

第4回 DSRT  
テーマ4: ベイズ統計学の医薬品の  
臨床開発での活用について

【議論のまとめ】  
テーブル2：午前

# はじめに

- [Note]は、当日の議論に対して、公開用にファシリテータが補足した内容である

# ベイズチームの議題

本発表の対象

- 議題1：ベイズ統計学の導入とFDAの医療機器ガイダンスから学べること
- 議題2：p値についての議論
- 議題3：ベイズ統計学の検証試験における意思決定での利用について
- 議題4：事前分布の構成・ヒストリカルデータの利用

# 議題1：ベイズ統計学の導入とFDAの 医療機器ガイダンスから学べること

# 本議題の内容

- 本議題の内容

- FDAのガイダンス”Guidance for the Use of Bayesian Statistics in **Medical Device Clinical Trials** “（以下、FDAガイダンス）の中で「**どういう状況でベイズ統計学が使えるか**」「**ベイズ統計学を使うことのメリット**」について記載された箇所の内容を整理し、FDAガイダンスに基づいた**医薬品開発での使用可能性**や、**使用が難しい状況**について議論する

# 議題1：ベイズ統計学の導入とFDAの 医療機器ガイダンスから学べること [ガイダンスの抜粋]

# FDAの医療機器ガイダンス

## **Guidance for Industry and FDA Staff**

---

### **Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials**

Document issued on: February 5, 2010

The draft of this document was issued on 5/23/2006

# ガイダンス目次

## 本議題の主な対象

### 1. Introduction

#### 2. Foreword

- 2.1 What is Bayesian statistics?
- 2.2 Why use Bayesian statistics for medical devices?
- 2.3 Why are Bayesian methods more commonly used now?
- 2.4 When should FDA participate in the planning of a Bayesian trial?
- 2.5 The Bayesian approach is not a substitute for sound science
- 2.6 What are potential benefits of using Bayesian methods?
- 2.7 What are potential challenges using the Bayesian approach?
- 2.8 What software programs are available that can perform Bayesian analyses?
- 2.9 What resources are available to learn more about Bayesian statistics?

#### 3. Bayesian Statistics

- 3.1 Outcomes and Parameters
- 3.3 What is a prior distribution?.
- 3.4 What is the likelihood of the observed data?
- 3.5 What is the posterior distribution?
- 3.6 What is a predictive distribution?
- 3.7 What is exchangeability?
- 3.8 What is the Likelihood Principle?

### 4. Planning a Bayesian Clinical Trial

- 4.1 Bayesian trials start with a sound clinical trial design
- 4.2 Selecting the relevant endpoints
- 4.3 Collecting other important information: covariates
- 4.4 Choosing a comparison: controls
- 4.5 Initial information about the endpoints: prior distributions
- 4.6 Borrowing strength from other studies: hierarchical models
- 4.7 Determining the sample size
- 4.8 Assessing the operating characteristics of a Bayesian design

### 5. Analyzing a Bayesian Clinical Trial

- 5.1 Summaries of the posterior distribution
- 5.2 Hypothesis testing
- 5.3 Interval estimation
- 5.4 Predictive probabilities
- 5.5 Interim analyses
- 5.6 Model Checking
- 5.7 Sensitivity Analysis
- 5.8 Decision analysis

- **6. Post-Market Surveillance**
- **7. Technical Details**
  - 7.1 Suggested Information to Include in Your Protocol.
  - 7.2 Simulations to Obtain Operating Characteristics.
  - 7.3 Model Selection
  - 7.4 Checking Exchangeability using the Posterior Predictive Distribution
  - 7.5 Calculations
- **8. References**

## 2.2 Why use Bayesian statistics for medical devices?

### -With prior information

- **When good prior information on clinical use of a device exists**, the Bayesian approach may enable this information to be incorporated into the statistical analysis of a trial.
  - In some circumstances, the prior information for a device may be a justification for a smaller-sized or shorter-duration pivotal trial.

## 2.2 Why use Bayesian statistics for medical devices?

### -With prior information

- Good prior information is often available for medical devices because of their mechanism of action and evolutionary development.
  - The mechanism of action of medical devices is typically physical. As a result, device effects are typically local, not systemic.
    - Local effects can sometimes be predictable from prior information on the previous generations of a device when modifications to the device are minor.
- Good prior information can also be available from studies of the device overseas.
- In a randomized controlled trial, prior information on the control can be available from historical control data.

