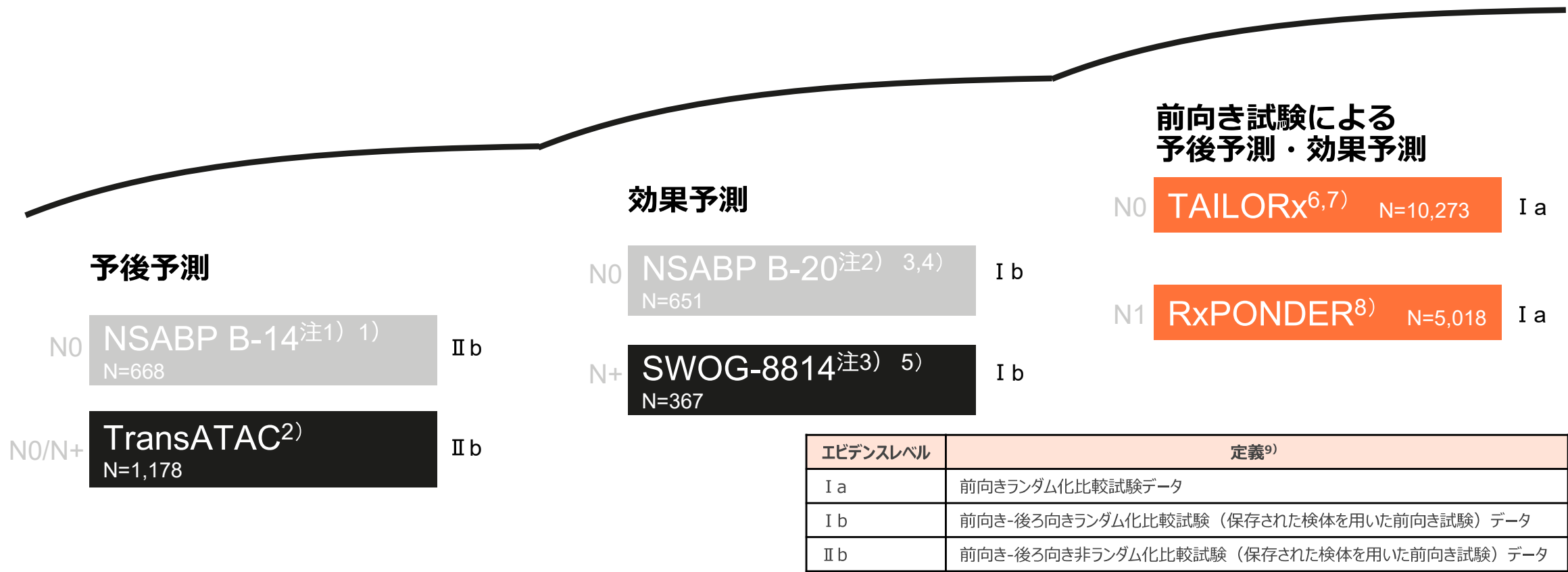


オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラム エビデンスの概要 ③ Node Negative

リンパ節転移陰性を対象としたエビデンス

NO

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）



注1) 親試験に登録された乳がん患者のうち、リンパ節転移陰性のタモキシフェン単独で治療された668例の保存検体を用いて解析された試験
注2) 親試験に登録された患者のうち、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＋化学療法治療に割り付けられた乳がん患者651例の保存検体を用いて解析された試験
注3) 親試験に登録された患者のうち、閉経後リンパ節転移陽性のタモキシフェン単剤群 148例、CAF＋タモキシフェン逐次療法（CAF-T）群219例の計367例の保存検体を用いて解析された試験

9) Simon RM, et al. J Natl Cancer Inst. 2009;101(21):1446-52.より改変

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.（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
【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

NSABP B-14 試験

試験概要（海外データ）

- 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結果を算出し、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。

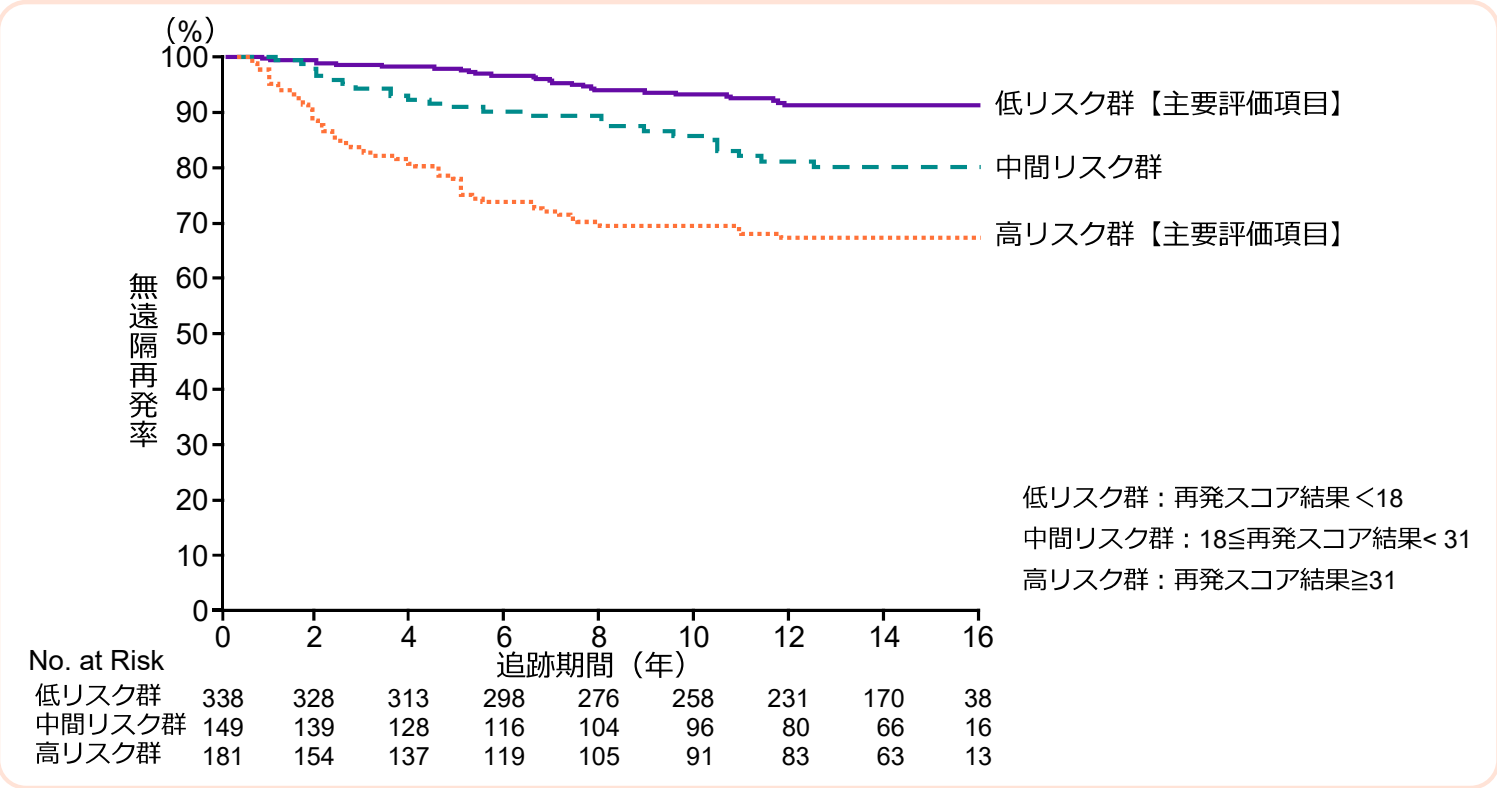
予後予測の臨床的妥当性評価（海外データ）



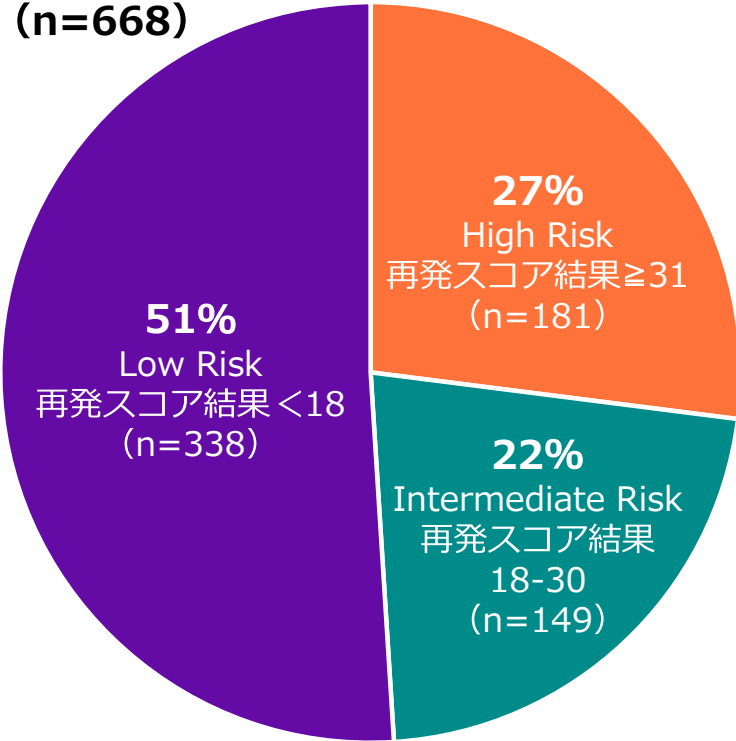
- ランダム化比較試験の検体を用いた前向きデザインによる解析
Prospective-retrospective study
- タモキシフェン投与患者2,617例のうち、FFPEブロック675検体が使用可能であった。
そのうち、668検体でRT-PCRが成功した。

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】
(海外データ)

- 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件であった。
- 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）と有意に関連した（いずれも $P < 0.001$ 、対応するGreenwoodの分散推定値）。



患者内訳
(n=668)

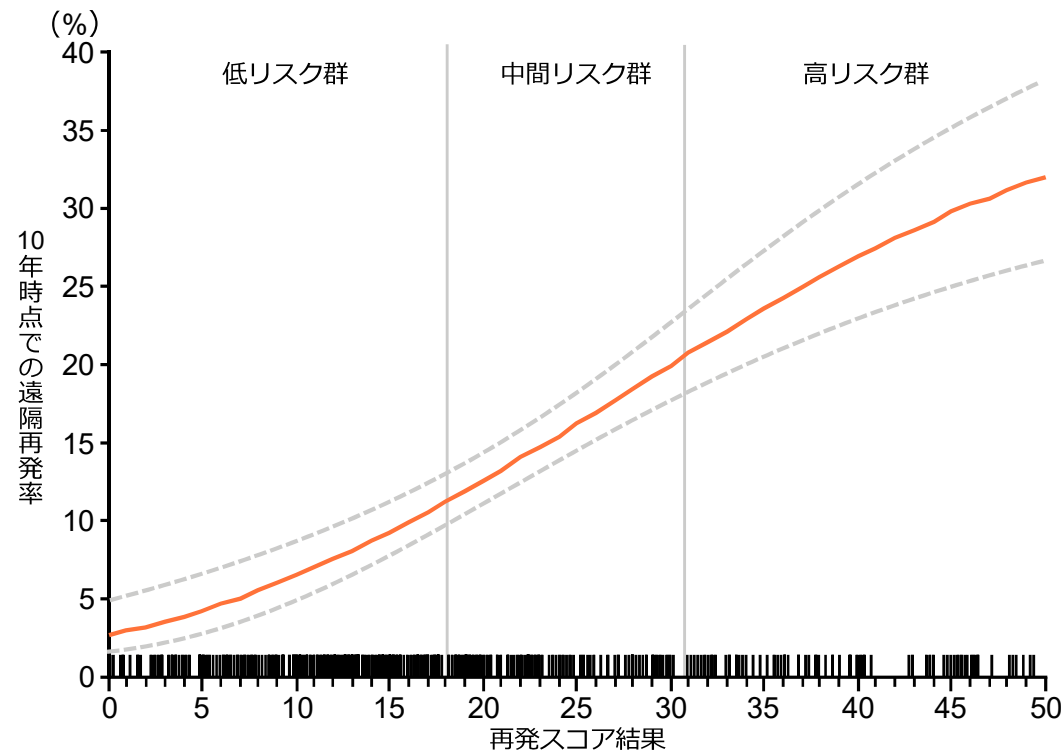


Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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

再発スコア®結果と遠隔再発リスクの相関【主要評価項目】（海外データ）

- 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った。
（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 $\pm 2\sim 3\%$ 、再発スコア結果 30~50 の患者で $\pm 3\sim 5\%$ ）
- 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%）であった。



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.

NSABP B-20 試験

試験概要（海外データ）

- 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。

化学療法効果予測の臨床的妥当性（海外データ）

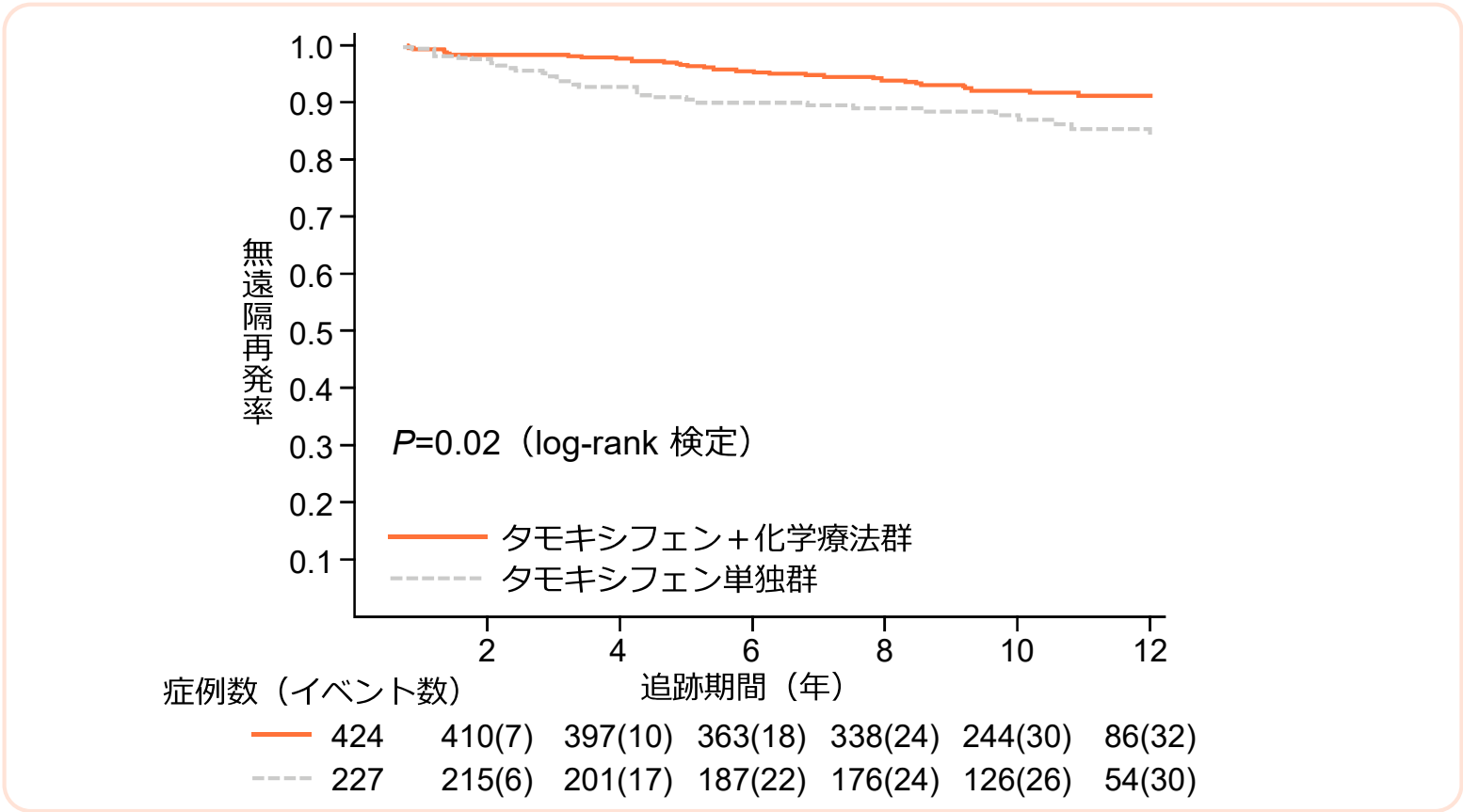


MF：+メソトレキセート+5-FU、CMF：シクロホスファミド+メソトレキセート+5-FU

- 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例のものと同様であった。

無遠隔再発期間【主要評価項目】（海外データ）

- 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%であった。
- 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%であった。
- 10年時点の全生存率は、それぞれ 89.5%と 86.4%であった。

