

オンコタイプDX 乳がん再発スコア[®] プログラム
エビデンスの概要

リンパ節転移陰性

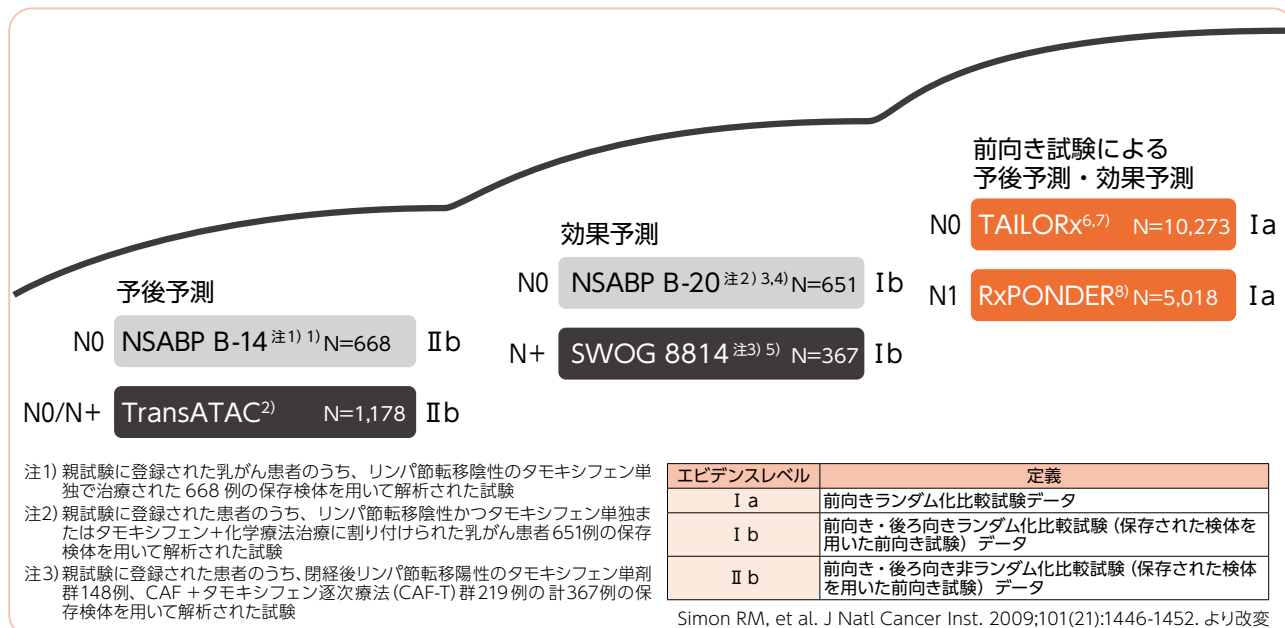
Node Negative

NO

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア[®] プログラムとは

「オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム」はオンコタイプ DX 乳がん再発スコア[®] 検査と日本向けに開発したソフトウェアを組み合わせたプログラム医療機器であり、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出します。オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、腫瘍組織から抽出した RNA をリアルタイム定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR 法) を用いて 16 個の腫瘍関連遺伝子と 5 個の参照遺伝子の発現量を解析し、その定量値から独自に設計されたアルゴリズムにより 0-100 の再発スコア結果を提示します。再発スコア結果は、化学療法の要否の判断を補助する遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果の大きさについての情報を提供する数値です (添付文書〈概要〉より)。

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査の主要臨床試験 (海外データ)



オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査ではこれまで乳がん患者を対象に多くの臨床試験が実施されていますが、ホルモン受容体陽性リンパ節転移陰性乳がん患者を対象とした試験では、予後予測 (NSABP B-14 試験¹⁾)、化学療法の効果予測 (NSABP B-20 試験^{3,4)})、前向き試験による予後予測・効果予測 (TAILORx 試験^{6,7)}) のいずれにおいても II b 以上の高いレベルのエビデンスが示されています。

再発スコア[®] 結果別 化学療法の上乗せ効果：リンパ節転移陰性 (海外データ)

臨床試験	NSABP B-20 ^{3,4)}	TAILORx ^{7,9)}			NSABP B-20 ^{3,4)}
	再発スコア結果 0-10	再発スコア結果 11-15	再発スコア結果 16-20	再発スコア結果 21-25	再発スコア結果 26-100
50歳超	化学療法の上乗せ効果なし (1%未満)	化学療法の上乗せ効果なし (1%未満)			実質的な 化学療法の上乗せ効果
50歳以下		化学療法の上乗せ効果なし (1%未満)	化学療法の上乗せ効果 約 1.6%	化学療法の上乗せ効果 約 6.5%	

- 化学療法の上乗せ効果は、各試験における化学療法あり / なしによる 9 年時点の遠隔再発率の差に基づいて示されています。
- 前向き試験である TAILORx 試験で群間比較されたのは再発スコア結果 11-25 のみであるため、再発スコア結果 0-10 および 26-100 に対する記載は NSABP B-20 試験の結果に基づいています。
- TAILORx 試験における主解析では再発スコア結果 11-25 全体を比較しており、年齢やスコアを層別化したデータは探索的解析となります。

1) Paik S, et al. N Engl J Med. 2004;351:2817-2826. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 2) Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1829-1834. (承認時評価資料) 【利益相反】 本論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. の社員が含まれる
 3) Paik S, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3726-3734. (承認時評価資料) 【利益相反】 本論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. の社員が含まれる
 4) Geyer CE Jr, et al. Lancet Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 5) Albain KS, et al. NPJ Oncol. 2010;11:55-65. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 6) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2015;373:2005-2014. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 7) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379:111-121. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 8) Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021;385:2336-2347. 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた
 9) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019;380:2395-2405. (承認時評価資料) 【利益相反】 本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

NSABP B-14 試験 (海外データ)

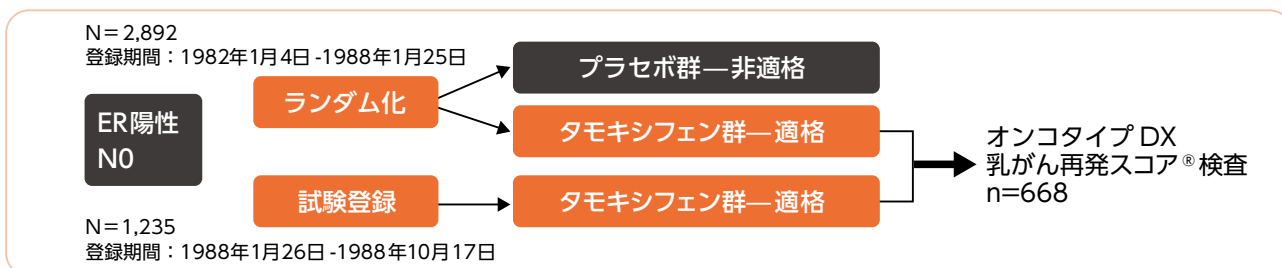
試験概要

目的	リンパ節転移陰性エストロゲン受容体(ER)陽性乳がん患者における再発スコア [®] 結果による予後予測の臨床的妥当性評価 前向き - 後ろ向き非ランダム化比較試験 (保存された検体を用いた前向き試験)
対象	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)B-14 試験に組み込まれたER陽性、リンパ節転移陰性かつタモキシフェンに割り付けられた原発乳がん患者 668 例
方法	1982 年から 1988 年までに登録された B-14 試験 (A Clinical Trial to Assess Tamoxifen in Patients with Primary Breast Cancer and Negative Axillary Nodes Whose Tumors Are Positive for Estrogen Receptors) のタモキシフェン単独群患者のパラフィン包埋腫瘍組織を用い、16 の腫瘍関連遺伝子および 5 つの対照遺伝子の発現レベルにアルゴリズムを適用して再発スコアを算出し、低リスク群、中間リスク群、高リスク群を決定した。
評価項目	主要評価項目：無遠隔再発期間 副次評価項目：無再発期間、全生存期間
解析計画	低リスク群と高リスク群の間で、補正後の10年遠隔再発率を Kaplan-Meier 法によって有意差の有無を検証。 再発スコア結果と遠隔再発の関連について、年齢および腫瘍径で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて有意性を検証する。

Paik S, et al. N Engl J Med. 2004;351:2817-2826. (承認時評価資料)
【利益相反】本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

