

# Individual Participant Data (IPD) による メタ・アナリシス

野間 久史  
 統計数理研究所 データ科学研究系, リスク解析戦略研究センター  
 2016年6月18日  
 医学統計研究会 特定主題シンポジウム2016  
 「臨床評価におけるデータの蓄積とその活用:メタ・アナリシスと実際」  
 e-mail: [noma@ism.ac.jp](mailto:noma@ism.ac.jp)  
 URL: <http://www.ism.ac.jp/~noma/>

## Contents

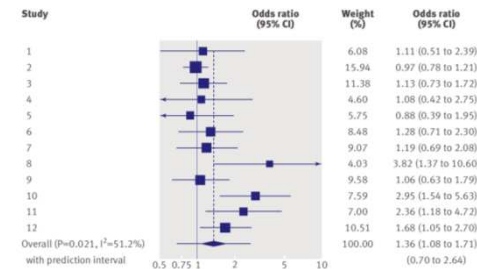
- ▶ Individual Participant Data (IPD) によるメタアナリシス
  - ▶ IPDに基づくメタアナリシスとは?
  - ▶ IPDメタアナリシスの統計解析の方法
  - ▶ IPDメタアナリシスの利点
  - ▶ IPDメタアナリシスにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

## メタアナリシス Meta-Analysis

- ▶ 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
  - ▶ システマティックレビュー(systematic review)における統計手法とも
- ▶ 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当なモデルのもとで統合する
  - ▶ 個々の臨床試験の個人レベルの生データを入手することは困難であるため、文献上で報告されている「効果の指標の推定値 (Aggregate Data)」を「解析の単位」とする方法が普及している

Higgins and Green (2008)

## 一般的なメタアナリシスで扱うデータ(Example)



試験ごとに報告されたオッズ比の推定値が「解析データの単位」となる (個人レベルの生データに遡ることはない)

← 12試験のオッズ比の推定値を適当な方法で統合する (DerSimonian-Laird法など)

Fig 4 | Random effects meta-analysis of 12 trials that examine the effect of inpatient rehabilitation designed for geriatric patients versus usual care on improving functional outcome\*

Riley et al. (2011)

## DerSimonian-Lairdの変量効果モデル

- ▶  $Y_i$ :  $i$ 番目の試験における治療効果の指標の推定量(対数オッズ比, 対数ハザード比など)
- ▶  $\sigma_i^2$ :  $Y_i$ の分散(一般的には、文献上で与えられている推定値を真値と見なして、Fixする)
- ▶ 変量効果モデル: 試験間の治療効果の異質性を反映したモデル
  - ▶  $Y_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2)$
  - ▶  $\theta_i \sim N(\mu, \tau^2)$
- ▶ 平均治療効果を表すパラメータ  $\mu$  をML, REML, モーメント法などで推定する

DerSimonian and Laird (1982), Whitehead and Whitehead (1991)

## IPD Meta-Analysisとは？

- ▶ Individual Participants Data (IPD) Meta-Analysis
  - ▶ “Individual Participants Data” とは、Aggregateされる前の試験の参加者個々人のデータのこと
  - ▶ Aggregate Dataではなく、元の参加者個々人のデータを用いたメタアナリシス
- ▶ IPDは、当然ながら、論文とともに公表されることはほとんどないため、系統的に検索を行ったすべての文献から入手することは容易ではない

## IPD Meta-Analysisで扱われるデータセット(Example)

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.<sup>27</sup>

「解析データの単位」は、個人ごとの生データになる(すべての試験において、解析前のIPDが揃っているという想定)

Riley et al. (2010)

## Number of Publications

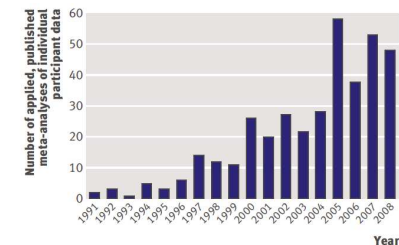


Fig 1 Number of distinct, applied meta-analyses of individual participant data published up to March 2009,\* as identified by a systematic review of Medline, Embase, and the Cochrane Library. \*Six articles published in 2009 were identified up to 5 March, when the review was conducted

Riley et al. (2010)

## なぜ、IPD Meta-Analysis?

- ▶ 同じ原理のもとで行われる統計解析であれば、Aggregate Dataを単位とした解析でも、IPDを単位とした解析でも、最終的な推定・検定に用いられる「データの情報量」は同じであるはず
- ▶ 統計学的なモデルが正しければ、基本的には同等の精度での統計的推測ができるはずでは？
  - ▶ 推定・検定の結果も本質的に一致するはずでは？
- ▶ 実際、数値的な評価の上では、Aggregate DataによるメタアナリシスとIPDメタアナリシスの推定量の漸近分布は同じであることが証明されている (IPDを使うことによる、統計的な情報量の増加はない !!)

