

再審査報告書

平成 31 年 1 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	マキュエイド眼注用 40 mg*
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	硝子体内投与 <u>・硝子体手術時の硝子体可視化</u> ・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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	硝子体内投与（硝子体手術時の硝子体可視化） <u>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。</u> 硝子体内投与（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 4mg（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。
承 認 年 月 日	平成 22 年 10 月 27 日（硝子体手術時の硝子体可視化） 平成 24 年 11 月 21 日（硝子体内投与（糖尿病黄斑浮腫）） 平成 29 年 3 月 2 日（テノン嚢下投与）
再 審 査 期 間	6 年（硝子体手術時の硝子体可視化） 4 年（硝子体内投与（糖尿病黄斑浮腫）） 6 年（テノン嚢下投与）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画書を策定の上、適切に実施すること。 **
備 考	* 「マキュエイド硝子体内注用 40 mg」は、平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号に基づき、「マキュエイド眼注用 40mg」に変更された（平成 29 年 3 月 16 日）。 ** 「テノン嚢下投与」の効能・効果の承認時に付与された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

マキュエイド眼注用 40mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無について検討することを目的とする。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤の効能・効果である硝子体手術時の硝子体可視化に対し、用法・用量はトリアムシノロンアセトニド濃度が 10mg/mL になるよう懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして 0.5～4mg (懸濁液として 0.05～0.4mL) を硝子体内に注入する患者を対象とする。なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40mg/mL を超えないこと。
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 25 年 11 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	1 例あたりの観察期間は担当医師が必要と判断した期間とする。なお、標準的な観察期間は術後 1 週間以上とし、硝子体内に本剤の残存が認められる場合は、消失が認められるまで定期的に観察する。
実施施設数	136 施設
収集症例数	1,049 例
安全性解析対象症例数	1,046 例
有効性解析対象症例数	712 例
備考	

表 2 使用成績調査（追加調査）の概要

使用成績調査の追加調査	
目的	本剤使用成績調査（実施期間：平成 22 年 12 月～平成 25 年 11 月）において収集した 1,049 例のうち、添付文書の用法・用量を超えて使用された症例、また添付文書の重要な基本的注意に「硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること」と記載して注意喚起しているが、本剤粒子の残存が 7 日以上であった症例が相当数確認されたことから、使用実態を把握するため、使用理由と残存理由について追加調査を行う。
重点調査項目	用法・用量を超えて使用された症例、複数回使用した症例、術後 1 日目で本剤粒子が残存した症例の要因に硝子体可視化以外の要因が含まれているか集計し、有害事象の発現との関連性を検討する。
調査方法	本剤使用成績調査の追加調査
対象患者	本剤使用成績調査において収集した 1,049 例のうち、用法・用量の上限である 4mg を超えて使用された患者（総使用量不明の患者を含む）317 例、及び術後 1 日目で本剤粒子が残存している患者 403 例（このうち過量使用と粒子残存の両方の調査対象となっている症例 119 例）
実施期間	平成 27 年 7 月～平成 28 年 7 月
目標症例数	601 例（重複症例除く）
観察期間	該当なし
実施施設数	118 施設
収集症例数	36 例
安全性解析対象症例数	該当なし

有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における副作用の発現状況を表3に示す。承認時臨床試験の副作用発現割合 6.3% (2/32例)と比較して同程度であり、いずれも重篤な副作用はなく、すべて眼局所に発現した副作用であった。

表3 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,046
副作用等の発現症例数	82
副作用等の発現件数	87
副作用発現割合 (%)	7.8
副作用名※	全体
	発現件数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	2 (0.2)
眼内炎	2 (0.2)
眼障害	7 (0.7)
白内障	1 (0.1)
脈絡膜剥離	1 (0.1)
角膜浮腫	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)
虹彩萎縮	1 (0.1)
前房のフィブリン	1 (0.1)
角膜障害	1 (0.1)
臨床検査	78 (7.5)
眼圧上昇	78 (7.5)

