

日本製薬工業協会 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」

HTAにおけるNMA及び異質性, 不一致性の評価



2019/11/28

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 継続TF5委員
町田光陽 (塩野義製薬株式会社)

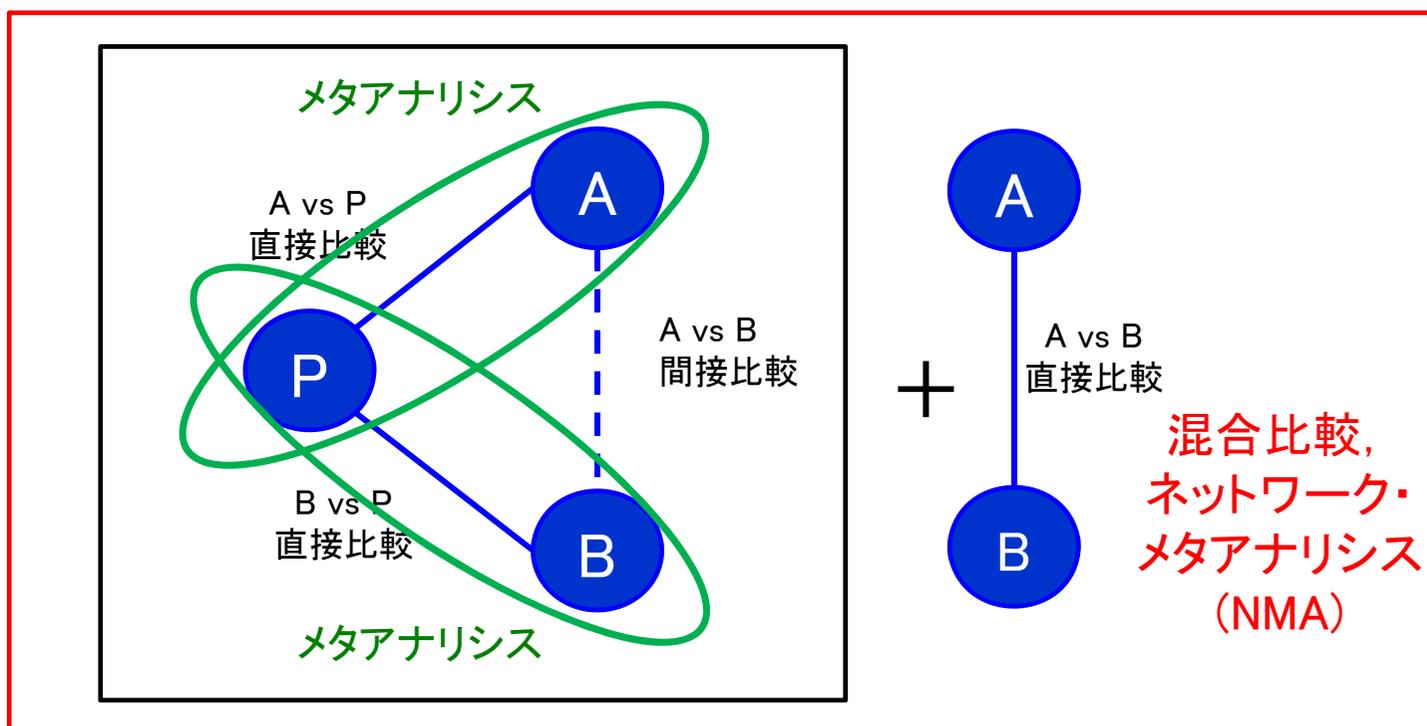
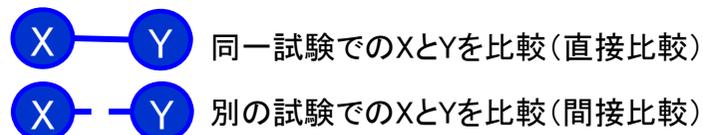
1. 費用対効果評価とネットワーク・メタアナリシス(NMA), NICEのTSD
2. NMAの概要:TSD2
3. 試験間の異質性:TSD3
4. 直接比較と間接比較の一致性:TSD4
5. 異質性と不一致性の検討における留意点

費用対効果評価

- 2019年4月より費用対効果評価が制度化.
- 2019年2月に分析ガイドライン第2版[†] が公表.
 - 「追加的な有用性を検討する際に、比較対照技術に対するRCT のシステマティックレビューを実施し、追加的な有用性の有無を評価する」
 - システマティックレビューによる各試験のエビデンス統合
 - 2治療間の比較でのエビデンスを統合する
 - ✓ メタアナリシス
 - 2治療間の比較のみでなく、複数治療の比較におけるエビデンスを統合する。異なる試験での治療の比較を含む。
 - ✓ ネットワーク・メタアナリシス(NMA)

[†] 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版
https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf

直接比較, 間接比較, ネットワーク・メタアナリシス(イメージ)



NICE Technical Support Documents

➤ National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- 英国の医療経済評価を行っている機構で, 2011年~2012年に NMA を中心とした 7 つの Technical Support Documents (TSD) を発行. その後, 幾つかの TSD を更新.
- 一般化線形モデルにおける NMA の方法, NMA での共変量の考慮の仕方, その頑健性を脅かす異質性及び不一致性の検討及び回避方法について, 具体的に解説.

	タイトル
TSD1	INTRODUCTION TO EVIDENCE SYNTHESIS FOR DECISION MAKING
TSD2	A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS
TSD3	HETEROGENEITY: SUBGROUPS, META-REGRESSION, BIAS AND BIAS-ADJUSTMENT
TSD4	INCONSISTENCY IN NETWORKS OF EVIDENCE BASED ON RANDOMISED CONTROLLED TRIALS
TSD5	EVIDENCE SYNTHESIS IN THE BASELINE NATURAL HISTORY MODEL
TSD6	EMBEDDING EVIDENCE SYNTHESIS IN PROBABILISTIC COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS: SOFTWARE CHOICES
TSD7	EVIDENCE SYNTHESIS OF TREATMENT EFFICACY IN DECISION MAKING: A REVIEWER'S CHECKLIST

参考: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/technical-support-documents/>

2. NMAの概要：TSD2

心筋梗塞後の死亡を避けるための β 遮断薬の効果の2群メタアナリシス

➤メタアナリシスの目的

- 22の無作為化臨床試験の結果に基づき， β 遮断薬投与群での死亡率を対照群と比較する

β 遮断薬の22試験の結果

試験 i	対照群 例数 (n_{i1})	死亡数 (r_{i1})	死亡率 (r_{i1}/n_{i1})	β 遮断薬群 例数 (n_{i2})	死亡数 (r_{i2})	死亡率 (r_{i2}/n_{i2})
1	39	3	7.7%	38	3	7.9%
2	116	14	12.1%	114	7	6.1%
3	93	11	11.8%	69	5	7.2%
4	1520	127	8.4%	1533	102	6.7%
5	365	27	7.4%	355	28	7.9%
:	:	:	:	:	:	:
22	674	39	5.8%	680	22	3.2%

