

## 審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] マキユエイド硝子体内注用 40mg

[一 般 名] トリアムシノロンアセトニド

[申 請 者] わかもと製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 6 月 4 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 22 年 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	マキュエイド硝子体内注用 40 mg
[一 般 名]	トリアムシノロンアセトニド
[申 請 者 名]	わかもと製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 4 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40 mg を含有する粉末注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 22 年 8 月 5 日

[販 売 名] マキユエイド硝子体内注用 40 mg  
[一 般 名] トリアムシノロンアセトニド  
[申 請 者 名] わかもと製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 4 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の硝子体手術時の硝子体可視化に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の安全性、特に眼圧上昇等の眼局所における有害事象については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 硝子体手術時の硝子体可視化  
[用法・用量] 通常、本剤 1 バイアルに 4 mL 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 10 mg/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 0.5～4 mg（懸濁液として 0.05～0.4 mL）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、40 mg/mL を超えないこと。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 29 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	マキユエイド硝子体内注用 40 mg
[一般名]	トリアムシノロンアセトニド
[申請者名]	わかもと製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 4 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40 mg を含有する粉末注射剤
[申請時効能・効果]	硝子体手術時の硝子体可視化
[申請時用法・用量]	トリアムシノロンアセトニドとして 0.5~4 mg を含む懸濁液を 0.05~0.4 mL の液量で硝子体内に注入する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、合成副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニド（本薬）を有効成分とする添加物を含有しない粉末注射剤である。本邦において、本薬を有効成分として含有する注射剤<sup>1)</sup>は、1965 年より水性懸濁注射剤（販売名：ケナコルト®-A）が筋肉内投与、関節腔内投与、局所皮内投与等で使用されている。

硝子体手術は、硝子体による網膜の牽引の解除や黄斑浮腫を助長するサイトカイン等を除去する目的で裂孔原性網膜剥離、増殖性糖尿病性網膜症、黄斑円孔、黄斑浮腫等に対して施術されている。硝子体皮質は透明から半透明であるため、従来は、吸引した際の手応え等を頼りに後部硝子体剥離を拡大していく方法が取られていたが、手術に熟練を要し、症例によっては施術や剥離範囲の確認が困難であった（木村英也, *眼科インストラクションコース 2*. メジカルビュー社 28, 2005、木村英也, *眼科プラクティス 17*, 文光堂, 214-219, 2007）。一方、2000 年に本薬を用いた硝子体の可視化法が報告（Peyman GA et al, *Retina*, 20: 554-555, 2000）され、本邦でも安全で確実に人工的後部硝子体剥離が可能な方法として用いられている（Sakamoto T et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240: 423-429, 2002、田野保雄, *眼科プラクティス 17*, 文光堂, 6, 2007）。しかしながら、既承認の水性懸濁注射剤（ケナコルト®-A）にはベンジルアルコール等の添加物が含有されているため、これらを除去するために院内製剤等の調製が行われており（坂本泰二ほか, *日眼会誌*, 111: 936-945, 2007）、微生物汚染のリスク増加が懸念されている。

本剤については、本邦において 20 年 月 から臨床試験が開始され、今般申請者は、硝子体手術時の硝子体可視化に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行

<sup>1)</sup> 本邦における本薬を有効成分とする製剤として、注射剤のほか、外用剤が承認されている。

った。なお、本剤と同一の製剤は 2009 年 5 月現在、海外において承認されていないが、硝子体手術中の可視化を適応として有する本薬の眼科用注射剤（販売名：Triesence<sup>TM</sup>）が 2007 年 11 月に米国において承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬であるトリアムシノロンアセトニドは日本薬局方(日局)収載品であり、XXXXXXXXXX ( XXXXXXXXXX ) により原薬等登録原簿 (MF) に登録番号 XXXXXXXXXX (販売名: XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX ) として登録されている。規格及び試験方法として、日局による項目のほか、純度試験 (類縁物質<液体クロマトグラフィー; HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>)、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子及び粒度が設定されている。

機構は、原薬の製造方法及び安定性について、いずれも妥当であると判断した。

#### (2) 製剤

製剤は、1 バイアルあたり原薬 40 mg を充填した粉末注射剤であり、添加物を含有していない。包装形態は、無色ガラスバイアル (容量 10 mL<sup>2)</sup>) 及びゴム栓が一次包装、紙箱が二次包装とされている。

本剤は、眼組織への影響を避けるため、添加物を含有しない製剤とすることを目的に開発されたが、原薬は疎水性が強く、懸濁液剤とするためには界面活性剤や水溶性高分子の添加が必要であることから、用時懸濁して用いる粉末注射剤が選択された。また、本薬の分解点 (約 290℃) は乾熱滅菌の温度 ( XXXX℃ ) に近いとため、XXXX原薬を充填する製造方法が選択された。製剤開発において、懸濁液調製に必要な懸濁用液 (生理食塩液) の添加量について検討され、ツベルクリン用シリンジ (1 mL) を用いた場合、調製時に XXXXmL 程度のロスが生じるため、投与容量に加えて XXXXmL 程度上乗せした添加量が必要であり、投与容量 0.05~0.4 mL の場合、投与量の XXXX~XXXX倍<sup>3)</sup> の過量充填が必要であると推定された。しかしながら、無菌充填装置の能力を踏まえ、均一な製剤として製造可能な充填量として 40 mg が採択され、10 mL バイアル内で原薬 40 mg を均一に懸濁させるために必要な懸濁用液の添加量は XXXX~XXXXmL であった。

製剤の製造工程は、第一工程 ( XXXXXXXXXX工程 )、第二工程 ( XXXXXXXXXX工程 ) 及び第三工程 ( XXXXXXXXXX工程 ) からなり、第一工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル<UV>、赤外吸収スペクトル<IR>)、浸透圧比、pH、エンドトキシン、製剤均一性 (質量偏差試験)、不溶性異物、

<sup>2)</sup> 本剤は、当初、黄斑浮腫の治療薬として、容量 5 mL のバイアルに本薬 40 mg を充填した製剤が開発されたが、その後、硝子体手術時における硝子体の可視化剤として、低濃度での調製が可能となるよう、バイアル容量が 10 mL に変更された。なお、5 mL バイアルと 10 mL バイアルの材質、ゴム栓及びフリップオフキャップはいずれも同一で、容量のみが異なる。

<sup>3)</sup> 投与容量 0.05~0.4 mL の場合、これに加えて調製時のロス 0.5 mL 程度の余分が必要であることから、0.05 mL 投与するためには XXXXmL ( XXXXmL/XXXXmL=XXXX倍 )、0.4 mL 投与するためには XXXXmL ( XXXXmL/XXXXmL=XXXX倍 ) に相当する過量充填が必要であると推定された。

