以上の回答について審査センターは、ベースラインの視力が良好な場合に視覚障害が発現しやすいとの申請者の主張に関して、視力が低い患者において生じた問題がイベントとして抽出されていない可能性に留意する必要があると考える。さらに審査センターは国内臨床試験で、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、再度詳細に検討し、因果関係が否定できるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、当該症例では、本PDT直後での視力低下は認められていないこと、視力低下は本PDTから3ヶ月以上経過した後に発現しており、視力低下発現時に眼底写真上で関連した有害事象は認められていないことなどから、これらの視力低下は原疾患の悪化によるものであり、本PDTとの因果関係がないという治験担当医師の判断は妥当であると考える旨を回答した。

審査センターは、本PDTのリスクとして、一過性でない視力低下を含む視覚障害等が生じる可能性がある旨を添付文書で注意喚起すべきであると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「警告」欄で以下の記載を追記すると回答した。

> 添付文書「警告」に以下を追記
> 光照射によりベルテポルフィンを活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、ベルテポルフィンによる光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。〔「副作用」の項参照〕

審査センターは、以上について了承するが、本PDTを施行する前に、本PDTのリスクについて患者に対して十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考える。

8. 白内障、網膜症等を合併している患者への更なる注意喚起について

白内障患者で視覚障害発現率が高いと考えられること、水晶体の混濁が進行した白内障患者に本PDTを施行することは困難であること、網膜症等を合併している患者での本PDTの有効性及び安全性は確立していないと考えられることなどから、当該事項について添付文書等でさらに注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、まず、白内障患者での視覚障害発現率について、TAP試験（添付資料へ-11）及びJAT試験（添付資料へ-7-1及びへ-7-2）では、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高いという結果になったが、TAP試験でのプラセボ群においても同様に、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高くなっていることから、これらは本PDTではなく、白内障に関連した視覚障害と考えられることを説

＊情報提供時に置き換えた

明した。次に申請者は、水晶体の混濁が進行した白内障患者に対しては本 PDT を施行すべきではなく、当該患者を禁忌とすることが適切であると考える旨を回答した。

また、糖尿病性黄斑浮腫を対象とした臨床試験（　　）の現時点における結果からは、特に安全性上の問題点は認められていないが、白内障以外の網膜症を合併した患者における臨床試験データは現時点で不明であり、網膜血管増殖腫（Retinal Angiomatous proliferation<RAP>）の患者に対する有効性及び安全性についても確立していないと考えることから、これらの患者を慎重投与の項で記載し、注意喚起すると回答した。

審査センターは、白内障患者での視覚障害発現に関する申請者の主張は不適切であると考える。確かに TAP 試験のプラセボ群においても白内障を合併している場合に視覚障害の発現率が高くなっている（TAP 試験の 24 ヶ月目における集計：白内障あり 17.4 %（19/109）、白内障なし 13.3 %（13/98））が、ベルテポルフィン群での発現率増加はより顕著であり（白内障あり 27.1 %（61/225）、白内障なし 15.8 %（28/177））、また JAT 試験においても TAP 試験のベルテポルフィン群と同様の傾向が認められる（JAT 試験の 12 ヶ月目における集計：白内障あり 27.3 %（9/33）、白内障なし 16.1 %（5/31））。更に、仮に白内障のみに起因する視覚障害であれば観察期間の延長に伴い累積の発現数が増加することが考えられるが TAP 試験（24 ヶ月目）と JAT 試験（12 ヶ月目）とを比較して両者には大きな差は認められていない。以上を踏まえ、審査センターは、視覚障害が本 PDT ではなく白内障に関連すると断定することは困難であり、市販後調査の中で白内障を合併する症例について詳細に検討する必要があると考える。なお、その他の事項については了承した。

9. ベルテポルフィン投与に関連する痛みについて

臨床試験では、ベルテポルフィン投与時に背部痛が認められており、また、発現部位は背部だけでなく、肢、腕、肩など全身で発現するとの報告（Borodoker N et al, *Am J Ophthalmol*, 133: 211-214, 2002）もあることから、ベルテポルフィン投与に関連する痛みについて整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では背部痛が 0～2.5 %の頻度で観察され、ほとんどの症例で因果関係は否定されていないが、重度なものはなく回復していること、海外市販後（　　年　月　日～　　年　月　日）に施行された本 PDT 631,501 回において、背部痛 444 件、胸痛 77 件、四肢痛 28 件、関節痛 29 件など合計 615 件の投与に関連した痛みが報告されており、このうち 25 件が重篤であったが、転帰不明の 3 件を除くいずれも回復していること、それ以外の事象は非重篤でかつ回復していること、機序は不明であるが、他のリポソーム製剤等でも同様の事象は報告されており（Sculier JP et al, *J Clin Oncol*, 4: 789-797, 1986 など）、ベルテポルフィンは脂質複合体であることから、補体活性化等が関与している可能性が考

