

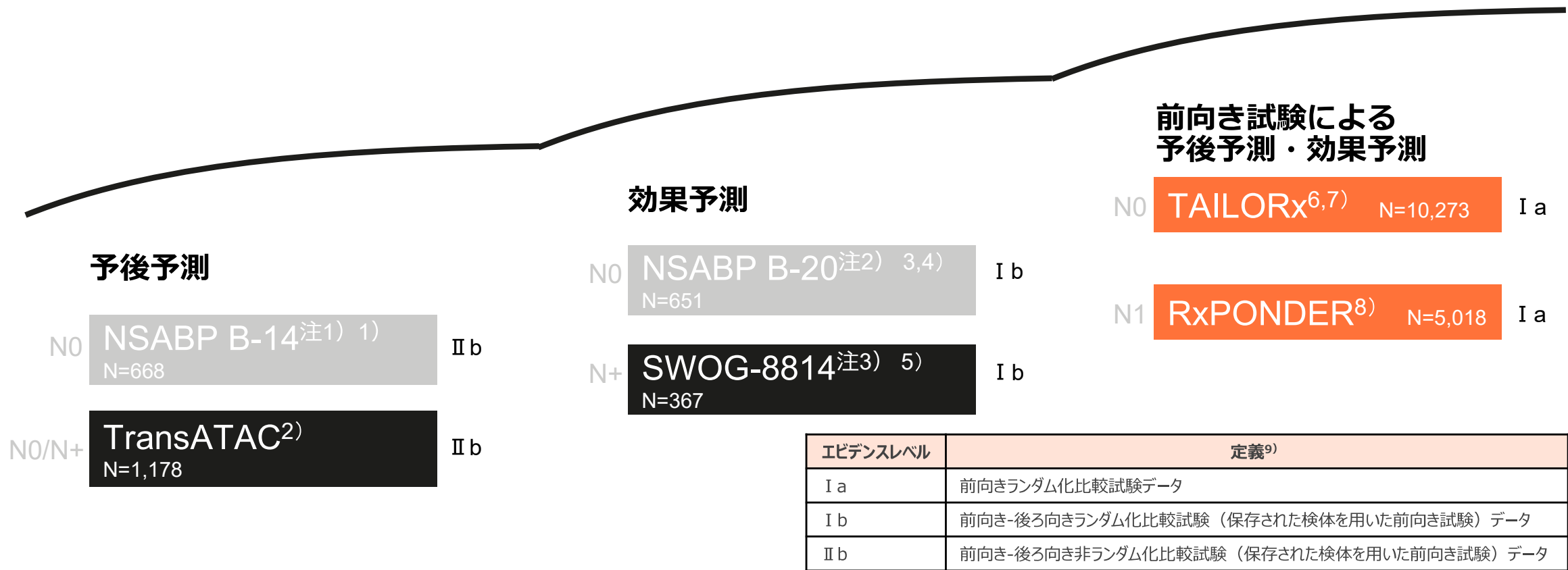
オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラム エビデンスの概要 ④ Node Positive

リンパ節転移陽性を対象としたエビデンス



N1

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

TransATAC 試験

試験概要（海外データ）

- 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®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
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。

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

閉経後、HR陽性
n=1,231 (N0:n=872、N1-3個：n=243、N4個以上：n=63、不明：n=53)

タモキシフェン → アナストロゾール群

(→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:

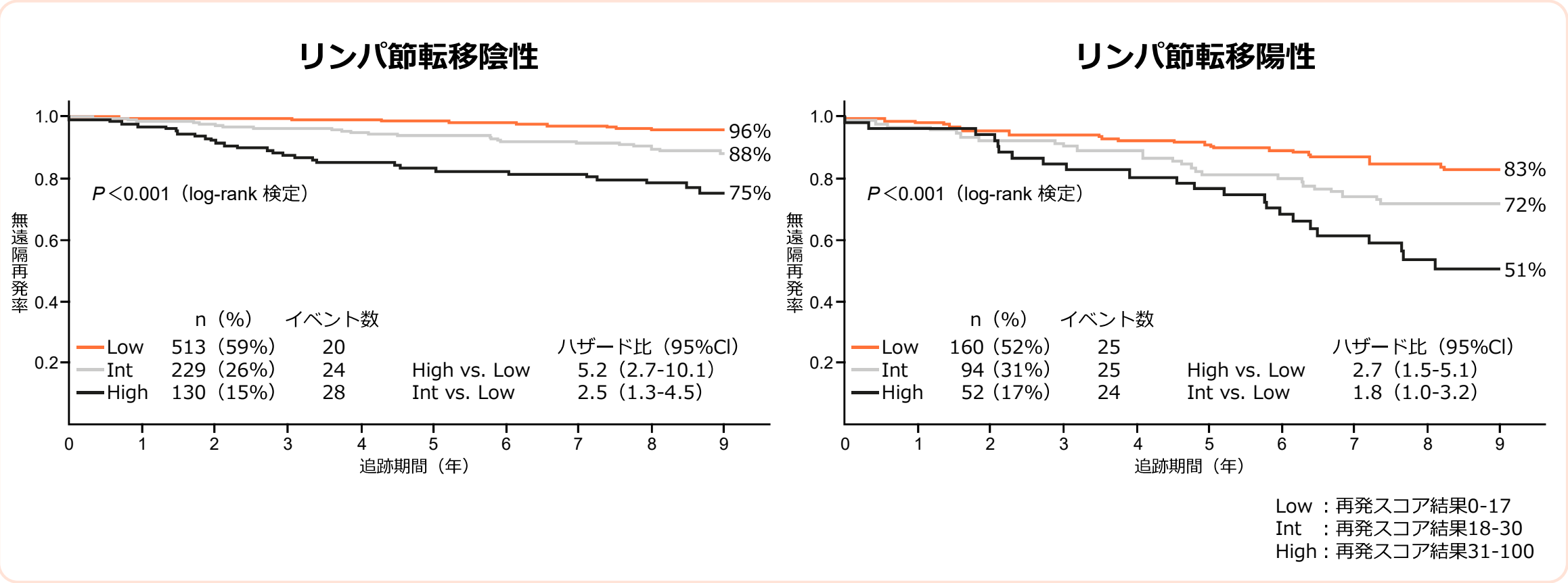
- 連続変数としての再発スコア結果と遠隔再発の関係を、リンパ節転移の状況別、および治療別に検討することなど

患者背景（海外データ）

	本試験（%） （n = 1,231）	ATAC試験の単剤療法群（本試験に含まず）（%） （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	68	62
ホルモン補充療法	36	38
術前タモキシフェン投与	3.9	1.0
子宮摘出術	24	31
乳房切除術	40	44
平均年齢（歳）	64.3	66.1
平均BMI（kg/m ² ）	27.1	27.4

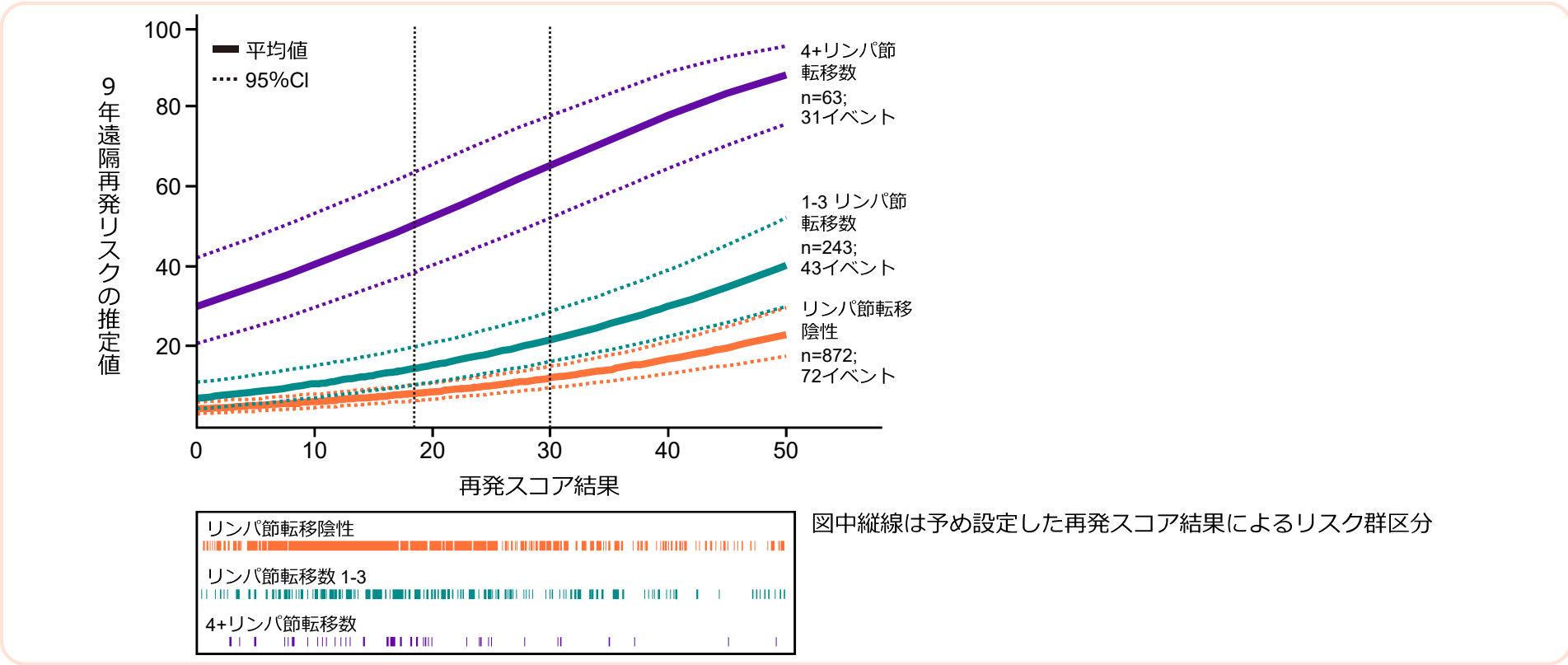
再発スコア®結果別 無遠隔再発率【主要評価項目】（海外データ）

- 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た（N0、N+ともにlog-rank検定； $P < 0.001$ ）。



リンパ節転移数別 9年遠隔再発リスク（海外データ）

- リンパ節転移の個数（0、1-3個、4個以上）に関わらず、再発スコア®結果の分布は類似していた。
- 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た。

