塞を示唆する結果は得られていないことを併せて説明した。

審査センターは、AMD 患者は高齢であることから、循環器系の基礎疾患（高血圧や心疾患）を有することは理解するものの、脳梗塞はベルテポルフィン群でのみ認められていることなどを考えると、本治療が基礎疾患やその合併症を増悪させる可能性を完全に否定することは困難であり、市販後にこれら心循環系の有害事象について調査する必要があると考える。

3）白内障患者および糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者における使用について

白内障患者及び糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者に対して、ベルテポルフィン投与による PDT を施行することについて、安全性及び有効性上問題がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、白内障患者では、レーザー光が減少あるいは散乱する可能性があるがその程度は不明であり、国内外の臨床試験（添付資料ヘ-7-1 JAT、添付資料ヘ-11 TAP、添付資料ヘ-12 VIP）の結果について、白内障を合併していたか否かで層別したところ、CNV 閉塞効果に違いは認められず、有効性上問題はないと考えられることを説明した。一方安全性の観点では、VIP 試験では違いが認められなかったものの、TAP 試験及び JAT 試験では、白内障を合併している患者で視覚障害発現率が高いという結果になっていたことを説明した。なお申請者は、混濁の程度が強い白内障患者では、眼底観察、治療範囲の特定等ができないため、PDT を施行することは不可能であることを併せて説明した。

また、重度の糖尿病性網膜症等を有する症例について申請者は、臨床試験では除外されていたものの、海外市販後では糖尿病性網膜症あるいは糖尿病性黄斑浮腫を有する AMD 患者に対して、ベルテポルフィン投与による PDT が施行された症例が現時点で 20 例確認されていること、そのうち 3 例 4 眼については報告されており、4 眼中 3 眼において視力の維持又は改善が認められ、安全性上の問題もないと考えられること（Ladd BS et al, *Am J Ophthalmol*, 132: 659-667, 2002）、残り 17 例については網膜専門医からスポンサー宛てに、安全性上問題なさそうである旨が報告されているが詳細は不明であること（未発表）、また、糖尿病性黄斑浮腫併発 AMD 患者を対象とした臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験（　　）が現在実施中であり、現時点ではベルテポルフィン群 25 例のうち 2 例において有害事象（網膜中心動脈閉塞症、硝子体出血が各 1 例）が認められているが因果関係は否定されていることを説明した。その上で申請者は、当該患者にベルテポルフィン投与による PDT を施行する際には、リスク・ベネフィットを考慮して判断する必要があると考える旨を説明した。

審査センターは、他の眼疾患特に網膜疾患を合併する患者に対して、ベルテポルフィン投与による PDT を施行する場合には、リスク・ベネフィットを十分考慮する

必要があると考え、添付文書、慎重投与の項に、「糖尿病性網膜症等、他の眼疾患を合併する患者」と記載することが適切と考えるが詳細については専門協議で検討することとしたい。

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

1. 本 PDT による再治療について

現在の用法・用量では、3 ヶ月ごとの検査で、CNV からのフルオレセイン漏出が認められた場合に再治療を実施すると設定されているが、CNV が完全に閉塞した患者においても、その後再治療が必要となるのかといった点も含め、CNV 閉塞効果と再治療との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、治験においては治験担当医が CNV からの漏出の有無を判定し、再治療を実施するか否か判断していたこと、その後、眼底造影写真が PRC（Photograph Reading Center）に送付され、CNV の閉塞効果が判定されたこと、これらの関係を、国内外の臨床試験について 6 及び 12 ヶ月後の時点でレトロスペクティブに評価すると以下のようであり、漏出の程度が高い場合に再治療が増加する傾向が認められたことを説明した。

その後の来院でのベルテポルフィン群における再治療の割合（%）（症例数）

		TAP A+B（添付資料へ-11） (N=402)		VIP（添付資料へ-12） (N=225)		JAT（添付資料へ-7-1、7-2） (N=64)	
	CNVの閉塞グレード＼CNVの種類	Classic	Occult	Classic	Occult	Classic	Occult
6ヶ月後	完全閉塞（漏出なし）	71.4 (45/63)	80.0 (72/90)	--	--	23.3 (7/30)	37.8 (14/37)
	部分閉塞［50%以上100%未満閉塞］（軽度漏出）	87.2 (41/47)	92.9 (13/14)	--	--	58.3 (7/12)	50.0 (1/2)
	微小閉塞［50%未満閉塞］（中等度漏出）	90.3 (93/103)	88.2 (30/34)	--	--	100.0 (6/6)	50.0 (1/2)
	再発（進展; 新規 CNV）	90.9 (149/164)	88.9 (209/235)	--	--	92.3 (12/13)	80.0 (16/20)
12ヶ月後	完全閉塞（漏出なし）	61.1 (55/90)	67.5 (52/77)	65.3 (77/118)	48.8 (21/43)	--	--
	部分閉塞［50%以上100%未満閉塞］（軽度漏出）	68.2 (30/44)	50.0 (7/14)	100.0 (2/2)	44.4 (4/9)	--	--
	微小閉塞［50%未満閉塞］（中等度漏出）	77.9 (53/68)	100.0 (12/12)	76.5 (26/34)	70.8 (17/24)	--	--
	再発（進展; 新規 CNV）	85.6 (137/160)	79.1 (200/253)	57.4 (27/47)	72.7 (88/121)	--	--

