

# 第4回 DSRT

## ベイズ統計学の医薬品の 臨床開発での活用について

### **議題3：ベイズ統計学の検証試験における 意思決定での利用について**

# 母比率の優越性を表す確率

$$\theta = P(\pi_1 > \pi_2 \mid x_1, x_2)$$

## 参考文献

Kawasaki Y., Miyaoka E. (2012). A Bayesian Inference of  $P(\pi_1 > \pi_2)$  for Two Proportions. *Journal of Biopharmaceutical statistics*, **22**, 425-437.

Zaslavsky BG. (2014). Bayesian Hypothesis Testing in Two-Arm Trials with Dichotomous Outcomes. *Biometrics*, **69**, 157-163.

# 臨床試験の例

TJN-318クリーム研究班 (1992)

## □ TJN318 vs ビフォナゾールの試験結果

対象疾患 : 皮膚真菌症 (指間びらん症)

治験薬 : TJN318クリーム      対照薬 : ビフォナゾールクリーム (BFZ)

## □ 試験結果

薬剤	判定		計
	改善	非改善	
TJN-318	25	2	27
BFZ	23	9	32

## □ 検証したい仮説

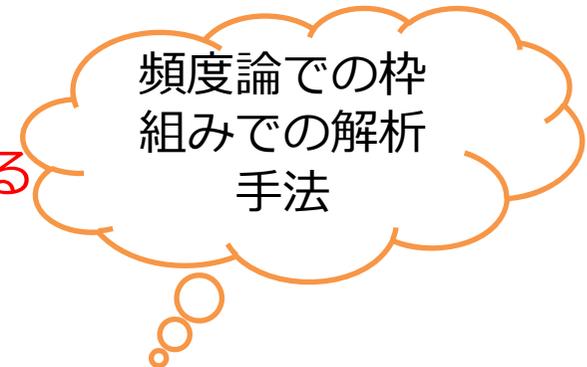
治験薬の改善率は対照薬の改善率より優っている

## □ 解析方法

Test : Fisher's Exact Test, Chi square Test

C.I. : Wald Interval, Newcombe Hybrid Interval, Exact Interval

Model : Logistic Regression Model



# 母比率の優越性に関する仮説検定

## □ Frequentist Approach

1. 帰無仮説と対立仮説を  $H_0: \pi_1 \leq \pi_2$   $H_1: \pi_1 > \pi_2$  と設定
2. 差が無いという仮定で、観測値以上に極端なデータが得られる確率を算出
3. 有意水準 0.025と比較  $\Rightarrow$  Fisherの正確検定

## □ Bayesian Approach

1. 対立仮説  $H_1: \pi_1 > \pi_2$  が成立つ確率を算出

例)  $\theta = P(\pi_1 > \pi_2 | x_1, x_2) = 0.95$  ( $\pi_1$ : 治験薬の母比率,  $\pi_2$ : 対照薬の母比率)

2. 治験薬の母比率が対照薬の母比率に優る確率  $\theta$  が1に近い場合に帰無仮説を棄却して対立仮説を支持する

Zaslavsky BG. (2014). Bayesian Hypothesis Testing in Two-Arm Trials with Dichotomous Outcomes. *Biometrics*, **69**, 157-163.

Kawasaki Y., Miyaoka E. (2012). A Bayesian Inference of  $P(\pi_1 > \pi_2)$  for Two Proportions. *Journal of Biopharmaceutical statistics*, **22**, 425-437.

