

#### [設定根拠]

評価項目として GAF を用いたのは、治療抵抗性の慢性統合失調症患者に対する、多剤大量の抗精神病薬の薬効が、主として特異的作用よりも非特異的作用に基いていると考えられ、特異的な精神病症状の評価尺度である BPRS ではなく、全般的な生活機能尺度である GAF のほうが、評価に適していると判断されたからである。有効性を「治療前値に対する差が 10 点以上低下しなかった割合」としたのは、一年の観察期間の間には、治療抵抗性の慢性統合失調症患者の場合、急性の増悪がなくとも自然経過で 10 点程度低下する可能性が高いと考えられ、それ以上の低下がないのは、薬効に基づく判断されるからである。

#### 副次的評価項目

有効性評価：BPRS (精神症状) 総点および DIEPSS (錘体外路症状値) の総点

安全性評価：有害事象の発現率

#### [設定根拠]

予備的研究で、薬剤の減量は副作用を減らし、全般的な精神症状も改善することが期待されている。そのため本試験では、探索的目的で、国際的基準である、BPRS (精神症状) 総点および DIEPSS (錘体外路症状値) を評価し、検討する。

#### 主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：GAF の値が開始前より 10 点以上低下しなかった割合
- 2) 評価時点：減量終了後 6 ヶ月
- 3) 評価方法：非劣性を評価する。自然経過も考え、GAF の変動が祖点で 10 点以上低下しなかったものを有効、それ以上低下したものを無効と判定する。Dunnett-Gent の検定を用いて検定する。実際におこなわれている治療であるため、プラセボに比較した対照群の effect size を 90% と想定する。これは薬物を中止した場合ほぼ全例で悪化が予想され、加えて、診療現場の印象として試験期間として設定した一年の間には、10 人に 1 人は急性の悪化が予想されることによる。有効の判断に自然経過を考慮し 10 点より低下しなかったものを有効としているため、非劣性の限界値は低く設定し  $\Delta = 10\%$  とする。有意水準は両側 5% とする。層別化した施設間の調整として Yanagawa-Tango-Hiejima 検定を適用する。



平成23年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修  
(平成23年9月12日、国立病院機構本部、東京)

第1日目 講義

仮説と主要評価項目の選び方

国立病院機構 九州医療センター  
臨床研究センター長 岡田 靖

臨床研究の進め方講義日程

- 1 臨床研究に関する倫理指針
- 2 統計手法の選び方と症例数の設計
- 3 研究仮説と主要評価項目
- 4 研究テーマの選び方
- 5 説明同意文書の書き方
- 6 研究計画書の書き方と症例報告書の作り方
- 7 実施可能な研究デザインの設計法
- 8 臨床研究デザインのピットフォール

引用文献

文献1. Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman: Designing Clinical Research 3rd Edition, 医学的研究のデザイン 第3版 研究の質を高める疫学的アプローチ, 木原雅子/木原正博訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.2.25, 392頁, ¥4,700



文献2. Daniel W. Byrne: Publishing Your Medical Research Paper, What They Don't Teach in Medical School, 国際誌にアクセプトされる医学論文 研究の質を高めるPOWERの原則, 木原正博/木原雅子訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.3.25, 233頁, ¥4,500



文献3. 大出幸子, 小俣富美雄, 小松康宏, 高橋理, 徳田安春, 福井次矢, 柳井晴夫: 臨床研究マスターブック, 福井次矢編集, 医学書院, 東京, 2009.4.15, 306頁, ¥3,800



文献4. 八橋 弘: 研究仮説と主要評価項目の選び方, 厚生労働科学研究費補助金臨床研究推進事業 国立病院における臨床研究データ管理システムの構築を中心とした基盤研究平成21年度報告書 (伊藤澄彦監), 328-337, 2010年 3月

研究を構成する要素: 研究プロトコルのアウトライン

構成要素	目的
研究テーマ	どのようなテーマを研究しようとしているか?
研究の意義(背景)	なぜその研究テーマが重要か?
研究デザイン	どのように研究を実施するか?
研究期間	
研究のタイプ	
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	研究の規模はどれくらいで、データをどのように解析するか?
仮説	
サンプルサイズの推定	
解析方法	

(文献1,4から引用)

仮説hypothesis

仮説とは、研究テーマを統計学的検定になじむような形に表現し直したもの。  
仮説を立てることで、サンプルサイズの推定が可能となる

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、簡潔に表現したもの

仮説を立てる目的は、研究テーマの答えを(有意差検定という)統計学的手法に置き換える基礎を作ることにある

記述研究には仮説は必要ない

分析的研究と実験的研究では、統計学的検定を行う前提として、主たる予測因子predictorとアウトカムの間に予期される関係について仮説hypothesisをあらかじめ立てておく必要がある

(文献1,4から引用)

よい仮説の条件

1. 簡潔であること

簡潔な仮説は、1つの予測因子(predictor)と1つのアウトカムからなる。

2. 的確であること

的確な仮説とは、対象者、観察因子(変数)、統計学的検定の適応の仕方が明確に表現されている。

3. 研究を始める前に立てること

(文献1,4から引用)

## 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.カロテ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.カロテ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で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)
- 一横断研究(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と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、そうでない人よりも、質問に積極的に答える

### 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、念入りに調べられることがある  
バイアスを防ぐために盲検化(Blinding or masking)がなされる

### 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との関連が、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

### リサーチクエスチョン・仮説のタイプは何か

治療、予後、リスク、原因、診断、頻度に分類してみる。リサーチクエスチ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。

