

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

眼科手術補助剤、眼科用副腎皮質ホルモン剤  
 <トリアムシノロンアセトニド>製剤  
 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

**マキュエイド<sup>®</sup> 眼注用40mg**  
**MaQaid<sup>®</sup> OPHTHALMIC INJECTION 40mg**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中にトリアムシノロンアセトニド40mgを含有
一般名	和名：トリアムシノロンアセトニド（JAN） 洋名：Triamcinolone Acetonide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2017年3月16日 薬価基準収載年月日：2017年5月31日 発売年月日：2010年12月24日 （販売名変更後の販売開始年月：2017年7月）
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL 03-3279-0379 FAX 03-3279-1272 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.wakamoto-pharm.co.jp">https://www.wakamoto-pharm.co.jp</a>

本IFは2020年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### **[IFの作成]**

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### **[IFの発行]**

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### **4. 利用に際しての留意点**

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	46
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	46
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	46
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	47
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	47
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	47
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	48
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	51
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	58
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	58
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	59
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	59
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	59
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	60
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	60
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	61
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	61
3. 注射剤の調製法	6	2. 毒性試験	61
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	64
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	64
6. 溶解後の安定性	8	2. 有効期間又は使用期限	64
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	3. 貯法・保存条件	64
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	64
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	64
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	64
11. 力価	8	7. 容器の材質	64
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	64
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	65
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	65
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	65
1. 効能又は効果	10	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	65
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
3. 臨床成績	12	14. 再審査期間	66
VI. 薬効薬理に関する項目	37	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	37	16. 各種コード	66
2. 薬理作用	37	17. 保険給付上の注意	66
VII. 薬物動態に関する項目	41	XI. 文献	67
1. 血中濃度の推移・測定法	41	1. 引用文献	67
2. 薬物速度論的パラメータ	42	2. その他の参考文献	67
3. 吸収	43	XII. 参考資料	68
4. 分布	43	1. 主な外国での発売状況	68
5. 代謝	45	2. 海外における臨床支援情報	69
6. 排泄	45	XIII. 備考	70
7. トランスポーターに関する情報	45	その他の関連資料	70
8. 透析等による除去率	45		

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

マキユエイド眼注用40mgの有効成分であるトリアムシノロンアセトニドは、プレドニゾロンの誘導体の一つで、9 $\alpha$ 位にフッ素、16 $\alpha$ 位に水酸基が置換された合成副腎皮質ホルモンで、筋肉内注射用、関節腔内注射用などの製剤として1965年頃から医薬品として用いられていた。

眼科領域においては、トリアムシノロンアセトニドを硝子体手術時の硝子体の可視化や黄斑浮腫の治療での使用が報告されていたが、トリアムシノロンアセトニド製剤の眼局所への投与は効能・効果として認められておらず、また、ベンジルアルコールなどの添加物を含有するため、これら添加物を含有していない製剤の開発が望まれていた。

このような状況を踏まえ、わかもと製薬株式会社は、添加物を含まない眼科用トリアムシノロンアセトニド製剤の開発を目指し、2010年10月に硝子体手術時の硝子体可視化剤として製造販売承認を取得し、さらに2012年11月に糖尿病黄斑浮腫治療剤として効能・効果追加承認を、2017年3月には「テノン嚢下投与」の投与経路追加承認を取得し、「糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症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に対する浮腫軽減」の効能・効果を追加した。

なお、投与経路追加承認に伴い、2017年5月に「マキユエイド硝子体内注用40mg」から「マキユエイド眼注用40mg」に販売名を変更した。

2019年3月、硝子体手術時の硝子体可視化及び糖尿病黄斑浮腫（硝子体内投与）に対する再審査結果を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本邦初の眼科用トリアムシノロンアセトニド製剤である。

添加物を含有していない。

#### 【硝子体内投与】

#### 【硝子体手術時の硝子体可視化】

1. 硝子体手術時に硝子体を可視化する。
2. 国内臨床試験において、総症例 32 例中 2 例 (6.3%) に副作用が認められ、眼圧上昇 1 例 (3.1%) 及び術中低血圧 1 例 (3.1%) だった (承認時)。

#### 【糖尿病黄斑浮腫】

1. LPS 刺激によるマウス・マクロファージ様細胞株からの炎症性メディエーター (PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ ) の産生抑制を示した。(in vitro)
2. 糖尿病ラットモデルで生じる硝子体中 VEGF 濃度の上昇を抑制した。(ラット)
3. 単回投与後 12 週において視力の改善が認められた。
4. 国内臨床試験において、総症例 45 例中 27 例 (60.0%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は、眼圧上昇 9 例 (20.0%)、白内障 8 例 (17.8%)、飛蚊症 5 例 (11.1%)、視力低下 4 例 (8.9%)、硝子体内薬物拡散 4 例 (8.9%)、血中ブドウ糖増加 3 例 (6.7%) だった (効能追加時)。
5. 重大な副作用として、白内障、眼圧上昇、眼内炎、緑内障があらわれ、外科的処置を必要とすることがある。主な副作用として、硝子体内薬物拡散、飛蚊症があらわれることがある。

## I. 概要に関する項目

### [テノン嚢下投与]

1. 中心窩平均網膜厚を有意に抑制した。
2. 糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 122 例中 42 例 (34.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は眼圧上昇 18 例 (14.8%)、血中コルチゾール減少 9 例 (7.4%)、白内障 7 例 (5.7%)、結膜充血 7 例 (5.7%) だった (投与経路追加時)。
3. 重大な副作用として、白内障、眼圧上昇、緑内障があらわれ、外科的処置を必要とすることがある。主な副作用として、結膜充血があらわれることがある。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

マキュエイド眼注用 40mg

(2) 洋名

MaQaid OPTHALMIC INJECTION 40mg

(3) 名称の由来

「黄斑」を意味するマキュラ maculaと「助ける」を意味するエイド aidから命名

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トリアムシノロンアセトニド (JAN)

(2) 洋名(命名法)

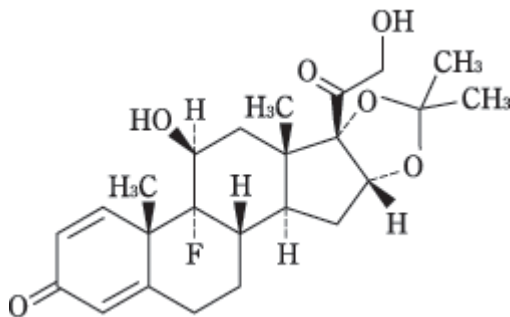
Triamcinolone Acetonide (JAN、USP、EP)

Triamcinolone (INN)

(3) ステム

局所適用ステロイド：-onide

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>

分子量：434.50

### 5. 化学名(命名法)

9-Fluoro-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：WP-0508

## II. 名称に関する項目

### 7. CAS登録番号

76-25-5



---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

アセトン又は1,4-ジオキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約290℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+100 ～+107° (乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「トリアムシノロンアセトニド」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

日局「トリアムシノロンアセトニド」の定量法 (液体クロマトグラフィー) による。

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：注射剤（用時懸濁して用いる粉末）

外観及び性状：白色の結晶性の粉末

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

本品 1 g に生理食塩液 25mL を加えて 5 分間振り混ぜた後ろ過した液

pH : 4.0~7.0

浸透圧比 : 0.9~1.1（生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40mg を含有する。

#### (2) 添加物

マキュエイドは、添加物を使用していない。

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

#### [共通]

- 1) マキュエイドは保存剤を含有していないため、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。  
生理食塩液で調製後は 48 時間以内、眼灌流液で調製後は 6 時間（オキシグルタチオン眼灌流・洗淨液の場合）または 9 時間（ブドウ糖・無機塩類配合剤眼内灌流・洗淨液の場合）以内に使用すること<sup>1)</sup>。
- 2) 1 バイアルを複数の患者に使用しないこと。また、残薬は廃棄すること。

#### [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

- 1) マキュエイド 1 バイアルに 1 mL 以上（トリアムシノロンアセトニド濃度 10mg/mL の場合、4 mL）の生理食塩液又は眼灌流液を加え、10 秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、必要量を吸引する。
- 2) 注入直前にシリンジを図のように 10 秒間再攪拌して硝子体内に注入する。

## [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

- 1) マキュエイド1バイアルに1 mLの生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、0.1mL以上を吸引する。
- 2) 投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して0.1mLを硝子体内に投与する。

## [テノン囊下投与]

- 1) マキュエイド1バイアルに1 mLの生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、0.5mL以上を吸引する。
- 2) 投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して0.5mLをテノン囊下に投与する。



## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

硝子体内もしくはテノン囊下投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して投与すること。



## 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、エンドトキシン（長期保存試験及び加速試験）、不溶性微粒子試験、無菌試験（長期保存試験及び加速試験）、粒度試験（長期保存試験及び加速試験）、含量

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>2)</sup>	25℃、60%RH、 暗所	ガラスバイアル (紙箱入り)	39 ヶ月	規格に適合
加速試験 <sup>3)</sup>	40℃、75%RH、 暗所	ガラスバイアル (紙箱入り)	6 ヶ月	規格に適合
苛酷試験 <sup>4)</sup>	50℃、暗所	ガラスバイアル (紙箱入り)	60 日	規格に適合
	60℃、暗所	ガラスバイアル (紙箱入り)	30 日	規格に適合
苛酷試験 (光) <sup>5)</sup>	室温 白色蛍光ランプ	ガラスバイアル (横倒し)	120 万 Lx・hr	規格に適合
	室温 白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル (横倒し)	120 万 Lx・hr + 200W・hr/m <sup>2</sup>	規格に適合

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 溶解後の安定性

###### (1) 生理食塩液懸濁後の安定性<sup>1)</sup>

試験項目：確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、粒度試験（添加量 8mL のみ実施）、含量

	添加量	保存条件	保存期間	結果
生理食塩液	1mL	室温、遮光	48 時間	変化なし
	8mL			

###### (2) 眼灌流液懸濁後の安定性<sup>1)</sup>

試験項目：確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、粒度試験、含量

眼灌流液	添加量	アドレナリン注 添加*	保存条件	保存期間	結果
オキシグルタチオン 眼灌流・洗浄液	1mL	無し	室温、遮光	6 時間	変化なし
	8mL				
	1mL	有り	室温、遮光	6 時間	変化なし
	8mL				
ブドウ糖・無機塩類 配合剤 眼内灌流・ 洗浄液	1mL	無し	室温、遮光	9 時間	変化なし
	8mL				
	1mL	有り	室温、遮光	9 時間	変化なし
	8mL				

\*：アドレナリン注射液 1mg の添加濃度は、眼灌流液の 0.1%とした。

注意) マキュエイドは保存剤を含有していないため、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、1 バイアルを複数の患者に使用せず、残薬は廃棄すること。

##### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

##### 8. 生物学的試験法

該当しない

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 日局「紫外可視吸光度測定法」による。
- (2) 日局「赤外吸収スペクトル測定法」による。

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー」による。

##### 11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

14,15-デヒドロトリアムシノロンアセトニド、1,2-ジヒドロトリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 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10mg/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0.05～0.4mL）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、40mg/mLを超えないこと。

#### [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40mg/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0.1mL）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40mg/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20mg（懸濁液として0.5mL）をテノン嚢下に投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

##### [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】、[テノン嚢下投与]

1. 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ヵ月以上の間隔をあけて行うこと。**糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体内投与の場合**は、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再投与すること。
2. 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。  
なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

(解説)

#### 1. [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

本剤を長期に投与した臨床データは少なく、安全性及び有効性は確立されていない。また、本薬の複数回投与に伴い白内障及び眼圧上昇の発現リスクの上昇が示唆されていること、糖

尿病黄斑浮腫に対して本薬を硝子体内投与した文献（IVTA文献）についての調査結果でも、再投与を行なった報告では白内障手術施行率が高かったことから、継続的な長期投与は避けるべきと考え、注意喚起した。

再投与は、本剤の国内臨床試験（WP0508-1001試験）で採用された再投与基準、IVTA文献の調査結果及び国内臨床試験（WP0508-1001試験及びWP0508-4002試験）において投与3ヵ月時点で約半数の患者の眼内に本剤粒子の残存が認められていることから、投与間隔を3ヵ月以上あけることとした。また、本剤粒子の消失速度には個体差があることから、細隙灯顕微鏡検査等で本剤粒子の消失を確認した後、投与することとした。

再投与は、有効性の評価を定期的な視力のモニタリングで行い、治療の有益性と危険性を慎重に評価し、有益性があると判断された場合のみ実施すること。

本剤の再投与が有益と考えられる症例は、本剤投与により黄斑浮腫の改善が認められ、かつ視力改善が認められた症例である。

### 〔テノン嚢下投与〕

本剤を長期に投与した臨床データは少なく、安全性及び有効性は確立されていない。また、糖尿病黄斑浮腫を対象としたWP0508-4003ST試験において、2回以上の投与が行われた症例は、投与期間1年間、回数も限定されたものだった。さらに、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験においては、網脈静脈閉塞症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に対する再投与を実施していないことから、有効性及び安全性が確立していないことを注意喚起することとした。WP0508-4003ST試験における再投与後の有害事象は、初回投与とほぼ同様であり、現時点では再投与によるリスク変化を示唆するものではなく、また硝子体内投与より発現率、程度は低いものの、眼局所において硝子体内投与と同様の副作用がみられた。このことから、本剤の再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、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のみ行うことを注意喚起した。また、WP0508-4003ST試験の再投与基準、文献報告における再投与間隔より、再び投与する必要がある場合は、3ヵ月以上の間隔をあけることとした。

## 2. 〔硝子体内投与〕〔糖尿病黄斑浮腫〕

本剤を両眼に投与した臨床データはなく、安全性及び有効性は確立していない。両眼同時治療が必要となる場合には、治療の有益性と危険性を慎重に評価し、有益性があると判断された場合にのみ実施すること。特に初回治療時には、本剤が当該患者に初めて投与されることから、ショック及びアナフィラキシーの発現を含む不測の事態を考慮し、両眼同日投与は避け、まず片眼に投与し、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

### 〔テノン嚢下投与〕

硝子体内投与と同様に、WP0508-4003ST試験において両眼同時投与を行っていないため、安全性及び有効性は確立していない。また、WP0508-4003ST試験、WP0508-4005ST試験において、外科的処置を伴う白内障、文献報告より、眼圧上昇、白内障等の外科的処置を伴う重篤な副作用が報告されていることから、特に初回治療においては、両眼同日投与は避け、まず片眼に投与し、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

phase	試験番号	対象	薬物動態	有効性	安全性	概要
I / II	WP0508-1001	日本人 糖尿病黄斑浮腫患者	◎	○	◎	マキュエイド 1mg、4mg あるいは 8mg を被験者の片眼に硝子体内投与した場合の有効性、安全性及び血漿中薬物濃度を検討。
II / III	WP0508-4002	日本人 糖尿病黄斑浮腫患者	—	◎	◎	非投与群を対照としてマキュエイド 4mg あるいは 8mg を被験者の片眼に硝子体内投与した場合の有効性及び安全性を検討。
III	WP0508-4001	日本人 硝子体手術適応患者	◎	◎	◎	マキュエイド 0.5~4mg を硝子体手術時に投与し、硝子体手術時の硝子体の可視化の程度、安全性、及び血漿中薬物濃度を検討。
II / III	WP0508-4003ST	日本人 糖尿病黄斑浮腫患者	◎	◎	◎	マキュエイド (20 mg, 40 mg) をテノン嚢下に投与し、臨床的有効性について非投与群を対照とした単回投与後の優越性を検証し、安全性及び血漿中薬物濃度を確認。並びに、再投与による安全性及び有効性への影響を検討。
III	WP0508-4004ST	日本人 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者	—	◎	◎	マキュエイド 20 mg をテノン嚢下に単回投与し、有効性及び安全性について検討。
III	WP0508-4005ST	日本人 非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫患者	—	◎	◎	マキュエイド 20 mg をテノン嚢下に単回投与し、有効性及び安全性について検討。

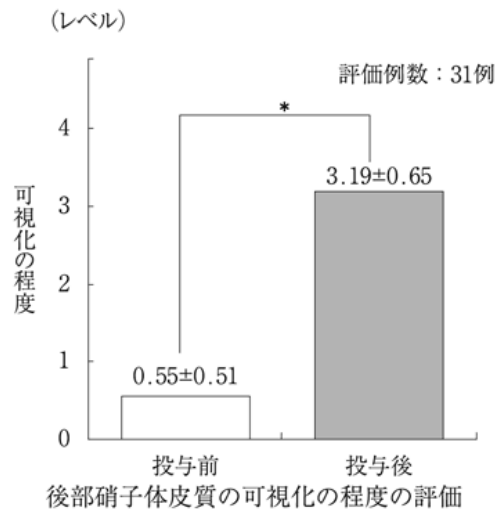
◎ : 評価対象、○ : 参考資料、— : 非検討もしくは評価の対象とせず



(2) 臨床効果

【硝子体内投与】【硝子体手術時の硝子体可視化】

硝子体手術が施術される日本人患者 32 例を対象とした非遮蔽非対照の第Ⅲ相臨床試験において、硝子体手術時にマキュエイド 0.5 ～3.8 mg を投与し、中央判定により 5 段階（レベル 0～4）で評価した可視化の程度は下図のとおりであり、投与前後で統計学的な有意差が認められた（\* ;  $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）<sup>6)</sup>。



