

Individual Participant Data (IPD) に基づくメタアナリシス

野間 久史
統計数理研究所
2014年4月25日
E-mail: noma@ism.ac.jp
URL: <http://www.ism.ac.jp/~noma/>

Contents

- IPD Meta-Analysisとは?
- 統計解析の方法
- 個人レベルのデータを用いる利点
- IPD Reviewsにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

2

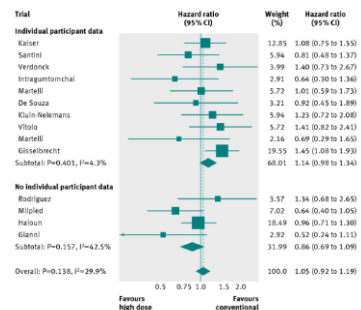
メタアナリシス

- 過去に行われた臨床試験の結果を統合し、総合的な治療効果の評価を行うための方法
- 一般的には、出版された論文で報告されているオッズ比やハザード比の推定値などを適切なモデルのもとで統合する

Higgins and Green (2008)

3

メタアナリシスで扱うデータ



Ahmed et al. (2011)

4

IPD Meta-Analysisとは?

- Aggregate Data (AD) Meta-Analysis
 - 論文ごとに報告されたオッズ比などを統合
 - 試験ごとの要約された統計量が単位
- Individual Participants Data (IPD) Meta-Analysis
 - 論文ごとに報告された結果ではなく、もとの個人ごとのデータを解析の単位として、メタアナリシスを行う

5

IPD Datasetのレイアウト

Example of individual participant data from 10 hypertension trials that assess effect of treatment versus placebo on systolic blood pressure

Study ID	Patient ID	Age (years)	Sex (1=Male, 0=Female)	Treatment group (1=treatment, 0=control)	Systolic blood pressure before treatment (mm Hg)	Systolic blood pressure after treatment (mm Hg)
1	1	46	1	1	137	111
1	2	35	1	0	143	133
1	1520	62	0	0	209	219
2	1	55	0	1	170	155
2	2	38	1	1	144	139
2	368	44	1	0	153	129
3	1	51	1	1	186	166
3	2	39	0	1	201	144
3	671	54	0	0	166	141
10	1	71	0	1	149	128
10	2	59	1	0	168	169
10	978	63	0	1	174	128

Dotted line indicates where non-displayed rows of data occur.
Hypothetical data based on Wang et al.¹⁰

Riley et al. (2010)

6

鼠径ヘルニアの手術

- 腹腔鏡下手術と開腹手術の術後の痛みを比較した臨床試験のメタアナリシス
- IPD Meta-Analysis (N=20)
 - OR 2.03 (95%CI: 1.03, 4.01)
- Earlier AD Meta-Analysis
 - OR 0.54 (95%CI: 0.46, 0.64)
- 結果が完全に逆転 !?

McCormack et al. (2004)

7

IPD Meta-Analysis

- 1980年代から、がん・心疾患などの領域で始まり、近年になって大幅に増加
- 個人ごとのより正確な情報を利用する
- The 'gold-standard' for meta-analysis
- 早期のAggregate DataのメタアナリシスとIPDメタアナリシスの結果が食い違うという報告は、意外にも多く報告されている

Stewart and Parmar (1993), Riley et al. (2010)

8

Number of Publications

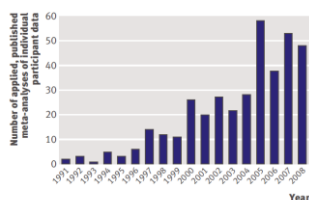


Fig 11 Number of distinct, applied meta-analyses of individual participant data published up to March 2009,* as identified by a systematic review of Medline, Embase, and the Cochrane Library. *Six articles published in 2009 were identified up to 5 March, when the review was conducted

Riley et al. (2010)

9

Contents

- IPD Meta-Analysisとは?
- 統計解析の方法
- 個人レベルのデータを用いる利点
- IPD Reviewsにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

10

メタアナリシスの統計手法

- 2段階法 (Two-stage method)
 - IPDから、ADを作成し、これを標準的なメタアナリシスの方法で統合する方法
- 1段階法 (One-stage method)
 - IPDを加工せず、そのまま個人レベルのデータを単位として解析を行う方法

