

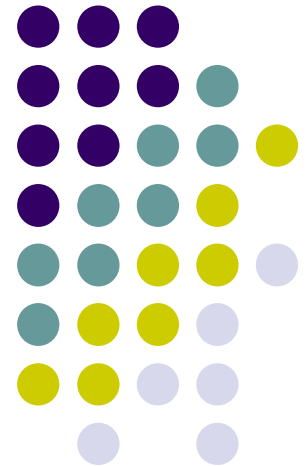
日本薬剤疫学会

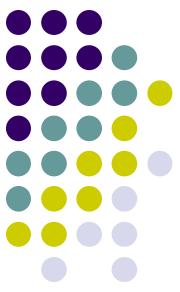
2022年度薬剤疫学会「認定薬剤疫学家」 認定試験講習 「薬剤疫学」

（「薬剤疫学により明らかにされた薬効と安全性」を含む）

NPO日本医薬品安全性研究ユニット

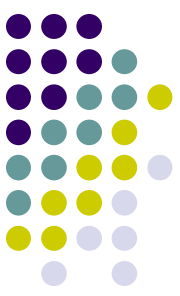
久保田潔





参考書

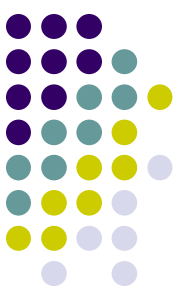
- 薬剤疫学の基礎と実践第2版 医薬ジャーナル社
 - 本スライドではページは黒で示す
- 薬剤疫学の基礎と実践第3版 ライフサイエンス出版
 - 本スライドではページは赤で示す
- 認定試験の「薬剤疫学」に関する準備は、第2版でも第3版のいずれでも可



出題範囲

黒数字は2版のページ数 赤数字は3版のページ数

- 2章「薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性」 27-111 9-90
- 4章 研究デザイン
 - 1 症例報告・症例集積研究 135-147 129-140
 - 3 分析疫学的研究
 - ▲ 1) コホート研究 159-168 151-159
 - ▲ 2) 症例対照研究 169-177 159-166
 - ▲ 3) 断面研究 178-185 166-172
 - ▲ 4) ネステッド・ケース・コントロール研究とケース・コホート研究
186-192 172-177
 - ▲ 5) セルフ・コントロールド・スタディ 193-202 178-189
- 5章 薬剤疫学研究の計画
 - 2 背景発現率と比較対照群 233-239 219-225
 - 3 バイアスと交絡 240-250 226-237
 - 4 時間に関するバイアスと対処法 251-257 238-244
 - 6 症例対照研究のオッズ比とコホート研究のリスク比 265-270 252-257



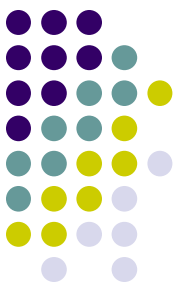
2-1 ジェチルスチルベストール (DES)

- どのようなケース・コントロール研究か？
 - 1:4の個別マッチングによる症例対照研究
 - オッズ比の推定についてはP174P164も参照
- DESは流産予防目的で使用された
 - ケースとコントロールでは、DESの使用に差
 - DES使用目的と関連する流産経験・出血にも差
- 関連する研究結果はどうだったか？
 - 動物実験の結果は？
 - 男児への影響はあったのか？



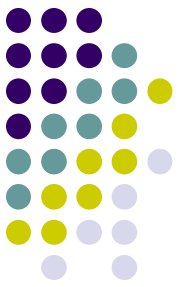
2-2 アンジオテンシン 変換酵素阻害薬

- 咳嗽との因果関係の認識のプロセスは？
 - どのような症例報告があったか？
 - 臨床試験ではどのような結果だったか？
 - 認識されるまでに年月を要したのは何故か？
 - 表1の咳嗽出現までの期間にも注目。



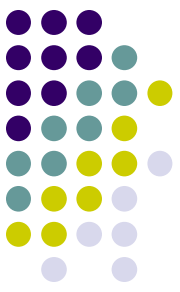
2-3 フェニルプロパノールアミン(PPA)

- ケースとコントロールの特定法は？
- コントロールの特定法と長所/短所P172P162も参照
 - 米国: RDD(random digit dialing)
 - 韓国: 病院コントロール、近隣住民をコントロール
- PPAはOTCの風邪薬などにも含まれた
 - 研究デザイン・研究に使うデータ源選択で重要
- インタビュワーによる情報収集
 - 自記式による情報収集との違い
- ケース発生日の定義
 - 前駆症状とreverse causality



