルフィン	73.1 <sup>b)</sup>	215	227	7.3
胎盤中総放射能	10.8 <sup>c)</sup>	63.5	81.4	11.7
胎児中総放射能	0.1 <sup>c)</sup>	2.0	2.4	7.4

a) : 初回採取時（5 分）での濃度

b) : HPLC で測定した  $\mu$ g/mL 濃度

c) : 放射能の  $\mu$ g 当量

d) :  $\mu$ g/mL 又は  $\mu$ g/g 組織湿重量

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### 〈参考〉動物データ

##### 1) 担癌マウスにおける主要組織への移行（マウス）<sup>22)</sup>

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

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たが、他の組織では 15 分後に最高濃度が認められた。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 倍であった。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た。

##### 2) 眼内組織における分布（ウサギ）<sup>23)</sup>

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、眼内組織のペルテポルフィン濃度を蛍光光度計にて測定した。

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た。一方、角膜、強膜、硝子体及び水晶体への分布はわずかであった。

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	0.01±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)

## (6) 血漿蛋白結合率

*in vitro* 試験<sup>17)</sup>

血漿蛋白結合率：97.5～99.1%

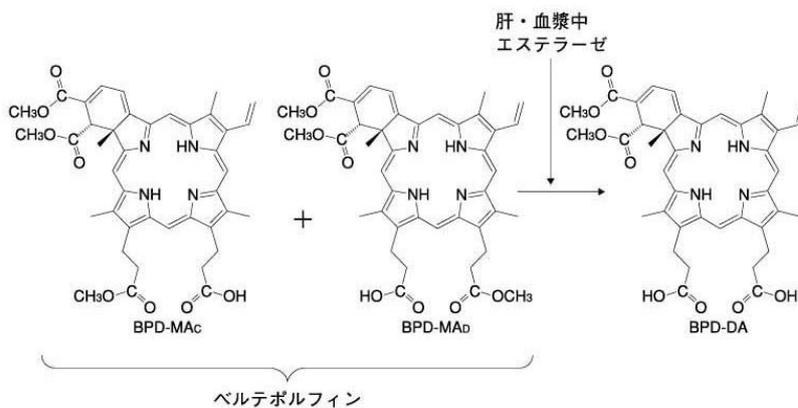
アルブミン結合率：5.3～6.6%

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

動物実験の結果、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 BPD-DA に代謝されると考えられている<sup>24)</sup>。

#### ▼ベルテポルフィンの推定代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

NADPH-依存肝酵素系（チトクローム P450 アイソザイムを含む）はベルテポルフィン代謝には関与していないと考えられた。

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た<sup>25)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位

主に糞中に排泄される。

### (2) 排泄率

健康成人男子 24 例に対し、本剤 3、6 あるいは 14mg/m<sup>2</sup> を 10 分間静脈内持続投与後 12 時間までの尿中排泄率は 0.004% 未満であった<sup>1)</sup>。

### (3) 排泄速度

6mg/m<sup>2</sup>での尿中排泄の最大速度はベルテポルフィン及び主代謝物 BPD-DA でそれぞれ 0.01、0.05 μg/h であった。

#### 〈参考〉動物データ<sup>26)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C-ビスダイン（4mg/kg）を単回静脈内投与した後、投与 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%が排出された。主排泄経路は糞中であり、放射能のほとんどが 48 時間までに排泄された。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

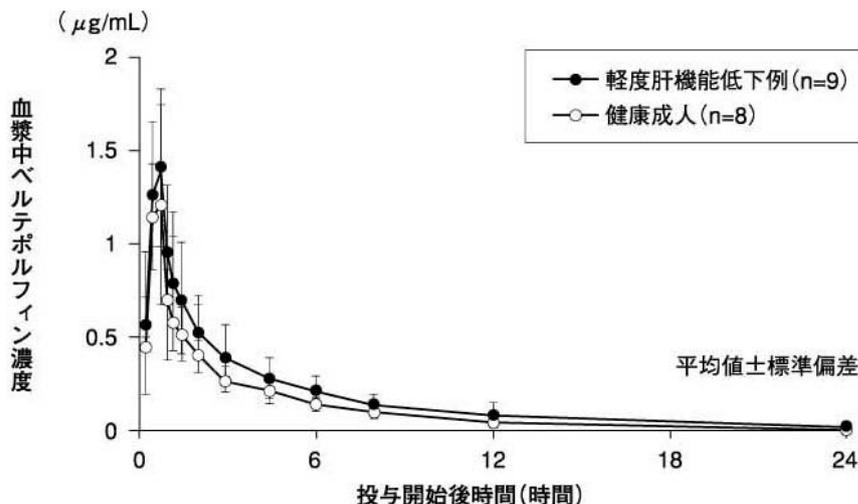
## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 肝機能低下患者（外国人データ）<sup>20)</sup>

