

Nakamura et al., Lancet 2006; 368: 1155-63.

Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial

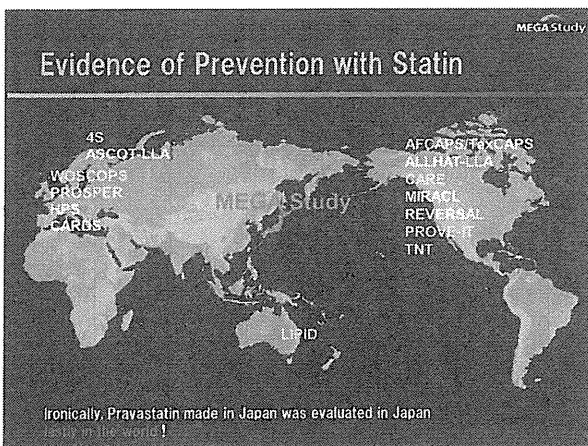
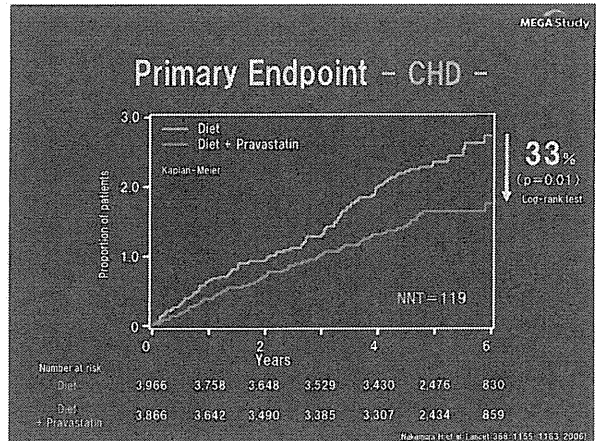
Summary
 Background Evidence-based treatment for hypercholesterolemia in Japan has been hindered by the lack of direct evidence in this population. This study was to assess whether evidence for treatment with statins derived from western populations can be extrapolated to the Japanese population.

Methods In this prospective, randomised, open-labelled blinded study, patients with hypercholesterolemia total cholesterol 5.66-6.95 mmol/L and no history of coronary heart disease or stroke were randomly assigned (1:1) to diet plus 10-20 mg pravastatin daily. The primary endpoint was the first occurrence of coronary heart disease. Statistical analyses were done by intention to treat. This trial is registered in ClinicalTrials.gov, number NCT00213785.

Findings 1866 patients were randomly assigned to the diet group and 1866 to the diet plus pravastatin group. Mean follow-up was 3.5 years. At the end of study, 873 and 522 patients had withdrawn, died, or been lost to follow-up in the diet and diet plus pravastatin groups, respectively. Mean total cholesterol was reduced by 2.4% (from 6.27 mmol/L to 6.13 mmol/L) and 24.5% (from 6.27 mmol/L to 4.75 mmol/L) and mean LDL cholesterol by 3.2% (from 4.05 mmol/L to 3.96 mmol/L) and 16.0% (from 4.05 mmol/L to 3.41 mmol/L) in the diet and the diet plus pravastatin groups, respectively. Coronary heart disease was significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet alone group (66 events vs 104 events; HR 0.67, 95% CI 0.49-0.91, $p < 0.01$). There was no difference in the incidence of myocardial infarction or other serious adverse events between the two groups.

Interpretation Treatment with a low dose of pravastatin reduces the risk of coronary heart disease in Japan by about the same amount as higher doses have shown in Europe and the USA.

13

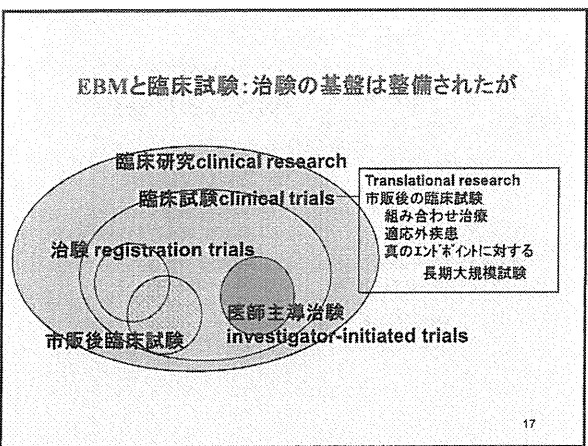


なぜ疫学・臨床試験研究が日本では育たなかったか？

- ◆ システム
 - 研究費配分と評価 (厚生省とNIHの違い)
 - 支援スタッフ (CRC, 統計家, データマネージャ)
 - 国民の認識・研究参加のインセンティブ・ボランティア意識
 - 新薬許認可制度
- ◆ 学問としての認識の低さ
- ◆ 教育 70年代の疫学・生物統計学教育へのアメリカの投資
- ◆ マスコミの態度
- ◆ 風土 「データでものをいう」か、「なせばなる」か (SASのビジネス本格応用も2002年ころから)

日本人は西洋の科学技術成果だけを手軽にもぎとろうとする... 果物を食らせるまでに、我々がまず種子をまき、若木が大きくなるまで大切に育てたのだということを忘れて... (ベルツ)

16



基礎研究論文数

主要3誌 (Nature Medicine, Cell, Journal of Experimental Medicine) への掲載数

順位	1993-1997		1998-2002		2003-2007	
	論文数	米国	論文数	米国	論文数	米国
1	3097	米国	2789	米国	2674	米国
2	365	イギリス	404	ドイツ	442	ドイツ
3	321	ドイツ	371	日本	369	日本
4	244	スイス	352	イギリス	314	イギリス
5	239	フランス	256	フランス	269	フランス
6	236	日本	209	カナダ	204	カナダ
7	227	カナダ	209	スイス	166	スイス
8	132	イタリア	132	イタリア	155	イタリア
9	109	オランダ	114	オランダ	127	オランダ
10	97	オーストラリア	106	オーストラリア	120	オーストラリア

髙島登志郎ら 製薬協政策研ニュースNo.25 (2008.7)

18

臨床研究論文数

主要3誌 (New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA) への掲載数

順位	1993-1997		1998-2002		2003-2007	
	論文数	米国	論文数	米国	論文数	米国
1	3314	3695	3695	2677		
2	イギリス 920	イギリス 1484	イギリス 873			
3	カナダ 377	カナダ 511	カナダ 462			
4	オランダ 277	オランダ 502	ドイツ 343			
5	フランス 274	フランス 432	フランス 300			
6	ドイツ 253	ドイツ 410	オランダ 294			
7	イタリア 236	イタリア 374	イタリア 279			
8	スイス 166	スイス 282	オーストラリア 260			
9	オーストラリア 155	オーストラリア 261	スイス 252			
10	スウェーデン 155	スウェーデン 224	ベルギー 177			
11	スコットランド 151	スコットランド 216	スウェーデン 166			
12	日本 122	日本 183	スコットランド 145			
13	ベルギー 110	デンマーク 158	スペイン 141			
14	デンマーク 98	ベルギー 152	デンマーク 135			
15	スペイン 90	スペイン 136	中国 102			
16	フィンランド 88	フィンランド 121	ルウェー 86			
17	イスラエル 53	オーストラリア 86	フィンランド 79			
18	オーストラリア 50	ルウェー 83	日本 74			
19	ウェールズ 48	イスラエル 75	ブラジル 67			
20	ルウェー 40	ニュージーランド 60	ニュージーランド 67			

19



常にランダム化試験が必要か？

Are randomized trials always necessary?

ある悲劇

疾患“X”の被害

海軍 5000人	year X	1929 (death: 51)
	X+1	1236 (49)
	X+2	718 (8)

← 食事制度の変革

陸軍および権威者の反論: 単なる統計であり学問的根拠は無い。流行の偶然に過ぎない。

陸軍のV戦争による戦死者 977人 疾患Xによる死亡者 3944人 (海軍の死亡者 1人)

21

栄養疫学としての高木の偉大な業績

吉村 昭

大いなる航海

戦時体制下の280日

22

週間朝日
2006APR21

23

医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM)疫学・統計

1895 X線の発見 (レントゲン)	1897 アスピリン合成 (バイエル社ホフマン)	1858 ナイテンゲル覚書き
1947 初めてのランダム化試験	1960- フラミンガム研究	がん臨床試験のシステム
1972 CTの発表 (ハウンスフィールド)	1973 スタチンの発見 (三共 遠藤章)	NIHの大規模試験システム
1984 LRC-CPPT発表	1980 Milano研究開始	1980-ARPA-NET
1998トラスツマブ発売 (ロシュ・ジェネンテック)	1991 EBM	1981 IBM/PC発表
2006 MEGAの発表 (AHA)		1996 PUBMED

