

内的妥当性、外的妥当性

- 内的妥当性(internal validity)
 - 研究の対象となった患者集団内で、得られた結果がどれだけ正確かを示す度合い。
- 外的妥当性(external validity)
 - 得られた研究結果が、その研究が対象とした状況以外の場でどれだけ正しいか。普遍性(generalizability)とも言う。

神経性食欲不振症の研究 内的妥当性と外的妥当性を考える

- 神経性食欲不振症は、主に若い女性に発症する摂食障害
- この長期死亡率について、42の研究結果を総合すると、30年間で15%だった。
- 含まれた研究は、重症者が多く紹介、入院する地域の大きな病院からの報告だった。

Am J Psy 1995;152:1073-1074
- 1935年～1989年の間で、ミネソタ州ロチェスターで発生した神経性食欲不振症の患者全例を調べたところ、全患者の死亡率は30年間で7%だった。年齢と性別を考慮すると6%となり、ほぼ同様の結果であった。

Mayo Clin Proc 2003;78:278-184
- 1995年の報告は
 - 高い内的妥当性？
 - 低い外的妥当性、普遍性？

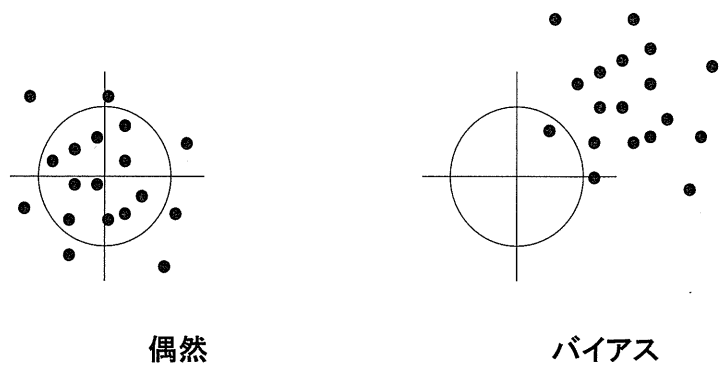
バイアスの問題

- 得られた結果を解釈する際に、三つの可能性を考える
 - バイアス(bias)
 - 偶然(chance)
 - 交絡(confounding)
- 真実かもしれない？

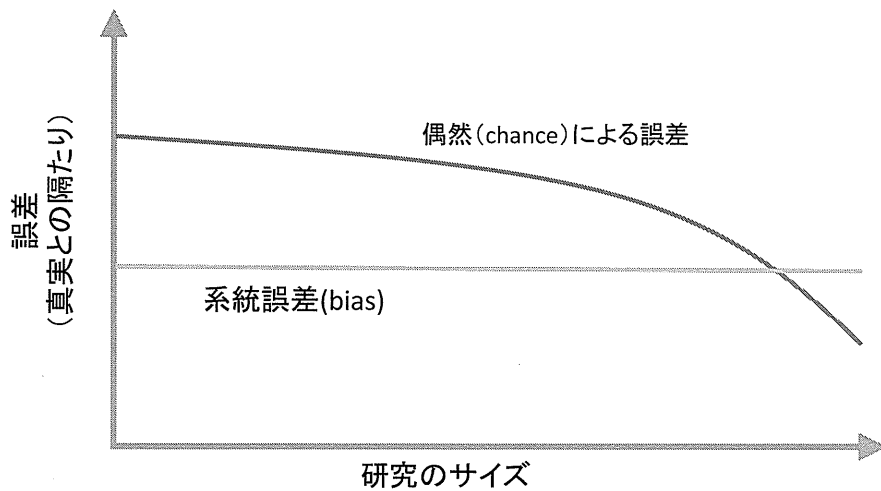
バイアス(系統的誤差)

- 真の値から系統的に乖離した結果を生じさせる、プロセスであり、あらゆる段階で生じる
- データ収集、分析、結果解釈、結果の発表、再検討など、どのプロセスにおいても、真実と異なる結果が系統的に導かれてしまう可能性がある
- 大きく分けて2種類
 - 選択バイアス
 - 観察(情報)バイアス、測定バイアス

