

臨床研究のデザインと
進め方に関する研修会

変数の考え方と種類について

東京慈恵会医科大学 総合診療部 臨床研究開発室・教育センター
松島雅人

臨床研究のデザイン
と進め方に関する
研修会

実習での課題

- Q 取得すべき臨床データを、アウトカム(エンド・ポイント)、2次アウトカム(2次エンド・ポイント)、説明因子、調節因子に分けて列記してください。
- Q その中で、アウトカムと説明因子を、「アウトカム変数」「説明変数」という測定および定量が可能な形に定義してください。
- Q それらは、カテゴリ変数、順序変数、連続変数のどれにあたりますか？
- Q 「アウトカム変数」「説明変数」を実際にどのような方法を用いて、いつ、だれが測定するかについて決定してください。

臨床研究のデザイン
と進め方に関する
研修会

変数 variable

- 量的研究では、何らかの変数を用意それを測定することによって結果outcomeとして表現することになります。
- つまり変数を測定measurementするのです。
- 変数を測定するために、まず変数の尺度について言及しなければなりません。

臨床研究のデザイン
と進め方に関する
研修会

変数の種類(データの尺度)

- カテゴリ変数 Category (Nominal)
 - 名義尺度
 - 例 性別、学校のクラス、病気になるかならないか
- 順序変数 Ordinal
 - 順序尺度
 - 例 尿蛋白定性
- 連続変数 Continuous
 - 間隔尺度
 - 例 温度、そのほかあまりないです
 - 比尺度
 - 例

臨床研究のデザイン
と進め方に関する
研修会

さてどの尺度を使って測定しますか？

- 連続変数で測定できるものは、順序変数、カテゴリ変数で測定できる
- 順序変数で測定できるものは、カテゴリ変数で測定できる。
- カテゴリ変数としてしか測定できないものは、順序変数や連続変数で測定できない

臨床研究のデザイン
と進め方に関する
研修会

どの尺度で測定するのか？

- 高コレステロール血症のための薬Aと薬Bの効果を比較したい。
 - さて結果としての変数は何を用品ですか？
 - 血清コレステロールの測定値を使うことにした場合、
 - さてどの尺度の変数として測定しますか？
 - それは何故ですか？
 - そのほかに結果として使用できる変数はありますか？

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

連続変数 vs. カテゴリー変数

- 仮説を証明する研究における大原則は
 - まず第一に自分が何を知りたいのか？どのような結果を仮説で設定したかによる。
 - もし薬Aと薬Bの心血管イベント予防効果で評価したいのならば、心血管イベントを生じたか、生じなかったかのカテゴリー尺度の測定となる

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

連続変数 vs. カテゴリー変数

- 単純に統計学的な情報量は？
 - どちらの尺度でも測定でき、その測定の困難さに違いがなければ、普通は...
 - 薬Aと薬Bの薬効の評価をコレステロールの低下で評価したいとき
 - 連続変数として扱うのか、順序変数あるいはカテゴリー変数で扱うのか？
 - 連続変数として測定できるのに、カテゴリー変数として扱うことはあり得るのだろうか？

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

変数の種類

- アウトカム変数
- 曝露変数(説明変数)
- 交絡変数(調節変数)

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

アウトカム変数, 説明変数

曝露 → 結果

測定するのは

説明変数 → アウトカム変数

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

交絡因子(調節変数)

曝露 → 結果

交絡因子

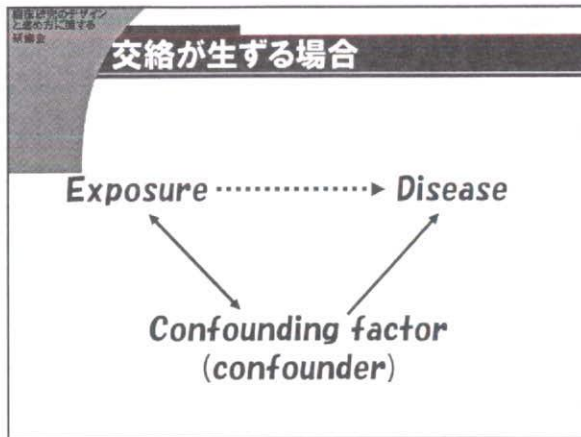
説明変数 → アウトカム変数

調節変数

臨床研究のデザインと推測力に関する研究會

交絡(confounding)とは？

- 曝露と疾病の関連が、「その曝露因子と関連していて、かつその疾病の別の危険因子」によって影響をうけること。



交絡の例

	白髪	白髪なし
死	21	9
生	29	41

- 交絡の対処法
- データ収集前
 - ランダム化 (randomization)
 - 制限 (restriction)
 - マッチング (matching)
 - データ収集後
 - 層化分析 (stratification)
 - 調整 (adjustment)
 - 一つの交絡因子
 - 頻度の比較: Mantel-Haenszel 法
 - 平均値の比較: 共分散分析
 - 複数の交絡因子
 - 多変量解析

