

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本眼科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	マイトマイシン C (Mitomycin C)
	販売名	マイトマイシン注用 2mg・10mg
	会社名	協和発酵キリン
	国内関連学会	
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	線維柱帯切除術（濾過手術）、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末2mg 1本を蒸留水で上限を0.5mg/ml (0.05%) とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 30000 人/年 <推定方法>Japan Medical Database Center に保管された、2006 年 1 月から 2013 年 12 月までの社会保険登録者 3016666 人分のレ セプト解析によると、1 年あたりの緑内障手術(K-268 全て)件数は 約 3 万件である。	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、 肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫 瘍、膀胱腫瘍 【用法・用量】 1) 間歇投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 4~6mg (力価) を週 1~2 回静脈内に注射する。 2) 連日投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 2mg (力価) を連日 静脈内に注射する。 3) 大量間歇投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 10~30mg (力価) を 1~3 週間以上の間隔で静脈内に注射する。 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 2~4mg (力価) を週 1~2 回他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与する。 また、必要に応じて動脈内、髄腔内又は胸・腹腔内に通常成 人 1 日 2~10mg (力価) を適宜注入する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (注射液の調製法) マイトマイシン C2mg (力価) 当り、5mL の割合に日局注射 用水を加えて溶解する。 5) 膀胱腫瘍の場合 再発予防には通常マイトマイシン C として、1 日 1 回ある	

	<p>いは隔日に 4~10mg（力価）を膀胱内に注入する。 治療には通常マイトマイシン C として、1 日 1 回 10~40mg（力価）を膀胱内に注入する。 年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>「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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" 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 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）</p> <p>緑内障は不可逆的な視神経、視野の障害を生じる疾患であり、薬物治療が効果不十分な場合には手術治療が適応になるが、マイトマイシン C を使用することで術後成績が有意に改善することが知られている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input 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 checked="" 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）</p> <p>欧米における臨床試験、メタ・アナリシスによって有効性が確認され緑内障手術における標準的治療になっており、わが国でも以前から一般的に使用されている。米国でも適応外使用が一般的であったが、2012 年に眼科手術用の製剤も食品医薬品局に認可されている。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備考</p>	

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 checked="" 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)	MITOSOL (Mobius Therapeutics)
		効能・効果	緑内障手術時に補助的に用いる代謝拮抗薬。
		用法・用量	0.2mg のマイトマイシンを 1ml の滅菌水に溶解し、スポンジに浸潤させ、術野に 2 分間留置したのち除去する。
		備考	マイトマイシンと溶剤とシリンジ、スポンジがキットになった眼科緑内障手術用のマイトマイシン C 製剤。
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認された眼科製剤はなく、注射用のマイトマイシンを自家調製して適応外使用している。
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認された眼科製剤はなく、注射用のマイトマイシンを自家調製して適応外使用している。
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認された眼科製剤はなく、注射用のマイトマイシンを自家調製して適応外使用している。
	加国	販売名 (企業名)	不明
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考		承認された眼科製剤はなく、注射用のマイトマイシンを自家調製して適応外使用している。	

			る。	
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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	Preferred Practice Pattern® (PPP) guidelines の緑内障 (Primary Open-Angle Glaucoma)	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	術後濾過胞癥痕化の予防による眼圧下降成績向 上	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	0.01%~0.05%のマイトマイシンCを術中ある いは術後に使用する。上記のガイドライン ¹⁾ に は用法・用量、投与方法については記載なし。	
		ガイドライ ンの根拠論文	参考文献1	
		備考	上記の米国眼眼科学会のガイドライン (参考文 献1) の Trabeculectomy (線維柱帯切除術) の項 (70頁) に、” Antifibrotic agents may be used intraoperatively and postoperatively to reduce the subconjunctival scarring after trabeculectomy that can result in failure of the operation. The use of intraoperative-MMC reduces the risk of surgical failure both in eyes at high risk of surgical failure and in eyes that have not undergone previous surgery.” として、術中・術後の代謝拮抗薬、特 にマイトマイシンC使用がハイリスク眼と通常 の初回手術の眼いずれにおいても、手術成功率 を改善することが記載されている。	
	英国	ガイドライ ン名	European Glaucoma Society “ Terminology and Guideline for Glaucoma”	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	術後濾過胞癥痕化の予防による眼圧下降成績向 上	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	術中の使用においては、0.1-0.5 mg/ml (0.01%~ 0.05%)のマイトマイシンCをスポンジ等に浸潤 させ、1-5分間接触塗布する方法、術後の使用に おいては0.02mg/mlのマイトマイシンC溶液 0.1mlを結膜下に注射する方法が、一例として上	

			記ガイドラインに示されている（174頁）。
		ガイドラインの根拠論文	参考文献2
		備考	上記のヨーロッパ緑内障学会のガイドライン ²⁾ の”Methods of preventing filtering bleb scarring”の”Antimetabolites”の項（173頁）に、”Antimetabolites such as 5-fluorouracil (5-FU) and mitomycin-C (MMC) are frequently used in patients undergoing glaucoma filtration surgery in order to reduce postoperative conjunctival conjunctival scarring and improve drainage.” “5-FU and MMC are not officially approved for ocular applications. Their use in many cases as adjunctive in filtration surgery, however, has become standard clinical practice.”として、緑内障の濾過手術（線維柱帯切除術やチューブシャント手術）の際、術後の結膜癒着を抑制し手術効果を高めるために5-FUやマイトマイシンCといった代謝拮抗薬の使用は正式に承認されてはいないものの、すでに一般的であることが記載されている。
	独国	ガイドライン名	英国の状況に同じ
		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	英国の状況に同じ
		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	不明
		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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州		ガイドライ ン名
		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	