偶然とバイアス (Chance and Bias) の違い、イメージ図



研究のサイズと系統誤差 (バイアス)、偶然誤差の関係



先天性欠損を持った生まれた新生児について
ケース・コントロール研究で行うと、

- それぞれの群の母親から、インタビューで情報収集
- 思い出しバイアス
- 深刻な先天性欠損を持った新生児を産んだ母親は：
 - 様々な薬を服用した、妊娠早期のいろいろなエピソードなどを、正確に思い出す
 - 原因となる可能性があるものを、深く考えてしまう

交絡 (confounding)： 効果の混乱、暴露の効果が他の変数の効果と混ざってしまうために生じる

- 出生順が進むと、ダウン症候群の有病率が増える？
- 出生順がダウン症候群の発生に影響があるように見える
- 本当か？

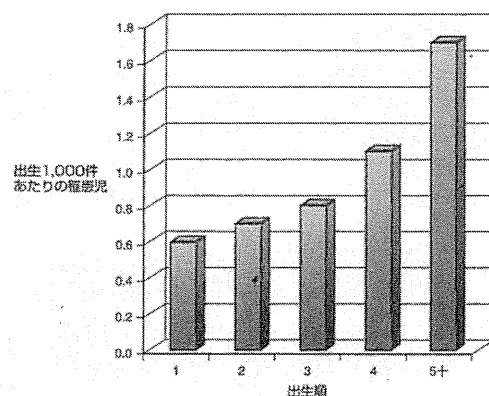
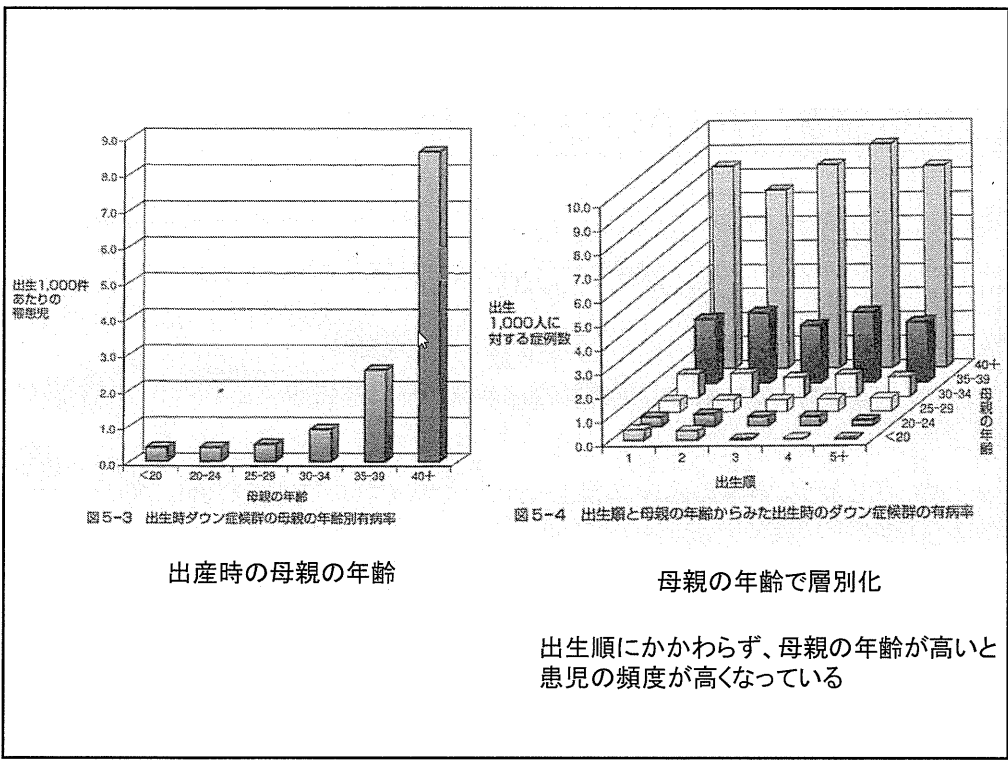


