るカメラ及びフィルムの限定、②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）、③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る旨を説明した。

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に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

ベルテポルフィン投与を用いた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（添付資料へ-7-1 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、ベルテポルフィン投与による 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)、ベルテポルフィン投与による 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	平均治療回数	1.9	2.7	3.4	4.0	4.6	5.1	5.6
（添付資料へ-11 TAP)	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	平均治療回数	1.7	2.3	2.8	3.2*	3.5*	3.7*	3.8*
（添付資料へ-7-1 及びへ-7-2 JAT)	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もなく、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、ベルテポルフィン投与による 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ベルテポルフィン投与による PDT 施行後 12 週程度までに再発・再燃している場合が多く、ベルテポルフィン投与による 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る。

また、市販後には再治療例も含めて、ベルテポルフィン投与による 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. ベルテポルフィン投与時あるいは投与後の光線曝露への対策について

ベルテポルフィンが光感受性物質であることから、ベルテポルフィン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、ベルテポルフィン投与後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、①国内外で実施した第I相試験（国内：参考資料15 BPD PK 001B、海外：参考資料16 BPD PK 001A）で、ベルテポルフィン6 mg/m^{2}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（　　μg/mL）以下であったこと、マウスに臨床用量（6 mg/m^2≒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薬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、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、ベルテポルフィン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、ベルテポルフィン6 mg/m^{2}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/cm^{2}に相当）の光でレーザー照射時と同様のエネルギー（50 J/cm^2）に到達するためには6.5時間要することとなり、本薬の半減期（5～6時間）を考慮すると、通常の光で本薬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、ベルテポルフィンの薬物動態特性、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（添付資料へ-11 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、ベルテポルフィンの安全性を評価する上で問題となることがないか、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（添付資料へ-11 TAP、添付資料へ-12 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、当該試験のベルテポルフィン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ベルテポルフィン投与による 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（添付資料へ-7-1 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ベルテポルフィン投与による 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）、ベルテポルフィン投与による 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（添付資料へ-11）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、ベルテポルフィン投与による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、ベルテポルフィン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Ⅰ/Ⅱ相試験（参考資料11　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（添付資料ヘ-11 TAP及び添付資料ヘ-12 VIPの結果を併合）における心筋梗塞の発現率はベルテポルフィン群で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ベルテポルフィン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（添付資料ヘ-7-1 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ベルテポルフィン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（添付資料ヘ-11 TAP及び添付資料ヘ-12 VIP）の結果を統合して集計した場合に、脳梗塞はベルテポルフィン群で0.3％（2/627例）、プラセボ群で0％（0/321例）、脳虚血はベルテポルフィン群で1.1％（7/627例）、プラセボ群で1.2％（4/321例）、脳血管障害はベルテポルフィン群で1.3％（8/627例）、プラセボ群で1.2％（4/321例）であり、ベルテポルフィン群とプラセボ群で差はないと考えられたことなどからベルテポルフィン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

＊情報提供時に置き換えた