

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。

（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）。

【回答】

1. 背景

2004年の半ば、イレッサの投与を受け抗腫瘍効果が認められた非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer : NSCLC）患者の腫瘍から得られた組織サンプルを用いて実施された2試験で、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR）のチロシンキナーゼ（tyrosine kinase : TK）領域における活性化体細胞変異の存在が確認された（Lynch et al 2004, Paez et al 2004）。Paezらは、イレッサによる治療中癌が進行した患者4例では変異は認められず、イレッサにより抗腫瘍効果が認められた患者5例より採取した腫瘍サンプルでは全てEGFR遺伝子変異が認められたとしている（ $p=0.0027$ ）。Lynchらもまた、イレッサによる抗腫瘍効果が認められたNSCLC患者では9例のうち8例においてEGFR-TK領域で変異の存在を確認したが、一方イレッサでは抗腫瘍効果が認められなかった患者7例の場合、いずれの症例でも変異は認められなかった（ $p<0.001$ ）。これらの報告がきっかけとなり、その後EGFR-TK領域におけるエクソンコーディングにおける変異に関する研究の進展に大きな注目が集まった。

2. 白人患者

米国ではNSCLC腫瘍の約10%に変異が認められている（Lynch et al 2004, Paez et al 2004, Pao et al 2004）。

3. 東洋人患者

東洋人患者では変異発現率につき多くの患者を対象とした種々の報告がある。日本人NSCLC患者における変異に関する公表文献では、変異検出割合につき、58例中15例（26%）（Paez et al 2004）、277例中111例（40%）（Kosaka et al 2004）、18例中7例（41%）（Rosell et al）等の報告があった。

多変量解析により、これらの変異は癌の組織型としては腺癌 ($p=0.0012$)、さらに非喫煙者 ($p<0.001$) (Kosaka et al 2004) のそれぞれに、独立した関連性を持つことが示唆されている。

- 変異はイレッサで抗腫瘍効果の認められた患者の 70% (16/23) で検出されているが (Rosell et al)、抗腫瘍効果が認められなかった患者 1 例でも変異が検出された。この 1 例は、病勢安定が得られた患者である。

Lee ら (2004) は、韓国人腺癌患者における変異検出割合は 40% (4/10) であったと報告している。しかしこれらの患者でイレッサを投与された患者は 1 例もいなかった。

Huang ら (2004) の報告では、台湾人患者での変異検出率は 38.6% (39/101) と 50% (8/16) であった。

- 後者の場合、対象患者はイレッサの投与を受けており、抗腫瘍効果が認められた患者 9 例のうち 7 例で変異が認められ、また抗腫瘍効果の認められなかった患者 1 例でも変異が検出された。

EGFR 遺伝子の変異と抗腫瘍効果の関連に関する報告を表 1、表 2、表 3にまとめた。また、下記の指標を付記した。

- 感度：奏効例に占める EGFR 遺伝子の変異あり例の割合
- 特異度：非奏効例に占める EGFR 遺伝子の変異なし例の割合

表 1 EGFR 遺伝子の変異と抗腫瘍効果の関連に関する報告

(1) Lynch et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	8	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	1	7	-
合計	9	7	16

感度：8/9 (88.9%)、特異度：7/7 (100%)

(2) Paez et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	5	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	0	4	-
合計	5	4	9

感度：5/5 (100%)、特異度：4/4 (100%)

(3) Pao et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	7	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	3	8	-
合計	10	8	18

感度：7/10 (70%)、特異度：8/8 (100%)

(4) Pao et al, 2005

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	17	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	5	38	-
合計	22	38	60*

*イレッサ治療例及びエルロチニブ(Tarceva)治療例含む。Paoらの報告(2004年)と患者が重複。
感度：17/22 (77.3%)、特異度：38/38 (100%)

(5) Huang et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	7*	1	-
EGFR 遺伝子の変異なし	2	6	-
合計	9	7	16

*1例は血清学的に奏効と判断(文献中で特に定義なし)、6例はX線上で奏効と判断。
感度：7/9 (77.8%)、特異度：6/7 (85.7%)

