

オンコタイプDX 乳がん再発スコア<sup>®</sup>プログラム  
エビデンスの概要

リンパ節転移陽性

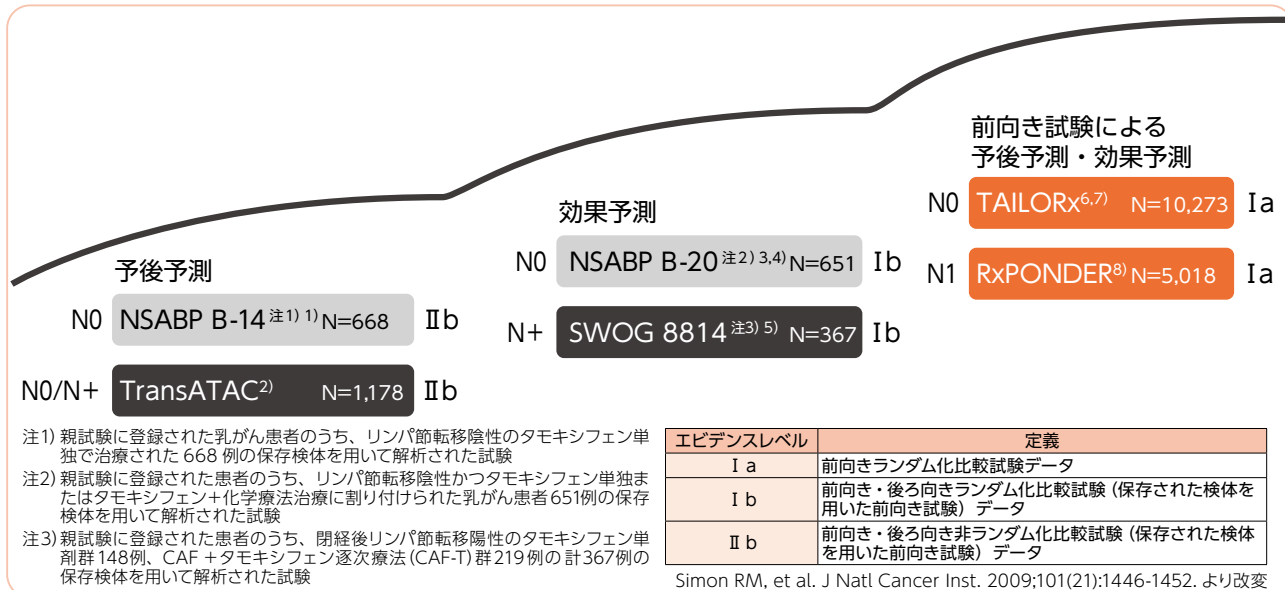
Node Positive

N 1

## オンコタイプ DX 乳がん再発スコア<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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 乳がん再発スコアプログラム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陽性乳がん患者を対象とした試験では、予後予測 (TransATAC 試験<sup>2)</sup>)、化学療法の効果予測 (SWOG 8814 試験<sup>5)</sup>)、前向き試験による予後予測・効果予測 (RxPONDER 試験<sup>8)</sup>) 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<sup>®</sup> 結果別 化学療法の上乗せ効果：リンパ節転移陽性 (微小転移および 1~3 個) (海外データ)

| 臨床試験 | RxPONDER <sup>8,9)</sup> * | SWOG 8814 <sup>5)</sup> |
|------|----------------------------|-------------------------|
|      | 再発スコア結果 0-25               | 再発スコア結果 26-100          |
| 閉経後  | 化学療法の上乗せ効果 1% 未満**         | 実質的な化学療法の上乗せ効果          |
| 閉経前  | 化学療法の上乗せ効果 2.4%***         | データなし****               |

- 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 5 年時点の遠隔再発または死亡率の差に基づいて示されています。
- 前向き試験である RxPONDER 試験で群間比較されたのは再発スコア結果 0-25 のみであり、26 以上は対象ではありません。閉経状態別解析では、閉経前の再発スコア結果 0-25 の患者全体において、5 年時点での化学療法の上乗せ効果が認められました。
- 再発スコア結果 26-100 に対する記載は、閉経後患者を対象とした SWOG 8814 試験の結果に基づいています。

\* 観察期間中央値 6.1 年、期待されるイベントの 66% が発生した時点での解析

\*\* 5 年遠隔再発率：内分泌療法単独群 3.4%、化学内分泌療法群 4.2%

\*\*\* 5 年遠隔再発率：内分泌療法単独群 6.1%、化学内分泌療法群 3.7%

\*\*\*\* 閉経前 N1 で再発スコア結果 26 以上の対象において、化学療法の上乗せ効果は、ランダム化比較試験での評価はされていません。

1) Paik S, et al. N Engl J Med. 2004;351:2817-2826. (承認時評価資料)

2) Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1829-1834. (承認時評価資料)

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

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

5) Albain KS, et al. Lancet Oncol. 2010;11:55-65. (承認時評価資料)

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

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

8) Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021;385:2336-2347.

9) Kalinsky K, et al. SABCS 2021; Abstract GS2-07.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## TransATAC試験 (海外データ)

### 試験概要

|      |   |
|------|---|
| 目的   | ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) 試験のアナストロゾール単独群およびタモキシフェン単独群において、再発スコア <sup>®</sup> 結果が遠隔再発に対する独立した予後予測因子であるかを評価した。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   | 1996 年 7 月から 2000 年 3 月までに ATAC 試験に登録された単剤療法群のリンパ節転移陰性および陽性、ホルモン受容体陽性閉経後原発性乳がん患者  |
| 方法   | 患者のパラフィン包埋腫瘍組織から RNA を抽出し、RT-qPCR により測定された 21 遺伝子から再発スコア結果を算出した。Cox 比例ハザードモデルを用いて臨床的背景因子 (年齢、腫瘍径、腫瘍グレードおよび治療) を用いたモデルと再発スコア結果を追加したモデルに差があるかどうかを検討した。                          |
| 評価項目 | 主要評価項目: 無遠隔再発期間<br>副次評価項目: 無再発期間、全生存期間  |
| 解析計画 | 無遠隔再発期間、無再発期間、全生存期間に対する Cox 比例ハザード回帰モデルを適用し、ハザード比および関連する 95% CI を推定した。仮説の検定には尤度比検定を使用した。  |

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

本試験は、ATAC 試験のアナストロゾール単独群およびタモキシフェン単独群のリンパ節転移陰性 (NO) および陽性 (N+) 乳がん患者における遠隔再発に対する再発スコア結果の予後予測的意義を検討する目的で実施されました。

### 試験デザイン

ATAC 試験参加者 (N=9,366)

登録期間: 1996 年 7 月 - 2000 年 3 月

タモキシフェン群

アナストロゾール群

タモキシフェン→アナストロゾール群

閉経後、HR 陽性  
n=1,231 (NO:n=872, N1-3 個:n=243, N4 個以上:n=63, 不明:n=53)

(→この群は TransATAC には含まれず)

#### 主要解析:

閉経後、HR 陽性、リンパ節転移陰性 / 陽性乳がんにおいて、再発スコア結果が独立した予後予測因子になり得るかを検証する。

#### 副次解析:

- 連続変数としての再発スコア結果と遠隔再発の関係を、リンパ節転移の状況別、および治療別に検討すること など

Baum M, et al. Lancet. 2002; 359(9324): 2131-2139.  
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

### 患者背景

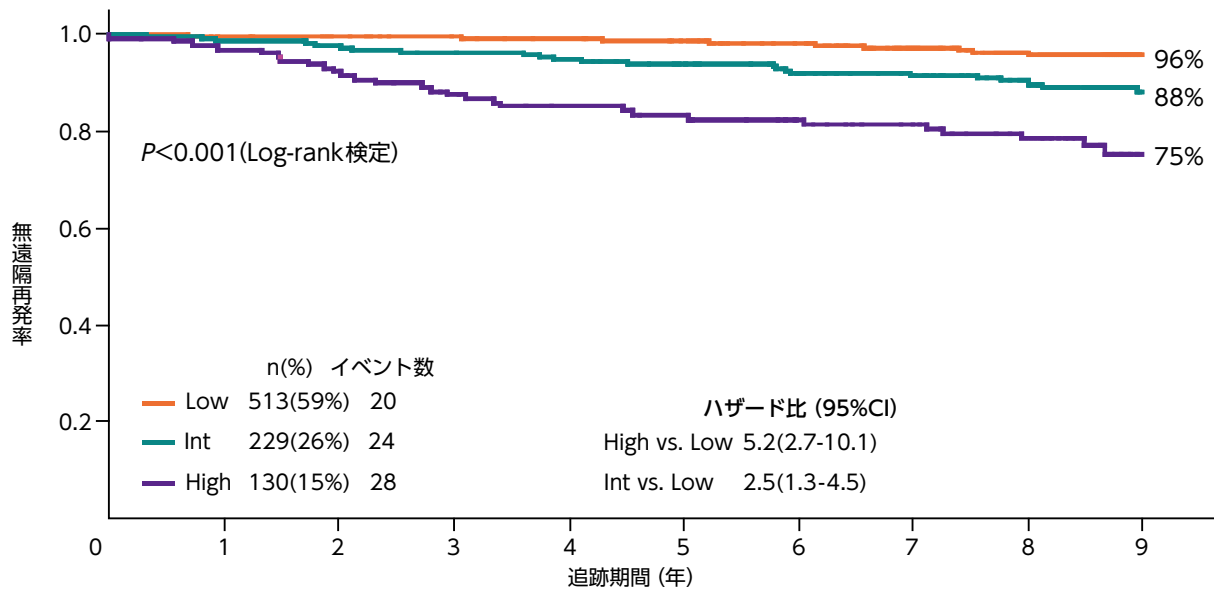
|                             | 本試験 (%)<br>(n=1,231) | ATAC 試験の単剤療法群 (本試験に含まず) (%)<br>(n=2,929) |
|-----------------------------|----------------------|--|
| リンパ節転移                      |                      |  |
| 陰性                          | 71                   | 68                                       |
| 陽性                          | 25                   | 25                                       |
| 不明                          | 4.3                  | 6.9                                      |
| 腫瘍径 (cm)                    |                      |  |
| ≤ 2                         | 67                   | 70                                       |
| 2-5                         | 31                   | 28                                       |
| > 5                         | 1.5                  | 1.6                                      |
| 不明                          | 0.3                  | 0.8                                      |
| 腫瘍グレード                      |                      |  |
| 高分化型                        | 27                   | 25                                       |
| 中分化型                        | 52                   | 49                                       |
| 低分化型                        | 16                   | 17                                       |
| 不明                          | 4.6                  | 9.5                                      |
| 放射線療法実施例                    | 68                   | 62                                       |
| ホルモン補充療法実施例                 | 36                   | 38                                       |
| 術前タモキシフェン投与例                | 3.9                  | 1.0                                      |
| 子宮摘出術施行例                    | 24                   | 31                                       |
| 乳房切除術施行例                    | 40                   | 44                                       |
| 平均年齢 (歳)                    | 64.3                 | 66.1                                     |
| 平均 BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 27.1                 | 27.4                                     |