不溶性微粒子、無菌、粒度及び含量（HPLC）が設定されている。審査の過程でエンドトキシンの規格値が [ ] EU/mg から [ ] EU/mg に変更され、粒度について [ ] 及び [ ] に加えて、累積 [ ] 及び [ ] % 粒子径の規格値が新たに設定された。純度試験（類縁物質<HPLC、薄層クロマトグラフィー; TLC>）は検討されたが規格として設定されていない。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 5 mL ガラスバイアル/紙箱包装品の 3 ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60%RH/暗所、正立、39 ヶ月）及び加速試験（40℃/75%RH/暗所、正立、6 ヶ月）、1 ロットを用いて苛酷試験（温度<50℃/60 日又は 60℃/30 日、なりゆき湿度/暗所、正立>、光<25℃/なりゆき湿度、総照度 120 万 lux・h 及び近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>、横倒し>）及び懸濁後の安定性試験（メスフラスコで原薬 40 mg に生理食塩液 4 mL 添加又は 5 mL バイアルで原薬 40 mg に生理食塩液 1 mL を添加、室温/なりゆき湿度/暗所、2 日）が実施された。また、ガラスバイアルの容量変更に伴う品質への影響を検討する目的で、パイロットスケールで製造された 5 及び 10 mL ガラスバイアル/紙箱包装品の各 3 ロットを用いて、相対比較試験（40℃/75%RH/暗所、正立、3 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（UV、IR）、浸透圧比、pH、類縁物質（HPLC、TLC）、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、粒度及び含量（HPLC）が測定項目として設定された<sup>4)</sup>。苛酷試験（光）において、[ ] の低下が認められたが、規格の範囲内であり、苛酷試験（温度<60℃>及び光）において、類縁物質（**類縁物質 A**、**類縁物質 B** 及び **類縁物質 C**<sup>5)</sup>）の増加が認められたが、構造決定が必要な閾値（0.5%）以下であり、その他の測定項目に経時的変化は認められなかった。また、相対比較試験において、ガラスバイアルの容積（5 及び 10 mL）は製剤の品質に影響を及ぼさないことが確認された。これらの試験結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、ガラスバイアル/紙箱包装品で室温保存にて 3 年と設定された。

#### <審査の概略>

機構は、製剤の含量（40 mg）が申請用法・用量（0.5～4 mg）と比較して過量充填されていることから、製剤設計の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は添加物を含有しない製剤として開発することを目的としたため、無菌原薬を充填する製造方法を採択したこと、開発当時、仕様の上では 10 mg から充填可能な装置は存在したが、本薬は付着性及び凝集性が強く、本薬の無菌充填が可能な設備を有し、かつ申請者が委託可能な製造施設は限られていたこと、[ ] 式の自動充填装置を用いて試作したが、充填量のばらつきが大きく、ブリッジングが頻発したため、装置内でブリッジングが生じにくい [ ] 引式の [ ] 充填装置を採択し、充填量を制御するためにノズル孔径を細く改良したこと、それでも目標充填量に対して± [ ] % 以上のばらつきが認められ、目標充填量が少量になるほどばらつきは大きくなることが予測されたため、充填量を 40 mg とし、製造工程において個々の充填量を± [ ] % 以内（ [ ]

<sup>4)</sup> 苛酷試験（温度、光）では、エンドトキシン、無菌及び粒度は測定されなかった。また、懸濁後の安定性試験（メスフラスコで原薬 40 mg に生理食塩液 4 mL 添加）では、確認試験（UV）、浸透圧比、pH、類縁物質（HPLC、TLC）及び含量（HPLC）のみが測定され、懸濁後の安定性試験（5 mL バイアルで原薬 40 mg に生理食塩液 1 mL を添加）ではこれらに加えて不溶性微粒子が測定された。

<sup>5)</sup> 類縁物質 C は、苛酷試験（光）では測定されていない。

類縁物質については、新薬情報提供時に置き換えた。

～**■**mg) で管理し、当該管理値を外れた製剤は廃棄する方法を採択したことを説明した。また申請者は、本剤の添付文書(案)には1バイアルを複数の患者に使用しないよう記載して注意喚起するとともに、今後も充填量低減化のための検討を引き続き行っていくことを説明した。

機構は、本剤の目標投与量に対する実投与量のばらつきについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤(40 mg)に生理食塩液8又は1 mLを添加して調製した懸濁液(5又は40 mg/mL)を、ツベルクリン用シリンジ(1 mL)に0.1又は0.4 mL採取し、0.05、0.1又は0.4 mL排出したとき、実排出量は表1のとおりであり、理論排出量と比較してやや**■**を示したが、本剤は投与された粒子の一部が硝子体に付着して可視化させることから、これらが臨床上問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表1 本剤(40 mg)を用いた排出量偏差試験の結果

添加した生理食塩液の量 (mL)	8	8	1	1
懸濁液濃度 (mg/mL)	5	5	40	40
シリンジに採取した量 (mL)	0.4	0.4	0.1	0.1
排出液量 (mL)	0.1	0.4	0.05	0.1
理論排出量 (mg)	0.5	2	2	4
実排出量 (平均値 ± 標準偏差, mg)	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

(n=10)

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験(4.2.1.1-1)

ブタ摘出眼に本薬(0.1、0.5及び1.0 mg/眼)を硝子体内投与し、1分後に生理食塩液で硝子体表面を洗浄し、硝子体可視化を評価したとき、表2のとおり、本薬0.5 mg/眼以上で有効<sup>6)</sup>と判定された。

表2 ブタ摘出眼に本薬又は生理食塩液を硝子体内投与したときの硝子体可視化の有効性判定

	濃度 (mg/mL)	容量 (μL)	スコア1の割合 <sup>a)</sup>	最終判定
生理食塩液	-	100	0/10	無効
本薬0.1 mg/眼	1	100	2/10	無効
	10	10	5/10	無効
本薬0.5 mg/眼	5	100	10/10	有効
	10	50	10/10	有効
本薬1.0 mg/眼	10	100	10/10	有効

a) 「スコア0: 残存硝子体への本薬の付着が確認不可能又は付着しているか明らかでない、スコア1: 残存硝子体への本薬の付着が明らかに確認可能である」の2段階で評価したときの、評価例数10例に対する割合。

<sup>6)</sup> 硝子体可視化について、「スコア0: 残存硝子体への本薬の付着が確認不可能又は付着しているか明らかでない、スコア1: 残存硝子体への本薬の付着が明らかに確認可能である」の2段階で評価され、10例中7例(70%)以上がスコア1と判定された場合に「有効」、それ以外は「無効」と判定された。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 炎症性メディエーター産生に対する作用 (4.2.1.2-1)

マウスマクロファージ様細胞株 (RAW264.7 細胞) において、リポポリサッカライド (LPS) により誘発されるプロスタグランジン  $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) 及び腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 産生に対する本薬 ( $10^{-10}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$  及び  $10^{-6}$  M) 及びデキサメタゾン ( $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$  及び  $10^{-6}$  M) の作用を検討したとき、本薬及びデキサメタゾンは PGE<sub>2</sub> の濃度上昇をそれぞれ  $10^{-7}$  及び  $10^{-6}$  M 以上で抑制し、TNF- $\alpha$  の濃度上昇をそれぞれ  $10^{-8}$  及び  $10^{-7}$  M 以上で抑制した。

### 2) ウサギ Concanavalin A (ConA) 誘発眼内炎症モデルに対する作用 (4.2.1.2-2)

ウサギ眼に本薬 (0.3、1.2 及び 2.4 mg/眼) 及びデキサメタゾン (1.2 mg/眼) を硝子体内投与したとき、いずれの薬剤もすべての用量で ConA 誘発血液網膜関門破綻による硝子体内蛋白濃度の上昇を抑制した。

## <審査の概略>

機構は、本薬の硝子体可視化に対する薬理学的作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、硝子体可視化は本薬の物理学的特性を利用したものであり、合成副腎皮質ステロイドとしての抗炎症作用は直接寄与していないこと、副次的薬理試験として検討した抗炎症作用は、いずれも本薬の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験 (5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験) における用量設定の目的で実施した試験であることを説明した。