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

生物統計の基本的な考え方について

東京慈恵会医科大学 総合診療部 臨床研究開発室 教育センター
松島雅人

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

研究結果: 4通りの可能性

- 真実 (truth)
- 偶然 (chance)
- バイアス (bias)
- 交絡 (confounding)

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

偶然を制御するために何を使いますか？

統計学

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

偶然

私たちが疾病(アウトカム)の頻度を測定するとき、それは母集団(population)ではなく、標本(sample)を調査することによる。サンプルで得られた値で母集団での値を推定する

どの対象者がサンプルに選ばれるかはランダムに決まる すなわちランダムサンプリングが前提

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

果たしてサンプルで測定された事象は

- 真の事象(母集団)と、どのくらい離れているのだろうか？
- 真の事象と離れている理由がサンプリングによる“偶然”だけだったとした場合、その偶然はどのくらいの程度によるものだろうか？
- この程度を表す指標が p 値

臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

p 値 p-value

- 巨人と西武が日本シリーズを戦い、巨人が4連勝して優勝しました。翌日の新聞は「巨人、圧倒的勝利で日本一」という見出しが躍りました
- さて、巨人が西武に4連勝する確率はどのくらいでしょう？

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

p値 p-value

- 母集団では、曝露とアウトカムに全く関連がないとする（これを帰無仮説という）
- サンプル（つまり実際の調査研究の対象）では、ある程度の関連が観察されたとする
- 観察された関連は、帰無仮説の下でどのくらい生ずるのか、その確率がp値（正確には観察された関連よりさらに強い関連を示すすべての場合の確率）

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

p値 < 0.05

- p値<0.05の時、すなわち実際の調査で観察された結果は帰無仮説の下では20回に1回未満しか起きないようなことが起きたことになる。
- この場合、こんな稀なことは起きることはおかしい、と考え、p値を計算した前提条件である帰無仮説がそもそもおかしい、として棄却する。
- 曝露とアウトカムの関連は統計学的に有意であると言う

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

p値の注意点

- p値は、観察された関連が「偶然なのか」、「偶然ではなさそうか」の判断材料となる。しかしp値がとて小さくても、「関連の程度」が強いことを示すものではない（弱い関連でも、サンプルサイズが多いとp値は小さくなる）
- p<0.05は、調査で観察された「曝露とアウトカムの関連」が偶然では説明できない、ではなく、説明できそうもないことを言っているに過ぎない

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

p値の注意点

- “統計学的に有意である”ということとは因果関係を示すものではない
- 同様に“統計学的に有意である”ということとは生物学的に意味があることを示すわけではない

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

検定法の使い分け

- まず比較しようとする測定値のデータの種類の
 - 連続変数なら
 - 母集団の正規性○
 - 2群の比較
 - 対応のない場合 t検定
 - 対応のある場合 paired t検定
 - 3群以上の比較 分散分析
 - 母集団の正規性×
 - 2群 Wilcoxon順位和検定
 - 3群 Kruskal-Wallis検定
 - 順位変数なら
 - 2群 Wilcoxon順位和検定
 - 3群 Kruskal-Wallis検定
 - 名義変数なら（頻度、比率の比較）
 - カイ2乗検定
 - 2項検定

母集団のデザインと推測方に關する
研修会

どの検定法を選ぶのか？

- 心筋梗塞を発症した患者さんと対照（コントロール）の各20人の血清コレステロール値を測定しました。
 - 心筋梗塞患者さんと血清コレステロールがコントロールと異なるか検討してください。
 - 帰無仮説は何ですか？対立仮説は何ですか？

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

Q:ある研究で検定は何回もして良いのですか？

0.05

- 帰無仮説が正しい時に、測定した標本について帰無仮説が棄却されてしまう確率...

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

なぜ検定を繰り返しちゃいけないか？

- 1回の検定で犯す間違いは0.05 これを α エラー (type 1 error)と言います
- 10回の検定で1回も間違いを犯さない確率は？
- $(1-0.05)^{10}=0.60$
- 10回の検定で少なくとも1回は間違いを犯してしまう確率は？
- $1-(1-0.05)^{10}=0.40$

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

エンドポイント(アウトカム)

