

Responsible Conduct of Research (RCR)

Reproducibility of Research Results

พันเอก ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ราม รั้งสินธุ์

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า





วัตถุประสงค์การเรียนรู้

- เข้าใจความสำคัญของ reproducibility of research results
- ทราบถึงปัจจัยที่ส่งผลทำให้การวิจัยขาด reproducibility และผลกระทบที่เกิดขึ้นกับวงการวิทยาศาสตร์และสังคม
- ทราบถึงผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ที่เกี่ยวข้องกับ การขาด reproducibility of research results
- ทราบถึงวิธีการที่จะป้องกันปัญหาของการขาด reproducibility of research results

บทนำ

- องค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ที่ก้าวหน้าในปัจจุบัน ส่งผลต่อชีวิตความเป็นอยู่ของ สิ่งมีชีวิตต่างๆ รวมถึงมนุษย์
- การสั่งสม องค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ เกิดจากการวิจัย และจะมีการต่อยอดจากองค์ความรู้เดิม อย่างต่อเนื่อง โดยองค์ความรู้จะแสดงผลหลัก โดยการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการอย่างเป็นระบบ
- ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการตั้งข้อสังเกตว่า องค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ที่ดีรับการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการมาตรฐานต่างๆ นั้น ใน หลาย ๆ ครั้ง พบว่า เป็นข้อสรุปที่ผิดพลาดไปจากความเป็นจริง ในบางครั้งเกิดจากการผิดพลาดที่ตั้งใจ (Misconduct; fabrication, falsification, and plagiarism) อย่างผิดจริยธรรมการวิจัย และในหลายๆ ครั้งความผิดพลาดดังกล่าวเกิดขึ้นมาจากความไม่ตั้งใจ รู้เท่าไม่ถึงการณ์
- ข้อสรุปของผลการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ ซึ่งผิดพลาดไปจากความเป็นจริง ที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ ส่งผลให้ งานวิจัยชิ้นนั้นๆ ไม่สามารถที่จะ ทำซ้ำให้ให้ผลดังเดิมได้ (Reproducibility) หรือ ไม่สามารถ นำรูปแบบไป ทำการศึกษาขึ้นมาใหม่ ที่ตั้งใจจะตอบคำถามวิจัยเดิม ให้ได้ผลการศึกษาที่เหมือนที่เคยค้นพบมาได้ (Replicability)

คำจำกัดความ

- ความสามารถในการทำซ้ำ

Reproducibility is obtaining consistent results using the same input data; computational steps, methods, and code; and conditions of analysis.

- ความสามารถในการจำลองแบบ

Replicability is obtaining consistent results across studies aimed at answering the same scientific question, each of which has **obtained its own data**.

- ความสามารถในการใช้กับประชากรอื่นๆ

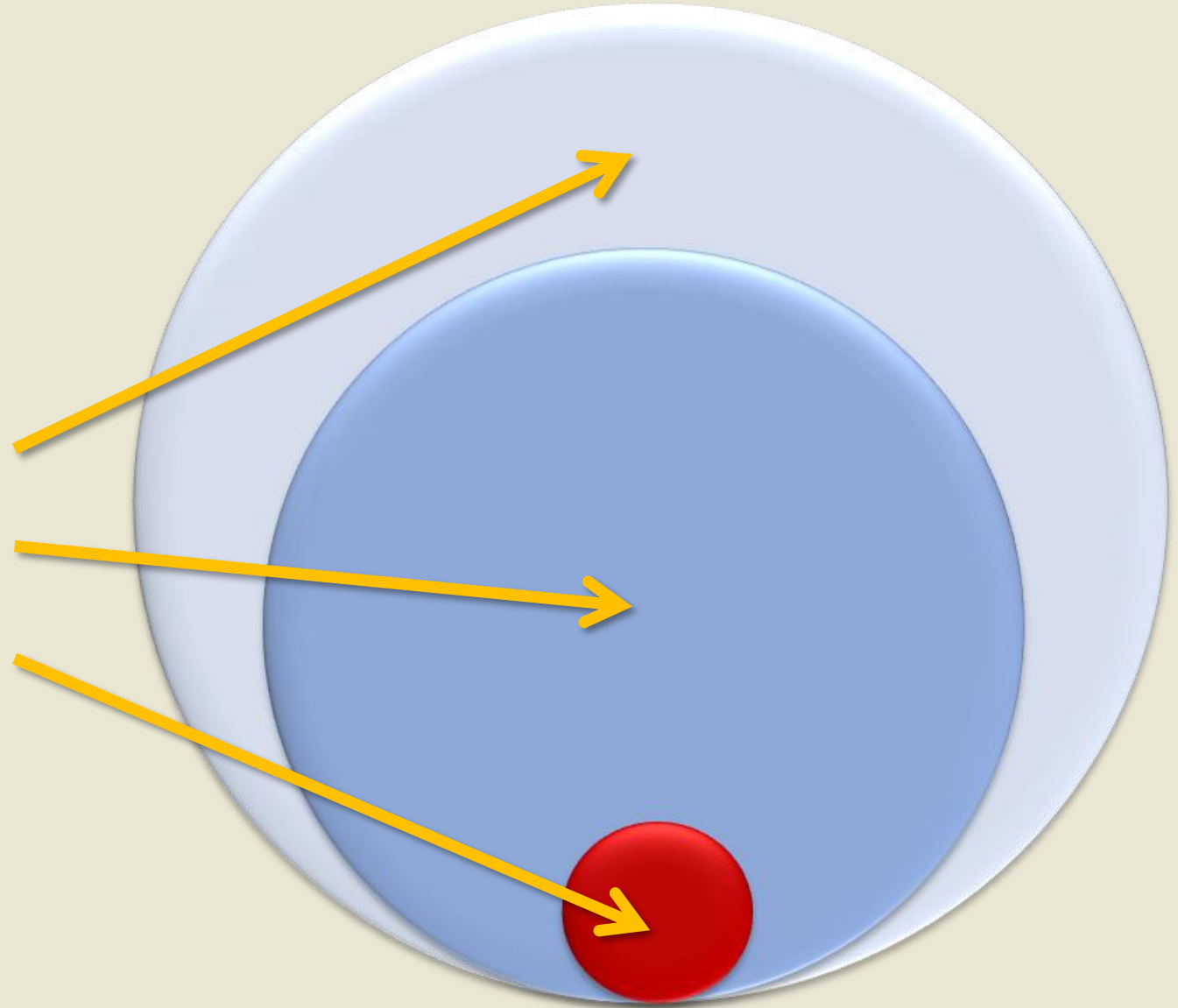
Generalizability refers to the extent that results of a study **apply in other contexts or populations** that differ from the original one.



