

## 再審査報告書

令和2年1月10日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビスダイン静注用 15 mg
有 効 成 分 名	ベルテポルフィン
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	ベルテポルフィンとして6 mg/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±3 nm、光照射エネルギー量50 J/cm <sup>2</sup> （照射出力600 mW/cm <sup>2</sup> で83秒間）〕を治療スポットに照射する。なお、3カ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。
承 認 年 月 日	平成 15 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	10 年
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。
備 考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 17 年 4 月 1 日付けで日本チバガイギー（株）より、ノバルティス ファーマ（株）に承継された。</li> <li>・承認時に付された承認条件のうち、「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出され、機構における評価の結果、当該承認条件を満たすものと判断された（平成 22 年 6 月 8 日付け事務連絡）。</li> </ul>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討を踏まえ、今後も継続し、新たに本剤を使用する医師については、e-learning を受講することとし、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必要があると考える。

### [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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビスサイン静注用 15 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2～表 3 に示す特定使用成績及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下で本剤を使用する患者の安全性及び有効性を確認するとともに、問題点を把握し、承認時に付与された承認条件及び指導事項による全例調査を行う
重点調査項目	投与時疼痛、光過敏反応、重度の視力低下、視覚障害、視力、両眼治療、腫瘍の発現率、心循環器障害等
調査方法	中央登録方式
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の患者
実施期間	平成 16 年 5 月～平成 18 年 3 月
目標症例数	500 例
観察期間	1 年間
実施施設数	99 施設
収集症例数	2,972 例
安全性解析対象症例数	2,943 例
有効性解析対象症例数	2,263 例 (2,283 眼、両眼治療 101 例、両眼同時治療 70 例)
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要 (長期使用に関する調査)

長期使用に関する調査	
目的	本剤投与後の長期にわたる有効性及び安全性を調査する
重点調査項目	投与時疼痛、光過敏反応、重度の視力低下、視覚障害、視力、両眼治療、腫瘍の発現率、心循環器障害等
調査方法	中央登録方式
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の患者
実施期間	平成 17 年 4 月～平成 19 年 11 月
目標症例数	100 例
観察期間	2 年間
実施施設数	23 施設
収集症例数	194 例
安全性解析対象症例数	173 例
有効性解析対象症例数	145 例 (150 眼、両眼治療 8 例、両眼同時治療 6 例)
備考	

表 3 特定使用成績調査の概要 (臨床試験追跡調査)

臨床試験追跡調査	
目的	国内第Ⅲ試験 BPD OCR 006 (JAT 試験) に参加した患者の市販後における本剤の長期的な安全性・有効性を追跡調査する
重点調査項目	投与時疼痛、光過敏反応、重度の視力低下、視覚障害、視力、両眼治療、腫瘍の発現率
調査方法	追跡調査可能な JAT 試験参加症例を一覧表で登録する形式
対象患者	JAT 試験に参加した中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の追跡調査可能な患者
実施期間	平成 16 年 5 月～平成 17 年 4 月

目標症例数	46 例
観察期間	1 年間
実施施設数	5 施設
収集症例数	49 例
安全性解析対象症例数	48 例
有効性解析対象症例数	39 例 (39 眼)
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要（薬物動態試験）

本剤を用いた光線力学的療法を受ける加齢黄斑変性症患者に対する薬物動態オープンラベル試験	
目的	適応疾患対象患者（中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者）における本剤の薬物動態を確認する
試験デザイン	単一施設における単回投与オープンラベル試験
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症外来患者
実施期間	平成 17 年 9 月～平成 18 年 3 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	ベルテポルフィンとして 6 mg/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±3 nm、光照射エネルギー量 50 J/cm <sup>2</sup> （照射出力 600 mW/cm <sup>2</sup> で 83 秒間）〕を治療スポットに照射する。
観察期間	7 日間
予定症例数	10 例
評価項目	薬物動態評価項目及び安全性評価項目
投与症例数	10 例
安全性解析対象症例数	10 例
有効性解析対象症例数	10 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 使用成績調査

