

## 仮説のタイプ(1)

### 差なし仮説(帰無仮説) null hypothesis

とは、予測因子とアウトカムの間には関連がないとする仮説で、統計学的有意性の検定のための前提となる。

(例 脳梗塞を罹患した患者と非罹患患者との間で高血圧の合併頻度に差はない)  
(例 カロチン摂取と大腸がんの頻度との関連がない)

### 差あり仮説(対立仮説) alternative hypothesis

とはその逆で、関連があるとする仮説である。仮説検定とは、差なし仮説が否定されるかどうかを検定するもので、否定されれば、差あり仮説を採用することになる。

(例 脳梗塞を罹患した患者と非罹患患者との間で高血圧の合併頻度に差がある)  
(例 カロチン摂取と大腸がんの頻度とは関連がある)

(文献1.4から引用改変)

## 仮説のタイプ(2)

### 片側仮説 one-tailed hypothesis

予測因子とアウトカムの関連を一方的に限定する仮説

(例 16歳の女性の身長は1年後に伸びない)

### 両側仮説 two-tailed hypothesis

予測因子とアウトカムとの関連を差があることだけを論じ、一方的に限定しない仮説

(例 井戸水を飲む人と飲まない人とは胃潰瘍の頻度が異なる)

差あり仮説には、片側 one-tailed のもの(関連が一方のみの場合)と両側 two-tailed のもの(関連が両方向の場合)がある。片側仮説は、生物学的あるいは臨床的に関連が一方的であるとと思われる場合にのみ用いられるが、通常は用いるべきではない

(文献1.4から引用改変)

## 測定因子(評価項目)

- 1) 予測因子: 割合などを求める記述的研究の場合は、興味ある変数(疾病患者数など)。2つ以上の因子の関連性を分析する分析的研究の場合は、危険因子(脳卒中における高血圧など)や予後因子(心血管死亡における末梢動脈疾患など)。研究テーマの中心となる変数。
- 2) 結果因子(アウトカム): 通常は、死亡・疾患の発症・QOLなど primary outcome (最も興味のあるアウトカム) と secondary outcome を設定
- 3) 交絡因子: 結果因子と関連性がわかっている変数または可能性のある変数(脳梗塞に対する糖尿病とMetabolic Syndromeの関係)。
- 4) 測定方法: 客観的で妥当性の高い測定方法。しかし、実際には測定できるとは限らないことに注意。例) 肥満の頻度を比較する場合、患者から過小申告される可能性

(文献3から引用改変)

## 研究デザイン

### 1. 記述的研究 (descriptive study)

ありのままに状況を記述する研究  
(例) 疾患の分布や健康に関する集団の特徴を記述する研究

### 2. 分析的研究 (analytic study)

因果関係を推論する研究、関連 (association) の有無を検討する。

### 3. 臨床試験 (clinical trial)

介入効果 (因果関係) の有無を明らかにする為におこなう。

(文献1.4から引用)

## 研究デザインの概略

### ① 観察研究 (Observational Study)

比較対象なし

- 一症例報告 (Case report)
- 一ケースシリーズ研究 (Case series)
- 横断研究 (有病率など) (Cross-sectional study)

比較対象あり

- 一コホート研究 (Cohort study) : 前向き・後ろ向き研究
- 一症例対照研究 (Case-control study)

### ② 実験研究 (Experimental Study)

- 一ランダム化比較試験 Randomized Control Trial (RCT)

### ③ 統合型研究 (Quantitative Synthesis Study)

- 一メタ分析
- 一決断分析
- 一費用効果分析

(文献3から引用)

## 研究に伴う誤差

(偶然誤差 random error と系統誤差 systematic error)

研究には誤差がつきものであるが、できるだけ、誤差を最大限小さくする努力が必要である

### 偶然誤差 random error

研究で観察、分析を行う群は、興味ある集団(母集団)ではなく、実際に観察、分析できるサンプル集団である。サンプルを抽出するとき、サンプルに集団のばらつきが起きる、それを偶然誤差という。

### 系統誤差 systematic error (バイアス)

何らかのバイアス(bias)によって生じるもので、データが特定の方向に偏ってしまう誤差をいう。バイアスには、選択バイアス、応答バイアス、情報バイアス、交絡バイアスなどがある。

偶然誤差は、サンプルサイズを増やすことで減少させることができるが、系統誤差は、サンプルサイズを増加させても基本的には減らすことができない。

(文献1から引用)

### バイアス(bias)

偶然ではなく、サンプリングや測定の違いなどによって、結果が真値より系統的にずれる場合をバイアス(bias)があるという  
バイアスは研究にとって深刻な問題に発展する可能性がある

#### 1. 選択バイアス(selection bias)

研究の対象となった人とそうでない人の間に存在する系統的な違いをいう  
患者の選び方、予後の違い、患者の脱落などで発生する

#### 2. 応答バイアス(response bias)

選択バイアスの一つで、応答者(参加者、回答者)が非応答者と系統的に異なる場合を指す  
例: 有病者は、そうでない人に対して、質問に積極的に対応する

#### 3. 情報バイアス(information bias)

異なるグループ間で測定法が系統的に異なるために生じるバイアス  
例: リスクを有している患者は、そうでない患者より、念入りに見られることがある  
バイアスを防ぐために盲検化(blinding or masking)がおこなわれる

#### 4. 交絡バイアス(information bias)

研究対象としている暴露と病気の間の関連が、第3の因子によって歪められる場合をいう  
例: 飲酒は肺がんの原因となる。喫煙は交絡因子として関与している

(文献2,3,4から引用)

### 研究仮説と研究デザイン

#### リサーチエクステション・仮説のタイプは何か

治療、予防、リスク、原因、診断、頻度に分類してみる。リサーチエクステションのタイプによって、結果の尺度が異なり、研究デザインが絞られる。

#### リサーチエクステションに関する今までの研究のエビデンスレベルを知る

いくつかの段階を経てリサーチエクステションの最も妥当性の高い研究結果にたどり着く。現在はどのレベルなのかを参考にして自分が行おうとする研究デザイン(次頁)を選択する

(文献3から引用)