Nichols et al., PNAS 2021

การรายงานสรุป
ผลการวิจัย ที่ผิดพลาด
ไปจากความจริง

- Non-replicability
- Non-reproducibility
- Scientific Misconduct



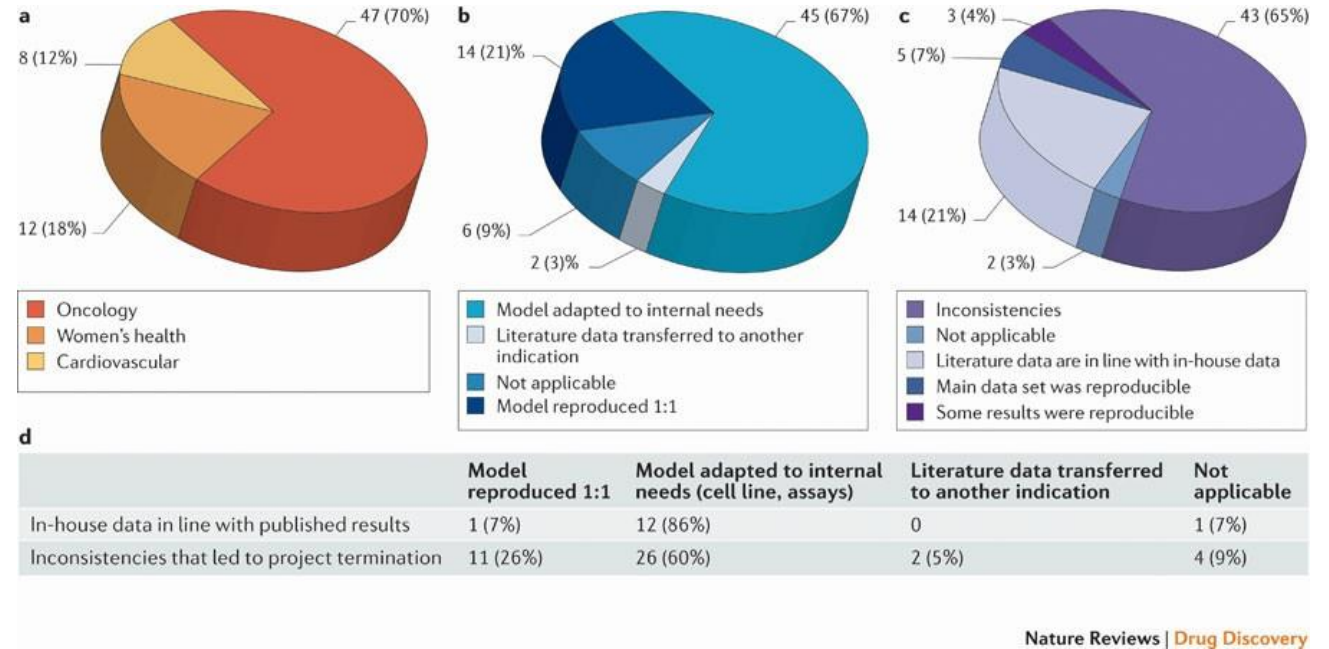
การพิสูจน์ ยืนยัน การค้นพบทางวิทยาศาสตร์

- **reproducibility** involves the original data and code;
- **replicability** involves new data collection to test for consistency with previous results of a similar study.



