

衛 研 発 第 3223 号

平成 15 年 7 月 24 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

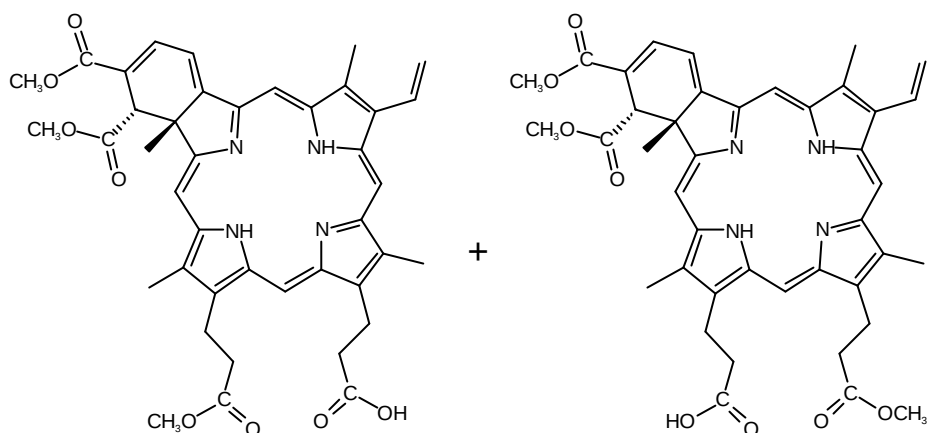
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

## 記

|         |                              |
|---------|------------------------------|
| 〔販 売 名〕 | ビスダイン静注用 15mg                |
| 〔一般名〕   | ベルテポルフィン                     |
| 〔申請者名〕  | 日本チバガイギー株式会社                 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 14 年 4 月 23 日             |
| 〔剤型・含量〕 | 1 バイアル中にベルテポルフィン 15mg を含有する。 |
| 〔申請区分〕  | 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品        |
| 〔化学構造〕  |                              |



分子式： $C_{41}H_{42}N_4O_8$

分子量：718.79

化学名：

(日本名) 混合物 (50:50)：(±)-トランス-3, 4ジカルボキシ-4, 4a-ジヒドロ-4a, 8, 14, 19-テトラメチル-18-ビニル-23*H*, 25*H*-ベンゾ[*b*]ポルフィン-9, 13-ジプロピオン酸, 3, 4, 13-トリメチルエステル

(英名) a mixture(50:50) of: (±)-trans-3, 4-dicarboxy-4, 4a-dihydro-4a, 8, 14, 19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*, 25*H*-benzo[*b*]porphine-9, 13-dipropionic acid, 3, 4, 13-trimethyl ester

〔審査担当部〕 審査第二部

## 審査結果

平成 15 年 7 月 24 日

[販 売 名]               ビスダイン静注用 15mg  
[一般名]                ベルテポルフィン  
[申請者名]             日本チバガイギー株式会社  
[申請年月日]           平成 14 年 4 月 23 日  
[審査結果]

提出された資料から中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内外で実施された第Ⅲ相臨床試験の結果等から示されたと判断する。安全性については、本治療施行後の光線曝露について十分な対策及び注意喚起が実施されるべきであり、視覚障害、光毒性発現等のリスクについては、患者に十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであるとする。また、本治療施行後の長期予後、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害の発現等について市販後調査が必要と判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]           中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症  
[用法・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  $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ）を治療スポットに 83 秒間照射する。  
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。  
[承認条件]           1. 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. 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。

## 審査報告（１）

平成 15 年 5 月 19 日作成

### 1. 品目の概要

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔販売名〕      | ビスダイン静注用 15mg                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 〔一般名〕      | ベルテポルフィン                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 〔申請者名〕     | 日本チバガイギー株式会社                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 〔申請年月日〕    | 平成 14 年 4 月 23 日                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 〔剤型・含量〕    | 1 バイアル中にベルテポルフィン 15mg を含有する。                                                                                                                                                                                                                                         |
| 〔申請時効能・効果〕 | 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症                                                                                                                                                                                                                                                |
| 〔申請時用法・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、<br>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 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ）を治療スポットに 83 秒間照射する。<br>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. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるベルテポルフィンは、 年に 社によって開発された合成ポルフィリンであり、690 nm 付近の光を吸収し活性化される光感受性物質である。海外では 年頃から、 患者及び 患者を対象とした臨床試験が開始され、眼科領域での開発は 年から開始され、中心窩下に脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization <CNV>）を伴う加齢黄斑変性症（Age-related macular degeneration<AMD>）患者を対象とした臨床試験が実施された。本剤は、投与後にレーザー照射により薬剤が活性化されて生成する活性酸素等が、内皮細胞を損傷させ血管を閉塞させることで有効性を発揮すると考えられる（光線力学的療法<Photodynamic Therapy(PDT)>）（Marcus S & Gomer C ed, *Future directions and application in photodynamic therapy*, SPIE Press, IS6: 5-56, 1990、Kreimer-Birmbaum M, *Sem Hematol*, 26(2): 157-173, 1989、Moan J et al, *Photochem Photobiol*, 46(5): 713-721, 1987）。

本邦では 年から眼科領域での臨床試験が実施され、日本人と外国人での薬物動態の類似性が確認され、国内で実施した第Ⅲ相試験の結果等を踏まえ、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般申請者は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

2003 年 4 月現在、ベルテポルフィンは、スイス、米国、カナダ、オランダ、イギリス、ドイツ、オーストラリア等 71 ヶ国で承認されている。

なお、本剤は 1997 年 6 月 16 日に希少疾病用医薬品に指定されており、また、現在本邦では AMD を効能・効果とする薬剤は承認されていない。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるベルテポルフィン（ベンゾポルフィリン誘導体）であり、2つの位置異性体（BPD-MA<sub>C</sub>及びBPD-MA<sub>D</sub>）が存在する。本原薬はBPD-MA<sub>C</sub>:BPD-MA<sub>D</sub>=1:1の混合物であり、各位置異性体にはそれぞれ2つの光学異性体が存在することから、計4つの構造類似体からなる合成ポルフィリンの混合物であると考えられ、いずれの化合物も690 nm付近の光を吸収し活性化される光感受性物質である。

合成は法まで種類あるが、現在は製造スケールの増大に対応したD法のみで製造されている。なお、構造確認は初期のA法で製造されたロットが用いられているが、化学構造の同一性は、標準品の初期ロット（A法）と現在の標準品であるロット（D法）との元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル等を比較して確認されている。また、誘導体についてはX線構造解析を行い、絶対配置を含めたベンゾポルフィリン骨格の構造が確認されている。

物理化学的性質は、本原薬がからの輸入であることもあり、全て米国薬局方に基づいて実施した結果によって示されている。性状は暗緑色の固体であった。水には溶けず、吸湿性もなかった。示差走査熱量分析の測定結果より非晶質であると結論づけられたため、結晶多形は存在しないと説明された。異性体に関しては上記のとおりであるが、現在までの安定性試験においては、位置異性体及び光学異性体の比率等に変化はなく、またそれ以外の構造異性体については、類縁物質として規格及び試験方法の測定対象に設定されている。光物理的性質では、分離した2つの位置異性体について検討を行い、原薬である混合物と比較した結果、3種の試料に差はなかった。いずれも基底状態ではメタノール中で領域に強い吸収（ $\lambda = \text{nm}$ 、 $\epsilon = \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ）とnm付近に吸収極大のあるの吸収を示すことが確認された。類縁物質については混在の可能性のあるものが種以上であり、0.1%以上検出された物質は、構造を同定したものが種、未同定のものが種存在した。強制分解物で認められた物質のうち、原薬からの既知の類縁物質以外のものは種あったが、いずれも安定性試験では検出されなかった。

原薬の規格及び試験方法について、製造元の規格及び試験方法は米国薬局方に準じて設定されているが、日本薬局方に準じた記載へ変更した別紙規格として設定されている。確認試験は、赤外吸収による方法が設定されている他、位置異性体で同一の赤外吸収スペクトルを示すものが存在し区別ができないため、その補完のために液体クロマトグラフ法を別に設定し、保持時間によって確認試験としている。類縁物質として総類縁物質を面積比で%以下、ジアシド体を除く総既知類縁物質を同じく%以下と設定し、個々については分解生成物であるジアシド体を%以下、ジアシド体を除く0.1%以上検出された種をそれぞれ～%、その他の類縁物質を%以下と規定している。残留溶媒としては、が設定されている。その他水分、強熱残分、エンドトキシン、生菌数、異性体比、定量法等について設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、pHとして本品1バイアルを水7 mLに溶かした液のpHは5.0～7.0と規定されている。また類縁物質は総類縁物質%以下、ジアシド体%以下、その他の既知類縁物質%以下、また未知類縁物質は個々に%以下、その合計で%以下にそれぞれ規定されている。その他水分、含量均一性試験、不溶性微粒子、発熱性物質試験、無菌試験、定量法等が設定されている。なお、検討したが設定しなかった項目として、異性体比、抗酸化剤含量、浸透圧、平均粒子径、残留溶媒等が挙げられている。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

規格設定試験の実施時期がロット製造時から一定期間以上経過した後に実施されている点について、保存時に類縁物質が増加している可能性はないのか説明するとともに、類縁物質の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、管理された条件下で保存されていたロットのリテストを実施し、類縁物質が増加していない事を確認したこと、毒性試験での類縁物質量は、臨床用量を上回る曝露レベルで検討されており安全性は確認されていると考えることを説明した。

水分の測定について、現行法とは異なる前処理によって測定（旧法）されたロットのデータも規格設定に加えていることについてその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、測定法は変更していないので妥当である旨を回答したが、処理法の違いが結果に影響するのかについて詳細に説明するよう改めて求めたところ、申請者は、現行法で測定された結果のみをもとに規格を設定すると回答し、水分含量の規格値を %以下にすると説明した。

標準品の含量で定量値を補正していることについて、標準品含量の測定時期、標準品の保存方法、リテスト期間等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、標準品は原薬（℃保存）より低温の℃で保存しており、リテスト期間等も適正に管理していること、また含量はリテスト後の最新の値を使用していることを説明した。

製造工程でハロゲン系溶媒を用いている点について、他の溶媒に変更できないか申請者に検討を求めたところ、 を分離させるためには 混合液の使用が不可欠であり、現時点では難しいと考える旨が説明された。

審査センターは、以上について了承した。

また、審査センターは、本剤の製造工程で使用する動物由来成分をあげ、最終製品へのウイルス混入等の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本製剤の製造に関連する動物由来成分は 4 種類あること、1 つ目はベルテポルフィンの製造出発原料であるプロトポルフィンIXジメチルエステルで、ブタのヘミンを起源としていること、2 つ目はベルテポルフィン中間製剤の製造に用いられるエッグフォスファチジルグリセロール（EPG）で、ニワトリのレシチンを起源としていること、3 つ目は EPG の製造工程で使用するホスホリパーゼ D でカゼインを含む培養液でストレプトミセス属を培養することにより得られること、4 つ目は最終製剤に添加される乳糖でウシの乳を起源としていることを述べ、各動物は欧州あるいは米国で管理されたものを使用しており、ウイルス汚染の可能性は低いと考えられ、また乳やその抽出物にはウイルス汚染の可能性はないと考えることを説明した。その上で申請者は、ブタ血液からヘミンを得る工程（アセトン/塩酸抽出/ろ過）、EPG 製造でのエタノール処理工程については、GLP に基づきパルボウイルス等のウイルスクリアランス試験を実施しており、十分なウイルス除去効果が確認されていること、それ以外にも高熱あるいは強酸処理工程が存在しウイルス除去効果を有していると考えられることなどから、本製剤がウイルスで汚染される可能性はなく安全であると考えており、規格として規定する必要性はないと考えることを説明した（なお、「ベルテポルフィン」は高温熱処理及び強酸性下処理により病原体の不活化/除去処理を行ったものである旨は申請書に記載されており、乳糖についても通知（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号 厚生省医薬安全局長通知）に基づく記載がなされている）。