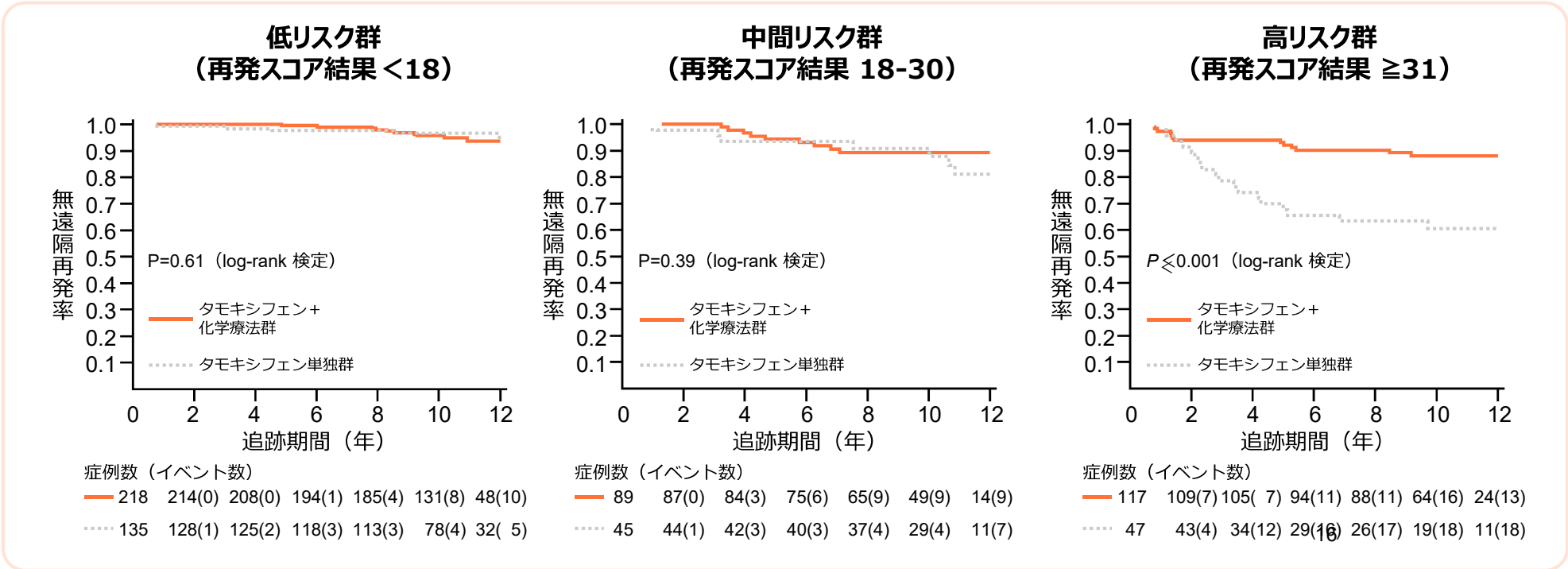


Paik S, et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer., J Clin Oncol, 2006, 24(23), 3726-34, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed 2006.

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

再発スコア[®]群別 無遠隔再発期間【主要評価項目】（海外データ）

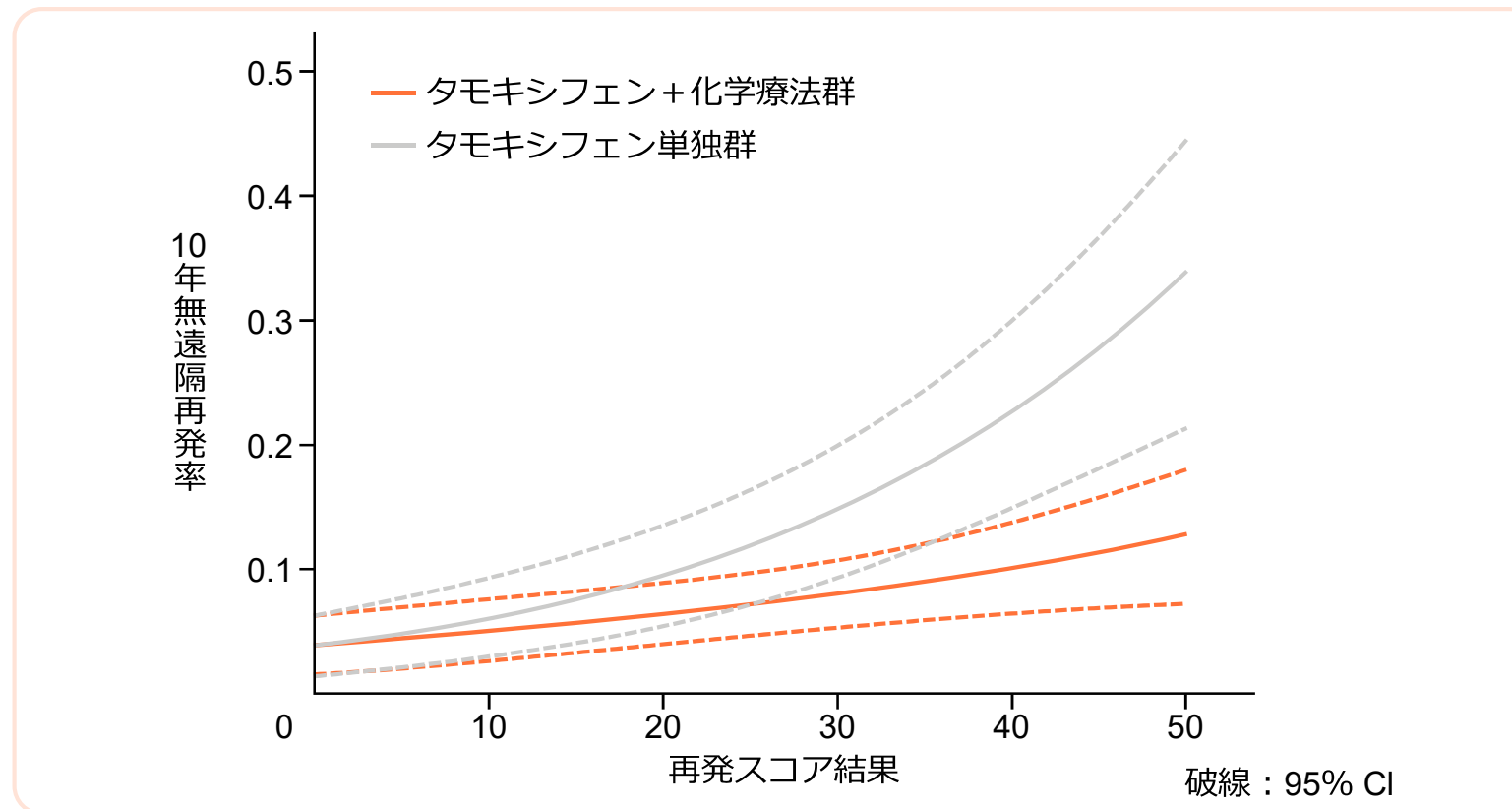
- 化学療法の上乗せ効果は、高リスク群（再発スコア結果 ≥ 31 ）の方が、中間リスク群（再発スコア結果18-30）や低リスク群（再発スコア結果 < 18 ）よりも大きくなっていた。
- 高リスク群（再発スコア結果 ≥ 31 ）ではタモキシフェンに化学療法を追加することで、Kaplan-Meier法による10年無遠隔再発率が60.5%から88.1%に改善した。



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%200pubmed 2006.

遠隔再発率と再発スコア®結果の相関（海外データ）

- 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あった（ $P=0.038$ ）。

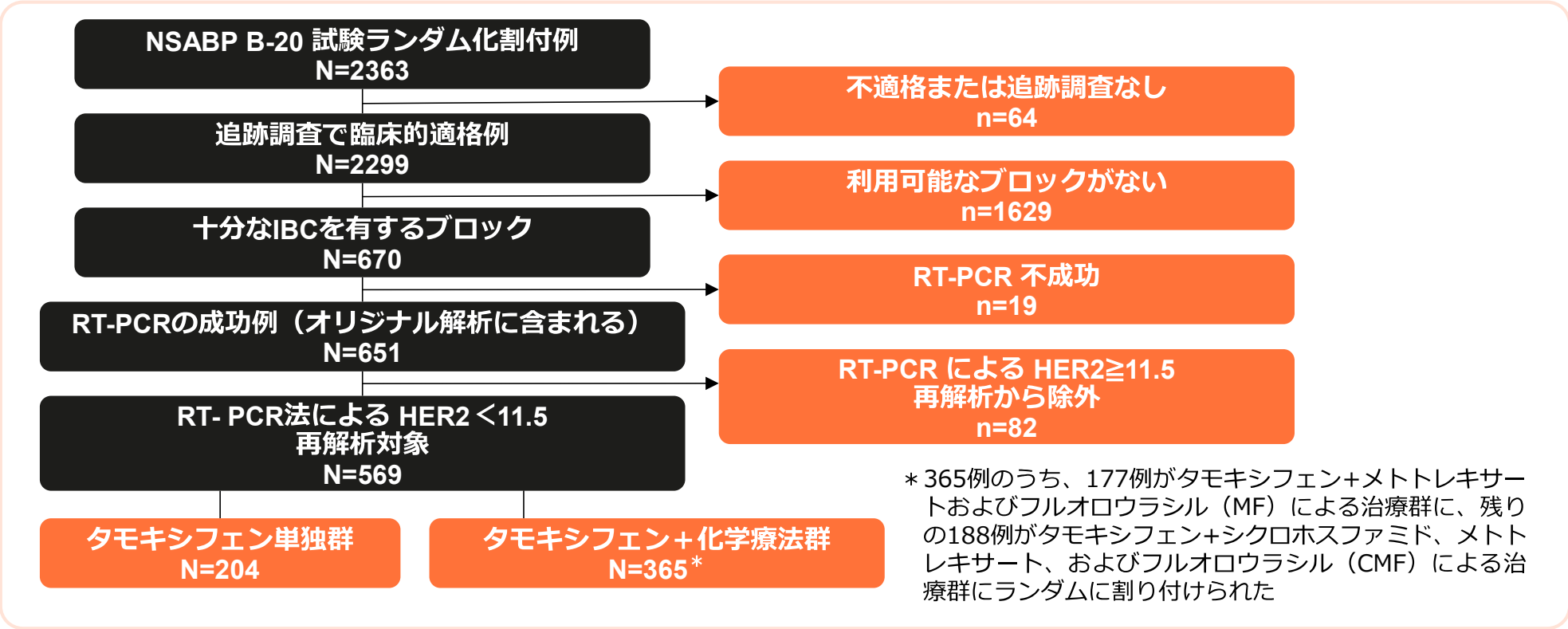


Paik S, et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer., J Clin Oncol, 2006, 24(23), 3726-34, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed 2006.

リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性患者での検証（海外データ）

- NSABP B-20試験の探索的再解析では、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、低リスク群（再発スコア[®]結果 <18 ）、中間リスク群（再発スコア結果18-30）、高リスク群（再発スコア結果 ≥ 31 ）のカットオフおよびTAILORx試験によるカットオフ（再発スコア結果 <11 、11-25、 >25 ）を用いた。
- 評価項目はNSABP B-20試験と同じく無遠隔再発期間とし、分布はKaplan-Meier法を用いて推定し、log-rank検定により比較した。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、各群における化学療法による上乗せ効果を推定した。

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



患者背景：リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性*患者（海外データ）

* RT-PCRによるHER2遺伝子発現量が11.5U未満

ベースラインにおける患者背景

	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

	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)
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%）

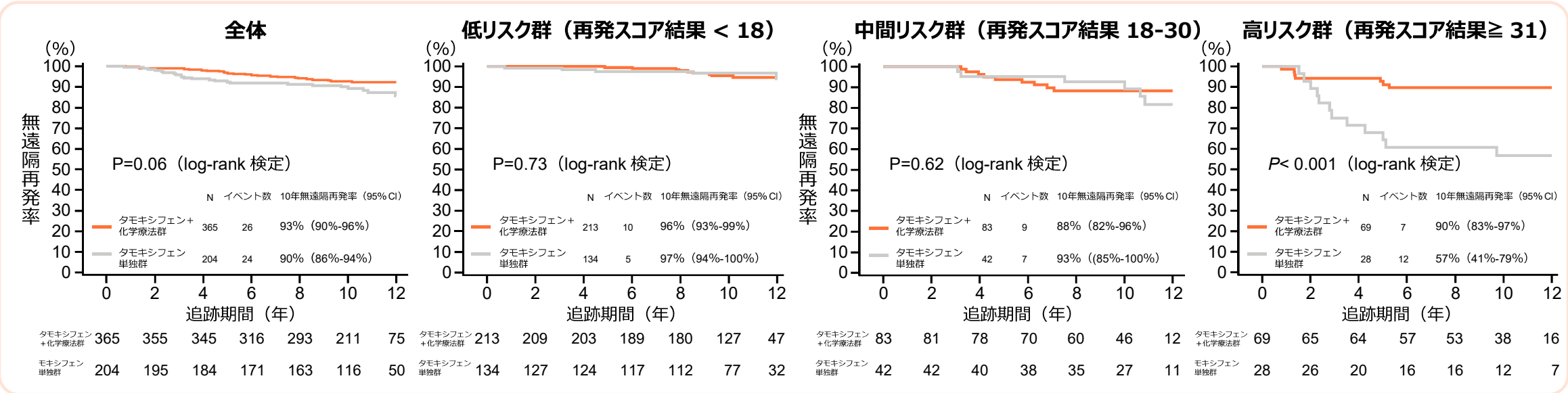
ER, エストロゲン受容体; PR, プロゲステロン受容体

Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42.（承認時評価資料）
【利益相反】本研究はGenomic Health, Inc.の支援により行われた

再発スコア[®]群別 無遠隔再発期間〔探索的再解析〕：
リンパ節転移陰性、ER陽性、HER2陰性*患者（海外データ）

* RT-PCRによるHER2遺伝子発現量が11.5U未満

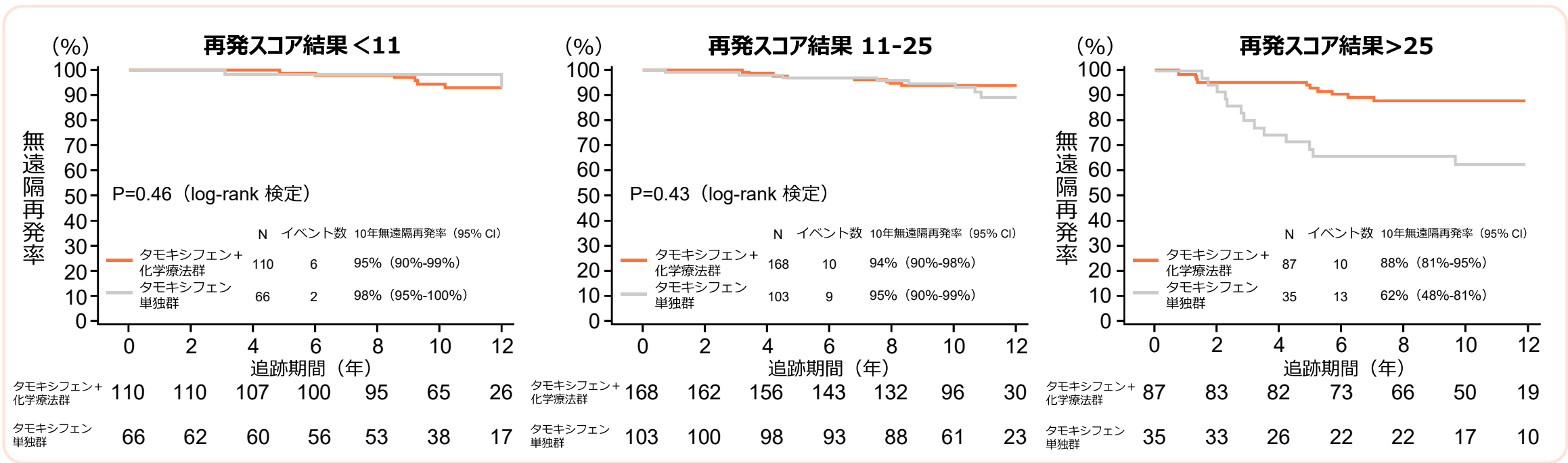
- HER2陽性例を除外した結果、イベント数が減少したため、HER2陰性コホート全体ではタモキシフェンへの化学療法上乗せ効果の統計学的有意差は示されなかったが（ $P=0.06$ 、log-rank検定）、高リスク群（再発スコア結果 ≥ 31 ）では化学療法を上乗せすることにより無遠隔再発期間が有意に改善されることが示された（ハザード比：0.18、95%CI：0.07-0.47、 $P<0.001$ 、log-rank 検定）。
- 高リスク群におけるKaplan-Meier法による10年無遠隔再発率はタモキシフェンに化学療法を上乗せすることで56.7%（95%CI：47.2%-66.2%）から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なかった。



NSABP B-20試験 探索的再解析

〔参考〕再発スコア[®]群別 無遠隔再発率〔探索的再解析〕
（TAILORx試験¹⁾のカットオフによる解析）（海外データ）

- 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た（ハザード比：0.27、95%CI：0.12-0.62、log-rank test $P < 0.001$ ）。
- 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）であった。
- 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なかった。
- 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。



1) 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
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

TAILORx 試験

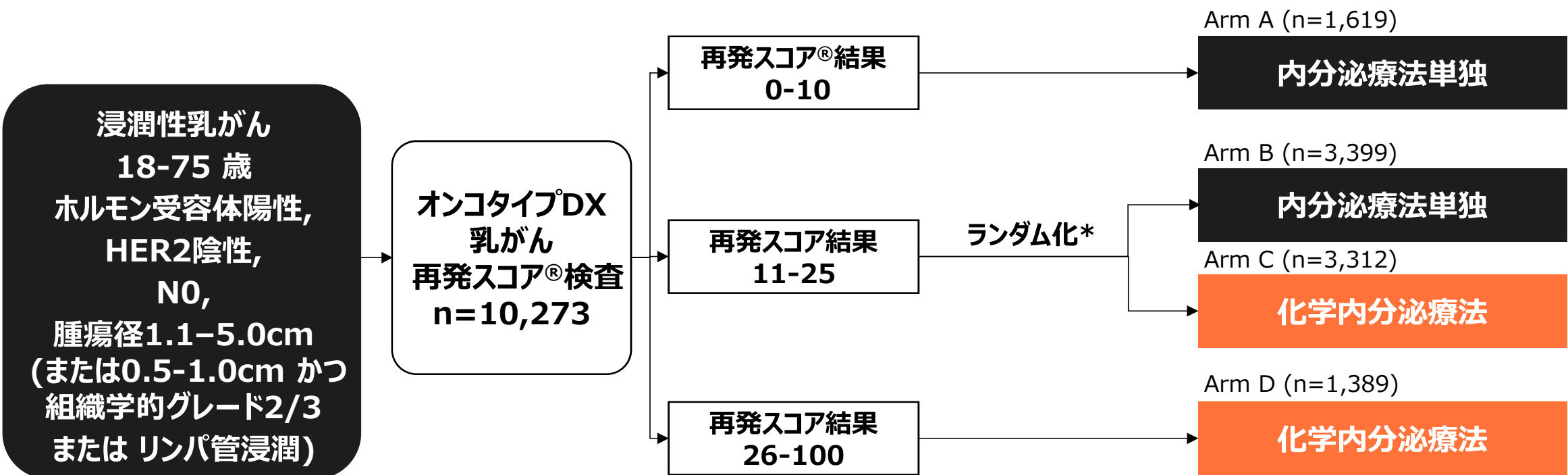
試験概要（海外データ）

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):2345-2405.（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

試験デザイン（海外データ）



- *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 (≤2cm vs. >2cm)
 - 再発スコア結果
11-15, 16-20, 21-25

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

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

登録期間：2006年4月7日-2010年10月6日

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):2345-2405. (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

再発スコア®結果別 患者背景（海外データ）

例数（％）				
	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
投与群	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

	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
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

本試験において用いられた治療の内訳 再発スコア®結果別（海外データ）

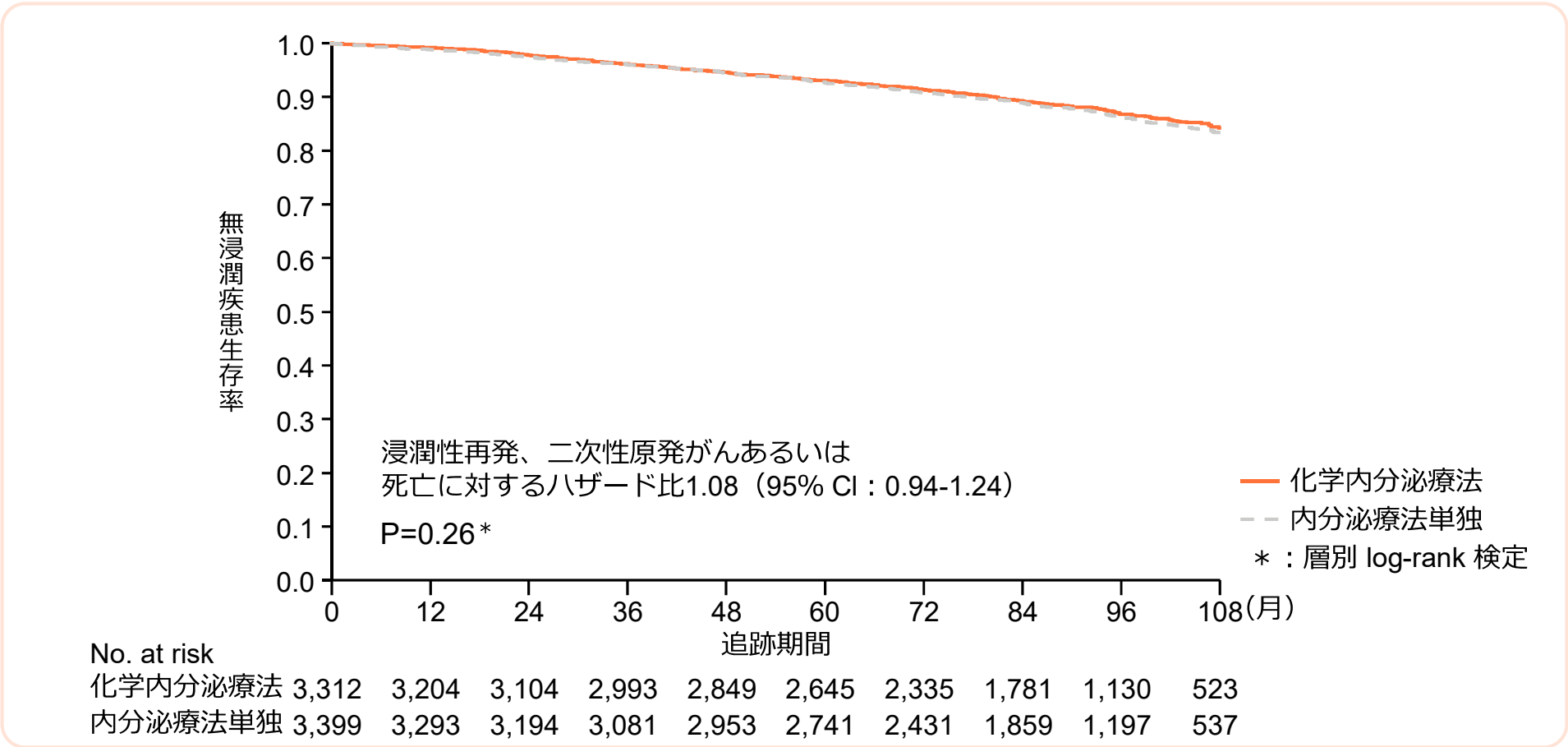
- 閉経前女性への卵巣機能抑制：11~15%

例数（%）

	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
	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
全例	1,619	3,319	3,312	1,389
補助化学療法	(n=8)	(n=185)	(n=2,704)	(n=1,300)
CMF	1 (12%)	12 (6%)	183 (7%)	52 (4%)
タキサンを除くアントラサイクリン	0 (0%)	52 (28%)	774 (29%)	334 (26%)
タキサン+アントラサイクリン	2 (25%)	17 (9%)	181 (7%)	244 (19%)
タキサン+シクロホスファミド	3 (38%)	95 (51%)	1,515 (56%)	589 (45%)
その他	2 (25%)	9 (5%)	51 (2%)	81 (6%)
なし	1,611	3,214	608	89
内分泌療法（閉経前）	(n=478)	(n=1,212)	(n=1,203)	(n=407)
アロマターゼ阻害剤	32 (7%)	53 (4%)	110 (9%)	41 (10%)
卵巣機能抑制	17 (4%)	62 (5%)	33 (3%)	21 (5%)
卵巣機能抑制+アロマターゼ阻害剤	32 (7%)	124 (10%)	94 (8%)	31 (8%)
タモキシフェン	238 (50%)	558 (46%)	461 (38%)	177 (43%)
タモキシフェン+アロマターゼ阻害剤	146 (31%)	394 (33%)	482 (40%)	117 (29%)
その他	1 (0%)	5 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
報告なし	12 (3%)	16 (1%)	21 (2%)	19 (5%)
内分泌療法（閉経後）	(n=1,141)	(n=2,187)	(n=2,109)	(n=982)
アロマターゼ阻害剤	843 (74%)	1,568 (72%)	1,441 (68%)	695 (71%)
タモキシフェン	99 (9%)	170 (8%)	139 (7%)	79 (8%)
タモキシフェン+アロマターゼ阻害剤	180 (16%)	438 (20%)	483 (23%)	176 (18%)
その他	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1 (0%)
報告なし	19 (2%)	11 (1%)	45 (2%)	31 (3%)

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】
（海外データ）

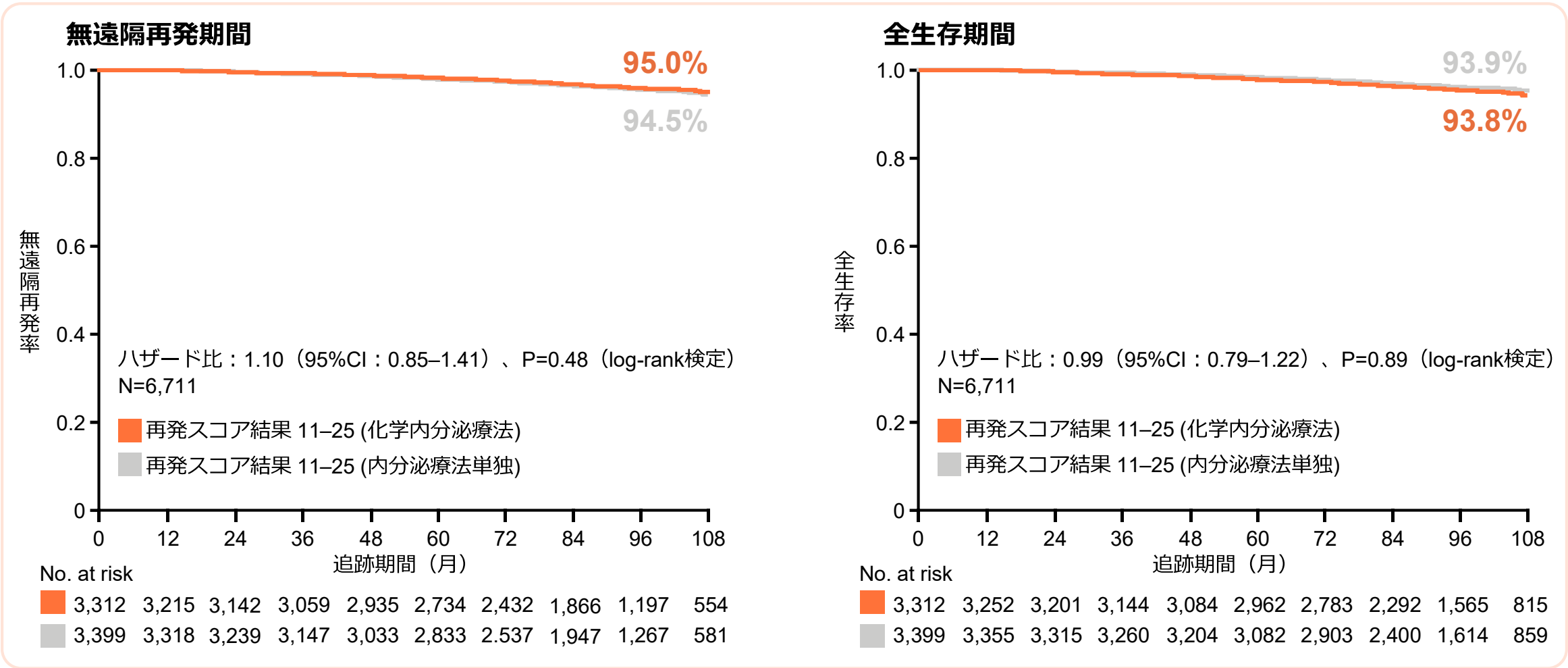
- 再発スコア結果11-25の患者における9年無浸潤疾患生存率は、内分泌療法単独で83.3%、化学内分泌療法で84.3%であり、治療群間に有意差は認められず（P=0.26、層別log-rank検定）、再発スコア結果11-25の患者にとって、内分泌療法単独は化学内分泌療法に対して非劣性であることが明らかになった（ハザード比1.08；95%CI：0.94-1.24）。



Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

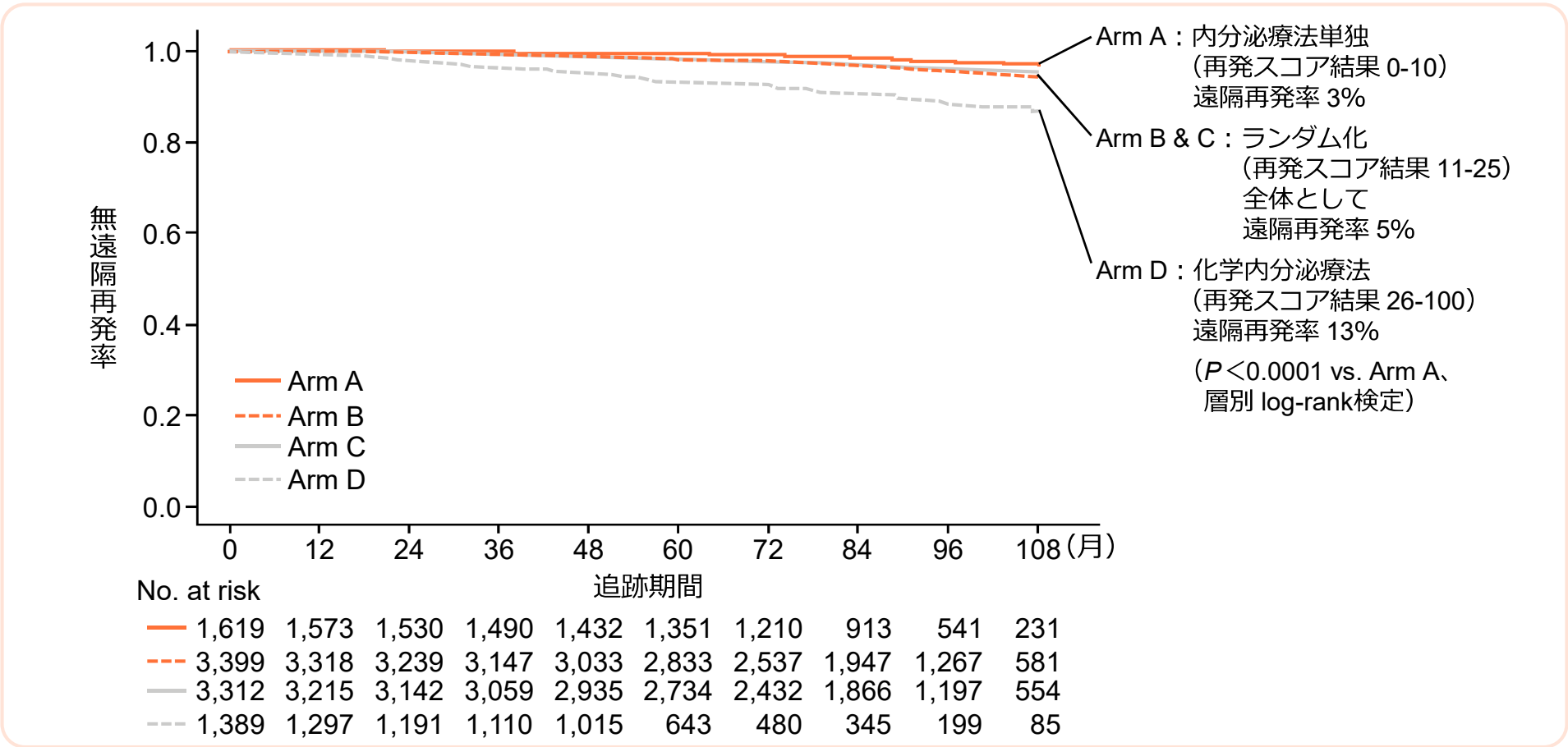
無遠隔再発期間、全生存期間（再発スコア®結果 11-25）【副次評価項目】
（海外データ）

- 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%であった。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】
(海外データ)

- 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%であった。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%であった。

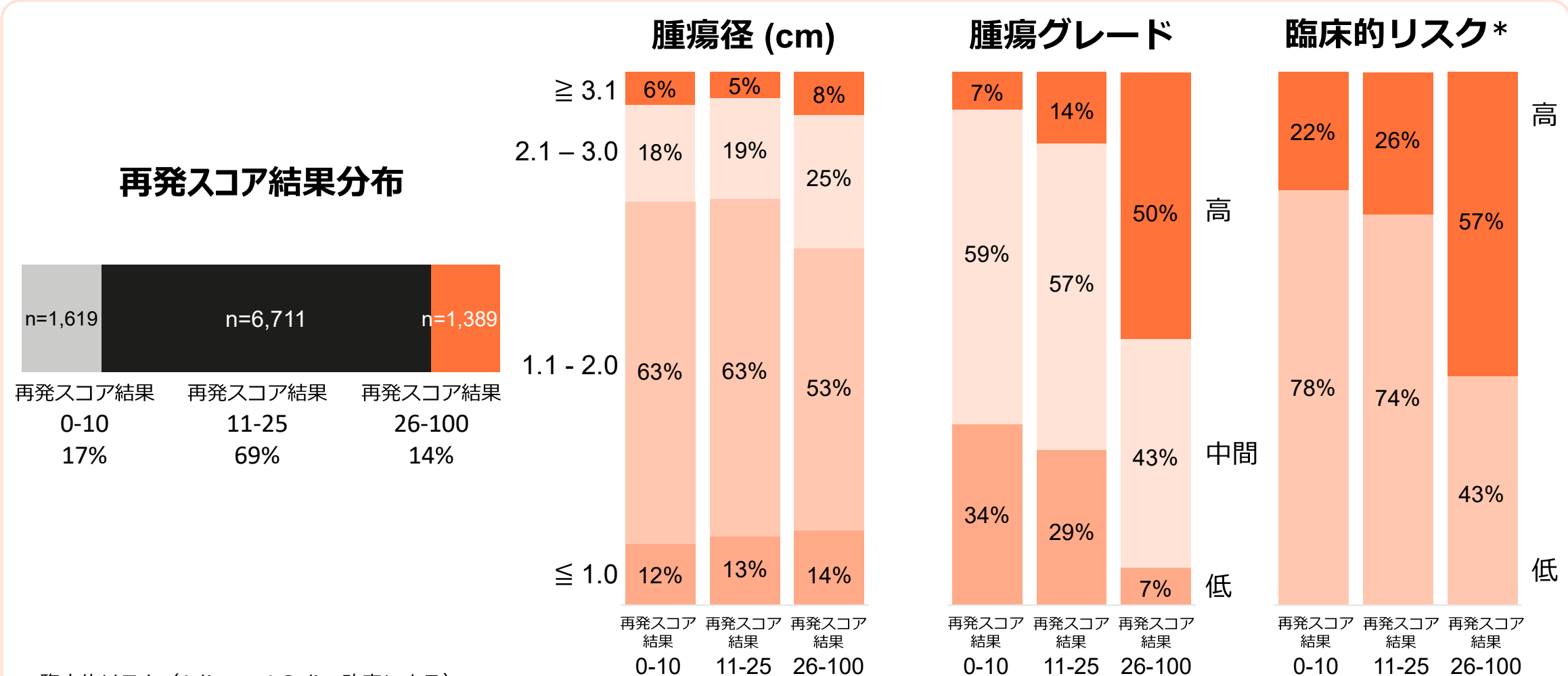


Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

TAILORx 試驗

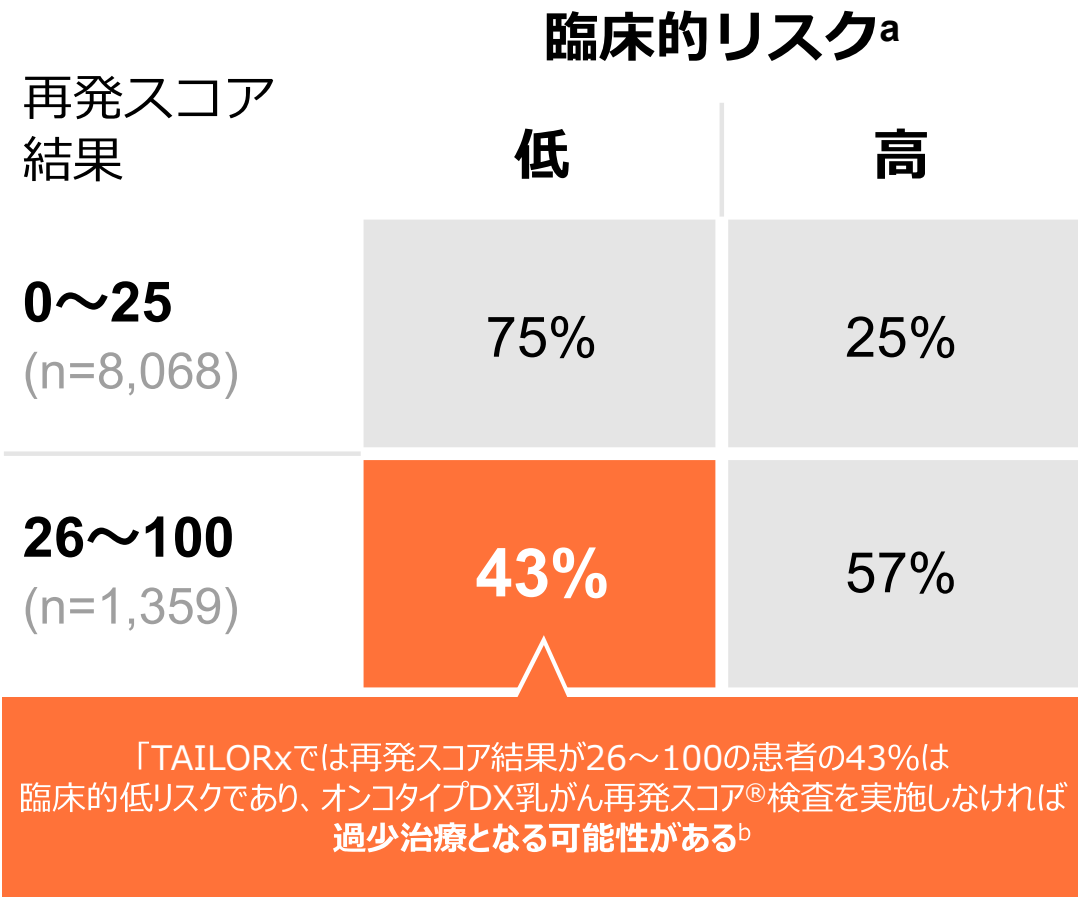
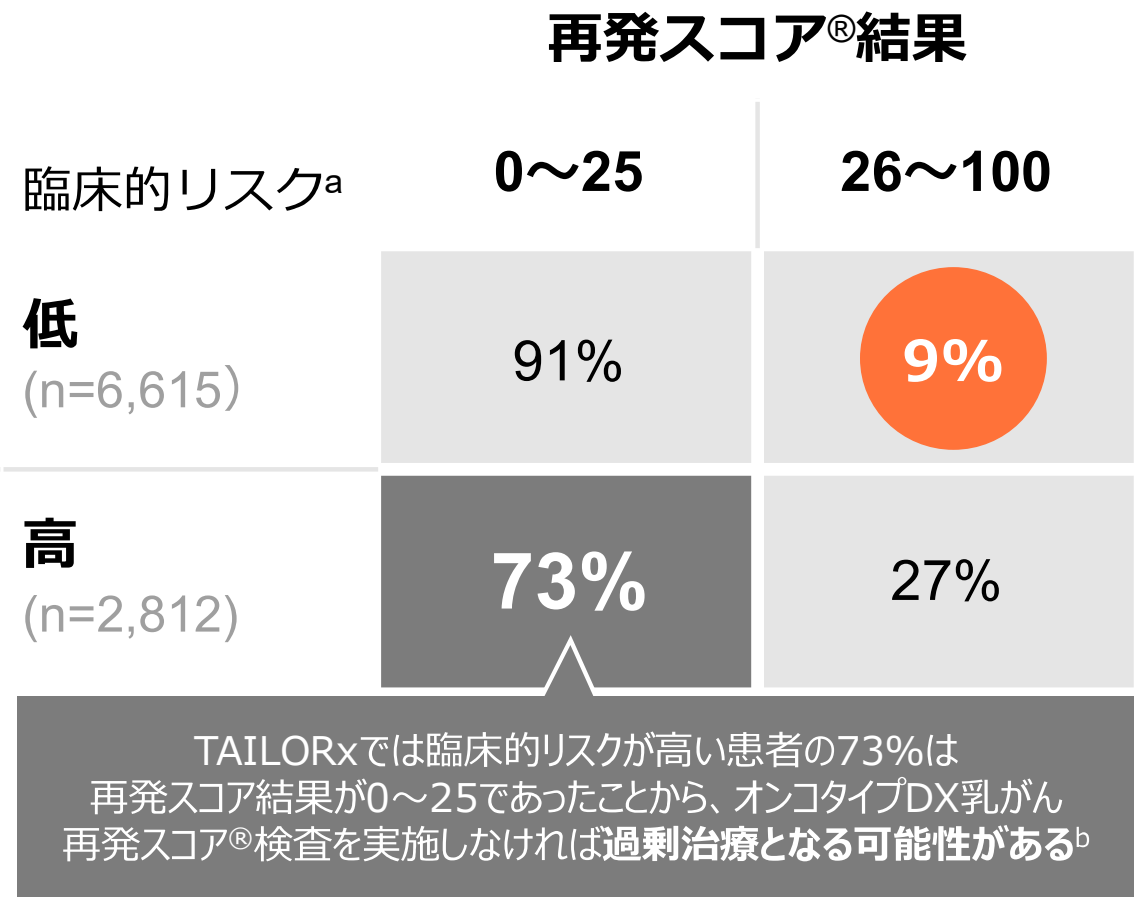
探索的解析結果

