

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 シンポジウム  
「ネットワークメタアナリシスを基礎から学ぶ：概説・事例から留意事項まで」  
令和元年(2019年)11月28日

# NMAの事例



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
データサイエンス部会 TF4委員

藤井 陽介

(ファイザーR&D合同会社)

# Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al.  
*Lancet*, 2013; 382(9896): 951-62

## Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis



Stefan Leucht, Andrea Cipriani, Loukia Spineli, Dimitris Mavridis, Deniz Örey, Franziska Richter, Myrto Samara, Corrado Barbui, Rolf R Engel, John R Geddes, Werner Kissling, Marko Paul Stapf, Bettina Lässig, Georgina Salanti, John M Davis

### Summary

**Background** The question of which antipsychotic drug should be preferred for the treatment of schizophrenia is controversial, and conventional pairwise meta-analyses cannot provide a hierarchy based on the randomised evidence. We aimed to integrate the available evidence to create hierarchies of the comparative efficacy, risk of all-cause discontinuation, and major side-effects of antipsychotic drugs.

**Methods** We did a Bayesian-framework, multiple-treatments meta-analysis (which uses both direct and indirect comparisons) of randomised controlled trials to compare 15 antipsychotic drugs and placebo in the acute treatment of schizophrenia. We searched the Cochrane Schizophrenia Group's specialised register, Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov for reports published up to Sept 1, 2012. Search results were supplemented by reports from the US Food and Drug Administration website and by data requested from pharmaceutical companies. Blinded, randomised controlled trials of patients with schizophrenia or related disorders were eligible. We excluded trials done in patients with predominant negative symptoms, concomitant medical illness, or treatment resistance, and those done in stable patients. Data for seven outcomes were independently extracted by two reviewers. The primary outcome was efficacy, as measured by mean overall change in symptoms. We also examined all-cause discontinuation, weight gain, extrapyramidal side-effects, prolactin increase, QTc prolongation, and sedation.

**Findings** We identified 212 suitable trials, with data for 43 049 participants. All drugs were significantly more effective than placebo. The standardised mean differences with 95% credible intervals were: clozapine 0.88, 0.73–1.03; amisulpride 0.66, 0.53–0.78; olanzapine 0.59, 0.53–0.65; risperidone 0.56, 0.50–0.63; paliperidone 0.50, 0.39–0.60; zotepine 0.49, 0.31–0.66; haloperidol 0.45, 0.39–0.51; quetiapine 0.44, 0.35–0.52; aripiprazole 0.43, 0.34–0.52; sertindole 0.39, 0.26–0.52; ziprasidone 0.39, 0.30–0.49; chlorpromazine 0.38, 0.23–0.54; asenapine 0.38, 0.25–0.51; lurasidone 0.33, 0.21–0.45; and iloperidone 0.33, 0.22–0.43. Odds ratios compared with placebo for all-cause discontinuation ranged from 0.43 for the best drug (amisulpride) to 0.80 for the worst drug (haloperidol); for extrapyramidal side-effects 0.30 (clozapine) to 4.76 (haloperidol); and for sedation 1.42 (amisulpride) to 8.82 (clozapine). Standardised mean differences compared with placebo for weight gain varied from –0.09 for the best drug (haloperidol) to –0.74 for the worst drug (olanzapine), for prolactin increase 0.22 (aripiprazole) to –1.30 (paliperidone), and for QTc prolongation 0.10 (lurasidone) to –0.90 (sertindole). Efficacy outcomes did not change substantially after removal of placebo or haloperidol groups, or when dose, percentage of withdrawals, extent of blinding, pharmaceutical industry sponsorship, study duration, chronicity, and year of publication were accounted for in meta-regressions and sensitivity analyses.

**Interpretation** Antipsychotics differed substantially in side-effects, and small but robust differences were seen in efficacy. Our findings challenge the straightforward classification of antipsychotics into first-generation and second-generation groupings. Rather, hierarchies in the different domains should help clinicians to adapt the choice of antipsychotic drug to the needs of individual patients. These findings should be considered by mental health policy makers and in the revision of clinical practice guidelines.

**Funding** None.

### Introduction

As earlier second-generation drugs come off patent, an

*Lancet* 2013; 382: 951–62

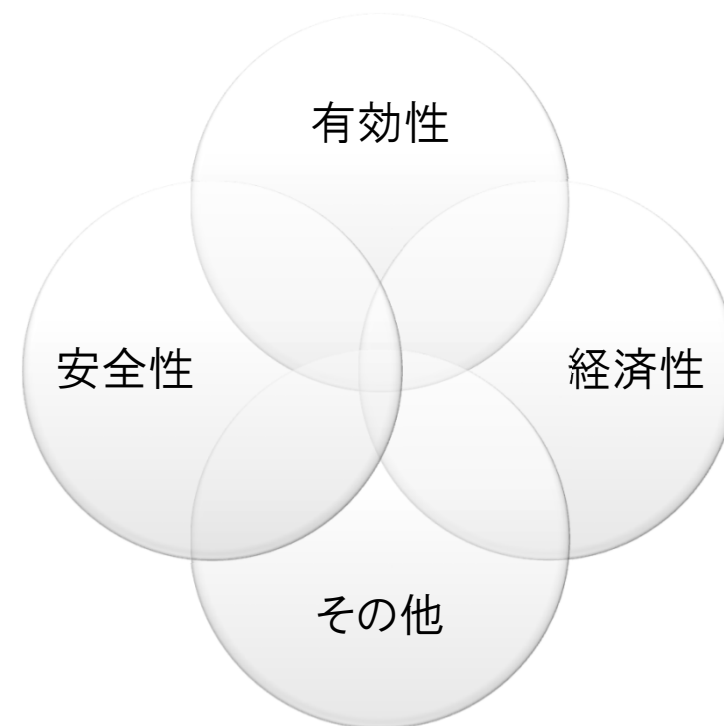
Published Online  
June 27, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)

This publication has been corrected. The corrected version first appeared at the lancet.com on September 13, 2013.  
See [Comment](#) page 919

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany (Prof S Leucht MD, D Örey MD, F Richter MD, M Samara MD, W Kissling MD, M P Stapf, B Lässig); Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy (A Cipriani MD); Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece (L Spineli, D Mavridis PhD, G Salanti PhD); Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany (Prof R R Engel PhD); Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, UK (A Cipriani, Prof J R Geddes MD); Psychiatric Institute, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA (Prof J M Davis MD); and Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore, MD, USA (J M Davis)

Correspondence to: Prof Stefan Leucht, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, 81675 Munich, Germany [stefan.leucht@lrz.tum.de](mailto:stefan.leucht@lrz.tum.de)

- 統合失調症治療のための抗精神病薬
  - どの薬剤が本疾病の治療に対して好ましいかは意見が分かれる
    - 単に有効性・安全性の面だけではなく、コストも薬剤決定の要素
    - 第2世代の薬剤はコストの面で負担大
- 大目的「新しい薬剤がcost effectiveか？」
  - 費用対効果
- 小目的「どの薬剤が有効か？安全か？」
  - 薬剤の序列を決めたい
  - 薬剤が多種なのでNMAを用いる



# 論文の付録

- プロトコールから結果まで記載された付録

## THE LANCET

### Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; published online June 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).