- なぜあらかじめエンドポイントを決めておかなければいけないのでしょうか？
- なぜ一次エンドポイント、二次エンドポイントを決めておくのでしょうか？

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

検定をしたときの4つの場合

		真実	
		差があり	差がなし
検定結果	有意差あり	正しい	α エラー
	有意差なし	β エラー	正しい

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

さて β エラーとは何でしょうか？

- 真実が「2群間に差がある」のときに、検定で「差がない」としてしまう確率
- どんな時に、意識しなければならないのでしょうか？

ずばり

- 研究計画を立てるときです！
 - 対象者数を決定するときです！
 - $1-\beta$ をpower (パワー)と言います
 - Powerとは、真実が「2群間に差がある」のときに、検定で「差がある」とする確率です。すなわち検出力とも言われます。

臨床研究のデザインと実施方法に関する研究倫理

Sample size calculation

- 対象者数、 α 、 $1-\beta$ (検出力)はどのような関係になっているのでしょうか？

対象者数 $\propto \alpha \times (\text{予想される差}) \propto (1-\beta)$

検出力の計算と検出力に関する記号表

2つの率を比較するときのサンプルサイズ

- 帰無仮説: $p_1 = p_2$ vs. 対立仮説: $p_1 \neq p_2$
- サンプルサイズ: $n_1, n_2 (=kn_1)$
- 有意水準: α
- 検出力: $1 - \beta$
- $\Delta = |p_1 - p_2|$

$$n_1 = \left[\frac{\sqrt{pq(1 + \frac{1}{k})} Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{k}} Z_{1-\beta} \right]^2 / \Delta^2$$

$$n_2 = kn_1$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + kp_2}{1+k}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$\alpha = 0.05, Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1.96, \beta = 0.2, Z_{1-\beta} = 0.84$$

検出力の計算と検出力に関する記号表

デモンストレーション

高コレステロール治療薬AとBの効果を比較することにしました。

- 薬A投与群は10年後に心血管イベント発生率が30%、薬Bでは10%くらいと予想します。
- $\alpha = 0.05$
- 検出力(つまり $1 - \beta$) = 0.80

とすると

必要サンプル数は、各群72人づつ、すなわち計144人

もし検出力を0.90に上げると、... 各群92人づつ

検出力の計算と検出力に関する記号表

2つの平均値を比較するときのサンプルサイズ

- 帰無仮説: $\mu_1 = \mu_2$ vs. 対立仮説: $\mu_1 \neq \mu_2$
- 各群のサンプルサイズ: n
- 有意水準: α
- 検出力: $1 - \beta$
- 各群の平均値、分散: $(\mu_1, \sigma_1^2), (\mu_2, \sigma_2^2)$
- $\Delta = |\mu_1 - \mu_2|$

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

1. 研究計画書とケースカードのフォーマット

2. 臨床研究に関する倫理的勘案事項

国立国際医療センター研究所
医療情報解析研究部
新保卓郎

なぜ詳細な研究計画書が必要か？

Design:

研究計画の立案(設計図)

Conduct:

研究の遂行の基礎

Communication:

研究参加者間の理解の一致

倫理審査

*訂正には倫理委員会への付議必要

研究報告のための標準: チェックリスト

生物医学雑誌一般

(ICMJE/Uniform Requirement)

研究手法別

メタ分析(QUOROM, MOOSE)

ランダム化比較試験(CONSORT)

診断研究(STARD)

観察研究(STROBE)

Von Elm, Altman, Egger, et al
The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology
(STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies
Ann Intern Med 2007;147: 573-577

研究計画書に記載すべき事項

平成19年度「EBM推進のための大規模臨床研究」 研究計画書ひな形

- | | |
|----------------------|------------------|
| 0. 概要: | 8. 中止基準 |
| 目次: | 9. 目標症例数 |
| 1. 目的: | 10. 研究期間 |
| 2. 背景と根拠 | 11. 統計学的事項 |
| 3. 研究仮説 | 12. 倫理的事項 |
| 4. 研究デザイン | 13. 安全性評価 |
| 5. 研究セッティング | 14. 研究組織 |
| 6. 対象患者(選択基準、除外基準) | 15. 研究結果の発表 |
| 7. 評価項目・観察・検査とスケジュール | 16. 参考文献 |
| | 17. 付表(APPENDIX) |

背景と根拠

- CQIに関して現時点で存在するエビデンス
- その問題点
- エビデンスとして新たに提示すべき事項とその理由
- 「最終的にこの部分を要約したものが論文での introductionとなるような書き方が望ましい。」

平成19年度「EBM推進のための大規模臨床研究」
研究計画書ひな形

What is already known on this topic?
What this study adds?