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) インターネット上での PubMed の検索
検索式：2015 年 8 月時点で trabeculectomy（線維柱帯切除術）+ mitomycin の検索結果のうち人を対象とした臨床研究の英文報告は 145 論文あり、このうち前向き無作為化比較試験に関する報告は 18 論文であった。それらの前向き無作為化比較試験の報告の概要を以下に示す。
- 2) 医中誌 web による国内日本語論文の検索
該当する無作為化比較試験はなかった。
- 3) チューブシャント手術に用いる Ex-press（エクスプレス）、Baerveldt（バルベルト）、Ahmed（アーメド）の 3 種類の緑内障インプラントデ

バイスについて、インターネット上の PubMed にて 2017 年 8 月時点で mitomycin + glaucoma (緑内障) + Ex-press 又は Baerveldt 又は Ahmed で検索した結果はそれぞれ 24 報、35 報、60 報で、このうち前向き無作為化比較試験に関する報告は 3 報、9 報、5 報であった。このうち Baerveldt に関する 9 報は全て線維柱帯切除術と効果を比較した同一の研究 (TVT スタディ) に関するもので、この研究ではチューブシャント群ではマイトマイシン C を使用していないため除外した。Ex-press については線維柱帯切除術と効果を比較した 2 報と日本人を対象とした中間報告の 1 報を、Ahmed については特殊症例を対象とした検討とマイトマイシン C を使用していない報告を除いてマイトマイシン C の使用有無の効果を比較した 1 報と Baerveldt と効果を比較した 1 報について、報告の概要を追記として以下に示す。

線維柱帯切除術についての報告：

<海外における臨床試験等>

I. マイトマイシン不使用またはプラセボ (生理食塩水) 使用群を比較対照としたもの

a. マイトマイシン使用群で手術成績改善の報告 (参考文献 3-10)

参考文献 3)

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.2mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行した後期緑内障 28 例 28 眼
- ・有効性評価：術後平均 16 ヶ月の観察期間のカプラン-マイヤー法による生命表解析で、眼圧下降薬なしで 15mmHg 以下の眼圧を得られた成功率はマイトマイシン C 群で有意に高い
- ・有害事象と頻度 (使用群/プラセボ群)：浅前房 (36%/7%)、脈絡膜剥離 (36%/14%)、前房出血 (14%/7%)、濾過胞形成不良 (0%/21%)、白内障 (21%/14%)

参考文献 4)

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.2mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2.5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術と白内障の同時手術を施行した 72 例 72 眼
- ・有効性評価：術後 12 ヶ月での眼圧下降量はマイトマイシン C 群で有意に大きい
- ・有害事象と頻度 (使用群/プラセボ群)：房水漏出 (31%/14%)、遷延性低眼圧 (6%/0%)、フィブリン析出 (19%/14%)

参考文献 5)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.1mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行した緑内障 48 例 60 眼
- ・有効性評価：マイトマイシン C 使用群で手術 12 ヶ月後の平均眼圧は有意に低く、眼圧 18mmHg 以下の症例頻度は有意に多い
- ・有害事象と頻度（使用群/非使用群）：浅前房(20%/27%)、脈絡膜剥離(7%/7%)、前房出血(13%/13%)、白内障(7%/7%)、遷延性低眼圧(10%/10%)、低眼圧による一時的視力低下(7%/0%)、灼熱感・異物感・結膜出血(7%/3%)

参考文献 6)

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3.5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術と白内障の同時手術を施行した 29 例 29 眼
- ・有効性評価：術後 20 ヶ月の平均眼圧はマイトマイシン C 群で有意に低く、眼圧を下げるために要した術後処置の頻度は有意に少ない
- ・有害事象と頻度（使用群/プラセボ群）：術中硝子体脱出(0%/7%)、術中毛様小帯解離(0%/7%)、房水漏出(0%/7%)、浅前房(7%/0%)、前房出血(7%/7%)、脈絡膜剥離(21%/27%)、フィブリン析出(7%/0%)、遷延性低眼圧(0%/7%)、眼内炎(7%/0%)

参考文献 7)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.4mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2-3 分間
- ・対象と症例数：初回の線維柱帯切除術が不成功で 2 回目の手術を施行した緑内障例 46 例 46 眼
- ・有効性評価：マイトマイシン C 使用群で術後 18 月間の平均眼圧は有意に低く、眼圧下降薬なしで 20mmHg 以下の眼圧を得られた症例は統計学的に有意ではないが多い傾向
- ・有害事象と頻度（使用群/非使用群）：浅前房(29%/14%)、脈絡膜剥離(8%/0%)、前房出血(17%/14%)、白内障進行(25%/18%)、遷延性低眼圧(21%/5%)、低眼圧黄斑症(8%/0%)、濾過胞形成不良(0%/14%)

参考文献 8)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・1 分間

- ・対象と症例数：線維柱帯切除術と白内障の同時手術を施行する緑内障のうち、緑内障が初回手術となる 49 眼と、緑内障手術歴があり再手術となるハイリスクな 49 眼、それぞれにおいてマイトマイシン C 使用群・不使用群での比較
- ・有効性評価：初回手術となる 49 眼では術後 2 年間の平均眼圧と眼圧下降薬使用数はマイトマイシン C 使用群で有意に低く、再手術の 49 眼ではマイトマイシン C 使用群で眼圧下降薬使用数が有意に低く、眼圧下降薬なしで目標値まで眼圧下降が得られた症例の頻度が有意に多い
- ・有害事象と頻度（症例全体でマイトマイシン C 使用群/非使用群）：遷延性低眼圧(4%/0%) 他の合併症は記載なし

参考文献 9)

- ・試験デザイン：非使用群・低濃度・高濃度使用群の三群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間と症例数：不使用(36 例 36 眼)、0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・0.5-1 分間(50 例 50 眼)、0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3-5 分間(38 例 38 眼)
- ・有効性評価：術後 3 年間の経過のカプラン-マイヤー法による生命表解析で目標値まで眼圧下降が得られた成功率、大きな合併症や再手術なく眼圧 6-21mmHg を維持できた成功率とも、マイトマイシン 0.5-1 分間使用群で最も高い
- ・有害事象と頻度（非使用群/0.5-1 分使用群/3-5 分使用群）：術後期間ごとの低眼圧例 術後 1 日-3 ヶ月(39%/52%/45%)、術後 3-6 ヶ月(0%/4%/22%)、術後 6-9 ヶ月(3%/4%/17%)、術後 9-12 ヶ月(0%/0%/9%) 他の合併症は記載なし