##### 4.1.1 副作用・感染症発現状況

本調査における主な副作用・感染症発現状況<sup>1)</sup>は表 5 のとおりであった。

本調査での副作用発現割合は承認時までの副作用発現割合 42.2%（27/64 例）に比べ高くはなかった。

表 5 使用成績調査における主な副作用・感染症発現状況\*

項目	使用成績調査	
	症例全体（総計）	重篤症例
調査症例数	2,943	
副作用の発現症例数	291	107
副作用の発現件数	516	249
副作用の発現割合	9.9%	3.6%
副作用名	発現数（発現割合%）	発現数（発現割合%）
神経系障害	17 (0.6)	9 (0.3)
脳梗塞	4	4
眼障害	205 (7.0)	96 (3.3)
黄斑変性	5	4

<sup>1)</sup> 重篤な副作用 4 件以上がみられた事象をまとめた

網膜剥離	15	10
網膜出血	128	45
視力低下	111	78
硝子体出血	28	23
網膜色素上皮剥離	6	5
網膜色素上皮裂孔	5	4
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (13.3)	19 (0.6)
状態悪化	9	6
線維症	7	4
疾患進行	8	6

※：器官別大分類は症例数、基本語は件数

MedDRA/J Ver. (16.0)

#### 4.1.2 重点調査項目

重点調査項目における副作用発現状況は、表6のとおりであった。承認時の各事象の副作用発現割合は、投与時疼痛 1.6% (1件/64例)、視覚障害 12.5% (9件/64例)、心循環器系障害 4.7% (3件/64例)、光過敏反応、重度の視覚障害及び腫瘍の発現 (各0件) と比較して発現割合の大きな増加が認められる事象はなかった。

表6 重点調査項目の副作用発現状況※

重点調査項目の副作用名	発現件数	重点調査項目の副作用名	発現件数
投与時疼痛：	54	視覚障害：	120 (34)
背部痛	49	光視症	1
胸痛	3	暗点	1
頭痛	1	霧視	1
四肢痛	1	視力低下	111 (32)
光過敏反応：	2	一過性視力低下	1 (1)
光線過敏性反応	2	視力障害	3 (1)
両眼同時治療における副作用 (70例)：	18	視野欠損	1
網膜出血	4	変視症	1
視力低下	3	心循環器系障害：	15
背部痛	2	不安定狭心症	1
網膜浮腫	1	不整脈	1
網膜色素上皮剥離	1	心不全	1
くも膜下出血	1	脳梗塞	4
そう痒症	1	血腫	1
発疹	1	高血圧	2
無力症	1	くも膜下出血	2
状態悪化	1	血管閉塞	1
線維症	1	ほてり	2
注射部位紅斑	1	腫瘍の発現	0

※：( )内の数字は「重度の視力低下」の発現件数

MedDRA/J Ver. (16.0)

## 4.2 特定使用成績調査

### 4.2.1 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

#### 4.2.1.1 副作用・感染症発現状況

本調査における主な副作用・感染症発現状況<sup>2)</sup>は表7のとおりであった。

<sup>2)</sup> 重篤な副作用がみられた事象をまとめた

表7 特定使用成績調査における主な副作用・感染症発現状況\*

項目	特定使用成績調査	
	症例全体（総計）	重篤症例
調査症例数	173	
副作用の発現症例数	7	3
副作用の発現件数	13	7
副作用の発現割合	4.0%	1.7%
副作用名	発現数（発現割合%）	発現数（発現割合%）
眼障害	7 (4.0)	3 (1.7)
網膜変性	1	1
網膜出血	5	1
視力低下	4	3
硝子体出血	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.6)
網膜損傷	1	1

\*：器官別大分類は症例数、基本語は件数

MedDRA/J Ver. (16.0)

