

## 7. Post-Market Surveillance

### 7. 市販後調査

FDA believes the Bayesian approach is well suited for surveillance purposes. The key concept: “Today’s posterior is tomorrow’s prior” allows you to use the posterior distribution from a pre-market study to serve as a prior distribution for surveillance purposes, to the extent that data from the clinical study reflect how the device is used after approval. In other words, you may readily update information provided by a pre-market clinical trial with post-market data via Bayes’ theorem if you can justify exchangeability between pre- and post-market data. You may continue to update post-market information via Bayes’ theorem as more data are gathered. You may also use Bayesian models to mine large databases of post-market medical reports.

FDAの見解では、ベイズ法は調査目的に十分適している。「今日の事後分布は明日の事前分布」という主要概念により、市販前試験で得られた事後分布を市販後調査の事前分布として、臨床試験のデータが機器の承認後の使用具合を示す範囲で用いることができる。言い換えれば、市販前の臨床試験データと市販後のデータの交換可能性を実証できれば、ベイズの定理に従って市販前の臨床試験で得られた情報を市販後データで直ちに更新することができる。新たなデータが収集されるたびにベイズの定理に従って市販後の情報を継続的に更新することができるのである。また、ベイズモデルを用いて市販後医療報告の膨大なデータベースを作成することもできる。

DuMouchel (1999) discusses Bayesian models for analyzing a very large frequency table that cross-classifies adverse events by type of drug used. DuMouchel uses a hierarchical model to smooth estimates of relative frequencies of adverse events associated with drugs to reduce the number of falsely significant associations. It is unclear at this time if this approach is as useful for medical device reports as it is with drug reports.

DuMouchel (1999) は、使用される薬剤の種類によって有害事象を交差分類する非常に大規模な分布表の解析のためのベイズモデルについて考察している。DuMouchel は階層モデルを用いて薬剤に関連する有害事象の相対的頻度の推定を簡略にし、不当に有意な関連性の数を減少させている。この方法が薬剤に関する報告と同様、医療機器に関する報告でも有用かどうか、現時点では不明である。

## 8. References

### 8. 参考文献

- Barlow, R. E., Irony, T. Z., & Shor, S. W. W. (1989). Informative sampling methods: The influence of experimental design on decision, in influence diagrams, beliefs nets and decision analysis. Oliver and Smith (Eds.), John Wiley & Sons.
- Berger, J. O., & Berry, D. A. (1988). The relevance of stopping rules in statistical inference. *Statistics decision theory and related topics, IV 1*. S. S. Gupta and J. O. Berger (Eds.). Berlin: Springer, 29–72 (with discussion).
- Berger, J. O., & Wolpert, R. L. (1988). *The likelihood principle*, Second Ed. CA: Hayward: IMS.
- Bernardo & Smith. (1993). *Bayesian theory*, John Wiley & Sons.
- Berry, D. A. (1996). *Statistics, a Bayesian perspective*. Duxbury Press.
- Berry, D. A. (1997). Using a Bayesian approach in medical device development. Technical report available from Division of Biostatistics, Center for Devices and Radiological Health, FDA.
- Berry, D. A., & Stangl, D. K. (Eds.). (1996). *Bayesian biostatistics*. New York: Marcel Dekker.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1998). Bayesians and frequentists. *BMJ*, 317(24), 1151.
- Box, G. E. P., & Tiao, G. C. (1973). *Bayesian inference in statistical analysis*. MA: Reading: Addison Wesley.
- Breslow, N. (1990). Biostatistics and Bayes. *Stat Sci* 5(3), 269–284.
- Brophy, J. M., & Joseph, L. (1995). Placing trials in context using Bayesian analysis: GUSTO, revisited by Reverend Bayes. *JAMA*, 273, 871–875.
- Carlin, B. P., Kadane, J. B., & Gelfand, A. E. (1998). Approaches for optimal sequential decision analysis in clinical trials. *Biometrics*, 54, 964–975.
- Chen, M. H., & Shao, Q. M. (1999). Monte Carlo estimation of Bayesian credible and HPD intervals. *Journal of Computation and Graphical Statistics*, Vol. 8, N.1, 69–92.
- Congdon, P. (2003). *Applied Bayesian modeling*, Wiley.
- De Groot, M. H. (1986). *Probability and statistics*, Addison Wesley.
- Dey, D., Muller, P., & Sinha, D. (Eds.) (1998). *Practical nonparametric and semiparametric Bayesian statistics*. New York: Springer-Verlag.
- DuMouchel, W. (1999). Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *American Statistician*, 53 (3), 177–202.
- Gamerman, D. (1997). *Markov chain Monte Carlo: Stochastic simulation for Bayesian*

