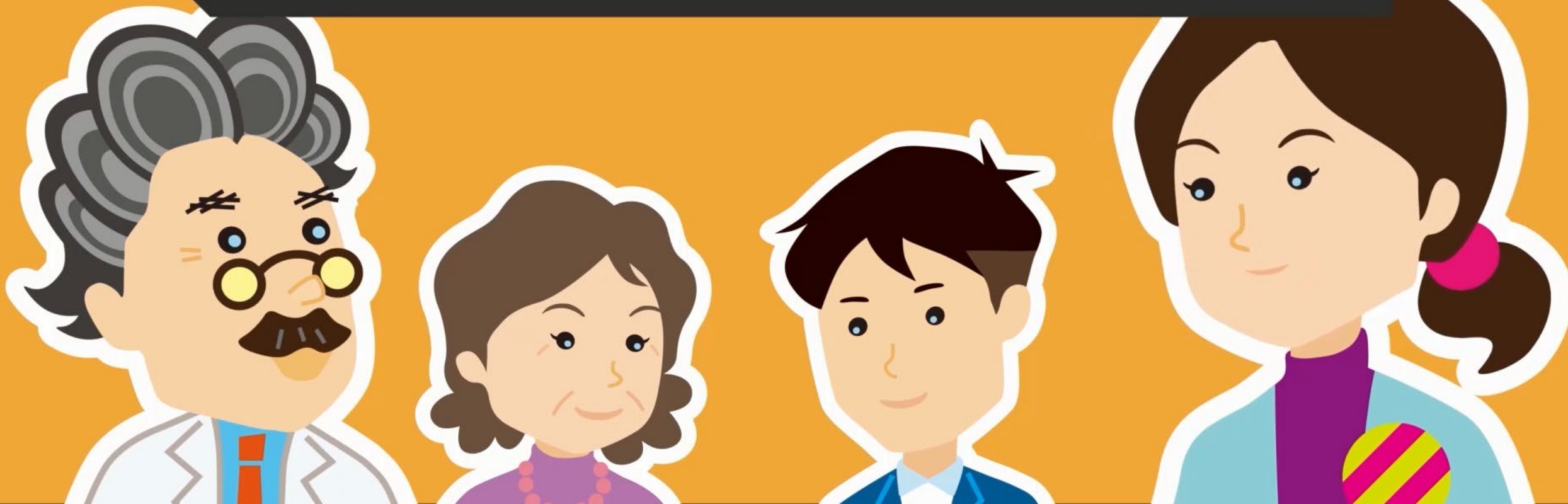


臨床試験の基礎知識 ②

－質の高いデータとは－



この動画教材は、倫理審査委員会の方の研修用に制作したものです。最後に議題を設けていますので、ご視聴いただいた上で、是非委員の皆さままでご検討ください。

こまば ひろこ
駒場 広子



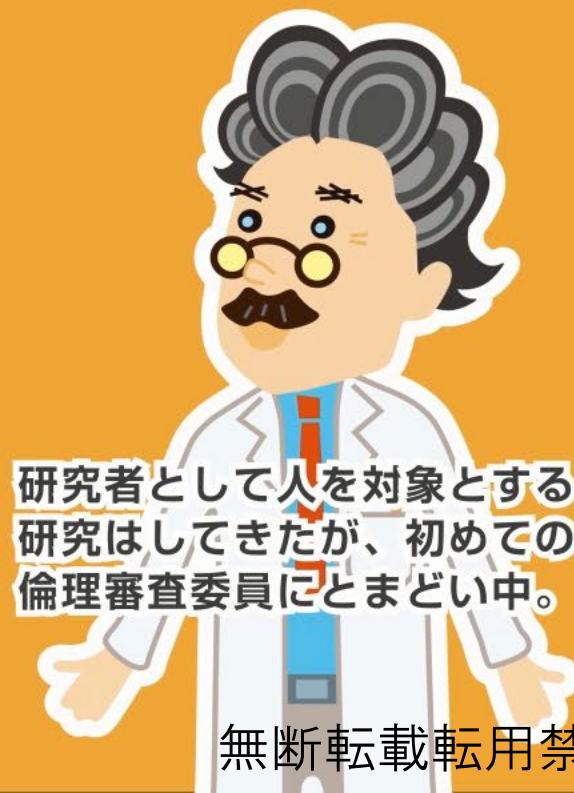
かしわ ぶんいち
柏 文一



しろかね りんこ
白金 倫子



ほんごう りさぶろう
本郷 理三郎



臨床試験の基礎知識 ①

－臨床試験の必要性和目的－



臨床試験の目的

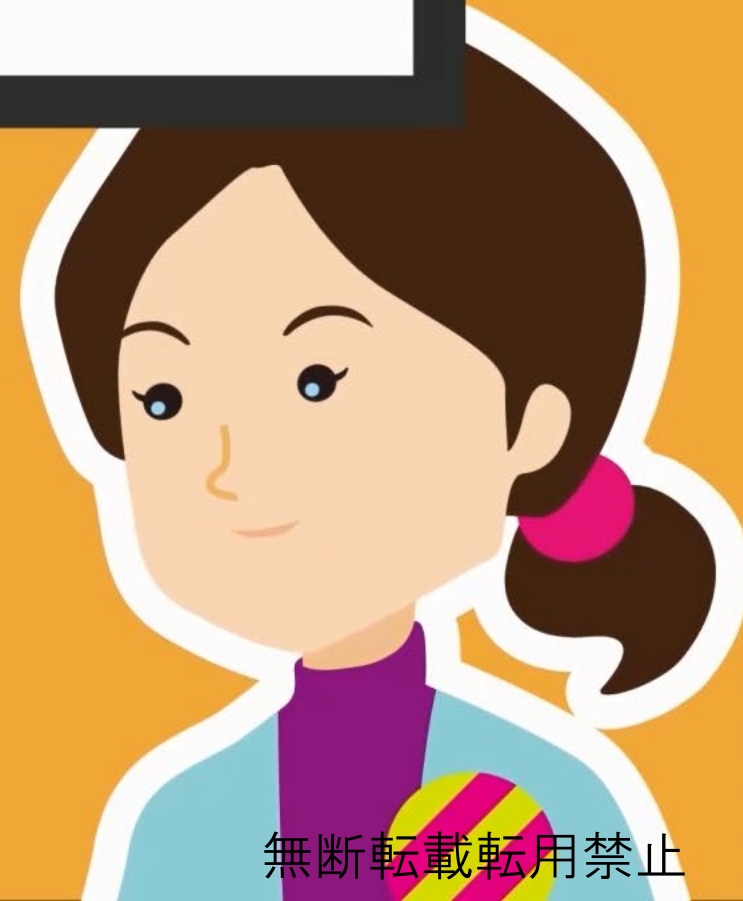
仮説：新薬Aは従来の薬Bよりも血圧を下げることができる

- 仮説を検証するために、
- 患者さんや健康な人に介入することで、
- 質の高いデータを収集し、評価すること



臨床試験の基礎知識 ②

－質の高いデータとは－



この講義で学ぶこと

- 「質の高いデータ」
とはどのようなデータか？
- データの質に影響を与え得る要因
 - ー プラセボ効果等
 - ー バイアス・バラツキ

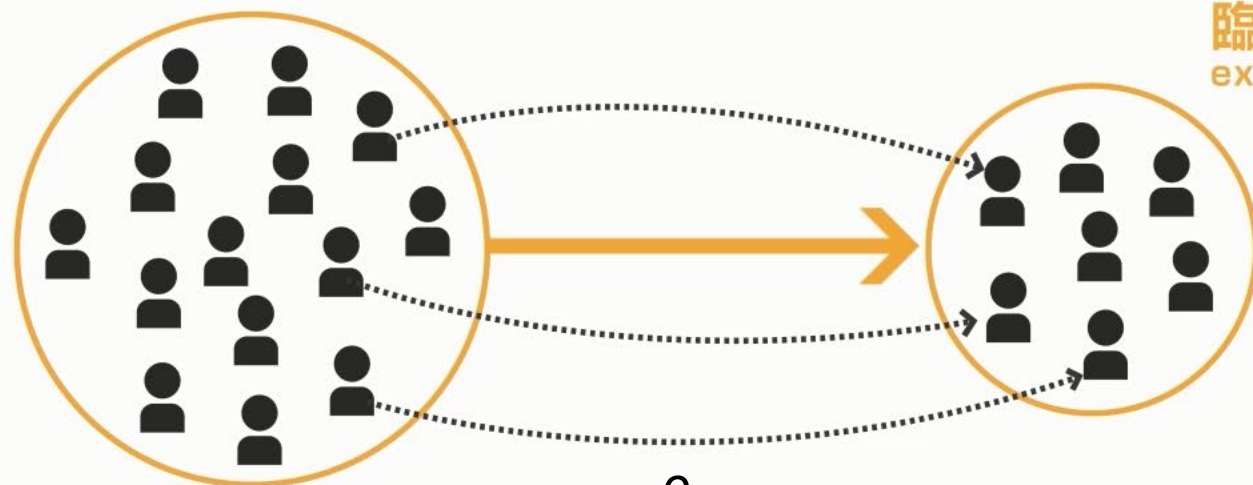
質の高いデータ

臨床試験に内在する「不確実性」

高血圧症試験薬Aの臨床試験

高血圧患者総数
1010万8000人
(厚生労働省「平成26年患者調査の概況」)

安全性や有効性を「推定」



質の高いデータ

臨床試験に内在する「不確実性」

高血圧症試験薬Aの臨床試験



質の高いデータ

データの質に影響を与え得る要因

① 研究対象者の 心理的要因



② 誤差要因

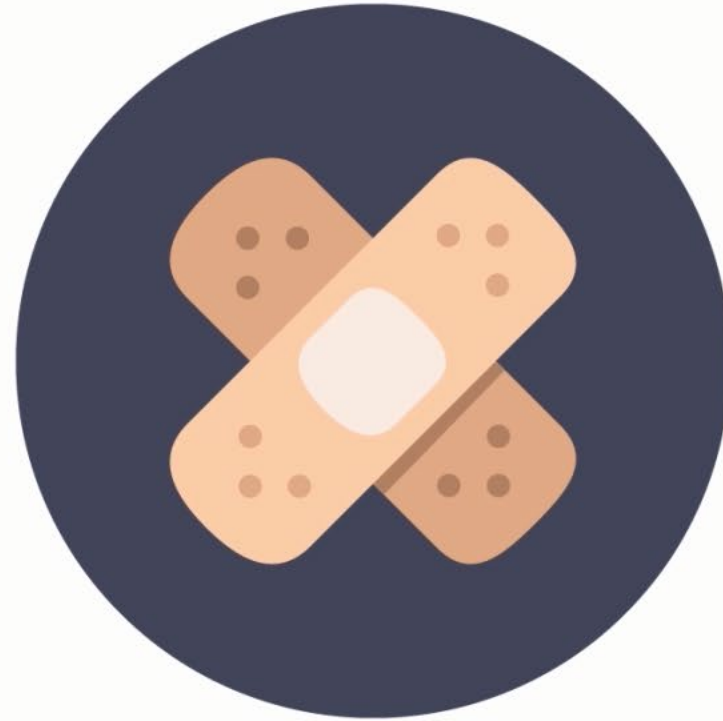


その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因



その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

プラセボ効果

全く薬理学的活性を持たない偽薬であっても、薬だと信じていることにより、実際に何らかの生体反応や応答が生じ、効果がでること。



その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

プラセボ効果

Wright氏の事例

- 進行がんに罹患して入院している患者で、主治医は1週間以内に亡くなると予測
- 彼は臨床試験段階の薬、Krebiozen投与を熱望
- 投与から3日後にがんは半分のサイズに
- 投与から10日後にはがんは消滅し、退院

(Bruno Klopfer, "Psychological Variables in Human Cancer," Journal of Projective Techniques 31, no. 4 (December 1957): 331-40.)

Psychological Variables In Human Cancer

BRUNO KLOPFER¹
University of California at Los Angeles

During the eight years from 1939 to 1947, when I served as Director of the Rorschach Institute before it blossomed into the Society for Projective Techniques, I faced many difficult tasks, as Dr. Bellak so friendly hinted, but never before one as difficult as this, presenting a presidential address. This task is especially formidable in terms of tradition; if you think back to the first years of our organization,

ords used it as a point of departure for a larger theoretical consideration. I hope the selection I have made will also serve as a departure into wider horizons. But I will leave it to you to judge the significance of what I have to say.

