

イレッサEGFR変異等関連指摘事項及び回答作成にあたっての留意事項

【照会事項】

1. EGFR遺伝子の変異と有効性（奏効率、延命効果等）との関係について、
 - (1) 関連文献、学会発表等をすべて集め、各論文等の概要を研究デザインとともに示した上で、これまでに得られている知見をまとめること。その際、先日の検討会で紹介された論文はすべて対象に含めるとともに、文献等の検索が終了し次第、そのリスト及び対象文献等を回答に先立って提出すること（先日の検討会で紹介された論文についてはリストのみの提出で可）。
 - (2) IDEAL試験、INTACT試験等、自社で実施した臨床試験、疫学調査について解析した結果があれば示すとともに、現在進行中又は計画中の臨床試験又は調査の内容およびその検討結果が提示できる時期についても説明すること。
 - (3) 上記（1）の評価及び（2）の状況を踏まえ、現時点で遺伝子診断等の形で臨床応用する必要性及び妥当性について見解及びその根拠を示すこと。回答にあたっては、感度／特異度のみでなく、陽性反応的中度／陰性反応的中度の観点から議論を行うこと。

2. 腺がんと扁平上皮がんの違い、性別、喫煙者と非喫煙者の別による有効性及び安全性（特に急性肺障害・間質性肺炎の発現）との関係について、
 - (1) 対象患者による差をプロスペクティブに見た（又はレトロスペクティブな調査で差が示されている）すべての臨床試験及び疫学調査の結果（論文、学会発表等）について、各論文等の概要を研究デザインとともに示した上で、これまでに得られている知見をまとめること。なお、回答には、自社が実施した試験及び調査の結果についても含めるとともに、文献等の検索が終了し次第、そのリスト及び対象文献等を回答に先立って提出すること。また、現在進行中又は計画中の臨床試験又は調査の内容およびその検討結果が提示できる時期についても説明すること。
 - (2) 上記（1）の評価を踏まえ、現時点で腺がん、女性、非喫煙者等に効能を限定する必要性及び妥当性について、有効性のみならず間質性肺炎等の発生リスクの観点から見解及びその根拠を示すこと。

3. 遺伝子変異と間質性肺炎等の副作用との関係について、
 - (1) 現在東京大学医科学研究所と共同で実施しているSNPs（一塩基多型）解析の調査内容（研究デザインを含む）と進捗状況、これまでに得られた知見及び今後の予定について詳細に説明すること。
 - (2) 上記（1）以外で、遺伝子変異やプロテオミクスと間質性肺炎等の副作用との関係を調査した文献、学会発表等をすべて集め、各論文等の概要を研究デザインとともに示した上で、これまでに得られている知見をまとめること。なお、回答には、自社が実施した試験及び調査の結果についても含めるとともに、文献等の検索が終了し次第、

そのリスト及び対象文献等を回答に先立って提出すること。また、現在進行中又は計画中の臨床試験又は調査の内容およびその検討結果が提示できる時期についても説明すること。

- (3) 上記(1)及び(2)を踏まえ、現時点で遺伝子診断等の形で臨床応用する必要性及び妥当性について見解及びその根拠を示すこと。回答にあたっては、感度/特異度のみでなく、陽性反応的中度/陰性反応的中度の観点から議論を行うこと。

4. EGFR遺伝子変異の診断に関して、

- (1) 本剤の使用に際して遺伝子診断を実際に行っている代表的な医療機関について、対象患者（腫瘍を摘出した患者のみ、又は、すべての患者に対し生検を実施等）、検査の対象としている遺伝子の部位、その他の検査方法の詳細と、検査結果の治療方針への反映状況について、把握している範囲で説明すること。
- (2) 生検によりすべての患者のEGFR遺伝子の変異を検査することとした場合の技術的問題点について、手技及び検査手法の観点から施設や医師が限定される可能性があるかどうかについても含め、説明すること。
- (3) 遺伝子診断用の検査試薬・キットの開発を進めるに当たって、解決すべき問題点があれば説明すること。

【回答にあたっての留意事項】

以下のイ～ハの各項目に留意した上で照会事項に回答すること。なお、以下の留意事項では「EGFR遺伝子の変異」「奏効」を例に挙げているが、他の投与前に判明し得る情報（患者背景、SNPs、検査試薬・キットの判定結果など）、あるいは投与後に判明する情報（間質性肺炎の発現の有無、など）に基づいて考察する際も同様である。