β 遮断薬の2群メタアナリシスのモデル

- 試験別, 群別の例数 n_{ik} , 死亡者数 r_{ik} , 死亡率 p_{ik}
 - i : 試験番号, k : 群番号 ($i = 1, \dots, 22; k = 1$ (対照治療), 2 (β 遮断薬))
- 死亡者数 r_{ik} は二項分布に従うと仮定
 - $r_{ik} \sim \text{Binomial}(p_{ik}, n_{ik})$
- 関心のあるパラメタ p_{ik} のとりうる範囲が $0 \sim 1$ のため, logit尺度上でモデル化

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + \delta_{i,1k} I_{\{k \neq 1\}} \quad I_{\{u\}} = \begin{cases} 1 & \text{if } u \text{ is true} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

- μ_i : 試験別の対照治療での死亡率の対数オッズ
- $\delta_{i,12}$: 試験別の対照治療 (1) に対する β 遮断薬 (2) の効果 (死亡率の対数オッズ比)

変量効果モデル: $\delta_{i,12} \sim N(d_{12}, \sigma^2)$

固定効果モデル: $\delta_{i,12} = d_{12}$

(変量効果モデルでの試験間の異質性がない ($\sigma^2 = 0$) 場合に相当)

モデル比較(ベイズ推定の場合)

- 固定効果モデル及び変量効果モデルの適合性を測る尺度としてDIC (Deviance Information Criteria) を利用
 - 小さい方がより儉約なモデル (parsimonious model) と考えられる

$$DIC = \underbrace{\bar{D}_{res}}_{\text{残差逸脱度の事後平均}} + \underbrace{p_D}_{\text{有効パラメタ数}}$$

残差逸脱度の事後平均 有効パラメタ数

変量効果モデル	固定効果モデル
モデル内のパラメタ数が多い。 D_{res} は小さく, p_D が大きくなる傾向あり	モデル内のパラメタ数が少ない。 D_{res} は大きく, p_D が小さくなる傾向あり

β 遮断薬のメタアナリシスの結果

	変量効果モデル				固定効果モデル			
	mean	SD	median	95%信用区間	mean	SD	median	95% 信用区間
d_{12}	-0.25	0.07	-0.25	(-0.37, -0.12)	-0.25	0.05	-0.26	(-0.37, -0.12)
σ	0.14	0.08	0.13	(0.01, 0.32)	-	↑ 死亡率の対数オッズ比の結果は両モデルで類似		
\bar{D}_{res}^\dagger	41.8				46.7	← データへのあてはまりは変量効果モデルのほうがよい		
p_D	26.8				22.9	← 変量効果モデルのほうが有効パラメタ数が多い		
DIC	68.6				69.6			

d_{12} : 試験併合の死亡率の対数オッズ比, σ : β 遮断薬の対照治療に対する効果の試験間の異質性の大きさ
 \bar{D}_{res} : 残差逸脱度の事後平均, p_D : 有効パラメタ数, $DIC = \bar{D}_{res} + p_D$

†44 (メタアナリシスに用いられるデータの個数: データポイント数) と比較
 10,000回のburn-in後の50,000回の繰り返しサンプリングに基づく。

SASのMCMCプロシジャによる出力

- 両モデルからの結果は類似.
- 死亡率の対数オッズ比 d_{12} の95%信用区間に 0 を含まないため, β 遮断薬群は対照群と比べ死亡率が減少することが示唆された.
- 両モデルでDICはそれほど変わらない.
- TSD2ではLeverage Plotを描きモデルへのあてはまりを検討することを推奨

2群メタアナリシスからNMAへの拡張(1/2)

ここでは、変量効果モデルについて紹介する。

➤ 治療1と治療2のメタアナリシスでの仮定

- 各試験での効果の差 $\delta_{i,12}$ は $N(d_{12}, \sigma_{12}^2)$ に従い、試験間で交換可能

➤ 治療1と治療3のメタアナリシスでの仮定

- 各試験での効果の差 $\delta_{i,13}$ は $N(d_{13}, \sigma_{13}^2)$ に従い、試験間で交換可能



➤ 移行性 (transitivity) の関係 ($\delta_{i,23} = \delta_{i,13} - \delta_{i,12}$) より、

- 治療2と治療3の効果の差 $\delta_{i,23}$ は $N(d_{23}, \sigma_{23}^2)$ に従い、試験間で交換可能

$$d_{23} = d_{13} - d_{12}$$

$$\sigma_{23}^2 = \sigma_{12}^2 + \sigma_{13}^2 - 2\rho_{23}^{(1)}\sigma_{12}\sigma_{13}$$

- $\rho_{23}^{(1)}$ は、試験内での治療1に対する治療2の効果と、治療1に対する治療3の効果の相関
- 単純化のため、 $\sigma_{12}^2 = \sigma_{13}^2 = \sigma_{23}^2 = \sigma^2$ を仮定
(多群試験での2治療間での相関0.5に相当)

2群メタアナリシスからNMAへの拡張(2/2)

➤ NMA(治療1~Sを含む)で必要な仮定

■ 試験間での治療1に対する各治療の効果の交換可能性

- 治療1と治療2の効果の差
- 治療1と治療3の効果の差
- :
- 治療1と治療Sの効果の差

それぞれは,
2群の変量効果メタアナリシスでも仮定

■ 治療効果の一致性 (consistency equations)

- $d_{23} = d_{13} - d_{12}$
- $d_{24} = d_{14} - d_{12}$
- :
- $d_{(s-1),s} = d_{1s} - d_{1(s-1)}$

NMAでは、ネットワーク内での直接比較と間接比較の結果が一致している、という仮定が必要。治療1に対する各治療(2~S)の相対効果 $d_{12}, d_{13}, \dots, d_{1s}$ は基本パラメタと呼ばれ、他の相対効果(d_{23}, d_{24} など)は基本パラメタの関数で表される。基本パラメタには事前分布を設定。

パーキンソン病の補助療法:ドーパミンアゴニスト (治療法2~5)のNMA

➤ NMAの目的

- パーキンソン病での補助療法としてドーパミンアゴニスト(治療薬2~5)が処方された患者における, Off-time時間(薬剤の効果が認められない時間)の減少を評価する

