Model-based meta-analysisを用いた経時の試験結果の統合

荒野　俊平
株式会社データフォーシーズ

乙黒　俊也
日本たばこ産業株式会社

角　重喜
株式会社データフォーシーズ

Combination of longitudinal results from different studies by model-based meta-analysis

Shumpei Arano
Data4C's K.K.

Toshiya Otoguro
Japan Tobacco Inc.

Shigeki Sumi, Ph.D.
Data4C's K.K.

要旨 :

Model-based meta-analysisの概要を説明し、
MCMCプロシジャによる解析例を紹介する。

キーワード : Meta-analysis, Model-based meta-analysis,
MCMC Procedure

Agenda

1. メタアナリシス各手法

2. Model-based meta-analysis（MBMA）の概要

3. 投与期間でモデル化したMBMAの例

4. MCMCプロシジャによる解析例

5. 考察・まとめ

メタアナリシス

- メタアナリシスとは
  複数の試験の効果の指標を統計的に統合する方法

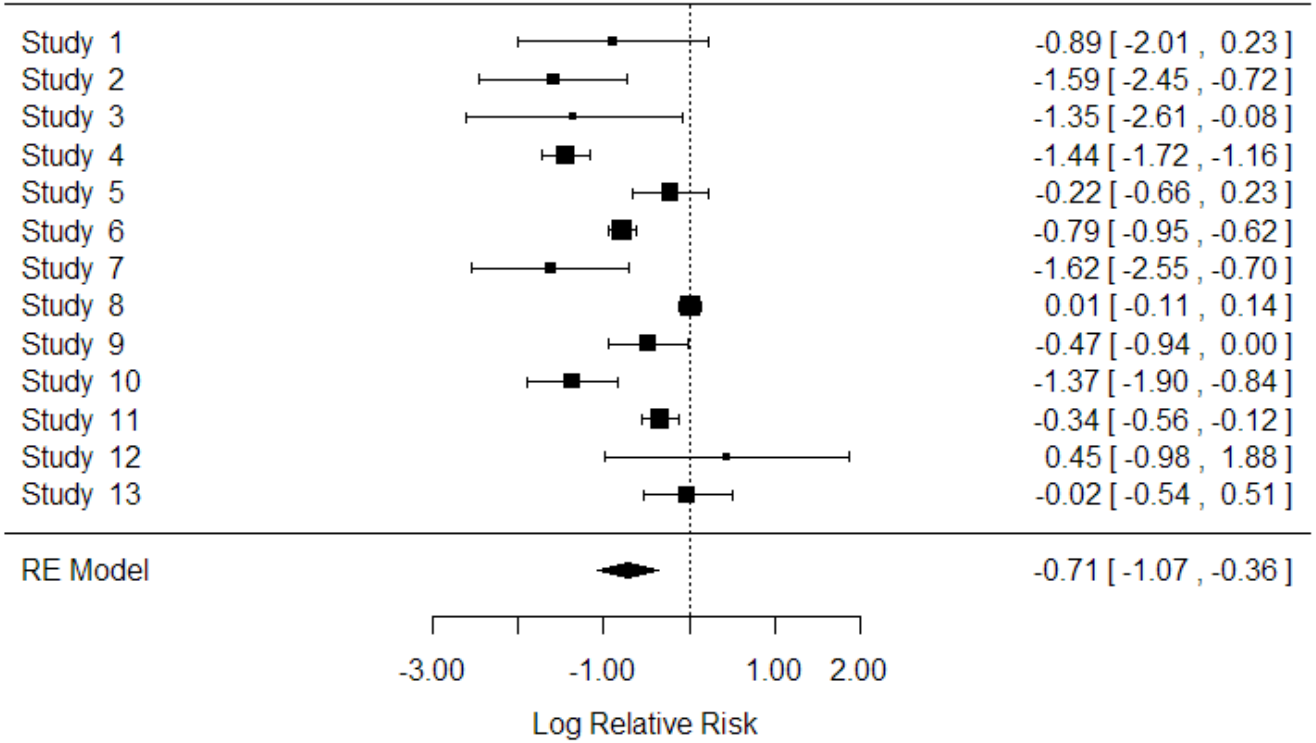
- Pairwise meta-analysis
  同一ペアの薬剤比較を行っている複数の比較試験の結果を統合
- Network meta-analysis
  異なるペアの薬剤比較を行っている複数の比較試験の結果を統合
- Model-based meta-analysis
  異なるペアの薬剤比較を行っている複数の比較試験　＋
  異なる投与期間・投与量・エンドポイント・etc. の結果を統合

