2011 年 04 月 22 日制定

承認番号　22300BZX00216000

機械器具（31）医療用焼灼器
高度管理医療機器　眼科用 PDT レーザ装置　JMDN 70633000

特定保守管理医療機器（設置）ビズラスＰＤＴシステム６９０plus

【警告】

- **本装置による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性･有効性を十分に理解し、伴に用いる光感受性物質である医薬品（ベルテポルフィン）の調製･投与及びレーザ照射に関する十分な知識･経験のある眼科専門医のみが実施すること。**
- **本装置はクラス３Ｂのレーザ医療機器である。従って、機器の所有者及び使用者は怪我や損傷を防ぐために本添付文書および取扱説明書を読み、予防措置を講じること。**
- **ベルテポルフィン投与後 48 時間は皮膚又は眼を直射日光や強い室内光に曝露させないよう注意すること。(ベルテポルフィン投与後 48 時間以内は光線に対して過敏になるため。)**
- **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。**
- **本装置のレーザ照射に使用する検査用コンタクトレンズの倍率の入力は必ず正しい事を確認すること。間違った入力は過度のレーザの照射の危険、および十分な治療効果が得られないおそれがある。**

【禁忌･禁止】

- 本装置は眼科領域において中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の患者に対して、光感受性物質であるベルテポルフィンと伴に用いて光線力学的療法を行う装置である。他の用途には使用しないこと。
- また、次の患者には使用しないこと。
  1．　ポルフィリン症の患者（症状を憎悪させるおそれがある）
  2．　ベルテポルフィンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  3．　眼底の観察が困難な患者（混濁の程度の強い白内障又は角膜混濁のある患者などでは、眼底の観察が困難であり、また対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうか不明であるため、ベルテポルフィンによる適切な治療を施行することができない。）

【形状、構造及び原理等】

1.　本装置は装置本体に接続されたビズリンクPDTを市販の細隙灯顕微鏡（スリットランプ）に取り付け使用します。

本装置は以下のユニットにより構成される。（図１は細隙灯顕微鏡[グレー部分]との組み合わせた状態図）

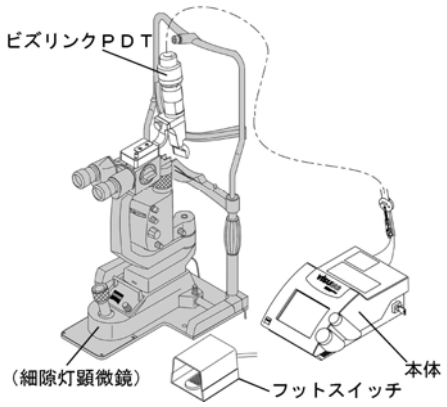


図１　構成図

１）　本体
２）　ビズリンク PDT
３）　フットスイッチ

2. 機器の分類

電撃に対する保護の形式	：クラス I 機器
接地方法	：医用差込接続器
電撃に対する保護の程度	：B 形装着部を持つ機器
レーザ製品のクラス分け	：
手術用レーザ	クラス 3B
ガイド光レーザ	クラス 2

3. 電気定格

交流・直流の別	：単相交流
定格電圧	：100V
周波数	：50/60Hz
消費電力	：100VA

4.　原理

(1)　本装置の作動原理

半導体レーザは、キャリアである自由電子と自由正孔が再結合するときに得られる光を利用したものである。通常のＰＮ接合半導体では、Ｐ側は少数キャリアの自由電子と多数キャリアの自由正孔が、Ｎ側は多数キャリアの自由電子と少数キャリアの自由正孔が存在する。この半導体に電圧を印加し、Ｐ側に自由電子を、Ｎ側に自由正孔を注入すると少数キャリアと多数キャリアが逆転し、反転分布状態となる。この反転分布状態にすると自由電子と自由正孔の再結合が急激に増え、レーザ出力が増加する。発振されたレーザはレーザのライトガイドで導光装置に導かれたあと、ズーム光学系により設定されたスポット径に対応するようにビームが拡散され、導光装置下部の対物レンズによりレーザが患者の眼底に結像される。

(2)　ベルテポルフィン治療の原理

本装置は 2 段階のプロセスからなっており、ベルテポルフィンの投与と眼科用光線力学的療法用レーザー（非発熱性ダイオードレーザー）による光照射の両治療が必要である。ベルテポルフィンは血漿中では主として低密度リポ蛋白（LDL）によって輸送され、内皮細胞の LDL-receptor と結合する。ベルテポルフィンは新生血管（脈絡膜新生血管を含む）にある程度選択的に蓄

積する。ベルテポルフィンが CNV で酸素の存在下で光によって活性化されると反応性が高く、短寿命の一重項酸素と反応性酸素ラジカルが発生する。CNV でのベルテポルフィンの光による活性化により新生血管内皮が局所的に損傷を受け、その結果、血管閉塞が起こる。損傷した内皮はリポキシゲナーゼ経路及びシクロオキシゲナーゼ経路を介して、凝固促進因子や血管活性因子を遊離して、血小板凝集、フィブリンクロット（線維素塊）形成並びに血管収縮を招くことが知られている。CNV 等の組織では LDL-receptor が増加しているため、ベルテポルフィンは CNV に比較的選択的に蓄積するが、動物モデルではベルテポルフィンが網膜にも存在することが示されている。従って、光活性化後に網膜色素上皮や網膜外顆粒層を含む網膜構造にも付帯的に損傷が起こる可能性がある。ベルテポルフィン療法後に CNV の閉塞が起こることが、ヒトでの蛍光眼底造影により確認されている。

