

第24回 日本医療薬学会年会 共催教育ワークショップ

【薬剤疫学の研究デザインと実例】

くすりの適正使用協議会

RADAR[®]
HIGH PRIORITY ASSESSMENT OF DRUG ANALYSES & RESPONSE

1

RADAR

くすりの適正使用協議会について

■目的

医薬品を正しく理解し用いることを通して、
人の健康保持とQOLの向上に寄与する。

■キーコンセプト

医薬品リテラシーの育成と活用

■事業内容



医薬品リテラシーの育成

国民に向けての医薬品情報提供

ベネフィット・リスクコミュニケーションの普及

2

RADAR

スライドダウンロードに関するご案内

本日発表するスライドを「くすりの適正使用協議会」HPにて公開致します。ご利用の方は下記URLもしくはインターネット検索にて当協議会HPからダウンロードをお願いいたします。

※ 公開されたスライドは予告無しに削除される場合がございます。

くすりの適正使用協議会 検索
<http://www.rad-ar.or.jp/>

1. トップページ「薬剤疫学」をクリック
2. メニューから「薬剤疫学セミナー」をクリック
3. 当日スライド「ダウンロード」をクリック

3

免責事項

- ・今回研究を説明する演者は、製薬企業の社員であり会社と利害関係を有しています。
- ・発表内容は、くすりの適正使用協議会の委員として行いますので、会社としての意見ではありません。
- ・発表する資料は、くすりの適正使用協議会に帰属します。

薬剤疫学研究デザイン

① コホート研究(Cohort Study)

第24回 日本医療薬学会年会

共催教育ワークショップ

「薬剤疫学の研究デザインと実例」

くすりの適正使用協議会

RAD-AR[®]
HIGH QUALITY ASSESSMENT OF DRUG ANALYSES & RESPONSE

5

RAD-AR

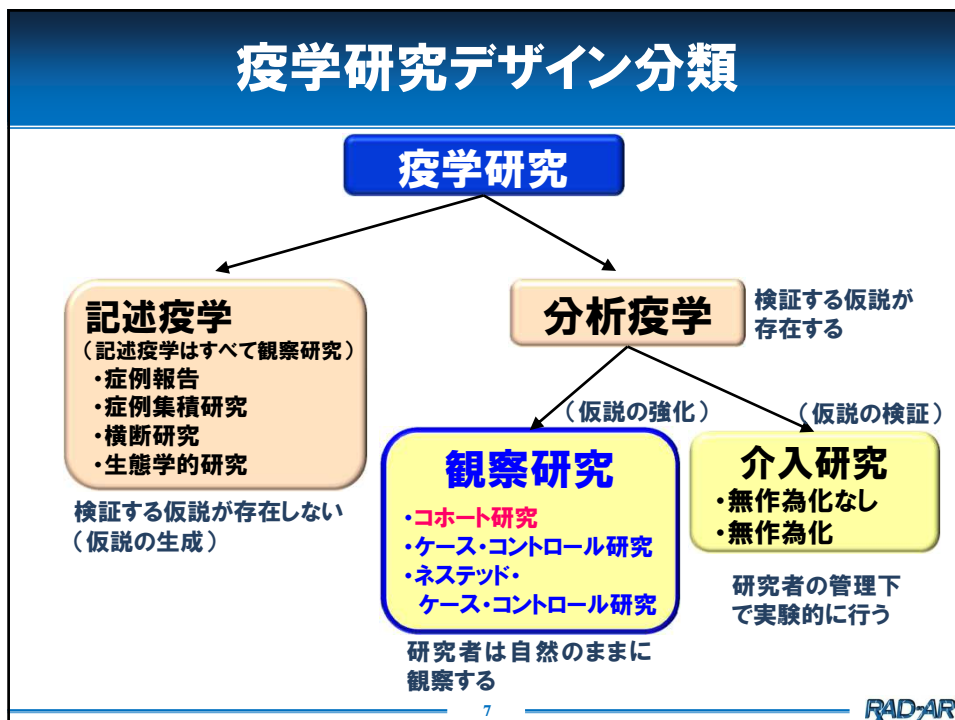
目次

- ★ 疫学研究のデザイン分類
- ★ 疫学研究で考慮すべき点
バイアスと交絡
- ★ コホート研究のデザインと評価方法
- ★ コホート研究の事例

6

RAD-AR

疫学研究デザイン分類



目次

- ★ 疫学研究のデザイン分類
- ★ 疫学研究で考慮すべき点
バイアスと交絡
- ★ コホート研究のデザインと評価方法
- ★ コホート研究の事例

疫学研究で考慮すべき点 (結果に影響を与える因子)

