



ISEL試験データ再解析の結果

1



アウトライン

- ISEL試験について
- 再解析・検証の必要性
- 再解析の結果
- 結果の解釈における注意事項
- まとめ

2

ISEL試験について

- デザイン:
国際多施設無作為化並行二重盲検第III相試験
- ターゲット患者:
1-2レジメンの化学療法歴
前治療で再発もしくは忍容性不良 } 進行非小細胞肺癌
- 治療群
IRESSA(250mg)+BSC vs Placebo+BSC
(1129名) (563名)
- 無作為割付因子
組織型、性別、前治療中止の理由、喫煙歴及び医療機関

3

ISEL試験について

- 全生存期間:
層別ログランクテスト p=0.0871
Cox regression p=0.0299
プロトコールに記載された統計解析では、有意なしとなった。
 - 生存期間: 東洋人
層別ログランクテスト p=0.046
ログランクテスト p=0.012
Cox regression P=0.010
- 考察:
生存期間に影響を及ぼす患者背景因子の影響

4

再解析・検証の必要性

- 全生存期間、生存期間(東洋人)の統計解析結果は適応される解析手法によって相違している。
- 再解析・検証の必要性
 - 適応される統計解析法の妥当性
 - 解析モデルの数学的条件のチェック
 - 比例ハザード性の妥当性
 - モデル構築の妥当性
 - 交互作用、薬効と調整因子の独立性
 - データへの当てはまり
 - 適応されたモデルがどれだけデータに当てはまっているか
 - 統計学的指標: 生存解析理論の基礎
 - martingale residuals and stochastic processes

5

再解析・検証の必要性

- 再解析・検証の必要性
 - 導き出された結果の頑健性または安定性
 - Parsimonious model, すなわち、できるだけsimpleかつ臨床的にも意義があるモデル
 - 調整因子の数が多 → 因子毎のデータ数が少ない
 - 検定結果が不安定
 - できるだけ調整因子の数を少なくし、検定結果に安定性を持たせる
 - 検定の頑健性(信頼性)
 - ナイーブなテスト vs 頑健性のあるテスト
 - i.e., model based test vs robust test

6

再解析の結果

- ISEL試験データ
 - 主要評価項目
生存期間 – 客観的評価項目
 - 患者追跡率・期間
約1%のlost follow-up, 追跡中央値-7ヶ月
 - 無作為化された因子
両治療群にバランスよく分布
 - 生存期間に影響を与える患者背景因子
PS、喫煙歴、性別、人種、組織型等の影響を確認
- 現時点では well-controlled trialであると判断

7

再解析の結果

- ISEL試験東洋人データ
 - 生存期間に影響を与える患者背景因子
組織型、喫煙歴、性別、PSの影響を確認
 - 解析結果:
 - モデル構築
 - 影響を与える患者背景因子の調整
上記の因子+他の可能な報告されている因子
 - 交互作用、調整因子と治療群の独立性
 - Parsimoniousモデルの構築
 - Robustテストの構築
- ➡ プラセボ群に対してイレッサ群の生存期間延長は示唆される。

8

結果の解釈における注意事項

- サブグループ解析
 - 導き出される結果には注意が必要
 - 導出される結果は探索的
 - 調整因子の選択の影響
 - サブグループのサブグループ解析は回避すべき
 - 多重検定 - multiple test
 - サンプル数が少ない
 - 結果の頑健性に問題
- ⇒ 検証のためには臨床試験が必要
- 解析プログラムの最終バリデーションが必要

9

まとめ

- 提出された資料を評価した結果、I S E L 試験は、well-controlled trialである。
 - 東洋人のサブグループ解析の結果は、頑健性が認められた。
- (注意事項)
- サブグループ解析の結果について、検証するためには、新たな臨床試験が必要である。

10