参考文献 10)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：術後 1 日、2 日、3 日の 3 回、0.05mg/ml をスポンジに浸潤させ濾過胞の結膜上に留置・5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行した緑内障 52 例 52 眼
- ・有効性評価：術後最長 3 年間の観察期間のカプラン-マイヤー法による生命表解析で、再手術なく 25%以上の眼圧下降が得られた成功率はマイトマイシン C 群で有意に高い
- ・有害事象と頻度（使用群/非使用群）：浅前房(8%/4%)、脈絡膜剥離(0%/8%)、前房出血(15%/15%)、一時的な低眼圧(50%/35%)、低眼圧黄斑症(0%/0%)、フィブリン析出(0%/4%)、視力低下(12%/23%)

b. 全体では成績に有意差はないが、ハイリスク眼のサブグループ解析ではマイトマイシン使用群で成績改善の報告（参考文献 11)

参考文献 11)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験

- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・1 分間/3 分間/5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術と白内障の同時手術を施行した 197 例
- ・有効性評価：術後平均 26 ヶ月の観察期間のカプラン-マイヤー法による生命表解析で、再手術や 2 剤以上の眼圧下降薬を使わずに目標値の眼圧が得られた成功率は、対象全体では 2 群間に有意差がないが、黒色人種や術前の高眼圧などの因子をもつハイリスク眼ではマイトマイシン C 使用群で成功率が有意に高い、マイトマイシン C の留置時間の違いによる影響はなし
- ・有害事象と頻度：記載なし

c. 成績が同等であったとする報告（参考文献 12）

参考文献 12)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・1 分間/3 分間/5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術と白内障の同時手術を施行した 174 例
- ・有効性評価：術後平均 26 ヶ月の経過観察期間中の平均眼圧は術後 1 ヶ月の時点のみマイトマイシン C 使用群で低いが後の期間は 2 群間に有意差なく、使用する眼圧下降薬数には期間中を通じて有意差なし、カプラン-マイヤー法による生命表解析でも、追加手術なしに 15-20mmHg の目標値以下の眼圧に維持できた成功率は 2 群間に有意差なし
- ・有害事象と頻度（使用群/非使用群）：前房出血(2%/2%)、遷延性低眼圧(3%/1%)、脈絡膜剥離(2%/0%)、眼内炎(1%/0%)

II. 同一症例において片眼をマイトマイシン使用、対眼をマイトマイシン不使用で手術を行い比較、マイトマイシン使用眼で成績改善の報告（参考文献 13）
参考文献 13)

- ・試験デザイン：両眼手術の症例に対し片眼のみにマイトマイシン C をしようした、同一例の対眼との対応のある二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.4mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2.5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を両眼に施行した黒色人種の 11 例 22 眼
- ・有効性評価：術後 20 ヶ月の経過観察期間終了時の平均眼圧はマイトマイシン C 使用群で有意に低く、追加手術、眼圧下降薬ともなしに 21mmHg 以下の眼圧を得られた成功率は使用群で有意に高い
- ・有害事象と頻度（使用群/非使用群）：遷延性低眼圧(9%/0%)、一時的低眼圧(9%/0%)、浅前房(9%/0%)

III. 以前からマイトマイシンと同じ目的で汎用されていた抗がん剤である

5-FU（フルオロウラシル）使用群を対照としたもの

a. マイトマイシン使用群で手術成績改善の報告（参考文献 14-16）

参考文献 14)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・5 分間
- ・5-FU の投与方法：術翌日から 2 週間後にかけて 5mg/0.5ml を 10 回、結膜下に注射
- ・対象と症例数：白内障や緑内障の術後眼、ぶどう膜炎による続発緑内障、血管新生緑内障など、手術のハイリスク群と予想される症例に対し維柱帯切除術を施行した 39 例 39 眼（マイトマイシン C:20 眼 5-FU:19 眼）
- ・有効性評価：術後 6 ヶ月の時点での平均眼圧はマイトマイシン C 群で低い傾向で、12mmHg 以下の低い眼圧が得られた手術成功率はマイトマイシン C 群で有意に高く、眼圧下降薬使用数はマイトマイシン C 群で有意に少ない
- ・有害事象と頻度（マイトマイシン C 群/5-FU 群）：角膜上皮障害(0%/47%)、脈絡膜剥離(25%/32%)、濾過胞形成不良(0%/16%)、低眼圧黄斑症(5%/0%)

参考文献 15)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
 - ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.4mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2.5 分間
 - ・5-FU の投与方法：術翌日から 10 日後にかけて 5mg/0.5ml を 10 回、結膜下に注射
 - ・対象と症例数：白内障手術既往があり線維柱帯切除術を施行する 74 例 80 眼（マイトマイシン C:40 眼 5-FU:40 眼）
 - ・有効性評価：術後 12 ヶ月の時点での平均眼圧はマイトマイシン C 群で有意に低く、眼圧下降薬使用数はマイトマイシン C 群で有意に少ない
 - ・有害事象と頻度（マイトマイシン C 群/5-FU 群）：上脈絡膜出血(2.5%/7.5%) 重度の脈絡膜剥離(2.5%/7.5%)、角膜上皮障害(0%/7.5%)、低眼圧症(2.5%/0%)
- 有効性評価:マイトマイシン C 群は 5-FU 群に比べ有意に術後平均眼圧が低く、眼圧下降薬の使用数が少ない

参考文献 16)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.5mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3.5 分間
- ・5-FU の投与方法：50mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・5 分間
- ・対象と症例数:線維柱帯切除術を施行するアフリカ系黒色人種 81 例 81 眼（マイトマイシン C:44 眼 5-FU:37 眼）

