

審議結果報告書

平成 24 年 11 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40 mg

〔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23年12月19日

〔審 議 結 果〕

平成 24 年 10 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 24 年 10 月 16 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 23 年 12 月 19 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 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部、新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 10 月 16 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 23 年 12 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、糖尿病黄斑浮腫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。安全性については、眼圧上昇、水晶体混濁・白内障等の眼障害、血糖コントロールへの影響については注意が必要であり、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。また、再投与時も含めた長期観察時における安全性及び有効性を検討する必要があると考える。

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

糖尿病黄斑浮腫

[用法・用量] <硝子体手術時の硝子体可視化>

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。

<糖尿病黄斑浮腫>

通常、本剤 1 バイアルに 1 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 40 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 4 mg（懸濁液として 0.1 mL）を硝子体内に投与する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 6 日

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 23 年 12 月 19 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 <u>糖尿病黄斑浮腫</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量] ＜硝子体手術時の硝子体可視化＞

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。

＜糖尿病黄斑浮腫＞

通常、本剤 1 バイアルに 1 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 40 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 4 mg (懸濁液として 0.1 mL) を硝子体内に投与する。

(下線部追加)

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。

なお、本申請は新効能・新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、及び「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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、添加剤を含有しない用時懸濁して用いる粉末注射剤であり、本邦において硝子体手術時の硝子体可視化を効能・効果として 2010 年 10 月に承認されている。

糖尿病黄斑浮腫（Diabetic Macular Edema; DME）は、糖尿病網膜症を基礎疾患として、黄斑部に生じる組織浮腫であり、黄斑部は神経が密集し視力に直接影響する部位であるため、視力障害の原因となる疾患である。浮腫が生じる主な原因は、網膜の毛細血管内皮細胞の内側血液-網膜関門の障害により、毛細

血管から血漿成分が網膜内へ漏出すること（大沼 郁子. 眼科. 46: 147-156, 2004）であり、加えて、網膜色素上皮の機能障害による外側血液-網膜関門の破綻や網膜からの水分汲み出し能力の低下、後部硝子体膜の牽引等も関与していると考えられている（船津 英陽. 糖尿病. 48: 721-723, 2005）。

DME に対する根本的な治療はなく、視力の改善を目的とする対症療法が行われている。治療の主体はレーザー光凝固、硝子体手術等の外科的療法であり、現時点では、本邦において DME に係る適応症を有する薬剤は存在しない。一方、本薬の硝子体内投与により、DME における浮腫が軽減することが報告（Jonas JB, Sofker A. *Am J Ophthalmol.* 132: 425-427, 2001）されて以降、DME に対する本薬の硝子体内投与が国内外で広く適応外使用されている実態があること（坂本 泰二ら. 日眼会誌 111: 936-945, 2007）等を背景に、本剤の DME に対する開発が企図された。

本邦における DME に対する本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績等から日本人 DME 患者に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、海外において本剤の開発は行われていない。海外では、本薬の眼科用注射剤として、2011 年 8 月現在、米国において 2 つの製剤（販売名: TRISENCE、TRIVARIS）がぶどう膜炎、局所投与に反応しない眼炎症性疾患等の適応症で承認されているが、いずれも DME の適応症は有していない。

2. 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>

効力を裏付ける試験として、初回承認時に副次的薬理試験として提出された、炎症性メディエーター産生に対する作用及びウサギコンカナバリン A (ConA) 誘発眼内炎症モデルにおける作用を検討した試験の成績が再提出された。また、糖尿病ラットモデルにおける作用を検討した試験が新たに実施された。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 炎症性メディエーター産生に対する作用 (4.2.1.1-1)

マウスマクロファージ様細胞株 (RAW264.7 細胞) を用いて、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_2) 及び腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 産生に対する本薬の作用が検討された。RAW264.7 細胞を本薬 (10^{-10} 、 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} 又は 10^{-6} M) 又はデキサメタゾン (10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} 又は 10^{-6} M) 存在下で 1 時間インキュベーション後、LPS 0.1 $\mu\text{g/mL}$ を添加し更に 24 時間インキュベーションしたところ、本薬及びデキサメタゾンは PGE_2 の濃度上昇をそれぞれ 10^{-7} 以上及び 10^{-6} M で抑制し、TNF- α 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) 糖尿病ラットモデルに対する作用 (4.2.1.1-2)

ストレプトゾシン (STZ) 65 mg/kg を尾静脈より投与し、糖尿病を誘発したラット (各群 8~10 例) を用いて、本薬の硝子体中血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 濃度の抑制作用が検討された。STZ 投与の翌日に、麻酔下ラットに本薬 12.5、50 又は 100 $\mu\text{g/眼}$ を硝子体内投与し、STZ 投与 15 日後に硝子体を採取して硝子体中 VEGF 濃度を測定したところ、本薬 50 及び 100 $\mu\text{g/眼}$ は高血糖状態で認められる硝子体中 VEGF 濃度の上昇を抑制した。

3) ウサギ ConA 誘発眼内炎症モデルに対する作用 (4.2.1.1-3)

麻酔下で、有色ウサギ（各群 8～10 例）に本薬（0.3、1.2 又は 2.4 mg/眼）又はデキサメタゾン（1.2 mg/眼）を硝子体内投与した 2 日後に ConA 30 µg/眼を硝子体内投与し、ConA 投与 7 日後に硝子体を採取してタンパク質濃度を測定したところ、本薬の全用量及びデキサメタゾン 1.2 mg/眼はいずれも ConA 誘発血液-網膜関門破綻による硝子体中タンパク質濃度の上昇を抑制した。

<審査の概略>

申請者は、DME に対する本薬の作用機序について、効力を裏付ける試験（4.2.1.1-1～3）で認められた炎症性メディエーター産生抑制作用及び血液網膜関門の破綻に対する抑制作用に加え、①糖尿病モデル動物における網膜中 VEGF、TNF-α 及び ICAM-1 の発現抑制作用（Kim YH et al. *Life Sci.* 81: 1167-1173, 2007）、②単球からのロイコトリエン B₄、トロンボキサン B₂、インターロイキン-1β 及び TNF-α 産生抑制作用（Juergens UR et al. *Eur J Med Res.* 9: 383-390, 2004）、③糖尿病モデル動物（Kim YH et al. *Life Sci.* 81: 1167-1173, 2007）や VEGF を眼内投与した動物（Edelman JL et al. *Exp Eye Res.* 80: 249-258, 2005）で認められる網膜血管透過性亢進に対する抑制作用等が総合的に働くことにより、作用を発揮すると考える旨を説明している。

機構は、提出された資料より、DME に対する本薬の効果は説明可能と判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 DME 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（5.3.3.2-1: 1001 試験）の成績が提出された。また、第 II/III 相試験（5.3.5.1-1: 4002 試験）において、硝子体内への本薬粒子の残存が検討された。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）（定量下限: 0.02 ng/mL）により測定された。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) 第 I/II 相試験（5.3.3.2-1: 1001 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人 DME 患者（各群 11 例）を対象とした無作為化単遮蔽（患者遮蔽）並行群間比較試験において、本剤 1、4 又は 8 mg を単回硝子体内投与したとき、血漿中未変化体の最高濃度到達時間（T_{max}）はそれぞれ 9.56±7.11、15.8±8.85 及び 46.0±67.8 h、最高濃度（C_{max}）はそれぞれ 0.232±0.169、0.508±0.323 及び 0.456±0.317 ng/mL、AUC₀₋₁ はそれぞれ 11.1±10.2、146.7±80.7 及び 190.3±80.6 ng·h/mL、t_{1/2} はそれぞれ 2.02±1.58、23.0±22.7 及び 75.1±80.8 day 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」と判定された症例の割合は、本剤 1、4 又は 8 mg の投与後 8 週にそれぞれ 36.4%（4/11 例）、45.5%（5/11 例）及び 63.6%（7/11 例）、投与後 12 週にそれぞれ 0%（0/11 例）、27.3%（3/11 例）及び 63.6%（7/11 例）、投与後 6 ヶ月にそれぞれ 0%（0/11 例）、9.1%（1/11 例）及び 45.5%（5/11 例）、投与後 12 ヶ月にそれぞれ 0%（0/11 例）、9.1%（1/11 例）及び 18.2%（2/11 例）、投与後 18 ヶ月にそれぞれ 0%（0/11 例）、0%（0/11 例）及び 9.1%（1/11 例）であった。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 4002 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人 DME 患者 (8 mg 群 33 例、4 mg 群 34 例) を対象とした無作為化単遮蔽 (患者遮蔽) 並行群間比較試験において、本剤 4 又は 8 mg を単回硝子体内投与したとき、硝子体内に本薬の粒子が「残存あり」と判定された症例の割合は、本剤 4 又は 8 mg の投与後 8 週にそれぞれ 61.8% (21/34 例) 及び 75.0% (24/32 例)、投与後 12 週にそれぞれ 52.9% (18/34 例) 及び 25.8% (8/31 例)、投与後 6 ヶ月にそれぞれ 17.6% (6/34 例) 及び 9.1% (3/33 例) であり、投与後 9 ヶ月にはすべての症例が「残存なし」と判定された。