# Notation

# Notation 1

## □ 確率変数 $X_1, X_2$

$$X_1 \sim \text{Bin}(n_1, \pi_1) \quad , \quad X_2 \sim \text{Bin}(n_2, \pi_2)$$

(但し、 $\text{Bin}(n_i, \pi_i)$  はパラメータ  $n_i, \pi_i$  の二項分布を表す。  $i=1, 2$ )

## □ 事前分布

共役事前分布：ベータ分布

$$\pi_1 \sim \text{Beta}(\alpha_1, \beta_1) \quad , \quad \pi_2 \sim \text{Beta}(\alpha_2, \beta_2)$$

(但し、 $\text{Beta}(\alpha_i, \beta_i)$  はパラメータ  $\alpha_i, \beta_i$  のベータ分布を表す。)

## Notation 2

### □ $\pi_i$ の事後分布

$$\begin{aligned} g_i(\pi_i | x_i) &= \frac{\binom{n_i}{x_i} \pi_i^{x_i} (1 - \pi_i)^{n_i - x_i} \frac{1}{B(\alpha_i, \beta_i)} \pi_i^{\alpha_i - 1} (1 - \pi_i)^{\beta_i - 1}}{\int_0^1 \binom{n_i}{x_i} \pi_i^{x_i} (1 - \pi_i)^{n_i - x_i} \frac{1}{B(\alpha_i, \beta_i)} \pi_i^{\alpha_i - 1} (1 - \pi_i)^{\beta_i - 1} d\pi_i} \\ &= \frac{1}{B(x_i + \alpha_i, n_i - x_i + \beta_i)} \pi_i^{x_i + \alpha_i - 1} (1 - \pi_i)^{n_i - x_i + \beta_i - 1} \end{aligned}$$

(但し、 $B(a, b)$  はベータ関数を表し、 $i = 1, 2$ とする)

### □ Posterior Notation

$$\pi_{1,post} \sim \text{Beta}(a_1, b_1) \quad , \quad \pi_{2,post} \sim \text{Beta}(a_2, b_2)$$

(但し、 $a_i = x_i + \alpha_i, b_i = n_i - x_i + \beta_i$  とする)

# 母比率の優越性を表す確率

$$\theta = P(\pi_1 > \pi_2 \mid x_1, x_2)$$

# 1. 近似確率

## □ 期待値・分散

$$E(\pi_1 - \pi_2 \mid x_1, x_2) = \mu_{1,post} - \mu_{2,post}$$

$$V(\pi_1 - \pi_2 \mid x_1, x_2) = \frac{\mu_{1,post}(1 - \mu_{1,post})}{a_1 + b_1 + 1} + \frac{\mu_{2,post}(1 - \mu_{2,post})}{a_2 + b_2 + 1}$$

(但し、 $\mu_{i,post} = a_i / (a_i + b_i)$  とする。)

## □ Approximate Probability (漸近理論より)

$$\theta = P(\pi_1 > \pi_2 \mid x_1, x_2) \approx \Phi\left(\frac{(\mu_{1,post} - \mu_{2,post})}{\sqrt{\frac{\mu_{1,post}(1 - \mu_{1,post})}{a_1 + b_1 + 1} + \frac{\mu_{2,post}(1 - \mu_{2,post})}{a_2 + b_2 + 1}}}\right)$$

(但し、 $\Phi(\cdot)$ は標準正規分布の累積分布関数をあらわす)

## 2. 正確確率

### □ Exact Probability (重積分の解法より)

$$\begin{aligned}\theta &= P(\pi_1 > \pi_2 \mid x_1, x_2) \\ &= \frac{B(a_1 + a_2, b_1)}{a_2 B(a_1, b_1) B(a_2, b_2)} {}_3F_2(a_2, 1 - b_2, a_1 + a_2; 1 + a_2, a_1 + a_2 + b_1; 1)\end{aligned}$$

(但し、 $i=1, 2$ として、 $a_i = x_i + \alpha_i, b_i = n_i - x_i + \beta_i$  及び  ${}_3F_2$ は一般化超幾何級数を表し、

$${}_3F_2(a_2, 1 - b_2, a_1 + a_2; 1 + a_2, a_1 + a_2 + b_1; 1) = \sum_{t=0}^{\infty} \frac{(a_2)_t (1 - b_2)_t (a_1 + a_2)_t}{(1 + a_2)_t (a_1 + a_2 + b_1)_t t!}$$

