

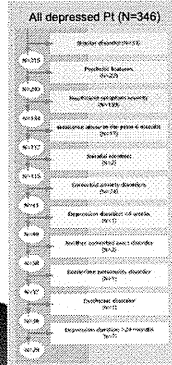
医師(investigator)側からみた治験の問題点

- 時間
 - 日常診療, 教育, 研究と別個に治験に時間と労力が割れるか
- Know-howの乏しさ
- Incentiveは何か? ...施設による差
 - 一般病院, 診療所, SMO(site management organization)施設
 - 大学病院
- 患者の治験への知識不足, 協力意志の乏しさ
- Conceptual issues
 - 日常診療における患者像と, 治験で厳密に設定される被験者との懸隔

43

Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice?

Zimmerman M et al. : Am J Psychiat 159: 469-73, 2002



- 1/6 of the 346 depressed pts would have been excluded from a trial because they had a bipolar or psychotic subtype of depression
- The presence of a comorbid anxiety or substance use disorder, insufficient severity of depressive Sx, or current suicidal ideation would have excluded 86.0% (N=252) of the remaining 293 pts
- Only 29 out of 346 Pts eligible for the trial: Subjects in trials represent a minority of pts treated for depression in routine clinical practice
- Antidepressant trials tend to evaluate a subset of depressed individuals with a specific clinical profile.

44

治験依頼者側からみた治験の問題点

- 時間がかかる
 - IRB承認~First Patient In(第一症例組入れ)までの期間の比較
 - 国内優良施設: 45日
 - アジア諸国平均: 50~60日
 - 治験の依頼~First Patient In(第一症例組入れ)までの期間:
 - 国内優良施設ならびにアジア諸国: 約80日
 - 症例組入れが遅い
 - 一ヶ月あたりの組入れ症例数
 - 日本: 6.5
 - 台湾: 16.0
 - 韓国: 21.0
- 費用がかかる: アジア諸国の3.3~5.6倍, ラテンアメリカ・EUの4~5倍
- Know-howが乏しい: 治験と一般臨床研究の区別, 研究開発部門と営業の区別などの意識
- 国際化: 英語の文書, 海外との共同治験などに対する日本の医療機関の抵抗感

45

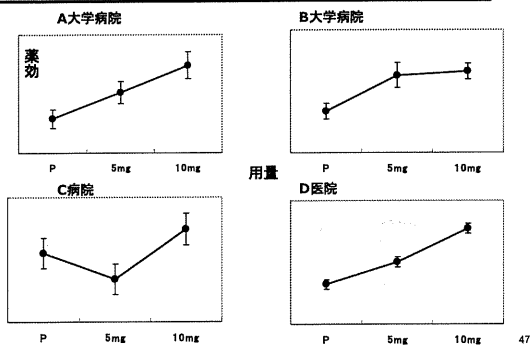
Low enrollment in Japan

Cancer Pt eligibility for clinical trials	
UK	7~12*%
Germany	4%
Japan	0.1%

Prof. Sakamoto, Nagoya Univ., 2009
*Kate Law, Cancer Research UK, 2010

46

病院・施設による薬効(の検出)の差



47

要約

- 臨床研究と治験のちがいがい・この十年の大きな変化
- 臨床研究に必要な知識・技術
 - 疫学, 研究デザイン, 生物統計, management, 倫理的配慮, 事前登録, medical writing, presentation skill
- 治験に必要な知識・技術
 - GCP, 国際共同治験, central lab, regulatory science, 治験依頼者との協力関係, 産官学の連携, drug lag, Bridging study
- 臨床研究・治験における日本の立ち遅れ
 - ⇔ 他アジア諸国
- 多忙な医師はどうするか
 - ← 協力, 支援, 研修

48

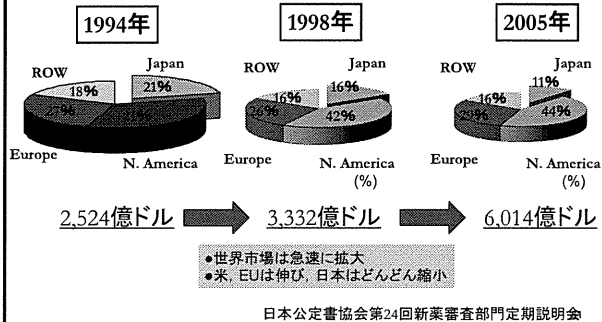
III. 臨床研究(含・治験)の国際化と日本

この10年余での治験の変化

- 国際水準の治験遂行が義務化された(CH-GCP~新GCP)
- 従来の「ゾロ新」の国内治験(ghostwriting*国内二流誌に投稿)
 - 画期的新薬の国際共同治験(結果はNEJM, Lancet, JAMA等に掲載)へ
- 治験の質, 価格, 効率, 体制で日本は出遅れ⇔他アジア諸国に抜かれる
- 治験の複雑化, 高額化, 国際化・・・運営形態の変化
- 「医療崩壊」: 日本の臨床医が研究・治験に割ける労力・時間は減る一方

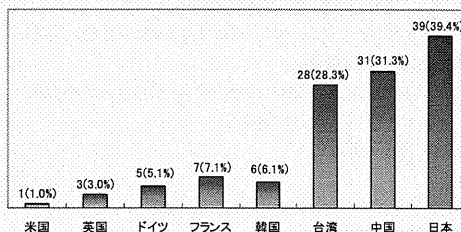
医薬品市場における日本の位置づけの低下

世界の医薬品市場規模と地域別占有率



日本での医薬品承認の著しい遅れ-drug lag

世界売上上位99品目における未承認薬 (2004年9月)



グローバル売上ランキングの103品目のうち無効な4品目を除く99品目のデータを対象としている
データは2004年9月時点のもの。
資料: Pharmaprojects データをもとに作成。

新薬導入時期の日米格差(向精神薬)

薬剤名	商品名	発売年		年差(drug lag)	
		米国	日本		
抗精神薬	clozapine	クロザリル	1990	2009	19
	risperidone	リスパダール	1994	1996	2
	olanzapine	ジプレキサ	1996	2001	5
	quetiapine	セロクエル	1997	2001	4
	perospirone	ルーラン	-	2001	-
抗うつ薬	aripiprazole	エビリファイ	2002	2006	4
	paroxetine	パキシル	1993	2000	7
	sertraline	ジェイゾロフト	1988	2006	18
	venlafaxine	エフェキササー	1994	未発売	>15
	mirtazapine	レメロン/リフレックス	1996	2009	13

(諸川, 臨床精神薬理, 2006を改変)

日本におけるdrug lagの実態

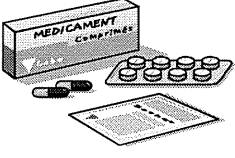
- ① 製薬企業が新薬の臨床開発に日本国内で着手する時期と、海外で着手する時期の差
- ② 開発開始～製薬企業が治験を終了し製造販売承認申請を行うまでの時間(申請lag)
- ③ 申請後, 規制当局が審査し承認するまでの時間(承認lag)

- 日本のdrug lagの最大の要因: 開発着手時期の遅れ
- 治験や審査の遅れ: 従来喧伝されてきたよりも小さい
- 疾患領域について: 日本でdrug lagの一番著しいのは中枢神経疾患(ことにてんかん)

辻香織: 薬理と治療37(6):457-495,2009

往時は...

