

審議結果報告書

平成 29 年 2 月 17 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 マキュ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 名〕 わかもと製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 3 月 31 日

〔審 議 結 果〕

平成 29 年 2 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 6 年とされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 1 月 20 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] わかもと製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 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 を含有する用時懸濁注射剤
[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]

別紙のとおり、提出された資料から、本剤の糖尿病黄斑浮腫、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に関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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

〈硝子体内投与〉

- 硝子体手術時の硝子体可視化
- 糖尿病黄斑浮腫

〈テノン囊下投与〉

下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減

- 糖尿病黄斑浮腫
- 網膜静脈閉塞症
- 非感染性ぶどう膜炎

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

【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 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。

【テノン嚢下投与】

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 20 mg（懸濁液として 0.5 mL）をテノン嚢下に投与する。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 11 月 24 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] わかもと製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 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 を含有する用時懸濁注射剤

[申請時の効能又は効果] 〈硝子体内投与〉

- 硝子体手術時の硝子体可視化
- 糖尿病黄斑浮腫

〈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
- 網膜静脈閉塞症
- ぶどう膜炎

(下線部今回追加)

[申請時の用法及び用量] 【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 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。

【テノン嚢下投与】

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 20 mg（懸濁液として 0.5 mL）をテノン嚢下に投与する。

（下線部今回追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	10
8. 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.....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under concentration-time curve up to the last quantifiable time	最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
BCVA	Best corrected visual acuity	最高矯正視力
BRVO	Branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CRVO	Central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DME	Diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	糖尿病網膜症の早期治療研究
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1	細胞間接着分子－1
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン－6
IL-8	Interleukin-8	インターロイキン－8
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値で欠測値を補完する方法
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質－1
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム
PGE2	Prostaglandin E2	プロスタグランジン E2
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RVO	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子－ α
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
1001 試験		WP0508-1001 試験
4002 試験		WP0508-4002 試験
4003ST 試験		WP0508-4003ST 試験
4004ST 試験		WP0508-4004ST 試験
4005ST 試験		WP0508-4005ST 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局		日本薬局方
本剤		マキユエイド硝子体内注用 40 mg
本薬		トリアムシノロンアセトニド

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

黄斑浮腫は、網膜血管の血管壁障害や循環障害、眼内炎症等により、硝子体中の VEGF や IL-6 等の炎症性サイトカインが増加し、網膜血管の透過性が亢進することにより発現すると考えられており、糖尿病網膜症、RVO、ぶどう膜炎等に合併する視力低下の主要な原因となる症状である。

本薬は、合成副腎皮質ホルモンであり、薬理作用として、VEGF 産生を促進する PGE2 及び TNF- α の産生を抑制することが知られている。本剤の硝子体内投与は 2010 年 10 月に「硝子体手術時の硝子体可視化」の効能・効果で承認され、その後 2012 年 11 月に「糖尿病黄斑浮腫」の効能・効果で承認されている。

本剤のテノン囊下投与について、本邦では、眼圧上昇等のリスクが硝子体内投与より低いとされ、安全性等の観点から広く適応外使用されている実態があること（日眼会誌 2007; 111: 936-45）から、申請者により、DME、RVO 及びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤のテノン囊下投与の開発が開始された。20 年 月 から DME の軽減に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験（4003ST 試験）、20 年 月 から RVO に伴う黄斑浮腫の軽減に対する第Ⅲ相試験（4004ST 試験）、20 年 月 から非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する第Ⅲ相試験（4005ST 試験）が実施された。今般、以上の 3 つの試験の成績を主要な試験成績として、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本邦において、DME、RVO 及びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減を効能・効果とする医薬品は承認されていない。

海外においては、2015 年 10 月時点で、本剤のテノン囊下投与に関する開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、既承認の硝子体内投与と同一の製剤が使用されることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、既承認の硝子体内投与と異なる効能・効果に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験は初回承認申請時（「平成 22 年 8 月 5 日付け審査報告書 マキユエイド硝子体内注用 40 mg」参照）に評価されているが、本申請は新投与経路に係るものであることから、新たな投与経路としてテノン囊下に投与した際の本薬の薬物動態を評価することを目的として、ウサギにおける吸収及び分布に関する試験成績が新たに提出された。ウサギ血漿中及び眼組織中本薬濃度は、LC/MS/MS 法（定量下限：血漿、房水及び硝子体 1 ng/mL、網・脈絡膜 0.2 ng/眼）により測定された。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±標準偏差として示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ウサギ単回投与試験（CTD4.2.2.2-1）

雄性白色ウサギ（6例/時点）の右眼に本剤 40 mg を単回テノン嚢下投与したとき、血漿中本薬の C_{max} は 737.0 ng/mL、 t_{max} は 0.208 日、 $t_{1/2}$ は 24.4 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 1019 ng・day/mL であった。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ウサギ反復投与試験（CTD4.2.3.6-1）

雌雄白色ウサギ（4例/群）の右眼に本剤 20 又は 40 mg を 6 週間ごとに 6 回反復テノン嚢下投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 雌雄白色ウサギに本剤を反復テノン嚢下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量	性別	評価時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day) ^{a)}	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{0-41d} (ng・day/mL)
20 mg	雄	1 回目投与後	23.19 ± 11.54	0.208	18.7 ± 3.0	281.8 ± 51.7
		3 回目投与後	98.90 ± 156.56	0.208	24.2 ± 13.6	249.3 ± 10.5
		6 回目投与後	145.5 ± 148.3	0.208	24.3 ± 4.7	261.0 ± 41.0
	雌	1 回目投与後	210.7 ± 211.5	0.208	14.2 ± 12.0	291.8 ± 120.7
		3 回目投与後	23.12 ± 12.61	0.208	18.3 ± 7.9	314.5 ± 169.3
		6 回目投与後	21.25 ± 11.04	0.208	22.0 ± 13.0	336.6 ± 153.0
40 mg	雄	1 回目投与後	535.7 ± 639.5	0.208	17.6 ± 15.9	567.8 ± 159.2
		3 回目投与後	45.76 ± 32.82	0.208	26.2 ± 21.6	399.8 ± 199.3
		6 回目投与後 ^{b)}	156.9, 21.42 ^{c)}	0.208	—	275.5, 414.4 ^{c)}
	雌	1 回目投与後	670.8 ± 450.0	0.208	32.6 ± 24.8	603.8 ± 341.4
		3 回目投与後	194.8 ± 334.3	0.208	28.5 ± 4.5	560.1 ± 319.8
		6 回目投与後 ^{d)}	34.12 ± 8.81	0.208	21.2 ± 8.5	536.4 ± 370.8

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群、—: 算出せず

a) 中央値、b) 2 例、c) 2 例の個別値、d) 3 例

4.2 分布

4.2.1 ウサギ単回投与試験（CTD4.2.2.2-1）

雄性白色ウサギ（6例/時点）の右眼に本剤 40 mg を単回テノン嚢下投与したとき、眼組織中本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 雄性白色ウサギに本剤 40 mg を単回テノン嚢下投与したときの眼組織中本薬の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・day/mL)
網・脈絡膜	4428	0.208	23.8	53940
硝子体	90.18	0.208	7.0	275.5
房水	95.13	0.208	1.9	91.27

平均濃度から算出、評価例数: 6 例/時点

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 血漿中未変化体濃度の個体間差について

機構は、ウサギ反復投与試験（CTD4.2.3.6-1）において血漿中本薬濃度が高値を示した個体が一部で認められていることから、血漿中本薬濃度に個体間差が生じた原因、及びヒトにおいて同様の現象が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

血漿中本薬濃度の 100 ng/mL 以上の高値は、血漿中本薬濃度が測定された延べ 46 回¹⁾の本剤投与のうち 12 回で認められ、認められた時点はいずれも投与後の初回採血時点（投与 5 時間後）であった。ウサギで認められた血漿中本薬濃度の個体差は、テノン嚢下投与の際に眼周囲に介在する毛細血管が損傷を受け、投与された本薬の一部が速やかに循環血中へ移行したことによる、投

1) 用量別（20 mg 及び 40 mg）、性別（雌雄）並びに投与回数別（1、3 及び 6 回目）の投与を合計した延べ投与回数。

与直後の一時的な上昇を示している可能性があると考える。

ヒトにおいて同様の現象が生じる可能性について、ウサギと比較してヒトでは循環血液量が多いこと（ウサギ: 165 mL、ヒト: 5200 mL（Pharma Res 1993; 10: 1093-5））、及びウサギと比較してヒトのテノン膜の繊維性結合組織は厚いと考えられることから、臨床においてテノン嚢下投与の際に注射針の先端がテノン膜を破り毛細血管を損傷する可能性は低いことを踏まえると、ウサギで認められた現象がヒトで生じる可能性は低いと考える。なお、DME 患者に本剤 20 又は 40 mg を片眼にテノン嚢下投与した臨床試験（CTD5.3.5.1-1: 4003ST 試験）において本剤の薬物動態を検討した結果、投与 3 時間後及び投与 5 時間後、並びにその後の投与 24 時間後から投与 12 週後までの測定時点で、ウサギで認められたような著しく高い血漿中本薬濃度が認められた被験者はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験は初回承認申請時（「平成 22 年 8 月 5 日付け審査報告書 マキユエイド硝子体内注用 40 mg」参照）に評価されているが、本申請は新投与経路に係るものであることから、新たな投与経路としてテノン嚢下に投与した際の本薬の安全性評価を補完することを目的として、テノン嚢下投与による局所刺激性試験の成績が新たに提出された。

5.1 局所刺激性試験

5.1.1 ウサギを用いた 9 カ月間反復投与局所刺激性試験（CTD4.2.3.6-1）

ウサギ（Kbl:JW、雌雄各 4 例/群）の右眼に本剤 0（生理食塩液）、20 又は 40 mg が 6 週間ごとに 6 回反復テノン嚢下投与された。左眼は無処置とされた。死亡は 40 mg 群の雄 2 例に認められた。一般状態観察では、20 mg 以上の群で眼からの分泌物、歩行異常（雌のみ）、体重増加率の減少及び摂餌量の低下（雌のみ）、40 mg 群で後肢不完全麻痺（雌のみ）等が認められた。眼科的検査では、40 mg 群で限局性の水晶体縫合線混濁（雄のみ）が認められた。剖検では、20 mg 以上の群で副腎の萎縮、腎臓の肥大、脾臓の萎縮及び大腿骨遠位端の隆起巣又は白色隆起巣（雌のみ）等が認められた。病理組織学的検査では、20 mg 群で副涙腺の腺房細胞の変性（雄のみ）及び肺胞マクロファージの出現、20 mg 以上の群で限局性肺胞出血（雌のみ）が認められた。本薬によるテノン嚢への局所刺激性は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を全身への影響に対して 20 mg 未満、テノン嚢への影響に対して 40 mg と判断している。