$(a)_t$  はポツホハマー記号とする)

# Example

# Example 1

TJN-318クリーム研究班 (1992)

## □ TJN318 vs ビフォナゾールの臨床試験

対象疾患 : 皮膚真菌症 (指間びらん症)

治験薬 : TJN318クリーム      対照薬 : ビフォナゾールクリーム (BFZ)

## □ 検証仮説

$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2$ ,  $H_1 : \pi_1 > \pi_2$       治験薬の改善率は対照薬に優っている。

## □ 解析結果

薬剤	判定		計	p- value	$\theta$	
	改善	非改善			Approximate	Exact
TJN-318	25	2	27	0.021	0.968	0.983
BFZ	23	9	32		$\alpha_i = \beta_i = 1$ (無情報事前分布)	

## □ Key Points

- ・ 正確確率と近似確率には多少の差が生じる
- ・ p-value と  $1 - \theta$  はほぼ同じ値となる(Kawasaki, Shimokawa and Miyaoka (2014))

## Example 2

審査報告書より

### □ ゴナールエフ vs フェルティノームのPhase-3 試験

対象疾患：無排卵周期症

治験薬：ゴナールエフ      対照薬：フェルティノーム

### □ 検証仮説

$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2$ ,  $H_1 : \pi_1 > \pi_2$       治験薬の排卵率は対照薬に優っている。

### □ 解析結果

薬剤	排卵		計	p-value	$\theta$ (正確確率)
	あり	なし			
治験薬	102	27	129	0.764	0.237
対照薬	109	23	132		

(無情報事前分布)

### □ 結論

治験薬の母比率が対照薬の母比率よりも優っていることは示せない。

### □ Key Point: Phase-3

Empirical Bayes Methodを用いて、過去の臨床試験の結果からハイパーパラメータを推定し、再解析を行う。

# Empirical Bayes Method and Past Clinical Results

## □ Empirical Bayes

ハイパーパラメータを以下の2つの試験結果から推定

Marginal Likelihood

$$m(\alpha_i, \beta_i | x_i) = \int_0^1 L(\pi_i | x_i) g_i(\pi_i | \alpha_i, \beta_i) d\pi_i = \binom{n_i}{x_i} \frac{B(x_i + \alpha_i, n_i - x_i + \beta_i)}{B(\alpha_i, \beta_i)}$$

$$(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i) = \arg \max_{\alpha_i, \beta_i} \left\{ \prod_{j=1}^2 m(\alpha_i, \beta_i | x_{ij}) \right\}$$

(但し、 $i=1,2$ とする。)

Maritz and Lwin (1989)

Ahmed and Reid (2001)

## □ Past-Result

薬剤	試験内容	排卵		計
		あり	なし	
治験薬	Phase-2 国内	102	27	129
	海外 A	60	23	83
対照薬	海外 A	67	31	98
	海外 B	50	24	74

審査報告書より

## □ Hyper-Parameterの推定結果

過去の2試験から推定されたHyper-Parameter

薬剤	Hyper Parameter		Prior distribution	
	$\alpha_i$	$\beta_i$	Mean	S.D.
治験薬	74.45	14.61	0.836	0.039
対照薬	80.54	22.40	0.782	0.041

## □ 再解析の結果

過去の試験結果の情報を持ったハイパーパラメータを利用して再解析

薬剤	排卵		計	$\theta$	
	あり	なし		$\alpha_i=\beta_i=1$ (無情報事前分布)	推定された ハイパーパラメータ
治験薬	102	27	129	0.237	<b>0.527</b>
対照薬	109	23	132		

## □ Key Points

治験薬の母比率が対照薬の母比率に優る確率は 23.7% → 52.7% となった。

このように、” $\theta + \text{Empirical Bayes}$ ” で、過去の試験結果の情報を加味して解析が実施できる。

# 論点1

- ベイズ流の方法による比較は、理論的に妥当な方法でしょうか？
- 頻度論による方法と比較した際の、ベイズ流の方法のメリットおよびデメリットについて検討してください

# 母比率の非劣性を表す確率

$$\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2)$$

## 参考文献

Gamalo MA. et al. (2011). Bayesian approach to non-inferiority trials for proportions. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **21**, 902-919.

