

再審査報告書

令和 6 年 12 月 2 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> ・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> <u>下記の疾患に伴う黄斑浮腫の軽減</u> ・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> 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 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】 <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 20 mg（懸濁液として 0.5 mL）をテノン嚢下に投与する。</u>
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）） <u>平成 29 年 3 月 2 日（テノン嚢下投与）</u>
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）） <u>6 年（テノン嚢下投与）</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*</u>
備 考	*平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号に基づき、販売名が「マキュエイド硝子体内注用 40 mg」から「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）。 ** [テノン嚢下投与] の効能・効果、用法・用量の承認時に、承認条件として付与された。

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)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

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 40 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして平成 31 年 1 月に「緑内障 [IVTA-DME^{注1}」、令和元年 12 月に「緑内障 [STTA^{注2}」が、重要な潜在的リスクとして令和 2 年 10 月に「急性網膜壊死」、令和 4 年 2 月に「感染性強膜炎 [STTA]」が新たに設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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（水晶体混濁含む） ・眼圧上昇 ・眼内炎 [硝子体可視化、IVTA-DME] ・緑内障 [IVTA-DME、STTA]	・急性網膜壊死 ・感染性強膜炎 [STTA]	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 [IVTA-DME] ・使用実態下における有効性 [STTA-DME、STTA-RVO^{注3}、STTA-非感染性ぶどう膜炎]		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査 [IVTA-DME] ・使用成績調査 [STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎]	・使用成績調査 [IVTA-DME] ・使用成績調査 [STTA-DME、STTA-RVO、STTA-非感染性ぶどう膜炎]	該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 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、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の把握
安全性検討事項	・白内障（水晶体混濁を含む） ・眼圧上昇
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「DME」、「RVO」、「非感染性ぶどう膜炎」に伴う黄斑浮腫の軽減に対し、本剤をテノン嚢下に投与した症例。
実施期間	平成 29 年 9 月～令和 3 年 8 月

注1 IVTA：intravitreal triamcinolone acetonide（トリアムシノロンアセトニド硝子体内投与）、DME：Diabetic macular edema（糖尿病黄斑浮腫）

注2 STTA：Sub-tenon triamcinolone acetonide（トリアムシノロンアセトニド テノン嚢下投与）

注3 RVO：Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞症）

目標症例数	600 例
観察期間	本剤投与から 1 年以上
実施施設数	108 施設
収集症例数	724 例
安全性解析対象症例数	715 例（DME：239 例、RVO：236 例、非感染性ぶどう膜炎：240 例）
有効性解析対象症例数	628 例（DME：211 例、RVO：200 例、非感染性ぶどう膜炎：217 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク（白内障*1、眼圧上昇*2）に関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、それぞれ表 4 のとおりであった。

また、再審査期間中の自発報告も含めて検討した結果、白内障は 32 例 35 件（内訳：使用成績調査 25 例 28 件、自発報告 7 例 7 件）収集され、うち重篤例は 22 例 23 件であった。眼圧上昇は 66 例 69 件（内訳：使用成績調査 46 例 48 件、自発報告 20 例 21 件）収集され、うち重篤例は 8 例 8 件であった。緑内障*3 は 5 例 5 件（内訳：使用成績調査 2 例 2 件、自発報告 3 例 3 件）収集され、うち重篤例は 3 例 3 件であった。急性網膜壊死*4 は 2 例 2 件（内訳：使用成績調査 1 例 1 件、自発報告 1 例 1 件）収集され、いずれも重篤例であった。感染性強膜炎*5 は 5 例 5 件（いずれも自発報告）収集され、うち重篤例は 4 例 4 件であった。

以上、安全性検討事項に設定した事象について、白内障、眼圧上昇、緑内障については、承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなく、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載していることから新たな対応は不要と考える。なお、本剤投与後に壊死性網膜炎や感染性強膜炎を含む「眼又は眼周囲の感染症」の発現若しくは増悪に該当する重篤な事象が認められたことから、使用上の注意の改訂を行い、注意喚起が必要と判断し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」と協議した結果、使用上の注意に感染性強膜炎を追記し、注意喚起することとした（再審査申請後の令和 6 年 11 月に改訂済み。）。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況^{注4}

安全性解析対象症例数	715	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
白内障	14 (2.0)	11 (1.5)
眼圧上昇	3 (0.4)	42 (5.9)

MedDRA/J version (25.1)

*1：HLT 白内障状態に包含される PT

^{注4} 白内障及び眼圧上昇以外の安全性検討事項については、製造販売後調査等実施計画書に未設定のため、本表には記載していない。

- *2：PT 眼圧上昇及び高眼圧症
- *3：HLT 緑内障（先天性を除く）に包含される高眼圧症以外の PT
- *4：PT 壊死性網膜炎
- *5：PT 感染性強膜炎