審査センターは、製造工程等から考えると、最終製剤がウイルスで汚染される可能性は低いと考える。

その他、審査センターは、位置異性体によって有効性に違いがないと説明している一方で、

を行うと述べている点について、その必要性を説明するよう申請者に求めたところ、申請者から、  
は開発の初期に実施していたが、現在では必要がなく実施していないと回答されたため、その旨を明確に記載するよう変更を指示するとともに、旋光性等の他の部分についても記載の内容に不備や誤謬が認められたため、適切に改めるよう指示した。

## ハ. 安定性に関する資料

安定性について、原薬は長期安定性試験（℃、36ヶ月）では、3ヶ月時点で類縁物質、24ヶ月時点で定量値及びエンドトキシン試験に規格外の測定値が見られたが、それ以外は安定であった。5℃での安定性試験（36ヶ月）では、12ヶ月以降類縁物質量が規格値を超えるロットが存在し、25℃/60%RHでの安定性試験では、3ヶ月以降類縁物質が規格値を逸脱していた。光安定性試験については特に問題となる結果はなかった。

製剤については、長期保存試験（25℃/60%RH）、加速試験（40℃/75%RH）及び光安定性試験において問題となる点は見られなかった。以上のことより、製剤の安定性は3年以上担保されると申請者は説明した。また温度サイクル試験（℃、時間と℃、時間）を行っており、結果に問題はなかった。本製剤は投与前に注射用水 7.0 mL を加えて調整し、また投与時にはさらにブドウ糖注射液で 30 mL に希釈して用いるため、この調整液及び希釈液を加えた状態で 25℃、8 時間放置後の安定性を調べたところ、いずれも問題となる点はなかった。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

原薬において℃でも規格値を逸脱するロットが認められたことについて、リテスト期間を3年とする旨を記載しているが、その妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、逸脱値は36ヶ月までの途中の測定時点で認められており、それ以外の測定時点では規格内であったことなどから、これらの逸脱値は測定時における異常値であると考えており、リテスト期間は妥当であると回答した。なお本申請において原薬は承認申請されておらず、別紙規格で規定されるのみであるので、申請書上ではリテスト期間等の規定はなされていないが、回答中で℃では3年のリテスト期間で承認を受けているとのことであったため、審査センターはその旨を概要に記載するよう指示した。

また、原薬の℃での安定性が担保されていないことから、製剤の室温での安定性が担保できるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤での安定性試験の結果から36ヶ月までの安定性は確認されていると考えること、原薬は製剤中でリン脂質と複合体を形成していること及び添加されている抗酸化剤によって安定化が図られていることから、製剤の安定性は担保されていると考える旨を回答した。

審査センターは、以上について了承した。

## ニ. 毒性に関する資料

ペルテポルフィン®は水に不溶性であることから、一部の *in vitro* 試験を除いて、毒性試験は注射用製剤（CV-001）を用いて実施された。

単回投与毒性試験は、ラット及びマウスを用いて静脈内投与により実施された。ラットにおける非光照射下の概略の致死量は 100 mg/kg 超であり、特記すべき所見は認められなかった。一方、ラット及びマウスを用いて投与3時間後に光照射（後肢皮膚 2.83 cm<sup>2</sup> に対し波長 687～713 nm の光を、ラットで

0、25、50、100 J/cm<sup>2</sup>、イヌで 0、3～15、50、100 J/cm<sup>2</sup>それぞれ照射)を行った試験では死亡は認められなかったが、照射部位に浮腫、皮膚褐色化、痂皮等の皮膚障害が、イヌの 20 mg/kg 投与光照射群で赤血球系指標の低下が認められ、無毒性量はラットの非光照射下で 10 mg/kg、光照射下 (25～100 J/cm<sup>2</sup>) で 0.5 mg/kg、イヌの非光照射下で 20 mg/kg、光照射下 (50 J/cm<sup>2</sup>) で 0.1 mg/kg と判断された。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施された。3 日間隔 4 回間欠投与試験 (後肢皮膚 2.83 cm<sup>2</sup> に対し投与 3 時間後、波長 687 ～713 nm の光を 50 J/cm<sup>2</sup> 照射) において、ラットで 1.0 mg/kg/日以上投与群、イヌで 0.5 mg/kg/日以上投与群に照射部の皮膚障害が、ラットではその他に 1.0 mg/kg/日以上投与群に肉眼的溶血の発現例数の増加、赤血球系指標の減少及び白血球数の増加が、0.5 mg/kg/日以上投与群及びプラセボ投与群に脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量はラットで 0.5 mg/kg/日未満、イヌで 0.1 mg/kg/日と判断された。2 週間投与試験 (非光照射) では、ラットでプラセボ対照群及び 25 mg/kg/日以上投与群に、赤血球系指標の減少、脾臓重量の増加、脾臓の髄外造血亢進、骨髄の赤芽球増生等が、10 mg/kg/日以上投与群に肝臓の髄外造血亢進が認められ、イヌで 25 mg/kg/日 (3 日目より 10 mg/kg/日に減量) 投与群でラットと同様な所見の他、ALP 及び AST(GOT)の増加、肝臓クッパー細胞内のヘモジデリン沈着、肝門脈周囲好中球浸潤、間質性腎炎等が認められ、無毒性量はラットで 2 mg/kg/日、イヌで 5 mg/kg/日と判断された。28 日間投与試験 (非光照射) では、ラットで 2 mg/kg/日以上投与群で 2 週間投与試験と同様の所見並びに投与部位の血管炎、血管周囲炎等が認められ、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断された。投与量漸増試験がイヌを用いて実施された。本試験は 0.2→1→5→10 mg/kg/日の漸増投与量を 5～12 日間の休薬期間において 3 日間連続静脈内投与されたが、いずれの投与量においても変化は認められなかった。なお、イヌの 28 日間投与試験は、①本剤の臨床使用は 3～4 ヶ月の間隔を置いた単回投与であり、かつ本薬の血漿中からの消失は速やかであること (へ項参照)、②ラット及びイヌの反復投与試験の結果は質的に類似しており、また、ラットにおいて 2 週間及び 28 日間投与試験の結果は投与期間の延長により毒性の量的な増大はみられたが、質的に同様であること、③イヌの投与量漸増試験において臨床用法に近い形で間欠的に 30 日間投与した場合に毒性は認められていないこと等により実施されていない。申請者は、反復投与毒性試験において認められた赤血球系指標減少の発現機序について、この所見はプラセボ投与群でも認められていること、ラット 2 週間投与試験で CV-001 液を 5 %デキストロース液で希釈した投与群では認められなかったこと、ラット間欠投与試験で高用量群で顕著に認められたのは、光照射により生じたと推察される照射部位における赤血球の破壊が加わったと考えられることから、製剤中のリン脂質による溶血作用及び光活性化された本薬による照射部位での赤血球破壊によると説明した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて静脈内投与により実施された。

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、3 mg/kg/日以上投与群の雄親動物に摂餌量の減少が、雌親動物に MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) の増加が認められたが、生殖能及び胚に対する影響は高用量 (10 mg/kg/日) 群においても認められなかったことから、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 1 mg/kg/日、生殖能に対して 10 mg/kg/日、胚に対して 10 mg/kg/日と判断された。

ラットの胚・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において、母動物の 1 mg/kg/日投与群に MCV (Mean Corpuscular Volume) 及び MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) の増加が認められたが、生殖能及び出生児に対する影響は高用量 (10 mg/kg/日) 群においても認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1 mg/kg/日未満、生殖能に対して 10 mg/kg/日、出生児



F<sub>1</sub> に対して 10 mg/kg/日と判断された。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、母動物は予備試験では 10 mg/kg/日以上投与群に網状赤血球数の増加等が認められたが、本試験では高用量（25 mg/kg/日）群に対照群との有意差は認められないものの赤血球系指標の減少が認められた他に本薬の影響は認められなかった。胎児では 10 mg/kg/日以上投与群に無眼球症/小眼球症、25 mg/kg/日投与群に雄の胎児の雌に対する比率の有意な減少及び肋骨弯曲の有意な増加が認められたことから、無毒性量は母動物の一般毒性に対しては予備試験の結果を考慮し 2 mg/kg/日、生殖能に対して 2 mg/kg/日、胎児に対して 2 mg/kg/日と判断された。申請者は、胎児の骨格異常の発生機序について、母体または胎児の低酸素症により骨格奇形が発生したとの報告（Clark R et al, *Teratology*, 30: 319-332, 1984、Carda MR et al, *Teratology*, 43: 448, 1991、Fantel A et al, *Teratology*, 44: 55-362, 1991）があり、母動物の赤血球指標の減少に起因する低酸素症との関連が疑われると説明した。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、母動物の 10 mg/kg/日投与群に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胎児に対する影響は高用量（10 mg/kg/日）群においても認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性について 3 mg/kg/日、生殖能に対して 10 mg/kg/日、胎児に対して 10 mg/kg/日と判断された。

遺伝毒性試験は、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、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれも陰性と判断された。

がん原性試験は、「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」で示されているがん原性試験の実施が必要な条件に該当しないことから実施されていない。

局所刺激性試験については、ラットの 28 日間反復投与毒性試験で投与部位の血管周囲炎、血管炎の頻度が増加したものの、これらはいずれも軽度の変化であったこと、28 日間の休薬により消失したこと、他の毒性試験において投与部位の変化は観察されなかったことから、本薬は投与部位において重篤な局所刺激性は示さないと考えられた。

抗原性試験については、モルモットを用いて ASA 反応及び PCA 反応により検討し、抗原性は認められなかった。

依存性試験については、一般薬理試験において中枢神経系への影響が認められなかったことから、実施されていない。

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験において、室内光及び暗黒の両条件下ともに 400 µg/ml（臨床用量投与後のヒトの予想最高血中濃度の 167 倍）で、溶血及び蛋白凝結は認められなかった。

光皮膚毒性については、マウスに単回静脈内投与 3 時間、24 時間、48 時間後に疑似日光（48 J/c m<sup>2</sup>）を 5 分間全身照射し、除毛した背部皮膚を観察した。投与 3 時間後に光照射を行った 20 mg/kg/日投与群で死亡が、10 mg/kg/日投与群で皮膚褐色化及び痂皮形成が認められたが、他の投与群において光皮膚毒性の所見は観察されなかった。

光眼毒性について、イヌに単回静脈内投与後、日光に 6 時間全身曝露した試験では、眼毒性は示さなかった。なお、レーザー照射による照射部位の光眼毒性については、安全性薬理試験として実施されている。（ホ項参照）

