

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	<p><u>硝子体内投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 硝子体手術時の硝子体可視化 <u>糖尿病黄斑浮腫</u> <p>テノン嚢下投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病黄斑浮腫 網膜静脈閉塞症 非感染性ぶどう膜炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>硝子体内投与（硝子体手術時の硝子体可視化） 通常、本剤 1 バイアルに 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。</p> <p><u>硝子体内投与（糖尿病黄斑浮腫）</u> 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。</p> <p>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。</p>
承 認 年 月 日	<p>平成 22 年 10 月 27 日（硝子体手術時の硝子体可視化）</p> <p><u>平成 24 年 11 月 21 日（硝子体内投与（糖尿病黄斑浮腫））</u></p> <p>平成 29 年 3 月 2 日（テノン嚢下投与）</p>
再 審 査 期 間	<p>6 年（硝子体手術時の硝子体可視化）</p> <p><u>4 年（糖尿病黄斑浮腫）</u></p> <p>6 年（テノン嚢下投与）</p>
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	<p>*「マキュエイド硝子体内注射用 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 40 mg」に変更された（平成 29 年 3 月 16 日）。</p> <p>**「テノン嚢下投与」の効能・効果の承認時に付与された。</p>

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. 製造販売後の調査等の概要

表 1 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	使用実態下での副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握を目的とする。又、重点調査項目として白内障、眼圧上昇を調査する。
重点調査項目	眼圧上昇及び白内障について、発現状況、発現傾向及び発現に影響を与えると考えられる要因を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「糖尿病黄斑浮腫」に対し、用法・用量は、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患者。ただし、禁忌の患者は除外する。
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 29 年 1 月
目標症例数	250 例
観察期間	1 年以上
実施施設数	52 施設
収集症例数	181 例
安全性解析対象症例数	181 例 (193 眼)
有効性解析対象症例数	119 例 (128 眼)
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

4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用¹⁾の発現状況を表 2 に示す。承認時臨床試験の副作用発現割合 60.0% (27/45 例) と比較して高くはなかった。重篤な副作用はすべて眼局所に発現したが、転帰はいずれも回復又は軽快した。

¹⁾ 副作用の発現件数 (全体) が 2 件以上と、重篤な副作用がみられたものを表にまとめた。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象例数	181 例 (193 眼)		
副作用等の発現例数	48 例		
副作用等の発現眼数	50 眼 82 件		
副作用発現例数割合 (%)	26.5 (48 例/181 例)		
副作用名	発現件数 [※]		
	全体 (発現割合 (%))	重篤	非重篤
眼障害	33 (40.2)	12	21
白内障	15 (18.3)	11	4
点状角膜炎	2 (2.4)	0	2
視力低下	2 (2.4)	0	2
硝子体浮遊物	7 (8.5)	0	7
硝子体混濁	2 (2.4)	0	2
角膜びらん	1 (1.2)	1	0
臨床検査	44 (53.7)	3	41
眼圧上昇	36 (43.9)	3	33
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.7)	0	3
眼内異物	2 (2.4)	0	2
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0	2
糖尿病	2 (2.4)	0	2

※：各眼に生じた副作用の発現件数

MedDRA/J ver.19.1

4.1.2 重点調査項目

白内障の悪化が 7.8% (15 眼/193 眼) 認められ、15 眼すべて本剤投与眼に発現していた。承認時臨床試験において、白内障の悪化は 17.8% (8 例/45 例) にみられた。また、合併症を有していた眼において、本剤投与による副作用がみられた眼は 32 眼で、このうち白内障の悪化した副作用の発現割合は 46.9% (15 眼/32 眼) であった。白内障を合併していた 15 件 (15 眼) において、白内障の悪化に対する医師の評価を確認したところ、白内障の悪化又は進展は本剤によるもの 6 件、本剤以外によるもの 9 件 (糖尿病 6 件、加齢 2 件、加齢及び糖尿病 1 件) であった。白内障の発現要因は新たに白内障が発現した症例が無かったことから不明であるが、合併症として白内障を有する患者において、本剤投与により白内障が進行する傾向がみられた。

眼圧上昇は 36 件 (36 眼) 認められ、このうち 34 件は本剤投与眼に発現していたことから、眼圧上昇は本剤投与眼に発現する傾向があると考えた。承認時臨床試験において、眼圧上昇は 20.0% (9/45 例) にみられた。