➤ 試験データ

- 7つの臨床試験について, 各治療の例数, Off-time(薬剤の効果が認められない時間)の減少の平均, その標準偏差が与えられている

試験	治療法	例数	Off-timeの減少の平均	SD	群間差
1	1	54	-1.22	3.7	
	3	95	-1.53	4.28	-0.31
2	1	172	-0.7	3.7	
	2	173	-2.4	3.4	-1.7
3	1	76	-0.3	4.4	
	2	71	-2.6	4.3	-2.3
4	4	81	-1.2	4.3	-0.9
	3	128	-0.24	3	
5	4	72	-0.59	3	-0.35
	3	80	-0.73	3	
6	4	46	-0.18	3	0.55
	4	137	-2.2	2.31	
7	5	131	-2.5	2.18	-0.3
	4	154	-1.8	2.48	
7	5	143	-2.1	2.99	-0.3

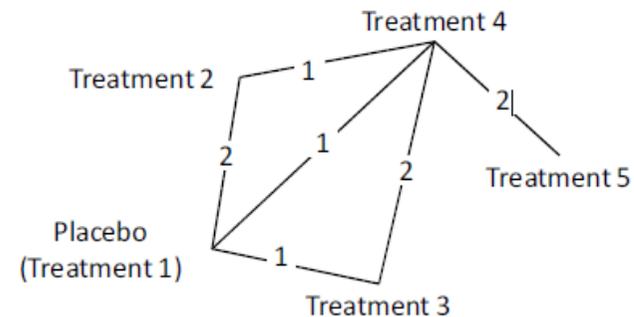


図. パーキンソン治療のネットワーク図
 先端は治療(treatment1~5), 連結線は試験内で直接比較された治療のペア. 線上の数値は試験数.

[出典:NICE DSU TSD2]

パーキンソン病の補助療法:ドーパミンアゴニスト (治療法2~5)のNMAのモデル

- 試験別, 群別の例数 n_{ik} , Off-timeの減少の標本平均 y_{ik}
 - i : 試験番号 ($i = 1, \dots, 7$), k : 群番号 ($k = 1$ (プラセボ), 2, 3, 4, 5(治療薬))

- y_{ik} は正規分布に従うと仮定
 - $y_{ik} \sim N(\theta_{ik}, se_{ik}^2)$

- 関心のあるパラメータ θ_{ik} は連続値であるため identityリンク関数を適用

- $\theta_{ik} = \mu_i + \delta_{i,bk}I_{\{k \neq 1\}}$, $I_{\{u\}} = \begin{cases} 1 & \text{if } u \text{ is true} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$
 - μ_i : 試験 i における試験特有のベースライン効果
 - $\delta_{i,bk}$: 試験 i における対照治療 (b) に対する治療 k の効果
 - 変量効果モデル: $\delta_{i,1k} \sim N(d_{1k}, \sigma^2)$
 - 固定効果モデル: $\delta_{i,1k} = d_{1k}$

パーキンソン病の補助療法:ドーパミンアゴニスト (治療法2~5)のNMAの結果

プラセボ(治療法1)に対するドーパミンアゴニスト(治療法2~5)の治療効果の事後分布の要約

	固定効果モデル				変量効果モデル			
	mean	SD	median	95%信用区間	mean	SD	median	95%信用区間
d_{12}	-1.81	0.33	-1.81	(-2.46,-1.17)	-1.85	0.54	-1.84	(-2.95,-0.87)
d_{13}	-0.48	0.49	-0.48	(-1.44,0.47)	-0.51	0.67	-0.50	(-1.82,0.74)
d_{14}	-0.53	0.48	-0.53	(-1.46,0.40)	-0.54	0.67	-0.53	(-1.82,0.71)
d_{15}	-0.83	0.52	-0.83	(-1.85,0.18)	-0.85	0.81	-0.84	(-2.40,0.68)
σ	-	-	-	-	0.41	0.45	0.28	(0.01,1.60)
resdev [†]	13.2				13.6			
pD	11.0				12.3			
DIC	24.3				25.9			

Burn-in 10,000, サンプル回数 50,000 (single-chain),
いずれの相対効果の事前分布も $N(0,100^2)$

[†] 15(データポイント数)と比較

d_{12} : プラセボに対する治療法2の効果 (Off-timeの減少)

SASのMCMCプロシジャによる出力

- 両モデルで、残差逸脱度, DICは同程度
- 治療2のプラセボに対するOff-time減少の95%信用区間に 0 を含まないため、治療2はプラセボと比べOff-timeが減少することが示唆された。

3. 試験間の異質性:TSD3

➤ 異質性の主な理由

- 患者集団または試験の実施条件(例えば, 患者選択除外基準)の違いによる治療効果の真のバラツキ
- 試験の実施方法(例えば, 臨床試験と観察研究)によるバラツキ

➤ 無作為化比較試験(RCT)の場合

- 試験内では共変量のバランスがとられているが, 試験間では治療効果と共変量との交互作用がある可能性あり

➤ 異質性の測定

■ 標準的な方法

□ コクランのQ統計量, I^2 統計量等

✓ 試験数や試験規模に依存する

■ TSDのベイズの枠組みでのアプローチ

□ 固定効果モデル, 変量効果モデルでの残差逸脱度, DIC統計量の比較により検討

➤ 異質性の検討と対応

1. 治療効果の大きさを試験間のバラツキと比較する

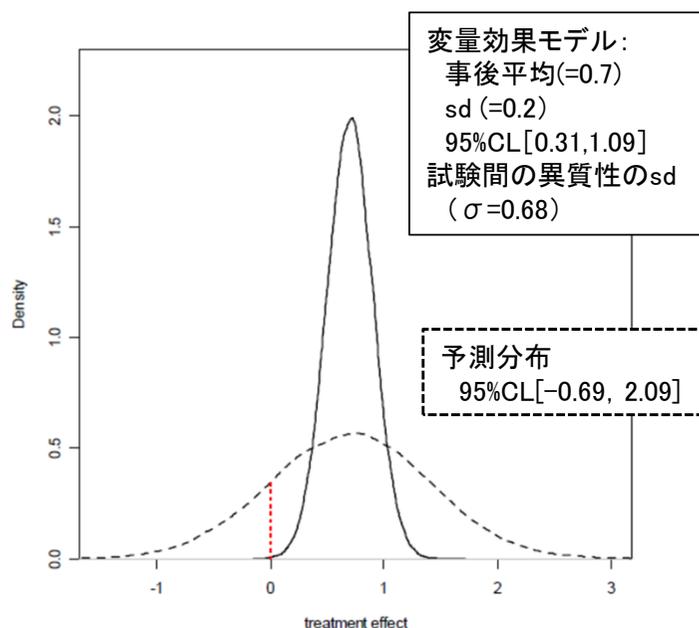
2. 高度な異質性が存在する場合は, その原因を分析する

□ 外れ値(他とは異質な試験)の特定

□ バイアス(偏り)の調整を行う

治療効果の大きさを試験間のバラツキと比較

変量効果モデルによるメタアナリシスにより、治療効果の大きさを試験間のバラツキと比較する。



[出典:NICE DSU TSD3]