5.R 審査の概略

5.R.1 全身への影響について

機構は、本剤テノン嚢下投与時の全身曝露に伴うリスクについて説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

ヒトに本剤の申請時用量である 20 mg を単回テノン嚢下投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-41d} はそれぞれ 0.65 ng/mL 及び 12.68 ng·day/mL であった（CTD5.3.3.2-1: 4003ST 試験）。また、海外において、ヒトに本薬 40 mg を単回関節腔内投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-21d} はそれぞれ 8.47 ng/mL 及び 26.81 ng·day/mL と報告されている（Clin Pharmacol Ther 1986; 39:

313-7)。なお、本邦では、本薬を有効成分とする既承認製剤（ケナコルトーA 筋注用関節腔内用水懸注 40 mg/1 mL 他）において、40 mg の関節腔内投与は承認用法・用量の範囲内である。

以上の投与経路別での本薬の全身曝露量の成績、及びウサギを用いた反復投与局所刺激性試験（CTD4.2.3.6-1）においてステロイド投与による既知の変化以外に新たな毒性所見は認められていないことを踏まえると、ヒトに本剤 20 mg をテノン嚢下投与したときに、本薬の全身曝露に伴い既承認製剤を上回る安全性上の懸念が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、ヒトに本剤をテノン嚢下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。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中本薬濃度は、LC/MS/MS 法（定量下限: 0.02 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人 DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.3.2-1: 4003ST 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人 DME 患者を対象とした初期安全性試験（CTD5.3.5.4-1: 1001 試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値、その他は平均値±標準偏差として示す。

6.2.1 患者における検討（CTD5.3.3.2-1: 4003ST 試験）

日本人 DME 患者（薬物動態評価例数 41 例）を対象に、本剤 20 又は 40 mg を片眼に単回テノン嚢下投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。また、初回投与 12 週後以降に、再投与判断基準²⁾を満たした被験者（薬物動態評価例数 14 例）を対象に初回と同一の用量を再投与したとき、初回投与（第 1 回投与）時、及び再投与（第 2 回、第 3 回及び第 4 回目投与）時における投与 12 週後の血漿中本薬濃度は表 4 のとおりであり、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群のいずれにおいても反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

表 3 日本人 DME 患者に本剤を単回テノン嚢下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量	評価例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (day) ^{a)}	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·day/mL)
20 mg	22	0.647 ± 0.374	0.208	38.1 ± 14.4	16.25 ± 6.65
40 mg	19	0.983 ± 0.526	0.208	66.1 ± 29.0	43.38 ± 16.74

平均値±標準偏差

a) 中央値

2) 初回投与 12 カ月後までの期間、以下のすべてを満たす場合に再投与を行うことが許容された。

- ・前回投与 12 週後以降に、対象眼の ETDRS 視力検査表による BCVA スコアが 35 文字以上 70 文字以下であり、スクリーニング時と比較して 15 文字以上の悪化がないこと。
- ・前回投与 12 週後以降に、中心窩平均網膜厚が 300 μm 以上であること。
- ・対象眼の眼圧が 21 mmHg 以下、かつ本剤投与後の眼圧が点眼薬で 21 mmHg 以下にコントロール可能と判断されること。
- ・重篤な有害事象が認められていないこと。
- ・担当医師により再投与時のリスクがないと判断されること。

表4 日本人 DME 患者に本剤を反復テノン嚢下投与したときの血漿中本薬濃度

用量	初回投与 12 週後		第 2 回投与 12 週後		第 3 回投与 12 週後		第 4 回投与 12 週後	
	評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)
20 mg	9	0.047 ± 0.039	9	0.042 ± 0.041	3	0.036 ± 0.044	2	<0.020, 0.119 ^{a)}
40 mg	5	0.172 ± 0.099	5	0.190 ± 0.069	4	0.156 ± 0.037	1	0.185 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差

a) 個別値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 投与経路別での血漿中濃度の差異について

機構は、硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時における血漿中本薬濃度の差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人 DME 患者における本剤単回投与時の投与経路別の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時には血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} が高値を示した理由として、硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時の本剤の用量が多いことが考えられる。

表5 日本人 DME 患者に本剤を単回投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータの投与経路別の比較

投与経路	用量	評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng・day/mL)
テノン嚢下 (4003ST 試験)	20 mg	22	0.647 ± 0.374	12.68 ± 4.54
	40 mg	19	0.983 ± 0.526	26.63 ± 9.41
硝子体内 (1001 試験)	1 mg	10	0.242 ± 0.175	0.45 ± 0.45
	4 mg	10	0.525 ± 0.335	6.13 ± 3.54
	8 mg	11	0.456 ± 0.317	7.93 ± 3.36

平均値 ± 標準偏差

機構は、以上の申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、本剤硝子体内投与時と比較して本剤テノン嚢下投与時の血漿中本薬の曝露量が高いことを踏まえ、投与経路別の安全性の差異について、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える (7.R.2 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1: 4003ST 試験)、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1: 4004ST 試験) 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2: 4005ST 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、日本人 DME 患者を対象とした初期安全性試験 (CTD5.3.5.4-1: 1001 試験) 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.4-2: 4002 試験) の成績が提出された。

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1: 4003ST 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人 DME 患者 (目標症例数 90 例、各群 30 例) を対象に、本剤をテノン嚢下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非投与群を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 20 mg 又は 40 mg を投与対象眼 (片眼) にテノン嚢下投与し、非

投与群は投与対象眼（片眼）に結膜切開及び注射以外のテノン嚢下投与時に必要な処置を行い、注射の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で結膜に押し当てることとされた。さらに、初回投与 12 週後以降、初回投与 12 カ月後まで、3 カ月ごとに再投与判断基準²⁾を満たすか否かを評価し、再投与判断基準を満たした場合に、本剤群では初回投与時と同一用量の本剤を、非投与群では本剤 40 mg をそれぞれ投与対象眼にテノン嚢下投与することが許容された。投与を行うごとに、投与 12 週後までが観察期間と設定され、観察期間終了から投与 12 カ月後までが追跡調査期間³⁾と設定された。なお、本項では初回投与後の観察期間における有効性及び安全性の概略について記載する（20 年 月 日データカットオフ）。

本試験に登録された 95 例全例が無作為化され（非投与群 32 例、本剤 20 mg 群 33 例、本剤 40 mg 群 30 例、以下同順）、このうち、治験薬未投与例 1 例（本剤 20 mg 群）を除く 94 例（32 例、32 例、30 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、選択・除外基準違反 5 例（1 例、1 例、3 例）を除く 89 例（31 例、31 例、27 例）が有効性解析対象集団の FAS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における初回投与 12 週後の中心窩平均網膜厚は表 6 のとおりであり、本剤 20 mg 群と非投与群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析、Bonferroni 法により検定の多重性を調整）。

表 6 中心窩平均網膜厚（4003ST 試験、FAS、LOCF）

投与群	評価例数	ベースライン	初回投与 12 週後	初回投与 12 週後の群間比較 ^{a)}		ベースラインから初回投与 12 週後までの変化量 ^{a)}
				群間差 ^{b)}	p 値 ^{c)}	
非投与群	31	460.1 ± 108.80	440.9 ± 115.73			-19.3 ± 99.2
本剤 20 mg 群	31	490.9 ± 114.19	366.9 ± 114.05	-93.0 [-147.8, -38.2]	<0.001	-124.1 ± 103.7
本剤 40 mg 群	27	487.4 ± 141.92	389.7 ± 118.10	-62.7 [-126.9, 1.6]	0.029	-97.8 ± 153.2

平均値 ± 標準偏差（μm）

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群－非投与群 [97.5%信頼区間]

c) 非投与群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は Bonferroni 法により調整

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）⁴⁾は、非投与群の 46.9%（15/32 例）、本剤 20 mg 群の 62.5%（20/32 例）、本剤 40 mg 群の 66.7%（20/30 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、非投与群及び本剤 40 mg 群の各 1 例（いずれも糖尿病性網膜浮腫）に認められたが、治験薬との因果関係⁵⁾は否定されている。

治験薬との因果関係⁵⁾が否定されなかった有害事象は、非投与群の 3.1%（1/32 例）、本剤 20 mg 群の 12.5%（4/32 例）、本剤 40 mg 群の 23.3%（7/30 例）に認められ、複数例に認められた事象は眼圧上昇（非投与群 0 例、本剤 20 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 3 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、DME の軽減に関する本剤 20 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題は

3) 追跡調査期間には以下を調査した。

- ・観察期間に発現した有害事象の転帰
- ・対象眼に発現した有害事象
- ・投与後 12 カ月までの投与対象眼の中心窩平均網膜厚、最高矯正視力及び眼圧
- ・白内障手術未実施の被験者を対象とした白内障進展の程度（細隙灯顕微鏡検査）

4) MedDRA/J ver.18.1

5) 遮蔽下で行われた判定結果であるため、非投与群の本剤投与が行われていない被験者についても治験薬との因果関係として示す。

認められないと考えることを説明した。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: 4004ST 試験<20■年■月～20■年■月>）

RVOに伴う黄斑浮腫を有する日本人患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を投与対象眼（片眼）に単回テノン囊下投与することとされた。投与 12 週後までが観察期間と設定され、観察期間終了から投与 12 カ月後までが追跡調査期間³⁾と設定された。なお、本項では観察期間における有効性及び安全性の概略について記載する（20■年■月■日データカットオフ）。

本試験に登録された 50 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与 12 週後の中心窩平均網膜厚（平均値±標準偏差）は $425.4 \pm 191.3 \mu\text{m}$ であった。中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 12 週後までの変化量 [95%信頼区間] は $-150.0 [-200.9, -99.1] \mu\text{m}$ であり、95%信頼区間の上限は事前に設定された閾値（ $-100 \mu\text{m}$ ）を下回らなかった。

安全性について、有害事象⁴⁾は、80.0%（40/50 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は 7 例（網膜静脈閉塞 4 例、一過性視力低下 2 例及び一過性視力低下・黄斑浮腫 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、40.0%（20/50 例）に認められ、複数例に認められた事象は、結膜充血（6 例）、結膜浮腫、眼圧上昇及び血中コルチゾール減少（各 5 例）、血中トリグリセリド増加（4 例）並びに点状角膜炎、血中ブドウ糖増加、血圧上昇及び頭痛（各 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、RVOに伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性が期待でき、安全性に大きな問題は認められないと考えることを説明した。

7.2.2 非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2: 4005ST 試験<20■年■月～20■年■月>）

非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を投与対象眼（片眼）に単回テノン囊下投与することとされた。投与 12 週後までが観察期間と設定され、観察期間終了から投与 12 カ月後までが追跡調査期間³⁾と設定された。なお、本項では観察期間における有効性及び安全性の概略について記載する（20■年■月■日データカットオフ）。