(6) Rosell et al, 2004

	PR (奏効)	SD (不変)	PD (進行)	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	16	1	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	7	7	32	-
合計	23	8	32	68 (評価不能例 5例含む)

感度：16/23 (69.6%)、特異度：SD+PD=39/40 (97.5%)・PD=32/32 (100%)

(7) Han et al

	PR (奏効)	SD (不変)	PD (進行)	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	11	4	2	-
EGFR 遺伝子の変異なし	10	23	40	-
合計	21	27	42	90

感度：11/21 (52.4%)、特異度：SD+PD=63/69 (91.3%)・PD=40/42 (95.2%)

(8) IDEAL 試験 (社内データ、未公表)

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	6	7	-
EGFR 遺伝子の変異なし	6	59	-
合計	12	66	79 (評価不能例 1例含む)

感度：6/12 (50%)、特異度：59/66 (89.4%)

(9) INTACT 試験 (社内データ、未公表)

	イレッサ			プラセボ		
	奏効例	非奏効例	合計	奏効例	非奏効例	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	13	5	-	2	3	-
EGFR 遺伝子の変異なし	84	68	-	26	40	-
合計	97	73	170	28	43	71

<イレッサ群> 感度：13/97 (13.4%)、特異度：68/73 (93.2%)

<プラセボ群> 感度：2/28 (7.1%)、特異度：40/43 (93.0%)

表 2 EGFR 遺伝子の変異と抗腫瘍効果の関連に関する報告 (日本人での報告)

(1) Kosaka et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	24	5	-
EGFR 遺伝子の変異なし	2	19	-
合計	26	24	59 (評価不能例 9例含む)

感度：24/26 (92.3%)、特異度：19/24 (79.2%)

(2) Koyama et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	8	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	6	7	-
合計	14	7	21

感度：8/14 (57.1%)、特異度：7/7 (100%)

(3) Kondo et al, 2004

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	3	0	-
EGFR 遺伝子の変異なし	1	3	-
合計	4	3	7

感度：3/4 (75%)、特異度：3/3 (100%)

(4) Tokumo et al

	奏効	非奏効	合計
EGFR 遺伝子の変異あり	8	1	-
EGFR 遺伝子の変異なし	2	10	-
合計	10	11	21

感度：8/10（80%）、特異度：10/11（90.9%）

表 3 EGFR 遺伝子の変異と抗腫瘍効果の関連（感度及び特異度）

	感度	特異度
Lynch et al	88.9% (8/9)	100% (7/7)
Paez et al	100% (5/5)	100% (4/4)
Pao et al (2004)	70% (7/10)	100% (8/8)
Pao et al (2005)	77.3% (17/22)	100% (38/38)
Huang et al	77.8% (7/9)	85.7% (6/7)
Rosell et al	69.6% (16/23)	97.5% (39/40; SD+PD) 100% (32/32; PD)
Han et al	52.4% (11/21)	91.3% (63/69; SD+PD) 95.2% (40/42)
IDEAL 試験	50% (6/12)	89.4% (59/66)
INTACT 試験 イレッサ群	13.4% (13/97)	93.2% (68/73)
プラセボ群	7.1% (2/28)	93.0% (40/43)
Kosaka et al	92.3% (24/26)	79.2% (19/24)
Koyama et al	57.1% (8/14)	100% (7/7)
Kondo et al	75% (3/4)	100% (3/3)
Tokumo et al	80% (8/10)	90.9% (10/11)

これらのデータから、EGFR-TK 領域における遺伝子変異の発現頻度は東洋人で高いこと、また、見かけ上遺伝子変異と抗腫瘍効果との間に全般的な関連性があるように見えるが、この関連性は完全なものではないことが示唆されている。遺伝子変異とその他の臨床的予後を示す指標（病勢の安定や進行、生存期間等）との関連性に関するデータは得られていない。

4. 疫学調査

NSCLC または他の腫瘍を持つ多数の患者からの組織サンプルを収集し、大規模な疫学調査が現在実施されている。Gazdar らが実施した大規模な調査より得られたデータは 2004 年 9 月にポルトガルで開催された世界肺癌学会で発表された。その中から関連箇所を下記にまとめた。