イ. 用語の定義について

感度(sensitivity)、特異度(specificity)、陽性反応的中度(positive predictive value)、陰性反応的中度(negative predictive value)という用語については、以下の定義であることを確認した上で回答を作成すること。また、別の指標を用いる場合には、下記の表に基づき定義を記したうえで回答すること。

投与前に判明し得る情報\投与後に判明する情報	奏効	非奏効	
EGFR遺伝子の変異あり	a人	b人	
EGFR遺伝子の変異なし	c人	d人	

- ・感度：奏効例（投与後に判明する情報）に占めるEGFR遺伝子の変異あり例（投与前に判明する情報）の割合。すなわち、 $a / (a+c)$ 。
- ・特異度：非奏効例に占めるEGFR遺伝子の変異なし例の割合。すなわち、 $d / (b+d)$ 。

- ・陽性反応的中度：EGFR遺伝子の変異あり例（投与前に判明する情報）に占める奏効例（投与後に判明する情報）の割合。すなわち $a/(a+b)$ 。
- ・陰性反応的中度：EGFR遺伝子の変異なし例に占める非奏効例の割合。すなわち、 $d/(c+d)$ 。
- ・投与前に判明し得る情報：性別、喫煙歴等の患者背景、SNPs、検査試薬・キットの判定結果、など
- ・投与後に判明する情報：奏効／非奏効、生存期間、間質性肺炎の発現の有無、など

ロ. データ収集方法について

各研究論文等が、

- (A) 投与後に判明する情報に基づき研究対象を選択し、本来ならば投与前に判明するはずであった情報を調べるもの（奏効例／非奏効例を対象にEGFR遺伝子変異の有無を調べるとい形式の研究。研究者が $(a+c) : (b+d)$ の構成割合を任意に定められる研究デザイン）
- (B) 投与前に判明する情報に基づき研究対象を選択し、投与後に判明する情報を調べるもの（EGFR遺伝子の変異の有無が判明している例を対象に、奏効／非奏効の転帰を調べるもの。研究者が $(a+b) : (c+d)$ の構成割合を任意に定められる研究デザイン）
- (C) 奏効／非奏効、EGFR遺伝子変異以外のある選択基準を満たす患者を研究対象として選択し、投与前に判明するはずであった情報と、投与後に判明する情報との関係調べるもの。すなわち研究者が定めることができるのは $(a+b+c+d)$ であり、奏効／非奏効の構成割合、EGFR遺伝子変異の有無の構成割合を事前に定めることができない研究デザイン）のいずれであるのかを明らかにした上で、結果を提示すること。いずれでもない場合は、別途データ収集方法を明らかにした上で結果を提示すること。

(A) の例

投与前に判明し得る情報\投与後に判明する情報	奏効	非奏効	
EGFR遺伝子の変異あり	a人	b人	—
EGFR遺伝子の変異なし	c人	d人	—
	a+c	b+d	—

*—: Not Available

この研究デザインでは陽性反応的中度 $a/(a+b)$ は算出できない

(B) の例

投与前に判明し得る情報\投与後に判明する情報	奏効	非奏効	
EGFR遺伝子の変異あり	a人	b人	a+b
EGFR遺伝子の変異なし	c人	d人	c+d
	—	—	—

*-: Not Available

この研究デザインでは感度 $a/(a+c)$ は算出できない

(C) の例

投与前に判明し得る情報\投与後に判明する情報	奏効	非奏効	
EGFR遺伝子の変異あり	a人	b人	a+b
EGFR遺伝子の変異なし	c人	d人	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

ハ. 結果の解釈について

EGFR遺伝子変異の有無による投与可否判断が有用であるか否かを検討するためには、投与対象を絞り込んだ際に、「誤判定」されて本来奏効する症例の見落としが生じる可能性の有無を確認する必要があるため、EGFR遺伝子変異あり（投与前に判明し得る情報）の症例で実際に奏効する症例がどの程度みられるか、あるいはEGFR遺伝子変異ありの症例で奏効しない症例がどの程度みられるか等といった情報が必要となる。

奏効例/非奏効例を対象にEGFR遺伝子変異の有無を調べるという形式の研究、すなわち研究者が $(a+c) : (b+d)$ の構成割合を任意に定められるデザインの研究に基づいて考察を行う場合には、研究結果から直接上記の検討が行えないので注意すること。

