

医薬品開発の意思決定における Bayesian Posterior Probability の適用例

Random-walk Metropolis vs. No-U-Turn Sampler

日本開発センター 生物統計室

作井 将、清水 康平、舟尾 暢男

武田薬品工業株式会社

要旨



2つの薬剤効果を比較する並行群間 / クロスオーバーデザインにて Bayesian Posterior Probability の算出と意思決定への適用例を紹介するとともに、mcmc プロシジャの random-walk Metropolis と No-U-Turn Sampler の結果を比較する。

キーワード

意思決定 (Go/No-Go Decision)、Bayesian Posterior Probability、並行群間デザイン、クロスオーバーデザイン、mcmc プロシジャ、No-U-Turn Sampler (NUTS)

本日のメニュー

・ベイズ解析の復習

・ Bayesian Posterior Probability の算出例

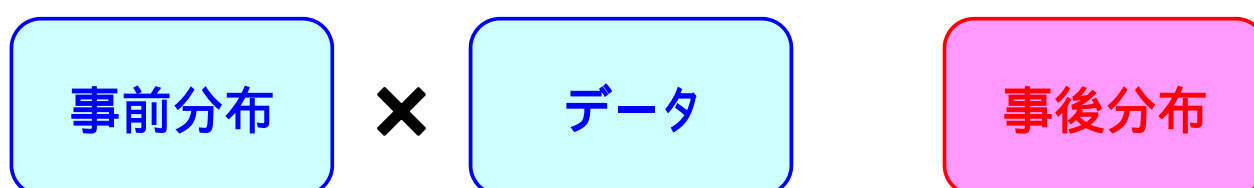
解析的/漸近的アプローチ

Markov Chain Monte Carlo (MCMC) によるアプローチ

No-U-Turn Sampler (NUTS)による算出と従来の方法との比較

2

ベイズ統計 (Bayesian Statistics)

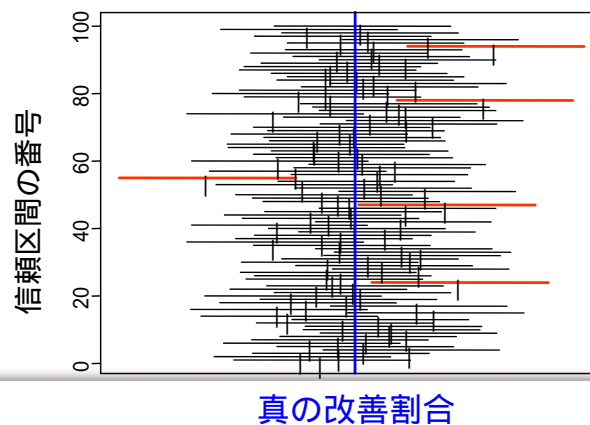


- ・ 「事前分布」を設定し、
「データ」により事前分布を更新し、
「事後分布」を計算するのがベイズ解析の目的
- ・ FDA は 2010年、医療機器の臨床試験におけるベイズ統計のガイダンスを発出
- ・ 医薬品の臨床試験におけるベイズ統計の適用例は以下：
 - － 中間解析における Futility Stop の基準
 - － 抗がん剤の第 1 相試験における CRM デザイン

3

例 ある薬剤の改善割合

- うつ病の患者さんに対して薬剤治療を行う(結果は改善あり or なし)
- 5 人の患者さんに薬剤を投与したところ 2 人の患者さんが「改善あり」
- 普通に計算すると、改善割合は 40%、95% 信頼区間は [0%, 82.9%] となるが、これ以上の考察は難しい
 - 95% 信頼区間は「同じような状況で信頼区間を求める」ことをくり返した時、100 個の信頼区間のうち 95 個は真の改善割合を含むという意味
「[0%, 82.9%] は 95% の確率で真の平均値を含む」は間違い!
 - 「信頼区間の真ん中あたりに真の改善割合がありそう」という解釈も出来ない



4

例 ある薬剤の改善割合

事前分布

×

データ

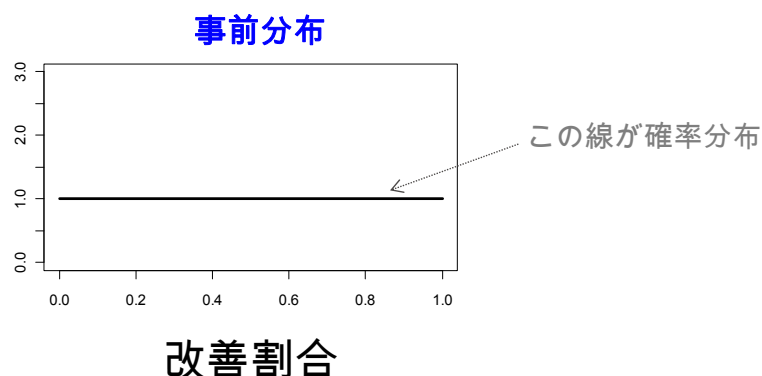
事後分布

- うつ病の患者さんに対して薬剤治療を行う(改善あり or なし)
- 事前情報では、この薬剤の改善割合がどの程度か分からないので、改善割合は無情報(0% ~ 100% の間)であるとした
- 実際に 5 人の患者さんに薬剤を投与したところ 2 人の患者さんが「改善あり」となった
- このとき、改善割合がどの程度かをベイズ解析により推測してみる

5

1 • 事前分布の設定

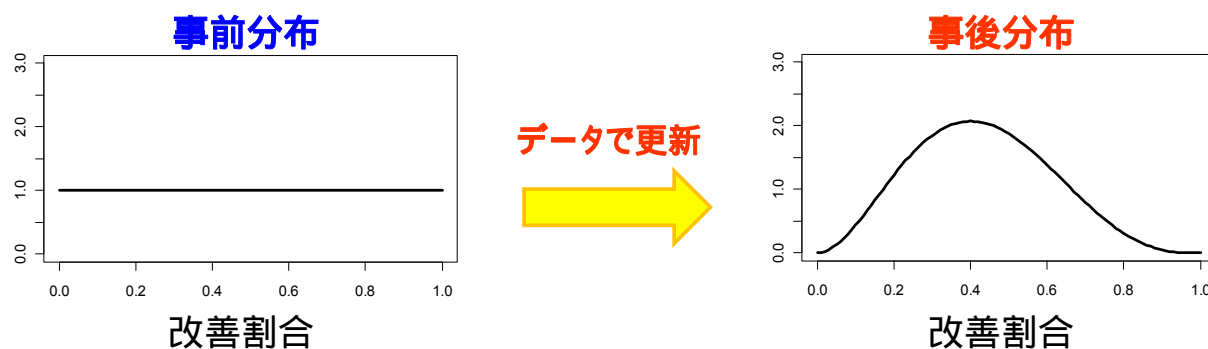
- 改善割合は 0% ~ 100% の間のどこかであるが、どの辺が妖しいかは分からないので、全て同じ確率とする
(無情報事前分布)



