

## 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

(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。

## 目次

1. 緒言及び背景 .....	3
2. 本指針の目的と範囲 .....	4
3. ベイズ流アプローチの概要 .....	5
3.1 頻度流アプローチとベイズ流アプローチ .....	5
3.2 ベイズ流アプローチによる事前情報の活用 .....	5
3.3 ベイズ流アプローチによる有効性評価 .....	5
3.4 事前分布の設定に関する留意点 .....	5
4. 規制上の論点 .....	6
4.1 ベイズ流アプローチを利用する理由 .....	6
4.2 事前情報の選択 .....	6
4.3 治療効果に関する閾値と達成すべき事後確率の設定 .....	7
4.4 症例数設計と動作特性評価 .....	8
5. ベイズ流アプローチの利用可能性が高いケース .....	8
5.1 プラセボ効果を見逃し可能な主要評価項目を用いる単群試験 .....	8
5.2 奏効割合を主要評価項目としたバスケット型試験 .....	9
5.3 プラセボ効果が認められる主要評価項目を設定した単群試験 .....	9
5.4 検出力の低いランダム化対照試験 .....	9
5.5 再生医療等製品の臨床開発 .....	10
5.6 小児領域の臨床開発 .....	10
5.7 安全性の中間評価 .....	11
6. 事例紹介 .....	11
6.1 胃癌に対するパクリタキセルの国内第Ⅱ相試験 .....	11
6.2 局所遺残再発食道癌に対する光線力学的療法の第Ⅱ相医師主導試験 .....	12
6.3 希少肉腫に対するニボルマブの第Ⅱ相医師主導試験 .....	12
6.4 <i>BRAF V600E</i> 遺伝子変異陽性の希少癌に対するダブラフェニブとトラメチニブのバスケット型試験 .....	12
7. 日米欧のガイドライン・指針 .....	13
参考文献 .....	13

## 1. 緒言及び背景

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、医薬品医療機器等法という。)の第 77 条の 2 では、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器及び希少疾病用再生医療等製品 (以下、「希少疾病用医薬品等」という。)の指定等に関して、以下のように定めている。

1. その用途に係る対象者の数が本邦において厚生労働省令で定める人数に達しないこと
2. 申請に係る医薬品、医療機器又は再生医療等製品につき、製造販売の承認が与えられるとしたならば、その用途に関し、特に優れた使用価値を有することとなる物であること

この希少疾病用医薬品等に係る指定の基準の概要は以下のとおりである (「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」(薬食発 0401 第 11 号))。<sup>1</sup>

1. 本邦における対象患者数が 5 万人未満 (ただし、その用途が指定難病の場合は、難病法第 5 条第 1 項に規定する人数 (人口のおおむね千分の一程度) まで対象者数の範囲とする。)の疾患に対して使用されるものであること
2. 重篤な疾患であり、かつ代替する適切な治療法がない又は既存の治療法と比較して著しく高い有効性及び安全性が期待されること等、特に医療上の必要性が高いものであること
3. 対象疾患に対して当該開発品目を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること

これら希少疾病用医薬品等の本邦における開発戦略は、主として以下の 3 つである。

戦略 1: 日本人を含む国際共同第 III 相試験をピボタル試験として承認申請

戦略 2: 国内第 II 相試験を実施し、海外第 III 相試験と併せて承認申請

戦略 3: 国内第 II 相試験又は国内単群第 III 相試験をピボタル試験として承認申請

戦略 1 及び 2 においては、有効性及び安全性の検証データである第 III 相試験成績が申請データパッケージに含まれることから、治験相談や承認審査における有効性及び安全性に関する論点は希少疾患用でない医薬品等のそれと同じとなる。他方で、戦略 3 においては、小規模な単群試験あるいはランダム化対照試験がピボタル試験 (承認申請の主たる根拠となる試験) となることが多いために、治験相談においては試験デザイン、評価項目、統計的方法、結果解釈に係る事項等の、有効性及び安全性を小規模臨床試験においてより適切に評価する方策や承認申請に必要なエビデンスレベルが重要な議論になる。しかしながら、これらの標準的な方法や基本的考え方が存在しないため、規制

