

ネットワークメタアナリシスによる 無作為化比較試験の統合

福井 伸行
株式会社データフォーシーズ

乙黒 俊也, 磯崎 充宏
日本たばこ産業株式会社

Combination of randomized controlled trials in Network Meta-Analysis

Nobuyuki Fukui
Data4C's K.K.

Toshiya Otoguro, Mitsuhiro Isozaki
Japan Tobacco Inc.

要旨:

医療統計の分野で近年、ネットワークメタアナリシスという手法が注目を集めている。

本発表ではネットワークメタアナリシスのポイントを解説し、proc mcmcを用いた解析の実例を紹介する。

キーワード:メタアナリシス, ネットワークメタアナリシス, mcmc

Agenda

1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

Agenda

1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

1. 背景

- メタアナリシス再考

メタアナリシス

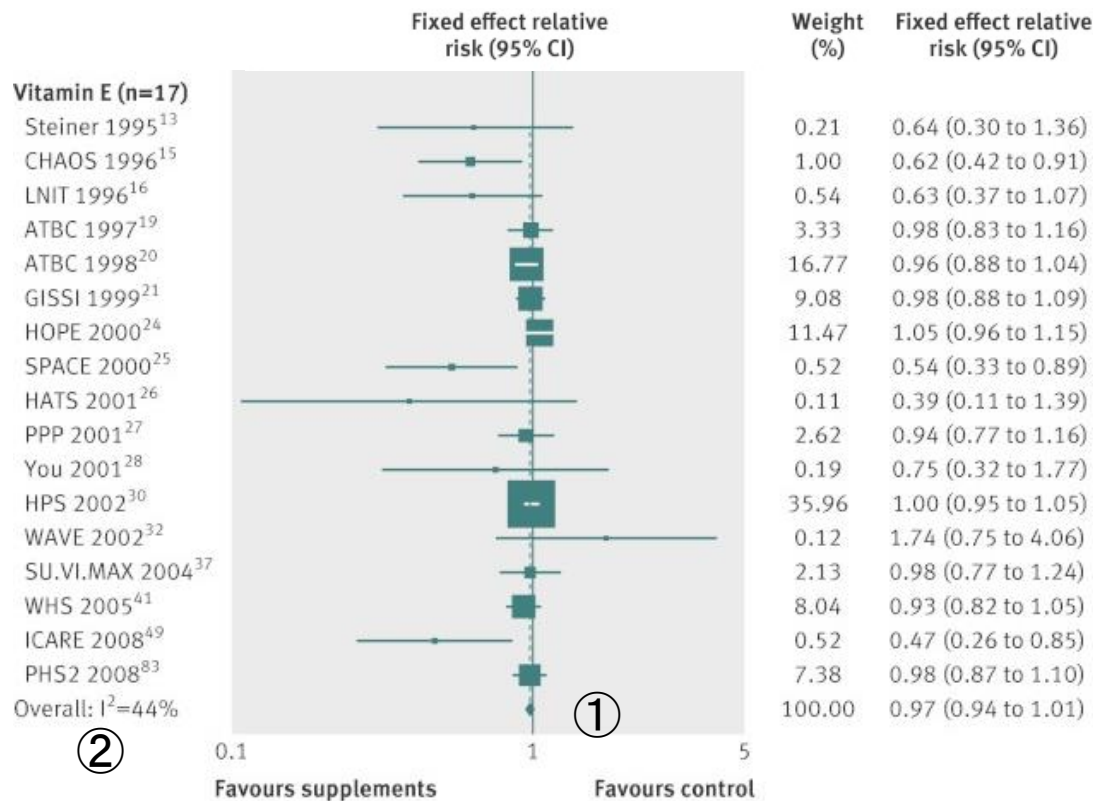
複数の無作為化比較試験の結果を集め、

1. 治療効果の重み付き平均を求める。(試験結果の統合を行う。)
2. 治療効果のバラつき(異質性)を検討する。
ための統計モデル。

1. 背景

➤メタアナリシス再考

- ① 最下部のダイヤが推定値の統合結果を示している。
- ② 試験全体のバラつき(異質性)を統計量で定量的に評価することも可能。



Myung SK et.al, 2013

1. 背景

➤ ネットワークメタアナリシスへの拡張

- メタアナリシスは高いエビデンスをもたらす優れた統計手法である。
- 通常のメタアナリシスは異なる試験の同じペアの比較結果を統合する。
- 異なる試験の異なるペアの比較結果を統合し、総合的に比較を行うことをモチベーションとしてネットワークメタアナリシスが提案された。