【使用目的、効能又は効果】

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活性化源として使用する。

【品目仕様等】

1. 性能

治療用レーザ

レーザの発振方式	：連続発振
レーザ媒質	：AlGaAs
レーザ照射出力	：0～200mW
動作モード	：連続発振
発振波長（スペクトル）	：689±3nm
エネルギー密度	：50J/cm² （固定値、眼底病変部）
出力密度	： 600mW/cm² （眼底病変部）
照射スポットサイズ	： 800～6400μm まで連続可変（眼底病変部）
照射時間	：83 秒
冷却方式	：電子冷却式

ガイド光レーザ

レーザ照射出力	：max 1mW
発振波長	：640±10nm
レーザ媒質	：半導体レーザ
照射モード	：連続波モード

【操作方法又は使用方法等】

ベルテポルフィンとして 6 mg/m²（体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与し、ベルテポルフィン投与開始から 15 分後にレーザ光[波長 689±3nm、光照射エネルギー量 50J/cm²（照射出力 600mW/cm²で 83 秒間)]を治療スポットに照射する。

［1］システムの起ち上げ

1. 本体、ビズリンク PDT 、及びスリットランプの接続を行う。
2. 電源ケーブルを本体に接続してから、医用コンセントに接続する。
3. スリットランプの電源供給装置の電源ケーブルを医用コンセントに接続する。
4. スリットランプの電源供給装置のスイッチを入れ、スリットランプに電源を投入する。
5. 本体のキースイッチにより、本体に電源を投入する。
6. 電源投入後、本体はテスト・モードに入り、装置に問題がなければ起動モードになる。異常がある場合は、ビープ音が鳴り、コントロールパネルにエラーメッセージが表示される。
7. 異常がない場合には、コントロールパネルにパラメータ（エネルギー密度、出力密度、照射時間、検査用コンタクトレンズ名、タイマー）が表示される。

［2］レーザの設定及び照射

1 起動モードの画面上で表示されている以下のパラメータの数値を視認する。
- ・エネルギー密度（50J/cm²）
- ・出力密度（600mW/cm²）
- ・照射時間（83 秒）（エネルギー密度を 50J/cm²にするには出力密度 600mW/cm²のレーザ照射を 83 秒行なう必要がある。）

2 起動モードの画面メニュー上に表示されるリストから術者が利用する検査用コンタクトレンズ名を選択する。検査用コンタクトレンズ名を選択することにより倍率が自動的に設定される。利用可能な検査用コンタクトレンズに対するレーザスポット径の倍率は表 1 を参考にする。

3 起動モードのパラメータを視認後、CONTINUE のアイコンを選択し、STANDBY モードに移る。

4 STANDBY モードでパネル下部左のボタンを押すと、本装置は READY モードに入る。

5 患者を所定の位置につける。

6 ガイド光のスポットは治療のために設定した治療用レーザのスポットと同じサイズであり、同一部位を照射する。病変部の最長部に 1 mm（1000μm：両端 500μm ずつ）足した値をスポットサイズとしてビズリンク PDT により設定する。

7 ベルテポルフィンを投与する前に、以下の設定した照射条件等を再視認する。
- ・エネルギー密度（50J/cm²）
- ・出力密度（600mW/cm²）
- ・照射時間（83 秒）
- ・照射スポットサイズ
- ・コンタクトレンズ倍率

8. ベルテポルフィン投与が始まる時点で、本体のカウントダウンタイマーをスタートさせる（これはレーザの機能とは一切関係がない。このタイマーはベルテポルフィン投与と光線照射の連携を支援するためのものである)。
9. ベルテポルフィンとして 6 mg/m²（体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与する。
10. 患者の頭をスリットランプのヘッドレストに正しくのせ、あご受け台にあごと額を固定する。必要に応じスリットランプ用のヘッドバンドを使用するか、術者以外の第三者により頭部を固定する。これは、通常、ベルテポルフィン投与が終了した後、照射 5 分前を過ぎたときに行われる。スリットランプで、眼を観察できるように位置を調整する。
11. 検査用コンタクトレンズを治療眼に入れ、使用者はスリットランプのジョイスティックを操作し、網膜上の標的部にレーザ光が行くようにスリットランプを調整する。ガイド光とスリットランプ照明光の強度は必要であれば調整することができる。
12. ベルテポルフィン投与開始からレーザ照射を開始すべき時間が経過すると、カウントダウンタイマーがブザー音により使用者にその旨を知らせる。
13. 使用者はフットスイッチを踏んでレーザ照射を開始する。同時に照射タイマーがスタートする。治療用レーザ照射はフットスイッチを押している間行われる（ガイド光は治療レーザ照射中も作動し、治療部分は常に術者が確認できる。治療中術者は常にスリットランプを覗き患部を観察するが、その観察光路には安全対策として治療のために固定された 689nm の波長をカットするフィルターが設定されている。従って、治療用レーザの照射光は視認されず、ガイド光のみの赤として確認される。ただし、治療用レーザ照射中は装置本体のブザー音がなりつづけることにより、術者は、ガイド光のみの照射なのか、ガイド光及び治療用レーザ両方が照射されている

