

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

眼科用剤
眼科用マイトマイシンC製剤

マイトマイシン眼科外用液用 2mg

Mitomycin 2mg for Ophthalmic Topical Use

剤形	用時溶解眼科外用剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 瓶中日局マイトマイシン C 2mg（力価）
一般名	和名：マイトマイシン C（JAN） 洋名：Mitomycin C（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 12 月 23 日 薬価基準収載年月日：2023 年 5 月 24 日 販売開始年月日：2023 年 7 月 27 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本 IF は 2023 年 7 月作成の電子添文（第 1 版）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

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

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 吸収	28
5. 分布	28
6. 代謝	29
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	36
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37

11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	46
2. 有効期間	46
3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47

X I. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	50

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マイトマイシン C（以下、本薬または本剤）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 2mg、同注用 10mg）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）。

緑内障は本邦における失明原因の上位を占めている疾病であるが、緑内障の眼圧下降治療として、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瘢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、濾過部位の瘢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等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^{1~3)}、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かった。

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、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）。

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、本薬の製造販売承認申請が行われ、2022 年 12 月に「緑内障観血的手術における補助」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 「緑内障観血的手術における補助」として効能又は効果が承認された、本邦初の医薬品である。

（「I.1. 開発の経緯」の項参照）

2. 各種線維芽細胞において、増殖抑制作用が確認されている。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

3. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- ・ 重大な副作用：濾過胞炎、眼内炎、低眼圧黄斑症、白内障（いずれも頻度不明）
- ・ その他の副作用：結膜濾過胞漏出等の房水漏出、網膜出血・結膜出血等の血管反応、脈絡膜剥離・脈絡膜出血等の脈絡膜反応、低眼圧、視力低下、浅前房、角膜障害（いずれも頻度不明）

（「VIII.8. 副作用」の項参照）

3.製品の製剤学的特性

特記事項無し

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

「緑内障観血的手術における補助」における「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2022年12月に承認された。

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

マイトマイシン眼科外用液用 2mg

(2) 洋名：

MITOMYCIN 2mg for Ophthalmic Topical Use

(3) 名称の由来：

一般名（マイトマイシン C）に由来する。

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

マイトマイシン C（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Mitomycin C（JAN）, Mitomycin（INN）

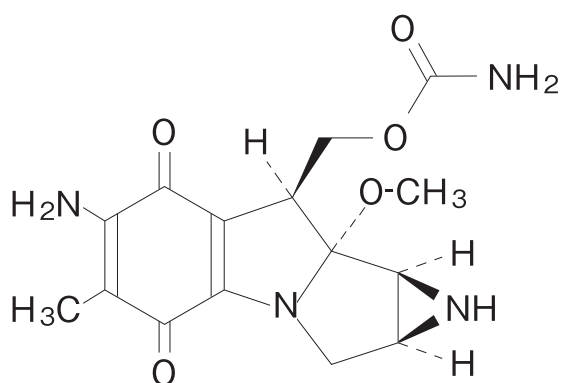
(3) ステム（s t e m）：

mito-：antineoplastics, nucleotoxic agents

-mycin：antibiotics, produced by *Streptomyces* strains

3.構造式又は示性式

化学構造式：



4.分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₈N₄O₅

分子量：334.33

5.化学名（命名法）又は本質

(1a*S*,8*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Amino-4,7-dioxo-8a-methoxy-5-methyl-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydroazirino [2',3' : 3,4] pyrrolo [1,2- α] indol-8-ylmethyl carbamate

6.慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : MMC, MIT 等

CAS 登録番号 : 50-07-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

性状：青紫色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶解性：*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

＜参考：「マイトマイシン注用 2mg・10mg」IF ※旧製剤の記載＞
なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当資料なし

＜参考：「マイトマイシン注用 2mg・10mg」IF ※旧製剤の記載＞
加熱すると 240℃付近で結晶形不変のまま徐々に暗褐色に変色する。300℃でも融解しない。

(5) 酸塩基解離定数：

$\text{pK}_a = 3.2 \sim 6.5^{(4)}$

(6) 分配係数：

n-Octanol/水、pH7.0

$\log P : -0.298 \pm 0.542$ (25℃)

(Calculated using Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02
(© 1994-2014 ACD/Labs))

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性：結晶の状態では常温で安定である。

安定性のまとめ

原薬マイトマイシン C

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	褐色のガラス瓶/ アルミラミネート袋	60 箇月	規格内
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH		2,3,6 箇月	規格内

測定項目：性状、確認試験、水分、pH、類縁物質、定量

3.有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方 マイトマイシン C の「確認試験」による

有効成分の定量法：日本薬局方 マイトマイシン C の「定量法」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

用時溶解眼科外用剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状：

外観：青紫色～灰色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：5.5～8.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液 5mL に溶解した場合）

(5) その他：

容器内は窒素置換している

無菌の有無：無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	マイトマイシン眼科外用液用 2mg
有効成分	1 瓶中に日局マイトマイシン C 2mg（力価）を含有する
添加剤	D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本品の力価は、マイトマイシン C ($C_{15}H_{18}N_4O_5$) としての量を質量（力価）で示す。

5.混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

6.製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

（マイトマイシン眼科外用液用 2mg）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	暗褐色バイアル/ ゴム栓/フリップ オフキャップ	24 箇月	規格内
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH		1,2,3,6 箇月	規格内

測定項目：性状（外観）、pH、純度試験 類縁物質、含量、水分、再調製時間、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、溶状（澄明性/色調）※、不溶性異物※

※:長期保存試験のみ

（マイトマイシン製剤 40mg*）

試験	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ²	褐色ガラスバイアル	規格内
		褐色ガラスバイアル/アルミ 箔 2 重包装	規格内
		褐色ガラスバイアル（ラベル 貼付）/不透明カートン （opaque carton）	規格内

測定項目：外観、含量、水分、pH、再調製時間、純度試験 類縁物質

*:本邦未発売

7.調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性（生理食塩水に溶解）

溶液の濃度	保存条件	保存時間	結果
0.1mg/mL 0.5mg/mL	20±5℃ 暗所	1,2,3,6, 24 時間	含量は 1 時間後では変化がなかったが、その後経時的に減少し、6 時間後に規格外になった。類縁物質は経時的に上昇し、6 時間後から規格外になった。その他の項目は全て規格内であった。

測定項目：外観、pH、含量、純度試験 類縁物質

【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤を生理食塩液で目的とする濃度に溶解し、溶解後は速やかに使用することが望ましい。
- 14.1.2 患者ごとに本剤の調製を行い、調製後の残液は廃棄すること。
- 14.1.3 本剤は細胞障害性を有する。調製及び使用の際は防護具（手袋等）を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹼及び多量の流水でよく洗い流し、粘膜に接触した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9.溶出性

該当しない

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

10 瓶

(3) 予備容量：

＜バイアル容量＞

マイトマイシン眼科外用液用 2mg：10mL

(4) 容器の材質：

バイアル（暗褐色）：ガラス、ゴム栓：プロモブチルゴム、

アルミキャップ：アルミニウム、樹脂キャップ：ポリプロピレン

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障観血的手術における補助

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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。

〔解説〕

本剤の有効性は、線維柱帯切除術及びプレートのないチューブシャント手術における使用において支持されるものであるため、それ以外の手術における本剤の有効性は確立していないため、それを明確にした。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説：

医療用スポンジに 0.1～0.5mg（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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠：

用法及び用量設定に関しては、主な公表文献^{5～20)}を参考にした。使用する本薬溶液の濃度及び留置時間については、主な公表文献^{5～20)}では試験ごとに異なる濃度（0.1～0.5mg/mL）及び留置時間（0.5～5 分間）が用いられていた。これに加え海外の診療ガイドライン^{2,3)}の記載や本邦の使用実態等も考慮し、設定した。（「V.5.(7) その他」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ：

該当しない

（本剤は、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、新たな臨床試験を実施することなく、緑内障観血的手術における補助の効能又は効果を取得した医薬品である）

(2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

比較試験

該当資料なし

2) 安全性試験：

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造
販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当資料なし

(7) その他：

無作為化比較試験に関する公表文献

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^{5~17)}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^{18~20)}の概要は以下のとおりであった。

表 1 無作為化比較試験に関する主な公表文献の概要

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																					
5)	線維柱帯切除術を施行する後期緑内障患者	本薬群 ・ 0.2mg/mL を 3 分間留置 プラセボ (P) 群	本薬群 ・ 14 例 P 群 ・ 14 例	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後 7～24 カ月） 本薬群：26.35±6.68、12.78±3.90mmHg プラセボ群：24.92±7.07、18.35±4.53mmHg ●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） ※完全成功（緑内障治療薬未使用で眼圧が 15mmHg 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 15mmHg 以下に下降した場合）に該当した被験者の割合 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><th></th><th>本薬群</th><th>プラセボ群</th></tr><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></table> 発現例数		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																							
6)	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（①群） ・ 0.2mg/mL を 2 分間留置 本薬群②（②群） ・ 0.2mg/mL を 4 分間留置 本薬群③（③群） ・ 0.4mg/mL を 2 分間留置 プラセボ (P) 群	①群 ・ 78 例 ②群 ・ 77 例 ③群 ・ 74 例 P 群 ・ 71 例	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後 12 カ月） ①群：28.1、約 12.2mmHg ^{d)} ②群：30.6、約 11.0mmHg ^{d)} ③群：30.9、約 12.1mmHg ^{d)} P 群：29.1、約 14.5mmHg ^{d)} ●治療の成功割合* ①群：79.4%（評価例数 63 例） ②群：83.3%（評価例数 54 例） ③群：85.7%（評価例数 49 例） P 群：72.7%（評価例数 55 例） ※眼圧が 18mmHg 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 【安全性】 ●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 P 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、①群 1.37 [0.54, 3.49]、②群 3.18 [1.35, 7.53]、③群で 2.17 [0.88, 5.39] であった																					

