

mg/m²を10分間静脈内持続投与し、投与開始15分後に50 J/cm²の光照射)が最も適切であると考えられたことを説明した。

(3)加齢黄斑変性症患者における第 相試験(添付資料ト-6 プロトコル番号:BPD OCR 002:TAP)

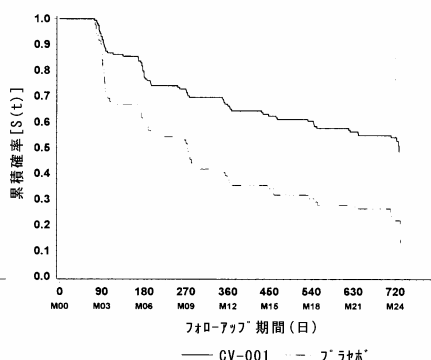
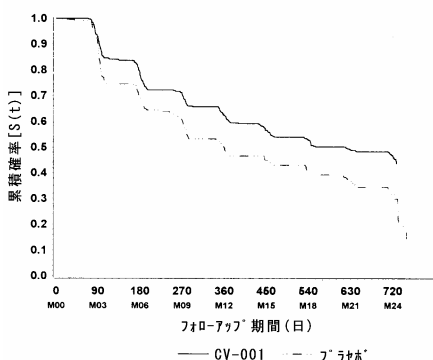
中心窩下 CNV を有する AMD 患者(目標症例数 540 例)を対象に、本剤投与による PDT の視力低下に及ぼす影響を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。観察期間は24ヶ月間で、用法・用量は、本剤 6 mg/m²又はプラセボを10分間かけて静脈内投与し、投与15分後にダイオードレーザー(600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 50 J/cm²)を83秒間照射し、本剤を活性化すると設定された。また、3ヶ月ごとの検査で CNV からの漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。なお、無作為化にあたって、施設及びベースラインの視力による層別割付が行われている。

総症例数 609 例(本剤群 402 例、プラセボ群 207 例)全例が有効性及び安全性解析対象であり、24ヶ月間の観察を完了した症例は本剤群で 359 例、プラセボ群で 182 例であった。

主要評価項目である治療に対するレスポンス比率(最高矯正視力の低下がベースラインから15字(3ライン)未満の患者の総症例数に占める割合)は、各観察時期で以下のとおりであり、本剤群ではいずれの時点でもプラセボ群よりも高いレスポンス比率を示し、12ヶ月後あるいは24ヶ月後における群間差に有意差が認められた。

全症例	CV-001 n=402	プラセボ n=207	差(%) (CV-001 群 - プラセボ 群)	差の 95% 信頼区間	症例数(%) p 値 (Pearson ² 検定)
3 カ月	329 (81.8)	148 (71.5)	(10.3)	[3.1, 17.6]	
6 カ月	282 (70.1)	135 (65.2)	(4.9)	[-2.9, 12.8]	
9 カ月	263 (65.4)	109 (52.7)	(12.8)	[4.5, 21.0]	
12 カ月	246 (61.2)	96 (46.4)	(14.8)	[6.5, 23.1]	<0.001
15 カ月	226 (56.2)	89 (43.0)	(13.2)	[4.9, 21.5]	
18 カ月	218 (54.2)	98 (47.3)	(6.9)	[-1.5, 15.3]	
21 カ月	216 (53.7)	84 (40.6)	(13.2)	[4.9, 21.4]	
24 カ月	213 (53.0)	78 (37.7)	(15.3)	[7.1, 23.5]	<0.001

また、少なくとも中等度の視力低下(ベースラインから15-29文字の減少)をきたすまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線は以下のようであり、本剤群での視力低下までの時間はプラセボ群に比して有意に長いと考えられた(下記左図:中央値:本剤群 620 日、プラセボ群 360 日、p<0.001 Log-rank 検定)。また、Predominantly classic CNV の症例のみで比較した場合には、本剤群とプラセボ群の差がより明確化された(下記右図:中央値:本剤群 728 日、プラセボ群 274 日、p<0.001 Log-rank 検定)。



さらに classic CNV の進展率は、12ヶ月後において本剤群で 42.8 %、プラセボ群で 69.1 %、24ヶ月後において本剤群で 23.1 %、プラセボ群で 53.6 %であり、いずれの時点でも群間に有意差が認められた(Fisher の正確検定)。

有害事象は、本剤群で 94.0 % (378/402 例)、プラセボ群で 92.8 % (192/207 例)に認められ、死亡例は本剤群で 13 例、プラセボ群で 9 例の計 22 例認められたが、内訳は心肺疾患、癌等であり、因果関係はいずれの症例も「なし」又は「ありそうもない」と判定された。

死亡例以外の重篤な事象で眼に関する事象は、本剤群で 10 例、プラセボ群で 3 例の計 13 例認められ、内訳は以下のようであり、硝子体出血を発現した 2 例（本剤群 D 、プラセボ群 E ）が治験を中止した。

症例番号	年齢 / 性別	% Classic (ベースライン時)	有害事象 発現日	症状名 / 診断名	中止の 有無	治療との 関連性
本剤群						
D	7 歳 / 男性	0%	初回治療 87 日後	硝子体出血	継続	おそくなし
			初回治療 167 日後	網膜下出血(硝子体出血による)	継続	おそくなし
			7 回目治療翌日	治験対象眼の高度視力低下	継続	可能性あり
			初回治療 90 日後	網膜全剥離	中止	可能性あり
D	7 歳 / 男性	< 50%	初回治療 90 日後	脈絡膜上出血	中止	可能性あり
			初回治療 90 日後	硝子体出血	中止	可能性あり
			初回治療 90 日後	硝子体出血	中止	可能性あり
F	7 歳 / 男性	< 50%	3 回目治療 93 日後	網膜下および硝子体に達する大きな網膜下色素上皮血管腫	継続	可能性あり
G	7 歳 / 男性	< 50%	初回治療翌日	視力低下	継続	おそくあり
			初回治療 7 日後	漿液性網膜剥離の進行	継続	おそくあり
	8 歳 / 男性	< 50%	4 回目治療 440 日後	治験対象眼の硝子体出血	継続	おそくなし
	9 歳 / 男性	50%	4 回目治療 84 日後	治験対象眼の硝子体出血	継続	なし
	7 歳 / 女性	< 50%	初回治療 11 日後	硝子体出血	継続	おそくなし
H	7 歳 / 女性	< 50%	初回治療 4 日後	読字視力低下	継続	可能性あり
I	7 歳 / 女性	< 50%	5 回目治療 128 日後	硝子体出血	継続	可能性あり
プラセボ群						
	6 歳 / 男性	< 50%	初回目治療 11 日後	網膜下出血	継続	おそくなし
			初回治療 18 日後	手術に伴い網膜下出血悪化	継続	なし
E	7 歳 / 男性	50%	初回治療 91 日後	硝子体出血	中止	おそくなし
	8 歳 / 女性	50%	4 回目治療 201 日後	硝子体出血	継続	おそくなし

また、眼以外の重篤な有害事象で本剤との因果関係が「おそくあり」又は「可能性あり」と判定された事象は以下のようである。

症例 番号	年齢 / 性	有害事象発現日	症状名 / 診断名	中止の 有無	治療との 関連性
	7 / 男	2 回目治療 19 日後	出血性胃潰瘍	中止	おそくあり
	7 / 男	2 回目治療当日	右半身の痛み	中止	可能性あり
	7 / 女	2 回目治療当日	傍静脈注入	継続	明らかにあり
	7 / 女	初回治療 82 日後	貧血	継続	可能性あり
		初回治療 82 日後	上膊骨幹骨折	継続	なし
	6 / 女	5 回目治療 153 日後	胃癌	継続	可能性あり
	7 / 女	4 回目治療当日	治験薬の漏出による上肢の灼熱痛	継続	明らかにあり
F	7 / 男	3 回目治療 93 日後	網膜下出血	継続	可能性あり
		3 回目治療 93 日後	血管造影上の事象: 硝子体出血	継続	おそくなし
		3 回目治療 169 日後	失神発作	継続	おそくなし
H	7 / 女	初回治療 4 日後	読字視力低下	継続	可能性あり
		2 回目治療 5 日後	読字視力低下	継続	おそくあり
I	7 / 女	5 回目治療 128 日後	血管造影上の事象: 硝子体出血	継続	可能性あり
G	7 / 男	初回目治療翌日	視力低下	継続	おそくあり
		初回目治療 7 日後	漿液性網膜剥離の進行	継続	おそくあり
		初回目治療 5 日後	胸郭内痛	継続	可能性あり
		初回目治療 5 日後	悪心	継続	可能性あり
		初回目治療 5 日後	嘔吐	継続	可能性あり
		初回目治療 6 日後	十二指腸潰瘍	継続	可能性あり
		初回目治療 26 日後	白内障手術後の非被験眼の炎症	継続	なし

因果関係が否定できなかった有害事象は本剤群で 47.8 % (192/402 例)、プラセボ群で 33.8 % (70/207 例) に認められ、主なものは以下のとおりであった。

	CV-001 群		プラセボ群	
COSTART Preferred Term	n=402	%	n=207	%
副作用発現率	192	47.8	70	33.8
注射部位の副作用	58	14.4	10	4.8
注射部疼痛	41	10.2	1	0.5
注射部浮腫	25	6.2	1	0.5
注射部血管外漏出	21	5.2	6	2.9

注射部炎症	11	2.7	0	0.0
注射部出血	9	2.2	3	1.4
注射部過敏症	5	1.2	0	0.0
注射部変色	2	0.5	0	0.0
注射部線維化	1	0.2	0	0.0
頭痛	31	7.7	16	7.7
光線過敏性反応	12	3.0	0	0.0
悪心	11	2.7	6	2.9
注入に関連した背部痛	10	2.5	0	0.0
無力症	8	2.0	0	0.0
高ヒスロール血症	7	1.7	0	0.0
疼痛	5	1.2	0	0.0
めまい	5	1.2	2	1.0
高血圧	4	1.0	0	0.0
下痢	4	1.0	5	2.4
感覚鈍麻	4	1.0	0	0.0
そう痒(症)	4	1.0	1	0.5
発熱	3	0.7	0	0.0
便秘	3	0.7	0	0.0
嘔吐	3	0.7	3	1.4
糖尿	3	0.7	1	0.5
けいふ	3	0.7	2	1.0
眩暈	3	0.7	0	0.0
発疹	3	0.7	1	0.5
インフルエンザ 症候群	2	0.5	2	1.0
貧血	2	0.5	2	1.0
鼻炎	2	0.5	2	1.0
低血糖	2	0.5	1	0.5
咳嗽増加	2	0.5	1	0.5
ルアチン上昇	2	0.5	1	0.5
感覚器 (非照射眼での事象)	10	2.5	9	4.3
流涙障害	2	0.5	1	0.5
羞明	2	0.5	1	0.5
視力低下	2	0.5	1	0.5
試験対象眼における副作用	70	17.4	29	14.0
視覚異常 ^a	50	12.4	14	6.8
視覚異常	34	8.5	7	3.4
視力低下	22	5.5	7	3.4
視野欠損	17	4.2	3	1.4
眼痛	11	2.7	7	3.4
結膜炎	10	2.5	6	2.9
網膜下出血	5	1.2	0	0.0
羞明	4	1.0	2	1.0
流涙障害	4	1.0	1	0.5
AMD 進行	3	0.7	1	0.5
白内障	3	0.7	3	1.4
網膜剥離	3	0.7	0	0.0

以上から申請者は、本剤投与による PDT で、視力低下を抑制できることが明らかとなり、その効果は 24 ヶ月後においてもプラセボを上回っており、視覚異常や注射部位での副作用が多く認められたものの忍容性に問題はないと考えられた旨を説明した。

(4)より広範な加齢黄斑変性症患者における第 Ⅲ 相試験(添付資料ト-8 プロトコル番号: BPD OCR 003: VIP)

早期段階の CNV を有する AMD 患者 (新しい classic CNV 又は classic CNV のない occult CNV) で、比較的視力が低下していない患者 (classic CNV: 最高矯正視力 70 文字以上<ETDRS>、20/40 以上<snellen>、occult CNV: 最高矯正視力 50 文字以上<ETDRS>、20/100 以上<snellen>)(目標症例数 290 例)を対象として、本剤投与による PDT の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検

比較試験が実施された。観察期間は 24 ヶ月で、用法・用量は、本剤 6 mg/m² 又はプラセボを 10 分間かけて静脈内投与し、投与 15 分後にダイオードレーザー（600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 50 J/cm²）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 からの漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。なお、無作為化にあたって、施設による層別割付が行われている。