本試験に登録された 40 例全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、除外基準違反 1 例を除く 39 例が有効性解析対象集団の FAS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与 8 週後の中心窩平均網膜厚（平均値±標準偏差）は $370.5 \pm 128.9 \mu\text{m}$ であった。中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 8 週後まで

の変化量 [95%信頼区間] は -114.0 [-160.9 , -67.1] μm であり、95%信頼区間の上限は事前に設定された閾値 ($-50 \mu\text{m}$) を下回った。

安全性について、有害事象⁴⁾は、80.0% (32/40 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象 (上部消化管出血) は 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。治験中止に至った有害事象は 4 例 (硝子体出血、黄斑浮腫、ペーチェット症候群及び筋骨格痛各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、25.0% (10/40 例) に認められ、複数例に認められた事象は、眼圧上昇 (5 例) 及び血中コルチゾール減少 (4 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性が期待でき、安全性に大きな問題は認められないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目について

機構は、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における主要評価項目として、本剤投与後における中心窩平均網膜厚を設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

糖尿病網膜症、RVO 及びぶどう膜炎は、これらの疾患の進行に伴う黄斑浮腫の遷延により視力の不可逆的な低下を生じることから、黄斑浮腫を抑制しながらこれら原疾患の治療を行うことが重要であると考えられている (あたらしい眼科 2010; 27: 1333-7)。したがって、DME、RVO 及びぶどう膜炎において、黄斑浮腫を改善すること自体に臨床的な意義があると考えることから、黄斑浮腫の程度を客観的に評価することが可能である中心窩平均網膜厚を 4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験の主要評価項目として設定したことは適切と考える。

機構は、DME、RVO 及びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性を評価するために、主要評価項目として中心窩平均網膜厚を設定したことは受入れ可能であると考えた。

7.R.1.2 対照群の設定について

機構は、4004ST 試験及び 4005ST 試験を非対照試験としたこと、並びにこれらの試験における本剤の有効性の評価方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験については、疾患の程度が比較的軽度であり進行も遅いと考えられる非増殖性糖尿病網膜症と診断された患者のみを対象とすることで被験者の安全確保に配慮した上で、対照群として非投与群を設定した。しかしながら、4004ST 試験及び 4005ST 試験については、RVO では発症後 3 カ月以上経過した慢性期に至る前の治療が重要と考えられること (あたらしい眼科 2005; 22: 13-7)、及びぶどう膜炎では 35%の患者において重度の視覚障害又は社会的失明に至ると報告され、不可逆な障害の出現を防ぐために早期に治療を開始することが重要と考えられること (Br J Ophthalmol 1996; 80: 844-8、ぶどう膜炎. 医学書院; 1999. p50) から、非投与群を設定することは適切ではないと考えた。さらに、4004ST 試験及び 4005ST 試験の計画当時、本邦において RVO 及

びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫に関連する効能・効果を有する医薬品はなく、適切な対照薬を選定することは困難であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、増殖糖尿病網膜症患者における本剤テノン嚢下投与時の有効性及び安全性は臨床試験において検討されていないことについて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における有効性評価の基準について、以下のように説明している。

4003ST 試験における主要評価項目とされた初回投与 12 週後の中心窩平均網膜厚について、評価時点は、4002 試験と同一とすることにより比較可能性を確保すること、及び公表文献⁶⁾を調査した範囲で多く採用されていた評価時点であったことを考慮して、初回投与 12 週後と設定した。なお、調査した文献に本薬の用量を 20 mg としたものと 40 mg としたものが混在していたことを踏まえ、非投与群に対する本剤 20 mg 群又は 40 mg 群の少なくとも一方の優越性を確認することとし、中心窩平均網膜厚の本剤 20 mg 群及び 40 mg 群と非投与群との差は、4002 試験の成績及び公表文献に基づき $-100 \mu\text{m}$ ⁷⁾と想定した。

4004ST 試験及び 4005ST 試験では、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の治療における中心窩平均網膜厚の変化量の臨床的に意義のある閾値について、公表文献に基づきそれぞれ $-100 \mu\text{m}$ ⁸⁾及び $-50 \mu\text{m}$ ⁹⁾と設定し、各試験において中心窩平均網膜厚のベースラインから主要評価時点までの変化量の 95%信頼区間の上限がこれらの閾値を下回ることを確認することが適切と考えた。なお、主要評価時点は、4004ST 試験では、RVO に伴う黄斑浮腫に対する本薬の硝子体内投与に関する公表文献¹⁰⁾を調査した範囲で最も多く採用されていた評価時点である投与 12 週後とし、4005ST 試験では、ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫に対する本薬の使用に関して効果判定は投与 4 週後に行うとする公表文献（あたらしい眼科 2004; 21: 1023-9）があることを勘案して投与 8 週後と設定した。

機構は、DME 患者を対象とした 4003ST 試験において本剤 40mg 群と非投与群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、DME の軽減に関する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

6) Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 2391-7、Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46: 3845-9、Ophthalmology 2005;112:1557-63、Korean J Ophthalmol 2006; 20: 205-9、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247: 907-12、J Med Invest 2008; 55: 279-82

7) 4002 試験における本剤硝子体内投与 12 週後の中心窩平均網膜厚の非投与群 ($421.4 \mu\text{m}$) と本剤群 ($276.4 \sim 292.4 \mu\text{m}$) との差、及び DME 患者に本薬をテノン嚢下投与したときの投与 12 週後の網膜厚の非投与群 ($478.3 \mu\text{m}$) と本剤群 ($271.1 \sim 433.1 \mu\text{m}$) との差（Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 2391-7、Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46: 3845-9、Ophthalmology 2005;112:1557-63、Korean J Ophthalmol 2006; 20: 205-9、Retina 2007; 27: 764-9）から設定した。

8) RVO の自然経過における網膜厚の変化量 [95%信頼区間] は $-85 \mu\text{m}$ [-101.43 , -68.57] であること（Ophthalmology 2010; 117: 1134-46）、RVO に伴う黄斑浮腫の改善の定義の一つとして、 $50 \mu\text{m}$ 以上の網膜厚の減少が設定されていること（Br J Ophthalmol 2008; 92: 351-5、Retina 2007; 27: 1004-12）から設定した。

9) 非感染性ぶどう膜炎の自然経過における網膜厚の変化量は約 $10 \mu\text{m}$ であること（Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 1463-70）、中心窩網膜厚の中央値が $327 \mu\text{m}$ であった非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者集団において、網膜厚が 20%改善した患者では、ETDRS 視力検査表による BCVA スコアで平均 11.0 文字の視力改善が認められたこと（Am J Ophthalmol 2011; 152: 1044-52）から設定した。

10) Am J Ophthalmol 2005;140: 695-702、臨眼 2007; 61: 1419-24、Am J Ophthalmol 2005; 139: 972-82、Retina 2005; 25: 856-602、Korean J Ophthalmol 2007; 21: 18-20、眼科臨床医報 2005; 99: 812-6、Curr Eye Res 2010; 35: 925-9、Arch Ophthalmol 2009; 127: 1115-28、Br J Ophthalmol 2008; 92: 1046-50、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 967-74、Eye (Lond) 2006; 20: 13-7、J Formos Med Assoc 2004; 103: 692-700

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験において本剤 40mg 群と非投与群との間に統計学的な有意差が認められなかった要因として、4003ST 試験の FAS には本剤の投与量が規定よりも少なかった被験者（本剤 20 mg 群: 投与不備 3 例、本剤 40 mg 群: 針詰まり 3 例）が含まれていたことが考えられる。FAS から当該被験者を除外して解析した結果、中心窩平均網膜厚のベースラインから初回投与 12 週間までの変化量の非投与群との群間差 [97.5%信頼区間] は、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ -72.4 [$-160.2, -46.5$] 及び -67.9 [$-143.3, -16.3$] μm であり、用量間で大きな差異は認められなかった。

機構は、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした 4004ST 試験では中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 12 週間までの変化量の 95%信頼区間の上限が事前に設定された閾値を下回らなかったことから、RVO に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4004ST 試験を計画した当時、本薬の硝子体内投与による BRVO 及び CRVO に伴う黄斑浮腫の軽減効果として、中心窩網膜厚のベースラインから投与 12 週間までの変化量（中央値）はそれぞれ -142 及び -196 μm と報告されていたこと（Arch Ophthalmolgy 2009; 127: 1115-28、Arch Ophthalmolgy 2009; 127: 1101-14）から、中心窩平均網膜厚の変化量を -170 μm と想定した。しかしながら、4004ST 試験における中心窩平均網膜厚の変化量（平均値）は -150.0 μm であり、また BRVO 及び CRVO の部分集団における当該変化量はそれぞれ -152.6 μm 及び -126.0 μm であった。CRVO の部分集団で認められた中心窩平均網膜厚の変化量が、公表文献で報告された値より低かったことについては、4004ST 試験の計画時には、組み入れられる CRVO の被験者数を 10 例と想定したものの、結果的に 5 例と限られたことに起因する偶発的な結果であると考ええる。

以上より、CRVO の被験者数が試験計画時の想定を下回ったことが、4004ST 試験において中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 12 週間までの変化量の 95%信頼区間の上限が事前に設定された閾値を下回らなかった原因となった可能性があると考えるが、以下の点を考慮すると、RVO に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性は期待できると考える。

- 4004ST 試験における中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 12 週間までの変化量から、RVO に伴う黄斑浮腫の軽減傾向が認められていること。
- DME、RVO 及びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫には、いずれも硝子体又は房水中の ICAM-1、IL-6、IL-8、MCP-1、VEGF 等の炎症性サイトカインの発現量の上昇に伴う血管透過性の亢進が関与することが報告されており¹¹⁾、合成副腎皮質ホルモンである本薬は炎症性サイトカインの産生を抑制することを考慮すると、DME、RVO 及びぶどう膜炎の疾患間で、本剤の黄斑浮腫の軽減効果に大きな差異はないと考えること。

機構は、以下のように考える。

4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における有効性評価の基準について、申請者の説明は受入れ可能であると考える。

11) あたらしい眼科 2010; 27: 1333-7、Ophthalmology 2009; 116: 73-9、FASEB J 2002; 16: 438-40、Am J Pathol 2002; 160: 501-9、Ophthalmology 2009; 116: 87-93、Am J Ophthalmology 2005; 140: 256-61、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 309-15、日眼会誌 2010; 114: 577-91、Mol Vis 2011; 17: 2003-10、Br J Ophthalmology 2012; 96: 302-4

