

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2024年5月1日

所属・氏名：岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター・遠西大輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 登録数設定根拠において、actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%としているにもかかわらず、9.7.1の統計及び解析計画において、actionable な遺伝子以上を有する患者の割合は50%前後であること見込んでいるとしている理由を教えてください。

【回答】

研究に参加するがん腫が想定するとおりであった場合、523 遺伝子と融合遺伝子変異の検出力が高い TSO500 により actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%と想定しているが、融合遺伝子変異の検出が期待される症例(肉腫など)の登録が増えることにより、検出される期待値の上振れ幅を1割程度と想定した。

しかしながら、先進医療に登録され解析結果が得られた 248 症例の内訳上位は、膵臓がん 37 症例(15%)、肉腫 33 症例(13%)、大腸がん 32 症例(13%) (参照:総括報告書 19 ページ)となっており、2020年に当院でがん遺伝子パネル検査を実施した 178 症例の内訳上位、肉腫 24 症例(13%)、膵臓癌 22 症例(12%)、大腸がん 18 症例(10%)と比較して同程度であった。この結果、期待された肉腫等症例の増加による、actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される症例の上振れは見られなかった。

2. 登録数設定根拠では、検出力に基づいた症例数設計が行われているので、症例数設計に用いた検定方法で、p 値を算出してください。

【回答】

正確な二項検定により、 $p=0.000344$ となります。

1) 試験結果

検査例=248 例

レベル 3A 以上の遺伝子バリエーション=100 例

2) Actionable な遺伝子異常の割合

点推定値=0.403

95%信頼区間 = 0.342 to 0.464

3) 症例数設計に用いた条件における仮説検定

Actionable な遺伝子異常の割合を p とする。

帰無仮説: $p < 0.3$ (閾値割合)

対立仮説: $p > 0.3$ (閾値割合)

Binomial probability test

片側検定 $p = 0.000344$

また以上の結果から、総括報告書の当該箇所に、 p 値を追記した。

解析が成功した248症例のうち、100症例 (40.3%, 95%CI: 34.2%–46.4%, $P < 0.001$) でエビデンスレベル3A以上の遺伝子バリエーションが検出された。この値は、TS0500に収載されている治療介入への判断根拠となり得るactionableな遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%としたエンドポイントの登録数設定根拠に合致した結果であった。

以上