

2022年11月18日（金） 10:40 ～ 12:10

第27回日本薬剤疫学会学術総会

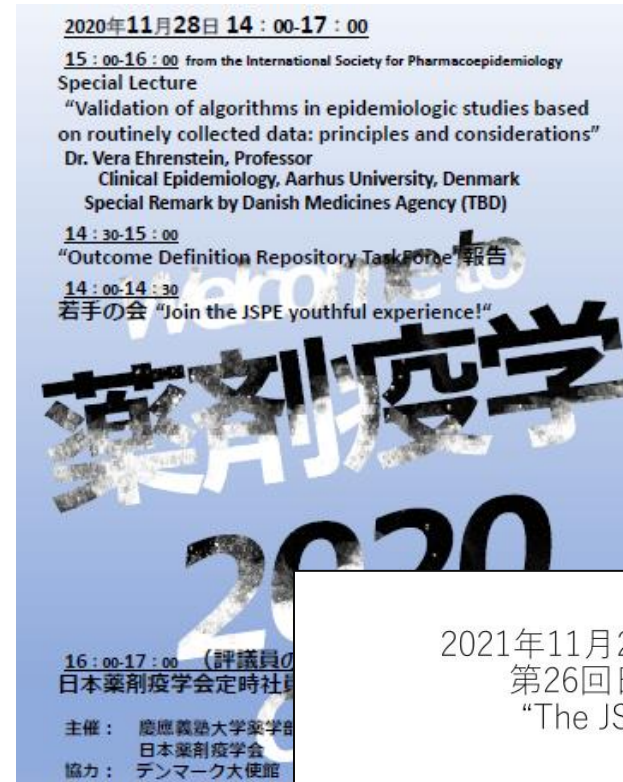
“The JSPE Youthful Experience”

## **研究立ち上げから論文化に至るまでの 一連の流れに関する座談会**

日本薬剤疫学会 拡充委員会：川上 浩司（委員長）、  
岩上 将夫、小林 朋子、原 梓、宮崎 真、深澤 俊貴、定月 保就

# The JSPE Youthful Experience (JSPE YE) とは

- 医療情報のIT化によるリアルワールドデータ研究やデジタルヘルスの時代を迎え、薬剤疫学の重要性が益々高まっている
- より多くの方々に関心を持って頂くために、2020年11月に発足
- 情報や意見交換が可能なコミュニケーションプラットフォームの設置や学術総会におけるシンポジウムなどの企画・運営
- 今年は「研究立ち上げから論文化に至るまでの一連の流れに関する座談会」を企画



2021年11月26日 (金) 17:15 ~ 17:45  
第26回日本薬剤疫学会若手の会  
"The JSPE Youthful Experience"

コロナ禍での薬剤疫学勉強法!

日本薬剤疫学会 拡充委員会: 川上浩司 (委員長)、  
岩上将夫、小林朋子、原梓、宮崎真、深澤 俊貴、定月保就

# 本座談会の企画趣旨 1/2

臨床統計学・健康増進・行動学 主催

## SPH Talk Room

—Interview and Discussion—

■趣旨: SPHから多くの論文が出版されているが、詳しく話を聞くチャンスは限られている。そこで、直接著者にインタビューすることで、アイデアや工夫を語ってもらう。アクセプトの裏の失敗談を聞いて自らの成功に繋げよう!そして、更なる研究のインスピレーションを盗もう!

■視聴者: 京大SPH教員・学生  
■視聴方法: Zoomによるライブ配信  
■日時: 毎月第2月曜日12:10~12:50

### ■ZoomミーティングのURL

<https://kyoto-u-edu.zoom.us/j/87376418088?pwd=R2oxSnRYUm5yREVVVXhXQmtFSmYvQT09>

### ■スケジュール

2021/4/12 (月) 12:10~12:50

Kato T, Furukawa TA, et al. BMC Med 2018;16(1):103

論文著者: 古川壽亮 インタビュアー: 田中司朗

2021/5/10 (月) 12:10~12:50

Kitamura T, Iwami T, et al. N Engl J Med 2010;362(11):994-1004

論文著者: 石見拓 インタビュアー: 古川壽亮

2021/6/14 (月) 12:10~12:50

Nishiura H. Lancet Infect Dis 2010;10(7):443-4

論文著者: 西浦博 インタビュアー: 田中司朗

\*インタビューは、Abstract, Introduction...という流れで行います。事前に論文を入手しておくとう便利です。



## 企画に至った経緯

- 京大SPHからは多くの論文が出ている (NEJM, Lancet, JAMA, BMJなども)
- しかし、研究の立ち上げから論文化に至るまでの一連の流れを、著者本人から詳しく聞く機会は限られている



## SPH Talk Room

- 臨床統計学の田中司朗教授と健康増進・行動学の古川壽亮教授が月1開催
- SPH教員などが自身の論文を紹介し、アイデアや工夫、失敗談を共有
- 学生からも好評



今年のJSPE YEの企画で取り上げると面白いのでは？

# 本座談会の企画趣旨 2/2

---

薬剤疫学会のメーリングリスト、ウェブサイト、各種業界団体等を通じて、薬剤疫学論文の執筆経験がある演者を公募

- アカデミア : 深澤 俊貴 (京都大学大学院医学研究科)
- 医療機関 : 中川 俊作 (京都大学医学部附属病院)
- アカデミア/企業 : 石川 智史 (東北大学大学院薬学研究科/ファイザー R&D合同会社)