軽度肝機能低下例\*9 例及び健康成人 8 例に、本剤 12mg/m<sup>2</sup>（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 法にて測定した。

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<sub>max</sub> に到達し、それぞれ 1.41 及び 1.38 μg/mL であった。また、軽度肝機能低下例では健康成人よりも平均 AUC<sub>0-t</sub> が 42%高く、T<sub>1/2</sub> は 19%延長したが、その差の程度は小さいものであった。

▼ 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、Al-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。

2) 高齢者 (外国人データ)<sup>20)</sup>

65歳以上の患者と65歳未満の患者における薬物動態パラメータを共分散分析 (ANCOVA) モデルにより解析することで、年齢による影響を検討した結果、AUC<sub>0-t</sub>値は65歳以上群で高く (統計学的有意差あり、p=0.022)、AUC<sub>0-∞</sub>値にも年齢相関性の差が認められた (統計学的有意差なし、p=0.067)。

薬物動態パラメータと年齢の比較

ベルテポルフィンの薬物動態パラメータ	65歳未満		65歳以上		年齢層の影響 <sup>a)</sup> p値
	平均値 (CV%)	症例数	平均値 (CV%)	症例数	
AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	2.66 (24%)	14	3.50 (19%)	7	0.022
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	2.91 (27%)	14	3.70 (21%)	7	0.067
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.03 (21%)	14	1.14 (20%)	7	0.066

a) : 年齢及び性別を層別ファクターとし、投与量を共変指数 (covariate) とする ANCOVA により計算した。

別の試験で、被験者にビスダイン 6mg/m<sup>2</sup> を10分間持続静脈内投与した結果、平均血漿中濃度は、65歳以上群が65歳未満群に比し、統計学的に有意に高い結果が得られた。投与開始後10分の平均血漿中ベルテポルフィン濃度は、65歳以上群で1.51 µg/mL (1.24~1.82 µg/mL)、65歳未満群で1.25 µg/mL (0.37~1.67 µg/mL) であった (p=0.034)。持続静脈内投与開始後20分の平均ベルテポルフィン濃度は、65歳以上群で0.78 µg/mL (0.51~1.20 µg/mL)、65歳未満群で0.56 µg/mL (0.22~1.12 µg/mL) であり、両者の平均血漿中濃度の差は統計学的に有意であった (p=0.01)。

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.3.1 参照]
- 1.3 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。
- 1.4 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。[11.1.1 参照]
- 1.5 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。

(解説)

- 1.1 眼科における光線力学的療法（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、実施にあたっては、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）。
- 1.2 及び 1.3 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た。
- 1.4 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た。
- 1.5 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た。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ポルフィリン症の患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。]

(解説)

- 2.1 同種品「光線力学的療法用剤（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する。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喚起した。
- 2.2 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。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る。
- 2.3 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。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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、重篤化のおそれがあるので注意すること。

8.2 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。

#### 8.3 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。

8.3.1 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。[1.2、14.1.1 参照]

8.3.2 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。保護用の衣服や濃いサングラスを着用する必要がある。

また、皮膚に残存しているベルテポルフィン<sup>®</sup>は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。

8.3.3 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。

8.3.4 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<sup>®</sup>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）。

(解説)

8.1 記載どおり。背部痛、胸痛等の筋骨格痛症状は主に「注入に関連した背（部）痛」として認められたことから、予め患者への十分な説明を行い、本剤投与中は慎重に観察し、これらの症状が高度の場合には、投与を中止し適切な処置を行う必要がある。特に高血圧、アレルギー既往がある患者では重篤化が認められた報告もあるので、特に注意すること。

8.2 記載どおり。本剤投与後、視覚異常、視力低下、視野欠損などの視覚障害が発現することがある。ほとんどの症例は回復するが、まれに回復しない症例も存在するので、このような症状が持続し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しないよう患者への十分な説明を行う必要がある。

8.3.1 薬物動態試験の結果より、本剤投与後 48 時間で血漿中濃度が検出限界以下になることが確認されているものの、48 時間は体内にベルテポルフィン<sup>®</sup>が残存している可能性が否定できないため注意喚起した。