24

エビデンスはどこまで必要か？

情報の氾濫の中での意思決定

エビデンスの評価とDissemination
レギュラタリーサイエントとは？
人権の保護の中での研究の必要性

25

内容

- ◆ EBM: 言うは易く、行なうは難し
- ◆ 臨床研究・疫学研究の方法論
 - 正確性・精密性
 - 無作為抽出(ランダムサンプリング)と無作為化(ランダム化)
- ◆ 倫理指針と臨床試験の登録
- ◆ 何が必要か？
- ◆ 新しい方法論
- ◆ 報告のガイドライン、さらに勉強するために

26

医学研究の方法論

ランダム化試験
歴史対照試験
コホート研究
ケースコントロール研究
クロスセクショナル研究
傾向分析
ケースシリーズ、ケースレポート

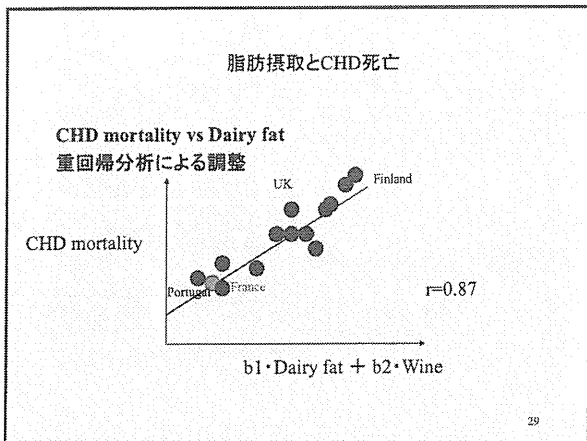
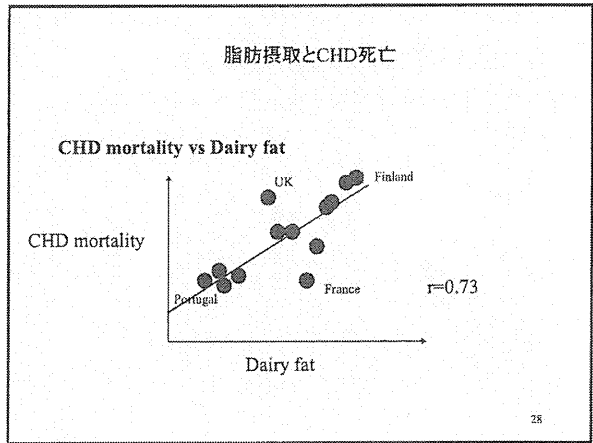
実験研究

分析疫学

観察研究

メタアナリシス 主にランダム化研究

27



Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease

S. RENAUD M. DE LONGEUIL

ワインと心臓疾患
地域相関研究
(重回帰分析)

Renaud et al. Lancet 1992

In most countries, high intake of saturated fat is positively related to high mortality from coronary heart disease (CHD). However, the situation in France is paradoxical in that there is high intake of saturated fat but low mortality from CHD. This paradox may be attributable in part to high wine consumption. Epidemiological studies indicate that consumption of alcohol at the level of intake in France (20-30 g per day) can reduce risk of CHD by at least 40%. Alcohol is believed to protect from CHD by preventing atherosclerosis through the action of high-density lipoprotein cholesterol, but serum concentrations of this factor are no higher in France than in other countries. Re-examination of previous results suggests that, in the main, moderate alcohol intake does not prevent CHD through its effect on atherosclerosis, but rather through a haemostatic mechanism. Data from Caerphilly, Wales, show that platelet aggregation, which is related to CHD, is inhibited significantly by alcohol at levels of intake associated with reduced risk of CHD. Inhibition of platelet reactivity by wine (alcohol) may be one explanation for protection from CHD in France, since pilot studies have shown that platelet reactivity is lower in France than in Scotland.

Lancet 1992; 339: 1523-26

30

ワインと心臓疾患
地域相関研究
(重回帰分析)

Renaud et al. Lancet 1992

TABLE II—CHD MORTALITY, HIGH-DENSITY-LIPOPROTEIN (HDL) CHOLESTEROL, AND DIET IN MEN IN THREE FRENCH MONICA CENTRES

	Strasbourg	Toulouse	Lille
CHD mortality/100 000 men	102	78	105
Mean serum HDL cholesterol (mg/dl)	45	52	60
Diet (g/day)			
Bread	154	225	152
Vegetables	217	306	212
Fruit	149	238	160
Butter	22	13	20
Cheese	34	51	42
Vegetable fat	16	20	15
Wine	286	383	267

こんなに
飲んでるの！

Data from refs 1-3. About 600 subjects aged 35-54 measured for HDL cholesterol

31

ワイン中抗酸化物質
のLDL酸化抑制

Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine
E. N. FRANKEL, J. KANNER, J. B. GENAANS, E. PARKS, J. E. KINZELLA

Frankel et al. Lancet 1993

The 'French paradox' (apparent compatibility of a high fat diet with a low incidence of coronary atherosclerosis) has been attributed to the regular drinking of red wine. However, the alcohol content of wine may not be the sole explanation for this protection. Red wine also contains phenolic compounds, and the antioxidant properties of these may have an important role.

In *in-vitro* studies with phenolic substances in red wine and normal human low-density lipoprotein (LDL) we found that red wine inhibits the copper-catalysed oxidation of LDL. Wine diluted 1000-fold containing 10 µmol/L total phenolics inhibited LDL oxidation significantly more than α-tocopherol.

Our findings show that the non-alcoholic components of red wine have potent antioxidant properties toward oxidation of human LDL.

Lancet 1993; 341: 454-57.

32

オランダにおける
栄養疫学結果

Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study

ARMAND G. L. HERTOG, FRED J. M. Feskens, AARON C. H. NHOEVELT, SALLY H. KATZ, CLAUDE KROEMER

Hertog et al. Lancet 1993

Summary

Flavonoids are polyphenolic antioxidants naturally present in vegetables, fruits, and beverages such as tea and wine. *In-vitro*, flavonoids inhibit oxidation of low-density lipoprotein; this reduces thrombotic tendency, but their effects on atherosclerotic development in human beings are unknown.

We measured the content of various foods of the flavonoid quercetin, hesperidin, naringin, and isoflavone. We then assessed the flavonoid intake of 805 men aged 55-84 years in 1985 by a cross-check dietary history; the men were then followed up for 6 years. Mean baseline flavonoid intake was 28.9 mg daily. The major sources of intake were tea (26%), citrus (22%), and apples (10%). Between 1985 and 1990, 42 men died of coronary heart disease. Total or non-total myocardial infarction occurred to 38 of 803 men with no history of myocardial infarction at baseline. Flavonoid intake (analysed in quartiles) was significantly inversely associated with mortality from coronary heart disease (hazard ratio = 0.615) and showed an inverse relation with incidence of myocardial infarction, which was of borderline significance (hazard ratio = 0.78). The relative risk of coronary heart disease mortality in the highest versus the lowest quartile of flavonoid intake was 0.42 (95% CI 0.21-0.85) after adjustment for age, body mass index, smoking, serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, physical activity, coffee consumption, and intake of energy, vitamin C, vitamin E, beta-carotene, and dietary fibre. The risk was still significant (0.28 (95% CI 0.14-0.57)) because of tea, citrus, and apples were also inversely related to coronary heart disease mortality, but these associations were weaker.

Flavonoids in regularly consumed foods may reduce the risk of death from coronary heart disease in elderly men. (Lancet 1993; 342: 1007-11)

33

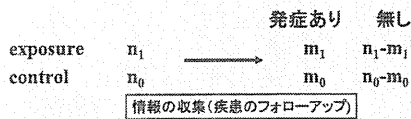
Methodology of medical research
医学研究の方法論

- | | |
|------------------------|---|
| Randomized trial | French Paradox none? |
| Historical control | |
| Cohort study | Zutphen elderly study (Lancet 1993;342:1007-11) |
| Case-control study | French paradox+ regression analysis (Lancet 1992;339:1523-26) |
| Ecological/trend study | |
| Case series | Basic research (for mechanism) |
| Case report | (Lancet 1993;341:454-57) |
| Meta-analysis | |

