SAS ユーザー総会 2016

SAS での Network Meta-Analysis の実施例

～ 頻度論に基づくアプローチ ～

武田薬品工業株式会社 日本開発センター 生物統計室
舟尾 暢男、黒田 晋吾

Takeda Pharmaceutical Company Limited

要旨

SAS による Network Meta-Analysis の実施方法として、
均質性 (homogeneity) や一致性 (consistency) の評価、
各薬剤の Ranking の算出方法を含めて紹介する。

キーワード

Network Meta-Analysis、均質性(homogeneity)、
一致性(consistency)、Ranking、頻度論、ベイズ

メニュー

- **Network Meta-Analysis とは**
- 頻度論に基づく Network Meta-Analysis
  - ✓ 薬剤間の比較、均質性・一致性の評価、P スコアによる Ranking
  - ✓ SAS を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

Network Meta-Analysis とは

- **通常の Meta-Analysis**

  複数の試験を統合した上で 2 種類の薬剤効果を比較する

- **Network Meta-Analysis**

  （ Multiple Treatments Comparison、Mixed Treatments Comparison）

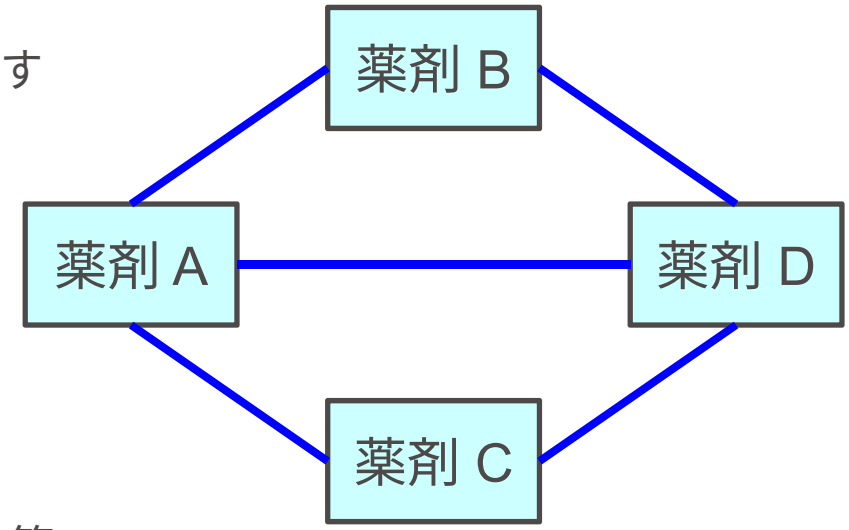
  複数の試験を統合した上で 3 種類以上の薬剤効果を比較する

Network Meta-Analysis とは

- Network Meta-Analysis を行う手順は通常の Meta-Analysis と同様である
  1. 研究の背景と目的、試験の選択基準、解析手法や感度分析の方法を事前規定する（統合する試験は通常、無作為化試験とする）
  2. 統合する試験を選定し、バイアスが入るリスクの評価（割付方法、盲検性の維持、評価項目の欠測の取り扱い、公表バイアス等の評価）を行う（独立した 2 名以上の評価者を設定すべき）
  3. Network Meta-Analysis を実施する
     - I. 試験結果を統合し、薬剤間の比較を行う
     - II. 均質性（homogeneity）や一致性（consistency）の評価を行う
     - III. 感度分析、部分集団解析、メタ回帰等を行う
     - IV. 必要に応じて追加解析や個々の試験の再評価を行う
  4. 結果をまとめ、報告する
- 本発表では、上記 3 の I ～ II を SAS で行う方法を紹介する

Network Meta-Analysis とは

- Network Meta-Analysis を適用することで、
  - 薬剤間の「直接比較」に加え、薬剤間の直接的な比較結果がデータに含まれていない場合でも、薬剤間の「間接比較」が出来る
  - 薬剤間の「直接比較」と「間接比較」の結果を用いることで、エビデンスの質が強化される
    ⇒ この点が Network Meta-Analysis を適用するメリットであるものの、このメリットを享受するためには、後述する類似性に関する強い仮定が必要であることに留意する。
- 統合する試験は、薬剤数が 3 以上のもの (multi-arm study) があってもよい
- パス図を用いて Network の状態を表す
  - 直線は薬剤間の「直接比較」があることを示す
  - 直線の太さで「直接比較がある試験数」や「薬剤間差の標準誤差の逆数」等を表すこともある
- 各種比較
  - 直接比較：薬剤 A vs. 薬剤 B
    薬剤 A vs. 薬剤 C 等
  - 間接比較：薬剤 B vs. 薬剤 C
  - 直接比較 + 間接比較：薬剤 A vs. 薬剤 D 等



【参考】Network Meta-Analysis と Incomplete Block Design

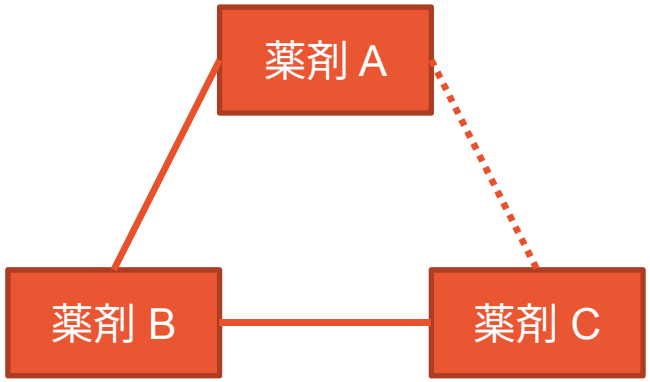
- Incomplete Block Design (IBD)

Sequence	Period 1	Period 2	
1	薬剤 A	薬剤 B	Patient 11,....,1n_1
2	薬剤 B	薬剤 A	Patient 21,....,2n_2
3	薬剤 C	薬剤 B	Patient 31,....,3n_3
4	薬剤 B	薬剤 C	Patient 41,....,4n_4

- 左記の IBD で、各被験者がもっている情報は 薬剤 A と 薬剤 B、又は 薬剤 B と 薬剤 C を比較した結果
- 薬剤 A と 薬剤 C がともに同一被験者に投与されることはないが、薬剤 B の情報を介して 薬剤 A と 薬剤 C の比較も可能となる
- 例えば、GLM プロシジャや MIXED プロシジャを用いて解析可能 (一般化最小二乗法に基づく推定)

- Network Meta-Analysis (NMA)

デザイン 1: 薬剤 A vs. 薬剤 B	Study 11,....,1n_1
デザイン 2: 薬剤 B vs. 薬剤 C	Study 21,....,2n_2



【参考】Network Meta-Analysis とIncomplete Block Design

- Network Meta-Analysis (NMA) と Incomplete Block Design (IBD) の違い (Senn et al. 2013)
  - 無作為化
    - IBD では通常 Sequence を無作為に割付けるため、Sequence 間で比較可能性が保たれている
    - NMA の場合、個々の試験において無作為化が行われているため、試験間での比較可能性は保証されない
  - 試験の実施
    - IBD は 1 つの試験として実施される
    - NMA の場合、プロトコルや試験の実施時期、治療環境等が異なる下で実施された試験の結果を統合

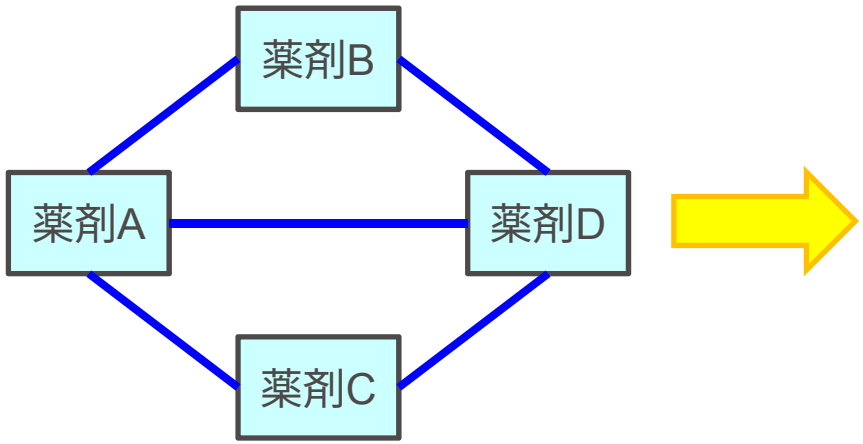
→ IBD と異なり、NMA では間接比較の結果の妥当性が大きな問題となる

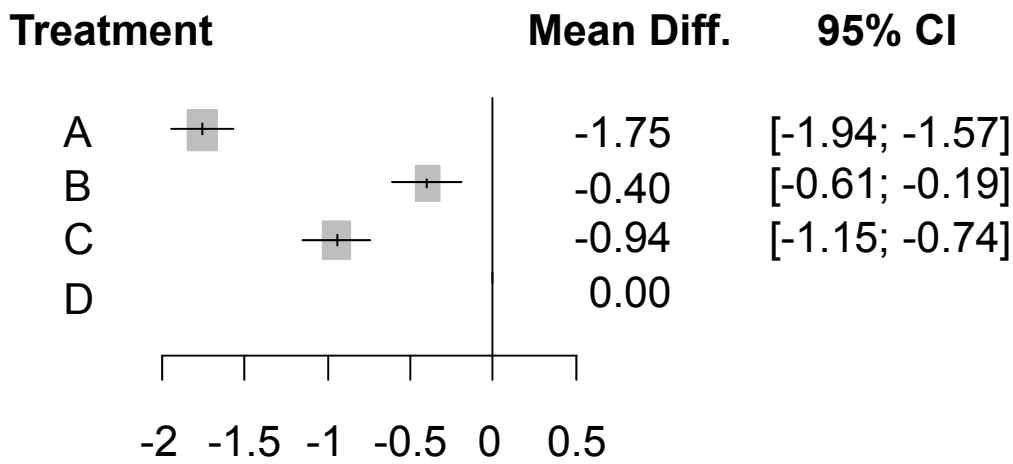
↓

後述する類似性 (transitivity) や一致性 (consistency) を慎重に検討する必要がある

Network Meta-Analysis とは

- Network Meta-Analysis を適用することで、薬剤間の「直接比較」に加え、薬剤間の直接的な比較結果がデータに含まれていない場合でも、薬剤間の「間接比較」が出来る
- 本発表では、以下の解析方法を紹介する
  - 頻度論に基づく固定効果モデルと変量効果モデルに対する解析
  - 均質性 (homogeneity) と一致性 (consistency) の評価、各薬剤の Ranking
  - 上記の結果と、Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較





均質性、類似性、一致性

- Network Meta-Analysis では、均質性や一致性の評価を行う
- 均質性 (homogeneity)
  - 同一の比較を行った試験 (　同一のデザイン) 間での結果が類似していること
  - 反意語は異質性 (heterogeneity)
- 類似性 (transitivity、similarity とも呼ぶ)
  - 間接比較により、薬剤間差が適切に推定可能であること
    - Network Meta-Analysisを行う際は常に気にすべき問題
    - 間接比較の妥当性、つまり Network Meta-Analysis の結果の妥当性に直結する
  - 効果修飾因子 (effect modifier) の分布が試験間で類似している
  - 間接比較の結果の妥当性についてはデータからの確認が難しいことがあるため、あらかじめ試験選定時に留意する必要がある
- 一致性 (consistency) ← Network Meta-Analysis では特に注意すべき概念
  - 直接比較の結果と間接比較の結果が一致していること
  - 一致性 (consistency) は「直接比較」と「間接比較」の結果がある (ループが存在する) 時にのみ確認可能
  - 反意語は不一致性 (inconsistency)

※ Caldwell (2014) 及び Krahn (2013) より

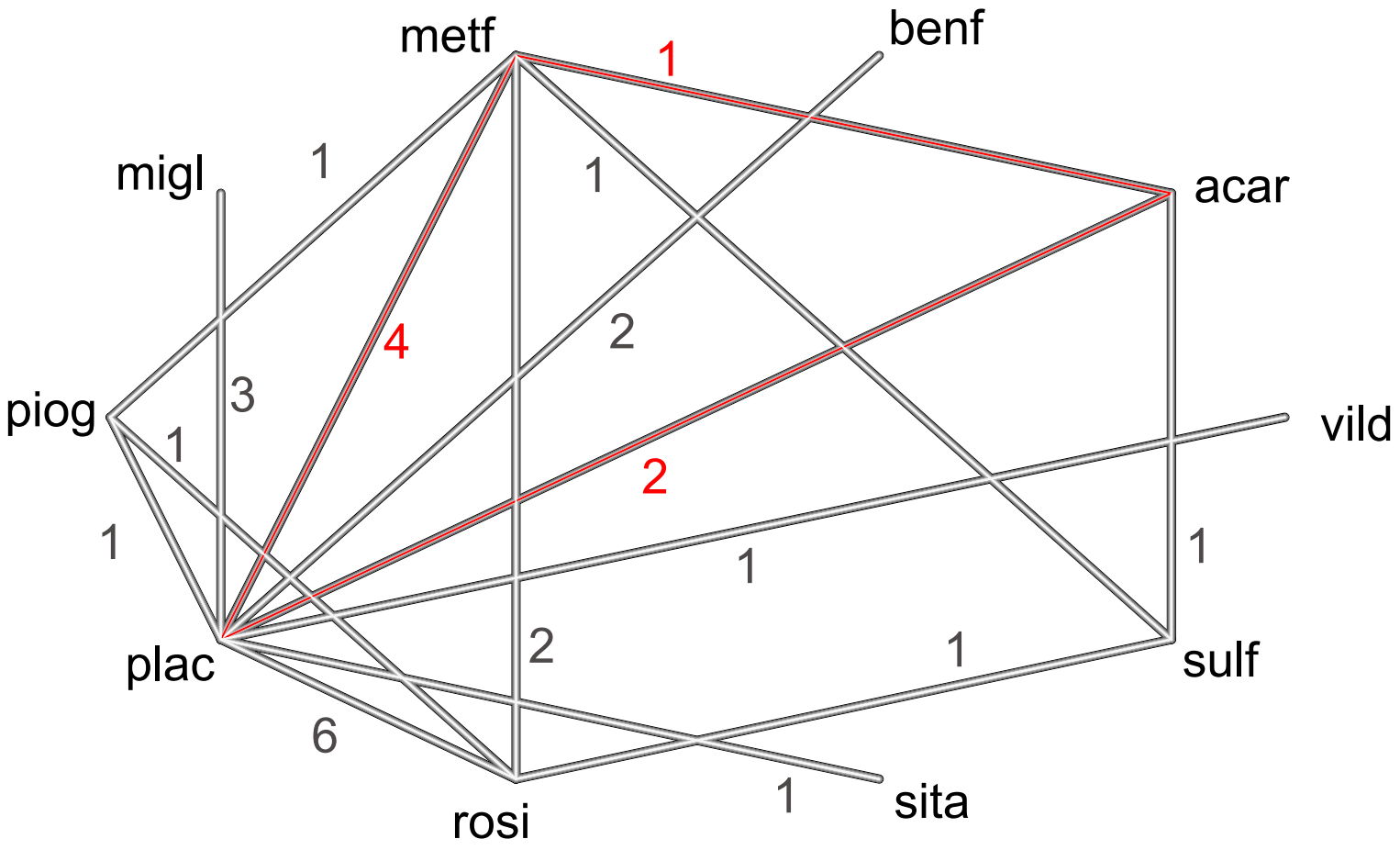
メニュー

- Network Meta-Analysis とは
- **頻度論に基づく Network Meta-Analysis**
  - ✓ **薬剤間の比較、均質性・一致性の評価、P スコアによる Ranking**
  - ✓ SAS を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

