

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本乳癌学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3 位 (全 5 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	アストラゼネカ株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 癌薬物療法を担う代表学会であるため
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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) 第 1 回受付時の要望番号 41.1 と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。(今回は提出者が個人であったため詳細不明)
「医療上の必要性に係る基準」へ	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	

<p>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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>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ようとする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。</p> <p>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>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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(本邦では申請中)、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</p>
--	---

	<p>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（酢酸ゴセレリン）＋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。</p> <p>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。</p> <p>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、<u>日本における臨床試験</u>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。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>	
米国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
英国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
仏国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	承認なし
加国	販売名（企業名）	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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	米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン 2011年第2版 <sup>3)</sup>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全身性疾患に対する後続内分泌療法（第一次内分泌療法については BINV-16 を参照） <u>ER 陽性疾患の閉経前の患者には卵巣切除/抑制を行い、閉経後のガイドラインに従う必要がある。</u> 閉経後の患者 <input type="checkbox"/> 非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（ <u>アナストロゾール</u> 、レトロゾール） <input type="checkbox"/> ステロイド系アロマターゼ不活化剤（エクセメスタン） <input type="checkbox"/> フルベストラント <input type="checkbox"/> タモキシフェンまたはトレミフェン <input type="checkbox"/> 酢酸メゲストロール <input type="checkbox"/> フルオキシメステロン <input type="checkbox"/> エチニルエストラジオール	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用量についての記載はない。 閉経後乳癌の通常用量である 1mg	
	ガイドラインの根拠論文	不明であるが、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した文献および、卵巣機能が抑制された閉経前女性は閉経後と近い状況にあると判断されていると考える	
	備考		
英国	ガイドライン名	St. Gallen 国際コンセンサス 2011 <sup>4)</sup>	
	効能・効果	<b><u>Selection of endocrine therapy in premenopausal</u></b>	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p><b>women</b></p> <p>The Panel accepted tamoxifen alone or ovarian function suppression plus tamoxifen as reasonable, though expressing a preference for tamoxifen alone. In patients with a contraindication to tamoxifen, ovarian function suppression alone was accepted as a treatment, while the combination of ovarian function suppression plus an aromatase inhibitor was also considered reasonable.</p>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>用量についての記載はない。 閉経後乳癌の通常用量である 1mg</p>
		ガイドラインの根拠論文	<p>不明であるが、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した文献および、卵巣機能が抑制された閉経前女性は閉経後と近い状況にあると判断されていると考える</p>
		備考	<p>St. Gallen 国際コンセンサスは EU を中心とした世界的なコンセンサスであるが、便宜上、英国の欄に記載した。</p>
	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	
		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	
		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) Pubmed を用いて文献検索を行った。「Anastrozole premenopausal breast cancer」を検索ワードとして、2011年6月に実施したところ、78件の文献がHitした。その中から、無作為化比較試験および薬力学的効果を裏付ける重要な試験について選定した。

<海外における臨床試験等>

1)

#### **ABC SG12 試験<sup>5)</sup>**

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ある。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群に割りつけられた。

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。また、副次的評価項目であるOSについては、TAM群が有意に勝っていた。(46 vs 27 deaths; HR 1.75, 95% CI 1.08-2.83; p=0.02)。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は33%、倦怠感20%、頭痛16%、関節痛15%であった。

#### **Forword ら<sup>6)</sup>**

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<sup>i</sup>。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。

#### **Carlson ら<sup>7)</sup>**

閉経前ホルモン受容体陽性進行再発乳癌患者において、ゴセレリンと併用時のアナストロゾールの有効性及び安全性を検討したシングルアームのオープン試験である。対象は、アロマターゼ阻害剤又はLHRHアナログによる治療を受けていない、エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体陽性閉経前進行再発乳癌患者で、35例が登録された。ゴセレリンを4週毎に皮下投与、ゴセレリン初回投与21日後からアナストロゾール1 mgを1日1回経口投与し、

病勢進行まで投与を継続した。また、32 例の抗腫瘍効果が評価可能であり、CR、PR 及び 6 カ月以上の SD はそれぞれ、3.1% (1)、34% (11) 及び 34% (11) であり、臨床的ベネフィット (CR+PR+6 カ月以上の SD の割合) は 71.9% であった。病勢進行までの時間は 8.3 カ月 (中央値) であった。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%) であった。また、グレード 4、5 はなかった。

<日本における臨床試験等>

1) 後述の通り、本邦で LH-RH アナログ投与下における本剤の使用は、投稿済みで現在審査中である。

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

1) 閉経前乳癌のアロマターゼ阻害剤に特化した総説およびメタアナリシスを発見できなかった。

(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) Textbook of breast cancer (third edition)