再発スコア®群別 臨床病理学的因子の分布（海外データ）



* 臨床的リスク（Adjuvant! Online改変による）
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて
変数（腫瘍径や腫瘍グレード）が不明の患者は解析から除外

臨床的リスクのみを用いて治療決定した場合、過剰または過少治療を招く可能性がある患者をオンコタイプDX乳がん再発スコア[®]検査を用いることで特定することが可能



a臨床的低リスク：腫瘍径≤3cmでGrade1、腫瘍径≤2cmでGrade2、腫瘍径≤1cmでGrade3
臨床的高リスク：その他すべての症例で、悪性度（Grade）と腫瘍径が判明している例
b臨床的リスクが高い場合に術後化学療法が処方されると仮定した場合

臨床的リスクのみを用いて治療決定した場合、過剰または過少治療を招く可能性がある患者をOncotype DX[®]検査を用いることで特定することが可能¹（海外データ）

NO

TAILORx

臨床的低リスク：
腫瘍径≤3cmでGrade1、腫瘍径≤2cmでGrade2、腫瘍径≤1cmでGrade3
臨床的高リスク：
その他すべての症例で、悪性度（Grade）と腫瘍径が判明している例

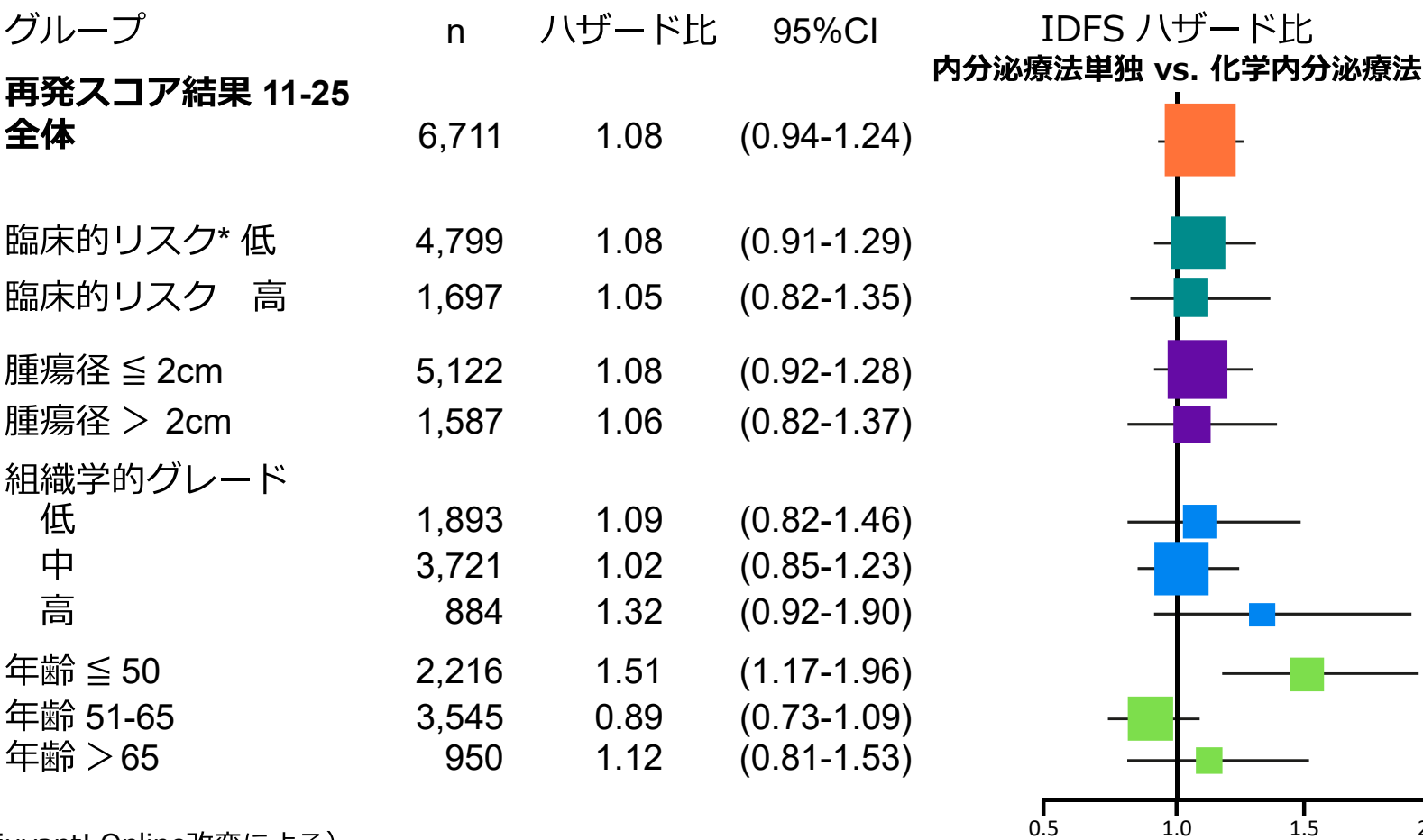
	腫瘍径			
	≤1cm	1.1~2.0cm	2.1~3.0cm	3.1~5.0cm
Grade 1				
Grade 2				
Grade 3				

臨床的リスク ^a	再発スコア [®] 結果	
	0~25	26~100
低 (n=6,615)	91%	9%
高 (n=2,812)	73%	27%

1.Sparano et al.N Engl J Med.2018.

背景因子別 無浸潤疾患生存期間（IDFS）：再発スコア[®]結果11-25
〔サブグループ解析〕（海外データ）

- 臨床病理学的因子は化学療法の上乗せ効果を予測しなかった。
但し、若年者（50歳以下）では化学療法の上乗せ効果がみられた。



* 臨床的リスク（Adjuvant! Online改変による）
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて

臨床病理学的特徴と化学療法上乗せ効果の相関（海外データ）

- 再発スコア®結果 11-25の患者において、化学療法の上乗せ効果を探索的に解析したが、腫瘍径、組織学的グレード、臨床的リスクなどの項目において交互作用は認められなかった。

背景因子		化学療法の効果を予測できるか
腫瘍径	(≤ 2 cm vs. > 2 cm)	不可
組織学的グレード	(1 vs. 2 vs. 3)	不可
臨床的リスク*	(高 vs. 低)	不可

ITT解析集団 N=6,711

* 臨床的リスク（Adjuvant! Online改変による）
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤ 3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤ 2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤ 1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて

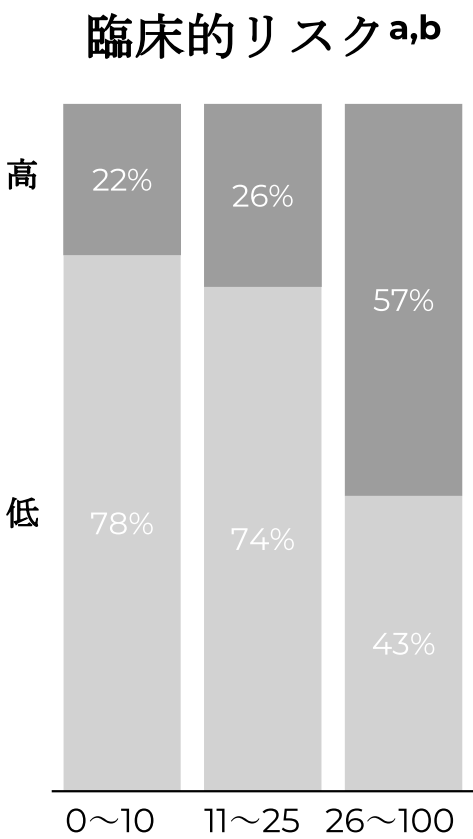
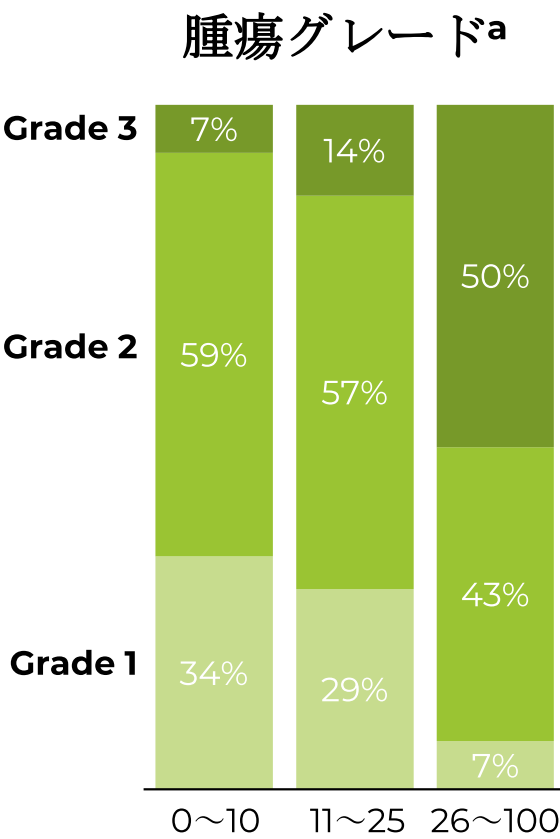
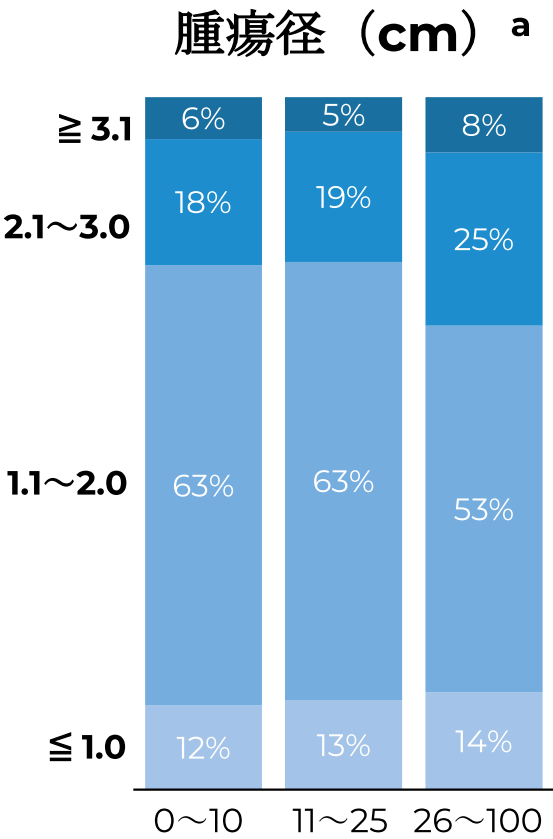


臨床病理学的因子から再発スコア®結果を予測することはできない

(TAILORx試験)

NO TAILORx

N=9,719



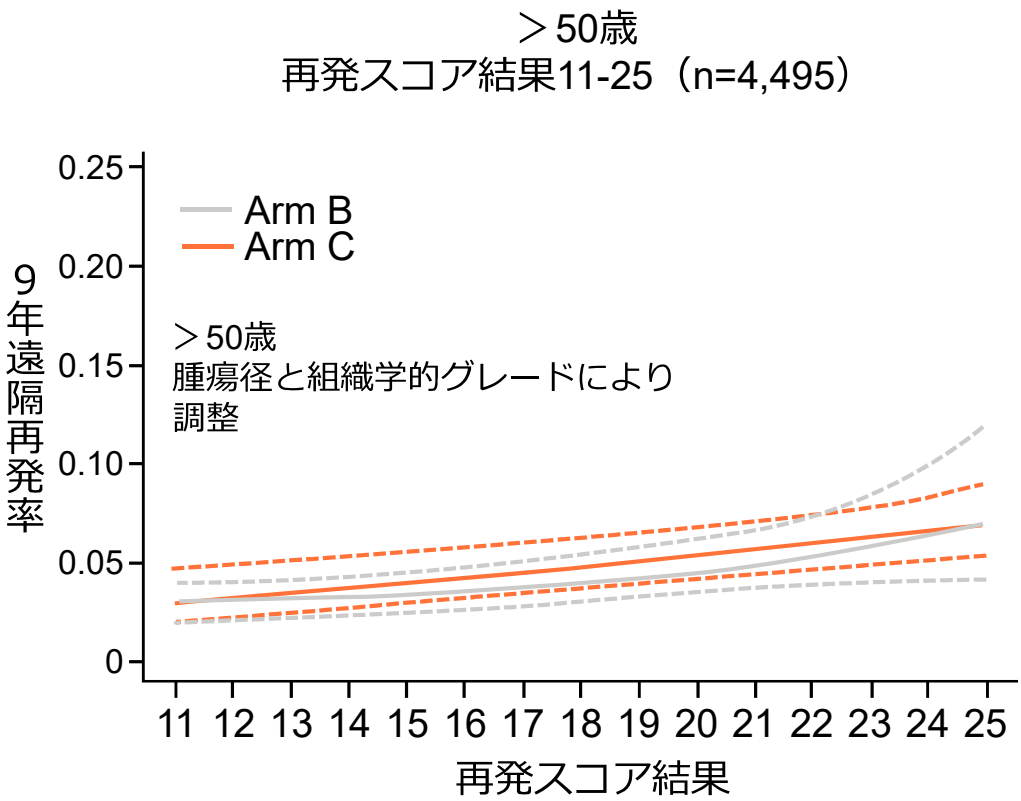
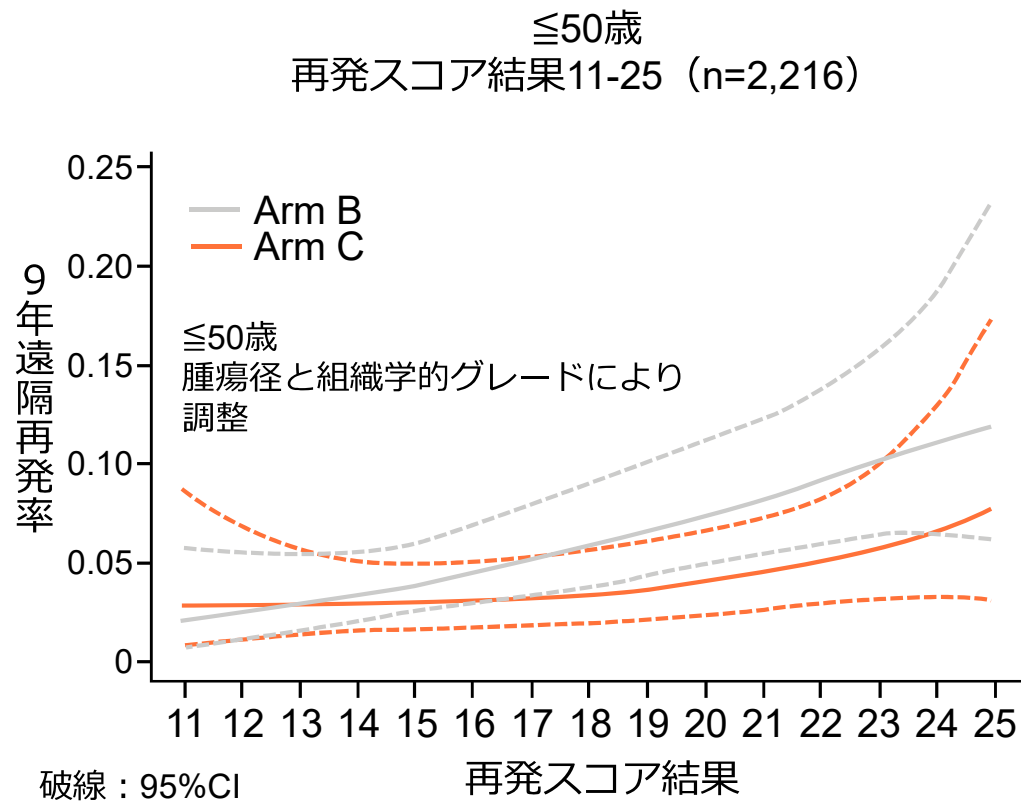
^a 値が不明な患者は解析対象から除外