総症例数 339 例（本剤群 225 例、プラセボ群 114 例）全例が有効性及び安全性の解析対象であり、24 ヶ月まで試験を継続し完了した患者は 298 例（本剤群 196 例、プラセボ群 102 例）であった。

主要評価項目である治療に対するレスポンス率（最高矯正視力の低下がベースラインから 15 字（3 ライン）未満の患者の総症例数に占める割合）は、プラセボ群に比して本剤群で高く推移し、12 ヶ月の時点では有意差は認められなかったが、24 ヶ月の時点では群間に有意差が認められ（本剤群：46.2 % (104/225 例)、プラセボ群：33.3 % (38/114 例)）、本剤の有効性はプラセボよりも優れていると考えられた。また本剤による視力低下の抑制効果についても認められた。

有害事象は本剤群で 89.3 %（201/225 例）、プラセボ群で 82.5 %（94/114 例）に認められ、死亡例は本剤群で 4 例、プラセボ群で 3 例の計 7 例認められたが、内訳は心肺疾患、肺炎等であり、因果関係はいずれの症例も「なし」又は「ありそうもない」と判定された。

死亡以外の重篤な有害事象は本剤群で 61 例、プラセボ群で 29 例の計 90 例認められ、このうち本剤群で因果関係が否定できない事象は以下のとおりであった。

症例番号	年齢/性	有害事象 発現日	発現事象	中止の 有無	治療との 関連性
7	/男	初回治療 2 日後	重度の視力低下	中止	可能性あり
7	/男	5 回目治療 99 日後	自然気胸	中止	ありそうもない
8	/女	3 回目治療 5 日後	貧血	中止	可能性あり
8	/女	初回治療 3 日後	視力低下	中止	ありそうもない
8	/男	6 回目治療 8 日後	網膜下および網膜下色素上皮の多量出血	中止	おそらくあり
8	/女	初回治療 1 日後	視力低下	中止（患者の 希望による）	おそらくあり
6	/女	初回治療 1 日後	読書視力低下	中止	おそらくあり
7	/女	初回治療当日	重要な視力低下	中止	おそらくあり
* 9	/男	初回治療当日	重要な視力低下	中止	おそらくあり
8	/女	初回治療 2 日後	視力低下	中止	ありそうもない
		初回治療 2 日後	霧視		ありそうもない
8	/男	初回治療 2 日後	視力低下（非照射眼）	中止	ありそうもない
		初回治療 4 日後	黄斑出血（非照射眼）		可能性あり
		初回治療 4 日後	視力低下（治療対象眼）		可能性あり
		初回治療 20 日後	硝子体出血（非照射眼）		可能性あり
7	/男	5 回目治療 8 日後	一過性の視力喪失	継続	可能性あり
6	/女	初回治療当日	治療直後の中心暗転（治療対象眼）	継続	おそらくあり
8	/男	2 回目治療 75 日後	中心視力の低下（治療対象眼）	継続	可能性あり
7	/男	2 回目治療 5 日後	視力低下（治療対象眼）	継続	ありそうもない
		3 回目治療 87 日後	左膝感染症		可能性あり
7	/男	初回治療当日	視力低下（治療対象眼）	継続	おそらくあり
		4 回目治療 165 日後	狭心症		なし
		4 回目治療 165 日後	二枝冠動脈疾患		なし
		4 回目治療 165 日後	心筋梗塞		なし
8	/男	2 回目治療 13 日後	右頸動脈閉塞	継続	なし
		7 回目治療 2 日後	治療後の視力低下（治療対象眼）		おそらくあり
8	/男	2 回目治療 6 日後	硝子体出血（治療対象眼）	継続	おそらくあり

*：初回治療当日に重度の視力低下が発現し治療を中止した症例で、初回治療 636 日後には肺炎で死亡しており、死亡症例一覧にも記載されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は本剤群で 42.7 %（96/225 例）、プラセボ群で 18.4 %（21/114 例）に認められ、主なものは以下のとおりであった。

COSTART	本剤群		プラセボ群	
Preferred Term	n=225	%	n=114	%
副作用発現症例	96	42.7	21	18.4
注射部位の副作用	15	6.7	4	3.5
注射部変色	2	0.9	0	0.0
注射部浮腫	6	2.7	0	0.0
注射部血管外漏出	9	4.0	3	2.6
注射部出血	1	0.4	0	0.0
注射部過敏症	2	0.9	0	0.0
注射部炎症	5	2.2	1	0.9
注射部疼痛	8	3.6	1	0.9
注射部反応	2	0.9	0	0.0
悪心	6	2.7	1	0.9
注入に関連した背(部)痛	5	2.2	0	0.0
頭痛	4	1.8	3	2.6
腹痛	4	1.8	0	0.0
無力症	3	1.3	0	0.0
悪寒	2	0.9	1	0.9
異常感覚	2	0.9	1	0.9
発疹	2	0.9	1	0.9
貧血	2	0.9	0	0.0
感覚器障害（非照射眼）				
視覚障害	7	3.1	1	0.9
視覚異常	6	2.7	1	0.9
視覚欠損	1	0.4	0	0.0
治療部位 眼				
(治験対象眼の副作用)	72	32.0	14	12.3
視覚障害	67	29.8	9	7.9
視覚異常	32	14.2	5	4.4
視力低下	42	18.7	6	5.3
視野欠損	24	10.7	2	1.8
眼痛	4	1.8	1	0.9
網膜下出血	4	1.8	3	2.6
眼の乾燥	3	1.3	0	0.0
眼の障害	3	1.3	0	0.0
硝子体出血	3	1.3	2	1.8
AMD進行	2	0.9	0	0.0
結膜炎	2	0.9	4	3.5
羞明	2	0.9	0	0.0
網膜浮腫	2	0.9	0	0.0

以上から申請者は、早期段階の CNV を有する AMD 患者及び比較的視力が低下していない患者においても本剤の有効性が示され、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

< 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。

(1) 国内外の試験成績の比較及び海外臨床試験の外挿性

1) AMD の自然経過における日本人と外国人との差異について

審査センターは AMD について、国内外で自然経過が同じであると申請者が主張していることの根拠を提示するとともに、AMD における classicCNV と occult CNV の割合やその後の経過等における民族差の有無を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、

- ・日本人患者における AMD の自然経過を示すデータとしては、国内第 Ⅲ 相臨床試験(添付資料ト-2 及びト-7) に参加した患者の投与前のデータがあり、1 年間で約 24 文字に相当する視力低下が認められていること

- ・ 国内で中心窩 CNV を有する患者を対象に検討された試験では、1 年間で約 7～24 文字の視力低下（平均値）が報告されていること（万代道子他，眼科, 38: 1045-1052、松橋英昭他，日眼会誌, 103: 456-463）（なお、視力から文字数への変換は申請者が実施）
- ・ 海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP）のプラセボ群では、1 年間で約 17 文字の視力低下が認められたこと

などから、本疾患は民族によらず無治療において視力が悪化すると考えられ、日本人に於ける視力の悪化の程度は、外国人での場合と同様であると考える旨を説明した。

審査センターは、国内第 Ⅲ 相臨床試験（添付資料ト-2）では CNV が確認され、最高矯正視力が ETDRS で 34～73 文字である症状が悪化した症例を選択していたこと、申請者が提示した文献でも、無治療において CNV 漏出が改善し、視力が維持あるいは改善している症例が存在することなどから、日本人と外国人で本疾患の自然経過が同様であると考えられる明確な根拠は提示されていないと考える。また、試験期間を考慮せずに視力が維持された症例の割合を評価することも不適切であると考え。しかしながら、海外において本剤のプラセボに対する優越性が検証されていること、国内試験での症例における視力低下の推移（速度）は、治療前に比べて治療後に顕著に抑制されていると考えられること、国内の試験成績は海外での成績を上回っていることなどから、本治療の本邦における有効性は示唆されていると考えられ、本疾患が希少疾病であることを鑑みると、これらの成績により本剤の有効性を評価することは可能と判断した。なお、視力悪化率等についての国内外の差異についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

2）国内外の主要評価項目の相違について（主要評価項目の妥当性について）

審査センターは国内の臨床試験では CNV 進展率を主要評価項目としているが、海外では視力の低下（治療に対するレスポンス比率）を主要評価項目としており、これらの評価項目設定までの経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本疾患で視力を評価することは重要であり、海外での大規模二重盲検比較試験（添付資料ト-6 TAP）では、視力低下率を主要評価項目とし、本剤投与による PDT はプラセボよりも有意に視力低下を抑制することが明らかになったことを説明した。一方で申請者は、国内での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）を計画する際には、本邦で AMD は希少疾病であり集積できる症例数が限られていたことから、自覚的な視力よりも客観的な指標を採用して海外試験の結果と比較し有効性を確認しようと考えたこと、検討の結果、主要評価項目として classic CNV 進展率を採用し、classic CNV の評価は国内外とも同一の評価機関（PRC）で実施したことから、客観的で統一した結果を得ることが可能と考えたこと、なお視力については副次評価項目として採用し、これらの計画については医薬品機構との相談結果を踏まえており、予め中央薬事審議会医薬品第三調査会（平成 年 月及び 月に開催）で検討され合意されていることを説明した。

また、審査センターは、CNV の閉塞効果と視力との相関関係についてデータを示して説明するよう求めた。

申請者は、国内外の臨床試験（添付資料ト-2 及びト-7 JAT、添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）について、CNV 閉塞効果により層別した視力の結果を示して、12 ヶ月目の時点で、classic CNV が進展した患者では、classic CNV が進展しなかった患者（classic CNV の完全閉塞、微小閉塞、部分閉塞を含む）に比べて、視力がベースライン時と比較して大きく低下しており、国内臨床試験（JAT）では、classic CNV 閉塞のグレードとベースラインからの平均視力変化は、よく相関していたことを説明した

(以下表参照)。

	試験	12 ヶ月目におけるベースラインからの平均視力の変化 (文字数)
12 ヶ月目における Classic CNV の進展	TAP - ヴェルシムリン (n=172) - プラセボ (n=143)	-15.7 -19.9
	VIP - ヴェルシムリン (n=52) - プラセボ (n=38)	-27.8 -25.0
	JAT - ヴェルシムリン (n=12)	-10.5
12 ヶ月目における Classic CNV の微小閉塞 (<50%)	TAP - ヴェルシムリン (n=70) - プラセボ (n=22)	-4.9 -10.5
	VIP - ヴェルシムリン (n=35) - プラセボ (n=18)	-18.8 -20.6
	JAT - ヴェルシムリン (n=9)	-0.9
12 ヶ月目における Classic CNV の部分閉塞 (50-<100%)	TAP - ヴェルシムリン (n=47) - プラセボ (n=11)	-8.1 -13.5
	VIP - ヴェルシムリン (n=2) - プラセボ (n=0)	-21.0 --
	JAT - ヴェルシムリン (n=10)	+7.5
12 ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞 (100%)	TAP - ヴェルシムリン (n=93) - プラセボ (n=26)	-7.1 -11.7
	VIP - ヴェルシムリン (n=125) - プラセボ (n=55)	-10.4 -16.0
	JAT - ヴェルシムリン (n=32)	+7.8

また、申請者は海外の臨床試験成績について 24 ヶ月の時点における CNV 閉塞効果と視力変化の関連についても検討して結果を示し、12 ヶ月の時点の場合と同様に、classic CNV が進展した患者では、視力が大きく低下していたことを説明した (TAP における視力変化: classic CNV 進展患者 -22.4 文字、classic CNV 完全閉塞 -10.9 文字)。

さらに審査センターは、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) チャートにより視力を評価することのメリット及びデメリットについて、他の視力表との比較を含め説明するよう申請者に求めた。

申請者は ETDRS チャートの視力表は臨床試験における視力評価表の gold standard として欧米では広く認識されていること (International Council of Ophthalmology, 2002) 従来の視力表 (Snellen チャート, Decimal チャート) に比べると低視力に対しての感度が高く、低視力を正確に測定するために特に使用されること (Ferris FL III et al, *Am J Ophthalmol*, 94:91-96, 1982) などを説明し、ETDRS チャートを用いることで、低視力での変化を同等に評価でき、判読できた文字数をスコア化できるなどのメリットがあり、デメリットとしては視力測定に時間を要し、測定者へのトレーニングが必要なことなどがあげられると説明した。また申請者は、国内臨床試験 (添付資料ト-2 JAT) の結果を複数の視力表で換算した結果についても示し、他の視力表よりもより細かな変化を捉えることが出来た旨を説明した (下表参照)。

	ベースライン	1 週間後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後
ETDRS	50.8	53.8	53.5	52.6	53.1	53.8
Snellen	20/100+1	20/80-1	20/80-1	20/80-2	20/80-2	20/80-1
Decimal	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
LogMAR	0.68	0.62	0.62	0.64	0.64	0.62

