ーザ照射装置と合算すると、累積販売台数合計は1,650台である。）

なお、審査センターにおいて、本申請品目を審査するに当たっては、ベルテポルフィンの光励起に用いられるレーザ照射装置としての、必要な品質、有効性、安全性が確保されているか否かを中心に評価した。

ロ　物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

【物理的・化学的性質】

本申請品目については、光線力学的療法のレーザ照射装置であり、機器が直接人体に接触するようなことはないこと、また、本申請品目が広く一般的に使用されている材料から構成されており新規材料は使用されていないことから、物理的化学的性質に関する試験は不必要と判断したと説明されており、審査センターはこれを了承した。

【規格及び試験方法】

規格項目として、表示、外観、動作及び操作性、レーザ出力の精度、レーザ出力の安定性、治療レーザの照射時間、ガイド光の出力の精度、標準作動距離の正確さ、手術用レーザ光とガイド光の焦点位置のずれ、安全装置、カウントダウンタイマー精度が設定されている。

審査センターはこれらの試験方法、実測値に関し、専門協議での議論を踏まえ、これを了承した。

ハ　安定性に関する資料

本申請品目の安定性試験は、使用している材料が、アルミニウム、鉄、銅等であって、すでに一般的に知られたものであり、長期保存、苛酷条件下での保存における経時変化等により安定性に影響を及ぼすような材料は使用していないとされていた。

また、本申請品目は医薬品と併用して使用する医療用具であるが、本装置に医薬品が直接付着するような事はなく、医薬品によって安定性に影響を及ぼすような事は考えられず、安定性試験は不必要と判断したと説明されていた。

審査センターは、これを了承した。

ニ　電気安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性に関する資料

【電気的安全性】

本申請品目の電気的安全性試験として、JIS T 1001 に基づき、電源入力試験、保護接地回路の抵抗試験、温度試験、連続漏れ電流及び患者測定電流試験、耐電圧試験が実施されており、全ての試験結果において、問題は認められず、専門協議の結果も踏まえ、審査センターはこれを了承した。

【生物学的安全性】

生物学的には、細胞組織とレーザ自体との間には相互作用がなく、ベルテポルフィンが投与されない限り、レーザは何ら効果を表わさない。また、本申請品目が眼に直接接触することもないため、平成 7 年 6 月 27 日薬機第 99 号 「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」による安全性試験データは不要であるとしていたが、レーザ照射のみでは傷害を及ぼさないことを確認するために、以下のような検討がなされた。

①カニクイザルの正常網膜及び脈絡膜に対する光単独照射試験（参考資料 14）

本試験において、カニクイザルの正常網膜及び脈絡膜に対する光照射（波長 689nm、照射出力 600mW/cm^2、照射エネルギー100J/cm^2）の影響を眼底写真、蛍光眼底造影、病理組織学的検査により確認しており、本試験条件下において、レーザ光照射は正常な網膜及び脈絡膜に対して明らかな傷害を与えないと考えられた。

②米国規格 ANSI Z136.1-2000 に基づく考察

米国標準規格協会（America National Standards Insititute:以下「ANSI」という。）による「レーザの安全な使用に関する米国規格 ANSI Z136.1-2000」に基づくレーザ安全性の上限は、眼内に危険な作用または有害な生物学的変化を来たすことなくヒトが曝露されてよい照射レベルに対応する最大許容露光量（Muximum Permissible Exposure：以下「MPE」という。）によって定義され、MPE を計算する公式が設定されている。本公式による計算評価の結果は、標準的な目の焦点距離 17mm において、スポットサイズ 800μm～6400 μm 範囲内では MPE を下回っており、安全であるとされた。