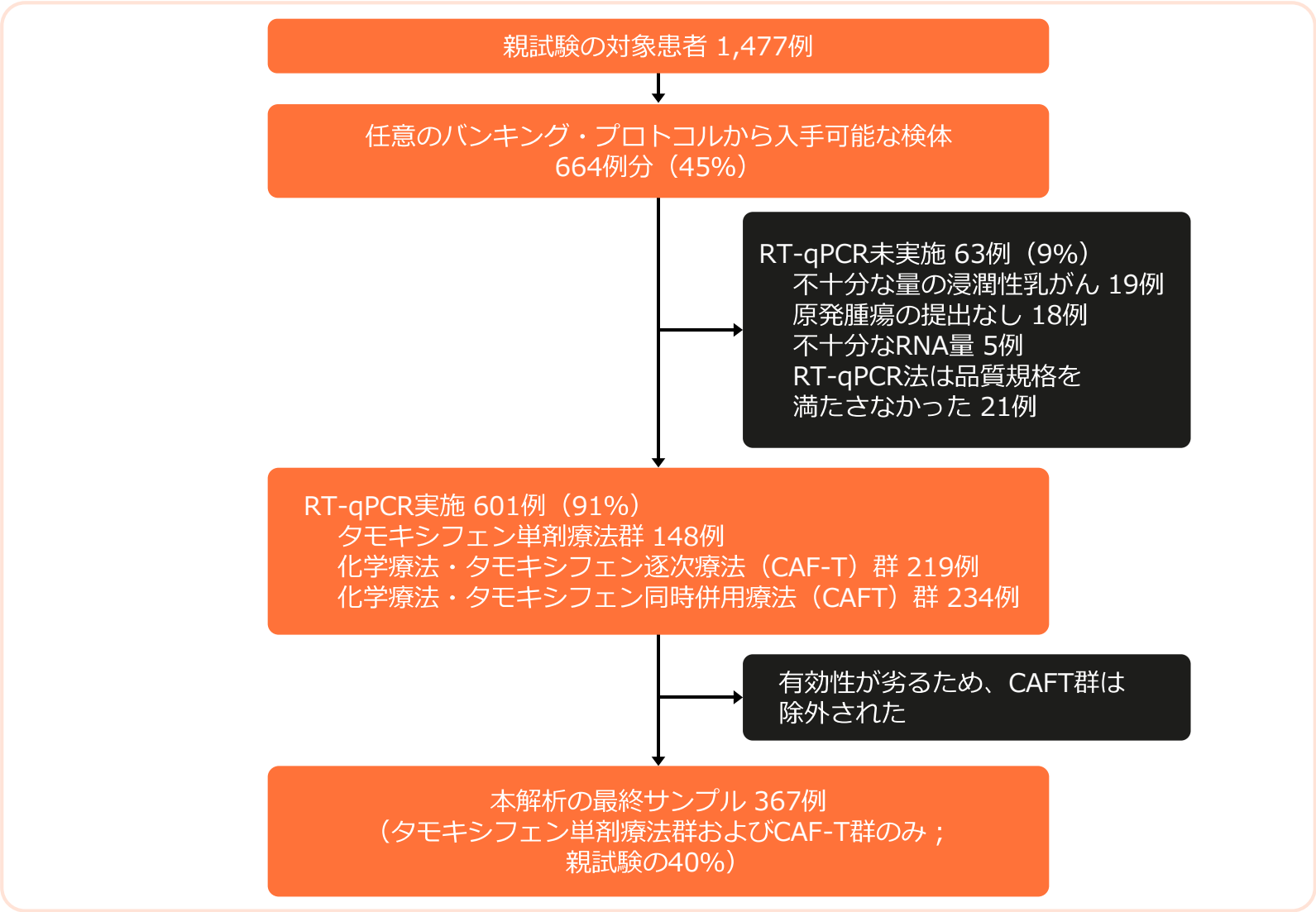


SWOG8814 試験

試験概要（海外データ）

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®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。 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）。 ※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） 副次評価項目： 全生存期間 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。また、再発スコア結果の効果予測を連続変数としての再発スコア結果と化学療法の交互作用により検証した。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。

調整されたREMARK diagram（海外データ）



試験デザイン

ER +、N+ 閉経後 N = 1,477

登録期間：1989年6月-1995年7月

タモキシフェン 5年 n = 361

CAF × 6 + タモキシフェン n = 550

CAF × 6 → タモキシフェン※ n = 566

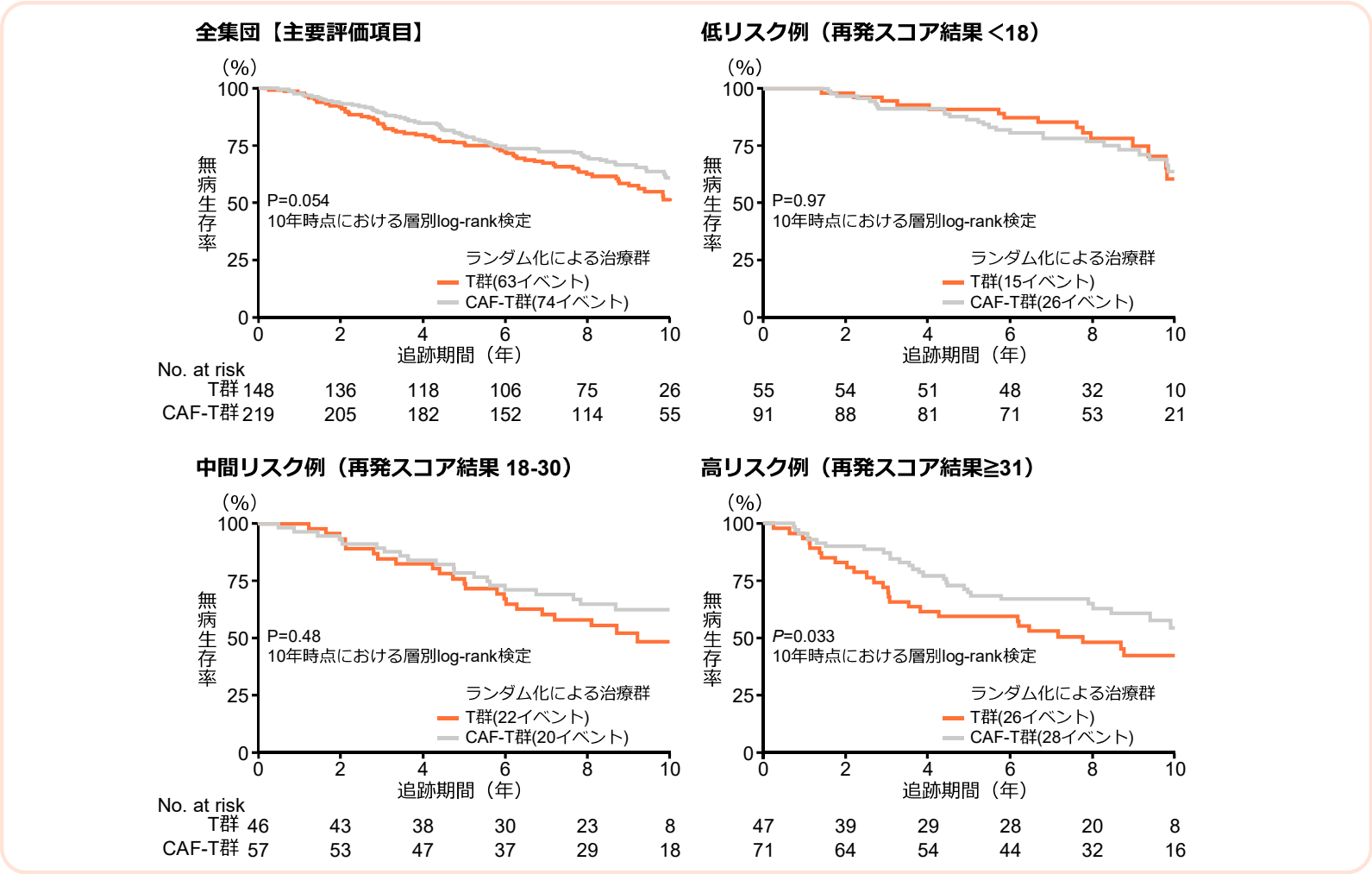
オンコタイプDX
乳がん再発スコア®検査

※10年DFSおよびOSが良好

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
(前向き－後ろ向き試験)

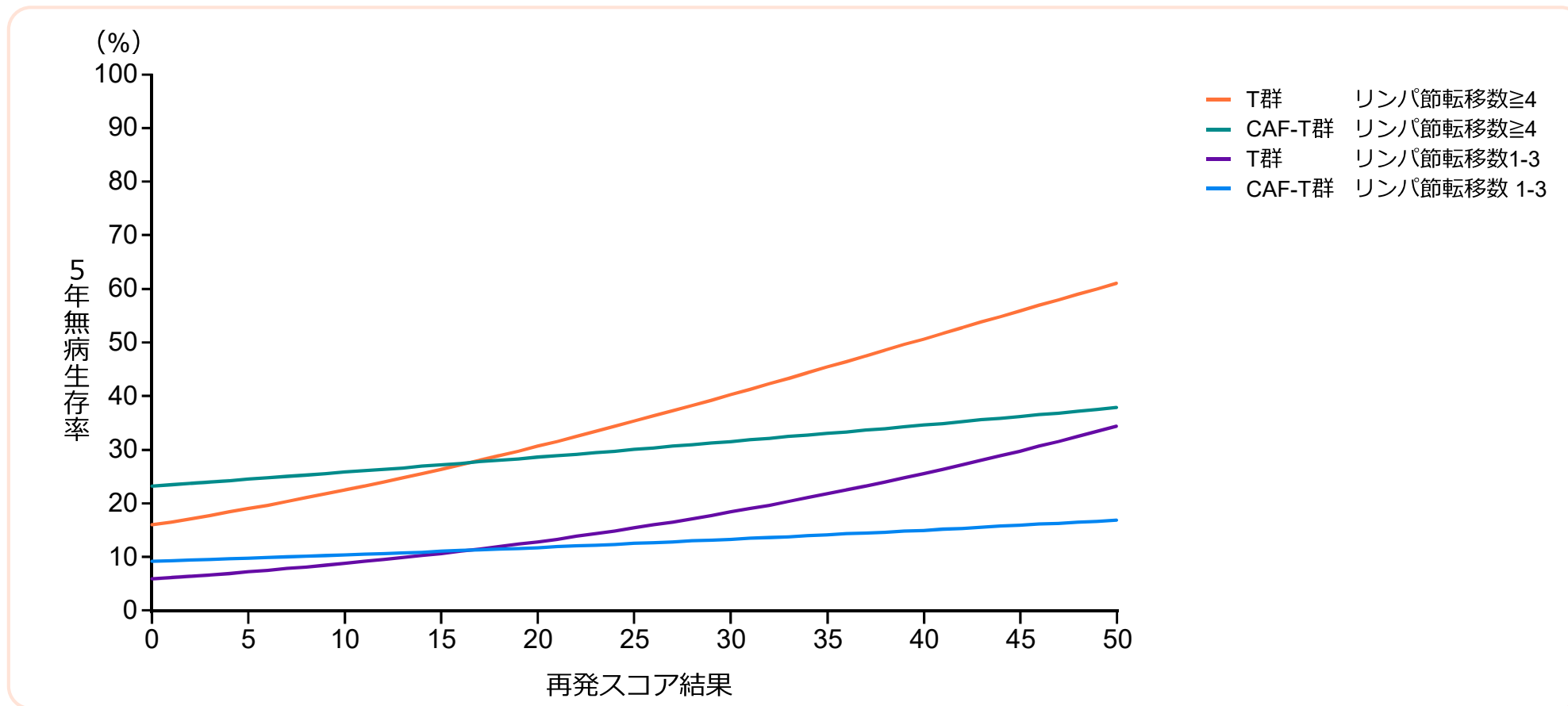
無病生存期間【主要評価項目】（海外データ）

- 再発スコア®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た。



再発スコア®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（海外データ）

- 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あった。
- 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あったが、数値が高くなるにつれて差が広がった。



