

未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メルファラン(メルファラン)</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>サンドファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本眼腫瘍学会 (選定理由) 網膜芽細胞腫は眼腫瘍であり、主に小児眼科医が治療に当たっているため眼腫瘍学会を選定した。</p> <p>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。)</p> <p><input 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</p> <p><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</p> <p>※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。</p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>網膜芽細胞腫</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>

IVS-25

	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。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象 患者数、推 定方法に ついても 記載する。)	約 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))	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当する ものにチ ェックし、 該当する と考えた 根拠につ いて記載 する。複数 の項目に 該当する 場合は、最 も適切な 1 つにチ ェックす る。)	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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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。 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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。	
追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む)収 集への協 力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)	

IVS-25

備考	
----	--

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を下線										
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">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>中間解析又は最終解析結果の概要</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	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	
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を下線										
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">根拠とする論文等の名称</td> <td>A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular retinoblastoma</td> </tr> <tr> <td>臨床試験登録 I D</td> <td>NCT00901238</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td>Reese-Ellsworth 分類Vの進行期網膜芽細胞腫患者</td> </tr> </table>	根拠とする論文等の名称	A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular retinoblastoma	臨床試験登録 I D	NCT00901238	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	Reese-Ellsworth 分類Vの進行期網膜芽細胞腫患者				
根拠とする論文等の名称	A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular retinoblastoma										
臨床試験登録 I D	NCT00901238										
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	Reese-Ellsworth 分類Vの進行期網膜芽細胞腫患者										

IVS-25

	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p>1回につき 3-7.5mg を眼動脈注入する。</p>	
	<p>試験成績の概要</p>	<p>眼球摘出の適応と考えられた 10 例の進行期網膜芽細胞腫患者に対してメルファランによる眼動脈注入を計画した。9 例で眼動脈注入が可能であり、7 例で眼球摘出を避けることができた。重篤な全身合併症はなかった。3 例で結膜及び眼瞼浮腫を認めた。1 例で結膜虚血を認めた。</p>	
	<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>現在論文報告されている中で唯一の Phase1/2 試験の結果であるため。</p>	
	<p>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。)</p>	<p>対象疾患は年間約 70 例の発症と推定されるため希少疾患に該当すると判断した。</p>	
	<p>備考</p>		

先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B 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)	
	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 >

1) 2021 年 4 月時点で PubMed でのシステマティックな文献検索を行った結果 (retinoblastoma[Title/Abstract]) AND Melphalan[Title/Abstract] AND arterial[Title/Abstract)、105 件の文献が検索された。この中から実際に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) Abramson DH et al, A Phase I/II Study of Direct Intra-arterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular retinoblastoma. Ophthalmology. 2008 Aug;115(8):1398-1404

【概要】 網膜芽細胞腫を対象とした第I-II相試験

【対象】 Reese-Ellsworth 分類Vの進行期網膜芽細胞腫の患者 9 例

【方法】 麻酔下でマイクロカテーテルを使用してメルファランを 30 分で眼動脈注入した。用量は体表面積によらず眼球の大きさによって決定し、1 回 1 眼あたり 3-7.5mg を使用した。2 例でカルボプラチン(15、30、50mg)の投与も行われた。第I相では用量制限毒性を評価するため投与量を段階的に増量した。

【結果】10例が登録され、カテーテル挿入が不可能であった1例を除いて9例に計27回の眼動脈注入を行った。1症例で最大6回の眼動脈注入を行った。眼動脈注入が可能であった9例中7例で眼球温存が可能であった。

【安全性評価】脳梗塞、発熱、死亡を含む重篤な全身合併症はなく輸血を必要とした症例はなかった。1例で好中球減少(好中球数=600、グレード3)を認めた。3例で3-7日間程度の結膜及び眼瞼浮腫、3例で3-7日間程度の結膜充血、1例で密封小線源治療後の網膜症、1例で結膜虚血を認めた。メルファラン 7.5mg 投与した症例は、眼瞼浮腫と好中球減少を認めた。

Table 1. Data on First 10 Retinoblastomas Treated with Chemosurgery

Patient	Laterality	Age at First IA (mos)	Follow-up (mos)	No. of IA Sessions	Prior Treatment	Dose at Each Session (mg) (Melphalan, Carboplatin)	Vision Before (Fix, Follow)	Vision After (Fix, Follow)	APD Before	APD After	ERG	Enucleation
1	B	22	14	3	Yes	3, 5, 5	No F, F	Same	Yes	Same	NA	No
2	U	25	11	6	No	5, 5, 5 15, 30, 50	No F, F	Same	No	Same	↑	No
3	U	27	11	0	No	Failed catheterization	F, no F		Yes		↔	Yes
4	U	14	10	2	No	5, 5	No F, F	Same	No	Same	↔	No
5	U	6	9	2	No	3, 3	? F, F	F, F	No	Same	↑	No
6	B	22	6	3	Yes	7.5, 7.5, 7.5	No F, F	Same	No	Same	↔	Yes
7	U	51	6	2	Yes	7.5, 7.5	No F, F	Same	No	Same	↔	No
8	B	34	4	3	Yes	7.5, 7.5, 7.5	No F, F	No F, F	No	Same	↓	No
9	B	30	4	3	No	7.5, 7.5, 7.5 30, 30, 30	No F, F	No F, F	Yes	Same	↔	Yes
10	U	10	3	3	No	5, 3, 3	No F, F	F, F	No	Same	↔	No

APD = afferent pupillary defect; B = bilateral retinoblastoma; ERG = electroretinogram (↑, improved; ↔, same; ↓, worse); IA = intraarterial treatment; U = unilateral retinoblastoma.

