

## 割り付けが作為的になされた可能性大きい 予後直結因子での無調整は意図的そのもの

この背景因子の違いから、対象者の割り付けが、無作為にはなされておらず、作為が働いたと考えて、まず間違いないだろう。その根拠の第一は、作為的に割り付けたのでなければ、この有意差に気付けば、その要因で調整したはずであるが、そうしていないからである。多変量解析の際にこの因子を取り入れて調整すればまず間違いなく有意差はなくなるはずだが、そうしていない。これほどエンドポイントの「生存期間」に直接的に関係する背景因子に差があるにもかかわらず、肝腎の因子を調整から外したこと、そのものが意図的でなくて何であろうか。

### 「東洋人に効果が示唆される」は詐欺にも等しい

このように最も重大な偏りをそのままにしたデータで「東洋人に効果が示唆される」というのは、詐欺にも等しい。そうとでもしなければ、延命効果を証明できないことが分かっていたからこそ、こうした不正にも等しいことをせざるをえなかったのであろう。

動物実験といい、臨床試験といい、データ操作、データ隠し、などをはじめ、不正をしなければ有効性も安全性も示すことができないイレッサは、現状ではもはや薬としての価値がないことは明らかである。

## イレッサはやはり、東洋人にも効かない！！ もちろん日本人にも効かない！！

大きな偏りの存在が判明した結果、イレッサは、東洋人にも効かないことが証明されたも同然である。縮小率に人種差はないことが証明されているので、もちろん日本人への延命効果も全く期待できない。したがって、生存期間が延長する人を事前に選別できる可能性のある方法（ある種の遺伝子変異が候補として挙げられている）で選別した人だけを対象に、厳密なランダム化比較試験を実施し、延命効果が証明されない限り、一般の使用は中止すべきである。

さらに詳細な検証のためには、

### 国別、施設別の背景因子データが開示されなければならない

今回明らかになった背景因子の重大な偏りは、作為的割付の結果である可能性が濃厚である。これが真実かどうかを検証するためには、国別、施設別の背景因子データが参考になる。背景の偏りが、ある国、ある施設に集中していれば、作為の可能性がさらに濃厚になるからである。したがって、国別、施設別の背景因子データが開示されなければならない。

参考文献・資料

1)第2回ゲフィチニブ検討会（2005年3月10日）配布資料：

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0310-3.html>

2)表の原表：資料1：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p17の上段スライド

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c2.pdf>

3) 資料2：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p11の上段スライド

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c1.pdf>

4)図1：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p19の上段スライド、左図

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c2.pdf>

5)資料3：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-2、p40の表（資料3）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3d4.pdf>

2005年3月15日

厚生労働省医薬食品局  
アストラゼネカ株式会社 殿

## ISEL試験の適切な解析に必要なデータについて(2)

2005年3月14日、次回検討会までに、提示されるよう、ISEL試験の適切な解析に必須のデータを求めましたが、さらに検討した結果、下記資料についても追加していただきたくお願い申し上げます。

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎  
〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502  
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

### 記

- 【1】サブグループ解析の妥当性に関する資料とされている、資料No2-2中の、p25～32において、「診断からランダム化までの期間」に関するデータがまったく掲載されておりません。

「診断からランダム化までの期間」について、p26～p31のそれぞれの表中の種々の因子に相当するデータをお教えてください。

- 【2】サブグループ解析の頑健性に関する資料として提示されているp36～38のグラフ中、それぞれ、3つの方法で解析がなされていますが、線はゲフィチニブが2本、プラセボ群が4本あり、どれがゲフィチニブ群でどれがプラセボ群か不明です。

それぞれの解析方法と、ゲフィチニブ群、プラセボ群の区別が分かるように、明示してください。

- 【3】IDEAL-1の対象患者と、ISELの対象患者について、「診断からランダム化までの期間」の分布をお示し下さい。

- 1) なお、その際、IDEAL-1については日本人と、非日本人別、日本人・非日本人別、喫煙の有無別にお示し下さい。また、
- 2) ISELについても、東洋人、非東洋人別、東洋人・非東洋人別、喫煙の有無別にお示し下さい。
- 3) 「診断からランダム化までの期間」の分布については、6か月未満、6-12か月、12か月が基本ですが、12か月超の患者につき、12か月超～18か月、18か月超～24か月、24か月超についてもお示し下さい。