審査センターは、主に以下の点について検討した。

臨床での用法・用量とは異なる照射条件で毒性試験を実施していることから、その試験の意義につ

いて申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤は当初 に対する開発も実施されており、毒性試験で使用した条件は、マウス腫瘍モデルで有効性があり、かつマウスにおける皮膚組織内濃度が最高値に達する時として、投与 3 時間後に光照射することが選択され、これらの試験は、本剤投与による光線力学療法（PDT）の正常皮膚に対する安全性を確認するために実施されたものであることを説明した。その上で申請者は、これらの条件は今回の申請における臨床での条件とは異なることから、これら光照射下で実施した毒性試験での無毒性量から安全域を求めることは不適当であるが、非光照射下での結果から臨床用量に対する十分な安全域は設定されていると考える旨を説明した。

審査センターは臨床用法とは異なる光照射条件下での毒性試験の意義は理解するものの、本剤の臨床使用時の安全性を提出された毒性試験成績から評価することの妥当性についてさらに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びイヌの単回あるいは反復投与試験の結果から、薬物濃度及び光照射の組み合わせにより毒性の程度は変化し、強い光線に暴露すると皮膚光毒性が発現するものの、その発現は光照射した部位に限られており、全身的な作用は認められなかったこと、光照射により生じる一重項酸素は発生位置から離れて移動することはできず、その生体組織に対する効果は局所的なものであると考えられること、非光照射の毒性試験についても弱照明下（220 ルックス～260 ルックス未満）で実施しているが光毒性は認められず、当該条件下では光線力学的反応を誘発しないと考えられること、眼手術室の照度（1000～2000 ルクス）、通常の室内光（200～500 ルクス）で毒性試験に用いた光線量に到達するには、非常に長時間の曝露が必要であると考えられることなどを説明し、臨床においては眼の選択された部位のみに光が照射され、また、本剤が血漿及び組織から速やかに消失することを考慮すると、臨床使用時に光線力学点作用の閾値を超える光線量にヒトが全身曝露されることはなく、提出した毒性試験の結果から、本剤投与時の安全性を担保することは可能であると考える旨を回答した（臨床における光線曝露への対策についてはト項参照）。

審査センターは、製剤中の脂質が原因と考えられる溶血は、臨床において生ずる可能性は極めて低いと申請者は考察しているが、その根拠について説明するよう求めた。

申請者は、脂質による溶血の発生機序は、高濃度の外因性脂質に長期間曝露すると赤血球膜の脂質組成に変化が生じることが報告されており、単回投与時は製剤投与中の脂質が、血漿中のリポ蛋白に移行し、反復投与時はリポ蛋白移行に加え赤血球に影響すると考えられ（ホ項参照）、製剤中の脂質を高用量かつ長期間曝露した反復投与毒性試験では溶血が認められたが、*in vitro* 溶血性試験あるいは単回投与毒性試験では脂質によると考えられる溶血は認められなかったこと、イヌの単回投与毒性試験で認められた赤血球系指標の低下は高用量（20 mg/kg/日）投与光照射群のみで認められたことから、脂質による溶血ではなく、本剤の高用量投与により赤血球破壊が生じたものであると考えることを回答した。

本剤は構造上金属をキレートしやすいことが予想され、また、生殖発生毒性試験において胎児の骨格異常が認められていることから、カルシウムをキレートしている可能性も含めてヒトへの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ポルフィリンは遷移金属イオンと結合し、熱力学的に安定した錯体を形成するが、体内では遷移金属イオンの濃度が低いことに加え、体内における遷移金属イオンとポルフィリンの結合スピードは極めて遅いが、本剤は血漿から急速に消失すること、また照射時間が短いことから、金属をキレートする可能性は極めて低いと考えられること、カルシウムのようなⅡa 族アルカリ土類金属は共

有結合の錯体を形成することができず、化学反応はイオンの生成に左右されるが、生理的 pH のもとで本薬がカルシウム錯体を形成することは不可能であると考えたことを回答した。

審査センターは以上について了承した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

### <提出された資料の概略>

薬理学的検討でベルテポルフィン<sup>®</sup>は、脂質複合体を基剤とした製剤（CV-001）を注射用水（CV-001と記載）あるいは DMSO 水溶液に溶解（A-ベルテポルフィン）して使用された。

### （１）光活性化の至適条件（添付資料ホ-1～ホ-2）

光線の至適波長について、マウス P815 細胞による細胞毒性作用、DBA/2 マウスにおける皮膚障害作用、M1 腫瘍細胞を皮内投与した DBA/2 マウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果を指標として検討された。CV-001 は、682～690 nm で強い細胞毒性作用を示し、630～640 nm と 680～690 nm で強い皮膚障害作用を示す一方で、685～693 nm では抗腫瘍作用を示し、688 nm で最も作用が強かったことから、本薬を光活性化させるための光線波長は  $689 \pm 4$  nm が適切であると考えられた。

光線照射の至適条件が実験的サル脈絡膜新生血管モデル（Ryan SJ et al, *Arch Ophthalmol*, 100: 1804-1809, 1982）における血管閉塞作用を指標として検討され以下のような結果であった。

まず CV-001 の投与量及び光線照射時期について、0.25～1.0 mg/kg の用量で検討され、0.375 mg/kg 及び 1.0 mg/kg を投与し、投与後 10～60 分後に光照射した時の血管閉塞率は、それぞれ 73.5 % 及び 100 % であり、一方、正常網膜／脈絡膜への障害の程度を 1～5 段階に分類して評価（グレード 1～3：許容範囲内、グレード 4：許容限界、グレード 5：許容範囲外）すると、0.375 mg/kg 投与時にはグレード 5 は認められず、グレード 4 が 24 % 程度認められたが、多くはグレード 3 以下の障害であり、1.0mg/kg 投与時には全例でグレード 4 又は 5 の障害が認められた。また、照射時期を 20 分以下に限定すると、近隣組織への影響も軽度であることから、0.375 mg/kg が至適用量であり、光線の照射時期は投与後 10～20 分が適切であると考えられた。

光線の照射出力については、一定の条件（投与量：0.375 mg/kg、光線波長：692 nm、照射エネルギー量： $150 \text{ J/cm}^2$ 、照射時期：投与後 15～62 分）で、照射出力を  $150 \sim 1800 \text{ mW/cm}^2$  とした場合、 $900 \text{ mW/cm}^2$  を超えると正常組織の障害が著しく、照射出力については、安全性を考慮して  $600 \text{ mW/cm}^2$  とすることが適切と考えられた。

また、光線の照射エネルギー量について、一定の条件（投与量：0.375 mg/kg、光線波長：692 nm、照射出力  $600 \text{ mW/cm}^2$ 、照射時期：投与後 20～64 分）で、照射エネルギー量を  $50 \sim 600 \text{ J/cm}^2$  とした場合、 $50 \sim 600 \text{ J/cm}^2$  で約 50 % の新生血管閉塞作用が認められ、正常組織への障害は軽度であったが、 $400 \text{ J/cm}^2$  以上で網膜剥離が確認されたことから、照射エネルギー量は  $200 \text{ J/cm}^2$  以下が適切であると考えられた。

### （２）効力を裏付ける試験

#### 1) 標的組織への選択的な移行性（添付資料ホ-3～ホ-6、参考資料ホ-1）

結腸腺癌の先天性腫瘍細胞を両後肢に移植した実験的腫瘍ラットにおいて、A-ベルテポルフィン（3.5 mg/kg）の静脈内投与では、腫瘍外側部分の濃度が周囲の筋組織に比較して約 2.3 倍高く移行した。

腫瘍細胞への取り込み速度について、CV-001 (3  $\mu$ g/mL) を腫瘍細胞 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) とインキュベーションすると、CV-001 は腫瘍細胞内へ速やかに取り込まれ、約 30 分後にはほぼ最高濃度に達した。細胞内ベルテポルフィン濃度は正常脾臓細胞と比較して腫瘍細胞で高かった。また、M1 腫瘍移植 DBA/2 マウスに CV-001 (4 mg/kg) を静脈内投与した時、腫瘍組織内ベルテポルフィン濃度は 15 分で最高値となり、3 時間まで持続した。

以上から、本薬は正常組織より腫瘍組織へ高い移行性を示すことが示唆された。

ウサギ角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (3 mg/kg) を耳静脈内投与した時、角膜新生血管内のベルテポルフィン濃度は、投与後 15 分でほぼ最高となり、その後ゆるやかに上昇して投与後 60～90 分で最高値に達し、2 時間後まで持続した。そして投与後 6 時間に最高値の 50 %まで減少した。

サル虹彩新生血管モデルにおいて、CV-001 (2 mg/kg) を静脈内投与した時、ベルテポルフィンは正常虹彩血管よりも新生血管で多く検出され、過蛍光は投与後 20～30 分まで持続した。

## 2) 血管閉塞作用 (添付資料ホ-2、ホ-5、ホ-7)

実験的サル脈絡膜新生血管モデルにおいて、CV-001 の静脈内投与後 5～120 分に光照射 (照射出力  $600 \text{ mW/cm}^2$  及び照射エネルギー量  $150 \text{ J/cm}^2$ ) すると、CV-001 (1 mg/kg) の投与時に 100 %の閉塞率を示し、0.5 及び 0.375 mg/kg 投与時では、投与後 60 あるいは 50 分未満の早い時期に照射した場合に 85 %以上の閉塞率が得られたが、照射時期が遅い場合には十分な閉塞率は得られなかった。一方、CV-001 を 1.0 及び 0.5 mg/kg 投与した場合には、投与後の光照射の時期にかかわらずグレード 4～5 の強い障害が全例で認められたが、0.375 mg/kg の投与時では、いずれの照射時期でもグレード 4～5 の強い障害は約 30 %程度であった。

また、ウサギの角膜を縫合することで作成した角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (2.0 mg/kg) を静脈内投与した 1 時間後に光照射した時、 $10 \text{ J/cm}^2$  以上の照射で血管は完全に閉塞され、光照射後 4 週間以上持続した。組織学的所見では  $10\sim 50 \text{ J/cm}^2$  の光照射において、新生血管内皮細胞に強い障害が認められ、正常な虹彩血管に対しては、 $100 \text{ J/cm}^2$  の光線照射でも完全な血管閉塞及び血管内皮細胞の障害は認められなかった。低エネルギーでも完全な血管閉塞作用が認められたことから、本薬 2.0 mg/kg は用量として過量である可能性が示唆された。

カニクイザルの眼をレーザー光線で焼灼することで作成した脈絡膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (0.375 mg/kg) を静脈内投与した 20～50 分後に光照射した時、血管閉塞作用は 4 週間後においても持続した。正常網膜及び脈絡膜に対して CV-001 は、照射 24 時間で血管閉塞作用を示したが、7 週間後にはその作用はほぼ消失した。

以上から、0.5 及び 1.0 mg/kg を投与した場合には新生血管の閉塞効果は高いが、正常網膜及び脈絡膜にも障害を示すことから、新生血管を選択的に閉塞できる用量としては、0.375 mg/kg が適切であり、投与後 20～50 分に光照射することで、近隣組織への影響を最小限にすることができると、ヒト AMD への有効な治療法となる可能性が示唆された。

なお、当初概要中でこれらの動物モデルは「実験的加齢黄斑変性症モデル」と記載されていたが、その妥当性について申請者へ照会し、実際には加齢黄斑変性症の 1 つの特徴である新生血管をターゲットにしていることから、その記載は「実験的新生血管モデル」へと変更された。

