



# *E2Eと薬剤疫学*

NPO日本医薬品安全性研究ユニット(DSRU Japan)

東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座

久保田潔

kubotape-tky@umin.ac.jp



# 今後の市販後調査の行方

可能性1:「日本では『市販直後調査』や『使用成績調査』がE2EのPVPにほかならない」

可能性2:「日本でも問題をより具体的に特定化した調査が必要」 **日本でも企業の市販後調査に薬剤疫学研究の手法の導入が必要**

可能性3: PVPの定義は不明瞭のまま『市販直後調査』『使用成績調査』の現在と同様の実施、欧州とアメリカでのPVPの事例から、薬剤疫学研究の手法導入が課題になる・



# *Pharmacovigilanceの方法 (Annex)*

Passive Surveillance

Intensified reporting

Active Surveillance

Comparative Observational Studies

*“key component in the evaluation of adverse events”*

Cross-sectional study (断面研究)

Case-control study (症例対照研究)

Cohort study (コホート研究)

Targeted Clinical Investigations

drug-drug interaction, food-drug interaction

risk (or benefit) in children, elderly, patients with co-morbid

Descriptive studies

Natural history of disease

Drug Utilization study

# コホート研究と症例対照(ケース・コントロール)研究

過去

現在

未来

起こった疾患、イベントの記録

前向き (Prospective)  
のコホート研究

コホートの定義

起こった疾患、イベントの記録

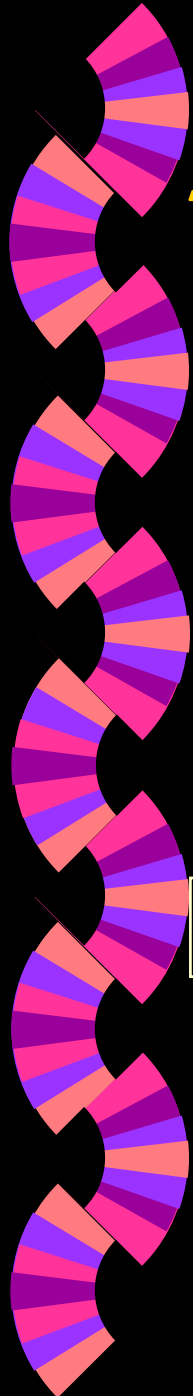
後向き (Retrospective)  
コホート研究

コホートの定義

過去の曝露  
の記録

ケース・コントロール研究

ケースとコントロールの特定





# 断面研究 *cross-sectional study*

特定の集団における、ある一時点(時間的断面)における曝露and/orイベントの分布に関する研究  
= Prevalence Study (Prevalence= 有病率)

## 断面研究が有用な場合

- 1) 医療・福祉サービスのプランニング(記述的研究)  
ある地域において必要なリハビリテーション施設の数はいくつ？  
特定のがんスクリーニングを実施すべきか？
- > 2) ある曝露とイベントの(因果)関係の研究(分析的研究)



# 発生の測度と関係の測度

	発生の測度	関係の測度
コホート研究	Risk, Rate	Risk ratio, Rate ratio
症例対照研究	None	Odds ratio
断面研究	Prevalence Odds	Prevalence ratio Odds ratio

# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [1] Risk

(1) Incidence (発生率): 特定の時間間隔に特定集団に新たに発生するケースに関する測度

(1-1) Incidence risk:

(新たに発生したケースの数) / (スタート時点の集団の人数)

イベント	曝露		Incidence Risk
	あり	なし	
あり(ケース)	a	b	「曝露あり」群におけるリスク = $a/e$
なし(非ケース)	c	d	
合計	e	f	「曝露なし」群におけるリスク = $b/f$

# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [2]Rate

(1-2) Incidence rate: (新たに発生したケースの数) / (総人-月)

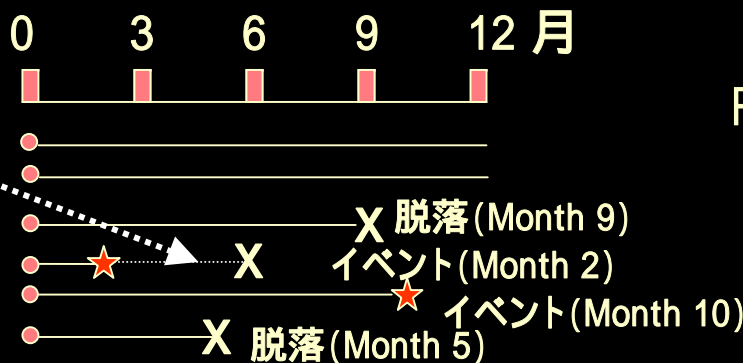
総人-月 (または総人-年) 集団の全メンバーのtime at riskの総和

time at risk: 期間の最初から期間終わりまで (非ケース)

期間の最初から脱落まで (非ケース)

期間の最初からイベント発生時点まで (ケース)

「イベントが発生したら、もはやat riskではない」



$$\text{Rate} = \frac{2}{(12 + 12 + 9 + 2 + 10 + 5)}$$
$$= 0.04 \text{ (/人-月)} = 0.04 \text{ (/人/月)}$$

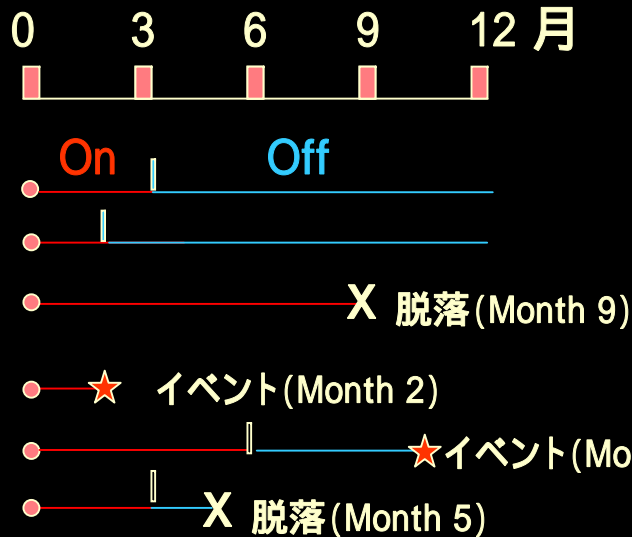
「Rateは常に一定で経時的変化なし」を仮定



# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [3]Rate 続き

Rateの求め方 曝露(薬使用)の状態が変わる時



$$\text{Rate(On)} = \frac{1}{(3 + 2 + 9 + 2 + 6 + 3)}$$

$$= 0.04 \text{ (/人-月)}$$

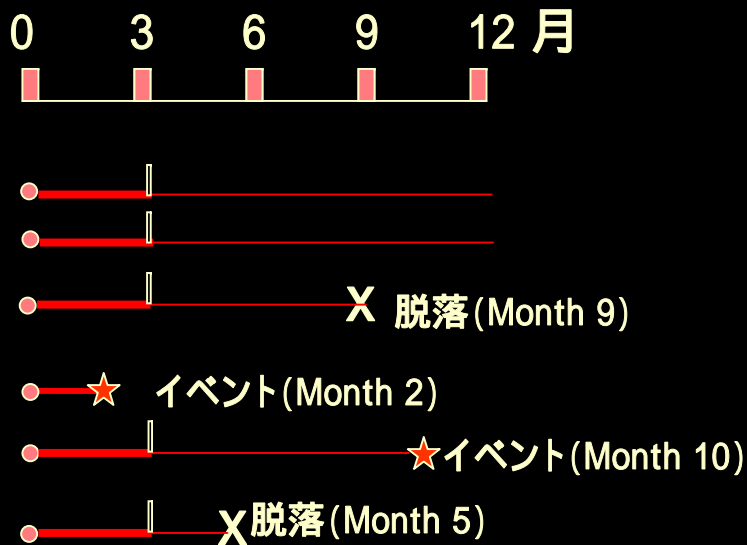
$$\text{Rate(Off)} = \frac{1}{(9 + 10 + 0 + 0 + 4 + 2)}$$