かを区別できる)。レーザ照射中、術者は細隙灯顕微鏡及び検査用コンタクトレンズにより常に眼底の治療部分を観察することができる。術者がフットスイッチより足をはなし照射が中断された場合、照射タイマーは停止されレーザの照射された時間は正しく把握される。

14. 照射時間が累積で83秒間に達すると、治療用レーザ照射は自動的に停止する。

［3］操作の終了

1 検査用コンタクトレンズを治療眼より外し、患者の器械への固定を解除する。

2 本体のコントロールパネルのキースイッチにより、本装置をスタンバイモードにする。

3 キースイッチで本体の電源を切る。

4 スリットランプの電源供給装置の電源を切る。

【使用上の注意】

［1］使用前準備

本装置は、装置本体に接続したビズリンクPDTを利用可能な細隙灯顕微鏡に取り付けて使用する。使用に際しては、本装置以外に、細隙灯顕微鏡、および眼底部の視認と眼球の固定のために検査用コンタクトレンズを用意すること。

利用可能な細隙灯顕微鏡を以下にあげる。

類別：機械器具（22）検眼用器具
一般的名称：細隙灯顕微鏡
販売名：スリットランプSL130L
製造販売届出番号：13B1X00119001200
製造販売業者名：カールツァイスメディテック株式会社

表1 利用可能な検査用コンタクトレンズ

名称	倍率	照射径（μm）
オキュラー インスツルメント社		
マインスターワイドフィールドレンズ	1.50	1200～6400
マインスター標準網膜レンズ	1.05	840～5250
マインスターウルトラフィールドPRPレンズ	1.90	1520～6400
マインスターPRP165 レーザレンズ	1.96	1568～6400
スリーミラーユニバーサルレンズ	1.08	864～5400
ファンダスレーザレンズ	1.08	864～5400
ボルク社		
クワドラアスファリック	2.01	1608～6400
スーパークワド 160	1.92	1536～6400
トランスエクエーター	1.44	1152～6400
エリアセントラリス	1.04	832～5200

検査用コンタクトレンズは1.08～2.01の倍率を持つものを使用すること。

［2］レーザ照射に際しての留意事項

・ 再治療について

3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

3ヵ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について慎重に検討した上で判断すること。

・ 病変サイズの測定

(1) 蛍光眼底血管造影及びカラー眼底写真によって病変の最大直径（GLD: greatest linear dimension）を測定する。

(2) この測定には全てのclassic CNV及びoccult CNV、血液又は蛍光のブロック（blocked fluorescence）及び網膜色素上皮の漿液性剥離を含めること。また、眼底カメラは倍率2.4～2.6の範囲内のものが望ましい。

(3) 蛍光眼底血管造影での病変のGLDについては、眼底カメラの倍率に関する補正を加えて、網膜病変のGLDを算定する。

・ スポットサイズの決定

(1) 治療スポットサイズは、網膜病変部に500μmの縁取りを行い、病変部を完全にカバーできるようにするために、GLDに1,000μmを加える。

(2) 治療スポットの鼻側縁端は、視神経乳頭の側頭側縁端から200μm以上離れた位置とする〔病変部が視神経に極めて近い位置に存在する患者においては、視神経から200μm以内の脈絡膜新生血管（CNV）での光活性化が起こらず、ベルテポルフィンの有効性が低下するおそれがあるものの、視神経への障害を避けるため〕。

・ レーザ光照射

(1) 視力矯正用コンタクトレンズを使用している患者の場合、本装置の前に視力矯正用コンタクトレンズをはずしてから治療を開始すること。

(2) ベルテポルフィンの光による活性化は照射する総エネルギー量でコントロールする。

(3) CNVの治療における照射エネルギー量はCNV病変1cm^{2}当たり50Jである（照射出力600mW/cm^{2}で83秒間照射することになる）。

(4) 事前に決定した治療スポットに適切にレーザ光を照射するためには、照射エネルギー量、照射出力、眼科用レンズの倍率、ズームレンズの設定が重要なパラメータとなる。レーザ照射手順の設定と操作については使用する取扱説明書に従って行う。

(5) レーザ光は適切な検査用コンタクトレンズを使用し、光ファイバー及びスリットランプを介して単円スポットとして網膜に照射する。

(6) 必要な場合には、眼球運動防止のための球後麻酔を併用することができる。

・ 副作用

(1) レーザ照射中に眼底の適用部位に熱感あるいは刺激感が発生するおそれがあるため、患者への説明を慎重に行うこと。

(2) ベルテポルフィンとの併用により発現する副作用も考えられるため本書「[4]ベルテポルフィン使用に際しての注意事項」の「4.副作用」を確認すること。

・ 両眼治療（臨床試験では両眼治療は行われていない。）

初回治療における両眼同時治療はさけること。なお、両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価する必要がある。

(1) 過去に本装置を施行した経験がなく、両眼に治療対象となる病変がある患者については、まず片眼（病変が進行している眼）にのみ本装置を施行し、1週間以上観察した上で、特に安全性上問題がないと判断できる場合に限って、もう一方の眼への本装置の施行を考慮すること。

(2) 過去に片眼に対して本装置を施行し、特に安全性上問題がなかった場合において、両眼に治療対象となる病変がある患者については、最初に進行がより高度である眼の病変を対象として、用法・用量に従い本装置を施行すること。その後直ちにもう一方の眼の治療のためにレーザを再設定し、ベルテポルフィン注入開始から20分以内（注入終了10分以内）に光照射を実施すること。