### 研究デザインの特徴と利点・欠点 (エビデンスレベル順: 低から高)

デザイン名	特徴	長所	欠点
症例報告 (case-report)	特に稀な疾患について病歴、経過、検査結果、特徴などを報告したもの	仮説を立て、より確実な研究への導入に役立つ	疾患の原因や治療の有効性を明らかにできない
ケースシリーズ研究 (case-series study)	特に稀な疾患などについて数例から数十例の症例の特徴をまとめて報告したもの	仮説を立て、より確実な研究への導入に役立つ	疾患の原因や治療の有効性を明らかにできない
横断研究(cross-sectional study)	ある集団に対して、ある時点で一度だけデータを収集する。アンケートやインタビューにより、人々があるテーマに関してどのように考えたり、感じたりしているかを調べるときに使われる	比較的容易・時間転帰に早く、多数の対象者のデータを集めることができる 多数の調査項目/測定項目についてデータをあつめることができる	時間経過の要素が含まれていないため、因果関係を検討するには適さない 発生が稀な疾患などの有病率、存在率を調査するときは多くのサンプルが必要

(文献3から引用)

### 研究デザインの特徴と利点・欠点 (エビデンスレベル順: 低から高)

デザイン名	特徴	長所	欠点
ケースコントロール研究(case-control study)	関心のある転帰を示す患者(ケース)と同じ転帰でない患者(コントロール)を対象にして、関心のある要因への曝露についてさかのぼって検討するデザイン	稀な疾患に対して時間と費用が節約できる。 病因についての新しい仮説を立てるのに有用	バイアスがかかりやすい アウトカムは1つしか扱えない オッズ比のみ結果が得られる
コホート研究(cohort study)	コホートとは、元来古代ローマ軍の一連隊をさす言葉であり、調査・研究のための集団、同じ性質をもった集団をある一定期間観察する研究のこと		

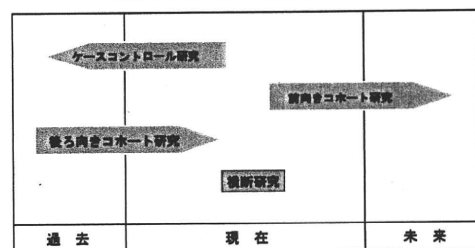
(文献3から引用)

### 研究デザインの特徴と利点・欠点 (エビデンスレベル順: 低から高)

デザイン名	特徴	長所	欠点
うしろむき研究 (retrospective)	過去のある時点のコホート設定し、現時点ですべて発生している患者集団を顕微鏡する方法	前向きに比べ費用や時間が少なくて済む。同じ集団のケースとコントロールが比較できる	データの内容や質をコントロールできない
前向き研究 (cohort study)	現時点でコホートを設定し未来に向かって観察する方法。 例)ランダム化研究/久山町研究	原因と結果の時間的順序が明確である。 複数のアウトカムを同時に調べられる。罹患率が計算できる	多くの対象者を必要とし、稀なアウトカムには適さない
ランダム化比較試験 (randomized controlled trial)	治療がランダム化によってランダム割り付けされるのが特徴である	治療や曝露を調整できる。バイアスを避けるのに効果的である	時間と費用がかかる。倫理的な問題で実行困難なことがある
メタ解析 (meta-analysis)	同じテーマの複数の論文にデータを定量的に統合して解析する研究	サンプルサイズを増やすことによって統計学的Power(検出力)を高めることができる。 論文の結論が一致していない場合にその不確実性を解決することができる	幾つかのバイアス(例: 出版バイアスなど)は制御できない

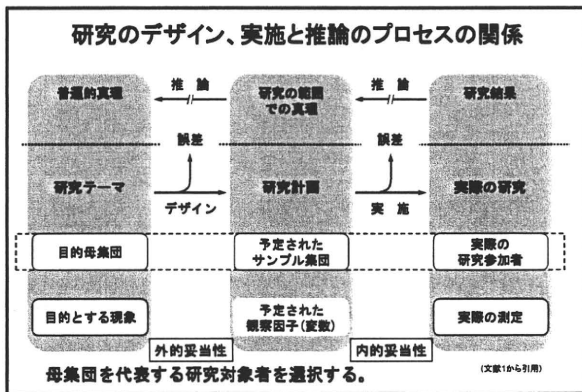
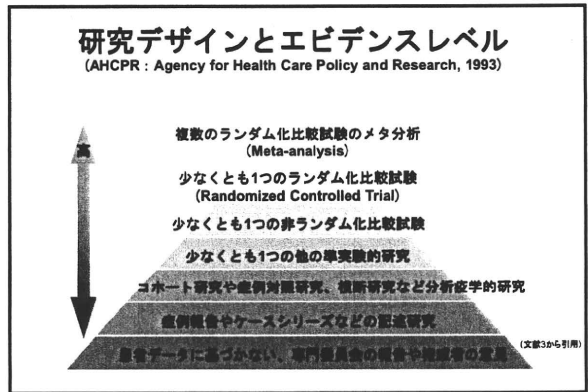
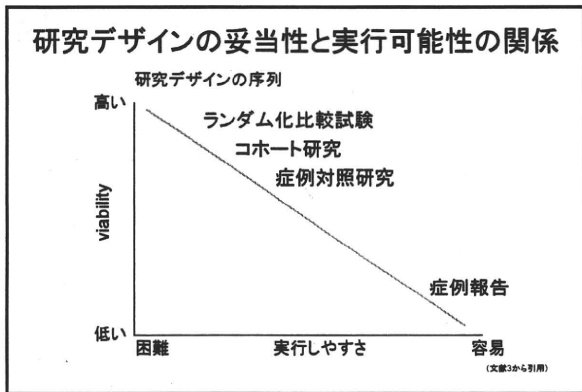
(文献3から引用)

### 研究デザインと時間の関係



ケースコントロール研究では、結果事象(アウトカム outcome)の有無は“現時点”で確定され、過去に曝露(exposure)があったかどうか対象者に尋ねられる。前向きコホート研究では、曝露が必ず“現時点”で確定され、その後の追跡調査の中で、結果事象の発生が記録される。ランダム化比較試験は、稀なタイプの後ろ向きコホート研究である。後ろ向きコホート研究では、過去の記録を用いて曝露が決定され、現在までの結果事象の発生が記録される。横断研究では、曝露と結果事象の有無が現時点で測定される。