Mean ± S.D. , n=31

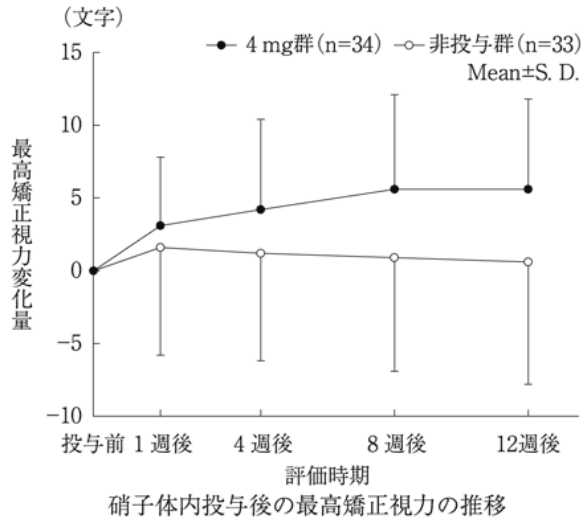
\* $p < 0.0001$ , Wilcoxon 符号付順位和検定

6) 眼科手術補助剤マキュエイド眼注用 40mg の臨床試験（社内資料）

V. 治療に関する項目

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

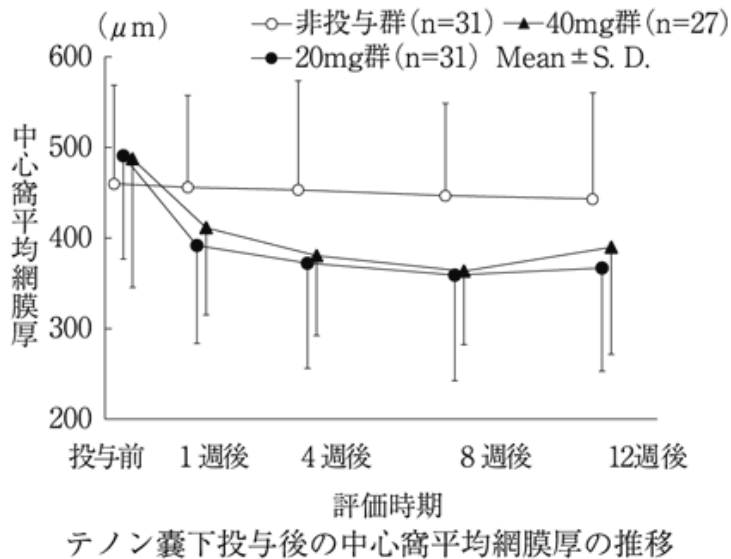
日本人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした単遮蔽（患者遮蔽）無作為化並行群間比較試験において、マキュエイドを単回硝子体内投与した結果、初回投与後12週までで最も遅く観察されたデータ（最終評価時）のETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアについて、4 mg 群において非投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.05$ 、スクリーニング時の値を共変量とした共分散分析）<sup>7)</sup>。



7) 小椋祐一郎 他：あたらしい眼科. 31 (12) , 1876-1884, 2014

[テノン囊下投与]【糖尿病黄斑浮腫】

日本人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした二重遮蔽（患者・評価者遮蔽）無作為化並行群間比較試験において、マキュエイドを単回テノン囊下投与した結果、初回投与後12週までで最も遅く観察されたデータ（最終評価時）の中心窩平均網膜厚について、20mg 群において非投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.025$ 、スクリーニング時の値を共変量とした共分散分析）<sup>8)</sup>。



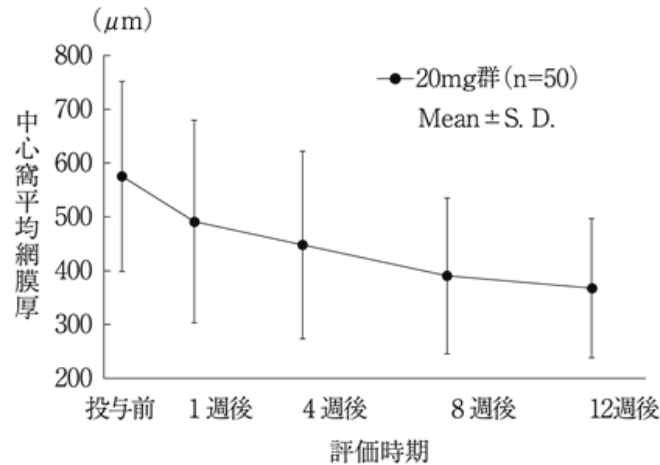
8) マキュエイド眼注用40mgのテノン囊下投与による糖尿病黄斑浮腫を対象とした第II/III相試験（社内資料）

注) マキュエイドの承認された用量は20mgである

[テノン嚢下投与]【網膜静脈閉塞症】

日本人網膜静脈閉塞症患者\*を対象とした非遮蔽非対照の第III相試験において、マキュエイド20mgを単回テノン嚢下投与した結果、投与後12週までで最も遅く観察されたデータ(最終評価時)の中心窩平均網膜厚変化量は $-150.0 \pm 179.12$  (95%信頼区間:  $-200.9 \sim -99.1$ )  $\mu\text{m}$ であった<sup>9)</sup>。

\*患者内訳: 網膜静脈分枝閉塞症45例、網膜中心静脈閉塞症5例。(網膜静脈閉塞症に伴う)黄斑浮腫の罹病期間3ヵ月未満41例、3ヵ月以上9例。

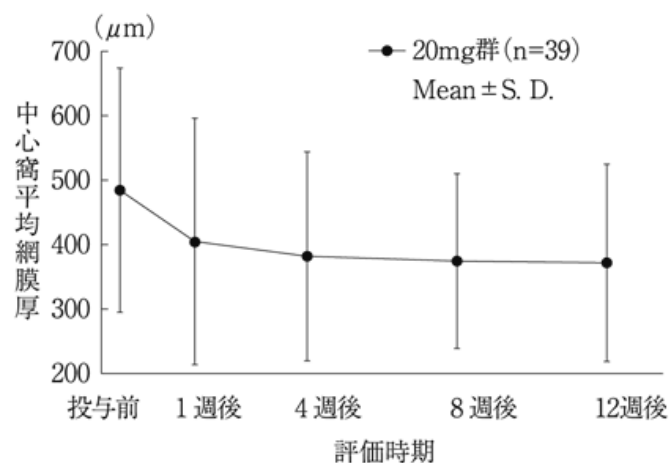


テノン嚢下投与後の中心窩平均網膜厚の推移

9) マキュエイド眼注用40mgのテノン嚢下投与による網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を対象とした第III相試験 (社内資料)

[テノン嚢下投与]【非感染性ぶどう膜炎】

日本人非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした非遮蔽非対照の第III相試験において、マキュエイド20mgを単回テノン嚢下投与した結果、投与後8週までで最も遅く観察されたデータ(最終評価時)の中心窩平均網膜厚変化量は $-114.0 \pm 144.59$  (95%信頼区間:  $-160.9 \sim -67.1$ )  $\mu\text{m}$ であった<sup>10)</sup>。



テノン嚢下投与後の中心窩平均網膜厚の推移

10) マキュエイド眼注用40mgのテノン嚢下投与による非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を対象とした第III相試験 (社内資料)

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

[硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

[テノン嚢下投与]【糖尿病黄斑浮腫】

[テノン嚢下投与]【網膜静脈閉塞症】

[テノン嚢下投与]【非感染性ぶどう膜炎】

該当資料なし

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

マキュエイド1mg、4mg、8mgを糖尿病黄斑浮腫患者の硝子体内に投与し、単回投与後の有効性及び安全性を探索的に比較し、至適用量を検討した。更に、再投与時の有効性及び安全性を検討し、投与回数の影響を検討した。

試験デザイン	多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験
対象	両眼又は片眼に糖尿病黄斑浮腫を有する患者
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢が満20歳以上の者</li> <li>2) 男性あるいは閉経後2年以上経過している女性</li> <li>3) 2型糖尿病と診断された者(日本糖尿病学会の診断基準(1999年))</li> <li>4) 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た者《対象眼》(AAO糖尿病網膜症重症度新分類(2002年))</li> <li>5) 最高矯正視力が、logMAR視力で0.3以上1.0以下(小数視力換算で0.1以上0.5以下)である者《対象眼》</li> <li>6) 光干渉断層計で測定した中心窩平均網膜厚が250<math>\mu</math>m以上である者《対象眼》</li> <li>7) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者</li> </ol>
主な除外基準	<p>【既往歴・合併症】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性症もしくは偽水晶体嚢胞様黄斑浮腫等、黄斑浮腫に影響を与える疾患を有する者《対象眼》</li> <li>2) 重度(1乳頭径以上)の黄斑虚血を有する者《対象眼》</li> <li>3) 重度の(手術適応となる)網膜前膜を有する者《対象眼》</li> <li>4) 強膜の菲薄化もしくは拡張の見られる者《対象眼》</li> <li>5) 虹彩ルベオーシスを認める者《対象眼》</li> <li>6) 緑内障もしくは高眼圧症(眼圧が21mmHgより高い)の既往又は合併を有する者《対象眼》</li> <li>7) ヘルペス性感染の既往歴のある者《対象眼もしくはその周辺》</li> <li>8) 透光体混濁(網膜前・硝子体出血又は水晶体混濁等)症を認め、細隙灯顕微鏡検査あるいは眼底撮影等の評価が困難な者《対象眼》</li> <li>9) 活動性の眼感染(細菌、ウイルス、寄生虫、真菌等)もしくは非活動性のトキソプラズマ症が認められる者《いずれかの眼》</li> <li>10) 中心性漿液性網脈絡膜症の既往又は合併のある者《いずれかの眼》</li> <li>11) コントロール不能な全身性疾患を有する者</li> </ol>

	<p>12) 全身衰弱、心疾患、脳血流障害もしくは肝硬変の者</p> <p>13) HbA<sub>1c</sub>が9.0%以上の者</p> <p>14) 血清クレアチニン濃度が2.0mg/dL以上の者</p> <p><b>【治療歴】</b></p> <p>15) 薬剤の硝子体内投与の既往を有する者《対象眼》</p> <p>16) 硝子体手術の既往を有する者《対象眼》</p> <p>17) 本剤投与前24週以内に副腎皮質ステロイド薬をテノン嚢下あるいは球後に投与された者《対象眼》</p> <p>18) 本剤投与前24週以内に免疫抑制薬、免疫調節薬、代謝拮抗薬及び(あるいは)アルキル化薬を投与された者、あるいは治験期間中の投与が見込まれる者</p> <p>19) 本剤投与前24週以内に白内障手術の既往を有する者、あるいは治験期間中に白内障手術が必要と見込まれる者《対象眼》</p> <p>20) 本剤投与前24週以内に高圧酸素療法、星状神経節ブロックの既往を有する者、あるいは治験期間中に必要と見込まれる者《対象眼》</p> <p>21) 本剤投与前24週以内に血液透析もしくは腹膜透析の既往を有する者、あるいは治験期間中に必要と見込まれる腎機能不全の者</p> <p>22) 本剤投与前16週以内にインスリンを投与開始もしくは投与量を変更した者、あるいは治験期間中の投与開始もしくは投与量変更が見込まれる者</p> <p>23) 本剤投与前12週以内にレーザー治療(光線力学療法、網膜光凝固等)を含む内眼手術の既往を有する者《対象眼》</p> <p>24) 本剤投与前4週以内に副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性抗炎症点眼剤、経口炭酸脱水酵素阻害薬及び(あるいは)抗凝血薬を投与された者、あるいは治験期間中の投与が見込まれる者</p> <p>25) 治験期間中に眼科手術が予定されている者《対象眼》</p> <p><b>【薬剤アレルギー等】</b></p> <p>26) 副腎皮質ステロイド薬投与による眼圧上昇の経験がある者《いずれかの眼》</p> <p>27) 治験に使用するトリアムシノロンアセトニド、フルオレセイン、散瞳薬、抗菌点眼剤、局所麻酔薬等に対して薬物アレルギー又は過敏症がある者</p> <p>28) 検査に必要な十分な散瞳が得られない者《いずれかの眼》</p> <p><b>【その他】</b></p> <p>29) 本剤投与前16週以内に他の治験に参加したことのある者</p> <p>30) 規定された来院日の来院が不可能な者</p> <p>31) その他、治験責任医師あるいは治験分担医師が不適と判断する者</p>
試験方法	マキュエイド1mg、4mgあるいは8mgを患者の片眼に硝子体内投与した。12週の経過観察後、「再投与の判断基準」を満たしている被験者には、同一眼に、同用量を再投与できるものとした。再投与間隔は、前回投与より12週以上24週以内とした。
有効性 評価項目	(1)logMAR 視力による最高矯正視力(改善率、実測値、変化量) (2)中心窩平均網膜厚(実測値、変化量)

## V. 治療に関する項目

### 【結果】

＜有効性評価項目＞

#### (1) logMAR 視力による最高矯正視力(改善率、実測値、変化量)

平均の logMAR 視力の推移において、1mg 群では投与 4 週後に最高矯正視力(0.41 ±0.184、平均値±標準偏差、以下同じ)、4mg 群では投与 8 週後に最高矯正視力(0.46± 0.158)、8mg 群では投与 12 週後に最高矯正視力(0.34±0.170)を示した。

logMAR 視力改善率の推移について、投与 12 週後において 1mg 群では 3 段階超改善 1 例(12.5%)、2 段階改善 1 例(12.5%)、4mg 群では 3 段階超改善 3 例(30.0%)、2 段階改善 0 例(0.0%)、8mg 群では 3 段階改善 1 例(10.0%)、 2 段階改善 3 例(30.0%)であった。

#### (2) 中心窩平均網膜厚(実測値、変化量)

最小中心窩平均網膜厚は、1mg 群及び 4mg 群で投与 4 週後に 333.9±105.57µm 及び 288.7±45.62µm、8mg 群で投与 8 週後に 242.6±32.64µm を示した。

中心窩平均網膜厚カテゴリー化値の推移について、投与 12 週後において 1mg 群では減(有効)2 例(33.3%)、4mg 群では減(有効)5 例(50.0%)、8mg 群では減(有効)9 例(90.0%)であった。

＜安全性＞

[副作用]

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	8 mg 群			4 mg 群			1 mg 群		
	発現 被験 者数	発現 率 (%)	発現 件数 (件)	発現 被験 者数	発現 率 (%)	発現 件数 (件)	発現 被験 者数	発現 率 (%)	発現 件数 (件)
解析対象被験者数	11			11			11		
眼 眼障害	8	(72.7)	13	5	(45.5)	6	2	(18.2)	3
水晶体混濁	5	(45.5)	5	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
視力低下	4	(36.4)	4	4	(36.4)	4	0	(0.0)	0
硝子体浮遊物	4	(36.4)	4	1	(9.1)	1	2	(18.2)	3
眼の異物感	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
傷害, 中毒および処置合併症	2	(18.2)	2	1	(9.1)	1	2	(18.2)	2
眼内異物	2	(18.2)	2	1	(9.1)	1	2	(18.2)	2
臨床検査	4	(36.4)	4	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1
眼圧上昇	4	(36.4)	4	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1
眼 臨床検査	1	(9.1)	2	4	(36.4)	7	2	(18.2)	4
以 血中カリウム増加	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(9.1)	1
外 血中トリグリセリド増加	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1
血中ブドウ糖増加	1	(9.1)	1	2	(18.2)	2	1	(9.1)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	2	(18.2)	2	1	(9.1)	1
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	1	(9.1)	2	0	(0.0)	0

MedDRA/J ver.14.1

1mg 群、4mg 群、8mg 群において追跡期間も含めて臨床的に危惧すべき有害事象はみられなかった。

マキュエイドの投与 24 ヶ月後までの忍容性が確認された。

なお、有用性に関しては、中心窩平均網膜厚において 1mg 群、4mg 群及び 8mg 群のいずれの用量においても、最高矯正視力においては 8mg 群で改善効果がみられた。総じて 8mg 群が最も強い効果を示したが、重要な有害事象である水晶体混濁の例数に関しては、4mg に比して 8mg 群で多いことから、次相試験では 8mg 群の有用性の検証を非投与群との比較により実施し、さらに 4mg 群に関しても多重性を考慮した解析法により有用性を評価し、これらの結果から臨床用量を判断していく。また、今回、再投与症例は 2 例であったが、2 回投与では有効性がみられ、安全性への影響に関しても、初回投与とほぼ同程度であった。

注意) [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】の用法・用量

トリアムシノロンアセトニドとして4mg（懸濁液として0.1mL）を硝子体内に投与する。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

[硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

該当資料なし

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

マキュエイド4mg又は8mgを糖尿病黄斑浮腫患者に単回硝子体内投与し、非投与群を対照に、優越性の検証及び安全性を確認した。

試験デザイン	多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験
対象	糖尿病黄斑浮腫を有する患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢が 20 歳以上</li> <li>・ 2 型糖尿病 [日本糖尿病学会の診断基準 (1999 年)]</li> <li>・ 対象眼が非増殖糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫</li> <li>・ 対象眼の最高矯正視力 (ETDRS 視力) が 35 文字から 70 文字 (小数視力換算で 0.1 以上 0.5 以下)</li> <li>・ 対象眼の中心窩平均網膜厚が、光干渉断層計による測定で 300<math>\mu</math>m 以上</li> <li>・ 対象眼の眼圧が 21 mmHg 以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ いずれかの眼に、活動性の眼感染または非活動性のトキソプラズマ症が認められる</li> <li>・ 対象眼に緑内障および高眼圧症を有する、または既往歴がある</li> <li>・ HbA<sub>1c</sub> が 10.0%以上、血清クレアチニンが 2.0mg/dl 以上</li> <li>・ 対象眼に硝子体手術の既往を有する</li> <li>・ 対象眼への薬剤の硝子体内投与が治験薬投与前 52 週以内に実施</li> <li>・ 対象眼への副腎皮質ステロイド薬のテノン囊下または球後への投与が、治験薬投与前 24 週以内に実施</li> <li>・ 対象眼へのレーザー治療または硝子体手術以外の内眼手術が、治験薬投与前 12 週以内に実施</li> <li>・ 副腎皮質ステロイド薬、経口炭酸脱水酵素阻害薬、ワルファリンおよびヘパリンの投与が、治験薬投与前 4 週以内に実施</li> </ul>
試験方法	<p>投与群：マキュエイド 4mg 又は 8mg を含有する生理食塩懸濁液 0.1mL を硝子体内に単回投与した。</p> <p>非投与群：投与部位に注射筒の先を当てる処置を行った。</p>
主要評価項目	投与又は処置後 12 週目 (最終評価時 <sup>注1</sup> ) の最高矯正視力《ETDRS 視力》 注 1：投与後 1 ～ 12 週の範囲内で一番遅く観察されたもの
副次的評価項目	最高矯正視力 (ETDRS 視力) の推移 中心窩平均網膜厚の推移

