

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成19（2007）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

妙中 義之

### II. 分担研究報告

1. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

妙中 義之

2. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）

葛谷 信明

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 参考資料

厚生労働科学研究費補助金（(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

平成 18 年度総括研究報告書

総括研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

研究要旨

医療機器GCPを細胞利用機器や全く新規の機器にどのように適用するか取り扱いを明確にする必要がある。また、体外診断用医薬品の中で人の検体を用いる診断情報リスクが高いものでは、データ取り扱いに関して倫理上、適切な措置を講じるためのガイダンスを設定することが必要である。これらに関して必要とされるGCP上の取り扱いと、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。新規医療機器に関しては、1) GCPで対応できない項目を分野別に整理、2) その項目に関するGCP上の対応、3) 国際的状況の調査、4) 分野別解決策の提案など、特に本年度は個々の機器の目的、特徴、非臨床試験、症例数も含めた試験デザイン、などの治験への反映を検討した。体外診断用医薬品については、1) 診断情報リスクが高いものについて分類し、取り扱いに関する事項を整理、2) 国際的状況の調査、3) 遺伝子診断薬の倫理に関する情報収集・問題点整理、4) 臨床評価ガイダンス案の提案、について調査研究した。厚労省と経産省が共同設置した「次世代医療機器評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」の下、機器の開発・審査ガイドライン作成に当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中での問題点とその対処方法、治験を科学的かつ有効に進めていくために整備すべきことなどに関して検討した。分野は、手術ロボットなどのナビゲーション医療、リポゾームなどのデリバリーシステム、生体親和性インプラントなどの体内埋め込み型材料、高機能人工心臓システムなどの体内埋め込み型能動型機器、心筋シートなどの再生医療、に関して検討し、開発段階から治験に円滑に入っていくための技術評価ガイドライン、科学的かつ有効な治験実施のためのプロトコール作成のポイントなどについて検討した。体外診断医薬品に関しては、項目分類、測定性状による分類、検体の種類による分類、検査結果と疾患との対応の強さなどによりそれぞれの検査の診断情報リスクを分析・考慮して、臨床評価に際してのガイダンスをいくつかのレベルに分けて設定することが望ましいのではないかと考えられた。新規医療機器に関する適正な指針作成とともに優れた機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。また、体外診断用医薬品では、今後出現する遺伝子診断薬に関する評価基準への発展のための検討を引き続き行った。

研究目的

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含するこ

とは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、そ

これらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPがそのまま適用できない新しい医療機器に関し、必要とされるGCP上の取り扱いに関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

## 研究方法

医療機器GCPに関して、1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査する。より具体的には、医療機器GCPをどのように運用するのが良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けするべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて研究する。

## 研究結果および考察

医療機器のGCPの取り扱い上、新しい医療機器に関してはその運用法を検討する必要がある。また、体外診断薬に関しては臨床データ取り扱いに関して倫理上、適切な措置を講じるためのガイダンスを科学的根拠に基づいて設定することが必要である。それぞれの目的に即して引き続き研究を行

った。初年度、2年度までの成果を基に本年度も、従来は治療にほとんど使われてこなかったような新規の医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進めるべく検討を進めた。体外診断用医薬品の臨床評価ガイドラインの作成にむけて、体外診断用医薬品の診断情報リスクを分析して、リスクに応じた倫理指針をもとに臨床評価を施行する場合に用いるガイダンス案を提案することを目的とした。

医療機器に関しては、医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が承認申請の段階でそれぞれの立場に立って硬直化した治験を実施するのではなく、専門知識や臨床経験を持つ研究者や臨床家が集積している学会も巻き込んで、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことができるような体制を作り上げていくべく努力した。より具体的には、厚生労働省と経済産業省が協力して設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」などの検討の中で得られた各種の情報や、医療機器の開発・審査ガイドラインを作成するに当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中で明らかになった問題点とその対処方法、今後、治験を科学的かつ有効に進めていくために、さらに整備して行かなければならないことなどに関して検討した。また、米国を中心に基礎的技術を製品化、臨床応用に結びつけて行くための取り組みであるクリティカルパスの考え方を、医療