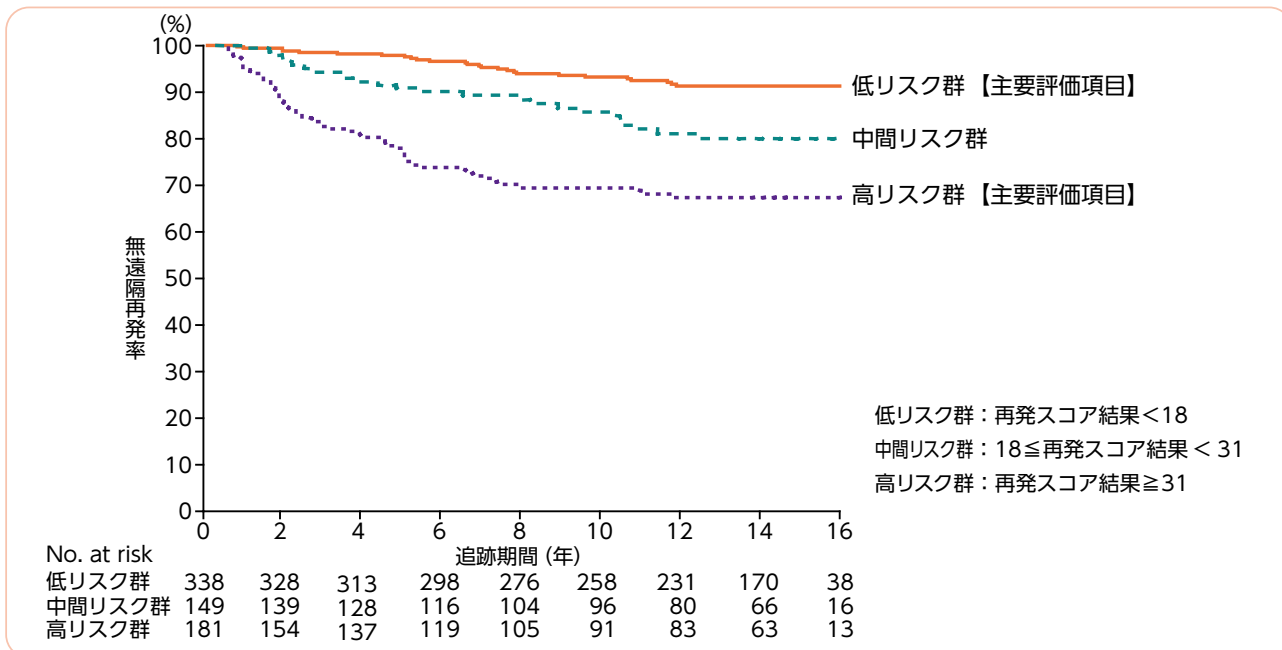
本試験は、多施設試験 NSABP B-14 試験のER陽性、リンパ節転移陰性かつタモキシフェン治療に割り付けられた乳がん患者を対象に、再発スコア結果の遠隔再発の予測因子としての臨床的妥当性を評価する目的で実施されました。

予後予測の臨床的妥当性評価



- ランダム化比較試験の検体を用いた前向きデザインによる解析 Prospective-retrospective study
- タモキシフェン投与患者 2,617 例のうち、FFPEブロック 675 検体が使用可能でした。そのうち、668 検体で RT-PCR が成功しました。

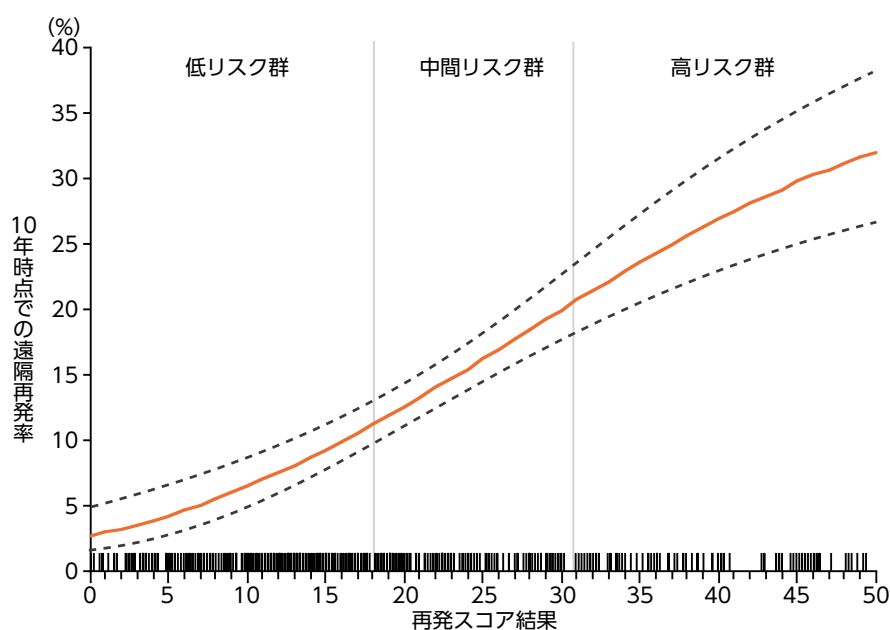
再発スコア結果別 術後10年以上遠隔再発のない患者の割合【主要評価項目】



Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- Kaplan-Meier 法による 10 年時点で遠隔再発のない患者の割合の推定値は、高リスク群 69.5% に比べ、低リスク群で 93.2% と有意に高いことが検証されました ($P < 0.001$ 、対応する Greenwood の分散推定値)。
- 再発は、低リスク群で 28 件、中間リスク群で 25 件、高リスク群で 56 件でした。
- また、再発スコア結果は 2 つの副次評価項目 (無再発期間および全生存期間) と有意に相関しました (いずれも $P < 0.001$ 、対応する Greenwood の分散推定値)。

再発スコア[®] 結果と遠隔再発リスクの相関【主要評価項目】



連続関数は区分的ログハザード比モデルを用いて作成。破線は95% CI、X軸上のラグプロットは患者個々の再発スコア結果。

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 10年時点での遠隔再発率は再発スコア結果の増加につれて連続的に高くなりました（遠隔再発率に対する両側95%信頼区間(CI)は再発スコア結果<30の患者で±2~3%、再発スコア結果30~50の患者で±3~5%）。
- 再発スコア結果>50の患者(全体の12%)の10年遠隔再発率は平均33.8%(95%CI:23.4%-44.2%)でした。

結論

再発スコア結果は、タモキシフェン治療を受けたリンパ節転移陰性、エストロゲン受容体陽性の乳がん患者における遠隔再発リスクを定量化することが検証されました。

NSABP B-20 試験 (海外データ)

試験概要

目的	リンパ節転移陰性 ER陽性乳がん患者において、再発スコア [®] 結果が化学療法の効果予測となるかを評価する 前向き - 後ろ向きランダム化比較試験 (保存された検体を用いた前向き試験)
対象	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)B-20 試験に組み込まれた、リンパ節転移陰性かつタモキシフェン単独またはタモキシフェン+化学療法に割り付けられた乳がん患者 651 例
方法	1988 年から 1993 年までに登録された B-20 試験 (A Clinical Trial to Determine the Worth of Chemotherapy and Tamoxifen Over Tamoxifen Alone in the Management of Patients with Primary Invasive Breast Cancer, Negative Axillary Nodes and Estrogen-Receptor-Positive Tumors) のパラフィン包埋腫瘍組織から再発スコア結果を算出し、化学療法と再発スコア結果の交互作用を検証した。
評価項目	主要評価項目：無遠隔再発期間
解析計画	Cox 比例ハザードモデルを用いて、化学療法と連続変数としての再発スコア結果の交互作用を検証した。再発スコア結果を除いた簡略モデルと再発スコア結果を含む完全モデルの比較による交互作用に対する尤度比検定を行った。再発スコア群別の無遠隔再発期間についても解析を行った。

Paik S, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3726-3734. (承認時評価資料)

【利益相反】 本論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. の社員が含まれる

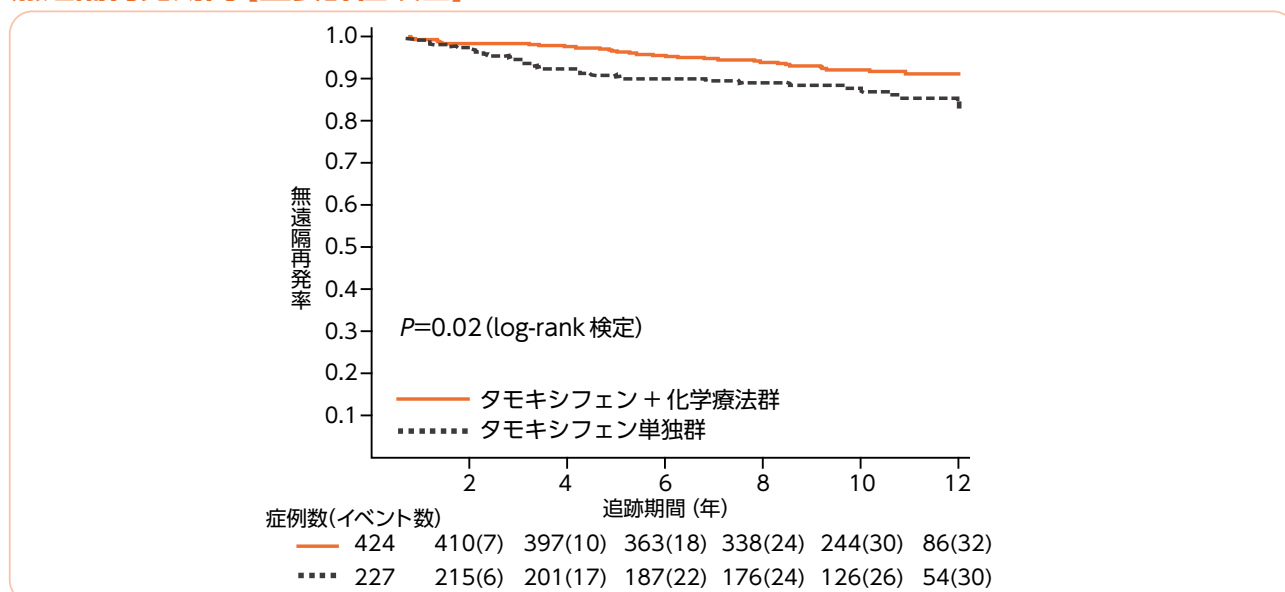
本試験は、NSABP B-20 試験のER陽性、リンパ節転移陰性乳がん患者を対象に、タモキシフェンへの併用化学療法 (MF [メトトレキサート+フルオロウラシル] あるいは CMF [シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル]) の上乗せ効果を評価する目的で実施されました。