^b 臨床的低リスク：
腫瘍径≤3cmでGrade1、
腫瘍径≤2cmでGrade2、
腫瘍径≤1cmでGrade3
臨床的高リスク：その他すべての症
例で、悪性度（Grade）と腫瘍径が
判明している例

再発スコア®結果

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〕（海外データ）

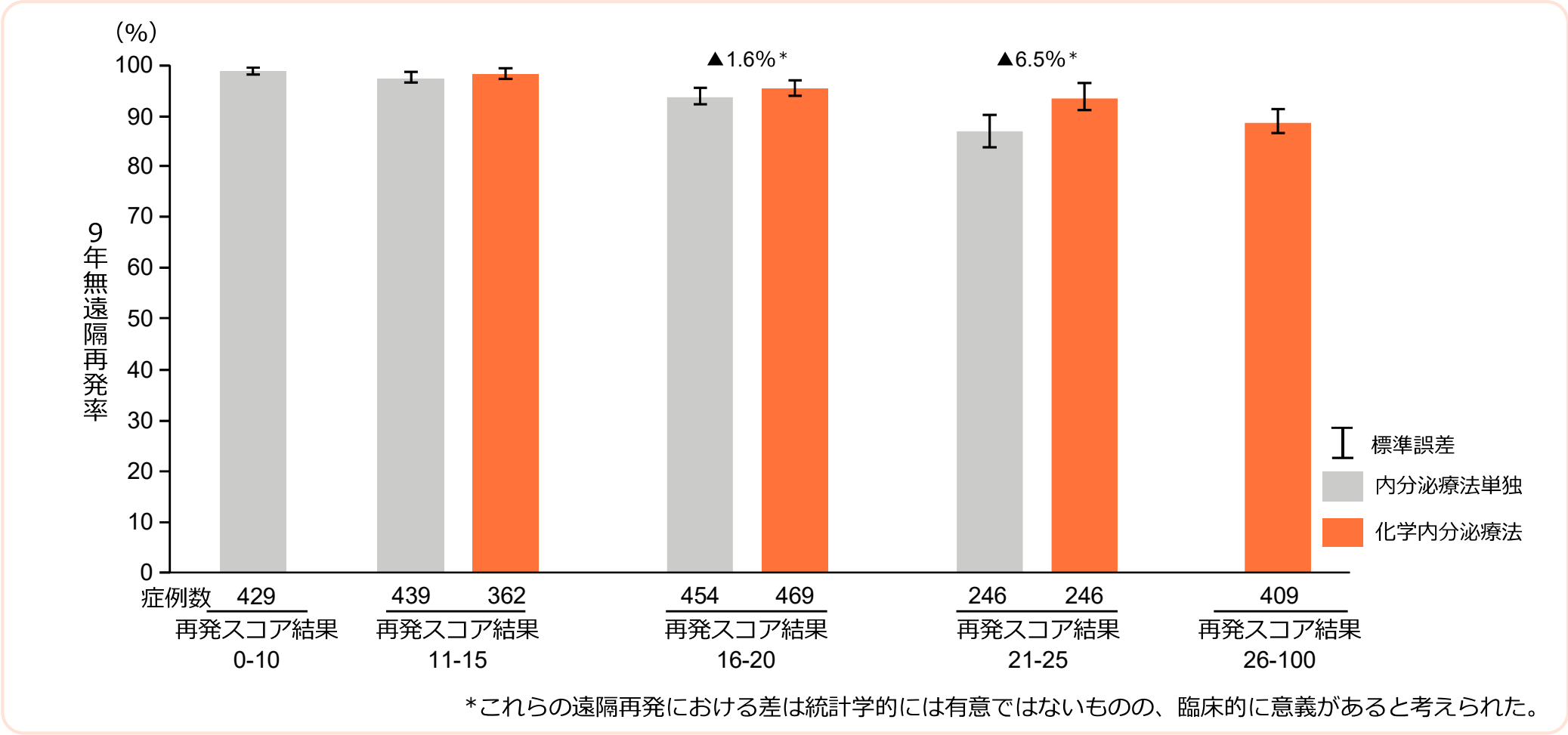
- 50歳以下の患者における化学療法の上乗せ効果は、再発スコア結果の増加と共に増大する傾向を示した。



Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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〕（海外データ）

- 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%遠隔再発が少なかった。



TAILORx サブグループ解析– 50歳以下
再発スコア[®]結果別/治療群別 無浸潤疾患生存期間（IDFS）〔探索的解析〕（海外データ）

評価項目と治療法		5年時点	9年時点
		(%)	
IDFS			
再発スコア結果 ≤10	内分泌療法単独	95.1±1.1	87.4±2.0
再発スコア結果 11–15	内分泌療法単独	95.1±1.1	85.7±2.2
再発スコア結果 11–15	化学内分泌療法	94.3±1.3	89.2±1.9
再発スコア結果 16–20	内分泌療法単独	92.0±1.3	80.6±2.5
再発スコア結果 16–20	化学内分泌療法	94.7±1.1	89.6±1.7
再発スコア結果 21–25	内分泌療法単独	86.3±2.3	79.2±3.3
再発スコア結果 21–25	化学内分泌療法	92.1±1.8	85.5±3.0
再発スコア結果 ≥26	化学内分泌療法	86.4±1.9	80.3±2.9

TAILORx サブグループ解析– 50歳以下
再発スコア®結果別/治療群別 無遠隔再発率〔探索的解析〕（海外データ）

評価項目と治療法		5年時点	9年時点
		(%)	
無遠隔再発率			
再発スコア結果 ≤10	内分泌療法単独	99.7±0.3	98.5±0.8
再発スコア結果 11–15	内分泌療法単独	98.8±0.6	97.2±1.0
再発スコア結果 11–15	化学内分泌療法	98.5±0.7	98.0±0.8
再発スコア結果 16–20	内分泌療法単独	98.1±0.7	93.6±1.4
再発スコア結果 16–20	化学内分泌療法	98.9±0.5	95.2±1.3
再発スコア結果 21–25	内分泌療法単独	93.2±1.7	86.9±2.9
再発スコア結果 21–25	化学内分泌療法	96.4±1.2	93.4±2.3
再発スコア結果 ≥26	化学内分泌療法	91.1±1.6	88.7±2.1

TAILORx サブグループ解析– 50歳以下
再発スコア®結果別/治療群別 無再発率〔探索的解析〕（海外データ）

評価項目と治療法	5年時点	9年時点
	(%)	
遠隔または局所・領域の無再発率		
再発スコア結果 ≤10 内分泌療法単独	98.4±0.6	95.4±1.3
再発スコア結果 11–15 内分泌療法単独	97.5±0.8	93.3±1.6
再発スコア結果 11–15 化学内分泌療法	97.2±0.9	94.4±1.5
再発スコア結果 16–20 内分泌療法単独	95.7±1.0	89.6±1.9
再発スコア結果 16–20 化学内分泌療法	97.2±0.8	93.0±1.5
再発スコア結果 21–25 内分泌療法単独	89.8±2.0	82.0±3.2
再発スコア結果 21–25 化学内分泌療法	94.2±1.6	90.7±2.5
再発スコア結果 ≥26 化学内分泌療法	88.6±1.8	86.1±2.2

TAILORx サブグループ解析– 50歳以下
再発スコア®結果別/治療群別 全生存率〔探索的解析〕（海外データ）

評価項目と治療法		5年時点	9年時点
		(%)	
全生存率			
再発スコア結果 ≤10	内分泌療法単独	100.0	98.6±0.9
再発スコア結果 11–15	内分泌療法単独	99.3±0.4	96.8±1.0
再発スコア結果 11–15	化学内分泌療法	98.9±0.6	97.5±0.9
再発スコア結果 16–20	内分泌療法単独	98.6±0.6	95.8±1.2
再発スコア結果 16–20	化学内分泌療法	99.8±0.2	96.1±1.2
再発スコア結果 21–25	内分泌療法単独	98.2±0.9	92.7±2.0
再発スコア結果 21–25	化学内分泌療法	98.3±0.8	93.9±1.9
再発スコア結果 ≥26	化学内分泌療法	95.6±1.1	92.4±1.9

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）

リンパ節転移陰性

臨床試験	NSABP-B20 ^{1,2)}	TAILORx ^{3,4)}			NSABP-B20 ^{1,2)}
	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る。
- 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-B20試験の結果に基づいている。
- 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る。

1) Paik S, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3726-3734.（承認時評価資料）
2) Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018;4:37-42.（承認時評価資料）
3) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018;379:111-121.（承認時評価資料）
4) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019;380:2395-2405.（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
【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

TAILORx 試験

追加解析結果

TAILORx追加解析 — New England Journal of Medicine 2019¹⁾ 掲載

- あらかじめ予定された追加のサブセット解析¹⁾
：TAILORx試験の最初の解析結果²⁾を裏付け
- 主解析の結果は不変
：再発スコア[®]結果のみが効果予測因子として
化学療法の上乗せ効果を予測
- 臨床的リスクは予後予測因子であるが、
化学療法効果は予測しない
：臨床リスクのみを用いて治療決定した場合、
過剰および過少治療を招く
(それぞれ73% および 43%) ²⁾

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, P.M. Ravdin, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, M.M. Keane, H.L.G. Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

ABSTRACT

BACKGROUND
The use of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer may be guided by clinicopathological factors and a score based on a 21-gene assay to determine the risk of recurrence. Whether the level of clinical risk of breast cancer recurrence adds prognostic information to the recurrence score is not known.

METHODS
We performed a prospective trial involving 9427 women with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, axillary node-negative breast cancer, in whom an assay of 21 genes had been performed, and we classified the clinical risk of recurrence of breast cancer as low or high on the basis of the tumor size and histologic grade. The effect of clinical risk was evaluated by calculating hazard ratios for distant recurrence with the use of Cox proportional-hazards models. The initial endocrine therapy was tamoxifen alone in the majority of the premenopausal women who were 50 years of age or younger.

RESULTS
The level of clinical risk was prognostic of distant recurrence in women with an intermediate 21-gene recurrence score of 11 to 25 (on a scale of 0 to 100, with higher scores indicating a worse prognosis or a greater potential benefit from chemotherapy) who were randomly assigned to endocrine therapy (hazard ratio for the comparison of high vs. low clinical risk, 2.73; 95% confidence interval [CI], 1.93 to 3.87) or to chemotherapy plus endocrine (chemoendocrine) therapy (hazard ratio, 2.41; 95% CI, 1.66 to 3.48) and in women with a high recurrence score (a score of 26 to 100), all of whom were assigned to chemoendocrine therapy (hazard ratio, 3.17; 95% CI, 1.94 to 5.19). Among women who were 50 years of age or younger who had received endocrine therapy alone, the estimated (±SE) rate of distant recurrence at 9 years was less than 5% (≤1.8±0.9%) with a low recurrence score (a score of 0 to 10), irrespective of clinical risk, and 4.7±1.0% with an intermediate recurrence score and low clinical risk. In this age group, the estimated distant recurrence at 9 years exceeded 10% among women with a high clinical risk and an intermediate recurrence score who received endocrine therapy alone (12.3±2.4%) and among those with a high recurrence score who received chemoendocrine therapy (15.2±3.3%).

CONCLUSIONS
Clinical-risk stratification provided prognostic information that, when added to the 21-gene recurrence score, could be used to identify premenopausal women who could benefit from more effective therapy. (Funded by the National Cancer Institute and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00510180.)

N ENGL J MED NEJM.ORG

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org by Elodie FRANCISCO on June 4, 2019. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Sparano at Montefiore Medical Center, 1605 Eastchester Rd., Bronx, NY 10461, or at jsparano@montefiore.org.