Y. Kawasaki, E. Miyaoka. A Bayesian non-inference test for two independent binomial proportions. *Pharmaceutical statistics*, **12**(4), 201-206, 2013.

# 臨床試験の例

審査報告書より

## □ ゴナールエフ vs フェルティノームのPhase-3 試験

対象疾患 : 無排卵周期症

治験薬 : ゴナールエフ

対照薬 : フェルティノーム

## □ 試験結果

薬剤	排卵		計
	あり	なし	
治験薬	102	27	129
対照薬	109	23	132

## □ 検証したい仮説

治験薬の改善率は対照薬の改善率より10%以上劣っていない。

## □ 解析方法

Test : Dunnett and Gent (1977), Farrington and Manning (1990)

C.I. : Newcombe (1998), Agresti and Min (2001)

⇒ このようにFrequentistの枠組みで解析することが一般的である。

# 母比率の差の非劣性に関して

## Frequentist and Bayesian Framework

### □ Frequentist Approach

1. 差が無いという仮定で、観測値以上に極端なデータが得られる確率を算出
2. 片側有意水準 0.025と比較する

### □ Bayesian Approach

1. 治験薬の母比率が対照薬より $\Delta_0$ 以上劣らない確率を直接的に算出する  
例)  $\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2) = 0.95$

( $\pi_1$ : 治験薬の母比率,  $\pi_2$ : 対照薬の母比率,  $\Delta_0$ : 非劣性マージン  $0 < \Delta_0 < 1$ )

### □ Key Point

$\Delta_0$ に関しては?? ベイズ流 (Historical Dataを用いた) の定め方も存在する。

Gamalo MA. et al. (2011). Bayesian approach to non-inferiority trials for proportions.  
*Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **21**, 902-919.

# 母比率の非劣性を表す確率

$$\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2)$$

# 1. 近似確率

## □ 期待値・分散

$$E(\pi_{1,post} - \pi_{2,post}) = \mu_{1,post} - \mu_{2,post}$$

$$V(\pi_{1,post} - \pi_{2,post}) = \frac{\mu_{1,post}(1 - \mu_{1,post})}{a_1 + b_1 + 1} + \frac{\mu_{2,post}(1 - \mu_{2,post})}{a_2 + b_2 + 1}$$

(但し、 $\mu_{i,post} = a_i / (a_i + b_i)$  とする。)

## □ Approximate Probability

$$\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2)$$

$$\approx 1 - \Phi\left(\frac{-\Delta_0 - (\mu_{1,post} - \mu_{2,post})}{\sqrt{\frac{\mu_{1,post}(1 - \mu_{1,post})}{a_1 + b_1 + 1} + \frac{\mu_{2,post}(1 - \mu_{2,post})}{a_2 + b_2 + 1}}}\right)$$

(但し、 $\Phi(\cdot)$ は標準正規分布の累積分布関数をあらわす)

## 2. 正確確率

### □ Exact Probability

$$\tau = P(\pi_1 > \pi_2 - \Delta_0 \mid x_1, x_2) = \int_{-\Delta_0}^1 f(\delta) d\delta$$

(但し、 $f(\delta)$  は事後分布の差 ( $\delta = \pi_{1,\text{post}} - \pi_{2,\text{post}}$ ) の確率密度関数を表す)