化学療法効果予測の臨床的妥当性



- ランダム化比較試験の検体を用いた前向きデザインによる解析 Prospective-retrospective study
- N0、ER陽性において、再発スコア結果と化学療法上乗せ効果の交互作用を検証しました。
- 本試験の適格基準を満たした 2,299 例のうち、評価可能と判断された 651 例の検体を用いて解析が行われました。651 例の年齢、腫瘍径、腫瘍グレード、ホルモン受容体の発現状況の分布は、適格基準を満たした 2,299 例のものと同様でした。

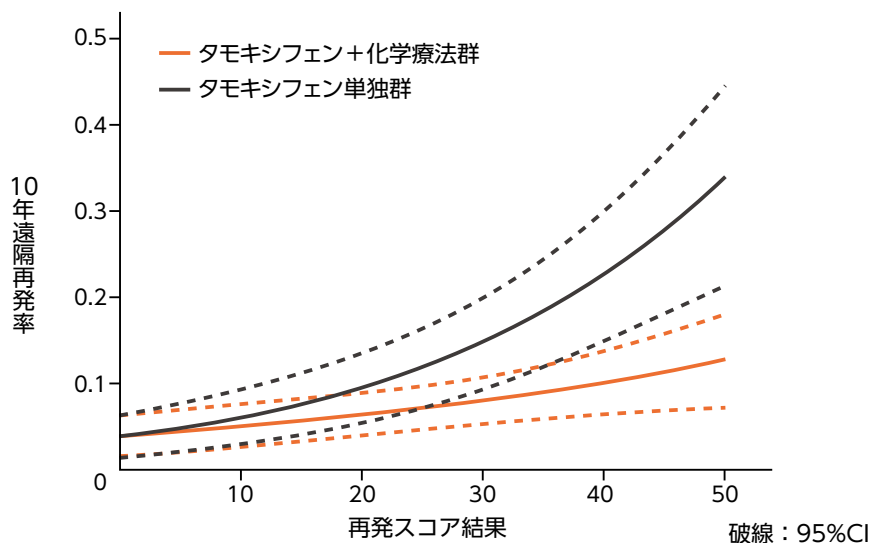
無遠隔再発期間【主要評価項目】



Paik S, et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer., J Clin Oncol, 2006, 24(23), 3726-34, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed 2006.

- Kaplan-Meier 法による 10 年無遠隔再発率は、タモキシフェン+化学療法群では 92.2%、タモキシフェン単独群では 87.8%でした。
- 10 年時点で再発 (局所または遠隔) のない患者の割合は、それぞれ 90.1%と 83.5%でした。
- 10 年時点の全生存率は、それぞれ 89.5%と 86.4%でした。

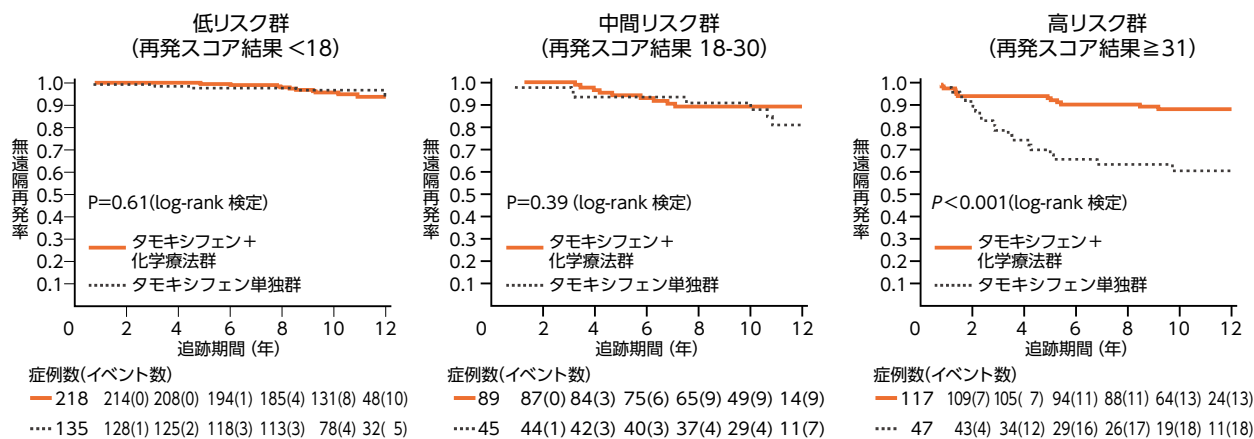
遠隔再発率と再発スコア® 結果の相関



Paik S, et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer., J Clin Oncol, 2006, 24(23), 3726-34, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed 2006.

- 連続変数としての再発スコア結果と10年遠隔再発率の相関をみると、再発スコア結果が高くなるにつれて化学療法の上乗せ効果も増大することが示されました。
- 再発スコア結果を連続変数として考慮した Cox モデルを用いた解析において、化学療法と再発スコア結果の交互作用の尤度比検定は統計学的に有意でした ($P = 0.038$)。

再発スコア群別 無遠隔再発率【主要評価項目】



Paik S, et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer., J Clin Oncol, 2006, 24(23), 3726-34, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed 2006.

- 化学療法の上乗せ効果は、高リスク群(再発スコア結果 ≥ 31)の方が、中間リスク群(再発スコア結果18-30)や低リスク群(再発スコア結果 < 18)よりも大きくなっていました。
- 高リスク群(再発スコア結果 ≥ 31)ではタモキシフェンに化学療法を追加することで、Kaplan-Meier 法による10年無遠隔再発率が60.5%から88.1%に改善しました。

結論

再発スコア結果は、リンパ節転移陰性、ER陽性乳がんにおいて、化学療法の効果を予測することが示されました。

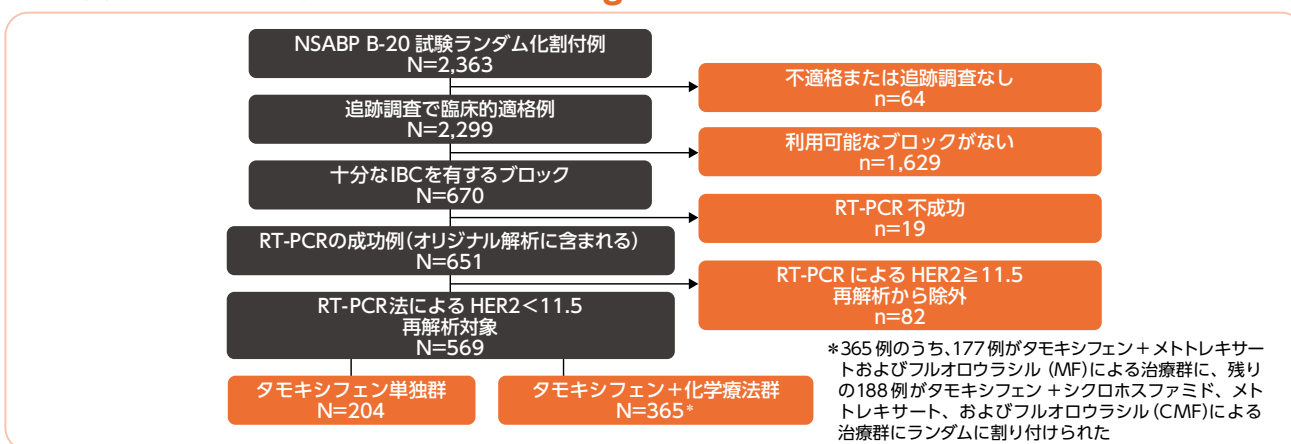
NSABP B-20試験

探索的再解析：リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性*患者での検証

* RT-PCRによるHER2遺伝子発現量が11.5U未満
Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料)
【利益相反】本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

