JAT 試験（15 例、測定回数は 3 回～6 回）では平均 2.32 文字（範囲 0.41～5.60）であること、TAP 試験において見られた 12 ヶ月目の視力低下は PDT 治療群では平均 11.2 文字、プラセボ群で 17.4 文字であったこと、また、国内外の臨床試験データから、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得るとの考察（「(2) AMD の自然経過と本 PDT の有効性について」項のグラフ参照）を提示し、最終的に、海外試験で見られた群間差の大きさ並びに JAT 試験の経時的推移については臨床的に意味のあるものと考えられることを説明した。

審査センターは、申請者から提示された、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得る旨の主張については、試験毎に患者背景の差があり、プラセボ群・無治療群の推移に試験間で大きな変動していることから、このような試験結果を単純に平均して評価することは適切ではなく、その科学的妥当性には問題があると考える。

しかしながら、少数例であることに留意は必要であるものの、12 ヶ月間以上の追跡が行われている試験におけるプラセボ群・無治療群の平均視力はいずれも低下していたこと、また、申請者の提出したデータを精査し JAT 試験に登録された被験者の治験開始以前の経過を可能な限り遡って確認したところ、下表の通りであり、本邦で実施された JAT 試験において、本 PDT 後 12 ヶ月間の視力の推移は、無治療のまま推移した場合と比して良好なものであると判断して差し支えないと判断した。

治験開始前の視力スコアのベースライン時点までの変化量(ETDRS 文字数)

遡及時点	症例数	平均値	標準誤差	範囲	1 年あたりに換算した視力変化量
9～15 ヶ月前	9	-22.3	5.1	-42.0～-1.0	-17.9
6～9 ヶ月	5	-25.0	5.3	-35.0～-6.0	-33.3
3～6 ヶ月	4	-22.0	4.2	-34.0～-14.0	-44.0
3 ヶ月前	22	-6.1	3.8	-51.0～26.0	-24.4

5. CNV 病変の種類・大きさと本 PDT の有効性について

Minimally classic CNV では、病変が 4 MPS DA を超えた場合に、視力低下抑制作用でプラセボとの差異が認められなかったとの結果が得られていることから、Classic CNV あるいは Occult CNV についても同様に病変サイズにより層別した結果を示して説明するとともに、添付文書において情報提供するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、TAP試験（添付資料ヘ-11）及びVIP試験（添付資料ヘ-12）について、本PDT施行後24ヶ月後のベースラインからの視力変化を、病変サイズにより層別した結果を以下のように示して説明した（以下の表参照）。また、探索的に重回帰分析を行ったところ、Predominantly classic CNV の場合には、ベースラインにおけ

る病変サイズが増加してもプラセボに対する有効性（視力低下抑制）が認められたが、Minimally classic CNV及びOccult CNVの場合には、ベースラインにおける病変サイズが大きくなると（Minimally classic CNV の場合5MPS DA 以上、Occult CNV の場合6MPS DA 以上）、プラセボと差が認められなくなるという結果が得られたこと、病変サイズが大きい場合にはベルテポルフィン群でより大きな視力低下が認められたが、プラセボとの有意差はなく本PDTにより悪化するということはないと考えることなどを説明した。なお、重回帰分析において、病変タイプ毎の分析では、治療群、ベースライン視力、病変サイズ、及び病変サイズと治療群の交互作用項を説明変数としたモデルで、また、全ての患者を対象とした分析では、以上に加え、病変タイプを説明変数としたモデルにより解析が行われている。

		ベースラインの病変サイズ(MPS DA)			
		≦4	>4～≦5	>5～≦6	>6～≦9
Predominantly classic CNV患者[#1]	ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ (n=159)	-10.3±1.8 (n=101)	-10.8±2.6 (n=25)	-16.2±3.5 (n=16)	-17.2±4.9 (n=13)
	プラセボ(n=83)	-19.6±2.7 (n=53)	-28.8±3.9 (n=13)	-24.1±4.4 (n=9)	-29.3±6.6 (n=7)
Minimally classic CNV患者[#2]	ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ (n=202)	-9.8±2.2 (n=77)	-16.4±2.7 (n=34)	-17.0±2.4 (n=41)	-21.2±3.7 (n=41)
	プラセボ(n=104)	-17.8±2.7 (n=40)	-18.3±3.8 (n=21)	-14.9±4.4 (n=22)	-17.5±4.5 (n=17)
Occult CNV患者[#3]	ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ (n=166)	-14.2±2.3 (n=80)	-22.8±4.0 (n=31)	-18.8±3.7 (n=28)	-32.0±4.0 (n=22)
	プラセボ(n=92)	-25.4±3.3 (n=39)	-26.7±4.7 (n=17)	-25.2±4.7 (n=17)	-23.8±6.1 (n=16)
全ての患者[#4]	ﾍﾞﾙﾃﾎﾟﾙﾌｨﾝ (n=527)	-11.4±1.2 (n=258)	-17.0±1.9 (n=90)	-17.4±1.8 (n=85)	-23.6±2.5 (n=76)
	プラセボ(n=279)	-20.8±1.7 (n=132)	-23.8±2.5 (n=51)	-20.3±2.8 (n=48)	-22.1±3.3 (n=40)