## (3) 作用機序

### 1) 標的組織への選択的な移行性 (添付資料ホ-4、添付資料ホ-8～ホ-9、参考資料ホ-2)

ヒト血漿中に CV-001 又は A-ベルテポルフィンを添加してインキュベーションすると、CV-001 はリポ蛋白分画に 91.1 %、アルブミン分画に 5~7 %存在するのに対して、A-ベルテポルフィン はリポ蛋白分画に 49.1 %、アルブミン分画に 35.9 %存在していた。しかし 24 時間後のリポ蛋白分画への分布率は、CV-001 及び A-ベルテポルフィンでそれぞれ 90.4 %及び 86.7 %であり両者に差は認められなかった。また、CV-001 は VLDL (very low density lipoprotein)、LDL (low density lipoprotein) 及び HDL (high density lipoprotein) の各分画へほぼ同じ割合で分布したが、A-ベルテポルフィンの場合には大部分が HDL に分布した。この機序については不明である。

動脈硬化症モデルとして 2%コレステロール負荷-バルーン損傷ウサギ (NZW: LDL 受容対数が減少) 及び Watanabe 遺伝性血症ウサギ (WHHL: LDL 受容体が欠損) を用いた検討では、CV-001 (6.0 mg/kg) 投与後の血漿からのベルテポルフィンの消失は速く、半減期は NZW で 27.2 分、WHHL で 36.1 分であった。血漿中ベルテポルフィン量は NZW では IDL (intermediate density lipoprotein) を含む VLDL 分画に、WHHL では LDL 分画に主に存在していた。

以上から、製剤の脂質複合体は、本薬のリポ蛋白分画への移行性に大きな役割をはたしていると考えられた。

また、NZW ウサギには CV-001 を静脈内投与した場合には、動脈硬化組織と正常動脈組織への移行に大きな差は認められなかったが、LDL と結合させた A-ベルテポルフィンを投与した場合には、正常動脈組織よりも動脈硬化組織へ 3 倍より多く移行した。WHHL ウサギに CV-001 を投与した場合にも、動脈組織への移行性が正常動物組織よりも約 2~3 倍程度高く、リポ蛋白に結合したベルテポルフィンが scavenger-receptor を介して取り込まれることが示唆された。

M1 腫瘍発生 DBA/2J マウスに  $^3\text{H}$ -A-ベルテポルフィン-リポ蛋白結合物をベルテポルフィンとして 4~5 mg/kg 静脈内投与した時、腫瘍組織内ベルテポルフィン濃度は LDL との結合物で最も高かった。投与 3 時間後の腫瘍/皮膚組織内濃度比は約 2 であり、ベルテポルフィンは LDL と結合することで、LDL-receptor を介して、選択的に腫瘍組織へ移行することが示唆された。

なお、参考資料で、腫瘍細胞 (L-1210、P-385、LLC、B-16、MS-2、M-5 あるいは Colon26) を接種したマウスにおいて、 $^{125}\text{I}$ -LDL の腫瘍組織内取り込みは肝臓等の正常組織に比較して高いこと、腫瘍組織 (LLC、B-16、MS-2 及び Colon26) から分離された細胞膜では、 $\beta$ -VLDL との親和性が高いこと、 $\beta$ -VLDL の親和性と LDL の取り込みとの間に相関性が認められ ( $r=0.856$ )、腫瘍組織などの増殖性細胞における LDL-receptor 数の増加が示唆されたことなどが示されている。

以上から申請者は、本薬は投与後直ちに血漿リポ蛋白と結合し、新生血管に存在する LDL-receptor を介して、選択的に標的組織へ送達されると考えることを説明した。

## 2) 光活性化による細胞障害作用 (添付資料ホ-4、ホ-10~ホ-12、参考資料ホ-3~ホ-4)

本薬の光活性化による一重項状態を直接的に測定したところ、エネルギーレベル kcal mol<sup>-1</sup>、寿命 ns 及び蛍光量子収率 (酸素充滿溶媒) であり、三重項状態では、エネルギーレベル kcal mol<sup>-1</sup>、寿命 =  $\mu\text{s}$  であった。また、本薬はエネルギー順位のより高い三重項状態 (、N2 充滿) で存在し、一重項酸素 ( $^1\text{O}_2$ : 量子収率) を生成する。酸素存在下におけるベルテポルフィンの光分解量子収率は有機溶媒中で  $\times$  のオーダーであり、化学的な分解を受けることなく励起状態から基底状態に戻ると考えられた。

本薬をエタノールに溶解した場合及び dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) リポソームに埋め込んだ場合には、光照射により高い  $^1\text{O}_2$  量子収率 (いずれの場合も) が認められたが、水溶液では収

率は低かった( )。スカベンジャーであるヒスチジンあるいは 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) の添加、光線、酸素又は本薬のいずれかの欠如により  $^1\text{O}_2$  生成は抑制された。 $\text{O}_2 \cdot -$  (ラジカル) 生成量は、本薬の濃度に依存して増加し、SOD  $\mu\text{g/mL}$  により抑制された。また、電子供与体であるグルタチオン  $\text{mM}$  を添加した場合には 5,5-dimethyl-1-pyrrolin-1-oxide (DMPO)/  $\text{O}_2 \cdot -$  付加物の生成が増加した。本薬の DPPC 溶液では DMSO 水溶液に比較して DMPO/  $\text{O}_2 \cdot -$  付加あるいは DMPO/水酸化ラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) 付加物の生成が増加し、付加物の生成は光線、酸素又は本薬のいずれかの欠如等により抑制された。

ヒト胸部動脈(冠状動脈バイパス術の患者)又は冠動脈(拡張型心筋症又は虚血性心疾患で心臓移植の患者)由来の平滑筋細胞(SMC)において、C-001 投与 1 時間後に光照射した時、SMC 生存率は濃度依存的に低下した( $\text{LD}_{50}$  値=12.5  $\text{ng/mL}$ )。なお、光照射しない場合には細胞障害性は認められなかった。

ウサギ角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (2  $\text{mg/kg}$ ) を静脈内投与 1 時間後に光照射し、閉塞血管の透過型電子顕微鏡により観察すると、光照射 (5~100  $\text{J/cm}^2$ ) された角膜新生血管内皮細胞は損傷され、血管内は赤血球細胞で充満し、時に凝集した血小板もみられたが、周りの組織にはほとんど影響がみられなかった。虹彩部分は、100  $\text{J/cm}^2$  の光照射でも血管内皮細胞等も含めてほとんど損傷が認められなかった。

M1 腫瘍移植 DBA/2J 系マウスに、A-ベルテポルフィンの HDL 又は LDL 結合物をベルテポルフィンとして 6  $\text{mg/kg}$  静脈内投与し、その 3 又は 8 時間後に、腫瘍細胞を分離して蛍光灯下 (3.8  $\text{J/cm}^2$ ) で 1 時間光照射すると、HDL 及び LDL のいずれの結合物でも 3 時間後に細胞致死率は上昇したが、LDL 結合物の場合には投与 8 時間後においても 51 %の細胞致死率を示し、HDL の場合 (18 %) よりも有意に高く、LDL 結合物が本薬送達の主体となる可能性が示唆された。

以上から、本薬は光活性化により生成された活性反応体が血管内皮細胞に損傷を与え、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や血管粘性因子を生成し、血小板凝集や血栓形成及び血管収縮を誘発し、血管を閉塞させる可能性が示唆された (Fingar VH, *J Clin Laser Med Surg*, 14: 323-328, 1996、Moan J & Berg K, *Photochem Photobiol*, 55: 931-948, 1992)。

#### (4) 異性体の薬理活性

ベルテポルフィンは、1:1 の割合で 2 つの位置異性体 (BPD-MA-A1<BPD-MA<sub>C</sub>>及び BPD-MA-A2<BPD-MA<sub>D</sub>>) から構成される。また、2 つの位置異性体には、それぞれ 1:1 の割合で存在する 2 つの光学異性体を有する (口頭参照)。

横紋筋肉腫 DBA/2 マウスから採取した M-1 腫瘍細胞と各位置異性体 (2~30  $\text{ng/mL}$ ) を *in vitro* でインキュベーションした時の細胞致死率及び DBA/2 マウスへ各位置異性体 (2  $\text{mg/kg}$ ) を静脈内投与したときの腫瘍消失率を指標にすると、光照射により活性化された 2 つの位置異性体の効力は同程度であると考えられた。

また、P815 腫瘍細胞と脂質複合体を基剤とした 4 つの光学異性体をインキュベーションした時の細胞致死率を指標にすると、レーザー光線による BPD-M-A2-EII ((+)BPD-MA<sub>D</sub>) における  $\text{LD}_{50}$  値 (3.4  $\text{ng/mL}$ ) は他の光学異性体での値 (6.4~9.2  $\text{ng/mL}$ ) よりも小さかったが、大きな差はないと考えられた。

#### (5) 薬物相互作用

本薬は、AMD 患者に対して、約 3 カ月に 1 回の割合で単回静脈内投与されることから、頻回投与される薬剤に比べると、薬物相互作用を発現する可能性は低いと申請者は説明した。

薬理学的相互作用については、免疫抑制作用、血小板凝集作用等が本剤投与による PDT に影響する可能性があるため、メトトレキサートあるいはフルナリジンとの相互作用が検討された。メトトレキサート（0.1, 1.0 mg/kg、1 週間に 1 回 3 週間）あるいはフルナリジン（50 mg/kg）をマウスに経口投与後、CV-001（1.0 mg/kg）を静脈内投与し、その 30～60 分後に光照射して、皮膚障害性（紅斑あるいは痂皮の程度）を比較したところ、これらの薬物との相互作用はないと考えられた。

## （6）安全性薬理

心血管系に及ぼす影響について、覚醒ミニブタに CV-001（2.0 mg/kg, 7 mL/min）を光照射しない条件で静脈内投与した時、全身血圧、心拍数、心拍出量、肺動脈圧及び心電図、剖検所見及び組織学的所見に対して影響を及ぼさなかったが、麻酔ブタへ同様に投与した場合には、全身血圧、心拍数及び心拍出量の減少と肺動脈圧の上昇が認められた。心電図には、洞房結節以外の異所性刺激による一時的な拍動と伝導性の変化が認められた。投与後 7～10 分後には回復したが、1 頭は投与 10 分後に死亡した。CV-001（2 mg/kg）を 1～3 mL/min（45 分間）の速度で麻酔ブタに持続投与した時には、7 mL/min の急速投与で認められた心電図の変化等は認められず、軽度な血圧あるいは心拍数の変化が認められたのみであった。24 時間絶食し不動化したブタにおいても同様の結果が得られた。

CV-001 投与 5 分後のミニブタにおける補体活性化率は 0～88 %であり、検討した中（ミニブタ、ラット、イヌ、ウサギ）ではウサギ（0～28 %）で最も低かった。

臨床試験での患者血清を用いて C3a 及び C5a ペプチド活性を測定したところ、CV-001 の投与前後でほとんど変化しなかった。

以上から申請者は、麻酔ブタでみられた心血管系での異常変化は、補体の活性化に基づくアナフィラキシーであり、投与速度に依存するもので、ブタ特有の反応である可能性が高いと説明した。

