

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-19
	成分名 (一般名)	アナストロゾール
	販売名	アリミデックス錠 1mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	LH-RH アナログ投与下における閉経前乳癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	LH-RH アナログ投与下、成人にはアナストロゾールとして 1mg を 1 日 1 回、経口服用する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等) 閉経前乳癌患者を対象として、酢酸ゴセレリン投与下におけるアナストロゾール群 (ANA) とタモキシフェン群 (TAM) の術前投与 24 週間の抗腫瘍効果を比較する国内第Ⅲ相試験 (STASGE 試験) の結果、主要目的である ANA 群における術前投与 24 週間の抗腫瘍効果 (最良総合効果奏効率) が TAM 群に比較し統計学的に有意に高いことが確認された。また術前期間における副次的目的に関する結果についても、病理学的効果等で ANA 群に良好な結果が得られ、治験の主要な目的を達成した。一方 2010 年の米国臨床腫瘍学会にて、術後補助療法として LH-RH アゴニスト投与下に ANA 群と TAM 群の効果を比較した ABCSG12 試験 (LH-RH アゴニスト投与下における欧米人閉経前乳癌患者を対象とした ANA 群の術後	

	<p>投与における有効性と安全性を TAM 群と比較する医師主導試験)の結果が報告され、無増悪生存期間に差はないものの生存期間においては ANA 群が統計学的に低い結果が示唆された。</p> <p>STAGE 試験成績を以て、2010 年 6 月 29 日に医薬品申請前相談を行ったが、術前患者を対象として腫瘍縮小効果を主要評価項目とした本試験成績においては、生存や再発までの期間等の情報は得られておらず、術後補助療法の追跡調査結果が得られた場合においても本薬の「治癒」に及ぼす影響について評価を行うことは困難と考える、との助言を得た。</p> <p>本治験の症例数の設定根拠は、術前療法における 2 剤間の差を検証することを前提に設定していたため、無増悪生存期間や生存期間の差を検証するには十分なサンプルサイズではなく、検出力も著しく低くなる。ABCSG12 試験の結果を踏まえ、検出力が十分でない術後補助療法のフォローを続けても、ANA の術後使用に関する評価は困難と判断し、本治験の中止を決定し、2011 年 3 月 30 日に治験中止届を提出した。</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</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>乳癌の発症リスクは、加齢並びに遺伝要因や食生活などの環境因子によって増大すると考えられているが、近年早期診断法の進歩もあり、乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患者数は、2002 年で約 4.2 万人と推定され、2020 年には、女性では胃癌を上回って第 1 位となると推計されている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006 年には約 1.1 万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第 4 位であった<sup>要望-1)</sup>。この事実からも、乳癌は、多岐にわたる診断・治療法の整備とともに標準的な診療体系の確立が急務である癌腫の一つであると判断される。乳癌に対する治療は、その病期や患者背景等に応じて選択されるが、手術可能乳癌に対する治療としては、一般的に局所療法である手術療法及び放射線療法に加えて、微小転移の根絶を目指した全身療法 (化学療法及び内分泌療法) を組み合わせた集学的治療が実施される。全身療法は、患者背景と腫瘍の特性に基づいて</p>

有用とされる治療レジメンが選択される。しかしながら、こうした治療を実施したとしても、依然としてその再発率は高いと言わざるを得ず、更なる有用性の高い薬剤開発が期待される一方で、既存の薬剤を組み合わせ、再発率を少しでも下げるような治療レジメンの検討が積極的に進められているのが現状である。

また、ホルモン受容体 (ER) 陽性乳癌に関しては、ER 陰性乳癌に比べて、手術後 5 年を超えても再発リスクが高く<sup>要望-2)</sup>、再発した場合には殆ど治癒を認めないため、重篤性の高いと判断される。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

閉経前 ER 陽性進行再発乳癌に関しては、治癒を目指した治療を行うことは極めて困難であることから、治療のオプションを多く持ち、QoL の低下を可能な限り抑え、延命を目指す事が重要である。閉経後 ER 陽性乳癌には、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤、ステロイド性アロマターゼ阻害剤、フルベストラント、タモキシフェンなど、数種類の治療オプションが存在しているが、閉経前においては、LH-RH アナログ及びタモキシフェンの併用療法が唯一の確立されたオプションである。しかも、LH-RH アナログ及びタモキシフェンの併用療法は、術後療法でも唯一の選択肢であるため、術後療法で使用されていると進行・再発乳癌では使用できない場合も多い。臨床現場では、LH-RH アナログ (ゴセレリン酢酸塩) + タモキシフェンには耐性を示したが、未だに内分泌療法感受性と考えられる乳癌に対して、他の内分泌療法剤が存在しないことは、臨床現場で問題となっている。従って、カテゴリー (ア) に属するものである。

