

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-30
	成分名 (一般名)	マイトマイシン C
	販売名	マイトマイシン注用 2 mg マイトマイシン注用 10 mg
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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 2 mg 1 本を蒸留水で上限を 0.5 mg/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。)

<p>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。）</p>	<p>約 20000 人 <推定方法> 厚生労働省の第 2 回 NDB オープンデータ^{患者数 1)} の第 2 部（データ編）、医科診療行為、K 手術、款別性年齢別算定回数 のデータによると、平成 27 年（2015 年）4 月から平成 28 年（2016 年）3 月までの「緑内障手術（濾過手術）」、「緑内障手術（緑内障治療用インプラント挿入術）（プレートなし）」、「緑内障手術（緑内障治療用インプラント挿入術）（プレートあり）」の合計は 20630 件であり、年間述べ約 20000 人が対象となると想定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 （ <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 ）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない （ <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし ）</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>本目的で使用する製剤が承認されているのは米国に限られているが、要望書に記載されているとおり、マイトマイシン C（以下、MMC）の緑内障の線維柱帯切除術での使用に関しては、国内外で無作為化比較試験を含む複数の比較試験が実施され、更にそれらのメタ・アナリシスの結果から一定の有効性及び安全性が示されており、本邦を含む各国のガイドラインや教科書の記載からも標準治療として広く認知されている。また、文献報告からも本邦でも広く実施されていることが想定され、本治療は医学的公知に位置づけられ、追加臨床試験の必要性は低いと考えた。</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、分類した根拠について記載する。)</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 (致死的な疾患)</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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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るため。</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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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いるため。米国では2012年に眼科手術用の製剤も承認されている。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p>■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</p>						
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>						
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連するカ所に下線)</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Mitosol[®] (Mobius Therapeutics, LLC)^{Mitosol 添付文書}</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>Mitosol[®]は、緑内障手術時に補助的に用いる代謝拮抗薬である。</u></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td><u>2 用法・用量</u> <u>Mitosol[®]は、緑内障濾過手術の手術部位への局所適用のためのものである。これは眼球内投与のためのものではない。眼球内に投与されると、角膜梗塞、網膜梗塞及び毛様体萎縮に至る細胞死が生じるおそれがある。</u></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Mitosol [®] (Mobius Therapeutics, LLC) ^{Mitosol 添付文書}	効能・効果	<u>Mitosol[®]は、緑内障手術時に補助的に用いる代謝拮抗薬である。</u>	用法・用量
販売名 (企業名)	Mitosol [®] (Mobius Therapeutics, LLC) ^{Mitosol 添付文書}						
効能・効果	<u>Mitosol[®]は、緑内障手術時に補助的に用いる代謝拮抗薬である。</u>						
用法・用量	<u>2 用法・用量</u> <u>Mitosol[®]は、緑内障濾過手術の手術部位への局所適用のためのものである。これは眼球内投与のためのものではない。眼球内に投与されると、角膜梗塞、網膜梗塞及び毛様体萎縮に至る細胞死が生じるおそれがある。</u>						

		<p>2.1 溶液の作成方法 <u>Mitosol[®]の各バイアルは0.2 mgのMMC及びマンニトールを1:2の比で含有する。溶液を作成するため、1 mLの注射用滅菌水を加え、次に振盪して溶解させる。製品が直ちに溶解しない場合は、製品が溶解するまで室温で放置する。</u></p> <p>2.2 使用方法 <u>Mitosol[®]Kitに含まれているスポンジは、使用説明書に記載されている方法で完全に溶解した溶液を十分に含ませる必要がある。</u> <u>10 mm×6 mm±2 mmに近い術野は、Mitosol[®]で処置する必要がある。外科用鉗子を使用して、十分に溶液を含んだスポンジを術野に均一に塗布する。スポンジを2分間処置領域に載せ、その後、スポンジを取り除き、Mitosol[®]トレイに戻すこと。所定の方法で廃棄するため、付属の化学療法剤ゴミ袋を使用すること。</u></p> <p>2.3 安定性 <u>管理された室温（すなわち、摂氏20～25°C又は華氏68～77度）で保存された凍結乾燥されたMitosol[®]は、包装に表示された有効期間安定である。過度の過熱を避けること。光から保護すること。</u> <u>0.2 mg/mLの濃度で注射用滅菌水で溶解した場合、MMCは室温で1時間安定である。</u></p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
仏国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
豪国	販売名（企業名）	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■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カ所に下線)	
	米国	ガイドライン名	Preferred Practice Pattern® (PPP) guidelines の緑内障 (Primary Open-Angle Glaucoma) 要望-1)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	線維柱帯切除術の失敗につながる術後の結膜下の癒着化を減らすために抗線維化薬剤が術中・術後に使用されている。特に術中での MMC 使用がハイリスク眼 要望-7)、要望-27) と通常の初回手術の眼 要望-27)、要望-38)、要望-3)、要望-5) いずれにおいても、手術不成功率を減少させた。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	MMC の低濃度、短時間投与の報告例が時代経過とともに散見される 米国ガイドライン-1)。 平均濃度：0.36 mg/mL (1996年) から 0.33 mg/mL (2008年) 平均留置時間：2.46 min (1996年) から 2.16 min (2008年)
	ガイドラインの根拠論文	要望-7) <u>Andreanos D, Georgopoulos GT, Vergados J, et al. Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma. Eur J Ophthalmol 1997;7:49-54.</u> 要望-27) <u>Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. Cochrane Database of Syst Rev 2005;(1):CD002897</u> 要望-38) <u>Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R, et al. A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. Arch Ophthalmol 1997;115:969-74.</u> 要望-3) <u>Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, et al. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. J Glaucoma 1996;5:193-9.</u> 要望-5) <u>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;7:40-8.</u> 米国ガイドライン-1) <u>Desai MA, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011;42:202-8.</u>	
	備考	・ 公的医療保険について MitoSol は、2013年3月から、”pass-through status”で暫定的に Medicare Part B で保険償還の承認を受けていたが、2016年、Medicare Part B での保険償還が失効した。	

	英国	ガイドライン名	European Glaucoma Society “Terminology and Guideline for Glaucoma 4 th Edition” chapter 3 要望-2)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	5-FU や MMC のような代謝拮抗薬は、緑内障濾過切除後の結膜癒着の減少、房水排出の改善に頻りに用いられている。(推奨度 I、エビデンス A) 要望-2)
		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 の MMC を濾過紙又はスポンジ等に浸潤させ、1～5 分間接触塗布する。(推奨度 II、エビデンス D) 要望-2)
		ガイドラインの根拠論文	記載なし
		備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 173 頁の上段に、MMC 使用時は潜在的に、角膜上皮びらん、上皮症、遅発性低眼圧、濾過胞漏れ、濾過胞炎/眼内炎に注意することと記載。 ・ 173 頁の下段に、“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、5-FU と MMC の使用は正式に承認されていないものの、濾過手術の補助薬として既に標準的な臨床診療になっていると記載されている。 ・ 公的医療保険について The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のガイダンスにおいて、慢性開放緑内障 (COAG) 患者に対する MMC の使用が、以下の内容に沿って使用された場合、National Health Service in England (NHS England)において保険償還される。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 進行の COAG 症例 2) 薬物治療で 2 種類の眼圧下降点眼薬が必要になった場合の手術症例 3) 治療したにもかかわらず失明のリスクが高い COAG の手術症例 4) 眼圧下降点眼薬治療に忍容性が認められない症例の手術症例
	独国	ガイドライン名	英国の状況と同じ
		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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 公的医療保険について Deutschen DRG (Diagnosis Related Groups) - System において、線維柱帯切除術を含む”Komplexe Eingriffe bei Glaukom” (Complex

			surgery in glaucoma) は C06Z に分類され、C06Z の線維柱帯切除術のコストの中に、MMC のコストも含まれる。
仏国	ガイドライン名		英国の状況と同じ
	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		・公的医療保険について 不明
加国	ガイドライン名		Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. ^{加国ガイドライン-1)}
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		線維柱帯切除術では、周術時に代謝拮抗薬の局所療法が術後の成功率を向上させる。当初は術後の 5-FU 結膜下注入が行われていたが、抗瘢痕化作用及び術中での用法の簡便さから、術中での MMC 処方に置き換わっている ^{要望-27)} 。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		記載なし
	ガイドラインの根拠論文		^{要望-27)} Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev 2010;4:CD002897.
	備考		・31 頁の上段に、代謝拮抗薬により線維柱帯切除術の成功率は向上するが、創傷による房水漏出、低眼圧上脈絡膜出血、濾過胞に関連した眼内炎等の術後合併症のリスクも高まるとの記載あり。 ・公的医療保険について 不明
	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)		・手術による過度な瘢痕化は、濾過手術の不成功をもたらすので、5-FU や MMC のような線維芽細胞増殖阻害薬の局所投与が、瘢痕化の遅延をもたらす。 ^{豪州ガイドライン-2)、豪州ガイドライン-3)} ・MMC の術中使用は、プラセボよりも効果が高い。また、ハイリスク眼と通常の初回手術の眼いづれにおいても、手術不成功率を減少させた ³⁾
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		記載なし