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}		
7)	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 ・ 0.1mg/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	【有効性】		
				●眼圧値（術前、術後 12 カ月） 本薬群：28.8±7.4、11.1±3.1mmHg 本薬不使用群：28.4±9.2、16.4±6.1mmHg		
				●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 18mmHg 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 18mmHg 以下に下降した場合）に該当した被験者の割合		
				【安全性】		
				●有害事象の発現状況		
					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 ^{*)}	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				
囊胞状濾過胞	1 (3.3)	2 (6.6)				
発現眼数（発現割合（%））						
*) 眼圧 5mmHg 未満が 7 日超持続						

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																																	
8)	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 ・ 0.4mg/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	【有効性】 ●眼圧値（術後平均 18 カ月）（術前の各群の眼圧値は未報告） 本薬群：12.5±3.2mmHg 本薬不使用群：19.6±6.1mmHg ●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 20mmHg 以下に下降した被験者の割合																																	
				【安全性】 ●有害事象の発現状況																																	
				<table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td></tr><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*)</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></table>		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*)	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*)	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)																																			
発現例数（発現割合（%））																																					
*)眼圧 5mmHg 以下																																					

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																								
9)	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	本薬群① (①群) ・ 0.5mg/mL を 0.5～1 分間留置	①群 ・ 50 例	【有効性】 ●眼圧値 (術前、術後 24 カ月) ①群：32.7±11.0、約 12.5mmHg ^{d)} ②群：30.2±9.9、約 13.0mmHg ^{d)} 本薬不使用群：29.7±10.9、約 17.0mmHg ^{d)} ●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、①群及び②群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、①群が最も高く、②群が最も低かった。 ※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 21mmHg 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 (6mmHg 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 【安全性】 ●有害事象 (低眼圧：眼圧 6mmHg 未満) の発現状況																								
		本薬群② (②群) ・ 0.5mg/mL を 3～5 分間留置 本薬不使用群	②群 ・ 38 例 本薬不使用群 ・ 36 例																									
				<table><tr><td></td><td>① 群</td><td>② 群</td><td>本薬不使用群</td></tr><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></table>		① 群	② 群	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)
	① 群	② 群	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)																									
発現例数/評価例数 (発現割合 (%))																												

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																															
10)	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 ・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	本薬群 ・26 例	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後 24 カ月） 本薬群：31.1±12.1、15.4±2.8mmHg 本薬不使用群：24.8±7.8、15.6±2.5mmHg ●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 22mmHg 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 22mmHg 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 21mmHg 超となった場合 【安全性】 ●有害事象の発現状況																															
		本薬不使用群	本薬不使用群 ・26 例		<table><tr><th></th><th>本薬群</th><th>本薬不使用群</th></tr><tr><td>評価例数</td><td>26</td><td>26</td></tr><tr><td>低眼圧^{*)}</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></table> 発現例数 *)少なくとも連続した 2 回の測定でいずれも 6mmHg 未満		本薬群	本薬不使用群	評価例数	26	26	低眼圧 ^{*)}	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
	本薬群	本薬不使用群																																	
評価例数	26	26																																	
低眼圧 ^{*)}	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	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																														
11)	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 ～ 0.4mg/mL を 2～3 分間留置 本薬不使用群	本薬群 ・ 25 眼 本薬不使用群 ・ 25 眼	【有効性】 ●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±3.9mmHg 本薬不使用群：28.10±3.14、16.1±5.1mmHg ※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 15mmHg 未満となった被験者の割合 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td></tr><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>濾過胞癬痕化</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></table> 発現眼数（発現割合（%））		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)	濾過胞癬痕化	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)																																
濾過胞癬痕化	1 (4)	6 (24)																																
白内障進行	1 (4)	1 (4)																																
角膜縁凹窩	1 (4)	0																																
12)	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 ・ 0.4mg/mL を 2.5 分間留置 本薬不使用群	本薬群 ・ 11 眼 本薬不使用群 ・ 11 眼	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後 20 カ月） 本薬群：30.2±3.4、12.7±3.6mmHg 本薬不使用群：31.3±3.5、17.8±5.5mmHg 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td></tr><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></table> 発現眼数（発現割合（%））		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)																																

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																								
13)	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 ・ 0.5mg/mL を 2.5 分間留置 プラセボ (P) 群	本薬群 ・ 36 例 P 群 ・ 35 例	【有効性】 ●眼圧値 (術前、術後 12 カ月) 本薬群 : 22.19±5.37、14.50±4.63mmHg P 群 : 20.34±5.18、17.15±5.21mmHg 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>P 群</td></tr><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^{*)}</td><td>2 (5.5)</td><td>0</td></tr></table> 発現例数 (発現割合 (%)) *)眼圧 6mmHg 以下が 3 カ月以上持続		本薬群	P 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 ^{*)}	2 (5.5)	0									
	本薬群	P 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 ^{*)}	2 (5.5)	0																										
14)	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 ・ 0.5mg/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	【有効性】 ●眼圧値 (術前、術後最終評価時点 ^{*)} 本薬群 : 20.8±6.5、13.9±5.0mmHg 本薬不使用群 : 20.2±6.3、14.1±4.4mmHg ※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 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td></tr><tr><td>評価眼数</td><td>81</td><td>93</td></tr><tr><td>遷延性低眼圧^{*)}</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></table> 発現例数 *)眼圧 6mmHg 未満が術後 9 カ月まで持続		本薬群	本薬不使用群	評価眼数	81	93	遷延性低眼圧 ^{*)}	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																										
評価眼数	81	93																										
遷延性低眼圧 ^{*)}	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																										

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																																										
15)	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 ・ 0.5mg/mL を 3.5 分間留置 プラセボ (P) 群	本薬群 ・ 14 例 P 群 ・ 15 例	【有効性】 ●眼圧値 (術前、術後 12 カ月後) 本薬群 : 18.4±2.7、12.6±1.0mmHg P 群 : 19.1±4.0、16.2±1.5mmHg 【安全性】 ●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><tr><td></td><td>本薬群</td><td>P 群</td></tr><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>後嚢部混濁</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></table> 発現例数		本薬群	P 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			後嚢部混濁	3	4	テノン嚢胞	2	3	眼内炎	1	0	低眼圧	0	1
	本薬群	P 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																																														
後嚢部混濁	3	4																																												
テノン嚢胞	2	3																																												
眼内炎	1	0																																												
低眼圧	0	1																																												
16)	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 ・ 0.5mg/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	【有効性】 ●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±4.9mmHg 再手術 (本薬群及び本薬不使用群合計) : 17.6±7.5、15.5±6.1mmHg ※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 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">初回手術</td><td colspan="2">再手術</td></tr><tr><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td><td>本薬群</td><td>本薬不使用群</td></tr><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^{*)}</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></table> 発現例数 *) 眼圧 6mmHg 未満が 1 カ月以上持続		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 ^{*)}	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 ^{*)}	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																																										

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																					
17)	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 ・0.5mg/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	【有効性】 ●眼圧値（術前）（術後の眼圧値は未報告） 本薬群：20.6±6.3mmHg 本薬不使用群：20.2±6.1mmHg ●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 20mmHg 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せずに目標眼圧値を達成した被験者の割合 【安全性】 （記載なし）																					
18)	線維柱帯切除術の再手術を施行する緑内障患者	本薬群 ・0.4mg/mLを5分間留置 5-FU 群 ・5-FU5mgを術後翌日より2週間で10回結膜下に注射	本薬群 ・17例 5-FU 群 ・15例	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後*） 本薬群：28.7±7.9、8.6±3.8mmHg 5-FU 群：32.1±9.5、15.0±7.8mmHg ※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 20mmHg 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 20mmHg 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 20mmHg 以下にコントロールできた場合 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬群</td><td>5-FU 群</td></tr><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></table> 発現例数（発現割合（%））		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)																							

