

Differential misclassification

比較する群間で異なって起きる誤分類

Recall Bias Observer bias

31

Recall bias

例：人工流産の回数と乳がんリスクに関するケースコントロール研究

曝露の測定：人工流産の回数をインタビューにより尋ねる

群間で異なっておきる誤分類：
乳がん患者ではしっかりと思い出す
コントロールの女性は回数の申告に消極的

Case 真の曝露 Control 真の曝露

インタビューに基づく曝露

32

Differential misclassification

がおよぼす影響

- 効果の指標 (measures of effect) は、真値から遠ざかる
- しかし、その方向(上がるか、下がるか)はケースバイケース

Odds ratio / Risk ratio / Rate ratio

3.6 ← 2.4 → 1.4

33

交絡 Confounding

- アウトカム：死亡率
- 曝露：膝の痛み

疫学研究における誤差

偶然誤差 Random error 系統誤差 Systematic error

選択バイアス Selection bias 交絡 Confounding

情報バイアス Information bias

34

交絡 Confounding

結論：膝が痛い人は長生き(死亡率が低い)

本当か？

膝が痛い人 死亡率

性別

交絡 というのは、他の因子で説明できること！！

35

Exposures and Outcomes

- 疫学研究においては
 - outcome of interest (アウトカム、帰結)
 - primary exposure of interest (曝露)
 - 帰結に影響を及ぼしうる他の因子 (potential confounders)

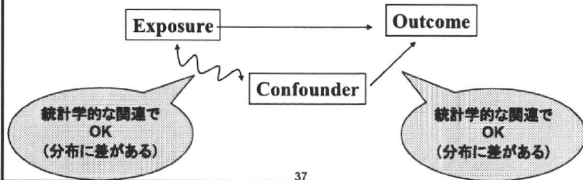
Exposure → Outcome

Confounder

36

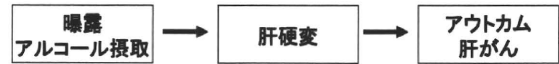
交絡因子

1. アウトカムの独立したリスク因子である(関連がある)
2. 曝露とあいだに関連がある
3. 曝露とアウトカムの causal pathway 上にない



37

Causal pathway



38

交絡要因に対する配慮

● 研究デザイン時

- 限定 Restriction
 - 例1: 性別が交絡...男性もしくは女性のみ
 - 例2: 年齢が交絡...一定の年齢層
- マッチング Matching
 - コホート研究(ケースコントロール研究?)
 - 交絡因子となりうる因子をマッチ(適合)するように対象者を選んでいく
- Random assignment (randomization)
 - 無作為化、無作為割り付け(介入研究)

39

交絡要因に対する配慮

● 研究実施時

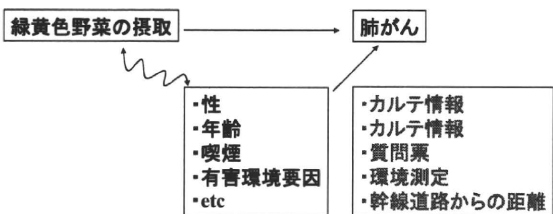
- 「交絡しうる」因子の情報収集
 - ・生物学的常識に基づく判断
 - ・文献・先行研究から
 - ・自分の研究で実際に「交絡」しているとは限らない

● 解析時

- 層化
- 多変量解析(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、etc)

40

交絡要因に対する配慮



41

<バイアスと交絡因子>

- ・異なるのは、
 - バイアスは、曝露や影響(結果)の直接関連して発生する系統的错误であるが、交絡因子は、曝露や影響と関連のある第3の因子である
 - バイアスは、一度発生したら、決して取り除いたり修正したりすることはできない。交絡因子は、研究に入り込んでいても、後で(解析時に)補正することが可能。

→バイアス対策は、研究デザイン時にできるだけ発生しないように工夫すること(のみ)。

→交絡因子対策は、デザイン時にできるだけ発生しないように工夫すると同時に、解析時に交絡因子を発見し補正するために、「交絡因子になりうる要因」の情報を集めるようにすること。

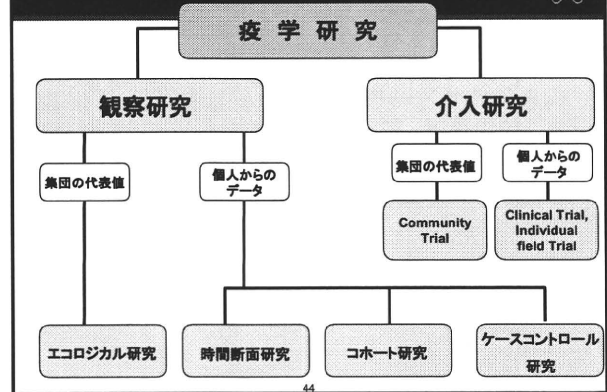
42

【臨床疫学Ⅱ】 研究デザインの種類とその長所・短所

衛生学公衆衛生学
西脇祐司

43

研究デザイン



44

1. 病因解明のための臨床疫学研究方法論

- ◆ 時間断面研究
- ◆ コホート研究
- ◆ 症例対照研究

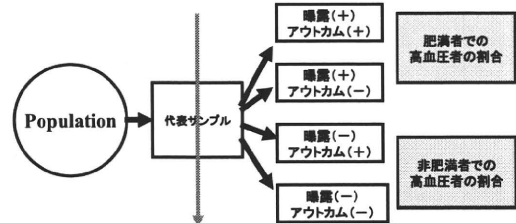
2. 診断・治療効果判定のための臨床疫学研究方法論

- ◆ 介入研究(臨床試験)

45

時間断面研究

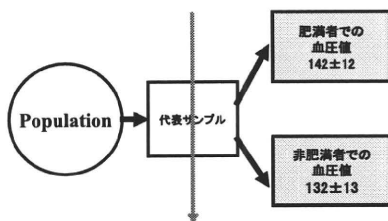
- ◆ 情報がある一時点で収集される
- ◆ 曝露の情報、アウトカムの情報の両者を収集



曝露: 肥満(BMI>25) → アウトカム: 高血圧者

46

時間断面研究



曝露: 肥満(BMI>25) → アウトカム: 血圧

47

時間断面研究の長所・短所

長所

- 複数の曝露を検討可能
- 複数のアウトカムを検討可能
- 仮説の設定

短所

- 関連の時間性の推定がときに困難
(どちらが原因で、どちらが結果か?)

Ex. 喫煙者にパーキンソン病が少ない

48

コホート研究 Cohort Study

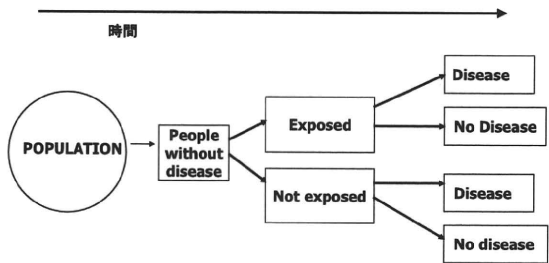
何らかの共通特性(例えば、同じ住所地、同じ職業、同じ学校、同一の曝露要因など)を持った集団を追跡し、その集団からどのような疾病・死亡が起こるかを観察し、要因と疾病との関連を明らかにしようとする研究 (疫学、南江堂)

Follow-up study 追跡研究
Longitudinal study 縦断的研究

49

コホート研究

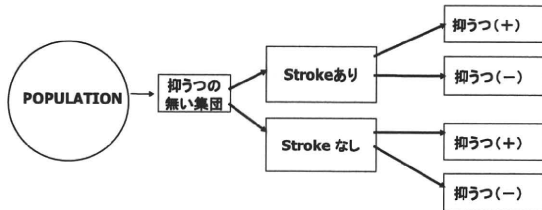
Direction of enquiry



50

コホート研究の例

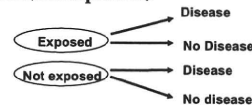
曝露: Stroke → アウトカム: Depression



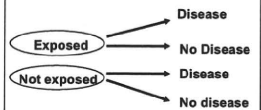
51

コホート研究の種類

Historical (retrospective)



Prospective



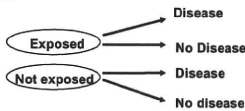
Time

Today

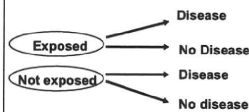
52

どちらの研究デザインがいい?

