

## 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う形式の研究。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を調べるもの。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。