2) Gobin YP et al, Intra-arterial Chemotherapy for the Management of retinoblastoma Four-Year Experience. Arch Ophthalmol. 2011 Jun;129(6):732-737

【概要】網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の単群前向きレジストリー研究。

【対象】両側性もしくは片側性網膜芽細胞腫

【方法】78症例、95眼にメルファラン、トポテカン、カルボプラチン、メソトレキセートによる眼動脈注入を行った。眼動脈注入は3-4週毎に行われた。

【結果】計289回の眼動脈注入が行われた。年齢の中央値は18か月であった。当初メルファランは2-7.5mgの投与量であったが、7.5mgでは局所の合併症が多く、生後3-6か月で2.5mg、6-12か月児で3mg、1-3歳児で4mg、3歳以上で5mgとした。

カプランマイヤー法による全眼の2年間のEvent free survivalは70.0%(57.9-82.2%)であった。初治療として眼動脈注入を受けた眼は81.7%(66.8-96.6%)、全身化学療法もしくは放射線療法を受けた後の眼は58.4%(39.5-77.2%)であった。

【安全性報告】全症例が生存している。

全身合併症：グレード3の好中球減少(21例)、グレード4の好中球減少(8例)、発熱性好中球減少症(1例)であった。主にメルファランが0.4mg/kg以上使われていた症例であった。

眼合併症：眼周囲の浮腫と発赤を伴う一時的な炎症(10 眼)、完全視力低下を伴う無血管性網膜症(4 眼)。

3) Marr BP et al, Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous Carboplatin, Topotecan and Melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. Br J Ophthalmol. 2012 Oct;96(10):1300-1303

【概要】網膜芽細胞腫に対する選択的眼動脈注入の後方視的検討

【対象】2006-2011年にメルファラン、トポテカン、カルボプラチンによる選択的眼動脈注入を行った症例

【結果・安全性報告】進行期網膜芽細胞腫の25症例、26眼が3剤による選択的眼動脈注入を受けた。Reese-Ellsworth分類はVbが21眼、Vaが2眼、IVaが2眼、IIIaが1眼であった。17症例(68%)は全身化学療法(+放射線療法)後の再発症例であった。メルファランの投与量は2.5-7.5 mgであった。メルファランの標準的な投与量はTable 1に記載されている通り、3-6ヶ月で2.5mg、6-12か月で3mg、1-3歳で4mg、3歳以上で5mgである。1眼あたりの動注回数中央値は2回であった(1-4回)。平均14か月の観察期間において(1-43か月)、全症例が生きており、転移が見つかった症例はなかった。26眼のうち23眼(88%)で眼球摘出を避けることができた。26眼のうち11眼(35%)が再発し、摘出(n=3)、局所療法(n=8)、小線源療法(n=3)で治療された。

Table 1 Standard drug dosages used according to age

Drug	3-6 months	6-12 months	1-3 years	≥3 years
Melphalan (mg)	2.5	3	4	5
Topotecan (mg)	0.3	0.3	0.3	0.4
Carboplatin (mg)	25	30	30	30

4) Shields CL et al, Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma report no. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011 Nov;129(11):1399-406

【概要】網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の単施設後方視的検討

【対象】生後4か月以上の網膜芽細胞腫

【方法】網膜芽細胞腫17症例に対し、メルファラン5mgを眼動脈注入した。月1回の間隔で3回の眼動脈注入が行われた。

【結果】17症例中13症例が初回治療として眼動脈注入を行った。(1例は手技が行えなかった)。完全寛解は14/17症例(88%)で得られ、部分寛解が2症例(12%)であった。初回治療として眼動脈注入を行った症例は8/12症例(67%)で眼球温

存が可能であった。眼球内網膜芽細胞腫の国際分類別にみるとグループ C 群で 2/2 症例、グループ D 群で 4/4 症例、グループ E 群で 2/6 症例で眼球温存が可能であった。2 次治療として眼動脈注入を行った症例は 2/4 症例(50%)で眼球温存が可能であった。

【安全性評価】安全性に対する記載はない。

5) Muen WJ et al. Efficacy and Complications of Super-selective Intra-ophthalmic Artery Melphalan for the Treatment of Refractory Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119(3):611-616

【概要】難治性網膜芽細胞腫に対するメルファラン眼動脈注入の前向き症例集積研究

【対象】全身化学療法または局所療法後に再発した網膜芽細胞腫

【方法】4 週間間隔で 2 回のメルファラン眼動脈注入を行った。2 回の治療後に麻酔下検査を行い効果不十分と考えられた場合には 3 回目の投与が行われた。

【結果】14 症例、15 眼にメルファラン眼動脈注入を行った。年齢の平均値は 31.5 か月(中央値 17.3 か月、範囲 11.2-150.7 か月)であり、平均追跡期間は 8.7 か月(3-16.3 か月)であった。腫瘍制御は 12 眼(80%)で達成された。

【安全性報告】12 眼(80%)で局所の合併症を認めた。6 眼(40%)で第 3 脳神経麻痺、3 眼(20%)で眼窩浮腫、1 眼で網膜剥離(7%)、および 4 眼(27%)で硝子体出血を認めた。7 眼(47%)は、網膜色素上皮変化を認めた。

6) Venturi C et al, Superselective ophthalmic artery infusion of Melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol*. 2013 Jun;91(4):335-342

【概要】網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の検討

【対象】眼球内網膜芽細胞腫

【方法】2008 年 6 月から 2010 年 10 月までに 38 症例、41 眼に対して、1 眼あたりメルファラン 3-6mg の眼動脈注入を行った。標準的には 3-4 週間隔で 3 回の眼動脈注入を行った。

【結果】38 症例(2 例はカニューレシオンができなかった)に対して計 140 回の眼動脈注入を行った。8 症例 8 眼で眼球摘出が必要であった。(初回治療として眼動脈注入を行った症例で 7/16 症例、2 回目以降及び再発例では 1/22 例)2 例でフォローアップが途切れているが、その他 34 症例の中に遠隔転移を呈した症例はいない。

【安全性評価】治療後の死亡、脳卒中、痙攣はなかった。頸動脈および大腿動脈の切開、閉塞または出血、ならびに網膜中心動脈の閉塞、角膜、前室または水晶体の異常はなかった。