文献	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																								
19)	線維柱帯切除術を施行する原発開放隅角緑内障患者	本薬 0.04mg/mL 群 ・ 0.04mg/mL を 5 分間留置 本薬 0.4mg/mL 群 ・ 0.4mg/mL を 5 分間留置	本薬 0.04 mg/mL 群 ・ 11 眼 本薬 0.4 mg/mL 群 ・ 11 眼	【有効性】 ●眼圧値（術前、術後最終来院時*） 本薬 0.04mg/mL 群：22.5±2.6、11.6±2.7mmHg 本薬 0.4mg/mL 群：23.8±2.7、9.9±3.7mmHg ※平均術後経過観察期間（本薬 0.04mg/mL 群 9.3 カ月、本薬 0.4mg/mL 群 10.5 カ月） ●手術の成功割合*（術後 12 カ月） 本薬 0.04mg/mL 群：72.7%（8/11 眼） 本薬 0.4mg/mL 群：100%（11/11 眼） ※外科的処置を必要せずに、術前眼圧が 24mmHg 超の場合は眼圧が 20mmHg 以下に下降した場合、又は術前眼圧が 24mmHg 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 【安全性】 ●有害事象の発現状況 <table><tr><td></td><td>本薬 0.04mg/mL 群</td><td>本薬 0.4mg/mL 群</td></tr><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></table> 発現例数（発現割合（%））		本薬 0.04mg/mL 群	本薬 0.4mg/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 0.04mg/mL 群	本薬 0.4mg/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	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(眼)数 ^{b)}	有効性及び安全性に関する結果の概要 ^{c)}																																				
20)	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 0.4mg/mL を 3～5 分間留置 Ex-press インプラント手術群 ・本薬 0.4mg/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	【有効性】 ●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±2.0mmHg Ex-press インプラント手術群：13.9±4.0mmHg ●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） ※緑内障治療薬使用の有無にかかわらず眼圧が 5～21mmHg 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																																				
				【安全性】 ●有害事象の発現状況																																				
				<table><tr><td></td><td>線維柱帯切除術群</td><td>Ex-press インプラント手術群</td></tr><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^{*)}</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></table>		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 ^{*)}	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 ^{*)}	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																																						
発現例数（発現割合（%）） *)眼圧 5mmHg 以下																																								

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) 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。

b) 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。

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。

d) 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。

メタアナリシスに関する公表文献

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 2 のとおりであった。

表2 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
21)	●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0.1～0.5mg/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。

a) 表1の文献^{5～8, 12, 14, 15)}を含む

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以下の通りである。

表3 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
2)	米国眼科学会	●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。
3)	欧州緑内障学会	●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0.1～0.5mg/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10～20mLの平衡塩類溶液を用いるとされている。

文献	発行元	記載の概要
1)	日本緑内障学会	●線維柱帯切除術において、濾過部位の癒着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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当化合物（化合物群）はない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用機序

マイトマイシン C (MMC) は、二重鎖 DNA への架橋形成を介して DNA の複製を阻害し細胞増殖抑制作用を示すと考えられている。ヒト緑内障患者結膜由来の線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、細胞増殖抑制作用を示した²²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

眼圧維持効果（ウサギ）

MMC は、ウサギ緑内障手術モデルを用いた *in vivo* 試験において、術部の細胞間弾性線維の肥厚、線維化及びコラーゲン産生を抑制し、術後の眼圧低下維持効果を示した²³⁾。

マウス線維芽細胞株に対する増殖抑制作用

マウス線維芽細胞株 3T3 に 0.1nmol/L から 1mmol/L の MMC を添加し、72 時間培養した。72 時間後の生細胞数を計測したところ、生細胞数は MMC が高濃度になるに従い減少し、無処理の場合に対して 50%の生存率を示すときの MMC 濃度は約 100nmol/L であった²⁴⁾。 (*in vitro*)

ウシ初代培養血管内皮細胞に対する増殖抑制作用

ウシ副腎から採取した血管内皮細胞に 0.1nmol/L から 1 mmol/L の MMC を添加し、72 時間培養した。72 時間後の生細胞数を計測したところ、生細胞数は MMC が高濃度になるに従い減少し、無処理の場合に対して 50%の生存率を示すときの MMC 濃度は約 100nmol/L であった²⁴⁾。 (*in vitro*)

ヒト初代培養線維芽細胞に対する増殖抑制作用

緑内障患者の手術中に上結膜からテノン囊を採取し、初代培養の線維芽細胞を調製し、0.00167 から 0.4mg/mL の MMC を 5 分間処理した。MMC 除去後に 24 時間の³H チミジンの取り込みによる細胞増殖能を評価し、無処理の場合と比較した。0.02 から 0.4mg/mL の範囲で MMC が高濃度になるに従い細胞増殖抑制作用を認め、0.4mg/mL では 90±4%の抑制活性を示した。0.4mg/mL の MMC を 1 分間処理した場合の抑制活性は 77±9%であった²²⁾。 (*in vitro*)

ウサギ緑内障手術モデルにおける MMC の効果

Dutch-belted ウサギ 8 例の強膜切除術中に、片目の結膜と強膜の間に 0.5mg/mL の MMC を、他方の眼には生理食塩液を浸したスポンジを 5 分間外用し、術後の眼圧低下維持効果を比較した。生理食塩液を処理した場合は術後 2 週間で眼圧が術前の値まで上昇したが、MMC を処理した場合は 6 週間後も手術後の眼圧を維持した。手術により形成された房水の流路を閉塞なく維持した平均日数は、生理食塩液及び MMC 処理でそれぞれ 8.1 ± 2.4 日及び 68.0 ± 20.8 日であった²⁵⁾。

雄性 New Zealand White ウサギ 10 例の結膜を切開し、5 例には 0.1mg/mL の MMC 又は生理食塩液を 0.2mL テノン嚢内に投与した。別の 5 例には、0.4mg/mL の MMC 又は生理食塩液を浸したスポンジを手術部位の強膜に 4 分間外用した。MMC を投与又は外用した後に生理食塩液で手術部位を洗浄し、前眼房にチューブを挿入し、房水が角膜に流れるよう留置した。術後 1 週間おきに 4 週間眼圧を測定した平均眼圧を比較したところ、MMC を外用した場合は、生理食塩液を外用した場合と比較して差は認められなかったが、テノン嚢内に投与した場合は生理食塩液を投与した場合より低かった。病理検査において、MMC を投与又は外用いずれの場合も、生理食塩液と比較して術部の細胞間弾性線維の肥厚、線維化及びコラーゲン産生の抑制傾向を示した。(in vivo)

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

本剤の 0.2mg（力価）/mL 溶液を結膜局所に 60 秒間塗布後に平衡塩溶液で洗浄したとき、塗布後 30 分以内に採取された血中マイトマイシン C（MMC）濃度は定量下限（0.25ng/mL）未満であった²⁶⁾（外国人データ）。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当しない

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4.吸収

「Ⅷ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考：動物試験の結果>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに低用量の MMC を単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においても血漿中未変化体濃度は二相性の推移を示し速やかに減少した^{27~30)}。

5.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考：マウス>

マウスに MMC8mg/kg を静脈内投与した時、脳では検出されなかった³¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット>

妊娠ラット（Sprague Dawley 系）に MMC を 2mg/kg の用量で単回静脈内投与し、血漿中の未変化体濃度を HPLC^{※1} 法で測定した。血漿中未変化体濃度の AUC^{※2} は胎児（4 例）では母体（6 例）の 6.4%であった³²⁾。

※1:高速液体クロマトグラフ、※2:生体試料中薬物濃度－時間曲線下面積

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考：動物試験の結果>

マウスに MMC を単回静脈内投与したとき組織中薬物濃度は血清中薬物濃度よりも概して低値であった³¹⁾。またラットにおいて胎児の血漿中未変化体濃度は母体のそれよりも低値であった。したがって、本剤の組織移行性は低いと考えられた³²⁾。

ウサギの眼に MMC を適用したとき、塗布量及び投与量が多く、接触時間が長いとき、組織中未変化体濃度は増大する傾向を示した。血漿と同じく、眼の組織からも未変化体の消失は速やかであった^{33, 34)}。

(6) 血漿蛋白結合率：

MMC 濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
0.1	12.8
1.0	9.4
10.0	8.4

平衡透析法 (n=3)

透析条件：37℃, 3 時間、0.2mol/L 等張リン酸塩緩衝液 (pH7.2)