また、一方、術後療法における本剤の使用は、海外の臨床試験において、既存療法よりも明らかに有効性・安全性が優れているとは示されていないが、癌治療の幅を広げる有効な治療オプションになる。

更に、術前療法における本剤の使用は、海外よりも日本がリードしている分野であり、海外ではなく、日本における臨床試験において、本剤の使用が、有効性、安全性などが明らかに既存療法よりも優れている事が検証されたため、カテゴリー (イ) に属するものである。

備考	

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)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準	<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	

<p>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  チェックし、  該当国の標準  的使用内容を  記載する。)</p>	〔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	
		効能・効果 （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	
		効能・効果 （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	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （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	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （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	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (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			

### 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) 検索方法

i) 利用データベース：JMEDPLUS、JAPICDOC、医中誌、MEDLINE、EMBASE、DRUG FILE（2011年11月29日時点）

ii) 言語：日英

iii) 検索式等：

①アリミデックス,ALIMIDEX,ANASTROZOL,ANASTRAZOL,ZD-1033, ICI-D-1033

②BUSERELIN~,SUPRECUR~,NAFARELIN~,LEUPRORELIN~,LEUPROLID~,LEUPRON ENANTONE,TRIPTPRELIN~,HOE766, ICI118630, ZOLADEX,AY25650,CL118532, WY42462, GOSERELIN~,TRIPTORELIN~, A43818,TAP144,RS-91991298, LHRHagonadorelin agonist~,GONADORELIN(AGONIST), GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE,

ブセレリン~,スプレキュア~,ナファレリン~,リユープロレリン~,リユープリン~,ルプロン,リュプロン,ロイプロレリン,リユープロリド~,ロイプロリド~,酢酸リユープロレリン,ゴセレリン~,ゾラデックス~,トリプトレリン~,GNRH アナロ~,GNRH アゴニ~,LHRH アナロ~,LHRH アゴニ~,GN-RH アナロ~,GN-RH アゴニ~,LH-RH アナロ~,LH-RH アゴニ~,GNRHA,LHRHA,GN-RHA,LH-RHA,

LH-RH\*誘導~,薬物療法,

ゴナドトロピン放出ホルモンアナロ~,ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニ~,ゴナドトロピン放出ホルモン類似~,ゴナドトロピン放出ホルモン作動~,GNRH 類似~,LHRH 類似~

③閉経前,PREMENOPAUS~

④乳癌,乳房腫瘍,BREAST CANCER(TUMOR/NEOPLASMS)

⑤-1 総説,解説,REVIEW

⑤-2 RCT,無作為~,ランダム~,RANDOM~

⑤-3 メタアナリシス,メタ分析,META ANALYSIS

⑤-4 症例報告,CASE REPORT CASES(CLINICAL TRIAL,STUDY の記述は除く)

⑤-5 ガイドライン,指針,計画,方針,GUIDELINE,RECOMMENDATION,CONSULTATION

##### 2) 検索結果：

①×②×③×④×⑤-1----->104件(ヒト) 国内 18件 海外 86件(英)

- ①×②×③×④×⑤-2----->25件(ヒト) 国内1件 海外24件(英)
- ①×②×③×④×⑤-3----->14件(ヒト) 国内0件 海外14件(英)
- ①×②×③×④×⑤-4----->8件(ヒト) 国内0件 海外8件(英)
- ①×②×③×④×⑤-5----->17件(ヒト) 国内0件 海外17件(英)

3) 選定理由:

上記の文献のうち、要約等で内容を確認し、本要望に関する有効性及び安全性に関する記載がある文献のみを抽出し、以下に示した。

また、上記検索とは別に入手した学会抄録についても、記載を行った(企業-4及び企業-6)。

<海外における臨床試験等>

1) 閉経前乳癌の術前療法における文献

なし

2) 閉経前乳癌の術後療法における文献

M Gnantら 要望-5,企業-1)