図5-2 出生時のダウン症候群の出生順位別有病率

ロスマンの疫学 P132より

Stark CR, J Natl Cancer Inst 1966

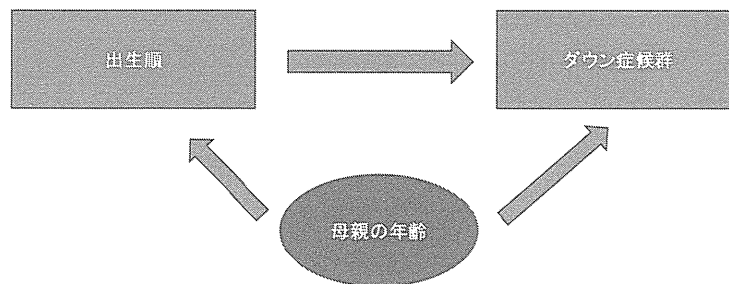


出産時の母親の年齢

母親の年齢で層別化

出生順にかかわらず、母親の年齢が高いと患児の頻度が高くなっている

出生順が、ダウン症候群の発症に関連しているように見えたのは、母親の年齢が交絡していた

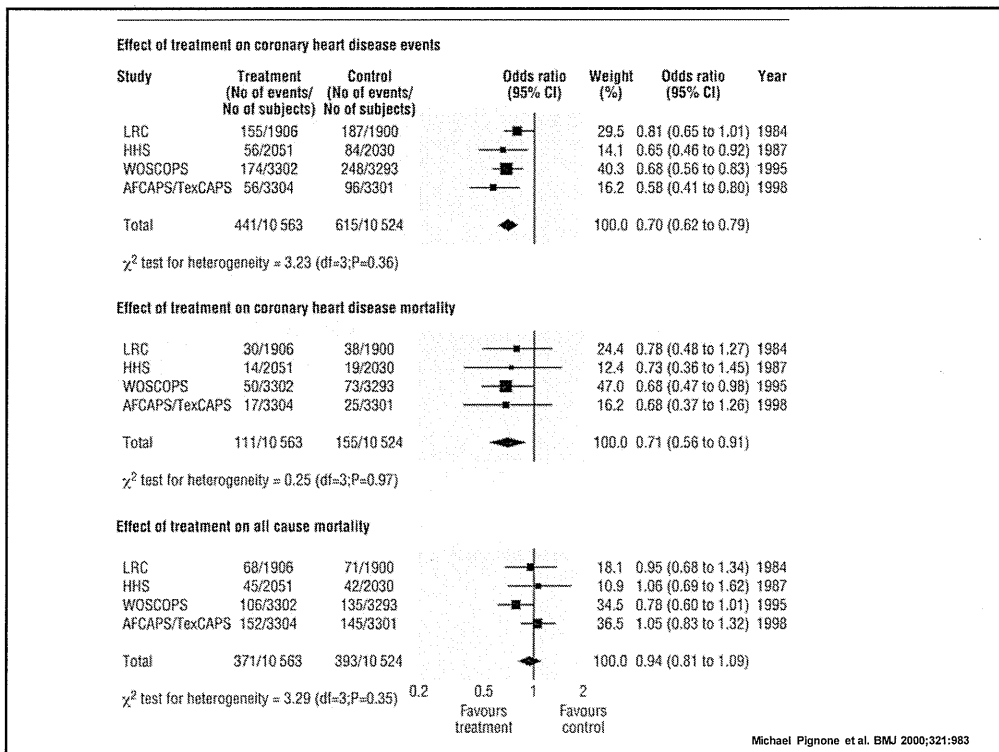


母親の年齢：交絡因子

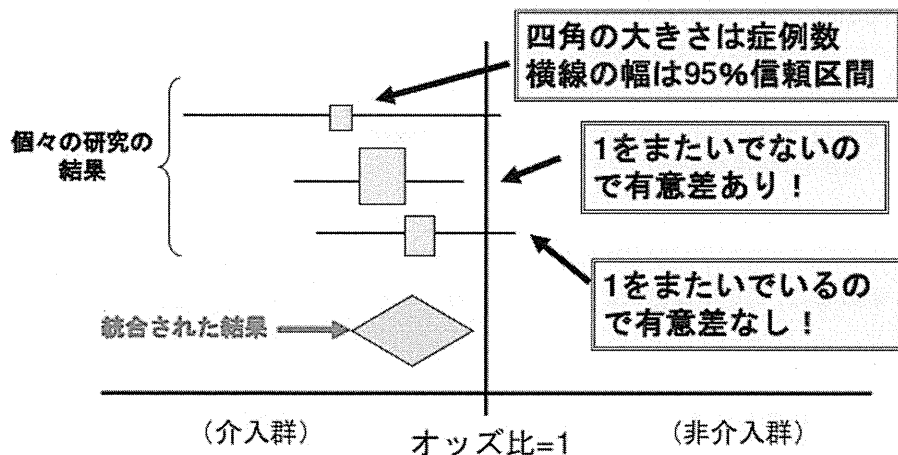
1. 交絡因子は暴露因子と関連
2. 交絡因子は疾患とも関連
3. 交絡因子は暴露因子と疾患を結ぶ因果経路の一部でなくともよい

