

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月14日現在

機関番号：14301  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22500257  
 研究課題名（和文） ベイズ統計学に基づく医療技術評価方法論の開発－統計学と臨床医学の橋渡し研究  
 研究課題名（英文） Development of medical technology assessment methodology based on Bayesian statistics  
 研究代表者  
 手良向 聡（TERAMUKAI SATOSHI）  
 京都大学・医学研究科・准教授  
 研究者番号：20359798

研究成果の概要（和文）：臨床試験の方法論が確立した1950年以降、有意性検定および推定が標準的アプローチとして主流であった。これは頻度論アプローチと呼ばれる。近年、ベイズ統計学が生物医学分野での複雑な統計的モデリングに適用され、試験デザインや逐次モニタリングに対するいくつかのアプローチが主に癌の臨床試験において提案されている。私たちは、ベイズ流アプローチに基づいて探索的臨床試験に関する新しいデザインを開発した。

研究成果の概要（英文）：Since 1950s in which the methodology of clinical trials was established, significance tests and estimation have dominated as standard approaches. This approach is called frequentist approach. In recent years, Bayesian statistics have been applied to complex statistical modeling in biomedical field and several approaches to study design and sequential monitoring have been proposed mainly in cancer clinical trials. We developed new design for exploratory clinical trials based on Bayesian approach.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬生物・ゲノム統計解析、ベイズ統計学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 1950年代に臨床試験の方法論が確立して以来、統計的評価の方法として、頻度論に基づく検定・推定が主に用いられてきた。しかし最近になり、頻度論アプローチの限界が、特に意思決定への応用の難しさから指摘されるようになってきている。

(2) 我が国においては、医療機関に所属する統計学の専門家が欧米に比べて明らかに

不足していることもあり、特に臨床試験デザインのような実践的な方法論に関する研究は大きく遅れている。

## 2. 研究の目的

ベイズ統計学の最大の利点である一貫した論理に基づいて臨床試験の計画から意思決定までを実施する医療技術評価の新規方法論、具体的には効率的かつ柔軟な臨床試験デザインを開発する。

### 3. 研究の方法

(1) 単群臨床試験 (評価項目: 二項変数) について、デザインから解析まで一貫したベイズ統計学に基づく標本サイズの決定方式、およびその動作特性を数値的シミュレーションにより調べる。

(2) ベイズ流の利点 (尤度原理など) を最大限生かした効率的かつ柔軟な試験デザインの開発を行う

### 4. 研究成果

(1) ベイズ流予測標本サイズ選択デザイン (PSSD: Bayesian Predictive Sample size Selection Design) を開発した。その概要は、以下のとおりである。

概要: 二項アウトカム単群臨床試験において、計画時に2つの標本サイズ (N と Nmax) を用意し、中間モニタリング (時点は任意) の結果から、

- 1) 無効 (または有効) のため中止
  - 2) 標本サイズを N とし継続
  - 3) 標本サイズを Nmax とし継続
- のうち、1つを選択する。判断の規準として、ベイズ流予測確率を用いる。

標本サイズ設定は、2つの事前分布と予測確率規準を用いて以下の手順で行う。

## 記法

- $\theta$ : 未知の成功確率/パラメータ
- $Y$ : 二項アウトカム変数
  - 1 (ある患者にその治療が成功したと考えられる場合)、0 (それ以外の場合)
- $S = \sum_{i=1}^n Y_i$ :  $n$ 人の患者のうちの成功の総数
- $S$ の標本分布は
 
$$f_n(s|\theta) = \text{Bin}(s; n, \theta) \quad \forall s = 0, \dots, n$$
- $\theta$ に関するベータ事前分布を導入することにより、
 
$$\pi(\theta) = \text{Beta}(\theta; a, b)$$
- その事後分布は、
 
$$\pi_n(\theta|S=s) = \text{Beta}(\theta; a+s, b+n-s)$$
- $\theta_0$ : ある固定された値 (標準治療の成功確率など)
- $\delta$ : 臨床的に意味のある最小の効果
- $\theta_0 + \delta$ : 成功確率に関する事前に定められた目標値

### 2つの事前分布アプローチ

#### - 解析事前分布

$$\pi^A(\theta) = \text{Beta}(\theta; a^A, b^A)$$

- 新治療の効果に関する事前情報を反映する
- 事後確率を得るために用いられる

#### - デザイン事前分布

$$\pi^D(\theta) = \text{Beta}(\theta; a^D, b^D)$$

- $\theta$ に関する不確実性を表現する
- 成功数の事前予測分布を得るために用いられる

$$a^D = n^D \pi_0^D + 1 \quad \text{and} \quad b^D = n^D (1 - \pi_0^D) + 1$$

- $\pi_0^D (> \theta_0 + \delta)$ : 事前モード
- $n^D: \pi^D(\theta)$ の分散に関するある種の調整パラメータ
  - $n^D = \infty$ のとき、 $\pi^D(\theta)$ は  $\pi_0^D$ における退化分布

