

A background image showing a map of East Asia, including Japan, Korea, and Taiwan, with a blue ocean and a red vertical bar on the left side.

# R 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

R による Network Meta-Analysis の実施方法として、  
均質性 (homogeneity) や一貫性 (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)、  
一貫性(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
  - ✓ R を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

- 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

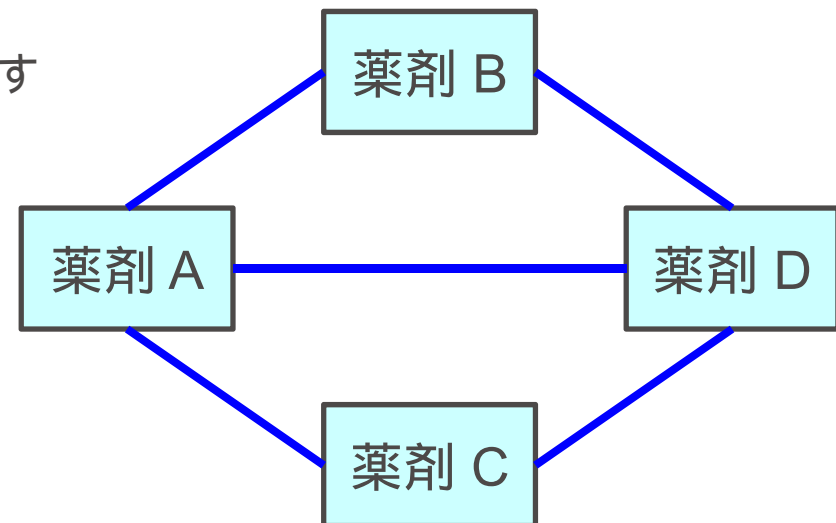
- Network Meta-Analysis

( Multiple Treatments Comparison、Mixed Treatments Comparison)

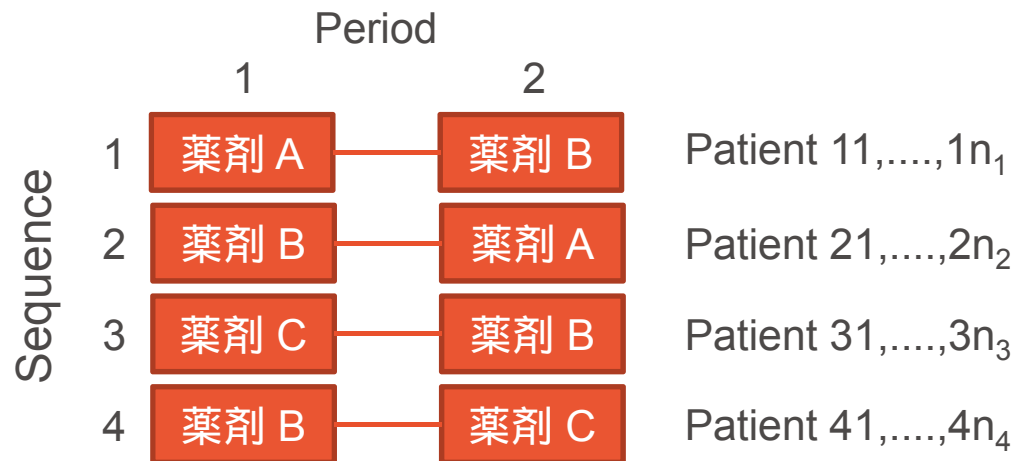
複数の試験を統合した上で 3 種類以上の薬剤効果を比較する

- Network Meta-Analysis 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)や一貫性(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 R で行う方法を紹介する

- 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

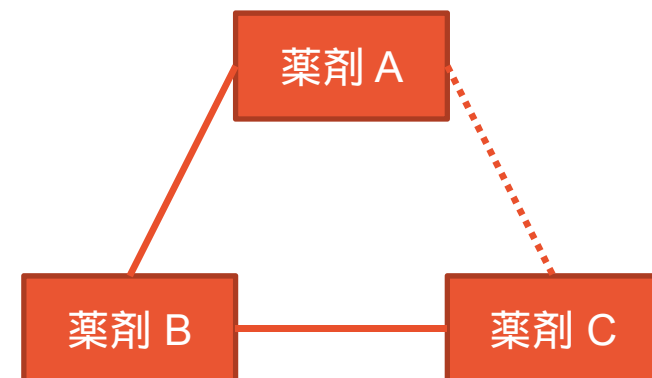


- Incomplete Block Design (IBD)



- 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)



- 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



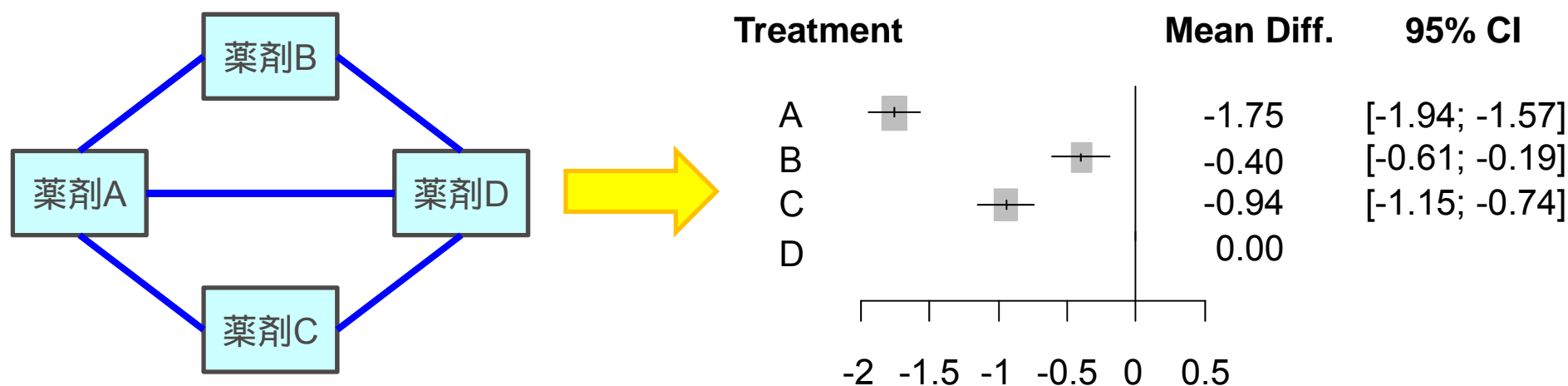
後述する類似性 (transitivity) や一貫性 (consistency) を慎重に検討する必要がある



# 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

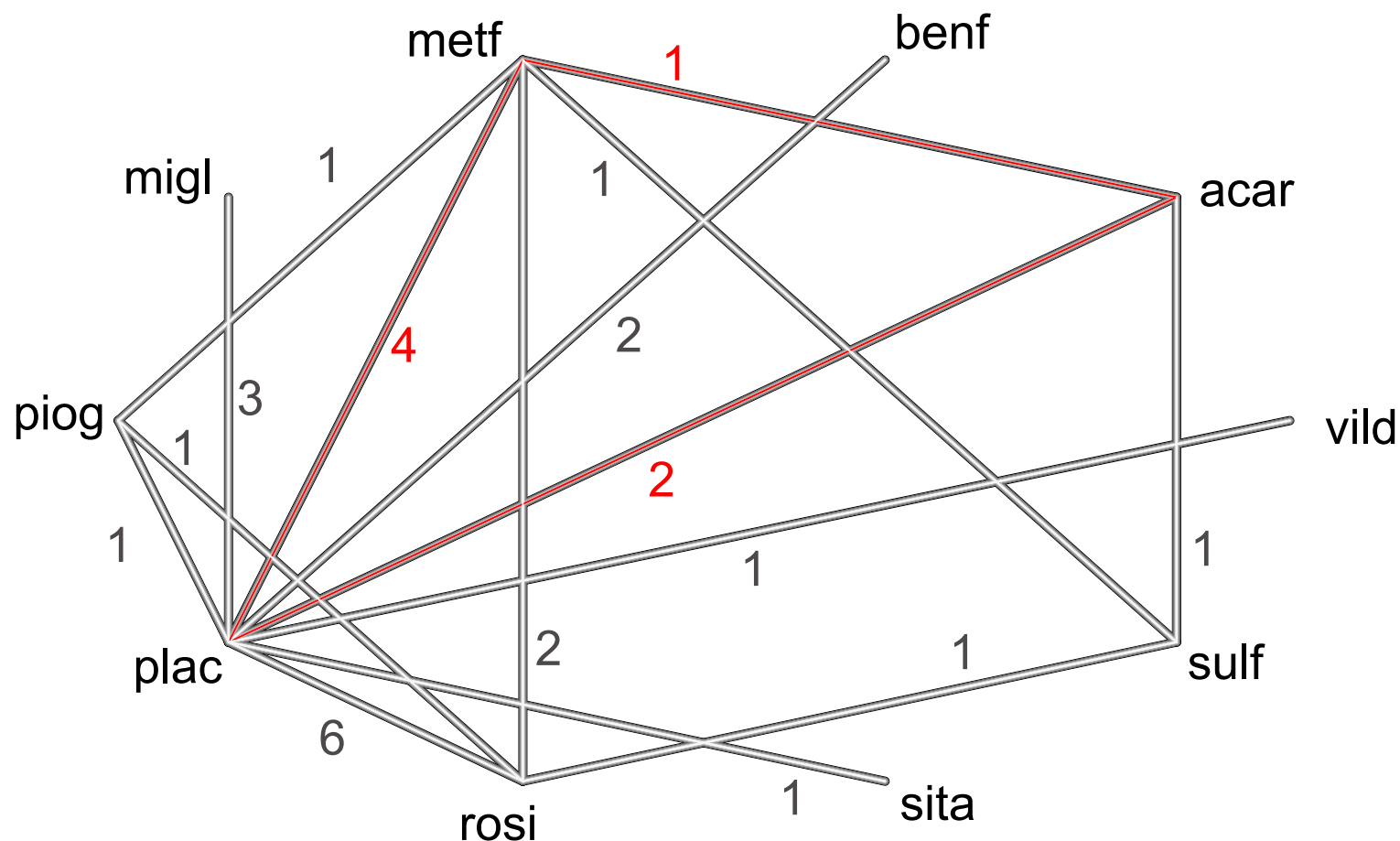


- Network Meta-Analysis では、均質性や一致性の評価を行う
- 均質性 (homogeneity)
  - 同一の比較を行った試験( 同一のデザイン)間での結果が類似していること
  - 反意語は異質性 (heterogeneity)
- 類似性 (transitivity, similarity と呼ぶ)
  - 間接比較により、薬剤間差が適切に推定可能であること
    - Network Meta-Analysisを行う際は常に気にすべき問題
    - 間接比較の妥当性、つまり Network Meta-Analysis の結果の妥当性に直結する
  - 効果修飾因子 (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)