7) Bracco S et al, Intra-arterial chemotherapy with Melphalan for intraocular

retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2013 Sep;97(9):1219-1221

【概要】 単施設における網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の後方視的検討

【方法】 初発の眼球内網膜芽細胞腫 22 眼、前治療のある眼球内網膜芽細胞腫 30 眼、計 52 眼、47 例の患者にメルファランによる眼動脈注入を行った。メルファランは 1 眼あたり 1 回 3-6mg 投与した。追跡期間の中央値は 39.6 か月(19-61 か月)であった。眼動脈注入は 3-4 週間隔で行われた。

【結果】 4 眼が脱落し、43 症例、48 眼に計 176 回の眼動脈注入を行った。65% で眼球温存が可能であった。メルファランによる眼動脈注入のみで治療を行ったのは 21 眼のみであり、その他の症例は局所療法、全身療法の追加治療が必要であった。眼球温存率は、前治療歴のある眼で 78%、初回治療の眼では 48% であった。

【安全性報告】 全症例が遠隔転移を認めず生存している。周術期の神経・血管合併症は認めなかった。

一時的な毒性は、血液毒性(計 3 例、グレード 3 の発熱性好中球減少症 1 例、グレード 1 の骨髄抑制 2 例)、眼合併症(計 41 例、グレード 1 の眼窩周囲浮腫 38 例、黄斑出血 3 例)、皮膚合併症(計 12 例、前額部の発疹 10 例、グレード 1 の前額部脱毛症)。

永続的な合併症は 9 例、9 眼で発症しすべて眼合併症であった。(グレード 3 の脈絡網膜症 7 例、グレード 3 の外眼筋不全麻痺 2 例)

8) Thampi S et al, Superselective intra-arterial Melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution. Clin Ophthalmol. 2013;7:981-990

【概要】 単施設における網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の後方視的検討。

【方法】 2010 年 3 月から 2012 年 8 月に 20 眼(16 例)に計 40 回のメルファラン眼動脈注入を行った。年齢の中央値は 15 か月(7-63 か月)でありメルファランの用量は 1 回 1 眼あたり 3-5mg であった。(Table1 参照)。月 1 回の間隔で 1-5 回の眼動脈注入を行った。

【結果】 追跡期間の中央値は 14.5 か月(1-29 か月)であった。眼球摘出または EBRT を避けることができた割合は、全体で 11/20 眼(55%)、初発未治療眼では 6/12(50%)、難治性/再発眼では 5/8(63%)であった。眼球内網膜芽細胞腫の国際分類別にみると、A-C 群で 6/7(86%)、D/E 群で 5/13(38%)であった。

【安全性報告】 重篤な合併症はなく、全症例が生存している。その他の合併症は Table2 に記載されている。

Table 1 (Continued)

Pt #	# of IA Rx	Wt at first IA (kg)	Dose of melphalan (mg)	Concurrent local Rx	Best response to IA Rx	Rx after IA (# of treatments)	Disease status	Follow up after first IA (mo)
1*	1	9.1	3	No	Type 1	No	NED, off Rx	4
2	2	19.4	3, 5 mg	Yes	Type 4	Radiation	NED, off Rx	17
3	1	8.5	4	No	Type 2	No	NED, off Rx	20
4	1	12.6	4	No	Type 1	Enucleation	NED, off Rx	6
5	3	20	5	Yes	Decreased size	Radiation, enucleation	NED, off Rx	9
6	1	14.5	4	Yes	Type 4	Local Rx (7)	NED, off Rx	15
7	1	20	5	No	Unable to assess	Chemotherapy [†] radiation (b/l)	NED, off Rx	15
8	4	10	4	Yes	Type 4	Local Rx (6)	AWD, ongoing Rx	6
9	5	9.5	4	Yes	Type 3	Local Rx (10)	AWD, ongoing Rx	17
10	3	12.4	3	Yes	Type 4	Local Rx (7)	AWD, ongoing Rx	14
10	4	12.4	3, 4 mg	Yes	None	Local Rx (5) Enucleation	NED, off Rx	14
11	2	14	4	No	None	Enucleation	NED, off Rx	9
12	4	13	4	Yes	Type 3	Local Rx (5)	NED, off Rx	14
13	3	10	3, 4 mg	Yes	Type 1	Enucleation	NED, off Rx	29
13	2	10	3	Yes	Type 1	Local Rx (3)	NED, off Rx	29
14	3	10.6	3	Yes	Type 1	Enucleation	NED, off Rx	22
14	3	10.6	3	No	Type 1	Chemotherapy [†] local Rx (2)	NED, off Rx	22
15	2	8	3	Yes	Type 1 and 4	Local Rx (6)	NED, off Rx	19
15	4	8	3, 4 mg	Yes	Type 4	Radiation local Rx (9)	AWD, ongoing Rx	19
16	1	9.7	3	No	Type 1	No	AWD, ongoing Rx	1

Table 2 Toxicity of intra-arterial melphalan therapy

	Episodes (n)
Eye toxicity	
Eyelid edema/erythema	2
Dacryohemorrhhea	1
Vitreous hemorrhage	3
Cataract	1
Retinal pigment and choroid atrophy	1
Systemic toxicity	
Postoperative fever	4
Grade 4 neutropenia	2*
Fever and neutropenia	1*
Procedure-related toxicity	
Bronchospasm	1
Ophthalmic artery vasospasm	1
Other	
Blindness	0
Stroke	0

Note: *Same patient with both fever and grade 4 neutropenia.