8.3.2 本剤は 689±3nm の波長の光線によって励起される。この波長は可視光線（380～760nm）の範囲に含まれているため、紫外線防止用のサングラスや日焼け止め剤は、光線過敏性反応から眼や皮膚を保護するためには無効であること、また、本剤投与から 48 時間以内にやむなく外出が必要な場合等は、皮膚や眼を光から保護するため、患者に必ず保護用の衣服や濃いサングラスを着用することを患者に指導する必要がある。

- 8.3.3 本剤投与3～5日目に光暴露による有害事象の発生の報告があるため、注意喚起した。
- 8.3.4 photobleaching は、光によって誘発される光感受性物質の光感受性（光活性化能）の消失を意味する。通常の室内光では、光感受性物質の活性化は細胞障害を誘発しない低レベルで起こり、同時にごく一部はゆっくりと photobleach され、徐々に光感受性を消失する。photobleaching により光感受性を失った光感受性物質は、基底状態にある光感受性物質と構造的に違いはないが、再び活性化することはない。そのため、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とされている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。

##### 9.1.2 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 µg/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 µg/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。

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 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。

#### (解説)

- 9.1.1 本剤は肝臓・血漿中エステラーゼで代謝され、主に糞中に排泄されるため、胆管閉塞のある患者では代謝、排泄が遅延するおそれがある。軽度肝機能低下例と健康成人での本剤の薬物動態を検討した結果では、軽度肝機能低下例で、健康成人よりも平均 AUC が 42% 高い結果が得られている。（「VII. 10. 1）肝機能低下患者（外国人データ）」参照）
- 9.1.2 記載どおり。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のみで観察された事象であり、国内外の臨床試験及び海外での市販後において、麻酔下での使用経験はない。
- 9.1.3 及び 9.1.4  
網膜血管増殖腫の患者、糖尿病性網膜症などの網膜症を合併している患者における臨床成績はなく、有効性及び安全性は確立していない。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

代謝又は排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

本剤は肝臓・血漿中エステラーゼで代謝され、主に糞中に排泄されるため、肝機能障害患者では代謝、排泄が遅延するおそれがある。軽度肝機能低下例と健康成人での本剤の薬物動態を検討した結果では、軽度肝機能低下例で、健康成人よりも平均 AUC が 42% 高い結果が得られている。「VII. 10. 1) 肝機能低下患者 (外国人データ)」参照

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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  $AUC_{0-\infty}$  に基づけば、ヒトでの投与量 6mg/m<sup>2</sup> 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。

(解説)

妊婦での臨床試験が行われていないため、生殖発生毒性試験に基づき設定した (「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照)。本剤の主な対象患者は高齢者であるため、これまでの本剤の妊婦における使用経験は極めて少なく、その安全性は確立していない (これまでに 2 例の妊婦への暴露が報告されているが、1 例目は転帰不明、2 例目は人工中絶された。)

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

外国において、本剤が母乳中へ移行することが確認されている。ベルテポルフィン 6mg/m<sup>2</sup> を静脈内単回投与した後の乳汁中ベルテポルフィン濃度は、血漿中濃度の 66% に達し、24 時間以内に検出限界以下となった。ジカルボン酸代謝物はより低いピーク濃度を示したが、最低 48 時間後まで検出された。乳汁中へ移行した場合の乳児への影響を考慮し、設定した<sup>27)</sup>。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の主な対象患者は高齢者であるため、小児等を対象とした薬物動態試験、臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。[16.6.2 参照]

(解説)

「VII. 10. 2) 高齢者 (外国人データ)」参照

7. 相互作用

10. 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 はベルテポルフインの代謝には関与していないと考えられる。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	ベルテポルフイ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 の効果を低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。

(解説)

同種品「光線力学的療法用剤 (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た。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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) [1.4 参照]

###### 11.1.2 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。

###### 11.1.3 痙攣 (頻度不明)

###### 11.1.4 脳梗塞 (1.6%)、大動脈瘤 (1.6%)、心筋梗塞 (1.6%)

###### 11.1.5 出血性胃潰瘍 (頻度不明)

###### 11.1.6 全身性の疼痛 (頻度不明)

(解説)

11.1.2 本剤投与によってアナフィラキシー、血管迷走神経反応を起こすことがある。このような反応は本剤注入時に迷走神経が刺激され、発現すると考えられている。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%~10%未満	1%~5%未満	頻度不明
治療眼	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	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
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	—	悪心、膵炎	便秘、下痢、嘔吐、腹痛
内分泌・代謝系	—	血中コレステロール増加、血中カリウム増加	糖尿病、ケトーシス
血液	—	好酸球増加症、異型リンパ球	貧血
肝臓	—	AST、ALT 上昇	—
過敏症	—	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹
精神神経系	—	頭痛、めまい、痴呆、うつ病、パーキンソニズム、感覚減退	感覚鈍麻、感覚異常
循環器	—	動悸、不整脈	高血圧
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	—	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	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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ビスサイン副作用一覧（国内臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験）