The beginning of this project goes back about seven or eight years. A couple of physicians at the Veterans Administration Hospital in Long

その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

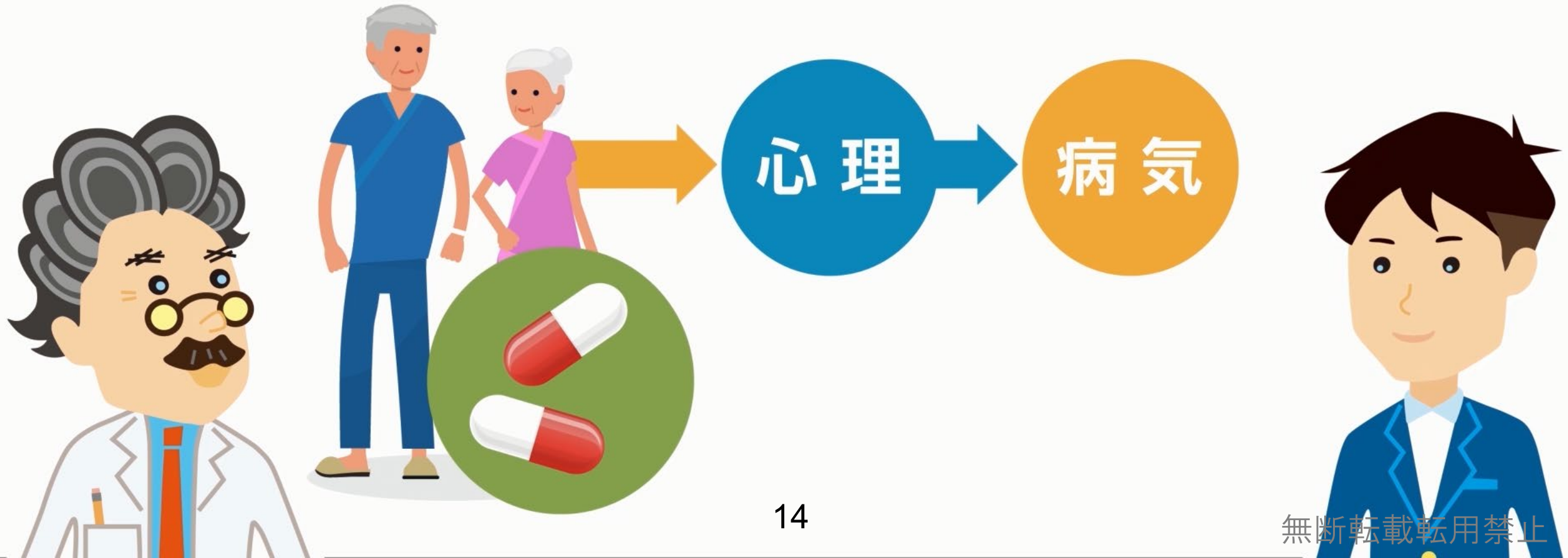
プラセボ効果

- 2ヵ月後、Krebiozenは効果がないという医学記事を目にすると、がんが瞬く間に再発
- 主治医は彼に、改良された、Krebiozenを投与すると言って生理食塩水を投与したところ、がんは再び消失
- その後2ヶ月間、生理食塩水の投与を繰り返し、良好な状態を維持
- しかし、その後、Krebiozenは治療効果がないという新たな報告を目にし、2日後に死亡

