

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

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; 日本臨床腫瘍学会)</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>優先順位</p>	<p>32位 (全33要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ペガシス皮下注 90 μg</p>
	<p>会社名</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</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><u>門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の自覚的並びに他覚的症状の緩解</u></p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>1). 局所療法の適応となる肝細胞癌患者(経皮的エタノール注入療法の適応となる肝細胞癌患者、ラジオ波熱凝固療法の適応となる肝細胞癌患者、マイクロ波凝固療法の適応となる肝細胞癌患者、肝動脈塞栓療法または肝動脈化学塞栓療法の適応となる肝細胞癌患者、放射線療法の適応となる肝細胞癌患者等)に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2). 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>インターフェロン併用5-FU動注療法：肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する5-FUとの併用において通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として1回90μgを週1回、2週間皮下に投与し、以後2週間は休薬する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行う。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 本疾患は悪性腫瘍であることから、アに該当すると考える</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 欧米等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 ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肝細胞癌は本邦において頻度の高い癌腫であり、C型やB型肝炎ウイルス感染が主な背景因子である。長期予後はその再発頻度が高いため未だ不良で、特に肝細胞癌の16-65%で合併するとされる門脈腫瘍浸潤は肝不全を誘発し、門脈圧の急激な亢進による食道静脈瘤破裂などを引き起こし予後を著しく悪化させる因子である。門脈腫瘍浸潤に対する治療は肝切除や放射線治療の報告はあるが、肝機能が維持された症例などに制限される。また、ラジオ波焼灼術や肝動脈塞栓術は一般的に禁忌であり、全身化学療法も有効性に乏しく、効果的な既存の治療法がないのが現状である。近年、抗悪性腫瘍製剤である5-FUの動注療法とC型肝炎ウイルスなどの治療に用いられているインターフェロンの併用療法が注目され、多数の臨床試験が行われ、その有用性、特に門脈腫瘍浸潤症例に有効性が報告され、肝癌診療ガイドラインでも本併用療法は有用であると記されている。 以上より本療法は上記のアに該当すると考える。</p>	

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2011).Hepatbiliary Cancers
	効能・効果	なし

チェックし、 該当国の標準的 使用内容を記載する。）		(または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	Guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma in adults:British Society of Gastroenterology Liver Section Committee
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	なし
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	Hepatocellular Carcinoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow up
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	なし
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	Hepatocellular Carcinoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow up
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	なし

		所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	Hepatocellular Carcinoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow up
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	APASL consensus recommendations on hepatocellular carcinoma
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

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) 肝臓診療ガイドラインに引用されている文献、および、PubMedにおいて、肝細胞癌、インターフェロン、5-FU 化学療法をキーワードとして検索した。

<海外における臨床試験等>

1) Chungらによる報告 (Cancer 2000 ; 88 (9) : 1986-91.) では肝動注療法とインターフェロン α 全身投与の併用療法は、門脈本幹腫瘍塞栓または遠隔転移のある肝細胞癌に対し、にて有用と証明されている。(奏効率 33% vs. 14% ; $p < 0.05$) この試験でもちいた動注療法はシスプラチンであるが、無作為比較試験でインターフェロンの併用効果、モデューレーターとしての効果が示されている。

<日本における臨床試験等>

- 1) 小尾らの報告 (Cancer 2006 ; 106 (9) : 1990-7.) インターフェロン併用5-FU 肝動注化学療法の100 例以上の検討で52%の奏効率があり、コントロール群に比較して生存率の改善がみられた (生存期間中央値6.9 カ月 ; 12 カ月・24 カ月生存率34%・18% vs. 15%・5% ; $p < 0.01$)
- 2) 織田らの報告 (Br J Cancer 2005;93: 557-564) でも43.6%の奏効率があり、コントロール群に比較して生存率の改善がみられた (生存期間中央値11.8ヶ月)。
- 3) 山本ら (Clin Cancer Res. 2004 Dec 1;10(23):7884-95)、江口らの基礎的検討 (Clin Cancer Res. 2000 Jul;6(7):2881-90) 等において5-FUとインターフェロンの併用効果、相加作用が理論的に裏付けされた。

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

Masami Minagawa, Masatoshi Makuuchi Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus World J Gastroenterol 2006 December 21; 12(47): 7561-7567

本レビューでは、門脈腫瘍浸潤のある進行肝細胞癌に治療について述べられており、外科切除、塞栓術、放射線治療ならびに動注化学療法の集学的治療が記載され、動注化学療法において5-FUとインターフェロンの併用療法の奏効率が高く重要であるとされている。