Historical



Prospective



研究にかかる時間は? 費用は? データの質は?

53

コホート研究の重要な要素

- 研究対象を選ぶ
- 曝露の定義と測定
- アウトカムの定義と測定
- 交絡要因の測定
- データの解析
- 結果の解釈

54

コホート研究の長所

- 1) 比較のまれな曝露について研究可能
例: 特殊な農業と関節リウマチ
- 2) 複数のアウトカム
例: 厚生省多目的コホート研究(がん、循環器、etc)
- 3) 曝露がアウトカムより時間的に前に発生
..... 時間断面研究では?
- 4) 交絡要因に関する情報も入手可能
例: アスベストと肺がん 喫煙
- 5) 量反応関係の評価が可能
例: 病気のgrade(I、II、III度)
アルコール摂取(2合以上、1~2合、1合以下、飲まない)
- 6) 罹患(病気の新規発生)の情報が直接求まる

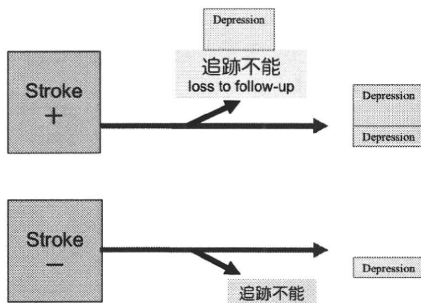
55

コホート研究の短所

- 1) まれなアウトカムには適さない
- 2) prospective cohort: 時間、費用がかかる
- 3) historical cohort: 適切なデータが入手可能か
- 4) Loss to follow-upによる研究妥当性の低下

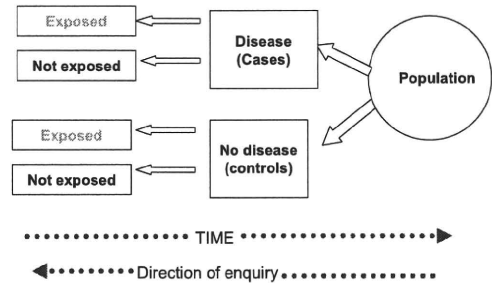
56

コホート研究の選択バイアス



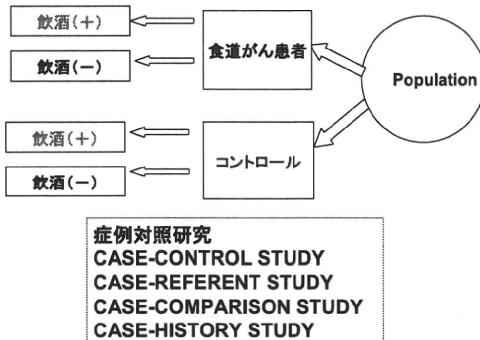
57

ケースコントロール研究



58

ケースコントロール研究



59

ケースコントロール研究

- 当該疾病やアウトカムをもつCase(患者群)の同定
- 当該疾病やアウトカムをもたない、適切なコントロール(対照群)の同定
- 曝露の prevalence (or level)を測定
- case群とコントロール群で曝露の prevalence (or level)を比較

60

ケース(患者)群の選定

Definition

- clear & precise (客観指標 例: 病理所見)
- apply to all cases
- inclusion and exclusion criteria (診断時の年齢、居住地)

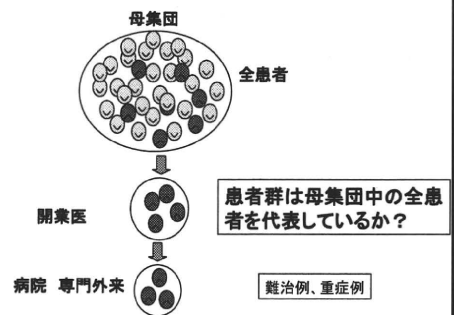
Source

- 病院からのcase
- 一般集団からのcase

集団の全ケース(患者)が選ばれないかぎり
注意が必要！！

61

ケース(患者)群の選定



62

ケース(患者)群の選定

Incident vs Prevalent cases

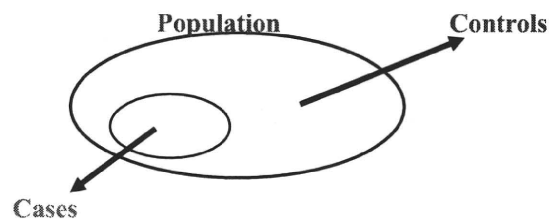
- prevalent cases: survival case? (回復、死亡、移動例が除外)
- 思い出し(recall)が不正確
- 病気の結果、行動が変化?
例: がんと栄養

Incident caseの方が望ましい?

63

コントロール(対照)群の選定

患者群が選ばれた母集団から、対照群も選ばれることが重要！！



64

誰をコントロール群にすべきか?

マッチング(例:年齢、性)

- マッチングの目的は研究効率を上げること

有効な手段だが……

- matched analysisが必要
- マッチさせた因子については検討できない
- オーバーマッチングに注意 (曝露要因と密接な関係にある因子でのマッチング)

65

誰をコントロール群にすべきか?

- コントロール群は何群必要か?

二つ以上のコントロール群 魅力的、でも危険!

- 患者群とコントロール群のサイズの比は?

• 統計学的検出力は、コントロール : 患者 の比が増すにしたがって増加する。

• しかし、4:1 以上に増やしても、ほとんどメリットがない。

66

ケース群とコントロール群で曝露prevalenceを評価

- 医療記録から曝露情報を入力
- データベースのリンク
- 生物学的サンプルの採取
- 参加者にインタビュー
- 参加者に郵便で質問
- 親戚に質問
- 医療関係者、その他に質問
- その他

67

ケースコントロール研究の長所

- 費用、時間的に有利 (コホート研究に比べて)
- 同時に複数のリスク要因 (曝露) を検討可能
- 必要であれば、リスク要因を詳しく検討可能
- まれな疾患、潜伏期間の長いに有用

ケースコントロール研究の短所

- selection bias、information biasに注意
- まれな曝露には不向き
- 通常、罹患率の推定はできない
- 関連の時間性が時に不明確 (例: がんと栄養)

68

介入研究 (Intervention study) とは?