34

前向き研究と後ろ向き研究
Prospective studies and retrospective studies

コホート研究 Cohort study



$$\text{リスク比 risk-ratio} = \frac{m_1/n_1}{m_0/n_0}$$

35

酒、少量なら「百薬の長」

2日に1合
がん死最低

量増えると
危険度増す

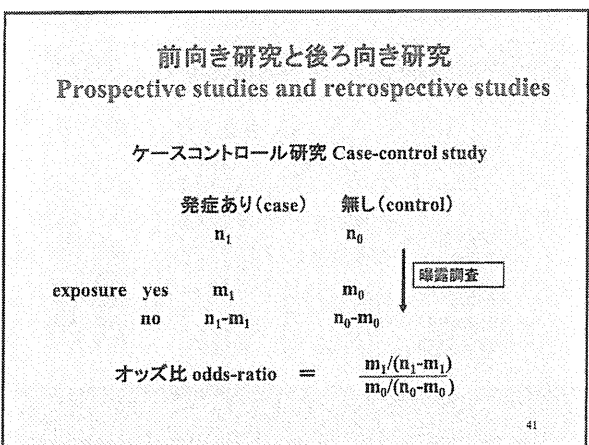
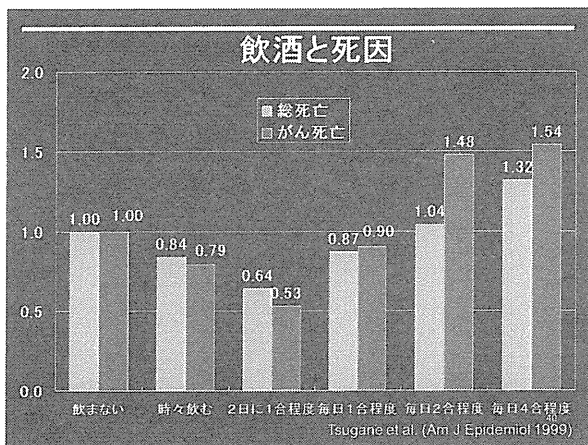
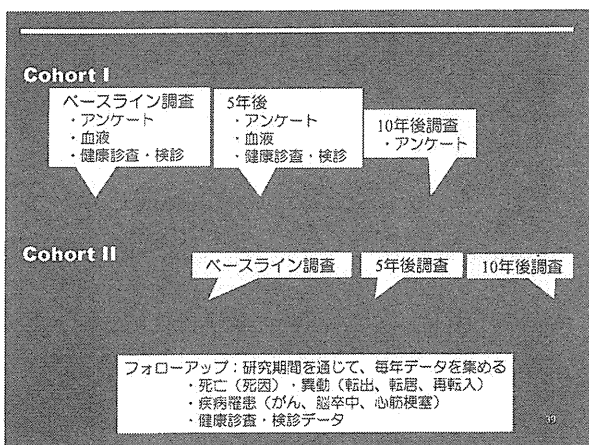
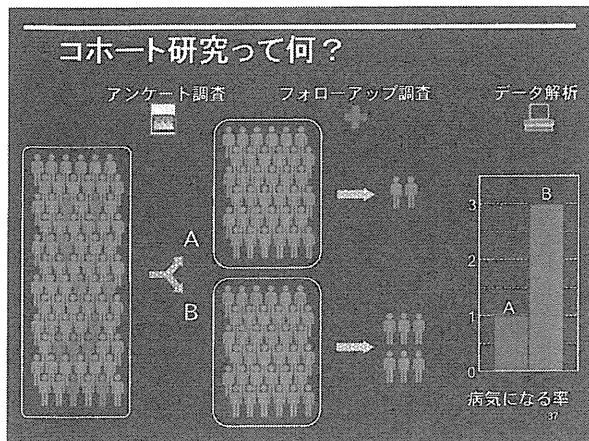
厚生省調べ

酒量とがん死の相対危険度

酒量 (1日)	相対危険度
全く飲まない	1.0
2日に1合	1.5
毎日1合	2.0
毎日2合	3.0
毎日3合	4.0

厚生省調べ

36



症例対照研究の解釈

Interpretation of case-control studies

		Phocomelia		
		+	-	
Thalidomide	+	90	2	92
	-	22	186	208

by Lenz

ある大学教授の批判：非服用者の奇形22/208は多すぎる
服用者の割合92/300は多すぎる

症例対照研究の解釈 Interpretation of case-control studies

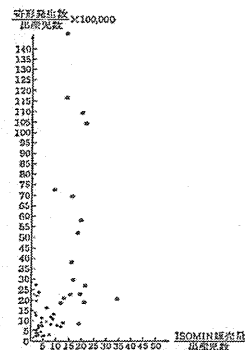
		Phocomelia		
		+	-	
Thalidomide	+	90	2000	2090
	-	22	186000	186022

by Lenz

非服用者の奇形 = 22/186022
服用者の割合 = 2090/188112

43

ISOMIN販売量と
奇形発生間の
関連は無い！

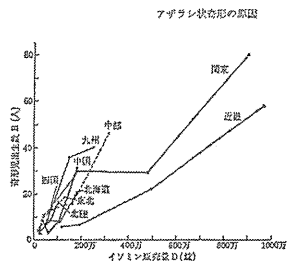


第7図 大日本販売の示した相関が
第1図の (X, Y) を6年次×9地域×54
県プロットしたもの。

44

~~ISOMIN販売量と
奇形発生間の
関連は無い！~~

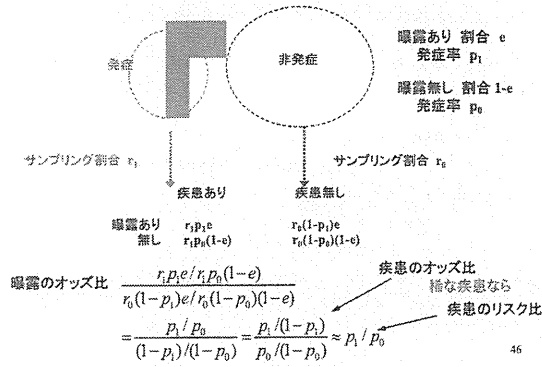
交絡



第8図 第1図のインミン販売量と奇形発生数との相関図
縦軸5年と横軸20年は除いてある。地域ごとの相関関係
はかなり顕著である。

45

ケースコントロール研究でなぜリスクが推定できるか



46

Pros and Cons of cohort & case-control studies 研究手法の長所・短所

Cohort		Case-control
many	type of diseases	usually one
often one	type of exposures	many
usually huge	time and cost	relatively small
relatively easy	control of bias	difficult
○	rare exposure	×
×	rare disease	○

47

注意

- ◆ 前向き=コホート、後ろ向き=ケースコントロールという区別は混乱を招く
例:retrospective cohort
- ◆ むしろ・
コホート=全集団から発生を把握
ケースコントロール=サンプリングにより曝露状態を調査
- ◆ ケースコントロール研究のサンプリングと変形
(ロスマン4章、ModEpi7章;後述)

48

ランダム化の必要性を説く試験統計家 に対する医師の意見

80年代 がんでランダム化試験ができるか！

90年代 外科手術でランダム化ができるか！
 JCOG9501: D2 Lymphadenectomy Alone or with Paraortic Nodal Dissection for Gastric Cancer, NEJM 2008; 359: 457-462

2000年代 ランダム化試験の結果が信頼できるのか？

一般化可能性の問題
 海外臨床試験の結果
 適格・除外条件の厳しい小集団の理想的(実験室の環境での)結果
 が目の前の患者に適用できるのか？(とくに循環器)

さらに2000年代 検診研究でランダム化ができるか？

49

**ランダム化:mammography±超音波
N=80,000-100,000
さらに大腸癌内視鏡のランダム化試験も**

50

Random sampling vs randomization

ランダム化(無作為化) randomization 内的妥当性の確保
 無作為抽出 random sampling 外的妥当性

無作為抽出: 多くの統計理論において理論上重要な概念であるが、臨床試験においてはほとんど現実味をもたない。私見であるが、不用で誤解を招く概念
 Senn, S(1997), *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley: glossary

51

精密度と正確度 Precision and accuracy

観測値・研究成果 = 真の値+バイアス+誤差的バラツキ

observed	true	bias	error
		accuracy	precision
		○	○
		○	×
		×	○
		×	×

true value

52

(臨床・疫学)研究の目標

- ◆ 誤差的バラツキを小さくすること(精度を高くすること)
Clarity
- ◆ 偏り(バイアス)を小さくすること
Comparability
- ◆ 広い対象に適用できる結論を得ること
Generalizability