## 本座談会の内容

- 3人の演者が「1. リサーチクエスションの着想、2. 研究の計画、3. 研究の実施、4. 論文投稿・査読対応・アクセプト」に至るまでの経験や苦労話を紹介
- パネルディスカッションを行い、論文化までを円滑に遂行するためのヒントなどを意見交換
- 論文化までの遂行経験が豊富ではない研究者、特に若手研究者にとって、新たな気づきを得る機会としたい
- 研究に対する批判的吟味は想定していない

# アカデミアの事例

---

深澤 俊貴

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻

薬剤疫学分野/デジタルヘルス学講座



KYOTO UNIVERSITY  
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

# 利益相反

---

深澤俊貴は、エーザイ株式会社、協和キリン株式会社、三菱商事株式会社、およびリアルワールドデータ株式会社の4社との共同研究講座として医学研究科で設置が承認されているデジタルヘルス学講座の教員である。

また、リアルワールドデータ株式会社からコンサルタント料を、旭化成ファーマ株式会社およびイーピーエス株式会社から講演料を受け取っている。



深澤 俊貴  
(Toshiki Fukasawa)

京都大学大学院 医学研究科  
薬剤疫学分野/デジタルヘルス学講座  
特定助教

## Education

2013 – 2017 慶應義塾大学 薬学部 薬科学科

2017 – 2019 慶應義塾大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻

2018 – 2019 日本科学技術連盟 29BioS

## Experience

2019 – 2020 東北大学病院 臨床研究推進センター 助手

2019 – 2020 慶應義塾大学 共同研究員

2020 – 京都大学大学院 医学研究科 薬剤疫学分野/デジタルヘルス学講座 特定助教

2020 – リアルワールドデータ株式会社 シニアコンサルタント

2020 – ヘルスケア・データサイエンス研究所 倫理審査委員

2021 – 日本薬剤疫学会 拡充委員

## Research

薬剤疫学/臨床疫学：循環器、血液、皮膚、整形外科、悪性腫瘍など

DB使用経験：JMDC社、DeSC社、MDV社、RWD社のデータベース

# アウトライン

---

- 1 論文の紹介
- 2 論文アクセプトまでの流れ
- 3 リサーチクエスチョンの設定
- 4 研究デザイン
- 5 解析の実施
- 6 論文執筆
- 7 査読対応・アクセプト



# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト





# 題材の論文

静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者を対象に  
エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの有効性と安全性を比較


Received: 17 March 2022 | Accepted: 19 June 2022  
DOI: 10.1111/jth.15799

ORIGINAL ARTICLE

**Comparative effectiveness and safety of edoxaban, rivaroxaban, and apixaban in patients with venous thromboembolism: A cohort study**

Toshiki Fukasawa<sup>1,2</sup>  | Tomotsugu Seki<sup>1,3</sup>  | Masayuki Nakashima<sup>1</sup>  | Koji Kawakami<sup>1</sup> 

DOAC  
(第Xa因子阻害薬)





JTH Impact Factor  
on the Rise!

16.036

Category Ranks:

5th of 78 in hematology  
3rd of 67 in peripheral  
vascular disease

# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト

# 論文アクセプトまでの流れ

## 研究開始～アクセプトまで丸2年

2020	7	研究立案・倫理申請
	8	倫理承認
	9	研究の立ち上げ×3 学生の研究の立ち上げ×2 他業務が忙しい...
	10	
	11	
	12	
2021	1	解析開始
	2	解析終了
	3	共著者確認
	4	論文作成開始
	5	解析ミス発見・論文作成中断

	6	学生の研究の立ち上げ×8 兼業先の研究の立ち上げ×4 他業務が忙しい...	
	7		
	8		
	9		
	10		再解析
	11		論文作成再開
2022	12	論文のドラフト完成	
	1	共著者確認	
	2	論文修正	
	3	英文校正・投稿	
	4	First decision: major revision	
	5	再投稿	
	6	アクセプト	

# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト

# リサーチクエスチョンの設定 1/2

臨床経験なし

⇒本屋で色々な領域の医学雑誌を定期的に立ち読み

DOACの大規模観察研究

「日本も少しずつ整備を始めているが、

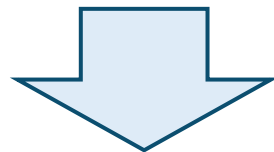
**そのスピードはトップランナーに到底及んでいない」**

Hospitalist. 2019;7(3):500-508.



# リサーチクエスチョンの設定 1/2

- DOACは、心房細動よりも**VTEでリアルワールドエビデンスが少なそう**
- エドキサバン (第一三共) は、日本ではよく使用されているが、海外ではあまり使用されていない  
⇒ **エドキサバンと他のDOACをVTE領域で、直接比較した研究はない**
- **リバーロキサバンはアピキサバンよりも有効性、安全性が劣る**ことが海外で報告されているが<sup>\*,†</sup>、**リバーロキサバンの維持用量は海外 (20 mg/day) と比べ、日本 (15 mg/day) で低い<sup>‡</sup>**  
⇒ **もしかしたら日本人ではリバーロキサバンとアピキサバンで差がない可能性もあるのでは？**



## リサーチクエスチョン

VTE患者を対象にエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの  
有効性 (VTE再発) と安全性 (大出血) を比較

\* Lancet Haematol. 2019 Jan;6(1):e20-e28.

† Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20-28.

‡ BMJ Open. 2018 Jun 22;8(6):e020286.

# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト



# 研究デザインとセッティング

---

## 研究デザイン

New-userコホートデザイン

## セッティング

MDV社のDPCデータベース (2015年12月21日-2020年7月31日)

## 倫理審査

京都大学 医の倫理委員会で承認 (R2867)

# 研究デザイン：選択基準

- 18～99歳のVTE患者：海外のバリデーション研究や循環器専門医の意見をもとに定義\*
  - 「VTEの入院病名」AND「画像診断の請求」
  - VTEの入院病名：DPCデータ
  - 画像診断の請求：DVTはCT or 下肢静脈超音波検査 / PEはCT or 肺シンチグラフィ
- 2015年12月21日～2020年2月2日にエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンを新規に開始（新規開始日がコホートエントリー日、look-back periodは最低180日）

DOAC	承認日
エドキサバン	2014年9月26日
リバーロキサバン	2015年9月24日
アピキサバン	2015年12月21日



組み入れを2014年9月26日～とすると、  
エドキサバンに不利なバイアス

- VTE発症後7日以内に、DOACを開始（VTE発症～コホートエントリーまでの非経口抗凝固療法は許容）
- コホートエントリー前にデータベース上に180日以上登録されていることが必要

\* Vasc Med. 2015 Aug;20(4):364-8.

# 研究デザイン：除外基準

除外基準	評価期間
非経口抗凝固療法 (未分画ヘパリン $\geq$ 5000 IU、フォンダパリヌクス $\geq$ 5 mg/day)	[VTE発症日-180, VTE発症日]
研究対象のDOACの処方	[180, -1]
ワルファリン、ダビガトラン、比較対照のDOACの処方	[-180, 0]
DOACの他の適応 (心房細動、心房粗動、下肢整形外科手術後のVTE予防)	
DOACの禁忌 (重度の腎障害、中等度以上の肝障害、妊娠)	
心臓弁膜症、心内膜炎	
体重データの欠測 (全体の3.6%)*	
CYP3A4かつ/またはP糖蛋白の強力な阻害作用を有する薬剤の併用	[0, 0]
整形外科でのDOACの処方	

エドキサバンでは体重に関する  
用量の減量基準あり

\* Complete-case analysisは、95%以上のデータが残れば通常問題ない

J Clin Epidemiol. 2021 Jun;134:79-88.

# 研究デザイン：曝露（治療継続期間）

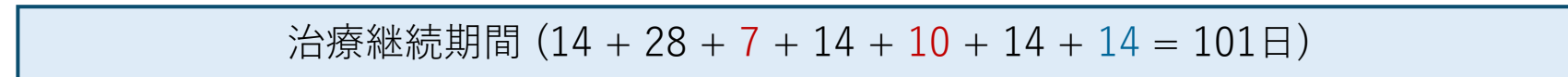
Grace period：飲み忘れによる残薬、患者の再診の遅れへの対処

- 主解析：14日
- 感度解析：7日 or 28日

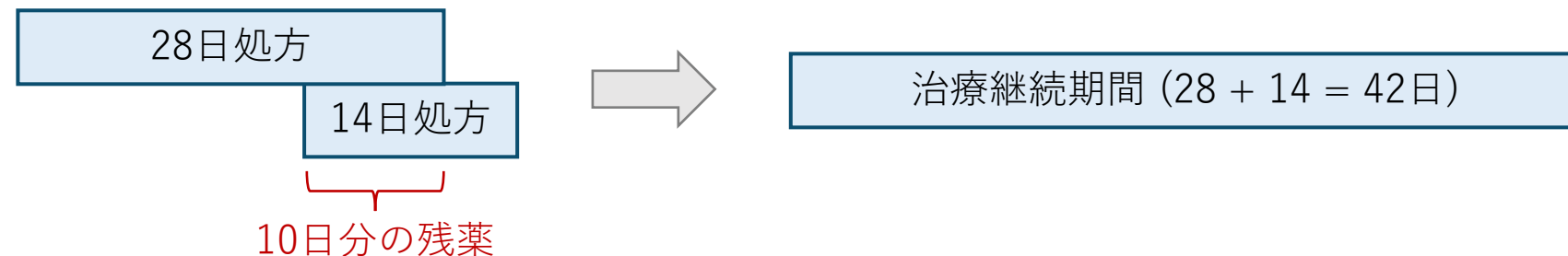
実際の処方状況



Grace period：14日



Stockpiling algorithm：予定よりも早い再診による残薬 (Stockpiling) への対処



# 研究デザイン：アウトカム 1/2

有効性：VTEの再発

- 海外のバリデーション研究や循環器専門医の意見をもとに定義\*
  - 「VTEの入院病名」 AND 「画像診断の請求」
  - VTEの外来診断は、再発ではなく経過観察を意味する可能性があるため、含めない†
  - VTEの入院病名 (DPCデータ)：主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、入院後発症疾患名
  - 画像診断の請求：DVTはCT or 下肢静脈超音波検査 / PEはCT or 肺シンチグラフィ
- 他の医療機関のデータとのリンケージがないことが問題になるが、選択基準でVTEの入院患者のみを組み入れているため、そのような患者が再発で入院する場合、同一医療機関で治療を受ける可能性が相当高いだろう
- アウトカムの特異度がかなり高く、感度はDOAC群間で同程度 (≡ nondifferential) と想定されるため、発生率比にはバイアスが入りにくいだろう

\* Vasc Med. 2015 Aug;20(4):364-8.

† Thromb Res. 2010 Jul;126(1):61-7.