➤ 偶然誤差(random error)

- 偶然変動によるランダム誤差のこと
- 疫学では標本抽出誤差(sampling error)がその代表
- 消し去ることは不可能だが、同一条件下での繰り返しにより克服することは可能

➤ 系統誤差(systematic error)

- 真の値に対して系統的に生じる誤差のこと
- どれだけの系統誤差が潜入したのか一般的には不可知
- 試験の計画・実施段階で発生した系統誤差は消し去ることが不可能

◆ バイアス(bias)

◆ 交絡(confounding)

バイアス bias

研究結果を真実から遠ざけてしまう
すべての要因

不適切な研究・調査に由来する

- 情報バイアス(information bias)
- 選択バイアス(selection bias)

情報バイアス(information bias)

比較する群によって異なる方向への測定誤差が生じる場合(測定バイアスとも言う)。

思い出しバイアス: ケースとコントロールでは過去の曝露に関して思い出し方が異なる可能性がある。

…> 被験者の盲検化、既存資料による回答

検出バイアス: 情報収集者が調査対象のグループを知っている場合。

…> 情報収集者の盲検化、調査方法の統一

選択バイアス(selection bias)

対象集団から調査対象者を選択する方法が不適切であることによって生じる歪み。

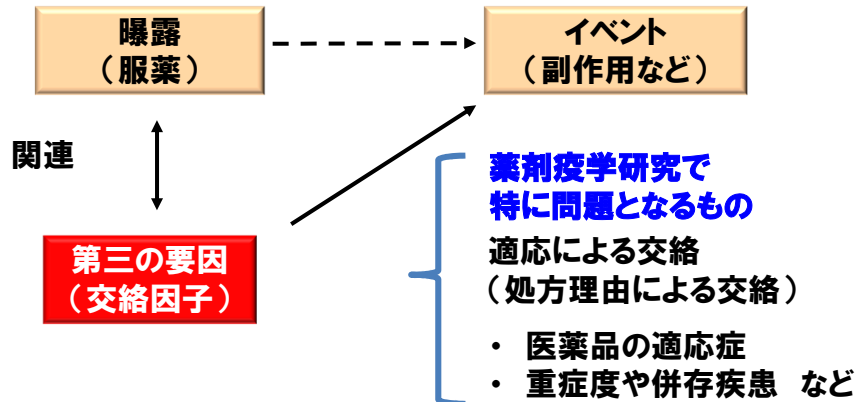
参加バイアス: 無作為標本を設定できたとしても、調査拒否が多数にのぼった場合に起こる。

有病バイアス: 元々、疾患に罹患しているケースを研究対象にした場合に起こる。

紹介バイアス: 特定の医療施設のケースは、その結果を発生した対象集団のケースを代表しているとは限らない。

交絡 confounding

交絡とは、結果(イベント)に影響する**第三の要因(交絡因子)**と曝露が関連するために、曝露と結果との関連性が歪められること。



13

RADAR

バイアス・交絡の制御

<標本設定の段階> 交絡因子の分布を群間で揃える

無作為(ランダム)化

無作為に割付けることで、介入以外の条件を確率的に均質化。

マッチング

交絡因子の条件をマッチングして対照群を選ぶ。

<統計解析の段階> 統計的な手法で調整する

層別集計(部分集団解析)