当局とスポンサーとの間でこれらに関する認識に違いが生じ、合意形成に至らないことも多い。

小規模臨床試験の成績から有効性に関する一定の結論を出す際は、適切な評価項目を設定し、その結果の確からしさを定量的に評価することが重要である。現在は、頻度流アプローチ<sup>1)</sup>の利用が主流であるものの、当該アプローチに基づく有効性評価だけでは不十分な場合もある。例えば、実施可能性のみに基づいて目標症例数を設定した場合、仮説検定の結果解釈は困難になり、また、主要評価項目について、プラセボ効果や平均への回帰現象等が想定される場合には、単群試験の結果解釈は困難になるからである。

頻度流アプローチとは異なる観点からの有効性評価の方法としてベイズ流アプローチがある。ベイズ流アプローチは、小規模臨床試験から得られた結果の確からしさを定量的に評価し得る新たな選択肢になると期待されている。ベイズ流アプローチの特徴は、有効性に関する既存情報を利用できること及び頻度流アプローチとは異なる評価指標を利用できることである。頻度流アプローチは試験で得られたデータのみに基づいて有効性評価を行うが、ベイズ流アプローチは既存情報と試験で得られたデータを統計学的に統合した有効性評価を行うことができる。ベイズ流アプローチはベイズの定理を基礎とした統計的方法論の総称であり、様々なアプローチが提案されている。特に、中間モニタリングと呼ばれる有効性に関する逐次的な意思決定を行う方法は、小規模臨床試験の有効性評価に有用である。本指針では、希少疾患領域の臨床試験のためのいくつかのベイズ流アプローチに焦点を当て、その適用に関する指針を与える。

## 2. 本指針の目的と範囲

本指針は、主として、本邦における希少疾病用医薬品等の臨床開発において、国内又は国際共同の小規模臨床試験を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と位置付けて承認申請を目指す場合を想定し、その証拠を示すために利用可能と考えられるベイズ流アプローチについて解説する。なお、当該指針は、「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」(薬生薬審発 1020 第 1 号)<sup>2)</sup>において言及されている検証的臨床試験以外の臨床試験や、再生医療等製品における条件及び期限付き承認制度(医薬品医療機器等法第 23 条の 26)における探索的試験において、ベイズ流アプローチの適用が適切と考えられる場合にも準用できる。

---

<sup>1)</sup> 観察されたデータを用いて仮説検定や信頼区間により有効性を評価する統計的方法論の総称

### 3. ベイズ流アプローチの概要

#### 3.1 頻度流アプローチとベイズ流アプローチ

臨床試験における医薬品等の有効性及び安全性の評価は、試験治療の効果(以下、治療効果という。)の大きさや有無を観察されたデータから推定する頻度流アプローチが主流であり、その確からしさの程度は、信頼区間や  $p$  値によって定量化される。ベイズ流アプローチは、治療効果に関する事前情報と観察されたデータを統合(又は、事前情報を観察されたデータを用いて更新)することによって、治療効果を定量化する。

#### 3.2 ベイズ流アプローチによる事前情報の活用

事前情報とは、文献、過去の臨床試験成績、医師の臨床経験、アンケート調査等から想定される治療効果の大きさや有無と、それらの不確実性の程度である。統計解析の際は、これらの事前情報は正規分布等の確率分布(事前分布)として表現され、ベイズの定理に基づいて実施した臨床試験で観察されたデータと統合される。ただし、事前分布の選択には恣意性が入るため、試験実施計画書や統計解析計画書において事前規定しておく必要があり、規制当局との合意も必要である。

#### 3.3 ベイズ流アプローチによる有効性評価

事前情報と実施した臨床試験で観察されたデータを統合すると、治療効果についての事後分布が得られる。事後分布から、治療効果の代表値(平均値等)、信用区間(ベイズ流信頼区間)、治療効果が事前に規定した閾値(又は、その不確実性を考慮した分布)を超える(事後)確率を求め、治療効果について定量的評価を行う。また、中間モニタリングには事後確率に加えて予測確率(試験終了時にある決定基準を満たすデータが観察される確率)を用いることも可能であり、頻度流アプローチで得られる  $p$  値に類似した基準(ベイズファクター)を用いることも可能である。