This appendix has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com](http://thelancet.com) on September 13, 2013

**Appendix 1 – Protocol (page 2-24)**

**Appendix 2 – Dose review (page 25-40)**

**Appendix 3 - Description of included studies (page 41-65)**

**Appendix 4 – Statistical method (page 66-69)**

**Appendix 5 – PRISMA statement (page 70-76)**

**Appendix 6 - Risk of bias assessment (page 77-84)**

**Appendix 7 – Network of studies for secondary outcomes (page 85-91)**

**Appendix 8 – Meta-analytic results of direct comparisons (page 92-96)**

**Appendix 9 – Cumulative ranking curves (page 97-104)**

**Appendix 10 - Assessment of inconsistency (page 105-114)**

**Appendix 11 - Sensitivity analyses and meta-regressions (page 115-132)**

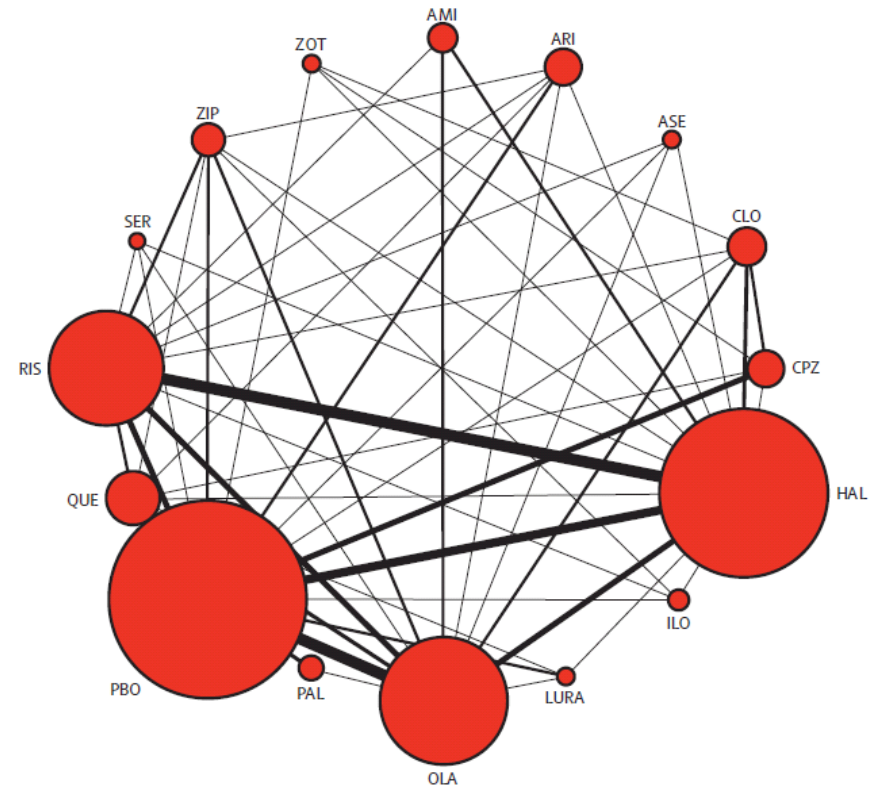
**Appendix 12 – Numbers-needed-to-treat/harm (page 133-139)**

# NMAの概要

- 対象疾患・治療: 統合失調症の急性治療  
(治療開始後6週間)
- 対象薬剤: 下表
- 対象試験: 無作為化割付, 盲検
- アウトカム: 有効性, 投与中止など(5種)

一般名	略語	一般名	略語
プラセボ	PBO	クロルプロマジン	CPZ
アセナピン	ASE	ジプラシドン	ZIP
アミスルピリド	AMI	セルチンドール	SER
アリピプラゾール	ARI	ゾテピン	ZOT
イロペリドン	ILO	パリペリドン	PAL
オランザピン	OLA	ハロペリドール	HAL
クエチアピン	QUE	リスペリドン	RIS
クロザピン	CLO	ルラシドン	LUR

黄色は第1世代, 白色は第2世代  
水色は第2世代の中でも比較的新しいもの



## 212試験

- 節点の大きさ: 群数
- 線: 直接比較
- 線の太さ: 試験数に比例

# システマティックレビューの方法

## 疾患・治療・薬剤の選択と除外

対象とした疾病・状態	除外した疾病・状態(試験間で試験の特性を均一にするため [9, 10])
<ul style="list-style-type: none"> <li>統合失調症</li> <li>それに関連した疾病             <ul style="list-style-type: none"> <li>統合失調感情障害</li> <li>統合失調症様障害</li> </ul> </li> <li>妄想性障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>陰性症状が優勢</li> <li>併発している疾患</li> <li>治療抵抗性</li> <li>持続した症状を有する患者</li> </ul>
対象とした治療	対象とした薬剤
<ul style="list-style-type: none"> <li>急性治療(急性は投与開始後6週)。6週データがない場合は4週もしくは12週。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15種類の単独経口投与の抗精神病薬</li> <li>増量を認めた試験も含む※</li> </ul>

## 文献の収集

手順1	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去に行われた7つのシステマティックレビューで同定された文献を照合 [3, 6, 15-19]</li> </ul>
手順2	<ul style="list-style-type: none"> <li>2012年9月1日までに公表された文献を対象として検索             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cochrane Schizophrenia Group's specialised register</li> <li>Medline など</li> </ul> </li> <li>文献に掲載の結果をUS FDAのレポートや製薬企業への確認によって補填</li> <li>検索語も明確に規定(抗精神病薬の一般名やエンドポイント名)</li> </ul>
手順3	<ul style="list-style-type: none"> <li>US FDAや製薬企業のウェブサイトに掲載されているレポートを確認しリスト化。</li> </ul>

## 試験の質の評価

組み入れた試験	除外した試験
<ul style="list-style-type: none"> <li>出版されていないものも含め、少なくとも単盲検であるような試験を含めた</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイアスの恐れがあるようなsequence generationを含むような試験</li> <li>そして割付が確実に盲検されていない(例えばalternate allocation)試験</li> <li>非盲検試験             <ul style="list-style-type: none"> <li>以前の解析において第二世代の薬剤に系統的に良好な結果となったため [3]</li> </ul> </li> <li>中国で実施された試験             <ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化手順が適切でない試験や手順を報告していない試験が数多く存在したため [23]</li> </ul> </li> <li>投与群のクロスオーバーが可能な試験</li> </ul>

