

審査報告書

令和4年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] マイトマイシン眼科外用液用 2 mg
[一般名] マイトマイシン C
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年1月31日
[剤形・含量] 1 バイアル中にマイトマイシン C 2 mg (力価) を含有する用時溶解眼科外用剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の緑内障観血的手術における補助に係る有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

緑内障観血的手術における補助

[用法及び用量]

医療用スポンジに 0.1~0.5 mg (力価) /mL マイトマイシン C 溶液を浸潤させて、手術中に手術部位の組織上に最大 5 分間留置した後、十分に洗浄する。

審査報告(1)

令和4年9月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] マイトマイシン眼科外用液用 2 mg
[一般名] マイトマイシン C
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年1月31日
[剤形・含量] 1バイアル中にマイトマイシン C 2 mg (力価) を含有する用時溶解眼科外用剤
[申請時の効能・効果] 緑内障手術における手術補助
[申請時の用法・用量] マイトマイシン C の 0.1~0.5 mg (力価) /mL 溶液として、手術中に手術部位に接触させ用いる。なお、接触時間は5分間を上限とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、二重鎖 DNA への架橋形成を介して DNA の複製を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示すと考えられており、本邦において、本薬を有効成分とする注射剤（マイトマイシン注用 2 mg、同注用 10 mg）が抗悪性腫瘍剤として各種悪性腫瘍に対して承認されている（初回承認は 1963 年 9 月）。

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善又は抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であり、本邦における失明原因の上位を占めている。緑内障の眼圧下降治療には、薬物治療、レーザー治療及び観血的手術治療の選択肢があり、一般に、薬物治療やレーザー治療等により十分な眼圧下降効果が得られない場合等には、観血的手術が考慮される。観血的手術の中で最も広く行われている手術は濾過手術であり、このうち最も一般的である線維柱帯切除術は、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であるが、術後の創傷治癒の過程で結膜下組織に癒痕が形成されることで濾過量が低下することがある。そのため、線維柱帯切除術においては、濾過部位の癒痕化抑制を目的として、術中に線維芽細胞増殖抑制作用を有する本薬又は 5-FU を使用することが国内外の診療ガイドラインに記載されているが（日眼会誌 2022; 126: 85-177、Ophthalmology 2020; 128: 71-150、Terminology and guidelines for glaucoma, 5th edition. European Glaucoma Society; 2020）、本邦において、当該使用目的に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

以上の状況を踏まえ、公益財団法人日本眼科学会より、緑内障手術時の補助使用に係る本薬の開発要望が厚生労働省に提出され、2019 年 5 月に開催された「第 38 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性に係る基準に該当すると判断されたことに基づき、申請者に対して開発要請が行われた（令和元年 6 月 28 日付医政研発 0628 第 1 号、薬生薬審発 0628 第 6 号）。当初、本邦既承認製剤（マイトマイシン注用 2 mg、同注用 10 mg）の適応拡大を行うことが検討されていたが、当該製剤の生産体制に問題が生じ供給再開に相当の時間を要することが明らかとなったことを踏まえ、本開発要請に早期に対応し速やかな供給を実現するため、海外にて抗悪性腫瘍剤として承認されている Intas 社が製造する製剤（本剤）を導入して開発する方針とされた。

今般、国内外における臨床試験に関する公表文献、診療ガイドライン等の情報に基づき、緑内障手術における手術補助に係る有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請が行われた。

海外において、本剤が申請効能・効果に係る効能・効果で承認されている国又は地域はないが、米国では本薬を有効成分とする眼科用キット製剤が「an adjunct to ab externo glaucoma surgery」を効能・効果として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のマイトマイシン C は日局収載品であり、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号: ██████████) が用いられる。原薬の規格及び試験方法として、純度試験以外は日局マイトマイシン C の規格及び試験方法が設定されており、純度試験については別紙規格が設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 2 mg (力価) を含有する用時溶解眼科外用剤である。製剤には、D-マンニトールが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻縮、包装、試験及び保管からなる工程により製造され、重要工程として、[]工程、[]工程、[]工程及び[]工程が設定されている。なお、[]工程、[]工程、[]工程及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、pH、水分、エンドトキシン、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験¹⁾の結果、褐色ガラス製バイアルに充填された製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	4 ^{a)}	25°C	60%RH	暗褐色ガラス製バイアル /ブチルゴム製ゴム栓/ アルミニウム製フリップオフ キャップ	24 カ月
加速試験	4 ^{a)}	40°C	75%RH		6 カ月

a) 3 ロットは原薬の製造所が申請製法と異なる。

以上より、製剤の有効期間は、暗褐色ガラス製バイアルに充填しブチルゴム製ゴム栓及びアルミニウム製フリップオフキャップで施栓して室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の製造方法について

申請者は、製剤の製造方法について以下のように説明している。

導入元である Intas 社における開発段階の検討において、[]での[]試験により[]の[]が認められたことから、[]の[]に[]するよう []%の過量仕込みを行うこととした。しかしながら、近年の製造において、[]の[]ではあるものの、[]が[] []%を超え、かつ[]との乖離が[]における[]の[]の[]を超える[]も認められていることから、今後蓄積される実製造のデータを踏まえ、開発時に設定した過量仕込み量の見直しについて申請者と Intas 社において継続して検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 製剤の有効期間について

申請者は、製剤の有効期間について以下のように説明している。

製剤には会社A*社によって製造された原薬(会社A*社製原薬)が用いられるが、製剤開発においては会社B*

1) 申請製剤とバイアルの色及び容量並びに充填量（40 mg（力価））が異なる製剤が用いられた。

社によって製造された原薬（会社B* 社製原薬）が用いられており、会社A* 社製原薬を用いた製剤の製造実績が限られていたことから、製剤の安定性試験は会社B* 社製原薬を用いた製剤 3 ロット及び会社A* 社製原薬を用いた製剤 1 ロットについて実施した。

会社B* 社製原薬及び会社A* 社製原薬は、いずれも *Streptomyces* 属の微生物による発酵培養、濾過、抽出、精製、結晶化、乾燥の工程によって製造され、基本的な製造方法は同様である。また、いずれも欧州薬局方の規格に適合し、ロット分析結果、長期保存試験結果（36 カ月）及び加速試験結果においても明らかな品質の違いは認められていない。会社B* 社製原薬及び会社A* 社製原薬を用いた製剤（各 4 ロット）のロット分析結果はいずれも製剤規格に適合し、会社B* 社製原薬を用いた製剤 3 ロット及び会社A* 社製原薬を用いた製剤 1 ロットの加速試験及び 24 カ月までの長期保存試験において、いずれも明らかな品質の変化を認めず、各測定項目で同様の推移を示した。また、会社A* 社製原薬を用いた製剤の年次安定性試験（最長 12 カ月）においても明確な品質の変化は認められていない。以上より、製剤は 24 カ月まで安定であると判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品に係るものであり、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験等に関する公表文献が提出された。提出された公表文献のうち主な公表文献の概要を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト初代培養線維芽細胞に対する増殖抑制作用（*Ophthalmology* 1992; 99: 1471-6）

緑内障患者テノン囊由来の初代培養線維芽細胞の増殖に対する本薬（0.00167～0.4 mg/mL）の作用が³H-チミジンの取込みを指標に検討された結果、本薬は濃度依存的に増殖抑制作用を示し、本薬 0.4 mg/mL を 1 又は 5 分間処理したときの無処理の場合に対する抑制率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 77±9% 及び 90±4% であった。また同様の試験系を用いて、本薬を溶解する媒体の影響が検討された結果、0.96% 塩化ナトリウム溶液又は 0.8 mg/mL マンニトール溶液を媒体とした場合で本薬の増殖抑制作用に大きな差異は認められなかった。

3.1.1.2 ウシ初代培養血管内皮細胞に対する増殖抑制作用（*Am J Ophthalmol* 1994; 118: 332-7）

ウシ副腎由来の血管内皮細胞の増殖に対する本薬（0.1 nmol/L～1 mmol/L）の作用が生細胞数を指標に検討された結果、本薬は濃度依存的に増殖抑制作用を示し、無処理の場合に対して 50% の生存率を示すときの本薬濃度は約 100 nmol/L であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ウサギ緑内障手術モデルにおける本薬の効果

有色ウサギの両眼強膜切除術において、片眼の結膜及び強膜の間に本薬（0.5 mg/mL）を、僚眼には媒体を浸潤させたスポンジをそれぞれ 5 分間留置したときの術後眼圧が測定された。媒体を処置した場合は術後 2 週間で眼圧が術前値まで上昇したが、本薬を処置した場合は術後 6 週間まで術直後の低眼圧を維持した。手術により形成された房水流出路を閉塞なく維持した日数（平均値±標準偏差）は、本薬及び媒体処置でそれぞれ 68.0±20.8 及び 8.1±2.4 日であった（*Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1725-30）。

白色ウサギの緑内障濾過手術において、右眼の手術部位に本薬（0.1 mg/mL）0.2 mL をテノン囊内に投

与又は本薬（0.4 mg/mL）を浸潤させたスポンジを4分間留置し、左眼の手術部位には媒体をテノン嚢内に投与又は媒体を浸潤させたスポンジを留置したときの術後4週間の平均眼圧が測定された。本薬をスポンジを用いて投与した場合は媒体を投与した場合と比較して平均眼圧に差異は認められなかったが、テノン嚢内に投与した場合は媒体を投与した場合と比較し平均眼圧が低かった。病理組織学的検査において、本薬をテノン嚢内に投与又はスポンジを用いて投与した場合のいずれも媒体を投与した場合と比較して術部の弾性線維の肥厚、線維化及びコラーゲン産生の抑制傾向を示した（Transl Vis Sci Technol 2020; 9: 23）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ウサギ毛様体上皮に対する影響（Ophthalmic Surg 1994; 25: 240-4）

有色ウサギの右眼の結膜を切開し、強膜に本薬（0.05～1.0 mg/mL）又は媒体を浸潤させたスポンジを5分間留置し、留置1、7及び28日後に毛様体上皮の病理組織学的検査が実施された結果、媒体を投与した場合と比較して本薬を投与した場合には、濃度及び投与後の経過時間に依存して小胞体の空胞形成及びミトコンドリアの肥大が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、緑内障手術施行時における本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

最も一般的な緑内障手術である線維柱帯切除術は、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であるが、術後の創傷治癒の過程で結膜下組織に癒痕が形成されるため、手術によって目標眼圧を達成できるか否かは術後早期における強膜弁からの濾過量調整と、長期間にわたって生じる結膜下組織の癒痕化の抑制に依存するとされている（日眼会誌 2022; 126: 85-177）。創傷治癒の過程では、創傷部位で線維芽細胞の増殖及び血管新生が促進され、線維芽細胞からのコラーゲン産生及び線維化を経て癒痕化する。本薬は二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害することにより細胞増殖抑制作用を示すと考えられており、線維芽細胞及び血管内皮細胞に対して増殖抑制作用を示すとともに（3.1.1 参照）、ウサギ緑内障手術モデルにおいて術部の弾性線維の肥厚、線維化及びコラーゲン産生を抑制し、術後における房水流出路の閉塞抑制及び術直後の低眼圧の維持効果を示した（3.1.2 参照）。なお、本薬によりウサギ毛様体上皮における小胞体の空胞形成及びミトコンドリアの肥大が認められたことから（3.2.1 参照）、毛様体上皮に対する影響により房水産生を減少させることで眼圧が低下する可能性もあると考えられた。

以上より、本薬は線維柱帯切除術を含む緑内障手術の術部で生じる創傷治癒反応である線維芽細胞等の増殖に伴う癒痕化等を抑制することにより、房水流出路の閉塞を低減して手術による低眼圧を維持する効果を有することが期待できると考える。

機構は、今般提出された公表文献の試験成績を踏まえると、本薬は線維芽細胞の増殖抑制作用等により、緑内障手術部位における術後の癒痕化を抑制することで、房水流出路の閉塞を低減し、術後の低眼圧を維持する効果を有することが期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品に係るものであり、ウサギの眼に本薬を留置したときの

薬物動態、ラットにおける胎盤通過性等に関する公表文献が提出された。提出された公表文献のうち主な公表文献の概要を以下に示す。

4.1 吸収、分布

ウサギ（5例/群）の結膜を切開し、片眼の結膜及び強膜の間に本薬（0.2、0.4及び0.8 mg/mL）を浸潤させたスポンジを1～5分間留置したときの結膜、強膜及び角膜中の未変化体濃度は表2のとおりであった（Jpn J Ophthalmol 1998; 42: 193-8）。

表2 ウサギの眼に本薬を留置したときの結膜、強膜及び角膜中の未変化体濃度

本薬濃度 (mg/mL)	留置時間 (分)	未変化体濃度(μg/g)		
		結膜	強膜	角膜
0.2	3	6.2 ± 3.3	3.3 ± 2.2	0.4 ± 0.3
	5	8.2 ± 2.4	4.9 ± 1.1	0.6 ± 0.3
0.4	1	9.7 ± 2.3	8.7 ± 2.0	1.3 ± 1.0
	3	12.6 ± 1.3	10.7 ± 1.3	1.3 ± 0.9
	5	14.9 ± 5.0	11.3 ± 1.1	1.7 ± 1.1
0.8	1	23.0 ± 9.5	12.6 ± 4.3	2.4 ± 1.8
	3	31.7 ± 10.6	17.4 ± 3.4	3.3 ± 1.1

平均値±標準偏差

有色ウサギ（3例/時点）の片眼の後部強膜を切開し、手術眼又は僚眼の結膜に、本薬 0.4 mg/mL を浸潤させたスポンジを3分間留置後、再度本薬 0.4 mg/mL をスポンジに浸潤させ、当該スポンジを2分間同じ部位に留置したときの房水中及び硝子体中の未変化体濃度は表3のとおりであった（Ophthalmology 1993; 100: 1574-9）。

表3 ウサギの眼に本薬を留置したときの房水及び硝子体中の未変化体濃度

留置後時間 (h)	未変化体濃度(μg/mL)			
	房水		硝子体	
	手術眼	僚眼	手術眼	僚眼
0.5	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01
1	0.10 ± 0.03	0.08 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.02
2	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01
3	0.06 ± 0.03	ND	0.03 ± 0.02	ND
4	ND	—	ND	—

平均値±標準偏差、—：評価せず、ND：検出限界未満

雌雄ウサギ（2例/時点）の両眼に本薬（0.002～0.2 mg）を結膜下に単回注入したとき、結膜、強膜及び房水中の未変化体の薬物動態パラメータは表4のとおりであった。結膜及び強膜中の未変化体濃度は投与72時間後までに定量下限未満となった。房水中の未変化体濃度は、0.02及び0.2 mg投与群では投与3時間後までに定量下限未満となり、0.002 mg群ではいずれの測定時点においても定量下限未満であった（Ophthalmology 1992; 99: 203-7）。