6.代謝

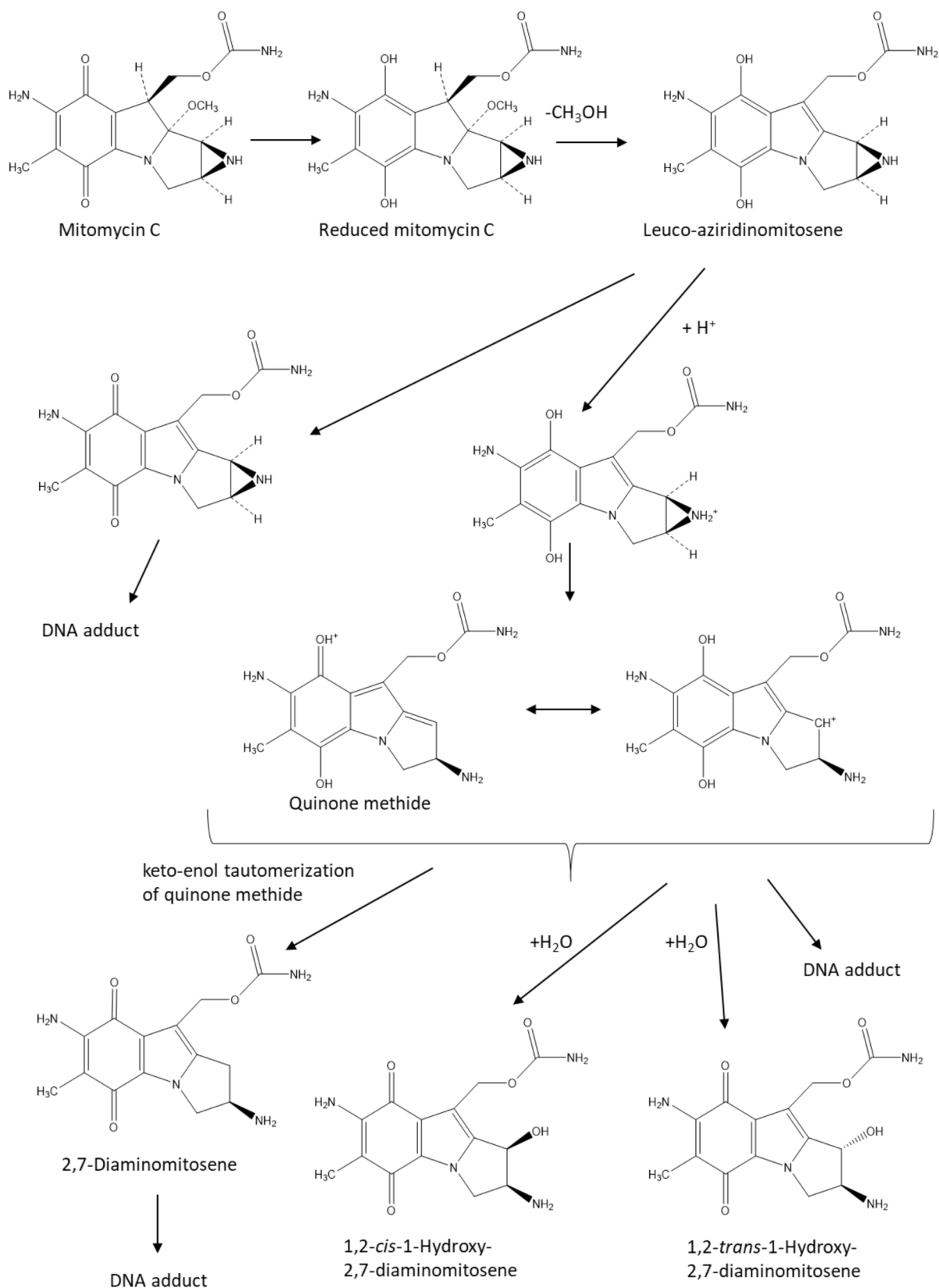
(1) 代謝部位及び代謝経路：

<参考：代謝部位>

主に肝臓。ヒト組織ホモジネートによる MMC の不活性化は、肝、腎で最も強く、脳、心、脾、小腸等で中等度の強さで生じた。骨髄を含む他の正常組織や腫瘍組織ではほとんど不活性化されなかった^{31, 35, 36)}。

<参考：In vivo 代謝>

ヒトにおいて、MMC の代謝は下記のような経路であると考えられている^{37, 38)}。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

＜参考：代謝酵素の同定＞

ヒトにおいてMMCの代謝はキノンの還元反応に始まり、この反応には cytochrome P-450 reductase、xanthine oxidase、cytochrome b5 reductase、DT-diaphorase 及び xanthine dehydrogenase が寄与すると考えられている³⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

＜参考：ラット＞

ラット Hirosaki 腹水肉腫細胞株をラットに腹腔内投与し（1～4 例/群）、翌日から、0.004、0.02、0.1 及び 0.5mg/kg の MMC、又は 0.4、2、10 及び 50mg/kg のその代謝物である 1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes（1,2-cis-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes 及び 1,2-trans-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes 混合物）を 1 日 1 回 7 日間腹腔内投与した。用量は、各々の LD₅₀*をもとに公比 5 で除して設定した。投与 20 日後の生存個体数を比較したところ、最低用量投与群では腫瘍増殖により投与 20 日後までに 3 例中 3 例死亡したが、MMC は 0.02 及び 0.1mg/kg 投与群で、1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes は 2 及び 10mg/kg 投与群で投与したすべての個体において延命効果が認められた。なお、MMC 又は 1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes のいずれを投与した場合も、最高用量群では毒性発現のため全個体が死亡（各 4 例中 4 例又は 1 例中 1 例）した³⁹⁾。

※：Lethal Dose 50（50%致死量）

7.排泄

癌患者に MMC10～30mg/body を one shot 静注後 4 時間までに尿中へ排泄された未変化体は 4.3～8.8%であった⁴⁰⁾。

また、癌患者に MMC6～20mg/m² を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率は 8.1%であった⁴¹⁾（外国人データ）。

＜参考：動物試験の結果＞

MMC をマウス、ラット、ウサギ及びイヌに単回静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率はいずれの動物種においても投与量の 19%以下であった。いずれの動物種でも本剤の消失における尿中未変化体排泄の寄与は小さいことが示唆された。加えて、ラットにおいては MMC を単回静脈内投与したとき胆汁及び糞中には未変化体はほとんど認められず、本剤の消失における胆汁及び糞中未変化体排泄の寄与は小さいことが示唆された。これらの知見に加え、ラットにおいて *in vivo* 代謝が認められていることから、本剤の消失においては代謝の寄与が大きいと考えられる^{42, 28, 43, 29, 30)}。

8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9.透析等による除去率

＜参考：「マイトマイシン注用 2mg・10mg」インタビューフォーム＞

血液透析：MMC10mg を透析中に肝動注あるいは静脈内投与した時、透析液中に MMC が確認されたことから、MMC は透析によって除去されると推察されている⁴⁴⁾。除去率は不明である。

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。本剤使用後に、濾過胞炎、眼内炎等が発現することがあり、特に濾過胞からの房水漏出が認められる場合は、これらの事象が発現しやすくなる。濾過胞からの房水漏出に注意するとともに、濾過胞炎や眼内炎を示唆する症状（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。〔11.1.1 参照〕

8.3 低眼圧黄斑症が発現することがあるので、定期的な眼科的検査を行うとともに、低眼圧黄斑症を示唆する症状（視力低下、変視症等）が認められた場合には、受診するよう患者に指導すること。〔11.1.2 参照〕

8.4 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ため、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、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。〔14.2.2 参照〕

〔解説〕

副作用のうち、特段注意喚起が必要な事項を本項に記載した。また、用法及び用量に記載の濃度・接触時間を超えないように注意喚起した。

8.2 〔Ⅷ.8.(1)〕の項参照]

8.3 〔Ⅷ.8.(1)〕の項参照]

8.4 〔Ⅷ.11〕の項参照]

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

設定されていない

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、本剤使用前に妊娠の有無を確認すること。動物実験（ラット）では、早期死亡胎児（胚）数の増加が認められている。〔9.5、15.2.1 参照〕

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット）では、精細胞の減少や早期死亡胎児（胚）数の増加が認められている。〔15.2.1 参照〕

〔解説〕

本剤はハザードとして遺伝毒性や催奇形性を有する薬剤であることから設定した。本剤を眼局所に使用した際の精液中や胚・胎児への移行の有無は不明であり、また眼から投与したときの薬物濃度推移は測定されていないため不明である。そのため本剤使用後に避妊を行うべき具体的な期間を設定することは困難であるが、参考情報を以下に示す。

＜参考＞

米国で発売されている同一成分の眼用キット製剤の添付文書では、製剤の使用後及び使用後1週間は授乳しないよう女性患者へ助言する旨が注意喚起されている。1週間はマイトマイシンCの消失相における血漿中消失半減期の200倍以上に相当する。

9.4.1 〔Ⅷ.6.(5)〕、〔Ⅷ.12.(2)〕の項参照]

9.4.2 〔Ⅷ.12.(2)〕の項参照]

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

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こと。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対するリスクについて十分に説明すること。短時間に眼局所に適用した際の、胚・胎児への移行の有無は不明である。妊娠ラットに腹腔内又は静脈内投与した動物実験で、胎盤を介して胎児に移行し、死亡胎児（胚）数の増加及び生存胎児体重の減少のほか、脳ヘルニア、開眼、無尾、腹腔内破裂、頭蓋血腫、臍ヘルニア、脊髄破裂等の催奇形作用が認められている。[9.4.1 参照]

【解説】

本剤はハザードとして遺伝毒性や催奇形性を有する薬剤である。短時間に眼局所に使用した際の胚・胎児に対する曝露は不明であり、本剤使用によるリスクが考えられる。この点を十分考慮したうえで、妊婦においては失明回避を目的にやむを得ず早急に眼圧下降の治療を優先する必要がある、かつ代替治療を選択できず本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう、注意喚起をすべく設定した。やむを得ず妊婦に対して本剤を使用する際は、医師は慎重に判断し、患者へ胎児へのリスクを十分に説明し、患者と話し合った上で使用される必要がある。

【Ⅷ.6.(4)】の項参照

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

本剤使用後一定期間は授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明である。[15.2.1、15.2.2 参照]