データセット「Senn2013」

- Senn et al. (2013) で用いられている糖尿病治療薬に関する臨床試験データ
- 試験は 26 試験 (全て無作為化試験)
  - 31 試験を抽出し、5 試験を除外 (詳細は Senn et al. (2013) を参照)
  - multi-arm study は 1 試験
- 薬剤は 10 種類
  - acarbose、benfluorex、metformin、miglitol、pioglitazone、rosiglitazone、sitagliptin、sulfonylurea alone、vildagliptin、placebo
- 各レコードには、試験中の HbA1c 変化量 (%) の薬剤間差が格納されている
- データセット「Senn2013」の変数
  - STUDLAB：試験ラベル
  - TREAT1：薬剤 1
  - TREAT2：薬剤 2
  - TE：HbA1c 変化量 (%) の薬剤間差 (TREAT1 – TREAT2)
  - SETE：TE の標準誤差

データセット「Senn2013」



※ 数値は当該薬剤間差を評価している試験数
赤線は multi-arm 試験（Willms1999）が含まれているパス

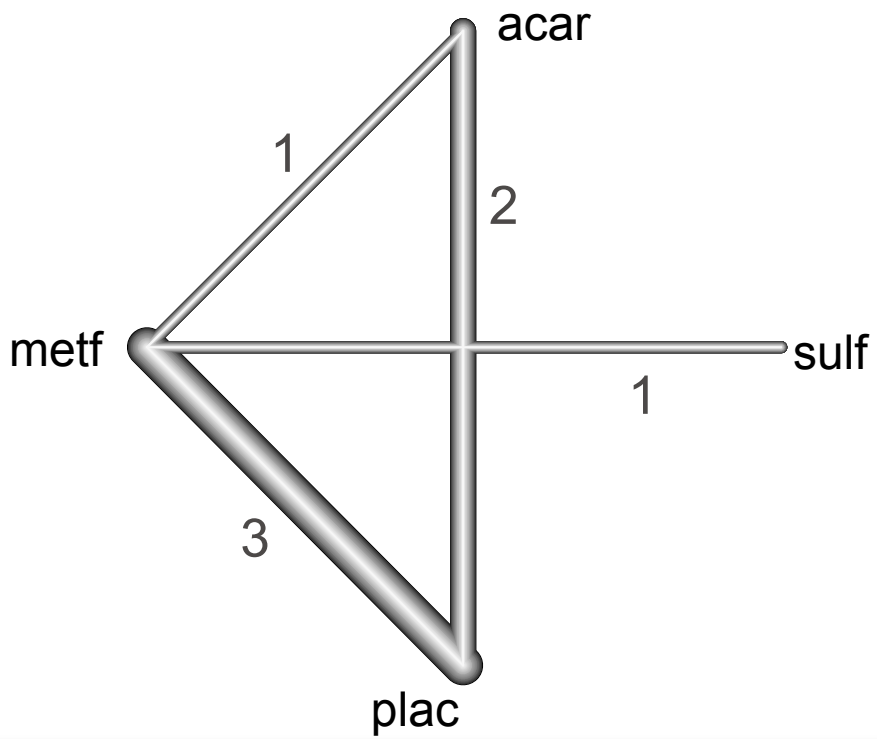
Takeda Pharmaceutical Company Limited

データセット「Senn2013」

TE	SETE	TREAT1	TREAT2	STUDLAB
-0.37	0.1184	metf	sulf	Alex1998
-1.30	0.1014	rosi	plac	Baksi2004
-0.80	0.1432	acar	plac	Costa1997
-1.34	0.1435	rosi	plac	Davidson2007
-1.90	0.1414	metf	plac	DeFronzo1995
0.10	0.1831	piog	rosi	Derosa2004
-0.70	0.1273	vild	plac	Garber2008
-0.40	0.4356	metf	plac	Gonzalez-Ortiz2004
0.16	0.0849	piog	metf	Hanefeld2004
-0.57	0.1291	sita	plac	Hermansen2007
-0.74	0.1839	migl	plac	Johnston1994
-1.41	0.2235	migl	plac	Johnston1998a
-0.68	0.2828	migl	plac	Johnston1998b
-0.77	0.1078	rosi	plac	Kerenyi2004
0.00	0.2339	rosi	metf	Kim2007
-1.30	0.1268	piog	plac	Kipnes2001
-0.82	0.0992	metf	plac	Lewin2007
-1.01	0.1366	benf	plac	Moulin2006
-0.40	0.1549	acar	sulf	Oyama2008
-1.09	0.2263	rosi	plac	Rosenstock2008
-0.23	0.3467	benf	plac	Stucci1996
-1.20	0.1436	rosi	sulf	Vongthavaravat2002
0.20	0.3579	acar	metf	Willms1999
-1.20	0.3758	metf	plac	Willms1999
-1.00	0.4669	acar	plac	Willms1999
-1.10	0.1141	rosi	plac	Wolffenbuttel1999
-0.14	0.2239	rosi	metf	Yang2003
-1.50	0.1624	rosi	plac	Zhu2003

データセット「Senn2013」

ID	TE	SETE	TREAT1	TREAT2	STUDLAB	試験 s	デザイン d
1	-0.37	0.1184	metf	sulf	Alex1998	1	1
2	-0.80	0.1432	acar	plac	Costa1997	2	2
3	-1.90	0.1414	metf	plac	DeFronzo1995	3	3
4	-0.40	0.4356	metf	plac	Gonzalez-Ortiz2004	4	3
5	0.20	0.3579	acar	metf	Willms1999	5	4
6	-1.20	0.3758	metf	plac	Willms1999	5	4
7	-1.00	0.4669	acar	plac	Willms1999	5	4



- データセット「Senn2013」のうち簡単のために上記 7 レコード（5 試験）のみ抽出
  - metf vs. plac は 3 試験
  - multi-arm の試験が 1 試験
- 後の計算のため、ID=5 の行は削除する

Network Meta-Analysis (頻度論、固定効果モデル)

- $\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{\theta}^{net} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (E[\boldsymbol{\epsilon}] = \boldsymbol{0},\ \mathrm{Cov}[\boldsymbol{\epsilon}] = \boldsymbol{V},\ \ \boldsymbol{V} = \mathrm{diag}(V_1, \cdots, V_4, \boldsymbol{V}_5))$
  - $\boldsymbol{\theta}^{net} = (\theta_{\mathrm{metf-plac}}, \theta_{\mathrm{acar-plac}}, \theta_{\mathrm{sulf-plac}})'$ (placを参照薬剤とする)
  - 試験 $s = 1, \cdots, 5$、デザイン $d = 1, \cdots, 4$ 、S_d ：デザイン d の試験の集合
  - $$Y = \begin{pmatrix} -0.37 \\ -0.80 \\ -1.90 \\ -0.40 \\ -1.20 \\ -1.00 \end{pmatrix} \begin{array}{l} Y_1 \\ \vdots \\ Y_4 \\ \left.\begin{matrix} \\ \\ \end{matrix}\right\} Y_5 \end{array}, \quad X = \begin{array}{c} \begin{matrix} \text{metf} & \text{acar} & \text{sulf} \end{matrix} \\ \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \end{array}, \quad V = \begin{array}{c} \begin{matrix} V_1 & \cdots & V_4 & V_5 \end{matrix} \\ \begin{pmatrix} 0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.021 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.020 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.191 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.141 & 0.116 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0.218 \end{pmatrix} \end{array}$$
  - Willms1999 ($s = 5$) の共分散について
    - metf、acar、plac の効果に関する確率変数をそれぞれ M、A、P とすると、
      前頁の ID=6 の SETE は Var(M-P) = Var(M) + Var(P) - 2Cov(M,P) の平方根を表す
      (ID=5、ID=7 についても同様の関係がある)
    - Cov(M-P, A-P) = Cov(M,A) – Cov(M,P) – Cov(P,A) +Var(P) は上記の関係式より計算可

Network Meta-Analysis (頻度論、固定効果モデル)

- 1-step で計算
  - Network Estimate: $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{net} = (\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{X})^{-1}\boldsymbol{X}'\boldsymbol{V}^{-1}\boldsymbol{Y} = (\overset{\text{metf}}{-1.64}, \overset{\text{acar}}{-0.88}, \overset{\text{sulf}}{-1.27})'$
- 2-step で計算
  - $\hat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir} = \left(\sum_{s\in S_d}\boldsymbol{V}_s^{-1}\right)^{-1}\sum_{s\in S_d}\boldsymbol{V}_s^{-1}\boldsymbol{Y}_s\,,\ \boldsymbol{V}_d^{dir} = \mathrm{Cov}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir}) = \left(\sum_{s\in S_d}\boldsymbol{V}_s^{-1}\right)^{-1}$
  - Direct Estimate: $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} = \left(\hat{\theta}_1^{dir}, \cdots, \hat{\theta}_3^{dir}, \hat{\boldsymbol{\theta}}_4^{dir\prime}\right)' = \boldsymbol{X}_a\boldsymbol{\theta}^{net} + \boldsymbol{\epsilon}_a$

    $\left(E[\boldsymbol{\epsilon}_a] = \boldsymbol{0},\ \mathrm{Cov}[\boldsymbol{\epsilon}_a] = \boldsymbol{V}_a,\ \boldsymbol{V}_a = \mathrm{diag}(V_1^{dir}, \cdots, V_3^{dir}, \boldsymbol{V}_4^{dir})\right)$
  - Network Estimate: $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{net} = \left(\boldsymbol{X}_a{}'\boldsymbol{V}_a^{-1}\boldsymbol{X}_a\right)^{-1}\boldsymbol{X}_a{}'\boldsymbol{V}_a^{-1}\hat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} = (-1.64, -0.88, -1.27)'$
  - $\hat{\theta}^{dir} = \begin{pmatrix} -0.37 \\ -0.80 \\ \boxed{-1.76} \\ -1.20 \\ -1.00 \end{pmatrix} \begin{array}{l} \hat{\theta}_1^{dir} \\ \vdots \\ \hat{\theta}_3^{dir} \\ \left.\begin{matrix} \\ \\ \end{matrix}\right\} \hat{\boldsymbol{\theta}}_4^{dir} \end{array},\ X_a = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ \boxed{1 \quad 0 \quad 0} \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{array}{l} X_1 \\ \vdots \\ X_3 \\ \left.\begin{matrix} \\ \\ \end{matrix}\right\} X_4 \end{array},\ V_a = \begin{pmatrix} 0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.021 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \boxed{0.018} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.141 & 0.116 \\ 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0.218 \end{pmatrix}$

Network Meta-Analysis (頻度論、変量効果モデル)

- $\boldsymbol{Y}_s = \boldsymbol{X}_s\boldsymbol{\theta}^{net} + \boldsymbol{b}_s + \boldsymbol{\epsilon}_s \quad \left(E[\boldsymbol{\epsilon}_s] = \boldsymbol{0}, \mathrm{Cov}[\boldsymbol{\epsilon}_s] = \boldsymbol{V}_s, E[\boldsymbol{b}_s] = \boldsymbol{0}, \mathrm{Cov}[\boldsymbol{b}_s] = \tau^2 \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2} & \cdots & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \cdots & \frac{1}{2} & 1 \end{pmatrix} \right)$
  - 試験 $s = 1, \cdots, 5$、デザイン $d = 1, \cdots, 4$ 、S_d：デザイン d の試験の集合
  - 固定効果のモデルに、変量効果 b を追加する
  - 例えば、τ は DerSimonian and Laird の方法にて算出 ($\tau = 0.583$)
  - $\mathrm{Cov}(\boldsymbol{Y}) = \boldsymbol{V}_\tau$ となる → 以降は $\boldsymbol{V}$ を $\boldsymbol{V}_\tau$ に置き換えて、固定効果と同様の計算を行えばよい

$$V_\tau = \begin{pmatrix} 0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.021 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.020 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.191 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.141 & 0.116 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0.218 \end{pmatrix} + \tau^2 \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 1 \end{pmatrix}$$

multi-arm の試験の変量効果の分散共分散行列 (赤枠) の非対角成分は $\tau^2/2$ とする
⇒ そうすることで ID=5(acar vs. metf) の変量効果の分散も τ^2 となる

均質性 (homogeneity) と一致性 (consistency) の評価

- $Q^{net} = (\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X}\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})'\boldsymbol{V}^{-1}(\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X}\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})$
- $Q^{net} = Q^{het} + Q^{inc}$
  - Q^{het}：デザイン内の異質性 (heterogeneity) を評価するための指標※

    (Within-designs Q statistic 、D：デザインの数)

    $\Rightarrow Q^{het} = \sum_{d=1}^{D} Q_d^{het}$ ， $Q_d^{het} = \sum_{s \in S_d} (\boldsymbol{Y}_s - \widehat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir})'\boldsymbol{V}_s^{-1}(\boldsymbol{Y}_s - \widehat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir})$
  - Q^{inc}：デザイン間の異質性 ＝ 直接比較と間接比較の不一致性 (inconsistency) を評価するための指標 (Between-designs Q statistic)

    $\Rightarrow Q^{inc} = (\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} - \boldsymbol{X}_a\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})'\boldsymbol{V}_a^{-1}(\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} - \boldsymbol{X}_a\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})$

    $\Rightarrow Q^{inc} = \sum_{d=1}^{D} Q_d^{inc}$ ， $Q_d^{inc} = (\widehat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir} - \boldsymbol{X}_d\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})'\boldsymbol{V}_d^{-1}(\widehat{\boldsymbol{\theta}}_d^{dir} - \boldsymbol{X}_d\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net})$

※ これより $I^2 = 100 \times (Q^{het} - df)/Q^{het}$ 等を算出し、異質性 (heterogeneity) を評価することも可

P スコアによる各薬剤の Ranking

- 頻度論に基づく手法においても $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net}$ と Cov($\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net}$) から各薬剤の Ranking を計算することが出来る
  - 例えば、metf (metformin) の P スコアを算出する手順は以下の通り

  1. metf 以外の全ての薬剤との薬剤間差に関する片側 p 値 $(p_{\mathrm{metf},1}, \cdots, p_{\mathrm{metf},T-1})$ を算出する (T :薬剤数)
  2. P スコア: $P_{\mathrm{metf}} = \frac{1}{T-1}\sum_i \left(1 - p_{\mathrm{metf},i}\right)$ を計算する

- metf (metformin) 以外の薬剤についても P スコアを算出し、この大小関係により Ranking を行う (P スコアが大きい方が良い)
- P スコアは Bayesian Network Meta-Analysis における SUCRA※ (Surface Under the Cumulative RAnking) に対応する

※ Rucker G and Schwarzer G (2015)

