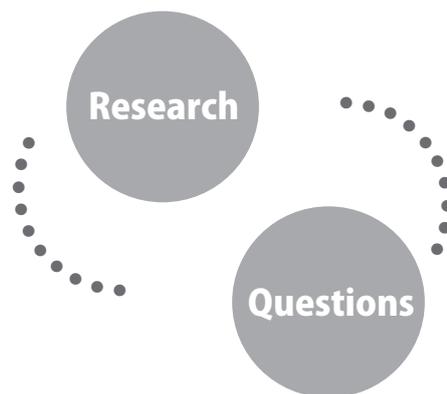


## 「乳がん診療ガイドライン日米対比」

(米国：2008年、日本：2007年版)

# 3. 薬物療法



National Comprehensive Cancer Network (NCCN)  
NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

# 薬物療法 質問一覧

## 治療の基本原則

- Q1 乳癌初期治療における薬物療法の選択はどのような原則に基づくべきか
- Q2 転移・再発後の薬物療法を選択する際、どのような原則に基づくとよいか

## ホルモン療法

- Q3 閉経後ホルモン感受性原発性乳癌に対して術前ホルモン療法を行うことで、乳房温存率は改善するか。また、術後ホルモン療法と比べて予後は同等か
- Q4 閉経前早期乳癌に対する卵巣機能抑制療法は、予後を改善するか
- Q5 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法と化学療法の予後は同等か
- Q6 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対する化学療法後の卵巣機能抑制療法は有用か
- Q7 ホルモン感受性早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは無治療と比較して有用か
- Q8 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対してタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬のどちらが有用か
- Q9 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン投与中にアロマターゼ阻害薬に変更することは予後を改善させるか
- Q10 ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン5年投与を終了した後に推奨される治療は何か
- Q11 ホルモン感受性早期乳癌に対して術後、ホルモン療法を化学療法と同時併用するのと順次併用するのでは、どちらが有用か
- Q12 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法の術後にホルモン療法は有用か
- Q13 転移・再発乳癌に対して、ホルモン療法と化学療法の同時併用と順次併用ではどちらが有用か
- Q14 閉経前転移・再発乳癌に対する一次、二次ホルモン療法で、推奨される治療は何か
- Q15 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される一次治療は何か
- Q16 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される二次治療は何か
- Q17 ホルモン受容体陽性乳癌に対してホルモン療法は有用か
- Q18 プロゲステロン受容体の発現によるホルモン剤の使い分けは有用か
- Q19 早期乳癌術後にホルモン補充療法を行うことは推奨されるか
- Q20 閉経前乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬の単剤使用は有用か

## HER-2 陽性に対する治療

- Q21 HER-2 陽性早期乳癌においてトラスツズマブは有用か
- Q22 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してトラスツズマブは有用か
- Q23 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してどのようなトラスツズマブの投与方法が推奨されるか
- Q24 HER-2 の状態を化学療法やホルモン療法を選択する判断に用いることは妥当か
- Q25 手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は有用か
- Q26 早期乳癌に対する術後療法としてアンスラサイクリンを含む治療は有用か (→ CQ27 参照)
- Q27 早期乳癌に対する術後療法としてアンスラサイクリンにタキサンを追加することは有用か (→ CQ26 参照)
- Q28 早期乳癌に対する術後化学療法はどのような投与方法が有用か
  - 1. 投与期間はどのくらいが適切か
  - 2. 推奨投与量を初回から減量することは可能か
- Q29 早期乳癌に対する dose-dense 化学療法は有用か
- Q30 早期乳癌に対する術後薬物療法として経口フッ化ピリミジン系薬剤は推奨されるか
- Q31 早期乳癌術後および転移・再発乳癌に対して造血幹細胞移植を併用した大量化学療法は推奨されるか
- Q32 転移・再発乳癌に対して推奨される一次化学療法は何か
- Q33 転移・再発乳癌に対して推奨される二次化学療法は何か
- Q34 転移・再発乳癌に対する三次化学療法は有用か
- Q35 転移・再発乳癌に対する化学療法において、多剤同時併用療法と単剤順次療法どちらが有用か

Q36 転移・再発乳癌において化学療法が奏効している場合、同じ化学療法をいつまで継続すべきか

## 病態別の治療

Q37 局所進行乳癌に対して局所動注化学療法は有用か

Q38 局所進行乳癌〔stage IIIA (T3N1M0を除く)、IIIB、IIIC〕に対してはどのような治療が推奨されるか

Q39 炎症性乳癌に対してはどのような治療が推奨されるか

Q40 高齢者乳癌の術後薬物療法は何が推奨されるか

Q41 高齢者転移・再発乳癌の薬物療法は何が推奨されるか

Q42 妊娠期乳癌に対する化学療法の安全性は確立されているか

Q43 男性乳癌の薬物療法は何が推奨されるか

a. 術後薬物療法は何が推奨されるか b. 転移・再発男性乳癌に対する薬物療法は何が推奨されるか

Q44 乳癌脳転移および髄膜播種に薬物療法は有用か

Q45 ビスフォスフォネートは術後の骨転移予防に有用か

Q46 ビスフォスフォネートは骨転移に対して有用な治療か

Q47 乳癌骨転移で疼痛がある場合、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬は有用か

Q48 乳癌肝転移に対して動注化学療法は有用か

Q49 乳癌肺転移により呼吸困難がある場合、麻薬系鎮痛薬は有用か

## 有害事象対策

Q50 化学療法による悪心・嘔吐に対して 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤、ステロイドは有用か

Q51 好中球減少に対して granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) および経口抗生物質は有効か

Q52 化学療法による脱毛に対して有効な処置はあるか

Q53 タキサン系薬剤によるしびれ、浮腫に対して、どのような予防・治療方法が推奨されるか

Q54 化学療法終了後、ホルモン療法中～終了後に妊娠は可能か

1. 化学療法、ホルモン療法終了後に妊娠は可能か

2. ホルモン療法中に妊娠は可能か

Q55 閉経前ホルモン非感受性早期乳癌に対して、LH-RH アナログを化学療法施行時に投与すると化学療法誘発性閉経の割合は減少するか

Q56 ホルモン療法によるホットフラッシュの対策はどのような方法が推奨されるか

Q57 アロマターゼ阻害薬使用患者に対して骨粗鬆症の予防・治療にはどのような方法が有用か

Q58 ビスフォスフォネート製剤の有害事象は何か、その対応策はどのような方法が推奨されるか

## 乳癌予防薬

Q59 乳癌の発病予防にはどのような薬剤が有用か

Q60 化学療法施行中のインフルエンザワクチン接種は推奨されるか

## 代替療法

Q61 乳癌治療として補完代替療法は有用か

### 米国のカテゴリーは以下による

<カテゴリー 1> 高水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致したコンセンサスがある

<カテゴリー 2A> 臨床経験などの比較的低水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致したコンセンサスがある

<カテゴリー 2B> 臨床経験などの比較的低水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致しない（しかし大きな意見の相違はない）コンセンサスがある

<カテゴリー 3> 推奨が適切であるということについて NCCN の主要な意見の相違がある

# 治療の基本原則

## 1 乳癌初期治療における薬物療法の選択はどのような原則に基づくべきか

 日本 <推奨グレード：A>

ホルモン受容体、HER-2 および再発リスクを評価して治療法を選択し、予想される効果（再発率・死亡率の低下）と有害事象を勘案し、患者の納得を得て治療を行う。

 米国 <推奨グレード：IIA>

NCCN ガイドライン現行版では、通常の組織構造を持つ初期乳癌患者に対してまず内分泌療法やトラスツズマブへの応答性（つまり、ホルモン受容体の状態、HER2 の状態）に基づき、サブセットを認識します。さらに患者を、解剖学および病理学的特徴（つまり、腫瘍のグレード、腫瘍の大きさ、腋窩リンパ節の状態、血管リンパ管の侵襲）に基づいた、疾患再発のリスクに基づき、分類します。

## 2 転移・再発後の薬物療法を選択する際、どのような原則に基づくべきか

 日本 <推奨グレード：A>

患者の予後因子および治療効果予測因子（転移臓器・転移程度の診断、ホルモン感受性の評価、HER-2 状況の評価、無病期間の長さ、年齢と閉経状況）を評価したうえで、患者の価値観を考慮して治療方針を決めることが推奨される。

 米国 <推奨グレード：IIA>

NCCN ガイドライン現行版では、まず骨疾患の有無に基づき、次に内分泌療法およびトラスツズマブへの応答性（つまり、ホルモン受容体の状態、HER2 の状態）を示す生物学的マーカーに基づき、患者をサブセットとして識別します。

## 3 閉経後ホルモン感受性原発性乳癌に対して術前ホルモン療法を行うことで、乳房温存率は改善するか。また、術後ホルモン療法と比べて予後は同等か

 日本

<推奨グレード：B>

術前ホルモン療法により乳房温存率は向上する。

<推奨グレード：C>

術前ホルモン療法は術後ホルモン療法に比べ予後が同等であるという根拠はない。

 米国 <推奨グレード：IIA>

複数の無作為化臨床試験で、エストロゲン受容体陽性の閉経後女性乳癌患者を対象として、ネオアジュバント内分泌療法の効果の評価をしています。これらの治験では、タモキシフェン群、アナストロゾール群、アナストロゾールとタモキシフェン併用群、およびレトロゾール群の間で、奏効率と乳房温存手術の割合を全体的に比較しています。これら治験で一貫しているのは、アナストロゾールまたはレトロゾール単剤療法の方が、乳房温存手術の割合が高く、また通常は奏効率も高いことです

[i]、[ii]。これら治験に基づいて、ホルモン受容体陽性疾患の閉経後女性患者の治療において、アロマターゼ阻害薬を使用した術前内分泌療法が、選択肢のひとつになります。[i] Smith IE、Dowsett M、Ebbs SR ら、『アナストロゾール、タモキシフェン単剤使用、または両剤を併用した閉経後乳癌のネオアジュバント療法：アナストロゾール、タモキシフェン単剤を使用、またはタモキシフェンを併用した手術直前投与 (IMPACT) の多施設、二重盲験、無作為化試験』 J Clin Oncol. 2005; 23: 5108-5116  
[ii] Ellis MJ、Coop A、Singh B ら、『ErbB-1 および/または ErbB-2 陽性、エストロゲン受容体陽性の原発性乳癌に対して、レトロゾールはタモキシフェンより有効なネオアジュバント内分泌療法である：第 III 相無作為化臨床試験によるエビデンス』 J Clin Oncol. 2001; 19: 3808-3816