③ベルテポルフィン投与後に光照射を実施した場合の安全性評価（参考資料 5～8）

動物を用いた毒性試験において、ベルテポルフィンのみを投与した場合の毒性と、ベルテポルフィン投与後に光照射した場合の毒性について検討されており、光照射が実施された「CV-001 のラット単回投与毒性試験（光スポット照射）」、「CV-001 のイヌ単回投与毒性試験（光スポット照射）」、「CV-001 のラット 4 回間欠投与試験（光スポット照射）」、「CV-001 のイヌ 4 回間欠投与試験（光スポット照射）」の結果が参考資料として提出され、ベルテポルフィンの無毒性量は、50J/cm^2 の光照射下では

0.1mg/kg/日等とされた。

審査センターは、日本人は欧米人に比べ網膜に含まれるメラニンが多い傾向にあるが、83秒という長時間照射による熱発生などのリスクをどのように評価しているのか説明を求めた。

これに対し、申請者より以下のような回答を得た。

虹彩のメラニン量と網膜のメラニン量には相関関係があると考えられており、メラニン量が多いと虹彩の色は濃く、逆にメラニン量が少ないと虹彩の色は薄くなる。日本人と欧米人との直接比較は実施していないが、海外のAMD患者を対象としたTAP（Treatment of AMD with PDT：以下「TAP」という。）試験において虹彩色の濃淡で群間比較を行っている。ベルテポルフィン投与群における眼に関する有害事象の発現率は、虹彩色の濃い患者群では43.0%(61/142例)、虹彩色の薄い患者群では35.6%（88/247例）であった。これらの結果に対し、統計学的に有意差は認められなかった（χ^2検定：P=0.1522)。従って、網膜に含まれるメラニン量の差は直接レーザ照射による熱発生などの有害事象の発現率に影響を及ぼさないと考える。

また、審査センターは、実際に使用される照射スポットサイズ範囲内における眼の焦点距離の個人差に対する安全について、ANSI Z136.1-2000規格に基づき考察するよう求めた。

これに対して、申請者より以下の回答を得た。

ANSI Z136.1-2000規格の公式を用いて、標準眼については、本申請品目のエネルギー密度50J/cm^{2}及び出力密度600mW/cm^{2}は、全スポットサイズにおいてMPE（網膜上）以下であり、安全限界以下であると説明された。眼の焦点距離が17mm以外の場合、計算上は、17.81mm以下の焦点距離を持つ目に対するMPE値（網膜上）は50J/cm^2（本申請品目のレーザを照射エネルギー密度）以上となる。しかし、ANSI Z136.1-2000のセクションG1.3に「網膜損傷（0.4～1.4μm)」は、「可視域および赤外域付近（0.4～1.4μm）では、MPEは最小（または閾値）損傷を生み出すのに要する露光量より十分に低い。この規格においては、最小網膜損傷とは網膜内の検眼鏡による最小の可視的変化をいう」と述べており、このMPEを越える露光にあった場合でも網膜表面に損傷を来たすことは考えにくく、治療的ベネフィットを考えた場合、このMPE値を越える露光量を用いてもよいと考えられること。

また、関連規格である「医療施設におけるレーザの安全な使用に関する米国規格ANSI Z136.3-1996」のセクション1.1「範囲」では、「ここに含まれる規制手段は、

診断、治療、医科・歯科の研究を目的として、有資格の医療従事者により、またはその指示により、対象者に対して意図的に用いられるであろういかなる種類のレーザ照射の使用をも制限または限定することを意図したものではない」と述べられていること。

さらにTAP 試験には、17 mm 以外の焦点距離を持った患者が含まれおり、この患者群において有効性並びに安全性が確認されていること。

以上より、眼の焦点距離が標準の17mm である患者はもとより、それ以外の焦点距離を持った患者に対しても、本治療は有効かつ安全であると考えられるという回答であった。

また、審査センターは、レーザ連続照射時間 83 秒に対する安全性について、同様にANSI Z136.1-2000 規格に基づき考察するよう求めた。

これに対して、申請者からの回答ではANSI Z136.1-2000 規格の公式を用いると、照射時間が83 秒である時、ベルテポルフィン療法の出力密度（600 mW/cm^2）はMPE より低く、この安全限界をかなり下回っていることが確認できるため、安全性は担保されているとしていた。