6

2 • データを取り、事前分布を更新する

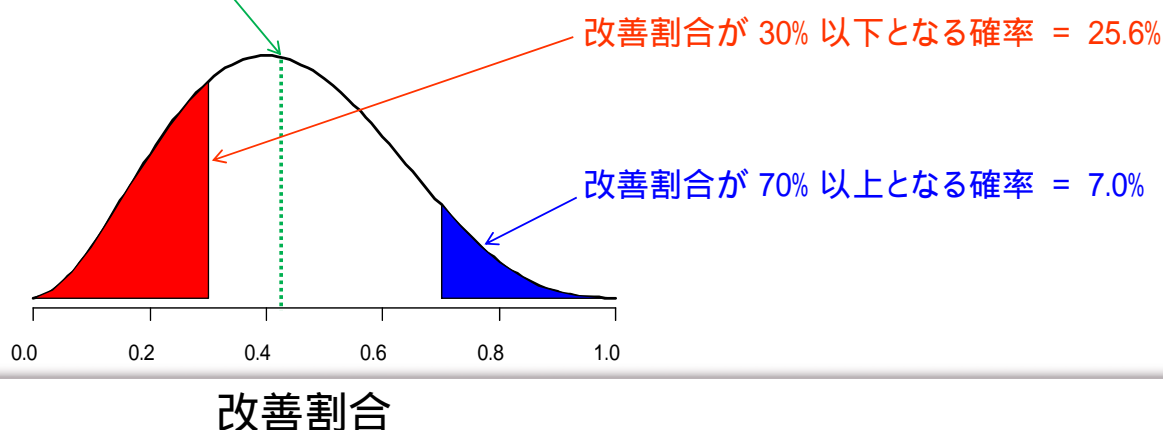
- 5 人の患者さんに薬剤を投与し、2 人の患者さんが「改善あり」
- このデータを用いて事前分布を更新する(計算方法は省略)



7

3 ・ 事後分布を使って様々な解釈を行う

- 「改善割合の事後分布」が求まると様々な計算が出来る！
 - 事後平均は 42.9% → 「改善割合は 40% 辺りである確率が高い」と解釈可！
 - 以下の様な確率 (**事後確率: Bayesian Posterior Probability**) も計算できる



8

臨床試験における Bayesian Posterior Probability の利用

- FDA (2010) では、新しいデバイスを用いることで、死亡や重篤な障害が起こる可能性がある場合、Bayesian Posterior Probability により、「イベント発生率に関する新しいデバイスと標準デバイスの差が %以下となる確率」を算出することを提示している
- Walley (2015) では、第2相 Proof-of-Concept 試験終了後に、有効性評価項目に関して「被験薬の効果がプラセボに対して
以上の差がある」確率を算出し、後期臨床試験への移行に関する意思決定 (Go/No-Go Decision) の材料とすることを提案している

9

- 本発表では、[並行群間デザインとクロスオーバーデザインにて](#) 2つの薬剤(1:被験薬、2:対照薬)を比較することを想定し、Bayesian Posterior Probability を算出する例を挙げる
- 有効性に関する応答に関して「対照薬に対する被験薬の平均値の差又は薬剤間の[効果の差が2以上](#)」となれば被験薬に関する臨床的な効果があると判定し、後期臨床試験へ移行することとする
 - 例えば治験終了時に後期臨床試験への移行に関する Go/No-Go Decision のために Bayesian Posterior Probability を算出し、本確率があらかじめ設定した閾値(例えば60%、70%、80%)を上回った場合は後期臨床試験へ移行するものとする

本日のメニュー

- ベイズ解析の復習
- Bayesian Posterior Probability の算出例

解析的/漸近的アプローチ

Markov Chain Monte Carlo (MCMC) によるアプローチ

No-U-Turn Sampler (NUTS)による算出と従来の方法との比較

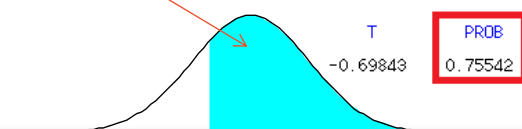
- 被験薬 (1) と対照薬 (2) の有効性に関する効果を比較する
- 被験薬 $X_{1i} \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$ 、対照薬 $X_{2j} \sim N(\mu_2, \sigma_2^2)$, $i = 1, \dots, n_1$, $j = 1, \dots, n_2$ 、薬剤の平均値の差 $\delta = \mu_1 - \mu_2$ に興味がある
- 事前分布として無情報事前分布 $\sigma^{-(n_1+n_2+2)}$ を設定すると、 δ の事後分布は Shifted & Scaled t 分布に従う
(詳細は繁桝 (1985) を参照)

$$- T = \frac{\delta - (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{(n_1^{-1} + n_2^{-1})(s_1^2 + s_2^2)/\nu}} \text{ は自由度 } \nu = n_1 + n_2 - 2 \text{ の } t \text{ 分布に従う}$$

$$- \bar{x}_{k\cdot} = n_k^{-1} \sum_{i=1}^{n_k} x_{ki}, s_k^2 = \sum_{i=1}^{n_k} (x_{ki} - \bar{x}_{k\cdot})^2, k = 1, 2$$

- 各薬剤の例数は 20、平均値はそれぞれ 3 と 0、標準偏差はそれぞれ 4 と 5、「平均値の差が 2 以上となる確率」を算出すると、Bayesian Posterior Probability は 75.54% となる。

```
%macro PROB1(_DELTA=2, _N1=20, _N2=20, _MU1=3, _MU2=0, _SD1=4, _SD2=5, _LOWER="Y") ;
data PROB1 ;
  T=(&_DELTA.-(&_MU1.-&_MU2.))/
    sqrt( (1/&_N1.+1/&_N2.)*((&_N1.-1)*&_SD1.**2+(&_N2.-1)*&_SD2.**2)/(&_N1.+&_N2.-2) ) ;
  if (&_LOWER="Y") then PROB= cdf("t", T, &_N1.+&_N2.-2) ;
  else
    PROB=1-cdf("t", T, &_N1.+&_N2.-2) ;
run ;
proc print noobs ; run ;
%mend ;
%PROB1( LOWER="N");
```



クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン) 薬剤効果の差の事後分布



- 有効性に関して薬剤効果を比較する

$$Y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + \lambda_{d[i,j-1]} + s_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

– μ : 切片項

– π_j : 時期 j の効果 ($j = 1, 2$)

– $\tau_{d[i,j]}$: 順序 i 、時期 j の薬剤効果 ($i = 1, 2$; 薬剤 $d[i, j] = 1, 2$)

– $\lambda_{d[i,j-1]}$: 薬剤 $d[i, j-1]$ の持ち越し効果 ($d[i, 0] = 0$ とする)

– s_{ik} : 順序 i の被験者 k の効果 ($i = 1, 2$; $k = 1, \dots, n_i$)

平均 0、分散 σ_s^2 の確率変数とする

– ε_{ijk} : 誤差項 (平均 0、分散 σ^2)

• SSE: Within-subjects residual SS

• SSP: Between-subjects residual SS

| | 時期 1 | 時期 2 |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| 順序 1 (n_1) | $\bar{y}_{11\cdot}$ | $\bar{y}_{12\cdot}$ |
| 順序 2 (n_2) | $\bar{y}_{21\cdot}$ | $\bar{y}_{22\cdot}$ |

14

クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン) 薬剤効果の差の事後分布



- $T|y$ の分布に興味があるが、この計算は結構大変なので、Grieve (1994) の漸近式を用いる

$$T = \tau_1 = -\tau_2 \rightarrow \tau_1 - \tau_2 = 2T \text{ とおくと, } \hat{T} = (\bar{y}_{11\cdot} - \bar{y}_{12\cdot} - \bar{y}_{21\cdot} + \bar{y}_{22\cdot})/4$$

$$R = \lambda_1 = -\lambda_2 \rightarrow \lambda_1 - \lambda_2 = 2R \text{ とおくと, } \hat{R} = (\bar{y}_{11\cdot} + \bar{y}_{12\cdot} - \bar{y}_{21\cdot} - \bar{y}_{22\cdot})/2$$