疫学的手法の中で研究担当者が人に“操作”を加える方法を“介入研究”と呼ぶ。

「対象者の状態のある側面を意図的に変容させるための研究である。例えば、予防または治療計画を導入し、仮説上の関連を検証するための研究。」
(疫学辞典)

介入の内容: 疾病予防や予後の改善に有利に作用する方向に目的とする要因への曝露状態を変更する。

例1: 血中コレステロールを下げるような食事指導で冠疾患の発生率を下げる事が可能か? (一次予防試験)

例2: 新薬が従来の薬より優れているか? (臨床試験)

実験疫学 (Experimental epidemiology) ともいう。

69

臨床試験 (clinical trial)

患者を対象とした介入研究。薬剤の治療効果、手術の効果などを評価する。対象者の選定にあたっては厳密な診断基準が必要で、対象に加えられる症例は一定の水準で均一性を保つことが望まれる。(治療試験 therapeutic trial)

野外試験 (field trial)

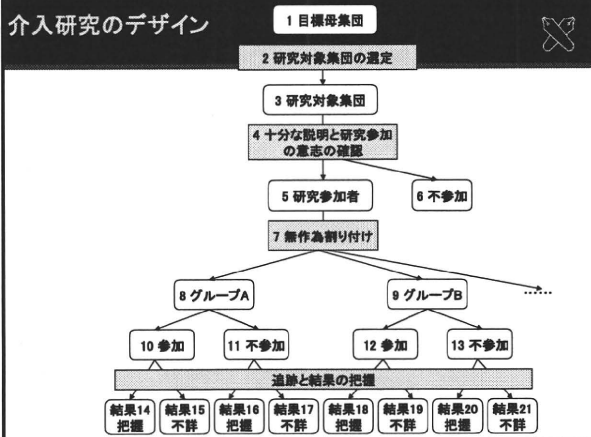
対象者が目的とする疾患に罹患していない者、すなわち患者ではないことが臨床試験と異なる。疾病予防のための生活習慣の改善、検診、予防接種などの効果判定を行う。大規模な一般人口集団が対象になる場合が多い。大人数、長期追跡で、費用がかかる。

地域介入研究 (community intervention trial)

介入の対象が個人単位でなく地域単位の場合をいう。

70

介入研究のデザイン



解析対象集団による選択バイアス

どういった症例を解析する?

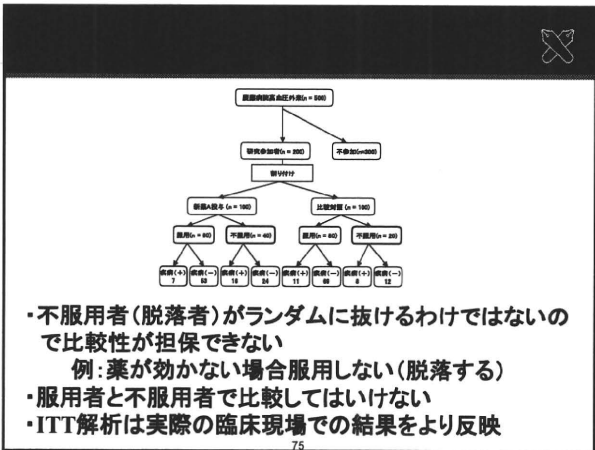
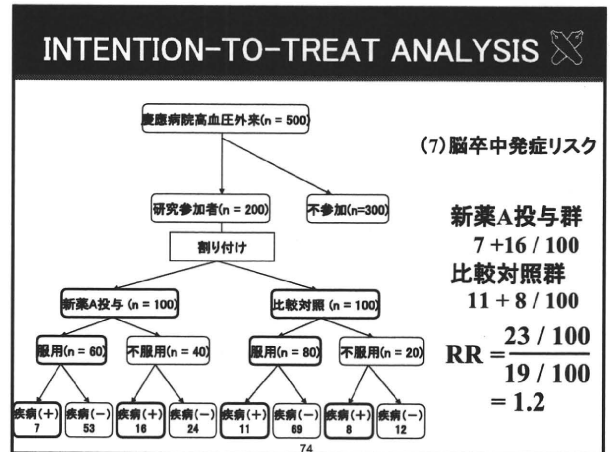
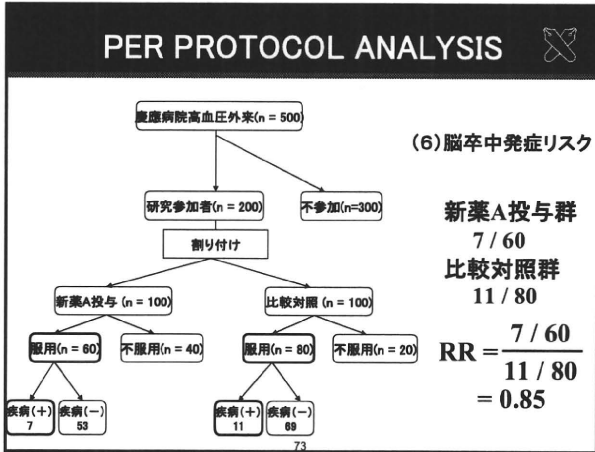
症例データの取扱い

薬を飲んでいない症例は?

途中でなくなった症例は?

A剤に割り付けられたのにB剤を飲んだ症例は?

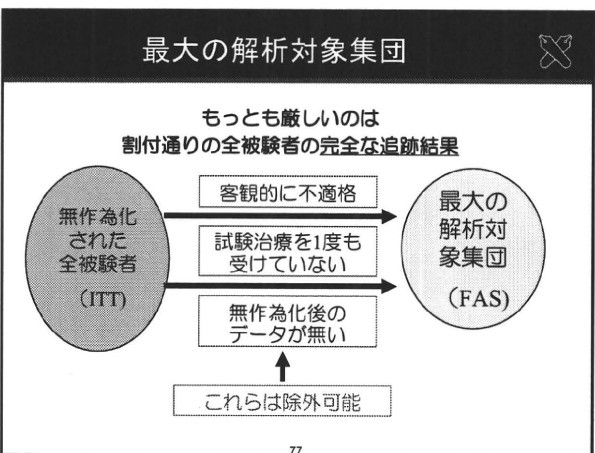
72



解析

割り付け重視の原理
 intention-to-treat principle

当該治療を受けたか否か、もしくは完了したか否かにかかわらず、それぞれの治療方式に割り当てられたすべての患者がその治療群を代表するものとして解析されるもの。



『臨床研究講習会』 臨床統計

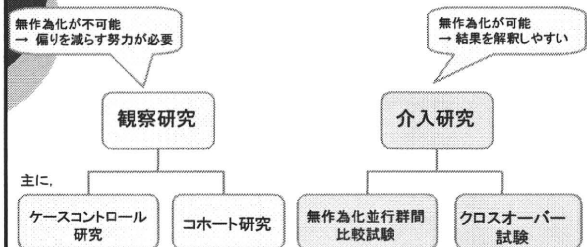
June, 19, 2010
慶應義塾大学 医学部
クリニカルリサーチセンター 講師
阿部 貴行

本日の内容

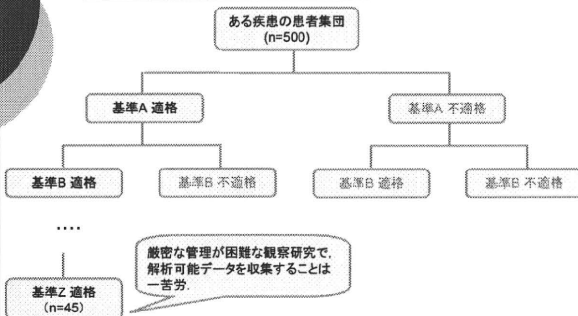
- 臨床研究における統計学 (20分)
 - ◆ サンプル誤差
 - ◆ 精度と偏り
- 症例数設計 (10分)
- 実例を用いた統計出力の読み方 (25分)
 - ◆ アレルギー性鼻炎の臨床試験