### □ 事後分布の差の確率密度関数

Kawasaki and Miyaoka (2010)

$$f(\delta) = \begin{cases} \frac{B(a_2, b_1)(1-\delta)^{a_2+b_1-1}}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} F_3(a_2, b_1, 1-b_2, 1-a_1; a_2+b_1; 1-\delta, 1-\delta) & \text{if } 0 < \delta \leq 1 \\ \frac{B(a_1, b_2)(1+\delta)^{a_1+b_2-1}}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} F_3(a_1, b_2, 1-b_1, 1-a_2; a_1+b_2; 1+\delta; 1+\delta) & \text{if } -1 \leq \delta < 0 \\ \frac{B(a_1+a_2-1, b_1+b_2-1)}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} & \text{if } \delta = 0 \end{cases}$$

ただし,

$$F_3(k_1, k_2, l_1, l_2; h; u_1, u_2) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(k_1)_i (k_2)_j (l_1)_i (l_2)_j}{(h)_{i+j}} \frac{u_1^i}{i!} \frac{u_2^j}{j!}, \quad \max\{|u_1|, |u_2|\} < 1$$

# Example

# Example 1

TJN-318クリーム研究班 (1992)

## □ TJN318 vs ビフォナゾールの臨床試験

対象疾患 : 皮膚真菌症 (カンジダ性 間擦疹)

治験薬 : TJN318クリーム      対照薬 : ビフォナゾールクリーム (BFZ)

## □ 検証仮説

$$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2 - 0.1, \quad H_1 : \pi_1 > \pi_2 - 0.1$$

治験薬の改善率は対照薬の改善率より10%以上は劣っていない。

## □ 解析結果

薬剤	判定		計	p-value	$\tau$	
	改善	非改善			Approximate	Exact
TJN-318	39	4	43	0.068	0.932	0.943
BFZ	37	4	41	$\alpha_i = \beta_i = 1$ (無情報事前分布)		

## □ 結論

- $p$ -value = 0.068から帰無仮説は棄却できない。
- 94.3%の確率で10%以上は劣っていないといえる。

## Example 2

審査報告書より

### □ ゴナールエフ vs フェルティノームのPhase-3 試験

対象疾患：無排卵周期症

治験薬：ゴナールエフ

対照薬：フェルティノーム

### □ 検証仮説

$H_0 : \pi_1 \leq \pi_2 - 0.1$ ,  $H_1 : \pi_1 > \pi_2 - 0.1$  治験薬の排卵率は対照薬に10%以上劣っていない。

### □ 解析結果

薬剤	排卵		計	$p$ -value	$\tau$ (正確確率)
	あり	なし			
治験薬	102	27	129	0.093	0.911
対照薬	109	23	132		(無情報事前分布)

### □ 結論

- $p$ -value = 0.093から帰無仮説は棄却できない。
- 91.1%の確率で10%以上は劣っていないといえる。

### □ Key Point: Phase-3

Empirical Bayes Methodを用いて、過去の臨床試験の結果からハイパーパラメータを推定し、再解析を行う。

# Empirical Bayes Method and Past Clinical Results

## □ Empirical Bayes

ハイパーパラメータを以下の2つの試験結果から推定

Marginal Likelihood

$$m(\alpha_i, \beta_i | x_i) = \int_0^1 L(\pi_i | x_i) g_i(\pi_i | \alpha_i, \beta_i) d\pi_i = \binom{n_i}{x_i} \frac{B(x_i + \alpha_i, n_i - x_i + \beta_i)}{B(\alpha_i, \beta_i)}$$

$$(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i) = \arg \max_{\alpha_i, \beta_i} \left\{ \prod_{j=1}^2 m(\alpha_i, \beta_i | x_{ij}) \right\}$$

(但し、 $i=1,2$ とする。)

Maritz and Lwin (1989)

Ahmed and Reid (2001)

## □ Past-Result

薬剤	試験内容	排卵		計
		あり	なし	
治験薬	Phase-2 国内	102	27	129
	海外 A	60	23	83
対照薬	海外 A	67	31	98
	海外 B	50	24	74