その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

プラセボ効果



その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

ホーソン効果

1920年代、米国シカゴの工場で、職場の調光と仕事の効率（生産性）に関する実験に従業員に伝えた上で実施。

仮説：明るい環境の方が作業効率が良い



結果：作業環境が暗くても生産性が向上



周囲からの関心

期待に応える

■ 「注目されている」と意識することによって、生産性が向上

その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

ホーソン効果

■ 臨床試験におけるホーソン効果

患者が、医療者から注目されていると意識し、良い患者に思われたいという心理が働くことで行動に変化が生じ、治療効果が高まる現象



その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

薬の効果



腰痛を緩和
する試験薬B



その① 研究対象者の心理的要因

データの質に影響を与え得る要因

薬の効果



腰痛を緩和
する試験薬B



薬の効果

自然治癒
ホーソン効果など
プラセボ効果



その② 誤差要因

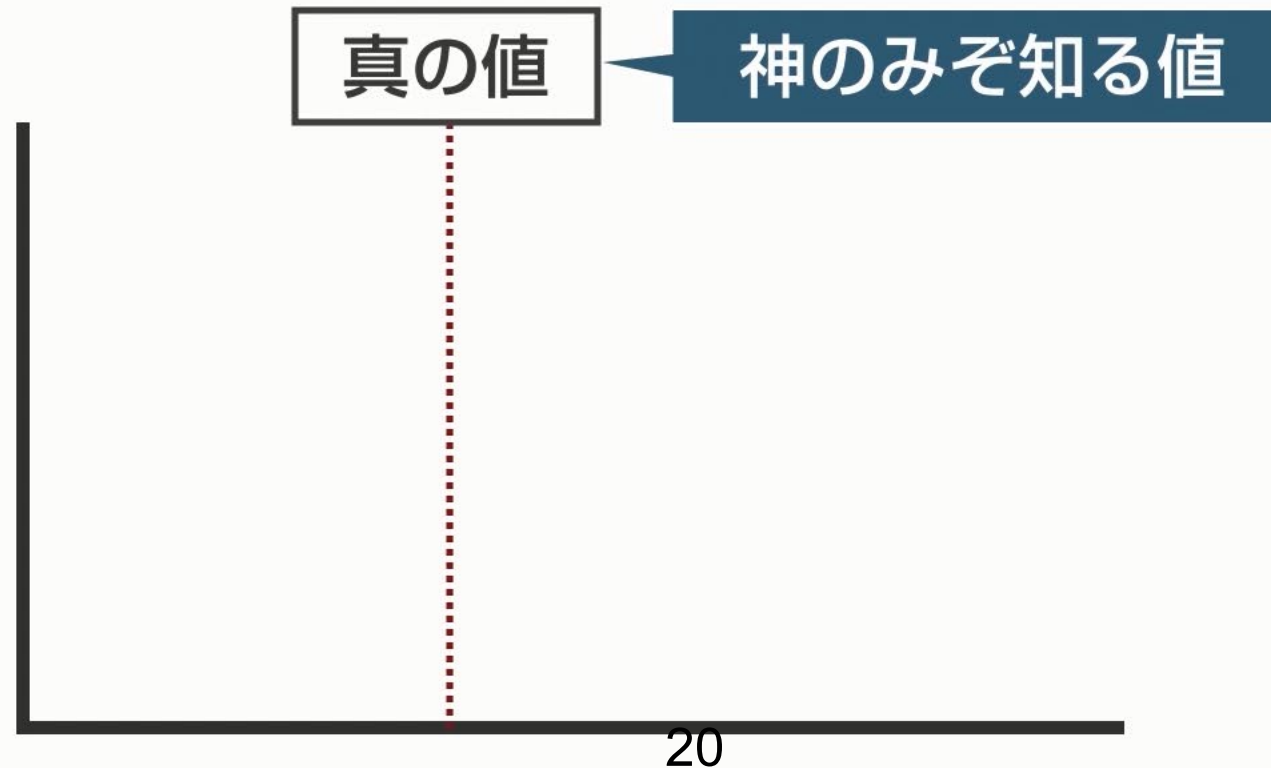
データの質に影響を与え得る要因

その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

「真の値」と誤差

高血圧症の試験薬Aの有効性を評価する臨床試験



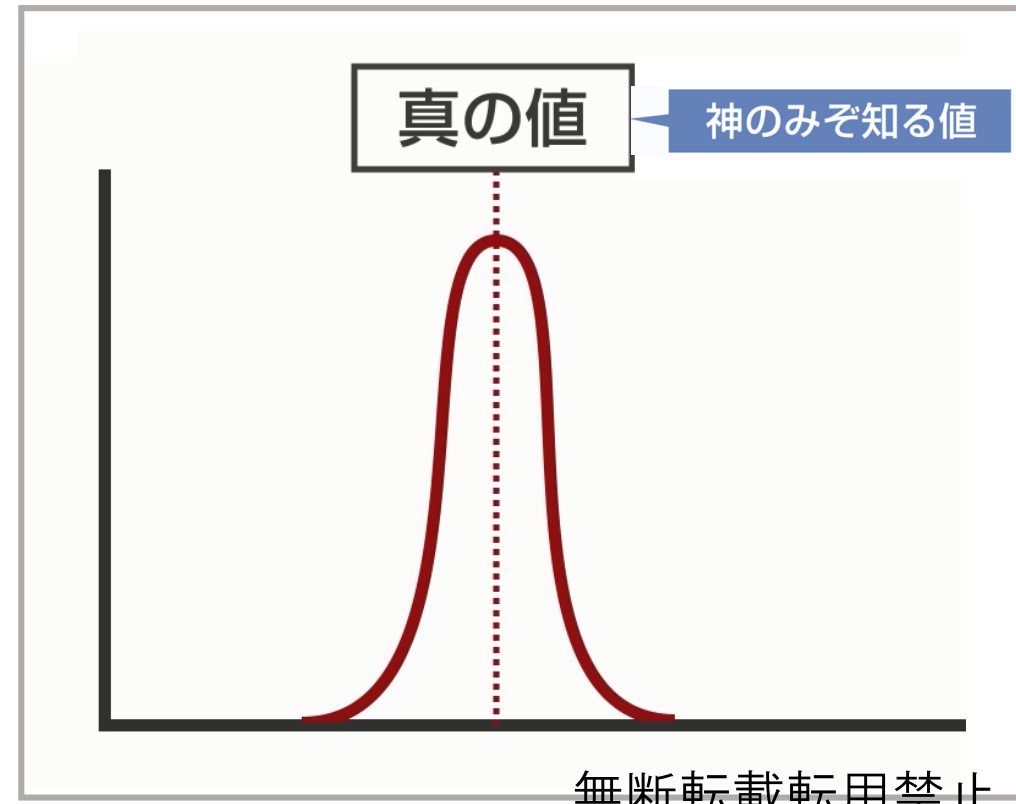
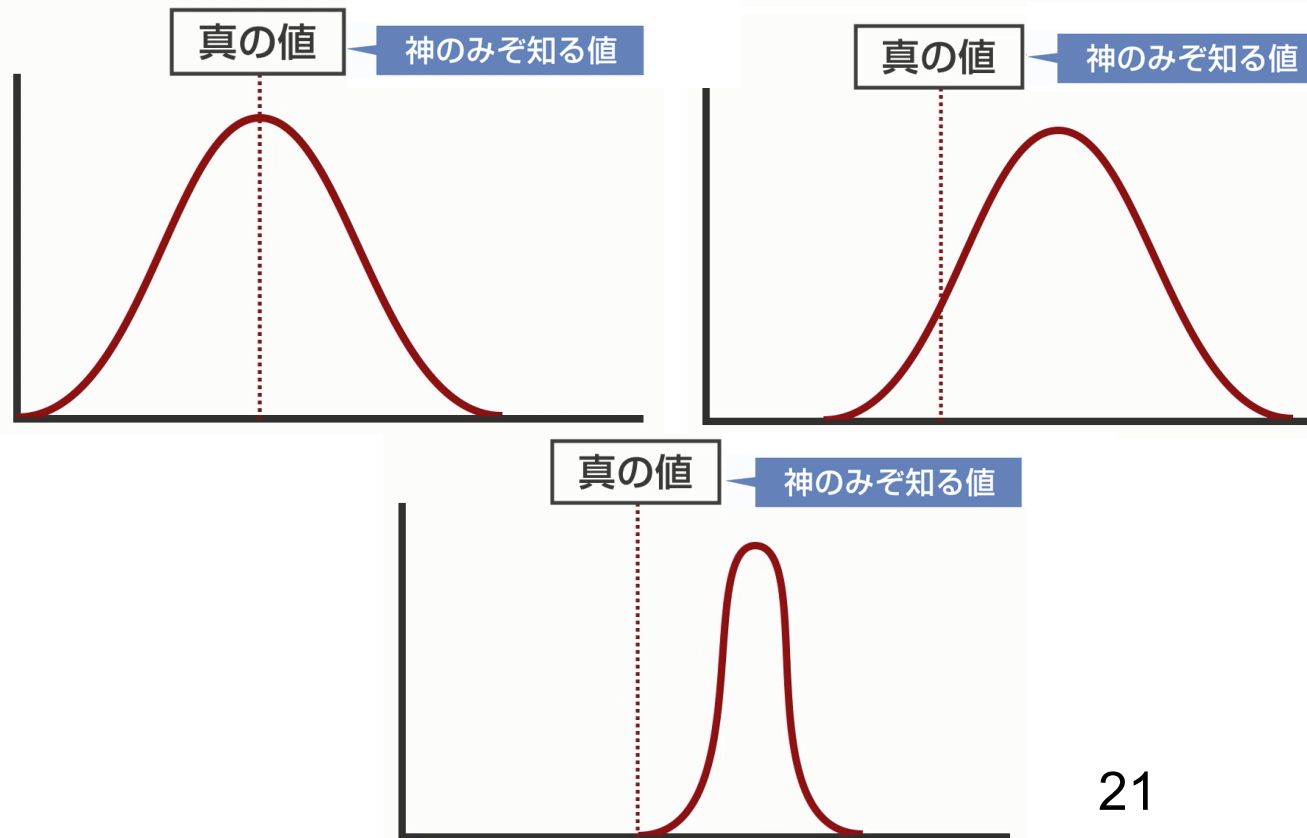
無断転載転用禁止

