

マキユエイド硝子体内注用40mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記された情報に係る権利及び内容についての責任はわかもと製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

わかもと製薬株式会社

マキュエイド硝子体内注用 40mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	マキュエイド硝子体内注用40mg	有効成分	トリアムシノロンアセトニド
製造販売業者	わかもと製薬株式会社	薬効分類	87131
提出年月		平成 29年 3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
白内障（水晶体混濁を含む）	4	該当なし	6	該当なし	6
眼圧上昇	4				
眼内炎〔硝子体可視化、IVTA-DME〕	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性（IVTA-DME）	7頁	使用実態下における有効性（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）			7頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	8
使用成績調査（IVTA-DME）	8
使用成績調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査（IVTA-DME）	10
使用成績調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 2 号

氏 名 : わかもと製薬株式会社

代表取締役会長兼社長 神谷 信行 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年10月27日	薬効分類	87131
再審査期間	備考参照	承認番号	22200AMX00955000
国際誕生日	1953年12月14日		
販売名	マキュエイド硝子体内注用 40mg		
有効成分	トリアムシノロンアセトニド		
含量及び剤型	1バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40mg を含有する用時懸濁注射剤		
用法及び用量	<p>【硝子体内投与】 〈硝子体手術時の硝子体可視化〉 通常、本剤 1 バイアルに 4mL の生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が 10mg/mL になるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして 0.5~4mg (懸濁液として 0.05~0.4mL) を硝子体内に注入する。 なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40mg/mL を超えないこと。</p> <p>〈糖尿病黄斑浮腫〉 通常、本剤 1 バイアルに 1mL の生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が 40mg/mL になるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして 4mg (懸濁液として 0.1mL) を硝子体内に投与する。</p> <p>【テノン嚢下投与】 通常、本剤 1 バイアルに 1mL の生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が 40mg/mL になるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして 20mg (懸濁液として 0.5mL) をテノン嚢下に投与する。</p>		

<p>効能又は効果</p>	<p>〈硝子体内投与〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 硝子体手術時の硝子体可視化 糖尿病黄斑浮腫 <p>〈テノン嚢下投与〉</p> <p>下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病黄斑浮腫 網膜静脈閉塞症 非感染性ぶどう膜炎 																	
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>																	
<p>備考</p>	<p>【初回承認から現在までの承認履歴、再審査期間】</p> <p>○ 初回承認</p> <p>〈硝子体内投与〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 硝子体手術時の硝子体可視化 <p>承認年月日 2010年10月27日、再審査期間 6年（再審査期間終了）</p> <p>○ 効能追加等一部変更承認</p> <p>〈硝子体内投与〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病黄斑浮腫 <p>承認年月日 2012年11月21日、再審査期間 4年（再審査期間終了）</p> <p>〈テノン嚢下投与〉</p> <p>下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病黄斑浮腫 網膜静脈閉塞症 非感染性ぶどう膜炎 <p>承認年月日 2017年3月2日、再審査期間 6年（再審査期間中）</p> <p>【本文書中の略称】</p> <table border="1" data-bbox="437 1451 1377 1794"> <thead> <tr> <th></th> <th>効能又は効果</th> <th>略称</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">硝子体内投与</td> <td>硝子体手術時の硝子体可視化</td> <td>硝子体可視化</td> </tr> <tr> <td>糖尿病黄斑浮腫</td> <td>IVTA-DME</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">テノン嚢下投与</td> <td>下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減</td> <td></td> </tr> <tr> <td>糖尿病黄斑浮腫</td> <td>STTA-DME</td> </tr> <tr> <td>網膜静脈閉塞症</td> <td>STTA-RVO</td> </tr> <tr> <td>非感染性ぶどう膜炎</td> <td>STTA-非感染性 ぶどう膜炎</td> </tr> </tbody> </table> <p>本文書中、効能・効果別に設定している安全性検討事項については、末尾に該当する効能・効果の略称を明記した。記載がないものについては、全効能・効果共通の安全性検討事項と位置付けている。</p>		効能又は効果	略称	硝子体内投与	硝子体手術時の硝子体可視化	硝子体可視化	糖尿病黄斑浮腫	IVTA-DME	テノン嚢下投与	下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減		糖尿病黄斑浮腫	STTA-DME	網膜静脈閉塞症	STTA-RVO	非感染性ぶどう膜炎	STTA-非感染性 ぶどう膜炎
	効能又は効果	略称																
硝子体内投与	硝子体手術時の硝子体可視化	硝子体可視化																
	糖尿病黄斑浮腫	IVTA-DME																
テノン嚢下投与	下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減																	
	糖尿病黄斑浮腫	STTA-DME																
	網膜静脈閉塞症	STTA-RVO																
	非感染性ぶどう膜炎	STTA-非感染性 ぶどう膜炎																