Network Meta-Analysis (頻度論)

```
proc iml ;
  y = {-0.37, -0.8, -1.9, -0.4, -1.2, -1} ;
  X = {1 0 -1, 0 1 0, 1 0 0, 1 0 0, 1 0 0, 0 1 0} ;
  V = {0.01401856 0 0 0 0 0,
       0 0.02050624 0 0 0 0,
       0 0 0.01999396 0 0 0,
       0 0 0 0.19053225 0 0,
       0 0 0 0 0.14122564 0.11556442,
       0 0 0 0 0.11556442 0.21799561} ;

  theta_net   = inv(t(X) * inv(V) * X) * t(X) * inv(V) *y ;
  v_theta_net = inv(t(X) * inv(V) * X) ;
  result1     = theta_net || (theta_net-probit(0.975)#sqrt(vecdiag(v_theta_net)))
                          || (theta_net+probit(0.975)#sqrt(vecdiag(v_theta_net))) ;

  theta_dir      = j(5, 1, 0) ; Va = j(5, 5, 0) ; Xa = X[{1 2 3 5 6},] ;
  theta_dir[1,1] = sum(inv(V[1,1]) * y[1]) # V[1,1] ; Va[1,1] = V[1,1] ;
  theta_dir[2,1] = sum(inv(v[2,2]) * y[2]) # V[2,2] ; Va[2,2] = V[2,2] ;
  theta_dir[3,1] = sum(inv(V[{3 4},{3,4}]) * y[{3 4}]) / sum(vecdiag(inv(v[{3 4},{3 4}]))) ;
         Va[3,3] = 1/sum(vecdiag(inv(V[{3 4},{3 4}]))) ;
  theta_dir[{4 5},1] = y[{5 6}] ; Va[{4 5},{4 5}] = V[{5 6},{5 6}] ;

  theta_net_a   = inv(t(Xa) * inv(Va) * Xa) * t(Xa) * inv(Va) * theta_dir ;
  v_theta_net_a = inv(t(Xa) * inv(Va) * Xa) ;
  result2       = theta_net_a || (theta_net_a-probit(0.975)#sqrt(vecdiag(v_theta_net_a)))
                              || (theta_net_a+probit(0.975)#sqrt(vecdiag(v_theta_net_a))) ;
```

Network Meta-Analysis (頻度論)

```
  Q_net = t(y - X * theta_net) * inv(V) * (y-X * theta_net) ;
  Q_inc = t(theta_dir - Xa * theta_net_a) * inv(Va) * (theta_dir - Xa * theta_net_a) ;
  Q_het = Q_net - Q_inc ;

  CC = -1#i(3); CC[,1] = 1; E = CC * theta_net; z = j(1,3,0) ;
  do i=1 to 3 ;
    c    = CC[i,] ;
    z[i] = sqrt(t(c * theta_net) * inv(c * v_theta_net * t(c)) * (c * theta_net)) ;
    if (E[i] < 0) then z[i] = -1*z[i] ;
  end ;
  p_metf = 1-(probnorm(z)) ; pscore_metf = p_metf[:] ;

  title "Treatment estimate (Fixed effect model)" ;
  print result1 result2, Q_net Q_het Q_inc pscore_metf ;
quit ;
```

Treatment estimate (Fixed effect model)

result1			result2		
-1.64293	-1.882384	-1.403476	-1.64293	-1.882384	-1.403476
-0.880131	-1.141532	-0.61873	-0.880131	-1.141532	-0.61873
-1.27293	-1.606381	-0.939478	-1.27293	-1.606381	-0.939478

Q net	Q het	Q inc	pscore metf
15.000466	10.687505	4.3129608	0.9997023

- **result1**：1-stepで計算した $\boldsymbol{\theta}^{net}$ の推定値（1列目）とその両側95%信頼区間（2～3列目）
- **result2**：2-stepで計算した $\boldsymbol{\theta}^{net}$ に関する推定結果（構成はresult1と同じ）
- **Q_net**、**Q_het**、**Q_inc**：Q^{net} 、Q^{het} 及び Q^{inc}
- **pscore_metf**：metf（metformin）の P スコア

不一致性 (inconsistency) の原因調査「Detaching a single design」

- Q^{inc} が大きく、不一致性 (inconsistency) が示唆された場合、不一致性が生じている原因を調べる必要がある
- ここでは Krahn (2013) の「Detaching a single design」の方法を用いて各デザイン d の影響を計算するため、下記の通り Q を再計算する
  - $\boldsymbol{\theta}_{(d)}^{net} = (\boldsymbol{\theta}^{net\prime},\ \boldsymbol{\theta}_{d}^{dir-ind\prime})'$ とする
    - $\boldsymbol{\theta}_{d}^{dir-ind}$: デザイン d に関する「デザイン d の薬剤数－1」個の新たなパラメータ (デザイン d における直接比較と間接比較の結果の差を意味する)
  - モデル $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} = (\boldsymbol{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}})\boldsymbol{\theta}_{(d)}^{net} + \boldsymbol{\epsilon}\ \ (E[\boldsymbol{\epsilon}] = 0,\ \mathrm{Cov}[\boldsymbol{\epsilon}] = \boldsymbol{V}_a)$ を考える
    - $\mathbf{1}_{\{d\}}$: デザイン d の当該対比較が 1、それ以外は 0 となっているベクトル又は行列
  - デザイン d を除いた (detach した) ときのモデルの不一致性は以下の統計量で表現出来る
    - $Q_{(d)}^{inc} = \boldsymbol{R}_{(d)}'\boldsymbol{V}_a^{-1}\boldsymbol{R}_{(d)} \quad \left(\boldsymbol{R}_{(d)} = \widehat{\boldsymbol{\theta}}^{dir} - (\boldsymbol{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}})\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{(d)}^{net}\right)$

Takeda Pharmaceutical Company Limited

不一致性 (inconsistency) の原因調査「Detaching a single design」

- 「デザイン d を除いたときのデザイン d' の $Q_{d'}^{\mathrm{inc}}$ の変化」を以下で定義する
  - $Q_{d',d}^{\mathrm{diff}} = Q_{d'}^{inc} - Q_{d'(d)}^{inc}$
    - $Q_{d'}^{inc} = \left(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{d'}^{dir} - \boldsymbol{X}_{d'}\hat{\boldsymbol{\theta}}^{net}\right)' \boldsymbol{V}_{d'}^{-1}\left(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{d'}^{dir} - \boldsymbol{X}_{d'}\hat{\boldsymbol{\theta}}^{net}\right)$
    - $Q_{d'(d)}^{inc} = \boldsymbol{R}_{d'(d)}' \boldsymbol{V}_{d'}^{-1} \boldsymbol{R}_{d'(d)} \quad \left(\boldsymbol{R}_{d'(d)} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{d'}^{dir} - \left(\boldsymbol{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}}\right)_{d'} \hat{\boldsymbol{\theta}}_{(d)}^{net}\right)$
    - ちなみに $Q^{inc} = \sum_{d'=1}^{D} Q_{d'}^{inc}$ となる、$\left(\boldsymbol{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}}\right)_{d'}$ は $\left(\boldsymbol{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}}\right)$ のうちデザイン d' の部分
- 後に紹介するヒートマップは、行列 $(Q_{d',d}^{\mathrm{diff}})_{d',d=1,\cdots,D}$ の値を表示したもの

$(\boldsymbol{Q}_{d',d}^{\mathrm{diff}})_{d',d=1,\cdots,D}$ の対角成分

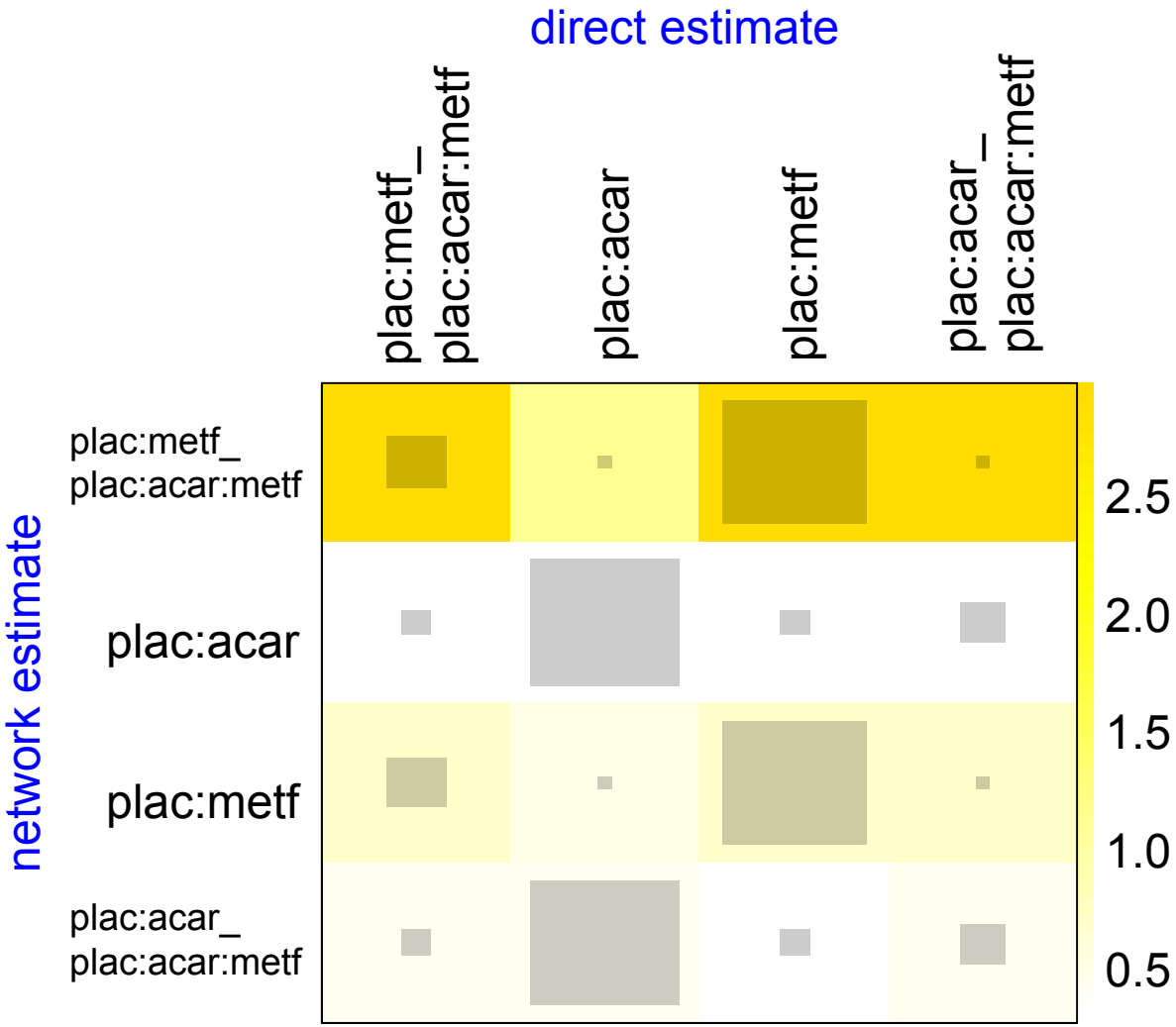
- $Q_{d'}^{inc}$ を表し、色は のみ ($\because$ $Q_{d'(d)}^{inc} = 0$)

$(\boldsymbol{Q}_{d',d}^{\mathrm{diff}})_{d',d=1,\cdots,D}$ の非対角成分

$Q_{d',d}^{\mathrm{diff}} > 0$ ：デザイン d を除くと、デザイン d' の不一致性 (inconsistency) が減る

$Q_{d',d}^{\mathrm{diff}} < 0$ ：デザイン d を除くと、デザイン d' の不一致性 (inconsistency) が増す

不一致性 (inconsistency) の原因調査
「ヒートマップ」

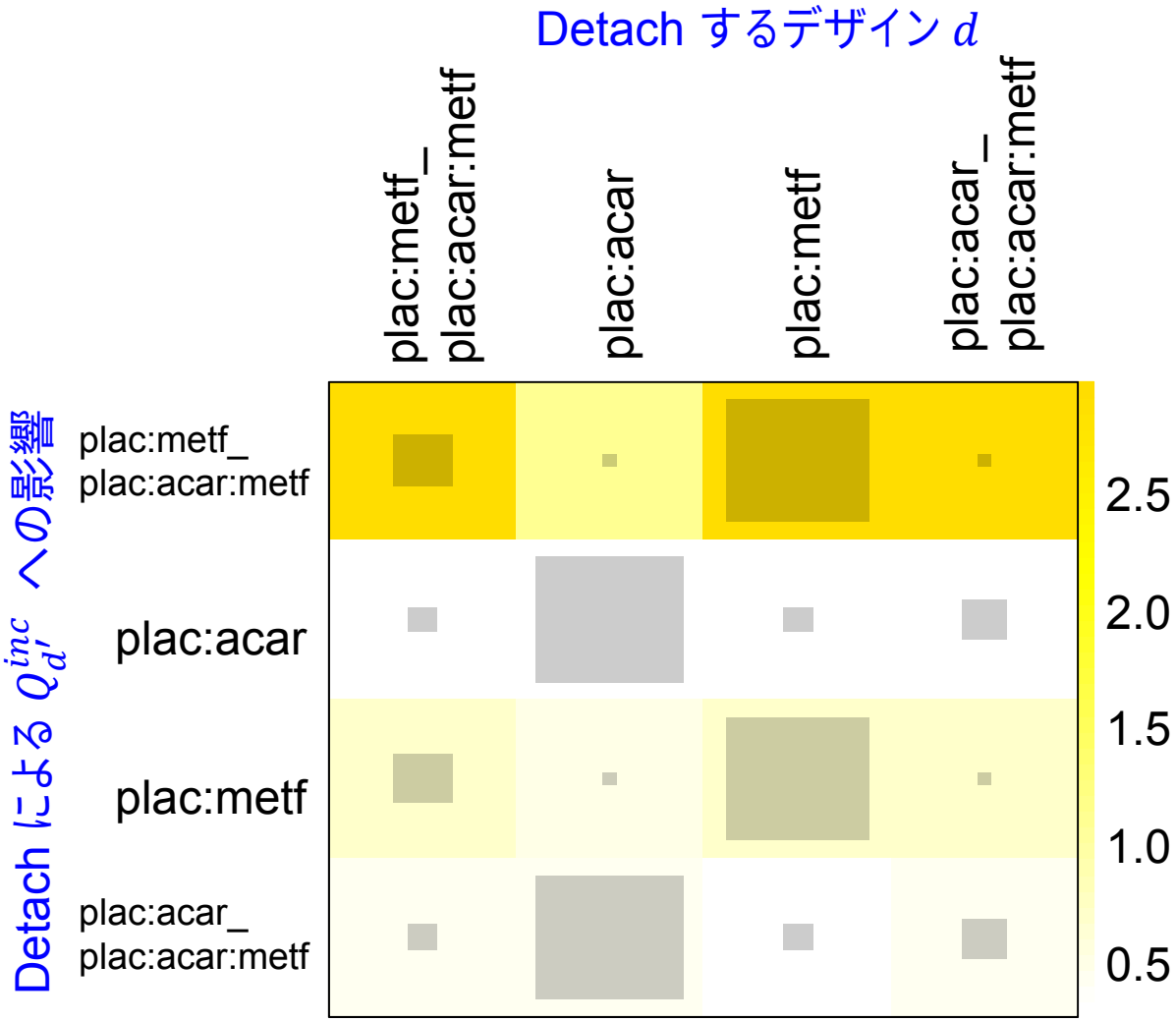


- Q^{inc} の値が大きい場合（不一致性(inconsistency)が示唆された場合）、例えば左図のヒートマップ等を用いて、どのデザインが原因なのかを調査する

■ の大きさ

- ハット行列 $\boldsymbol{H} = \boldsymbol{X}_a(\boldsymbol{X}_a{}'\boldsymbol{V}_a^{-1}\boldsymbol{X}_a)^{-1}\boldsymbol{X}_a'\boldsymbol{V}_a^{-1}$ にて計算
- 各デザインの direct estimate の network estimate への寄与の度合い $\boldsymbol{X}_a\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{net} = \boldsymbol{H}\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{dir}$
- Network estimate が「直接比較」と「間接比較」をどのように組み合わせて推定されているかを表現する