HLT：高位語、PT：基本語

また、STTA が糖尿病の内科的管理に及ぼす影響について、使用成績調査より収集された糖尿病に関連する有害事象は、グリコヘモグロビン増加 3 例 3 件、血中ブドウ糖増加 2 例 2 件の合計 5 例（2.1%）であり、いずれも非重篤であった。国内第Ⅲ相試験の本剤 20 mg 投与群における糖尿病の悪化に関連する有害事象の発現割合（9.4%、3/32 例）と比較して低値であること、重篤例はなかったこと等から、糖尿病の内科的管理に及ぼす影響は少ないと考えられ、新たな対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 34 例 35 件、予測できない重篤な副作用は 27 例 29 件、予測できない非重篤な副作用は 49 例 61 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は表 5 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬や前治療の影響等本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	76	90	27	29	49	61
感染症および寄生虫症	12	12	9	9	3	3
感染性強膜炎	5	5	4	4	1	1
眼障害	59	67	17	18	42	49
黄斑浮腫	30	33	0	0	30	33
眼瞼下垂	6	6	4	4	2	2
硝子体出血	2	3	1	1	1	2
糖尿病性網膜症	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (25.1)

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。

全般改善度評価：観察期間を通じた全般改善度評価として、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 6 区分で担当医師が評価を行い、「やや改善」以上の評価を有効例として有効率を算出した。その結果、有効性解析対象症例 628 例における有効率は 81.1%（509/628 例）であった（表 6 参照）。

表 6 全般改善度の評価

対象疾患	症例数	全般改善度評価						有効症例数	有効率 (%)
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能		
全体	628	108	252	149	88	19	12	509	81.1
DME	211	20	89	52	34	12	4	161	76.3
RVO	200	27	77	48	38	5	5	152	76.0
非感染性ぶどう膜炎	217	61	86	49	16	2	3	196	90.3

中心窩平均網膜厚の推移：承認時までの国内第Ⅲ相試験の成績と比較するため、中心窩平均網膜厚の変化量について解析を行った（表 7 参照）。承認時までの国内第Ⅲ相試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内第Ⅲ相試験において、スクリーニング時と最終評価時の中心窩平均網膜厚の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、DME で $-124.1 \pm 103.65 \mu\text{m}$ 、RVO で $-150.0 \pm 179.12 \mu\text{m}$ 、非感染性ぶどう膜炎で $-114.0 \pm 144.59 \mu\text{m}$ であり、使用成績調査における変化量の方が小さな値であった。国内第Ⅲ相試験では選択基準に「網膜厚が $300 \mu\text{m}$ 以上の症例」と設定されている一方、使用成績調査では網膜厚に係る選択基準の設定がないことから、国内第Ⅲ相試験と比較して網膜厚の薄い症例が含まれていることなど、患者背景の違いが要因として考えられた。なお、使用成績調査においても本剤投与前と比較し浮腫が軽減しており、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

表 7 中心窩平均網膜厚の変化量

対象疾患	評価時期	症例数	中心窩平均網膜厚 ±標準偏差 (μm)	変化量 ±標準偏差 (μm)	変化量の 95% 信頼区間 (μm)
DME	初回投与前	148	432.0 ± 123.3	-74.7 ± 118.8	$-94.00, -55.39$
	初回投与後 12 週	148	357.3 ± 112.1		
RVO	初回投与前	144	482.7 ± 194.8	-137.8 ± 172.1	$-166.15, -109.46$
	初回投与後 12 週	144	344.9 ± 134.5		
非感染性ぶどう膜炎	初回投与前	155	448.9 ± 139.8	-101.7 ± 116.9	$-120.28, -83.18$
	初回投与後 8 週	155	347.1 ± 123.4		

以上、製造販売後における本剤の有効性について特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収等の重大な措置は実施していない。なお、委託製造所における確認試験のひとつが承認書と異なる試験方法で実施されていることが判明したため、令和元年 12 月 5 日～12 月 9 日まで出荷を自主的に停止したが、機構との相談の結果、承認書との齟齬は軽微なものであると判断され、本剤の有効性及び安全性には影響はないと考えられたことから、出荷を再開した。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告は 4 件あった。それらの概要を表 8 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否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。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国における、本剤と同一成分医薬品の無菌性保証欠如に伴う回収情報（2 件） ② 米国において、本剤と同一成分を含む無菌用調剤医薬品製造企業に対して製造停止命令が出されたとの情報（平成 31 年 3 月） ③ 米国における、本剤と同一成分医薬品の現行医薬品適正製造基準（cGMP）逸脱に伴う回収情報（2 件）
研究報告	① 若年者において眼圧上昇のリスクが高いとする研究報告（平成 30 年 4 月） ② ベースラインの眼圧値が 15 mmHg 以上の患者で眼圧上昇のリスクが高く、また、未治療の増殖糖尿病網膜症患者では、非増殖糖尿病網膜症患者と比較して眼圧上昇のリスクが高いとする研究報告（平成 30 年 6 月） ③ 黄斑浮腫患者への後部テノン嚢下注射（PSTA）後において、トリアムシノロンアセトニド（TA）粒子がテノン嚢下又は結膜下に認められた症例で眼圧上昇のリスクが高いとする研究報告（令和 4 年 1 月） ④ 変形性股関節症患者への TA 併用療法において、死亡例 1 例（亜急性細菌性心膜炎）を認めたとする研究報告（令和 4 年 7 月）
備考	

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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上