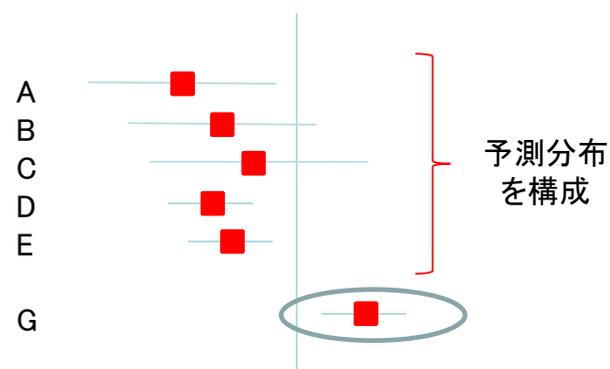
図の解釈:

- ・平均治療効果がゼロ未満の確率(=0.0002)
→治療効果の有意性を示す
- ・予測分布:治療効果(ゼロ未満)の確率(=**0.162**)
→新しい試験が負の治療効果を示す確率はかなり高い

異質性の原因の検討(外れ値の特定、共変量の調整等)が望まれる。

外れ値(異質な試験)の検出

- **注目するのは、他の試験から異なる結果を示す試験。** そのような試験は、異質性の測定値に大きな影響を与える可能性がある。
- TSD3では、1試験ごとの異質性を調べる適切な方法として、“leave one out”アプローチによるクロスバリデーションが紹介されている。



- “leave one out” アプローチ
 - 試験結果(G)を除いた残りの試験(A-E)にモデルをあてはめる
 - 残りの試験(A-E)での効果の予測分布で、除いた試験(G)よりさらに極端な結果を得る確率を算出し、外れ値かどうかを判定する。
 - 除く試験を変えて繰り返す

バイアス(偏り)調整のアプローチ

➤ バイアス調整の目的

- 対象母集団の治療効果に対して偏っている推定値を不偏推定量に変換すること

➤ 主なバイアスの原因:

- 異なる患者集団および実施条件

バイアス調整のアプローチ	方法
メタ回帰による共変量の調整	偏りに関係する変数とアウトカムとの関係性を回帰で説明する方法
試験レベルの指標に関連する潜在的偏りの調整	潜在的な偏りの事前分布を、外部メタ疫学的データから推定する方法
試験レベルの指標に関連する偏りの推定と調整	偏りの大きさを既存の試験結果から内的に推定する方法
専門家による内部及び外部偏り分布の導出	専門家が偏りを推定する方法

複数治療のメタ回帰モデル: 3つのモデル

➤ 3つのモデル

- ①治療ごとに別々の交互作用(治療×共変量)を仮定
- ②治療間での交換可能性を仮定した治療ごとの交互作用を仮定
- ③すべての治療で1つの交互作用を仮定

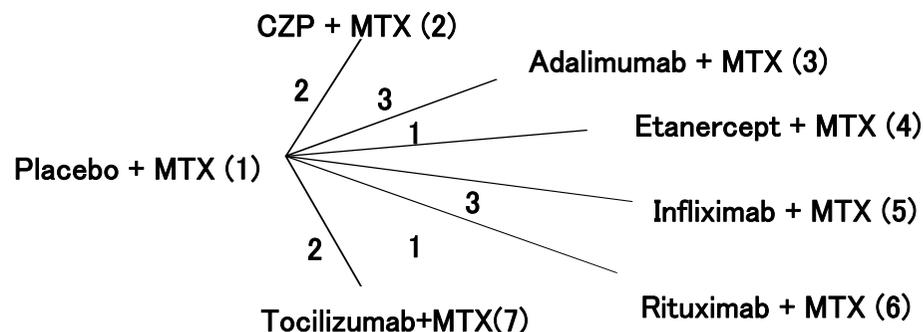
➤ モデル選択に影響する要因

- データ量, 交換可能性の明確な根拠

➤ TSD3ではモデル③を推奨

- ①②のモデルでの十分なデータ量がないことも考えられる.
- ①②のモデルでは, サブグループ毎に異なる治療が推奨されうる.
- 必ずしも, 治療間で交互作用が異なるという仮定が支持されていない.

Certolizumabの例: MTXを含む疾患修飾性抗リウマチ薬(抗リウマチ薬)による治療でコントロールできなくなった患者における慢性関節リウマチ(RA)の治療法



- 治療法を結ぶ線は、これらの治療法を直接比較したことを示す。
- 線上の数字は、2つの治療法を直接比較したRCTの数

各試験における群毎の患者数, ACR50の達成数, 試験の平均罹患期間(年)

#	試験名	治療群		治療群1		治療群2		共変量
		治療群1: ti1	治療群2: ti2	ACR50+ 達成数: ri1	患者数: ni1	ACR50 達成数: ri2	患者数: ni2	平均罹患 期間(年): xi
1	RAPID 1	Placebo	CZP	15	199	146	393	6.15
2	RAPID 2	Placebo	CZP	4	127	80	246	5.85
3	Kim 2007	Placebo	Adalimumab	9	63	28	65	6.85
4	DE019	Placebo	Adalimumab	19	200	81	207	10.95
5	ARMADA	Placebo	Adalimumab	5	62	37	67	11.65
6	Weinblatt 1999	Placebo	Etanercept	1	30	23	59	13
7	START	Placebo	Infliximab	33	363	110	360	8.1
8	ATTEST	Placebo	Infliximab	22	110	61	165	7.85
9	Abe 2006*	Placebo	Infliximab	0	47	15	49	8.3
10	Strand 2006	Placebo	Rituximab	5	40	5	40	11.25
11	CHARISMA*	Placebo	Tocilizumab	14	49	26	50	0.915
12	OPTION	Placebo	Tocilizumab	22	204	90	205	7.65

+6か月でのACR50達成例数, ただし, *は3か月時点のACR50達成例数, MTX: Methotrexate
[出典: NICE DSU TSD3]

Certolizumabの例: 連続値の共変量(平均罹病期間)でのメタ回帰

$$\theta_{ik} = \text{logit}(p_{ik}) \\ = \mu_i + (\delta_{i,1k} + (\beta_{1t_{ik}} - \beta_{1t_{i1}})(x_i - \bar{x}))I_{\{k \neq 1\}} \quad I_{\{u\}} = \begin{cases} 0 & \text{対照治療} \\ 1 & \text{対照治療以外} \end{cases}$$