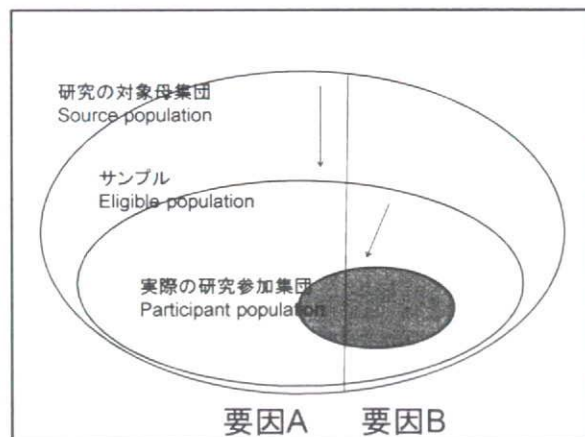
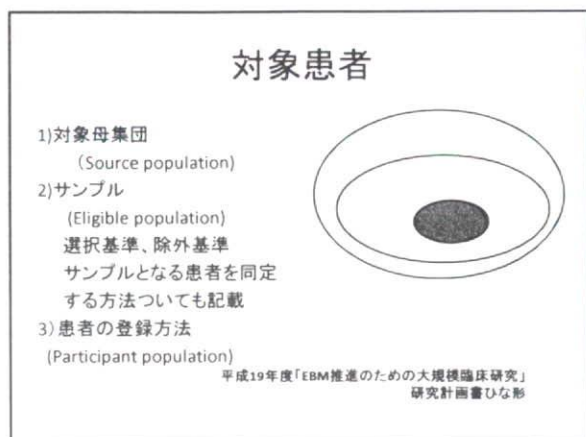
BMJ

研究目的・研究仮説

- Patient
Exposure/Intervention
Comparison
Outcome

この関連が明確になるように簡潔に記載。

- 介入研究においては1次エンドポイント・2次エンドポイントをそれぞれ設定する。
- 観察研究においては主要アウトカム、副次アウトカムを可能であれば分類した上、表記する。



- ### 選択基準と除外基準
- 選択基準**
- 研究結果の適応が妥当と考えられる対象集団を規定
 - ECOを検討しやすい、しかし一般化可能性を考慮
 - 客観的な基準
 - 実施可能性
 - 基本属性、臨床的特徴、地理的要素、時間的要素などを記述
- 除外基準**
- 有効性・安全性の評価に影響する要因がある場合
 - 安全性の確保
 - 倫理的懸念

- ### 評価項目・観察・検査とスケジュール
- 介入と説明要因
 - アウトカム指標
 - 主要なアウトカム指標
 - 副次的なアウトカム指標
 - 予期される有害事象
 - 調節要因
 - 観察項目:
 - データ収集の方法
 - 観察スケジュールおよび測定方法の記載
- 平成19年度「EBM推進のための大規模臨床研究」
研究計画書ひな形

安定狭心症患者で、PCIを施行した場合と、薬物療法を行った場合で、どちらが予後がすぐれているか？

調査項目	登録時	6M	12M
患者背景	○		
診断名	○		
既往歴	○		
介入	○		
薬物治療状況	○	○	○
生活習慣改善の有無	○	○	○
〈例〉イベント発症	←	○	→
〈例〉有害事象発症	←	○	→

- ### その他
- 目標症例数
 - 研究期間(登録期間、追跡期間)
 - 統計学的事項
 - 解析対象集団
 - 解析方法・解析項目
 - 中間解析に関する考え方
 - 倫理的事項
 - 被験者の不利益の可能性
 - インフォームドコンセント:
 - 個人情報保護
 - 研究組織
 - 参考文献
 - 付表(APPENDIX)

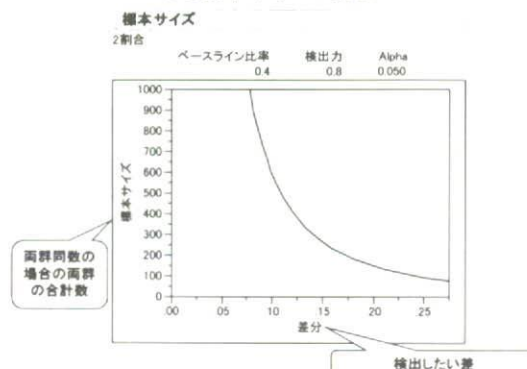
目標症例数

- 登録期間・観察期間・費用の見積もり、評価に影響

計算方法

- Rosner, Fundamentals of Biostatistics, 6th ed. 2006, など
- 統計ソフトで計算可能
- 研究デザインに応じた計算式
- α エラー、 β エラー、ばらつき、検出したい効果の大きさ (臨床的な意義のある差) に依存
- $$N1 = \frac{1.96^2(2pq) + 0.84^2(p1q1 + p2q2)^2}{(p2 - p1)^2}$$
- 検出したい効果の大きさが大きくてもよい (大雑把でもよい) なら少ない症例数ですむ。微妙な差まで検出したいなら大きな症例数が必要。