	ガイドラインの根拠論文	<p>要望-27) Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010;4:CD002897.</p> <p>豪州ガイドライン-2) The AGIS Investigators [AGIS] (2000): The Advanced Glaucoma Intervention Study 6 (AGIS). Effect of cataract on visual field and visual acuity. <i>Archives of Ophthalmology</i>; 118: 1639-1652.</p> <p>豪州ガイドライン-3) The AGIS Investigators [AGIS] (2002): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 11. Risk Factors for Failure of Trabeculectomy and Argon Laser Trabeculoplasty. <i>American Journal of Ophthalmology</i>; 134:481-498.</p>
	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 146 頁の下段に、代謝拮抗薬は、濾過胞からの房水漏出や感染といった濾過胞に関連した副作用が散見されると記載有り。 ・ 公的医療保険について不明

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>

学会から提出された参考文献に、本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態に係る文献のみ追加した。

本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態に係る文献の検索は、次により行った。医中誌データベースにより、2018年5月時点で[trabeculectomy（線維柱帯切除術）]+[mitomycin]+[比較試験 or 多施設共同研究 or 無作為化]+[前向き]の検索を行い、6報を得た。そのうち日本人を対象とした報告は3報あり、いずれも日本緑内障学会による濾過胞感染多施設共同研究の一環として実施された「濾過胞感染発生率および治療に関する多施設共同研究（The Collaborative Bleb-related Infection Incidence & Treatment Study : CBIITS）」に関するものであった。このうち日本語による報告である1報（企業-1）を選定した。

また、学会の要望書に掲載された各文献の概要を整理して、改めて以下に記載した。

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. MMC 不使用又はプラセボ（生理食塩水）使用群を比較対照としたもの

a. MMC 使用群で手術成績改善の報告

要望-3) Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, Malta RF, Jose NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 1996;5(3):193-9. (米国ガイドラインの根拠論文)

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・MMC の投与濃度・部位・時間：0.2 mg/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：
 - ①術後の眼圧は、MMC 群で明らかに低かった。[術後 1 日目 (p=0.021)、術後 6 ヶ月 (p=0.001)、最終来院日 (p=0.001)]
 - ②最終検査で、15 mmHg 以下の眼圧を得られた症例は MMC 群で明らかに多かった。(p=0.002)
 - ③最終検査で、緑内障点眼薬使用の患者数は MMC 群で明らかに少なかった。(p=0.002)
- ・有害事象と頻度 (MMC 群/プラセボ群)：
 - 浅前房 (36%/7%)、脈絡膜滲出 (36%/14%)、前房出血 (14%/7%)、濾過胞形成不良 (0%/21%)、白内障 (21%/14%)

要望-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;103(11):1934-42.

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・MMC 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・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：
 - ①術後 12 ヶ月までの眼圧下降量は MMC 群で有意に大きかった。(7.05～7.65 mmHg 対 2.62～3.84 mmHg ; p=0.001-0.028)
 - ②術後 6 ヶ月での薬剤投与数は MMC 群で明らかに少なかった。(0.4～0.5 対 1.1～1.2 ; p=0.002-0.004)
- ・有害事象と頻度 (MMC 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%)

要望-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;7(1):40-8. (米国ガイドラインの根拠論文)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・MMC の投与濃度・部位・時間：0.1 mg/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：手術 12 か月後の平均眼圧は MMC 使用群で有意に低く、眼圧 18 mmHg 以下の症例頻度は高かった
- ・有害事象と頻度 (使用群/非使用群)：浅前房 (17%/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%)、低眼圧性黄斑症 (7%/0%)、刺激症状 (7%/3%) 等。

要望-6) Carlson DW, Alward WL, Barad JP, Zimmerman MB, Carney BL. A randomized study of mitomycin augmentation in combined phacoemulsification and trabeculectomy.

Ophthalmology. 1997;104(4):719-24.

- ・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
- ・MMC 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・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：
 - ①術後の眼圧は MMC 群の方がプラセボ群よりも、平均して 3 mmHg 低かった。(p=0.04)
 - ②術後眼圧下降点眼薬の必要な患者は、MMC 群では 14 人中 0 人、プラセボ群では 15 人中 5 人であった。
- ・有害事象と頻度 (MMC 群/プラセボ群)：
 - 術中：硝子体脱出 (0%/7%)、毛様小帯解離 (0%/7%)
 - 術直後：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%)、眼内レンズ着色 (7%/0%)
 - 遅延性：低眼圧 (0%/7%)、眼内炎 (7%/0%)、テノン嚢胞 (22%/20%)、後嚢部混濁 (21%/27%)

要望-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;7(1):49-54. (米国ガイドラインの根拠論文)

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・MMC 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・2~3 分間
- ・対象と症例数：初回の緑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：術後 18 カ月間の平均眼圧は、MMC 使用群で有意に低く、眼圧下降薬なしで 20 mmHg 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であった
- ・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%)、皮包性濾過胞形成 (0%/14%)

要望-9) Kim YY, Sexton RM, Shin DH. Outcomes of primary phakic trabeculectomies without versus with 0.5- to 1- minute versus 3- to 5- minute mitomycin C. Am J Ophthalmol. 1998;126:755-62.

- ・試験デザイン：非使用群・MMC 0.5~1 分間使用群・MMC 3~5 分間使用群の三群無作為化比較試験
- ・MMC の投与濃度・部位・時間と症例数：非使用群 (36 例 36 眼)、0.5 mg/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)、0.5 mg/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は MMC 非使用群と比較して MMC 処置群で有意に高く (p=0.015, log-rank test)、大きな合併症や再手術なく眼圧 6~21 mmHg

を維持できた成功率は、MMC 0.5～1 分間使用群が最も高く、MMC 3～5 分間使用群で最も低かった (p=0.001, log-rank test)

・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

要望-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;244(11):1429-36.

・試験デザイン: 非使用群との二群無作為化比較試験

・MMC の投与濃度・部位・時間: 術後 1 日、2 日、3 日の 3 回、0.05 mg/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、薬物治療なしに 21 mmHg 以下の眼圧もしくは再手術なく 25%以上の眼圧下降が維持された成功率は MMC 群で有意に高かった (p<0.013, log-rank test)

・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%)

要望-8) Shin DH, Kim YY, Sheth N, Ren J, Shah M, Kim C, et al. The role of adjunctive mitomycin C in secondary glaucoma triple procedure as compared to primary glaucoma triple procedure. Ophthalmology. 1998;105(4):740-5.

・試験デザイン: 非使用群との二群無作為化比較試験

・MMC 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・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 (MMC 使用群 21 眼、未使用 control 群 28 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 (MMC 使用群 21 眼、未使用 control 群 28 眼)、それぞれにおいて MMC 使用群・未使用 control 群での比較

・有効性評価: 初回手術となる 49 眼では MMC 使用群と未使用 control 群で、手術の成功率に差が認められなかった (p=0.89, log-rank test)。一方、再手術の 49 眼では MMC 使用群で手術の成功率が有意に高かった (p=0.02, log-rank test)。

・有害事象と頻度 (症例全体で MMC 使用群/未使用 control 群) : 遷延性低眼圧 (4%/0%。初回手術、再手術群各 2 名)。他の合併症は記載なし

要望-38) Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R, et al. A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. Arch Ophthalmol. 1997;115(8):969-74. (米国ガイドラインの根拠論文)

・試験目的:

MMC 濃度と曝露時間が有効性及び安全性に与える影響を検討すること

・試験デザイン:

二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験

- 試験対象：
 - 手術歴のない緑内障患者
- 症例数：
 - 計 300 眼
 - Group 1 (プラセボ) : 71 眼
 - Group 2 (MMC 0.2mg/mL 2 分間) : 78 眼
 - Group 3 (MMC 0.2mg/mL 4 分間) : 77 眼
 - Group 4 (MMC 0.4mg/mL 2 分間) : 74 眼
- 用法・用量：
 - Group 1 : プラセボを浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、その後新たにプラセボを浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、60 ml 以上の乳酸リンゲル液で洗浄した。
 - Group 2 : プラセボを浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、その後新たに MMC 0.2mg/mL を浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、60ml 以上の乳酸リンゲル液で洗浄した。
 - Group 3 : MMC 0.2mg/mL を浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、その後新たに MMC 0.2mg/mL を浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、60ml 以上の乳酸リンゲル液で洗浄した。
 - Group 4 : プラセボを浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、その後新たに MMC 0.4mg/mL を浸潤させたスポンジを術野に 2 分間留置し、60ml 以上の乳酸リンゲル液で洗浄した。
- 主要評価項目
記載なし
- 有効性の結果：
 - 術後 1 ヶ月の平均眼圧は、プラセボ群と比較して、MMC を使用した 3 群全てで統計学的に有意に低かった。プラセボ群と MMC 使用群の調整済み眼圧差は、Group 2、Group 3 及び Group 4 でそれぞれ 2.0 mmHg (95%CI ; 0.8-3.3) (p=0.001)、3.0 mmHg (1.8-4.3) (p<0.001) 及び 2.9 mmHg (1.6-4.2) (p<0.001) と MMC 使用群でいずれも統計学的に有意に低かった。なお、MMC を使用した 3 群間では眼圧に関して統計学的な有意差は認められなかった (p=0.25)。
 - また、術後 1 年時点で眼圧が 18mmHg 以下であった割合及び緑内障治療薬を必要としない割合はプラセボ群と比較して MMC 使用群でいずれも高い傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。
- 安全性の結果：
 - 退院前発現した有害事象は、白内障以外はまれであった。前房出血が 2.7%、一時的な房水漏出が 6.0%、角膜上皮欠損が 1.7%、脈絡膜剥離が 4.4% 及び黄斑ひだが 6.4% であり、MMC 投与群で発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

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 MMC 使用群で成績改善の報告

要望-11) Shin DH, Ren J, Juzych MS, Hughes BA, Kim C, Song MS, et al. 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;125(3):346-52.

