

変量効果モデルによる メタアナリシスの予測区間

Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res* (2018).

長島健悟・野間久史 (統計数理研究所)

2018/9/13

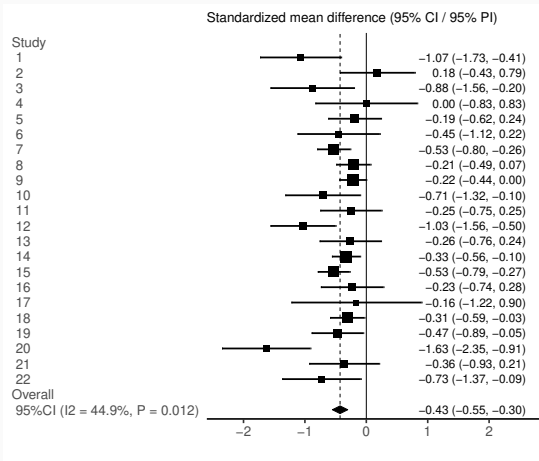
2018 年度 統計関連学会連合大会

変量効果メタアナリシス

- 過去に行われた臨床試験の結果を統合し、関心のある薬剤・治療法の治療効果 (副作用) を評価
- 変量効果モデル or 固定効果モデルによる解析
- 変量効果 (モデルによる) メタアナリシス
 - 統合する各試験の治療効果の違いを考慮
 - 目的：平均治療効果と異質性 (治療効果の違い) の大きさを評価

変量効果メタアナリシスの例

- 線維筋痛症を対象にプラセボに対する抗うつ薬の痛みの低減効果を評価 (Häuser et al., 2009)



変量効果メタアナリシスの例

- 平均治療効果： -0.43 [$-0.55, -0.30$]
- 痛みの標準化スコアが負の値：抗うつ薬の有効性を示唆
- 異質性の評価： $\hat{I}^2 = 44.9\%$ ($P = 0.012$)
- $I^2 = \frac{\text{異質性による分散}}{\text{全分散}}$

結果

プラセボよりも痛みの低減効果が高いが、異質性評価基準の \hat{I}^2 が 44.9% だった ???

変量効果メタアナリシスの問題点

問題点

誤用が極めて多い (Riley et al., 2011a)

- 44 の Cochrane レビューを調査
 - “治療効果の推定結果を正しく解釈”：0 件
 - 固定効果モデルの共通治療効果と同様に解釈¹

¹ I^2 解釈のための基準は存在 (Higgins et al., 2003)

変量効果メタアナリシスの誤用

- 評価指標を別々に提示することが問題？
 - 平均治療効果： -0.43 [$-0.55, -0.30$]
 - 異質性の評価： $\hat{I}^2 = 44.9\%$ ($P = 0.012$)

Riley et al. (2011b)

両者を統合したような異質性の評価指標として
予測区間 (Higgins et al., 2009) の活用を強く推奨

Higgins et al. の予測区間

- (同様の母集団を想定し), 将来 1 つの試験を行った時に治療効果が含まれるうる範囲を推定
- 予測区間 : $\hat{\mu} \pm t_{K-2}^{\alpha} \sqrt{\widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}^2 + \hat{\tau}_{DL}^2}$
- 信頼区間 : $\hat{\mu} \pm t_{K-1}^{\alpha} \sqrt{\widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}^2}$
- τ^2 : 異質性パラメータ (試験間分散), $\hat{\mu}$: 平均治療効果の推定量
- 治療効果がどの程度ばらつくか評価できる

既存法の問題点と研究目的

問題点

小標本 or 異質性パラメータが小さい場合に, 予測区間の被覆確率が名義の値を大幅に下回る (Partlett & Riley, 2017)

- 実際の統合試験数 ≤ 20 がほとんど (Kontopantelis et al., 2013)

研究目的

このような状況下でも名義の被覆確率を保つような予測区間の構築

変量効果モデル (Cochran, 1937)

$$\begin{cases} Y_k &= \theta_k + \epsilon_k \\ \theta_k &= \mu + u_k \end{cases}, k = 1, \dots, K.$$

- Y_k : 治療効果の推定値 (各臨床試験の結果)
- $\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$: 試験内変動 (推定誤差)
- $u_k \sim N(0, \tau^2)$: 試験間変動 (μ からの違い)
- ϵ_k と u_k の独立性を仮定
- θ_k : 真の治療効果, μ : 平均治療効果パラメータ
- σ_k^2 : 試験内分散², τ^2 : 異質性パラメータ
- 予測区間 : $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む範囲