- T と R の無情報同時事前分布を $(\sigma^2(2\sigma_s^2 + \sigma^2))^{-1}$ の定数倍とし、

$$m = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} \text{ とおくと、各事後分布は以下の分布に従う}$$

$$1. R|y : \frac{R - \hat{R}}{\sqrt{mSSP / 2(n_1 + n_2 - 2)}} \text{ は自由度 } n_1 + n_2 - 2 \text{ の } t \text{ 分布に従う}$$

$$2. T|R, y : \frac{T - \hat{T} - R/2}{\sqrt{mSSE / 8(n_1 + n_2 - 2)}} \text{ は自由度 } n_1 + n_2 - 2 \text{ の } t \text{ 分布に従う}$$

$$3. T|y : \frac{T - \hat{T} - \hat{R}/2}{\sqrt{mb_0 / 8b_1}} \text{ は自由度 } b_1 \text{ の } t \text{ 分布に従う}$$

$$- b_1 = \frac{(SSE + SSP)^2 (n_1 + n_2 - 6)}{SSE^2 + SSP^2} + 4, \quad b_0 = \frac{(b_1 - 2)(SSE + SSP)}{n_1 + n_2 - 4}$$

15

- 各順序の例数は 20、
各順序・各時期の平均値は右図、
SSE と SSP は 250 と 480、

| | 時期 1 | 時期 2 |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| 薬剤1→薬剤2 ($n_1=20$) | $\bar{y}_{11} = 6$ | $\bar{y}_{12} = 3$ |
| 薬剤2→薬剤1 ($n_2=20$) | $\bar{y}_{21} = 2$ | $\bar{y}_{22} = 5$ |

「薬剤の平均値の差が 2 以上となる確率」を算出すると、

Bayesian Posterior Probability は 50% となる。

`%PROB2(_LOWER="N");`

| M | R | T | T1 | T2 | B1 | B0 | T3 | PROB1 | PROB2 | PROB3 |
|-----|---|-----|---------|----|---------|---------|----|---------|-------|-------|
| 0.1 | 1 | 1.5 | 1.25831 | 0 | 65.8593 | 1294.93 | 0 | 0.10798 | 0.5 | 0.5 |

```
%macro PROB2(_DELTA=2, _N1=20, _N2=20, _Y11=6, _Y12=3, _Y21=2, _Y22=5,
_SSE=250, _SSP=480, _LOWER="Y");
data PROB2;
M =(&_N1.+&_N2.)/(&_N1.*&_N2.);
R =(&_Y11.+&_Y12.-&_Y21.-&_Y22.)/2;
T =(&_Y11.-&_Y12.-&_Y21.+&_Y22.)/4;
T1=(&_DELTA.-R)/sqrt((M*&_SSP.)/(2*(&_N1.+&_N2.-2)));
T2=(&_DELTA.-T-R/2)/sqrt((M*&_SSE.)/(8*(&_N1.+&_N2.-2)));
B1=(&_N1.+&_N2.-6)*(&_SSE.+&_SSP.)*2/(&_SSE.**2+&_SSP.**2)+4;
B0=(B1-2)*(&_SSE.+&_SSP.)/(&_N1.+&_N2.-4);
T3=(&_DELTA.-T-R/2)/sqrt((M*B0)/(8*B1));
if (&_LOWER.="Y") then do;
PROB1=cdf("t", T1, &_N1.+&_N2.-2);
PROB2=cdf("t", T2, &_N1.+&_N2.-2);
PROB3=cdf("t", T3, B1);
end;
else do;
PROB1=1-cdf("t", T1, &_N1.+&_N2.-2);
PROB2=1-cdf("t", T2, &_N1.+&_N2.-2);
PROB3=1-cdf("t", T3, B1);
end;
run;
proc print noobs; run;
%mend;
%PROB2(_LOWER="N");
```

本日のメニュー

- ベイズ解析の復習

- **Bayesian Posterior Probability の算出例**

解析的/漸近的アプローチ

Markov Chain Monte Carlo (MCMC) によるアプローチ

No-U-Turn Sampler (NUTS)による算出と従来の方法との比較

18

mcmc プロシジャによる Bayesian Posterior Probability の算出

- 並行群間デザインとクロスオーバーデザインにおいて Bayesian Posterior Probability を算出する例を挙げたが、これらのデザインを複雑にすると、解析的/漸近的事後分布を求めることが困難となる
 - 並行群間デザインの場合は、共変量の追加や経時データへの拡張
 - クロスオーバーデザインの場合は、高次のデザインへの拡張
 - ちなみに、クロスオーバーデザインにて Grieve (1994) の漸近式を用いた場合、 $T|R, y$ と $T|y$ の分布の選択が難しい
- そこで、先程と同様の設定で、今度は mcmc プロシジャによる Bayesian Posterior Probability の算出を試みる
 - 解析対象のモデルや仮定の変更に対して柔軟に対応が可能となる
 - なお、クロスオーバーデザインにおける mcmc プロシジャのモデルには持ち越し効果の代わりに順序効果を指定した

19

[mcmc] 並行群間デザイン



平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)

```
data MYDATA ;
  do GROUP=1 to 2 ;
    do ID=1 to 20 ;
      Y=3*(2-GROUP)+(3+GROUP)*normal(7777) ; output ;
    end ;
  end ;
run ;

proc glm data=MYDATA ;
  class GROUP ;
  model Y = GROUP / solution ss3 ;
  lsmeans GROUP / cl pdiff ;
run ;
quit ;
```

GLM プロシジャ
最小 2 乗平均

| GROUP | Y の最小 2 乗平均 | 95% 信頼限界 | |
|-------|-------------|-----------|----------|
| 1 | 2.725909 | 0.677707 | 4.774111 |
| 2 | -0.219506 | -2.267708 | 1.828696 |

効果 GROUP に対する最小 2 乗平均

| i | j | 平均の差 | LSMean(i)-LSMean(j) の 95% 信頼限界 | |
|---|---|----------|--------------------------------|----------|
| 1 | 2 | 2.945414 | 0.048819 | 5.842010 |

20

[mcmc] 並行群間デザイン



平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)

```
proc mcmc data=MYDATA outpost=OUT seed=777 nmc=10000 monitor=( _parms_ DIFF)
  statistics(alpha=0.05) ;
  parm mu1 0 mu2 0 ;
  parm sig2 1 ;
  prior mu: ~ general(0) ;
  prior sig2 ~ general(-log(sig2), lower=0) ;
  diff = mu1 - mu2 ;
  if (GROUP=1) then mu = mu1 ;
  else mu = mu2 ;
  model Y ~ normal(mu, var=sig2) ;
run ;

proc format ;
  value diff_f low < 2 = "Diff < 2"
                2 <= high = "Diff >= 2" ;
run ;

proc freq data=OUT ;
  tables diff / nocum ;
  format diff diff_f. ;
run ;
```

21

[mcmc] 並行群間デザイン



平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)

- 「平均値の差が 2 以上となる確率」は **75.95%** と算出されたが、**サンプリングの効率があまり良くない**上に自己相関が残っている

FREQ プロシジャ

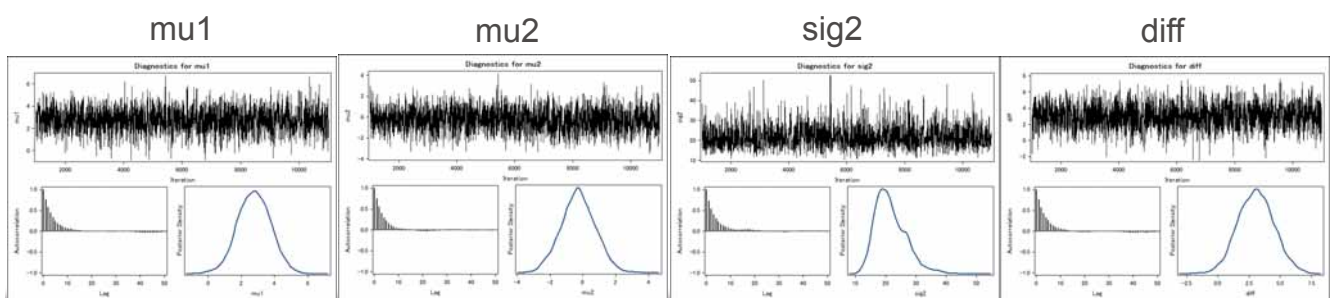
| diff | 度数 | パーセント |
|-----------|------|-------|
| Diff < 2 | 2405 | 24.05 |
| Diff >= 2 | 7595 | 75.95 |