<審査の概略>

申請者は、本薬を硝子体内投与した際の全身暴露の程度について、公表文献から既存の投与経路と比較して以下のように説明している。

本薬 40 mg を単回筋肉内投与¹したときの血漿中未変化体の C_{max} は 517 ng/mL であること (Kusama M et al. *Metabolism*. 20: 590-596, 1981)、本薬 40 mg を単回関節腔内投与したときの血漿中未変化体の C_{max} は 8.47 ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-4}) は 643 ng·h/mL であること (Derendorf H et al. *Clin Pharmacol Ther*. 39: 313-317, 1986)、本薬 1.6 mg を単回吸入投与したときの血漿中未変化体の C_{max} は 1.97 ng/mL、 AUC_{0-4} は 10.5 ng·h/mL であること (Zaborny BA et al. *J Clin Pharmacol*. 32: 463-469, 1992) から、本薬 4 mg を硝子体内投与したときの全身への暴露 (C_{max} : 0.508 ng/mL、 AUC_{0-4} : 146.7 ng·h/mL) は、既存の投与経路による暴露を大きく超えるものではない。

機構は、本薬を再投与した場合の眼内への蓄積性について、非臨床薬物動態試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、白色ウサギに本薬 1.2 mg² を単回硝子体内投与したとき (初回承認時 CTD 4.2.2.3-2)、硝子体中未変化体濃度 (総濃度³) は投与直後に T_{max} となり、投与後 91 日目には C_{max} (850.9±92.6 µg/mL) の 0.3% まで減少したこと、硝子体以外の眼組織中未変化体濃度も投与後 91 日目までに定量限界未満又はそれに近い濃度まで減少したこと、本剤投与後 3 ヶ月の眼組織中未変化体濃度は低いと推察されることを説明した。また、血漿中未変化体濃度は硝子体中未変化体濃度と並行して減少する推移を示したこと、血漿中濃度推移から眼組織中濃度推移を推測可能であると仮定すると、白色ウサギに本薬 1.8、3.6 又は 7.2 mg を 4 週間隔で 2 回又は 4 回反復硝子体内投与したときの初回投与時と反復投与時の血漿中未変化体濃度 (C_{max} 及び AUC_{0-4}) に大きな相違はなかったことから (初回承認時 CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)、反復投与による眼内への蓄積性はないと推測されることを説明した。したがって、ヒトにおいても、3 ヶ月以上間隔をあげ、眼内における本薬粒子の消失を確認した後に本剤を再投与した場合には、眼内に蓄積する可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、ヒトにおいて 3 ヶ月以上間隔をあげ、眼内における本薬粒子の消失を確認した後に本剤を再投与した場合には眼内へ蓄積する可能性は低いとの申請者の考察は理解できるものの、本剤の再投与時

¹ ³H 標識体を投与したときの総放射能を測定。

² ヒト及びウサギの硝子体容積で換算した場合、ヒトの 4 mg 投与量相当。

³ 硝子体中に残存した本薬粒子も含む。

の安全性については、臨床試験成績等を踏まえ慎重に判断したいと考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (3) 再投与について」の項参照）。

(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>

評価資料として、日本人DME患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: 1001試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 4002試験）の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: 1001試験<20 年 月～20 年 月>）

両眼又は片眼にDMEを有する患者⁴（目標症例数 30 例、各群 10 例）を対象に、本剤を硝子体内に投与した際の薬物動態、安全性及び有効性を探索的に検討することを目的として、無作為化単遮蔽（患者遮蔽）並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、ウサギConA誘発眼内炎症モデル（4.2.1.1-3）において、硝子体中タンパク質濃度の上昇抑制がみられた 0.3 mg/眼はヒトでは 1 mg/眼に相当すること、公表文献より、臨床的に有効性が期待される用量の中心は 4 mgと考えられたこと（小暮 朗子ら、*臨床眼科* 59: 845-850, 2005、Chieh JJ et al. *Retina* 25: 828-834, 2005、Avitabile T et al. *Am J Ophthalmol* 140: 695-702, 2005）から、本剤 1、4 又は 8 mgを対象眼に硝子体内投与することと設定された。投与容量は、広く臨床使用されている容量であったこと（小暮 朗子ら、*臨床眼科* 59: 845-850, 2005、Avitabile T et al. *Am J Ophthalmol* 140: 695-702, 2005）から、0.1 mLと設定された。観察期間は、公表文献より、DME患者に対する本薬 4 mgの単回投与により視力改善効果が維持される期間は投与後 3～4 ヶ月と考えられたこと（Mason JO, et al. *Retina* 24: 900-904, 2004、Beer PM, et al. *Ophthalmology* 110: 681-686, 2003）から、投与後 12 週間と設定された。12 週間の観察期間後、再投与の判断基準を満たしている患者⁵には、初回投与量と同用量の本剤を同一眼へ再投与できると設定され、再投与間隔は、12 週以上 24 週以内と設定された。また、白内障に関する追跡調査を最長 24 ヶ月後まで行うことと設定された。

総投与症例 33 例（各群 11 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS（Full Analysis Set）とされた。FAS から 3 例（投与眼選定違反 2 例、併用薬違反 1 例）を除く 30 例（8 mg 群 11 例、4 mg 群 10 例、1 mg 群 9 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目である logMAR（log Minimum Angle of Resolution）視力による最高矯正視力の推移は表 1 のとおりであり、8 mg 群の投与後 12 週においてのみベースライン（スクリーニング時）と比べて統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号付順位検定）。もう一つの評価項目である中心

⁴ 対象眼について、米国眼科学会（AAO）糖尿病網膜症重症度新分類（2002 年）により、非増殖糖尿病網膜症（軽症～重症）に伴う黄斑浮腫と診断され、最高矯正視力が log MAR 視力で 0.3 以上 1.0 以下、光干渉断層計（OCT）で測定した中心窩平均網膜厚が 250 μm 以上である 2 型糖尿病患者。

⁵ 以下の①～⑥をすべて満たす患者と設定された。

①初回投与後 12 週、もしくは再投与後 12 週以上 24 週以内の経過観察を終了

②直近の投与により対象眼の最高矯正視力の改善がみられたがその後悪化、又は OCT による中心窩平均網膜厚が改善後に悪化（最高矯正視力の 0.2 logMAR 以上増加又は中心窩平均網膜厚が 50 μm 以上増加）、かつ再投与時に logMAR 視力が 0.3 以上 1.0 以下及び中心窩平均網膜厚が 250 μm 以上

③対象眼の眼圧が 21 mmHg 以下、かつ投与による眼圧上昇が点眼剤で 21 mmHg 以下にコントロールが可能であり、治験責任医師又は治験分担医師により再投与のリスクがないと判断

④細隙灯顕微鏡検査（必要に応じて倒像鏡検査）において、対象眼の硝子体内に本薬粒子の残存を認めない

⑤重篤な有害事象を認めない

⑥再投与の必要性及び試験内容を理解し、文書による同意が得られる

窩平均網膜厚の推移は表 2 のとおりであり、投与後 4～12 週において用量依存的に改善する傾向が認められた。

なお、再投与された症例は 2 例（4 mg 群 1 例、1 mg 群 1 例）であり、初回投与時と比べて logMAR 視力による最高矯正視力及び中心窩平均網膜厚に大きな差はみられなかった。

表 1 logMAR 視力による最高矯正視力の推移 (PPS)

	ベースライン	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後
8 mg 群	0.49±0.212 (11)	0.43±0.132 (9)	0.41±0.122 (11)	0.38±0.160 (11)	0.34±0.170 (10)
4 mg 群	0.55±0.207 (10)	0.58±0.158 (8)	0.54±0.184 (10)	0.46±0.158 (10)	0.53±0.221 (10)
1 mg 群	0.49±0.122 (9)	0.46±0.185 (9)	0.41±0.184 (9)	0.44±0.171 (9)	0.42±0.230 (8)

平均値±標準偏差 (例数)

表 2 中心窩平均網膜厚 (μm) の推移 (PPS)

	ベースライン	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後
8 mg 群	436.5±100.70 (11)	334.0±119.00 (10)	259.5±30.04 (11)	242.6±32.64 (11)	242.8±52.26 (10)
4 mg 群	415.0±100.59 (10)	306.8±48.00 (9)	288.7±45.62 (10)	308.5±102.23 (10)	316.7±113.64 (10)
1 mg 群	401.3±100.15 (7)	336.2±73.85 (6)	333.9±105.57 (7)	372.7±110.71 (7)	393.8±69.63 (6)

