

Network Meta-Analysis: An Overview of Background, Application, and Methodology

2つの治療 A, B の効果を比べたいとき、A 対 B のランダム化比較試験、もしくはメタアナリシスの実行は、至当なアイデアである。一方、別の治療 C について、A 対 C, B 対 C の試験結果が既存の場合、両者を統計的に適切に併合することで、A と B を間接的に比較することも可能である。複数の治療が存在する際に、直接比較・間接比較を組み合わせ、pairwise な治療の比較を数多く行う方法は、NMA (network meta-analysis, 別称 multiple-treatments meta-analysis, mixed-treatment comparison) と呼ばれる¹。

新薬を承認するか否かの判断には、新薬と標準薬の直接比較が有用である。しかし、臨床現場で有効と考えられている薬剤やレジメンが複数存在する際に、その中で最良の治療法を選択するためには、NMA が有効となる¹。2009年に、アメリカ議会によって CER (comparative effectiveness research) に多額の予算を割り当てることが可決された²。CER は、直接比較がなされていない治療同士の効果の差異を探索することで、実臨床において最も効果的な治療の選択を補助するエビデンスを生み出すことを目的としており²、最終的な目標は医療費の削減である。NMA の方法論の研究は 1990 年頃から行われてきたが、ここ数年で方法論ならびに適用例の論文が急増した背景には、このような状況があると考えられる。2010年には Cochrane Collaboration 内に、NMA に特化した CMIMG (Comparing Multiple Interventions Methods Group) が創設され、2011年には、ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) により、health-care decision making における NMA の活用を扱った報告書も発表されている^{3,4}。Nikolakopoulou らは、1997-2012年に発表された NMA の実例論文 186本で使用されていた方法論をレビューし⁵、これら論文のリストを公表している。本発表ではまず、これら実例の疾患分野を分析し、米国医学研究所が発表した CER の重点分野²と比較する。

また発表の後半では、NMA の方法論の概要を紹介する。治療 C を介した A, B の間接比較が、A, B の直接比較の結果と一致するためには、A 対 C の試験の C 群と、B 対 C の試験の C 群との間に、系統的な差がないこと、つまり trial-by-treatment interaction がないことが必要である¹。これは transitivity および consistency の仮定と呼ばれ、これが実際に成り立っているか否かを検証する方法として、loop test や、Lu & Ades モデルに代表される、trial-by-treatment の交互作用項を含むモデルを用いた解析を行い、交互作用が小さいことを確かめる方法等が提案されている⁶。また、trial-by-treatment interaction が存在する場合、混合モデルを用いこれを考慮した効果の推定を行う方法も提案されている⁷。さらに、NMA における新しいテーマとして、論文ベースではなく、individual patient data (IPD) を用いる動きも存在する⁸。

抄録のおわりに、NMA に関する情報がまとまっている雑誌やウェブページ等を紹介したい。

- Research Synthesis Methods 2012 年 3 号
 - NMA に関する特集号
- CMIMG ホームページ <http://cmimg.cochrane.org/>
 - NMA のプロトコルのテンプレートや、解説スライド、また NMA の方法論を扱った論文 (1987-2015 年に発表された計 266 本、Chaimani により編纂)のデータベース等が公開されている https://www.zotero.org/groups/network_meta-analysis_methods/items
- Multiple-Treatments Meta-Analysis ホームページ <http://www.mtm.uoi.gr/>
 - CMIMG の convener の一人である Salanti らのホームページで、スライドや、解析ソフトウェアに関する情報などがある

References

1. Salanti, G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Meth* 2012, 3;2:80-97.
2. Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization, Institute of Medicine. *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*. National Academic Press, Washington D.C. 2009.
3. Jansen JP, Fleurence R, Devine B et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011, 14;4:417-28.
4. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011, 14;4: 429-37.
5. Nikolakopoulou A, Chaimani A, Veroniki AA et al. Characteristics of networks of interventions: a description of a database of 186 published networks. *PloS one* 2014, 9;1: e86754.
6. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Meth* 2012, 3;2:98-110.
7. White IR, Barrett JK, Jackson D et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. *Res Synth Meth* 2012, 3;2:111-25.
8. Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data. *Res Synth Meth* 2012, 3;2:177-90.