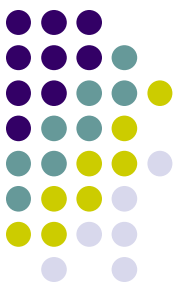
2-4 カルシウム拮抗薬

- 「適応による交絡」はいかに起こったのか？
 - 「適応による交絡」の「調整」は
 - 原理的には不可能ではない
 - 実際的には困難なことが多い



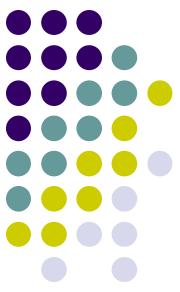
2-5 非ステロイド性抗炎症薬 と 上部消化管出血

- 消化管出血のリスク
 - NSAIDsの用量/用法/タイプ(Cox-2選択性)/剤型(腸溶性製剤)との関係は？
 - 低用量アスピリンでは？
 - 「プロドラッグ」のロキソプロフェンでは？
 - 年齢の影響は？



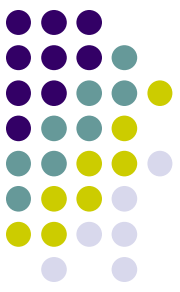
2-6 ゲフィチニブの有効性

- EGFR遺伝子変異の重要性
 - 遺伝子変異陽性でチロキナーゼ活性が亢進
 - 生存にどの程度影響するか？
 - 人種/性別/組織型と変異
 - 注:EGFR遺伝子変異は後天的な変異(somatic mutation)で遺伝しない<教科書では直接には言及されていない>



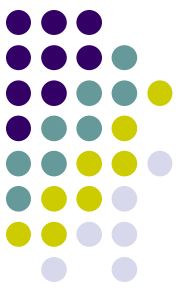
2-7 チアゾリジンジオン誘導体

- Class effectと考えられる副作用は？
 - 肝障害・心筋梗塞(ロシグリタゾンによるリスク上昇は最終的に確認されていないが・・・):No
 - 心不全・浮腫・骨折:Yes
- トログリタゾンの肝障害の臨床像
 - ピークは12-24週
 - 再投与後の再発現は遅く重症化・劇症化はない
 - これらが意味するのは・・・？



2-8 食欲抑制薬/抗パーキンソン薬 と心臓弁膜症

- 食欲抑制薬との関係を示唆する症例報告
 - リスク因子(心疾患など)の既往のない若年女性
- 食欲抑制薬(フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン)による心臓弁膜症
 - 有病割合はどの程度だったか？
 - 使用期間、1日/累積投与量との関係は？
 - 可逆的/非可逆的？
- 断面(横断)研究以外の研究の実施は？
- 抗パーキンソン薬の心臓弁膜症のリスク判明後にとられた措置(1日最大投与量など)は？



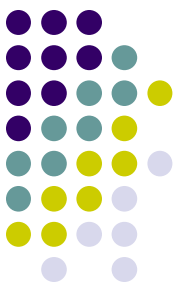
2-9 COX-2選択的阻害薬

- ロフェコキシブの心筋梗塞(MI)のリスク
 - 従来のNSAIDsと消化管出血リスクを比較する臨床試験で見出された。
 - 消化管出血リスクは期待通りCOX-2選択的阻害薬で低かった。
 - MIのリスクはナプロキセンとの比較では認識されず。
 - 「ロフェコキシブにはナプロキセンの心保護作用がない」と解釈された。
 - プラセボとの比較で明確化。
- ロフェコキシブ以外では心筋梗塞のリスクは？
 - 他のCOX-2選択的阻害薬
 - 選択性の低い旧来のNSAIDs
- COX-2阻害薬の心血管リスク
 - 心筋梗塞だけか？
- 日本でのCOX-2阻害薬の承認は？



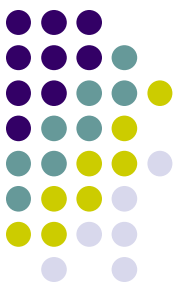
2-10 サリドマイドの催奇形性

- 四肢以外にも影響したか？
- 因果関係認識のプロセス
 - 遺伝疾患の可能性の否定(根拠は？)
 - 感染症の可能性の否定(根拠は？)
- レンツの症例対照研究
 - オッズ比の大きさは？
 - 「思いだしバイアス」の可能性は？