審査報告書より

□ **Hyper-Parameterの推定結果**

過去の2試験から推定されたHyper-Parameter

薬剤	Hyper Parameter		Prior distribution	
	$\alpha_i$	$\beta_i$	Mean	S.D.
治験薬	74.45	14.61	0.836	0.039
対照薬	80.54	22.40	0.782	0.041

□ **解析結果**

過去の試験結果の情報を持ったハイパーパラメータを利用して再解析

薬剤	排卵		計	$\tau$ $\alpha_i = \beta_i = 1$ (無情報事前分布)	推定された ハイパーパラメータ <b>0.997</b>
	あり	なし			
治験薬	102	27	129	0.911	
対照薬	109	23	132		

□ **Key Points**

治験薬の排卵率は対照薬の排卵率に10%以上は劣っていない確率が  
91.1% → 99.7% となった。

このように、” $\tau + \text{Empirical Bayes}$ ” で、過去の試験結果の情報を加味して  
解析が実施できる。

# 論点2

- 非劣性試験におけるベイズ流指標の適用しやすさを，優越性における場合と比較してください

# 母比率の同等性を表す確率

$$\eta = P(-\Delta_0 < \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \mid x_1, x_2)$$

## 主要論文

Y. Kawasaki, A. Shimokawa, H. Yamada, E. Miyaoka. A Bayesian equivalency test for two independent binomial proportions. *Journal of Biopharmaceutical statistics*. 26(4), 781-789, 2016.

# はじめに

## □ 同等性試験とは

臨床試験において、新薬と対照薬の有効性や安全性が同等であることを示している論文は多々ある。

しかしながら、それら臨床試験において、優越性検定を行い、「有意差ない」=「同等である」と記述されている論文が散見される。

薬剤の効果が同等であることを示す為には、効果が実薬と対照薬で同程度である事を積極的に示すことにより、新薬の有効性を明らかにするようデザインされた臨床試験、これを“同等性試験”という。

(ICH-E9, ICH-E10)

実際の臨床試験の例へ

# 二項比率の臨床試験（同等性試験）の例

## □ ゴナールエフ vs フェルティノームの同等性試験

審査報告書より

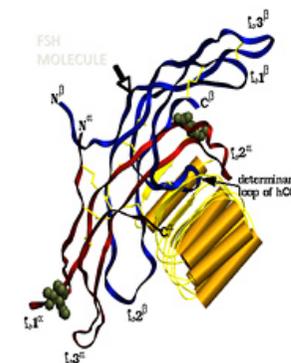
対象疾患：無排卵周期症

治験薬：ゴナールエフ®

対照薬：フェルティノーム®

## □ 試験結果

薬剤	排卵		計
	あり	なし	
治験薬	102	27	129
対照薬	109	23	132



ゴナールエフ®の構造模式図

## □ 試験の目的

治験薬群の排卵率は、対照薬の排卵率と同等であることを調べたい（10%以上は勝っても劣ってもいない）。

## □ 解析結果

Schuirmann's Two One-Sided Tests (TOST) Schuirmann (1987)

→ 片側検定を2回実施する方法で古くから用いられている。

$p$ -value (Lower 10%) = 0.0912,  $p$ -value (Upper 10%) = 0.0028

故に、 $p$ -value = 0.0912となり、**有意水準5%で帰無仮説を棄却できない。**

# 二項比率の同等性に関する評価方法

## □ Frequentist (TOST)

- ・ 2回の片側検定を行い、大きな値の $p$ -valueを検定の結果とする。

$$H_{01}: \pi_1 - \pi_2 \geq \Delta_0, H_{a1}: \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \quad \text{及び} \quad H_{02}: \pi_1 - \pi_2 \leq -\Delta_0, H_{a2}: \pi_1 - \pi_2 > -\Delta_0$$

( $\pi_1$ : 治験薬の母比率,  $\pi_2$ : 対照薬の母比率,  $\Delta_0$ : マージン)