(%)  
BMI, body mass index

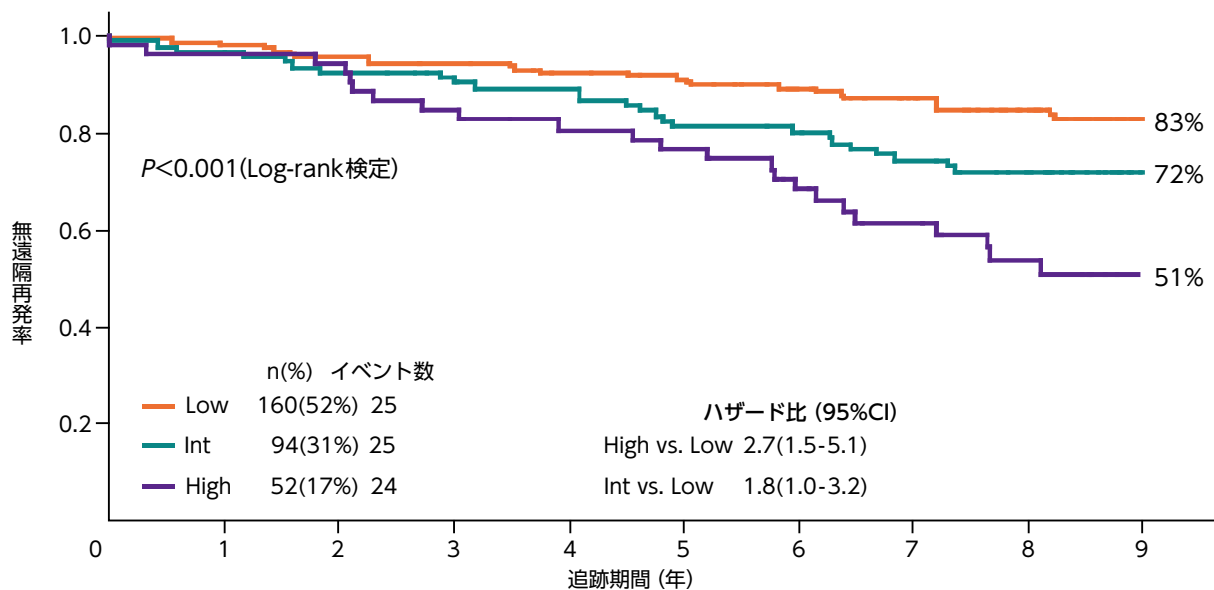
Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1829-1834. より改変 (承認時評価資料)

## 再発スコア<sup>®</sup> 結果別 無遠隔再発率【主要評価項目】

### リンパ節転移陰性



### リンパ節転移陽性

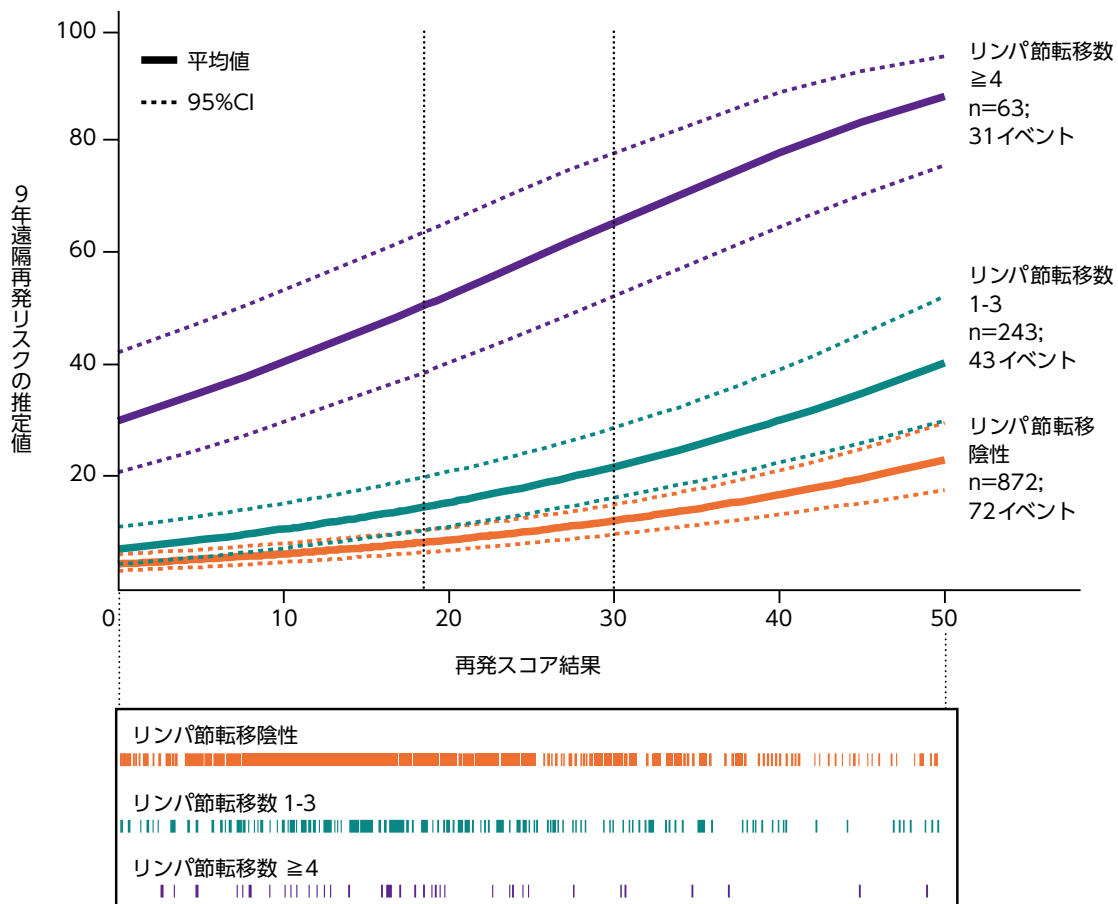


Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1829-1834. (承認時評価資料)

- リンパ節転移陰性 (N0) 例とリンパ節転移陽性 (N+) 例では、再発スコア結果によって、無遠隔再発率において有意差が認められました (N0、N+ とともに log-rank 検定;  $P < 0.001$ )。
- N0患者における9年遠隔再発率は Low (再発スコア結果 18未満) 4% (95%CI: 3%-7%)、Int (再発スコア結果 18-30) 12% (95%CI: 8%-18%)、High (再発スコア結果 31以上) 25% (95%CI: 17%-34%) であったのに対し、N+患者における9年遠隔再発率は Low 17% (95%CI: 12%-24%)、Int 28% (95%CI: 20%-39%)、High 49% (95%CI: 35%-64%) でした。
- 臨床的背景因子に対する補正後、N0患者における Highと Lowのハザード比は 5.2 (95%CI: 2.7-10.1)、Intと Lowのハザード比は 2.5 (95%CI: 1.3-4.5) でした。一方、N+患者における Highと Lowのハザード比は 2.7 (95%CI: 1.5-5.1)、Intと Lowのハザード比は 1.8 (95%CI: 1.0-3.2) でした。

※リンパ節転移 4 個以上は薬事承認の対象外です。

## リンパ節転移数別 9年遠隔再発リスク



図中縦線は予め設定した再発スコア結果によるリスク群区分

Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1829-1834. (承認時評価資料)

- リンパ節転移の個数 (0、1-3 個、4 個以上)にかかわらず、再発スコア®結果の分布は類似していました。
- 再発スコア結果が高くなるにつれて、遠隔再発リスクの増加が認められました。
- いずれの再発スコア結果においても、遠隔再発リスクは N0 患者に比べ N + 患者で高く、リンパ節転移 1-3 個の患者に比べリンパ節転移 4 個以上の患者で高いことが示されました。