臨床研究における統計学

臨床研究は様々



とある臨床研究の例



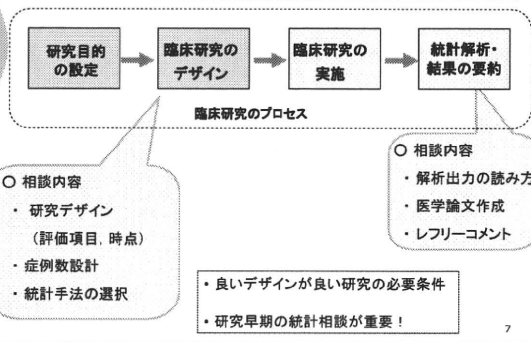
統計手法も様々

- 一般化線形モデル
- 混合効果モデル
- 生存時間解析
- 中間解析
- ベイズ流の解析
- 欠測データの解析
- 非線形モデル
- など

・ シンプルな(仮定の少ない)手法で事足りればベスト
・ ただし、複雑な手法が適切な場合もある

・ 医学研究(特にデザイン作成)では、臨床家と生物統計家の共同作業が必須

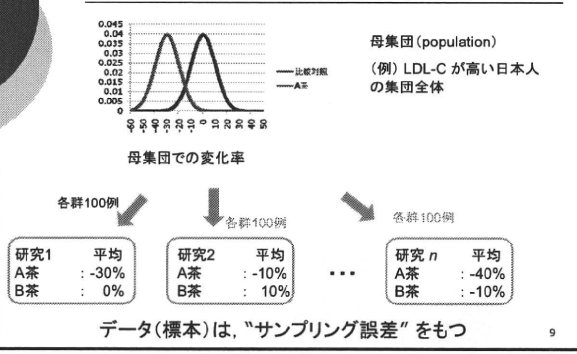
統計相談はお早めに！



統計学とは

- "確率" の概念を用いて, "バラツキ" を含むデータから, "定量的な" 推論を行うこと
- 人間を対象とした医学データはバラツキが大きく, その評価には統計学が使われる
- 多くの場合, "集団" に対する "平均的な" 量に関心がある

母集団と標本



標準誤差

標準誤差 (standard error; SE)

サンプリング誤差の概念から平均のバラツキ (= 精度) を考える

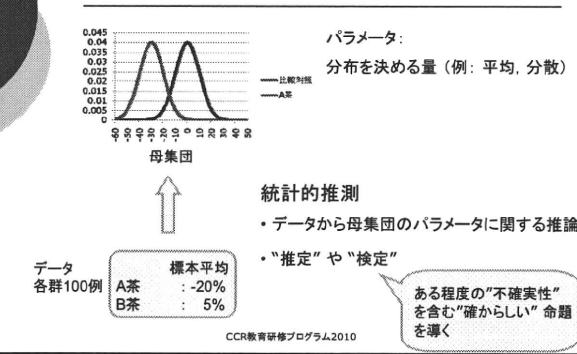
精度を2倍にするには,
(1) SD を1/2にする
(2) 例数を4倍にする

● 標本平均の $SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$

● 母平均の 95% 信頼区間 (confidence interval)

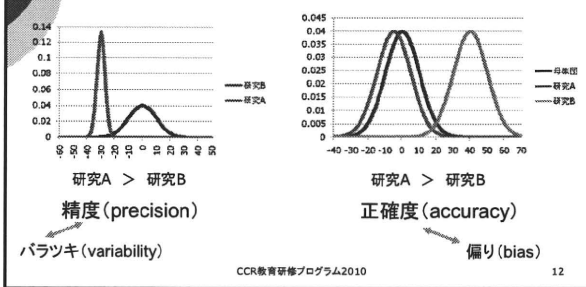
$Mean \pm 1.96 \times SE$

統計的推測



精度と偏り

目標: 精度が高く, 偏りが少ない研究



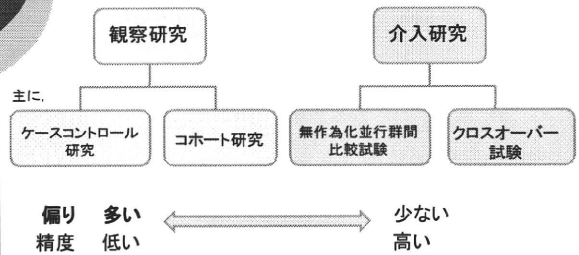
臨床研究では？

- 精度
 - 試験実施手順の標準化(国, 医療機関間の変動)
 - 試験実施者のトレーニング
- 偏り
 - 適切な“選択/除外基準”
 - 無作為化
 - 二重盲検化
 - マッチング

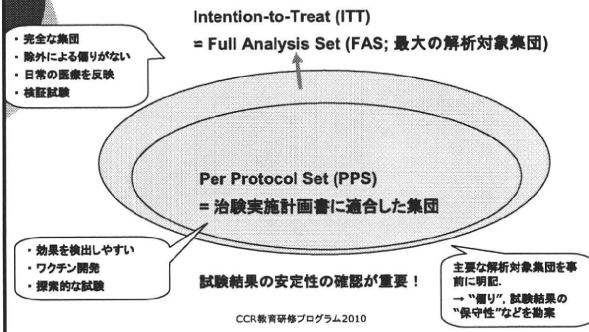


Sir Ronald A. Fisher
(1890-1962)
英国の統計学者
Wikipedia より

臨床研究の種類ごとでは？



解析対象集団では？



主要な解析対象集団を事前に明記。
→ “偏り”, 試験結果の
“保守性”などを勘案

ICH E-9 ガイドライン

- 臨床試験のための統計的原則
- 検証的な研究を対象としている
 - 探索的な研究でも有用
- 精度を上げ, 偏りを減らすための研究デザインや統計解析計画作成に関するもの

ICH:
日米EU医薬品規制調和
国際会議

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

症例数設計

医学論文でよくある記述

- Hay E.M. et al. (2005). *Lancet*. より抜粋

Statistical Analysis

The sample-size calculation was based on change in RMDQ at 12 months after randomisation. A previous study in primary care showed a mean reduction in RMDQ score of 5.3 (SD 5-8) over 3 months. To detect a clinically significant difference of 2 points between the two treatment groups, with a significance level of 5% (2-tailed) and 90% power, 180 patients were needed in each treatment group.

2処置を比較した
無作為化臨床試験

評価項目の型

- 連続データ (continuous data)
(例) 血圧, LDL-C, 症状のスコア
- 2値, カテゴリカルデータ (binary, categorical data)
(例) 疾患の有無, 全般改善度
- 生存時間 (time to event data)
(例) イベント発症までの時間

今回は、連続型データにfocus.

症例数設計

- 2群の比較 (連続型の評価項目)

必要なパラメータ

- 評価項目と検定手法
- 効果の大きさ
 - 平均値の群間差とSD
- 有意水準
- 検出力

例: 両側5%
又は片側2.5%

例: 80%
→ 仮定が正しい
時の試験の成功確率

例題: 抗喘息薬の臨床試験

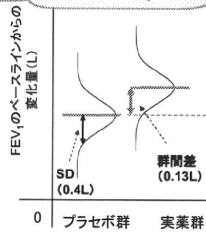
- 必要なパラメータ

- 効果の大きさ : 0.33
- 検出力 : 80%
- 有意水準 : 両側 5%

この見積もりが、カギ!

必要症例数: 145 例/群

評価項目: FEV₁ の変化量
検定: 2-sample t test



効果の大きさと症例数

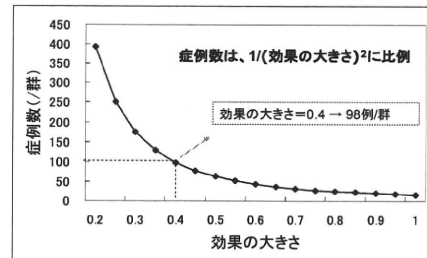


図: 症例数と効果の大きさの関係
(検出力80%, 有意水準両側5%)

実例を用いた統計出力の読み方 - 共分散分析の例 -

医学論文でよくある記述

- Hay E.M. et al. (2005). *Lancet*. より抜粋

Statistical Analysis

Exploratory sensitivity analyses of the mean differences in RMDQ change scores were undertaken. First, we did an analysis of covariance using multiple linear regression adjusting for covariates, selected according to random differences in baseline characteristics.