手法	同一ペア	不同ペア	その他（期間，投与量，etc.)
Pairwise MA	○	×	×
Network MA	○	○	△
Model-based MA	○	○	○

[Gros+ 13]

Pairwise MA

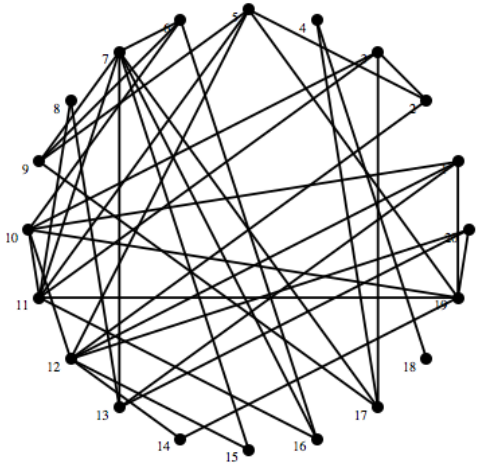
- 直接比較が行われた同一薬剤ペアの結果を統合
- Forest plot



- バーは各試験の信頼区間，■は統合する際の重みを表す
- 下の菱形がメタアナリシスによる統合結果を示す

Network MA

- 異なるペアの比較試験の統合
  →直接比較が行われていない薬剤同士の比較が可能



頂点：薬剤
枝　：比較試験あり

- 枝がない（＝直接比較が行われていない）薬剤同士の比較を，他の薬剤との比較試験をもとに推定

Agenda

1. メタアナリシス各手法
2. Model-based meta-analysis（MBMA）の概要
3. 投与期間でモデル化したMBMAの例
4. MCMCプロシジャによる解析例
5. 考察・まとめ

Model-based MA (MBMA)

- 異なるペアの比較試験,
  異なる投与期間・投与量・エンドポイントなどの結果の統合

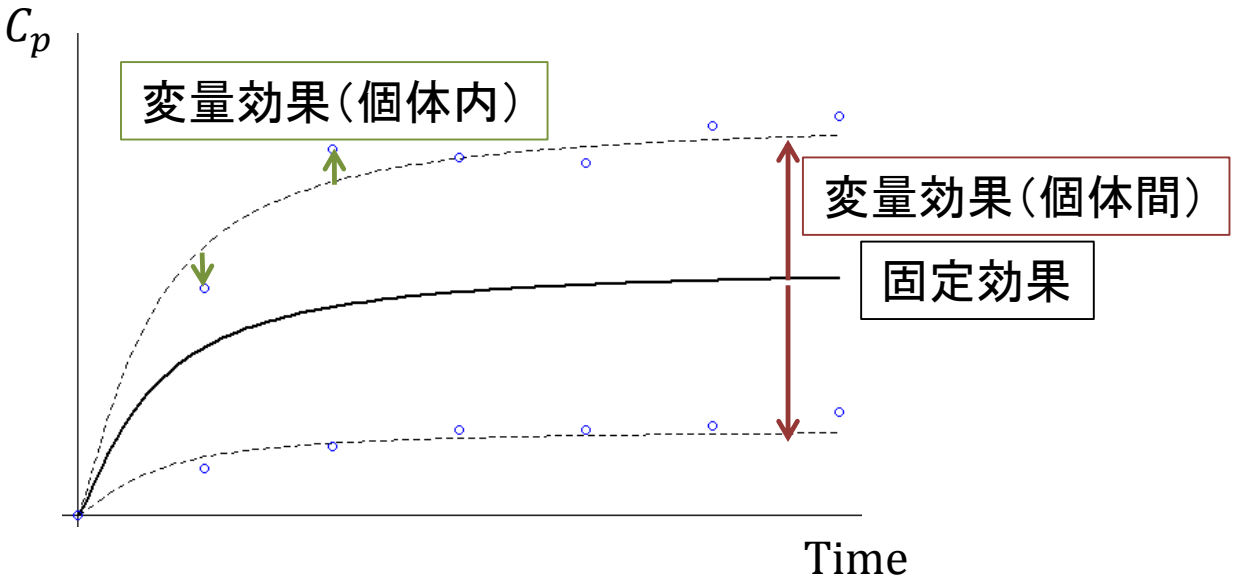
- 薬剤の効果の指標を、投与期間や投与量でモデル化する。
  試験間のばらつきに対して変量効果を入れることで、各薬剤の平均的な効果を推定する。（← PPK解析の考え方を利用）