正常眼組織への影響を検討するため、A-ベルテポルフィン LDL 結合物（2.0 mg/kg）を 2～3 分かけてウサギに静脈内投与し、その 30 分以内又は 180 分後に光照射した時、網膜透明性の消失及び網膜剥離等の眼毒性が認められた。また、アカゲザルに CV-001（0.25～1.0 mg/kg）を静脈内投与後光照射した時にも正常脈絡膜及び網膜で毒性所見が認められた。これらの結果から、光照射時期が早く、光照射量あるいは CV-001 投与量が多いほど毒性は増大すると考えられた。

## （7）一般薬理作用

CV-001 投与による一般薬理試験として、一般状態・行動、中枢神経系、心循環器系、呼吸器系、消化器系及び肝・腎機能に及ぼす影響について、光照射をしない条件下で検討された。肝機能に対して、CV-001 の 20 mg/kg の静脈内投与でラットの BSP クリアランスを抑制したが、2 mg/kg 以下の投与では認められなかった。

その他、特記すべき事項は認められていない。

## ＜審査センターにおける審査の概略＞

審査センターは、主に以下の点について検討した。

効力を裏付ける試験でサルと比較してウサギでは高用量を必要としているが、ウサギによる実験モデルからヒトにおける作用を予測することが可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギの角膜血管新生モデルにおける試験（添付資料ホ-5）は、サルによる脈絡膜新生血管モデルによる試験（添付資料ホ-7）以前に実施され、マウス腫瘍モデルでの成績を基に、投与量と照射量を設定しているが、低照射量（10 J/cm<sup>2</sup>）でも血管閉塞が認められており、検討した用量は過量であったと考えられ、その後のサルでの試験条件を設定する際の基礎となっていることを説明した。その上で申請者は、①ウサギ新生血管モデルは、角膜に新生血管を形成しており、AMD とは解剖学的に異なっていること、②ウサギの網膜下血管は正常血管であったため、微小解剖学的な構造は脈絡膜新生血管の構造とは異なること、③ウサギの網膜血管系及び網膜色素上皮組織は霊長類の網膜と異なるため、ウサギを用いた試験結果を霊長類に適用することはできないこと、④本薬 0.375 mg/kg（4.5 mg/m<sup>2</sup>）をサルにボーラス静脈内投与し、投与後 10～30 分での血漿中濃度は、本薬 6 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間ヒトに持続静脈内投与した時の血漿中濃度とほぼ同様であったことを述べ、ヒトでの用量はウサギではなくサルによる試験結果から設定していることを説明した。

審査センターは、安全性薬理試験で認められたブタでの心血管系アナフィラキシー様反応について、ヒトで発現する可能性が低いとする根拠を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、当該事象は投与速度及び麻酔そのものと関連があると考えており、反応の程度は個体によって異なるものの、重篤な場合には死亡に至った場合もあったが、抗ヒスタミン薬の投与により症状は抑制されたこと、これらの反応は他のリポゾーム製剤でも認められており、補体活性化と関連すると考えられること（添付資料ホ-21、Norbury K et al, *QLT report TX-94025*, 1994、Wassef NM et al, *J Immunol*, 143: 2990-2995, 1989、Szebeni J et al, *Circulation*, 99: 2302-2309, 1999、Chonn A et al, *J Immunol*, 146: 4234-4241, 1991）を説明した。その上で申請者は、補体活性化率は他の動物種（ラット、ウサギ、イヌ）に比べブタで最も高かったこと（添付資料ホ-21）、覚醒ブタでは 15～28 mL/min の比較的速い速度で投与した場合にも心血管系の異常は認められなかったこと（Vézina M et al, *QLT report TX-94018*, 1994）、ブタでの投与量及び投与速度はヒトの場合よりも高いこと、麻酔下又は非麻酔下のイヌに CV-001（20 mg/kg）を投与した際に血圧、心拍数、心拍出量及び ECG への影響は認められなかったこと（添付資料ホ-25 及びホ-26）、ヒトの血清中で C5a 及び C3a ペプチド活性は投与により変化しなかったことから、当該反応がヒトで発現する可能性は低く、本剤は医学的な監視下で静脈内投与されるため、心血管系アナフィラキシー様反応が認められた場合でも抗ヒスタミン剤等により治療を迅速に実施することができる旨を回答した。

以上について審査センターは、本薬の薬理作用について腫瘍細胞等本申請での効能・効果と直接関係しない検討結果から説明されている部分があるものの、本薬の物理化学的性質、脈絡膜新生血管モデルでの検討結果等から、本薬の薬理作用は示されていると考える。なお、本薬による新生血管閉塞の持続性、血管系アナフィラキシー様反応がヒト発現する可能性等については、臨床成績と併せて評価する必要があると考える。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ベルテポルフィン<sup>®</sup>は 2 つの位置異性体（BPD-MA<sub>C</sub> 及び BPD-MA<sub>D</sub>）のラセミ体である。

薬物動態の検討には、非標識体、<sup>14</sup>C 標識体が用いられた。

### （1）動物における成績

ラットに <sup>14</sup>C 標識体の 4 mg/kg を単回静脈内投与後 15 分の全血中総放射能濃度は、雌雄とも約 10 µg eq./mL で多相性の消失を示した。投与後 3～8 時間で算出した t<sub>1/2</sub> は、雌雄でそれぞれ 3.98 時間及び



4.58 時間であった。雌の全血中放射能濃度は雄に比べ低く推移した。

ラットに非標識体の 2、10 及び 25 mg/kg の単回投与後、あるいは 28 日間反復静脈内投与後での血漿中濃度及び AUC は、雌雄共にほぼ線形性を示し、C<sub>max</sub> に性差は認められなかったが、AUC は単回及び反復投与のいずれにおいても雌（単回投与時；25 mg/kg：371.80  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、反復投与時；25 mg/kg：376.43  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）は雄（単回投与時；25 mg/kg：441.13  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、反復投与時；25 mg/kg：496.70  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）より小さな値を示した。また、反復投与によるパラメータの有意な変動は認められなかった。

イヌに非標識体の 0.1、0.5、及び 0.7 mg/kg を 72 時間毎 4 回頸静脈内投与したところ、最終投与時（投与開始後 9 日目）における位置異性体の薬物動態（0.7mg/kg 投与時 C<sub>max</sub>；BPD-MA<sub>C</sub>：1.30  $\mu\text{g/mL}$ 、BPD-MA<sub>D</sub>：1.98  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC<sub>0-24</sub>；BPD-MA<sub>C</sub>：1.56  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、BPD-MA<sub>D</sub>：3.20  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）は、初回投与時（0.7mg/kg 投与時 C<sub>max</sub>；BPD-MA<sub>C</sub>：1.25  $\mu\text{g/mL}$ 、BPD-MA<sub>D</sub>：1.91  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC<sub>0-24</sub>；BPD-MA<sub>C</sub>：1.57  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、BPD-MA<sub>D</sub>：3.18  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）と類似していた。

ラット、イヌ、及びサルに非標識体を単回静脈内投与した後の位置異性体の血漿中濃度は投与量の増加に伴って増大し、BPD-MA<sub>D</sub> は BPD-MA<sub>C</sub> より高値で推移し、いずれの動物種においても AUC は BPD-MA<sub>D</sub> の方が BPD-MA<sub>C</sub> より大きな値を示した。

マウスに <sup>14</sup>C 標識体の 4 mg/kg を単回静脈内投与した後の放射能は速やかに組織に分布し、胆嚢、脾臓、皮膚、精巣及び小腸を除き最初の測定時点である投与後 15 分に放射能濃度での最高値を示した。組織内濃度は血漿中濃度と類似の推移を示したが、本剤の排泄に関わる胆嚢及び肝臓中の濃度は血漿中濃度より全ての時点で高値であり、次いで血液、腎臓、肺、及び脾で同じ濃度レベルの推移を示した。一方、脳、眼、皮膚、骨、及び筋肉での放射能分布は低値であった。

ラットに <sup>14</sup>C 標識体の 25 mg/kg を単回静脈内投与した胎盤移行試験で、胎児への移行は極めて低いことが示された（AUC<sub>0-inf</sub>：胎児中総放射能 2.4  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、母獣血漿中総放射能 325  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、AUC<sub>0-inf</sub> 比= 0.007：1）。

ウサギに非標識体の 6 mg/kg を単回静脈内投与後 30 分に、脈絡膜で周辺部位と比較してより高濃度（27.22 ng/組織 10 mg）のベルテポルフィンの分布が認められた（蛍光分析法）。角膜、強膜及びレンズへの分布はわずかであった。

ベルテポルフィンのヒト血漿に対する蛋白結合率は 97.5～99.1 %を示し、リポ蛋白との結合率は 89.8～91.1 %であるがアルブミンへの結合は低い（約 5～7 %）ことが示された。

ラット、マウス、及びブタに非標識体を静脈内投与した後の血漿中にはベルテポルフィンのエステル基が加水分解することで生ずる BPD-DA（diacid 体）が主代謝物として存在した。

マウス肝臓中及びブタ胆汁中には、主に未変化体の BPD-MA<sub>C</sub> と BPD-MA<sub>D</sub> 及び代謝物 BPD-DA が確認されたが、他の代謝物は特定できなかった。肝臓及び胆汁中の BPD-MA<sub>C</sub> と BPD-MA<sub>D</sub> の割合（マウス肝臓中；1：1.03、ブタ胆汁中；1：4.8）は、血漿中における割合（マウス；1：1.42、ブタ；1：2.4）と類似した。ラットでも胆汁中における BPD-MA<sub>C</sub> と BPD-MA<sub>D</sub> の割合は 1:10 であり、ブタと同様 BPD-MA<sub>C</sub> と BPD-MA<sub>D</sub> の肝臓中代謝酵素は立体選択性を示すことが示唆された。

ラットに標識体を投与した時の尿中放射能（投与量の 1 %未満）のほとんどはベルテポルフィンより極性の高い分画に存在し、代謝プロファイルに性差はみられなかった。

また、ラット、イヌ、及びヒトの肝臓試料（スライス、S9、およびミクロソーム）を用いた *in vitro* 試験の結果、位置異性体はエステラーゼにより代謝され主代謝物の BPD-DA が生成し、その代謝速度はラットで最も大きく、ヒトで最も小さいことが示された。また、本酵素は BPD-MA<sub>D</sub> より BPD-MA<sub>C</sub>

のエステル基に対し選択性が高いことが示された。

ベルテポルフィンとは各種 CYP 分子種活性 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) をほとんど阻害しないことが示された ( $IC_{50}$ :  $>300 \mu M$ )。

雄ラットに  $^{14}C$  標識体の  $4 \text{ mg/kg}$  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。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。回収された総放射能の合計は投与量の 94.5 %で、呼気中への排泄は認められなかった。

## (2) ヒトにおける成績

日本人健康成人に非標識体の 3、6、および  $14 \text{ mg/m}^2$  を 10 分間持続静脈内投与 (添付資料ト-1) した後の血漿中総ベルテポルフィン濃度の  $C_{\max}$  は、それぞれ  $0.66$ 、 $1.32$  及び  $3.13 \mu\text{g/mL}$  であり、位置異性体毎の血漿中濃度 ( $14 \text{ mg/m}^2$  投与時  $C_{\max}$ ; BPD-MA<sub>C</sub>:  $1.27 \mu\text{g/mL}$ , BPD-MA<sub>D</sub>:  $1.87 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ ; BPD-MA<sub>C</sub>:  $2.57 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ , BPD-MA<sub>D</sub>:  $2.38 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) は、速やかな分布相とそれに続く穏やかな消失相からなる 2 相性を示した。また、 $t_{1/2}$  は  $5.77$ 、 $5.72$  及び  $5.62 \text{ hr}$ 、血漿クリアランスは  $102.1$ 、 $102.7$  及び  $84.5 \text{ mL/hr/kg}$ 、分布容積は  $0.58$ 、 $0.57$  及び  $0.51 \text{ L/kg}$  であった。また、BPD-MA<sub>C</sub> 及び BPD-MA<sub>D</sub> の血漿中濃度の差は小さく、両者の  $t_{1/2}$  及び血漿クリアランスは類似し、消失パラメータには投与量に依存した傾向は認められなかった。さらに、BPD-MA<sub>C</sub>、BPD-MA<sub>D</sub> あるいはベルテポルフィンの  $AUC$  及び  $C_{\max}$  は、投与量に依存した線形性を示したが、それ以外の薬物動態パラメータは投与量に依存しなかった。