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。

国内臨床試験における副作用（JAT 試験：承認時まで）

試 験	国内第Ⅲ相臨床試験	
	多施設オープン試験（5施設）	
対 象 例 数	64	
発 現 例 数	27	
発 現 件 数	59	
	n	%
<b>副作用発現例数</b>	<b>27</b>	<b>(42.2)</b>
<b>一般的全身障害</b>	<b>4</b>	<b>(6.3)</b>
頭痛	3	(4.7)
注入に関連した背（部）痛	1	(1.6)
<b>心血管系障害</b>	<b>3</b>	<b>(4.7)</b>
不整脈	1	(1.6)
心筋梗塞	1	(1.6)
動悸	1	(1.6)
大動脈瘤	1	(1.6)
<b>消化器系障害</b>	<b>2</b>	<b>(3.1)</b>
悪心	1	(1.6)
膵炎	1	(1.6)
<b>血液リンパ系障害</b>	<b>3</b>	<b>(4.7)</b>
好酸球増多（症）	2	(3.1)
異型リンパ球	1	(1.6)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>7</b>	<b>(10.9)</b>
蛋白尿	1	(1.6)
血中クレアチニン増加	1	(1.6)
高コレステロール血症	2	(3.1)
血中カリウム増加	1	(1.6)
AST上昇	2	(3.1)
ALT上昇	2	(3.1)
<b>筋・骨格系障害</b>	<b>2</b>	<b>(3.1)</b>
関節痛	2	(3.1)
<b>神経系障害</b>	<b>5</b>	<b>(7.8)</b>
脳梗塞	1	(1.6)
痴呆	1	(1.6)
うつ病	1	(1.6)
パーキンソンズム	1	(1.6)
感覚鈍麻	1	(1.6)
無気力	1	(1.6)
めまい	2	(3.1)
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	<b>2</b>	<b>(3.1)</b>
そう痒感	1	(1.6)
発疹	1	(1.6)
<b>治験対象眼の障害</b>	<b>13</b>	<b>(20.3)</b>
彩視症	1	(1.6)
眼重感	1	(1.6)
眼の異常感	2	(3.1)
眼瞼障害	1	(1.6)
中心性漿液性網脈絡膜症	1	(1.6)
網膜下出血	1	(1.6)
視覚障害 <sup>a</sup>	8	(12.5)
視覚異常	3	(4.7)
視力低下	6	(9.4)
<b>泌尿生殖器系障害</b>	<b>3</b>	<b>(4.7)</b>
糸球体腎炎	1	(1.6)
尿潜血陽性	2	(3.1)