## 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
  - ✓ R を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

- 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



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

# データセット「Senn2013」

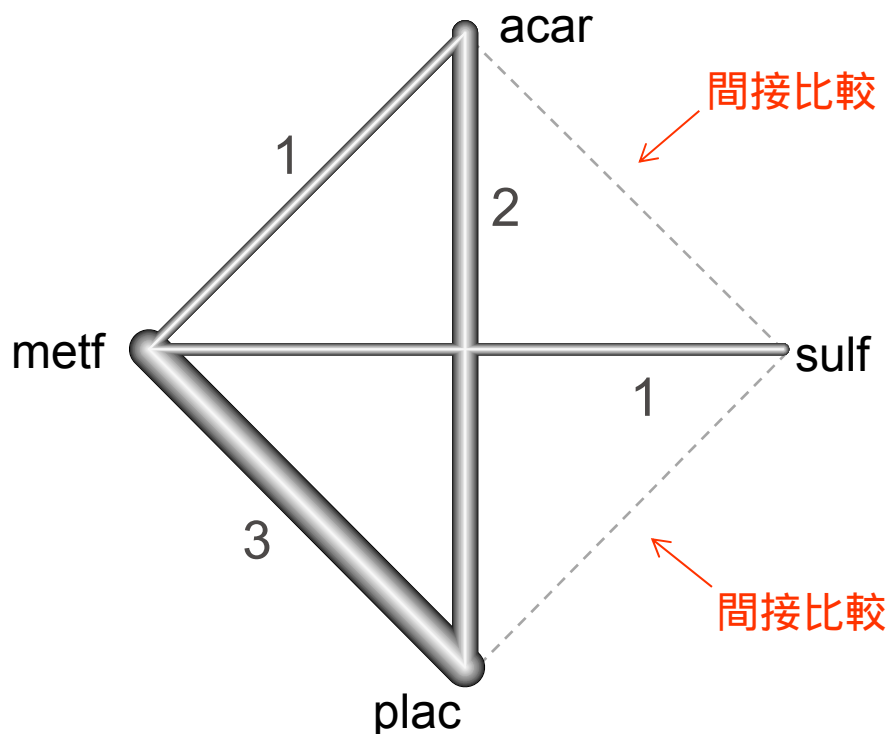


TE	seTE	treat1	treat2	studlab
-0.37	0.1184	metf	sulf	Alex1998
-1.30	0.1014	rosi	plac	Baksi2004
-0.80	0.1432	acar	plac	Costa1997
-1.34	0.1435	rosi	plac	Davidson2007
-1.90	0.1414	metf	plac	DeFronzo1995
0.10	0.1831	piog	rosi	Derosa2004
-0.70	0.1273	vild	plac	Garber2008
-0.40	0.4356	metf	plac	Gonzalez-Ortiz2004
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

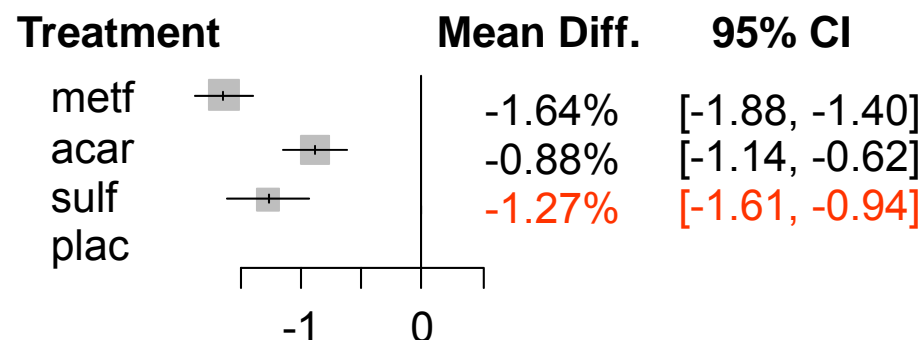


- データセット「Senn2013」のうち簡単のために上記 7 レコード ( 5 試験) のみ抽出
  - metf vs. plac は 3 試験
  - multi-arm の試験が 1 試験
- 後の計算のため、ID=5 の行は削除する

# Network Meta-Analysis (頻度論、固定効果モデル)



薬剤1 \ 薬剤2	metf	acar	sulf	plac
metf		-0.76 % [-1.10, -0.43]	-0.37 % [-0.60, -0.14]	-1.64 % [-1.88, -1.40]
acar	0.76 % [ 0.42, 1.10]		0.39 % [-0.02, 0.80]	-0.88 % [-1.14, -0.62]
sulf	0.37 % [ 0.14, 0.60]	-0.39 % [-0.80, 0.02]		-1.27 % [-1.61, -0.94]
plac	1.64 % [ 1.40, 1.88]	0.88 % [ 0.62, 1.14]	1.27 % [ 0.94, 1.61]	



薬剤間差の推定値 [95% 信頼下限, 95% 信頼上限]、赤字は間接比較結果



# Network Meta-Analysis (頻度論、固定効果モデル)



- $Y = X\theta^{net} + \epsilon$  ( $E[\epsilon] = \mathbf{0}$ ,  $\text{Cov}[\epsilon] = V$ ,  $V = \text{diag}(V_1, \dots, V_4, V_5)$ )
  - $\theta^{net} = (\theta_{\text{metf-plac}}, \theta_{\text{acar-plac}}, \theta_{\text{sulf-plac}})'$  (placを参照薬剤とする)
  - 試験  $s = 1, \dots, 5$ 、デザイン  $d = 1, \dots, 4$ 、 $S_d$  : デザイン  $d$  の試験の集合

$$Y = \begin{pmatrix} -0.37 \\ -0.80 \\ -1.90 \\ -0.40 \\ -1.20 \\ -1.00 \end{pmatrix} \begin{matrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_4 \\ Y_5 \end{matrix}, \quad X = \begin{matrix} \text{metf} & \text{acar} & \text{sulf} \\ \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix}, \quad V = \begin{pmatrix} 0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.021 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.020 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.191 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.141 & 0.116 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0.218 \end{pmatrix}$$

- 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  $\text{Var}(M-P) = \text{Var}(M) + \text{Var}(P) - 2\text{Cov}(M,P)$  の平方根を表す (ID=5、ID=7 についても同様の関係がある)
  - $\text{Cov}(M-P, A-P) = \text{Cov}(M,A) - \text{Cov}(M,P) - \text{Cov}(P,A) + \text{Var}(P)$  は上記の関係式より計算可

- 1-step で計算

- Network Estimate:  $\hat{\theta}^{net} = (X'V^{-1}X)^{-1}X'V^{-1}Y = (-1.64, -0.88, -1.27)'$  metf   acar   sulf

- 2-step で計算

- $\hat{\theta}_d^{dir} = (\sum_{s \in S_d} V_s^{-1})^{-1} \sum_{s \in S_d} V_s^{-1} Y_s$ ,  $V_d^{dir} = \text{Cov}(\hat{\theta}_d^{dir}) = (\sum_{s \in S_d} V_s^{-1})^{-1}$

- Direct Estimate:  $\hat{\theta}^{dir} = (\hat{\theta}_1^{dir}, \dots, \hat{\theta}_3^{dir}, \hat{\theta}_4^{dir})' = X_a \theta^{net} + \epsilon_a$   
 $(E[\epsilon_a] = \mathbf{0}, \text{Cov}[\epsilon_a] = V_a, V_a = \text{diag}(V_1^{dir}, \dots, V_3^{dir}, V_4^{dir}))$

- Network Estimate:  $\hat{\theta}^{net} = (X_a' V_a^{-1} X_a)^{-1} X_a' V_a^{-1} \hat{\theta}^{dir} = (-1.64, -0.88, -1.27)'$

$$\hat{\theta}^{dir} = \begin{pmatrix} -0.37 \\ -0.80 \\ -1.76 \\ -1.20 \\ -1.00 \end{pmatrix} \begin{matrix} \hat{\theta}_1^{dir} \\ \vdots \\ \hat{\theta}_3^{dir} \\ \hat{\theta}_4^{dir} \end{matrix}, X_a = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{matrix} X_1 \\ \vdots \\ X_3 \\ X_4 \end{matrix}, V_a = \begin{pmatrix} 0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.021 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.018 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.141 & 0.116 \\ 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0.218 \end{pmatrix}$$

$$\bullet \quad Y_s = X_s \theta^{net} + \mathbf{b}_s + \epsilon_s \quad \left( E[\epsilon_s] = \mathbf{0}, \text{Cov}[\epsilon_s] = \mathbf{V}_s, E[\mathbf{b}_s] = \mathbf{0}, \text{Cov}[\mathbf{b}_s] = \tau^2 \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2} & \cdots & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \cdots & \frac{1}{2} & 1 \end{pmatrix} \right)$$

- 試験  $s = 1, \dots, 5$ 、デザイン  $d = 1, \dots, 4$ 、 $S_d$  : 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、 $\tau$  は DerSimonian and Laird の方法にて算出 ( $\tau = 0.583$ )
- $\text{Cov}(Y) = \mathbf{V}_\tau$  となる  $\rightarrow$  以降は  $\mathbf{V}$  を  $\mathbf{V}_\tau$  に置き換えて、固定効果と同様の計算を行えばよい

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

## 均質性 (homogeneity) と一貫性 (consistency) の評価



- $Q^{net} = (Y - X\hat{\theta}^{net})'V^{-1}(Y - X\hat{\theta}^{net})$

- $Q^{net} = Q^{het} + Q^{inc}$

- $Q^{het}$ : 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)

$$Q^{het} = \sum_{d=1}^D Q_d^{het}, \quad Q_d^{het} = \sum_{s \in S_d} (Y_s - \hat{\theta}_d^{dir})' V_s^{-1} (Y_s - \hat{\theta}_d^{dir})$$

- $Q^{inc}$ : 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](#))

$$Q^{inc} = (\hat{\theta}^{dir} - X_a \hat{\theta}^{net})' V_a^{-1} (\hat{\theta}^{dir} - X_a \hat{\theta}^{net})$$

$$Q^{inc} = \sum_{d=1}^D Q_d^{inc}, \quad Q_d^{inc} = (\hat{\theta}_d^{dir} - X_d \hat{\theta}^{net})' V_d^{-1} (\hat{\theta}_d^{dir} - X_d \hat{\theta}^{net})$$

- 頻度論に基づく手法においても  $\hat{\theta}^{net}$  と  $\text{Cov}(\hat{\theta}^{net})$  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 ( $p_{\text{metf},1}, \dots, p_{\text{metf},T-1}$ ) を算出する ( $T$ : 薬剤数)
    2. P スコア:  $P_{\text{metf}} = \frac{1}{T-1} \sum_i (1 - p_{\text{metf},i})$  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

# Network Meta-Analysis (頻度論)



```
> # 1-step
> y <- matrix(c(-0.37, -0.8, -1.9, -0.4, -1.2, -1), ncol=1)
> X <- matrix(c(1, 0, -1, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0), ncol=3, by=T)
> V <- matrix(c(0.01401856, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
+               0, 0.02050624, 0, 0, 0, 0, 0,
+               0, 0, 0.01999396, 0, 0, 0, 0,
+               0, 0, 0, 0.19053225, 0, 0, 0,
+               0, 0, 0, 0, 0.14122564, 0.11556442,
+               0, 0, 0, 0, 0.11556442, 0.21799561), ncol=6, by=T)
> ( theta      <- solve(t(X) %*% solve(V) %*% X) %*% t(X) %*% solve(V) %*% y )
      [,1]
[1,] -1.6429299
[2,] -0.8801307
[3,] -1.2729299
> ( Cov        <- solve(t(X) %*% solve(V) %*% X) )
      [,1]      [,2]      [,3]
[1,] 0.014926140 0.001740103 0.014926140
[2,] 0.001740103 0.017787623 0.001740103
[3,] 0.014926140 0.001740103 0.028944700
> ( theta_CI   <- cbind(theta-qnorm(0.975)*sqrt(diag(Cov)),
+                       theta+qnorm(0.975)*sqrt(diag(Cov))) )
      [,1]      [,2]
[1,] -1.882384 -1.4034761
[2,] -1.141532 -0.6187299
[3,] -1.606381 -0.9394785
```