- 新医薬品発売件数(1975~84年)
 - 西独(当時): 581
 - 日本: 332
 - 英国: 264
 - 米国: 206
- 国民1人当り薬品消費額(1979)
 - 西独: 27000円
 - 日本: 26000円
 - 米国: 19000円
 - 英国: 17000円



→ RCTの不十分な日独で、新薬許可と多剤併用polypharmacyが突出
 (当時の日本: 医薬非分業、薬価と仕入価格の「利ざや」が大きく、「プロパー」が電卓片手に病院をまわり値引き交渉)

55

国際共同治験 global clinical trial

- 世界同時に臨床開発を行い、承認を得、使えるようになるため
- 海外ではもはや原則的にclinical trialといえば多国籍
- 日本における新薬承認の遅れ(Drug lag)の根本的解決策
- 一カ国あたりの負担(企業、医師、患者)の軽減(必要症例数が減少)
- 国際的協調が鍵:
 - 治験計画
 - 診療、症状評価
 - 進捗、価格、運営
- Bridging study: 彌縫策
 - 薬物動態と、用量反応関係が二集団で相似
→ 海外の第三相試験成績を「外挿可能」として日本ではskip

56

なぜ国際共同治験が重要なのか

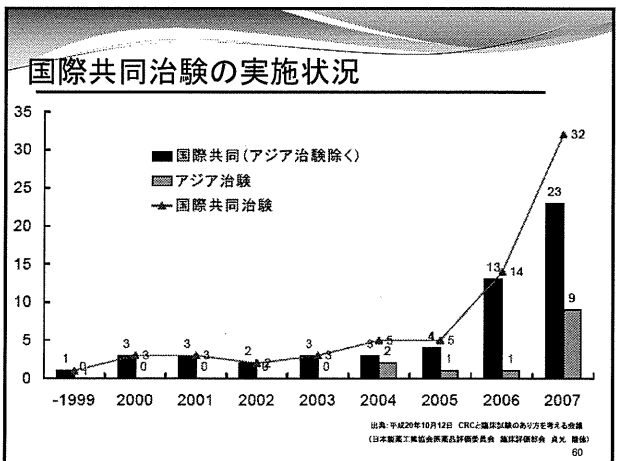
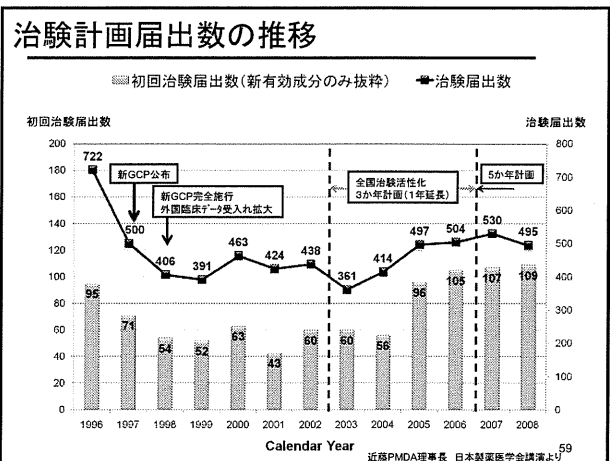
- 治験の国際化
 - 同一protocolで世界で高水準の治験を行い、dataを各国規制当局に提出
 - 世界同時開発→同時承認→迅速な新薬の提供
 - 産官、患者にとってもっとも有益(一國あたりの手間や症例数が少ない)
- 日本の治験: 長らく「後追い」
 - 欧米で承認済みの薬を事後的に試験をやりなおさせて日本で承認
→ 著しい遅れ+「日本国内非承認」
 - 安倍内閣: 解決を公約
- 今後
 - 国際共同治験の体制を整備した医療機関の選定
 - 病院機能評価にも運動?
 - 国際共同治験、アジア治験⇔対応できる体制を日本の病院が持てるか

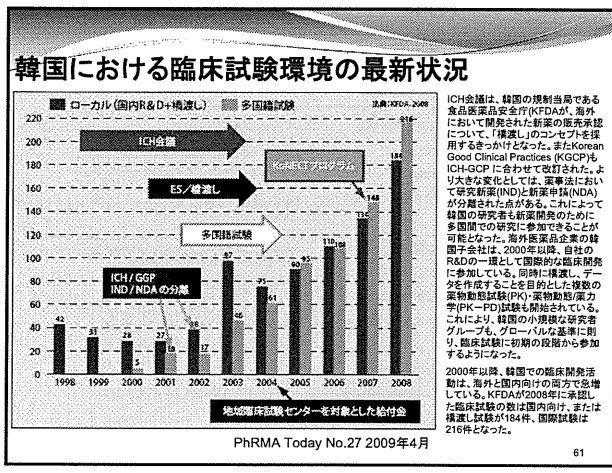
57

被験者募集中の国際共同治験protocol数、各国の治験参加割合

順位	実施国	実施 Protocol数	国が含まれる割合
1	米国	264	63.9%
2	カナダ	175	42.4
3	ドイツ	171	41.4
4	スペイン	133	32.2
5	フランス	132	32.0
6	英国	124	30.0
7	ポーランド	110	26.6
8	イタリア	108	26.2
9	ベルギー	106	25.7
10	オーストラリア	105	25.4
11	メキシコ	86	20.8
12	チェコ	83	20.1
13	オランダ、ロシア	79	19.1
15	ハンガリー、スウェーデン	75	18.2
17	アルゼンチン	73	17.7
18	南アフリカ	71	17.2
19	ブラジル、デンマーク	63	15.3
21	インド	59	14.3
23	韓国、台湾	51	12.3
38	マレーシア	28	6.8
41	香港	27	6.5
44	タイ	25	6.1
47	シンガポール	23	5.6
49	フィリピン	20	4.8
50	中国	18	4.4
54	パキスタン	10	2.4
57	インドネシア	7	1.7
60	日本	6	1.5
68	ベトナム	2	0.5

58

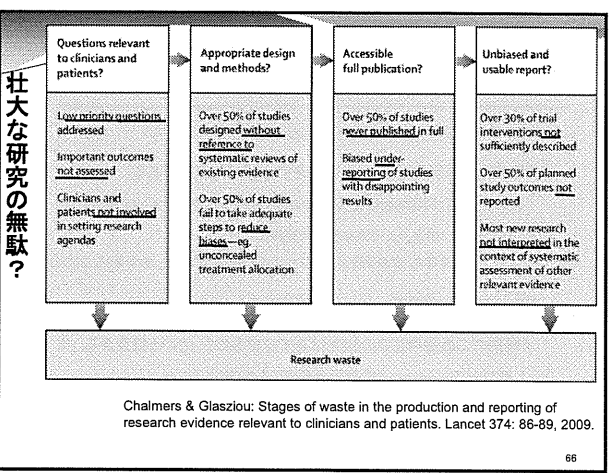
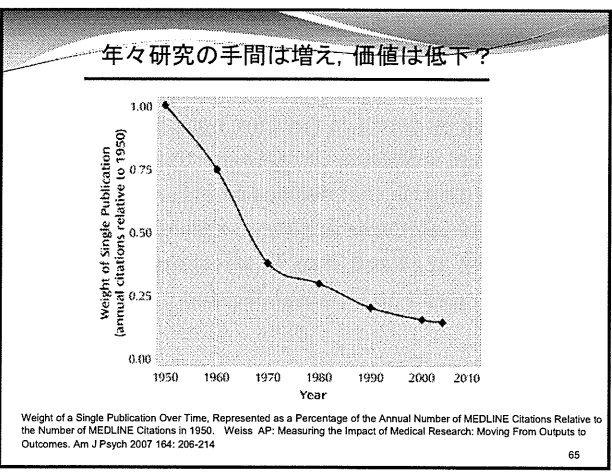
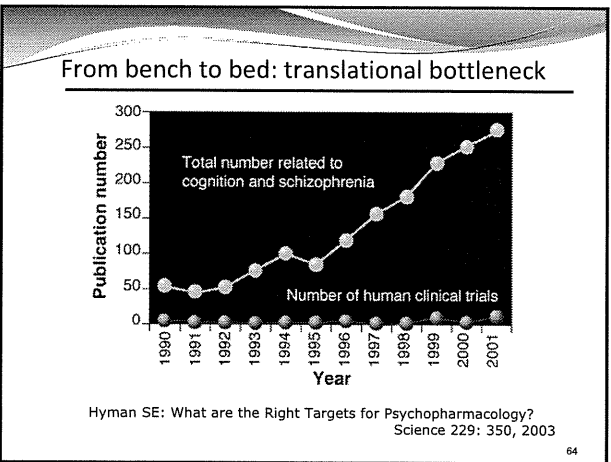