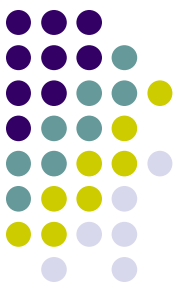
2-11 ライ症候群

- ライ症候群の臨床的特徴は？
- Reyeは何を1963年に報告したか？
- 1974年の58症例の報告
 - アスピリンとの関連が示唆された
- 1980年の症例対照研究
 - ケース(ライ症候群)とコントロール(同性のクラスメート)を比較
- 1981年以後の調査ではライ症候群の発生は減少
 - 致死率は31%、5歳未満で高い



2-12 アプロチニンと心血管リスク

- 観察研究でアプロチニンがトラネキサム酸、アミノカプロン酸に比べて高かったのは？
 - 腎機能障害、脳血管イベント、死亡
- アプロチニンとトラネキサム酸、アミノカプロン酸を比べる観察研究で交絡に対する対処のための方法は？
- 手術時(短時間)の曝露の影響をコホート研究で評価



症例報告・症例集積研究(1)

- 因果性評価 (P138P132)
 - 「Turnerの」アルゴリズム図1
 - 多くのアルゴリズムに共通の事項が重要
 - dechallengeで消失しない時の判断
 - rechallengeで再現しない時の判断
 - 薬使用-イベントの時間関係が矛盾する時の判断



症例報告・症例集積研究(2)

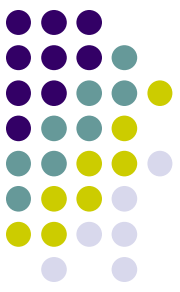
- Type AからType F(P141P134)表2
 - 特徴
 - 例



症例報告・症例集積研究(3)

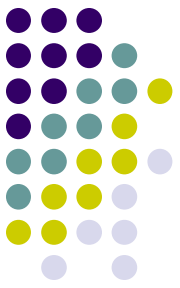
● DoTSモデル

- モデルが提唱された背景
- Dose 3つに区分
- Time まず時間に依存するかしないか。依存するものをさらに区分
- Sensitivity(感受性): 例として性・年齢など6つ。



症例報告・症例集積研究(4)

- シグナル検出とデータマイニング
 - シグナルとは？
 - Disproportionality Measure (ROR、PRRなど)
 - 値は「因果関係の強さ」を示すわけではない。
 - 「カットオフ値」以下の真の副作用(ADR)が存在。
 - 「カットオフ値」以上のシグナルが「偽」である場合もある。



分析疫学的研究

- 「後ろ向きと前向き」
 - コホート研究 : P159 **P151**
 - 症例対照研究 : P169-170 **P159-160**
 - 断面(横断)研究ではありえない区分
- 特定の研究の区分は？
 - コホート研究/症例対照研究/断面研究
 - 前向きか後ろ向きか？



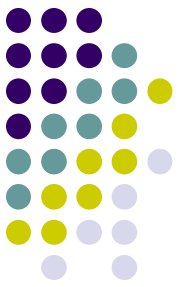
コホート研究(1)

- 発生割合 (P162P154)
 - 分母は観察開始時にat riskであった人数
 - 分子はat riskであった人のうち観察期間中にイベントを発生した人数
 - at risk とは？「ケースの定義」参照 (P162P153-4)
 - 発生割合が適切なものは”closed cohort”
 - 発生率がより適切な場合 (P163P155)
 - =発生割合は不適切な場合



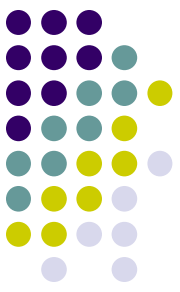
コホート研究(2)

- リスク差とNumber Needed to Harm (NNH)
(P.162-3P154-5)
- NNH: 調整後の(バイアスのない)リスク差=寄与危険(absolute risk increase)の逆数
 - 有害事象が1件発生するのに何人の曝露が必要か？
 - NNHが低いほどリスクが大きい



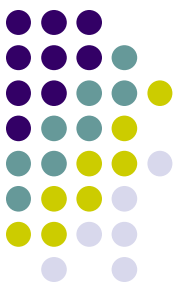
コホート研究(3)

- 発生率と人年法(1) 図2 (P165P156)
 - 分母: リスク期間“time at risk”
 - 曝露が変化する場合の扱い
 - 「打ち切り」



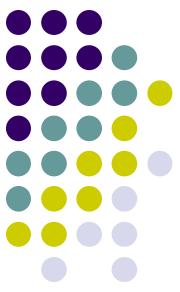
コホート研究(4)