メタ分析 (meta-analysis)

- 研究結果を臨床で適用するために
 - 一つの臨床試験の結果で、十分ということが出来るか？
- メタ分析 (meta-analysis) は、適切に行われた複数の臨床試験の結果をまとめることで、より正確な治療効果の予測を行う
- 同じような内容の臨床試験を検索し、それぞれの試験を評価し、結果を要約する
- 適切な方法で、文献検索を行う
- 統計学的手法を用いて、エビデンスを統合する



フォレストプロット(Forest Plot) の読み方



予測の正確さ： 信頼区間に反映される

- 95%信頼区間の意味？
- 100回同じ実験を繰り返せば、95回の結果は、この区間に含まれる
- 95%の確率で、真の値がこの区間に含まれる
- 信頼区間が狭い範囲であれば、より正確に真の値が示されている、ということになる

メタ分析における、出版バイアスの問題

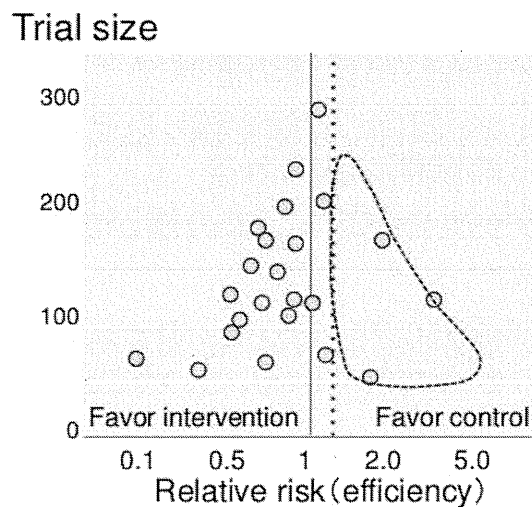
- 出版バイアス、採択バイアス
 - 色々な理由で、目の目を見ない研究はたくさんある
- 論文として出版される臨床試験は、肯定的な(新たな方法の臨床効果の証明につながる)結果が好まれやすい
- 研究者は、否定的な結果を報告しようとしにくい
- 編集者は、否定的な結果に興味をいだきにくく、掲載しにくい
- 英語の文献が掲載されやすい
- 大規模試験の結果は、小規模試験の結果よりも掲載されやすい

Funnel Plotによる出版バイアス評価

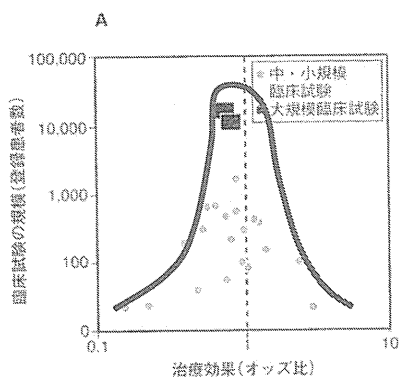
非対称なFunnel Plotは
出版バイアスを示唆

Funnel Plotは視覚評価
⇒ 少し厳しい

* Eggerの回帰検定
(出版バイアスの統計学検定)

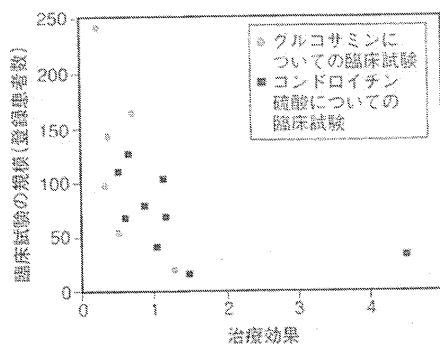


漏斗状プロット(funnel plot)で出版バイアスを見つける



急性心筋梗塞におけるストレプトキナーゼの臨床試験

BMJ 1995;310:752-754.