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・MMC 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・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等の因子をもつハイリスク眼では MMC 使用群で成功率が有意に高かった ($p < 0.05$, Kaplan-Meier survival analysis with Mantel-Cox log rank test)。ハイリスク因子を 1 つ有する患者では、MMC の留置時間の違いによる成功率への影響はなかったが、ハイリスク因子を 2 又は 3 つ有する患者では、MMC を 3 分間処置した場合で最も成功率が高かった ($p = 0.004$, log rank comparison)
- ・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

要望-12) Shin DH, Hughes BA, Song MS, Kim C, Yang KJ, Shah MI, et al. Obertynski T. Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. Ophthalmology. 1996;103(11):1925-33.

- ・試験デザイン：非使用群との二群無作為化比較試験
- ・MMC 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・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 25 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 MMC 使用群で低いが後の期間は 2 群間に有意差はなく、また使用する眼圧下降薬数には期間中を通じて有意差なかった。さらにカプラン-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 群間に有意差はなかった
- ・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（4%/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 MMC 使用、対眼を MMC 不使用で線維柱帯切除術を行い比較、MMC 使用眼で成績改善の報告

要望-13) Mwanza JC, Kabasele PM. Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population. Eur J Ophthalmol. 2001;11(3):261-3.

- ・試験デザイン：両眼手術の症例に対し片眼のみに MMC を使用した、同一例の対眼との対応のある二群無作為化比較試験
- ・MMC 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・2.5 分間
- ・対象と症例数：線維柱帯切除術を両眼に施行した開放隅角緑内障の黒色人種の 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 MMC 使用眼で

低く、追加手術、眼圧下降薬ともなしに 21 mmHg 以下の眼圧を得られた成功率は MMC 使用眼で高かった。

・有害事象と頻度：MMC 使用 11 眼で、各々1 眼に遷延性低眼圧、一時的低眼圧、表層点状角膜炎、浅前房。

III. 以前から MMC 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. MMC 使用群で手術成績改善の報告

要望-14) Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992;99:438-44.

- ・試験デザイン：MMC 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・MMC 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
- ・5-FU の投与方法：5 mg/0.5 mL を術後翌日から 1 週間毎日、2 週間目は週 3 回、計 10 回、結膜下に注射した。
- ・対象と症例数：無水晶体症、偽水晶体眼、ぶどう膜炎による続発緑内障、血管新生緑内障、濾過手術失敗歴のある有水晶体眼等、手術のハイリスク群と予想される症例に対し線維柱帯切除術を施行した 39 例 39 眼（MMC:20 眼、5-FU:19 眼）
- ・有効性評価：平均眼圧は MMC 群で術後 2 ヶ月までは有意に低く、9 ヶ月の時点まで低い傾向であった。12 mmHg 以下の低い眼圧が得られた手術成功率は MMC 群で術後 3 ヶ月、6 ヶ月で有意に高く、眼圧下降薬使用数は MMC 群で術後 3 ヶ月、6 ヶ月で有意に少なかった。
- ・有害事象と頻度（MMC 群/5-FU 群）：角膜上皮障害（0 例/49 例）、房水漏出（8 例/8 例）、漿液性脈絡膜剥離（5 例/6 例）、濾過胞形成不良（0 例/3 例）、白内障進行（2 例/1 例）、低眼圧黄斑症（1 例/0 例）

要望-15) Lamping KA, Belkin JK. 5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology*. 1995;102:70-5.

- ・試験デザイン：MMC 群と 5-FU 群の二群無作為化比較試験
- ・MMC 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・2.5 分間
- ・5-FU の投与方法：手術翌日から 10 日後にかけて 5 mg/0.5 mL 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開放隅角緑内障 74 例 80 眼（MMC：40 眼 5-FU：40 眼）。MMC 群の方が有意に高年齢で男性が多かった。
- ・有効性評価：術後 12 ヶ月の時点での平均眼圧は MMC 群で有意に低く、眼圧下降薬使用数は MMC 群で有意に少なかった。
- ・有害事象と頻度（MMC 群/5-FU 群）：上脈絡膜出血（1 例/3 例）、重度の脈絡膜剥離（1 例/3 例）、持続的房水漏出（2 例/2 例）、角膜上皮障害（0 例/3 例）、低眼圧症（1 例/0 例）

要望-16) Singh K, Egbert PR, Byrd S, Budenz DL, Williams AS, Decker JH, et al. Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C. Am J Ophthalmol. 1997;123(1):48-53.

- ・試験目的：緑内障に対す MMC と 5-FU の有効性の比較
- ・試験デザイン：無作為化比較試験
- ・試験対象：開放隅角緑内障患者（アフリカ人）
- ・症例数：81 例 81 眼
- ・用法・用量：MMC：0.5 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 3 分 30 秒間留置した。その後、強膜及び結膜を平衡塩類溶液で洗浄した。5-FU：50 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 5 分間留置した。その後、強膜及び結膜を平衡塩類溶液で洗浄した。
- ・主要評価項目：術後眼圧が 21 mmHg 未満、18 mmHg 未満、15 mmHg 未満にコントロール出来ている患者の割合
- ・有効性の結果：平均 10 ヶ月の術後観察期間経過後の最終眼圧は MMC 群で 13.7 mmHg、5-FU 群で 16.3 mmHg であり、MMC 群で統計学的に有意に低かった ($p=0.05$)。術後眼圧が 21 mmHg 未満、18 mmHg 未満及び 15 mmHg 未満にコントロール出来ている患者の割合 (MMC 群/5FU 群) は、それぞれ 93.2%/73.0% ($p=0.01$)、70.5%/56.8% ($p=0.21$) 及び 63.6%/51.4% ($p=0.26$) であった。
- ・安全性の結果：術後認められた有害事象 (MMC 群/5-FU 群) は浅前房 (2.2%/0%)、濾過胞形成不良 (2.2%/0%)、白内障 (6.8%/8.1%)、低眼圧症 (4.5%/5.4%) であった。また、視力低下は MMC 群及び 5-FU 群でそれぞれ 13.6%及び 18.9%であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.53$)。

b. 両群で成績が同等との報告

要望-17) Singh K, Mehta K, Shaikh NM, Tsai JC, Moster MR, Budenz DL, et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. Ophthalmology. 2000;107(12):2305-9.

- ・試験目的：線維柱帯切除術に MMC 又は 5-FU を使用した際の有効性及び安全性の評価
- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較試験
- ・試験対象：開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障、偽落屑緑内障及び色素性緑内障患者
- ・症例数：108 例 108 眼
- ・用法・用量：MMC：0.4 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 2 分間留置した。5-FU：50 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 5 分間留置した。
- ・主要評価項目：術後眼圧が 21 mmHg 未満、18 mmHg 未満、15 mmHg 未満及び 12 mmHg にコントロール出来ている眼数の割合
- ・有効性の結果：3 年の術後観察期間経過後の最終眼圧が 21 mmHg 未満、18 mmHg 未満、15 mmHg 未満及び 12 mmHg 未満を達成した割合 (MMC 群/5-FU 群) はそれぞれ、98.1%/92.8% ($p=0.17$)、96.3%/87.0% ($p=0.16$)、83.3%/70.4% ($p=0.17$) 及び 57.4%/50.0% ($p=0.56$) であり、いずれの目標値においても MMC 群で高い傾向であったが、5-FU 群との間に統計学的な有意差はなかった。

・安全性の結果：術後認められた有害事象（MMC 群/5-FU 群）は脈絡膜滲出（5.5%/5.5%）、角膜上皮障害（3.7%/3.7%）、前房出血（5.5%/7.4%）、低眼圧黄斑症（0%/1.9%）、虹彩角膜接触（1.9%/1.9%）、浅前房（4%/2%）、結膜下出血（7.4%/11.1%）、濾過胞形成不良（5.5%/13.0%）、創解離（1.9%/0%）、房水漏出（1.9%/1.9%）であり、両群で発現に統計学的な有意差がある事象は認められなかった。また、視力低下は MMC 群及び 5-FU 群でそれぞれ 11.1%及び 5.5%であった。

要望-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;134(4):521-8.