#1 病変サイズ不明（ベルテポルフィン群4例）、病変サイズが9DA以上（プラセボ群1例）の症例は集計から除外
#2 病変サイズ不明（ベルテポルフィン群3例、プラセボ群3例）、病変サイズが9DA以上（ベルテポルフィン群6例、プラセボ群1例）の症例は集計から除外
#3 病変サイズ不明（ベルテポルフィン群2例、プラセボ群1例）、病変サイズが9DA以上（ベルテポルフィン群3例、プラセボ群2例）の症例は集計から除外
#4 上記#1～#3に該当する症例は集計から除外

また申請者は、国内の試験でも、CNV の各種類において病変サイズが小さい場合に視力低下の割合も小さくなるという結果が得られており、海外と同様の傾向が認められたことを説明した。

そして申請者は、添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」において、以下の事項を記載した上で、具体的なデータを「臨床成績」の項に記載すると回答した。

添付文書「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に以下を追記
病変サイズが大きいOccult CNV（脈絡膜新生血管）又はMinimally classic CNVを有する患者（Occult CNVでは6 MPS DA以上、Minimally classic CNVでは5 MPS DA以上）では、ベルテポルフィンの有効性（視力低下抑制）はプラセボと差が認められなかったとの成績があるので、これらの患者にベルテポルフィンを適用することについてはリスクとベネフィットを勘案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、これらの情報が適切に医療現場に提供され、各患者の病状について、詳細に検討された上で、リスクとベネフィットを勘案し本PDTが施行されるべきであると考える。なお、本PDTの有効性が明確でない場合が探索的に示唆されたが、AMDが希少疾病であり、他に有効な治療法が承認されていないことを考えると、現時点でこれらの対象を効能・効果から除外する必要はないと考え、ベルテポルフィンの効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切と判断する。

6. 本PDT施行後の光からの保護期間について

本PDT施行後48時間以内は光から保護する必要があると申請者は説明しているが、本邦の眼科領域でPDTの経験は浅く、本PDTを安全かつ有効に臨床現場に定着させるためには、市販後のある一定期間について、本PDT施行後2日間を入院管理とし、十分な体制が整った施設においてのみ実施することが適切であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、海外市販後（　　年　月　日～　　年　月　日）において本PDTは631,501回施行されたと考えられるが、この期間内に25件の光過敏反応が報告されていること、市販後あるいは臨床試験で認められた光過敏反応はほとんどが使用上の注意の不遵守によるものであったこと、国内臨床試験（添付資料ヘ-7-2 JAT）では24時間の光保護期間を設定していたが、全症例で光過敏反応は認められなかったこと、海外での成績は白人での結果であるが、白人に比べて日本人ではメラニン色素が多いため光透過度は白人よりも少ないと考えられ、日本人の方が安全性は確保されると考えることなどから、本PDT施行後48時間の光保護を注意喚起することで光過敏反応の発現を防止することはできると考えることを説明した。

その上で申請者は、市販後1年間は全例を登録し、PDT施行に関する講習を受け、登録された網膜専門医師が在籍し、かつ入院体制が整っている施設にのみベルテポルフィンを納入すること、全患者を本PDT施行後48時間は入院管理として、光保護等について患者教育を実施することを回答した（下記「（6）市販後の対応について」参照）。また、2回目以降の治療時には、患者の光保護に対する理解度、自己

管理能力等から、自宅で光保護が可能か否かを担当医師が観察し入院の必要性を判断すると回答した。

審査センターは、海外市販後に認められた25件の中には、本PDT施行から3日目だけでなく、5日目などに光過敏反応を発現している症例もあること、申請者は、これら症例について「過度に日光を浴びたことによる単純な日焼けを起こしている可能性がある」と説明しているが、因果関係は否定されていないこと、本PDT施行から48時間を経過した後も注意を喚起することが望ましいと考えることなどから、申請者に対して、さらに注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」「患者指導」の項に以下を追記すると回答した。