JMP6による標本サイズの計算



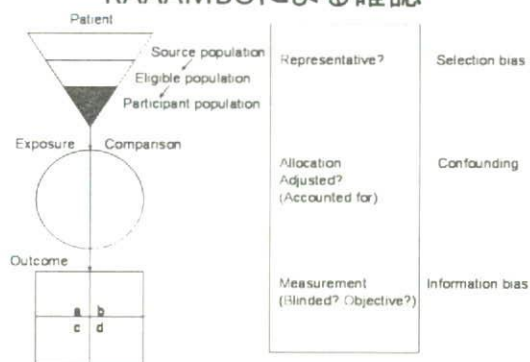
早い時期に研究コンセプトについて意見交換

- 1) タイトル
- 2) 背景
- 3) 研究目的・仮説 (PECO)
- 4) 研究デザイン
- 5) Setting
- 6) 対象患者 (選択基準、除外基準、集める方法)
- 7) 観察項目と観察方法
- 8) 分析 (主要エンドポイント、統計手法、必要患者数など)
- 9) 倫理的問題、個人情報保護に関する配慮
- 10) 研究組織、財源と資源配分、スケジュール
- 11) 計画の問題点



コンセプトシートに要約して討論

RAAAMBOによる確認



研究計画書の作成

まとめ

- PECOが骨格
- PECOから丁寧に
- 一定の書式 (記載すべき項目) がある
- 最終的には詳細なものが必要

研究データの収集 ケースカード

- 1) どのようなデータを収集するか?
- 2) どのように (いつ、誰が、どうやって) 収集するか?
- 3) その時の問題点は?

実務的な視点でより具体的に考えてみる

- 安定狭心症患者で、PCIを施行した場合と、薬物療法を行った場合で、どちらが予後がすぐれているか？

調査項目	登録時	6M	12M
患者背景	○		
診断名	○		
既往歴	○		
介入	○		
薬物治療状況	○	○	○
生活習慣改善の有無	○	○	○
(例) イベント発症	←	○	→
(例) 有害事象発症	←	○	→

どのようなデータを収集するか？

- 患者登録データ(適格性) : P
- 介入・治療内容・曝露データ : E/C
- 有効性データ(イベント) : O1
- 安全性データ(有害事象) : O2

いつデータが生じるか？

- 登録時
(最初)
- 規定の観察時期
(登録後あらかじめ一定の期間を決めて)
- イベント報告、有害事象報告、中止報告
(何かおこった時)
- 一斉調査
(研究開始後、ある時期に全例)

調査の対象者から、研究計画書に規定された情報を収集するための、記録様式が必要
(Data collection tool)



症例報告書
Case Report Form (CRF)
ケースカード

CRF

- 主目的
必要な情報の収集。
研究の妥当性の確認、進捗管理にも利用
- 他の利用
観察項目の明確化(計画立案時)
倫理委員会への提出
- 影響
データの信頼性・収集の作業量に影響
- 作成時期
研究計画書と同時に作成

CRF作成手順

- 研究計画書からデータ項目と収集時期を抽出
- データ項目の定義(選択肢、データ形式の設定)
- コンセプトシートの作成
- 収集可能性を確認
- 研究計画書・データベースとの整合性確認
- 画面構成・レイアウトの検討
- レビュー
(数人で実施、単純ミスや思い込みを防ぐ)
- 記入テスト
(数施設。実際の記入者が実際のデータを用いて記入)

研究計画書のどこからCRFに記載するデータ項目を抽出するか？

0. 概要:

目次:

1. 目的:
2. 背景と根拠
3. 研究仮説
4. 研究デザイン
5. 研究セッティング
6. 対象患者(選択基準、除外基準)
7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

8. 中止基準

9. 目標症例数

10. 研究期間

11. 統計学的事項

12. 倫理的事項

13. 安全性評価

14. 研究組織

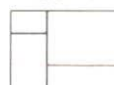
15. 研究結果の発表

16. 参考文献

17. 付表(APPENDIX)

評価項目・観察・検査とスケジュール

- 介入と説明要因
- アウトカム指標
 - 主要なアウトカム指標
 - 副次的なアウトカム指標
 - 予期される有害事象
 - 調節要因
- 観察項目:
 - データ収集の方法
- 観察スケジュールおよび測定方法の記載

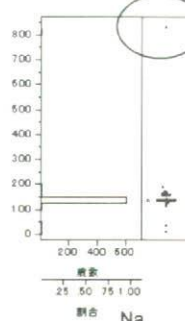


平成19年度「EBM推進のための大規模臨床研究」
研究計画書ひな形

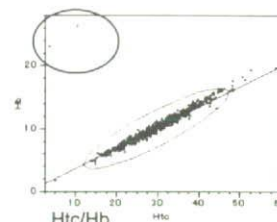
データ(変数)のタイプと定義

- 変数タイプは連続変数、順序変数、名義変数？
- 連続変数の単位、有効桁数、適切な範囲は？
- 名義変数の選択肢は排他的・網羅的か？
- 名義変数の各カテゴリーの定義は明瞭か？
- 名義変数の選択は、単一か、複数か？
- テキスト入力は避けられるか？