V. 治療に関する項目

【結果】

<主要評価項目>

最終評価時の最高矯正視力 (FAS)

	8mg 群と非投与群の比較		4mg 群と非投与群の比較	
	投与群 (33 例)	非投与群 (33 例)	投与群 (34 例)	非投与群 (33 例)
スクリーニング時の データで調整後の値	61.8±1.2	57.8±1.2	61.8±1.2	57.1±1.2
非投与群との差 (95% 信頼区間)	4.0±1.7 (0.6~7.5) p=0.022*		4.7±1.7 (1.3~8.1) p=0.008**	

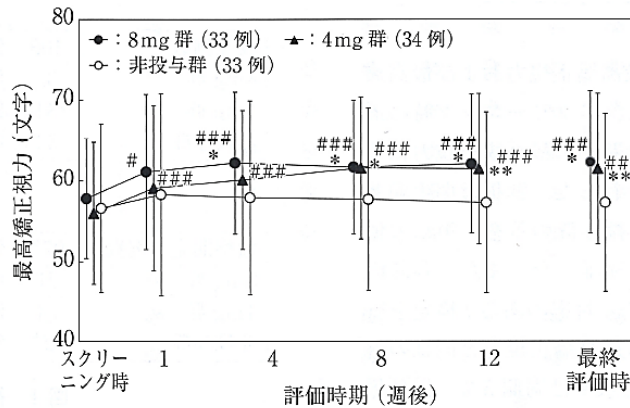
平均値±標準誤差

p: スクリーニング時のデータを共変量とした共分散分析、\*: p<0.05、\*\*: p<0.01

<副次的評価項目>

〔最高矯正視力の推移〕 (FAS)

投与後 12 週までの各時点の最高矯正視力の推移は、8mg 群、4mg 群ともスクリーニング時に比べ投与後 1 週より有意な改善が認められ (それぞれ p<0.05、p<0.001、スクリーニング時の値に対する対応のある t 検定) 投与後 4 週、8 週、12 週と改善が持続した (いずれも p<0.001)。



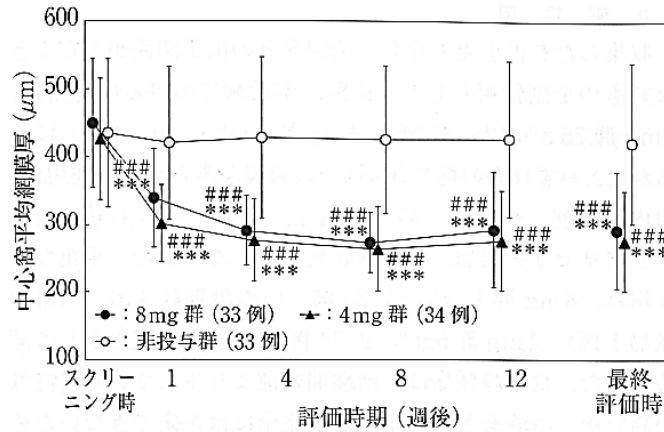
最高矯正視力の推移 (FAS)

各ポイントは平均値±標準偏差で表示。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, 非投与群に対するスクリーニング時の値を共変量とした共分散分析に基づく群間比較。#: p<0.05, ###: p<0.001, スクリーニング時の値に対する対応のある t 検定。



〔中心窩平均網膜厚の推移〕 (FAS)

投与後 12 週までの各時点の中心窩網膜厚の推移は、8mg 群、4mg 群ともスクリーニング時に比べ投与後 1 週より有意な改善が認められ (### :  $p < 0.001$ 、スクリーニング時の値に対する対応のある  $t$  検定) 投与後 4 週、8 週、12 週と改善が持続した (いずれも  $p < 0.001$ )。



中心窩平均網膜厚の推移 (FAS)

各ポイントは平均値±標準偏差で表示. \*\*\* :  $p < 0.001$ , 非投与群に対するスクリーニング時の値を共変量とした共分散分析に基づく群間比較. ### :  $p < 0.001$ , スクリーニング時の値に対する対応のある  $t$  検定.

<安全性>

〔副作用〕

8 mg 群で 75.8% (25/33 例)、4 mg 群で 55.9% (19/34 例) に副作用がみられた。いずれかの群で 5%以上の発現がみられた副作用は、白内障進展、飛蚊症、硝子体内薬物拡散、眼圧上昇、血中グリセリド増加、糖尿病悪化であった。また、重篤な副作用は、8 mg 群 12.1% (4/33 例：白内障進展 3 例、食道静脈瘤 1 例)、4mg 群 5.9% (2/34 例：白内障進展 2 例) に認められた。

7) 小椋祐一郎 他 あたらしい眼科 31 (12) 1876-1884.2014

注意) 【硝子体内投与】【糖尿病黄斑浮腫】の用法・用量

トリアムシノロンアセトニドとして 4mg (懸濁液として 0.1mL) を硝子体内に投与する。

## V. 治療に関する項目

### 【テノン嚢下投与】【糖尿病黄斑浮腫】

マキユエイド20mg 又は40mg を糖尿病黄斑浮腫患者にテノン嚢下投与し、単回投与後の臨床的有効性について非投与群を対照に優越性の検証及び安全性を確認した。並びに、再投与による安全性及び有効性への影響を検討した。また、至適用量の検討を行った。

試験デザイン	多施設共同無作為化二重遮蔽試験
対象	糖尿病黄斑浮腫を有する患者* ※： 増殖糖尿病網膜症患者に対する有効性及び安全性は検討していない。(登録基準3) 参照)
主な登録基準	(すべて満たす者) 1) 年齢が満 20 歳以上 80 歳未満 2) 2 型糖尿病 [日本糖尿病学会の診断基準 (1999 年)] 3) 対象眼が、非増殖糖尿病網膜症 (軽症～重症) に伴う黄斑浮腫 [AAO 糖尿病網膜症重症度新分類 (2002 年)] 4) 対象眼の最高矯正視力 (ETDRS 視力) が、35 文字から 70 文字 (小数視力換算で 0.1 以上 0.5 以下) 5) 対象眼の中心窩平均網膜厚が、光干渉断層計 (以下、OCT) による測定で 300µm 以上 6) 対象眼の眼圧が 21mmHg 以下 7) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる
主な除外基準	(いずれかに該当する者) 【現病歴・既往歴】 1) 対象眼に、以下の症状を有する者 ・ 網膜静脈分枝閉塞症 ・ 網膜中心静脈閉塞症 ・ ぶどう膜炎 ・ 加齢黄斑変性症 ・ 偽 (無) 水晶体眼性嚢胞様黄斑浮腫 ・ 中心窩における明らかな漿液性網膜剥離 ・ 中心窩における、視力に影響を与えるほどの硬性白斑 ・ 重度の (1 乳頭径以上) 黄斑虚血 ・ 重度の (手術適応となる) 黄斑上膜 ・ 中心性漿液性網脈絡膜症 ・ 虹彩ルベオーシス ・ 強度近視 2) 対象眼に、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、又は OCT による中心窩平均網膜厚の評価及び測定が困難なほどの透光体混濁を認める 3) いずれかの眼に、活動性の眼感染又は非活動性のトキソプラズマ症を認める 4) 対象眼に、緑内障、高眼圧症、又はその既往歴 (術後高眼圧を除く) 5) 対象眼、又はその周辺に、ヘルペス性感染の既往歴 6) コントロール不能な全身性疾患 7) 全身衰弱、重篤な心疾患、重篤な脳血流障害、又は肝硬変 8) HbA1c が 10.5% 以上 (NGSP 値) 9) 血清クレアチニン 2.0mg/dL 以上 【治療歴】 10) 対象眼への硝子体手術が、本剤投与前 52 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込 11) 対象眼への副腎皮質ステロイド薬のテノン嚢下、又は球後への投与が、本剤投与前 36 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込 12) 以下の処置が、本剤投与前 24 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込 ・ 対象眼への薬剤の硝子体内投与 ・ 免疫抑制薬、免疫調節薬、代謝拮抗薬及び (又は) アルキル化薬の投与 ・ 高圧酸素療法又は星状神経節ブロック ・ 血液透析又は腹膜透析 13) 対象眼への以下の処置が、本剤投与前 12 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ レーザー治療</li> <li>・ 内眼手術</li> <li>14) インスリンの投与開始、又は処方変更が、本剤投与前 12 週以内に実施又は観察期間中に実施見込</li> <li>15) 以下の処置が、本剤投与前 4 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質ステロイド薬*</li> <li>・ 経口炭酸脱水酵素阻害薬</li> <li>・ ワルファリン</li> <li>・ ヘパリンの投与</li> </ul> <p style="margin-left: 40px;">* トリアムシノロンアセトニド以外の外用剤は、頭部・顔面・眼・鼻・耳以外につき使用可能</p> </li> <li>16) 以下の処置が、観察期間中に予定             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象眼への眼科手術、対側眼への内眼手術</li> </ul> <p>【薬剤アレルギー等】</p> </li> <li>17) 副腎皮質ステロイド薬の投与により、点眼薬によるコントロールが不能な眼圧上昇の経験がある</li> <li>18) 治験に使用するトリアムシノロンアセトニド、フルオレセイン、散瞳薬、抗菌薬、局所麻酔薬等に対して薬物アレルギーがある</li> <li>19) 対象眼において十分な散瞳が得られない</li> <p>【その他】</p> <li>20) 妊婦又は授乳婦</li> <li>21) 本剤投与前 16 週以内に他の治験に参加</li> <li>22) 過去に本剤の治験（投与経路によらない）に参加</li> <li>23) 規定された来院日の来院が不可能</li> <li>24) 治験責任医師又は治験分担医師が不適と判断</li> </ul>
試験方法	マキュエイド 20mg 投与群（以下、20 mg 群）及び 40 mg 投与群（以下、40mg 群）、ならびに非投与群を設けた。スクリーニング検査後、被験者を無作為に 20 mg 群、40 mg 群、非投与群に割り付け、投与対象眼に対し 20mg 又は 40mg を含む懸濁液 0.5 mL をテノン嚢下投与、又は注射筒の先を結膜に押し当てる処置を行った。投与後 12 週以降の来院日に、再投与の必要性を検討し、再投与の判断基準に合致した被験者に対して、投与群では同用量、非投与群ではマキュエイド 40 mg を再投与できることとした。再投与可能な期間は初回投与後 1 年以内とし、期間内は繰り返し投与可能とした。
主要評価項目	初回投与後 12 週（最終評価時※）の中心窩平均網膜厚 ※：投与後 12 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点
副次的評価項目	中心窩平均網膜厚の推移 最高矯正視力（ETDRS 視力）の推移

## V. 治療に関する項目

### 【結果】

#### <主要評価項目>

##### [初回投与後12週（最終評価時）の中心窩網膜厚] (FAS)

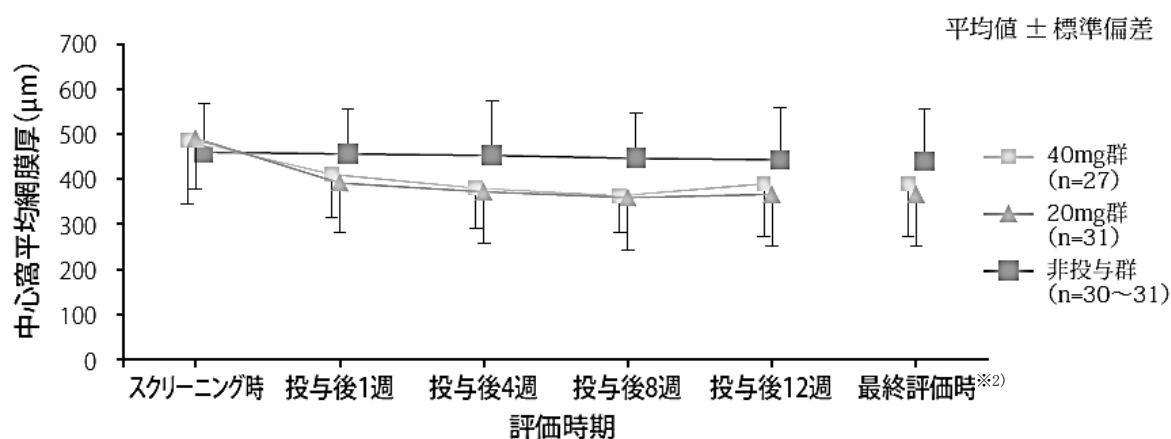
初回投与後12週での中心窩平均網膜厚の非投与群との差の平均値（標準誤差）は、40 mg群で-62.7 (27.88)  $\mu\text{m}$ 、20 mg群で-93.0 (23.80)  $\mu\text{m}$ であった。40 mg群と非投与群の比較では有意差はみられず [p=0.029；スクリーニング値の中心窩平均網膜厚を共変量とした共分散分析（以下同様）]、20 mg群と非投与群の比較で、20 mg群が有意に低値を示した (p<0.001)。

#### <副次的評価項目>

##### [中心窩平均網膜厚の推移] (FAS)

初回投与後12週までの中心窩平均網膜厚の推移は、40 mg群、20 mg群共に、スクリーニング時に比べ1週後より改善がみられ、4週後、8週後、12週後と改善傾向が維持された。非投与群では1週後、4週後、8週後、12週後のいずれにおいても、スクリーニング時に比べ改善はみられなかった。

初回投与後12週のスクリーニング時からの平均変化量（標準偏差）は、40 mg群で-97.8 (153.20)  $\mu\text{m}$  (p=0.003)、20 mg群で-124.1 (103.65)  $\mu\text{m}$  (p<0.001) であった。非投与群では-21.8 (99.91)  $\mu\text{m}$  (p=0.242) であった。



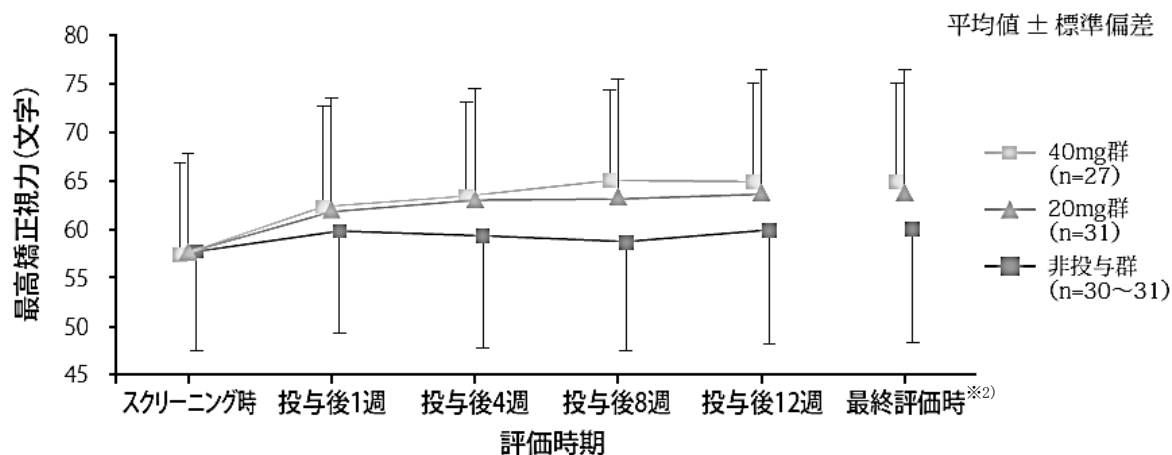
中心窩平均網膜厚<sup>※1)</sup> の推移 (FAS)

※1) 投与対象眼の中心窩平均網膜厚

※2) 投与後12週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

〔最高矯正視力（ETDRS視力）の推移〕（FAS）

初回投与後12週までの最高矯正視力（ETDRS視力）の推移は、40 mg群、20 mg群共に、スクリーニング時に比べ1週後より改善がみられ、4週後、8週後、12週後と改善傾向が維持された。非投与群では1週後に改善がみられたが、4週後、8週後、12週後のいずれにおいても、有意な改善はみられなかった。



最高矯正視力（ETDRS視力）<sup>※1)</sup>の推移（FAS）

※1) 投与対象眼の最高矯正視力

※2) 投与後12週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

＜再投与に関する解析＞

投与回数及び投与間隔

初回投与実施被験者94例（40 mg群で30例、20 mg群で32例、非投与群で32例）のうち、再投与は37例に延べ60回実施された。その内訳は、再投与1回目実施例が37例 [40 mg群で8例、20 mg群で14例、非投与群（再投与時40 mg投与）で15例]、再投与2回目実施例が17例 [40 mg群で7例、20 mg群で6例、非投与群（再投与時40 mg投与）で4例]、再投与3回目実施例が6例 [40 mg群で2例、20 mg群で3例、非投与群（再投与時40 mg投与）で1例] であった。

投与回数及び投与間隔 [投与実施被験者]

	投与回数 (回) 要約統計量			投与間隔 (日) 要約統計量		
	40 mg 群	20 mg 群	非投与群	40 mg 群	20 mg 群	非投与群
総投与患者数	30	32	32	30	32	32
再投与患者数	8	14	15	8	14	15
平均値	2.1	1.6	1.3	157.8	171.3	105.5
標準偏差	0.64	0.84	0.62	79.88	90.40	34.30
最小値	1	1	1	85	89	83
中央値	2.0	1.0	1.0	125.0	120.5	98.0
最大値	3	3	3	288	365	198
再投与実施率 (%)	26.7	43.8	46.9	-	-	-

再投与実施率 (%) = 再投与患者数 / 初回投与患者数 × 100

## V. 治療に関する項目

### <安全性>

#### [有害事象]

- ・(投与開始から初回投与後12ヵ月まで)

20mg 群においては32 例中23 例(71.9%)に、40mg 群においては30 例中23 例(76.7%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、20mg 群では、結膜出血13 例(40.6%)、結膜充血4 例(12.5%)、40mg 群では、結膜出血13 例(43.3%)、結膜充血6 例(20.0%)、鼻咽頭炎5 例(16.7%)、結膜浮腫及び眼圧上昇が各4 例(13.3%)、水晶体混濁3 例(10.0%)であった。