・試験目的：線維柱帯切除術に MMC 又は 5-FU を使用した際の有効性及び安全性の比較

・試験デザイン：二重盲検無作為化比較試験

・試験対象：薬物治療によって十分な眼圧コントロールができない患者

・症例数：103 例 115 眼

・用法・用量：MMC：0.2 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 2 分間留置した。5-FU：50 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 5 分間留置した。

・主要評価項目：術後眼圧が 21 mmHg 未満、18 mmHg 未満、15 mmHg 未満及び 12 mmHg にコントロール出来ている眼数の割合

・有効性の結果：術後 6 カ月での平均眼圧は MMC 群及び 5-FU 群でそれぞれ 9.4 ± 4.6 mmHg、 10.1 ± 6.4 mmHg、12 カ月時点では 9.9 ± 5.0 mmHg 及び 10.9 ± 6.4 mmHg であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった（6 カ月時点で $p=0.52$ 、12 カ月時点で $p=0.36$ ）。術後 6 カ月時点での眼圧が 21 mmHg 以下、18 mmHg 以下、15 mmHg 以下及び 12 mmHg 以下にコントロールされていた割合（MMC 群/5-FU 群）はそれぞれ、95%/95%（ $p=1.00$ ）、95%/95%（ $p=1.00$ ）、88%/86%（ $p=0.79$ ）及び 77%/77%（ $p=1.00$ ）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった。術後 12 カ月時点での眼圧が 21 mmHg 以下、18 mmHg 以下、15 mmHg 以下及び 12 mmHg 以下にコントロールされていた割合（MMC 群/5-FU 群）はそれぞれ、89%/94%、87%/94%、78%/81%及び 65%/67%であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった。

・安全性の結果：術後 12 カ月までに認められた有害事象（MMC 群/5-FU 群）は、房水漏出（7.4%/4.2%）、低眼圧黄斑症（1.9%/0%）、脈絡膜滲出（5.6%/4.2%）、上脈絡膜出血（1.9%/0%）、眼内炎（3.7%/0%）、濾過胞不全（3.7%/6.3%）であり、両群で発現に統計学的な有意差がある事象は認められなかった。

要望-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;116(2):185-90.

・試験目的：線維柱帯切除術に MMC 又は 5-FU を使用した際の有効性及び安全性の比較（長期フォローアップ）

・試験デザイン：二重盲検無作為化比較試験

・試験対象：薬物治療によって十分な眼圧コントロールができない患者

- ・症例数：103 例 115 眼
- ・用法・用量：MMC：0.2 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 2 分間留置した。5-FU：50 mg/mL をスポンジに浸潤し術野に 5 分間留置した。
- ・主要評価項目：観察期間において、2 回連続して眼圧が 21 mmHg を超える、眼圧の減少率 20%以上を 2 回連続で達成できない、過去 3 ヶ月で 2 回連続して眼圧が 6 mmHg 未満、又は眼圧を下げるための追加手術の施行を治療失敗と定義した場合の成功率
- ・有効性の結果：MMC 及び 5-FU の平均観察期間は 45.3±28.0 ヶ月及び 53.4±31.4 ヶ月であった。MMC 群及び 5-FU 群の成功率に関するカプラン-マイヤー法による解析結果はそれぞれ、術後 3 年では 0.79 及び 0.83、術後 5 年時点では 0.66 及び 0.76 であり、両群に統計学的な有意差は認めなかった (p=0.18)。
- ・安全性の結果：術後 12 ヶ月までに認められた有害事象 (MMC 群/5-FU 群) は、房水漏出 (7.4%/4.2%)、低眼圧黄斑症 (1.9%/0%)、脈絡膜滲出 (5.6%/4.2%)、上脈絡膜出血 (1.9%/0%)、眼内炎 (3.7%/0%)、濾過胞不全 (3.7%/6.3%) であり、両群で発現に統計学的な有意差がある事象は認められなかった。

<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、MMC 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。

要望-20) Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. Arch Ophthalmol. 1991;109:1693-8.

- ・試験目的：線維柱帯切除術に MMC 又は 5-FU を使用した際の有効性及び安全性の比較
- ・試験デザイン：無作為化比較試験
- ・試験対象：過去に 2 回以上線維柱帯切除術が失敗している患者、無水晶体症の患者、炎症性又は血管新生緑内障の患者、発達緑内障の患者
- ・症例数：32 例 32 眼、MMC 群：17 眼、5-FU 群：15 眼
- ・用法・用量：MMC：0.2 mg/0.5 mL をスポンジに浸潤し術野に 5 分間留置した。その後、術野を平衡塩類溶液で洗浄した。5-FU：手術翌日から 2 週間後にかけて 5 mg を 10 回 (合計 50 mg)、結膜下に注射した。
- ・主要評価項目：術後眼圧が 20 mmHg 以下にコントロールできていることを成功と定義した際の成功率
- ・有効性の結果：術後 12 ヶ月時点で、緑内障治療薬を使用せず眼圧が 20 mmHg 以下にコントロールできた割合は、MMC 群で 88%、5-FU 群で 47%であり、統計学的に有意に MMC 群で成功率が高かった (p<0.05)。術後に点眼薬を使用し眼圧を 20 mmHg にコントロール出来た割合は MMC 群で 100%、5-FU 群で 80%であり、統計学的な有意差は認められなかった。また、術後に点眼薬及び炭酸脱水素酵素阻害薬を使用し眼圧が 20 mmHg にコントロール出来た割合は MMC 群で 100%、5-FU 群で 84.6%であり、統計学的な有意差は認められなかった。
- ・安全性の結果：術後 12 ヶ月までに認められた有害事象 (MMC 群/5-FU 群) は、角膜上皮欠損 (12%/53%, p<0.05)、房水漏出 (18%/20%, NS)、追加手術が必要な創漏出 (6%/13%)、浅前房 (47%/40%, NS)、追加手術が必要な浅前房

(0%/7%)、脈絡膜剥離 (24%/47%, NS)、前房出血 (12%/20%, NS) であった。

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>

要望-21) Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, et al. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):433-40

・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

・MMCの投与濃度・部位・時間：0.25 mg/mLを術野に留置・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、最終的に追加の手術なしで眼圧を5～18 mmHgにコントロールできた頻度等の術後成績には2群間に有意差なかった

・有害事象と頻度 (Ex-PRESS群/線維柱帯切除術群)：浅前房と脈絡膜滲出 (7%/12%)、手術を施行した白内障 (5%/12%)、前房出血 (0%/10%)、術後1ヵ月以内の房水漏出 (3%/5%)、術後1ヵ月以降の房水漏出 (2%/2%)、眼内炎 (0%/2%)

いずれも2群間に有意差なし

要望-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;24(8):624-9.

・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

・MMCの投与濃度・部位・時間：0.4 mg/mLを術野で2分間処置、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%以上低くかつ5～18 mmHgにコントロールできた頻度等の術後成績には2群間に有意差はなかった

・有害事象と頻度 (Ex-PRESS群/線維柱帯切除術群)：術後3ヵ月以降の遷延性低眼圧 (9%/7%)、ドレナージを要した脈絡膜滲出 (0%/3%)、前房出血 (0%/16%) 前等。房出血以外は2群間に有意差はなかった

要望-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;111(6):1071-6.

・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、MMC使用群と緩衝塩類溶液群の二群無作為化比較試験

・MMC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：MMC 使用群 34 眼と緩衝塩類溶液群 26 眼
- ・有効性評価：術後 2 年間の経過観察期間で、眼圧を 6～11 mmHg にコントロールできた症例、又は術前に比べ 30%以上の眼圧下降が得られた症例を成功と判定し Kaplan-Meier 法で解析し、Log-rank 検定をしたが、いずれのエンドポイントや評価指標等においても 2 群間で成功率に有意差はなく、術後合併症の頻度にも有意差はなかった。
- ・有害事象と頻度（MMC 使用群/緩衝塩類溶液使用群）：脈絡膜滲出（18%/19%）、浅前房（3%/8%）、重症炎症（9%/4%）いずれも 2 群間に有意差なし

要望-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;118(11):2172-9.

要望-25) Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, et al. The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2093-102

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（要望-22）と 5 年後の成績の報告（要望-23）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、MMC を含む代謝拮抗薬の使用は術者により任意（使用された記載はあるが、用法用量等の記載なし）

- ・MMC 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（MMC 若しくは 5-FU）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かった。(p=0.02)

- ・有害事象と頻度（Ahmed 群/ Baerveldt 群）：浅前房（15%/17%）、脈絡膜滲出（13%/16%）、チューブ合併症（13%/16%）、角膜浮腫（11%/12%）、虹彩炎（7%/12%）、白内障の進行（32%/41%）、いずれも 2 群間に有意差なし、皮包性濾過胞（11%/4%）は Ahmed 群で有意に発現。有害事象と MMC の関連については記載なし。

<日本における臨床試験等>

要望-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.