TAILORx 試驗

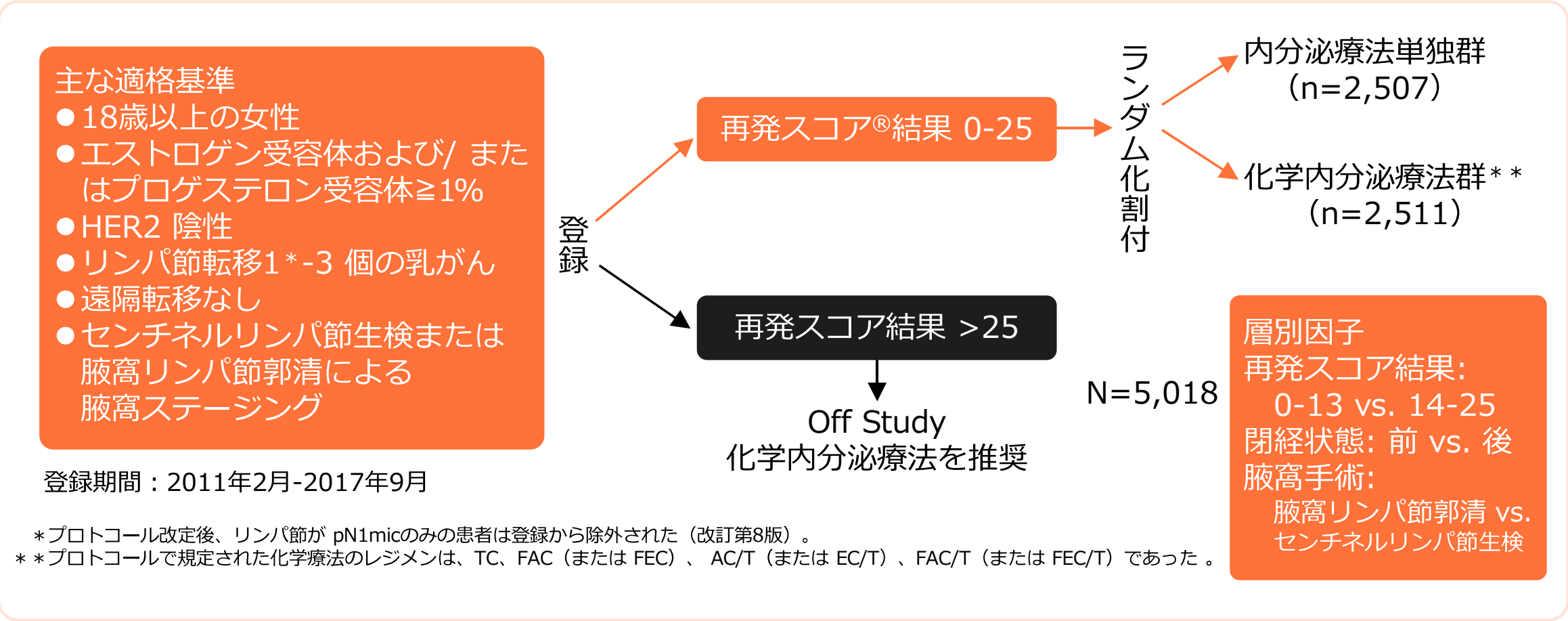
探索的解析結果

試験概要（海外データ）

- 目的** リンパ節転移1-3個かつ再発スコア®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）*
副次評価項目：無遠隔再発生存期間および全生存期間
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。

試験デザイン（海外データ）



RxPONDER試験：閉経状態の基準

閉経後	閉経前
両側卵巣摘出術の既往、又は子宮摘出術の既往なく、最終月経から12カ月以上	最終月経から6カ月未満で、両側卵巣摘出術の既往がなく、エストロゲン補充をしていない
上記のカテゴリに該当しない場合： • 50歳未満：閉経前 • 50歳以上：閉経後	

RxPONDERにおける閉経状態別の年齢割合			
ベースライン変数	閉経後 (n=3,353)	閉経前 (n=1,665)	全体 (n=5,018)
年齢			
40歳未満	0.2%	8.5%	2.9%
40～49歳	1.9%	60.8%	21.5%
50～59歳	34.8%	30.5%	33.4%
60～69歳	45.8%	0.2%	30.6%
70歳以上	17.3%	0%	11.6%

患者背景（海外データ）

	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 (%) †			
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)

† 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

	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)
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

治療薬の内訳（海外データ）

	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=1332)	(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カ月間；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.

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

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®結果の交互作用の検定 【主要評価項目】（海外データ）

- 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なかった。

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.

全集団における無浸潤疾患生存期間（IDFS）の解析
② 予後予測の検定【主要評価項目】（海外データ）

- 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た。

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.

全集団における無浸潤疾患生存期間（IDFS）の解析
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（海外データ）

- 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た（ $P=0.008$ 、Cox回帰分析）。

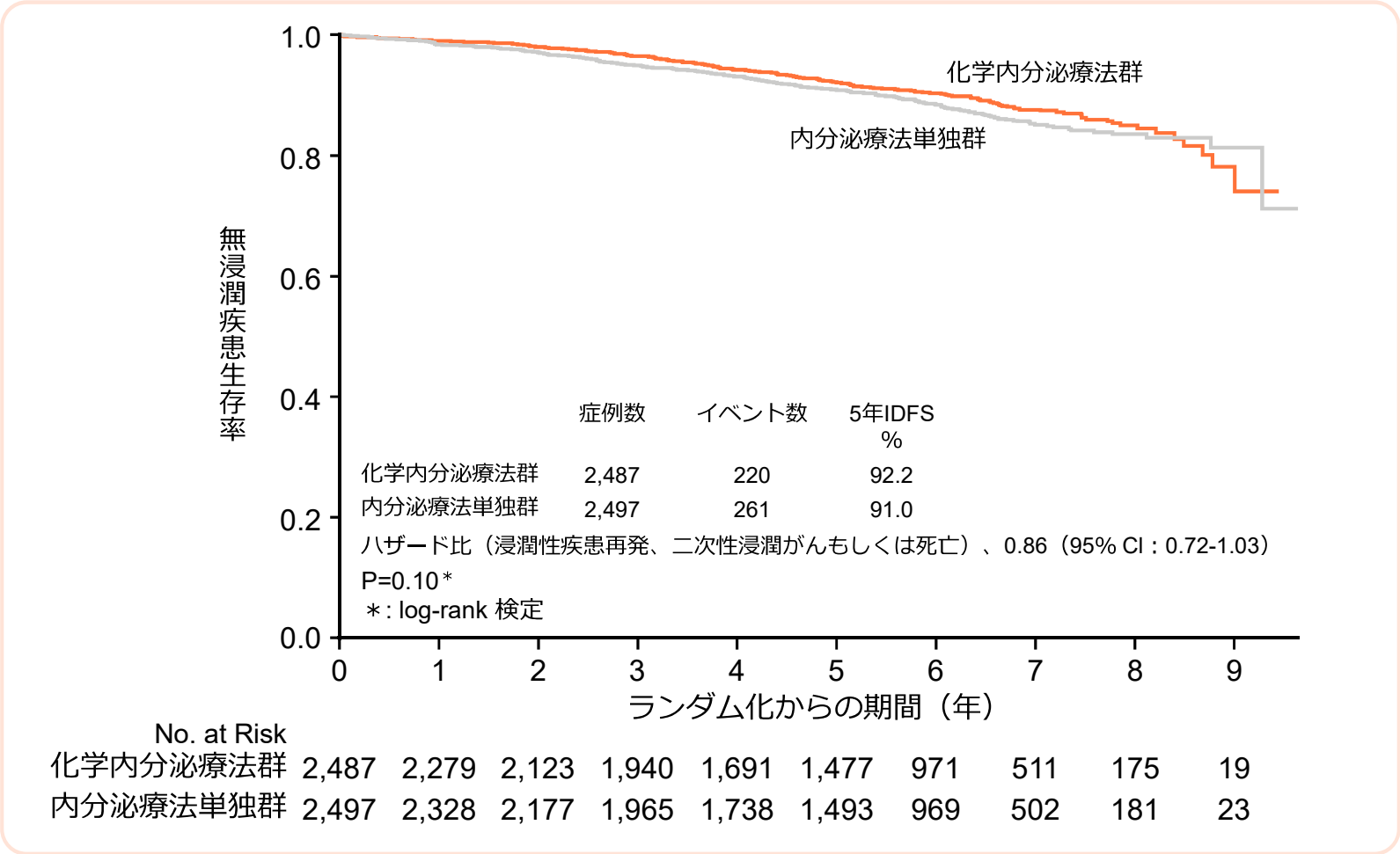
項目	ハザード比	両側P値	95% CI
化学療法	0.59	0.002	0.43–0.83
再発スコア [®] 結果（1単位あたり）	1.05	<0.0001	1.04–1.07
閉経状態	0.84	0.19	0.65–1.09
化学療法×閉経状態交互作用	1.71	0.008	1.15–2.54

Cox回帰分析

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

無浸潤疾患生存期間（IDFS）（全集団）【主要評価項目】（海外データ）

- 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なかった（log-rank検定；P=0.10）。

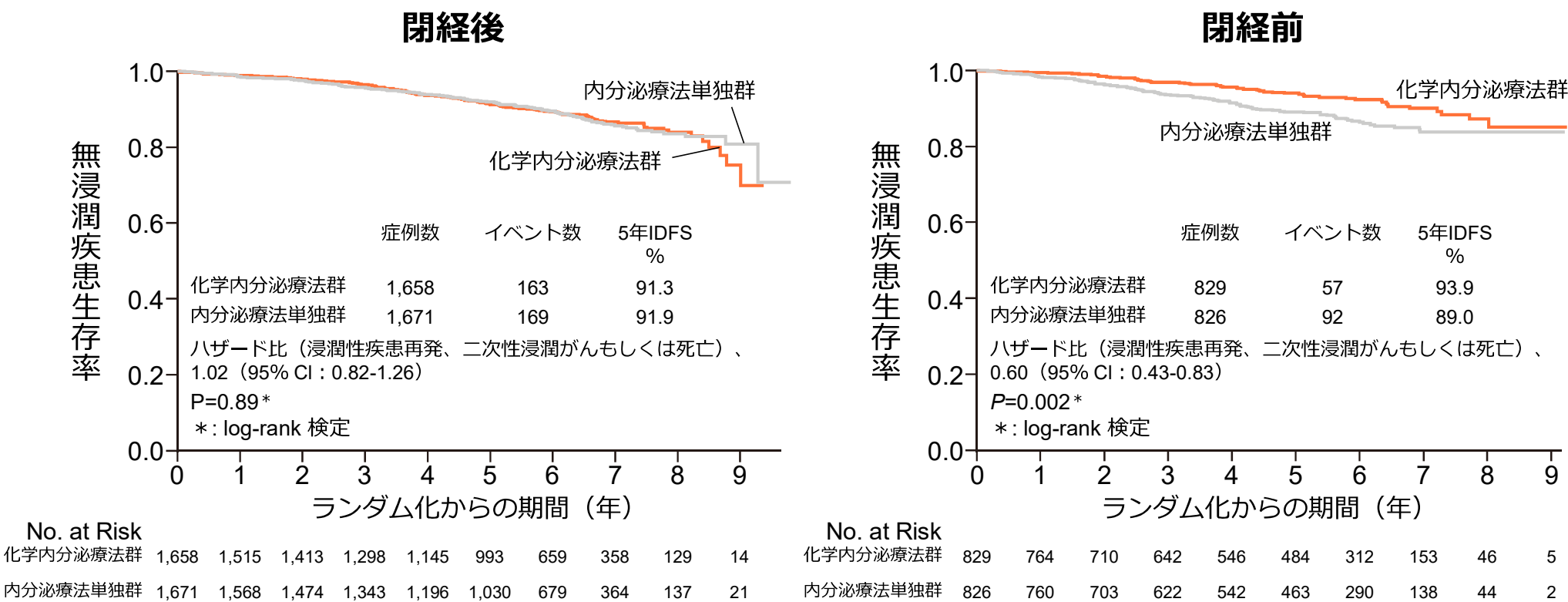


Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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 無浸潤疾患生存期間（IDFS）【主要評価項目】〔サブグループ解析〕
（海外データ）

