

(別添様式 1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本眼科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>トリアムシノロンアセトニド</p>
	<p>販売名</p>	<p>ケナコルト-A 水濁注 40mg または マキュエイド硝子体内注用 40mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ブリストルマイヤーズ または わかもと製薬</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本眼炎症学会 (選定理由)</p>
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>非感染性後部ぶどう膜炎および嚢胞様黄斑浮腫の治療、あるいはステロイドが全身投与できない非感染性ぶどう膜炎や強膜炎</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>40mg をテノン嚢内注射</p>
<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>今回の申請の後部テノン嚢内注射眼内ではなく眼周囲への注射であり、影響は筋注や皮下注に近いと考えられる。 2010 年 12 月に眼内での使用が承認された同種製剤があり (マキュエイド・わかもと製薬)、主成分は全く同じで添加物を含まない。従って理論上はマキュエイドの方が安全性はより高いと考える。ただし、実際の使用経験は古くから</p>	

		あるケナコルト A の方が圧倒的に多い。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ぶどう膜炎は西側諸国の 40 歳以降中途失明原因の第 4 位 10% を占める重篤な疾患群である (Suttorp-Schulten MSA & Rothova A, Br J Ophthalmol 80: 844-848, 1996)。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) ステロイド薬の局所治療は有効であるが、眼底等後部の炎症では点眼薬は効果が薄く、しかし全身投与は副作用や全身状態によっては必ずしも十分に使用できない。その点、ステロイド薬の後部テノン嚢内投与は眼局所に効率的に、かつ全身への移行を最小限に出来る極めて有効な投与手段である。</p>	
備考		

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
米国	販売名 (企業名)	KENALOG®-40 INJECTION (Bristol-Myers Squibb Company)
	効能・効果	要望内容については承認されていない。

			(筋注・関節注用として承認)	
		用法・用量		
		備考		
	英国	販売名 (企業名)	Kenalog Intra-articular / Intramuscular Injection (E.R. Squibb & Sons Ltd.)	
		効能・効果	要望内容については承認されていない。 (筋注・関節注用として承認)	
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名 (企業名)	TriamHEXAL 10/-40	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名 (企業名)	KENACORT RETARD 40 mg/1 ml, suspension injectable (BRISTOL-MYERS SQUIBB)	
		効能・効果	要望内容については承認されていない。 (筋注・関節注用として承認)	
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名 (企業名)	KENALOG*-40 INJECTION (Bristol-Myers Squibb Canada)	
		効能・効果	要望内容については承認されていない。 (筋注・関節注用として承認)	
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)	KENACORT-A 40 INJECTION (Aspen Pharma Pty Ltd)	
		効能・効果	要望内容については承認されていない。 (筋注・関節注用として承認)	
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕				
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
米国		ガイドライン名	なし	
	効能・効果			

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。)		(または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1) 海外文献データベースとして Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) を用い、以下の検索式により検索した (検索日 2011 年 8 月 25 日)。

検索式 1 : *Triamcinolone Acetonide/ or *Triamcinolone/ (4625)

検索式 2 : (tenon or sub-tenon or subtenon or posterior subtenon).mp. (584)

検索式 3 : retinochoroiditis.mp. or Uveitis, Posterior/ or cystoid macular edema.mp. or Macular Edema/ or scleritis.mp. or Scleritis/ (6214)

検索式 4 : 検索式 1 and 検索式 2 and 検索式 3 (52)

検索式 5 : limit 6 to (humans and (clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial)) (9)

検索対象期間は 1948-2011 年とし、海外における検索期間を Ovid MEDLINE(R)によって検索可能な最長期間に設定した。

その結果、上記検索式にて 9 報が抽出されたが、9 報中 2 報は国内臨床試験の報告であり、ランダム化比較試験には該当しなかった。

残る 7 報のうち 1 報は当該疾患・手技を用いたものであり、その概要を下記に示す。

- ① Venkatesh P. et al, Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. Ocular Immunology & Inflammation. 16(5):217-23, 2008 Sep-Oct.

<抄録>

目的：中等度ぶどう膜炎後 2 次性に発症した嚢胞様黄斑浮腫に対する副腎皮質ステロイドのテノン嚢下注入の有効性と安全性を比較すること。

デザイン：前向き治療介入比較研究。

患者：中等度ぶどう膜炎から 2 次性に発症した嚢胞様黄斑浮腫を有する 30 眼。

方法：対象患者を 10 眼ずつ 3 群に無作為化した。各群の治療法について次に示す。

グループ 1 : トリアムシノロンアセトニド 0.5mL (20mg) のテノン嚢下注入 (cannula method)

グループ 2 : Smith and Nozik 法

グループ 3 : orbital floor injection 法

患者には登録時および追跡時に Snellen's and ETDRS 法による視力の測定、臨床的評価、光干渉断層撮影 (OCT)、眼底フルオレセン血管造影法 (FFA) による検査を行った。