This article was published on June 3, 2019, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1904819

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

1

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

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

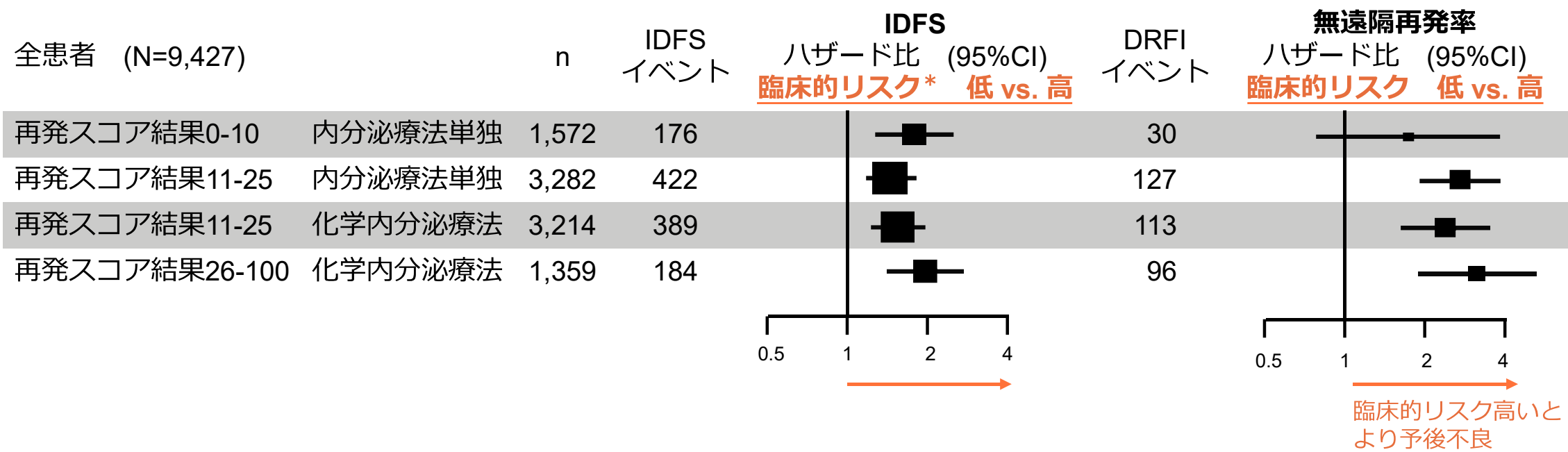
【利益相反】本研究はGenomic Health, Inc.の支援により行われた

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

予後に対する臨床的リスクの影響〔探索的解析〕（海外データ）

- 臨床的リスクは予後予測因子である。

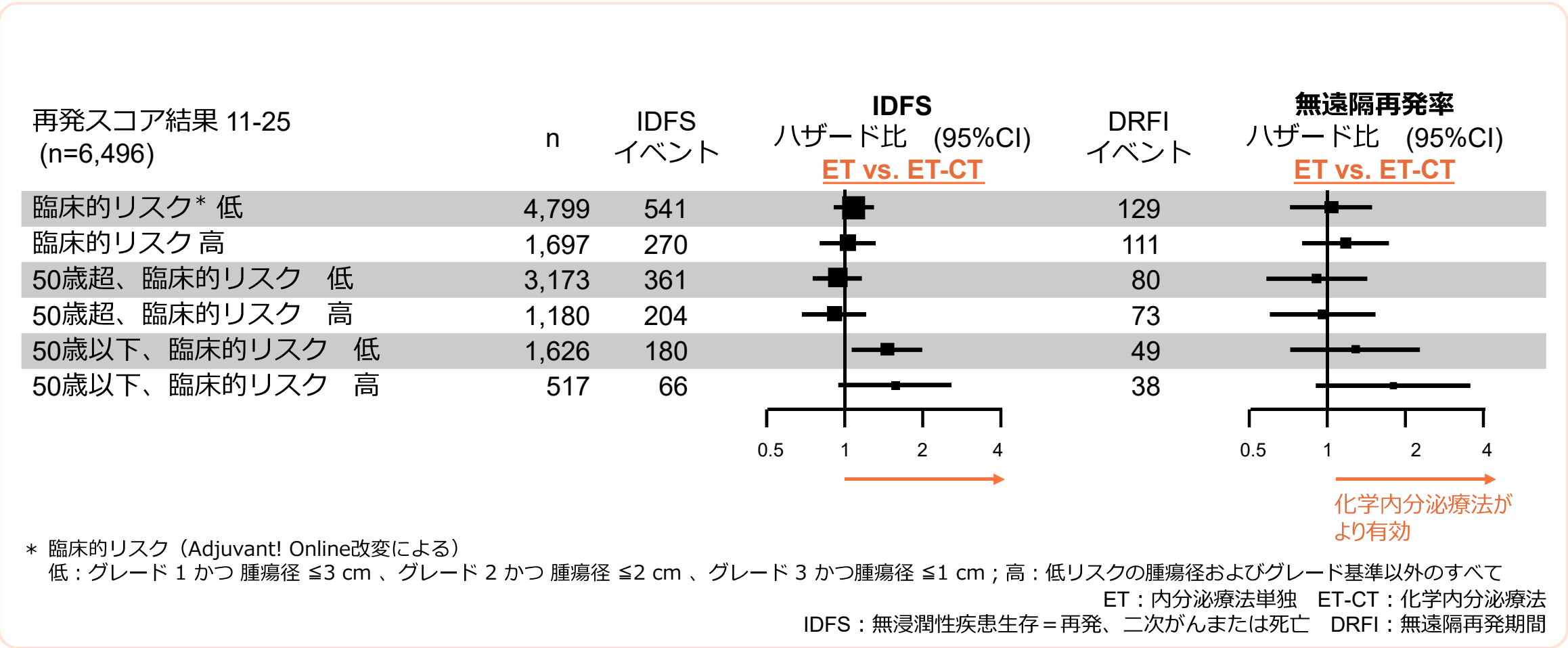
臨床的リスクの予後予測能は、再発スコア®群とは独立



* 臨床的リスク（Adjuvant! Online改変による）
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて
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

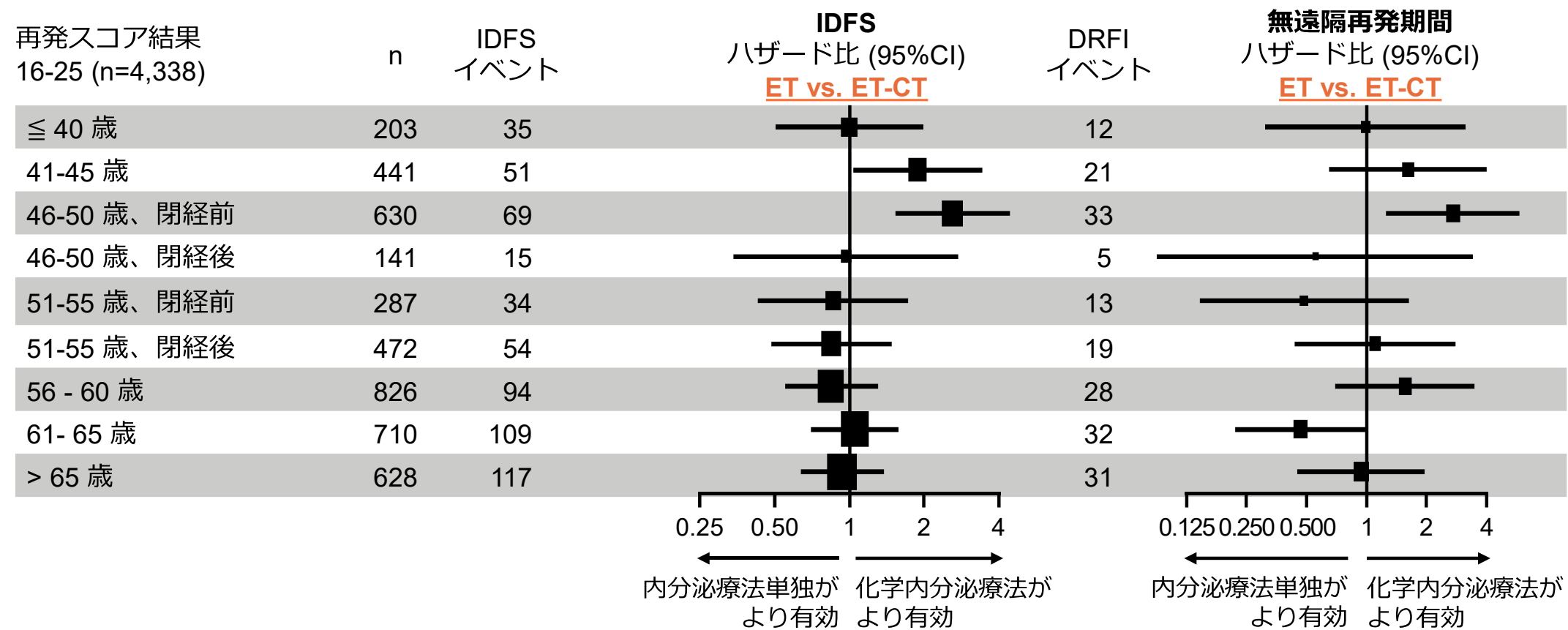
化学療法の効果予測に及ぼす臨床的リスクの影響：再発スコア®結果11-25
〔探索的解析〕（海外データ）

- 臨床的リスクは化学療法効果を予測しない。



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〕（海外データ）

- 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なかった。



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

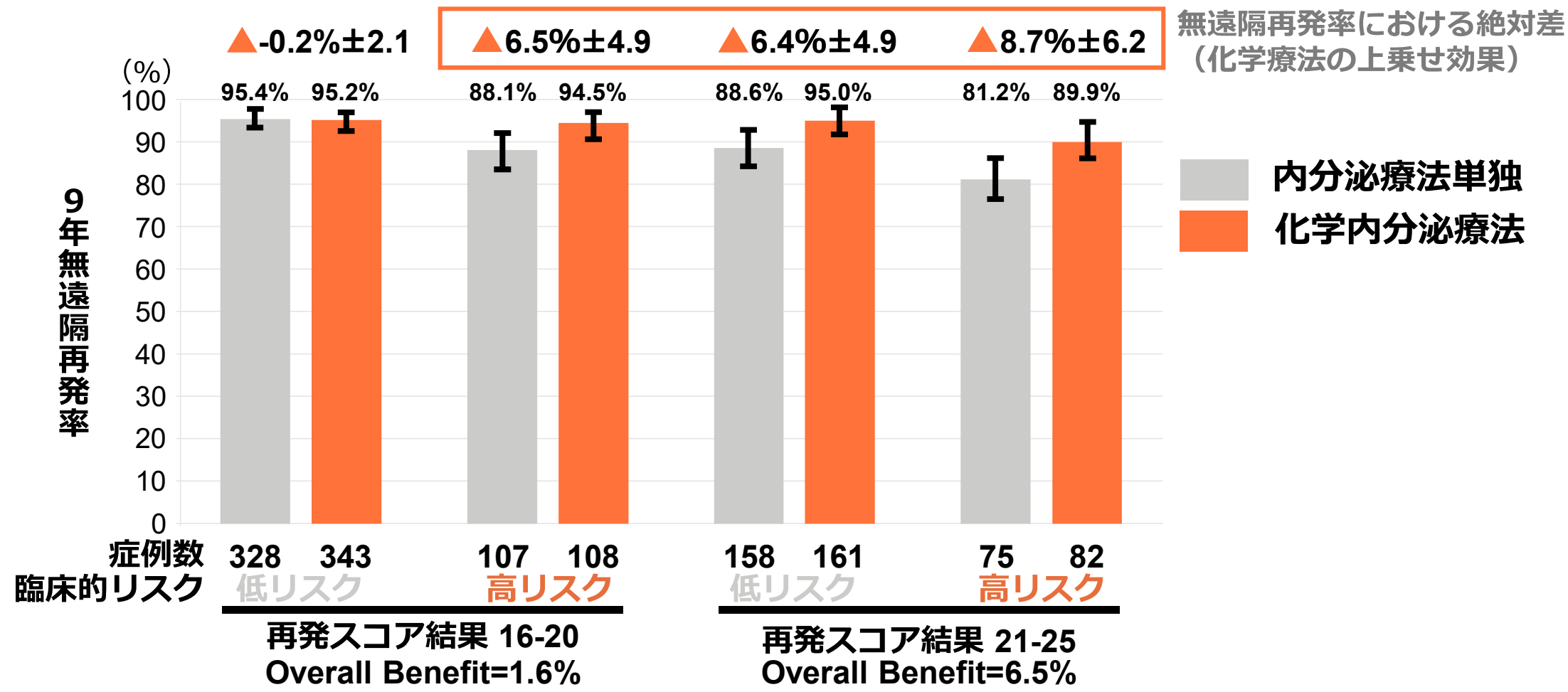
50歳以下における化学療法の上乗せ効果〔探索的解析〕（海外データ）

50歳以下		化学療法の上乗せ効果（遠隔再発率）	
TAILORx 探索的解析 年齢別 ¹⁾		再発スコア [®] 結果 16–20	再発スコア結果 21–25
	臨床的リスクを問わず (n=1362)	約1.6%	約6.5%
TAILORx 探索的解析 年齢および臨床的リスク別 ²⁾		再発スコア結果 16–20	再発スコア結果 21–25
	臨床的リスク 低 (n=990)	-0.2% ±2.1 全症例のうち7%の患者	6.4% ±4.9 全症例のうち3%の患者
	臨床的リスク 高 (n=372)	6.5% ±4.9 全症例のうち2%の患者	8.7% ±6.2 全症例のうち2%の患者

臨床的リスク（Adjuvant! Online[®]改変による）
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて

1) 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
2) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019;380(25):2345-2405.（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

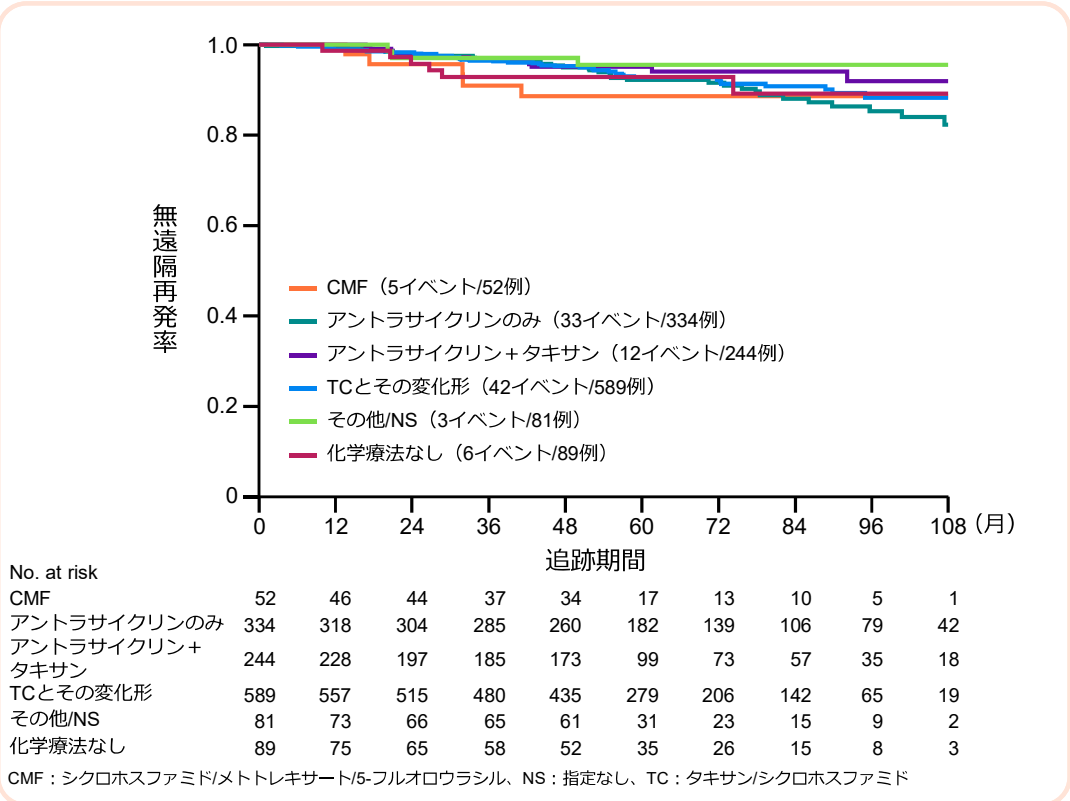
50歳以下、再発スコア[®]結果16-20、21-25
臨床的リスク別 9年無遠隔再発率〔探索的解析〕