審査センターは、本剤投与による PDT の有効性を評価する上で重要なことは視力低下を防止できるか否かであると考え。国内での臨床試験では、視力変化は主要評価項目として設定されていないものの、提出された資料から classic CNV の閉塞は視力低下の防止につながることが示唆されていると考えられ、海外では、本剤投与による PDT でプラセボを上回る視力低下の抑制効果が検証されているこ

とから、本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないものとする。

3) 国内臨床試験結果の解釈について

国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）の結果を海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP）での結果と比較すると、数値上ではより良好な結果となっているが、国内臨床試験で組み入れられた患者の背景を比較すると、海外に比べて病変サイズが小さく、predominantly classic CNV を有する患者の割合も少ないなど、差が認められることから、これら患者背景が評価に及ぼす影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JAT 試験と TAP 試験で同じ選択基準・除外基準を用いていたが、TAP 試験と比較すると、JAT 試験では、男性の割合及び若年の割合が高く、病変サイズが小さく、predominantly classic CNV 患者の割合が低かったこと、そのため、TAP 試験の結果を JAT 試験の患者のサブセットと釣り合うよう調整して追加解析を実施した結果を示し（以下表参照）、TAP 試験の患者背景を JAT に合わせる事により、classic CNV 完全閉塞率は、TAP 全集団よりも良くなる傾向にあったが、調整した場合でも JAT 試験での結果（classic CNV の進展率及び完全閉塞率あるいは平均視力スコア等）は、いずれの観察時期でも TAP 試験での結果より優れていたことなどを述べ、TAP 試験の成績は JAT 試験のベースラインの特性を考慮しても、両試験結果間での差異を説明することは出来なかったことを説明した。

Classic CNV 閉塞グレード	試験	3 ヶ月目 (%)	6 ヶ月目 (%)	9 ヶ月目 (%)	12 ヶ月目 (%)
完全閉塞 (100%閉塞)	JAT	39.1	46.9	48.4	50.0
	TAP 調整集団	23.4	23.4	28.1	26.6
	TAP 全患者(ITT)	14.4	15.9	20.4	23.1
部分閉塞 (50% , < 100%)	JAT	21.9	18.8	17.2	15.6
	TAP 調整集団	6.3	7.8	14.1	9.4
	TAP 全患者(ITT)	10.7	12.2	12.7	11.7
微小閉塞 (< 50%)	JAT	23.4	10.9	14.1	14.1
	TAP 調整集団	25.0	21.9	10.9	20.3
	TAP 全患者(ITT)	29.4	25.9	20.1	17.4
進展	JAT	14.1	20.3	18.8	18.8
	TAP 調整集団	42.2	46.9	46.9	40.6
	TAP 全患者(ITT)	41.3	41.8	42.5	42.8
評価不能/ 写真なし	JAT	1.6	3.1	1.6	1.6
	TAP 調整集団	3.2	0.0	0.0	3.1
	TAP 全患者(ITT)	4.2	4.2	4.2	5.0

TAP 調整集団は、JAT 患者の背景と釣りあうように、症例数 1:1 (N=64)の割合で選択して算定

審査センターは、国内臨床試験ではプラセボ群が設定されておらず、海外臨床試験と成績が異なる原因についても不明であることから、これら国内試験成績を単純に海外の成績と比較して、国内の成績は良好であったと結論付けることは出来ないとする（なお、審査センターは申請者が提示した「調整集団との比較」に基づく考察の妥当性を評価することは困難であるとする）。しかしながら、国内においても classic CNV の閉塞効果は示されていると考えられ、海外試験成績も踏まえると本邦における本剤投与による PDT の有効性は示されていると判断して差し支えないとする。

4) 用法・用量について

国内では本剤の用法・用量の設定試験が実施されていないが、本邦での用法・用量を海外と同一とすること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、最終的に設定された用法・用量は、海外第 / 相試験（添付資料ト-5 BPD OCR 001）の結果に基づき設定されており、本試験では、6 あるいは 12 mg/cm² の用量を用いて、光照射エネルギー量を変化させ、最適な条件が検討されたこと、その結果、光照射エネルギーについては 50 J/cm² より低いと効果は得られず、高く(100 あるいは 150 J/cm²)しても効果が増大することはなく、12 mg/cm²

に増量した場合（REGIMEN 3）には他よりも視力の悪化が顕著で、有効性及び安全性から考えると REGIMEN 4（本剤 6 mg/m²を 10 分間静脈内持続投与し、投与開始 15 分後に 50 J/cm²の光照射）が最適な条件であると考えられたことを説明した。

なお、REGIMEN 3 で重度の視力低下が認められているが、この理由として申請者は、高い光照射エネルギー（150 J/cm²）の影響により高い閉塞効果が得られた一方で、非選択的な網膜血管分枝の閉塞をももたらし、結果として視力の低下を引き起こしたこと、高用量（12 mg/m²）のベルテポルフィンを用いて光照射までの時間を遅く設定（投与開始後 30 分）したことで、ベルテポルフィンが血管外に分布した結果、より大きな非選択的な組織の損傷を引き起こし、CNV の再灌流あるいは CNV の増殖を促進する炎症反応とサイトカインの生成が生じたこと、が考えられると考察した。

その上で申請者は、本邦での用量設定について、6 mg/m²投与時で日本人の薬物動態は外国人と同様であると考えられたこと（へ項参照、海外：添付資料ト-4 BPD PK 001A、国内：添付資料ト-1 BPD PK 001B）、本邦での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）開始時には海外プラセボ対照試験の成績（添付資料ト-6 TAP）が既に明らかとなっており、海外で承認されていたことから、より低用量での検討を国内で実施することは本疾患の重篤性を考えると、適切ではないと考えたこと、海外と同一の用法・用量により実施された本邦での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）で本剤投与による PDT の有効性及び安全性が確認されたことなどから、海外での用法・用量と同じ用法・用量を本邦で設定することは適切であるとする旨を説明した。

審査センターは、本剤投与による PDT の用法・用量については国内で詳細に検討することが望ましいと考えるが、本申請の対象となる AMD が希少疾病であることを考慮し、失明にいたる進行性の重篤な疾患であること、海外でプラセボ対照試験が実施され、当該用法・用量についての妥当性が確認されていること、国内での臨床試験成績についても評価可能と考えることなどから、現時点では、本邦における用法・用量は海外と同一に設定することでやむを得ないものとする。

5) 効能・効果について

審査センターは、欧米では本剤の効能・効果は、「classic CNV を主とする」というように限定されており、occult CNV を主とする患者は対象となっていないことから、効能・効果が限定されるに至った経緯を説明するとともに、本邦における効能・効果をより厳密にする必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、海外臨床試験成績（添付資料ト-6 TAP）を CNV 病変により層別して解析した結果、Predominantly Classic CNV を有する患者で最も有効であることが示唆されたため、海外においては限定した効能・効果とした上で申請し承認されたこと、この申請以降に得られた試験成績（添付資料ト-2 JAT 及び添付資料ト-8）では、classic CNV を有しない occult CNV 患者においても有効であることが明らかとなったことを説明し、これらの試験結果を踏まえて、欧米諸国で「occult CNV」も対象とする適応の拡大を申請しており、EU では 2002 年 8 月 22 日に「occult CNV」への適応が承認され、効能・効果は、「Classic CNV を主とする中心窩下脈絡膜新生血管、急性及び継続的な疾患の進展を伴う Occult CNV を有する中心窩下脈絡膜新生血管、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う病的近視」に変更されたことを説明した。その上で申請者は、本邦で実施した臨床試験結果からも本剤投与による PDT は classic CNV の割合に依存するものではないことが確認されており、本邦での効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切であるとする旨を回答した。

審査センターは、classic CNV あるいは occult CNV の割合により、CNV の閉塞効果あるいは視力低

下の抑制効果に差が認められるか整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP）では、病変別のサブグループ間で差を検出できるような試験デザインではなかったことを説明した上で、ベースラインにおける病変の種類及びサイズにより層別した結果を示して次のように説明した。

まず CNV の閉塞効果については、ベースラインにおける病変に占める classic CNV の割合あるいは病変のサイズにより大きな差は認められないと考えることを述べた（下表参照）。

ベースライン時における病変に占める classic CNV の割合により層別した閉塞効果

ベースライン時		Classic CNV		Occult CNV	
		完全閉塞及び部分閉塞	進展	完全閉塞及び部分閉塞	進展
Predominantly Classic CNV (classic CNV 50%超)	12 ヶ月後	27.0 % (43/159)	57.2 % (91/159)	32.7 % (52/159)	58.5 % (93/159)
	24 ヶ月後	56.6 % (90/159)	28.9 % (46/159)	59.8 % (95/159)	30.2 % (48/159)
Minimally classic CNV (classic CNV 50%以下)	12 ヶ月後	36.1 % (73/202)	37.6 % (76/202)	21.2 % (43/202)	70.8 % (143/202)
	24 ヶ月後	62.9 % (127/202)	20.3 % (41/202)	49.1 % (99/202)	40.1 % (81/202)
Occult CNV (No Classic)	12 ヶ月後	58.5 % (24/41)	12.2 % (5/41)	9.8 % (4/41)	70.7 % (29/41)
	24 ヶ月後	63.4 % (26/41)	14.6 % (6/41)	41.5 % (17/41)	48.8 % (20/41)

ベースライン時における病変のサイズにより層別した閉塞効果

ベースライン時		Classic CNV		Occult CNV	
		完全閉塞及び部分閉塞	進展	完全閉塞及び部分閉塞	進展
4 Disk Area 以下	12 ヶ月後	30.5 % (60/197)	49.7 % (98/197)	31.5 % (62/197)	59.4 % (117/197)
	24 ヶ月後	59.9 % (118/197)	23.9 % (47/197)	59.4 % (117/197)	33.5 % (66/197)
4 Disk Area 超	12 ヶ月後	39.5 % (77/195)	35.9 % (70/195)	18.5 % (36/195)	75.4 % (147/195)
	24 ヶ月後	61.5 % (120/195)	21.5 % (42/195)	45.1 % (88/195)	42.6 % (83/195)

次に視力低下の抑制作用について、ETDRS による平均視力スコアの変化量(平均値)は、predominantly classic CNV の場合にプラセボよりも有意な改善(視力低下の抑制)が認められ、occult CNV(No classic) の場合にも 12 ヶ月時点で有意な結果が得られたが、minimally classic CNV の場合にはいずれの時点でもプラセボに対する有意差を示せなかったことを説明した（下表参照）。

TAP 試験でのベースラインからの平均視力スコアの変化

		本剤群	プラセボ群	差	P 値 (t 検定)
Predominantly classic CNV (classic CNV 50%超) 本剤 n=159, プラセボ n=83	12 ヶ月	-9.9	-20.8	10.9	<0.001
	24 ヶ月	-11.7	-22.6	10.9	<0.001
Minimally classic CNV (classic CNV 50%以下) 本剤 n=202, プラセボ n=104	12 ヶ月	-12.5	-14.4	1.9	0.330
	24 ヶ月	-14.9	-17.0	2.1	0.340
Occult CNV (no classic) 本剤 n=41, プラセボ n=20	12 ヶ月	-9.6	-19.0	9.4	0.054
	24 ヶ月	-12.9	-21.0	8.1	0.119

その上で申請者は、minimally classic CNV で有効性が認められなかった原因として、病変サイズの大小が考えられ、病変サイズが小さい場合（4 disk area 以下）には minimally classic CNV の場合にも視力に対する改善効果が認められたことを説明した（下表参照）。

		本剤群	プラセボ群	差	P 値 (t 検定)
12 ヶ月後	4 DA 以下	-9.0 n=77	-17.0 n=40	8.0	0.017
	4 DA 超	-15.0 n=122	-12.6 n=61	-2.4	0.362
24 ヶ月後	4 DA 以下	-9.8 n=77	-17.8 n=40	8.0	0.026
	4 DA 超	-18.5 n=122	-16.4 n=61	-2.1	0.482

なお、病変サイズが判定不能とされた症例が本剤群で 3 例、プラセボ群で 3 例認められたため、症例数は視力スコアでの症例数と異なっている。

さらに申請者は、国内試験（添付資料ト-2 及びト-7 JAT）の結果についても同様に検討し、CNV 閉塞効果については、海外と同様 classic CNV の占める割合や病変サイズにより大きな差は認められなかったこと、視力低下については classic CNV の占める割合によらず治療効果が得られていると考えること等を説明した。