主代謝物である BPD-DA の血漿中濃度は、すべての測定時点において検出限界付近であったため投与量との関連性は確認されていないが、BPD-DA はベルテポルフィンの暴露量 ( $AUC$ ) の 5~10 %を占めた。BPD-MA<sub>C</sub>、BPD-MA<sub>D</sub> 及び BPD-DA を合計した尿中排泄量は、日本人で投与量に対して 0.004 %以下と低かった。

日本人及び外国人の健康成人男性における薬物動態を比較 (添付資料ト-4) すると、非標識体として臨床推奨用量の  $6 \text{ mg/m}^2$  を 10 分間持続静脈内投与後の血漿中ベルテポルフィン濃度の  $C_{\max}$  (日本人:  $1.32 \mu\text{g/mL}$ 、外国人:  $1.23 \mu\text{g/mL}$ )、 $t_{1/2}$  (日本人:  $5.72 \text{ hr}$ 、外国人:  $5.97 \text{ hr}$ )、クリアランス (日本人:  $102.7 \text{ mL/hr/kg}$ 、外国人:  $97.4 \text{ mL/hr/kg}$ ) は類似していたが、 $AUC_{0-t}$  は外国人の方が 10~15 %低かった (有意差なし)。更に  $14 \text{ mg/m}^2$  を 10 分間持続静脈内投与したとき、日本人及び外国人において血漿中ベルテポルフィン濃度の  $C_{\max}$  (日本人:  $3.13 \mu\text{g/mL}$ 、外国人:  $2.45 \mu\text{g/mL}$ ) は類似したが、 $AUC_{0-t}$  は外国人で 35 %低く ( $P=0.005$ )、またクリアランスは外国人で 35 %高かった ( $P=0.029$ )。また、BPD-DA の血漿中濃度は低く推移した。

また、日本人及び外国人の健康成人で BPD-MA<sub>C</sub> 及び BPD-MA<sub>D</sub> の血漿中濃度推移は類似しており、光学異性体比を測定すると、BPD-MA<sub>C</sub> のみが立体特異的な代謝を受け (投与後 2 時間以降における  $1b-1/1b-2$  比  $< (-)BPD-MA_C / (+)BPD-MA_C >$  が 2 以上)、BPD-MA<sub>D</sub> では代謝の立体特異性は認められなかった。

外国人の肝機能低下患者 (添付資料ト-3) に対して非標識体の  $12 \text{ mg/m}^2$  ( $0.3 \text{ mg/kg}$ ) を 45 分間持続静脈内投与したとき、軽度肝機能低下患者は外国人健康成人と類似した血漿中濃度推移を示したが、平均  $AUC_{0-t}$  は軽度肝機能低下患者 ( $4.60 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) では外国人健康成人 ( $3.25 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) に比べ 42 %高く、また  $t_{1/2}$  の平均値 (肝機能低下患者:  $5.88 \text{ hr}$ 、外国人健康成人:  $4.92 \text{ hr}$ ) も 19 %長かった。その他の統計学的に有意な差あるいは傾向はみられず、軽度肝機能低下患者の消失パラメータ ( $k_{el}$  及び  $t_{1/2}$ ) は、外国人健康成人で報告されたものと類似した。

外国人において加齢黄斑変性症患者（添付資料ト-5）及び患者（添付資料ヘ-19）におけるベルテポルフィンの血中動態は、健康成人と類似した。

上記試験成績の結果を基に薬物動態に影響を及ぼす因子が検討され、外国人での検討で  $6 \text{ mg/m}^2$  及び  $14 \text{ mg/m}^2$  を持続静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（ $C_{\text{max}}$ 、分布容積、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$  及び血漿クリアランス）に性差の影響は認められなかったが、 $6 \text{ mg/m}^2$  を急速静脈内投与したときには、男性の  $AUC$  は女性より 28 % 低く有意差が認められた。また、加齢の影響について、65 歳以上か否かで層別すると、65 歳以上における  $AUC_{0-t}$ （平均値）は  $3.50 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、65 歳未満での値（ $2.66 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）に比べ 32 % 高く有意差が認められた（ $P=0.022$ ）。一方、 $AUC_{0-\text{inf}}$  でも 65 歳以上の方が 27 % 高いという結果が得られたが有意差は認められなかった（ $P=0.067$ ）。

薬物相互作用について申請者は、本薬は血漿中及び肝臓中のエステラーゼにより代謝され、CYP 分子種による代謝や抱合反応（第Ⅱ相反応）は本薬の代謝過程に関与しないこと、本薬は単回静脈内投与で使用される製剤であり、再治療を実施する場合でも比較的長い期間の間隔（約 3 ヶ月間）において投与されることから、臨床適用時に本剤の代謝過程に関わる薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本剤をウサギに耳介静脈内投与（添付資料ヘ-11）した後の脈絡膜中及び血漿中での未変化体の消失半減期について比較し、また未変化体の脈絡膜中/血漿中濃度比の経時変化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験では、眼組織のサンプルを投与後 0.5、1、2 及び 24 時間後に採取しており、2 時間後と 24 時間後の間の 2 時点で対数直線的に変化するとは仮定できないことから、眼組織中における消失半減期を推定することは不可能であることを述べた上で、測定された時点でのデータをみると脈絡膜中の未変化体濃度は血漿中の未変化体濃度に依存していると考えられる旨を説明した。

イヌ及びサルに静脈内投与した時（添付資料ヘ-7 及びヘ-8）、 $\text{BPD-MA}_C$  の血漿クリアランスは、 $\text{BPD-MA}_D$  の約 2 倍であり、動物では  $\text{BPD-MA}_C$  と  $\text{BPD-MA}_D$  で薬物動態が異なっているが、日本人健康成人男子に 3、6 及び  $14 \text{ mg/m}^2$  を 10 分間持続静脈内単回投与した時（添付資料ト-1 及びト-4）の血漿中  $\text{BPD-MA}_C$  及び  $\text{BPD-MA}_D$  の薬物動態に差はないことから、動物とヒトでの消失特性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトでは動物の場合と異なり  $\text{BPD-MA}_C$  と  $\text{BPD-MA}_D$  のクリアランスに立体特異性がみられないが、血漿中消失半減期がヒト、サル及びイヌで類似することから、動物で認められた差は、代謝の立体特異性における種差よりも、本薬のクリアランスにおける種差によるものと考えられることを説明し、2 つの位置異性体の光線力学的活性は同様であり、非臨床試験の結果をヒトに外挿することは可能と考えることを回答した。

審査センターは、日本人及び外国人健康成人男子に本剤  $6 \text{ mg/m}^2$  を 10 分間持続静脈内単回投与した時（添付資料ト-4）、血漿中未変化体の血漿クリアランスに関して、日本人と外国人との間で有意差はないことから、薬物動態が類似すると申請者は主張しているが、薬物動態パラメータは 1 用量（ $6 \text{ mg/m}^2$ ）のみの比較であること、及び高用量（ $14 \text{ mg/m}^2$ ）での血漿クリアランスは有意に日本人の方が低かったことから、日本人及び外国人健康成人男子における薬物動態の類似性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、 $6 \text{ mg/m}^2$  及び  $14 \text{ mg/m}^2$  投与時の  $t_{1/2}$  及び  $C_{\text{max}}$  に有意差はないこと、臨床用量である  $6 \text{ mg/m}^2$

投与時では AUC に有意差が無いこと、14 mg/m<sup>2</sup> 投与時に AUC で差異は認められたものの、AUC は光照射の時期とは異なっている期間の濃度変化まで含んでおり、光照射時期に対応する C<sub>max</sub> で差がなかったことから本剤の治療効果には影響しないと考えること等を説明し、14 mg/m<sup>2</sup> 投与時で AUC や CL に差が認められた理由は不明であるが、これらの差は本薬の血漿中からの消失及び用量比例関係に影響を及ぼさないと考えられることを説明した。

審査センターは、外国人加齢黄斑変性症患者を対象として、本剤 6 mg/m<sup>2</sup> もしくは 12 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間持続静脈内投与した時（添付資料ト-5：BPD OCR 001）の血漿中総未変化体濃度を健康成人と比較考察するとともに、高齢者（65 歳以上）における AUC<sub>0-1</sub> 及び平均血漿中未変化体濃度は、非高齢者（65 歳未満）に比べ有意に高いことが示されていること、海外臨床試験と本邦の臨床試験を比較すると高齢者の割合が異なる（海外：約 9 割、本邦：約 7 割）ことから、日本人における本剤の安全性等を海外臨床試験成績から評価することの妥当性について見解を示すよう求めた。

申請者は、患者において 10 分間の持続静脈内投与終了から投与開始 40 分後までの間に採取したサンプル数はわずかなため薬物動態パラメータは算出できなかった（添付資料ト-5）が、患者と健康成人に 6 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間持続静脈内投与した時、患者での血漿中濃度は健康成人に比べてやや高いものの、持続投与開始 10 分間の血漿中濃度は患者において 0.86～2.38 µg/mL（平均 1.58 µg/mL）、健康成人において 0.37～1.68 µg/mL（平均 1.25 µg/mL）と重複しており、個体差の範囲内にあると考えられることを説明した。また申請者は、患者を対象にした試験（添付資料ヘ-19）で、65 歳以上（高齢者）もしくは 65 歳未満（非高齢者）に分けて層別したところ、C<sub>max</sub> は高齢者で 1.14 µg/mL、非高齢者で 1.03 µg/mL と大きな差はなく、別の試験（添付資料ト-4 及びト-5）において、投与開始 10 分後あるいは 20 分後の平均血漿中未変化体濃度は、高齢者と非高齢者で類似していたこと（投与 10 分後；高齢者：1.24～1.82 µg/mL、非高齢者：0.37～1.68 µg/mL、投与 20 分後；高齢者：0.51～1.20 µg/mL、非高齢者：0.22～1.12 µg/mL）、6 mg/m<sup>2</sup> 投与時の日本人健康成人における C<sub>max</sub>（1.32 µg/mL）（添付資料ト-1）は外国人健康成人における C<sub>max</sub>（1.23 µg/mL）（添付資料ト-4）と大きな差はなかったことなどから試験間に存在する年齢分布の差は評価する上で問題ないとする旨を回答した。

審査センターは、外国人の臨床試験成績において本剤の薬物動態が加齢による影響を受けることが明らかとなっており、この点について情報提供する必要があると考える。また、日本人での薬物動態は健康成人男子の試験成績（添付資料ト-1）のみであり、日本人患者での薬物動態は検討されていないことから、本剤の安全性等を評価する上で問題がないかについては専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### <提出された資料の概要>