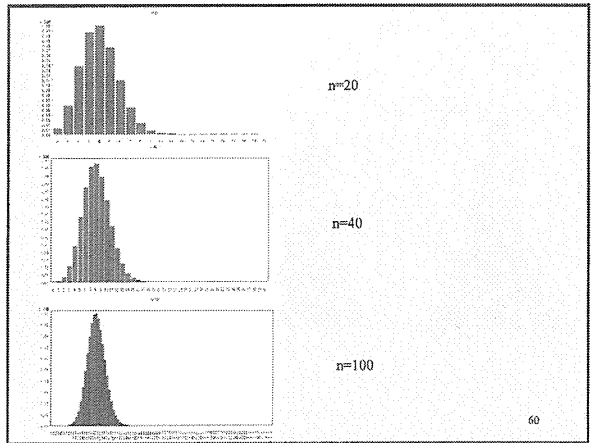
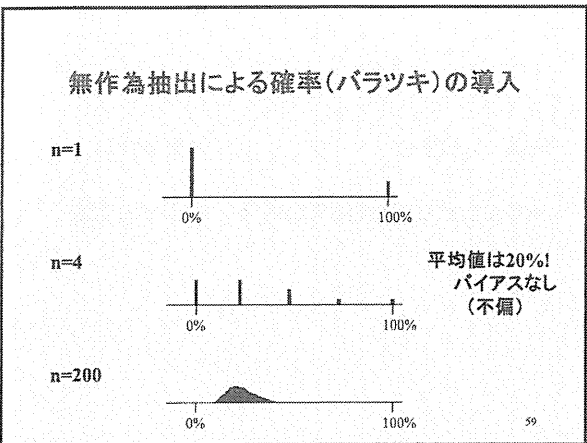
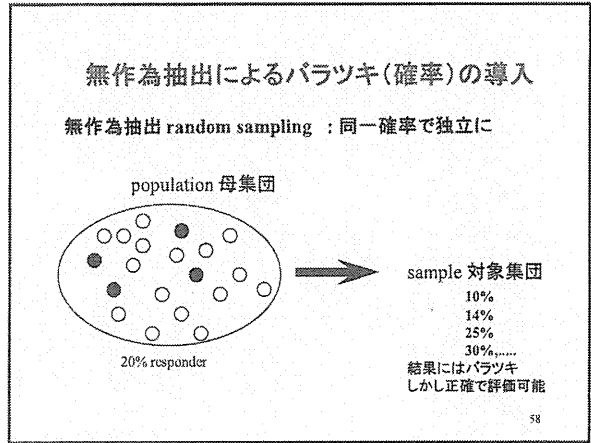
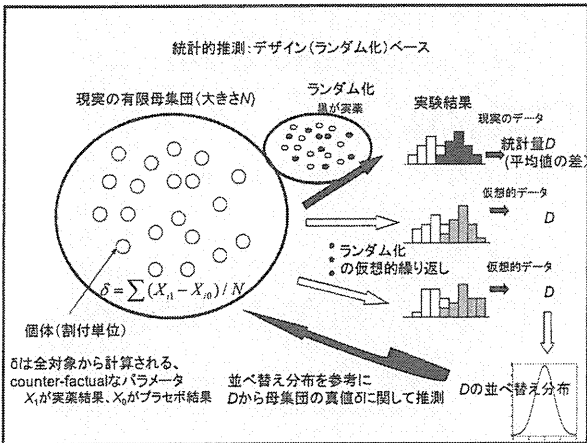
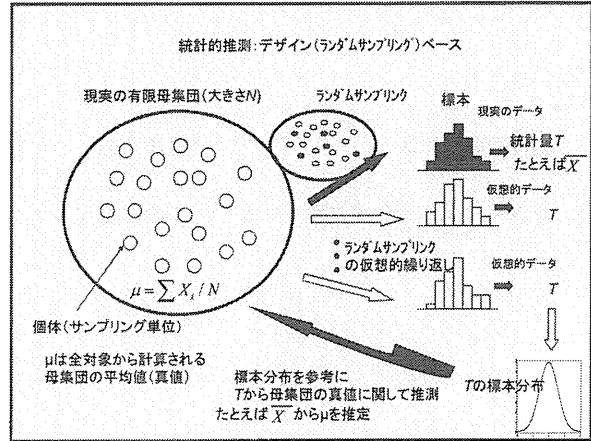
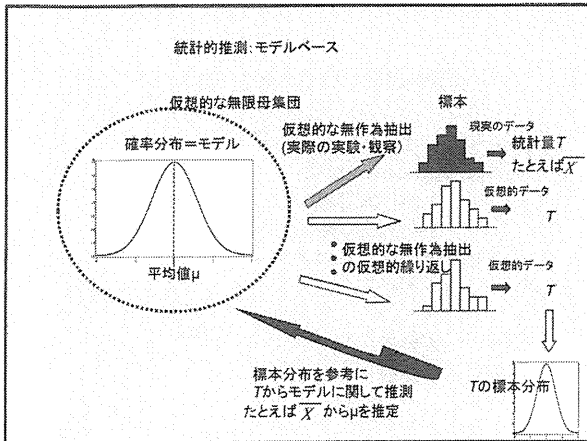
53

正確な評価を行なう「基盤」を厳密に作るには二つの方法

正確な評価とは:
 対象者選択と文格の制御
 正しい統計的推測(p値と信頼区間の計算)

結論を適用する全集団からの無作為抽出 random sampling
 例: 世論調査、選挙の窓口調査
 研究対象集団の中でのランダム化 randomization

54



真値に収束する

大数の法則

分布の形が正規分布に収束する 中心極限定理

61

信頼区間 Confidence interval

1/5 ≠ 4/20 ≠ 20/100 ≠ 200/1000

情報量 (precision) の差

95% 信頼区間 confidence interval

データと矛盾しない真値の範囲

(正確な計算(ここでは省略)あるいは正規近似)

1/5: 0.005-0.72

4/20: 0.06-0.44

20/100: 0.12-0.28

200/1000: 0.18-0.22

$$p \pm 1.96 \times \sqrt{p(1-p)/n}$$

正規近似

62

ランダム化によって、
実際は観測されない二つの介入結果の
差(の平均)を、正確に推定することができる！？

63

ランダム化による確率(パラツキ)の導入

例: 仮想的な10人の患者

治療に対する潜在的反応

A B

+ + 2人

+ - 3人

- + 1人

- - 4人

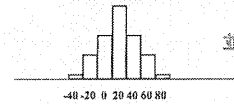
推定したい奏効率の差

(5-3)/10=20%

ランダム割付け 10CS=252パターン 最良は100-20=80%、最悪は0-40=-40%

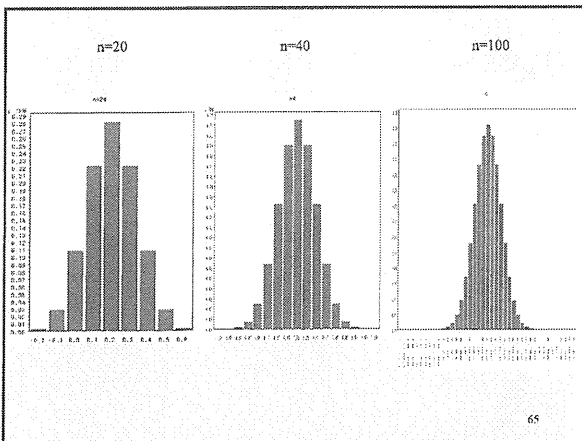
結果はばらつく、この分布は？

真の値20%からのバイアスは0、誤差的パラツキは大
誤差的パラツキを小さくするには？ サンプルサイズ大きく



並べ替え分布

64



65

真値に収束する


大数の法則

分布の形が正規分布に収束する 中心極限定理

66

必要症例数が確保できないとき ランダム化試験を断念すべきか？

- ◆ 検出力が確保できない臨床試験は研究倫理上、実施すべきでない（大方の統計家）
- ◆ 1例目からランダム化せよ！
- ◆ あとはメタアナリシスに委ねよ！



Thomas Chalmers (1917?-95)

67

内容

- ◆ EBM: 言うは易く、行なうは難し
- ◆ 臨床研究・疫学研究の方法論
- ◆ 倫理指針と臨床試験の登録
 - 倫理指針の改定、臨床試験の登録
 - DB活用による研究、解析手法の進歩
- ◆ 何が必要か？
- ◆ 新しい方法論
- ◆ 報告のガイドライン、さらに勉強するために

68

臨床研究・疫学研究の倫理指針 改定の背景に何が合ったか

- ◆ 厳しすぎるという批判(とくに疫学研究) もっと自由に
- ◆ 一方で、海外では臨床試験は一律GCP規制下
- ◆ 薬剤提供ギャップが隘路となる臨床試験の遅れ、制度の遅れ、古い制度解釈の曖昧さ(保険医療費担当規則、55年通知、支払い基金の特例)
- ◆ 将来はIND そのためにはまず実績と試行
 - 薬剤提供に関する最近の事例
 - 班研究なら薬剤提供可能、施設作成のプラセボ使用、高度医療評価制度

69

新しい治療法を評価するための選択肢

治験

医師主導
治験

高度医療
評価制度下の
臨床試験

保険診療
下の
臨床試験

自由診療
下の
臨床試験

← 何らかの形で保険診療の中で臨床試験・治験を実施 →

現実の世界では保険診療の明確な線引きは難しい

<p>保険</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 療法の解釈 ・ 55年通知の解釈 	<p>薬事</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の解釈 etc. 	<p>線引きの解釈が違ったとして、それを後知事として「違法」と吊り上げるのはミスリーディング</p>
---	---	--

何もしない

柴田大朗氏による (JMCA臨床研究セミナー2009FEB26) 70

え！

近年の最大の不正行為:

転移性乳癌に対する大量化学療法 *Lancet* 2000; 355:999-1003


南アフリカBezwod医師によるASCO plenary session発表(1999)
無効とする他3演題に対して唯一の有効データ

2000年1月に監査実施 大量化学療法 17/75 確認できず
標準治療はまったく確認できず
プロトコルは監査直前に作成
同意書存在せず、倫理委員会承認書偽造、
不適格例登録