### リサーチクエスチ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クエスチョンの最も妥当性の高い研究結果にたどり着く。現在ほ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・時間短縮に早く、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)

つづき

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	頻度の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)

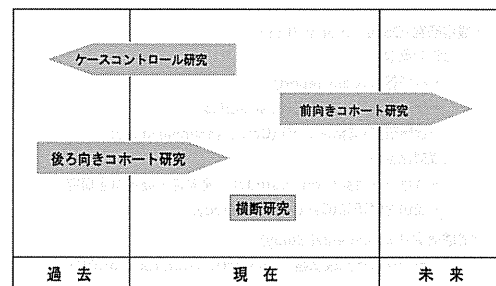
## 研究デザインの特徴と利点・欠点 (エビデンスレベル順: 低から高)

つづき

デザイン名	特徴	長所	欠点
うしろむき研究(retrospective)	過去の時点のコホートを設定し、現時点まで発生している患者集団を観察する方法	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) フラミンガム研究・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	治療と曝露を調整できる。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)

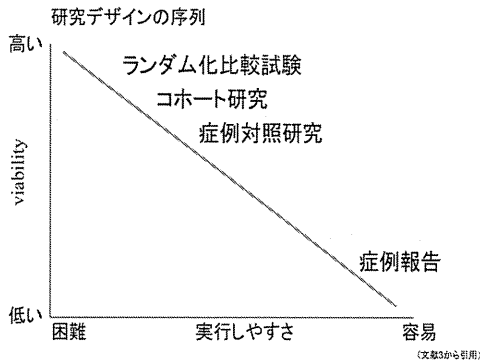
## 研究デザインと時間の関係



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、曝露がまず“現時点”で測定され、その後の追跡調査の中で、結果事象の発生が記録される。ランダム化臨床試験は、特殊なタイプの前向きコホート研究である。後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同時点で測定される。

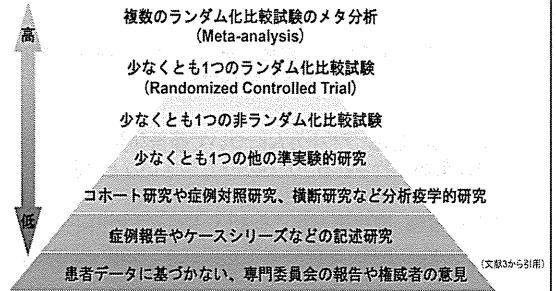
(文献2から引用)

## 研究デザインの妥当性と実行可能性の関係

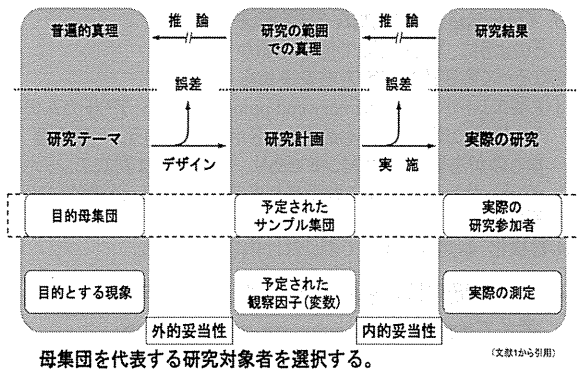


## 研究デザインとエビデンスレベル

(AHCPR : Agency for Health Care Policy and Research, 1993)



## 研究のデザイン、実施と推論のプロセスの関係

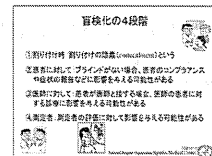
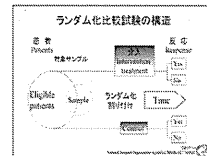


## リサーチクエスチョン(治療)に関する研究デザイン

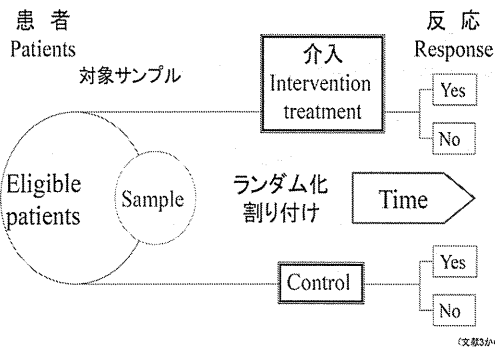
### ◆治療に関する研究はランダム化試験を中心とする

#### ●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

- ①割り付け時: 割り付けの隠蔽 (concealment) という
- ②患者に対して: プ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

(文献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

(文献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)

(文献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決める

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 PI/COT(対象-介入)比較-結果-時間

(文献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

(文献3から引用改変)

## 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

(文献3から引用)

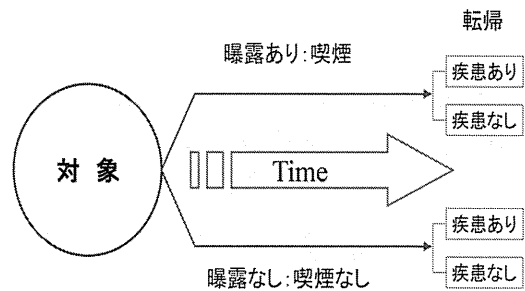
## リサーチクエスチョン(危険因子や予後)に関する研究デザイン

- ◆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

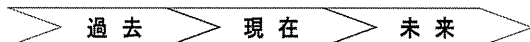
(文獻3から引用)

