【総 説】

補完代替医療を科学的に評価
する無作為化比較試験

Randomized Controlled Trials
for Creating Scientific
Evidence of the Efficacy and
Safety of Complementary and
Alternative Medicine

丹 後 俊 郎
Toshiro TANGO

国立保健医療科学院技術評価部

【要 旨】

無作為化比較試験 (RCT, randomized controlled trial) が新しい治療法の効果を評価するためにヒトに施される実験であり、かつまた、それが最も質の高い科学的なエビデンスを提供してくれる唯一の研究デザインであることは世界的に広く認められた事実である。一方、日本では、RCT に対する関心とその重要性への認識は低く、薬効評価の分野でも質の高い RCT はきわめて少なかった。最近の科学的根拠に基づく医療 (EBM) の流行により RCT に対する関心は高まっているものの、RCT を正しく理解して実践できる臨床医、製薬メーカーの臨床開発担当者は少ない。このことは補完代替医療の評価においても全く同様にあてはまる。RCT を正しく理解し、デザインし、その結果を正しく評価できる研究者、実務家の養成は急務である。本小論では、RCT とは何か、RCT をデザインする上で必要不可欠な統計学的考え方を解説する。

【キーワード】

効果の大きさ、無作為割付、バイアス、交絡因子

1. はじめに

補完代替医療学会の最大の目的は、今日利用されている様々な補完代替医療のヒトに対する有効性と安全性を科学的に証明することであり、ひいては、科学的な根拠を持つ補完代替医療の数を増加させ、国民が安心して補完代替医療を利用できるようにすることであろう。日本において、これまでの（現在でもそうであるが）健康補助食品、 $x \times x$ 療法で代表される補完代替医療の効能の宣伝広告では、ほとんどが「動物実験で優れた $x \times x$ の力を有することが証明された」、「 $x \times x$ を摂取することで免疫力を高め、健康の維持、増進...」「 $x \times x$ を摂取することで $x \times x$ 障害を改善する」ということが学会発表されました」という内容、あるいは、使用者からの「効いた」というお便りをたくさん掲載して、効果ありの根拠として提示しているケースが多い。効く可能性と期待感を匂わせているものの、ヒトで科学的に証明されたという「根拠」の提示は皆無に近い。これでは、実際にヒトでの有効性を確かめていないにも係わらず、「効く」と称して高価な商品を販売している「ペテン師」と何一つ違わないといわれても仕方ないのではないだろうか？

ヒトに対する有効性を科学的に証明する最も優れた研究デザインは無作為化比較試験 (Randomized controlled trials) であり、医薬品の許認可ではその適用は必須となっていることは周知の事実である。一方、安全性・リスクを検討する研究デザインでは、ヒトにリスクを無作為割付することが不可能なため、観察研究としての疫学研究 (Epidemiological study) に依存せざるを得ない。しかし、リスクのエビデンスレベルを向上させるためには、可能なかぎり健康に良いと思われる方向に介入できるオプションを有する介入研究 (Intervention study) を実施すべきである。このデザインは狭義の意味での RCT とも言われる。本小論では、補完代替医療の有効性と安全性を科学的に証明するための RCT を普及させることを目標として、RCT がなぜ必要なのか、その実践方法は、そして、必要な統計学的な考え方を解説したい。

2. なぜ RCT ?

RCT は治療法 (treatment) を比較するために持ち込まれた科学的な方法である。その方法における治療法の良し悪しは、理論 (もちろん何らかの狭義の薬理作用に関する理論があるかもしれないが...) に基づくというより

は実際にヒトに適用して得られた治療結果を観察することに基づいて評価するものである。決して、その道の権威の判断を仰ぐ、あるいは、だれかの意見を参考にするものではない。つまり、RCTは、実験・観察によって得られた被検者（以下、患者）の反応データに基いて治療効果を評価するものである。同一の治療を施された患者がすべて同じように反応するわけでもない、改善傾向を示す者もいれば、残念ながら悪化してしまう患者もいる。同一の治療群でもこのようなバラツキ（within variation）があることを認めた上で、「新治療群と対照群との差（between variation）」を評価するのがRCTであり、これはまさに統計学的推測（statistical inference）の問題である。また、RCTの結果がRCTに参加しなかった他の患者集団にも一般化できなければRCTを実施する意味がない。この標本から母集団への推測は古典的な統計的推測である。当然のことながら、データの質が悪ければいかなる統計的計算も無駄になるのでデータの質を高めることが極めて重要となることは言うまでもない。このようにRCTのデザインから評価にいたるまで、統計学的要素が充満している事に気が付いたのだろうか？したがって、RCTでは

1. 実施可能なデザインを計画し実施（データをとる）する治療法の専門家
2. 評価可能なデザインを計画し統計解析を行う統計家（statistician）

の二つの存在が必要不可欠となる。

3. 同時対照の必要性

なぜ、対照群を置くのだろうか？新治療群の一本（single arm）で十分ではないか？どのような治療も有効でなく、結核でヒトがばたばたと亡くなっていくことを経験してきた医師のだれもが「この新しい治療法は明らかに効果が絶大だ」と言えた抗生物質のような治療法は最近では極めて希なことだろう。むしろ、

- ・ 何もしなくても自然治癒、自然軽快が起こりえる疾患が多い、
- ・ 薬物治療では、それに対する反応性、代謝などに個人差が大きく、それに比べると治療効果は小さい、
- ・ 治療以外の要因による見かけの軽快・治癒が生じる、

このような状況では、すべての患者にある新しい治療法だけを適用した場合、改善（あるいは悪化）したとしても、その原因が新しい治療の作用なのか他の要因の作用なのかの区別がわからないことになってしまう。したがって、その区別を行う方法としては新しい治療を受けない別の群を設けることにより、その群との比較の上