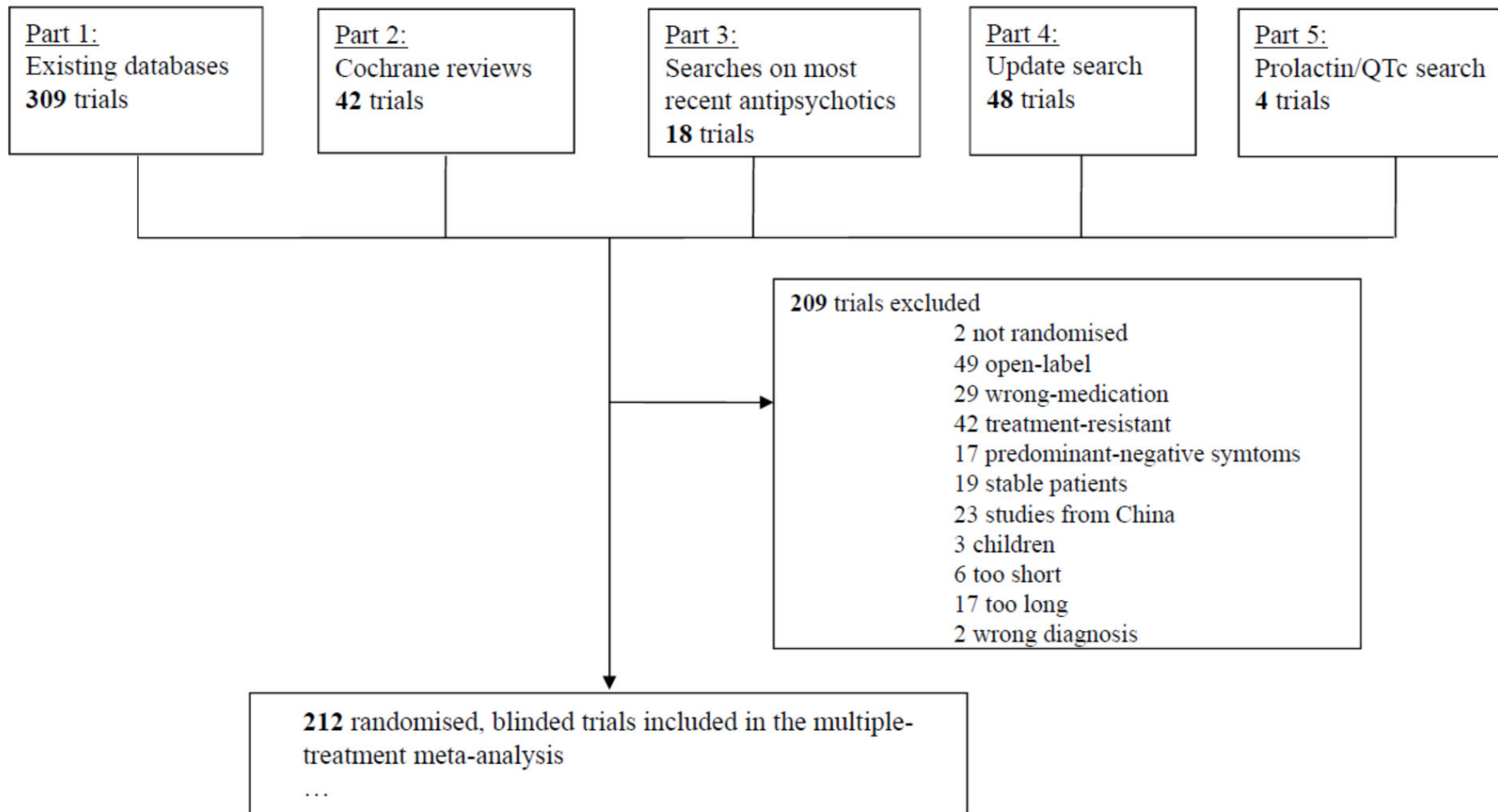
- 評価は二人のレビューラーによって独立に実施

## アウトカムの選択

主要	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 症状の全体的な変化量 Positive and Negative Syndrome Scale [25] のトータルスコアに関するベースラインからの変化量(もしくはBrief Psychiatric Rating Scale [26])</li> </ul>	
副次	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 全理由による投与中止の有無</li> <li>✓ 体重増加量</li> <li>✓ 錐体外路系の副作用の有無(代替アウトカムとして抗パーキンソン病薬の使用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ プロラクチンの増加量</li> <li>✓ QTc延長の有無</li> <li>✓ 鎮静の有無</li> </ul>

- アウトカムのデータは2人のレビューラーによって独立に抽出
- 可能な限りITT集団のデータを収集
- 欠損などへの対応
  - データの欠損や疑義: 文献の著者に確認
  - 標準偏差の欠損: p値から推定もしくは他試験の標準偏差の平均値から推定 [27]

# PRISMA Diagram



# 試験の概要, 対比較のメタアナリシスの結果(有効性)

*(If study duration was longer than 12 weeks, studies were only included if they also presented data for shorter time points. Numbers in squared brackets refer to doses that have not been analysed, neither in the primary analysis nor in a sensitivity analysis)*