- ・試験目的：緑内障フィルトレーションデバイス（Ex-PRESS[®], Alcon）と線維柱帯切除術の有効性及び安全性を比較すること
- ・試験デザイン：二群比較試験
- ・試験対象：開放隅角緑内障患者
- ・症例数：21 例 21 眼、線維柱帯切除術群：11 眼、Ex-PRESS 群：10 眼

- ・用法・用量：Ex-PRESS 群、線維柱帯切除術群ともに術後に 0.04%MMC を 3～5 分間適応し、その後洗浄した。
- ・主要評価項目：術後 1、3、6、9 及び 12 ヶ月での眼圧が 5～21 mmHg にコントロールされている割合（成功率）又は視野欠損
- ・有効性の結果：術後 12 ヶ月での平均眼圧は線維柱帯切除術群及び Ex-PRESS 群でそれぞれ 14.9±4.0 mmHg 及び 13.9±4.0 mmHg であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。術後 12 ヶ月での成功率は線維柱帯切除術群及び Ex-PRESS 群でそれぞれ、81.8%及び 100%であったが、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.167$ ）。視力は線維柱帯切除術群では術後 1～3 週では術前と比較して低下が認められた（ $p<0.05$ ）が、Ex-PRESS 群では認められなかった。
- ・安全性の結果：術後 1 週間の有害事象（線維柱帯切除術群/Ex-PRESS 群）は、浅前房（18.1%/10.0%）、低眼圧（36.4%/10.0%）、脈絡膜剥離（36.7%/20.0%）、前房出血（18.1%/0%）、視力低下（45.5%/10.0%）であり、両群で発現に統計学的な有意差がある事象は認められなかった。また、術後 12 ヶ月での有害事象は（線維柱帯切除術群/Ex-PRESS 群）は、疾患進行（36.4%/0%）、濾過胞漏出（9.1%/0%）、眼内炎（9.1%/0%）であり、両群で発現に統計学的な有意差がある事象は認められなかった。

<その他、ガイドラインに記載された内容の根拠となる文献>

豪州ガイドライン-3) The AGIS Investigators [AGIS] (2002): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 11. Risk Factors for Failure of Trabeculectomy and Argon Laser Trabeculoplasty. American Journal of Ophthalmology; 134:481-498. (豪州ガイドラインの根拠論文)

- ・試験目的：線維柱帯切除術とアルゴンレーザー線維柱帯形成術（ALT）の不成功に関連する要因を検討すること
- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較試験
- ・試験対象：薬物治療によって十分な眼圧コントロールができない原発性開放隅角緑内障及び開放隅角緑内障患者（Advanced Glaucoma Intervention Study: AGIS に参加した患者）
- ・症例数：779 眼
- ・用法・用量：登録された患者を TAT 群（線維柱帯切除術-ALT-線維柱帯切除術）と ATT 群（ALT-線維柱帯切除術-線維柱帯切除術）の 2 種類の術式に無作為に割り付けた。
- ・主要評価項目：線維柱帯切除術と ALT の不成功率。術後早期の不成功は、線維柱帯切除術又は ALT 施行後 6 週間以内に認められたものと定義し、手術前の眼圧よりも眼圧が高値、眼圧上昇の期間、視野欠損スコア、乳頭辺縁部の量的、質的变化を不成功の指標とした。また、術後晩期の不成功は、直近の緑内障手術後 6 週間以降に認められたものと定義し、術後に再度 AGIS の登録基準に合致することを不成功と定義した。
- ・有効性の結果：AGIS で MMC が使用された割合は、初回、2 回目及び 3 回目の手術で線維柱帯切除術が施行された患者の 0.5%（2 眼/379 眼）、24%（34 眼/140 眼）及び 90%（44 眼/49 眼）であった。線維柱帯切除術時に使用される抗線維化薬剤のスタンダードが AGIS 開始時（1988 年）の 5-FU から徐々に MMC に変遷していったことが背景にある。多変量コックス回帰分析の結果、ALT を初

回手術で施行した場合と 2 回目の手術で施行した場合で不成功率を比較したところ、統計学的な差は認められなかった (HR ; 1.19, p=0.412)。線維柱帯切除術を初回手術で施行した場合と 2 回目の手術で施行した場合でも不成功率について、統計学的な差は認められなかった (HR ; 0.97, p=0.897)。また、3 回目の手術で線維柱帯切除術を施行した際の不成功率と、初回手術で線維柱帯切除術を施行した際の不成功率及び 2 回目の手術で線維柱帯切除術を施行した際の不成功率を比較したところ、どちらも統計学的な差は認められなかった (3 回目 vs 初回の HR ; 0.98, p=0.949, 3 回目 vs 2 回目の HR ; 0.90, p=0.750)。手術の不成功に関連する要因を検討したところ、ALT は術前の眼圧が 1 mmHg 上昇するごとに不成功のリスクが 1.11 倍 (95%CI : 1.08-1.15) (p<0.001)、年齢が 1 歳増加するごとに不成功のリスクが 0.98 倍 (0.960-99) (p=0.009) となることが示された。また、線維柱帯切除術では術前の眼圧が 1 mmHg 上昇するごとに不成功のリスクが 1.04 倍 (1.01-1.06) (p=0.002)、年齢が 1 歳増加するごとに不成功のリスクが 0.97 倍 (0.95-0.99) (p=0.005)、糖尿病の合併により不成功のリスクが 2.86 倍 (1.88-4.36) (p<0.001)、一つ以上の術後合併症が認められることで不成功のリスクが 1.99 倍 (1.35-2.93,) (p<0.001) となることが示された。

- ・安全性の結果：線維柱帯切除術の術中合併症は 6% (27 眼/461 眼) であり、そのうち 88%が前房出血であった。

※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。

要望-27) Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD002897. (米国、加国、豪州ガイドラインの根拠論文)

1966~2010 年の MEDLINE での論文検索等による、線維柱帯切除術中の MMC 使用効果のプラセボ若しくは補助療法なしを対照とした、総計 698 名の被験者が含まれる、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、MMC 使用群では手術失敗の相対リスクを減少させた。白内障治療同時施行でも MMC 使用による相対リスクの減少に対する有意な影響はなかった。手術リスクの高い眼、白内障治療同時施行眼、通常の初回手術の眼のいずれでも、MMC 使用群がプラセボ若しくは補助療法なしに比べ術後 12 ヶ月時点で眼圧が有意に低かった。持続的な視野に対する影響のある術後合併症の有意な増加は認められなかった。しかしながら、いずれの試験も、観察研究で報告されているブレイブの感染や眼内炎等の長期リスクについて述べることもできるほど大きな試験若しくは長い期間を設定したものはなかった。MMC が白内障のリスクを増加させたとの報告もある。この論文では MMC の投与量及び投与方法に関する情報は分析されていないが、抽出された論文の MMC 処置時間は 1 分~5 分、濃度は 0.1~0.5 mg/mL である。

要望-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;41(8):798-806.

線維柱帯切除術中の MMC 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。MMC 使用群の術後眼圧が有意に低く、手術成功率が有意に高った。5-FU 群で上皮角膜欠損が多い以外、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 MMC 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 0.2 mg/mL・5 分間、0.4 mg/mL・2.5 分間、0.5 mg/mL・3.5 分間、0.4 mg/mL・2 分間、0.2 mg/mL・2 分間。

要望-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;28(2):166-73.

線維柱帯切除術中の 5-FU 使用群における眼圧下降量の割合 (IOPR%) について、MMC 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。MMC 使用群の術後の眼圧下降量割合の加重平均差は有意に大きかった (p=0.01)。また手術成功率 (p=0.43) と合併症頻度 (濾過胞からの防水漏出、低眼圧、眼内炎) 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 MMC 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下記の表に記載されているとおり、投与濃度は 0.2 mg/mL～0.5 mg/mL、留置時間は 2 分～5 分の範囲内であった。

Trial (reference)	Design	Center	Location	Combined operation	Intraoperative 5-FU		Intraoperative MMC		End point length (month)	Total no. patients	Total no. eyes	Mean age (years)	Sex (M/F)	Baseline mean IOP (mm Hg)
					Con (mg/mL)	Time (min)	Con (mg/mL)	Time (min)						
Palanca-Capistrano 2009 ²⁴	Random	Single	USA	No	50	5	0.2	2	58	103	115	65.5	64/51	23.1
Kim et al. 2008 ²⁵	Retro	Single	West Africa	No	50	5	0.5	3	84	68	68	65.5	34/34	30.3
Singh et al. 2000 ²⁶	Random	Multiple	USA	No	50	5	0.4	2	12	108	108	65.7	NA	24.8
Smith et al. 1997 ²⁷	Retro	Single	USA	No	50	5	0.2	3/5	36	63	73	62.5	28/35	24.5
Budenz et al. 1999 ²⁸	Retro	Single	USA	PHACO	50	5	0.2-0.5	2/5	18	57	57	75	NA	19.3
Vijaya et al. 2000 ²⁹	Pro	Single	India	No	50	1	0.2/0.4	1	16	16	32	47.1	9/7	29.6
SeiY et al. 1994 ³⁰	Pro	Single	Korea	No	50	5	0.2	5	6	40	55	52.3	NA	30.5
Singh et al. 1997 ³¹	Random	Single	USA	No	50	5	0.5	3.5	12	81	81	50.4	NA	31.1

F-FU, 5-fluorouracil; MMC, mitomycin C; Con, concentration; M/F, male/female; IOP, intraocular pressure; Random, prospective randomized; Retro, retrospective; Pro, prospective nonrandomized; NA, not applicable; PHACO, phacotrabeculectomy.

