

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32693

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K14587

研究課題名（和文）ベイズ統計学を用いた意思決定方法の確立に関する研究

研究課題名（英文）Research on establishment of decision making method using Bayesian statistics

研究代表者

川崎 洋平（Kawasaki, Yohei）

日本赤十字看護大学・看護学部・准教授

研究者番号：90711573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 600,000円

研究成果の概要（和文）：申請者はいくつかのベイジアンインデックスを提案してきたが、カテゴリカルデータ、生存時間データへの適用方法は未完成であり、理論的に不十分な側面がある。従って、カテゴリカルデータと生存時間データに柔軟に適用できるベイジアンインデックスを提案した。有効・無効を同時に考慮した新しいベイズ症例数設計法の枠組みを提案した。本症例数設計法における有効・無効の判定基準として、申請者が提案したベイジアンインデックスを利用する。さらには、構築された新しいベイズ流症例数設計法の枠組みを、2値データをエンドポイントから、生存時間データに適用することで、新しいベイズ流症例数設計法の拡張を図った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベイズ流の解析手法は古くから多くの方法が提案されているが、仮説検定のように「意思決定」につながる方法論は、ベイズ統計学の枠組みでは確立されていないのが現状である。以上のことから、「ベイズ統計学を用いた意思決定の方法」は未だ確立されていないという問いに対して、本研究では、ベイズ統計学を用いた意思決定方法の確立を目指すという明確な回答で研究を行う。

研究成果の概要（英文）：In clinical trials, it is often necessary to perform an equivalence study. The equivalence study requires actively denoting equivalence between two different drugs or treatments. Since it is not possible to assert equivalence that is not rejected by a superiority test, statistical methods known as equivalency tests have been suggested. These methods for equivalency tests are based on the frequency framework; however, there are few such methods in the Bayesian framework. Hence, this paper proposes a new index that suggests the equivalency of binomial proportions, which is constructed based on the Bayesian framework. In this study, we provide two methods for calculating the index and compare the probabilities that have been calculated by these two calculation methods. Moreover, we apply this index to the results of actual clinical trials to demonstrate the utility of the index.

研究分野：統計学

キーワード：ベイズ統計学

## 1. 研究開始当初の背景

過去の臨床試験で得られた情報を利活用して、医薬品・医療機器の臨床試験を効率よく行うために、ベイズ流の解析手法は近年注目を浴びている。

2010年2月に **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (以下: **FDA**) は **Guidance for Industry and FDA Staff Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials** を発行した。そこでは、医療機器の臨床試験を行なう際に、ベイズ流の解析手法を用いることが推奨されており、積極的にベイズ統計学を用いて“意思決定”する事を推奨している。2016年には、アメリカ統計協会は仮説検定で用いる **P** 値への偏重主義にはかなりの弊害がある事を主張し、**P** 値を用いた意思決定に対する注意を与える **6** 原則を述べた。その原則において、**P** 値を用いた意思決定に代わる方法の1つとして「ベイズ統計学」を用いることを示唆した。この提案に関しては **2016** 年 **3** 月や **2017** 年 **9** 月の **Nature** でも取り上げられた。国内においてもベイズ流の解析手法は着目されつつあり、**2017** 年度の統計関連連合大会や **2015** 年及び **2017** 年の医学統計研究会では「臨床評価における **Bayes** 流接近法」や「ベイズ統計学を用いた意思決定方法」という内容で“産学連携”で、ベイズ統計学を用いた意思決定の方法について議論がされた。なお、申請者は招待講演の演者を務めた。更に、**2017** 年度、**2018** 年度には、**PMDA** 主催のデータサイエンスラウンドテーブル会議で「ベイズ統計学を用いた意思決定方法」は1つのテーマとして取り上げられ、産官学連携での取り組みとなっている。なお、申請者は“テーマのファシリテーター”を担っており、国内での第一人者の **1** 人として活動をしている (**Kawasaki et. al. 2019**)。以上のように、国内外で“ベイズ統計学を用いた意思決定方法”の議論は盛んにされているのが現状である。

ベイズ流の解析手法は古くから多くの方法が提案されているが、仮説検定のように「意思決定」につながる方法論は、ベイズ統計学の枠組みでは確立されていないのが現状である。以上のことから、「ベイズ統計学を用いた意思決定の方法」は未だ確立されてはいないという問いに対して、本研究では、ベイズ統計学を用いた意思決定方法の確立を目指すという明確な回答で研究を行う。

## 2. 研究の目的

ベイズ統計学を用いた意思決定の方法は未だ確立されていない。そこで、本研究では、ベイズ統計学を用いた意思決定方法を確立する事を目的とした。

## 3. 研究の方法

ベイズ統計学を用いた意思決定方法の確立を目的とするため、以下の2つの具体的な課題を立てて、研究を行った。

### 研究課題 1. ベイジアンインデックスの拡張

申請者はいくつかのベイジアンインデックスを提案してきたが、カテゴリカルデータ、生存時間データへの適用方法は未完成であり、理論的に不十分な側面がある。従って、カテゴリカルデータと生存時間データに柔軟に適用できるベイジアンインデックスを提案した。

### 研究課題 2. ベイジアンインデックスを用いたサンプルサイズの設計方法

有効・無効を同時に考慮した新しいベイズ流症例数設計方法の枠組みを提案した。本症例数設計法における有効・無効の判定基準として、申請者が提案したベイズインデックスを利用する。さらには、構築された新しいベイズ流症例数設計法の枠組みを、2値データをエンドポイントから、生存時間データに適用することで、新しいベイズ流症例数設計法の拡張を図った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 二項比率の同等性検定の指標に関して