#### 3.4 事前分布の設定に関する留意点

臨床試験の症例数が少なくても、適切な事前分布を設定すれば、事後分布をとおして治療効果についての妥当な統計的推測が可能であるため、希少疾患領域においてベイズ流アプローチは有用な場合がある。ただし、事後分布は、採用した事前分布に依存することに留意すべきである。事前分布の選択に係る恣意性を完全には排除できないことから、規制当局もベイズ流アプローチの使用については懸念を持つ。可能な限り恣意性を排除する方法として、事前情報がないことを表現する無情報事前分布を用いることもできる。無情報事前分布を用いると、事後分布は主として観察されたデータに基づいて決定されることから、事前分布の選択に関する恣意性を最小化した上で有効性評価を行うことが可能となる。この点で、無情報事前分布は情報のある事前分布に比べて規制当局との合意形成がし易いと言える。また、無情報事前分布は、情報のある事前分布と対比して

用いることで、その影響を評価するための参照として役立つ場合もある。このように、事前情報の利用は試験効率を向上させたり、試験結果のより適切な解釈を可能にさせる上で有用であるが、同時に評価に対する恣意性も高まるトレードオフの関係にあることに留意する必要がある。なお、無情報事前分布を用いたとしても、事後分布を用いた治療効果の定量的評価や中間モニタリングによる柔軟な意思決定が可能になる点で、ベイズ流アプローチは有用であると言える。

#### 4. 規制上の論点

ここでは、ベイズ流アプローチを用いる際の規制上の論点を挙げる。以下に示す事項については、試験開始前に規制当局と議論し、それぞれについて試験実施計画書又は統計解析計画書に詳述する必要がある。

##### 4.1 ベイズ流アプローチを利用する理由

医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) の E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」では、以下に示す位置付けでベイズ流アプローチの利用を認めている<sup>3</sup>。

*臨床試験の計画と解析においては、頻度論的立場からの統計手法に基づく方法が主流になっていることから、本ガイドラインは仮説検定や信頼区間を議論する場合、主として頻度論的手法(用語集参照)を念頭に置いている。これは、他の方法が適切でないと主張するものではない。ベイズ流の手法や他の手法の使用も、それらの使用の理由が明らかであり、異なる仮定の下でも結果として得られる結論が十分に安定している場合には検討することができる。*

また、2020年12月に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) から公刊された先進的臨床試験デザインの活用に係るドラフトガイダンスでは、ベイズ流アプローチの利用に関して重要な示唆が与えられている。<sup>4</sup>本邦における希少疾患領域の臨床試験においても、頻度流アプローチに基づく有効性及び安全性評価が主流であり、患者集積が困難である等の特段の事情がない限りは、通常は頻度流アプローチを採用することになる。ベイズ流アプローチは、その利用が有効性及び安全性評価において有用と考えられる際に、以下に挙げる点に留意し、かつ規制当局との合意を得た上で利用することが望ましいと考える。

##### 4.2 事前情報の選択

治療効果に関する事前情報として利用可能な情報は、文献、過去の臨床試験成績、

臨床経験、アンケート調査等様々である。文献や過去の臨床試験成績は、他の情報に比べると客観性の高い情報である。ただし、実施予定の試験と対象集団、対照治療、試験治療又は対照治療の用法・用量、試験スケジュール(観察、検査、評価の方法・時期、追跡期間等)、評価項目等が同じであるかに留意する必要がある。また、試験実施時期や実施国等の違いによる併用薬・併用療法等の医療環境の違いについても留意が必要である。実際には、これらの項目が全く同じである過去の臨床試験はほとんど存在しないため、試験デザインの類似性を精査し、臨床的、規制的に利用可能な事前情報であるのか規制当局と議論する必要がある。また、利用可能な場合は、事前情報としての確からしさの程度に応じて、利用する情報の量を調整することもできる。他にも、既存データを事前情報として適切に利用するために、そのデータの使い方を工夫した方法はいくつか開発されている<sup>5</sup>。文献や過去の臨床試験成績がない場合は、医師の臨床経験やアンケート調査をとおして事前情報を決定することもあり得る。