変形性関節症における
グルコサミンとコンドロイチン硫酸の臨床試験

JAMA 2000;283:1469-1475.

臨床疫学(Clinical Epidemiology)

- 疫学や統計学などの手法を用いて、臨床の問題を解決する
 - 病気の原因だけではなく、診断、予後、あるいは治療について研究する
- 患者ケアに関する臨床的疑問(診断、治療など)に対して、現時点で得られる最良の根拠に基づいた臨床判断を促す
 - 疑問に答えるための方法は、疫学者により開発されたもの
 - 患者が含まれる母集団の枠組みの中で、個々の患者の診療を考える
- 根拠に基づいた医療(Evidence-based medicine, EBM)は、臨床疫学を患者の診療に応用することを意味する

研究計画書の構造

表 1-1 研究プロトコールのアウトライン

| 構成要素 | 目的 |
|------------|------------------------------|
| 研究テーマ | どういうテーマを研究しようとしているか？ |
| 研究の意義(背景) | なぜその研究テーマが重要か？ |
| 研究デザイン | どのように研究を実施するか？ |
| 研究期間 | |
| 研究のタイプ | |
| 対象者 | どのような研究対象者をどのように獲得するか？ |
| 選択基準 | |
| サンプリング方法 | |
| 観察因子(変数) | どのような因子(変数)を測定するか？ |
| 予測因子 | |
| 交絡因子 | |
| アウトカム | |
| 統計学的事項 | 研究の規模はどれくらいで、データをどのように解析するか？ |
| 仮説 | |
| サンプルサイズの推定 | |
| 解析方法 | |

Hulley et al., *Designing Clinical Research*, 2007.

聖路加国際大学 高橋先生より

なぜ研究計画書が必要か？

- 研究プロトコール
 - 仮説、目的、、、をまとめる → 今回のWSではこの意味
- 実施マニュアル
 - 詳細な手順
- 研究費の獲得のため
 - 文部科学省科学研究費、厚生労働省厚労科学研究費
 - (企業などの)研究資金
 - NIHグラント？

FINER: いい研究アイデアを思いついたら

- Feasibility (実現可能性)
- Interesting (興味を引くか)
- Novel (新規性)
- Ethical (倫理性)
- Relevant (価値があるか)

Designing Clinical Research 4th, 2013

まとめ

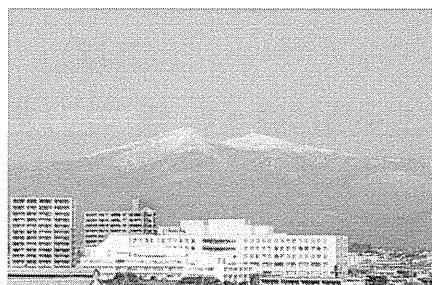
- 臨床研究にはさまざまな研究デザインがある
 - それぞれの特徴、長所や短所
- 臨床研究のアイデアを思いついたら、研究計画書をまとめる
 - FINER
 - 適切なデザインの選択
 - バイアスに注意

研究倫理について

平成27年11月21日熊本

福島県郡山市 太田西ノ内病院

新保卓郎



最近の国内事例

Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study for the KYOTO HEART Study Group

Takahisa Kawada¹, Hiroyuki Yanai², Björn Dahlöf³, and Hiroaki Matsuzawa⁴

Abstract

Background The objective was to assess the effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Methods The KYOTO HEART Study is a randomized, open-label, blinded endpoint study comparing valsartan with atenolol in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Conclusion The results of this study suggest that valsartan may be associated with a lower risk of morbidity and mortality compared with atenolol in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Introduction Cardiovascular disease is the leading cause of death and disability worldwide. Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease, and uncontrolled hypertension is associated with a higher risk of morbidity and mortality. The KYOTO HEART Study is a randomized, open-label, blinded endpoint study comparing valsartan with atenolol in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Discussion The results of this study suggest that valsartan may be associated with a lower risk of morbidity and mortality compared with atenolol in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Conclusion The results of this study suggest that valsartan may be associated with a lower risk of morbidity and mortality compared with atenolol in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

