

臨床試験登録システムを用いた Copas 選択モデルの推測

大阪大学大学院医学系研究科 医学統計学教室

黄傲 小向翔 服部聡

Copas 選択モデル(Copas and Shi,2000)はメタアナリシスにおける公表バイアスの影響を評価するための方法であり、広く用いられている trim-and-fill 法よりも客観的な結果を与える(Schwarzer et al., 2010)。しかしながら、未公表研究が存在するためモデルのすべてのパラメータをデータから推定することは一般に困難で、未知の未公表研究数を適当な範囲で固定して推測を行う感度解析として実行されることが通常である。公表されなかった研究数をどのような範囲で考えればいいのかは不明で、感度分析をする際の問題点となっている。最近、Ning et al. (2017)は EM アルゴリズムに基づき、全てのパラメータを同時に推定する方法を提案した。しかし、この手法は不自然な funnel-plot 対称性による仮定に基づく欠点を有する。一方で、公表バイアスの影響が懸念されるか否かの評価を可能とするために様々な臨床試験登録システムが利用可能であり、すべての臨床試験は開始前に登録されることが推奨されている。しかしながら、公表バイアスの評価にこの情報は十分に利用されていない。Matsuoka et al. (2011)は臨床試験登録システムを用いた新しい公表バイアス検出のための検定法の提案し、Mavridis et al. (2013)は、Copas 選択モデルのベイズ推定において、FDA database の情報を事前分布の定義に利用しているが、我々の知る限り統計的方法での利用はこれらに限られる。

本研究では、臨床試験登録システムからの公表されなかった研究のサンプルサイズを用いて、Copas 選択モデルのパラメータをデータから推定する方法として、最尤法に基づく方法と、より安定した推定を期待して二段階推定の方法を提案する。

シミュレーション実験により、提案法が Ning et al. (2017)などの先行研究よりもバイアスならびに被覆確率の観点からより挙動を示すことが示唆された。また、実データへの適用結果を示す。

参考文献

- Copas, J. B. and Shi, J. Q. (2000a) Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. *Biostatistics*, **1**, 247–262
- Matsuoka H, Horio H and Hamada C (2011) Improvement of Statistical Power to Detect Publication Bias in Meta-analysis Using the Clinical Trial Registration System. *Japanese Journal of Biometrics*. 32,13–31
- Mavridis D, Sutton A, Cipriani A, Salanti G. A fully Bayesian application of the Copas selection model for publication bias extended to network meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2013; 32:51–66.
- Ning J, Chen Y and Piao J. Maximum likelihood estimation and EM algorithm of Copas-like selection model for publication bias correction. *Biostatistics* 2017; 18: 495–504.
- Schwarzer G, Carpenter J, Rucker G. Empirical evaluation suggests Copas selection model preferable to trim-and-fill method for selection bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010; 63:282–288.