近年、医薬品開発に疾患レジストリデータを用いることが検討されている。疾患レジストリデータがあれば、臨床試験成績のように要約されたデータではなく、個々の患者データを利用可能できる場合も多いことから、実施予定の試験の対象患者と類似した集団を抽出し、事前情報を設定できるかもしれない。ただし、疾患レジストリのデータ品質管理は、臨床試験のそれとは異なることから、事前情報として利用するデータの品質が規制上受け入れ可能であるかが論点となる。疾患レジストリデータの利活用については、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について(案)」<sup>6</sup>、及び「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点(案)」<sup>7</sup>も参考にされたい。

なお、既存情報の利用が困難な場合でも、ベイズ流アプローチの柔軟性の享受が試験目的の達成の上で有用である場合は、無情報事前分布の利用を検討するのがよいかもしれない。

#### 4.3 治療効果に関する閾値と達成すべき事後確率の設定

単群試験において治療効果の存在を判定するためには、試験開始前に治療効果に関する閾値(又は、その不確実性を考慮した分布)を設定する必要がある。閾値には、臨床的意義があると判断できる基準値を設定する。ベイズ流アプローチでは、治療効果が事前に設定したこの閾値を超える(事後)確率を求める。この事後確率が十分に高ければ、治療効果の存在の強い証拠となる。なお、ランダム化対照試験の場合は、試験群の反応が対照群の反応を上回る事後確率を求める。

閾値は、頻度流アプローチ(仮説検定)における帰無仮説の値に相当するため、ベイズ流アプローチの適用のために追加で必要となる情報ではない。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。6章に示した事例も併せて参照されたい。

#### 4.4 症例数設計と動作特性評価

ベイズ流アプローチを採用する際の必要症例数は、主として試験治療や対照治療の効果に関する事前分布(例えば、事前情報から仮定できる試験治療の効果の平均値やばらつき等)、計画中の臨床試験において期待される治療効果の想定値及び試験治療が達成すべき治療効果に関する閾値、その他計画中の試験の不確実性に係るパラメータを設定し、どの程度の症例数を登録すれば、達成すべき事後確率が得られるか(すなわち、ベイズ流検出力)を調べて決定する。また、治療効果がない場合に、誤って効果があると判断する確率(頻度流アプローチにおける第一種の過誤確率)も評価する。これらの統計的特性は動作特性と呼ばれ、コンピュータシミュレーション実験により評価することが多い。試験の早期中止を伴う中間モニタリングを実施する場合等、複雑な意思決定を伴うデザインでは、コンピュータシミュレーション実験により動作特性を多面的に評価し、適切な症例数やその他の関連する設定値を探索する必要がある。規制当局を含め試験関係者がベイズ流アプローチを正しく理解・評価するためにも、試験開始前に動作特性を評価することは重要である。

### 5. ベイズ流アプローチの利用可能性が高いケース

#### 5.1 プラセボ効果を見逃し可能な主要評価項目を用いる単群試験

ここではがん領域を例に説明するが、プラセボ効果が小さく客観性が高い主要評価項目を用いる単群試験であれば、疾患領域は問わないことに留意されたい。

がんを対象とした第 II 相試験の主要評価項目は腫瘍縮小効果(奏効割合)であることが多い。奏効割合は比較的客観性の高い評価項目であるため、閾値奏効割合の設定の際に既存情報を利用し易い。また、無治療で腫瘍縮小が認められることは稀であるため、単群試験でもプラセボ対照を設定せずに奏効割合を評価できる。したがって、症例集積が困難な希少がんの場合は、奏効割合を主要評価項目とした国内第 II 相単群試験成績に基づく承認申請が検討される。

上述の試験の目標症例数を頻度流アプローチに基づいて設定すると、登録期間中には集積困難な症例数となる場合がある。頻度流アプローチに基づいて目標症例数を設定した場合は、原則として目標症例数を集積するまで試験を継続する必要があるため、残りの数例を集積するために試験期間を大幅に延長しなければならない場合もある。統計的仮説を設定せずに実施可能性の観点から目標症例数を設定することもあるが、その場合は得られた試験結果に対して事後的に有効性評価の基準を検討することになるため、恣意性が生じ試験結果の解釈が困難になる。この場合は、規制当局と有効性評価に関する基準について合意することが困難になる。このような懸念がある場合、中間モニタリングのためのベイズ流アプローチを用いれば、目標症例数や有効性評価基準について柔軟な事前設定が可能となる。中間モニタリングは、最小症例数と最大症例数を指定し、