その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

「真の値」と誤差

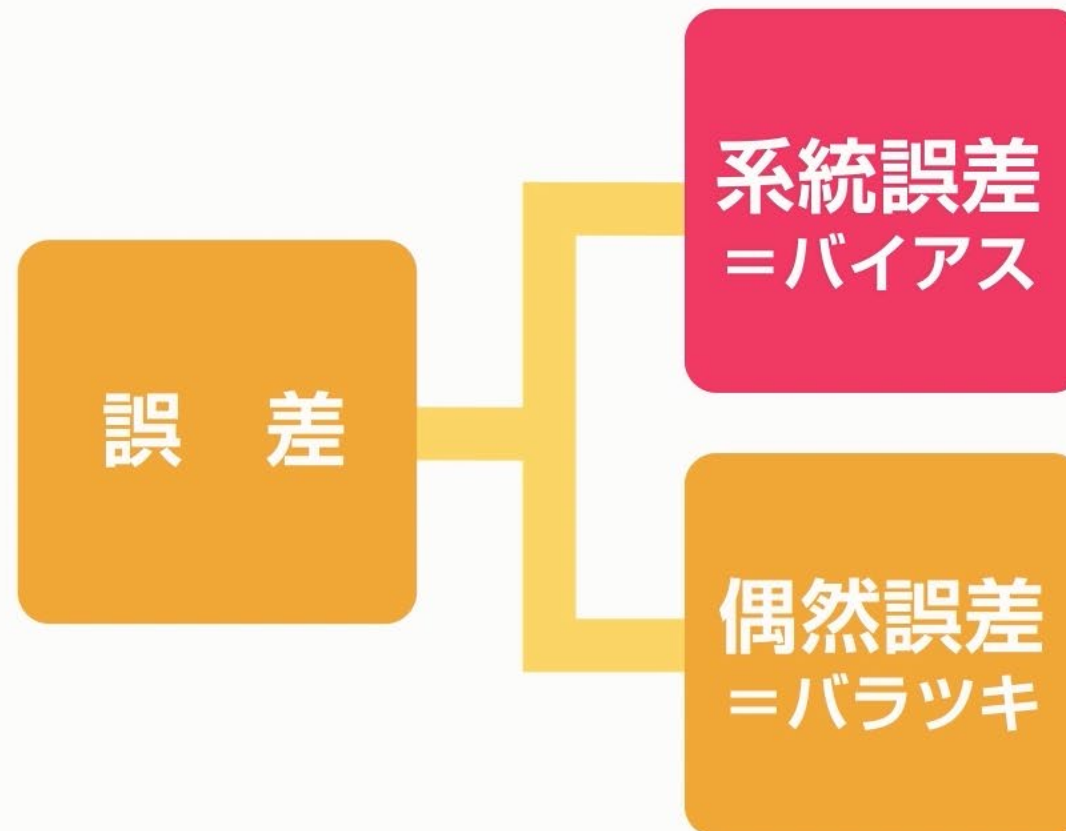
高血圧症の試験薬Aの有効性を評価する臨床試験



その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

誤差の種類

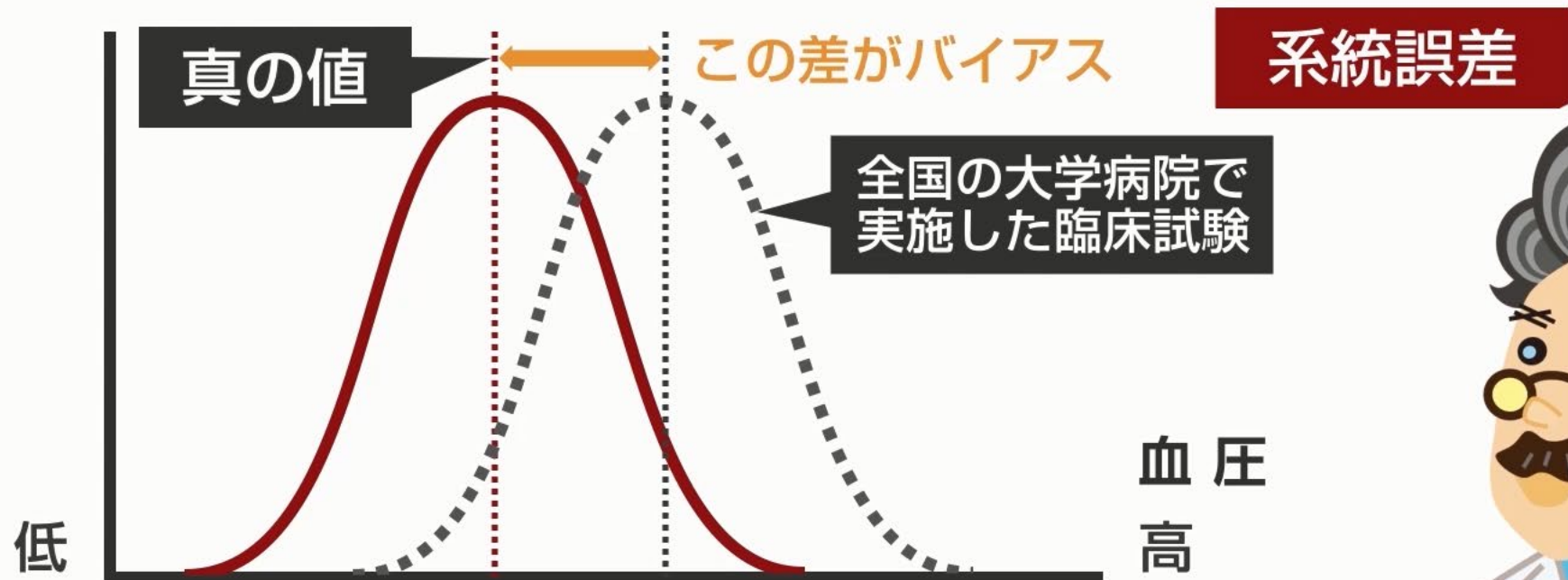


その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

系統誤差

臨床試験の計画、実施、解析、結果の解釈と関連した因子の影響により、「真の値」と「臨床試験で得られた値」との間に系統的に生じる「差」



高血圧症の試験薬Aの有効性を評価する臨床試験

その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

系統誤差＝バイアス（偏り）

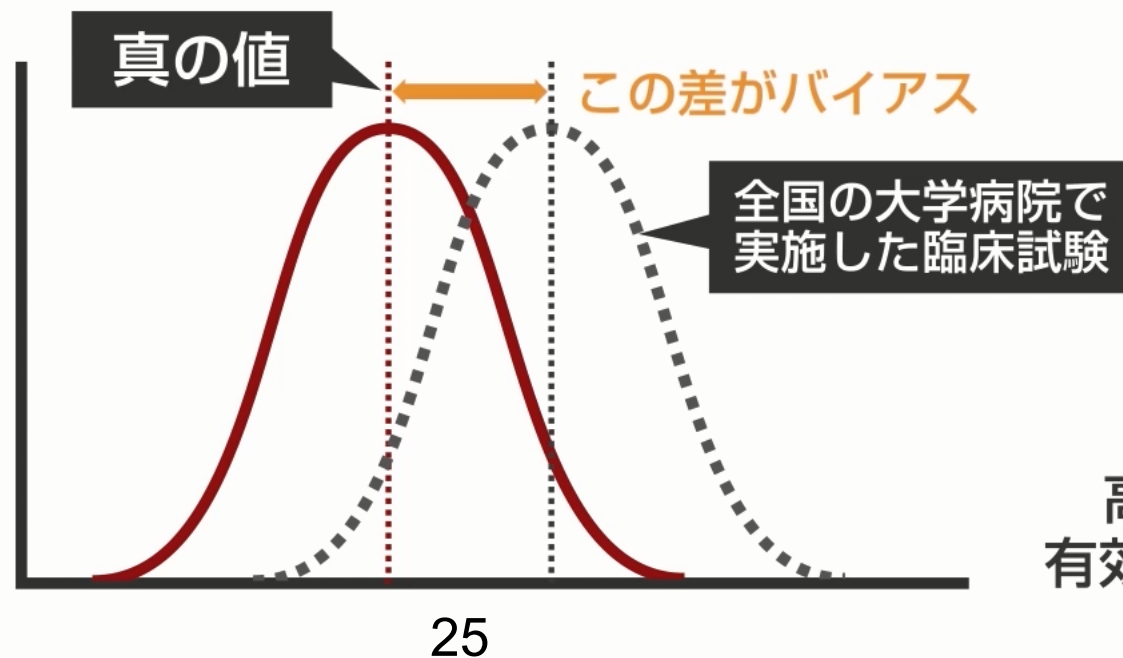
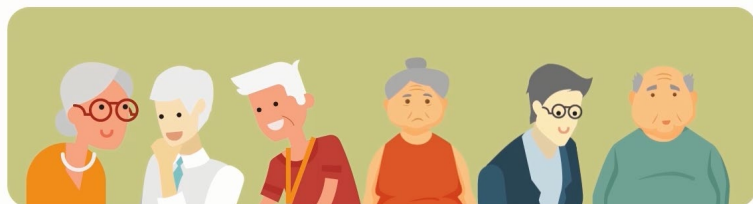