で新しい治療法の有効性が議論できることになる。この別の群を対照群（control group）あるいは同時対照群（concurrent control group）と言う。最初のRCTは英国のBMRC（British Medical Research Council）が行った肺結核患者治療のストレプトマイシンの効果であると言われている。従来の安静療法を対照として行われ、「安静療法で観察された効果」を差し引くことの重要性を指摘したのである。もちろん、対照群の選び方は無条件ではない。

1. 新しい治療法以外の治療法といっても、当然ながら、新しい治療法より劣っていることが分かっている治療法は選べない。その時点で最も効果のある治療法を選ぶべきであり、治療法の有効性・安全性の優劣がわからない（科学的なエビデンスがないという意味で個々の臨床医の主観的判断ではない）からRCTを行うのである。もしそのような標準治療薬がなければ対照群にはプラセボ（placebo）を投与することになる。
2. 治療群と対照群という構成は最も単純なRCTの構成であるが、同一治療で用量を変えて用量反応性を検討し、至適固定用量の選択を行う試験では3群以上が普通となる。
3. 比較される群は治療開始直前の時点ではあらゆる点で似ている必要がある。異なるのは、これから適用される治療法だけという比較可能性を担保することが極めて重要である。

結局、ある治療の「治療効果」とは絶対的な測度ではなくあくまで比較している別の治療法に対する相対的な測度であることに注意しなければならない。特にプラセボ対照における相対的な大きさを治療の「効果の大きさ（Effect size）」という。

4. 無作為化の重要性

一方、何故「無作為に割り付けるのか」という命題は簡単には理解できないかもしれない。そこで、治療効果を考えるために、治療法Aと治療法Bの比較を考えるためにまず、表1に示す実験を考えてみよう。治療の効果を評価する尺度としてある検査値Xを考え、検査値が減少すれば「効果がありそう」と考え、その大きさを「減少量」で評価するものとする。ある一人の患者に対し

表1 一人の患者に対する理想的な試験デザイン

	時点 t_0		時点 t_1
A 治療法 :	x_0	$\Rightarrow$	x_A
B 治療法 :	x_0	$\Rightarrow$	x_B

て時点 t_0 で治療法 A を開始し時点 t_1 でその効果を評価するものとする。時点 t_0 での検査値が X_0 であり、時点 t_1 での検査値が X_A であれば治療法 A を投与した結果として検査値は $X_0 - X_A$ だけ減少したことになる。一方、治療法 B についても、もし、全く同じ患者に全く同じ時点 t_0 で治療法 B を開始し、全く同じ時点 t_1 で評価できるものと仮定しよう。すなわち、時点 t_0 の検査値は先ほどと同じ X_0 であるが、治療法 B の結果として時点 t_1 での検査値が X_B であったとしよう。治療法 B の結果として検査値は $X_0 - X_B$ だけ減少しているから、ある一人の患者に対する治療法 A の B に対する効果の大きさは

$$\text{Effect size} = (X_0 - X_A) - (X_0 - X_B) = X_B - X_A \quad (1)$$

と計算できることになる。患者母集団から無作為に抽出された n 人の患者を対象に同じ試験を独立に繰り返すことにより効果の大きさの分布、平均的な効果の大きさ、患者の特性に応じた治療効果などが推測できることになる。しかし、このような実験は明らかに不可能である。異なった 2 種類の治療法を同時に開始することは可能であっても、評価時点にそれぞれの治療法に反応した検査値の大きさ X_A, X_B をそれぞれ独立に測定することは不可能であるからである。現実には $X_A = X_B$ となる。

そこで、同じ患者に対しては同時進行で比較できないのなら、違う時点を選べば比較することができるのではないだろうか？そこで表 2 に示す実験を考えるてみよう。つまり、治療法 A の評価が終了してから治療法 B の評価を試みるデザインである。この場合の治療法 A の B に対する効果の大きさは

$$\text{Effect size} = (X_0 - X_A) - (X_2 - X_B) \quad (2)$$

と計算できることになる。これなら、確かにうまくいきそうかもしれない。しかし、このデザインにも次の落とし穴が…

- 治療法 A によりほぼ完治してしまうと治療法 B の出番はなくなる。
- 先に治療法 A を施しているため、その影響（心理的なものも含め）が治療法 B を実施する場合にでてしまう（順番の効果）。
- 治療法 B を開始する時期が早過ぎると治療法 A の効

果がまだ残存している持ち越し効果（carry-over）が問題となる。

- 治療開始時点が異なるということは、同じ患者であっても「状態が異なる」ということ。つまり、個体内変動によって治療開始の「初期条件」が異なり治療への反応性が変化する（交絡という）可能性が大きい場合には治療法 A と B とを対等に比較できない。

したがって、通常は表 3 に示すように、治療法 A、治療法 B を独立にそれぞれ n_A, n_B 人の患者に実施し、その結果を比較するデザインが多い。これを並行群間比較試験（parallel group design）と言う。ただし $n_A = n_B = n$ とするのが検出力が最も高いので望ましい。

さて、このデザインでは、治療法 A、B には異なった患者で構成されているので、同じ疾患の患者と言っても、一人一人、当然ながら治療開始時の初期状態（条件）が病状、年齢、性など様々な要因で異なる。したがって、治療への反応性も異なる。この混沌とした状況の中で、それぞれの治療法の成績を A 群と B 群で対等に比較するためには、「操作的に」各群の初期状態の分布を同じくする工夫が重要なポイントとなる。当然、全く同じにはなりえないが、極めて似た分布にすることは可能である。それが「無作為に治療法を割り付ける」確率操作である。この無作為割り付け（random allocation）によって、平均的には類似した初期状態が確保される。言い換えれば比較可能性（comparability）が達成される。こうすることによって無意識のうちに計算されてきた平均値の比較で

$$\text{Effect size} = \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (X_{A0i} - X_{Ai})}{n_A} - \frac{\sum_{i=1}^{n_B} (X_{B0i} - X_{Bi})}{n_B} \quad (3)$$