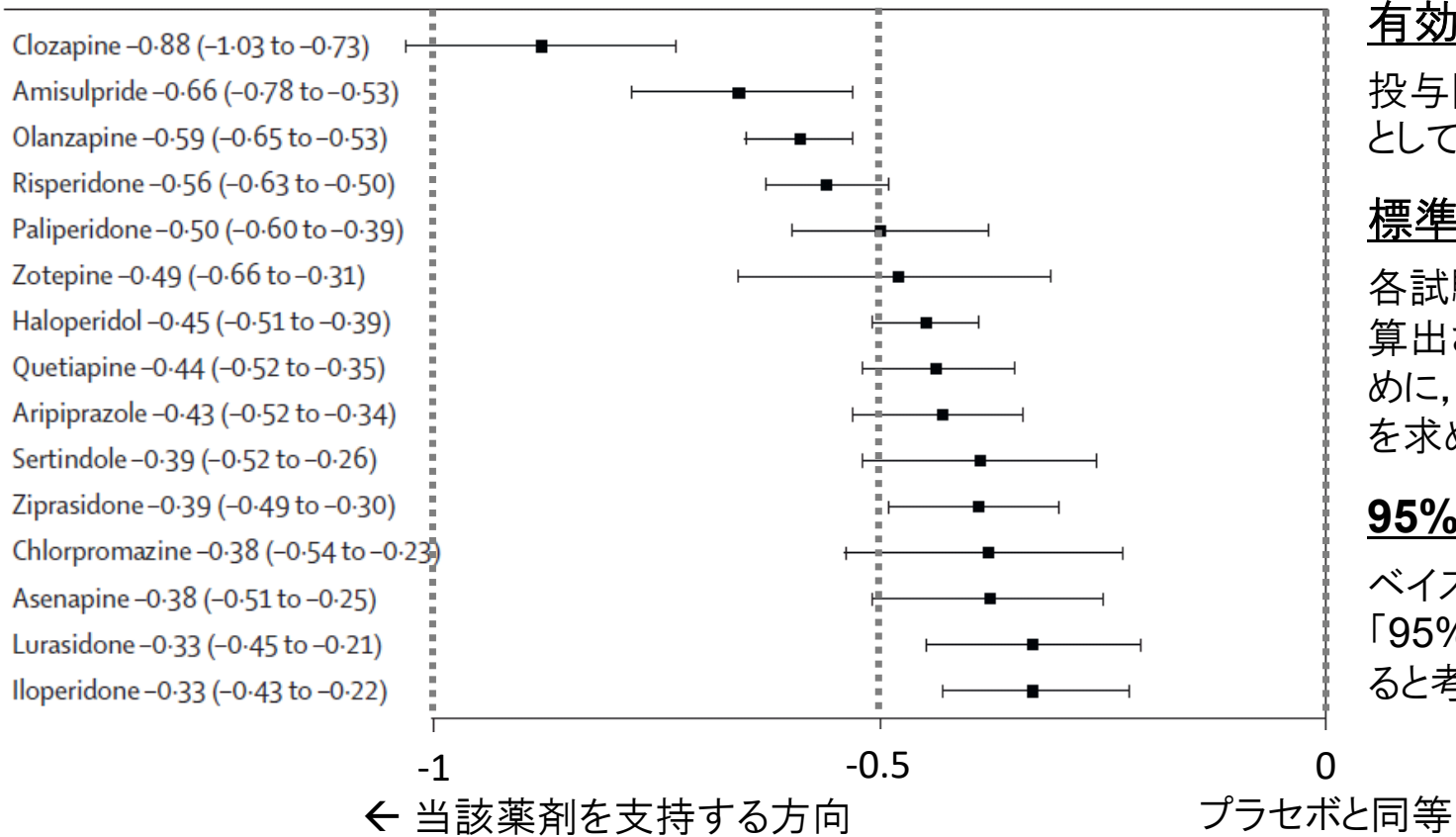
Study Degree of blinding (double if not specified differently)	Antipsychotics and daily dose in mg, on flexible dosage mean value (range)	N	Duration in weeks	Mean duration of illness in years	Diagnosis
Abdolahian et al. 2008 <sup>1</sup>	RIS 6 (4-8) HAL 12.5 (10-15)	35 30	8	n.i.	Chronic schizophrenia (DSM-IV)
Addington et al. 2004 <sup>2</sup>	RIS 7.4 (6-10) ZIP 114.2 (80-160)	147 149	8	n.i.	Schizophrenia or schizoaffective disorder, acute exacerbation (DSM-IV)
Ahmed et al. 2007 <sup>3</sup>	OLA 15 PBO [Bifeprexon 20; 30]	150 150 [154; 150]	6	n.i.	Schizophrenia in acute exacerbation (DSM-IV-TR)
Allan et al. 1998 <sup>4</sup>	OLA 20 (5-20) HAL 20 (5-20)	13 10	>6	n.i.	Acute schizophrenia (clinical diagnosis)
Arvanitis et al.	OLIF 300; 600; 750	52; 51; 54	6	15	Acute exacerbation of (sub-) chronic

Comparisons	N	n	Overall efficacy (PANSS, BPRS total score)
			SMD (95% CrI)
AMI vs. HAL	6	663	-0.30 (-0.46, -0.14)
	5	622	-0.03 (-0.38, 0.33)
	4	544	0.05 (-0.21, 0.11)
ARI vs. HAL	4	1806	-0.02 (-0.12, 0.08)
	4	1491	0.22 (0.12, 0.33)
	6	1314	-0.44 (-0.55, -0.32)
	1	41	0.38 (-0.24, 1.00)
	3	413	0.09 (-0.11, 0.29)
	1	247	-0.16 (-0.41, 0.09)
ASE vs. HAL	1	326	-0.02 (-0.25, 0.21)