術後ホルモン療法に比べ予後が同等か：ガイドラインに直接的な記載はありません。

## 4 閉経前早期乳癌に対する卵巣機能抑制療法は、予後を改善するか

 日本 <推奨グレード：A>

閉経前早期乳癌に対する卵巣抑制療法は、予後を改善する。

 米国 <推奨グレード：IIB>

ホルモン受容体陽性の閉経前患者は、卵巣切除下または温存下で、タモキシフェン投与を行うものとします。

## 5 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法と化学療法の予後は同等か

 日本 <推奨グレード: B>

閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法（LH-RHアナログ±タム）と化学療法（CMF、AC、FEC、FAC）の予後には大きな差はない。

 米国 <推奨グレード: IIA>

エビデンスが裏付けているのは、ホルモン受容体陽性の閉経前女性癌患者において、外科手術または放射線による卵巣切除の有益性は、CMF単剤療法のそれと同程度だということです。初期のエビデンスでは、卵巣抑制の有益性は卵巣切除のそれと同程度であることを裏付けています。卵巣切除/抑制と内分泌療法の併用は、抑制療法単独よりも優れている可能性があります。アジュバント化学療法を受けた閉経前女性における卵巣切除/抑制による有益性は不確定です。

## 6 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対する化学療法後の卵巣機能抑制療法は有用か

 日本 <推奨グレード: B>

化学療法後に卵巣機能抑制療法を行うことにより予後が改善される可能性が高い。特に40歳未満の場合に有用性が高くなることが期待される。

 米国 <推奨グレード: IIA>

ホルモン受容体陽性の閉経前患者は、卵巣切除下または温存下どちらでも、タモキシフェン投与を行うものとします。エビデンスが裏付けているのは、ホルモン受容体陽性の閉経前女性癌患者において、外科手術または放射線による卵巣切除の有益性は、CMF単剤療法と同程度だということです。初期のエビデンスでは、卵巣抑制の有益性は卵巣切除のそれと同程度であることを裏付けています。卵巣切除/抑制と内分泌療法の併用は、抑制療法単独よりも優れている可能性があります。アジュバント化学療法を受けた閉経前女性における卵巣切除/抑制による有益性は不確定です。

## 7 ホルモン感受性早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは無治療と比較して有用か

 日本 <推奨グレード: A>

ホルモン感受性早期乳癌に対して術後5年間のタモキシフェン投与は有用である。

 米国 <推奨グレード: I>

エストロゲン受容体陽性の乳癌女性患者において、タモキシフェンアジュバント療法により、化学療法、患者年齢、閉経の状態、または腋窩リンパ節の状態に関係なく、1年間の再発オッズおよび死亡オッズが、それぞれ39%および31%減少します。早期乳癌の治験共同グループ、『早期乳癌の再発および15年生存に対する化学療法およびホルモン療法の効果：無作為化臨床試験の概要』Lancet. 2005; 365: 1687-1717

## 8 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対してタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬のどちらが有用か

 日本 <推奨グレード: A>

アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール）の5年投与はタモキシフェン5年投与よりも無病生存期間を改善するが、全生存期間に与える影響は明らかでない。

 米国 <推奨グレード: I>

複数の治験で、早期乳癌の閉経後女性患者の治療における、アロマターゼ阻害薬を評価しています。これら試験では、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法として、2～3年間のタモキシフェン投与後の後続療法として、また4.5～6年間のタモキシフェン投与後の延長療法として使用しています。種々の治験で一貫して認められているのは、ホルモン受容体陽性の閉経後女性乳癌患者において、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法、後続療法、また延長療法として使用した場合、タモキシフェン単剤療法と比較して、第3世代のアロマターゼ阻害薬の投与により、同側性乳癌の再発、対側性乳癌の発症および遠隔転移を含む再発のリスクを低減することです。現行版ガイドラインで推奨しているのは、早期乳癌の閉経後女性患者に内分泌療法が適用できる場合に、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法として、タモキシフェンの後続療法として、あるいは延長療法として投与することです。

## 9 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン投与中にアロマターゼ阻害薬に変更することは予後を改善させるか

 日本 <推奨グレード:A>

タモキシフェンを2～3年投与後に、アロマターゼ阻害薬（エキセメスタン、アナストロゾール）に変更し、計5年投与することによって無病生存期間を改善させる。

 米国 <推奨グレード:I>

二つのプロスペクティブな無作為化臨床試験の結果から、早期乳癌患者に、タモキシフェンによる初回内分泌療法後に、アナストロゾールまたはエキセメスタンを引き続き投与した場合、タモキシフェン単剤投与の内分泌療法と比較して、総生存率における有益性の初期エビデンスが得られています [i]、[iii]。また、カナダ国立癌研究所臨床試験グループ（NCIC CTG）のMA-17 試験では、腋窩リンパ節陽性（しかしリンパ節陰性ではない）のエストロゲ

ン受容体陽性の女性乳癌患者において、レトロゾールの延長療法の方が、プラセボと比較して、生存率において優位性を示しています [iii]。 [i] Coombes RC, Paridaens R, Jassem J ら。『エキセメスタン群間試験の完全解析初版』 [会議要約] J Clin Oncol. 2006; 24: 18s (6月20日付録)。要約 LBA527 [ii] Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J ら。『タモキシフェン継続療法に対する、タモキシフェン2年間投与後の、アナストロゾール切替えの生存率における有益性: ARNO 95 試験』 [会議要約] J Clin Oncol. 2006; 24:18s (6月20日付録)。要約 547 [iii] Goss PE, Ingle JN, Martino S ら。『受容体陽性の乳癌患者を対象とした、延長アジュバント療法としてのタモキシフェン投与後のレトロゾール療法の無作為化臨床試験: NCIC CTG MA.17. からの最新所見』 J Natl Cancer Inst. 2005; 97:1262-1271

## 10 ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン5年投与を終了した後に推奨される治療は何か

 日本 <推奨グレード:B>

術後タモキシフェンを5年投与された閉経後のホルモン感受性早期乳癌にはアロマターゼ阻害薬（レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン）を順次投与することを考慮する。

 米国 <推奨グレード:IIA>

大規模国際試験（Breast International Group: BIG）1～98 は、以下の薬剤の使用について検討している無作為化臨床試験です；タモキシフェン単剤を5年間、レトロゾール単剤を5年間、ある

いはタモキシフェンを2年間投与した後にレトロゾールの後続投与を3年間、またレトロゾールを2年間投与後にタモキシフェンの後続投与を3年間。初期の解析ではタモキシフェン単剤対レトロゾール単剤を比較して、その中には後続投与群の初めの2年間のみの段階の患者も含まれています [i]。解析対象女性8010例中、無病生存率はレトロゾール治療の女性で有意に優れていました（ハザード率0.81；95%信頼区間0.70～0.93；ログランクP=0.003）。プロゲステロン受容体発現と有益性ととの交互作用は観察されていません。総生存率の違いは観察されていません。

## 11 ホルモン感受性早期乳癌に対して術後、ホルモン療法を化学療法と同時併用するのと順次併用するのでは、どちらが有用か

 日本 <推奨グレード:B>

ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後化学療法（アンストラサイクリン系）終了後にホルモン剤（タモキシフェン）を順次投与するほうが同時併用より有用である。

 米国 <推奨グレード:IIA>

一般的に、ホルモン療法は化学療法終了後に行います。

## 12 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法の術後にホルモン療法は有用か

 日本 <推奨グレード:C>

タモキシフェンの投与により同側乳房内再発および対側乳癌が減少する可能性がある。投与の可否は、毒性とのバランスを考慮して判断する。

 米国 <推奨グレード:IIA>

「米国国立癌研究所によって組織された、乳癌および大腸癌に関する臨床試験を実施するグループ」（NSABP）のB-24 試験では、非浸潤性乳管癌（DCIS）女性が乳房温存手術と放射線療法を受けた後に、タモキシフェン投与された場合の有益性を示しています。その試験では乳房温存手術を受けたDCIS 女性を、プラセボまたはタモキシフェン投与に無作為化割付しました。タモキシフェンで治療した女性は、再発リスクの絶対的減少は5%、また相対的リスクは37% 減少しました。追跡期間中央値の74 ヶ

月時点で、タモキシフェン投与女性は乳癌総発現率が8.2%（浸潤性4.1%、非浸潤性4.2%）であるのに対して、プラセボ投与女性では乳癌発現率が13.4%（浸潤性7.2%、非浸潤性6.2%）でした。プラセボおよびタモキシフェン投与女性の5年時の浸潤性乳癌の累積発現率は、同側乳房でそれぞれ4.2%および2.1%、対側乳房でそれぞれ2.3%および1.8% でした。NSABP のB-24 でのエストロゲン受容体発現の後ろ向き解析により、ER 発現レベルの増加により、乳房温存療法後の同側性および対側性乳癌両方の発癌リスク低減に関して、タモキシフェンの有益性が予測されることが示されています。 [i] Fisher B, Dignam J, Wolmark N ら。『乳管内乳癌のタモキシフェン治療: NSABP B-24 無作為化対照試験』 Lancet. 1999; 353: 1993～2000。 [ii] Allred D, Bryant J, Land S ら。『DCIS 治療におけるタモキシフェン有効性の予測マーカーとしてのエストロゲン受容体発現: NSABP 試験実施計画書 B-24 からの所見』 [会議要約] 乳癌 Res Treat. 2002; 76 (付録 1): 要約 30。

## 13 転移・再発乳癌に対して、ホルモン療法と化学療法の同時併用と順次併用ではどちらが有用か

 日本 <推奨グレード：B>

転移・再発乳癌に対しては、ホルモン療法と化学療法を同時併用することの有用性は証明されておらず、ホルモン療法または化学療法の順次投与が推奨される。

 米国 <推奨グレード：IIA>

全身性の再発乳癌を治療することは、生存期間を延長し、生活の質を高めますが、治癒させることはできません。ですから、最小限の毒性を持つ治療法が選ばれます。つまり、適切である場合は

毒性の低い内分泌療法が細胞毒性療法よりも好ましいです。ホルモン反応性の閉経前および閉経後女性乳癌患者の多くは、疾患進行時に内分泌療法を後続使用することにより恩恵を受けます。従って、乳癌が内分泌療法に反応して腫瘍退縮、または疾患長期安定化（臨床的ベネフィット）のどちらかを示す女性は、疾患進行時に追加的内分泌療法を受けるべきです。ホルモン受容体陽性の腫瘍であっても、内分泌療法に抵抗性の女性は、化学療法を受けるべきです。