機器の立場でどのように理解して行けば良いかということも検討した。さらに、今後、科学性を保ちながらも迅速化を図ることが重要になる医療機器の治験デザインを効率化する上での統計学的手法である Bayesian Statistics の関しても、若干の検討を行なった。

体外診断用医薬品に関しては以下のようなガイドラインに対する方針が妥当であると考えられた。遺伝子に関する体外診断用医薬品の臨床性能試験はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、研究計画を試料提供機関における倫理審査委員会の審議を経て、インフォームド・コンセントを得て試料を採取し原則として匿名化して検査を施行する必要があるであろう。細胞、臓器に関する体外診断用医薬品も遺伝子に準じて行う必要があるものと思われる。一方、血清や血漿を採取して体外診断に用いる検査では、疫学研究に関する倫理指針に対応する必要があるものと思われる。疫学研究指針によれば、人体から採取された試料を用いる場合、試料の採取が侵襲性を有する場合（採血など）、文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とすることが求められている。尿のような非侵襲的に採取されるものでは研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則として必要とするが、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならないと求められている。そしてヒト由来試料を用いる研究に関しては試料提供機関における倫理審査委員会への付

議も必要とされている。疫学研究に関する倫理指針は現在見直しが進んでおり、本年6月を目処にその改訂がなされる予定である。その専門家委員会の議事録（第3回）によれば機器やシステムの開発のために個人レベルの人体試料を用いて検証する開発研究は、個々のデータの内容には関心がないために疫学指針を適用すべきかどうか疑問であるがそのための指針はないのが問題であると指摘されているが、臨床性能試験は個々のデータの内容も分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性から検証されるため疫学研究指針が適用されてよいであろう。臨床研究の倫理指針は臨床性能試験は手術や投薬などの介入を伴わないため対応しないと思われた。上記の点から臨床性能試験実施ガイドライン（案）を見ると、文書による説明と同意は取られるものの、倫理審査の必要性については触れておらず、この点は疫学研究倫理指針の見直しの結果も踏まえて考慮する必要があるものと考えられる。

医療機器に関しては、医療機器 GCP の実施に際して、厚生労働省と経済産業省の合同委員会の活動により整備されつつある開発・審査ガイドラインが有効に機能するものになりつつあり、これをどのように医薬品医療機器総合機構の審査過程に効率的かつ迅速に運用できる可能性が出てきた。また、このガイドライン策定の際に形成された省庁と学会、医療機器メーカーの中立性を保ったネットワーク作りは、今後の医療機器の製品化プロセスや GCP に基づいた治験を科学的かつ適正、迅速に実施する上で自律性を持って機能していくためのシステム化作業としても評価できるものである

と考える。クリティカルパスの考え方や新しい統計学的手法の応用も、GCPの効率的運用に寄与する重要な基盤となる。3年間の研究で、本研究の目的であった1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対応できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などに向けて具体的な展開が図られたと考える。

体外診断用医薬品はヒトの検体を用いて診断や治療のために有用なデータを測定するために使用される。検体中の測定対象から(1)アミノ酸、ペプチド等、(2)薬物等、(3)抗原等、(4)ウイルス等、(5)細胞等、(6)遺伝子と項目分類されている。これらの体外診断用医薬品を製造(輸入)承認申請の際に提出すべき資料を収集するためには、臨床性能試験を行う必要がある。その臨床評価に際しては、ヒト由来試料を採取することによる侵襲性や得られる結果の個人情報と関連しての診断情報リスクが存在すると考えられる。また体外診断用医薬品が臨床性

能試験により分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性を認められて製造承認を獲得するまでは、その測定は診療や事業とは判断されず研究として位置づけられものと考えられ、測定項目に応じてそれぞれヒトゲノム・遺伝子解析研究や疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に原則的に従った対応が必要と考えられる。

## 結論

医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性が再確認された。本年度までの研究成果を基に、これまでになかったような新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。