・　眼球の固定について

眼球の固定は一般的にレーザ光凝固法で用いられる手法と同様に検査用コンタクトレンズの接触により行う。また、非治療眼に固視灯を固視させることにより、治療眼の動きを制御する。更に医師が必要と判断した場合には、眼球運動を防止するための球後麻酔の併用をする。本装置にはトラッキングシステムのような安全装置は装備されていない。

・　頭部の固定について

患者の頭部の固定はスリットランプのあご受け台にあごと額を固定する事により行われる。必要に応じスリットランプ用のヘッドバンドを使用するか又は術者以外の第三者（看護師等）により頭部を固定させる。

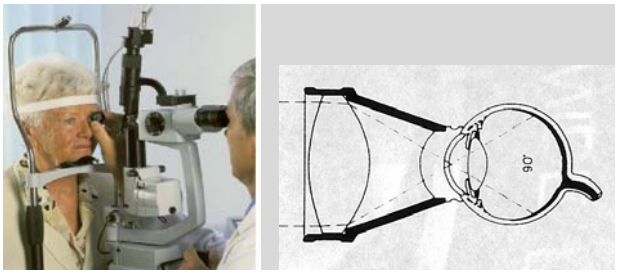


図２　頭部の固定及び眼球の固定方法

・　分割照射について

術者は治療部分を常に観察しながらレーザ照射を行うので眼球が動いた場合等レーザ照射が不適当と判断された場合にはフットスイッチから足を離すことで、即座に照射を中止する事が可能である。

照射を中断する必要がある場合にはフットスイッチから足を離し照射を中断することが可能、再度フットスイッチを踏み込むと照射が再スタートする。

［３］緊急停止

異常等が発生した緊急事態には、レーザ停止ボタンにより、レーザを直ちに停止する。

［４］ベルテポルフィン使用に際しての注意事項

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害又は胆管閉塞のある患者（代謝又は排泄が遅延するおそれがある。）

(2) 麻酔下にある患者（アトロピン及びケタミンで沈静化したブタ又は麻酔ブタに臨床推奨用量の１０倍以上の高用量（2mg/kg）を急速静脈内投与した試験で、補体活性化の結果と考えられる死亡を含む重篤な循環不全が認められている。これらの作用は抗ヒスタミン剤の前投与により減弱又は消失している。また、これらの作用は無麻酔ブタではみられず、無麻酔下、全身麻酔下を問わずイヌでは認められていない。）

ヒトの血液を用いた in vitro 試験において、10μg/mL の濃度（ベルテポルフィン投与患者の予想最高血中濃度の５倍を越える濃度）で軽度～中等度の補体活性化が認められ、100μg/mL 以上の濃度で有為な補体活性化が認められている。臨床試験では臨床的に意味のある補体活性化は報告されていないが、補体活性化によるアナフィラキシー反応発現の危険性を排除できない。）

(3) 網膜血管腫増殖（RAP）の患者（当該患者に対する臨床成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。）

(4) 糖尿病性網膜症をはじめとする網膜症を合併している患者（当該患者に対する臨床成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。）

2. 重要な基本的注意

(1) ベルテポルフィン投与によって胸痛、アナフィラキシー様反応、血管迷走神経反応を起こすことがある。アナフィラキシー様反応、血管迷走神経反応は失神、発汗、めまい、発疹、呼吸困難、潮紅、血管の変化、心拍数の変化等の全身症状を伴うことがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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、本剤投与中は慎重に観察し、これらの症状が強くあらわれた場合には、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。

(3) 本治療後、視覚異常、視力低下又は視野欠損などの視覚障害が発現することがあるので、このような症状が続いている間は高所作業、自動車の運転等危険性を伴う機械の操作に従事させないよう患者を十分指導すること。

(4)　患者指導

本装置の実施にあたっては、患者に対して、以下の内容を十分指導すること。

1)　ベルテポルフィンの投与を受けた患者は投与後 48 時間は光線過敏状態にあるため、投与後 2 日間は皮膚、眼等を直射日光、強い室内光（日焼けサロン、強いハロゲンランプ、手術室・歯科治療室で用いられる強力な医療用照明等）にさらさないよう注意する必要がある。

2)　ベルテポルフィン投与後 2 日以内の昼間に外出しなければならない場合は、皮膚や眼を強い光から保護しなければならず、保護用の衣服や濃いサングラスを着用する必要がある。

また、皮膚に残存しているベルテポルフィンは可視光線によって活性化されるので、紫外線用日焼け止め剤は光線過敏性反応から皮膚を保護するためには無効である。

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

4)　室内光を浴びることにより“photo bleaching”といわれるプロセスを介して皮膚に残存しているベルテポルフィンの不活化が促進されるので、本装置施行後は暗所にとどまらず積極的に室内光を浴びることが望ましい（但し、強いハロゲンランプ、窓からの直射日光或いはこれらに相当する光線への曝露は避ける必要がある）。

3.　相互作用

本項目についてはベルテポルフィンの添付文書に併用注意（併用に注意すること）の記載があるため参照すること。

4.　副作用

国内で実施された非盲検非対照試験において副作用調査対象例数 64 例中 27 例（42.2%）に副作用が認められた。治療対象眼における主なものは視覚障害（視覚異常、視力低下）8 例（12.5%）、眼の異常感 2 例（3.1%）等であり、全身性の主なものは頭痛 3 例（4.7%）等であった。