a：視覚障害小計

## 海外臨床試験（TAP 試験/VIP 試験/VIO 試験）における副作用

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。

	n	%		n	%		n	%
対象例数	871		<b>血液リンパ系障害</b>	10	(1.1)	<b>感覚器系障害</b>	29	(3.3)
副作用発現例数	365	(41.9)	貧血	5	(0.6)	白内障	1	(0.1)
副作用発現件数	1038		好塩基球増多（症）	1	(0.1)	角膜障害	2	(0.2)
<b>一般的全身障害</b>	184	(21.1)	血液障害	1	(0.1)	複視	1	(0.1)
腹痛	5	(0.6)	好酸球増多（症）	2	(0.2)	眼の乾燥	1	(0.1)
事故による外傷	2	(0.2)	鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	眼の障害	1	(0.1)
無力症	15	(1.7)	白血球増多（症）	3	(0.3)	眼のそう痒感	1	(0.1)
胸痛	2	(0.2)	白血球減少（症）	1	(0.1)	眼痛	1	(0.1)
悪寒	6	(0.7)	リンパ球増多（症）	1	(0.1)	流涙障害	3	(0.3)
悪寒・発熱	1	(0.1)	<b>代謝・栄養障害</b>	23	(2.6)	羞明	3	(0.3)
発熱	6	(0.7)	アルカリフォスファターゼ上昇	1	(0.1)	網膜下出血	1	(0.1)
インフルエンザ症候群	3	(0.3)	ビリルビン血症	1	(0.1)	味覚倒錯	2	(0.2)
頭痛	38	(4.4)	血中クレアチニン増加	3	(0.3)	視覚異常	8	(0.9)
感染	3	(0.3)	糖尿病	1	(0.1)	視力低下	4	(0.5)
注入に関連した背（部）痛	40	(4.6)	浮腫	1	(0.1)	視野欠損	2	(0.2)
注入に関連した胸痛	1	(0.1)	尿糖	3	(0.3)	硝子体障害	1	(0.1)
注射部変色	4	(0.5)	痛風	1	(0.1)	硝子体出血	1	(0.1)
注射部浮腫	31	(3.6)	高コレステロール血症	9	(1.0)	<b>治験対象眼の障害</b>	180	(20.7)
注射部血管外漏出	36	(4.1)	高血糖	1	(0.1)	AMD進行	6	(0.7)
注射部線維化	1	(0.1)	高脂血症	1	(0.1)	白内障	7	(0.8)
注射部出血	11	(1.3)	低血糖	2	(0.2)	結膜炎	13	(1.5)
注射部過敏症	7	(0.8)	低カリウム血症	2	(0.2)	角膜障害	1	(0.1)
注射部炎症	16	(1.8)	ケトーシス	3	(0.3)	複視	1	(0.1)
注射部疼痛	50	(5.7)	末梢性浮腫	1	(0.1)	眼の乾燥	4	(0.5)
注射部反応	3	(0.3)	A S T 上昇	1	(0.1)	眼の障害	3	(0.3)
臨床検査異常	1	(0.1)	<b>筋・骨格系障害</b>	4	(0.5)	眼のそう痒感	1	(0.1)
倦怠感	1	(0.1)	関節痛	2	(0.2)	眼痛	17	(2.0)
疼痛	8	(0.9)	関節炎	1	(0.1)	流涙障害	5	(0.6)
光線過敏性反応	14	(1.6)	筋無力症	1	(0.1)	羞明	6	(0.7)
ウイルス感染	1	(0.1)	<b>神経系障害</b>	25	(2.9)	網膜毛細血管非灌流	1	(0.1)
<b>心血管系障害</b>	14	(1.6)	不安	2	(0.2)	網膜剥離	4	(0.5)
脚ブロック	1	(0.1)	うつ病	2	(0.2)	網膜障害	4	(0.5)
心血管障害	1	(0.1)	浮動性めまい	8	(0.9)	網膜浮腫	3	(0.3)
高血圧	7	(0.8)	緊張亢進	2	(0.2)	網膜出血	1	(0.1)
静脈炎	1	(0.1)	感覚鈍麻	6	(0.7)	網膜静脈血栓症	1	(0.1)
上室性期外収縮	1	(0.1)	神経痛	1	(0.1)	網膜下液	2	(0.2)
頰脈	1	(0.1)	感覚異常	4	(0.5)	網膜下出血	11	(1.3)
血栓性静脈炎	1	(0.1)	無気力	2	(0.2)	ブドウ膜炎	1	(0.1)
血管拡張	2	(0.2)	回転性めまい	3	(0.3)	視覚障害	141	(16.2)
<b>消化器系障害</b>	32	(3.7)	<b>呼吸器系障害</b>	9	(1.0)	視覚異常	76	(8.7)
大腸炎	1	(0.1)	咳嗽増加	4	(0.5)	視力低下	81	(9.3)
便秘	4	(0.5)	呼吸困難	2	(0.2)	視野欠損	42	(4.8)
下痢	5	(0.6)	咽頭炎	3	(0.3)	硝子体障害	2	(0.2)
消化不良	1	(0.1)	鼻炎	2	(0.2)	硝子体出血	6	(0.7)
消化器癌	1	(0.1)	<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	18	(2.1)	<b>泌尿生殖器系障害</b>	8	(0.9)
肝腫	1	(0.1)	脱毛（症）	2	(0.2)	乳房腫大	1	(0.1)
悪心	18	(2.1)	湿疹	2	(0.2)	乳房腫瘍	1	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	(0.1)	真菌性皮膚炎	1	(0.1)	膀胱炎	1	(0.1)
口内炎	1	(0.1)	そう痒（症）	4	(0.5)	排尿困難	2	(0.2)
舌疾患	1	(0.1)	発疹	6	(0.7)	腎結石	1	(0.1)
嘔吐	3	(0.3)	皮膚潰瘍	1	(0.1)	不正（子宮）出血	1	(0.1)
<b>内分泌系障害</b>	1	(0.1)	皮膚変色	1	(0.1)	頻尿	1	(0.1)
甲状腺機能低下（症）	1	(0.1)	発汗	1	(0.1)	尿異常	1	(0.1)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 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。