## 14 閉経前転移・再発乳癌に対する一次、二次ホルモン療法で、推奨される治療法は何か

 日本

<推奨グレード：A>

閉経前ホルモン感受性転移・再発乳癌に対して一次治療としてLH-RHアナログとタモキシフェンの併用療法が推奨される。

<推奨グレード：C>

二次治療としてはLH-RHアナログとアロマターゼ阻害薬の併用療法が有用である可能性があるが、科学的根拠は確立されていない。

 米国

<推奨グレード：IIA>

抗エストロゲン療法の治療歴があり、抗エストロゲン療法への曝露が1年以内の閉経前女性には、二次治療として外科的なまたは放射線を用いた卵巣切除術のどちらかが選ばれ、また閉経後女性に対しては、内分泌療法と合わせて黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬が選ばれます。抗エストロゲン療法への曝露歴のない閉経前女性の初回治療には、LHRH作動薬または卵巣切除を用いたまたは用いない抗エストロゲン療法が選ばれます。Klijn

JG, Blamey RW, Boccardo F ら。『閉経前の進行乳癌患者におけるタモキシフェンと黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬の併用療法対、LHRH作動薬単剤療法：無作為化試験4試験のメタ解析』J Clin Oncol. 2001; 19: 343-353。

<推奨グレード：IIA>

抗エストロゲン療法の治療歴があり、抗エストロゲン療法への曝露が1年以内の閉経前女性には、二次治療として外科的なまたは放射線を用いた卵巣切除術のどちらかが選ばれ、また閉経後女性に対しては、内分泌療法と合わせて黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬が選ばれます。抗エストロゲン療法への曝露歴のない閉経前女性の初回治療には、LHRH作動薬または卵巣切除を用いたまたは用いない抗エストロゲン療法が選ばれます。Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F ら。『閉経前の進行乳癌患者におけるタモキシフェンと黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬の併用療法対、LHRH作動薬単剤療法：無作為化試験4試験のメタ解析』J Clin Oncol. 2001; 19: 343-353。

## 15 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される一次治療は何か

 日本 <推奨グレード：A>

閉経後ホルモン感受性転移・再発乳癌の一次治療として、アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）が推奨される。

 米国 <推奨グレード：I>

抗エストロゲン治療歴があり、抗エストロゲン療法への曝露が1年以内の閉経後女性には、再発乳癌の望ましい一次治療として選択的アロマターゼ阻害薬の使用が、最近のエビデンスから支持されています [i]、[ii]。抗エストロゲン療法への曝露経験のないあるいは前回の抗エストロゲン療法から1年以上経過した閉経後女性では、アロマターゼ阻害薬の方が、タモキシフェンより優れた転帰を示すと思われませんが、その差はわずかです [iii] ~ [vii]。従って、この場合はタモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬のどちらかが適当な選択肢となります。[i] Buzdar A, Douma J, Davidson N ら。『進行乳癌に対するアロマターゼ阻害薬レトロゾール対酢酸メゲストロールの多施設、二重盲検、無作為化第III相試験』J Clin Oncol. 2001; 19:3357-3366。[ii]

Buzdar AU, Jonat W, Howell A ら。『進行乳癌の閉経後女性患者治療におけるアナストロゾール対酢酸メゲストロール：完了した第III相試験2試験を合わせたデータ解析に基づいた、最新生存率の結果』アリミデックス治験グループ Cancer 1998; 83:1142-1152。[iii] Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF ら。『進行乳癌の閉経後女性 668 例に対する第一選択療法としてのアナストロゾール対タモキシフェン：タモキシフェンまたはアリミデックス無作為化群の有効性と忍容性試験の結果』J Clin Oncol 2000; 18: 3748-3757。[iv] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y ら。『進行乳癌の閉経後女性への第一選択療法としてのタモキシフェンに対するレトロゾールの優位な有効性：国際レトロゾール乳癌グループの第III相試験の結果』J Clin Oncol. 2001; 19: 2596-2606。[v] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M ら。『閉経後女性の進行乳癌に対する第一選択療法としてのアナストロゾールのタモキシフェンに対する優位性：北米、多施設、無作為化試験の結果』アリミデックス治験グループ J Clin Oncol. 2000; 18: 3758-3767。[vi] Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B ら。『閉経後女性の進行乳癌に対する第一選択療法としてのタモキシフ

エンに対するアナストロゾールの無作為化試験』Eur J Cancer. 2000; 36 (付録4): S84-85。[vii] Paridaens R, Therasse P, Dirix L ら。『閉経後患者 (pts) を対象とした転移乳癌 (MBC) のエキセメ

スタン (E) またはタモキシフェン (T) を用いた第一選択ホルモン療法 (HT) - EORTC 乳癌グループの無作為化第 III 相試験』[会議要約] J Clin Oncol. 2004; 22: 14S (7 月 15 日付録) 要約 515

## 16 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される二次治療は何か

### 日本

<推奨グレード: A>

タモキシフェン抵抗性の閉経後転移・再発乳癌における二次治療として、アロマターゼ阻害薬が推奨される。

<推奨グレード: B>

アロマターゼ阻害薬抵抗性の閉経後転移・再発乳癌に対する二次治療としては、タモキシフェンあるいは作用機序が異なるアロマターゼ阻害薬のいずれかが推奨される。

### 米国

<推奨グレード: IIA>

抗エストロゲン剤のフルベストラントは、抗エストロゲン療法の治療歴のあるホルモン受容体陽性の転移乳癌閉経後女性患者に対する治療に、最近使用可能となりました。フルベストラントにはタモキシフェンのエストロゲン作動薬活性はなく、月 1 度の殿筋内注射として、良好な忍容性を示します。フルベストラントは以前の内分泌療法施行中に疾病が進行した患者に、少なくともアナストロゾールと同程度の有効性を持つと考えられ [i]、[ii]、また最近行ったこれら試験の再解析では、フルベストラントの方がより長期間の寛解を示しています [iii]。

閉経後女性の内分泌療法には、選択的・非ステロイド系アロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール、レトロゾール)、ステロイド系アロマターゼ阻害剤 (エキセメスタン)、純正抗エストロゲン剤 (フルベストラント)、プロゲスチン (酢酸メゲストロール)、アンドロゲン (フルオキシメステロン)、および高用量エストロゲン (エチニルエストラジオール) が含まれます。閉経前女性の治療には、LHRH 作動薬 (ゴセレリンとルプロリド)、外科的または放射線による卵巣切除、プロゲスチン (酢酸メゲストロール)、アンドロゲン (フルオキシメステ

ロン)、および高用量エストロゲン (エチニルエストラジオール) が含まれます。二次内分泌療法後に、最適な逐次的内分泌療法の選択を支持する信頼性の高いエビデンスはほとんどありません。[i] Osborne CK, Pippen J, Jones SE ら。『以前の内分泌療法施行中に進行した乳癌の閉経後女性を対象としたフルベストラントとアナストロゾールの有効性と忍容性を比較した二重盲験・無作為化試験: 北米試験の結果』J Clin Oncol. 2002; 20: 3386-3395。[ii] Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J ら。『以前の内分泌療法施行中に進行した乳癌の閉経後女性において、アナストロゾールと同程度の有効性を持つフルベストラント (旧称 IC182,780)』J Clin Oncol. 2002; 20: 3396-3403。[iii] Robertson JF, Osborne CK, Howell A ら。『閉経後女性の進行乳癌治療のためのフルベストラント対アナストロゾール: 多施設試験 2 件を合わせたプロスペクティブな解析』Cancer. 2003; 98: 229-238。

<推奨グレード: IIA>

「アリミテックスおよびタモキシフェンの単剤または併用 (ATAC)」試験で採取した腫瘍塊のレトロスペクティブ解析により、HER2 増幅が、内分泌療法の種類に関わらず、相対的内分泌抵抗性のマーカーであることが示されています [i]。しかし、利用可能な内分泌療法の比較的軽い毒性であることを考えると、閉経状態、年齢、腫瘍の HER2 状態に関わらず、ホルモン受容体陽性の乳癌女性患者の大半に、アジュバント内分泌療法を使用するよう、当委員会は推奨しています。[i] TransATAC 試験責任医師代表 Dowsett M, Allred DC 『ATAC 試験における定量的 ER および PgR 発現と再発に伴う HER2 の状態との関係』サンアントニオ乳癌シンポジウム 2006 年; 要約 48

## 17 ホルモン受容体陰性乳癌に対してホルモン療法は有用か

### 日本 <推奨グレード: D>

ホルモン受容体陰性乳癌に対して、術後症例および転移・再発症例ともにホルモン療法は有用ではない。

### 米国 <推奨グレード: IIA>

ホルモン受容体陰性疾患、あるいはホルモン受容体陽性疾患で以前の内分泌療法に抵抗性であった女性患者で、疾患が骨または軟組織に限局しているか無症候性的の内臓疾患の特徴を持つ場合は、ホルモン療法の試みがで有効性を示す可能性があります。

## 18 プロゲステロン受容体の発現によるホルモン剤の使い分けは有用か

### 日本 <推奨グレード: C>

プロゲステロン受容体の発現によりホルモン剤を使い分けることは、十分な根拠がない。

### 米国 <推奨グレード: IIA>

浸潤性乳癌で、エストロゲン受容体またはプロゲステロン受容体陽性の患者は、患者年齢、リンパ節の状態、またアジュバント化学療法を投与すべきか否かに関わらず、アジュバント内分泌療法を考慮するべきです。初期乳癌の試験共同グループ 『初期乳癌に対するタモキシフェン: 無作為化試験の概要』Lancet. 1998; 351: 1451-1467。

## 19 早期乳癌術後にホルモン補充療法を行うことは推奨されるか

🇯🇵 日本 <推奨グレード: D>

乳癌術後患者にホルモン補充療法 (HRT) は行うべきではない。

🇺🇸 米国

記載はありません。

## 20 閉経前乳癌に対して、アロマトラーゼ阻害薬の単剤使用は有用か

🇯🇵 日本 <推奨グレード: D>

閉経前乳癌に対して、アロマトラーゼ阻害薬を単独で使用すべきではない。

🇺🇸 米国 <推奨グレード: IIA>

アロマトラーゼ阻害薬は、卵巢機能のある女性では、良性卵巢病変発現の可能性があり、また卵巢エストロゲン合成の抑制も不十分なので、閉経前女性には臨床試験に限定されたアロマトラーゼ阻害薬治療以外は、投与するべきではありません。診断時に閉経前であり、化学療法により無月経になった女性は、月経が無い状態で

卵巢からエストロゲン産生を継続している可能性があります。このような女性にアロマトラーゼ阻害薬投与を考慮する場合は、真の閉経を確認するために、LH、FSH、およびエストラジオール投与を繰り返す連続的評価が必要です [i][ii]。[i] Braverman AS, Sawhney H, Tendler A ら。『乳癌 (BC) において化学療法 (CT) 誘発性無月経後に、閉経前の血清中エストラジオール (E2) レベルが持続する可能性』[会議要約] Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21: 要約 164。[ii] Smith IE, Dowsett M, Yap YS ら。『化学療法誘発性の無月経後の初期乳癌に対するアジュバントアロマトラーゼ阻害薬: 注意および指示ガイドライン』J Clin Oncol. 2006; 24: 2444-2447。