MCMC法での連鎖の混交時間を改善するため、
共変量の平均値を差し引いたものを解析で用いる

θ_{ik}	線形予測子(対数オッズ)
p_{ik}	ACR50の達成率
μ_i	試験 <i>i</i> での試験特有のベースライン効果
$\delta_{i,1k}$	試験 <i>i</i> の治療 <i>k</i> の対照治療に対する治療効果(対数オッズ比)
$\beta_{1t_{ik}}$	治療 <i>k</i> と共変量の交互作用
x_i	試験 <i>i</i> の平均罹病期間

$\bar{x} = 8.21$ (平均罹患期間の全試験での平均),

$\beta_{11} = 0, \beta_{1k} = b(k = 2, \dots, 7),$

変量効果モデル: $\delta_{i,1k} \sim N(d_{1t_{ik}}, \sigma^2)$, 固定効果モデル: $\delta_{i,1k} = d_{1t_{ik}}$

Certolizumabの例:

ACR50に達した患者数に対する共変量「罹患期間」がある場合とない場合

	No covariate		Covariate 'disease duration'	
	Fixed effects	Random effects†	Fixed effects	Random effects†
	mean (sd)/median [95%CrI]	mean (sd)/median [95%CrI]	mean (sd)/median [95%CrI]	mean (sd)/median [95%CrI]
b	-	-	0.14(0.06) [0.01,0.26]	0.14(0.09) [-0.03, 0.32]
d12	2.21(0.25) [1.73, 2.72]	2.27(0.39) [1.53, 3.10]	2.5(0.29) [1.96, 3.08]	2.57(0.42) [1.79, 3.44]
d13	1.93(0.22) [1.52, 2.37]	1.97(0.33) [1.33, 2.64]	1.66(0.25) [1.19, 2.16]	1.71(0.34) [1.04, 2.41]
d14	3.47(1.34) [1.45, 6.74]	3.46(1.41) [1.26, 6.63]	2.82(1.34) [0.71, 5.96]	2.77(1.42) [0.42, 6.01]
d15	1.38(0.17) [1.06, 1.72]	1.48(0.33) [0.90, 2.21]	1.4(0.17) [1.08, 1.74]	1.48(0.3) [0.95, 2.15]
d16	0(0.71) [-1.40, 1.39]	0.01(0.82) [-1.61, 1.63]	-0.42(0.73) [-1.86, 1.04]	-0.44(0.84) [-2.08, 1.21]
d17	1.65(0.22) [1.22, 2.10]	1.56(0.38) [0.77, 2.28]	1.98(0.28) [1.45, 2.53]	2(0.45) [1.12, 2.93]
σ	-	0.34(0.2) [0.03, 0.77]	-	0.28(0.19) [0.02, 0.73]
resdev*	37.6	30.9	33.8	30.2
pD	18	21.2	19	21.3
DIC	55.6	52.1	52.8	51.4

[出典:NICE DSU TSD3]

・モデル間でDIC, 残差逸脱度の事後平均値は類似.

・固定効果モデル
交互作用項が有意. 共変量を考慮することで当てはまりが改善.

・変量効果モデル
共変量を含めることで異質性が減少した(0.34⇒0.28)が, 交互作用項は有意ではない.

→メタ回帰モデルは強力には支持されなかった.

Certolizumabの例：ベースラインリスクによるメタ回帰

$$\begin{aligned}\theta_{ik} &= \text{logit}(p_{ik}) \\ &= \mu_i + (\delta_{i,1k} + (\beta_{1t_{ik}} - \beta_{1t_{i1}})(\mu_i - \bar{\mu}))I_{\{k \neq 1\}}\end{aligned}$$

μ_i 各試験の対照群のベースラインリスク

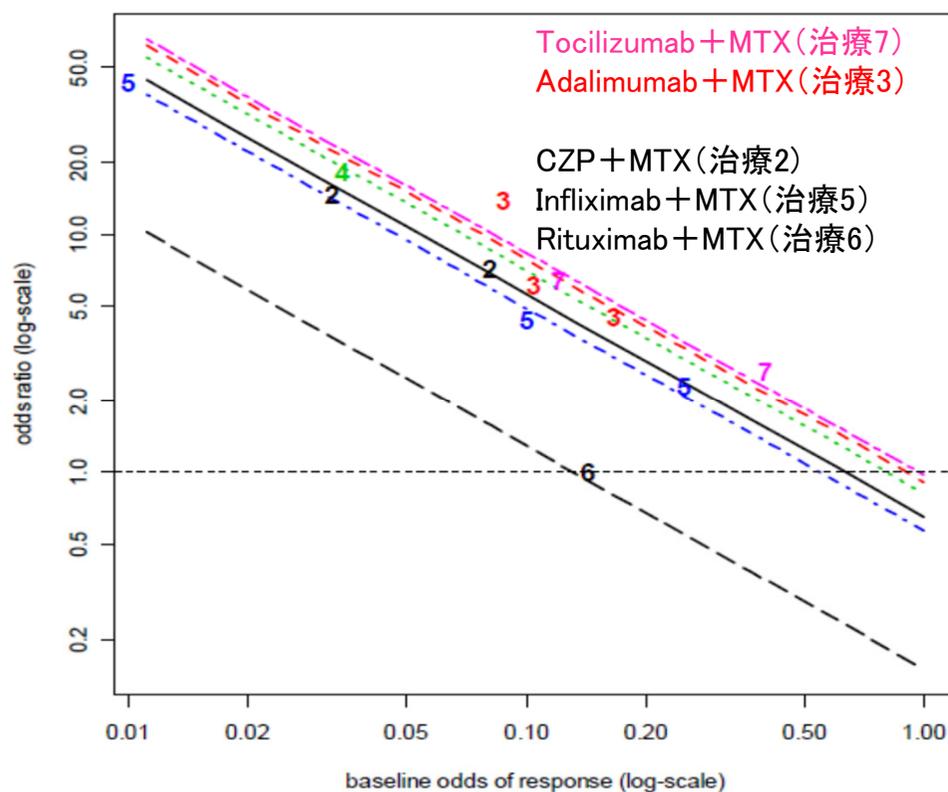
$\bar{\mu}$ 治療1(参照治療)の対数オッズの平均値

- ベイズ推定の特徴として、モデルで推定された参照群のベースラインリスクを共変量とし、各 μ_i の不確実性を考慮
- 治療1(参照治療)を含まない比較試験では、ベースラインリスクの調整はされない