Riley et al. (2007, 2010)

11

2段階法

- Stage 1: 個人データ (IPD) から、オッズ比、ハザード比など、試験ごとの要約統計量 (AD) を算出する
- Stage 2: 古典的なメタアナリシスの方法 (DerSimonian-Laird法など) で、Stage1で得られた要約統計量を統合する

Riley et al. (2007, 2010)

12

2段階法: Time-to-Event Data

- Stage 1. 試験ごとのIPDをADに要約する
 - 試験ごとのデータを、個別にCox回帰で解析(e.g., SAS PROC PHREG)
 - 試験ごとの対数ハザード比とそのSEを計算する

13

2段階法: Time-to-Event Data

- Stage 2. 試験ごとのADを、標準的なメタアナリシスの方法で統合する
 - 得られた対数ハザード比を、一般的なメタアナリシスのソフトウェアで解析(DerSimonian-Laird法など)
 - 試験ごとの共変量のADを作成して、Meta-Regressionを行うことも可能

14

2段階法: 連続量, 2値変数

- Stage 1. 試験ごとのIPDをADに要約
 - 連続量: 線形モデル(共分散分析)によって、平均値の差(AD)を推定
 - 2値変数: ロジスティック回帰モデルによって、オッズ比(AD)を推定
- Stage 2. 一般的なメタアナリシスの方法で、得られたADを統合する

15

2段階法: Benefits

- Simple, Straightforward!!
- 一般的なメタアナリシスのソフトウェアで、解析ができる
 - 固定効果・変量効果モデル
 - Forest Plot, Heterogeneity Statistics, etc.
- IPDとADの試験が混在する場合も、両者を単純な方法で統合することができる

16

2段階法: Limitations

- IPDレベルの効果の修飾因子の影響を、評価することができず、ADレベルでのMeta-Regressionによる評価しかできない
 - **Aggregate Bias (Ecological Bias) が生じる**
 - **検出力が著しく低下する**
- 複数の個人レベルの要因を、その組み合わせまで含めて調べるできない

17

1段階法

- すべての試験における個人データ(IPD)を、そのまま解析の単位として、単一のモデルでモデル化し、治療効果の推定を行う
- ただし、試験ごとのBaseline効果の異質性を適切に反映したモデルを用いる必要がある
 - 多施設臨床試験と同じで、試験ごとのクラスター効果(Trial Effects)を考慮したモデルを利用する必要がある

Riley et al. (2007) 18

1段階法:Cox回帰モデル

- 固定効果モデル: 層別Cox回帰モデル
- $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij})$
 - $\lambda_{0j}(t)$: j 番目の試験のBaseline Hazard
 - x_{1ij} : j 番目の試験の i 番目の対象者の治療を表す指示変数

Smith et al. (2005)

19

1段階法:Cox回帰モデル

- 変量効果モデル: 層別Cox回帰モデル
 - Frailtyで、試験間のハザード比の異質性をモデル化
- $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij})$
 - $\beta_{1j} \sim N(\beta_1, \tau^2)$

Smith et al. (2005)

20

1段階法:Cox回帰モデル

- 予後因子や効果の修飾因子は、IPDレベルの回帰モデルの中でモデル化できる
- $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij} + \dots + \beta_p x_{pij})$
 - $\beta_{1j} \sim N(\beta_1, \tau^2)$
- β_2, \dots, β_p もFrailtyとしてモデル化することは可能

Smith et al. (2005)

21

癲癇の臨床試験

- 癲癇の治療薬 Carbamazepine (CBZ) と Sodium Valproate (SV) を比較した、5つの臨床試験 (N=1225)
- Time to 12-month remission (寛解) をエンドポイントとして、IPD Meta-Analysisを行う

Smith et al. (2005)

22

1段階法:Cox回帰モデル

- Heterogeneity: $P=0.02, I^2=66\%$
- 層別Cox回帰モデル (固定効果モデル)
 - $\log HR = -0.132$ (SE:0.073)
- 層別Cox回帰モデル (Frailtyモデル)
 - $\log HR = -0.098$ (SE:0.125)
 - $\tau^2 = 0.0484$ (SE:0.055)

Smith et al. (2005)

23

異質性の原因は??