9) Shields CL et al, Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. Retina. 2013 Nov-Dec;33(10):2103-2109

【概要】 網膜芽細胞腫に対する全身化学療法後の眼動脈注入の評価

【対象】 眼球内網膜芽細胞腫国際分類 D 群もしくは E 群の眼球内進行期網膜芽細胞腫

【方法】 14 症例の後方視的検討。全症例が 3-6 コースの全身化学療法(ビンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン)の後にメルファランの眼動脈注入を行っている。メルファランの投与量は 2 歳未満で 3 mg、2 歳以上で 5 mg であった。上記の量で効果が乏しい場合には 7.5 mg の投与を行った。月 1 回の間隔で 3 サイクルの眼動脈注入を予定したが、腫瘍の反応に応じてサイクル数を決定した。

【結果】 8/14 眼(57%)で眼球温存が可能であった。(D 群は 4/6、E 群は 4/8)。24 か月のフォローアップにて死亡、遠隔転移、2 次がんはなかった。

【安全性評価】 安全性については記載なし。

Table 1. Management of Advanced Retinoblastoma (Group D or E) With Intravenous Chemotherapy Followed by IAC in 14 Cases

Case	Age (Months)/ Gender/Race	ICRB	Before IVC				Number of IVC Cycles Before IAC/Total Number of IVC Cycles	Interval Between Last IVC to First IAC (Weeks)	Reason for IAC	Number of IAC Cycles
			RB Base (mm)	RB Thickness (mm)	Vitreous Seeds*	Subretinal Seeds*				
1	8/F/H	D	14	7	2	0	6/6	56	Recurrent VS + SRS	2
2	14/M/AA	D	NA	NA	NA	NA	6/6	11	Recurrent RB + SRS	3
3	15/F/A	E	NA	NA	NA	NA	6/6	140	Recurrent VS + SRS + RB	3
4	22/M/C	E	NA	NA	NA	NA	6/6	170	Recurrent VS + SRS	6
5	32/F/A	D	NA	NA	NA	NA	6/6	8	Recurrent RB + SRS	3
6	5/F/H	D	12	4.5	0	1	6/6	14	Recurrent RB	1
7	2/M/C	D	20	9.4	2	0	6/6	10	Recurrent RB	2
8	29/F/A	E	20	8.5	4	0	6/6	4	Persistent VS	3
9	7/M/A	E	18	9.4	4	0	6/6	17	Recurrent VS + SRS	2
10	5/F/A	D	18	7.2	1	0	6/6	120	Recurrent VS + SRS	3
11	13/M/AA	E	20	9	1	4	5/6	2	Recurrent SRS	3
12	9/M/C	E	24	15	1	4	3/6	2	Recurrent SRS + VS	2
13	21/F/AA	E	23	9	1	2	3/6	3	Recurrent SRS	4
14	24/M/AA	E	24	19	0	4	5/6	3	Recurrent SRS	1

Case	Tumor Outcome After IVC + IAC			Globe and Patient Outcome After IVC + IAC							Follow-up (Months)
	Solid RB	Vitreous Seeds	Subretinal Seeds	EBRT	Reason for EBRT	Enucleation	Reason for Enucleation	Metastasis	Death		
1	R	R	R	N	NA	Y	Suspicion optic nerve invasion†	N	N	36	
2	R	R	R	N	NA	N	NA	N	N	38	
3	P	P	P	N	NA	Y	Persistent RB	N	N	5	
4	R	R	R	N	NA	N	NA	N	N	48	
5	R	R	R	N	NA	N	NA	N	N	12	
6	R	NA	R	Y	Recurrent RB	Y	Recurrent RB	N	N	37	
7	R	R	NA	N	NA	N	NA	N	N	38	
8	R	P	NA	N	NA	N	NA	N	N	17	
9	R	P	P	N	NA	Y	Persistent VS + SRS	N	N	17	
10	R	P	P	Y	Persistent VS + SRS	N	NA	N	N	47	
11	R	R	R	N	NA	Y	Recurrent SRS	N	N	12	
12	R	R	R	N	NA	N	NA	N	N	10	
13	R	R	R	N	NA	N	NA	N	N	11	
14	R	NA	P	N	NA	N	Persistent SRS	N	N	9	

*Number of quadrants.

†Optic nerve enhancement was detected on magnetic resonance imaging, suspicious for retinoblastoma invasion, but histopathology showed no invasion.

A, Asian; AA, African American; C, Caucasian; F, female; H, Hispanic; ICRB, International Classification of Retinoblastoma; M, male; N, no; NA, not available or not applicable; P, persistent; R, regressed; RB, retinoblastoma solid tumor; SRS, subretinal seeds; VS, vitreous seeds; Y, yes.

10) Abramson DH et al, Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for group D retinoblastoma. PLoS One. 2016 Jan 12;11(1): e0146582