【解説】

本剤は遺伝毒性や発がん性を有するため、哺乳中の児への影響が懸念されることから設定した。本剤を眼から投与したときの薬物濃度推移及び本剤の乳汁中への移行は測定されていないため不明であり、授乳中の本剤使用に関する安全性は確立していない。本剤使用後に授乳を避けるべき具体的な期間の設定は困難であるが、参考情報を以下に示す。

<参考>

米国で発売されている同一成分の眼用キット製剤の添付文書では、製剤の使用及び使用後 1 週間は授乳しないよう女性患者へ助言する旨が注意喚起されている。1 週間はマイトマイシン C の消失相における血漿中消失半減期の 200 倍以上に相当する。

【Ⅷ.12.(2)】の項参照

(7) 小児等：

設定されていない

(8) 高齢者：

設定されていない

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

8.副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 濾過胞炎、眼内炎（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.2 低眼圧黄斑症（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.3 白内障（頻度不明）

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、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

米国で発売されている同一成分の眼用キット製剤の添付文書を参考に、国内外での文献報告における副作用及び本剤の機序を踏まえ、注意喚起が必要な副作用とその処置について記載した。

11.1.1 「Ⅷ.5」の項参照]

11.1.2 「Ⅷ.5」の項参照]

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	頻度不明
眼部	結膜濾過胞漏出等の房水漏出、網膜出血・結膜出血等の血管反応、脈絡膜剥離・脈絡膜出血等の脈絡膜反応、低眼圧、視力低下、浅前房、角膜障害

〔解説〕

米国で発売されている同一成分の眼用キット製剤の添付文書を参考に、国内外での文献報告における副作用及び本剤の機序を踏まえ、注意喚起が必要な副作用とその処置について記載した。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を生理食塩液で目的とする濃度に溶解し、溶解後は速やかに使用することが望ましい。

14.1.2 患者ごとに本剤の調製を行い、調製後の残液は廃棄すること。

14.1.3 本剤は細胞障害性を有する。調製及び使用の際は防護具（手袋等）を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹼及び多量の流水でよく洗い流し、粘膜に接触した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 本剤使用後は、医療用スポンジ片を確実に除去し、適切に廃棄すること。

14.2.2 眼内投与しないこと。眼内に投与した場合は、角膜壊死、網膜壊死及び毛様体萎縮に至ることが報告されている。[8.4 参照]

〔解説〕

本剤調製時を含む使用時の取り扱い注意事項を列挙した。

14.2.2 [「Ⅷ.5」の項参照]

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤使用後の術後晩期合併症として、濾過胞関連感染症の報告がある。

〔解説〕

既知情報を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性試験で復帰突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が認められている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

15.2.2 ラットに腹腔内投与したときに腹膜肉腫が発生したとの報告がある。[9.6 参照]

〔解説〕

既知情報を記載した。

15.2.1 〔Ⅷ.6.(4)〕、〔Ⅷ.6.(6)〕の項参照]

15.2.2 〔Ⅷ.6.(6)〕の項参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

中枢神経系⁴⁵⁾

0.04～4 又は 6mg/kg の MMC を静脈内投与したマウスにおいて、自発運動、抗痙攣作用、筋弛緩作用及び鎮痛作用は認められなかった。0.04～4mg/kg の MMC を静脈内投与したラットの体温に対する作用及び 1mg/kg の MMC を静脈内投与したウサギの脳波に対する作用は認められなかった。

呼吸系⁴⁵⁾

6mg/kg の MMC を静脈内投与したイヌにおいて、呼吸に対する作用は認められなかった。

心・血管系⁴⁵⁾

2mg/kg の MMC を静脈内投与したイヌにおいて、ノルアドレナリン、アセチルコリン及びヒスタミンの血圧反応に対する作用は認められなかった。30µg/mL の MMC を *in vitro* で処理したモルモットの摘出心房標本において、心房収縮に変化は認められなかったが、心拍数にごく軽度の減少が認められた。

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験

ウサギにおける毛様体に対する MMC の作用⁴⁶⁾

雌性有色 chinchilla bastard ウサギの結膜を切開して強膜に 0.05～1.0mg/mL の MMC を浸したスポンジを直接外用し、28 日まで毛様体上皮細胞を病理検査で観察したところ、MMC の処置濃度に応じた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。房水を産生する毛様体上皮に対する影響により、房水が減少して眼圧が低下する可能性があると考えられた。

その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

各投与経路の単回投与毒性試験における LD₅₀ を下記に示す。マウス、ラット、ウサギ及びイヌでは被毛粗剛、軟便、下痢、削瘦、衰弱が投与後 3 日頃から、死亡が主に投与後 3 日から 10 日の間に認められている⁴⁷⁾。

LD₅₀ (mg/kg) 一覧

動物種	雌雄	静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス	雄	4.3	8.4	5.6	53.5
	雌	6.7	8.4	8.7	63.3
ラット	雄	3.1	5.0	3.6	67.4
	雌	2.5	4.7	3.2	45.5
ウサギ	雄	3.4	ND	ND	ND
	雌	3.5	ND	ND	ND
イヌ	雄	0.72	ND	ND	ND
	雌	0.70	ND	ND	ND

ND = Not determined

(2) 反復投与毒性試験：

ラットを用いた 30 日間腹腔内反復投与毒性試験⁴⁷⁾

1 日 1 回 30 日間、0.04、0.16、0.32mg/kg の MMC をラットに腹腔内反復投与した。0.04mg/kg 以上で胸腺、脾臓の重量減少、0.16mg/kg 以上で体重、摂餌量及び飲水量の減少、死亡が報告されている。一般状態観察においては、立毛、被毛粗剛、消瘦、衰弱、腹水貯留及び浮腫がみられる。また、AST、ALT、BUN 及び NPN の増加、ALP の減少及び休薬後の増加、肝細胞の萎縮、変性及び壊死、クッパー細胞の腫大、尿細管上皮の変性、糸球体の変化（メサングウム及び内皮細胞の変性、基底膜の肥厚）、睪丸重量の減少を認める。また、精原細胞、精母細胞、精細胞は変性又は減少し、巨細胞化や精子低形成も認められ、0.32mg/kg では赤血球数、白血球数、血小板数及び骨髓細胞の減少、腺胃における胃腺の減少、腺腔拡張、腺上皮の軽度な異型化、粘膜固有層の出血、浮腫並びに細胞浸潤を認める。

イヌを用いた 30 日間腹腔内反復投与毒性試験⁴⁷⁾

1 日 1 回 30 日間、0.05、0.2mg/kg の MMC をイヌに静脈内反復投与した。0.05mg/kg 以上で出血、骨髓細胞の減少、AST 及び ALT の増加、ALP の減少及び休薬後の増加、肝細胞の萎縮、変性及び壊死、クッパー細胞の腫大がみられる。0.05mg/kg では 15 回投与以降に白血球数、30 回投与以降に赤血球数と血小板数の減少がみられる。0.2mg/kg では摂餌量及び体重の減少、動作不活発等の一般状態が悪化し、11 日目までに全例が死亡した。また、尿細管上皮の変性、胃、小腸及び大腸において小出血巣や腺腔の拡張、肺の広範な出血と肺胞上皮の変性を伴った肺胞壁の限局性の肥厚、胸腺細胞の減少がみられる。

(3) 遺伝毒性試験：

【In vitro 遺伝毒性試験】

細菌を用いた復帰突然変異試験⁴⁷⁾

Salmonella typhimurium の TA-92 株及び TA-94 株を用いて、0.01～500µg/plate の MMC を処理した。TA-92 株では 0.5µg/plate 以上、TA-94 株では 0.1µg/plate 以

上で陽性を示す。また、S-9mix*の添加により復帰突然変異誘発作用は減弱し、TA-92 株、TA-94 株ともに 1 μ g/plate 以上で陽性を示す。

※：肝臓ホモジネート 9000 $\times$ g 上清分画に補酵素等を加えたもの

Chinese hamster lung 細胞を用いた染色体異常誘発試験⁴⁷⁾

Chinese hamster lung 細胞に 0.1、0.2、0.4 μ g/mL の MMC を処理した。0.2 μ g/mL 以上で明らかな染色体異常細胞数の増加が認められるが、S-9mix を添加した群では染色体異常誘発作用は認められなかった。

【In vivo 遺伝毒性試験】

マウスを用いた染色体異常誘発試験⁴⁸⁾

CF#1 雄マウスに 0.1～5mg/kg の MMC を腹腔内に単回投与した。投与 24 時間後、精原細胞（3 例/群）及び骨髄細胞（5 例/群）の染色体を観察した。いずれの系でも染色体異常を有する細胞が用量依存的に増加した。

マウスを用いた骨髄小核試験⁴⁷⁾

マウスに 1.5mg/kg の MMC を静脈内単回投与又は 3mg/kg の MMC を腹腔内単回投与し、骨髄小核試験を実施した。多染性赤血球 1000 個中、小核を有する多染性赤血球が対照群では平均 0.8～2.7 個であるのに対し、MMC 投与群では平均 31～58 個であった。