- 患者背景の異質性が原因??
- さまざまな効果の修飾因子を考慮して、交互作用項まで含めた候補モデルから、モデル選択を行うと (Stepwise法など)
- 最終的には、同じモデルに行き着き、
 - 年齢, 癲癇の分類, \log (発作数), 年齢 \times 治療群 (交互作用項)

Smith et al. (2005)

24

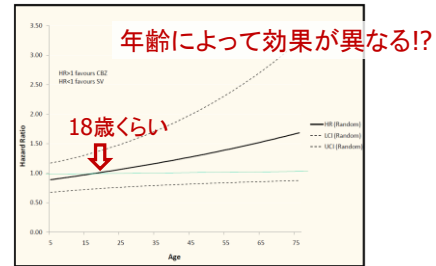
1段階法: Cox回帰モデル

- 層別Cox回帰モデル(固定効果モデル)
 - $\log HR=0.162$ (SE:0.129)
 - **AGE*TRT: -0.009** (SE: 0.004; $P<0.05$)
- 層別Cox回帰モデル(Frailtyモデル)
 - $\log HR=0.163$ (SE:0.139)
 - **AGE*TRT: -0.009** (SE: 0.004; $P<0.05$)
 - $\tau^2=0.006$ (SE:0.027)

Smith et al. (2005)

25

AGE*TRT Interaction



Smith and Riley (2011) 26

治療-共変量の交互作用

- 一般的に、個々の臨床試験は、治療の有効性を検出するために設計されている
 - **Average Across All Individuals**
- 治療の有効性・安全性は、さまざまな患者背景によって異なると考えられる
- IPDメタアナリシスは、複数の試験を統合して、より多くの情報を利用した、治療-共変量の交互作用の評価が可能

Smith and Riley (2011) 27

治療-共変量の交互作用

- 大きな治療効果が期待できる(ほとんど期待できない)患者集団のサブグループは??
 - **Personalized/Stratified Medicine**
- IPD Meta-Analysisを利用し、有効性が期待できるTarget Population(サブグループ)の探索などが可能
 - **今後の有望な検討課題に**

Smith and Riley (2011)

28

1段階法: その他のアウトカム

- 連続変数: 線形モデル(共分散分析)
- 2値変数: ロジスティック回帰モデル
- 名義変数: 比例オッズモデル
 - いずれも、変数効果をモデル化した線形混合モデル, 一般化線形混合モデルなどを用いればよい

Higgins et al. (2001), Turner et al. (2000)
Whitehead et al. (2001)

29

2段階法 or 1段階法??

- 2段階法は、単純な解析としては有用
- すべての試験でIPDが利用できる状況でないと1段階法は利用できない
- ADが混在する設定では、2段階法での解析が簡便
- **1段階法のほうが、個人レベルのデータをモデル化して、はるかに柔軟な検討ができる**

30

統計解析の実際

- 1999-2001年で報告された、44報のIPD Meta-Analysis
- 36報(82%)が2段階法、14報(32%)が1段階法を使用
- 1段階法を用いた研究のうち、Trial effectsを無視した解析が3報(21%)、固定効果モデルでの解析が10報(71%)

Simmonds et al. (2005)

31

Contents

- IPD Meta-Analysisとは?
- 統計解析の方法
- 個人レベルのデータを用いる利点
- IPD Reviewsにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

32

Aggregate Dataの問題点

- Aggregate data are often not available, poorly reported, derived and presented differently across studies, and more likely to be reported (and in greater detail) when statistically or clinically significant, amplifying the threat of publication bias and within study selective reporting.

Riley et al. (2010)

33

鼠径ヘルニアのメタアナリシス

- IPD Meta-Analysis
 - OR 2.03 (95%CI: 1.03, 4.01)
- Earlier AD Meta-Analysis
 - OR 0.54 (95%CI: 0.46, 0.64)
- なぜこんなにも結果が食い違ってしまったのか??