#### 4.2.1.2 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現状況は、表8のとおりであった。光過敏反応、心循環器系障害、両眼同時治療における副作用及び腫瘍の発現はなかった。

表8 重点調査項目の副作用発現状況\*

重点調査項目の副作用名	発現件数
投与時疼痛：	1
背部痛	1
光過敏反応：	0
視覚障害：	4 (1)
視力低下	4 (1)
心循環器系障害：	0
両眼同時治療における副作用（6例）：	0
腫瘍の発現：	0

\*：（ ）内の数字は「重度の視力低下」の発現件数 MedDRA/J Ver. (16.0)

#### 4.2.2 特定使用成績調査（臨床試験追跡調査）

本調査において副作用の発現はみられなかった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験（薬物動態試験）

本試験において副作用は4例に10件認められた。その内訳は、治療対象眼に対する眼瞼発赤、眼瞼腫脹、虹彩炎及び視力低下、対照眼に対する眼瞼発赤、眼瞼腫脹及び虹彩炎、並びに臨床検査値における異常変動として血中ALP及びアミラーゼの上昇であった。重篤な副作用はみられなかった。

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告を行った副作用は、286例558件（平成17年3月31日以前の薬事法下での、使用上の注意から予測できない中等度の副作用の報告を含む。）であった。使用上の注意から予測できない（未知）の副作用は89例116件、使用上の注意から予測できる（既知）の副作用は245例442件であった。感染症報告はなかった。

10 件以上集積した主な副作用は、視力低下（一過性視力低下を含む）（112 例 113 件）、網膜出血（94 例 99 件）、硝子体出血（47 例 47 件）、網膜剥離（28 例 28 件）、脈絡膜血管新生（20 例 20 件）、網膜色素上皮裂孔（17 例 18 件）、網膜血管障害（14 例 14 件）、網膜色素上皮剥離（11 例 11 件）、網脈絡膜萎縮（9 例 11 件）であった。

再審査期間中に収集した、主な未知の副作用の発現状況<sup>3)</sup> は表 9 のとおりであった。主な未知の副作用は、網脈絡膜萎縮（9 例 11 件）であったが、PDT 施行直後に発現した症例の集積はなく、いずれの症例も PDT 施行発現までに約 1 カ月から約 2 年経過していた。網脈絡膜萎縮は、原疾患である中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の治癒過程で発生する脈絡膜新生血管の退縮に伴い発現することが知られており、原疾患の治癒過程で生じたものと考えられた。現時点で特別な対応は不要と判断しているが、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していくこととする。

表 9 主な未知の副作用\*

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	144	188	88	113	60	75
眼障害	64	71	47	53	18	18
網脈絡膜萎縮	12	14	9	11	3	3
網膜変性	7	7	5	5	2	2
黄斑円孔	5	5	5	5	0	0
網膜下線維症	5	5	5	5	0	0
黄斑部瘢痕	5	5	4	4	1	1
網膜瘢痕	4	4	4	4	0	0
網膜裂孔	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22	28	13	15	10	13
線維症	7	7	4	4	3	3
臨床検査	13	17	6	7	7	10
眼圧上昇	4	4	3	3	1	1

\*: 器官別大分類は症例数、基本語は件数

MedDRA/J version (16.0)

再審査期間終了以降に（平成 25 年 10 月 16 日～平成 31 年 4 月 30 日）、機構に報告した重篤な副作用は 239 例 419 件（未知：61 例 77 件、既知：213 例 342 件）であり、転帰死亡の症例や感染症報告はなかった。