- 長所
  - 直接比較されていない薬剤の比較
  - より多くのデータを利用できる
  - 得られていない結果の推定が可能

- 本発表では有効性を投与期間でモデル化した手法[Demin+ 12]を紹介します。

母集団薬物動態（Population PK）解析

- 個人毎ではなく、属する母集団のパラメータ（クリアランス等）を推定する手法
- 非線形混合効果モデル
  - 固定効果（母集団の平均的な値）
  - 変量効果（個体間変動）



- MBMAは，個人→試験とみなしたもの

Model-based MA

- PPK解析において個人を試験ととらえ、母集団パラメータ（薬剤の効果を示す指標）を統合された推定値と扱う

	PPK	MBMA
固定効果	母集団	薬剤
変量効果1st	患者	試験
変量効果2nd	（機会）	投与群

- ただし、試験毎に例数が異なる点に注意
- 要約データである

個人モデルの要約データへの適用

- モデルが変量効果に対して線形の場合

$$Y_{ij}(t) = \mathrm{f}\left(x_i, t, \eta_i{}^{study}\right) + \eta_{ij}{}^{patient} + \varepsilon_{ij}(t)$$

$$\eta_{ij}{}^{patient} \sim N\left(0, \omega_p{}^2\right),\ \varepsilon_{ij}(t) \sim N(0, \sigma^2)$$

i：試験
j：患者
l：投与群
η^{study}：変量効果（試験）
$\eta^{patient}$：変量効果（患者）
η^{arm}：変量効果（投与群）
ε：残差

実際に得られるデータは各投与群の平均値

$$\overline{Y}_{il}(t) = \mathrm{f}\left(x_i, t, \eta_i{}^{study}\right) + \frac{1}{N_{il}} \sum_{j \in Arm_l} \left(\eta_{ij}{}^{patient} + \varepsilon_{ij}(t)\right)$$

$$= \mathrm{f}\left(x_i, t, \eta_i{}^{study}\right) + \eta_{il}{}^{arm} + \overline{\varepsilon}_{il}(t)$$

$$\eta_{il}{}^{arm} \sim N\left(0, \frac{\omega_p{}^2}{N_{il}}\right),\ \overline{\varepsilon}_{il}(t) \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

←変量効果を例数で調整

- 変量効果に対して非線形の場合
  1次のテイラー展開を用いて上記の通り

Agenda

1. メタアナリシス各手法
2. Model-based meta-analysis（MBMA）の概要
3. 投与期間でモデル化したMBMAの例
4. MCMCプロシジャによる解析例
5. 考察・まとめ

扱うデータ：薬剤に対する反応率

- データセット
  各試験・投与群・時点・例数・反応率

Study	ARM	DRUG	DUR	N	反応率
1	1	p	2	64	4.3
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	1	p	52	64	14.6
1	2	a	2	64	26.2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	2	a	52	64	67.7
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n_i	n_{il}	x_{il}	t	N_{il}	$\overline{Y}_{il}(t)$