記載なし

<日本における教科書等>

1) 乳癌の基礎と臨床 (2009 年 医薬ジャーナル社)

#### AI と OFS の併用

LR-RH アゴニストと AI 剤の併用は、LH-RH アゴニストによって閉経状態に移行した上で AI を用いることで total estrogen block になること、閉経前乳癌組織でも閉経後と同じレベルのアロマターゼが発現しているころなどから期待される組み合わせである。

LH-RH アゴニストと TAM の併用療法ではエストロゲンは約 89% 減少する。TAM を AI に変えるとさらに 76%、すなわち投与前値より約 98% の減少が得られる。このことから、LH-RH アゴニストとの併用は AI の方が理論的である。術後化学療法を行わない閉経前乳癌 1803 例を対象とし、LH-RH アゴニスト (GOS) と TAM、もしくは LH-RH アゴニストとアナストロゾールのそれぞれ 3 年投与を比較する ABCSG-12 試験が実施され、結果が ASCO2008 で報告された。本試験では両群間において DFS (無病生存期間) に差を認めず、ゾネドロン酸の追加併用効果で有意差が得られた。

今後は、SOFT trial (閉経前乳癌症例で、化学療法を実施しない症例、あるいは化学療法を実施した後、卵巣機能が復活した 3000 例を対象に、TAM 単独、OFS+エキセメスタン (EXE) 5 年の 3 群を比較) や TEXT trial (症例数を



1845 例から 2639 例に増加してリクルートが再開された OFS+EXE と OFS+TAM の比較) の結果が待たれるが、閉経前乳癌に対する LH-RH アゴニスト+AI の役割は現時点では確定できていない。LH-RH アゴニストと AI の併用に関する試験で ADAGIO 試験では GOS と EXE の併用群と GOS 単独群の間に有害事象に差はなかったという報告があるが、LH-RH アゴニストと AI 剤の併用は骨代謝により影響を与える可能性もあり、実臨床に導入するには長期的なモニターが必要と思われる。

#### 閉経前転移再発乳癌に対するホルモン治療

一方、術後補助療法で述べた通り、LH-RH アゴニスト+AI の併用は期待される組み合わせである。一次再発治療としては、Carlson らの TTP 中央値約 10 カ月、CR6%、PR22%、longSD44%で CB72%という 18 例の報告、二次治療としては、LH-RH アゴニスト+TAM の同時併用で一度反応した後に耐性となった場合に過半数で clinical benefit が得られたという 16 例の報告があるが、現時点では LH-RH アゴニスト+AI の併用療法は確立した治療選択といえる段階には至っていない。

#### (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)

・米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン 2011 年第 2 版<sup>3)</sup>

全身性疾患に対する後続内分泌療法 (第一次内分泌療法については BINV-16 を参照)

ER 陽性疾患の閉経前の患者には卵巣切除/抑制を行い、閉経後のガイドラインに従う必要がある。

閉経後の患者

- 非ステロイド系アロマトラーゼ阻害薬 (アナストロゾール、レトロゾール)
- ステロイド系アロマトラーゼ不活化剤 (エクセメスタン)
- フルベストラント
- タモキシフェンまたはトレミフェン
- 酢酸メゲストロール
- フルオキシメステロン
- エチニルエストラジオール

・ St. Gallen 国際コンセンサス会議 2011 からのコンセンサス<sup>4)</sup>

#### Selection of endocrine therapy in premenopausal women

The Panel accepted tamoxifen alone or ovarian function suppression plus

tamoxifen as reasonable, though expressing a preference for tamoxifen alone. In patients with a contraindication to tamoxifen, ovarian function suppression alone was accepted as a treatment, while the combination of ovarian function suppression plus an aromatase inhibitor was also considered reasonable.

<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 2010年版

・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。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）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。二次内分泌療法に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) 本邦では、「LH-RHアナログ投与下における閉経前乳癌」に対して企業による臨床試験(STAGE試験)が実施され、2010年サンアントニオ乳癌シンポジウムおよび、2011年米国臨床腫瘍学会において結果が発表された。STAGE試験とは、閉経前乳癌患者を対象として、ゴセレリン投与下におけるアナストロゾールとタモキシフェンの術前投与24週間の抗腫瘍効果(最良総合効果奏効率)を比較する試験である。多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミーによる実薬対照、並行群間比較試験で実施された。アナストロゾール群98例、タモキシフェン群99例の合計197例が登録され、術前投与24週間の抗腫瘍効果(最良総合効果奏効率)はアナストロゾール群において70.4%であり、50.5%のタモキシフェン群に対して有意に高かった。更に、乳房温存療法が実施率も、アナストロゾール群では、85.7%、タモキシフェン群では67.7%とアナストロゾール群が有意に高かった。更に、アナストロゾール群の病理組織奏効率Grade1b以上の患者の割合は41.8%であり、タモキシフェン群と比較して有意に高かった。更にアナストロゾール群では1例にGrade3の著効がみられた。