と計算できることになる。逆にいえば、無作為割り付けを行わない比較試験で計算された上式の結果は一体何を表すのだろうか？すくなくとも、その再現性は極めて乏しく、正しい治療効果を表現できていない。これは無作為割り付けのもつ倫理的問題以上に、数多くの患者に参加していただいておりますながら、再現性のない、解釈が難しい結果を出すことの倫理上の問題が大きくクローズアップされなければならない。

この無作為割り付けは、同一患者に対して治療法 A、B を時間を変えて行うデザインにも全く同様にあてはま

表 2 一人の患者に対する時点を変えた試験デザイン。当然ながら $t_3 - t_2 = t_1 - t_0$ 。

	時点 t_0		時点 t_1	時点 t_2		時点 t_3
A 治療法：	x_0	$\Rightarrow$	x_A			
B 治療法：				x_2	$\Rightarrow$	x_B

表 3 並行群間比較試験のデザイン

	時点 t_{0i}		時点 t_{1i}	
A 治療法：	x_{A0i}	$\Rightarrow$	x_{Ai}	$(i = 1, \dots, n_A)$
B 治療法：	x_{B0i}	$\Rightarrow$	x_{Bi}	$(i = 1, \dots, n_B)$

表4 クロスオーバーデザイン

	1 回目の試験期間		2 回目の試験期間	
	時点 t_{0i}	時点 t_{1i}	時点 t_{2i}	時点 t_{3i}
群 1	治療法 A		治療法 B	
	$x_{A0i}^{(1)}$	$\Rightarrow$ $x_{A1i}^{(1)}$	$x_{B0i}^{(1)}$	$\Rightarrow$ $x_{B1i}^{(1)}$ ($i = 1, \dots, n_1$)
群 2	治療法 B		治療法 A	
	$x_{B0i}^{(2)}$	$\Rightarrow$ $x_{B1i}^{(2)}$	$x_{A0i}^{(2)}$	$\Rightarrow$ $x_{A1i}^{(2)}$ ($i = 1, \dots, n_2$)

る。持ち越し効果の影響が無視できるほどの期間を置き、かつ、個体内変動の影響が無視できる場合には、治療法 B の次に治療法 A を実施するという順番を逆にする患者群を導入することにより、治療法の順番の影響を排除しようとするクロスオーバーデザイン (crossover design) が可能である (表 4)。テニスのコートチェンジ、サッカーでの... と同じ意味をもつ。このデザインでは、治療法 A の次に治療法 B を行う群 1、その逆の群 2、それぞれについて 1 回目の平均値から 2 回目の平均値の差を、それぞれ、 $\bar{d}_1$ (治療法 A の B に対する Effect size)、 $\bar{d}_2$ (治療法 B の A に対する Effect size) を計算する。

$$\bar{d}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (X_{A0i}^{(1)} - X_{A1i}^{(1)})}{n_1} - \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (X_{B0i}^{(1)} - X_{B1i}^{(1)})}{n_1} \quad (4)$$

$$\bar{d}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} (X_{B0i}^{(2)} - X_{B1i}^{(2)})}{n_2} - \frac{\sum_{i=1}^{n_2} (X_{A0i}^{(2)} - X_{A1i}^{(2)})}{n_2} \quad (5)$$

持ち越し効果の影響と個体内変動 (時期) の影響が無視できる場合には治療法 A の B に対する Effect size は

$$\text{クロスオーバーデザインでの Effect size} = \frac{\bar{d}_1 - \bar{d}_2}{2} \quad (6)$$

と期待される。しかし、持ち越し効果の可能性が否定できない場合には解釈が難しい。最後に、無作為化の確率操作の効用をまとめると次のようになる。

1. 比較可能性：それぞれの治療群で制御不可能なすべての要因の分布が同じような分布に均一化される、特に現在の知識では分からない未知の交絡因子までも均一化することができること、
2. 統計解析の簡単化：均一化により、治療前に観測されるデータのバラツキの大きさがほぼ等しくなることが期待され (等分散性)、統計解析の結果の解釈を容易にしてくれる。

5. 倫理的問題

RCT は本質的に実験である、と解説したものの医学の世界でこれが当たり前になったのは極めて最近のことである。

他の分野の科学者は何世紀にもわたって実験を行ってきたわけで、RCT だけに何か特別な要素があるか、といえば、それは「実験の単位がヒト」という点であろう。これゆえ、実験者には様々な倫理的責任が課せられることになる。ここで倫理について詳しく解説するつもりはないが、なかでも重要なポイントは次の点である。

1. 「劣っている」と分かっている治療を患者に適用してはならない。
2. 患者には治療に関するあらゆる情報、可能な副作用などに関する十分な説明を行い、同意した上で試験に参加 (informed consent) させる必要がある。
3. 一旦試験に参加した患者でも患者の意思でいつでも試験から脱落することができ、その場合にはその時点で最も最良と思われる治療を受けられることを保証しなければならない。

これらの患者の利益は、ヒトに実施される実験、介入試験への倫理的指針をまとめたヘルシンキ宣言 (Declaration of Helsinki) で守られている。

さて、RCT の重要な要素である「治療を無作為に割り付ける行為」そのものが上記の 1. に該当する可能性があるだろうか？ だれしも、乱数で自分の運命が左右されたのではたまったものではないと感じるであろう。その患者に有効なはずの (担当医師が経験的にそう思っているだけにすぎない) 治療を受ける機会が奪われるといって RCT は倫理上問題があり実施できないと主張する臨床医が多い。一方で、ある治療法を 2-3 人の患者に実施して成績が続けて良かったりするとその治療法が良いと思ひ込んでしまう主観的判断が問題である。そこで、PC の乱数発生機能を利用して 500 個の 0, 1 の乱数列を表示してみよう。それぞれの生起確率は等確率 (= 1/2) である。500 個の中で 0, 1 の頻度はそれぞれ 250 個に近く、それぞれ約半数出現していることがわかるだろう。ところが、任意の 10 個の数値をとってみると 0 が 8 回程度連続して現れている、または、逆に 1 が 8 回程度連続しているところがあるだろう。つまり、2 回に 1 回の出現が