## コホート研究の構造

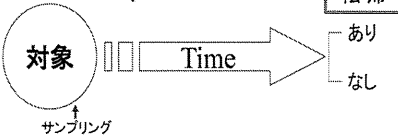


(文獻3から引用)

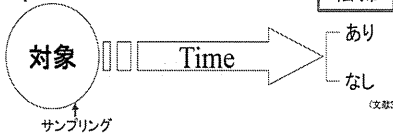
## 前向きコホートと後ろ向きコホート研究の構造



### ■後ろ向き retrospective



### ■前向き prospective



(文獻3から引用)

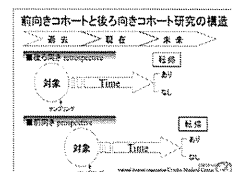
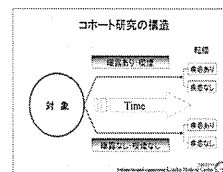
## コホート研究の構造と特徴

(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):

現時点で集団を集め、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)

## MARK研究

分類: ①登録、観察研究(前向き研究):

EBM推進のための大規模臨床研究(平成22年度採択課題)  
臨床研究推進委員会にて採択、中央倫理審査委員会にて承認され、全施設へ分担研究者の一掃募集

「観血的医療処置時の抗血栓薬の適切な管理に関する研究」

Management of Antithrombotic agents during surgery or other kinds of medical procedures with bleeding (MARK study)

研究責任者: 九州医療センター 矢坂正弘

研究仮説

- ①抗血栓薬法の継続や中止の現状(マニュアル、同意書、橋渡し療法の有無を含めて)は、抗血栓薬の対象疾患、観血的手技、施設、担当科などによって様々である。
- ②抗血栓薬を中止すると、血栓症や塞栓症の頻度が増す。
- ③ヘパリンによる橋渡し療法を行うと血栓症や塞栓症の発症を抑制する。
- ④橋渡し療法を行っても出血性合併症は増加しない。

帰無仮説

抗血栓療法中に観血的処置(手術や生検)が必要となる症例において、抗血栓薬法の継続下、中止下、代替療法下での血栓性疾患発症率/出血性疾患の発症率には差がない

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

## MARK研究

「観血的医療処置時の抗血栓薬の適切な管理に関する研究」

Management of Antithrombotic agents during surgery or other kinds of medical procedures with bleeding (MARK study)

研究の必要性

- ・抗血栓療法中に観血的処置が生じた際の抗血栓薬を中止か、継続か、代替療法を考慮する上で臨床現場は混乱。適切な診療指針の確立が求められている

研究の目的

- ・抗血栓療法中に観血的処置が生じた際の抗血栓薬の適切な管理方法を、抗血栓薬対象疾患、観血的処置対象疾患および抗血栓薬の種類ごとに明らかにし、診療指針を確立

期待される結果

- 適切な対処法が明らかにされ、臨床現場での混乱を回避でき、良質な医療を患者へ提供できる

National Hospital Organization Kyushu Medical Center





## 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

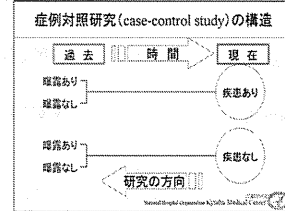
### 6. 実現可能性:

- 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

(文献3から引用)

## その他のデザインと評価項目

### データマイニング

特徴: マインニングとは文字通り“採掘する”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
$y = f(x) = a + bx$	$y = f(x) = \sum_{i=1}^n w_i * \exp[(x - o_i)^2 / 2 \sigma_i^2]$

### 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.salfordsystems.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)

(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  
 対照群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(Aウトカム outcome)の測定**  
 定義が明確であること  
 特異性が高いこと  
 客観性が高いこと  
 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2.4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
- 方法論の記述があいまいあるいは不十分
- 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
- サンプル数が小さい
- 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**

- 結論が誤っている、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)に結びつける議論が無理がある
- 結果の解釈が一方的で、他の可能性が論じられていない
- 議論が不十分

**研究テーマの重要性**

- 二重盲検
- 研究テーマの意義が低い
- 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
- 臨床的重要性がほとんどない

**結果のまとめ方**

- 焦点が散れている
- まとめ方が不十分
- 結果の書き方が雑

(文献2.4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
- 結果を換える可能性のあるような方法論上の不備
- 交絡への対処の不備
- 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
- 症例数が少なすぎて、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
- 統計解析の結果を誤りかしている
- 議論が不適切
- 結論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**

- オランダリテイの欠如
- 出版に値するほど知見に新しさが無い
- 結論に一貫性がない
- 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**

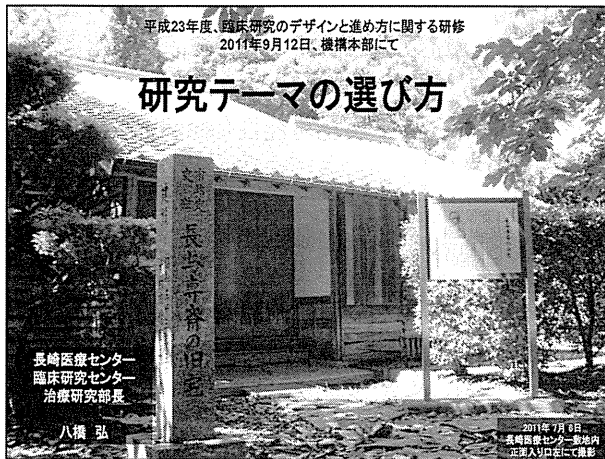
- 長すぎる、くどすぎる
- あまりに自己宣伝的(self-promotional)
- 文法、文章表現、単語のスペルなどの間違い
- 構成がまずい
- アブストラクトが雑
- 明確にまとめられていない