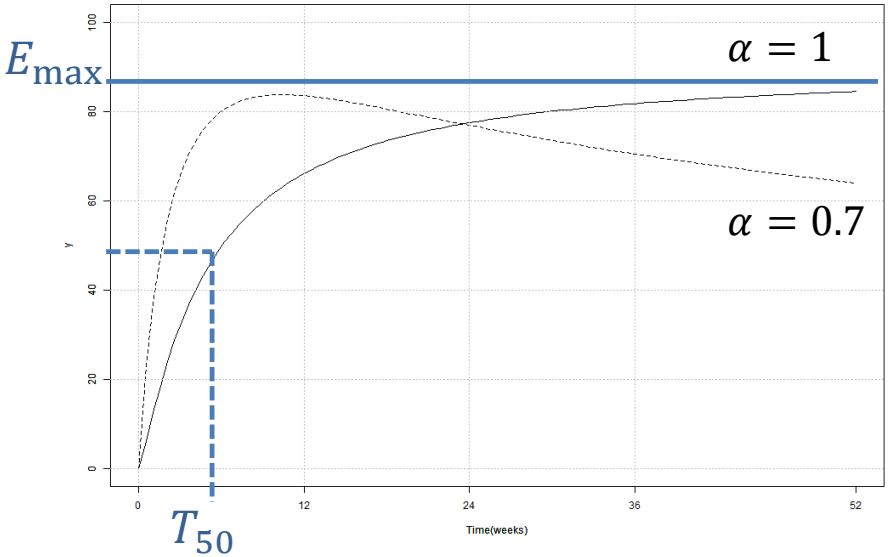
※後述のモデルより生成した
人工データ

薬剤に対する反応率を時間でモデル化(Emaxモデル)

➢ **最大効果（$E_{\max}$）モデル**

$$y(t) = \frac{E_{\max} t^{\gamma\alpha}}{{T_{50}}^{\gamma} + t^{\gamma}}$$

$y(t)$ ： 時間tにおける反応率$(0 < y < 100)$
$E_{\max}$ ： 最大反応率
T_{50} ： オンセット値($E_{\max}$の50%を示す時間)
α ： 減衰パラメータ（通常は1）
$0 < \alpha < 1$で減衰を示す
γ ： 曲線の傾きの大きさ



非線形混合効果モデルによる推定

- **E_{max}モデル**

$$y(t) = \frac{E_{\max} t^{\gamma\alpha}}{{T_{50}}^{\gamma} + t^{\gamma}}$$

- **非線形混合効果モデルによる推定**

$$\mathrm{logit}\{y_{il}(t)\} = \mathrm{logit}\left\{\frac{\tilde{\phi}_{1k} t^{\gamma_m \alpha}}{\exp(\theta_{2k})^{\gamma_m} + t^{\gamma_m}}\right\} + \varepsilon_{il}(t)$$

$$\tilde{\phi}_{1k} = M\frac{\exp(\phi_{1k})}{1+\exp(\phi_{1k})}, \qquad \phi_{1k} = \theta_{1k} + \eta_{1i} + \eta_{2il}$$

$$\eta_{1l} \sim N(0, {\omega_1}^2), \qquad \eta_{2il} \sim N\left(0, \frac{{\omega_2}^2}{N_{il}}\right), \qquad \varepsilon_{ilj} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