厚生労働科学研究費補助金（(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

平成 18 年度分担研究報告書

分担研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

## 研究要旨

医療機器GCPを細胞利用機器や全く新規の機器にどのように適用するか取り扱いを明確にする必要がある。これらに関して必要とされるGCP上の取り扱いと、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。新規医療機器に関しては、1) GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) その項目に関するGCP上の対応、3) 国際的状況の調査、4) 分野別解決策の提案など、特に本年度は個々の機器の目的、特徴、非臨床試験、症例数も含めた試験デザイン、などの治験への反映を検討した。厚労省と経産省が共同設置した「次世代医療機器評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」の下、機器の開発・審査ガイドライン作成に当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中での問題点とその対処方法、治験を科学的かつ有効に進めていくために整備すべきことなどに関して検討した。分野は、手術ロボットなどのナビゲーション医療、リポゾームなどのデリバリーシステム、生体親和性インプラントなどの体内埋め込み型材料、高機能人工心臓システムなどの体内埋め込み型能動型機器、心筋シートなどの再生医療、に関して検討し、開発段階から治験に円滑に入っていくための技術評価ガイドライン、科学的かつ有効な治験実施のためのプロトコール作成のポイントなどについて検討した。新規医療機器に関する適正な指針作成とともに優れた機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。

## 研究目的

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、それらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPがそのまま適用できない新しい医療機器に関して、必要とされるGCP上の取り扱いに関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

## 研究方法

医療機器GCPに関して、1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査する。より具体的には、医療機器 GCP をどのように運用するのが

良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けするべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて研究する。

### 研究結果および考察

医療機器のGCPの取り扱い上、新しい医療機器に関してはその運用法を検討する必要がある。初年度、2年度までの成果を基に本年度も、従来は治療にほとんど使われてこなかったような新規の医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進めるべく検討を進めた。医療機器に関しては、医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が承認申請の段階でそれぞれの立場に立って硬直化した治験を実施するのではなく、専門知識や臨床経験を持つ研究者や臨床家が集積している学会も巻き込んで、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことができるような体制を作り上げていくべく努力した。より具体的には、厚生労働省と経済産業省が協力して設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」などの検討の中で得られた各種の情報や、医療機器の開発・審査ガイドラインを作成するに当たって実際の作業を担うワーキンググ

ループの討論の中で明らかになった問題点とその対処方法、今後、治験を科学的かつ有効に進めていくために、さらに整備して行かなければならないことなどに関して検討した。また、米国を中心に基礎的技術を製品化、臨床応用に結びつけて行くための取り組みであるクリティカルパスの考え方を、医療機器の立場でどのように理解して行けば良いかということも検討した。さらに、今後、科学性を保ちながらも迅速化を図ることが重要になる医療機器の治験デザインを効率化する上での統計学的手法であるBayesian Statisticsの関しても、若干の検討を行なった。

医療機器に関しては、医療機器GCPの実施に際して、厚生労働省と経済産業省の合同委員会の活動により整備されつつある開発・審査ガイドラインが有効に機能するものになりつつあり、これをどのように医薬品医療機器総合機構の審査過程に効率的かつ迅速に運用できる可能性が出てきた。また、このガイドライン策定の際に形成された省庁と学会、医療機器メーカーの中立性を保ったネットワーク作りは、今後の医療機器の製品化プロセスやGCPに基づいた治験を科学的かつ適正、迅速に実施する上で自律性を持って機能していくためのシステム化作業としても評価できるものであると考える。クリティカルパスの考え方や新しい統計学的手法の応用も、GCPの効率的運用に寄与する重要な基盤となる。3年間の研究で、本研究の目的であった1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の



厚生労働科学研究費補助金（(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）

平成 18 年度分担研究報告書

分担研究者名：葛谷信明 所属：国立国際医療センター臨床検査部、内分泌代謝科

#### 研究目的

体外診断用医薬品の臨床評価ガイドラインの作成にむけて、体外診断用医薬品の診断情報リスクを分析して、リスクに応じた倫理指針をもとに臨床評価を施行する場合に用いるガイダンス案を提案することを目的とした。