NSABP B-20試験の登録は、HER2検査が臨床確立される前の1988年から1993年までであったため、HER2陽性の患者も登録されていました。オリジナルの解析では、HER2と化学療法の効果との間に交互作用は見られませんでした。しかし、再発スコア®結果の臨床的対象はホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん患者のため、HER2遺伝子発現量が11.5U以上の患者を除外し、探索的に再解析が行われました。

NSABP B-20試験から入手可能な原発乳がん検体を用いた21遺伝子アッセイ試験のCONSORT Diagram



Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料)

患者背景：リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性*患者

* RT-PCRによるHER2遺伝子発現量が11.5U未満

651例を対象としたオリジナル解析のコホートから、RT-PCRのカットオフ値 $\geq 11.5U$ を用いてHER2陽性患者82例(12.6%)を除外し、タモキシフェン治療を受けた患者204例、タモキシフェン+化学療法治療を受けた患者365例の計569例が解析対象となりました。年齢、腫瘍グレード、腫瘍径およびホルモン受容体発現量などの患者背景は、群間で同程度でした。

ベースラインにおける患者背景

例数 (%)

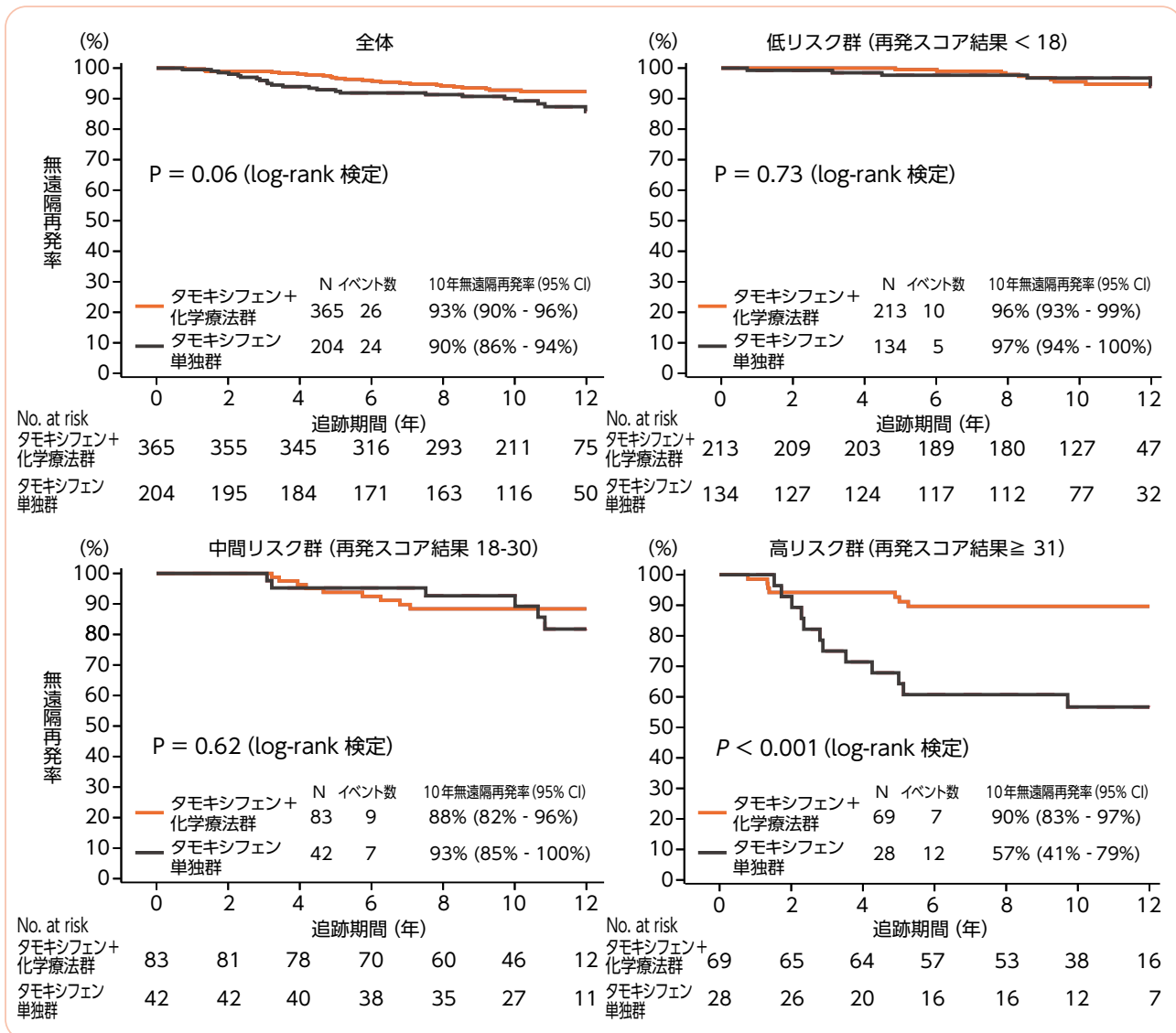
	タモキシフェン単独群 (n = 204)	タモキシフェン+化学療法群 (n = 365)	全体 (n = 569)
年齢(歳)			
中央値(最小-最大)	51(31-74)	51(28-74)	51(28-74)
腫瘍グレード(中央評価A)			
高分化型	56(27.7%)	92(25.2%)	148(26.1%)
中分化型	86(42.6%)	187(51.2%)	273(48.1%)
低分化型	60(29.7%)	86(23.6%)	146(25.7%)
データなし	2	0	2
腫瘍グレード(中央評価B)			
高分化型	28(13.8%)	86(23.6%)	114(20.1%)
中分化型	132(65.0%)	176(48.2%)	308(54.3%)
低分化型	43(21.2%)	103(28.2%)	146(25.7%)
データなし	1	0	1
腫瘍グレード(サイト評価)			
1	21(11.8%)	52(15.8%)	73(14.4%)
2	107(60.5%)	191(57.9%)	298(58.8%)
3	49(27.7%)	87(26.4%)	136(26.8%)
データなし	27	35	62
腫瘍径(cm)			
≤ 1.0	30(14.9%)	67(18.4%)	97(17.1%)
1.1-2.0	106(52.8%)	174(47.8%)	280(49.5%)
2.1-4.0	58(28.8%)	112(30.8%)	170(30.0%)
≥ 4.1	8(4.0%)	11(3.0%)	19(3.4%)
不明	2	1	3
ER発現量(fmol/mg)			
0-9	0	0	0
10-49	78(38.2%)	137(37.5%)	215(37.8%)
50-99	53(26.0%)	92(25.2%)	145(25.5%)
100-199	36(17.7%)	72(19.7%)	108(19.0%)
≥ 200	37(18.2%)	64(17.5%)	101(17.8%)
PR発現量(fmol/mg)			
0-9	21(10.3%)	61(16.7%)	82(14.4%)
10-49	29(14.2%)	63(17.3%)	92(16.2%)
50-99	28(13.7%)	55(15.1%)	83(14.6%)
100-199	39(19.1%)	62(17.0%)	101(17.8%)
≥ 200	87(42.7%)	124(34.0%)	211(37.1%)

ER, エストロゲン受容体; PR, プログステロン受容体

Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料)

再発スコア[®] 群別 無遠隔再発率 (探索的再解析): リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性*患者