カテゴリ別に集計することで交絡因子の影響を除く。

層別(層化)解析

層ごとの統計的精度に基づいて重み付けする。

標準化

標準集団を想定して交絡因子の分布を調整する。

多変量解析 等

統計的手法で複数の因子の影響を調整する。

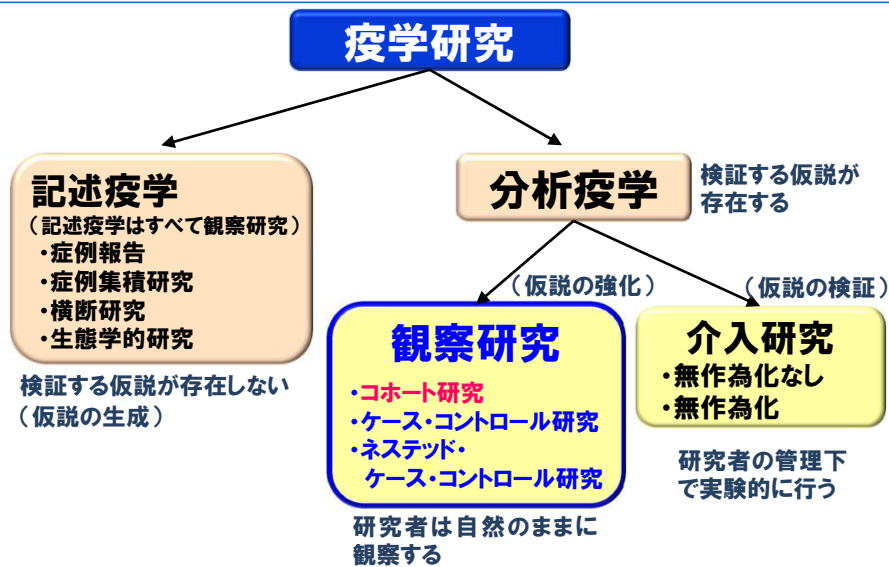
14

RADAR

目次

- ★ 疫学研究のデザイン分類
- ★ 疫学研究で考慮すべき点
バイアスと交絡
- ★ コホート研究のデザインと評価方法
- ★ コホート研究の事例

疫学研究デザイン分類



コホート研究とは

コホート研究

対象集団を規定し、その集団を時間の経過とともに追跡し、結果の差を探る研究。

薬剤疫学における主なデザイン

曝露群(薬剤の服用群)と非曝露群における、曝露後のイベント(有害事象など)の発生頻度を比較する研究

前向きのコホート研究

研究開始時に曝露の有無を調査し、以降のイベントの発生を追跡する

後向きのコホート研究

データベースなどを使い、過去の一定期間における曝露とイベントの記録を調べる

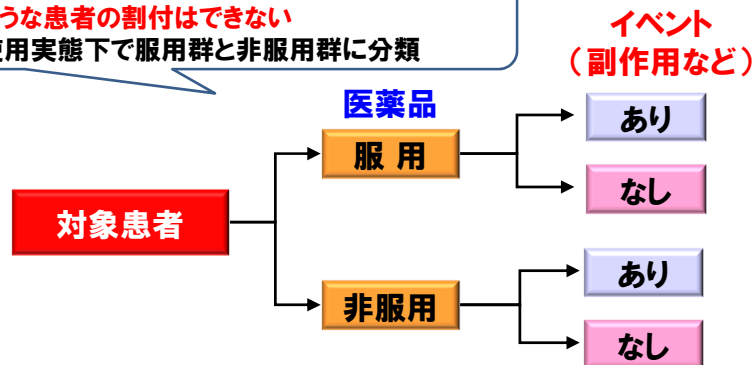
17

RADAR

前向きのコホート研究のデザイン

時間の方向 
研究の方向 

観察研究では、ランダム化比較試験(介入研究)のような患者の割付はできない
～使用実態下で服用群と非服用群に分類



18

RADAR

イベントの発生頻度(リスク)の指標

- **累積発生割合**(cumulative incidence : CI)

定義された集団において、有害事象等の興味のあるイベントを発生した人の割合

$$\text{累積発生割合} = \frac{\text{研究期間内のイベント発生数}}{\text{研究開始時点での集団サイズ}}$$

- **発生率**(incidence rate : IR)

定義された集団において、興味のあるイベントの発生数を、その集団の一人ひとりが経験した時間の合計で割ったもの(率)

$$\text{発生率} = \frac{\text{イベント発生数}}{\text{人・時間の合計}}$$

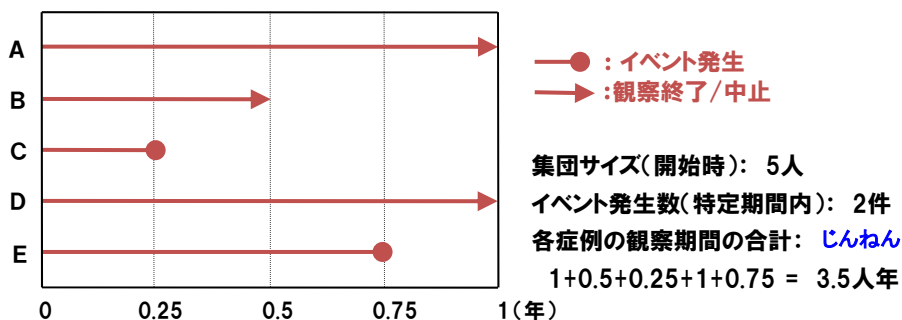
症例毎の観察期間の総和

19

RADAR

累積発生割合と発生率

例: 5症例のイベント発生を1年間観察



累積発生割合(発生割合)

$$\frac{\text{イベント発生数(特定期間内)}}{\text{集団サイズ(開始時)}} = \frac{2}{5}$$

(件/人)