Zeng and Lin (2015)

## 過去の事例 (Conventional vs. IPD Meta-analysis)

- ▶ 鼠径ヘルニアの外科的治療のメタアナリシス
  - ▶ 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 (20試験のIPDを使用)
  - ▶ オッズ比 2.03 (95%CI: 1.03, 4.01)
- ▶ 同時期に行われた Aggregate Data Meta-Analysis
  - ▶ オッズ比 0.54 (95%CI: 0.46, 0.64)
- ▶ 治療効果の方向が完全に逆転!?なにが起こっているのか??

McCormack et al. (2004)

## 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している
- ▶ コクラン共同計画にも、IPD Meta-analysisの方法論についての研究グループが組織されている
  - ▶ <http://methods.cochrane.org/ipdma/>
- ▶ “The ‘gold-standard’ for meta-analysis” (Stewart and Parmar, 1993) ともいわれる
- ▶ 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、実はこれだけではなく、意外にも多く報告されている

Riley et al. (2010)

## 本講演の内容

- ▶ IPD Meta-analysisは、なぜ「メタアナリシスのゴールドスタンダード」なのか？従来のスタンダードであるAggregate Data Meta-analysisに比べて、何が優れているのか？
- ▶ 具体的に、IPDを用いたメタアナリシスの統計解析は、どのように行うのか？(データの単位が「個人データ」になるので、解析方法も大きく異なる)
- ▶ 出版バイアスなど、メタアナリシスにはさまざまなバイアスが含まれることが知られているが、IPD Meta-analysisではどのようなバイアスが問題になるのか？

## Contents

- ▶ Individual Participant Data (IPD) によるメタアナリシス
  - ▶ IPDに基づくメタアナリシスとは?
  - ▶ IPDメタアナリシスの統計解析の方法
  - ▶ IPDメタアナリシスの利点
  - ▶ IPDメタアナリシスにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

## IPD Meta-analysisの統計解析手法

- ▶ 2段階法 (Two-stage method)
  - ▶ 試験ごとにIPDを解析して、Aggregate Dataを作成 (試験ごとのハザード比, オッズ比の推定値, SEを求める)
  - ▶ 得られたAggregate Dataを標準的なメタアナリシスの方法 (DerSimonian-Laird法など)で統合する
- ▶ 1段階法 (One-stage method)
  - ▶ 個人ごとに得られたIPDをそのまま「解析の単位」として解析を行う
  - ▶ 解析モデルには、DerSimonian-Laird法などと同様、試験間の異質性をモデル化するなどの必要がある

Riley et al. (2007, 2010)

## 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 (Aggregate Data)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
- ▶ 従来のAggregate Dataのメタアナリシスとは異なり、Stage 1のプロセスで、解析対象集団の設定や統計解析方法の標準化を行ったもとの解析を行うことができる
- ▶ Methodsに関する 'Heterogeneity' を防止 (軽減) することができる

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 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を、解析対象集団に含めることができる。
- ▶ 2. 欠測データを、個人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ができる。
- ▶ 3. 元の研究論文で報告された結果を再解析することで確認することができる (原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)。

Riley et al. (2010)

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 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.
- ▶ 5. 対象となる研究間で、重複する対象者集団がある場合には、それを識別することができる.
- ▶ 8. 研究ごと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、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.

Methodsに関する 'Heterogeneity' を防止(軽減)し、  
対象となる試験の間で標準化した解析を行うことができる  
(種々の方法の違いによる感度解析も含め)

Riley et al. (2010)

## 2段階法 : Time-to-Event Dataでは

- ▶ Stage 1. 試験ごとのIPDをAggregate Dataに要約する
  - ▶ 試験ごとのデータを、個別にCox回帰で解析する
    - ▶ e.g., SAS PROC PHREG など
  - ▶ 試験ごとの対数ハザード比とそのSEを計算する
- ▶ Stage 2. 試験ごとのAggregate Data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Aggregate Dataを作成して、Meta Regressionを行うことも可能