#### 研究方法

我が国の医療に関する倫理指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）、疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日、改正同、文部科学省、厚生労働省）、臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 30 日、改正同、厚生労働省））および疫学研究指針の見直しに関する専門委員会（平成 18 年 10 月 11 日～、文部科学省、厚生労働省）の内容から、ヒト由来試料を対象とする体外診断用医薬品の臨床性能試験において、どのような要件が他の既定の倫理指針と整合性を損なわないものとして適切と考えられるかについて検討した。また、臨床性能試験実施ガイドライン（案）として提案されているガイドラインについて考察した。

#### 研究結果および考察

体外診断用医薬品はヒトの検体を用いて診断や治療のために有用なデータを測定す

るために使用される。検体中の測定対象から(1)アミノ酸、ペプチド等、(2)薬物等、(3)抗原等、(4)ウイルス等、(5)細胞等、(6)遺伝子と項目分類されている。これらの体外診断用医薬品を製造（輸入）承認申請の際に提出すべき資料を収集するためには、臨床性能試験を行う必要がある。その臨床評価に際しては、ヒト由来試料を採取することによる侵襲性や得られる結果の個人情報と関連しての診断情報リスクが存在すると考えられる。また体外診断用医薬品が臨床性能試験により分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性を認められて製造承認を獲得するまでは、その測定は診療や事業とは判断されず研究として位置づけられものと考えられ、測定項目に応じてそれぞれヒトゲノム・遺伝子解析研究や疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に原則的に従った対応が必要と考えられる。遺伝子や細胞に関する検査は診断情報リスクが特に高いと思われる。遺伝子に関する体外診断用医薬品の臨床性能試験はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、研究計画を試料提供機関における倫理審査委員会の審議を経て、インフォームド・コンセントを得て試料を採取し原則として匿名化して検査を施行する必要があるだろう。細胞、臓器に関する体外診断用医薬品も遺伝子に準じて行う必要があるものと思われる。一方、血清や血漿を採取して体外診断に用いる検査では、疫学研究に関する倫理指針に対応す

る必要があるものと思われる。疫学研究指針によれば、人体から採取された試料を用いる場合、試料の採取が侵襲性を有する場合（採血など）、文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とすることが求められている。尿のような非侵襲的に採取されるものでは研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則として必要とするが、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならないと求められている。そしてヒト由来試料を用いる研究に関しては試料提供機関における倫理審査委員会への付議も必要とされている。疫学研究に関する倫理指針は現在見直しが進んでおり、本年6月を目処にその改訂がなされる予定である。その専門家委員会の議事録（第3回）によれば機器やシステムの開発のために個人レベルの人体試料を用いて検証する開発研究は、個々のデータの内容には関心がないために疫学指針を適用すべきかどうか疑問であるがそのための指針はないのが問題であると指摘されているが、臨床性能試験は個々のデータの内容も分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性から検証されるため疫

学研究指針が適用されてよいであろう。臨床研究の倫理指針は臨床性能試験は手術や投薬などの介入を伴わないため対応しないと思われた。上記の点から臨床性能試験実施ガイドライン（案）を見ると、文書による説明と同意は取られるものの、倫理審査の必要性については触れておらず、この点は疫学研究倫理指針の見直しの結果も踏まえて考慮する必要があるものとする。

#### 業績リスト

葛谷信明、戸田剛太郎、南光弘子、林昌洋、宮崎生子 日常よく使用されている薬剤の注意すべき副作用—医薬品副作用被害救済制度と関連して—。成人病と生活習慣病 2006; 36(12): 1393 - 1403

葛谷信明. 代謝・栄養障害および内分泌系障害 糖尿病、乳酸アシドーシス、ANCA 関連血管炎、インスリン自己免疫症候群. 成人病と生活習慣病 2006; 36(12): 1487 - 1491