期待される事象であっても、一方が何度も連続して出現することがよくあることを示している。つまり臨床医の経験がこの乱数列のどの局面にいたかで治療法に対する「思い」が大きく変化してしまうのである。

また、治療法には、すべて、それを支持する人、批判的な人、無関心な人がおり、中立的な立場の人は少ないものである。したがって、その治療法が有効であると主張する客観的な証拠を提示しない限り、その治療法に熱心な集団を除いては、誰も評価はしてくれない！

1. 対照も置かず、無作為割り付けもせずに実施された研究（オープン試験）では当該治療法に都合よい方向に偏った結論を導いたが、
2. 後にきちんと対照群を置いて比較試験を実施した結果、対照群に比較して有意に劣ってしまった

という事例は、公表バイアス（publication bias）を考慮するとかなりの頻度にもぼるものと推測される。したがって、「治療法 A と治療法 B のどちらが有効かが誰も分からない状況下で行われる RCT の無作為割り付けには倫理上の問題はない」と宣言できるのではないだろうか。むしろ、比較可能性が乏しいデータに「正しい統計手法」を適用して誤った結果を導くことのほうがはるかに倫理上の問題があるように思われる。将来、その結果に基づいて発生するであろう unnecessary 研究に費やされる不幸な研究者と研究協力者、費用、時間の地球規模の損失、不必要でかつ不適切な治療を受けることになる最も不幸な患者群、を考えてみてほしい。なにが正しいか理解でき

るだろう。

6. エンドポイント

科学的実験の最大の目的は真実を発見することであろう。真実を発見するには正確かつ精密に測定できないなければならない。RCT の最大の目的も治療法の効果（Effect size）を正確かつ精密に測定（推定）することにある。そのためには、治療効果を正確かつ精密に測定できるエンドポイント（endpoints）、あるいはアウトカム変数（outcome variables, outcome measures）を検討することは極めて重要である。思いつくままに筆者が経験した臨床試験でのエンドポイントを表 5 に掲載した。それぞれ、疾患の特徴を反映したエンドポイントが導入されているが、その妥当性の検討が十分になされた結果かという点必ずしもそうでないようである。一つの測定値自身がエンドポイントになる場合もあるし、多くの変数の合成得点としての「スコア」がエンドポイントとなる場合もある。いずれにしても、エンドポイントとして採用する場合には、その妥当性（正確度と精密度）に関する検討が必要である。更に、多施設共同試験の場合は施設間差を無く（小さく）する工夫も重要である。エンドポイントが臨床検査項目であれば、統一測定はその工夫の典型である。つい最近まで日本で頻繁に使用されてきた「主治医判定」は治療効果の特徴を消し、かつ、主治医の経験、主観の差などによる担当医間差（施設間差）が大きい極め

表 5 臨床試験で使用されたエンドポイントの例

疾患	エンドポイント
がん患者	死亡（overall, disease-specific） 無症候期間（disease-free interval）、QOL
HIV 陽性、AIDS	CD4、CD4% CD8、CD8%、死亡
脳梗塞（急性期）患者	Modified Rankin Scale、Japan Stroke Scale Glasgow Outcome Scale、NIH Stroke Scale
勃起不全患者	性交に十分な硬さの勃起に達した回数、性交出来た回数
慢性リンパ性白血病患者	日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準
本態性高血圧症	収縮期血圧、拡張期血圧、トラフ/ピーク比（24 時間血圧）
通年性鼻アレルギー	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコア（患者日誌）
慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎	掻痒の症状スコア（患者日誌）
B 型慢性活動性肝炎	DNA-polymerase、HBe 抗原、肝機能改善度（ALT）
C 型慢性肝炎	肝機能改善度（ALT）、HAI スコア、繊維化の分類基準
C 型慢性肝炎高ウイルス血症	HCV-RNA の陰性化
肝硬変に伴う筋痙攣（こむら返り）	筋痙攣の出現回数
子宮筋腫患者	子宮筋腫核体積の縮小率、症状の改善
中枢性思春期早発症	ゴナドトロピン分泌抑制、性腺ホルモン分泌抑制 二次性徴の退行あるいは進行抑制
喘息	発作の頻度、QOL、FEV ₁ 、FVC

で不適切なエンドポイントであった。

一般に、治療効果を測定するためのエンドポイントはいくらかでも探すことができるかもしれない。しかし、観察される“効き目”は変数によって異なる。重要なことは、エンドポイントの候補となる変数の中から、理論的にもある程度サポートされ、かつ観察される“効き目”が最大と期待される「変数あるいは変数群」を選択することである。複数のエンドポイントが選択された場合、治療効果ありと判定するためのルールとしては、次の二つが一般的である。

- すべてのエンドポイントが統計学的に有意となる必要がある
- すくなくとも一つのエンドポイントが統計学的に有意となればよい

前者の場合は「治療効果の内容」から必然的に複数のエンドポイントが同時に満足されなければならないことが導かれる場合である。後者の場合は、どのエンドポイントも同程度の効き目が期待され、どれが最適なエンドポイントが迷う場合に複数選択される。しかし、この場合は検定の多重性の問題が生じ、エンドポイントの数が増えれば検出力は必然的に落ちるので数の決定には慎重を要する。