## 結論

本試験ではタモキシフェン治療を受けた閉経後ホルモン受容体陽性患者における再発スコア結果の臨床性能が再確認され、さらにアナストロゾール治療を受けたリンパ節転移陰性及び陽性のホルモン受容体陽性患者においても再発スコア結果は遠隔再発の独立した予測因子であることを示しました。

## SWOG 8814試験 (海外データ)

### 試験概要

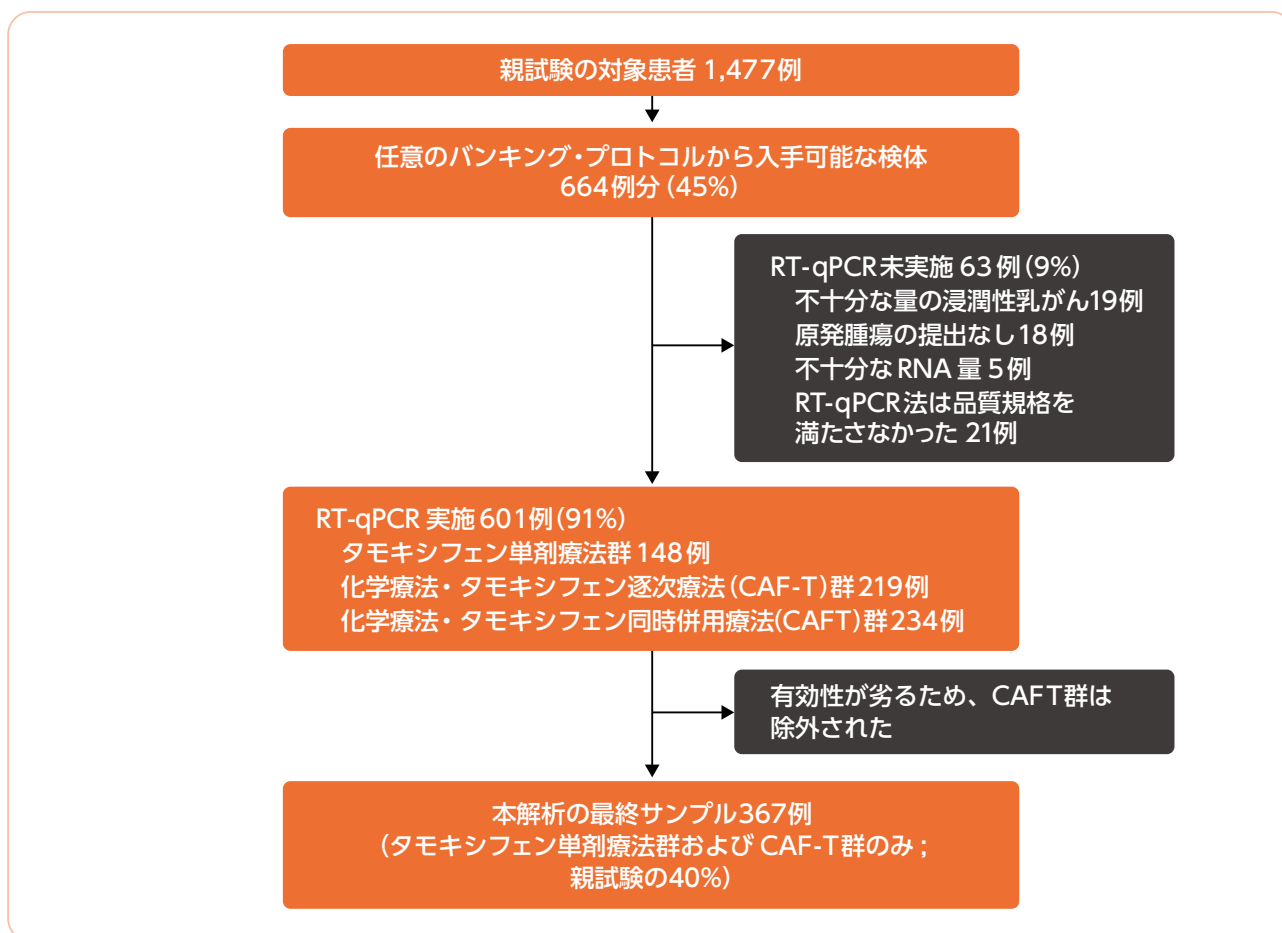
|      |   |
|------|---|
| 目的   | 閉経後リンパ節転移陽性 ER 陽性浸潤性乳がん患者を対象として、術後補助化学療法としてタモキシフェン単剤 (T) と T + 化学療法併用 (CAF-T) の有用性を比較検討したオープンラベルランダム化比較第Ⅲ相試験 (SWOG 8814) に登録された患者において、再発スコア <sup>®</sup> 結果による予後予測の臨床的妥当性を評価し、再発リスクが高い対象においても、アントラサイクリンベースの化学療法の効果が期待できない患者を再発スコア結果によって特定できるか否かを検討した。<br>前向き - 後ろ向きランダム化比較試験 (保存された検体を用いた前向き試験) |
| 対象   | 1989年6月から1995年7月までに SWOG 8814 試験に登録された閉経後リンパ節転移陽性 ER 陽性浸潤性乳がん (T1-3、N1-2) 患者 1,477 例 (T 群 361 例、CAF-T 群 566 例、CAFT 群 550 例) のうち、T 群と CAF-T 群の 927 例のなかで、解析に必要な RNA が得られた 367 例 (T 群 : 148 例、CAF-T 群 : 219 例)。<br>※ CAFT 群は CAF-T 群に比べ有効性が劣るため、本解析からは除外された。                                      |
| 方法   | 治療群 (T vs. CAF-T) 別に、再発スコア結果が無病生存率に及ぼす影響を、リンパ節転移数を調整した Cox 回帰分析を用いて評価した。  |
| 評価項目 | 主要評価項目 : 無病生存期間 (T 群 vs. CAF-T 群)<br>副次評価項目 : 全生存期間<br>探索的評価項目 : 乳がん特異生存期間  |
| 解析計画 | 主要解析では再発スコア結果を連続変数として用いたが、副次的解析では再発スコア結果のカテゴリーである低リスク群 (<18)、中間リスク群 (18-30)、高リスク群 (≥ 31) を用いて、再発スコア結果の予後予測について、T 群で再発スコア結果が高いほど無病生存率が低いことと関連があるかどうかを検討した。再発スコア結果の効果予測の第 2 の共主要目的は、モデルに連続再発スコア結果と化学療法の交互作用を含めることによって検証した。このモデルでは、ランダムに割り付けられた治療による転帰の差が再発スコア結果の上昇に依存するかどうかを検証した。                 |

CAF : シクロホスファミド + ドキソルビシン + フルオウラシル

Albain KS, et al. Lancet 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

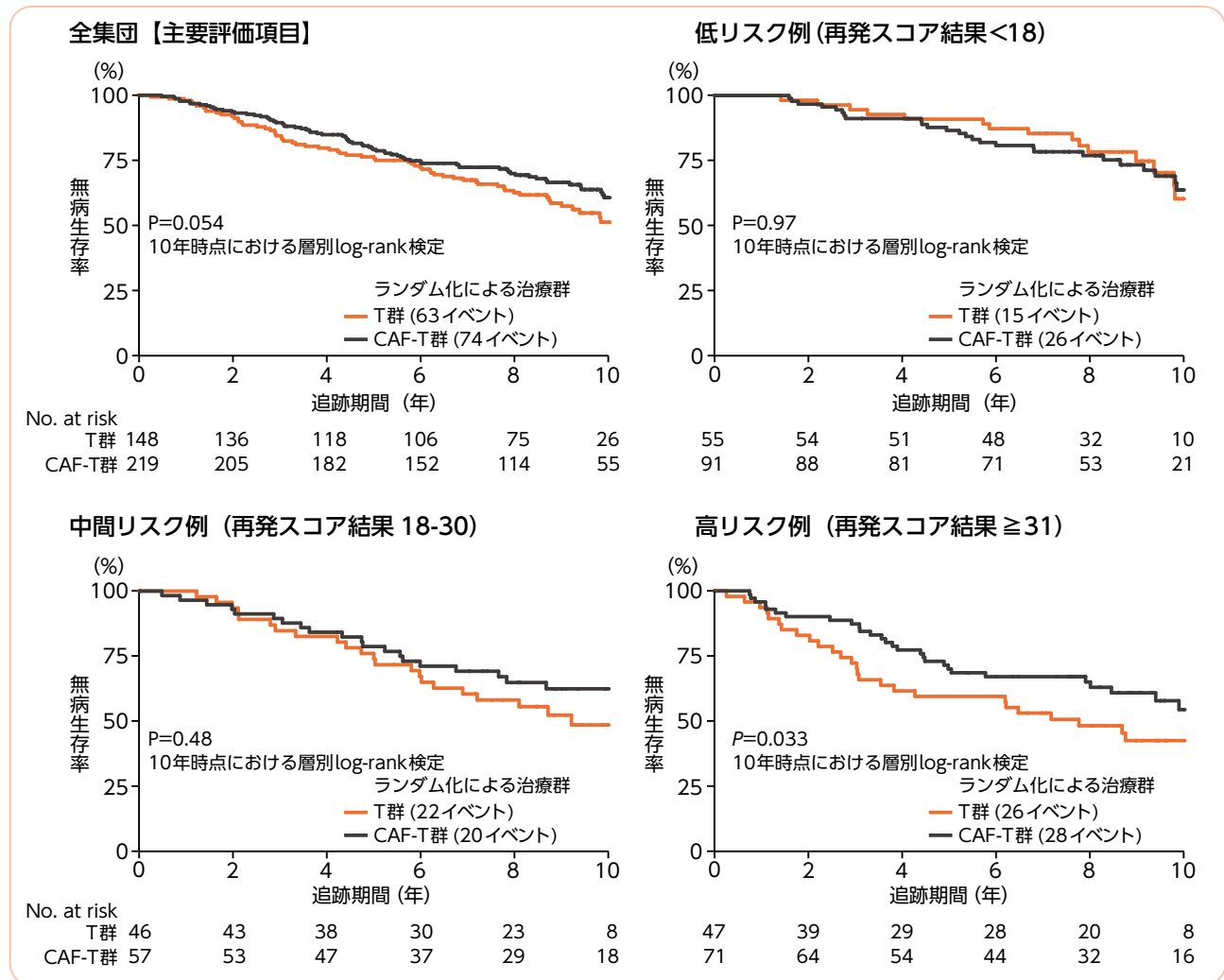
本試験は、閉経後リンパ節転移陽性 ER 陽性乳がん患者を対象とした SWOG 8814 試験の保存検体を用いて、タモキシフェン単剤治療群において、再発スコア結果が予後に影響するか否か、また、リンパ節転移陽性という再発リスクが高い対象でもアントラサイクリンベースの化学療法の効果が期待できない症例を特定できるか否かを検討しました。