その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

系統誤差＝バイアス（偏り）

選択バイアス：試験が対象としている母集団と、実際の研究参加者との間に偏りが生じてしまうこと



高血圧症の試験薬Aの有効性を評価する臨床試験

無断転載転用禁止

その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

系統誤差＝バイアス（偏り）

情報バイアス：研究参加者から必要な情報を収集する際に偏りが生じてしまうこと



- Ex. ● 計測器の違い
- 患者に喫煙歴や飲酒歴を調査する場合に、患者が実際よりも少なく申告する傾向

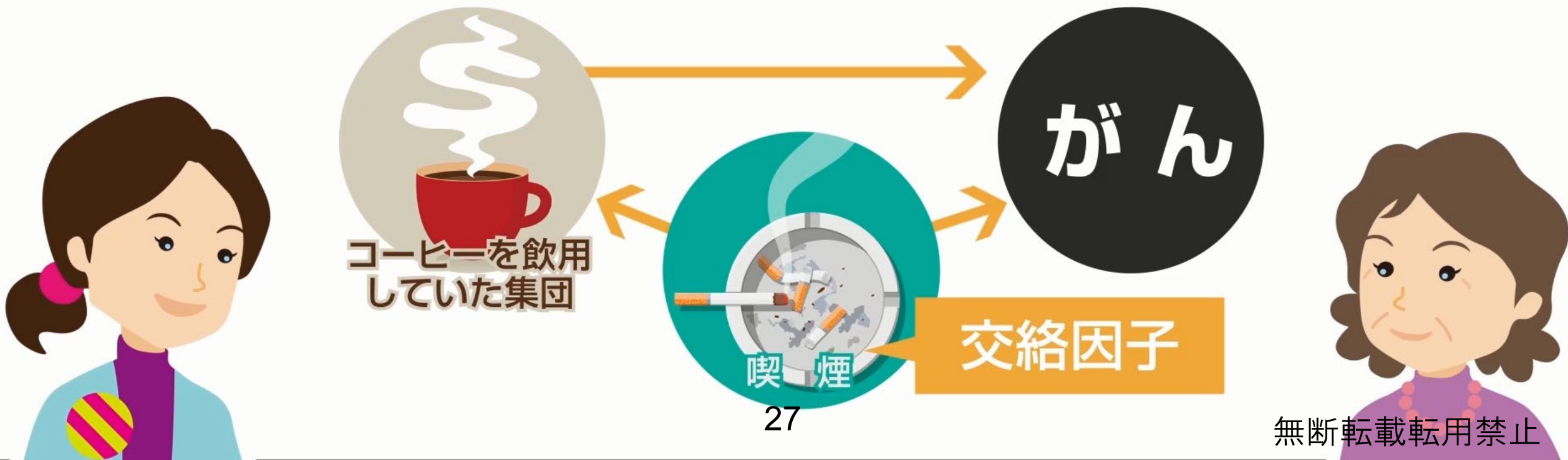


その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

系統誤差＝バイアス（偏り）

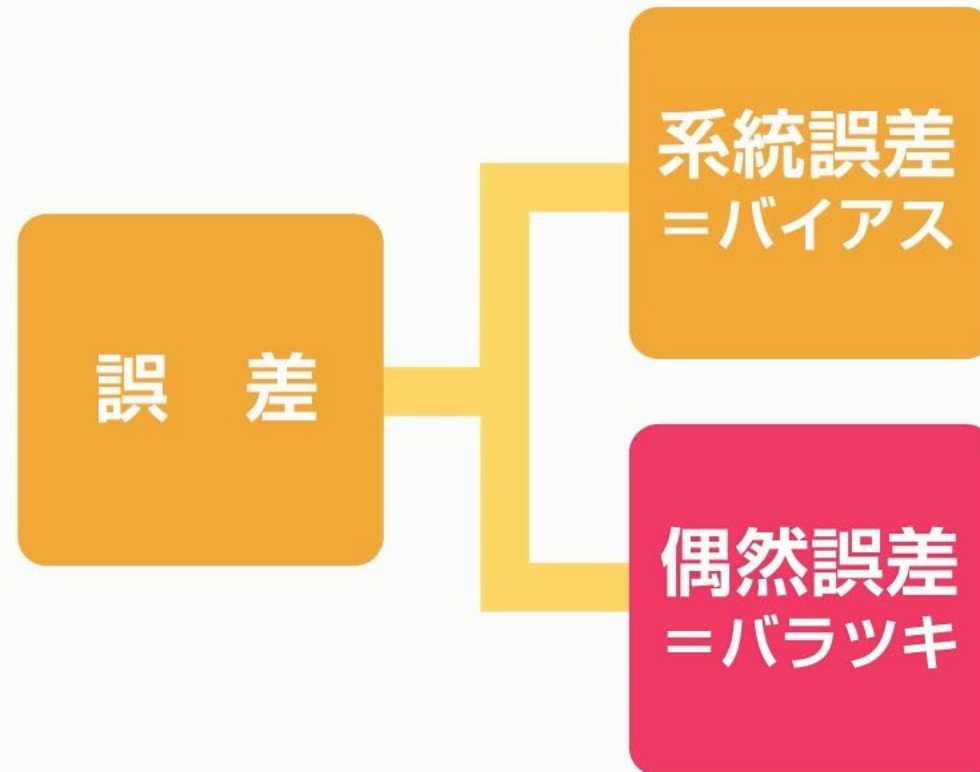
交絡：隠れた要因（交絡因子）の影響によって、要因と考えられていることと結果の間に因果関係があるように見えること