Analysis of covariance:
共分散分析?

共変量に
関する調整?

共分散分析

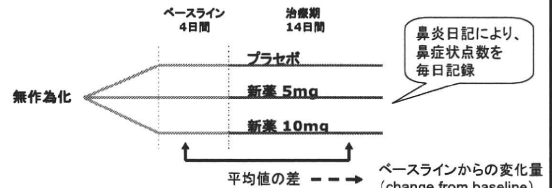
- 連続型の反応(評価項目)
 - ◆ 血圧, 臨床検査値, 症状点数など
- 統計手法
 - ◆ 2標本 t 検定
 - ◆ 分散分析 (ANOVA: Analysis of Variance)
 - ◆ 共分散分析 (ANCOVA: Analysis of Covariance)



25

例題: 鼻炎薬の臨床試験

- 研究目的
 - ◆ 鼻症状点数の変化量を評価項目として, 新薬群とプラセボ群を比較する



CCR教育研修プログラム2010

26

共分散分析(ANCOVA)モデル

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \text{誤差}$$

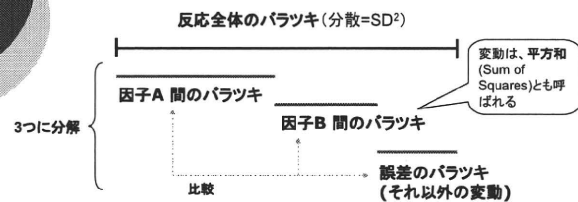
反応: 症状点数の変化量
 切片
 投与群 (x_1, x_2)
 (0, 0): プラセボ
 (1, 0): 新薬 5mg
 (0, 1): 新薬 10mg
 症状点数のベースライン値 (連続型) (x_3)

線形モデル (Linear Model) → 反応をパラメータの足し算で表現

CCR教育研修プログラム2010

27

分散分析(ANOVA)の概略



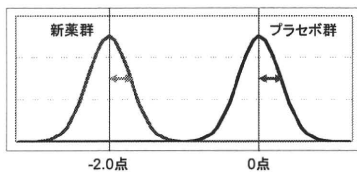
→ 各因子のバラツキを誤差のバラツキと比較し, 有意性を判断

CCR教育研修プログラム2010

28

分散分析での仮定

- ◆ データは正規分布に従う → 正規性
- ◆ 群間で分散が等しい → 等分散性



CCR教育研修プログラム2010

29

LSmean ?

表: 抗鼻炎薬の臨床試験の試験成績 (解析対象集団: FAS)

投与群	ベースライン		変化量(2週間)		群間の差 95% CI (新薬 - プラセボ)	P値*
	N	Mean	(LSmean)	SE		
プラセボ	314	1.53	-0.34	0.02	-	-
新薬 5mg	318	1.54	-0.44	0.02	-0.10 (XX, XX)	0.001
新薬 10mg	310	1.52	-0.45	0.02	-0.11 (XX, XX)	0.001

K. Okubo et al (2008) より抜粋

#: Comparison with Placebo using the ANCOVA model which contains treatment group, study site as factors, and baseline as a covariate

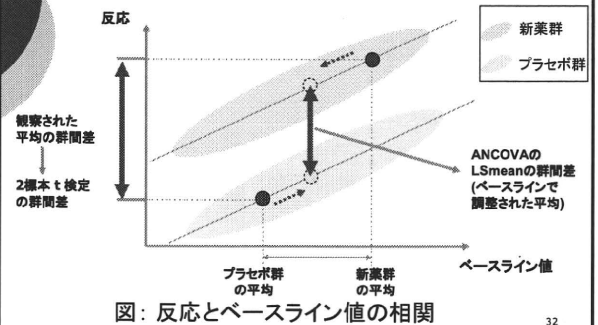
CCR教育研修プログラム2010

30

LSmean とは

- LSmean (Least Squares Mean)
 - 最小二乗平均
 - 調整済み平均
- なぜ Mean でなく LSmean を用いるのか？
 - 偏りを減らす
 - 処置群間で、反応と相関の強い共変量の分布に偏りがある場合、標本平均は偏りを持つ
 - 検出力を上げる

共分散分析の概略



共分散分析の結果

表: 抗鼻炎薬の臨床試験の試験成績
(解析対象集団: FAS)

投与群	ベースライン		変化量(2週間)		群間の差 95% CI (新薬 - プラセボ)	P値*
	N	Mean	LSmean	SE		
プラセボ	314	1.53	-0.34	0.02	-	-
新薬 5mg	318	1.54	-0.44	0.02	-0.10 (XX, XX)	0.001
新薬 10mg	310	1.52	-0.45	0.02	-0.11 (XX, XX)	0.001

K. Okubo et al (2008) より抜粋
#: Comparison with Placebo using the ANCOVA model which contains treatment group, study site as factors, and baseline as a covariate

分散分析表とパラメータ推定値

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \text{誤差}$$

変動因	自由度	タイプIII 平方和	平均平方	F値	Pr > F
Drug	2	4.5	2.2	8.3	<.0001
Baseline	1	10.5	10.5	10.5	<.0001

パラメータ	推定値	SE	t 値	Pr > t
Intercept	-0.43	2.47	-0.18	<.0001
Drug 5	-3.45	1.89	-1.83	<.0001
Drug 10	-3.34	1.85	-1.80	<.0001
Drug 0	0.00	.	.	.
Baseline	-0.99	0.16	6.00	<.0001

まとめ

- 臨床研究における統計学
 - サンプリング誤差
 - 精度と偏り
- 症例数設計の手順
- 臨床試験データの解析事例
 - 共分散分析モデル
 - LSmean

参考文献 (統計学の入門書)

- 岩崎学 (2000) 統計的データ解析のレシピ. 日本評論社
- 竹内正弘 (2000) 生物統計学 入門. 丸善
- 丹後俊郎 (1993) 新版 医学への統計学. 朝倉書店
- 吉村功 (1987) 毒性・薬効データの統計解析. サイエンティスト社

Appendix

検定の手順

(1) 仮説の設定

例: 優越性, 非劣性など

帰無仮説: 差がないという仮説
対立仮説: 差があるという仮説

片側検定: 新薬 > プラセボ
両側検定: 新薬 ≠ プラセボ

(2) 検定統計量の選択

例: t検定, ノンパラなど

• データから検定統計量を計算
例: t値, F値など

(3) 有意性の評価

例: P値の計算

• P値を有意水準と比較
片側検定 : $\alpha = 0.025$
両側検定 : $\alpha = 0.05$

検定: 2種類の過誤

		真の状態	
		差がない(H_0)	差がある(H_1)
検定の結果	H_0 を棄却	α	$1 - \beta$
	H_0 を採択	$1 - \alpha$	β

第一種の過誤

(例) 無効な薬を有効であると結論づけてしまう誤り

第二種の過誤

(例) 有効な薬を有効とはいえないと結論づけてしまう誤り

検定: 用語の整理

● P値 (P-value)

○ 差がない時に、そのような試験結果となる確率

$P < 0.05 \rightarrow$ 有意差あり

$P \geq 0.05 \rightarrow$ 有意差なし (≠ 差がない)

● 有意水準 (significance level)

○ 許容する α : 両側 5% 又は 片側 2.5%

● 検出力 (power)