本試験は、閉経前ホルモン受容体陽性早期乳癌に対して、LH-RH アナログ+タモキシフェン±ゾネドロン酸と LH-RH アナログ+アナストロゾール±ゾネドロン酸の4群が比較検討された無作為化オープン試験で、DFSを主要評価項目として優越性の検証を目的で実施された。28歳から58歳の1803例の女性が登録され、アナストロゾール単独群、アナストロゾール+ゾネドロン酸併用群、タモキシフェン単独群、タモキシフェン+ゾネドロン酸併用群の4群に1:1:1:1に割りつけられた。ゴセレリン3.6mgは28日毎に皮下投与、タモキシフェン20mgおよびアナストロゾール1mgは連日経口投与、ゾネドロン酸4mgは6週毎に3年間投与した。

主要評価項目であるタモキシフェン群(単独群と併用群の合計)とアナストロゾール群(単独群と併用群の合計)の比較において、DFSについてのハザード比(ANA/TAM)は1.10(95%信頼区間:0.81-1.44; p=0.591)であり、アナストロゾール群とタモキシフェン群の間に有意な差は無かった。一方、4群間とも忍容性が高く、腎不全や顎骨壊死は報告されなかった。主な有害事象は骨痛33%、倦怠感20%、頭痛16%、関節痛15%であった。

3) 閉経前進行・再発乳癌における文献

Forwardら 要望-6,企業-2)

本試験ではゴセレリン投与下、TAM併用からANA併用に切替えた欧米人閉経前乳癌患者の血中内エストロゲン(E<sub>2</sub>)濃度の推移を検討した。血清中E<sub>2</sub>濃度が治療開始前の224 pmol/Lであったのに対して、TAMの治療開始後ANAへの切替え前の24 pmol/Lから、ANAへの切替え後3及び6カ月後には6及び5 pmol/Lにまで低下した。投与6カ月後の時点での血清中E<sub>2</sub>濃度の低下率は治療開始前との比較では97.8%、TAMからの切替え時との比較では79.2%である。この結果、ゴセレリン投与下で、ANAのより強いE<sub>2</sub>抑制効果が確認さ

れた。

### R Carlson<sup>要望-7,企業-3)</sup>

本試験は、転移再発の閉経前エストロゲンあるいはプロゲステロン受容体陽性乳癌女性に対しゴセレリン投与の機能的卵巣機能抑制状態下でアナストロゾールを投与したときの有効性を探索的に検討する目的で実施した、多施設共同非比較試験（第Ⅱ相試験）である。本試験に 35 例登録し、32 例で有効性、安全性の評価が可能であった。ゴセレリン 3.6 mgは毎月投与されアナストロゾール 1 mgはゴセレリン 3.6 mg初回投与の 21 日目から投与開始された。有効性評価は 1 例に CR(3.1%)、11 例に PR(34.4%)、11 例に 6 ヶ月以上の SD(34.4%)であり、臨床的有用性は 71.9%であった。安全性評価は最も頻度の高い有害事象は倦怠感 (50%)、関節痛 (53%)、ホットフラッシュ (59%) で、死亡に至った有害事象は無く、Grade3 以上の有害事象は関節痛、筋肉痛、体重減少がそれぞれ 6 例、1 例、1 例に認められた。

### Milla-Santos<sup>企業-4)</sup>

本試験では、ホルモン依存性の閉経前又は閉経期進行・再発乳癌患者におけるゴセレリン+タモキシフェン併用療法とゴセレリン+アナストロゾール併用療法を比較検討した。試験の対象患者は合計 119 例で、タモキシフェン群 58 例及びアナストロゾール群 61 例であった。

有効性の結果として、タモキシフェン群の奏効率が 53%であったのに対し、アナストロゾール群の奏効率は 80%であった(オッズ比 0.281、信頼限界 [CL] 0.124~0.635、 $p=0.0023$ )。臨床的ベネフィット (CB= CR + PR + SD) 率はアナストロゾール群の方が高かった ( $p=0.0506$ )。CB の期間 (中央値) はタモキシフェン群が 8.3 カ月、アナストロゾール群が 12.1 カ月であった。また、アナストロゾール群の生存期間の方が有意に長く、死亡までの期間 (中央値) はタモキシフェン群が 14.3 カ月に対し、アナストロゾール群は 18.9 カ月であった (ハザード比 0.413、信頼限界 CL 0.279~0.611、 $p=0.0001$ )。

なお、有害事象発現率は両群で低かった。

<日本における臨床試験等>

#### 1) 閉経前乳癌の術前療法における文献

酢酸ゴセレリン投与下における閉経前乳癌患者を対象としたアナストロゾール(ZD1033)の術前及び術後投与の有効性及び安全性をタモキシフェンと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 (D539BC00001 試験)<sup>企業-5)</sup>