# 統合結果：有効性

## プラセボとの対比較



### 有効性 = PANSSを主

投与開始前からの変化量を連続値として測定

### 標準化平均差

各試験の各治療群ごとに平均値が算出されるが、ばらつきを考慮するために、ばらつきで標準化した平均値を求める

### 95%信用区間

ベイズ流推定で得られる統計量。「95%の確率で真値がその範囲にあると考えられる」

標準化平均差のベイズ推定値と95%信用区間

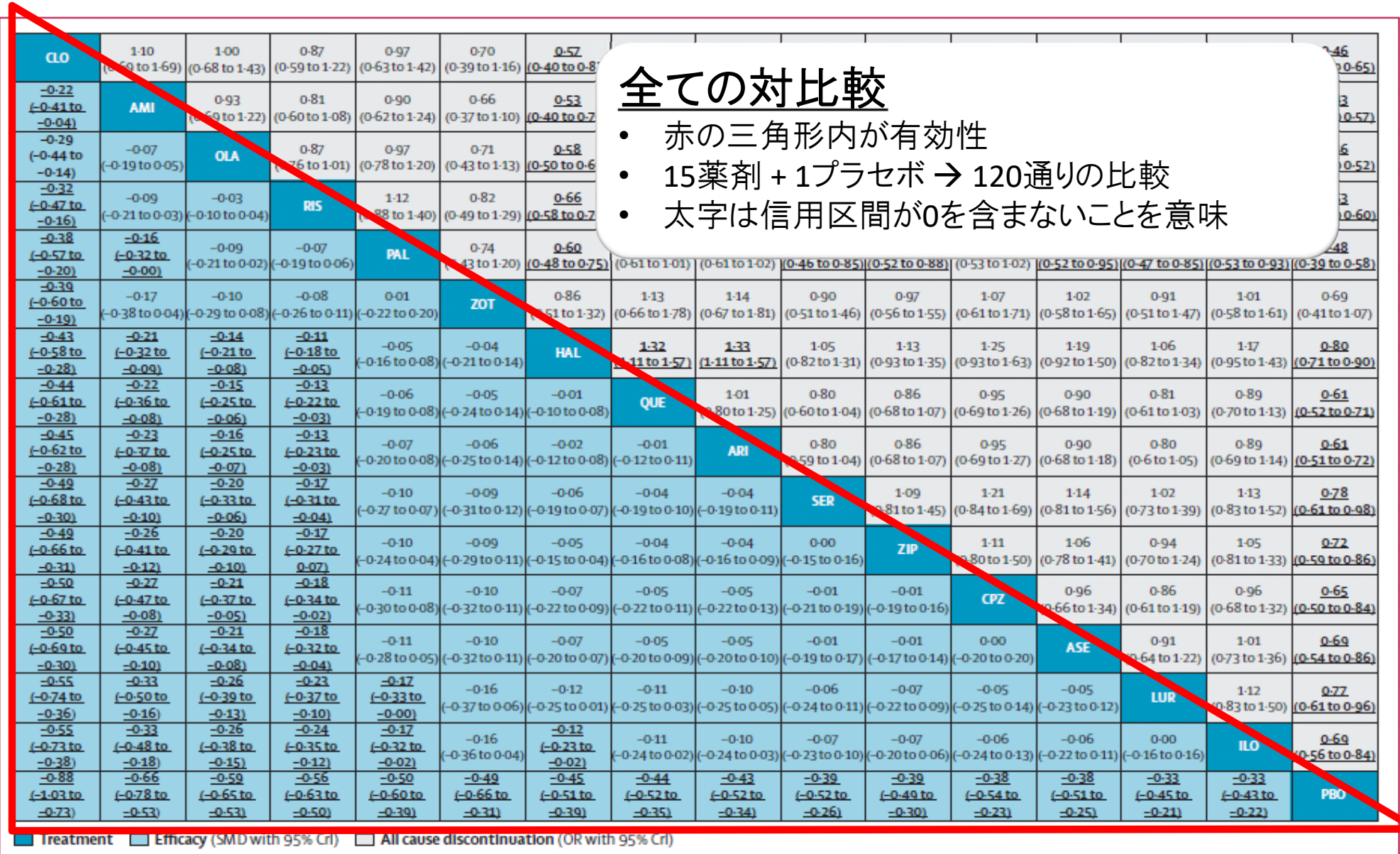
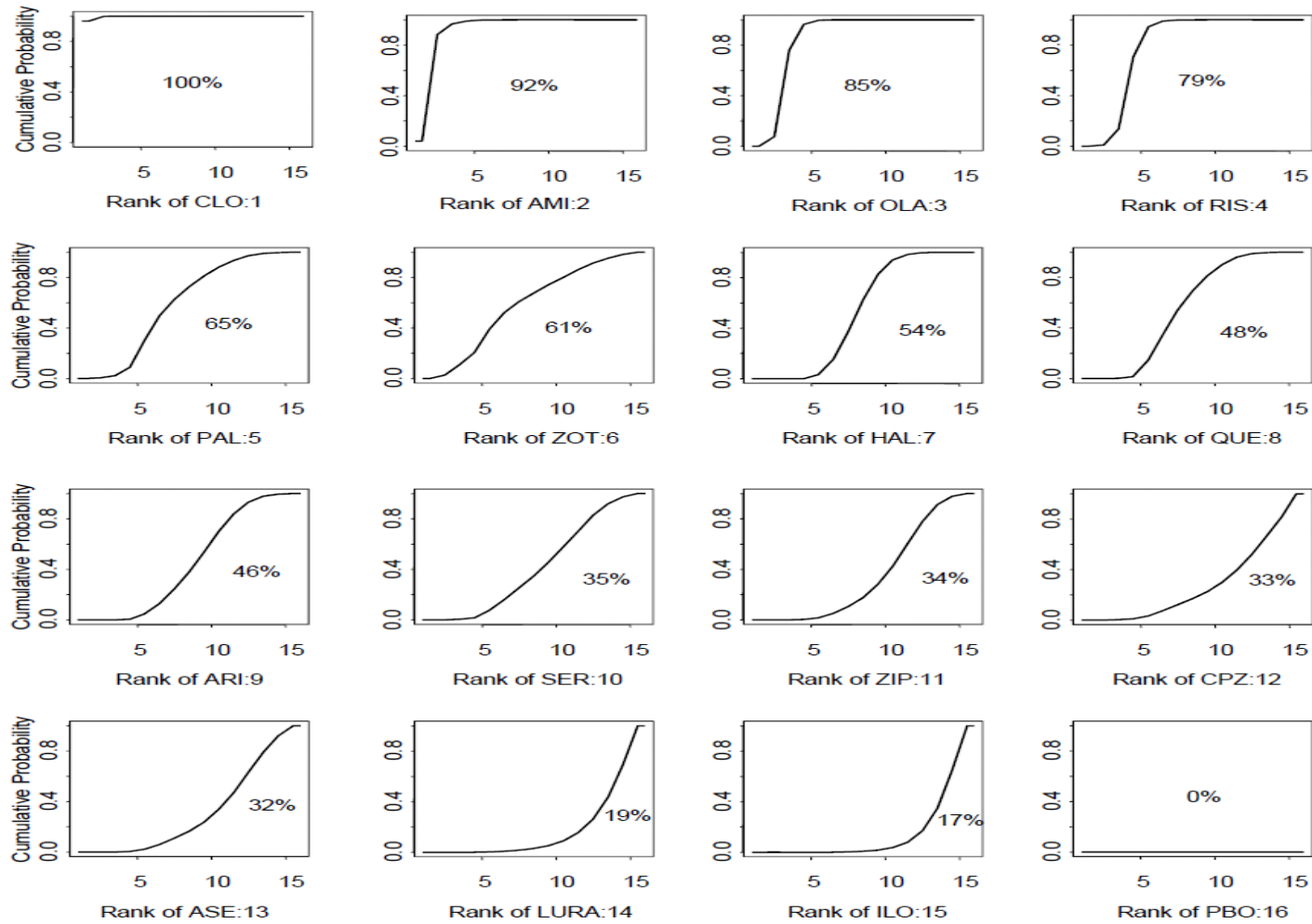


Figure 2: Efficacy and all-cause discontinuation of antipsychotic drugs

# 統合結果：有効性のSUCRA



# 本研究における異質性・類似性の評価

## システマティックレビューの計画時 → 異質性・類似性の逸脱への未然の対策

- 試験の選択・除外基準の設定，試験の質の評価
- 定められた方法による文献の収集，統合可能なアウトカムの選択

## システマティックレビューの実施時 → 集まった論文から見る類似性のチェック

- 各試験のrisk of biasを評価し要約し，バイアスのリスクが高い試験は異質性・類似性に影響することが懸念される(感度分析の候補)

## 解析の実施時 → 解析結果から見る異質性・類似性のチェック

- 各種感度分析(メタ回帰，部分集団解析)