データ中の異常値の存在 CRFと関連する可能性



エラーの例:
発熱時の患者データ約750件を
レトロスペクティブに診療録から記録。



CRF作製の注意 CRFが備えるべき要件

- 網羅性
研究計画書に規定された情報がすべて網羅。
- 簡潔性
不要なデータがない。
- 明瞭性
理解しやすく誤解を生じにくい。
記入しやすく、読みやすい。
- 整合性
研究計画書・データベースと整合している。

データベース定義との一致

項目	タイプ	定義
施設ID	名義	
年齢	連続	□□歳 (40-69)
登録日	連続	200□年□□月□□日
対象疾患	名義	1 DM 2 IGT 3 Normal
FBS1	連続	□□□mg/dl
知識スコア	順序	1 不十分 2 まあまあ 3 良好
教育コース	名義	1 積極的 2 動機付け
FBS2	連続	単位、桁数、範囲
知識スコア	連続	単位、桁数、範囲
療養態度質問1	名義	分類とcode
療養態度質問2	名義	分類とcode

CRFのチェックリスト

- 1) 研究計画書に定めたすべてのデータが網羅されているか？
 - 1-1. 適格性を検証できるか
 - 1-2. 介入状況が分かるか
 - 1-3. イベント・有害事象・最終生存状況が分かるか
 - 1-4. 調整因子が分かるか？
- 2) 不必要なデータが取られていないか？
- 3) 読みやすく、誤解がなく、記入しやすいか？

レイアウトは？

単位、桁数は明瞭か？カテゴリは網羅的で排他的か？

複数選択か単一選択かが明瞭か？

不明と欠損が区別できるか？

イベントやカテゴリの定義が分かるか(必要な注釈があるか)？
- 4) データベースと整合しているか？
- 5) 収集可能か？

Questionnaire: 質問票を利用する場合 対象者が直接記入、あるいは面接・測定結果を記入

SAMPLE ACSM KAP SURVEY QUESTIONNAIRE

1. What is the highest level of education you have received?
 1. Less than high school
 2. High school
 3. Some college
 4. Bachelor's degree
 5. Postgraduate
2. Do you currently have paid employment?
 1. Yes
 2. No
3. How do you rate your current health status or health?
 1. Excellent
 2. Very good
 3. Good
 4. Fair
 5. Poor
4. How do you usually eat? Do you eat more than a general health guideline?
 1. I eat less than a general health guideline
 2. I eat about the same as a general health guideline
 3. I eat more than a general health guideline
5. How often do you generally walk (brisk walk or a brisk jog) for exercise?
 1. Daily
 2. 3-5 times per week
 3. 1-2 times per week
 4. 1-2 times per month
 5. Never

Questionnaireの作成

- 1) カバーシートの記載

調査目的・回答上の注意・記入後の取扱い
- 2) 整然としたレイアウト

ページ数・質問数・適当な余白・小見出し・フォント・罫線・網掛け・色刷り
- 3) Codingと入力用の枠
- 4) 質問項目

研究目的や対象に適した質問か？

個々の質問文の妥当性は？

質問の順序は？

Questionnaireの質問項目の妥当性

注意点が多数

- 1) 不明瞭な質問

「先月、飲み過ぎたことは何回でしたか？」

「今までに喫煙したことがありますか？」
- 2) 二つの質問

「今回の受診前に、咳をして痰がでましたか？」
- 3) 誘導的

「処方薬は、きちんと服用していますか？」
- 4) 重複、不十分なカテゴリ

職業は？「教育職、医師」
- 5) 抵抗感のある質問

他に必要になるかもしれないdocument 作業手順書

- SOP(Standardized Operating Procedure)
- 研究計画書に従って研究を実行するための各作業の(各担当者の)手順(マニュアル)
- 多施設研究など複数人が複雑な作業をする場合に必要
- 調査開始までに用意

臨床研究に関する倫理的な 勘案事項

(倫理指針の利用)

疫学研究に関する倫理指針

• <http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>
(国立保健医療科学院)



研究事例	
指針の対象	指針の対象外
(臨床の場における疫学研究) ・診断・治療等の医療行為について、当該方法の有効性・安全性を評価するため、診療録等診療情報を収集・集計して行う観察研究。	(臨床の場における疫学研究) ・新たな治療方法の有効性・安全性を調べる目的で、被験者に対して行う介入研究。