参照治療が対照群の試験	
対照薬群($t_{i1} = 1$)	μ_i
評価薬群($t_{ik} = k$)	$\mu_i + \delta_{i,1k} + (\beta_{1k} - \beta_{11})(\mu_i - \bar{\mu})$ $= \mu_i + \delta_{i,1k} + \beta_{1k}(\mu_i - \bar{\mu})$ $= \mu_i + \delta_{i,1k} + b(\mu_i - \bar{\mu})$
参照治療が対照群ではない試験 (参照治療が含まれない試験)	
対照薬群($t_{i1} = b$)	μ_i
評価薬群($t_{ik} = k$)	$\mu_i + \delta_{i,1k} + (\beta_{1k} - \beta_{1b})(\mu_i - \bar{\mu})$ $= \mu_i + \delta_{i,1k} + (b - b)(\mu_i - \bar{\mu})$ $= \mu_i + \delta_{i,1k}$

Certolizumabの例: ベースラインリスクによるメタ回帰

ベースライン応答(プラセボ+MTX)のオッズと、6実薬のベースライン応答に対する未調整オッズ比のプロット



[出典: NICE DSU TSD3]

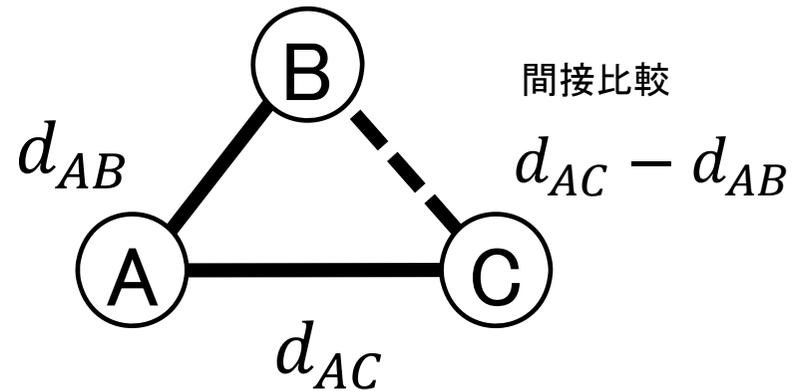
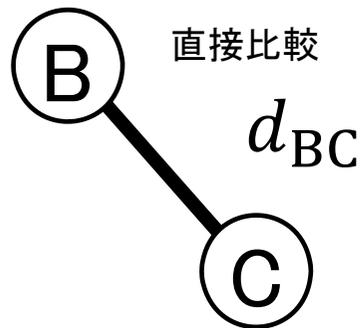
ベースライン応答の共変量を含む固定効果・変量効果モデルの結果

	Fixed Effects	Random Effects
	Mean(sd) CrI	Mean(sd) CrI
b	-0.93(0.09) [-1.03,-0.69]	-0.95(0.1) [-1.10,-0.70]
d_{12}	1.85(0.1) [1.67,2.06]	1.83(0.24) [1.35,2.29]
d_{13}	2.13(0.11) [1.90,2.35]	2.18(0.22) [1.79,2.63]
d_{14}	2.08(0.34) [1.47,2.80]	2.04(0.46) [1.19,2.94]
d_{15}	1.68(0.1) [1.49,1.86]	1.71(0.22) [1.30,2.16]
d_{16}	0.36(0.5) [-0.72,1.27]	0.37(0.59) [-0.86,1.45]
d_{17}	2.2(0.14) [1.93,2.46]	2.25(0.27) [1.75,2.79]
σ	-	0.19
resdev*	27.3	24.2
pD	19.0	19.4
DIC	46.3	43.6

4. 直接比較と間接比較の一致性:TSD4

不一致とは

直接比較と間接比較の不一致
不一致性の概念: $d_{BC} \neq d_{AC} - d_{AB}$



NMAの重要な仮定

一致性の等式(consistency equations): $d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$

不一致性の評価方法

- Bucher法 (単純なネットワーク: TSD4推奨)
- inconsistency model (一致性を仮定しないモデル) との比較 (複雑なネットワーク: TSD4推奨)
- その他の方法:
 - 不一致性の程度をパラメータとするモデル
 - Node-splitting法 (TSD4推奨)

Bucher法

- Step1 直接比較のエビデンスを統合(メタアナリシス)
- Step2 直接比較と間接比較から得られるエビデンスを比較(検定)

Step2の数式: 直接比較 \hat{d}_{BC}^{Dir} vs 間接比較 \hat{d}_{BC}^{Ind}

- 直接比較の推定値は独立であるから間接比較の分散は,

$$\hat{d}_{BC}^{Ind} = \hat{d}_{AC}^{Dir} - \hat{d}_{AB}^{Dir}$$

$$Var(\hat{d}_{BC}^{Ind}) = Var(\hat{d}_{AC}^{Dir}) + Var(\hat{d}_{AB}^{Dir})$$

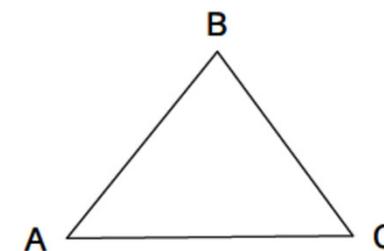
不一致性の程度を ω とすると,

$$\hat{\omega}_{BC} = \hat{d}_{BC}^{Dir} - \hat{d}_{BC}^{Ind}$$

$$Var(\hat{\omega}_{BC}) = Var(\hat{d}_{BC}^{Dir}) + Var(\hat{d}_{BC}^{Ind}) = Var(\hat{d}_{BC}^{Dir}) + Var(\hat{d}_{AB}^{Dir}) + Var(\hat{d}_{AC}^{Dir})$$

$$\text{検定統計量 } Z_{BC} = \frac{\hat{\omega}_{BC}}{\sqrt{Var(\hat{\omega}_{BC})}}$$

a) $N=3, nt=3, ICDF=1$



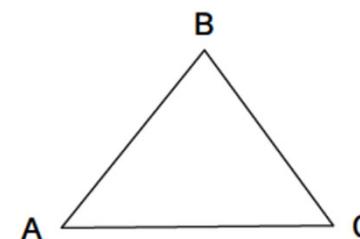
[出典: NICE DSU TSD4]

Bucher法の数値例

Step1: 対比較のメタアナリシスの結果(対数オッズ比)

	ln(OR)	standard error of ln(OR)
\hat{d}_{AB}^{Dir}	2.79	0.56
\hat{d}_{AC}^{Dir}	1.42	0.34
\hat{d}_{BC}^{Dir}	0.47	0.10

a) $N=3, nt=3, ICDF=1$



[出典: NICE DSU TSD4]