(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>

要望-30) SHIELDS TEXTBOOK OF GLAUCOMA 6th edition

要望書では 4th edition での記載を抽出していたが、最新版の 6th edition での記載について抽出する。

SECTION III: Management of Glaucoma, CHAPTER 38: Filtering Surgery, BASIC TECHNIQUES OF FILTERING SURGERY, Preparation of the Conjunctival Flap の項 (p.488) 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と記載されていることは要望書の記載のとおり。

また、SECTION III: Management of Glaucoma, CHAPTER 38: Filtering Surgery, FISTULIZING TECHNIQUES, Antifibrotic Agents, Mitomycin C の項 (p.496, 497) で線維柱帯切除術時に使用する増殖阻害薬として MMC が有効であること、使用方法について言及されていることは要望書の記載のとおり。

上記の Mitomycin C の項 (p.496、497) では MMC 使用時の合併症についても以下のように記載されている。

【概要】

MMC の使用に伴う主な合併症は低眼圧黄斑症で 5-FU 使用時と異なる。低眼圧となる主な原因は過剰濾過であるが、MMC が網様体上皮を傷害することに伴う房水の分泌不全も原因となる。

【原文】

Although adjunctive use of MMC is less likely to cause the postoperative complications that are typically associated with 5-FU, such as corneal epithelial toxicity and wound leaks ^{要望-14,15,20, 教科書 1)}, it is associated with other complications that can be even more serious. The most significant of these is hypotony maculopathy, in which prolonged IOP reduction is associated with disc edema, vascular tortuosity, and chorioretinal folds in the macular area, potentially producing marked reduction in visual acuity ^{教科書 2)}. The main cause of the hypotony is excessive filtration, and histologic studies of excised overfiltering blebs have revealed an irregular epithelium and a largely acellular subepithelium of loosely arranged connective tissue ^{教科書 3-5)}. However, another mechanism of hypotony may be aqueous hyposecretion, in that one enucleated human eye revealed disruption of the ciliary body epithelium beneath the site of MMC application ^{教科書 5)}.

また、PREVENTION AND MANAGEMENT OF COMPLICATION、Early Postoperative Complications、Elevated Intraocular Pressure and Deep Anterior Chamber、Encapsulated Filtering Bleb の項 (p.506) において、術後早期合併症である被胞化された濾過胞における MMC の影響について以下のように記載されている。

【概要】

MMC の併用によって増加することが示唆されているが、明確ではないという報告もある。

【原文】

Use of MMC was suggested to increase it, on the basis of a 29% incidence in one series ^{教科書 7)}, although other studies have not confirmed that finding ^{教科書 6, 8)}.

また、PREVENTION AND MANAGEMENT OF COMPLICATION、Late Postoperative Complications、A Leaking Filtering Bleb の項 (p.507、508) には以下のように、MMC 使用時の濾過胞からの房水漏出の頻度について記載されている。

【概要】

線維柱帯切除術後 3 ヶ月以降の頻度は 5-FU で 11.9%、MMC で 2.0% という報告があり、MMC に比べ 5-FU の方が高頻度である。

【原文】

Bleb leaks seem to occur more often after full-thickness procedures or when antimetabolites are used ^{教科書 9)}. Transconjunctival oozing and point leak at least 3 months after trabeculectomy with use of 5-FU or MMC occurred in 11.9% and 2.0%, respectively, in one series ^{教科書 10)}. Oozing was significantly more common after use of 5-FU than MMC, and point leak was associated with a larger avascular area.

<日本における教科書等>

要望-31) 「緑内障」北澤克明(監修)、医学書院、2004

本治療の歴史と現在の普及について、Clinical Science、手術療法、観血的手術、2. 房水流出を促進する手術—濾過手術・1の項(p.382、383)で言及されており、その記載は要望書のとおり。

また、分層濾過手術、線維柱帯切除術、術後処置、線維芽細胞増殖阻害薬の使用、MMC(MMC)の項(p.386、387)で、本治療におけるMMCの具体的使用方法について記載されている。

【原文】

MMCはアルキル化剤系の抗腫瘍薬で、選択的にDNA複製反応を阻害することで、細胞周期にかかわらず(分裂期～休止期)増殖抑制効果を発揮する。

手術中、強膜弁作成後、前房に穿孔する前にMMCを吸収させた止血用スポンジ片留置することが一般的である。実際の投与濃度、投与時間は術者の経験よるところが大きく、一般に濃度は0.01～0.05%(0.1～0.5 mg/mL)、投与時間は1～5分で使用されている^{教科書 11)}。わが国では、通常0.04%(0.4 mg/mL)、0.5 mLのMMC水溶液を止血用スポンジに吸収させ、3分間留置することが多い。臨床的には、通常の濃度、投与時間内であれば、術後眼圧コントロール成績や合併症の頻度に著名な差はない^{要望-9,36,38)}。

また、術後にMMCを吸収させたスポンジ片(0.05 mg/mL)を濾過胞上に留置(術後1,2,3日後、各5分)することで、術中使用例よりも良好な成績が得られたとする報告もあるが、長期成績は不明である^{教科書 12)}。

MMCを所定の投与時間留置した後は、すべてのスポンジ片を確実に除去し、生理食塩水等で十分に洗浄する。この操作は結膜弁下、強膜弁下、角膜上あるいは結膜上の余分なMMCを洗い流し、MMCの合併症を防止する上で必須である。

また、分層濾過手術、線維柱帯切除術、合併症と処置、術後早期に多い合併症、その他、濾過胞からの房水漏出の項(p.390)及び低眼圧黄斑症の項(p.390)で、これらの合併症の頻度について記載されている。

【原文】

濾過胞からの房水漏出

線維芽細胞増殖阻害薬の使用により、特に術後長期観察後には濾過胞が菲薄化し、房水漏出leak(Seidel減少)、漏出oozingを生じる頻度が高くなった。その頻度は、線維芽細胞増殖阻害薬非使用例では0～3%^{教科書 14-16)}、5-FU併用例では1.7～32%^{要望-20,教科書 13,15-19)}、またMMC併用例では1～32%^{要望-20,教科書 13,15,17,18,20,21)}と報告されている。

低眼圧黄斑症

低眼圧黄斑症では持続する低眼圧により、黄斑皺襞が形成され、視力低下や歪視が生じる。5-FU^{教科書 22,23)}やMMC^{教科書 2,24-27)}等の線維芽細胞阻害薬が使用されるようになってから、報告が増加した。発症頻度はMMCを併用した場合、各種緑内障眼208眼9.1%^{教科書 27)}、また5-FUを併用した場合、原発開放隅角緑内障176眼で4.3%と報告されている^{教科書 13)}。

インプラント手術における本治療の実施については、Clinical Science、手術療法、観血的手術、2. 房水流出を促進する手術—濾過手術・2、インプラント手術、基本的手術手技、代謝拮抗薬の併用の項(p.414)で、本治療を実施すること

があると記載されている。

【原文】

プレート周囲の線維化を防止し濾過胞の維持を目的として、近年では線維柱帯切除術と同様に濾過胞となるプレート部に、線維芽細胞増殖阻害薬である MMC を使用することもある^{教科書 29-32)}。MMC を使用する場合は、結膜-テノン嚢剥離後、プレートを固定する部位に線維柱帯切除術に準じて MMC を使用する。

また、各インプラント手術の合併症と成績の項で、Molteno implant (p.415)、Baerveldt implant (p.417)、Ahmed valve (p.418) で、本治療の合併症と成績について言及している。

【原文】

Molteno implant

—合併症—

近年は濾過胞癒着抑制を目的として、線維柱帯切除術と同様に、濾過胞となるプレート部に MMC を使用した報告^{教科書 29-32)}があるが、MMC の使用による合併症として、術後早期の浅前房や脈絡膜剥離、低眼圧、あるいはチューブやプレートによる結膜のびらんが増加していることが報告されている^{教科書 29-31)}。

—成績—

MMC を使用した成績は、MMC 非使用と差がないとする報告^{要望-31) の 18, 19)}もあるが、Perkins^{教科書 29,32)} は MMC 群 21 眼と MMC 非使用群 18 眼とを比較し、眼圧コントロール成績は 1 年後で MMC 群 65%、非使用群 17%、3 年後で各々 35%、17%と MMC 併用の有効性を示している。一方で Lee^{教科書 31)} は、MMC 群 49 眼とコントロール群 51 眼の比較で、2 年後の眼圧コントロール成績は MMC 群 65%とコントロール群 67%で有意差はないと報告しており、MMC の有効性は明らかではない。

Baerveldt implant

—成績—

MMC 併用成績は、Azura-Blanco^{教科書 33)} が難治緑内障 29 眼を対象として 1 年目で 73.3%の成功率を報告しており、これは MMC を使用した Molteno implant の成績とほぼ同じである。

Ahmed valve

—合併症—

MMC を使用した報告^{教科書 28)}では、各種難治緑内障 40 眼を対象として、低眼圧 17%、浅前房 15%、脈絡膜剥離 12.5%、前房出血 12.5%、チューブの閉塞 12.5%、網膜剥離 5%、角膜代償不全 5%であったと報告されている。

—成績—

MMC については、Kook ら^{教科書 28)} は難治緑内障 40 眼で、生命表分析で 1 年目 80%、2 年目 77%と報告しており、Molteno implant とほぼ同じである。