今後の課題

- 現在の医療体制の中で、医師が臨床研究・試験に時間と労力をもっと割けるか？
- 先進国中最も多忙な医療環境の中で、臨床研究・試験を支える体制を敷けるか？
- 日本で新薬が承認されるために、どこまで日本人患者の臨床dataが必須か(どこまで日本で試験は施行可能か)？

IV. 臨床試験の変貌と問題点



Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting
Clarke M et al.: Lancet 376:20 - 21, 2010

	1997 (n=26)	2001 (n=33)	2005 (n=18)	2009 (n=29)
First trial addressing the question	1	3	3	5
Contained an updated systematic review integrating the new results	2	0	0	1
Discussed a previous review but did not attempt to integrate their results	4	3	5	10
No apparent systematic attempt to set the results in the context of other trials	19	27	10	13

Classification of Discussion sections in reports of randomised controlled trials published in the month of May in 1997, 2001, 2005, and 2009 in five general medical journals

Hierarchies of evidence? (Rawlins, Lancet 372, 2152-61, 2008)

Evidence, in the present context, has only one purpose: it forms the basis for informing decision makers about the appropriate use of therapeutic interventions in routine clinical practice...
The notion that evidence can be reliably placed in hierarchies is illusory. Hierarchies place RCTs on an uncomfortable pedestal for, although the technique has advantages it also has disadvantages. Observational studies have defects but they also have merit. judgments are an essential ingredient of most aspects of the decision-making process.

Criteria
1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1- Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++ High-quality systematic reviews of case-control studies or cohort studies; or high quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance
2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance
2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance
3 Non-analytic studies (eg, case reports, case studies)
4 Expert opinion

Levels of evidence

Important limitations of RCTs

(Rawlins, Lancet 372, 2152-61, 2008)

- The null hypothesis
 - 'No difference' hypothesis
 - Inappropriate when benefit previously shown
 - 73% of RCTs fail to refer to past evidence of benefits of the Tx in question
- Probability
 - Difficulties in interpreting p values
 - Stopping rules of trials ~ serious pitfalls; no consensus
 - Subgroup analysis
 - The problem of multiplicity
- Generalisability
 - Explanatory trials: to estimate the biological effect of a Tx
 - Pragmatic trials: to estimate the effectiveness of a Tx
- Resources

Cartwright N: A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. Lancet 377:1400 - 1401, 2011

For evidence-based practice and policy, randomised controlled trials (RCTs) are the current gold standard. But exactly why? ...
The first big question to be clear about is "what's so good about RCTs?"
...an RCT supports only an "it-works-somewhere" claim. How can we put hard-won RCT results to use for predicting "it will work for us"?

EBMに関する根本的誤解

- 日本で横行している見解 (evidenceに患者をあてはめる)
 - 「診療ガイドラインに則った医療をすることがEBMである」
 - 「EBMに基づく標準的診療」「EBMのガイドラインに当てはまらない患者はどうか」という本末顛倒の誤解に
(李啓亮: 市場原理が医療を亡ぼす—アメリカの失敗. 医学書院, 2004)
- EBMの原義 (患者にevidenceを適用できるどうか)
 - 「眼前のこの患者にこの知見はあてはまるのか」という視点から, 文献などのevidence (の適用可能性) を吟味すること
 - 「この患者にはこのevidenceは不適」として棄却することもあり得る

EBM is not "cookbook" medicine. External clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision.

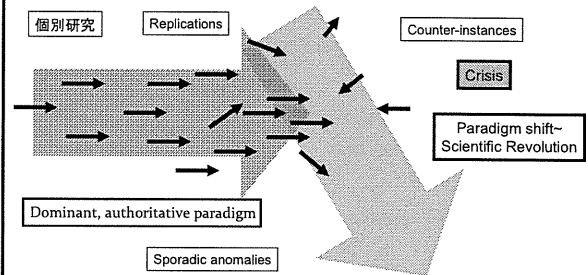
Sackett DL et al.: Evidence based medicine: what it is and what it is not. BMJ 312: 71-72, 1996.

現時点での、EBMの妥当な理解は・・・

- Veteranの臨床医が、
- 自分の熟達している診療の方法を、
- 現時点での最もまっとうな臨床研究結果(evidence)と時に照合する(適宜 evidenceを採用する)態度
 - > 独りよがりの戒め
- 初心者・研修医は、定義上EBMはできない!
- Evidence-based medicine ⇔ evidence-led medicine
- 大規模臨床試験の結果やguidelineの推奨を採用しないことがEBMに即することも大いにありうる
 - > 海外のevidenceの示唆する手術法A(国内では経験に乏しい)
 - > 国内で全員が習熟する手術法B
 - > どちらをとるのがよりEBMの精神に沿うか?

73

Paradigm shift & Scientific revolution (Kuhn)



'In both political and scientific development the sense of malfunction that can lead to crisis is prerequisite to revolution.'
Kuhn TS: The Structure of Scientific Revolution. 2nd ed., U of Chicago Press, 1962.

74

Paradigm shiftを扱うのは良い総説の責務である

- Review article自体も大事なoriginal contributionである
- 単なる概説, 要約ではない
- 個別研究の流れ, 方向, anomalies, counter-instancesを俯瞰するのがreview articleの役目
- Ideal review should include a verbal and statistical evaluation of ideas, methods, and results in primary research...Reviews should treat individual papers as 'subjects'.
 - Methodological review
 - Conceptual review
 - > To evaluate the quality and origin of the information on which medical knowledge is based
 - Integrative review
 - > Metaanalysis

[Bernini GE: The review paper in psychiatry. In: Freeman C, Tyrer P (eds): Research Methods in Psychiatry, 2nd ed., Gaskell, 1992]

75

Comparative-effectiveness research

- 新規治療法間, 新旧治療法間の比較研究
 - > 評価項目は有効性, 安全性のみでなく利便性, 対費用効果, 従来治療との compatibilityなどさまざま
 - > 臨床診療上最も切実なresearch questionである
 - Registration/commercial trialではとりあげにくい
 - > 知財, 優先順位, 商務の理由
 - > Market failure (市場経済では取り上げられず, 取りこぼされるresearch question)
 - まさにacademiaで取り上げるべき倫理的・学問的課題
- Martin DF et al. Identifying and Eliminating the Roadblocks to Comparative-Effectiveness Research. New Eng J Med 363:105-107, 2010

76

The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines

(Stevens AJ et al., NEJM 364,2011)

- During the past 40 years, 153 new FDA-approved drugs, vaccines, or new indications for existing drugs were discovered through research in public-sector research institutions
 - More than half of these drugs have been used in the treatment or prevention of cancer or infectious diseases
 - PSRI-discovered drugs are expected to have a disproportionately large therapeutic effect
- ← Important limitation of commercial clinical research

77

Cancer Clinical Trials — A Chronic but Curable Crisis

Young. N Engl J Med 2010; 363:306-309

- NCI's clinical trials program: the largest network in the country
- 10 cooperative groups, 3100 institutions, 14,000 investigators
 - More than 25,000 patients enrolled each year
 - The program: bloated, cumbersome, inefficient, slow-paced, overmanaged, and expensive
 - About 3 yrs from concept to protocol approval
 - Trials remain uncompleted because of poor enrollment, lack of interest, excessive administrative burdens, and inadequate funding
 - Abandoned trials (Failure to complete 40% of the trials)
 - > a waste of resources; unethical (subject pts to risks without producing definitive results)
 - Currently costs \$145 million per year

78

Prof J.Lederman, Medical Oncology, UCL, UK
International Symposium: Clinical trials in a globalised society, 25 May 2010, Tokyo

- **Increasing stringent & different national regulations**
 - Pharmacovigilance
 - Complex & differing legal systems
 - Prohibitively expensive trials
- **Solution**
 - Simplification of regulation for academic (non-commercial) clinical studies
 - Risk-based approach, as opposed to risk-averse approach
 - National investment in infrastructure

79

臨床研究の資金をどうするか

- 国際水準の大規模臨床試験は極めて高額である
- 公的助成・・・厚労省科研費
 - 臨床試験が高価であることは研究開発振興課は理解
- 症例単価 10万～300万
- 企業の委託臨床研究
 - 委託契約による実費納入(覚書, 見積, 実績)
 - 旧弊な「奨学寄付金」による小規模臨床試験??