以上から申請者は、本剤投与による PDT で病変の種類やサイズにかかわらず CNV 閉塞効果が認められ、視力に対する効果は海外では minimally classic CNV の場合に明らかではなかったが、本試験の ITT 解析対象における結果や occult CNV 患者を対象とした試験（添付資料ト-8 VIP）及び国内の試験結果を踏まえると、本剤は病変部における CNV の割合等で区別する必要はなく、いずれの患者にも有効であると考え旨を説明した。

審査センターは、海外で新たに実施された臨床試験成績（添付資料ト-8）や国内試験の結果から、Predominantly classic CNV だけでなく Occult CNV に対する有効性も示されていると考え、本疾患が希少疾病であることを踏まえると、本邦における効能・効果は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切と考えるが、詳細は専門協議を踏まえて判断することとしたい。

6) 写真判定の標準化について

審査センターは、国内外の臨床試験における眼底写真の評価は、同一の Photograph Reading Center (PRC) で実施しており、試験間で評価にばらつきは生じていないと申請者が説明していることについて、眼底写真の撮影技術も含めて、実際に臨床試験で実施された評価方法の標準化のための対策について詳細を説明するよう求めた。

申請者は、欧米諸国での臨床試験と同様に国内の臨床試験においても写真撮影の標準化に関する規定をプロトコル上で記載していたこと、実際には 治験で使用するカメラ及びフィルムの限定、 治験開始前に写真撮影者が撮影した写真の質を PRC が評価（改善が必要と考えられた場合には問題点を確認し、再撮影を実施） 症例サンプルに対して病変サイズ、治験への組み入れの適切性等、判断の統一化を実施したと説明した。その上で申請者は、臨床試験における写真の質（フォーカス／鮮明度、立体性、領域確定）は国内外の臨床試験で同様であり、国内試験で問題があると考えられたケースはなく、最終的な評価は国内外とも同一の PRC においてブラインド下で複数の者により実施していることから、施設間及び試験間での評価におけるバラツキは最小限であると考え旨を説明した。

審査センターは、評価の標準化を行ったにもかかわらず、除外基準に定められている「中心窩下に CNV が存在しない患者」も組み入れられていることから、このような症例が組み入れられた経緯及び該当する症例の経過について説明するよう求めた。

申請者は、治験に組み入れる事の適切性については、治験担当医師によって判断することとされており、組み入れられたいずれの患者も中心窩下に CNV を有すると判断されていること、一方、治験組

み入れの適切性について PRC は判断していないが、総括報告書に記載されている病変の特性（中心窩下であるか否か）については PRC の判断に基づき記載していること、その結果、治験担当医師と PRC との間でわずかな解釈の違いが生じたと考えられるが、PRC は当該患者への治験参加を継続することについて同意したことを説明した。なお申請者は、CNV 進展率あるいは完全閉塞率を病変部位の差異により層別した結果についても示し、少数例での検討でありばらつきも認められるが、本質的に違いはないと考える旨を併せて回答した。

審査センターは、プロトコルで PRC の判断を最終的に優先する旨を規定するのであれば、治験組み入れに際しても PRC の判断を反映できるように予め計画しておくべきであったと考える（治験担当医師と PRC との判断の相違については、GCP 実地調査の時点でも明らかとなっており、改善するよう申請者に対して指導が行われた（「3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断」参照））。

（2）再治療について

本剤投与を用いた PDT により AMD の再治療を実施することについて、具体的な基準を示し、必要性の判断にばらつきが生じていなかったか及び再治療後も再発する患者が認められていることから、本治療を長期間、例えば生涯にわたり繰り返し実施する必要性があるのかという点について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、再治療の要否に関する判断基準は国内外ともに同一であり、「CNV 漏出（CNV の再灌流）が存在すると医師が判断した場合」と定められていること、治験担当医師間でのばらつきをなくすため治験開始前に標準化のためのトレーニングを実施したこと（上記（1）「6）写真判定の標準化」参照）ほとんどの場合 CNV 漏出が存在すれば、かなりの量の蛍光色素漏出が認められるため判断は容易であるが、少量の蛍光色素漏出しかない場合には、「漏出」か「染色」か解釈が分かれる可能性があること、実際に国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）では 28 例で漏出の有無について PRC と治験担当医師との間で判断が異なったが、海外試験でも同様の差異が認められており、再治療については治験担当医師の判断で実施され、治療のメリットが得られたことを説明し、これらの差異は試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

また申請者は、本剤投与による PDT を生涯にわたり繰り返して実施する必要性について、本治療を何回実施する必要があるかを患者のベースライン背景から予測することは出来ないが、臨床試験の結果から、再治療の回数は時間の経過とともに減少することが確認されており（以下表参照）本剤投与による PDT を長期にわたって実施する必要はないと考える旨を説明した。

		3 ヶ月目	6 ヶ月目	9 ヶ月目	12 ヶ月目	15 ヶ月目	18 ヶ月目	21 ヶ月目
	最大治療回数	2	3	4	5	6	7	8
海外臨床試験 （添付資料ト-6 TAP）	平均治療回数	1.9	2.7	3.4	4.0	4.6	5.1	5.6
	再治療を行った患者率	90.5% (364/402)	79.1% (318/402)	69.7% (280/402)	63.7% (256/402)	57.0% (229/402)	53.2% (214/402)	45.0% (181/402)
国内臨床試験 （添付資料ト-2 及びト-7 JAT）	平均治療回数	1.7	2.3	2.8	3.2*	3.5*	3.7*	3.8*
	再治療を行った患者率	70.3% (45/64)	62.5% (40/64)	51.6% (33/64)	37.0%* (17/46)	28.3%* (13/46)	17.4%* (8/46)	13.0%* (6/46)

*：国内 12 ヶ月目以降のデータは、継続投与試験での結果であり固定前のデータである。

また申請者は、長期に投与した場合あるいは治療回数が多い場合に有害事象が増加することなく、長期投与時の安全性についても問題はないと考えることを併せて説明した。

審査センターは、本剤投与による PDT のリスクを低減するためにも、再治療については慎重に判断する必要があると考えており、臨床試験においても再治療の基準はより厳密に規定しておくべきであ

ったと考える。再発・再燃までの期間には個人差があるが、再治療を要する症例の多くは本剤投与による PDT 施行後 12 週程度までに再発・再燃している場合が多く、本剤投与による PDT 施行後の早期には、患者の病状の変化をより慎重に観察する必要があると考える。再治療をするにあたっては病状の変化を詳細に検討し、リスクとベネフィットを勘案した上で実施すべきであると考え。

また、市販後には再治療例も含めて、本剤投与による PDT を施行した患者の長期予後について調査する必要があると考える。

(3) 本剤投与時あるいは投与後の光線曝露への対策について

本剤が光感受性物質であることから、本剤投与後の血中濃度推移、照射条件による障害の程度等を踏まえ、光線曝露への対策が十分であるか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤投与後 2 日間は、太陽光などの強い光を曝露しないよう皮膚や眼を保護する必要があると考えているが、暗所ではなく、室内光程度の光に対する曝露は許容できると考えていることを説明した。その理由として申請者は、国内外で実施した第 Ⅲ 相試験(国内:添付資料ト-1 BPD PK 001B、海外:添付資料ト-4 BPD PK 001A)で、本剤 6 mg/m²を 10 分間かけて静脈内投与した場合に、血漿中未変化体濃度の消失半減期は 5~6 時間であり、投与 48 時間後には定量限界($\mu\text{g/mL}$) 以下であったこと、マウスに臨床用量(6 mg/m² 0.15 mg/kg)よりも高用量である 4 mg/kg を投与した場合にも本剤が皮膚や眼に残存することは認められず、20 mg/kg 投与後 24 時間後に光照射した場合にも毒性は認められなかったこと(二項参照) 海外(白人)で患者を対象に実施した臨床試験では紅斑を出現させるのに必要な光照射エネルギーは、本剤投与直後には投与前よりも減少し光感受性が亢進していたが、本剤 6 mg/m² 投与 48 時間後までには光感受性は投与前のレベルまで回復したことが確認されていること(Houle JMH et al, *Retina*, 22: 691-697, 2002) 光に対する保護は皮膚タイプから考えて白人よりも日本人で高いと考えられ、白人で得られた結果から日本人での安全性を担保できると考えることを説明した。また、申請者は、通常の室内光は 200~500 ルクス、眼科手術における照度も 1000~2000 ルクス程度であり、2000 ルクス(太陽と同様のスペクトルをもつとして換算すると 2.1 mW/cm² に相当)の光でレーザー照射時と同様のエネルギー(50 J/cm²)に到達するためには 6.5 時間要することとなり、本剤の半減期(5~6 時間)を考慮すると、通常の光で本剤が活性化されるレベルに到達する可能性は低いと考えられること、国内第 Ⅲ 相臨床試験では光保護期間を 1 日と定めていたが、光過敏症反応は 1 例も認められなかったこと等を説明した。

なお申請者は、光保護期間が米国では 5 日間、日本をはじめそれ以外の国では 2 日間と設定していることについて、米国では光保護期間をより延長することで、少なくとも 2 日間は患者が光保護を遵守してくれるだろうという FDA の考えから、5 日間の光保護期間が設定されたが、保護期間を長くすることで患者の遵守が改善するとの根拠はなく、必要最小限の期間を設定した方が遵守されやすいと考える旨を説明し、2 日間と設定していることは適切であると回答した(審査センター注: FDA の見解に対する裏づけとなる資料は提示されていない)。

審査センターは、本剤の薬物動態特性、国内での臨床試験成績等を踏まえると、2 日間という光保護期間は妥当と思われるが、海外臨床試験(添付資料ト-6 TAP)で 3 日目に光過敏症を発現している症例が 2 例あることなども踏まえて、更なる注意喚起の必要性等について専門協議で検討することとしたい。

(4) 安全性について

1) 視覚障害について

有害事象として多く認められている視覚障害（視力低下、視野欠損等の重篤例を含む）について説明し、本剤の安全性を評価する上で問題となることのないか、リスク・ベネフィットの観点も踏まえて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）で有害事象として報告された視覚障害（視力低下、視野欠損及び視覚異常）は主に患者の訴えによる自覚的な症状であり、当該試験の本剤群で治療眼に視覚障害を発現した患者におけるベースラインからの視力スコアの低下（平均値）は、プラセボ群よりも小さく本剤投与による PDT の有効性は認められ、ベネフィットはリスクを上回ると考える旨を説明した（TAP 試験での 24 ヶ月後におけるベースラインからの平均視力スコアの変化：視覚障害発現患者 -13.6、プラセボ群-19.6 $p=0.011$, t 検定）。

審査センターは、国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）において、視覚障害を発現した症例の詳細を提示し、視力への影響等を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では 12 ヶ月目までのデータで視覚障害を発現した症例は 14 例であり、視力低下（ベースラインから 15 文字以上低下）9 例＜因果関係：疑われる 4 例、なし 5 例＞、変視症悪化＜疑われる＞及び視力低下＜疑われる＞1 例、網膜下出血による視力低下＜疑われる＞及び光視症＜なし＞1 例、変視＜なし＞1 例、霧視 1 例＜疑われる＞、右上部が見えにくい 1 例＜疑われる＞であったことを説明した上で、これら視覚障害が発現した症例で本剤投与による PDT 施行後 12 ヶ月目における CNV 閉塞及び視力への効果は、他の視覚障害が発現していない患者に比して低く（以下表参照）本剤投与による PDT に反応しない症例である可能性が示唆されるが、ベースラインからの平均視力変化は、海外 TAP 試験（添付資料ト-6）におけるプラセボ群での値（-17.4 文字）と同様であり、自然経過より悪化しているわけではなく安全性上問題はないと考えることを説明した。

	視覚障害あり (N=14)	視覚障害なし (N=50)
Classic CNV 進展率	6 (42.9%)	6 (12.0%)
ベースラインからの平均視力変化(文字数)	16.0	+8.4

審査センターは、本剤投与による PDT 施行後に認められる視力低下をはじめとする視覚障害に対しては十分な注意が必要であると考ええる。また、各患者の症状等を考慮しリスク・ベネフィットの観点から慎重に検討した上で、本治療法を施行すべきであり、これら視覚障害が発現する可能性についても患者に対して十分なインフォームドコンセントがなされるべきであると考ええる。なお、因果関係が「なし」と判定された視力低下の 5 症例（J , K , L , M , N）について、審査センターは、因果関係判定の根拠が「原疾患によるもの（自然経過）」と説明されているが、因果関係が否定できなかった症例との差異が明確でなく、因果関係を否定することは困難であると考えており、さらに専門協議で検討することとしたい。

2) 心循環器系（脳を含む）の有害事象について

審査センターは、心循環器系（脳を含む）の有害事象について、本剤の安全性を評価する上で問題がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、まず海外第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-5 プロトコル番号：BPD OCR 001）で認められた 2 例の死亡例について以下のように説明した。