主な既知の副作用は、網膜出血（64 例 65 件）、視力低下（40 例 40 件）、漿液性網膜剥離（28 例 28 件）、ポリープ状脈絡膜血管症（26 例 26 件）、硝子体出血（24 例 24 件）、網膜色素上皮剥離（20 例 20 件）であった。これらの副作用は既に添付文書に記載済み、あるいは関連事象より予測できる副作用と判断した。主な未知の副作用は、網脈絡膜萎縮（12 例 14 件）であったが、発現までの期間の情報が得られている症例（4 例）は、事象発現から 3 カ月以上経過しており、原疾患（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症）での治癒過程で生じたものと考えた。また、発現までの期間が不明な症例（8 例）は、いずれも本剤以外の要因として原疾患（加齢黄斑変性症、ポリープ状脈絡膜血管症）が報告され、本剤との合理的な関連性が疑われる症例ではないことから、特別な対応は不要と考えた。

以上より、副作用を検討した結果、網膜出血等は添付文書に記載し注意を喚起しているため、

<sup>3)</sup> 重篤な副作用 3 件以上がみられた事象をまとめた

現時点では特別な対応は不要と考えるが、今後とも類似の報告に留意していくこととする。

#### 4.5 承認条件について

申請者は、以下の理由により、承認条件である、医師の PDT 講習会受講義務について、製造販売後における PDT 講習会は既にその役割を十分に果たし、今後は PDT 講習会を開催しなくとも、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、調製、投与及びレーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のもと、治療が適切に行えると判断した。

- ① 本剤の加齢黄斑変性症に対する効果発現機序や対象患者等は、医学書等で解説されており、現在では光線力学的療法は加齢黄斑変性症の標準的な治療法の一つと位置付けられている。
- ② 現在では、医療現場に眼科PDT専用レーザーが普及し、レーザーによる光照射に関する情報や医療現場における眼科医の知識や経験は大幅に増加している。また、多くの医師が既にPDT講習会を受講しており、各医療機関内において、本剤によるPDT療法の認定を受けた専門医の指導の下で治療が適切に行われる環境が整っている。
- ③ 製造販売後調査終了後も、本剤が納入され、使用されている医療機関にはPDT講習会を受講した認定医が在籍することを確認している。本剤の安全性及び有効性について十分に理解し、調製、投与及び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（認定医）が所属する医療機関に本剤の納入は限定されている。
- ④ PDTを施行するには、専用のPDTレーザーの購入及びPDT読影用ソフトの購入・導入等の準備が必要であり、これら多大な準備（投資）を要するPDT療法を行う新規施設は減少している。
- ⑤ 本剤の承認当時は、光凝固療法に本剤を組み込んだ治療が医療現場に浸透しておらず、PDTレーザーの安全な使用を含め学会と共催でPDT講習会を開催することで、網膜症専門医への本剤使用時の技術習得を徹底し、当初の目的を達成したと考えている。今後はPDT講習会を開催しなくとも、各医療機関内において本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、調製、投与及びレーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある認定医の指導の下で本剤による治療が適切に行われる環境が既に整っていると判断した。

なお、知識習得を必要とする医師がそれを習得する機会を補完するため、今後はPDT講習会で行われてきたセミナーの内容をe-learningの形式にて、本剤の製品ホームページにて受講できるようシステムを整えることとする。

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性は Log MAR 視力を基準とし、本剤投与前視力と投与後 12 カ月時点の視力との差が Log MAR 視力で 0.3 以上の変化を有意と判定した。Log MAR 視力の本剤投与前からの変化量が、 $-0.3 \geq \text{Log MAR 視力}$  の場合を「改善（0.3 以上低下）」、 $-0.3 < \text{Log MAR 視力} < +0.3$  の場合を「維持（ $\pm 0.3$  未満の変動）」、 $\text{Log MAR 視力} \geq +0.3$  の場合を「悪化（0.3 以上上昇）」と判定した。有効性

解析においては、「改善」及び「維持」を有効と判定した。

## 5.1 使用成績調査

両眼治療を実施した場合で、両眼の12カ月後の視力が測定されている場合には、両眼の視力を別々に評価した。視力の測定時期が12カ月に満たない場合には評価から除外した。なお、12カ月時点の視力は（12-1.5カ月～12+3カ月）の視力で最も基準の日数（12カ月）に近い視力とし、視力の表示は小数点視力を用いた。