結果：治療を行った患者について、1,2,6,12 週に追跡を行った。視力の改善には統計学的有意差を持って改善が認められた ($p=0.00$)。各群の視力の改善は標準偏差では次のようであった。

グループ 1： $0.25+/-0.08$ から $0.75+/-0.24$

グループ 2： $0.29+/-0.12$ から $0.78+/-0.23$

グループ 3： $0.24+/-0.10$ から $0.72+/-0.27$

治療 12 か月後における OCT による黄斑部中心窩の肥厚はグループ 1 で 43.97%、グループ 2 で 32.46%、グループ 3 で 29.75%と統計学的有意差を持って改善が認められた。しかし、毎回の診察時における各群間の差異に統計学的有意差は認められなかった。ステロイド誘発性眼内圧の上昇が 3 群すべてに認められたが各群間に統計学的有意差は認められなかった。

結語：視力の改善という点では、3 群のテノン嚢下注入法では同等の改善であった。しかし、cannula method (グループ 1) では黄斑部の肥厚に最も改善が認められた。副腎皮質ステロイドのテノン嚢下の注入を行うにあたっては、cannula method (グループ 1) とグループ 2 (Smith and Nozik 法) の有効性は同等であった為、この 2 法はテノン嚢下の注入を行う際に望ましい方法と考えられる。

<日本における臨床試験等>

1) 国内文献データベースとして医中誌 Web ver.5 を用い、以下の検索式による検索を行った (検索日 2011 年 8 月 25 日)。

検索式：((Triamcinolone/AL or トリアムシノロン/AL or ケナコルト/AL or kenacort/AL) and (テノン嚢下/AL or テノン嚢内/AL or テノン嚢球後/AL) and (ブドウ膜炎-後部/TH or 後部ブドウ膜炎/AL or ぶどう膜炎/AL or 黄斑浮腫/TH or 黄斑浮腫/AL or 嚢胞様黄斑浮腫/AL or 強膜炎/TH or 強膜炎/AL)) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験)

文献検索対象期間は 1983-2011 年とし、本邦における検索期間を医中誌 Web ver.5 で検索可能な最長期間に設定した。

その結果、上記検索によって以下の 2 報が抽出された。

文献 1：網膜症診療最前線 糖尿病網膜症に対する光凝固を考える(原著論文)
志村雅彦(NTT 東日本東北病院 眼科)

日本眼科紀要(0015-5667)58 巻 9 号 Page525-531(2007.09)

文献 2 : 糖尿病黄斑浮腫に対するトリアムシノロンテノン嚢下注入を併用した硝子体手術(原著論文)

中村彰(藤田保健衛生大学 医学部眼科学講座), 島田佳明, 堀尾直市, 堀口正之

日本眼科紀要(0015-5667)55 巻 12 号 Page958-962(2004.12)

しかしながら、いずれも当該疾患・手技を対象としたランダム化比較試験ではなく、したがって本邦でのランダム化比較試験以上のエビデンスレベルを有する公表文献は確認されなかった。

ここで検索範囲を広げるため、絞り込みを会議録、症例報告、原著論文で再度行ったところ 31 件が抽出された。この 31 件中、下記 1 報が当該疾患に対するテノン嚢下注入法による報告であった。

文献 3 : トリアムシノロンのテノン嚢下注入が有効であった強膜炎の 1 例

松下新悟(国立病院機構善通寺病院), 小木曾正博, 田中和代
眼科臨床医報(0386-9601)99 巻 10 号 Page838(2005.10)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) <日本国内の文献>

国内文献データベースとして医中誌 Web ver.5 を用い、以下の検索式による検索を行った (検索日 2011 年 8 月 25 日)。

検索式 : (Triamcinolone/AL or トリアムシノロン/AL or ケナコルト/AL or kenacort/AL) and (テノン嚢下/AL or テノン嚢内/AL or テノン嚢球後/AL) and (ブドウ膜炎-後部/TH or 後部ブドウ膜炎/AL or ぶどう膜炎/AL or 黄斑浮腫/TH or 黄斑浮腫/AL or 嚢胞様黄斑浮腫/AL or 強膜炎/TH or 強膜炎/AL) and (PT=解説,総説,図説,Q&A)

文献検索対象期間は 1983-2011 年とし、本邦における検索期間を医中誌 Web ver.5 で検索可能な最長期間に設定した。

その結果、上記検索によって以下の 2 報が抽出された。

文献 1 : 嚢胞様黄斑浮腫(CME)の治療戦略 ぶどう膜炎の嚢胞様黄斑浮腫に対する硝子体手術(解説)

高井七重(大阪医科大学 眼科学講座)

日本眼科紀要(0015-5667)55 巻 6 号 Page454-459(2004.06)

文献 2 : シンポジウム I: 【黄斑浮腫の診断と治療】 後部テノン嚢下ステロイド治療(解説/特集)

大黒伸行(大阪大学 大学院医学系研究科感覚器外科学講座)

日本眼科紀要(0015-5667)55 巻 1 号 Page3-9(2004.01)