McCormack et al. (2004)

34

結果が食い違った理由

- Outcome Reporting Bias
 - 早期のAD Meta-Analysisでは、公表されていた3試験のみを統合していた
 - 実際には、その他にも17試験のデータが入手可能だった
- しかも、IPDにさかのぼって再解析を行うと、公表された結果とは大きく異なる結果が出た試験が1試験あった

McCormack et al. (2004) 35

白血球免疫療法と再発性流産

- 父系の白血球免疫療法による再発性流産リスクの軽減についてのメタアナリシス
- AD Meta-Analysis (N=4)
 - Live Birth RR: 1.29 (95%CI:1.03, 1.60)
- IPD Meta-Analysis(同じ研究者による)
 - Live Birth RR: 1.17 (95%CI:0.97, 1.37)

Jeng et al. (1995)

36

Unpublished Trials

- 実は、この他にも4つのUnpublished Trialsがあり、これについてのIPD Meta-Analysisを行うと...
 - RR: 1.01 (95CI: 0.74, 1.28)
 - Publication Bias !!
- いずれにせよ、有意な結果が得られたのは、AD Meta-Analysisのみ

Jeng et al. (1995)

37

IPD Reviews: Advantages

1. 研究ごとに、一貫した適合基準・除外規準を用いることができる。また、元の解析で除外された対象者も、解析対象集団に含めることができる。
2. 欠測データは、個人のレベルで把握することができる。また、これを考慮した解析を行うことができる。

Riley et al. (2010)

38

IPD Reviews: Advantages

3. 元の研究論文で報告された結果を、改めて確認することができる(元論文の解析で使われた個人のデータが、IPDメタアナリシスのデータとも対応するものとして)。
4. 元の研究論文で用いられた追跡情報よりも、より長期間の追跡のデータが利用可能となることもある。

Riley et al. (2010)

39

IPD Reviews: Advantages

5. 元論文で報告されていなかった、もしくは、十分に報告されていなかったアウトカムについての結果を計算することができ、解析に含めることができる(結果の報告における選択的なReporting Biasを軽減することができる)。

Riley et al. (2010)

40

IPD Reviews: Advantages

6. Unpublished studiesのデータを得て、解析に含めることができる(Publication Biasの問題を軽減することができる)。
7. すべての研究の統計解析の方法を標準化することができる。必要であれば、元論文の解析とは異なる、より適切な方法、あるいは、高度な解析手法を利用することもできる。

Riley et al. (2010)

41

IPD Reviews: Advantages

8. それぞれの研究で用いられる統計手法やモデルの仮定を評価することができる。例えば、Cox回帰モデルにおける比例ハザード性や、時間依存性効果などについて複雑な仮定のもとでのモデルを利用することもできる。

Riley et al. (2010)

42

IPD Reviews: Advantages

9. 仮に元論文の結果が、共変量の調整を行っていない効果の指標の推定値であったとしても、ベースライン共変量(予後因子)の調整を行った推定値を得ることができる。これにより、統計的な検出力を改善することができる可能性があり、また、潜在的な交絡要因の調整を行うことも可能である。

Riley et al. (2010)

43

IPD Reviews: Advantages

10. 研究間で共通のベースライン共変量(予後因子)の調整を行うことができる。
11. 複数の時点における結果を用いた解析を行う場合(例えば、経時的繰り返し測定データのメタアナリシスを行う場合など)、これらの相関を考慮した評価を行うことができる。

Riley et al. (2010)

44

効果の修飾による問題

- 腎移植患者における抗リンパ球抗体療法の IPD Meta-Analysis (N=5)
- パネル反応性抗体が20%以上増加している患者とそうでない患者で、治療効果が有意に異なる
 - 対数オッズ比の差: -1.33 (P=0.01)

Berlin et al. (2002)

45

効果の修飾による問題

- ADレベルのMeta-Regressionでは...
 - 対数オッズ比の差: -0.014 (P=0.68)
- 交互作用検定の検出力は違う??
 - ADレベル: Meta-Regression
 - IPDレベル: IPDレベルの回帰モデル

Berlin et al. (2002)