平均値±標準偏差 (例数)

観察期間（投与後 12 週まで）における有害事象は、8 mg 群 81.8% (9/11 例)、4 mg 群 90.9% (10/11 例)、1 mg 群 81.8% (9/11 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

観察期間（投与後 12 週まで）における副作用（治験薬との因果関係が否定されていない有害事象）は、8 mg 群 72.7% (8/11 例)、4 mg 群 72.7% (8/11 例)、1 mg 群 54.5% (6/11 例) に認められた。

表 3 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（観察期間）

		8 mg 群 (11 例)	4 mg 群 (11 例)	1 mg 群 (11 例)
眼	視力低下 ⁶	4 (36.4)	8 (72.7)	4 (36.4)
	硝子体浮遊物	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (18.2)
	眼圧上昇	3 (27.3)	0	1 (9.1)
	眼内異物	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)
眼以外	血中ブドウ糖増加	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (9.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (18.2)	1 (9.1)

例数 (%)

追跡調査期間（観察期間終了後から投与後 24 ヶ月まで）における水晶体混濁・白内障⁷の有害事象は、8 mg 群 45.5% (5/11 例)、4 mg 群 9.1% (1/11 例)、1 mg 群 0% (0/11 例) に認められ、このうち、8 mg 群の 5 例は副作用と判定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 4002 試験<20 年 月～20 年 月>)

⁶ logMAR 視力測定より、前回の視力測定時と比較して 2 段階以上の悪化 (0.2 logMAR 以上増加) がみられた場合、それ以外においても異常変動と判断された場合に有害事象とされた。

⁷ 「白内障」、「水晶体混濁」については、両者をまとめて集計された。

両眼又は片眼にDMEを有する患者⁸（目標症例数 96 例、各群 32 例）を対象に、本剤を単回硝子体内投与した際の有効性及び安全性を検討するため、無作為化単遮蔽（患者遮蔽）並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、第 I / II 相試験（1001 試験）において、本剤 1、4 及び 8 mg の投与後 12 週までの忍容性が確認され、8 mg で最高矯正視力の改善が示唆されたこと、4 mg についても公表文献で有効性が報告されていること（小暮 朗子ら、*臨床眼科*. 59: 845-850, 2005、Chieh JJ et al. *Retina*. 25: 828-834, 2005、Avitabile T et al. *Am J Ophthalmol*. 140: 695-702, 2005）から、本剤群では本剤 4 又は 8 mg を対象眼に単回硝子体内投与、非投与群では偽注射（対象眼の投与部位に針の付いていない注射筒の先を当てる）することと設定され、観察期間は投与後 12 週間と設定された。本剤群では、白内障に関する追跡調査を投与後 12 ヶ月まで実施することと設定された。

総投与症例 100 例（8 mg 群 33 例、4 mg 群 34 例、非投与群 33 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である最終評価時の ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 4 m、以下、最高矯正視力スコア）は、表 4 のとおりであり、8 mg 群及び 4 mg 群のいずれにおいても、非投与群と比較して統計学的に有意な差が認められ、8 mg 群及び 4 mg 群の非投与群に対する優越性が検証された。

表 4 最高矯正視力スコア（FAS）

	8 mg 群	4 mg 群	非投与群
例数	33	34	33
ベースライン	57.8±7.4	56.0±8.8	56.6±10.4
最終評価時	62.3±8.8	61.5±9.3	57.3±11.0
非投与群との差[95%信頼区間] ^{a)}	4.0 [0.6, 7.5]	4.7 [1.3, 8.1]	-
p 値 ^{a), b)}	0.022	0.008	-

平均値±標準偏差

a) ベースラインの最高矯正視力スコア及び投与群（非投与群/8 mg 群又は非投与群/4 mg 群）を説明変数とした共分散分析モデル（LOCF）

b) 8 mg 群の対比較から順に行う閉検定手順により検定の多重性を考慮

観察期間（投与後 12 週まで）における有害事象は、8 mg 群 90.9%（30/33 例）、4 mg 群 79.4%（27/34 例）、非投与群 42.4%（14/33 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、8 mg 群 12.1%（4/33 例）（硝子体出血、腰部脊柱管狭窄症、脳梗塞、食道静脈瘤各 1 例）、4 mg 群 2.9%（1/34 例）（小脳梗塞 1 例）に認められ、このうち、8 mg 群の 2 例（硝子体出血、脳梗塞各 1 例）は治験中止とされ、8 mg 群の食道静脈瘤 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

観察期間（投与後 12 週まで）における副作用は、8 mg 群 66.7%（22/33 例）、4 mg 群 41.2%（14/34 例）、非投与群 0%（0/33 例）に認められた。

⁸ 対象眼について、米国眼科学会（AAO）糖尿病網膜症重症度新分類（2002 年）により、非増殖糖尿病網膜症（軽症～重症）に伴う黄斑浮腫と診断され、最高矯正視力スコアが 35 文字から 70 文字、光干渉断層計（OCT3000）で測定した中心窩平均網膜厚が 300 μm 以上である 2 型糖尿病患者。

表5 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（観察期間）

		8 mg 群 (33 例)	4 mg 群 (34 例)	非投与群 (33 例)
眼	結膜出血	13 (39.4)	11 (32.4)	4 (12.1)
	結膜浮腫	3 (9.1)	4 (11.8)	0
	水晶体混濁・白内障	2 (6.1)	0	0
	黄斑浮腫	2 (6.1)	0	0
	視力低下 ⁹	1 (3.0)	0	3 (9.1)
	硝子体浮遊物	6 (18.2)	4 (11.8)	1 (3.0)
	結膜充血	6 (18.2)	2 (5.9)	2 (6.1)
	眼内異物	6 (18.2)	3 (8.8)	0
	眼圧上昇	6 (18.2)	8 (23.5)	0
眼以外	鼻咽頭炎	1 (3.0)	3 (8.8)	1 (3.0)
	血中ブドウ糖増加	0	2 (5.9)	0
	血中トリグリセリド増加	0	2 (5.9)	1 (3.0)
	糖尿病	3 (9.1)	1 (2.9)	0

例数 (%)

追跡調査期間（観察期間終了後から投与後 12 ヶ月まで）における水晶体混濁・白内障の有害事象は、8 mg 群 9.1% (3/33 例)、4 mg 群 23.5% (8/34 例) に認められ、すべて副作用と判定された。このうち、8 mg 群の 3 例、4 mg 群の 2 例は重篤な有害事象と判断された。死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、検証的試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）の試験デザインについて、二重遮蔽ではなく、単遮蔽（患者遮蔽）としたことの適切性を説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）では、本剤群（4 mg 群及び 8 mg 群）には本剤 0.1 mL を硝子体内投与し、非投与群には針の付いていない注射筒の先を当てて偽注射する設定としたことから、医師に対する遮蔽性の確保が不可能であるため、単遮蔽試験として計画したこと、また、最高矯正視力スコアを測定する視力測定者（視能訓練士）に対しては、手順書に基づき統一した手順で測定を行うとともに、測定時のワークシートには投与量を記載しないよう依頼したこと、すべての医療機関において視力測定者（視能訓練士）は治験薬投与者（治験責任医師又は治験分担医師）とは別に設定したこと、明確な規定は設けなかったものの、視力測定に際して評価者のバイアスは生じないと判断したことを説明した。

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）における最高矯正視力スコアの評価について、患者に対する遮蔽性だけでなく、視力測定者（視能訓練士）に対しても遮蔽性が担保されるよう、治験実施計画書等に明確に規定しておくべきであったと考える。

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）において示された本剤群における最高矯正視力スコアの改善効果の臨床的意義について、説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）における最高矯正視力スコアは表 6 のとおりであり、非投与群ではいずれの評価時点でも改善が認められなかったのに対し、本剤 8 mg 群及び 4 mg 群ではベースラインと比較して投与後 1 週から改善が認められ、その効果は投与後 12 週まで維持されたこと、最終評価時に

⁹ ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアがスクリーニング値と比較して 15 文字以上悪化した場合、又は临床上問題となる悪化があると判断された場合に有害事象とされた。