(解説)

本剤を過量投与した場合又はレーザー光の過量照射を行った場合は、治療部位のみでなく、正常な網膜血管においても循環血液の非灌流を招くことがあり、そのため高度の視力低下を起こす可能性がある。また本剤を過量投与した場合には、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とがあるため「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の「8.3 患者指導」に記載の処置期間を延長する必要がある。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。[8.3.1 参照]

14.1.2 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6mg/m<sup>2</sup>（体表面積）相当量のピ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。[7.2 参照]

14.1.3 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。[7.2 参照]

14.1.4 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。[7.2 参照]

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 投与速度：14.1.2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。

14.2.3 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。[7.3 参照]

14.2.4 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。[7.3 参照]

14.2.5 手背の細い静脈からの投与は避ける。[7.3 参照]

14.2.6 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ため、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。[7.2 参照]

#### 14.3 薬剤交付時の注意

[8.3 参照]

(解説)

- 14.1.1、14.2.1、14.2.2 本剤が「光感受性物質」であることを踏まえ、薬理学的特性、製剤学的特性、臨床試験結果等に基づき設定した。(「V. 3. 用法及び用量」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照)
- 14.1.2-14.1.4 本剤は  $689\pm 3\text{nm}$  の波長の光線に暴露されることにより励起され、薬効を発揮する。この波長の光は通常の可視光線に含まれている波長であるため、溶解、希釈後は使用するまで遮光する必要がある。また、本剤の安定性試験において、溶解、希釈後は遮光の下8時間まで安定であることが確認されているが、海外での使用経験に準拠した。
- 14.2.3-14.2.6 本剤は通常、前肘静脈から注入するが、高齢者では前肘静脈が確保しにくい場合がある。海外において、前肘静脈が確保しにくく、やむなく手背から静脈注射した際、本剤投与中に血管外漏出がみられ、局所(漏出部位周辺)の日焼けが発生したとの報告がある。手背の血管は細く精密な注射が困難であり、血管外漏出のリスクが高いこと、また手背は日常生活上の作業日光暴露のリスクが高くなることから、投与を避けるよう注意喚起した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 一般薬理<sup>28)</sup>

試験項目	動物種、投与経路	投与量	試験成績
<b>一般状態及び行動並びに中枢神経系に及ぼす影響</b>			
一般状態及び行動	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=3)
自発運動	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
チオペンタール誘発睡眠	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
酢酸ライジング	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
最大電撃痙攣	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
ペンテトラゾール痙攣	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
ストリキニーネ痙攣	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
痙攣増強作用	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
体温	ウサギ i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=3)
<b>胃腸管系に及ぼす影響</b>			
胃腸管内炭末輸送	マウス i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)
モルモット摘出回腸標本	モルモット <i>in vitro</i>	10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> M	ヒスタミン (10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> M)、アセチルコリン (10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> M)、BaCl <sub>2</sub> (10 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M)、セロトニン (10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> M) による収縮に対し影響なし (n=5) 10 <sup>-4</sup> Mで単独作用なし
<b>呼吸・循環器系に及ぼす影響</b>			
麻酔ウサギの呼吸、血圧、心拍数、心電図及び血流量	ウサギ i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=3)
<b>肝機能に及ぼす影響</b>			
BSPクリアランス能	ラット i.v.	0.002、0.02、0.2、 2、20mg/kg	20mg/kgでBSPクリアランス抑制 (n=5)
<b>腎機能に及ぼす影響</b>			
尿量及び尿中電解質排出量	ラット i.v.	0.2、2、20mg/kg	影響なし (n=5)

##### 2) 安全性薬理—心血管系に及ぼす影響 (ブタ)

イソフルラン麻酔下のブタにおいて、2mg/kg (臨床推奨量の10倍以上の高用量)を急速静脈内投与(7mL/分)すると、重大で許容しがたい異常変化が認められた。全身血圧、心拍数及び心拍出量の顕著な低下と肺動脈圧の上昇を示し、ときに異所性刺激による拍動及び心電図の伝導変化も認められ、10分以内に死に至る例もみられた。しかし、心臓、肺などの肉眼的及び病理学的検討では、薬剤に起因する特記すべき所見は認められなかった。これらの異常変化は抗ヒスタミン剤の前投与により抑制されたことからヒスタミンを介した反応と考えられ、アナフィラキシーの可能性が考えられた。

