

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業

研究開発課題名：希少疾患領域の医薬品開発を効率化するための小規模臨床試験のデザイン・統計解析法の研究開発とその適正利用のための基本的考え方の策定

「希少疾患領域の臨床試験における  
ベイズ流アプローチの適用に関する基本指  
針」に関する質疑応答集(Q&A)

(令和3年7月16日)

(注)本文書は、令和1～3年度の研究成果として研究班においてとりまとめたものである。

## 1. 緒言

この文書は、臨床医学、生物統計学、レギュラトリーサイエンスの専門家に「希少疾患領域の臨床試験におけるベイズ流アプローチの適用に関する基本指針(令和2年12月23日)」について意見聴取した結果を踏まえて、本文書の理解を深めることを目的に質疑応答(Q&A)としてまとめたものである。

## 2. 質疑応答

Q1: ベイズ流アプローチによって適切にエビデンスを評価・解釈できる状況とは、具体的にどのような状況か。

A1: 頻度流アプローチとベイズ流アプローチのそれぞれにその利用が適している状況が存在しているわけではない。頻度流アプローチによる評価に限界がある場合に、ベイズ流アプローチを用いて治療効果を異なる視点で評価・解釈できることにその有用性がある。例えば、頻度流アプローチでは、治療効果を点推定値、信頼区間、仮説検定の  $p$  値に基づいて評価するが、症例数が不足していると、これらの結果の確からしさに疑義が生じる。他方で、ベイズ流アプローチでは、治療効果を事後推定値、信用区間、治療効果が閾値を超える事後確率・予測確率に基づいて評価するため、頻度流アプローチとは異なる視点(評価指標)での評価が可能となる。

Q2: 事前情報の妥当性はどのようにして示されるのか。また、ベイズ流アプローチの動作特性をシミュレーション実験により評価する際、事前情報についてどのような検討を行えばよいか。

A2: 現時点では、事前情報の妥当性を評価するために、普遍的に適用することが薦められる統計的方法はない。実務上は、使用可能と思われる事前情報(事前分布)をその根拠を示した上で幾つか用意し、コンピュータシミュレーション実験等をとおして、事前情報によって第一種の過誤確率等の統計的性質に係る指標や治療効果に対する結論がどの程度変わり易いかを検討すべきである。また、試験開始前に、当該検討結果に基づいて規制当局と議論し、使用する事前分布について合意を得ることが望ましい。

Q3: 無情報事前分布とはどのような意味、性質を有する事前分布であるのか。

A3: 無情報事前分布とは、情報のない事前分布又は漠然事前分布とも呼ばれ、事前の情報が全くないことを表した事前分布である。無情報事前分布を用いたベイズ流アプローチによる治療効果の推定は、情報のある事前分布を用いた場合とは異なり、実施した臨床試験データの持つ情報に大きく依存することになる。これにより、頻度流アプローチと同様、統計的推測に客観性を持たせた下で治療効果を評価できる。他方で、事前に情報が全くないことをどのよう

に定義するかについては様々な考え方があある。実務上は、複数の無情報事前分布を用意し、コンピュータシミュレーション実験等をとおしてその動作特性を確認し、実施する臨床試験に適した無情報事前分布を選択することになる。

Q4: 被験薬の有効性の有無を判断する事後確率はどの程度必要か。

A4: 達成すべき事後確率については、有意水準両側 5%のようにコンセンサスのある数値はないが、十分に高いことが求められる。薬事承認のための有効性及び安全性の証拠を提示するピボタル試験であれば、試験開始前に規制当局と議論するべきである。

Q5: ベイズ流アプローチを主解析ではなく、副次解析として利用すべきか。

A5: ベイズ流アプローチが頻度流アプローチよりも適当と考えられる状況では主解析として設定して差し支えない。他方で、そうでない場合も、本邦においてはベイズ流アプローチの利用経験が十分ではないために、副次解析として位置付けて経験を積むことは有用である。様々な疾患領域において使用経験を積み、その結果を共有していくことで、ベイズ流アプローチの有用性や留意点が明らかになっていくものとする。

Q6: 小児開発について、小児特有の疾患の場合又は反応性の違いから成人データを有効活用できない場合は、他の方法と同様に利用可能な当該疾患に対する治療効果に関する事前情報を利用することになるのか。

A6: そのとおりである。対象疾患に対する治療効果に関する事前情報がない場合は、無情報事前分布の利用を検討することになる。

Q7: 通常、バスケット型臨床試験において、がん種間の奏効率の類似性に関する事前情報を収集するのは難しいと考えられるが、ここでの事前情報は非臨床データでもよいのか。

A7: がん種間の奏効率の類似性とは、奏効率についての相関の強さと捉えることができる。ベイズ流アプローチではこの相関の強さを事前分布として表現する。非臨床データに基づいて、相関の強さの想定値を決定することは可能であるが、完全に客観的に決定することは困難である。他方で、相関の強さを決めるために参考となる情報データであれば、そのデータの種類等は問わない。

以上