Albain KS, et al. Lancet Oncol. 2010;11:55-65. (承認時評価資料)



## 無病生存期間【主要評価項目】

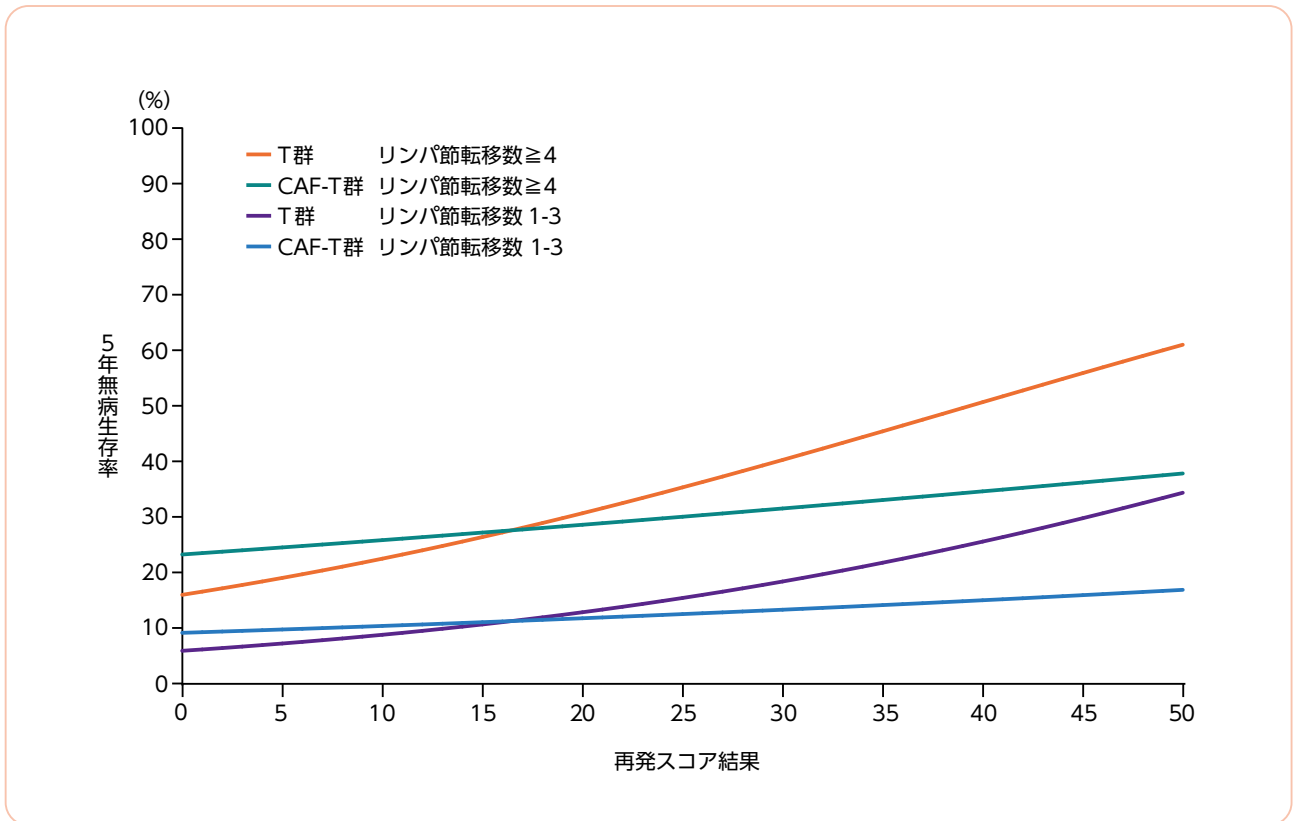


Albain KS, et al. Lancet Oncol 2010;11:55-65. (承認時評価資料)

- 再発スコア<sup>®</sup>結果は、無病生存期間についてのCAF上乗せ効果の予測因子であることが示されました。
- 10年無病生存率は、全集団において、T群に比べ、CAF-T群で有意な差は認められませんでした(P=0.054、層別log-rank検定[リンパ節転移数に対して補正])、CAFの上乗せ効果は再発スコア結果により異なりました。
- 再発スコア結果<18(低リスク)および18-30(中間リスク)の患者では、CAF-T群で10年無病生存率に有意差は認められませんでした(それぞれP=0.97、層別log-rank検定;ハザード比1.02 [95%CI:0.54-1.93]およびP=0.48、層別log-rank検定;ハザード比0.72 [95%CI:0.39-1.31])。
- しかし、再発スコア結果≥31(高リスク)の患者では、10年無病生存率はT群とCAF-T群に有意な差が認められました(P=0.033、層別log-rank検定;ハザード比0.59 [95%CI:0.35-1.01])。
- 10年無病生存率は、再発スコア結果に基づく低リスク例ではCAF-T群で64%、T群で60%、高リスク例ではCAF-T群で55%、T群で43%という結果でした。

※リンパ節転移 4 個以上は薬事承認の対象外です。

## 再発スコア<sup>®</sup> 結果と 5 年無病生存率の相関 治療群別 / リンパ節転移数別



Albain KS, et al. Lancet Oncol 2010;11:55-65. (承認時評価資料)

- 腋窩リンパ節転移数の増加は無病生存率の予後予測因子でした。
- T群とCAF-T群の5年無病生存率は再発スコア結果 20 あたりまで同程度でしたが、数値が高くなるにつれて差が広がりました。

## 結論

再発スコア結果は、タモキシフェン治療を受けている閉経後のリンパ節転移陽性患者の予後を予測し、再発スコア結果が高い腫瘍におけるCAFの有意な上乗せ効果を予測しました ( $P=0.033$ 、層別 log-rank 検定; ハザード比 0.59 [95%CI: 0.35-1.01])。リンパ節転移陽性であっても、再発スコア結果が低い閉経後の患者は、アントラサイクリンベースの化学療法の上乗せ効果が期待できないと考えられました。