80

臨床試験の原理的問題:要約

- 方法的制約・・・RCT
- 結果の普遍性の過大評価
- 増大する一方のplacebo反応:placebo対照試験の意義がゆらぐ
- 巨大化・複雑化・・・費用, 運営が非現実的に
- 試験の実態が臨床の現実からますます乖離
- お門違いの問題設定 barking up a wrong tree
- 低下する一方の「成功確率」⇔基礎のseedsが店晒しに

81

Academic Research Organisations (AROs)

1. As CRO equivalent (in some parts of the US)
2. As a function complementary to the existing CROs in terms of ensuring/enhancing medical & scientific quality of the trials (UK, EU)
 - Enhancement of clinical significance
 - Central validation/judgment for enrollment, Sx assessment etc
 - Training and accrediting site investigators and other staffs
 - Integrating site investigators' views and feedbacks
 - Emphasis on scientific/academic value of multisite clinical trials
 - Maintenance and enhancement of academic commitment from investigators
3. International collaboration between AROs

e.g. Harvard Clinical Research Institute, MGH Clinical Trial Network Institute, Univ of Minnesota Academic Health Center, Oxford Clinical Trial Service Unit, Joint UCL/UCLH/RF Biomedical Research Unit; Universität Heidelberg Koordinierungszentrum für Klinische Studien

82

Japanese operational/data quality	US	EU	Japan
N of sites	100	150	45
Enrolled Pts	1000/30months	700/ 25 months	50/ 15 months
Enrollment efficiency(Pt/Mo/site)	0.33	0.19	0.07
Screening failure rate(%)	50	30	15
Missed enrollment due to slow operation at sites	400	200	0
Rigorousness of central screening	+	++	+++
Protocol violation	+++	++	+
Data variability	+++	++	+

Swift, inexpensive conduct vs. High-quality data 83

参考文献

- Gallin J(ed). Principles and practice of clinical research. Academic Press, 2002.
- 福井次夫 編:臨床研究マスターブック. 医学書院, 2008.
- 砂原茂一:臨床医学研究序説—方法論と倫理. 医学書院, 1988.
- Tyrer P, Freeman C(eds). Research Methods in Psychiatry: A Beginner's Guide, 3rd edition, Gaskell, 2008.
- Japan unveils 5-yr plan to boost clinical research. Lancet 369:1333, 2007.
- 近藤克則:「医療費抑制の時代」を超えて. 医学書院, 2004.
- Everitt BS, Wessely S: Clinical Trials in Psychiatry, 2nd ed., 2008, Wiley.
- Zimmerman M et al. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? Am J Psychiat 159: 469-73, 2002
- 八木剛平:抗精神病薬開発の臨床的諸問題—批判的考察. 日本神経精神薬理学雑誌 16:299, 1996.
- 廣谷運人:論文のレトリック—医学研究発表のTips & Pitfalls. 第二版. 南江堂, 2001.
- 植村研一:うまい英語で医学論文を書くコツ. 医学書院, 1991.
- T.Minton:ここがおいしい日本人の英文法. Ⅲ. 研究社出版, 1999~2004.
- ICR臨床研究入門 <http://www.icrweb.in/for/>
- 日本製薬医学会 HP>e-learning <http://janhmed.jp/>
- Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 372, 2152-61, 2008

84

ICR 臨床研究入門中級編 syllabus	
抗体医薬品等のバイオ医薬品が生まれるまでの道筋 —規制当局から研究者・臨床医の先生方に知っていただきたいこと	荒戸照世
メタアナリシスの方法と実践	手島尚敏
ICH-M3 (前臨床試験から臨床試験に入れるタイミング) について	大野泰雄
がんの臨床研究論文を読むのに必要な統計学	山本精一郎
Health-Related Quality of Life(HRQOL)の評価	森田智規
多変量解析 II 予測を目的とする解析	吉村健一
多変量解析 I 因果推論のための交絡調整	吉村健一
臨床研究に関する倫理について	佐藤暁洋
臨床研究に関する倫理指針の解説	藤原康弘
疫学研究に関する倫理指針の解説	祖父江友孝
Issues in the Design of Phase I & II Trials for Molecularly Targeted Drugs	Richard Simon
Issues in the Design of Phase I & II Trials for Molecularly Targeted Drugs (質疑応答)	Richard Simon
Pitfalls in the development and validation of prognostic and predictive classifiers	Richard Simon
Use of Biomarkers in Clinical Trial Design	Richard Simon
論文の書き方	黒川孝典
プロトコール作成	稲田治彦
観察研究のデザイン—コホート研究とケースコントロール研究、効果の指標—	吉村健一
生存時間解析	吉村健一
個別化治療時代の臨床研究デザイン— 予後因子と予測因子—	山本精一郎
米国試験者保護局の捜査報告	山本精一郎

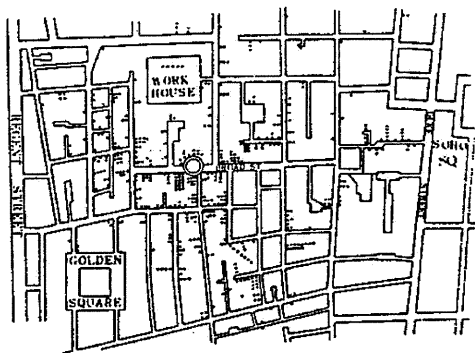
【臨床疫学 I】
臨床疫学研究の解釈に必要な知識

東邦大学 衛生学
西脇祐司

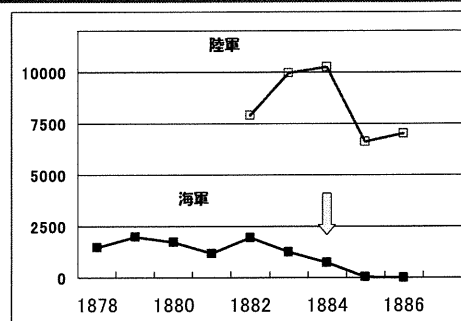
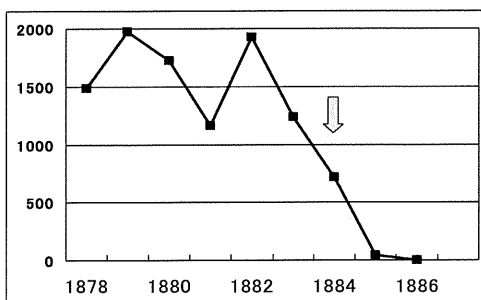
・語源:ギリシア語
epi = upon(上に)
demos = people(人々)
logia = science(学)

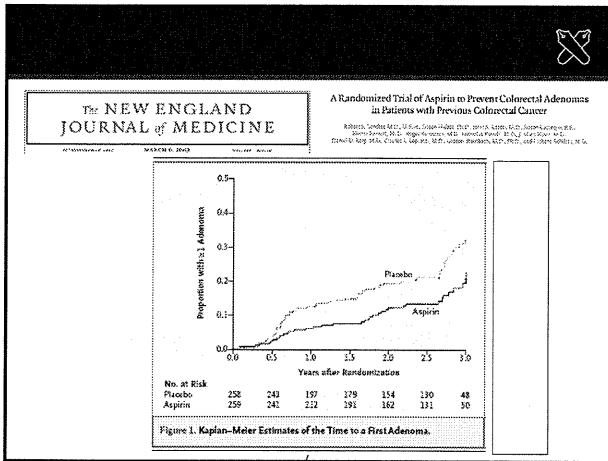
- ・人々の上に関わりつつある現象の法則性を追究する学問
- ・観察が基本
- ・「ある人口集団における健康状態・事象の分布とその決定要因の研究, および健康問題をコントロールするためのこの研究の適用」