これらの 2 例（症例 B 及び C）は、いずれも PDT 施行後 3 又は 4 ヶ月後に心筋梗塞を原因とし

て死亡した症例で高齢（いずれも 7 歳）であり、時間的な関連がないことから因果関係は否定されていること、プラセボ対照試験（添付資料ト-6 TAP 及び添付資料ト-8 VIP の結果を併合）における心筋梗塞の発現率は本剤群で 2.1 %（13/627 例）、プラセボ群で 2.8 %（9/321 例）と差はなかったことなどから本剤と心筋梗塞との関連性はないと判断していることを説明した。

次に申請者は、国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）で脳梗塞を発症した症例（症例 A ）について、本症例は高齢（7 歳）であり、脳梗塞は治療開始後 1 ヶ月以上経過した後に発生しており、時間的な関連がないと考えられ、本事象は薬剤治療により回復し、再治療を実施した場合にも脳梗塞の悪化は認められていないことなどから申請者としては本剤との関連性は低いと考えていること（なお、医師により因果関係は否定されていない）、プラセボを対照とした試験（添付資料ト-6 TAP 及び添付資料ト-8 VIP）の結果を統合して集計した場合に、脳梗塞は本剤群で 0.3 %（2/627 例）、プラセボ群で 0 %（0/321 例）、脳虚血は本剤群で 1.1 %（7/627 例）、プラセボ群で 1.2 %（4/321 例）、脳血管障害は本剤群で 1.3 %（8/627 例）、プラセボ群で 1.2 %（4/321 例）であり、本剤群とプラセボ群で差はないと考えられたことなどから本剤と脳梗塞との関連性はないと判断していることを説明した。

なお申請者は、毒性試験においても光照射はしていないものの、心筋梗塞や脳梗塞を示唆する結果は得られていないことを併せて説明した。

審査センターは、AMD 患者は高齢であることから、循環器系の基礎疾患（高血圧や心疾患）を有することは理解するものの、脳梗塞は本剤群でのみ認められていることなどを考えると、本治療が基礎疾患やその合併症を増悪させる可能性を完全に否定することは困難であり、市販後にこれら心循環系の有害事象について調査する必要があると考える。

3）白内障患者および糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者における使用について

白内障患者及び糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者に対して、本剤投与による PDT を施行することについて、安全性及び有効性上問題がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、白内障患者では、レーザー光が減少あるいは散乱する可能性があるがその程度は不明であり、国内外の臨床試験（添付資料ト-2 JAT、添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）の結果について、白内障を合併していたか否かで層別したところ、CNV 閉塞効果に違いは認められず、有効性上問題はないと考えられることを説明した。一方安全性の観点では、VIP 試験では違いが認められなかったものの、TAP 試験及び JAT 試験では、白内障を合併している患者で視覚障害発現率が高いという結果になっていたことを説明した。なお申請者は、混濁の程度が強い白内障患者では、眼底観察、治療範囲の特定等ができないため、PDT を施行することは不可能であることを併せて説明した。

また、重度の糖尿病性網膜症等を有する症例について申請者は、臨床試験では除外されていたものの、海外市販後では糖尿病性網膜症あるいは糖尿病性黄斑浮腫を有する AMD 患者に対して、本剤投与による PDT が施行された症例が現時点で 20 例確認されていること、そのうち 3 例 4 眼については報告されており、4 眼中 3 眼において視力の維持又は改善が認められ、安全性上の問題もないと考えられること（Ladd BS et al, *Am J Ophthalmol*, 132: 659-667, 2002）、残り 17 例については網膜専門医からスポンサー宛てに、安全性上問題なさそうである旨が報告されているが詳細は不明であること（未発表）、また、糖尿病性黄斑浮腫併発 AMD 患者を対象とした臨床第 / 相試験（ ）が現在実施中であり、現時点では本剤群 25 例のうち 2 例において有害事象（網膜中心動脈閉塞症、硝子体出血が各 1 例）が認められているが因果関係は否定されていることを説明した。その上で申請者は、当該患者に本剤投与による PDT を施行する際には、リスク・ベネフィットを考慮して判断する必要がある

ると考える旨を説明した。

審査センターは、他の眼疾患特に網膜疾患を合併する患者に対して、本剤投与による PDT を施行する場合には、リスク・ベネフィットを十分考慮する必要があると考え、添付文書、慎重投与の項に、「糖尿病性網膜症等、他の眼疾患を合併する患者」と記載することが適切と考えるが詳細については専門協議で検討することとしたい。

3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-1 及びト-2）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。なお、蛍光眼底造影所見に対する判定が、治験責任医師と Photograph Reading center の間で不一致であったことについて、Photograph Reading Center の判定を優先するのであれば、Photograph Reading Center の判定を待ってから被験者のエントリーを開始すべきである旨が指導された。

4．審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤投与による PDT の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有効性及び安全性は示されていると判断するが、詳細はさらに専門協議で検討する必要がある。

審査センターは、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ると考えており、本剤投与後の視覚障害、光毒性発現等のリスクについては、患者に対して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考え。また、本治療施行後の長期予後、視覚障害及び心循環器系障害の発現等について市販後調査が必要であり、白内障、網膜症等を合併する患者に対しては慎重に投与すべきであると考え。したがって本治療の施行は、患者の経過を観察しながら十分に注意し、リスク・ベネフィットも考慮した上で判断すべきであると考え。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 15 年 7 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ホ. 薬理作用に関する資料

サル新生血管モデルでの検討（添付資料ホ-2）から、脈絡膜新生血管の閉塞は持続的で正常組織の閉塞は可逆的であると申請者は説明しているが、審査センターは新生血管での 7 週目の時点の閉塞状況は観察されておらず、正常血管で認められている回復が新生血管でも同様に起こっていた可能性があり、本試験結果から持続性の差異について結論付けることはできないと考え、概要等の記載を適切に修正するよう申請者に対応を求め、持続性に関する考察が削除された。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

（１）日本人における薬物動態

本薬の薬物動態は加齢による影響を受けると考えられ、さらに静脈内投与時の血中濃度にばらつきが認められていることから、本薬の日本人患者での薬物動態及び有害事象等との関連について、確認しておく必要があると考え、当該事項について検討するための市販後臨床試験を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人の加齢黄斑変性症患者を対象に、本剤投与後の薬物動態及び有害事象発現状況を検討するための市販後臨床試験を実施すると回答した。

審査センターは了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

（１）本 PDT による再治療について

現在の用法・用量では、3 ヶ月ごとの検査で、CNV からのフルオレセイン漏出が認められた場合に再治療を実施すると設定されているが、CNV が完全に閉塞した患者においても、その後再治療が必要となるのかといった点も含め、CNV 閉塞効果と再治療との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、治験においては治験担当医が CNV からの漏出の有無を判定し、再治療を実施するか否かを判断していたこと、その後、眼底造影写真が PRC（Photograph Reading Center）に送付され、CNV の閉塞効果が判定されたこと、これらの関係を、国内外の臨床試験について 6 及び 12 ヶ月後の時点でレトロスペクティブに評価すると以下のものであり、漏出の程度が高い場合に再治療が増加する傾向が認められたことを説明した。

その後の来院での本剤群における再治療の割合(%) (症例数)

		TAP A+B (添付資料ト-6)		VIP (添付資料ト-8)		JAT (添付資料ト-2、7)	
		(N=402)		(N=225)		(N=64)	
CNVの閉塞グレード\ CNVの種類		Classic	Occult	Classic	Occult	Classic	Occult
6 ヵ 月 後	完全閉塞 (漏出なし)	71.4 (45/63)	80.0 (72/90)	--	--	23.3 (7/30)	37.8 (14/37)
	部分閉塞 [50%以上100%未満閉塞] (軽度漏出)	87.2 (41/47)	92.9 (13/14)	--	--	58.3 (7/12)	50.0 (1/2)
	微小閉塞 [50%未満閉塞] (中等度漏出)	90.3 (93/103)	88.2 (30/34)	--	--	100.0 (6/6)	50.0 (1/2)
	再発 (進展: 新規 CNV)	90.9 (149/164)	88.9 (209/235)	--	--	92.3 (12/13)	80.0 (16/20)
1 2 ヵ 月 後	完全閉塞 (漏出なし)	61.1 (55/90)	67.5 (52/77)	65.3 (77/118)	48.8 (21/43)	--	--
	部分閉塞 [50%以上100%未満閉塞] (軽度漏出)	68.2 (30/44)	50.0 (7/14)	100.0 (2/2)	44.4 (4/9)	--	--
	微小閉塞 [50%未満閉塞] (中等度漏出)	77.9 (53/68)	100.0 (12/12)	76.5 (26/34)	70.8 (17/24)	--	--
	再発 (進展: 新規 CNV)	85.6 (137/160)	79.1 (200/253)	57.4 (27/47)	72.7 (88/121)	--	--

なお、上記には、“評価不能”及び“欠測”は分類に含まれていない。

審査センターは、再治療を3ヶ月ごとに実施すると設定している根拠を整理して説明するとともに、3ヶ月以内の間隔で再治療を実施することについて、有効性及び安全性の面で問題がないか申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外第 / 相臨床試験(添付資料ト-5)での REGIMEN4(申請用法・用量)において、単回治療の4~12週間後にCNVの再漏出が認められ、視力は1~4週目まで改善し、12週目までに低下する傾向が認められたこと、この試験では、4週間の間隔で2~3回の再治療を受けた患者が存在したが、12週後における視力は、単回治療の場合と同様であったこと、海外では2ヶ月間隔で治療した場合の効果を検討中で、6ヶ月目での中間解析の結果では、3ヶ月間隔で実施した場合と差は認められていないと報告されていること(Schmidt-Erfurth UM et al, *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, 1102(abstract), 2003)等を説明し、3ヶ月以内の間隔で再治療を実施しても視力についてより大きなメリットは認められず、3ヶ月間隔で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験(添付資料ト-6)等の結果も踏まえると、3ヶ月ごとに検査を実施し、再治療の必要性を判断することが適切であるとする旨を回答した。

審査センターは、以上を踏まえて、再治療について添付文書で注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下を追記すると回答した。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

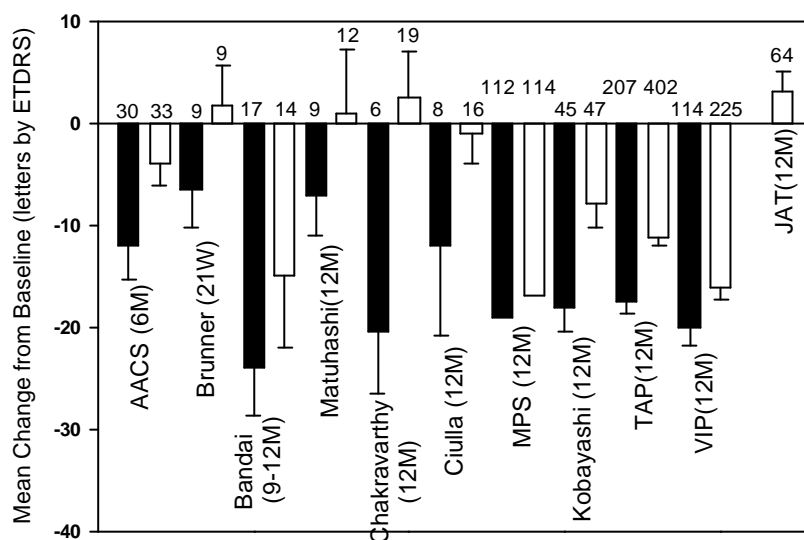
3ヵ月以内の間隔で再治療を実施しても、視力低下の維持においてさらなる有効性は認められなかったとの成績があるので、再治療の実施時期については、各患者の症状や検査成績の推移等について慎重に検討した上で判断すること([臨床成績]の項参照)

審査センターは、以上について了承するが、本PDTによる再治療の実施にあたっては、視力の推移、眼底病変の変化等について詳細に検討し、慎重に判断すべきであるとする。また、本PDTは、あくまでも対症療法であり、AMDを完治させるものではないこと、治療に起因する視力低下を含む視覚障害等のリスクを伴うことなどについて、治療開始前に十分に患者に説明されるべきであるとする。

(2) AMD の自然経過と本 PDT の有効性について

AMD について、国内外における知見を収集し、視力低下速度等を整理した上で、国内外での差異を考察し、治験の結果と比較しながら本 PDT の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ群又は無治療群を設定して実施された中心窩下 CNV を対象にした無作為化比較試験(以下の文献)の結果を ETDRS チャートにより再集計した結果を示し、日本人の場合にはプラセボ(あるいは無治療)により、12 ヶ月後で 7~24 文字、24 ヶ月後で 28 文字程度視力が悪化しており、この程度は海外での場合と同様で国内外で差異はないと考えること、また、本邦で実施した本 PDT の臨床試験(添付資料ト-2 及びト-7 JAT)での結果は、これら自然経過と比較しても有効性が示されていると考えられることなどを説明した。