# 研究デザイン：アウトカム 2/2

安全性：頭蓋内出血 (ICH) と消化管出血 (GI) の複合アウトカム<sup>\*,†</sup>

2名の循環器専門医の臨床経験では、7割程度はDOACが処方された医療機関と同じ機関で治療を受けるであろう

- ICH

- 日本のバリデーション研究や脳神経外科専門医の意見をもとに定義<sup>‡</sup>
- 主解析：「ICHの傷病名」AND「手術」(感度 88.9%、特異度 99.4%)
- 感度解析：「主解析の定義」OR「ICHの入院病名 (DPCデータ)」

- GI

- 先行研究や消化器専門医の意見をもとに定義
- 主解析：「GIの傷病名」AND「内視鏡止血術、経カテーテル的動脈塞栓術、手術」
- 感度解析：「主解析の定義」OR「GIの入院病名 (DPCデータ)」

\* Ann Intern Med. 2020 Apr 7;172(7):463-473.

† Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20-28.

‡ Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021 May;30(5):594-601.

# 研究デザイン：患者追跡 1/2

---

コホートエントリーから以下の最も早い時点まで、as-treated approachで最大180日間の追跡<sup>\*,†</sup>

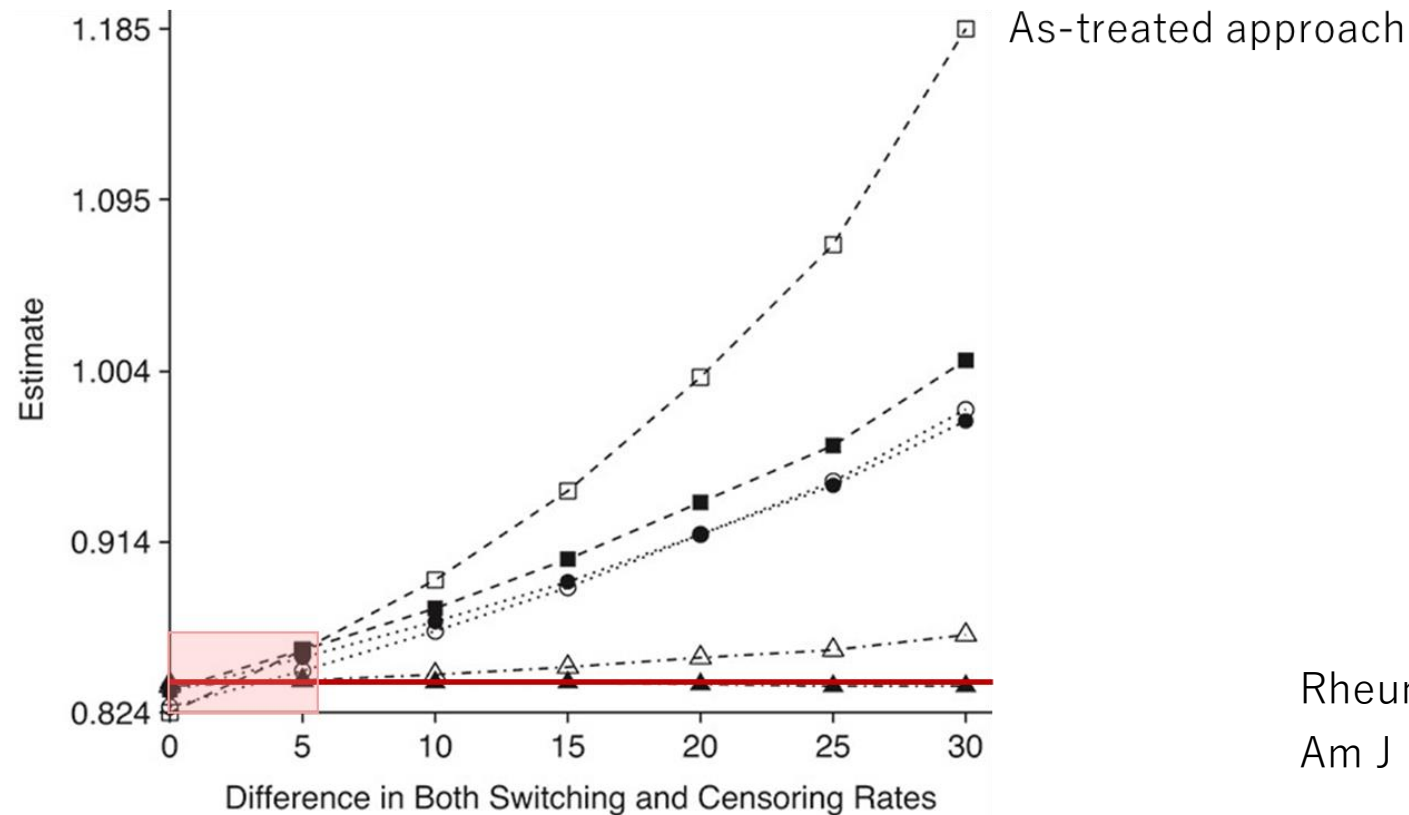
- アウトカムの発生（有効性と安全性は別々に追跡期間を算出）
- 研究対象薬の中止
- 他の経口抗凝固薬への切り替え
- 重度の腎障害
- 死亡
- 他の病院やクリニックへの転院、介護施設や老人ホームへの入院
- 試験期間の終了（2020年7月31日）

\* N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.

† Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018 Oct 1;4(4):220-227.