## HER-2 陽性に対する治療

### 21 HER-2 陽性早期乳癌においてトラスツズマブは有用か

🇯🇵 日本 <推奨グレード: B>

HER-2 陽性早期乳癌に対してトラスツズマブ投与は有用である。

🇺🇸 米国 <推奨グレード: I>

アジュバント療法としてのトラスツズマブを試験した 5 件の無作為化試験の結果が最近報告されました [i] ~ [iv]。HER2 陽性、リンパ節陽性の NSABP B-31 乳癌患者を、3 週ごとの AC を 4 サイクルに続いて 3 週ごとにパクリタキセル 4 サイクルを投与する群か、パクリタキセルで始めるトラスツズマブ 52 週の同様レジメン群に無作為に割り付けました。北部中央癌治療グループ (NCCTG) の N9831 試験では、リンパ節陽性の HER2 陽性乳癌患者、あるいはリンパ節陰性の場合 ER および PR 陰性であれば原腫瘍の大きさが 1 cm 以上の患者、ER および PR 陽性の場合 2 cm 以上の患者を、12 週間の低用量週間スケジュールにより、パクリタキセル投与以外は、同様に無作為化割り付けました。また第 3 の患者群ではパクリタキセルが終了するまでトラスツズマブ投与を遅らせました。B-31 および NCCTG N9831 試験はどちらもパクリタキセルの併用投与で始めるトラスツズマブを使用した併合患者群と比較している試験なので、併合した対照群患者を用いて併合解析しました [i]。追跡期間中央値 2 年の時点で行った併合解析の患者数は 3351 例でした。再発リスクの 52% 減少 (ハザード率 0.48; 95% 信頼区間 0.39-0.59;  $P < 0.0001$ ) および死亡リスクの 33% 減少 (ハザード率 0.67; 95% 信頼区間 0.48-0.93; ログランク  $P = 0.015$ ) が記載されています。NSABP B-31 および NCCTG N9831 試験の結果を単独で解析した結果、無病生存率に対して同様の有意な効果が見られました。トラスツズマブを投与した患者で心毒性が増加しました [vii]。3 番目の試験 (HERA) (N=5081) では、リンパ節陽性疾患、またはリンパ節陰性疾患で腫瘍  $\geq 1$ cm の患者に、あらゆる限局性療法と多種の標準化学療法レジメンに続けて、トラスツズマブ 1 年または 2 年投与を、何も投与しない場合と比較して調べています。追跡期間中央値の 1 年の時点で、トラスツズマブ 1 年とトラスツズマブなしを比較すると、トラスツズマブの方

が再発リスクの 46% 減少となり (ハザード率 0.54; 95% 信頼区間 0.43-0.67;  $P < 0.0001$ )、総生存率に差異は見られず、また心毒性は許容範囲でした。トラスツズマブ 2 年のデータから、観察群と比較してトラスツズマブ 1 年療法の方が、総生存率への効果と関連性があることがわかりました (死亡リスクのハザード率 = 0.66; 95% 信頼区間 0.47-0.91;  $P < 0.0115$ )。乳癌国際間研究グループ (BCIRG) 006 試験では、HER2 陽性、リンパ節陽性、または高リスクリンパ節陰性の乳癌女性 3,222 例を、AC に続いてドセタキセル、AC に続いてドセタキセル+トラスツズマブ 1 年のグループ、あるいはカルボプラチン、ドセタキセル+トラスツズマブ 1 年のグループに無作為化割り付けました [iii]。追跡期間の 36 ヶ月時点で、AC に続いてドセタキセル+トラスツズマブ (ACCèTH) 投与の患者は、同じ化学療法レジメンでトラスツズマブなし (ACCèT) の対照患者群と比較して、無病再発のハザード率は 0.61 でした (95% 信頼区間 0.48-0.76;  $P < 0.0001$ )。カルボプラチン/ドセタキセル/トラスツズマブ (TCH) を含む群の患者を対照群の患者と比較すると、無病生存のハザード率は 0.67 (95% 信頼区間 0.54-0.83;  $P = 0.0003$ ) でした。トラスツズマブを含む 2 群間で観察された無病生存のハザード率に、統計学的有意差は見られませんでした。対照群に対するトラスツズマブを含む両群の患者について、全体的生存の優位が報告されています (AC-TH 対 AC-T のハザード率 = 0.59; 95% 信頼区間 0.42-0.85;  $P = 0.004$ ; TCH 対 AC-T のハザード率 = 0.66; 95% 信頼区間 0.47-0.93;  $P = 0.017$ )。心毒性は TCH 群 (左室駆出率  $> 10\%$  の相対的減少のある患者 = 8.6%) の方が、AC-TH 群 (18%;  $P < 0.0001$ ) と比較して、有意に低く; TCH 群と AC-T 対照群 (10%) 間の心毒性の差異は、有意ではありませんでした。5 番目の試験 (FinHer) では、女性 1010 例をビノレルビン 9 週に続いて FEC 化学療法 3 サイクルのグループか、ドセタキセル 3 サイクルに続いて FEC 化学療法 3 サイクルのグループのどちらかに、無作為化割り付けました [iv]。HER2 陽性の癌で、リンパ節陽性、またはリンパ節陰性で  $\geq 2$ cm かつプロゲステロン受容体陰性の、どちらかである患者 (N=232) を、さらに化学療法部分だけビノ

レルピン、またはドセタキセル投与の9週間の間、トラスツズマブを投与するグループと、投与しないグループに無作為化割り付けしました。追跡期間の中央値である3年で、トラスツズマブの追加と再発リスクの減少との間に関連性が見られました（ハザード率 0.42；95% 信頼区間 0.21-0.83；P=0.01）。全体的生存とトラスツズマブ追加による心毒性に統計学的差異は見られませんでした（ハザード率 0.41；95% 信頼区間 0.16-1.08；P=0.07）。トラスツズマブのアジュバント臨床試験全てから、無病生存における臨床的に有意な改善が証明されています。[i] Romond EH、Perez EA、Bryant J ら。『手術可能な HER2 陽性乳癌患者に対するトラスツズマブ+アジュバント化学療法』N Engl J Med. 2005；353：1673-1684。[ii] Piccart-Gebhart MJ、Procter M、Leyland-Jones B ら。『HER2 陽性の乳癌におけるアジュバント化学療法後のトラスツズマブ』N Engl J Med. 2005；353：1659-1672。[iii] Slamon D、 Eiermann W、Robert N ら。『HER2 陽性の初期乳癌患者のアジュバント療法における AC-T を AC-TH および TCH と比較した第 3

相臨床試験：第 2 回中間有効性解析』サンアントニオ乳癌シンポジウム 2006 年 要約 52。[iv] Joensuu H、kellokumpu-Lehtinen PL、Bono P ら。『乳癌に対するトラスツズマブを用いた、または用いないアジュバントドセタキセルまたはビンレレルピン』N Engl J Med. 2006；354：809-820。[v] Tan-Chiu E、Yothers G、Romond E ら。『リンパ節陽性、ヒト表皮成長因子受容体 2- 過剰発現の乳癌における、トラスツズマブを用いた、または用いないアジュバント療法としての、ドキシソルピシンおよびシクロホスファミドに続くパクリタキセルを比較した、無作為化試験での心機能不全の評価：NSABP B-31』J Clin Oncol. 2005；23：7811-7819。[vi] Perez EA、Suman VJ、Davidson NE ら。『NCCTG N9831 アジュバントトラスツズマブ群間試験の中間心安全性解析』[会議要約] J Clin Oncol. 2005；23：16s（6月1日付録）要約 556。[vii] Smith I、Procter M、Gelber RD ら。『HER2 陽性の乳癌におけるアジュバント化学療法後のトラスツズマブの 2 年間追跡調査：無作為化対照試験』Lancet. 2007；369：29-36。

## 22 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してトラスツズマブは有用か

 日本 <推奨グレード：A>

HER-2 陽性転移・再発乳癌に対しては、トラスツズマブと化学療法の併用療法が有用である。

 米国 <推奨グレード：I>

HER2 陽性腫瘍の患者は、トラスツズマブ単剤で、または選択的 化学療法剤との併用投与によりこうかがある可能性があります。あるいはアントラサイクリン、タキサン、およびトラスツズマブ

療法に抵抗性の患者は、カペシタビン+ lapatinib 併用療法による効果がある可能性があります。患者の腫瘍が FISH による HER2 陽性、あるいは IHC による 3+ のどちらかである場合、委員会は HER2 標的療法への患者選択を推奨しています。HER2 検査の推奨事項はガイドラインに記載しています。HER2 の IHC が 0 または 1+、あるいは FISH の増幅なし腫瘍の患者は、HER2 標的療法による効果が極めて低率ですので、トラスツズマブあるいは lapatinib 療法は保証していません。

## 23 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してどのようなトラスツズマブの投与法が推奨されるか

 日本

<推奨グレード：B>

HER-2 陽性転移・再発乳癌においてトラスツズマブ単剤治療は有用である可能性が高い。

<推奨グレード：C>

トラスツズマブとホルモン療法の併用は有用である可能性がある。

<推奨グレード：C>

病勢進行した二次治療以降におけるトラスツズマブの継続は有用である可能性がある。

<推奨グレード：B>

トラスツズマブ 3 週毎投与は毎週投与と同様に有用である可能性が高い。

 米国

<推奨グレード：IIA>

HER2 陽性腫瘍の転移あるいは再発乳癌患者には、単剤としてのトラスツズマブ [i]、[ii] が考えられます。[i] Cobleigh MA、Vogel CL、Tripathy D ら。『転移性疾患の化学療法後に進行した HER2 過剰発現の転移乳癌女性における、ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体の有効性および安全性の多国間試験』J Clin

Oncol. 1999；17：2639-2648。[ii] Vogel CL、Cobleigh MA、Tripathy D ら。『HER2 過剰発現の転移乳癌に対する第一選択療法としての、トラスツズマブ単剤療法の有効性および安全性』J Clin Oncol. 2002；20：719-726。

<推奨グレード：IIA>

HER2 陽性腫瘍の患者で、転移性あるいは再発性乳癌の患者には、トラスツズマブと選択的 化学療法との併用が考えられます。Slamon DJ、Leyland-Jones B、Shak S ら。『HER2 過剰発現の転移乳癌における HER2 に対する化学療法プラスモノクローナル抗体の使用』N Engl J Med. 2001；344：783-792。

<推奨グレード：IIA>

転移乳癌に対する化学療法を含む第一選択療法としてのトラスツズマブ療法中の病状進行後に、トラスツズマブを継続する効果については不明です。疾病を長期管理する患者における、トラスツズマブの最適使用期間は不明です。

<推奨グレード：IIA>

ガイドライン現行版には、転移乳癌に対するトラスツズマブあるいは lapatinib のどちらかとの併用療法に使用する代表的な単剤化学療法と処方についての用量およびスケジュールの記載があります。