46

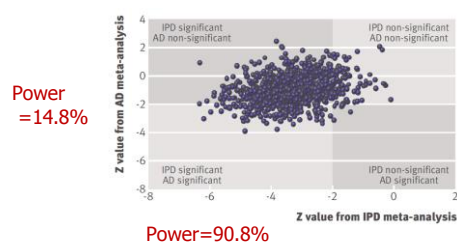
シミュレーション実験

- 関心のある治療が、高リスクな患者には有効で、低リスクな患者には効かないという設定
- N=5のメタアナリシスのデータを、仮想的に1000回シミュレーション
- ADレベルのMeta-RegressionとIPDレベルの交互作用検定で、検出力を比較

Lambert et al. (2002)

47

検出力の比較



Riley et al. (2010)

48

降圧薬の効果

- 降圧薬の臨床試験のAD Meta-Analysis
- 10試験を統合し、収縮期血圧の平均値の差を男性・女性で比較したところ、15.10mmHg (95%CI:8.78, 21.41)もの差があった
- しかし、IPD Meta-Analysisの1段階法で評価したところ、0.89mmHg (95%CI:0.07, 1.30)しか差がなかった

Riley et al. (2010)

49

Ecological Bias

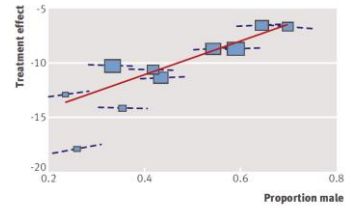


Fig 3 | An example of ecological bias within an aggregate data meta-analysis

Riley et al. (2010) 50

IPD Reviews: Advantages

12. 特定の患者集団のサブグループにおけるメタアナリシスを行うことができる(例えば、治療の併用や、バイオマーカーの影響などを評価することができる)。また、これらのサブグループ解析や交互作用の評価によって、研究間の異質性を減じることができる。

Riley et al. (2010)

51

Beyond the "Grand Mean"

- 変量効果モデルによる "Grand Mean"
 - 試験間の治療効果の異質性があることを前提として、平均治療効果を推定
- IPDメタアナリシスでは、個々人の共変量の情報が得られるため、この治療効果の異質性を、より詳細に検討することができる
 - 交互作用の評価、サブグループ解析

Riley et al. (2010)

52

IPD Reviews: Advantages

13. 予後モデル(あるいは、リスクスコア)を作製したり、評価をしたりすることができる。また、複数の個人レベルの要因を、その組み合わせまで含めて調べることができる(例えば、複数のバイオマーカー、遺伝的要因、それらの交互作用など)。

Riley et al. (2010)

53

予測モデル, リスクスコア

- IPDによって、非線形モデルや時間依存性効果などの複雑なモデル化が可能に
- 複数の試験のデータを有効に活用した、予測モデルやリスクスコアの構築が可能に
- Internal-External Validationなども
 - 試験を「単位」としたCross-Validation法

Royston et al. (2004)

Ahmed et al. (2014)

54

Contents

- IPD Meta-Analysisとは?
- 統計解析の方法
- 個人レベルのデータを用いる利点
- IPD Reviewsにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

55

Publication Bias

- IPDメタアナリシスでも、Publication Biasの影響は、当然ながら考えられる
- Effects from the 'Grey Literatures'
 - Unpublished Trials, 英語以外の言語によるジャーナルの論文, 会議の抄録のみに報告されている結果, Book Chapters, Letters, etc.

Burdett et al. (2003), Ahmed et al. (2011)

56

Review in Practice (1)

- Burdett et al. (2003):
 - 11報のIPD Reviewのうち、9報が 'Grey Literatures' を加えることで、治療効果の推定値が弱まった
 - AD Meta-Analysisと同様のPublication Biasが存在する

57

Review in Practice (2)

- Ahmed et al. (2011):
 - 2007-09年に報告された31のIPD Reviewのうち、主要な解析に 'Grey Literatures' を加えていたのは9報(29%)のみ
 - 3分の2近くは 'Grey' な文献を含めていない
 - 論文中で、Publication Biasについての評価や議論を行っていたのは、31報中、10報(32.2%)のみ

58

Data Availability Bias

- 当然ながら、対象となる試験すべてで、IPDが利用できるわけではない
- IPDの利用可能性が、試験の結果と関連するものであれば、バイアスが生じる
- Data Availability Biasの影響を予測することは困難!!