²各臨床試験で精度良く推定されたと仮定; $\hat{\sigma}_k^2$ とする場合もある

平均治療効果の推定

- 点推定

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{w}_k Y_k}{\sum_{k=1}^K \hat{w}_k}, \quad \hat{w}_k = (\sigma_k^2 + \hat{\tau}^2)^{-1}.$$

- 逆分散 (推定周辺分散) の重み付き平均
- $\hat{\tau}^2$: 異質性パラメータの推定量
- 区間推定

$$\hat{\mu} \pm c^\alpha \widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}$$

- $\widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}$: 標準誤差推定量 ($\sqrt{1/\sum_{k=1}^K \hat{w}_k}$ など)
- c^α : t 分布の $100(1 - \alpha/2)\%$ 分位点 t_{K-1}^α など

異質性パラメータの推定

- 多数あり : Sidik & Jonkman (2007), Veroniki et al. (2016), Petropoulou & Mavridis (2017), Langan et al. (2018)

方法	文献
Variance components	[13]
Dersimonian–Laird	[14]
Paule–Mandel	[15]
Restricted maximum likelihood (REML)	[14] など
Hartung–Makambi	[16]
Sidik–Jonkman	[17]
Empirical Bayes	[18]

- これ以外にもたくさん (信頼区間も)

Dersimonian & Laird の推定量

$$\hat{\tau}_{DL}^2 = \max [0, \hat{\tau}_{UDL}^2], \hat{\tau}_{UDL}^2 = \frac{Q - (K - 1)}{S_1 + S_2/S_1}.$$

$$Q = \sum_{k=1}^K v_k (Y_k - \bar{Y})^2, v_k = \sigma_k^{-2},$$

$$\bar{Y} = \sum_{k=1}^K v_k Y_k / \sum_{k=1}^K v_k, S_r = \sum_{k=1}^K v_k^r, r = 1, 2.$$

$$E\{\hat{\tau}_{UDL}^2\} = \tau^2. [\because E\{Q\} = K - 1 + (S_1 - S_2/S_1)\tau^2]$$

Higgins et al. の予測区間

$$\hat{\mu} \pm t_{K-2}^{\alpha} \sqrt{\widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}^2 + \hat{\tau}_{DL}^2}$$

- $\hat{\tau}_{DL}$ をプラグインした推定量
- 仮定 1: $(\hat{\mu} - \mu) / \widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}$ が $N(0, 1)$ で近似できる
- 仮定 2: $(K - 2)(\hat{\tau}_{DL}^2 + \widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}^2) / (\tau^2 + \text{SE}\{\hat{\mu}\}^2)$ が $\chi^2(K - 2)$ で近似できる

問題点

大標本で成立するが実際は $K \leq 20$ (仮定 1: × [Hartung, 1999]; 仮定 2: 明らかに × かつ深刻)

Partlett & Riley の予測区間

$$\hat{\mu}_R \pm t_{K-2}^\alpha \sqrt{\widehat{\text{SE}}_{HK}\{\hat{\mu}_R\}^2 + \hat{\tau}_R^2}$$

$$\hat{\mu}_R \pm t_{K-2}^\alpha \sqrt{\widehat{\text{SE}}_{SJ}\{\hat{\mu}_R\}^2 + \hat{\tau}_R^2}$$

- $\hat{\tau}_{DL}^2$ を $\hat{\tau}_R^2$ (REML 推定量) に置換; $\hat{\mu}$ も $\hat{\mu}_R$ に
- $\widehat{\text{SE}}\{\hat{\mu}\}$ を $\widehat{\text{SE}}_{HK}\{\hat{\mu}_R\}$ (Hartung & Knapp, 2001) 又は $\widehat{\text{SE}}_{SJ}\{\hat{\mu}_R\}$ に置換 (Sidik & Jonkman, 2006)

問題点

Higgins et al. (2009) の予測区間と同様の仮定

提案法：予測区間の改善方針

- Nagashima, Noma & Furukawa (2018)
- 仮定 1：小標本下でも近似精度の良い方法を
 - Hartung (1999)： $(\bar{\mu} - \mu)/SE_H\{\bar{\mu}\} \sim t(K - 1)$
および $(\hat{\mu} - \mu)/\widehat{SE}_H\{\hat{\mu}\} \stackrel{approx.}{\sim} t(K - 1)$
 - $SE_H\{\bar{\mu}\} = \frac{w_k}{w_+} \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (Y_k - \bar{\mu})^2,$
 $w_k = (\sigma_k^2 + \tau^2)^{-1}, w_+ = \sum_{k=1}^K w_k$
 - $\widehat{SE}_H\{\hat{\mu}\} = \frac{\hat{w}_k}{\hat{w}_+} \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (Y_k - \hat{\mu})^2$
- 仮定 2：近似しない： $\hat{\tau}_{UDL}$ の正確な分布を考慮
- $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ の仮定も使う