要望-32) 「眼手術学 6 緑内障」相原一、根木昭 (編纂)、文光堂、2012

IV. 線維柱帯切除術[トラベクレクトミー]/A. 濾過手術総論^{要望-32①)}、1. 濾過手術の原理と適応、1. 濾過手術の歴史の項 (p59)、及び IV. 線維柱帯切除術[トラベクレクトミー]/B. 基本手技^{要望-32②)}、6. 濾過胞再建術、3. 手技の実際の項 (p.114、115) での記載については要望書のとおり。

また、IV. 線維柱帯切除術[トラベクレクトミー]/B. 基本手技^{要望-32②}、6. 濾過胞再建術、6. 術後成績の項 (p.118) で、MMC (MMC) 併用の needling の成績について言及している。

【原文】

needling の成績については、その手技や施行時期、代謝拮抗薬併用の有無、成功の定義等が異なるため一概に評価することは困難であるが、代謝拮抗薬の併用なしで needling を行った場合の成功率は 5-FU 併用で 30～53%、MMC 併用で 41～81% との報告がある。5-FU 併用 needling と MMC 併用 needling の比較報告では、術後 2 年でのそれぞれの成功率は 30%、61%で術後合併症には有意差を認めず、総合的に MMC 併用 needling のほうが効果的であるとされる。

(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>

要望-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 MMC を使用することの有用性が記載されている。(本ガイドライン中の「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」を参照)

要望-2) European Glaucoma Society “Terminology and Guideline for Glaucoma 4th Edition” chapter3 (欧州緑内障学会) には、MMC のような代謝拮抗薬は、緑内障濾過手術後の結膜癒着の減少、房水排出の改善に頻回に用いられている。(推奨度 I、エビデンス A) また、MMC の使用は正式に承認されていないものの、濾過手術の補助薬として既に標準的な臨床診療になっていると記載されている。(本ガイドライン中の「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」を参照)

<日本におけるガイドライン等>

要望-33) 緑内障診療ガイドライン第 4 版の 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 MMC 又は 5-FU が術中、術後に使用されている。」と記載され、MMC 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

要望書に掲載された要望-34の文献の他、本邦での臨床使用実態に係る文献検索で得られた企業-1の文献の概要を示す。

要望-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;91(7):619-24.

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）後の代謝拮抗薬による濾過胞感染症発症例の特徴と起炎菌を多施設で前向きに調査した観察研究の報告がある。対象の 157 眼のうち MMC 単独使用例が 125 眼、MMC 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、国内全域において多くの症例で MMC 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 MMC 投与量や投与方法についての情報は記載されていない。なお、濾過胞漏れ発現は、明らかに感染の繰り返しで多く発現し、起炎菌については、Staphylococcus が最も頻度の高く（41%）、次いで Streptococcus（32%）であった。

企業-1) 杉本洋輔;濾過胞感染多施設前向き研究でわかったトラベクレクトミーの手術成績.眼科手術 2017;30:87-91.

日本緑内障学会により、前向き研究として、緑内障濾過手術における線維柱帯切除術時の「濾過胞感染発生率及び治療に関する多施設共同研究（C_BIITS）」が実施された。本研究では、34 施設で MMC 併用濾過手術を受けた 1098 例 1098 眼が 5 年間にわたって前向きに経過観察され、手術 5 年後の濾過胞感染の発生率は 21 眼、カプラン-マイヤー法による解析で 2.2±0.5%と報告された。二次解析として、正常眼圧緑内障及び血管新生緑内障を除く 829 例 829 眼において、手術成功率は海外既報と比較してもほぼ同等と報告されるとともに、Cox 比例ハザードモデルによる手術成功に関する危険因子を検討したところ、手術の予後不良因子として、緑内障手術既往 2 回以上、偽・無水晶体眼、高眼圧が挙げられた。

（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 >

要望書では、緑内障手術時の MMC 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として、緑内障、高眼圧に対する緑内障手術時の MMC の使用が要望されている。

【企業見解】

緑内障手術時の MMC 使用は、20 年以上も前の報告になるものの、プラセボ対照二重盲検比較試験で有効性及び安全性が検証された結果^{要望-3,4)}があり、本邦でも MMC より先んじて使用されていた 5-FU に対する有効性及び安全性が検証された結果が存在する^{要望-20)}とともにメタアナシリスでも MMC の有効性は確認されている^{要望-25 から 27)}。また、教科書^{要望-30 から 32)}にも記載があるとともに、欧米ガイドライン^{要望-1, 2, 33)}にも推奨度及びエビデンスが高い治療として記載されている。更には、米国では本効能効果に対する承認済み MMC キットが存在する。本邦での使用実態に関する直接の報告はないものの、上記から要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

要望書では、線維柱帯切除術時の MMC 使用については、術者によりまた症例に応じて使用方法は若干異なると推測されるものの、一般的には 0.4~0.5 mg/mL の濃度の MMC 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との記載がある。また、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ついては、MMC 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、MMC の効果は、再手術症例の手術成績不良の難症例でより大きく、緑内障診療ガイドラインにおいても「（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は）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」と記載されている。本邦では、チューブシャント手術施行の多くが再手術例と想定され、ほとんどの症例で MMC の併用が必要と考えられ、使用されていると報告されている（要望-3 の（6）<要望用法・用量について>）。

【企業見解】

線維柱帯切除術時の MMC 使用については、公表文献^{要望-3~20)}により、使用方法の記載状況にばらつきはあるものの、ヨーロッパ緑内障学会のガイドライン^{要望-2)}には、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おり、メタ・アナリシス^{要望-25)}、本邦教科書^{要望-31)}にも同様の記載があることから、上限を 0.5 mg/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・結膜等の組織上に数分間接触させ用いる、とする要望は妥当と考える。一方、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ついては、Ex-PRESS については MMC の使用が一般的であることを示唆する公表論文^{要望-21, 22, 26)}がある。また、本邦の教科書^{要望-31)}にその他の記載があるものの、MMC の有効性は明確ではない。しかしながら、本適応疾病の重篤性及びチューブシャント手術施行時においても線維柱帯切除術時と同様に線維化を防ぎ濾過胞の維持が重要であること、並びに本邦では再手術が手術の予後不良因子であること^{企業-1)}、チューブシャント手術は再手術時に利用されるのに対し、MMC は再手術時により効果が高いことが示されている^{要望-8, 11)}ことを考慮すると、用法を線維柱帯切除術時のみに限定すべきではないと考える。

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、上限を 0.5 mg/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」とする要望は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

要望書では、「緑内障手術時の MMC の効果は既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。」と記載されている。

【企業見解】

緑内障手術時の MMC の効果は既に医療者に認められ、本邦でも広く使用されており^{企業-1)}、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

【学会要望】

緑内障手術中^{要望-3 から 26)} の MMC 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^{要望-27 から 29)}もあり、眼科用の MMC 製剤が米国で FDA の認可を受けて販売されているため、不要と考える。

【企業見解】

緑内障手術時の MMC の効果は既に本邦の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ため、新たな臨床試験の実施は不要と考える。

5. 備考

<その他>

ガイドラインに記載された内容の根拠となる文献の要約

米国ガイドライン-1) Desai MD, Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, Chen PP, Parrish RK. Practice Preference for Glaucoma Surgery: A Survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42:202-8. (米国ガイドラインの根拠論文)

米国緑内障学会 (AGS) メンバーを対象とした、緑内障手術の実態調査報告。AGS メンバー全員 (572 名) に e-mail を送信し、125 名 (22%) から回答があった。緑内障手術のうちデバイスによる手術の占める割合 (mean±SD) は 1996 年 17.5%±10.9% (95%CI ; 5, 37%) から 2008 年 50.8%±17.3% (15, 76%) に増加。この内、Baervelds インプラント使用症例が 52%、Ahmed バルブ使用症例が 42% であった。逆に線維柱帯手術は 1996 年 80.8%±11.3% (62, 93%) から 2008 年 45.5%±17.9% (16, 80%) へ減少。この内、線維柱帯手術の MMC の使用割合は 85%~99% で、最も使用頻度の多い MMC の濃度と留置時間は、各々 0.4mg/ml (37%)、2 分 (45%) であった。

豪州ガイドライン-2) The AGIS Investigators [AGIS] (2002): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 11. Risk Factors for Failure of Trabeculectomy and Argon Laser Trabeculoplasty. *American Journal of Ophthalmology*; 134:481-498. (豪州ガイドラインの根拠論文)

人種 (黒人、白人) 間における視野と視力における緑内障手術の報告。

6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

- 要望-1) Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Herndon LW et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):41-111
- 要望-2) Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition).
http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp
- 要望-3) Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, Malta RF, Jose NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 1996;5(3):193-9.
- 要望-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;103(11):1934-42.
- 要望-5) Martini E, Laffi GL, Sprovieri C, Scrolli L. Low-dosage mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy. A prospective controlled study. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7(1):40-8.
- 要望-6) Carlson DW, Alward WL, Barad JP, Zimmerman MB, Carney BL. A randomized study of mitomycin augmentation in combined phacoemulsification and trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1997;104(4):719-24.
- 要望-7) Andreanos D, Georgopoulos GT, Vergados J, Papaconstantinou D, Liokis N, Theodossiadi P. Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7(1):49-54.
- 要望-8) Shin DH, Kim YY, Sheth N, Ren J, Shah M, Kim C, et al. The role of adjunctive mitomycin C in secondary glaucoma triple procedure as compared to primary glaucoma triple procedure. *Ophthalmology*. 1998;105(4):740-5.
- 要望-9) Kim YY, Sexton RM, Shin DH. Outcomes of primary phakic trabeculectomies without versus with 0.5- to 1- minute versus 3- to 5- minute mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:755-62.
- 要望-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;244(11):1429-36.
- 要望-11) Shin DH, Ren J, Juzych MS, Hughes BA, Kim C, Song MS, et al. 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;125(3):346-52.
- 要望-12) Shin DH, Hughes BA, Song MS, Kim C, Yang KJ, Shah MI, et al. Obertynski T. Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1925-33.
- 要望-13) Mwanza JC, Kabasele PM. Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11(3):261-3.
- 要望-14) Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992;99:438-44.
- 要望-15) Lamping KA, Belkin JK. 5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology*. 1995;102:70-5.
- 要望-16) Singh K, Egbert PR, Byrd S, Budenz DL, Williams AS, Decker JH, et al. Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C. *Am J*