DME 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性については、4003ST 試験及び 4005ST 試験の成績（7.1.1 及び 7.2.2 参照）を基に期待できると考える。一方、RVO に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性については、4004ST 試験の成績（7.2.1 参照）を基に評価することには限界があると考ええる。しかしながら、黄斑浮腫の発生機序から DME、RVO 及びぶどう膜炎の疾患間で本剤の黄斑浮腫の軽減効果に大きな差異はないとの申請者の説明は理解可能であり、DME 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性の結果等も考慮し、RVO に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性は期待できると考える。以上の考え方の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.1.4 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験における背景因子別の中心窩平均網膜厚のベースラインから初回投与 12 週後までの変化量は表 7 のとおりであった。黄斑浮腫に対する網膜光凝固治療歴「有」の集団と比較して、「無」の集団では本剤 20 mg 群及び 40 mg 群における中心窩平均網膜厚の変化量が小さい傾向が認められたが、黄斑浮腫に対する網膜光凝固の治療歴が「無」の集団が少数であったことから、比較には限界があると考ええる。なお、黄斑浮腫に対する網膜光凝固の治療歴が「無」の集団の個々の被験者の中心窩平均網膜厚の変化量に一定の傾向は認められず、167 μm の改善が認められた被験者もあった。

表 7 背景因子別の中心窩平均網膜厚のベースラインから初回投与 12 週後までの変化量 (4003ST 試験、FAS、LOCf)

背景因子		変化量 ^{a)}			非投与群との群間差 ^{b)}	
		非投与群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群
性別	男性	-18.5 ± 99.0 (22)	-105.0 ± 73.7 (14)	-120.7 ± 164.4 (17)	-82.1 [-143.7, -20.5]	-71.7 [-143.1, -0.4]
	女性	-21.0 ± 105.9 (9)	-139.8 ± 123.1 (17)	-58.8 ± 130.7 (10)	-99.0 [-186.0, -12.0]	-43.9 [-150.4, 62.7]
年齢	45 歳未満	— (0)	-168.3 ± 162.5 (3)	-70.0 (1)		
	45 歳以上 55 歳未満	-11.2 ± 86.2 (5)	-101.0 ± 1.4 (2)	-1.0 (1)	-115.9 [-274.3, 42.5]	156.3 [-210.2, 522.7]
	55 歳以上 65 歳未満	-20.9 ± 127.1 (7)	-82.6 ± 73.3 (9)	-178.6 ± 185.7 (7)	-115.9 [-274.3, 42.5]	-96.6 [-264.0, 70.7]
	65 歳以上 75 歳未満	-10.8 ± 75.7 (15)	-178.8 ± 110.4 (12)	-79.3 ± 131.3 (14)	-143.7 [-212.4, -75.1]	-88.3 [-152.5, -24.0]
	75 歳以上	-58.3 ± 164.4 (4)	-50.2 ± 41.2 (5)	-52.3 ± 192.0 (4)	-17.4 [-221.2, 186.4]	56.9 [-238.8, 352.5]
DME の 罹病期間	1 年未満	-22.9 ± 45.9 (7)	-153.0 ± 151.3 (9)	15.8 ± 110.4 (5)	-31.4 [-149.5, 86.7]	22.7 [-87.6, 132.0]
	1 年以上 2 年未満	13.6 ± 105.4 (7)	-61.3 ± 43.0 (3)	-140.3 ± 201.3 (4)	-82.9 [-261.9, 96.1]	-154.0 [-318.1, 10.2]
	2 年以上	-36.4 ± 115.2 (16)	-120.3 ± 80.2 (19)	-119.9 ± 145.4 (18)	-94.1 [-156.7, -31.5]	-59.8 [-141.0, 21.4]
	不明	50.0 (1)	— (0)	— (0)		
ベースラインの中心窩 平均網膜厚	400 μm 未満	22.5 ± 41.0 (12)	-64.7 ± 78.7 (7)	-8.7 ± 47.5 (7)	-90.7 [-147.7, -33.8]	-37.3 [-82.2, 7.7]
	400 μm 以上 500 μm 未満	-24.4 ± 38.6 (7)	-129.8 ± 68.1 (11)	-63.7 ± 110.4 (10)	-94.4 [-155.1, -33.8]	-44.5 [-134.3, 45.3]
	500 μm 以上 600 μm 未満	-11.8 ± 156.8 (6)	-125.0 ± 120.5 (6)	-121.0 (1)	-139.0 [-342.2, 64.3]	-31.8 [-516.0, 452.4]
	600 μm 以上	-104.2 ± 126.8 (6)	-173.6 ± 143.8 (7)	-202.3 ± 200.3 (9)	-28.4 [-182.8, 126.1]	-38.2 [-212.4, 136.0]
ベースラインの BCVA スコア	45 文字未満	-43.2 ± 128.1 (6)	-115.2 ± 29.4 (5)	-159.5 ± 71.4 (2)	-68.5 [-216.8, 79.7]	-122.7 [-407.3, 161.9]
	45 文字以上 60 文字未満	18.4 ± 72.5 (10)	-181.8 ± 142.9 (9)	-118.3 ± 161.7 (10)	-172.1 [-279.5, -64.6]	-117.1 [-218.0, -16.3]
	60 文字以上	-34.8 ± 101.8 (15)	-96.1 ± 83.6 (17)	-75.9 ± 158.3 (15)	-37.7 [-93.6, 18.1]	-5.7 [-77.8, 66.4]
糖尿病網膜 症の重症度	軽症	-65.7 ± 24.6 (3)	-93.8 ± 110.4 (9)	-64.0 ± 41.5 (4)	-49.7 [-216.6, 117.2]	2.5 [-119.4, 124.4]
	中等症	-21.7 ± 111.3 (23)	-135.2 ± 103.0 (16)	-107.5 ± 171.5 (21)	-74.4 [-141.7, -7.1]	-44.5 [-112.6, 23.6]
	重症	19.6 ± 43.1 (5)	-139.8 ± 104.0 (6)	-63.0 ± 87.7 (2)	-162.4 [-280.2, -44.6]	-71.3 [-227.8, 85.1]
HbA1c (NGSP)	7.0%未満	3.6 ± 33.0 (9)	-108.0 ± 97.4 (11)	-89.0 ± 67.1 (5)	-109.7 [-182.5, -37.0]	-91.3 [-152.3, -30.3]
	7.0%以上	-28.6 ± 115.5 (22)	-132.9 ± 108.4 (20)	-99.8 ± 167.9 (22)	-85.2 [-148.6, -21.8]	-54.1 [-123.8, 15.6]
黄斑浮腫に 対する網膜 光凝固の治 療歴	有	-23.0 ± 110.2 (24)	-138.7 ± 99.0 (26)	-118.1 ± 153.1 (23)	-111.3 [-163.5, -59.0]	-83.0 [-145.1, -20.8]
	無	-6.4 ± 49.1 (7)	-47.8 ± 103.4 (5)	19.0 ± 100.9 (4)	-28.0 [-152.5, 96.5]	21.6 [-89.1, 132.2]
硝子体手術 の既往	有	1.0 ± 51.7 (3)	-174.8 ± 101.7 (5)	-137.0 ± 166.5 (4)	-133.8 [-344.3, 76.6]	-81.3 [-417.6, 255.0]
	無	-21.4 ± 103.4 (28)	-114.3 ± 103.1 (26)	-91.0 ± 153.7 (23)	-85.2 [-137.0, -33.4]	-62.1 [-121.5, -2.7]

投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

a) 平均値又は平均値±標準偏差 (μm) (評価例数)

b) 本剤群－非投与群 [95%信頼区間] (μm)

4004ST 試験及び 4005ST 試験における背景因子別の中心窩平均網膜厚のベースラインから主要評価時点 (投与 12 又は 8 週後) までの変化量は表 8 のとおりであった。4004ST 試験及び 4005ST 試験のいずれにおいても、中心窩平均網膜厚がより正常に近いと考えられるベースラインの中心窩平均網膜厚が薄い集団ほど、変化量が小さい傾向が認められた。4005ST 試験では、年齢が高い集団ほど変化量が小さい傾向が認められたが、年齢が高いほどベースラインの中心窩平均網膜厚

が薄い傾向であったこと（45 歳未満 $646.7 \pm 341.8 \mu\text{m}$ 、45 歳以上 55 歳未満 $415.0 \pm 144.3 \mu\text{m}$ 、55 歳以上 65 歳未満 $508.3 \pm 150.8 \mu\text{m}$ 、65 歳以上 75 歳未満 $435.5 \pm 96.4 \mu\text{m}$ 、75 歳以上 $372.3 \pm 60.0 \mu\text{m}$ ）と関連していると考える。

表 8 背景因子別の中心窩平均網膜厚のベースラインから主要評価時点までの変化量（FAS、LOCF）

背景因子		RVO (4004ST 試験) ^{a)}	非感染性ぶどう膜炎 (4005ST 試験) ^{b)}
性別	男性	-146.0 ± 169.4 (29)	-195.7 ± 210.9 (11)
	女性	-155.5 ± 196.0 (21)	-81.9 ± 95.7 (28)
年齢	45 歳未満	(0)	-184.1 ± 267.1 (7)
	45 歳以上 55 歳未満	-115.1 ± 216.5 (8)	-139.0 ± 117.4 (2)
	55 歳以上 65 歳未満	-118.5 ± 178.0 (14)	-109.0 ± 91.6 (10)
	65 歳以上 75 歳未満	-204.8 ± 168.0 (23)	-97.4 ± 121.5 (16)
	75 歳以上	-41.8 ± 123.0 (5)	-57.8 ± 30.9 (4)
RVO の病型	BRVO	-152.6 ± 188.1 (45)	
	CRVO	-126.0 ± 55.4 (5)	
ぶどう膜炎の 原因疾患	サルコイドーシス		-90.2 ± 77.0 (13)
	Vogt-小柳-原田病		-214.0 (1)
	ペーチェット病		-168.3 ± 358.5 (4)
	その他		-113.7 ± 124.2 (21)
RVO に伴う 黄斑浮腫の罹病期間	3 カ月未満	-150.2 ± 194.2 (41)	
	3 カ月以上	-149.0 ± 89.7 (9)	
ぶどう膜炎に伴う 黄斑浮腫の罹病期間	1 年未満		-112.1 ± 110.5 (26)
	1 年以上 2 年未満		-272.0 (1)
	2 年以上		-104.9 ± 205.2 (12)
ベースラインの 中心窩平均網膜厚	400 μm 未満	-55.4 ± 31.2 (8)	-41.2 ± 41.8 (12)
	400 μm 以上 500 μm 未満	-90.5 ± 122.3 (11)	-80.7 ± 90.8 (15)
	500 μm 以上 600 μm 未満	-101.4 ± 204.5 (9)	-184.8 ± 77.1 (6)
	600 μm 以上	-234.0 ± 194.5 (22)	-272.2 ± 271.9 (6)
ベースラインの BCVA スコア	45 文字未満	-267.0 ± 181.0 (3)	-368.0 ± 279.0 (3)
	45 文字以上 60 文字未満	-169.0 ± 298.1 (6)	-106.7 ± 145.1 (11)
	60 文字以上	-138.6 ± 159.2 (41)	-86.7 ± 94.8 (25)
眼局所レーザー 治療歴	有	-158.3 ± 176.7 (48)	-67.8 ± 88.8 (4)
	無	49.5 ± 147.8 (2)	-119.3 ± 149.6 (35)
硝子体手術の 既往	有	(0)	-26.0 ± 34.6 (3)
	無	-150.0 ± 179.1 (50)	-121.3 ± 148.0 (36)