# RxPONDER 試験 (海外データ)

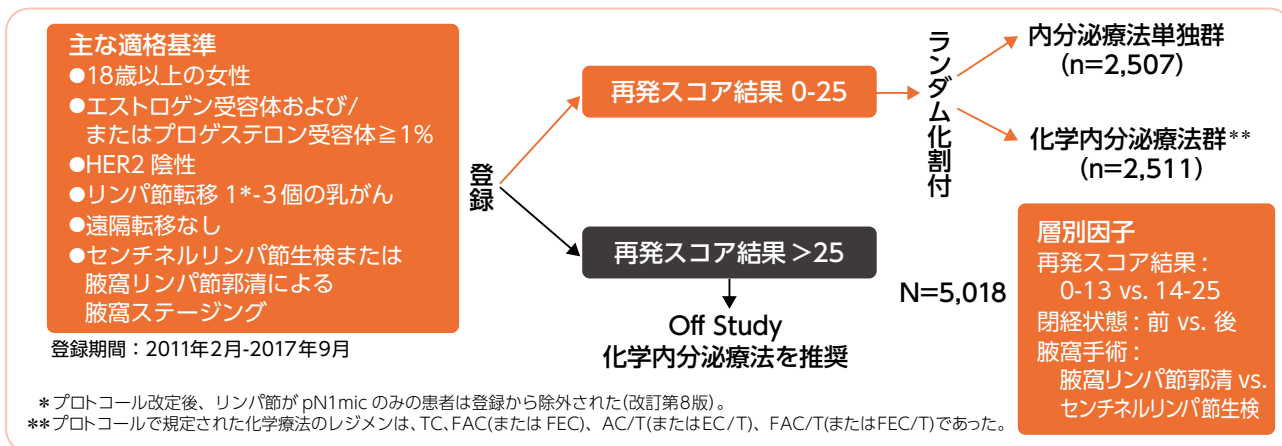
## 試験概要

|      |   |
|------|---|
| 目的   | リンパ節転移 1-3 個かつ再発スコア <sup>®</sup> 結果 0-25 の女性において、閉経状態を調整した上で、化学療法が無浸潤性疾患生存期間 (IDFS) に及ぼす影響を評価する。  |
| 対象   | 2011年2月から2017年9月までに登録されたリンパ節転移数 1-3、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性再発スコア結果 ≤ 25 の乳がん患者 5,083 例  |
| 方法   | 再発スコア結果 (1-13 vs. 14-25)、閉経状態、腋窩リンパ節郭清 vs. センチネルリンパ節生検を層別因子として内分泌療法単独群あるいは内分泌療法 + 化学療法 (化学内分泌療法) 群にランダム化割り付けし、化学療法の効果を検討した。   |
| 評価項目 | 主要評価項目: 無浸潤性疾患生存期間 (Invasive Disease-free Survival : IDFS) <sup>*</sup><br>副次評価項目: 無遠隔再発生存期間および全生存期間<br>その他の評価項目: 5年 IDFS 率   |
| 解析計画 | 治療、再発スコア結果、治療と再発スコア結果の交互作用、および閉経状態を含む Cox 回帰モデルを用いた、IDFS における化学療法と連続変数としての再発スコア結果との交互作用の検定。化学療法の効果と再発スコア結果の交互作用が有意でない場合、化学療法の効果を交互作用項を用いず、再発スコア結果と閉経状態を調整した Cox モデルで検定。治療と層別因子の交互作用の検定 (有意な場合は層別解析の実施)。 |

\*ランダム化から最初のイベントまでの期間と定義し、イベントは局所、領域および遠隔再発、二次性浸潤がん、あるいはあらゆる原因による死亡のいずれかを指す。

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

## 試験デザイン



## 患者背景

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

|                             | 内分泌療法単独群 (n=2,507) | 化学内分泌療法群 (n=2,511) | 全集団 (n=5,018)    |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 年齢中央値 (最小 - 最大) (歳)         | 57.2 (18.3-86.0)   | 57.9 (28.0-87.6)   | 57.5 (18.3-87.6) |
| 年齢層、例数 (%)                  |                    |                    |                  |
| < 40 歳                      | 80 (3.2)           | 67 (2.7)           | 147 (2.9)        |
| 40-49 歳                     | 547 (21.8)         | 530 (21.1)         | 1,077 (21.5)     |
| 50-59 歳                     | 838 (33.4)         | 837 (33.3)         | 1,675 (33.4)     |
| 60-69 歳                     | 761 (30.4)         | 777 (30.9)         | 1,538 (30.6)     |
| ≥ 70 歳                      | 281 (11.2)         | 300 (12.0)         | 581 (11.6)       |
| 閉経状態、例数 (%)                 |                    |                    |                  |
| 閉経前                         | 831 (33.1)         | 834 (33.2)         | 1,665 (33.2)     |
| 閉経後                         | 1,676 (66.9)       | 1,677 (66.8)       | 3,353 (66.8)     |
| 再発スコア結果、例数 (%) <sup>†</sup> |                    |                    |                  |
| 0-13                        | 1,071 (42.7)       | 1,076 (42.9)       | 2,147 (42.8)     |
| 14-25                       | 1,436 (57.3)       | 1,435 (57.1)       | 2,871 (57.2)     |
| 腋窩リンパ節術式、例数 (%)             |                    |                    |                  |
| 腋窩リンパ節郭清                    | 1,571 (62.7)       | 1,569 (62.5)       | 3,140 (62.6)     |
| センチネルリンパ節生検                 | 936 (37.3)         | 942 (37.5)         | 1,878 (37.4)     |
| リンパ節転移数、例数 (%)              |                    |                    |                  |
| 1                           | 1,647 (65.7)       | 1,628 (64.8)       | 3,275 (65.3)     |
| 2                           | 623 (24.8)         | 643 (25.6)         | 1,266 (25.2)     |
| 3                           | 229 (9.1)          | 231 (9.2)          | 460 (9.2)        |
| 報告なし                        | 8 (0.3)            | 9 (0.4)            | 17 (0.3)         |
| 腫瘍径、例数 (%)                  |                    |                    |                  |
| T1                          | 1,470 (58.6)       | 1,453 (57.9)       | 2,923 (58.3)     |
| T2                          | 912 (36.4)         | 931 (37.1)         | 1,843 (36.7)     |
| T3                          | 125 (5.0)          | 127 (5.1)          | 252 (5.0)        |
| 組織学的グレード、例数 (%)             |                    |                    |                  |
| 低分化型                        | 607 (24.3)         | 611 (24.4)         | 1,218 (24.3)     |
| 中分化型                        | 1,580 (63.2)       | 1,635 (65.3)       | 3,215 (64.3)     |
| 高分化型                        | 279 (11.2)         | 228 (9.1)          | 507 (10.1)       |
| 不明                          | 34 (1.4)           | 29 (1.2)           | 63 (1.3)         |
| 報告なし                        |                    |                    | 15               |
| 組織型、例数 (%)                  |                    |                    |                  |
| 浸潤性乳管癌                      | 1,840 (74.8)       | 1,833 (74.4)       | 3,673 (74.6)     |
| 浸潤性小葉癌                      | 316 (12.9)         | 358 (14.5)         | 674 (13.7)       |
| 浸潤性混合型 (乳管癌 / 小葉癌)          | 146 (5.9)          | 132 (5.4)          | 278 (5.6)        |
| その他                         | 157 (6.4)          | 142 (5.8)          | 299 (6.1)        |
| 報告なし                        |                    |                    | 94               |

<sup>†</sup> 21 遺伝子乳がんアッセイに基づく再発スコア結果は 0 ~ 100 の範囲で、スコアが高いほど予後が悪いことを示す。

## 治療薬の内訳

例数 (%)

|                          | 閉経前      |          | 閉経後        |            |
|--------------------------|----------|----------|------------|------------|
|                          | 化学内分泌療法群 | 内分泌療法単独群 | 化学内分泌療法群   | 内分泌療法単独群   |
| 全症例数                     | 829      | 826      | 1,658      | 1,671      |
| 術後補助化学療法                 | (n=721)  | (n=53)   | (n=1,332)  | (n=53)     |
| タキサンを除くアントラサイクリン系        | 35( 5%)  | 1( 2%)   | 35( 3%)    | 3( 6%)     |
| タキサン+アントラサイクリン系          | 387(54%) | 25(47%)  | 522(39%)   | 19(36%)    |
| タキサン+シクロホスファミド           | 298(41%) | 25(47%)  | 758(57%)   | 30(57%)    |
| その他                      | 1(<1%)   | 2( 4%)   | 17( 1%)    | 1( 2%)     |
| なし/報告なし                  | 108      | 773      | 326        | 1,618      |
| 内分泌療法*                   | (n=805)  | (n=810)  | (n=1,579)  | (n=1,644)  |
| アロマターゼ阻害薬                | 44( 5%)  | 16( 2%)  | 1,339(85%) | 1,414(86%) |
| アロマターゼ阻害薬+卵巣機能抑制         | 20( 2%)  | 37( 5%)  | 4(<1%)     | 8(<1%)     |
| 卵巣機能抑制+タモキシフェン           | 26( 3%)  | 94(12%)  | 2(<1%)     | 3(<1%)     |
| アロマターゼ阻害薬+タモキシフェン+卵巣機能抑制 | 5( 1%)   | 23( 3%)  | 1(<1%)     | 2(<1%)     |
| タモキシフェン                  | 673(84%) | 611(75%) | 144( 9%)   | 133( 8%)   |
| アロマターゼ阻害薬+タモキシフェン        | 10( 1%)  | 20( 2%)  | 47( 3%)    | 69( 4%)    |
| その他                      | 1(<1%)   | 1(<1%)   | 3(<1%)     | 1(<1%)     |
| なし                       | 26( 3%)  | 8( 1%)   | 39( 2%)    | 14( 1%)    |
| 報告なし                     | 24       | 16       | 79         | 27         |

\*ランダム化割付後、最初の12ヵ月間；生存率分析に含まれる患者に限る

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

## 全集団における無浸潤疾患生存期間(IDFS)の解析

### ①化学療法(効果予測)と再発スコア<sup>®</sup>結果の交互作用の検定【主要評価項目】

| 項目               | ハザード比 | 両側P値   | 95% CI    |
|------------------|-------|--------|-----------|
| 化学療法             | 0.67  | 0.17   | 0.38-1.18 |
| 再発スコア結果(1単位あたり)  | 1.05  | 0.0001 | 1.02-1.07 |
| 閉経状態             | 1.07  | 0.48   | 0.88-1.30 |
| 化学療法×再発スコア結果交互作用 | 1.02  | 0.35   | 0.98-1.05 |

Cox 回帰分析

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 再発スコア結果0-25でN1の患者において、再発スコア結果はIDFSに対する化学療法の上乗せ効果を予測しませんでした。

### ②予後予測の検定【主要評価項目】

| 項目              | ハザード比 | 両側P値    | 95% CI    |
|-----------------|-------|---------|-----------|
| 化学療法            | 0.86  | 0.10    | 0.72-1.03 |
| 再発スコア結果(1単位あたり) | 1.05  | <0.0001 | 1.04-1.07 |
| 閉経状態            | 1.07  | 0.49    | 0.88-1.30 |