提案法：予測区間の構成

- 以下の連立方程式から解を得る

$$\begin{cases} \frac{\bar{\mu} - \mu}{\text{SE}_H\{\bar{\mu}\}} = t_{K-1} \sim t(K-1) \\ \frac{\theta_{new} - \mu}{\tau} = Z \sim N(0, 1) \end{cases},$$

$$\theta_{new} = \bar{\mu} + Z\tau - t_{K-1}\text{SE}_H\{\bar{\mu}\}.$$

- 上に τ の推定量を代入 (プラグインしない)

$$\hat{\theta}_{new} = \hat{\mu} + Z\hat{\tau}_{UDL} - t_{K-1}\widehat{\text{SE}}_H\{\hat{\mu}\},$$

を用いて予測区間を構成する方法を提案した

提案法：アルゴリズム

- パラメトリックブートストラップ法を利用 (確率変数： $Z, \hat{\tau}_{UDL}, t_{K-1}$)
- 1. $\tilde{\tau}_b$ は $H_{\hat{\tau}_{UDL}}$ ($\hat{\tau}_{UDL}$ の正確な分布), z_b は $N(0, 1)$, t_b は $t(K-1)$ から疑似乱数生成 ($b = 1, \dots, B$)
- 2. $\tilde{\theta}_{new,b}$ ($\hat{\theta}_{new}$ に $\tilde{\tau}_b, z_b, t_b$ を代入) を計算
- 3. $[\tilde{\theta}_{new,l}, \tilde{\theta}_{new,u}]$, 下限： $\tilde{\theta}_{new,b}$ の $100(\alpha/2)\%$ 分位点, 上限： $100(1 - \alpha/2)\%$ 分位点

問題点

$H_{\hat{\tau}_{UDL}}$ に従う乱数はどう生成すれば良い？

$\hat{\tau}_{UDL}$ の正確な分布

- Confidence distribution (CD; Schweder & Hjort, 2002; Xie & Singh, 2013) を利用し, 頻度論の枠組みでパラメータの分布推定量を構成
- (R1) $\mathcal{Y} \times \Phi \rightarrow [0, 1]$ なる関数 $H(\cdot) = H(\mathbf{y}, \cdot)$ が以下を満たすとき CD である ($\mathbf{y} \in \mathcal{Y}, \phi \in \Phi$)
- (R2) 各 $\mathbf{y} \in \mathcal{Y}$ について, $H(\cdot)$ が ϕ について分布関数である (右連続)
- (R3) 真のパラメータ ϕ_0 における $H(\mathbf{y}, \phi_0)$ を \mathbf{y} の関数と見た時, 一様分布 $U(0, 1)$ に従う
- τ^2 をパラメータとしてもつ Q の正確な分布は既知で計算が簡単 (Biggerstaff & Jackson, 2008)

$\hat{\tau}_{UDL}$ の正確な分布

- 以下が成り立つ (自明)

定理

統計量 $T(\mathbf{Y})$ の分布関数 $F_T(t(\mathbf{y}), \phi)$ がパラメータ $\phi \in \Phi = [\phi_{\min}, \phi_{\max}]$ について連続で狭義単調減少 (増加も可) であれば, $H(\cdot) = 1 - F_T(t(\mathbf{y}), \cdot)$ は ϕ の CD となる


- $F_T(t(\mathbf{y}), \phi)$ の連続・単調性を確認 \Rightarrow パラメータ推定量の分布を統計量から構成可
- Q の分布は τ^2 について連続・単調減少 (Jackson, 2013) $\Rightarrow H(\cdot) = 1 - F_Q(q_{obs}, \cdot)$ は τ^2 の CD

R パッケージ

- pimeta (CRAN Task View: Meta Analysis)