機構は、本薬の硝子体可視化が物理学的特性のみに基づくものであるならば、薬理学的作用を有さない他の物質 (色素剤等) を適用すべきではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、硝子体可視化剤に求められる特性として、手術中に溶解して消失しないこと、硝子体に付着しやすいこと及び安全であることが必要であると考えており、本薬以外にも網膜内境界膜の染色剤としてインドシアニングリーン及びトリパンプルーが使用されている (門之園一明, あたらしい眼科, 19: 699-704, 2002、柿木一邦ほか, 臨眼, 60: 1175-1181, 2006) が、これらは水溶性であるため硝子体可視化には適さないこと、この他にも高分子微粒子 (国際公開番号: WO2005/115411)、イオン性高分子を配合した非ステロイド性染色剤 (特許出願公開番号: 特開 2007-1901)、炭酸脱水酵素阻害剤 (特許出願公開番号: 特開 2007-106704) 等の使用が検討されているが、現時点で安全性は不明であり、実用化には至っていないことを説明した。一方で申請者は、本薬は難水溶性 (37°C 蒸留水に対する飽和濃度 20.7  $\mu\text{g/mL}$ 、Behl CR et al, *J Pharm Sci*, 1976, 65: 429-430, 1976) の白色結晶性粉末で、水中でゲル状物質にまとわりつく性質を有しており、硝子体内に注入すると明瞭に視認できるようになること (坂本泰二, 日本の眼科, 76: 1315-1319, 2005)、手術時に硝子体内に注入された本薬は硝子体とともに除去されるため、眼内への残存はほとんどなく、副作用を発現する可能性は低いことから、硝子体可視化剤に適していると考えていることを説明した。なお申請者は、眼圧上昇等の副腎皮質ステロイドによる副作用を回避するため、本剤の添付文書 (案) には、硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去する旨を記載して注意喚起していることを説明した。

機構は、現時点で薬理学的作用を有さず、硝子体可視化に適した物質は存在しないことから、本薬を硝子体可視化剤として用いることは許容されると考えるが、本剤の使用にあたっては、副腎皮



質ステロイドによる副作用を低減するため、手術後に可能な限り眼内から除去することが重要であると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請においては、ウサギにおける硝子体内投与時の吸収及び分布に関する試験成績のほか、静脈内投与、筋肉内投与又は経口投与による分布、代謝及び排泄に関する公表文献が提出された。血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS 法、定量下限: ■■■ ng/mL)、その他の生体試料中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法 (定量下限: 房水 ■■■ µg/mL、硝子体 ■■■ µg/mL、結膜、角膜及び虹彩・毛様体 ■■■ µg/眼、網・脈絡膜 0.05 µg/眼) によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### (1) 吸収

雄性白色ウサギに本薬 0.06、0.24 及び 0.48 mg/眼を単回硝子体内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 4 時間後 (初回測定時) に最高値 ( $C_{max}$ : それぞれ  $0.44 \pm 0.16$ 、 $0.62 \pm 0.34$  及び  $0.78 \pm 0.15$  ng/mL) に達し、血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) はそれぞれ  $4.95 \pm 5.93$ 、 $45.39 \pm 38.12$  及び  $43.78 \pm 29.23$  ng·h/mL であった (4.2.3.1-1)。

雌雄白色ウサギに本薬 1.8、3.6 及び 7.2 mg/眼を 4 週間間隔で 2 回反復硝子体内投与したとき、雌雄の薬物動態並びに 1 及び 2 回目投与後の薬物動態に大きな差はなく、血漿中未変化体濃度は投与 4 時間後に最高値に達し、2 回目投与後の  $C_{max}$  はそれぞれ  $2.27 \pm 1.83$ 、 $2.53 \pm 1.01$  及び  $4.68 \pm 5.11$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $473.1 \pm 229.7$ 、 $739.5 \pm 254.4$  及び  $1,121 \pm 880.4$  ng·h/mL であった (4.2.3.2-3)。

雌雄ウサギに本薬 1.8、3.6 及び 7.2 mg/眼を 4 週間間隔で 4 回反復硝子体内投与したとき、雌雄の薬物動態並びに各投与後の薬物動態に大きな差はなく、血漿中未変化体濃度は投与 4 時間後に最高値に達し、4 回目投与後の  $C_{max}$  はそれぞれ  $2.93 \pm 1.63$ 、 $3.33 \pm 2.76$  及び  $3.65 \pm 2.24$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $611.6 \pm 299.7$ 、 $794.2 \pm 266.4$  及び  $986.6 \pm 435.4$  ng·h/mL であった (4.2.3.2-4)。

### (2) 分布

前眼部を除去した雄性白色ウサギの摘出眼球の硝子体に本薬 0.15 及び 1.3 mg<sup>7)</sup> を単回投与した後、洗浄及び目視により可能な限り硝子体に付着した本薬を除去したとき、本薬の眼内残存量はそれぞれ  $0.46 \pm 0.36$  及び  $2.57 \pm 1.97$  µg であり、投与量の 1%未満であった (4.2.2.3-1)。

雄性白色ウサギの片眼に本薬 1.2 mg を単回硝子体内投与したとき、本薬の硝子体中濃度<sup>8)</sup> は投与 1 時間後から 7 日後までほぼ一定 (総濃度 631.8~850.9 µg/mL、溶解濃度 17.42~19.63 µg/mL) で推移した後、徐々に低下し、投与 91 日後の総濃度及び溶解濃度はそれぞれ  $2.9 \pm 5.7$  及び  $0.30 \pm 0.50$  µg/mL であった。その他の眼組織中濃度は、網・脈絡膜、虹彩・毛様体、角膜、房水の順に高値を

<sup>7)</sup> ヒトの硝子体容積 (約 4 mL、本田孔子 編, 眼科診療プラクティス 22, 234-237, 1996) 及び白色ウサギの硝子体容積 (1.2 mL、Tojo KJ et al, *Math Biosci*, 123: 59-75, 1994) の比に基づき、ヒトへの投与量 0.5 及び 4.0 mg に相当する用量が設定された。

<sup>8)</sup> 本薬の硝子体中濃度として、硝子体内に残存する粒子を含む濃度 (総濃度) と粒子をフィルターろ過により除去したる液中濃度 (溶解濃度) が測定された。

示したが、いずれも硝子体内の溶解濃度と比較して低濃度であり、いずれの眼組織においても投与 21 日後以降に徐々に低下し、投与 91 日後では 0.014 µg/g (虹彩・毛様体) 又は定量下限未満であった。血漿中未変化体濃度は投与 2 日後に C<sub>max</sub> (1.191 ± 0.735 ng/mL) に達した後、硝子体及び房水中濃度と同様に低下し、投与 91 日後に定量下限未満となった (4.2.2.3-2)。

本薬 (1、5 及び 20 µM) の合成メラニンに対する結合率は 0.9~4.5 % であり、陽性対照のチモロール (1、5 及び 20 µM: 18.3~52.7 %) と比較して低値であり、陰性対照のプロスタグランジン F<sub>2α</sub> (1、5 及び 20 µM: -0.2~3.0 %) と同程度であったことから、本薬はメラニンに対してほとんど親和性を有さないことが示唆された (4.2.2.3-3)

#### <審査の概略>

機構は、本薬が眼局所において代謝される可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は、NADPH 存在下、ラット肝ホモジネートにおいて 6β-ヒドロキシ-トリアムシノロンアセトニドに代謝されることが報告 (Kupfer D et al, *Arch Biochem Biophys*, 140: 23-28, 1970) されており、その代謝酵素種は明らかにされていないが、16 位及び 17 位の側鎖を除き本薬と同じ構造を有するデキサメタゾンの 6β-ヒドロキシル化には CYP3A4 が関与すると報告 (Tomlinson ES et al, *Biochem Pharmacol*, 605-611, 1997) されていることから、本薬の 6β-ヒドロキシル化にも CYP3A4 が関与する可能性があると考えていることを説明した。その上で申請者は、ヒト眼組織中における CYP3A4 の mRNA は網・脈絡膜中では発現が認められず、角膜及び虹彩・毛様体では肝臓における発現量の 1 % 未満であること (Zhang T et al, *Drug Metab Dispos*, 1300-1307, 2008)、*in vitro* ヒト眼組織においてデキサメタゾンの代謝物が産生されなかったこと (OZURDEX™ < dexamethasone intravitreal implant > Highlights of prescribing information, Allergan, Inc. 2009) から、本薬は眼局所においてほとんど代謝されないと考えていることを説明した。