J. Clin Oncol 1995; 13:2483 (90例:354回引用)の比較試験もほぼ捏造

71

研究データ・論文の正しさをいかに保証するか？



72

研究の科学性・倫理性

◆ 広義のresearch ethics

狭義のresearch ethics

ヒトを対象とした研究における被験者保護が主体
ヘルシンキ宣言などの倫理ガイドライン

Research integrity

誠実な、真実を希求する、公正な研究活動
不正行為scientific misconductを避ける
出版倫理
利益相反conflict of interest

*不正行為 捏造fabrication
改竄falsification
盗用plagiarism

73

倫理の原則と立場

◆ 原則（ベルモント宣言、ヘルシンキ宣言）

自立性の尊重 autonomy
害をなさない、善行 non-maleficence, beneficence
研究負担と利益の公正性 justice

◆ 立場

Goal-based 社会への福祉を重要視
Duty-based 研究者の義務として対象者のリスクと不利益を最小化・許容可能化、対象者の人権と尊厳を守る
Rights-based 個人の自己決定権を尊重しプライバシー保護

74

臨床研究の倫理指針

- ◆ 平成15年(2003年)7月30日
- ◆ 平成16年(2004年)12月28日全部改正 個人情報保護法を受けて
- ◆ 平成20年(2008年)7月31日全部改正

75

臨床研究の倫理指針

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/#4>

臨床研究に関する倫理指針

- 倫理指針(本文)(平成20年厚生労働省告示第418号)(平成21年4月1日施行)
- 倫理指針(本文)(平成16年 厚生労働省告示第459号)
- 施行通知(全部改正時)(平成20年7月31日)
- 施行通知(全部改正時)(平成16年12月28日)
- 施行通知(策定時)(平成15年7月30日)
- 疑義照会集(Q & A)(平成21年1月掲載版、6月改訂)
- リンク(倫理指針のページ)

76

主な改訂点

- ◆ 倫理審査委員会関係
- ◆ 健康被害に対する補償
- ◆ 研究者等の教育の機会の確保について
- ◆ 臨床研究計画の事前登録について
- ◆ 臨床研究の適切な実施確保について
- ◆ 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について
- ◆ その他、用語等

77

JAMAの臨床試験投稿に関する宣言

Publication of Clinical Trials in JAMA Information for Authors

Phil D. Francis, MD, MPH
Lawrence D. DeAngelis, MD, MPH

FUTURE, AMERICAN SOCIETY OF JAMA. To promote the science and art of medicine and the betterment of the public health, I am doing publishing. The most important benefits of investigations and clinical research articles possible. Registered, certified, and clinical research articles. ICMJE provides the highest level of scientific evidence for interventions and treatment as credible physicians and other practitioners responsible for care for patients and community to improve the health of the public. Therefore, publications of high-quality, major ICMJE reports results of the primary for JAMA.

JAMA has published a categorical member of the International Society of Medical Editors (ISME).

<http://www.elsevier.com/locate/jama> and ICMJE Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrials.gov>) before July 2007 should have been registered in the ClinicalTrials.gov database. All clinical trials, regardless of when they were completed, must have been registered and those that, as well as secondary analyses of the original trial, must include the trial registration number in the abstract of the manuscript at the time of submission. JAMA's requirements for registration in the records created Food and Drug Administration Act of 2005. For instance, JAMA requires registration of all RCTs, except for phase 1 studies that involve human research participants in an intervention, not only those trials involving drugs or devices without previous use of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

JAMA 2008; 299: 95-6.

- ◆ ICMJEの認めるサイトへの事前登録(日本はUMIN)
- ◆ CONSORTに沿った記述
- ◆ アカデミア統計家による解析

78

臨床試験の事前登録

- ◆ ICMJE International Committee of Medical Journal Editorsの宣言
- ◆ 研究倫理とhonestな報告の確保
- ◆ 2005July01以降に登録開始となる臨床試験については事前登録が雑誌掲載の条件(既に開始したものについては2005Sep13までに登録)
- ◆ 登録システムを限定する意図はなし、ただし一般国民が無料でアクセスできるようnon-profit組織が管理運営すること
- ◆ 登録に必要なデータの規定
 - 当初はNLMのwww.clinicaltrials.govのみが満足
 - 現在ではUMINもICMJEから認定
 - WHOによる調整
- ◆ わが国では治験についてはJAPIC、一般の(薬剤に限らない)試験はUMINが実施、他に医師会。保健医療科学院のポータル構築がなされている

79

教育の機会

- ◆ 研究者等(第2の1研究者等の責務等(6)関係)
 - 研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない
- ◆ 臨床研究機関の長の責務
 - 臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない
- ◆ 倫理審査委員会の設置者(第3倫理委員会(8)関係)
 - 倫理委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育および研修に努めなければならない

ICRweb 厚生労働省科研究費による研究事業

<http://icrweb.jp/icr/>

日本医師会治験促進センター eLearning

<http://etrain.jmaect.med.or.jp>

80

補償の問題

- ◆ 必ずしも金銭の支払いに限られるものではない、とされたが...
- ◆ 保険商品の開発は?
 - 数社で商品開発済み、既に適用例あり
 - がん、免疫抑制剤は適用外(治験と同様)
 - 侵襲的な医療機器は現在の案では適用外

81

旧疫学研究倫理指針の問題
過剰な? 被験者保護

薬剤疫学研究での経験

- ◆ 「降圧薬ガイドラインによる処方行動変化調査」の挫折
 - 旧指針下では、匿名化処方データであっても対応表が存在する以上、倫理審査と研究拒否の権利を保証することが求められた。
 - 院内・Web等への掲示では不十分と判断され、説明会開催が求められた → 出席者は0
- ◆ 日本版PEM(prescription event monitoring)の崩壊
 - 研究拒否の権利を保証することが求められ、薬局内の掲示のみでは不十分と判断され、説明により参加者が激減した。

82

新指針では:

匿名化データを送るなら
疾患登録や薬剤疫学研究において同意は不要、
提供元の倫理審査も不要

83

疫学研究の倫理指針

- ◆ 平成14年(2002年)6月17日
- ◆ 平成16年(2004年)12月28日全部改正 個人情報保護法を受けて
- ◆ 平成17年(2005年)6月29日一部改正
- ◆ 平成19年(2007年)8月16日全部改正

84

疫学研究の倫理指針

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#2>

疫学研究に関する倫理指針

- 倫理指針(本文)(平成19年 文部科学省・厚生労働省告示第1号)
- 施行通知(全部改正時)(平成19年8月16日)
- 施行通知(全部改正時)(平成16年12月28日)
- 施行通知(策定時)(平成14年6月17日)
- 参考資料(倫理指針平成19年改正部分表示)
- 疑義照会集(Q&A)(平成19年11月掲載版)
- インフォームド・コンセント等の具体的方法について
- がん登録事業の取扱いについて
- 通知(平成17年6月29日)(一部改正)
- リンク1(倫理指針のページ)
- リンク2(文部科学省の関連ページ)

85

最大のギャップ: 対応表の所在

- ◆ 旧指針下では個人情報対応表を提供元は「有している」と判断され、同意は不要であるが拒否の権利を保障することを求められ
- ◆ さらに「ホームページ掲載のみでは不十分」とされたことも経験した
- ◆ 新指針では該当箇所が「対応表を提供しない」に変更、同意は不要であることが明確となった
- ◆ そもそもデータを提供する側は研究者とみなされないので審査も不要と解釈されている

86

第4 個人情報の保護等 3 他の機関等の資料の利用

(2) 既存資料等の提供に当たっての措置

既存資料等の提供を行う者は、所属機関外の者に研究に用いるための資料を提供する場合には、資料提供時までに研究対象者等から資料の提供及び当該研究における利用に係る同意を受け、及び並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当するときに限り、資料を所属機関外の者に提供することができる。

[1] 当該資料が匿名化されていること。(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない有していない場合)。ただし、当該資料の全部

87

第2 倫理審査委員会等 4 研究機関の長の責務

(2) 倫理審査委員会の設置 <倫理委員会の設置に関する細則>

2 共同研究機関等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することができる場合は、次のとおりとする。

[1] 研究機関が小規模であること等により当該研究機関内に倫理審査委員会を設置できない場合

[2] 共同研究であって、専らデータの集積に従事する等の従たる研究機関である場合

[3] 共同研究であって、第2の1(1)に掲げる倫理審査委員会の責務及び構成の観点にかんがみ、共同研究機関等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することが、疫学研究の円滑な推進に特に必要であると認められる場合

88

第2 倫理審査委員会等 4 研究機関の長の責務

(3) 倫理審査委員会への付録

研究機関の長は、研究者等から3(1)[3]の規定により許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、次のいずれかに該当する研究計画については、この限りでない。

[1] 倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者(2)において「あらかじめ指名する者」という。)が、当該研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付録を必要としないと判断した場合

ア 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うものその他の個人情報を取り扱わないものであること。

イ 人体から採取された試料を用いないものであること。

ウ 観察研究であって、人体への負荷又は介入を伴わないものであること。

エ 研究対象者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により研究対象者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。

[2] あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付録を必要としないと判断した場合

[3] 次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合

ア データの安全管理措置

イ 守秘義務

89

Q&A 4 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等

Q4 指針第3の1(2)観察研究を行う場合 [2]人体から採取された試料を用いない場合
一2 において、「この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、」とあるが、「公開」とは具体的にどのようなことを指すのですか