pimeta: Prediction Intervals for Random-Effects Meta-Analysis

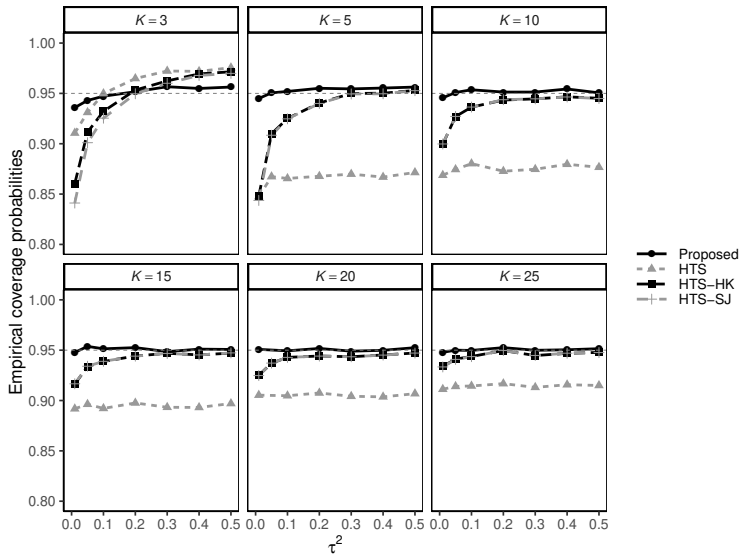
An implementation of prediction intervals for random-effects meta-analysis:
Higgins et al. (2009) <[doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x)>, Partlett and Riley (2017) <[doi:10.1002/sim.7140](https://doi.org/10.1002/sim.7140)>, and Nagashima et al. (2018) <[doi:10.1177/0962280218773520](https://doi.org/10.1177/0962280218773520)>, <[arXiv:1804.01054](https://arxiv.org/abs/1804.01054)>.

Version: 1.0.1
Depends: R (≥ 3.0.0)
Imports: stats, [Rcpp](#) (≥ 0.12.16)
LinkingTo: [Rcpp](#), [RcppEigen](#)
Published: 2018-05-10
Author: Kengo Nagashima  [aut, cre], Hisashi Noma [aut], Toshi A. Furukawa [aut]
Maintainer: Kengo Nagashima <nshi1201 at gmail.com>
License: [GPL-3](#)
NeedsCompilation: yes
Citation: [pimeta citation info](#)
Materials: [README](#) [NEWS](#)
In views: [MetaAnalysis](#)

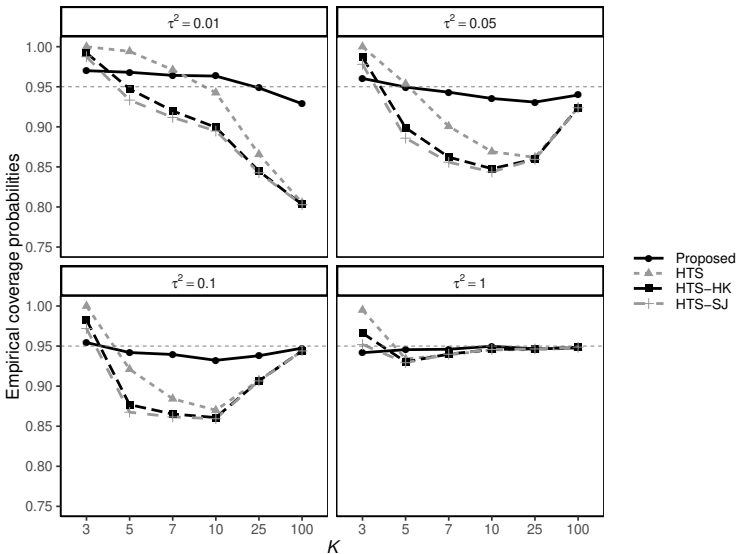
シミュレーション

- 詳細な条件は論文を参照 ($\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$ は共通)
 - (1) 正規分布から $Y_{k'}$, χ^2 分布から σ_k^2 を生成 (Brockwell & Gordon, 2001)
 - (2) 正規分布から $Y_{k'}$, χ^2 分布から σ_k^2 を生成, σ_k^2 の 1 つを 10 倍 or 0.1 倍 (Partlett & Riley, 2017)
 - (3) 二項分布から生成したデータから推定した対数オッズ比と分散を Y_k, σ_k^2 とする (Sidik & Jonkman, 2007)
- 提案法, Higgins らの方法 (HTS), Partlett & Riley の方法 (HTS-HK, HTS-SJ) を比較
- 評価指標: $\theta_{new} \sim N(\mu, \tau^2)$ を含む割合