その範囲で一定数の奏効例が認められれば、奏効割合に対する統計的評価が可能であることから、頻度流のアプローチよりも利便性が高いと言える。

## 5.2 奏効割合を主要評価項目としたバスケット型試験

がん領域のバスケット型試験では、特定のバイオマーカーや遺伝子異常を有する複数のがん種に対して、それに対応する分子標的薬の治療効果をごん種別又はがん種横断的に評価する。このようにがん種間に治療効果の潜在的類似性を仮定できる場合、あるがん種で治療効果が認められた際に、他のがん種でも治療効果が認められることが期待される。そのため、各がん種における治療効果の推定精度を上げるためにがん種間でデータを共有することが考えられる。がん種間のデータ共有には、主に階層ベイズ法と呼ばれるベイズ流アプローチが用いられる。<sup>8</sup> 階層ベイズ法は、奏効割合に関する事前情報に加えて、奏効割合の類似性を説明する構造上の仮定、並びに奏効割合のごん種間の類似性に関する事前情報を指定する必要がある。また、一般に、治療効果が均質であると期待される部分集団は、同一がん種における複数の組織型等も該当することから、これらの状況においても階層ベイズ法は利用可能である。階層ベイズ法以外のベイズ流アプローチも数多く提案されており、また他の疾患領域にも適用可能である。

## 5.3 プラセボ効果が認められる主要評価項目を設定した単群試験

プラセボ効果が認められる主要評価項目を用いる場合でも、疾患の希少性に伴う症例集積の困難さから単群試験で有効性を評価せざるを得ない場合がある。

頻度流アプローチの場合、プラセボ効果に関する事前情報は閾値(帰無仮説)の設定に利用されるが、その確度は直接有効性評価に取り込むことはできない。ベイズ流アプローチでは、事前情報を有効性評価に取り込むことができ、さらに事前情報の確からしさに応じてその程度を調整することができる。プラセボ効果に関する事前情報の確度が高ければ、取り込む程度を高くすることで、単群試験でもプラセボ効果を考慮した有効性評価が可能である。

ただし、試験対象集団に対するプラセボ効果を決定する際に必要なヒストリカルデータに対する一律の要件は存在せず、ヒストリカルデータから推察されるプラセボ効果の大きさやその確からしさについては、試験ごとに検討する必要がある。複数の試験成績からプラセボ効果を統計学的に推定する方法<sup>9</sup>や、ヒストリカルデータが利用できない場合は、専門家からのヒアリングによりプラセボ効果を推定する方法も提案されている。<sup>10,11</sup>これらの方法を活用することで、プラセボ効果に関する議論がより客観的かつ定量的になると考えられる。

## 5.4 検出力の低いランダム化対照試験

主要評価項目に一定のプラセボ効果が認められる場合は、治療効果の適切な評価の

ために、ピボタル試験としてランダム化対照試験の実施が求められる。しかし、患者集積の限界から、十分な検出力を確保した比較試験は実施できないため、有意水準を緩和したデザインや Simon の選択デザイン<sup>12</sup>等、実施可能性と統計的評価可能性を同時に考慮した症例数設計が行われる場合がある。ただし、検証試験で通常設定される有意水準や統計的仮説を用いていないことから、規制当局と有効性評価に関する基準について事前に合意することが困難なことが多い。試験終了後は、頻度流アプローチによる仮説検定等に基づく有効性評価を行うことになるが、その結果解釈は困難になる。この場合、規制当局と申請者で治療効果に対する解釈に相違が生じ、議論が平行線のまま終わることになる。このような試験においては、試験群と対照群の事前情報を活用したベイズ流アプローチを用いることで、頻度流アプローチとは異なる治療効果に関する評価指標（例えば、治療効果の事後分布等）に基づいて治療効果を評価することができる。特に、試験群が治療効果において対照群を上回る事後確率はその解釈に有用であり、規制当局との有効性評価の基準の事前合意にも資する。

## 5.5 再生医療等製品の臨床開発

本邦における再生医療等製品の臨床試験においては、対象疾患の希少性だけでなく、製剤の準備に係る費用・時間や、プラセボ投与への倫理的配慮等の理由から、ランダム化対照試験の実施が困難な場合がある。この場合、上述した希少疾病用医薬品等の臨床開発と同様に、国内小規模臨床試験を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と位置付けて承認申請を目指すことになり、ベイズ流アプローチが有用な場合がある。