Posterior Summaries and Intervals

| Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval |
|-----------|-------|---------|--------------------|------------------|
| mu1 | 10000 | 2.7678 | 0.9947 | 0.8838 4.7515 |
| mu2 | 10000 | -0.2749 | 1.0316 | -2.3385 1.7203 |
| sig2 | 10000 | 21.6602 | 5.1779 | 12.6395 31.5817 |
| diff | 10000 | 3.0428 | 1.4397 | 0.4024 6.0471 |

Effective Sample Sizes

| Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
|-----------|--------|----------------------|------------|
| mu1 | 1361.9 | 7.3427 | 0.1362 |
| mu2 | 1529.0 | 6.5402 | 0.1529 |
| sig2 | 1323.4 | 7.5563 | 0.1323 |
| diff | 1417.9 | 7.0528 | 0.1418 |



22

[mcmc] 並行群間デザイン

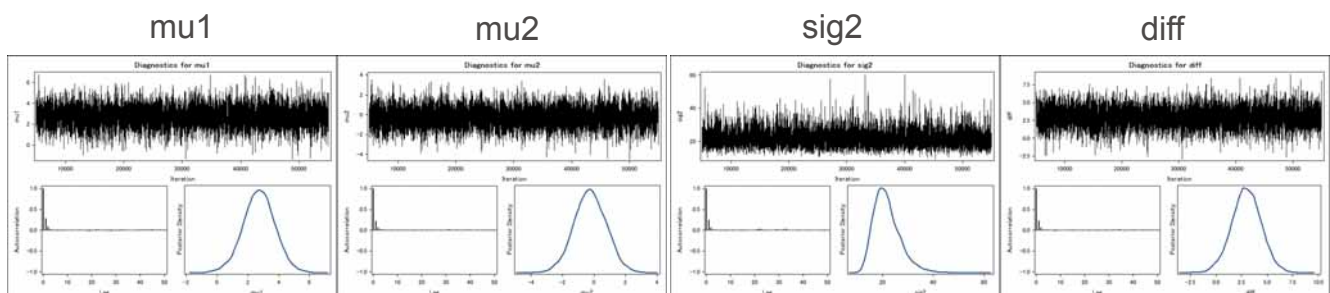


平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)

- Burn-in、thinning、サンプリング数を 5 倍 (nbi=5000、thin=5、nmc=50000) にすると**効率はある程度上がる**が、計算時間が増える

Effective Sample Sizes

| Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
|-----------|--------|----------------------|------------|
| mu1 | 5572.2 | 1.7946 | 0.5572 |
| mu2 | 6005.7 | 1.6651 | 0.6006 |
| sig2 | 5909.9 | 1.6921 | 0.5910 |
| diff | 6085.1 | 1.6434 | 0.6085 |



23

[mcmc] クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン) 薬剤効果の差の事後分布



```
data MYDATA ;
  GROUP=1 ;
  do ID=1 to 20 ;
    PERIOD=1; TREAT=1; Y=6+3*normal(7777) ; output ;
    PERIOD=2; TREAT=2; Y=3+3*normal(7777) ; output ;
  end ;
  GROUP=2 ;
  do ID=21 to 40 ;
    PERIOD=1; TREAT=2; Y=2+3*normal(7777) ; output ;
    PERIOD=2; TREAT=1; Y=5+3*normal(7777) ; output ;
  end ;
run ;

proc glm data=MYDATA ;
  class ID GROUP PERIOD TREAT ;
  model Y = GROUP ID(GROUP) PERIOD TREAT / solution ss3 ;
  test h=GROUP e=ID(GROUP) ;
  lsmeans TREAT / cl pdiff ;
run ;
quit ;
```

効果 TREAT に対する最小 2 乗平均

| i | j | 平均の差 | LSMean(i)-LSMean(j) の 95 % 信頼限界 | |
|---|---|----------|------------------------------------|----------|
| | | | | |
| 1 | 2 | 2.834587 | 1.657083 | 4.012091 |

24

[mcmc] クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン) 薬剤効果の差の事後分布



```
proc mcmc data=MYDATA outpost=OUT seed=777 nbi=5000 thin=5 nmc=50000
  statistics(alpha=0.05) ;
  parms residual 1 sig2 1 ;
  prior residual ~ igamma(0.001, scale=0.001) ;
  prior sig2 ~ igamma(0.001, scale=0.001) ;
  random seq ~ normal(0, var=1000) subject=GROUP monitor=(seq)
    zero=last ;
  random tau ~ normal(0, var=1000) subject=TREAT monitor=(tau)
    zero=last ;
  random pi ~ normal(0, var=1000) subject=PERIOD monitor=(pi) ;
  random s ~ normal(0, var=sig2) subject=ID ;

  model y ~ normal(seq + tau + pi + s, var=residual) ;
run ;

proc format ;
  value diff_f low -< 2 = "Diff < 2"
    2 <- high="Diff >= 2" ;
run ;

proc freq data=OUT ;
  tables tau_1 / nocum ;
  format tau_1 diff_f. ;
run ;
```

25

[mcmc] クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン) 薬剤効果の差の事後分布



- 「平均値の差が 2 以上となる確率」は **91.16%** と算出されたが、
サンプリングの効率があまり良くない上に
自己相関が残っている

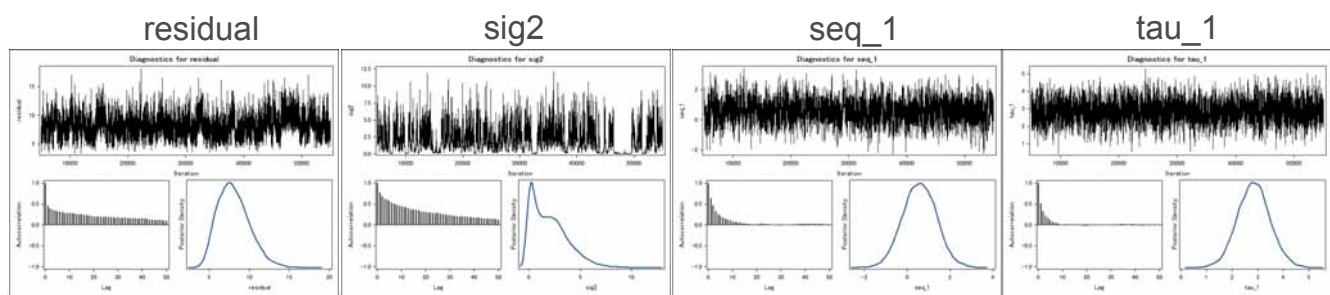
| tau_1 | 度数 | パーセント |
|-----------|------|-------|
| Diff < 2 | 884 | 8.84 |
| Diff >= 2 | 9116 | 91.16 |

Posterior Summaries and Intervals

| Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval |
|-----------|-------|--------|--------------------|------------------|
| residual | 10000 | 8.0493 | 1.9739 | 4.5591 11.9088 |
| sig2 | 10000 | 2.0399 | 1.7767 | 0.00362 5.3782 |
| seq_1 | 10000 | 0.5742 | 0.7792 | -0.9330 2.0854 |
| tau_1 | 10000 | 2.8447 | 0.6341 | 1.6619 4.1611 |
| pi_1 | 10000 | 2.0109 | 0.7208 | 0.5419 3.9974 |
| pi_2 | 10000 | 2.6627 | 0.7194 | 1.1777 3.9717 |