なお、上記には、“評価不能” 及び “欠測”は分類に含まれていない。

審査センターは、再治療を 3 ヶ月ごとに実施すると設定している根拠を整理して説明するとともに、3 ヶ月以内の間隔で再治療を実施することについて、有効性及び安全性の面で問題がないか申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（参考資料 11）での REGIMEN4（申請用法・用量）において、単回治療の 4～12 週間後に CNV の再漏出が認められ、視力は 1～4 週目まで改善し、12 週目までに低下する傾向が認められたこと、この試験では、4

週間の間隔で2～3回の再治療を受けた患者が存在したが、12週後における視力は、単回治療の場合と同様であったこと、海外では2ヶ月間隔で治療した場合の効果を検討中で、6ヶ月目での中間解析の結果では、3ヶ月間隔で実施した場合と差は認められていないと報告されていること（Schimidt-Erfurth UM et al, *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, 1102(abstract), 2003）等を説明し、3ヶ月以内の間隔で再治療を実施しても視力についてより大きなメリットは認められず、3ヶ月間隔で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験（添付資料ヘ-11）等の結果も踏まえると、3ヶ月ごとに検査を実施し、再治療の必要性を判断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、以上を踏まえて、再治療について添付文書で注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下を追記すると回答した。

［用法・用量に関連する使用上の注意］
3ヶ月以内の間隔で再治療を実施しても、視力低下の維持においてさらなる有効性は認められなかったとの成績があるので、再治療の実施時期については、各患者の症状や検査成績の推移等について慎重に検討した上で判断すること（［臨床成績］の項参照）

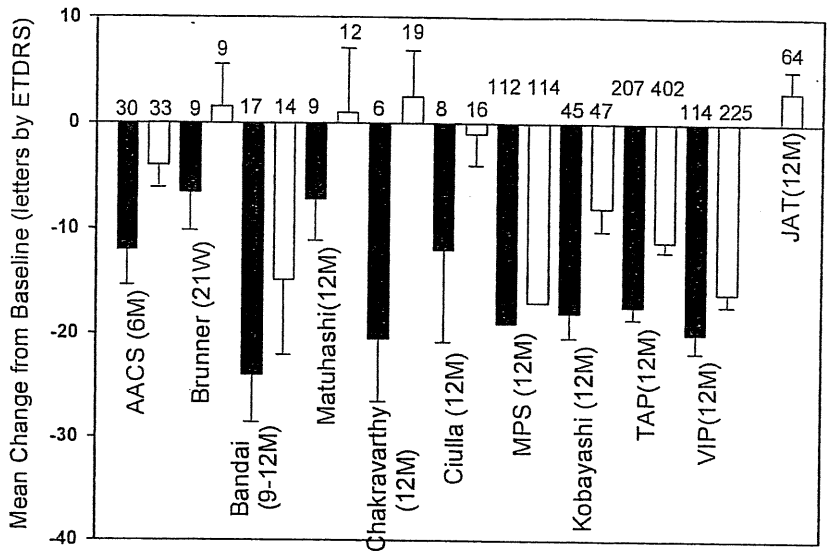
審査センターは、以上について了承するが、本PDTによる再治療の実施にあたっては、視力の推移、眼底病変の変化等について詳細に検討し、慎重に判断すべきであると考える。また、本PDTは、あくまでも対症療法であり、AMDを完治させるものではないこと、治療に起因する視力低下を含む視覚障害等のリスクを伴うことなどについて、治療開始前に十分に患者に説明されるべきであると考える。

2. AMDの自然経過と本PDTの有効性について

AMDについて、国内外における知見を収集し、視力低下速度等を整理した上で、国内外での差異を考察し、治験の結果と比較しながら本PDTの有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ群又は無治療群を設定して実施された中心窩下CNVを対象にした無作為化比較試験（以下の文献）の結果をETDRSチャートにより再集計した結果を示し、日本人の場合にはプラセボ（あるいは無治療）により、12ヶ月後で7～24文字、24ヶ月後で28文字程度視力が悪化しており、この程度は海外での場合と同様で国内外で差異はないと考えること、また、本邦で実施した本PDTの臨床試験（添付資料ヘ-7-1及びヘ-7-2 JAT）での結果は、これら自然経過と比較しても有