機構は、ウサギ眼組織分布試験において、網・脈絡膜では投与 14 日後、虹彩・毛様体及び角膜では投与 7 日後に未変化体濃度の高値が認められていることから、この原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、網・脈絡膜の投与 14 日後 (21.35 ± 24.18 µg/g)、虹彩・毛様体及び角膜の投与 7 日後 (それぞれ 3.89 ± 6.15 及び 1.27 ± 1.96 µg/g) に未変化体濃度が一過性の高値を示したが、これらはその他の測定時点と比較してばらつきが大きく、高値を示した個体が影響した可能性があると考えていること、同一の測定時点において血漿中及び近接する眼組織中の未変化体濃度の上昇は認められておらず、これらの組織における本薬の薬物動態が他の眼組織と異なるとは考えていないことを説明した。

機構は、本薬を硝子体内投与したときに著しく高濃度に分布する眼組織は認められていないこと、本剤の臨床使用に際しては、手術時に本薬のほとんどが眼内から除去されることを踏まえると、眼局所における薬物動態が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概要>

本申請においては、白色ウサギにおける単回及び反復硝子体内投与毒性試験の成績が提出されたほか、ラットにおける反復皮下投与毒性試験の成績が参考資料として提出されている。生殖発生毒性試験については、硝子体手術患者を対象とした臨床試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）における本剤投与4時間後の血漿中未変化体濃度（0.062 ng/mL）は、日本人又は外国人に本薬40 mgを筋肉内投与したときの血漿中濃度（0.5～517 ng/mL、Kusama M et al, *Metabolism*, 20: 590-596, 1971、Döppenschmitt SA et al, *J Chromatogr B Biomed Appl*, 682: 79-88, 1996、Blauert-Cousounis SP et al, *J Allergy Clin Immunol*, 83: 221A, 1989）の約1/8～約1/8,339と、既承認製剤の全身曝露量を上回らないことから、申請者は本薬によるリスクが既承認製剤を上回る可能性は低いと判断し、新たな試験は実施されていない。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、白色ウサギ（4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）における硝子体内投与試験が実施され、概略の致死量は7.2 mg/眼を超えると判断されている。投与後の症状として、投与手技に起因すると考えられる半眼、眼瞼結膜及び球結膜の発赤、眼球内の被験物質様の白濁、硝子体内の白色物質貯留、限局性の網膜変性、網膜及び硝子体腔の出血が認められた。また、副腎皮質ステロイドとしての薬理作用又は生理作用に関連した変化と考えられる体重減少、尿中ナトリウム(Na)の増加、尿中カリウム(K)の低下、血中総蛋白及びブドウ糖の増加、副腎、胸腺及び脾臓重量の減少、副腎束状帯の減少、胸腺及び脾臓濾胞（白脾髄）におけるリンパ球数の減少等が認められた。なお、本薬に起因する局所刺激性は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラットにおける皮下投与試験（28日間）及びウサギにおける硝子体内投与試験（4週間間隔で2又は4回投与）が実施された。いずれの試験においても、副腎皮質ステロイドの薬理作用又は生理作用に起因すると考えられる全身性の所見が認められ、硝子体内投与試験においては、投与手技に起因すると考えられる眼球の損傷が認められたが、本薬に起因する局所刺激性は認められなかった。

##### 1) ラットにおける28日間反復皮下投与毒性試験

雄性ラット（各6例/群）に本薬0.0005、0.005、0.05及び0.1 mg/kg/日を28日間皮下投与したとき、0.05 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少及び小型化が認められた。無毒性量は0.005 mg/kgと判断されている（参考4.2.3.2-1）。

##### 2) 白色ウサギにおける硝子体内反復投与毒性試験

白色ウサギ（雌雄各5例/群）に本薬1.8、3.6及び7.2 mg/眼を4週間間隔で2回硝子体内投与したとき、1.8 mg/眼以上の群で白血球数及びリンパ球数の減少、血中Kの上昇、尿中Naの増加、3.6 mg/眼以上の群で副腎重量の減少、副腎束状帯の減少、脾臓濾胞（白脾髄）におけるリンパ球数の減少、7.2 mg/眼群で脾臓重量の減少、胸腺及び顎下リンパ節におけるリンパ球数の減少等が認められた。また、1.8 mg/眼以上の群で半眼、眼瞼結膜及び球結膜の発赤、眼球内の白濁、限局性の網膜

変性、網膜及び硝子体腔の出血等が認められたが、投与手技に起因する変化と考えられている。全身に対する無毒性量は 1.8 mg/眼未満、眼局所に対する無毒性量は 7.2 mg/眼と判断されている(4.2.3.2-3)。

白色ウサギ(雌雄各 5~6 例/群)に本薬 1.8、3.6 及び 7.2 mg/眼を 4 週間間隔で 4 回硝子体内投与したとき、1.8 mg/kg/眼以上の群で白血球数及びリンパ球数の減少、血中 K の増加、副腎重量の減少、副腎束状帯の減少、胸腺におけるリンパ球数の減少、3.6 mg/眼以上の群で体重減少、尿中 Na の増加、脾臓重量の減少、脾臓及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球数の減少、盲腸リンパ節におけるマクロファージ数の増加、7.2 mg/眼以上の群で腎臓重量の増加、顎下リンパ節におけるリンパ球数の減少等が認められた。また、1.8 mg/眼以上の群で半眼、眼瞼結膜及び球結膜の発赤、眼球内の白濁、前房内の白色浮遊物、硝子体内の白色物質貯留、水晶体における白色巣、硝子体腔又は前眼房における水晶体組織の存在、水晶体組織の部分的欠損、水晶体サイズの減少、限局性の網膜変性、網膜及び硝子体腔の出血等が認められたが、投与手技に起因する変化と考えられている。7.2 mg/眼群で涙腺及び副涙腺における腺房細胞の分泌顆粒増加及び空胞化が認められことから、全身に対する無毒性量は 1.8 mg/眼未満、眼局所に対する無毒性量は 3.6 mg/眼と判断されている(4.2.3.2-4)。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の硝子体可視化を目的とした臨床使用に際しては、手術時にほとんどの本薬が眼内から除去されることから、毒性試験において認められた所見が临床上問題となる可能性は低いと考えるが、ヒトに本剤を硝子体内投与したときの安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

薬物動態に関する評価資料として、日本人硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験)及び日本人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験(5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験)の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は LC/MS/MS 法(定量下限: 0.02 ng/mL)によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

#### (1) 患者における薬物動態試験

日本人硝子体手術患者 32 例を対象に、本剤 0.5~3.8 mg を後部硝子体皮質前ポケット後壁に投与した後、後部硝子体を剥離し、可能な限り残存した本剤を除去したとき、本剤投与 4 時間後に 32 例中 21 例<sup>9)</sup> で血漿中未変化体が検出された(血漿中未変化体濃度は  $0.062 \pm 0.075$  ng/mL)。また、

<sup>9)</sup> このうち 2 例では、本剤投与 7 日後にも血漿中未変化体が検出されたが、いずれも本剤投与前に本薬がテノン嚢下投与されていた症例(1 例では約 12 及び 2 ヶ月前に本薬 20 mg ずつ、他の 1 例では約 8 ヶ月前に 40 mg)で、本剤投与前から血漿中未変化体が検出された。当該 2 例における本剤投与前、投与 4 時間後及び投与 7 日後の血漿中未変化体濃度は、1 例でそれぞれ 0.114、0.068 及び 0.077 ng/mL、他の 1 例で 0.060、0.071 及び 0.060 ng/mL であった。