# Network Meta-Analysis (頻度論)



```
> # 2-step
> theta_dir      <- matrix(rep(0, 5), ncol=1)
> Xa             <- X[c(1, 2, 3, 5, 6),]
> Va             <- matrix(rep(0,25), ncol=5)
> theta_dir[1,1] <- sum(solve(V[1,1]) %%% y[1]) * V[1,1]; Va[1,1] <- V[1,1]
> theta_dir[2,1] <- sum(solve(V[2,2]) %%% y[2]) * V[2,2]; Va[2,2] <- V[2,2]
> theta_dir[3,1] <- sum(solve(V[3:4,3:4]) %%% y[3:4]) / sum(diag(solve(V[3:4,3:4])))
> Va[3,3] <- 1/sum(diag(solve(V[3:4,3:4])))
> theta_dir[4:5,1] <- y[5:6]; Va[4:5,4:5] <- V[5:6,5:6]
> ( theta_a      <- solve(t(Xa) %%% solve(Va) %%% Xa) %%% t(Xa) %%% solve(Va) %%% theta_dir )
      [,1]
[1,] -1.6429299
[2,] -0.8801307
[3,] -1.2729299
> ( Cov_a        <- solve(t(Xa) %%% solve(Va) %%% Xa) )
      [,1]      [,2]      [,3]
[1,] 0.014926140 0.001740103 0.014926140
[2,] 0.001740103 0.017787623 0.001740103
[3,] 0.014926140 0.001740103 0.028944700
> ( theta_CI_a <- cbind(theta+qnorm(0.975)*sqrt(diag(Cov_a)),
+                        theta-qnorm(0.975)*sqrt(diag(Cov_a))) )
      [,1]      [,2]
[1,] -1.882384 -1.4034761
[2,] -1.141532 -0.6187299
[3,] -1.606381 -0.9394785
```

# Network Meta-Analysis (頻度論)



```
> # Qnet, Qhet, Qinc
> ( Q_net <- t(y - X %%% theta) %%% solve(V) %%% (y-X %%% theta) )
      [,1]
[1,] 15.00047
> ( Q_inc <- t(theta_dir - Xa %%% theta_a) %%% solve(Va) %%% (theta_dir - Xa %%% theta_a) )
      [,1]
[1,] 4.312961
> ( Q_het <- Q_net - Q_inc )
      [,1]
[1,] 10.68751

> # P score for metf
> CC <- -1*diag(3); CC[,1] = 1; E <- CC %%% theta; z <- rep(0,3)
> for (i in 1:3) {
+   c      <- CC[i,,drop=F]
+   z[i] <- sqrt(t(c %%% theta) %%% solve(c %%% Cov %%% t(c)) %%% (c %%% theta))
+   if (E[i] < 0) z[i] <- -1*z[i]
+ }
> p_metf      <- 1-(pnorm(z))
> ( p_score_metf <- mean(p_metf) )
[1] 0.9997023
```






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



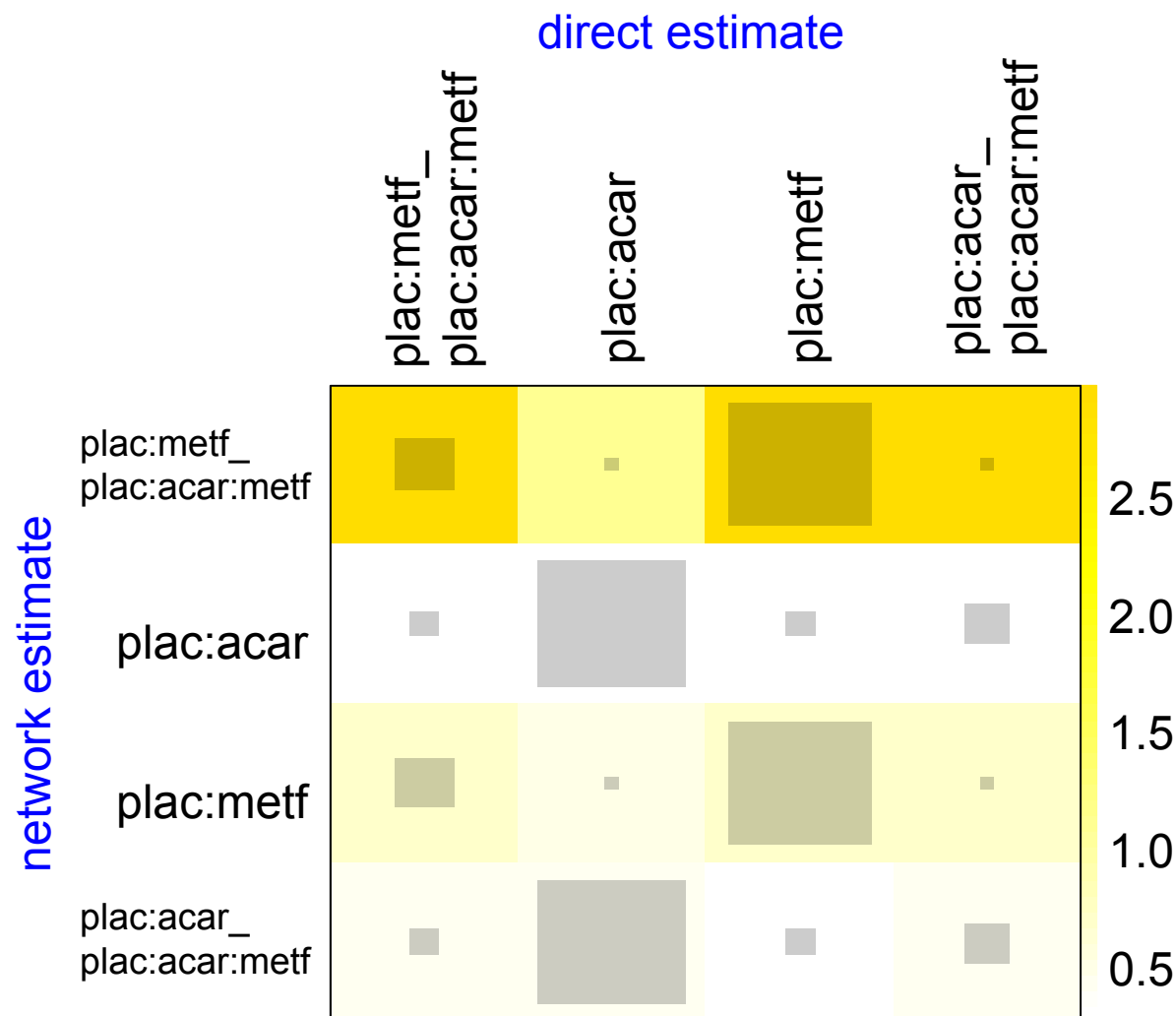
- $Q^{inc}$  が大きく、不一致性 (inconsistency) が示唆された場合、不一致性が生じている原因を調べる必要がある
- ここでは Krahn (2013) の「Detaching a single design」の方法を用いて各デザイン  $d$  の影響を計算するため、下記の通り  $Q$  を再計算する
  - $\theta_{(d)}^{net} = (\theta^{net'}, \theta_d^{dir-ind'})'$  とする
    - $\theta_d^{dir-ind}$ : デザイン  $d$  に関する「デザイン  $d$  の薬剤数 - 1」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  $\hat{\theta}^{dir} = (X_a, \mathbf{1}_{\{d\}})\theta_{(d)}^{net} + \epsilon$  ( $E[\epsilon] = 0$ ,  $\text{Cov}[\epsilon] = V_a$ ) 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
    - $Q_{(d)}^{inc} = R'_{(d)} V_a^{-1} R_{(d)}$  ( $R_{(d)} = \hat{\theta}^{dir} - (X_a, \mathbf{1}_{\{d\}})\hat{\theta}_{(d)}^{net}$ )

# 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  $Q_{d'}^{inc}$  の変化」を以下で定義する
  - $Q_{d',d}^{diff} = Q_{d'}^{inc} - Q_{d'(d)}^{inc}$ 
    - $Q_{d'}^{inc} = (\hat{\theta}_{d'}^{dir} - \mathbf{X}_{d'} \hat{\theta}^{net})' \mathbf{V}_{d'}^{-1} (\hat{\theta}_{d'}^{dir} - \mathbf{X}_{d'} \hat{\theta}^{net})$
    - $Q_{d'(d)}^{inc} = \mathbf{R}_{d'(d)}' \mathbf{V}_{d'}^{-1} \mathbf{R}_{d'(d)} \quad \left( \mathbf{R}_{d'(d)} = \hat{\theta}_{d'}^{dir} - (\mathbf{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}})_{d'} \hat{\theta}_{(d)}^{net} \right)$
    - ちなみに  $Q^{inc} = \sum_{d'=1}^D Q_{d'}^{inc}$  となる、 $(\mathbf{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}})_{d'}$  は  $(\mathbf{X}_a, \mathbf{1}_{\{d\}})$  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  $(Q_{d',d}^{diff})_{d',d=1,\dots,D}$  の値を表示したもの  
 $(Q_{d',d}^{diff})_{d',d=1,\dots,D}$  の対角成分
  - $Q_{d',d}^{inc}$  を表し、色は  のみ ( $\because Q_{d'(d)}^{inc} = 0$ )
- $(Q_{d',d}^{diff})_{d',d=1,\dots,D}$  の非対角成分
  -   $Q_{d',d}^{diff} > 0$  : デザイン  $d$  を除くと、デザイン  $d'$  の不一致性 (inconsistency) が減る
  -   $Q_{d',d}^{diff} < 0$  : 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

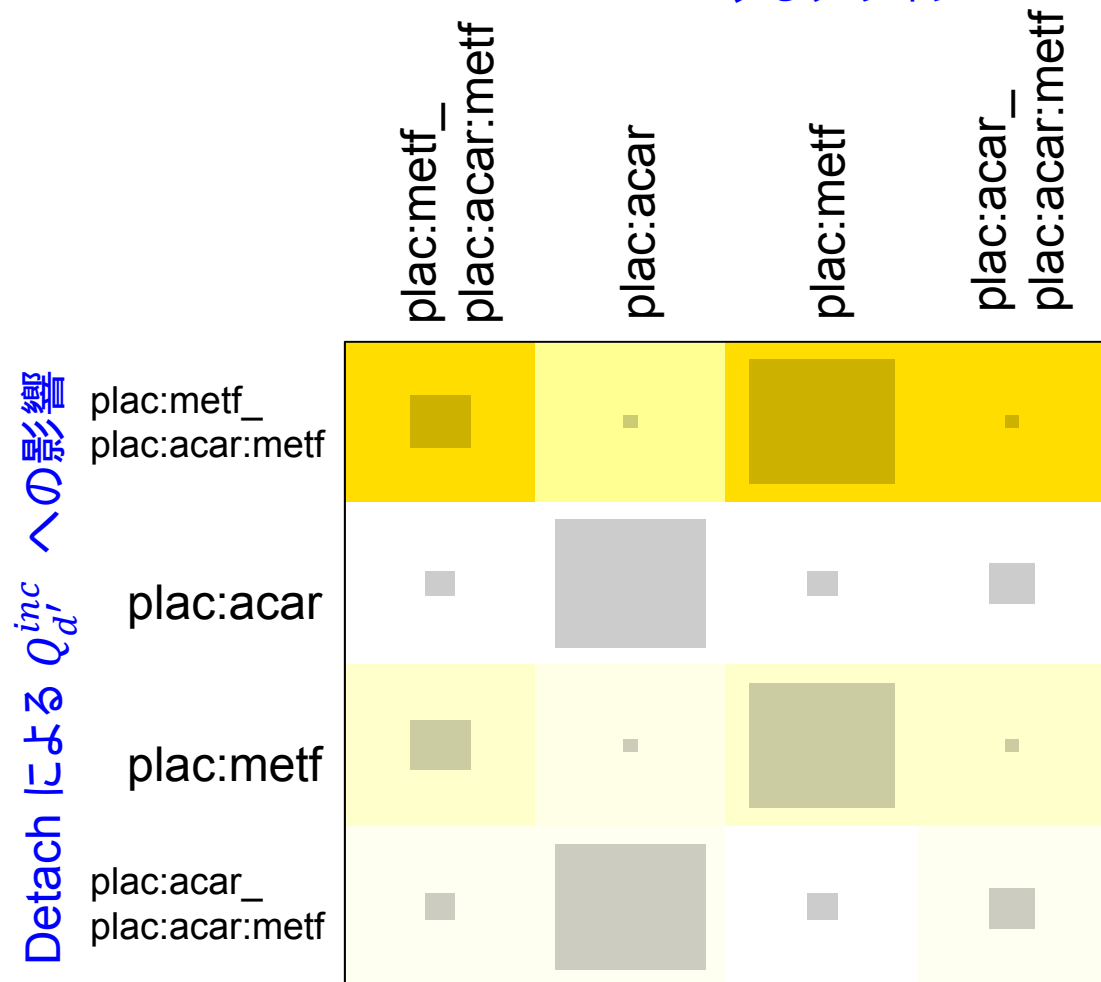
の大きさ

- ハット行列  
 $H = X_a(X_a'V_a^{-1}X_a)^{-1}X_a'V_a^{-1}$   
にて計算
- 各デザインの direct estimate  
の network estimate への  
寄与の度合い  
 $X_a\hat{\theta}^{net} = H\hat{\theta}^{dir}$
- 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」