(文献2.4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予期される関係に、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1.3から引用改変)



### <参考文献>

1. Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman: Designing Clinical Research 3rd Edition, 医学的研究のデザイン 第3版 研究の質を高める疫学的アプローチ, 木原雅子/木原正博訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.2.25, 392頁, ¥4,700
2. Daniel W. Byrne: Publishing Your Medical Research Paper, What They Don't Teach in Medical School, 国際誌にアクセプトされる医学論文 研究の質を高めるPOWERの原則, 木原正博/木原雅子訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.3.25, 233頁, ¥4,500
3. 大出幸子, 小俣富実雄, 小松康宏, 高橋理, 徳田安春, 福井次矢, 柳井晴夫: 臨床研究マスターブック, 福井次矢編集, 医学書院, 東京, 2009.4.15, 306頁, ¥3,800

## 研究テーマ research question とは、

対象者に対して測定 measurement (診断、検査、質問など)を行うことによって、研究者が解決を試みようとする問題のことを言う。

難しいのは、重要な研究テーマ、それも実行可能で妥当な研究計画を立てられるような研究テーマをどのようにして見つけ出すかである。

(文献1から引用)

## 研究テーマの源となるものとは？

- 1.文献を読み込む  
学識(scholarship)を養う。  
系統的レビュー-systematic reviewを行なう。
- 2.常に新しいアイデアに敏感であること  
学会に出席する。  
通説を疑ってみる姿勢をもつ。  
新しい技術の導入を試みる。  
(新たな画像技術、遺伝子関連技術の臨床応用などを取り入れる。  
例:SNP解析、チップ解析)  
(別の分野で用いられている概念(考え方)や技術を導入することによって、  
優れた研究テーマが生まれてくることもある。例:人工知能:データマイニング)

(文献1から引用)

### メモ：暮らしの中のデータマイニング

#### 相関関係 (Association)

#### 時系列順パターン (Sequential Pattern)

グアムに旅行した若い女性は、その次は20%の確率でハワイに行く

金曜日に紙オムツを買う顧客はビールを買う

(文献1から引用)

- 3.想像力を豊かに保つこと  
患者への注意深い観察は、多くの優れた記述的研究や研究テーマの源となる。教えることから、新しいアイデアが生まれて来ることがある。  
創造力 creativityと根気 tenacityが必要である。  
批判を恐れたり、通説と反することを心配したりしないようにする姿勢が大切である。
- 4.メンターmentor の選択  
若い研究者に必要なことは、研究について豊富な経験を持ち、いっしょに研究する時間的ゆとりと関心をもったメンター mentorを見つけ、その指導の下で研究を行うこと。(良いボストとの出会い)  
メンターとのよい人間関係を築くことが大切。  
若い研究者にとって、いいメンターを選ぶことが何よりも大切である。

(文献1から引用)

メモ

### 【メンター・Mentor】

良き助言者、指導者、顧問という意味。ギリシア神話に登場する賢者「メントール」が語源。オデュッセウス王の友人で助言者、王の息子テレマコスの師も務めた。

### 【優れたメンターの7つの条件】

1. 絶対の信頼を置ける人物であり、その清廉潔白さゆえに、内容の是非を問わず、いかなるメッセージにも耳を傾けたい人物
2. 耳の痛い事柄を伝えつつ、こちらの言い分にも耳を貸してくれる人物
3. 向上心をかき立ててくれる人物
4. リスクを冒しても大丈夫であるという気持ちにしてくれる人物
5. 内なる不安や疑問を乗り越えられるだけの自信を与えてくれる人物
6. ストレッチ・ゴール(既存の目標よりもさらに高い目標)の設定を後押ししてくれる人物
7. チャンスを提供し、自分では気づかなかった挑戦課題に目を向けさせてくれる人物

メンタリングの原点 — プロフェッショナルのやる気を引き出す  
トーマス J. テロング 著

### 優れた研究テーマの条件

FINER

1. 実施可能性 (feasible)
2. 科学的興味深さ (interesting)
3. 新規性 (novel)
4. 倫理性 (ethical)
5. 必要性 (relevant)

〔文獻1から引用して作成〕

### 優れた研究テーマとしての5つの条件

#### 1. 実施可能性 (F: feasible)

##### 1-1. 対象者数

研究に必要なサンプルサイズの大きさを理論的に見積る。  
研究者は、必要な数の研究参加者が確保できるかどうかをよく確認しなければならない。

〔文獻1から引用〕

#### 1-1. 対象者数

調査pretestをおこない、必要な対象者を確保できない場合の対応策

- (1) 包含基準 inclusion criteria を広くする
- (2) 不要な除外基準 exclusion criteria を除く
- (3) リクルート期間を延長する
- (4) 他のリクルート方法を考慮する
- (5) より定度(精度) precision の優れた測定方法を開発する
- (6) 多施設共同研究として共同研究者を募る
- (7) 研究デザインを変更する