表4 ウサギの眼に本薬を留置したときの結膜、強膜及び房水中の未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量(mg)	C _{max} (μg/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
結膜	0.002	1.4	0	0.31
	0.02	12.5	0	0.30
	0.2	183.9	0	0.18
強膜	0.002	0.12	0.5	0.45
	0.02	1.4	0	0.38
	0.2	21.8	0	0.20
房水	0.002	BLQ	—	—
	0.02	0.07	0.5	—
	0.2	0.2	0.5	—

平均値、C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、BLQ：定量下限未満、—：評価せず

4.2 胎盤通過性

妊娠20日目の雌性ラット（6例）に本薬2 mg/kgを単回静脈内投与し、母動物及び胎児の血漿中未変化体濃度を測定した結果、母動物の血漿中未変化体のAUCに対する胎児の血漿中未変化体のAUCの比は0.064であった（Gynecol Oncol 1989; 34: 187-90）。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の非臨床薬物動態について、ウサギの眼に本薬を投与したとき、投与濃度又は投与量が高く留置時間が長いとき、眼組織（結膜、強膜、角膜及び房水）中の未変化体濃度は増大する傾向を示し、眼組織からの未変化体の消失は速やかであった（4.1 参照）と説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬は胎盤を介して胎児に移行することが報告されていることから（4.2 参照）、胎児及び出生児に対する本薬の影響については、5.R.1 項で引き続き検討する。なお、提出されたその他の非臨床薬物動態試験に関する資料については、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品に係るものであるが、本薬の全身毒性については既承認の本薬注射剤の承認審査時に評価されており、長年の臨床使用実績からヒトにおける本薬静脈内投与時の全身毒性は十分に明らかであること、緑内障手術後の創傷治癒反応に伴う瘢痕化の予防を目的とした眼科外用剤としての使用については、国内外の緑内障診療ガイドラインに記載されており豊富な臨床使用実績があること等から、本申請において新たな毒性試験は実施されず、本薬の眼組織に対する毒性が検討された公表文献等が提出された。提出された公表文献のうち主な公表文献の概要を以下に示す。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 眼組織に対する毒性試験

本薬の眼組織に対する影響について、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の成績に基づき評価された（表 5）。

表 5 眼に対する毒性試験成績の概略

試験系		試験方法	結果	公表文献
<i>In vitro</i>	ウシ線維柱帯細胞	本薬 0.01、0.1、1、10、100 µg/mL をウシ線維柱帯細胞に最大 7 日間処理したときの影響を透過型電子顕微鏡で観察し、アポトーシス誘導を評価。	本薬 0.1 µg/mL 以上の処理群でアポトーシス細胞の増加が認められた。	Exp Eye Res 1998; 66: 521-9
	ヒト眼由来の培養細胞（Chang 細胞、不死化ヒト角膜内皮細胞、ヒト網膜色素上皮細胞）	本薬 10、50、100 µg/mL を Chang 細胞（結膜由来線維芽細胞株）に 3 時間処理したときの細胞毒性を評価。また、Chang 細胞、不死化ヒト角膜内皮細胞、ヒト網膜色素上皮細胞に本薬 0.01、0.05、0.1、1 µg/mL を 7 日間処理したときの細胞毒性を評価。	不死化ヒト角膜内皮細胞に対して 0.01 µg/mL から細胞毒性を示した。Chang 細胞及びヒト網膜色素上皮細胞に対する作用は不死化ヒト角膜内皮細胞より軽微であった。	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 382-9
<i>In vivo</i>	New Zealand White ウサギ	右眼に線維柱帯切開術を行った後、本薬 0.2、0.4 mg/mL を浸潤させたスポンジを結膜と強膜の間に 5 分間（1 分ごとにスポンジを交換）、術部を覆うように留置。本薬処理後、スポンジを除去し生理食塩液で洗浄した後に、術後 30 日まで眼圧測定と濾過胞を観察。	本薬 0.4 mg/mL 群において、濾過胞の形成不全、血管新生を伴う角膜混濁、濾過胞及び前房に膿を伴う眼内炎が認められた。	Ophthalmology 1993; 100: 367-72

試験系	試験方法	結果	公表文献
雌性 chinchilla bastard ウサギ	結膜を切開し、本薬 0.1、0.2 mg/mL を 0.1 mL 浸潤させたスポンジを右眼に、生理食塩液を同様に浸潤させたスポンジを左眼に、結膜と強膜の間又は上直筋近傍に 5 分間留置。その後、生理食塩液で洗浄し、縫合した後、6 又は 12 カ月後に両眼を摘出し病理組織学的評価及び電子顕微鏡学的評価を実施。	本薬群で濃度依存的に以下の変化が認められた。 • 毛様体上皮の無色素層の細胞の大きさ及び形態に軽微な異常、結膜にコラーゲンの増加を伴う軽微な肥厚及び慢性炎症性細胞の増加が認められた。 • 毛様体の絨毛上皮細胞付近の神経における神経線維内の軸索の乱れ及び内皮細胞の肥厚並びに基底膜の重層化が認められた。	J Glaucoma 1996; 5: 325-33
雌雄 有色ウサギ (系統不明)	本薬 0.4 mg/mL を 0.3 mL 浸潤させたスポンジを 2 分間、両眼の強膜上に留置。2 週間後に剖検し、病理組織学的評価を実施。	本薬群で毛様体上皮の厚みの減少、非色素性上皮細胞の空胞化及び変性、基底膜の形態異常、絨毛上皮細胞の色素沈着の消失並びに間質における色素沈着の消失及び線維化の亢進が認められた。	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241: 816- 22
New Zealand White ウサギ (12~14 週齢)	左眼に緑内障濾過手術を施行した後、本薬 0.2 mg/mL を浸潤させたスポンジを結膜と強膜の間に 3 分間留置し、その後生理食塩液で洗浄。術後 60 日目に剖検し、病理組織学的評価を実施。	本薬群で結膜上皮の肥厚及び細胞の脱落、並びに上皮の広範な壊死、辺縁部の線維化を伴う結膜下の結合組織の減少が認められた。	Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 2018-22
New Zealand white ウサギ (10~12 カ月 齢)	片眼に線維柱帯切除術を施行し、強膜とテノン囊の間に本薬 0.25 mg/mL を浸潤させたスポンジを 3 分間留置し、その後生理食塩液で洗浄。術後 28 日目に剖検し、病理組織学的評価及び特殊染色評価を実施。	本薬群で結膜に上皮細胞のコラーゲン密度低下、コラーゲン原線維の形成不全、コラーゲン形成の成熟鈍化、上皮細胞の脱落及び炎症性細胞浸潤、毛様体に色素上皮細胞及び非色素上皮細胞の短小化、立方上皮の円柱上皮への変化、フィブリンの蓄積、コラーゲン線維の形成不全、うっ血及び浮腫が認められた。	J Glaucoma 2014; 23: 372-9
New Zealand White ウサギ (3~4 カ月齢)	右眼に線維柱帯切除術を施行し、術前に本薬 0.1 mg/mL を 0.2 mL テノン囊内に注射（テノン囊内注射眼）又は術中に本薬 0.4 mg/mL を浸潤させたスポンジを 4 分間強膜上に留置（スポンジ留置眼）。左眼に線維柱帯切除術を行い、対照物質として生理食塩液を投与（本薬非処理眼）。術後 4 週間、週 1 回眼内圧を測定した後に、眼を摘出して病理組織学的検査を実施。	本薬群で線維柱帯切除術による炎症、線維化、弾性線維の肥厚、血管の増加及びコラーゲン量の増加が認められたが、本薬非処理群と比べ軽微であった。本薬群の杯細胞数は、テノン囊内投与では本薬非処理の場合と同程度であったが、スポンジ留置の場合は本薬非処理と比較して減少が認められた。	Trans Vis Sci Technol 2020; 9: 23

5.1.2 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物に関する毒性試験の成績は提出されていない。なお、本薬を眼に投与したときの代謝物及びその生成量は不明であるが、以下の点から、ヒトにおいて生成することが既に知られている代謝物が増加する場合や眼局所特有の代謝物が生成される場合であっても、本剤の臨床使用時にこれら代謝物が本薬のリスクを著しく増加させる可能性は極めて低い、と申請者は説明している。

- ヒト代謝物として報告されている 2,7-diaminomitosenes 並びに 1,2-cis-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes 及び 1,2-trans-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes (Biochem Pharmacol 1998; 56: 405-14) について、2,7-diaminomitosenes のマウス乳癌由来 EMT6 細胞に対する細胞傷害性は本薬と比較して約 100 倍弱いことが報告されており (Biochem Pharmacol 2001; 61: 1517-29)、また本薬及び 1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes を雄マウスに静脈内投与したときの 50%致死量 (LD₅₀) はそれぞれ 4.3 及び 130 mg/kg と報告されていることから (J Med Chem 1971; 14: 103-9)、これら代謝物の細胞毒性が本薬を上回る可能性は低いと考えること。
- 本剤を申請用法・用量で眼局所に投与するとき、本薬が全身循環に移行する可能性は低く、移行したとしても極めて微量と考えること (6.R.1 参照)。

5.1.3 不純物の毒性試験

本剤の不純物に関する毒性試験の成績は提出されていない。なお、本剤の不純物として 物質A*、物質B* 及び 物質C* が同定され、その規格値は ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える値（それぞれ ■、■ 及び ■%以下）に設定されているが、以下の点から、本剤の臨床使用時においてこれら不純物の安全性が問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

- 物質A* は本薬と ■■■■■■ する ■■■■■■ であり、本薬を注射用水や生理食塩液に溶解した際に経時的に生成する不純物であることから、実施済みの本薬の毒性試験（マイトマイシン:癌化学療法の歩みとともに. 協和企画通信; 1984. p113-40 等）においても 物質A* を含めて毒性が評価されていると考えられること。
- 物質B* 及び 物質C* は、本薬を ■■■■ に ■■■■ したときに ■■■■ で ■■■■ される ■■■■ でもあること（■■■■ 参照）。
- 本剤を申請用法・用量で眼局所に投与するとき、本薬が全身循環に移行する可能性は低く、移行したとしても極めて微量と考えること（6.R.1 参照）。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊娠可能な女性、妊婦、授乳婦等に対する投与について

機構は、本薬が復帰突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を有すること（マイトマイシン:癌化学療法の歩みとともに. 協和企画通信; 1984. p113-40）並びに催奇形性及び発がん性を有すること（The Ambivalence of Cytostatic Therapy. Springer-Verlag; 1975. p1-17）を踏まえ、①生殖能を有する女性及び妊娠可能な女性パートナーを有する男性、②妊婦又は妊娠している可能性のある女性、③授乳婦に対する本剤の投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

翼状片手術を施行する患者に本薬 0.2 mg/mL を結膜局所に 60 秒間塗布した際の血中本薬濃度は、定量下限 (0.25 ng/mL) 未満であったこと (6.2.1 参照) に加え、推奨される本剤の使用法 (本薬を浸潤させたスポンジを手術部位に短時間留置後に洗浄) を踏まえると、最大曝露条件 (本薬 0.5 mg/mL を 5 分間処置) で本剤を投与する場合であっても、血中本薬濃度が 0.25 ng/mL を上回る可能性は低いと考える。しかしながら、一般的に DNA に直接作用する復帰突然変異誘発性を有する遺伝毒性物質については安全域を検討することは困難であると考えられており (トキシコロジー. 朝倉書店; 2018. p337-8)、当該遺伝毒性に起因する催奇形性や発がん性についても同様と考えられることから、本剤を申請用法・用量でヒトの眼に投与した際に、上記ハザードに起因したリスクを明確に否定することは困難と考える。

以上を踏まえ、①生殖能を有する女性及び妊娠可能な女性パートナーを有する男性、②妊婦又は妊娠している可能性のある女性、③授乳婦に対する投与について、それぞれ以下のように考える。

①生殖能を有する女性及び妊娠可能な女性パートナーを有する男性について

上記ハザードに起因するリスクを踏まえ、本剤使用前に妊娠可能な女性患者の妊娠状態を確認する旨及び本剤使用后一定期間は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書において注意喚起する。

②妊婦又は妊娠している可能性のある女性について

上記ハザードに起因するリスクを踏まえると、妊娠期間中は、本剤を用いた緑内障濾過手術は延期又は回避することが望ましいが、緑内障による失明を回避するため、妊娠期間中に早急に眼圧を下降させ

る目的で本剤を使用した緑内障濾過手術の実施が必要となる状況も想定される。緑内障は失明に繋がるおそれがあることに加え、一般に他の治療により十分な眼圧下降効果が得られない場合に緑内障濾過手術を含めた観血的手術が考慮されること、緑内障濾過手術のうち最も一般的な線維柱帯切除術の施行時には本剤を使用することが一般的であること、本剤を申請用法・用量でヒトの眼局所に投与するとき、本剤が全身循環に移行する可能性は低く、移行したとしても極めて微量であると考えられることを考慮すると、上記ハザードに起因する胚・胎児へのリスクは、緑内障濾過手術施行時に本剤を使用することによる母体へのベネフィットを上回るものではないと考える。したがって、妊娠期間を避けた治療の延期又は回避が困難である等、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を使用することとし、使用にあたっては本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤を投与することは許容されたと考える。以上より、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する旨等を添付文書において注意喚起する。

③授乳婦について

上記ハザードに起因するリスクに加え、動物及びヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であることを踏まえると、授乳中の投与における哺乳中の児の安全性は確立していないと考えられるため、本剤使用後一定期間は授乳しないことが望ましい旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、提出されたその他の毒性試験に関する資料については、特段の問題はないと判断するが、ヒトに対する本剤投与時の眼局所における安全性については、7.R.3 項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、本剤を前眼部に留置したときの薬物動態を検討した公表文献等が提出された。

6.2.1 血中本剤濃度の検討

翼状片手術を施行する外国人患者（薬物動態評価例数：27 例）を対象に、本剤 0.2 mg/mL を結膜局所に 60 秒間塗布し、その後平衡塩溶液にて洗浄して眼部から薬液を除去し、塗布 30 分以内の血中本剤濃度が検討された。その結果、すべての被験者において、血中本剤濃度は定量下限値（0.25 ng/mL）未満であった（Cornea 2018; 37: 746-7）。