おける本剤 8 mg 群及び 4 mg 群の非投与群との群間差 (最小二乗平均 [95% 信頼区間]) はそれぞれ 4.0 [0.6, 7.5] 及び 4.7 [1.3, 8.1] であり、一定の意義があると考えられる ETDRS 視力表で 1 段階 (5 文字) に相当する視力改善が認められたことを説明した。また、最終評価時におけるベースラインからの最高矯正視力スコア変化量のカテゴリー別症例の割合は表 7 のとおりであり、8 mg 群及び 4 mg 群では 5 文字以上改善した症例の割合について、非投与群と比べて統計学的に有意な差が認められ ($p=0.020$ 及び 0.011 、Fisher's exact test)、4 mg 群では 10 文字以上改善した症例の割合についても非投与群と比べて統計学的に有意な差が認められたこと ($p=0.017$ 、Fisher's exact test) から、本剤の視力改善効果の臨床的意義が示されていると考えることを説明した。さらに申請者は、公表文献¹⁰において、治療後 12 週時点での ETDRS 視力検査表によるベースラインからの最高矯正視力スコア変化量は、本薬 4 mg 硝子体内投与で 4.9~13.7 文字と報告されており、第 II/III 相試験 (4002 試験) 成績で得られた結果と大きな差はないこと、また、無治療 (非投与群) では 0.2~2.9 文字¹¹、光凝固では 1.48~2.7 文字¹²、VEGF 阻害薬 (1~3 回投与) では 3.5~6.4 文字¹³、光凝固と本薬硝子体内投与の併用では 5.1~5.6 文字¹⁴と報告されており、これらとの比較からも本剤により臨床的に意義のある視力改善効果が認められていると考えることを説明した。

表 6 最高矯正視力スコアの推移 (4002 試験、FAS)

	ベースライン	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	6 ヶ月後	9 ヶ月後
8 mg 群	57.8±7.4 (33)	61.1±9.6 (33)	62.2±8.8 (33)	61.7±8.3 (32)	62.1±8.6 (30)	61.6±10.9 (9)	59.0±13.1 (3)
4 mg 群	56.0±8.8 (34)	59.1±10.2 (34)	60.1±8.6 (34)	61.6±8.8 (34)	61.5±9.3 (34)	61.1±9.6 (18)	64.2±10.7 (6)
非投与群	56.6±10.4 (33)	58.3±12.5 (33)	57.9±12.0 (33)	57.7±11.3 (32)	57.3±11.2 (32)	-	-

平均値±標準偏差 (例数)

6 ヶ月後以降は、本薬粒子の残存により追跡調査となった症例のみ

表 7 最終評価時における最高矯正視力スコア変化量のカテゴリー別症例の割合 (4002 試験、FAS)

	15 文字以上	10 文字以上	5 文字以上	-4~4 文字	-5 文字以下
8 mg 群	0 (0/33)	18.2 (6/33)	51.5 (17/33)	42.4 (14/33)	6.1 (2/33)
4 mg 群	8.8 (3/34)	35.3 (12/34)	52.9 (18/34)	44.1 (15/34)	2.9 (1/34)
非投与群	6.1 (2/33)	9.1 (3/33)	21.2 (7/33)	57.6 (19/33)	21.2 (7/33)

% (例数)

機構は、DME に対する本薬の硝子体内投与は広く適応外使用されており (坂本 泰二ら、*日眼会誌* 111: 936-945, 2007)、その有効性を支持する公表文献¹⁰が多数報告されていることも勘案し、第 II/III 相試験 (4002 試験) 成績から、DME に対する本剤の有効性は期待できると判断することは可能と考える。

なお、本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議において確認することとしたい。

¹⁰ Hauser D et al. *Retina*. 28: 825-830, 2008、Audren F et al. *Am J Ophthalmol*. 142: 794-799, 2006、Kim JE et al. *Retina*. 28: 735-740, 2008、Massin P et al. *Ophthalmology*. 111: 218-225, 2004、Larsson J et al. *Am J Ophthalmol*. 139: 802-806, 2005、Audren F et al. *Acta Ophthalmol Scand*. 84: 624-630, 2006、Chung EJ et al. *Yonsei Med J*. 49: 955-964, 2008、Larsson J et al. *Acta Ophthalmol*. 87: 275-280, 2009

¹¹ Cunningham ET Jr et al. *Ophthalmology*. 112: 1747-1757, 2005、Sultan MB et al. *Ophthalmology*. 118: 1107-1118, 2011、Massin P et al. *Diabetes Care*. 33: 2399-2405 2010

¹² Beck RW et al. *Arch Ophthalmol*. 127: 245-251, 2009、Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010、Nguyen QD et al. *Ophthalmology*. 116: 2175-2181, 2009、Mitchell P et al. *Ophthalmology*. 118: 615-625 2011

¹³ Cunningham ET Jr et al. *Ophthalmology*. 112: 1747-1757, 2005、Sultan MB et al. *Ophthalmology*. 118: 1107-1118, 2011、Nguyen QD et al. *Ophthalmology*. 116: 2175-2181, 2009、Massin P et al. *Diabetes Care*. 33: 2399-2405 2010、Mitchell P et al. *Ophthalmology*. 118: 615-625 2011

¹⁴ Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010

(2) 安全性について

第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）において、8 mg 群又は 4 mg 群のいずれかで 5%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであり、これらの事象のうち、結膜充血、結膜浮腫及び結膜出血については、投与手技によるものと判断され、硝子体浮遊物及び眼内異物については、眼内に残存した本薬粒子によるものと判断されている。

表 8 8 mg 群又は 4 mg 群のいずれかで 5%以上に認められた有害事象
(1001 試験及び 4002 試験の合計、観察期間+追跡調査期間)

		8 mg 群 (44 例)	4 mg 群 (45 例)	1 mg 群 (11 例)	非投与群 (33 例)
眼	結膜出血	15 (34.1)	12 (26.7)	0	4 (12.1)
	結膜浮腫	3 (6.8)	4 (8.9)	0	0
	水晶体混濁・白内障	10 (22.7)	9 (20.0)	0	0
	視力低下	8 (18.2)	9 (20.0)	4 (36.4)	3 (9.1)
	硝子体浮遊物	10 (22.7)	5 (11.1)	2 (18.2)	1 (3.0)
	結膜充血	6 (13.6)	2 (4.4)	0	2 (6.1)
	眼内異物	8 (18.2)	4 (8.9)	2 (18.2)	0
	眼圧上昇	15 (34.1)	10 (22.2)	1 (9.1)	0
眼以外	鼻咽頭炎	2 (4.5)	4 (8.9)	0	1 (3.0)
	血中ブドウ糖増加	1 (2.3)	4 (8.9)	1 (9.1)	0
	糖尿病	3 (6.8)	1 (2.2)	0	0

例数 (%)

1) 眼に関する有害事象について

① 眼圧上昇について

申請者は、眼圧上昇の発現状況について以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）における眼圧の推移は表 9 のとおりであり、いずれの本剤群においても、非投与群と比較して投与後 12 週までに眼圧が上昇する傾向が認められた。第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）における眼圧上昇の有害事象¹⁵発現状況は表 10 のとおりであり、8 mg 群 15/44 例、4 mg 群 10/45 例、1 mg 群 1/11 例に認められ、このうち眼圧値が 30 mmHg 以上となった症例は、8 mg 群 5 例、4 mg 群 4 例、1 mg 群 1 例であり、最大眼圧値は、8 mg 群 44 mmHg、4 mg 群 38 mmHg、1 mg 群 30 mmHg であった。また、いずれも非重篤¹⁶であり、重症度¹⁷は、8 mg 群で重度 1 例、中等度 4 例、軽度 10 例、4 mg 群で中等度 1 例、軽度 10 例、1 mg 群で中等度 1 例であり、8 mg 群で重度又は中等度の事象が多かった。眼圧上昇に対する処置は、無処置が 4 mg 群 2 例、眼圧下降点眼薬の単剤が 8 mg 群 9 例、4 mg 群 4 例、1 mg 群 1 例、眼圧下降点眼薬の 2～4 剤併用が 8 mg 群 4 例、4 mg 群 3 例、眼圧下降点眼薬に加え、経口炭酸脱水酵素阻害薬の併用が 8 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例であり、いずれもこれらの処置により眼圧コントロールが可能であり、転帰はいずれも消失又は軽快であった。

¹⁵ 第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）においては、測定値が 24 mmHg 以上となり異常変動と判断された場合、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）においては、測定値が 24 mmHg 以上又は臨床上問題となる悪化が認められた場合に有害事象と判断された。

¹⁶ 重篤な眼圧上昇の基準については、「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて（平成 7 年 3 月 20 日付 薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知）」における基準に加え、第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）においては、薬剤によるコントロール不能な 30 mmHg 以上の眼圧が 1 ヶ月以上持続した場合、50 mmHg 以上に上昇した場合と設定された。

¹⁷ 軽度（一過性、又は日常生活に支障のない程度のもの）、中等度（持続性で日常生活に支障をきたす程度のもの）、重度（日常の活動を不可能にする程度のもの）の 3 段階で判定された。