#### (再投与時)

20mg 群及び40mg 群において、再投与回数別の有害事象発現状況は次のとおりであった。

再投与回数	20mg群			40mg群		
	1	2	3	1	2	3
評価例数	14例	6例	3例	8例	7例	2例
有害事象	10例 (71.4%)	6例 (100.0%)	2例 (66.7%)	6例 (75.0%)	5例 (71.4%)	2例 (100.0%)

#### [副作用](再投与後の経過観察を含む全期間)

20mg 群では32 例中9 例(28.1%)に、40mg 群では30 例中15 例(50.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、20mg 群において、眼圧上昇5 例(15.6%)、水晶体混濁3 例(9.4%)、後嚢部混濁及び好中球百分率増加が各2 例(6.3%)で、重篤な副作用は水晶体混濁1 例(3.1%)であった。40mg 群において、水晶体混濁8 例(26.7%)、眼圧上昇7 例(23.3%)で、重篤な副作用は水晶体混濁3 例(10.0%)であった。

### <結果>【至適用量】

本臨床試験での有効性評価、眼圧上昇並びに水晶体混濁等の有害事象及び副作用発現頻度を含む安全性評価、薬物動態(血漿中薬物濃度)の結果より、20mg が推奨用量になるものと考えられた。また、再投与による有効性、安全性については、初回投与時と比較して臨床的なリスク増加が懸念される差異はみられなかったことから、至適用量として20mg(投与用量0.5mL、調製濃度40mg/mL)が選択された。

- 8) マキュエイド眼注用40mgのテノン嚢下投与による糖尿病黄斑浮腫を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験  
(社内資料)

#### 注意) [テノン嚢下投与]【糖尿病黄斑浮腫】の用法・用量

トリアムシノロンアセトニドとして20mg(懸濁液として0.5mL)をテノン嚢下に投与する。

## 2) 比較試験

## [テノン囊下投与]【網膜静脈閉塞症】

マキユエイド20mg を網膜静脈閉塞症（以下、RVO）に伴う黄斑浮腫患者にテノン囊下单回投与した時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同非遮蔽非対照試験
対象	網膜静脈分枝閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者
主な登録基準	<p>(すべて満たす者)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満</li> <li>2) スクリーニング検査来院前 52 週以内に、対象眼が BRVO (Hemi-RVO を含む) 又は CRVO に伴う黄斑浮腫と診断された</li> <li>3) 対象眼の最高矯正視力 (ETDRS 視力) が、35 文字から 80 文字 (小数視力換算で 0.1 以上 0.8 以下)</li> <li>4) 対象眼の中心窩平均網膜厚が、OCT による測定で 300<math>\mu</math>m 以上</li> <li>5) 対象眼の眼圧が 21mmHg 以下</li> <li>6) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる</li> </ol>
主な除外基準	<p>(いずれかに該当する者)</p> <p>【現病歴・既往歴】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 対象眼に、以下の症状を有する者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 虚血型の CRVO (蛍光眼底造影による無灌流領域が 10 乳頭面積以上)</li> <li>・ 糖尿病網膜症</li> <li>・ ぶどう膜炎</li> <li>・ 加齢黄斑変性症</li> <li>・ 偽 (無) 水晶体眼性嚢胞様黄斑浮腫</li> <li>・ 重度の (手術適応となる) 黄斑上膜</li> <li>・ 中心性漿液性網脈絡膜症</li> <li>・ 虹彩ルベオーシス</li> <li>・ 強度近視</li> </ul> </li> <li>2) 対象眼に、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、又は OCT による中心窩平均網膜厚の評価及び測定が困難なほどの透光体混濁を認める</li> <li>3) いずれかの眼に、活動性の眼感染又は非活動性のトキソプラズマ症を認める</li> <li>4) 対象眼に、緑内障、高眼圧症、又はその既往歴 (術後高眼圧を除く)</li> <li>5) 対象眼、又はその周辺に、ヘルペス性感染の既往歴</li> <li>6) コントロール不能な全身性疾患</li> <li>7) 全身衰弱、重篤な心疾患、重篤な脳血流障害、又は肝硬変</li> <li>8) 血清クレアチニン 2.0mg/dL 以上</li> </ol> <p>【治療歴】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9) 対象眼への硝子体手術が、本剤投与前 52 週以内に実施又は観察期間中に実施見込</li> <li>10) 以下の処置が、本剤投与前 24 週以内に実施、又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象眼への副腎皮質ステロイド薬のテノン囊下、又は球後への投与</li> <li>・ 対象眼への薬剤の硝子体内投与</li> <li>・ 免疫抑制薬、免疫調節薬、代謝拮抗薬及び (又は) アルキル化薬の投与</li> <li>・ 高圧酸素療法又は星状神経節ブロック</li> <li>・ 血液透析又は腹膜透析</li> </ul> </li> <li>11) 対象眼への以下の処置が、本剤投与前 12 週以内に実施又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ レーザー治療</li> <li>・ 内眼手術</li> </ul> </li> <li>12) 以下の処置が、本剤投与前 4 週以内に実施又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質ステロイド薬*</li> <li>・ 経口炭酸脱水酵素阻害薬</li> <li>・ ワルファリン</li> <li>・ ヘパリンの投与</li> </ul> </li> </ol> <p>*外用剤は、頭部・顔面・眼・鼻・耳以外につき使用可能</p>

## V. 治療に関する項目

	<p>13) 以下の処置が、観察期間中に予定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象眼への眼科手術、対側眼への内眼手術</li> </ul> <p>【薬剤アレルギー等】</p> <p>14) 副腎皮質ステロイド薬の投与により、点眼薬によるコントロールが不能な眼圧上昇の経験がある</p> <p>15) 治験に使用するトリアムシノロンアセトニド、フルオレセイン、散瞳薬、抗菌薬、局所麻酔薬等に対して薬物アレルギーがある</p> <p>16) 対象眼において、十分な散瞳が得られない</p> <p>【その他】</p> <p>17) 妊婦又は授乳婦</p> <p>18) 本剤投与前 16 週以内に他の治験に参加</p> <p>19) 過去に本剤の治験（投与経路によらない）に参加</p> <p>20) 規定された来院日の来院が不可能</p> <p>21) 治験責任医師又は治験分担医師が不適と判断</p>
試験方法	被験者の投与対象眼に対しマキュエイド 20 mg 含む懸濁液 0.5 mL をテノン嚢下投与した。マキュエイド投与後 12 週を含む各時点における有効性（中心窩平均網膜厚、最高矯正視力（ETDRS 視力）等）及び安全性（眼圧等）の評価を行った。
主要評価項目	投与後 12 週（最終評価時※）の中心窩平均網膜厚 スクリーニング時からの変化量の 95%信頼区間上限が $-100\mu\text{m}$ を下回る こと ※：投与後 12 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点
副次的評価項目	中心窩平均網膜厚の推移 最高矯正視力（ETDRS 視力）の推移

BRVO（Branch Retinal Vein Occlusion）：網膜静脈分枝閉塞症

Hemi-RVO（Hemi-Retinal Vein Occlusion）：半側網膜静脈閉塞症

CRVO（Central Retinal Vein Occlusion）：網膜中心静脈閉塞症



## 【結果】

## ＜主要評価項目＞

投与後 12 週（最終評価時）の中心窩平均網膜厚（FAS）

投与後 12 週（最終評価時）での中心窩平均網膜厚のスクリーニング値からの変化量は $-150.0 \pm 179.12$ （平均値 $\pm$ 標準偏差） $\mu\text{m}$ であった。95%信頼区間は $-200.9 \sim -99.1 \mu\text{m}$ （下限 $\sim$ 上限）であり、上限値が $-100 \mu\text{m}$ を下回らなかった。その理由として、本試験に組み入れられた CRVO 症例において中心窩平均網膜厚の変化量が想定よりも少なかったこと、BRVO 症例において現病の悪化に伴う試験中止症例 7 例(14.0%)を含め、投与後 12 週以内の中止例が 50 例中 8 例（16.0%）にみられたことにより最終評価時の標準偏差が想定よりも大きくなったことが考えられた。

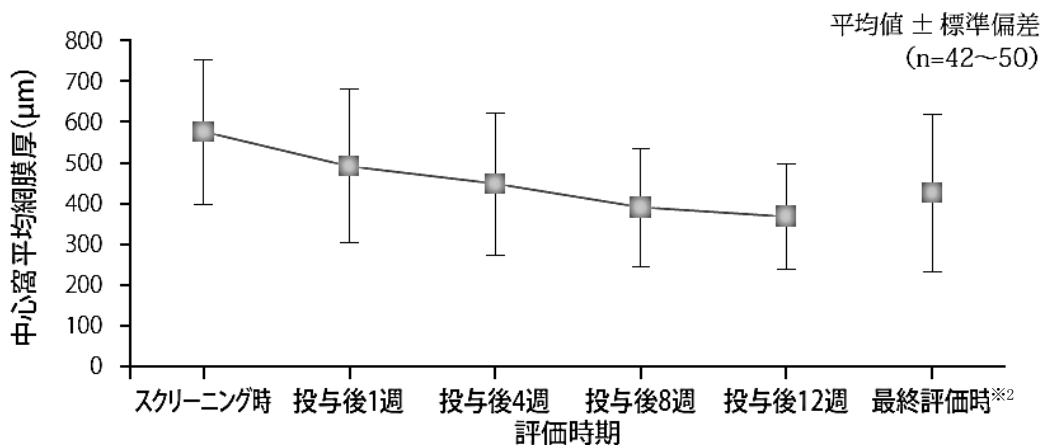
\*患者内訳：BRVO45 例、CRVO5 例。（RVO に伴う）黄斑浮腫の罹病期間 3 カ月未満 41 例、3 カ月以上 9 例。

## ＜副次的評価項目＞

〔中心窩平均網膜厚の推移〕（FAS）

投与後12週までの中心窩平均網膜厚の変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、マキュエイド投与後1週で $-84.0 \pm 114.07 \mu\text{m}$ 、4週で $-124.3 \pm 116.40 \mu\text{m}$ 、8週で $-167.9 \pm 154.95 \mu\text{m}$ 、12週で $-192.1 \pm 155.50 \mu\text{m}$ 、最終評価時で $-150.0 \pm 179.12 \mu\text{m}$ であった。

中心窩平均網膜厚の変化量について、スクリーニング時に比べマキュエイド投与後1週、4週、8週、12週、最終評価時のいずれの評価時点においても減少傾向がみられた。



中心窩平均網膜厚<sup>※1)</sup>の推移 [FAS]

※1) 投与対象眼の中心窩平均網膜厚

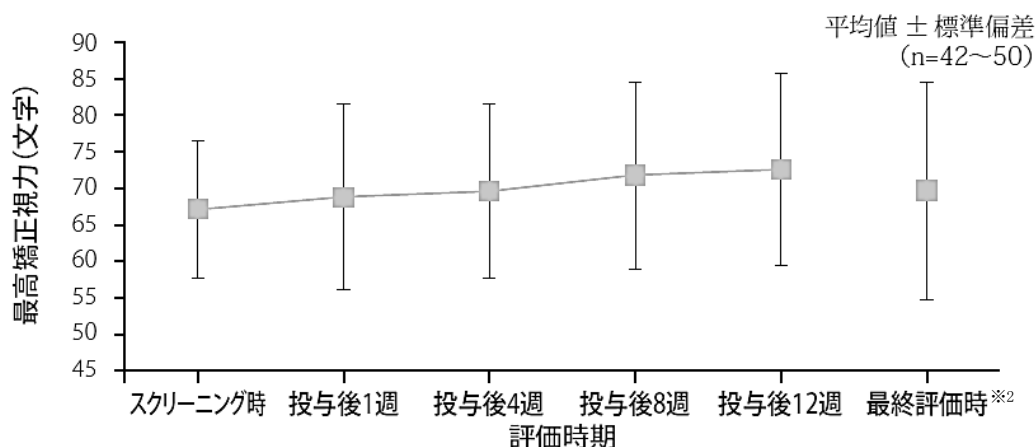
※2) 投与後12週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

## V. 治療に関する項目

### 〔最高矯正視力 (ETDRS視力) の推移〕 (FAS)

投与後12週の最高矯正視力 (ETDRS視力) の変化量 (平均値±標準偏差) は、マキュエイド投与後1週で1.7±8.11文字、4週で2.3±6.78文字、8週で3.9±7.07文字、12週で4.6±8.08文字、最終評価時で2.6±9.77文字であった。

最高矯正視力 (ETDRS視力) の変化量について、スクリーニング時に比べマキュエイド投与後4週、8週及び12週で文字数の改善傾向がみられた。



### 最高矯正視力 (ETDRS 視力) ※1) の推移 [FAS]

※1) 投与対象眼の最高矯正視力

※2) 投与後12週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

### <安全性>

#### 〔有害事象〕

50例中42例 (84.0%) 123件にみられた。発現率5.0%以上の有害事象 (PT) は、結膜出血27例 (54.0%)、結膜充血19例 (38.0%)、眼圧上昇7例 (14.0%)、結膜浮腫6例 (12.0%)、網膜静脈閉塞及び血中コルチゾール減少が各5例 (10.0%)、一過性視力低下及び血中トリグリセリド増加が各4例 (8.0%)、結膜炎3例 (6.0%) であった。

#### 〔副作用〕

50例中21例 (42.0%) 52件に副作用が認められ、主な副作用は、眼圧上昇7例 (14.0%)、結膜充血6例 (12.0%)、結膜浮腫5例 (10.0%)、血中コルチゾール減少5例 (10.0%)、血中トリグリセリド増加4例 (8.0%)、点状角膜炎2例 (4.0%)、水晶体混濁2例 (4.0%)、血中ブドウ糖増加2例 (4.0%)、血圧上昇2例 (4.0%)、頭痛2例 (4.0%) であった。

9) マキュエイド眼注用 40mg のテノン嚢下投与による網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を対象とした第Ⅲ相試験 (社内資料)

## 【テノン嚢下投与】【非感染性ぶどう膜炎】

非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫の患者を対象としてマキユエイド20mgをテノン嚢下に単回投与した時の有効性及び安全性について検討した。

試験デザイン	多施設共同非遮蔽非対照試験
対象	非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を有する患者
主な登録基準	<p>(すべて満たす者)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満</li> <li>2) 対象眼が、非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫と判断された</li> <li>3) 対象眼の最高矯正視力 (ETDRS 視力) が、20 文字から 80 文字 (小数視力換算で 0.05 以上 0.8 以下)</li> <li>4) 対象眼の中心窩平均網膜厚が、OCT による測定で 300<math>\mu</math>m 以上</li> <li>5) 対象眼の眼圧が 21mmHg 以下</li> <li>6) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得</li> </ol>
主な除外基準	<p>(いずれかに該当する者)</p> <p>【現病歴・既往歴】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 対象眼に、以下の症状を有する者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網膜静脈分枝閉塞症</li> <li>・ 網膜中心静脈閉塞症</li> <li>・ 糖尿病網膜症</li> <li>・ 加齢黄斑変性症</li> <li>・ 偽 (無) 水晶体眼性嚢胞様黄斑浮腫</li> <li>・ 重度の (1 乳頭径以上) 黄斑虚血</li> <li>・ 重度の (手術適応となる) 黄斑上膜</li> <li>・ 中心性漿液性網脈絡膜症</li> <li>・ 虹彩ルベオーシス</li> <li>・ 強度近視</li> </ul> </li> <li>2) 対象眼に、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、又は OCT による中心窩平均網膜厚の評価及び測定が困難なほどの透光体混濁を認める</li> <li>3) 対象眼に、角膜上皮剥離、角膜潰瘍</li> <li>4) 対象眼に、緑内障、高眼圧症、又は既往歴 (術後高眼圧を除く)</li> <li>5) 対象眼に、眼内悪性リンパ腫</li> <li>6) コントロール不能な全身性疾患</li> <li>7) 全身衰弱、重篤な心疾患、重篤な脳血流障害、又は肝硬変</li> </ol> <p>【治療歴】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8) 対象眼への硝子体手術が、本剤投与前 52 週以内に実施又は観察期間中に実施見込</li> <li>9) 以下の処置が、本剤投与前 24 週以内に実施又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象眼への副腎皮質ステロイド薬のテノン嚢下、又は球後への投与</li> <li>・ 対象眼への薬剤の硝子体内投与</li> <li>・ 免疫抑制薬、免疫調節薬、代謝拮抗薬及び (又は) アルキル化薬の投与</li> </ul> </li> <li>10) 対象眼への以下の処置が、本剤投与前 12 週以内に実施又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ レーザー治療</li> <li>・ 内眼手術</li> </ul> </li> <li>11) 以下の処置が、本剤投与前 4 週以内に実施又は観察期間中に実施見込 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質ステロイド薬 (内服、注射)</li> <li>・ 経口炭酸脱水酵素阻害薬</li> <li>・ 抗 TNF-<math>\alpha</math> 抗体薬</li> <li>・ ワルファリン</li> <li>・ ヘパリンの投与</li> </ul> </li> <li>12) 観察期間中に対象眼への眼科手術の予定</li> </ol> <p>【薬剤アレルギー等】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>13) 副腎皮質ステロイド薬の投与により点眼薬によるコントロールが不能な眼圧上昇の経験がある</li> <li>14) 治験に使用するトリアムシノロンアセトニド、フルオレセイン、散瞳薬、抗菌薬、局所麻酔薬等に対して薬物アレルギーがある</li> <li>15) 対象眼において、十分な散瞳が得られない</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