Agenda

1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合

ネットワークメタアナリシス

複数の無作為化比較試験を集め、**直接比較と間接比較あるいは間接比較同士の統合**を行うための統計モデル。

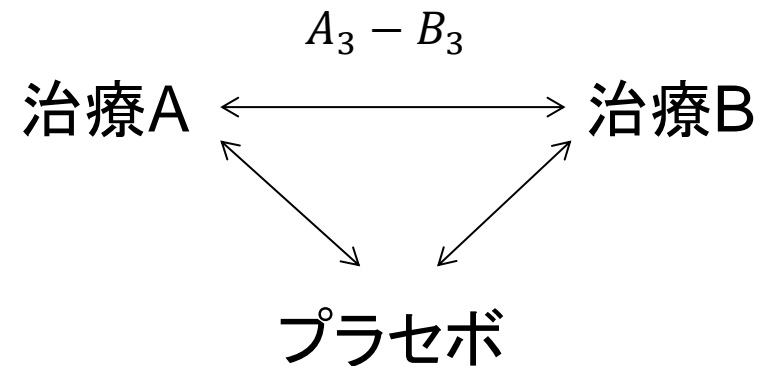
2. ネットワークメタアナリシスの概要

➤ 直接比較と間接比較の統合

(例)

プラセボ vs 治療A, プラセボ vs 治療B, 治療A vs 治療Bの3つの無作為化比較試験の結果を統合する。

試験	プラセボ	治療A	治療B
1	P_1	A_1	
2	P_2		B_2
3		A_3	B_3



$$(A_1 - P_1) + (P_2 - B_2)$$

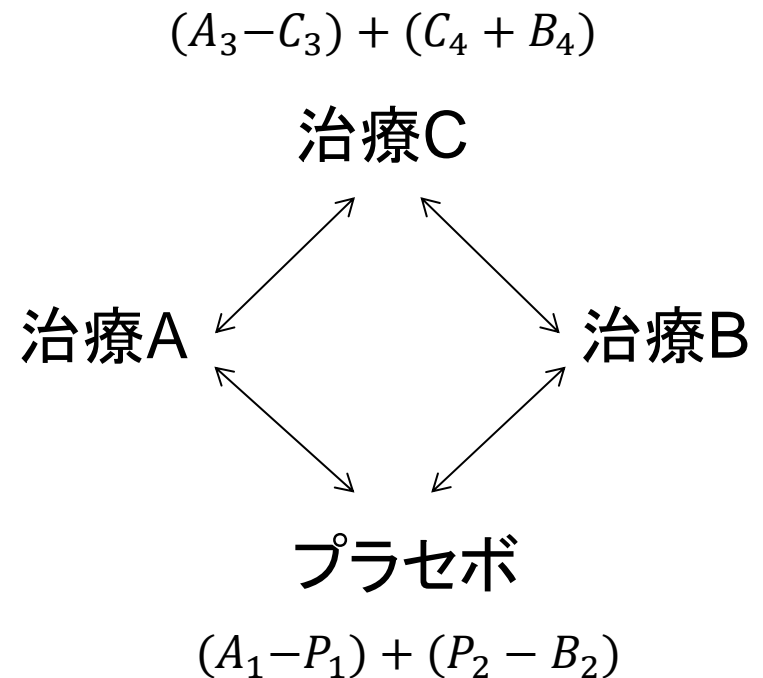
2. ネットワークメタアナリシスの概要

➤ 直接比較と間接比較の統合

(例)