$$= 0.04 \text{ (/人-月)}$$

# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [4] Rate 続き

Rateの求め方 Rateが処方後3ヶ月内 (R1)とそれ以後 (R2)で変化する

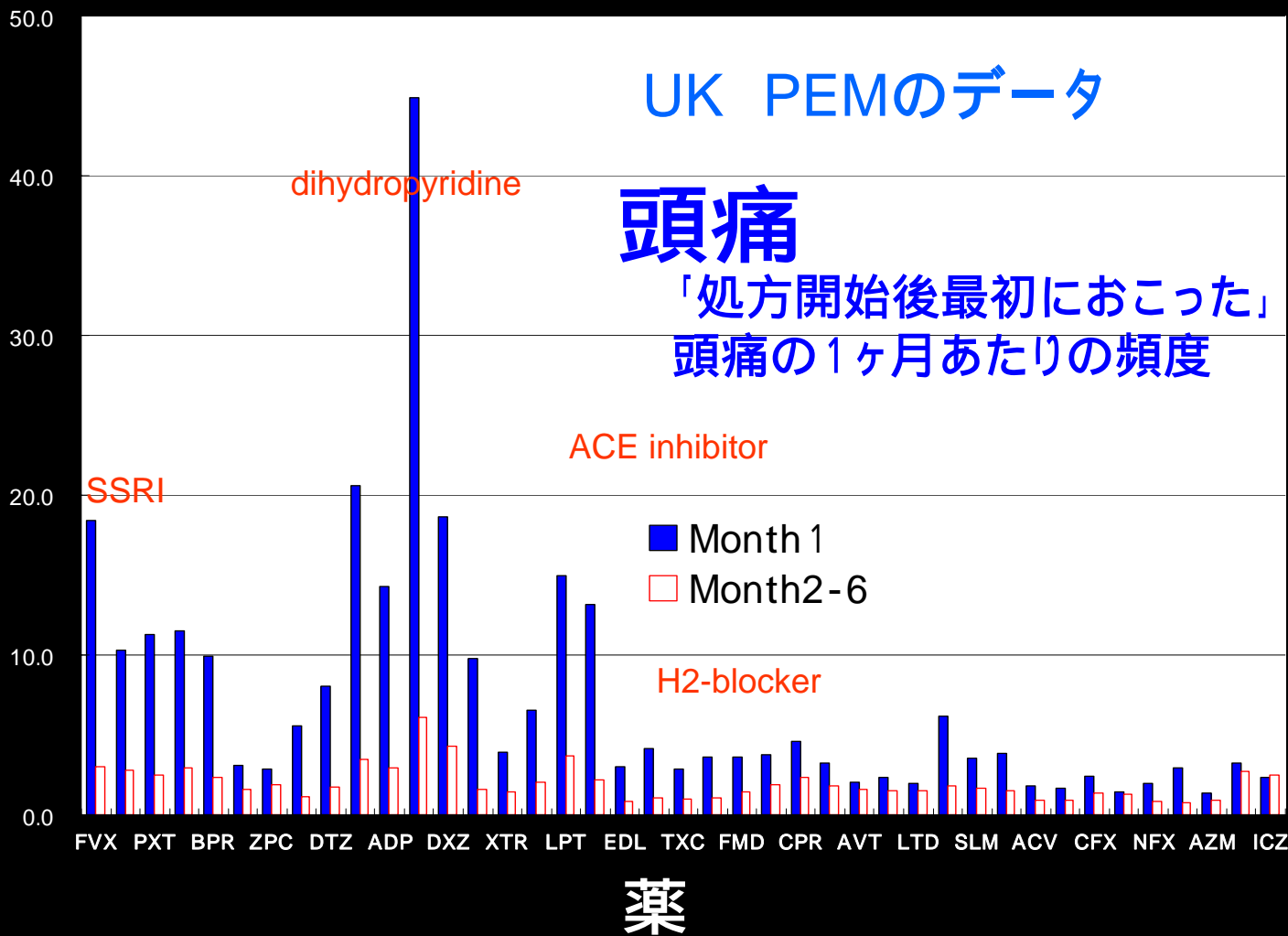


$$R1 = \frac{1}{(3 + 3 + 3 + 2 + 3 + 3)}$$
$$= 0.06 \text{ (/人-月)}$$

$$R2 = \frac{1}{(9 + 9 + 6 + 0 + 7 + 2)}$$
$$= 0.03 \text{ (/人-月)}$$

# 発生率の経時的変化:頭痛

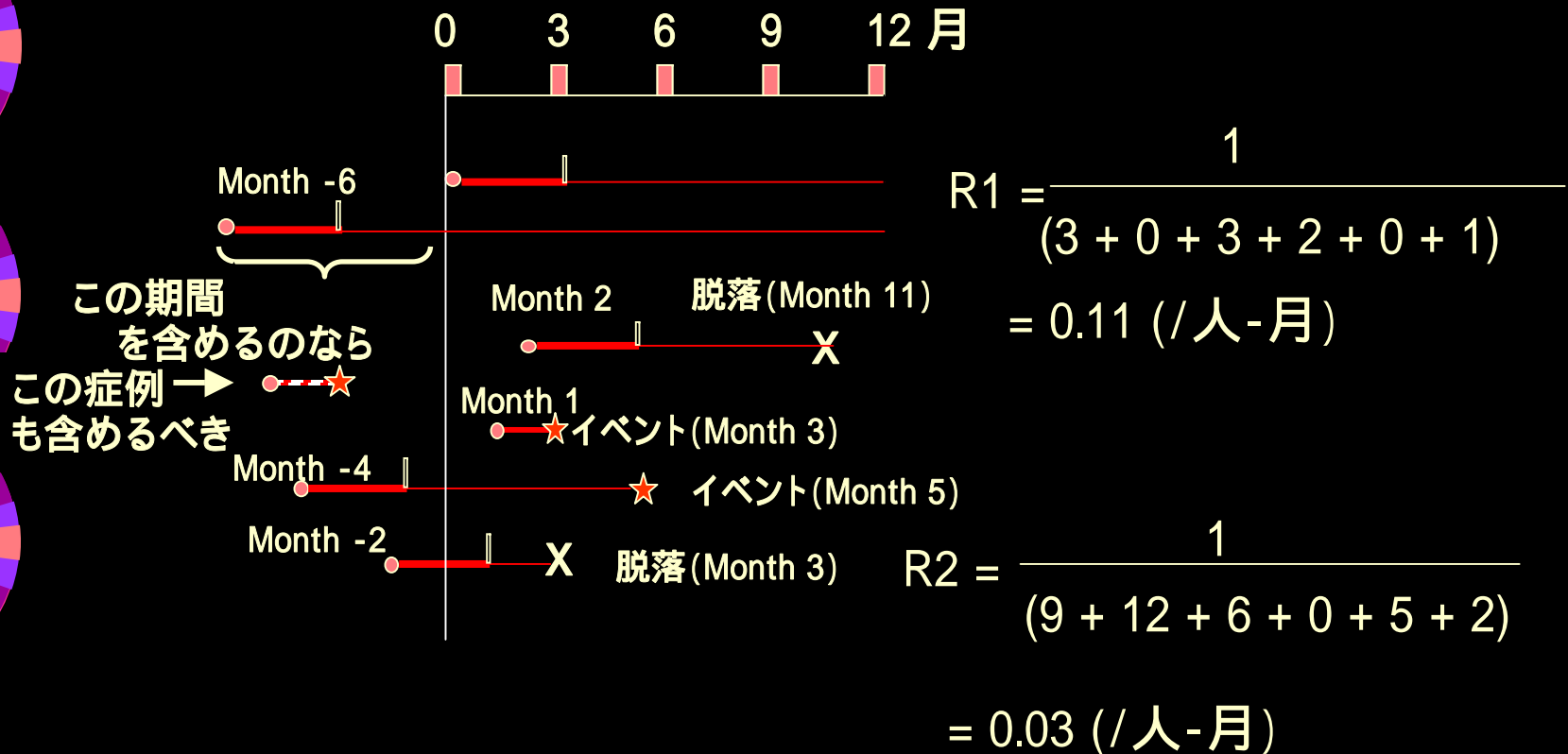
発生率 (イベント数/1000人-月)



# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [5]Rate続き

Rateの求め方 Rateが3ヶ月以前(R1)と3ヶ月以後(R2)で変化する  
曝露開始時期が異なる





# 発生率の経時的変化[5-1]

## Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors

Jick H, Kaye JA, Jick S JAMA 2004; 292: 338-343

英国GPRD(General Practice Research Database)

初めて抗うつ剤を投与されてからの期間を計算  
リスクの経時的変化を組み込んだモデルで解析  
研究デザインはケース・コントロール研究だが、  
同様の対処方法はコホート研究でも採用可能

# 発生率の経時的変化:[5-2]

## Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors

Jick H, Kaye JA, Jick S JAMA 2004; 292: 338-343

「自殺の発生率は薬物(Dothiepin、Amitriptyline、Fluoxetine、Paroxetine)間で差はないが、初回投与からの経過時間に依存」

Table5 Relation between Time since First Prescription and Suicide

		No (%)	
Time since	Cases	Controls	Odds Ratio
First Prescription, d	(n = 17)	(n = 157)	(95% CI)
90	6(35.3)	111(70.7)	1.0
30-89	3(17.7)	31(19.8)	2.0(0.4-8.9)
10-29	2(11.8)	10(6.4)	5.1(0.7-34.7)
1-9	6(35.3)	5(3.2)	38.0(6.2-231)

# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [6] オッズ

Odds 単独で使われる事は少ない。通常 Odds Ratio (オッズ比) として。

$$\text{Odds} = (\text{ケースの数}) / (\text{非ケースの数}) \quad \text{または}$$

$$\text{Odds} = (\text{曝露ありの数}) / (\text{曝露なしの数})$$

イベント	曝露	
	あり	なし
あり(ケース)	a	b
なし(非ケース)	c	d

「曝露あり」群のイベントの有無に関するオッズ =  $a/c$

「曝露なし」群のイベントの有無に関するオッズ =  $b/d$

ケースの曝露に関するオッズ =  $a/b$

非ケースの曝露に関するオッズ =  $c/d$



# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [7] *Prevalence*

Prevalence (有病率) : 特定の時点の特定集団内の  
ケースの割合 (Proportion)

通常“Point Prevalence”を意味する。

“Period Prevalence”も定義は可能：  
ある特定の期間内における特定集団内のケースの割合

Prevalence = Incidence (rate) X Duration of Case (ケースの期間)



# Prevalence有病率

Prevalence = Incidence X Duration of Case (ケースの期間)

市内の大学

10万人	
4年生	1000人
3年生	1000人
2年生	1000人
1年生	1000人

10万人の市における新たな学生の「発生」(incidence rate)=1000/10万人/年

学生である期間(Duration of case)=4年間

10万人の市における学生の“Prevalence”  
= Incidence X Duration of Case  
= 4000/10万人

市内の学生数(Prevalence)の増加

新たな学生の「発生」の増加

学生である期間の増加  
(例:大学が6年制に移行)



# 発生の測度 *Measure of Occurrence*

## [8] Prevalence

### Prevalence

因果関係 (原因の作用後に新たに発生するイベントとの関係) を考える上では Incidence が重要。

Prevalence (有病率) の解釈は困難 (複雑)

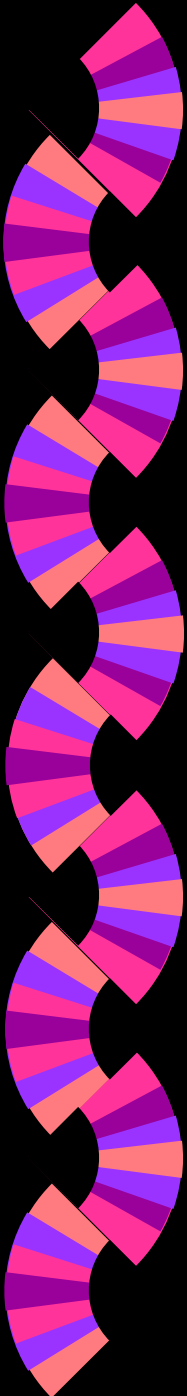
例: インスリンの出現 1型糖尿病の有病率の増加  
(発生率は変化しないが、期間が増加)

慢性疾患を「治す」治療 有病率の低下  
(期間が減少)

Prevalence が有用な場合: Health-care の (手段の) 必要性の程度

例: ある地域で必要なリハビリテーション施設の数はいくつ?

社会が必要とする特定の疾患に対する薬の量は?