	<b>【その他】</b> 16) 妊婦又は授乳婦 17) 本剤投与前 16 週以内に他の治験に参加 18) 過去に本剤の治験（投与経路によらない）に参加 19) 規定された来院日の来院が不可能 20) 治験責任医師又は治験分担医師が不適と判断
試験方法	被験者の投与対象眼に対しマキュエイド 20 mg を含む懸濁液 0.5 mL をテノン嚢下投与した。マキュエイド投与後 12 週を含む各時点における有効性（中心窩平均網膜厚、最高矯正視力（ETDRS 視力）、炎症スコア等）及び安全性（眼圧等）の評価を行った。
主要評価項目	マキュエイド投与後 8 週（最終評価時 <sup>※</sup> ）の中心窩平均網膜厚スクリーニング値からの中心窩平均網膜厚変化量の 95%信頼区間上限が $-50\mu\text{m}$ を下回ること <sup>※</sup> ：投与後 8 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点
副次的評価項目	中心窩平均網膜厚の推移 最高矯正視力（ETDRS 視力）による最高矯正視力の推移 炎症スコア*（前房細胞数、前房フレア）の推移

\*：対象眼の前房細胞数及び前房フレアの判定基準

	カテゴリ	カテゴリの換算スコア	カテゴリの基準
前房細胞数 <sup>※1</sup>	0	0	1 個未満
	0.5+	0.5	1-5 個
	1+	1	6-15 個
	2+	2	16-25 個
	3+	3	26-50 個
	4+	4	50 個を超える
前房フレア <sup>※2</sup>	0	0	なし
	1+	1	わずか
	2+	2	虹彩と水晶体の詳細が明瞭
	3+	3	虹彩と水晶体の詳細が不明瞭
	4+	4	線維素析出

※1：視野サイズは縦 1 mm×横 1 mm のスリット光

※2：細隙灯顕微鏡の条件：スリット高 1.0 mm、スリット幅 0.3 mm、角度 30°、電圧 7.5 V、16 倍率、フィルターなし、前房中央部 1 視野にて観察

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

最終評価時の中心窩平均網膜厚 (FAS)

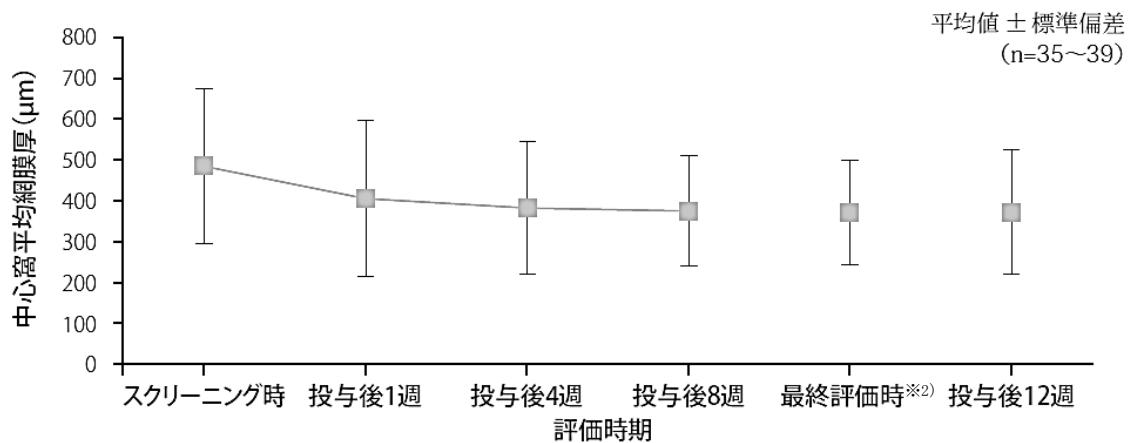
投与後 8 週（最終評価時）での中心窩平均網膜厚のスクリーニング値からの変化量は、 $-114.0 \pm 144.59$ （平均値 $\pm$ 標準偏差） $\mu\text{m}$ であった。95%信頼区間下限 $\sim$ 上限は、 $-160.9 \sim -67.1 \mu\text{m}$ であり、95%信頼区間上限の $-50 \mu\text{m}$ を下回った。

## &lt;副次的評価項目&gt;

〔中心窩平均網膜厚の推移〕 (FAS)

投与後12週までの中心窩平均網膜厚の変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、マキュエイド投与後1週で $-79.5 \pm 84.61 \mu\text{m}$ 、4週で $-110.3 \pm 111.91 \mu\text{m}$ 、8週で $-121.5 \pm 150.23 \mu\text{m}$ 、最終評価時で $-114.0 \pm 144.59 \mu\text{m}$ 、12週で $-115.3 \pm 115.85 \mu\text{m}$ であった。

中心窩平均網膜厚の変化量について、スクリーニング時に比べマキュエイド投与後1週、4週、8週、最終評価時、12週のいずれの評価時点においても減少傾向がみられた。

中心窩平均網膜厚<sup>※1)</sup>の推移 [FAS]

※1) 投与対象眼の中心窩平均網膜厚

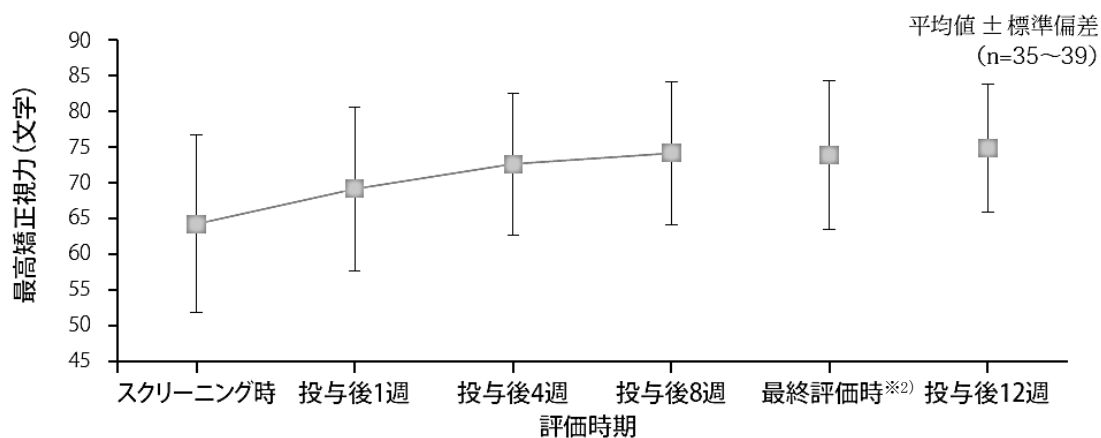
※2) 投与後 8 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

## V. 治療に関する項目

### 〔最高矯正視力 (ETDRS視力) の推移〕 (FAS)

投与後12週までの最高矯正視力 (ETDRS視力) の変化量 (平均値±標準偏差) は、マキュエイド投与後1週で4.9±7.04文字、4週で8.4±7.76文字、8週で10.3±8.32文字、最終評価時で9.7±8.19文字、12週で9.8±8.68文字であった。

最高矯正視力 (ETDRS視力) の変化量について、スクリーニング時に比べマキュエイド投与後1週、4週、8週、最終評価時、12週のいずれの評価時点においても文字数の改善傾向がみられた。



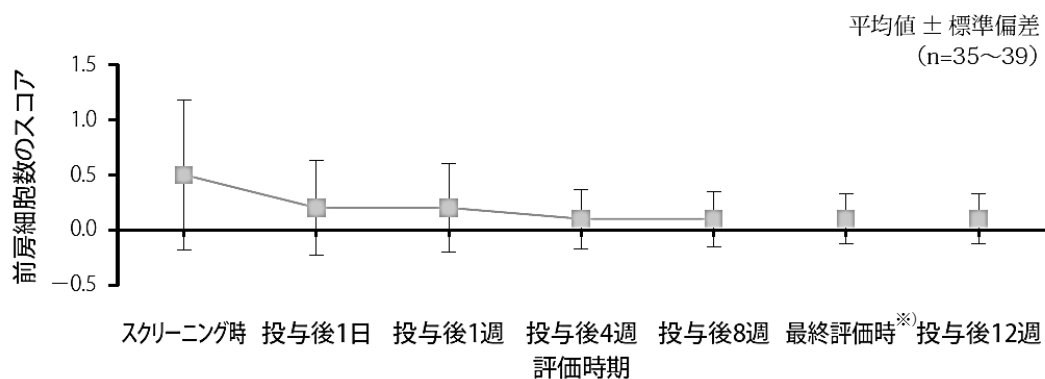
### 最高矯正視力 (ETDRS 視力) <sup>※1)</sup> の推移 [FAS]

※1) 投与対象眼の最高矯正視力

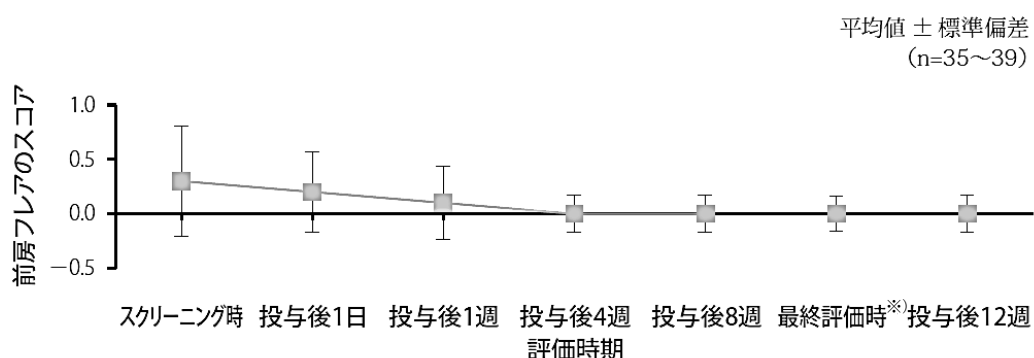
※2) 投与後 8 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

[炎症スコア：前房細胞数・炎症スコアの推移] (FAS)

投与後 12 週までの前房細胞数の炎症スコアの推移については、スクリーニング時に比べマキユエイド投与後 1 日、1 週、4 週、8 週、12 週、最終評価時のいずれの評価時点においても有意な改善がみられた [いずれも  $p < 0.001$  ; Wilcoxon の符号付順位和検定 (以下同様)]。また、前房フレアの炎症スコアの推移については、マキユエイド投与後 1 日及び 1 週では有意な改善がみられず、4 週、8 週、12 週、最終評価時で有意な改善がみられた (4 週 :  $p = 0.002$ 、8 週 :  $p = 0.002$ 、12 週 :  $p = 0.008$ 、最終評価時 :  $p = 0.002$ )。



炎症スコア (前房細胞数) の推移 (FAS)



炎症スコア (前房フレア) の推移 (FAS)

※) 投与後 8 週の範囲内で一番遅く観察を行った時点

## V. 治療に関する項目

### <安全性>

#### [有害事象]

40例中33例(82.5%)115件にみられた。発現率5.0%以上の有害事象(PT)は、結膜出血15例(37.5%)、眼圧上昇9例(22.5%)、結膜充血7例(17.5%)、眼痛及びぶどう膜炎が各5例(12.5%)、水晶体混濁、黄斑浮腫及び血中コルチゾール減少が各4例(10.0%)、鼻咽頭炎3例(7.5%)、結膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞及び結膜炎が各2例(5.0%)であった。

重篤な有害事象は4例(10.0%)に認められ、水晶体混濁2例(5.0%)、上部消化管出血及び黄斑線維症が各1例(2.5%)であった。このうち水晶体混濁の1例は副作用と判定された。

#### [副作用]

全体での副作用は、40例中12例(30.0%)18件にみられた。発現率5%以上の副作用(PT)は、眼圧上昇6例(15.0%)、血中コルチゾール減少4例(10.0%)、水晶体混濁2例(5.0%)であった。

重篤な副作用は1例(2.5%)にみられ、水晶体混濁であった。

- 10) マキユエイド眼注用40mgのテノン嚢下投与による非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を対象とした第Ⅲ相試験  
(社内資料)

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし



## VI.薬効薬理に関する項目

### 1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群

合成副腎皮質ホルモン

### 2.薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：硝子体、テノン嚢下

作用機序：

##### [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

トリアムシノロンアセトニドは、難水溶性で、水中のゲル状物質にまとわりつく性質があることから、硝子体に付着しやすく透明な硝子体を確認できる<sup>12)</sup>。

##### [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】、[テノン嚢下投与]

トリアムシノロンアセトニドは糖質コルチコイド作用を主とする作用持続性のトリアムシノロン誘導体である。糖質代謝作用、抗炎症、抗アレルギー作用が強く、一方、鉱質代謝作用は弱い。水分の体内貯留に基づく浮腫が少ない。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 硝子体手術時の硝子体可視化試験（ブタ）<sup>13)</sup>

ブタ摘出眼の硝子体内にトリアムシノロンアセトニド0.1、0.5及び1.0mg/眼を注入し、硝子体の可視化を目視にて評価した結果、0.5mg/眼以上で10例全例に硝子体の可視化が確認された。

トリアムシノロンアセトニドによるブタ硝子体可視化試験

群名	試験物質	調製濃度 (mg/mL)	投与容積 ( $\mu$ L)	有効性判定		
				スコア0 の例数	スコア1 の例数	最終判定
生理食塩液	生理食塩液	—	100	10/10	0/10	無効
0.1mg/眼	トリアムシノロンアセトニド	1	100	8/10	2/10	無効
		10	10	5/10	5/10	無効
0.5mg/眼		5	100	0/10	10/10	有効
		10	50	0/10	10/10	有効
1.0mg/眼		10	100	0/10	10/10	有効

##### 【有効性の判定方法】

スコアが1と判断された例数が70%（10例中7例）以上の場合、有効と判定した。

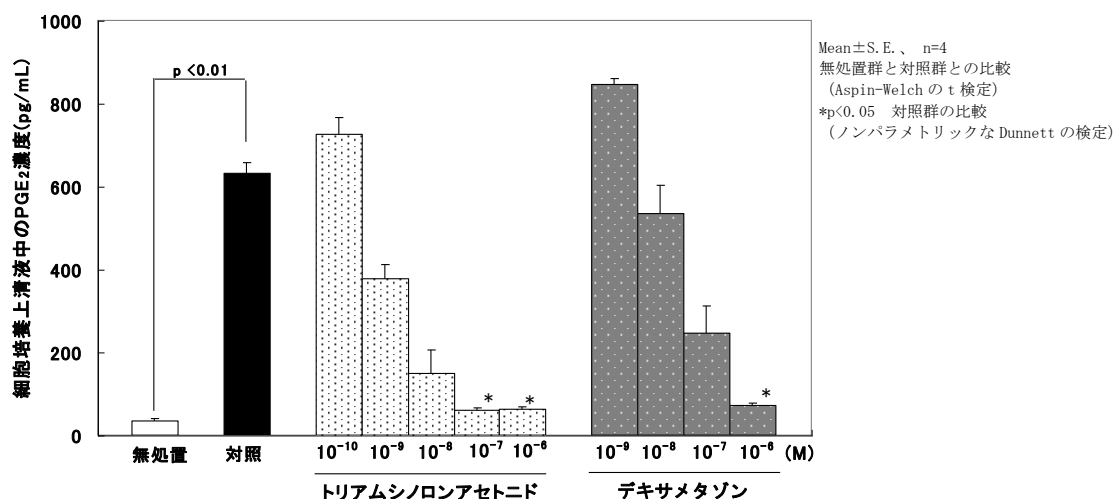
有効性判定のスコア基準

- 0：残存硝子体へのトリアムシノロンアセトニドの付着が確認不可能、又は付着しているか明らかでない。
- 1：残存硝子体へのトリアムシノロンアセトニドの付着が明らかに確認可能である。

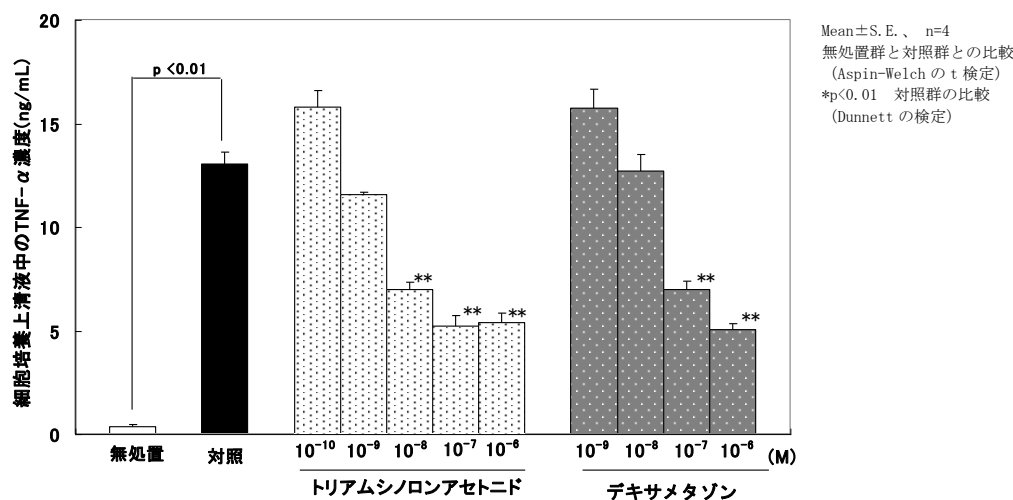
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 炎症性分子産生に対する作用

- ① *In vitro* 試験において、トリアムシノロンアセトニドはリポポリサッカライド (LPS) 刺激によるマウスマクロファージからの炎症性メディエーター (PGE<sub>2</sub> 及び腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) 産生を抑制した<sup>14)</sup>。また、LPS 刺激によるヒト単球からの炎症性メディエーター (ロイコトリエン B<sub>4</sub>、トロンボキサン B<sub>2</sub>、インターロイキン-1 $\beta$  及び TNF- $\alpha$ ) 産生を抑制することが示されている<sup>15)</sup>。