Effective Sample Sizes

| Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
|-----------|--------|----------------------|------------|
| residual | 245.0 | 40.8182 | 0.0245 |
| sig2 | 153.8 | 65.0969 | 0.0154 |
| seq_1 | 1470.4 | 6.8010 | 0.1470 |
| tau_1 | 2486.9 | 4.0210 | 0.2487 |
| pi_1 | 1430.4 | 6.9912 | 0.1430 |
| pi_2 | 1482.3 | 6.7462 | 0.1482 |



26



本日のメニュー

- ベイズ解析の復習

- Bayesian Posterior Probability の算出例

解析的/漸近的アプローチ

Markov Chain Monte Carlo (MCMC) によるアプローチ

No-U-Turn Sampler (NUTS)による算出と従来の方法との比較

27

- Hamiltonian Monte Carlo Method (HMC) は、解析力学等で用いられる Hamiltonian を利用し、Leap-frog Method と呼ばれる手法で乱数を生成する (アルゴリズムの詳細は豊田 (2015) が詳しい)
- HMC は従来の手法と比較して収束が速く、乱数間の相関が低い
ため、通常の MCMC 法 (例えば random-walk Metropolis) よりも
サンプリング数が数十分の一で済む場合があると言われている
- No-U-Turn Sampler (NUTS) は HMC の変法で、HMC の計算で
必要となる各パラメータを自動で調整しつつサンプリングを行うため、
より実践的な手法である
 - mcmc プロシジャの他、Stan という確率的プログラミング言語で実装されている
- 本発表では、先程紹介した mcmc プロシジャを NUTS で再実行し、
効率等の観点から通常の MCMC 法と比較する

28

[mcmc] 並行群間デザイン

平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)



| パラメータ | | Posterior Summaries and Intervals | | | | |
|---|-----------|-----------------------------------|---------|--------------------|------------------|---------|
| | Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval | |
| alg=normal (デフォルト) nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | mu1 | 10000 | 2.7263 | 1.0324 | 0.7039 | 4.8101 |
| | mu2 | 10000 | -0.2373 | 1.0241 | -2.3522 | 1.6881 |
| | sig2 | 10000 | 21.7136 | 5.2970 | 12.9774 | 32.6929 |
| | diff | 10000 | 2.9636 | 1.4399 | 0.0918 | 5.7872 |
| | | | | | | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | mu1 | 10000 | 2.7142 | 1.0440 | 0.7138 | 4.8019 |
| | mu2 | 10000 | -0.2074 | 1.0590 | -2.2917 | 1.7970 |
| | sig2 | 10000 | 21.6331 | 5.3229 | 12.2837 | 31.9301 |
| | diff | 10000 | 2.9215 | 1.4892 | -0.0224 | 5.8308 |
| | | | | | | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=5000 | mu1 | 1000 | 2.7291 | 1.0202 | 0.9364 | 5.0202 |
| | mu2 | 1000 | -0.2457 | 1.0474 | -2.3428 | 1.7765 |
| | sig2 | 1000 | 21.7164 | 5.4621 | 12.4431 | 32.1279 |
| | diff | 1000 | 2.9748 | 1.4814 | 0.1426 | 6.0151 |
| | | | | | | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=500 | mu1 | 100 | 2.6088 | 1.0192 | 0.4052 | 4.4017 |
| | mu2 | 100 | -0.2433 | 0.9066 | -1.7168 | 1.4576 |
| | sig2 | 100 | 22.3600 | 5.5752 | 13.8750 | 34.6725 |
| | diff | 100 | 2.8521 | 1.3400 | -0.1079 | 5.2955 |
| | | | | | | |

29

[mcmc] 並行群間デザイン

平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)



| パラメータ | | 効率 (Effective Sample Size) | | |
|---|-----------|------------------------------|----------------------|------------|
| alg=normal (デフォルト) nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
| | mu1 | 5572.2 | 1.7946 | 0.5572 |
| | mu2 | 6005.7 | 1.6651 | 0.6006 |
| | sig2 | 5909.9 | 1.6921 | 0.5910 |
| | diff | 6085.1 | 1.6434 | 0.6085 |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
| | mu1 | 9641.5 | 1.0372 | 0.9642 |
| | mu2 | 10000.0 | 1.0000 | 1.0000 |
| | sig2 | 5277.5 | 1.8948 | 0.5278 |
| | diff | 10000.0 | 1.0000 | 1.0000 |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=5000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
| | mu1 | 936.5 | 1.0678 | 0.9365 |
| | mu2 | 1066.6 | 0.9375 | 1.0666 |
| | sig2 | 379.9 | 2.6320 | 0.3799 |
| | diff | 1000.0 | 1.0000 | 1.0000 |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=500 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time | Efficiency |
| | mu1 | 91.9 | 1.0881 | 0.9191 |
| | mu2 | 78.0 | 1.2818 | 0.7801 |
| | sig2 | 33.5 | 2.9817 | 0.3354 |
| | diff | 107.0 | 0.9349 | 1.0696 |

30

[mcmc] 並行群間デザイン

平均値の差の事後分布 ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ だが σ^2 は未知)



| パラメータ | | Geweke's Convergence Diagnostic | | |
|---|-----------|---------------------------------|---------|--|
| alg=normal (デフォルト) nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | Parameter | z | Pr > z | |
| | mu1 | 0.7724 | 0.4399 | |
| | mu2 | -1.5570 | 0.1195 | |
| | sig2 | 1.7239 | 0.0847 | |
| | diff | 1.7669 | 0.0772 | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=50000 | Parameter | z | Pr > z | |
| | mu1 | 0.6110 | 0.5412 | |
| | mu2 | -0.7086 | 0.4786 | |
| | sig2 | 0.2948 | 0.7682 | |
| | diff | 0.9859 | 0.3242 | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=5000 | Parameter | z | Pr > z | |
| | mu1 | -1.0353 | 0.3005 | |
| | mu2 | -0.2225 | 0.8239 | |
| | sig2 | 0.8094 | 0.4183 | |
| | diff | -0.5526 | 0.5805 | |
| alg=nuts nbi=5000 thin=5 nmc=500 | Parameter | z | Pr > z | |
| | mu1 | 0.4566 | 0.6479 | |
| | mu2 | 1.2622 | 0.2069 | |
| | sig2 | -0.7638 | 0.4450 | |
| | diff | -0.0709 | 0.9435 | |