# 研究デザイン：患者追跡 2/2

- 情報のある打ち切りは選択バイアスをもたらす可能性があったが、治療の決定を左右する情報がデータベースに不足していたため、inverse probability of censoring weightingは行わなかった
- 類薬同士の比較ということもあり、打ち切りに関して群間で高度な不均衡は認められず、選択バイアスの影響は軽微と考えた



Rheumatology (Oxford). 2020 Jan 1;59(1):14-25.  
Am J Epidemiol. 2022 Jan 24;191(2):331-340.



# 研究デザイン：共変量 1/2

Disjunctive cause criterionを用いて共変量を選択した（臨床医には確認した）

- **曝露とアウトカムのどちらか少なくとも一方の原因である変数**を選択
- 未測定交絡因子のプロキシは調整する
- 操作変数は調整しない

European Journal of Epidemiology  
<https://doi.org/10.1007/s10654-019-00494-6>

ESSAY



## Principles of confounder selection

Tyler J. VanderWeele<sup>1</sup>

Received: 25 October 2018 / Accepted: 8 February 2019  
© The Author(s) 2019, corrected publication 2021

# 研究デザイン：共変量 2/2

共変量	評価期間
人口統計学的特性 (性別、年齢)	[0, 0]
コホートエントリ年 (2015年、2016年、…)	[0, 0]
ライフスタイル (体重、BMI*、喫煙歴*)	[-180, 0]
VTEの種類 (DVT、PE)	VTE発症日
VTEに対する初期治療 (非経口抗凝固療法、血栓溶解療法、IVCフィルター)	[VTE発症日, 0]
併存疾患 (悪性腫瘍、消化性潰瘍、出血の既往、…)	[-180, 0]
薬剤使用 (抗血小板薬、NSAIDs、…)	[-180, 0]
医療機関利用状況 (入院回数、入院日数、外来受診回数)	[-180, 0]
検査値 (HbA1c、eGFR)*	[-180, 0]

\*PS算出の多項ロジスティック回帰モデルには投入せず、データを有するサブセット集団において、重み付け前後で治療群間のバランスがどの程度とれているかを評価するために使用

# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト

## 群間のベースライン特性の調整

Propensity score matching weightsを使用

## アウトカムの累積発生割合の推定

重み付きKaplan–Meier法を使用

## アウトカムの発生率比の推定

重み付きPoisson回帰モデルを使用

# 群間のベースライン特性の調整 1/2

方法*	重みの計算		Estimand
	Treated patients	Reference patients	
IPTW	$1/PS$	$1/(1 - PS)$	全体集団におけるATE
Matching weights	$(\text{Minimum}(PS, 1 - PS))/PS$	$(\text{Minimum}(PS, 1 - PS))/(1 - PS)$	サブセット集団におけるATE
Overlap weighting	$(1 - PS)$	$PS$	オーバーラップした集団におけるATE

- IPTWと比較して推定精度が高い
- 重みは0~1のため、極端な重みにならない (トリミング等は不要)
- PS分布がよく重なっている場合、全体集団におけるATEに近い\*
- 3群比較に拡張可能†

\* BMJ. 2019 Oct 23;367:l5657.

† Epidemiology. 2017 May;28(3):387-395.