□ : プラセボ又は無治療群、■ : 治療群 平均値±SE : 12 ヶ月後での結果を主に比較
図中の数は、症例数を表す。また、「12M」は 12 ヶ月後、「21W」は 21 週後で視力を評価したことを意味する

- 上記は、本剤の臨床試験(JAT、TAP、VIP)の他、以下の文献の結果を ETDRS チャートにより申請者が再集計した結果を基に審査センターで図を作成 -

AACS: The Anecortave Acetate Clinical Study (AACS) Group, *Retina*, 23: 14-23, 2003

Brunner: Brunner R et al, *Retina*, 20: 483-491, 2000

Chakravarthy: Chakravarthy U et al, *Br J Ophthalmol*, 77: 265-273, 1993

Ciulla: Ciulla TA et al, *Am J Ophthalmol*, 134: 905-906, 2002

MPS: Macular Photocoagulation Study (MPS) Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991

Kobayashi: Kobayashi H & Kobayashi, *Am J Ophthalmol*, 130: 617-635, 2000

Bandai: 万代道子他, *眼科*, 38: 1045-1052, 1996

Matsuhashi: 松橋英昭他, *日眼会誌*, 103: 456-463, 1999

審査センターは、更に、JAT 試験(添付資料ト-2 及びト-7)では、TAP 試験(添付資料ト-6)と比較して被験者が良好な転帰を辿った理由について検討した。申請者から提出された視力変化量に与える背景要因を探索した重回帰分析より、ベースライン視力の転帰に与える影響(視力が高い症例ほど視力低下が大きいとの傾向)が国内外を問わず共通してみられており、JAT 試験においては TAP 試験と比べてベースライン視力の低い症例が多く登録されていたことから、これが原因で JAT 試験における視力低下量が小さくなる可能性が考えられた。しかしながら、国内外の試験(JAT、TAP、VIP)をベースライン視力の値で層別し同様の層毎に比較した場合、あるいは、視力以外に転帰に影響を与える

要因である病変サイズを重回帰分析で調整した上で同様のベースライン視力を持つ層毎に比較した場合においても、JAT 試験での経過が海外試験に比して良好であった。ただし、予後因子の層毎にみた視力変化量の大きさは国内外で異なるものの、層間の視力変化量の違いのプロファイルは国内外でほぼ同様である。結果として国内試験における被験者が海外試験よりも良好な転帰を辿った理由については、現時点では明確となっていない。一方で、治験での結果を外部対照と比較することには限界があるものの、現在得られている知見では、本 PDT の本邦での有効性を否定する要因はなく、有効性は示されていると判断して差し支えないと考え、本 PDT の有効性に関する申請者の結論について了承した。（「(4) 本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について」参照）。

（3）プラセボ効果について

海外で実施されたプラセボ対照試験（添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）で、プラセボ群には、5 % ブドウ糖液が投与されていたが、光感受性物質非存在下で光照射することで、病態を悪化させるおそれはないか、Transpupillary thermo therapy<TTT>様の作用が加味されていたおそれはないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT で用いるレーザーの光照射量は、標準的な熱性光凝固レーザーの場合の 1/1000 倍程度であり非常に弱いこと、本邦で別途申請されているレーザーの非臨床試験として、正常なサルモンの眼に臨床用量の 2 倍にあたる光を照射（100 J/cm²）し、安全性が検討されているが、正常な網膜あるいは脈絡膜に影響は認められなかったこと（, 1997）、海外の無治療群における視力低下の割合（Macular Photocoagulation Study Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991）は、TAP 及び VIP 試験でのプラセボ群とほぼ同様であったことなどから、本 PDT で用いるレーザーにより病態が悪化することはないと考える旨を回答した。また、TTT 様の効果については明らかではないが、TTT では本 PDT におけるレーザーよりも約 100 倍の光を照射し熱的効果を期待しているが、本 PDT では、そのような効果はないと考える旨を併せて回答した。

審査センターは、評価に及ぼす影響は問題となるものではないと考え回答を了承した。

（4）本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について

審査センターでは、海外で実施された比較試験において ETDRS スコア変化量でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が見られており、これは本 PDT の有効性を示すものであると考える。しかしながら、一方で海外試験においては本 PDT 群においても相当程度の視力低下が進んでいること、また、本邦では対照群のない試験であることから、海外試験で見られた群間差や視力スコアの経時的な推移が自然経過では見られないものであるか否か、確認するよう求めた。

申請者は、試験に参加した患者のうち、視力低下の原因となる眼疾患を併発していない非治療眼を抽出し、繰り返し測定に伴う個人毎の標準偏差を評価したところ、TAP 試験（22 例、測定回数 2～6 回）では平均 2.03 文字（範囲 0.0～5.98 文字）JAT 試験（15 例、測定回数は 3 回～6 回）では平均 2.32 文字（範囲 0.41～5.60）であること、TAP 試験において見られた 12 ヶ月目の視力低下は PDT 治療群では平均 11.2 文字、プラセボ群で 17.4 文字であったこと、また、国内外の臨床試験データから、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得るとの考察（「(2) AMD の自然経過と本 PDT の有効性について」項のグラフ参照）を提示し、最終的に、海外試験で見られた群間差の大きさ並びに JAT 試験の経時的推移については臨床的に意味のあるものと考えられることを説明した。

審査センターは、申請者から提示された、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得る旨の主張については、試験毎に患者背景の差があり、プラセボ群・無治療群の推移に試験間で大きな変動していることから、このような試験結果を単純に平均して評価することは適切ではなく、その科学的妥当性には問題があると考えます。

しかしながら、少数例であることに留意は必要であるものの、12 ヶ月間以上の追跡が行われている試験におけるプラセボ群・無治療群の平均視力はいずれも低下していたこと、また、申請者の提出したデータを精査し JAT 試験に登録された被験者の試験開始以前の経過を可能な限り遡って確認したところ、下表の通りであり、本邦で実施された JAT 試験において、本 PDT 後 12 ヶ月間の視力の推移は、無治療のまま推移した場合と比して良好なものであると判断して差し支えないと判断した。

試験開始前の視力スコアのベースライン時点までの変化量(ETDRS 文字数)

遡及時点	症例数	平均値	標準誤差	範囲	1 年あたりに換算した視力変化量
9～15 ヶ月前	9	-22.3	5.1	-42.0～-1.0	-17.9
6～9 ヶ月	5	-25.0	5.3	-35.0～-6.0	-33.3
3～6 ヶ月	4	-22.0	4.2	-34.0～-14.0	-44.0
3 ヶ月前	22	-6.1	3.8	-51.0～26.0	-24.4

(5) CNV 病変の種類・大きさと本 PDT の有効性について

Minimally classic CNV では、病変が 4 MPS DA を超えた場合に、視力低下抑制作用でプラセボとの差異が認められなかったとの結果が得られていることから、Classic CNV あるいは Occult CNV についても同様に病変サイズにより層別した結果を示して説明するとともに、添付文書において情報提供するように申請者に対応を求めた。

申請者は、TAP試験（添付資料ト-6）及びVIP試験（添付資料ト-8）について、本PDT施行後24ヶ月後のベースラインからの視力変化を、病変サイズにより層別した結果を以下のように示して説明した（以下の表参照）。また、探索的に重回帰分析を行ったところ、Predominantly classic CNV の場合には、ベースラインにおける病変サイズが増加してもプラセボに対する有効性（視力低下抑制）が認められたが、Minimally classic CNV及びOccult CNVの場合には、ベースラインにおける病変サイズが大きくなると（Minimally classic CNV の場合5MPS DA 以上、Occult CNV の場合6MPS DA 以上）、プラセボと差が認められなくなるという結果が得られたこと、病変サイズが大きい場合には本剤群でより大きな視力低下が認められたが、プラセボとの有意差はなく本PDTにより悪化するということはないと考えることなどを説明した。なお、重回帰分析において、病変タイプ毎の分析では、治療群、ベースライン視力、病変サイズ、及び病変サイズと治療群の交互作用項を説明変数としたモデルで、また、全ての患者を対象とした分析では、以上に加え、病変タイプを説明変数としたモデルにより解析が行われている。

		ベースラインの病変サイズ(MPS DA)			
		4	>4～5	>5～6	>6～9
Predominantly classic CNV患者 ^{#1}	本剤(n=159)	-10.3±1.8 (n=101)	-10.8±2.6 (n=25)	-16.2±3.5 (n=16)	-17.2±4.9 (n=13)
	プラセボ(n=83)	-19.6±2.7 (n=53)	-28.8±3.9 (n=13)	-24.1±4.4 (n=9)	-29.3±6.6 (n=7)
Minimally classic CNV患者 ^{#2}	本剤(n=202)	-9.8±2.2 (n=77)	-16.4±2.7 (n=34)	-17.0±2.4 (n=41)	-21.2±3.7 (n=41)
	プラセボ(n=104)	-17.8±2.7 (n=40)	-18.3±3.8 (n=21)	-14.9±4.4 (n=22)	-17.5±4.5 (n=17)
Occult CNV患者 ^{#3}	本剤(n=166)	-14.2±2.3 (n=80)	-22.8±4.0 (n=31)	-18.8±3.7 (n=28)	-32.0±4.0 (n=22)
	プラセボ(n=92)	-25.4±3.3 (n=39)	-26.7±4.7 (n=17)	-25.2±4.7 (n=17)	-23.8±6.1 (n=16)
全ての患者 ^{#4}	本剤(n=527)	-11.4±1.2 (n=258)	-17.0±1.9 (n=90)	-17.4±1.8 (n=85)	-23.6±2.5 (n=76)
	プラセボ(n=279)	-20.8±1.7 (n=132)	-23.8±2.5 (n=51)	-20.3±2.8 (n=48)	-22.1±3.3 (n=40)

#1 病変サイズ不明（本剤群4例）、病変サイズが9DA以上（プラセボ群1例）の症例は集計から除外

#2 病変サイズ不明（本剤群3例、プラセボ群3例）、病変サイズが9DA以上（本剤群6例、プラセボ群1例）の症例は集計から除外

#3 病変サイズ不明（本剤群2例、プラセボ群1例）、病変サイズが9DA以上（本剤群3例、プラセボ群2例）の症例は集計から除外

#4 上記#1～#3に該当する症例は集計から除外

また申請者は、国内の試験でも、CNV の各種類において病変サイズが小さい場合に視力低下の割合も小さくなるという結果が得られており、海外と同様の傾向が認められたことを説明した。

そして申請者は、添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」において、以下の事項を記載した上で、具体的なデータを「臨床成績」の項に記載すると回答した。

添付文書「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に以下を追記

病変サイズが大きいOccult CNV(脈絡膜新生血管)又は Minimally classic CNVを有する患者(Occult CNV では 6 MPS DA 以上、 Minimally classic CNV では 5 MPS DA 以上)では、本剤の有効性(視力低下抑制)はプラセボと差が認められなかったとの成績があるので、これらの患者に本剤を適用することについてはリスクとベネフィットを勘案した上で判断すること。(「臨床成績」の項参照)

審査センターは、これらの情報が適切に医療現場に提供され、各患者の病状について、詳細に検討された上で、リスクとベネフィットを勘案し本 PDT が施行されるべきであると考ええる。なお、本 PDT の有効性が明確でない場合が探索的に示唆されたが、AMD が希少疾病であり、他に有効な治療法が承認されていないことを考えると、現時点でこれらの対象を効能・効果から除外する必要はないと考え、本剤の効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切と判断する。

(6) 本 PDT 施行後の光からの保護期間について

本 PDT 施行後 48 時間以内は光から保護する必要があると申請者は説明しているが、本邦の眼科領域で PDT の経験は浅く、本 PDT を安全かつ有効に臨床現場に定着させるためには、市販後のある一定期間について、本 PDT 施行後 2 日間を入院管理とし、十分な体制が整った施設においてのみ実施することが適切であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、海外市販後(年 月 日 ~ 年 月 日)において本 PDT は約 631,000 回施行されたと考えられるが、この期間内に 25 件の光過敏反応が報告されていること、市販後あるいは臨床試験で認められた光過敏反応はほとんどが使用上の注意の不遵守によるものであったこと、国内臨床試験(添付資料ト-7 JAT)では 24 時間の光保護期間を設定していたが、全症例で光過敏反応は認められなかったこと、海外での成績は白人での結果であるが、白人に比べて日本人ではメラニン色素が多いため光透過度は白人よりも少ないと考えられ、日本人の方が安全性は確保されることがなどから、本 PDT 施行後 48 時間の光保護を注意喚起することで光過敏反応の発現を防止することはできると考えることを説明した。