* RT-PCR による HER2 遺伝子発現量が 11.5U 未満

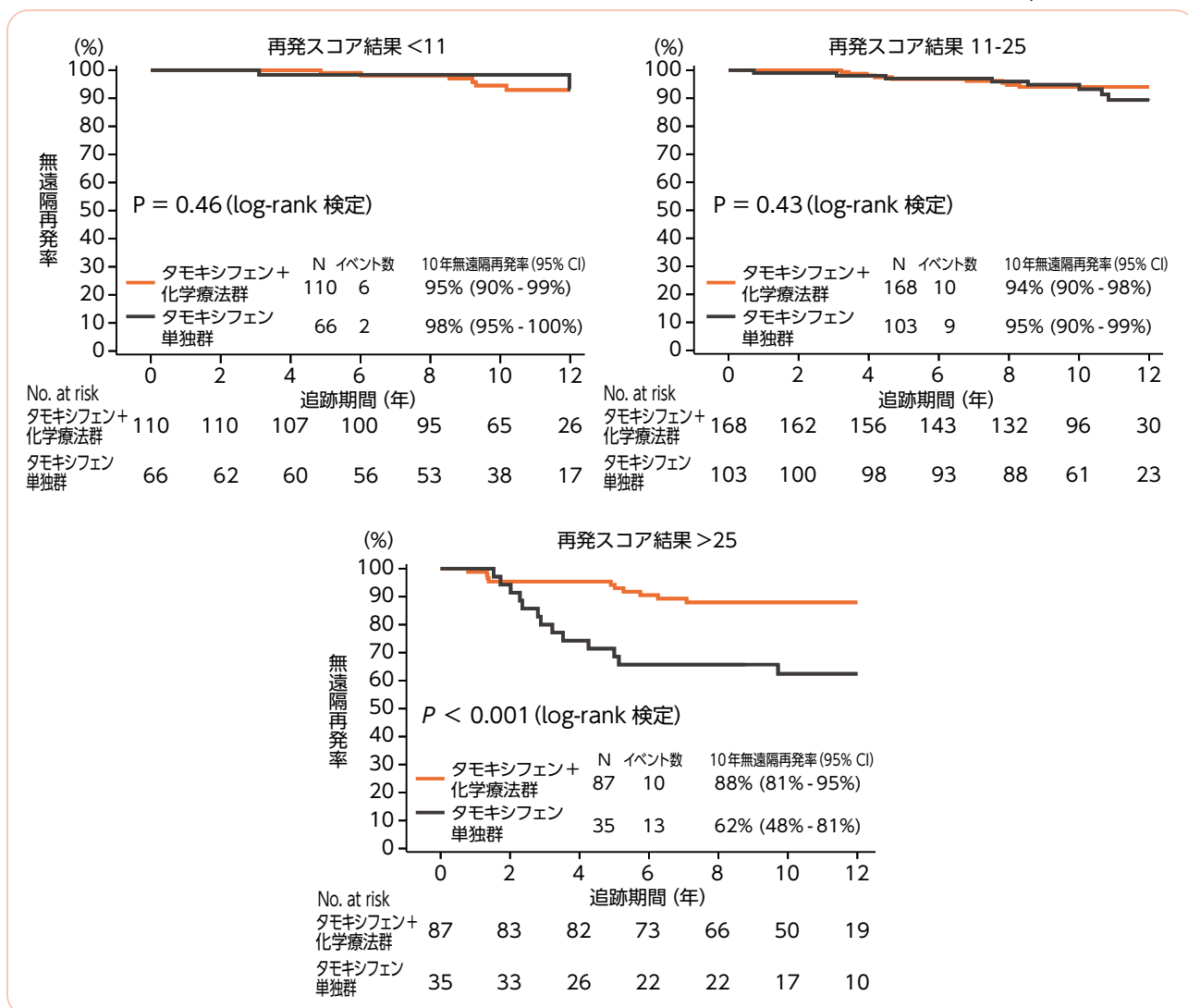


Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料)

- 遺伝子発現量によるHER2陽性例を除外した結果、イベント数が減少したため、HER2陰性コホート全体ではタモキシフェンへの化学療法上乗せ効果の統計学的有意差は示されませんでした (P=0.06、log-rank 検定)、高リスク群 (再発スコア結果 ≥ 31) では化学療法を上乗せすることにより無遠隔再発期間が有意に改善されることが示されました (ハザード比: 0.18、95%CI: 0.07-0.47、P<0.001、log-rank 検定)。
- 高リスク群におけるKaplan-Meier法による10年無遠隔再発率はタモキシフェンに化学療法を上乗せすることで56.7% (95% CI: 47.2%-66.2%) から89.6% (95% CI: 85.9%-93.3%) に改善したことが示されました。
- 低リスク群 (再発スコア結果 < 18) および中間リスク群 (再発スコア結果 18-30) においては化学療法を上乗せすることによる10年無遠隔再発率の改善は示されませんでした。

【参考】再発スコア[®] 群別 無遠隔再発率 (探索的再解析)
(TAILORx 試験[#]のカットオフによる解析)

: TAILORx 試験の概要・詳細については p.9 をご参照ください



Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42. (承認時評価資料)

- NSABP B-20 試験のカットオフ値に基づく再発スコア結果 ≥ 31 と同様に、TAILORx 試験の再発スコア結果カットオフ値に基づく再発スコア結果 > 25 でも、タモキシフェンへ化学療法を追加することで統計学的な有意差が確認されました (ハザード比: 0.27、95% CI: 0.12-0.62、log-rank 検定 $P < 0.001$)。
- 再発スコア結果 26-100 の患者では、化学療法を追加することによる予後改善のハザード比は ≤ 50 歳の患者で 0.12 (95%CI: 0.03-0.49)、 >50 歳の患者で 0.44 (95%CI: 0.14-1.37) でした。
- 再発スコア結果 < 11 群および 11-25 群においては化学療法の上乗せによる改善は示されませんでした。
- 化学療法と再発スコア群との交互作用の検定は、患者年齢、腫瘍径、ER、PR、腫瘍グレードを同時に調整した多変量モデルで統計学的に有意 ($P = 0.014$) でした。

結論

ER 陽性、HER2 陰性乳がんにおいて、再発スコア結果が化学療法の上乗せ効果を予測することが示されました。再発スコア結果が高い患者では統計学的に有意な化学療法の上乗せ効果が認められました (TAILORx カットオフを用いた場合の化学療法と再発スコア結果の交互作用の $P = 0.014$)。

TAILORx 試験 (海外データ)

試験概要

目的	再発スコア [®] 結果 11-25 群において、術後内分泌療法単独 (ET) が術後化学内分泌療法 (CET) に対して、非劣性であるか否かを検討した前向きランダム化比較試験
対象	臨床病理学的特性に基づき術後化学療法適格と判断されたホルモン受容体陽性・HER2 陰性・リンパ節転移陰性浸潤性乳がんを有する 18-75 歳までの患者 10,273 例
方法	再発スコア結果 0-10 群は内分泌療法単独、再発スコア結果 26-100 群は化学内分泌療法に割り付けられた。主解析集団である再発スコア結果 11-25 群は化学内分泌療法または内分泌療法単独のいずれかを受ける群にランダムに割り付けられた。層別化された再発スコア群、腫瘍径、組織学的グレード、臨床的リスク、閉経状態および年齢別サブグループにおける化学療法の上乗せ効果を探索的に解析した。
評価項目	主要評価項目：無浸潤疾患生存期間 (Invasive Disease-free Survival : IDFS)* 副次評価項目：無遠隔再発期間・無再発期間および全生存期間
解析計画	IDFS および事前に規定したその他のエンドポイントの比較は、層別 log-rank 検定を行った。 Kaplan-Meier 法を用いて無イベント率を推定し、信頼区間は log-log 変換および Greenwood の公式を用いて 95%CI を算出した。

*試験登録から最初のイベントまでの期間と定義し、イベントは同側再発、局所 (原発巣) 再発、領域 (リンパ節) 再発、遠隔再発、対側二次性原発乳がん、二次性原発非乳房浸潤性乳がん (非黒色腫皮膚がんを除く) あるいは再発によらない死亡のいずれかを指す。

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2015;373(21):2005-2014. (承認時評価資料)

【利益相反】本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. (承認時評価資料)

【利益相反】本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019;380(25): 2395-2405. (承認時評価資料)

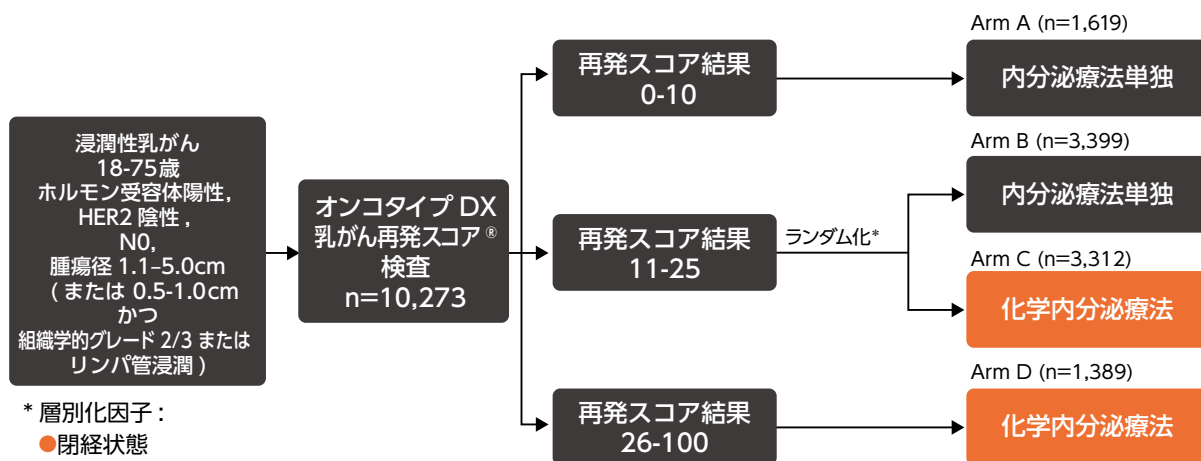
【利益相反】本研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた

Sparano JA, et al. JAMA Oncol. 2020; 6(3): 367-374. (承認時評価資料)

【利益相反】著者に Genomic Health, Inc. より講演料、コンサルタント料等を受領しているものが含まれる

本試験は、ホルモン受容体陽性、HER2陰性、腋窩リンパ節転移陰性浸潤性乳がんを有し、臨床病理学的特性に基づき術後化学療法が的確と判断された患者を対象とし、オンコタイプ DX 再発スコア検査の臨床的有用性を検討する目的で実施された前向き試験です。

試験デザイン



* 層別化因子:

- 閉経状態
- 予定化学療法
- 予定放射線療法
- 腫瘍径
(≤ 2 cm vs. > 2 cm)
- 再発スコア結果
11-15, 16-20, 21-25

登録期間:
2006年4月7日 - 2010年10月6日

再発スコア結果 11-25群において内分泌療法単独が化学内分泌療法に非劣性であるかどうかを検証

主要評価項目:
無浸潤疾患生存期間

副次評価項目:
無遠隔再発期間・無再発期間
および全生存期間

探索的解析:
層別化された再発スコア群、腫瘍径、組織学的グレード、
臨床的リスク、閉経状態および
年齢別サブグループにおける化学療法の上乗せ効果

再発スコア[®] 結果別 患者背景

例数 (%)

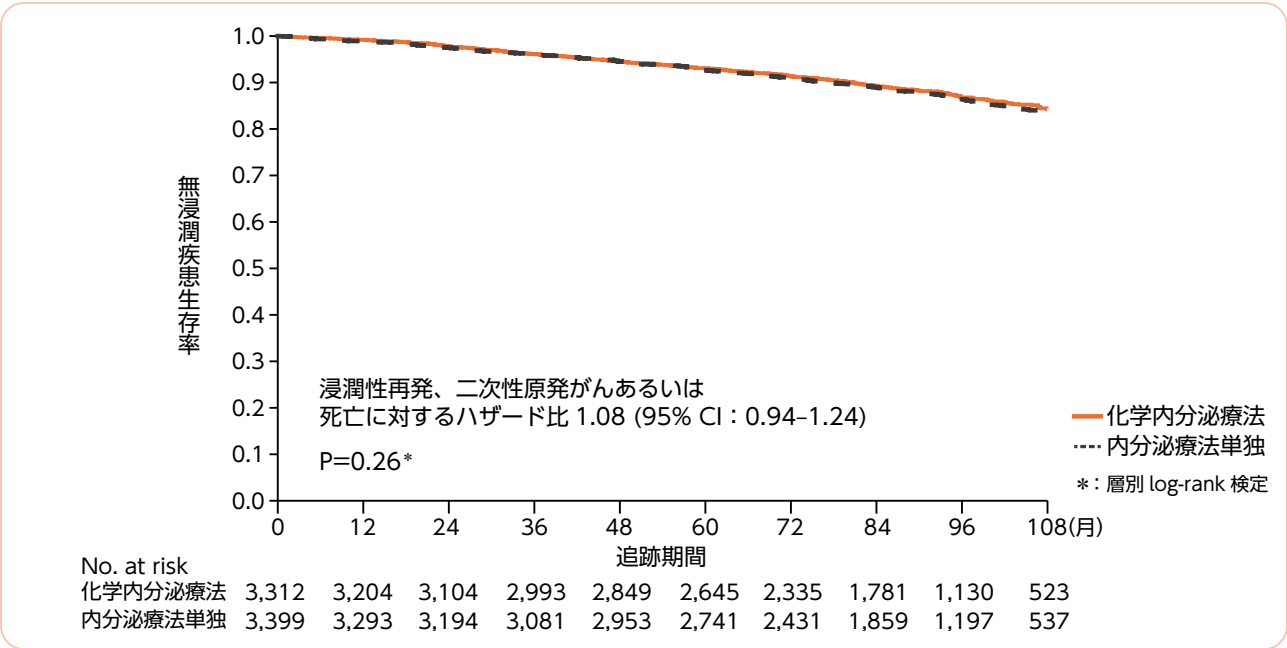
投与群	再発スコア結果 0-10		再発スコア結果 11-25		再発スコア結果 26-100
	Arm A	Arm B	Arm C	Arm D	
割り当てられた治療	内分泌療法単独	内分泌療法単独	化学内分泌療法	化学内分泌療法	
例数	1,619	3,399	3,312	1,389	
年齢 (歳)					
中央値 (範囲)	58(25-75)	55(23-75)	55(25-75)	56(23-75)	
≤ 40	58(4%)	154(5%)	157(5%)	79(6%)	
41-50	371(23%)	985(29%)	920(28%)	330(24%)	
51-60	563(35%)	1,235(36%)	1,206(36%)	512(37%)	
61-70	518(32%)	868(26%)	895(27%)	395(28%)	
71-75	109(7%)	157(5%)	134(4%)	73(5%)	
閉経状態					
閉経前	478(30%)	1,212(36%)	1,203(36%)	407(29%)	
閉経後	1,141(70%)	2,187(64%)	2,109(64%)	982(71%)	
腫瘍径 (cm)					
中央値 (四分位範囲)	1.5(1.2-2.0)	1.5(1.2-2.0)	1.5(1.2-2.0)	1.7(1.3-2.3)	
平均値 (±標準偏差)	1.74(± 0.76)	1.71(± 0.81)	1.71(± 0.77)	1.88(± 0.99)	
分布 - 例数 / 全例 (%)					
≤ 1.0	202(12%)	446(13%)	423(13%)	188(14%)	
1.1 - 2.0	1,018(63%)	2,150(63%)	2,103(64%)	741(53%)	
2.1 - 3.0	297(18%)	640(19%)	625(19%)	348(25%)	
3.1 - 4.0	83(5%)	122(4%)	119(4%)	91(7%)	
≥ 4.1	19(1%)	41(1%)	40(1%)	20(1%)	
不明	0	0	2	1	
組織学的グレード					
低	530(34%)	959(29%)	934(29%)	89(7%)	
中	931(59%)	1,884(57%)	1,837(57%)	590(43%)	
高	111(7%)	439(13%)	445(14%)	681(50%)	
不明	47	117	96	29	
エストロゲン受容体発現状況					
陰性	5(0%)	6(0%)	3(0%)	40(3%)	
陽性	1,614(100%)	3,393(100%)	3,309(100%)	1,349(97%)	
プロゲステロン受容体発現状況					
陰性	28(2%)	267(8%)	251(8%)	405(30%)	
陽性	1,555(98%)	3,072(92%)	2,989(92%)	948(70%)	
不明	36	60	72	36	
臨床的リスク					
低	1,227(78%)	2,440(74%)	2,359(73%)	589(43%)	
高	345(22%)	842(26%)	855(27%)	770(57%)	
不明	47	117	98	30	
初回手術					
乳房切除術	516(32%)	935(28%)	917(28%)	368(26%)	
乳房温存	1,103(68%)	2,464(72%)	2,395(72%)	1,021(74%)	
術後補助化学療法					
あり	8(0.5%)	185(5.4%)	2,704(81.6%)	1,300(93.6%)	
なし	1,611(99.5%)	3,214(94.6%)	608(18.4%)	89(6.4%)	
再発スコア結果					
0 - 5	432(27%)				
6 - 10	1,187(73%)				
11 - 15		1,214(36%)	1,159(35%)		
16 - 20		1,368(40%)	1,344(41%)		
21 - 25		817(24%)	809(24%)		
26 - 30				598(43%)	
31 - 35				315(23%)	
36 - 40				158(11%)	
41 - 50				202(15%)	
51-100				116(8%)	

臨床的リスクグループ：低グレードで腫瘍径が 3cm 以下、中グレードで腫瘍径が 2cm 以下、高グレードで腫瘍径が 1cm 以下を低リスク、グレードと腫瘍径の値が判明しているその他の症例を高リスクと定義

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. (承認時評価資料)
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 再発スコア結果別の臨床的リスクは、再発スコア結果 0-10 では、22%が高リスクで 78%が低リスクでした。再発スコア結果 11-25 では、内分泌療法単独群の 26%、化学内分泌療法群の 27%が高リスク、それぞれ 74%、73%が低リスクでした。一方、再発スコア結果 26-100 では、57%が高リスク、43%が低リスクでした。
- これらの知見から、臨床的リスクと腫瘍特性が一致しない患者では、臨床的リスクのみに基づく治療決定は過剰医療あるいは過少医療につながる可能性が示されました。