### デザイン事前分布に基づく標本サイズの設定

- $n$ 人観察後の $S$ について、成功確率が目標値より大きいという事後確率は、

$$p_n(S) = \pi_n^A(\theta > \theta_0 + \delta | S)$$

- ある事前に定めた確率閾値  $\lambda \in (0, 1)$  について、以下の場合にその治療は有効であると宣言する

$$p_n(S=s) \geq \lambda$$

- その事前予測確率は、パラメータ  $(a^D, b^D, n)$  を伴うベータ二項分布、すなわち、

$$m^D(s) = \int_0^1 f_n(s|\theta) \pi^D(\theta) d\theta \quad \forall s = 0, \dots, n$$

### • 予測確率規準 (PPC: Predictive probability criterion)

- ある事前に定めた確率閾値  $\gamma \in (0, 1)$  について、以下の規準を満たす  $\forall n \geq N$  のうち、最小の値を標本サイズ  $N$  として選択する

$$P^D[p_n(S=s) \geq \lambda] \geq \gamma$$

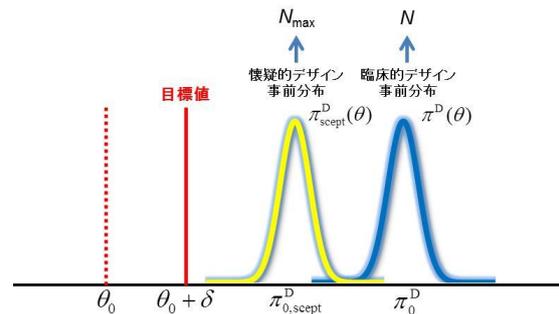
ここに、 $P^D$  はデザイン事前分布を用いて得られる事前予測確率に関連した確率測度

- 従って、

$$P^D[p_n(S=s) \geq \lambda] = \sum_{s=u}^n m^D(s)$$

ここに、 $u = \min\{s \in \{0, \dots, n\} : p_n(S=s) \geq \lambda\}$

標本サイズ  $N$  と  $N_{\max}$  は、それぞれ臨床的デザイン事前分布と懐疑的デザイン事前分布に基づいて計算される。



本デザインは、ベイズ流予測確率に基づく一貫したアプローチを用いており、頻度論アプローチも含む統一的なデザインになっている。

(2) 今後このアプローチは、他の型のエンドポイント、安全性モニタリングの追加、ランダム化試験などに拡張することが可能である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian predictive sample size selection design for single-arm

exploratory clinical trials.  
Statistics in Medicine  
2012;31:4243-4254. DOI:  
10.1002/sim.5505

〔学会発表〕（計8件）

1. 手良向聡. 単群探索的臨床試験におけるベイズ流予測標本サイズ選択デザイン. 医学統計研究会特定主題シンポジウム2013「臨床試験における適応型計画を再考する」（東京）. 2013.2.2.
2. 手良向聡、大門貴志. 期待奏効確率の不確実性を考慮した第II相単群ベイズ流適応型デザイン. 第50回日本癌治療学会学術集会（横浜）. 2012.10.26.
3. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian predictive sample size selection design for single-arm exploratory clinical trials. International Society for Bayesian Analysis 2012 World Meeting (Kyoto). 2012.6.28.
4. 手良向聡. Bayes 流臨床試験デザイン. 第3回日本臨床試験研究会（福岡）, 2012.2.23.
5. Teramukai S. Bayesian design in exploratory clinical trials. The 3rd East Asia Regional Biometric Conference 2012 (Seoul, Korea). 2012.2.3.
6. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian adaptive design with two-priors approach and predictive probabilities in single-arm exploratory clinical trials. 32nd annual conference of the International Society of Clinical Biostatistics (Ottawa, Canada). 2011.8.23.
7. 手良向聡. 探索的臨床試験における Bayes 流デザイン. 科研費シンポジウム「医薬品の研究開発における新しい統計的課題と挑戦」（大阪）. 2011.1.18.
8. 手良向聡. ベイズ流標本サイズ決定における design prior の意義. 2010年度統計関連学会連合大会（東京）. 2010.9.6.

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

手良向 聡 (TERAMUKAI SATOSHI)  
京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：20359798

(2) 研究協力者

大門 貴志 (Daimon Takashi)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：40372156