(JM Last ed, A dictionary of epidemiology)



・脚気の原因として細菌説・青魚中毒説が提唱されていた頃、脚気は食餌起因による疾患であることを示した。
・軍艦「筑波」の航海実験
「病者一人もなし、安心あれ」
・ビタミンB1の欠乏





1981年6月5日号

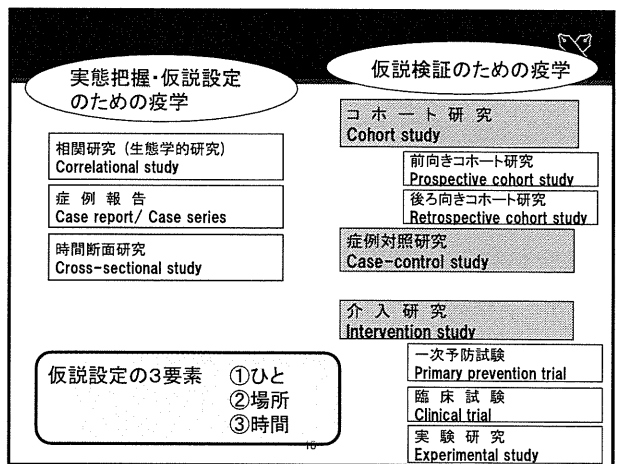
1980年10月から1981年3月の間、カリフォルニア州、ロサンゼルス市の3つの病院で5人の若い男性が *Pneumocystis carinii*肺炎の治療を受けた。

5人はすべて活動的な男性同性愛者であった。診断は生検で確認されている。5人の患者はサイトメガロウイルス感染およびカンジダの粘膜感染の既往があるかまたは現在その病気に罹っている。

5人の症例報告は、下記のとおりである、.....

臨床医学の場で出合った問題に対する疫学の原理と方法の適用 (Fletcher & Fletcher)

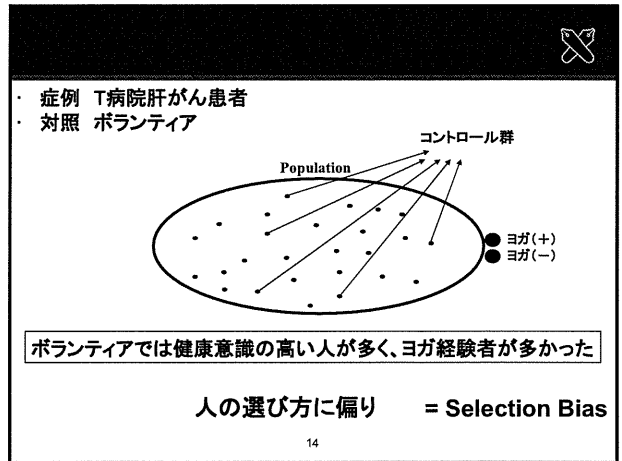
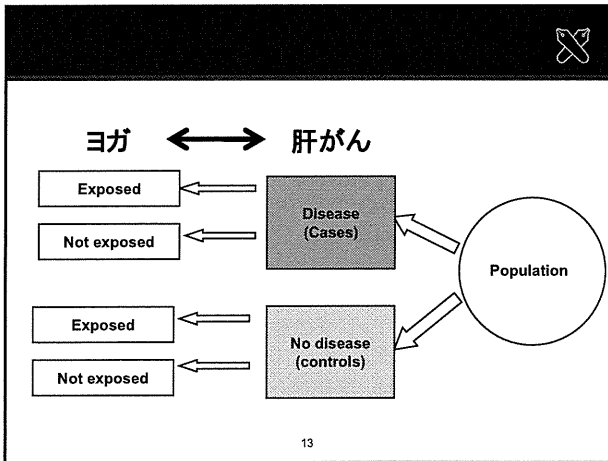
II
臨床研究



たしかにp値は大切ですが、...
その前に.....

〇〇新聞ニュース 「肝がん予防に“ヨガ”が有効」

- △△大学研究者によると
- 症例対照研究の結果、肝がん患者20名ではヨガの経験者は5名(25%)であったが、対照群では20名中12名(60%)がヨガ経験者であり、統計学的に有意な差(p=0.03)がみられたという...
- 研究者らはヨガによる肝がん予防のメカニズムについて...