葛谷信明. 糖尿病の分類・成因・診断 その他の特定の機序、疾患によるもの. 最新糖尿病学—基礎と臨床—. 2006; 垂井清一郎、門脇孝、花房俊昭〔編〕、朝倉書店（東京）、pp202 - 213

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
葛谷信明	糖尿病の分類・成因・診断 その他の特定の機序、疾患によるもの	垂井清一郎、門脇孝、花房俊昭〔編〕	最新糖尿病学－基礎と臨床－	朝倉書店	東京	2006	202-213

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
葛谷信明、戸田剛太郎、南光弘子、林昌洋、宮崎生子	日常よく使用されている薬剤の注意すべき副作用-医薬品副作用被害救済制度と関連して-	成人病と生活習慣病	36(12)	1393-1403	2006
葛谷信明	代謝・栄養障害および内分泌系障害 糖尿病、乳酸アシドーシス、ANCA関連血管炎、インスリン自己免疫症候群	成人病と生活習慣病	36(12)	1487-1491	2006

# Draft Guidance for Industry and FDA Staff

企業およびFDAスタッフ向け手引き (案)

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

医療機器の臨床試験におけるベイズ統計の使用に関する手引き

### *DRAFT GUIDANCE*

**This guidance document is being distributed for  
comment purposes only.**

**Draft released for comment on May 23, 2006**

手引き (案)

本書はコメント受付けのみを目的として発行されるものである。

コメント受付け用手引き (案) 発行日：2006年5月23日

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. Alternatively, electronic comments may be submitted to <http://www.fda.gov/dockets/ecomments>. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this document, contact Dr. Greg Campbell at 240-276-3133 or [greg.campbell@fda.hhs.gov](mailto:greg.campbell@fda.hhs.gov).

本書に関するコメントおよび提案は、連邦公報にて手引き書 (案) 発行通知後90日以内に提出することとする。コメントは書面にて米国食品医薬品局 (FDA) の記録管理部門 (HFA-305) (宛先：5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852) まで送付することとする。なお、コメントはインターネット上でも受け付けるものとする (<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>)。すべてのコメントには、連邦公報の発行通知に記載の整理番号を明記することとする。

本書に関する質問がある場合は、Dr. Greg Campbell (電話番号：240-276-3133、Eメール：[greg.campbell@fda.hhs.gov](mailto:greg.campbell@fda.hhs.gov)) まで問い合わせること。



U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health  
Division of Biostatistics  
Office of Surveillance and Biometrics  
米国保健福祉省 (HHS)  
食品医薬品局 (FDA)  
医療機器評価研究センター (CDRH)  
バイオ統計部門  
研究・バイオ統計局

*Contains Nonbinding Recommendations*

Draft - Not for Implementation

## **Preface**

法的拘束力のない推奨事項を含む

草案（施行用ではない）

序文

### **Additional Copies**

Additional copies are available from the Internet at:

<http://www.fda.gov/cdrh/osb/guidance/1601.pdf>, or to receive this document via your fax machine, call the CDRH Facts-On-Demand system at 800-899-0381 or 301-827-0111 from a touch-tone telephone. Press 1 to enter the system. At the second voice prompt, press 1 to order a document. Enter the document number 1601 followed by the pound sign (#).

Follow the remaining voice prompts to complete your request.

複本

複本はインターネットから (<http://www.fda.gov/cdrh/osb/guidance/1601.pdf>)、もしくはプッシュホン回線でCDRHのFacts-On-Demandシステム（800-899-0381または301-827-0111）からFAXで入手することができます。システム利用の際は「1」を押す。2回目の音声案内の後、「1」を押して文書をオーダーする。文書番号1601の後「#」を押し、音声案内に従ってオーダーを終了する。