31

[mcmc] クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン)
薬剤効果の差の事後分布



| パラメータ | Posterior Summaries and Intervals | | | | |
|---|-----------------------------------|-------|--------|--------------------|------------------|
| alg= normal (デフォルト) nbi=10000 thin=10 nmc= 100000 | Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval |
| | residual | 10000 | 8.0683 | 1.9779 | 4.5044 11.9148 |
| | sig2 | 10000 | 2.0432 | 1.8148 | 0.00182 5.4304 |
| | seq 1 | 10000 | 0.5564 | 0.7843 | -0.9888 2.0990 |
| | tau 1 | 10000 | 2.8352 | 0.6388 | 1.6269 4.1390 |
| | pi 1 | 10000 | 2.0284 | 0.7149 | 0.5868 3.4007 |
| | pi 2 | 10000 | 2.6823 | 0.7229 | 1.2121 4.0507 |
| alg= nuts nbi=10000 thin=10 nmc= 100000 | Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval |
| | residual | 10000 | 7.9362 | 1.9161 | 4.4868 11.6854 |
| | sig2 | 10000 | 2.1671 | 1.7581 | 0.0305 5.4274 |
| | seq 1 | 10000 | 0.5342 | 0.7850 | -0.9584 2.1152 |
| | tau 1 | 10000 | 2.8416 | 0.6290 | 1.5967 4.0575 |
| | pi 1 | 10000 | 2.0477 | 0.7023 | 0.6432 3.3944 |
| | pi 2 | 10000 | 2.7046 | 0.7082 | 1.3497 4.1421 |
| alg= nuts nbi=10000 thin=10 nmc= 10000 | Parameter | N | Mean | Standard Deviation | 95% HPD Interval |
| | residual | 1000 | 7.7681 | 1.8430 | 4.4485 11.1698 |
| | sig2 | 1000 | 2.3257 | 1.7355 | 0.0405 5.4617 |
| | seq 1 | 1000 | 0.5792 | 0.8020 | -0.8966 2.2719 |
| | tau 1 | 1000 | 2.8499 | 0.6397 | 1.5788 4.0941 |
| | pi 1 | 1000 | 2.0556 | 0.7144 | 0.5593 3.3252 |
| | pi 2 | 1000 | 2.7097 | 0.7136 | 1.3508 4.1274 |

32

[mcmc] クロスオーバーデザイン (AB/BA デザイン)
薬剤効果の差の事後分布



| パラメータ | 効率 (Effective Sample Size) | | |
|---|------------------------------|--------|---------------------------------|
| alg= normal (デフォルト) nbi=10000 thin=10 nmc= 100000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time Efficiency |
| | residual | 395.1 | 25.3128 0.0395 |
| | sig2 | 271.7 | 36.8032 0.0272 |
| | seq 1 | 2772.2 | 3.6073 0.2772 |
| | tau 1 | 4808.7 | 2.0796 0.4809 |
| | pi 1 | 2699.1 | 3.7132 0.2699 |
| | pi 2 | 2844.0 | 3.5162 0.2844 |
| alg= nuts nbi=10000 thin=10 nmc= 100000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time Efficiency |
| | residual | 1169.3 | 8.5525 0.1169 |
| | sig2 | 700.3 | 14.2789 0.0700 |
| | seq 1 | 9401.5 | 1.0637 0.9402 |
| | tau 1 | 8551.2 | 1.1694 0.8551 |
| | pi 1 | 9519.5 | 1.0505 0.9520 |
| | pi 2 | 9452.7 | 1.0579 0.9453 |
| alg= nuts nbi=10000 thin=10 nmc= 10000 | Parameter | ESS | Autocorrelation Time Efficiency |
| | residual | 160.1 | 6.2452 0.1601 |
| | sig2 | 82.4 | 12.1287 0.0824 |
| | seq 1 | 859.6 | 1.1634 0.8596 |
| | tau 1 | 704.1 | 1.4203 0.7041 |
| | pi 1 | 577.8 | 1.7307 0.5778 |
| | pi 2 | 659.0 | 1.5175 0.6590 |

33

| パラメータ | Geweke's Convergence Diagnostic | | |
|----------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| | Parameter | z | Pr > z |
| alg= normal (デフォルト) | residual | -0.6721 | 0.5015 |
| nbi=10000 thin=10 | sig2 | -0.0806 | 0.9358 |
| nmc= 100000 | seq 1 | 1.5806 | 0.1140 |
| | tau 1 | -0.1310 | 0.8957 |
| | pi 1 | -1.4010 | 0.1612 |
| | pi 2 | -1.2311 | 0.2183 |
| | Parameter | z | Pr > z |
| alg= nuts | residual | -0.7958 | 0.4261 |
| nbi=10000 thin=10 | sig2 | 0.5213 | 0.6021 |
| nmc= 100000 | seq 1 | 1.3532 | 0.1760 |
| | tau 1 | 0.2820 | 0.7779 |
| | pi 1 | 0.6765 | 0.4987 |
| | pi 2 | 0.0095 | 0.9924 |
| | Parameter | z | Pr > z |
| alg= nuts | residual | -0.3277 | 0.7431 |
| nbi=10000 thin=10 | sig2 | 0.9485 | 0.3429 |
| nmc= 10000 | seq 1 | 0.1327 | 0.8944 |
| | tau 1 | -0.4700 | 0.6384 |
| | pi 1 | 0.6774 | 0.4981 |
| | pi 2 | 0.1971 | 0.8437 |

まとめ

- 臨床試験終了後に Bayesian Posterior Probability を算出することで、Go/No-Go Decision に繋がる材料が得られる。
- 並行群間デザインとクロスオーバーデザインの両方の場合において Bayesian Posterior Probability を計算することが出来、mcmc プロシジャを適用して MCMC による解析が可能となり、解析対象となるモデルや仮定の変更に対して柔軟に対応可能となる。
- 解析するモデルによっては乱数列の収束やサンプリング効率が良くない場合があり、特に random ステートメントを含むモデルを定義した場合は、乱数列の収束やサンプリング効率が一般的に落ちる。このような場合は NUTS によるサンプリングにより、乱数列の収束状況や効率を[ある程度](#)改善することが出来る場合があることを示した。

本日のメニュー

- ベイズ解析の復習
- Bayesian Posterior Probability の算出例
 - 解析的/漸近的アプローチ
 - Markov Chain Monte Carlo (MCMC) によるアプローチ
 - No-U-Turn Sampler (NUTS)による算出と従来の方法との比較

36

参考文献

- FDA (2010) "Guidance for the use of bayesian statistics in medical device clinical trials."
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ucm071072.htm>
- Grieve AP (1994) "Bayesian analyses of two-treatment crossover studies," Statistical Methods in Medical Research; 3, 407-429.
- Jones B, Kenward MG (2014) "Design and Analysis of Cross-Over Trials, Third Edition," Chapman & Hall/CRC.
- SAS Institute Inc. (2015) "SAS/STAT(R) 14.1 User's Guide."
- Walley RJ. et. al. (2015) "Advantages of a wholly Bayesian approach to assessing efficacy in early drug development: a case study," Pharmaceutical Statistics, 14: 205-215.
- 繁桵 算男 (1985) "ベイズ統計入門" 東京大学出版会
- 豊田 秀樹 (2015) "基礎からのベイズ統計学" 朝倉書店
- 松浦 健太郎 他 (2016) "Stan と R でベイズ統計モデリング" 共立出版

37



例 ある薬剤の改善割合

- うつ病の患者さんに対して薬剤治療を行う(結果は改善あり or なし)
- 事前情報では、この薬剤の改善割合がどの程度か分からなかったので、改善割合 θ は無情報(0% ~ 100%の間)であるとした
- 実際に5人の患者さんに薬剤を投与したところ2人の患者さんが「改善あり」となった
- このとき、改善割合 θ がどの程度かをベイズ解析により推測してみる
- 場面設定は以下の通り
 - θ : 改善割合(0 ~ 1), パラメータ
 - $p(\theta)$: θ の事前分布をベータ分布 $\text{beta}(1,1)$: $p(\theta) = 1$ (0 $\leq \theta \leq 1$)とする
(このような事前分布を無情報事前分布とよぶ)
 - y : データ($n = 5$ 人中、「改善あり」となった患者さんの人数)
 - $p(y|\theta)$: θ に関する尤度は二項分布 ${}_5C_2 \times \theta^2 \times (1 - \theta)^3$ に従うが,
 θ に無関係の部分を省き, $p(y|\theta) = \theta^2 \times (1 - \theta)^3$ とおく