- ・有効性評価：平均 10 ヶ月の術後観察期間経過後の最終眼圧はマイトマイシン C 群で低いが統計学的有意差はボーダーライン、最終眼圧 21mmHg 未満を得られる成功率はマイトマイシン C 群で有意に高い
- ・有害事象と頻度（マイトマイシン C 群/5-FU 群）：重度の浅前房(2%/0%)、濾過胞形成不良(2%/0%)、白内障(7%/8%)、低眼圧症(5%/5%)

b. 両群で成績が同等との報告（参考文献 17-19）

参考文献 17)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.4mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2 分間
- ・5-FU の投与方法：50mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行する 108 例 108 眼（マイトマイシン C:54 眼 5-FU:54 眼）
- ・有効性評価：3 年の術後観察期間経過後の最終眼圧が 21mmHg 未満、18mmHg 未満、15mmHg 未満、12mmHg 未満の、4 種類の成功の定義いずれによっても、マイトマイシン C 群の成功率が高い傾向だが 5-FU 群とのあいだに有意差はなかった
- ・有害事象と頻度（マイトマイシン C 群/5-FU 群）：角膜上皮障害(4%/4%)、前房出血(6%/7%)、低眼圧黄斑症(0%/2%)、浅前房(4%/2%)、濾過胞形成不良(6%/13%)、視力低下(11%/6%)

参考文献 18)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.2mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2 分間
- ・5-FU の投与方法：50mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行する 103 例 115 眼（マイトマイシン C:58 眼 5-FU:57 眼）
- ・有効性評価：術後 6 ヶ月、1 年の時点において、平均眼圧と眼圧が 21mmHg 以下、18mmHg 以下、15mmHg 以下、12mmHg 以下にコントロールされていた症例の頻度は、いずれも 2 群のあいだに有意差はなかった
- ・有害事象と頻度（マイトマイシン C 群/5-FU 群）：房水漏出(7%/4%)、低眼圧黄斑症(2%/0%)、上脈絡膜出血(2%/0%)、濾過胞不全(3%/5%)、眼内炎(3%/0%)

参考文献 19)

- ・試験デザイン：マイトマイシン C 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.2mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2 分間

- ・5-FUの投与方法：50mg/mlをスポンジに浸潤させ術野に留置・5分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行する103例115眼（マイトマイシンC:58眼 5-FU:57眼）
- ・有効性評価：術後12ヶ月以上・平均53ヶ月間の観察期間において、追加手術なく眼圧が20%以下の下降かつ6-21mmHgにコントロールされた成功率のカプラン-マイヤー法による生命表解析は、2群のあいだに有意差はなかった
- ・有害事象と頻度（マイトマイシンC群/5-FU群）：房水漏出(17%/12%)、高眼圧(16%/12%)、遷延性低眼圧(17%/11%)、視力低下(5%/5%)、眼内炎(3%/2%)、網膜剥離(2%/0%)

<日本における臨床試験等*>

5-FU 使用群を対照とし日本人を対象に国内で行われた無作為化比較試験では、マイトマイシンC使用群で手術成功率が高く角膜に関する合併症の頻度が低いことが報告されている（参考文献20）

参考文献 20)

- ・試験デザイン：マイトマイシンC群と5-FU群の二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシンCの投与濃度・部位・時間：0.2mg/0.5mlをスポンジに浸潤させ術野に留置・5分間
- ・5-FUの投与方法：術翌日から2週間後にかけて5mg/0.5mlを10回、結膜下に注射
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を施行する32例32眼（マイトマイシンC:17眼 5-FU:15眼）
- ・有効性評価：術後12ヶ月の観察期間において、投薬なし、または点眼の眼圧下降の点眼薬のみで20mmHg以下の眼圧にコントロールされる頻度は、いずれもマイトマイシンC群で有意に高い
- ・有害事象と頻度（マイトマイシンC群/5-FU群）：角膜上皮障害(12%/53%)、房水漏出(18%/20%)、浅前房(47%/40%)、脈絡膜剥離(24%/47%)、前房出血(12%/20%)

緑内障インプラントデバイスを用いたチューブシャント手術についての報告：
<海外における臨床試験等>

参考文献 21)

- ・試験デザイン：Ex-PRESS緑内障インプラント手術群と線維柱帯切除術群の術後成績を比較した二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシンCの投与濃度・部位・時間：0.25 mg/mlをスポンジに浸潤させ術野に留置・1-2分間、両群で全例に使用
- ・対象と症例数：Ex-PRESS手術群59眼と線維柱帯切除術群61眼
- ・有効性評価：術後2年間の経過観察期間の平均眼圧と使用薬剤数、最終的に

眼圧を 5-18mmHg にコントロールできた頻度などの術後成績には 2 群間に有意差なし

- ・有害事象と頻度 (Ex-PRESS 群/線維柱帯切除術群) : 浅前房と脈絡膜剥離 (7%/12%)、手術を施行した白内障 (5%/12%)、前房出血 (0%/10%)、術後 1 ヶ月以内の房水漏出 (3%/5%)、術後 1 ヶ月以降の房水漏出 (2%/2%)、眼内炎 (0%/2%) いずれも 2 群間に有意差なし

参考文献 22)

- ・試験デザイン : Ex-PRESS 緑内障インプラント手術群と線維柱帯切除術群の術後成績を比較した二群無作為化比較試験

- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間 : 0.4 mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・2 分間、両群で全例に使用

- ・対象と症例数 : Ex-PRESS 手術群 33 眼と線維柱帯切除術群 31 眼

- ・有効性評価 : 術後 1 年間の経過観察期間の平均眼圧と使用薬剤数、最終的に眼圧を術前より 20%以上ひくくかつ 5-18mmHg にコントロールできた頻度などの術後成績には 2 群間に有意差なし

- ・有害事象と頻度 (Ex-PRESS 群/線維柱帯切除術群) : 術後 3 ヶ月以降の遷延性低眼圧 (9%/7%)、手術を要した脈絡膜剥離 (0%/3%)、前房出血 (0%/16%) 前房出血以外は 2 群間に有意差なし

