

乳がん術後薬物療法治療開発マップ（アウトカムが有効性）

| 対象 | 標準治療 | 臨床試験 | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|---|--|
| トリプルネガティブ | 術後化学療法 | <p>jRCTs051180210 登録中・Phase III 術前化学療法で病理学的完全奏効と ならなかったトリプルネガティブ乳 癌に対する術後カルボプラチン単独 治療の第3相ランダム化比較試験 カルボプラチン単剤 vs. 無治療 2020.4~2027.3</p> | <p>NCT03498716 登録中・Phase III 手術可能なトリプルネガティブ乳癌患者を対象 とした、術後補助療法におけるアテゾリスマブ (抗PD-L1抗体) + アンスラサイクリン/タキ サンベースの化学療法と化学療法単独を比較す る多施設共同ランダム化非盲検第III相試験 (IMpassion030) アテゾリスマブ+化学療法 vs. 化学療法 2018.8~2025.8</p> | <p>jRCT2031210330 登録中・Phase III 根治的治療後の血中 循環腫瘍由来DNAの 存在に基づく分子的 疾患を有する、 HER2陰性BRCA変 異陽性乳癌患者又は トリプルネガティブ 乳癌患者を対象とし た、ニラパリブの有 効性及び安全性をプ ラセボと比較するラ ンダム化第3相二重 盲検試験 (ZEST) ニラパニブ vs. プラセボ 2021.6~2029.8</p> | <p>jRCT2031220056 追跡中・Phase III アロマトーゼ阻害剤 による術後補助療法 を治療関連毒性によ り中止したホルモン 受容体陽性、ヒト上 皮成長因子受容体2 陰性又は陽性のス テージ IIB~IIIの乳 癌患者を対象とした amcnenestrant (SAR439859) と タモキシフェンを比 較するランダム化、 多施設共同、二重盲 検、第III相試験 amcnenestrant vs. タモキシフェン 2022.5~2034.4</p> |
| リンパ節陽性、 ホルモン受容 体陽性、 HER2陰性 | 術後ホルモン療法 術後化学療法 →ホルモン療法 | <p>UMIN000001090 追跡中・Phase III レトロゾールによる 術前内分泌療法が奏 効した閉経後乳がん 患者に対する術後化 学内分泌療法と内分 泌単独療法のランダ ム化比較試験 (NEOS/N-SAS BC 06) Letrozole群 vs. Chemotherapy → Letrozole群 2008.5~2023.5</p> | <p>jRCT2031210363 登録中・Phase III エストロゲン受容体陽 性HER2陰性の早期乳 癌患者を対象とした、 術後補助療法としての giredestrant 投与の有 効性及び安全性を、医 師が選択した術後補助 療法としての単剤内分 泌療法と比較評価する。 ランダム化非盲検多施 設共同第III相試験 GDC-9545 (giredestrant) vs. 医師選択の内分泌療法 2021.8~2033.11</p> | <p>jRCT2011210033 登録中・Phase III 一次治療中にctDNA 検 査でESR1 遺伝子変異が 検出され、病勢進行が認 められていない HR+/HER2-の転移性 乳癌患者を対象として、 AZD9833+CDK4/6 阻害薬への切り替えをAI +CDK4/6 阻害薬継続 投与と比較して評価する、 第III相 無相作為化二重盲 検試験 AZD9833+CDK4/6 阻 害薬 vs. CDK4/6阻害薬+ア ロマトーゼ阻害薬 2021.7~2026.6</p> | <p>新規</p> |
| リンパ節陰性、 ホルモン受容 体陽性、 HER2陰性 | 術後ホルモン療法 術後化学療法 →ホルモン療法 | <p>NCT01358877 追跡中・Phase III 手術可能なHER2陽性原発性乳癌 における術後療法としての化学療 法 + トラスツズマブ + プラセボ と化学療法 + トラスツズマブ + ベルツズマブのランダム化、多施 設共同、二重盲検、プラセボ対照 での比較試験 (APHINITY) 化学療法 + トラスツズマブ + ベ ルツズマブ vs. 化学療法 + トラ スツズマブ + プラセボ 2011.11~2028.11</p> | | | |
| ホルモン受容 体陽性、 HER2陽性 | 術後ホルモン療法±術 後化学療法+ トラスツズマブ 術後化学療法+トラス ツズマブ±ベルツズマ ブ→ホルモン療法 | | | | |
| ホルモン受容 体陰性、 HER2 陽性 | 術後化学療法+ トラスツズマブ±ベ ルツズマブ | | | | |