プラセボ vs 治療A, プラセボ vs 治療B, 治療A vs 治療C, 治療B vs 治療Cの4つの無作為化比較試験との結果を統合する。

	プラセボ	治療A	治療B	治療C
試験1	P_1	A_1		
試験2	P_2		B_2	
試験3		A_3		C_3
試験4			B_4	C_4

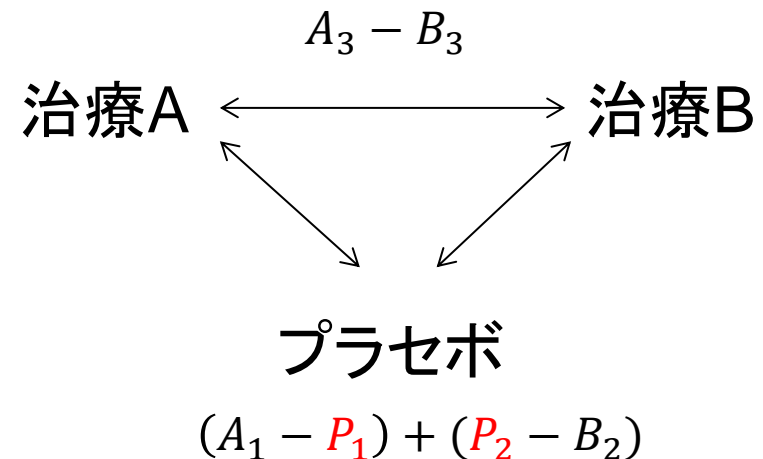


2. ネットワークメタアナリシスの概要

➤ inconsistency

- 先の例では暗黙のうちに各試験の各治療群は同等と仮定。
- しかし、下の例で2つの試験のプラセボ群は同等であるとは限らない(試験の実施年代や除外基準の違い, 背景因子のずれ)。
- AB間の比較の経路によって効果の差に**不一致 (inconsistency)**が生じる可能性。

試験	プラセボ	治療A	治療B
1	P_1	A_1	
2	P_2		B_2
3		A_3	B_3



2. ネットワークメタアナリシスの概要

➤ inconsistency

不一致性 (inconsistency) は 2群間の異質性 (heterogeneity) とは独立に生じうる。

試験	プラセボ	治療A	治療B
1	P_1	A_1	
2	P_2	A_2	
3	P_3	A_3	
4	P_4	A_4	
5	P_5		B_5
6	P_6		B_6
7	P_7		B_7
8		A_5	B_8
9		A_6	B_9

異質性なし

プラセボ群に無視できない違いがあるかも

2. ネットワークメタアナリシスの概要

- inconsistency

ネットワークメタアナリシスの枠組みではinconsistencyの検出が可能。

次章で、

- 一致性を仮定したモデル
- 不一致性を検出するための基本的なモデルを紹介する。

Agenda

1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル

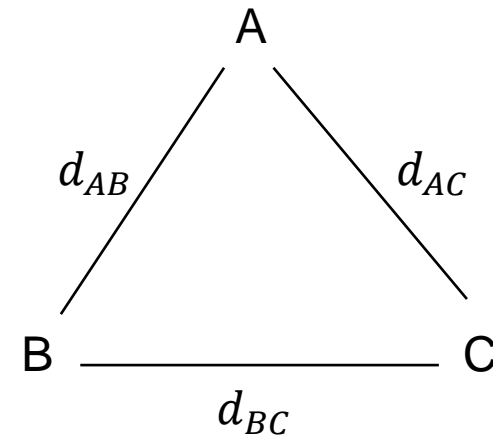
➤ consistency model

- ネットワークメタアナリシスの基本となるモデル。
- 治療群間差に次のような一致性の仮定を置く。

(例)

$$d_{BC} = d_{AB} + d_{AC}$$

試験	治療A	治療B	治療C
1	$r_{1,A}/n_{1,A}$	$r_{1,B}/n_{1,B}$	
2		$r_{2,B}/n_{2,B}$	$r_{2,C}/n_{2,C}$
3	$r_{3,A}/n_{3,A}$		$r_{3,C}/n_{3,C}$
		⋮	