# 関係 (Association) または Effect の測度 [1-1]

## 1. Ratio Measures (比の測度)

関係の強度 (strength of association)

Risk Ratio リスク比

$\text{incidence risk(曝露)} / \text{incidence risk(非曝露)}$

Rate Ratio

$\text{incidence rate(曝露)} / \text{incidence rate(非曝露)}$

“Relative Risk” : Risk Ratio と Rate Ratio の両方に使う

Odds Ratio オッズ比

$\text{Odds(曝露)} / \text{Odds(非曝露)}$

ケース・コントロール研究における重要な測度だが、オッズ比はそれ自体、リスク比と同様、Effectの測度の一つ

Prevalence Ratio (あまり使われない)

# 関係 (Association) または Effect の測度 [1-2] リスク比とオッズ比

イベント	曝露	
	あり	なし
あり(ケース)	a	b
なし(非ケース)	c	d
合計	e	f

「曝露あり」群のリスク  $R1 = a/e$

「曝露なし」群のリスク  $R0 = b/f$

リスク比  $= R1/R0 = (a/e)/(b/f)$

「曝露あり」群のイベントの有無に関する  
オッズ  $Odds1 = a/c$

「曝露なし」群のイベントの有無に関する  
オッズ  $Odds0 = b/d$

オッズ比  $= Odds1/Odds0 = (a/c)/(b/d) = ad/bc$

**オッズ比については曝露に関するオッズ比も重要** (特にケース・コントロール研究)

ケースの**曝露に関するオッズ**  $Odds1 = a/b$

非ケース(コントロール)の**曝露に関するオッズ**  $Odds0 = c/d$

オッズ比  $= Odds1/Odds0 = (a/b)/(c/d) = ad/bc$



# 関係 (Association) または Effect の 測度 [2]

## 2. Difference Measure (差の測度)

Risk difference リスク差

incidence risk(曝露) - incidence risk(非曝露)

Rate difference

incidence rate(曝露) - incidence rate(非曝露)

Attributable risk (Attributable rate) 寄与危険

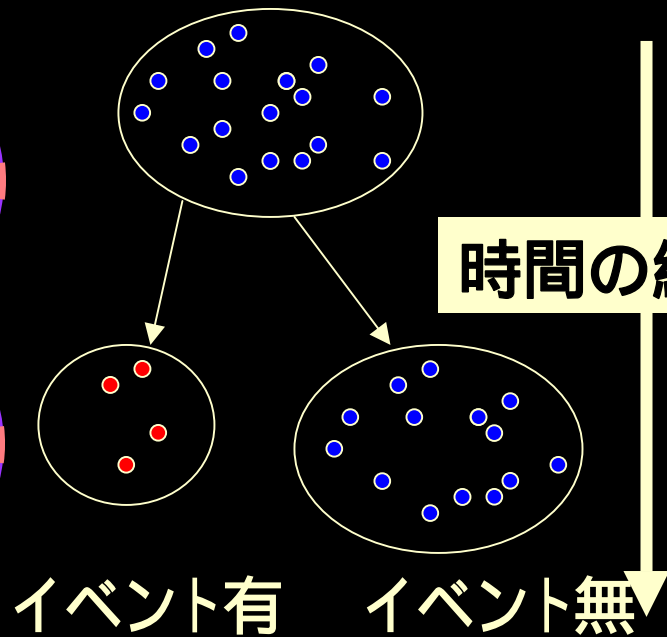
曝露とアウトカムとの間に因果関係が認められていることを前提に、Risk (Rate) differenceをAttributable risk (rate)と考えることができる。

この場合、

Attributable risk (Attributable rate) : 曝露群における、曝露に起因するRisk (Rate)の大きさ

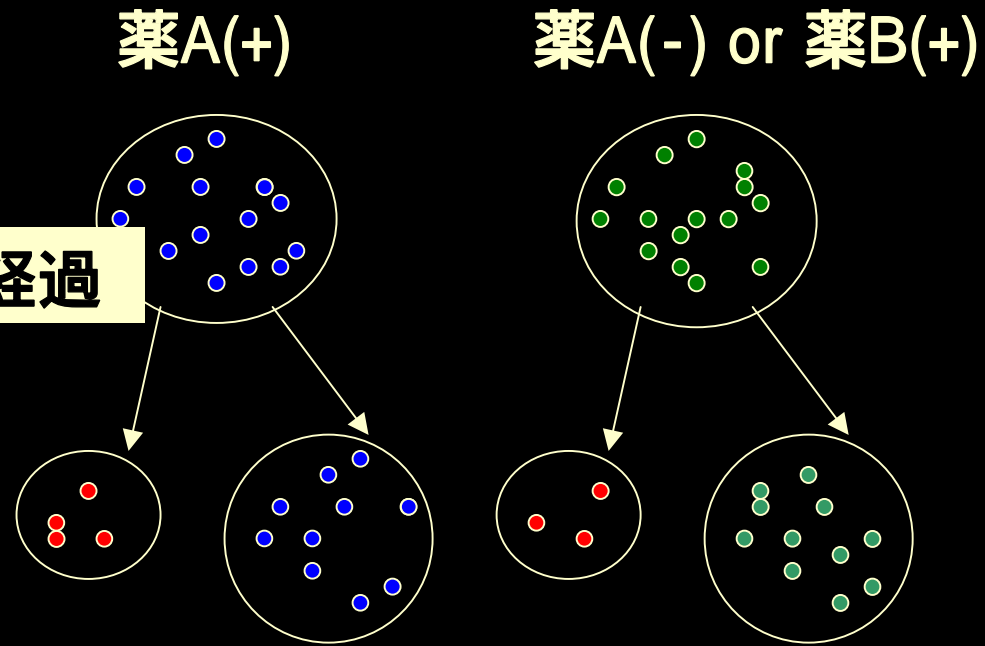
# コホート研究: 記述的 vs 分析的

## 記述的コホート研究



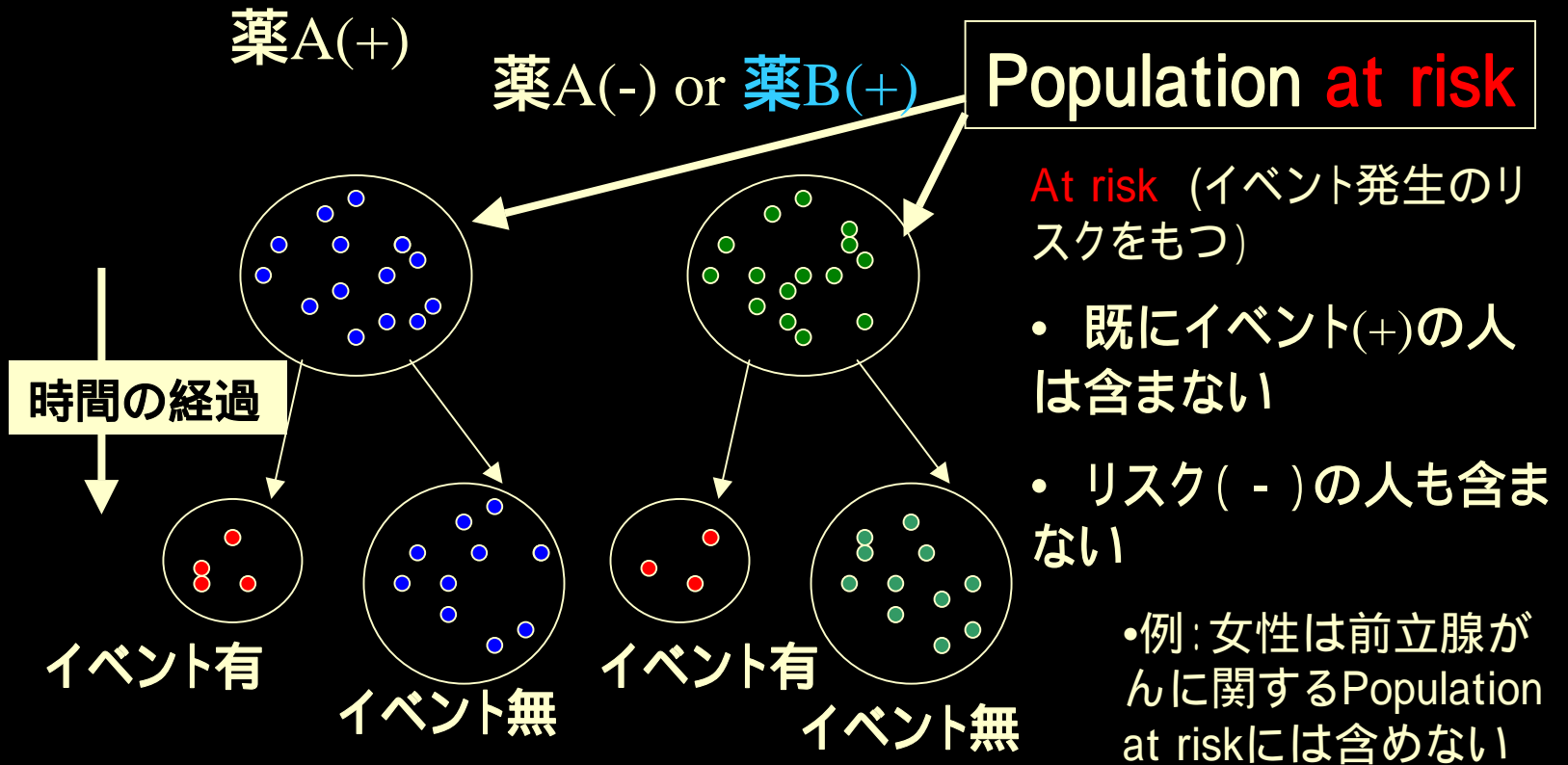
(1つまたは複数)の  
イベントの発生率  
を推定

## 分析的コホート研究



曝露(薬)とイベントとの関係に関する  
仮説をテストする

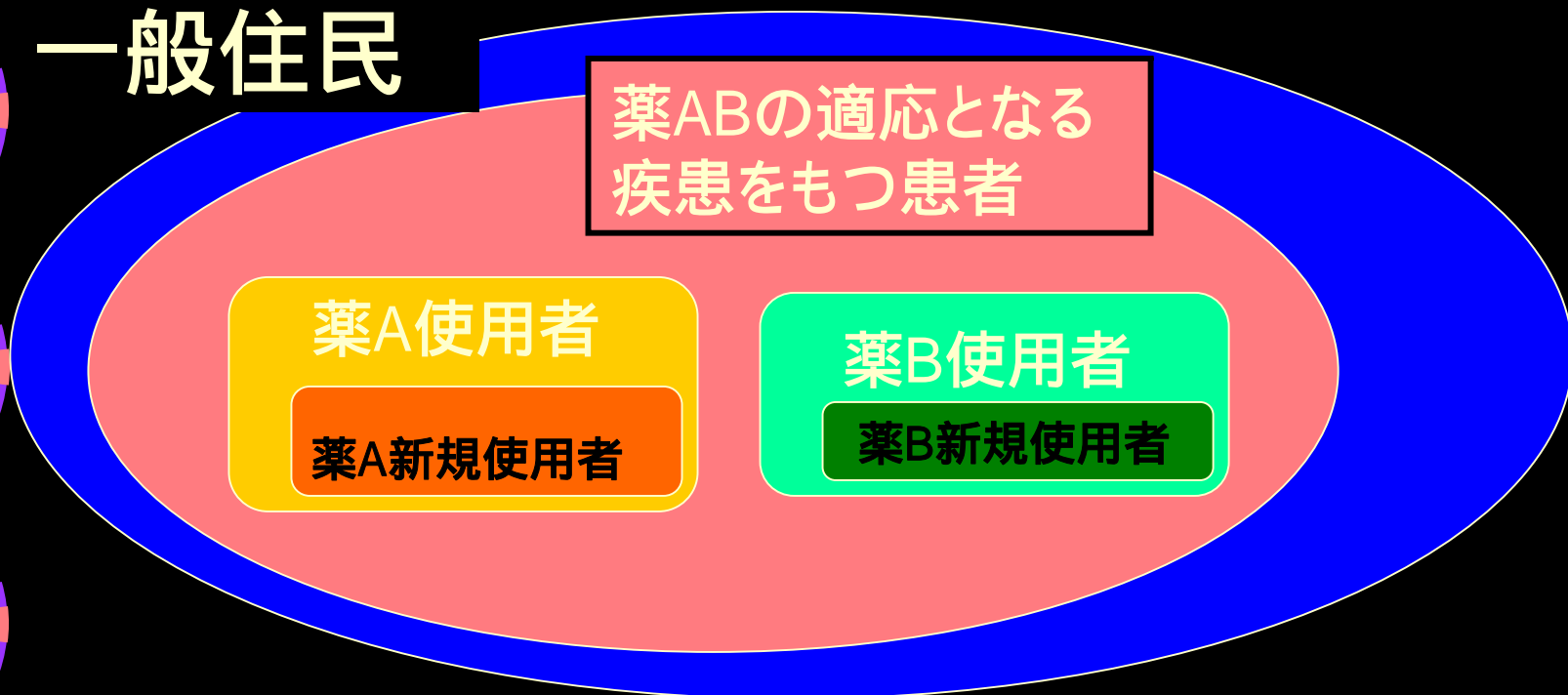
# 薬とイベントに関するコホート研究



In many cohort studies involving drug exposure, **comparison cohorts** of interest are selected **on the basis of drug use** and **followed over time** (E2Eガイドライン) **薬剤疫学では薬同士の比較が多い**