乳がん術後薬物療法 治療開発マップ 更新一覧表

| | 試験ID | 試験名 | 旧マップ | 新マップ | URL |
|----|----------------|--|------|------|---|
| 新規 | jRCT2031220056 | アロマターゼ阻害剤による術後補助療法を治療関連毒性により中止したホルモン受容体陽性、ヒト上皮成長因子受容体2陰性又は陽性のステージ IIB~III の乳癌患者を対象とした amcenestrant (SAR439859) とタモキシフェンを比較するランダム化、多施設共同、二重盲検、第 III 相試験 | | 追跡中 | https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220056 |

乳がん術前薬物療法治療開発マップ（アウトカムが有効性）

| 対象 | 標準治療 | 臨床試験 | 革新がんでサポートされている試験 | | |
|-----------|----------------------------|---|---|---|---|
| トリプルネガティブ | 化学療法 →手術 | <p>NCT03036488 追跡中・Phase III トリプルネガティブ乳癌を対象とした術前補助療法としてMK-3475及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与の比較並びに術後補助療法としてMK-3475の単独投与とプラセボの単独投与を比較する二重盲検、無作為化、第III相試験(MK-3475-522/KEYNOTE-522) Pembrolizumab + Chemotherapy vs. placebo + Chemotherapy 2017.3~2025.9.30</p> | | | |
| HER2陰性 | | <p>NCT03725059 追跡中・Phase III エストロゲン受容体陽性 (ER+) / ヒト上皮成長因子受容体2陰性 (HER2-) の高リスク乳癌患者を対象とした術前化学療法及び術後内分泌療法併用下でのMK-3475とプラセボを比較する二重盲検、無作為化、第III相試験 (KEYNOTE-756) MK-3475+化学療法、MK-3475+治験担当医師選択の内分泌治療薬 vs. プラセボ+化学療法、プラセボ+治験担当医師選択の内分泌治療薬 2018.12~2031.1</p> | | | |
| HER2陽性 | 化学療法+トラスツズマブ±ペルツズマブ →手術 | <p>jRCTs031190129 登録中・Phase III JCOG1806: 薬物療法により臨床的完全奏効が得られたHR陰性HER2陽性原発乳癌に対する非切除療法の有用性に関する単群検証的試験 抗HER2療法および化学療法による薬物療法を施行、臨床的完全奏効が得られたcT1-2N0M0ホルモン受容体陰性HER2陽性原発性乳癌に対する非切除及び乳房照射を行う 2019.11~2029.5</p> | <p>NCT03726879 追跡中・Phase III HER2陽性早期乳癌の術前補助療法において、ドキシフルビシン+シクロホスファミド及びバクリタキセル+トラスツズマブ+ペルツズマブの逐次投与との併用でのアテゾリズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較する試験 Atezolizumab + Chemotherapy + 抗HER2薬 vs. placebo + Chemotherapy1 + 抗HER2薬 2019.1~2023.8</p> | <p>jRCT2061200033 登録中・Phase III 術前療法後に乳房あるいは腋窩リンパ節に浸潤性残存病変を有する高リスクHER2陽性乳癌患者を対象としたトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) とトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) を比較する多施設共同無作為化非盲検第III相試験 トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) vs. トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 2020.11~2027.7</p> | <p>jRCT2041210097 登録中・Phase III 高リスクHER2陽性早期乳癌の患者を対象とする術前薬物療法としてトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) 単剤療法又はT-DXd後THP投与とddAC-THP投与を比較する第III相非盲検試験 (DESTINY-Breast11試験) T-DXd単剤療法又はT-DXd投与後のTHP vs. ddAC-THP 2021.10~2026.6</p> |

更新

乳がん術前薬物療法 治療開発マップ 更新一覧表

| | 試験ID | 試験名 | 旧マップ | 新マップ | URL |
|----|-------------|---|------|------|---|
| 更新 | NCT03725059 | エストロゲン受容体陽性（ER+）／ヒト上皮成長因子受容体2陰性（HER2-）の高リスク乳癌患者を対象とした術前化学療法及び術後内分泌療法併用下での MK-3475とプラセボを比較する二重盲検、無作為化、第III相試験（KEYNOTE-756） | 登録中 | 追跡中 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725059 |

乳がん再発・I V期治療開発マップ (アウトカムが有効性)