手術直後、手術 1 及び 7 日後において、硝子体内に本薬の粒子が「残存している」<sup>10)</sup> と判定された症例はなく、「わずかに残存している」と判定された症例の割合はそれぞれ 62.5 % (20/32 例)、16.7 % (5/30 例) 及び 0 % (0/32 例) であった (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験)。

日本人糖尿病黄斑浮腫患者 (薬物動態解析例数 33 例) を対象に、本剤 1、4 又は 8 mg を単回硝子体内投与したとき、血漿中未変化体は投与 8 時間後に  $C_{max}$  (それぞれ  $0.252 \pm 0.197$ 、 $0.557 \pm 0.354$  及び  $0.401 \pm 0.281$  ng/mL) に達し、 $AUC_{0-1}$  はそれぞれ  $11.1 \pm 10.2$ 、 $146.7 \pm 80.7$  及び  $190.3 \pm 80.6$  ng·h/mL であった。また、硝子体内に本薬の粒子が「残存している」又は「わずかに残存している」<sup>10)</sup> と判定された症例の割合は、本剤 1、4 及び 8 mg の投与 8 週後にそれぞれ 36.4 % (4/11 例)、45.5 % (5/11 例) 及び 63.6 % (7/11 例)、投与 12 週後にそれぞれ 0 % (0/11 例)、27.3 % (3/11 例) 及び 63.6 % (7/11 例) であった (5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験)。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験 (5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験) の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

### (1) 糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験 (5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

非増殖性糖尿病性網膜症に伴う黄斑浮腫と診断された日本人患者 (目標症例数 30 例、各群 10 例) を対象に、本剤を硝子体内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 1、4 又は 8 mg (生理食塩液 0.1 mL を用いた懸濁液) を単回硝子体内投与し、投与 12 週後まで観察すると設定された<sup>11)</sup>。

総投与症例数 33 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、1 mg 群 81.8 % (9/11 例)、4 mg 群 90.9 % (10/11 例)、8 mg 群 81.8 % (9/11 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、1 mg 群 54.5 % (6/11 例)、4 mg 群 72.7 % (8/11 例)、8 mg 群 72.7 % (8/11 例) に認められ、主な事象は飛蚊症 (1 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 4 例)、硝子体混濁 (1 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例)、眼圧上昇

<sup>10)</sup> 硝子体手術後の硝子体内における本薬粒子の残存について、手術直後は目視、それ以外は眼底検査にて観察し、「0: 残存を認めない、1: わずかに残存している、2: 残存している」の 3 段階で評価された。

<sup>11)</sup> 糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験は、糖尿病黄斑浮腫に対する有効性及び安全性の探索的検討も目的とされており、初回投与 12~24 週後に、最高矯正視力、中心窩平均網膜厚等の基準を満たした場合、同一用量の再投与が可能と設定され、再投与 12~24 週後まで観察するとともに、最終投与 12 週後に有害事象又は本剤粒子の残存が認められた場合は追跡調査を行うと設定され、現在も継続実施中である。なお、本申請においては、当該試験成績は本剤が硝子体内に残存した場合の安全性の評価資料として、初回投与 12 週後までの成績が提出された。

(1 mg 群 1 例、8 mg 群 3 例)、視力低下 (4 mg 群 2 例、8 mg 群 2 例) 及び血中ブドウ糖増加 (1 mg 群 1 例、4 mg 群 2 例、8 mg 群 1 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) 及び眼科検査 (視力、眼圧検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査) において、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 1、4 及び 8 mg を糖尿病黄斑浮腫患者に単回硝子体内投与したとき、忍容性に問題は認められなかったことを説明した。

## (2) 硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験<20 年 月~20 年 月>)

片眼又は両眼の硝子体手術が施術される日本人患者 (目標症例数 30 例) を対象に、硝子体可視化を目的に本剤を単回硝子体内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.5~4 mg (生理食塩液を用いて 10 mg/mL に調製した懸濁液 0.05~0.4 mL) を、中央部の硝子体切除後に後部硝子体皮質前ポケット後壁に投与し、硝子体腔に拡散した本剤を灌流液により洗浄した後、後部硝子体を剥離し、残存した本剤粒子を可能な限り除去すると設定された。また、可視化の程度が不十分である場合には、総投与量 4 mg の範囲内で本剤の再投与が可能と設定された。安全性の観察期間は術後 7 日間と設定された。

総投与症例 32 例全例が有効性解析対象及び安全性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤の総投与量及び追加投与を含む総投与回数 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ  $1.70 \pm 0.85$  mg (範囲 0.5~3.8 mg) 及び  $1.4 \pm 0.6$  回 (範囲 1~3 回) であった。

主要評価項目である中央判定による可視化の程度<sup>12)</sup> は表 3 のとおりであり、投与前後で統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)。また、副次評価項目である術者による可視化の程度及び手術の容易性<sup>13)</sup> は表 3 のとおりであり、投与前後で統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)。

<sup>12)</sup> 「中央判定による可視化の程度」は、後部硝子体皮質をビデオ又は DVD で録画し、当該映像を用いて 2 名の中央判定者により以下の 5 段階で評価された。

レベル 0: 硝子体皮質は、視認できず、手術操作は困難なレベルである。

レベル 1: 硝子体皮質の視認性は、レベル 0 に比して明瞭であるが、手術操作は困難なレベルである。

レベル 2: 硝子体皮質の視認性は、不十分であるが手術操作可能なレベルである。

レベル 3: 硝子体皮質の視認性は、レベル 2 に比べて明瞭であり、手術操作可能なレベルである。

レベル 4: 硝子体皮質の視認性は、十分であり、手術操作に全く問題がないレベルである。

<sup>13)</sup> 「術者による可視化の程度及び手術の容易性」は、術者により以下の 5 段階で評価された。

レベル 0: 硝子体皮質は視認できず、手術の操作は困難である。

レベル 1: 硝子体皮質の視認性は、レベル 0 に比して明瞭であるが、手術の操作は困難である。

レベル 2: 硝子体皮質の視認性は、不十分であるが手術操作可能である。

レベル 3: 硝子体皮質の視認性は、レベル 2 に比べて明瞭であり、手術の操作は可能である。

レベル 4: 硝子体皮質の視認性は、十分であり、手術操作に全く問題がない状態である。

表3 硝子体手術前後における中央判定及び術者評価 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験)

	本剤投与前	本剤投与後	前後差
中央判定による可視化の程度	0.55 ± 0.51	3.19 ± 0.65	2.65 ± 0.75
術者評価による可視化の程度及び手術の容易性	0.71 ± 0.90	3.97 ± 0.18	3.26 ± 0.89

平均値 ± 標準偏差

評価例数 31 例 (中央判定及び術者評価において「判定不能」と判断された各 1 例は解析から除外された)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、50 % (16/32 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、6.3 % (2/32 例) に認められ、眼圧上昇及び術中低血圧 各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) 及び眼科検査 (眼圧検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査) において、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の硝子体手術患者における硝子体可視化の有効性が示され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的意義について

機構は、本剤の硝子体手術時の可視化剤としての臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、2006 年 5 月に日本眼科学会専門医制度認定研修施設 1,236 施設を対象に実施された眼科領域における本薬の使用実態調査 (坂本泰二ほか, *日眼会誌*, 111: 936-945, 2007) によると、回答が得られた 459 施設 (回収率 36.9 %) のうち 2005 年 1 月から同年 12 月の 1 年間に 270 施設 (回答が得られた施設の 58.8 %) で硝子体手術が施行され、実施された硝子体手術の 67.0 % (26,819/39,999 件) に硝子体可視化を目的に本薬が投与され、特に後部硝子体剥離において有効であったが、既承認の水懸濁注射剤 (販売名: ケナコルト®-A) はベンジルアルコール等の添加物を含有するため、上澄みを除去 (153 施設、60.2 %)、院内製剤 (37 施設、14.6 %) 等により調製して使用されていること、2008 年 5 月には財団法人 日本眼科学会及び社団法人 日本眼科医会より「トリアムシノロンアセトニドの眼科用製剤開発推進に関する要望書」が提出されていること、これらの状況を踏まえて申請者は本邦における本剤の硝子体可視化を目的とした開発を行ったことを説明した。