- 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なかった（log-rank検定; $P = 0.89$ ）。
- 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た（補正後ハザード比 0.60 [95%CI : 0.43-0.83]、log-rank検定; $P = 0.002$ ）。

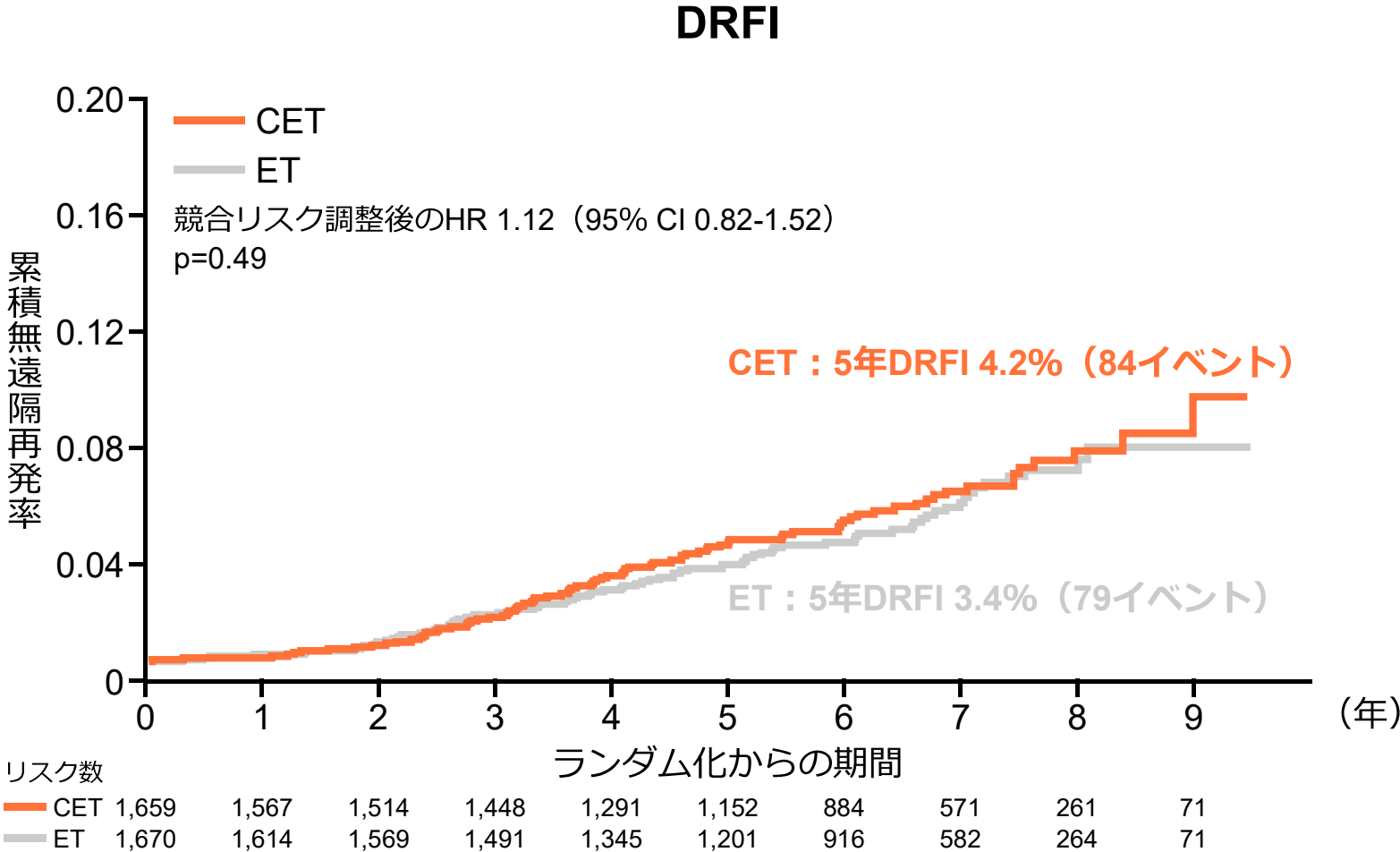


Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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

RxPONDER試験：再発スコア[®]結果が0～25の閉経後患者に、 化学内分泌療法の上乗せ効果は認められなかった（DRFI）

- 追跡期間中央値6.1年
- DRFIに統計学的な有意差なし



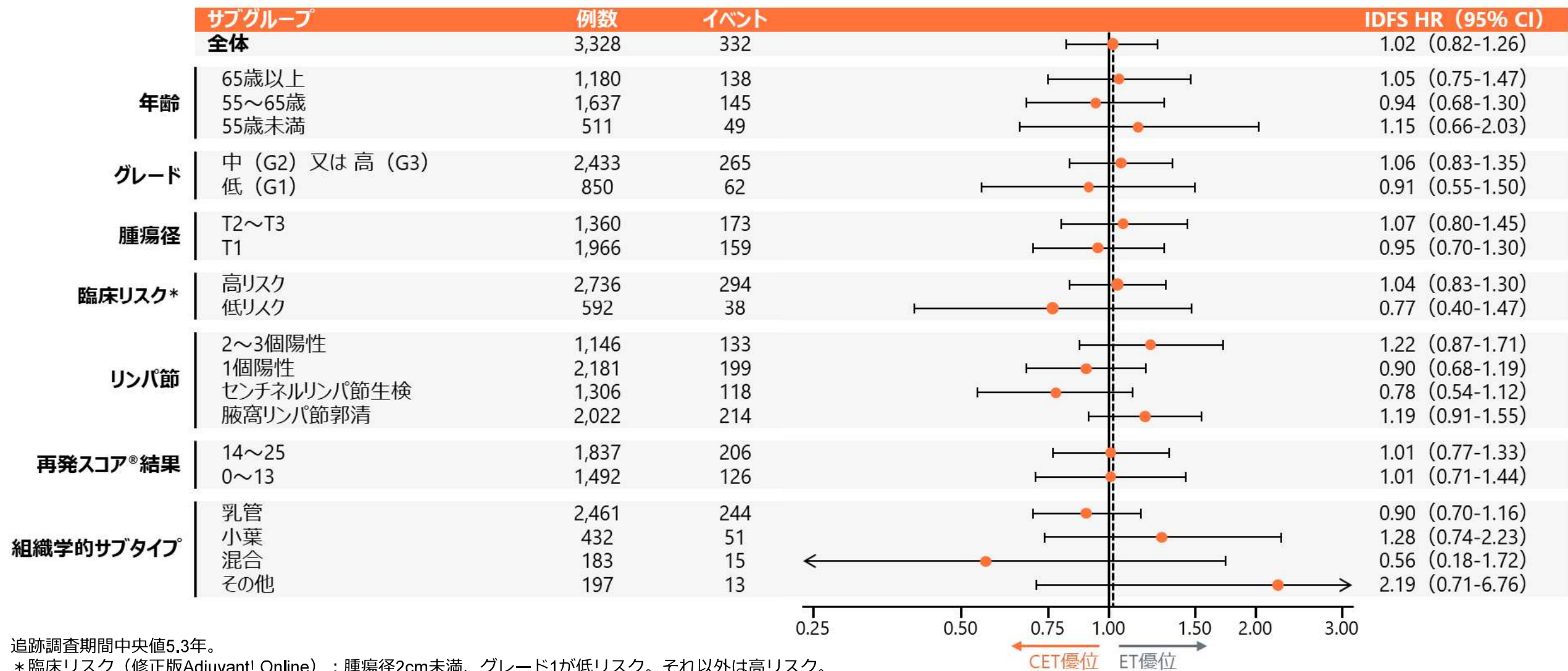
CET：化学内分泌療法、CI：信頼区間、DRFI：無遠隔再発期間、ET：内分泌療法、HR：ハザード比

Kalinsky K, et al. Clin Cancer Res. 2021;82:GS2-07.
注：このデータは論文化されていないため将来的に変更される可能性があります。

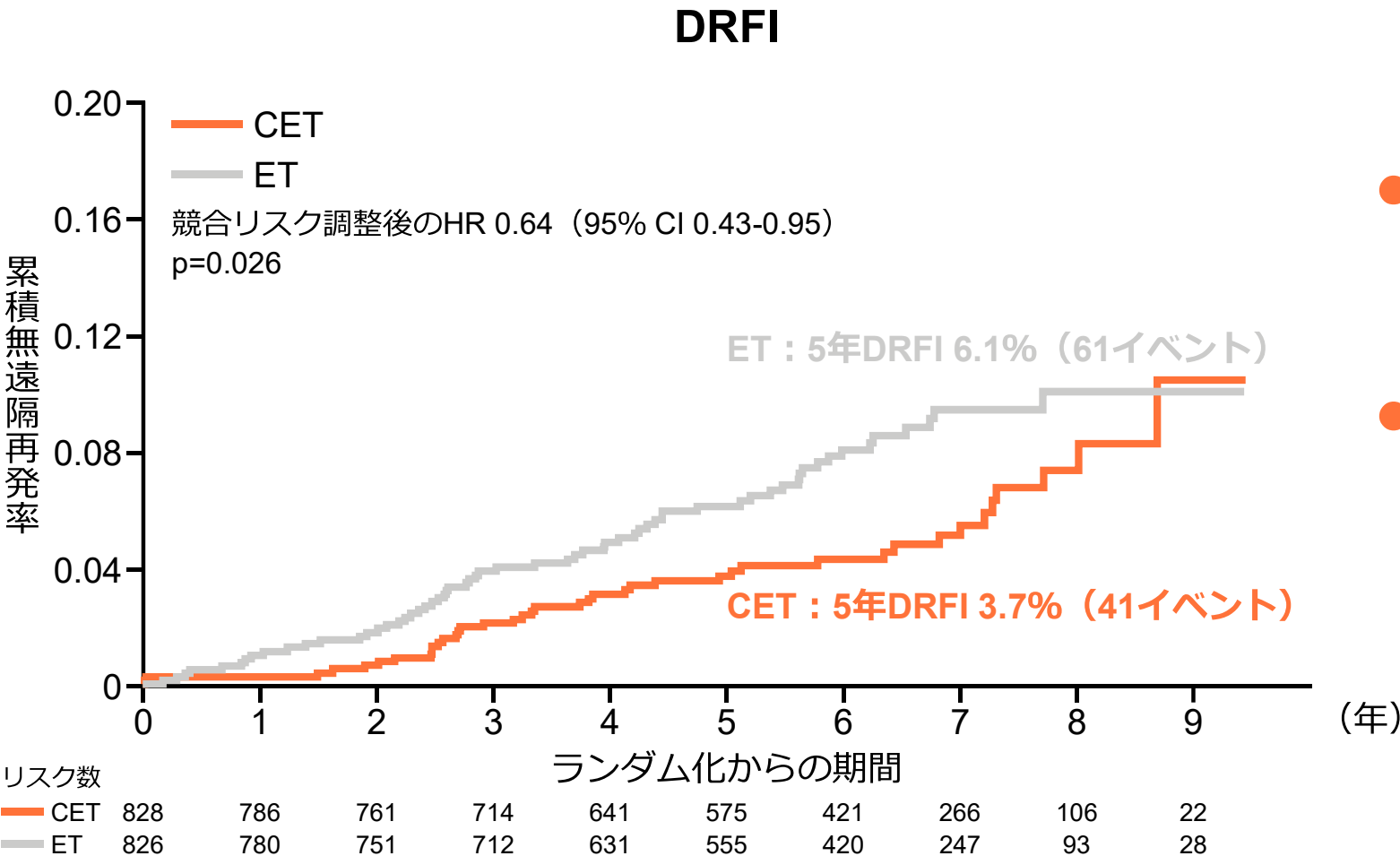
RxPONDER試験：患者因子別 無浸潤疾患生存期間（IDFS）

【主要評価項目】 【サブグループ解析】 （海外データ）

- 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なかった。



RxPONDER試験：再発スコア[®]結果が0～25の閉経前患者では、 内分泌療法よりも化学内分泌療法が有効（DRFI）



- 追跡期間中央値6.1年、5年DRFIの化学療法の上乗せ効果は2.4%
- 再発スコア結果が0～13の患者において、化学療法の上乗せ効果は2.3%
- 再発スコア結果が14～25の患者において、化学療法の上乗せ効果は2.8%