有効眼割合は表10、視力の推移は表11のとおりであった。

平均治療回数は2.02回（右眼2.00回、左眼2.04回）、有効眼割合は78.4%（1,790/2,283眼）であった。治療開始12カ月後の視力は治療開始前の視力に対し改善がみられた。

また、Occult中心窩下脈絡膜新生血管<sup>4)</sup>とClassic中心窩下脈絡膜新生血管<sup>5)</sup>の病変を単独あるいは重複して有する症例において、有効眼割合に差は認められなかったことから、病変タイプ間で差はないと考えられた。

表10 有効眼割合（2,283眼、12カ月時点）

項目	治療眼数	割合 (%)
改善	650	28.5
維持	1,140	49.9
悪化	493	21.6

表11 視力の推移

測定時期	0カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
対象眼数	2,283	2,238	2,151	2,033	2,283
平均値±SD	0.2199±0.1900	0.2593±0.2414	0.2665±0.2604	0.2697±0.3216	0.2726±0.2854

## 5.2 特定使用成績調査

### 5.2.1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

両眼治療を実施した場合で、両眼の12カ月後以降の視力が測定されている場合には、両眼の視力を別々に評価した。最終の視力測定時期が12カ月に満たない場合には除外した。また、視力の推移に関しては治療開始時と24カ月時点を比較した。

有効眼割合は表12、視力の推移は表13のとおりであった。

平均治療回数は1.99回（右眼1.91回、左眼2.06回）、有効割合は投与後12カ月時点74.0%（97/131例）及び24カ月時点75.2%（82/109眼）であった。本剤により、治療開始24カ月後の視力は治療開始前の視力に対し改善がみられた。

また、Occult中心窩下脈絡膜新生血管とClassic中心窩下脈絡膜新生血管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眼割合に差は認められなかったことから、病変タイプ間で差はないと考えられた。

<sup>4)</sup> 蛍光眼底造影所見において、典型的な脈絡膜新生血管の造影所見を示すもの（典型的な新生血管）

<sup>5)</sup> 蛍光眼底造影所見において、新生血管は存在するが、出血、色素上皮剥離あるいは黄斑部の滲出物により新生血管が検出しにくいもの（隠れた新生血管）



表 12 有効眼割合

項目	12 カ月時点 (131 眼)		24 カ月時点 (109 眼)	
	治療眼数	割合 (%)	治療眼数	割合 (%)
改善	38	29.0	34	31.2
維持	59	45.0	48	44.0
悪化	34	26.0	27	24.8

表 13 視力の推移

測定時期	0 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
対象眼数	109	98	98	99	93	109
平均値±SD	0.2625±0.2236	0.3360±0.3244	0.3455±0.3620	0.3810±0.5027	0.3533±0.3672	0.3489±0.3607

### 5.2.2 特定使用成績調査（臨床試験追跡調査）

有効性は Log MAR 視力を基準とし、治験時の治療眼における、治験終了時（本調査票に記載のある初回視力観察日）から最終観察時時点（その症例の最終視力観察日）の視力の差が Log MAR 視力で 0.3 以上の変化を有意と判定した。なお、治験時に本剤投与が行われたが、その後本調査期間中に本剤投与が行われなかった症例も含めて、調査期間（治験終了時と最終観察時点）内における視力の変化について検討した。

有効眼割合は表14、視力の変化は表15のとおりであった。

本項有効性解析対象眼の平均治療回数は0.32回、有効眼割合は72.7%（32/44眼）であった。調査観察期間内の視力の変化に大きな差はなかった。

治験終了後から最終観察時点までの平均期間は631.5日（最少期間：189日、最大期間：746日）であった。

表 14 有効眼割合（44 眼）

項目	対象眼数	割合 (%)
改善	2	4.6
維持	30	68.2
悪化	12	27.3

表 15 視力の変化

観察時期	治験終了時	最終観察時
対象眼数	44	44
平均値±SD	0.5084±0.4544	0.4084±0.3982

### 5.3 製造販売後臨床試験

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う日本人加齢黄斑変性症患者へ本剤6 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注したときの、血漿中BPD-MA濃度推移（2種の位置異性体BPD-MA<sub>C</sub>及びBPD-MA<sub>D</sub>の総和）は2相性を示し、消失相半減期は5.22時間であった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>はそれぞれ1,275±262 ng/mL及び2,090±484 ng・h/mLであった。