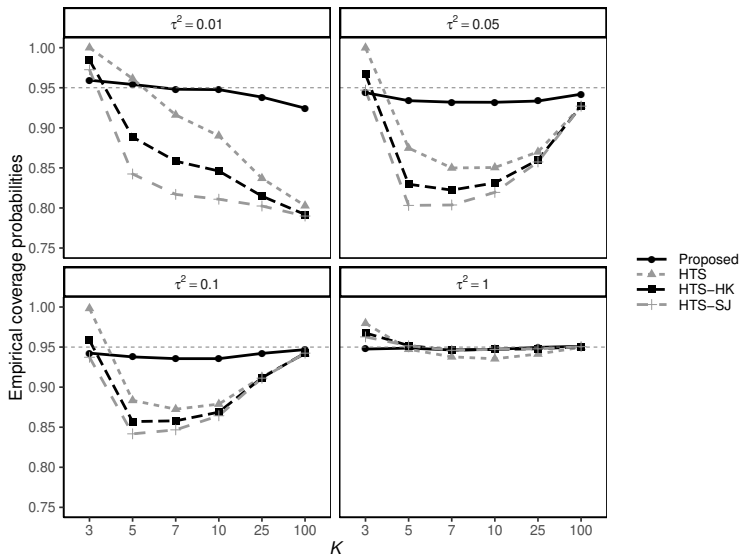
シミュレーション結果 1



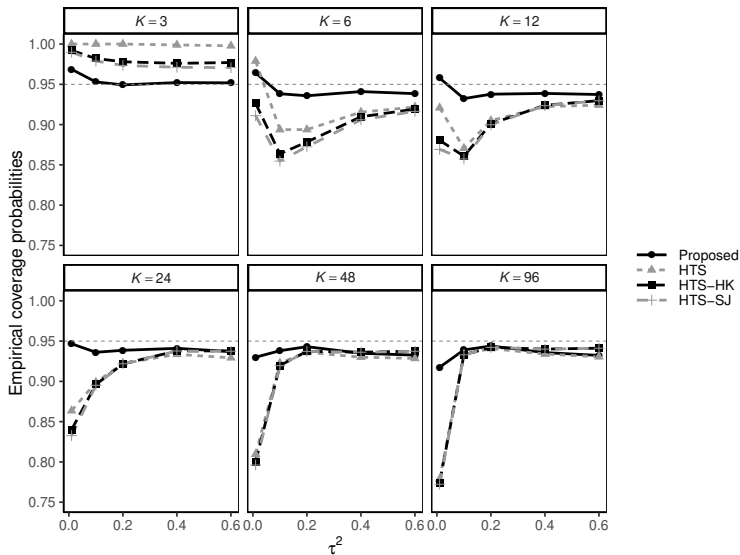
シミュレーション結果 2 ($10\sigma_k^2$)



シミュレーション結果 2 ($0.1\sigma_k^2$)

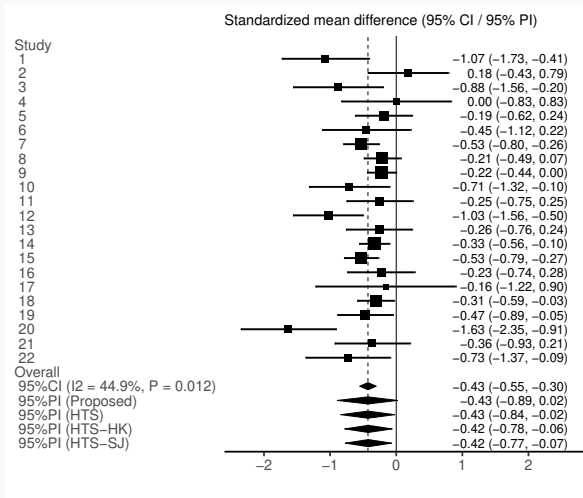


シミュレーション結果 3 ($\mu = 0$)



実データへの適用事例

● 線維筋痛症のデータに適用



まとめ

- 変量効果メタアナリシスの誤用の現状と既存の予測区間の問題点を紹介
- 既存法よりも性能の良い予測区間を提案 (Nagashima et al., 2018³)
- 今後の課題：多変量アウトカムへの拡張, 変量効果分布の誤特定に関する研究など

³Preprint & このスライドは <http://nshi.jp/> から読めます

References I

- [1] Riley RD, Gates SG, Neilson J, et al. Statistical methods can be improved within Cochrane pregnancy and childbirth reviews. *J Clin Epidemiol* 2011a; **64**: 608–618.
- [2] Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011b; **342**: d549.
- [3] Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009; **301**: 198–209.
- [4] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557–560.
- [5] Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009; **172**: 137–159.

References II

- [6] Partlett C, Riley RD. Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95% confidence and prediction intervals following REML estimation. *Stat Med* 2017; **6**: 301–317.
- [7] Kontopantelis E, Springate DA, Reeves D. A re-analysis of the Cochrane library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLoS One* 2013; **8**: e69930.
- [8] Cochran WG. Problems arising in the analysis of a series of similar experiments. *J R Stat Soc* 1937; (Supplment) **4**:102–118.
- [9] Sidik K, Jonkman JN. A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Stat Med* 2007; **26**: 1964–1981.
- [10] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016; **7**: 55–79.