*Contains Nonbinding Recommendations*

Draft - Not for Implementation

**Table of Contents**

法的拘束力のない推奨事項を含む

草案（施行用ではない）

目次

1. Introduction .....	4
2. The Least Burdensome Approach .....	5
3. Foreword .....	6
4. Bayesian Statistics.....	18
5. Planning a Bayesian Clinical Trial.....	26
6. Analyzing a Bayesian Clinical Trial.....	42
7. Post-Market Surveillance .....	50
8. References .....	51
9. Appendix .....	54
1. はじめに.....	4
2. 最も負担の少ない手法.....	5
3. 序文.....	6
4. ベイズ統計.....	18
5. ベイズ統計を用いた臨床試験の計画.....	26
6. ベイズ統計を用いた臨床試験の解析.....	42
7. 市販後調査.....	50
8. 参考文献.....	51
9. 付録.....	54

# Draft Guidance for Industry and FDA Staff Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials

企業およびFDAスタッフ向け手引き（案）  
医療機器の臨床試験におけるベイズ統計の使用に関する手引き

*This draft guidance, when finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.*

この手引き（案）は最終化された時点で標題に関する米国食品医薬品局（FDA）の最新の見解となる。本書はいかなる者にも権利を生じさせたり授与したりするものではなく、FDAや一般人を拘束するものでもない。適用される法規制の要件を満たす手法であれば、これに代わる手法を用いてもよい。代替法について検討する場合は、本書の施行責任者であるFDAスタッフに問い合わせることとする。適切なFDAスタッフが確定できない場合は、本書の標題ページに記載されている電話番号へ問い合わせること。

## 1. Introduction

### 1. はじめに

This document provides guidance on statistical aspects of the design and analysis of clinical trials for medical devices that use Bayesian statistical methods.

本書は、ベイズ統計法を用いた医療機器の臨床試験のデザインおよび解析における統計学的側面についての手引きとなるものである。

The purpose of this guidance is to discuss important statistical issues in Bayesian clinical trials for medical devices and not to describe the content of a medical device submission. Further, while this document provides guidance on many of the statistical issues that arise in Bayesian clinical trials, it is not intended to be all-inclusive. The statistical literature is rich with books and papers on Bayesian theory and methods; a selected bibliography has

been included for further discussion of specific topics.

本書の目的は、ベイズ統計法を用いた医療機器の臨床試験における重要な統計学的問題を検討することであり、医療機器の申請内容を記述することではない。また、本書ではベイズ法を用いた臨床試験で生じる多くの統計学的問題について指針を示すが、これは包括的な手引きとなるものではない。統計学ではベイズの理論および手法に関する書籍や論文が多数ある。ここでは、その中から選択されたものを、特定の課題について考察を深めるための参考文献として挙げる。

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

本書を含むFDAの手引き書は、正式に拘束力のある義務を定めるものではない。これらの手引き書はむしろ、ある課題に関するFDAの最新の見解を述べたものであり、特に規制要件または法定要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ検討すべきである。FDAの手引き書における“should（すべきである）”という用語は、何かを示唆または推奨することを意味するものであり、何かを要求することを意味するものではない。

## **2. The Least Burdensome Approach**

### **2. 最も負担の少ない手法**

This draft guidance document reflects our careful review of what we believe are the relevant issues related to the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials and what we believe would be the least burdensome way of addressing these issues. If you have comments on whether there is a less burdensome approach, however, please submit your comments as indicated on the cover of this document.

本書は、医療機器の臨床試験におけるベイズ統計の使用に関連すると思われる問題、およびそれらの問題に対する最も負担の少ないと思われる取り組み方法に関するわれわれの慎重な検討を反映している。しかし、より負担の少ない取り組み方法があるかどうかについてコメントがあれば、本書表紙に示すとおりそのコメントを提出すること。



## 3. Foreword

### 3. 序文

#### 3.1 What is Bayesian statistics?

##### 3.1 ベイズ統計とは

Bayesian statistics is a statistical theory and approach to data analysis that provides a coherent method for learning from evidence as it accumulates. Traditional (frequentist) statistical methods formally use prior information only in the design of a clinical trial. In the data analysis stage, prior information is considered only informally, as a complement to, but not part of the analysis. In contrast, the Bayesian approach uses a consistent, mathematically formal method called Bayes' Theorem for combining prior information with current information on a quantity of interest. This is done throughout both the design and analysis stages of a trial.