臨床研究に関する倫理指針

- 厚生労働省HP
- 医学研究に関する指針一覧
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 平成20年厚生労働省告示(平成21年4月1日より施行)
- 2 適用範囲
- (1)対象「この指針は、…臨床研究を対象とし…。」

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
- ③ 試料等のうち連絡不可能匿名化された診療情報(死者に係るものを含む。)のみを用いる研究

3 用語の定義

(1) 臨床研究

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)を含まないもの(以下「観察研究」という。)

「介入」の定義(1)

疫学研究に関する倫理指針

• 第5 用語の定義

(2) 介入研究

疫学研究のうち、研究者等が研究対象者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、予防方法その他の健康に影響を与えられようとする要因に関する作為又は無作為の割付けを行って、結果を比較する手法によるものをいう。

*臨床研究の倫理指針の記載とは異なる

「介入」の定義(2) 臨床研究に関する倫理指針

(2) 介入

予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

- ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの
- ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えられようとする要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

「既存資料とは」 疫学研究に関する倫理指針

第5 用語の定義

(18) 既存資料等

次のいずれかに該当する資料をいう。

- ① 疫学研究の研究計画書の作成時までに既に存在する資料
- ② 疫学研究の研究計画書の作成時以降に収集した資料であって収集の時点においては当該疫学研究に用いることを目的としていなかったもの

- 患者への不利益・危険性は？
- 説明内容と同意取得の方法
- 個人情報の保護(データの管理は?)



- 疫学研究倫理指針では…。

第3 インフォームド・コンセント等

- 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等
 - (1) 介入研究を行う場合
 - [1] 人体から採取された試料を用いる場合
侵襲性あり 文書IC
侵襲性なし IC、IC取得の記録
 - [2] 人体から採取された試料を用いない場合
個人単位 IC、IC取得の記録
集団単位 情報公開と拒否の権利の保証

第3 インフォームド・コンセント等

- 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等
- (2) 観察研究を行う場合
 - [1] 人体から採取された試料を用いる場合
侵襲性あり 文書IC
侵襲性なし IC、IC取得の記録
 - [2] 人体から採取された試料を用いない場合
既存資料等以外
情報公開と拒否の権利の保証
既存資料のみ 情報公開

疫学研究に関する倫理指針

第4 個人情報の保護等

1 個人情報の保護に関する措置

(7) 安全管理措置

- ① 研究を行う機関の長は、その取り扱う個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報の安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。
- <安全管理措置に関する細則>

<安全管理措置に関する細則>

3. 物理的安全管理措置

物理的安全管理措置とは、入退館(室)の管理、個人情報の盗難の防止等の措置をいう。物理的安全管理措置には以下の事項が含まれる。

- ① 入退館(室)管理の実施
- ② 盗難等の防止
- ③ 機器・装置等の物理的保護



疫学研究に関する倫理指針

第4 個人情報の保護等 2 資料の保存等

(1) 資料の保存等

- ① 研究責任者は、資料を保存する場合には、研究計画書にその方法等を記載するとともに、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう適切に、かつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。
- ② 研究計画書に定めた資料の保存期間を過ぎた場合には、研究対象者等の同意事項を遵守し、匿名化して廃棄しなければならない。
- ③ 保存期間が定められていない資料を保存する場合には、疫学研究の終了後遅滞なく、研究機関の長に対して、次に掲げる事項について報告しなければならない。
 - ア 資料の名称
 - イ 資料の保管場所
 - ウ 資料の管理責任者
 - エ 研究対象者等から得た同意の内容

疫学研究に関する倫理指針

第4 個人情報の保護等

3 他の機関等の資料の利用

(2) 既存資料等の提供に当たっての措置

既存資料等の提供を行う者は、所属機関外の者に研究に用いるための資料を提供する場合には、資料提供時までに研究対象者等から資料の提供及び当該研究における利用に係る同意を受け、並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当するときに限り、資料を所属機関外の者に提供することができる。

- ① 当該資料が匿名化されていること(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合)。

実習

- 研究計画書(骨子)
 - 背景、目的・仮説(PECO)
 - 選択基準・除外基準
 - 測定項目
 - ケースカード
 - 収集するデータ(実施可能性)
 - 倫理的勘案事項
 - 患者への不利益
 - 説明内容と同意取得の方法
 - 個人情報の保護
- *チェックリストはクリアするか？

STROBE に記載された、観察研究報告時の要点（チェックリスト） [1,2]