6.2.2 眼組織中本剤濃度の検討

線維柱帯切除術を施行する日本人緑内障患者（薬物動態評価例数：11 例（評価眼数：13 眼））を対象に、本剤 0.4 mg/mL 溶液を浸潤させたスポンジを結膜下の強膜表面に 5 分間留置し、平衡塩溶液で洗浄

したとき、切除された角膜輪部組織中の本薬濃度（平均値±標準偏差）は、 $8.4 \pm 2.8 \mu\text{g/g}^2$ であった（Ophthalmology 1992; 99: 203-7）。

線維柱帯切除術を施行する外国人緑内障患者（薬物動態評価例数：27例）を対象に、本薬 0.5 mg/mL 溶液を浸潤させたスポンジを強膜表面又は強膜ベッドに 3 又は 5 分間留置し、スポンジ除去 2～7 分後の房水中の本薬濃度が検討された。強膜表面及び強膜ベッドに本薬を留置したときの房水中の本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 4.98 ± 9.11 及び $35.65 \pm 39.17 \text{ ng/mL}$ であった（Eye 1993; 7: 652-5）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 申請用法・用量における本薬の薬物動態について

機構は、申請用法・用量で本薬を投与したときの全身曝露量について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

本薬を眼組織上に適用した際の全身曝露量を検討した公表文献等について、検索データベースを用いて検索した結果³⁾、申請用法・用量で本薬を投与した際の全身曝露に関する情報は得られなかった。しかしながら、以下の点も考慮すると、本剤を申請用法・用量で眼局所に投与するとき、本薬が全身循環に移行する可能性は低く、移行したとしても極めて微量と考える。

- 本薬を膀胱内に注入した際の吸収率は約 1% と報告されていることから（Urology 1989; 34: 216-7）、本薬を局所投与した場合はほとんど全身循環に移行しないと推定されること。
- 申請用法・用量に即した投与を行う場合、本薬溶液を浸潤させたスポンジに含まれる本薬量は少なく、また組織への接触面積は小さい上に接触時間も短く、さらに投与後は投与部位が洗浄されること。
- 少量の本薬をスポンジを用いて手術部位に留置することを踏まえると、本薬が鼻涙管に流れることは考えにくく、鼻涙管を介した全身循環への移行の可能性は低いと考えられること。

機構は、以下のように考える。

提出された公表文献の情報、推奨される本剤の使用法（本薬を浸潤させたスポンジを手術部位に短時間留置後に洗浄）等を踏まえると、本薬が全身循環に移行する場合でもその量は限定的であることが想定され、臨床使用時に全身性の有害事象が問題となる可能性は低い。なお、本薬を眼に適用した際には眼組織に分布し（6.2.2 参照）、非臨床試験において、投与濃度又は投与量が高く留置時間が長いとき、眼組織中の未変化体濃度は増大する傾向を示したことから（4.R 参照）、本薬投与時の眼局所における安全性については、7.R.3 項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたって評価資料として臨床試験成績は提出されず、有効性及び安全性に関する資料として無作為化比較試験及びメタアナリシスに関する公表文献並びに国内外の診療ガイドライン等が提出された。

2) 評価眼である 13 眼から得られた各組織片の重量が小さく本薬濃度の測定ができなかったため、13 眼の組織片を 4 検体にまとめたときの組織中本薬濃度が測定された。

3) 20 年 月 日時点で、PubMed において、“mitomycin” AND (“glaucoma” OR “trabeculectomy” OR “trabeculotomy” OR “ophthalmic” OR “ophthalmology” OR “eye”) AND (“concentration” OR “pharmacokinetics” OR “systemic” OR “absorption” OR “absorb”) の検索式で検索された公表文献等のうち、本薬をヒトの眼組織上に適用したときの血液、血漿又は血清中本薬濃度の測定結果が掲載されている公表文献が抽出された。

7.1 無作為化比較試験に関する公表文献

検索データベースを用いて抽出された公表文献のうち、前向き無作為化比較試験に関する報告であり、かつ本薬の有効性又は安全性が評価されている報告として表6に示す公表文献が提出された。

表6 提出された無作為化比較試験に関する公表文献の一覧

文献	文献タイトル	書誌事項
1	Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma.	J Glaucoma 1996; 5: 193-9
2	A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery.	Arch Ophthalmol 1997; 115: 969-74
3	Low-dosage mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy. A prospective controlled study.	Eur J Ophthalmol 1997; 7: 40-8
4	Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma	Eur J Ophthalmol 1997; 7: 49-54
5	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
6	Postoperative application of mitomycin c improves the complete success rate of primary trabeculectomy: a prospective, randomized trial.	Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 1429-36
7	Initial trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C application in primary glaucomas.	Ophthalmic Surg Lasers 1999; 30: 360-6
8	Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population.	Eur J Ophthalmol 2001; 11: 261-3
9	A placebo-controlled, double-masked evaluation of mitomycin C in combined glaucoma and cataract procedures.	Ophthalmology 1996; 103: 1934-42
10	Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure.	Ophthalmology 1996; 103: 1925-33
11	A randomized study of mitomycin augmentation in combined phacoemulsification and trabeculectomy.	Ophthalmology 1997; 104: 719-24
12	The role of adjunctive mitomycin C in secondary glaucoma triple procedure as compared to primary glaucoma triple procedure.	Ophthalmology 1998; 105: 740-5
13	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: 346-52
14	Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil.	Arch Ophthalmol 1991; 109: 1693-8
15	Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma.	Ophthalmology 1993; 100: 1624-8
16	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
17	Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery.	Ophthalmology 1992; 99: 438-44
18	5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients.	Ophthalmology 1995; 102: 70-5
19	Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C.	Am J Ophthalmol 1997; 123: 48-53
20	Mitomycin C in higher risk trabeculectomy: a prospective comparison of 0.2- to 0.4-mg/cc doses.	J Glaucoma 1999; 8: 193-8.
21	Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial.	Ophthalmology 2000; 107: 2305-9
22	A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy.	Am J Ophthalmol 2002; 134: 521-8
23	Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery.	Ophthalmology 2009; 116: 185-90
24	Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study).	Am J Ophthalmol 2014; 157: 433-40
25	Prospective randomized study comparing Ex-PRESS to trabeculectomy: 1-year results.	J Glaucoma 2015; 24:624-9

表6に示す公表文献のうち、海外で実施された本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない（又はプラセボを使用した）線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献（文献1～13）及び日本人を対象とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献（文献14～16）の概要は表7のとおりであった。

4) 20●年●月●日及び20●年●月●日時点で以下の検索方法により抽出された。なお、検索式中の「Ex-press」は、検索実施時点で本邦にて承認されている緑内障インプラントデバイス（プレートなし）の名称（国内販売名「アルコン エクスプレス緑内障フィルトレーションデバイス」）である。

- ① MEDLINEにより、“trabeculectomy” AND “mitomycin”又は“mitomycin” AND “Ex-press”の検索式で検索
- ② 医中誌データベース及びJMEDPlusデータベースにより、[mitomycin OR マイトマイシン] AND {[線維柱帯切除術 OR trabeculectomy] OR [ex-press OR エクスプレス]}の検索式で検索

表 7 提出された無作為化比較試験に関する主な公表文献の概要

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																					
1	線維柱帯切除術 を施行する後期 緑内障患者	本薬群 0.2 mg/mL を 3 分間留置 プラセボ群	本薬群 14 例 プラセボ群 14 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 7~24 カ月) 本薬群: 26.35 ± 6.68、12.78 ± 3.90 mmHg プラセボ群: 24.92 ± 7.07、18.35 ± 4.53 mmHg 治療の成功割合[※] 本薬群: 85.7% (12/14 例) プラセボ群: 28.6% (4/14 例) <p>※完全成功(緑内障治療薬未使用で眼圧が 15 mmHg 以下に下降した場合)又は部分成功(緑内障治療薬使用で眼圧が 15 mmHg 以下に下降した場合)に該当した被験者の割合</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>白内障</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>嚢胞状濾過胞</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数</p>		本薬群	プラセボ群	評価例数	14	14	脈絡膜剥離	5	2	浅前房	5	1	白内障	3	2	前房出血	2	1	嚢胞状濾過胞	0	3
	本薬群	プラセボ群																							
評価例数	14	14																							
脈絡膜剥離	5	2																							
浅前房	5	1																							
白内障	3	2																							
前房出血	2	1																							
嚢胞状濾過胞	0	3																							
2	線維柱帯切除術 の初回手術を施 行する緑内障患 者	本薬群① 0.2 mg/mL を 2 分間留置 本薬群② 0.2 mg/mL を 4 分間留置 本薬群③ 0.4 mg/mL を 2 分間留置 プラセボ群	本薬群① 78 例 本薬群② 77 例 本薬群③ 74 例 プラセボ群 71 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 12 カ月) 本薬群①: 28.1、約 12.2 mmHg^{e)} 本薬群②: 30.6、約 11.0 mmHg^{e)} 本薬群③: 30.9、約 12.1 mmHg^{e)} プラセボ群: 29.1、約 14.5 mmHg^{e)} 治療の成功割合[※] 本薬群①: 79.4% (評価例数 63 例) 本薬群②: 83.3% (評価例数 54 例) 本薬群③: 85.7% (評価例数 49 例) プラセボ群: 72.7% (評価例数 55 例) <p>※眼圧が 18 mmHg 以下に下降、眼圧が 25%以上下降、緑内障治療薬未使用のすべてを満たした被験者の割合</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 全群合計で白内障が 18.1% (54/300 例)、黄斑部皺襞が 6.4% (19/300 例)、一過性の前房水漏出が 6.0% (18/300 例)、前房出血 2.7% (8/300 例)、脈絡膜剥離が 4.4% (13/300 例)、角膜上皮欠損が 1.7% (5/300 例)に認められた。Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢で調整したプラセボ群に対する各本薬群の白内障進行に関するハザード比 [95%信頼区間] は、本薬群①1.37 [0.54, 3.49]、本薬群②で 3.18 [1.35, 7.53]、本薬群③で 2.17 [0.88, 5.39]であった。 																					

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																																				
3	線維柱帯切除術 の初回手術を施行 する緑内障患者	本薬群 0.1 mg/mL を 3 分間留置 本薬不使用群	本薬群 30 眼 本薬不使用群 30 眼	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 12 カ月) 本薬群: 28.8 ± 7.4、11.1 ± 3.1 mmHg 本薬不使用群: 28.4 ± 9.2、16.4 ± 6.1 mmHg 治療の成功割合^{**} 本薬群: 96.6% (29/30 眼) 本薬不使用群: 73.3% (22/30 眼) ※完全成功(緑内障治療薬未使用で眼圧が 18 mmHg 以下に下降した 場合)又は部分成功(緑内障治療薬使用で眼圧が 18 mmHg 以下に下降した場合)に該当した被験者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価眼数</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>前房消失/浅前房</td> <td>5 (16.6)</td> <td>8 (26.6)</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>4 (13.3)</td> <td>4 (13.3)</td> </tr> <tr> <td>視力低下</td> <td>3 (10.0)</td> <td>4 (13.3)</td> </tr> <tr> <td>低眼圧^{a)}</td> <td>3 (10.0)</td> <td>3 (10.0)</td> </tr> <tr> <td>虹彩嵌頓</td> <td>3 (10.0)</td> <td>1 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>2 (6.6)</td> <td>2 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>白内障</td> <td>2 (6.6)</td> <td>2 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>刺激症状</td> <td>2 (6.6)</td> <td>1 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>低眼圧黄斑症</td> <td>2 (6.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>嚢胞状濾過胞</td> <td>1 (3.3)</td> <td>2 (6.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現眼数(発現割合(%)) a) 眼圧 5 mmHg 未満が 7 日超持続</p>		本薬群	本薬不使用群	評価眼数	30	30	前房消失/浅前房	5 (16.6)	8 (26.6)	前房出血	4 (13.3)	4 (13.3)	視力低下	3 (10.0)	4 (13.3)	低眼圧 ^{a)}	3 (10.0)	3 (10.0)	虹彩嵌頓	3 (10.0)	1 (3.3)	脈絡膜剥離	2 (6.6)	2 (6.6)	白内障	2 (6.6)	2 (6.6)	刺激症状	2 (6.6)	1 (3.3)	低眼圧黄斑症	2 (6.6)	0	嚢胞状濾過胞	1 (3.3)	2 (6.6)
	本薬群	本薬不使用群																																						
評価眼数	30	30																																						
前房消失/浅前房	5 (16.6)	8 (26.6)																																						
前房出血	4 (13.3)	4 (13.3)																																						
視力低下	3 (10.0)	4 (13.3)																																						
低眼圧 ^{a)}	3 (10.0)	3 (10.0)																																						
虹彩嵌頓	3 (10.0)	1 (3.3)																																						
脈絡膜剥離	2 (6.6)	2 (6.6)																																						
白内障	2 (6.6)	2 (6.6)																																						
刺激症状	2 (6.6)	1 (3.3)																																						
低眼圧黄斑症	2 (6.6)	0																																						
嚢胞状濾過胞	1 (3.3)	2 (6.6)																																						
4	線維柱帯切除術 の再手術を施行 する原発開放隅 角緑内障患者	本薬群 0.4 mg/mL を 2~3 分間留置 本薬不使用群	本薬群 24 例 本薬不使用群 22 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術後平均 18 カ月)(術前の各郡の眼圧値は未報告) 本薬群: 12.5 ± 3.2 mmHg 本薬不使用群: 19.6 ± 6.1 mmHg 治療の成功割合^{**} 本薬群: 83.3% (20/24 例) 本薬不使用群: 63.6% (13/22 例) ※緑内障治療薬未使用で眼圧が 20 mmHg 以下に下降した被験 者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>24</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>視力低下</td> <td>7 (29.2)</td> <td>5 (22.7)</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>7 (29.2)</td> <td>3 (13.6)</td> </tr> <tr> <td>白内障進行</td> <td>6 (25.0)</td> <td>4 (18.2)</td> </tr> <tr> <td>遷延性低眼圧^{a)}</td> <td>5 (20.8)</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>4 (16.6)</td> <td>3 (13.6)</td> </tr> <tr> <td>嚢胞性結膜変性</td> <td>4 (16.6)</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>2 (8.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>低眼圧黄斑症</td> <td>2 (8.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>嚢胞状濾過胞</td> <td>0</td> <td>3 (13.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数(発現割合(%)) a) 眼圧 5 mmHg 以下</p>		本薬群	本薬不使用群	評価例数	24	22	視力低下	7 (29.2)	5 (22.7)	浅前房	7 (29.2)	3 (13.6)	白内障進行	6 (25.0)	4 (18.2)	遷延性低眼圧 ^{a)}	5 (20.8)	1 (4.5)	前房出血	4 (16.6)	3 (13.6)	嚢胞性結膜変性	4 (16.6)	1 (4.5)	脈絡膜剥離	2 (8.3)	0	低眼圧黄斑症	2 (8.3)	0	嚢胞状濾過胞	0	3 (13.6)			
	本薬群	本薬不使用群																																						
評価例数	24	22																																						
視力低下	7 (29.2)	5 (22.7)																																						
浅前房	7 (29.2)	3 (13.6)																																						
白内障進行	6 (25.0)	4 (18.2)																																						
遷延性低眼圧 ^{a)}	5 (20.8)	1 (4.5)																																						
前房出血	4 (16.6)	3 (13.6)																																						
嚢胞性結膜変性	4 (16.6)	1 (4.5)																																						
脈絡膜剥離	2 (8.3)	0																																						
低眼圧黄斑症	2 (8.3)	0																																						
嚢胞状濾過胞	0	3 (13.6)																																						