Detach するデザイン  $d$



- セルの色 、 について

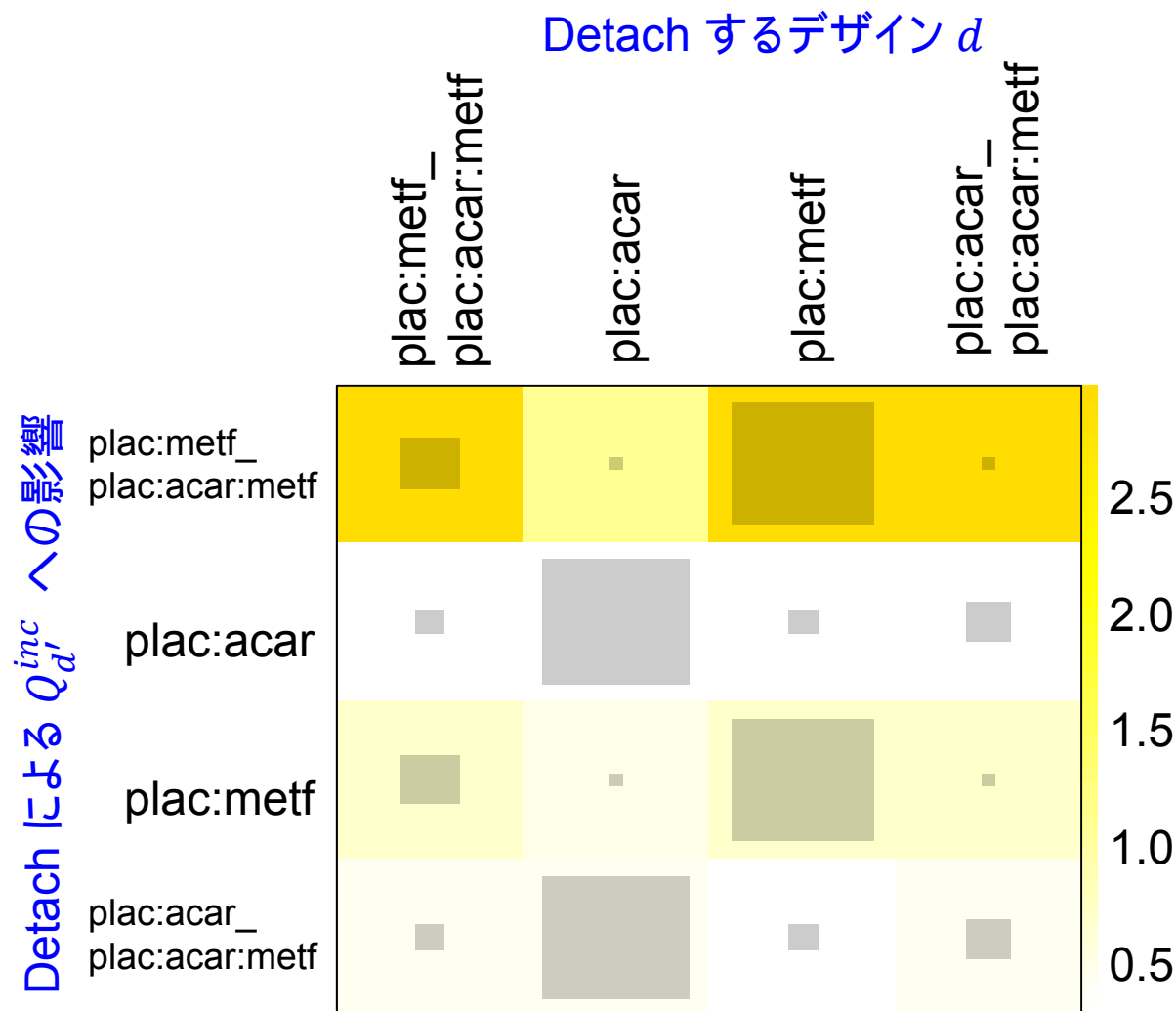
## 対角成分

- 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
  - ✓ **R を用いた解析例**
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- まとめ

# Network Meta-Analysis (頻度論) を行う関数 netmeta()



```
netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data=Senn2013,  
        sm, level=0.95, level.comb=0.95,  
        comb.fixed=TRUE, comb.random=TRUE, reference="",  
        seq=NULL, title="", ...)
```

- **data**: データ名 (変数名は TE、seTE、treat1、treat2、studlab)
- **sm**: TE の指標 (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**、**level.comb**: 「対比較用」「pooled estimate用」の信頼係数
- **comb.fixed**、**comb.random**: 「固定効果モデル」「変量効果モデル」で計算するかどうか
- **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)
- **title**: タイトルの表示

# Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例



```
# install.packages("netmeta", dep=T)
library(netmeta)
data(Senn2013)
options(width=1000)

x <- netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data=Senn2013,
             sm="MD", comb.fixed=TRUE, comb.random=TRUE)
d1 <- decomp.design(x) # 固定効果モデルでの Q の分解
d2 <- netmeta:::decomp.tau(x, tau=x$tau) # 変量効果モデルでの Q の分解
r2 <- netrank(x, small="good") # 変量効果モデルでの P スコア

forest(x, pooled='fixed') # Forest Plot (固定効果)
forest(x, pooled='random') # Forest Plot (変量効果)
netgraph(x, thickness='se.fixed'); title('Fixed Effect Model') # パス図 (固定効果)
netgraph(x, thickness='se.random'); title('Random Effect Model') # パス図 (変量効果)
netheat(x, random=F); mtext('Fixed Effect Model', 1, 1, cex=1.8) # Heatmap (固定)
netheat(x, random=T, tau=x$tau); mtext('Random Effect Model', 1, 1, cex=1.8) # (変量)
x$TE.random <- x$TE.fixed; x$pval.random <- x$pval.fixed
r1 <- netrank(x, small="good") # 固定効果モデルでの P スコア (指標が small="good" or "bad")
```



- 結果として以下の変数が生成される
  - `x$TE.fixed` : 薬剤間差の推定値 (固定効果モデル)
  - `x$lower.fixed`、`x$upper.fixed` : 上記の信頼下限、信頼上限
  - `x$TE.random` : 薬剤間差の推定値 (変量効果モデル)
  - `x$lower.random`、`x$upper.random` : 上記の信頼下限、信頼上限
  - `d1$Q.decomp` : Q 統計量とその分解結果 (homogeneity / consistency)
  - `d1$Q.het.design` : Design-specific decomposition of within-designs Q statistic
  - `d1$Q.inc.detach` : Between-designs Q statistic after detaching of single designs  
(`d1$XXX` は 3 つとも固定効果モデルでの計算)
  - `d2$Q.decomp`、`d2$Q.het.design`、`d2$Q.inc.detach` : 変量効果での Q 統計量に関する計算
  - `r1$Pscore`、`r2$Pscore` : Network 内における各薬剤の Ranking (固定/変量効果モデル)

# Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例



```
x <- netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data=Senn2013,  
             sm="MD", comb.fixed=TRUE, comb.random=TRUE,  
             reference="plac",  
             seq=c('plac', 'acar', 'benf', 'metf', 'mig1',  
                   'piog', 'rosi', 'sita', 'sulf', 'vild'))  
# 以下は実行例 と同じプログラム
```