○ $1 -$ 許容する β : 80% 以上

サンプルサイズの計算式 - 連続型のエンドポイント -

● 母平均の2群比較 (等分散, 両側検定)

処置群の必要症例数 n_T :

$$n_T = \left(\frac{1 + \phi}{\phi} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{d^2}$$

α : 有意水準 (両側)
 $1 - \beta$: 検出力

ここで, μ_T : 処置群の平均

μ_P : 対照群の平均

σ : 2群で共通のSD

z_α : 標準正規分布の上側 α % 点

$$d = \frac{\mu_T - \mu_P}{\sigma}$$

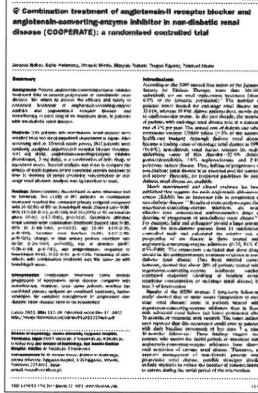
$$n_P = \phi n_T$$

対照群の症例数
 ϕ : 例数比

【治験・臨床研究の倫理】
研究に不可欠な倫理的配慮と
利益相反マネジメントの実践

慶應義塾大学医学部クリニックリサーチセンター
神山 圭介

Lancet
2003; 361:
117-24.
Published
online
Dec 17, 2002



Retraction—Combination treatment of angiotensin-II
receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme
inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE):
a randomised controlled trial

After a letter of concern, which arose when Rajes Kuntz and colleagues attempted to include the data from COOPERATE into a meta-analysis, we have now received the conclusions of an institutional investigation into the COOPERATE trial. The investigation committee led by Yutaka Sarada, the President of Showa University Fijigasaki Hospital, not only raised, questioned the lead author, Nephysa Hains, directly, and examined the original medical records of his patients at Sen-Go-Do Kunitzu Hospital, where the trial was conducted. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Sen-Go-Do Kunitzu Hospital, Aizu, contrary to the statement on patients' consent. Dr Hains reported that he had reviewed verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only during the study. The involvement of a physician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nishio knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by Dr Nishio. The committee concluded that it was unable to assess the quality of the data.

The initial reactions to the publication of COOPERATE drew a range of criticisms, which initially appeared to fall into the category of scientific debate. Further controversy arose when a subsidiary of COOPERATE was published in the *American Journal of Hypertension*, which resulted in a major data correction. After Kuntz and colleagues' editor look at the data, it became clear that an institutional investigation was warranted and we are grateful that Yutaka Sarada and colleagues have conducted this investigation.

www.thelancet.com Vol 374 October 10, 2009

主な問題点

- ▶ 研究実施施設の倫理委員会の事前承認を得ていない
- ▶ 研究協力者から事前に同意を得ていない
- ▶ 介入開始後に口頭同意
- ▶ 文書での同意取得は研究参加中
- ▶ 研究に生物統計家が関与していない
- ▶ 二重盲検化されていなかった
- ▶ 研究実施責任者は割付結果を知っていた
- ▶ データの信憑性が確認できない

【毎日】 英医学誌に03年掲載
不正疑惑、日本人医師が書いた論文
英医学誌「ランセット」に掲載された腎臓病治療の投薬法に関する日本人医師の論文に不正の疑いが強まり、同誌が10月上旬に論文を取り下げたことが分かった。

論文は03年1月に掲載。腎臓病の医師が千原重徳の私商に依頼して行なった臨床試験の結果を元に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その結果、ドイツの研究チームが再検証を行い、併用の薬で腎機能が低下する可能性があるとの報告。医師が論文投稿に同意していた千原医師が反論（後述）⇒03年12月に撤回した論文。（1）患者から文書同意を得ていない（2）臨床試験の報告がチームにない、などの疑念をもとめ、同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者は知らずして使ったので、併用の有効性と無効性を患者からわかるまで併用剤を使い分けた」と断った。【反論材料あり】

千原重徳氏、ドイツ医師ら
腎臓病治療の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その結果、ドイツの研究チームが再検証を行い、併用の薬で腎機能が低下する可能性があるとの報告。医師が論文投稿に同意していた千原医師が反論（後述）⇒03年12月に撤回した論文。（1）患者から文書同意を得ていない（2）臨床試験の報告がチームにない、などの疑念をもとめ、同誌が論文を取り下げた。

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問
昭和大病院の医師（千原重徳氏）が発表した日本人医師が中心となり、英医学誌「ランセット」に掲載された論文が、データに疑問があるとして取り下げられたことが21日、関係者の取材で分かった。

その結果（1）論文で使われたデータが患者が提供できない（2）千原重徳の医師が倫理委員会の承認がなかった。などの点が明らかになった。

倫理委員会の報告を受け、ランセットは10月に論文を取り下げた。

2009/11/21 13:07 【毎日新聞】

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

内容

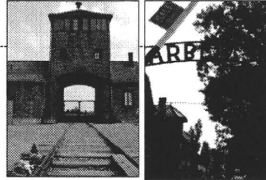
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

医療と臨床研究の違い

- ▶ 医療
 - ▶ 対象: 患者本人
 - ▶ 目的: 特定の個人(患者)の健康改善
 - ▶ 方法: 個別に最適化した介入(投薬、手術など)、主観性を尊重
 - ▶ 規制: 法律(医師法、医療法(IC)、健康保険法、etc.)
- ▶ 臨床研究
 - ▶ 対象: 研究対象者の集団(患者本人、および他の研究協力者)
 - ▶ 目的: 研究対象者母集団(研究協力者以外が大部分)の健康改善
 - ▶ 医学的知識の収集
 - 新薬の承認取得のためのデータ収集(治験)
 - 臨床的エビデンスの確立(自主臨床試験、観察研究、トランスレーショナルリサーチ)
 - ▶ 方法: プロトコルにより規定された介入、客観性を重視
 - ▶ 規制:
 - ▶ 治験: 法律(薬事法、GCP省令)
 - ▶ 他の臨床研究: 行政指導(各種倫理指針など)、学会指針、施設の内規等

臨床研究と倫理

- ▶ 非倫理的な臨床研究の歴史
 - ▶ ナチス・ドイツ
 - ▶ 米国
 - ▶ 日本
- ▶ なぜ倫理が問われるのか
 - ▶ ヒトを対象とする行為だから
 - ▶ 臨床研究には被験者の協力が不可欠だから
 - ▶ 臨床研究は医学・医療の進歩に必要で、推進すべきだから
 - ▶ 社会に歓迎されるべき活動だから
 - ▶ 医師・研究者は高い道徳的規範を求められるから
 - ▶ 被験者に利益があるとは限らないから
 - ▶ 一般診療における医療倫理との違い



臨床研究の倫理性: 判断の基準

- "What Makes Clinical Research Ethical?" (Emanuel EJ et al., JAMA 283:2701 (2000))
- ▶ 社会的価値
 - ▶ 診断・予防・治療の向上への貢献、疾患の理解や健康維持に有益な知見の獲得、既存知識や無試な重複でないこと
 - ▶ 科学的妥当性
 - ▶ 一般的に認められる科学的方法論による
 - ▶ 適切な統計手法の選択、正しいデータ収集
 - ▶ 被験者選択の適正性
 - ▶ 過大なリスクを有する被験者の除外
 - ▶ リスクを被る集団と利益を享受する集団が相違しない
 - ▶ リスクとベネフィットの適切なバランス
 - ▶ リスク(不利益)とベネフィット(利益)の明確化
 - ▶ リスクの最小化、ベネフィットの最大化が考慮されている
 - ▶ リスクに匹合うベネフィットがある(被験者、社会)
 - ▶ 第3者による審査
 - ▶ 研究と利害関係のない独立した第3者による批判的吟味を受けている
 - ▶ 研究デザイン、研究対象者、リスク/ベネフィット比、利益相反の評価が適切になされている
 - ▶ インフォームド・コンセント
 - ▶ 十分な説明(研究の意義・目的、方法、リスクとベネフィット、不参加時の治療)、理解、自発的同意
 - ▶ 被験者の尊重(被験者候補を含む)
 - ▶ 同意撤回の自由、プライバシー保護
 - ▶ 開始後の新たな知見や研究結果に基づき情報提供
 - ▶ 被験者保護が充分になされていることの継続的な確認