#### （Complete clinical data package について）

本申請は、希少疾病医薬品の指定に基づく申請である。

審査センターは、Complete clinical data package の構成を以下の図のように評価を行い、国内外で実施された中心窩下に脈絡膜新生血管（Choroidal Neovascularization <CNV>）を伴う加齢黄斑変性症（Age-related Macular Degeneration <AMD>）患者を対象とした試験を中心として本剤の有効性及び安全性を検討した。安全性については、本剤投与時の視覚障害等について主に検討した。

|     | ＜国内試験＞                                                                                                                                                                                                      | ＜海外試験＞                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第Ⅰ相 | <b>第Ⅰ相試験（添付資料ト-1：BPD PK 001B）</b><br>健康成人男子24例<br>本剤 3mg/m <sup>2</sup> 、6mg/m <sup>2</sup> 及び14mg/m <sup>2</sup><br>安全性・忍容性及び薬物動態<br>3mg/m <sup>2</sup> 群8例、6mg/m <sup>2</sup> 群8例、14mg/m <sup>2</sup> 群8例 | <b>第Ⅰ相試験（添付資料ト-3：BPD 004）</b><br>軽度肝機能低下患者9例及び健康成人8例合計17例<br>本剤 0.3mg/kg（約12mg/m <sup>2</sup> ）<br>安全性・忍容性及び薬物動態                                                                                                                           |
| 第Ⅱ相 |                                                                                                                                                                                                             | <b>第Ⅰ相試験（添付資料ト-4：BPD PK 001A）</b><br>健康成人32例（男性20例、女性12例）<br>安全性・忍容性及び薬物動態<br>6mg/m <sup>2</sup> 群12例、14mg/m <sup>2</sup> 群12例、6mg/m <sup>2</sup> 群8例                                                                                      |
|     |                                                                                                                                                                                                             | <b>第Ⅰ/Ⅱ相試験（添付資料ト-5：BPD OCR 001）</b><br>中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者<br>142例<br>多施設非盲検非対照試験<br>眼に対する安全性、CNV閉塞程度及び視力に対する効果<br>AMD：128例：classic CNV41例、classic+occult CNV77例、occult CNV10例、非AMD：14例<br>本剤 6mg/m <sup>2</sup> 、12mg/m <sup>2</sup> |
| 第Ⅲ相 | <b>第Ⅲ相試験（添付資料ト-2及びト-7：BPD OCR 006）</b><br>＜JAT＞<br>非盲検試験<br>中心窩下新生血管を有する加齢黄斑変性症患者64例<br>有効性及び安全性<br>本剤 6mg/m <sup>2</sup>                                                                                   | <b>第Ⅲ相試験（添付資料ト-6：BPD OCR 002）＜TAP＞</b><br>多施設共同・二重盲検試験<br>中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者<br>609例<br>視力低下に及ぼす抑制効果、安全性<br>本剤群（6mg/m <sup>2</sup> ）402例、プラセボ群207例                                                                                   |
|     |                                                                                                                                                                                                             | <b>第Ⅲ相試験（添付資料ト-8：BPD OCR 003）＜VIP＞</b><br>多施設共同・二重盲検試験<br>早期段階の中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者及び所見近視患者339例<br>治療に対するレスポンス比率、安全性<br>本剤群（6mg/m <sup>2</sup> ）225例、プラセボ群114例                                                                         |

申請者は、海外臨床試験成績を添付資料として位置付けることの妥当性について、

- ①. 国内外で実施された試験（添付資料ト-2 及びト-7、ト-6）における選択・除外基準は同一であり、本剤投与による Photodynamic Therapy <PDT>で、同様の効果（CNV 漏出の抑制、視力低下抑制等）が認められたこと
  - ②. 国内外の臨床試験の質を同等に確保するため、病変の評価及び処置に係る医師、視力測定者、写真撮影者に対して、予め Photograph Reading Center<PRC>によるトレーニングを実施し評価の標準化を図っており、また、蛍光眼底造影写真の評価は、治験担当医師だけでなく、国内外とも PRC が実施しており、同一の評価者による客観的で統一した評価が実施されたこと
  - ③. CNV の進展と視力の改善とは逆相関の関係があることが海外試験成績から明らかとなっており、本邦での試験で CNV 進展率を主要評価項目としているが、長期における本剤の視力への影響についても予測可能であると考えること
  - ④. 本剤の薬物動態パラメータは、日本人と外国人で類似していたこと
- などを説明し、海外試験成績から本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると考える旨を説明した。

提出された臨床試験成績の概要は以下のようであった。

#### （国内臨床試験成績）

##### （１）第Ⅰ相試験：ベルテポルフィンを 10 分間静脈内持続投与したときの安全性及び薬物動態の検討（添付資料ト-1 プロトコル番号：BPD PK 001B）

健康成人男性 24 例を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 3 mg/m<sup>2</sup>、6 mg/m<sup>2</sup> 及び 14 mg/m<sup>2</sup> を各群 8 例に 10 分間かけて単回持続静脈内投与することと設定された。なお、本試験で光照射は実施されていない。（薬物動態はへ項に記載）。

有害事象は、いずれの用量群でも認められなかった。臨床検査値異常は 3 mg/m<sup>2</sup> 投与群で 12.5 % (1/8)、6mg/m<sup>2</sup> 投与群で 62.5 % (5/8)、14 mg/m<sup>2</sup> 投与群で 0.0 % (0/8) に認められたが重篤な事象はなく、主なものは BUN 上昇 3 件、CPK 上昇 2 件などであり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤の 14 mg/m<sup>2</sup> までの用法・用量における 10 分間持続静脈内投与は、安全性及び忍容性があり、日本人と外国人での薬物動態が類似していると考えられたこと（へ項参照）から、海外での臨床用量である 6 mg/m<sup>2</sup> を本邦の臨床試験に適応できる可能性が示唆されたことを説明した。

## （２）第Ⅲ相試験：加齢黄斑変性症患者における試験（添付資料ト-2<6 ヶ月までのデータ>及びト-7<12 ヶ月までのデータ> プロトコル番号：BPD OCR 006：JAT）

中心窩下 CNV を有する AMD 患者（目標症例数 60 例）を対象に、本剤投与による Photodynamic Therapy<PDT>の有効性及び安全性を検証する目的で非盲検非対照試験が実施された。観察期間は 12 ヶ月間であるが、申請時には 6 ヶ月までの結果が提出されており、その後 12 ヶ月までの結果が追加で提出された。用法・用量は、本剤 6 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間かけて単回静脈内投与し、投与 15 分後に半導体レーザー（600 mW/cm<sup>2</sup>, 689±3 nm, 50 J/cm<sup>2</sup>）を 83 秒間照射し、本剤を活性化すると設定された。また、3 ヶ月ごとの検査で CNV 漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。

総症例数 76 例中、12 例（選択基準不適合 11 例、同意撤回 1 例）を除く 64 例に本剤が投与され、これら全例が Intent-to-Treat (ITT) 解析対象であり、その他 9 例（選択基準不適合、眼底写真判定不能、同意撤回による中止等）を除く 55 例が 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月後における Per Protocol (PP) 解析対象であった。なお PRC の判定により CNV の位置が中心窩下以外あるいは分類不能と判定された症例が ITT 解析対象で 7 例、PP 解析対象で 5 例含まれていた。

主要評価項目である classic CNV の進展率（CNV のフルオレセイン漏出の程度（CNV 閉塞効果）による 5 段階評価〔完全閉塞（100 %閉塞）、部分閉塞（50 %以上 100 %未満の閉塞）、微小閉塞（50 %未満の閉塞）、進展、分類不能〕で「進展」と判定された症例の割合）は以下のようであり、ITT 解析対象症例において、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後の進展率は、それぞれ 20.3 % (13/64 例) 及び 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                   | 進展率（症例数）       | 比率の 95% 信頼区間 |
| ITT 解析対象例              |                |              |
| 1 週                    | 1.6 % (1/64)   |              |
| 3 ヶ月                   | 14.1 % (9/64)  |              |
| 6 ヶ月                   | 20.3 % (13/64) | [11.7, 32.6] |
| 9 ヶ月                   | 18.8 % (12/64) |              |
| 12 ヶ月                  | 18.8 % (12/64) | [10.5, 30.9] |
| PP 解析対象例               |                |              |
| 1 週                    | 1.8 % (1/55)   |              |
| 3 ヶ月                   | 13.8 % (8/58)  |              |
| 6 ヶ月                   | 20.0 % (11/55) | [10.9, 33.4] |
| 9 ヶ月                   | 19.3 % (11/57) |              |
| 12 ヶ月                  | 18.2 % (10/55) | [9.5, 31.4]  |

また、副次的評価項目である最高矯正視力スコアのベースラインからの変化（平均値）（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study<ETDRS>視力検査表による）は以下のようであり、視力が 15 文字以上増加（改善）した症例は投与 6 ヶ月後で 12 例、投与 12 ヶ月後で 13 例であり、逆に 15 文字以上減少（悪化）した症例は投与 6 ヶ月後で 7 例、投与 12 ヶ月後で 9 例であった。

| ITT 集団における ベースラインからの視力変化の頻度分布 |     |        |      |        |      |        |      |        |       |        |
|-------------------------------|-----|--------|------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|
|                               | 1 週 |        | 3 ヶ月 |        | 6 ヶ月 |        | 9 ヶ月 |        | 12 ヶ月 |        |
| 増加                            |     |        |      |        |      |        |      |        |       |        |
| 30-44 文字                      | 0   | (0.0)  | 1    | (1.6)  | 1    | (1.6)  | 3    | (4.7)  | 4     | (6.3)  |
| 15-29 文字                      | 3   | (4.7)  | 8    | (12.5) | 11   | (17.2) | 11   | (17.2) | 9     | (14.1) |
| 10-14 文字                      | 4   | (6.3)  | 4    | (6.3)  | 5    | (7.8)  | 6    | (9.4)  | 7     | (10.9) |
| 5-9 文字                        | 16  | (25.0) | 12   | (18.8) | 11   | (17.2) | 11   | (17.2) | 14    | (21.9) |
| 安定                            |     |        |      |        |      |        |      |        |       |        |
| +/- 4 文字                      | 35  | (54.7) | 24   | (37.5) | 15   | (23.4) | 13   | (20.3) | 13    | (20.3) |
| 減少                            |     |        |      |        |      |        |      |        |       |        |
| 5-9 文字                        | 5   | (7.8)  | 7    | (10.9) | 6    | (9.4)  | 6    | (9.4)  | 6     | (9.4)  |
| 10-14 文字                      | 0   | (0.0)  | 6    | (9.4)  | 8    | (12.5) | 4    | (6.3)  | 2     | (3.1)  |
| 15-29 文字                      | 1   | (1.6)  | 2    | (3.1)  | 6    | (9.4)  | 8    | (12.5) | 7     | (10.9) |
| 30-44 文字                      | 0   | (0.0)  | 0    | (0.0)  | 1    | (1.6)  | 2    | (3.1)  | 1     | (1.6)  |
| ≥45 文字                        | 0   | (0.0)  | 0    | (0.0)  | 0    | (0.0)  | 0    | (0.0)  | 1     | (1.6)  |