ベイズ統計とは、エビデンスの蓄積にともないエビデンスから情報を得る明解な方法を提示する、データ解析に関する統計学的理論および手法である。従来の（頻度論的な）統計手法では、事前知識を臨床試験のデザインにおいてのみ形式的に用いている。データ解析の段階では、事前知識は当該解析の一部ではなく補完的なものとして非形式的に検討されるのみである。対照的に、ベイズ法では「ベイズの定理」と呼ばれる一貫した数理的、形式的手法を用いて多数の関心事項に関する事前知識と現知識を結合する。これは、臨床試験のデザインおよび解析の両段階を通して行われる。

#### 3.2 Why use Bayesian statistics for medical devices?

##### 3.2 なぜベイズ統計を医療機器に適用するのか

When good prior information on clinical use of a device exists, the Bayesian approach may enable FDA to reach the same decision on a device with a smaller-sized or shorter-duration pivotal trial.

ある医療機器の臨床使用に関して良好な事前知識がある場合、ベイズ法を用いることにより、FDAでは、実際より小規模または短期間の主試験によって当該機器に関し、実際の規模および期間の試験と同じ結論を導くことが可能となる。

The Bayesian approach may also be useful in the absence of informative prior information. First, the approach can provide flexible methods for handling interim analyses and other modifications to trials in midcourse (e.g., changes to the sample size or changes in the randomization scheme). Second, the Bayesian approach can be useful in complex modeling situations where a frequentist analysis is difficult to implement or does not exist.

ベイズ法は有益な事前知識がない場合にも有用である。まず、ベイズ法を用いることにより、臨床試験の途中での中間解析およびその他の修正の取り扱いに関し、柔軟に方法を選択できる（例：サンプルサイズの変更または無作為化計画の変更）。次に、ベイズ法は複雑なモデル条件下で頻度論的解析が実行困難な場合や存在しない場合にも有用である。

Good prior information is often available for a medical device; for example, from earlier studies on previous generations of the device or from studies overseas. These studies can often be used as prior information because the mechanism of action of medical devices is typically physical, making the effects local and not systemic. Local effects are often predictable from prior information when modifications to a device are minor.

医療機器については、例えば旧式の当該機器に関する以前の試験や海外の試験などから良好な事前知識が得られる場合が多い。医療機器の作用機序は通常物理的なものであり、その効果は全身的ではなく局所的であるため、こうした試験結果が事前知識として用いられることが多い。機器の修正が小規模である場合には、事前知識から局所的な効果が推定可能であることが多い。

Bayesian methods may be controversial when the prior information is based mainly on personal opinion (often derived by elicitation methods). The methods are often not controversial when the prior information is based on empirical evidence such as prior clinical trials. Since sample sizes are typically small for device trials, good prior information can have greater impact on the analysis of the trial and thus on the FDA decision process.

ベイズ法は、事前知識が主に個人的意見（しばしば導出法により入手）に基づく場合には議論を呼ぶかもしれない。ベイズ法は事前知識が以前行われた臨床試験などの実証的証拠に基づく場合には、問題がないことが多い。医療機器の臨床試験では通常サンプルサイズが小さいため、良好な事前知識は臨床試験の解析、ひいては、FDAの決定プロセスに大きな影響を及ぼす可能性が高い。

The FDA Modernization Act of 1997 mandates that FDA shall consider the least burdensome means of demonstrating effectiveness or substantial equivalence of a device (Section 513(a)(3)(D)(ii) and Section 513(i)(1)(D)). The Bayesian approach, when correctly employed, may be less burdensome than a frequentist approach.<sup>1</sup> 1997年のFDAによる近代化法（Modernization Act）では、FDAは、医療機器の効果または実質的同等性を証明するための最も負担の少ない手段を考慮しなくてはならない、とされている（Section 513(a)(3)(D)(ii)およびSection 513(i)(1)(D)）。ベイズ法は正しく用いれば、頻度論的手法よりも負担が少ないと考えられる。<sup>1</sup>

### 3.3 Why are Bayesian methods more commonly used now?

#### 3.3 ベイズ法はなぜ現在広く普及しているのか

Bayesian analyses are often computationally intense. However, recent breakthroughs in computational algorithms and many-fold increases in computing speed have made it possible to carry out calculations for virtually any Bayesian analysis. These advances have resulted in a tremendous increase in the use of Bayesian methods over the last decade. See Malakoff (1999). The basic tool that enabled the advances is a method called Markov Chain Monte Carlo (MCMC). For a technical overview of MCMC methods, see Gamerman (1997).