参考文献 23)

- ・試験デザイン : Ahmed を用いた緑内障インプラント手術症例 60 眼における、マイトマイシン C 使用群と不使用群の二群無作為化比較試験

- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間 : 0.5 mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・5 分間

- ・対象と症例数 : マイトマイシン C 使用群 34 眼と不使用群 26 眼

- ・有効性評価 : 術後 2 年間の経過観察期間で、眼圧を 6-11mmHg にコントロールできた症例、または術前に比べ 30%以上の眼圧下降が得られた症例の頻度、それぞれの生命表解析、いずれの定義においても 2 群間で成功率に有意差はなく、合併症の頻度にも有意差なし

- ・有害事象と頻度 (マイトマイシン C 使用群/非使用群) : 脈絡膜剥離 (18%/19%)、浅前房 (3%/8%)、低眼圧黄斑症 (0%/4%)、網膜剥離 (3%/4%) いずれも 2 群間に有意差なし

参考文献 24,25) : 同一の「The Ahmed Versus Baerveldt Study」に関する論文で試験デザインから術中合併症の報告 (文献 24) と 5 年後の成績の報告 (文献 25) であるため、まとめて記載する

- ・試験デザイン : Ahmed 緑内障インプラント手術群と Baerveldt 緑内障インプラント手術群の手術成績を比較した二群無作為化比較試験であり、マイトマ

イシン C を含む代謝拮抗薬の使用は術者により任意

- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：記載なし
- ・対象と症例数：Ahmed 群が 124 眼、Baerveldt 群が 114 眼、それぞれで代謝拮抗薬を使用した症例の割合は 19%、25%
- ・有効性評価：5 年の経過観察期間において Baerveldt 群の方が平均眼圧が低く眼圧下降に関する手術成功率は高いが、手術不成功の原因として低眼圧は Baerveldt 群で頻度が有意に高い
- ・有害事象と頻度(Ahmed 群/ Baerveldt 群)：浅前房(15%/17%)、脈絡膜剥離(13%/16%)、白内障の進行(32%/41%)、前房出血(3%/5%)、眼球癆(1%/2%)、再手術を要した低眼圧(1%/5%) いずれも 2 群間に有意差なし、有害事象とマイトマイシン C の関連については記載なし

<日本における臨床試験等>

参考文献 26)

- ・試験デザイン：Ex-PRESS 手術群と線維柱帯切除術群の術後成績を比較した二群無作為化比較試験
- ・マイトマイシン C の投与濃度・部位・時間：0.4 mg/ml をスポンジに浸潤させ術野に留置・3-5 分間、両群で全例に使用
- ・対象と症例数：Ex-PRESS 手術群 10 眼と線維柱帯切除術群 11 眼
- ・有効性評価：術後 1 年間の眼圧下降などの術後成績には 2 群間に有意差がないが、術後早期の低眼圧や視力低下は Ex-PRESS 群で少ない
- ・有害事象と頻度 (Ex-PRESS 群/線維柱帯切除術群)：浅前房(10%/18%)、低眼圧(10%/36%)、脈絡膜剥離(20%/36%)、前房出血(0%/18%) いずれも 2 群間に有意差なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

総説、教科書での記載は多数あるが、よりエビデンスレベルの高いメタ・アナリシス論文が 3 報あり、これを示す。(参考文献 24-26)

参考文献 27)

1966-2005 年の MEDLINE での論文検索等による、線維柱帯切除術中のマイトマイシン C 使用効果のプラセボを対照とした 11 件の無作為化比較試験のメタ・アナリシス。手術リスクの高い眼と通常の初回手術の眼いずれを対象とした場合でも、マイトマイシン C 使用群の術後眼圧が有意に低く、手術成功率が有意に高く、合併症は有意に増加しないことが示された。この論文ではマイトマイシン C の投与量及び投与方法に関する情報は検討されておらず記載がない。

参考文献 28)

線維柱帯切除術中のマイトマイシン C 使用の効果について、5-FU 使用群を対照として 1991-2002 年に報告された 5 件の無作為化比較試験のメタ・アナリシス。マイトマイシン C 使用群の術後眼圧が有意に低く、手術成功率が有意に高く、5-FU 群で角膜の合併症が多い以外、合併症頻度に有意差はなかった。対象となった 5 件の無作為化比較試験ではマイトマイシン C はいずれもスポンジに浸潤させ術野に留置する方法で投与され、投与量と投与時間はそれぞれ 0.2mg/ml・5 分間、0.4mg/ml・2.5 分間、0.5mg/ml・3.5 分間、0.4mg/ml・2 分間、0.2mg/ml・2 分間。

参考文献 29)

線維柱帯切除術中のマイトマイシン C 使用の効果について、5-FU 使用群を対照とした 8 件の無作為化比較試験のメタ・アナリシス。マイトマイシン C 使用群の術後の眼圧下降量は有意に大きく、手術成功率と合併症頻度に有意差はなかった。対象となった 8 件の無作為化比較試験ではマイトマイシン C はいずれもスポンジに浸潤させ術野に留置する方法で投与され、投与量と投与時間はそれぞれ 0.2mg/ml・2 分間、0.5mg/ml・3 分間、0.4mg/ml・2 分間、0.2mg/ml・3 または 5 分間、0.2-0.5mg/ml・2 または 5 分間、0.2 または 0.4mg/ml・1 分間、0.2mg/ml・5 分間、0.5mg/ml・3.5 分間。

(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>

「Shields MB: Textbook of Glaucoma, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:Chap. 37」(参考文献 30)には線維柱帯切除術 (filtering surgery) に関する 37 章に次のような記載で、術後の増殖・創傷治癒反応の抑制が手術成功のために最重要であることが指摘され

“The most common cause of failure in glaucoma filtering surgery is scarring of the filtering bleb” (p.512)

そのために線維柱帯切除術時に使用する増殖抑制剤としてステロイド、5-FU とマイトマイシン C があげられ、マイトマイシン C の有効性が以下のように記載されている。

“Subsequent clinical trials supported the benefit of MMC as an adjunct to trabeculectomy, and randomized comparisons with postoperative subconjunctival 5-FU consistently showed intraoperative MMC to have superior IOP-lowering efficacy following trabeculectomy.” (p.514)

“In early protocols, a sponge soaked in MMC 0.5mg/ml was applied to the subconjunctival tissues for 5 minutes. Subsequent attempts to reduce the risk of hypotony have included reduced concentrations and exposure times.”