Ahmed et al. (2011)

59

Data Availability Bias

- (Ex.1) 有意でない結果の試験では、IPDが破棄されたり、失われる可能性が高い
- (Ex.2) 研究者にとって望ましい結果が出た試験では、より詳細な検討を行うことがあり(追跡期間の延長, サブグループ解析など)、IPDを提供してくれない可能性がある
- バイアスの方向は真逆 !!

Ahmed et al. (2011)

60

Review in Practice (3)

- Riley et al. (2007):
 - IPD Meta-Analysisに関する199の文献
 - 102報(58%)は、90%以上の研究から、IPDを入手できている
 - 51報(29%)では、IPDが入手できた研究が80%未満
 - **重要なエビデンスが抜け落ちている可能性も**

61

Review in Practice (4)

- Ahmed et al. (2011):
 - 2007-09年に報告された30のIPD Review
 - 16報(53%)は、対象としたすべての研究からIPDを得られていない
 - そのうち、10報(33%)は、IPDが入手できた試験が80%未満
 - **すべての対象となる試験で、IPDを揃えるのは、そもそも困難**

62

IPDが提供されない理由

- 試験のデータが破棄された、もしくは、なんらかの理由で失われた
- 論文の著者への連絡がつかない
- なんらかの理由でデータが送付できない
- 共同研究への参加拒否(データ提供の拒否)

Smith and Riley (2010)

63

すべての試験が揃わないとき

- IPDメタアナリシスの結論に、Non-IPD試験がどのような影響を与えているか、感度解析を行うなどの評価を行う必要がある
 - IPDが得られなかった試験についても、可能な限りADを集め、それを含めた場合の結果が本質的に変わらないか、感度解析を行う、など
- IPD, ADを統合する高度な統計手法を検討する価値もある(e.g., Riley et al., 2008)

64

Selection Bias

- 文献の系統的な検索をそもそも行っておらず、対象とする研究の選択にバイアスが含まれるというケース
- 研究者が、自身がコンタクトがとれる範囲や知人のみにデータの問い合わせをする
- 研究者が知っている範囲で、恣意的な研究の選択を行う
- **そもそも論外!! 系統的レビューにならない!!**

65

Selection Bias

- 極めて厄介であり、その影響は予測不能
- 研究者の関心の範囲、その領域での知識、コンタクトのとれる範囲、共同研究者、また、研究者の主観的な意見にも左右される
- Ahmed et al. (2011) の調査によると、31報のIPD Reviewのうち、9報に系統的な文献検索がされたか明記されておらず、恣意的な選択がされたリスクがあった

66

An Example of Selection Bias

- although we included all eligible studies sponsored by GlaxoSmithKline regardless of whether they have been published or not, it is possible that studies sponsored by other sources have been conducted but have not been yet published or presented at major scientific meetings.'

Papakostas et al. (2008)

67

中悪性度リンパ腫のReview

- 中悪性度リンパ腫の第一選択療法の一部として、高用量化学療法/自家幹細胞移植が、患者の生存を改善するか？
- 高用量化学療法と従来の化学療法を比較した15試験を対象としたメタアナリシス
- IPDは、適切な検索方法で選ばれた15試験すべてで入手が試みられており、Selection Biasはない

Greb et al. (2008)

68

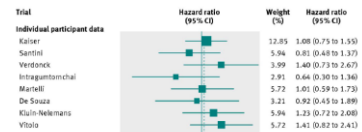
中悪性度リンパ腫のReview

- Publication Bias
 - すべての試験がPublishされていた
- Data Availability Bias
 - 15試験中5試験(33%)で、IPDが利用できなかった

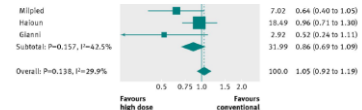
Greb et al. (2008)

69

Data Availability Biasの影響



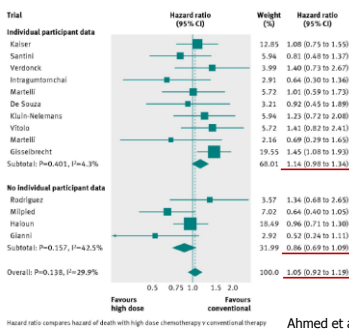
IPDが得られた試験とAggregate Data Onlyの結果は、大きく傾向が異なる