## 2段階法 : Advantages

- ▶ Simple, Straightforward!!
- ▶ 一般的なメタアナリシスの方法をそのまま適用することができる
- ▶ ソフトウェアによる計算も、従来のメタアナリシスとまったく同じ手順で実行できる(統計を専門としない研究者にも扱いやすい)
  - ▶ 固定効果・変量効果モデル
  - ▶ Forest Plot, Heterogeneity Statistics, etc.
- ▶ IPDとAggregate Data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

## 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、Aggregate Data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
  - ▶ 後ほど、具体例を併せて、詳しく解説します
- ▶ 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ない

## 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要領で、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ればよい
- ▶ また、試験間の治療効果の異質性の検討などは、標準的なメタアナリシスと同様に行う必要がある

Gliden and Vittinghoff (2004), Yamaguchi et al. (2002), Riley et al. (2007)

## 1段階法 : Cox回帰モデルでは

- ▶ 固定効果モデル
- ▶  $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij})$ 
  - ▶ 層別Cox回帰モデル
  - ▶  $\lambda_{0j}(t)$ :  $j$ 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
- ▶ すべての試験で、治療効果( $\beta_1$ )は共通であるという仮定を置いているが、条件付き推測によって、試験ごとのクラスター効果を考慮した $\beta_1$ の妥当な推測を行うことができる

Smith et al. (2005)

## 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
- ▶  $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij})$ 
  - ▶  $\beta_{1j} \sim N(\beta_1, \tau^2)$
  - ▶ Frailtyを含む、層別Cox回帰モデル
- ▶ 条件付き推測によって、試験ごとのクラスター効果を考慮した上で、Frailtyモデルで $\beta_1$ の異質性をモデル化し、平均治療効果の妥当な推測を行うことができる
- ▶ 多施設臨床試験の解析における、施設間の異質性のモデル化と同様の方法を使うことができる

Gliden and Vittinghoff (2004), Yamaguchi et al. (2002)

## 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することができる
  - ▶ 潜在的な交絡の調整, 検出力の改善
- ▶  $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij} + \dots + \beta_p x_{pij})$ 
  - ▶  $\beta_{1j} \sim N(\beta_1, \tau^2)$
- ▶  $\beta_2, \dots, \beta_p$ もFrailtyとしてモデル化することが可能

Smith et al. (2005)

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 9. 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回帰における比例ハザード性のチェックや、時間依存性効果のような複雑な関連の評価を行うことができる。
- ▶ 10. 原論文の結果が、共変量の調整を行っていない解析しかしていても、ベースライン共変量(予後因子)の調整を行った解析を行うことができる。これにより、統計的な検出力を改善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できる。
- ▶ 11. 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。

Riley et al. (2010)

## 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を行っている

Smith et al. (2005)

## 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(Frailyモデル)
  - ▶  $\log HR = -0.098$  (SE: 0.125)
  - ▶  $\tau^2 = 0.0484$  (SE: 0.055),  $\tau = 0.22$
- ▶ 異質性を考慮したFrailyモデルを用いたほうがよい?

Smith et al. (2005)

## 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く
  - ▶ 調整変数: 年齢, 癲癇の分類,  $\log(\text{発作数})$ , 年齢  $\times$  治療群(交互作用項)

Smith et al. (2005)

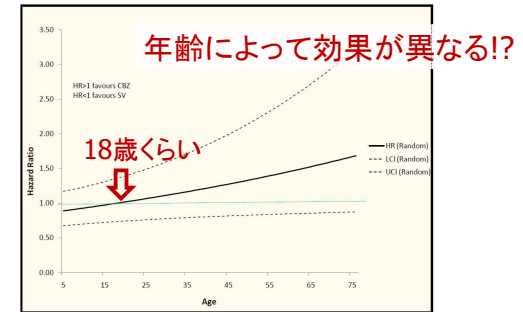


## 1段階法 : Cox回帰モデル

- ▶ 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)

## AGE\*TRT Interaction



Smith and Riley (2011)

## 治療-共変量の交互作用

- ▶ 一般的に、個々の臨床試験は、参加者集団における平均的な治療の有効性を検出するために計画されている
- ▶ しかし、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
- ▶ **が、交互作用検定は、一般的に検出力が低く、十分な統計的精度のもとでの評価を行うためには、より大きなサンプルサイズが必要**
- ▶ 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)

## 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なると考えられている**

Smith and Riley (2011)



## 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、変量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)

## 2段階法 or 1段階法??

- ▶ 2段階法は、単純な解析方法としては有用
- ▶ 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
- ▶ Aggregate Dataが混在する設定では、2段階法での解析が簡便
- ▶ しかし、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
  - ▶ 共変量調整, 交互作用の検討, 欠測データの取り扱い, etc.