【概要】 国際分類 D 群の網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入の後方視的検討

【方法】2006-2012 年に眼動脈注入で治療されたグループ D 群の眼の単一施設の

IVS-25

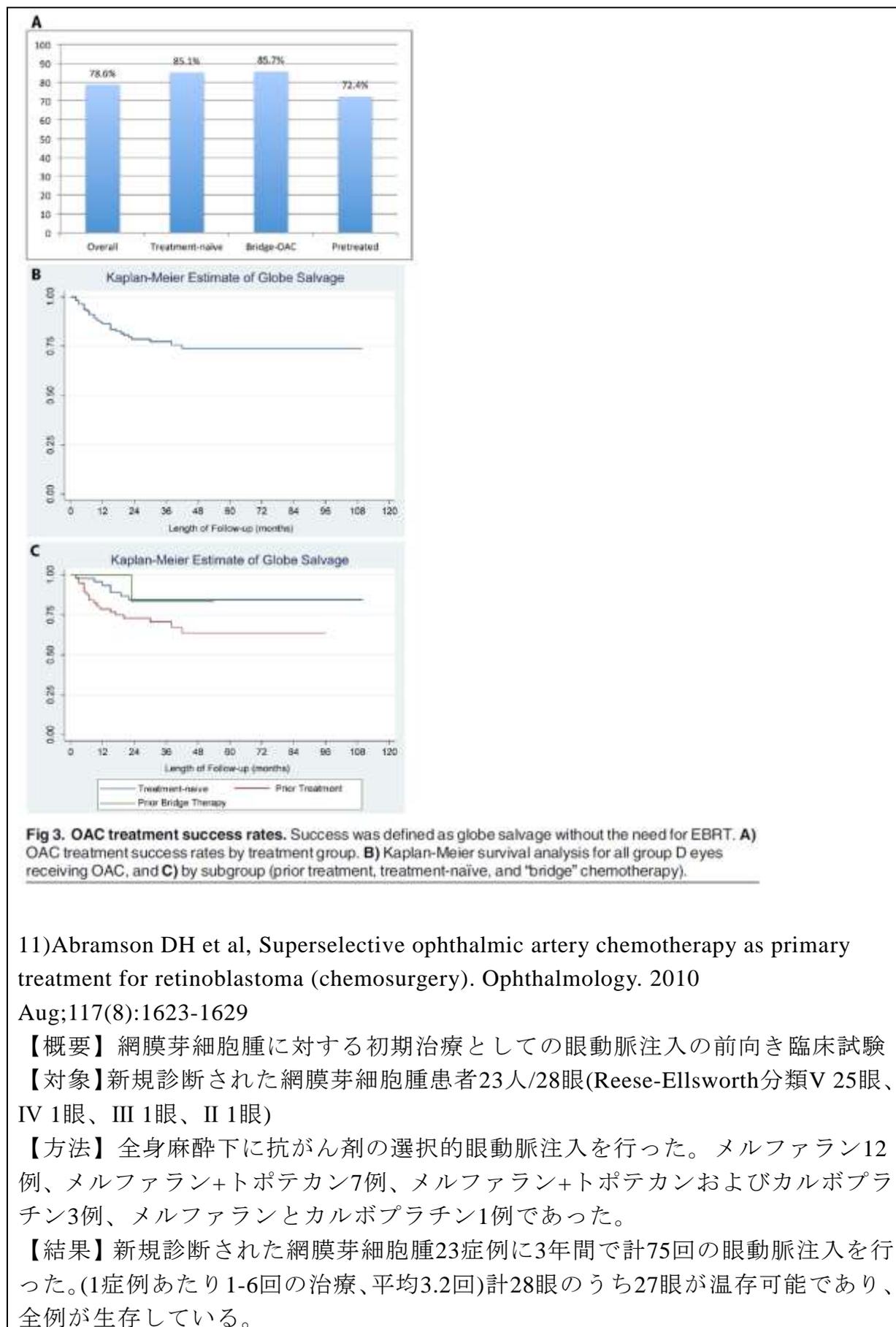
後方視的検討。一般的な開始用量は、メルファラン 0.4mg/kg（開始用量 5mg まで）、カルボプラチン 50mg（その後増量可能）、トポテカン 0.2-4mg であった。反復投与する場合は 3-4 週間で行った。

【結果】

103 症例(112 眼)が眼動脈注入を受け、平均追跡期間は 34 か月(2-110 か月)であった。注入回数の中央値は 3 回であった(1-9 回)。47 眼は治療歴がなく、58 眼は他の治療歴があり、生後 3 か月未満の乳児(7 眼)は眼動脈注入が可能な月齢となるまでカルボプラチン静脈投与を行った。年齢の中央値は前治療がない群で 10 か月(3-111 か月)、前治療がある群 24 か月(5-252 か月)であった。110 眼でメルファラン眼動脈注入が行われ、メルファランのみ注入した症例は 31 眼であった。眼球摘出と EBRT は 88 眼で回避することが可能だった。(78.6%、前治療がない眼は 40/47,85.1%、前治療がある眼は 42/58, 72.4%、乳児で 6/7, 85%)110 か月の時点での眼球温存率は全体で 74%、前治療がない眼では 85%であった。

【安全性報告】

全身合併症：メルファラン投与を行った 103 例のうち、39 例がグレード 3/4 の好中球減少症を発症した。44 例が治療中に(通常は軽度の)気管支攣縮を認めた。その他の合併症は、アレルギー反応(5 例)、グレード 3/4 の血小板減少症(4 例)、発熱(4 例)心肺副作用(3 例)、注射部位の血栓症や出血(3 例)、鼻出血(1 例)。眼合併症：全 112 眼のうち、44 眼(39%)で局所/局所有害事象を認めた。最も一般的な有害事象は、眼瞼浮腫または限局性皮膚紅斑(25 眼)であった。その他の有害事象には、睫毛眉毛症(10 眼)、網膜または脈絡膜血管閉塞(6 眼)、phthisis(5 眼)、硝子体出血(4 眼)、眼瞼下垂(4 眼)、視神経腫脹(3 眼)、網膜症(2 眼)、脳神経麻痺(2 眼)、眼動脈血管損傷または硬化症(2 眼)、および脈絡膜上出血(1 眼)。3 例で転移再発を認めたが、全例生存している。1 例は松果体に 2 次がんを発症し死亡した。



11) Abramson DH et al, Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010

Aug;117(8):1623-1629

【概要】 網膜芽細胞腫に対する初期治療としての眼動脈注入の前向き臨床試験

【対象】 新規診断された網膜芽細胞腫患者23人/28眼(Reese-Ellsworth分類V 25眼、IV 1眼、III 1眼、II 1眼)

【方法】 全身麻酔下に抗がん剤の選択的網動脈注入を行った。メルファラン12例、メルファラン+トポテカン7例、メルファラン+トポテカンおよびカルボプラチン3例、メルファランとカルボプラチン1例であった。

【結果】 新規診断された網膜芽細胞腫23症例に3年間で計75回の眼動脈注入を行った。(1症例あたり1-6回の治療、平均3.2回)計28眼のうち27眼が温存可能であり、全例が生存している。

【安全性報告】死亡した症例はいない。

眼科的合併症：角膜、前房、水晶体、眼窩の異常なし。網膜動脈閉塞なし。手順の眼の合併症のために眼球が摘出されず、一時的な眼瞼浮腫、額の充血、鼻側のまつ毛の喪失の報告があった。