# 薬剤疫学におけるコホートの選択

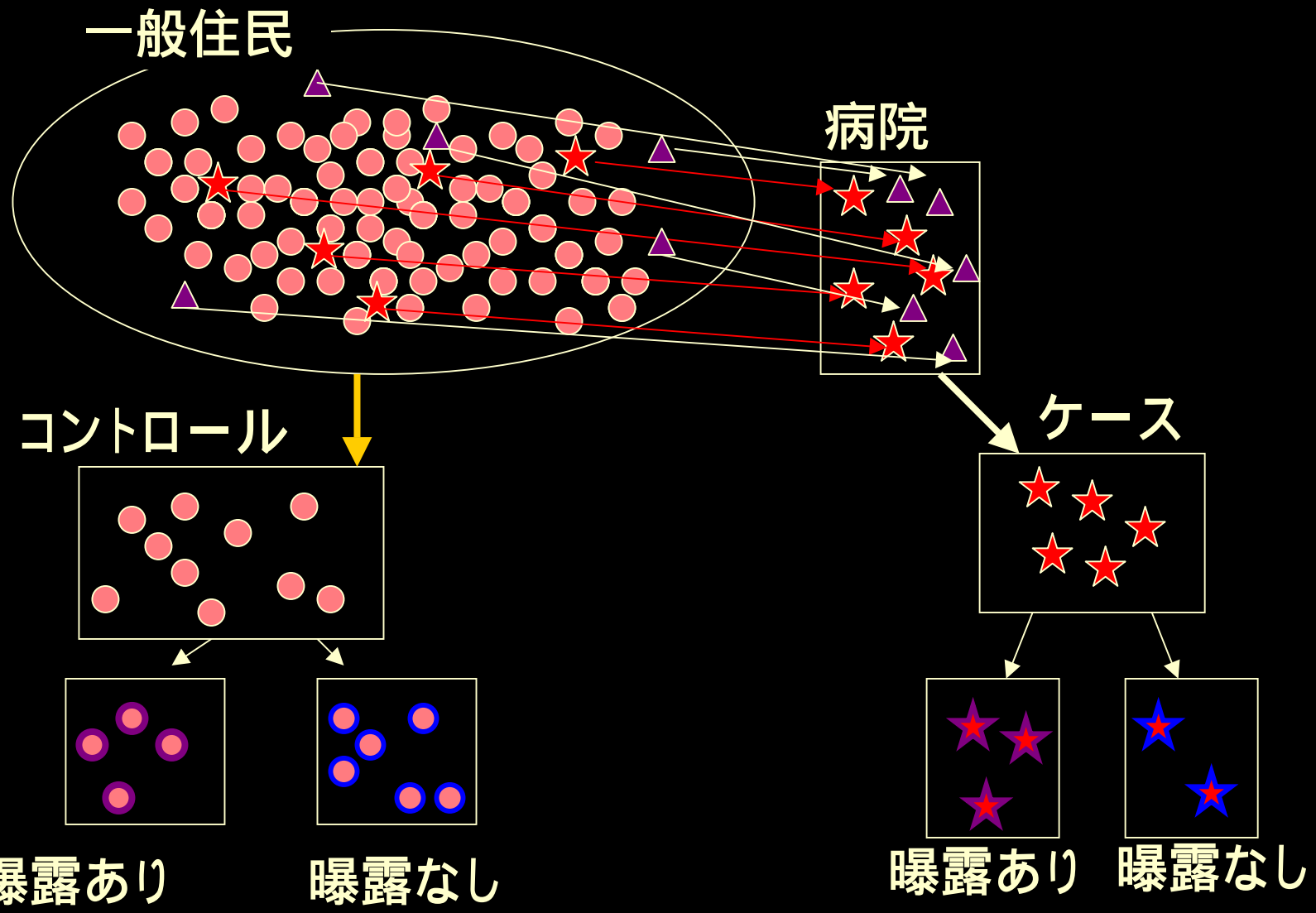
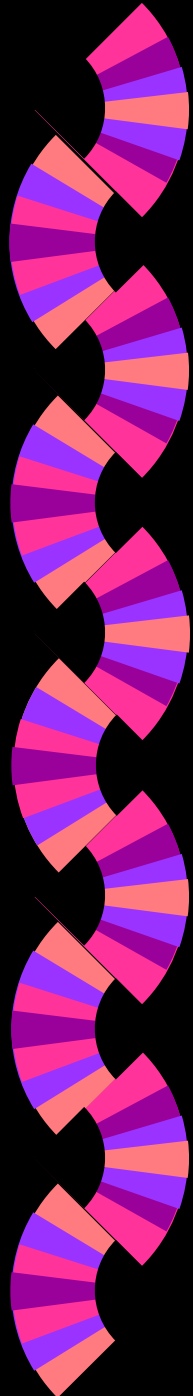
## 一般住民



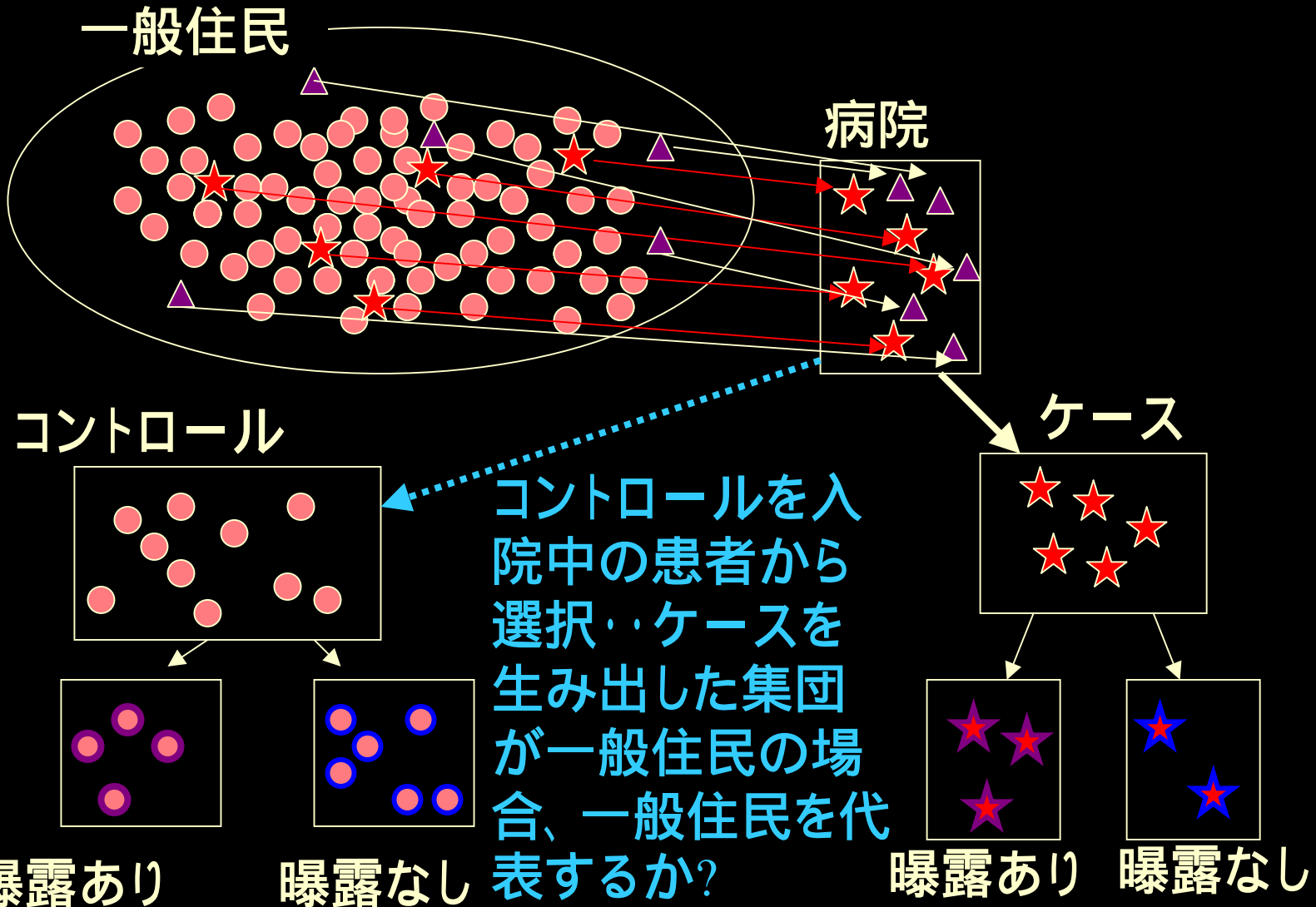
- 一般住民のうち薬Aの使用者(を代表する集団)と薬Bの使用者(を代表する集団)を特定し、追跡。
- コホート研究が正しく行われるためには、Study Populationが一般住民から正しく抽出されることが必要



# 症例対照研究：一般住民ベースの場合



# 症例対照研究：病院ベースの場合



# オッズ比 リスク比 (まれな疾患)

ソース集団

**症例対照研究** (ここではソース集団の全てのケースが特定される事を想定)

	疾患	
	あり	なし
曝露(+)	a	B
曝露(-)	c	D

	Cases	Controls
曝露(+)	a	b
曝露(-)	c	d

$$\text{リスク比} = \frac{a/(a+B)}{c/(c+D)}$$

$$\text{オッズ比} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

アウトカムがまれなら  $\frac{a/B}{c/D} = \frac{aD}{Bc} = \frac{a/c}{B/D}$

正しく研究が行われれば=コントロールがソース集団から正しく抽出されれば  $b/d = B/D$  したがってオッズ比=リスク比

# オッズ比 リスク比

ソース集団(仮想例)