一般的に、ブタの血清補体は容易に活性化され、アナフィラトキシンに対して感受性が非常に高く、補体活性化の強度と心臓への影響度合いとは良く相関するとされており、各種動物におけるビスダインによる補体活性化は、ラット、イヌ及びウサギに比較してブタにおいて最も強く、ヒトにおいては補体 C3a 及び C5a ペプチド活性のみ限りでは有意な変化を示さなかった。

さらに、鎮静下（ケタミン＋アトロピン投与）したブタにおいても、2mg/kg を 0.04～0.21mg/kg/分の投与速度で静脈内投与したとき、投与後 1～5 分以内にアナフィラキシーが認められた。この反応も補体の活性化に伴うもので、抗ヒスタミン剤の投与により抑制された。

従って、麻酔ブタ及び鎮静化したブタで認められたアナフィラキシーは、通常では活性化された補体の構成要素が生体のフィードバック作用により抑制され、常に正常に保たれているものの、麻酔及びビスダインの同時投与により補体の統制機構が容易に崩壊し、急激な補体活性化により誘発したものと考えられた。

しかし、麻酔ブタあるいは鎮静化したブタで認められた補体活性化あるいはそれに伴う死亡を含む循環不全は、覚醒ブタや他の動物では全く認められていない。従って、これらの変化は、ヒトにおいて発現する可能性は極めて低いものと考えられるが、临床上においてビスダインと麻酔との併用療法を行う場合には、十分な注意が必要と思われる。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

- 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/日以上であった。
- 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/日であった。

### (2) 反復投与毒性試験

#### ◆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/cm<sup>2</sup>）〕試験  
1mg/kg/日以上の投与量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/日以上で脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量は 0.5mg/kg/日未満と判断された。
- 2 週間静脈内投与（非照射下）試験  
25mg/kg/日以上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 2mg/kg/日と判断された。
- 28 日間静脈内投与（非照射下）試験  
2mg/kg/日以上の投与量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/日未満と判断された。

#### ◆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/cm<sup>2</sup>）〕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たが、いずれの投与量においても毒性変化は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

(*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なかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

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 F<sub>1</sub> の発育に対する無毒性量は 10mg/kg/日であると判断された。

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/日と判断された。

### (6) 局所刺激性試験

(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なかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 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、抗原性は認められなかった。

#### 2) 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たが、24、48 時間の照射では観察されなかった。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なかった。

#### 3) 溶血性 (*in vitro*)

ヒト血液を用いた溶血性試験において、溶血性は示唆されなかった。

#### 4) 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なかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ビスダイン静注用 15mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

有効成分：ベルテポルフィン 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

4年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：市販されていない

同効薬：同種同効品はないが、PDT療法に用いられる薬剤としてポルフィマーナトリウムがある

### 7. 国際誕生年月日

1999年12月15日（スイス）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	輸入承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビスダイン静注用 15mg	2003年10月16日	21500AMY00139000	2004年4月23日	2004年5月10日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

**11. 再審査期間**

10年（2003年10月16日～2013年10月15日）（希少疾病用医薬品）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

該当しない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビスサイン静注用 15mg	1319401F1026	1319401F1026	116202802	620001909