Hiroaki Nagano : Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Intra arterial Infusion Chemotherapy Combined with Interferon Oncology 2010;78:142-147

本総説はインターフェロン併用動注療法について記載されており、臨床成績や基礎的検討、さらにはがん細胞に発現しているインターフェロン受容体の重要性について述べられている。

左近賢人：IFN併用5-FU動注療法（FAIT）、日本臨床 Vol167
488-492, 2009

本総説において門脈腫瘍浸潤のある肝細胞癌の術後補助療法としてのIFN併用5-FU動注療法の臨床成績、予後因子について解析されている。また、切除不能例においてIFN併用5-FU動注療法が奏功する症例は切除可能症例の予後を凌駕するとも記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学 17th edition

肝細胞癌のステージ III, IV いわゆる進行期の治療の項目に局所化学療法、動注療法の記述がある。その中でドキソルビシン、シスプラチンの薬剤が述べられており、インターフェロンの記載はないものの動注療法の有用性は掲載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年

原発性肝がん、薬物療法の項目に記載があり、肝動注薬物療法として切除不能巨大腫瘍や高度門脈腫瘍例、塞栓術無効例に適応ありとされ、low dose FP(5-FU+シスプラチン)とともに5-FU+インターフェロンの記載がある。

2) 今日の治療指針 2010

肝細胞癌の治療の化学療法（動注化学療法、全身化学療法）の項目にリザーバー動注療法として(1)low dose FP(5-FU+シスプラチン)とともに(2)として5-FU+インターフェロン（インターフェロンは保険適応外）と記載されている。特に門脈腫瘍浸潤のある高度進行肝細胞癌に対して良好な治療成績が得られているとされ適応条件も記されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2011). Hepatobiliary Cancers
ガイドラインの中に動注化学療法は全身治療に含まれており、切除不能高度進展例に対する clinical trialとしての位置づけである。

<日本におけるガイドライン等>

1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009年度版

ガイドラインには、インターフェロン併用化学療法は有用と考えられ、行う

ことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がなくグレードC1、とされている。グレードC1の根拠として、インターフェロン併用化学療法のRCTは2件あり、1件ではインターフェロン併用肝動注化学療法は有効と結論しているが、症例数は各群20例と少ない。もう1件では、188例を対象としているが、奏効率は高い傾向があったが有意差はみられず、生存期間にも差がみられなかった。インターフェロン併用化学療法を施行した論文の奏効率は全身投与で7~20.9%、肝動注で33~52%であった。有効と結論しているRCTが1件だけあるが、検討症例数が少なく、多数例の検討では有意差がみられていないことより、推奨の強さのグレードはC1とした、とされている。

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

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書
進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 化学療法の検討
分担研究者 小俣政男、小尾俊太郎 進行肝細胞癌に対する集学治療確立に関する研究 平成18年度 総括・分担研究報告書 2007

この臨床研究は、門脈浸潤を認める高度進行肝細胞癌におけるインターフェロン併用 5-FU 動注化学療法で、今回要望するペグインターフェロンを用いて有効性を検討したものである。計156例に実施し、奏効率49%、1年生存率27%と良好な結果を得ている。又、安全性にも言及しており、忍容性は高いと報告されている。

- 2) 厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書
門脈腫瘍栓を合併した進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 動注化学療法 分担研究者 小俣政男、小尾俊太郎 進行肝細胞癌に対する集学治療確立に関する研究 平成18—20年度 総括・分担研究報告書 2009

この報告は、上記臨床研究の症例数を重ね、門脈浸潤症例575例という大規模研究の結果を示している。その結果、奏効率は36%、1年生存率32%と良好な結果を得ている。又、完全消失率は11%で、1年生存率は90%という驚異的な成績を示しており、インターフェロン併用 5FU 動注化学療法が有効であった症例には延命効果が十分期待でき、奏功が最も強力な予後規定因子と結論している。又、適応基準についても言及しており、「切除適応のない門脈腫瘍浸潤で遠隔転移や腹水を認めない症例」とされている。

3) 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法. 肝胆膵 55:753-763:2007 山下竜也

近年の肝動注療法に関する国内学会の発表を集計した結果、インターフェロン併用 5-FU 動注療法が 49%と最も多かつたとされ、広く実臨床に用いられていることを示している。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