海外で実施された加齢黄斑変性症に起因する中心窩下 CNV を有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、副作用調査対象例数 871 例中 365 例（41.9%）に副作用が認められた。治療対象眼における主なものは視覚障害（視覚異常、視力低下、視野欠損）141 例（16.2%、この内、回復しない症例が 82 例、58.2%存在する。）、眼痛 17 例（2.0%）等であり、全身性の主なものは頭痛 38 例（4.4%）、光線過敏性反応 14 例（1.6%）、無力症 15 例（1.7%）、悪心 18 例（2.1%）等であった。また、注入に関連した背部痛 40 例（4.6%）、注射部位の副作用として疼痛 50 例（5.7%）、浮腫 31 例（3.6%）、血管外漏出 36 例（4.1%）、炎症等 16 例（1.8%）等が認められた。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に

行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

1)眼障害:重篤な視力低下(3.1%)、視覚異常(変視症、霧視等 4.7%)、視野欠損（頻度不明)、硝子体出血（頻度不明)、網膜剥離（頻度不明)、網膜色素上皮剥離（頻度不明)、網膜色素上皮裂孔（頻度不明)

2) アナフィラキシー様反応、血管迷走神経反応（頻度不明):失神、発汗、めまい、発疹、呼吸困難、潮紅、血圧の変化、心拍数の変化等の全身状態を伴うことがある。

3) 脳梗塞（1.6%)、**大動脈瘤**（1.6%)、**心筋梗塞**（1.6%)

4) 出血性胃潰瘍（頻度不明)

5) 全身性の疼痛（頻度不明)

(2) その他の副作用

	頻度不明*	5％-10%未満	1%-5%未満
治療眼	視野障害（暗点、黒点等)、網膜または脈絡膜血液非灌流、加齢黄斑変性の進行、結膜炎、眼痛、流涙障害、羞明、網膜虚血、白内障、眼の乾燥	視力低下	眼の異常感(眼違和感、眼瞼腫脹感)、彩視症、眼重感、中心性漿液性網脈絡膜症、網膜下出血
注射部	疼痛、浮腫、炎症、血管外漏出、出血、変色、過敏性反応	-	-
消化器	便秘、下痢、嘔吐、腹痛	-	悪心、膵炎
内分泌・代謝系	糖尿病、ケトーシス	-	血中コレステロール増加、血中カリウム増加
血液	貧血	-	好酸球増加症、異型リンパ球
肝臓	-	-	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇
過敏症	光線過敏性反応	-	発疹、そう痒
精神神経系	感覚鈍麻、感覚異常	-	頭痛、めまい、痴呆、うつ病、パーキンソニズム、感覚減退
循環器	高血圧	-	動悸、不整脈
泌尿器	-	-	糸球体腎炎、尿蛋白、血中クレアチニン増加、尿潜血陽性
その他	発熱、胸痛、無力症、悪寒、インフルエンザ症候群、咳嗽増加、疼痛、非治療眼の視力低下	-	注入に関連した背部痛（骨盤、肩帯または胸郭への放散痛)、無気力、頚部違和感、筋硬直

＊：外国でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

65 歳以上と 65 歳未満の患者における薬物動態パラメータを確認した結果、AUC の平均値は 65 歳以上群は 65 歳未満群より有意に高いことが知られている。(【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）でベルテポルフィン 10 mg/kg/日以上（雌ラットの AUC に基づけば、ヒトでの投与量 6 mg/㎡の約 40 倍以上の相当量）を器官形成期の母体に静脈内投与した試験で、胎児に助骨の湾曲、無眼球症/小眼球症の発生率増加が認められている。妊娠ウサギの器官形成期にベルテポルフィン 10 mg/kg/日を静脈内投与した試験で、母体の体重増加の抑制、摂取量の減少が認められている。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。

8. 過量投与

ベルテポルフィンの過量投与又はレーザ光の過量照射により正常な網膜血管の非灌流を招くことがあり、そのため高度の視力低下（永続的な視力低下を含む）を起こす可能性がある。

また、ベルテポルフィンの過量投与により患者の強い光に対する光線過敏状態の期間が延長する。このような場合は、過量投与の量に応じて、光線過敏性反応に対する予防措置を講ずる期間を延長する必要がある。

9. 適用上の注意

(1) 光線過敏性反応を誘発する可能性があるので、注射液調製時又は投与時に薬液が眼や皮膚に触れないよう十分注意すること。万一、触れた場合は強い光から保護すること（「2.重要な基本的注意（4）患者指導」の項参照)

(2) 薬液がこぼれた場合は雑巾等で拭き取ること。その際、薬液が皮膚や眼に触れないようにするため、ゴム手袋や防護用のメガネを使用することが望ましい。

(3) **投与速度**：ベルテポルフィンの添付文書の＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞（2）注射液の調製法・投与時の注意等 1)」の項に従って調製した投与用注射液の総量 30mL を、適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルターを用い、10 分間（3mL/分）かけて静脈内に投与する。