i: study
l: arm
k: drug
m: placebo or not placebo

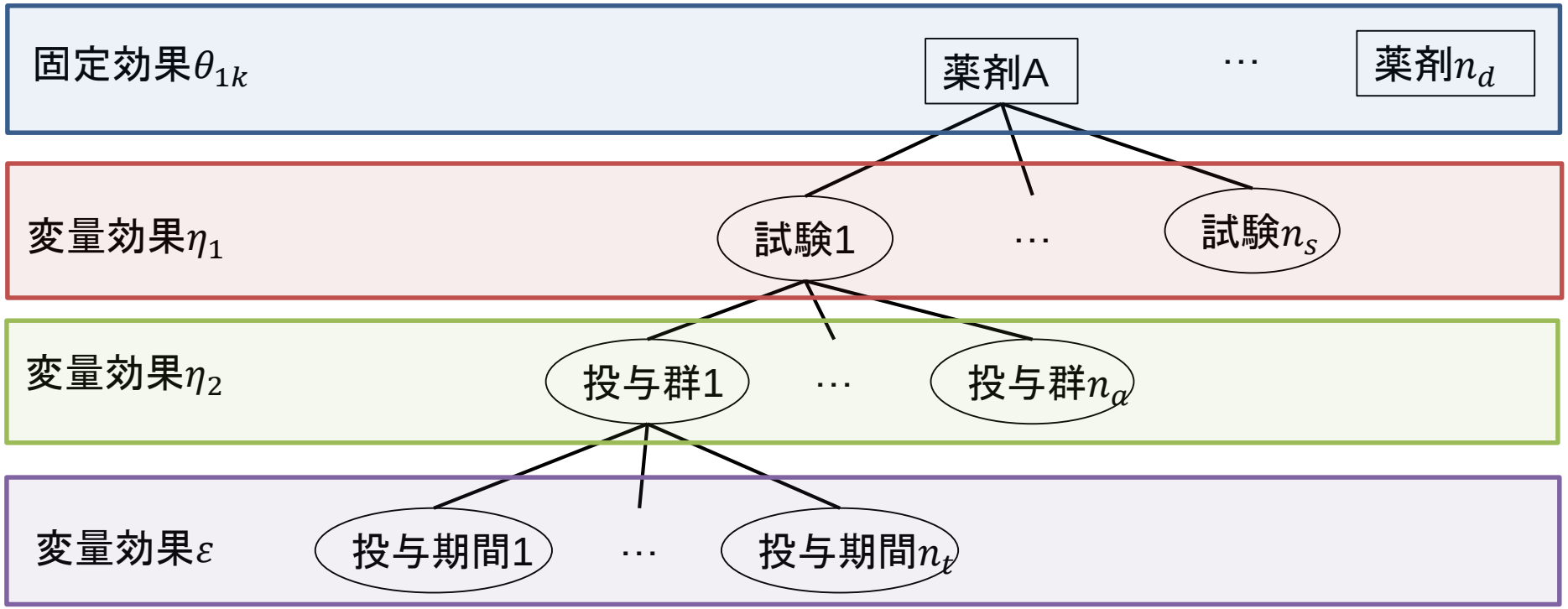
$$\begin{cases} 0 < \alpha < 1 \text{ (減衰あり)} \\ \alpha = 1 \ (otherwise) \end{cases}$$

$$M = \begin{cases} 300 \text{ (減衰あり)} \\ 100 \ (otherwise) \end{cases}$$

N_{il}: i試験l投与量の例数

変量効果

- 3レベルの変量効果



Agenda

1. メタアナリシス各手法
2. Model-based meta-analysis（MBMA）の概要
3. 投与期間でモデル化したMBMAの例
4. MCMCプロシジャによる解析例
5. 考察・まとめ

SASで実装

- nlmixedプロシジャ
  - 非線形混合効果モデルを扱える。
  - 階層型の変量効果を指定することができない。
  - 下記のように階層型の変量効果を入れることができるが、分散を変えることができない

```
proc nlmixed data=dummy method=firo;
  array eta1{1};
  array eta2{3};
  mean = intercept+eta1{1}+eta2{arm};
  model resp ~ normal (mean,s2);
  random eta11 eta21 eta22 eta23~
          normal( [0, 0, 0, 0],
                  [var1,
                   0, var2_1,
                   0, 0, var2_1,
                   0, 0, 0, var2_1]) subject=IDN;
run;
```

試験(ID)の下に3つの投与群(ARM)という階層を考える。

下の階層の分散(var2_1)は変えられない

SASで実装

- mcmc プロシジャ
- マルコフ連鎖モンテカルロ法
  - 事後分布が陽に計算できない場合に、サンプリングにより近似的に求める
  - 事前分布に無情報事前分布を用いることで近似的に最尤推定を行える

- **非線形混合効果モデルのパラメータ**

$$\mathrm{logit}\{y_{il}(t)\} = \mathrm{logit}\left\{\frac{\tilde{\phi}_{1k} t^{\gamma_m \alpha}}{\exp(\theta_{2k})^{\gamma_m} + t^{\gamma_m}}\right\} + \varepsilon_{il}(t)$$

$$\tilde{\phi}_{1k} = M\frac{\exp(\phi_{1k})}{1+\exp(\phi_{1k})}, \qquad \phi_{1k} = \theta_{1k} + \eta_{1i} + \eta_{2il}$$

$$\eta_{1l} \sim N(0, {\omega_1}^2), \qquad \eta_{2il} \sim N\left(0, \frac{{\omega_2}^2}{N_{il}}\right), \qquad \varepsilon_{ilj} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

- **パラメータの事前分布**

$$\theta_{1k}, \gamma_m \sim N(0, 100^2)$$
$$\omega_1, \omega_2, \sigma, \theta_{2k} \sim \mathrm{IG}(0.01, 0.01)$$
$$\alpha \sim Uniform(0,10)$$