表 9 対象眼の眼圧 (mmHg) の推移 (4002 試験)

評価時期	8 mg 群	4 mg 群	非投与群
スクリーニング時	14.8±3.8 [8, 21] (33)	15.2±2.7 [10, 21] (34)	15.1±3.0 [11, 20] (33)
1 週後	15.7±5.9 [8, 44] (33)	15.8±3.8 [10, 25] (34)	14.7±3.1 [10, 20] (33)
4 週後	16.8±3.8 [8, 28] (33)	16.6±3.5 [10, 26] (34)	14.5±2.9 [10, 20] (33)
8 週後	17.6±3.5 [11, 27] (32)	18.1±4.4 [10, 35] (34)	14.1±3.0 [11, 22] (24)
12 週後	18.0±4.1 [11, 26] (31)	17.7±3.6 [11, 26] (34)	14.5±2.7 [11, 21] (21)
6 ヶ月後	18.4±8.2 [10, 39] (13)	17.9±5.9 [11, 38] (21)	-
9 ヶ月後	15.6±4.9 [8, 21] (7)	14.7±3.5 [11, 21] (7)	-
12 ヶ月後	18.0±3.6 [14, 21] (3)	10 (1)	-

平均値±標準偏差 [最小値, 最大値] (例数)

6 ヶ月以降は、本薬粒子の残存あるいは眼圧上昇により追跡調査となった症例のみ

表 10 眼圧上昇の有害事象発現状況 (1001 試験、4002 試験)

	8 mg			4 mg			1 mg	非投与
	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)	合計 (44 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (34 例)	合計 (45 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)
全期間*	5 (45.5)	10 (30.3)	15 (34.1)	0	10 (29.4)**	10 (22.2)	1 (9.1)	0
観察期間 (12 週まで)	3 (27.3)	6 (18.2)	9 (20.5)	0	8 (23.5)	8 (17.8)	1 (9.1)	0
追跡調査期間 (12 週以降)	2 (18.2)	4 (12.1)	6 (13.6)	0	3 (8.8)	3 (6.7)	0	-

例数 (%)

*: 1001 試験は投与後 24 ヶ月、4002 試験は投与後 12 ヶ月。

**: 同一症例において、観察期間と追跡調査期間の両方で眼圧上昇が認められた。

その上で申請者は、眼圧上昇は自覚症状に乏しいことから、本剤投与後少なくとも 3 ヶ月間は眼圧を定期的に観察し、眼圧上昇が認められた場合は、速やかに眼圧下降点眼薬等の処置を行うことが必要であると考える旨を説明した。

機構は、本剤投与後の眼圧上昇について、硝子体内に薬剤を投与することによる一時的な眼圧上昇に加え、副腎皮質ステロイドの点眼剤、経口剤等による副作用として眼圧上昇が知られており、臨床試験においても眼圧上昇が高頻度に認められていること、臨床試験における眼圧上昇発現例はいずれも眼圧下降点眼薬等の処置により回復しているが、本邦における本薬の適応外使用実態調査において、硝子体内投与後の眼圧上昇により濾過手術に至った例も報告されていること（坂本 泰二ら、*日眼会誌* 111: 936-945, 2007）から、本剤による治療中は定期的な眼圧検査を徹底する必要があると考える。

② 水晶体混濁・白内障¹⁸⁾について

機構は、副腎皮質ステロイド製剤の副作用として、水晶体混濁・白内障についても知られていることから、第 I/II 相試験 (1001 試験) 及び第 II/III 相試験 (4002 試験) における発現状況を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 I/II 相試験 (1001 試験) 及び第 II/III 相試験 (4002 試験) において、安全性解析対象 133 例中 84 例が有水晶体眼の症例であり、このうち 58 例は白内障合併例¹⁹⁾、残る 26 例中 16 例はスクリーニング時に水晶体混濁が認められた。水晶体混濁・白内障の有害事象発現状況は表 11 及び表 12 のとおりであり、14.3% (19/133 例、8 mg 群 10/44 例、4 mg 群 9/45 例) に認められ、後囊下白内障 16 例 (8 mg 群 8 例、4 mg 群 8 例)、皮質白内障 3 例 (8 mg 群 1 例、4 mg 群 2 例)、核白内障

¹⁸⁾ 本剤の臨床試験において、「白内障」、「水晶体混濁」については、両者をまとめて集計された。

¹⁹⁾ 現病歴は、診療録、細隙灯顕微鏡検査等により確認された。

6 例（8 mg 群 3 例、4 mg 群 3 例）であった。このうち 14 例（8 mg 投与時 7 例、4 mg 投与時 7 例）は白内
障合併例であり、4 例（8 mg 群 3 例、4 mg 群 1 例）はスクリーニング時に水晶体混濁が認められた症例で
あった。発現時期は、8 mg 群 2 例（いずれも白内障合併例）で投与後 1 日及び 5 日に発現し、残る 17 例
は追跡調査期間（投与 12 週以降）に認められ、16 例は投与 6 ヶ月以降（最長 365 日）に発現した。重症
度は、8 mg 群で重度 1 例（白内障合併例）、中等度 5 例（うち 3 例は白内障合併例）、軽度 5 例（うち 3
例は白内障合併例）、4 mg 群で中等度 5 例（いずれも白内障合併例）、軽度 4 例（うち 2 例は白内障合併
例）であった。白内障手術は、8 mg 群の 8 例（うち 5 例は白内障合併例）、4 mg 群の 3 例（うち 2 例は白
内障合併例）において投与後 216～531 日に施行され、手術後の転帰はいずれも消失であった。一方、白
内障手術を施行しなかった 8 例のうち、1 例（白内障非合併例、治験中止のため転帰不明）を除く 7 例（い
ずれも白内障合併例）はいずれも転帰不変であった。治験薬との因果関係については、2 例（8 mg 群 1 例、
4 mg 群 1 例）を除き否定されなかった。

表 11 水晶体混濁・白内障の有害事象発現状況（1001 試験、4002 試験）

	8 mg			4 mg			1 mg	非投与
	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)	合計 (44 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (34 例)	合計 (45 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)
全期間*	5 (45.5)	5 (15.2)	10 (22.7)	1 (9.1)	8 (23.5)	9 (20.0)	0	0
観察期間 (12 週まで)	0	2 (6.1)	2 (4.5)	0	0	0	0	0
追跡調査期間 (12 週以降)	5 (45.5)	3 (9.1)	8 (18.2)	1 (9.1)	8 (23.5)	9 (20.0)	0	-

例数 (%)

*：1001 試験は投与後 24 ヶ月、4002 試験は投与後 12 ヶ月。

表 12 水晶体混濁・白内障の有害事象が認められた症例の詳細（1001 試験、4002 試験）

試験		投与量 (mg)	発現眼	発現 部位	重症度	重篤度	発現日 (日)	発現期間 (日)	白内障手術 施行日	転機	因果 関係	白内障 合併
1001 試験	症例 1	8	対象眼 非対象眼	後囊下 後囊下	中等度 軽度	非重篤 非重篤	365 365	166 91	531 -	消失 不変	有 無	無 -
	症例 2	8	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	365	93	458	消失	有	無
	症例 3	8	対象眼	皮質 核 後囊下	中等度	非重篤	282	166	448	消失	有	無
	症例 4	8	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	364	374	-	不変	有	有
	症例 5	8	対象眼	後囊下	中等度	非重篤	183	165	348	消失	有	有
	症例 6	4	対象眼	核 後囊下	中等度	非重篤	146	608	-	不変	無	有
4002 試験	症例 1	8	対象眼	後囊下	中等度	重篤	259	79	338	消失	有	有
	症例 2	8	対象眼	核	軽度	非重篤	183	154	-	不変	有	有
	症例 3	8	対象眼	核	重度	重篤	341	37	378	消失	有	有
	症例 4	8	対象眼	後囊下	中等度	重篤	5	211	216	消失	有	有
	症例 5	8	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	1	286	287	消失	有	有
	症例 6	4	対象眼	核 後囊下	中等度	重篤	261	196	419	消失	有	有
	症例 7	4	対象眼	皮質 後囊下	中等度	重篤	267	111	370	消失	有	有
	症例 8	4	対象眼	核 後囊下	中等度	非重篤	347	21	-	不変	有	有
	症例 9	4	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	212	145	-	不変	有	有
	症例 10	4	対象眼	後囊下	中等度	非重篤	343	0	-	不変	有	有
	症例 11	4	対象眼	皮質	軽度	非重篤	246	-	-	-	有	無
	症例 12	4	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	364	147	-	不変	有	有
	症例 13	4	対象眼	後囊下	軽度	非重篤	339	130	469	消失	有	無