上記(1)から(5)にのべたように海外における保険適応や、ガイドライン、エビデンスにおいては外挿できる情報がないものの、肝動脈塞栓術のようにカテーテルを使った肝動注療法の領域は本邦において開発されてきた歴史がある。さらに学会などで多数の報告があり、高い奏効率、高い忍容性を示し、また診療マニュアルなどにも記載され実臨床としてこのインターフェロン併用療法が広く用いられているのが現状である。

この治療は大規模研究の解析で門脈浸潤症例において高い有効性を示し、その予後を改善させうることを期待できる治療法として要望することが妥当であると思われる。インターフェロン製剤は複数の種類があるが、肝炎ウイルスで一般的に使用され、最も大規模な試験でペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)を用いており、かつ週1回の皮下注投与(通常のインターフェロンでは週3回)であることは患者に対して苦痛を軽減できることからこの製剤を適応追加として要望する。

<要望用法・用量について>

すべてのプロトコールにおいてインターフェロンは2週間投与され2週間の休薬、5-FUは4週間の持続動注を1コースとされている。また、ペグインターフェロンアルファ-2aを用いたプロトコールには1回量が90 μ gであることより、用法、用量はこれらに従ってペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)として1回90 μ gを週1回、2週間皮下に投与し、以後2週間は休薬する、と要望する。

<臨床的位置づけについて>

予後を著しく悪化させる因子である門脈浸潤をともなった肝細胞癌は外科切除、ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術などの既存の局所的標準治療が不能であることが多い。また全身化学療法では、分子標的薬剤であるソラフェニブが、プラセボと比較した第III相試験で、有意に良好な増悪までの期間と生存期間を示し、切除不能肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられているものの、門脈浸潤症例に対する効果は不明である。インターフェロン併用5-FU動注療法はこのような門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌に対する有効な治療のひとつとして位置づけられると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up S. Jelicl & G. C. Sotiropoulos2 On behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59-v64, 2010
- 2) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2009年版 日本肝臓学会/編
- 3) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2011).Hepatbiliary Cancers
- 4) Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma Masao Omata, Laurentius A, Lesmana ·Ryosuke Tateishi et al. Hepatol Int (2010) 4:439-474
- 5) Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults S D Ryder Gut 2003;52(Suppl III):iii1-iii8
- 6) Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Intraarterial Infusion Chemotherapy Combined with Interferon Hiroaki Nagano Oncology 2010;78:14-147
- 7) Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus Masami Minagawa, Masatoshi Makuuchi World J Gastroenterol 2006 December 21; 12(47): 7561-7567
- 8) Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma KIMINORI UKA, HIROSHI AIKATA, SHINTARO TAKAKI, et al. J Gastroenterol 2007; 42:845-853
- 9) Combination Therapy of Intraarterial 5-Fluorouracil and Systemic Interferon-Alpha for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Venous Invasion Shuntaro Obi, Haruhiko Yoshida, Risa Toune, et al. CANCER May 1, 2006 / Volume 106 / Number 9
- 10) Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Cancer 2000 ; 88 (9) : 1986-91.
- 11) Combined cisplatin and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. Ji SK, Park NH, Choi HM, et al. Korean J Intern Med 1996 ; 11 (1) :

- 58-68.
- 12) A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/Interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 (20) : 1532-8.
 - 13) Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. J Clin Oncol 2003 ; 21 (3) : 421-7.
 - 14) Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al. Clin Cancer Res. 2000 Jul;6(7):2881-90.
 - 15) Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against Hepatocellular Carcinoma. Yamamoto T, Nagano H, Sakon M, et al. Clin Cancer Res. 2004 Dec 1;10(23):7884-95.
 - 16) Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. Ota H, Nagano H, Sakon M, et al. Br J Cancer 2005;93: 557-564
 - 17) 厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書
進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 化学療法 の検討
分担研究者 小俣政男、小尾俊太郎 進行肝細胞癌に対する集学治療確立に関する研究 平成18年度 総括・分担研究報告書 2007
 - 18) 厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究報告書
門脈腫瘍栓を合併した進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 動注化学療法 分担研究者 小俣政男、小尾俊太郎 進行肝細胞癌に対する集学治療確立に関する研究 平成18—20年度 総括・分担研究報告書 2009
 - 19) IFN併用5-FU動注療法（FAIT）左近賢人 日本臨床 67 488-492:2009
 - 20) 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法。 山下竜也 肝胆膵 55:753-763:2007
 - 21) ペガシス 添付文書