- inference. Chapman & Hall.
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., & Rubin, D. B. (2004). *Bayesian data analysis*. Second Ed., London: Chapman and Hall.
- Gelman, A., Meng, X., & Stern, H. (1996). Posterior predictive assessment of model fitness via realized discrepancies. *Statistica Sinica*, 6, 733–760, discussion 760–807.
- Gilks, W. R., Richardson, S., & Spiegelhalter, D. J. (1996). *Markov chain monte carlo in practice*. London: Chapman & Hall.
- Goodman, S. (1999a). Toward evidence-based medical statistics, 1: the p value fallacy. *Annals of Internal Medicine*, 130, 995–1004.
- Goodman, S. (1999b). Toward evidence-based medical statistics, 2: the Bayes factor. *Annals of Internal Medicine*, 130, 1005–1013.
- Gould, A. L. (1991). Using prior findings to augment active-controlled trials and trials with small placebo groups. *Drug Information Journal*, 25, 369–380.
- Hively, W. (1996, May). The mathematics of making up your mind. *Discover*, 90–97.
- Ibrahim, J. G., & Chen, M. H. (2000). Power distributions for regression models. *Statistical Science*, 46–60.
- Inoue, L. Y. T., Berry, D.A., & Parmigiani, G. (2005). Relationship between Bayesian and frequentist sample size determination. *The American Statistician*, 59, 79–87.
- Irony, T. Z. (1992). Bayesian estimation for discrete distributions. *Journal of Applied Statistics*, 19, 533–549.
- Irony, T. Z. (1993). Information in Sampling Rules. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 36, 27–38.
- Irony, T. Z., & Pennello, G. A. (2001). Choosing an appropriate prior for Bayesian medical device trials in the regulatory setting. In *American Statistical Association 2001 Proceedings of the Biopharmaceutical Section*. VA: Alexandria: American Statistical Association.
- Johnson, V. E., and Albert, J. H. (1999). *Ordinal data modeling*. New York: Springer-Verlag.
- Joseph, L., Wolfson, D. B., & Berger, R., du. (1995a). Sample size calculations for binomial proportions via highest posterior density intervals. *The Statistician: Journal of the Institute of Statisticians*, 44, 143–154
- Joseph, L., Wolfson, D. B., & Berger, R., du. (1995b). Some comments on Bayesian sample size determination. *The Statistician: Journal of the Institute of Statisticians*, 44, 167–171
- Kadane, J. B. (1995). Prime time for Bayes. *Controlled Clinical Trials*, 16, 313–318.
- Kadane, J. B. (1996). *Bayesian methods and ethics in a clinical trial design*. John Wiley &

Sons.