	疾患	
	あり	なし
曝露(+)	50	100,000
曝露(-)	450	4,900,000

症例対照研究における  
データ(仮想例)

	Cases	Controls
	曝露(+)	50
曝露(-)	450	490



$$\text{リスク比} = \frac{50 / (50 + 100000)}{450 / (450 + 4900000)}$$

アウトカム  
がまれなら

$$\frac{50 / 100000}{450 / 4900000} = \frac{50 \times 4900000}{450 \times 100000}$$

$$= 5.4$$

$$\text{オッズ比} = \frac{50 / 450}{10 / 490}$$

$$= \frac{50 \times 490}{450 \times 10}$$

$$= 5.4$$

正しく研究が行われれば=コントロールがソース集団から正しく抽出されれば 10/490が(100,000/4,900,000)にほぼ等しくなる



# 断面研究の役割と薬剤疫学

断面研究の結果は曝露-イベントの因果関係に関する強いエビデンスにはならない・理由その1

$$1) \text{Prevalence} = [\text{Incidence}] \times [\text{Duration of Disease}]$$

因果関係に直接関係するのは

**Incidence**

## 断面研究と薬剤疫学

薬の使用実態とこれに対するインパクト(を与えようとした措置)の関係の研究には有用

インパクト(を与えようとした措置)の前後で断面研究を実施



# *Contraindicated Use of Cisapride and DHPL*

1998年6月のDear Health Professional Letterの前後

禁忌の薬または合併症

Before

After

Site A (320万) HMO

3506/13613 (25.8%)      2963/12418 (23.9%)

Site B (220万) 3つのHMOs

2025/6848 (29.6%)      1598/5812 (27.5%)

Site C (140万) Medicaid

2614/4379 (59.7%)      2432/4229 (57.5%)

**Drug Labeling Revision - Guaranteed to fail?**

JAMA 284(23):3036-9, 2000



# 断面研究と薬剤疫学

断面研究の結果は曝露-イベントの因果関係に関する強いエビデンスにはならない・理由その2

## 2) Reverse causality 時間的前後関係が不明

•自分の歯で噛むことが  
痴呆予防につながる？

•痴呆(の傾向)があると  
歯の手入れがおろそかになる？

	残存歯数
痴呆 なし	14.9本
あり	9.4本



# 観察的薬剤疫学研究 正しい研究とは？

## E2Eガイドライン

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察(非介入)研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。

慎重に計画 = 研究が歪まないように計画し、正しい結果を得る





# 薬剤疫学研究を歪めるもの

確率誤差

バイアス

選択バイアス

情報バイアス

交絡

# Random Error & Systematic Error

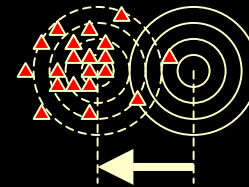
Random Error:  
確率誤差



**確率誤差**

Precision=精度 を決定  
「数」で克服可能

Systematic Error:  
系統誤差



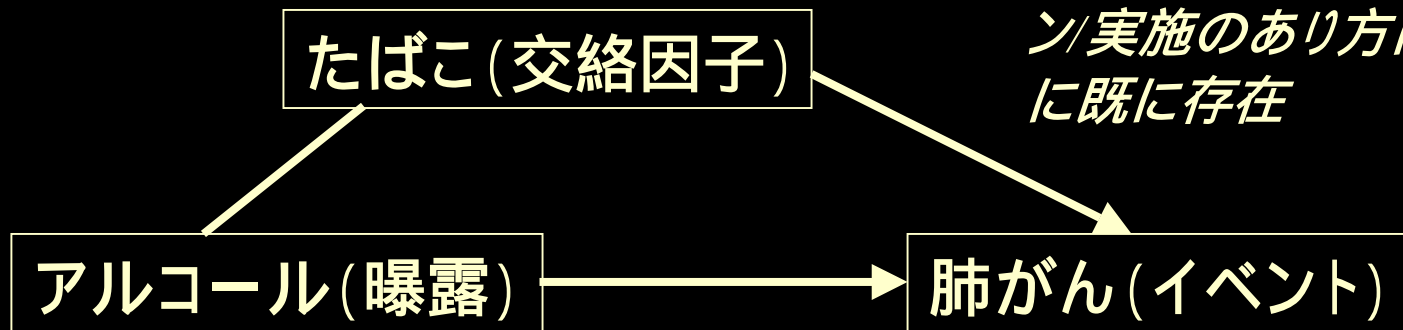
**バイアス  
交絡**

Validity=妥当性 を決定  
「数」では克服できない

# 交絡 (*confounding*)

交絡：曝露とイベントの関係に関する別の説明  
(Alternative explanation)に関する事柄

交絡因子：研究デザイン/実施のあり方に無関係に既に存在





# 交絡とバイアス

	バイアス	交絡
デザイン	Yes	Yes
解析	No	Yes

バイアス：研究デザイン/実施上の誤り 「正しくデザイン  
/実施することが唯一の対処方法」



# 記述的/分析的研究とバイアス

**記述的研究**：曝露因子またはイベントの分布の記述が目的  
両者の関係の検討は対象外/二義的

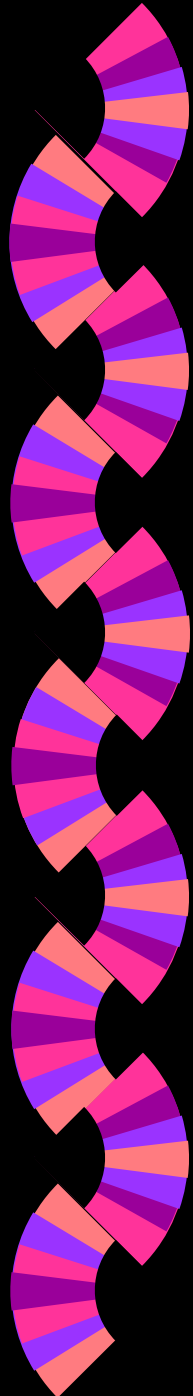
**バイアス**：直接の研究対象(サンプル、study population)が記述しようとする集団(target population, general population, reference population, source population)を代表していない時におこる(選択バイアス)

**分析的研究**：曝露とイベントの関係を調べるための研究

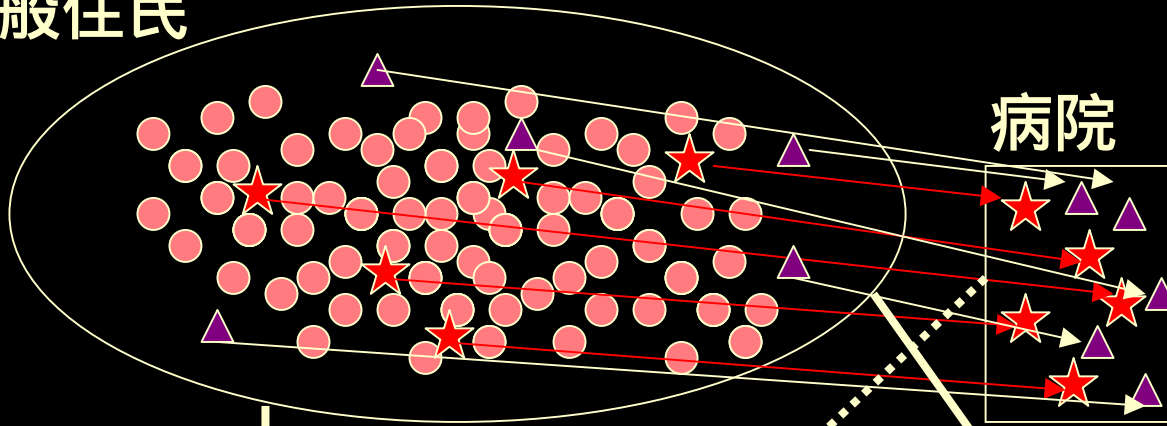
**バイアス**：主に比較対照される二つのグループが比較可能でない時におこる  
(選択バイアス/情報バイアス)

# ケース・コントロール研究

## ・・選択バイアスの回避

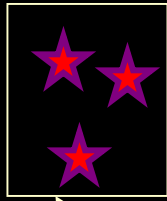


一般住民

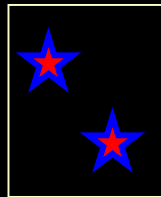


病院

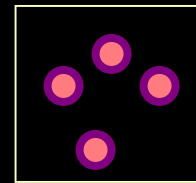
曝露あり



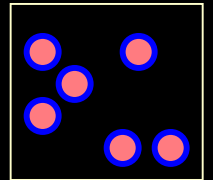
曝露なし



曝露あり



曝露なし



一般住民ベースの研究  
> 病院ベースの研究

ケース

コントロール



# 選択バイアスの回避

(ケース・コントロール研究[1])

・地域で発生したケースを全て特定する

(以下のうち可能な限り多くの項目を満たす・日本で を満たす事は困難)

以下ケースを病院で特定する場合を想定

特定地域で発生したケースが入院する  
病院全てが研究に参加

[次善の策:全てが研究に参加できなければ、どの程度把握しているか、把握できる患者と把握できない患者に差がないかに関するデータを示し、考察する]



# 選択バイアスの回避

(ケース・コントロール研究[2])

・地域で発生したケースを全て特定する

(以下のうち可能な限り多くの項目を満たす)

以下ケースを病院で特定する場合を想定

研究期間内に病院に入院した人のうち、  
ケースの候補の患者を全てリストアップ

[ケース候補のリストを定期的に作成し記録を残す]





# 選択バイアスの回避

(ケース・コントロール研究[3])

## ・地域で発生したケースを全て特定する

(以下のうち可能な限り多くの項目を満たす)

以下ケースを病院で特定する場合を想定

候補の患者のうち、最終的にケースの適格基準を満たした患者全員をリストアップ

[適格基準を満たした人と満たさなかった人のリストとその理由の記録を残す]



# 選択バイアスの回避

(ケース・コントロール研究[4])

・地域で発生したケースを全て特定する

(以下のうち可能な限り多くの項目を満たす)

以下ケースを病院で特定する場合を想定

適格な患者全員に参加を要請、全員から同意をとる

[次善の策: 参加できなかった患者の人数を記録し、理由を記載]



# NSAID-潰瘍疫学研究における対処

## NSAID-潰瘍疫学研究

2002年9月～2005年2月

一般住民ベースのケース・コントロール研究

ケースは参加する14の施設で特定

「最低限、当該施設に入院した該当患者全てにアプローチ」

- 消化性潰瘍または出血性胃炎による消化管出血が疑われるケース全てについて適格性を検討する  
(Fraction eligibleを記録として残す)
- 適格患者全員にアプローチし、同意取得を目指す  
(Participation rateを計算することを可能とする記録を残す)