〔文獻1から引用〕

#### 1. 実施可能性 (F: feasible)

##### 1-2. 必要とされる専門性

研究者は、研究デザイン、対象者の獲得方法、変数(予測因子やアウトカム)の測定方法、得られたデータの処理や解析方法などについて、必要な専門性(技術、必要設備、経験など)を備えていなければならない。

経験豊かな研究者を共同研究者として持つこと。  
統計学者を正式なメンバーとして加える。  
方法論の開発に詳しい人の指導を得る。

〔文獻1から引用〕

#### 1. 実施可能性 (F: feasible)

##### 1-3. 研究に要するコスト(時間と経費)

時間と予算を確保しないと研究はできない。

##### 1-4. 研究テーマの範囲

欲張らない。  
最も重要と思われるものに研究テーマを絞り込む

〔文獻1から引用〕

## 2. 科学的興味深さ(I: interesting)

研究にさまざまな困難が生じて、それを強い意志で乗り越えることが可能となる。ただし独りよがりとなつてはいけない。 (文獻1から引用)

メモ:  
今年、医学生となった娘に言っています。  
『すぐ好きなことを見つけてください。その思いがおまえの人生の長く支えてくれる』と。  
どんなことにも困難は伴います。  
それを越えていく力は、結局、志だと思います。それを持ち続けることが成功への  
近道なのではないでしょうか。  
間野博行(2011年7月23日朝日新聞フロントランナーから)

## 3. 新規性(N: novel)

研究テーマに新規性があるかどうかは、文献の十分な検索や、その領域の研究に詳しい専門家に相談したり、既存の研究プロジェクトの内容を事前に調べる。

ただし、必ずしも全てが新規である必要はない。

たとえば、

1. 以前の研究成果の再現性を検討してみる研究
2. ある集団で得られた結果が他の集団でも成り立つかどうかの研究。
3. 既知のリスクファクターとある疾患の関係が、新しい測定法を導入することによって、もっと明確になるかどうか調べる研究もOK。

(文獻1から引用)

## 4. 倫理性(E: ethical)

倫理的であることも、優れた研究テーマが備えるべき条件である。

早い段階から倫理審査委員会institutional review board (IRB)の代表者に相談することを考える。 (文獻1から引用)

メモ  
**性病人体実験で83人死亡＝グアテマラで米大統領委発表**  
【ワシントン時事】米国が1940年代に中米グアテマラで、性感染症の治療をめぐる「人体実験」をしていた問題を調査している米大統領委員会は29日、実験で少なくとも83人が死亡したと発表した。  
実験は46年から48年にかけて、当時は新薬だった抗生物質ペニシリンの効果を調べる目的で約5500人に行われ、このうち1300人が性病に感染した。実験に関する事前説明はなく、同意も取っていないかった。  
売春婦を梅毒や淋病に感染させ、兵士や刑務所の受刑者らと性交させるなどして実験を行った。実験対象者には精神病患者も含まれていたという。  
同委員会のゴトマン委員長は「医学実験が現在は倫理的に行われていることを人々に保証するためにも、非倫理的な歴史的不正を正確に記録することが重要だ」と強調した。  
人体実験の事実が昨年、マサチューセッツ州のウェルズリー大学教授の調査で発覚。これを受け、オバマ大統領は昨年10月、グアテマラのコンロン大統領に電話で謝罪するとともに、同委員会に調査を命じた。調査報告書は9月、大統領に提出される。 (時事通信2011/08/30-14:33)

(文獻1から引用)

## 5. 必要性(R: relevant)

優れた研究テーマが備えるべき条件の中で、最も重要なことは、それが医学医療の観点から、真に必要な研究テーマであることである。科学の進歩、医学の進歩に役立つ研究であることである。

## 研究テーマを検討する時に 問題が発生した時の2つの解決策

1. よいアドバイスを受けられる体制を整えること  
研究チームの中に必要な専門性を有する人を配置すること  
相談できる専門家を確保すること
2. 見直し、予備調査、修正のプロセスを何度も繰り返しながら、  
時間をかけて徐々に研究計画を完成させること

研究者に求められる資質は、創造性、忍耐力、判断力である。

(文獻1から引用)

## 主要なテーマと副次的テーマ

多くの研究では、複数のテーマが同時に研究されるのが普通である。

最も重要な研究テーマ(主要なテーマ)を明確にし、それを中心にして研究計画を立て、サンプルサイズの推定を行う。

その上で重要と思われる副次的テーマを追加する。

(文獻1から引用)

メモ

### 研究のアイデアはどこからわいてきますか。

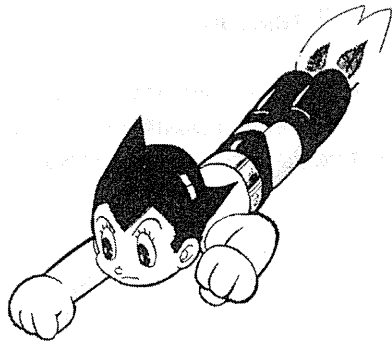
研究者なら誰でもそうかもしれませんが、とにかく四六時中、考え続けます。すると、あるとき発想にターボがかかって、飛躍的に思考が進む瞬間があります。会話中でも、頭の中は勝手に回り続ける。妻や同僚にはわかるみたいですが。

あと、幅広く興味を持つこと。

仕事と家庭は完全に切り離していますが、家族と過ごす時間も私にはとても貴重です。

間野博行(2011年7月23日朝日新聞フロントランナーから)