## 24 HER-2の状態を化学療法やホルモン療法を選択する判断に用いることは妥当か

 日本 <推奨グレード：C>

HER-2の状態から化学療法およびホルモン療法の効果を予測できる根拠は乏しいが、アンストラサイクリンの効果を予測できる可能性がある。

 米国 <推奨グレード：IIA>

トラスツズマブとアントラサイクリンとの併用投与は、有意な心毒性と関連性があります。HER2陽性腫瘍の患者に対して、アントラサイクリンを基本とした化学療法がより効果的である可能性がある、という複数の臨床試験にまたがるレトロスペクティブな解析により [i] ~ [iv]、当該患者のアジュバント投与において、アントラサイクリンを基本とした化学療法の方が、アントラサイクリンを含まないレジメンよりも優れている可能性

がある、と記載した脚注を付けることになりました。[i] Paik S, Bryant J, Park C ら。『腋窩リンパ節陽性、ホルモン受容体陰性の乳癌患者における erbB-2 およびドキシソルビシン反応性』 J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1361-1370。[ii] Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E ら。『浸潤性乳癌に対する HER2 およびアジュバント化学療法の選択：National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) の治験実施計画書 B-15』 J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 1991-1998。[iii] Thor AD, Berry DA, Budman DR ら。『リンパ節陽性乳癌における erbB-2、p53 およびアジュバント療法の有効性』 J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1346-1360。[iv] Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP ら。『アジュバント化学療法に対する HER2 および乳癌の反応性』 N Engl J Med. 2006; 354: 2103-2111。

## 化学療法

### 25 手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は有用か

 日本

<推奨グレード：A>

術前化学療法は術後化学療法と同様の生存率が得られる。

<推奨グレード：B>

術前化学療法により乳房温存率は向上する。

<推奨グレード：B>

病理学的完全奏効 (pCR) を得た患者は予後良好である。

 米国

術前化学療法を考慮すべき患者は、腫瘍の大きい、臨床ステージIIA、IIB および T3N1M0 腫瘍の女性で、腫瘍の大きさ以外は乳房温存療法の基準に当てはまり、かつ乳房温存療法を望む女性です。

<推奨グレード：IIA>

患者の中には、術前化学療法により乳房温存療法が可能となる程度の、十分な腫瘍効果が得られる例があります。NSABP B-18 臨床試験の結果では、術前化学療法後の乳房温存率が高くなりました。Fisher B, Bryant J, Wolmark N ら。『手術可能

な乳癌女性の転帰における術前化学療法の効果』 J Clin Oncol. 1998; 16: 2672-2685。

<推奨グレード：IIA>

ステージII腫瘍がある患者において、術前化学療法の方が、術後アジュバント化学療法よりも疾患特異的生存率において優れているとは証明されていません。NSABP B-27 は、浸潤性乳癌の女性患者における3群比較の無作為化第III相試験であり、術前のドキシソルビシンとシクロホスファミド (AC) 化学療法を4サイクル実施後に局所療法のみ行う群、術前のAC後に術前のドセタキセルを4サイクル実施後局所療法を行う群、またはAC後に局所療法続いて術後ドセタキセルを4サイクル行う群に分けています。女性患者2411例から成る本試験の結果では、術前ACを4サイクル実施後にドセタキセルを4サイクル行った患者の方が、術前ACを4サイクル実施の患者と比較して、局所療法時に病理学的な完全奏効率が高いことが記載されています。B-27では、ドセタキセル投与後の無病生存率および総生存率における優位性は示されていません。無病生存率における優位性は、ACに対する臨床的部分奏効を示した患者サブセットにおいて、ドセタキセルの術後投与に対し、術前投与の方に偏って観察されました (ハザード率 0.71; 95% 信頼区間、0.55-0.91; P=0.007)。

### 26 早期乳癌に対する術後療法としてアンストラサイクリンを含む治療は有用か (→ CQ27 参照)

 日本 <推奨グレード：A>

術後療法としてはアンストラサイクリンを含む治療が推奨される。

 米国 <推奨グレード：IIA>

初期乳癌の治験グループによる多種化学療法の概要では、アントラサイクリンを含むレジメンをCMFと比較したところ、アントラサイクリン含有のレジメンでは、年間再発オッズ (P=0.006) の12%以上の減少、および年間死亡オッズ (P=0.02)

の11%以上の減少を示しています [i]。これらデータに基づき、アントラサイクリン含有のレジメンは、リンパ節陽性の患者に望ましいと記述することにより、委員会は適切な化学療法レジメンを認定しました。しかし初期乳癌治験グループの解析では、HER2腫瘍の状態と、アントラサイクリン含有対CMF化学療法レジメンの有効性との可能性のある交互作用については考慮しませんでした。レトロスペクティブな解析により、アントラサイクリン含有化学療法の優位性は、HER2陽性の乳癌患者の治療に限定される可能性が示されました [ii] ~ [vi]。アントラサイ

クリン中心の化学療法が、HER2 陽性の腫瘍患者により効果がある可能性を示す複数の臨床試験を横断したレトロスペクティブな所見により、当該患者のアジュバント療法において、アントラサイクリンを含むしないレジメンよりもアントラサイクリン中心の化学療法の方が、優位である可能性がある、と記述した脚注を付けることになりました。[i] 『初期乳癌の治療共同グループによる初期乳癌の多種化学療法：無作為化試験の概要』Lancet. 1998；352：930-942。[ii] Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E ら。『浸潤性乳癌に対する HER2 およびアジュバント化学療法の選択：NSABP の治験実施計画書 B-15』J Natl Cancer Inst. 2000；92：1991-1998。[iii] Thor AD, Berry DA,

Budman DR ら。『リンパ節陽性の乳癌における erbB-2、p53 およびアジュバント療法の有効性』J Natl Cancer Inst. 1998；90：1346-1360。Mass R。『乳癌における治療反応性を予測する HER-2 発現の役割』Semin Oncol. 2000；27（付録）：46-52；考察 92-100。[iv] Menard S, Valagussa P, Pilotti S ら。『HER2 過剰発現およびその他腫瘍の生物学的変数に基づいた、リンパ節陽性の乳癌におけるシクロホスファミド、メトトレキサート、およびフルオロウラシルに対する反応』J Clin Oncol. 2001；19：329-335。[v] Muss HB, Thor AD, Berry DA ら。『リンパ節陽性の初期乳癌女性における c-erbB-2 発現とアジュバント療法への反応』N Engl J Med. 1994；330：1260-1266。

## 27 早期乳癌に対する術後療法としてアントラサイクリンにタキサンを追加することは有用か（→ CQ26 参照）

 日本 <推奨グレード：A>

リンパ節転移陽性早期乳癌に対する術後療法としてアントラサイクリンにタキサンを順次または同時併用することは有用である。

 米国 <推奨グレード：IIA>

腋窩リンパ節陽性の乳癌女性におけるパクリタキセル後続化学療法を伴うまたは伴わない AC 化学療法を比較した 2 件の無作為化試験の結果から、無病症例の割合に改善が見られ、また 1 試験の結果から、パクリタキセル追加により総生存率に改善

が見られました [i]、[ii]。[i] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD ら。『リンパ節陽性の原発性乳癌患者のアジュバント化学療法レジメンにおいて、ドキシソルビシン漸増投与では見られない、パクリタキセル後続追加投与による転帰の改善』J Clin Oncol. 2003；21：976-983。[ii] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B ら。『リンパ節陽性の乳癌患者に対するアジュバント化学療法としての、ドキシソルビシン+シクロホスファミド投与後のパクリタキセル：NSABP B-28 の結果』J Clin Oncol. 2005；23：3686-3696。

## 28 早期乳癌に対する術後化学療法はどのような投与方法が有用か

 米国 <推奨グレード：IIA>

細胞障害性アジュバント化学療法を実施する時に、考慮すべき適当な併用化学療法のレジメンはたくさんあります。一例をあげると、フルオロウラシル、ドキシソルビシン、およびシクロホスファミド (FAC/CAF)、またはシクロホスファミド、エピルビシン、およびフルオロウラシル (CEF)；ドキシソルビシンまたはエピルビシンおよびシクロホスファミド (AC/EC)；ドセタキセル、ドキシソルビシン、およびシクロホスファミド (TAC)；ドキシソルビシンまたはエピルビシンに続く CMF；シクロホスファミド、メトトレキサート、およびフルオロウラシル (CMF)；

多種のスケジュールによるパクリタキセル後続投与またはドセタキセルを併用した AC；フィルグラスチムで補助した単剤投与ドキシソルビシン、パクリタキセル、シクロホスファミドを 2 週ごとに 4 サイクル (Dose-dense A-T-C)；FEC に続くドセタキセル；およびドセタキセル+シクロホスファミド (TC)。ガイドライン現行版では、腋窩リンパ節の状態ごとの最適化学療法レジメンを識別していません。最近の試験では、HER2 陽性乳癌のアジュバント治療における、トラスツズマブの加えることによる転帰の有意な改善について記載しています。

### 28-1 投与期間はどのくらいが適切か

 日本 <推奨グレード：B>

アントラサイクリンを含む治療は各レジメンに従って 4～8 サイクルが推奨される。CMF は 6 サイクルが推奨される (10～13 頁参照)。

 米国 <推奨グレード：IIA>

各レジメンにより、3、4、6、または 8 サイクルを使用します。

### 28-2 推奨投与量を初回から減量することは可能か

 日本 <推奨グレード：B>

腋窩リンパ節が十分に郭清できた症例に対する術後腋窩照射は行わべきではない

 米国

記載はありません。

## 29 早期乳癌に対する dose-dense 化学療法は有用か

 日本 <推奨グレード:C>

投与間隔を短縮して dose-intensity を高める dose-dense 化学療法は、乳癌患者において有用である可能性はあるが、根拠は不十分である。

 米国 <推奨グレード:I>

頻回投与化学療法はアジュバント療法の選択肢の1つです。ある無作為化試験で、併用化学療法と後続化学療法（ドキソルビシン後のパクリタキセルに続くシクロホスファミド対、ドキソルビシン+シクロホスファミドに続くパクリタキセル）を、フィルグラスチムで補助した2週間ごとの投与と、3週間ごとの投与のどちらかを評価しました。その結果、2つの化学療法レジメンに有意差は見られませんでした。頻回投与レジメンでは再発ハザードの26%減少（ $P=0.01$ ）および死亡ハザードの31%減少（ $P=0.013$ ）を示しました。