マウス優性致死試験⁴⁸⁾

CF#1 雄マウスに 1.0、2.0、3.0mg/kg の MMC を腹腔内に単回投与し、投与 1～7 週間後に無処理の雌と交配させた。妊娠した雌を妊娠 13 日に開腹し、卵巣と子宮を摘出して卵巣については妊娠黄体数を、子宮については着床数、生存及び死亡胎児数を調べた。3.0mg/kg 投与群の妊娠率は投与 1 週後に交配した群で対照群より低い値を示し、5、6 週後に交配した群では 60%台に低下している。また、着床前卵死亡率の増加、着床数及び生存胎児数は経時的に減少し、投与 6 週で着床前卵死亡率は最高値を、着床数及び生存胎児数は最低値を示している。投与 3 又は 6 週後に交配した群の 3 日目胚で小核出現頻度の増加が報告されている。

(4) がん原性試験：

MMC は、国際がん研究機関による発がん性を有する物質分類として、ヒトに対する発がん性が疑われる化学物質（グループ 2B）に分類されている。全身曝露される投与経路で実施された試験の成績概要は以下の通りである。

Swiss Webster 系マウス（雌雄、各 25 匹/群）に 0.25～0.5mg/kg の MMC を週 3 回 6 ヶ月間腹腔内投与し、投与終了から 12 ヶ月後に剖検したが、腫瘍発生は認められなかった。一方、SD 系ラット（雌雄、各 25 匹/群）に 0.038～0.15mg/kg の MMC を週 3 回 6 ヶ月間腹腔内投与し、12 ヶ月後に剖検したところ、雌雄ともに病理組織学的検査を実施したほぼ全例で腹膜肉腫が発生した⁴⁹⁾。

しかしながら、本剤の用法及び用量は、単回の眼局所投与であり、接触時間は最大 5 分間、処置後十分な洗浄が行われることから、MMC が全身曝露される可能性は小さいと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験：

全身曝露される投与経路で実施された試験の成績概要は以下の通りである。

器官形成期投与試験⁴⁵⁾

生後 10 週齢の Wistar-SLC 雌ラット 1 群 30 匹に、3、6、11、33、100 及び 300µg/kg の MMC を妊娠 7～17 日目までの 11 日間腹腔内投与し、1 群の 20 匹は妊娠 20 日目に胎児を摘出して胎児検査を行い、残りの 10 匹は自然分娩させて、得られた新生児は生後 42 日目まで生育して新生児検査を行った。母体に明らかな影響が認められない 33µg/kg 以下の反復投与では、いずれの投与群においても奇形発生増加は認められなかった。しかし、100µg/kg 以上の投与群の胎児において胎児重量の減少及び骨化遅延、300µg/kg 投与群の胎児において骨格変異の増加が認められた。また、新生児の機能発育に関しては、感覚・運動機能には異常を認めなかったが、雌の膈開口率の低下が 300µg/kg 投与群で有意に認められた。

妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴⁵⁾

Wistar-SLC ラットを 1 群雌雄各 20 匹用い、3、6、11 及び 33µg/kg の MMC を、雄は生後 5 週齢から交配前 60 日間、雌は生後 8 週齢から交配前 14 日間と妊娠 7 日目まで投与し、交配前の投与終了時点で雌雄を交配させて、妊娠の成立及び維持と胎児に対する影響を検査した。

その結果、親動物においては、33µg/kg 投与群の雌雄に軽度な体重増加抑制を認めたが、死亡動物はなく、また、いずれの投与群にも交配率及び妊娠率の低下は認められなかった。胎児検査においては、33µg/kg 投与群に早期死亡胎児（胚）数の増加、生存胎児数（総数）の減少傾向と母体当りの生存胎児数の減少が認められた。しかし、奇形の発生増加は認められなかった。

催奇形性試験⁴⁵⁾

生後 10 週齢の Wistar-今道系雌ラットを 1 群 5～10 匹用い、MMC は 0.5 及び 1mg/kg を妊娠 7～13 日目の間に腹腔内又は静脈内へ単回投与して、外形異常を指標に催奇形性を検討した。1mg/kg を腹腔内又は静脈内へ単回投与することで、対照群に対し有意な外形異常の発生頻度が増加した。また、その感受期は妊娠 8 日目にあること、死亡胎児（胚）数の増加及び生存胎児体重の減少は、腹腔内投与に比べると静脈内投与の方が強い傾向にあることがわかった。また、死亡胎児（胚）数の増加及び生存胎児体重の減少は、妊娠 7～9 日目に強く、以後漸減するが、妊娠 13 日目に再び強くなる傾向も認められた。発生した奇形の種類としては、脳ヘルニア、開眼、無尾、腹腔内破裂、頭蓋血腫、臍ヘルニア、脊髄破裂等で、脳ヘルニアと頭蓋血腫の発生頻度が高かった。

生殖発生毒性試験のまとめ

以上のように、MMC は、遺伝毒性を有し、発がん性も疑われることから、妊娠期に全身曝露した場合には、妊娠及び胎児に影響があるものと考えられる。しかしながら、本剤の用法及び用量は、単回の眼局所投与で、接触時間は最大 5 分間、処置後十分な洗浄が行われることから、MMC が全身曝露される可能性は小さく、体内に移行した場合においても、微量であると考えられる。

(6) 局所刺激性試験：

ウサギを用いた局所刺激性試験⁴⁷⁾

0.01～0.4mg/mL の MMC を 0.2mL/body でウサギに筋肉内又は皮下单回投与した。0.1mg/mL 以上の外側広筋注で 2 日目に広範な充出血と比較的強い刺激性を認めるが、7 日目には回復傾向が報告されている。0.4mg/mL 皮下注で強い刺激性と広範な皮下の充出血、浮腫を認め、0.1mg/mL でも比較的強い刺激性を認めるが、0.05mg/mL ではわずかな出血のみで、0.01mg/mL では刺激性は報告されていない。

【眼の各組織に対する毒性試験】

眼組織の各種細胞を用いた試験

ウシ線維柱帯細胞に 0.01、0.1、1、10、100 μ g/mL で MMC を最大 7 日間処理し、透過型電子顕微鏡による観察とアポトーシス誘導を評価している。100 μ g/mL で処理 2 日後に約半数 (46.3%) の細胞が、3 日後にはほぼすべての細胞がアポトーシス様の形態を示し、10 μ g/mL では処理 6 日後までにほぼすべての細胞がアポトーシス様の形態を示すことが報告されている。0.1、1 μ g/mL の MMC では処理 7 日後、薬剤無処置群に対して有意なアポトーシス細胞の増加がみられるが、0.01 μ g/mL で薬剤無処置群に対してわずかな増加にとどまり、統計学的な有意差は報告されていない⁵⁰⁾。

ヒト眼由来の各種培養細胞 (Chang 細胞、不死化ヒト角膜内皮細胞、ヒト網膜色素上皮細胞) を用いて、MMC 処理による細胞毒性を評価した。Chang 細胞 (結膜由来線維芽細胞株) に対して、10、50 及び 100 μ g/mL を 3 時間処理したが、細胞毒性は認められていない。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対して、MMC を 0.01、0.05、0.1、1 μ g/mL、7 日間曝露した。MMC は不死化ヒト角膜内皮細胞に対して最も強い細胞毒性を示し、0.01 μ g/mL 処理群の細胞数は対照群に対して 61%減少した。また、生細胞の指標であるカルセイン AM の蛍光量は、0.01 μ g/mL 処理群では対照群の約 80%と軽微な変化が報告され、0.1 μ g/mL 処理群で対照群の 12%まで減少した。Chang 細胞及びヒト網膜色素上皮細胞では、0.05、0.1 μ g/mL 処理群でそれぞれ細胞数が 70%、50%に減少し、カルセイン AM の蛍光量はいずれも対照群の約 80%までしか減少しなかった⁵¹⁾。

ウサギ角膜に対する作用⁵²⁾

New Zealand White ウサギの右眼に線維柱帯切開術を行った後、0.2 又は 0.4mg/mL の MMC 溶液を浸漬し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した (それぞれ 10、9 例/群)。スポンジを除去し生理食塩液で洗浄した後、術後 30 日まで眼圧測定と濾過胞の観察を行った。0.2mg/mL 処理群では所見は認められなかった。0.4mg/mL 処理群において、1 例で濾過胞の形成不全が認められた。また、別の 1 例では、術後 7 日時点で血管新生を伴う角膜混濁が認められたが、術後 21 日までに回復したと報告されている。更に別の 1 例では術後 30 日時点で濾過胞及び前房に膿を伴う眼内炎が認められた。

ウサギ視神経及び毛様体に対する作用⁴⁶⁾

20 例の雌 chinchilla bastard ウサギの結膜を切開し、生理食塩液で溶解した 0.1 又は 0.2mg/mL の MMC を 0.1mL 浸漬したスポンジを右眼に、生理食塩液を同様に浸漬