全身合併症：脳卒中、痙攣、輸血、発熱、発熱性好中球減少症、予定外入院、大腿動脈閉塞、出血なし。G-CSFを投与された症例なし。緊急入院、発熱性好中球減少症、大腿動脈穿刺部位の合併症はなかった。

<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

I標準的使用状況を示すガイドラインの記載

1)日本小児がん学会

小児がん 診療ガイドライン 2016 年度版

5 章 網膜芽細胞腫 CQ8 局所化学療法は有効か

抗がん剤の結膜下注射、選択的網膜動脈注入、硝子体注入が一部の施設で行われている。欧米ではこの方法を用いた網膜動脈注入を採用する施設が増え、さらにアジア、中近東でも採用されるようになってきている、との記載がある。推奨グレード：2B である。

2)米国 National Cancer Institute(NCI):Retinoblastoma Treatment(PDQ)

眼球内網膜芽細胞腫の治療の項に、進行した片眼性網膜芽細胞腫に対する初期治療としての網膜動脈カニューレ挿入による化学療法薬デリバリー法は、特にグループ D 群の眼球についてケモリダクションのための全身化学療法よりも有効であると考えられる。集学的な最先端施設の設定では、進行した片眼性の眼球内網膜芽細胞腫の患者に対して、化学療法により約 80-90%の眼球温存率が得られる可能性がある、と記載されている。

網膜動脈注入化学療法(動脈内化学療法)の項に、網膜動脈カニューレ挿入により化学療法薬を眼球に直接投与するデリバリー法は実施可能で、眼球温存に有効な手法である。動脈内化学療法にはメルファランが最も一般的に用いられ、最も有効な薬物である、と記載されている。

3)米国 Up to Date

網膜芽細胞腫に対する局所化学療法についての欄に、網膜動脈注入についての記載がある。

眼動脈注入の効果について文献 13)が引用され述べられている。

局所的な合併症：眼瞼浮腫、眼瞼下垂、睫毛の消失、眼球外筋の機能障害、遅発性硝子体出血、眼動脈/網膜中心動脈/網膜分枝動脈の狭窄または閉塞による失明の可能性、網膜絨毛の萎縮、眼血管/脈絡膜血管/血管の血管障害、透視による放射線被曝などが挙げられる。

全身性の合併症：ヨウ素アレルギー、虚血性および出血性の脳卒中、骨髄抑制、気管支痙攣

であると述べられている。

II総説

1)Yousef YA et al, Intra-arterial Chemotherapy for retinoblastoma: JAMA Ophthalmol.2016;134(5):584-591

【概要】網膜芽細胞腫に対する化学療法の眼動脈注入についてまとめられたレビュー。2015年1月時点で、眼動脈注入の有効性及び毒性について述べられた12件の文献(いずれも4症例以上)を対象とした。レビューされた12文献のうち、8文献でメルファラン単独注入を行っており、4文献はメルファランの他にカルボプラチン、トポテカン、メソトレキセートの注入を行った症例も含まれている。12文献合計で655症例、757眼、2350回の眼動脈注入を行っており、502例(66%)で眼球温存が可能であった。

眼合併症：眼窩周囲浮腫または炎症(66/196眼、33%)、網膜剥離(11/57眼、19%)、硝子体出血(30/166眼、18%)、眼瞼下垂(24/177眼、14%)、睫毛の消失(14/134眼、10%)、運動機能障害(10/154眼、6%)、血管、虚血、または萎縮(45/725眼、6%)

全身合併症：カテーテル挿入失敗(40/2390回、1.7%)発熱(7/171例、4.1%)、好中球減少症(34/577例、5.9%、うち2例で輸血を要した)、気管支痙攣(28/487例、5.8%)、悪心・嘔吐(58/343例、16.9%)脳卒中や神経系の合併症の報告認めなかった。眼動脈注入による合併症死亡を認めなかった。

眼動脈注入は新規治療として期待できると述べられている。前向き比較試験がない現状は、他の治療選択肢や毒性、有効性などについて十分患者家族にインフォームドコンセントした上で提示することが推奨されると結論づけられている。

2)Abramson DH et al, Treatment of retinoblastoma in 2015.JAMA Ophthalmol. 2015 Nov;133(11):1341-1347

【概要】網膜芽細胞腫の治療についてまとめられたレビュー。

両側性と片側性それぞれについて推奨される治療方針が記載されている。

片側性網膜芽細胞腫：グループC or D群の未治療群、グループD群再発に対して眼動脈注入(全身化学療法併用含む)が推奨される。

両側性網膜芽細胞腫：グループ B 群、グループ C/D/E 群に対して眼動脈注入が推奨される、と記載されている。

3)Wyse E et al, A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. *Pediatric Radiol.* 2016 Aug;46(9):1223-1233

【概要】網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入についてまとめられたレビュー。網膜芽細胞腫に対する眼動脈注入は 1988 年に日本で開始され、安全性が高く効果がある治療法として米国でも広がっている。

【内容】

Intra-arterial chemotherapy technique の項では眼動脈注入の具体的な方法が述べられている。重要事項として眼動脈注入による放射線被爆の問題が挙げられている。被ばく量は 1 眼 1 注入につき平均 $20.2 \pm 11.9 \text{mG}$ であるが、放射線による 2 次がんに留意する必要がある。

Intra-arterial chemotherapy study の項では化学療法の眼動脈注入の成績がまとめられている。米国では 2008 年に開始された治療法であり、2008 年以降に論文化された 16 件の文献がまとめられている。レビューした全文献、458 症例、521 眼が眼動脈注入の単独もしくはほかの治療と併用で行われていた。メルファランが最も一般的に使用されている薬剤であり、量は $3-7.5 \text{mg}$ であった。