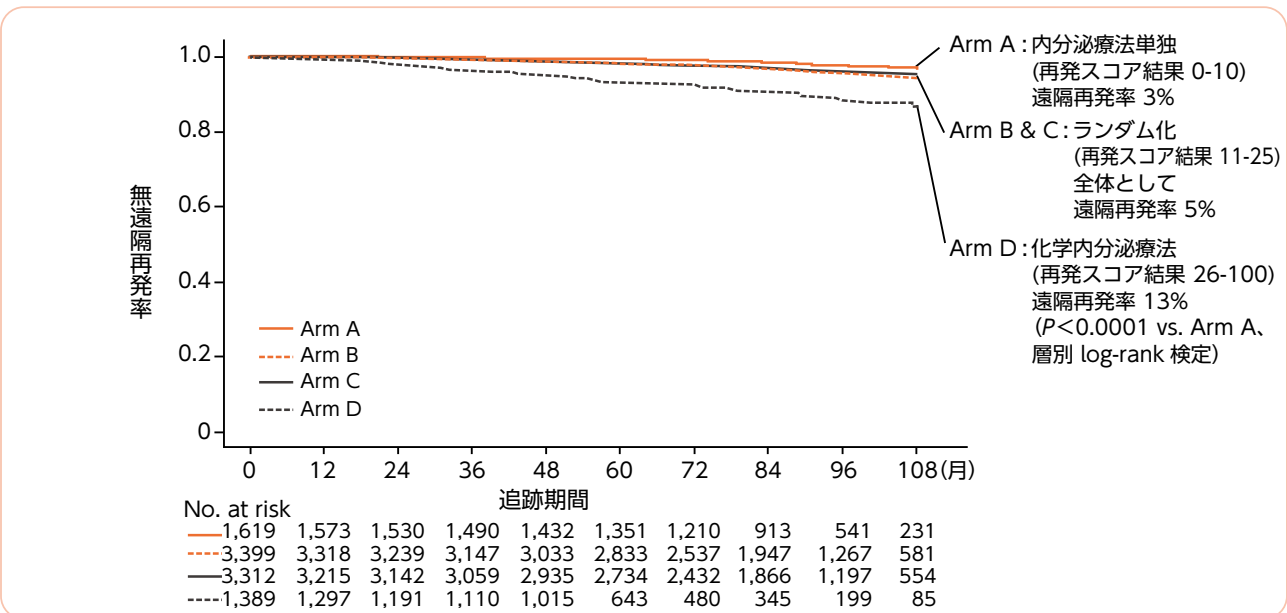
無浸潤疾患生存期間 (IDFS)(再発スコア[®]結果11-25)【主要評価項目】



Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. (承認時評価資料)
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 再発スコア結果 11-25 の患者における9年無浸潤疾患生存率は、内分泌療法単独で 83.3%、化学内分泌療法で 84.3%であり、治療群間に有意差は認められず (P=0.26、層別 log-rank 検定)、再発スコア結果 11-25 の患者にとって、内分泌療法単独は化学内分泌療法に対して非劣性であることが明らかになりました(ハザード比 1.08 ; 95% CI : 0.94-1.24)。
- 副次評価項目である Kaplan-Meier 法による 9年無遠隔再発率(±標準誤差) は内分泌療法単独で 94.5 ± 0.5%、化学内分泌療法で 95.0 ± 0.5%でした。今回の試験では、再発スコア結果 11-25 の患者における 9年遠隔再発率は、化学療法の使用にかかわらず約 5%であり、化学療法の効果と再発スコア結果 26以上との間に有意な治療上の交互作用を示した当初の報告から予測される結果と一致していました。
- 本試験結果によって、通常ならば臨床病理学的特性から化学療法を推奨される患者に、化学療法を回避するためにオンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラムが有用であることが示されました。

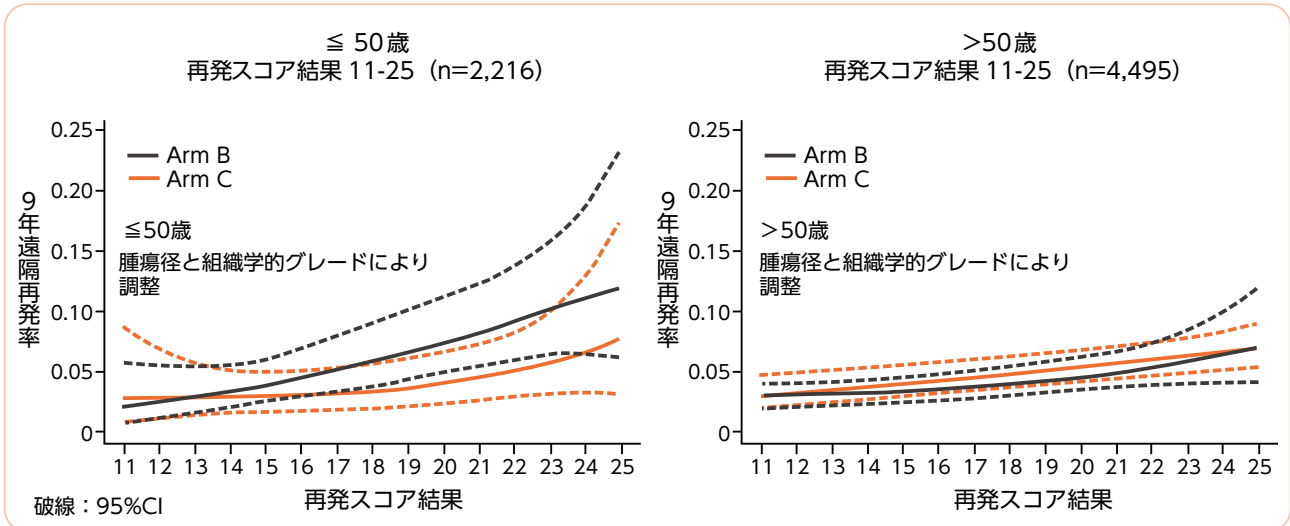
再発スコア結果および治療群別 9年無遠隔再発率【副次評価項目】



Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379 (2): 111-121. (承認時評価資料)
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 本試験における9年遠隔再発率は、再発スコア結果 11-25 群では化学療法の使用に関係なく約 5%でした。再発スコア結果が 10以下の群では約 3%であり、再発スコア結果 26 以上の群では約 13%でした。

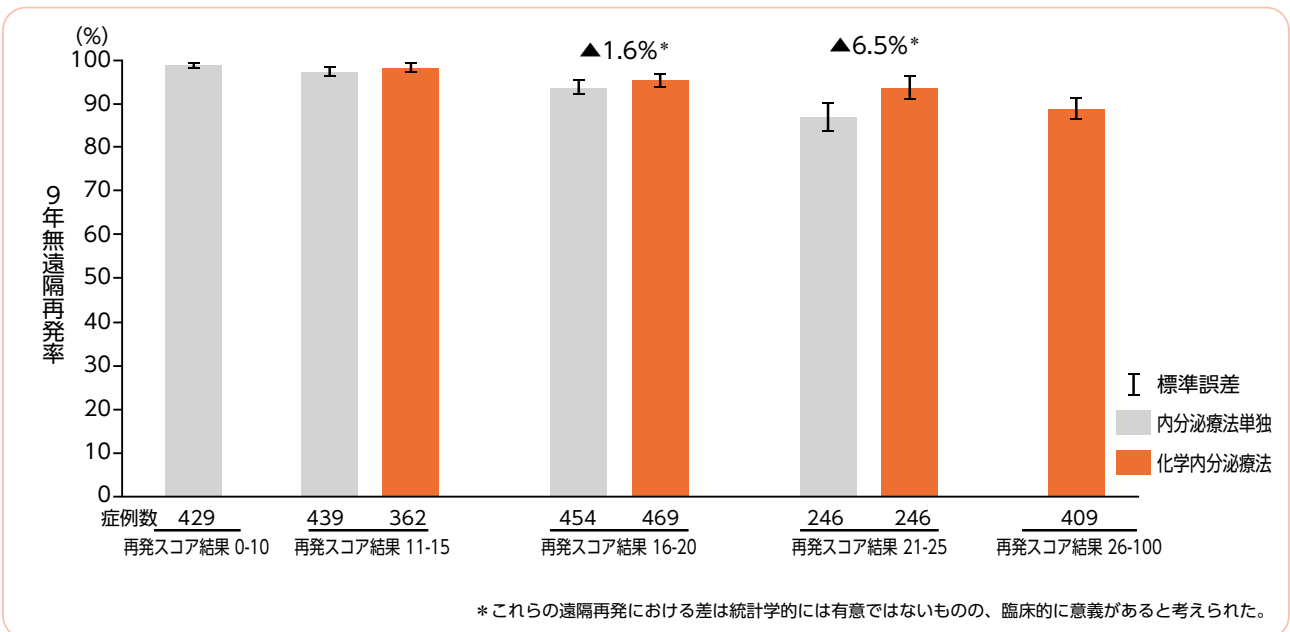
連続変数としての再発スコア[®] 結果 11-25 と 9 年遠隔再発率の年齢別解析 [探索的解析]



Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. (承認時評価資料)
 Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 50歳以下の患者における化学療法の上乗せ効果は、再発スコア結果の増加と共に増大する傾向を示しました。