SASで実装（データセット）

5薬剤10試験30群
１５０データ

ID	ARM	IDARM	DRUG	DUR	N	y	Logit_y	LM	m
1	1	1-1	1	2	64	4.3	-3.1	100	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	1	1-1	1	52	64	14.6	-1.7	100	1
1	2	1-2	2	2	64	26.2	-1.0	100	2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	2	1-2	2	52	64	67.7	0.7	100	2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n_i	n_{il}	n_i-n_{il}	x_{il}	t	N_{il}	$\overline{Y}_{il}(t)$	$logit\{\overline{Y}_{il}(t)\}$	LM_{il}	m_{il}

SASで実装（プログラム）

- アウトライン

```
proc mcmc data = dummy outpost = postout

        オプション (P.22)

        事前分布 (P.23)

        変量効果 (P.24)

        モデル (P.25,26)
run;
```

SASで実装（プログラム）

- オプション

```
proc mcmc data = dummy outpost = postout
        nmc=60000
        nbi=50000
        thin=50
        maxtune=50
        dic
        statistics(alpha=0.05) = (summary interval);
```

SASで実装（プログラム）

- 事前分布

```
array gamma[2];
array theta2[&KNum.]; /*Knumは試験の数*/
array theta1[&KNum.];

/*事前分布の指定*/
prior gamma: theta1: ~ normal(0, sd=100);
prior omega1 omega2 sigma theta2: ~ igamma(0.01, scale=0.01);
prior alpha ~ uniform(0,10);

/*初期値の指定*/
parms theta1: 0;
parms theta2: 1;
parms omega: 50;
parms sigma 1;
parms alpha 0.5;
parms gamma: 1;
```

SASで実装（プログラム）

➢ 変量効果

```
random eta1 ~ normal(0, sd=omega1) subject=ID monitor=(eta1);
random eta2 ~ normal(0, sd=omega2/(sqrt(N))) subject=idarm;
```

- 変量効果が従う確率分布を指定
- subject=で同じランダム効果のグループを指定
  指定の仕方で階層構造を組みこめる
- monitor=でサンプリングの出力データセットに変量効果を追加

- eta1は試験間の変量効果，eta2は投与群間の変量効果のため，
  eta2の分散は例数Nで調整

$$\eta_{1l} \sim N(0, {\omega_1}^2), \quad \eta_{2il} \sim N\left(0, \frac{{\omega_2}^2}{N_{il}}\right), \quad \varepsilon_{ilj} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

SASで実装（プログラム）

- モデルの記述1

```
phi = theta1[DRUG] + eta1 + eta2;

if LM=300 then do;
  phi_t = 300  * exp(phi) / (1 + exp(phi));
  y_mu = phi_t * DUR ** (gamma[m] * alpha) /
                    ( exp(theta2[DRUG]) ** gamma[m] + DUR ** gamma[m] );
end;
else do;
  phi_t = 100 * exp(phi) / (1 + exp(phi));
  y_mu = phi_t * (DUR**gamma[m]) /
                    ( exp(theta2[DRUG]) ** gamma[m] + DUR ** gamma[m] );
end;
```

$$\mathrm{logit}\{y_{il}(t)\} = \mathrm{logit}\left\{\frac{\tilde{\phi}_{1k} t^{\gamma_m \alpha}}{\exp(\theta_{2k})^{\gamma_m} + t^{\gamma_m}}\right\} + \varepsilon_{il}(t)$$

$$\tilde{\phi}_{1k} = M\frac{\exp(\phi_{1k})}{1+\exp(\phi_{1k})},$$

$$\phi_{1k} = \theta_{1k} + \eta_{1i} + \eta_{2il}$$

SASで実装（プログラム）

➢ モデルの記述2

```
  logit_y_mu = log(y_mu / (100 - y_mu));

  model logit_y ~ normal(logit_y_mu, sd=sigma/(sqrt(N)));

  ods output PostSummaries=out1 ;
run;
```