その上で申請者は、本薬を用いた硝子体可視化により手術時間が短縮されたと報告 (坂本泰二ほか, *眼科*, 43: 817-821, 2001、Rizzo S et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245: 1437-1440, 2007、Peyman et al, *Retina*, 20: 554-555, 2000) されていること、硝子体手術患者 774 例を対象に実施された無作為化単盲検並行群間比較試験において、術中に網膜裂孔及び網膜剥離を発現した割合は、本薬使用群でそれぞれ 8.7 % (34/391 眼) 及び 0.8 % (3/391 眼)、本薬非使用群でそれぞれ 14.1 % (54/383 眼) 及び 3.7 % (14/383 眼) であり、いずれも本薬使用群で少なかったこと (Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007)、これらの症例を術後 1 年間観察したとき、追加手術 (ろ過手術、硝子体出血除去手術、シリコンオイル除去手術、網膜剥離手術等) が必要とされた割合は、本薬使用群で 9.5 % (37/391 眼)、本薬非使用群で 8.6 % (32/383 眼) と差は認められなかったが (Yamakiri K et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246: 959-966, 2008)、一方で、硝子体手術患者 158 例を対象とした観察研究において、術後に網膜前線維症の追加手術が必要とされた割合は、本薬使用群で 5.3 % (5/94 眼)、本薬非使用群で 15.7 % (13/83 眼) と、本薬使用群で少なかったことが報告 (Enaida

H et al, *Retina*, 23: 764-770, 2003) されていることから、本薬を用いた硝子体可視化により、良好な視認性が確保され、手術操作が容易になるため、手術時間の短縮や硝子体手術時の合併症軽減に寄与する可能性があると考えていることを説明した。

機構は、本剤が適応となる主な対象疾患について申請者に説明を求めた。

申請者は、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験) 及び本邦における硝子体可視化を目的とした使用 (Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007) において、本薬が投与された硝子体手術の主な対象疾患は表 4 のとおりであり、本剤は黄斑疾患 (黄斑円孔、黄斑上膜、黄斑浮腫)、増殖性糖尿病性網膜症等の硝子体手術での使用が想定されることを説明した。

表 4 硝子体可視化を目的として本薬が投与された硝子体手術の主な対象疾患

	第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験)	Yamakiri K et al, <i>Ophthalmology</i> , 114: 289-296, 2007
評価対象施設数	4 施設	8 施設
対象眼数	32 眼	391 眼 <sup>a)</sup>
黄斑円孔	14 (43.8)	- <sup>b)</sup>
黄斑上膜	5 (15.6)	24 (6.1)
糖尿病網膜症	4 (12.5)	113 (28.9) <sup>c)</sup>
糖尿病黄斑浮腫	5 (15.6)	67 (17.1)
硝子体出血	1 (3.1)	6 (1.5)
網膜剥離	- <sup>d)</sup>	80 (20.5) <sup>e)</sup>
網膜中心静脈閉塞症	1 (3.1)	11 (2.8)
網膜静脈分枝閉塞症	1 (3.1)	50 (12.8)
硝子体黄斑牽引症候群	1 (3.1)	-
黄斑浮腫	1 (3.1)	-
黄斑分離	1 (3.1)	-
水晶体脱臼	-	16 (4.1)
網膜細動脈瘤	-	10 (2.6)
加齢黄斑変性	-	7 (1.8)

対象疾患眼数 (割合 %)、-: 該当なし

a) 本薬投与群のみ、b) 黄斑円孔は除外基準として設定された、c) 増殖性糖尿病性網膜症

d) 本剤投与前に後部硝子体剥離が生じている患者 (網膜剥離等) は除外基準として設定された

e) 裂孔原性網膜剥離

機構は、本薬は既に本邦における臨床使用実態下で硝子体手術時の硝子体可視化を目的として使用されており、手術操作を行う上での有用性が示唆されていること、本薬の使用により術中及び術後合併症のリスク軽減が期待されることから、本剤を硝子体手術時の硝子体可視化剤として使用する臨床的意義は大きいと考える。

## (2) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外で承認されている本薬 (販売名: Triesence<sup>TM</sup>) の硝子体手術時の硝子体可視化に対する推奨投与量は 1~4 mg (40 mg/mL 懸濁液を 0.025~0.1 mL) であること、一方、ブタ摘出眼 (4.2.1.1-1) における硝子体可視化は、懸濁液の濃度及び容量にかかわらず 0.5 mg/眼以上で有効であったことから、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験) においては、治験実施上の煩雑さを避ける目的で本剤の懸濁液の濃度を一律 10 mg/mL と規定し、本剤の投与量を 0.5~4 mg (懸濁液を 0.05~0.4 mL) と設定したこと、その結果、本剤の総投与量 (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 1.70 ± 0.85 mg (範囲 0.5~3.8 mg) であり、中央判定による可視化の程度の



前後差<sup>14)</sup>が1以下の症例が1例(本剤投与量1.0 mg×2回)認められ、本剤投与後の中央判定による可視化の程度は「レベル1:硝子体皮質の視認性は、レベル0に比して明瞭であるが、手術操作は困難なレベルである」と判定されたが、術者による可視化の程度及び手術の容易性では「レベル4:硝子体皮質の視認性は、十分であり、手術操作に全く問題がない状態である」と判定され、問題なく手術が施行可能であり、当該症例以外に中央判定による可視化の程度及び術者による可視化の程度及び手術の容易性がレベル0又は1(手術操作は困難なレベル)と判定された症例は認められなかったことから、本剤の申請用法・用量(本薬として0.5~4 mgを含む懸濁液を0.05~0.4 mL)での有効性及び安全性が確認されたことを説明した。

また申請者は、本剤の懸濁液の調製濃度及び投与容量については、本邦の臨床使用実態下で硝子体可視化を目的に本薬が投与された公表文献<sup>15)</sup>における本薬懸濁液の濃度及び容量はそれぞれ1~40 mg/mL及び0.1~1 mLの範囲で様々であること、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.3.2-2:WP0508-4001試験)においては調製濃度を一律10 mg/mLと規定し、投与容量は本剤の用量及び調製濃度から0.05~0.4 mLと設定したが、臨床使用実態下では術者が操作しやすい濃度及び容量を選択できるようにすることが適切であると考えていること、本剤は10 mLバイアル中に本薬40 mgを含有する粉末注射剤で、生理食塩液等の懸濁用液1~8 mLを添加することにより5~40 mg/mLの範囲で調製可能であることが確認されていること(「2.品質に関する資料」の項参照)から、添付文書(案)において、本剤の懸濁液の調製濃度及び投与容量はいずれも幅記載(それぞれ5~40 mg/mL及び0.05~0.4 mL)とすることが適切と判断したことを説明した。

機構は、硝子体手術患者774例を対象に実施された無作為化単盲検並行群間比較試験(Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007)では、本薬の投与量は1~10 mgと設定されていることから、本薬4 mgを超えた投与量が必要とされる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該公表文献(Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007)における本薬の投与量の設定根拠は不明であるが、本邦の臨床使用実態下で硝子体可視化を目的に本薬が投与された公表文献10報<sup>16)</sup>(投与眼数132眼)において、本薬の投与量が4 mg以内であった報告は6報(81.1%、107/132眼)、4 mgを超えた報告は4報(18.9%、25/132眼)であったこと、硝子体手術患者を対