# Risk of Biasの評価の例

## 7つの観点から評価

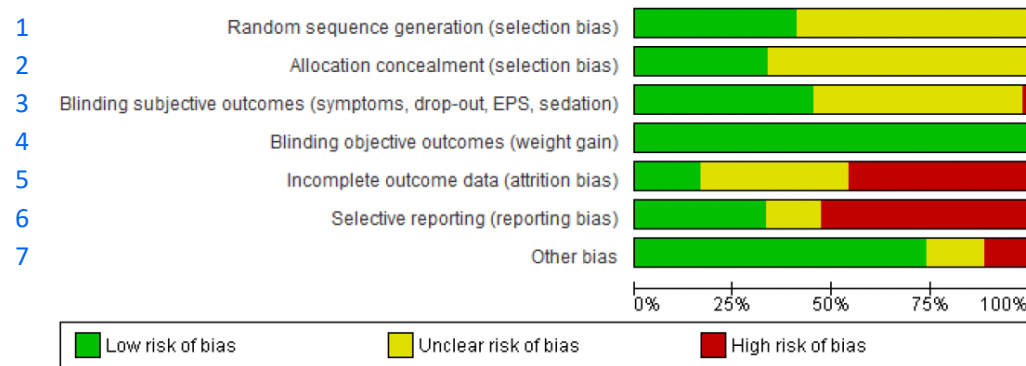
1. 無作為化情報の生成(選択バイアス)
2. 割付の隠匿(選択バイアス)
3. 主観的なアウトカムの隠匿
4. 客観的なアウトカムの隠匿
5. 不完全なアウトカムデータ (attritionバイアス)
6. 選択的な報告(報告バイアス)
7. その他のバイアス

Low + / Unclear ? / High -

## 1. 各試験の評価

	1	2	3	4	5	6	7
Random sequence generation (selection bias)							
Allocation concealment (selection bias)							
Blinding subjective outcomes (symptoms, drop-out, EPS, sedation)							
Blinding objective outcomes (weight gain)							
Incomplete outcome data (attrition bias)							
Selective reporting (reporting bias)							
Other bias							
Addington 2004	+	+	?	+	-	+	+
Adollahian 2008	?	?	?	+	?	-	+
Ahmed 2007	?	?	?	+	-	?	?
Allan 1998	?	?	?	+	?	-	+
Arvanitis 1997	?	?	?	+	-	+	+

## 2. 各試験の評価の要約



# 感度分析：メタ回帰

- 目的：治療と試験レベルの共変量との交互作用を導入し、バイアスの影響を減少
- 例：規模の小さい試験の影響
  - 規模の小さい試験は治療効果が大きく出がち
  - その潜在的な影響を調整するためメタ回帰
    - プラセボ対照試験の中で最大規模だった試験の標準誤差に基づく推定結果
    - 小規模試験は治療効果を過大評価する傾向が認められた(回帰係数: 1.31 95%信用区間 (0.58-2.03))
  - しかし、順位に対する影響は最小限

Standardised mean differences and 95% credible intervals drug vs. placebo for efficacy				
Drug name	全試験の結果	Rank	調整の結果	Rank
Clozapine	-0.88 [-1.03, -0.73]	1	-0.69 [-0.87, -0.50]	1
Amisulpride	-0.66 [-0.78, -0.53]	2	-0.51 [-0.65, -0.37]	2
Olanzapine	-0.59 [-0.65, -0.53]	3	-0.45 [-0.55, -0.35]	3
Risperidone	-0.56 [-0.63, -0.50]	4	-0.42 [-0.52, -0.32]	4
Paliperidone	-0.50 [-0.60, -0.39]	5	-0.36 [-0.49, -0.24]	5
Zotepine	-0.49 [-0.66, -0.31]	6	-0.31 [-0.51, -0.11]	6
Haloperidol	-0.45 [-0.51, -0.39]	7	-0.30 [-0.40, -0.19]	7
Quetiapine	-0.44 [-0.52, -0.35]	8	-0.30 [-0.41, -0.18]	8
Aripiprazole	-0.43 [-0.52, -0.34]	9	-0.30 [-0.42, -0.18]	9
Sertindole	-0.39 [-0.52, -0.26]	10	-0.25 [-0.40, -0.09]	10
Ziprasidone	-0.39 [-0.49, -0.30]	11	-0.25 [-0.38, -0.13]	11
Chlorpromazine	-0.38 [-0.54, -0.23]	12	-0.12 [-0.33, 0.09]	15
Asenapine	-0.38 [-0.51, -0.25]	13	-0.25 [-0.40, -0.10]	12
Lurasidone	-0.33 [-0.45, -0.21]	14	-0.21 [-0.34, -0.07]	13
Iloperidone	-0.33 [-0.43, -0.22]	15	-0.20 [-0.32, -0.07]	14
Placebo	Reference	16	Reference	16

## 感度分析： 部分集団解析

- 目的： 異質性の存在, 類似性がない, 不一致の潜在的な理由を探索する
- 方法： 以下の部分集団解析

### 事前に計画

- プロトコル定義の高用量・低用量に該当する試験を除く(5試験減)
- 単盲検試験を除く(7試験減)
- 薬物治療naiveなfirst-episode患者を除く(7試験減)

### 事後的に実施

- ハロペリドールの試験を除く(54試験減) \* 第1世代。各種用量の試験が混在
- プラセボを含む試験を除く(43試験減) \* プラセボ効果を避ける観点
- 標準偏差が報告されていない試験を除く(19試験減)
- ITT集団で解析されていない試験を除く(18試験減)
- 失敗した試験を除く(6試験減)

### DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

Mainly due to requests by peer-reviewers of the manuscript, a number of changes and additions to the original protocol had to be made which are summarised in the following text:

3. Reviewers also asked for a number of additional sensitivity/subgroup/meta-regression analyses which we added. These are marked with an asterisk in the text of the manuscript.

# 部分集団解析の結果(一部)

## 全試験の結果は概ねロバスト

- 多少の推定値・SUCRAによる順位の変動はあるものの
- しかし、以下2つの例外

### 「プラセボ対照試験を除く(43試験)」

アセナピン: 全試験の結果13位, 除くと7位

参考: アセナピンの対比較のメタアナリシス

ASE vs.	Number of studies	Total patients	Mean difference (95% CI)
HAL	1	326	-0.02 (-0.25, 0.21)
OLA	3	1647	0.10 (-0.01, 0.21)
PBO	4	942	<u>-0.18 (-0.43, 0.07)</u>
RIS	1	114	-0.15 (-0.51, 0.22)

