

第5回 DSRT
医薬品の臨床試験および製造販売後調査における
ベイズ統計学の活用について

**議題 2 : ベイズ流の統計手法と
頻度論の統計手法
(予習資料)**

背景

- 現在... 医薬品開発で利用される統計的推測手法
 - ベイズ流 (Bayes factor, 事後確率, 信用区間) : 限られた方法・状況 (用量探索試験など)
 - 頻度論 (仮説検定, 信頼区間) : 幅広く用いられる
- ベイズ統計学に基づく統計手法の特性や特徴は, 頻度論の手法に比べ, 十分理解されているとは言い難い
- 理論, シミュレーション等を通じ, 両手法の特性や特徴について議論し, 医薬品開発の文脈におけるベイズ流の統計手法の現状についての理解を深めたい

ディスカッションテーマ

- ベイズ流・頻度論の統計手法について議論
 - 二値判断：Bayes factorと仮説検定
 - 推定：パラメータの事後分布の信用区間と信頼区間
- 各手法の特徴・特性は？
- 各手法はどのような状況で使える？ベイズ流の統計手法があまり使われていない理由は？

二値判断

Bayes Factorと仮説検定

二値判断の統計手法

- 試験の結果から有効・無効, あり・なし等を判断
- さまざまな手法があるが, 本テーマでは以下を扱う
 - ベイズ流 : Bayes factor (BF)
 - ASAの声明 (2006) でも言及
 - 頻度論 : 仮説検定

Bayes factor (BF)

- 事後オッズ比を用いた仮説の評価 (Jeffreys, 1961)

$$\Omega = \frac{\Pr(H_0 \mid data)}{\Pr(H_1 \mid data)} = \frac{f(data \mid H_0) \Pr(H_0)}{f(data \mid H_1) \Pr(H_1)}$$

- Bayes Factorは周辺尤度, $f(data \mid H_k)$, の比

$$BF_{01} = \frac{f(data \mid H_0)}{f(data \mid H_1)} \left(= \Omega \frac{\Pr(H_1)}{\Pr(H_0)} \right)$$

- 多くのベイズ統計学の教科書に記載

ディスカッション (当日はシミュレーション結果等を提示した後に議論します)

- 各手法の特徴・特性は？
- なぜBFはあまり使われていないのか？なぜ頻度論の方法をよく使うのか？
- BFを利用するとしたら, どのような情報が必要か？
- BFの使用を考えた際に何が気になるか？何が障壁になるか？
- BFについて理解できない点は？
- BFは仮説検定の代替として使えそうか？どのようなとき？
- BFはPhase IIIの検証試験等で使えそうか？
- BFを使う際にはどのような点に注意が必要か？

理論的結果の補足

- BF
 - Model selection consistency (Casella et al., 2009)
 - $n \rightarrow \infty$ で確率1で真のモデルを選択
 - 例えば, H_0 が正しいときには $n \rightarrow \infty$ において H_1 が選択される確率が0に収束
 - BICの差は対数BFの近似 (Kass & Raftery, 1995)
- 仮説検定: α エラーは n によらない
- 両者はかなり異なる性質を持つ

推定

信用区間と信頼区間

区間推定の統計手法

- 試験の結果から, 特定のパラメータに関する推測を行う
- さまざまな手法があるが, 本テーマでは以下を扱う
 - ベイズ流 : パラメータの事後分布の信用区間
 - 頻度論 : 信頼区間

ディスカッション (当日はシミュレーション結果等を提示した後に議論します)

- 各手法の特徴・特性は？
- ベイズ流の手法を利用した経験はありますか？
- なぜベイズ流の手法はあまり使われていないのか？なぜ頻度論の方法をよく使うのか？
- 信用区間を利用するとしたら, どのような情報が必要か？
- 信用区間の使用を考えた際に何が気になるか？
- 信用区間について理解できない点は？
- 信用区間はPhase IIIの検証試験等で使えそうか？
- 信用区間を使う際にはどのような点に注意が必要か？

理論的結果の補足

- Bernstein–von Mises theorem (e.g., van der Vaart, 1998)
 - $n \rightarrow \infty$ の粗い近似：(不正確だが) ざっくり説明すると、
適当な条件の下で、パラメータの事後分布が平均が
MLEで分散が $n^{-1}\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta}_0)$ の正規分布に収束
- n が大きくなると、両者の結果が近づいてゆく
- 有限標本の時、両者は異なる傾向を持ちうる

参考文献

- Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on p-values: Context, process, and purpose. *The American Statistician* 2016; **70**(2): 129–133.
- Casella G, Girón FJ, Martínez ML, Moreno E. Consistency of Bayesian procedures for variable selection. *The Annals of Statistics* 2009; **37**(3): 1207–1228.
- Kass RE, Raftery AE. Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association* 1995; **90**(430): 773–795.
- Van der Vaart AW. *Asymptotic Statistics*. Cambridge University Press, 1998.