- **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
- 出力される結果は実行例 と同様

# Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例



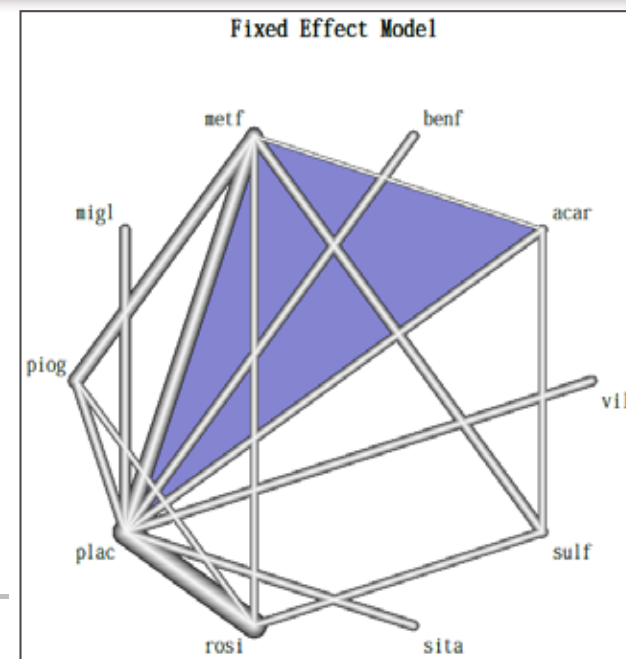
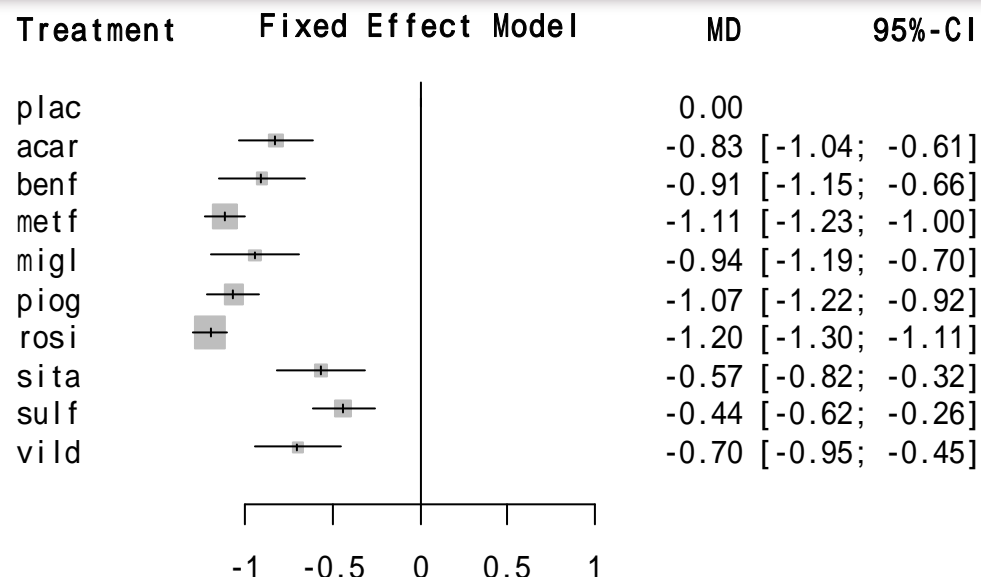
```
> x$TE.fixed # 薬剤間差の推定値 (固定効果モデル)
      acar      benf      metf      migl      piog      plac      rosi      sita      sulf      vild
acar  0.00000000  0.07781748  0.28674122  0.11656399  0.23906413 -0.8273690  0.37447304 -0.2573690 -0.3878718 -0.1273690
benf -0.07781748  0.00000000  0.20892374  0.03874651  0.16124666 -0.9051864  0.29665556 -0.3351864 -0.4656893 -0.2051864
metf -0.28674122 -0.20892374  0.00000000 -0.17017723 -0.04767708 -1.1141102  0.08773182 -0.5441102 -0.6746130 -0.4141102
migf -0.11656399 -0.03874651  0.17017723  0.00000000  0.12250014 -0.9439330  0.25790905 -0.3739330 -0.5044358 -0.2439330
piog -0.23906413 -0.16124666  0.04767708 -0.12250014  0.00000000 -1.0664331  0.13540890 -0.4964331 -0.6269360 -0.3664331
plac  0.82736897  0.90518645  1.11411019  0.94393296  1.06643311  0.0000000  1.20184201  0.5700000  0.4394972  0.7000000
rosi -0.37447304 -0.29665556 -0.08773182 -0.25790905 -0.13540890 -1.2018420  0.00000000 -0.6318420 -0.7623449 -0.5018420
sita  0.25736897  0.33518645  0.54411019  0.37393296  0.49643311 -0.5700000  0.63184201  0.0000000 -0.1305028  0.1300000
sulf  0.38787182  0.46568930  0.67461304  0.50443581  0.62693596 -0.4394972  0.76234486  0.1305028  0.0000000  0.2605028
vild  0.12736897  0.20518645  0.41411019  0.24393296  0.36643311 -0.7000000  0.50184201 -0.1300000 -0.2605028  0.0000000

> x$lower.fixed # 薬剤間差の推定値の信頼下限 (固定効果モデル)
      acar      benf      metf      migl      piog      plac      rosi      sita      sulf      vild
acar  0.00000000 -0.24973074  0.06219397 -0.21070855 -0.009429945 -1.0400659  0.150614942 -0.5879213 -0.6095480 -0.45522862
benf -0.40536570  0.00000000 -0.06621000 -0.31326935 -0.128834639 -1.1542805  0.030620945 -0.6902536 -0.7726011 -0.55774821
metf -0.51128847 -0.48405748  0.00000000 -0.44498271 -0.184486758 -1.2309465 -0.044883849 -0.8228136 -0.8481505 -0.68961461
migf -0.44383653 -0.39076237 -0.10462826  0.00000000 -0.167269828 -1.1926644 -0.007786069 -0.7287459 -0.8110533 -0.59623862
piog -0.48755822 -0.45132795 -0.08913259 -0.41227012  0.000000000 -1.2150915 -0.024871626 -0.7899023 -0.8360732 -0.65686601
plac  0.61467202  0.65609240  0.99727384  0.69520154  0.917774725  0.0000000  1.108425883  0.3169686  0.2602014  0.45049658
rosi -0.59833113 -0.56269018 -0.22034749 -0.52360416 -0.295689433 -1.2952581  0.000000000 -0.9015668 -0.9426851 -0.76825997
sita -0.07318338 -0.01988074  0.26540677  0.01912007  0.202963894 -0.8230314  0.362117267  0.0000000 -0.4406187 -0.22535450
sulf  0.16619569  0.15877754  0.50107559  0.19781829  0.417798756 -0.6187929  0.582004637 -0.1796130  0.0000000 -0.04674125
vild -0.20049067 -0.14737532  0.13860577 -0.10837269  0.076000208 -0.9495034  0.235424055 -0.4853545 -0.5677469  0.00000000

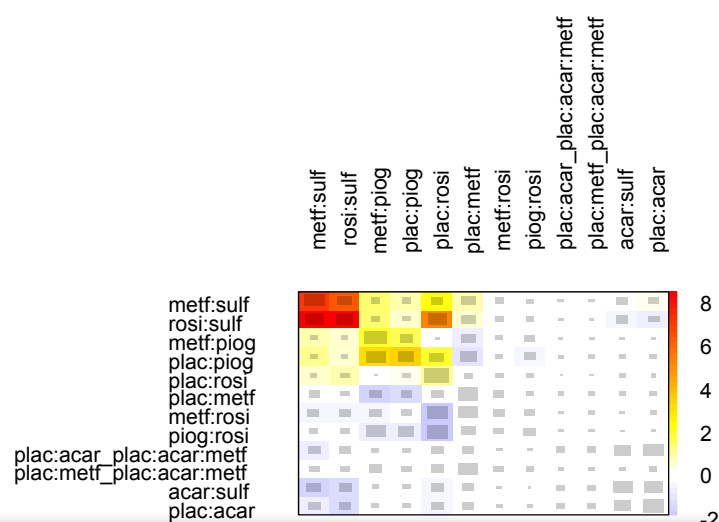
.....

> r2$Pscore # 各薬剤の P スコア
      acar      benf      metf      migl      piog      plac      rosi      sita      sulf      vild
0.52026442  0.43581702  0.78177653  0.61365553  0.77456973  0.01389505  0.89336818  0.33309921  0.21030766  0.42324667
```

# Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例 (固定効果モデル)



- 左上: Forest Plot (固定効果)
- 右上: 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: 不一致性 (inconsistency) に関するヒートマップ (固定効果)



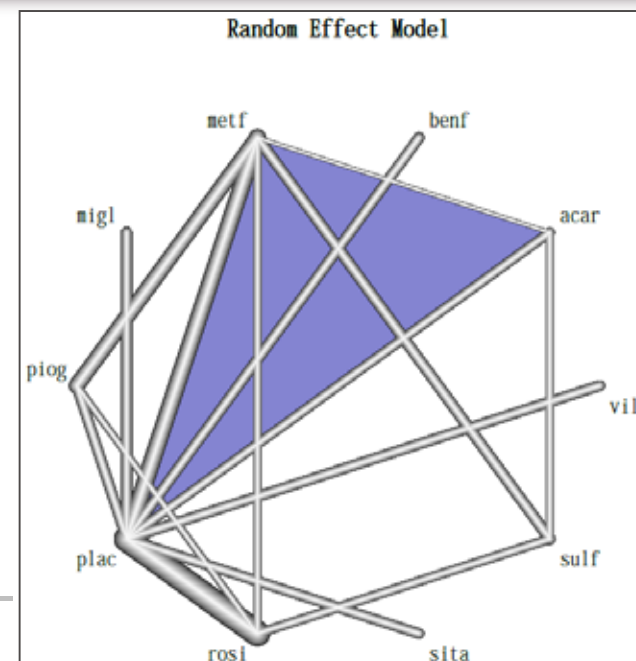
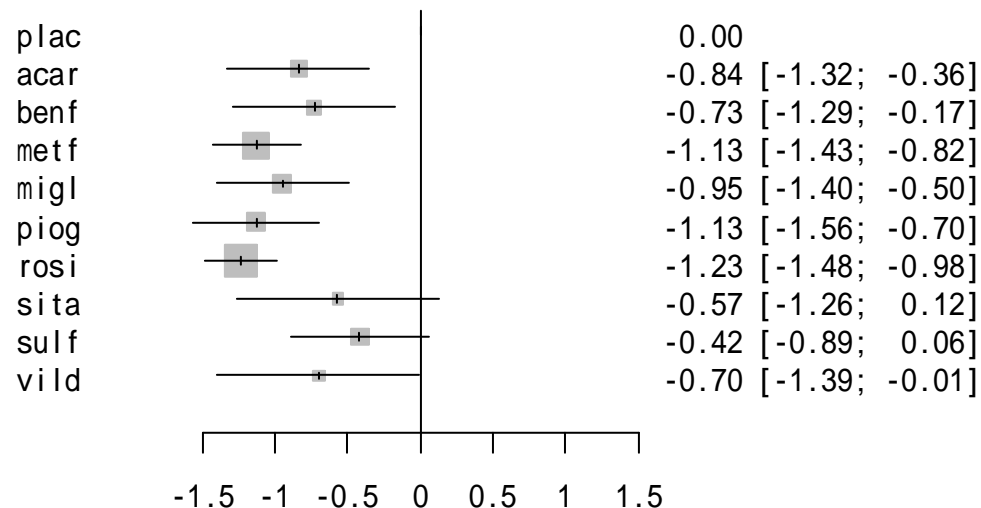
Fixed Effect Model

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

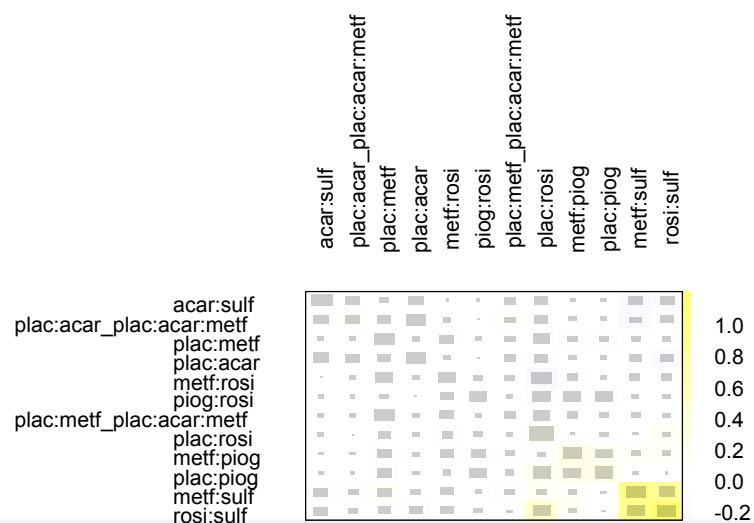
# Network Meta-Analysis (頻度論) の実行例 (変量効果モデル)



Treatment Random Effects Model MD 95%-CI



- 左上: Forest Plot (変量効果)
- 右上: 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: 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

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



Study	Treatment1	y1	sd1	n1	Treatment2	y2	sd2	n2	Treatment3	y3	sd3	n3
1	1	-1.22	3.7	54	3	-1.53	4.28	95	NA	NA	NA	NA
2	1	-0.7	3.7	172	2	-2.4	3.4	173	NA	NA	NA	NA
3	1	-0.3	4.4	76	2	-2.6	4.3	71	4	-1.2	4.3	81
4	3	-0.24	3	128	4	-0.59	3	72	NA	NA	NA	NA
5	3	-0.73	3	80	4	-0.18	3	46	NA	NA	NA	NA
6	4	-2.2	2.31	137	5	-2.5	2.18	131	NA	NA	NA	NA
7	4	-1.8	2.48	154	5	-2.1	2.99	143	NA	NA	NA	NA



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

```
pairwise(treat, event, n, time, mean, sd, TE, seTE,  
         data, studlab, ...)
```

- **treat** : 薬剤を表す変数名を列挙 (薬剤1、薬剤2、...)
- **event**、**n**、**time** : 各薬剤のイベント数、例数、観察期間を表す変数名を列挙
- **mean**、**sd** : 各薬剤の平均値と標準偏差を表す変数名を列挙
- **TE**、**seTE** : 各薬剤の点推定値 (例: 平均値) と標準誤差を表す変数名を列挙
- **data** : 変換するデータ名を指定
- **studlab** : 試験名を表す変数名を指定

- Parkinson 病に関するデータ (平均値とその標準偏差に関するデータ) を変換する場合

```
> data(parkinson)
> p <- pairwise(list(Treatment1, Treatment2, Treatment3),
+                  n=list(n1, n2, n3),
+                  mean=list(y1, y2, y3),
+                  sd=list(sd1, sd2, sd3),
+                  data=parkinson, studlab=Study)
> p
```

	TE	seTE	studlab	treat1	treat2	n1	mean1	sd1	n2	mean2	sd2
1	0.31	0.6680897	1	1	3	54	-1.22	3.70	95	-1.53	4.28
2	1.70	0.3826406	2	1	2	172	-0.70	3.70	173	-2.40	3.40
3	2.30	0.7177460	3	1	2	76	-0.30	4.40	71	-2.60	4.30
4	0.90	0.6949881	3	1	4	76	-0.30	4.40	81	-1.20	4.30
5	-1.40	0.6990666	3	2	4	71	-2.60	4.30	81	-1.20	4.30
6	0.35	0.4419417	4	3	4	128	-0.24	3.00	72	-0.59	3.00
7	-0.55	0.5551146	5	3	4	80	-0.73	3.00	46	-0.18	3.00
8	0.30	0.2742763	6	4	5	137	-2.20	2.31	131	-2.50	2.18
9	0.30	0.3200872	7	4	5	154	-1.80	2.48	143	-2.10	2.99