3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル

- consistency model

観測データは次のような確率分布に従うと仮定する。

試験	治療A	治療B	治療C
1	$r_{1,A}/n_{1,A}$	$r_{1,B}/n_{1,B}$	
2		$r_{2,B}/n_{2,B}$	$r_{2,C}/n_{2,C}$
3	$r_{3,A}/n_{3,A}$		$r_{3,C}/n_{3,C}$
		⋮	

$$r_{1,A} \sim \text{Binomial}(p_{1,A}, n_{1,A})$$

$$r_{1,B} \sim \text{Binomial}(p_{1,B}, n_{1,B})$$

$$p_{1,A} = \text{logistic}(\mu_1)$$

$$p_{1,B} = \text{logistic}(\mu_1 + \delta_{1,AB})$$

$$\delta_{1,AB} \sim \text{Normal}(d_{AB}, \sigma^2) \quad \text{変量効果}$$

3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル

- consistency model

1試験に3つ以上の治療群があるときは注意が必要。

試験	治療A	治療B	治療C
1	$r_{1,A}/n_{1,A}$	$r_{1,B}/n_{1,B}$	$r_{1,C}/n_{1,C}$
2		$r_{2,B}/n_{2,B}$	$r_{2,C}/n_{2,C}$
3	$r_{3,A}/n_{3,A}$		$r_{3,C}/n_{3,C}$
		⋮	

$$\begin{cases}
 r_{1,A} \sim \text{Binomial}(p_{1,A}, n_{1,A}) \\
 r_{1,B} \sim \text{Binomial}(p_{1,B}, n_{1,B}) \\
 r_{1,C} \sim \text{Binomial}(p_{1,C}, n_{1,C}) \\
 p_{1,A} = \text{logistic}(\mu_1) \\
 p_{1,B} = \text{logistic}(\mu_1 + \delta_{1,AB}) \\
 p_{1,C} = \text{logistic}(\mu_1 + \delta_{1,AC}) \\
 \begin{pmatrix} \delta_{1,AB} \\ \delta_{1,AC} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} d_{AB} \\ d_{AC} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 \end{pmatrix} \right)
 \end{cases}$$

AB間の差とAC間の差に相関があるため、多変量正規分布にしなければならない。

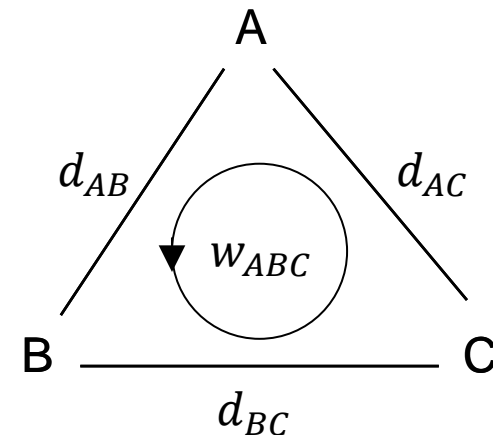
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル

➤ inconsistency model

- 観測データが従う確率分布はconsistency modelと同じ。
- 治療群間差の一致性の仮定にパラメータ(inconsistency parameter)を追加する。
- このパラメータを調べることで、不一致性を評価する。

(例)
$$d_{BC} = d_{AB} + d_{AC} + W_{ABC}$$

試験	治療A	治療B	治療C
1	$r_{1,A}/n_{1,A}$	$r_{1,B}/n_{1,B}$	
2		$r_{2,B}/n_{2,B}$	$r_{2,C}/n_{2,C}$
		\vdots	