(p.514)

すなわち、マイトマイシン C の術後眼圧下降効果の改善に有効であることは不使用の場合や 5-FU 使用例と比較した研究ですでに確立されており、投与方法としては 0.5mg/ml・5 分間の局所への塗布が当初のプロトコルであったが、より薄い濃度での使用が検討されていることが述べられている。

<日本における教科書等>

「緑内障」北沢 克明（監修）、医学書院、2004（参考文献 31）

「眼手術学 6 緑内障」相原 一、根木 昭（編纂）、文光堂、2012（参考文献 32）などの緑内障、緑内障手術領域の教科書において、線維柱帯切除術などの緑内障手術の術中、および術後処置におけるマイトマイシン C の使用は以下のように標準的治療として記載されている。

参考文献 31) 「濾過手術の歴史」382-383 頁

「術後創傷治癒機転をいかにコントロールするかが治療成績向上につながるとして、放射線、ステロイド、β ペニシラミンなどの試みが行われた。1980 年代に入り創傷治癒機転の研究が進み、1984 年に Heuer らによって、5-フルオロウラシル (5-FU) の術後結膜下注射による線維芽細胞増殖抑制が、濾過胞維持に有効であることが報告された。」「現在 5-FU と同様、あるいはそれ以上に用いられているマイトマイシン C (MMC) の術中塗布法は、1983 年に Chen らの臨床報告が最初である。しかしあまり注目されず、1990 年代に山本らが培養細胞を用いた研究から、MMC の有する 5-FU に勝る線維芽細胞抑制効果を報告し、1991 年北澤らによってその臨床成績が報告され、それ以降 MMC 術中塗布による線維柱帯切除術が、5-FU 術後結膜下注射に代わる術式として普及することになった。」

参考文献 32)

濾過手術の原理と適応—濾過手術の歴史 (59 頁)

「1991 年になり Palmer によってマイトマイシン C (MMC) の術中結膜下塗布法が報告され、同年、Kitazawa らによって 5-FU 結膜下注射に比べて、簡便で角膜上皮障害もなく、良好な成績が得られることが示された。」「その後、各国で精力的に基礎研究、追試報告が行われ、現在まで続く MMC 併用線維柱帯切除術の時代が始まることとなった。」

濾過胞再建術-needling 3.手技の実際 (114 頁)

「結膜下あるいは Tenon 嚢内へ静注用 2%リドカイン塩酸塩を 0.1ml ほど注入し膨化させる」「外側の濾過胞が有血管濾過胞である場合には、0.02～0.04%MMC あるいは 5-FU (2.5～5mg) をリドカインと混注してもよい」

(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) American Academy of Ophthalmology (米国眼科学会) が示す眼科の標準的治療のガイドラインである Preferred Practice Pattern® (PPP) guidelines の緑内障 (Primary Open-Angle Glaucoma) には、線維柱帯切除術時にマイトマイシンを使用することの有用性が記載されている。

(参考文献 1、上記の 2. 要望内容に係わる欧米での承認等の状況 の米国の標準的使用状況の欄を参照)

<日本におけるガイドライン等>

1) 緑内障診療ガイドライン第 4 版 (参考文献 33、日本緑内障学会、2017 年) の V. 観血的手術 2. 術式 1) 濾過手術 (1) 線維柱帯切除術 の項には、

線維柱帯切除術について

「線維柱帯切除術

強膜弁を作製し、強膜弁下に輪部組織の切除を行い、強膜弁を縫合して濾過量を調整する術式。現在、原発開放隅角緑内障 (広義) を含めた大部分の緑内障病型に対して最も一般的な緑内障手術である。濾過部位の癒着抑制を目的に代謝拮抗薬であるマイトマイシン C または 5-フルオロウラシルが術中、術後に使用されている。」

と記載され、マイトマイシン C を中心とした代謝拮抗薬の使用が標準的な方法とされている。

チューブシャント手術における代謝拮抗薬の使用についての記載はない。

(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) 本邦での使用実態に関する直接の報告はないが、日本緑内障学会が 2005 年から 2010 年の 5 年間にわたり国内で緑内障に対する線維柱帯切除術 (濾過手術) 後の感染症発症例を多施設で前向きに調査した報告 (参考文献 34) では、対象の 157 眼のうちマイトマイシン C 単独使用例が 125 眼、マイトマイシン C と 5-FU の併用が 2 眼、5-FU の単独使用例が 1 眼、代謝拮抗剤の種類が不明のものが 25 眼、未使用例が 4 眼と報告されており、国内全域においてほとんどの症例でマイトマイシン C の使用が一般的になっていることがうかがえる。この多施設研究では手術時のマイトマイシン C の投与量や投与方法についての情報は記載されていない。

(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) 緑内障手術時のマイトマイシン C 使用が手術の臨床効果を高めて手術成績を改善し十分な安全性をもつことは、国内、国外において長年蓄積された報告で明らかにされている。