Gazdar は 635 例の NSCLC 患者より得られた組織サンプルを検討した。これらの組織サンプルは米国及びアジアの数カ国において収集された。

4.1 遺伝子変異の発現頻度

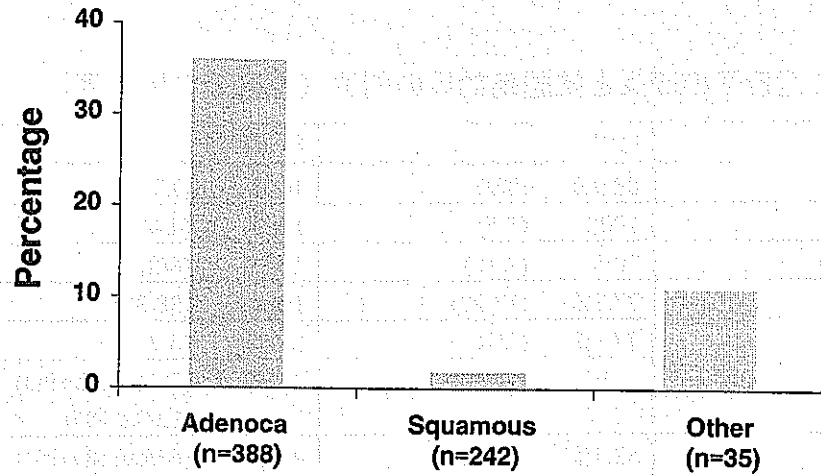
Gazdar らは EGFR 変異の総発現頻度は 22% であると報告している。