- Kass, R. E., & Wasserman, L. (1996). The selection of prior distributions by formal rules. *Journal of American Statistical Association*, 91 (435), 1343–1370.
- Katsis, A., & Toman, B. (1999). Bayesian sample size calculations for binomial experiments. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 81, 349–362
- Lee, P. M. (1997). *Bayesian statistics: an introduction*. New York: John Wiley & Sons.
- Lewis, R. J., & Wears, R. L. (1993). An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials. *Ann. Emerg. Med.*, 22(8), 1328–1336.
- Lilford, R. J., & Braunholtz, D. (1996). The statistical basis of public policy: A paradigm shift is overdue. *BMJ*, 313, 603–607.
- Lindley, D. V. (1985). *Making decisions*. John Wiley & Sons.
- Lindley, D. V. (1997). The choice of sample size. *The Statistician*, 46, N. 2, 129–138.
- Malakoff, D. (1999, Nov 19). Bayes offers a “new” way to make sense of numbers. *Science*, 286, 1460–1464.
- Rubin, D. B., & Stern, H. S. (1998). Sample size determination using posterior predictive distributions. *Sankhyā, Series B*, 60, 161–175
- Simon, R. (1999). Bayesian design and analysis of active control clinical trials. *Biometrics*, 55, 484–487.
- Spiegelhalter, D. J., Abrams, K. R., & Myles, J. P. (2004). *Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation*. New York: Wiley.
- Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P. and van der Linde, A. (2002) Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 64, 583-616
- Spiegelhalter, D. J., Freedman, L. S., and Parmar, M. K. B. (1994). Bayesian approaches to randomized trials. *Journal of Royal Statistical Society, Series A*, 157, 356–416.
- Spiegelhalter, D. J., Myles, J. P., Jones, D. R., & Abrams, K. R. (2000). Bayesian method in health technology assessment: A review. *Health Technology Assessment*, 4, 38.
- Spiegelhalter, D. J., Thomas, A., Best, N. G., & Gilks, W. R. (1996). BUGS: Bayesian inference using Gibbs sampling, version 0.5 (version ii). MRC Biostatistics Unit. Retrieved February, 2002, from <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk>.
- Stangl, D.K., & Berry, D.A. (Eds.) (1998). *Bayesian statistics in medicine: Where are we and where should we be going?* *Sankhya Ser B*, 60, 176–195.
- Stern, H. S. (1998). A primer on the Bayesian approach to statistical inference. *Stats*, 23, 3–9.
- Tanner, M.A. (1996). *Tools for statistical inference*. New York: Springer-Verlag.

## 9. Appendix

### 9. 付録

#### 9.1 Suggested Information to Submit to FDA

##### 9.1 FDAに提出すべき情報

In addition to the standard clinical trial protocol, FDA believes there are statistical issues unique to Bayesian trial designs requiring additional information in your submission. The following suggestions (not an exhaustive listing) will facilitate a smoother review process and serve as a starting point when writing your protocol. Not all points apply to all studies.

FDAでは標準治験実施計画書に加え、ベイズ法を用いた臨床試験に特有の統計学的問題に関して追加情報の提出が必要であると考えている。以下の提案（すべてが記載されているわけではない）により、検討プロセスがより円滑に進み、治験実施計画書作成時の出発点も示されると思われる。ただし、すべての提案事項がすべての試験に適用されるわけではない。

##### **Prior information**

事前知識

FDA recommends you indicate all prior information you will use, including:

- relevant studies
- expert opinions
- assumptions.

FDAでは、以下を含め、用いられるすべての事前知識を明示することを推奨する。

- 関連する試験
- 専門家の意見
- 仮説

##### **Criterion for success**

成功基準

FDA recommends you provide a criterion for success of your study (related to safety and effectiveness).

FDAでは、（安全性および有効性に関連する）試験の成功基準を提示することを推奨する。

### **Method for choosing sample size**

#### サンプルサイズの選択方法

FDA also recommends you state your method for choosing a sample size. To assist in choosing an appropriate sample size for the trial, you may simulate data assuming a range of different true parameter values and different sample sizes. For each simulated data set, we recommend you determine the posterior distribution of the parameter. This posterior distribution is used in calculating the posterior probability of the study claim for the chosen sample size and true parameter value.