ปัญหาของการไม่สามารถเกิด Reproducibility ของผลการวิจัย

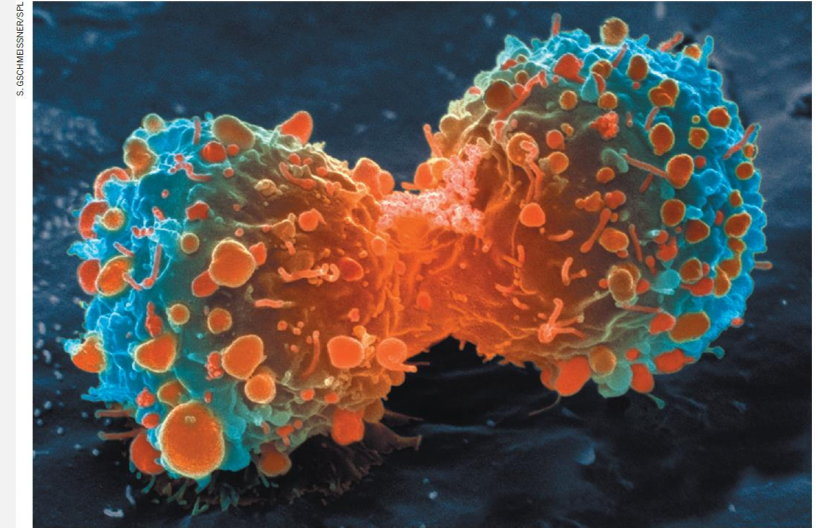
- Scientists at Bayer became worried by problems in drug development while using results of **preclinical studies** carried out outside of the company (N=67). They were only able to replicate the underpinning research, in about one quarter of studies
- Eisner, JMCC (2018)



Prinz et al., *Nat Rev Drug Discov* (2011)

ปัญหาของการไม่สามารถเกิด Reproducibility ของผลการวิจัย

- Similarly, Amgen scientists could only confirm findings in (6/53) 11% of “landmark” studies.
- Eisner, JMCC (2018)
- Begley et al., Nature (2012)



Many landmark findings in preclinical oncology research are not reproducible, in part because of inadequate cell lines and animal models.

REPRODUCIBILITY OF RESEARCH FINDINGS

Preclinical research generates many secondary publications, even when results cannot be reproduced.

Journal impact factor	Number of articles	Mean number of citations of non-reproduced articles*	Mean number of citations of reproduced articles
>20	21	248 (range 3–800)	231 (range 82–519)
5–19	32	169 (range 6–1,909)	13 (range 3–24)

Results from ten-year retrospective analysis of experiments performed prospectively. The term ‘non-reproduced’ was assigned on the basis of findings not being sufficiently robust to drive a drug-development programme.

*Source of citations: Google Scholar, May 2011.

ผลกระทบ ของ Irreproducible ของผลการวิจัย

- Irreproducible results could cause **severe harms** in **medicine, public health, engineering, aviation, and other fields** in which practitioners or regulators rely on published research to make decisions affecting public safety and well-being (Horton 2015).
- Resnik, Shamoo. Account Res (2016)
- In clinical trials, it affects the **risk to participating volunteers** and also to patients, who may receive treatments based on unreliable evidence.
- *Reproducibility and reliability of biomedical research: improving research practice Symposium report, (2015)*