4.2 変異の発現頻度に関連する因子

4.2.1 組織型

変異発現頻度は扁平上皮癌や大細胞癌よりも腺癌の方が高い値を示した。

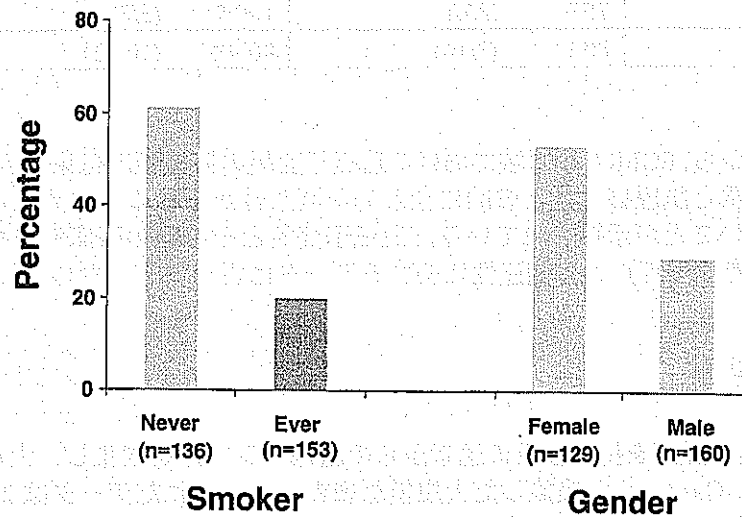
図 1 NSCLC の組織型別の変異発現頻度



4.2.2 性別及び喫煙歴

変異は女性、また喫煙経験のない患者で高い発現頻度を示した。

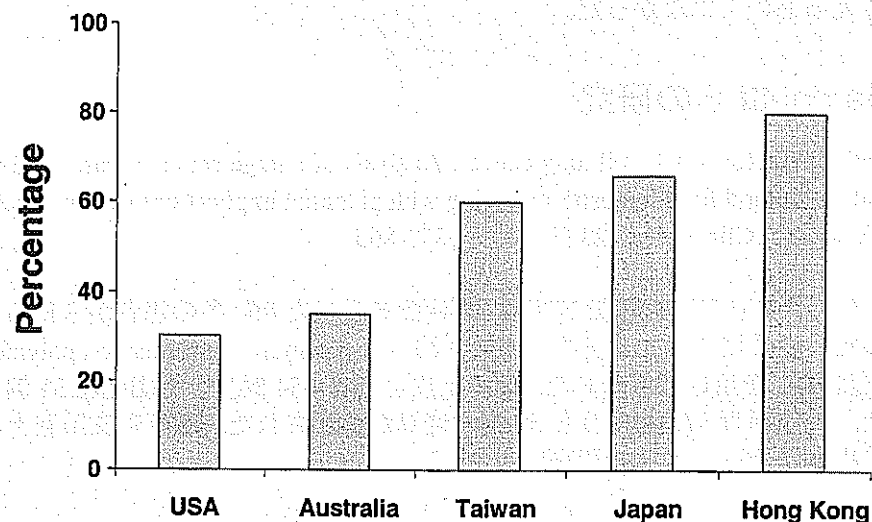
図 2 性別及び喫煙歴による変異発現頻度



4.2.3 人種、喫煙歴、及び組織型

変異発現頻度は、米国及びオーストラリア人患者と比較して、台湾、日本、香港系の非喫煙腺癌患者で高い値を示した。

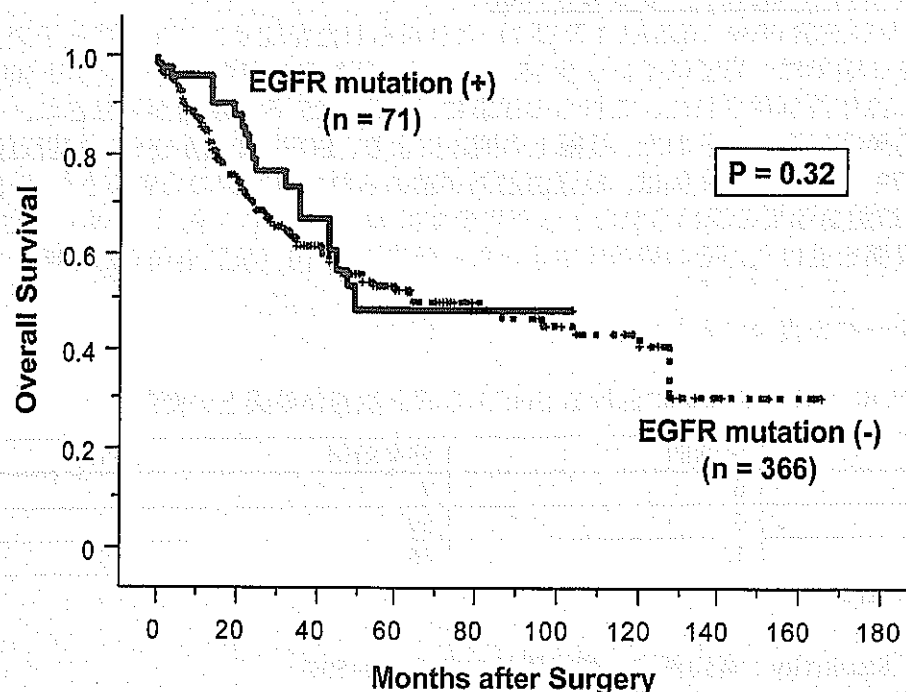
図 3 人種、喫煙歴、及び組織型による変異発現頻度



4.2.4 NSCLC 患者の術後の経過

外科的腫瘍摘出手術を受けた 437 例の患者で検討が行われた。これらの患者のうち 71 例で EGFR 遺伝子変異が認められた。これらの患者全員の生存期間について図 4 に示した。

図 4 変異の有無別の腫瘍摘出手術後肺癌患者 437 例の生存期間



4.3 Gazdar らによる疫学調査から得られた結論

Gazdar らの試験は、公表予定の肺癌患者における EGFR 遺伝子変異に関する疫学調査のなかでは最大の規模を持つ。この調査により、白人における変異の発現頻度は 10%、東洋人患者では 20~30%と、先に記載した報告を確認する結果が得られた。変異の発現頻度は腺癌患者、及び喫煙歴のない患者で高い値を示した。東洋人の非喫煙・腺癌患者では変異発現頻度は 60~80%であった。