- 利益相反の管理
- データの品質管理
- 研究者の臨床研究に関する基礎知識
- 倫理観・感性

法政大学 医科歯科大学

研究倫理委員会

研究倫理委員会について

平成27年11月21日

国立中央大学研究倫理委員会

論語

・ 子曰わく

| | |
|-------------------------------------|------|
| 吾十有五にして学に志す | (志学) |
| 三十にして立つ | (而立) |
| 四十にして惑わず | (不惑) |
| 五十にして天命を知る | (知命) |
| 六十にして耳順ふ | (耳順) |
| <u>七十にして心の欲する所に従って、矩(のり)を踰(こ)えず</u> | (従心) |

本日の話題

自身のキャリアを守るために

(1) Ethics in Clinical Research: 新しい倫理指針
研究計画・倫理審査まで

(2) Publication Ethics: 出版倫理
論文作成時

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 概要

- 人を対象とする医学系研究においてすべての関係者が遵守すべき事項を定めている。
- 臨床研究の遂行時には、簡単な観察研究からランダム化比較試験までこれに準拠。
- 平成27年4月から施行。それ以前は「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」があった。
- 倫理審査委員会はこの指針を基準として研究計画の倫理的妥当性や科学的信頼性を審査。
- 重大な違反があった場合、公表や厚生労働大臣への報告が義務づけられている。


厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

テーマ別を探す
報道・広報
取組について
厚生労働省について
統計情報・白

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 人の健康の増進・生活の質の向上 > 研究に関する指針について

研究に関する指針について

厚生労働科学研究に関する指針

厚生労働科学研究を実施される場合には、以下の指針を遵守されるようお願いいたします。
以下の指針を遵守されず、厚生労働省等から改善指導が行われたにもかかわらず、正当な理由なく改善が認められない場合には、資金提供の打ち切り、未使用研究費等の返還、研究費全額等の返還、競争的資金等の交付制限等の措置を講ずることがあります。

厚生労働科学研究における利益相反(CoI)の管理に関する指針

- 厚生通知(平成20年5月31日)
- 厚生労働科学研究における利益相反(CoI)の管理に関する指針(制定)
- 厚生労働科学研究における指定型研究の利益相反(CoI)の管理について(制定)
- 「厚生労働科学研究における利益相反(CoI)の管理に関する指針」についてのQ&A

医学研究に関する指針一覧

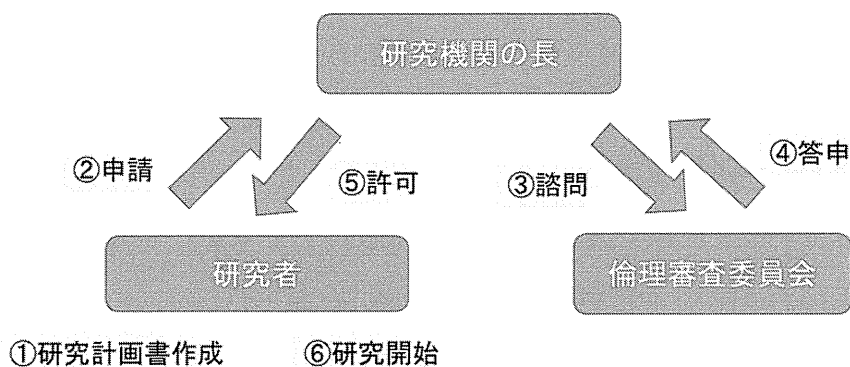
厚生労働省においては、これまで関係府庁等と連携し、適正に医学研究を実施するための指針の策定を進めてきました。また、平成17年度からは、新たに施行された「個人情報保護に関する法律」(平成15年法律第57号)の趣旨を踏まえ、指針等の見直しを実施し、補助金の交付対象外(最大5年間)とする措置を講ずることが取り得るものとしております。
なお、国立の研究機関や独立行政法人、国立大学法人などにおける個人情報保護に関しては、本ページで紹介している指針等以外に、それぞれ行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第50号)や独立行政法人等の保有する個人情報保護法(平成17年法律第10号)が適用されます。
今後とも、指針等を遵守し、適正な研究の実施に向けて頂きますようお願いいたします。
(以下に、交付の条件とされている指針等の一部やその他参考となる指針などを掲載しておりますので、ご参照ください。)