時には、治療効果の測定が簡単でない場合もある。例えば、肝硬変患者の「腹水」を減少させる効果をもつと考えられる治療法のエンドポイントとしては何が適切だろうか？腹水のある場所、形、体積が患者によって異なり、複数の部位の可能性がある。治療効果を正確に評価するという観点から、腹部全体に存在する腹水を同定し、その体積（重量）を計測する工夫を考えるべきであろう。既存の検査が存在しないからといって、簡単に計測できる「体重の変化」だけで代替できると考えるべきではないだろう。

7. バイアス

一般に測定には誤差（error）がつきものである。真値が θ である物質の測定値を x とすると誤差 ε は

$$\varepsilon = x - \theta \quad (7)$$

である。測定操作のミスを除けば、誤差の中身は大きく分けて

1. 精密度（precision）、言い換えれば偶然誤差（random error）
 2. 正確度（accuracy）、言い換えればバイアス（bias）あるいは系統誤差（systematic error）
- の二つに分解できる。真値 θ をもつ試料を n 回「繰り返

し測定」したときの第 j 回目の測定値 x_j を母平均 μ 、母分散 σ_E^2 の正規分布にしたがう変数と考えてみよう。平均値 $\bar{x}$ を利用すると、第 j 回目の誤差は

$$\varepsilon_j = (x_j - \bar{x}) + (\bar{x} - \theta), \quad j = 1, 2, \dots, n \text{ (反復)} \quad (8)$$

と分解される。ここで、第 1 項は偏差（deviation）と呼ばれ、母平均 μ の推定値である平均値 $\bar{x}$ のまわりの x_j のバラツキ、つまり測定法の「精密度」を意味する。その平均的な大きさは母標準偏差 σ_E の推定値としての標準偏差 SD（standard deviation）

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (9)$$

で推定できる。一方、第 2 項 $(\bar{x} - \theta)$ は真値からの偏り $(\mu - \theta)$ の推定値を表わす。いいかえれば測定法の「バイアス」を表す。 $\mu = \theta$ であれば $\bar{x}$ は θ の不変推定量（unbiased estimator）である。

RCT も同様である。治療法 A と B とを比較する RCT のエンドポイントをそれぞれ確率変数 X_A, X_B で表すことにする。今、治療法それぞれの効果が

$$X_A = \mu + \theta_A + \varepsilon_A$$

$$X_B = \mu + \theta_B + \varepsilon_B$$

と表現されるとき、治療効果の差は

$$\theta = \theta_A - \theta_B$$

と定義される。RCT の目的は θ を推定することにある。もし並行群間比較試験が完璧に理想的な環境で実施されたとしたら、平均値の差 $\bar{X}_A - \bar{X}_B$ は θ の不変推定量となるだろう。すなわち

$$E(\bar{X}_A) - E(\bar{X}_B) = \theta$$

しかし、RCT の実施においては、様々な要因で誤差と治療効果以外の要因によるバイアスが混入し

$$X_A = \mu + \theta_A + \xi_A + \varepsilon_A$$

$$X_B = \mu + \theta_B + \xi_B + \varepsilon_B$$

となって

$$E(\bar{X}_A) - E(\bar{X}_B) = \theta + \xi_A - \xi_B \neq \theta$$

となり、平均値の差は不偏推定量とはならない可能性が大である。RCT のデザインの目的の一つはこのバイアス $\xi_A - \xi_B$ をできるだけ小さくすることにある。バイアスは主に

1. 選択バイアス（selection bias）
2. 評価バイアス（assessment bias）
3. 割り付けバイアス（allocation bias）

4. 公表バイアス (publication bias)
の4つに分類される。

7.1 選択バイアス

選択バイアスは大きく分けると、RCT へのエントリー時点と RCT の期間が終了して結果を解析する時点で問題となる。

7.1.1 エントリー時点

プロトコルで決められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない適格患者 (eligible patients) が当該 RCT への参加に合意し、治療を受ける前に、いずれかの治療群に無作為に割り付けられるのであれば選択バイアスは生じない。無作為化の重要性は前節ですでに述べたところである。選択バイアスは、担当医師の判断でこの患者にはあの治療法は望ましくないと判断して無作為割り付けに関わらず担当医師の望む治療法を選ぶことにより生じる。RCT に参加する施設の医師に要求される基本的条件とは「どちらの治療法が優れているかわからないから参加する」である。この命題に疑問を持つ医師は当該 RCT に参加すべきでない。そうしないと、割り付け違反が生じたり、試験参加に同意をした適格患者が担当医師の判断で試験にエントリーできない可能性が高くなる。後者の状況が多く発生すると、上記の意味での狭義の選択バイアスは生じないものの、実際にエントリーした患者集団は、プロトコルで決めた適格基準を満たす患者母集団とは少々異なった集団となるという広義の選択バイアスが生じることになる。

7.1.2 解析時点

統計解析 (評価) に組み入れる「症例」を決定するという目的でプロトコルから逸脱する患者を中心に症例検討会が行われる。しかし、この手続き自体が選択バイアスに直結するのである。一旦、試験にエントリーして割り付けられた患者は原則として解析対象から除外してはいけないのである。もちろん、患者には脱落する権利はあるものの、可能な限り、中止、脱落した患者のデータは解析に組み入れなければならない。直感的には、治療の効果 (作用) で中止、脱落しなければならなかった「効かなかった」患者のデータを除いて解析すれば、明らかにその治療が効くほうにバイアスをかけていることになる。つまり都合の悪いデータを捨てて評価していることにつながることは理解できるだろう。しかし、理由はそれだけではない。この「割り付けた患者、つまり、プロトコルにしたがって治療しようとした患者はすべて割り付けられた群の解析対象にする」原則を「ITT の原則 (intention-to-treat principle)」という。1998 年に公布された ICH ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」