# 2003年 4月 7日



現代科学はアトムに追いついたか？(東京生体研究所1999年発行)から引用

1951年の連載当時、そこに描かれた世界は楽しい夢物語であった。刻々と進化する現代の文明・科学は果たしてどこまでアトムに追いついたのか、

#### ヒューマノイド型ロボット

●●○○○

人工心臓

●○○○○

人工皮膚

●●●○○

幽霊製造機(クローン人間) ●●●○○

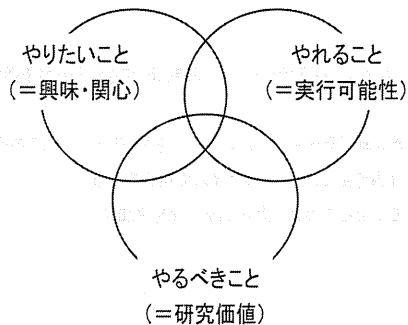
細菌兵器

●●●○○

携帯電話

現代科学はアトムに追いついたか？(東京生体研究所1999年発行)から引用

まずやるべきことを見つけることが研究の第一歩



National Hospital Organization

## 説明同意文書の書き方

---

本部 総合研究センター  
 治験研究部 治験推進室  
 後澤 乃扶子

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 2

National Hospital Organization

そもそも...

## 説明同意文書はなぜ必要か？

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 2

National Hospital Organization

## ニュルンベルク綱領 (Nuremberg Code) には...

- 1947年8月  
ドイツのニュルンベルクにて、第二次世界大戦中にナチス・ドイツが各強制収容所の囚人を対象に行った残虐かつ非人道的な人体実験の罪を裁いた裁判「ニュルンベルク裁判」が開かれ、判決がくだされた。
- この判決に基づき、ナチスの人体実験に対する反省を踏まえ、1947年、人体を用いて試験を行う際に遵守すべき十項目の基本原則を定めた「ニュルンベルク綱領」を制定。

**被験者の自発的同意が本質的に絶対に必要**

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 3

National Hospital Organization

## インフォームド・コンセントとは？

広辞苑(岩波書店)  
 - 医学的処置や治療に先立って、それを承諾し選択するのに必要な情報を医師から受ける権利。  
 - 医療における人権尊重上重要な概念。

医学大辞典(南山堂)  
 - 医者と患者の関係を規定した概念で、医療において患者が十分に説明を受けたあとでの患者の承認をいう。  
 - 具体的には医師から十分に説明を受け、患者が納得できる医療内容を医師と患者がともに形成していこうというプロセスをいう。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 4

National Hospital Organization

## 「臨床研究に関する倫理指針」 (平成20年厚生労働省告示第415号)

### 第4 インフォームド・コンセント

#### 1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、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うる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明を行わなければならない。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 5

National Hospital Organization

## 文書でのインフォームド・コンセント

### 第4 インフォームド・コンセント (同指針より抜粋)

1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続き  
 (2) インフォームド・コンセントを受ける手続については、臨床研究の多様な形態に配慮し、以下の方法によることとする。

	文書による説明 文書での同意	文書による説明 口頭での同意 およびその記録	インフォームド・ コンセントは 必須ではない
介入研究	○		
観察研究 ヒト由来試料等の 利用「有」	○ (一部例外あり)	試料等の採取に、 侵襲性無しの場合 ○	
観察研究 ヒト由来試料等の 利用「無」			○ ただし、研究の目的を含む研究の実施について情報公開が必要

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと倫理に関する研究 6

National Hospital Organization

規制上の必要性はさておき…

**実際の臨床現場での  
説明文書の必要性とは**

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 7

National Hospital Organization

**説明文書とは**

<患者の理解を助け、自己決定を支援するツール>

研究への参加／不参加の意思を形成するプロセスにおいて、研究者の説明を補うためのもの。

- 研究者（医療者＝専門家）は説明の際に専門用語を使うことがしばしばあり、医学や臨床試験に関して素人である患者は、十分に理解できないことが多い。
- 患者は病気や治療についての不安を抱えているため、いくら丁寧にわかりやすく説明をされても、聞き落としてしまったり、忘れてしまったりすることがよくある。
- 患者さんがご家族、友人、主治医などに相談する際に利用可能。

※研究者の説明を補い患者の理解を助けるためのツールは、説明文書に限らない。  
ビデオなどの活用もありえる。

<説明内容に関する証拠資料になりうる>

- 版管理（どの版で同意を得たか）、保管（署名済み同意書）が重要

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 6

National Hospital Organization

**「病院の言葉」を分かりやすくする提案  
国立国語研究所**

<患者に言葉が伝わらない原因>

- ①患者に言葉が知られていない  
事例1：病理  
「手術での臓器検査を病理検査して詳しく調べる」ことの説明の際に病理の意味が分からなかったようだ。病理という言葉は一般に知られていない。顕微鏡で細胞の構造や性質を調べる検査について分かりやすく説明する。
- ②患者の理解が不確か  
事例2：炎症  
「炎症が起きている」という言葉は確かに便利な言葉で、多くの患者はどこまで理解しているかは別として、何となく分かった気にさせる言葉である。しかし、炎症を素人に短時間で医学的に正しく理解させることは大変困難でもある。「細菌が体内に侵入し、悪さをするので、これを防止するために白血球が細菌と戦っており、このためにはれて、痛くて、熱が出るのです。この戦いで死んだ白血球と細菌が膿うみとなって出てくるのです」と説明すると理解が得られることが多い。
- ③患者に理解を妨げる心理的負担がある  
事例3：腫瘍（しゅよう）  
卵巣に腫瘍があり、画像検査等より良性が考えられたが、腫瘍＝がん、との思い込みがあり、患者は非常に落ち込んでしまった。詳しい説明に入る前に、腫瘍には良性と悪性があることを理解させ、十分な時間を取って説明するようにしている。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 9