LPS 誘発細胞からの PGE<sub>2</sub> 産生に対する作用



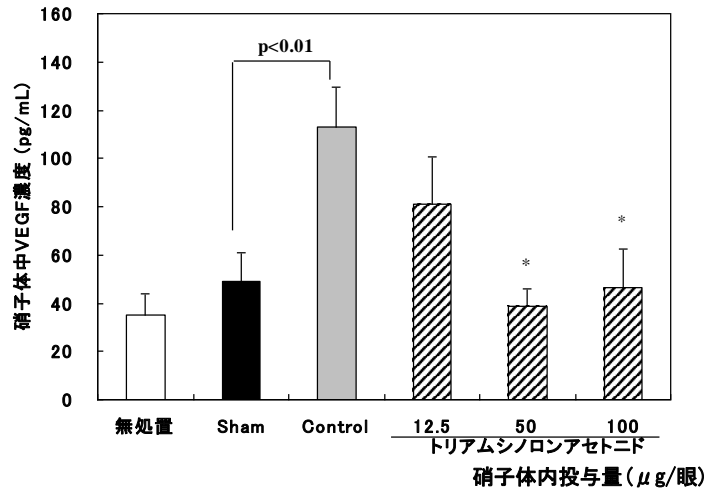
LPS 誘発細胞からの TNF- $\alpha$  産生に対する作用

対象：RAW264.7 細胞 (由来：マウスマクロファージ様細胞株、以下、細胞)

方法：24 時間培養した細胞に下記群のとおり培養液を添加した。培養液添加約24 時間後に細胞培養上清液を採取し、上清液中のPGE<sub>2</sub> 及びTNF- $\alpha$  の濃度を測定した。

無処置群	培養液
対照群	培養液 + LPS 溶解培養液
トリアムシノロンアセトニド群	各濃度 (10 <sup>-10</sup> ~ 10 <sup>-6</sup> M) トリアムシノロンアセトニド溶解培養液 + LPS 溶解培養液
陽性対照群 (デキサメタゾン)	各濃度 (10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-6</sup> M) デキサメタゾン溶解培養液 + LPS 溶解培養液

- ② In vivo 試験において、トリアムシノロンアセトニド硝子体内投与は、ラット STZ 誘発糖尿病モデルで生じる硝子体中血管内皮増殖因子 (VEGF) 濃度の上昇を抑制した<sup>16)</sup>。また、糖尿病ラットの網膜中 VEGF、TNF- $\alpha$  及び細胞間接着分子-1 の発現を抑制することが示されている<sup>17)</sup>。



糖尿病ラットモデルの硝子体中 VEGF 濃度に対するトリアムシノロンアセトニドの作用

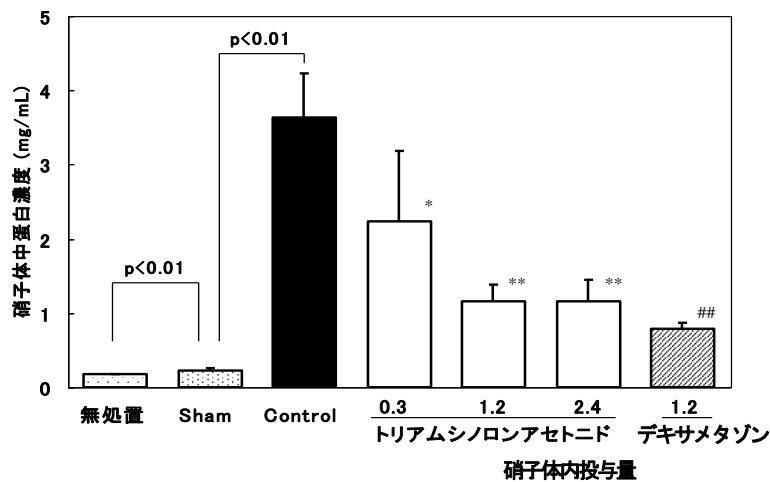
Mean±S.E., n=8 又は 10

Sham 群と Control 群との比較 (Student の t 検定)

\*p<0.05 Control 群とトリアムシノロンアセトニド群との比較  
(ノンパラメトリックな Dunnett 検定)

- 3) 血液網膜関門破綻に対する作用

トリアムシノロンアセトニド硝子体内投与は、家兎コンカナバリン A (ConA) 誘発後眼部炎症モデルで生じる血液網膜関門の破綻を抑制した<sup>18)</sup>。また、ラット STZ 誘発糖尿病モデル及び家兎 VEGF 誘発網膜血管透過性亢進モデルで生じる血液網膜関門の破綻を抑制することが示されている<sup>17, 19)</sup>。



ウサギ ConA 誘発後眼部炎症モデルの硝子体中蛋白濃度上昇に対するトリアムシノロンアセトニドの作用

Mean±S.E., n=8~10

無処置群と Sham 群との比較 (Aspin-Welch の t 検定)

Sham 群と Control 群との比較 (Aspin-Welch の t 検定)

\*p<0.05, \*\*p<0.01 Control 群とトリアムシノロンアセトニド群との比較  
(ノンパラメトリックの Dunnett 検定)

##p<0.01 Control 群とデキサメタゾン群との比較 (Aspin-Welch の t 検定)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII.薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

マキュエイドは、硝子体内投与およびテノン嚢下投与によって使用する製剤である。また、ヒトでは各組織を経時的に採取することが困難であることから、動物モデルをもとに眼内での薬物動態を推定した。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

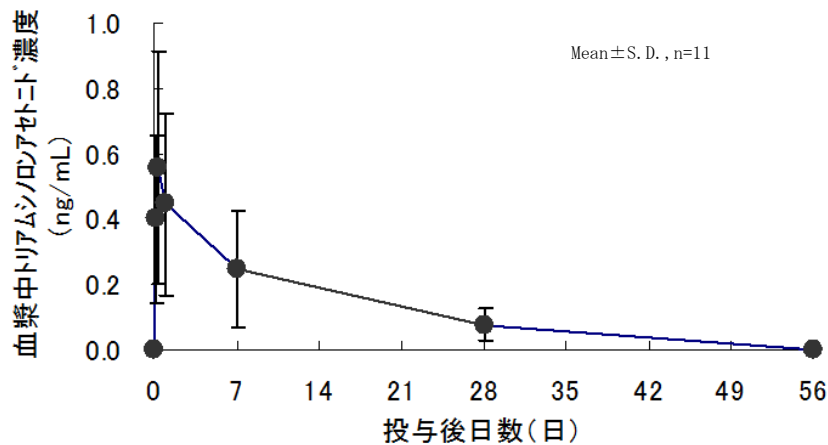
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

硝子体手術が施術される日本人患者32例にマキュエイド0.5～3.8mgを硝子体内に注入し、硝子体手術時に可能な限り除去したとき、血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度（平均値）は、投与後4時間で0.062ng/mL、投与後（術後）7日では定量下限（0.020ng/mL）未満であった<sup>6)</sup>。

##### [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

日本人糖尿病黄斑浮腫患者11例にマキュエイド4mgを硝子体内投与した時の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度（平均値）は、投与後8時間が最高濃度で0.557ng/mLを示し、以後28日目には0.076ng/mLまで漸減し、56日目より84日目では定量下限（0.020ng/mL）未満であった<sup>11)</sup>。

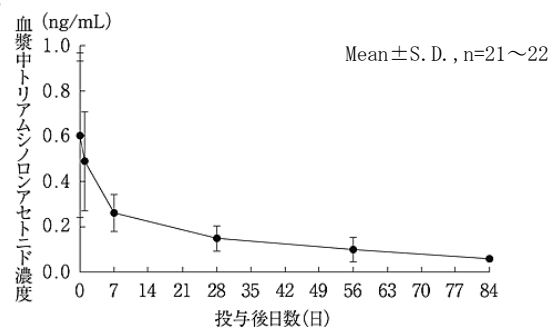


本剤 4mg 硝子体内投与後の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度推移

## VII. 薬物動態に関する項目

### [テノン嚢下投与]【糖尿病黄斑浮腫】

日本人糖尿病黄斑浮腫患者22例に、マキュエイド20mgをテノン嚢下投与した時の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度（平均値）は、投与後3時間で最高濃度0.604 ng/mL、投与後84日目で0.056ng/mLであった<sup>8)</sup>。



本剤20mgテノン嚢下投与後の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度推移

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

## 【硝子体内投与】【硝子体手術時の硝子体可視化】

硝子体手術が施術される日本人患者 32 例にマキュエイド 0.5～4 mg を硝子体内に注入し、硝子体手術時に可能な限り除去した時のトリアムシノロンアセトニド粒子の残存を確認したところ、「わずかに残存を認める」が術直後で 62.5% (20/32 例)、術後 1 日では 16.7% (5/30 例)であった。術後 7 日では、全例にて消失が確認された。また、投与用量によるトリアムシノロンアセトニド粒子残存の影響は少なかった<sup>6)</sup>。

## 【硝子体内投与】【糖尿病黄斑浮腫】

糖尿病黄斑浮腫を有する患者 34 例にマキュエイド 4mg 含む懸濁液を硝子体内に単回投与し、細隙灯顕微鏡を用いて硝子体内のトリアムシノロンアセトニド粒子の残存を観察した結果を表に示す<sup>7)</sup>。

トリアムシノロンアセトニドの残存率の推移

例数		投与日	1 日後	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後
34	残存例数 (残存率)	34 (100.0%)	32 (94.1%)	34 (100.0%)	31 (91.2%)	21 (61.8%)	18 (52.9%)	6 (17.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

## &lt;参考&gt;

## 1) 眼組織内濃度 (ウサギ)

白色ウサギの摘出眼球を用いて、前眼部 (角膜・虹彩・毛様体・水晶体) を切除後、硝子体の一部を除去し、トリアムシノロンアセトニド 0.15mg 又は 1.3mg (ヒト硝子体容積に対する 0.5 及び 4.0mg 相当) を投与した。投与後、眼内灌流液にて硝子体表面を洗浄後、硝子体に付着したトリアムシノロンアセトニドを目視にて可能な限り取り除き、可視化使用後の残存した硝子体中トリアムシノロンアセトニド濃度を測定した。この結果は以下の通りであり、残存率は投与量の 1%未満であった<sup>20)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

可視化使用後の残存硝子体中トリアムシノロンアセトニド濃度

投与量 (mg)	残存硝子体中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	投与量に対する残存率 (%)
0.15	$0.83 \pm 0.56$	$0.31 \pm 0.24$
1.3	$6.49 \pm 6.64$	$0.19 \pm 0.15$

(Mean $\pm$ S.D.、n=5)

### 2) 単回硝子体内投与後の眼組織及び血漿中濃度 (ウサギ)

白色ウサギの片眼にトリアムシノロンアセトニド 1.2mg を単回硝子体内投与した場合の眼組織中及び血漿中のトリアムシノロンアセトニド濃度を測定した。この結果、投与部位である硝子体が最も高く、次いで、網・脈絡膜が高かった。さらに、虹彩・毛様体、角膜、房水の順で濃度は低くなり、結膜では全ての時間で定量限界未満であった。濃度が測定できた組織の中では、血漿が最も低い濃度を示した<sup>21)</sup>。

単回硝子体内投与後の眼組織及び血漿中薬物動態パラメータ

	Tmax	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ or mL)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/g}$ or mL)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/g}$ or mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
硝子体[総濃度]	8hr	850.9	21.2* <sup>1</sup>	21.3* <sup>1</sup>	11.5
硝子体[溶解濃度]	8hr	19.63	596.2	605.9	15.8
網・脈絡膜	14day	21.35	265.5	267.2	7.3
虹彩・毛様体	7day	3.893	37.7	38.1	16.7
角膜	7day	1.273	8.2	8.7	20.3
房水	1hr	0.067	1.5	1.8	18.5
血漿	2day	1.191* <sup>2</sup>	27.1* <sup>3</sup>	30.8* <sup>3</sup>	18.5

単位 \*1 :  $\text{mg}\cdot\text{day/mL}$  \*2 :  $\text{ng/mL}$  \*3 :  $\text{ng}\cdot\text{day/mL}$

n=5~6

### 3) 単回テノン囊下投与後の眼組織及び血漿中濃度 (ウサギ)

白色ウサギにトリアムシノロンアセトニド 40 mgをテノン囊下投与した場合の血漿及び眼組織(房水、硝子体及び網・脈絡膜)中のトリアムシノロンアセトニド濃度を測定し、組織移行性を評価したところ、各種パラメータは下記の通りとなった。

単回テノン囊下投与後の眼組織及び血漿中薬物動態パラメータ

	Tmax (day)	C <sub>max</sub> ( $\text{ng/g}$ or mL)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\text{ng}\cdot\text{day/g}$ or mL)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\text{ng}\cdot\text{day/g}$ or mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
硝子体	0.208(5hr)	90.18	255.58	275.53	7.0
網・脈絡膜	0.208(5hr)	4428	51400	53938	23.8
房水	0.208(5hr)	95.13	76.01	91.27	1.9
血漿	0.208(5hr)	736.96	863.64	1018.99	24.4

n=6

投与後のトリアムシノロンアセトニドは房水、硝子体と比較して網・脈絡膜中に高濃度で分布した。また、網・脈絡膜では投与後 91 日までトリアムシノロンアセトニドが検出された。房水及び硝子体では、網・脈絡膜と比較して、より早い測定時点でトリアムシノロンアセトニド濃度は定量下限未満を示した<sup>22)</sup>。



5.代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種  
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率  
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

6.排泄

- (1) 排泄部位及び経路  
該当資料なし
- (2) 排泄率  
該当資料なし
- (3) 排泄速度  
該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

該当資料なし

## VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

[禁忌 (次の患者には投与しないこと)]

[共通]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[硝子体内投与] 【糖尿病黄斑浮腫】

眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者 [眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]

[硝子体内投与] 【糖尿病黄斑浮腫】、[テノン嚢下投与]

コントロール不良の緑内障の患者 [症状が悪化することがある。]

(解説)

[共通]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤の投与を避けること。

[硝子体内投与] 【糖尿病黄斑浮腫】

本剤を糖尿病黄斑浮腫治療剤として眼内に留置する投与方法は、侵襲性が高く、また本薬（トリアムシノロンアセトニド）で感染性眼内炎が発現することが海外文献で報告されている。そこで、眼又は眼周囲に感染症のある患者、あるいは確定診断に至っていないが感染症が疑われる患者への本剤の使用は、感染症を誘発及び悪化させる可能性があり、これを避けるため禁忌として設定した。

[硝子体内投与] 【糖尿病黄斑浮腫】、[テノン嚢下投与]

硝子体内投与による国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）では、緑内障及び高眼圧症患者を除外していたため、本疾患の患者に関するデータがない。しかしながら、海外文献にて、緑内障患者への本薬（トリアムシノロンアセトニド）投与により外科的処置を伴う重篤な眼圧上昇が報告されていることから、これを避けるため「コントロール不良の緑内障の患者」を禁忌として設定した。

テノン嚢下投与による国内臨床試験（WP0508-4003ST 試験、WP0508-4004ST 試験、WP0508-4005ST 試験）では、重篤な眼圧上昇は認められなかったものの、緑内障・高眼圧症患者を除外していたため、本疾患の患者における有効性及び安全性が確立していないことと、文献報告にて、外科的処置を伴う眼圧上昇が報告されていることから、これを避けるため、本投与経路においても注意喚起する必要があると判断し、禁忌として設定した。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

## [共通]

- (1) 緑内障・高眼圧症の患者 [本剤により眼圧が上昇することがある。]
- (2) 白内障の患者 [白内障が悪化するおそれがある。]

## (解説)

- (1) 本剤はステロイド製剤であること、また、本剤の投与による眼圧上昇の発現が報告されていることから、緑内障又は高眼圧症を有している患者では、本剤投与により眼圧をさらに上昇させるおそれがあるため、慎重投与として設定した。
- (2) 本剤はステロイド製剤であること、また、硝子体手術時の硝子体可視化においては、類薬において白内障の発現が報告されていること、硝子体内投与による糖尿病黄斑浮腫治療においては、本剤を使用した国内臨床試験(WP0508-1001 試験及びWP0508-4002 試験)で白内障の発現が認められていることから、白内障の患者では本剤投与により白内障を悪化させるおそれがあるため、慎重投与として設定した。また、テノン嚢下投与においても、硝子体内投与と同様に、本剤はステロイド製剤であることから、白内障の患者では本剤投与により白内障を悪化させるおそれがあるため、慎重投与として設定した。

## [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】、[テノン嚢下投与]

眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者 [免疫機能抑制作用により感染症が増悪するおそれがある。]

## (解説)

硝子体手術時の硝子体可視化の目的で使用する場合は、硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去するよう注意喚起している(使用上の注意 2.重要な基本的注意(1)参照)。しかし、本剤はステロイド製剤であることから、眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは確定診断に至っていないが感染が疑われる患者への本剤の使用は、感染症を誘発及び悪化させるおそれがあるため、注意喚起が必要と判断し、慎重投与として設定した。

テノン嚢下投与の場合、その投与経路から眼内炎等の重篤な感染症の発生は少ないと考えられる。しかし、本剤はステロイド製剤であることから、硝子体手術時の硝子体可視化と同様に、眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは確定診断に至っていないが感染が疑われる患者への本剤の使用は、感染症を誘発及び悪化させるおそれがあるため、注意喚起が必要と判断し、慎重投与として設定した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### [硝子体内投与]

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体手術あるいは硝子体内注射の手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を使用すること。
- (2) 眼内炎等が発現するおそれがあるので、本剤投与後、十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

#### (解説)

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体手術あるいは硝子体内注射の手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみによって使用されるよう、注意喚起した。
- (2) 国内臨床試験においては眼内炎及び無菌性眼内炎の発現はないが、海外文献において、硝子体手術時の硝子体可視化剤及び糖尿病黄斑浮腫治療剤として使用した場合、眼内炎及び無菌性眼内炎の発現が認められたとの報告があることから共通の注意事項とした。また、眼内炎、無菌性眼内炎は、早期な処置を要する疾患であることから、「異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。」と記載し、異常を認められた場合は直ちに医師に連絡するよう、患者に指導することを注意喚起した。

#### [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

- (1) 硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること。本剤が眼内に残存した場合は、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。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。
- (2) 眼圧が上昇することがあるので、本剤投与後、眼圧の管理を適切に行うこと。
- (3) 白内障等が発現するおそれがあるので、本剤投与後、十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

