

平成17年3月24日

第4回ゲフィチニブ検討会

議 事 次 第

- 1 ISEL試験結果について
- 2 日本肺癌学会作成の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」の周知方法、活用方法について
- 3 その他

平成17年3月24日

配布資料一覧


○ゲフィチニブ検討会委員名簿

(資料)

- 資料No. 1 ISEL試験データ再解析の結果
- 資料No. 2 日本肺癌学会作成「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」
- 資料No. 3 イレッサ錠における推定投与患者数

(参考資料)

- 参考資料1 第2回及び第3回検討会資料の抜粋
(生存曲線、患者背景に関する資料)
- 参考資料2 ゲフィチニブISEL試験の初回解析結果に関する意見
(平成17年1月20日とりまとめ)
- 参考資料3 イレッサ錠250添付文書
- 参考資料4 イレッサの市販承認継続に関する嘆願書
(特定非営利活動法人 西日本胸部腫瘍臨床研究機構とりまとめ)
- 参考資料5 第4回ゲフィチニブ検討会への要望及びゲフィチニブ(イレッサ)の使用に関し判断いただきたい事項
(NPO法人医薬ビジランスセンター)



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、ISEL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