※：PTは発現件数、SOCは発現例数を表している。 MedDRA/J ver.19.1

4.2 使用成績調査の追加調査

使用成績調査において収集した症例のうち、用法・用量を超えて使用された症例として、総使用量 4mg を超えて使用された症例は 317 例（総使用量不明 4 例（追加調査開始時）を含む）と、本剤が残存した症例として 403 例の合計 601 例（このうち重複症例は 119 例）を追加調査の対象にした。このうち、医療機関の調査協力が得られなかったり、カルテ等の記録がなく追加調査できなかった症例 565 例を除いて、理由が確認できた 36 例について、追加調査を行った。

4.2.1 使用理由及び残存理由

追加調査の結果について、4mg を超えた理由を表4に、複数回使用した理由を表5に、術後1日目以降本剤粒子が残存した理由を表6に示す。複数回使用した理由は、4mg を超えた症例及び手術1日目以降に残存した症例において複数回使用した症例について調査を行った。

表 4 4mg を超えた理由

4mg を超えた理由 (収集例数 : 28 例)	件数 (重複有り)
硝子体剥離及び／又は内境界膜剥離及び／又は残存硝子体・硝子体皮質の確認に複数回使用したため、(意図的ではなく) 総投与量として 4mg を超えた。	4
硝子体除去後、硝子体内追加投与したため、総投与量として 4mg を超えた。	5
硝子体・硝子体皮質の視認性が悪く (染色が上手くされず)、切除困難で複数回使用したため、総投与量として 4mg を超えた。	4
完全に硝子体を取り除くため、又は広範囲を可視化するため、複数回使用し、総投与量として 4mg を超えた。	4
近視眼、眼球が大きいため、総投与量として 4mg を超えた。	0
その他	13
広範囲を可視化するため	6
硝子体を広範囲に取り除くため	1
硝子体の確認に十分な量を注入したため	4
硝子体の視認性が悪く、切除困難であったため	1
0.3mL 使用 (総投与量 3mg) で 4mg を超えていない (投与量不明)	1

表 5 複数回使用した理由

複数回使用した理由 (収集例数 : 15 例)	件数 (重複有り)
後部硝子体 (硝子体皮質) 剥離に複数回使用した。	1
後部硝子体 (硝子体皮質) 剥離及び内境界膜剥離に使用した。	0
後部硝子体 (硝子体皮質) 剥離、内境界膜剥離、及び残存硝子体・硝子体皮質の確認に使用した。	8
硝子体除去後、硝子体内追加投与した。	4
硝子体・硝子体皮質の視認性が悪く (染色が上手くされず)、切除困難で複数回使用した。	0
完全に硝子体を取り除く必要があるため、又は広範囲に可視化が必要であるため、複数回使用した。	7
その他	2
周辺部裂孔周囲の可視化も必要だったため、複数回使用。	1
1 回のみ使用で複数回使用していない (投与量不明)。	1

表 6 術後 1 日目以降本剤粒子が残存した理由

項目	術後 1 日目以降本剤粒子が残存した理由 (収集例数 : 7 例)	件数 (重複有り)
除去困難	硝子体ポケットに入った。	0
	硝子体腔の端に残留した。	0
	黄斑の円孔底に残った。	0
	粒子が拡散して、すべての粒子を吸入、除去することができなかった。	12
除去困難ではないが、除去せず	網膜損傷の恐れがあるため除去しなかった。	0
	小切開硝子体手術のため、前部又は周辺部硝子体は、切除する必要がないと考え、粒子が付着していたが、切除しなかった。	0
追加投与・除去せず残存	網膜疾患 (炎症、浮腫) のために術後追加投与、又はすべての粒子を除かずに、残存させた。	6
	手術侵襲による炎症を予防するために術後追加投与、又はすべての粒子を除かずに、残存させた。	1
その他	術後患者来院 (転院も含む) がなく、観察データポイントの期間が開いてしまったため。	0
	その他	0

4.2.2 重点調査項目

用法・用量が4mg以下の症例（9.5%）と4mgを超えた症例（使用成績調査の結果）（6.4%）、単回投与症例（8.4%）と複数回投与症例（6.6%）、粒子が1日目に認められない症例（8.1%）と粒子が手術後1日以上残存した症例（7.6%）について、副作用の発現割合を比較検討したが、差はみられなかった（各括弧内の数字はそれぞれの副作用発現割合を示す）。また、収集症例数が少ないため、副作用と4mgを超えた理由との関連性については一定の傾向を見出すことはできなかった。