A4 平成14年6月17日付け通知「疫学研究に関する倫理指針の施行等について」の
一2 参考資料(別添2)において、インフォームド・コンセント等の具体的方法について示されているので、参照してください。

観察研究の場合はホームページへの掲載でも足りる。

90

第5 用語の定義

(1) 疫学研究

明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。

<疫学研究の定義に関する細則>

1 医師等が、主に、自らの又はその属する病院若しくは診療所の今後の診療に反映させるため、所屬する機関が保有する、診療記録など大の健康に関する情報を検索し知見を得る行為は、この指針でいう疫学研究には該当しない。

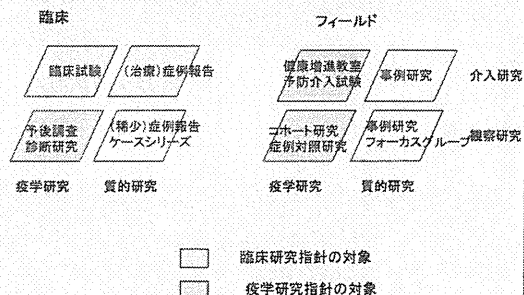
2 市町村、都道府県、保健所等が地域において行う保健事業や、産業保健又は学校保健の分野において産業医又は学校医が法令に基づきその業務の範囲内で行う調査、脳卒中情報システム事業やいけがらが登録事業等は、この指針でいう疫学研究には該当しない。

疫学研究指針の対象となる研究の最低限の要件を、以下のとおりとする。

- ・有効性や後等の知見が未知であるか、又は既知の知見の検証
- ・対象者本人のみが受益を受けるよりも、広く社会に貢献することに比重を置く

指針適用範囲

「疫学研究に関する倫理指針」の見直しの方向性について



疫学研究に関する倫理指針改正のポイント

1. 疫学研究指針と臨床研究指針の適用範囲を明確にする(第1 2)
臨床の場での観察研究は疫学指針、臨床の場での介入研究は臨床指針、ただしフィールドでの介入研究は疫学指針、食品の臨床試験も疫学指針。
2. 診療と疫学指針適用範囲を明確にする(第1 2)
自施設内での検討、公開を目的としない勉強会、年報掲載などは「研究」にあたらぬ。予後調査も調査自体は診療の一環。
3. 倫理審査委員会への付議を要しない研究の設定(第1 4(3))
個人情報扱わないヒト資料を用いない観察研究あるいは負担のないアンケート調査なら、倫理審査委員会が予め指名するもの判断でよい。
4. 多施設共同研究の場合、分担研究機関は迅速審査を行うことができる(第2 1(2)④)

疫学研究に関する倫理指針改正のポイント

5. 人体から採取された試料の利用(第4 2(2))
研究開始前に採取されたものでも対象者の同意を原則とする。しかし匿名化・情報公開などの条件が満たされ、倫理審査委員会の承認と研究を行う機関の長の許可があれば利用可能。
6. 他の機関等の資料の利用(第4 3、本文参照)
資料を集める研究者が、その所属機関の倫理審査委員会の承認と長の許可を受ける。
資料提供元は研究対象者から同意を得てその記録を作成することを原則とするが、
①匿名化(対応表を提供しない連結可能でも可)されていれば同意・倫理委員会審査不要。人体から採取された試料の場合は提供元の長への報告があればよい。
②③匿名化されていない場合でも情報公開と拒否の権利を与えるなど、適切な配慮を行い、提供元の倫理審査委員会の承認と長の許可があれば提供可能。

ようやく疫学、DB活用にも陽の目が...

- ◆ 臨床家の意識の変化
- ◆ ICH-E2E(医薬品安全性監視の計画) 安全性対策に疫学的視点
- ◆ 使えるデータベースへの期待
使えるデータベース、情報基盤の整備
例、DPC、心臓外科データベース、臓器別がん登録、...
統計法改正(平成19年5月23日公布、21年から施行)
疫学研究の倫理指針の改訂(平成19年(2007年)8月16日)
- ◆ 統計解析手法の進歩

DPC 入院患者データベース

DPC松田研究班 調査参加施設数

	医療機関数	延べ退院患者数(万人)
2002 7-10月	82	26
2003 7-10月	185	44
2004 7-10月	174	45
2005 7-10月	249	73
2006 7-12月	262	108
2007 7-12月	926	299

参加施設の全病床数約30万床: 全国の約3分の1
延べ退院患者数299万人: 全国の約2分の1

東京大学医療経営政策学講座(寄附講座) 康永秀生准教授

DPCデータベースの構造

様式1	患者の臨床情報、傷病名、術式、補助治療等 退院ごとに作成(DPCコードはない)
Eファイル	出来高点数の情報 実施日、回数、診療科、病棟、オーダ医師
Fファイル	Eファイルの詳細な内容(包括分も含む) 行為、薬剤、材料、数量

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/10/01/1003-8a.pdf>

DPCデータの活用

- 本来の包括医療制度の検討・維持のため
- 病院独自の活用
 - 病院経営管理、QC
- 特定病院を対象とした調査と疫学研究
 - 病院との契約があれば理論的には可能
 - 疫学研究の倫理指針によれば
 - 患者同意と倫理委員会審査は不要
- 全データを用いた調査と疫学研究

東京大学医療経営政策学講座(寄附講座) 康永秀生准教授

DPCデータを用いた集計

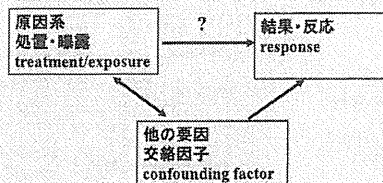
— 手術後の院内死亡率(年代別) —

	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80+
肺がん	0.49%	0.73%	1.31%	2.08%
食道がん	2.72%	3.33%	7.25%	10.00%
胃がん	0.58%	1.03%	1.84%	3.92%
肝がん	1.64%	2.32%	3.67%	4.46%
膵がん	1.36%	2.89%	4.01%	6.56%
結腸がん	0.99%	1.30%	2.18%	4.63%
直腸がん	0.59%	1.00%	2.49%	4.58%
膀胱がん	0.00%	1.43%	3.04%	3.13%
子宮がん	0.25%	0.24%	0.56%	1.04%
冠動脈バイパス	2.32%	3.78%	5.43%	10.12%
弁置換術	2.75%	4.11%	6.42%	9.08%
大動脈瘤	5.87%	5.05%	6.63%	8.76%

(2006年7-12月および2007年7-12月、延べ1年間のデータ)

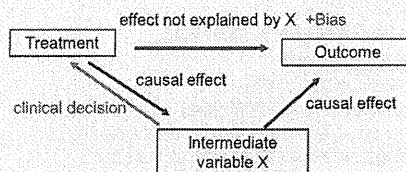
東京大学医療経営政策学講座(寄附講座) 康永秀生准教授

観察研究の解析とその解釈 交絡 Confoundingとその対処法

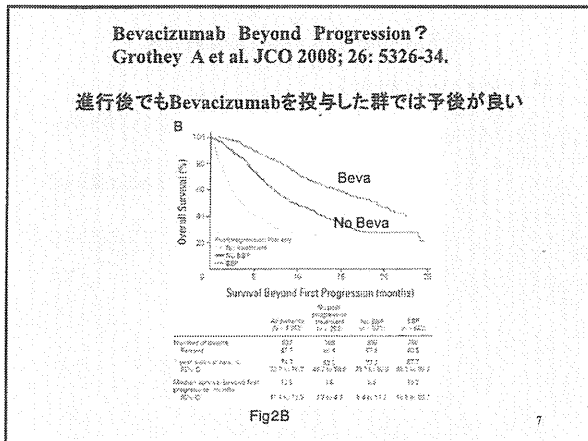


5

Time Dependent Confounder/ Intermediate Variable



6



- ### Treatment by Indicationによる交絡
- 腎機能の劣る糖尿病患者にARBを投与
ARB投与患者でクレアチニン上昇イベント発生が多い
 - 骨密度の低い患者にビスホスホン酸投与
ビスホスホン酸投与患者で骨折多い
 - 状態の良い患者は抗がん剤投与を継続