# ケースの特定(1)

## 管理リストと集計表 (担当医が管理)

- ケースに関する以下の指標を求めるメカニズム
  - Fraction eligible
  - Participation rate

NSAIDs潰瘍疫学研究 ケースの特定・登録管理リスト									
本用紙は、施設内で該当症例に対して必要な事項がもれなく行われていることを確認するために使用するものです。プライバシー保護のため、本用紙は、施設内に保管し、事務局には送付しないで下さい。									
担当医師は[1]から[9]までを記入。ただし、不適格例については[3]までを記入。同意の得られなかった例については[6]までを記入。[10]は研究責任医師が、リストを集計して事務局に報告する際に、その患者を集計に含めて報告した日を記載。									
[1]患者名	[2]入院日	[3]不適格(不適格と判明した場合はで囲み、括弧内に記載医師名を記入)	同 意			患 者 登 録			[10]事務局への集計報告に含めた日 <sup>#</sup>
			[4]同意の有無(いづれかを で囲む)	[5]日付	[6]担当医師名	[7]登録日	[8]登録医師名	[9]患者ID*	
1	/	不適格 ( )	同意 不同意	/		/			/
2	/	不適格 ( )	同意 不同意	/		/			/
3	/	不適格 ( )	同意 不同意	/		/			/

# ケースの特定(2)

## 管理リストの集計票 (とりまとめ役の医師)

一週間に一度  
FAXで事務局に集  
計データを送付

NSAIDs潰瘍疫学研究 ケースの 特定・登録管理リストの集計表			
		数	
A: 新たな症例数*			注: 適格規準と除外規準については、 'ケースに関する登録シート その2'を ご覧下さい。
A' 新たな症例数'の内訳をB, C-1, C-2, C-3に記載。		数	
B: 不適格症例数*			
B' 不適格症例'の内訳と症例数 (B-1 ~ B-6)		数	B' 不適格症例'の内訳(B-1 ~ B-3以外、 ご記入下さい)と症例数*
B-1:	死亡*		B-4:
B-2:	3ヶ月以内の胃・十二指腸潰瘍の診 断または治療*		B-5:
B-3:	出血性潰瘍の既往*		B-6:
C-1 ~ C-3: 適格症例		数	
C-1: 「不同意」症例数*			
		数	理由 (ご記入下さい)
C-2: 適格症例のうち「不 同意」以外の理由で登録で きななかった症例数* と理由			
患 者 I D			
C-3: 登録された 患者ID一覧#			
* 数字を記載 # 数字ではなく、事務局に登録された患者IDを列記してください。			

## ケースの特定(3)

退院後：「追跡シート」に内視鏡所見(写真添付、手書きも可)、臨床経過など記入して事務局に送付

多数の症例を登録する施設へのサポート  
施設に実質的に所属  
疫学研究のためのCRC



# 選択バイアスの回避

(ケース・コントロール研究[5])

- ・ ケースが発生した集団からコントロールを無作為に抽出する

該当地域から直接、無作為抽出し、その全員に研究に協力してもらう

[次善の策<全員の協力> : コントロール候補の協力率、協力しなかった理由を記録]

[次善の策<直接抽出> : コントロールを

ケースが発生した集団を代表するように最大限努力する・  
例(病院ベースの研究): 事故で入院した患者からコントロールを抽出]

# コントロールの特定

ケースと同一地域の性・年齢を一致させた  
コントロールの抽出 (individual matching)

住民基本台帳

選挙人名簿

抽出自体は(役所に行く手間さえかければ)簡単

一般住民へのアプローチ: 最大の難関!

協力率 当初10%以下 50%超

「架空ケースに対するコントロール」による試行錯誤

- NPOの封筒ではなく、大学の封筒を使う
- 謝礼の額
- 返事を待たずに電話をする
- 文面 の工夫



# コホート研究

## ・・選択バイアスの回避

一般住民

薬A薬Bの適応となる疾患をもつ患者

薬A使用者

薬A新規使用者

薬B使用者

薬B新規使用者

経時的に追跡



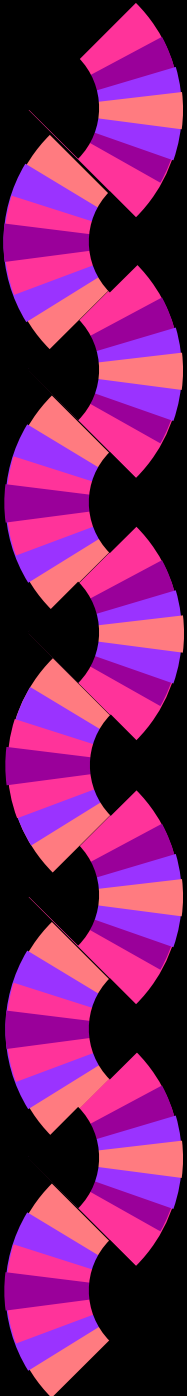
# 薬剤疫学におけるコホート研究

曝露の頻度は一般に低い

通常“Special-Exposure Cohort”  
(Rothman)

曝露(薬の使用)がおこりうるのは、  
General-Populationの中の特定の集団  
(適応となる疾患をもった人)

曝露(+)の人のうち、さらに、研究期間内  
に**新規に**曝露を受けた人(薬の新規使  
用者)を対象とすることが多い



# 薬剤疫学における コホート研究の特定

## 曝露の頻度は一般に低い

General Populationから直接、曝露+の人を抽出するためには、100万人以上の大きなデータベースが必要

the identification of patients for cohort studies can come from **large automated databases** or from **data collected specifically** (E2Eガイドライン)

コホート研究では、自動的に集めた**大規模なデータベース**や研究のために**特別に収集したデータ**を用いて症例を得ることができる



# 選択バイアスの回避(コホート研究[1])

曝露された患者全てを特定する

(以下のうち可能な限り多くの項目を満たす・ を満たす事は困難)

以下「特別に収集したデータ」で特定する場合を想定

事前に定義された(例:特定地域)集団に  
特定の薬を使用する可能性のある全ての病  
院・診療所が研究に参加

[次善の策:全てが研究に参加できなければ、  
参加している施設によって、定義された集団  
を代表するコホートを特定できるかに関する  
データを示し、考察する]



# 選択バイアスの回避(コホート研究[2])

・曝露された患者全てを特定する

「特別に収集したデータ」で特定する場合を想定

参加した医療機関で当該の薬を(一定の期間に)使用した人を全て特定する

[該当者のリストを作成し、記録として保存する。コンピュータ上のレセプトの利用など]



# 選択バイアスの回避(コホート研究[3])

・曝露された患者全てを特定する

「特別に収集したデータ」で特定する場合を想定

当該の薬を使用した人のうち、事前に決めた基準(例:年齢群、新規使用開始)を満たす者を全て特定する

[該当者のリストを作成し、記録として保存する]



# 選択バイアスの回避(コホート研究[4])

・曝露された患者全てを特定する

「特別に収集したデータ」で特定する場合を想定

対象者全員を研究の対象とする

[次善の策: 研究への参加率を記録し、参加しなかった理由<例: 非同意>の記録を作る]



# 選択バイアスの回避(コホート研究[5])

・曝露された患者全てを特定する

以下「特別に収集したデータ」で特定する場合を想定

全員をあらかじめ決めた期間追跡する

[次善の策:脱落(例:通院を自ら中止した人)の記録を作り、脱落した人としなかった人に差がなかったかのデータを示し、考察する]





# GPRDなら・・・(ため息)

事前に定義された(例:特定地域)集団に特定の薬を使用する可能性のある全ての病院・診療所が研究に参加[英国では特定のGPに近隣の住民全てが必ず登録]

参加した医療機関で当該の薬を(一定の期間に)使用した人全て特定する[GPRDのデータベース(DB)に全て記録されている]

当該の薬を使用した人のうち、事前に決めた基準(例:年齢群、新規使用開始)を満たす者を全て特定[GPRDのDBに記録されている]

対象者全員を研究対象[匿名化された記録・同意は不要]

全員を所定の期間追跡[GPを変更する場合以外、記録は全期間カバー・紹介先から返事をGPに出すことが義務/慣行]

とはDBの特徴というより医療システムの特徴

こんなことを一々気にしなくても、「GPRDのデータを使う

= から が満たされたデータを使う」が保証されている！

GPRD=General Practice Research Database(英国のデータベース=DB)



# 日本でやるなら[1] (気を取り直して..)

コホート研究は大変だからケース・コントロール  
研究をしよう！

# サンプルサイズ (*Case:Control=1:2*)

必要なケースの数 (  $\alpha=0.05$   $\beta=0.2$  )

必要なコントロールの数は表に示した値の2倍

コントロールの 薬のPrevalence	検出すべき RR			
	1.5	2.0	3.0	5.0
0.1	669	205	71	29
0.05	1237	371	125	48
0.03	1997	594	197	75
0.02	2950	875	288	108
0.01	5814	1717	561	207
0.005	11540	3400	1107	406
0.001	57349	16839	5477	1997

3倍以上のRRを検出する場合、コントロール(一般住民)における薬の使用が0.02 ~ 0.03 (2 ~ 3%) 以上でない、efficiencyは高いとはいえない



## 日本でやるなら[2]

一般住民ベースのケース・コントロール研究が  
効率的である場合は多くない・

地域コホートを使わせてもらえないか？

・100万人以上のコホートが通常必要

「薬剤疫学におけるコホート」

= Special-Exposure Cohort

「薬剤疫学におけるよいコホート」

= Special-Exposureのあった人を適切  
に抽出して得たCohort



## 日本でやるなら[3]

疾患コホートを使わせてもらえないか？

・・可能なら有用

ただし、ベースライン情報以外に薬の新規処方・中止・再開などに関する詳細が十分正確に記録されていることが条件



## 日本でやるなら[4]

使用成績調査(医師が処方しながら患者を登録する調査)でいいのでは・・



# 処方しながらの登録

## 長所

- 大規模DBなしでも比較的大きなサンプルを得られる
- 必要な情報を集めやすい

## 短所

- サンプルが抽出された背景となる集団の特徴が不明
  - ・ そもそも「抽出」ではない
- 「調査のための(非)処方」の可能性の排除が困難

「処方の決定は患者登録から明確に区別されるべきである」

- **EU**: The rules governing medicinal products in the European Union (Volume 9) 2001 <http://www.eudravigilance.org/eurules.htm>
- **UK**: The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 <http://www.hmsa.gov.uk/si/si2004/20041031.htm#34>

- 可能なら処方情報からの抽出が望ましい



# 2つのプロセスを分けないと・・・

次のような申し出があったと仮定します・・・

## 「魚料理についてのモニタ - をします」

これから6ヶ月間のうち、魚料理を食べたらこの調査票に必要な事項をご記入下さい。食べた日について10回連続で、抜けがないよう記入して下さい。また、魚料理を食べたらその旨事前に登録センターまでご連絡ください。