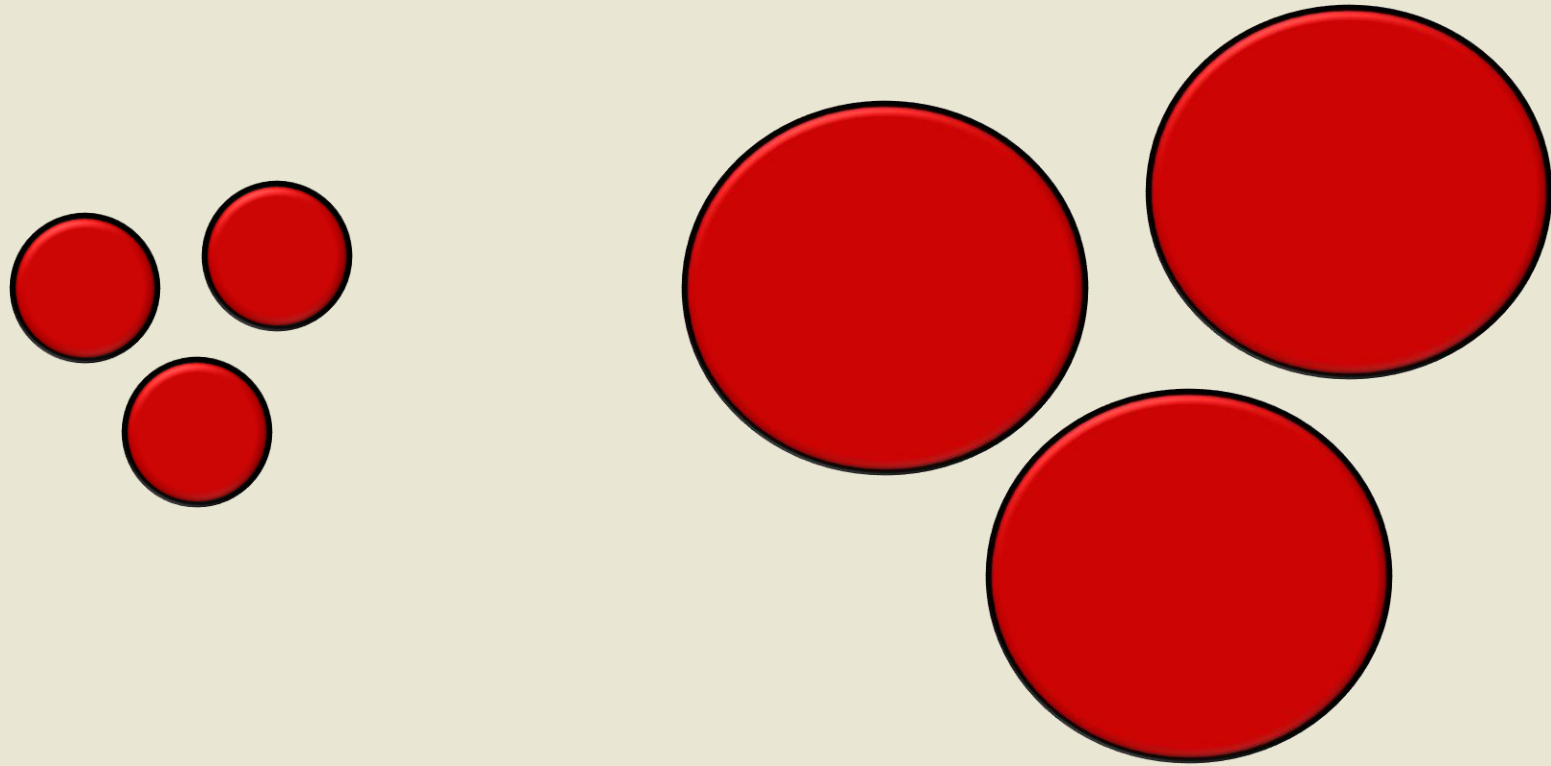
ปัจจัยที่ส่งผลต่อการมี reproducibility

- experimental design
- record-keeping
- biological variability
- data analysis / statistics
- transparency
- Lack of blinding
- Lack of randomization
- bias
- sample size
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2016)