## 2.2 Why use Bayesian statistics for medical devices?

### -With prior information

- Our experience is that Bayesian methods are usually less controversial when the prior information is based on empirical evidence such as data from clinical trials.
- However, Bayesian methods can be controversial when **the prior information is based mainly on personal opinion** (often derived by elicitation from “experts”).

# 議題1：ベイズ統計学の導入とFDAの 医療機器ガイダンスから学べること [論点1と議論の結果]

# 【論点1】 ベイズ統計学の利用可能性

- **FDAガイダンスの主張を一旦認めた上で**, 以下の各論点について議論してください.

- **論点1-1**

- 医薬品・医療機器問わず, ベイズ統計学を用いる際に議論となりそうな点を挙げてください
- 医薬品開発で, 医療機器と比較してベイズ統計学の適用が難しいと考えられる理由を考えてください

- **論点1-2**

- 医薬品と医療機器の違いに注意しつつ, 以下の状況の具体例をそれぞれ考えてください
  - 医薬品開発で, 事前情報を用いたベイズ統計学が使えるような状況の例
  - 医薬品開発で, 事前情報を用いたベイズ統計学が使えなさそうな状況の例

## 【議論の結果：論点1-1, 1-2】

- ベイズ流の方法を、「計画だけで使用し、判断には使用しない」場合と、「判断にも使用する」場合で扱いは異なると考えられる。前者は受け入れられ易いのではないか。
  - 議題4も参照
- 医療機器は局所的に効く、作用機序は物理的つまり再現可能性が高い
  - 「局所的」という部分は本質ではなく、結果の再現性が重要かもしれない。
- 医薬品も再現可能性があれば使用できるかもしれない
  - 局所的なものの方が予測しやすいので、再現性が高い気がする
  - 局所的なものはばらつきが少ないことも多いかもしれない
  - 医薬品のばらつきのソースは、ADME等を含む個人差の影響ありうる
    - 再現可能性が高そうな領域として、たとえば、ウイルス（消えると治る）等はどうか？
    - ガンのように複雑な疾患では、ばらつきの要因が多いように思う
    - 作用機序的に出てくる結果がクリアに出てくるものであれば、条件が特定されていれば当てはめやすい
  - [Note] 階層モデルを用いた事前分布については、ガイダンス4.5, 4.6節を参照

## 【議論の結果：論点1-2】

- 安全性のデータであれば使いやすいかもしれない。アレルギーの薬などは、作用機序が全身に影響しているので、全身性でも使えるかもしれない
- 事前情報を確度高く作るのは難しい
- 海外の結果などは中心的な傾向が異なることもあり得るのではないかと
  - 背景が一様でないといけない。
  - 背景要因で層別した上で比較してもよいかもしれない。
- 事前情報の選択や取り扱いが不適切な場合、バイアスを産む可能性がある
- 閾値奏効率を超えることを目的とする試験は、「事前情報に極めて強い信頼をおき、ばらつきが0になった」状態でのベイズ流の比較、と解釈できないか？

## 【議論の結果：論点1-2】

- 化合物の情報を持ってこられるとよいかもしれない。
  - 作用機序の情報は？
  - 新薬で情報がほとんどないときに、他剤の作用機序が似ている/近いものを使うのは？
- プライマリかどうかにかかわらず、別の薬の試験結果などを使って試験計画をすることはよくある。それはある意味で、「事前情報を用いた計画」と言えるかもしれない。
- 部分集団の探索などはベイズ流の方法でもよいかもしれない。最終のPIII試験は頻度論で行うことが多い。PIIIまでベイズ流で行うことは、現状は困難。最後の判断にベイズを使うのは難しい

# 【議論の結果：論点1-2】

- プラセボ群
  - プラセボ群はデータが十分にある状況も多いと思うが、プラセボ群に対して、信頼できる事前分布は構成できないか？
- 非劣性試験
  - 新治療に関しては情報が無いが既存治療には、多くの情報が存在することもあり得る。
  - 非劣性マージンは一種のプレイヤーとも考えられるか？
    - 事前情報を考慮して検討する場合
  - FDAの非劣性ガイドラインでは、対照群に事前情報を組み込んだ事前分布を用いたベイズ流の方法について”alternative approach”である旨の記載がある
    - [Note] 議題3参照
  - 非劣性は通常サンプルサイズが大きくなってしまいうので、対立仮説に事前情報を組み込むことで、症例数を減らせるかもしれない
  - 非劣性とベイズは哲学が似ているのでは？
  - 事前情報の量が多い場合に、どの程度割り引いて用いるか、も重要