その② 誤差要因

データの質に影響を与え得る要因

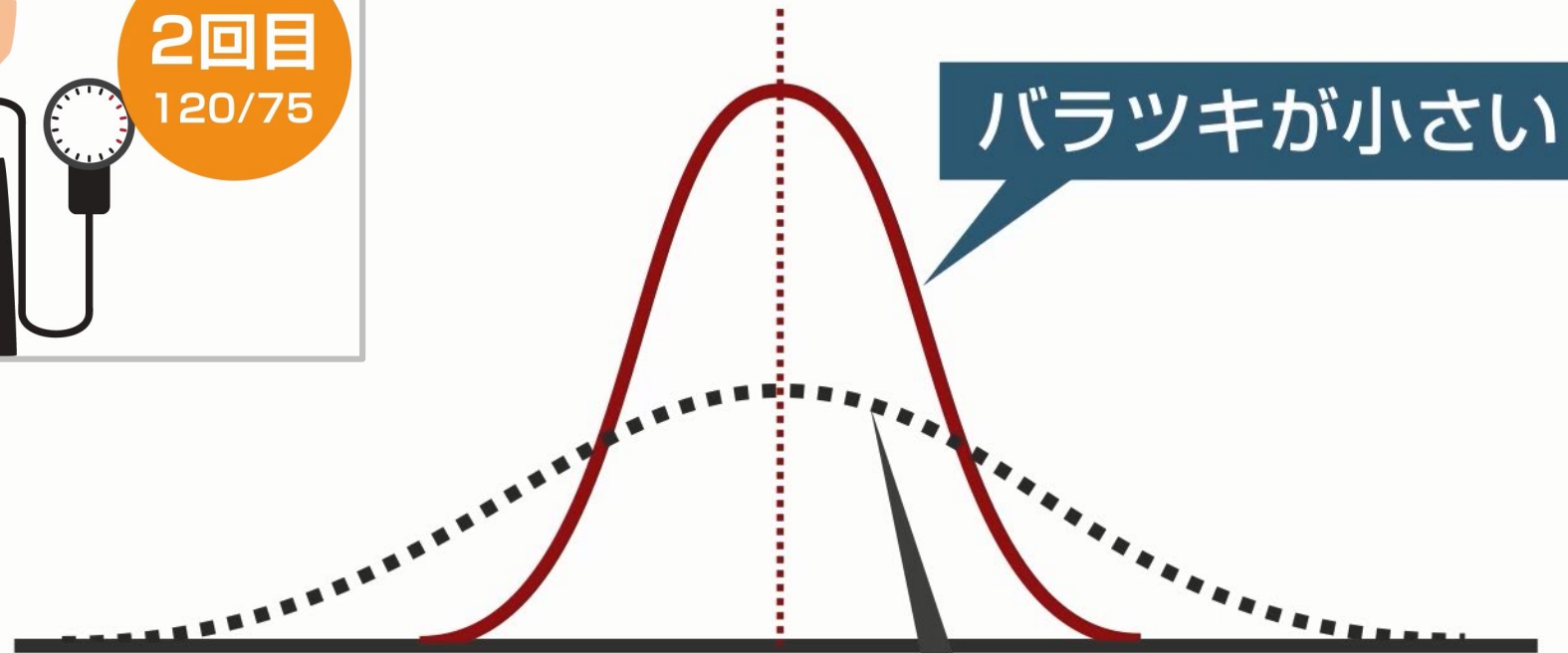
偶然誤差＝バラツキ



その② 誤差要因

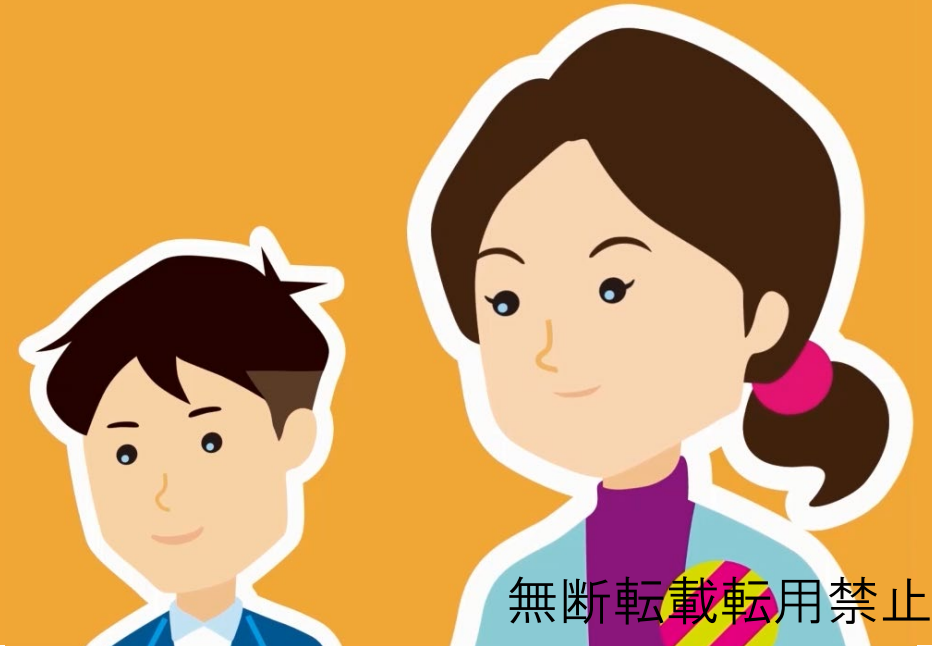
データの質に影響を与え得る要因

偶然誤差＝バラツキ



データの質に影響を与え得る要因

① 研究対象者の心理的要因	② 誤差要因
プラセボ効果	バイアス
ホーソン効果	バラツキ



議 題

選択バイアスや情報バイアスは、色々な場合に生じます。どのような場合があるか、皆さんで少しの間、考えてみてください。





国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

AMED 平成 28 年度・研究公正高度化モデル開発支援事業 「倫理審査の質向上を目的とした倫理審査委員向け教材の開発」

教材開発メンバー

研究開発代表者	東京大学医科学研究所	神里彩子
研究開発分担者	東京大学医科学研究所	武藤香織
	東京大学医科学研究所	長村文孝
	東京大学	三浦竜一
	東京大学	山越祥子
研究開発協力者	東京大学医科学研究所	吉田幸恵