(文献3から引用)



### リサーチクエスション(治療)に関する研究デザイン

◆治療に関する研究はランダム化試験を中心とする

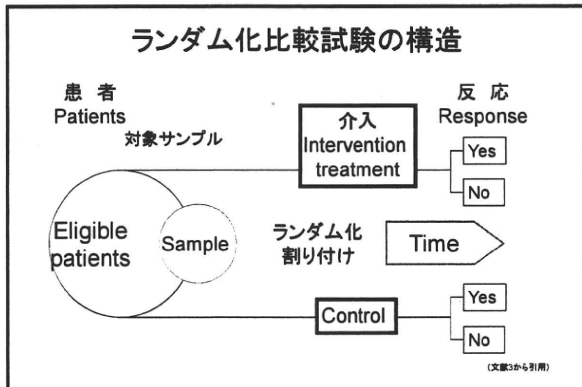
●研究デザインレベル:  
①メタ分析→②ランダム化比較試験→③コホート研究の順である

●ランダム化比較試験の構造と特徴(左下図) ランダム比較試験は、観察研究と異なり、「実験室で行う実験」類似した実験研究であるが、コホート研究よりも高度に制御され、研究の内的妥当性を保ち、1次研究としてはもっともエビデンスレベルの高い研究デザイン。治療法がランダムに割り付け(ランダム化割り付け)されること、盲検化(右下表)を可能な範囲で設定できることが特徴

ランダム化比較試験の構造

盲検化の4段階

(文獻3から引用)



- ### 盲検化の4段階
- ①割り付け時: 割り付けの隠蔽 (concealment) という
  - ②患者に対して: ブラインドがない場合、患者のコンプライアンスや症状の報告などに影響を与える可能性がある
  - ③医師に対して: 患者が医師と接する場合、医師の患者に対する診療に影響を与える可能性がある
  - ④測定者: 測定者の評価に対して影響を与える可能性がある
- 
- (文獻3から引用)

## ランダム化比較試験をデザイン

### 1. Population :

#### ① 選択基準を決める

自分の興味ある対象と実際にサンプリングできる集団にgapが生じた場合、現時点での実行可能性を優先

● 取り込み基準: アウトカムについて適当な発生率を持つ、治療効果が期待される、リクルートしやすいなどが基準

● 除外基準: 副作用が生じやすい、ドロップアウトしやすいと考えられる項目、研究者の指示に従うことが困難などが基準

(文庫3から引用)

## ランダム化比較試験と評価項目

### 1. Population :

#### ③ 各群のベースライン因子とその測定法

● 対象群背景因子と予測因子: 年齢・性別・病期の重症度やアウトカムに関連する因子を収集する、具体的で客観的な測定法を決定。各因子を測定し、ランダム割り付け後の群間の差を検討

#### ④ ランダム化割り付けを行う:

封筒法や第三者的な割り付けセンター

Allocation concealment (隠蔽)の方法を検討する

(文庫3から引用)

## ランダム化比較試験をデザイン

### 2. Intervention/Comparison: 介入の実施・管理法 (フォローアップ法)

① 介入の選択: 仮説をもとに実際に利用できるものを選択

② コントロール選択: プラセボや標準治療群

③ ランダム化割り付けの管理法  
プロトコルの遵守とフォローアップ

④ 盲検化の方法を検討: バイアスの制御(ランダム化の保証)

(文庫3から引用)

## ランダム化比較試験と評価項目

### 3. Outcome: アウトカムの測定法

① どのように、誰が、どこで測定するか

② なるべく客観的な測定方法を定める

③ 主要エンドポイント (primary end point)を決める: アウトカムのうち最終に測定されるものをエンドポイントという。一番重要なものが主要エンドポイントであり、それ以外は副次エンドポイント。サンプル計算に利用され多重仮説検定(偽陽性)を回避する。

④ 盲検化: 測定者に対して割り付け内容を盲検化。

4. Time: 観察期間を決める: 対象疾患の自然経過から考えて十分な期間 PII/COT(対象-介入-比較-結果-時間)

(文庫3から引用)

## ランダム化比較試験と評価項目

### 5. 結果の分析法を決める

① アウトカムの変数タイプを考慮する(例: 名義変数はカイニ乗検定、連続変数はt検定など)

② 多変量解析を考慮する(例: アウトカムが名義変数: ロジスティック回帰分析, Cox比例ハザードモデル)  
アウトカムが連続変数: 多変量線形分析

③ 割り付け重視の分析(ITT)を行う

④ サブグループ分析\*を考慮する: 多重仮説検定(偽陽性)を回避のため、ランダム化する以前に定義する必要がある。またサンプル数が減少し、統計学的パワーが減少するため偽陰性に注意が必要

\*サブグループ分析: ランダム割り付け群内の対象者をさらに細かく分けて分析

(文庫3から引用改定)

## ランダム化比較試験と評価項目

### 6. 実現可能性

● サンプルサイズを計算

● 現時点の倫理的問題・時間・費用を考慮する

### 7. 研究実施の管理

● 早期中止条件の設定と中間解析法を記載: 統計学的考慮が必要で、医学統計学者と相談

### 8. 臨床研究登録: 研究を始める前に登録

● publication bias の制御: 有意でない研究の投稿、採択

● 患者に公開し参加を募る

(文庫3から引用)

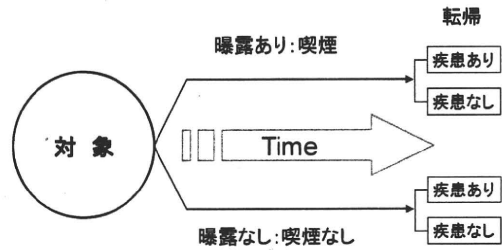
### リサーチクエスチョン(危険因子や予後)に関する研究デザイン

◆リスクや予後に関する研究コホート研究と症例対照研究を中心とする  
 危険因子が疾患リスクを高めるか否かを定める最適な方法はランダム化比較試験。しかし危険因子の効果に関する研究を人間に実験的に行うことは倫理的に困難。そこで、ただ観察するだけの“観察研究”が有用。予後に関しても観察研究が有用