National Hospital Organization

**問題の解決のための対応**

- ① 患者に知られていない言葉への対応
  - 日常語で言い換える  
例)「病理」「COPD」「イレウス」
  - 重要で新しい概念を普及させる  
例)「インフォームド・コンセント」
- ② 患者の理解が不確かな言葉への対応
  - 明確に説明する
  - 重要で新しい概念を普及させる
- ③ 患者に理解を妨げる心理的負担がある場合の対応
  - 個々の言葉の表現の工夫によって解決することは容易ではない。
  - 個々の言葉毎に考えるのではなく、別の視点や方法による検討が不可欠

(国立国語研究所)

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 10

National Hospital Organization

必要性は分かっている…

**説明文書に何を書くか？**

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 11

National Hospital Organization

**「臨床研究に関する倫理指針」より ①**

第4 インフォームド・コンセント（細則）

被験者又は代諾者等に対する説明事項は、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 当該臨床研究への参加は任意であること
- ロ 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- ハ 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- ニ 被験者として選定された理由
- ホ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- ヘ 研究者等の氏名及び職名

(つづく)

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 12



National Hospital Organization

## 「臨床研究に関する倫理指針」より ②

- ト 予測される当該臨床研究の結果、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
- チ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができること
- リ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- ヌ 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先
- ル 被験者を特定できないように対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること

(つづく)

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 13

National Hospital Organization

## 「臨床研究に関する倫理指針」より ③

- ヲ 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
- ヾ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- カ 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- コ 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、補償の有無。）
- ク 観察研究にあっては、試料等の採取が優襲性を有する場合には、補償のための保険等必要な措置の有無等十分な説明の上、インフォームド・コンセントを受けるよう留意すること。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 14

National Hospital Organization

## 「臨床研究に関する倫理指針」より ④

【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】

- シ 当該臨床研究の重要性及び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あたり必要不可欠な理由

<参考>  
代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる場合

- 疾病等何らかの理由によりインフォームド・コンセントを与えることができない（同意能力がない）と客観的に判断される場合
- 未成年を対象とした臨床研究の場合
  - 16歳以上の場合： 本人からインフォームド・コンセントを受ける
  - 16歳未満の場合： 年齢に応じた説明を行いアセント（賛同・賛意）を得る

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 15

National Hospital Organization

## 説明同意文書の作成

### 何を書くか...

指針の要求を満たせば十分というわけでもない

- 患者さんが知りたい情報
- 自分が患者だった場合に知りたいと思うこと
- 患者さんに伝えるべき情報
- 医療行為を受けるかどうか・臨床試験へ参加するかどうかを判断するための情報
- 患者さんの権利に関すること

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 16

National Hospital Organization

## 患者さんが知りたいこと ①

- ・ 臨床研究って何？
  - 研究性を伴うこと
  - 医療の発展のためには人を対象とした研究が必要なこと
  - 臨床研究の参加は自発的な意思に基づくものであり、参加するかしないかは自由に決められること
- ・ なんでこの臨床研究をやるの？
  - 研究の目的（これまでわかっていること、今回の臨床研究で明らかにすること、得られた結果がどう活かされるのか）
- ・ どうして私が？
  - 臨床研究の方法（どういった患者さんを対象に実施するのか）
- ・ 臨床研究に参加しなかったらどうなるの？
  - 臨床研究に参加しなかったとしても、その時点で患者にあった最適な治療を選択できること（他の治療の選択肢も説明）
  - 不利益が生じることはないこと

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 17

National Hospital Organization

## 患者さんが知りたいこと ②

- ・ 臨床研究に参加したら、一般の診療と何が違うの？
  - 標準治療について、今回の臨床研究の治療内容について
  - スケジュール、検査内容、費用の負担等について
- ・ いつまで続くの？終わった後は？
  - 臨床研究の参加期間について
  - 終了後の治療変更の有無、継続の可否について
- ・ 副作用は大丈夫？副作用の治療費は？
  - これまでわかっている副作用、その治療法について
  - 臨床研究に参加中に新たにわかった副作用等の情報の取り扱いについて（速やかに説明、再同意等について）
  - 補償の有無、その内容（手続き）について

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 18

National Hospital Organization

## 患者さんが知りたいこと ③

- 臨床研究に参加したときのメリットやデメリットは？
  - 謝礼等を支払う場合は、その内容と支払い方法
  - 本人には直接的メリットがない場合は、ないということ
  - 一般診療と異なり、来院回数が増える、検査が増える、医療費の負担が増える等

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 19

National Hospital Organization

## 患者さんに知らせるべきこと

- 患者さんに守っていただきたい事項
  - 生活習慣に制限が生じる場合（・・・はしないでください）は、その理由も
- 予想される副作用のセルフチェックの方法
- 相談窓口、連絡先
  - 当該臨床研究に関する問い合わせ先だけではなく、苦情や途中で辞めたい場合に言い出せなくなるような連絡先を設定するなどの配慮も必要
- 臨床研究に利用される試料等（個人の医療情報、検体等）の範囲、取扱い方法（試料等の提供方法等）
- 個人情報の保護
- 試験への継続参加の意思に影響を与え得る、新たに得られた情報の取り扱い
  - 必要に応じて追加・修正を行い、再同意を得る