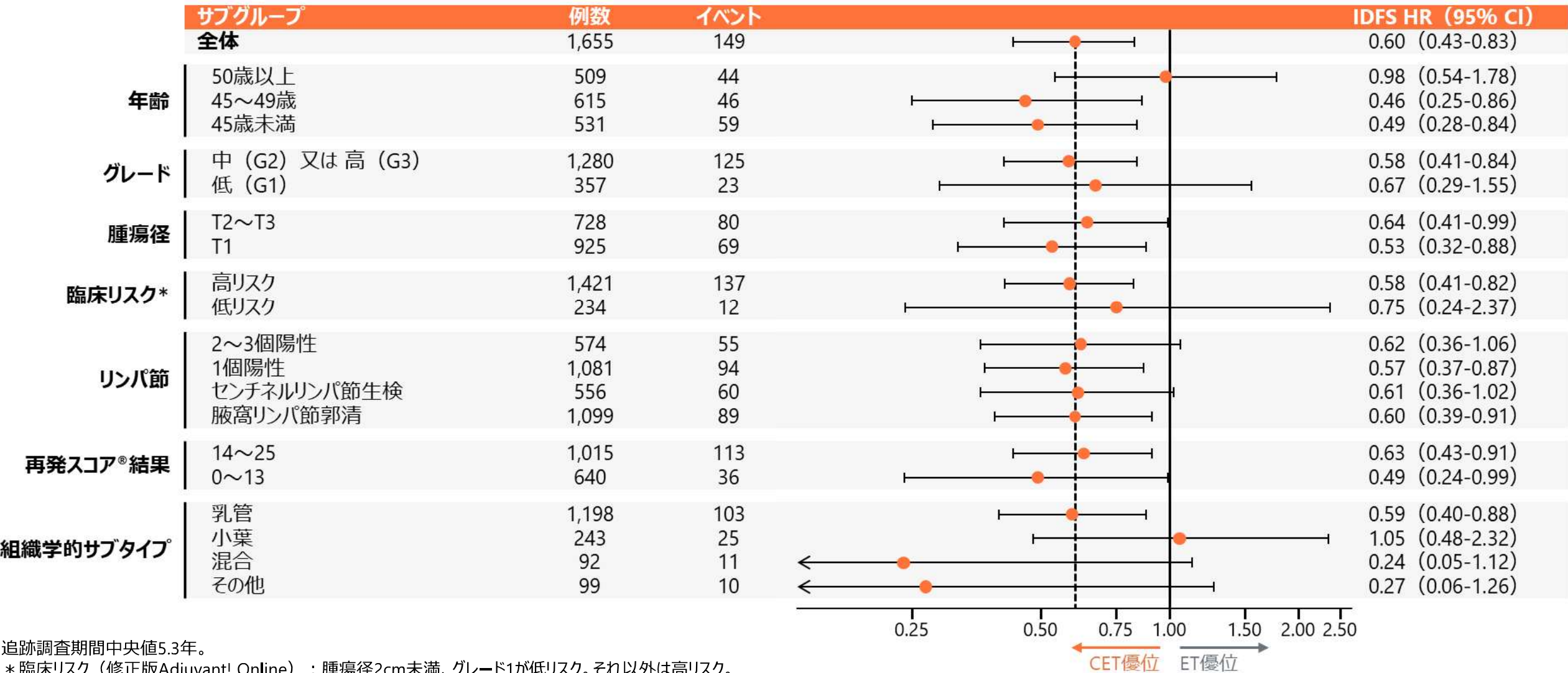
CET：化学内分泌療法、CI：信頼区間、DRFI：無遠隔再発期間、ET：内分泌療法、HR：ハザード比

Kalinsky K, et al. Clin Cancer Res. 2021;82:GS2-07.
注：このデータは論文化されていないため将来的に変更される可能性があります。

RxPONDER試験：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】 （海外データ）

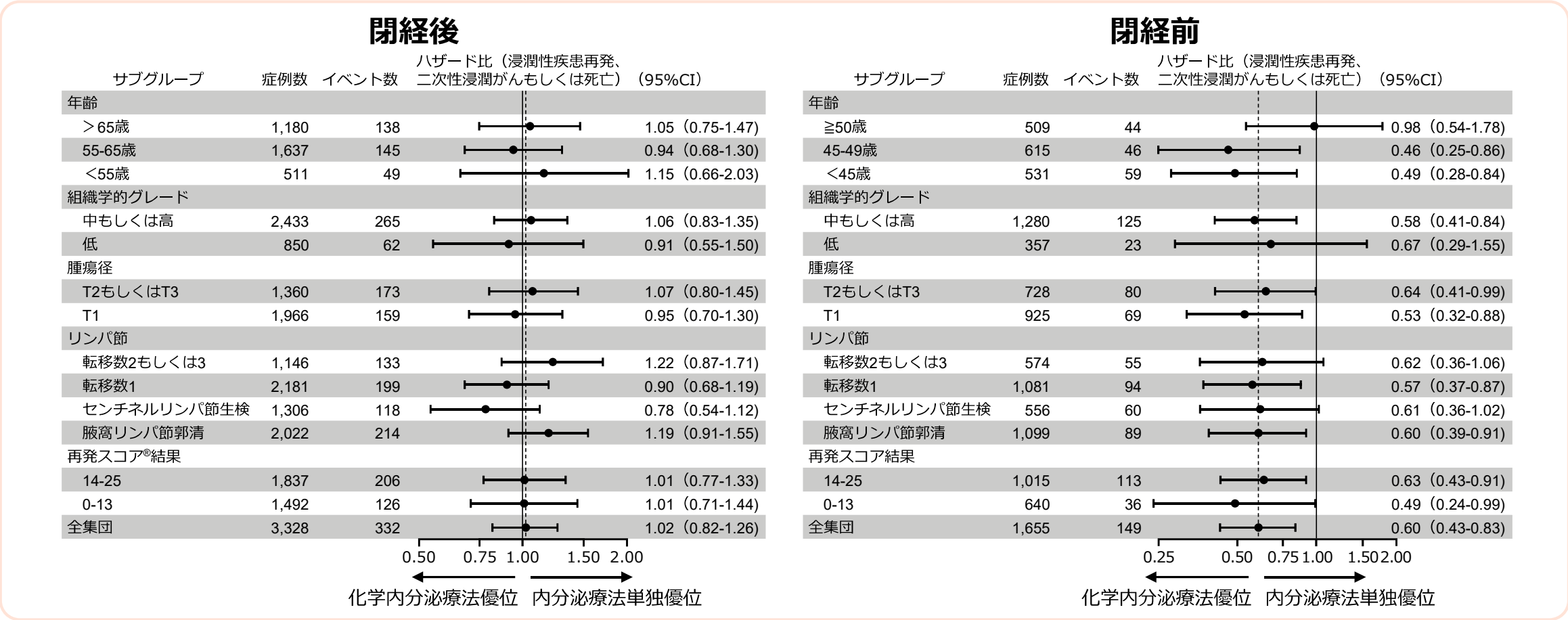
- 閉経前の患者では、多くのサブグループにおいて化学療法の上乗せ効果が認められた。



追跡調査期間中央値5.3年。
* 臨床リスク（修正版Adjuvant! Online）：腫瘍径2cm未満、グレード1が低リスク。それ以外は高リスク。
CET：化学内分泌療法、CI：信頼区間、ET：内分泌療法、HR：ハザード比、IDFS：無浸潤疾患生存期間

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〕
（海外データ）

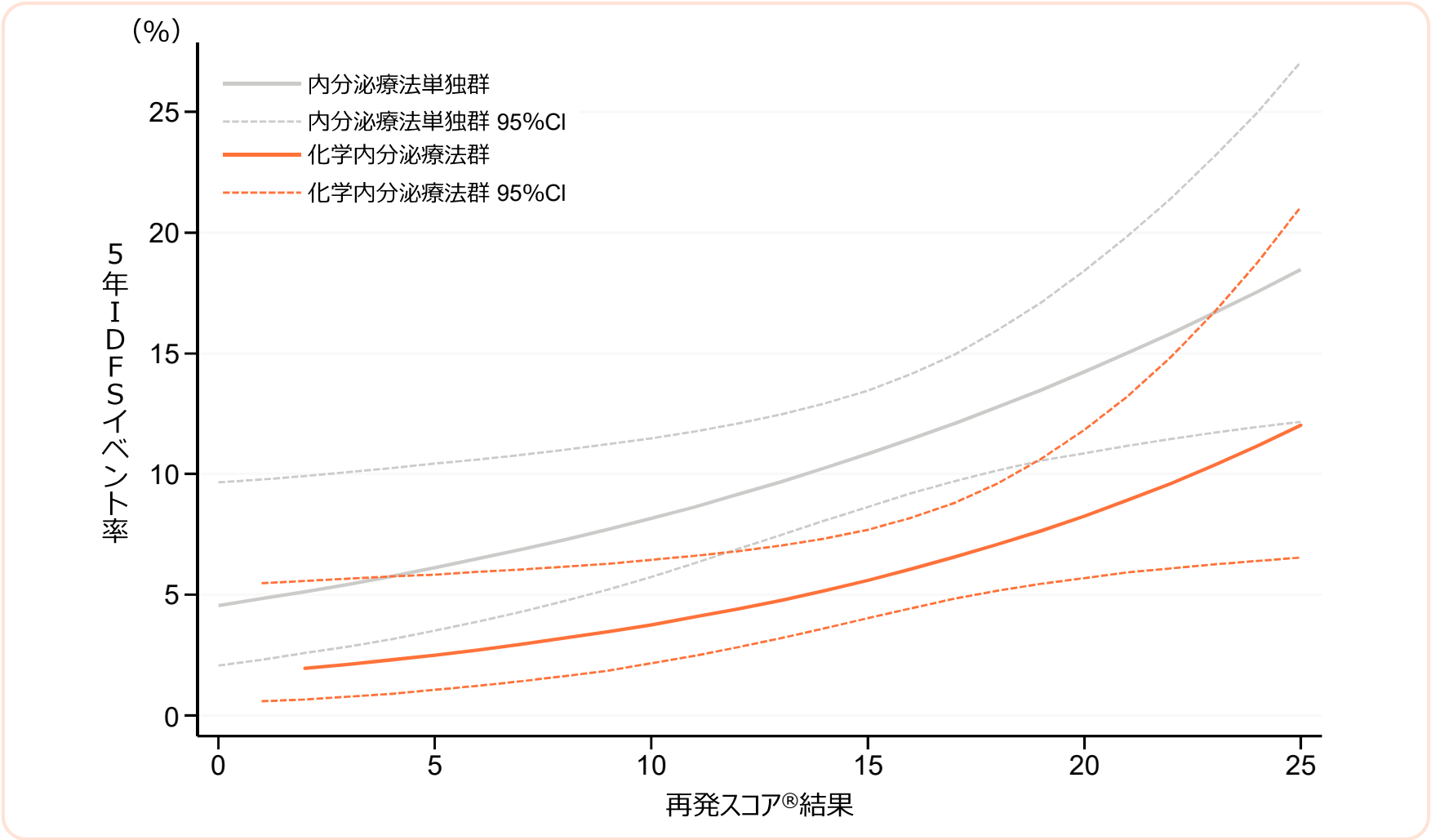
- 閉経後の患者において、化学療法の上乗せによってIDFSが改善したサブグループはなかった。
- 一方、閉経前の患者では、多くのサブグループにおいて化学療法の上乗せ効果が認められた。