Agenda

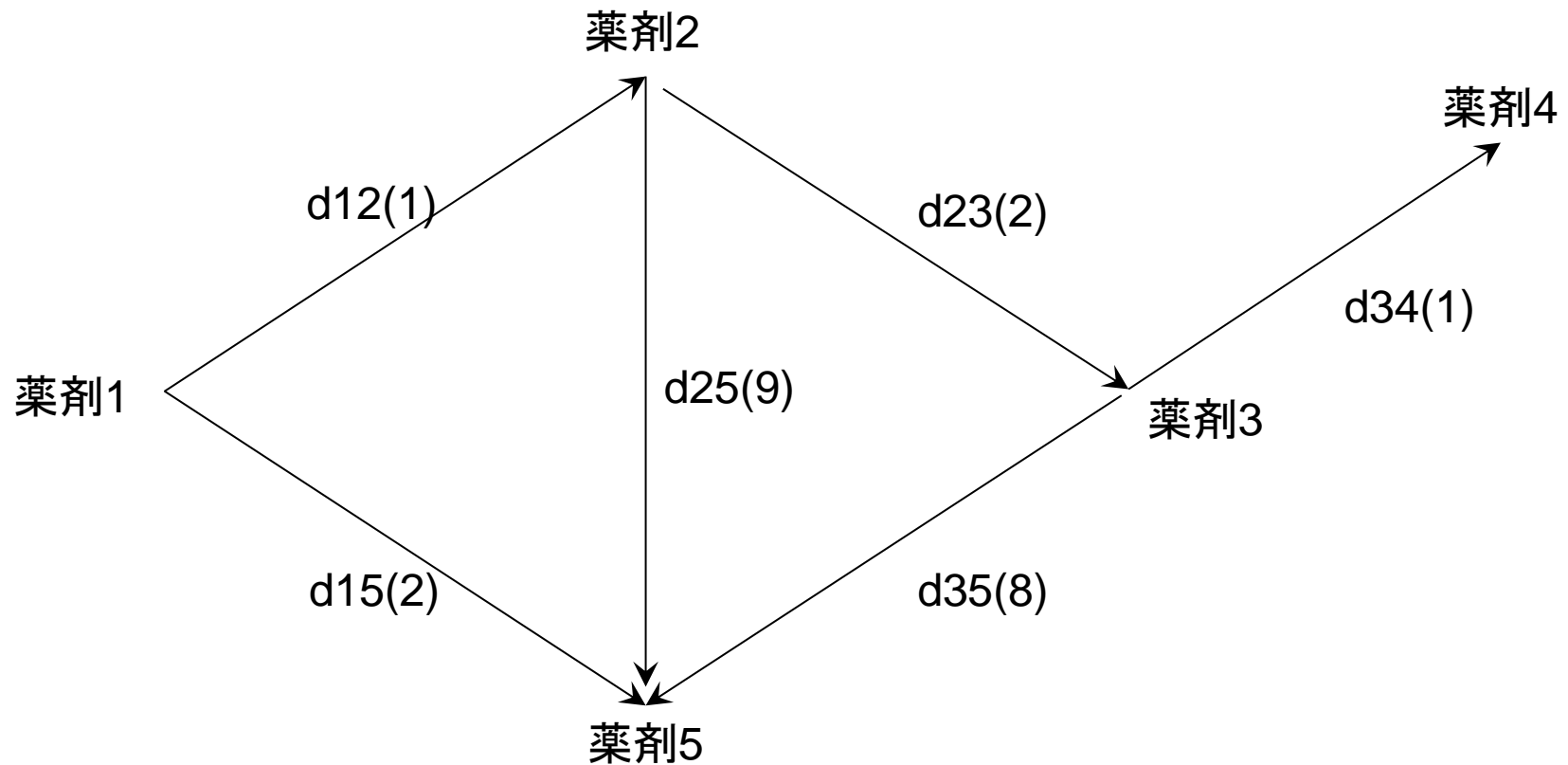
1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