- 発生率と人年法(2) 図3 (P166P157)
- 薬の使用の状態とリスク期間の対応: 研究仮説による
 - 図2: 薬使用の状態とリスク期間が単純対応
 - 図3: 薬使用の状態とリスク期間のその他の対応
 - 設定2: 一度使用が始まったら中止後も薬使用の期間
 - 設定3: 対応するリスク期間の開始に「遅れ」がある
 - induction period: 誘導期間
 - latent period: 潜伏期間
 - 設定4: 薬使用を中止したら「打ち切り」にする



コホート研究(5)

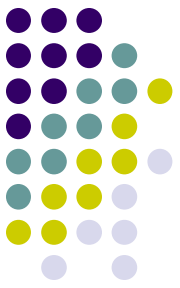
- ロジスティック回帰 (P.167 **P158**)
 - 発生割合/リスク比が適切な指標である場合に有用
 - 曝露の状態の変化を考慮する必要がない
 - 例: 手術時に使用されるアプロチニン
 - 比較される二群で観察期間が一定
- Cox回帰・Poisson回帰 (P.167 **P158**)
 - 曝露の状態は変化しうる
 - 比較される二群(個人)間で観察期間後異なる
 - Cox回帰: 発生率(ハザード)は刻々と変化する
 - Poisson回帰: 発生率は変化しないことを仮定



コホート研究 (P160-3P151-5)

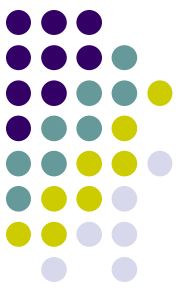
断面(横断)研究 (P178-9P166-7) 用語

- 用語の整理(1)
 - fixed cohort vs dynamic cohort
 - closed cohort vs open cohort
- 用語の整理(2)
 - 発生割合・有病割合 と リスク比/リスク差
 - 発生率 と 率比/率差
 - 割合と率
 - 率:スピード
 - 「有病率」は厳密にはダメ



症例対照研究(1)

- 症例対照研究とコホート研究の対比(表1, P170P160)
 - 一般に言われている症例対照研究とコホート研究の違いの一覧
 - 両者の関連を理解することも重要
 - 症例対照研究のオッズ比とコホート研究のリスク比 (P265P252)



症例対照研究(2)

- 病院コントロール(P172P162)
 - コントロール候補として適切なものは？
 - コントロール候補として不適切なものは？
 - コントロール候補となりうる疾患
 - 不適切な疾患を指定する(またはその都度判断する)方法
 - 適切な疾患を指定する方法
- 「症例対照研究ではコントロールはケースを生み出したソース集団から選択する」
 - ソース集団が明確(ネステッド・ケース・コントロール研究)でなくても留意すべき事項



症例対照研究(3)

- 一般住民コントロール(P173P162)
 - 一般住民をコントロールとする症例対照研究と一般住民ベース(population-based)の症例対照研究
 - 日本で可能な方法
 - RDD
 - 住民基本台帳・選挙人名簿



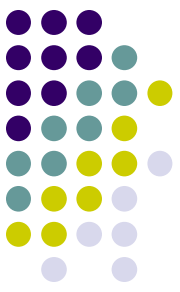
症例対照研究(4)

- 曝露オッズ、疾患オッズ (P171P160-1)
- 曝露オッズ比、疾患オッズ比 (P171P160-1)
- 「正しく症例対照研究が実施されれば、得られる (曝露)オッズ比はソース集団で行うコホート研究で得られることが期待される疾患オッズ比に等しい」(P171-265P160-252)



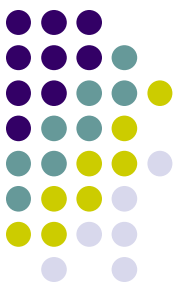
症例対照研究(5)

- ケースとコントロールからの情報取得 (P173-174 **P163-164**)
 - 原則は「同じ方法」で
 - 「ブラインド」は時に実際的ではない
 - ケースかコントロールか
 - 研究仮説
 - 「同程度に誤分類が起こる」のなら
 - 精度の低下(バラツキ↑)というよりORが1に近づく(真から遠ざかるバイアス)



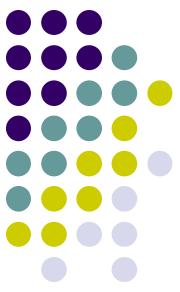
症例対照研究(6)