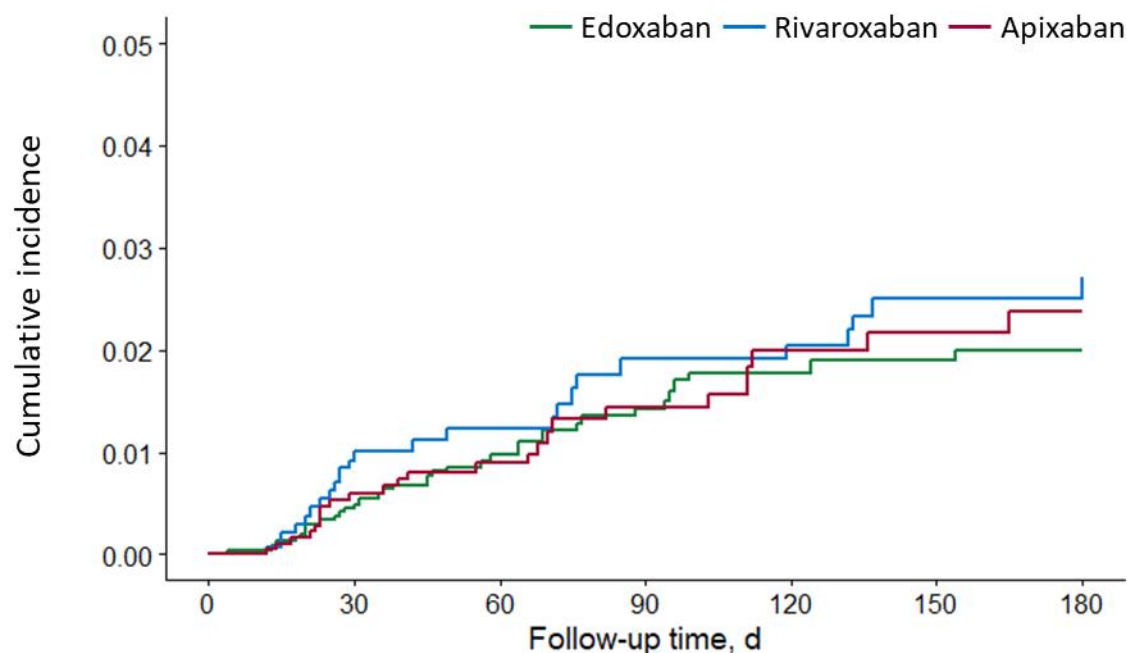
# 群間のベースライン特性の調整 2/2

Baseline characteristic	Before weighting				After weighting <sup>a</sup>			
	Edoxaban (n = 3369)	Rivaroxaban (n = 1592)	Apixaban (n = 1998)	SMD	Edoxaban (n = 1605)	Rivaroxaban (n = 1172)	Apixaban (n = 1390)	SMD
Demographics								
Age (years), mean (SD)	74.5 (13.2)	71.4 (13.8)	73.6 (13.5)	0.15	73.9 (13.5)	72.3 (13.4)	73.6 (13.6)	0.08
Lifestyle factors								
Body weight (kg), mean (SD)	56.1 (13.4)	60.1 (14.9)	57.9 (13.7)	0.19	57.2 (13.9)	59.1 (14.2)	57.7 (13.7)	0.09
Body weight category, n (%)								
<60kg	2163 (64.2)	856 (53.8)	1184 (59.3)	0.14	980 (61.0)	657 (56.1)	831 (59.8)	0.07
≥60kg	1206 (35.8)	736 (46.2)	814 (40.7)		625 (39.0)	515 (43.9)	559 (40.2)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD) <sup>b</sup>	23.0 (5.5)	24.0 (4.7)	23.4 (4.4)	0.13	23.3 (5.6)	23.7 (4.5)	23.4 (4.4)	0.06
BMI category, n (%)								
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	462 (13.7)	138 (8.7)	220 (11.0)	0.15	201 (12.5)	109 (9.3)	157 (11.3)	0.08
18.5–25 kg/m <sup>2</sup>	1938 (57.5)	869 (54.6)	1119 (56.0)		907 (56.5)	652 (55.6)	779 (56.1)	
25–30 kg/m <sup>2</sup>	706 (21.0)	405 (25.4)	478 (23.9)		355 (22.1)	291 (24.8)	330 (23.7)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	191 (5.7)	134 (8.4)	135 (6.8)		107 (6.7)	86 (7.4)	92 (6.6)	
Missing	72 (2.1)	46 (2.9)	46 (2.3)		35 (2.2)	34 (2.9)	32 (2.3)	

# アウトカムの累積発生割合の推定

累積発生割合は3群間で同程度であった

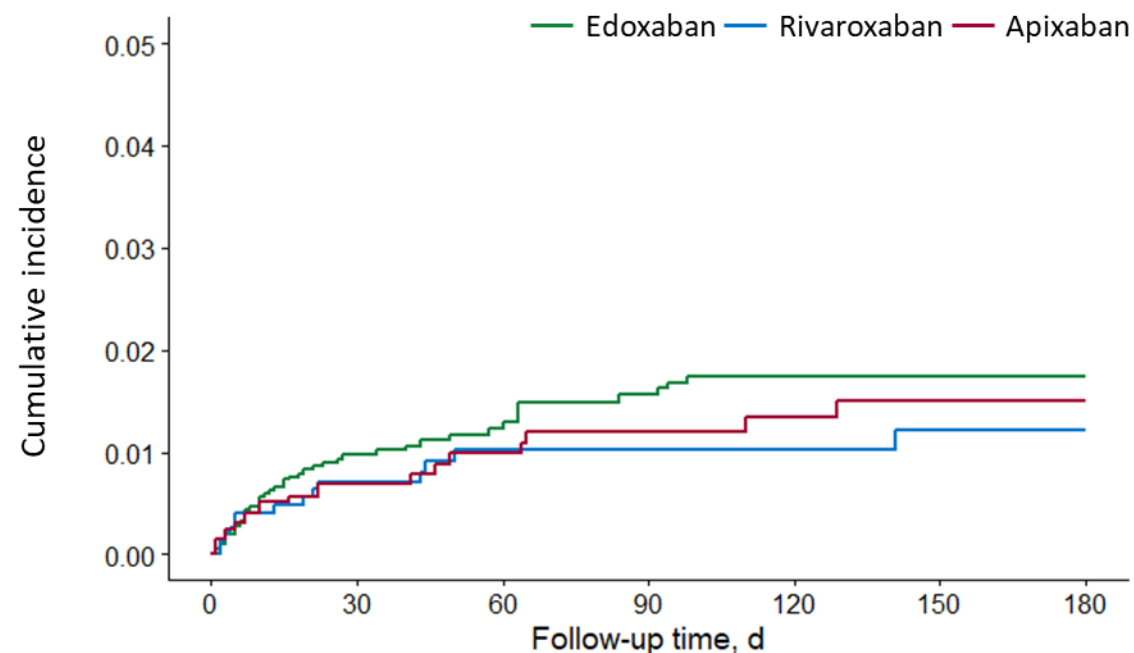
**A** Recurrent venous thromboembolism



Number at risk

	0	30	60	90	120	150	180
Edoxaban	1605	1103	710	556	459	394	351
Rivaroxaban	1172	881	638	537	448	380	328
Apixaban	1390	980	671	558	455	383	339

**B** Intracranial hemorrhage or gastrointestinal bleeding



Number at risk

	0	30	60	90	120	150	180
Edoxaban	1605	1100	713	561	465	398	357
Rivaroxaban	1172	884	638	541	452	384	329
Apixaban	1390	981	671	558	458	385	342