FDAは、サンプルサイズの選択方法についても明示するよう推奨している。試験に適切なサンプルサイズの選択を行うため、様々な真のパラメータおよびサンプルサイズを仮定したデータのシミュレーションを行うことができる。シミュレーションを行った各データについては、パラメータの事後分布を示すことを推奨する。この事後分布は選択されたサンプルサイズおよび真のパラメータに関する試験の主張の事後確率の算出に使用される。

### **Frequentist power tables**

#### 頻度論的検出力表

FDA recommends you provide frequentist power tables of the probability of satisfying the study claim, given various “true” parameter values (e.g., event rates) and various sample sizes for the new trial. This table provides probabilities of observing data that allow the study claim to be met, given the indicated true parameter value. This table will also provide an estimate of the type I error rate in the case where the true parameter values are consistent with the null hypothesis.

FDAでは、新たな臨床試験の様々な「真の」パラメータ（例：有害事象発生率）およびサンプルサイズをもとにした、試験の主張を満たす確率の頻度論的検出力表の提示を推奨している。この検出力表は、示された真のパラメータに基づいて試験の主張を満たすことのできるデータが観

察される確率を示す。また、この表によって、真のパラメータが帰無仮説と一致している場合の第1種の過誤の確率を推定することもできる。

For example, for an adverse event rate, you can generate power tables by:

- choosing a true adverse event rate
- choosing a sample size, and finding the largest count of events that satisfies the study claim
- calculating the probability of observing a count less than or equal to this largest count (e.g., assuming a binomial distribution with the true event rate).

例えば、有害事象の発生率では、以下のようにして検出力表を作成することができる。

- 真の有害事象発生率を選択する
- サンプルサイズを選択し、試験の主張を満たす最も件数の多い有害事象を見出す
- 上記の最も件数の多い有害事象の件数と同じかそれを下回る有害事象が観察される確率を算出する（例：真の有害事象発生率をもとに二項分布を推定する）

This probability is the power of the criterion for the chosen sample size and true event rate.

この確率は選択されたサンプルサイズおよび真の有害事象発生率に関する基準の検出力を示すものである。

If the study design is complex it may be necessary to use simulation to compute power. Some suggestions on simulation are outlined in **Appendix 9.4:**

#### **Simulations to Obtain Operating Characteristics.**

試験デザインが複雑な場合、シミュレーションを用いて検出力を算出する必要がある場合がある。シミュレーションに関する前提条件の一部は付録9.4 性能確認のためのシミュレーションで概説する。

#### **Interim looks (monitoring)**

## 中間調査（モニタリング）

If your design contains interim looks (monitoring), we recommend you also simulate those.

試験デザインに中間調査（モニタリング）が含まれる場合は、その中間調査のシミュレーションも行うことを推奨する。

## Predictive probability

的中率

FDA recommends you evaluate the prior predictive probability of your study claim. This is the predictive probability of the study claim prior to seeing any new data, and it should not be too high. In particular, we recommend the prior predictive probability not be as high as the simulated posterior probability of the claim identified in the sample size section above.

FDAでは、試験の主張の事前的中率の評価を推奨している。これは新たなデータを確認する前の試験の主張の的中率であり、高すぎないようにする必要がある。特に、事前的中率は上記サンプルサイズのセクションで示されたシミュレーション済みの試験の主張の事後確率ほど高くないことが望ましい。

FDA makes this recommendation to ensure the prior information does not overwhelm the current data, potentially creating a situation where unfavorable results from the proposed study get masked by favorable prior results. In an evaluation of the prior probability of the claim, FDA will balance the informativeness of the prior against the gain in efficiency from using prior information as opposed to using noninformative priors.

FDAがこれを推奨するのは、事前知識が現在のデータを圧倒し、提示された試験で得られた好ましくない結果が好ましい事前知識によってマスキングされるという状態が発生しないようにするためである。試験の主張の事前確率評価において、FDAは無情報事前分布を用いた場合とは対照的に、事前知識を用いた場合の効率の上昇で事前確率の有益性を相殺する。

To calculate this prior probability, you can simulate data using only the prior information. For example, if you are using a computer program that performs Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulation, you can leave blank the slot where you normally insert current data and have the program simulate these



values instead. Simulations done in this manner provide the prior probability of the study claim.