2. 重要な基本的注意、(4)患者指導

3)ベルテポルフィン投与 3～5 日目も直射日光や強い光の暴露は避けることが望ましい。

また、申請者は、本PDTを施行する患者に対して、AMDの基礎知識、PDT施行に関する注意等を記載したPDT手帳やパンフレットを提供すると共に、本PDTを施行した患者には、海外と同様にリストバンドを提供し、強い光からの保護が必要である旨を注意喚起することを併せて説明した。

審査センターは、以上について了承するが、医師は、各患者に対して、本PDT施行に関する注意点を十分説明する必要があると考える。

7. 本PDTによる視覚障害（視力低下、視覚異常、視野欠損など）について

これまでに実施された臨床試験及び市販後での視覚障害発現率、その内容、因果関係等を整理し、ベルテポルフィンの安全性について見解を示すとともに、視覚障害が発現した患者に共通する特徴はないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、AMD患者を対象としてこれまでに完了した臨床試験について、視覚障害発現率、重症度、因果関係、転帰を整理し、認められた視覚障害の多くは、因果関係が否定できないと判定されていること、また、中には回復しなかった症例も認められており、国内のJAT試験（添付資料ヘ-7-1及びヘ-7-2）では多くの症例で転帰が「不変」であったことを説明した（TAP試験、VIP試験及びJAT試験での結果は下記表参照）。なお、「重度」の事象25例30件はいずれも因果関係が否定できないと判定されており、転帰は回復14件、改善6件、不変7件、悪化2件及び不明1件であった。

	患者数(%)	発現件数	重症			因果関係		転帰				
			軽度	中等度	重度	あり	なし	回復	改善	不変	悪化	不明
TAP A+B (N=402)												
視覚障害	89 (22)	199	141	54	4	177	22	127	24	43	4	1
視覚異常	58 (14)	96	75	21	0	82	14	65	10	19	2	0
視力低下	41 (10)	72	43	25	4	67	5	41	10	18	2	1
視野欠損	24 (6)	31	23	8	0	28	3	21	4	6	0	0
VIP AMD (N=225)												
視覚障害	94 (42)	212	111	76	25	201	11	103	22	73	14	0
視覚異常	46 (20)	72	47	22	3	68	4	34	9	28	1	0
視力低下	67 (30)	92	38	37	17	89	3	42	6	33	11	0
視野欠損	34 (15)	48	26	17	5	44	4	27	7	12	2	0
JAT (N=64)												
視覚障害	14 (22)	16	11	4	1	9	7	4	2	6	4	0
視覚異常	5 (8)	5	5	0	0	3	2	3	0	2	0	0
視力低下	11 (17)	11	6	4	1	6	5	1	2	4	4	0
視野欠損	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

また申請者は、治療眼のベースライン特性と視覚障害発現の有無について、TAP 試験及び VIP 試験で検討したところ、ベースラインでの視力が良好な場合に、視覚障害が発現しやすいことが示され（視覚障害の有無とベースライン視力（平均文字数）の関係：TAP 試験　あり 55.2、なし 52.2 p= 0.028, VIP 試験　あり 67.7、なし 65.4 p=0.045; Wilcoxon 順位和検定)、これは視力がもともと低い患者に比べて良好な患者では、視力に対してより敏感で、視力がより大きく低下する可能性があるためと考えられる旨を説明した。なお、VIP 試験では認められなかったものの、TAP 試験では、過去に喫煙歴がある場合に視覚障害発現率が高くなるという結果が得られたことを併せて説明した。

また、海外市販後（　　年　月　日～　　年　月　日）に、本 PDT は 631,501 回施行されたと考えられるが、視覚障害発現率は下記のようであり（このうち重篤な事象は 98 件)、ほとんどが視力低下で因果関係は否定されておらず、回復していない例も認められたことを説明した。

	有害事象（631,501 回中での発現率）						
		因果関係		転帰			
全視覚障害	件数				消失	後遺症	
MedDRA Preferred Term	N	あり	なし	回復	せず	あり	不明
視覚障害	222	214	8	25	106	2	89
視覚異常 NEC	15	15	0	4	4	0	7
霧視	18	17	1	3	5	1	9
視力低下	152	145	7	15	78	0	59
一過性視力低下	1	1	0	1	0	0	0
視覚障害 NOS	36	36	0	2	19	1	14