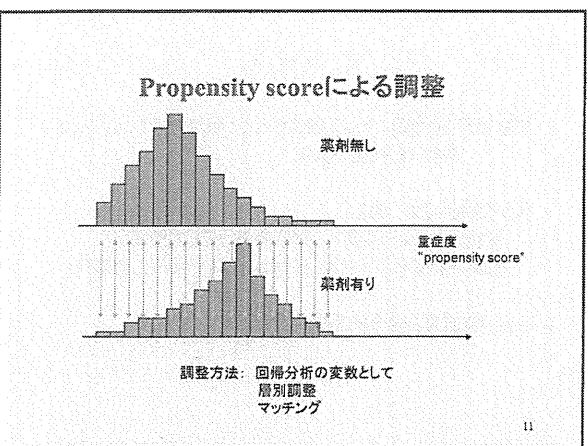
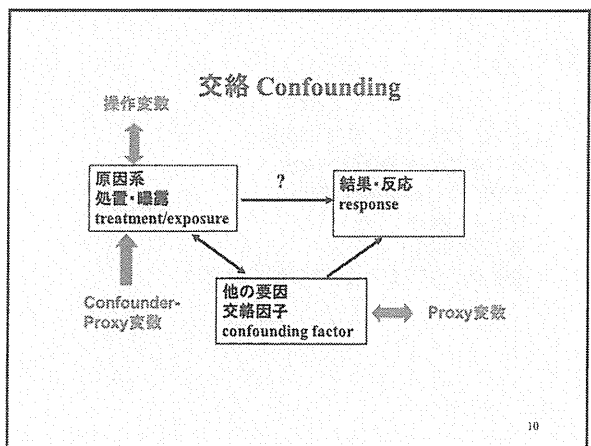
Confounding by Treatment

未測定の変絡因子にどう対処するか

Walker W @ ISPE/JSPE2007 Educational Symposium

<p>対策</p> <p>ランダム化</p> <p>自己コントロール (N-of-1試験)</p> <p>Proxy変数*</p> <p>Confounder-proxy変数*</p> <p>操作変数instrumental variable</p>	<p>未測定因子は・・・と無相関</p> <p>治療</p> <p>治療 (時間非依存の変数のみ)</p> <p>結果 (Proxyに条件つきで)</p> <p>治療 (Proxyに条件つきで)</p> <p>操作変数で代替される治療</p>
---	---

*通常の回帰分析による調整にあたる
*propensity scoreによるアプローチはこれに含まれる
マッチングあるいは多変量モデル
Rosenbaum and Rubin, Biometrika 1983; 70: 41-55.
D'Agostino, Stat. Med. 1998; 17: 2265-81.
propensity scoreと操作変数の比較について最近の論文あり
Stukel TA et al. JAMA 2007; 297: 278-85.



- ### Treatment by Indicationを考慮した評価は?
- Propensity Score (ある治療を行なう確率)を推定
スコアの似た患者をマッチングして投与有り無しで比較
(擬似的なランダム化試験)
スコアの逆数で重みをつけた解析(周辺構造モデル)
Inverse Probability of Treatment Weighted
 - その他の新しい解析方法
いずれにせよ、意思決定に関わる全ての変数の
情報が必要
 - ランダム化試験を実施
Trastuzumabでは既に例あり
(von Minckwitz et al. JCO 2009; 27: 1999-2006.)

ランダムでないコンプライアンスの下での 因果効果推定方法

- ◆ g-estimation analysis
Semi-parametric randomization-based approach
Mark SD, Robins JM. CCT 1993;14:79-97.
- ◆ Intensity score analysis
Propensity score based approach for the analysis of
a time-varying treatment
Originally proposed for continuous outcomes
Brumback B, Greenland S, Redman M, et al.
Biometrics 2003;59:274-85.

ともにstructural nested modelといわれるmodelingに含められる。
治療選択が患者状態でなされる観察研究においては
傾向スコアによる層別(治療が1回限り)やこれを用いたIPTW法
(時間依存性で治療決定の場合)が用いられる(marginal structural model)
1513

構造ネストモデルの適用事例

Estimating the Effects of Time-Varying Treatments
Presence or Absence of Smoking Patterns on Bone Mass
Tanaka S, et al. Epidemiology 2007;18: 529-36.

Tanaka S, et al.
Epidemiology 2007;18: 529-36.

1328例のコホートデータ
骨密度測定による治療変更を考慮

TABLE 5. Estimates of Treatment Effects by the Structural Mean Model and the Poisson-CRE Analysis

Treatment Variable	IRR (95% CI)
Structural mean model	
Biphosphonate	0.58 (0.44 to 0.77)
Active vitamin D	0.82 (0.48 to 1.38)
Caipogest/enestin	0.69 (0.47 to 0.78)
Poisson-CRE limited treatment	
Biphosphonate	1.81 (1.23 to 2.10)
Active vitamin D	1.18 (0.66 to 1.80)
Caipogest/enestin	0.72 (0.52 to 1.02)

14

内容

- ◆ EBM: 言うは易く、行なうは難し
- ◆ 臨床研究・疫学研究の方法論
- ◆ 倫理指針と臨床試験の登録
- ◆ 何が必要か?
- ◆ 新しい方法論
- ◆ 報告のガイドライン、さらに勉強するために

15

何が必要か

- ◆ Unmet needs, 問題意識 → problem statements, rationale
- ◆ 研究方法論への理解 → プロトコル
- ◆ 倫理指針への理解と倫理審査
- ◆ 研究組織と資金
- ◆ 品質管理システム
- ◆ データマネジメントシステム
- ◆ 支援スタッフ
中央スタッフ プロジェクトマネジャー、データマネージャ
統計家、事務管理、モニタ、監査
施設スタッフ CRC、ローカルデータマネージャ、事務管理
- ◆ 論文作成支援 メディカルライター

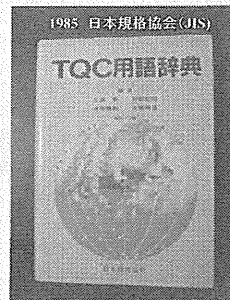
16

質、品質? (Z8101)

品物又はサービスが、使用目的を
満たしているかどうかを決定する
ための評価の対象となる固有の
性質・性能の全体

備考 1. 品物又はサービスが使用
目的を満たしているかどうか判定
する際に、その品物又はサービ
スが社会に与える影響を考慮す
る必要がある。

2. 品質は品質特性によって
構成される。例えば・・・

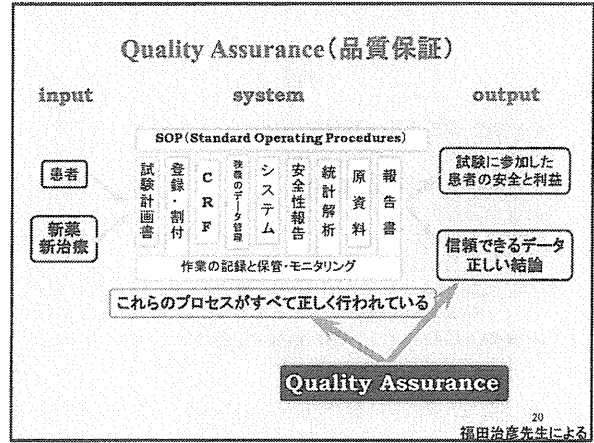
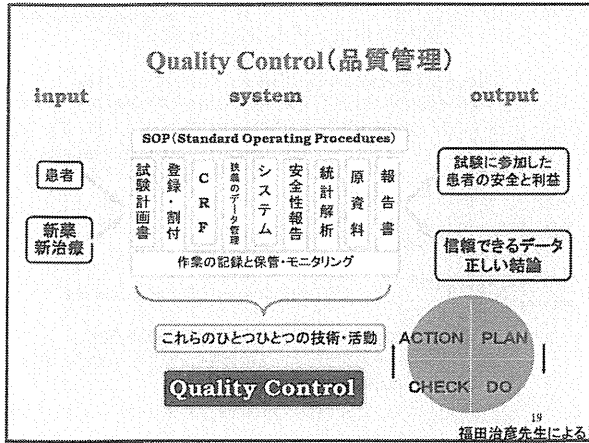


17

質、品質?

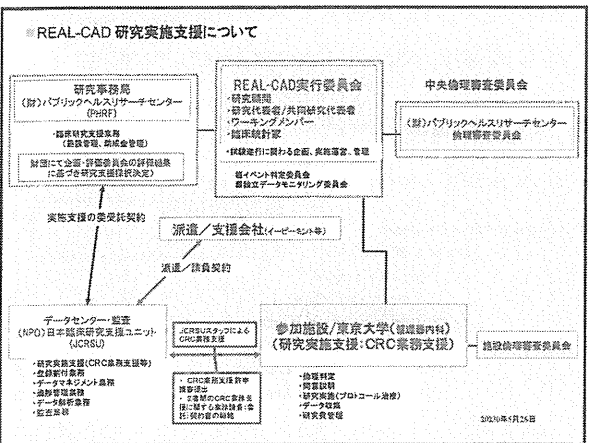
- ◆ 複数の評価機軸によって評価される「構成概念Construct」
他の例: 知能、QOL
- ◆ 誰が評価するか 顧客
製薬会社にとっては 審査当局、そして国民
医師研究者にとっては 医学コミュニティ、そして国民
- ◆ 当たり前品質と魅力的品質(狩野紀昭)

18



- ### 臨床試験の品質特性
- ◆ 標準治療に対するインパクト
 - ◆ 正確さと精密さ、一般化可能性
 - ◆ プラン
 - ◆ デザイン
 - ◆ 実施
 - ◆ 出版
 - ◆ 品質保証のシステムと実施
- 21