**14. 保険給付上の注意**

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：ビスダインの静脈内投与による第 I 相試験 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-37)
- 2) Miller, J. W. et al. : Arch. Ophthalmol. 1999; 117(9) : 1161-1173 (PMID: 10496388)
- 3) Schmidt-Erfurth, U. et al. : Arch. Ophthalmol. 1999; 117(9) : 1177-1187 (PMID: 10496389)
- 4) The Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group : Am. J. Ophthalmol. 2003; 136(6) : 1049-1061 (PMID: 14644215)
- 5) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group : Arch. Ophthalmol. 2001; 119(2) : 198-207 (PMID: 11176980)
- 6) 社内資料：加齢黄斑変性症患者における第 III 相試験 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 ト-116)
- 7) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group : Am. J. Ophthalmol. 2001; 131(5) : 541-560 (PMID: 11336929)
- 8) 社内資料：VIO 試験 (Visudyne in Occult study)
- 9) Aveline, B. et al. : Photochem. Photobiol. 1994; 59(3) : 328-335 (PMID: 8016212)
- 10) Fernandez, J. M. et al. : J. Photochem. Photobiol. B:Biol. 1997; 37(1-2) : 131-140
- 11) Hadjur, C. et al. : Photochem. Photobiol. 1997; 65(5) : 818-827
- 12) Kramer, M. et al. : Ophthalmology. 1996; 103(3) : 427-438 (PMID: 8600419)
- 13) Miller, J. W. et al. : Arch. Ophthalmol. 1995; 113(6) : 810-818 (PMID: 7540388)
- 14) Schmidt-Erfurth, U. et al. : Lasers Surg. Med. 1995; 17(2) : 178-188 (PMID: 8569414)
- 15) Richter, A. M. et al. : Photochem. Photobiol. 1993; 57(6) : 1000-1006 (PMID: 8367528)
- 16) Allison, B. A. et al. : Photochem. Photobiol. 1997; 65(5) : 877-883 (PMID: 9155261)
- 17) Richter, A. M. et al. : SPIE. 1994; 2325 : 189-197
- 18) Allison, B. A. et al. : Photochem. Photobiol. 1990; 52(3) : 501-507 (PMID: 2284344)
- 19) Waterfield, E. M. et al. : Photochem. Photobiol. 1994; 60(4) : 383-387 (PMID: 7991665)
- 20) Houle JM. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002; 42(5) : 547-557 (PMID: 12017349)
- 21) 社内資料：ビスダインの静脈内投与における胎盤及び胎児移行性 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-24)
- 22) 社内資料：ビスダインの担癌マウスにおける腫瘍組織への移行性 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-23)
- 23) 社内資料：ビスダインのウサギ眼内組織への移行性 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-25)
- 24) 社内資料：ビスダインの代謝部位ならびに代謝経路 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-30)
- 25) 社内資料：ビスダインの各種 P450 (CYP) 分子種への阻害 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-34)
- 26) 社内資料：ビスダインの尿・糞・呼気中排泄 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 へ-35)
- 27) 社内資料：ビスダインの母乳中への移行解析 (社内資料 VISU00023)
- 28) 社内資料：ビスダインの一般薬理試験 (2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 ホ-78)

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2022年2月現在、スイス、カナダ、イギリス、ドイツをはじめ世界32の国と地域で承認されている。米国添付文書（2021年7月改訂）及びヨーロッパ添付文書（2020年9月改訂）の情報は下表のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(米国)

販売名(会社)	承認年	発売年	剤型・含量
VISUDYNE™ (Bausch Health US, LLC)	2000年	2000年	1バイアル中に凍結乾燥粉末(ベルテポルフィン15mg)を充填した注射用製剤
<b>効能又は効果</b>			
classic CNV を主とする中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者、病的近視患者及び眼ヒストプラズマ症と推定される患者の治療			
<b>用法及び用量</b>			
投与量：6mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を10分間かけて静脈内投与する。 投与開始から15分後に600mW/cm <sup>2</sup> のレーザー照射を83秒間行う。 レーザー光の波長は689±3nm、レーザー照射エネルギーは50J/cm <sup>2</sup> 。 スポットサイズ：網膜の病変のGLDに1,000µm加える。治療スポットの鼻側の端は視神経乳頭の側頭側の端から少なくとも200µm離す。 溶解したVISUDYNEは遮光して4時間以内に使用する。 3ヵ月ごとに患者を再評価し、脈絡膜新生血管の漏出が蛍光眼底造影で認められた場合は、再治療を行う。			

(EU)

販売名(会社)	承認年	発売年	剤型・含量
Visudyne 15mg powder for solution for infusion (Cheplapharma Arzneimittel GmbH)	2000年	2000年	1バイアル中に凍結乾燥粉末(ベルテポルフィン15mg)を充填した注射用製剤
<b>効能又は効果</b>			
下記新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者の治療 ・ classic CNV を主とする中心窩下脈絡膜新生血管 ・ 病的近視に伴う中心窩下脈絡膜新生血管			
<b>用法及び用量</b>			
投与量：6mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を10分間かけて静脈内投与する。 投与開始から15分後に600mW/cm <sup>2</sup> のレーザー照射を83秒間行う。 レーザー光の波長は689±3nm、レーザー照射エネルギーは50J/cm <sup>2</sup> 。 スポットサイズ：網膜の病変のGLDに500µm加える。治療スポットの鼻側の端は視神経乳頭の側頭側の端から少なくとも200µm離す。 患者の検査は3ヵ月ごとに実施し、再発性の脈絡膜新生血管の漏出が認められた場合には、Visudyne投与を1年に4回まで行う。			

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<b>効能又は効果</b> 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
<b>用法及び用量</b> ベルテポルフィンとして6mg/m <sup>2</sup> (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/cm <sup>2</sup> (照射出力600mW/cm <sup>2</sup> 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。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当しない

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