- Ophthalmol. 1997;123(1):48-53.
- 要望-17) Singh K, Mehta K, Shaikh NM, Tsai JC, Moster MR, Budenz DL, et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2305-9.
- 要望-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;134(4):521-8.
- 要望-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;116(2):185-90.
- 要望-20) Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1693-8.
- 要望-21) Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, et al. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):433-440
- 要望-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;24(8):624-9.
- 要望-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;111(6):1071-6.
- 要望-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;118(11):2172-9.
- 要望-25) Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, et al. The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2093-102
- 要望-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.
- 要望-27) Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002897.
- 要望-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;41(8):798-806.
- 要望-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;28(2):166-73.
- 要望-30) Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Rhee DJ, Shields MB et al, editors. Chapter 38: Filtering Surgery. In: *Shields Textbook of Glaucoma*. 6th ed. LWW; 2011. p.487-523.
- 要望-31) 手術療法、観血的手術、房水流出を促進する手術—濾過手術・1-2. In: 北澤克明 監修. 緑内障. 医学書院; 2004: p.382-421.
- 要望-32①) IV. 線維柱帯切除術[トラベクレクトミー]/A. 濾過手術総論、1. 濾過

- 手術の原理と適応. In: 相原一, 根木昭和 監修. 眼手術学 6 緑内障. 文光堂; 2012: p113-8.
- 要望-32②) IV. 線維柱帯切除術[トラベクレクトミー]／B. 基本手技、6. 濾過胞再建術—needling. In: 相原一, 根木昭和 監修. 眼手術学 6 緑内障. 文光堂; 2012: p58-65.
- 要望-33) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン. 第4版. 東京; 2017.
- 要望-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.
- 要望-36) Mégevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, et al. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology.* 1995;102:84-90.
- 要望-38) Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R, et al. A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:969-74.
- <企業が追加した文献>
- 患者数-1) 第2回 NDB オープンデータ [Internet]. 厚生労働省; [cited 2018 May 21]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221.html>. (Mitosol 添付文書) Mitosol [package insert]. Executive Parkway Suite, St Louis: Mobius Therapeutics, LLC; 2017
- 米国ガイドライン-1) Desai MA, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:202-8.
- 豪州ガイドライン-1) NHMRC guidelines 2010 Guidelines for the Screening, Prognosis, Diagnosis, Management and Prevention of Glaucoma
- 豪州ガイドライン-2) The AGIS Investigators [AGIS] (2000): The Advanced Glaucoma Intervention Study 6 (AGIS). Effect of cataract on visual field and visual acuity. *Archives of Ophthalmology*; 118: 1639-1652.
- 豪州ガイドライン-3) The AGIS Investigators [AGIS] (2002): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 11. Risk Factors for Failure of Trabeculectomy and Argon Laser Trabeculoplasty. *American Journal of Ophthalmology*; 134:481–498.
- 企業-1) 杉本洋輔. 濾過胞感染多施設前向き研究でわかったトラベクレクトミーの手術成績. *眼科手術.* 2017;30(1):p.87-91.
- 教科書-1) Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology.* 1995;102:1263–9.
- 教科書-2) Costa VP, Wilson RP, Moster MR, et al. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg.* 1993;24:389–94.
- 教科書-3) Shields MB, Scroggs MW, Sloop CM, et al. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:673–83.
- 教科書-4) Mietz H, Brunner R, Addicks K, et al. Histopathology of an avascular filtering bleb after trabeculectomy with mitomycin-C. *J Glaucoma.* 1993;2:266–70.
- 教科書-5) Nuyts RM, Felten PC, Pels E, et al. Histopathologic effects of mitomycin C after

- trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:225-37.
- 教科書-6) Mandal AK. Results of medical management and mitomycin C-augmented excisional bleb revision for encapsulated filtering blebs. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30:276-84.
- 教科書-7) Campagna JA, Munden PM, Alward WL. Tenon's cyst formation after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:57-60.
- 教科書-8) Azuara-Blanco A, Bond JB, Wilson RP, et al. Encapsulated filtering blebs after trabeculectomy with mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997;28:805-9.
- 教科書-9) Loane ME, Galanopoulos A. The surgical management of leaking filtering blebs. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10:121-5.
- 教科書-10) Matsuo H, Tomidokoro A, Suzuki Y, et al. Late-onset transconjunctival oozing and point leak of aqueous humor from filtering bleb after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:456-62.
- 教科書-11) Chen PP, Yamamoto T, Sawada A, et al. Use of antifibrosis agent and glaucoma drainage devices in the American and Japanese Glaucoma Societies. *J Glaucoma.* 1997;6:192-6.
- 教科書-12) Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Intraoperative episcleral versus postoperative topical application of mitomycin-C for trabeculectomies. *Ophthalmology.* 2002;109:1343-9.
- 教科書-13) Uchida S, Suzuki Y, Araie M, et al. Long-term follow-up of initial 5-fluorouracil trabeculectomy in primary open-angle glaucoma in Japanese patients. *J Glaucoma.* 2001;10:458-65.
- 教科書-14) Nakano Y, Araie M, Shirato S. Effect of postoperative subconjunctival 5-fluorouracil injections on the surgical outcome of trabeculectomy in the Japanese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;27:569-74.
- 教科書-15) Greenfield DS1, Liebmann JM, Jee J, et al. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:443-7.
- 教科書-16) The Fluorouracil filtering surgery study group. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:349-66.
- 教科書-17) Belyea DA, Dan JA, Stamper RL, et al. Late onset of sequential multifocal bleb leaks after glaucoma filtration surgery with 5-fluorouracil and mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:40-5.
- 教科書-18) Susanna R Jr, Takahashi W, Nicoletta M. Late bleb leakage after trabeculectomy with 5-fluorouracil or mitomycin C. *Can J Ophthalmol.* 1996;31:296-300.
- 教科書-19) 松尾寛, 新家真. 5-フルオロウラシル併用線維柱帯切除術後長期経過後の濾過胞形状. *眼科手術.* 1999;12:5-13.
- 教科書-20) DeBry PW, Perkins TW, Heatley G, et al. Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with mitomycin. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:297-300.
- 教科書-21) 溝口尚則, 松村美代, 門脇弘之, 他. トラベクレクトミー術後濾過胞の長期経過 濾過胞の安全性. *日本眼科学会雑誌.* 1997;101:874-8.
- 教科書-22) Altan T, Temel A, Bavbek T, et al. Hypotonic maculopathy after trabeculectomy with postoperative use of 5-fluorouracil. *Ophthalmologica.* 1994;208:318-20.
- 教科書-23) Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF. Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:544-53.

- 教科書-24) Nuyts RM, Greve EL, Geijssen HC, et al. Treatment of hypotonous maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:322-31.
- 教科書-25) Perkins TW, Gangnon R, Ladd W, et al. Trabeculectomy with mitomycin C: intermediate-term results. *J Glaucoma.* 1998;7:230-6.
- 教科書-26) Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:314-26.
- 教科書-27) 末森央美, 岡部いづみ, 山本哲也, 他. 緑内障手術後の低眼圧黄斑症 MMC 使用例における検討. *日本眼科学会雑誌.* 1995;99:312-7.
- 教科書-28) Kook MS1, Yoon J, Kim J, et al. Clinical results of Ahmed glaucoma valve implantation in refractory glaucoma with adjunctive mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:100-6.
- 教科書-29) Perkins TW, Cardakli UF, Eisele JR, et al. Adjunctive mitomycin C in Molteno implant surgery. *Ophthalmology.* 1995;102:91-7.
- 教科書-30) Susanna R Jr, Nicolela MT, Takahashi WY. Mitomycin C as adjunctive therapy with glaucoma implant surgery. *Ophthalmic Surg.* 1994;25:458-62.
- 教科書-31) Lee D, Shin DH, Birt CM, et al. The effect of adjunctive mitomycin C in Molteno implant surgery. *Ophthalmology.* 1997;104:2126-35.
- 教科書-32) Perkins TW, Gangnon R, Ladd W, et al. Molteno implant with mitomycin C: intermediate-term results. *J Glaucoma.* 1998;7:86-92.
- 教科書-33) Azuara-Blanco A, Moster MR, Wilson RP, et al. Simultaneous use of mitomycin-C with Baerveldt implantation. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997;28:992-7.