2023年1月作成

| 対象 | 標準治療 | 臨床試験 | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|---|--|
| トリプルネガティブ | 化学療法 | <p>更新</p> <p>NCT03997123 登録中・Phase III 局所進行又は転移性トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) 患者を対象に一次治療としてのカビセルチブ + パクリタキセル併用投与をブラセボ + パクリタキセル投与と比較する第3相試験 カビセルチブ + パクリタキセル vs. ブラセボ + パクリタキセル 2019.6~2023.8</p> | <p>更新</p> <p>NCT04177108 登録中止・Phase III 切除不能な局所進行性又は転移性のトリプルネガティブ乳癌患者を対象とした、イバタセルチブ + アテゾリズマブ + パクリタキセル併用療法 vs. 標準療法 (ブラセボ + パクリタキセル) の第III相ランダム化比較試験 イバタセルチブ + アテゾリズマブ + パクリタキセル vs. ブラセボ + パクリタキセル 2019.11~2023.2</p> | <p>新規</p> <p>jRCT2061220029 登録中・Phase III PD-1/PD-L1阻害剤治療の候補とならない局所再発手術不能又は転移性トリプルネガティブ乳癌患者を対象とした Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062a) の第III相試験 (TROPION-Breast02試験) Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) vs. 医師選択標準化学療法 (カベシタピン、パクリタキセル、 nab-パクリタキセル) 2022.5~2025.12</p> | | | <p>革新がんでサポートされている試験</p> <p>UMIN000005586 追跡中・Phase III 薬物療法非抵抗性Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の意義 (原発巣切除なし versus あり) に関するランダム化比較試験 (JCOG1017、PRIM-BC)</p> |
| ホルモン受容体陽性、HER2陰性 | ホルモン療法 ± CDK4/6 または mTOR 阻害薬 化学療法 | <p>UMIN000030816 追跡中・Phase III HER2陰性HER2陽性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較する、アジア地域、多国籍、無作為、二重盲検、プラセボ対照、第III相臨床試験 Palbocicli + Tamoxifen + Goserelin vs. Placebo + Tamoxifen + Goserelin 2018.5~2022.2</p> | <p>NCT04060862 追跡中・Phase III ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌患者を対象とした、イバタセルチブ + パクリタキセル併用療法 vs. 標準療法 (フルボシクリブ + パクリタキセル) の第III相試験 イバタセルチブ + パクリタキセル + フルベストラント vs. フルベストラント + フルボシクリブ + フルベストラント 2019.10~2026.1</p> | <p>更新</p> <p>NCT04060862 追跡中・Phase III アタゾナセチン併用による治療中の乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (CAPRebe-291) カビセルチブ + フルベストラント vs. フルベストラント + フルボシクリブ + フルベストラント 2020.3~2024.10</p> | <p>jRCT2071200038 登録中・Phase III エストロゲン受容体陽性HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、GDC-9545 + パクリタキセル併用療法 vs. トロロソール + パクリタキセル併用療法を比較するランダム化比較試験 (TROLO-01試験) GDC-9545 + パクリタキセル vs. トロロソール + パクリタキセル 2020.10~2027.3</p> | <p>jRCT2031200210 追跡中・Phase III SAR439859 + パクリタキセル併用療法 vs. トロロソール + パクリタキセル併用療法を比較するランダム化比較試験 (SAR439859) Amcenstram (SAR439859) vs. パクリタキセル + トロロソール 2020.11~2026.9</p> | <p>新規</p> <p>jRCT2061220028 登録中・Phase III HER2陰性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (DESTINY-Breast06) フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 2020.7~2025.10</p> |