平均値又は平均値±標準偏差（ μm ）（評価例数）

a) 主要評価時点は投与 12 週後、b) 主要評価時点は投与 8 週後

機構は、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験成績から、本剤の有効性が特定の部分集団において明らかに減弱する傾向は認められていないと考えるものの、いずれの試験も評価例数が限られており結論を導くことは困難と考えることから、背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、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。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 対象疾患別での安全性プロファイルの差異について

機構は、本剤テノン嚢下投与時の安全性について、対象疾患別の差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における初回投与 12 週後までの有害事象発現状況は表 9 のとおりであり、DME 患者と比較して RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者において、すべての有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。他の疾患の患者と比較して発現割合が 5% 以上高い事象として、RVO 患者では結膜出血、結膜充血、結膜浮腫、一過性視力低下及び網膜静

脈閉塞が認められ、非感染性ぶどう膜炎患者では眼圧上昇及び眼痛が認められたが、これらの事象はテノン嚢下投与の手技と関連する有害事象又は原疾患に関連する有害事象である。以上より、対象疾患別での本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考える。

表9 初回投与12週後までの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		テノン嚢下投与					硝子体内投与	
		DME ^{a)}			RVO ^{b)}	非感染性 ぶどう膜炎 ^{c)}	併合 集団 ^{d)}	DME ^{e)}
投与群又は用量		非投与 群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 20 mg	本剤 20 mg	本剤 20 mg	非投与 群
評価例数		32	32	30	50	40	122	33
すべての有害事象		15 (46.9)	20 (62.5)	20 (66.7)	40 (80.0)	32 (80.0)	92 (75.4)	14 (42.4)
重症度別の 有害事象	軽度	12 (37.5)	14 (43.8)	18 (60.0)	32 (64.0)	25 (62.5)	71 (58.2)	9 (27.3)
	中等度	3 (9.4)	6 (18.8)	2 (6.7)	8 (16.0)	5 (12.5)	19 (15.6)	4 (12.1)
	重度	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (1.6)	1 (3.0)
投与手技に 関連する有害事象		3 (9.4)	15 (46.9)	15 (50.0)	28 (56.0)	16 (40.0)	59 (48.4)	4 (12.1)
重篤な有害事象		0	0	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)	0
投与対象眼の有害事象		9 (28.1)	18 (56.3)	16 (53.3)	39 (78.0)	22 (55.0)	79 (64.8)	9 (27.3)
対側眼の有害事象		4 (12.5)	2 (6.3)	0	4 (8.0)	9 (22.5)	15 (12.3)	3 (9.1)
眼以外の有害事象		7 (21.9)	8 (25.0)	9 (30.0)	14 (28.0)	15 (37.5)	37 (30.3)	5 (15.2)
治験中止に至った 有害事象		1 (3.1)	0	0	7 (14.0)	4 (10.0)	11 (9.0)	0
主な有害事象（いずれかの試験又は投与群で5%以上に認められた有害事象）								
結膜出血		4 (12.5)	13 (40.6)	12 (40.0)	25 (50.0)	15 (37.5)	53 (43.4)	4 (12.1)
結膜充血		2 (6.3)	4 (12.5)	6 (20.0)	19 (38.0)	7 (17.5)	30 (24.6)	2 (6.1)
鼻咽頭炎		1 (3.1)	3 (9.4)	5 (16.7)	2 (4.0)	3 (7.5)	8 (6.6)	1 (3.0)
結膜浮腫		0	1 (3.1)	4 (13.3)	6 (12.0)	2 (5.0)	9 (7.4)	0
眼圧上昇		0	2 (6.3)	3 (10.0)	5 (10.0)	6 (15.0)	13 (10.7)	0
眼刺激		0	0	2 (6.7)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加		0	0	1 (3.3)	2 (4.0)	1 (2.5)	3 (2.5)	0
血中トリグリセリド増加		0	1 (3.1)	0	4 (8.0)	1 (2.5)	6 (4.9)	1 (3.0)
一過性視力低下		2 (6.3)	0	0	4 (8.0)	1 (2.5)	5 (4.1)	0
血中コルチゾール減少		0	0	0	5 (10.0)	4 (10.0)	9 (7.4)	0
網膜静脈閉塞		0	0	0	4 (8.0)	0	4 (3.3)	0
眼痛		0	0	0	2 (4.0)	4 (10.0)	6 (4.9)	0
結膜炎		1 (3.1)	0	0	2 (4.0)	2 (5.0)	4 (3.3)	1 (3.0)
黄斑浮腫		0	0	0	1 (2.0)	2 (5.0)	3 (2.5)	0
硝子体浮遊物		0	0	0	1 (2.0)	1 (2.5)	2 (1.6)	1 (3.0)
視力低下		0	0	0	0	0	0	3 (9.1)
眼内異物		0	0	0	0	0	0	4 (8.9)

発現例数（発現割合（％））

a) 4003ST 試験、b) 4004ST 試験、c) 4005ST 試験

d) 4003ST 試験、4004ST 試験及び4005ST 試験の併合成績

e) 1001 試験及び4002 試験の併合成績

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、対象疾患別での有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.2 投与経路別での安全性プロファイルの差異について

機構は、本剤の安全性について、テノン嚢下投与時と硝子体内投与時との差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験、4004ST 試験、4005ST 試験、1001 試験及び4002 試験における初回投与12週後ま

での有害事象の発現状況は表 9 のとおりであった。すべての有害事象及び重篤な有害事象について、硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。治験中止に至った有害事象はテノン嚢下投与時にのみ認められ、事象の内訳は非投与群で糖尿病性網膜浮腫（1 例）、本剤 20 mg で網膜静脈閉塞（4 例）、一過性視力低下（2 例）、黄斑浮腫・一過性視力低下、硝子体出血、黄斑浮腫、ベーチェット症候群及び筋骨格筋痛（各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係⁵⁾は否定された。

テノン嚢下投与時及び硝子体内投与時のいずれでも認められた有害事象のうち、硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時に発現割合が高かった結膜出血及び結膜充血については、結膜を切開するテノン嚢下投与の手技と関連するものと考ええる。また、テノン嚢下投与時にのみ認められ、いずれかの試験又は投与群における発現割合が 5%以上であった有害事象は、網膜静脈閉塞、黄斑浮腫、眼痛、眼刺激及び血中コルチゾール減少であったが、網膜静脈閉塞及び黄斑浮腫については治験薬との因果関係⁵⁾が否定されており、原疾患の悪化に伴うものと考ええる。眼痛については、テノン嚢下投与の手技と関連するものと考ええる。眼刺激については、本剤 40 mg 群でのみ認められていることから、高用量の本剤を投与したと関連するものと考ええる。血中コルチゾール減少については、硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時の血漿中本薬の曝露量が高いこと（6.R.1 参照）と関連する可能性があるが、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験では投与翌日の臨床検査の実施を規定した一方、硝子体投与時の安全性等が検討された 1001 試験及び 4002 試験では本剤投与翌日の臨床検査を実施していなかったために検出されなかった可能性もある。

以上より、テノン嚢下投与の手技に関連する有害事象（結膜出血及び結膜充血等）を除いて、テノン嚢下投与時及び硝子体内投与時における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤硝子体内投与時と比較して本剤テノン嚢下投与時に発現割合が高かった血中コルチゾール減少等の有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.3 再投与時及び追跡調査期間における安全性について¹²⁾

機構は、本剤を再投与することが許容された²⁾4003ST 試験における再投与時の安全性について、初回投与時と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験における初回投与時及び再投与（第 2 回、第 3 回及び第 4 回目投与）時ごとの観察期間の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。投与回数の増加に伴い、眼以外の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた。初回投与時に認められず、再投与時に認められた眼以外の有害事象は下痢、胃食道逆流性疾患、歯痛、便秘、脂肪肝、心房細動、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少各 1 例であるが、いずれの事象も非重篤であったことから、本剤の投与回数の増加に伴い安全性上問題となる事象は認められていないと考える。また、眼圧上昇及び水晶体混濁について、投与回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが、本剤のテノン嚢

12) 初回投与後の観察期間における安全性の結果に加えて、再投与後の観察期間及び追跡調査期間における安全性の結果を示す。

下投与によるリスクが硝子体内投与によるリスクを上回る可能性は低いと考える（7.R.2.4 及び 7.R.2.5 参照）。

表 10 4003ST 試験における投与時ごとの観察期間の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群又は用量		非投与群	本剤 20 mg				本剤 40 mg			
投与回		1 ^{a)}	1	2	3	4	1	2	3	4
評価例数		32	32	14	6	3	45	12	8	2
すべての有害事象		18 (56.3)	23 (71.9)	10 (71.4)	6 (100.0)	2 (66.7)	32 (71.1)	9 (75.0)	6 (75.0)	2 (100.0)
重症度別の有害事象	軽度	14 (43.8)	16 (50.0)	7 (50.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	22 (48.9)	9 (75.0)	5 (62.5)	1 (50.0)
	中等度	4 (12.5)	7 (21.9)	3 (21.4)	2 (33.3)	1 (33.3)	10 (22.2)	0	1 (12.5)	1 (50.0)
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0	0	1 (50.0)
投与対象眼の有害事象		11 (34.4)	20 (62.5)	9 (64.3)	4 (66.7)	1 (33.3)	28 (62.2)	6 (50.0)	6 (75.0)	2 (100.0)
眼以外の有害事象		8 (25.0)	9 (28.1)	4 (28.6)	3 (50.0)	2 (66.7)	11 (24.4)	3 (25.0)	1 (12.5)	1 (50.0)
治験中止に至った有害事象		1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)
テノン嚢下投与に関連する有害事象		3 (9.4)	15 (46.9)	3 (21.4)	2 (33.3)	1 (33.3)	22 (48.9)	4 (33.3)	4 (50.0)	0
眼圧上昇		0	3 (9.4)	2 (14.3)	0	0	5 (11.1)	1 (8.3)	2 (25.0)	0
水晶体混濁		0	1 (3.1)	1 (7.1)	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0	3 (37.5)	2 (100.0)
糖尿病の悪化に関連する有害事象		0	1 (3.1)	2 (14.3)	0	0	2 (4.4)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 本剤の投与は行わず、結膜切開及び注射以外のテノン嚢下投与時に必要な処置を行い、注射の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で結膜に押し当てた。