References III

- [11] Petropoulou M, Mavridis D. A comparison of 20 heterogeneity variance estimators in statistical synthesis of results from studies: a simulation study. *Stat Med* 2017; **36**: 4266–4280.
- [12] Langan D, Higgins JPT, Jackson D, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Syn Meth* 2018. *In press*.
- [13] Hedges LV. A random effects model for effect sizes. *Psychol Bull* 1983; **93**: 388–395.
- [14] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–188.
- [15] Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. *J Res Natl Bur Stand* 1982; **87**: 377–385.

References IV

- [16] Hartung J, Makambi KH. Reducing the number of unjustified significant results in meta-analysis. *Commun Stat Simul Comput* 2003; **32**: 1179–1190.
- [17] Sidik K, Jonkman JN. Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2005; **54**: 367–384.
- [18] Morris CN. Parametric empirical Bayes inference: theory and applications. *J Am Stat Assoc* 1983; **78**: 47–55.
- [19] Hartung J. An alternative method for meta-analysis. *Biom J* 1999; **41**: 901–916.
- [20] Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Stat Med* 2001; **20**: 1771–1782.
- [21] Sidik K, Jonkman JN. Robust variance estimation for random effects meta-analysis. *Comput Stat Data Anal* 2006; **50**: 3681–3701.

References V

- [22] Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res* 2018. *In press*.
- [23] Biggerstaff BJ, Jackson D. The exact distribution of Cochran's heterogeneity statistic in one-way random effects meta-analysis. *Stat Med* 2008; **27**: 6093–6110.
- [24] Schweder T, Hjort NL. Confidence and likelihood. *Scand J Stat* 2002; **29**: 309–332.
- [25] Xie M, Singh K. Confidence distribution, the frequentist distribution estimator of a parameter: a review. *Int Stat Rev* 2013; **81**: 3–39.
- [26] Jackson D. Confidence intervals for the between study variance in random effects meta-analysis using generalized Cochran heterogeneity statistics. *Res Synth Methods* 2013; **4**: 220–229.

References VI

- [27] Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; **20**: 825–840.
- [28] Harville DA. Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *J Am Stat Assoc* 1977; **72**: 320–339.
- [29] Farebrother RW. Algorithm AS 204: the distribution of a positive linear combination of χ^2 random variables. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 1984; **33**: 332–339.
- [30] Forsythe GE, Malcolm MA, Moler CB. *Computer Methods for Mathematical Computations*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1977.
- [31] Veroniki AA, Jackson D, Bender R, et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2018. *In press*.

References VII

- [32] Brockwell SE, Gordon IR. A simple method for inference on an overall effect in meta-analysis. *Stat Med* 2007.; **26**: 4531–4543.
- [33] Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Stat Med* 2001; **20**: 3875–3889.
- [34] Sidik K, Jonkman JN. A simple confidence interval for meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 3153–3159.
- [35] Hardy RJ, Thompson SG. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Stat Med* 1996; **15**: 619–629.
- [36] Noma H. Confidence intervals for a random-effects meta-analysis based on Bartlett-type corrections. *Stat Med* 2011; **30**: 3304–3312.
- [37] Henmi M, Copas JB. Confidence intervals for random effects meta-analysis and robustness to publication bias. *Stat Med* 2010; **29**: 2969–2983.

References VIII

- [38] Zeng D, Lin DY. On random-effects meta-analysis. *Biometrika* 2015; **102**: 281–294.
- [39] Turner RM, Omar RZ, Yang M, Goldstein H, Thompson SG. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2000; **19**: 3417–3432.
- [40] Follmann DA, Proschan MA. Valid inference in random effects meta-analysis. *Biometrics* 1999; **55**: 732–737.
- [41] Liu S, Tian L, Lee S, et al. Exact inference on meta-analysis with generalized fixed-effects and random-effects models *Biostat & Epidemiol* 2018; **2**: 1–22.