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																																	
5	線維柱帯切除術の初回手術を施行する原発開放隅角緑内障患者	<p>本薬群① 0.5 mg/mL を 0.5～1 分間留置</p> <p>本薬群② 0.5 mg/mL を 3～5 分間留置</p> <p>本薬不使用群</p>	<p>本薬群① 50 例</p> <p>本薬群② 38 例</p> <p>本薬不使用群 36 例</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 24 カ月) 本薬群①: 32.7 ± 11.0、約 12.5 mmHg^{e)} 本薬群②: 30.2 ± 9.9、約 13.0 mmHg^{e)} 本薬不使用群: 29.7 ± 10.9、約 17.0 mmHg^{e)} 手術の成功割合^{**} 基準 A に基づく成功割合について、Kaplan-Meier 法で解析した結果、本薬群①及び本薬群②では本薬不使用群と比較して高かった。 基準 B に基づく成功割合について、Kaplan-Meier 法で解析した結果、本薬群①が最も高く、本薬群②が最も低かった。 ※以下の基準が用いられた。 基準 A: 線維柱帯切除術の再手術等の外科的処置が必要な高眼圧となった場合又は眼圧 21 mmHg 超が 3 カ月を超えて継続した場合を手術失敗と定義し、失敗に該当しない被験者の割合 基準 B: 基準 A に該当した場合又は視力障害を伴う持続的な低眼圧(6 mmHg 未満が 3 カ月を超えて継続)となった場合を手術失敗と定義し、失敗に該当しない被験者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象(低眼圧: 眼圧 6 mmHg 未満)の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群①</th> <th>本薬群②</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全期間</td> <td>29/50 (58)</td> <td>20/38 (52)</td> <td>17/36 (47)</td> </tr> <tr> <td>術後 1 日～3 カ月</td> <td>26/50 (52)</td> <td>17/38 (44.7)</td> <td>14/36 (38.9)</td> </tr> <tr> <td>術後 3～6 カ月</td> <td>2/50 (4)</td> <td>8/37 (21.6)</td> <td>0/36 (0)</td> </tr> <tr> <td>術後 6～9 カ月</td> <td>2/50 (4)</td> <td>6/36 (16.7)</td> <td>1/36 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>術後 9～12 カ月</td> <td>0</td> <td>3/34 (8.8)</td> <td>0/35 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数/評価例数(発現割合(%))</p>		本薬群①	本薬群②	本薬不使用群	全期間	29/50 (58)	20/38 (52)	17/36 (47)	術後 1 日～3 カ月	26/50 (52)	17/38 (44.7)	14/36 (38.9)	術後 3～6 カ月	2/50 (4)	8/37 (21.6)	0/36 (0)	術後 6～9 カ月	2/50 (4)	6/36 (16.7)	1/36 (2.8)	術後 9～12 カ月	0	3/34 (8.8)	0/35 (0)									
	本薬群①	本薬群②	本薬不使用群																																		
全期間	29/50 (58)	20/38 (52)	17/36 (47)																																		
術後 1 日～3 カ月	26/50 (52)	17/38 (44.7)	14/36 (38.9)																																		
術後 3～6 カ月	2/50 (4)	8/37 (21.6)	0/36 (0)																																		
術後 6～9 カ月	2/50 (4)	6/36 (16.7)	1/36 (2.8)																																		
術後 9～12 カ月	0	3/34 (8.8)	0/35 (0)																																		
6	線維柱帯切除術の初回手術を施行する緑内障患者	<p>本薬群 術後 1、2 及び 3 日に本薬 0.05 mg/mL を浸潤させたスポンジを濾過部に 5 分間留置</p> <p>本薬不使用群</p>	<p>本薬群 26 例</p> <p>本薬不使用群 26 例</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 24 カ月) 本薬群: 31.1 ± 12.1、15.4 ± 2.8 mmHg 本薬不使用群: 24.8 ± 7.8、15.6 ± 2.5 mmHg 手術の成功割合^{**}(術後 24 カ月) 本薬群: 完全成功 76.9% (20/26 例)、部分成功 15.4% (4/26 例)、失敗 7.7% (2/26 例) 本薬不使用群: 完全成功 42.3% (11/26 例)、部分成功 34.6% (9/26 例)、失敗 23.1% (6/26 例) ※以下の定義に該当する被験者の割合とされた。 完全成功: 緑内障治療薬未使用で眼圧が 22 mmHg 未満に下降した場合及び/又は眼圧が術前より 25% 以上下降した場合 部分成功: 緑内障治療薬未使用で眼圧が 22 mmHg 未満に下降した場合 失敗: 眼圧管理のための再手術が必要又は眼圧が 21 mmHg 超となった場合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>26</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>低眼圧^{a)}</td> <td>13</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>視力低下</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>結膜裂開</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>前房内フィブリン</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>硝子体出血</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>眼内レンズの転位</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 a) 少なくとも連続した 2 回の測定でいずれも 6 mmHg 未満</p>		本薬群	本薬不使用群	評価例数	26	26	低眼圧 ^{a)}	13	9	前房出血	4	4	視力低下	3	6	結膜裂開	2	1	浅前房	2	1	脈絡膜剥離	0	2	前房内フィブリン	0	1	硝子体出血	0	1	眼内レンズの転位	0	1
	本薬群	本薬不使用群																																			
評価例数	26	26																																			
低眼圧 ^{a)}	13	9																																			
前房出血	4	4																																			
視力低下	3	6																																			
結膜裂開	2	1																																			
浅前房	2	1																																			
脈絡膜剥離	0	2																																			
前房内フィブリン	0	1																																			
硝子体出血	0	1																																			
眼内レンズの転位	0	1																																			

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																														
7	線維柱帯切除術の初回手術を両眼に施行する原発性緑内障患者	本薬群 0.3~0.4 mg/mL を 4 分間留置 本薬不使用群	本薬群 25 眼 本薬不使用群 25 眼	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値（術前、術後経過観察期間[※]における最終 6 カ月の平均値） 本薬群：28.00 ± 3.19、10.2 ± 3.9 mmHg 本薬不使用群：28.10 ± 3.14、16.1 ± 5.1 mmHg ※平均術後経過観察期間（各群 17.8 カ月） 治療の成功割合[※] 本薬群：72%（18/25 眼） 本薬不使用群：32%（8/25 眼） ※眼圧が 15 mmHg 未満となった被験者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価眼数</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>創部漏出</td> <td>10 (40)</td> <td>3 (12)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜滲出</td> <td>4 (16)</td> <td>2 (8)</td> </tr> <tr> <td>前房消失</td> <td>3 (12)</td> <td>2 (8)</td> </tr> <tr> <td>低眼圧黄斑症</td> <td>3 (12)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>2 (8)</td> <td>2 (8)</td> </tr> <tr> <td>濾過胞癒痕化</td> <td>1 (4)</td> <td>6 (24)</td> </tr> <tr> <td>白内障進行</td> <td>1 (4)</td> <td>1 (4)</td> </tr> <tr> <td>角膜縁凹窩</td> <td>1 (4)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現眼数（発現割合（%））</p>		本薬群	本薬不使用群	評価眼数	25	25	創部漏出	10 (40)	3 (12)	脈絡膜滲出	4 (16)	2 (8)	前房消失	3 (12)	2 (8)	低眼圧黄斑症	3 (12)	0	前房出血	2 (8)	2 (8)	濾過胞癒痕化	1 (4)	6 (24)	白内障進行	1 (4)	1 (4)	角膜縁凹窩	1 (4)	0
	本薬群	本薬不使用群																																
評価眼数	25	25																																
創部漏出	10 (40)	3 (12)																																
脈絡膜滲出	4 (16)	2 (8)																																
前房消失	3 (12)	2 (8)																																
低眼圧黄斑症	3 (12)	0																																
前房出血	2 (8)	2 (8)																																
濾過胞癒痕化	1 (4)	6 (24)																																
白内障進行	1 (4)	1 (4)																																
角膜縁凹窩	1 (4)	0																																
8	線維柱帯切除術を両眼に施行する開放隅角緑内障患者	本薬群 0.4 mg/mL を 25 分間留置 本薬不使用群	本薬群 11 眼 本薬不使用群 11 眼	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値（術前、術後 20 カ月） 本薬群：30.2 ± 3.4、12.7 ± 3.6 mmHg 本薬不使用群：31.3 ± 3.5、17.8 ± 5.5 mmHg <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価眼数</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>遷延性低眼圧</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>一過性低眼圧</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>点状表層角膜炎</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>濾過胞形成遅延</td> <td>0</td> <td>1 (9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現眼数（発現割合（%））</p>		本薬群	本薬不使用群	評価眼数	11	11	遷延性低眼圧	1 (9)	0	一過性低眼圧	1 (9)	0	点状表層角膜炎	1 (9)	0	浅前房	1 (9)	0	濾過胞形成遅延	0	1 (9)									
	本薬群	本薬不使用群																																
評価眼数	11	11																																
遷延性低眼圧	1 (9)	0																																
一過性低眼圧	1 (9)	0																																
点状表層角膜炎	1 (9)	0																																
浅前房	1 (9)	0																																
濾過胞形成遅延	0	1 (9)																																
9	線維柱帯切除術と白内障手術を同時に施行する開放隅角緑内障患者又は慢性閉塞隅角緑内障患者	本薬群 0.5 mg/mL を 25 分間留置 プラセボ群	本薬群 36 例 プラセボ群 35 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値（術前、術後 12 カ月） 本薬群：22.19 ± 5.37、14.50 ± 4.63 mmHg プラセボ群：20.34 ± 5.18、17.15 ± 5.21 mmHg <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>36</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>創部漏出</td> <td>11 (30.5)</td> <td>5 (14.3)</td> </tr> <tr> <td>フィブリン</td> <td>7 (19.4)</td> <td>5 (14.3)</td> </tr> <tr> <td>遷延性低眼圧^{a)}</td> <td>2 (5.5)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数（発現割合（%）） a) 眼圧 6 mmHg 以下が 3 カ月以上持続</p>		本薬群	プラセボ群	評価例数	36	35	創部漏出	11 (30.5)	5 (14.3)	フィブリン	7 (19.4)	5 (14.3)	遷延性低眼圧 ^{a)}	2 (5.5)	0															
	本薬群	プラセボ群																																
評価例数	36	35																																
創部漏出	11 (30.5)	5 (14.3)																																
フィブリン	7 (19.4)	5 (14.3)																																
遷延性低眼圧 ^{a)}	2 (5.5)	0																																

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																																										
10	緑内障トリプル手術を施行する原発開放隅角緑内障患者	本薬群 0.5 mg/mL を 1、3 又は 5 分間留置 本薬不使用群	本薬群 81 例 本薬不使用群 93 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後最終評価時点[※]) 本薬群: 20.8 ± 6.5、13.9 ± 5.0 mmHg 本薬不使用群: 20.2 ± 6.3、14.1 ± 4.4 mmHg ※平均術後経過観察期間(本薬群 21.7 カ月、本薬不使用群 24.1 カ月) 治療の成功割合[※] 基準 I 又は基準 II に基づく成功割合について、Kaplan-Meier 法で解析した結果、本薬不使用群と本薬群で差は認められなかった。 ※以下の基準に該当しない被験者の割合とされた。 基準 I: 目標眼圧維持のために眼内処置又は緑内障治療薬使用が必要となった場合 基準 II: 目標眼圧維持のために緑内障治療薬を 2 剤以上使用した場合又は確認可能な結膜濾過胞が喪失した場合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>本薬不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>81</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>遷延性低眼圧^{a)}</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>漿液性脈絡膜剥離</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>創部漏出</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>眼内炎</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>角膜上皮欠損</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 a) 眼圧 6 mmHg 未満が術後 9 カ月まで持続</p>		本薬群	本薬不使用群	評価例数	81	93	遷延性低眼圧 ^{a)}	3	1	前房出血	2	2	漿液性脈絡膜剥離	2	0	創部漏出	1	1	眼内炎	1	0	角膜上皮欠損	1	0																		
	本薬群	本薬不使用群																																												
評価例数	81	93																																												
遷延性低眼圧 ^{a)}	3	1																																												
前房出血	2	2																																												
漿液性脈絡膜剥離	2	0																																												
創部漏出	1	1																																												
眼内炎	1	0																																												
角膜上皮欠損	1	0																																												
11	線維柱帯切除術と白内障手術を同時に施行する緑内障患者	本薬群 0.5 mg/mL を 35 分間留置 プラセボ群	本薬群 14 例 プラセボ群 15 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後 12 カ月後) 本薬群: 18.4 ± 2.7、12.6 ± 1.0 mmHg プラセボ群: 19.1 ± 4.0、16.2 ± 1.5 mmHg <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 本薬群 1 例死亡(肺炎)(因果関係不明) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>14</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td colspan="3">術後初期</td> </tr> <tr> <td>漿液性脈絡膜剥離</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>フィブリン析出</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>眼内レンズの着色</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>創部漏出</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">術後晩期</td> </tr> <tr> <td>後囊部混濁</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>テノン嚢胞</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>眼内炎</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>低眼圧</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数</p>		本薬群	プラセボ群	評価例数	14	15	術後初期			漿液性脈絡膜剥離	3	4	前房出血	1	1	浅前房	1	0	フィブリン析出	1	0	眼内レンズの着色	1	0	創部漏出	0	1	術後晩期			後囊部混濁	3	4	テノン嚢胞	2	3	眼内炎	1	0	低眼圧	0	1
	本薬群	プラセボ群																																												
評価例数	14	15																																												
術後初期																																														
漿液性脈絡膜剥離	3	4																																												
前房出血	1	1																																												
浅前房	1	0																																												
フィブリン析出	1	0																																												
眼内レンズの着色	1	0																																												
創部漏出	0	1																																												
術後晩期																																														
後囊部混濁	3	4																																												
テノン嚢胞	2	3																																												
眼内炎	1	0																																												
低眼圧	0	1																																												