プラセボと直接比較のある他の全ての薬剤は信用区間が0を含んでいない

### 「失敗に終わった試験を除く(6試験)」

アセナピン: 全試験の結果13位, 除くと9位

- 異質性: プラセボ対照試験を除いたときに60%減

Drug name	全試験の結果	SUCRA rank	プラセボ対照試験を除く(-43)	Rank	失敗した試験を除く(-6)	SUCRA rank
Clozapine	-0.88 [-1.03, -0.73]	1	-0.51 [-0.69, -0.34]	1	-0.89 [-1.03, -0.75]	1
Amisulpride	-0.66 [-0.78, -0.53]	2	-0.32 [-0.45, -0.19]	2	-0.68 [-0.80, -0.57]	2
Olanzapine	-0.59 [-0.65, -0.53]	3	-0.26 [-0.36, -0.16]	3	-0.63 [-0.68, -0.57]	3
Risperidone	-0.56 [-0.63, -0.50]	4	-0.22 [-0.32, -0.13]	4	-0.58 [-0.64, -0.52]	4
Paliperidone	-0.50 [-0.60, -0.39]	5	-0.20 [-0.36, -0.04]	5	-0.54 [-0.64, -0.45]	5
Zotepine	-0.49 [-0.66, -0.31]	6	-0.18 [-0.39, 0.02]	6	-0.51 [-0.67, -0.34]	6
Haloperidol	-0.45 [-0.51, -0.39]	7	-0.10 [-0.19, -0.01]	9	-0.47 [-0.53, -0.41]	8
Quetiapine	-0.44 [-0.52, -0.35]	8	-0.12 [-0.24, -0.01]	8	-0.47 [-0.55, -0.40]	7
Aripiprazole	-0.43 [-0.52, -0.34]	9	-0.10 [-0.21, 0.02]	10	-0.45 [-0.53, -0.37]	10
Sertindole	-0.39 [-0.52, -0.26]	10	-0.06 [-0.20, 0.08]	11	-0.41 [-0.52, -0.29]	12
Ziprasidone	-0.39 [-0.49, -0.30]	11	-0.06 [-0.16, 0.05]	12	-0.42 [-0.50, -0.34]	11
Chlorpromazine	-0.38 [-0.54, -0.23]	12	0.01 [-0.21, 0.21]	13	-0.40 [-0.54, -0.26]	13
Asenapine	-0.38 [-0.51, -0.25]	13	-0.16 [-0.30, -0.02]	7	-0.47 [-0.58, -0.35]	9
Lurasidone	-0.33 [-0.45, -0.21]	14	0.02 [-0.15, 0.20]	15	-0.39 [-0.51, -0.28]	14
Iloperidone	-0.33 [-0.43, -0.23]	15	Iloperidone = Reference	14	-0.34 [-0.43, -0.26]	15
Placebo	Reference	16	-	-	Reference	16
Heterogeneity	0.10 [0.06, 0.14]		0.04 [0.01, 0.10]			
Number of studies	167		124			
Heterogeneity	-		160%			



- 感度分析の結果をどう見るか？
  - 類似性が成り立っていないことを理由にNMAの結果を直ちに無視しない
- 定量的にバイアスを評価する
  - (再掲)間接比較におけるバイアスの方向について仮説を立て、バイアスのない間接比較とどれだけ異なり得るのか、バイアスにより誤った結論や意思決定を導き出してしまうのか検討
    - 例：自らパラメータを振ってみて、どのくらい異質性・不一致があったら解釈が変わるか検討
  - 各試験のestimandや、解析・報告された背景(中間解析等)を考察することが必要かも
    - 未公表によるバイアスも起こりうる
- 一度解析しただけでは足りないかも

# 本研究における一貫性の評価

## 部分的な一貫性の確認

- 各対比較について「間接比較」と「直接比較」を比較する

## 全体的な一貫性の確認

- 「Consistencyモデル」と「Inconsistencyモデル」とでデータへのあてはまりを比較する

## 解析の実施時 → 解析結果から見る一貫性のチェック

- 各種感度分析(メタ回帰, 部分集団解析)

## 一 致 性 の 評 価 結 果

- 全体の一 致 性 の 評 価： **DIC**による評価

- 小さいほうが好ましい・・・一 致 性 を 仮 定 し た モ デ ル の ほ う が 好 ま し い

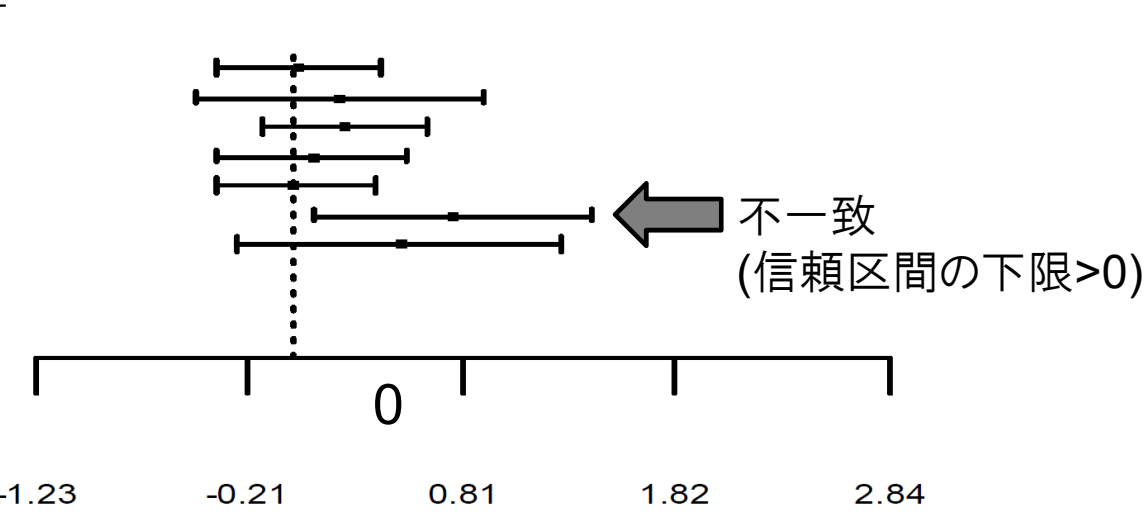
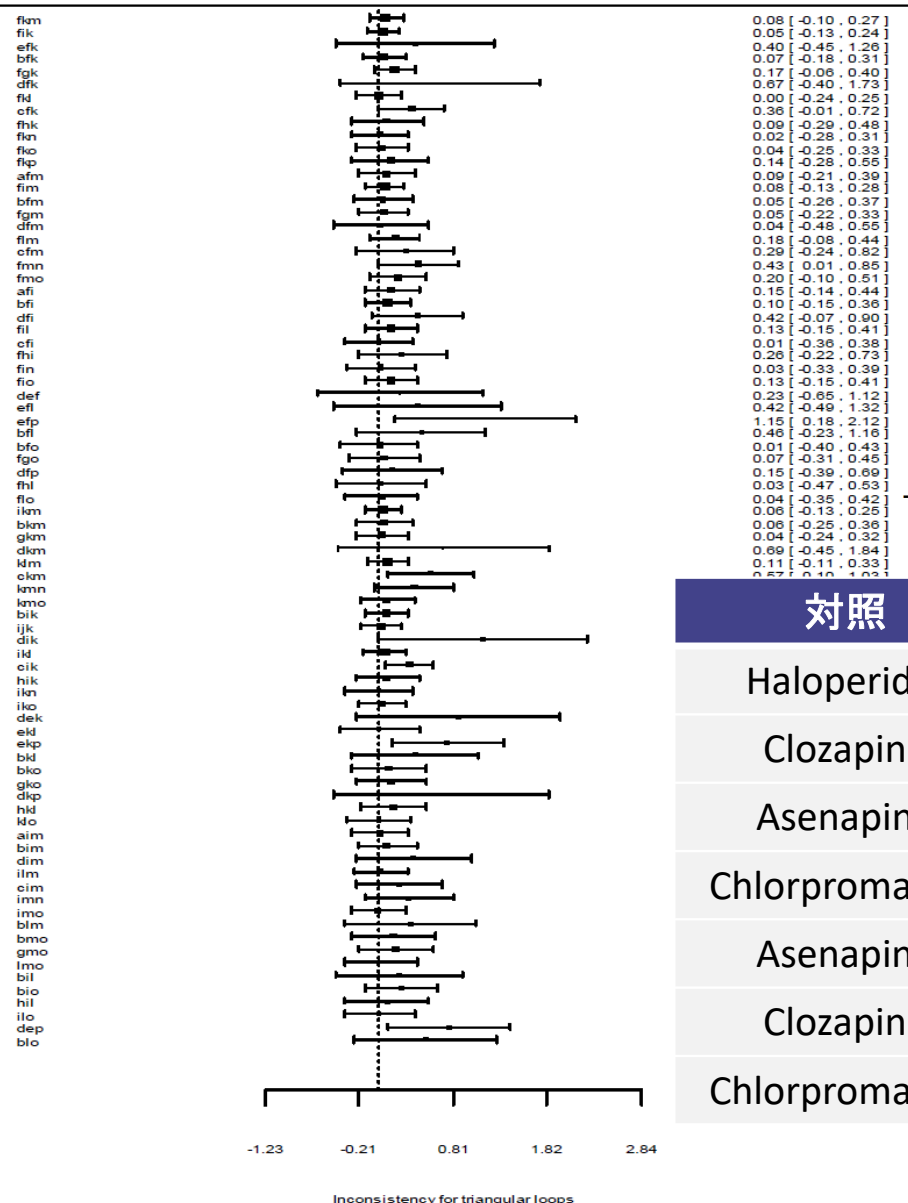
Model assumption	<b>D</b>	# of data points	<b>DIC</b>
Consistency	403	373	638
Inconsistency	397	373	656