4. 実践例

ID	Study	薬剤1	薬剤2	薬剤3	薬剤4	薬剤5 (プラセボ)	Combination	Design
1	Study 1		$r_{1,2}/n_{1,2}$	$r_{1,3}/n_{1,3}$		$r_{1,5}/n_{1,5}$		
2	Study 2		$r_{2,2}/n_{2,2}$			$r_{2,5}/n_{2,5}$		
3	Study 3		$r_{3,2}/n_{3,2}$			$r_{3,5}/n_{3,5}$		
4	Study 4			$r_{4,3}/n_{4,3}$		$r_{4,5}/n_{4,5}$		
5	Study 5		$r_{5,2}/n_{5,2}$			$r_{5,5}/n_{5,5}$		
6	Study 6			$r_{6,3}/n_{6,3}$		$r_{6,5}/n_{6,5}$		
7	Study 7		$r_{7,2}/n_{7,2}$	$r_{7,3}/n_{7,3}$		$r_{7,5}/n_{7,5}$		
8	Study 8		$r_{8,2}/n_{8,2}$			$r_{8,5}/n_{8,5}$		
9	Study 9		$r_{9,2}/n_{9,2}$			$r_{9,5}/n_{9,5}$		
10	Study 10			$r_{10,3}/n_{10,3}$		$r_{10,5}/n_{10,5}$		
11	Study 11			$r_{11,3}/n_{11,3}$		$r_{11,5}/n_{11,5}$		
12	Study 12		$r_{12,2}/n_{12,2}$			$r_{12,5}/n_{12,5}$		
13	Study 13			$r_{12,3}/n_{12,3}$		$r_{13,5}/n_{13,5}$		
14	Study 14			$r_{13,3}/n_{13,3}$		$r_{14,5}/n_{14,5}$		
15	Study 15			$r_{14,3}/n_{14,3}$	$r_{14,4}/n_{14,4}$			
16	Study 16	$r_{16,1}/n_{16,1}$	$r_{16,2}/n_{16,2}$			$r_{16,5}/n_{16,5}$		
17	Study 17	$r_{17,1}/n_{17,1}$				$r_{17,5}/n_{17,5}$		

当日の発表は数値データで行います。

4. 実践例



4. 実践例

- proc mcmcを使って、最尤推定を実行する。
- 変量効果 $\delta_{k,ij} \sim \text{Normal}(d_{ij}, \sigma^2)$ のパラメータ d_{ij} , σ および inconsistency parameter w の分散に無情報事前分布を仮定する階層ベイズモデルとしてモデリング。

$$\left\{ \begin{array}{l} d_{ij} \sim \text{Normal}(0, 10^2) \\ \sigma \sim \text{gamma}(0.01, 100) \\ w \sim \text{Normal}(0, \tau^2) \\ \tau \sim \text{gamma}(0.01, 100) \end{array} \right.$$

4. 実践例

インプットデータセット

arm1-arm3: 薬剤の番号
 response1-response3: 反応数
 total1-total3: 例数
 na: 各試験の治療群数

arm1	arm2	arm3	response1	response2	response3	total1	total2	total3	na
2	3	5	$r_{1,2}$	$r_{1,3}$	$r_{1,5}$	$n_{1,2}$	$n_{1,3}$	$n_{1,5}$	3
2	5	.	$r_{2,2}$	$r_{2,5}$.	$n_{2,2}$	$n_{2,5}$.	2
2	5	.	$r_{3,2}$	$r_{3,5}$.	$n_{3,2}$	$n_{3,5}$.	2
3	5	.	$r_{4,3}$	$r_{4,5}$.	$n_{4,3}$	$n_{4,5}$.	2
2	5	.	$r_{5,2}$	$r_{5,5}$.	$n_{5,2}$	$n_{5,5}$.	2
3	5	.	$r_{6,3}$	$r_{6,5}$.	$n_{6,3}$	$n_{6,5}$.	2
2	3	5	$r_{7,2}$	$r_{7,3}$	$r_{7,5}$	$n_{7,2}$	$n_{7,3}$	$n_{7,5}$	3
2	5	.	$r_{8,2}$	$r_{8,5}$.	$n_{8,2}$	$n_{8,5}$.	2
2	5	.	$r_{9,2}$	$r_{9,5}$.	$n_{9,2}$	$n_{9,5}$.	2
3	5	.	$r_{10,3}$	$r_{10,5}$.	$n_{10,3}$	$n_{10,5}$.	2
3	5	.	$r_{11,3}$	$r_{11,5}$.	$n_{11,3}$	$n_{11,5}$.	2
2	5	.	$r_{12,2}$	$r_{12,5}$.	$n_{12,2}$	$n_{12,5}$.	2
3	5	.	$r_{12,3}$	$r_{13,5}$.	$n_{12,3}$	$n_{13,5}$.	2
3	5	.	$r_{13,3}$	$r_{14,5}$.	$n_{13,3}$	$n_{14,5}$.	2
3	4	.	$r_{14,3}$	$r_{14,4}$.	$n_{14,3}$	$n_{14,4}$.	2
1	2	5	$r_{16,1}$	$r_{16,2}$	$r_{16,5}$	$n_{16,1}$	$n_{16,2}$	$n_{16,5}$	3
1	5	.	$r_{17,1}$	$r_{17,5}$.	$n_{17,1}$	$n_{17,5}$.	2