## 30 早期乳癌に対する術後薬物療法として経口フッ化ピリミジン系薬剤は推奨されるか

 日本 <推奨グレード:C>

乳癌患者に対する術後療法として、経口フッ化ピリミジン系薬剤は術後無治療よりも有効である可能性は高いが、標準治療とはなっておらず推奨されない。

 米国

カペシタビンはアジュバント剤として列記されていません。

## 31 早期乳癌術後および転移・再発乳癌に対して造血幹細胞移植を併用した大量化学療法は推奨されるか

 日本 <推奨グレード:C>

大量化学療法の有効性は明らかでない。

 米国

造血幹細胞レスキューを伴う高用量化学療法は、乳癌に推奨していません。

## 32 転移・再発乳癌に対して推奨される一次化学療法は何か

 日本 <推奨グレード:A>

転移・再発乳癌に対する一次化学療法としては、アンスラサイクリンまたはタキサンを含む治療が推奨される。

 米国 <推奨グレード:IIA>

望ましい一次治療化学療法には、単剤逐次投与か、併用化学療法が含まれます。望ましい一次治療単剤に委員会があげているのは、ドキソルビシン、エピルビシン、ペグ化リポソーマルドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタビン、

ビノレルビンおよびゲムシタビンです。望ましい第一選択併用レジメンに委員会があげているのは、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびフルオロウラシル（FAC/CAF）；フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド（FEC）；ドキソルビシン、シクロホスファミド（AC）；エピルビシン、シクロホスファミド（EC）；ドキソルビシンとドセタキセルまたはパクリタキセルのどちらかとの併用（AT）；シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル（CMF）；ドセタキセル、カペシタビン；ゲムシタビン、パクリタキセルです。

## 33 転移・再発乳癌に対して推奨される二次化学療法は何か

 日本 <推奨グレード:B>

一次化学療法として使用されたアンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤のうち、使用されなかったどちらかの薬剤が転移・再発乳癌に対する二次化学療法として推奨される。

 米国 <推奨グレード:IIA>

化学療法で続発的な反応が多く観察されることから、単剤逐次投与および併用化学療法レジメンの使用が支持されています。

## 34 転移・再発乳癌に対する三次化学療法は有用か

 日本 <推奨グレード：C>

転移・再発乳癌に対する三次化学療法として、カペシタビン、S-1、ビンレルビン、イリノテカン是有用である可能性がある。

 米国 <推奨グレード：IIA>

逐次化学療法レジメン3種に対する腫瘍の応答が達成できない場合または米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の活動度3以上の場合、対症療法のための適応になります。これは、1つの化学療法レジメンに反応しないことは、与えられた化学療法レジメンの使用に、少しも反応しないことを意味します。化学療法レジメンに応答した後、病勢進行した場合は、応答なしとは見なしません。

## 35 転移・再発乳癌に対する化学療法において、多剤同時併用療法と単剤順次療法どちらが有用か

 日本 <推奨グレード：C>

転移・再発乳癌に対する化学療法、特に二次治療や三次治療では、単剤順次投与が有用である可能性がある。

 米国 <推奨グレード：IIA>

一般的に、併用化学療法は、単剤化学療法よりも、客観的効果が高率でみられ、病勢進行までの期間を延長します。しかし併用化学療法は、毒性増加と関連性があり、生存率では有益性をほとんど示しません [i]～[iv]。従って委員会は、併用化学療法が単剤逐次療法より優れていることを示す、説得力のあるエビデンスをほとんど示していません。標準的な臨床現場では、進行するまで第一選択療法化学療法を継続しています。副作用により、疾患進行前に、用量減量および化学療法の中止が必要になる場合があります。[i] Carrick S, Parker S, Wilcken N ら。

『転移乳癌に対する単剤対併用化学療法』Cochrane Database Syst Rev. 2005；2：CD003372。[ii] Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P ら。『転移乳癌に対する第一選択化学療法としての、ドキソルビシン、パクリタキセル、およびドキソルビシンとパクリタキセルの併用投与第III相試験：群間試験（E1193）』J Clin Oncol. 2003；21：588-592。[iii] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S ら。『アントラサイクリンを前投与した進行乳癌患者におけるカペシタビン+ドセタキセルの併用療法の優れた生存率：第III相試験の結果』J Clin. Oncol. 2002；20：2812-2823。[iv] Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J ら。『転移乳癌（MBC）に対する第一選択療法としてのゲムシタビン+パクリタキセル（GT）対パクリタキセル（T）の国際第III相試験：総生存率の初回報告』[会議要約] J Clin Oncol. 2004；22：14s（7月15日付録）要約510。

## 36 転移・再発乳癌において化学療法が奏効している場合、同じ化学療法をいつまで継続すべきか

 日本 <推奨グレード：B>

転移・再発乳癌の化学療法としてアントラサイクリンまたはCMFにおいては、有害事象が軽度で効果があれば、治療の継続が有用である可能性がある。

 米国 <推奨グレード：IIA>

限られた情報では、短期間コースの化学療法よりも継続化学療法の方が、進行なし生存期間の延長が示されています [i]、[ii]。総生存期間に差異が見られないことから、延長化学療法

と短期化学療法の比較について、全体的な生活の質（QOL）における継続化学療法の有害反応を考慮する必要があります。[i] Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd ら。『転移乳癌患者における断続的化学療法対継続的化学療法』The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med. 1991；325：1342-1348。[ii] Falkson G, Gelman R, Pandya K ら。『米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）による、導入治療後に完全寛解した転移乳癌患者の観察対維持療法の無作為化試験』J Clin Oncol. 1998；16：1669-1676。

## 病態別の治療

### 37 局所進行乳癌に対して局所動注化学療法は有用か

 日本 <推奨グレード：D>

局所乳癌に対する局所動注化学療法は行うべきではない。

 米国

記載はありません。

## 38 局所進行乳癌〔stage IIIA (T3N1M0を除く)、IIIB、IIIC〕に対してはどのような治療が推奨されるか

 日本 <推奨グレード: B>

局所進行乳癌〔stage IIIA (T3N1M0を除く)、IIIB、IIIC〕に対しては、化学療法を施行した後、手術、放射線治療といった集学的治療の施行が推奨される。

 米国 <推奨グレード: IIA>

手術不可能な、非炎症性の、局所的進行疾患を発現している患者には、タキサンを含むまたは含まないアントラサイクリン中心の術前化学療法に臨床的応答を示した後の局所療法には、通常(1)レベルI/II腋窩リンパ節郭清を伴う全乳房切除(遅延的な乳房再建を伴うまたは伴わない)、または(2)乳腺腫瘍切除およびレベルI/II腋窩リンパ節郭清、があります。両局所療法群は局所的再発リスクが高く、

胸壁(あるいは乳房)および鎖骨上リンパ節への放射線照射を確実にすることが考慮されます。内胸リンパ節が関与している場合は、その放射線照射も必要です。内胸リンパ節の関与が検出されない場合は、照射領域に内乳腺リンパ節を含むよう配慮してもよいでしょう(カテゴリー3)。ホルモン受容体陽性疾患の患者においてアジュバント療法には、予定された化学療法レジメンコースが内分泌療法前の術前に完全に終了していない場合、それを終了させることが含まれるでしょう。委員会の一致した意見では、予定された化学療法コースを終了した後の、内分泌療法やトラスツズマブ以外のレジメンには効果がありません。[i] Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA『局所進行の乳癌』In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds.『乳房の疾患』第3版 Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

## 39 炎症性乳癌に対してはどのような治療が推奨されるか

 日本 <推奨グレード: B>

炎症性乳癌に対しては、化学療法を施行した後、手術、放射線治療といった集学的治療の施行が推奨される。

 米国

IBC患者の治療には併用療法が必要です。IBC患者のレトロスペクティブな解析において、術前化学療法単独よりも術前化学療法後に乳房切除を施行した方に、有用性が示されており、併用療法で低い局所的再発率と長い疾患特異的生存期間が示されています[i]。M.D. AndersonにおけるIBC患者の20年以上に渡るレトロスペクティブな試験の結果から、ドキソルビシン中心の初回化学療法後に局所療法(すなわち放射線療法または乳房切除、あるいは両方)後、追加的術後化学療法を施行したところ、15年間無病生存率は28%でした[ii]。アントラサイクリン中心の術前化学療法使用を追加的に指示しているのは、IBC患者を対象とした1件の無作為化試験のみです。本試験では、エピルビシン/シクロホスファミド中心のレジメンを初回療法として施行した時に、44%の5年間生存率が観察されています[iii]。最近のレトロスペクティブな試験では、エストロゲン受容体陰性のIBC患者において、アントラサイクリン中心のレジメンにタキサンを追加することで、PFSおよび総生存率の改善が認められています[iv]。HER2陽性疾患の患者に対する化学療法レジメンに、トラスツズマブを含めることが推奨されています。臨床的/病理学的にIBCが診断された患者は、術前化学療法による外科手術をするべきではありません。術前化学療法に反応する患者は、腋窩リンパ節郭清を伴った乳房切除を施行するものとします; IBC患者に乳房温存療法は推奨していません。予定していた化学療法の残りは乳房切除後に終了させ、その後ホルモン受容体陽性疾患の患者に内分泌療法を逐次施行します。IBCがHER2陽性の場合、トラスツズマブ1年間を終了させるよう推奨します。最後に、予定した化学療法の全てが終了した後、乳房切除後の胸壁および局所リンパ節への放射線照射を推奨します(IBC-1参照)。術前化学療法に反応しないIBC患者には乳房切除を推奨しません。このような患者には、追加的全身化学療法および/または術前照射を考慮し、この2度目の療法に反応した患者には、乳房切除と上述の後続治療を施行するものとします。ステージIV、または再発IBCの患者は、再発/ステージIV疾患のガイドラインに従って治療するものとします。長年