次に機構は、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における追跡調査期間³⁾の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験では、治験薬投与 12 週後までの観察期間にはすべての有害事象の情報を収集し、観察期間終了後の追跡調査期間には、投与対象眼に発現した有害事象の情報のみを収集した。4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験の全試験期間（観察期間及び追跡調査期間、以下同様）における有害事象発現状況は表 11 のとおりであり、いずれかの試験又は投与群において、初回投与 12 週後までと比較して、全試験期間における発現割合が 10%以上高かった有害事象は結膜出血、ぶどう膜炎、点状角膜炎、眼圧上昇及び水晶体混濁であった。結膜出血についてはテノン嚢下投与の手技に関連する有害事象と考えられること、ぶどう膜炎及び点状角膜炎については初回投与 12 週以降に発現した全例で本剤との因果関係は否定されていることから、これらの事象は追跡調査期間における本剤の安全性に関連する事象ではないと考える。

眼圧上昇については、投与 12 週後以降の追跡調査期間において、4003ST 試験の本剤 20 mg 群及び 40 mg 群で各 2 例、4004ST 試験で 2 例、4005ST 試験で 4 例認められ、4003ST 試験の本剤 40 mg 群の 1 例及び 4005ST 試験の 2 例を除いて、本剤との因果関係が否定されなかった。水晶体混濁については、投与 12 週以降の追跡調査期間に、4003ST 試験の本剤 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 3 例及び 5 例、4004ST 試験で 2 例、4005ST 試験で 4 例認められ、4005ST 試験の 2 例を除いて本剤との因果関係が否定されなかった。以上より、本剤投与から一定の期間が経過した後も、眼圧上昇及び水晶体混濁のリスクについては十分な注意が必要と考える（7.R.2.4 及び 7.R.2.5

参照)。

表 11 全試験期間における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

		DME (4003ST 試験)			RVO (4004ST 試験)	非感染性 ぶどう膜炎 (4005ST 試験)
投与群又は用量		非投与群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 20 mg	本剤 20 mg
評価例数		32	32	30	50	40
すべての有害事象		23 (71.9)	29 (90.6)	27 (90.0)	42 (84.0)	33 (82.5)
重症度別の 有害事象	軽度	14 (43.8)	18 (56.3)	20 (66.7)	32 (64.0)	19 (47.5)
	中等度	9 (28.1)	11 (34.4)	7 (23.3)	10 (20.0)	11 (27.5)
	重度	0	0	0	0	3 (7.5)
テノン嚢下投与に 関連する有害事象		12 (37.5)	17 (53.1)	16 (53.3)	28 (56.0)	16 (40.0)
重篤な有害事象		2 (6.3)	2 (6.3)	3 (10.0)	0	4 (10.0)
投与対象眼の有害事象		19 (59.4)	25 (78.1)	24 (80.0)	41 (82.0)	26 (65.0)
対側眼の有害事象		6 (18.8)	3 (9.4)	3 (10.0)	4 (8.0)	9 (22.5)
眼以外の有害事象		9 (28.1)	15 (46.9)	13 (43.3)	14 (28.0)	15 (37.5)
治験中止に至った有害事象		1 (3.1)	0	1 (3.3)	7 (14.0)	4 (10.0)
主な有害事象（いずれかの試験又は投与群で 5%以上に認められた有害事象）						
結膜出血		12 (37.5)	14 (43.8)	14 (46.7)	27 (54.0)	15 (37.5)
水晶体混濁		0	3 (9.4)	8 (26.7)	2 (4.0)	4 (10.0)
結膜充血		4 (12.5)	5 (15.6)	7 (23.3)	19 (38.0)	7 (17.5)
眼圧上昇		1 (3.1)	5 (15.6)	7 (23.3)	7 (14.0)	9 (22.5)
鼻咽頭炎		2 (6.3)	4 (12.5)	6 (20.0)	2 (4.0)	3 (7.5)
結膜浮腫		0	2 (6.3)	4 (13.3)	6 (12.0)	2 (5.0)
点状角膜炎		0	2 (6.3)	3 (10.0)	2 (4.0)	0
糖尿病網膜症		0	1 (3.1)	2 (6.7)	0	0
眼刺激		0	0	2 (6.7)	0	0
糖尿病網膜浮腫		5 (15.6)	3 (9.4)	1 (3.3)	0	0
後嚢部混濁		1 (3.1)	3 (9.4)	1 (3.3)	0	0
流涙増加		1 (3.1)	2 (6.3)	1 (3.3)	1 (2.0)	0
硝子体出血		0	2 (6.3)	1 (3.3)	0	1 (2.5)
糖尿病		0	2 (6.3)	1 (3.3)	0	0
結膜炎		0	1 (3.1)	1 (3.3)	3 (6.0)	2 (5.0)
視力低下		2 (6.3)	0	1 (3.3)	0	1 (2.5)
血中ブドウ糖増加		0	0	1 (3.3)	2 (4.0)	1 (2.5)
アレルギー性結膜炎		1 (3.1)	2 (6.3)	0	1 (2.0)	1 (2.5)
好中球百分率増加		0	2 (6.3)	0	1 (2.0)	0
白血球数増加		0	2 (6.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性		0	2 (6.3)	0	0	0
一過性視力低下		2 (6.3)	1 (3.1)	0	4 (8.0)	1 (2.5)
血中トリグリセリド陽性		0	1 (3.1)	0	4 (8.0)	1 (2.5)
角膜炎		2 (6.3)	0	0	0	0
血中コレステロール減少		1 (3.1)	0	0	5 (10.0)	4 (10.0)
網膜静脈閉塞		0	0	0	5 (10.0)	0
眼痛		0	0	0	2 (4.0)	5 (12.5)
黄斑浮腫		0	0	0	2 (4.0)	4 (10.0)
硝子体浮遊物		0	0	0	1 (2.0)	1 (2.5)
ぶどう膜炎		0	0	0	0	5 (12.5)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、投与回時ごとの有害事象の発現状況及び追跡調査期間を含む全試験期間での有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.4 眼圧上昇について¹²⁾

機構は、本剤のテノン嚢下投与による眼圧上昇の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験、4004ST 試験、4005ST 試験、1001 試験及び 4002 試験における全試験期間の投与対象眼での眼圧上昇の発現状況は表 12 のとおりであった。なお、テノン嚢下投与時に対側眼で眼圧上昇が認められた被検者は、4003ST 試験の 40 mg 群及び 4005ST 試験において各 1 例であった。4003ST 試験において非投与群及び本剤 20 mg 群と比較して本剤 40 mg 群で眼圧上昇の発現割合が高い傾向が認められたものの、テノン嚢下投与時の眼圧上昇の発現割合が硝子体内投与時を大きく上回る傾向は認められなかった。また、テノン嚢下投与時に発現した眼圧上昇はいずれも非重篤であり、眼圧下降薬の使用によるコントロールが可能であった。本剤 20 mg のテノン嚢下投与について、対象疾患別で比較すると、DME 患者及び RVO 患者と比較して非感染性ぶどう膜炎患者において眼圧上昇の発現割合が高い傾向が認められたが、ぶどう膜炎では線維柱体への炎症性物質の沈着等の眼圧上昇に関与する複数の機序が存在すること（あたらしい眼科 2004. 21; 13-9）が要因と考える。

以上より、本剤のテノン嚢下投与による眼圧上昇のリスクは、硝子体内投与によるリスクを上回るものではなく、添付文書において硝子体内投与と同様の注意喚起を行うことで、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

表 12 全試験期間における眼圧上昇の発現状況（安全性解析対象集団）

	テノン嚢下投与						硝子体内投与	
	DME ^{a)}			RVO ^{b)}	非感染性 ぶどう膜炎 ^{c)}	併合集団 ^{d)}	DME ^{e)}	
投与群又は用量	非投与 群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 20 mg	本剤 20 mg	本剤 20 mg	非 投与	本剤 4 mg
評価例数	32	32	30	50	40	122	33	45
眼圧上昇	0	5 (15.6)	7 (23.3)	7 (14.0)	8 (20.0)	20 (16.4)	0	10 (22.2)
10 mmHg 以上の眼圧上昇	0	0	3 (10.0)	4 (8.1)	4 (10)	8 (6.6)	0	7 (15.6)
眼圧が 30 mmHg 以上	0	0	3 (10.0)	1 (2.0)	3 (7.5)	4 (3.3)	0	4 (8.9)

投与対象眼における発現例数（発現割合（%））

a) 4003ST 試験、b) 4004ST 試験、c) 4005ST 試験

d) 4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験の併合成績

e) 1001 試験及び 4002 試験の併合成績

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤テノン嚢下投与後の眼圧上昇の発現については、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。

7.R.2.5 水晶体混濁について¹²⁾

機構は、本剤のテノン嚢下投与による水晶体混濁の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験、4004ST 試験、4005ST 試験、1001 試験及び 4002 試験における全試験期間の投与対象眼での水晶体混濁の発現状況は表 13 のとおりであった。なお、テノン嚢下投与時に対側眼で水晶体混濁は認められなかった。4003ST 試験において非投与群及び本剤 20 mg 群と比較して本剤 40 mg 群で水晶体混濁の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、テノン嚢下投与時の水晶体混濁の発現割合が硝子体内投与時を大きく上回る傾向は認められなかった。本剤 20 mg のテノ

ン囊下投与について、対象疾患別で比較すると、RVO 患者と比較して DME 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者で水晶体混濁の発現割合が高い傾向が認められたが、4003ST 試験の本剤 20 mg 群、4004ST 試験及び 4005ST 試験における眼局所へのステロイド治療歴のある被験者の割合はそれぞれ 56.3% (18/32 例)、0% (0/32 例) 及び 92.5% (37/40 例) であり、4003ST 試験及び 4005ST 試験では眼局所へのステロイド治療歴のある患者が組み入れられていたことが要因と考える。

以上より、本剤のテノン囊下投与による水晶体混濁のリスクは、硝子体内投与によるリスクを大きく上回るものではなく、添付文書において硝子体内投与と同様の注意喚起を行うことで、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

表 13 全試験期間における水晶体混濁の発現状況（安全性解析対象集団）

	テノン囊下投与						硝子体内投与	
	DME ^{a)}			RVO ^{b)}	非感染性 ぶどう膜炎 ^{c)}	併合 集団 ^{d)}	DME ^{e)}	
投与群又は用量	非投与 群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 20 mg	本剤 20 mg	本剤 20 mg	非 投与	本剤 4 mg
評価例数	32	32	30	50	40	122	33	45
有水晶体眼の例数	21	15	21	49	25	89	19	27
水晶体混濁	0	3 (20.0)	8 (38.1)	2 (4.1)	4 (16.1)	9 (10.1)	0	9 (33.3)
白内障手術に至った有害事象	0	2 (13.3)	5 (23.8)	0	3 (12.0)	5 (5.6)	0	3 (11.1)