本治験は、酢酸ゴセレリン投与下における閉経前乳癌患者を対象としたアナストロゾールの術前及び術後投与の有効性及び安全性をタモキシフェンと比較する無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間、二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験）である。

有効性の主要評価項目は術前投与 24 週間の抗腫瘍効果（最良総合効果奏効率：BORR）の対照薬に対する優越性の検討であり、副次的評価項目は、安全性、血中薬物動態、及び血清中 E1、E2 濃度等の検討であった。

本治験には 197 例（アナストロゾール群 98 例、タモキシフェン群 99 例）が無作為割付けされ、同意撤回により投与開始前に治験を中止したタモキシフェン群の 1 例を除く 196 例（アナストロゾール群 98 例、タモキシフェン群 98 例）に治験薬が投与された。

主たる測定法であるカリパス計測では、アナストロゾール群の BORR（70.4%）は、タモキシフェン群（50.5%）に比べて統計学的に有意に高かった（差の推定値：19.9%、差の 95%CI：6.5～33.3、 $p=0.004$ 、 $\chi^2$  検定、ITT 集団）。同様に、アナストロゾール群の US 及び MRI（又は CT）による BORR は、タモキシフェン群に比べて統計学的に有意に高かった。両群間の差の推定値は US が 15.7%（95%CI、1.9～29.5、 $p=0.027$ 、 $\chi^2$  検定）、MRI（又は CT）が 26.9%（95%CI、13.5～40.4、 $p<0.001$ 、 $\chi^2$  検定）であった。

有害事象発現頻度はアナストロゾール群 87 例（88.8%）とタモキシフェン群 84 例（85.7%）で同様であった。アナストロゾール群の 24 週間の術前投与期間中の主な有害事象は、ほてり（52.0%）、関節痛（35.7%）、鼻咽頭炎（28.6%）、筋骨格硬直（21.4%）及び頭痛（20.4%）であった。CTCAE グレード 3 の関節痛、良性新生物、失神、うつ病及び高血圧が各 1 例（各 1.0%）に認められた。うち、関節痛及び失神は、治験責任医師等によりアナストロゾール（及びゴセレリン）と因果関係ありと判断された。死亡以外の重篤な有害事象がアナストロゾール群に 1 例（良性新生物）認められた。当該事象は CTCAE グレード 3、治験責任医師等によりアナストロゾール（及びゴセレリン）と因果関係なしと判断された。有害事象による死亡は認められなかった。

## 2) 閉経前乳癌の術後療法における文献

なし

## 3) 閉経前進行・再発乳癌における文献

Iwataら<sup>企業-6)</sup>

ホルモン受容体陽性の閉経前の進行・再発乳癌症例において LH-RH アナログとアナストロゾールの併用療法を行った治療成績をレトロスペクティブに検討した。患者の内訳としては閉経前再発乳癌患者 23 例及び進行乳癌患者 1 例であった。

PR は 11 例（46%）、SD は 4 例（17%）で、15 例（67%）に clinical benefit（PR 及び 6 カ月以上の long SD）が認められた。SD 以上が得られた症例の治療期間は 5-23 カ月（中央値 9 カ月）であった。

## その他

日本の臨床試験グループでも、LH-RH アナログと本薬との併用試験（UMIN000001217）の登録が終了したとの報告があり、結果が報告されるもの

と考える。

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

1) 文献検索を行ったが、該当する公表論文は認められなかった。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : 記載なし

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 : 記載なし

(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) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン<sup>企業-7)</sup>

**patients with luminal-type breast cancer (hormone receptor-positive breast cancer, irrespective of HER2 status)**

**premenopausal patients**

If no prior adjuvant tamoxifen or if discontinued for >12 months: tamoxifen with ovarian ablation (luteinizing hormone releasing hormone analogue or surgery) is the preferred option [I, B]. Otherwise, third-generation aromatase inhibitors may be considered after or concomitantly with ovarian ablation.

2) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン)<sup>要望-3)</sup> 及び St. Gallen 国際コンセンサス 2011<sup>要望-4)</sup>  
: 要望書に記載のとおり

3) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)  
: 記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドライン①薬物療法 2011年版<sup>企業-8)</sup>

<閉経前乳癌の術前療法>

初期治療-術前治療

術前内分泌療法に関するエビデンスは術前化学療法と比較してまだ十分に

集積されているとはいえないため、術前薬物療法を考慮する場合は化学療法が第一選択肢となる。しかし、閉経後ホルモン受容体陽性（特に強陽性）乳癌に対しては、アロマターゼ阻害薬による術前内分泌療法も治療選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

- ・ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか

推奨グレード C2 閉経前患者に対する術前内分泌療法の意義は明らかでないので基本的には勧められない。

#### 関連個所を抜粋

閉経前患者に対する術前内分泌療法のエビデンスはまだ存在しない。わが国において、ゴセレリン投与下における閉経前ホルモン受容体陽性乳癌にアナストロゾールの術前（24週）および術後（5年）投与の有効性および安全性をタモキシフェンと比較する二重盲検ランダム化試験（[Clinical Trials.gov identifier: NCT00605267](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00605267)）が計画され、2009年8月に登録が終了しているが、その結果が待たれるとことである。

#### <閉経前乳癌の術後療法>

- ・閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対して術後 LH-RH アナログ+アロマターゼ阻害薬は勧められるか

推奨グレード C2 閉経前ホルモン受容体陽性乳癌の術後療法として、LH-RH アナログにアロマターゼ阻害薬を併用することは基本的には勧められない。

#### 関連個所を抜粋

一方、閉経前ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術後療法としては、LH-RH アナログ+タモキシフェン±ゾネドロン酸と LH-RH アナログ+アナストロゾール±ゾネドロン酸の4群が比較検討され（ABC SG12）、タモキシフェン群とアナストロゾール群の比較では、DFSにおいて両群間に差を認めなかった（HR: 1.10, 95%CI: 0.78-1.53, p=0.59）。OSにおいては、アナストロゾール群が統計学的な有意差こそないが、むしろ低下傾向にあった（HR: 1.80, 95%CI: 0.95-3.38, p=0.07）

#### <閉経前進行・再発乳癌>

- ・閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対して内分泌療法は勧められるか 二次以降の内分泌治療

推奨グレード C1 閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌の二次以降の治療として、LH-RH アナログとアロマターゼ阻害剤の併用あるいは酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）が有用である可能性がある。

関連個所を抜粋

LH-RHアナログ+タモキシフェン治療増悪後の二次内分泌療法LH-RHアナログ+アロマターゼ阻害薬の検討では、16人のうち評価可能な14人における奏功は1人、SD9人であった。腫瘍マーカーを含めたクリニカル・ベネフィット率は75%であった。上記のエビデンスレベルは高くはないが、一次内分泌療法にタモキシフェン使用後の二次内分泌療法は卵巣機能抑制または一次内分泌療法に推奨されている卵巣機能抑制+タモキシフェンであり、一次内分泌療法に卵巣機能抑制を行った場合は卵巣機能抑制+タモキシフェンが推奨される。一次内分泌療法にLH-RHアナログ+タモキシフェン使用後の二次内分泌療法はLH-RHアナログ+アロマターゼ阻害薬もオプションの一つと考えられる。

(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)

(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>

1) 上記 3. (1) 及び (4) における公表文献・成書等の記載に基づき、本項 <臨床的位置づけについて> に示したとおり、LH-RH アナログとの投与下における本剤の閉経前乳癌に対するエビデンスは集積されていると考えられることより、効能・効果を以下のとおり設定した。なお、LH-RH アナログとの併用の注意喚起については、国内で承認されている他剤の記載を参考に、用法・用量の項に記載するのが望ましいと考えている。

: 閉経前乳癌

2) 要望効能・効果の設定が妥当と判断した根拠資料

- ・閉経前乳癌の術前療法としては、3. (1) の企業-5、及び3. (4) の要望-3、企業-7 の資料を参照
- ・閉経前乳癌の術後療法としては、3. (1) の要望-5 (企業-1) 及び3. (4) の要望-3、企業-7 の資料を参照
- ・閉経前進行・再発乳癌としては3. (1) の要望-6 (企業-2)、要望-7 (企業-3)、企業-4 及び企業-6、並びに3. (4) の要望-3、企業-7、企業-8 の資料を参照

<要望用法・用量について>

1) 国内外で承認されている本剤の閉経前乳癌の用法・用量、並びに上記 3. (1) から (5) 項における公表文献・成書等の記載から、他剤の記載を参考に、以下のとおりと考える。

: 閉経前乳癌には、LH-RH アナログとの併用において、アナストロゾールと

して 1 mg を 1 日 1 回、経口投与する。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は、ホルモン受容体陽性、且つ化学療法が適切と考えられるような危機的な病状でない全ての閉経前乳癌女性に対して LH-RH アナログとの併用投与が推奨される。