いくら p値 が正しくても、もともとの
研究デザインがおかしければ意味がない！

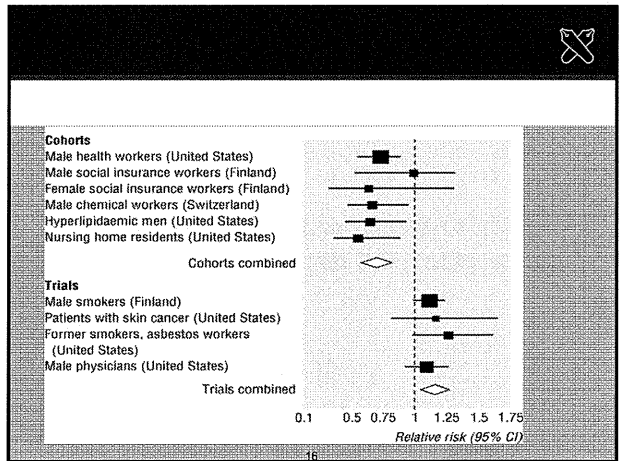
↓

研究が終了し、解析する段階であわてても手遅れ

↓

研究を始める前が肝心

15



デザイン

デザイン

デザイン

統計

デザイン

統計

デザイン

統計

デザイン

統計

デザイン

統計

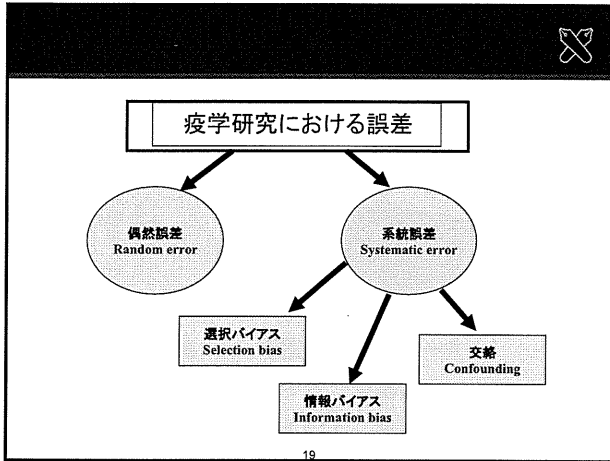
デザイン

統計

17

疫学研究につきものの
[]の制御に尽きる

18

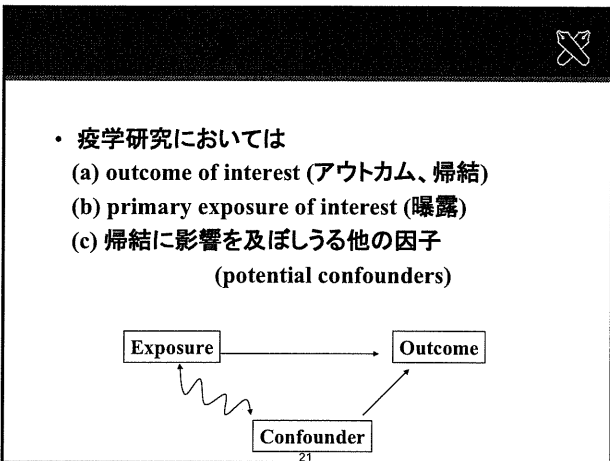


19

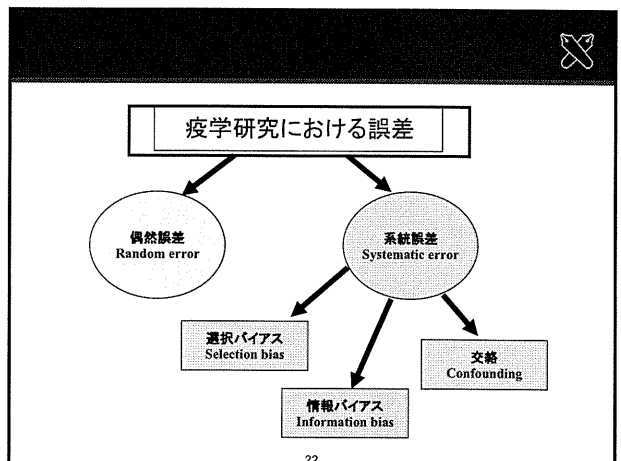
研究計画立案・研究計画書作成に不可欠な以下の三つの概念を理解する

- ◆ Chance (偶然)
- ◆ Bias (バイアス)
 - 情報バイアス・選択バイアス
- ◆ Confounding (交絡)

20



21



22

真値との差に方向性のない誤差

例1: サンプリングによる誤差

例2: 実測値の偶然のゆれ

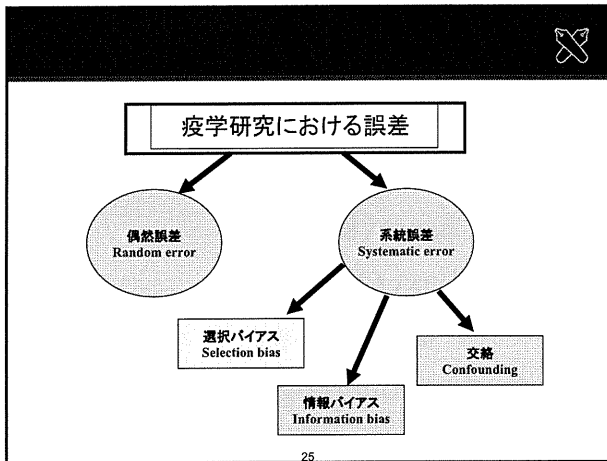
- ◆ 偶然誤差が少ない研究を精度の高い研究と呼ぶ
- ◆ 何らかの「サンプリング」「測定」をすれば、必ずそこには偶然誤差が発生する。
 - 十分なサンプル数を準備する
 - データのばらつきを小さくする工夫

23

偶然誤差 (Random error) 精度 Precision

系統誤差 (Systematic error) 妥当性 Validity

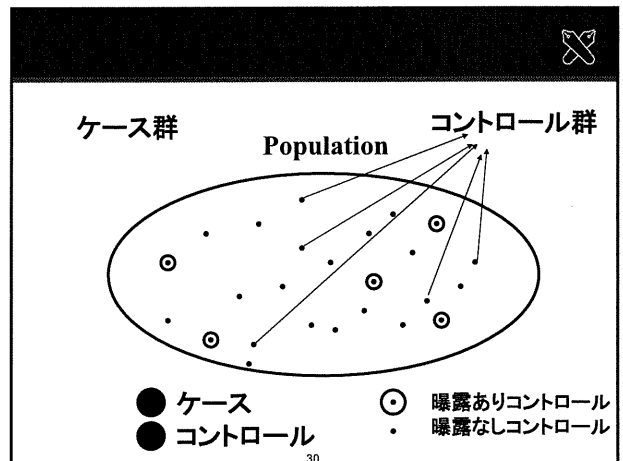
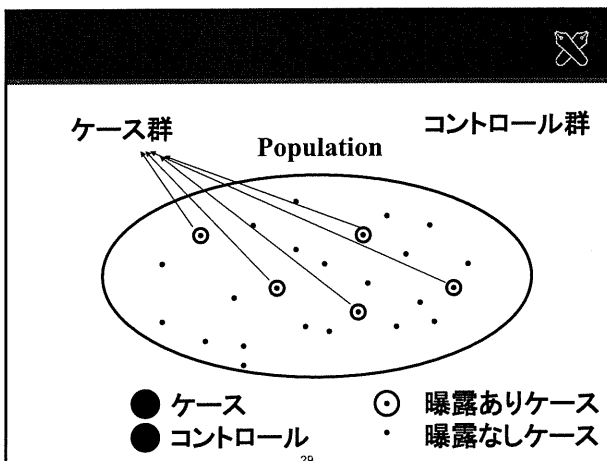
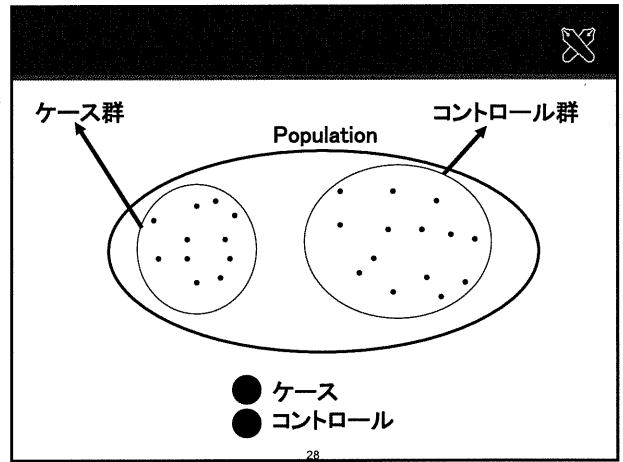
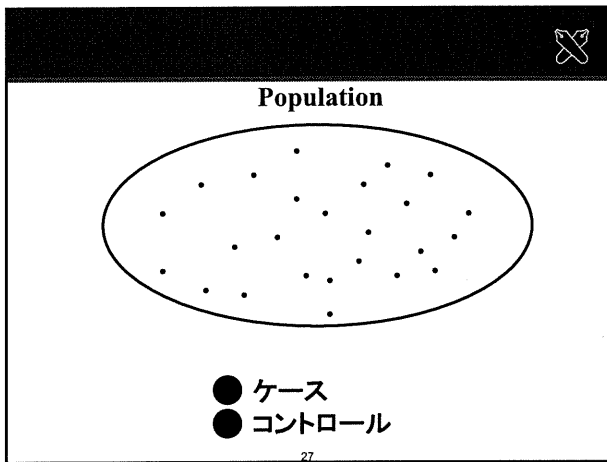
24



・ 研究対象者がどのように選ばれたか？

コホート研究： 曝露群 vs 非曝露群
 ケースコントロール研究： ケース群 vs コントロール群
 介入研究： 介入群 vs 非介入群

26



✕

ケースコントロール研究 コントロールを選択する際のバイアス

喫煙と肺がんの関連を調べるためのケースコントロール研究である。
 ケースは、2003年から2004年までの間に慶應病院で肺がんと確定診断を下された患者である。
 一方コントロールは、同時期に慶應病院の呼吸器内科で慢性気管支炎と診断された患者である。

31

✕

- ケースが抽出された母集団が不明確なことが多く、Selection biasがおきやすい

例) ケース: 慶應病院に入院した肺がん患者

コントロール:
 もし肺がんになったら慶應病院に入院するであろう(慶應病院に入院する確率がケースと等しい)母集団から選ぶべき...

32

✕

・他の疾患で入院している人
 しかし、当該曝露と関連のある疾患では.....