二項比率の同等性検定は、臨床試験では頻繁に行われている。一般的に二項比率の同等性検定は頻度論の枠組みで行われ、多くの手法が提案されている。代表的な手法として、Schuirmann (1987)が提案した片側仮説検定を2回行う方法(TOST法)が広く用いられており、Patel and Gupta (1984)や Barker *et al.* (2001)なども TOST の改良方法を提案している。

一方で、ベイズの枠組みでは、二項比率の同等性を示す手法はとて少ない。本研究では二項比率の同等性を示す指標

$$\kappa = P(-\Delta_0 < \pi_{1,post} - \pi_{2,post} < \Delta_0 | X_1, X_2)$$

を提案した。但し、 $X_1$ と $X_2$ はそれぞれパラメータ $n_1, \pi_1$ と $n_2, \pi_2$ の二項分布に従うとする。また、 $\pi_1$ と $\pi_2$ の事前分布はそれぞれ $\beta_1, \alpha_1$ と $\beta_2, \alpha_2$ のベータ分布に従うと仮定する。また、 $\Delta_0$ は同等性の限界値とする。本研究では、二項比率の差の同等性を示す指標 $\kappa$ を提案した。また、この指標に関する、近似的な確率を求める方法と、正確な確率を求める方法を紹介し、それらの2つの確率の比較を行った。また、実際の臨床研究にも本指標を適用し、提案する指標の有用性を示した。

##### (2) カウントデータへの拡張

臨床試験では、ポアソン分布に従うようなカウントデータを評価項目として、新しい治療法の有効性や安全性を評価することがある。ポアソン分布に従う評価項目での臨床試験でも非劣性試験は頻繁に行われ、頻度論の枠組みで評価されている事が多い。Kawasaki and Miyaoka (2012:a)は、ベイズ統計学の枠組みで与えられる、ポアソンパラメータの優越性を示す指標を提案した。また、Kawasaki and Miyaoka (2012:b)では二項比率の非劣性に関する指標を提案した。本研究では、これらの方法を拡張することで、ベイズ統計学の枠組みで与えられる、ポアソンパラメータの非劣性を示す指標を提案した。また、新しく提案する指標の正確な値(Markov chain Monte Carlo method)と近似的な値を比較するとともに、実際の臨床研究の例に適用した。

##### (3) ベイズ指標を用いた非劣性試験の枠組みの提案

臨床試験において、二項比率の差に関する非劣性試験は頻繁に行われており、その比較結果が新薬の承認の可否を決定つけることもある。必要な被験者数を見積もる際、生物統計家は、主解析の解析方法と想定される二項比率の差と非劣性マージン、有意水準及び検出力を定めて、必要な被験者数を算出する。これはFrequentistの枠組みで考えられる症例数の設計方法であり、現在はこの方法が主流となっている。一方で、ベイズの枠組みで考えられている被験者数の算出方法に関しても古くから研究が行われている。それらの多くはHighest Posterior Density Credible Intervalを用いて被験者数を算出する方法である。Zaslavsky (2010)では1群における、二項比率の優越性を示す指標を提案した。Kawasaki and Miyaoka (2012)では2群比較における、二項比率の優越性を示す指標 $\theta = P(\pi_1 > \pi_2 | X_1, X_2)$

を提案した。但し、 $X_i$ はパラメータ  $n_i, \pi_i$  の二項分布に従い。 $\pi_i$ は共役事前分布に従うとする。この方法は第1群の二項比率が第2群の二項比率に優る確率を表す指標である。これらの指標の利点としては、Frequentistの枠組みで考える仮説検定より、結果の解釈が直感的に理解しやすく。経験ベイズ法などを用いることで、過去の臨床試験のデータを加味した解析が実施可能であるということである。

本研究では事後比率の差の期待値及び $\theta$ を事前に設定し、その際に必要な被験者数の計算結果を示した。また、Kawasaki and Miyaoka (2012)で示した近似的な方法と正確な方法での必要な被験者の比較を行った。

#### <参考文献>

Efficacy Working Party, European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the choice of the noninferiority margin, Stat in Med, 25, 2006, 1628–1638

ICH E9 expert Working Group, ICH harmonized tripartite guideline statistical principles for clinical trials, Stat in Med, 18, 1999, 1905–1942

Y. Kawasaki, Y. Inaba, H. Hanaoka, E. Miyaoka, Comparison of Bayesian equivalency methods for two binomial outcomes using Bayesian index, ISBC 2019, 2019/08/25, Japan

Y. Kawasaki, E. Miyaoka, A posterior density for the difference between two binomial proportions and the highest posterior density credible interval, J Japan Stat Soc, 40, 2010, 265–275

Y. Kawasaki and E. Miyaoka, A Bayesian inference of  $P(\pi_1 > \pi_2)$  for two proportions, J Biopharm Stat, 22, 2012, 425–437

Y. Kawasaki and E. Miyaoka, A Bayesian non-inferiority test for two independent binomial proportions, Pharma. Stat., 12, 2013, 201–206

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kakizume Tomoyuki, Zhang Fanghong, Kawasaki Yohei, Daimon Takashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Bayesian sample size determination methods considering both worthwhileness and unpromisingness for exploratory two arm randomized clinical trials with binary endpoints	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 71 ~ 83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pst.1971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yohei Kawasaki, Yosuke Inaba, Hanaoka Hanaoka, Etsuo Miyaoka
2. 発表標題 Comparison of Bayesian equivalency methods for two binomial outcomes using Bayesian index
3. 学会等名 The VIth International Symposium on Biopharmaceutical Statistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------