| ホルモン受容体陽性、HER2陽性 | ベルツマブ + トラスツマブ + タキサン系薬剤 トラスツマブ エムタンシン (T-DM1) | <p>jRCT2031200335 登録中・Phase III ホルモン受容体陽性HER2陽性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (AMBTION試験) カビセルチブ + フルベストラント + アテゾリズマブ療法 vs. パクリタキセル + フルベストラント療法 2021.1~2025.6</p> | <p>jRCT2031210041 登録中・Phase III SERENA-4、手術後に対する全身療法のある局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (SERENA-4試験) フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 2021.4~2029.4</p> | <p>jRCT2031210440 追跡中・Phase III 1~2ラインの全身化学療法のある局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (Dato-DXd (DS-1062a) vs. 標準療法試験) Dato-DXd (DS-1062a) vs. 標準療法 2021.10~2025.7</p> | <p>jRCT2051210049 登録中・Phase III HER2陽性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (KEYNOTE-669) フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 2021.7~2027.10</p> | <p>jRCT2051210102 登録中・Phase III HER2陽性乳癌患者を対象とした、フルボシクリブ + カキキゾフェン (カキキゾフェン) 併用療法 vs. フルボシクリブ + アタゾナセチン (アタゾナセチン) 併用療法を比較するランダム化比較試験 (LY3404556 vs. 併用療法) LY3404556 vs. 併用療法 2021.8~2026.2</p> | <p>更新</p> <p>jRCT2031210130 登録中・Phase III HER2陽性の転移性乳癌に対する一次治療としてのトラスツマブデルタケカン (T-DXd) の単剤投与またはT-DXdとベルツマブの併用投与と、タキサン、トラスツマブ、及びベルツマブの併用療法を比較検討する第III相試験 (DESTINY-Breast09試験) T-DXd + プラセボ vs. T-DXd + ベルツマブ vs. タキサン、トラスツマブ、及びベルツマブの併用療法 2021.5~2025.8</p> |
| ホルモン受容体陰性、HER2陽性 | トラスツマブ + 化学療法 その他の抗HER2療法 | <p>UMIN000027938 追跡中・Phase III HER2陽性進行、再発乳癌におけるトラスツマブ、ベルツマブ、タキサン併用療法とトラスツマブ、ベルツマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第III相臨床試験 (JBCRG-M06) Trastuzumab + Pertuzumab + Eribulin vs. Trastuzumab + pertuzumab + Taxane 2017.10~2024.6</p> | <p>jRCTs041180153 追跡中・Phase III HER2陽性の進行、再発乳癌に対するベルツマブ再投与の有効性を検証する第III相臨床試験 - ベルツマブ再投与試験 - (JBCRG-M05) Trastuzumab + pertuzumab + chemotherapy vs. Trastuzumab + chemotherapy 2015.8~2022.12</p> | <p>更新</p> <p>NCT03529110 追跡中・Phase III トラスツマブ及びタキサン系薬剤の治療歴のあるHER2陽性切除不能及び/又は転移性乳癌患者を対象としたDS-8201aと医師選択療法を比較する試験 (DESTINY-Breast02試験) トラスツマブ デルクステカン vs. トラスツマブ エムタンシン 2018.8~2024.4</p> | <p>新規</p> <p>jRCT2011220007 登録中・Phase III 転移性 HER2 陽性乳癌の維持療法として tucatinib 又は プラセボをトラスツマブ及びベルツマブと併用する無作為化、二重盲検、第3相試験 (HER2CLIMB-05試験) Tucatinib + トラスツマブ + ベルツマブ vs. プラセボ + トラスツマブ + ベルツマブ 2022.2~2027.6</p> | <p>更新</p> <p>jRCT2051200068 追跡中・Phase III 切除不能局所進行性又は転移性HER2陽性乳癌患者を対象とした、tucatinib 又は プラセボ + アドトラスツマブ + エムタンシン (T-DM1) 併用療法を検討する無作為化、二重盲検、第3相試験 (HER2CLIMB-02試験) Tucatinib + T-DM1 vs. プラセボ + T-DM1 2020.7~2024.4</p> | |