この事前確率を計算するために、事前知識のみを用いてデータのシミュレーションを行うことができる。例えば、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法でシミュレーションを行うコンピュータプログラムを用いている場合、通常は現在のデータを挿入する枠を空欄にして、代わりに事前知識をプログラムでシミュレーションすることができる。このようにして行ったシミュレーションにより、試験の主張の事前確率を得ることができる。

The prior predictive probability of the study claim can be altered by inflating or deflating the variance between studies. Inflating the variance by modifying the parameters of its prior distribution might be difficult if there are few studies, resulting in an unstable variance estimate. FDA recommends first fixing the parameters of the prior distribution, and then experimenting with adding a constant to the study variance until the prior predictive probability of the claim is relatively low.

試験の主張の事前的中率は、試験間の分散を拡張もしくは縮小させることによって変えることができる。試験の数が少なく、分散の推定が不安定になってしまう場合には、事前分布のパラメータを変えることによって分散を拡張することは困難である。FDAでは、まず事前分布のパラメータを固定してから、試験の主張の事前的中率が比較的低くなるまで、試験の分散に定数を加えてみることを推奨している。

## Program code

### プログラムコード

FDA recommends you submit the electronic program code you use to conduct simulations and any prior data with the IDE submission. We also recommend you include an electronic copy of the data from the study and the computer code used in the analysis with the PMA submission.

FDAでは、シミュレーションの実施に用いる電子プログラムコードおよび事前データをIDE申請時に併せて提出することを推奨している。また、試験の電子コピーおよび解析に使用されたコンピュータコードもPMA申請時に提出することを推奨している。

## Additional items

### 追加事項

A useful summary that can be computed for any simulations using posterior variance information is the effective sample size in the new trial. That is, 事後分散知識を用いたシミュレーションのために算出することのできる有用な結論は、新たな試験における効果的なサンプルサイズである。すなわち、

Effective sample size (ESS) is given by:

$$ESS = n * V_1 / V_2,$$

Where  $n$  = the sample size in the new trial

$V_1$  = the variance of the parameter of interest without borrowing

$V_2$  = the variance of the parameter of interest with borrowing.

効果的なサンプルサイズ (ESS) は以下の式によって求められる。

$$ESS = n * V_1 / V_2$$

$n$  = 新たな試験におけるサンプルサイズ

$V_1$  = 借用なしの場合の関心のあるパラメータの分散

$V_2$  = 借用ありの場合の関心のあるパラメータの分散

Then, ESS – sample size from new trial = number of patients “borrowed” from the previous trial. This information can be useful for deciding how much efficiency you are gaining from using the prior information.

したがって、ESS – 新たな試験のサンプルサイズ = 過去の試験から「借用した」患者数、となる。この情報は、事前知識を用いることでどの程度高い効率が得られているのかを確認するのに有用である。

## 9.2 Model Selection

### 9.2 モデル選択

Some statistical analysis plans allow for comparison of several possible models of the data and parameters before a final model is chosen for analysis. For example, in a Bayesian analysis of a study outcome that borrows strength from other studies, the effects of a factor on the outcome might vary from study to study.

統計解析計画の中には、解析のための最終モデル選択前に、データとパラメータについていくつかの可能性のあるモデルの比較が可能なものもある。例えば、他の試験から説得力を借用する試験転帰のベイズ解析では、ある因子が当該転帰に及ぼす影響は試験によって異なると考えられる。

One method of comparing two models tests the null hypothesis that one model is true against the alternative that the other model is true. The result of such a test depends on the posterior probability of the alternative model, or the posterior odds for the alternative model. Posterior odds refer to the ratio of the posterior probability of the alternative model to the posterior probability of the null model.