- ・  $p$ -valueと有意水準  $\alpha\%$ と比較し結論をだす。

## □ Bayesian (提案する方法)

- ・ 治験薬の二項比率が対照薬のそれと  $\pm\Delta_0$ 以内で同等である確率を直接的に算出する。

例)  $\tau = P(-\Delta_0 < \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \mid X_1, X_2) = 0.90$

## 二項比率の同等性を表す指標

$$\tau = P(-\Delta_0 < \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \mid X_1, X_2)$$

# 1. 近似確率 (近似法)

## □ 期待値・分散

$$E(\pi_{1,post} - \pi_{2,post}) = \mu_{1,post} - \mu_{2,post}$$

$$V(\pi_{1,post} - \pi_{2,post}) = \frac{\mu_{1,post}(1 - \mu_{1,post})}{a_1 + b_1 + 1} + \frac{\mu_{2,post}(1 - \mu_{2,post})}{a_2 + b_2 + 1}$$

(但し、 $\mu_{i,post} = a_i / (a_i + b_i)$  とする。)

## □ Approximate Probability

$$\tau = P(-\Delta_0 < \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \mid X_1, X_2)$$

$$\approx \Phi\left(\frac{\Delta_0 - E(\pi_{1,post} - \pi_{2,post})}{\sqrt{V(\pi_{1,post} - \pi_{2,post})}}\right) - \Phi\left(\frac{-\Delta_0 - E(\pi_{1,post} - \pi_{2,post})}{\sqrt{V(\pi_{1,post} - \pi_{2,post})}}\right)$$

(但し、 $\Phi(\cdot)$ は標準正規分布の累積分布関数をあらわす)

## 2. 正確確率 (正確法)

### □ Exact Probability

事後分布の差  $\delta = \pi_{1,post} - \pi_{2,post}$  の確率密度関数  $f(\delta)$  を用いると、

$$\begin{aligned} \tau &= P(-\Delta_0 < \pi_1 - \pi_2 < \Delta_0 \mid X_1, X_2) \\ &= \int_{-\Delta_0}^{\Delta_0} f(\delta) d\delta, \end{aligned}$$

となる。

### □ 事後分布の差の確率密度関数

$$f(\delta) = \begin{cases} \frac{B(a_2, b_1)(1 - \delta)^{a_2 + b_1 - 1}}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} F_3(a_2, b_1, 1 - b_2, 1 - a_1; a_2 + b_1; 1 - \delta, 1 - \delta) & \text{if } 0 < \delta \leq 1 \\ \frac{B(a_1, b_2)(1 + \delta)^{a_1 + b_2 - 1}}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} F_3(a_1, b_2, 1 - b_1, 1 - a_2; a_1 + b_2; 1 + \delta, 1 + \delta) & \text{if } -1 \leq \delta < 0 \\ \frac{B(a_1 + a_2 - 1, b_1 + b_2 - 1)}{B(a_1, b_1)B(a_2, b_2)} & \text{if } \delta = 0 \end{cases}$$

$$\left( F_3(k_1, k_2, l_1, l_2; h; u_1, u_2) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(k_1)_i (k_2)_j (l_1)_i (l_2)_j}{(h)_{i+j}} \frac{u_1^i}{i!} \frac{u_2^j}{j!}, \max\{|u_1|, |u_2|\} < 1 \right)$$

# Example

# Example 1

審査報告書より

## □ ゴナールエフ vs フェルティノームのPhase-3 試験

対象疾患：無排卵周期症

治験薬：ゴナールエフ 対照薬：フェルティノーム

## □ 検証仮説

$H_{01}: \pi_1 - \pi_2 \geq 0.1$ ,  $H_{a1}: \pi_1 - \pi_2 < 0.1$  及び  $H_{02}: \pi_1 - \pi_2 \leq -0.1$ ,  $H_{a2}: \pi_1 - \pi_2 > -0.1$

## □ 解析結果

薬剤	排卵		計	p-value	$\tau$	
	あり	なし			近似法	正確法
治験薬	102	27	129	0.0912	0.9122	0.9074
対照薬	109	23	132			