Ahmed et al. (2011)

70

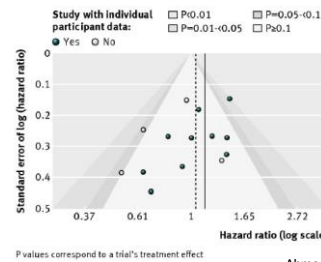
Data Availability Biasの影響



Ahmed et al. (2011)

71

Funnel Plot



Non-IPD Trialsを入れた場合も、除いた場合も、 $P > 0.10$

Ahmed et al. (2011)

72

Cochrane Methodological Group

Cochrane Individual Participant Data (IPD) Meta-analysis Methods Group

Welcome to the IPD Meta-analysis Methods Group

The Methods Group includes people who are involved or interested in the conduct of systematic reviews based on individual participant data (IPD).

The group contributes to the [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) by providing guidance to those planning or conducting meta-analyses based on IPD. Cochrane authors are encouraged to contact the Methods Group for advice on search, data, analysis, reporting, and other matters. We also provide a range of resources, including a list of IPD meta-analyses, a list of IPD meta-analyses in progress, and a list of IPD meta-analyses that are planned.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

The [COCHRANE DATABASE](http://www.cochrane.org) is a free, open access, online platform for the storage and dissemination of systematic review evidence. It is the largest and most comprehensive source of systematic review evidence available.

まとめ

- IPD Meta-Analysisには、古典的なAD Meta-Analysisよりも精確な情報を用いることができ、より信頼性の高いエビデンスを生むことができる。また、治療・共変量の交互作用など、さまざまな検討を行うことも可能である。
- ただし、さまざまなバイアスは避けられないため、適切な防止策と方法論を用いて、十分な評価を行う必要がある。

74

参考文献

- Ahmed I, Debray TPA, Moons KGM, Riley RD. Developing and validating risk prediction models in an individual participant data meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology* 2014;14:3.
- Ahmed I, Sutton AJ, Riley RD. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ* 2011;344:d7762.
- Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczec LA, Feldman HI. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med* 2002;21:371-87.
- Burdett S, Stewart LA, Tierney JF. Publication bias and meta-analyses: a practical example. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19:129-34.

75

- Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database System Rev* 2008:CD004024.
- Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley, 2008.
- Higgins JP, Whitehead A, Turner RM, Omar RZ, Thompson SG. Meta-analysis of continuous outcome data from individual patients. *Stat Med* 2001;20:2219-41.
- Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. *Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. JAMA* 1995;274:830-6.

76

- Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2002;55:86-94.
- McCormack K, Grant A, Scott N. Value of updating a systematic review in surgery using individual patient data. *Br J Surg* 2004;91:495-9.
- Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134-40.

77

- Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol* 2007;60:431-9.
- Riley RD, Lambert PC, Staessen JA, Wang J, Gueyffier F, Thijs L, et al. Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data. *Stat Med* 2008;27:1870-93.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: conduct, rationale and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
- Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol* 2007;60:431-9.

78

- Royston P, Parmar MKB, Sylvester R. Construction and validation of a prognostic model across several studies, with an application in superficial bladder cancer. *Stat Med* 2004;23:907-26.
- Simmonds MC, Higgins JPT, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2005;2:209-17.
- Smith CT, Williamson PR, Marson AG. Investigating heterogeneity in an individual patient data meta-analysis of time to event outcomes. *Stat Med* 2005;24(9):1307-19.
- Smith CT, Riley RD. Statistical methods for individual participant data meta-analysis. 2011; 19th Cochrane Colloquium, Spain.

79

- Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.
- Turner RM, Omar RZ, Yang M, Goldstein H, Thompson SG. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2000;19:3417-32.
- Whitehead A, Omar RZ, Higgins JP, Savaluny E, Turner RM, Thompson SG. Meta-analysis of ordinal outcomes using individual patient data. *Stat Med* 2001;20:2243-60.

80