

B. 有効性評価における Bayes流統計手法の利用

話題提供

- 背景

- Bayes流統計手法は、がん第I相試験、アダプティブデザインや早期臨床試験において主に利用されている。
- 有効性の評価においてBayes流統計手法を利用した事例がある。

- 議論内容

- 事例：Bayes流統計手法を用いた理由・状況について
 - 頻度流統計手法との違い(解釈および説明(特に統計家以外の医学専門家に対して)の容易さ等)
 - (無情報)事前分布の設定方法に関して
- Bayes流統計手法が効果的な臨床試験の場面とは
 - (事例のような)非盲検非対照試験, 希少疾病の開発?
 - Bayes流統計手法が国内開発をどうかえることができるか?
 - 第2回DSRTのDiscussion資料も参考にしながら

適用事例・経験

- 無益性中止を考慮した中間解析
 - 予測検出力／事後確率／予測確率を利用
- 意思決定(P3前／再生医療)
 - 数は多くない
- 検証には時期尚早？→探索phaseでの議論
- Phase II等ではさまざまなBayes流統計手法を活用した臨床試験が提案されていて、適用事例も存在する。
- 医療機器の分野ではBayes流統計手法に基づく評価はよく行われている。
 - 治療効果の再現性が高いから。

結果の解釈について

- 結果が事後“分布”
 - ある閾値よりも高い事後確率が $xx\%$
 - 解釈はしやすい。
 - 白黒はつきり付けられない。
- α エラーはどうなるのか？
 - FDAガイドラインにも詳細には触れられていない。
 - α エラーの定義が重要だろう。
 - 頻度流と整合は取れているのか。

適用可能性

- 「ベイズだから」できることを示していくことが必要である。
- 二重盲検試験でも適用可能(差の事後分布を算出)
- Multiregional Clinical Trial への日本参画の妥当性の検討に用いる。
- 臨床開発のプロセスに、Bayes流のリスクを伴う意思決定を取り入れる。
- 用量反応試験での適用
 - ▶ 例: 各用量群への割り当て例数の決定をAdaptiveに行う。
- 市販後で治療レジメンを決めるような場面 (i-spy II試験など)
- トランスレーショナルリサーチ
 - ▶ 意思決定に必要なシナリオをつくれるのでは？

適用可能性

- 有効性の“検証”ではどうか？（敷居が高い？）
- 乾癬、C型肝炎などの疾患に対する薬剤開発に利用できるのでは？
- 希少疾病の場合：検定できるほどの例数を組み入れられない
 - 試験が長期化するため以下のような問題点がある。
 - 使用法・治療スタンダードが変わってしまう。
 - 頻度論で点推定値で議論する意味が薄い状況もある。
 - 事後分布を示すことで、より多くの情報が示せるのでは？
 - 少ない例数で頻度流手法よりも高精度を目指せるのでは？
 - One armの場合、事前に設定した閾値クリアするか否か
 - Historical controlの分布を仮定して、その差との事後分布を用いて有効性評価しては？

適用可能性

- Bayesian PK PDモデル
 - Effective Sample Size(事前情報が持っているサンプルサイズ)の考えを使うこともできる
 - 事前の臨床試験や、動物実験などの情報量を数値化して事前分布として Bayesian PK PDモデルに取り入れることが可能になるのでは。
 - 初回用量の設定などをそのような事前情報を使うことができれば精度がもっと上がることが期待される。
- 国内の後追い試験をBayes流にできないか？
 - なぜBayesでなければいけないか。を必ず説明しなければならない。
 - 外国人と日本人が異なるというベースであるため難しい。
 - Bayesのモデルにおいて、民族間差がある場合もない場合も評価できるようになればいいのではないか？

利用する際の留意点

- 評価にバイアスがかからないよう考慮する必要がある。
 - 例:あと少し著効例が得られたら、早期中止になるような局面
- 事前検討に時間と人手がかかる。
- 結論の再現性が重要である。
- Priorの選択に注意する。