- ods output PostSummariesでサンプリングのデータセットを出力
- Modelステートメントで従属変数が従う分布を記述

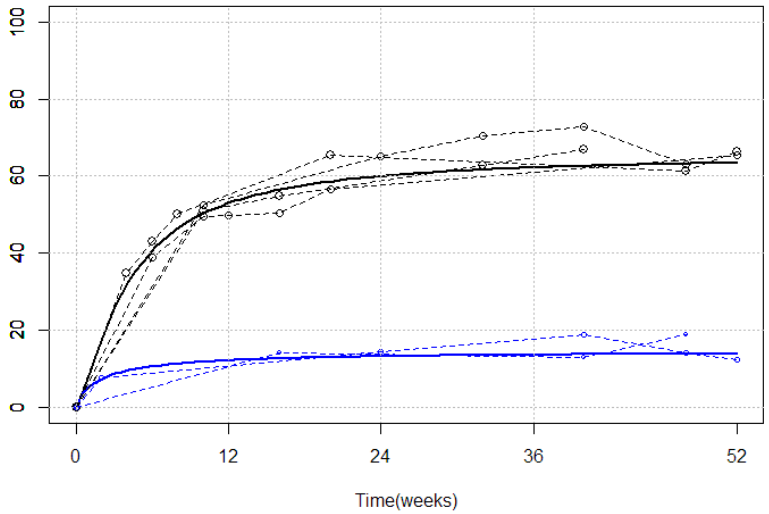
$$\mathrm{logit}\{y_{il}(t)\} = \mathrm{logit}\left\{\frac{\tilde{\phi}_{1k} t^{\gamma_m \alpha}}{\exp(\theta_{2k})^{\gamma_m} + t^{\gamma_m}}\right\} + \varepsilon_{il}(t)$$

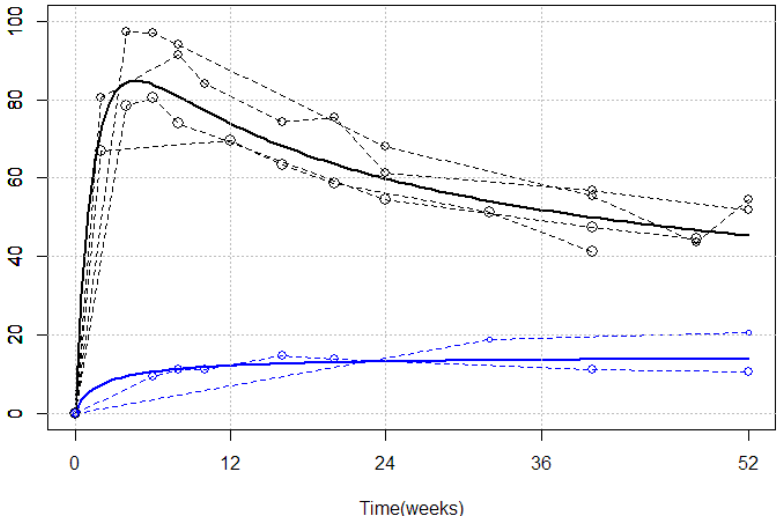
$$\tilde{\phi}_{1k} = M\frac{\exp(\phi_{1k})}{1+\exp(\phi_{1k})}, \qquad \phi_{1k} = \theta_{1k} + \eta_{1i} + \eta_{2il}$$

$$\eta_{1l} \sim N(0, {\omega_1}^2), \qquad \eta_{2il} \sim N\left(0, \frac{{\omega_2}^2}{N_{il}}\right), \qquad \varepsilon_{ilj} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