Step2: 直接比較 vs 間接比較 (BCに着目)

$$\hat{d}_{BC}^{Ind} = 1.42 - 2.79 = -1.37, Var(\hat{d}_{BC}^{Ind}) = 0.56^2 + 0.34^2 = 0.429$$

$$\hat{\omega}_{BC} = 0.47 - (-1.37) = 1.84, Var(\hat{\omega}_{BC}) = 0.10^2 + 0.429 = 0.439$$

$$Z_{BC} = \frac{1.84}{\sqrt{0.439}} = 2.78 \text{ (p-value} < 0.01\text{)より, } \underline{\text{不一致性が検出}}$$

※AB,ACでも結果は同じ

Bucher法の注意事項

- 多群試験を含めると、ループ内で整合性があるため検出力は低下
 - **TSD4の提案**:ループを構成する多群試験は除外する
 - 多くの試験が2群であろうことから、不一致性の検出に重大な影響があることは少ないという見解

- 複雑なネットワークでBucher法を繰り返すことの懸念
 - 検定の多重性の調整が複雑になる
 - 治療数やループ自体が多く、不一致性が検出されにくい

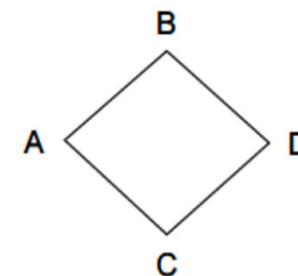
一致性を仮定しないモデル: Inconsistency model

➤ Inconsistency model:

- **一致性を仮定せず**に対比較それぞれを推定する; Unrelated mean effects model
- 図bの場合

consistency model	Inconsistency model
3つの基本パラメータ (d_{AB} , d_{AC} , d_{AD})を推定	4つの直接比較パラメータ (d_{AB} , d_{AC} , d_{BD} , d_{CD})を推定
d_{CD} は $d_{AD} - d_{AC}$ から推定 (Aを参照治療とした場合)	

b) $N=4$, $nt=4$, ICDF=1



[出典: NICE DSU TSD4]

一貫性を仮定しないモデル: Inconsistency model

- 多群試験が含まれる場合:
 - どの対比に着目するかでモデル化するパラメータが異なる
 - 3群(ABC)試験なら d_{AB} , d_{AC} の他に d_{BA} , d_{BC} や d_{CA} , d_{CB} の選択肢
 - パラメータ推定や不一致性評価に影響あり

- 試験間の変動を推定するための十分なデータがあることは稀
 - 試験間変動に無情報事前分布を使うことは, 不一致性をみえにくくしてしまう可能性がある
 - TSD4では不一致性の解析を開始する前に, consistency modelから試験間変動を精査することを推奨
 - 現実的な値にならない場合は, 専門家の意見や疫学データに基づいた情報をもった事前分布を使うことを考慮すべき

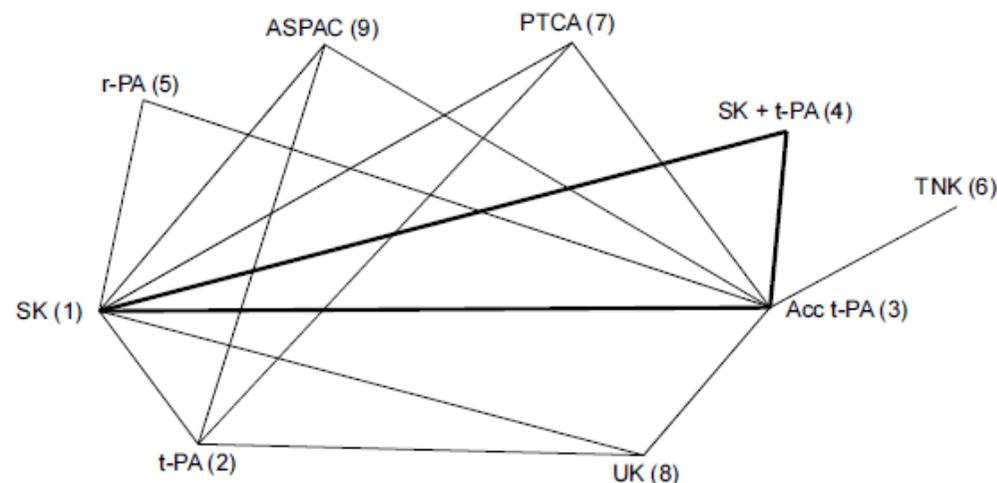
例：急性心筋梗塞に対する血栓溶解薬

9つの治療法と16の対比較

患者数と死亡数(30日間または35日間)

治療法(ID): streptokinase (SK, coded 1), alteplase (t-PA, 2), accelerated alteplase (Acc t-PA, 3), streptokinase plus alteplase (SK+t-PA, 4), reteplase (r-PA, 5), tenecteplase (TNK, 6), per-cutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA, 7) urokinase (UK, 8), anistreptilase (ASPAC,9)

試験数は50(データ量が多いため省略)



[出典：NICE DSU TSD4]