10. その他の注意

(参考)類似の医療機器「ビズラス PDT システム 690S（承認番号：21500BZY00578000)」で行われた臨床試験については以下のとおり。

・ 国内での臨床試験

中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にした非盲検非対照試験を実施した（対象患者数：64 例)。本試験の主要評価項目は classic CNV の進展率（ベースライン以降に classic CNV の進展が認められた患者の比率）とした。12 ヵ月後の結果は classic CNV の進展率が 18.8%、occult CNV の進展率が 14.1%であった。また、副次的評価項目の 1 つである最高矯正視力については、ETDRS チャートでベースラインスコアと比較して 12 ヵ月後に平均で 3.0 文字の増加が認められた。

・ 海外での臨床試験

(1) 中心窩下に classic CNV を有する加齢黄斑変性症患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験（TAP 試験）を実施した（合計登録患者数：609 例、ビスダイン群 402 例、プラセボ群 207 例)。24 ヵ月時点において、classic CNV の進展率はビスダイン群 23.1%、プラセボ群 53.6%、occult CNV の進展率はビスダイン群 37.1%、プラセボ群 50.7%、平均最高矯正視力はビスダイン群で 13.4 文字の低下、プラセボ群で 19.6 文字の低下であった。本試験の主要評価項目であるレスポンダーの比率（ETDRS チャートによる視力の低下が 15 文字（3 ライン）未満の患者の比率）では、24 ヵ月後でビスダイン群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていた。治療群間の差は 15.3%（ビスダイン群 53.0%、プラセボ群 37.7%、

p<0.001）であった。

(2) 視力が比較的良好な加齢黄斑変性症患者及び classic CNV のないoccult CNV患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験（VIP 試験）を実施した（合計登録患者数：339 例、ビスダイン群 225 例、プラセボ群 114 例)。24 ヵ月間のフォローアップの結果、本試験の主な対象である classic CNV のない occult CNV 患者において、classic CNV の進展率はビスダイン群 17.5%、プラセボ群 38.0%、occult CNV の進展率はビスダイン群 46.4%、プラセボ群 56.5%、平均最高矯正視力はビスダイン群で 19.0 文字の低下、プラセボ群で 25.5 文字の低下であった。本試験の主要評価項目であるレスポンダーの比率（15 文字未満）は、ビスダイン群 45.2%、プラセボ群 31.5%、統計学的有意差がみられた（ｐ＝0.032)。

(3) 市販後臨床試験として、classic CNV のない occult CNV 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（VIO 試験）を実施した（合計登録患者数：364 例、ビスダイン群 244 例、プラセボ群 120 例)。24 ヵ月の時点において、平均最高矯正視力はビスダイン群 14.8 文字の低下、プラセボ群で 17.8 文字の低下となり、本試験の主要評価項目であるレスポンダーの比率は、ビスダイン群とプラセボ群との間に統計学的有意差はみられなかった（15 文字未満：ビスダイン群 53.3%、プラセボ群 47.5%、p=0.300;30 文字未満:ビスダイン群 77.5%、プラセボ群 75.0%、p=0.602)。

(4) 中心窩下 CNV を有する患者を対象に用量設定試験（合計登録患者数：142 例）を実施したところ、治療後の classic CNV の完全閉塞率が 4 週間後に低下し、再治療の必要性が示唆された。約 4 週間の間隔で 2～3 回の再治療を受けた患者の視力の転帰（－1.0 ライン、16 週目：7 例、20 週目：2 例）は 1 回のみの治療を受けた患者の視力の転帰（＋0.4 ライン、12 週目：11 例）と大きな差異が認められなかったため、ベルテポルフィンの再治療については、3 ヶ月毎の検査結果により実施することとした。

(5) 海外のプラセボ対照比較試験の結果（上記(1)、(2)）のサブグループ解析並びに（3）の試験結果)、predominantly classic CNV では、ベルテポルフィンの有効性（視力低下抑制）はプラセボ群と比較して統計学的有意差がみられたが、minimally classic CNV では統計学的有意差はみられなかった（TAP 試験)。Occult CNV 患者については、VIP 試験では本剤の有効性はプラセボ群と比較して統計学的有意性がみられたが、市販後に本剤の有効性を確認する目的で実施された VIO 試験では統計学的有意差はみられなかった。

24ヵ月後における視力変化量（平均値±標準誤差）

		ベースライン時の病変サイズ(MPS DA)			
		≦4	≦5	≦6	≦9
Predominantly classic CNV 患者#1	本剤 (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	本剤 (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	本剤 (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)

#1 TAP試験の症例：病変サイズ不明（本剤群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 TAP試験の症例：病変サイズ不明（本剤群３例、プラセボ群３例)、病変サイズが9DA以上（本剤群６例、プラセボ群１例）の症例は集計から除外