- 部分の一 致 性 の 評 価： 直接比較と間接比較間の推定値の差による評価

- ループを構成する薬剤間の直接比較と間接比較の推定値の差の95%信頼区間(次ページ)
- 信頼区間が0を含まない比較の個数・・・80個のループ中7個(約9%) By chance?

- 結論

- 不 一 致 性 が 確 認 さ れ た も の の 多 く が そ の 程 度 は 小 さ く , 結 果 を 覆 す ほ ど で も な い



対照	アンカー	興味	差	95%CI
Haloperidol	Risperidone	Sertindole	0.43	(0.01, 0.85)
Clozapine	Haloperidol	Zotepine	1.15	(0.18, 2.12)
Asenapine	Placebo	Risperidone	0.57	(0.10, 1.03)
Chlorpromazine	Olanzapine	Placebo	1.13	(0.01, 2.26)
Asenapine	Olanzapine	Placebo	0.34	(0.08, 0.60)
Clozapine	Placebo	Zotepine	0.75	(0.16, 1.34)
Chlorpromazine	Clozapine	Zotepine	0.76	(0.11, 1.42)

# システマティックレビュー／NMAのプロトコール

## • プロトコールの公表

– 論文の付録としてプロトコールを提示

- 例： 統合失調症のNMAの付録(プロトコール以外も含む)

**THE LANCET**

**Supplementary appendix**

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; published online June 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).

This appendix has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com](http://thelancet.com) on September 13, 2013

Appendix 1 – Protocol (page 2-24)
Appendix 2 – Dose review (page 25-40)
Appendix 3 – Description of included studies (page 41-65)
Appendix 4 – Statistical method (page 66-69)
Appendix 5 – PRISMA statement (page 70-76)
Appendix 6 – Risk of bias assessment (page 77-84)
Appendix 7 – Network of studies for secondary outcomes (page 85-91)
Appendix 8 – Meta-analytic results of direct comparisons (page 92-96)
Appendix 9 – Cumulative ranking curves (page 97-104)
Appendix 10 – Assessment of inconsistency (page 105-114)
Appendix 11 – Sensitivity analyses and meta-regressions (page 115-132)
Appendix 12 – Numbers-needed-to-treat/harm (page 133-139)

## • 「論文を読む側の目的」の観点から「プロトコール」を見る

– リサーチクエスチョン, PECO/PICO

報告書より

## 5. まとめ

# 企業における既存のネットワークメタアナリシスの結果の活用と新規実施

治療選択をサポートするための情報提供  
医療経済性評価  
自社製品のポジショニング戦略

自社データは、主に自社の新薬の承認取得のための臨床試験のデータのみ  
プラセボ若しくは標準治療と比較した試験のみで ……  
ある場合が多い

**NMAの結果を活用**

既存のNMAの公表論文をエビデンス構築などに用いる

**NMAを実施**

自分たちでNMAを計画し実施して結果を得、エビデンス構築などに用いる

## NMAの結果を活用

- NMA論文引用時の選択バイアス
  - 「いい結果のようなので, 採用」
  - 「都合が悪そうだから, 不採用」
  - 「微妙なので, 良いところだけ採用」
- 結果だけ追い求めず, 吟味が必要
  - 著名な論文誌の論文だから信頼できる? ... そうとは限らないかも
  - 自分たちのリサーチクエスチョンと合うか

## NMAを実施

- 実施したNMAの結果に対する公表バイアス
  - 「いい結果が出てきたので, 公表」
  - 「都合が悪そうなので, お蔵入り」
  - 「都合が悪そうなので, いい部分だけ公表」
- 論文査読で客観的評価を受ける
  - 厳しいコメント, 不受理
  - 製薬メーカーが関連したNMAは受け入れられるのか?
    - 偏った方法・解釈をしているのではないかという視点で査読されるのは必然
- リソースが掛かる
  - システマティックレビュー
  - メタアナリシス
  - 感度分析
  - 解釈
  - 論文執筆, 査読対応, 再解析...



- NMAは治療比較における強力なツール
  - ある意味，究極的な要求を満たしてくれる
- NMAは対比較のメタアナリシスよりも不確実な要素が多い
  - 妥当性を担保するためにより多くの仮定を要する(類似性・一致性)
- NMAの結果を見る立場として，妥当性を十分に確認： 批判的吟味
  - たとえ目下のNMAの結果が自分たちにとってポジティブな結果であったとしても，立ち止まってその結果を批判的に見るべき
- 客観的視点とシステマティックレビューやNMAのリテラシー
  - 臨床，統計などの各専門知識を総動員しなければならない