知られていることですが、IBC患者に対する一次的外科治療は、非常に不良な転帰に結びつきます[v]。IBC患者に乳房温存手術を施行することは、美容上の不良と関連し、また限られたデータによると、乳房切除と比較して局所再発率の高値を示します。委員会が推奨しているのは、IBC患者の初回治療に、タキサンを併用する、または併用しないアントラサイクリン中心レジメンの術前化学療法です(IBC-1; BINV-14参照)。HER2陽性疾患の患者に対する化学療法レジメンに、トラスツズマブを含めることが推奨されています。臨床的/病理学的にIBCが診断された患者は、化学療法の前に外科手術をするべきではありません。術前化学療法に反応する患者は、腋窩リンパ節郭清を伴った乳房切除を施行するものとします; IBC患者に乳房温存療法は推奨していません。予定していた化学療法の残りは乳房切除後に終了させ、その後ホルモン受容体陽性疾患の患者に内分泌療法を順次施行します。IBCがHER2陽性の場合、トラスツズマブ1年間を終了させるよう推奨します。最後に、予定した化学療法の全てが終了した後、乳房切除後の胸壁および局所リンパ節への放射線照射を推奨します(IBC-1参照)。術前化学療法に反応しないIBC患者には乳房切除を推奨しません。このような患者には、追加的全身化学療法および/または術前照射を考慮し、この2度目の療法に反応した患者には、上述の乳房切除と後続治療を施行するものとします。ステージIV、または再発IBCの患者は、再発/ステージIV疾患のガイドラインに従って治療するものとします。[i] Fleming RY, Asmar L, Buzdar AUら。『炎症性乳癌のコントロールのための導入化学療法に反応することによる乳房切除術の有効性』Ann Surg Oncol. 1997; [ii] Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SEら。『炎症性乳癌の併用療法: M.D. Anderson 癌センターにおける20年の経験』Cancer Chemother Pharmacol. 1997; 40: 321-324。[iii] Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz Mら。『局所進行した乳癌のネオアジュバント治療として、シクロホスファミド、エピルビシンおよびフルオロウラシルと、用量増量エピルビシンおよびシクロホスファミド+フィルグラスチムとを比較した、無作為化第III相試験の最終結果: EORTC-NCIC-SAKKの多施設試験』J Clin Oncol. 2003; 21: 843-850。[iv] Cristofanilli M, Gonzales-Angulo AM, Buzdar AUら。『エストロゲン受容体陰性の炎症性乳癌において予後を改善するパクリタキセル: M.D. Anderson 癌センターの経験』Clin Breast Cancer. 2004; 4: 415-419。[v] Kell MR, Morrow M『炎症性乳癌の外科的側面』Breast disease. 2005; 2006; 22: 67-73。

## 40 高齢者乳癌の術後薬物療法は何が推奨されるか

 日本

<推奨グレード: A>

ホルモン感受性乳癌に対して、術後ホルモン療法が推奨される。

<推奨グレード: B>

化学療法は、余命が期待でき併存症が少なく臓器機能が保たれている場合に限り若年者に準じた治療が推奨される。

 米国

<推奨グレード: IIA>

アジュバント内分泌療法を受けた、エストロゲン受容体陽性、臨床的リンパ節陰性のT1腫瘍のある70歳以上の患者に対して、胸部放射線照射は避けることができるでしょう。エストロゲン受容体陽性の患者にはホルモン療法が適切です。70歳以上の患者に対する化学療法推奨を裏付けるデータは不十分です。他の全身の合併症などの状態を考慮して、患者ごとに治療を行うものとします。

<推奨グレード: IIA>

70歳以上の患者に対する化学療法推奨を裏付けるデータは不十分です。他の全身の合併症などの状態を考慮して、患者ごとに治療を行うものとします。

## 41 高齢者転移・再発乳癌の薬物療法は何が推奨されるか

 日本 <推奨グレード: B>

余命やQOLを十分に考慮して、併存症が少なく臓器機能が若年者と変わらない場合に限り若年者に準じた治療が推奨される。

 米国 <推奨グレード: IIA>

他の全身の合併症などの状態を考慮して、患者ごとに治療を行うものとします。

## 42 妊娠期乳癌に対する化学療法の安全性は確立されているか

 日本

<推奨グレード: D>

妊娠前期での化学療法は行うべきではない。

<推奨グレード: C>

化学療法は、余命が期待でき併存症が少なく臓器機能が保たれている場合に限り若年者に準じた治療が推奨される。

 米国

<推奨グレード: IIA>

妊娠前期の間は、いかなる時点においても化学療法を施行しないものとします。

<推奨グレード: IIA>

妊娠中期および後期における胎児奇形リスクは約1.3%で、妊娠中に化学療法に曝露されていない胎児のリスクと差異はありません。全身療法を行う時は、各化学療法サイクル前の、胎児モニタリングが適当です。妊娠中の化学療法は、分娩時に血液合併症になる可能性を考慮して、妊娠35週以降、または分娩予定の3週間以内は、施行すべきではありません。単施設のプロスペクティブな試験による最近のデータでは、FAC化学療法(5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> 静注 Day 1 と Day 4、ドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> 72時間静注点滴、およびシクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> 静注 Day1)は、妊娠中期および後期での投与において、比較的安全であると示されています。Johnson PH, Gwyn K, Gordon Lら。『乳癌妊娠女性の治療と子宮内において化学療法曝露した子どもの転帰』[会議要約] J Clin Oncol. 2005; 23: 16s (6月1日付録) 要約540。

## 43 男性乳癌の薬物療法は何か推奨されるか

### 43-a 術後薬物療法は何か推奨されるか

 日本

<推奨グレード: B>

術後ホルモン療法としては、タモキシフェン5年投与が推奨される。

<推奨グレード: B>

術後化学療法は、女性乳癌に準じて行うことが推奨される。

 米国

男性も乳癌を発症します。乳癌男性は閉経後女性と同様に治療しますが、アロマターゼ阻害剤投与は、同時に精巣ステロイド合成を抑制しないと効果を示しません。

### 43-b 転移・再発男性乳癌に対する薬物療法は何か推奨されるか

 日本

<推奨グレード: B>

ホルモン感受性乳癌に対する一次治療として、タモキシフェンが推奨される。

<推奨グレード: B>

ホルモン非感受性、生命を脅かす危険のある臓器転移を有する患者には、女性乳癌に準じて化学療法を行うことが推奨される。

 米国

男性も乳癌を発症します。乳癌男性は閉経後女性と同様に治療しますが、アロマターゼ阻害剤投与は、同時に精巣ステロイド合成を抑制しないと効果を示しません。

## 44 乳癌脳転移および髄膜播種に薬物療法は有用か

 日本 <推奨グレード: C>

乳癌脳転移および髄膜播種に対する薬物療法の有用性は確立していない。

 米国

記載はありません。

## 45 ビスホスフォネートは術後の骨転移予防に有用か

 日本 <推奨グレード: C>

ビスホスフォネートは術後の骨転移に有用とはいえない。

 米国

記載はありません。

## 46 ビスホスフォネートは骨転移に対して有用な治療か

 日本 <推奨グレード: A>

ビスホスフォネートは、骨転移を有する乳癌において、生存には寄与しないが、骨転移に伴う合併症の頻度を減らし、その発症を遅らせる。

 米国 <推奨グレード: I>

ビスホスホネートは、転移疾患における緩和ケア対策に使用します。ビスホスホネートで治療した患者では、総生存率への影響は見られません。ビスホスホネート治療は骨への転移乳癌患者に有用です [i]。特に溶解性の骨転移があり、余命3ヶ月以上、クレアチニンレベルが3.0 mg/dL未満（カテゴリー1）の女性には、ビスホスホネート（例、パミドロン酸またはゾレドロン酸）をクエン酸カルシウムおよびビタミンDと併用投与するものとします、[ii]～[vii]。ビスホスホネートは化学療法または内分泌療法に追加して投与します。溶解性乳癌転移で、ゾレドロン酸はパミドロン酸より優位であると思われ [viii]、[ix]。骨転移疾患の患者において、ビスホスホネート使用を支持する無作為化試験の広範なデータが存在します。無作為化臨床試験データの中には、米国でのゾレドロン酸およびパミドロン酸の使用、ならびに欧州でのエバンドロネートおよびクロド

ロネートの使用が含まれます、[x]～[xiv]。転移骨疾患において、ビスホスホネート治療は、骨に関連するイベント、病的骨折を少なくするのを助け、また骨痛への治療のための放射線療法と手術の必要性を少なくします。骨転移疾患の患者において、ビスホスホネート使用を支持する無作為化試験の広範なデータが存在します。無作為化臨床試験データの中には、米国でのゾレドロン酸およびパミドロン酸の使用、ならびに欧州でのエバンドロネートおよびクロドロネートの使用が含まれます、[x]～[xiv]。転移骨疾患において、ビスホスホネート治療は、骨格関連イベント、病理的骨折との関連性が少なく、また骨痛を治療する放射線療法と手術の必要性を少なくします。[i] Theriault RL, Biermann JS, Brown Eら。『NCCN タスクフォースレポート：骨の健康および癌治療』 J Natl Compr Canc Netw. 2006；4付録2：S1-S20。[ii] Conte PF, Latreille J, Mauriac Lら。『静脈内パミドロン酸を投与した乳癌患者の骨転移進行の遅延：多施設無作為化対照試験の結果』 The Aredia Multinational Cooperative Group. J Clin Oncol. 1996；14：2552-2559。[iii] Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton Aら。『パミドロン酸による転移乳癌の長期間骨格合併症予防』試験実施計画書 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998；16：2038-2044。[iv] Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GNら。『進行乳癌および溶

骨病変のある女性におけるパミドロン酸による骨格罹患率の減少：無作為化プラセボ対照試験』試験実施計画書 18 Aredia Breast Cancer Study Group J Clin Oncol. 1999；17：846-854。[v] Berenson JR, Rosen LS, Howell A ら。『溶骨性転移患者における骨格関連イベントのゾレドロン酸による減少』Cancer. 2001；91：1191-1200。[vi] Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G ら。『癌患者におけるビスホスホネートの 24 ヶ月に渡る安全性および有効性』J Clin Oncol. 2001；19：3434-3437。[vii] Theriault RL 『乳癌におけるビスホスホネートの機能』J Natl Compr Canc Netw. 2003；1：232-241。[viii] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M ら。『乳癌患者または多発性骨髄腫の溶骨病変のある患者の骨格転移治療におけるゾレドロン酸対パミドロン酸：第 III 相二重盲験比較試験』Cancer J. 2001；7：377-387。[ix] Rozen LS, Gordon DH, Dugan Jr. W ら。『1 つ以上の溶骨病変のある乳癌患者の骨転移治療のために、パミドロン酸より優位なゾレドロン酸』Cancer. 2004；100：36-43。[x] Lipton A, Theriault

RL, Hortobagyi GN ら。『乳癌および溶骨性転移女性において、骨格合併症を予防し、緩和治療に有効なパミドロン酸：無作為化プラセボ対照試験 2 試験の長期間追跡』Cancer. 2000；88：1082-1090。[xi] Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L ら。『乳癌および溶骨性転移患者において骨格合併症を減少するパミドロン酸の有効性』試験実施計画書 19 Aredia Breast Cancer Study Group N Engl J Med. 1996；335：1785-1971。[xii] Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR ら。『乳癌による転移骨疾患患者におけるビスホスホネート・イバンドロネート長期投与後の QOL 改善』Eur J Cancer. 2004；40：1704-1712。[xiii] McLachlan SA, Cameron D, Murray R ら。『乳癌からの骨転移治療における経口イバンドロネートの安全性：長期間追跡経験』Clin Drug Investig. 2006；26：43-48。[xiv] Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ ら。『転移乳癌における 4 年間の静脈内イバンドロネート酸の長期間安全性：非盲験試験』Clin Drug Investig. 2006；26：315-322。

## 47 乳癌骨転移で疼痛がある場合、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬は有用か

 日本 <推奨グレード：A>

癌性疼痛がある場合、WHO が提唱する 3 段階の除痛ラダーに従って、鎮痛薬の使用を行うべきである。

 米国 <推奨グレード：IIA>

NCCN 乳癌ガイドラインに記載はありませんが、癌性疼痛ガイドラインでは、オピオイド剤および非オピオイド剤の両方を、疼痛コントロールに推奨しています。

## 48 乳癌肝転移に対して動注化学療法は有用か

 日本 <推奨グレード：D>

乳癌肝転移に対して、動注化学療法は行うべきではない。

 米国

記載はありません。

## 49 乳癌肺転移により呼吸困難がある場合、麻薬系鎮痛薬は有用か

 日本 <推奨グレード：B>

患者の QOL を改善するために、呼吸抑制に注意して、呼吸困難や咳嗽に対してモルヒネを使用することは推奨できる。

 米国

記載はありません。

## 有害事象対策

### 50 化学療法による悪心・嘔吐に対して 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤、ステロイドは有用か

 日本

<推奨グレード：A>

急性嘔吐に対して 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤とステロイドの併用は有用である。

<推奨グレード：B>

遅延性嘔吐に対しては薬剤の嘔吐リスクに応じて、ステロイドまたは 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤の使用が推奨される。

 米国

NCCN 悪心・嘔吐対策ガイドライン参照  
NCCN Antiemesis Guideline.