# アウトカムの発生率比の推定

発生率比は3群間で同程度であった

Outcome	Crude incidence rate ratio (95% CI)			Adjusted incidence rate ratio (95% CI)		
	Edoxaban (vs. rivaroxaban)	Edoxaban (vs. apixaban)	Rivaroxaban (vs. apixaban)	Edoxaban (vs. rivaroxaban)	Edoxaban (vs. apixaban)	Rivaroxaban (vs. apixaban)
Recurrent VTE	0.78 (0.46-1.30)	0.87 (0.52-1.46)	1.12 (0.64-1.95)	0.77 (0.45-1.30)	0.92 (0.54-1.56)	1.20 (0.69-2.10)
ICH or GI bleeding requiring a procedure	1.80 (0.98-3.28)	1.41 (0.83-2.39)	0.78 (0.40-1.55)	1.57 (0.85-2.90)	1.30 (0.76-2.23)	0.83 (0.42-1.64)
ICH	1.14 (0.10-12.59)	1.28 (0.12-14.11)	1.12 (0.07-17.92)	1.20 (0.11-13.26)	1.38 (0.12-15.22)	1.15 (0.07-18.37)
GI bleeding	1.85 (0.99-3.44)	1.41 (0.82-2.43)	0.77 (0.38-1.55)	1.60 (0.85-3.02)	1.30 (0.75-2.25)	0.81 (0.40-1.65)
ICH or GI bleeding requiring a procedure or hospitalization	1.54 (1.07-2.23)	1.32 (0.94-1.84)	0.86 (0.56-1.30)	1.35 (0.93-1.97)	1.22 (0.87-1.72)	0.91 (0.59-1.38)
ICH	1.59 (0.74-3.40)	1.46 (0.72-2.96)	0.92 (0.38-2.21)	1.26 (0.58-2.72)	1.30 (0.64-2.67)	1.04 (0.43-2.51)
GI bleeding	1.52 (1.00-2.32)	1.25 (0.86-1.82)	0.82 (0.51-1.31)	1.38 (0.90-2.11)	1.17 (0.79-1.72)	0.85 (0.53-1.37)



# アウトライン

---

1

論文の紹介

2

論文アクセプトまでの流れ

3

リサーチクエスチョンの設定

4

研究デザイン

5

解析の実施

6

論文執筆

7

査読対応・アクセプト

# 投稿先の選択

- IFだけが研究の評価指標ではない
- ただ、IFが高いJournalほど読者が多いため、**掲載論文が世界に与えるインパクトは高い**
- **より広く社会に還元できる形で発表したい**

Hematology		Peripheral Vascular Disease	
Journal name	IF	Journal name	IF
Lancet Haematology	30.2	Circulation	39.9
Blood	25.5	Circulation Research	23.2
Circulation Research	23.2	<b>Journal of Thrombosis and Haemostasis</b>	<b>16.0</b>
Journal of Hematology & Oncology	23.2	Angiogenesis	10.7
<b>Journal of Thrombosis and Haemostasis</b>	<b>16.0</b>	Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	10.5

# 論文執筆 1/2

卓越した研究者の良質な論文を大量に（200報以上）収集し、Mendeleyで辞書化 ⇒ 検索

- Prof. Samy Suissa (McGill University)
- Prof. Sebastian Schneeweiss (Harvard Medical School)
- Prof. Til Stürmer (University of North Carolina at Chapel Hill)
- Prof. Maurice Alan Brookhart (Duke University)
- Prof. Juan Jesús Carrero (Karolinska Institutet)
- Prof. Peter C Austin (University of Toronto), etc.

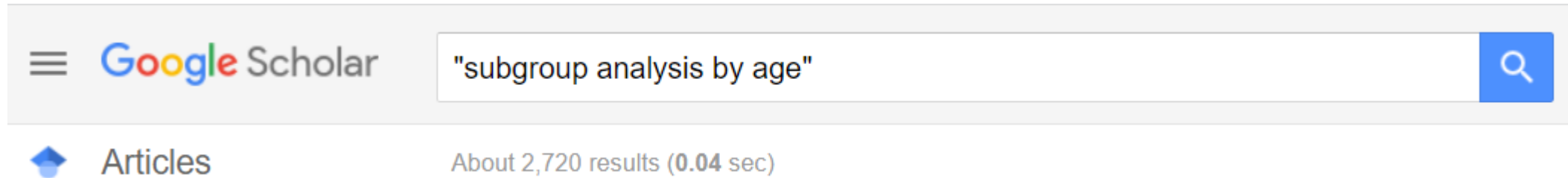
A screenshot of the Mendeley Library web interface. The top navigation bar shows the Mendeley logo, the word "Library", and a "Notebook" tab. On the right, there is a refresh icon and a user profile for "Toshiki Fukasawa". Below the navigation bar, there is a search bar containing the text "propensity" with a search icon and a "Filter" button. A red arrow points from the word "Mendeley" in the text above to the search bar. On the left side, there is a sidebar with a "+Add new" button and a list of categories: "All References" (selected), "Recently Added", and "Recently Read". The main content area displays a table of references under the heading "All References".

