

テーマ：医薬品の臨床試験および製造販売後調査におけるベイズ統計学の活用について

蓄積されたリアルワールドデータが利用可能な状況や、稀少疾患や小児のように大規模な臨床試験の実施が難しい状況などにおいて効率的に医薬品の臨床試験や製造販売後調査を行う方法として、「適切であるならば」ベイズ統計学を活用したい、という機運は高まっている。たとえば 2016 年に公開された非劣性試験に関する FDA ガイダンス”Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness”にも、非劣性試験でのベイズ統計学の利用について記載されている。一方、実際の臨床試験あるいは製造販売後調査においてベイズ統計学を利用する際、そもそもベイズ統計学の利用が適切な場面かどうか、から、試験デザイン、意思決定の基準、事前分布の設定を含む統計モデルや感度分析の方法等まで、多くの検討事項があると考えられる。そこで本テーマでは、今後臨床試験もしくは市販後調査でベイズ統計学を利用する可能性のある方を対象に、ベイズ統計学が適用可能と考えられる場面、期待されるメリット、および使用上の注意点（事前に検討しておくべき事項や発生し得るリスク等）について検討し、実際の臨床試験および製造販売後調査における適用可能性について議論する。

対象：

ベイズ統計学について、今後実務での使用を検討される方を対象とする。これまでの実務での使用経験は問わないが、一定の学習経験（たとえば、書籍を 1 冊以上読まれた、など）のある方を歓迎する。

進め方：

参加者数によって、適宜テーブル分けを行う。

2 テーブルに分かれる場合、テーブル 1 は議題 1, 2, 4, 5 を、テーブル 2 は議題 1, 3, 4, 5 を議論する。

注意点：

本テーマでは、必ずしも「ベイズ統計学を今後広範に使用していくべき」という前提でなく、「ベイズ統計学の利用が適切と考えられる場面では積極的に使用する」という前提で議論を行う。「利用が適切と考えられる場面」「利用することで期待されるメリット」の検討とともに、現在あまり使用されていない理由、使用に対する反対意見、デメリット等の、「検討課題」「利用を避けた方がよい場面・状況」などを洗い出すことも目的の一つとする。

議題 1 : Short Discussion

一日を通した長い議論の導入として、比較的容易なベイズ統計学の以下 2 つのテーマに関して議論を行う。

- ① ベイズ統計学のメリット・デメリット
- ② ベイズ統計学を使ってみたい場面

この場に出てきた意見をまとめ上げることにより、柔軟な結論を導く。

議題 2 : ベイズ流の統計手法と頻度論の統計手法

医薬品開発で利用される統計的推測手法として、ベイズ流の統計手法は限られた状況（用量探索試験など）で用いられてきた。一方で、実際、頻度論の統計手法は幅広く用いられてきた。現状、ベイズ統計学に基づく統計手法の特性や特徴は、頻度論の手法に比べ、十分理解されているとは言い難いと考えられる。本テーマでは、理論、シミュレーション等を通じ、両手法の特性や特徴について議論し、医薬品開発の文脈におけるベイズ流の統計手法の現状についての理解を深めたい。

議題 3 : 臨床試験における意思決定の方法の検討

検証試験において統計的意思決定を行う際、頻度論に基づく方法を用いるのが主流である。一方、近年ベイズ統計学に基づく意思決定法の臨床試験への適用についても検討が進められている。本議題では、Montazerhodjat et al. (2017)で提案された、Bayesian Decision Analysis を用いた意思決定手法の 1 つを紹介し、そのメリットやデメリットおよび十分な検討が必要となる点を整理する。また、本手法の適用可能性や適用可能な状況について議論する。これにより、検証試験における統計的意思決定の方法に対する理解を深めたい。

参考文献：

Montazerhodjat, V., Chaudhuri, S. E., Sargent, D. J., and Lo, A. W. (2017). Use of Bayesian Decision Analysis to Minimize Harm in Patient-Centered Randomized Clinical Trials in Oncology. *JAMA oncology*.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2618072>

議題 4 : 製造販売後調査におけるベイズ統計学の利用に関する検討

日常診療下での有効性・安全性の確認を目的として、製造販売後調査（PMS）が実施される。PMS は、医薬品リスク管理計画における医薬品安全性監視活動の 1 つに含まれており、医薬品のリスクを評価する上で重要な位置づけを占める。しかし、これまでの PMS は、research question が曖昧なまま実施されてきた（製薬協、2014）。Research question に関する直接的な評価を可能にすることが期待されるオプションの 1 つに、ベイズ統計学の利

用が挙げられる。また、PMS 開始時点では、既に実施された臨床試験結果を含め利用可能な情報が多く存在する等、ベイズ統計学を利用することでより効率的に PMS を実施することができると考えられる。

当日は、PMS の主な research question の 1 つと考えられる「重要な潜在的リスクが本当にリスクかどうか？」を評価する際のベイズ統計学の利用可能性、また利用する際の注意点及び課題について議論する。

参考文献：

科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定（Ver 1.0）. 日本製薬工業協会 データサイエンス部会 タスクフォース 1. 2014 年 8 月.

http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/research_question.pdf

議題 5：PIII 非劣性試験におけるベイズ統計学の利用可能性

医薬品開発で非劣性試験が行われる状況下では、実対照薬群の「有効性に対する情報」が十分に存在する場合も多い。ベイズ統計学を用いてその「有効性に対する情報」を利用することで期待される実務上のメリット(医薬品開発の効率化など)および起こり得る課題について、適用例(架空のデータ)を通して議論する。また、ベイズ統計学を利用する場合に、計画段階で検討すべき点、および結果の解釈などについて議論する。

参考文献：

Doi, M., Takahashi, F., and Kawasaki, Y. (2017). Bayesian noninferiority test for 2 binomial probabilities as the extension of Fisher exact test. *Statistics in Medicine*, **36**(30), 4789-4803.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.7495/full>

以上