また、投与 12 ヶ月後に Classic CNV 及び Occult CNV が完全閉塞していた症例の割合は、それぞれ 50.0 % (32/64 例) 及び 76.6 % (49/64 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.6 % (58/64 例) で認められ、重篤な事象は 11 例で発現し、死亡例はなかったが、本剤との因果関係が否定できないと判定された症例が脳梗塞 1 例（症例番号 A ）、視力低下及び網膜下出血 1 例（症例番号 ）、視力低下 1 例（症例番号 ）、心筋梗塞及び血管形成異常 1 例（尿生殖器障害及び前立腺疾患も併発したが因果関係は否定された）（症例番号 ）の計 4 例認められ、前 2 者については治験が中止された。その他 7 例の重篤な事象は、発疹 1 例、尿毒症及び血管形成異常 1 例、事故による外傷 2 例、消化器癌 1 例、イレウス、胆管炎及び膵炎 1 例、蜂巣炎 1 例であったが、いずれも因果関係は否定された。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、42.2 % (27/64 例) に認められ、主なものは以下のものであった。

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| 副作用発現症例     | 42.2 %<br>(27/64) |
| 視覚異常(治験対象眼) | 4.7 %<br>(3/64)   |
| 視力低下(治験対象眼) | 9.4 %<br>(6/64)   |
| 頭痛          | 4.7 %<br>(3/64)   |
| 好酸球増多       | 3.1 %<br>(2/64)   |
| 高コレステロール血症  | 3.1 %<br>(2/64)   |
| AST (GOT)上昇 | 3.1 %<br>(2/64)   |
| ALT (GPT)上昇 | 3.1 %<br>(2/64)   |

以上より申請者は、本剤投与による PDT は、TAP 試験（添付資料ト-6 BPD OCR 002）の場合と同様に、classic 及び occult CNV の進展を減少させ、病変の拡大防止及び視力安定化に効果があると考えられ、安全性上も忍容性に問題はなく、海外の場合と同様に国内でも本剤を安全に使用することができると示されたと考える旨を説明した。

## <海外臨床試験>

### （１）第Ⅰ相試験

#### 1) 軽度肝機能低下被験者及び健常被験者における第Ⅰ相試験（添付資料ト-3 プロトコル番号：BPD 004）

軽度肝機能低下患者 9 例（男性 7 例、女性 2 例）及び健康成人 8 例（男女 4 人ずつ）を対象に、本

剤の安全性・忍容性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.3 mg/kg (約 12 mg/m<sup>2</sup>) を 45 分間かけて単回持続静脈内投与すると設定された (薬物動態はへ項参照)。

安全性について、有害事象は肝機能低下患者で 77.8 % (7/9 例)、健康成人で 75.0 % (6/8 例) で認められたが、重篤な事象は認められなかった。このうち因果関係が否定できない事象は健康成人で発疹、無力症がそれぞれ 1 例、肝機能低下患者で頭痛、眼痛がそれぞれ 1 例の計 4 例であった。

健康成人を対象に投与後 1.5～6 時間後に、背部の正常皮膚に様々な光照射条件で照射したとき、紅斑及び浮腫が認められたが、ほとんどの症例で紅斑は投与 6 日後、浮腫は投与 4 日後までに回復した。また、全被験者を対象に投与前日及び投与 5 日後に、様々な光照射条件で同様に照射したとき、投与 5 日後では軽度肝機能低下患者 1 例で光照射 5 時間後に紅斑が認められたが 7 日後には回復しており、それ以外の症例で紅斑及び浮腫は認められなかった。

以上より申請者は、軽度肝機能低下患者及び健康成人のいずれにおいても、本剤投与による PDT は安全に使用することができると考えられたことを説明した。

## 2) ベルテポルフィンを静脈内持続投与したときの安全性及び薬物動態の検討 (添付資料ト-4 プロトコル番号:BPD PK 001A)

健康成人男女 32 例 (男性 20 名、女性 12 名) を対象に、本剤の安全性・忍容性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、6 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間かけて静脈内持続投与 (6-10 群: 12 例)、14 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間かけて静脈内持続投与 (14-10 群: 12 例) あるいは 6 mg/m<sup>2</sup> を 1.5～2 分間かけて静脈内急速投与 (6-2 群: 8 例) と設定された。なお、本試験で光照射は実施されていない。(薬物動態はへ項参照)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 12.5 % (4/32 例) で認められたが、重篤な事象はなかった。因果関係が否定出来ない有害事象は 14-10 群で認められた霧視 (視覚異常) 1 例のみであった。

## (2) 加齢黄斑変性症患者における第 I/II 相試験 (添付資料ト-5 プロトコル番号: BPD OCR 001)

中心窩下に CNV を有する AMD 患者 (目標症例数 140 例) を対象に、本剤投与による PDT の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。観察期間は 12 週間で、用法・用量は、本剤 6 又は 12 mg/m<sup>2</sup> を 10 分間 (Regimen 5 のみ 5 分間) かけて静脈内投与し、投与 10-30 分後にダイオードレーザー (600 mW/cm<sup>2</sup>, 689±3 nm, 12.5～150 J/cm<sup>2</sup>) を照射すると設定された。各群での条件は以下のとおりである。

| REGIMEN | 投与量                  | 光照射エネルギー量                       | 投与後光照射までの時間 |
|---------|----------------------|---------------------------------|-------------|
| 1       | 6mg/m <sup>2</sup>   | 50、75、100、150 J/cm <sup>2</sup> | 30 分        |
| 2       | 6mg/m <sup>2</sup>   | 50、75、100、150 J/cm <sup>2</sup> | 20 分        |
| 3       | 12 mg/m <sup>2</sup> | 50、75、100、150 J/cm <sup>2</sup> | 30 分        |
| 4       | 6 mg/m <sup>2</sup>  | 50、75、100 J/cm <sup>2</sup>     | 15 分        |
| 5       | 6 mg/m <sup>2</sup>  | 12.5、25、50 J/cm <sup>2</sup>    | 10 分        |

総症例数 142 例全例が安全性解析対象であり、非 AMD と判定された 14 例を除く 128 例が有効性解析対象であった (各群での症例数は以下のとおり)。

| REGIMEN | 総症例数 | 安全性解析対象例数 | 有効性解析対象例数 |
|---------|------|-----------|-----------|
| 1       | 24   | 24        | 22        |
| 2       | 43   | 43        | 37        |
| 3       | 21   | 21        | 19        |
| 4       | 24   | 24        | 22        |
| 5       | 30   | 30        | 28        |

主要評価項目である CNV のフルオレセイン漏出の程度 (CNV 閉塞効果) は、完全閉塞 (100 %閉塞)、



部分閉塞（50 %以上 100 %未満の閉塞）、微小閉塞（50 %未満の閉塞）、進展、分類不能の5段階で評価され、完全閉塞率及び進展率は以下のものであり、Classic CNV に対しては REGIMEN 4 で閉塞率が高く、Occult CNV に対しては REGIMEN による違いは明確でなかったが1週あるいは4週後では REGIMEN 3 で高い閉塞率を示した。なお、光照射エネルギーと閉塞効果との相関性は認められなかった。

Classic CNV の閉塞

| REGIMEN |       | 1 週後         | 4 週後       | 12 週後       |
|---------|-------|--------------|------------|-------------|
| 1       | 完全閉塞率 | 52.4(11/21)  | 9.5(2/21)  | 0.0(0/19)   |
|         | 進展率   | 0.0(0/21)    | 19.0(4/21) | 57.9(11/19) |
| 2       | 完全閉塞率 | 81.8(27/33)  | 24.0(6/25) | 6.7(1/15)   |
|         | 進展率   | 0.0(0/33)    | 8.0(2/25)  | 33.3(5/15)  |
| 3       | 完全閉塞率 | 84.2(16/19)  | 11.1(2/18) | 0.0(0/18)   |
|         | 進展率   | 0.0(0/19)    | 22.2(4/18) | 61.1(11/18) |
| 4       | 完全閉塞率 | 100.0(21/21) | 28.6(6/21) | 30.0(3/10)  |
|         | 進展率   | 0.0(0/21)    | 14.3(3/21) | 20.0(2/10)  |
| 5       | 完全閉塞率 | 63.6(14/22)  | 0.0(0/22)  | 0.0(0/21)   |
|         | 進展率   | 0.0(0/22)    | 22.7(5/22) | 61.9(13/21) |

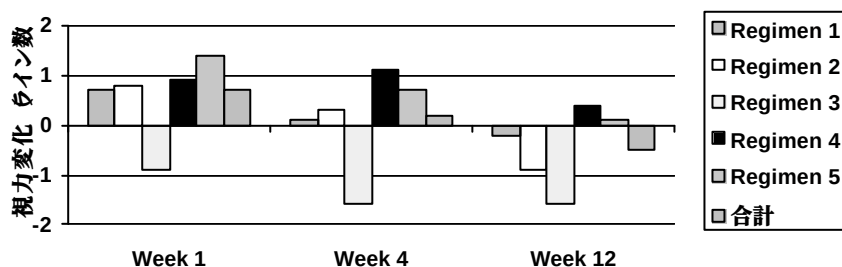
Classic CNV は有効性解析対象 128 例のうち投与前に Classic CNV を有していた患者は 118 例であり、データ欠測 2 例を除く 116 例について評価された。

Occult CNV の閉塞

| REGIMEN |       | 1 週後       | 4 週後       | 12 週後      |
|---------|-------|------------|------------|------------|
| 1       | 完全閉塞率 | 50.0(9/18) | 16.7(3/18) | 6.3(1/16)  |
|         | 進展率   | 0.0(0/18)  | 16.7(3/18) | 43.8(7/16) |
| 2       | 完全閉塞率 | 33.3(8/24) | 17.4(4/23) | 7.1(1/14)  |
|         | 進展率   | 8.3(2/24)  | 13.0(3/23) | 14.3(2/14) |
| 3       | 完全閉塞率 | 53.8(7/13) | 25.0(3/12) | 8.3(1/12)  |
|         | 進展率   | 7.7(1/13)  | 33.3(4/12) | 58.3(7/12) |
| 4       | 完全閉塞率 | 26.7(4/15) | 0.0(0/15)  | 12.5(1/8)  |
|         | 進展率   | 6.7(1/15)  | 13.3(2/15) | 50.0(4/8)  |
| 5       | 完全閉塞率 | 13.3(2/15) | 6.7(1/15)  | 7.1(1/14)  |
|         | 進展率   | 13.3(2/15) | 6.7(1/15)  | 21.4(3/14) |

Occult CNV は有効性解析対象 128 例のうち投与前に Classic CNV のみを有していた患者 41 例及びデータ欠測 2 例を除く 85 例で評価された。

また、副次評価項目である最高矯正視力のベースラインからの変化（平均値）（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study<ETDRS>視力検査表による）は以下のものであり、REGIMEN 3 で1週目より悪化が認められ、12 週までの期間で視力の改善が維持したのは REGIMEN 4 であると考えられた（REGIMEN3 と 4 では有意差が認められた。P=0.0004, ANOVA）。



ベースラインでの患者背景因子と視力との関連をみると、視力が低い（20/200 以下）症例では比較的視力が良好な症例（20/80 以上）に比べ有意な視力の改善が認められ、病変サイズが小さい場合（Macular Photocoagulation Study Disc Area<MPS DA>で 4 以下）に有意差はないものの視力がより改善する傾向にあった。また、CNV 閉塞と視力改善とは相関することが示されており、classic CNV のみを有する症例でより顕著な視力の改善が認められた。