

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サンドファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-25
	成分名 (一般名)	メルファラン (メルファラン)
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌 [※] 等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	網膜芽細胞腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	網膜芽細胞腫： メルファランとして1眼あたり1日1回7.5mg/m ² を眼動脈より投与し、20日以上休薬する。これを1クールとして反復する。 ただし両眼に同日投与する場合は1眼あたり5mg/m ² に減量する。
	備考	(特記事項等) <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 20-30 人 <推定方法> The National Registry of Retinoblastoma in Japan(1983-2014)によれば、国内発症は年間約 70 例である。このうち眼球温存の適応は約 25 例である。眼球温存の適応となる症例はほぼ全例で眼動脈注入を行っている。 (Jpn J Ophthalmol 2018(62):409-423(文献 25))</p>
<p>現在の国内開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 以下の理由により公知申請以外の開発は困難であると判断しております。 理由①：弊社には開発部門がなく、治験を実施するための体制を有していない。 理由②：(局所投与専用の)新規製剤の開発についても同様に困難であること。 </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類し)</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 網膜芽細胞腫は悪性疾患であり無治療であれば致命的な疾患である。 </p> <p> 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 網膜芽細胞腫の標準的治療は眼球摘出である。眼球摘出を避けるための化学療法や </p>

た根 拠に ついで て記 載す る。)	局所治療が実施されているが、標準治療といえる治療法はない。
備考	要望品目の販売名に「静注用」と明記しておりますが、仮に本適応を取得した場合においても、引き続き、現販売名の使用継続を希望します。

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

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の 医師主導治験 の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	

	連する事項)													
	試験成績の概要													
	特に優れた試験成績と判断した理由													
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合に記載する。）													
	備考													
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要] <table border="1"> <tr> <td colspan="2">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</td> </tr> <tr> <td>臨床試験登録 I D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>実績の概要 （結果が得られている場合）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		臨床試験登録 I D		効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）		用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）		実績の概要 （結果が得られている場合）		備考	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線														
臨床試験登録 I D														
効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）														
用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）														
実績の概要 （結果が得られている場合）														
備考														

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

学会要望書に記載の 11 報に以下を追加する。

1) PubMed で 2021 年 4 月以降の文献を検索し（検索式：retinoblastoma AND melphalan AND arterial AND clinical trial[ptyp]）、網膜芽細胞腫に対してメルファランの眼動脈注入の有効性及び安全性に関連した文献を採用した。

< 海外における臨床試験等 >

1) Lumbroso-Le Rouic L et al, Selective Ophthalmic Artery Chemotherapy with Melphalan

in the Management of Unilateral Retinoblastoma: A Prospective Study. Ophthalmol Retina. 2021 Aug;5(8):e30-e37.

【概要】 網膜芽細胞腫に対する選択的眼動脈注入の非無作為化前向き試験

【対象】 眼内網膜芽細胞腫の国際分類 B, C, D の片側性網膜芽細胞腫

【方法】 メルファランの選択的眼動注 (SOAC) は、0.4mg/kg (5mg まで) を 4 週間隔 (3~6 サイクル) で行った。ダイオードレーザー療法、冷凍凝固等の局所療法を併用した。持続的な硝子体播種には、硝子体内メルファラン化学療法も用いた。主要評価項目は眼球温存率とした。副次的評価項目は、腫瘍再発率、眼又は全身の有害事象の発現率及び面積線量 (DAP) とした。

【結果】 2012~2017 年の間に、片側網膜芽細胞腫の 39 人の患者 (39 眼) を組み入れた。このうち 3 例は SOAC を受けなかった (カテーテル挿入失敗 2 例及びウイルス症候群 1 例)。投与を受けた 36 例の国際分類は B: n=4 (11%)、C: n=13 (36%)、D: 19 例 (53%)、年齢の中央値は 21.5 か月 (範囲:3.2~61.6 か月) であった。SOAC サイクル数の中央値は 3.9 (範囲:1~6 サイクル) で、メルファランの用量の中央値は 4.9 mg/procedure であった。追跡期間中央値は 63 か月 (範囲:34~93 か月) であった。18 か月眼保存率は 80% (95%CI: 68.6% -94.6%) であった。カットオフ日の分析で、全患者は転移なしで生存していた。DAP 中央値は 1.24 Gy・cm²/procedure であった。