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

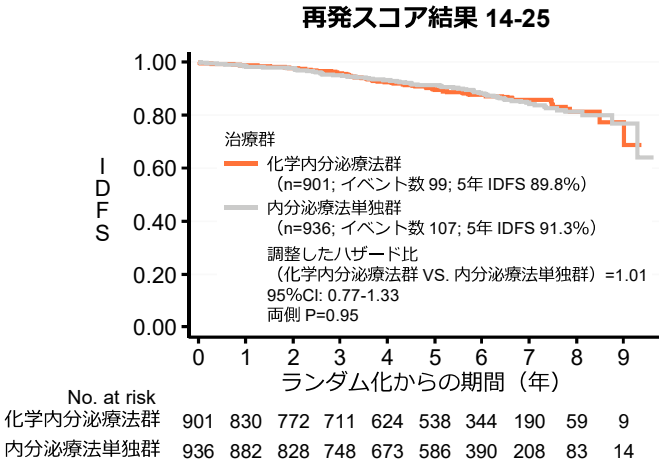
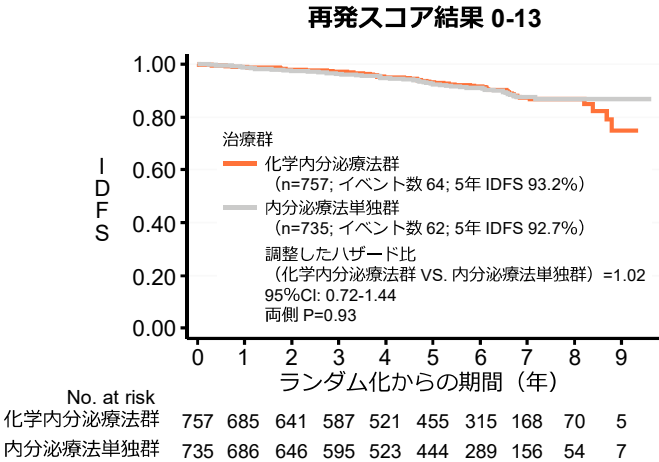
閉経前患者における治療群別 5年無浸潤疾患生存（IDFS）イベント率モデル
【その他の評価項目】



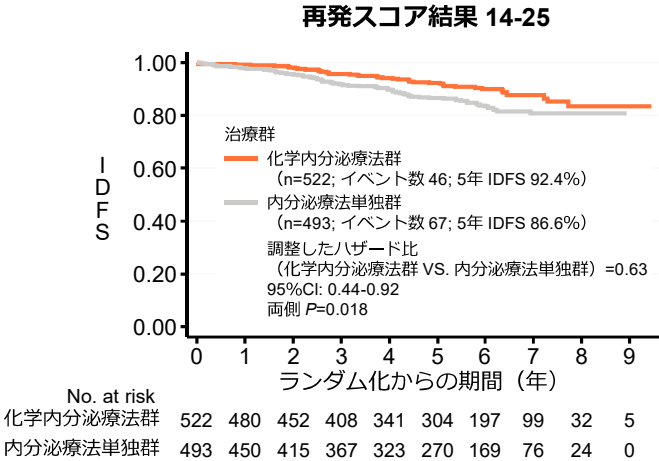
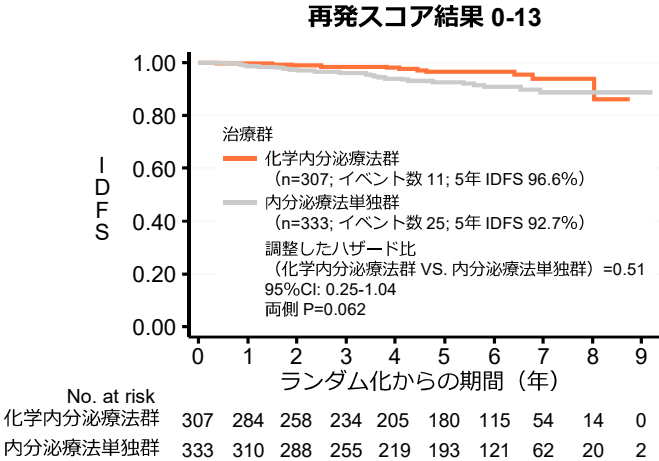
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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】
再発スコア®結果別（0-13/14-25） 解析結果〔サブグループ解析〕（海外データ）

閉経後

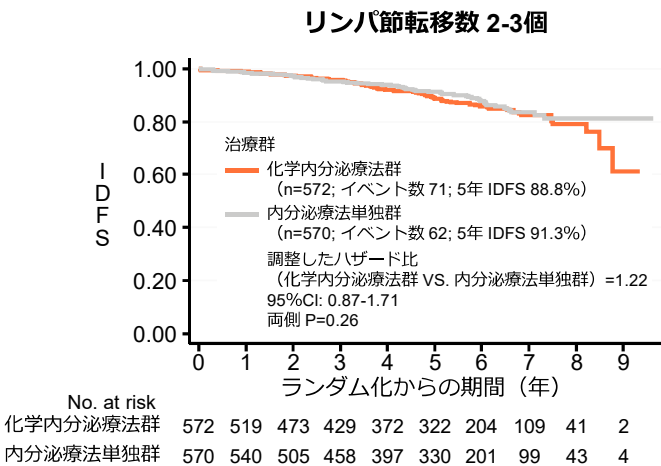
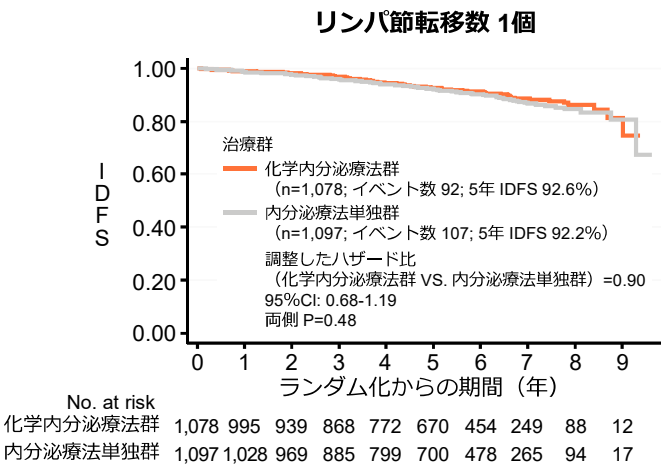


閉経前

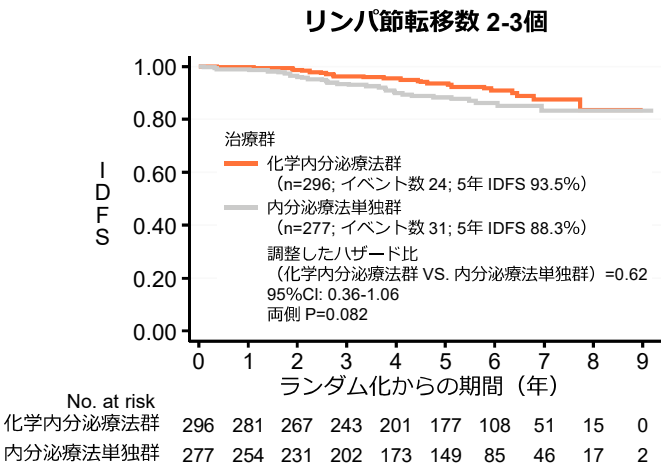
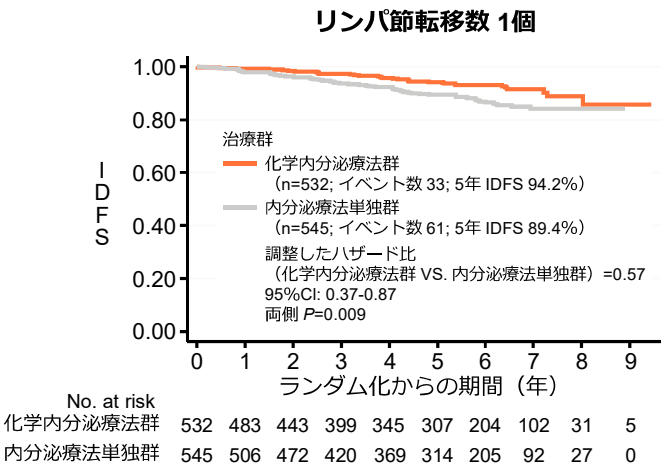


閉経状態別/リンパ節転移個数別 5年無浸潤疾患生存期間（IDFS）【主要評価項目】
リンパ節転移個数別（1個/2-3個） 解析結果〔サブグループ解析〕（海外データ）