## 51 好中球減少に対して granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) および経口抗生物質は有効か

 日本 <推奨グレード：C>

好中球減少があっても発熱がない場合は G-CSF の有用性は示されていない。

 米国

NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインおよび癌関連の感染ガイドライン参照  
NCCN Myeloid Growth Factors Guideline and Cancer-Related Infections Guideline

 日本 <推奨グレード：B>

発熱性好中球減少の場合は抗生物質に比べ G-CSF の使用が検討される。

 米国

NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインおよび癌関連の感染ガイドライン参照  
NCCN Myeloid Growth Factors Guideline and Cancer-Related Infections Guideline

 日本 <推奨グレード：B>

比較的全身状態の良い低リスクの発熱性好中球減少の場合、  
静脈抗生物質よりも経口抗生物質の使用が推奨される。

 米国

NCCN 癌治療関連の感染ガイドライン参照  
NCCN Cancer Treatment-Related Infections Guideline

## 52 化学療法による脱毛に対して有効な処置はあるか

 日本 <推奨グレード：C>

化学療法による脱毛に対して、確立された有効な治療法はない。

 米国

記載はありません。

## 53 タキサン系薬剤によるしびれ、浮腫に対して、どのような予防・治療方法が推奨されるか

 日本

<推奨グレード：C>

タキサン系薬剤によるしびれなどの末梢神経障害を予防・治療する有効な治療法は未だ確立されていない。

 米国

記載はありません。

<推奨グレード：B>

ドセタキセルの浮腫に対する予防にはコルチコステロイドの投与が有効である。

## 54 化学療法終了後、ホルモン療法中～終了後に妊娠は可能か

 米国

女性の中にはタモキシフェン療法で閉経状態となった後、タモキシフェン中止後に卵巣機能の再開が見られる患者がいます。

### 54-1 化学療法、ホルモン療法終了後に妊娠は可能か

 日本 <推奨グレード：B>

正常な卵巣機能が保たれていれば妊娠・出産は可能である。化学療法やホルモン療法終了後に妊娠・出産しても周産期異常や奇形は増えない。

 米国

記載はありませんが、癌療法を目的とした多くの薬剤は、投与中に妊娠することに対する注意書を記載しています。

### 54-2 ホルモン療法中に妊娠は可能か

 日本 <推奨グレード：D>

タモキシフェンに催奇形性の問題があるため、ホルモン療法中の妊娠は推奨されない。

 米国

記載はありませんが、癌療法を目的とした多くの薬剤は、投与中に妊娠することに対する注意書を記載しています。

## 55 閉経前ホルモン非感受性早期乳癌に対して、LH-RH アナログを化学療法施行時に投与すると化学療法誘発性閉経の割合は減少するか

 日本 <推奨グレード：C>

化学療法施行時に LH-RH アナログを投与すると化学療法誘発性閉経の割合は減少する可能性があるが、その安全性に関するエビデンスが不十分なため、現時点では推奨されない。

 米国

記載はありません。

## 56 ホルモン療法によるホットフラッシュの対策はどのような方法が推奨されるか

 日本 <推奨グレード：B>

ホルモン療法によるホットフラッシュの症状が強いときは、パロキセチンの投与もしくは、ホルモン剤を変更する方法が推奨される。

 米国

アジュバント内分泌療法を投与中女性の症状管理において、ホットフラッシュ治療と併発うつ病治療が必要になることが多いです。ベンラファキシンは特に研究されていて、ホットフラッシュ減少に効果的な介入をします [i]。最近のエビデンスが示しているのは、タモキシフェンとある種の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) (例えば、パロキセチンおよびフルオキサセチン) との併用投与により、タモキシフェンの活性代謝物である、endoxifen の血漿中濃度を減少させる可能性があります [ii]、[iii]。これらの SSRI は、タモキシフェンの代謝に関与しているシトクロム P-450 酵素 (CYP2D6) の特定イソホルムを阻害することにより、タモキシフェンが endoxifen に酵素的変換

するのを妨げると考えられます。しかし SSRI のシタロプラムおよびベンラファキシンは、タモキシフェン代謝に対して軽微な効果しかないと思われます。アジュバント化学療法に二次的な早期卵巣機能不全を経験している閉経前女性、およびアロマターゼ阻害剤で治療している閉経後女性は、骨減少症または骨粗鬆症発症リスク、および付随した骨折リスクが増加します。従ってガイドラインでは、これらハイリスク女性において、サーベイランスの間に骨健康のモニタリングを推奨しています [iv]。[i] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA ら。『乳癌生存者におけるホットフラッシュ管理のためのベンラファキシン：無作為化対照試験』Lancet. 2000 ; 356 : 2059-2063。[ii] Garber K『現実的な動向に近づいたタモキシフェン薬理遺伝学』J Natl Cancer Inst. 2005 ; 97 : 412-413。[iii] Jin Y, Desta Z, Stearns V ら。『アジュバント乳癌治療中の CYP2D6 遺伝子型、抗うつ剤使用、およびタモキシフェン代謝』J Natl Cancer Inst. 2005 ; 97 : 30-39。[iv] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT ら。アメリカの臨床腫瘍学学会 2003 『乳癌女性におけるビスホスホネートの機能と骨健康問題の最新情報』J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 4042-4057。

## 57 アロマターゼ阻害薬使用患者に対して骨粗鬆症の予防・治療にはどのような方法が有用か

 日本 <推奨グレード：B>

アロマターゼ阻害薬使用患者で、骨粗鬆症症例および骨粗鬆症の危険が高い症例に対しては、ビスホスホネートの投与および年 1 回の骨密度測定が推奨される。

 米国

アロマターゼ阻害剤で治療している閉経後女性は、骨減少症または骨粗鬆症発症リスク、および付随した骨折リスクが増加します。従ってガイドラインでは、これらハイリスク女性において、サーベイランスの間に骨健康のモニタリングを推奨しています。Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT ら。アメリカの臨床腫瘍学学会 2003 『乳癌女性におけるビスホスホネートの機能と骨健康問題の最新情報』J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 4042-405

## 58 ビスホスホネート製剤の有害事象は何か、その対応策はどのような方法が推奨されるか

 日本 <推奨グレード：B>

注意すべき有害事象として低カルシウム血症、腎機能低下、顎骨壊死がある。投与前に腎機能低下や歯科疾患などのリスク因子がないかを確認し、有害事象が起こった場合には投与を中止し、それぞれの対応策が必要となる。

 米国 <推奨グレード：IIA>

腎毒性のリスクがあるため、投与ごと、投与前に血清クレアチニンのモニタリングが必要ですし、また腎機能が低下している時は投与量の減量あるいは投与中止が必要になってきます。ビスホスホネート治療の合併症として最近報告された顎の骨壊死についていわれています。癌患者 16,000 例以上の再調査で、静脈内投与とビスホスホネートにより、顎の炎症状態または骨髄炎と診断されるリスク増加に伴い、顎または顔面骨手術のリスク増加が記載されています。患者 100 例あたり 5.48 事象の絶対リスクが見られ、薬剤の蓄積投与量の増加に伴ってリスクが増加しています [i]。静脈内ビスホスホネートの治療前に、予防

的歯科介入による歯科検査を推奨していて、また静脈内ビスホスホネートの治療中に歯科的処置をすることは、可能な限り避けるものとします。顎の骨壊死発症の追加的リスクファクターとして、化学療法またはコルチコステロイド投与、歯周病による口腔内不衛生、および歯科膿瘍などがあげられます [ii]。転移疾患患者に対する、X線、CTまたはMRIなどの画像による転移疾患の確認；および血清カルシウム、クレアチニン、リンおよびマグネシウムレベルの初回評価は、静脈内ビスホスホネート治療の開始前に施行するものとします。低

リン血症および低カルシウム血症が報告されているため、カルシウム、リンおよびマグネシウムの頻繁な測定を注意深く行うべきです。 [i] Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS 『静脈内ビスホスホネート療法と顎の炎症状態あるは外科手術：母集団に基づく解析』 J Natl Cancer Inst. 2007；99：1016-1024。 [ii] Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR 『再調査の記述 [修正済み]：ビスホスホネートと顎の骨壊死／ビスホスホネートの顎骨壊死について全身的再調査』 Ann Intern Med. 2006；144：753-761。

## 乳癌予防薬

### 59 乳癌の発病予防にはどのような薬剤が有用か

 日本 <推奨グレード：C>

乳癌発病のリスクが高い症例には、タモキシフェンもしくはラロキシフェンの予防投与が有用である。しかし重篤な有害事象が起ることもあり、日本人における乳癌発病リスクがまだ明らかになっていないため、日常臨床で行うべきではない。

 米国

NCCN 乳癌リスク軽減ガイドライン参照  
NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline

### 60 化学療法施行中のインフルエンザワクチン接種は推奨されるか

 日本 <推奨グレード：B>

化学療法施行前もしくは施行中に、インフルエンザ不活化ワクチンの接種が望まれる。

 米国

NCCN 癌治療関連の感染ガイドライン参照  
NCCN Cancer Treatment-Related Infection Guideline

## 代替療法

### 61 乳癌治療として補完代替療法は有用か

 日本

<推奨グレード：D>

乳癌の進行抑制や延命効果のある補完代替療法は存在せず行うべきではない。

<推奨グレード：C>

標準的な癌治療に伴う有害事象や癌性疼痛などの症状の緩和目的、あるいは心理的不安の軽減などを目的とした補完代替療法は一部有用である。

 米国

記載はありません。