Bias: Selecting Controls

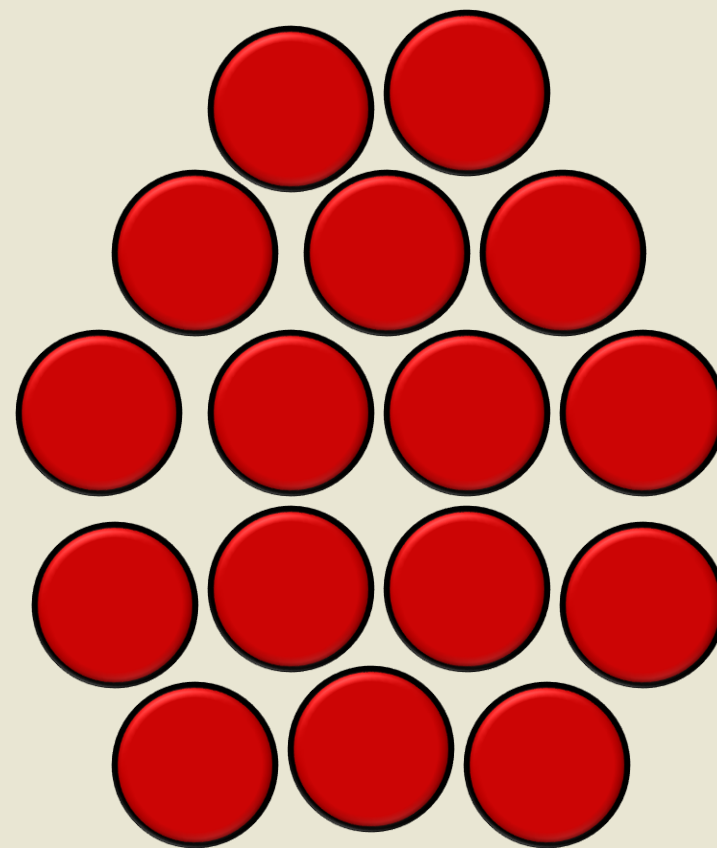
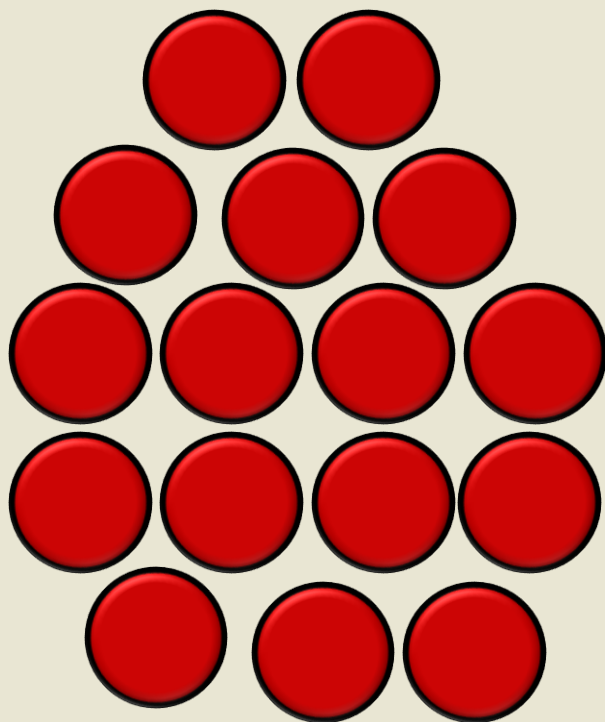
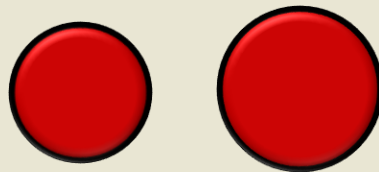
- Coffee and pancreatic cancer, MacMahon B et al. NEJM 1981
 - Coffee consumption was associated with pancreatic cancer
 - Controls were selected from other patients admitted to the hospital by the same physician as the case, often gastroenterologist
 - This specialist would admit patients with other diseases (gastritis or esophagitis) for which he or the patient would reduce coffee intake
 - Controls intake of coffee not representative of population at risk

Sample Size



ความแตกต่างในธรรมชาติมีอยู่มาก ต้องการขนาดตัวอย่างน้อย

ความแตกต่างในธรรมชาติมีอยู่น้อย ต้องการขนาดตัวอย่างมาก



Record-keeping

- Scientific records, including laboratory notebooks, protocols, and other documents, should describe one's research in sufficient detail to allow others to reproduce it (Schreier, Wilson, and Resnik 2006; Shamoo and Resnik 2015).
- Records should be accurate, thorough, clear, backed-up, signed, and dated.
- Failure to record a vital piece of information, such as a change in an experimental design, the pH of a solution, or the type of food fed to an animal, the time of year, can lead to problems with reproducibility (Buck 2015; Firestein 2016; National Institutes of Health 2016).
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2016)