●研究デザインレベル: (RCT) →コホート研究 → 症例対照研究 →横断研究 の順にエビデンスレベルが高い

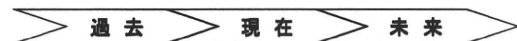
(文獻3から引用)

### コホート研究の構造



(文獻3から引用)

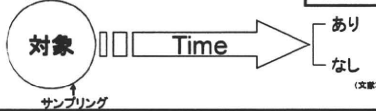
### 前向きコホートと後ろ向きコホート研究の構造



■後ろ向き retrospective



■前向き prospective



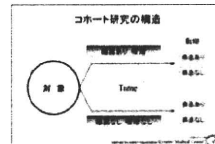
(文獻3から引用)

### コホート研究の構造と特徴

(構造を左下図に示した)

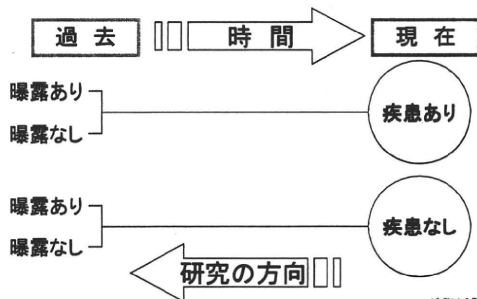
分類: ①前向きコホート研究と後ろ向きコホート(右下図);  
 現時点で集団を築め、将来に向かって追跡調査をするものを前向き、過去の時点から現在に向かって追跡調査をするものを後ろ向きとする

閉じたコホートと開いたコホート: 前者は研究開始時点から終了時点まで死亡以外には変化しないコホート。後者は時間の経過とともに対象者の構成が変化する研究デザインでより柔軟であり、動的集団に適用できる可能性。



(文獻3から引用)

### 症例対照研究(case-control study)の構造



(文獻3から引用)

### コホート研究をデザイン

#### 1. Population:

対象を決める(選択基準・リクルート法・サンプリング法)

- 選択基準:リサーチクエスチョンに適しアウトカムに罹患していない(発症していない)対象群(コホート)を設定する
- リクルート法:目的母集団を代表する、また、必要なサンプルサイズを確保できることが目標
- サンプリング法:確率論的サンプル(ランダムサンプリング)が理想だが、選択基準を満たしたすべての人を連続的にサンプリングする連続サンプリングが現実的

(文獻3から引用)

## コホート研究と評価項目

### 2. Intervention/Comparison:

各群の測定法・交絡因子を決める・盲検化

- 予測因子の決定と測定: アウトカムに影響を与えると予測される因子の適切な測定方法(標準化が望ましい)と測定者に対する盲検化
- 交絡因子の決定と測定: 予測因子以外で罹患率に影響を与える因子の測定方法(標準化が望ましい)と測定者に対する盲検化
- コホートの追跡: ドロップアウトをいかに減らすかを検討

(文献3から引用)

## コホート研究と評価項目

### 3. Outcome: アウトカムの測定法

- 客観的な基準で測定: 特に "hard outcome" が望ましい  
例) 死亡など。患者の記憶によらないものなど
- 測定者を予測因子に対して盲検化する

### 4. Time: 観察期間を決める:

- 対象疾患の自然経過から考えて十分な期間

### 5. 分析方法:

- 2群のベースラインデータを調整、層別化・多変量解析で分析

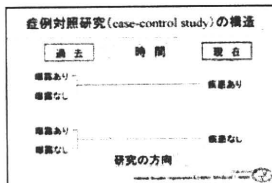
### 6. 実現可能性:

- サンプルサイズを決める、倫理的、時間・費用の問題を考慮

(文献3から引用)

## 症例対照研究の構造と特徴:

関心のある対象疾患の罹患者(ケース、症例)とそれに罹患していない対照を明確にし、関心のある要因への曝露があるかどうかを時間を逆行して測定し分析する研究デザイン



(文献3から引用)

## 症例対照研究をデザイン

### 1. Population:

疾患あるケースと非疾患群のコントロールの合計であり、母集団の想定は困難なケースが多い

### 2. Intervention/Comparison:

- 測定法を客観的に標準化する
- 測定バイアス(リコールバイアス)を制御するために研究者と対象者に対して盲検化する

(文献3から引用)

## 症例対照研究と評価項目

### 3. Outcome: アウトカムの測定法

- ケース群の診断基準を明確にする
- コントロール群の選び方に注意を払う: ケースとコントロール群は同一集団ではなく、別々に選ばれていることにより、サンプリングバイアスがかりやすい。対処法として、  
① マッチングを行う  
② 一般集団データベースを利用してケースとコントロールを選ぶ  
③ 複数のコントロール群を選ぶ

### 4. Time: 観察期間を決める、時間を過去にさかのぼる

### 5. 分析法: 危険因子とアウトカムの関係はオッズ比が求められる

### 6. 実現可能性: サンプルサイズを決める、倫理的、時間・費用に注意

(文献3から引用)

## その他のデザインと評価項目

### 1. Clinical prediction rule(臨床予測ルール)

特徴: 個々の予測因子の検討ではなく、患者の年齢・性別や基礎疾患、検査データなど、コホート研究の結果を利用して複数の予測因子の組み合わせで疾患の予後予測のモデルを作成することが特徴。診断予測にも用いられる。

利点: 臨床現場で利用しやすい変数を利用している

欠点: 外的妥当性の検討が必要(validation study)

基本になった集団以外に適用できるとは限らない

例: 一過性脳虚血発作(TIA)のABCD2スコア(Lancet 369:2007)、手術前の心臓合併症予測ルール(N Engl J Med 297:1977)など

## その他のデザインと評価項目

### データマイニング

特徴: データマイニングとは文字通り“探掘する”という意味。大量のデータから必要な情報だけを集め、分析し、知識を発掘(知識発見)するという意味。クラスター分析・決断樹・ニューラルネットワークなどがある。  
決断樹を使う方法は、決断樹を用いて対象をある・なしの2つに分け興味のあるアウトカムに対する予測因子を推測することが特徴

(文献3から引用)