発生率

$$\frac{\text{イベント発生数(特定期間内)}}{\text{各症例の観察期間の合計}} = \frac{2}{3.5}$$

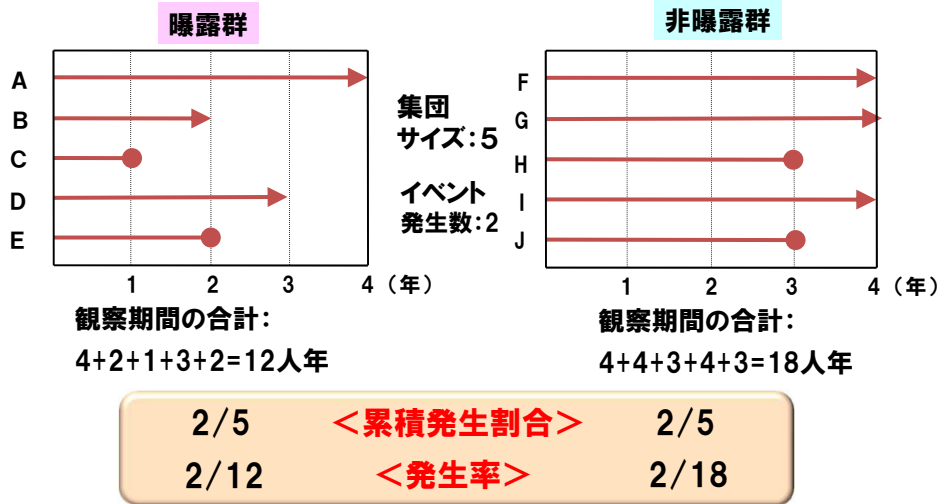
(件/人年)

20

RADAR

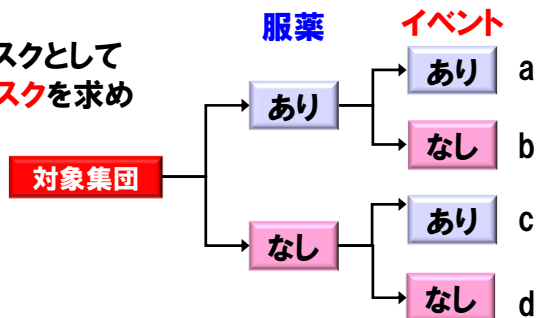
累積発生割合と発生率の違い

例：曝露群と非曝露群(各5症例)について、4年間のイベント発生を観察



相対リスク・寄与リスクの算出

累積発生割合をリスクとして
相対リスク・寄与リスクを求め
る場合



a、b、c、d：症例数

	イベント	
	あり	なし
服薬あり	a	b
服薬なし	c	d

発生割合

$$a / (a+b)$$

$$c / (c+d)$$

相対リスク(RR)～リスクの比

$$RR = [a / (a+b)] \div [c / (c+d)]$$

寄与リスク(AR)～リスクの差

$$AR = [a / (a+b)] - [c / (c+d)]$$

リスクを比較する指標

★ **相対リスク(relative risk):** 曝露群と非曝露群との**リスクの比**

曝露群のリスク (累積発生割合or発生率)
非曝露群のリスク

曝露群と非曝露群で
リスクが同じ → 1

★ **寄与リスク(attributable risk):** 曝露群と非曝露群との**リスクの差**

曝露群のリスク — 非曝露群のリスク

曝露群と非曝露群で
リスクが同じ → 0

(例)

相対リスク	リスク(発生割合)	寄与リスク
2倍(100%増加)	① 曝露群:10% 非曝露群: 5%	5%増加
1.2倍(20%増加)	② 曝露群:30% 非曝露群: 25%	5%増加
2倍(100%増加)	③ 曝露群: 1% 非曝露群:0.5%	0.5%増加

曝露がリスクに
与える影響の強さ

曝露が現実社会に
与える影響の大きさ

23

RADAR

目次

- ★ 疫学研究のデザイン分類
- ★ 疫学研究で考慮すべき点
バイアスと交絡
- ★ コホート研究のデザインと評価方法
- ★ コホート研究の事例

24

RADAR

コホート研究の事例

Statin Use and Hospitalization for Sepsis in Patients With Chronic Kidney Disease

