

## 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。単施設のブラ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 Day 1）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。溶骨性乳癌転移で、ゾレドロン酸はパミドロン酸より優位であると思われます [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

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、病理性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 等。『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 等。『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 等。『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 等。『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 相二重盲検比較試験』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格転移治療のために、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: 1785-1791. [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：長期間追跡試験』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：非盲検試験』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 : 4042-4057。

## 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。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、および歯科腫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体的再調査』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。

🇺🇸 米国

記載はありません。

<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。