不一致性 (inconsistency) の原因調査
「ヒートマップ」



- セルの色 、 について

対角成分

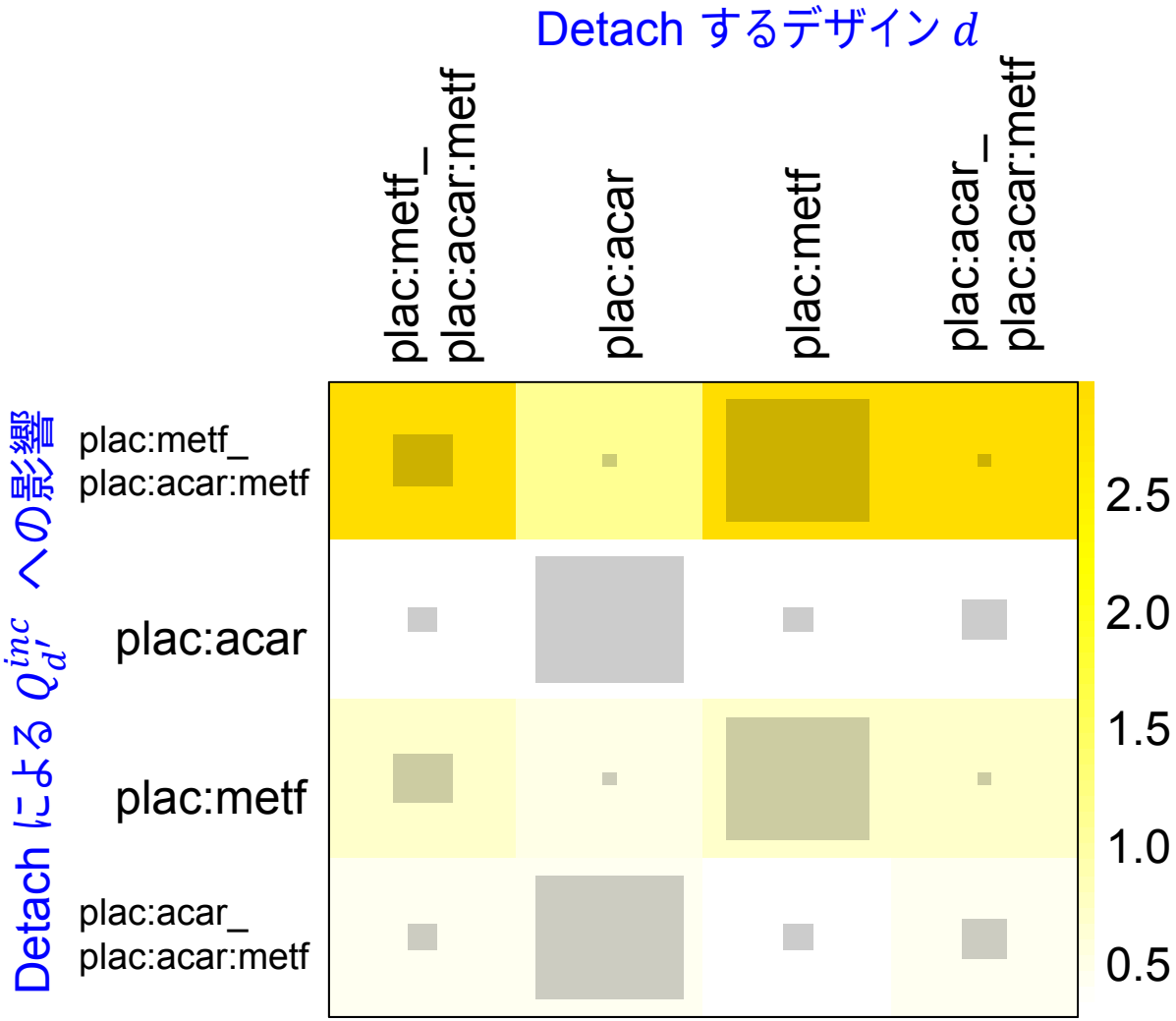
- 各デザインの $Q_{d'}^{inc}$
  → しか発生しない

非対角成分

列のデザイン d を除いたときの行のデザイン d' に関する $Q_{d'}^{inc}$ が減る (色の濃さ=度合い)
⇒ inconsistent evidence

列のデザイン d を除いたときの行のデザイン d' に関する $Q_{d'}^{inc}$ が増す (色の濃さ=度合い)
⇒ supportive evidence

不一致性 (inconsistency) の原因調査「ヒートマップ」



- multi-arm 試験における「metf vs. plac」の結果に関して $Q_{d'}^{inc}$ が大きい
  → 不一致性 (inconsistency) が示唆される
- ■ を見ると、「metf vs. plac」の network estimate に対する direct estimate の寄与が大きいのは、「metf vs. plac」が含まれる 3 試験だが、特に 2-arm 試験の寄与が大きい
- この 2 つの情報を組み合わせると、この「metf vs. plac」が含まれる 3 試験間の何らかの差異によって不一致性 (inconsistency) が生じたと示唆されることから、これらの試験に関してさらに調査を行う必要がある

メニュー

- Network Meta-Analysis とは
- **頻度論に基づく Network Meta-Analysis**
  - ✓ 薬剤間の比較、均質性・一致性の評価、P スコアによる Ranking
  - ✓ **SAS を用いた解析例**
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

【余談】iml プロシジャでの実装 (未完)

- 当初、iml プロシジャによる Network Meta-Analysis の実装を試みましたが、固定効果と変量効果による推定値とその分散、各薬剤のranking を計算した段階で 500 行近く、Q の分解をすると 2～3 倍の行数になりそうで、途中で断念・・・。
- 仕方がないので、R の netmeta パッケージを SAS から呼び出します。

エディタ - 無題1 *

```
 1  *--- Senn2013 のデータから Network Meta-Analysis ;
 2  data X ;
 3    set Senn2013 ;
 4    format treat1 treatf. treat2 treatf. studlab studlabf. ;
 5  run ;
 6
 7  proc iml ;
 8    use work.X ;
 9    read all var {TE seTE treat1 treat2 studlab} into mf ;
10    close work.X ;
11
 :                                  :
 :                                  :
 :                                  :
485    p = pval_pooled2 ;
486    if (smallIsGood=1) then PP = w # p/2 + (1 - w) # (1 - p/2) ;
487    else                    PP = w # (1 - p/2) + (1 - w) # p/2 ;
488    Rank_Random = PP[,:] ;
489
490    print "Random Effect Model" ;
491    print TE_pooled2 lower_pooled2 upper_pooled2, Rank_Random ;
492  quit ;
493
```

```
                                   Fixed Effect Model

                                      TE pooled

        0 0.0778175 0.2867412  0.116564 0.2390641  0.374473 -0.257969 -0.387872 -0.127369 -0.827369
-0.077817         0 0.2089237 0.0387465 0.1612467 0.2966556 -0.395186 -0.465689 -0.205186 -0.905186
-0.286741 -0.208924         0 -0.170177 -0.047677 0.0877318  -0.54411 -0.674613  -0.41411  -1.11411
-0.116564 -0.038747 0.1701772         0 0.1225001  0.257909 -0.379933 -0.504436 -0.243933 -0.943933
-0.239064 -0.161247 0.0476771    -0.1225         0 0.1354089 -0.496433 -0.626936 -0.366433 -1.066433
-0.374473 -0.296656 -0.087732 -0.257909 -0.135409         0 -0.631842 -0.762345 -0.501842 -1.201842
 0.257969 0.3951864 0.5441102  0.373933 0.4964331  0.631842         0 -0.130503      0.13     -0.57
0.3878718 0.4656893  0.674613 0.5044358  0.626936 0.7623449 0.1305028         0 0.2605028 -0.439497
 0.127369 0.2051864 0.4141102  0.243933 0.3664331  0.501842     -0.13 -0.260503         0      -0.7
 0.827969 0.9051864 1.1141102  0.943933 1.0664331  1.201842      0.57 0.4394972       0.7         0
                                      lower pooled

        0 -0.249731  0.062194 -0.210709  -0.00943 0.1506149 -0.587921 -0.609548 -0.455229 -1.040066
-0.405366         0  -0.06621 -0.313269 -0.128835 0.0306209 -0.690254 -0.772601 -0.557748  -1.15428
-0.511288 -0.484057         0 -0.444983 -0.184487 -0.044884 -0.822814  -0.84815 -0.689615 -1.230947
-0.449837 -0.390762 -0.104628         0  -0.16727 -0.007786 -0.728746 -0.811053 -0.596239 -1.192664
-0.487558 -0.451328 -0.089133  -0.41227         0 -0.024872 -0.789902 -0.836073 -0.656866 -1.215091
-0.598331  -0.56269 -0.220347 -0.523604 -0.295689         0 -0.901567 -0.942685  -0.76826 -1.295258
-0.073183 -0.019881 0.2654068 0.0191201 0.2029639 0.3621173         0 -0.440619 -0.225354 -0.829031
0.1661957 0.1587775 0.5010756 0.1978183 0.4177988 0.5820046 -0.179613         0 -0.046741 -0.618793
-0.200491 -0.147375 0.1386058 -0.108373 0.0760002 0.2354241 -0.485354 -0.567747         0 -0.949503
 0.614672 0.6560924 0.9972738 0.6952015 0.9177747 1.1084259 0.3169686 0.2602014 0.4504966         0
                                      upper pooled

        0 0.4053657 0.5112885 0.4438965 0.4875582 0.5983311 0.0731834 -0.166196 0.2004907 -0.614672
0.2497307         0 0.4840575 0.3907624  0.451328 0.5626902 0.0198807 -0.158778 0.1473753 -0.656092
-0.062194  0.06621         0 0.1046283 0.0891326 0.2203475 -0.265407 -0.501076 -0.138606 -0.997274
0.2107085 0.9132698 0.4449827         0 0.4122701 0.5296042  -0.01912 -0.197818 0.1089727 -0.695202
0.0094299 0.1288346 0.1844868 0.1672698         0 0.2956894 -0.202964 -0.417799    -0.076 -0.917775
-0.150615 -0.030621 0.0448838 0.0077861 0.0248716         0 -0.362117 -0.582005 -0.235424 -1.108426
0.5879213 0.6902596 0.8228136 0.7287459 0.7899023 0.9015668         0  0.179613 0.4853545 -0.316969
 0.609548 0.7726011 0.8481505 0.8110593 0.8360732 0.9426851 0.4406187         0 0.5677469 -0.260201
0.4552286 0.5577482 0.6896146 0.5962386  0.656866  0.76826 0.2259545 0.0467412         0 -0.450497
1.0400659 1.1542805 1.2309465 1.1926644 1.2150915 1.2952581 0.8290314 0.6187929 0.9495034         0
                                        Rank Fixed

                                         0.4791836
                                         0.5726642
                                         0.8512772
                                         0.6200044
                                         0.7686326
                                         0.9789032
                                         0.2386146
```

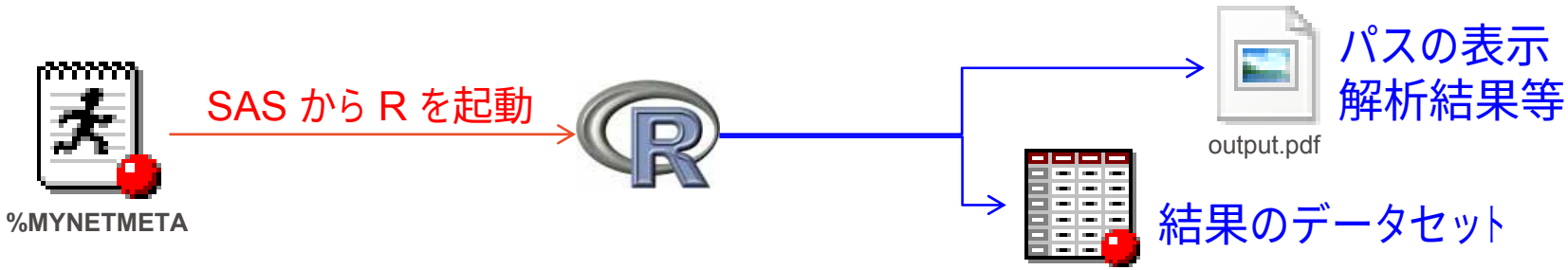
Network Meta-Analysis (頻度論) を行う SAS マクロ

1. 統計ソフト **R** をインストールして下記の準備 + C:¥temp なるフォルダ作成
2. %MYNETMETA マクロを実行する

- 以下のサイトより **R** をダウンロードし、インストールする (詳細は Backup Slides)
  http://ftp.yz.yamagata-u.ac.jp/pub/cran/bin/windows/base/
- **R** を「管理者権限」で起動した後、以下を実行する

  install.packages("netmeta", dep=T)

- 次頁の %MYNETMETA マクロを使って Network Meta-Analysis を実施する



Network Meta-Analysis (頻度論) を行う SAS マクロ

```
%macro MYNETMETA(dataset   = ,
                 sm        = MD,
                 level     = 0.95,
                 reference = ,
                 seq       = ,
                 small     = good,
                 path      = C:/temp) ;
```

- dataset: データセット (変数名は TE、SETE、TREAT1、TREAT2、STUDLAB で固定)
- sm: TE の指標を指定 (RD:Risk Difference、RR:Risk Ratio、OR:Odds Ratio、MD:Mean Difference、SMD:Standardized Mean Difference 、IRR:Incidence Rate Ratio、IRD:Incidence Rate Difference等)
- level: 信頼係数
- reference: 参照薬剤を指定する場合に指定 (例:reference=plac)
- seq: 薬剤の順番を指定 (後ほど例示)
- small: 指標について、小さい方が改善 (good) 又は悪化 (bad) のいずれかを指定
- path: 作業ディレクトリを指定 (出力結果の output.pdf や中間ファイルの格納場所)

Network Meta-Analysis (頻度論、使用するデータ)

```
data Senn2013_char ;
  length STUDLAB $100. ;
  input TE SETE TREAT1 $ TREAT2 $ STUDLAB $ ;
  cards ;
    -1.90  0.1414  metf  plac        DeFronzo1995
    -0.82  0.0992  metf  plac           Lewin2007
    -0.20  0.3579  metf  acar          Willms1999
    -1.34  0.1435  rosi  plac        Davidson2007
    -1.10  0.1141  rosi  plac   Wolffenbuttel1999
    -1.30  0.1268  piog  plac          Kipnes2001
    -0.77  0.1078  rosi  plac         Kerenyi2004
     0.16  0.0849  piog  metf        Hanefeld2004
     0.10  0.1831  piog  rosi          Derosa2004
    -1.30  0.1014  rosi  plac           Baksi2004
    -1.09  0.2263  rosi  plac      Rosenstock2008
    -1.50  0.1624  rosi  plac             Zhu2003
    -0.14  0.2239  rosi  metf            Yang2003
    -1.20  0.1436  rosi  sulf  Vongthavaravat2002
    -0.40  0.1549  acar  sulf           Oyama2008
    -0.80  0.1432  acar  plac           Costa1997
    -0.57  0.1291  sita  plac       Hermansen2007
    -0.70  0.1273  vild  plac          Garber2008
    -0.37  0.1184  metf  sulf            Alex1998
    -0.74  0.1839  migl  plac        Johnston1994
    -1.41  0.2235  migl  plac       Johnston1998a
     0.00  0.2339  rosi  metf             Kim2007
    -0.68  0.2828  migl  plac       Johnston1998b
    -0.40  0.4356  metf  plac  Gonzalez-Ortiz2004
    -0.23  0.3467  benf  plac          Stucci1996
    -1.01  0.1366  benf  plac          Moulin2006
    -1.20  0.3758  metf  plac          Willms1999
    -1.00  0.4669  acar  plac          Willms1999
  ;
run ;
```

Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例①

```
%MYNETMETA(dataset = Senn2013_char,
           sm      = MD,
           level   = 0.95) ;
```

- dataset: データセット Senn2013_char を指定
- sm: MD (Mean Difference) を指定
- level: 信頼係数として 95% を指定
- 結果として、output.pdf の他に以下のデータセットが生成される
  - TE_FIXED: 薬剤間差の推定値 (固定効果モデル)
  - TE_FIXED_LCL、TE_FIXED_UCL: 上記の信頼下限、信頼上限
  - TE_RANDOM: 薬剤間差の推定値 (変量効果モデル)
  - TE_RANDOM_LCL、TE_RANDOM_UCL: 上記の信頼下限、信頼上限
  - Q1_STATISTICS: Q 統計量とその分解結果 (homogeneity / consistency)
  - Q1_WITHINDESIGNS: Design-specific decomposition of within-designs Q statistic
  - Q1_BETWEENDESIGNS: Between-designs Q statistic after detaching of single designs (Q1_XXX は 3 つとも固定効果モデルでの計算)
  - Q2_STATISTICS、Q2_WITHINDESIGNS、Q2_BETWEENDESIGNS:変量効果での計算
  - RANK_FIXED、RANK_RANDOM: Network 内における各薬剤の Ranking (両モデル)

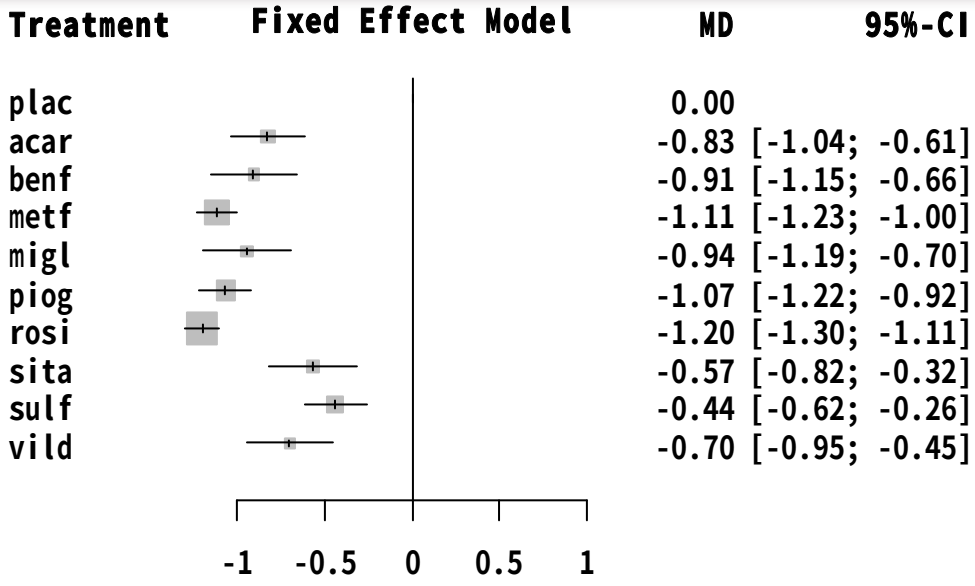
Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例②

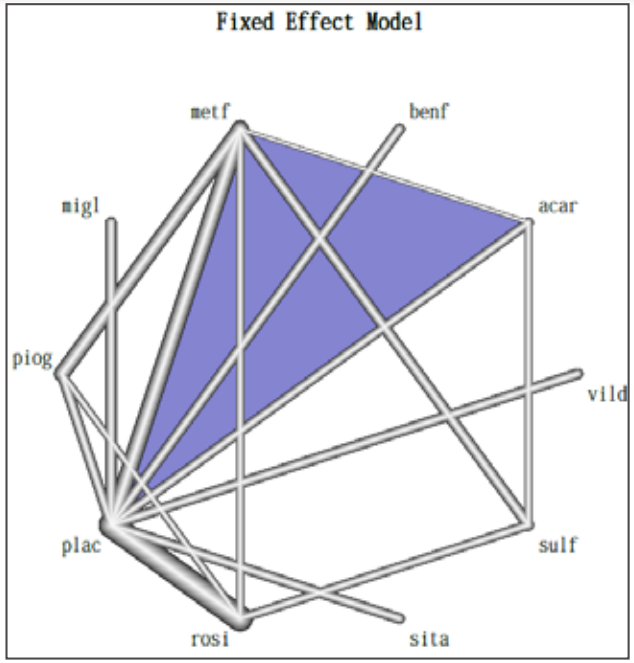
```
%MYNETMETA(dataset   = Senn2013_char,
           sm        = MD,
           level     = 0.95,
           reference = plac,
           seq       = %str('plac','acar','benf','metf',
                            'migl','piog','rosi','sita',
                            'sulf', 'vild')) ;
```

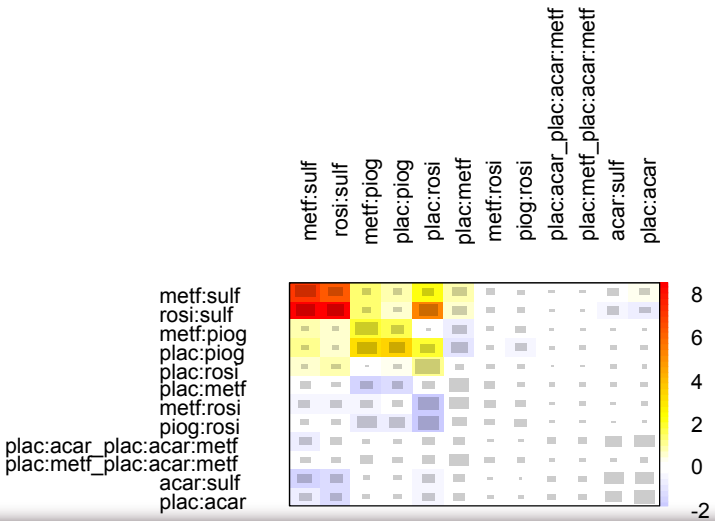
- reference: 参照薬剤として reference=plac (プラセボ) を指定
- seq: 薬剤の順番を指定

  (上記は途中で改行しているが、実際に実行する際は改行禁止)
- 出力されるデータセットは実行例①と同様

Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例②：PDF の中身 (固定効果モデル)





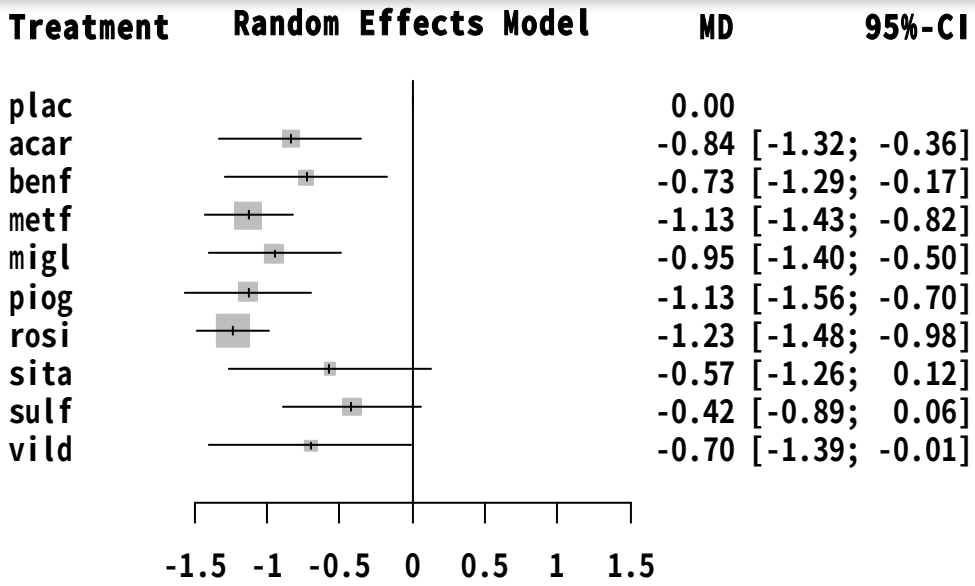


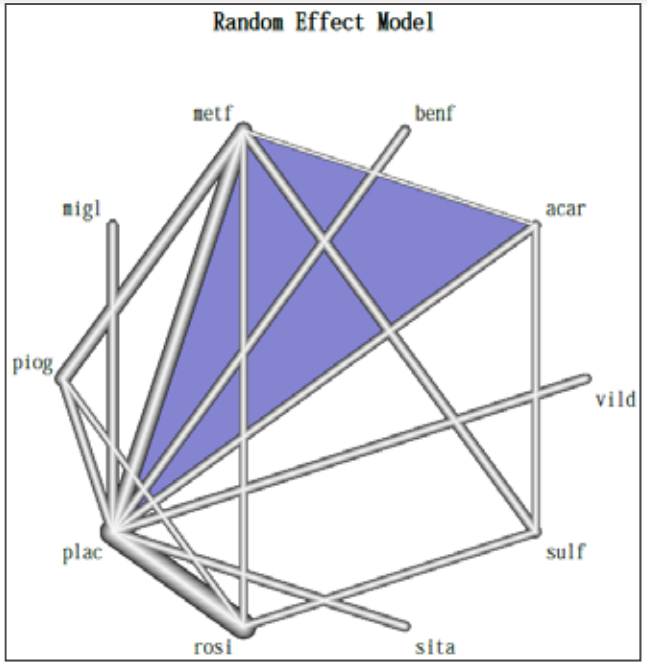
Fixed Effect Model

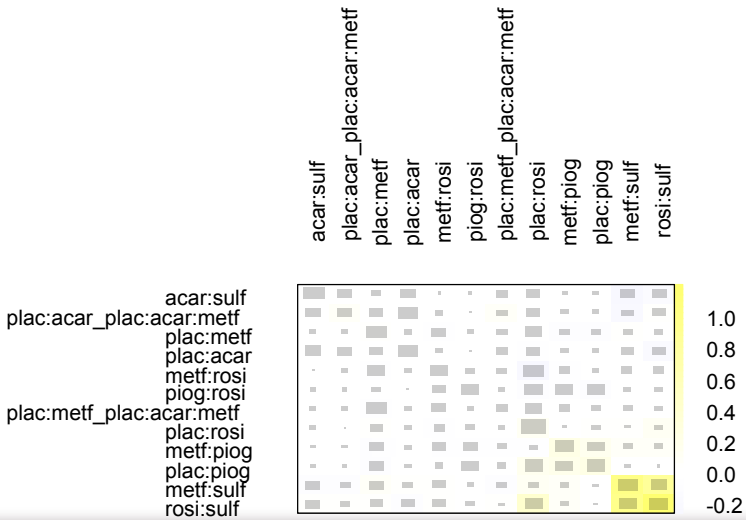
- 左上 (1頁)：Forest Plot (固定効果)
- 右上 (3頁)：パス図 (線の太さは固定効果で算出した標準誤差の逆数)
- 左下 (5頁)：不一致性 (inconsistency) に関するヒートマップ (固定効果)

※ パス図の青色領域は multi-arm 試験 (Willms1999) が含まれていることを示す

Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例②：PDF の中身 (変量効果モデル)







Random Effect Model

- 左上 (2頁)：Forest Plot (変量効果)
- 右上 (4頁)：パス図 (線の太さは変量効果で算出した標準誤差の逆数)
- 左下 (6頁)：不一致性 (inconsistency) に関するヒートマップ (変量効果)

※ パス図の青色領域は multi-arm 試験 (Willms1999) が含まれていることを示す

Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例②：結果の一部 (固定効果モデル)

TE_FIXED：薬剤間差の推定値

Treatment estimate (Fixed effect model)

	acar	benf	metf	migl	piog
acar	0	0.0778174774	0.286741217	0.1165639908	0.2390641349
benf	-0.077817477	0	0.2089237396	0.0387465134	0.1612466575
metf	-0.286741217	-0.20892374	0	-0.170177226	-0.047677082
migl	-0.116563991	-0.038746513	0.1701772262	0	0.122500144
piog	-0.239064135	-0.161246657	0.0476770822	-0.122500144	0
plac	0.827368972	0.9051864494	1.114110189	0.9439329629	1.0664331069
rosi	-0.374473039	-0.296655561	-0.087731822	-0.257909048	-0.135408904
sita	0.257368972	0.3351864494	0.544110189	0.3739329629	0.4964331069
sulf	0.3878718214	0.4656892988	0.6746130384	0.5044358122	0.6269359562
vild	0.127368972	0.2051864494	0.414110189	0.2439329629	0.3664331069

plac	rosi	sita	sulf	vild
-0.827368972	0.3744730387	-0.257368972	-0.387871821	-0.127368972
-0.905186449	0.2966555613	-0.335186449	-0.465689299	-0.205186449
-1.114110189	0.0877318217	-0.544110189	-0.674613038	-0.414110189
-0.943932963	0.2579090478	-0.373932963	-0.504435812	-0.243932963
-1.066433107	0.1354089038	-0.496433107	-0.626935956	-0.366433107
0	1.2018420107	0.57	0.4394971506	0.7
-1.201842011	0	-0.631842011	-0.76234486	-0.501842011
-0.57	0.6318420107	0	-0.130502849	0.13
-0.439497151	0.7623448601	0.1305028494	0	0.2605028494
-0.7	0.5018420107	-0.13	-0.260502849	0

RANK_FIXED：Network における各薬剤の P スコア

Rank treatments in network (Fixed effect model)

	x
acar	0.4791835536
benf	0.5726641851
metf	0.8512771649
migl	0.6200044122
piog	0.7686325656
plac	6.4907432E-7
rosi	0.9789032445
sita	0.2386146419
sulf	0.1394916587
vild	0.3512279244

Q1_STATISTICS：Q 統計量とその分解結果 (homogeneity / consistency)

Q statistics to assess homogeneity / consistency

	Q	df	pval
Whole network	96.985553005	18	7.871481E-13
Within designs	74.455281736	11	1.723943E-11
Between designs	22.53027127	7	0.0020570142

Q1_WITHINDESIGNS：Within-designs Q statistic

Design-specific decomposition of within-designs Q statistic

	design	Q	df	pval
1	acar:plac	0	0	NA
2	acar:sulf	0	0	NA
3	benf:plac	4.3813771308	1	0.0363336304250 04
4	metf:piog	0	0	NA
5	metf:plac	42.164314083	2	6.98450297598185e-10
6	metf:rosi	0.1869507963	1	0.665466653458945
7	metf:sulf	0	0	NA
8	migl:plac	6.4492777799	2	0.039770140380112
9	piog:plac	0	0	NA
10	piog:rosi	0	0	NA
11	plac:rosi	21.273361946	5	0.000719161596152484
12	plac:sita	0	0	NA
13	plac:vild	0	0	NA
14	rosi:sulf	0	0	NA
15	acar:metf:plac	0	0	NA

Q1_BETWEENDESIGNS：Between-designs Q statistic after detaching of single designs

Between-designs Q statistic after detaching of single designs

	design	Q	df	pval
1	acar:plac	22.444462972	6	0.0010055771
2	acar:sulf	22.517140236	6	0.000975428
4	metf:piog	17.12863946	6	0.0088219225
5	metf:plac	22.069517381	6	0.0011762461
6	metf:rosi	22.52029252	6	0.0009741406
7	metf:sulf	7.5134869505	6	0.275955102
9	piog:plac	17.246842419	6	0.0084176157
10	piog:rosi	22.483554433	6	0.0009892487
11	plac:rosi	16.290710202	6	0.0122758101
14	rosi:sulf	6.7716569383	6	0.3424815166
15	acar:metf:plac	22.384427651	5	0.0004424241

Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例②：結果の一部 (変量効果モデル)

TE_RANDOM：薬剤間差の推定値

Treatment estimate (Random effect model)

	acar	benf	metf	migl	piog
acar	0	0.0778174774	0.286741217	0.1165639908	0.2390641349
benf	-0.077817477	0	0.2089237396	0.0387465134	0.1612466575
metf	-0.286741217	-0.20892374	0	-0.170177226	-0.047677082
migl	-0.116563991	-0.038746513	0.1701772262	0	0.122500144
piog	-0.239064135	-0.161246657	0.0476770822	-0.122500144	0
plac	0.827368972	0.9051864494	1.114110189	0.9439329629	1.0664331069
rosi	-0.374473039	-0.296655561	-0.087731822	-0.257909048	-0.135408904
sita	0.257368972	0.3351864494	0.544110189	0.3739329629	0.4964331069
sulf	0.3878718214	0.4656892988	0.6746130384	0.5044358122	0.6269359562
vild	0.127368972	0.2051864494	0.414110189	0.2439329629	0.3664331069

	plac	rosi	sita	sulf	vild
acar	-0.827368972	0.3744730387	-0.257368972	-0.387871821	-0.127368972
benf	-0.905186449	0.2966555613	-0.335186449	-0.465689299	-0.205186449
metf	-1.114110189	0.0877318217	-0.544110189	-0.674613038	-0.414110189
migl	-0.943932963	0.2579090478	-0.373932963	-0.504435812	-0.243932963
piog	-1.066433107	0.1354089038	-0.496433107	-0.626935956	-0.366433107
plac	0	1.2018420107	0.57	0.4394971506	0.7
rosi	-1.201842011	0	-0.631842011	-0.76234486	-0.501842011
sita	-0.57	0.6318420107	0	-0.130502849	0.13
sulf	-0.439497151	0.7623448601	0.1305028494	0	0.2605028494
vild	-0.7	0.5018420107	-0.13	-0.260502849	0

RANK_RANDOM：Network における各薬剤の P スコア

Rank treatments in network (Random effect model)

	x
acar	0.5202644153
benf	0.4358170235
metf	0.7817765316
migl	0.6136555282
piog	0.7745697307
plac	0.0138950538
rosi	0.8933681813
sita	0.3330992064
sulf	0.2103076597
vild	0.4232466695

Q2_STATISTICS：Q 統計量とその分解結果 (homogeneity / consistency)

Q statistics to assess homogeneity / consistency (Random)

	Q	df	pval
Whole network	16.367703819	18	0.566901947
Within designs	13.533882217	11	0.2598663221
Between designs	2.8338216013	7	0.8999377058

Q2_WITHINDESIGNS：Within-designs Q statistic

Design-specific decomposition of within-designs Q statistic (Random)

	design	Q	df	pval
1	acar:plac	0	0	NA
2	acar:sulf	0	0	NA
3	benf:plac	1.7075771528	1	0.191300024523713
4	metf:piog	0	0	NA
5	metf:plac	7.159046125	2	0.0278889963923192
6	metf:rosi	0.0608177632	1	0.805208070055138
7	metf:sulf	0	0	NA
8	migl:plac	2.0293285373	2	0.362524120110668
9	piog:plac	0	0	NA
10	piog:rosi	0	0	NA
11	plac:rosi	2.5771126393	5	0.764839597544153
12	plac:sita	0	0	NA
13	plac:vild	0	0	NA
14	rosi:sulf	0	0	NA
15	acar:metf:plac	0	0	NA

Q2_BETWEENDESIGNS：Between-designs Q statistic after detaching of single designs

Between-designs Q statistic after detaching of single designs (Random)

	design	Q	df	pval
1	acar:plac	2.8084423245	6	0.8324767107
2	acar:sulf	2.8235943867	6	0.8306396172
4	metf:piog	2.4287916465	6	0.8763503442
5	metf:plac	2.7410481737	6	0.840575178
6	metf:rosi	2.8099156107	6	0.8322983412
7	metf:sulf	1.1162771459	6	0.9808180416
9	piog:plac	2.4522678877	6	0.8737709355
10	piog:rosi	2.8336147362	6	0.8294215162
11	plac:rosi	2.2848077505	6	0.8917310851
14	rosi:sulf	0.8260294783	6	0.9913575108
15	acar:metf:plac	2.7358829014	5	0.7406250738

【おまけ】Arm-based データ ⇒ Contrast-based データの変換

STUDY	Group1	TE1	seTE1	Group2	TE2	seTE2	Group3	TE3	seTE3
1	1	-1.22	0.50	3	-1.53	0.44			
2	1	-0.70	0.28	2	-2.40	0.26			
3	1	-0.30	0.50	2	-2.60	0.51	4	-1.20	0.48
4	3	-0.24	0.27	4	-0.59	0.35			
5	3	-0.73	0.34	4	-0.18	0.44			
6	4	-2.20	0.20	5	-2.50	0.19			
7	4	-1.80	0.20	5	-2.10	0.25			

TE	seTE	treat1	treat2	studlab
0.31	0.67	1	3	1
1.70	0.38	1	2	2
2.30	0.71	1	2	3
0.90	0.69	1	4	3
-1.40	0.70	2	4	3
0.35	0.44	3	4	4
-0.55	0.56	3	4	5
0.30	0.28	4	5	6
0.30	0.32	4	5	7

- 手持ちのデータが薬剤間差に関する形式（contrast-based format）ではなく、各薬剤の推定値に関する形式（arm-based format）である場合がある
- この様な場合は事前にデータの変換を行う必要がある

※出典：Dias et. al. (2013) の Parkinson 病に関するデータ

【おまけ】Arm-based データ ⇒ Contrast-based データの変換

```
%MYCONVERT(dataset = ,
           studlab = ,
           treat   = ,
           event   = ,
           n       = ,
           mean    = ,
           sd      = ,
           TE      = ,
           seTE    = ,
           time    = ,
           sm      = ,
           path    = C:/temp) ;
```

- dataset：データセット名
- studlab：試験名
- treat：薬剤名
- event：イベント数
- n：例数
- mean：平均値
- sd：標準偏差
- TE：治療効果
- seTE：TEの標準誤差
- time：観察期間
- sm：指標
- path：作業フォルダ

【おまけ】Arm-based データ ⇒ Contrast-based データの変換

```
%MYCONVERT(dataset = Parkinson,
           studlab = STUDY,
           treat   = %str(Group1, Group2, Group3),
           TE      = %str(TE1, TE2, TE3),
           seTE    = %str(seTE1, seTE2, seTE3)) ;
```

- dataset：変換するデータセット名を指定
- studlab：試験名を表す変数名を指定
- treat：薬剤を表す変数名を列挙（薬剤1、薬剤2、・・・）
- TE：各薬剤の点推定値（例えば平均値）を表す変数名を列挙
- seTE：各薬剤の点推定値の標準誤差を表す変数名を列挙

⇒ マクロ %MYCONVERT を実行すると、データセット「Parkinson」が変換され「Parkinson_contrast」が生成される

平均値に関するデータの場合は treat、n、mean、sd を指定しても良い

【おまけ】Arm-based データ ⇒ Contrast-based データの変換

- 2 値データ、リスク比の対数に関するデータに変換する場合※

```
%MYCONVERT(dataset = MYDATA,
           treat   = %str(treat1, treat2, treat3),
           event   = %str(event1, event2, event3),
           n       = %str(n1, n2, n3), sm=RR) ;
%MYNETMETA(dataset = MYDATA_contrast,  sm=RR) ;
```

- 2 値データ、オッズ比の対数に関するデータに変換する場合
  (OR は SAS の命令と誤認識されるので %str() で括る)

```
%MYCONVERT(dataset = MYDATA,
           treat   = %str(treat1, treat2, treat3),
           event   = %str(event1, event2, event3),
           n       = %str(n1, n2, n3), sm=%str(OR)) ;
%MYNETMETA(dataset = MYDATA_contrast,  sm=%str(OR)) ;
```

- 2 値データの場合は treat、event、n に変数名を指定する

※ リスク差に関するデータの場合は sm=RD と指定すれば良い

【おまけ】Arm-based データ ⇒ Contrast-based データの変換

- 発現率に関するデータの差の対数に関するデータに変換する場合

```
%MYCONVERT(dataset = MYDATA, studlab=ID,
           treat   = %str(treat1, treat2, treat3),
           time    = %str(years1, years2, years3),
           event   = %str(d1, d2, d3), sm=IRD) ;
%MYNETMETA(dataset = MYDATA_contrast,  sm=IRD) ;
```

- 発現率に関するデータの比の対数に関するデータに変換する場合

```
%MYCONVERT(dataset = MYDATA, studlab=ID,
           treat   = %str(treat1, treat2, treat3),
           time    = %str(years1, years2, years3),
           event   = %str(d1, d2, d3), sm=IRR) ;
%MYNETMETA(dataset = MYDATA_contrast,  sm=IRR) ;
```

- 発現率に関するデータの場合は treat、time、event に変数名を指定する

メニュー

- Network Meta-Analysis とは
- **頻度論に基づく Network Meta-Analysis**
  - ✓ 薬剤間の比較、均質性・一致性の評価、P スコアによる Ranking
  - ✓ SAS を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)

- 本総会では既に、SAS を用いた Bayesian Network Meta-Analysis の方法が提案されている (福井他 (2014))

- 本発表では、Bayesian Network Meta-Analysis の解析結果と頻度論に基づく Network Meta-Analysis の解析結果を比較するにとどめる

- パラメータと事前分布
  - $\theta_i \sim N(0,\ 10000)\quad (i = 1, \cdots, 9)$
    - θ_1 : acarbose と placebo 薬剤間差、・・・、θ_9 : vildagliptin と placebo の薬剤間差
    - θ_{10} : 便宜上 0 とおき、placebo の効果を表す (推定は行わない)

- モデル
  - 2-arm study: $y_{ij} \sim N\left(\theta_i - \theta_j, \sigma_{ij}^2\right)\quad (i, j = 1, \cdots, 10\ ; \sigma_{ij}^2 \text{: } y_{ij}$ の分散)
  - 3-arm study: $\begin{pmatrix} y_{ij} \\ y_{ik} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \theta_i - \theta_j \\ \theta_i - \theta_k \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{ij}^2 & (\sigma_{ij}^2 + \sigma_{ik}^2 - \sigma_{jk}^2)/2 \\ (\sigma_{ij}^2 + \sigma_{ik}^2 - \sigma_{jk}^2)/2 & \sigma_{ik}^2 \end{pmatrix} \right)$

Bayesian Network Meta-Analysis (使用するデータ)

データセット「Senn」：mcmcプロシジャを適用するためにデータ形式を変換

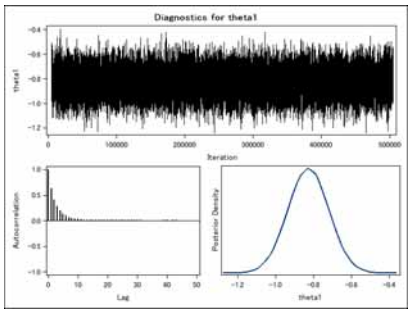
studlab	TE1	TE2	TE3	seTE1	seTE2	seTE3	treat1_1	treat1_2	treat1_3	treat2_1	treat2_2	treat2_3	v1	v2	v3
1	-1.90	.	.	0.1414	.	.	3	.	.	10	.	.	0.0200	.	.
2	-0.82	.	.	0.0992	.	.	3	.	.	10	.	.	0.0098	.	.
3	-0.20	-1.20	-1.00	0.3579	0.3758	0.4669	3	3	1	1	10	10	0.1281	0.1412	0.2180
4	-1.34	.	.	0.1435	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0206	.	.
5	-1.10	.	.	0.1141	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0130	.	.
6	-1.30	.	.	0.1268	.	.	5	.	.	10	.	.	0.0161	.	.
7	-0.77	.	.	0.1078	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0116	.	.
8	0.16	.	.	0.0849	.	.	5	.	.	3	.	.	0.0072	.	.
9	0.10	.	.	0.1831	.	.	5	.	.	6	.	.	0.0335	.	.
10	-1.30	.	.	0.1014	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0103	.	.
11	-1.09	.	.	0.2263	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0512	.	.
12	-1.50	.	.	0.1624	.	.	6	.	.	10	.	.	0.0264	.	.
13	-0.14	.	.	0.2239	.	.	6	.	.	3	.	.	0.0501	.	.
14	-1.20	.	.	0.1436	.	.	6	.	.	8	.	.	0.0206	.	.
15	-0.40	.	.	0.1549	.	.	1	.	.	8	.	.	0.0240	.	.
16	-0.80	.	.	0.1432	.	.	1	.	.	10	.	.	0.0205	.	.
17	-0.57	.	.	0.1291	.	.	7	.	.	10	.	.	0.0167	.	.
18	-0.70	.	.	0.1273	.	.	9	.	.	10	.	.	0.0162	.	.
19	-0.37	.	.	0.1184	.	.	3	.	.	8	.	.	0.0140	.	.
20	-0.74	.	.	0.1839	.	.	4	.	.	10	.	.	0.0338	.	.
21	-1.41	.	.	0.2235	.	.	4	.	.	10	.	.	0.0500	.	.
22	0.00	.	.	0.2339	.	.	6	.	.	3	.	.	0.0547	.	.
23	-0.68	.	.	0.2828	.	.	4	.	.	10	.	.	0.0800	.	.
24	-0.40	.	.	0.4356	.	.	3	.	.	10	.	.	0.1898	.	.
25	-0.23	.	.	0.3467	.	.	2	.	.	10	.	.	0.1202	.	.
26	-1.01	.	.	0.1366	.	.	2	.	.	10	.	.	0.0187	.	.

Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)

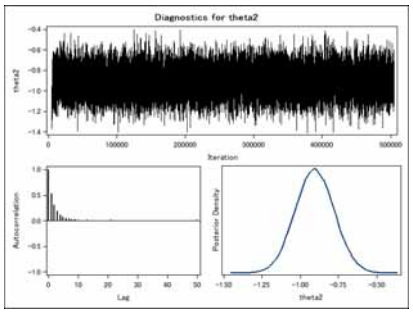
```
ods graphics on ;
proc mcmc data=Senn nbi=5000 nmc=500000 thin=10  seed=777 missing=ac diagnostics=all
  plots=all monitor=(theta) ;

  array te[2] te1 te2 ;
  array theta[9] ;
  array s[2,2] ;
  array mu[2] mu1 mu2 ;
  parms theta: 0 ;
  prior theta: ~ normal(0,var=10000) ;

  if studlab=3 then do ;
    do i=1 to 9 ;
      if treat1_1=i then mu1_1=theta[i] ;
      if treat2_1=i then mu2_1=theta[i] ;
      if treat1_2=i then mu1_2=theta[i] ;
      if treat2_2=i then mu2_2=theta[i] ;
    end ;
    if treat1_1=10 then mu1_1=0 ;
    if treat2_1=10 then mu2_1=0 ;
    if treat1_2=10 then mu1_2=0 ;
    if treat2_2=10 then mu2_2=0 ;

    mu[1]=mu1_1-mu2_1 ; mu[2]=mu1_2-mu2_2 ;
    s[1,1]=v1 ; s[2,2]=v2 ; s[1,2]=(v1+v2-v3)/2 ; s[2,1]=s[1,2] ;
    ll=lpdfmvn(te,mu,s) ;
  end ;
```

Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)

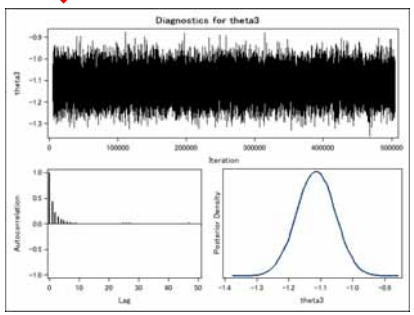
```
 else do ;
    do i=1 to 9 ;
      if treat1_1=i then mu1_1=theta[i] ;
      if treat2_1=i then mu2_1=theta[i] ;
    end ;
    if treat1_1=10 then mu1_1=0 ;
    if treat2_1=10 then mu2_1=0 ;

    mu[1]=mu1_1-mu2_1 ;
    ll=lpdfnorm(te[1],mu[1],sqrt(v1)) ;
  end ;

  model general(ll) ;
run ;
ods graphics off ;
```



θ_1

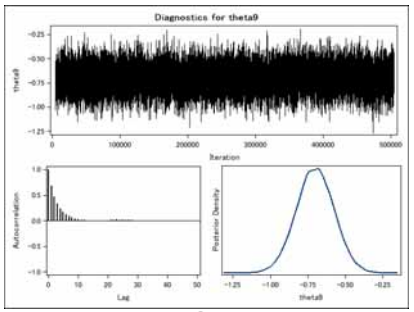


θ_2



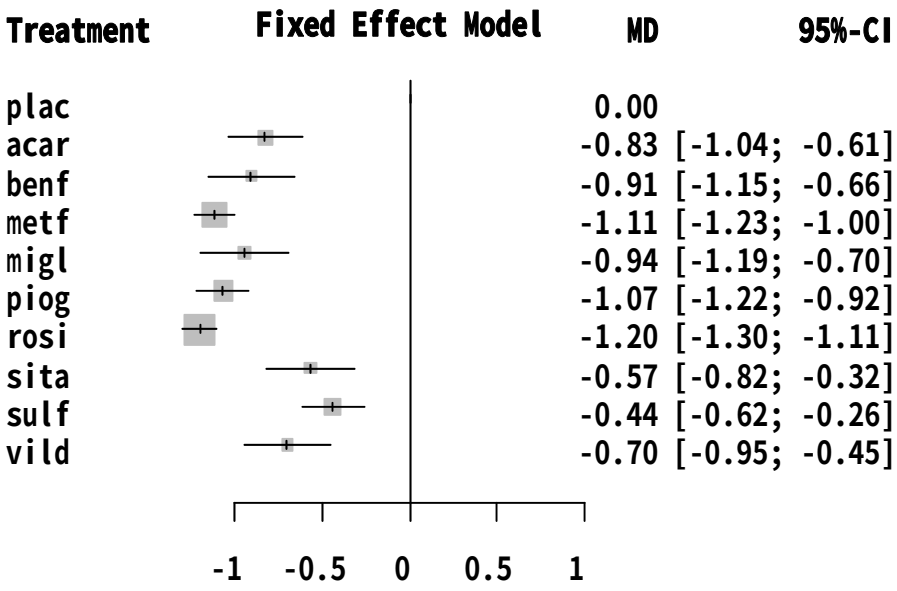
θ_3

・・・



θ_9

Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)



【固定効果モデル (頻度論) 】

The MCMC Procedure

Posterior Summaries and Intervals

Parameter	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
theta1	-0.8265	0.1078	-1.0338	-0.6112
theta2	-0.9052	0.1266	-1.1505	-0.6545
theta3	-1.1153	0.0595	-1.2302	-0.9971
theta4	-0.9431	0.1266	-1.1894	-0.6930
theta5	-1.0680	0.0761	-1.2188	-0.9203
theta6	-1.2023	0.0476	-1.2934	-1.1070
theta7	-0.5686	0.1288	-0.8253	-0.3200
theta8	-0.4411	0.0918	-0.6206	-0.2609
theta9	-0.7011	0.1264	-0.9492	-0.4548

【固定効果モデル (ベイズ) 】

- 頻度論での解析結果と Bayesian Network Meta-Analysis の結果はほぼ同じ

Bayesian Network Meta-Analysis (変量効果モデル)

- パラメータと事前分布
  - $\theta_i \sim N(0,\ 10000)\quad (i = 1, \cdots, 9)$
    - θ_1 : acarbose と placebo の薬剤間差、・・・、θ_9 : vildagliptin と placebo の薬剤間差
    - θ_{10} :便宜上 0 とおき、placebo の効果を表す (推定は行わない)
  - $V_h \sim \mathrm{igamma}(1, 0.000001)$

- モデル
  - 2-arm study: $y_{ij} \sim N\left(\theta_i - \theta_j, \sigma_{ij}^2 + V_h\right)\quad (i, j = 1, \cdots, 10\ ; \sigma_{ij}^2\text{: } y_{ij}$ の分散)
  - 3-arm study: $\begin{pmatrix} y_{ij} \\ y_{ik} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \theta_i - \theta_j \\ \theta_i - \theta_k \end{pmatrix},\ \boldsymbol{\Sigma}\right)$

$$\boldsymbol{\Sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_{ij}^2 & (\sigma_{ij}^2 + \sigma_{ik}^2 - \sigma_{jk}^2)/2 \\ (\sigma_{ij}^2 + \sigma_{ik}^2 - \sigma_{jk}^2)/2 & \sigma_{ik}^2 \end{pmatrix} + V_h \begin{pmatrix} 1 & 1/2 \\ 1/2 & 1 \end{pmatrix}$$

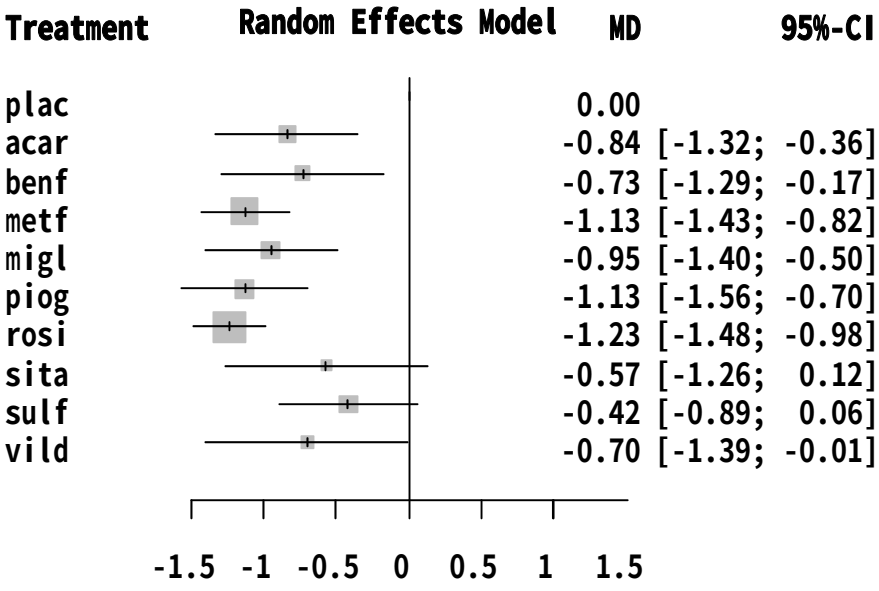
Bayesian Network Meta-Analysis (変量効果モデル)

```
ods graphics on ;
proc mcmc data=Senn nbi=10000 nmc=5000000 thin=50  seed=777 missing=ac diagnostics=all
  plots=all stats(percent=(2.5 97.5))=all monitor=(theta var_h sd) ;

  array te[2] te1 te2 ;
  array theta[9] ;
  array s[2,2] ;
  array g[2,2] ;
  array mu[2] mu1 mu2 ;
  array delta[2] delta1 delta2 ;
  parms theta: 0 ;
  parms var_h 1;

  prior theta: ~ normal(0,var=10000) ;
  prior var_h  ~ igamma(1,scale=0.000001) ;

  if studlab=3 then do ;
    do i=1 to 9 ;
      if treat1_1=i then mu1_1=theta[i] ;
      if treat2_1=i then mu2_1=theta[i] ;
      if treat1_2=i then mu1_2=theta[i] ;
      if treat2_2=i then mu2_2=theta[i] ;
    end ;
    if treat1_1=10 then mu1_1=0 ;
    if treat2_1=10 then mu2_1=0 ;
    if treat1_2=10 then mu1_2=0 ;
    if treat2_2=10 then mu2_2=0 ;
```

Bayesian Network Meta-Analysis (変量効果モデル)

```
    mu[1]=mu1_1-mu2_1 ; mu[2]=mu1_2-mu2_2 ;
    s[1,1]=v1    ; s[2,2]=v2     ; s[1,2]=(v1+v2-v3)/2 ; s[2,1]=s[1,2] ;
    g[1,1]=var_h ; g[2,2]=g[1,1] ; g[1,2]=var_h/2      ; g[2,1]=g[1,2] ;

    random delta ~ mvn(mu,g) subject=_obs_ ;
    ll=lpdfmvn(te,delta,s) ;
  end ;
  else do ;
    do i=1 to 9 ;
      if treat1_1=i then mu1_1=theta[i] ;
      if treat2_1=i then mu2_1=theta[i] ;
    end ;
    if treat1_1=10 then mu1_1=0 ;
    if treat2_1=10 then mu2_1=0 ;

    mu[1]=mu1_1-mu2_1 ;
    vt=sqrt(v1) ;

    random delta3 ~ normal(mu[1],v=var_h) subject=_obs_ ;
    ll=lpdfnorm(te[1],delta3,vt) ;
  end ;

  model general(ll) ;

  sd=sqrt(var_h) ;
run ;
ods graphics off ;
```

Bayesian Network Meta-Analysis (変量効果モデル)



【変量効果モデル (頻度論) 】

The MCMC Procedure

Posterior Summaries

Parameter	Mean	Standard Deviation	Percentiles 2.5	97.5
theta1	-0.8417	0.2409	-1.3152	-0.3694
theta2	-0.7436	0.2787	-1.2851	-0.1872
theta3	-1.1300	0.1489	-1.4189	-0.8312
theta4	-0.9522	0.2275	-1.3996	-0.4996
theta5	-1.1303	0.2126	-1.5504	-0.7066
theta6	-1.2314	0.1238	-1.4746	-0.9863
theta7	-0.5717	0.3437	-1.2613	0.1051
theta8	-0.4169	0.2335	-0.8756	0.0501
theta9	-0.6997	0.3439	-1.3754	-0.0104
var_h	0.0997	0.0473	0.0383	0.2187
sd	0.3081	0.0695	0.1958	0.4677

【変量効果モデル (ベイズ) 】

- 頻度論での解析結果と Bayesian Network Meta-Analysis の結果はほぼ同じ

メニュー

- Network Meta-Analysis とは
- 頻度論に基づく Network Meta-Analysis
  - ✓ 薬剤間の比較、均質性・一致性の評価、P スコアによる Ranking
  - ✓ SAS を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

まとめ

- 頻度論に基づく Network Meta-Analysis の概要を紹介した。
- Network Meta-Analysis の実施方法として、SAS を利用した薬剤間差の推定量の算出方法、均質性 (homogeneity) や一致性 (consistency) の評価方法、及び各薬剤の Ranking の算出方法を紹介した。
- 参考までに、Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較を行い、薬剤間差の推定結果が同様であることを示した。

参考文献

- **Caldwell DM (2014)**
  An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. Systematic Reviews, 3:109.
- **Dias S, Sutton AJ, Ades AE and Welton NJ (2013)**
  Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Medical Decision Making, 33, 607-617.
- **Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, et. al. (2012)**
  Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. Research Synthesis Methods, 3(2), pages 98-110.
- **Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, et. al. (2015)**
  The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations.
  Annals of Internal Medicine, 162(11):777-784.
- **Krahn U, Binder H and Konig J (2013)**
  A graphical tool for locating inconsistency in network meta analyses.
  BMC Medical Research Methodology, 13:35.
- **Mills EJ, Thorlund K and Ioannidis JP (2013)**
  Demystifying trial networks and network meta-analysis. BMJ. May14; 346:f2914.
- **DerSimonian R and Laird N (1986)**
  Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials 7:177-188.

参考文献

- **Rucker G, Schwarzer G, Krahn U and Konig J (2014)**
  Netmeta: network meta-analysis with R. R package (version 0.8-0).
  ⇒ License は GPL-2+ (プログラムの調査及び改変、公衆への頒布が可) に従っており、本発表中のマクロは本パッケージ中の関数を参考に作成した。よって、本発表中のマクロの License も GPL-2+ とする。
- **Rucker G and Schwarzer G (2015)**
  Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods.
  BMC Medical Research Methodology, 15:58.
- **Senn S, Gavini F, Magrez D, and Scheen A (2013)**
  Issues in performing a network meta-analysis. Statistical Methods in Medical Research, 22 (2), 169-189.
- **福井 伸行, 乙黒 俊也, 磯崎 充宏 (2014)**
  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. SAS ユーザー総会

御静聴いただきましてありがとうございます。

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Backup Files

Q 統計量の自由度

- 均質性 (homogeneity) や一致性 (consistency) を評価する際に算出した Q^{net} や Q^{het} 、Q^{inc} 等は全て χ^2 分布に従う
- 以下に各 Q 統計量が従う χ^2 分布の自由度を示す

統計量	自由度
Q^{net}	$\sum_{d=1}^{D}\sum_{s\in S_d}(N_s-1)-(T-1)$
Q^{het}	$\sum_{d=1}^{D}\left(Q_d^{het}\text{ の自由度}\right)$
Q_d^{het}	$\sum_{s\in S_d}(N_s-1)-(N_d-1)$
Q^{inc}	$\sum_{d=1}^{D}(N_d-1)-(T-1)$
$Q_{(d)}^{inc}$	$\left(Q^{inc}\text{ の自由度}\right)-(N_d-1)$

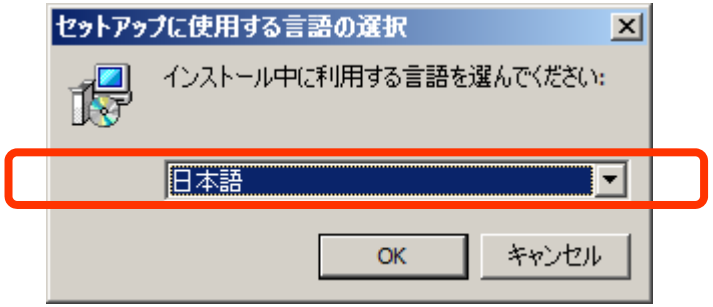
T：ネットワーク内の薬剤数、N_s：試験 s の薬剤数、N_d：デザイン d の薬剤数

Windows 版 R のインストール

- 以下のいずれかのサイト (CRAN) から R の実行ファイルをダウンロード
  - 統計数理研究所①：https://cran.ism.ac.jp/bin/windows/base/
  - 統計数理研究所②：http://cran.ism.ac.jp/bin/windows/base/
  - 山形大学：http://ftp.yz.yamagata-u.ac.jp/pub/cran/bin/windows/base/