異質性パラメータの REML 推定量

- Harville (1977) : 以下の式による反復計算

$$\hat{\tau}_R^2 = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k}^2 \{ (Y_k - \hat{\mu}_R)^2 + 1 / \sum_{l=1}^K \hat{w}_{R,k} - \sigma_k^2 \}}{\sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k}^2},$$

$$\hat{w}_{R,k} = (\sigma_k^2 + \hat{\tau}_R^2)^{-1},$$

$$\hat{\mu}_R = \sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k} Y_k / \sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k}.$$

- 初期値は Dersimonian & Laird の推定値など

$\widehat{\text{SE}}_{HK}\{\hat{\mu}_R\}$ と $\widehat{\text{SE}}_{SJ}\{\hat{\mu}_R\}$

$$\widehat{\text{SE}}_{HK}[\hat{\mu}_R]^2 = \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K \frac{\hat{w}_{R,k}(Y_k - \hat{\mu}_R)^2}{\sum_{l=1}^K \hat{w}_{R,l}},$$

$$\widehat{\text{SE}}_{SJ}[\hat{\mu}_R]^2 = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k}^2 (1 - \hat{h}_k)^{-1} (Y_k - \hat{\mu}_R)^2}{\left(\sum_{k=1}^K \hat{w}_{R,k}\right)^2},$$

$$\hat{h}_k = \frac{2\hat{w}_{R,k}}{\sum_{l=1}^K \hat{w}_{R,l}} - \frac{\sum_{l=1}^K \hat{w}_{R,l}^2 (\sigma_l^2 + \hat{\tau}_R^2)}{(\sigma_k^2 + \hat{\tau}_R^2) \sum_{l=1}^K \hat{w}_{R,l}}.$$

Q の正確な分布

- Biggerstaff & Jackson (2008) : パラメータ τ^2 のみの分布

$$Q = \mathbf{Z}'\mathbf{S}\mathbf{Z} \sim \sum_{k=1}^K \lambda_k \chi_k^2(1),$$

$\det(\mathbf{S} - \lambda_k \mathbf{I}) = 0$, $\lambda_k \geq 0$, $\chi_k^2(1)$ は独立 ($k = 1, \dots, K$),

$$\mathbf{Z} = \mathbf{\Sigma}^{-1/2}(\mathbf{Y} - \boldsymbol{\mu}) \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}), \quad \mathbf{S} = \mathbf{\Sigma}^{1/2} \mathbf{A} \mathbf{\Sigma}^{1/2},$$

$$\boldsymbol{\mu} = (\mu, \dots, \mu)', \quad \mathbf{\Sigma} = \text{diag}(\sigma_1^2 + \tau^2, \dots, \sigma_K^2 + \tau^2),$$

$$\mathbf{0} = (0, \dots, 0)', \quad \mathbf{I} = \text{diag}(1, \dots, 1), \quad \mathbf{A} = \mathbf{V} - \mathbf{v}\mathbf{v}'/v_+,$$

$$\mathbf{V} = \text{diag}(v_1, \dots, v_k), \quad \mathbf{v} = (v_1, \dots, v_k)', \quad v_+ = \sum_{k=1}^K v_k.$$

$H_{\hat{\tau}_{UDL}}$ に従う乱数の生成

- 逆関数法による乱数生成： $H(\cdot) = 1 - F_Q(q_{obs}, \cdot)$
- F_Q ：パラメータ τ^2 を持つ重み付き χ^2 統計量の分布関数 (計算アルゴリズム; Farebrother, 1984)
- q_{obs} ： Q の実現値
- $U \sim U(0, 1)$ の時 $H^{-1}(U) \sim H$ より,
 $\tilde{\tau}^2 = H^{-1}(u)$ を数値的に [30] 解いて乱数を得る
- $\tilde{\tau}^2 < 0$ のときは 0 で置換

シミュレーション条件 (1)

- 参考 : Brockwell & Gordon (2001)
- $Y_k \sim N(\theta_k, \sigma_k^2)$, $\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$ で乱数生成
- σ_k^2 は $\chi^2(1)$ に従う乱数を 0.25 倍し, $[0.009, 0.6]$ の範囲で打ち切る
- $\tau^2 = 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5$ (I^2 は 29.8%, 66.0%, 79.1%, 88.2%, 91.8%, 93.7%, 94.9% に対応)
- $K = 3, 5, 10, 15, 20, 25$, $\mu = 0$ で固定 (性能に無関係)

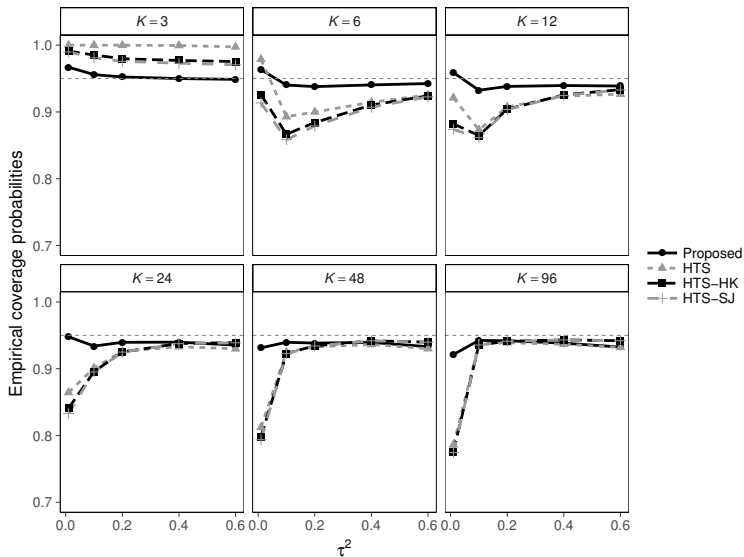
シミュレーション条件 (2)