クリアランス（CL）と分布容積（V<sub>ss</sub>）は3,018 mL/h/m<sup>2</sup>及び14,264 mL/m<sup>2</sup>と算出され、それぞれ体表面積1.7 m<sup>2</sup>とすると約5 L/h/body及び24 L/bodyに相当した。

一方、主要代謝物であるBPD-DAの曝露量はBPD-MAの約10分の1であり、その消失相半減期や濃度推移は未変化体と類似していた。

また、本試験で得られた高齢の加齢黄斑変性症患者における PK パラメータを、日本人若年健康人を対象に行われた BPD PK001B（第 I 相試験）で得られた PK パラメータと比較した結果、本剤 6 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注した際の血漿中 BPD-MA 濃度の推移は、高齢の患者と若年の健康人との間

で類似していた。2つの集団における年齢の分布(平均±標準偏差)は異なっているものの(68.0±6.3歳及び21.9±0.6歳)、両試験間のAUC及びC<sub>max</sub>の平均値に差はみられなかった(t-test : p=0.513及びp=0.657)。

以上のように、日本においては若年者と高齢者の集団の間で明らかな薬物動態の差は認められなかった。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。

再審査期間中に表16に示す外国措置報告7件及び研究報告3件があり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行った。このうち、第Ⅲ相臨床試験(VIO試験)の結果を受けて、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会(以下、「CHMP」)が有効性の問題でEUにおける本剤の加齢黄斑変性症によるOccult中心窩下脈絡膜新生血管の適応の削除を推奨することを決定した報告に関連する措置報告や研究報告については、VIO試験の結果を添付文書【臨床成績】に記載し、医療関係者等への情報提供を行った(平成19年9月)。なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 企業中核データシート(以下、「CCDS」)改訂に関する報告(3件) 本剤及び本剤のジカルボン酸代謝物がヒト乳汁中に移行する旨が追記された報告(平成17年8月)等</li> <li>② 海外添付文書改訂に関する報告(2件) シンガポールの添付文書において、禁忌事項として重症の肝機能障害患者が追記された報告(平成23年3月)等</li> <li>③ CHMPによるEU内の加齢黄斑変性症によるOccult中心窩下脈絡膜新生血管の適応の削除(2件) 本剤の第Ⅲ相臨床試験(VIO試験)結果による、本剤適応の一部削除(平成19年6月)等</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 安全性に関する研究報告(2件) 本剤及びトリアムシロン硝子体注入併用時に施行される光線力学的療法(PDT)後にみられる白内障や、本剤によるPDT後にみられる出血に影響する要因を検討した研究報告(平成18年4月)等</li> <li>② 本剤の第Ⅲ相臨床試験(VIO試験)の結果(1件) 本剤治療2年後の視力損失のリスクを検討した報告(平成17年11月)</li> </ul>
備考	

再審査期間終了以降に(平成25年10月16日～平成31年4月30日)、機構に報告した外国措置報告は5件で、研究報告はなかった。外国措置報告は、CCDSの改訂3件(痙攣、血管外漏出、アナフィラキシー等の追記)、欧州添付文書の追記2件[痙攣、局所部位(皮膚)の壊死]であった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、痙攣等は本剤の添付文書に追記した(平成28年3月)。なお、現時点で対応中の事案はない。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討を踏まえ、今後も継続し、新たに本剤を使用する医師については、e-learningを受講することとし、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必要があると考える。

以上