4. 実践例

proc mcmc オプション

```
proc mcmc data = ObservedData
  nmc = 10000
  nbi = 1000
  thin = 5
  missing = ac      /*欠測値を含むオブザベーションをモデルに含める*/
  dic              /*DICを出力する*/
  statistics(alpha = 0.05) = (summary interval);

~.~.~ .~ .~ .~ .~(後述).~ .~ .~ .~ .~ .~ .~

run;
```

4. 実践例

事前分布の指定

```
prior d_1_5 ~ normal(0, sd = 10);
prior d_2_5 ~ normal(0, sd = 10);
prior d_3_5 ~ normal(0, sd = 10);
prior d_3_4 ~ n(0, sd = 10);
prior w_1_2_5 ~ normal(0, sd = tau);
prior w_2_3_5 ~ normal(0, sd = tau);
parms d_1_5 d_2_5 d_3_5 d_3_4
      w_1_2_5 w_2_3_5 0;

prior tau ~ gamma(0.01, scale = 100);
parms tau 1;

prior sigma ~ gamma(0.01, scale = 1000);
parms sigma 1;

array mu[17];
prior mu: ~ normal(0, sd = 10);
parms mu: 0;
```

$$d_{15} \sim \text{Normal}(0, 10^2)$$

$$d_{25} \sim \text{Normal}(0, 10^2)$$

$$d_{35} \sim \text{Normal}(0, 10^2)$$

$$d_{34} \sim \text{Normal}(0, 10^2)$$

$$w_{125} \sim \text{Normal}(0, \tau^2)$$

$$w_{235} \sim \text{Normal}(0, \tau^2)$$

$$\tau \sim \text{gamma}(0.01, 100)$$

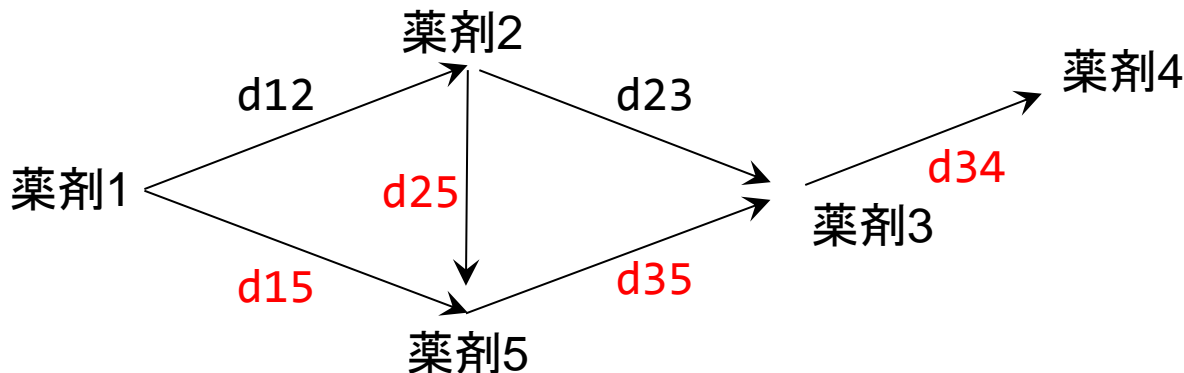
$$\sigma \sim \text{gamma}(0.01, 100)$$

4. 実践例

一貫性の仮定, inconsistency parameterの導入

```
array d[5, 5] d11-d15 d21-d25 d31-d35 d41-d45 d51-d55;  
do i = 1 to 5; do j = 1 to 5; d[i, j] = 0; end; end;  
  
d12 = d_1_5 - d_2_5 + w_1_2_5;  
d15 = d_1_5;  
d23 = d_2_5 - d_3_5 + w_2_3_5;  
d25 = d_2_5;  
d34 = d_3_4;  
d35 = d_3_5;
```

Inconsistency model の場合



4. 実践例

統計モデル①

```
md12 = d[arm1, arm2];
if na = 2 then md13 = 0;
else if na = 3 then md13 = d[arm1, arm3];

if na = 2 then do;
  S11 = sigma**2; S12 = 0;
  S21 = 0;          S22 = 1;
end;
else if na = 3 then do;
  S11 = sigma**2;    S12 = sigma**2 / 2;
  S21 = sigma**2 / 2; S22 = sigma**2;
end;

array vdelta[2] delta12 delta13;
array vmd[2] md12 md13;
array S[2, 2] S11 S12 S21 S22;

random vdelta ~ mvn(vmd, S) subject = _obs_;
```

多変量正規分布の
平均ベクトルの定義

多変量正規分布の
分散共分散行列の定義