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																													
12	線維柱帯切除術 と白内障の同時 手術を施行する 原発開放隅角緑 内障患者(初回 手術患者及び再 手術患者)	本薬群 0.5 mg/mL を 1 分間留置 本薬不使用群	<初回手術> 本薬群 21 例 本薬不使用群 28 例 <再手術> 本薬群 21 例 本薬不使用群 28 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後最終評価時点[※]) 初回手術(本薬群及び本薬不使用群合計) : 20.7 ± 6.6、13.8 ± 4.9 mmHg 再手術(本薬群及び本薬不使用群合計) : 17.6 ± 7.5、15.5 ± 6.1 mmHg ※平均術後経過観察期間(初回手術 23.5 カ月、再手術 24.5 カ月) 手術の成功割合[※] 手術の成功割合について Kaplan-Meier 法で解析した結果、初回手術を行った集団では、本薬不使用群と本薬群で差は認められなかったが、再手術を行った集団では、本薬不使用群と比較して本薬群で高かった。 ※手術の失敗(追加の眼内処置が必要になった場合、又は目標眼圧値を達成するために薬剤が必要となった場合)に該当しない被験者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">初回手術</th> <th colspan="2">再手術</th> </tr> <tr> <th>本薬群</th> <th>本薬 不使用群</th> <th>本薬群</th> <th>本薬 不使用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>21</td> <td>28</td> <td>21</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>低眼圧^{a)}</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>前房内のフィ ブリン析出</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>上皮欠損</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 a) 眼圧 6 mmHg 未満が 1 カ月以上持続</p>		初回手術		再手術		本薬群	本薬 不使用群	本薬群	本薬 不使用群	評価例数	21	28	21	28	低眼圧 ^{a)}	2	0	2	0	前房内のフィ ブリン析出	0	1	0	0	上皮欠損	0	1	0	0
	初回手術		再手術																														
	本薬群	本薬 不使用群	本薬群	本薬 不使用群																													
評価例数	21	28	21	28																													
低眼圧 ^{a)}	2	0	2	0																													
前房内のフィ ブリン析出	0	1	0	0																													
上皮欠損	0	1	0	0																													
13	緑内障トリプル 手術を施行する 原発開放隅角緑 内障患者	本薬群 0.5 mg/mL を 1、3 又は 5 分間 留置 本薬不使用群	本薬群 96 例 本薬不使用群 101 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前)(術後の眼圧値は未報告) 本薬群 : 20.6 ± 6.3 mmHg 本薬不使用群 : 20.2 ± 6.1 mmHg 手術の成功割合[※] 手術の成功割合について Kaplan-Meier 法で解析した結果、本薬不使用群と本薬群で差は認められなかった。一方、ハイリスク因子(黒人、術前眼圧 20 mmHg 以上、緑内障治療薬 2 剤以上使用)保有被験者を対象に成功割合を解析した結果、いずれの部分集団においても本薬群では本薬不使用群と比較して成功割合は高かった。 ※外科的な処置又は 2 剤以上の緑内障治療薬を要さずに目標眼圧値を達成した被験者の割合 <p>【安全性】 (記載なし)</p>																													

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																								
14	線維柱帯切除術の再手術を施行する緑内障患者	<p>本薬群 0.4 mg/mL を 5 分間留置</p> <p>5-FU 群 5-FU 5 mg を術後翌日より 2 週間で 10 回結膜下に注射</p>	<p>本薬群 17 例</p> <p>5-FU 群 15 例</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後[*]) 本薬群: 28.7 ± 7.9、8.6 ± 3.8 mmHg 5-FU 群: 32.1 ± 9.5、15.0 ± 7.8 mmHg ※平均術後経過観察期間(本薬群 10.1 カ月、5-FU 群 10.5 カ月) 治療の成功割合(分類 1、2、3)[*](術後 12 カ月) 本薬群: 88.2%、100%、100% 5-FU 群: 40.0%、80.0%、84.6% ※以下の基準に該当する被験者の割合とされた。 分類 1: 緑内障治療薬未使用で眼圧を 20 mmHg 以下にコントロールできた場合 分類 2: 緑内障点眼剤使用の有無にかかわらず眼圧を 20 mmHg 以下にコントロールできた場合 分類 3: 緑内障治療薬未使用、又は緑内障治療薬使用に加え炭酸脱水素酵素阻害薬経口投与により眼圧を 20 mmHg 以下にコントロールできた場合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群</th> <th>5-FU 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>17</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>8 (47)</td> <td>6 (40)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>4 (24)</td> <td>7 (47)</td> </tr> <tr> <td>創部漏出</td> <td>3 (18)</td> <td>3 (20)</td> </tr> <tr> <td>角膜びらん</td> <td>2 (12)</td> <td>8 (53)</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>2 (12)</td> <td>3 (20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数(発現割合(%))</p>		本薬群	5-FU 群	評価例数	17	15	浅前房	8 (47)	6 (40)	脈絡膜剥離	4 (24)	7 (47)	創部漏出	3 (18)	3 (20)	角膜びらん	2 (12)	8 (53)	前房出血	2 (12)	3 (20)			
	本薬群	5-FU 群																										
評価例数	17	15																										
浅前房	8 (47)	6 (40)																										
脈絡膜剥離	4 (24)	7 (47)																										
創部漏出	3 (18)	3 (20)																										
角膜びらん	2 (12)	8 (53)																										
前房出血	2 (12)	3 (20)																										
15	線維柱帯切除術を施行する原発開放隅角緑内障患者	<p>本薬 0.04 mg/mL 群 0.04 mg/mL を 5 分間留置</p> <p>本薬 0.4 mg/mL 群 0.4 mg/mL を 5 分間留置</p>	<p>本薬 0.04 mg/mL 群 11 眼</p> <p>本薬 0.4 mg/mL 群 11 眼</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術前、術後最終来院時[*]) 本薬 0.04 mg/mL 群: 22.5 ± 2.6、11.6 ± 2.7 mmHg 本薬 0.4 mg/mL 群: 23.8 ± 2.7、9.9 ± 3.7 mmHg ※平均術後経過観察期間(本薬 0.04 mg/mL 群 9.3 カ月、本薬 0.4 mg/mL 群 10.5 カ月) 手術の成功割合[*](術後 12 カ月) 本薬 0.04 mg/mL 群: 72.7% (8/11 眼) 本薬 0.4 mg/mL 群: 100% (11/11 眼) ※外科的処置を必要せずに、術前眼圧が 24 mmHg 超の場合は眼圧が 20 mmHg 以下に下降した場合、又は術前眼圧が 24 mmHg 以下の場合は眼圧が術前より 20% 以上下降した場合に該当する被験者の割合 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬 0.04 mg/mL 群</th> <th>本薬 0.4 mg/mL 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価眼数</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>浅前房又は前房消失</td> <td>3 (27)</td> <td>5 (45)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>3 (27)</td> <td>4 (36)</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>3 (27)</td> <td>2 (18)</td> </tr> <tr> <td>角膜上皮欠損</td> <td>1 (9)</td> <td>2 (18)</td> </tr> <tr> <td>白内障進行</td> <td>0</td> <td>2 (18)</td> </tr> <tr> <td>低眼圧黄斑症</td> <td>0</td> <td>2 (18)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現眼数(発現割合(%))</p>		本薬 0.04 mg/mL 群	本薬 0.4 mg/mL 群	評価眼数	11	11	浅前房又は前房消失	3 (27)	5 (45)	脈絡膜剥離	3 (27)	4 (36)	前房出血	3 (27)	2 (18)	角膜上皮欠損	1 (9)	2 (18)	白内障進行	0	2 (18)	低眼圧黄斑症	0	2 (18)
	本薬 0.04 mg/mL 群	本薬 0.4 mg/mL 群																										
評価眼数	11	11																										
浅前房又は前房消失	3 (27)	5 (45)																										
脈絡膜剥離	3 (27)	4 (36)																										
前房出血	3 (27)	2 (18)																										
角膜上皮欠損	1 (9)	2 (18)																										
白内障進行	0	2 (18)																										
低眼圧黄斑症	0	2 (18)																										

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例(眼)数 ^{c)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{d)}																																				
16	線維柱帯切除術 又は Ex-press イ ンプラント手術 を施行する開放 隅角緑内障患者	線維柱帯切除術群 本薬 0.4 mg/mL を 3~5 分間 留置 Ex-press インプラント手術群 本薬 0.4 mg/mL を 3~5 分間 留置	線維柱帯切除 術群 11 例 Ex-press イ ンプラント手術 群 10 例	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 眼圧値(術後 12 カ月) (平均値±標準誤差) 線維柱帯切除術群: 14.9 ± 2.0 mmHg Ex-press インプラント手術群: 13.9 ± 4.0 mmHg 治療の成功割合* (術後 12 カ月) 線維柱帯切除術群: 81.8% (9/11 例) Ex-press インプラント手術群: 100% (10/10 例) <p>※緑内障治療薬使用の有無にかかわらず眼圧が 5~21 mmHg であり、再手術又は失明が認められない場合に該当する被験者の割合。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>線維柱帯 切除術群</th> <th>Ex-press イ ンプラント手術群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>11</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="3">術後 1 週間までの事象</td> </tr> <tr> <td>視力低下</td> <td>5 (45)</td> <td>1 (10)</td> </tr> <tr> <td>脈絡膜剥離</td> <td>4 (36)</td> <td>2 (20)</td> </tr> <tr> <td>低眼圧^{a)}</td> <td>4 (36)</td> <td>1 (10)</td> </tr> <tr> <td>浅前房</td> <td>2 (18)</td> <td>1 (10)</td> </tr> <tr> <td>前房出血</td> <td>2 (18)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">術後 1 年間までの事象</td> </tr> <tr> <td>視野欠損の進行</td> <td>4 (36)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>房水漏出</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>眼内炎</td> <td>1 (9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 (発現割合 (%)) a) 眼圧 5 mmHg 以下</p>		線維柱帯 切除術群	Ex-press イ ンプラント手術群	評価例数	11	10	術後 1 週間までの事象			視力低下	5 (45)	1 (10)	脈絡膜剥離	4 (36)	2 (20)	低眼圧 ^{a)}	4 (36)	1 (10)	浅前房	2 (18)	1 (10)	前房出血	2 (18)	0	術後 1 年間までの事象			視野欠損の進行	4 (36)	0	房水漏出	1 (9)	0	眼内炎	1 (9)	0
	線維柱帯 切除術群	Ex-press イ ンプラント手術群																																						
評価例数	11	10																																						
術後 1 週間までの事象																																								
視力低下	5 (45)	1 (10)																																						
脈絡膜剥離	4 (36)	2 (20)																																						
低眼圧 ^{a)}	4 (36)	1 (10)																																						
浅前房	2 (18)	1 (10)																																						
前房出血	2 (18)	0																																						
術後 1 年間までの事象																																								
視野欠損の進行	4 (36)	0																																						
房水漏出	1 (9)	0																																						
眼内炎	1 (9)	0																																						

Ex-press インプラント: 国内販売名「アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス」

a) 表 6 の文献番号と同一

b) 特に言及しない限り、本薬群では、術中に本薬溶液を浸潤させたスポンジを手術部位(結膜下)の組織上に一定時間留置することで投与され、個々の試験の本薬溶液の濃度及び留置時間を表中に示した。プラセボ群では、本薬の代わりにプラセボ(生理食塩液等)が用いられ、本薬不使用群では本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用せずに手術が施行された。

c) 同一試験内で異なる被験者間での比較が実施されている場合は例数で、同一試験内の比較において同一被験者の両眼間での比較が実施されている場合(一部の被験者で両眼に異なる治療が実施された場合も含む)は眼数で表記した。

d) 眼圧値は個々の試験の観察期間のうち最も長期間の結果を示し、眼圧値は平均値又は平均値±標準偏差で示した。また、手術又は治療の成功の基準を定義して解析されている試験についてはその概要も示した。

e) 公表文献中で数値が報告されていないため、図から読み取れた数字を示した。

7.2 メタアナリシスに関する公表文献

提出されたメタアナリシスに関する公表文献(Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD002897、J Ocul Pharmacol Ther 2012; 28: 166-73、Clin Exp Ophthalmol 2013; 41 :798-806)のうち、本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない(又はプラセボを使用した)線維柱帯切除術を対照として、線維柱帯切除術中の本薬の使用効果を比較検討することを目的とした公表文献の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 メタアナリシスに関する公表文献の概要