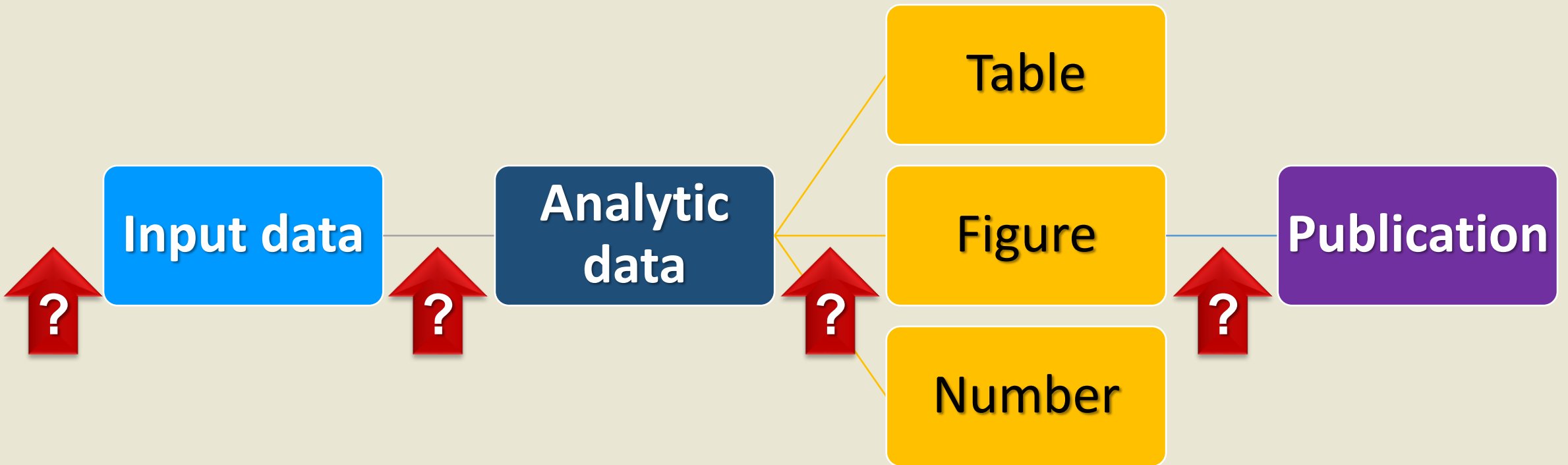
Transparency

- The honest and open disclosure of all information related to one's research when submitting it for publication (Landis et al. 2012)
- Information may be disclosed in the materials and methods section of the paper or in appendices
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2016)

General types of information which should be disclosed

- the research design (e.g., controlled trial, prospective cohort study),
- methods (e.g., blinding, randomization), procedures, techniques, materials,
- equipment, data analysis methods and tools (including computer programs or codes),
- study population (for animals or humans), exclusion and inclusion criteria (for animals and humans), ethics committee approvals (if appropriate),
- theoretical assumptions and potential biases,
- sources of funding, and
- conflicts of interest
- (Elliott and Resnik 2015; Landis et al. 2012; McNutt 2014; Morgan et al. 2016; Nature 2014b, 2015; Rooney et al. 2016).
- Additional disclosures may need to occur after the research is published to allow independent scientists to obtain information needed to reproduce experiments, reanalyze data, or develop new hypotheses or theories related to the research.
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2016)

Record-keeping / Transparency



The Committee on Publication Ethics (2009) has developed guidelines for retracting articles.

- “Journal editors should consider retracting a publication if:
 - they have clear evidence that the findings are unreliable, either as a result of misconduct (e.g. data fabrication) or
 - honest error (e.g. miscalculation or experimental error);
 - the findings have previously been published elsewhere without proper crossreferencing, permission or justification (i.e. cases of redundant publication);
 - it constitutes plagiarism;
 - or it reports unethical research (Committee on Publication Ethics 2009: 1).”
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2016)

ผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ต่อการเกิด Irreproducibility