また、審査センターは、ガイド光の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、ANSI Z136.1-2000 規格の公式を用いて、標準眼（眼の焦点距離17mm）の網膜上でのMPE、標準眼以外（眼の焦点距離17mm 以外）の網膜上でのMPE について検討し、安全性上問題ないと説明した。また、仮に本申請品目のガイド光のスポット径を最小にして直視するような場合があったとしても、ANSI Z136.1-2000 規格に適合していることから、その安全性は担保されている旨の回答を得た。

さらに、申請者は、ガイド光のスポットサイズに影響を与えるような誤操作の原因として、操作者によるレーザ照射時に用いる検査用コンタクトレンズの誤使用、すなわち、コンタクトレンズの倍率を間違って入力してしまう場合が考えられるとし、このような場合の安全性についても考察した。ANSI Z136.1-2000 規格の公式を用い、標準眼（眼の焦点距離17mm）の網膜上でのMPE、標準眼以外（眼の焦点距離17mm 以外）の網膜上でのMPE について検討しており、仮に術者が検査用コンタクトレンズの倍率入力を誤り、ガイド光のスポットサイズが小さくなった場合でもその安全性は担保されていると説明した。

審査センターは、これらの回答も含め、専門協議での議論を踏まえ、生物学的安全性について了承した。

ホ　性能に関する資料

性能に関して、発振波長データ、出力密度分布測定、出力の精度、治療スポットサイズについての臨床用モデル技術試験が実施された。その結果から、本申請品目は689±3nmのレーザを発振し、必要な出力密度(600mW/cm²)を維持するのに十分な出力を供給することが可能であることが示されたとしている。また、本申請品目から発振されたレーザ光は均一であり、治療スポットサイズの精度は許容範囲内であるとされていた。

また、本申請品目は、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法に必要な特性について、共同治験医療用具（

）との同一性を検討した結果、同一性があることが示されたとしていた。

審査センターは、レーザ照射スペックを波長689nm、エネルギー密度50J/cm²、出力密度600mW/cm²、照射時間83秒と決めた理由について、説明を求めた。

これに対し、申請者より次のような回答を得た。

レーザの波長689nmは、ベルテポルフィンの開発にあたり、開発者である
が実施した「吸収スペクトラムの検討」、「細胞毒性作用の検討」、「皮膚障害作用の検討」、「抗腫瘍作用の検討」の結果より、妥当であるとの判断がなされた。

レーザ照射スペック（50J/cm²、600mW/cm²、83秒）も、また、ベルテポルフィンの開発にあたり、開発者である　　が実施した「CV-001の投与量と光線の照射時期に関する検討」、「光線の照射出力に関する検討」、「光線の照射エネルギーに関する検討」の結果より定めたものである。ベルテポルフィンのサル実験モデルにおける至適投与量及び光線の照射時期はそれぞれ0.375mg/kg及び投与後10～20分、光線の照射出力及び照射エネルギーはそれぞれ600 mW/cm²及び200 J/cm²以下が妥当とされた。動物試験の結果を踏まえて「中心窩下CNV患者における第Ⅰ/Ⅱ相試験（BPD OCR001、海外試験）」が実施され、中心窩下CNVを有する患者142例を対象にCV-001を用いた光線力学的療法を安全かつ有効に使用できる治療条件について検討がされた。その結果、「CV-001　6mg/m²を10分間持続静脈内投与し、投与開始15分後に、光照射エネルギー量50 J/cm²、光照射出力600 mW/cm²のレーザ光を照射」が投与条件として選択された。（なお、照射出力600mW/cm²にて照射エネルギー量50J/cm²を照射する際に必要な時間が83秒になる。）

審査センターは、これらの回答も含め、専門協議での議論を踏まえ、性能について、これを了承した。