- 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

```
data(smokingcessation)
p1 <- pairwise(list(treat1, treat2, treat3),
               event=list(event1, event2, event3),
               n=list(n1, n2, n3),
               data=smokingcessation,
               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

```
p2 <- pairwise(list(treat1, treat2, treat3),
               event=list(event1, event2, event3),
               n=list(n1, n2, n3),
               data=smokingcessation,
               sm="OR")
```

- 2 値データの場合は treat、event、n に変数名を指定する

- 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

```
data(dietaryfat)
p3 <- pairwise(list(treat1, treat2, treat3),
               list(d1, d2, d3),
               time=list(years1, years2, years3),
               studlab=ID,
               data=dietaryfat, 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

```
p4 <- pairwise(list(treat1, treat2, treat3),
               list(d1, d2, d3),
               time=list(years1, years2, years3),
               studlab=ID,
               data=dietaryfat, 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
  - ✓ R を用いた解析例
  - ✓ **Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較**
- まとめ

- 最後に、Bayesian Network Meta-Analysis の解析結果 (パッケージ gemtc) と頻度論に基づく Network Meta-Analysis の解析結果を比較する
- パッケージ gemtc のセットアップ:
  - JAGS の実行ファイルをダウンロードする (JAGS-4.0.0.exe)  
<http://sourceforge.net/projects/mcmc-jags/files/>
  - Rを英語版で起動する (LANGUAGE=en)
  - install.packages(c("rjags","gemtc"), dep=T) を実行し、パッケージ gemtc を導入

```
> install.packages(c("rjags","gemtc"), dep=T) # パッケージのインストール
> Sys.setlocale(locale="C") # locale の変更(USの設定にしないと表示が変になる)
[1] "C"
> # Sys.setlocale(locale="Japanese_Japan.932") # locale を戻す
> plot.new() # グラフデバイス起動後、History → Recording を ON に
> library(gemtc)
```

- 裏で自動生成される WinBUGS のコード:



固定効果.txt

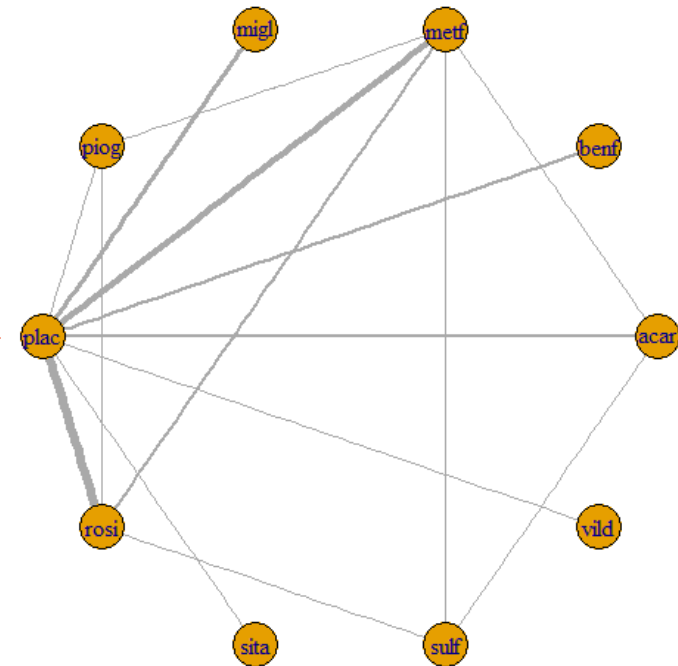


変量効果.txt

# Bayesian Network Meta-Analysis (準備)



```
> data <- read.table(textConnection('
+ study treatment diff std.err
+ Alex1998 metf -0.37 0.1184
+ Alex1998 sulf NA NA
+ .....
+ Zhu2003 rosi -1.5 0.1624
+ Zhu2003 plac NA NA'), head=T) # Senn2013 のデータ
> network <- mtc.network(data.re=data)
> plot(network)
> summary(network)
$Description
[1] "MTC dataset: Network"
$`Studies per treatment`
acar benf metf migl piog plac rosi sita sulf vild
  3   2   8   3   3  19  10   1   3   1
$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm
  25    1
$`Studies per treatment comparison`
   t1   t2 nr
1  acar metf  1
2  acar plac  2
3  acar sulf  1
+ .....
15 rosi sulf  1
```



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



```
> # 固定効果モデル
> model.fe <- mtc.model(network, linearModel='fixed', likelihood='normal', link='identity')
> result.fe <- mtc.run(model.fe, n.adapt=1000, n.iter=5000)
> plot(result.fe)
> gelman.diag(result.fe)    # 結果は割愛
> summary(result.fe)
```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 1:5000

Thinning interval = 1

Number of chains = 4

Sample size per chain = 5000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,  
plus standard error of the mean:

	Mean	SD	Naive SE	Time-series SE
d.acar.metf	-0.2893	0.11999	0.0008485	0.0027819
d.acar.plac	0.8270	0.11122	0.0007864	0.0025681
d.acar.sulf	0.3869	0.11646	0.0008235	0.0022261
d.plac.benf	-0.9045	0.12707	0.0008985	0.0008955
d.plac.migl	-0.9429	0.12683	0.0008968	0.0008873
d.plac.piog	-1.0679	0.07511	0.0005311	0.0006762
d.plac.rosi	-1.2018	0.04752	0.0003360	0.0003594
d.plac.sita	-0.5697	0.12848	0.0009085	0.0009085
d.plac.vild	-0.7010	0.12689	0.0008972	0.0008857

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



```
> # 固定効果モデル
> model.fe <- mtc.model(network, linearModel='fixed', likelihood='normal', link='identity')
> result.fe <- mtc.run(model.fe, n.adapt=1000, n.iter=5000)
> plot(result.fe)
> gelman.diag(result.fe)    # 結果は割愛
> summary(result.fe)
2. Quantiles for each variable:
              2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.acar.metf -0.5274 -0.3694 -0.2878 -0.2073 -0.05885
d.acar.plac  0.6045  0.7529  0.8288  0.9016  1.04307
d.acar.sulf  0.1572  0.3094  0.3887  0.4655  0.61431
d.plac.benf -1.1543 -0.9906 -0.9044 -0.8194 -0.65673
d.plac.migl -1.1885 -1.0287 -0.9439 -0.8564 -0.69409
d.plac.piog -1.2158 -1.1182 -1.0678 -1.0176 -0.92154
d.plac.rosi -1.2953 -1.2337 -1.2017 -1.1697 -1.10913
d.plac.sita -0.8205 -0.6580 -0.5697 -0.4830 -0.31698
d.plac.vild -0.9479 -0.7872 -0.7020 -0.6155 -0.45001

-- Model fit (residual deviance):
      Dbar      pD      DIC
106.01108   8.98659 114.99767
27 data points, ratio 3.926, I^2 = 75%

> forest(relative.effect(result.fe, tl="plac"))
> ranks <- rank.probability(result.fe, preferredDirection=-1)
> plot(ranks)
```

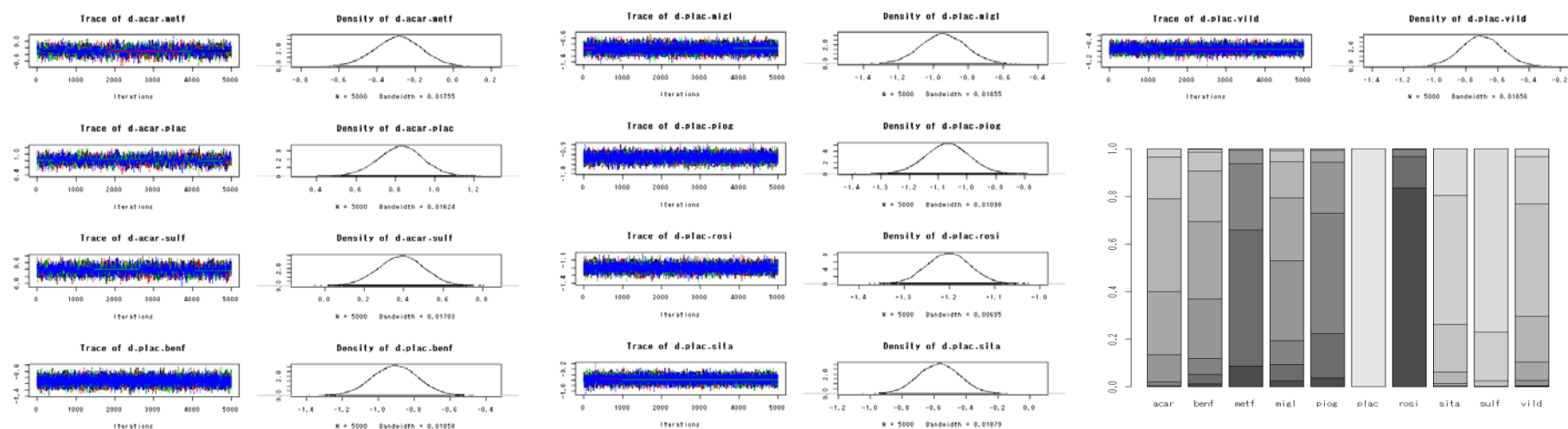
# Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)