2つのモデルを比較するある方法では、一方のモデルが正しいという帰無仮説を、もう一方のモデルが正しいという代用仮説と照らし合わせて検証する。このような検証の結果は、代用仮説の事後確率、または代用仮説の事後オッズによって異なる。事後オッズは、帰無モデルの事後確率に対する代用モデルの事後確率の割合を示す。

## 9.3 Calculations

### 9.3 計算

Almost all quantities of interest in a Bayesian analysis involve the calculation of a mathematical integral. All the following are expressed as an integral involving the posterior distribution:

- the posterior mean
- the posterior standard deviation
- the posterior probability of a hypothesis.

ベイズ解析におけるほぼすべての関心事項は積分計算を伴う。以下はすべて事後分布に関する積分値として示される。

- 事後平均
- 事後標準偏差
- 仮説の事後確率

The following are some numerical integration techniques used to compute these integrals:

- Gaussian quadrature
- posterior distribution sampling
- Laplace approximation
- importance sampling
- Markov Chain Monte Carlo (MCMC) techniques (Geman 1997).

上記のような積分計算に用いられる数値積分法の一部を以下に挙げる。

- ガウス型数値積分
- 事後分布サンプリング
- ラプラス近似
- 重点サンプリング
- マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法 (Geman 1997)

MCMC techniques are probably the most commonly used; the most used MCMC technique is the Gibbs sampler. The Metropolis-Hastings algorithm is a generalization that can be used in cases where the Gibbs sampler fails.

MCMC法はおそらく最も広く使用されている。MCMC法の中でも最もよく使用されているのはギブスサンプラーである。メトロポリス・ヘイスティング (M-H) アルゴリズムはギブスサンプラーが使用できない場合に用いることのできる汎化手段である。

MCMC techniques are popular because in many analyses, the posterior distribution is too complex to write down, and therefore traditional numerical integration techniques like quadrature and Laplace approximation cannot be carried out. The Gibbs sampler draws samples from other, known distributions to create a (Markov) chain of values. A Markov chain is a set of samples where the value at each point depends only on the immediately preceding sample. Eventually, as the chain converges, the values sampled

begin to resemble draws from the posterior distribution. The draws from the Markov chain can then be used to approximate the posterior distribution and compute the integrals.

多くの解析では事後分布が非常に複雑で表示が困難であるため、数値積分やラプラス近似といった従来の積分計算法が実行できないことから、MCMC法が普及している。ギブスサンプラーでは他の既知の分布からサンプルを抽出し、(マルコフ)連鎖を作製する。マルコフ連鎖とは、各時点の値が直前のサンプルのみに依存している場合の一連のサンプルをさす。最終的に連鎖が収束すると、サンプリングした値は事後分布から抽出した値に近付いていく。ここで、マルコフ連鎖から抽出した値を事後分布の概算と積分計算に用いることができる。

Tanner (1996) provides a survey of computational techniques used in statistics, including numerical integration and MCMC techniques. Gilks et al. (1996) explains MCMC techniques and their application to a variety of scientific problems. Discussion of MCMC and other techniques also appear in Gelman et al. (2004).

Tanner (1996) は、積分計算やMCMC法など、統計において用いられる計算技術の調査を行っている。Gilks et al. (1996) は、MCMC法および様々な科学的問題へのMCMC法の応用について解説している。Gelman et al. (2004) もMCMC法およびその他の技術について考察している。

When MCMC techniques are used, FDA recommends you check that the chain of values generated has indeed converged at some point so that subsequent draws are from the posterior distribution. If the chain has not converged, we recommend you sample more values.

MCMC法を用いる場合、FDAでは作製された連鎖がある時点で実際に収束され、その後抽出された値が事後分布からのものとなっていることを確認するよう推奨している。連鎖が収束されていない場合は、さらなる値のサンプリングを行うよう推奨している。

Various techniques have been developed to diagnose nonconvergence. You may refer to diagnostic techniques discussed in Gelman et al. (2004), Gilks et al. (1996), Tanner (1996), and the manual for CODA (Convergence Diagnosis and Output Analysis), a set of SPlus functions that process the output from the program BUGS (Bayesian inference using Gibbs sampling).<sup>10</sup>