また、小規模臨床試験に基づいて条件・期限付き承認が得られた後は、期限内に再度承認申請するために、有効性及び安全性の検証的データを収集していくことになるが、そのための標準的なデザインやデータの評価方法については確立していない。製造販売後に十分な検出力を有するランダム化対照試験を実施できるケースは稀であろうと推測されるが、ベイズ流アプローチを用いて、製造販売後臨床試験において過去の対照群のデータを利用することで、当該試験に必要な症例数が少なくなり、時間と労力を節約することができる可能性がある。また、再生医療等製品の分野においては、製造販売後調査の一環でコホート又はレジストリを構築し、前向きにデータを収集していくこともある。このとき、ベイズ流アプローチに基づいて、探索的治験で得られたデータを事前情報とし、製造販売後の試験又は調査から得られたデータと統合して、有効性を評価することも考えられる。

## 5.6 小児領域の臨床開発

小児領域の臨床開発も希少疾患と同様に患者集積が困難である。ただし、小児に対する臨床試験の前に、成人での臨床開発が進んでいることが多い。対象疾患の病態や

開発品目の反応性が成人と小児で十分に類似していると期待される場合、成人の臨床試験成績を有効活用することは自然な考えである。成人データを事前情報として小児に対する治療効果をベイズ流に推定するアプローチはいくつか存在しており、少数ではあるが利用実績もある<sup>13</sup>。なお、本件については、ICH E11A ガイドラインの策定に向けてICHで協議が進んでいる。<sup>14</sup>

## 5.7 安全性の中間評価

希少疾患領域に限定されることではないが、試験治療の安全性データを中間評価して試験の継続の可否を判断する場合にベイズ流アプローチを利用することができる。例えば、重篤な有害事象や死亡の発現割合について、試験開始前(又は中間評価前)に得られた事前情報と、試験で認められた発現率とを統合して、当該事象の発現率の事後分布又は予測分布を算出することができる。事後分布を用いる場合、発現率があるカットオフ値以上になる確率が十分に高いと判断されるのであれば、独立データモニタリング委員会や試験運営委員会において試験中止を検討することになる。

一般に、試験初期の少数例の安全性データからその発現率を予測することは困難である。頻度流アプローチを用いる場合、単純に事象の頻度と割合を集計することになり、医学専門家でもあってもこの情報だけからリスクを定量的に評価することは困難である。ベイズ流アプローチに基づくリスクの定量化は、より科学的・客観的な安全性評価に有用である。

## 6. 事例紹介

本章では、ベイズ流アプローチが利用された本邦の企業又は医師主導の医薬品に関する治験を紹介する。ここで紹介する事例は、本研究事業での調査の結果、審査報告書や公表論文等でベイズ流アプローチの利用が確認できたものである。

### 6.1 胃癌に対するパクリタキセルの国内第 II 相試験

奏効割合を主要評価項目とした後期第 II 相試験の B グループ (N = 60) において、ベイズ流アプローチが利用された。B グループでは、先行して実施された A グループ (N=60) の試験成績の再現性が確認できた時点で早期完了することとされ、この目的を達成するためにベイズ流アプローチが利用された。早期完了は、30~50 例のデータが得られた時点で、奏効割合の点推定値が 20% 以上であり、かつ真の奏効割合が閾値奏効割合 (10%) 以上となる事後確率が 99% 以上である場合に許容することとされた。当該試験では、客観的判断を行うため、事前分布には前期第 II 相試験の成績を反映させることなく、また先行する A グループからの独立性を確保するため、当該グループの成績を反映した事前分布は用いずに、無情報事前分布が用いられた。また、各例数時点で頻度流アプローチを用いた場合の第一種の過誤確率と検出力が事前に評価された。当該試験は

32 例の時点で早期完了に係る解析が実施され、8 例に奏効が認められたために、早期完了している(奏効割合=25%、事後確率 99.4%)。<sup>15</sup>