## □ 結論

(F) 有意水準5%で、治験薬と対照薬の二項比率が同等（マージン：10%）であることが言えない。

(B) 約90%の確率で治験薬と対照薬の二項比率は同等である。

## Example 2

□ **TJN-318 Cream vs Bifonazole Cream** (TJN-318 Study Group 1992)

対象疾患：皮膚疾患 (5つの試験結果)

治験薬：TJN-318 対照薬：Bifonazole (BFZ)

Disease Name	Drug	Judge			Sample Proportion (%)	<i>p-value</i>	$\tau (\Delta_0 = 0.1)$	
		cure	Non cure	Total			Approximate	Exact
Tinea Pedis	TJN-318	101	27	128	78.9	0.101	0.896	0.897
	BFZ	96	31	127	75.6			
Tinea Corporis	TJN-318	70	13	83	84.3	0.062	0.912	0.911
	BFZ	69	14	83	83.1			
Candidal Intertrigo	TJN-318	39	4	43	90.7	0.068	0.864	0.867
	BFZ	37	4	41	90.2			
Candidal Interdigital	TJN-318	25	2	27	92.6	0.873	0.169	0.166
	BFZ	23	9	32	71.9			
Pityriasis Versicolor	TJN-318	59	2	61	96.7	0.041	0.933	0.927
	BFZ	46	3	49	93.9			

### □ 結論

- ・ 提案した指標では明確に〇〇%の確率で同等性を示すことが出来る。
- ・  $1 - p\text{-value}$ と  $\tau$  は近い値をとることが分かった。

## Example 3

- **肝炎に関する全国規模データベース研究より** (Research on Hepatitis: 2009–2014)

対象疾患：C型肝炎

薬剤1：PEG IFN  $\alpha$ 2a + リバビリン      薬剤2：PEG IFN  $\alpha$ 2b + リバビリン

- **検証仮説**

副作用による中止は同程度（10%以内）である事を示したい。

- **解析結果**

薬剤	中止の有無		計	$p$ -value	$\tau$	
	あり	なし			近似法	正確法
薬剤1	314	2497	2811	< .001	1.000	1.000
薬剤2	651	4816	5467			

- **結論**

(F) (B) 標本比率の差が多少大きくても、例数を大きくすることで、同等性が示すことが出来る。

# Bayesian Hypothesis Testing で使える他の Bayesian Index

## その他に提案した指標

### □ カウントデータの優越性

Kawasaki and Miyaoka (2014)  
Journal of Applied Statistics

$$\begin{aligned}\kappa &= P(\lambda_1 < \lambda_2 \mid x_1, x_2) \\ &= 1 - \frac{1}{a_2 \text{Beta}(a_1, a_2)} \left(\frac{b_2}{b_1 + b_2}\right)^{a_2} {}_2F_1\left(a_2, 1 - a_1, 1 + a_2, \frac{b_2}{b_1 + b_2}\right)\end{aligned}$$

(但し、 $\lambda_i$  は群  $i$  のポアソンパラメータとする)

### □ 生存時間データの優越性

Kawasaki and Doi *et al.* (2016)

$$\begin{aligned}\eta_e &= P(h_{1,post} < h_{2,post} \mid \underline{T}_1, \underline{T}_2) \\ &= \frac{b_2^{a_2}}{a_2 \Gamma(a_1) \Gamma(a_2)} \left\{ a_2 b_2^{-a_2} \Gamma(a_1) \Gamma(a_2) - b_1^{-a_2} \Gamma(a_1 + a_2) \left(\frac{b_1}{b_1 + b_2}\right)^{a_2} {}_2F_1\left(a_2, 1 - a_1, 1 + a_2; \frac{b_2}{b_1 + b_2}\right) \right\}\end{aligned}$$

(但し、 $\underline{T}_i$  は群  $i$  の被験者の観察時間とする)