

## 医療機器の治験におけるベイズ統計学の利用可能性

(エグゼクティブサマリー)

鈴木 孝司 (医療機器産業研究所 主任研究員)

米国の 21 世紀治療法案(21<sup>st</sup> Century Cures Act)では、革新的医療機器の効率的な承認プロセスを実現すべく、adaptive design やベイズ統計学の利用による治験期間の短縮や登録症例数の削減が言及されている。FDA は 2010 年に医療機器の治験におけるベイズ統計学の利用指針を発表しており、これまでにベイズ統計学を用いた承認事例も徐々に登場しつつある。そこで本リサーチペーパーでは、FDA の公開情報から、ベイズ統計学を用いた有効性・安全性の臨床評価を経て PMA 承認申請を行った医療機器について、利用のされ方や利用によるメリットを調査した。

対象とした医療機器は、整形外科領域のインプラントや循環器領域の治療機器を中心に 14 例である。利用のされ方については、3 つに大別された。1) 頻度論の代わりにベイズ統計学を用いた事例、2) 複数の治験データの統合やレジストリとの比較を行った事例、3) 早期の治験終了を達成した事例、の 3 種類であり、各々について数例ずつ事例を紹介した。

ベイズ統計学のメリットとして、過去の治験データやレジストリ情報を再利用して、登録症例を削減できる可能性があること、adaptive design の考え方と併せて用いることにより、治験を早期に終了できる可能性があること、それらの結果として無益あるいは有害な群に割り付けられる患者を最小限に抑えることが可能であり倫理的に優れていること、そして、直感的な数値として有効性や安全性を理解できること、等が挙げられた。一方で、留意すべき事項として、頻度論に基づく検定のように p 値で有意差を示すという考え方ではなく、事象の発生確率の大小を比較するため、どのような結果が出たときに有効性・安全性が示されたとするのか、明確な基準を事前に決定しておく必要がある。また使用するモデルや事前情報として用いるデータ等については、開発プロセスの早い段階から規制当局との相談を行い、十分なコミュニケーションに基づいた合意形成が重要である。

本稿で紹介した医療機器の一部については、国内既承認品として流通している。その承認申請の際に、ベイズ統計学を用いた治験が海外臨床試験データとして添付されたことから、本邦においてもベイズ統計学の考え方は受け入れられる可能性があることがわかった。しかし、医薬品分野での検討が先行する一方で、医療機器分野ではこれからより本格的に導入が進む段階であると考えられるため、規制当局や申請企業だけでなく、臨床家や統計学者も交えた合意形成を進めていく必要があると考えられる。

本稿の末尾には、ベイズ統計学の考え方について最も基本的な部分のみを概説した資料と、米国 FDA による医療機器の治験におけるベイズ統計学の利用ガイダンスの日本語訳を添付した。

---

本リサーチペーパーは、研究上の討論のために配布するものである。本リサーチペーパーを研究上の討論に引用、利用することは妨げないが、引用、利用または参照等したことによって生じたいかなる損害にも著者、公益財団法人医療機器センター及び医療機器産業研究所のいずれも責任を負いません。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、公益財団法人医療機器センター及び医療機器産業研究所の公式な見解ではありません。本紙はサマリー版です。完全版は研究協力制度にお申込み頂いた方のみ配布しております。

### 【内容照会先】

公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所 主任研究員 鈴木 孝司

電話:03-3813-8553 FAX:03-3813-8733

E-mail: mdsi@jaame.or.jp

## Case Studies of Medical Device Clinical Trials using Bayesian Statistics (Executive Summary)

Takashi Suzuki, Ph.D., Senior Researcher  
Medical Device Strategy Institute

Bayesian statistics are referred to in 21st Century Cures Act as key player to realize shorter or smaller clinical trial of breakthrough devices. US Food and Drug Administration (FDA) published guidance “Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials” in 2010, and number of premarket approval (PMA) submission using Bayesian statistics is increasing in this decade.

This paper investigates fourteen PMA submission cases from FDA’s publicly available information, which uses Bayesian statistics in clinical trials to provide evidences of effectiveness and safety, and demonstrated how Bayesian statistics are used in the clinical trials and what benefits are brought to the cases by adopting the new methodology.

Surveyed cases are mainly from implanted devices in orthopedic area and therapeutic devices in cardiovascular area, and are roughly classified to three groups; 1) Bayesian statistics are used instead of conventional frequentist statistics, 2) multiple data fuses from historical clinical trials and registry database, and 3) clinical trial is early terminated.

Potential merits in clinical trials, which come from Bayesian statistics, are as follows; number of patient registration is reduced by fusing other clinical trial data, clinical trial is terminated earlier in conjunction with adaptive design. These two merits can reduce the cost of clinical trial by reducing the size and time period. In addition, shorter and smaller clinical trials are ethical because number of patients assigned to futility or hazardous group in randomization process can be minimized. Other potential benefits are intuitive understanding of analytical results unlike the rejection of null hypothesis in frequentist, flexibility to missing data, and exact analysis which frequentist can only approximate.

Bayesian statistics compare probability distribution of success rate, adverse event rate, and so on. This approach is completely different from conventional frequentist method. Decision-making rule must be designed at the clinical trial design stage.

Bayesian statistics in clinical trials are not so common in medical device field compared to pharmaceutical field. Communication and consensus building among regulators, sponsors, clinicians, statisticians, and other stake holders, are necessary for wide spread of Bayesian statistics.

---

This research paper is intended to be a material for research and discussion. It may be cited and discussed for research purposes, but any damage or loss caused by citing and/or discussing and/or referencing it is not compensated by the author, Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, and/or the Medical Device Strategy Institute. The opinions and/or ideas described in this research paper are the author’s and do not represent the official views of the Japan Association for the Advancement of Medical Equipment and/or Medical Device Strategy Institute. This is an Executive Summary. The full text is distributed to supporting members of the Medical Device Strategy Institute.

### [Contact information]

Takashi Suzuki, Ph.D., Senior Researcher at Medical Device Strategy Institute  
Japan Association for the Advancement of Medical Equipment  
TEL: +81-3-3813-8553 FAX: +81-3-3813-8733  
E-mail: mdsi@jaame.or.jp