#3 VIP試験の症例：病変サイズ不明（本剤群２例、プラセボ群１例)、病変サイズが9DA以上（本剤群３例、プラセボ群２例）の症例は集計から除外

【薬物動態】

本項目については、ベルテポルフィンの添付文書に以下の項目の記載があるため参照すること。

1. 健康成人における薬物動態
2. 肝機能低下時における薬物動態
3. 高齢者における薬物動態

【薬効薬理】

作用機序

本 PDT は 2 段階のプロセスからなっており、ベルテポルフィンの静脈内注射と眼科用光線力学的療法用レーザー（非発熱性ダイオードレーザー）による光照射の両治療が必要である。ベルテポルフィンは血　漿中では主として低密度リポ蛋白（LDL）によって輸送され、内皮細胞の LDL-receptor と結合する。ベルテポルフィンは新生血管（CNV を含む）にある程度選択的に蓄積する。ベルテポルフィンが CNV において酸素の存在下で光によって活性化されると反応性が高く、短寿命の一重項酸素と反応性酸素ラジカルが発生する、CNV でのベルテポルフィンの光による活性化により新生血管内皮が局所的に損傷を受け、その結果、血管閉塞が起こる。損傷した内皮はリポキシゲナーゼ経路及びシクロオキシゲナーゼ経路を介して、凝固促進因子や血管活性因子を遊離して、血小板凝集、フィブリンクロット（線維素塊）形成並びに血管収縮を招くことが確認されている。CNV 等の組織では LDL-receptor が増加しているため、ベルテポルフィンは CNV に比較的選択的に蓄積するが、動物モデルではベルテポルフィンが網膜にも存在することが示されている。従って、光活性化後に網膜色素上皮や網膜顆粒層を含む網膜構造にも付帯的に損傷が起こる可能性がある。ビスダイン療法後に CNV の閉塞が起こることが、ヒトでの蛍光眼底造影により確認されている。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 貯蔵・保管方法

本装置を保管する前に、下記の条件を満たす事を確認すること。

- 水のかからない場所に設置すること。
- 気圧、温度、湿度、風通し、日光、ほこり、水分、イオウ分などを含んだ空気などにより悪影響の生ずるおそれのない場所に設置すること。
- 傾斜、振動、衝撃（運搬時を含む）など、安定状態に注意すること。
- 化学薬品の保管場所やガスの発生する場所に設置しないこと。
- 電源の周波数と電圧及び許容電流値（又は消費電力）に注意すること。
- アースを正しく接続すること。

2. 有効使用期間（耐用期間）

使用開始から約 5 年とする。（自己認証）

［保守用等の部品は製造中止後 8 年間保持］

【取扱い上の注意】

- 本装置は操作訓練を受け、指示を受けた者だけが操作できる。本装置を使用するためには、管理者は、必ず、関係者全員に対し訓練を行うこと。
- レーザ管理区域で作業を行う者は、レーザの安全規制及び安全のための処置及び機器の操作について教育訓練を受けなければならない。そのような教育訓練には教育訓練の内容と受講者の記録を、必ず保管する。
- 取扱説明書、及び、機器の管理台帳はいつでも直ちに参照できる所に保管する。
- 本装置はこの取扱説明書で説明されている適用にのみ使用す

る。
- 構成機器は以下の所では使用しないこと。
  - 爆発の危険のあるところ。
  - アルコール、ベンジン、又は、類似薬品等、揮発性又は引火性の溶剤のあるところ。
  - 湿気のあるところでの設置、及び使用はしない。いかなる状態でも、水がかからないように留意する。
- 液体の入った容器等をレーザ・コンソールの上に置かないこと。
- 本装置から煙、火花又は異常な臭気がしたら、直ちに電源ケーブルを本装置から抜くこと。
- 当社による修理が終了するまでは機器の使用はしないこと。
- 付属品は当社が提供するものだけを使用すること。
- 当社指定外の者が機器に対し手を加えた場合、いかなるものに対しても当社は責任を負いかねる。そのような行為は、保証によるクレームの権利を失うことに留意すること。
- 安全のために、レーザ・コンソールの外装を開けないこと。
- 本装置の近くでの携帯電話の使用はしないこと。
- 電磁波は本装置の異常の原因になることがある。
- 医療機器に対する電磁波の影響は様々な要因に左右されるために、完全に予測することが出来ないことに留意すること。
- ヒューズやランプを交換する前には、必ず電源ケーブルを外すこと。

＜機器使用前の注意事項＞
- 本装置の設置は当社が行う。操作前に必ず、以下の必須事項を確認すること。
- 本装置の電圧の設定が使用場所での定格電圧に合っていること。
- 本装置が正しく接地された電源コンセントに接続されていること。
- 使用する電源コードが本装置専用のものであること。
- コードやプラグ等が良好であること。
- 機器に貼付されている警告ラベル(三角形の中に感嘆符のある警告ラベル)、銘板、及び、表面が赤く塗装されているねじには特に注意を払うこと。
- 換気口は絶対に塞がないこと。

＜機器使用時の注意事項＞
- ガイド光は出来るだけ正確に目標に当てるよう注意すること。

＜機器使用後の注意事項＞
- 機器の電源を切る時は、常に、メイン電源スイッチを使うこと。
- 機器を使用しない場合は、キースイッチが切られていることを確認すること。
- 本装置を使用していないときは、ガイド光を切っておくこと。

＜レーザの安全性＞
- レーザ管理区域に対する安全上の注意事項
  本装置はクラス 3B のレーザ医療機器である。従って、機器の所有者及び使用者は怪我や損傷を防ぐために予防措置をとること。関連する国内及び国際規制を遵守すること。
- 以下は重要事項なので、熟読の上、必ず遵守すること。
  - レーザ管理区域はレーザ放射が許容値を越える可能性のある区域である。この区域には、反射面等により、レーザが予期せずに漏出される可能性のある区域が含まれる。
  - レーザ管理区域は適切な遮蔽手段により可能な限り小さくすること。
  - 遮へいスクリーンなどで区切るなどして、管理区域への入出を制限すること。
  - レーザ室内の人の立ち入りを制限し、資格のない者を立ち入らせないこと。
  - レーザ危険区域の入り口には警告表示を明示すること。
  - レーザの操作中を示す、警告灯を危険区域の入り口に取り付けること。
  - レーザの使用中は、レーザ管理区域を仕切り、操作中であることを示すこと。
  - インターロック装置を取り付け、レーザ管理区域への予期せぬ入室に対し、自動的にレーザを停止させることが可能であるようにすること。
  - その他の安全上の予防措置は使用地の規制当局又は使用場所のレーザ安全管理者に従い、明確にしておくこと。
  - レーザ管理区域内のものは、床も含み全てその表面が拡散反射面である事が必要である。又は、表面が拡散反射面になっているもので覆う必要がある。