<要望用法・用量について>

1) 文献上、線維柱帯切除術中のマイトマイシン C 使用濃度や塗布時間の最適化をめざした以下のような複数の無作為化比較試験の研究の報告(参考文献 35-38)もあるが用法・用量と手術成績や合併症頻度の関連に一定の結論はなく、実際には術者によりまた症例に応じて使用方法は若干ことなると推測されるものの、一般的には前述の 3(1)に示したようにほとんどの文献では 0.4-0.5mg/ml の濃度のマイトマイシンをスポンジに浸潤させて術野に数分間留置する方法がとられており、国際的にも、またわが国でもこの濃度・使用法が広く採用されていると考えられる。前述の 2.に示したように現在、米国のガイドラインには用法・用量、投与方法については記載がないが、ヨーロッパ緑内障学会のガイドラインには(参考文献²⁾)、0.1-0.5 mg/ml (0.01%~0.05%)の濃度でスポンジに浸潤させ 1-5 分間術野に塗布する方法が示されている。

線維柱帯切除術と同様に緑内障症例を適応として、難治症例でのより高い有効性や侵襲の低さを特徴とする緑内障チューブシャント手術があり、現在わが国では Ex-PRESS、Baerveldt、Ahmed の 3 種のインプラントデバイスが医療機器として保険収載され施行されている。いずれも従来の線維柱帯切除術とほぼ同様の手順で行われる手術で、線維柱帯切除術では強膜の一部を切除して房水流出路とするかわりに、チューブ状 (Ex-PRESS) やプレート状 (Baerveldt、Ahmed) の機器を強膜に挿入して房水流出路とするものである。これらの手術でも術後の線維芽細胞の増殖が房水流出を阻害すると不成功の原因となるため、導入当初から線維柱帯切除術と同様の用法・用量で術中にマイトマイシン C が併用されてきた。

3 (1) に上述したように、これらのチューブシャント手術に関する比較試験は、線維柱帯切除術を比較対象として、または 2 種類のチューブシャント手術間での成績を比較したものがほとんどで、マイトマイシン C の使用・不使用群を比較しその効果や合併症を直接評価した報告はないが、特に Ex-PRESS については線維柱帯切除術とほとんど同様の手技、奏功機序による手術であり、上述の参考文献 21,22、国内の参考文献 26 ともその全例でマイトマイシン C が使用されているように、その使用が一般的になっている。

Baerveldt、Ahmed については状況がやや異なり、早くから導入された欧米では線維柱帯切除術と同様の症例を対象として、術後成績が良好な緑内障の初回手術として積極的に施行されている。マイトマイシン C の効果を検討した参考文献 23 の対象患者には、マイトマイシン C 使用群の 38%、不使用群の 58% には過去に緑内障手術の既往がなく初回の緑内障手術としてチューブシャント手術を受けており、合併症も増加しないが成功率も有意に改善しないとの結果が報告されている。これに対しわが国で Baerveldt、Ahmed が医療材料として認可されたのはそれぞれ 2011 年、2014 年であり、その手術適応については、最新の緑内障診療ガイドラインにおいても「代謝拮抗薬を併用した線維柱帯切除術が不成功に終わった症例、手術既往により結膜の癒着化が高度な症例、線

維柱帯切除術の成功が見込めない症例、他の濾過手術が技術的に施行困難な症例が適応となる」と記載されており（参考文献 33）、原則として、線維柱帯切除術や他の手術を一度または複数回施行したが不成功に終わったような難治症例に限られている。線維柱帯切除術におけるマイトマイシン C の効果は、再手術症例など手術成績不良の難症例でより大きいと考えられていることから、そのような症例がチューブシャント手術の適応となるわが国では、チューブシャント手術時にマイトマイシン C を併用する頻度が必然的に欧米より高くなる。その結果として、欧米での報告である参考文献 24,25 では Ahmed 手術のマイトマイシン C 使用例は 19-25%にとどまっているが、国内では Baerveldt や Ahmed の手術時には線維柱帯切除術同様、ほとんどの症例でマイトマイシン C の併用が必要と考えられ、使用されているのが現状である。

以上から、線維柱帯切除術（濾過手術）、緑内障チューブシャント手術施行時に、マイトマイシン C の注射用粉末を蒸留水で希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて手術中に術野の組織上に数分間接触させる方法が、用法として妥当と考えられる。ただし用量として希釈後のマイトマイシン C の濃度の上限は、0.5mg/ml(0.05%)とする。

参考文献 35)

両眼に線維柱帯切除術を施行する 11 例 22 眼に対し、片眼は 0.2mg、対眼は 0.02mg のマイトマイシン C を 0.5ml の蒸留水に溶解しスポンジに浸潤させ(それぞれ 0.4mg/ml、0.04mg/ml の濃度)、手術中に術野に 5 分間留置して使用した結果を比較検討したところ、術後の眼圧成績に差はなく、軽度合併症が 0.2mg 群のみで見られた。

参考文献 36)

線維柱帯切除術を施行する連続 25 例 25 眼に 0.2mg/ml のマイトマイシン C を 2 分間、連続 48 例 48 眼に 0.2mg/ml を 5 分間、それぞれスポンジに浸潤させて手術中に術野に留置して使用した結果を比較検討したところ、両群で術後成績、合併症の頻度に差がなかった。

参考文献 37)

線維柱帯切除術を施行する手術ハイリスク例 89 眼において、49 眼には 0.5mg/ml、40 眼には 0.2mg/ml のマイトマイシン C をスポンジに浸潤させて手術中に術野に 3-5 分間留置して 2 群の術後経過を比較検討したところ、眼圧の手術成績と合併症の頻度には有意差がなかった。

参考文献 38)

線維柱帯切除術を施行する 300 眼において、71 眼、78 眼、77 眼、74 眼をそれぞれマイトマイシン C 不使用、0.2mg/ml・2 分間、0.4mg/ml・2 分間、

0.4mg/ml・4分間のあいだスポンジに浸潤させ手術中に術野に留置するマイトマイシン C 使用群の 4 群にわけて比較検討した結果、いずれの濃度・時間でもマイトマイシン C 使用群では不使用群に比べ眼圧下降は有意に大きく、投与時間の長い群で眼圧下降効果と軽度合併症の頻度が高い傾向があった。