Rajesh Gupta et. al.
JAMA. 2007 ; 297:1455-1464

傾向スコアを用いた交絡因子の調整方法

背景と目的

- 慢性腎臓病のために透析を受けている患者は、慢性腎臓病を有していない患者に較べて、敗血症を併発し死亡に至るリスクが高いことが知られている。
- 一方で、脂質異常症の治療薬である**スタチン**が敗血症を予防し、また発症後の重症度を軽減するという動物実験での報告がなされている。



スタチンの服用が慢性腎臓病による透析患者の**敗血症発症リスク**を低下するかを評価する。

方法

デザイン: 多施設前向きコホート研究(USA19州、81施設)
対象: 外来透析を3ヶ月以内に始めた患者:1,041名
登録期間: 1995年10月～1998年6月
観察期間: 登録～2005年1月(あるいは死亡、腎臓移植)まで
(平均観察期間:3.4年)

調査方法:

<患者アンケート(開始時)>

→ 人種/民族性を含む背景、敗血症を含む既往歴など

<透析施設の記録、病院退院報告書、投薬記録のレビュー>

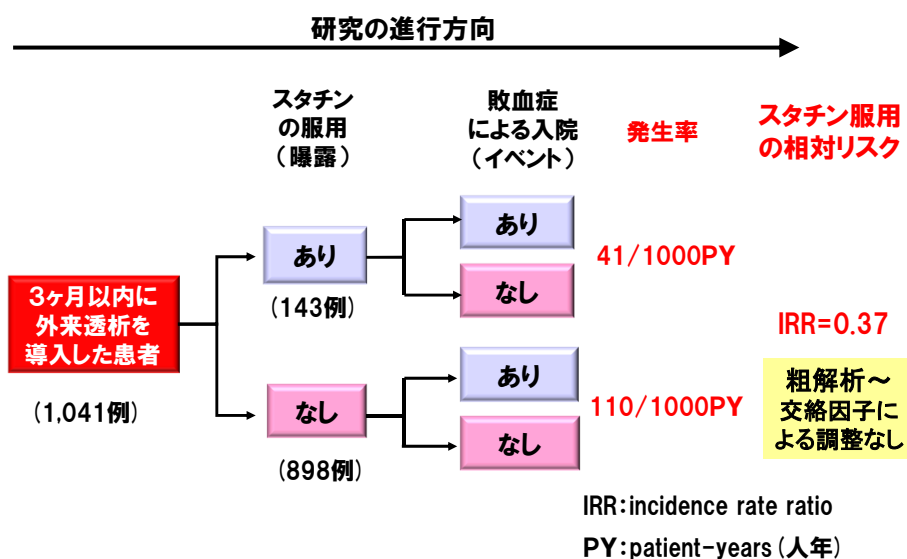
→ スタチン投与状況、透析用製剤、健康に関わる行動等

主要評価項目: 敗血症による入院

27

RADAR

研究デザインと粗解析の結果



28

RADAR

スタチン服用群と非服用群の患者背景分布

項目	全症例 (n=1041)	服用群 (n=143)	非服用群 (n=898)	p値
人種(白人の数)	696[66.9]	114[79.7]	582[64.8]	0.002
(黒人の数)	294[28.2]	23[16.1]	271[30.2]	
(その他の数)	51[4.9]	6[4.2]	45[5.0]	
透析(血液透析の数)	767[73.7]	86[60.1]	681[75.8]	<0.001
(腹膜透析の数)	274[26.3]	57[39.9]	217[24.2]	
総コレステロール	189±49.6	199±59.8	187±47.8	0.02
LDLコレステロール	84±35.0	91±44.0	83±33.5	0.03
糖尿病(合併症)	561[54.0]	96[67.1]	465[51.9]	0.001
敗血症(既往歴)	62[6.0]	17[11.9]	45[5.0]	0.001

交絡の可能性

29

RADAR

この事例で用いられた交絡の調整方法

★ 傾向スコアを用いたマッチング

同じ傾向スコアの患者同士をマッチングし、マッチドペアからなるサブコホートを設定/解析

→ 無作為割付を行ったような患者背景分布



傾向スコア (各患者がスタチン処方を受ける確率)



共変量

★ 多変量解析 → 相対リスクの調整



共変量

交絡因子の候補となる背景因子

(人種、透析方法、総コレステロール値、糖尿病の合併など)