SASで実装（結果）

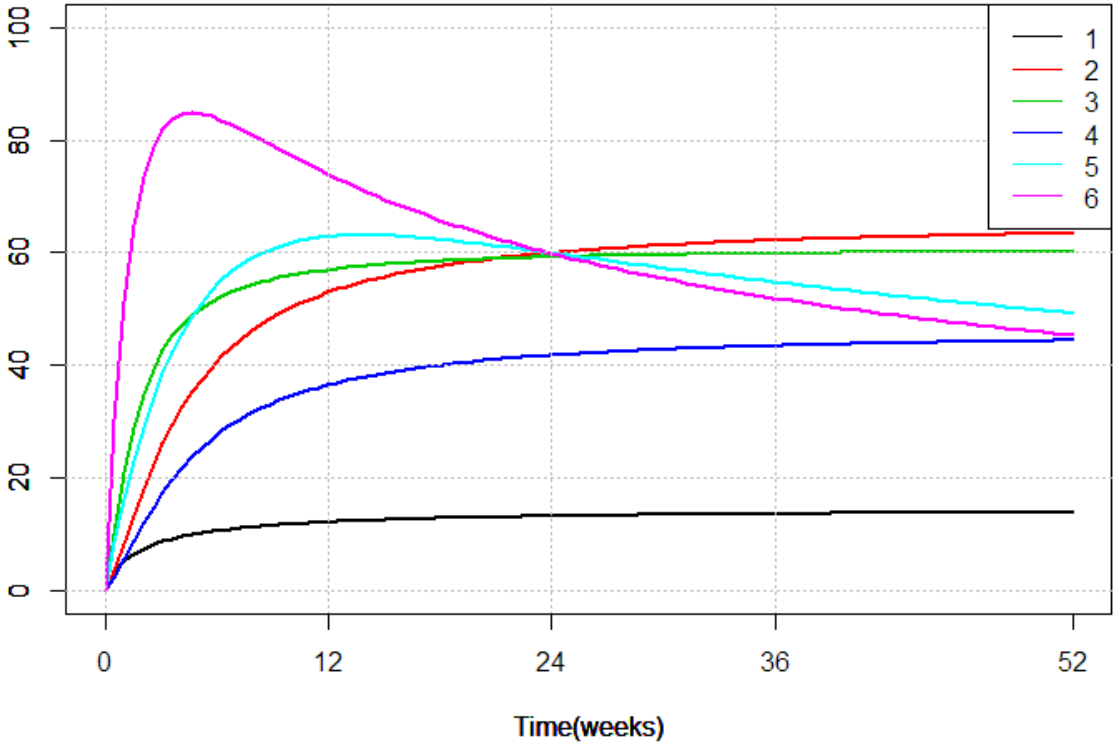
- 個別の結果
  時間に対する反応率の推定
  黒：実薬，青：プラセボ
  実線：推定値
  プロット：データ（大きさ＝例数）





SASで実装（結果）

- 全体の結果
  5薬剤10試験
  各試験でプラセボ群＋実薬群×2の3群
  各群で13時点から70%サンプリング
  計　150データ



SASで実装（結果）

- モデル選択

モデル	DIC
初期	264.7
$+\eta_{2il}$（投与群間の変量効果）	266.2
$+\gamma$（カーブの形状）	228.1
$+\alpha$（減衰）	-151.1

※DICは小さいほどよい

初期

$$\mathrm{logit}\{y_{il}(t)\} = \mathrm{logit}\left\{\frac{\tilde{\phi}_{1k}t}{\exp(\theta_{2k}) + t}\right\} + \varepsilon_{il}(t)$$

$$\tilde{\phi}_{1k} = \frac{\exp(\phi_{1k})}{1 + \exp(\phi_{1k})}, \qquad \phi_{1k} = \theta_{1k} + \eta_{1i}$$

$$\eta_{1l} \sim N(0, {\omega_1}^2), \qquad \varepsilon_{ilj} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{N_{il}}\right)$$

Agenda

1. メタアナリシス各手法
2. Model-based meta-analysis（MBMA）の概要
3. 投与期間でモデル化したMBMAの例
4. MCMCプロシジャによる解析例
5. 考察・まとめ

考察

- 今回は脱落例を考慮していないが、実際は脱落によるバイアスなどもある。
- 得られていないデータの推定ができるが、
  極端にデータが少ないと推定が不安定になる。

まとめ

- Model-based Meta-analysis概要
- 投与期間でモデル化した例
- MCMCによる解析例

参考文献

[1] J. E. Ahn and J. L. French: Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: approaches to handling within treatment arm correlation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 37(2010), pp. 179－201.

[2] I. Demin, B. Hamrén, O. Luttringer, G. Pillai and T. Jung: Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(2012), pp. 352－359.

[3] B. Gillespie, J. French and other Metrum Institute scientists: Model-based Meta-analysis to Support Decision-Making in Clinical Drug Development.

[4] J. L. Gros, J. Rogers, D. Polhamus, W. Gillespie, C. Friedrich, Y. Gong, B. U. Monz, S. Patel, A. Staab, S. Retlich: A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. *BMJ open*, 3(2013).