＜レーザ安全管理者＞
- 本装置の所有者/使用者及びレーザ安全管理者は、レーザ処置中は、患者、立ち会いの医師、及び、その他の立ち会いの者を保護するために、全ての安全予防措置を講じる責任を負う。関連の国内の規制を遵守すること。
- レーザ安全管理者は以下の事項を確実に行うこと。
  - 安全予防措置の実施
  - 安全予防措置及び機器の正しい操作に関し、レーザ処置に関与する者全員に対する監督
  - レーザ管理区域の表示
  - 警告表示の有無の確認
  - 正しい機器の治療適用
  - 機器のキーの確実な保管
  - レーザ機器の確実な保管
  - 機器の移動後の適切な接続
  - 機器の管理台帳の記録保存

＜眼の保護装置＞
- 術者の眼および患者の非対象眼の保護
- 術者が細隙灯顕微鏡とともにレーザ装置を使用している場合は、保護めがねの装用の必要ない。
- 患者の非対象眼保護めがねなどの装用の必要はない。

＜爆発及び火災の危険＞
- 引火性の麻酔薬等の近くでレーザは使用しないこと。
- 爆発の恐れのある物はレーザ管理区域から遠ざけておくこと。引火性の物質に着火することがあることに留意すること。
- ダイオード・レーザは爆発性、引火性のガス又は液体等の非金属物質の多くに着火することがあることに留意すること。
- 手術の準備のために使用される溶液等にもこのような物質があることに留意すること。
- 可燃性のドレープ、手術着、ガーゼ、及び、その他の可燃性物質はレーザ・ビーム路内には置かないこと。難燃性の材料や器具を使用し、難燃性の手術着等の着用を推奨する。
- 消化器をレーザ機器の近くに備えておくこと。

＜機器の不良＞
- 機器のテスト中及びレーザ・システムの操作中に生じた場合は機器の電源を切り、機器が故障中であることを明示する警告書を添付しておくこと。

【一般的注意事項】
- 熟練した者以外は機器を使用しないこと。
- 機器を使用する前には次の事項に注意すること。
- スイッチの接触状態、極性、ダイヤルの設定、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。
- アースが完全に接続されていることを確認すること。
- すべてのコードの接続が正確でかつ完全であることを確認す

ること。
- 機器の併用は診断を誤らせたり、危険な状態を惹起するおそれがあるので、十分注意すること。
- 患者に直接接続する外部回路を再点検すること。
- 機器の使用中は次の事項に注意すること。
- 治療に必要な時間・量をこえないように注意すること。
- 機器全般及び患者に異常のないことを絶えず監視すること。
- 機器及び患者に異常が発見された場合には、患者に安全な状態で機器の作動を止めるなど適切な措置を構ずること。
- 機器に患者がふれることのないように注意すること。
- 機器の使用後次の事項に注意すること。
- 定められた手順により操作スイッチ、ダイヤルなどを使用前の状態に戻した後、電源を切ること。
- コード類の取り外しに際しては、コードを持って引き抜くなど、無理な力をかけないこと。

【保守・点検に係る事項】

1. 業者による保守点検

本装置を安全に使用するために、当社による 12 ヶ月毎の保守点検を推奨する。

2. 使用者による保守点検

本装置を安全に使用するために、使用前に以下の事を確認すること。また、本書**【取扱い上の注意】**の項も参照し、点検を行うこと。

使用準備時
- 外装に瑕疵、変形などがないこと。
- 配線等に亀裂、断線がないこと。
- 機械的な接続が適切になされていること。
- 各部取り付けネジが確実に締められていること
- 各部に緩みなどがないこと。
- 周囲の温度、湿度が使用可能温度であること。
- 実装されている電球以外に予備電球が用意されていること。
- 本文書ならびに取扱説明書が本装置の使用者が参照できるところに置いてあること。

起動後
- 電源を入れて問題なく起動すること。
- 照明が問題なく点灯すること。
- 観察野が鮮明であること。
- レーザストップボタンが適切に作動すること。
- エイミングビームが照野中心にあること
- 照明の設定が必要最低限になっていること。
- 本装置から異音、異臭がしないこと。
- 照射径などの設定が、使用する患者に対して適した設定にあっていること。

取扱説明書を必ず参照すること。

何らかの問題が発生すると、システムエラーインフォメーションとして、操作画面にメッセージが表示される。アドバイスに従い、処理をすること。

詳細は「取扱説明書」の「保守、その他の事項」を参照のこと

【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。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者：カールツァイスメディテック株式会社
〒160-0003　東京都新宿区本塩町 22 番地
電話　03-3355-0331
輸入先国：ドイツ
製造業者：Carl Zeiss Meditec AG

取扱説明書を必ずご参照ください。