- 参考 : Partlett & Riley (2017)
- $Y_k \sim N(\theta_k, \sigma_k^2)$, $\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$ で乱数生成
- σ_k^2 は $\chi^2(29)$ に従う乱数を $0.1/29$ 倍し, そのうちの 1 試験を 10 倍 or 0.1 倍
- $\tau^2 = 0.01, 0.05, 0.1, 1$ (I^2 は 9.1%, 33.3%, 50.0%, 90.9% に対応)
- $K = 3, 5, 7, 10, 25, 100$, $\mu = 1$ で固定 (性能に無関係)

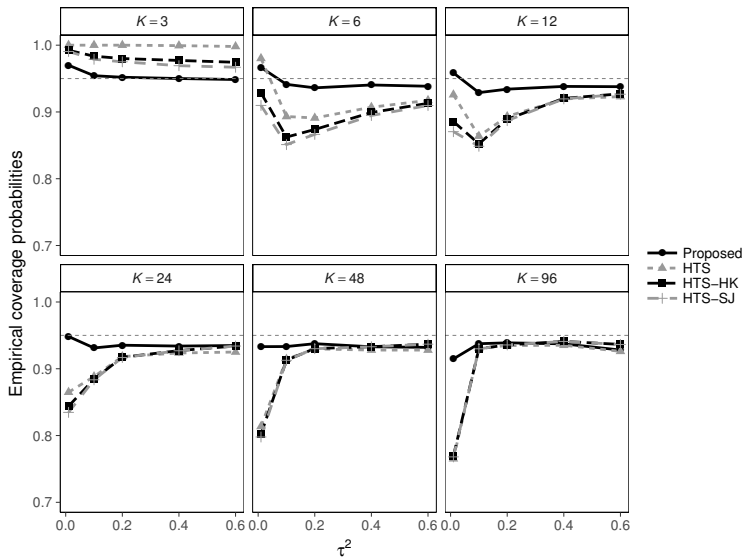
シミュレーション条件 (3)

- 参考 : Sidik & Jonkman (2007)
- $X_{jk} \sim \text{Bin}(n_{jk}, p_{jk}), j = 0, 1, p_{0k} \sim U(0.05, 0.65),$
 $p_{1k} = p_{0k} \exp\{\theta_k\} (1 - p_{0k} + p_{0k} \exp\{\theta_k\}),$
 $\theta_k \sim N(\mu, \tau^2), n_{0k} = n_{1k}$ を $U(20, 200)$ の整数部
分で乱数生成 (0 セルがある時は +0.5)
- $Y_k = \log \left\{ \frac{X_{1k}(n_{0k} - X_{0k})}{X_{0k}(n_{1k} - X_{1k})} \right\},$
 $\hat{\sigma}_k^2 = \frac{1}{X_{1k}} + \frac{1}{n_{1k} - X_{1k}} + \frac{1}{X_{0k}} + \frac{1}{n_{0k} - X_{0k}}$ で算出
- $\tau^2 = 0.01, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6$ (I^2 は 7.1%, 42.3%,
58.7%, 73.1%, 79.7% に対応)
- $K = 3, 6, 12, 24, 48, 96, \mu = 0, -0.5, 0.5$

シミュレーション結果 3 ($\mu = 0.5$)



シミュレーション結果 3 ($\mu = -0.5$)



平均治療効果の区間推定量

- 多数あり : Veroniki et al. (2018)

方法	文献	特徴
Wald	[14]	正規近似
Wald+ t 分布	[19]	t_{K-1} 分布
Quantile approximation	[32]	% 点の数値的推定
Hartung–Knapp	[33]	t_{K-1} 分布, SE 修正
Sidik–Jonkman	[34]	t_{K-1} 分布, SE 修正
Profile likelihood	[35]	プロファイル尤度 CI
Higher-order likelihood	[36]	高次漸近理論
Henmi–Copas	[37]	公表バイアスの考慮
Resampling	[38, 39]	Resampling, Bootstrap
Permutation	[40, 41]	並べ替え分布