効性が示されていると考えられることなどを説明した。



■：プラセボ又は無治療群、□：治療群　平均値±SE：12ヶ月後での結果を主に比較
図中の数は、症例数を表す。また、「12M」は12ヶ月後、「21W」は21週後で
視力を評価したことを意味する

－上記は、ベルテポルフィンの臨床試験（JAT、TAP、VIP）の他、以下の文献の結果をETDRSチャートにより申請者が再集計した結果を基に審査センターで図を作成－

AACS: The Anecortave Acetate Clinical Study（AACS）Group, *Retina*, 23: 14-23, 2003
Brunner: Brunner R et al, *Retina*, 20: 483-491, 2000
Chakravarthy: Chakravarthy U et al, *Br J Ophthalmol*, 77: 265-273, 1993
Ciulla: Ciulla TA et al , *Am J Ophthalmol*, 134: 905-906, 2002
MPS: Macular Photocoagulation Study （MPS）Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991
Kobayashi: Kobayashi H & Kobayashi, *Am J Ophthalmol*, 130: 617-635, 2000
Bandai: 万代道子他, *眼科*, 38: 1045-1052, 1996
Matsuhashi: 松橋英昭他, *日眼会誌*, 103: 456-463, 1999

審査センターは、更に、JAT試験（添付資料ヘ-7-1及びヘ-7-2）では、TAP試験（添付資料ヘ-11）と比較して被験者が良好な転帰を辿った理由について検討した。申請者から提出された視力変化量に与える背景要因を探索した重回帰分析より、ベースライン視力の転帰に与える影響（視力が高い症例ほど視力低下が大きいとの傾向）が国内外を問わず共通してみられており、JAT試験においてはTAP試験と比べてベースライン視力の低い症例が多く登録されていたことから、これが原因でJAT試験における視力低下量が小さくなる可能性が考えられた。しかしながら、国内外の試験（JAT、TAP、VIP）をベースライン視力の値で層別し同様の層毎に比較した場合、あるいは、視力以外に転帰に影響を与える要因である病変サイズを重回帰分析で調整した上で同様のベースライン視力を持つ層毎に比較した場合においても、JAT試験での経過が海外試験に比して良好であった。ただし、予後因子の層毎にみた視力変化量の大きさは国内外で異なるものの、層間の視力変化量の違いのプロファイルは国内外でほぼ同様である。結果として国内試験における被験者が海外試験

よりも良好な転帰を辿った理由については、現時点では明確となっていない。一方で、治験での結果を外部対照と比較することには限界があるものの、現在得られている知見では、本 PDT の本邦での有効性を否定する要因はなく、有効性は示されていると判断して差し支えないと考え、本 PDT の有効性に関する申請者の結論について了承した。(「(4) 本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について」参照)。

3. プラセボ効果について

海外で実施されたプラセボ対照試験 (添付資料ヘ-11 TAP、添付資料ヘ-12 VIP) で、プラセボ群には、5 %ブドウ糖液が投与されていたが、光感受性物質非存在下で光照射することで、病態を悪化させるおそれはないか、Transpupillary thermo therapy<TTT>様の作用が加味されていたおそれはないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT で用いるレーザーの光照射量は、標準的な熱性光凝固レーザーの場合の 1/1000 倍程度であり非常に弱いこと、本邦で別途申請されているレーザーの非臨床試験として、正常なサルの眼に臨床用量の 2 倍にあたる光を照射 (100 J/cm^2) し、安全性が検討されているが、正常な網膜あるいは脈絡膜に影響は認められなかったこと (, 1997)、海外の無治療群における視力低下の割合 (Macular Photocoagulation Study Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991) は、TAP 及び VIP 試験でのプラセボ群とほぼ同様であったことなどから、本 PDT で用いるレーザーにより病態が悪化することはないと考える旨を回答した。また、TTT 様の効果については明らかではないが、TTT では本 PDT におけるレーザーよりも約 100 倍の光を照射し熱的効果を期待しているが、本 PDT では、そのような効果はないと考える旨を併せて回答した。

審査センターは、評価に及ぼす影響は問題となるものではないと考え回答を了承した。

4. 本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について

審査センターでは、海外で実施された比較試験において ETDRS スコア変化量でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が見られており、これは本 PDT の有効性を示すものであると考える。しかしながら、一方で海外試験においては本 PDT 群においても相当程度の視力低下が進んでいること、また、本邦では対照群のない試験であることから、海外試験で見られた群間差や視力スコアの経時的な推移が自然経過では見られないものであるか否か、確認するよう求めた。

申請者は、試験に参加した患者のうち、視力低下の原因となる眼疾患を併発していない非治療眼を抽出し、繰り返し測定に伴う個人毎の標準偏差を評価したところ、TAP 試験 (22 例、測定回数 2～6 回) では平均 2.03 文字 (範囲 0.0～5.98 文字)、