$$\begin{pmatrix} \delta_{h,ij} \\ \delta_{h,ik} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} d_{ij} \\ d_{ik} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 \end{pmatrix} \right)$$

4. 実践例

統計モデル②

```
p1 = logistic(mu[StudyNum]);  
p2 = logistic(mu[StudyNum] + delta12);  
p3 = logistic(mu[StudyNum] + delta13);  
  
if na = 2 then  
  lp = lpdfbin(response1, total1, p1)  
      + lpdfbin(response2, total2, p2);  
else if na = 3 then  
  lp = lpdfbin(response1, total1, p1)  
      + lpdfbin(response2, total2, p2)  
      + lpdfbin(response3, total3, p3);  
  
model general(lp);
```

$$p_{h,A} = \text{logistic}(\mu_h)$$

$$p_{h,B} = \text{logistic}(\mu_h + \delta_{h,AB})$$

$$p_{h,C} = \text{logistic}(\mu_h + \delta_{h,AC})$$

$$r_{h,A} \sim \text{Binomial}(p_{h,A}, n_{h,A})$$

$$r_{h,B} \sim \text{Binomial}(p_{h,B}, n_{h,B})$$

$$r_{h,C} \sim \text{Binomial}(p_{h,C}, n_{h,C})$$

4. 実践例

結果と考察

当日の発表で紹介します

Agenda

1. 背景
 - メタアナリシス再考
 - ネットワークメタアナリシスへの拡張
2. ネットワークメタアナリシスの概要
 - 直接比較と間接比較の統合
 - inconsistency
3. ネットワークメタアナリシスの統計モデル
 - consistency Model
 - inconsistency Model
4. 実践例
5. まとめ

5. まとめ

- ネットワークメタアナリシスは直接比較と間接比較あるいは間接比較同士を統合するための統計モデル。
- 直接比較と間接比較の結果を統合を考えるうえで、不一致性 (inconsistency) を考慮に入れる必要がある。
- 一致性を仮定したうえで試験結果を統合するための consistency model と不一致性を評価するための inconsistency model による解析を **SASのmcmcプロシージャを使って実施した。**
- 一般的にネットワークメタアナリシスは結果の解釈が非常に難しい統計手法である。今後の研究の発展に期待したい。

参考文献

1. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.
2. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105-24.
3. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc* 2006;101:477-59.
4. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
5. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2-5. NICE DECISION SUPPORT UNIT. <http://www.nicedsu.org.uk/Evidence-Synthesis-TSD-series%282391675%29.htm>
6. Gordon H. Guyatt et.al, The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidenced indirectness. *J Clin Epid* 2011;64:1303-1310.