#### (解説)

- (1) 国内自発報告において、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から、硝子体手術時の硝子体可視化として使用する際の注意すべき事項として「(1) 硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること。本剤が眼内に残存した場合は、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。」を記載し、注意喚起した。
- (2) 本剤の投与による眼圧上昇の発現が報告されていることから、本剤投与後は眼圧を確認し、異常が認められた場合には眼圧の管理等適切な処置を行うよう注意喚起した。  
眼圧上昇は国内臨床試験(WP0508-4001 試験)において3.1%(1例/32例)に認められた。当該症例は、緑内障治療薬等の処置により、1週間後にはベースラインの眼圧値まで低下した。眼圧上昇が認められた場合は緑内障治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- (3) 国内臨床試験(WP0508-4001 試験)においては本剤の投与による白内障の発現はないが、国内外の文献で白内障の発現が報告されていることから注意喚起した。これらの有害事象を早期に発見し適切な治療を行えるよう、患者に対して異常が認められた場合には直ちに連絡をするよう指導すること。

**【硝子体内投与】【糖尿病黄斑浮腫】**

- (1) 本剤投与の際には、下記の点に注意しながら行うと共に、投与手技による有害事象として結膜出血、結膜充血及び結膜浮腫等の有害事象が多く報告されているので注意すること。
  - 1) 本剤投与に際し、使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
  - 2) 本剤投与は、無菌条件下で行うこと（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）。
  - 3) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと（広域抗菌点眼剤は本剤投与前から投与後3日まで投与すること。）。
- (2) 白内障が発症あるいは悪化することがあり、投与後6ヵ月以降に発症あるいは悪化した例も報告されている。特に白内障手術の既往のない眼では、本剤投与後、定期的な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- (3) 眼圧が上昇することがあるので、本剤投与直後に視神経乳頭又は網膜血流の確認（眼底観察又は間接的な視機能の確認）を行うと共に、翌日以降も眼圧の定期的な管理を適切に行うこと。
- (4) 本剤投与後、霧視、飛蚊症等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。また、国内臨床試験では投与後3ヵ月時点で約半数の患者の眼内に本剤の残存が認められているので、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。
- (5) 糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

**(解説)**

- (1) 国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において、投与手技と関連があると判断された有害事象（結膜出血、結膜充血、結膜浮腫）を記載し、注意喚起した。1)～3)については、米国硝子体内投与ガイドライン及び国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）の投与手順より、術前・術後の感染予防及び硝子体内投与に際しての一般的注意事項として記載した。
- (2) 国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において、本剤投与6ヵ月以降に白内障が発症又は悪化した症例が認められている。白内障は処置後の予後は良好であるが、外科的処置が必要となるので、早期に発見し適切な治療を行えるよう、注意喚起した。  
国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において白内障の発現又は悪化が認められた症例は45例中8例（17.8%）であり、治療に外科的処置を要した症例は8例中3例である。
- (3) 眼圧上昇には、本剤の硝子体内注入という、投与手技に起因し投与直後に認められる一過性のものと、本剤の薬理作用に起因するものがあると考えられる。眼圧上昇が長期化すると、視神経乳頭又は網膜の血流障害が発現し、視野障害に至る可能性もあるため、本剤投与直後には視神経乳頭又は網膜の血流の観察や眼に侵襲を与えない視機能検査を行い、翌日以降は眼圧検査を定期的に行い、眼圧上昇がみられた場合は速やかに緑内障治療薬の投与等適切な処置を行うよう注意喚起した。  
国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において眼圧上昇は45例中9例（20.0%）に認められた。発現時期は、本剤投与後1日目から170日目と症例により大幅に異なっていたことより、眼圧検査は投与翌日から定期的実施すること。また、眼圧上昇がみられた場合は、回復が確認できるまで定期的（2～4週間隔）に眼圧検査を継続すること。なお、眼圧上昇を認めた9例中で重篤と判断された症例はなく、いずれも眼圧下降点眼

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬や眼圧下降内服薬により回復に至った。しかしながら、処置薬を用いても回復までに長期間を要した症例が5例あった。

- (4) 国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において、本剤投与後に視力へ影響を及ぼす有害事象（飛蚊症、霧視、一過性の視力低下等）の発現が認められていることから、飛蚊症等の視覚障害の症状が続いている間は、機械類の操作や自動車の運転等危険を伴う作業を行わないよう、患者に指導すること。
- (5) 国内臨床試験（WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験）において、本剤投与後に糖尿病の悪化が1例に認められたことから、本剤投与後も定期的に糖尿病治療専門医へ受診するよう、患者に指導すること。

### [テノン嚢下投与]

- (1) 網膜疾患に関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・経験のある眼科医のみが本剤を使用すること。
- (2) 本剤投与の際には、下記の点に注意しながら行うと共に、投与手技による有害事象として結膜出血、結膜充血、結膜浮腫、眼痛等の有害事象が多く報告されているので注意すること。
  - 1) 本剤投与に際し、使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
  - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと（広域抗菌点眼剤は本剤投与前から投与後3日まで投与すること。）。
  - 3) 本剤投与の際には、薬液の漏れがないかを確認しながら薬液をゆっくりと投与すること。投与時に薬液の漏れが認められた場合は、洗浄除去等の対応を行うこと。
- (3) 白内障が発症あるいは悪化することがあり、投与後6ヵ月以降に発症あるいは悪化した例も報告されている。特に白内障手術の既往のない眼では、本剤投与後、定期的な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- (4) 眼圧が上昇することがあるので、眼圧の定期的な管理を適切に行うこと。
- (5) 糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

### (解説)

- (1) 硝子体内投与と同様に、網膜疾患に関する専門知識を有し、テノン嚢下投与に関する十分な知識・経験を持つ眼科医のみによって施行されるよう、注意喚起した。
- (2) WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験において、投与手技によると考えられる有害事象は硝子体内投与とほぼ同様であったため、硝子体内投与と同様に投与手技に関する注意事項を設定した。加えて、テノン嚢下投与においては、眼痛がみられていたため、追記して設定した。
  - 1) WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験の治験実施計画書記載の除外基準より、硝子体内投与と同様に設定した。
  - 2) 本剤投与前から投与後3日の広域抗菌点眼剤の点眼を感染症リスク軽減のため設定した。
  - 3) 薬液の逆流により、有効性及び安全性に影響が認められるため、注意喚起を行うことが妥当と判断し、設定した。
- (3) WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験において、白内障手術の既往のない眼において、白内障が発症あるいは悪化した例がみられ、投与後6ヵ月以降に白内障手術に至ったこと、文献調査結果においても、白内障手術に至った症例がみられたことから、硝子体内投与と同様に注意喚起を設定した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験において、副腎皮質ホルモン剤の薬理作用に起因すると考えられる眼圧上昇がみられたものの、いずれも眼圧下降点眼薬によりコントロール可能であり、外科的処置に至った眼圧上昇例はみられなかった。しかしながら、文献調査結果にて、テノン嚢下投与により外科的処置に至った症例も報告されており、硝子体内投与と同様に注意喚起を設定したが、投与直後の一過性の眼圧上昇については、硝子体内投与特有の投与手技によると考えられるため、記載整備して設定した。
- (5) WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験において、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病の悪化がみられたこと、また、本剤20 mgテノン嚢下投与による薬物全身移行 (Cmax) は硝子体内投与と同様であったことより、硝子体内投与と同様に注意喚起を設定した。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド等 インスリン製剤	これらの薬剤 (錠剤・注射剤) の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合は患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。

(解説)

硝子体内投与の場合、本剤対象疾患の糖尿病黄斑浮腫は、糖尿病の3大合併症の1つである糖尿病網膜症の代表的な合併症であり、糖尿病用剤の併用率が高く、かつ本剤の投与により、アセトヘキサミド等の経口糖尿病薬、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、注意喚起した。

テノン嚢下投与の場合、WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験より、本剤との重篤な相互作用を示唆する所見はみられなかったものの、本剤の投与対象は糖尿病用剤の併用率が高いこと、WP0508-4003ST試験より、本剤20 mg投与後の血漿中薬物移行が確認されていること、本剤の投与により、アセトヘキサミド等の経口糖尿病薬、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、硝子体内投与と同様に注意喚起を設定した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

硝子体手術患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 32 例中 2 例 (6.3%) に副作用が認められた。眼圧上昇 1 例 (3.1%) 及び術中低血圧 1 例 (3.1%) であった (承認時における集計)。

	5%未満
眼	眼圧上昇
その他	術中低血圧

#### (解説)

国内臨床試験 (WP0508-4001試験) において認められた副作用に基づいて記載した。本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には早期に適切な処置を行うこと。

##### [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 45 例中 27 例 (60.0%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、眼圧上昇 9 例 (20.0%)、白内障 8 例 (17.8%)、飛蚊症 5 例 (11.1%)、視力低下 4 例 (8.9%)、硝子体内薬物拡散 4 例 (8.9%)、血中ブドウ糖増加 3 例 (6.7%) であった (効能追加時における集計)。

#### (解説)

国内臨床試験 (WP0508-1001試験及びWP0508-4002試験) において、本剤4 mgが投与された45症例中27症例に認められた副作用に基づき、記載した。本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には早期に適切な処置を行うこと。

##### [テノン嚢下投与]

糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 122 例中 42 例 (34.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は眼圧上昇 18 例 (14.8%)、血中コルチゾール減少 9 例 (7.4%)、白内障 7 例 (5.7%)、結膜充血 7 例 (5.7%) であった (投与経路追加時における集計)。

#### (解説)

国内臨床試験 (WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験) において認められた副作用に基づき、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、非感染性ぶどう膜炎患者へのテノン嚢下投与による副作用は、ほぼ同様であったため、3効能の副作用を併合して記載した。本剤の投与に際しては、これらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には早期に適切な処置を行うこと。



## (2) 重大な副作用と初期症状

## [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

## (1)重大な副作用

**眼障害** 白内障 (17.8%)、眼圧上昇 (20.0%)、眼内炎 (頻度不明)、緑内障 (頻度不明) があらわれ、外科的処置を必要とすることがあるので、観察を十分に行い、症状・異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

## (解説)

- ・ 国内臨床試験 (WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験) 45 症例において、白内障の発現又は悪化が 8 例 (17.8%) 認められ、うち 3 例は外科的処置を要した重篤な症例だった。
- ・ 国内臨床試験 (WP0508-1001 試験及び WP0508-4002 試験) 45 症例において、眼圧上昇が 9 例 (20.0%) 認められたが、重篤な症例の発生はなかった。処置薬なく回復した症例は 3 例だったが、処置薬を使用しても回復までに長期間を要した症例が 5 例認められたこと、また、海外文献で、外科的処置を伴う重篤な眼圧上昇が報告されていることから、重大な副作用として記載した。
- ・ 眼内炎に関し、海外文献において本薬 (トリアムシノロンアセトニド) 投与による発現が報告されており、外科的処置を伴う場合もあることから、重大な副作用として記載した。
- ・ 緑内障に関し、国内において製造販売後、本剤投与症例において、外科的処置を伴う報告が集積されたことから、重大な副作用として記載した。

## [テノン嚢下投与]

## (1)重大な副作用

**眼障害** 白内障 (5.7%)、眼圧上昇 (14.8%)、緑内障 (頻度不明) があらわれ、外科的処置を必要とすることがあるので、観察を十分に行い、症状・異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

## (解説)

- ・ テノン嚢下投与による国内臨床試験 (WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験) において、本剤20 mgが投与された122症例のうち、白内障の発現又は悪化が7例 (5.7%) 認められた。
- ・ また、眼圧上昇が18例 (14.8%) 認められたが、いずれも眼圧下降点眼剤及び内服剤によりコントロール可能であり、外科的処置に至った眼圧上昇例は認められなかった。
- ・ 処置薬なく回復した症例は2例だが、処置薬を使用しても回復までに長期間を要した症例が7例認められたことから、重大な副作用として記載した。
- ・ 製造販売後の国内における本剤投与症例 [テノン嚢下投与] において、外科的処置を必要とする「緑内障」の副作用報告が集積されたことから、重大な副作用として記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】			
(2)その他の副作用			
		5%以上	5%未満
眼	後眼部	硝子体内薬物拡散	
	その他	飛蚊症、視力低下	霧視、眼の異物感
代謝異常		血中ブドウ糖増加	糖尿病の悪化、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加
血液			好塩基球数増加、好酸球数増加、血小板数減少
体液・電解質			血中カリウム増加
その他			血中乳酸脱水素酵素増加

(解説)

国内臨床試験（WP0508-1001試験及びWP0508-4002試験）において、本剤4mgが投与された45症例中27症例に認められた副作用に基づき、記載した。

[テノン嚢下投与]			
(2)その他の副作用			
		5%以上	5%未満
眼	外眼部	結膜充血	結膜浮腫、結膜出血、点状角膜炎、眼脂
	前眼部		前房内細胞、後発白内障
	後眼部		網膜出血、硝子体剥離、硝子体浮遊物
	その他		眼痛、視力低下
精神神経系			体位性めまい、頭痛
筋・骨格			筋骨格痛
代謝異常			糖尿病、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性
血液			好中球百分率増加、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、白血球数減少、白血球数増加
体液・電解質			高血圧、血圧上昇
肝胆道系			脂肪肝
その他		血中コルチゾール減少	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿素増加、血中尿素減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ロイシンアミノペプチダーゼ上昇

各事象の発現頻度は、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、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テノン嚢下投与の国内臨床試験を合算した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

テノン囊下投与による国内臨床試験 (WP0508-4003ST試験、WP0508-4004ST試験、WP0508-4005ST試験) において、本剤20 mgが投与された122症例中42症例に認められた副作用に基づき、記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[硝子体内投与] 【硝子体手術時の硝子体可視化】

使用成績調査実施期間：2010年10月27日～2016年10月26日

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	4施設	136施設	140施設
調査症例数	32例	1046例	1078例
副作用等の発現症例数	2例	82例	84例
副作用等の発現件数	2件	87件	89件
副作用等の発現症例率	6.25%	7.84%	7.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例件数(発現症例率)		
感染症および寄生虫症	-	2例 ( 0.19)	2例 ( 0.19)
眼内炎	-	2 ( 0.19)	2 ( 0.19)
眼障害	-	7例 ( 0.67)	7例 ( 0.65)
白内障	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 脈絡膜剥離	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 角膜浮腫	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 眼痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 虹彩萎縮	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 前房のフィブリン	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
* 角膜障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.09)
臨床検査	1例 ( 3.13)	78例 ( 7.46)	79例 ( 7.33)
眼圧上昇	1 ( 3.13)	78 ( 7.46)	79 ( 7.33)
傷害、中毒および処置合併症	1例 ( 3.13)	-	1例 ( 0.09)
処置による低血圧	1 ( 3.13)	-	1 ( 0.09)

MedDRA/J version(19.1)

\* :承認時の集計からMedDRA/J19.1に読み替え

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

使用成績調査実施期間：2012年11月21日～2016年11月20日

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	21施設	52施設	71施設
調査症例数	45例	181例	226例
副作用等の発現症例数	27例	48例	75例
副作用等の発現件数	47件	82件	129件
副作用等の発現症例率	60.00%	26.52%	33.19%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例件数(発現症例率)		
<b>眼</b>			
眼障害	17例 (37.78)	23例 (12.71)	40例 (17.70)
白内障	8 (17.78)	15 (8.29)	23 (10.18)
* 角膜びらん	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 眼乾燥	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 虹彩炎	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 後囊部混濁	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 点状角膜炎	-	2 (1.10)	2 (0.88)
霧視	1 (2.22)	-	1 (0.44)
視力低下	4 (8.89)	2 (1.10)	6 (2.65)
硝子体浮遊物	5 (11.11)	7 (3.87)	12 (5.31)
* 硝子体混濁	-	2 (1.10)	2 (0.88)
眼の異物感	1 (2.22)	-	1 (0.44)
* 前房内細胞	-	1 (0.55)	1 (0.44)
臨床検査	9例 (20.00)	28例 (15.47)	37例 (16.37)
眼圧上昇	9 (20.00)	36 (19.89)	45 (19.91)
傷害、中毒および処置合併症	4例 (8.89)	3例 (1.66)	7例 (3.10)
* 眼内異物	-	1 (0.55)	1 (0.44)
眼内異物	4 (8.89)	2 (1.10)	6 (2.65)
<b>眼以外</b>			
代謝および栄養障害	1例 (2.22)	2例 (1.10)	3例 (1.33)
糖尿病	1 (2.22)	2 (1.10)	3 (1.33)
臨床検査	6例 (13.33)	3例 (1.66)	9例 (3.98)
好塩基球数増加	1 (2.22)	-	1 (0.44)
* 血中クレアチニン増加	-	1 (0.55)	1 (0.44)
血中ブドウ糖増加	3 (6.67)	-	3 (1.33)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4.44)	-	2 (0.88)
血中カリウム増加	2 (4.44)	-	2 (0.88)
血中トリグリセリド増加	2 (4.44)	-	2 (0.88)
* 血中尿素増加	-	1 (0.55)	1 (0.44)
好酸球数増加	1 (2.22)	-	1 (0.44)
尿中ブドウ糖陽性	2 (4.44)	-	2 (0.88)
* ヘマトクリット減少	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* ヘモグロビン減少	-	1 (0.55)	1 (0.44)
血小板数減少	1 (2.22)	-	1 (0.44)
* 赤血球数減少	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 尿中蛋白陽性	-	1 (0.55)	1 (0.44)
* 尿中ウロビリノーゲン増加	-	1 (0.55)	1 (0.44)
肝機能検査値上昇	-	1 (0.55)	1 (0.44)

MedDRA/J version(19.1)

\* :承認時の集計からMedDRA/J19.1に読み替え

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[テノン嚢下投与]