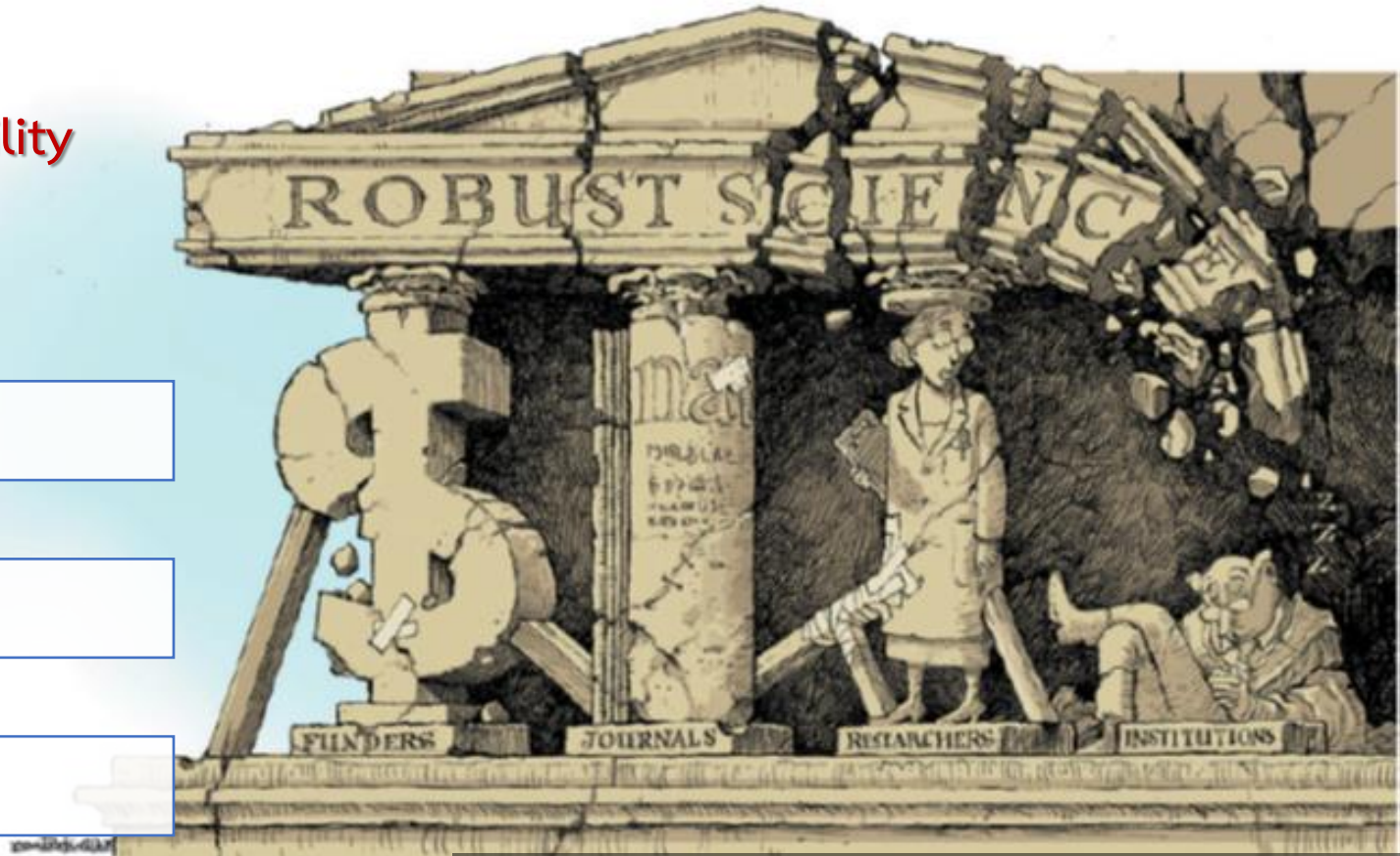
สถาบันต้นสังกัดของนักวิจัย

การประชุมวิชาการ/วารสารวิชาการ

ผู้ให้ทุนวิจัย

ผู้กำหนดนโยบาย

นักวิจัย



Begley et al., Institutions must do their part for reproducibility, Nature (2015)

- Academic institutions, journals, conference organizers, funding organizations, and policy makers can all play a role in improving the reproducibility and replicability of research. NASEM, *Reproducibility and Replicability in Science* (2019)

ปัญหาของนักวิจัยที่ส่งผลต่อ Reproducibility

ขีดจำกัดองค์ความรู้ด้าน สถิติ ขนาดตัวอย่าง การวิเคราะห์ข้อมูล

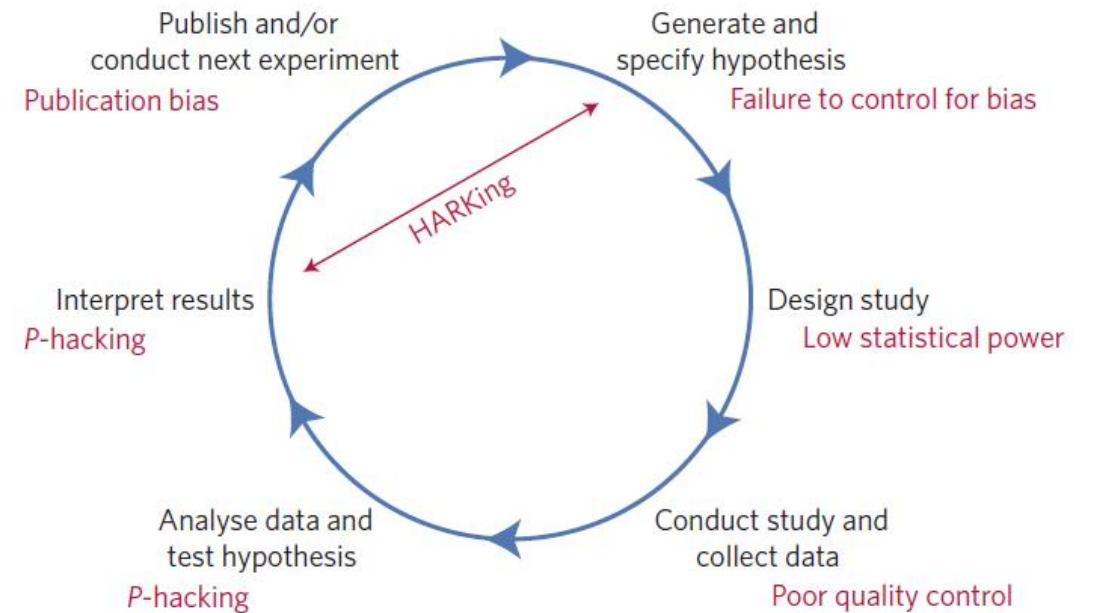
ขาดความลึกซึ้งถึงปัจจัย และตัวกวน ที่ส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์ของการศึกษาที่ถ่องแท้

ไม่เปิดโอกาสให้เกิดการวิพากษ์วิจารณ์แนวความคิดในการออกแบบการวิจัยอย่างเปิดกว้างเพียงพอ

- Responsibility begins with **researchers**, who
- should take care to estimate and **explain the uncertainty** inherent in their results and inferences,
- make **proper use of statistical methods**, and
- describe their methods and data in a **clear, accurate, and complete way**.
- NASEM, *Reproducibility and Replicability in Science* (2019)

Threats to reproducible science

- An idealized version of the hypothetico-deductive model of the scientific method is shown. Various potential threats to this model exist (indicated in red), including lack of replication, hypothesizing after the results are known (HARKing), poor study design, low statistical power, analytical flexibility, *P*-hacking, publication bias and lack of data sharing. Together these will serve to undermine the robustness of published research, and may also impact on the ability of science to self-correct.
- Munafò, M., Nosek, B., Bishop, D. et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 1, 0021 (2017).