Cox 回帰分析

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- IDFSにおいて、再発スコア結果は独立した予後予測因子であることが示されました。

### ③化学療法と層別化因子である閉経状態との交互作用の検定

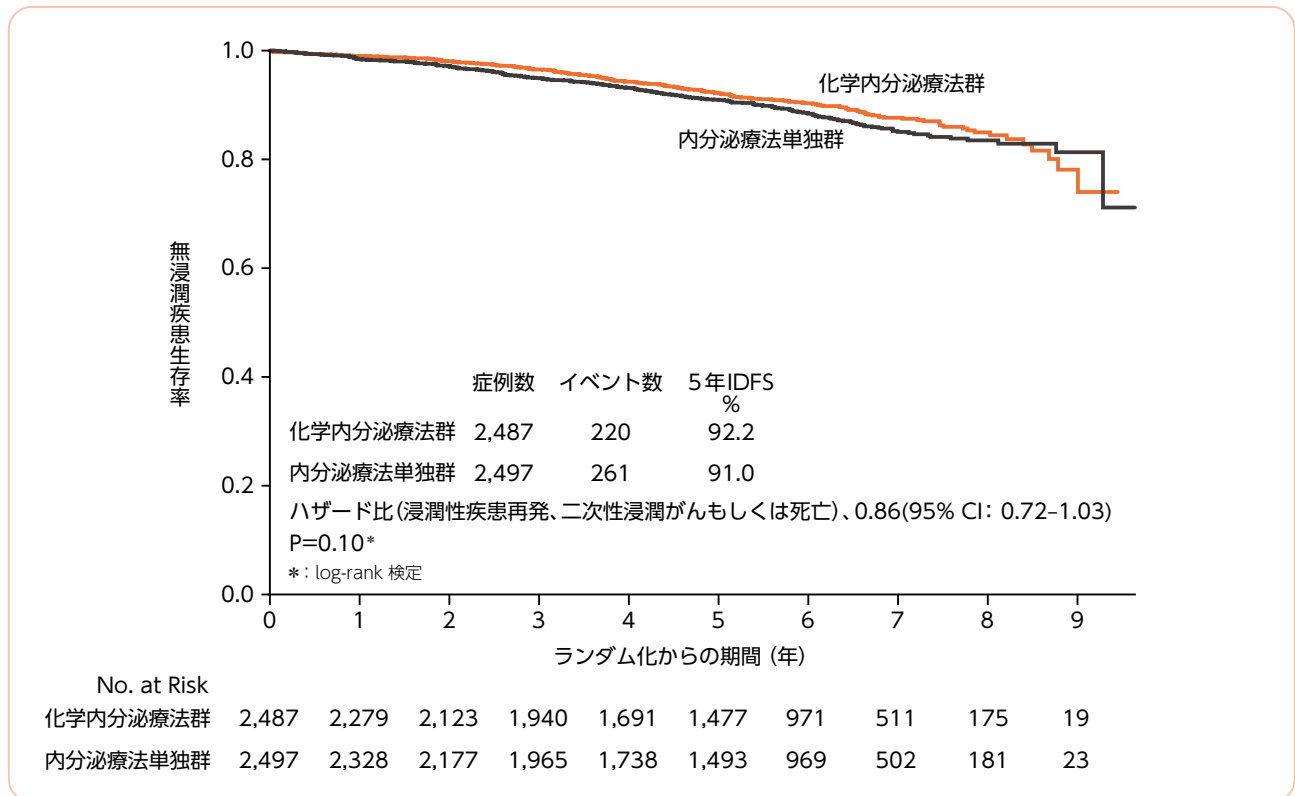
| 項目              | ハザード比 | 両側P値    | 95% CI    |
|-----------------|-------|---------|-----------|
| 化学療法            | 0.59  | 0.002   | 0.43-0.83 |
| 再発スコア結果(1単位あたり) | 1.05  | <0.0001 | 1.04-1.07 |
| 閉経状態            | 0.84  | 0.19    | 0.65-1.09 |
| 化学療法×閉経状態交互作用   | 1.71  | 0.008   | 1.15-2.54 |

Cox 回帰分析

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- IDFSに関して化学療法の上乗せ効果と閉経状態との間に有意な交互作用が認められました(Cox 回帰分析;  $P=0.008$ )。

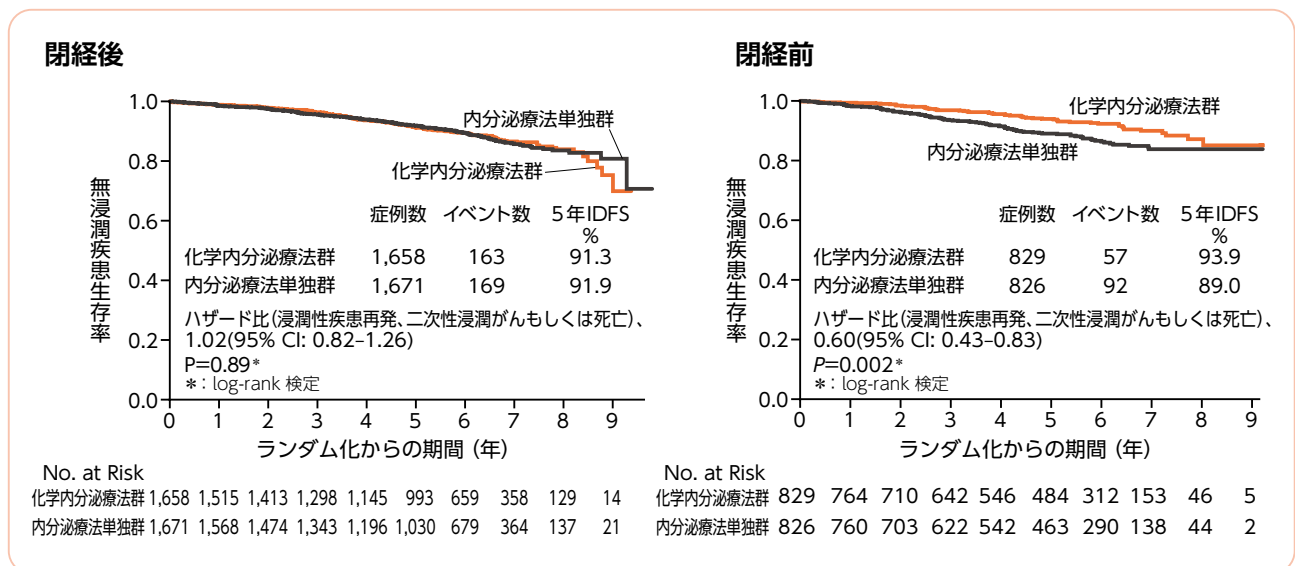
## 無浸潤疾患生存期間(IDFS) (全集団)【主要評価項目】



Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 5年 IDFS は内分泌療法単独群で 91.0%、化学内分泌療法群で 92.2% であり、化学療法上乗せによる有意な改善は認められませんでした (log-rank 検定; P = 0.10)。

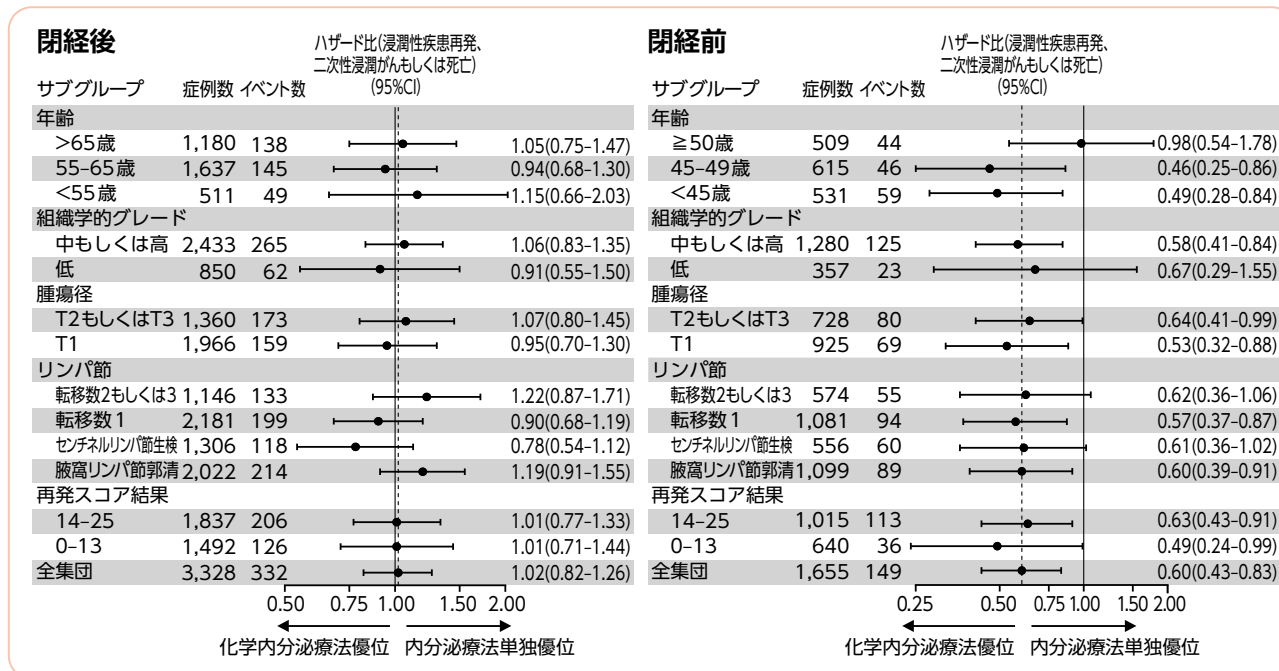
## 閉経状態別 無浸潤疾患生存期間(IDFS)【主要評価項目】【サブグループ解析】



Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 閉経状態別の解析では、閉経後の患者における 5 年 IDFS は内分泌療法単独群で 91.9%、化学内分泌療法群で 91.3% と有意差は認められませんでした (log-rank 検定; P = 0.89)。一方、閉経前の患者における 5 年 IDFS は内分泌療法単独群で 89.0%、化学内分泌療法群で 93.9% (絶対群間差 4.9%) であり、化学療法上乗せによる有意な改善が認められました (補正後ハザード比 0.60 [95%CI:0.43-0.83]、log-rank 検定; P = 0.002)。

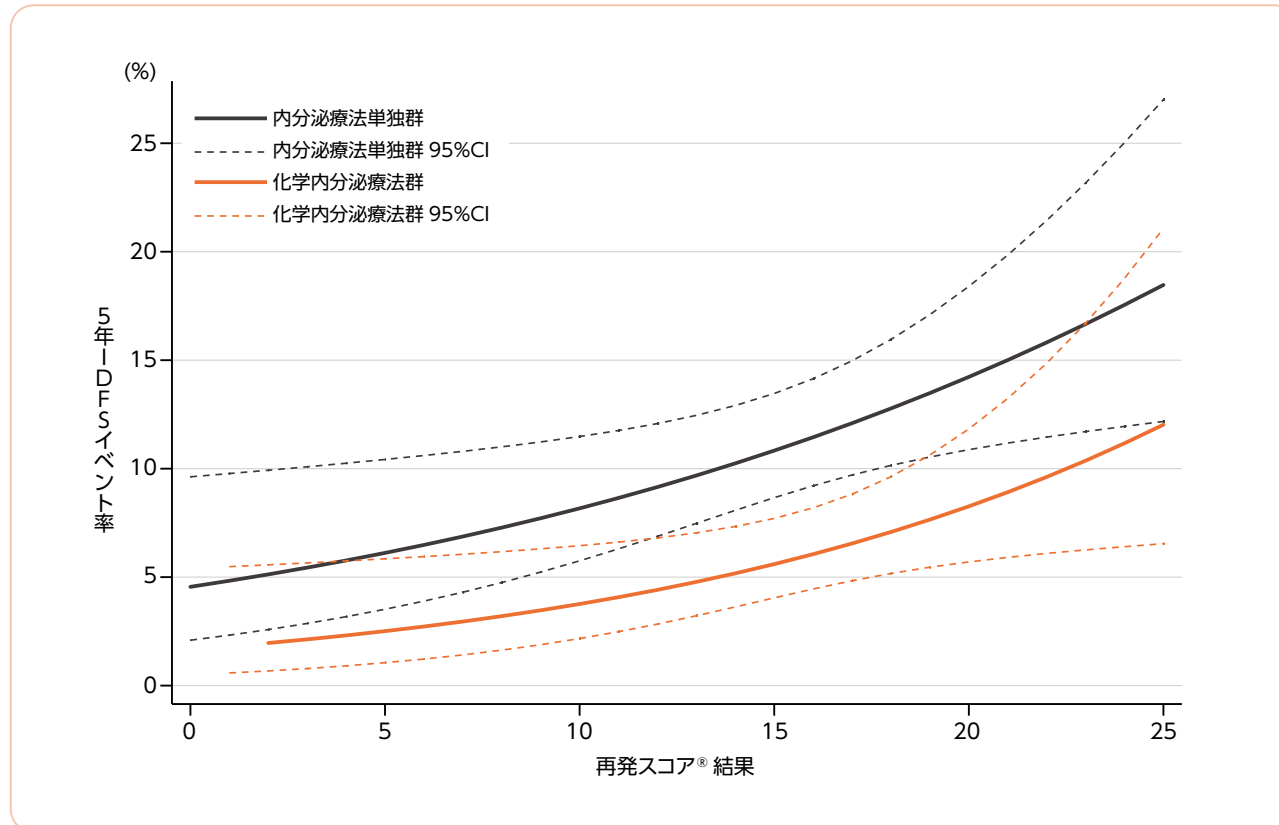
## 患者因子別 無浸潤疾患生存期間 (IDFS) 【主要評価項目】 【サブグループ解析】



Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 閉経後の患者において、化学療法の上乗せによって IDFS が改善したサブグループはありませんでした。
- 一方、閉経前の患者では、多くのサブグループにおいて化学療法の上乗せ効果が認められました。

## 閉経前患者における治療群別 5年無浸潤疾患生存(IDFS) イベント率モデル 【その他の評価項目】



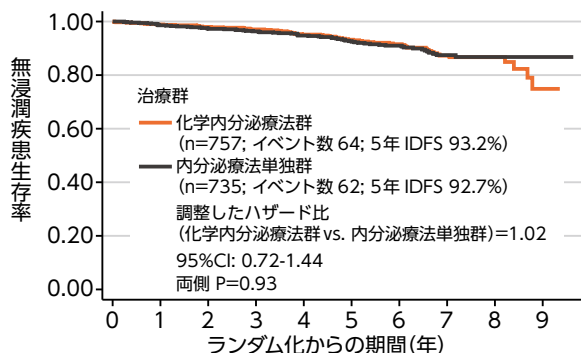
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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

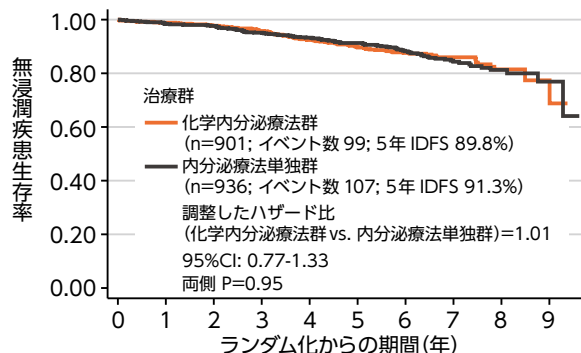
閉経状態別/スコア別 5年無浸潤疾患生存期間 (IDFS) 【主要評価項目】[サブグループ解析]  
再発スコア<sup>®</sup> 結果別 (0-13/14-25) 解析結果 [サブグループ解析]

閉経後

再発スコア結果 0-13



再発スコア結果 14-25



No. at risk

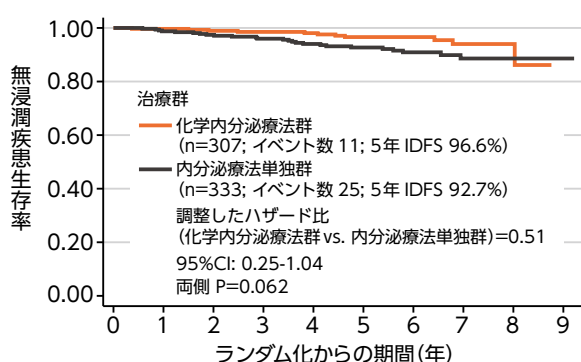
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 757 | 685 | 641 | 587 | 521 | 455 | 315 | 168 | 70 | 5 |
| 内分泌療法単独群 | 735 | 686 | 646 | 595 | 523 | 444 | 289 | 156 | 54 | 7 |

No. at risk

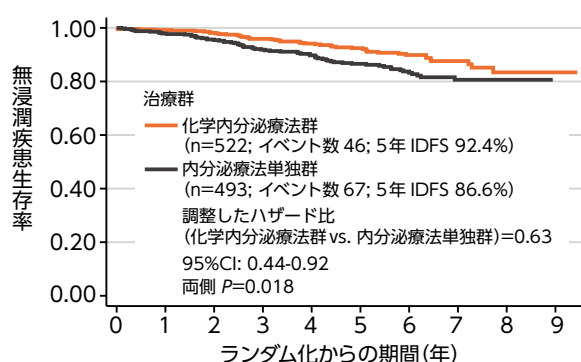
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| 化学内分泌療法群 | 901 | 830 | 772 | 711 | 624 | 538 | 344 | 190 | 59 | 9  |
| 内分泌療法単独群 | 936 | 882 | 828 | 748 | 673 | 586 | 390 | 208 | 83 | 14 |

閉経前

再発スコア結果 0-13



再発スコア結果 14-25



No. at risk

|          |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 307 | 284 | 258 | 234 | 205 | 180 | 115 | 54 | 14 | 0 |
| 内分泌療法単独群 | 333 | 310 | 288 | 255 | 219 | 193 | 121 | 62 | 20 | 2 |