キャラクター
ロゴデザイン



動画制作



事務局：東京大学医科学研究所 生命倫理研究分野（担当 神野浄子）
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 1号館 3階
TEL: 03-6409-2173 Email: office@rec-education.org

テーマ5 臨床試験の基礎知識②一質の高いデータとは

参考資料：バイアスの例

A. 選択バイアス

試験が対象としている母集団と、実際の研究参加者との間に偏りが生じてしまうこと。

【臨床試験で注意しなければならないバイアスの例】

自己選択バイアス（志願者バイアス）	対象者が研究参加を自ら選択し、同意した人であることから生じるバイアス。 Ex. 健康に自信のある人や、疾患に関心の高い人が研究に参加する。
被験者選択におけるバイアス	試験担当医師の被験者選択において生じるバイアス。 Ex. 試験担当医師が、選定基準は満たした上で、治療効果が高いと期待される患者を試験薬投与群に、治療効果が低いと想定される患者を対照群に割りつける。
研究実施場所によるバイアス	研究を実施する病院によって生じるバイアス。 Ex. 大学病院や専門病院には、予後不良例や治療抵抗例が一般病院よりも多く集まる。
紹介バイアス	患者が紹介されて来る病院で実施することにより生じるバイアス。 Ex. 高度医療施設には重症患者が紹介されてくる。
疾患罹患期間バイアス	疾患罹患期間によって生じるバイアス。 Ex. 疾患罹患期間の長い症例、すなわち、予後良好例が研究対象にされやすい。
対象者の募集方法によるバイアス	対象者を募集する方法によって生じるバイアス。 Ex. インターネットでの公募の場合、インターネットを使うことができ、且つ、健康への関心が高い人が応募する傾向がある。
所属集団によるバイアス／健康労働者効果	特定の集団を対象とすることにより生じるバイアス。 健康労働者効果：就労している人は比較的健康状態の良い人であり、健康状態が悪い人は就職しなかったり、すでに退職や休職して対象者に含まれないため、一般集団よりも健康という結果が出ること。 Ex. うつ病の罹患率を調査する場合、職域集団では一般集団よりも罹患率が低い結果が得られる可能性が高い。
脱落バイアス	研究からの脱落がアウトカムに関連することにより生じるバイアス。 Ex. 経過の悪い患者が脱落し、経過の良い患者が残りやすい。

【その他のバイアスの例】

未受診者バイアス	検診受診者と未受診者の間で起こるバイアス。 Ex. 胃ガン検診受診者よりも未受診者の方が胃ガンによる死亡率が高いなど。
入院バイアス（Berkson バイアス）	対照群を研究対象以外の疾患で受診している患者にした場合、研究対象の危険因子が多種の疾患の原因になっていると、対照群にも危険因子を有している人が入り込みやすいことから起こるバイアス。 Ex. 肺癌に対する喫煙の影響を検討する症例対照研究において、入院患者から肺癌患者群と対照群を選ぶと、喫煙による心筋梗塞の患者等が対照群に含まれる可能性があることから、喫煙の肺癌に対する影響は小さいと過小評価しやすくなる。
罹患者-有病者バイアス（Neyman バイアス）	罹患後症例とするまでに時間が長い場合、罹患直後に治癒または死亡した症例が対象に含まれないことで起こるバイアス。（症例対照研究、横断的研究） Ex. 心筋梗塞の危険因子を検討するための症例対照研究で、心筋梗塞発症直後に死亡した症例が含まれない。

B. 情報バイアス

研究参加者から必要な情報を収集する際に偏りが生じてしまうこと。

【臨床試験で注意しなければならないバイアスの例】

診断バイアス	対象者が試験薬投与群／対照群のどちらに割り付けられたかを試験実施医師が知っていることによる先入観で診断に生じるバイアス。 Ex. 試験薬投与群の方が対照群よりも効果があると評価しやすい。対象者の試験継続の判断に影響を与える。
測定バイアス	実験方法や測定方法、測定機器の違いによって生じるバイアス。 Ex. 血圧計 A で測ると他の血圧計で測った場合に比べ、常に低い値が出る。試験実施医師 B が測ると常に高い値が出る。
解析バイアス	対象者が試験薬投与群／対照群のどちらに割り付けられたかを試験実施医師が知っていることで解析に生じるバイアス。 Ex. 特定の被験者の成績を解析に含めるかの決定に影響を与える。統計解析方法に影響を与える。
質問者バイアス	質問者が行う情報の引き出し方によって生じるバイアス。 Ex. 薬 A の服薬について、質問者が回答を誘導したりする。
報告バイアス	研究対象者からの報告において、情報が選択されることによって生じるバイアス。 Ex. 決められた時間に服薬することを忘れた患者が、時間通りに服薬したと報告すること。

思案バイアス	対象者が質問に対して、実際よりも良いように回答したり、過大／過小に回答することによるバイアス。 Ex. 試験薬投与群に入っていることを知っている患者が、実際より良い結果を報告すること。
--------	---

【その他のバイアスの例】

リコール・バイアス（思いだしバイアス）	研究対象者に過去の危険因子との関係や健康状態など質問する場合に、本人の記憶の正確さによって生じるバイアス。 Ex. 先天性異常児の親は、健常児の親よりも妊娠中の薬物摂取等について詳細に思い出す。
曝露疑いバイアス	質問者が危険因子の影響について予測を持っている場合、相手が症例群か対照群かで質問の仕方を変えてしまうことにより生じるバイアス。 EX. 質問者が、肺癌と喫煙の関係性が強いと予測している場合、肺癌患者には、「過去にタバコを吸っていませんでしたか？」と質問し、対照群には「過去にタバコを吸ったことはありますか？」と質問すると、前者の方が喫煙率が高くなる。

<参考文献>

- ・ 康永 秀生『できる！臨床研究最短攻略50の鉄則』金原出版（2017/9/28）
- ・ 福原俊一『臨床研究の道標 第2版〈下巻〉』特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構；第2版（2017/7/28）
- ・ 名郷 直樹『臨床研究のABC』メディカルサイエンス社；初版（2009/6/11）
- ・ 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（医薬審発 136号、平成13年2月27日）

<参考ウェブサイト>

- ・ 保健医療領域におけるデータ解析支援システム（東京都立保健科学大学 保健科学部 看護学科 猫田泰敏）
<http://weber.hs.tmu.ac.jp/cat/project/kihon/baiasu.html><http://weber.hs.tmu.ac.jp/cat/project/kihon/baiasu.html> （2018/3/5 アクセス）
- ・ 大阪大学大学院医学系研究科老年腎臓内科学腎臓内科
<http://www.snap-tck.com/room04/c01/stat/stat02/stat0205.html>
（2018/3/5 アクセス）