なお、公表文献においては、本薬 4 mg 硝子体内投与後の白内障の発現頻度は 2.3～64.3%、白内障手術

施行例の割合は 4.2～83.0%²⁰、本薬 5～13 mg 硝子体内投与後では、白内障の発現頻度は 16.7～43.8%（白内障手術施行例に関する情報なし）²¹と報告されており、本剤の臨床試験における水晶体混濁・白内障の発現頻度と大きく異ならないと考える。

機構は、第 I/II 相試験（1001 試験）及び第 II/III 相試験（4002 試験）における本剤 4 mg 群の水晶体混濁・白内障の発現頻度は 20.0%（9/45 例）であり、追跡調査では 9 例中 3 例が白内障手術に至っていることを踏まえると、4 mg の硝子体内投与においても白内障発現・進行リスクは低くはないと考えられるが、当該リスクを考慮しても本剤の投与意義があると考えられるのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、糖尿病網膜症は社会的失明に至る高度な視力障害のリスクが高く、特に黄斑浮腫の罹患期間が長いと視神経（組織）の不可逆的障害が生じ、視力回復が困難になること、一方で白内障は手術により視力の回復が得られること（大野 重明監修、標準眼科学 第11 版 医学書院、75-83, 2010）等を踏まえると、視機能維持の観点から、DME に対して本剤を投与するベネフィットはリスクを上回ると考える旨を説明した。

機構は、本剤による白内障発現・進行のリスクは低くはないものの、DME では不可逆的な視力障害に至る例もあることを踏まえれば、患者個々に、黄斑浮腫の状態及び白内障の発現・進行リスクを慎重に勘案した上で、本剤による DME の治療が必要と判断される場合に限り、その投与意義が認められると考えられ、本剤の投与に際しては、白内障発現・進行リスクについて患者に十分な説明を行う必要があると考える。また、本剤による水晶体混濁・白内障は 4 mg 群においても高頻度で認められており、投与 6 ヶ月以降に発現・進行している症例も認められること、白内障手術に至る症例も散見されること、スクリーニング時に水晶体混濁が認められない症例においても発現が認められていることから、有水晶体眼に投与する場合には、投与後の十分な経過観察が必要と考える。

③ 本薬粒子の残存の影響について

機構は、眼内に残存した本薬粒子による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、第 II/III 相試験（4002 試験）において、眼内に本薬粒子の残存が認められた症例の割合の経時推移は表 13 のとおりであり、投与後 12 週まで約半数の症例で本薬粒子の残存が認められたが、観察

²⁰ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 115: 1447-1459, 2008、Beck RW et al. *Arch Ophthalmol*. 127: 245-251, 2009、Hauser D et al. *Retina*. 28: 825-830, 2008、Audren F et al. *Am J Ophthalmol*. 142: 794-799, 2006、Kim JE et al. *Retina*. 28: 735-740, 2008、Massin P et al. *Ophthalmology*. 111: 218-225, 2004、Audren F et al. *Acta Ophthalmol Scand*. 84: 624-630, 2006、Chung EJ et al. *Yonsei Med J*. 49: 955-964, 2008、Larsson J et al. *Acta Ophthalmol*. 87: 275-280, 2009、Martidis A et al. *Ophthalmology*. 109: 920-927, 2002、Sutter FK et al. *Ophthalmol*. 111: 2044-2049, 2004、Negi AK et al. *Eye*. 19: 747-751, 2005、Avci R et al. *Clin Experiment Ophthalmol*. 34: 27-32, 2006、Kang SW et al. *Arch Ophthalmol*. 124: 653-658, 2006、Gibran SK et al. *Eye*. 20: 720-724, 2006、Ozdemir H et al. *Am J Ophthalmol*. 140: 251-255, 2005、Lee WF and Yang CM. *J Formos Med Assoc*. 103: 692-700, 2004、Ramezani A et al. *Korean J Ophthalmol*. 21: 95-99, 2007、Lam DS et al. *Ophthalmology*. 114: 2162-2167, 2007、Dehghan MH et al. *Int Ophthalmol*. 28: 7-17, 2008、Bae JS et al. *Korean J Ophthalmol*. 23: 80-85, 2009、Yalcinbayir O et al. *Ophthalmologica*. 225: 222-227, 2011、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 118: 866-872, 2011、Gillies MC et al. *Clin Experiment Ophthalmol*. 38: 605-612, 2010、Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010、Mirshahi A et al. *Retina*. 30: 254-259, 2010、Gillies MC et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51: 2322-2328, 2010、Bressler NM et al. *Arch Ophthalmol*. 127: 1566-1571, 2009、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 116: 2182-2187, 2009、Aydin E et al. *Eur J Ophthalmol*. 19: 630-637, 2009、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 116: 591, 2009、Maia OO Jr et al. *Am J Ophthalmol*. 147: 291-297, 2009、Ockrim ZK et al. *Br J Ophthalmol*. 92: 795-799, 2008、Grover D et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 23: 1-32, 2008、Kaderli B et al. *Int Ophthalmol*. 26: 207-214, 2005、Lam DS et al. *Br J Ophthalmol*. 91: 199-203, 2007、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 113: 1533-1538, 2006、Cardillo JA et al. *Ophthalmology*. 112: 1557-1563, 2005、Karacorlu M et al. *Eye*. 19: 382-386, 2005、Goyal S et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 249: 15-27, 2011

²¹ Spandau UH et al. *Br J Ophthalmol*. 89: 999-1003, 2005、Bae JS et al. *Korean J Ophthalmol*. 23: 80-85, 2009、Lam DS et al. *Br J Ophthalmol*. 91: 199-203, 2007、Figuerola MS et al. *Retina*. 28: 420-426, 2008

期間中（投与後 12 週まで）に認められた有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、本薬粒子の残存の有無別で大きな差異は認められていないこと、眼内に残存した本薬粒子によると考えられる一過性の有害事象として、眼内異物、硝子体浮遊物、霧視が認められたが、眼内異物 2 例（いずれも 8 mg 群、重度 1 例及び中等度 1 例）を除き、いずれも軽度（一過性、又は日常生活に支障にない程度のもの）であったことから、本薬粒子の残存は安全性及び忍容性へ大きな影響を与えないと考える旨を説明した。

表 13 本薬の粒子残存割合の推移（4002 試験）

評価時期	8 mg 群		4 mg 群	
	例数	粒子残存あり	例数	粒子残存あり
投与日	33	33 (100)	34	34 (100)
1 日後	33	33 (100)	34	32 (94.1)
1 週後	33	32 (97.0)	34	34 (100)
4 週後	33	28 (84.8)	34	31 (91.2)
8 週後	32	24 (75.0)	34	21 (61.8)
12 週後	31	8 (25.8)	34	18 (52.9)
6 ヶ月後	33	3 (9.1)	34	6 (17.6)
9 ヶ月後	33	0	34	0
12 ヶ月後	33	0	34	0

例数 (%)

表 14 本薬粒子の残存の有無別の対象眼における有害事象（4002 試験、観察期間）

	本薬粒子の残存あり		本薬粒子の残存なし	
	8 mg 群(8 例)	4 mg 群(18 例)	8 mg 群(23 例)	4 mg 群(16 例)
結膜出血	3 (37.5)	7 (38.9)	9 (39.1)	4 (25.0)
結膜浮腫	1 (12.5)	2 (11.1)	1 (4.3)	2 (12.5)
角膜びらん	1 (12.5)	0	0	0
眼乾燥	0	1 (5.6)	0	0
水晶体混濁・白内障	0	0	2 (8.7)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (4.3)	0
霧視	0	1 (5.6)	1 (4.3)	0
硝子体浮遊物	2 (25.0)	2 (11.1)	3 (13.0)	2 (12.5)
結膜充血	1 (12.5)	1 (5.6)	4 (17.4)	1 (6.3)
眼内異物	0	2 (11.1)	6 (26.1)	1 (6.3)
眼圧上昇	1 (12.5)	4 (22.2)	4 (17.4)	4 (25.0)

例数 (%)

さらに機構は、白内障手術後の眼内レンズ挿入眼等、本薬粒子が前房内に移行しやすいと考えられる症例に本剤を投与した場合に、安全性上問題となり得ないか説明するよう求めた。

申請者は、第 I / II 相試験（1001 試験）及び第 II / III 相試験（4002 試験）において、安全性解析対象 133 例中 49 例が偽水晶体眼の症例であり、このうち 2 例（いずれも 8 mg 群）で治験薬投与日に前房内への本薬粒子移行が認められたこと、当該 2 例の対象眼において、有害事象として結膜出血（投与手技によるものと判断されている）及び眼圧上昇、並びに視力低下（眼内レンズや角膜に本薬粒子が付着したことによるものと判断されている）が認められたが、いずれも前房内の本薬粒子が消失するまで（本剤投与後約 60 日まで）に軽快又は消失したことを説明した。