- ### 臨床試験の品質特性
- ◆ 標準治療に対するインパクト
 - ◆ 正確さと精密さ、一般化可能性
 - ◆ プラン 研究組織
 - ◆ デザイン プロトコルの質
relevantな仮説 pragmaticかexplanatoryか
エンドポイントの設定
症例数と適切な中間解析、適切な解析方法
 - ◆ 実施 治療コンプライアンス
追跡と脱落、欠損データ
データ管理とそのシステム
品質保証システム(モニタリングと監査、教育)
 - ◆ 出版 (CONSORTにより品質特性は測定可能)
- 22



- ### 日本における臨床試験の資金と支援組織
- | 製薬会社主導の治験 | 医師主導治験 | 医師主導臨床試験 | 支援組織 | 資金源 |
|-----------|--------|----------|--|--|
| | | がん | 自社、CRO/SMO
医師会治験促進センター
その他 | 自己資金
科研費
科研費等の資金混合 |
| | | | JCOG
WJOG (西日本)
GOG (婦人科)
CSP (乳癌、骨粗しょう症など)
集学的治療研究財団
... | ほほ科研費
寄付、契約
科研費、寄付、契約
寄付、契約
寄付、契約
科研費、寄付、契約 |
| | | | 循環器など 研究毎の組織
NPO, CRO | 寄付、契約 |
- がんの支援組織については「腫瘍内科最新号」参照
東大臨床試験支援センターでは寄付、契約ともに対応の予定
11月23日の臨床試験研究会シンポジウムで資金についての議論予定
(11月23日13:30東大薬学部講堂)
- 24

内容

- ◆ EBM: 言うは易く、行なうは難し
- ◆ 臨床研究・疫学研究の方法論
- ◆ 倫理指針と臨床試験の登録
- ◆ 何が必要か?
- ◆ **新しい方法論**
 - 割り付けの工夫
 - 逐次試験
 - ベイズ統計の活用
- ◆ 報告のガイドライン、さらに勉強するために

25

クラスターランダム化変法の応用 Modified Cluster Randomization PLANET Trial

Preceding Thrombolysis with Low-dose Mutant Tissue-Type Plasminogen Activator Followed by Coronary Angioplasty

in Acute Myocardial Infarction

Acute AMI (age 20-75)
Within 12 hours from attack
500 cases (will be modified after re-estimation)

Primary endpoint: EF after 6 months

NOTE: 医師主導試験では2重盲検が困難(薬剤提供の問題)
IIb/IIIa inhibitorは日本では未承認で上記2アームは共に標準、
出血は日本人の方が白人より多い

26

クラスターランダム化変法の応用 Modified Cluster Randomization PLANET Trial

試験前の観測

- ◆ 救急設定のため同意取得が困難
- ◆ ミスのための治療不遵守(治療取り違い)が心配

好条件

- ◆ 1大学病院の関連病院
(過去に共同研究の経験、品質管理が可能)
- ◆ AMI患者登録制度を敷く事が可能
- ◆ 監査が可能

27

クラスターランダム化変法の応用 Modified Cluster Randomization PLANET Trial

Cluster randomization by hospital*month

	Jan	Feb	Mar	...
Hospital 1	tPA	No	tPA	...
2	No	No	tPA	...
3

14 病院: 1-4 /month/hospital程度の登録
次月の割付け結果が事前に登録センターから通知
AMI患者はすべて登録
試験への不参加理由の調査収集
監査の実施

28

クラスターランダム化変法の応用 Modified Cluster Randomization PLANET Trial

Cluster randomization by hospital*month

利点

- ◆ 患者拒否の減少(日本人の集団主義)
- ◆ 施設毎のクラスターランダム化より遥かに効率的

欠点

- ◆ 患者選択が発生し、これがバイアスを引き起こす?
- ◆ 本当の意味の同意(autonomy)?
- ◆ 解析は複雑化
GEE type analysis taking account of intra-block correlation

29

A Modification of Cluster Randomization Modified Cluster Randomization PLANET Trial

Registration and entry to the trial

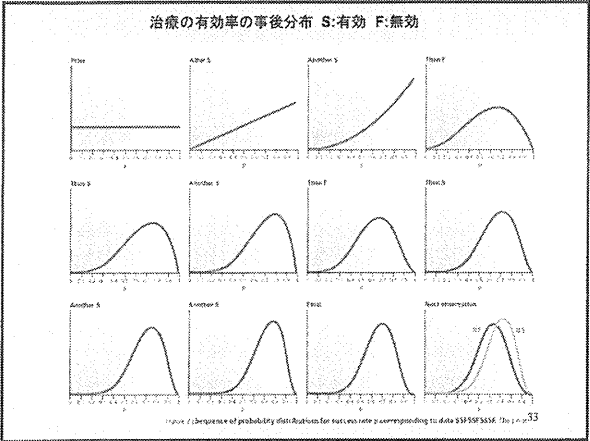
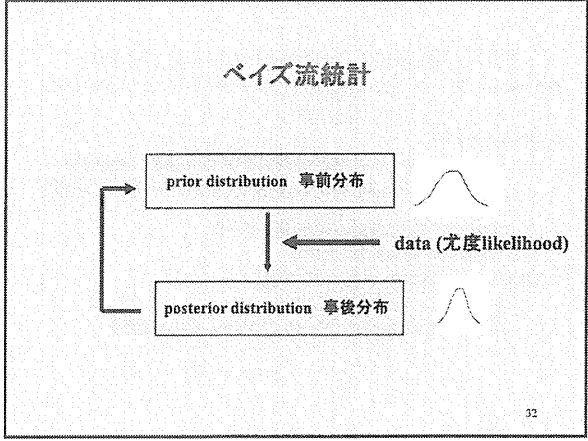
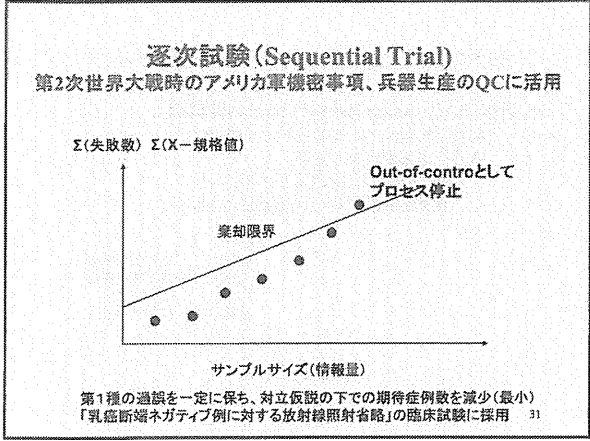
All AMI pts.= 842 entered pts.= 232 28% (2002OCT15)

Reasons of nonparticipation:
n=408 (2002OCT21)

patients' refusal	6
doctors' inexcursion	2
exclusion criteria in protocol	388
doctors' medical judgments	5
patients' incomprehension	1
too much time required for IC	2
others	1

98% pf eligible pts. entered!

30



MSA Partners LLC 2006年08月20日付 第133号
MSA Partners, LLC
11110 Parkside Blvd. N.
Seattle, WA 98148
Tel: 206.275.0000

The Coming Bayesian Tsunami of Clinical Development

臨床開発にベイズ統計学の「津波」が到来
「マサチューセッツ工科大学」首席統計学教授、ドナルド・ヘバー博士

インタビュー 執筆 臨床開発にベイズ統計学の「津波」が到来
「マサチューセッツ工科大学」首席統計学教授、ドナルド・ヘバー博士

刊行情報 2006年08月20日付 第133号

目次 1. ベイズ統計学の臨床開発への応用
2. ベイズ統計学の臨床開発への応用
3. ベイズ統計学の臨床開発への応用
4. ベイズ統計学の臨床開発への応用

編集者 MSA Partners, LLC

発行所 MSA Partners, LLC

印刷所 MSA Partners, LLC

発行部 MSA Partners, LLC

お問い合わせ MSA Partners, LLC

ドナルド・ヘバー博士

34

REVIEWS

Bayesian clinical trials

David A. Berry

This review discusses the use of Bayesian statistics in clinical trials. It covers the advantages of Bayesian methods, such as the ability to incorporate prior knowledge and the ability to update probabilities as new data is collected. It also discusses the challenges of Bayesian methods, such as the need for a well-defined prior distribution and the potential for overfitting.

35

Draft Guidance for Industry and FDA Staff

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

DRAFT GUIDANCE
This guidance document is being distributed for comment purposes only.
Draft released for comment on May 23, 2006

Comments and suggestions regarding the draft guidance should be submitted to the Division of Biometrics, Center for Devices and Radiological Controls, U.S. Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Avenue, Suit 300, Rockville, MD 20850. A comment period of 60 days will begin on the date of release of this draft guidance. Comments should be submitted to the Division of Biometrics, Center for Devices and Radiological Controls, U.S. Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Avenue, Suit 300, Rockville, MD 20850.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Devices and Radiological Controls
Division of Biometrics
Office of Biometrics and Statistics

36