- マッチング (P174-176 P164-166)
 - マッチングの目的は？
 - 「ケースとコントロールが似ている方が妥当な結果を得ることにつながる」は(根強い)誤った考え
 - マッチングが効率を下げることもある
 - マッチングが正しい結果を得るために重要と考えられる特殊な場合 (sparse-data problem)



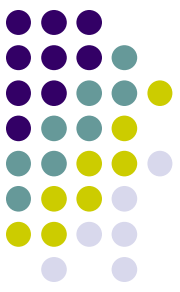
断面(横断)研究(P178P166)

- Prevalenceの訳語「有病割合」は不正確
 - 曝露についても用いられる
- 断面研究が特に有用な場合
 - 医療の社会的ニーズの評価
 - 行政アクションの評価
- Prevalenceの決定要因
 - 「発生」と「罹病期間」
- 因果関係の評価に資することもある
 - 例: パーキンソン病治療薬と心逆流



ネステッド・ケース・コントロール(NCC)研究(1) (P187P173)

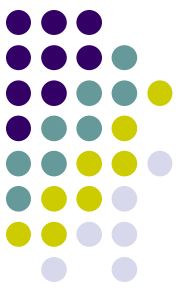
- 「通常の」症例対照研究と明確な区別は不能
 - ソース集団(コホート)を明確に定義可能な症例対照研究
 - ソース集団:「一般住民」でなくても可
 - 薬剤疫学研究では特定の疾患・処方歴をもつ「特殊曝露コホート」内で実施されることが多い
 - risk set sampling
 - unmatched density sampling
 - クラシックなコントロールのサンプル(全ケース発生後の特定)



ネステッド・ケース・コントロールNCC研究 (P187P173)

症例対照研究のオッズ比と コホート研究のリスク比(P269P252)

- 得られる関連の指標：対応するコホート研究で得られる指標
 - ①risk set sampling: ハザード比
 - ②unmatched density sampling: 率比
 - ③クラシッな症例対照研究: リスク比
 - ①②では「稀な疾患の仮定」(rare disease assumption)は不要



ケース・コホート研究 (P190P176)

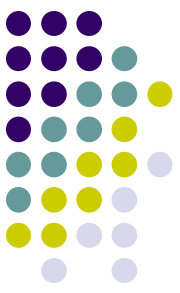
- ケース・コホート研究：NCCと比較して
 - サブコホート(コントロール)は観察開始時に特定
 - 単一のサブコホートを複数種類のケースの評価に「使いまわす」ことが可能
 - 探索的研究も(ある程度)可能
 - ともに将来ケースになるか否かに無関係にコントロール(サブコホート)を特定する
 - 「稀な疾患の仮定」(rare disease assumption)は不要



セルフ・コントロールド・スタディ(1)

(P.193-201P178-185)

- ケース・クロスオーバーデザイン
 - マッチングをするケース・コントロール研究に類似
- ケースシリーズ研究 (self-controlled case series, SCCS)
 - コホート研究と類似点をもつ
 - 伝統的にワクチンの安全性の研究で利用
- Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA) また Symmetry Analysis (SA)
 - 曝露→アウトカム、アウトカム→曝露の順序比
 - 「仮説を得るためのシグナル検出法」

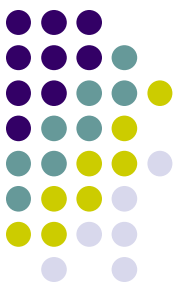


セルフ・コントロールド・スタディ(2)

(P.193-201 **P178-185**)

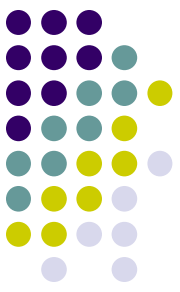
- 最大の特徴

- 観察期間を通して一定の因子については「相殺」される
 - 調整をする必要がない
 - 個人間の比較では測定されない/正確な測定が難しい因子でも(観察期間を通じて一定なら)バイアスを起こすことがない



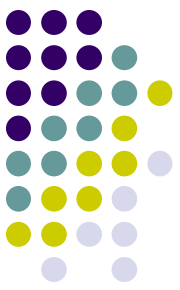
背景発現率と比較対照群

- 背景発現率の定義 (P233P219)
- 自発報告の因果性評価との関連 (P234P220)
- 発生割合を求めることが目的なら比較は不要
 - 2005年のFDAのガイダンス
- 交絡因子と比較の必要性 (P235P221 表1)
- Sackettのエビデンスレベルcとの関連
(P236P222)