No. at risk

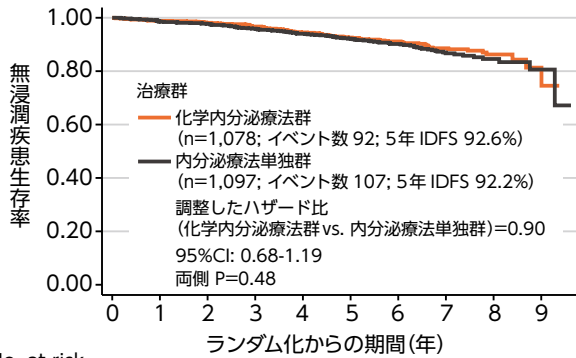
|          |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 522 | 480 | 452 | 408 | 341 | 304 | 197 | 99 | 32 | 5 |
| 内分泌療法単独群 | 493 | 450 | 415 | 367 | 323 | 270 | 169 | 76 | 24 | 0 |

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

閉経状態別 / リンパ節転移個数別 5年無浸潤疾患生存期間 (IDFS) 【主要評価項目】  
 【サブグループ解析】  
 リンパ節転移個数別 (1個 / 2-3個) 解析結果 【サブグループ解析】

閉経後

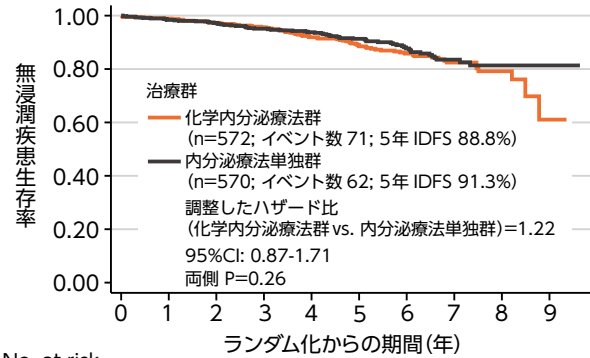
リンパ節転移数 1個



No. at risk

|          |       |       |     |     |     |     |     |     |    |    |
|----------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| 化学内分泌療法群 | 1,078 | 995   | 939 | 868 | 772 | 670 | 454 | 249 | 88 | 12 |
| 内分泌療法単独群 | 1,097 | 1,028 | 969 | 885 | 799 | 700 | 478 | 265 | 94 | 17 |

リンパ節転移数 2-3個

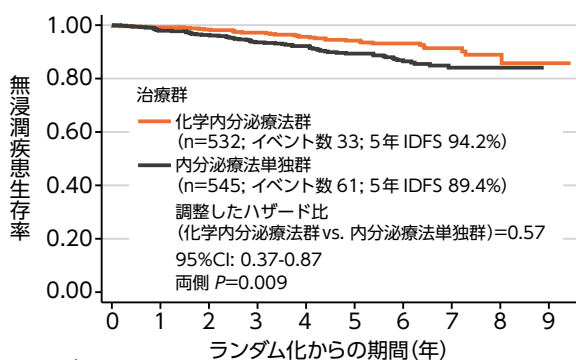


No. at risk

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 572 | 519 | 473 | 429 | 372 | 322 | 204 | 109 | 41 | 2 |
| 内分泌療法単独群 | 570 | 540 | 505 | 458 | 397 | 330 | 201 | 99  | 43 | 4 |

閉経前

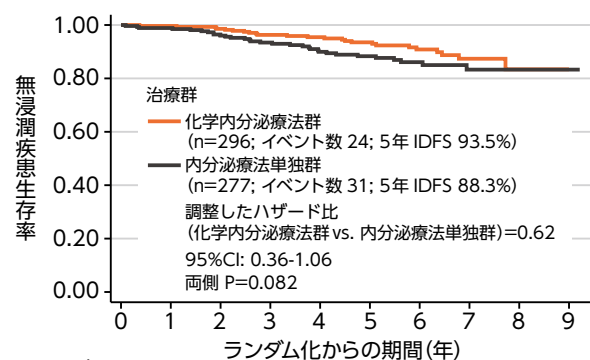
リンパ節転移数 1個



No. at risk

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 532 | 483 | 443 | 399 | 345 | 307 | 204 | 102 | 31 | 5 |
| 内分泌療法単独群 | 545 | 506 | 472 | 420 | 369 | 314 | 205 | 92  | 27 | 0 |

リンパ節転移数 2-3個



No. at risk

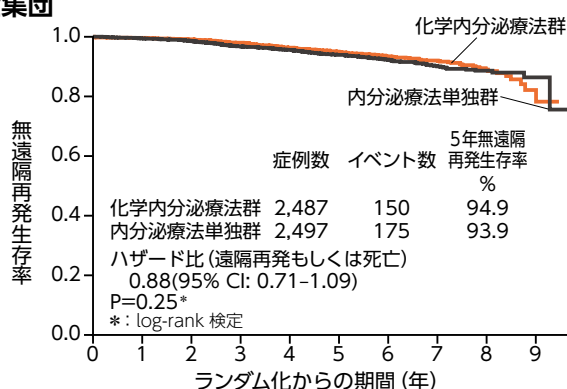
|          |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 化学内分泌療法群 | 296 | 281 | 267 | 243 | 201 | 177 | 108 | 51 | 15 | 0 |
| 内分泌療法単独群 | 277 | 254 | 231 | 202 | 173 | 149 | 85  | 46 | 17 | 2 |

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.



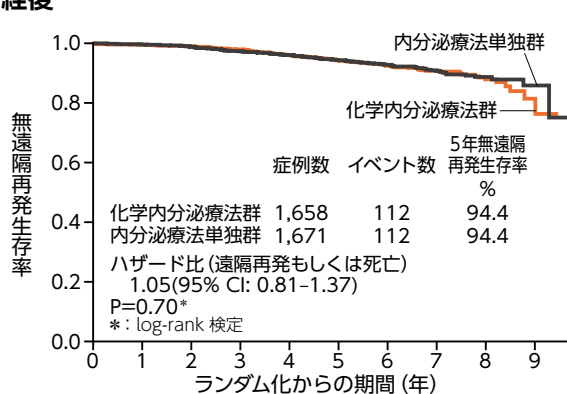
## 無遠隔再発生存期間【副次評価項目】【サブグループ解析】

### 全集団



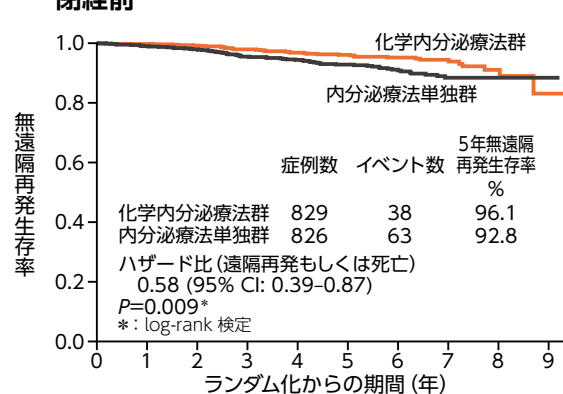
| No. at Risk | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9   |     |    |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|----|
| 化学内分泌療法群    | 2,487 | 2,292 | 2,145 | 1,970 | 1,729 | 1,522 | 1,008 | 542 | 188 | 21 |
| 内分泌療法単独群    | 2,497 | 2,348 | 2,207 | 2,002 | 1,784 | 1,540 | 1,013 | 533 | 190 | 24 |

### 閉経後



| No. at Risk | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8   | 9   |     |    |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|----|
| 化学内分泌療法群    | 1,658 | 1,525 | 1,429 | 1,320 | 1,175 | 1,026 | 686 | 382 | 139 | 16 |
| 内分泌療法単独群    | 1,671 | 1,583 | 1,492 | 1,368 | 1,226 | 1,059 | 706 | 386 | 144 | 22 |

### 閉経前



| No. at Risk | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   |    |   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 化学内分泌療法群    | 829 | 767 | 716 | 650 | 554 | 496 | 322 | 160 | 49 | 5 |
| 内分泌療法単独群    | 826 | 765 | 715 | 634 | 558 | 481 | 307 | 147 | 46 | 2 |

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

- 全集団における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で93.9%、化学内分泌療法群で94.9%であり、化学療法上乗せによる有意な群間差は認められませんでした (log-rank 検定;  $P = 0.25$ )。
- 閉経状態別の解析では、閉経後の患者における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で94.4%、化学内分泌療法群で94.4%と有意差は認められませんでした (log-rank 検定;  $P = 0.70$ )。一方、閉経前の患者における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で92.8%、化学内分泌療法群で96.1% (絶対群間差3.3%) であり、化学療法上乗せによる有意な改善が認められました (補正後ハザード比0.58 [95%CI: 0.39-0.87]、log-rank 検定;  $P = 0.009$ )。

## 結論

- 再発スコア<sup>®</sup>結果0-25の閉経前および閉経後のN1乳がん患者において、予後予測に有用であることが確認されましたが、再発スコア結果が高くなるほど化学療法の相対的有用性が高まるという仮説は、いずれの集団でも確認されませんでした。
- 閉経前の患者における化学療法の効果は、直接的な殺細胞作用と治療によって誘発される閉経の両方に起因するのかどうかはまだ不明です。これらのメカニズムの寄与は、閉経前のグループの中でも年齢によって異なる可能性があります。
- 腋窩リンパ節転移が1~3個陽性で、再発スコア結果が0-25の場合、閉経後患者では、IDFSや無遠隔再発生存率を悪化させることなく、術後補助化学療法を省略できることがわかりました。対照的に閉経前患者では、化学療法の有意な上乗せ効果が認められています (log-rank 検定;  $P = 0.002$ )。

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

※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