### 統計解析: 多変量解析

### データマイニング

限られたサンプルから仮説を検証する。

膨大なデータから網羅的に高速探索し、精緻に解析して仮説を発見する。

仮説検証型

仮説発見型

近似的な定式化

厳密な定式化

特定の線形関数

任意の非線形関数

$$y = f(x) = a + bx$$

$$y = f(x) = \sum_{i=1}^n w_i \exp[(x-c)^2 / 2\sigma^2]$$

## その他のデザインと評価項目

### データマイニング: 決断樹(CART)の場合

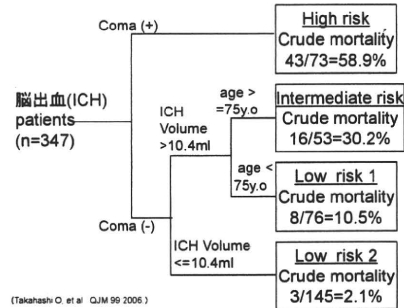
利点: 決断樹の形になっているので、ロジスティック多変量解析で求めた臨床予測ルールと異なり、計算する必要もなく、臨床現場で利用しやすい

欠点: アウトカムのサンプルサイズが小さい場合はモデルが不安定となり利用しにくい、比較的高価な統計ソフトが必要 (<http://www.saifordsystems.com/cart.php>)

例) 脳内出血で入院した患者の予後予測モデル Classification and Regression Tree analysis

(文献3から引用)

## CARTを利用した脳出血で入院した患者の予後予測モデル



## (参考) 理想的な臨床研究のデザイン

### サンプル

研究テーマを検討するに足るだけの十分な数があること  
研究対象者が研究テーマにふさわしく、均一性が高く、かつ代表性が高いこと  
複数の施設(多施設)から得られたサンプルであること

### 介入(Intervention)

ランダムに割り付けられていること  
対照にはプラセボが用いられていること  
量-反応関係を見るため、複数の用量が用いられていること  
三重盲検法(どの患者がどの群に割り付けられたかを患者、医師、統計解析担当者の誰にも分からないようにすることが用いられていること)

### 結果事象(アウトカム, outcome)の測定

定量が明確であること  
特異性が高いこと  
信頼性が高いこと  
有効な測定方法であることが、広く認められていること  
第三者的観察者によって、直接測定されること  
長期間の生活の質(Quality of Life)を反映する指標(変数)であること(患者自身が回答する質問用紙によるものが望ましい)  
プロスペクティブ(prospective, 前向き)に測定されること  
交絡する可能性のあるあらゆる因子を含めた包括的なデータセットの一部として記録され、かつ、適切に定量化(コード化)されていること

(文献2から引用)

## (参考) 査読者(peer reviewers)から見た投稿論文によく見られる問題点

### 研究デザイン

- 実験的研究のデザインが不備
- 方法論の記述が曖昧あるいは不十分
- コントロール群がないか、不適切
- 方法論の不備
- 仮説がない
- サンプルサイズが小さい
- サンプルがランダムに抽出されていない
- 統計解析が不適切
- 多変量解析が必要なときに単変量解析が用いられている

### 研究結果の解釈

- 結論が固まっている、あるいは、データの裏付けがない
- 結論を導くにあたって、バイアス(交絡を含む)が考慮されていない
- 研究デザインの限界を超えた推論がなされている
- データの解釈し過ぎ
- 研究結果を治療(practice)や治療方針(policy)に結びつける結論に無理がある
- 結果の解釈が一面的で、他の可能性が論じられていない
- 結論が不十分

### 研究テーマの重要性

- 二重盲検
- 研究テーマの重要性が低い
- 研究テーマが不適切あるいは重要でない
- 読者の興味を引く研究テーマでない
- 臨床的な重要性がほとんどない

### 結果のまとめ方

- 焦点が絞られていない
- まとめ方が不十分
- 結果の書き方が雑

(文献2から引用)

(参考) 編集者 (editors) から見た投稿論文によく見られる問題点

研究デザイン

- ・研究デザインの不備
- ・結果を誤らせる可能性のあるような方法論上の不備
- ・文脈への対応の不備
- ・方法論が厳密さに欠ける
- ・プロトコルにおけるバイアスの混入
- ・妥当性 (validity) と信頼性 (reliability) の欠如
- ・適切な統計学的手法が用いられていない
- ・比較が不適切
- ・統計学的手法が用いられていないか、用い方が不適切
- ・サンプル数が少なすぎて、意味のある結論を導くことができない

結果の解釈

- ・結論がデータに裏付けられていない
- ・統計検定の結果を誤解している
- ・推論が不適切
- ・結果に一貫性がないことについての説明が不十分
- ・方法論的な問題点が認識できていない
- ・結果の重要性を誇張しすぎている
- ・結果の解釈とデータが一致していない

研究テーマの重要性

- ・オリジナリティの欠如
- ・出版に値するほど知見に新しさが無い
- ・結果に一貫性がない
- ・以前の研究の繰り返し (すでに文献になっている、あるいはほとんど新しい点がない)

結果のまとめ方

- ・長すぎる、くどすぎる
- ・あまりに自己宣伝的 (self-promotional)
- ・文法、文章表現、単語のスペルなどの間違い
- ・構成がまずい
- ・アブストラクトが難解
- ・明確にまとめられていない

(文献24から引用)

## 仮説と評価項目のまとめ

1. 仮説とは研究テーマを統計学的検定になじむ形に表現し直したもの
2. 仮説とは研究テーマを、サンプル、研究デザイン、予測因子、アウトカム(結果)を用いて、簡潔、的確に表現したもの
3. 記述研究に仮説は不要。分析的研究と実験的研究では、主たる予測因子predictorとアウトカムの間に関係に、仮説hypothesisをあらかじめ立てておく必要がある
4. 評価項目は予測因子、アウトカム、交絡因子であり、定義を明確にし、客観的で妥当性の高い測定方法で評価する

(文献13から引用改変)



2010.9.3-4 臨床研究のデザインと進め方に関する研修

## 研究計画書の書き方と 症例報告書の作り方

NHO京都医療センター  
臨床研究センター  
島津 章

## 研究計画書

### ・ 研究関連文書

- 1) プロトコル
- 2) 試験票/試験製品概要書  
⇒市販薬/市販製品以外を用いる場合
- 3) 症例報告書 (様式)
- 4) 説明・同意文書 (見本)
- 5) 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル  
⇒介入研究である場合
- 6) 検体取り扱いマニュアル  
⇒検体の取り扱いが生じる場合