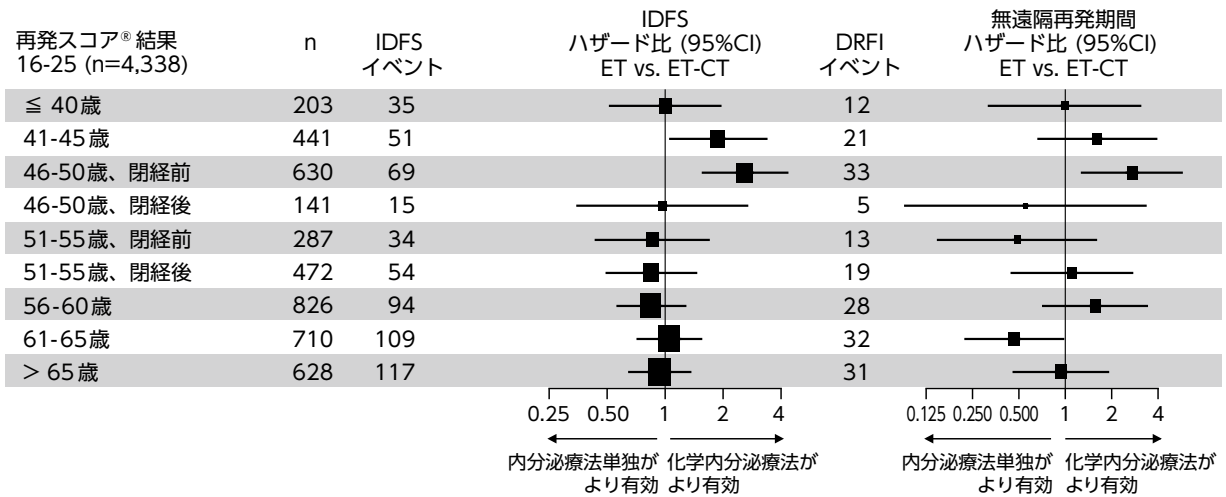
50歳以下の患者における再発スコア結果と治療群別の9年無遠隔再発率 [探索的解析]



Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. (承認時評価資料) より作成

- 再発スコア結果 16-20 および 21-25 の患者では、内分泌療法群に比べて化学内分泌療法群においてそれぞれ 1.6% および 6.5% 遠隔再発が少なくなっていました。

年齢と閉経状態が化学療法の上乗せ効果に及ぼす影響 [追加の探索的解析]

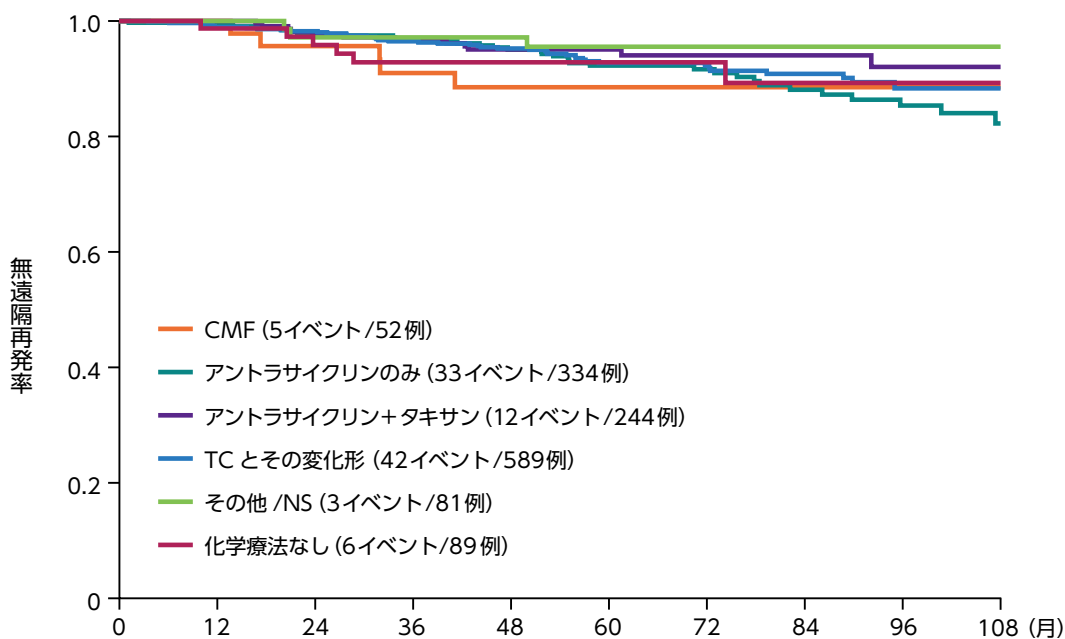


ET: 内分泌療法 ET-CT: 化学内分泌療法 IDFS: 無浸潤性疾患生存 = 再発、二次がんまたは死亡 DRFI: 無遠隔再発期間

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019;380(25): 2395-2405. (承認時評価資料)
Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 再発スコア結果 16-25 の患者 4,338 例において、年齢および閉経状態の関数として化学療法を検討すると、化学療法の上乗せ効果は 46-50 歳の閉経前患者で最も顕著であった一方、若年者、高齢者および閉経後では顕著ではありませんでした。これは、これまで報告された化学療法による早期閉経による効果と一致するものです。

再発スコア[®] 結果 26-100の患者における化学療法レジメン別 無遠隔再発率 [追加の探索的解析]



No. at risk	追跡期間									
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108 (月)
CMF	52	46	44	37	34	17	13	10	5	1
アントラサイクリンのみ	334	318	304	285	260	182	139	106	79	42
アントラサイクリン+タキサン	244	228	197	185	173	99	73	57	35	18
TCとその変化形	589	557	515	480	435	279	206	142	65	19
その他/NS	81	73	66	65	61	31	23	15	9	2
化学療法なし	89	75	65	58	52	35	26	15	8	3

CMF : シクロホスファミド/メトトレキサート/5-フルオロウラシル, NS : 指定なし, TC : タキサン/シクロホスファミド

Sparano JA, et al. JAMA Oncol. 2020; 6(3): 367-374. (承認時評価資料)
Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

	イベント数/全例	5年無遠隔再発率	標準誤差
全レジメン		93.0%	± 0.8%
タキサン+シクロホスファミド	42/589	92.7%	± 1.2%
タキサンを除くアントラサイクリン	33/334	92.3%	± 1.6%
タキサン+アントラサイクリン	12/244	95.1%	± 1.5%
CMF	5/ 52	88.5%	± 4.8%
その他	3/ 81	95.5%	± 2.5%
化学療法なし	6/ 89	92.8%	± 3.1%

Sparano JA, et al. JAMA Oncol. 2020; 6(3): 367-374. (承認時評価資料)より作成

- 再発スコア結果 26-100の患者において、化学療法レジメン別 5年無遠隔再発率は、88.5% (標準誤差:4.8%) のCMFを除くすべての化学療法レジメンで 92.3% (標準誤差:1.6%) から 95.5% (標準誤差:2.5%) の範囲でした。

結論

- この前向きランダム化比較試験において、ホルモン受容体陽性、HER2陰性、腋窩リンパ節転移陰性の乳がん、再発スコア結果が 11-25を示した患者 6,711例では、内分泌療法単独治療は化学内分泌療法に劣らないことが分かり、この対象患者において術後補助化学療法が有益ではないことを示す根拠となりました。
- 本試験における9年遠隔再発率は、再発スコア結果 11-25群では化学療法の使用に関係なく約5%でした。再発スコア結果が 10以下の群では約3%であり、再発スコア結果 26以上の群では約13%でした。
- 50歳以下では、約40%が再発スコア結果15以下であり、内分泌療法単独でも再発率が低いことが確認されました。
- 探索的解析では、50歳以下で再発スコア結果 16-25の患者 (この年齢層の患者の46%にみられたスコアの範囲)には、化学療法に一定の利益があることが確認されました。
- 本試験では、化学療法による閉経に関するデータは収集しておらず、化学療法の代わりに卵巣機能抑制とアロマターゼ阻害剤で同様の効果が得られるかどうかは、いまだ不明です。
- 本試験の結果から、50歳以上で再発スコア結果25以下、および50歳以下で再発スコア結果15以下という早期乳がんの約85%にもおおよび患者において、術後補助化学療法を省略できる可能性があることが示唆されました。

※試験で使用された医薬品の安全性については、各製剤の電子添文をご参照ください。

文献請求先及び問い合わせ先

エグザクトサイエンス株式会社
〒100-6509

東京都千代田区丸の内 1 丁目 5 番 1 号
新丸の内ビルディング 9F EGG Japan

カスタマーサービス

フリーダイヤル：0120-639-323

受付時間：午前 9 時～午後 5 時（土日祝日および弊社休業日を除く）

Email：cs-japan@exactsciences.com