投与対象眼における発現例数（有水晶体眼の例数に対する発現割合（%））

a) 4003ST 試験、b) 4004ST 試験、c) 4005ST 試験

d) 4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験の併合成績

e) 1001 試験及び 4002 試験の併合成績

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤テノン囊下投与後の水晶体混濁の発現については、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。

7.R.2.6 糖尿病の内科的管理に及ぼす影響について ¹²⁾

機構は、本剤の硝子体内投与により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る可能性が示唆されていること（「平成 22 年 8 月 5 日付け審査報告書 マキユエイド硝子体内注用 40 mg」参照）、及び本剤硝子体内投与時と比較して本剤テノン囊下投与時の血漿中本薬の曝露量が高いことを踏まえ（6.R.1 参照）、DME 患者に対する本剤のテノン囊下投与が糖尿病の内科的管理に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験の全試験期間における糖尿病の悪化に関連する有害事象¹³⁾は、非投与群の 0% (0/32 例)、本剤 20 mg 群の 9.4% (3/32 例) 及び本剤 40 mg 群の 6.7% (2/30 例) に認められ、いずれも非重篤であった。なお、いずれの患者も軽快又は回復したが、本剤 20 mg 群の 2 例では糖尿病治療薬の変更が行われた。

投与を繰り返すことにより糖尿病の悪化に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（7.R.2.3 参照）。また、1001 試験及び 4002 試験の併合成績における糖尿病の悪化に関連する有害事象の発現割合は非投与集団 0% (0/33 例) 及び本剤 4 mg 投与集団 11.1% (5/45 例) であることから、テノン囊下投与時と硝子体内投与時の発現割合が大きく異なる傾向は認められていない。

以上より、DME 患者に対する本剤のテノン囊下投与が糖尿病の内科的管理に影響を及ぼすリス

13) MedDRA PT で糖尿病、血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖増加に該当する事象

クは、硝子体内投与によるリスクを大きく上回るものではなく、添付文書において硝子体内投与と同様の注意喚起を行うことで、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、DME 患者に対する本剤のテノン嚢下投与が糖尿病の内科的管理に及ぼす影響については、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。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

DME 及び RVO に伴う黄斑浮腫に対する治療法として、抗 VEGF 薬の硝子体内投与、網膜光凝固及び硝子体手術が挙げられるが、抗 VEGF 薬の硝子体内投与については全身の VEGF 阻害に起因する心筋梗塞、脳卒中等の動脈血栓塞栓に関連する有害事象が発現する可能性が指摘されており、また、網膜光凝固及び硝子体内手術については、網膜組織を不可逆的に損傷するリスクを伴う。

非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の治療法としては、主にステロイドによる薬物療法が挙げられるが、一般的に副作用の比較的小さいステロイドの眼局所投与から治療を開始することとされており（眼科 2011; 53: 897-906）、本薬のテノン嚢下投与は、非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を軽減する治療法として有用であると報告されている¹⁴⁾。

以上の DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫に対する治療法に関する知見に加えて、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験において、DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性が期待できる結果が得られたこと、並びに忍容可能な安全性プロファイルが示されたことから、本剤を DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした 4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験において、黄斑浮腫の軽減に関する本剤の有効性が期待されたこと、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと等から、本剤テノン嚢下投与は、DME、RVO 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する新たな治療選択肢となり得るものと判断する。ただし、本剤は、網膜疾患に対する専門知識を有し、テノン嚢下注射の手技に関する十分な知識と経験を有する医師が使用する薬剤であるが、本剤テノン嚢下投与による眼圧上昇、水晶体混濁、白内障等のリスクを踏まえ、適正な使用がなされるよう十分に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、4005ST 試験において対象患者が、ぶどう膜炎患者のうち非感染性ぶどう膜炎患者に限られていたことから、申請時の効能・効果において「ぶどう膜炎」を対象疾患として設定するこ

14) Ocul Immunol Inflamm 2008; 16: 217-23、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245: 59-67、Reina 2011; 31: 111-8、薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分けー豊富な薬剤情報と症例 第1版、羊土社; 2010. p333-7

とした経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

合成副腎皮質ホルモンである本薬には免疫機能抑制による感染症増悪のリスクがあることから、4005ST 試験においては被験者の安全性を考慮して非感染性ぶどう膜炎患者のみを対象とした。一方、梅毒及び眼トキソカラ症に起因するぶどう膜炎に対する本薬のテノン嚢下投与の有用性に関する報告（臨眼 2013; 67: 1995-9、Am J Ophthalmol 2016; 166: 162-8）があることを踏まえて、感染性ぶどう膜炎の治療においても本剤のテノン嚢下投与の必要性があると考えたことから、承認申請時には、眼又は眼周囲に感染のある患者及び感染の疑いのある患者に対して慎重に投与すべき旨を添付文書において注意喚起することを前提として、効能・効果として非感染性ぶどう膜炎に限定する必要性は乏しいと考えた。しかしながら、感染性ぶどう膜炎に対する治療の基本は感染病原体に特異的な治療であり、ステロイド単独投与による治療は病状を悪化させるため、診断確定前にはステロイド投与の可否を慎重に判断する必要があるとの報告（OCULISTA 2013; 5: 69-77）を踏まえると、感染性ぶどう膜炎に対する本剤投与により感染症を増悪させる懸念があることから、効能・効果として「ぶどう膜炎」から「非感染性ぶどう膜炎」に変更する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

機構は、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験における用法・用量の設定根拠を説明した上で、承認申請時の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① DME に伴う黄斑浮腫の軽減に対する用法・用量について

4003ST 試験において検討した本剤の用量について、公表文献を調査した結果¹⁵⁾、本薬 20 mg¹⁶⁾ 及び 40 mg¹⁷⁾ 投与に関する報告が確認されたことから、20 mg 及び 40 mg の両方を設定した。また、本剤の調製濃度について、上記の調査結果において本薬の調製濃度がすべて 40 mg/mL であったため、40 mg/mL と設定した。4003ST 試験の結果からは、主要評価項目とされた中心窩平均網膜厚のベースラインから初回投与 12 週間までの変化量について、本剤 40 mg 群と非投与群との間に統計学的な有意差は認められず、本剤 20 mg 群と非投与群との間でのみ統計学的な有意差が認められた（7.1.1 参照）。また、眼圧上昇並びに水晶体混濁及び白内障の発現割合が本剤 20 mg 群と比較して本剤 40 mg 群で高い傾向が認められたことから（7.R.2.3 及び 7.R.2.4 参照）、DME に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤テノン嚢下投与の用量として 20 mg を選択した。

また、以下の理由から、4003ST 試験では、12 週間以上の間隔で本剤を再投与することを許容す

15) PubMed を使用して以下の条件により検索され、検索結果から用量及び有効性に関する記載がある文献が抽出された。
(Triamcinolone acetate) AND ((tenon) OR (tenon's) OR (subtenon) OR (sub-tenon)) AND ((diabetic macular edema) OR (diabetic macular oedema))

16) Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247: 907-12、J Med Invest 2008; 55: 279-82、Chang Gung Med J 2009; 32: 172-81、Jpn J Ophthalmol 2008; 52: 265-8、Retina 2007; 27: 764-9、Br J Ophthalmol 2007; 91: 449-54、J Diabetes Complications 2006; 20: 246-51、Ophthalmology 2005; 112: 1086-91、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248: 805-10、Jpn J Ophthalmol 2005; 49: 509-15

17) Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 2391-7、Ophthalmology 2007; 114: 1190-6、Korean J Ophthalmol 2006; 20: 205-9、Eur J Ophthalmol 2005; 15: 746-50、Am J Ophthalmol 2005; 140: 948-9、Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 3845-9、Ophthalmology 2005; 112: 1557-63、Clin Ophthalmol 2012; 6: 1307-14、Ophthalmologica 2011; 225: 222-7、Yonsei Med J 2008; 49: 955-64、BMC Ophthalmol 2008; 8: 1-7、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 1247-52、Retina 2010; 30: 562-9

る設定とした。

- 公表文献を調査した結果¹⁵⁾、確認された DME 患者に対する本薬テノン嚢下投与時の投与間隔は、本薬 20 mg では 3～6 カ月 (J Diabetes Complications 2006; 20: 246-51、Jpn J Ophthalmol 2005; 49: 509-15)、本薬 40 mg では 2～18 カ月¹⁸⁾とされた報告が確認されたこと。
- 本薬 40 mg のテノン嚢下投与から 2 週後以降では血清中の本薬の濃度は定量限界未満であった (Am J Ophthalmol 2009; 148: 414-9) こと。
- 本剤の投与間隔を 12 週間以上と規定して実施した 4002 試験において再投与の有効性が認められたこと。

4003ST 試験の結果から、本剤 20 mg 群の第 1 回、第 2 回、第 3 回及び第 4 回投与時において、中心窩平均網膜厚のベースラインから投与 12 週後までの変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ $-124.1 \pm 103.65 \mu\text{m}$ (31 例)、 $-41.7 \pm 125.64 \mu\text{m}$ (14 例)、 $-17.0 \pm 28.00 \mu\text{m}$ (6 例) 及び $8.3 \pm 52.37 \mu\text{m}$ (3 例) であった。なお、再投与回数の増加に伴って中心窩平均網膜厚の改善の程度が小さくなっており、第 4 回投与時に悪化に転じたことについては、より多くの再投与回数が必要であった患者集団は直近の投与から 12 週後まで中心窩平均網膜厚の減少を維持できない集団であったことに起因すると考える。以上より、本剤の再投与により一定の浮腫軽減効果は認められたと考えることから、DME に伴う黄斑浮腫の軽減に対して、本剤を 3 カ月以上の投与間隔をあけて再投与することは可能と考える。

② RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する用法・用量について

4004ST 試験及び 4005ST 試験において検討した本剤の用量及び調製濃度について、DME、RVO 及びぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する本剤の作用に大きな差異はないと考えたことから (7.R.1.3 参照)、先行して実施した 4003ST 試験と同様に 20 mg 及び 40 mg/mL と設定した。4004ST 試験及び 4005ST 試験の結果から、RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者のいずれにおいても黄斑浮腫の軽減に関する本剤 20 mg の有効性は期待できると考えること (7.R.1.3 参照)、及び安全性について DME 患者と RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者との間に大きな差異は認められていないと考えることから (7.R.2 参照)、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤テノン嚢下投与の用量を 20 mg とすることは適切と考える。