## 統計解析の実際

- ▶ 1999-2001年で報告された、44報のIPD Meta-Analysisでは
- ▶ 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)

## Contents

- ▶ Individual Participant Data (IPD) によるメタアナリシス
  - ▶ IPDに基づくメタアナリシスとは?
  - ▶ IPDメタアナリシスの統計解析の方法
  - ▶ IPDメタアナリシスの利点
  - ▶ IPDメタアナリシスにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

## 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)

## 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 Aggregate Data 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)

## 結果が食い違った理由

- ▶ 早期のAggregate Data Meta-Analysisでは、当該アウトカムについての解析結果が報告されていた3研究の結果のみを統合していた
- ▶ 実際には、その他にも当該アウトカムの解析結果が掲載されていなかった試験が17試験あった(データ自体は存在した)
- ▶ IPDを系統的に収集し、この17試験のデータを加えると、大きく結果が覆った(関連の方向も真逆に)
  - ▶ Outcome Reporting Bias
- ▶ 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)

## 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
- ▶ Aggregate Data 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)
- ▶ Aggregate Data Meta-Analysisが対象とした公表結果は、一部の解析対象に含まれない患者が

Jeng et al. (1995)

## 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、Aggregate Data Meta-Analysisのみ

Jeng et al. (1995)

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 6. 原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、解析に含めることもできる。これにより、選択的な結果の報告のバイアスを軽減することができる。
- ▶ 7. 公表されていない研究の結果を、解析に含めることができる(ただし、IPDが入手できた場合)。出版バイアスを軽減することができる。

Riley et al. (2010)

## 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)

## 効果の修飾による問題

- ▶ Aggregate Data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??
  - ▶ Aggregate Dataレベル: Meta-Regression
  - ▶ IPDレベル: IPDレベルの回帰モデル

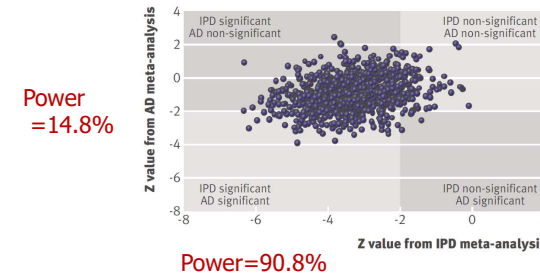
Berlin et al. (2002)

## 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
- ▶ Aggregate Data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)

## 検出力の比較



Riley et al. (2010)

## 降圧薬の効果

- ▶ 降圧薬の臨床試験のAggregate Data 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)

## Ecological Bias

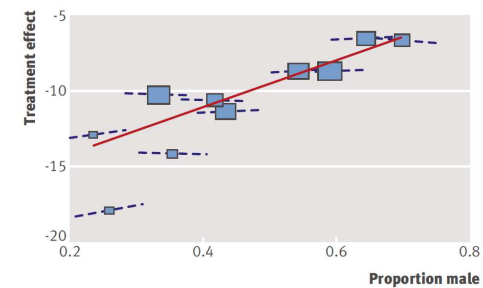


Fig 3 | An example of ecological bias within an aggregate data meta-analysis

Riley et al. (2010)

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 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, 特定の治療の併用を行ったサブグループや, 特定のバイオマーカーがある閾値以上にあるサブグループなど). これにより, 個人ごとの治療効果の異質性についての評価を行うことができたり, 研究間の異質性を軽減することもできる.

Riley et al. (2010)

## Beyond the "Grand Mean"

- ▶ 従来のメタアナリシスの変量効果モデルによるEstimandは?
- ▶ "Grand Mean" of the random-effects distribution
  - ▶ 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しようというもの
- ▶ IPDメタアナリシスでは、個人レベルでの共変量の情報が得られるため、この治療効果の異質性の原因を、過去に行われた臨床試験の系統的なデータから、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)

## IPD Reviews: 14 Advantages by Riley et al. (2010)

- ▶ 13. 予後モデル(あるいは, リスクスコア)を作製したり, そのバリデーションをしたりすることができる. 特に, 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)

