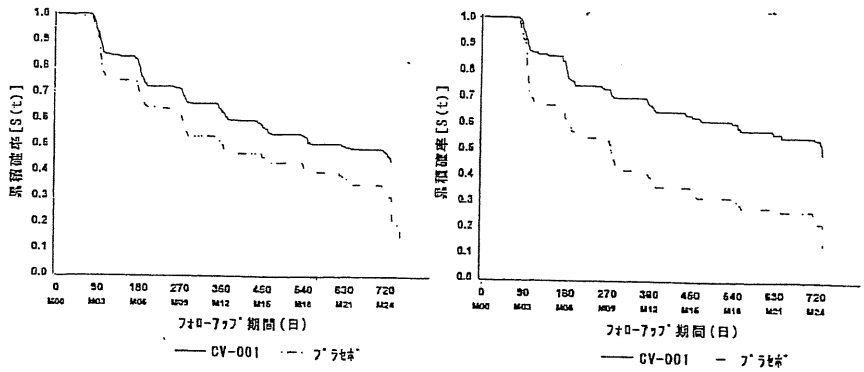
ルフィン群 728 日、プラセボ群 274 日、p<0.001 Log-rank 検定)。




さらに classic CNV の進展率は、12 ヶ月後においてベルテポルフィン群で 42.8 %、プラセボ群で 69.1 %、24 ヶ月後においてベルテポルフィン群で 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、ベルテポルフィン群で 94.0 % (378/402 例)、プラセボ群で 92.8 % (192/207 例) に認められ、死亡例はベルテポルフィン群で 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、ベルテポルフィン群で 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 (ベルテポルフィン群 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ベルテポルフィン群 | | | | | | |
| | 70歳/男性 | 0% | 初回治療 87 日後 | 硝子体出血 | 継続 | おそらくなし |
| | | | 初回治療 167 日後 | 網膜下出血(硝子体出血による) | 継続 | おそらくなし |
| | 80歳/女性 | ≧50% | 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 |
| D* | 70歳/男性 | <50% | 初回治療 90 日後 | 網膜全剥離 | 中止 | 可能性あり |
| | | | 初回治療 90 日後 | 脈絡膜上出血 | | 可能性あり |
| | | | 初回治療 90 日後 | 硝子体出血 | | 可能性あり |
| F* | 70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* | 70歳/男性 | <50% | 初回治療翌日 | 視力低下 | 継続 | おそらくあり |
| | | | 初回治療 7 日後 | 漿液性網膜剥離の進行 | 継続 | おそらくあり |
| | 80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 | おそらくなし |
| | 90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 |
| | 70歳/女性 | <50% | 初回治療 11 日後 | 硝子体出血 | 継続 | おそらくなし |
| H* | 70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* | 70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 | | | | | | |
| | 60歳/男性 | <50% | 初回目治療 11 日後 | 網膜下出血 | 継続 | おそらくなし |
| | | | 初回治療 18 日後 | 手術に伴い網膜下出血悪化 | 継続 | なし |
| E* | 70歳/男性 | ≧50% | 初回治療 91 日後 | 硝子体出血 | 中止 | おそらくなし |
| | 80歳/女性 | ≧50% | 4 回目治療 201 日後 | 硝子体出血 | 継続 | おそらくなし |

また、眼以外の重篤な有害事象でベルテポルフィンとの因果関係が「おそらくあり」又は「可能性あり」と判定された事象は以下のようである。

＊情報提供時に置き換えた

| 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 | おそらくあり |
| | 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 | | 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 | 血管造影上の亭象: 硝子体出血 | | おそらくなし |
| | | 3 回目治療 169 日後 | 失神発作 | | おそらくなし |
| 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 | | おそらくあり |
| I* | 7□／女 | 5 回目治療 128 日後 | 血管造影上の亭象: 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 | おそらくあり |
| | | 初回目治療 7 日後 | 漿液性網膜剥離の進行 | | おそらくあり |
| | 7□／男 | 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 | | 可能性あり |
| | | 初回目治療 5 日後 | 嘔吐 | | 可能性あり |
| | | 初回目治療 6 日後 | 十二指腸潰瘍 | | 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 | | なし |

因果関係が否定できなかった有害事象はベルテポルフィン群で 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。

＊情報提供時に置き換えた

| COSTART Preferred Term | CV-001 群 n=402 | % | ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 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 |
| 高ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ血症 | 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 |
| ｹﾄｰｼｽ | 3 | 0.7 | 2 | 1.0 |
| 眩暈 | 3 | 0.7 | 0 | 0.0 |
| 発疹 | 3 | 0.7 | 1 | 0.5 |
| ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ症候群 | 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 |
| ｸﾚｱﾁﾆﾝ上昇 | 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 |
| 治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、ベルテポルフィン投与による 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。

2．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）

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、ベルテポルフィン投与による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、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、施設による層別割付が行われている。

総症例数339例（ベルテポルフィン群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（ベルテポルフィン群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、プラセボ群に比してベルテポルフィン群で高く推移し、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（ベルテポルフィン群：46.2 %(104/225例)、プラセボ群：33.3 %(38/114例)）、ベルテポルフィンの有効性はプラセボよりも優れていると考えられた。またベルテポルフィンによる視力低下の抑制効果についても認められた。

有害事象はベルテポルフィン群で89.3 %（201/225例）、プラセボ群で82.5 %（94/114例）に認められ、死亡例はベルテポルフィン群で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ベルテポルフィン群で61例、プラセボ群で29例の計90例認められ、このうちベルテポルフィン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<br>発現日 | 発現事象 | 中止の<br>有無 | 治療との<br>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 (治験対象眼) | | 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 (治験対象眼) | 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 (治験対象眼) | 継続 | 可能性あり |
| | 7[ ]/男 | 2 回目治療 5 日後 | 視力低下 (治験対象眼) | 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 (治験対象眼) | 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 (治験対象眼) | | おそらくあり |
| | 8[ ]/男 | 2 回目治療 6 日後 | 硝子体出血 (治験対象眼) | 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ベルテポルフィン群で 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。