```
> ranks
```

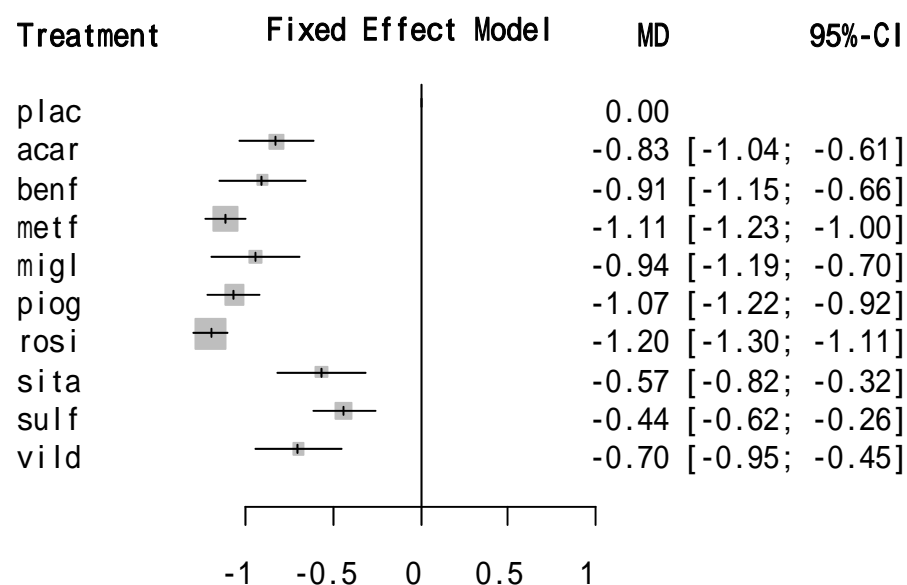
```
Rank probability; preferred direction = -1
```

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]
acar	0.0002	0.00410	0.01615	0.11545	0.26335	0.38985	0.17680	0.03395	0.00015	0.00000
benf	0.0129	0.03970	0.06615	0.24900	0.32565	0.21250	0.08000	0.01315	0.00095	0.00000
metf	0.0875	0.57185	0.27800	0.05690	0.00560	0.00015	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
migl	0.0254	0.06715	0.10025	0.33565	0.26615	0.15150	0.04685	0.00685	0.00020	0.00000
piog	0.0373	0.18520	0.50660	0.21535	0.05055	0.00470	0.00030	0.00000	0.00000	0.00000
plac	0.0000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00005	0.99995
rosi	0.8366	0.13140	0.03035	0.00160	0.00005	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
sita	0.0000	0.00000	0.00020	0.00255	0.01140	0.04845	0.19950	0.54220	0.19565	0.00005
sulf	0.0000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00060	0.02355	0.20550	0.77035	0.00000
vild	0.0001	0.00060	0.00230	0.02350	0.07725	0.19225	0.47300	0.19835	0.03265	0.00000

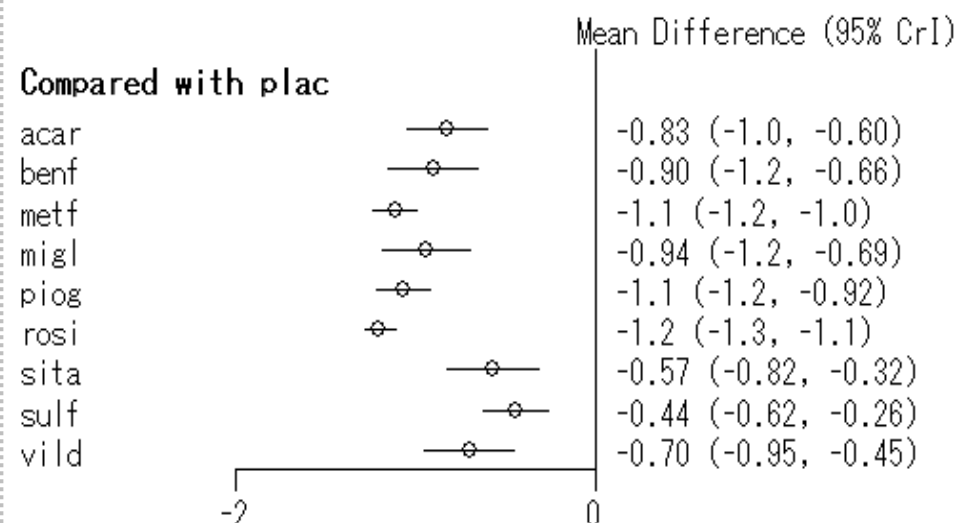




# Bayesian Network Meta-Analysis (固定効果モデル)



【固定効果モデル(頻度論)】



【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)

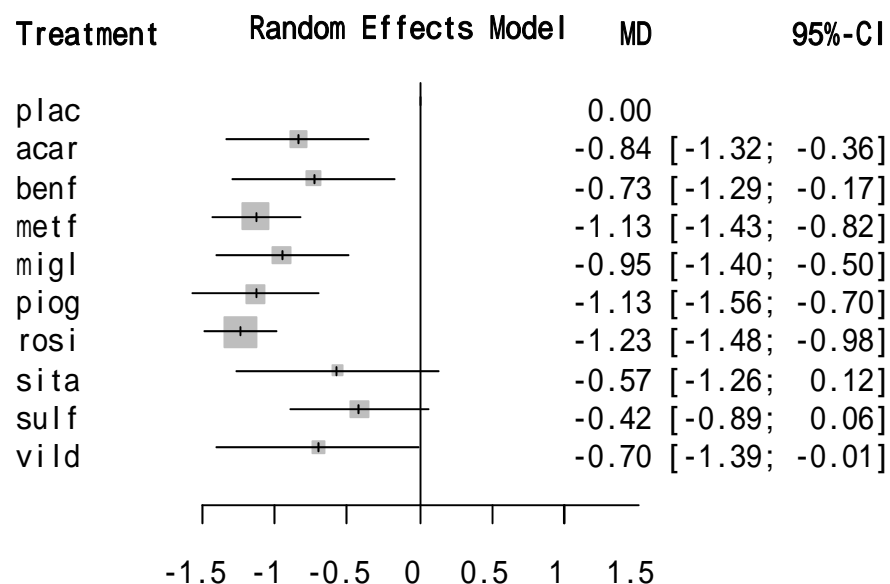


```
> # 変量効果モデル
> model.re <- mtc.model(network, linearModel='random', likelihood='normal', link='identity')
> result.re <- mtc.run(model.re, n.adapt=1000, n.iter=5000)
> plot(result.re)
> gelman.diag(result.re)
> summary(result.re)
> forest(relative.effect(result.re, t1="plac"))

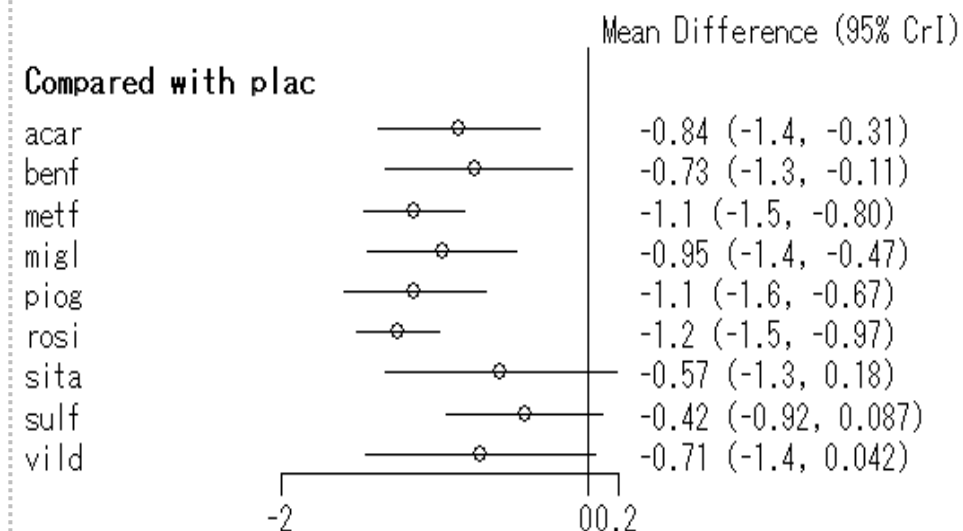
> # 各モデルのDIC
> result.fe$deviance$DIC
[1] 114.9977
> result.re$deviance$DIC
[1] 48.84094