このうち文献1はトリアムシノロンアセトニドの硝子体内注入を対象とした単施設内での症例を基にした「解説」であり、文献2は黄斑浮腫に対する後部テノン嚢下ステロイド治療に関する「解説/特集」であった。したがって、本邦において当該疾患を対象とした Peer-reviewed journal の総説に該当する国内文献は確認されなかった。

<海外での文献>

海外文献データベースとして Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) を用い、以下の検索式により検索した (検索日 2011 年 8 月 25 日)。

検索式 1 : *Triamcinolone Acetonide/ or *Triamcinolone/ (4625)

検索式 2 : (tenon or sub-tenon or subtenon or posterior subtenon).mp. (584)

検索式 3 : retinochoroiditis.mp. or Uveitis, Posterior/ or cystoid macular edema.mp. or Macular Edema/ or scleritis.mp. or Scleritis/ (6214)

検索式 4 : 検索式 1 and 検索式 2 and 検索式 3 (52)

検索式 5 : limit 4 to (humans and "review") (2)

検索対象期間は 1948-2011 年とし、海外における検索期間を Ovid MEDLINE(R)によって検索可能な最長期間に設定した。

その結果、上記検索によって抽出された文献は 2 報であった。

文献 1 : Yilmaz T. et al.

Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. [Review] Ophthalmology. 116(5):902-11; quiz 912-3, 2009 May.

文献 2 : Hollander DA. At al.

Infectious crystalline keratopathy associated with intravitreal and posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide injections. [Review] British Journal of Ophthalmology. 90(5):656, 2006 May.

文献1は難治性糖尿病性黄斑浮腫に対するトリアムシノロンアセトニドの硝子体内注入に関する review であり、文献2はトリアムシノロンアセトニドの硝子体内注入と感染性結晶性角膜炎との関連性に関する review であった。したがって、当該疾患・手技による Peer-reviewed journal の総説は確認されな

った。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 1) Clinical Ophthalmology (Kanski JJ 著 第5版 Butterworth Heinemann 発行 総ページ数 733、2003年): Uveitis, Treatment, Steroids, Periocular injections; 2. Indications: Severe acute uveitis (適応: 重篤なぶどう膜炎) (中略) 5. Posterior sub-Tenon injection. 実際の手技が写真付きで解説されている

<日本における教科書等>

- 1) 眼科プラクティス 23 眼科薬物治療 A to Z (根木昭 編 文光堂 2007年発行) 解説 II 薬物の適切な使い方 6 トリアムシノロンの投与方法と注意点: (前略) ぶどう膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼科炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺、および外眼部および前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當または不十分な場合が適応疾患とされている。(中略) そのため眼科領域の代表的な後眼部炎症疾患であるぶどう膜炎や視神経炎はトリアムシノロンの Tenon 嚢下注の適応となりうる。*申請者注: このあと Tenon 嚢下注射の手技が図入りで記載され、投与後の注意点等も記載されている。
- 2) 眼科プラクティス 16 眼内炎症診療のこれから (岡田アナベルあやめ 編 文光堂 2007年発行) 総論 IV 治療: トリアムシノロンアセトニドあるいはメチルプレドニゾロンの Tenon 嚢下注射は後眼部の炎症に対して効果的である。(中略) ぶどう膜炎にともなう硝子体混濁、網膜血管炎、黄斑浮腫や網膜血管新生に対して適応となる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 1) Posterior Segment Intraocular Inflammation Guidelines (Forrester JV, Okada AA, BenEzra D, Ohno S 編, Kugler Publications, The Hague, The Netherlands 発行 1998年) 125 ページ, Non-infectious PSII predominantly involving the eye alone, Treatment: Corticosteroids may be administered either orally or by periocular injection. (非感染性後部内眼炎・ぶどう膜炎で眼所見のみのも の 治療: ステロイド薬が経口または眼周囲投与される)

<日本におけるガイドライン等>

- 1) ベーチェット病眼病変診療ガイドライン 厚生労働省研究費補助金 難治

性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究（水木信久、渋谷悦子、目黒明、飛鳥田有里、蕪城俊克、藤野雄次郎、後藤浩、横井克俊、坂本俊哉、大野重昭、南場研一、北市伸義 2011年3月）28 ページ II 発作抑制治療 5. 海外で一般的に使用されている治療または有効性が示されている治療：トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト A）4mg を硝子体内注射
2）同 28 ページ III 消炎治療 3. 後眼部発作 <処方例> デキサメサゾン（デカドロン） 4mg/1.0ml 後部テノン嚢下注射
1）と2）の同様の内容が日本眼科学会雑誌に掲載決定済（印刷中）である。

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1）本邦では20年以上に渡って使用されており、健康保険にも収載されている。しかし平成19年の同剤添付文書改訂で眼内投与は承認された投与経路ではないとの記載が追加され、使用実態と乖離が生じた。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1）使用経験、作用機序から妥当と考える

<要望用法・用量について>

1）各国での長年の臨床経験から妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1）本邦、海外において実質的標準治療である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1）本文中に記載