## 予測モデル, リスクスコアの開発

- ▶ IPDによって、予測モデル・リスクスコアの構築においても、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
  - ▶ 従来のAggregate Dataに基づくメタアナリシスでは、このような検討は一切不可能である
- ▶ 複数の試験のデータを有効に活用することにより、さまざまな性能評価も可能に
  - ▶ Internal-External Validation
  - ▶ 試験を「単位」としたCross-Validationなど

Royston et al. (2004), Ahmed et al. (2014)

## Contents

- ▶ Individual Participant Data (IPD) によるメタアナリシス
  - ▶ IPDに基づくメタアナリシスとは?
  - ▶ IPDメタアナリシスの統計解析の方法
  - ▶ IPDメタアナリシスの利点
  - ▶ IPDメタアナリシスにおける潜在的なバイアスと注意すべき問題

## Publication Bias

- ▶ メタアナリシスにおいて、最もよく知られた、かつ重要なバイアス
- ▶ IPDメタアナリシスでも、Publication Biasの影響は、当然ながら起こり得る
- ▶ 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.
- ▶ Aggregate Data, IPDに関わらず、Includeできない試験がある場合には、バイアスを生じさせる原因となり得る

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

## Review in Practices (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
- ▶ 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

## 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
  - ▶ Third Partyの研究グループが行う研究のために、自身の臨床試験のデータを快く提供してくれる「善良」な研究者・研究グループはむしろ多くない(昨今のオープンデータの潮流がこれをどこまで変えることになるか?)
- ▶ 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)

## 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 !!**
- ▶ **Publication Biasは、治療効果を過大評価する方向にバイアスが入ることが知られているが、どちらの方向にバイアスが入るかも予測がつかないのが一般的**

Ahmed et al. (2011)

## Review in Practices (2)

- ▶ 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 !!**

## Review in Practice (3)

- ▶ 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**

## 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)



## 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Aggregate Dataを集め、それら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, Aggregate Data 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)

## 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
  - ▶ メタアナリシスを単なる「臨床試験の結果を統合するための解析手法」と勘違いしており、システムティックレビューの意味をわかっていない(掻き集めのデータでもメタアナリシスになると思っている)
- ▶ 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!! システムティックレビューですらない!!**

## 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

## 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.’
- ▶ **言い換えれば、「それ以外のものについては十分に調べていない」と述べている**
- ▶ **PRISMA声明の普及などによって、このような論文は公表できなくなっていくと思われる(現状でも国際ジャーナルの査読を通るのは難しいと思われる)**

Papakostas et al. (2008)

## 中悪性度リンパ腫のレビュー

- ▶ 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

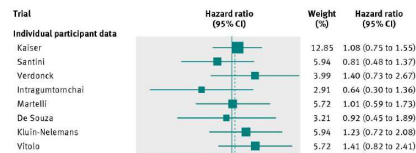
Greb et al. (2008)

## 中悪性度リンパ腫のレビュー

- ▶ 想定され得るバイアスに関するチェック
- ▶ 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)

## Data Availability Biasの影響



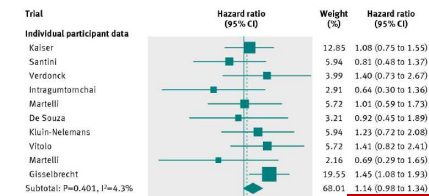
IPDが得られた試験とAggregate Data Onlyの結果は、大きく傾向が異なる



Ahmed et al. (2011)

Hazard ratio compares hazard of death with high dose chemotherapy v conventional therapy

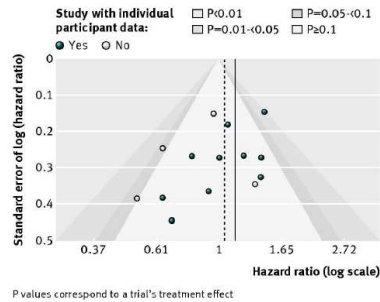
## Data Availability Biasの影響



Hazard ratio compares hazard of death with high dose chemotherapy v conventional therapy

Ahmed et al. (2011)

## 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)

## PRISMA-IPD

- ▶ PRISMA for Individual Patient Data systematic reviews
- ▶ PRISMA-IPD was published in 2015 and provides guidelines for reporting systematic reviews and meta-analyses of IPD. Systematic reviews and meta-analyses of IPD aim to collect, check, and reanalyze individual-level data from all studies addressing a particular research question.
- ▶ 2015年のJAMA誌で公表された(Stewart et al., 2015)
- ▶ 従来のPRISMAのチェックリストに、3つの項目が追加された(Back Upを参照)