また、安全性については、アナストロゾール群98例、タモキシフェン群98例中それぞれ87例(88.8%)、84例(85.7%)にそれぞれ369件と316件の有害事象が報告された。重篤な有害事象はアナストロゾール群で1例(1件)みられた。この事象は「右頸部腫瘍の悪化」で、主治医に因果関係はないと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象はタモキシフェン群で1例(1件)であった。CTCAEグレード3以上の有害事象はアナストロゾール群で4例(4件)、タモキシフェン群で1例(1件)であり、忍容性は高かった。ゴセレリンと併用した両群において有害事象が確認された患者の割合に差はなく、共に忍容性に問題はなかった。また今回の試験結果は、それぞれの単独療法での安全性プロファイルと一致しており、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

なお、本データは、現在、論文投稿中である。

また、医師主導臨床試験として、「LH-RH analogue + Tamoxifen 併用療法に抵抗性でホルモン受容体陽性の閉経前進行・再発乳癌患者に対する LH-RH analogue + Anastrozole 併用療法の臨床効果の検討(JMTO BC08-01)」(UMIN000001217)が実施されている。

## 2) 臨床使用実態について

本邦の「全国乳がん患者登録調査報告-暫定版-2009 年次症例」によると、LH-RH アナログ+アロマターゼ阻害剤を使用した術後療法として使用されていた実態が報告されている。更に、乳癌専門医(78%が日本乳癌学会認定医)を対象とした乳癌薬物療法の現状に関するアンケート調査でも、閉経前再発乳癌の日常診療において、188名中50名(26.6%)がLH-RH アナログ+アロマターゼ阻害剤を用いていると回答していた<sup>8)</sup>。したがって、本薬のLH-RH アナログ投与下の閉経前乳癌に対する使用実態はある。

## (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>

1) 閉経前乳癌患者の本剤使用に対しては、必ずLH-RH アナログを投与し閉経状態にする必要があることから、「LH-RH アナログ投与下における閉経前乳癌」とする必要があると考える。

### <要望用法・用量について>

1) 閉経前女性にLHRH アナログを投与することで閉経状態になることから、アナストロゾールの用量は、閉経後乳癌で用いられている1mgを1日1回と投与とすることで問題ない。事実、報告されている文献ではいずれも1mgの用量が用いられている。

### <臨床的位置づけについて>

1) 術前療法としては、ホルモン受容体陽性患者に対して、STAGE 試験で得られた乳房温存率や抗腫瘍効果から、現在用いられている化学療法に加えた、新たな治療法として位置づけられる。更に、副作用という観点からは、そのマイルドさから、化学療法よりも高い位置づけになると考える。

また、進行再発乳癌に対する位置づけを考察する。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治療であり、その併用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た場合は進行・再発乳癌では使用できない場合も多い。今回報告したForward<sup>6)</sup>やCarlson<sup>7)</sup>の報告結果から考察すると、本剤を使用することで、既存療法が存在しない治療領域に、有益となる

一方、術後療法についてはABSCG12<sup>5)</sup>の結果から、既存療法と同程度の位置付けになると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 術前療法に関しては、日本で企業が実施した STAGE 試験で十分と考える。一方、進行再発乳癌に関しても年間の患者数が極めて少なくこれ以上試験実施の必要はないと考える。実際に患者数を概算すると、年間の患者数を 40000 人とすると、閉経前はそのうち 40%で 16000 人、更にホルモン受容体陽性はその内 60%で 9600 人、これらの患者のうち 30%が再発すると 2880 人、その内半数の患者が再発時点でも閉経前と考えると、年間にわずか 1500 人程度である。

また、術後療法に関しては、無病生存期間を主要評価項目とし、コントロール群として、標準療法である酢酸ゴセレリン+タモキシフェンを用いた検証試験が必要であると考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)

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

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)

3) NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン 乳癌 2011 年 第 2 版  
[http://www.jccnb.net/guideline/images/gl\\_2011\\_2.pdf](http://www.jccnb.net/guideline/images/gl_2011_2.pdf)

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

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

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

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

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