- ベイズの定理の式より

$$p(\theta|y) = p(y|\theta) \times p(\theta) = \theta^2 \times (1 - \theta)^3$$

- となるので、事後分布 $p(\theta|y)$ は $\theta^2 \times (1 - \theta)^3$ に比例した式になるが、このままでは全確率が 1 にならないので確率分布にならない
- ところで、ベータ関数 $B(a,b)$:

$$B(a, b) = \int_0^1 \theta^{a-1} (1 - \theta)^{b-1} d\theta$$

- なるものを持ち出すと、先ほどの $\theta^2 \times (1 - \theta)^3$ をベータ関数 $B(2+1, 3+1)$ で割り算したものは以下のベータ分布 $\text{beta}(3,4)$ となる

$$\text{beta}(3,4) = \frac{\theta^2 (1 - \theta)^3}{B(2+1, 3+1)}$$

- ベータ分布 $\text{beta}(3,4)$ の全確率は

$$\int_0^1 \frac{\theta^2 (1 - \theta)^3}{B(2+1, 3+1)} d\theta = 1$$

となるので、最終的に事後分布 $p(\theta|y)$ はベータ分布 $\text{beta}(3,4)$ となる

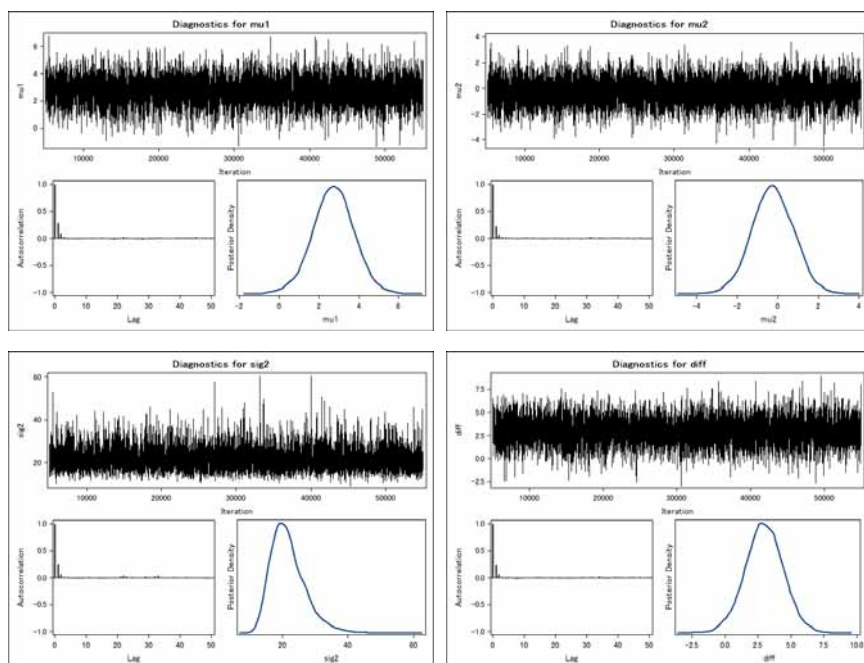
- ベータ分布 $\text{beta}(a,b)$ の平均と分散は以下である

$$\text{事後平均} = \frac{a}{a+b}, \quad \text{事後分散} = \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)}$$

- よって、事後分布 $p(\theta|y)$ の事後平均と事後分散はそれぞれ以下となる

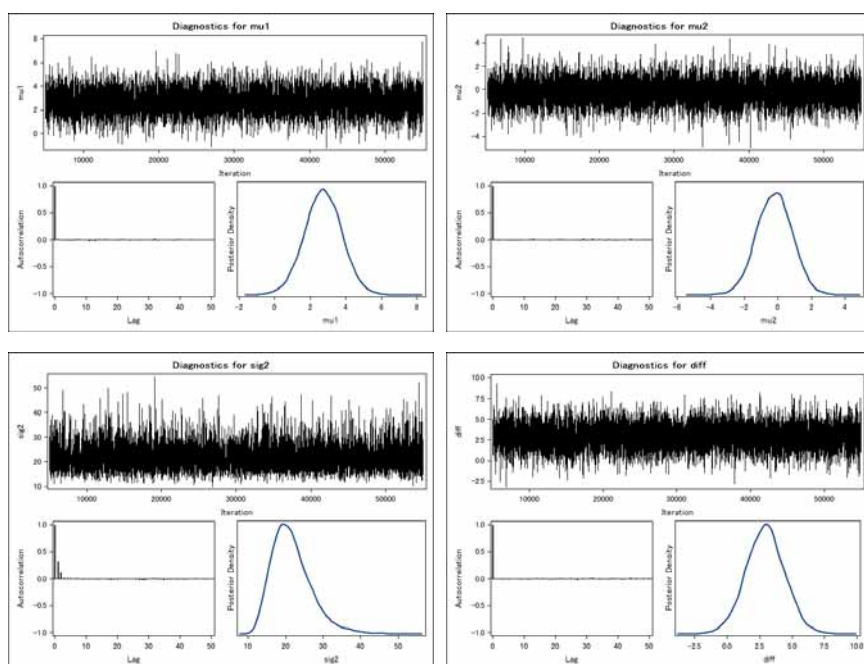
$$\text{事後平均} = \frac{3}{3+4} = 0.4286, \quad \text{事後分散} = \frac{3 \times 4}{(3+4)^2(3+4+1)} = 0.0306$$