機構は、本薬粒子によると考えられる眼内異物、硝子体内浮遊物、霧視等の有害事象発現については QOL（quality of life）への影響や二次的な有害事象を誘発する可能性も否定できず、注意が必要であり、眼内の本薬粒子の残存が認められる場合は、注意深く観察を継続することが必要と考える。

2) 糖尿病の内科的管理に及ぼす影響について

機構は、臨床試験において血中ブドウ糖増加等の有害事象が認められていることから、DME 患者における糖尿病の内科的管理に対して本剤の硝子体内投与が影響を及ぼす可能性について、また本剤投与による血糖コントロールの悪化が DME に対する有効性に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、合成副腎皮質ステロイドである本薬は、硝子体投与時あるいは硝子体手術との併用使用時に血糖値の上昇を来すことが報告されていること（伊藤 洋樹ら、*帯厚医誌* 9: 63-66, 2006、Toda J et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 84: e38-e40, 2009）を説明した。その上で申請者は、DME 患者を対象とした第 I / II 相試験（1001 試験）及び第 II / III 相試験（4002 試験）において、糖尿病の悪化に関連する有害事象（糖尿病、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性）の発現状況は表 15 のとおりであり、非投与群では認められていない（0/33 例）のに対し、本剤群では 10.0%（10/100 例、1 mg 群 1/11 例、4 mg 群 5/45 例、8 mg 群 4/44 例）に認められたが、10 例中 8 例は特段の処置を行わずに治験を完了していること、残る 2 例（4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例）は糖尿病治療薬の変更により、投与後 12 週には HbA1c 及び血糖値が投与前値まで回復したことから、本剤の硝子体内投与により HbA1c 又は血糖値が上昇する可能性は否定できないが、経過観察を行い、適切な処置を講じることで、血糖コントロールは可能であると考える旨を説明した。

表 15 糖尿病の悪化に関連する有害事象発現状況（1001 試験、4002 試験）

	8 mg			4 mg			1 mg	非投与
	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)	合計 (44 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (34 例)	合計 (45 例)	1001 試験 (11 例)	4002 試験 (33 例)
全期間*	1 (9.1)	3 (9.1)	4 (9.1)	2 (18.2)	3 (8.8)	5 (11.1)	1 (9.1)	0
観察期間 (12 週まで)	1 (9.1)	3 (9.1)	4 (9.1)	2 (18.2)	3 (8.8)	5 (11.1)	1 (9.1)	0
追跡調査期間 (12 週以降)	0	0	0	0	0	0	0	-

例数 (%)

*：1001 試験は投与後 24 ヶ月、4002 試験は投与後 12 ヶ月。

さらに申請者は、第 II / III 相試験（4002 試験）の最終評価時における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、HbA1c が 7.0%未満の部分集団で 8 mg 群 5.1±5.8（17 例）、4 mg 群 5.1±5.9（21 例）、非投与群 0.5±9.6（13 例）、HbA1c が 7.0%以上の部分集団で 8 mg 群 3.9±6.1（16 例）、4 mg 群 6.2±6.9（13 例）、非投与群 0.9±7.5（20 例）であり、本剤群においてはいずれの部分集団でも投与前と比べ最高矯正視力スコアの改善が認められたことから、本剤投与により血糖コントロールが悪化したとしても有効性への影響は少ないと考える旨を説明した。

機構は、臨床試験において本剤硝子体内投与後に血糖コントロールが悪化し、糖尿病治療薬の変更が必要となった症例も認められていること、糖尿病網膜症の悪化を防止する上でも糖尿病の内科的管理は重要であることから、本剤の投与後は、血糖値の測定等の十分な経過観察を行う必要があると考える。

(3) 再投与について

機構は、添付文書案において、再投与について、3 ヶ月以上の間隔をあけ、本薬粒子の消失、視力・眼圧等の測定結果及び患者の状態を考慮して、本剤投与の要否を判断する旨の記載が予定されており、臨床現場における本剤の再投与が想定されているにもかかわらず、検証的試験である第 II / III 相試験（4002

試験)において再投与に関する検討を実施しなかった経緯について説明を求めた。

申請者は、第Ⅰ/Ⅱ相試験(1001試験)において再投与が行われた症例は2/33例のみであったこと、さらにDMEに対する本薬の硝子体内への複数回投与とレーザー光凝固の3年間の治療効果を比較検討することを目的とした試験(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 115: 1447-1459, 2008、Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Arch Ophthalmology*. 127: 245-251, 2009)において、レーザー光凝固の方が有効性は高いとされているが、治療後4ヵ月目では本薬4mgの硝子体内投与の方が視力改善及び浮腫軽減効果が優れており、治療後1年まではレーザー光凝固と同程度の視力改善及び浮腫軽減効果を示したと報告されていることから、本剤の治療効果は特に投与後早期に期待できると考え、第Ⅱ/Ⅲ相試験(4002試験)では単回投与時の有効性・安全性を評価することとし、再投与に関する評価を実施しなかった旨を説明した。

機構は、臨床現場において、再投与が想定されるのであれば、第Ⅱ/Ⅲ相試験(4002試験)では、再投与の可否も含めた長期的な有効性及び安全性について検討可能な試験デザインとすべきであったと考える。

さらに機構は、本薬の長期反復硝子体内投与時の有効性及び安全性について公表文献等に基づき説明した上で、本剤の再投与の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅰ/Ⅱ相試験(1001試験)における再投与例2例の経過及び公表文献²²より、初回投与時に網膜厚が減少し、かつ視力の改善傾向がみられた場合は、再投与によりその効果が維持される可能性があり、再投与の意義はあると考えられることを説明した。一方で、前述したDMEに対する本薬硝子体内投与と光凝固の治療効果を比較検討することを目的とした試験(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 115: 1447-1459, 2008、Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Arch Ophthalmology*. 127: 245-251, 2009)において、本薬4mg硝子体内投与の長期的(2~3年)な治療効果はレーザー光凝固と比較して劣ることが報告されており、これには有水晶体眼における本剤による白内障の発症又は進行が関与していると推察される(Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010)とともに、長期投与によるステロイド耐性の可能性も完全には否定できないことから、DMEの再発を繰り返す症例に対しては、本剤の投与を漫然と繰り返すべきではないと考える旨を説明した。なお、再投与に係る公表文献のうち、2~3年の長期観察期間が設定された試験の報告²³では再投与回数は3回程度までが多かったことを併せて説明した。

機構は、適応外使用の実態や再投与に係る公表文献²²等も考慮し、本剤の再投与が必要となる場合もあることは理解するが、検証的試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験(4002試験)において再投与時の有効性及び安

²² Wang YS et al. *Chin Med J*. 124: 352-358, 2011、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 118: 866-872, 2011、Gillies MC et al. *Clin Experiment Ophthalmol*. 38: 605-612, 2010、Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010、Gillies MC et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51: 2322-2328, 2010、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 116: 2182-2187, 2009、Soheilian M et al. *Ophthalmology*. 116: 1142-1150, 2009、Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 115: 1447-1459, 2008、Beck RW et al. *Arch Ophthalmol*. 127: 245-251, 2009、Ockrim ZK et al. *Br J Ophthalmol*. 92: 795-799, 2008、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 113: 1533-1538, 2006、Avci R et al. *Clin Experiment Ophthalmol*. 34: 27-32, 2006、Ozdemir H et al. *Am J Ophthalmol*. 140: 251-255, 2005、Negi AK et al. *Eye*. 19: 747-751, 2005、Karacorlu M et al. *Eye*. 19: 382-386, 2005、Jonas JB et al. *Arch Ophthalmol*. 121: 57-61, 2003、Martidis A et al. *Ophthalmology*. 109: 920-927, 2002

²³ Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 118: 866-872, 2011、Gillies MC et al. *Clin Experiment Ophthalmol*. 38: 605-612, 2010、Elman MJ et al. *Ophthalmology*. 117: 1064-1077, 2010、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 116: 2182-2187, 2009、Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 115: 1447-1459, 2008、Beck RW et al. *Arch Ophthalmol*. 127: 245-251, 2009、Gillies MC et al. *Ophthalmology*. 113: 1533-1538, 2006