リスクとベネフィットの比較考量

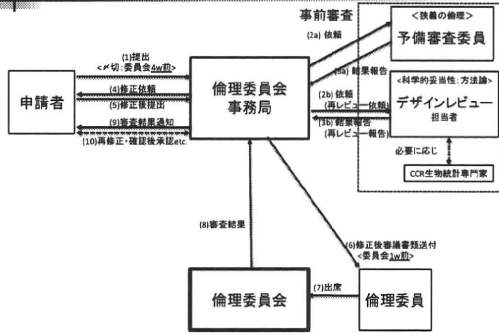
- ▶ 視点が異なれば、評価も異なる
 - ▶ 被験者の視点、社会の視点
- ▶ 着目すべきポイント
 - ▶ リスクとベネフィットの明確化
 - ▶ 何がリスクか? 何がベネフィットか?
 - ▶ リスクの最小化、ベネフィットの最大化が図られているか?
 - ▶ リスクとベネフィットは適正なバランスの範囲内にあるか?



第3者による審査

- ▶ 具体的な仕組み(慶応義塾大学医学部の場合):
 - ▶ 臨床研究全般(自主臨床試験、観察研究、TRなど)
 - ▶ 医学生倫理委員会 (Independent ethics committee, IEC)
 - (事務局) 伝達町キャンパス庶務課(病院中央棟地下1階)
 - Tel: 03-5383-3048 / 内線52815
 - E-mail: keio-ethics@med.keio.ac.jp
 - Web: http://www.wan1.adst.keio.ac.jp/turnon_hishomu/ir/index.html
 - ▶ 治験
 - ▶ 病院治験審査委員会 (Institutional review board, IRB)
 - (事務局) 病院治験管理センター事務局(臨床研究棟1階109号室)
 - Tel: 03-5383-3048 / 内線52815
 - E-mail: keio-ethics@med.keio.ac.jp
 - Web: http://www.chiken.hosp.keio.ac.jp/committee/index.html
- ▶ 審査方法(慶応・医・倫理委員会の場合)
 - ▶ 事前審査(書面)
 - ▶ 予備審査: (狭義の)倫理性
 - ▶ デザインレビュー: 科学性(疫学、生物統計などの方法論; 医学的事項を除く)
 - ▶ 本審査(委員会)
 - ▶ 実施責任者が自ら説明、質疑応答

倫理審査の流れ(慶應医学部の場合)



倫理審査委員会

「臨床研究に関する倫理指針」第3-(5)および細則

- ▶ 構成
 - ▶ 様々な立場(各1名以上)
 - 1) 自然科学の有識者(医学・医療の専門家など)
 - 2) 人文・社会科学の有識者(法学の専門家など)
 - 3) 一般の立場を代表する者
 - ▶ 多様性の確保
 - 外部委員(1名以上)
 - 男女両性(1名以上)
- ▶ 審議および採決:
 - ▶ 「自然科学分野」 1名以上
 - ▶ 「人文・社会科学分野」または「一般の立場」 1名以上

内容

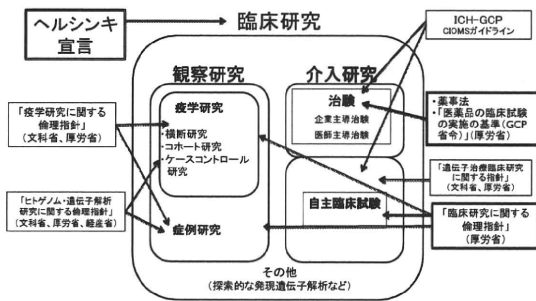
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

臨床研究の倫理に関わる法規や規範

- ▶ 国際的基準
 - ▶ WMA Declaration of Helsinki (世界医師会 ヘルシンキ宣言)
 - ▶ Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
 - ▶ ICH E6ガイドライン = いわゆる「ICH-GCP (Good Clinical Practice)」
 - ▶ ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日本EU医薬品規制調和国際会議)
 - ▶ 「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」(CIOMSガイドライン)
 - ▶ CIOMS: Council for International Organizations of Medical Science (国際医学団体協議会)
- ▶ 国内の法規・諸規則
 - ▶ 治験:
 - ▶ 薬事法、薬事法施行規則、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP省令)
 - ▶ その他の臨床研究(自主臨床試験、観察研究など):
 - ▶ 行政による各種のガイドライン(倫理指針)
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - 遺伝子治療臨床研究に関する指針

その他:
 ・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
 ・手術等で採出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方
 ・異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針

臨床研究に関する諸規制(日本)



ヘルシンキ宣言

- ▶ "Declaration of Helsinki" (World Medical Association, 1964-)
 - ▶ <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
 - ▶ 日本語版による日本語訳: http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- ▶ 副題: "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"
- ▶ 「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」
- ▶ 最新の改訂: 2008年10月

【内容(35項目)】

- ▶ 患者の利益、被験者の福利優先の原則
- ▶ 臨床研究実施の前提
 - ▶ 予備的情報、実験計画書、モニタリング、利益相反、医師の責務
- ▶ リスクとベネフィットの比較評価
 - ▶ 研究の中止
- ▶ 研究参加における自主性の尊重
 - ▶ 情報開示、インフォームドコンセント、同意撤回の自由
 - ▶ 未成年者、身体的・精神的脆弱な者
- ▶ 研究結果公表の義務
- ▶ 研究と治療

ヘルシンキ宣言の改訂 (2008年10月)

- ▶ 第19項 (新設): 臨床試験登録
 - ▶ すべての臨床試験において、最初の被験者募集の前までに、公的にアクセス可能なデータベースへの登録を義務化
 - ▶ ICMJE認定データベース
 - UMIN臨床試験登録システム (日本) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 - ClinicalTrials.gov (米国) <http://www.clinicaltrials.gov/>
- ▶ 第25項 (新設): 観察研究におけるインフォームド・コンセント
 - ▶ 個人が特定可能な試料やデータを利用する医学研究において、医師は基本的にデータの収集、分析、蓄積、再利用に関する同意を得なければならない
 - ▶ それを得られない場合(または得ようとするが研究の価値を減ずる場合)には、研究倫理審査委員会の承認の後に行われなければならない
- ▶ 第30項 (改訂前の第27項相当): 研究成果の公表に係る義務
 - ▶ 査者は、ヒトを対象とする自身の研究成果を公的に利用可能とする義務を負うとともに、その成果の完全性・正確性の説明責任を負う

医学系学術誌への投稿論文に対する統一要求基準

- ▶ 医学雑誌編集者国際委員会
 - ▶ International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)
 - ▶ <http://www.icmje.org/>



- ▶ ポイント
 - ▶ ヘルシンキ宣言の遵守
 - ▶ 倫理規定の遵守
 - ▶ 各研究機関
 - ▶ 国家レベル
 - ▶ 利益相反状況の開示
 - ▶ 臨床試験登録の義務