[mcmc] 並行群間デザイン・診断プロット
 alg=**normal** (デフォルト), nbi=5000, thin=5, nmc=**50000**



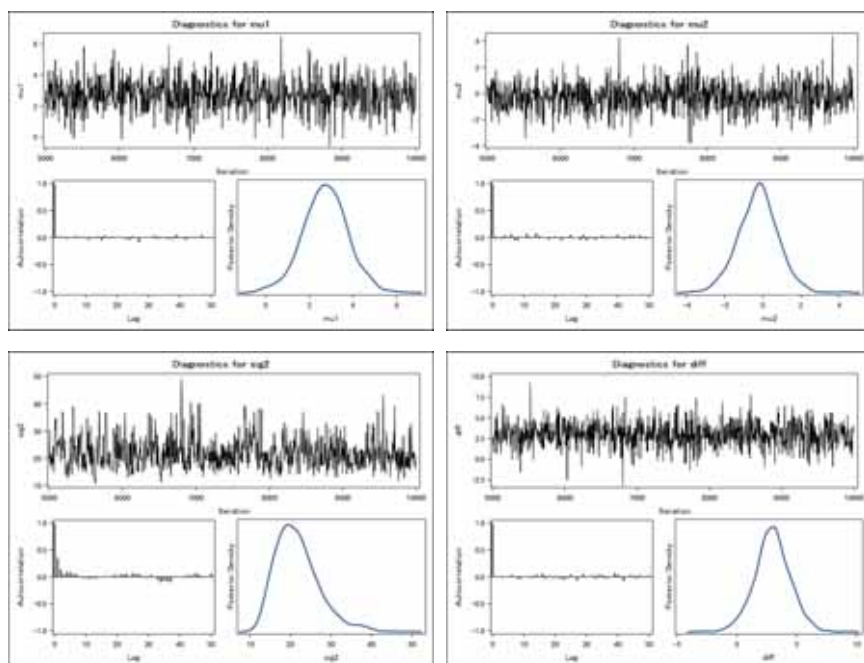
42

[mcmc] 並行群間デザイン・診断プロット
 alg=**nuts**, nbi=5000, thin=5, nmc=**50000**



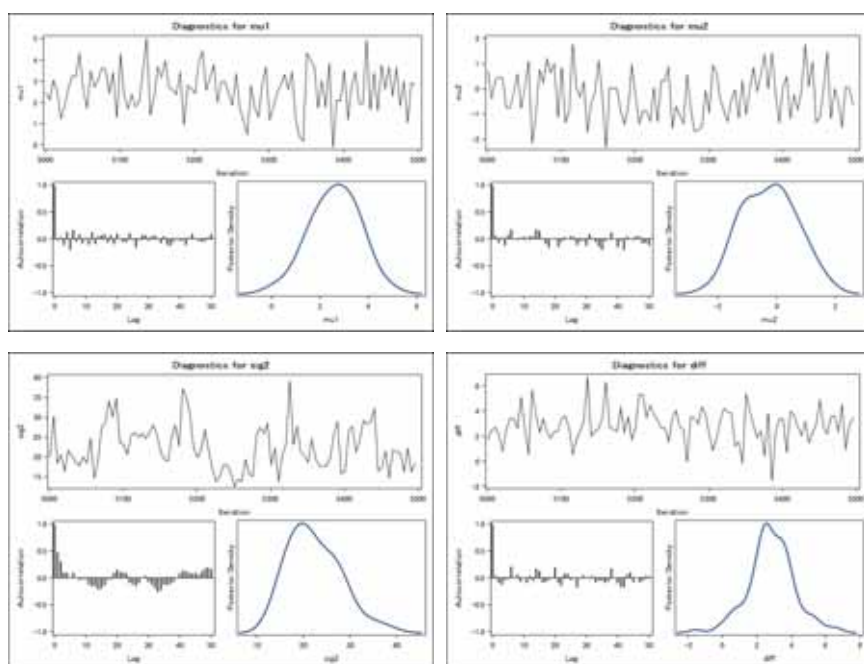
43

[mcmc] 並行群間デザイン・診断プロット
 alg=**nuts**, nbi=5000, thin=5, nmc=**5000**



44

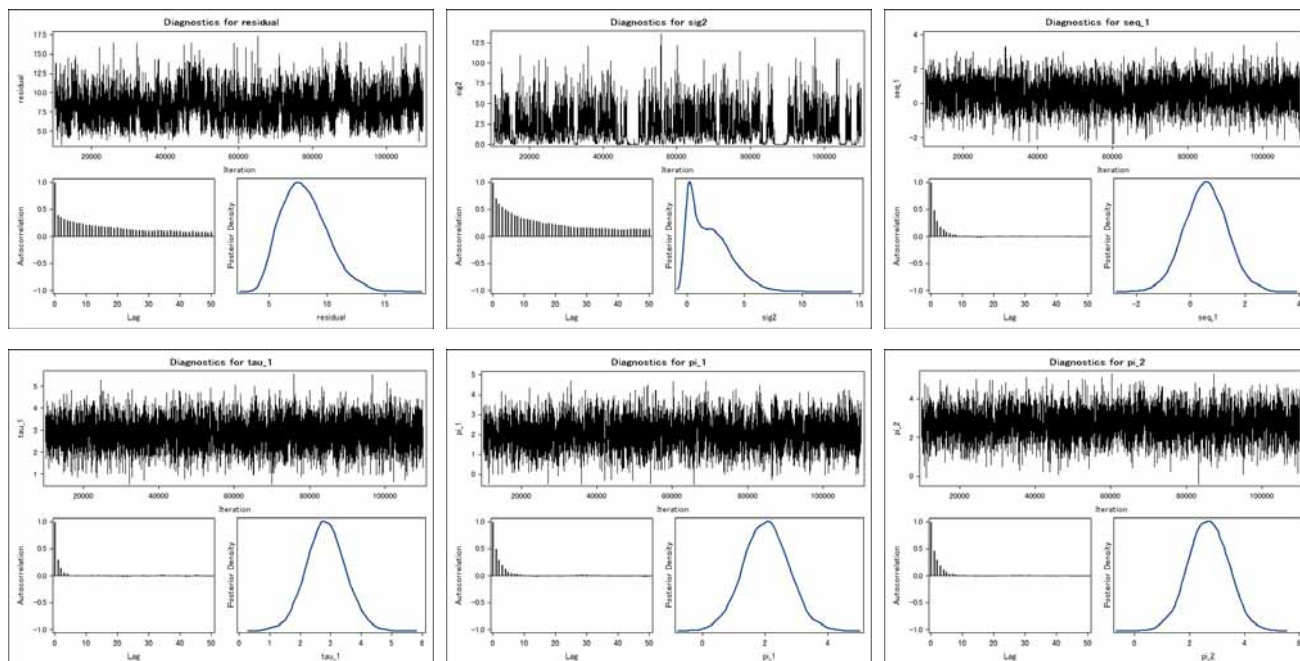
[mcmc] 並行群間デザイン・診断プロット
 alg=**nuts**, nbi=5000, thin=5, nmc=**500**



45

[mcmc] クロスオーバーデザイン・診断プロット

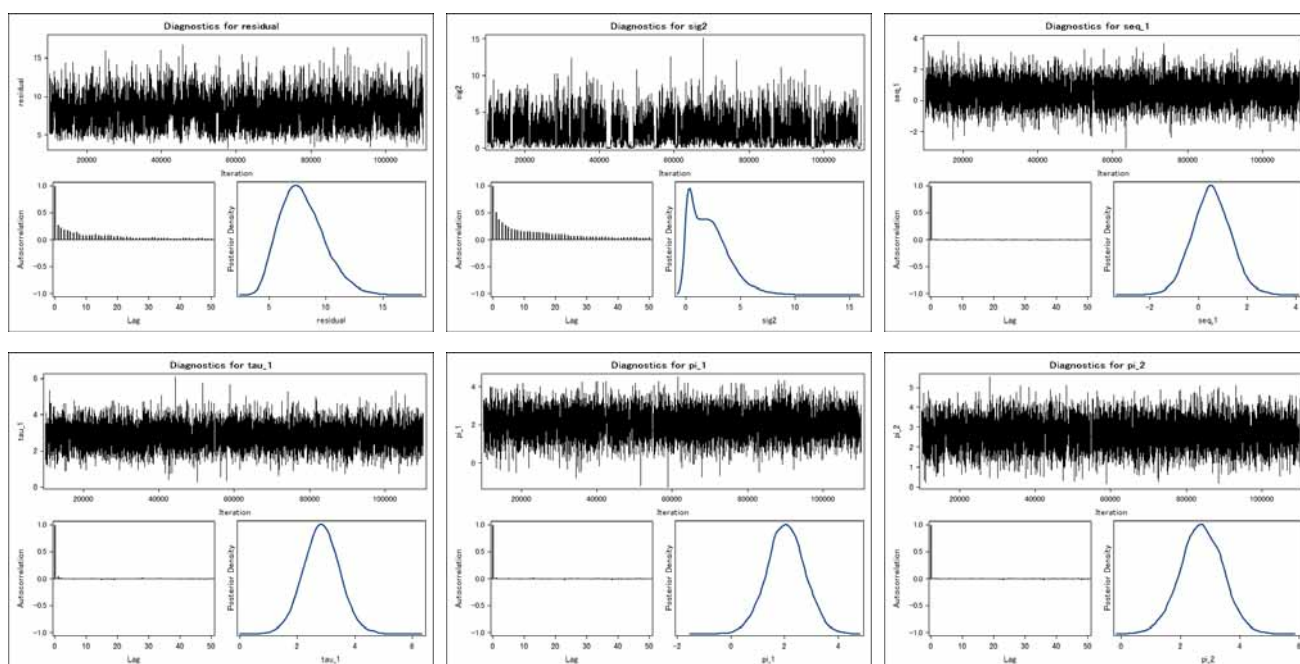
alg=**normal** (デフォルト), nbi=10000, thin=10, nmc=100000



46

[mcmc] クロスオーバーデザイン・診断プロット

alg=**nuts**, nbi=10000, thin=10, nmc=100000



47

[mcmc] クロスオーバーデザイン・診断プロット
 alg=**nuts**, nbi=10000, thin=10, nmc=**10000**

