

2005年3月14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

ISEL試験の適切な解析に必須のデータとして、次回検討会までに、以下を提示されるよう求めます。なお、出来る限り全てを揃えていただきたいが、困難ならば、下記のうち少なくとも、各項目の1)~3)は第3回検討会までに必ず、また4)施設別についても、第4回までの数日前までには提出いただきたく存じます。

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

【1】東洋人データ

(1) 生存曲線の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2) 背景因子の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

(背景因子には、診断からランダム化までの期間を必ず含むこと)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)、
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

【2】非東洋人データ

(1) 生存曲線の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2) 背景因子の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

(背景因子には、診断からランダム化までの期間を必ず含むこと)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2005.03.14号)

『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No51

イレッサ ISEL 試験

東洋人の非喫煙者データに操作の可能性濃厚

— 作為的割り付けによる大きな偏り=バイアスの可能性が大
「東洋人に効く」とみせるためには何でもありか—

医薬ビジランス研究所 浜 六郎

2005年3月10日開催された第2回ゲフィチニブ検討会で配布された資料から判明した重要な事実を報告する。配布資料は厚労省ホームページから入手可能である。

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

第2回検討会でも東洋人非喫煙者の背景因子は提示されず

3月10日の第2回ゲフィチニブ検討会が開催されたが、今回も、アストラゼネカ社は長々と非本質的なデータの提示に終始した。相変わらず、サブグループ解析を多用した。本来サブグループ解析の妥当性が示されたとしても結論できない。まして、サブグループ解析の妥当性を検証するために必須も両群の背景因子は提示しないまま、延々と説明を続けたのでは無意味である。

アストラゼネカ社はまとめて、ISELの結果は日本人に認められている有効性と安全性をサポートするものである、とまで言い切ったが、これは言語道断である。

検討会委員からは、統計学的問題点、安全性データなど、第1回検討会のときよりも、実質的議論が加えられたという印象はあったが、今一つ踏み込んだ指摘がなかった。

ただ、今回のまとめでは、「東洋人かつ非喫煙者で生存率改善が示唆された」「ただし、結論には達していない」との含みがあることが座長から明言された。

ア社が主張する「延命効果」は東洋人の非喫煙者のみ

アストラゼネカ社は、第2回ゲフィチニブ検討会でも、「東洋人だけ」には「延命効果が示唆された」と主張し続けた。多変量解析の結果でも差が有意であったという。

ところが、速報 No48 でも指摘したように「東洋人全体」を「喫煙者」と「喫煙歴のない人（非喫煙者）」とに分けると、喫煙者ではまったく延命効果がなく、むしろプラセボ群のほうがわずかに長いほどであった（表：喫煙者、プラセボ群 6.3 か月に対して、イレッサ群 5.7 か月）。結局、イレッサ群で延命効果がありそうなのは、東洋人でタバコを吸わない人だけであった。

「東洋人で非喫煙者」のデータは矛盾

「東洋人」のプラセボ群の「喫煙者」と「非喫煙者」の生存期間中央値を比較すると、非喫煙者の寿命の方が、喫煙者より短かった（非喫煙者<4.5 か月>対喫煙者<6.3 か月>）。通常、非

東洋人のように、喫煙者の方が寿命が短いものである。したがって、これはこれまでも指摘したとおり奇異な現象である。このことから、イレッサ群とプラセボ群へのランダム割付はされず、重大な偏りがあるにちがいない、との疑問を増幅させるものであった。

表：喫煙者と非喫煙者別生存期間（中央値）：ISEL 試験結果より

（原資料は、資料No2-1、p17の上段スライド：資料1）

対 象	喫煙歴なし (374人)		喫煙者 (1318人)		全 体	
	イレッサ群	プラセボ群	イレッサ群	プラセボ群	イレッサ群	プラセボ群
東洋人 ※a (342人)	97人 (※b)	44人 〈4.5か月〉	138人 5.7か月	63人 〈6.3か月〉	9.5か月	5.5か月
非東洋人 (1350人)	153人 7.3か月	81人 7.1か月	741人 4.8か月	375人 4.8か月	5.2か月	5.1か月
全 体 (1692人)	8.9か月	6.1か月	5.0か月	5.0か月		

※a：フィリピン、タイ、台湾、シンガポール、マレーシア、欧米各国在住の東洋人

※b：イレッサ群の「喫煙歴なし」に数値がないのは、集計時点で97人の半数まだ死亡していないため、中央値が決められないため。

もともと寿命の長い人をイレッサ群に多く入れた疑いあり

2005年3月10日の第2回ゲフィチニブ検討会では、診断から無作為化までの期間も含めてスライドで東洋人全体の患者背景を示した（資料No2-1、p11の上段スライド：資料2）。

このスライドから読み取れる最も重要な因子は、もともとの病気の進行が遅いか早いかを反映するデータともいえる「診断から無作為化までの期間」である。無作為化、すなわち、イレッサ群にするか、プラセボ群にするかの「割り付け（割り振り）」の時である。いわば試験開始までの期間である。これが1年以上経っている人は、すでに1年間生存しているわけで、もともと、がんの進行が遅い人、つまり、もともと長生きできることが見込める人である。

見ると、6か月未満がプラセボ群32%に対してイレッサ群25%と少ない。6-12か月は差がないので、イレッサ群には1年以上経過している人が多いようだ（プラセボ群30%に対して、イレッサ群35%）。有意とはいえない差であったが。それでも、疑問を抱くには十分な%の差である。とくに、6か月未満と6-12か月は示し、1年以上の%を示さないというのも疑問を大きくさせるに十分である。