太線ループは3群試験のみで構成されている

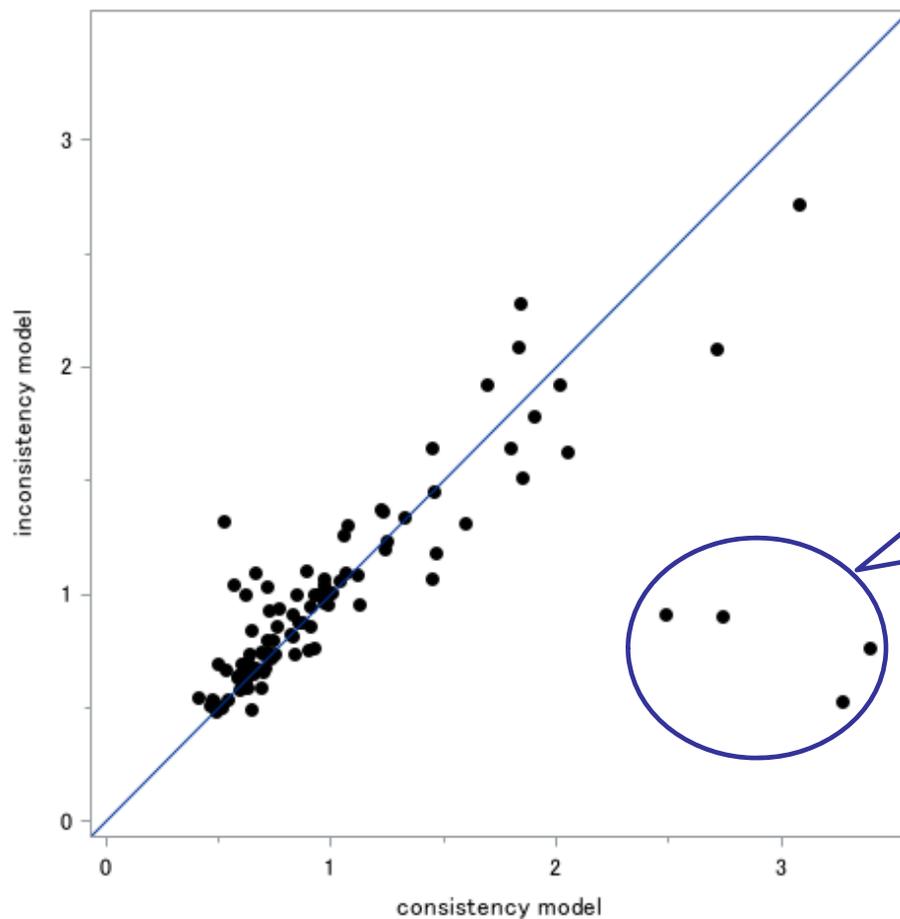
急性心筋梗塞に対する血栓溶解薬のNMAの結果

Treatment (Xに対するYの対数オッズ比)		Consistency model				Inconsistency model			
X	Y	mean	SD	95%信用区間		mean	SD	95%信用区間	
				下側	上側			下側	上側
SK(1)	t-PA(2)	0.002	0.030	-0.06	0.06	-0.004	0.030	-0.06	0.06
SK(1)	Acc t-PA(3)	-0.177	0.043	-0.26	-0.09	-0.158	0.049	-0.25	-0.06
SK(1)	SK+t-PA(4)	-0.049	0.046	-0.14	0.04	-0.043	0.047	-0.14	0.05
SK(1)	r-PA(5)	-0.123	0.060	-0.24	-0.01	-0.060	0.089	-0.24	0.11
SK(1)	PTCA(7)	-0.475	0.100	-0.67	-0.28	-0.665	0.186	-1.03	-0.30
SK(1)	UK(8)	-0.202	0.219	-0.63	0.23	-0.369	0.524	-1.42	0.64
SK(1)	ASPAC(9)	0.015	0.037	-0.06	0.09	0.005	0.037	-0.07	0.08
t-PA(2)	PTCA(7)	-0.477	0.104	-0.68	-0.28	-0.541	0.414	-1.37	0.26
t-PA(2)	UK(8)	-0.204	0.219	-0.63	0.22	-0.296	0.348	-0.99	0.38
t-PA(2)	ASPAC(9)	0.013	0.037	-0.06	0.09	-0.291	0.359	-1.00	0.40
Acc t-PA(3)	r-PA(5)	0.054	0.055	-0.05	0.16	0.019	0.065	-0.11	0.15
Acc t-PA(3)	TNK(6)	0.006	0.064	-0.12	0.13	0.005	0.064	-0.12	0.13
Acc t-PA(3)	PTCA(7)	-0.298	0.097	-0.49	-0.11	-0.217	0.119	-0.45	0.01
Acc t-PA(3)	UK(8)	-0.025	0.220	-0.45	0.40	0.142	0.357	-0.55	0.85
Acc t-PA(3)	ASPAC(9)	0.193	0.056	0.08	0.30	1.409	0.415	0.63	2.27
	resdev	105.6				99.5			
	pD	57.4				64.5			
	DIC	163.0				164.0			

Consistency modelでは基本パラメーターから一致性の等式より算出

Burn-in 10,000, サンプルング回数 30,000 (Consistency modelでは20,000回), いずれの相対効果の事前分布も $N(0,100^2)$

各データポイントの残差逸脱度の比較



Acc t-PA(3)とASPAC(9)の
比較試験(試験番号44, 45)

データポイント数: 102個(各試験の群数の合計)

結果の解釈

- Inconsistency modelはconsistency modelよりもあてはまっているようにみえるが, Inconsistency modelのパラメータ数が多いので, DICは同程度
- 個々のデータポイントの残差逸脱度を比較すると consistency modelはAcc t-PA(3)とASPAC(9)の比較試験であてはまりがよくない. 対数オッズ比の95%信用区間が重なっていないこととあわせると不一致性が存在するとみなせる

5. 異質性と不一致性の検討における留意点

不一致の回避及び不一致への対応

1. 不一致性の評価の前に各試験を吟味

1. 異質な試験(外れ値)の検出

2. 潜在的な偏り調整

□ 効果修飾因子の交絡の可能性

✓ 代表例: 年齢, ベースラインの重症度, 前治療

□ メタ回帰による異質性削減の検討

2. 不一致性が検出された場合の対応

1. 潜在的な効果修飾因子を再調査するなど, 臨床疫学の観点から再考する

□ Consistency modelにあてはまりの悪い試験に着目する

□ 特定の箇所に不一致がみられる場合、全体のネットワークを再検討し、試験の選択基準や効果の違いの存在を疑う

異質性と不一致の検討における留意点

- **直接比較のエビデンスについても確認すべき**
 - 間接比較で偏りを引き起こしている可能性のあるメカニズムは、ペアワイズのメタアナリシスの異質性を引き起こしているものと同様

- **分散増加により、不一致の検出力は下がる**
 - 試験間の異質性が大きくなると不一致のリスクは増加する

- **不一致性の検定は交互作用の検定と類似**
 - 一致性の帰無仮説を棄却できなかったとしても、検出力不足が理由の可能性があり、不一致がないことは示唆していない

参考文献

1. 奥山ことば, 町田光陽, 石度量太, 渥美淳. SASユーザー総会2019【企画セッション】NICE TSD Evidence Synthesisシリーズの紹介: ネットワークメタアナリシスを中心として
https://www.sas.com/ja_jp/events/19/users-group-2019/sessions.html
2. Dias, S., Welton, N.J., Sutton, A.J., Ades, A.E. NICE DSU Technical Support Document 2: A generalized linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. 2011; last updated September 2016 URL: <http://www.nicedsu.org.uk>
3. Dias, S., Welton N.J., Sutton A.J., Ades A.E. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011; last updated April 2012; URL: <http://www.nicedsu.org.uk>
4. Dias, S., Welton N.J., Sutton A.J., Caldwell D.M., Lu G., Ades A.E. NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials. 2011; last updated April 2012; URL: <http://www.nicedsu.org.uk>
5. 卓興鋼, 吉田佳督, 大森豊緑. エビデンスに基づく医療 (EBM) の実践ガイドライン, システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目 (PRISMA声明). 情報管理. 2011; 54: 254-266.
6. Salanti G. A 10 minutes Introduction to Network Meta-Analysis. (2016年公開)
URL: <https://www.youtube.com/watch?v=xaCEiB9MI6c>
7. 丹後俊郎. 新版メタアナリシス入門. 朝倉書店. 2016; 181-226.

(URL閲覧日2019年11月5日)

END OF FILE