30

RADAR

傾向スコア

曝露を受ける確率を予測する共変量を要約したスコアであり、各個人についてアウトカムとは無関係に複数の共変量から推定するもの

処方に影響する背景因子(治療決定因子)
～曝露群と非曝露群で分布が異なる背景因子

人種、透析方法、総コレステロール値、糖尿病の合併・・・

一元化 (多重ロジスティック回帰)

傾向スコア (0~1)

<交絡への対応>

層別解析

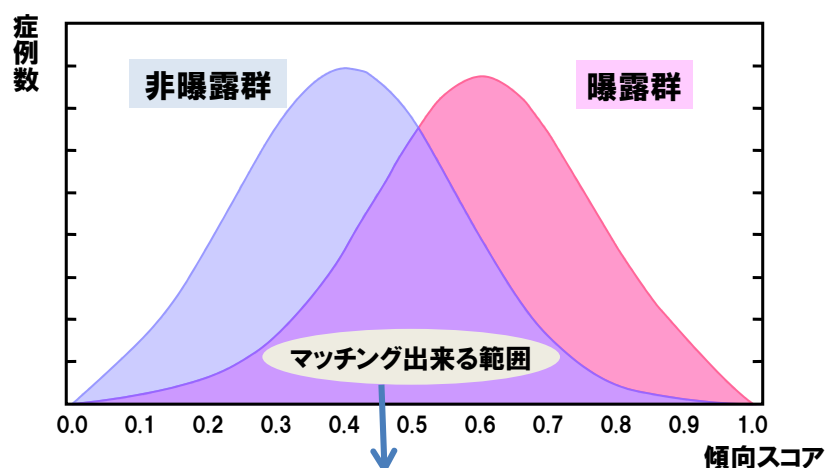
マッチング

多変量解析

31

RADAR

傾向スコアの分布とマッチング



サブコホートとして解析～無作為割付を行ったような患者背景分布
(標本サイズは減少し、結果の一般性(外的妥当性)は低下)

32

RADAR

傾向スコアでマッチングしたサブコホートの スタチン服用群と非服用群の患者背景分布

項目	全症例 (n=214)	143 ↓	898 ↓	p値
		服用群 (n=107)	非服用群 (n=107)	
人種 (白人の数)	168[78.5]	84[78.5]	84[78.5]	0.74
(黒人の数)	38[17.8]	18[16.8]	20[18.7]	
(その他の数)	8[3.7]	5[4.7]	3[2.8]	
透析 (血液透析の数)	147[68.7]	74[69.2]	73[68.2]	0.88
(腹膜透析の数)	67[31.1]	33[30.8]	34[31.8]	
総コレステロール	192±52.1	198±60.5	187±41.6	0.12
LDLコレステロール	88±38.4	90±43.6	85±32.4	0.42
糖尿病(合併症)	149[69.6]	73[68.2]	76[71.0]	0.66
敗血症(既往歴)	19[8.9]	14[13.1]	5[4.7]	0.03

33

RADAR

スタチン服用群の非服用群に対する 相対リスク (IRR) の推定

モデル	症例数	入院数	相対リスク
			IRR [95% CI]
粗解析(crude analysis)	1,041	303	0.37 [0.22-0.61]
傾向スコアマッチドサブコホート	214	54	0.24 [0.11-0.49]
傾向スコアを用いた多変量解析	804	266	0.34 [0.19-0.60]

+

<解析結果の妥当性の確認>

複数の解析方法(多変量解析の回帰モデルの変更など)で解析し、
相対リスクが0.3~0.4程度であることを確認~感度分析

34

RADAR

事例のまとめ

- ★ 透析患者におけるスタチン投与の有無と敗血症発症の有無との関連性について、**多施設前向きコホート**のデータを用いて検討した。
- ★ 敗血症による入院の発生率比(IRR)に対して、**傾向スコアを用いた交絡の調整**が行われた。
 - 傾向スコアで**マッチング**したサブコホートではIRRが0.24となり有意だった。
 - 傾向スコアを共変量とした**多変量解析**で調整した場合IRRが0.34となり有意だった。

以上の検討結果から、**スタチン投与により敗血症での入院リスクを有意に低減(60%減)**できることが判明した。

コホート研究

長所

発生率の測定が可能である。

相対リスクによりリスクが比較できる。

短所

稀なアウトカムの検討には適さない(多数の調査対象者が必要)。

費用がかかる。