変更の履歴

前回提出日：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
白内障（水晶体混濁を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>硝子体内投与を対象とした「IVTA-DME」の国内臨床試験（WP0508-1001、4002）において、水晶体混濁・白内障の副作用発現頻度は17.8%（8例/45例）であった。</p> <p>また、テノン嚢下投与を対象とした「STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎」の国内臨床試験（WP0508-4003ST、4004ST、4005ST）の統合した成績において、水晶体混濁・白内障の副作用発現頻度は5.7%（7例/122例）であった。</p> <p>さらに、国内製造販売後においても、「硝子体可視化」及び「IVTA-DME」の適応で白内障が副作用として報告されており、「IVTA-DME」では重篤な症例も認められている。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）2. 使用成績調査（IVTA-DME、STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における白内障の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査で収集した情報を提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>白内障に関する情報を医療関係者に対し確実に提供することにより、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
眼圧上昇	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>硝子体内投与を対象とした「硝子体可視化」の国内臨床試験（WP0508-4001）において、眼圧上昇の副作用発現頻度は3.1%（1例/32例）、「IVTA-DME」の国内臨床試験（WP0508-1001、4002）では20.0%（9例/45例）であった。</p>

	<p>また、テノン嚢下投与を対象とした「STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎」の国内臨床試験（WP0508-4003ST、4004ST、4005ST）の統合した成績において、眼圧上昇の副作用発現頻度は14.8%（18例/122例）であった。</p> <p>さらに、国内製造販売後においても、「硝子体可視化」及び「IVTA-DME」の適応で眼圧上昇が副作用として報告されており、「IVTA-DME」では手術処置を必要とする重篤な症例も認められている。</p> <p>なお、「IVTA-DME」及び「STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎」の国内臨床試験においては、眼圧が22mmHg以上の患者、及び対象眼に緑内障若しくは高眼圧症を有する又は既往歴のある患者は、投与対象から除外されているため、緑内障及び高眼圧症患者における使用経験は少ない。緑内障や高眼圧症の患者では、本剤の投与により眼圧上昇が助長される可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎） 2. 使用成績調査（IVTA-DME、STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における眼圧上昇の発現状況を詳細に把握し、また、緑内障及び高眼圧症患者における眼圧上昇の発現状況も同時に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査で収集した情報を提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>眼圧上昇に関する情報を医療関係者に対し確実に提供することにより、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>眼内炎 [硝子体可視化、IVTA-DME]</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では、いずれの適応においても眼内炎の発現は認められていないが、国内製造販売後においては、「硝子体可視化」及び「IVTA-DME」の適応で眼内炎が副作用として報告されており、手術処置を必要とする重篤な症例も認められている。</p> <p>発現した場合、適切な診断及び処置が行われないと、永久的な視力の喪失につながるおそれもあり、眼障害の中でも特に注意が必要な事象であると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（IVTA-DME） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における眼内炎の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>眼内炎に関する情報を、医療関係者に対して提供することにより、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク	
	該当なし