文献	記載の概要	書誌事項
26	<ul style="list-style-type: none"> •MEDLINE等の各種データベースを用いた公表文献検索等により(最終検索日:2010年1月19日)、本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術(又はプラセボを使用した)を対照として、線維柱帯切除術中の本薬の使用効果を比較検討することを目的とした、総計698名の被験者を含む計11件^{a)}の無作為化比較試験のメタアナリシスが行われた。抽出された公表文献における本薬濃度は0.1~0.5 mg/mL、留置時間は1~5分であった。 •本薬不使用群に対する本薬使用群の術後12カ月時点の手術失敗の相対リスク[95%信頼区間]は、手術失敗のリスクが高い患者(高リスク群)で0.32[0.20, 0.53]、白内障と線維柱帯切除術を同時に施行した患者(中リスク群)で0.81[0.37, 1.80]、初回手術を施行した患者(低リスク群)で0.29[0.16, 0.53]であった。また全群合計で0.37[0.26, 0.51]であった。 •眼圧データが揃っている8試験の380名において、術後12カ月の眼圧の平均値に関する本薬不使用群と本薬使用群の群間差[95%信頼区間]、-4.01[-4.68, -3.34] mmHgであった。 •持続的に視野に影響を及ぼすような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濾過胞の感染や眼内炎等の長期的なリスクについて検討されたものではなかった。また、本薬使用により白内障のリスクが増加したとの報告も存在した。 	Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD002897

a) 表7の文献1~4、9、11~12を含む

7.3 緑内障診療ガイドライン

日本、米国及び欧州における緑内障診療ガイドラインにおける本薬に関する記載の概要は表9のとおりであった。

表 9 国内外の緑内障診療ガイドラインにおける本薬に関する記載の概要

文献	発行元	記載の概要	書誌事項
27	米国眼科学会	<ul style="list-style-type: none"> •線維柱帯切除術の失敗に繋がる術後の結膜下の癒着化を抑制するために、線維芽細胞増殖抑制薬である本薬を術中に使用すべきである。 •線維芽細胞増殖抑制薬の使用は、低眼圧、低眼圧黄斑症、遅発性の濾過胞漏出、遅発性の感染等の合併症のリスク増加を伴うので、使用の可否を決定するにあたっては、これらリスクとベネフィットの評価が必要である。 	Ophthalmology 2020; 128: 71-150
28	欧州緑内障学会	<ul style="list-style-type: none"> •術後の結膜下の癒着化の抑制及び房水排出の改善を目的として、通常、濾過手術時には本薬や5-FU等の線維芽細胞増殖抑制薬を使用する。 •5-FU及び本薬の使用は公式に承認されていないものの、濾過手術時の使用は標準的な実地治療となっており、これらの使用を支持するエビデンスがある。 •線維芽細胞増殖抑制薬の使用には潜在的な危険があり、合併症を防ぐために注意深い外科的技術が必要となる。線維芽細胞増殖抑制薬を使用することで、術後早期及び晩期の過剰濾過と低眼圧、又は術後感染との関連が強いとされている結膜菲薄化を伴う局所的な濾過胞のような合併症を認める頻度が高くなる。 •本薬の術中使用における濃度として0.1~0.5 mg/mL、投与方法として濾過紙若しくはスポンジを用いて投与、又は結膜下に注射することで投与、曝露時間として濾過紙又はスポンジを用いる場合は1~5分間、洗浄として少なくとも10~20 mLの平衡塩類溶液を用いるとされている。 	Terminology and guidelines for glaucoma, 5th edition. European Glaucoma Society; 2020
29	日本緑内障学会	<ul style="list-style-type: none"> •線維柱帯切除術において、濾過部位の癒着化抑制を目的に代謝拮抗薬である本薬又は5-FUが術中・術後に使用されている。 •最も重篤な合併症として濾過胞からの晩期感染がある。日本人における本薬併用線維柱帯切除術後の晩期感染症の発症確率は5年で2.2%であった。 	日眼会誌 2022; 126: 85-177

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、本申請にあたって、本剤を用いた臨床試験を新たに実施せず、公表文献のみを用いて臨床データパッケージを構築した理由について、以下のように説明している。

緑内障濾過手術施行時に本薬を使用するときの有効性及び安全性については、主に海外で実施された本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術(又はプラセボを使用した)を対照とした前向き無作為化比較試験(表7)から十分なエビデンスが得られていると考えた。また、米国及び欧州の診療ガイドラインにおいても濾過手術施行時に本薬の使用が推奨されていること(表9)、米国緑内障学会が2016年に実施した緑内障手術の実態調査において、初回線維柱帯切除術の施行時に本薬が

使用される患者割合（平均値±標準偏差）は 97±12%、本薬及び 5-FU のいずれも使用されない患者割合は 0.9±7%と報告されていること（J Glaucoma 2017; 26: 687-93）等を踏まえると、海外において線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することは標準的な方法となっていると考えられる。なお、米国においては、2012 年に公表文献を基にした臨床データパッケージにより本薬を有効成分とする眼科用キット製剤が本申請内容に係る効能・効果（an adjunct to ab externo glaucoma surgery）で承認されている。

一方、日本人患者を対象とした線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験の結果は報告されていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、海外で実施された線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験の成績から日本人に対する本薬の有用性を評価することは可能と考えた。

- 視神経と視野の変化を考慮して緑内障を診断すること、眼圧下降を最も重要な治療目標とすること、眼圧下降を達成するための治療法として薬物療法、レーザー手術及び観血的手術の中から患者の Quality of life の維持又は改善に適切な手法を選択することは、国内外のガイドライン（表 9）において大きな差異はない。
- 本申請効能・効果における本剤の用法としては、緑内障手術中に本薬溶液を医療用スポンジに浸潤させて手術部位の組織上に留置することを推奨するため、薬効発現に薬物の吸収や代謝等の民族差を考慮する必要がなく、また本薬の作用機序（DNA と結合し二重鎖 DNA への架橋形成を介して DNA の複製を阻害）からも本薬の有効性に民族差が生じる可能性は低いと考えられる。
- 日本人を対象とし、かつ本薬を使用した濾過手術を片群に有する前向き無作為化比較試験において、本薬を使用した線維柱帯切除術の術後 1 年前後の平均眼圧は 8.6～14.9 mmHg であった（表 7、文献 14～16）。この結果は、表 7 に示す臨床試験のうち、日本人を対象としたそれら 3 試験との比較が可能⁵⁾と考えられた 6 試験（文献 1～5 及び 8）における本薬を使用した線維柱帯切除術の術後 1～2 年の平均眼圧（10～13 mmHg）と顕著な差異は認められなかった。

また、本邦の診療ガイドライン（表 9）及び教科書（緑内障. 医学書院; 2004. p382-421、眼手術学 6 緑内障. 文光堂; 2012: p58-65）において線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することが記載されており、2020 年に実施された緑内障診療実態に関するアンケート調査結果においては、チューブシャント手術（プレートのあるもの）以外の濾過手術施行時において 93%の医師が本薬を常に使用すると回答していること（第 32 回日本緑内障学会（演題番号：JGS3-2）; 2021）から、本邦においても線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することは標準的な方法となっていると考えられる。

なお、本邦での濾過手術施行時には、抗悪性腫瘍剤として承認されている本邦既承認製剤（マイトマイシン注用 2 mg、同注用 10 mg）が適応外使用されてきた実態があるが、本剤は当該製剤とは異なるもの⁶⁾であり（1 参照）、また海外においては眼科適応を有さず抗悪性腫瘍剤として販売されている製剤である。一方、本剤は米国において 2012 年に眼科適応で承認されている本薬を有効成分とする眼科用キット製剤に含まれる薬剤バイアルと製剤の処方割合及び製造元が同一であるため、本剤についても海外で眼科適応での使用経験があると考えた。

以上より、国内外における臨床試験成績、診療ガイドラインの記載及び使用実態等に基づき、緑内障濾過手術のうち特に線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することは国内外で標準的な方法となっている

5) 選定の条件としては、白内障手術を伴わない線維柱帯切除術を施行していたこと、本薬の使用条件が本申請で推奨する用法・用量の範囲内であること、並びに術後 1 年前後の平均眼圧が入手可能なこととされた。

6) 本邦既承認製剤には塩化ナトリウムが添加剤として含まれ、本剤には D-マンニトールが添加剤として含まれる。

と考えられること等から、本申請にあたっては、本剤を用いて日本人を対象とした臨床試験等を新たに実施せずに、公表文献のみを用いて臨床データパッケージを構築することが可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

線維柱帯切除術施行時における本薬の使用について、海外においては、複数の前向き無作為化比較試験において本薬の有用性が報告されており、米国では、診療ガイドラインにおいて本薬の使用が記載されるとともに、本薬を有効成分とする眼科用キット製剤が公表文献の成績等に基づき緑内障手術の補助薬として承認されている。また、欧州においては、本薬の眼科適応での承認は確認できていないが、診療ガイドラインにおいてその使用が標準的である旨が記載されていることを考慮すると、海外での線維柱帯切除術施行時における本薬の有用性に関するエビデンスはすでに確立されていると考えられる。一方、日本人を対象とした線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験の結果は報告されておらず、また民族差による瘢痕形成の違いが濾過手術の成績に影響する可能性が報告されていること（Eye (Lond) 2005: 19; 243-52）に留意する必要があるものの、本剤の投与方法や作用機序、日本人を対象とした臨床試験成績に加え、国内の診療ガイドライン及び教科書の記載より、海外と同様に本邦においても線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することの有用性は一定程度確立されていると考えられること等から、今般提出された有効性及び安全性に関する公表文献に基づき、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、線維柱帯切除術施行時に本剤を使用するときの有効性について、以下のように説明している。

線維柱帯切除術は房水流出路となる強膜弁を作製し、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であり、眼圧下降を意図して実施されるが、術後に結膜下組織の瘢痕化により房水流出路が狭窄すると、手術の眼圧下降作用が減弱することが知られている。本薬は、手術部位に投与し、術後の瘢痕化による房水流出路の狭窄を抑制することで、手術により得られる眼圧下降作用を維持することを目的に使用されるため、有効性評価にあたっては眼圧下降作用が長期間維持されることが特に重要と考えた。

海外で実施された本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない（又はプラセボを使用した）線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献（文献 1～13）のうち、本薬群と本薬不使用群との間で、線維柱帯切除術の施行から 1～3 年後の眼圧の比較評価が可能であった試験は 11 試験（文献 1～11）であり、このうち線維柱帯切除術のみを施行した試験は 8 試験（文献 1～8）、白内障手術と線維柱帯切除術を同時に施行した試験は 3 試験（文献 9～11）であった。線維柱帯切除術のみを施行した 8 試験（文献 1～8）では、用法として例外的に術後に投与された 1 試験（文献 6）を除き、本薬群で本薬不使用群よりも術後の眼圧下降作用が長期間維持されるとの一貫した結果が得られている（表 7）。また、白内障手術と線維柱帯切除術を同時に施行した 3 試験（文献 9～11）では、本薬群で本薬不使用群よりも術後の眼圧下降作用が長期間維持される傾向にある又は同様と報告されており、少なくとも悪化すると結論した報告はなかった（表 7）。なお、白内障手術と線維柱帯切除術を同時に施行した試験のうち、術後眼圧の比較評価ができなかった 2 試験（文献 12 及び 13）では、手術の成功（術後眼圧コントロールのために追加処置が必要とならない状態）を指標に検討されており、被験者集団全

体では本薬群と本薬不使用群で顕著な差はないものの、リスク因子を有する部分集団においては本薬群で手術の成功割合が高いことが報告されている（表7）。

以上より、線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献において、本薬群では本薬不使用群と比較して術後の眼圧下降作用がより長期間維持されていることが概して確認されたことから、線維柱帯切除術施行時に本剤を使用するときの有効性は示されていると考える。なお、当該結論は、線維柱帯切除術施行時の本薬の使用は手術失敗のリスクを軽減させると結論付けたメタアナリシスの結果（表8）からも支持されている。

機構は、以下のように考える。

線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない線維柱帯切除術を対照とした海外前向き無作為化比較試験に関する公表文献において、概して本薬群では本薬不使用群と比較して術後の眼圧値が低く維持されており、手術や治療の成功割合といった指標からも本薬の有効性は支持されている（表7）。また、本邦において線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することの有用性は一定程度確立されていると考えられること（7.R.1 参照）も踏まえると、日本人患者において線維柱帯切除術施行時に本剤を使用するときの有効性は期待できる。

なお、線維柱帯切除術以外の濾過手術施行時の本剤の有効性については7.R.4 項で検討する。

7.R.3 安全性について

申請者は、緑内障手術施行時に本剤を使用するときの安全性について、以下のように説明している。

海外で実施された本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない（又はプラセボを使用した）線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献（文献1～13）における有害事象の発現状況（表7）から、本薬群でのみ発現していた有害事象は、主に眼内炎、低眼圧、低眼圧黄斑症、点状表層角膜炎、浅前房、角膜縁凹窩、漿液性脈絡膜剥離及び脈絡膜剥離であった。このうち、本薬の薬理作用からの予測性及び発現時のリスクの重大性等の観点から、特に①濾過胞炎・眼内炎、②低眼圧黄斑症、③白内障に関する注意喚起の内容について以下の検討を行った。なお、表7に示した試験以外に、文献23で2例（投与群不明）、文献24で5例、文献25で3例、本薬使用群において死亡例が報告されているが、いずれも本薬との因果関係の記載はなく、またこれら以外の重篤な有害事象の報告なかった。また、日本人を対象とした臨床試験（文献14～16）における有害事象の発現状況（表7）について、上記の海外臨床試験と大きな差異は認められなかった。

①濾過胞炎・眼内炎について

本薬は線維芽細胞増殖抑制作用を有することから、結膜に対する細胞毒性により濾過胞を菲薄化させ、濾過胞漏出及び漏出部位の感染のリスクを上昇させる可能性があり、濾過胞炎及び眼内炎のリスク因子の一つとして本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬の使用が報告されている（緑内障. 医学書院; 2004. p382-421）。特に眼内炎が発現した場合、早期に適切な診断及び処置が行われない場合、急激かつ不可逆的な視力の喪失や視機能の障害に繋がるおそれがある。したがって、添付文書において、本剤使用前に、眼部感染の予防のために、適切な抗菌薬の投与を行うこと、濾過胞炎、眼内炎等の事象を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導することを注意喚起する。

②低眼圧黄斑症について

本剤は手術による眼圧下降作用を長期的に維持させる目的で使用されるため、本剤使用により術後に過度な低眼圧が持続する可能性がある。低眼圧は視機能に影響がないこともあるが、継続的な低眼圧黄斑症となった場合には黄斑皺壁が形成され視力障害や歪視等の不可逆的な視機能障害に繋がるおそれがあるため、過度な低眼圧を来した症例では眼圧を回復させる必要があり、圧迫眼帯や自己血注入術等の処置を行う必要がある。したがって、添付文書において、本剤の使用により低眼圧が生じると低眼圧黄斑症を発現することがあるので、定期的な眼科的検査を行う旨を注意喚起する。

③白内障について

過剰濾過に伴う過剰な眼圧下降によって白内障発症又は進行を来す可能性があり、術後白内障のリスク因子の一つとして本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬の使用が報告されている(緑内障. 医学書院; 2004. p382-421)。またメタアナリシス(文献26)においても、本薬使用群と本薬不使用群との比較試験の結果から、本薬使用群で術後白内障のリスクが高いことが報告されている(リスク比 [95%信頼区間] : 1.8 [1.00, 3.22])。水晶体の混濁は非可逆的であり、白内障が発現した場合、視力障害を引き起こし、処置として手術による治療が必要となる。したがって、添付文書において、視力低下、かすみ目等があらわれた場合には眼科的検査を行い、適切な処置を行う旨を注意喚起する。

以上に加え、本剤は細胞障害性を有し、眼内に流入すると眼内組織の壊死等が生じるおそれがあり、また眼表面に残留すると角結膜上皮や強膜に障害を与えるおそれがあることを踏まえ、以下の点についても添付文書にて注意喚起する。

- 緑内障手術に関する十分な知識・経験のある眼科医のもとでのみ本剤を使用すること。
- 本剤が眼内に流入及び眼表面に残留しないよう、本剤使用後は医療用スポンジを確実に除去するとともに、日局生理食塩液等で留置部位及びその周辺を十分に洗浄すること。