- ・ 臨床研究実施計画書(プロトコル)はそのままの形で、学術論文の骨子となる

## Protocol Proposal

- ・ Title of Study
- ・ Backgrounds and Rationale
- ・ Objectives
- ・ Study Design
- ・ Endpoints
- ・ Subject Selection
- ・ Sample Size
- ・ Estimated Length of Study
- ・ Methods
- ・ Study Sites
- ・ Other Information

## 疫学研究に関する倫理指針

### < 研究計画書に記載すべき事項に関する細則 >

研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとするが、研究内容に応じて変更できる。ただし、指針において記載することとされている事項及び倫理審査委員会の審査を受けることとされている事項については必ず記載しなければならない。

- ・ 研究対象者の選定方針
- ・ 研究の意義、目的、方法、期間、個人情報保護の方法
- ・ 研究機関の名称(共同研究機関を含む。)
- ・ 研究者等の氏名
- ・ インフォームド・コンセントのための手続(インフォームド・コンセントを受けない場合はその理由及び当該研究の実施について公開すべき事項の通知又は公表の方法)
- ・ インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

## 疫学研究に関する倫理指針

### < 研究計画書に記載すべき事項に関する細則 >

- ・ 研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
- ・ 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の、当該研究に伴う補償等の対応
- ・ 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ・ 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けないで試料等を利用する場合、研究が公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難である理由、代諾者を選定する場合にはその考え方
- ・ 資料の保存及び使用方法並びに保存期間
- ・ 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法(他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。)

## 臨床研究に関する倫理指針

### 2 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、被験者に対する説明の内容、同意の確認方法、その他のインフォームド・コンセントの手続に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

この場合において、第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く。)にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を、第1の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償の有無を臨床研究計画に記載しなければならない。

## 臨床研究に関する倫理指針

<細則>

臨床研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

### イ 被験者の選定方針

□ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取扱いを含む。）

### ハ 共同臨床研究機関の名称

### ニ 研究者等の氏名

### ホ インフォームド・コンセントのための手続

### ヘ インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

## 臨床研究に関する倫理指針

<細則>

ト 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

チ 第1の3(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあつては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置（第19の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあつては、補償の有無。）

リ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

ヌ 代諾者を選定する場合はその考え方

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】

ル 当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するに当たり必要不可欠な理由

## Case Report Form (CRF)

- データ収集のツール  
症例報告書、調査票、質問票
- 様式  
単票型、ブック型、分冊型（Visit型）
- 品質管理と保証
  - 情報の質：マークシート式 チェック式
  - 電子化・データ処理のしやすさ
  - デザインの美しさ 記載のしやすさ

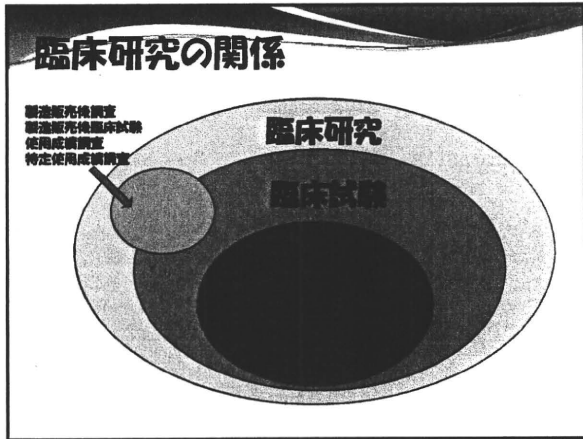
平成22年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修

# 同意説明文書の書き方

機構本部 総合研究センター  
治験研究部 治験推進室  
治験専門職 齋藤 美穂子

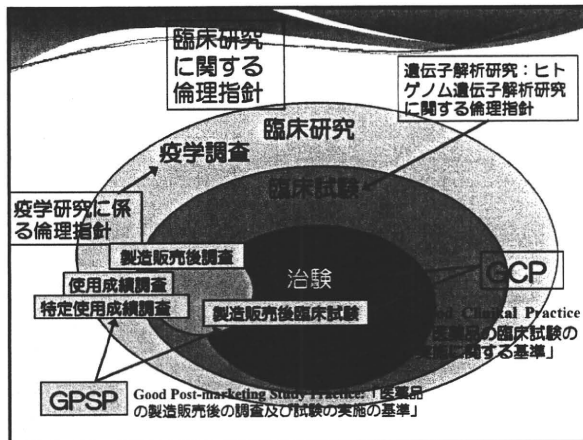
## 本日の内容

- 文書による同意が必要な研究
- 同意説明文書とは
- 同意説明文書作成のポイント
- 小児を被験者とする治験の場合は？
- 医療におけるコミュニケーション



## 文書による同意が必要な研究

- 治験
- 介入研究
- 観察研究（データ採取に患者への侵襲が伴う場合）
- 人の遺伝子を取り扱う臨床研究



## 同意説明文書とは

## 同意説明文書は誰のため？

- 研究者？
- 製薬会社？
- 病院？
- 患者？

## 同意説明文書とは

- 被験者を保護する
- 作成責任は研究を実施する者にある
- 倫理審査委員会（治験審査委員会）の承認が必要
- 被験者が未成年の場合は取扱いが異なる

## 分かり易い説明文書って？

- 医学の知識のない一般の方が読んで理解できるような表現
- 表現の仕方は中学卒業レベルの方が理解できる程度の易しい表現が望ましい
- できるだけ医薬業界の専門用語を避ける
- 専門用語が避けられない場合は、分かり易い注釈を付ける

## 文書による説明と同意の取得

- GCP省令第50条
- 治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

## 説明文書

- GCP省令第51条第1項
- 治験責任医師等は、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率をきむ）
- 5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせること）
- 6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 7) 被験者の治験への参加予定期間

- 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することが出来ること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- 9) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること
- 10) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 11) 被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口
- 12) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることの出来る補償及び治療

- 13) 治験に参加する予定の被験者数（第16号）
- 14) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の医師に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えること
- 15) 被験者への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 16) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 17) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取り決め等）
- 18) 被験者が守るべき事項