なお、4004ST 試験及び 4005ST 試験では本剤の再投与に係る規定は設定しなかったことから、4004ST 試験及び 4005ST 試験において、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤の再投与例は認められていない。しかしながら、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本薬の再投与に関する公表文献¹⁹⁾において、投与間隔は原則として 3 カ月以上とされていることを踏まえ、DME に伴う黄斑浮腫の軽減と同様に、3 カ月以上の投与間隔をあけることとして、RVO に伴う黄斑浮腫及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関して本剤を再投与することは可能であると考え。

18) Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 2391-7、Ophthalmology 2007; 114: 1190-6、Eur J Ophthalmol 2005; 15: 746-50、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 1247-52

19) 黄斑浮腫を伴う RVO 患者: Br J Ophthalmol 2008; 92: 81-3、Ophthalmic Res 2008; 40: 26-31、Am J Ophthalmol 2008; 145: 676-81、Am J Ophthalmol 2005; 139: 972-82

黄斑浮腫を伴うぶどう膜炎患者: Br J Ophthalmol 2003; 87: 968-71、眼科紀要 2004; 55: 442-4

機構は、以下のように考える。

DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤のテノン嚢下投与の用量を 20 mg とすることに大きな問題はないと考える。

DME に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤 20mg のテノン嚢下への再投与については、漫然と実施すべきではないと考えるが、以下の理由等を考慮すると、他の維持的治療への変更を適宜考慮すべきであることを医療現場に適切に注意喚起することを前提として、4003ST 試験において規定されたとおり、3 カ月以上の間隔をあけて再投与することは許容可能であると考え。なお、4004ST 試験及び 4005ST 試験では、RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者に対する本剤の再投与の経験はないことから、当該患者における本剤再投与時の有効性及び安全性は不明であると考え。

- 4003ST 試験において、再投与により黄斑浮腫が軽減した例が認められたこと。
- 4003ST 試験において、眼圧上昇及び水晶体混濁については投与回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが、本剤のテノン嚢下投与によるリスクが硝子体内投与によるリスクを上回る可能性は低いと考えること（7.R.2.3 参照）。
- 本剤は網膜疾患に対する専門知識を有し、テノン嚢下注射の手技に関する十分な知識と経験を有する医師が使用する薬剤であることを踏まえると、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本剤が投与されると考えること。

なお、以上の考え方の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤の製造販売後調査において、患者背景が有効性に及ぼす影響、眼圧上昇及び水晶体混濁の発現状況、糖尿病の内科的管理に及ぼす影響について検討する必要があると考える。

申請者は、製造販売後調査として、DME 患者、RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者を対象に、観察期間を 6 カ月、目標症例数を 300 例とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.2-1、CTD5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施

した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与前の準備に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に関する有効性は期待され、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。本剤のテノン嚢下投与は、DME、RVO 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する新たな治療選択肢となり得ると考える。なお、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 1 月 20 日

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〕 わかもと製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 3 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員からは、以下の意見が示された。

- RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした 4004ST 試験では、黄斑浮腫の罹病期間に係る選択基準及び除外基準は設定されておらず、被験者の 82.0% (41/50 例、うち BRVO は 37/45 例) において黄斑浮腫の罹病期間は 3 カ月未満であった。特に、BRVO に伴う黄斑浮腫は自然経過により無処置で回復する場合があります。担当医の判断により 3 カ月程度経過観察した後、薬物治療を開始することもあることから、患者の状態に応じて本剤投与の必要性を慎重に判断することが可能となるよう、黄斑浮腫の罹病期間等の患者背景を含め、4004ST 試験の結果を医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、4004ST 試験における対象患者の患者背景、主要評価項目の設定根拠及び結果等について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員からは、以下の意見が示された。

- 硝子体内投与時と比較してテノン嚢下投与時の血漿中本剤濃度は高値を示す(審査報告 (1) 6.R.1 参照) こと等から、DME 患者に対する本剤のテノン嚢下投与に際しては、HbA1c と比較して短期的な血糖コントロールの状況を反映すると考えられるグリコアルブミンの検査結果についても考慮した上で、糖尿病の内科的管理を行う必要性を検討すべきであるとする。

機構は、以下の理由から、本剤のテノン嚢下投与に際しては、硝子体内投与を含む他の投与経路による投与時と同様に、血糖値の測定等の観察を十分に行う旨を添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起することにより、新たな安全性上の懸念は生じないとする。ただし、DME 患

者に対する本剤のテノン嚢下投与が糖尿病の内科的管理に及ぼす影響については、グリコアルブミンが検査された場合には検査結果を収集することが可能となるよう調査票を工夫することを含め、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。

- 本剤 20 mg 単回テノン嚢下投与時の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-41d} は、本薬 40 mg 単回関節腔内投与時の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-21d} を上回らないこと（審査報告（1）5.R.1 参照）。
- 本剤のテノン嚢下投与が糖尿病の内科的管理に影響を及ぼすリスクが本剤の硝子体内投与によるリスクを大きく上回る傾向は認められていないこと（審査報告（1）7.R.2.6 参照）。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員により支持された。なお、専門委員からは、以下の意見が示された。

- 4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験において、本剤と他の治療法を併用したときの有効性及び安全性は検討されていないが、網膜光凝固術との併用については、DME や RVO 患者における網膜血管閉塞による無血管領域に対して網膜光凝固術が必要となる場合が多いこと、黄斑浮腫の治療とは目的が異なること等から、患者の状態に応じて併用が推奨される場合もあると考える。また、本剤のテノン嚢下投与時には抗 VEGF 薬との併用も想定されるが、併用時の安全性については両薬剤の相加的なプロファイルになるのではないかと予想される。
- 4004ST 試験及び 4005ST 試験において、本剤を再投与したときの有効性及び安全性は検討されていないが、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎では黄斑浮腫が再発することがあるため、本剤の再投与についての医療上の必要性は、DME と同様に高いと考える。

機構は、本剤のテノン嚢下投与と他の治療法との併用時における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4003ST 試験及び 4004ST 試験における、本剤テノン嚢下投与と抗 VEGF 薬又は網膜光凝固術を併用したときの有害事象発現状況は表 14 のとおりであった。なお、4005ST 試験においては、本剤テノン嚢下投与と抗 VEGF 薬又は網膜光凝固術の併用は行われなかった。

表 14 本剤テノン嚢下投与と他の治療法を併用したときの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		抗 VEGF 薬の併用		網膜光凝固術の併用	
		有 ^{a)}	無	有 ^{a)}	無
4003ST 試験	非投与群 ^{b)}	1/2 (50.0)	10/13 (76.9)	1/1 (100)	10/14 (71.4)
	本剤 20 mg 群	5/6 (83.3)	24/26 (92.3)	3/3 (100)	26/29 (89.7)
	本剤 40 mg 群	3/3 (100)	24/27 (88.9)	1/1 (100)	26/29 (89.7)
4004ST 試験		17/20 (85.0)	25/30 (83.3)	4/4 (100)	38/46 (82.6)

発現例数/評価例数（発現割合（％））

a) 同意取得から本剤初回投与後 12 週までは本剤テノン嚢下投与と抗 VEGF 又は網膜光凝固術の併用は禁止され、併用が判明した場合には当該被験者を有効性解析対象から除外することとされた。抗 VEGF 薬併用例及び網膜光凝固術併用例のうち、同意取得から本剤初回投与後 12 週までに併用が行われたのは、それぞれ 2 例（4003ST 試験（非投与群）及び 4004ST 試験で各 1 例）及び 1 例（4003ST 試験）であった。

b) 初回投与 12 週後以降、初回投与 12 カ月後までに、再投与判断基準を満たし、本剤 40 mg が投与対象眼にテノン嚢下投与された被験者を対象に集計した。

機構は、以下のように考える。

本剤と他の治療法との併用について、現時点で評価可能な安全性情報は限られること等を踏まえ、他の治療法との併用時における本剤の安全性等については、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。

RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤再投与時の有効性及び安全性については不明であると考え（審査報告（1） 7.R.5 参照）が、黄斑浮腫の発生機序から DME、RVO 及びぶどう膜炎の疾患間で本剤の黄斑浮腫の軽減効果に大きな差異はないとの申請者の説明（審査報告（1） 7.R.1.3 参照）等を踏まえると、DME と同様に、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対しても、他の維持的治療への変更を適宜考慮すべきであることが医療現場に適切に注意喚起されることを前提とすれば、3 カ月以上の間隔をあけて本剤を再投与することは許容可能と判断した。ただし、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤再投与時の安全性等については、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。

以上を踏まえ機構は、DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の軽減に対する本剤の再投与について、他の維持的治療への変更を適宜考慮し、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 カ月以上の間隔をあけて行うべき旨を、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、以下の点を考慮して、使用成績調査の観察期間及び症例数を再検討するよう申請者に求めた。

- 観察期間について、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、1 年間以上とすること。
- 目標症例数について、検討すべき有害事象の臨床試験における発現割合等を踏まえて対象疾患ごとに設定すること。その上で、対象疾患別の安全性を比較する観点から、DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に係る目標症例数を同程度とすること。

申請者は、使用成績調査の観察期間を 1 年間とすること、目標症例数については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に基づき 600 例（DME 患者、RVO 患者及び非感染性ぶどう膜炎患者について各 200 例）と設定することを説明した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 白内障（水晶体混濁を含む） ・ 眼圧上昇 ・ 眼内炎（硝子体内投与時のみ^{a)}）	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性（硝子体内投与（DME）） ・ 使用実態下における有効性（テノン囊下投与）		

a) 1001 試験、4002 試験、4003ST 試験、4004ST 試験及び 4005ST 試験では眼内炎の発現は認められていないが、既承認の投与経路である硝子体内投与について、製造販売後に副作用として眼内炎が報告されている。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査（テノン囊下投与） ・ 使用成績調査（硝子体内投与（DME）） ・ 使用成績調査（テノン囊下投与）	・ 市販直後調査（テノン囊下投与）

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として、表 17 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 17 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者
観察期間	1 年間
予定症例数	DME、RVO 及び非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者について各 200 例（計 600 例）
主な調査項目	・ 患者背景（性別、年齢、黄斑浮腫の発症時期、合併症、黄斑浮腫の治療歴等） ・ 本剤の投与状況（投与眼、再投与の有無、再投与までの間隔等） ・ 併用薬、併用療法 ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床検査 ・ 有効性

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	4	繊維性結合織	繊維性結合組織

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果を以下のように整備し、本申請を承認して差し支えないと判断する。本申請は新投与経路医薬品としての申請であることから再審査期間は 6 年と判断する。

[効能又は効果]

〈硝子体内投与〉

- 硝子体手術時の硝子体可視化
- 糖尿病黄斑浮腫

〈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
- 網膜静脈閉塞症
- 非感染性ぶどう膜炎

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

【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 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。

【テノン嚢下投与】

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 20 mg (懸濁液として 0.5 mL) をテノン嚢下に投与する。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上