眼球内網膜芽細胞腫の国際分類が記載されている 327 眼のうち 233 眼(71%)で眼球温存が可能であり、94 眼(29%)で眼球摘出が必要であった。再発難治例では 130 眼のうち 94 眼(72.3%)で眼球摘出を避けることが可能であった。最も頻度の高い合併症は、眼瞼や眼周囲の浮腫及び発赤(28.5%)であった。その他の合併症で頻度の高いものは、好中球減少、化学療法注入時の酸素飽和度低下、気管支攣縮、眼瞼下垂、睫毛脱毛、硝子体出血、眼周囲紅斑、絨毛網膜炎、アレルギー、発疹であった。致命的となる合併症はなかった。

III教科書への標準的治療としての記載状況

1)Pizzo and Poplack's *Pediatric Oncology Eighth Edition*

編者：Susan M. Blaney, Peter C. Adamson, Lee J. Helman

2021 Wolters Kluwer

Section4 Management of common cancers of Childhood Chapter 32: Retinoblastoma

【概要】Chemotherapy 項の Focal Delivery of Chemotherapy の項で化学療法の眼動脈注入について述べられている。

【内容】化学療法の眼動脈注入は日本の Kaneko によって発明され、Abramson によって米国にも広がった。進行した眼内網膜芽細胞腫では、全身化学療法と比較して優れた眼球救済率が得られることが後方視的検討で報告されている。眼動脈注入は片側および両側網膜芽細胞腫の初回治療、および眼球内病変の再発の治療として行われている。当初 Kaneko はメルファランを用いていたが、Abramson はメルファランに加えてカルボプラチン、トポテカンを用いて

IVS-25

いる。先進国では、片側性網膜芽細胞腫の治療において、眼動脈注入は全身化学療法に取って代わっているまた、他の初回治療が奏功しなかった病変の救済にも有効である。重篤な副作用として脳血管イベント、心肺イベントが報告されている。

2)Clinical Ophthalmic Oncology Retinoblastoma Third Edition

編者：Jesse L. Berry, Jonathan W. Kim, Arun D. Singh,

14. Intra-ocular Artery Chemotherapy for retinoblastoma

【概要】14章に化学療法の眼動脈注入について序論、背景、手技、近年の結果、視力予後、交絡因子、合併症、現状、今後に分けてまとめられている。

【内容】Historic Background において、眼動脈注入は1980年代に本邦で初めて開始され、メルファラン(5-7.5mg/m²)が使用されてきたことについて触れられている。

3)Intraocular Tumors An Atlas And Textbook Third Edition

編者：Jerry. A. Shields, Carol L. Shields

Part2. Tumors of the retina and optic disc

Chapter18. Management of Retinoblastoma

【概要】Chapter18 Management of Retinoblastoma の項に Intra-arterial Chemotherapy について述べられている。

【内容】眼動脈への化学療法は、網膜芽細胞腫に対する眼球温存治療として強力な選択肢であり、特に片側性の症例に対して有効である。初回治療として眼動脈注入を行った場合の2年間の眼球温存率は82%、2次治療として行った場合は58%である。また、著者らの経験では、初回治療として眼動脈注入を行った症例の眼球温存率は72%、2次治療として行った場合は62%であり、初回治療として行った症例に対して特に有効であった。B-C群では温存率100%、D群では94%、E群では36%であった。

2)小児血液・腫瘍学

編者：日本小児血液・がん学会

第2章 小児がん B-6 網膜芽細胞腫

治療・予後の項 3.眼内限局・進行期(T2-3)

【概要】動注化学療法が一部施設で可能であり、全身化学療法の一部もしくは全てを代用している、と記載されている。

(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)PubMed における検索式 (retinoblastoma[Title/Abstract]) AND Melphalan[Title/Abstract])の中から2件選択した。

① Suzuki S, et al. Selective Ophthalmic Arterial Injection Therapy for Intraocular retinoblastoma: *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2081-2087

国立がん研究センター中央病院において 1988 年から 2007 年にかけてメルファラン眼動脈注入が 343 例(片側性 134 例、両側性 209 例)、408 眼に対し、1470 回施行された。メルファランの投与量は 5-7.5mg/m² を標準投与量とした。(一部初期の症例で 20mg/m² 投与している)。両側性で両側ともに眼動脈注入を行う場合には同日両眼にメルファランを投与した。有効性の指標である眼球温存率は A 群で 100%、B 群で 88%、C 群で 65%、D 群で 45%、E 群で 30%であった。全身有害事象は脳血管障害、敗血症、血球減少は認められず、軽症の注入時徐脈 6.9%、注入時気管支攣縮(1 分以内)0.3%、術後の悪心嘔吐 17%であった。

眼部の有害事象として重症なものは、蜂窩織炎様炎症 0.5%、びまん性網脈絡炎・虹彩萎縮 0.5%、軽症なものは、眼瞼から前額部にかけての皮膚発赤が一般的に認められた。二次悪性腫瘍が 11 人の患者に発生し、累積発生率は 5 年で 1.3%、10 年で 4.8%、15 年で 5.8%であった。二次性悪性腫瘍とメルファランの投与量に相互関係はなかった。(Table2 参照)

Table 2. Adverse Events Due to Selective Ophthalmic Arterial Injection

Ocular Adverse Events		
Severe	Cellulitis-like severe orbital inflammation	2 eyes (0.5%)
	Diffuse chorioretinal atrophy	2 eyes (0.5%)
Mild	Transient periocular swelling or redness	Some patients
	Localized retinal hemorrhaging	Some patients who underwent laser therapy or cryotherapy
Systemic Adverse Events		
Severe	Cerebral infarction	None
	Leukocytopenia	None
	Sepsis	None
Mild	Intraoperative bradycardia due to the vagal reflex	6.9%
	Intraoperative bronchospasm	0.3% (1 patient)
	Transient vomiting	17%

② Yamane et al.: The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients

with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol. 2004 Apr;9(2):69-73

メルファランによる眼動脈注入を世界で初めて報告した文献である。1988年から2001年に眼球内網膜芽細胞腫患者187症例(610眼)に対して563件の眼動脈注入を行い、97.51%で動注が可能であった。メルファランは5-40mg/m²使用され、その内訳は5mg/m²が203件、7.5mg/m²が161件、10mg/m²が150件、20mg/m²が17件、40mg/m²が3件であった。カテーテル挿入による重大な合併症(含む脳梗塞)はなかった。