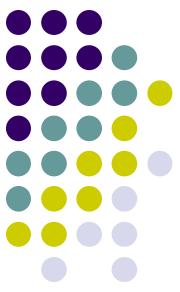
バイアスと交絡(1)

- 偶然誤差と系統誤差
 - サンプルサイズで対処可能 vs 不能
- 選択バイアス(P240P226)
 - self-selection bias
 - Berksonバイアス
- 情報バイアス(P241P228)
 - カテゴリカルデータなら誤分類を生み出す
 - 差別的誤分類
 - 通常系統誤差を生み出す
 - 非差別的誤分類
 - 系統誤差(ORやRRが1に近づく)を生み出しうる
 - 安全性の問題ではリスクの見落としに



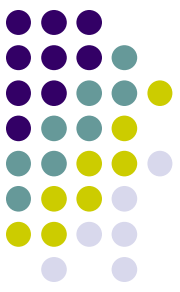
バイアスと交絡(2)

- 交絡因子: 曝露・アウトカムと関連する第三因子
 - 比較される二群で交絡因子の分布が異なると曝露と交絡因子のアウトカムの影響の「混合」が起こる。
- channeling bias: 「適応による交絡」を起こすプロセスに着目した語 (P244 P230)
- 残差交絡の定義 (P246 P232)



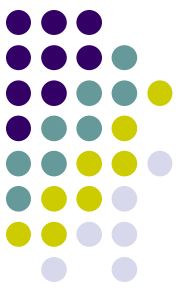
バイアスと交絡(3)

- 未知または測定されていない交絡 (P247P233)
 - ランダム化
 - 操作変数
 - セルフ・コントロールド・スタディ
 - 適応疾患が類似する2つの薬 (active comparator < この語自体は教科書第2版では明示的には示されていない >) の比較



バイアスと交絡(4)

- Healthy User Bias (P248-249P234-235)
 - 4つのメカニズム: 選択バイアス/交絡
 - 選択バイアス
 - 開始時 healthy user effect
 - active comparatorが対処として有用
 - 開始後 healthy adherer effect
 - new user デザインが対処として有用
 - 交絡
 - 機能障害/認知障害
 - 選択的処方



時間に関するバイアス(1)

- New Userデザイン(P251-4P238-40)
 - Prevalent userが引き起こすバイアス2つ
 - 時間と共に発生率が変化するイベント
 - 時間とともに発生率が下がる/上がるなど
 - new user デザインで対処可能
 - Healthy adherer bias
 - new user デザインで対処可能
 - 観察開始前の臨床検査値/合併症の扱い
 - すでに薬の影響を受けている可能性
 - new Userデザインで対処可能



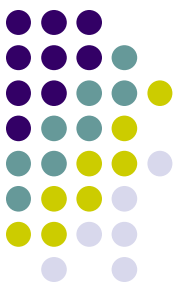
時間に関するバイアス(2)

- Immortal time bias (P254-6P241-3)
 - Immortal time: 曝露+の人の曝露開始までの期間
 - 曝露有 vs 無を比較するコホート研究で起こることが多い
 - 「驚くべき」効果が誤って示されることがある
 - 二つのタイプ
 - 誤分類タイプ: immortal timeを曝露有に誤分類
 - 除外タイプ: immortal timeを解析から除外
 - 対処法:
 - 発生Noの時も曝露開始までの期間をイベント発生Noの非曝露の期間として扱う
 - Immortal timeを曝露群と非曝露群から同様に除外する



時間に関するバイアス(3)

- Time-window bias (P256-7P243)
 - 症例対照研究で発生する。
 - ケースとコントロールで情報取得の方法が異なる
 - ケース: ケース発生までの期間の曝露(など)の状態の情報
 - コントロール: 全期間の曝露(など)の状態の情報取得



症例対照研究のオッズ比と コホート研究のリスク比 (P265-9 P252-7)

- オッズ比 \equiv リスク比の条件
 - 最重要条件: コントロールがケースを生み出した集団から選択されている
 - 断面研究でオッズ比 \equiv Prevalence Ratio (“有病率比”・厳密には「率」ではないが...)の条件でもある
 - ソース集団から直接ランダムサンプル
 - ネステッド・ケース・コントロール研究
 - 適切な病院コントロール
- 症例対照研究の曝露オッズ比 \equiv コホート研究の疾患オッズ比 \equiv リスク比(クラシックな症例対照研究)
- 症例対照研究のオッズ比 \equiv ハザード比/率比 (risk set sampling/unmatched density sampling)