これまでに、連鎖が収束していないことを診断するための様々な技術が開発されている。診断技術についての考察は、Gelman et al. (2004)、Gilks et al. (1996)、

Tanner (1996) 、およびBUGS (Bayesian inference using Gibbs sampling) プログラムより出力したファイルを処理する一連のSPlus機能であるCODA (Convergence Diagnosis and Output Analysis) のマニュアルを参照のこと。<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Both programs may be downloaded from the Medical Research Center, Cambridge, at <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk>

<sup>10</sup> いずれのプログラムもケンブリッジの医療研究センターのサイト (<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk>) からダウンロードできる。

## Convergence difficulties

### 収束における問題

Depending on how the Bayesian model is parameterized, the Markov chain might converge very slowly. Alternative parameterizations can help to speed up convergence. One possible explanation for a chain that does not seem to converge is that an improper prior distribution was used (see **Section 6: Analyzing a Bayesian Clinical Trial**). Thus, the chain does not have a (posterior) distribution to converge to. When improper prior distributions are used, you should check that the posterior distribution is proper. Convergence difficulties can also occur when the prior distribution is nearly improper.

ベイズモデルがどの程度パラメータ化されているかによって、マルコフ連鎖は非常にゆるやかに収束することがある。別のパラメータ化によって収束を速めることができる。収束しているようにみえない連鎖について考えられる1つの理由は、不適切な事前分布が用いられたことである(6 ベイズ法を用いた臨床試験の解析参照)。したがって、当該連鎖には収束する(事後)分布がない。不適切な事前分布を用いる場合、事後分布が適切であることを確認しなくてはならない。収束における問題は事前分布がほぼ不適切である場合にも発生することがある。

## Data augmentation

### データ拡大

The technique of data augmentation introduces auxiliary variables into a model to facilitate computation. The use of auxiliary variables can also aid in the interpretation of your analysis. For example, latent variables are now commonly introduced in analyses of ordinal outcomes (i.e., outcomes with only a few possible values that are ordered). Examples of such outcomes include answers to multiple-choice questions for a quality of life questionnaire. Johnson & Albert (1999) discuss Bayesian analysis of ordinal outcomes using latent variables.

Tanner (1996) discusses data augmentation as a general technique.

データ拡大技術では計算を容易にするため、補助変数をモデルに導入する。補助変数を用いることは解析の解釈にも役立つ。例えば、潜在的変数は今日では順序転帰(すなわち順序付けられたいくつかの可能な値をもつ転帰)の解析に一般に導入されている。このような転帰の例としては、生活の質(QOL)に関するアンケートの選択問題に対する回答など



がある。Johnson & Albert (1999) は潜在変数を用いた順序転帰のベイズ解析について考察している。Tanner (1996) は一般的手法としてのデータ拡大について考察している。

### Electronic submission of calculations

#### 計算結果の電子データ提出

FDA routinely checks the calculations for a Bayesian analysis (e.g., for convergence of the Markov chain when using MCMC techniques). We recommend you submit data and any programs used for calculations to FDA electronically.

FDAでは、定期的にベイズ解析の計算結果（例：MCMC法を用いた場合のマルコフ連鎖の収束）を確認している。データおよび計算に用いたすべてのプログラムを、電子メールまたはネットを通じてFDAに提出することを推奨する。

## 9.4 Simulations to Obtain Operating Characteristics

### 9.4 性能確認のためのシミュレーション

FDA recommends you provide trial simulations at the planning (or IDE) stage. This will facilitate FDA's assessment of the operating characteristics of the Bayesian trial; specifically, the type I and type II error rates. We recommend your simulated trials mimic the proposed trial by considering the same:

- prior information
- sample size
- interim analyses
- possible modifications of the trial in midcourse.