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 20

National Hospital Organization

## 説明文書のチェックポイント

- 患者さんが読んで理解できるように
- 読みやすく
- わかりやすく

- 患者さんの視点で読んでみる
- 患者さんの家族の視点で読んでみる
  - 自分の家族に勧められるか？
- 一般の人（家族・友人など）に読んでもらってみる
- 読んでいて疲れないか？ 飽きないか？
  - 同じ事の繰り返し（重複）は避ける
- わかりにくい箇所、不快な表現などを確認

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 21

National Hospital Organization

## チェックポイント：内容

- プロトコルと齟齬がないか
  - プロトコルに規程があるのに書いていないこと、プロトコルに書いてないのに説明文書だけに書かれていることがよくあるので要注意！
- 説明が十分な
- 臨床研究に参加した場合の負担
  - 侵襲の大きい検査・処置については、一般診療時の検査・処置に関する説明文書との整合性も確認
- 指針の「第4 インフォームド・コンセント」細則の項目を満たすか
  - 記載しない項目がある場合、臨床研究の内容に応じて変更可能だが、その理由は合理的に説明可能か

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 22

National Hospital Organization

## チェックポイント：好ましくないこと

- 「症例」、「～例」という表現を使用していないか
  - 人格が欠落している表現であり不快感を不えるという指摘があるため、説明文書では避ける。
- 不適切な日本語、漢字の使用
  - 必要以上の敬語の使用はないか？
    - へりくだりすぎて、不快感を与える場合もある。
  - 適切な漢字を用いているか？
    - × 「～して下さい」 ○ 「～してください」
- 患者に権利を放棄させるような語句、研究者等の法的責任を免除するような語句が含まれていないか
  - (例) 賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起すことができます。この補償制度は、あなたの賠償請求権の行使を妨げるものではありません。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 23

National Hospital Organization

## 文書作成のポイント

- 文字は12ポイント以上
- フォントの印象（「明朝体」は堅い印象）
 

臨床研究 臨床研究 臨床研究  
**臨床研究** 臨床研究
- 文章を長くしすぎない（30-50字）
- 見出しをつける
- 段落で区切る（見出しや段落前の行間を広げると見やすい）
- 図表を用いる
- 中学2-3年生が理解できるくらいの文章レベル

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 24

National Hospital Organization

参考：治験の説明文書を参考に

国立病院機構説明文書・同意書ひな形の説明項目

1. 治験とは	10. 健康が損なわれた場合に受けることができる補償や治療について
2. 治験の目的	11. 治験の参加はあなたの自由意思を尊重します
3. 病気について	12. この治験を中止する場合について
4. 治験薬について	13. プライバシーの保護について
5. 治験の方法	14. 治験中の費用について
6. 治験への参加予定期間と参加していただく人数	15. 負担軽減費について
7. 予測される効果および副作用	16. 治験期間中、あなたに守っていただきたいこと
8. 予測される不利益	17. この治験を審査した治験審査委員会について
9. 他の治療方法について	18. お問い合わせ先について

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 25

National Hospital Organization

そうはいつでも…

実施計画書を作るだけで大変なのに、読みやすく、わかりやすい説明文書もだなんて…

質の高い臨床研究の実現のために  
CRCがいますよ！

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 26

National Hospital Organization

CRCの活用（NHOには260人います！）

- 日本におけるCRC誕生
  - 1997年の新GCP省令の施行をきっかけに養成研修スタート
  - 当時の呼び名は、「治験コーディネーター」
  - 薬剤師、看護師、臨床検査技師等のCRCが誕生
- その後、活躍の場を拡大
  - 「新たな治験活性化5カ年計画」平成19年文部科学省・厚生労働省
    - CRCがより幅広く臨床研究の領域で活躍できるよう、呼称を「臨床研究コーディネーター」とし、臨床研究現場での定着を促進するよう努める
- EBM研究でもCRCを活用！（CRCの人件費を配分）

CRCは、治験で説明同意文書を分かりやすく作成する支援を行っていますし、臨床研究の倫理、方法論等の勉強をしています。ぜひ、相談してみてください。

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 27

National Hospital Organization

最後に…

医療の発展のための研究成果を、国立病院機構から発信するために、一緒に協力させてください。

ご清聴ありがとうございました。

ご質問はいつでもどうぞ↓  
ushirozawa-nobuko@nho.hosp.go.jp

12th Sep 2011 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 28

## 臨床研究のデザインと進め方に関する研修

### 講義

「研究計画書の書き方と症例報告書の作り方」

京都医療センター臨床研究センター

島津 章

### 参考資料

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 プロトコル作成要領

[http://www.kutrc.org/protocol/protocol\\_summary.html](http://www.kutrc.org/protocol/protocol_summary.html)

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床研究支援ツール

<http://www.tri-kobe.org/references/tool.html>

- |                      |           |
|----------------------|-----------|
| 1) 臨床試験実施計画書作成要領     | 2010.3.31 |
| 2) 医師主導治験実施計画書作成要領   | 2011.3.1  |
| 3) 観察研究実施計画書作成要領     | 2008.9.1  |
| 4) 試験評価手順スケール (TAPS) |           |