機構は、以下のように考える。

今般提出された公表文献における有害事象の発現状況等を踏まえると、本剤投与にあたっては、主に濾過肺炎・眼内炎、低眼圧黄斑症及び白内障について注意する必要があるが、本邦において線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することの有用性は一定程度確立されていると考えられ(7.R.1 参照)、緑内障手術を施行する医師は上記事象を含めた術後の管理等について専門的な知識・経験を有していると考えられる。したがって、本剤の製造販売後も当該医師のもとでのみ使用されることを前提とすれば、添付文書において各事象に対する適切な注意喚起等を行うことで、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の使用が想定される緑内障手術の種類を説明した上で、効能・効果を「緑内障手術における手術補助」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内診療ガイドライン(文献29)において、緑内障に対するエビデンスに基づいた確実な治療法は眼圧下降であり、眼圧下降を達成するために、患者の状態に応じて、薬物療法、レーザー手術又は観血的手術を行うとされている。観血的手術のうち最も広く行われている手術は濾過手術であり、強角膜輪部等に小孔を形成し、前房と結膜下組織の間に新たな房水流出路を作製する手術である。濾過手術は、術

式により「線維柱帯切除術」、「チューブシャント手術（プレートのないもの）」、「チューブシャント手術（プレートのあるもの）」、「非穿線維柱帯切除術」等に分類される。このうち線維柱帯切除術は最も一般的な術式であり、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である。本薬は、線維柱帯切除術によって作製された房水流出路が、線維芽細胞等による創傷治癒によって狭窄することを抑制し、その結果として手術で得られた眼圧下降作用を維持する作用が期待されており、その有用性は公表文献から支持され、国内外において既に標準的な使用方法となっている（7.R.1 参照）。濾過手術のうち線維柱帯切除術以外の術式である、①チューブシャント手術（プレートのないもの）、②チューブシャント手術（プレートのあるもの）、③非穿孔性線維柱帯切除術については、それぞれ以下のように考える。

① チューブシャント手術（プレートのないもの）

チューブシャント手術（プレートのないもの）は、線維柱帯切除術の術式に準じて強膜弁を作製した後、チューブ状のデバイス⁷⁾を前房内に挿入し、房水を結膜下へ導き濾過胞を形成させることで眼圧を下降させる術式である。当該手術について、線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない手術を対照とした前向き無作為化比較試験に関する公表文献は確認できないが、本薬を使用したチューブシャント手術（プレートのないもの）を片群に有する前向き無作為化比較試験に関する公表文献（文献 16、24 及び 25）における有効性の結果の概要は表 7 及び表 10 のとおりであった。これらの 3 試験はいずれも本薬を使用した線維柱帯切除術群と本薬を使用したチューブシャント手術（プレートのないもの）群を比較する試験であり、本薬を使用したチューブシャント手術（プレートのないもの）の眼圧下降作用は、本薬を使用した線維柱帯切除術施行時と同様であったことから、線維柱帯切除術施行時と同様にチューブシャント手術（プレートのないもの）施行時における本薬の有効性も期待できると考える。

7) 本剤の承認申請時点で、チューブシャント手術（プレートのないもの）に使用するデバイスとして、「アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス」が本邦において承認されている。なお、本剤の承認申請後に「プリザーフロマイクロシャント緑内障ドレナージシステム」が本邦で承認された。

表 10 チューブシャント手術（プレートのないもの）に関する公表文献の概要

文献 ^{a)}	対象患者	投与群及び本薬の用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{b)}	被験 例数	有効性に関する記載の概要 ^{c)}
24	線維柱帯切除術 又は Ex-press イ ンプラント手術 を施行する緑内 障患者	線維柱帯切除術群 0.25 mg/mL を 1~2 分間留置 Ex-press インプラント群 0.25 mg/mL を 1~2 分間留置	線維柱帯切除 術群 61 例 Ex-press インプ ラント手術群 59 例	【有効性】 •眼圧値（術前、術後 24 カ月） 線維柱帯切除術群：26.4 ± 6.9、14.6 ± 7.1 mmHg Ex-press インプラント手術群：25.1 ± 6.0、14.7 ± 4.6 mmHg •治療の成功割合*（術後 24 カ月） 線維柱帯切除術群：79% Ex-press インプラント群：83% ※緑内障治療薬使用の有無にかかわらず眼圧が 5 mmHg 以上 18 mmHg 以下で追加の手術が不要であった被験者の割合。
25	線維柱帯切除術 又は Ex-press イ ンプラント手術 を施行する開放 隅角緑内障患者	線維柱帯切除術群 0.4 mg/mL を 2 分間留置 Ex-press インプラント手術群 0.4 mg/mL を 2 分間留置	線維柱帯切除 術群 31 例 Ex-press インプ ラント手術群 33 例	【有効性】 •眼圧値（術前、術後 1 年） 線維柱帯切除術群：22.0 ± 6.8、11.6 ± 4.5 mmHg Ex-press インプラント手術群：22.7 ± 10.3、11.3 ± 4.5 mmHg •治療の成功割合*（術後 1 年） 線維柱帯切除術群：完全成功 57%（17/30 例）、部分成功 90% （27/30 例） Ex-press インプラント手術群：完全成功 70%（21/30 例）、部分 成功 83%（25/30 例） ※以下の定義に該当する被験者の割合とされた。 完全成功：緑内障治療薬未使用で眼圧が 5~18 mmHg であり、 眼圧が術前より 20%以上下降した場合 部分成功：緑内障治療薬使用で眼圧が 5~18 mmHg であり、眼 圧が術前より 20%以上下降した場合

Ex-press インプラント：国内販売名「アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス」

a) 表 6 の文献番号と同一

b) 術中に本薬溶液を浸潤させたスポンジを手術部位（結膜下）の組織上に一定時間留置することで投与され、個々の試験の本薬溶液の濃度及び留置時間を表中に示した。

c) 眼圧値は個々の試験の観察期間のうち最も長期間の結果を示し、眼圧値は平均値±標準偏差で示した。また、治療の成功の基準を定義して解析されている試験についてはその概要も示した。

②チューブシャント手術（プレートのあるもの）

チューブシャント手術（プレートのあるもの）は、眼内に挿入するチューブ及び結膜下に留置するプレートから構成されるデバイス⁸⁾を用いて、房水をチューブを通してプレートに流出させ、プレート周囲に形成される結合組織の被膜を通して周囲組織に吸収させることで眼圧を下降させる術式である。当該手術について、線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない手術を対照群として含む前向き無作為化比較試験に関する公表文献における有効性の結果の概要は表 11 のとおりであり、これらの試験成績から、チューブシャント手術（プレートのあるもの）施行時に本薬を使用するときの有効性は示唆されていなかった。

8) 本剤の承認申請時点で、チューブシャント手術（プレートのあるもの）に使用するインプラントとして、「バルベルト 緑内障 インプラント」及び「アーメド緑内障バルブ」が本邦において承認されている。

表 11 チューブシャント手術（プレートのあるもの）に関する公表文献の概要

対象患者	投与群及び用法・用量 (使用濃度、留置時間) ^{a)}	被験 例数	有効性に関する記載の概要 ^{b)}	書誌事項
Ahmed イン プラント手術 を施行する緑 内障患者	本薬群 0.5 mg/mL を 5 分間留置 プラセボ群	本薬群 34 例 プラセボ群 26 例	【有効性】 •眼圧値（術前、術後 18 カ月） 本薬群：31.6 ± 9.5、14.9 ± 2.0 mmHg プラセボ群：35.4 ± 10.1、14.3 ± 2.0 mmHg •治療の成功割合*（術後 18 カ月） 本薬群：成功（1）59%、成功（2）62% プラセボ群：成功（1）61%、成功（2）67% ※以下の定義に該当する被験者の割合とされた。 成功（1）：緑内障治療薬使用の有無にかかわらず眼圧が 6～21 mmHg であった場合 成功（2）：眼圧が術前より 30%以上下降した場合	Ophthalmology 2004; 111: 1071-6
Ahmed イン プラント手術 を施行する緑 内障患者	本薬群 0.2 mg/mL を 3 分間留置 羊膜移植群 術後に羊膜を移植 本薬不使用群	本薬群 25 例 羊膜移植群 25 例 本薬不使用 群 25 例	【有効性】 •眼圧値（術前、術後 1 年） 本薬群：32.1 ± 9.9、約 15 mmHg ^{c)} 羊膜移植群：31.1 ± 11.3、約 15 mmHg ^{c)} 本薬不使用群：31 ± 9.4、約 15 mmHg ^{c)} •治療の成功割合*（術後 1 年） 本薬群：81.3% 羊膜移植群：78.6% 本薬不使用群：93.8% ※完全成功（緑内障治療薬未使用で眼圧が 6～21 mmHg に 下降したした場合）又は部分成功（緑内障治療薬を最大 で 2 剤使用し眼圧が 6～21 mmHg に下降した場合）の いずれかに該当する被験者の割合。	J Glaucoma 2016; 25: 415-21

Ahmed インプラント：国内販売名「アーメド緑内障バルブ」

- a) 術中に本薬溶液を浸潤させたスポンジ又は綿棒を手術部位（結膜下）の組織上に一定時間留置することで投与され、個々の試験の本薬溶液の濃度及び留置時間を表中に示した。
- d) 眼圧値は個々の試験の観察期間のうち最も長期間の結果を示し、眼圧値は平均値±標準偏差で示した。また、治療の成功の基準を定義して解析されている試験についてはその概要も示した。
- c) 公表文献中で数値が報告されていないため、図から読み取れた数字を示した。

一方、チューブシャント手術（プレートのあるもの）の術中に本薬及び術後に 5-FU を使用することの有効性を後方視的に検討した結果、術中に本薬及び術後に 5-FU を使用することで、過去の報告と比較して高い手術成功率が得られたとの報告もあった（Am J Ophthalmol 2008; 146: 276-84）。

なお、公益財団法人日本眼科学会より提出された要望書⁹⁾において、線維柱帯切除術における本薬の効果は再手術症例等の手術成績不良の難症例でより大きいと考えられており、本邦ではチューブシャント手術（プレートのあるもの）に用いられるデバイスの適応は、既存治療に奏功しない難治性の緑内障患者とされていることから、本邦では当該手術施行時にはほとんどの症例で線維柱帯切除術と同様に本薬が使用されている旨が記載されている。

以上から、本邦においてチューブシャント手術（プレートのあるもの）施行時に本薬が使用されている実態があると推察されるが、当該手術施行時に本薬を使用するときの有効性についてコンセンサスは得られておらず、現時点でその有効性は確立されているとはいえないと考える。

③非穿孔性線維柱帯切除術

非穿孔性線維柱帯切除術は、強膜弁下に一部の組織を切除し、前房に穿孔しない房水流出路を形成する術式である。当該手術は本邦では本薬を併用する手法で一時期広く行われていたが、長期的な眼圧下降効果が線維柱帯切除術に劣ることから、現在では限定的な症例のみに対して施行されている（医学のあゆみ 2017; 262: 927-31）。当該手術施行時における本薬の使用経験に関する公表文献は複数報告されているものの（あたらしい眼科 2001; 18: 985-9、眼科手術 2001; 14: 311-4、眼科手術 2002; 15: 121-4、臨

9) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000204271.pdf>（最終確認日：2022年9月5日）

床眼科 2003; 57: 445-7、日眼会誌 2004; 108: 103-9、Jpn J Ophthalmol 2007; 51 :34-40)、線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない手術を対照とした前向き無作為化比較試験に関するものではなく、当該手術施行時における本薬の有効性は現時点では確立されていないと考える。

その他として、線維柱帯切除術等の濾過手術後に、術部の癒着化等によって濾過胞が縮小し眼圧が再上昇した際に、針を用いて癒着部を剥離させ再度濾過を得る手技である濾過胞再建術（ニードリング）を施行する際に本薬を使用することも本邦で報告されているが（日眼会誌 2022; 126: 85-177、Jpn J Ophthalmol 2019; 32: 375-8）、現時点で当該手術施行時における本薬の有用性を示した公表文献は確認できないことから、当該手術施行時における本薬の有効性は現時点では確立されていないと考える。

以上より、本剤は緑内障手術である濾過手術及び濾過胞再建術（ニードリング）施行時に使用されることが想定されるため、効能・効果において「緑内障手術」と記載した上で、このうち「チューブシャント手術（プレートのあるもの）」、「非穿孔性線維柱帯切除術」、「濾過胞再建術（ニードリング）」施行時における本剤の有効性は確立されていないと考えることから、添付文書において、レーザー治療は本剤の適応とならない旨、並びにチューブシャント手術（プレートのあるもの）、非穿孔性線維柱帯切除術及び濾過胞再建術における本剤の有効性は確立していない旨を注意喚起する。加えて、本剤の使用目的は、手術で得られた眼圧下降作用をより長期間維持させるものであり、本剤単独で使用されるものではなく、手術の補助目的で使用されるものであることを踏まえ、本剤の効能・効果としては「緑内障手術における手術補助」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤は、手術によって作製された房水流出路が、線維芽細胞等による創傷治癒によって狭窄することを抑制し、その結果として手術で得られた眼圧下降作用を維持する作用が期待されており、7.R.1 項～7.R.3 項における検討結果を踏まえ、線維柱帯切除術施行時における本剤の有効性は期待でき、また安全性は許容可能である。

線維柱帯切除術以外の術式のうちチューブシャント手術（プレートのないもの）については、線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない手術を対照に本薬の有効性を検討した前向き無作為化比較試験に関する公表文献は確認できないが、国内外の複数の前向き無作為化比較試験において本薬を使用したときの手術成績（眼圧下降効果）は、本薬を使用した線維柱帯切除術施行時と同程度であったことが報告されている。また、チューブシャント手術（プレートのないもの）の術式は線維柱帯切除術に準じるものであり、濾過部位の癒着化を抑制し濾過胞を維持する必要性は線維柱帯切除術と同様であると考えられることも踏まえると、線維柱帯切除術施行時と同様に、チューブシャント手術（プレートのないもの）施行時においても本剤の有効性は期待できる。

一方、チューブシャント手術（プレートのあるもの）については、本邦において当該手術施行時に本薬が使用されている実態があると推察されるものの、前向き無作為化比較試験から本薬の有効性は示唆されておらず、また房水の濾過機序も線維柱帯切除術とは異なり、本薬により濾過部位の癒着化を抑制することの意義は必ずしも明確ではないことを踏まえると、現時点で本薬の有効性が期待できるとはいえない。また、非穿孔性線維柱帯切除術及び濾過胞再建術（ニードリング）については、期待される本薬の作用（房水流出路や濾過胞の癒着化の抑制）は線維柱帯切除術施行時と同様と考えられ、本邦にお