## まとめ

- ▶ IPD Meta-Analysisには、従来のAggregate Data 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得ることができる(メタアナリシスにおける‘Gold Standard’)
- ▶ 単純な統計的精度の向上はなく(注意!)、バイアスの防止・軽減とIPDを用いた詳細な検討が可能になるという点に利点がある
  - ▶ 治療・共変量の交互作用や予測モデルの構築など、詳細な統計的評価が可能になる
- ▶ ただし、IPD Meta-Analysisも、種々のバイアスが結果に影響を及ぼし得るため、適切な防止策をとり、感度解析を行う必要がある

## 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, Szczech 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.
- ▶ DerSimonian R, Laird NM. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7:177-88.
- ▶ Glidden DV, Vittinghoff E. Modelling clustered survival data from multicentre clinical trials. Stat Med 2004;23:369-88.
- ▶ Greb A, Bohlus 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.
- ▶ 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.
- ▶ Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549.

- ▶ 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.
- ▶ 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.
- ▶ Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF; PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015; 313:1657-65.
- ▶ Smith CT, Riley RD. Statistical methods for individual participant data meta-analysis. 2011; 19th Cochrane Colloquium, Spain.
- ▶ 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.
- ▶ Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomised clinical trials. *Stat Med* 1991;10:1665-77.

- ▶ Yamaguchi T, Ohashi Y, Matsuyama Y. Proportional hazards models with random effects to examine centre effects in multicentre cancer clinical trials. *Stat Meth Med Res* 2004;11:221-36.
- ▶ Zeng D, Lin DY. On random-effects meta-analysis. *Biometrika* 2015;102:281-94.

## Back Up: Additional 3 items to PRISMA-IPD

- ▶ A1 [IPD integrity]: Describe what aspects of IPD were subject to data checking (such as sequence generation, data consistency and completeness, baseline imbalance) and how this was done.
  - ▶ *Example study 12* (adjuvant chemotherapy for non small cell lung cancer): We used standard checks to identify missing data, assess data validity, and consistency. We verified the amount of missing data, checked the order of dates, and assessed data validity and consistency. To assess randomization integrity, we checked patterns of treatment allocation and balance of baseline characteristics by treatment group. Follow-up of surviving patients was checked to ensure that it was balanced by treatment group and was up-to-date. Any queries were resolved and the final database verified by each trial investigator or statistician. (NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2010). [12]

Stewart et al. (2015)

## Back Up: Additional 3 items to PRISMA-IPD

- ▶ A2 [Exploration of variation in effects]: If applicable, describe any methods used to explore variation in effects by study- or participant-level characteristics (such as estimation of interactions between effect and covariates). State all participant-level characteristics that were analyzed as potential effect modifiers and whether these were prespecified.
  - ▶ *Example study 12* (adjuvant chemotherapy for non small cell lung cancer): To investigate differences in the treatment effect across patient subgroups, we undertook Cox regressions including the relevant treatment by subgroup interaction term within trials and the interaction coefficients (HRs) pooled across trials.  $\chi^2$  tests and the I2 statistic were used to assess heterogeneity in the treatment effect or patient subgroup interactions across trials. (NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2010). [12]

Stewart et al. (2015)

## Back Up: Additional 3 items to PRISMA-IPD

- ▶ A2 [Exploration of variation in effects]; (Continued)
  - ▶ *Example study 6* (spinal fusion): We performed a subgroup analysis (stratified by trial) to examine whether effects varied according to the type of spinal surgery or by rhBMP-2 formulation (INFUSE or AMPLIFY). We investigated whether patientlevel factors (age, sex, smoking, alcohol consumption, body mass index, diabetic status, and history of spinal surgery for back pain) were associated with the effectiveness of rhBMP-2 surgery by using a 1-stage random-effects regression model that included interaction terms between patient-level factors and treatment. (Simmonds et al. 2013). [6]

Stewart et al. (2015)

## Back Up: Additional 3 items to PRISMA-IPD

- ▶ A3 [IPD integrity]: Report any important issues identified in checking IPD or state that there were none.
  - ▶ *Example study 11* (post operative radiotherapy in non small cell lung cancer): The updated results of the Italian trial within the meta-analysis are less extreme than when the trial was originally published [...] This is attributable both to extended follow-up and that data checking procedures identified anomalies in the original published dataset, which were subsequently rectified. (Burdett & Stewart 2005). [11]

Stewart et al. (2015)