ただし、普段と同じに食事をして、その中で魚料理を食べた時にだけ、ご記入下さい。魚料理を食べる必要がなかったり、食べたくなければ食べなくてもよいのです。

魚料理10回分の調査については、お礼のお金をお払いすることはお約束済みです。

モニターの期間にあなたが食べる魚料理は、本当に「普段通り」ですか？



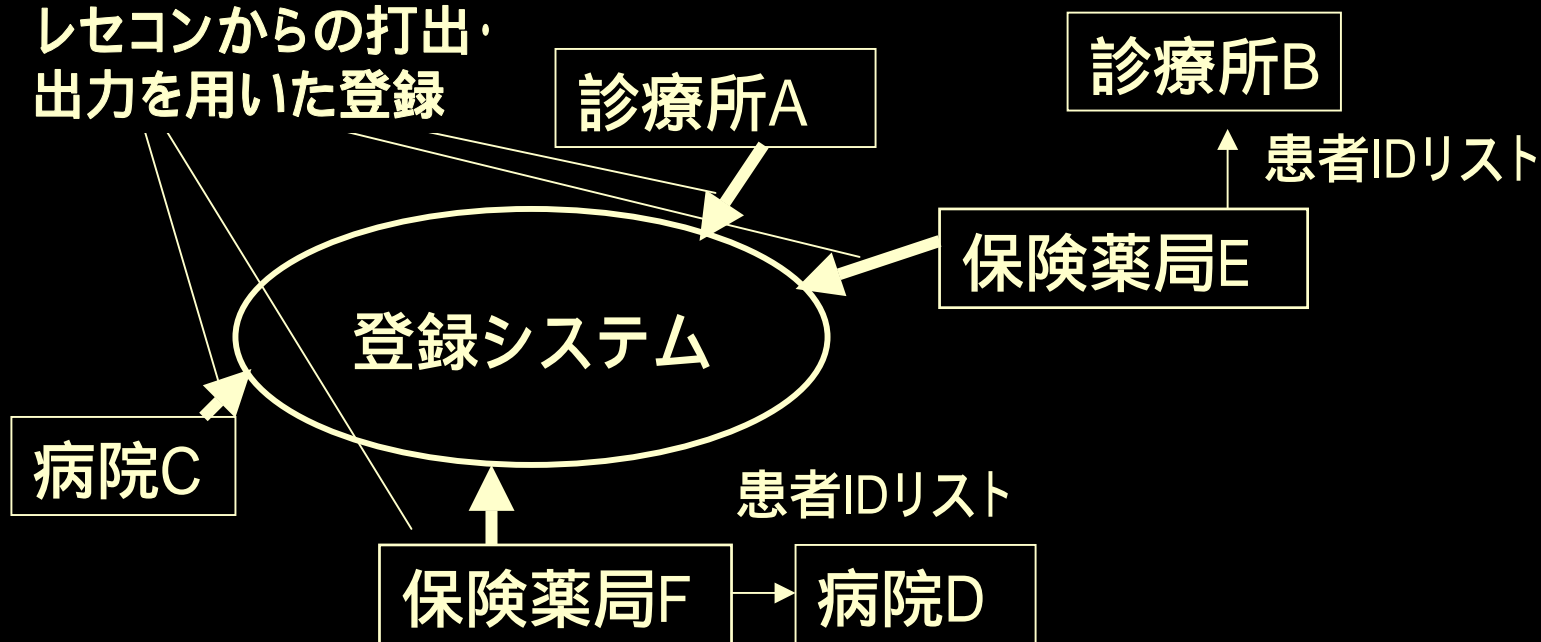
# 日本でやるなら[5]J-PEM方式

「特別に収集したデータ」を使う前向きコホート研究

- レセコンのデータを「特別に収集したデータ」として使う

「参加した医療機関で当該の薬を(一定の期間に)使用した人を全て特定する」

レセコンからの打出・  
出力を用いた登録

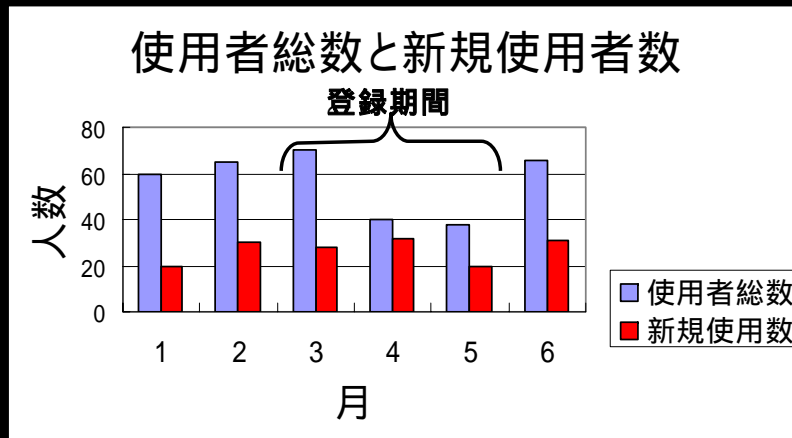


大規模データベースがなくとも処方記録を最大に使用した薬剤疫学研究(前向きコホート研究)のための比較的安価なシステムは不可能ではない(ある程度の初期投資は必要)

研究を支える企業/研究者共同利用可能なインフラ

# 処方記録による抽出を使うと・・・[1]

- 登録期間の前後を含む期間の処方数のモニターが可能



最低2ヶ月以前に  
処方がなければ  
新規とみなす

(モニター期間中の累計使用人-月)/

(総売上げから推定した全国推定累計使用人-月)

モニター対象施設が全使用者の何%程度をカバーしていたか？

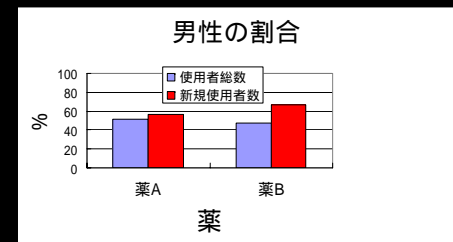
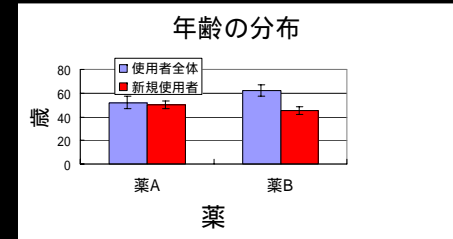
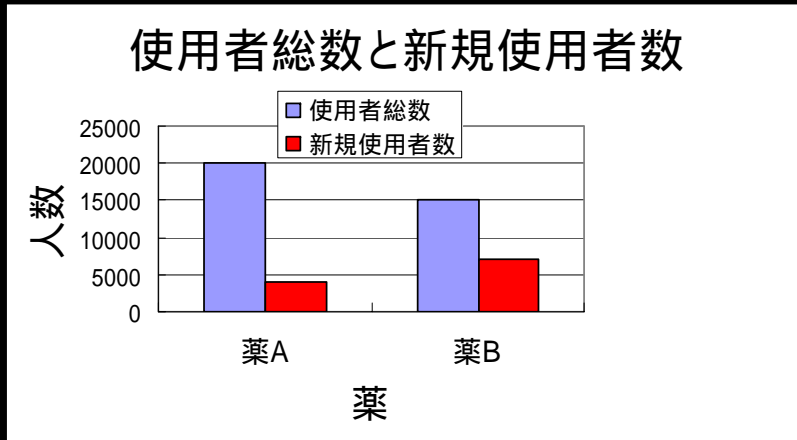
登録期間中の新規処方数の変動の有無をモニター可能

調査のための処方の可能性のデータによる検証

指示通りの登録方法がとられていた事をデータとして示す

# 処方記録による抽出を使うと・・・[2]

- 背景集団の特徴をデータとして示すことが可能



背景集団と対象集団の特徴の比較は結果の解釈に有用  
新規使用者の全使用者に占める割合を2群間で比較  
性・年齢の分布の2群間、使用者全体 - サンプル間、の比較



# 使用成績調査： 選択バイアスの回避

中央登録方式、連続調査方式、全例調査方式等、作為的に症例を抽出しない方法により調査を行う。(平成12年12月27日医薬安第166号医薬審第1810号)

・使用成績調査における「中央登録方式」「連続調査方式」はそもそも「抽出方法」ではない



# ランダム化試験と観察研究： 妥当性の保障

ランダム化試験：研究の妥当性を保障する要(かなめ)は適正なランダム化封筒法でなく中央登録方式を使うなど

観察研究：ランダム化をしない。分析的方法で比較される2群に相当程度の相違が出ることを避けられないことが少なくない。

- ・ 可能な限り比較可能とする努力をし、記録をデータとして残す。
- ・ 努力の結果、どの程度まで実際に比較可能となったかを示す



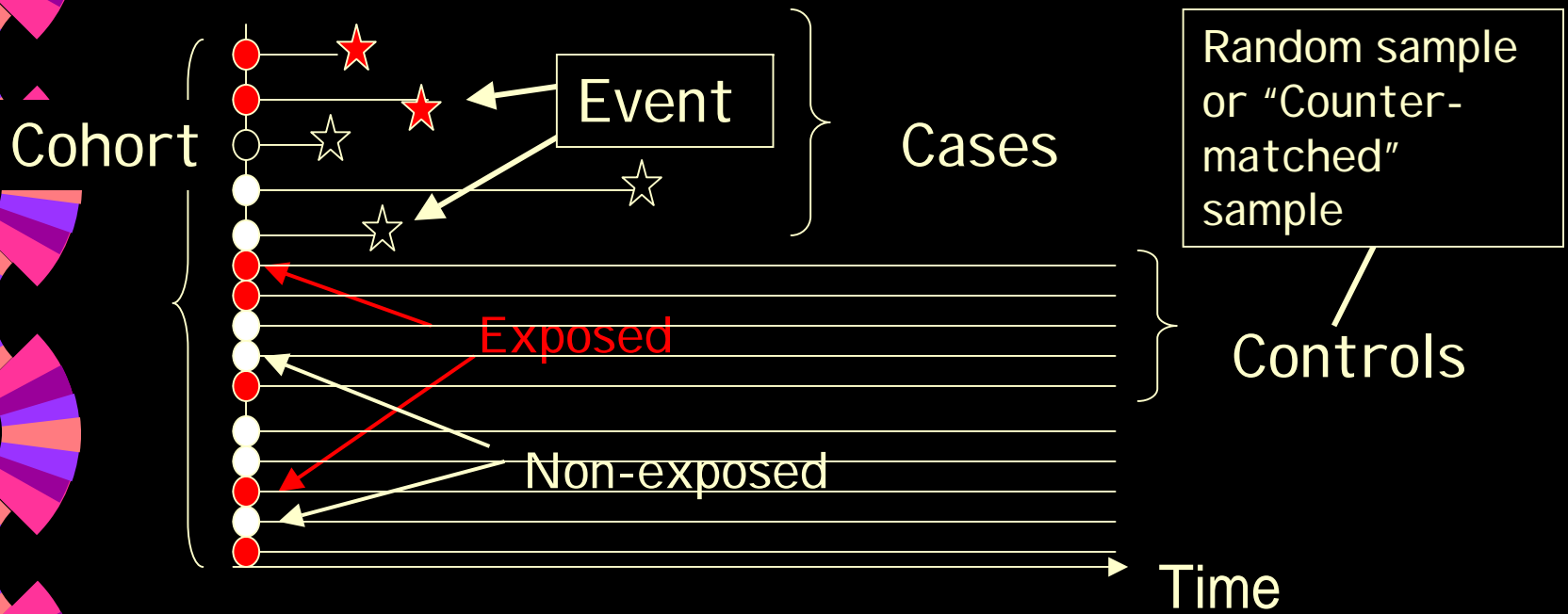
# 日本でやるなら[6]