えられること（Cunningham CM et al, *J Immunol*, 122: 1237-1242, 1979 など）などを説明した。

審査センターは、　　年　月　日から　　年　月　日までに報告された 16 例で発現した 25 件の重篤な有害事象（背部痛、胸痛等）の内容をみると、16 例のうち 14 例が高血圧又はアレルギーの既往があり（5 例：高血圧及びアレルギーの既往あり、6 例：高血圧の既往あり、3 例：アレルギーの既往あり）、処置により回復しているものの、重度の痛みを伴っており、本 PDT を受ける患者に対して、予め当該リスクについても説明する必要があると考え、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」の項で以下を追記すると回答した。

重要な基本的注意
ベルテポルフィン投与によって背部痛、胸痛等の筋骨格痛を引き起こすことがあるので、これらのリスクについても予め患者に対して十分な説明を行うとともに、ベルテポルフィン投与中は慎重に観察し、これらの症状が強く現れた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。特に高血圧、アレルギーの既往がある場合には、重篤化するおそれがあるので注意すること。

審査センターは、以上について了承するが、当該事項については、市販後調査の中で発現状況、患者背景との関連等について、さらに検討する必要があると考える。

10. 市販後の対応について

本 PDT による視力低下等のリスク、施行後の光過敏反応の発現、レーザーによる光照射等の特殊性を踏まえると、本 PDT は、専門的な知識を有し、ベルテポルフィンの有効性及び安全性を十分理解した医師のみが実施すべきであり、本 PDT 施行前に、必ず講習会を実施し、ベルテポルフィンは講習を受けた医師のみが使用可能となるよう、市販後の具体的な対策を検討して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT についての講習会実施、認定書の発行を本邦の治験に参加した医師を中心として構成される　　に依頼し、本 PDT の適正使用を推進したいと考えていること、　　が認定書を発行すると、その旨の連絡を受け取り、当該医師のいる施設に対して全例調査に協力する旨の念書を取り、協力同意が得られた施設にのみベルテポルフィンを納入すること、また、納入前には本 PDT 用レーザー照射装置の販売会社と連絡をとり、ベルテポルフィンが適切に活性化できるレーザーが納入されていることを必ず確認すること等を説明し、適正使用・安全性情報の伝達に努めたいと考えていること等を説明した。

また、申請者は、添付文書の「警告」欄に、規定の講習を受け、PDT について十

分な知識・経験を有する医師のみが実施する旨、適切なレーザーのみを使用する旨を記載すると回答した。

審査センターは、本 PDT による視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害の有害事象、長期にわたる影響等を検討するため、市販後調査を計画し、骨子を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後　　間は全例を登録し（目標：少なくとも 500 例以上）、48 時間の入院管理を実施し、各症例について　年以上観察して有害事象の発現状況、眼底所見、視力等について検討すること、また、国内の治験に参加した患者についても、その後の長期的な安全性等を検討するため、1 年間の追跡調査を実施することを回答した。

審査センターは、以上について了承するが、下記の事項を承認条件とすることが適切と判断する。

［承認条件］

1．ベルテポルフィンベルテポルフィンによる光線力学的療法についての講習を受け、ベルテポルフィンベルテポルフィン使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、ベルテポルフィンベルテポルフィンの調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。

2．市販後の一定期間は、入院管理により、ベルテポルフィンベルテポルフィンによる光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。

4．GCP に係る書面調査結果

提出された臨床試験について GCP に係る書面調査の結果、特に問題となる事項は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

5．審査センターの総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、以上の通り審査した結果、使用目的を「本装置は光線力学的療法に使用するレーザ照射装置であり、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症のベルテポルフィンを用いた治療において、ベ

ルテポルフィンの光活性化源として使用する」とし、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請品目は新使用方法医療用具であり、再審査期間は3年とすることが適当であると判断する。

また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

[承認条件]

1. ベルテポルフィンによる光線力学的療法についての講習を受け、ベルテポルフィン使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、ベルテポルフィンの調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間は、入院管理により、ベルテポルフィンによる光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。