<sup>14)</sup> 5段階で評価した「中央判定による可視化の程度」の本剤投与前後の差が「2以上」の場合に「有効」と判定された。

<sup>15)</sup> 本邦における本薬の硝子体可視化を目的として投与された公表文献23報のうち、本薬懸濁液の濃度が記載されている14報(坂本泰二ほか、*眼科*, 43: 817-821, 2001、坂本泰二、*眼科手術*, 15: 483-486, 2002、土居範仁ほか、*眼科*, 45: 1007-1012, 2003、林田裕彦ほか、*臨床眼科*, 57: 1115-1117, 2003、Kumagai K et al, *Retina*, 23: 881-882, 2003、Kimura H et al, *Am J Ophthalmol*, 137: 172-173, 2004、永井紀博ほか、*眼科手術*, 18: 97-100, 2005、Hirata F et al, *Ophthalmic Surg Laser Imaging*, 36: 169-172, 2005、斉藤祥子ほか、*眼科*, 48: 1059-1064, 2006、山田浩喜ほか、*あたらしい眼科*, 24: 219-226, 2007、我謝猛ほか、*あたらしい眼科*, 24: 955-959, 2007、木村英也、*眼科プラクティス* 17. 文光堂, 214-219, 2007、浅見哲ほか、*臨床眼科*, 61: 1602-1609, 2007、Kumagai K et al, *Retina*, 27: 1249-1254, 2007)及び投与容量が記載されている11報(坂本泰二ほか、*眼科*, 43: 817-821, 2001、土居範仁ほか、*眼科*, 45: 1007-1012, 2003、林田裕彦ほか、*臨床眼科*, 57: 1115-1117, 2003、Kumagai K et al, *Retina*, 23: 881-882, 2003、Yamamoto N et al, *Ophthalmologica*, 218: 248-256, 2004、Yamamoto N et al, *Ophthalmologica*, 218: 297-305, 2004、永井紀博ほか、*眼科手術*, 18: 97-100, 2005、Hirata F et al, *Ophthalmic Surg Laser Imaging*, 36: 169-172, 2005、斉藤祥子ほか、*眼科*, 48: 1059-1064, 2006、Ueno A et al, *Eur J Ophthalmol*, 17: 392-398, 2007、Kumagai K et al, *Retina*, 27: 1249-1254, 2007)をもとに検討された。

<sup>16)</sup> 本邦における本薬の硝子体可視化を目的として投与された公表文献23報のうち、本薬の投与量が記載されている10報(坂本泰二ほか、*眼科*, 43: 817-821, 2001、林田裕彦ほか、*臨床眼科*, 57: 1115-1117, 2003、調枝聡治ほか、*臨床眼科*, 59: 935-937, 2005、永井紀博ほか、*眼科手術*, 18: 97-100, 2005、長澤利彦ほか、*臨床眼科*, 58: 1209-1212, 2004、早川宏一ほか、*臨床眼科*, 58: 967-970, 2004、吉田ゆみ子ほか、*臨床眼科*, 58: 845-848, 2004、Hirata F et al, *Ophthalmic Surg Laser Imaging*, 36: 169-172, 2005、斉藤祥子ほか、*眼科*, 48: 1059-1064, 2006、Kumagai K et al, *Retina*, 27: 1249-1254, 2007)をもとに検討された。

象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）において、本薬 0.5～3.8 mg の投与により手術不可能と判定された症例は認められなかったことから、本剤の申請用量 0.5～4.0 mg の範囲で十分な硝子体可視化が得られると考えていることを説明した。

機構は、硝子体可視化は本薬の物理学的特性に基づくものであり（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項参照）、臨床使用実態下では本薬の投与量、懸濁液の濃度及び投与容量は手術条件や患者背景を踏まえて術者により適宜選択することが想定されること、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）において本薬 4 mg 以下での有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、本剤の用法・用量を本薬 0.5～4 mg と設定することに大きな問題はないと考える。

### (3) 安全性について

機構は、本剤を硝子体内投与したときの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験（5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験）及び硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）において、認められた主な有害事象は表 5 のとおりであり、いずれの試験においても重篤又は重度の有害事象は認められず、多くは投与対象眼における眼局所の有害事象であったこと、糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした初期安全性試験（5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験）では、飛蚊症 7 例（1 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 4 例）、眼圧上昇 4 例（1 mg 群 1 例、8 mg 群 3 例）、硝子体混濁 4 例（1 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例）、視力低下 4 例（4 mg 群 2 例、8 mg 群 2 例）及び一過性視力低下 1 例（4 mg 群）は因果関係が否定されていないが、眼圧上昇 3 例（いずれも 8 mg 群）を除きいずれも本剤の残存した粒子に起因するものと考えており、眼圧上昇 3 例はいずれも軽度で、眼圧下降薬の投与によりコントロール可能であったこと、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）で認められた網膜裂孔 5 例は硝子体手術に起因する合併症であり、いずれも軽度で因果関係は否定されていること、眼圧上昇 1 例は因果関係が否定されていないが、軽度で眼圧下降薬の投与により回復したことを説明した。

表 5 本剤を硝子体内投与したときの主な有害事象  
（5.3.3.2-1: WP0508-4001C3 試験、5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験、安全性解析対象）

観察期間	糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした 初期安全性試験 (5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験)			硝子体手術患者を対象とした 第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験)
	本剤投与後 12 週間			本剤投与後 7 日間
投与量 (mg)	1	4	8	0.5～4
評価例数	11	11	11	32
すべての有害事象	9 (81.8)	10 (90.9)	9 (81.8)	16 (50.0)
投与対象眼におけるすべての有害事象	6 (54.5)	7 (63.6)	8 (72.7)	6 (18.8)
投与対象眼における 主な有害事象 (因果関係を 問わない)	網膜裂孔	0	0	5 (15.6)
	視力低下	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)
	飛蚊症	2 (18.2)	1 (9.1)	4 (36.4)
	眼圧上昇	1 (9.1)	0	3 (27.3)
	硝子体混濁	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)
一過性視力低下	0	2 (18.2)	0	0

有害事象発現例数（発現率 %）

また申請者は、硝子体手術患者 774 例を対象に実施された無作為化単盲検並行群間比較試験において、術後 3 ヶ月間に緑内障治療点眼薬を必要とした症例の割合は本薬投与群で本薬非投与群に対

するオッズ比とその95%信頼区間が1.673 [1.126, 2.484]であったと報告（性別、年齢、診断名及び投与群を要因としたロジスティック回帰分析、Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007）されているが、術後1年間に眼圧上昇が認められた症例の割合は本薬投与群で5.9%（23/391例）、本薬非投与群で3.4%（13/383例）と大きな違いは認められなかったこと（Yamakiri K et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246: 959-966, 2008）、眼科領域における本薬の使用実態調査（坂本泰二ほか、*日眼会誌*, 111: 936-945, 2007）において、本薬を用いて施行された硝子体手術26,819件で報告された主な合併症は、眼圧上昇（975件、3.63%）、白内障（49件、0.18%）、眼内炎（7件、0.026%）であり、眼圧上昇を発現した症例のうち21件（0.078%）でろ過手術が必要であったが、本薬を糖尿病黄斑症や網膜静脈閉塞症の治療薬として本薬を硝子体内投与された場合にろ過手術が必要となった症例の割合0.56%（32/5,665件）と比較して低値であったと報告されていること、これらの公表文献において、予測困難な重篤な有害事象は報告されていないことを説明した。