コホート研究はやはり大変

ケース・コントロール研究ではだめか？

(問題を特定化し) ネステッド・ケース・  
コントロール研究としてなら可能！

# ネステッド・ケース・コントロール研究[1]



コホート内で行うケース・コントロール研究



# ネステッド・ケース・コントロール研究[2]

コホート内で実施するケース・コントロール研究  
有用な場合

曝露の正確な測定に費用/手間がかかる

例：観察開始時に血液サンプルをとって冷凍保存、イベント発生が確認されてから、ケースと一部のコントロールについてのみ保存しておいたサンプルの測定を実施

曝露のデータは容易に入手できるが、その他の情報の取得に手間と費用がかかる(薬に関する研究の場合)

薬剤疫学研究への応用では、(曝露についての情報が得られている)コホート全員について、イベントの有無を確認　イベント有(ケース)となし(コントロール)の一部の対象者に対してのみ詳細調査





# 日本でやるなら[7]

## 脱落への対処

日本の医療は長期間追跡に適していない。

「自分から来院を中止した患者さんはuntouchable」

曝露後短期間に発生するイベントでは大きな問題にならない。

長期間のフォローで問題: 解決の第一歩は患者さん本人の同意取得



# 脱落への対処

対象者の状況変化を十分に把握できる頻度での調査

住民票照会：本人の同意書（約半数の役場が要求）があればほぼ100%で、生死の確認は可能。転出・転居先もトレース可能。除票は5年間保存

死亡診断書：厚労省の許可後、総務省が最終判断・許可のポイント：「公益性が高い」＝「行政に役立つ」（厚労科研であること+）

市町村役場 保健所（死亡小票を作成・3年保存） 人口動態調査票を作成  
都道府県 厚生労働省（氏名を除き電子化）

現在の基準では、厚労科研または行政が直接実施する調査以外（例：企業などが行う調査）での利用は困難



# 情報バイアス (*Information Bias*)

## 分析的研究における情報バイアス

比較される2群間で情報の正確性が系統的に異なる

ケース・コントロール研究: ケースとコントロールの曝露(など)のデータの正確性に系統的な差がある

コホート研究: 異なる曝露群間でアウトカム(イベント)のデータの正確性に系統的な差がある

情報が正確でない=誤分類がおこる

曝露がある(ない)のに「ない(ある)」と分類される

イベントがある(ない)のに「ない(ある)」と分類される



# 誤分類 (*Misclassification*) の分類[1]

非系統的誤分類 Non-differential  
misclassification

- ケース・コントロール研究
  - ケース群とコントロール群で曝露の有無に関する誤分類が同程度におこる (オッズ比は1に近づく)
- コホート研究
  - 2つの曝露群 (曝露群と非曝露群) でイベントの有無に関する誤分類が同程度におこる (リスク比は1に近づく)



# 誤分類 (Misclassification) の分類[2]

系統的誤分類 Differential misclassification

## ケース・コントロール研究

ケース群とコントロール群で曝露の有無に関する誤分類の程度が異なる (ORは1に近づく事も離れる事もある)

## コホート研究

曝露群と非曝露群間でイベントの有無に関する誤分類の程度が異なる (RRは1に近づく事も離れる事もある)

情報バイアス=比較される2群間で情報の正確性が系統的に異なる

この定義に従えば、系統的誤分類のみが情報バイアスを結果する非系統的誤分類についても(真の値と異なり)1に近づくので「バイアスを生ずる」と言う場合もある



# 報告バイアス (*Reporting Bias*)

## 情報バイアス

- 報告バイアス(Reporting Bias)
- 観察者によるバイアス (Observer Bias)

## 報告バイアス: 調査対象者に起因

- ケース・コントロール研究
  - ケースとコントロールで曝露の有無に関する報告の正確さが異なる
    - ケースの方が思いだしが正確であることが多い (Recall Bias)
- コホート研究
  - 対象者のイベントの有無に関する報告の正確さが2つの曝露群 (曝露群と非曝露群) で異なる
    - 喫煙者の方が (肺がんを心配して) 血痰の報告をより多くする



# 観察者によるバイアス (Observer Bias)

## 観察者によるバイアス

- ケース・コントロール研究
  - ケースとコントロールで曝露の有無に関する情報取得の正確さが異なる
    - 肺がん患者には喫煙の有無をより正確に質問する
- コホート研究
  - 対象者のイベントの有無に関する情報取得の正確さが2つの曝露群(曝露群と非曝露群)で異なる
    - 喫煙者の場合、肺がんの有無に関する検査をより実施して肺がんを発見する率が上がる



# 情報バイアスの回避

## 研究デザイン

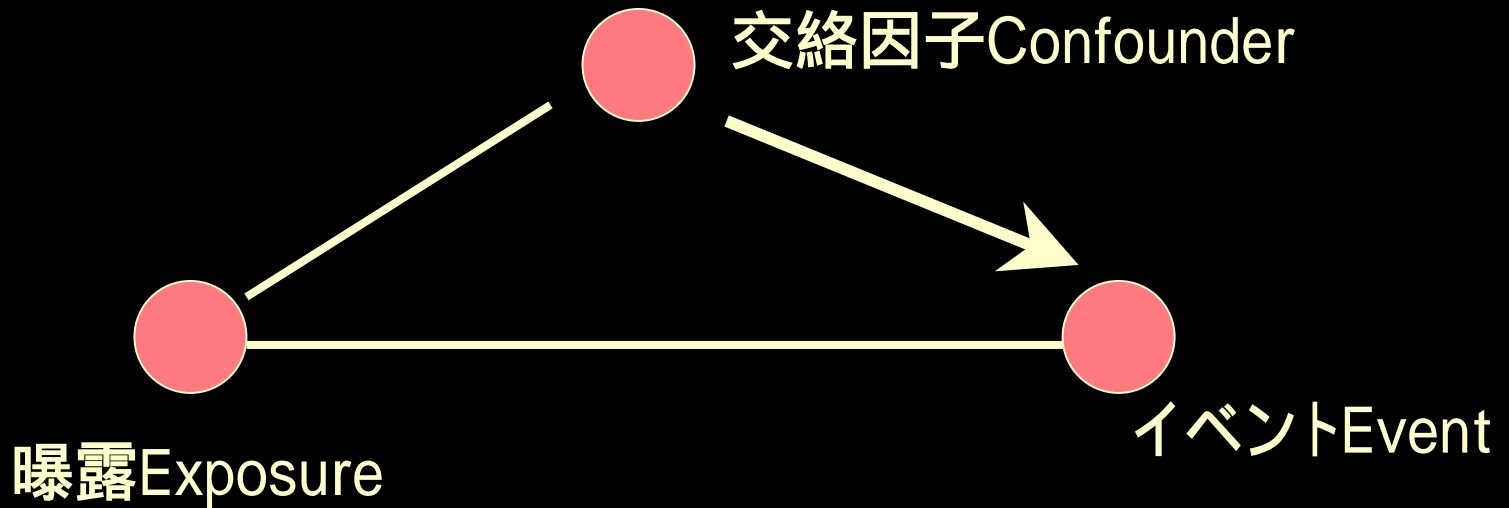
- Blinding (Masking)
  - 対象者and/or観察者に対して。不可能/困難なことも多い

## データ収集の方法

- 客観的な記録を使う
- 曝露に関するデータを曝露がおこってから時間をおかずに取得する
- 質問票の標準化とインタビュー実施者のトレーニング
- 質問票のデザインを改善する(自由記載でなく、選択式にする、など)
- 自動血圧計など、主観の入りこみにくい方法を用いる



# 交絡 *Confounding*

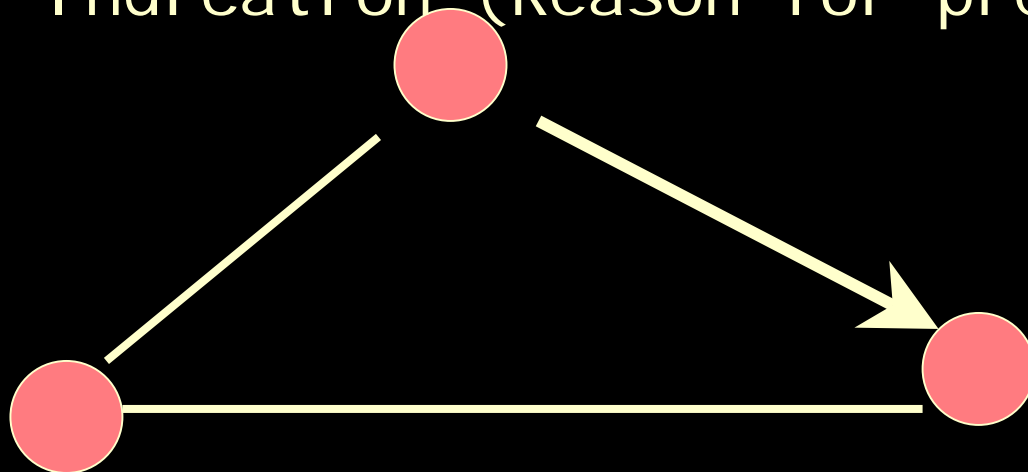


- 交絡因子(confounder)は曝露因子(exposure)及び研究対象のイベントの両者から独立した第三因子で、以下の性質をもつ
- 1 曝露因子と関係している(曝露の有無で分布が異なる)
  - 2 研究対象のイベントの発生に影響を与える危険要因の1つ(原因である必要はない)
  - 3 曝露-イベントの因果関係を結ぶ線上にない
    - 1と2: "dual relationship"

# 適応による交絡---

## 薬剤疫学に固有の問題

Indication (Reason for prescription)



Drug

Event

「適応」(処方理由)は1の条件(曝露因子との関係)を常に満たす(<適応>があるから<曝露=薬の投与>を受け)。あと2(イベント発生のリスク因子)さえ満たせば「適応」は交絡因子。



# 交絡に対する対処方法

## A: デザインの段階で

1. Randomization: 観察研究ではなく、介入研究を実施  
(観察研究で正しい結果が得られないことが予想される時は観察研究を実施しない)
2. Restriction: 女性だけ、老人だけなど
3. Matching: 性・年齢・その他イベント発生に關与する因子が同様の人を「対」にする。

## B: 解析の段階で

1. 層別化
2. 多変量解析
3. Restriction、 Matching