ける本薬の使用実態も推察されるものの、これら手術施行時における本薬使用に関するエビデンスは十分ではないことから、現時点で本剤の有効性が期待できるとは言いえない。

以上に加え、本剤は緑内障手術のうち濾過手術等の眼外法による観血的手術のみが適応になること、本剤の使用目的は、手術中に補助的に使用し、手術で期待する臨床効果（眼圧下降作用）をより長期間維持させるものであることを踏まえ、本剤の効能・効果は「緑内障観血的手術（眼外法に限る）における補助」とした上で、効能・効果に関連する注意として、線維柱帯切除術及びチューブシャント手術（プレートのないもの）以外の手術における有効性は確立されていない旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬を含む線維芽細胞増殖抑制薬を使用しない（又はプラセボを使用した）線維柱帯切除術を対照とした前向き無作為比較試験に関する公表文献（文献 1～13）のうち、1 試験（文献 6）を除く 12 試験では術中に本薬溶液を浸潤させたスポンジを手術部位（結膜下）の組織上に一定時間留置することで投与されていたことから、当該投与方法を推奨することが妥当と考えた。

その上で、使用する本薬溶液の濃度については、臨床試験成績に加え、海外の診療ガイドライン及び本邦における使用実態との一貫性も確保する観点から、以下の点を踏まえ、一律な濃度とはせず本薬 0.1～0.5 mg/mL の濃度幅で推奨することとした。

- 上記 12 試験について、使用された本薬溶液の濃度は 0.1～0.5 mg/mL の範囲であり、いずれの濃度においても本薬の有効性は示唆されていた（表 7）。
- 日本の診療ガイドライン（文献 29）では本薬濃度の記載はないものの、2020 年に実施された緑内障診療実態に関するアンケート調査結果において、チューブシャント手術（プレートのあるもの）以外の濾過手術施行時における本薬の使用濃度について、0.4 mg/mL と回答した医師が 79% と最も多く、0.5 mg/mL や 0.2 mg/mL と回答した医師もいたことが報告されており、医師により異なる濃度が用いられている実態がある（第 32 回日本緑内障学会（演題番号：JGS3-2）；2021）。
- 欧州診療ガイドライン（文献 28）において本薬を術中使用するときの濃度として 0.1～0.5 mg/mL と記載されており、また米国診療ガイドライン（文献 27）の本薬に関する記載の主たる根拠とされているメタアナリシスに関する公表文献（文献 26）において、解析に用いられた臨床試験での本薬濃度の範囲は 0.1～0.5 mg/mL であった。

また、本薬溶液を浸潤させたスポンジの手術部位への留置時間についても、臨床試験成績に加え、海外の診療ガイドライン及び本邦における使用実態との一貫性も確保する観点から、以下の点を踏まえ、一律な留置時間及び下限は設定せずに、5 分間を上限とすることのみを推奨することとした。

- 上記 12 試験において、本薬の留置時間は 0.5～5 分間の範囲であり、いずれの留置時間においても本剤の有効性は示唆されていた（表 7）。なお、文献 5 において、本薬 0.5 mg/mL を 3～5 分間留置した群では、0.5～1 分間留置した群と比較して、術後 3 カ月以降の低眼圧の発現割合が高い傾向にあったが、当該文献以外に、本薬の濃度と留置時間に依存して副作用の発現割合が高くなる傾向を示した報告は認められていない。
- 日本の診療ガイドライン（文献 29）では本薬の留置時間の記載はないものの、上述の緑内障診療実態に関するアンケート調査結果において、チューブシャント手術（プレートのあるもの）以外の濾過手術施行時における本薬の留置時間について、3 分間と回答した医師が 61% と最も多く、その他、

1.5 分間、2 分間、4 分間、5 分間以上と回答した医師もいたことが報告されており、医師により異なる留置時間が用いられている実態がある（第 32 回日本緑内障学会（演題番号：JGS3-2）；2021）。なお、当該調査結果から本邦の臨床現場では本薬の留置時間が 5 分超とされていることも想定されるが、上記 12 試験を含めた本薬の安全性が検討された公表文献（表 7）において本薬の留置時間として 5 分超を検討したものはなく、その安全性は不明であることから、本薬を 5 分超にわたって留置することは推奨できないと考えた。

- 欧州診療ガイドライン（文献 28）において本薬を術中使用するときの留置時間として 1～5 分間と記載されており、また米国診療ガイドライン（文献 27）の本薬に関する記載の主たる根拠とされているメタアナリシスに関する公表文献（文献 26）において、解析に用いられた臨床試験での本薬の留置時間は 1～5 分間であった。
- 留置時間の下限について、上記 12 試験のうち同一の本薬濃度が用いられた試験でも留置時間の下限は一律ではなく、また同一濃度で異なる留置時間を設定した 2 試験（文献 2 及び 5）において、有効性の観点から留置時間の影響は明確ではなかったことから、有効性が期待できる留置時間の下限を設定することは困難と考えた。

なお、上記のとおり推奨する本薬溶液の濃度及び留置時間は一律に設定しないが、臨床現場では強膜弁の厚さや線維化の進行度、副作用リスクの有無等の個々の患者の状態に基づき、本薬溶液の濃度及び留置時間が適宜調節されるものと想定している。

以上より、用法・用量において本薬溶液の濃度は 0.1～0.5 mg/mL とし、留置時間については 5 分間を上限とすることを推奨することは妥当と考える。なお、上記 12 試験では、医療用スポンジ等を用いて本薬を投与した後は生理食塩液等で洗浄されていたことから、当該投与方法を用法・用量に反映するため、用法・用量を以下のように修正する。

[用法・用量]

マイトマイシン C の 0.1～0.5 mg（力価）/mL 溶液として、医療用スポンジに浸潤させて、手術中に手術部位の組織上に接触させ用いる。なお、接触時間は 5 分間を上限とすること。

接触後は、日局生理食塩液等で十分に洗浄すること。

機構は、以下のように考える。

提出された主な公表文献（文献 1～16）における本薬の投与方法を考慮すると、本剤の投与方法として緑内障手術中に本薬溶液を浸潤させたスポンジを手術部位（結膜下）の組織上に一定時間留置し、その後日局生理食塩液等で洗浄することを推奨することは適切である。

その上で、使用する本薬溶液の濃度及び留置時間については、提出された主な公表文献（文献 1～16）では試験ごとに異なる濃度（0.1～0.5 mg/mL）及び留置時間（0.5～5 分間）が用いられており、このうち同一の留置時間で異なる濃度が検討された試験は 1 試験（文献 2）、同一の濃度で異なる留置時間が検討された試験は 2 試験（文献 2 及び 5）であったが、これら試験ではいずれも初回手術を施行する緑内障患者が対象とされており、瘢痕化リスクが高いと考えられる再手術を施行する緑内障患者等も含めて一律に推奨できる本薬溶液の濃度及び留置時間を設定できるほどのエビデンスは得られていない。したがって、主な公表文献で用いられた本薬溶液の濃度及び留置時間に加え、海外の診療ガイドラインの記載や本邦の使用実態等も考慮し、個々の患者の状態に基づき適宜調節されることを前提に、使用する本

薬溶液の濃度としては0.1～0.5 mg/mL、留置時間については5分間を上限とすることを推奨することは受入れ可能である。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.1 項及び7.R.3 項における検討結果を踏まえ、緑内障手術施行時における本剤の使用にあたり製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と考える。

7.R.7 低含量製剤の開発について

機構は、本剤は海外において抗悪性腫瘍剤として販売されている製剤であり、本申請効能・効果に使用する際に必要な本薬の量よりも過剰量が含有されていると考えられることから、より低含量の製剤を開発する予定について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の成書において、本薬の使用方法として、通常0.04% (0.4 mg/mL)、0.5 mLの本薬溶液を止血用スポンジに吸収させるとの記載があること(緑内障. 医学書院; 2004: p.382-421)、米国で承認されている本薬を有効成分とするキット製剤の添付文書では、本薬0.2 mgを1 mLに溶解して用いることとされていることを踏まえると、本申請効能・効果に対して本剤を使用する際に、1回の手術においてスポンジに浸潤させる溶液量は0.5～1 mLと想定されるが、本剤(2 mg 製剤)を用いて申請用法・用量に記載した濃度(0.1～0.5 mg/mL)の溶液を調製する場合の溶液量は4～20 mLとなる。

一方で、米国で承認されている本薬を有効成分とするキット製剤(本薬として0.2 mgを含有する製剤)は0.2 mg/mL以外の濃度に薬液を調製することができないため、本薬の溶液濃度として0.1～0.5 mg/mLとすることを推奨する本剤の申請用法・用量に即した使用には適さないと考える。また、複数濃度で調製可能な低含量製剤の新規開発を行う場合、新たに各種予備検討及び製剤安定性データの取得が必要となり、また製造設備の改良も必要になるため、開発に時間を要する。したがって、現時点で低含量製剤の開発を行うことは予定していないが、本剤製造販売後の医療現場における低含量製剤のニーズ及び海外での低含量製剤の開発の動向把握を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤(2 mg 製剤)は本邦において適応外で使用されてきた本邦既承認製剤(2 mg 及び10 mg)のうちの低含量の製剤と同一規格であり、本剤において過剰量が調製されることで臨床上的大きな問題が生じる可能性は低いと考えられることから、現時点では本薬の速やかな供給を実現するために本剤(2 mg 製剤)を臨床現場に提供することは受入れ可能である。しかしながら、本剤製造販売後の医療現場における低含量製剤のニーズ等の把握を行い、必要に応じて低含量製剤の開発を検討することが望ましい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請には GCP 実地調査の対象となる資料は提出されていないことから、GCP 実地調査は実施されていない。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の緑内障観血的手術（眼外法に限る）における補助に係る有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、緑内障手術時に手術部位の癒着抑制を目的に補助的に使用されるものであり、医療現場に提供する臨床的意義があると考えられる。また機構は、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年11月2日

申請品目

[販売名] マイトマイシン眼科外用液用 2 mg
[一般名] マイトマイシン C
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年1月31日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床データパッケージ及び有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 臨床的位置付け及び臨床データパッケージについて」における検討を踏まえ、海外での線維柱帯切除術施行時における本薬の有用性に関するエビデンスはすでに確立されており、本邦においても本薬の有用性は一定程度確立されていると考えられること等から、今般提出された公表文献に基づき、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。その上で機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」における検討を踏まえ、提出された公表文献から本薬の有効性が支持されていることを考慮すると、日本人患者において線維柱帯切除術施行時に本剤を使用するときの有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」における検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、主に濾過胞炎・眼内炎、低眼圧黄斑症及び白内障について注意する必要があるが、本邦において線維柱帯切除術施行時に本薬を使用することの有効性は一定程度確立されていると考えられ、緑内障手術を施行する医師は上記事象を含めた術後の管理等について専門的な知識・経験を有していると考えられることから、本剤の製造販売後も当該医師のもとでのみ使用されることを前提とすれば、添付文書において各事象に対する適切な注意喚起等を行うことで、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議では、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 濾過胞炎や眼内炎に関する注意喚起について、これら事象を示唆する初期症状が認められた場合には直ちに受診するよう患者に指導することに加え、濾過胞炎や眼内炎の主なリスク因子として知られている濾過胞壁の脆弱性に伴う濾過胞からの房水漏出についても注意喚起することが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、濾過胞からの房水漏出が認められる場合は、濾過胞炎や眼内炎が発現しやすくなるため、濾過胞からの房水漏出に注意する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は「緑内障観血的手術（眼外法に限る）における補助」とした上で、効能・効果に関連する注意として、線維柱帯切除術及びチューブシャント手術（プレートのないもの）以外の手術における有効性は確立されていない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議では、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、専門委員から、機構の考える効能・効果（案）について以下の意見が示された。

- ・ 現時点で実施されている眼内法による緑内障手術において本剤を使用する意義はないが、眼外法による緑内障手術のうち流出路再建術（眼外法）においても本剤を使用する意義はなく、効能・効果に眼外法に限る旨を明記すると、流出路再建術（眼外法）にも本剤の効果があるように解釈されるおそれがある。また、今後、緑内障手術の技術が進歩し、本薬の適応となる眼内法による術式が考案された場合、当該術式が本剤の効能・効果に含まれなくなってしまうことも考慮すると、効能・効果に眼外法に限る旨を明記しない方がよい。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

今後、本薬の適応となる眼内法による術式が考案される可能性を見据えて本剤の効能・効果に眼内法による緑内障手術を含めることは困難である。一方、効能・効果に眼外法に限る旨を明記することで、通常本剤を使用する意義がない流出路再建術（眼外法）にも本剤を使用する意義があるように解釈されることは望ましくない。また、本剤は緑内障手術に関する十分な知識・経験のある眼科医のもとで使用されることを前提に、添付文書において、本剤は眼内投与しない旨を注意喚起するとともに、線維柱帯切除術及びチューブシャント手術（プレートのないもの）以外の手術における本剤の有効性は確立されていない旨を注意喚起する予定である。以上より、効能・効果に眼外法に限る旨を明記する必要性は低い。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、機構は、効能・効果及び添付文書における効能・効果に関連する注意を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

緑内障観血的手術における補助

[効能・効果に関連する注意]

線維柱帯切除術及びチューブシャント手術（プレートのないもの）以外の手術における本剤の有効性は確立されていない。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」における検討を踏まえ、個々の患者の状態に基づき適宜調節されることを前提に、使用する本薬溶液の濃度としては0.1～0.5 mg/mL、留置時間については5分間を上限とすることを推奨することは受入れ可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたこと等を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

医療用スポンジに0.1～0.5 mg（力価）/mL マイトマイシン C 溶液を浸潤させて、手術中に手術部位の組織上に最大5分間留置した後、十分に洗浄する。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、緑内障手術施行時における本剤の使用にあたり製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することは適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.6 低含量製剤の開発について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.7 低含量製剤の開発について」に関する検討を踏まえ、本剤において過剰量が調製されることで臨床上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えられることから、現時点では本薬の速やかな供給を実現するために本剤（2 mg 製剤）を臨床現場に提供することは受入れ可能であるものの、本剤製造販売後の医療現場における低含量製剤のニーズ等の把握を行い、必要に応じて低含量製剤の開発を検討することが望ましいと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

緑内障観血的手術における補助

[用法・用量]

医療用スポンジに 0.1～0.5 mg (力価) /mL マイトマイシン C 溶液を浸潤させて、手術中に手術部位の組織上に最大 5 分間留置した後、十分に洗浄する。

以上