<input type="checkbox"/>	AUTHORS	YEAR	TITLE	SOURCE	ADDED
<input checked="" type="checkbox"/>	Salter A, Lancia S, Cutter ...	2021	A propensity-matched comparison of long-	Therapeutic Ad	2022/1/
<input checked="" type="checkbox"/>	Reder A, Arndt N, Roman ...	2021	Real-world propensity score comparison o	Multiple Sclero:	2022/1/

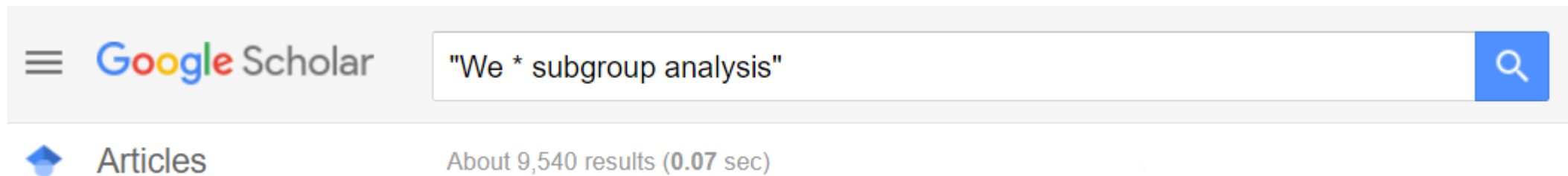
# 論文執筆 2/2

Google Scholarでフレーズ検索

- **ダブルクォーテーション (“ ”)** で括る ⇒ **完全一致検索**



- **アスタリスク (\*)** を併用 ⇒ **ワイルドカード検索**



“We **performed** subgroup analysis”: About 5,280 results

“We **conducted** subgroup analysis”: About 2,220 results



# アウトライン

---

- 1 論文の紹介
- 2 論文アクセプトまでの流れ
- 3 リサーチクエスチョンの設定
- 4 研究デザイン
- 5 解析の実施
- 6 論文執筆
- 7 査読対応・アクセプト**

# 査読対応 1/3

判定	Major revision (Revise1回で終わった)
査読者	2人
コメント数	11個

コメント：

The paper is well-written, and the analysis is well thought-out. Edoxaban is not as commonly used in the North American/Europe so there was indeed not as much information in the literature so far. Japan has a unique advantage in providing data in this population given their more frequent use of Edoxaban. The population also has a lower weight on average which also adds to the literature for lower weight patients.

- この論文はよく書けており、分析もよく考えられている
- エドキサバンは欧米ではあまり一般的に使用されていないため、これまで文献が少なかった
- 日本はエドキサバンの使用頻度が高いので、この集団のデータを提供できるユニークな利点がある
- 本ポピュレーションの平均体重が軽いため、低体重患者に関する情報も充実している

# 査読対応 2/3

コメント（一般化可能性）：

本調査は入院患者のみを対象としているため、この集団がどの程度代表的なものか？

（欧米ではVTEは外来で治療され、入院しない可能性が高い）

回答：

- **Ann Intern Med** や **JAMA** に掲載された米国の研究でも、**入院患者のみを対象**としていた<sup>\*,†</sup>
- 欧米と異なり、日本では自己皮下注が可能な低分子ヘパリンがVTEに対して保険適用を有していないため、VTEは入院治療が中心であった経緯があった
- 近年、日本では末梢型DVTや多くの中枢型DVTは外来治療されることが増えてきたが、**それ以外のDVTやPEは入院治療**されることが多い
- **結果の一般化可能性に影響を与える可能性があるため、Limitationに明記**
- 重要な交絡である体重やBMIのデータは、入院患者のみでしか得られない

\* Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20-28.

† JAMA. 2022 Mar 15;327(11):1051-1060.

# 査読対応 3/3

コメント (安全性のアウトカム) :

- ICHやGIを手術や処置コードとセットで定義する必要があるのか？感度を下げるのでは？

回答 :

- 日本でICHのバリデーション研究があり、病名と手術のセットで感度88.9%、特異度100%\*
- 脳神経外科専門医に相談
  - 高齢者では手術しないICHも一定数あり、当該バリデーション研究は臨床感覚よりも感度高め
  - 「主解析の定義」OR「ICHの入院病名(DPCデータ)」の感度解析をやるのがよい
- **大出血としてのGIをアウトカムとしたかった**ため、手術や処置とセットで定義した
- 消化器専門医に相談
  - 主解析の定義では、**小腸からの出血などの処置できない一部の出血を特定できない可能性**あり
  - 「主解析の定義」OR「GIの入院病名(DPCデータ)」の感度解析をやるのがよい
- **論文には“post hoc”と明記したうえで感度解析を実施**したところ、主解析に比べ発生率は上昇したが、発生率比はほぼ変わらなかった

\* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021 May;30(5):594-601.



# 同時期に似たデザインの研究がJAMAに掲載

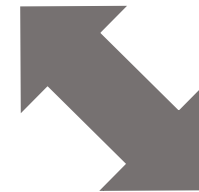
Research

JAMA | Original Investigation

## Association of Type of Oral Anticoagulant Dispensed With Adverse Clinical Outcomes in Patients Extending Anticoagulation Therapy Beyond 90 Days After Hospitalization for Venous Thromboembolism

Ajinkya Pawar, PhD; Joshua J. Gagne, PharmD, ScD; Chandrasekar Gopalakrishnan, MD, MPH; Geetha Iyer, MD, PhD; Helen Tesfaye, PharmD, ScM; Gregory Brill, MS; Kristyn Chin, BS; Katsiaryna Bykov, PharmD, ScD

- VTEの入院患者を対象に、90日を超える抗凝固薬療法の有効性と安全性を比較
- リバーロキサバン vs アピキサバン vs ワルファリンの3群比較
- Matching weightsを用いて、群間のベースライン特性を調整
- VTEの再発を入院で定義



「日本のスピードはトップランナーに到底及んでいない」

日本ならではの視点から社会に貢献するエビデンスを  
タイムリーに発信していきたい！