①術前療法：既承認のタモキシフェンよりも高い有効性が確認されていることから、内分泌療法としては第一選択となると考えられる。

②術後療法：外国で実施された臨床試験では明らかな差は確認されていない。したがって、患者に応じて本剤又はタモキシフェンのいずれかが選択されると考えられる。

③進行・再発癌：本剤とタモキシフェンの有効性を検証した臨床試験成績は報告されていない。したがって、過去の内分泌療法歴を考慮の上、患者に応じて本剤又はタモキシフェンのいずれか一方が選択され、無効になった場合には残りの一方による治療が行われると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) 閉経前乳癌の術前療法

既存の臨床試験データ及び公表文献、並びに国外のガイドライン等から、LH-RH アナログとの併用投与において本剤の閉経前乳癌に対する術前療法のエビデンスは集積されていると判断できることから、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。

##### 2) 閉経前乳癌の術後療法

既存の臨床試験データ及び公表文献、並びに国外のガイドライン等から、LH-RH アナログとの併用投与において本剤の閉経前乳癌に対する術後療法のエビデンスは集積されていると判断できることから、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。なお、術後療法における承認取得を目的とした検証試験については、ある程度規模の大きな試験が必要とされるが、国内外でこれまでに報告されている試験は前述の ABCSG12 のみ<sup>要望-5,企業-1)</sup>であり、試験対象となる患者数が非常に限られること等の試験実施可能性の観点より、実施は現実的でないとする。

##### 3) 閉経前進行・再発乳癌

既存の公表文献、並びに国内外のガイドライン等から、LH-RH アナログとの併用投与において本剤の閉経前進行・再発乳癌に対するエビデンスは集積されていると判断できることから、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

### 1) 企業見解に示した参考文献

企業-1) M Gnant; Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial, *Lancet Oncol* 2011; 12: 631-41

企業-2) Forward; Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2004; 90: 590-594

企業-3) R Carlson; Phase II Trial of Anastrozole Plus Goserelin in the treatment of Hormone Receptor-Positive, Metastatic Carcinoma of the Breast in Premenopausal Women, *J Clin Oncol*. 2010; 28(25):3917-21

企業-4) Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Calvo N, Rallo L, Rodes E *et al*. A randomized trial of goserelin (Zoladex™) + tamoxifen versus goserelin + anastrozole (Arimidex™) in pre/perimenopausal patients with hormone dependent advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76(Suppl 1): 13 (S32)4

企業-5) *Lancet Oncology* 掲載予定

企業-6) 木村万里子、山下年成、林裕倫、藤田嵩史、角田信行、佐藤成憲、都築則正、岩田広治ら 閉経前進行再発乳癌に対する LH-RH アナログ + Anastrozole 併用療法の有効性に対する検討 日本乳癌学会. 2007; O-240 (285) (第15回日本乳癌学会学術総会 抄録)

企業-7) F. Cardoso; Clinical practice guidelines Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21 (Supplement 5): v15-v19

企業-8) 乳癌診療ガイドライン①薬物療法 2011年版 金原出版株式会社

### 2) 学会からの要望において示された参考文献

要望-1) Saphne T: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy *J Clin Oncol*. 1996; 14(10):2738-46,

要望-2) がんの統計編集委員会. がんの統計 (2008年版). 財団法人がん研究振興財団,

URL: [http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008\\_jp.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html)

要望-3) NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン 乳癌 2011年第2版

URL: [http://www.jccnb.net/guideline/images/gl\\_2011\\_2.pdf](http://www.jccnb.net/guideline/images/gl_2011_2.pdf)

要望-4) Goldhirsch A; Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast

cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer; Annals of Oncology 2011

要望-5) M Gnant; Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial, Lancet Oncol 2011; 12: 631–41

要望-6) Forward; Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. Br J Cancer. 2004; 90: 590-594

要望-7) R Carlson; Phase II Trial of Anastrozole Plus Goserelin in the treatment of Hormone Receptor-Positive, Metastatic Carcinoma of the Breast in Premenopausal Women, J Clin Oncol. 2010; 28(25):3917-21

要望-8) 佐伯俊昭、戸井雅和、峠哲哉、笹野公伸、野口眞三郎、渡辺亨ら：「乳癌薬物療法の現状（内分泌療法）」乳癌の臨床 2003;18(5): 457-469