項目	項目 番号	推奨
タイトル・抄録	1	(a)用いられた研究デザインを、通常用語でタイトルや抄録の中に記載せよ。 (b)何がされて何が分かったのかに関して、十分でバランスのとれた情報を抄録で提示せよ。
緒言		
背景/論理	2	研究の科学的な背景や、研究目的の合理性について説明せよ。
目的	3	具体的な研究目的について、そして研究開始前に設定された研究仮説について述べよ。
方法		
研究デザイン	4	研究デザインの基本的な要素について、早めに述べよ。
セッティング	5	研究が実施されるセッティング、場所、日時について述べよ。これには登録期間、観察期間、曝露要因やデータ収集の環境が含まれる。
対象者	6	(a)コホート研究では対象者の選択基準と、対象者をどのように同定して選択するか、どのように観察されるかを述べよ。 症例対照研究では、症例と対照群の選択基準と、対象者をどのように同定して選択するかを述べよ。また、そのような症例群と対照群を設定した理由と合理性を述べよ。 断面研究では、対象者の選択基準と、対象者をどのように同定して選択するかを述べよ。 (b)コホート研究でマッチングを行った場合、マッチングの基準と、曝露群、非曝露群での人数を述べよ。症例対照研究でマッチングを行った場合、マッチングの基準と、1 症例あたり何人の対照群患者をマッチさせたか記載せよ。
変数	7	すべてのアウトカム、曝露要因、予測要因、交絡因子、交互作用因子を明瞭に定義せよ。診断基準を記載することが適切な場合がある。
データソース ／測定	8	興味のある変数について、データ発生源と測定方法の詳細を記載せよ。2 グループ以上がある場合、測定方法の違いについて述べよ。
バイアス	9	バイアスの可能性があるとき、それを除くための工夫について記載せよ。
症例数	10	どのようにして対象者の数が設定されたか記載せよ。
量的変数	11	解析で量的な変数がどのように取り扱われたか説明せよ。適当な場合はどのようにグループ分けされたか、なぜそのようにされたか説明せよ。
統計的手法	12	(a)すべての統計学的方法について記載せよ。交絡因子を調整した方法も含む。 (b)サブグループでの効果の違いや、交互作用を検討した方法を記載せよ。 (c)欠損値の処理をどのようにしたか記載せよ。 (d)コホート研究では、該当する場合、観察中断にどのように対処されたか述べよ。症例対照研究では、該当する場合、どのようにマッチングが行われたか記載せよ。断面研究では、該当する場合、どのように対象者の抽出を考慮するための統計学的手法について記載せよ。 (e)感度分析が実施されていれば、記載せよ。
結果		

対象者	13	(a) 対象者の人数を、研究の各段階に沿って記載せよ。たとえば、登録の可能性のあった人数、登録のために検討された人数、登録可能と判断された人数、実際に登録された人数、観察を最後まで完了した人数、解析対象となった人数である。 (b)それぞれの段階で、登録から漏れていった理由。 (c)流れ図の形で表示することを考慮せよ。
記述的データ	14	(a)対象者の特性を述べよ。年齢・性別など一般的特性、臨床的特性、社会的特性などと、曝露要因や交絡因子に関する情報を含む。 (b)興味のある変数に関して、欠損値となった人数を記載せよ。 (c)コホート研究では、観察期間の要約（平均と全観察人年）を記載せよ。
アウトカムデータ	15	コホート研究では、アウトカムイベントの発生件数や観察期間中の要約統計量を述べよ。 症例対照研究では、曝露要因の数や要約統計量を述べよ。 断面研究では、アウトカムイベントの発生件数や観察期間中の要約統計量を述べよ。
主結果	16	(a)粗な効果指標を記載せよ。該当する場合は、交絡因子を調整した効果指標とその95%信頼区間を記載せよ。どの交絡因子が調整されたのか、そしてなぜその交絡因子が含まれたのかを明瞭にせよ。 (b)連続変数が名義変数に変換された場合には、カットオフ値を記載せよ。 (c)適当な場合には、相対リスクを適当な観察期間での絶対リスクに変換することを考慮せよ。
他の解析	17	他の解析について記載せよ。サブグループ解析や、交互作用の検討、感度分析などである。
考察		
鍵となる結果	18	研究の目的と照らし合わせた上で、研究の鍵となる結果について記載せよ。
弱点	19	バイアスの可能性や測定誤差の可能性について考慮しながら、研究の弱点について記載せよ。バイアスの可能性については、その大きさと方向について討論せよ。
解釈	20	結果について注意深い総合的な解釈をせよ。このとき、研究目的、弱点、解析の多重性、類似研究の結果、他の関連のあるエビデンスを考慮せよ。
一般化の可能性	21	研究結果をどれぐらい一般化できるか（外的妥当性）討論せよ。
他の情報		
資金源	22	資金源、資金提供者のこの研究における役割、該当する場合は、この研究が基づいた先行研究

1. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al ; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007;147(8):573-7.

2. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al ; STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2007;147(8):W163-94.