重要な不足情報	
	該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性（IVTA-DME）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 糖尿病黄斑浮腫の治療を目的とし本剤を硝子体内投与した患者を対象として、中央登録方式による症例登録を行い、本剤投与開始後1年間の安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集・検討し、有効性に与える要因を検証する。</p>
使用実態下における有効性（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減を目的とし本剤をテノン嚢下投与した患者を対象として、中央登録方式による症例登録を行い、本剤投与開始後1年間の安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集・検討し、有効性に与える要因を検証する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報及び製造販売後調査より報告される有害事象、並びに外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	
	<p>実施期間：2017年3月2日～2017年9月2日</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>
使用成績調査（IVTA-DME）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>白内障（水晶体混濁を含む）、眼圧上昇、眼内炎</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2013年2月～2017年1月（登録期間は2013年2月～2016年1月）</p> <p>調査対象：糖尿病黄斑浮腫の治療を目的とし本剤を硝子体内投与した患者</p> <p>目標症例数：250例（うち、再投与症例については35例程度）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施。</p> <p>観察期間：本剤投与後、1年以上観察。観察期間中に再投与が実施された症例は、再投与後、可能な限り観察。</p> <p>重点調査項目：白内障、眼圧上昇</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>糖尿病黄斑浮腫の患者について、販売後の使用予測を行い、収集可能な症例数を算出した。250例を収集することにより、臨床試験時に20%程度の発現率であった眼圧上昇、水晶体混濁・白内障について、15～25%（95%信頼区間）の精度にて推定が可能である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその時期と決定基準】</p> <p>節目となる時期に以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。

使用成績調査 (STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎)

【安全性検討事項】

白内障（水晶体混濁を含む）、眼圧上昇

【目的】

使用実態下における副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握

【実施計画案】

実施予定期間：2017年9月～2022年8月（登録予定期間は2017年9月～2020年2月）

調査対象：糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減を目的とし本剤をテノン嚢下投与した患者

目標症例数：600例（STTA-DME 200例、STTA-RVO 200例、STTA-非感染性ぶどう膜炎 200例）

実施方法：中央登録方式にて実施。

観察期間：本剤投与後、1年以上観察。

【実施計画の根拠】

特に検討すべき有害事象の一つである眼圧上昇の臨床試験における発現割合（STTA-DME：15.6%、STTA-RVO：14.0%、STTA-非感染性ぶどう膜炎：20.0%）を95%信頼区間・誤差±5%で評価するときに必要な症例数は、STTA-DMEで203症例、STTA-RVOで186症例、STTA-非感染性ぶどう膜炎で246症例となることを踏まえ、対象疾患別の安全性を比較する観点から、各疾患同程度となるよう、いずれも200症例（計600症例）を目標症例数とした。また、本剤投与から一定期間経過後の安全性、及び再投与が行われた場合の安全性等について検討するため、観察期間を1年以上とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその時期と決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（IVTA-DME）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の「使用成績調査（IVTA-DME）」の項を参照。
使用成績調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の「使用成績調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）」の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎）	
	市販直後調査による情報収集と情報提供 実施期間：2017年3月2日～2017年9月2日 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び製造販売後調査より報告される有害事象、並びに外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 ・ IVTA-DME	250 例	安全性定期報告時 再審査申請時	調査終了 (2013年2月～ 2017年1月) ^{注)}	作成済み (2017年2月提出)
市販直後調査 ・ STTA-DME ・ STTA-RVO ・ STTA-非感染性 ぶどう膜炎	該当せず	一部変更承認から 6ヵ月後	一部変更承認日 より実施中	調査終了から2ヵ 月以内
使用成績調査 ・ STTA-DME ・ STTA-RVO ・ STTA-非感染性 ぶどう膜炎	600 例 ・ STTA-DME 200 例 ・ STTA-RVO 200 例 ・ STTA-非感染性 ぶどう膜炎200 例	安全性定期報告時 再審査申請時	計画中	安全性定期報告時 再審査申請時

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 ・ IVTA-DME	250 例	安全性定期報告時 再審査申請時	調査終了 (2013年2月～ 2017年1月) ^{注)}	作成済み (2017年2月提出)
使用成績調査 ・ STTA-DME ・ STTA-RVO ・ STTA-非感染性 ぶどう膜炎	600 例 ・ STTA-DME 200 例 ・ STTA-RVO 200 例 ・ STTA-非感染性 ぶどう膜炎200 例	安全性定期報告時 再審査申請時	計画中	安全性定期報告時 再審査申請時

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 ・ STTA-DME ・ STTA-RVO ・ STTA-非感染性ぶどう膜炎	実施期間：2017年3月2日～2017年9月2日 評価予定時期：調査終了から2ヵ月以内 報告予定時期：調査終了から2ヵ月以内	一部変更承認日より実施中