なお申請者は、白内障に関して、60歳以上の患者では水晶体を温存して硝子体手術を行った場合、約80%の患者が術後1年以内に白内障手術が必要になると報告（小椋祐一郎ほか、*日眼会誌*, 97: 627-631, 1993）されており、50歳以上の全例で硝子体手術と同時に白内障手術が実施されている施設もある（田野保雄編、*眼科プラクティス*, 17: 98-101, 2007）こと、硝子体手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001試験）及び硝子体手術患者774例を対象に実施された無作為化単盲検並行群間比較試験（Yamakiri K et al, *Ophthalmology*, 114: 289-296, 2007）の本薬投与群においてもそれぞれ87.5%（28/32例）及び74.2%（290/391例）で硝子体手術と同時に白内障手術が施行されていることを説明した。

その上で申請者は、有害事象の発現リスクを低減するため、本剤の添付文書（案）においては、硝子体切除後、灌流及び吸引により可能な限り本剤を除去すること、本剤が眼内に残存した場合は、消失するまで定期的に観察すること、本剤投与により眼圧上昇、白内障、眼内炎が生じるおそれがあるので、十分な観察を行うこと、本剤の投与は網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体手術及び硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが行うことを注意喚起していることを説明した。

機構は、本剤を硝子体手術時の硝子体可視化を目的として投与する際の安全性について、現時点で臨床上問題となる有害事象は認められておらず、使用上の注意を遵守して使用される限りにおいて、特段の問題はないと考える。なお機構は、本剤の安全性、特に眼圧上昇等の眼局所における有害事象については、製造販売後調査において、引き続き検討する必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2-1: WP0508-1001C3 試験、5.3.3.2-2 試験: WP0508-4001 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、特に問題は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障のないものと判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、硝子体手術時の硝子体可視化に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、眼圧上昇等の眼局所の有害事象については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 5 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	マキュエイド硝子体内注用 40 mg
[一 般 名]	トリアムシノロンアセトニド
[申 請 者 名]	わかもと製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 4 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 用法・用量について

本剤の用法・用量（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 本剤の用法・用量について」の項参照）について、本薬 0.5～4 mg とすることに関する機構の考え方は専門協議でも支持された。一方、専門協議では、用法・用量の表記がわかりにくい、懸濁用液として生理食塩液のみならず、眼灌流液を使用することも想定されるとの意見が出された。これらを踏まえ機構は、懸濁液の濃度について、本剤の硝子体手術患者を対象とした臨床試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）では一律 10 mg/mL が用いられているため、当該濃度を推奨用法・用量とし、また術式や患者背景等により適宜調整可能とするが、安全性の観点から懸濁液の濃度に関する上限を別途規定するとともに、本剤の懸濁用液について、生理食塩液以外に眼灌流液を推奨することが可能であるか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、懸濁液の濃度について、硝子体手術患者を対象とした臨床試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）において用いた本剤の懸濁液の濃度 10 mg/mL を用法・用量に明記するとともに、懸濁液の濃度上限として、硝子体手術時の硝子体可視化を目的とした国内臨床使用実態下で報告されている懸濁液の濃度範囲（1～40 mg/mL<sup>15)</sup>）及び米国で承認されている眼科用注射剤（販売名: Triesence<sup>TM</sup>）の濃度（40 mg/mL）を踏まえ、40 mg/mL を超えないよう注意喚起することを説明した。

また申請者は、本剤の懸濁用液について、硝子体手術患者を対象とした臨床試験（5.3.3.2-2: WP0508-4001 試験）では生理食塩液を用いたものの、本邦の臨床使用実態下で硝子体可視化を目的

に本薬が投与された公表文献ではオキシグルタチオンを含有する眼灌流・洗浄液を用いた報告<sup>17)</sup>が多く認められること、オキシグルタチオンを含有する眼灌流・洗浄液（販売名：ビーエスエスプラス<sup>®</sup>）を用いて調製した本剤 5 及び 40 mg/mL 懸濁液に配合変化は認められなかったこと、本邦ではブドウ糖及び電解質のみからなる眼灌流・洗浄液も承認されているが、その市場占有率は約 5 % と低く<sup>18)</sup>、オキシグルタチオン以外の成分や pH はいずれの製剤もほぼ同様であり、本薬は難水溶性であるため、懸濁用液と配合変化を起こす可能性は極めて低いと考えることから、用法・用量に本剤は生理食塩液又は眼灌流液を用いて懸濁する旨を記載することを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用法・用量に関する記載は適切に整備されたものとする。

## (2) 本剤の適正使用について

専門協議では、本薬は眼科領域において、糖尿病黄斑症や網膜静脈閉塞症の治療に対して硝子体内投与やテノン嚢下投与が行われており（坂本泰二ほか、*日眼会誌*, 111: 936-945, 2007）、これらの治療では本薬が眼内に長期間留まるのに対し、硝子体手術時の硝子体可視化では、硝子体手術時に本剤は眼内からほとんど除去されるため、添付文書においては、本剤の適用外使用を防止するよう注意喚起するとともに、眼内から除去する旨をより強調すべきとの意見が出された。これを踏まえ機構は、添付文書（案）を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書（案）において、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤は硝子体手術時の硝子体可視化の目的以外に使用しないこと。（治療を目的として本剤を眼内に留めた場合の安全性は確立していない）」と記載して注意喚起するとともに、「重要な基本的注意」の項における「硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること」をゴシック体で記載して強調すること、また製造販売後には本剤の適応外使用を避けるため、医療現場に本剤の効能・効果及び用法・用量を含めた情報提供を徹底することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤が硝子体手術時の硝子体可視化以外の目的で使用されることがないように、医療現場への情報提供を適切に行う必要があると考える。

## (3) 製造販売後調査について

機構は、本剤の安全性に関して、製造販売後に使用成績調査を実施し、眼圧上昇等の眼局所での安全性、硝子体手術後の本剤粒子の残存と安全性の関係、本剤の投与量、投与容量及び投与濃度が有効性及び安全性に及ぼす影響について検討するよう申請者に求めた。

<sup>17)</sup> 本邦における本薬の硝子体可視化を目的として投与された公表文献 23 報のうち、懸濁用液に関する記載は 14 報に認められ、オキシグルタチオンを含有する眼灌流・洗浄液が 7 報（坂本泰二ほか、*眼科*, 43: 817-821, 2001、坂本泰二、*眼科手術*, 15: 483-486, 2002、林田裕彦ほか、*臨床眼科*, 57: 1115-1117, 2003、我謝猛ほか、*あたらしい眼科*, 24: 955-959, 2007、木村英也、*眼科プラクティス* 17. 文光堂, 214-219, 2007、浅見哲ほか、*臨床眼科*, 61: 1602-1609, 2007、Kumagai K et al, *Retina*, 23: 881-882, 2003）、balanced salt solution（総合塩類溶液）が 6 報（Kimura H et al, *Am J Ophthalmol*, 137: 172-173, 2004、Yamamoto N et al, *Ophthalmologica*, 218: 248-256, 2004、Yamamoto N et al, *Ophthalmologica*, 218: 297-305, 2004、土居範仁ほか、*眼科*, 45: 1007-1012, 2003、Hirata F et al, *Ophthalmic Surg Laser Imaging*, 36: 169-172, 2005、Kumagai K et al, *Retina*, 27: 1249-1254, 2007）、人工房水が 1 報（山田浩喜ほか、*あたらしい眼科*, 24: 219-226, 2007）であった。

<sup>18)</sup> 2009 年 4 月から 2010 年 3 月までの売り上げに基づく割合（IMS 医薬品市場統計, p.554-555, 2010）

申請者は、目標症例数 1,000 例を対象とした使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するとともに、実際に使用された本剤の懸濁用液についても調査することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のとおり整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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判断する。

[効能・効果]	硝子体手術時の硝子体可視化
[用法・用量]	通常、本剤 1 バイアルに 4 mL 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 10 mg/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 0.5~4 mg（懸濁液として 0.05~0.4 mL）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、40 mg/mL を超えないこと。