その上で申請者は、市販後 1 年間は全例を登録し、PDT 施行に関する講習を受け、登録された網膜専門医師が在籍し、かつ入院体制が整っている施設にのみ本剤を納入すること、全患者を本 PDT 施行後 48 時間は入院管理として、光保護等について患者教育を実施することを回答した(下記「(6) 市販後の対応について」参照)。また、2 回目以降の治療時には、患者の光保護に対する理解度、自己管理能力等から、自宅で光保護が可能か否かを担当医師が観察し入院の必要性を判断すると回答した。

審査センターは、海外市販後に認められた 25 件の中には、本 PDT 施行から 3 日目だけでなく、5 日目などに光過敏反応を発現している症例もあること、申請者は、これら症例について「過度に日光を浴びたことによる単純な日焼けを起こしている可能性がある」と説明しているが、因果関係は否定されていないこと、本 PDT 施行から 48 時間を経過した後も注意を喚起することが望ましいと考える

ことなどから、申請者に対して、さらに注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」「患者指導」の項に以下を追記すると回答した。

2.重要な基本的注意、(4)患者指導

3)本剤投与 3～5 日目も直射日光や強い光の暴露は避けることが望ましい。

また、申請者は、本 PDT を施行する患者に対して、AMD の基礎知識、PDT 施行に関する注意等を記載した PDT 手帳やパンフレットを提供すると共に、本 PDT を施行した患者には、海外と同様にリストバンドを提供し、強い光からの保護が必要である旨を注意喚起することを併せて説明した。

審査センターは、以上について了承するが、医師は、各患者に対して、本 PDT 施行に関する注意点を十分説明する必要があると考える。

(7) 本 PDT による視覚障害（視力低下、視覚異常、視野欠損など）について

これまでに実施された臨床試験及び市販後での視覚障害発現率、その内容、因果関係等を整理し、本剤の安全性について見解を示すとともに、視覚障害が発現した患者に共通する特徴はないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、AMD 患者を対象としてこれまでに完了した臨床試験について、視覚障害発現率、重症度、因果関係、転帰を整理し、認められた視覚障害の多くは、因果関係が否定できないと判定されていること、また、中には回復しなかった症例も認められており、国内の JAT 試験（添付資料ト-2 及びト-7）では多くの症例で転帰が「不変」であったことを説明した（TAP 試験、VIP 試験及び JAT 試験での結果は下記表参照）。なお、「重度」の事象 25 例 30 件はいずれも因果関係が否定できないと判定されており、転帰は回復 14 件、改善 6 件、不変 7 件、悪化 2 件及び不明 1 件であった。

			重症			因果関係		転帰				
			軽度	中等度	重度	あり	なし	回復	改善	不変	悪化	不明
TAP A+B (N=402)												
視覚障害	89 (22)	199	141	54	4	177	22	127	24	43	4	1
視覚異常	58 (14)	96	75	21	0	82	14	65	10	19	2	0
視力低下	41 (10)	72	43	25	4	67	5	41	10	18	2	1
視野欠損	24 (6)	31	23	8	0	28	3	21	4	6	0	0
VIP AMD (N=225)												
視覚障害	94 (42)	212	111	76	25	201	11	103	22	73	14	0
視覚異常	46 (20)	72	47	22	3	68	4	34	9	28	1	0
視力低下	67 (30)	92	38	37	17	89	3	42	6	33	11	0
視野欠損	34 (15)	48	26	17	5	44	4	27	7	12	2	0
JAT (N=64)												
視覚障害	14 (22)	16	11	4	1	9	7	4	2	6	4	0
視覚異常	5 (8)	5	5	0	0	3	2	3	0	2	0	0
視力低下	11 (17)	11	6	4	1	6	5	1	2	4	4	0
視野欠損	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

また申請者は、治療眼のベースライン特性と視覚障害発現の有無について、TAP 試験及び VIP 試験で検討したところ、ベースラインでの視力が良好な場合に、視覚障害が発現しやすいことが示され（視覚障害の有無とベースライン視力（平均文字数）の関係：TAP 試験 あり 55.2、なし 52.2 $p=0.028$, VIP 試験 あり 67.7、なし 65.4 $p=0.045$; Wilcoxon 順位和検定）これは視力がもともと低い患者に比べて良好な患者では、視力に対してより敏感で、視力がより大きく低下する可能性があるためと考えられる旨を説明した。なお、VIP 試験では認められなかったものの、TAP 試験では、過去に喫煙歴がある場合に視覚障害発現率が高くなるという結果が得られたことを併せて説明した。

また、海外市販後（ 年 月 日～ 年 月 日）に、本 PDT は約 631,000 回施行されたと考えられるが、視覚障害発現率は下記のとおりであり（このうち重篤な事象は 98 件）ほとんどが視力低下で因果関係は否定されておらず、回復していない例も認められたことを説明した。

全視覚障害 MedDRA Preferred Term	件数 N	有害事象（約 631,000 回中での発現率）					
		因果関係		転帰			
		あり	なし	回復	消失 せず	後遺症 あり	不明
視覚障害	222	214	8	25	106	2	89
視覚異常 NEC	15	15	0	4	4	0	7
霧視	18	17	1	3	5	1	9
視力低下	152	145	7	15	78	0	59
一過性視力低下	1	1	0	1	0	0	0
視覚障害 NOS	36	36	0	2	19	1	14

以上の回答について審査センターは、ベースラインの視力が良好な場合に視覚障害が発現しやすいとの申請者の主張に関して、視力が低い患者において生じた問題がイベントとして抽出されていない可能性に留意する必要があると考える。さらに審査センターは国内臨床試験で、因果関係が「なし」と判定された視力低下の 5 症例（J , K , L , M , N ）について、再度詳細に検討し、因果関係が否定できるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、当該症例では、本 PDT 直後での視力低下は認められていないこと、視力低下は本 PDT から 3 ヶ月以上経過した後に発現しており、視力低下発現時に眼底写真上で関連した有害事象は認められていないことなどから、これらの視力低下は原疾患の悪化によるものであり、本 PDT との因果関係がないという治験担当医師の判断は妥当であると考えを回答した。

審査センターは、本 PDT のリスクとして、一過性でない視力低下を含む視覚障害等が生じる可能性がある旨を添付文書で注意喚起すべきであると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「警告」欄で以下の記載を追記すると回答した。

添付文書「警告」に以下を追記

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。〔「副作用」の項参照〕

審査センターは、以上について了承するが、本 PDT を施行する前に、本 PDT のリスクについて患者に対して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考え。

（８）白内障、網膜症等を合併している患者への更なる注意喚起について

白内障患者で視覚障害発現率が高いと考えられること、水晶体の混濁が進行した白内障患者に本 PDT を施行することは困難であること、網膜症等を合併している患者での本 PDT の有効性及び安全性は確立していないと考えられることなどから、当該事項について添付文書等でさらに注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、まず、白内障患者での視覚障害発現率について、TAP 試験（添付資料ト-6）及び JAT 試験（添付資料ト-2 及びト-7）では、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高いという結果になったが、TAP 試験でのプラセボ群においても同様に、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高くなっていることから、これらは本 PDT ではなく、白内障に関連した視覚障害と考えられること

を説明した。次に申請者は、水晶体の混濁が進行した白内障患者に対しては本 PDT を施行すべきではなく、当該患者を禁忌とすることが適切であると考えを回答した。

また、糖尿病性黄斑浮腫を対象とした臨床試験（ ）の現時点における結果からは、特に安全性上の問題点は認められていないが（審査報告（1）参照）白内障以外の網膜症を合併した患者における臨床試験データは現時点で不明であり、網膜血管増殖腫（Retinal Angiomatous proliferation<RAP>）の患者に対する有効性及び安全性についても確立していないと考えることから、これらの患者を慎重投与の項で記載し、注意喚起すると回答した。

審査センターは、白内障患者での視覚障害発現に関する申請者の主張は不適切であると考え。確かに TAP 試験のプラセボ群においても白内障を合併している場合に視覚障害の発現率が高くなっている（TAP 試験の 24 ヶ月目における集計：白内障あり 17.4 %（19/109） 白内障なし 13.3 %（13/98））が、本剤群での発現率増加はより顕著であり（白内障あり 27.1 %（61/225） 白内障なし 15.8 %（28/177））また JAT 試験においても TAP 試験の本剤群と同様の傾向が認められる（JAT 試験の 12 ヶ月目における集計：白内障あり 27.3 %（9/33） 白内障なし 16.1 %（5/31））。更に、仮に白内障のみに起因する視覚障害であれば観察期間の延長に伴い累積の発現数が増加することが考えられるが TAP 試験（24 ヶ月目）と JAT 試験（12 ヶ月目）とを比較して両者には大きな差は認められていない。以上を踏まえ、審査センターは、視覚障害が本 PDT ではなく白内障に関連すると断定することは困難であり、市販後調査の中で白内障を合併する症例について詳細に検討する必要があると考える。なお、その他の事項については了承した。

（9）本剤投与に関連する痛みについて

臨床試験では、本剤投与時に背部痛が認められており、また、発現部位は背部だけでなく、肢、腕、肩など全身で発現するとの報告（Borodoker N et al, *Am J Ophthalmol*, 133: 211-214, 2002）もあることから、本剤投与に関連する痛みについて整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では背部痛が 0～2.5 %の頻度で観察され、ほとんどの症例で因果関係は否定されていないが、重度なものはなく回復していること、海外市販後（ 年 月 日～ 年 月 日）に施行された本 PDT 約 631,000 回において、背部痛 444 件、胸痛 77 件、四肢痛 28 件、関節痛 29 件など合計 615 件の投与に関連した痛みが報告されており、このうち 25 件が重篤であったが、転帰不明の 3 件を除くいずれも回復していること、それ以外の事象は非重篤でかつ回復していること、機序は不明であるが、他のリポソーム製剤等でも同様の事象は報告されており（Sculier JP et al, *J Clin Oncol*, 4: 789-797, 1986 など）本剤は脂質複合体であることから、補体活性化等が関与している可能性が考えられること（Cunningham CM et al, *J Immunol*, 122: 1237-1242, 1979 など）などを説明した（審査報告（1）参照）。

審査センターは、 年 月 日から 年 月 日までに報告された 16 例で発現した 25 件の重篤な有害事象（背部痛、胸痛等）の内容をみると、16 例のうち 14 例が高血圧又はアレルギーの既往があり（5 例：高血圧及びアレルギーの既往あり、6 例：高血圧の既往あり、3 例：アレルギーの既往あり）処置により回復しているものの、重度の痛みを伴っており、本 PDT を受ける患者に対して、予め当該リスクについても説明する必要があると考え、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」の項で以下を追記すると回答した。

重要な基本的注意

本剤投与によって背部痛、胸痛等の筋骨格痛を引き起こすことがあるので、これらのリスクについても予め患者に対して十分な説明を行うとともに、本剤投与中は慎重に観察し、これらの症状が強く現れた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。特に高血圧、アレルギーの既往がある場合には、重篤化するおそれがあるので注意すること。

審査センターは、以上について了承するが、当該事項については、市販後調査の中で発現状況、患者背景との関連等について、さらに検討する必要があると考える。

（１０）市販後の対応について

本 PDT による視力低下等のリスク、施行後の光過敏反応の発現、レーザーによる光照射等の特殊性を踏まえると、本 PDT は、専門的な知識を有し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した医師のみが実施すべきであり、本 PDT 施行前に、必ず講習会を実施し、本剤は講習を受けた医師のみが使用可能となるよう、市販後の具体的な対策を検討して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT についての講習会実施、認定書の発行を本邦の治験に参加した医師を中心として構成される

に依頼し、本 PDT の適正使用を推進したいと考えていること、

が認定書を発行すると、その旨の連絡を受け取り、当該医師のいる施設に対して全例調査に協力する旨の念書を取り、協力同意が得られた施設にのみ本剤を納入すること、また、納入前には本 PDT 用レーザー照射装置の販売会社と連絡をとり、本剤が適切に活性化できるレーザーが納入されていることを必ず確認すること等を説明し、適正使用・安全性情報の伝達に努めたいと考えていること等を説明した。

また、申請者は、添付文書の「警告」欄に、規定の講習を受け、PDT について十分な知識・経験を有する医師のみが実施する旨、適切なレーザーのみを使用する旨を記載すると回答した。