したスポンジを左眼に、結膜と強膜の間又は上直筋近傍に留置した。5 分後、生理食塩液で洗浄し、縫合した。6 又は 12 ヶ月後に両眼を摘出し、組織学的評価を行った。MMC 処理眼では、毛様体において上皮の無色素層の細胞の大きさ及び形態に軽微な異常が、結膜において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それぞれ認められている。電子顕微鏡観察より、無色素層の絨毛上皮細胞において大きさ及び形態の異常並びに細胞表面の不整化が認められている。また、毛様体の絨毛上皮細胞付近の神経では、神経線維内の軸索の乱れ、シュワン細胞からの軸索の突出、脱髄及び軸索の減少が認められ、毛様体の毛細血管を裏打ちする内皮細胞の肥厚及び基底膜の重層化が認められている。これらの変化は MMC の濃度依存的に増悪がみられた。

ウサギ毛様体に対する作用⁵³⁾

0.4mg/mL の MMC を 0.3mL 浸漬したスポンジを 2 分間、有色ウサギ（4 例/群）の両眼の強膜上に留置した（120µg/eye）。対照群として、生理食塩液を浸漬したスポンジを 5 分間、同様に留置した。2 週間後に剖検し、病理組織学的評価を実施した。MMC 処理群では毛様体上皮の厚みが減少し不均一になった。また、非色素性上皮細胞における空胞化及び変性、基底膜の形態異常、絨毛上皮細胞における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ている。

ウサギ結膜に対する作用⁵⁴⁾

12～14 週齢 New Zealand White ウサギ（7 例/群）の左眼に緑内障手術を行った後、0.2mg/mL の MMC 溶液に浸漬し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した。対照群にはリン酸緩衝液を浸漬したスポンジを用いた。術後 60 日目に剖検し、病理組織学的評価を実施した。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が認められた。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ている。

ウサギ結膜及び毛様体に対する作用⁵⁵⁾

10～12 ヶ月齢、New Zealand White ウサギの片眼に線維柱帯切除術を行い、強膜とテノン囊の間に生理食塩液（対照群）又は 0.25mg/mL の MMC を浸漬したスポンジを 3 分間留置し、その後生理食塩液でよく洗浄した（各 6 例/群）。術後 28 日で剖検し、組織学的評価を行った。対照群では全例で濾過胞が消失したが、MMC 処置群では観察期間をとって全例で濾過胞が維持されていた。組織学的評価では、対照群において、手術の影響と推察される軽微な組織学的変化（炎症反応、細胞浸潤、わずかな肥厚）が結膜及び毛様体で認められた。MMC 処理群では、結膜において結膜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が、毛様体において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、うっ血及び浮腫がそれぞれ認められている。

ウサギ杯細胞に対する作用²³⁾

3～4 ヶ月齢、New Zealand White ウサギ 10 例の両眼に改変型の線維柱帯切除術を施した。右眼に対して、5 例には術前に 0.1mg/mL の MMC を 0.2mL テノン囊内に注射し（テノン囊内注射眼）、別の 5 例には施術中に 0.4mg/mL の MMC を浸漬した

スポンジを4分間強膜上に留置した（スポンジ留置眼）。各動物の左眼には対照物質として生理食塩液を用い、MMC非投与眼とした。術後4週間、週回眼内圧を測定した後、眼を摘出して病理組織学的検査を実施した。病理組織学的検査には同月齢の過去検体を非手術眼として用いた。

テノン嚢内注射眼において、眼内圧はMMC非投与眼やスポンジ留置眼よりも低下している。病理組織学的検査では、炎症、線維化及び弾性線維の肥厚が認められるが、MMC非投与眼に比べ軽微な変化と報告されている。杯細胞の数はMMC非投与眼と同程度であった。血管の数は非手術眼よりも増加していたが、MMC非投与眼に比べ軽微であった。また、コラーゲン量は非手術眼と同程度であった。

スポンジ留置眼において、眼内圧はMMC非投与眼と同程度であった。病理組織学的検査では、炎症、線維化及び弾性線維の肥厚がみられたが、MMC非投与眼に比べ軽微な変化だった。杯細胞の数は非手術眼、MMC非投与眼及びテノン嚢内注射眼よりも減少していた。血管の数は非手術眼よりも増加していたが、MMC非投与眼に比べ軽微であった。また、コラーゲン量は非手術眼に対しては増加したが、MMC非投与眼に対して減少した。

(7) その他の特殊毒性：

モルモットを用いた抗原性試験⁵⁶⁾

モルモット10例に対し、MMC（濃度不明）を1日1回10日間皮下投与し、感作原性及び抗原性を評価した。軽微な感作原性を呈したが、明らかな抗原性は報告されていない。

代謝物の毒性試験

代謝物の毒性試験は実施していない。ヒトにおいてはMMCの代謝物として2,7-diaminomitosenes、1,2-cis-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes及び1,2-trans-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenesが生成する（「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照）。主代謝物と推定される2,7-diaminomitosenesのEMT6細胞に対する細胞傷害性はMMCに対して約100倍弱いことが報告されている⁵⁷⁾。また、1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes（1,2-cis-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes及び1,2-trans-1-hydroxy-2,7-diaminomitosenes混合物）において雄マウス静脈内投与時のLD₅₀は130mg/kgとの報告がある⁵⁸⁾。以上のことから、眼の投与局所で生成する代謝物及びその生成量は不明であるが、MMCの細胞毒性を上回る可能性は低いと考えられた。

添加剤による影響

ウサギ摘出眼を用いた*ex vivo*試験において、クレブスリンガー液灌流下の角膜内皮に対して、0.25mg/mLのMMCを処理し、30分ごとに角膜の厚さを測定した。薬剤処理後の角膜内皮における浮腫の程度（膨潤率）は、薬剤処理前が2~5µm/hourであったのに対し、媒体が生理食塩液である場合と0.5mg/mLマンニトール溶液である場合のいずれにおいても約11µm/hourと同程度であった⁵⁹⁾。また、本剤を0.5mg/mLのMMC溶液として使用する場合、D-マンニトール濃度は1mg/mLであるが、これは眼科外用剤の添加剤としての過去の最大使用量である45mg/mL⁶⁰⁾を下回っている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：

マイトマイシン眼科外用液用 2mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：

毒薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：作成予定

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1962 年 10 月（Mitomycin C として）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マイトマイシン 眼科外用液用 2mg	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00446000	2023 年 5 月 24 日	2023 年 7 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト 電算コード
マイトマイシン 眼科外用液用 2mg	1317715W1028	1317715W1028	129395101	622939501

14.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1.引用文献	文献請求 No
1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会：日眼会誌. 2022; 126: 85-177	031-403
2) 米国眼科学会：Ophthalmology. 2020; 128: 71-150	031-404
3) European Glaucoma Society Terminology and guidelines for glaucoma, 5th edition. : Br J Ophthalmol. 2021; 105(Suppl 1): 1-169 (PMID: 34675001)	031-405
4) Stevens CL, et al. : Journal of Medicinal Chemistry. 1965; 8: 1-10 (PMID: 14287260)	031-445
5) Costa VP, et al. : J Glaucoma. 1996; 5: 193-199 (PMID:8795759)	031-415
6) Robin AL, et al. : Arch Ophthalmol. 1997; 115: 969-974 (PMID:9258217)	031-406
7) Martini E, et al. : Eur J Ophthalmol. 1997; 7: 40-48 (PMID:9101194)	031-407
8) Andreanos D, et al. : Eur J Ophthalmol. 1997; 7: 49-54 (PMID:9101195)	031-408
9) Kim YY, et al. : Am J Ophthalmol. 1998; 126: 755-762 (PMID:9859998)	031-409
10) Mietz H, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244: 1429-1436 (PMID:16598468)	031-410
11) Rasheed el-S. : Ophthalmic Surg Lasers. 1999; 30: 360-366 (PMID: 10334023)	031-416
12) Mwanza JC, et al. : Eur J Ophthalmol. 2001; 11: 261-263 (PMID: 11681505)	031-411
13) Cohen JS, et al. : Ophthalmology. 1996; 103: 1934-1942 (PMID:8942892)	031-412
14) Shin DH, et al. : Ophthalmology. 1996; 103: 1925-1933 (PMID:8942891)	031-413
15) Carlson DW, et al. : Ophthalmology. 1997; 104: 719-724 (PMID:9111269)	031-414
16) Shin DH, et al. : Ophthalmology. 1998; 105: 740-745 (PMID:9544650)	031-417
17) Shin DH, et al. : Am J Ophthalmol. 1998; 125: 346-352 (PMID:9512152)	031-418
18) Kitazawa Y, et al. : Arch Ophthalmol. 1991; 109: 1693-1698 (PMID: 1841578)	011-635
19) Kitazawa Y, et al. : Ophthalmology. 1993; 100: 1624-1628 (PMID: 8233386)	031-419
20) Sugiyama T, et al.,: Clin Ophthalmol. 2011; 5: 1063-1066 (PMID: 21847337)	031-420
21) Wilkins M, et al. : Cochrane Database Syst Rev. 2005; 1: CD002897 (PMID:16235305)	031-421
22) Jampel HD. : Ophthalmology. 1992; 99: 1471-1476 (PMID:1407982)	031-422
23) Swogger J, et al. : Transl Vis Sci Technol. 2020; 9: 23 (PMID:33150049)	031-423
24) Smith S, et al. : Am J Ophthalmol. 1994; 118: 332-337 (PMID:8085590)	031-424
25) Bergstrom TJ, et al. : Arch Ophthalmol. 1991; 109: 1725-1730 (PMID: 1841585)	031-447
26) Yulish M, et al. : Cornea. 2018; 37: 746-747 (PMID:29303888)	031-425