閉経後

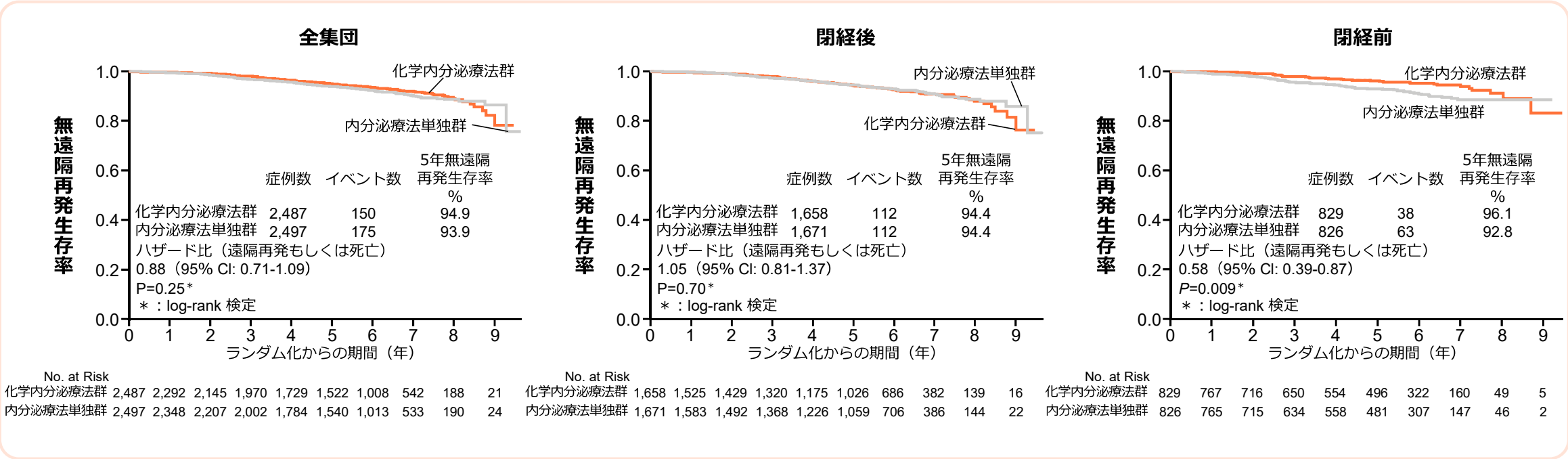


閉経前



無遠隔再発生存期間【副次評価項目】〔サブグループ解析〕（海外データ）

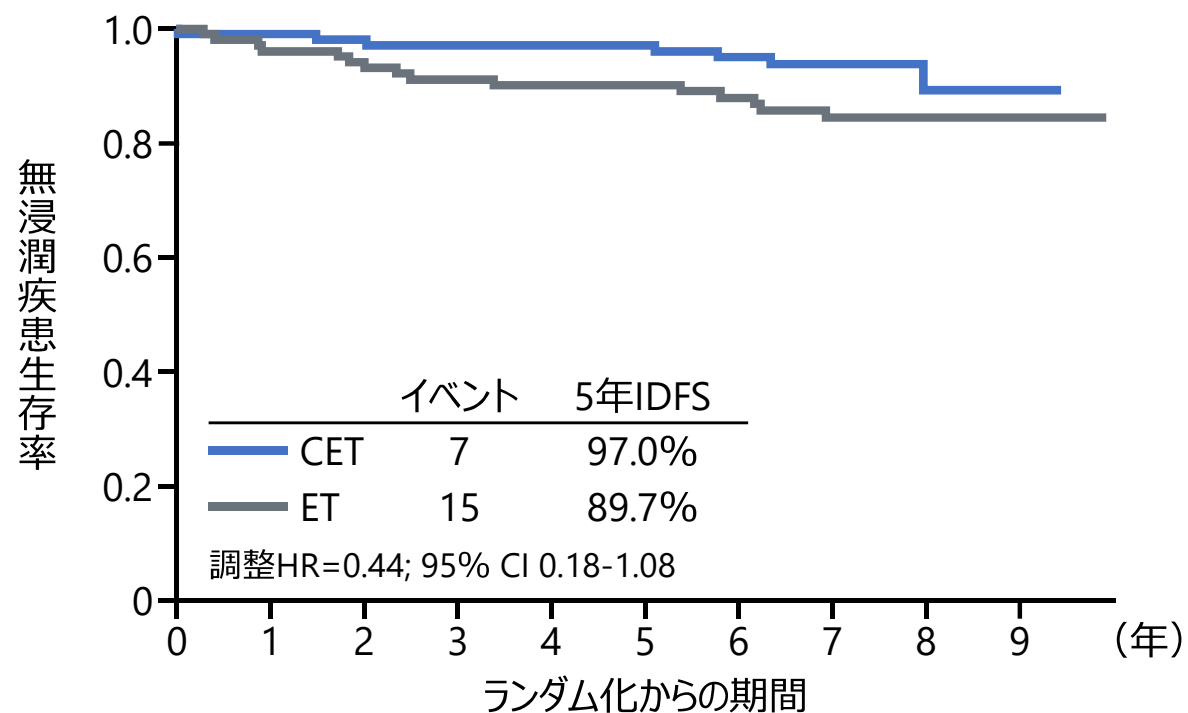
- 全集団における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で93.9%、化学内分泌療法群で94.9%であり、化学療法上乗せによる有意な群間差は認められませんでした（log-rank検定; $P = 0.25$ ）。
- 閉経状態別の解析では、閉経後の患者における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で94.4%、化学内分泌療法群で94.4%と有意差は認められませんでした（log-rank検定; $P = 0.70$ ）。
- 閉経前の患者における5年無遠隔再発生存率は内分泌療法単独群で92.8%、化学内分泌療法群で96.1%（絶対群間差3.3%）であり、化学療法上乗せによる有意な改善が認められま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



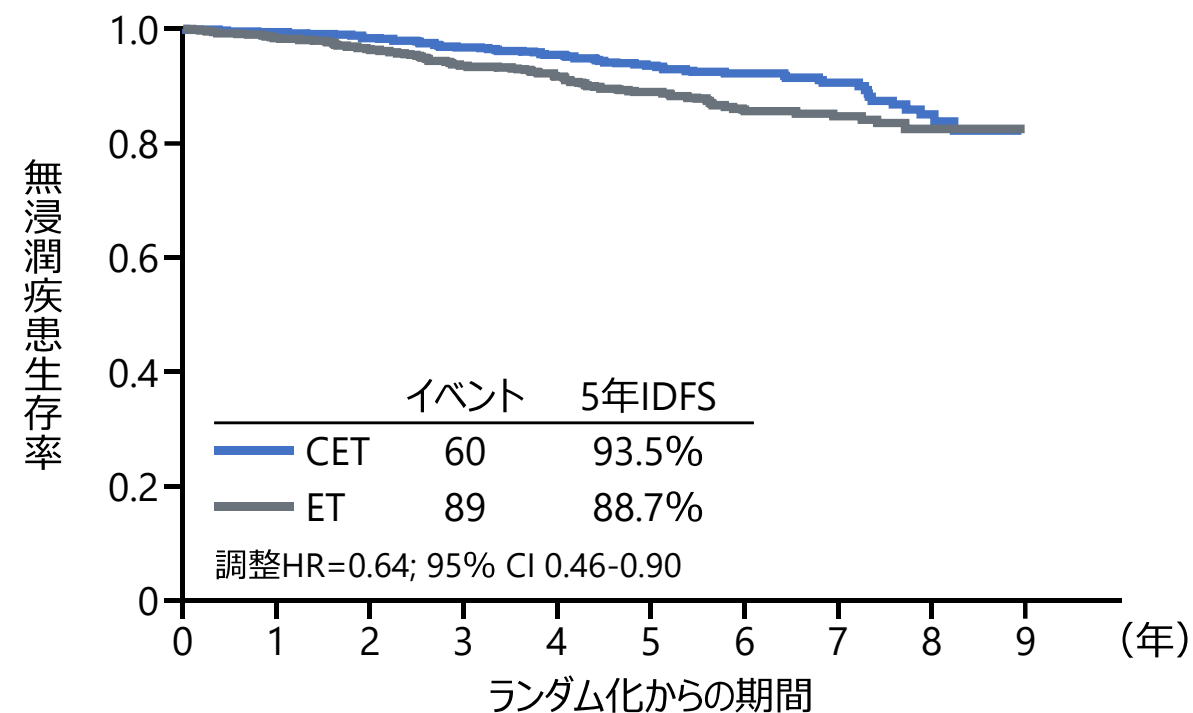
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Post hoc解析により、再発スコア®結果が0~25でミクロ又はマクロ転移を有する閉経前患者は、化学内分泌療法で効果が得られることが示唆された

pN1mi*の患者では、5年IDFSの化学療法の上乗せ効果は7.3%



pN1の患者では、5年IDFSの化学療法の上乗せ効果は4.8%



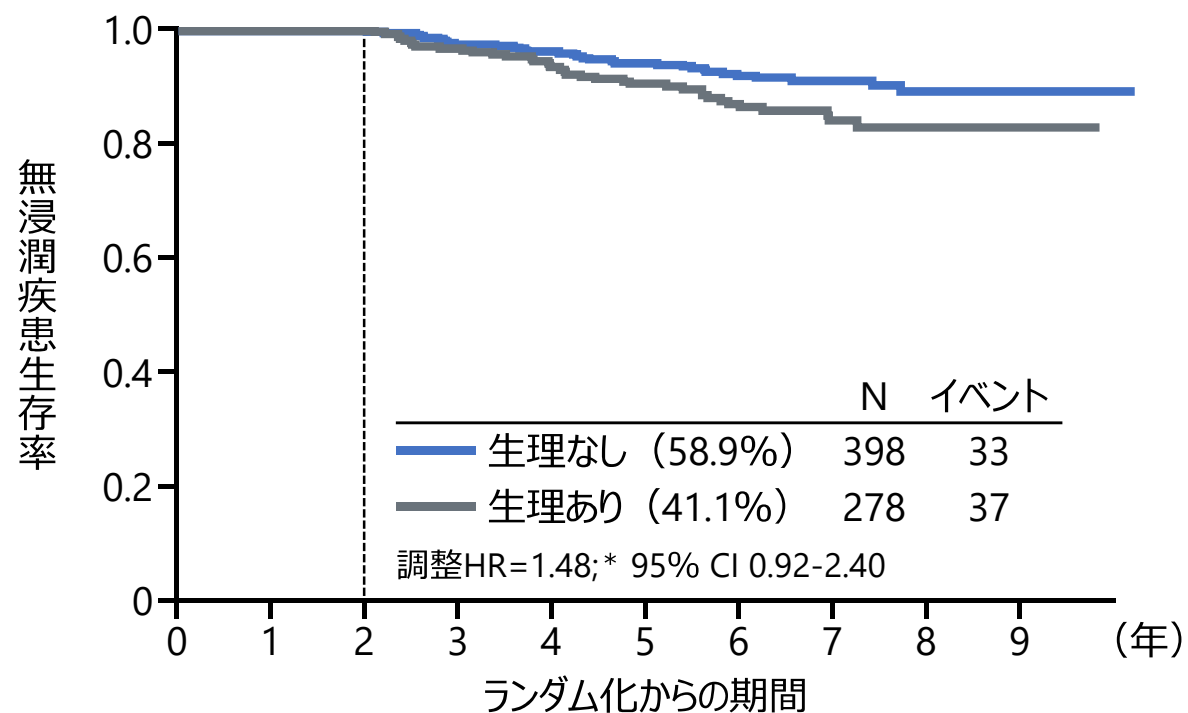
追跡調査期間中央値6.1年。

* pN1miを除外する治験実施計画書の修正前は、206/738例（27.9%）の閉経前適格患者がミクロ転移のみを有し、45例（6%）が不明。

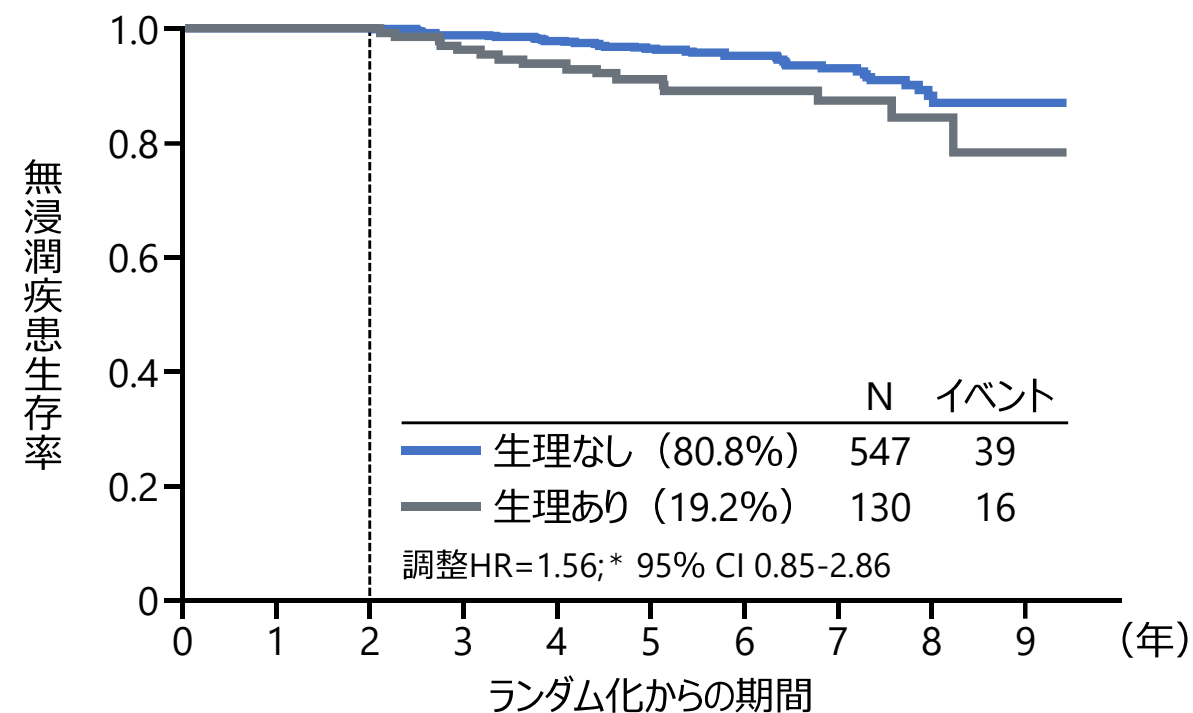
CET：化学内分泌療法、CI：信頼区間、DRFS：無遠隔再発生存期間、ET：内分泌療法、HR：ハザード比、IDFS：無浸潤疾患生存期間