臨床医が理解不能と感ずる奇異な結果

次に奇異なデータは、アストラゼネカ社がイレッサ効果の人種差の原因として示した図である（配布資料No2-1のp19上段左のグラフ：図1）。アストラゼネカ社は、非喫煙者を、「奏功しなかった人」つまり、「がんが縮小しなかった人」どうしてイレッサ群とプラセボ群とを比較したグラフを示した（図1-左）。イレッサ群ではイレッサを使用しても腫瘍が縮小しなかった人と、プラセボ群の大部分を比較したことになる。すると、イレッサ群の方が、生存期間が長かったという、おかしな結果になった。イレッサを使ってもがんは小さくならなかった患者が、プラセボ群よりも生存期間が長かった。非東洋人では差はなく（図1-右）、どちら

かといえば、イレッサ群の方が早く死亡している（反応がなく、イレッサの害も受ければ、寿命短縮の可能性があるので、こちらの方が合理的）。

アストラゼネカ社は、これこそ、「東洋人と非東洋人との差が出た理由」であり、「腫瘍が縮小しなかった患者で寿命が延長した」と、胸を張って主張した。

しかし、委員の1人が「臨床医として理解し難い」と発言したとおり、臨床医ならだれしも、おかしいと思うはずである。

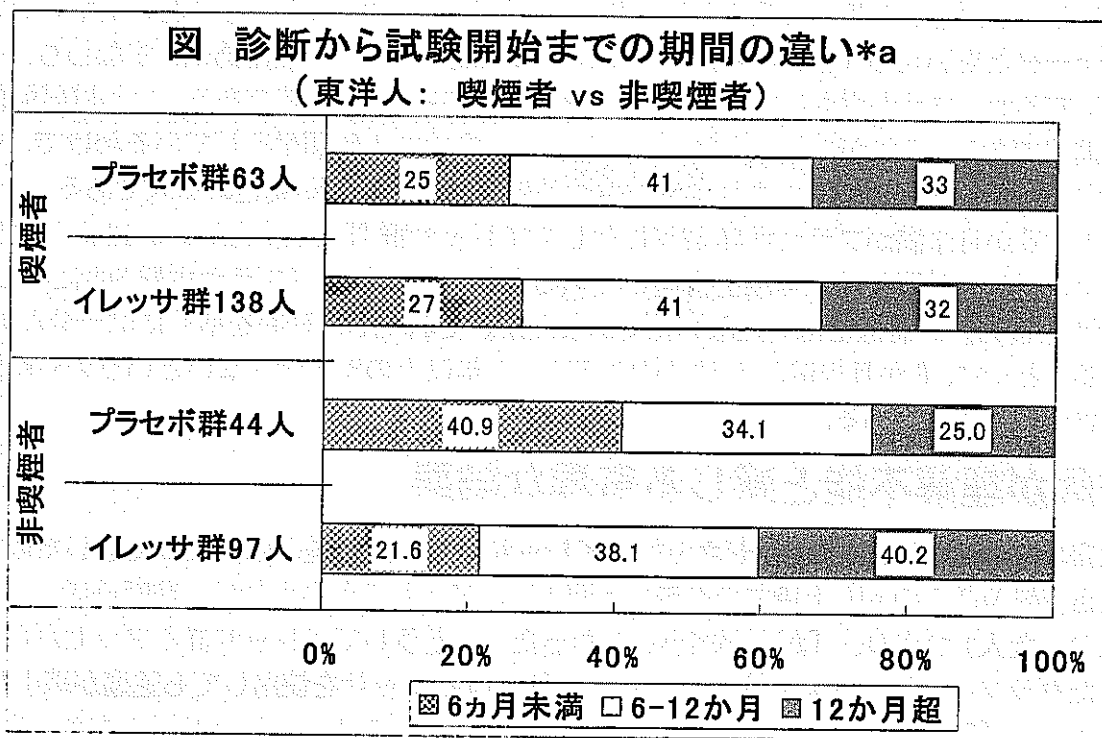
しかし、この奇異な現象は、もともと長生きの人をイレッサ群に多く割り付けたなら、いとも簡単に起きることである。診断からの期間が長い人は、もともと進行が遅いため、長い生存期間が期待できる人である。

もともとの寿命の偏り：疑いはさらに濃厚に

3月10日、委員にさえも検討会当日配布された分厚い資料に、会場では十分目を通すことができなかつたが、あとでじっくりとみると、最も重要な背景因子をその中に発見できた。

資料No2-2、p40の表（資料3）である。そのタイトルは「東洋人サブグループ内の試験開始時点における背景因子はよくバランスがとれていた」であるが、「診断からランダム割り付けまでの期間」の部分を取り出して、グラフにしたのが、図2である。

喫煙者ではイレッサ群とプラセボ群の期間の比率がまったく同じであるが、非喫煙者では、診断までの期間の長い人、すなわち、進行が遅く長生きが期待できる人がイレッサ群に多かったのである。診断までが短い人はプラセボ群 41%に対してイレッサ群 22%、診断までが1年以上と長い人がプラセボ群 25%に対してイレッサ群 40%であった。これは、統計学的に差が有意であった ($p < 0.05$)。したがって、イレッサ群で生存率が高くても、イレッサで寿命が延長したとは決して言えない。



*a：診断から試験開始（割付け）までの期間が長い人は、もともと進行が遅い人。喫煙者ではその分布が全く同じだが非喫煙者では、期間の長い人がイレッサ群に多い（差は有意： $p < 0.05$ ）。したがって、イレッサ群で生存率が高くても、イレッサで寿命が延長したとは決して言えない（グラフ棒中の数字は%）。