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考える（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考える。）。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ベルテポルフィン投与による PDT の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。

4）用法・用量について

国内ではベルテポルフィンの用法・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Ⅰ/Ⅱ相試験（参考資料 11 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/cm^2 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/cm^2 より低いと効果は得られず、高く（100 あるいは 150 J/cm^2）しても効果が増大することはなく、12 mg/cm^2 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（ベルテポルフィン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、①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、②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（国内：参考資料15　BPD PK 001B、海外：参考資料16　BPD PK 001A)、本邦での臨床試験（添付資料へ-7-1 JAT）開始時には海外プラセボ対照試験の成績（添付資料へ-11 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（添付資料へ-7-1 JAT）でベルテポルフィン投与による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考える旨を説明した。

審査センターは、ベルテポルフィン投与による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考える。

5）効能・効果について

審査センターは、欧米ではベルテポルフィンの効能・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（添付資料へ-11 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（添付資料へ-7-1 JAT及び添付資料へ-12)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ベルテポルフィン投与による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考える旨を回答した。

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（添付資料ヘ-11 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

		ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ群	プラセボ群	差	P 値 (t 検定)
Predominantly classic CNV（classic CNV 50%超）ベルテポルフィン 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）ベルテポルフィン 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) ベルテポルフィン 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）。

		ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ群	プラセボ群	差	P値（t検定）
12ヶ月後	4DA以下	-9.0 n=77	-17.0 n=40	8.0	0.017
	4DA超	-15.0 n=122	-12.6 n=61	-2.4	0.362
24ヶ月後	4DA以下	-9.8 n=77	-17.8 n=40	8.0	0.026
	4DA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ベルテポルフィン群で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（添付資料ヘ-7-1及びヘ-7-2 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、ベルテポルフィン投与による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（添付資料ヘ-12 VIP）及び国内の試験結果を踏まえると、ベルテポルフィンは病変部における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る旨を説明した。

審査センターは、海外で新たに実施された臨床試験成績（添付資料ヘ-12）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①治験で使用す