FDAでは、計画（もしくはIDE申請）の段階で試験のシミュレーションを行うことを推奨している。これにより、FDAによるベイズ法を用いた臨床試験の性能（特に第1種および第2種の過誤の発生率）の確認が容易になる。シミュレーションを行った臨床試験は、以下の条件を同じにすることによって提案される試験に類似していることが望ましい。

- 事前知識
- サンプルサイズ
- 中間解析
- 試験途中での変更の可能性

You can assess the type I error rate from simulated trials where the parameters are fixed at the borderline values for which the device should not be approved. The proportions of

successful trials in these simulations provide estimates of the type I error rate. FDA recommends that several likely scenarios be simulated and that the expected sample size and estimated type I error be provided in each case.

機器の承認をしてはならない境界値でパラメータが固定されている試験のシミュレーションから、第1種の過誤発生率を評価することができる。こうしたシミュレーションにおける試験成功率から、第1種の過誤発生率が推定できる。FDAでは、いくつかの起こり得るシナリオについてシミュレーションを行い、各ケースについてサンプルサイズと第1種の過誤発生率を推定することを推奨している。

You can assess power and the type II error rate from simulated trials where the parameters are fixed at plausible values for which the device should be approved. The proportions of unsuccessful trials in these simulations provide estimates of the type II error rate. The complement estimates the power provided by the experimental design. FDA recommends several likely scenarios be simulated and that the expected sample size and estimated type II error rate and power be provided in each case.

機器の承認をすべき説得力のある値でパラメータが固定されている試験のシミュレーションから、検出力および第2種の過誤発生率を評価することができる。こうしたシミュレーションにおける試験不成功率から、第2種の過誤発生率が推定できる。この補足によって試験デザインから得られる検出力が推定される。FDAでは、いくつかの起こり得るシナリオについてシミュレーションを行い、各ケースについてサンプルサイズと第2種の過誤発生率および検出力を推定することを推奨している。

If FDA considers the type I error rate of a Bayesian experimental design to be too large, we recommend you modify the design to reduce that rate. Determination of “too large” is specific to a submission since some sources of type I error inflation (e.g., large amounts of valid prior information) may be more acceptable than others (e.g., inappropriate choice of prior studies or inappropriate criteria for study success).

FDAがベイズ法の試験デザインでの第1種の過誤発生率が非常に大きいと考える場合は、当該発生率を抑えるよう試験デザインを修正することを推奨する。

「非常に大きい」という判断は申請内容によって特定される。これは第1種の過誤の拡張原因の一部（例：大量の有効な事前知識）はその他（例：過去の試験の不適切な選択または不適切な試験成功基準）よりも許容可能と考えられるためである。

There are several options for decreasing the type I error rate:

- increase the posterior (or predictive) probability that defines a successful trial (e.g., 97 percent, 98 percent, 99 percent)
- increase the number of patients before the first interim analysis
- discount the prior information\*
- reduce the number of interim analyses
- increase the maximum sample size (again, to reduce the influence of the prior)
- any combination of the above options.

第1種の過誤発生率を減少させるには、以下のようないくつかの選択肢がある。

- 試験成功を示す事後確率（または的中率）を上昇させる  
（例：97%、98%、99%）
- 最初の間解析の前に患者数を増加させる
- 事前知識を割り引く\*
- 中間解析の回数を削減する
- 最大サンプルサイズを拡大する（事前分布の影響をおさえるため）
- 上記のいずれかを組み合わせる

\* To discount prior information, FDA recommends (1) you increase the number of patients before the first interim analysis until the type I error rate reduces to an acceptable level; or (2) you iteratively increase the variance of the prior distribution by trial and error until the type I error rate reduces sufficiently.

\* 事前知識を割り引くには、FDAは（1）最初の間解析前に、第1種の過誤発生率が許容可能なレベルに下がるまで患者数を増加させること、または（2）第1種の過誤発生率が十分に下がるまで、試験および過誤によって事前分布の分散を繰り返し増加させることを推奨している。

In case the experimental design is modified, we recommend you carry out a new set of simulations to evaluate the new design.

試験デザインを修正する場合は、新たなシミュレーションを一通り実施して新しいデザインを評価することを推奨する。