< 臨床的位置づけについて >

1) 緑内障手術時のマイトマイシン C の効果はすでに医療者に広く認められており、世界的にもその使用が標準的な治療法と考えられている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上述のように緑内障手術中（参考文献 3-26, 35-38）のマイトマイシン C 使用の臨床的効果と合併症を評価する多数の報告とそれらを踏まえたメタ・アナリシス（参考文献 27-29）もあり、眼科用のマイトマイシン C 製剤（MITOSOL、上記の米国での承認状況を参照）が米国で FDA の認可を受けて販売されているため、不要と考える。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):41-111
- 2) Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition).
http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp
- 3) Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, Malta RF, Jose NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 1996 Jun;5(3):193-9.
- 4) Cohen JS, Greff LJ, Novack GD, Wind BE. A placebo-controlled, double-masked evaluation of mitomycin C in combined glaucoma and cataract procedures. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1934-42.
- 5) Martini E, Laffi GL, Sprovieri C, Scorolli L. Low-dosage mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy. A prospective controlled study. *Eur J Ophthalmol*. 1997 Jan-Mar;7(1):40-8.
- 6) Carlson DW, Alward WL, Barad JP, Zimmerman MB, Carney BL. A randomized study of mitomycin augmentation in combined phacoemulsification and trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1997 Apr;104(4):719-24.
- 7) Andreanos D, Georgopoulos GT, Vergados J, Papaconstantinou D, Liokis N, Theodossiadis P. Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1997 Jan-Mar;7(1):49-54.
- 8) Shin DH, Kim YY, Sheth N, Ren J, Shah M, Kim C, Yang KJ. The role of adjunctive mitomycin C in secondary glaucoma triple procedure as compared to primary glaucoma triple procedure. *Ophthalmology*. 1998 Apr;105(4):740-5.
- 9) Kim YY, Sexton RM, Shin DH, Kim C, Ginde SA, Ren J, Lee D, Kupin TH. Outcomes of primary phakic trabeculectomies without versus with 0.5- to 1-minute versus 3- to 5-minute mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1998 Dec;126(6):755-62.
- 10) Mietz H, Krieglstein GK. Postoperative application of mitomycin c improves the complete success rate of primary trabeculectomy: a prospective, randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov;244(11):1429-36.
- 11) Shin DH, Ren J, Juzych MS, Hughes BA, Kim C, Song MS, Yang KJ, Glover KB. Primary glaucoma triple procedure in patients with primary open-angle glaucoma: the effect of mitomycin C in patients with and without prognostic factors for filtration failure. *Am J Ophthalmol*. 1998 Mar;125(3):346-52.

- 12) Shin DH, Hughes BA, Song MS, Kim C, Yang KJ, Shah MI, Juzych MS, Obertynski T. Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1925-33.
- 13) Mwanza JC, Kabasele PM. Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population. *Eur J Ophthalmol*. 2001 Jul-Sep;11(3):261-3.
- 14) Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, Klein TB, Falck FY Jr. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992 Mar;99(3):438-44.
- 15) Lamping KA, Belkin JK. 5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):70-5.
- 16) Singh K, Egbert PR, Byrd S, Budenz DL, Williams AS, Decker JH, Dadzie P. Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1997 Jan;123(1):48-53.
- 17) Singh K, Mehta K, Shaikh NM, Tsai JC, Moster MR, Budenz DL, Greenfield DS, Chen PP, Cohen JS, Baerveldt GS, Shaikh S. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2305-9.
- 18) WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM, Hoop J, Alvi NP, Finley C, Lakhani V, Burnstein A, Knotts SL. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2002 Oct;134(4):521-8.
- 19) Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):185-90.
- 20) Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol*. 1991 Dec;109(12):1693-8
- 21) Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, Sherwood MB, Siegfried CJ. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):433-440
- 22) Wagschal LD, Trope GE, Jinapriya D, Jin YP, Buys YM. Prospective Randomized Study Comparing Ex-PRESS to Trabeculectomy: 1-Year Results. *J Glaucoma*. 2015 Oct-Nov;24(8):624-9.

- 23) Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, Lesk MR, Arcieri ES. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: a prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1071-6.
- 24) Christakis PG, Tsai JC, Zurakowski D, Kalenak JW, Cantor LB, Ahmed II. The Ahmed Versus Baerveldt study: design, baseline patient characteristics, and intraoperative complications. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2172-9.
- 25) Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, Mura JJ, Cantor LB, Ahmed II. The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(10):2093-102
- 26) Sugiyama T, Shibata M, Kojima S, Ueki M, Ikeda T. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1063-6.27) Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD002897.
- 28) De Fendi LI, Arruda GV, Scott IU, Paula JS. Mitomycin C versus 5-fluorouracil as an adjunctive treatment for trabeculectomy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Nov;41(8):798-806.
- 29) Lin ZJ, Li Y, Cheng JW, Lu XH. Intraoperative mitomycin C versus intraoperative 5-fluorouracil for trabeculectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Apr;28(2):166-73.
- 30) Shields MB: *Textbook of Glaucoma*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:Chap. 37
- 31) 「緑内障」北沢 克明 (監修)、医学書院、2004
- 32) 「眼手術学 6 緑内障」相原 一、根木 昭 (編纂)、文光堂、2012
- 33) 緑内障診療ガイドライン第4版、日本緑内障学会、日本眼科学会雑誌 122 巻1号, 2018
<http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/glaucoma3.jsp>
- 34) Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, Sawada A, Shoji N; Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection. Clinical features of bleb-related infection: a 5-year survey in Japan. *Acta Ophthalmol*. 2013 Nov;91(7):619-24.
- 35) Kitazawa Y, Suemori-Matsushita H, Yamamoto T, Kawase K. Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1993 Nov;100(11):1624-8.

- 36) Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):84-90.
- 37) Mietz H, Krieglstein GK. Short-term clinical results and complications of trabeculectomies performed with mitomycin C using different concentrations. *Int Ophthalmol*. 1995;19(1):51-6.
- 38) Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R, Smith SD, Katz JD, Selvaraj S, Skuta GL, Bhatnagar R. A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1997 Aug;115(8):969-74.