* 臨床的リスク (Adjuvant! Online改変による)
低：グレード 1 かつ 腫瘍径 ≤3 cm、グレード 2 かつ 腫瘍径 ≤2 cm、グレード 3 かつ腫瘍径 ≤1 cm；高：低リスクの腫瘍径およびグレード基準以外のすべて

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〕（海外データ）

- 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%）の範囲であった。



レジメン	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

TAILORx試験 まとめ

- 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で、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った。
- 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%であった。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%であった。
- 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%に見られたスコアの範囲）には、化学療法が一定程度の利益をもたらすことが示された。
- 本試験では、化学療法によって誘発され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、いまだ不明である。
- 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%にもおよぶ患者において、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た。

TAILORx 試験

追加解析結果



TAILORx 2022: 最新解析の根拠

ER陽性、HER2陰性乳がんの再発リスクの長期持続性

- 診断後5年超の「晩期再発」が再発の約50%を占める
- TAILORx試験の追跡調査期間は、最長20年

最新解析により、「晩期再発」リスクに関するより多くの情報を提供

- ランダム化群（再発スコア®結果11~25）の追跡期間中央値：11.0年（主解析では7.5年）
- 最新解析によりすべての群で主解析に比べてイベントが増加



評価項目	定義	元の RS 11~25	現在の RS 11~25	元の 全群	現在の 全群
IDFS	すべての再発 + 二次原発 + 死亡	836	1295	1210	1819
DRFI	遠隔再発	250	375	384	561
RFI	遠隔 + 局所領域再発	367	528	543	764
OS	死亡	343	660	499	910

IDFS: 無浸潤疾患生存期間
DRFI: 遠隔無再発期間
RS: 再発スコア®結果

RFI: 無再発期間
OS: 全生存期間



再発スコア®結果11~25群における5年及び12年イベント発生率

遠隔再発は12年で約7%

- ET、CETの両群で同様

晩期再発が早期再発を上回った

- RFIとDRFIは5年後と12年後で同様

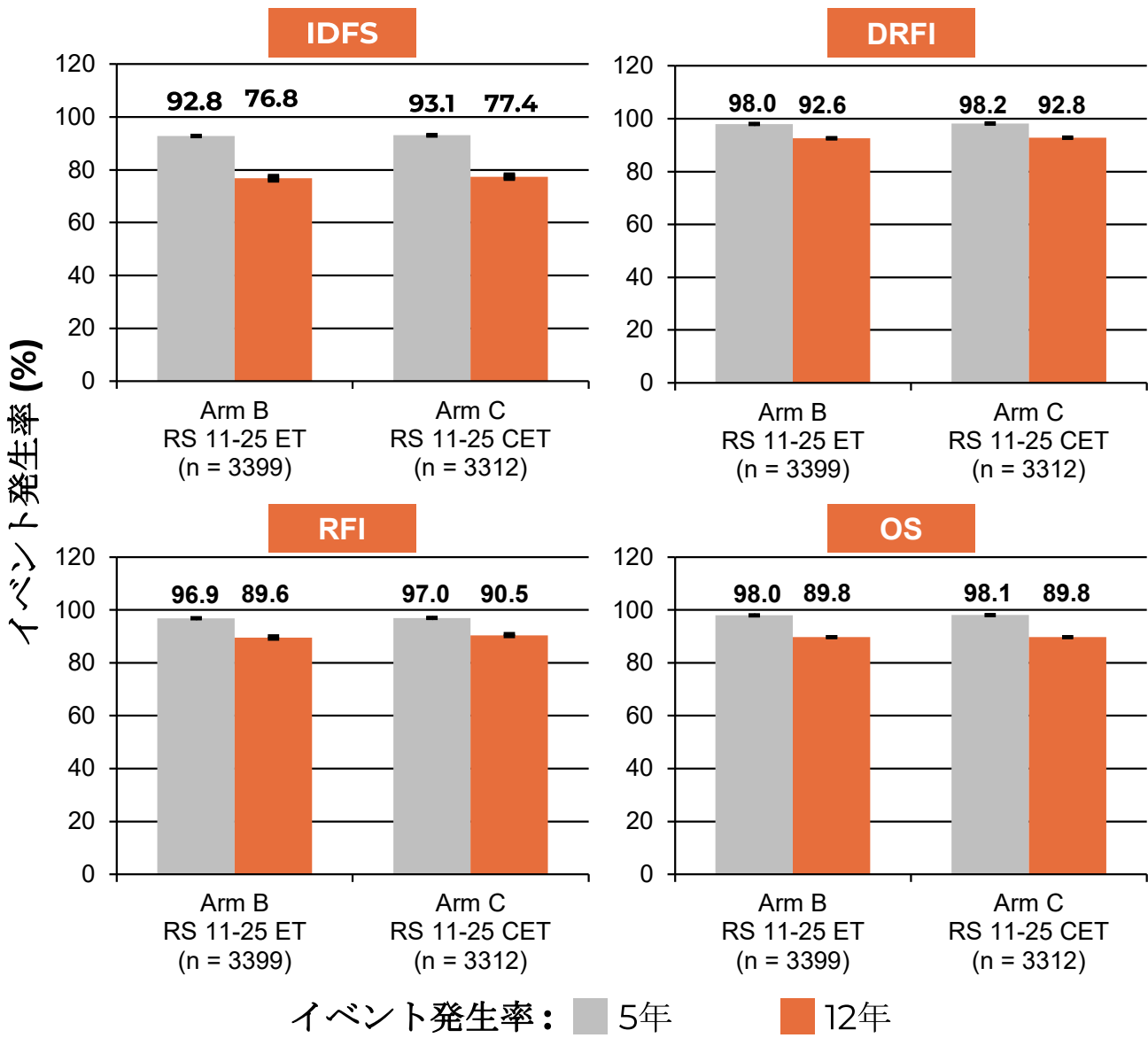
非再発イベントは年1%程度

- IDFSとRFIの差として算出

ほとんどの死亡例は5年後以降に発生

- OSはETとCETの両群で同程度

CET：化学内分泌療法、DRFI：無遠隔再発期間、ET：内分泌療法、
IDFS：無浸潤疾患生存期間、OS：全生存期間、RFI：無再発期間

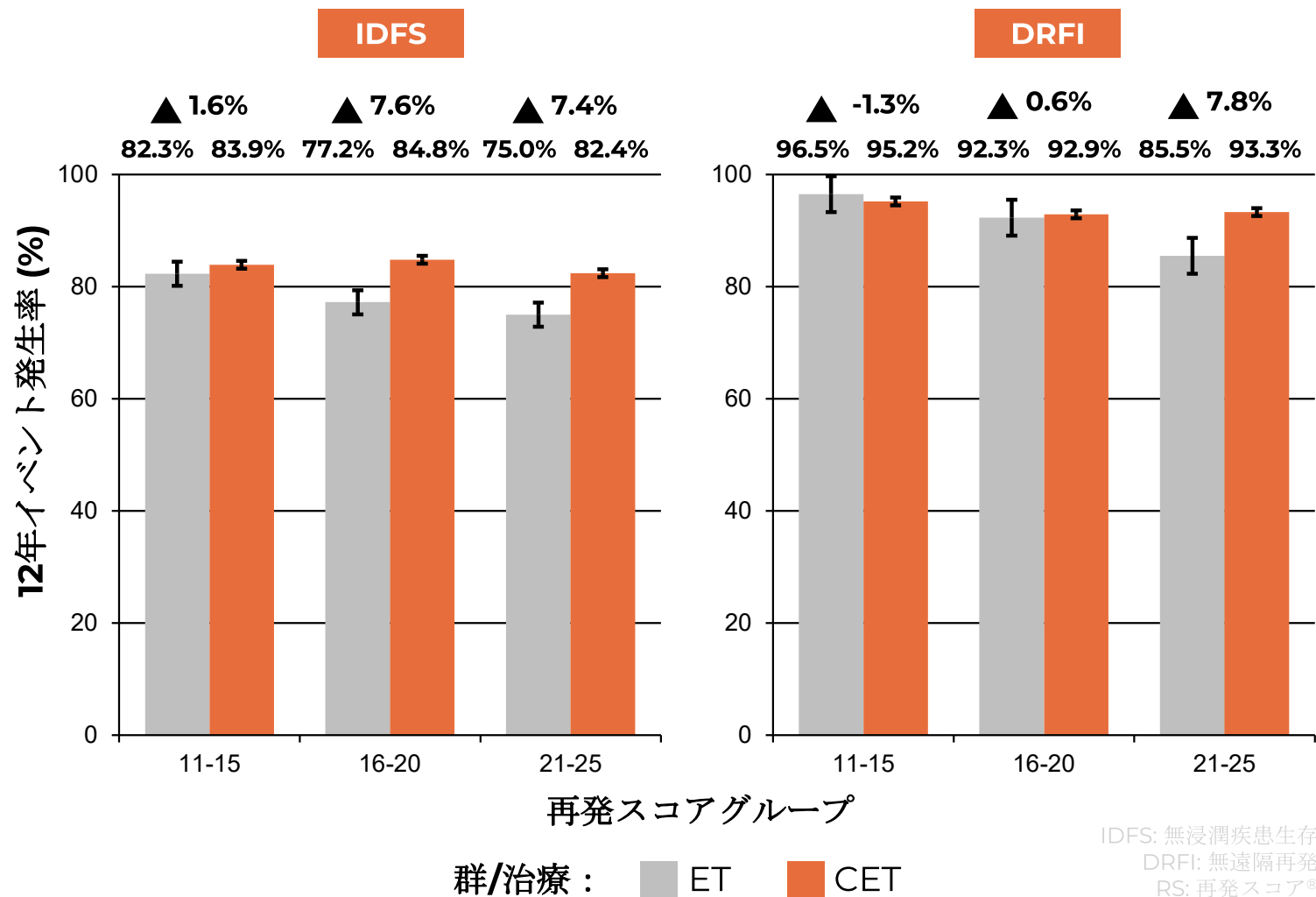




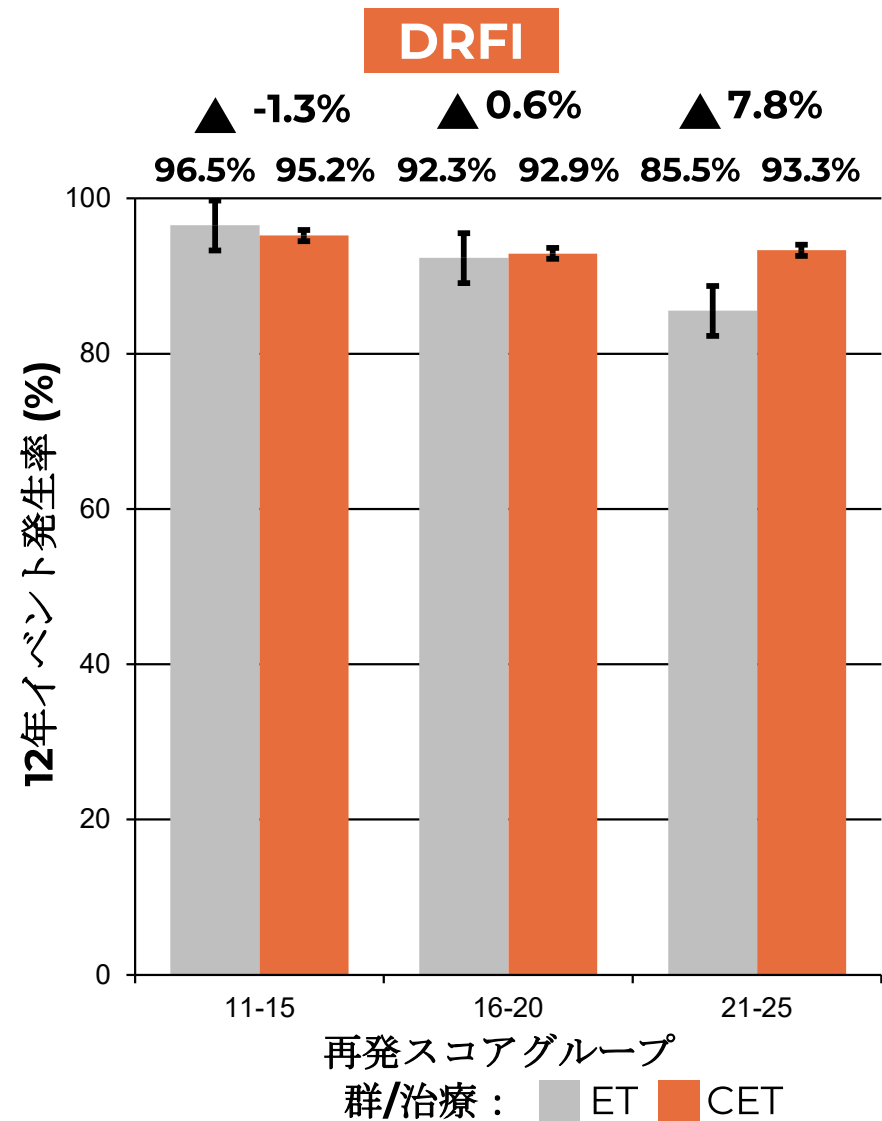
50歳以下の患者では、再発スコア[®]結果が上昇するほど化学療法の効果が増加する

再発スコア結果別ETとCETの比較

- 再発スコア結果11～15 :
CTの効果なし
- 再発スコア結果16～20 :
CTの効果は境界的
- 再発スコア結果21～25 :
実質的なCTの効果



年齢、再発スコア®結果、臨床リスクが化学療法の効果に及ぼす影響



50歳以下でRS16～25の患者における12年DRFI率

	臨床リスクで層別化しない化学療法の上乗せ効果の推定値	臨床リスク	例数	臨床リスクで層別化した化学療法の上乗せ効果の推定値
RS 16～20 (N=886)	$\Delta +0.6\%$ ($\pm SE 2.1\%$)	低	671 (76%)	$\Delta -0.5\%$ ($\pm SE 2.2\%$)
		高	215 (24%)	$\Delta +3.1\%$ ($\pm SE 5.4\%$)
RS 21～25 (N=476)	$\Delta +7.8\%$ ($\pm SE 3.4\%$)	低	319 (67%)	$\Delta +5.9\%$ ($\pm SE 3.4\%$)
		高	157 (33%)	$\Delta +11.7\%$ ($\pm SE 7.2\%$)

臨床的低リスク：腫瘍径≤3cmでGrade1、腫瘍径≤2cmでGrade2、腫瘍径≤1cmでGrade3
臨床的高リスク：その他すべての症例で、悪性度（Grade）と腫瘍径が判明している例

DRFI: 無遠隔再発期間
RS: 再発スコア結果
ET: 内分泌療法
CET: 化学内分泌療法