(慢性気管支炎も喫煙と関連がある)

● ケース ⊙ 曝露ありコントロール
 ● コントロール ⊙ 曝露なしコントロール

33

✕

- 得た情報が正しくないために起こる偏り
- 曝露の情報、アウトカムの情報に基づいて、観察対象者を分類し解析するので、これらの情報の誤りは分類の誤りmisclassificationを引き起こす。

34

✕

例 ケースコントロール研究

	真の曝露状態		
	+	-	
+			誤分類
-			
	観察された曝露状態		

35

✕

Non-differential misclassification	Differential misclassification
↓	↓
曝露(アウトカム)に依存しないアウトカム(曝露)の誤分類	曝露(アウトカム)に依存したアウトカム(曝露)の誤分類

曝露(+)群と曝露(-)群で同じように起こるアウトカムの誤分類
 アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で同じように起こる曝露の誤分類

曝露(+)群と曝露(-)群で異なって起こるアウトカムの誤分類
 アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で異なって起こる曝露の誤分類

36

✕

例： 緑茶の飲用と胃がんの関連に関する
ケースコントロール研究

曝露の測定：「1日2杯以上飲む」
「1日2杯未満」

誤分類：

- ・あいまいな記憶
- ・自己判断のばらつき(例:器のサイズ、ペットボトルのお茶は含めるか)
- ・記入間違い(質問票)

37

✕

Case(胃がん) Control

真の曝露

	+	-		+	-
質問票に 基づく曝露	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-

Case群とControl群で同じように起こる曝露の誤分類

38

✕

・ 効果の指標 (measures of effect) は、nullに近く
(bias toward the null)

Odds ratio / Risk ratio / Rate ratio

2.4 ⇨ 1.0

0.1 ⇨ 1.0

39

✕

比較する群間で異なって
起きる誤分類

Recall Bias

Observer bias

40

✕

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 Control

真の曝露

	+	-		+	-
インタビューに 基づく曝露	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-

41

✕


・ 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

42

• 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)
 - 情報バイアス (Information bias)
 - 交絡 (Confounding)

43

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X.....> 死亡率

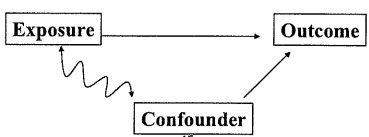
性別

交絡 というのは、他の因子で説明できること!!

44

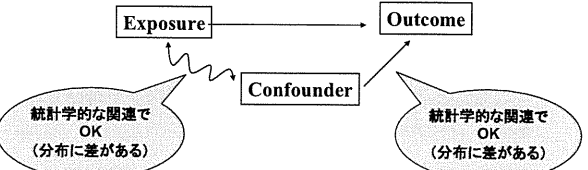
• 疫学研究においては

- 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)

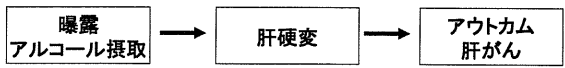


45

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



46



47

● 研究デザイン時

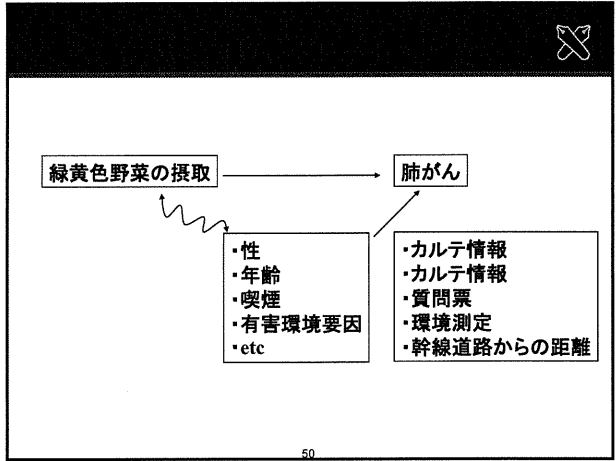
- 限定 Restriction
 - 例1: 性別が交絡...男性もしくは女性のみ
 - 例2: 年齢が交絡...一定の年齢層
- マッチング Matching
 - コホート研究(ケースコントロール研究?)
 - 交絡因子となりうる因子をマッチ(適合)するように対象者を選んでいく
- Random assignment (randomization)
 - 無作為化、無作為割り付け(介入研究)

48

✕

- 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)

49



✕

- ・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エラーであるが、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。

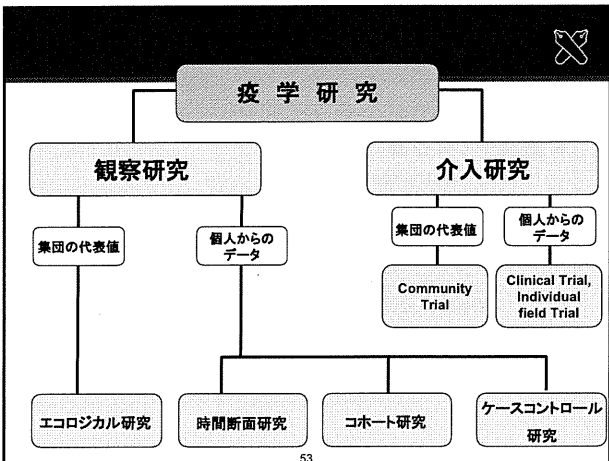
51

✕

【臨床疫学Ⅱ】 研究デザインの種類とその長所・短所

東邦大学 衛生学
西脇祐司

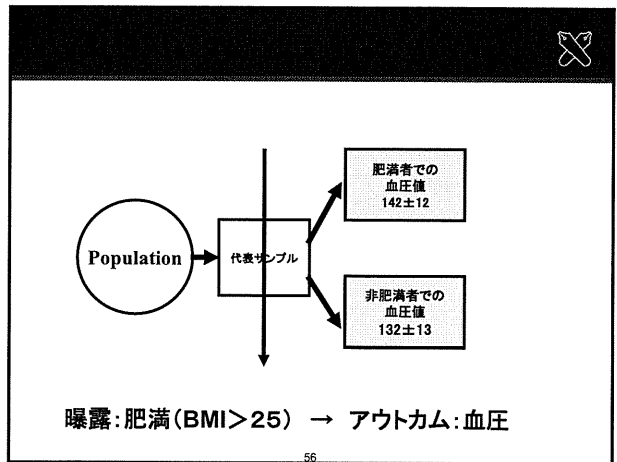
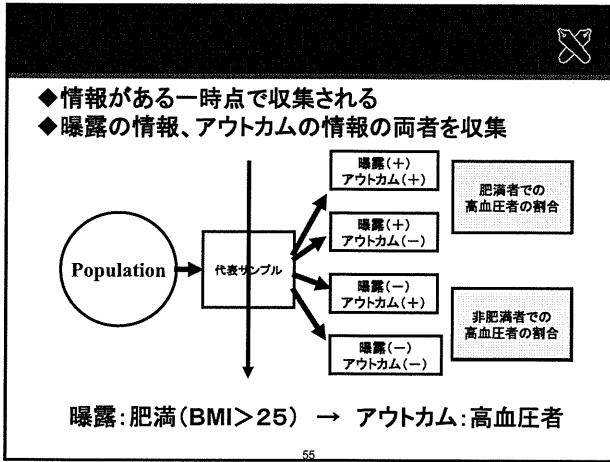
52



✕

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)