【4】「診断からランダム化までの期間」別（3 期間に分けて）の生存期間に関するグラフを、

- 1) 東洋人、非東洋人別、
- 2) 喫煙の有無別、
- 3) 東洋人・非東洋人別、喫煙の有無別

にお示しください。したがって、

A)

- 1) 「診断からランダム化までの期間」6 か月未満
- 2) 「診断からランダム化までの期間」6～12 か月
- 3) 「診断からランダム化までの期間」12 か月超

B)

- 1) 「診断からランダム化までの期間」6 か月未満

- (1) 東洋人
- (2) 非東洋人
- (3) 喫煙者
- (4) 非喫煙者
- (5) 東洋人喫煙者
- (6) 東洋人非喫煙者
- (7) 非東洋人喫煙者
- (8) 非東洋人非喫煙者

- 2) 「診断からランダム化までの期間」6～12 か月

- (1) 東洋人
- (2) 非東洋人
- (3) 喫煙者
- (4) 非喫煙者
- (5) 東洋人喫煙者
- (6) 東洋人非喫煙者
- (7) 非東洋人喫煙者
- (8) 非東洋人非喫煙者

- 3) 「診断からランダム化までの期間」12 か月超

- (1) 東洋人
- (2) 非東洋人
- (3) 喫煙者
- (4) 非喫煙者
- (5) 東洋人喫煙者
- (6) 東洋人非喫煙者
- (7) 非東洋人喫煙者
- (8) 非東洋人非喫煙者

という分け方での、データとなると考えます。細かい分類では、数も少なくなり、バラツキが大きくなる、有意性の検定は不可能となりますが、数字が少なくともあくまで参考データですので、お示しいただければ幸いです。

まことにご面倒ですが、以上よろしくご検討ください。

2005年3月15日

厚生労働省医薬食品局  
アストラゼネカ株式会社 殿

## ISEL試験の適切な解析に必要なデータについて(3)

### IDEAL-1の「診断からランダム化までの期間」に関する資料について

2005年3月14日および3月15日午前中、次回検討会までに提示されるよう、ISEL試験の適切な解析に必須のデータを求めましたが、さらに検討した結果、IDEAL-1の「診断からランダム化までの期間」に関係し、より詳細な資料が必要と判断いたしました。

上記資料が必要と判断した根拠は、2005年3月10日第2回検討会において配布された資料2-2中、p58, table 2、および同資料p48, Table 2のデータの解釈に必要なと考えます。

すなわち、p58のtable 2においては、診断からランダム化までの期間は、腫瘍縮小効果には関連がない( $p=0.7689$ )とされています。一方、同資料p48 Table 2においても、日本人と白人で腫瘍縮小効果については人種差がない( $p=0.253$ )とされていますが、生存期間は、日本人が有意に長い(ハザード比1.82: $p=0.007$ )とされています。

ここでも、腫瘍縮小効果と、生存期間についての解離が認められます。この解離の理由として考えられることは、やはり、診断からランダム化までの期間です。日本人では診断からランダム化までの期間が長く、したがって、より経過の長い人(おそらく検診などで早期発見され、進行が遅い人)がより多く含まれている可能性を考えておく必要があるのではないのでしょうか。

つきましては、IDEAL-1の日本人と非日本人のデータに関する下記資料についても、追加していただきたくお願い申し上げます。

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎  
〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502  
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

### 記

#### 【1】診断からランダム化までの期間の分布

- 1) IDEAL-1の日本人・非日本人別(先の要望(2)で依頼済み)
- 2) IDEAL-1の日本人・非日本人別、喫煙有無別(先の要望(2)で依頼済み)

#### 【2】単変量解析における、生存期間に影響する各因子のp値。すなわち、資料2-2、p58のtable 2の腫瘍縮小効果(tumour response)を生存期間(survival time)に置き換えたデータを含む表

#### 【3】生存期間(survival time)はおそらく $p<0.05$ となると考えられるので、その場合は、生存期間と、喫煙についても調整の要因にとりいれた、生存期間に関する日本人と非日本人との人種差の解析結果と、生存曲線のグラフ

まことにご面倒ですが、以上よろしくご検討くださるようお願い申し上げます。