全性は検討されていないことに加え、糖尿病網膜症は改善と再発を繰り返す疾患であり、本剤の長期反復投与時の DME に対する有効性は予測できないこと、公表文献において、長期反復投与時における有効性の減弱、及び白内障の発現・進行リスクの上昇が報告されていること（Gillies MC et al. *Clin Experiment Ophthalmol.* 38: 605-612, 2010）、さらに本剤の硝子体内投与後には眼圧上昇の発現リスクがあり、反復投与によるリスク上昇を指摘する報告（稲谷 大. あたらしい眼科. 26: 295-299, 2009、Inatani M et al. *Am J Ophthalmol.* 145: 676-681, 2008）もあることを踏まえると、維持的治療を目的とした本剤の長期反復投与は避けるべきであり、本剤の再投与はリスク・ベネフィットを勘案して、必要と判断される場合に限り、最小限の回数でのみ考慮され、別の維持的治療等の施行までの過渡的な視力改善、適宜治療による将来的な社会的失明リスクの低減等を目的として、短期的な使用に止めることが適切と考える。

なお、再投与の位置付けや再投与に際しての注意喚起の妥当性については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断することとしたい。

（4）用量を 4 mg と設定することの妥当性について

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）において、8 mg 群及び 4 mg 群の非投与群に対する優越性が検証され、用量間で有効性に大きな違いはなかったこと、第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）における有害事象は表 8（「(2) 安全性について」の項参照）のとおりであり、8 mg 群において、眼圧上昇、硝子体浮遊物、眼内異物等の眼局所の有害事象の発現頻度が高かったこと、眼圧上昇については、8 mg 群で中等度又は重度の事象が多かったこと（「(2) 安全性について、1) 眼に関する有害事象について、①眼圧上昇について」の項参照）、水晶体混濁・白内障については用量間で発現頻度に大きな違いは認められなかったものの、白内障手術に至った症例は 8 mg 群で多かったこと（「(2) 安全性について、1) 眼に関する有害事象について、②水晶体混濁・白内障について」の項参照）等から、4 mg を至適用量として選択することが妥当と考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）において最高矯正視力スコアについて非投与群との対比較で統計学的に有意な差が認められた 2 用量のうち、より低用量である 4 mg を臨床推奨用量とすることは妥当と考える。

（5）臨床的位置付けについて

機構は、本剤による治療法の臨床的位置付けについて、光凝固及び硝子体手術と比較しながら申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DME では、蛍光眼底造影検査（FAG）において黄斑部に蛍光漏出が認められ、その特徴により局所性漏出、びまん性漏出、花弁状漏出（中心窩）及び蜂巣状漏出（中心窩）に大別され（Otani T and Kishi S. *Ophthalmology.* 114: 104-107, 2007）、また光干渉断層計（OCT）所見においても浮腫の形態によりスポンジ状浮腫（網膜膨化）、嚢胞様浮腫、漿液性網膜剥離に分類することが提唱されている（Otani T et al. *Am J Ophthalmol.* 127: 688-693, 1999）。上記のように DME の病態は多様であるため、治療法の優先順位については医師個人の判断によることが多く、治療方針が確立していないのが現状であるが、FAG において漏出点が明確な局所性 DME に対しては光凝固を行い、びまん性 DME に対しては、格子状光凝固を行っても効果が限局されるため（田野 保雄ら編. *眼科プラティクス2 黄斑疾患の病態理解と治療*. 文光堂. 188-193, 2005）、眼底広範への効果が期待できる副腎皮質ステロイド又は

VEGF 阻害薬の硝子体内投与（適応外使用）が行われる（志村 雅彦. あたらしい眼科. 28: 173-182, 2011、後藤 早紀子. あたらしい眼科. 27: 1217-1221, 2010、竹田 宗泰. あたらしい眼科. 28: 1413-1423, 2011）ことが多いと考える。また、本邦においてはびまん性 DME に対して硝子体手術が広く行われている（田野 保雄ら編. 眼科プラティクス 2 黄斑疾患の病態理解と治療. 文光堂. 266-269, 2005）が、侵襲が大きく医原性網膜裂孔等の合併症のリスクがあること等を踏まえると、硝子体手術により物理的原因（黄斑部牽引の解除、後部硝子体の肥厚等）を早急に除去する必要がある症例を除き、薬物療法が優先されるものとする。以上より、本剤の適用対象は、びまん性 DME を中心とした多くの DME になると考える。なお、白内障の発現・進行リスクを踏まえると、本剤の使用は白内障手術後（眼内レンズ挿入眼）の患者でより有用と考える。

機構は、外科的療法が主体である DME の治療に薬物療法が加わる意義は大きいと考えるが、本剤の硝子体内投与における眼圧上昇、水晶体混濁・白内障等の発現・進行リスク（「(2) 安全性について」の項参照）を踏まえれば、安易な使用がなされないよう十分な注意喚起が必要であり、本剤の使用は、個々の患者の状態に応じてリスク・ベネフィットバランスを適切に判断し得る、網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の手技に関する十分な知識と経験を有する医師に限定すべきと考える。

また、「(3) 再投与について」の項に記載したとおり、本剤は維持的治療を目的として長期間に亘って漫然と使用されるべきではなく、別の維持的治療等の施行までの過渡的な視力改善、適宜治療による将来的な社会的失明リスクの低減等を目的として、短期的な使用に止めることが適切と考える。

また、本剤による DME の治療はあくまでも対症療法かつ一時的な治療であり、視力が改善しても、基礎疾患である糖尿病に対する適切な治療が継続されることが重要であることを患者に対し十分に教育した上で、治療を開始する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性等に影響を与えられようと考えられる要因の把握を目的とした使用成績調査、及び白内障の発現又は進行に関する、水晶体を有する患者を対象とした特定使用成績調査の実施を予定している。

機構は、「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、製造販売後調査において、眼圧上昇、水晶体混濁・白内障を重点調査項目とし、使用実態下における眼障害の発現状況、本剤投与が血糖コントロールに及ぼす影響、眼内に残存した本薬粒子が安全性に及ぼす影響等についてさらに確認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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、DME 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。本剤は DME に対する治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、眼圧上昇、水晶体混濁・白内障等の眼障害、血糖コントロールへの影響については注意が必要であり、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。本剤の再投与については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

以上の機構の判断について、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、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 15 日

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 23 年 12 月 19 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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

検証的試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）は二重遮蔽ではなく単遮蔽（患者遮蔽）試験として実施されているが、糖尿病黄斑浮腫（DME）に対する本薬の硝子体内投与は広く適応外使用されており、その有効性を支持する公表文献が多数報告されていることも勘案し、第Ⅱ/Ⅲ相試験（4002 試験）成績から、DME に対する本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 再投与について

本剤の臨床試験においては再投与時の有効性及び安全性に関する十分なデータは得られていないこと、公表文献において長期投与時には有効性の減弱、白内障の発現・進行リスクの上昇等が報告されていることを踏まえ、本剤の再投与は、リスク・ベネフィットを勘案して必要と判断される場合に限り、最小限の回数でのみ考慮されるべきとの機構の判断は、専門委員より支持された。

なお機構は、本剤の投与間隔について、第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）では、浮腫の再発が 3 ヶ月程度で認められるとの報告（山地 英孝ら．*あたらしい眼科*. 21: 1011-1015, 2004）を踏まえ、初回投与後 12 週もしくは再投与後 12 週以上 24 週以内の経過観察を終了した場合と設定されたこと、公表文献²²における再投与の投与間隔はいずれも 12 週以上であったこと、第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）における本剤 4 mg 硝子体内投与後 84 日目（12 週目）の平均血漿中本薬濃度は、11 例中 9 例で定量限界（0.020 ng/mL）未満であり、残る 2 例も低値であった（0.026～0.039 ng/mL）こと等から、3 ヶ月以上と設定することは妥当と判断した。

以上を踏まえ、機構は、再投与に関して、用法・用量に関連する使用上の注意において以下のような注意喚起を行うことが適切と判断した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

長期投与時の有効性及び安全性は確立していない。長期投与により、白内障のリスクが高くなるおそれがあることから、継続的な長期投与は避けること。再投与は、患者の状態をみながら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、3ヶ月以上の間隔をあげ、トリアムシノロンアセトニド粒子の消失を細隙灯顕微鏡等で確認した後に行うこと。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、眼圧上昇、水晶体混濁・白内障を重点調査項目とし、使用実態下における再投与も含めた長期観察時の安全性及び有効性について検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を1年間とする使用成績調査を実施し、眼圧上昇、水晶体混濁・白内障を重点調査項目とすること、使用実態下における眼障害の発現状況、本剤投与が血糖コントロールに及ぼす影響、残存した本剤粒子が安全性に及ぼす影響等を検討することを説明した。さらに、再投与が実施された症例について安全性及び有効性を検討することを説明した。

機構は、本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、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 硝子体手術時の硝子体可視化

糖尿病黄斑浮腫

[用法・用量] <硝子体手術時の硝子体可視化>

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。

<糖尿病黄斑浮腫>

通常、本剤1バイアルに1 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40 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4 mg（懸濁液として0.1 mL）を硝子体内に投与する。

（下線部追加）