## 機構本部治験推進室 同意説明文書雑型を例として

## 1) 治験とは

- 治験が研究を伴うものであること
- 治験の必要性
- 治験や臨床試験の一般的な流れ

## 2) 病気について

- 対象の疾患や症状について簡潔に分かり易く説明

## 3) 治験(臨床試験)薬について

- 治験薬がその病気のどこに作用し、どのような機序で薬剤が有効性を示すのか
- 既存薬との違い
- 国内、海外での承認の有無

## 4) 治験の目的

- 主要評価項目を意識して具体的に記載  
探索的なのか  
検証的なのか

## 5) 治験の方法

- 治験の対象者（選択基準・除外基準）
- 治験薬の使用方法  
（試験デザイン、割付け方法）
- 治験薬の投与期間、方法、用量
- 来院スケジュール
- 検査および観察項目

## 6) 治験への参加予定期間と 参加していただく人数

- 全体の参加人数
- 当院での参加人数
- 治験の予定期間

## 7) 予測される効果および副作用

【効果について】

- 前相試験、他試験で明らかになっている結果
- 臨床上の利益

【副作用について】

- 前相試験、他試験で明らかになっている結果
- 重篤な副作用は全て記載
- 既に市販されている場合は、添付文書記載の副作用は全て記載

## 8) 予測される不利益

副作用以外のことで、治験に参加することによって  
生じる不利益

- 検査や来院回数が増えること
- 時間的拘束
- 入院の必要性など

## 9) 他の治療方法について

- この治験に参加しない場合の他の治療方法について  
（有効性と副作用）

## 10)健康が損なわれた場合に受けることが出来る補償や治療について

- 補償への対応は必須
- 適切な処置及び治療が受けられること
- 補償の内容
- 補償が受けられない場合について

## 11)治験の参加はあなたの 自由意思を尊重します

- 参加は自由意思であること
- いつでも撤回できること
- 不参加、撤回による不利益は一切生じないこと

## 12)この治験を中止する 場合について

- 中止理由を列記
- 中止する場合、治験担当医師の対応について
- それまでのデータの利用方法

## 13)プライバシーの保護について

- 個人情報保護の方法
- 直接閲覧、監査、調査の許可  
(情報開示と守秘義務)
- 学会や論文での公表について
- データや検体の保管期間、破棄方法

## 14)治験中の費用について

- 資金源を記載
- 保険外併用療養費について
- 費用負担のある期間、内容

## 15)負担軽減費について

- 負担軽減費とは
- 算出方法
- 支払方法

## 16) 治験期間中、あなたに 守っていただきたいこと

- ・ 参加期間中の注意点、留意事項
  - ↳ 他科、他院の受診や薬局等からの薬の購入について
  - ↳ 来院できない場合や、体調不良の際の連絡
  - ↳ 避妊について
- ・ 治験薬の使用上の注意、回収方法など
- ・ 患者さん自身に行ってもらうこと
  - ↳ 患者日誌、アンケート

## 17) この治験を審査した 治験審査委員会について

- ・ 治験審査委員会の役割
- ・ 委員の構成
- ・ 設置者
- ・ 公開について

## 18) お問い合わせ先について

- ・ 治験責任医師の所属、職名、氏名
- ・ 実施医療機関の連絡先
- ・ 夜間、休日の対応

## 小児を被験者とする 治験の場合は

## インフォームドアセント

- ・ 小児への説明同意文書
- ・ 小児が臨床試験に参加することの同意（インフォームドコンセント）は法的な保護者から得ることとなっている。しかしこの場合であっても小児の人権を尊重し、被験者の理解力に応じて説明を行うことが必要であり、更に適切と考えられる被験者からはアセント文書または同意文書への署名と日付の記入が望まれる。

## コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意書（コンセント）	代読者 （法的保護者）	GCP省令第50条
アセント文書	小児被験者 （概ね中学生以上）	法的根拠なし （IRB・責任医師の判断）
アセント	小児被験者 （概ね7歳以上）	法的根拠なし （IRB・責任医師の判断）

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」より



## NHO-CRBで検討された項目

- 現在の標準的な治療方法と治験の位置づけ（新しいコンセプト等）の記載
- 生活習慣の制限に関する記載
  - “喫煙者は禁煙をしない”
  - グレープフルーツジュースの薬効への影響の旨
- 選択基準の記載方法
  - 「絶対安静で、その後もあまり活動できない方」
- 非臨床試験の結果
  - 「・・・安全性が概ね認められました」
- 未審議課題に関する記載の削除
  - 比較試験から長期試験への移行デザイン
  - ーその他ー
- 「・・・阻害する」→「・・・抑える」、「・・・高用量」→「・・・人の〇用量」、  
「・・・有効と考える基礎治療」→「・・・有効と考える治療」、「・・・に使用」→  
「・・・が参加」

## 同意文書

- 事務局保管、カルテ保管、患者保管（複写とする）
- 代諾者や立会人等の記載が必要な場合は記載する（患者との関係記載欄も必要）
- 治験が医療行為として適法と見なされるためには、治験への参加に関する文書同意が必須条件

## 医療におけるコミュニケーション

医療サイド、患者サイド双方の情報を共有化するプロセス



- 患者サイドに共有してもらいたい医療者サイドの情報は？
- 医療者が共有したい患者サイドの情報は？

## 患者サイドに共有してもらいたい医療者サイドの情報は？

- 被験薬はまだ医薬品としては未承認
- 治験を含む臨床試験に関する事柄（治験の意義、今回の臨床試験の目的、基本的な考え方、方法など）と今から参加をお願いする具体的な治験計画書の内容

## 医療者が共有したい患者サイドの情報は？

- 自分の病気の治療を求めて来院しているのに、臨床試験について説明されたり、参加を依頼されたりすることによる「戸惑い」や「不安」
- 被験者はリスクを背負う感じを強く抱く
- 治験を含む臨床試験の実施に必要な科学的な手続きは馴染みがない
- 患者が示す言語により表明される質問だけでなく、非言語的な態度や心の動きをくみとる


以上のような医療者と患者のコミュニケーションが成り立って初めて、患者さまの理解と共感が得られ、自らの自由意思による選択が可能になる



**分かり易い説明文書の作成を！**

## 研究テーマの選び方

平成22年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修  
於：機構本館(2010/9/4)