- 1. 人を対象とする疫学研究に関する倫理指針
- 2. 1. 人を対象とする疫学研究に関する倫理指針
- 3. 疫学研究に関する倫理指針
- 4. 疫学研究に関する倫理指針
- 5. 疫学研究に関する倫理指針
- 6. 疫学研究に関する倫理指針
- 7. 疫学研究に関する倫理指針
- 8. 疫学研究に関する倫理指針
- 9. 疫学研究に関する倫理指針
- 10. 疫学研究に関する倫理指針

1 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

- 倫理指針(本文)(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第332号)(332KB)
- 公布通知(平成26年12月22日)(133KB)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス(2,225KB)

計画書作成から開始までの手順



研究が倫理的であるためには？

・ 第1章 総則 第1 目的及び基本方針

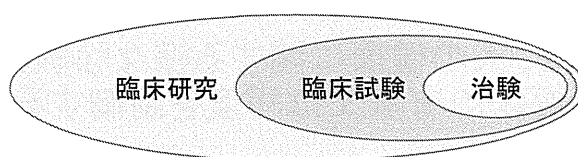
(中略) 全ての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。

- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦ 個人情報等の保護
- ⑧ 研究の質及び透明性の確保

臨床研究と治験

治験とは？

- 「くすりの候補」を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験は、特に「治験」と呼ばれる。



- 治験は、医薬品医療機器法(旧薬事法)や「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」(GCP)に準拠。

用語の定義(1)

侵襲

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。

「軽微な侵襲」の範囲

一般健康診断で実施される採血や胸部単純X線は軽微な侵襲と理解される。

用語の定義(2)

介入

対照群の有無に関わらず割り付けを伴う行為や通常の診療では実施されない新規の治療。

指針の記載

「研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為」。

*なお介入を伴う研究では、最初の患者登録前に臨床試験登録を完了しておくこと。

用語の定義(3)

既存試料・情報

試料・情報のうち、次のいずれか。

- ① 研究計画書が作成されるまでに既に存在する試料・情報
- ② 研究計画書の作成以降に取得された試料・情報であって、取得の時点においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかったもの



*前向き研究であっても、診療目的で入手される患者情報は既存試料・情報

インフォームド・コンセント(IC)

新たに試料・情報を取得する場合

3種類のIC方法

- 文書IC
- 口頭IC(+記録作成)
- オプアウト(情報公開+拒否機会)

| 研究対象者のリスク・負担 | | 試料・情報の種類 | IC等の手続 | 研究の例 |
|--------------|----|--------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 優遇 | 介入 | | | |
| あり | — | — | 文書 IC | 未承認の医薬品・医療機器を用いる研究、既承認薬等を用いる研究、終日行動規制を伴う研究、採血を行う研究 等 |
| なし | あり | — | 文書 IC or 口頭 IC+記録作成 | 食品を用いる研究、うがい効果の有無の検証等の生活習慣に係る研究、日常生活レベルの運動負荷をかける研究 等 |
| | なし | 人体取得試料 以外 | 文書 IC or 口頭 IC+記録作成 or オプトアウト | 匿名のアンケートやインタビュー調査、診療記録のみを用いる研究 等 |

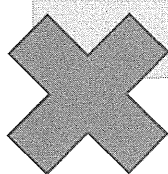
ガイダンスより

研究データの管理に注意

The image shows four newspaper clippings with the following headlines:

- 朝日 3/15(火)**: 患者24人 個人情報流出 (24 patients' personal information leaked)
- 産経 3/15(火)**: 禁煙外来 24人分など (24 people at the smoking cessation clinic, etc.)
- 毎日 3/15(火)**: 患者情報入PC盗難 (Patient information on PC stolen)
- 京大病院**: 患者情報入PC盗難 (Patient information on PC stolen)