(Statistical Principles for Clinical Trials) ではこの原則にしたがった解析対象を「最大の解析対象集団 (FAS, Full analysis set)」と定義し、「治験実施計画書に適合した集団 (PPS, Per Protocol Set)」と区別している。

7.2 PPS と FAS

ではなぜ ITT の原則が治療効果を評価するには必要なのだろうか？それには、PPS と FAS の違いを明確に理解する必要がある。この両者の違いを考えるには、実験室での治療効果と臨床現場での治療効果を比較してみれば分かりやすいかもしれない。PPS は前者に近似的に対応、FAS は後者に対応する。例えば、実験室での動物実験では動物が逃げないように「籠」の中で飼育・管理することができる。このように管理された環境では、動物には人間のように実験者に逆らうことができないので、治療の副作用でとても耐えられない状況 (と動物が思っても) でも「実験者は冷酷にプロトコル通りに実験が可能」となる。

これを臨床現場にあてはめてみると、PPS というのは「プロトコル通りに治療を継続して受けることのできた集団」を意味し患者全体からすると極めて偏った集団になってしまう恐れがある。この偏った集団における治療効果はいったいなにを意味するのだろうか？それが「治療」の真の効果といえるのだろうか？その結果は慎重な解釈が必要である。

しかし、多くの、後期 2 相、第 3 相などの臨床試験に求められているのはこの治療法が使用される臨床現場での評価である。臨床現場では何が起こるか予測不可能である。間違い、違反、(予定日に) 来院せず、医者に対する不信任 (人間関係の悪化) でコンプライアンスが悪くなる、副作用で中止、脱落、etc. いちいち、除外していたら臨床現場での評価になり得ない。むしろ、これらの現象はすべて「ある治療方針で治療しようとした結果」であると考え、「決められた治療方針によって治療しようとした効果」を無作為割付によってエントリー時点の選択バイアスを排除してシミュレーションしているのが FAS と考えられる。たとえば、薬剤 A, B を比較する RCT で

1. 薬剤 A を投与された患者の 20% が何らかの理由で脱落
2. 薬剤 B を投与された患者の 40% が何らかの理由で脱落
3. 薬剤 A, B を投与されプロトコルにしたがって試験期間を完了した患者での効果は、それぞれ p_A, p_B と仮定しよう。この RCT で期待される薬剤 A 群の FAS の効果は $0.8 p_A$ であり、薬剤 B 群のそれは $0.6 p_B$ となり、

その差は $0.8 p_A - 0.6 p_B$ である。一方、PPS での効果差 $p_A - p_B$ はとなる。どちらが真の薬剤効果の差であろうか？

7.3 評価バイアス

RCT のエンドポイントは表 5 にみるように、客観的な臨床検査値のようなものから、かなり主観的判断に依存する自覚症状・他覚所見などまで様々である。投与されている薬を知ってしまうと、主観的なエンドポイントの評価に大きな影響を受ける可能性があることは誰も否定しないだろう。先入観が評価をまげてしまう。新薬に期待している担当医は新薬の効果を過大評価しやすいし、批判的な担当医は過小評価しやすい。また、治療を受ける患者にしても同様で、その「知識」が自覚症状の判断に影響をおよぼすことはめずらしくない。この種の評価バイアスを防ぐ方法が二重盲検試験 (double-blind trial) に代表される盲検化 (masking, blinding) であり、その道具がプラセボ (placebo) である。

7.3.1 盲検化

当然ながら、盲検化の重要性はエンドポイントの主観性、客観性に大きく依存するものの客観的なエンドポイントはそれほど多くはない。主観的評価の代表は自覚症状であり、それをエンドポイントとする試験であれば必ず盲検化が必要であることは言うまでもない。しかし、日本では、自覚症状がエンドポイントであるにも関わらず、対照を置かない single-arm trial のなんと多いことか！それは明らかに治療効果を過大評価しやすい。一方「死亡」は客観的と言えるだろうか？「死因にかかわらず死亡」をエンドポイントとする場合は問題はないだろう。しかし、「特定の死因」をエンドポイントにすると問題は容易ではなくなる。二人の病理学者に見てもらっても答えが異なるケースが少なくないのだから。

一方、解析もブラインドで行う必要がある。統計解析は、解析結果をいくらでも変える要素がある、つまり、データの変換をするか否か、投与開始からの差あるいは変化率、どちらを計算するか、差をとるかオッズ比をとるか、共分散分析をするか否かなど... これらの細かい選択の連鎖によって結果が変わるのだから。特に、製薬会社の解析チームはその解析の結果によって治験中の新薬が承認されるか否かが決まるのであるから事前に決めた統計解析計画書にしたがって解析プロセスをシステム化し、そのブラインド化は必須となっている。

7.3.2 プラセボ

プラセボは active ingredient を含んでいないもので、かつ、概観上は実薬と全く区別がつかない、匂い、色、形、味... などすべての点で。もちろん、プラセボ手術など

はありえないので、主に経口剤 (tablet, capsule)、注射剤に限定される。RCT におけるプラセボの役割は主に、プラセボ効果と盲検化である。

「プラセボ効果 (placebo effect)」とは「ある程度の効果が分かっている治療であれ、全く効く要素のない治療であれ、「治療を受けていること」に正の反応をする効果」を指す。たとえば、高血圧患者は治療を受けているという安心感から血圧が下がる傾向が強い (様々な心配事が軽減されて血圧が下がる)、また、精神的な要素の多い自覚症状も治療を受けているという安心感から自覚症状も軽減される傾向を示す。この点を RCT のデザインに反映させることは極めて重要となる。例えば、新薬を投与する治療群 (active treatment group) と全くなんの治療をしない無治療群 (untreated group) を対照とした臨床試験をよく目にする。しかし、

