COSTART Preferred Term	ベルテポルフィン群 n=225	%	プラセボ群 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ベルテポルフィンの有効性が示され、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、

①. 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（添付資料へ-7-1 及びへ-7-2）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

②. 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）

③. 海外臨床試験（添付資料へ-11 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（添付資料へ-7-1）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る。しかしながら、海外においてベルテポルフィン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ベルテポルフィン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ダー比率）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（添付資料へ-11 TAP）では、視力低下率を主要評価項目とし、ベルテポルフィン投与による 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（添付資料へ-7-1 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（添付資料ヘ-7-1及びヘ-7-2　JAT、添付資料ヘ-11 TAP、添付資料ヘ-12 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	– ベルテポルフィン(n=172)	-15.7
		– プラセボ (n=143)	-19.9
	VIP	– ベルテポルフィン (n=52)	-27.8
		– プラセボ (n=38)	-25.0
	JAT	– ベルテポルフィン (n=12)	-10.5
12ヶ月目における Classic CNV の微小閉塞(<50%)	TAP	– ベルテポルフィン (n=70)	-4.9
		– プラセボ (n=22)	-10.5
	VIP	– ベルテポルフィン (n=35)	-18.8
		– プラセボ (n=18)	-20.6
	JAT	– ベルテポルフィン (n=9)	-0.9
12ヶ月目における Classic CNV の部分閉塞(50-<100%)	TAP	– ベルテポルフィン (n=47)	-8.1
		– プラセボ (n=11)	-13.5
	VIP	– ベルテポルフィン (n=2)	-21.0
		– プラセボ (n=0)	--
	JAT	– ベルテポルフィン (n=10)	+7.5
12ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞(100%)	TAP	– ベルテポルフィン (n=93)	-7.1
		– プラセボ (n=26)	-11.7
	VIP	– ベルテポルフィン(n=125)	-10.4
		– プラセボ (n=55)	-16.0
	JAT	– ベルテポルフィン (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

Ophthal, 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（添付資料ヘ-7-1 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
Desimal	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、ベルテポルフィン投与による 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る。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、ベルテポルフィン投与による 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、ベルテポルフィン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考える。

3）国内臨床試験結果の解釈について

国内臨床試験（添付資料ヘ-7-1 JAT）の結果を海外臨床試験（添付資料ヘ-11 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、