## 【議論の結果：論点1-2】

- ベイズの事前情報が、どのくらい申請承認に寄与しているかは分からない。
- 対照薬の情報に事前情報を組み込むことで、対照薬群の症例数を減らすことは可能かもしれない。しかし、解析段階で、初めて利用してよかったのかがわかるかもしれない
  - 症例数を減少させた場合、推定量のばらつきは増大するため、「事前情報と今回の試験から得られた情報」が類似しない可能性もある程度増加するものと考えられるため、注意が必要である

# 議題3：ベイズ統計学の検証試験における意思決定での利用について

# FDA の医療機器の Bayes ガイダンス

## Guidance for Industry and FDA Staff

---

### Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials

Document issued on: February 5, 2010

The draft of this document was issued on 5/23/2006

- 5.2 Hypothesis testing
- For **Bayesian hypothesis testing**, you may **use the posterior distribution to calculate the probability that a particular hypothesis is true, given the observed data.**

# FDAの非劣性のガイダンス

## Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness

## Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

November 2016  
Clinical/Medical

- 3. Can prior information or other data (e.g., studies of related drugs, pharmacologic effects) be considered statistically in choosing the NI margins or in deciding whether the NI study has demonstrated its objective?
- Bayesian methods that incorporate historical information from past active control studies through the use of prior distributions of model parameters provide an **alternative approach** to evaluating non-inferiority in the NI trial itself.

# 比率の比較に対するBayes流の指標

## 母比率の優越性を表す確率

$$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2$$

$$H_1 : \pi_1 > \pi_2$$

$$\theta = P(\pi_1 > \pi_2 \mid x_1, x_2)$$

### 参考文献

Kawasaki Y., Miyaoka E. (2012). A Bayesian Inference of  $P(\pi_1 > \pi_2)$  for Two Proportions. *Journal of Biopharmaceutical statistics*, **22**, 425-437.

Zaslavsky BG. (2014). Bayesian Hypothesis Testing in Two-Arm Trials with Dichotomous Outcomes. *Biometrics*, **69**, 157-163.

Kawasaki, Y., A. Shimokawa, and E. Miyaoka (2014). "On the Bayesian Index of Superiority and the p-Value of the Fisher Exact Test for Binomial Proportions". *Journal of the Japan Statistical Society*, **44**(1) pp.73-81.

## 母比率の非劣性を表す確率

$$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2 - \Delta_0$$

$$H_1 : \pi_1 > \pi_2 - \Delta_0$$

$$\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2)$$

# 【論点1】

- ベイズ流の方法による比較は、理論的に妥当な方法でしょうか？
- 頻度論による方法と比較した際の、ベイズ流の方法のメリットおよびデメリットについて検討してください
- 非劣性試験におけるベイズ流指標の適用しやすさを、優越性における場合と比較してください

# 【議論の結果：論点1】

- $\theta$ とFisher's exact test のp値には理論的に対応がつく (Kawasaki et al., 2014, Altham, 1969など)
  - p値の解釈が与えられたのか, 別の数式的な関連が得られたただけなのか, については今後も検討が必要.
  - p値と, ある種の事後確率に対応することに違和感はない.  $\pi_1$ と $\pi_2$ の差に対して単調性があると考えられる. 無情報事前分布のもとで, ほぼ同じになること/近い値を取るとは少し意外
  - 無情報だけではなく事前情報がある場合でも, 頻度論との対応が厳密に記述できる
- $\theta$ とFisher's exact test の p値の関係が分かり, 臨床担当者等にも説明することができれば, 安心して利用できるのではないか?
- この方法で, 症例数の設計はできるか?
  - 事前分布と (非劣性試験の場合は) マージンを固定すれば例数設計は出来る
- ベイズ流の方法で「検出力」を定義するのは難しいか?

## 参考文献:

Altham, P. M. (1969). Exact bayesian analysis of a 2 2 contingency table, and fisher's" exact" significance test. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 261–269.

Kawasaki, Y., Shimokawa, A., and Miyaoka, E. (2014). On the bayesian index of superiority and the p-value of the fisher exact test for binomial proportions. *Journal of the Japan Statistical Society*, **44**(1):73–81.