1. 新薬の投与群の効果 = 新薬の効果 + プラセボ効果
2. 無治療群 = 無治療群に割付けられた精神的ダメージの効果

であるから、この比較からは新薬の効果は推定できない！ところが、プラセボ群に盲検下で割付けを行えば

1. 新薬の投与群の効果 = 新薬の効果 + プラセボ効果
2. プラセボ投与群 = プラセボ効果

となるから、この比較からプラセボ効果が差し引きゼロで新薬の効果が推定できるのである。また、概観上の区別がつかない特性によりブラインドの役割も果たせるのである。無治療群ではブラインドにもならない。また、外見の異なる薬剤を比較しなければならない RCT でもプラセボは有効である。例えば、薬剤 A は「丸い容器」、薬剤 B は「細長い容器」とすると、このままではブラインドは無理である。しかし、薬剤 A に「プラセボが入っている細長い容器」を添える、一方、薬剤 B には「プラセボの入っている丸い容器」を添えてつねにこの二つのセットで薬剤を投与することにすれば外観上区別がつかず、ブラインドが成立する。この方法を二重ダミー法 (double-dummy technique) と言う。

7.4 割り付けバイアス

動物実験のように実験の開始時点で実験に使用する動物全部を用意できる場合にはそれぞれの個体の特性を考慮して無作為化に基づく実験計画を行うことが可能で、その結果、比較される群はかなり均質な群となる。しかし、臨床試験では、将来来院してくる患者を対象として行うのであるからたとえ、無作為割り付けを実施してもかなり均質な群に分けることは難しい。これを割り付けバイアス (allocation bias) という。無作為に割り付けを行えば、総ての特性値が確率的にバランスされ、一方の

群にある変数の高い個体が多く集まるという可能性は小さくなる。しかし、無作為化は各群の特性を均一にする「可能性が大」なのであって「必ず保証するものではない」。したがって、時にはいくつかの因子に関してバランスが保てないことも起こりえる。特に標本の大きさが少数の場合には偏りを生ずる確率も高くなる。したがって、重要な（観測結果に影響を与える）背景因子（交絡因子）がある場合にはそれぞれの因子を2-3つのカテゴリーに分けて、それぞれのカテゴリーの中で割り付けを無作為化する層別無作為化（stratified randomization）を実施する必要がある。または、交絡因子の分布の偏りを強制的に最小化する最小化法（Minimization）を実施する。このように無作為割り付けは「似た顔をもつ」群に分ける重要な道具であるが、しかし、いずれにしても重大な交絡因子が存在する場合には解析に組み込む必要がある。その理由の一つは、その僅かな不均衡による影響を解析で調整し、交絡因子によるバイアス（confounding bias）を小さくする。もう一つの理由は、交絡因子による変動部分を除去することによって治療効果の検出力を高めることができる点である。このための手法としては

1. 反応が計量値であれば、共分散分析（analysis of covariance）。
2. 反応が2値であれば、ロジスティック回帰分析（Logistic regression analysis）
3. 反応がイベント発生までの時間であれば Cox の比例ハザードモデル（Cox proportional hazard model）などが代表的である。

7.5 公表バイアス

新薬開発に携わる製薬企業、補完代替医療に携わる企業が計画した試験で結果がネガティブであれば公表される可能性は小さいだろう。研究者にしても思うような結果がでなければ論文を投稿しようとしまいだろう。たとえば、論文を投稿しようとしても雑誌の編集委員会はネガティブな論文は掲載価値が低いと考えて論文採択を否決してしまうかもしれない（最近ではコクラン共同計画の影響でネガティブな結果も掲載する機会は増えているが）。つまり、「公表される、されない」の基準が研究結果の「ポジティブかネガティブ」つまり、統計的有意差の有無しに強く関連している。したがって、公表された論文だけを検索してこれまで実施されてきた類似治療法の効果をメタ・アナリシスで整理しようとしても、明らかにポジティブの方向にバイアスがかかってしまう。これを公表バイアス（publication bias）と言う。その典型例としては、癌の化学療法の分野の成績が有名である。進行性卵巣癌患者に対する多剤併用療法とアルキル化薬単独療

法との比較試験では、文献サーチで選択された研究に基づいて治療効果を整理した結果では多剤併用療法の方が有意に生存率が大きかった（ $p=0.0004$ ）のに対し、癌の国際癌データバンク（International Cancer Data Bank）に登録された試験の成績を整理した結果では有意な治療効果の差は観察されていなかった（ $p=0.17$ ）のである。このような公表バイアスを防ぐためには、全ての RCT を登録制にしてその結果の公表を義務化する必要がある。しかし、それは可能だろうか？ 人類の永遠の課題かもしれない。したがって、市場に出回っている薬品の効果はその添付文書にかかっている効能効果を割り引いて考える必要があることを示唆している。しかし、どの程度割り引くかはわからない。

8. RCT のプロトコルの概要

ここでは、RCT のプロトコルの概要を、現在実施中である月経困難症に対するフランス海岸松エキス（ピクノジェノール）（Kohama and Suzuki, 1999）の二重盲検試験（試験責任医師、鈴木信孝日本補完代替医療学会理事長）を例にして解説しよう。ピクノジェノールは有効成分としてプロアントシアニジンのほか、数十種類のフラボノイドを含有し、強力なフリーラジカル消去作用を有している。アメリカ、日本では栄養補助食品に分類されているがスイス、ポルトガルでは医薬品としての認可が得られている。