③ 国内での実施状況(①のSuzukiらによる報告以降)

2008年12月から2021年2月までに当院初診となった網膜芽細胞腫の解析では、344例、440眼、1783回のメルファラン眼動脈注入を施行していた。全例が1眼あたり1日1回7.5mg/m²、もしくは両側性で両側同日投与を行う場合には1眼あたり5mg/m²の投与を行っていた。初診時年齢の中央値は11カ月(0-85カ月)であり、両側性が196例、片側性が148例であった。1眼に対する動注試行回数の中央値は3回であった(1-16回)。反復投与が必要である際は原則的に月1回の間隔で行われた。264眼が眼球温存可能、144眼が摘出を要し、32眼は現在も治療中である(2021年6月時点)。重篤な合併症として、脳血管障害が2例(0.5%)、動脈血管攣縮が2例(0.5%)、術後眼窩炎症が3例(0.8%)、気管支攣縮が1例(0.3%)で発生した。治療側の中大脳動脈領域に出血性脳梗塞を生じた1例は死亡したが、その他の症例は軽快した。上記より眼動脈注入は、眼球温存のために効果的な治療法であり、安全に施行できると考えられる。

④ メルファラン投与量、投与間隔について

鈴木らの論文では、メルファランの標準投与量が5-7.5mg/m²であると記載されているが、その内訳は5mg/m²、もしくは7.5mg/m²である。国立がん研究センター中央病院では1988年よりメルファランの眼動脈注入を開始しており②の山根らの論文に記載がある通り、当初1眼あたりメルファラン10mg/m²以上の投与も行われていたが眼球萎縮などの合併症があり、1日あたり1眼のメルファラン投与を行う場合には、7.5mg/m²が標準投与量となった。しかし両側性で両側同日にメルファラン投与を行う場合には、全身投与量としては2倍となるため1眼あたり5mg/m²ずつの投与としている。

本邦では投与間隔として原則的に月1回行われている。

(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 >

眼球内網膜芽細胞腫において、メルファランの選択的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、

IVS-25

臨床試験も行われている。(NCT04342572)

<要望用法・用量について>

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、

IVS-25

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

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られる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

特になし

6. 参考文献一覧

- 1) Suzuki S, et al. Selective Ophthalmic Arterial Injection Therapy for Intraocular retinoblastoma: Ophthalmology. 2011 Oct;118(10):2081-2087
- 2) Abramson DH et al, A Phase I/II Study of Direct Intra-arterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular retinoblastoma. Ophthalmology. 2008 Aug;115(8):1398-1404
- 3) Gobin YP et al, Intra-arterial Chemotherapy for the Management of retinoblastoma Four-Year Experience. Arch Ophthalmol. 2011 Jun;129(6):732-737
- 4) Marr BP et al, Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous Carboplatin, Topotecan and Melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. Br J Ophthalmol. 2012 Oct;96(10):1300-1303
- 5) Shields CL et al, Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma report no. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011 Nov;129(11):1399-1406
- 6) Muen WJ et al. Efficacy and Complications of Super-selective Intra-ophthalmic Artery Melphalan for the Treatment of Refractory Retinoblastoma. Ophthalmology. 2012;119(3):611-616
- 7) Venturi C et al, Superselective ophthalmic artery infusion of Melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. Acta Ophthalmol. 2013 Jun;91(4):335-342
- 8) Bracco S et al, Intra-arterial chemotherapy with Melphalan for intraocular retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2013 Sep;97(9):1219-1221

- 9) Thampi S et al, Superselective intra-arterial Melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution. Clin Ophthalmol. 2013;7:981-990
- 10) Shields CL et al, Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. Retina. 2013 Nov-Dec;33(10):2103-2109
- 11) Abramson DH et al, Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for group D retinoblastoma. PLoS One. 2016 Jan 12;11(1): e0146582
- 12) Abramson DH et al, Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). Ophthalmology. 2010 Aug;117(8):1623-1629
- 13) Yousef YA et al, Intra-arterial Chemotherapy for retinoblastoma: JAMA Ophthalmol.2016;134(5):584-591
- 14) Abramson DH et al, Treatment of retinoblastoma in 2015.JAMA Ophthalmol. 2015 Nov;133(11):1341-1347
- 15) Wyse E et al, A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. Pediatric Radiol. 2016 Aug;46(9):1223-1233
- 16) 日本小児血液・がん学会 編 小児がん診療ガイドライン 2016 年度版 5 章 網膜芽細胞腫 金原出版 2016, 153-198
- 17) National Cancer Institute(NCI):Retinoblastoma Treatment(PDQ)
- 18) Retinoblastoma: Treatment and outcome. Up To Date® (www.uptodate.com)
- 19) Leahey AM et al, 32. Retinoblastoma. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, Eighth Edition, Wolters Kluwer, 2021.868-888.
- 20) Singh AD et al, 14. Intra-ophthalmic Artery Chemotherapy for retinoblastoma. Clinical Ophthalmic Oncology retinoblastoma, Third Edition, Springer, 2019:169-178.
- 21) Shields JA et al, 18. Management of Retinoblastoma. Intraocular Tumors An Atlas And Textbook, Third Edition, Wolters Kluwer, 2016:349-371.
- 22)日本小児血液・がん学会 編 小児血液・腫瘍学 網膜芽細胞腫 診断と治療社 2015, 529-531.
- 23) Yamane et al.: The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol. 2004 Apr;9(2):69-73
- 24) 日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会作成 2000 年日本人小児の体格 標準値(<http://auxology.jp/ja-children-physique>)
- 25) Committee for the National Registry of Retinoblastoma, The National Registry of Retinoblastoma in Japan (1983-2014). Jpn J Ophthalmol. 2018 Jul;62(4):409-423