- ダウンロードしたファイル (例えば R-3.2.5.exe) をダブルクリック

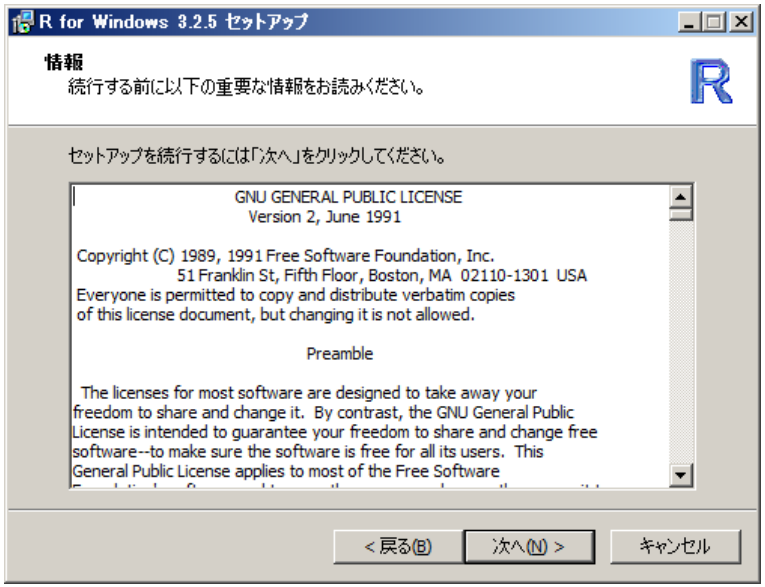
Windows 版 R のインストール



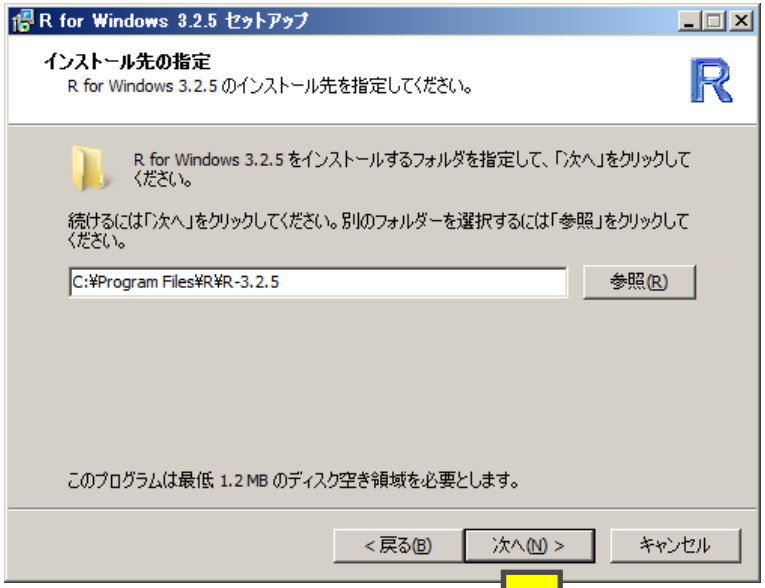
インストール中に利用する言語を

「日本語」に変更 →「OK」をクリック

以降はしばらく「 次へ(N) > 」をクリックする



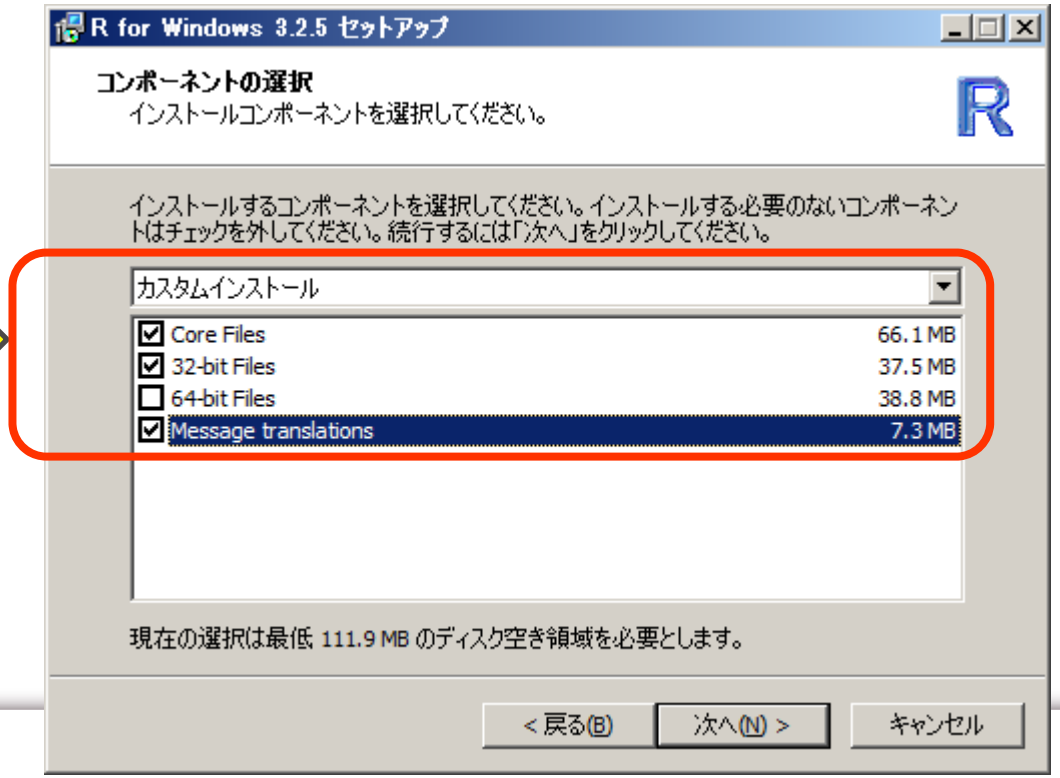
Windows 版 R のインストール



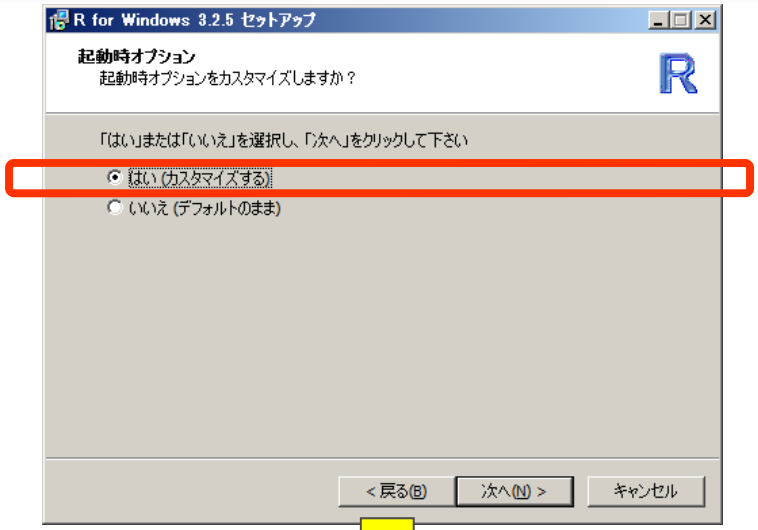
「コンポーネントの選択」の画面では

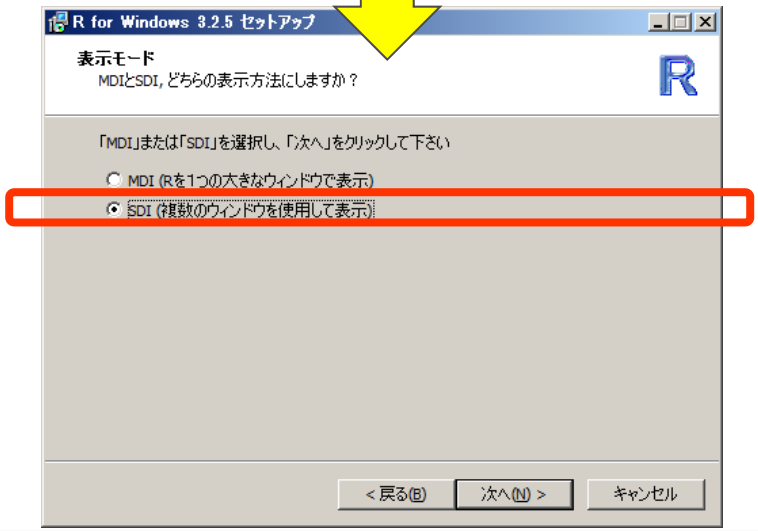
1. Message translations にチェック
2. PC と SAS が 64-bit の場合は「64-bit Files」をチェック、それ以外は「32-bit Files」をチェック（今回は「32-bit Files」をチェック）

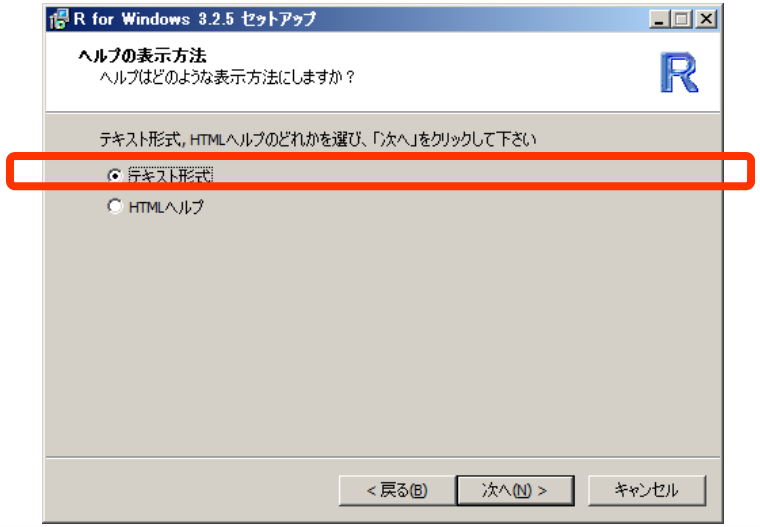
上記作業後、「 次へ(N) > 」をクリック



Windows 版 R のインストール



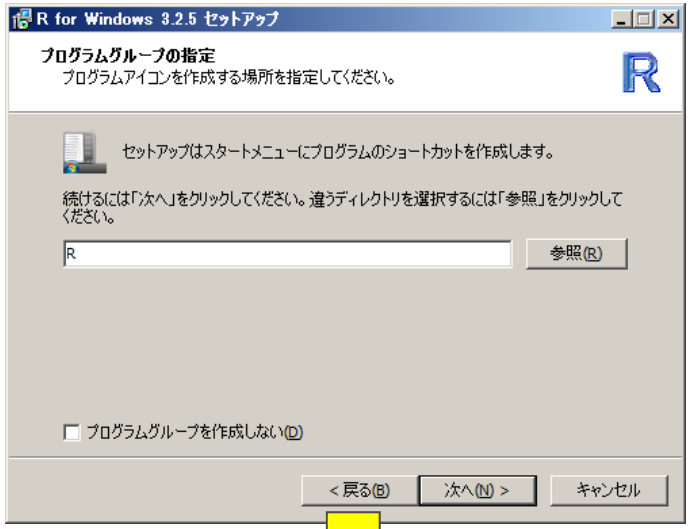


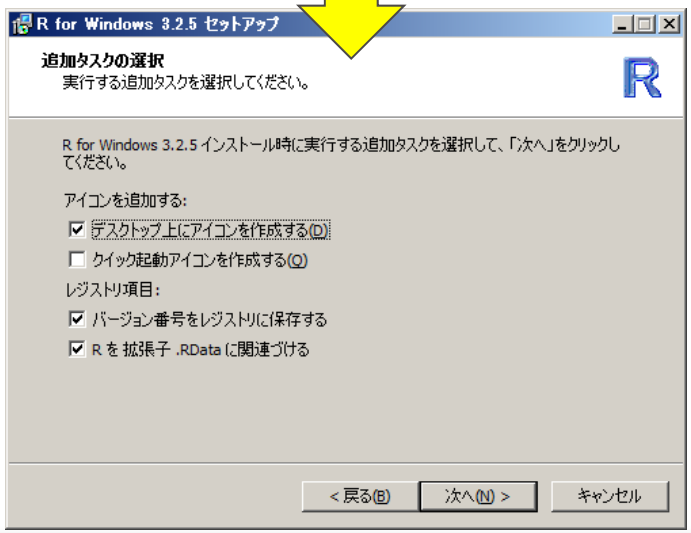


「起動時オプション」で「はい」を選択

- 表示モードは「SDI」がおすすめ
- ヘルプの表示方法は「テキスト形式」がおすすめ

Windows 版 R のインストール



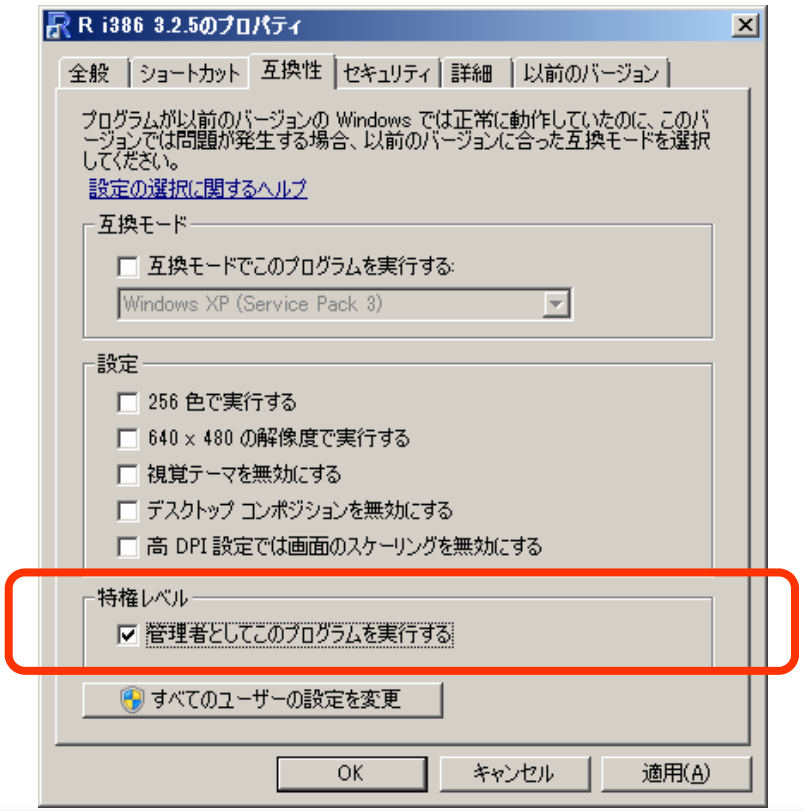


しばらく「次へ(N) >」をクリックすると

インストールが完了する

Windows 版 R のセットアップ

- R のアイコン をクリック or スタートメニューから起動
- アイコン を右クリック→プロパティから「互換性」→「管理者として…」をチェックしておくと毎回の起動が楽



Windows 版 R のセットアップ

- R を起動した後に以下を実行し、一旦 R を終了する

  (下記命令をコピー＆ペーストし、↵ を押して下さい)

```
install.packages("netmeta", dep=T)
```

ダウンロード先を選択する画面が出たら
「Japan (Tokyo)」を選択して「OK」をクリック

(その後，しばらく R が固まります)

Windows 版 R のセットアップ

- 適当な場所に作業フォルダを作成する、ここでは C ドライブの直下に「temp」という名前のフォルダを作成
- R の実行ファイル R.exe がある場所を確認、本資料通りであれば以下に存在 C:¥Program Files¥R¥R-3.2.5¥bin¥i386
- %MYNETMETA の以下の引数の値を変更、以上で準備完了

```
%macro MYNETMETA(dataset   = ,
                 sm        = MD,
                 level     = 0.95,
                 reference = ,
                 seq       = ,
                 small     = good,
                 path      = C:/temp) ;
 options noxwait xsync ;
 %let Rexepath='C:¥Program Files¥R¥R-3.2.5¥bin¥i386¥R.exe' ;
```