UMIN000005586
追跡中・Phase III
薬物療法非抵抗性Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の意義 (原発巣切除なし versus あり) に関するランダム化比較試験 (JCOG1017、PRIM-BC)

(初期薬物療法後) 原発巣切除術 + 薬物療法 vs. (初期薬物療法後) 薬物療法単独
2011.5~2025.5

乳がん再発・I V期治療 治療開発マップ 更新一覧表 (1)

| | 試験ID | 試験名 | 旧マップ | 新マップ | URL |
|----|----------------|--|---------------|---------------|---|
| 新規 | jRCT2061220029 | Programmed cell death protein 1(PD-1)/Programmed cell death-ligand 1(PD-L1)阻害剤治療の候補とならない局所再発手術不能又は転移性トリプルネガティブ乳癌患者の一次治療として Datopotamab Deruxtecan(Dato-DXd)と医師選択化学療法を比較検討する第III相非盲検無作為化試験 (TROPION-Breast02試験) | | 登録中 | https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200028 |
| 新規 | jRCT2031220034 | 局所進行(切除不能)又は転移性のホルモン受容体陽性/ヒト上皮細胞成長因子受容体2陰性乳癌を対象に、カピバセルチブとパルボシクリブ及びフルベストラント投与をプラセボとパルボシクリブ及びフルベストラント投与と比較する第Ib/III相ランダム化試験 | | 登録中 | https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 |
| 新規 | jRCT2011220007 | 転移性 HER2 陽性乳癌の維持療法として tucatinib 又はプラセボをトラスツズマブ及びペルツズマブと併用する無作為化、二重盲検、第3相試験 (HER2CLIMB-05) | | 登録中 | 臨床研究等提出・公開システム (niph.go.jp) |
| 更新 | NCT03997123 | 局所進行又は転移性トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) 患者を対象に一次治療としてのカピバセルチブ+パクリタキセル併用投与をプラセボ+パクリタキセル投与と比較する第3相試験 | 2019.8~2022.6 | 2019.8~2023.8 | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997123 |

乳がん再発・I V期治療 治療開発マップ 更新一覧表 (2)

| | 試験ID | 試験名 | 旧マップ | 新マップ | URL |
|----|---------------|--|---------------|---------------|---|
| 更新 | NCT04177108 | 切除不能な局所進行性又は転移性のトリプルネガティブ乳癌患者を対象とした、イパタセルチブ + アテゾリズマブ + パクリタキセル併用療法の第III相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験 | 登録中 | 登録中止 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177108 |
| 更新 | NCT04060862 | アロマターゼ阻害薬による治療中又は治療後に再発又は進行が認められた局所進行（手術不能）又は転移性のホルモン受容体陽性ヒト上皮細胞成長因子受容体2陰性（HR+/HER2-）乳癌の治療として、カピバセルチブとフルベストラント投与の有効性及び安全性をプラセボとフルベストラント投与と比較して評価する第III相二重盲検無作為化試験（CAPItello-291） | 登録中 | 追跡中 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060862 |
| 更新 | jRCT205120006 | 切除不能局所進行性又は転移性HER2陽性乳癌患者を対象とした、tucatinib又はプラセボ+アドラスツズマブエムタンシン（T-DM1）併用療法を検討する無作為化、二重盲検、第3相試験（HER2CLIMB-02試験） | 登録中 | 追跡中 | https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051200068 |
| 更新 | NCT03523585 | T-DM1治療歴のあるHER2陽性切除不能及び/又は転移性乳癌患者を対象としてDS-8201aと医師選択治療を比較する試験 [DESTINY-Breast02] | 2018.6~2022.2 | 2018.6~2024.9 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585 |

乳がんその他治療開発マップ（アウトカムが有効性）

2023年1月作成

| 対象 | 標準治療 | 臨床試験 | 革新がんでサポートされている試験 |
|---------------------------|-----------------------------------|--|------------------|
| 低リスク非浸潤性乳管がん ホルモン受容体陽性 | 手術→ ホルモン療法 | <p>UMIN000028298 登録中・Phase III エストロゲン受容体陽性・低リスク非浸潤性乳管癌に対する非切除+内分泌療法の有用性に関する単群検証的試験 (JCOG1505, LORETTA trial) タモキシフェン20 mg/body, 5年間連日内服 2017.7～</p> | |
| 再発高リスク乳がん術後 | 標準的フォローアップ ¹⁾ | <p>UMIN000012429 追跡中・Phase III 再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験 (JCOG1204, INSPIRE) インテンシブフォローアップ²⁾ vs. 標準的フォローアップ 2013.11～2027.11</p> | |
| 早期乳がん（長径1.5cm以下の単発限局性病変） | 乳房(部分)切除+センチネルリンパ節生検→放射線療法、術後薬物療法 | <p>UMIN000008675 追跡中・Phase II/III 早期乳癌へのラジオ熱焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究 ラジオ波熱焼灼療法(RFA) 2013.8～2023.1</p> | |

- 1) 問診・視触診（術後3年までは3か月毎、術後4年目、5年目は6か月毎、以後1年毎）に加え、年1回のマンモグラフィと腫瘍マーカー（CEA、CA-15-3）を術後5年まで行う。
- 2) 年1回のマンモグラフィと問診・視触診・腫瘍マーカー（CEA、CA-15-3）（術後3年までは3か月毎、術後4年目、5年目は6か月毎、以後1年毎）に加え、胸部部CT、骨シンチグラフィ、頭部MRI/CTを術後3年までは6か月毎、術後4年目、5年目は年1回施行。