54



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

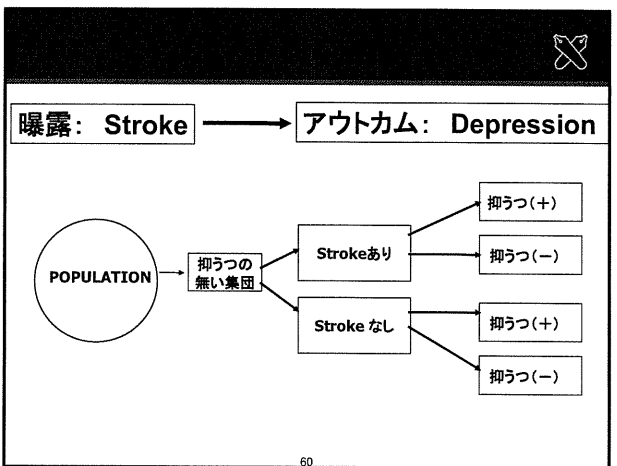
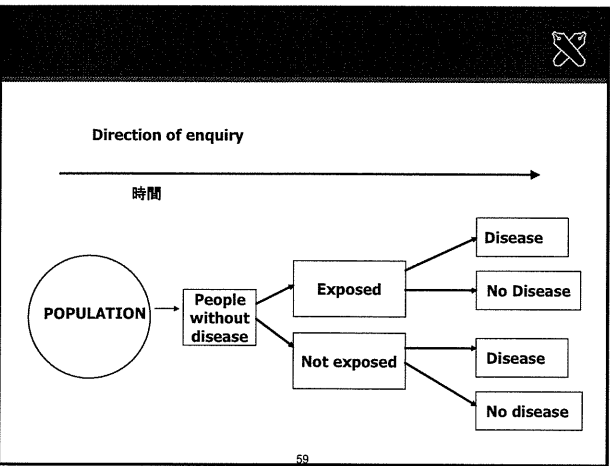
短所

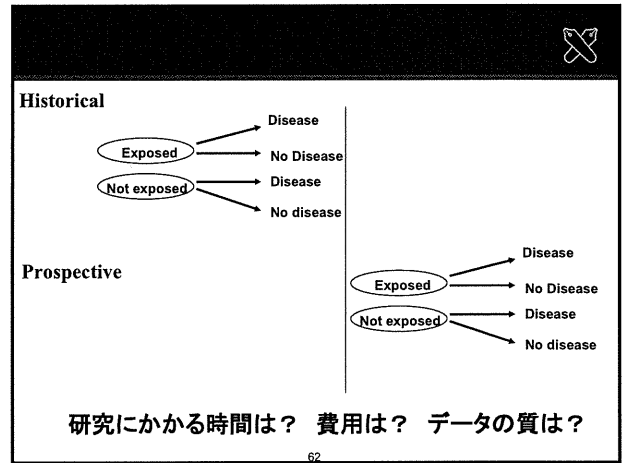
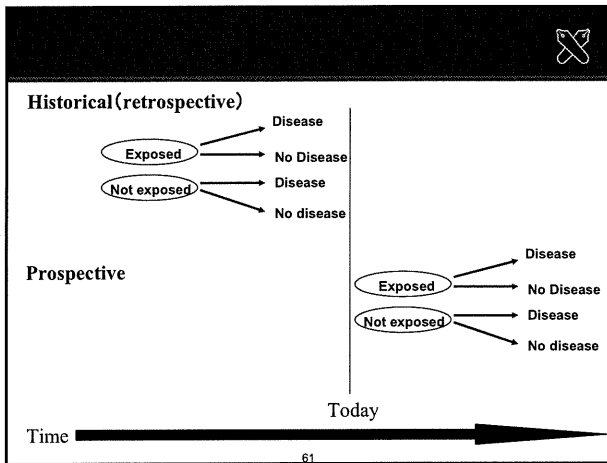
- 関連の時間性の推定がときに困難 (どちらが原因で、どちらが結果か?)

Ex. 喫煙者にパーキンソン病が少ない

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

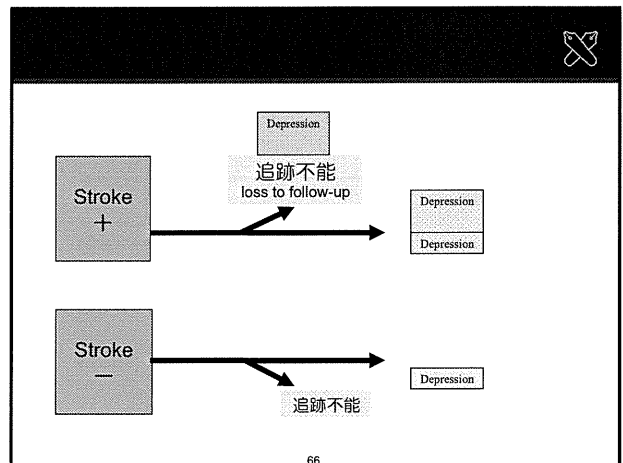


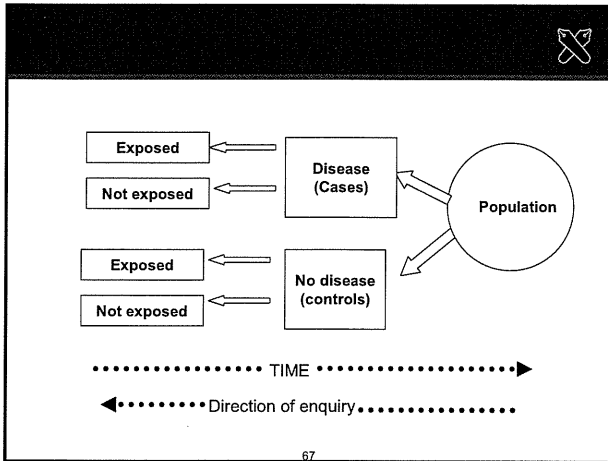


- 研究対象を選ぶ
 - 曝露の定義と測定
 - アウトカムの定義と測定
 - 交絡要因の測定
 - データの解析
 - 結果の解釈
- 63

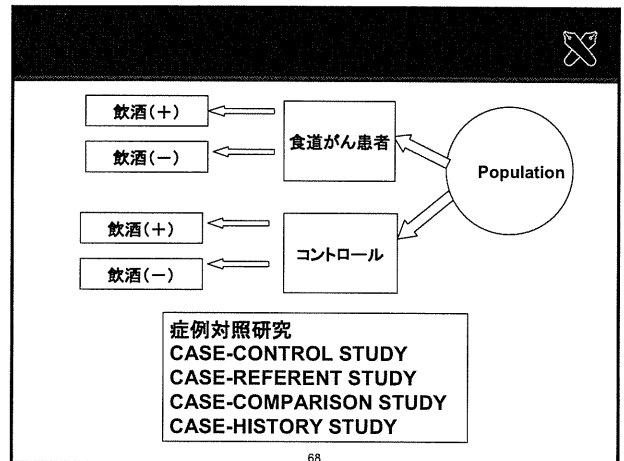
- 1) 比較的可れな曝露について研究可能
例: 特殊な農業と関節リウマチ
 - 2) 複数のアウトカム
例: 厚生省多目的コホート研究(がん、循環器、etc)
 - 3) 曝露がアウトカムより時間的に前に発生
..... 時間断面研究では？
 - 4) 交絡要因に関する情報も入手可能
例: アスベストと肺がん 喫煙
 - 5) 量反応関係の評価が可能
例: 病気のgrade(I、II、III度)
アルコール摂取(2合以上、1~2合、1合以下、飲まない)
 - 6) 罹患(病気の新規発生)の情報が直接求まる
- 64

- 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
- 65





67



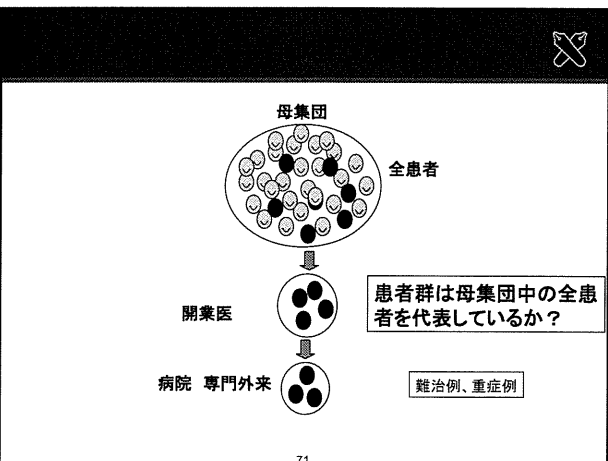
68

- 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

69

- 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！！**

70



71

- 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?**

72