ベイズ解析は多くの場合計算性能に優れている。しかし、最近の計算アルゴリズムの発展や計算速度の飛躍的な上昇により、実質的にはあらゆるベイズ解析のための計算が実行可能となっている。このような進歩の結果、過去10年間でベイズ法の使用が驚異的に増加した。(Malakoff (1999) 参照) このような進歩を可能にした基本ツールは、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) と呼ばれる手法である。MCMC法の技術的概要については Gamerman (1997) 参照。

---

<sup>1</sup> Two examples of successful use of Bayesian methods in device trials are:

TRANSCAN (SSE: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970033b.pdf>). Prior information was used to incorporate results from previous studies, resulting in a reduced sample size for demonstration of effectiveness.

INTERFIX (SSE: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970015b.pdf>). An interim analysis was performed; based on Bayesian predictive modeling of the future success rate, the trial was stopped early. No prior information was used.

<sup>1</sup> 医療機器の臨床試験におけるベイズ法の使用成功例を、以下に2つ挙げる。

TRANSCAN (SSE: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970033b.pdf>) : 事前知識を用いて以前の研究結果を組み込んだ結果、有効性を実証するためのサンプルサイズを縮小することができた。

INTERFIX (SSE: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970015b.pdf>) : 中間解析を実施した。ベイズ法による将来成功率の予測モデリングに基づき、試験は早期に終了した。事前知識は使用されなかった。

### 3.4 When should FDA participate in the planning of a Bayesian trial?

#### 3.4 FDAはいつベイズ法を用いた臨床試験の計画に参加すべきか

For any Bayesian trial, we recommend you schedule meetings to discuss experimental design, models, and acceptable prior information with FDA before the study begins. If an investigational device exemption (IDE) is required, we recommend you meet with FDA before you submit the IDE.

ベイズ法を用いた臨床試験については、試験デザイン、モデル、許容可能な事前知識について、試験開始前にFDAとの検討会を計画することを推奨する。治験用医療機器に対する一部規則の適用免除（Investigational Device Exemption: IDE）が必要な場合は、IDE申請前にFDAとの検討会を行うことを推奨する。

### 3.5 What software programs are available that can perform Bayesian analyses?

#### 3.5 ベイズ解析を実行できるソフトウェアプログラムは何か

コメント [RS1]:

Currently, the only commonly available computer program dedicated to making Bayesian calculations is called WinBUGS<sup>2</sup> (Bayesian Inference Using Gibbs Sampling). It is non-commercial software. FDA expects other software packages to become available in the future. FDA recommends that you consult with FDA statisticians regarding your choice of software prior to analyzing your data. 現在、ベイズ法による計算実行用のコンピュータプログラムで一般に入手可能なものは、WinBUGS (Bayesian Inference Using Gibbs Sampling)<sup>2</sup>と呼ばれるもののみである。これは無料で利用可能なソフトウェアである。FDAでは今後他のソフトウェアパッケージも利用可能となることを期待している。FDAは、データ解析前にソフトウェアの選択に関してFDAの統計担当者に相談するよう推奨している。

<sup>2</sup> The WinBUGS program can be downloaded from the website of the Medical Research Center, Cambridge: [www.mrc-bsu.cam.ac.uk](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk). Other open-source Bayesian software packages are also under development.

<sup>2</sup> WinBUGSプログラムはケンブリッジの医療研究センター (Medical Research Center, [www.mrc-bsu.cam.ac.uk](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk)) からダウンロードできる。その他のベイズ法計算ソフトも現在開発中である。