- 研究データの管理が研究者任せで、甘くなりがち。
- 盗難された側の責任も問われる。
- 代償は大きい。
- 一度盗難されると二度目もある。



データの管理(個人情報)に注意

(例)レジデントが相談のために持参する**仮想データセット**

| 氏名 | ID | 生年月日 | 性別 | 病名 | 入院日 | HIV |
|------|---------|------------|----|--------|------------|-----|
| 加藤清 | 1254658 | 1965/4/30 | 1 | 大腸癌 | 1992/9/28 | 0 |
| 黒田長治 | 982654 | 1935/5/21 | 1 | 胃癌 | 1962/10/18 | 0 |
| 秋月信夫 | 5673981 | 1981/2/14 | 1 | 大腸癌 | 2008/7/6 | 0 |
| 島津成明 | 3248925 | 1968/12/5 | 1 | 膵臓癌 | 1996/5/10 | 0 |
| 明智光子 | 2154 | 1976/3/31 | 0 | 多発性骨髄腫 | 2003/8/24 | 0 |
| 織田信夫 | 36024 | 1980/12/24 | 1 | 胃癌 | 2008/5/13 | 0 |
| 今川肇 | 6532040 | 1973/5/19 | 1 | 肺癌 | 2000/10/19 | 0 |
| 村上隆 | 2145487 | 1978/10/22 | 1 | 大腸癌 | 2006/3/19 | 0 |
| 足利義雄 | 3560406 | 1976/2/23 | 1 | 白血病 | 2003/7/30 | 0 |
| 黒田英子 | 5480211 | 1983/6/7 | 0 | 胃癌 | 2010/11/4 | 0 |
| 木下藤子 | 2680791 | 1986/10/11 | 0 | 白血病 | 2013/3/7 | 0 |
| 武田玄 | 3205709 | 1983/2/13 | 1 | 大腸癌 | 2010/7/2 | 0 |
| 真田幸子 | 5046841 | 1981/10/21 | 0 | 肺癌 | 2009/3/8 | 0 |

個人情報付きのデータを、ノートPCやUSBで携行したり作業しない!

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の 新規な点

臨床研究の信頼性確保 (侵襲を伴う介入研究で以下が規定)

(1) 研究終了後のデータ等の保管(義務)

研究終了報告日から5年を経過した日、又は研究結果の最終公表日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの保管。

(2) モニタリング(義務)

モニタリングは、研究が適正に行われていることを確保するため、進捗状況や、倫理指針や研究計画書の準拠、収集されたデータの正確性などを調査する。実施者は研究グループ内の者。

(3) 監査(必要に応じて)

監査は、研究結果の信頼性を確保し保証するために、モニタリングと同様の調査を行う。実施者は研究グループ外の独立した第三者。

出版倫理 Publication Ethics

- 利益相反の不適切な記載(COI)
- 捏造(fabrication)
- 剽窃(plagiarism)
- 自己剽窃(self-plagiarism)
- 二重出版(duplicate publication)
- 著者資格(authorship)

このような事態では、出版社は著者の施設に調査を依頼する。

(参考)

International Committee of Medical Journal Editors.

<http://www.icmje.org/recommendations/>

Committee of Publication Ethics.

<http://publicationethics.org/>

利益相反

- 利益相反の有無は読者の判断に影響する可能性。
- 利益相反は、学会や出版社の基準に従って明確に記載すべき。
- 製薬企業は医師への支出を公開している。

(問題事例)厚労省は平成27年6月、新薬や医療機器などの承認の可否を審議する薬事・食品衛生審議会薬事分科会の委員8人に規程に違反する行為があったとして、辞任を要請したと発表。

| 該当の審議会 | 委員名 | 所属 | 企業名 |
|------------------|-----|----------------------------------|-----------------------------|
| 医薬品第一部会 | | 国際医療福祉大学三田病院 | MSD 株式会社 |
| 再生医療等製品・生物由来技術部会 | | 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 | シンバイオ製薬株式会社 |
| 再生医療等製品・生物由来技術部会 | | 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 | MSD 株式会社 帝人ファーマ株式会社 |
| 再生医療等製品・生物由来技術部会 | | 大阪大学大学院薬学研究所分子生物学分野 | レジエンス株式会社 |
| 医療機器・体外診断薬部会 | | 大阪大学大学院医学系 脳神経感覚器外科学(眼科) | HOYA 株式会社 |
| 化学物質調査会 | | 兵庫医療大学薬学部 | KOBE Chemical Genetics 株式会社 |
| 取扱技術基準等調査会 | | 横浜国立大学大学院環境情報研究院 | 三井化学株式会社 |
| 動物用医薬品等部会 | | 国立大学法人東京農工大学農学部獣医学科 | 株式会社 日立製作所 |
| 動物用一般医薬品調査会 | | | |
| 動物用医薬品再評価調査会 | | | |