การกระทำที่คุกคาม ต่อ Reproducibility of Research Results

- P-hacking

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลค้นหาตัวแปรที่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยวิเคราะห์ อาจมีการเปลี่ยนจุด cut-off หรือแยกกลุ่มย่อยวิเคราะห์ ในชุดข้อมูลเดิม ซ้ำวนไปเรื่อย ๆ ทั้ง ๆ ที่ไม่ได้ตั้งใจที่ศึกษาประเด็นนั้นมาตั้งแต่ต้น

- hypothesizing after the results are known (HARKing)

การมาตั้งสมมติฐานขึ้นภายหลัง หลังจากเก็บข้อมูลมาแล้ว

- publication bias

วารสารทางวิชาการ รับผิดชอบผลงานวิจัยเฉพาะที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การวิจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ไม่ได้รับการตีพิมพ์ ผู้อ่านที่สืบค้นวารสาร จึงพบหลักฐานเฉพาะที่สรุปว่ามีความสัมพันธ์ เท่านั้น ทั้ง ๆ ที่ มีอีกหลายการศึกษาที่ไม่ยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าว

แนวทางในการป้องกันการที่ไม่สามารถเกิด Reproducibility
A manifesto for reproducible science

Theme	Proposal	Examples of initiatives/potential solutions (extent of current adoption)	Stakeholder(s)
Methods	Protecting against cognitive biases	All of the initiatives listed below (* to ***) Blinding (**)	J, F
	Improving methodological training	Rigorous training in statistics and research methods for future researchers (*) Rigorous continuing education in statistics and methods for researchers (*)	I, F
	Independent methodological support	Involvement of methodologists in research (**) Independent oversight (*)	F
	Collaboration and team science	Multi-site studies/distributed data collection (*) Team-science consortia (*)	I, F

Estimated extent of current adoption: *, <5%; **, 5–30%; ***, 30–60%; ****, >60%. Abbreviations for key stakeholders: J, journals/publishers; F, funders; I, institutions; R, regulators. **Munafò et.al., Nature Human Behavior (2017)**

แนวทางในการป้องกันการที่ไม่สามารถเกิด Reproducibility
A manifesto for reproducible science

Theme	Proposal	Examples of initiatives/potential solutions (extent of current adoption)	Stakeholder(s)
Reporting and dissemination	Promoting study pre-registration	Registered Reports (*) Open Science Framework (*)	J, F
	Improving the quality of reporting	Use of reporting checklists (**) Protocol checklists (*)	J
	Protecting against conflicts of interest	Disclosure of conflicts of interest (***) Exclusion/containment of financial and non-financial conflicts of interest (*)	J

Estimated extent of current adoption: *, <5%; **, 5–30%; ***, 30–60%; ****, >60%. Abbreviations for key stakeholders: J, journals/publishers; F, funders; I, institutions; R, regulators. **Munafò et.al., Nature Human Behavior (2017)**

แนวทางในการป้องกันการที่ไม่สามารถเกิด Reproducibility
A manifesto for reproducible science

Theme	Proposal	Examples of initiatives/potential solutions (extent of current adoption)	Stakeholder(s)
Reproducibility Evaluation	Encouraging transparency and open science	Open data, materials, software and so on (* to **) Pre-registration (**** for clinical trials, * for other studies)	J, F, R
	Diversifying peer review	Preprints (* in biomedical/behavioural sciences, **** in physical sciences) Pre- and post-publication peer review, for example, Publons, PubMed Commons (*)	J
Incentives	Rewarding open and reproducible practices	Badges (*) Registered Reports (*) Transparency and Openness Promotion guidelines (*) Funding replication studies (*) Open science practices in hiring and promotion (*)	J, I, F

Estimated extent of current adoption: *, <5%; **, 5–30%; ***, 30–60%; ****, >60%. Abbreviations for key stakeholders: J, journals/publishers; F, funders; I, institutions; R, regulators. **Munafò et.al., Nature Human Behavior (2017)**

แนวทางในการป้องกันการที่ไม่สามารถเกิด Reproducibility

A manifesto for reproducible science

- Researchers should also informally discuss reproducibility issues with their students and trainees as part of the mentoring process.
- Resnik, Shamoo. *Account Res* (2017)