本剤投与による白内障の悪化や眼圧上昇の発現については、添付文書の「使用上の注意」や「重要な基本的注意」に記載済みであるが、引き続き注意喚起して行くこととする。

4.2 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、37 例 53 件 (未知²⁾・重篤 5 例 5 件、既知³⁾・重篤 21 例 27 件、未知・非重篤 15 例 21 件) であった (糖尿病黄斑浮腫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

²⁾ 添付文書の記載から予測できないもの

³⁾ 添付文書の記載から予測できるもの

ら予測できない副作用は 19 例 26 件で、表 3 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、「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。

表 3 「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	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	19	26	5	5	15	21
眼障害	14	16	5	5	10	11
非感染性眼内炎	3	3	2	2	1	1
硝子体混濁	2	2	0	0	2	2
点状角膜炎	2	2	0	0	2	2
緑内障	1	1	1	1	0	0
黄斑円孔	1	1	1	1	0	0
硝子体出血	1	1	0	0	1	1
後嚢部混濁	1	1	0	0	1	1
虹彩炎	1	1	0	0	1	1
前房内細胞	1	1	0	0	1	1
角膜びらん	1	1	1	1	0	0
眼乾燥	1	1	0	0	1	1
眼瞼下垂	1	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	1	1
真菌性角膜炎	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	1	1
眼内異物	1	1	0	0	1	1
臨床検査	3	8	0	0	3	8
肝機能検査値上昇	1	1	0	0	1	1
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	1	1
血中尿素増加	1	1	0	0	1	1
ヘマトクリット減少	1	1	0	0	1	1
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
赤血球数減少	1	1	0	0	1	1
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	1	1
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 19.1

また、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 5 例 7 件であった。白内障 2 件、緑内障、閉塞隅角緑内障、眼内炎、非感染性眼内炎及び脈絡膜血管新生が各 1 件であり、脈絡膜血管新生以外はいずれも重篤、転帰は回復又は軽快であった。脈絡膜血管新生は未知・非重篤で、詳細な情報は入手できなかった。緑内障及び閉塞隅角緑内障以外の副作用は、「使用上の注意」に記載し、注意喚起している。緑内障（閉塞隅角緑内障を含む）は、再審査期間中の自発報告における 1 例 1 件と合わせて 3 例 3 件で、いずれも未知・重篤であり、本剤との因果関係が疑われるため、「使用上の注意」に追記を検討する。感染症報告はなかった。

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

有効性は、有効性解析対象症例の本剤投与前と投与後 12 週時の最高矯正視力を ETDRS⁴⁾ 視力に換算した場合の変化量を評価し、承認時臨床試験の結果と比較した。また、有効眼率は、『「本剤投与後 12 週時の最高矯正視力 (ETDRS 換算)」－「本剤投与前の最高矯正視力 (ETDRS 換算)」』を算出し、「－5 文字以下」を悪化、「－4 文字以上＋4 文字以下」を不変、「＋5 文字以上」を改善として、有効眼率を求めた。

本調査における最高矯正視力 (ETDRS 換算) の評価と推移を表 4 に、有効性は表 5 に示す。その結果、最高矯正視力の変化量は本調査と承認時臨床試験は同程度であった。また、有効性解析対象眼 128 眼のうち 63 眼が有効と判断され、有効眼率⁵⁾ は 49.2% (63 眼/128 眼)、承認時臨床試験の改善率は 52.9% (18 例/34 例) で、同程度の改善がみられた。

表 4 最高矯正視力 (ETDRS 換算) の評価と推移

検査時期	眼数	平均値		変化量 (B) - (A)	承認時臨床試験の同じ投与期間における変化量
		投与前 (A)	検査時期 (B)		
投与前	128	57.7	—	—	—
投与後 1 週時	83	60.0	61.8	1.8	3.1
投与後 4 週時	83	56.1	64.0	7.9	4.2
投与後 8 週時	73	56.1	62.3	6.2	5.6
投与後 12 週時	128	57.7	63.2	5.5	5.6

表 5 使用成績調査における有効性

有効性解析対象数	改善	不変	悪化	有効眼率
128 眼	63 眼	49 眼	16 眼	49.2% (眼/眼)

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 11 件あり、研究報告は 7 件あった (表 6)。

表 6 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 (10 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 25 年 4 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 (6 件) 副腎皮質ステロイド使用中患者における症候性肺塞栓症の危険性を定量化した研究報告 (平成 25 年 9 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	

⁴⁾ Early Treatment Diabetic Retinopathy study

⁵⁾ 参考値：症例単位における有効率は 47.9% (57 例/119 例)

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、再審査申請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。

なお、緑内障については、「使用上の注意」に記載するのが適切であると考えている。

以上