投与経路追加時における集計

	承認時		
	DME	RVO	非感染性ぶどう膜炎
安全性評価症例数	32例	50例	40例
副作用等の発現症例数	9例	21例	12例
副作用等の発現症例率	28.1%	42.0%	30.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例件数(発現症例率)		
眼			
眼障害	6例 (18.8)	11例 (22.0)	5例 (12.5)
結膜充血	1 (3.1)	6 (12.0)	-
結膜浮腫	-	5 (10.0)	-
点状角膜炎	1 (3.1)	2 (4.0)	-
水晶体混濁	3 (9.4)	2 (4.0)	2 (5.0)
結膜出血	-	-	1 (2.5)
眼痛	-	-	1 (2.5)
網膜出血	-	-	1 (2.5)
硝子体剥離	-	1 (2.0)	-
前房内細胞	-	1 (2.0)	-
後嚢部混濁	2 (6.3)	-	-
硝子体浮遊物	-	1 (2.0)	-
眼脂	-	1 (2.0)	-
視力低下	-	-	1 (2.5)
臨床検査	5例 (15.6)	7例 (14.0)	6例 (15.0)
眼圧上昇	5 (15.6)	7 (14.0)	6 (15.0)
眼以外			
臨床検査	3例 (9.4)	11例 (22.0)	5例 (12.5)
血中コルチゾール減少	-	5 (10.0)	4 (10.0)
血中トリグリセリド増加	1 (3.1)	4 (8.0)	1 (2.5)
血中ブドウ糖増加	-	2 (4.0)	1 (2.5)
血圧上昇	1 (3.1)	2 (4.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1 (2.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1 (2.0)	-
血中尿素増加	1 (3.1)	1 (2.0)	-
好中球百分率増加	2 (6.3)	1 (2.0)	-
リンパ球百分率減少	1 (3.1)	1 (2.0)	-
血中尿素減少	-	1 (2.0)	-
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	-	-
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (2.0)	-
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1 (3.1)	-	-
白血球数増加	1 (3.1)	-	-
白血球数減少	-	1 (2.0)	-
単球百分率増加	-	1 (2.0)	-
尿中蛋白陽性	1 (3.1)	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.1)	-	-
好塩基球数増加	1 (3.1)	-	-
好酸球数増加	1 (3.1)	-	-
代謝および栄養障害	1例 (3.1)	-	-
糖尿病	1 (3.1)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	1例 (2.0)	-
筋骨格痛	-	1 (2.0)	-
肝胆道系障害	1例 (3.1)	-	-
脂肪肝	1 (3.1)	-	-
血管障害	1例 (3.1)	-	-
高血圧	1 (3.1)	-	-
神経系障害	-	3例 (6.0)	-
頭痛	-	2 (4.0)	-
体位性めまい	-	1 (2.0)	-

MedDRA/J version(18.1)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[禁忌 (次の患者には投与しないこと)]

[共通]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 重要な基本的注意

[硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】、[テノン嚢下投与]

本剤投与に際し、使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

(解説)

高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者では、一般に心機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いので、本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しつつ慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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投与すること。[動物実験（マウス、ラット、サル）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に奇形、低出生体重、副腎不全を起こすことがある。]

(解説)

- ・ 硝子体内投与及びテノン嚢下投与において、妊娠中の患者に対する本剤投与の臨床データならびに動物での生殖試験も実施されていないため、安全性が確立されていないことを十分考慮した上で、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意を喚起した。
- ・ テノン嚢下投与において、WP0508-4003ST試験より、本剤20 mg投与後の血漿中薬物最高濃度（Cmax）は硝子体内投与と同様であることから、硝子体内投与と同様の注意喚起を行うこととした。
- ・ また、本薬（トリアムシノロンアセトニド）の他の製剤において、動物実験（マウス、サル、ラット）で催奇形性作用が報告されていることから、トリアムシノロンアセトニドにおける動物での生殖発生毒性結果について記載した。また、ヒトにおいて新生児に奇形、低出生体重、副腎不全を起こすことが報告されている。

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

## (1)投与経路

本剤は硝子体内、テノン囊下にのみ投与すること。

## (2)使用方法

## [共通]

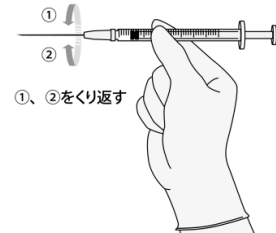
- 1)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- 2)1バイアルを複数の患者に使用しないこと。また、残薬は廃棄すること。

## [硝子体内投与]【硝子体手術時の硝子体可視化】

- 1)本剤1バイアルに1mL以上(トリアムシノロンアセトニド濃度10mg/mLの場合、4mL)の生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、必要量を吸引する。
- 2)注入直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して硝子体内に注入する。

## [硝子体内投与]【糖尿病黄斑浮腫】

- 1)本剤1バイアルに1mLの生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、0.1mL以上を吸引する。
- 2)投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して0.1mLを硝子体内に投与する。



## [テノン囊下投与]

- 1)本剤1バイアルに1mLの生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、0.5mL以上を吸引する。
- 2)投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して0.5mLをテノン囊下に投与する。

(解説)

(1) 本剤は硝子体内あるいはテノン囊下にのみ投与するよう注意すること。

(2) [共通]

- 1) 本剤の調製方法に関する注意事項について、図ならびに文章を用いて詳細に解説した。
- 2) 調製後の使用は1回の使用に限ること。

## [硝子体内投与]、[テノン囊下投与]

本剤は用時調製の懸濁剤であることから、バイアルからシリンジへの吸引時及び硝子体内投与またはテノン囊下投与直前に振盪及び攪拌を行って、可能な限り均一な分散状態を確保すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当資料なし



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

雌雄の白色ウサギの左眼にトリアムシノロンアセトニド 1.8、3.6 及び 7.2mg を硝子体内に単回投与し 4 週間観察した結果、死亡は認められなかった。また、一般状態、摂餌量、摂水量、前眼部障害度検査、角膜上皮障害度検査、眼底検査、網膜電位図、眼圧、角膜知覚検査、対光反射及び瞳孔反射検査、血液学的検査では、被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。なお、スリットランプによる検査（非染色）において、トリアムシノロンアセトニド投与群の眼球内に被験物質と考えられる白濁がみられた。1.8mg/眼 での試験結果は下記のとおりで、全身に対する無毒性量は 1.8mg/眼 未満と考えられた。

## 単回投与試験結果 [1.8 mg/眼 投与群]

検査項目	雄	雌	結 果
尿検査	○		Na 及びClの総排泄量の高値及びK 濃度の低値
血液生化学的検査	○		クレアチニンの低値
器官重量	○		胸腺の相対重量の低値
		○	胸腺の絶対及び相対重量の低値
病理組織学的検査	○		左右の副腎で束状帯の減少、胸腺の皮質及び髄質におけるリンパ球数の減少

一方、眼局所においては、最高投与量の 7.2mg/眼 投与群で機能的な影響はみられず、また、病理組織学的な変化もみられなかったことから、眼局所に対する無毒性量は 7.2mg/眼 と判断した<sup>23)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

1) 白色ウサギにおける硝子体内投与毒性試験 (2 回投与、4 回投与)

雌雄の白色ウサギの左眼にトリアムシノロンアセトニド 1.8、3.6 及び 7.2mg を 4 週間間隔で 2 回又は 4 回硝子体内に反復投与し、8 週間又は 16 週間観察した結果、死亡はみられなかった。また、一般状態、摂餌量、摂水量、前眼部障害度検査、角膜上皮障害度検査、眼底検査、網膜電位図、眼圧、角膜知覚検査、対光反射及び瞳孔反射検査では、雌雄のいずれの群においても被験物質に起因すると考えられる変化はみられなかった。トキシコキネティクスでは、雌

## IX. 非臨床試験に関する項目

雄ともに2回又は4回反復投与時の各C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>に大きな差はみられず、トリアムシノロンアセトニドの蓄積性はほとんどないものと考えられた。

4週間おきに2回反復投与した試験において、1.8mg/眼の試験結果は下記のとおりで、全身に対する無毒性量は1.8mg/眼未満と考えられた。

### 反復投与試験結果(2回投与)[1.8mg/眼投与群]

検査項目	雄	雌	結 果
尿検査		○	Naの総排泄量の高値
血液学的検査	○		白血球数及びリンパ球数の低値
		○	活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮
血液生化学的検査	○	○	クレアチニンの低値
	○		K濃度の高値

一方、眼局所においては最高投与量の7.2mg/眼投与でも機能的な影響はみられず、また、病理組織学的な変化もみられていないことから、眼局所に対する無毒性量は7.2mg/眼と判断した<sup>24)</sup>。

4週間おきに4回反復投与した試験において、1.8mg/眼の試験結果は下記のとおりで、全身に対する無毒性量は1.8mg/眼未満と考えられた。

### 反復投与試験結果(4回投与)[1.8mg/眼投与群]

検査項目	雄	雌	結 果
血液学的検査	○	○	白血球数及びリンパ球数の低値
	○		活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮
		○	好中球数の低値
血液生化学的検査	○	○	総蛋白及びK濃度の高値、クレアチニンの低値
		○	Ca及びNa濃度の高値、α <sub>1</sub> -グロブリン比率の低値
器官重量		○	副腎(左+右)の絶対及び相対重量の低値
病理組織学的検査	○	○	左右副腎で束状帯の減少
		○	左右副腎で束状帯細胞のびまん性空胞変性
	○		胸腺で皮質及び髄質におけるリンパ球数の減少

一方、眼局所においては最高投与量の7.2mg/眼投与群で機能的な影響はみられないものの、病理組織学的な変化として涙腺及び副涙腺に変化がみられていることから、眼局所に対する無毒性量は3.6mg/眼と判断した<sup>25)</sup>。

## 2) 局所刺激性試験 [テノン嚢下投与] (6回投与)

雌雄の白色ウサギの右眼にトリアムシノロンアセトニド20又は40mgを6週間間隔で6回テノン嚢下投与した。

### \*眼局所への影響

角膜知覚検査、瞳孔反射検査、眼圧検査及び網膜電位図検査では、被験物質で起因すると考えられる変化は認められなかった。その他、主な検査による眼局所への影響は次の表のとおりであった。

### \*全身への影響

40mg投与群で死亡例及び瀕死期殺剖検例がそれぞれ1例認められた。これらの個体は、剖検で胃内に毛球形成が認められており、摂餌量の低下、摂水量の低値、急激な体重低下等が生じていたことから、毛球症であると考えられ、トリアムシノロンアセトニドとの関連性はないと判断さ

## IX. 非臨床試験に関する項目

れた。また、40mg 投与群で網膜電位図検査のための吸入麻酔時に死亡（2例）が認められた。これらの個体は、イソフルラン吸入麻酔下で不規則な呼吸を呈しており、ステロイドの薬理作用が過剰に発現したものと考えられた。

血漿中薬物濃度測定では、雌雄ともに投与量の増加に伴いAUC<sub>0-t</sub>の上昇が認められたが、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、及びT<sub>1/2</sub>には投与量の増加に関連した明らかな変化は認められず、投与回数に関わらず同様の推移を示した。

その他、主な検査による全身への影響は次のとおりであった。

	検査項目	20mg		40mg		結果	
		雄	雌	雄	雌		
眼局所	前眼部障害度検査	○	○	○	○	眼からの分泌物	
	眼科学検査			○		(非投与眼)限局性の水晶体縫合線混濁	
	病理学検査 (病理組織学検査)	○	○	○	○	細胞及びマクロファージの浸潤 副涙腺の腺房細胞の変性	
全身	一般状態		○		○	歩行異常	
					○	不完全麻痺	
	体重		○	○	○	平均体重の有意な低値	
	摂餌量測定		○		○	摂餌量の有意な低値	
	病理学検査(剖検)			○		○	大腿骨(遠位端)に白色隆起巣及び足根部胼胝
			○	○	○	○	副腎の小型化
			○	○		○	腎臓の大型化
			○		○	○	脾臓の小型化
	病理学検査 (病理組織学検査)			○		○	限局性肺泡出血
			○			肺泡マクロファージ	

以上より、無毒量は20mg 未満であると判断した。しかし、投与部位であるテノン囊及びその周辺組織に対する毒性は40 mg まで認められなかった。

全身への影響については特異的な毒性所見は認められず、またヒト投与時の全身暴露量は既存薬の全身暴露量の範囲内であったことから、本薬のヒトにおける全身毒性は既存薬の毒性を上回ることはないと判断した<sup>26)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X.管理的事項に関する項目

---

### 1.規制区分

有効成分：該当しない

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

### 2.有効期間又は使用期限

使用期間：3年

### 3.貯法・保存条件

室温保存

### 4.薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

患者向け医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5.承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 6.包装

1 バイアル、10 バイアル

### 7.容器の材質

バイアル：ガラス

リップオフキャップ：ポリプロピレン、アルミ

ゴム栓：クロロブチルゴム

### 8.同一成分・同効薬

同一成分：ケナコルト<sup>®</sup>-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL、ケナコルト<sup>®</sup>-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL

同 効 薬：【硝子体内投与】【糖尿病黄斑浮腫】

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL、アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL など

9. 国際誕生年月日

1953年12月14日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2017年3月16日

承認番号：22900AMX00509

※旧販売名：マキユエイド硝子体内注用 40mg

承認年月日：2010年10月27日

11. 薬価基準収載年月日

2017年5月31日

※旧販売名：マキユエイド硝子体内注用40mg

薬価基準収載年月：2010年12月10日（経過措置期間終了：2018年3月31日）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：2012年11月21日

〔効能・効果〕

○糖尿病黄斑浮腫

〔用法・用量〕

〔硝子体内投与〕【糖尿病黄斑浮腫】

通常、本剤1バイアルに1mL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40mg/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0.1mL）を硝子体内に投与する。

効能・効果追加年月日：2017年3月2日

〔効能・効果〕

〔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

〔用法・用量〕

〔テノン嚢下投与〕

通常、本剤1バイアルに1mL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40mg/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20mg（懸濁液として0.5mL）をテノン嚢下に投与する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019年3月14日

内容：「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号イからハのいずれにも該当しない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 14.再審査期間

【硝子体内投与】【硝子体手術時の硝子体可視化】

6年：2010年 10月 27日～2016年 10月 26日

【硝子体内投与】【糖尿病黄斑浮腫】

4年：2012年 11月 21日～2016年 11月 20日

【テノン嚢下投与】

6年：2017年 3月 2日～2023年 3月 1日

### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
マキユエイド 眼注用 40mg	120199401	1319404D1037	622019902

### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## XI.文献

---

### 1.引用文献

- 1) わかもと製薬株式会社 社内資料 [懸濁液の安定性試験]
- 2) わかもと製薬株式会社 社内資料 [長期保存試験]
- 3) わかもと製薬株式会社 社内資料 [加速試験]
- 4) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験]
- 5) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験 (光安定性)]
- 6) 眼科手術補助剤マキュエイド眼注用 40mg の臨床試験 (社内資料)
- 7) 小椋祐一郎 他：あたらしい眼科. 31 (12) , 1876-1884, 2014
- 8) マキュエイド眼注用 40mg のテノン嚢下投与による糖尿病黄斑浮腫を対象とした第II/III相試験 (社内資料)
- 9) マキュエイド眼注用 40mg のテノン嚢下投与による網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を対象とした第III相試験 (社内資料)
- 10) マキュエイド眼注用 40mg のテノン嚢下投与による非感染性ぶどう膜炎に伴う黄斑浮腫を対象とした第III相試験 (社内資料)
- 11) 糖尿病黄斑浮腫に対するマキュエイド眼注用 40mg の第I/II相試験 (社内資料)
- 12) 坂本泰二：日本の眼科.76 (11) , 1315-1319, 2005
- 13) 眼科手術補助剤マキュエイド眼注用 40mg の豚硝子体可視化試験 (社内資料)
- 14) LPS 誘発 RAW264.7 細胞からの PGE<sub>2</sub> 産生及び TNF- $\alpha$  産生に対するマキュエイド眼注用 40mg の効果 (社内資料)
- 15) Juergens, U. R. et al. : Eur. J. Med. Res. 9 (8) , 383, 2004
- 16) 糖尿病ラットモデルの硝子体中 VEGF 濃度に対するマキュエイド眼注用 40mg の薬効評価 (社内資料)
- 17) Kim, Y. H. et al. : Life Sci. 81 (14) , 1167, 2007
- 18) ウサギ Concanavalin A 誘発後眼部炎症モデルを用いたマキュエイド眼注用 40mg の薬効評価 (社内資料)
- 19) Edelman, J. L. et al. : Exp. Eye Res. 80 (2) , 249, 2005
- 20) 眼科手術補助剤マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギにおける眼内残存量の評価 (社内資料)
- 21) マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギにおける眼組織及び血中移行性評価 (社内資料)
- 22) 白色ウサギにおけるマキュエイド眼注用 40mg のテノン嚢下投与後の血漿及び眼組織移行性評価 (社内資料)
- 23) マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギを用いた硝子体内投与毒性試験(1回投与系) (社内資料)
- 24) マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギを用いた硝子体内投与毒性試験(2回投与系) (社内資料)
- 25) マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギを用いた硝子体内投与毒性試験(4回投与系) (社内資料)
- 26) マキュエイド眼注用 40mg の白色ウサギを用いたテノン嚢下投与毒性試験 (社内資料)

### 2.その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書:廣川書店 p.C-3478-3483, 2016

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 〔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〕

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

#### 〔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10mg/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0.05～0.4mL）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、40mg/mLを超えないこと。

##### 〔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40mg/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0.1mL）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40mg/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20mg（懸濁液として0.5mL）をテノン嚢下に投与する。



国名	韓国
販売名	MaQaid Inj.
承認会社	Hanmi Pharm. Co. Ltd.
剤形	注射剤
承認年／発売年	2015年1月／2015年6月
効能・効果	硝子体手術時の硝子体の可視化、糖尿病黄斑浮腫
用法・用量	<p><b>【硝子体手術時の硝子体可視化】</b></p> <p>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 10mg/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 0.05～0.4mL）を硝子体内に注入する。</p> <p>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。</p> <p><b>【糖尿病黄斑浮腫】</b></p> <p>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 40mg/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 0.1mL）を硝子体内に投与する。</p>
規格・容量	40mg×1バイアル

(2020年1月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

---

XIII.備考

---

その他の関連資料

該当資料なし