## 6.2 局所遺残再発食道癌に対する光線力学的療法の第 II 相医師主導試験

当該試験の主要評価項目である局所完全奏効割合がベイズ流アプローチにより評価された。無情報事前分布の下で、局所完全奏効割合が閾値 15%を上回る事後確率が 97.5%を超える場合に、治療が有効であると判断することとされた。当該試験には 26 例が登録され、局所完全奏効割合の推定値は 88.5%であり、上述の事後確率は 100%であった。<sup>16</sup>

## 6.3 希少肉腫に対するニボルマブの第 II 相医師主導試験

当該試験の主要評価項目である奏効割合は、Thall and Simon が開発したベイズ流アプローチ<sup>17</sup>により評価された。対象とした希少肉腫(明細胞肉腫と胞巣状軟部肉腫)は超希少癌であることから、患者集積に長期間を要することが懸念されたため、最小登録例数 15 例と最大登録例数 25 例を設定して、2 年後に評価可能例数が 15~25 例の間であれば有効性評価を行うベイズ流アプローチが採用された。本アプローチは、閾値奏効割合に関しては情報のある事前分布を用いて、期待奏効割合については無情報事前分布が用いられた。閾値奏効割合の事前分布は無治療でも 200 例中 10 例(5%)に奏効が得られる可能性があることを反映した事前分布が設定された。これらの事前分布の下で、奏効割合が閾値奏効割合 5%を上回る事後確率が 95%を超える場合に、ニボルマブが当該肉腫に対して有効であると判断する計画であった。また、コンピュータシミュレーション実験による頻度流アプローチに基づく第一種の過誤確率と検出力が評価され、許容範囲内であることが事前に確認されている。<sup>18</sup>

## 6.4 *BRAF V600E* 遺伝子変異陽性の希少癌に対するダブラフェニブとトラメチニブのバスケット型試験

ゲノム研究の発展に伴い、がん種横断的な治療開発が増加している。共通の遺伝子異常を有する複数のがん種に対して、単一の標的治療を評価する試験はバスケット型試験と呼ばれ、奏効割合を主要評価項目とした第 II 相試験として実施されることが多い。がん種ごとの奏効割合を評価する際、その推定精度を上げるためにがん種間でデータを共有する統計的方法を用いる。がん種間でデータを共有することを情報借用(borrowing information)又は強度借用(borrowing strength)と言う。階層ベイズ法は情報共有が可能なベイズ流アプローチのひとつであり、がん種間の奏効割合の類似性を事前情報として活用し、試験で得られた奏効データと統合して、各がん種の奏効割合の事後分布を推定する。*BRAF V600E* 遺伝子変異陽性の固形癌を対象としたダブラフェニブとトラメチニブの併用療法のバスケット型試験では、ベイズ流階層モデルに基づく奏効割合評価が実施

されている。<sup>19</sup>

## 7. 日米欧のガイドライン・指針

本章では、希少疾患領域の臨床試験におけるベイズ流アプローチについて、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA)、欧州医薬品局 (European Medicines Agency; EMA) が公刊しているガイダンス等を紹介する。

PMDA の外部機関である科学委員会は、「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 -アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から-」と題した報告書を作成している。<sup>20</sup> 当該報告書においては、希少がんの臨床試験デザインとしてベイズ流アプローチ等の先進的デザインの利用、及びそのようなデザインから得られたデータに基づく薬事承認のあり方について検討が必要であると提言している。

FDA は、2019 年 1 月に希少疾患領域に関するドラフトガイダンス<sup>21</sup>、2019 年 11 月にベイズ流アプローチを含むアダプティブデザインに関するガイダンス<sup>22</sup>を公刊している。これらのガイダンスは、希少疾患領域のベイズ流アプローチの活用に焦点を当てたものではないが、ベイズ流アプローチと関連があるアダプティブデザインに関する留意点が述べられており、参考にされたい。また、2020 年 12 月には複雑で先進的な臨床試験デザインの活用に係るガイダンスを公刊している。本ガイダンスは主としてベイズ流アプローチに焦点が当てられており、いくつか重要な声明が盛り込まれている。<sup>4</sup> 例えば、(i) ベイズ流アプローチでは事前分布の妥当性が重要であること、(ii) コンピュータシミュレーション実験をとおして第一種の過誤確率や検出力等について定量的な議論が必要であること、及び(iii) ベイズ流アプローチにおける意思決定ルールについては具体化する必要があること、その決定ルールの妥当性を述べる必要があるとされている。また、FDA は、2010 年 2 月に、医療機器の臨床試験におけるベイズ流統計学の利用に関するガイダンスを公刊している。<sup>23</sup>

