ヘ　臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験の試験成績に関する資料として「第Ⅲ相試験：加齢黄斑変性症患者における試験（添付資料ヘ-7-1＜6 ヶ月時点の結果＞及びヘ-7-2＜12 ヶ月完了結果＞プロトコル番号：BPD OCR 006：JAT)」、「加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験（添付資料ヘ-11　プロトコル番号：BPD OCR 002：TAP)」、「より広範な加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験（添付資料ヘ-12　プロトコル番号：BPD OCR 003：VIP)」が提出された。これらは、　　、カールツァイス株式会社及び　　の共同で試験がなされ、これらの資料は、医薬品ビスダイン静注 15mg（申請者：　　）の添付資料として提出され、審査第二部にて審査がなされている。医薬品ビスダイン静注 15mg は、平成　年　月　日に医薬品第一部会にて審議、平成　年　月　日に薬事分科会に報告された。承認年月日は平成　年　月　日である。

審査第二部における医薬品ビスダイン静注 15mg の審査結果を以下に示す。

【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ベルテポルフィンの有効性及び安全性を検討した。安全性については、ベルテポルフィン投与時の視覚障害等について主に検討した。

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、

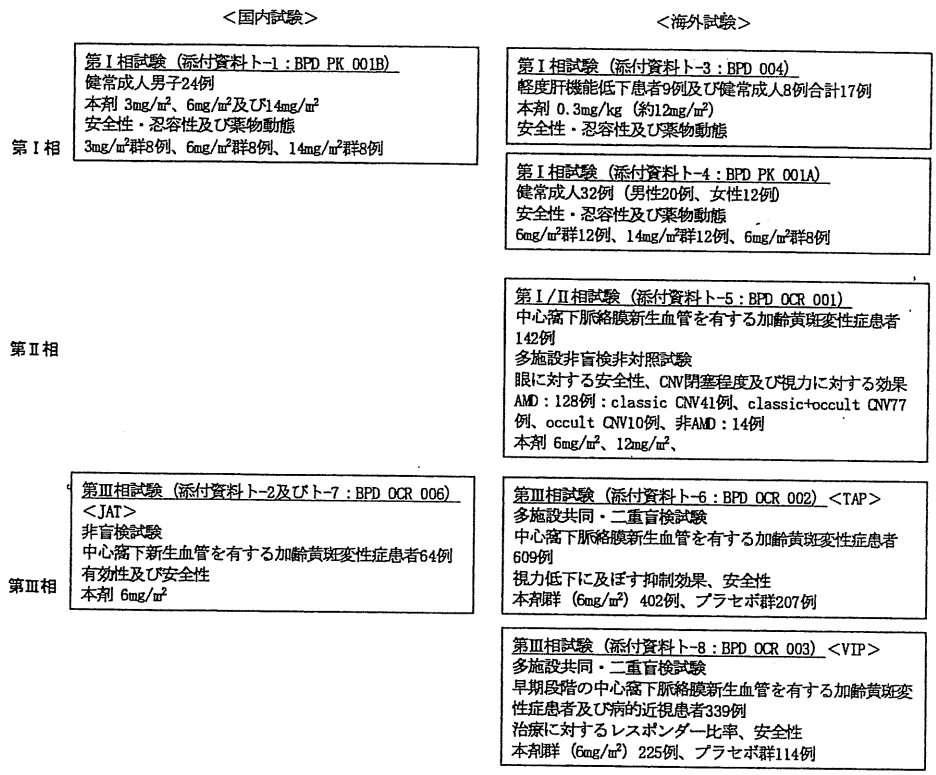
①. 国内外で実施された試験（添付資料ヘ-7-1 及びヘ-7-2、ヘ-11）における選択・除外基準は同一であり、ベルテポルフィン投与による Photodynamic Therapy <PDT>で、同様の効果（CNV 漏出の抑制、視力低下抑制等）が認められたこと

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、長期におけるベルテポルフィン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. ベルテポルフィン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、海外試験成績からベルテポルフィン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。



＊上図の添付資料記号はベルテポルフィン承認申請時のもの

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Ⅲ相試験：加齢黄斑変性症患者における試験（添付資料へ-7-1<6ヶ月時点の結果>及びへ-7-2<12ヶ月完了結果>　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、ベルテポルフィン投与による 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、ベルテポルフィン 6 mg/m² 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^2, 689±3 nm, 50 J/cm^2）を83秒間照射し、ベルテポルフィン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例にベルテポルフィンが投与され、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、ベルテポルフィン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、主なものは以下のようであった。

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

以上より申請者は、ベルテポルフィン投与によるPDTは、TAP試験（添付資料ヘ-11　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

＊情報提供時に置き換えた

はなく、海外の場合と同様に国内でもベルテポルフィンを安全に使用することができることが示されたと考える旨を説明した。

（海外臨床試験）

1．加齢黄斑変性症患者における第Ⅲ相試験（添付資料ヘ-11　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、ベルテポルフィン投与による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、ベルテポルフィン6 mg/m^{2}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/cm^2, 689±3 nm, 50 J/cm^2）を83秒間照射し、ベルテポルフィン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（ベルテポルフィン群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ベルテポルフィン群で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ダー比率（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、ベルテポルフィン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ダー比率を示し、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。

症例数(%)

全症例	CV-001 n=402	プラセボ n=207	差(%) (CV-001群－ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群)	差の95% 信頼区間	p値 (Pearson χ^2検定)
3ヶ月	329 (81.8)	148 (71.5)	(10.3)	[3.1, 17.6]	
6ヶ月	282 (70.1)	135 (65.2)	(4.9)	[-2.9, 12.8]	
9ヶ月	263 (65.4)	109 (52.7)	(12.8)	[4.5, 21.0]	
12ヶ月	246 (61.2)	96 (46.4)	(14.8)	[6.5, 23.1]	<0.001
15ヶ月	226 (56.2)	89 (43.0)	(13.2)	[4.9, 21.5]	
18ヶ月	218 (54.2)	98 (47.3)	(6.9)	[-1.5, 15.3]	
21ヶ月	216 (53.7)	84 (40.6)	(13.2)	[4.9, 21.4]	
24ヶ月	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、ベルテポルフィン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：ベルテポルフィン群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、ベルテポルフィン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：ベルテポ