谷山清己  
臨床研究部長  
臨床検査科長・病理診断科長  
国立病院機構  
呉医療センター・中国がんセンター

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 医学的研究の目的

研究の結果から、  
普遍的真理truth in the universeに  
関する推論を  
導き出すこと

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

### 医学的研究

- 1) 研究の構造(解剖学)
  - 研究テーマ research question
  - 研究デザイン design
  - 対象者 subject
  - 測定 measurement
  - サンプルサイズ
- 2) 研究の機能(生理学)
  - 内的妥当性 internal validity  
結論が、研究結果から合理的に得られたか。
  - 外的妥当性 external validity  
結論が、一般化できるか。  
誤差(偶然、系統)の影響を最小限に

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

### 研究開始

#### 研究プロトコル study protocol

研究者の頭を整理  
研究を、論理的に  
目的明快に  
効率のよいものに

研究のデザイン名とテーマを含む1つの文章として表現

例: 本研究は、～の人の～を調べる横断研究である。  
その後、～との関連性を調べるために、断続的コホート研究を行う

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

### 研究プロトコル study protocol

#### アウトライン

構成要素	目的
研究テーマ	どういったテーマを研究しようとしているか？
研究の意義(背景)	なぜそのテーマが重要か？
研究デザイン(期間、タイプ)	
対象者	どのような研究対象者をどのように獲得するか？
選択基準、サンプリング方法	
観察因子(変数)	どのような因子(変数)を測定するか？
予測因子、交絡因子、アウトカム	
統計学的事項	研究規模、データ解析法
仮説、サンプルサイズの推定、解析方法	

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

### 研究テーマ research question

研究の目的  
研究で答えを得ようとする医学的問題  
漠然としたものから、次第に具体的な内容へ

FINER

Feasible	実施可能
Interesting	科学的興味
Novel	新規
Ethical	倫理性
Relevant	必要性

Designing Clinical Research(3rd edition) 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## FINERの基準

- Feasible (実施可能性)** 対象者数が適切であること  
自分の専門性に適していること  
かかる時間や費用が適切であること  
自分が扱える範囲であること
- Interesting (科学的興味深さ)** その答えを、研究者が得たいと思うテーマ
- Novel (新規性)** 過去の知見を、確認、否定、もしくは拡張するもの  
新しい知見を提供するもの
- Ethical (倫理性)** 倫理委員会の承認が得られる研究
- Relevant (必要性)** 科学の進歩に貢献  
臨床医学や保健政策に貢献  
将来の研究発展に貢献

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究テーマ research question

いかに優れた研究テーマを考えるか!

- ・学識、経験が重要: 若い研究者は、経験豊かな指導者(mentor)を得る
- ・文献を読み、学会に参加する
- ・日常の診療で遭遇する問題を考え抜く
- ・古くからある問題に新しい方法を応用する
- ・研究テーマについて、人と話し、教え、そして、いろいろと想像をめぐらす
- ・FINERの基準を満たすかを検討する  
Feasible (実施可能性)、Interesting (科学的興味深さ)、Novel (新規性)、Ethical (倫理性)、Relevant (必要性)
- ・研究者に求められる資質は、想像力、根拠、判断力

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究の背景と意義

研究の必要性を説明  
これまでに、何がわかって、  
なぜ研究が重要か  
研究で、どのような結果が期待できるか、

先行研究の引用  
問題点整理

研究により得られる新知見  
臨床のガイドラインや公衆衛生政策にどのように貢献するか

明確な記載

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究デザイン

観察的研究 observational study

実験的研究 experimental study

臨床試験 clinical trial

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究デザイン

観察的研究 observational study

コホート研究 cohort study

あるグループの追跡調査

横断研究 cross-sectional study

ある一時点での調査

ケースコントロール研究 case-control study

ある病気や条件を持った人々(ケース)の群とそれを  
持たない人々(コントロール)の群を比較

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究デザイン

観察的研究 observational study

コホート研究 cohort study

あるグループの追跡調査

前向き研究 prospective study

観察をこれから開始し、未来に向かって観察する

後ろ向き研究 retrospective study

過去に集められた追跡データを用いる

Designing Clinical Research (3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究デザイン

### 臨床試験 clinical trial

ランダム化臨床試験 randomized controlled trial

もっとも優れた研究デザイン

研究テーマによっては、適さない場合もある  
研究テーマによって選んだデザインを選択  
観察的研究の方がランダム化臨床試験より適する場合もある  
ケースコントロール研究は、経費が少なく、まれな疾患の研究に適する

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究順序

### 記述的研究 descriptive study

ありのままに状況を記述する研究  
疾患の分布や健康に関する集団の特徴を記述する研究  
例: 冠動脈疾患の既往のある人は、1週間に平均何回魚を食べてるか?

### 分析的研究 analytical study

因果関係を推論するため、「関連association」の有無調査  
例: 冠動脈疾患の既往のある人における心筋梗塞再発のリスクと魚の摂取量とのあいだに関連があるか?

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究順序

### 記述的研究 descriptive study

### 分析的研究 analytical study

### 臨床試験 clinical trial

介入効果(因果関係)の有無を明らかにするため  
例: 魚油カプセルを投与することによって、冠動脈疾患の既往のある人の死亡率が減少するか?

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 研究対象者

- 1) 包含基準 inclusion criteria  
除外基準 exclusion criteria  
研究テーマに最もふさわしい人々をどのように定義するか  
含まれる人と含まれない人
- 2) 対象者のリクルート  
研究に必要な数の対象者をどのようにして集めるか  
実際の対象者の選択は、現実との折り合いが必要

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 観察因子(変数)

- 1) スケール(尺度)
- 2) 測定誤差を減らす
  - ・精度(定度) precision
  - ・正確性(真度) accuracy

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博

## 観察因子(変数)

- 1) スケール(尺度)

変数の種類	変数の特徴	例	情報量
カテゴリ変数	大小無関係	性別*, 血液型, 生死	少
名義変数	大小あり	痛みの程度	中
順序変数	間隔は非定量的		
連続/離散変数	間隔は定量的	体重/1日の喫煙本数	多

\*性別: カテゴリが2つのみ: 2区分変数

Designing Clinical Research(3rd edition), 2007  
Stephen B. Hulley  
Thomas B. Newman  
Steven R. Cummings  
訳: 木原雅子, 木原正博