イレッサ関連の EGFR 遺伝子変異等についてのアストラゼネカ社の解答

概要

上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 遺伝子変異とイレッサの治療結果に関し、厚生労働省から弊社 (アストラゼネカ社) に対し、いくつかの照会事項が与えられており、本資料にはそれら照会事項に対する弊社の回答を記載した。

本回答ではまた疫学、遺伝子変異の発現頻度、また遺伝子変異とイレッサの治療結果間の相関関係に関し、入手できた文献のまとめを記載した。しかし、公表文献中の試験データをもとに、相関関係に関する詳細な統計解析は、実施していない。これは、公表文献のデータが多くの場合、個別症例に関する散発的なデータであったり、また遺伝子変異についてもイレッサで奏効が認められた少数の患者におけるレトロスペクティブな測定結果に基づくものであったりすることが、その理由である。これらのデータでは遺伝子変異と抗腫瘍効果間に相対的に高い相関関係が示されているが、これはこの種のレトロスペクティブな解析では予期どおりの結果である。

アストラゼネカ社が実施した臨床試験、IDEAL 及び INTACT についても、データのまとめを記載した。EGFR 遺伝子変異については、変異確認に必要な質を備えた組織サンプルが得られたのは、相対的に少数の患者からのみであった。しかし、これら両試験では、EGFR 遺伝子変異とイレッサの抗腫瘍効果間に不完全ではあるが、相関関係が認められた。遺伝子変異のある患者での奏効率は 50% であったが、遺伝子変異のないかなりの数の患者においてもイレッサの抗腫瘍効果が認められた。

日本の日常診療において突然変異が現実的に測定可能かどうかについても検討した。実際の診療の現状から見て、弊社としては現時点で治療開始前に EGFR 遺伝子変異の測定を求めることは、現実的ではなくまた実際的でもないと考える。

また、癌の組織型、患者の喫煙状況及び性別ごとのイレッサの作用についても検討した。公表文献のデータでは、腺癌患者、女性患者及び喫煙経験のない患者で高い奏効率が認められているが、ISEL 試験データの多変量解析結果では、喫煙状況が生存期間におけるベネフィット予測の唯一の予測因子であることが示唆されている。ここで記載したデータセットには重複が認められる。これは性別、癌の組織型、及び喫煙状況が相互に緊密な関連性を持つ変数であるためである。非喫煙者には通常腺癌が発現し、また女性患者では非喫煙者の割合が男性患者よりも高い。本回答で取り上げたデータから、喫煙状況、性別及び癌の組織型がどの程度独立して寄与しているかを確認することは不可能であった、これらの因子はイレッサの治療結果に影響を与えているようには見えるが、相関関係は不完全である。実際、男性で喫煙しており、非腺癌の組織型を持つ患者でイレッサのベネフィットが認められた多くの症例が存在する。

遺伝子変異、即ち一塩基変異多型と有害事象、特に間質性肺炎・急性肺障害との相関関係の確認は困難であった。これは、試験対象患者ではこれらの有害事象の発現頻度が低かったこと、また遺伝子変異の有無を確認できた患者が極めて少数であったことがその理由である。現在までに実施された試験をみると、遺伝子検査やその他一連の予測因子検査で、臨床現場で実際使用可能な予測性を持つものはない。

これをまとめると、EGFR 遺伝子変異は、イレッサの抗腫瘍効果発現機序を洞察する上で重要なヒントを与えるものである。しかし EGFR 遺伝子変異と抗腫瘍効果間の関連性は不完全で、全生存期間との関連性については全く不明である。術後または癌転移があり 1 次治療を受けた患者において、EGFR 遺伝子変異が持つ患者予後への影響については、矛盾するデータが得られている。

これらすべてのデータに基づき、弊社としてはイレッサ治療に対する個々の患者の適/不適をEGFR 遺伝子変異の測定結果やその他現在使用されている予測因子検査の結果によってのみ決定してはならないと考えるものである。現在、多くの潜在的バイオマーカーと臨床結果間の真の関連性を確認するため、プロスペクティブな試験を計画中である。これらの試験から結果が得られるまでの間、個々の患者のイレッサ治療に対する適・不適は、臨床的判断に基づき決定されるべきであると考えます。