- 27) Loadman PM, et al. : Br J Pharmacol. 2002; 137: 701-709 (PMID: 12381684) 031-446
- 28) Mitra AK, et al. : Int J Pharm. 1986; 32: 133-141 031-434
- 29) van Hazel GA, et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 1982; 8: 189-192 (PMID:6809356) 012-078
- 30) Barbhaiya RH, et al. : J Pharm Sci. 1984; 73: 1220-1223 (PMID:6436466) 031-436
- 31) 藤田 浩 : 癌と化学療法. 1982; 9: 1362-1373 (PMID:6820913) 002-768
- 32) Boike GM, et al. : Gynecol Oncol. 1989; 34: 187-190 (PMID:2502487) 010-019
- 33) Hara T, et al. : Jpn J Ophthalmol. 1998; 42: 193-198 (PMID:9690897) 031-426
- 34) Kawase K, et al. : Ophthalmology. 1992; 99: 203-207 (PMID:1553208) 011-646
- 35) Schwartz HS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1961; 133: 335-342 (PMID: 13749095) 001-802
- 36) Schwartz HS. : J Pharmacol Exp Ther. 1962; 136: 250-258 (PMID: 13909697) 001-801
- 37) Cummings J, et al. : Eur J Cancer. 1995; 31A: 1928-1933 (PMID: 8562144) 016-611
- 38) Cummings J, et al. : Biochem Pharmacol. 1998; 56: 405-414 (PMID: 9763215) 016-612
- 39) Usubuchi I, et al. : Gan. 1967; 58: 307-313 (PMID:6079788) 031-430
- 40) 藤田 浩 : 癌の臨床. 1966; S1: 80-85 001-705
- 41) van Hazel GA, et al. : Cancer Treat Rep, 1983; 67: 805-810 (PMID: 6411337) 003-563
- 42) Takakura Y, et al. : Pharm Res. 1987; 4: 293-300 (PMID:2470072) 031-429
- 43) Kerpel-Fronius S, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1988; 22: 104-108 (PMID:3136940) 031-435
- 44) 吉田俊巳 : 癌と化学療法. 1990; 17: 2257-2260 (PMID:2173495) 010-341
- 45) 大黒友路ほか : マイトマイシン-癌化学療法の歩みとともに (田口鐵男監修) . 1984; p135-140 031-448
- 46) Mietz H, et al. : Ophthalmic Surg. 1994; 25: 240-244 (PMID:8015777) 031-449
- 47) 大黒友路ほか : マイトマイシン-癌化学療法の歩みとともに (田口鐵男監修) . 1984; p113-140 029-772
- 48) 一ツ町晋也 : 武田研究所報. 1981; 40: 37-66 004-622
- 49) Weisburger JH, et al. : Recent Results Cancer Res. 1975; 1-17 (PMID: 138176) 031-459
- 50) Sibayan SA, et al. : Exp Eye Res. 1998; 66: 521-529 (PMID:9628799) 031-437
- 51) Garweg JG, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244: 382-389 (PMID:16091952) 031-438
- 52) Khaw PT, et al. : Ophthalmology. 1993; 100: 367-372 (PMID:8460007) 031-439
- 53) Akyol N, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003; 241: 816-822 (PMID:13680250) 031-440
- 54) Wong TTL, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 2018-2022 (PMID:15914618) 031-441

- | | |
|---|---------|
| 55) Ekinci M, et al. : J Glaucoma. 2014; 23: 372-379 (PMID:25055213) | 031-442 |
| 56) 久富 雄 : 東京慈恵医誌, 1964; 78: 309-312 | 016-620 |
| 57) Palom Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2001; 61: 1517-1529 (PMID: 11377381) | 031-443 |
| 58) Kinoshita S, et al. : J Med Chem. 1971; 14: 103-109 (PMID:5544392) | 031-450 |
| 59) Cheeks L, et al. : J Toxicol Cut Ocular Toxicol. 1993; 12: 59-66 | 031-444 |
| 60) 日本医薬品添加剤協会. 医薬品添加物事典 2016. 東京: 薬事日報社; 2016. p. 536 | 031-451 |

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

同一成分の眼科用製剤として Mitosol[®]が米国で販売されている。

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

	本邦における承認状況
効能又は効果	4. 効能又は効果 緑内障観血的手術における補助 5. 効能又は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。
用法及び用量	6. 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。

米国での発売状況

	米国添付文書（2021 年 4 月）
販売名	Mitosol [®] (mitomycin for solution) 0.2mg/vial Kit for Ophthalmic Use Rx only
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE Mitosol[®] is an antimetabolite indicated for use as an adjunct to ab externo glaucoma surgery.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions Mitosol[®] is intended for topical application to the surgical site of glaucoma filtration surgery. Mitosol[®] is a cytotoxic drug. It is not intended for intraocular administration. If intraocular administration occurs, cell death leading to corneal infarction, retinal infarction, and ciliary body atrophy may result. verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to using Mitosol[®]. 2.2 Method of Reconstitution Each vial of Mitosol[®] contains 0.2mg of mitomycin and mannitol in a 1:2 concentration ratio. To reconstitute, add 1mL of Sterile Water for Injection, then shake to dissolve. If product does not dissolve immediately, allow to stand at room temperature until the product dissolves into solution.

	米国添付文書（2021 年 4 月）
用法及び用量	2.3 Method of Use Sponges provided within the Mitosol® Kit should be fully saturated with the entire reconstituted contents in the manner prescribed in the Instructions for Use. A treatment area approximating 10mm ×6mm +/- 2mm should be treated with the Mitosol®. Apply fully saturated sponges equally to the treatment area, in a single layer, with the use of a surgical forceps. Keep the sponges on the treatment area for two (2) minutes, then remove and return to the Mitosol® Tray for defined disposal in the Chemotherapy Waste Bag provided.
剤形・含量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Mitosol® is a sterile lyophilized mixture of mitomycin and mannitol, which, when reconstituted with Sterile Water for Injection, provides a solution for application in glaucoma filtration surgery. Mitosol® is supplied in vials containing 0.2mg of mitomycin. Each vial also contains mannitol 0.4mg, at a 1:2 ratio of mitomycin to mannitol. Each mL of reconstituted solution contains 0.2mg mitomycin and has a pH between 5.0 and 8.0.

米国添付文書（Mitosol®：2021 年 4 月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://mitosol.com/mitosol-package-insert/>

（2023 年 7 月 13 日アクセス）

2.海外における臨床支援情報

（1）妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、オーストラリア分類、及び米国添付文書における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性 本剤使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、本剤使用前妊娠の有無を確認すること。動物実験（ラット）では、早期死亡胎児（胚）数の増加が認められている。[9.5、15.2.1 参照] 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性 本剤使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット）では、精細胞の減少や早期死亡胎児（胚）数の増加が認められている。[15.2.1 参照] 9.5 妊婦 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こと。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には、胎児に対するリスクについて十分に説明すること。短時間に眼局所に適用した際の、胚・胎児への移行の有無は不明である。妊娠ラットに腹腔内又は静脈内投与した動物実験で、胎盤を介して胎児に移行し、死亡胎児（胚）数の増加及び生存胎児体重の減少のほか、脳ヘルニア、開眼、無尾、腹腔内破裂、頭蓋血腫、臍ヘルニア、脊髄破裂等の催奇形作用が認められている。[9.4.1 参照] 9.6 授乳婦 本剤使用後一定期間は授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明である。[15.2.1、15.2.2 参照]

< 参考：オーストラリア分類 >

	分 類
オーストラリアの分類※：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2022 年 5 月現在)

※：Mitomycin(Antineoplastic Agents)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

< 参考：米国添付文書における記載 >

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 4 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings in animals and mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)], Mitosol® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on Mitosol® use in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, parenteral administration of mitomycin resulted in teratogenicity (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Parenteral administration of mitomycin in animal reproduction studies produced fetal malformations and embryofetal lethality. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of mitomycin in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during and for 1 week following administration of Mitosol®. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential Mitosol® can cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations</i> (8. 1)]. <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to using Mitosol®.

米国添付文書（Mitosol®：2021 年 4 月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://mitosol.com/mitosol-package-insert/>

(2023 年 7 月 13 日アクセス)

(2)小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項への記載はないが、参考として米国添付文書の情報を記載する。

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 4 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

米国添付文書（Mitosol®：2021 年 4 月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://mitosol.com/mitosol-package-insert/>

(2023 年 7 月 13 日アクセス)

X Ⅲ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

●医療関係者向け資料※

- ・眼科外用液用_薬剤の取扱に関する注意事項

※この資料は、協和キリン株式会社 医療関係者向け web サイト「協和キリンメディカルサイト」(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>) の製品詳細ページを参照のこと

- ・マイトマイシン眼科外用液用 2mg 製品詳細ページ：

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/mitomycin-ophthalmic-2mg/index.html>

This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary school writing paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

協和キリン株式会社

MIT0002CGA23G