再発スコア®結果が0～25の閉経前患者で、定期的な生理がない場合、IDFSが改善した

ET群患者のIDFS (n=676)



CET群患者のIDFS (n=677)



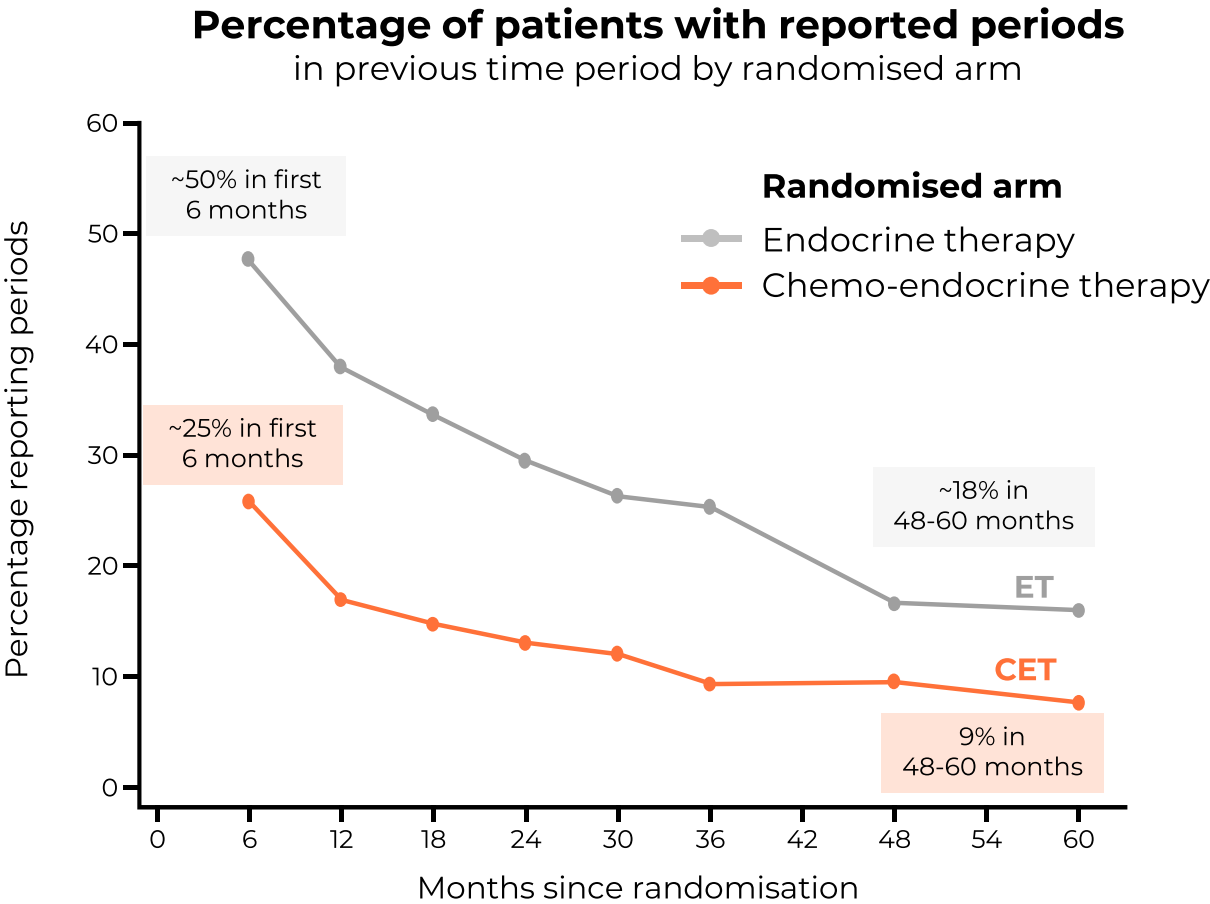
**Post hoc解析の結果、両群とも定期的な生理⁺の発生率は経時的に減少した。
両群とも、最初の24ヵ月で定期的な生理が来なくなった者のIDFSが数値的に改善された**

追跡期間中央値6.1年。 * 年齢と再発スコア結果で調整。 + 最初の24ヵ月間に少なくとも2回、6ヵ月の間隔がある場合、定期的な生理なしとした。
CET : 化学内分泌療法、CI : 信頼区間、ET : 内分泌療法、HR : ハザード比、IDFS : 無浸潤疾患生存期間



Rate of regular menstrual periods in premenopausal patients in treatment arms over time – post-hoc analysis

N1 premenopausal RxPONDER
Median follow-up
6.1 years



No regular menstrual periods = At least two 6-month time intervals in first 24 months

Though higher in endocrine therapy arm, rate of regular periods decreases in both arms

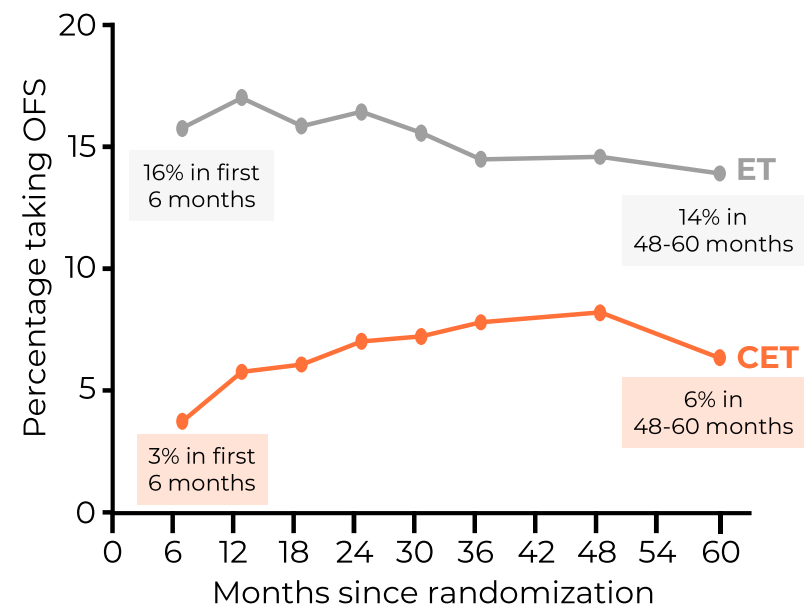


Post-hoc analysis in premenopausal patients is not conclusive of an additional benefit of OFS over endocrine treatment

N1 premenopausal RxPONDER

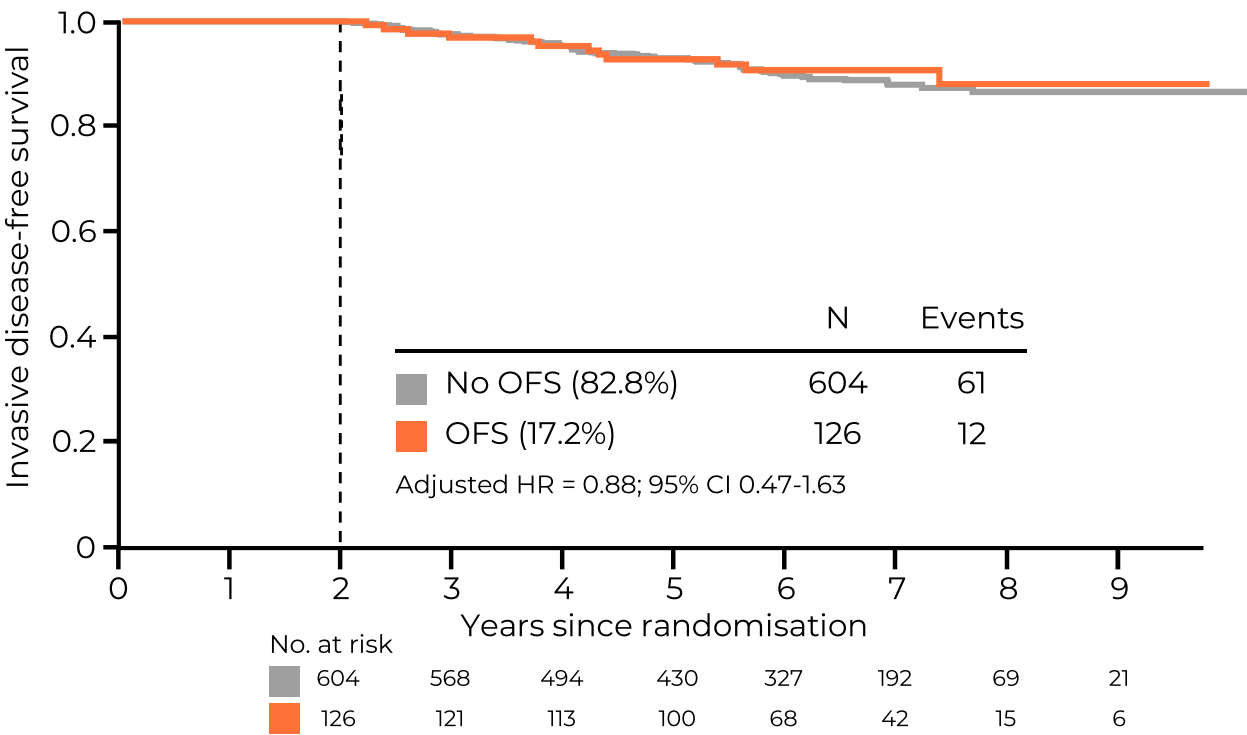
Median follow-up
6.1 years

OFS rate in treatment arms over time



OFS treatment rate is low and remains consistent in both arms

Landmarked 2-year IDFS by ovarian function suppression* in patients assigned to endocrine therapy**



No difference between patients who received ET + OFS or not in the first 24 months

* Ovarian Function Suppression (OFS) = medical suppression for at least two 6-month time intervals or b/l oophorectomy in first 24 months. ** Adjusted for Recurrence Score® result.

再発スコア[®]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）

リンパ節転移陽性

臨床試験	RxPONDER ^{1,2)} *	SWOG 8814 ³⁾
	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る。
- 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以上は対象ではない。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る。

* 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ない。

1) 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
 2) 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
 3) 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

RxPONDER 試験 まとめ

- 本試験ではホルモン受容体陽性、HER2陰性の乳がんで、1～3個の腋窩リンパ節転移があり再発スコア®結果0～25の患者を対象としましたが、内分泌療法に術後補助化学療法を追加することによって、臨床的に意義のある、あるいは統計的に有意なIDFSでの上乗せ効果は全集団では認められませんでした。
- 閉経前および閉経後のN1乳がん患者において、再発スコア結果は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。
- 全生存期間のデータは、〔本論文解析時点では〕計画されたイベント数に達していませんでした。
- 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。
- 今回の試験は、化学療法が卵巣機能抑制に置き換えられるかどうかを検証するためにデザインされたものではありません。この問題は、今後の無作為化試験によって明らかにされるかも知れません。
- 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（ $P=0.002$ 、log-rank検定）。