II.F. Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helmsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helmsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach, and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. When reporting experiments on animals, authors should be asked to indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

臨床研究に関する倫理指針 (内容)

- ▶ 前文
 - ▶ (18) 代議員
 - ▶ (19) 所属年号
 - ▶ (20) 代理人
- ▶ 第1 基本的考え方
 - ▶ 1 目的
 - ▶ 2 適用範囲
 - ▶ 3 用語の定義
 - ▶ (1) 臨床研究
 - ▶ (2) 介入
 - ▶ (3) 被験者
 - ▶ (4) 試料等
 - ▶ (5) 既得試料等
 - ▶ (6) 個人情報
 - ▶ (7) 希有する個人情報
 - ▶ (8) 匿名化
 - ▶ (9) 識別可能匿名化
 - ▶ (10) 識別不可能匿名化
 - ▶ (11) 研究等
 - ▶ (12) 研究責任者
 - ▶ (13) 組織的代償等
 - ▶ (14) 臨床研究機関
 - ▶ (15) 共同臨床研究機関
 - ▶ (16) 倫理審査委員会
 - ▶ (17) インフォームド・コンセント
- ▶ 第2 研究者等の責務等
 - ▶ 1 研究者等の責務等
 - ▶ 2 研究責任者の責務等
 - ▶ 3 臨床研究機関の長の責務等
 - ▶ 4 組織の代表者等の責務等
- ▶ 第3 倫理審査委員会
- ▶ 第4 インフォームド・コンセント
 - ▶ 1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続
 - ▶ 2 代償者等からインフォームド・コンセントを受ける手続
- ▶ 第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用
 - ▶ 1 試料等の保存等
 - ▶ 2 他の機関等の試料等の利用
- ▶ 第6 細則
- ▶ 第7 見直し
- ▶ 第8 施行期日

「臨床研究に関する倫理指針」(2003～、厚生労働省)

- ▶ 日本における臨床研究向けのガイドライン
 - ▶ 治験以外の臨床研究の多くをカバー
 - ▶ 2008年7月改正 (2009年4月より全面施行)
- ▶ 特徴:
 - ▶ 主な国際的臨床研究規範に基本的に準拠(ヘルシンキ宣言、ICH-GCP)
 - ▶ 「被験者」の範囲が広い
 - 「臨床研究に用いようとする人の体の一部(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - 「診療情報(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - ▶ インフォームド・コンセントの内容を充実
 - 研究資金源、利益相反、関連組織と研究者等の関わり、研究終了後の対応方針、補償の有無など
 - ▶ 国外において実施される臨床研究も対象
 - 日本と実施地のうち、より厳格な基準に従うことを要求
- ▶ 問題点:
 - ▶ 「指針」はあくまでガイドライン(遵守すべき自主規制の基準) = 法的な裏付けがない
 - 倫理審査委員会における承認要件、(公的)研究費の交付要件とすることで実質的に強制化
 - 違反は行政指導の対象になり得る
 - ▶ 臨床研究全体を包括する基本原則にはなっていない
 - 「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」は対象外 (例: ヒトゲノム・遺伝子解析指針)

臨床研究に関する倫理指針 (第1.2: 適用範囲)

- ▶ (1) この指針は(中略)臨床研究を対象とし、これに携わるすべての関係者に遵守を求めるものである。
- ▶ ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
 - 診療以外の意図によってなされる(研究)行為は「倫理指針」の対象
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
 - 治験、疫学研究、遺伝子治療、ゲノム・遺伝子解析は各々の指針等による
- ③ 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報(死者に係るものを含む)のみを用いる研究
 - このタイプの研究は他の「疫学指針」等も適用されない

※③ : H20改正により追加

臨床研究に関する倫理指針 (第1.3: 用語の定義)

- ▶ (1) 臨床研究
 - ▶ 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①)に該当するものを除く。
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究を含まないもの(「観察研究」)

※②は「補償」に関する規定が①と異なる

- ▶ (4) 試料等
 - ▶ 臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報(死者に係るものを含む)をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究業績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない。
 - ▶ なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

臨床研究に関する倫理指針（第1.3: 用語の定義）

- ▶ (1) <細則>
 - ▶ 観察研究には以下のものも含む。
 - ▶ 通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた機体等を利用する研究
- ▶ (2) 介入
 - ▶ 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。
 - ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの
 - ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えたと考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

臨床研究に関する倫理指針（第2.1: 研究者等の責務等）

- 1) 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ること
- 2) 一般的科学的原則に従い、十分な情報源及び実験に基づくこと
- 3) 本指針の規定に従ったインフォームド・コンセントの取得
- 4) 医薬品・医療機器に関する介入研究については、保険その他の必要な措置
- 5) 環境への影響、動物使用についての配慮
- 6) 事前に、臨床研究の倫理その他、必要な知識についての講習など教育を受ける義務
- 7) 個人情報の保護
 - (1) 結果公表時の被験者の秘匿
 - (2) IC取得範囲外の個人情報取り扱いの禁止
 - (3) 利用目的変更時に再取得の原則（※例外規定あり）
 - (4) 合理的な利用目的変更時の被験者への通知・公表
 - (5) 研究承継時の使用範囲遵守
 - (6) 不正な個人情報取得の禁止
 - (7) 必要な個人情報更新の義務
 - (8) 安全管理義務
 - (9) 同意なしでの第3者への提供禁止（※例外規定あり）
 - (10) 苦情・問い合わせへの誠実な対応

臨床研究に関する倫理指針（第2.2: 研究責任者の責務等）

- 1) 重要事項をプロトコル（研究実施計画書）に記載すること
 - ▶ インフォームド・コンセントに関する事項
 - ▶ 健康被害に対する保険その他の必要な措置（医薬品・医療機器の介入研究）
 - ▶ 「その他の必要な措置」<細則>例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供
 - ▶ 補償の有無（その他の介入研究）
- 2) 安全性を確保できない研究を実施しない
- 3) 研究の実施・継続に関する機関の長の許可取得
- 4) 臨床研究の実施計画および内容のプロトコル記載
- 5) 介入研究の臨床試験登録
 - ▶ 知的資産が絡む場合：倫理審査委員会の承認と機関の長の許可がある場合のみ免除
- 6) 研究を適正に実施するための専門的知識・臨床経験の保持
- 7) モニタリングの実施、機関の長への報告、必要に応じてプロトコル変更
- 8) 安全性情報（重篤な有害事象など）の機関の長への報告
- 9) 機関の長へ進捗状況や重篤な有害事象等の年次報告、終了時の結果概要報告
- 10) 他施設共同研究の場合の安全性情報の他施設への通知
- 11) 十分な成果を得た際、リスク／ベネフィット比が顕著に悪化した際の研究中止
- 12) 個人情報保護（※詳細規定あり、「指針」参照）
- 13) 研究の結果として得られた最善の予防・診断・治療の提供についての努力義務

“保険その他の必要な措置”

「臨床研究に関する倫理指針」

- ▶ 第2-1(4)
 - ▶ 研究者等は、第1の3(1)①に規定する研究*（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。
 - ▶ * 第1の3(1)①：医薬品・医療機器の介入研究
- ▶ 同項<細則>
 - ▶ その他必要な措置は、例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供をいう。
- ▶ 第4-1(3)、同項<細則>
 - ▶ 被験者に対し、具体的内容をあらかじめ文書により説明し、文書による同意を得ておくことが必要

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

利益相反 (Conflict of interest)

- ▶ “A conflict between the private interests and the official responsibilities of a person in a position of trust”
 （信頼されるべき立場にある人物の、個人的な利害と職務上の責任との不一致）
©Merriam-Webster online dictionary