EMA は、2007 年 2 月に小集団に関する臨床試験の留意点を整理したガイドライン<sup>24</sup>を公刊している。当該ガイドラインにおいても、小標本データにおけるベイズ流アプローチの利用について簡単に言及されている。特に、事前情報を利用することについての EMA の見解が述べられている。

## 参考文献

1. 厚生労働省医薬食品局長「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」薬食発 0401 第 11 号 (<https://www.pref.okayama.jp/uploaded/attachment/196589.pdf>) (accessed July 2021)

2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 薬生薬審発 1020 第 1 号 (<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>) (accessed July 2021)
3. 厚生省医薬安全局審査管理課 (1998). 「臨床試験のための統計的原則」について, 医薬審 1047 号, 平成 10 年 11 月 30 日 (<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>) (accessed July 2021)
4. U.S. Food and Drug Administration. (2020) Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products. The United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland.
5. Viele K, Berry S, Neuenschwander B, Amzal B, Chen F, Enas N, Hobbs B, Ibrahim JG, Kinnersley N, Lindborg S, Micallef S, Roychoudhury S, Thompson L. Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials. *Pharm Stat* 2014; 13: 41-54.
6. 医薬品医療器総合機構 承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について(案) (<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000211435>) (accessed July 2021)
7. 医薬品医療器総合機構 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点(案)」 (<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000211436>) (accessed July 2021)
8. Thall PF, Wathen JK, Bekele BN, et al. Hierarchical Bayesian approaches to phase II trials in diseases with multiple subtypes. *Stat Med* 2003; 22: 763-780.
9. Neuenschwander B, Capkun-Niggli G, Branson M, et al. Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clin Trials* 2010; 7: 5-18.
10. Johnson SR, Tomlinson GA, Hawker GA, et al. Methods to elicit beliefs for Bayesian priors: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2010a; 63: 355-369.
11. Johnson SR, Tomlinson GA, Hawker GA, et al. A valid and reliable belief elicitation method for Bayesian priors. *J Clin Epidemiol* 2010b; 63: 370-383.
12. Simon R, Wines RE, Ellenbergz SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-1381.
13. 医薬品医療器総合機構. (2021) ヴォリブリス錠 2.5 mg 審査報告書(令和 3 年 2 月 9 日) ([https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210322003/340278000\\_22200AMX00871\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210322003/340278000_22200AMX00871_A100_1.pdf)) (accessed July 2021)
14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper Pediatric Extrapolation (3 October 2017) ([https://database.ich.org/sites/default/files/E11A\\_EWG\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E11A_EWG_Concept_Paper.pdf)) (accessed February 2021)

15. 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター. (2001) タキソール注審査報告書 衛 研 発 第 2486 号 ([https://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100057/67060500\\_20900AMY00170\\_110\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100057/67060500_20900AMY00170_110_1.pdf)) (accessed July 2021)
16. 医薬品医療機器総合機構. (2015) 注射用レザフィリン 100mg 審査報告書(平成 27 年 5 月 14 日 ) ([https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500050/780009000\\_21500AMZ00509\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500050/780009000_21500AMZ00509_A100_1.pdf)) (accessed July 2021)
17. Thall PF and Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials. *Biometrics* 1994; 50: 337-349.
18. Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, et al. Utility of Bayesian single-arm design in new drug application for rare cancers in Japan: A case study of phase 2 trial for sarcoma. *Ther Innov Regul Sci* 2018; 52: 334-338
19. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36:7-13.
20. 医薬品医療機器総合機構 科学委員会 希少がん対策専門部会 (2017) 希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 -アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から- (<https://www.pmda.go.jp/files/000223815.pdf>) (accessed July 2021)
21. Food and Drug Administration. (2019) Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry (Draft Guidance). The United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland.
22. U.S. Food and Drug Administration. (2019) Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry. The United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland.
23. U.S. Food and Drug Administration. (2010) Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials. The United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland.
24. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) (2006) Clinical trials in small populations. European Medicines Agency, London.