【安全性報告】 重度の眼の有害事象 (眼瞼下垂 2 例、網膜虚血 2 例)、全身性の有害事象 (低血圧 1 例) による SOAC の中止は 5 例であった。全身性の有害事象として、好中球減少が 8 例 9 件で発現した。眼及び眼窩の有害事象として、6 例で軽度の眼又は眼瞼発疹が、12 例で眼瞼浮腫や眼運動性低下と関連したより重症の皮膚発疹、4 例で眼瞼下垂、5 例で臨床的網膜虚血徴候を認めた。

<日本における臨床試験等*>

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

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

1)

(4) 上記の (1) から (3) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 眼球内網膜芽細胞腫において、メルファランの選択的眼動脈注入を行うことで腫瘍を縮小させ、結果的に放射線療法及び眼球摘出を避けることが可能である。本邦で開発された治療法であるが、現在米国においても標準的に使用され、臨床試験も行われている。

(NCT04342572)

< 要望用法・用量について >

1) 網膜芽細胞腫：

メルファランとして1 眼あたり1 日1 回7.5mg/m² を眼動脈より投与し、20 日以上休薬する。これを1 クールとして反復する。ただし両眼に同日投与する場合は1 眼あたり5mg/m² に減量する。

本邦における報告(文献1)では5-7.5mg/m² を標準投与量としている。この量における臨床試験は行われていないが、文献1 における報告では脳梗塞を含む重篤な合併症は認めなかった。文献1 では、メルファランの投与量は体表面積あたりで計算しているが、海外からの報告では体表面積によらず一定の量を用いている。(文献2-12)

	5mg/m ² (男)	5mg/m ² (女)	7.5mg/m ² (男)	7.5mg/m ² (女)
3 か月	1.65mg	1.0mg	2.48mg	2.4mg
6 か月	1.95mg	1.85mg	2.93mg	2.78mg
9 か月	2.1mg	2mg	3.15mg	3.0mg
1 歳0 か月	2.2mg	2.1mg	3.3mg	3.15mg
2 歳0 か月	2.6mg	2.5mg	3.9mg	3.75mg
3 歳0 か月	3mg	2.9mg	4.5mg	4.35mg
4 歳0 か月	3.3mg	3.25mg	4.95mg	4.88mg
5 歳0 か月	3.6mg	3.6mg	5.4mg	5.4mg
6 歳0 か月	4mg	3.9mg	6mg	5.85mg

2000 年度日本人小児の標準身長・体重表(文献24)から平均体表面積を計算し、実際の投与量を計算した。(小数点第3 位を四捨五入した。)

この表より、文献1 のメルファラン5-7.5mg/m² の実投与量は海外での実投与量とほぼ同等の量を投与していると考えられる。

反復投与の間隔は海外の試験で3-4 週間隔、もしくは月1 回と記載されており、本邦でも原則的に月1 回投与されてきた経緯があることから、これを根拠とした。

< 臨床的位置づけについて >

1) 網膜芽細胞腫の標準治療は眼球摘出であるが、視力や容貌の観点から眼球温存療法が試みられている。眼球温存療法は、まず放射線療法から開始されたが、2 次がんなどの問題があり、現在は全身化学療法、レーザー療法、眼動脈注入などを組み合わせた温存療法が主体である。眼動脈注入は、全身化学療法と比較してメルファランの量が少なくて良い、合併症が少ないなどの利点があり、眼球温存療法の主要な柱であることは疑いようがない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内で 1998 年に眼動脈注入によるメルファラン投与は十分な症例数が実施されており、重篤な合併症の報告は殆どない。また、国内外からの報告において眼動脈注入におけるメルファラン投与の有効性が示されている。本邦における網膜芽細胞腫の発症頻度は少なく、無作為ランダム化比較試験を実施して有効性を評価することは困難である。したがって公知申請による承認が妥当であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1)