> # Node-splitting による Inconsistency の評価(計算時間大、結果は割愛)
> result.ns <- mtc.nodesplit(network, linearModel='random', n.adapt=500, n.iter=2000)
> plot(result.ns)
> summary.ns <- summary(result.ns)
> plot(summary.ns)
> summary.ns
```

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



【変量効果モデル(頻度論)】



【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
  - ✓ R を用いた解析例
  - ✓ Bayesian Network Meta-Analysis の結果との比較
- 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、R を利用した薬剤間差の推定量の算出方法、均質性 (homogeneity) や一貫性 (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。



source.r

- **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 König 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.
- **Rucker G, Schwarzer G, Krahn U and König J (2014)**  
Netmeta: network meta-analysis with R. R package (version 0.8-0).
- **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.
- **Gert van Valkenhoef, and Joel Kuiper (2015)**  
Gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods (Version 0.7-1).

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 Slides

- 均質性 (homogeneity) や一貫性 (consistency) を評価する際に算出した  $Q^{net}$  や  $Q^{het}$ 、 $Q^{inc}$  等は全て  $\chi^2$  分布に従う
- 以下に各  $Q$  統計量に従う  $\chi^2$  分布の自由度を示す

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

# Windows 版 R のインストール

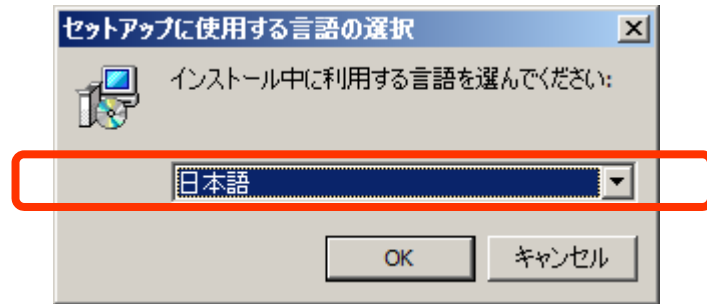


- 以下のいずれかのサイト(CRAN)から R の実行ファイルをダウンロード
  - 統計数理研究所 : <https://cran.ism.ac.jp/bin/windows/base/>
  - 統計数理研究所 : <http://cran.ism.ac.jp/bin/windows/base/>

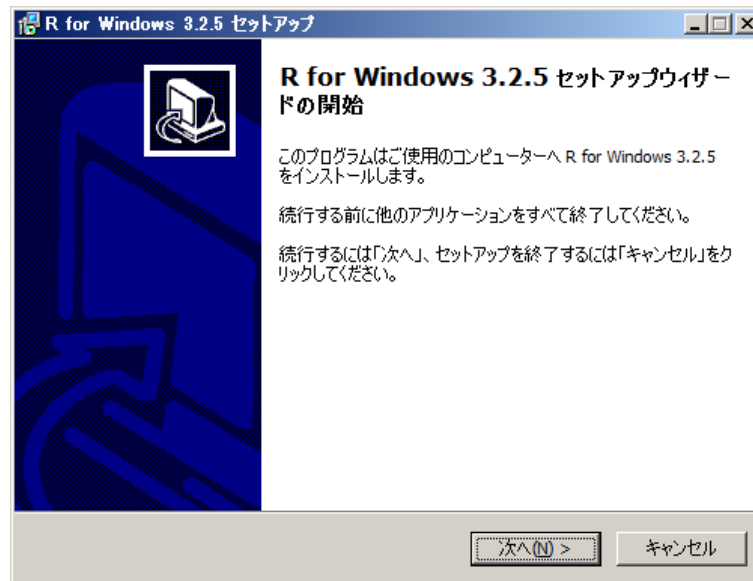
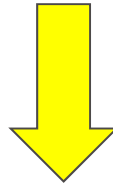


- ダウンロードしたファイル(例えば R-3.2.5.exe ) をダブルクリック

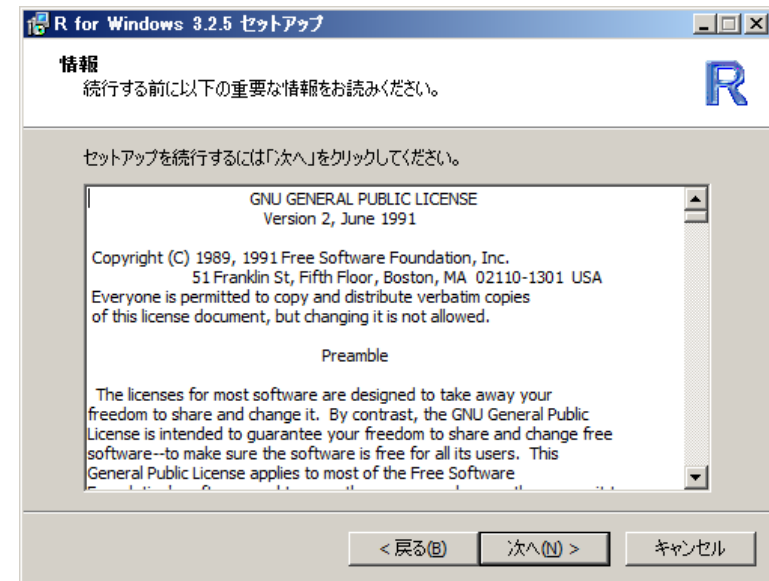
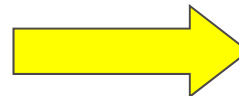
# Windows 版 R のインストール



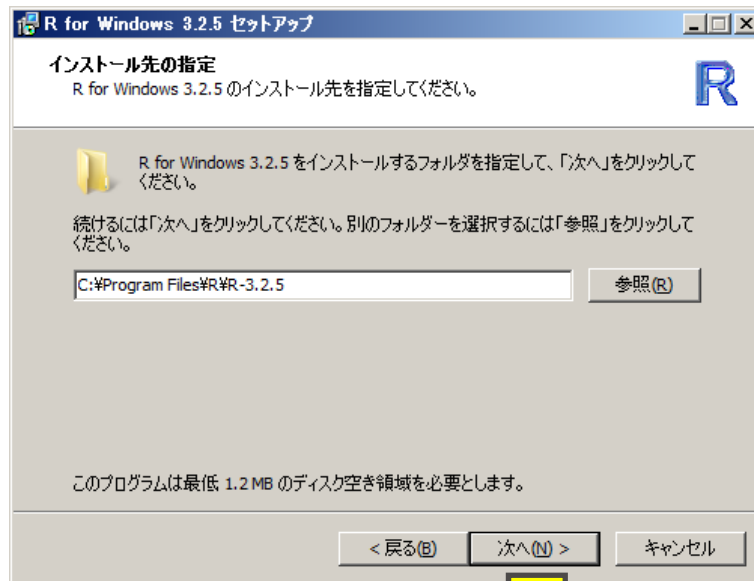
インストール中に使用する言語を  
「日本語」に変更 → 「OK」をクリック



以降はしばらく「次へ(N) >」をクリックする



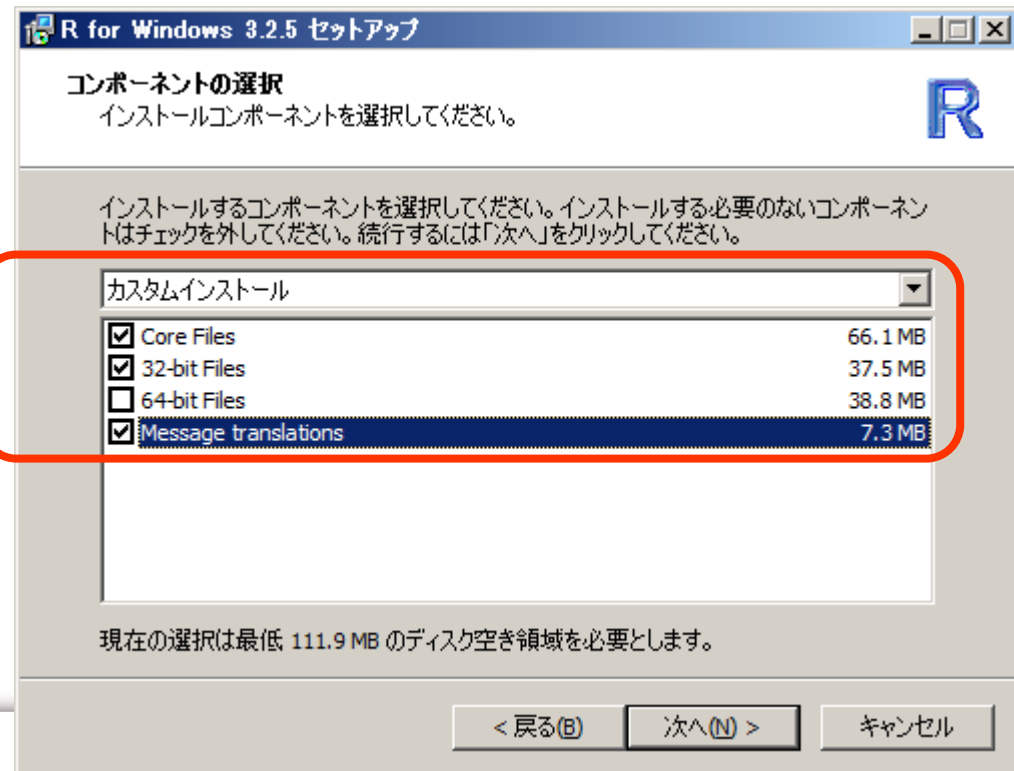
# Windows 版 R のインストール



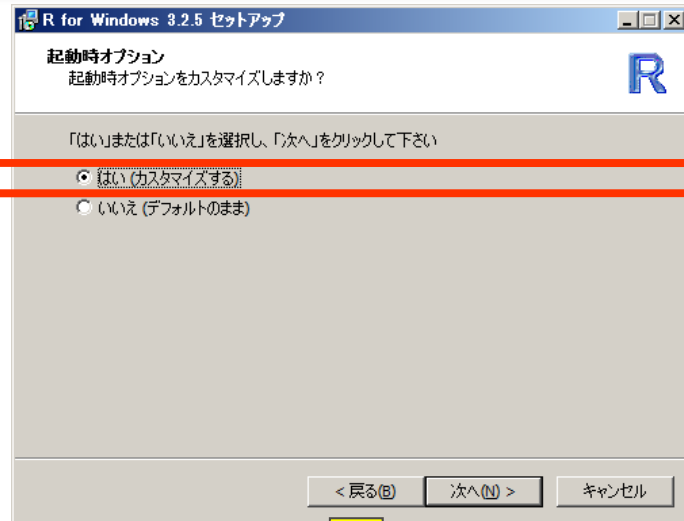
「コンポーネントの選択」の画面では

1. **Message translations にチェック**
2. PC 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

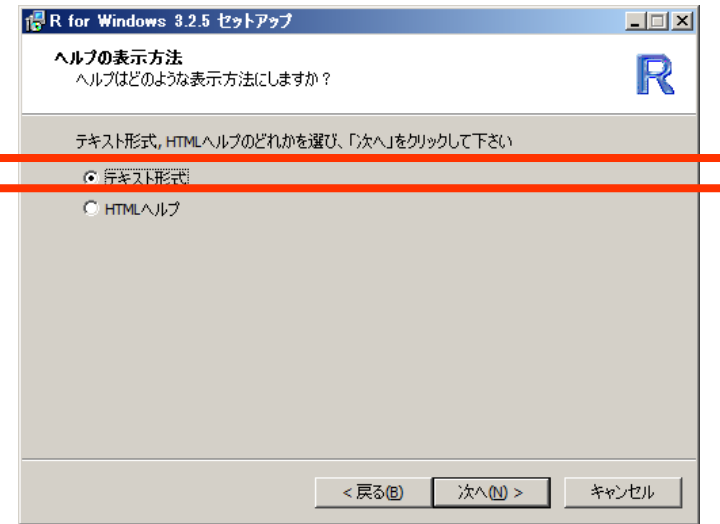
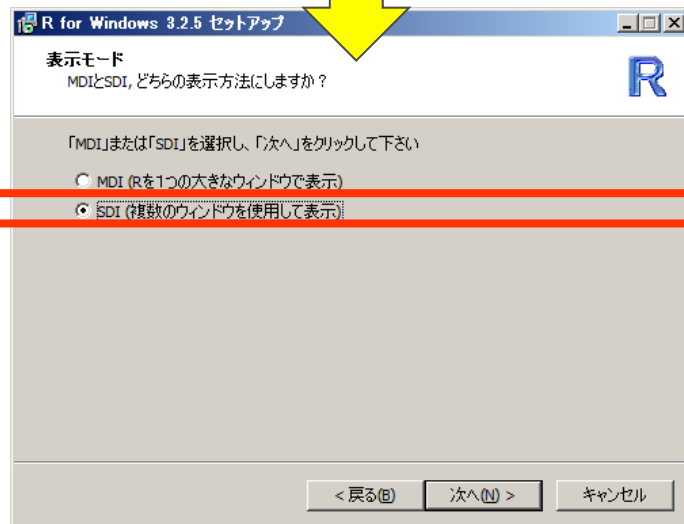


# Windows 版 R のインストール

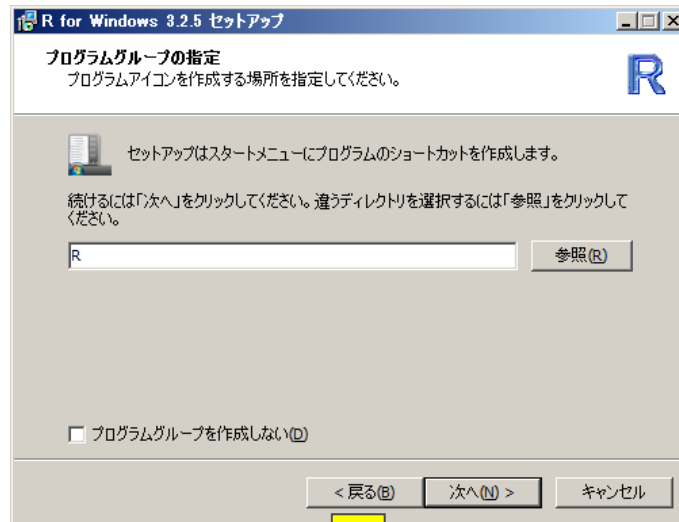


「起動時オプション」で「はい」を選択

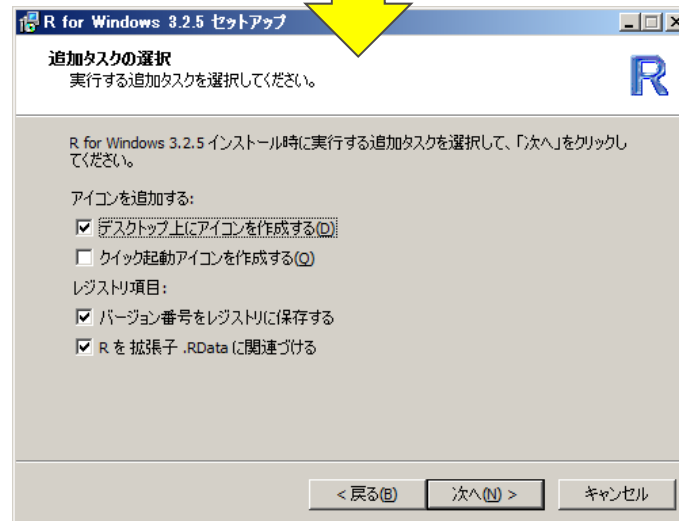
- 表示モードは「SDI」がおすすめ
- ヘルプの表示方法は「テキスト形式」がおすすめ



# Windows 版 R のインストール





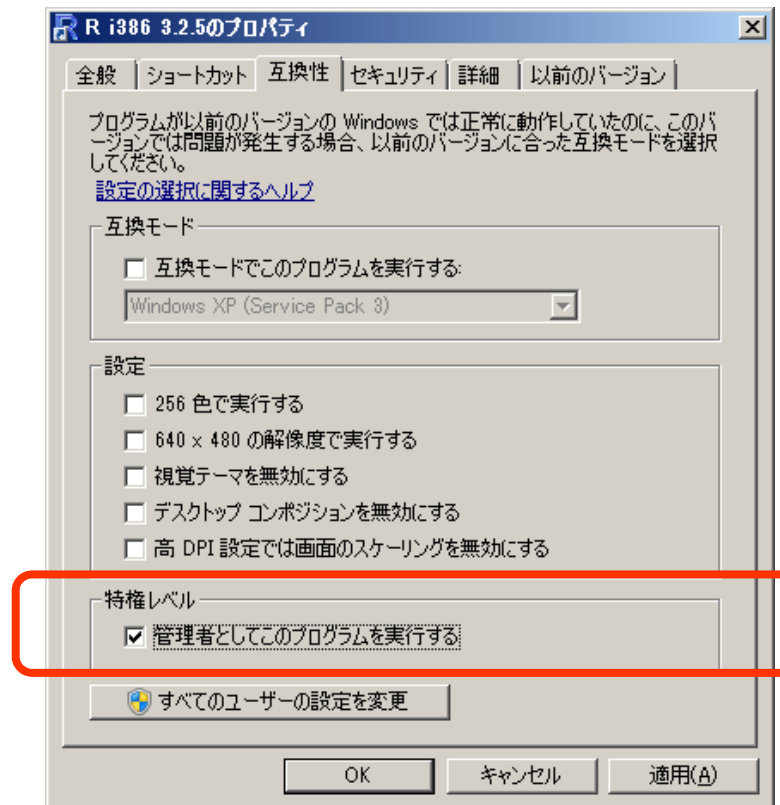
しばらく「次へ(N) >」をクリックすると  
インストールが完了する



# 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で毎回の起動が楽





# 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)