審査センターは、本 PDT による視覚障害（視力低下等）光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害の有害事象、長期にわたる影響等を検討するため、市販後調査を計画し、骨子を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後 ヶ月間は全例を登録し（目標：少なくとも 500 例以上）48 時間の入院管理を実施し、各症例について 年以上観察して有害事象の発現状況、眼底所見、視力等について検討すること、また、国内の治験に参加した患者についても、その後の長期的な安全性等を検討するため、1 年間の追跡調査を実施することを回答した。

審査センターは、以上について了承するが、下記の事項を承認条件とすることが適切と判断する。

〔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。

なお、本製剤中に新規添加物が含まれており、これら新規の添加物についての審査結果は別添の
おりである。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、以下の条件を付した上で、本剤の輸入を承認して差し支え
ないと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は 10 年とすることが適当と判断する。本件
は医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断する。

[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。

(別添)

本製剤中の新規添加物に係る審査報告

審査センターでは本製剤(ビスサイン静注用 15mg)に含有される新添加物であるジミリストイルホスファチジルコリン、エッグホスファチジルグリセロール及びパルミチン酸アスコルビン酸について溶血性、アナフィラキシー等の安全性上の問題点が懸念されたため、これらの添加物成分の安全性について評価を行った。

1. 本製剤の製造に使用される新規添加物とその安全性試験結果の概略

本製剤には新添加物として、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、エッグホスファチジルグリセロール(EPG)及びパルミチン酸アスコルビン酸(AP)が含まれており、DMPC及びEPGはいずれも国内での使用前例のない新添加物であり、APは静脈内投与として使用前例のない添加物である。

本製剤の有効成分であるベルテポルフィリンは、
、
、
とするために
(
)
とする製剤として開発されている。DMPC及びEPGは
APは
抗酸化剤として添加されている。

本製剤は1日1回、 6 mg/m^2 (0.15 mg/kg)が静脈内投与されるため、各添加物の1日最大投与量は、DMPCで 28.2 mg/m^2 (0.705 mg/kg)、EPGで 19.5 mg/m^2 (0.488 mg/kg)、APで 0.06 mg/m^2 (0.0015 mg/kg)となる。各成分の安全性試験データの概略は以下のとおりであった。

(1) ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)

DMPCの静脈内投与における毒性の評価については、DMPC単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの3種類が用いられた。

DMPC単独で静脈内投与した試験のデータ

DMPCをラットに1日1回、3日間連続静脈内投与した試験(0、71 mg/kg/日)では、71 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は71 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

・単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量(10 mL/kg×5回/日、DMPCとして470 mg/kg)を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、DMPCの概略の致死量は470 mg/kg以上と判断された。イヌにプラセボ液10 mL/kg (DMPCとして94 mg/kg)を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は94 mg/kgと判断された。

・反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を3日間隔で4回間欠静脈内投与した試験において、ラット(DMPCとして0、94 mg/kg)では94 mg/kgで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

は得られていない。イヌ（DMPC として 0、47 mg/kg）では 47 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 47 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15～16 日間静脈内投与した試験（DMPC として 0、118 mg/kg）においては、118 mg/kg で溶血に起因すると考えら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観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告（Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985）があり、プラセボ液に含まれる脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

- ・ 遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg（DMPC として 94 mg/kg）を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断された。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

- ・ 反復投与毒性

ラットを用いた 2 週間（DMPC として 0、9.4、47、118、235 mg/kg/日）及び 28 日間静脈内投与試験（DMPC として 0、9.4、47、118 mg/kg/日）では、DMPC の無毒性量はそれぞれ 47 mg/kg/日及び 9.4 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験（DMPC として 0～47 mg/kg/日）及び 2 週間静脈内投与試験（DMPC として 0、2.35、23.5、118 mg/kg/日）では DMPC の無毒性量はそれぞれ 47 mg/kg/日及び 23.5 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC 及び EPG の関与が示唆された。

- ・ 生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日）では、DMPC の雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は 4.7 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日）では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 4.7 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児 F₁ に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（DMPC として 0、9.4、47、118 mg/kg/日）では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 9.4 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日）では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 14.1 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、47 及び 118 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

- ・ 遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用した DMPC の用量範囲内（直接法で 0～470 µg/mL、間接法で 0～940 µg/mL）において陰性であった。

（２）エッグホスファチジルグリセロール（EPG）

EPG の静脈内投与における毒性の評価については、EPG 単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの 3 種

類が用いられた。

EPG 単独で静脈内投与した試験のデータ

EPG をラットに 1 日 1 回、3 日間連続静脈内投与した試験 (0、50 mg/kg/日) では、50 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

・単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量 (10 mL/kg×5 回/日、EPG として 325 mg/kg) を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、EPG の概略の致死量は 325 mg/kg 以上と判断された。イヌにプラセボ液 10 mL/kg (EPG として 65 mg/kg) を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 65 mg/kg と判断された。

・反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を 3 日間で 4 回間欠静脈内投与した試験において、ラット (EPG として 0、65 mg/kg) では 65 mg/kg で脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量は得られていない。イヌ (EPG として 0、32.5 mg/kg) では 32.5 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 32.5 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15～16 日間静脈内投与した試験 (EPG として 0、81.3 mg/kg) においては、81.3 mg/kg で溶血に起因すると考えら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観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告 (Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985) があり、プラセボ液に含有される脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

・遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg (EPG として 65 mg/kg) を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断されている。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

・反復投与毒性

ラットを用いた 2 週間 (EPG として 0、6.5、32.5、81.3、163 mg/kg/日) 及び 28 日間静脈内投与試験 (EPG として 0、6.5、32.5、81.3 mg/kg/日) では、EPG の無毒性量はそれぞれ 32.5 mg/kg/日及び 6.5 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験 (EPG として 0～32.5 mg/kg/日) 及び 2 週間静脈内投与試験 (EPG として 0、16.3、81.3 mg/kg/日) では EPG の無毒性量はそれぞれ 32.5 mg/kg/日及び 16.3 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC 及び EPG の関与が示唆された。

・生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日) では、EPG の雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は 3.25 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日) では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 3.25 mg/kg/日未満、母

動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児 F₁ に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（EPG として 0、6.5、32.5、81.3 mg/kg/日）では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 6.5 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日）では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 9.75 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、32.5 及び 81.3 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

・遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用した EPG の用量範囲内（直接法で 0～325 µg/mL、間接法で 0～650 µg/mL）において陰性であった。

（３）パルミチン酸アスコルビン酸（AP）

AP の静脈内投与における毒性の評価については、AP 単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの 3 種類が用いられた。

AP 単独で静脈内投与した試験のデータ

AP をラットに 1 日 1 回、3 日間連続静脈内投与した試験（0、0.012 mg/kg/日）では、0.012 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は 0.012 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

・単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量（10 mL/kg×5 回/日、AP として 1 mg/kg）を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、AP の概略の致死量は 1 mg/kg 以上と判断された。イヌにプラセボ液 10 mL/kg（AP として 0.2 mg/kg）を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 0.2 mg/kg と判断された。

・反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を 3 日間隔で 4 回間欠静脈内投与した試験において、ラット（AP として 0、0.2 mg/kg）では 0.2 mg/kg で脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量は得られていない。イヌ（AP として 0、0.1 mg/kg）では 0.1 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 0.1 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15～16 日間静脈内投与した試験（AP として 0、0.25 mg/kg）においては、0.25 mg/kg で溶血に起因すると考えら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観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告（Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985）があり、プラセボ液に含有される脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

・遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg（AP として 0.2 mg/kg）を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断された。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

・反復投与毒性

ラットを用いた2週間（APとして0、0.02、0.1、0.25、0.5 mg/kg/日）及び28日間静脈内投与試験（APとして0、0.02、0.1、0.25 mg/kg/日）では、APの無毒性量はそれぞれ0.1 mg/kg/日及び0.02 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験（APとして0～0.1 mg/kg/日）及び2週間静脈内投与試験（APとして0、0.005、0.05、0.25 mg/kg/日）ではAPの無毒性量はそれぞれ0.1 mg/kg/日及び0.05 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC及びEPGの関与が示唆された。

・生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は0.01 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量は0.01 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児F₁に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（APとして0、0.02、0.1、0.25 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.02 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量は0.03 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、0.1及び0.25 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

・遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用したAPの用量範囲内（直接法で0～1 µg/mL、間接法で0～2 µg/mL）において陰性であった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、製剤を用いたラット28日間静脈内投与試験において、DMPC及びEPGに由来すると考えられる溶血が認められており、無毒性量が得られていない（DMPC：9.4mg/kg 未満、EPG：6.5mg/kg 未満）という点に着目した。この溶血所見は、今回の製剤の臨床使用形態（基本的に単回投与）を考慮した場合には問題になる可能性は極めて低いと考えられるが、DMPC及びEPGを新添加物として承認した場合、他の品目でも承認用量までの使用が認められることとなるため、長期に投与された場合、溶血が生じる可能性は否定できないと考える。そこで今回の使用量（DMPC：0.705 mg/kg、EPG：0.488 mg/kg）において長期投与を行った場合の安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は、ラット28日間静脈内投与試験で認められた毒性所見には用量反応関係があること、また、最低用量（DMPC：9.4 mg/kg、EPG：6.5 mg/kg）において認められた溶血に伴うと考えられる血液学的所見が雌動物のみで、有意ではあるが軽度で認められたことから、本試験で用いた最低用量は無毒性量に近いものとする旨を回答したが、長期投与時の安全性については担保されなかった。

審査センターは、製剤の重篤な副作用としてアナフィラキシーが懸念されていることから、DMPC

あるいは EPG 等の添加物がこれに関与している可能性について申請者に考察を求めた。

申請者は、動物を用いた試験結果より、製剤のアナフィラキシー発現には補体活性化が関与している可能性が示唆され、陰性に荷電したリン脂質であり、異なった長鎖でかつ不飽和度が異なるアシル基を含む EPG が補体活性化に大きく関与している可能性があること、しかしながら、動物で重篤なアナフィラキシー反応が認められたのはブタのみであり、ヒトでは同様の補体活性化は認められていないこと、ブタにおける反応は投与量と投与速度に依存するものであったが、ヒトにおける投与量及び投与速度はブタで用いられたものより遙かに低いことなどから、動物（特にブタ）で認められたようなアナフィラキシー反応がヒトで発現する可能性は極めて低いと考える旨を回答した。

審査センターは、製剤を用いたラット胚・胎児発生に関する試験において中用量投与群まで胎児の無眼球症／小眼球症が認められており（安全域：約 13 倍）この変化が原薬に起因するものか、添加物に起因するものかが明らかになっていないことから、これらの催奇形性変化と添加物との関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は、胎児の無眼球症／小眼球症は母体毒性（貧血）に起因する二次的变化と考えられ、貧血には DMPC 及び EPG の溶血作用が関与しているものと考え、母動物に対する毒性と眼球突出症、無眼球症及び小眼球症を含む胎児奇形には高い相関性が認められるとの報告もあること（Khera KS, *Fund Appl Toxicol*, 1: 13-18, 1981、Khera KS, *Teratology*, 31: 129-153, 1985）を説明した。

審査センターは、胎児の眼の奇形について、貧血を含む母体毒性が一因である可能性は認めるものの、現時点で提示されたデータからは明確な因果関係について不明と言わざるを得ないと判断した。

3．総合評価

本製剤に含有される新添加物である DMPC、EPG 及び AP については、長期反復投与時における溶血性に対する安全性が担保できていない（DMPC 及び EPG）こと、アナフィラキシーの誘発に関与している可能性を否定できない（EPG）こと、胎児の催奇形性への関与を否定できない（DMPC、EPG 及び AP）ことから、審査センターは、これらの新添加物について、一般的な新添加物として認めることは困難であると考え、

しかしながら、審査センターは、今回の申請製剤について、投与は基本的に単回投与であり、溶血性については問題となる可能性は極めて低いと考えられること、アナフィラキシーについては発現率が低く、医学的な監督下で静脈内投与されるため、万一発現した場合においても迅速な処置が可能であり、また、添付文書において適切に情報提供がなされていること、本製剤の適応は加齢黄斑変性症であり、妊娠の可能性がある女性へ本剤が投与される可能性は低いと考えられることから、DMPC、EPG 及び AP を本製剤に使用した場合に限っては、特段の問題が生じる可能性は低いと考える。また、治療を行わない場合には失明という重篤な転帰をたどる加齢黄斑変性症に本剤が適用されることを考慮すると、本製剤へのこれら添加物の使用は、リスク／ベネフィットの観点からも許容できるものと考え、

以上より、審査センターは、新添加物 DMPC、EPG 及び AP については、本製剤（ビスサイン静注用 15 mg）に限った使用については認めるものの、添加物の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。