なお、本調査結果において、術後1日目以降に本剤粒子が残存した理由の中に、網膜疾患（炎症、浮腫）のためや、手術侵襲による炎症予防を目的に本剤を追加投与した、又はすべての粒子を除かずに残存させたケースが7件あった。7件のうち、5件は4mgを超えた症例でもあった。抗炎症の効果を目的とした使用理由が判明したので、適正使用を徹底するため依頼文書を配布した。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤1例1件、既知²⁾・重篤16例17件、未知・非重篤13例13件であった（硝子体手術時の硝子体可視化の使用目的に限定したもの。外国症例を除く。）。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は14例14件で、表7のとおりであった。いずれの副作用も件数が少ないことから、再審査期間中においては、「使用上の注意」への追記は行っていないが、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、再審査期間中に無菌性眼内炎の症例が14件集積されたため、添付文書の「重要な基本的注意」に硝子体切除後に本剤を眼内に残存させた場合に無菌性眼内炎を発現した症例が報告されていることを追記し、注意喚起した（平成24年11月）。

再審査期間終了以降から平成30年11月までに、機構に報告した副作用は、眼内炎及び真菌性眼内炎各1件であり、いずれも既知・重篤で、転帰は回復又は軽快であった。感染症報告はなかった。

表7 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	14	14	1	1	13	13
眼障害	14	14	1	1	13	13
角膜沈着物	4	4	0	0	4	4
網膜血管閉塞	2	2	1	1	1	1
網膜出血	1	1	0	0	1	1
角膜混濁	1	1	0	0	1	1
虹彩萎縮	1	1	0	0	1	1
眼痛	1	1	0	0	1	1
角膜障害	1	1	0	0	1	1
角膜浮腫	1	1	0	0	1	1
前房のフィブリン	1	1	0	0	1	1
脈絡膜剥離	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 19.1

¹⁾ 添付文書の記載から予測できないもの

²⁾ 添付文書の記載から予測できるもの

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性の評価は、医師が可視化程度レベルの判定基準³⁾により評価を行い、可視化評価後の判定基準 2 以上であり、可視化後と可視化操作前との差が 1 以上であった場合「有効」としている。判定基準が 0 又は 1 の場合、また可視化前後の差がマイナス（－）値及び 0 であった場合は無効とした。

有効性の評価結果は、表 8 のとおりであった。承認時の有効性評価 100%と同程度であった。

表 8 使用成績調査における有効性

有効性解析対象症例数	有効	無効	有効率
712 例	700 例	12 例	98.3%

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告は 13 件あり、研究報告は 9 件あった（表 9）。

表 9 外国の措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①製品回収に関する措置報告（12 件） 無菌性製品の無菌性欠如による自主回収のほか、輸送中の保管温度の逸脱による回収であり、本剤に影響のある回収はなかった（平成 24 年 5 月）等 ②有害事象による治験中止（1 件） 米国食品医薬品局がトリアムシノロンアセトニド製剤（徐放性の関節内投与製剤）の進行中の治験に対し、被験者に感染症が生じたことを受けて、治験差し止め通知を行った措置報告（平成 26 年 10 月）
研究報告	①副作用発現に関する措置報告（8 件） 嚢胞様黄斑浮腫に対する眼周囲トリアムシノロンアセトニド投与による緑内障等副作用発現に関する研究報告（平成 24 年 1 月）等 ②先天性奇形に関する研究報告（1 件） 妊娠初期の妊婦に対する点鼻のトリアムシノロンアセトニドの投与が先天性の呼吸器系奇形を引き起こす恐れがあることを示唆した研究報告（平成 28 年 11 月）
備考	

また、再審査期間終了以降から平成 30 年 11 月までに外国の措置報告 1 件及び研究報告 2 件を報告した。外国措置報告の 1 件は、米国におけるトリアムシノロンアセトニド含有製品の無菌性保証の欠如による回収であった。研究報告の 2 件は、いずれもテノン嚢下投与で、眼圧上昇リスクの上昇に関する研究報告であった。

情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

³⁾ 可視化程度レベル：硝子体皮質の視認性の程度と手術操作の容易性を 0～4 の 5 段階で評価したもの