1. 試験の目的を明確に宣言する

栄養補助食品フランス海岸松エキス（ピクノジェノール）の月経困難症に対する臨床の有効性を検証する。

2. 試験の種類

プラセボ対照多施設二重盲検並行群間比較試験

3. RCT の結果を適用できる患者集団の適格条件

（選択・除外基準）を明確に定義する。

選択基準

次の条件を満たす患者：

- (a) 20 歳以上で月経困難症と診断された患者
- (b) 明らかな月経痛が過去連続して 3 回経験している者

除外基準（の一部）

- (a) 明らかに手術適応と考えられる疾患、例えば粘膜下筋腫等を有する患者。
- (b) Gn-RH analogue, danazol または、ホルモン剤などの治療を受けている患者。
- (c) 薬物や松、オリーブオイル等の植物性オイル、カプセル成分ゼラチンなどにアレルギーのある者。
- (d) 過去 6ヶ月以内にピクノジェノールの使用経験の

ある者。

- (e) 本試験開始前 4ヶ月以内に他の臨床試験に参加したもの、もしくは過去 1 年間に被験者として 2 回以上臨床試験に参加した者。
- (f) 「妊娠中、授乳中および期間中に妊娠を計画している者。
- (g) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃弱の者。
- (h) 抗凝固療法中の者。
- (i) 出血性素因、出血性疾患の既往のある者。
- (j) その他、医師が不適当と判断した者。

4. 主要評価項目 (primary endpoint)

本試験の主要評価項目は自覚症状 (痛み) をスコア化し、20%以上痛みスコアが軽減したものを有効とした有効率とする (生体反応の偶発的な変動範囲は、慣例的に 20%以内といわれている)。

- 5. RCT に必要な症例数を見積もり、試験期間に必要な症例を獲得できるように適正な数の施設に協力を依頼する。症例数設定の根拠は検証的試験では必須である。

目標症例数は食品試食群 75 名、プラセボ試食群 75 名とする。その根拠は以下の通りである。予備臨床実験より判断して、食品試食群の有効率は 67%、プラセボ群は 40%と設定し、有意水準を $\alpha = 0.05$ とし、検出力を 90%とすると 1 群 61 例、2 群で 122 名となる。予備実験より脱落率を 18%程度とすると、必要症例数は $122 / (1 - 0.18) = 148$ 例となる。

6. 患者の同意を得る

RCT の実施に先立ち、患者本人に少なくとも次の事項について分かりやすく説明し、質問についても丁寧に答えなければならない。

- (a) 本試験の目的と方法
- (b) 本試験で使用する治療法の予期される効果及び副作用
- (c) 他の治療法の有無及びその内容
- (d) 試験に参加する場合の人権保護に関する必要な事項
- (e) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- (f) 試験への参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること
- (g) 緊急時の問い合わせ先の電話

これらの説明文書 (非専門用語を中心にした分かりやすい文書) 及び同意書を手渡し、本試験への参加について患者本人の自由意志による同意を文書で得る。必要なら、患者が自宅に戻って家族と相談する時間を与える。説明文書の最後に同意書のページを掲載し、医師、患者、法

定代理人 (患者が未成年の場合) の署名欄を作る。

このように、現実に入試する患者は適格条件で定義された患者集団ではなく、その中から試験に同意しなかった、あるいは、最初から脱落してしまった患者等が除かれた集団であるが、このことにより治療法の比較にバイアスが生じることはない。しかし、同意しない患者数が多いと、適格条件で定義された患者集団とはかけ離れた集団となっている恐れがあり、極端な場合には、得られた結果を適格条件で定められた対象に一般化することさえ難しくなることに注意する必要がある。

7. 試験栄養補助食品

- (a) 試験食品: ピクノジェノール。1 カプセル中、ピクノジェノール 15 mg, オリーブオイル 235 mg 含有。
- (b) プラセボ食品: 1 カプセル中、オリーブオイル 250 mg 含有。

上記の食品の形態は二重盲検を達成させるため識別不能試験を実施していなければならない。

8. 用法用量と投与期間の明示

投与量は、試験食品、プラセボともに 4 cap/ 日 (朝、夕、各 2 cap 内服)。試験食品はピクノジェノールとして 60 mg/ 日投与。投与方法は、経口投与であり、月経第 2 周期の 8 日目から月経第 4 周期の 7 日まで服用する。試験食品、プラセボともに 1 回 2 カプセルを 1 日 2 回朝、夕食直後に経口投与する (食事中に服用しても可)。なお、飲み忘れた場合は、飲み忘れた分量を翌日追加して服用することはしない。

9. 併用薬剤、併用禁止薬剤の明示

除外基準で記載されている薬剤は当然併用禁止となる。

- (a) 摂取期間中の鎮痛剤の併用は、本人が常用しているものに限り使用できる。ただし、向精神薬、ビタミン剤および漢方薬、他の栄養補助食品は原則併用しないのが望ましいが、常用している場合はこの限りではない。
- (b) 消化器系薬剤は、症状により併用は可能である。
- (c) その他、ピクノジェノールの効果に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は必要に応じて許可する。
- (d) 新規の理学療法 (鍼灸など) は行わない。
- (e) 患者がこれまで継続していた治療のうち、中止すれば明らかに症状を悪化させると医師が判断した当該治療法については、その治療を継続してもよい。
- (f) 摂取中、発疹、胃痛、激しい下痢、著しい不眠、手の震え、目まい、ふらつき、しびれ等副作用と

考えられる症状を認めた場合は直ちに中止し、担当医に申告。

10. 無作為割り付けの方法と試験への登録

登録と割り付けは第3者の登録センターで電話あるいはFAXにより実施されることが多い。その際、登録チェックリストを作成し、担当医師は登録に必要なすべての情報（選択・除外基準に適合しているか否か）を記載してから登録センターに連絡するのが望ましい。

11. 主要な観察・検査項目

- (a) 被験者背景：姓名、年齢、常用している薬剤や栄養補助食品の使用状況、除外基準項目のチェック
- (b) 日記の記載：月経開始前日から月経7日目まで下腹部痛、腰痛に関してビジュアルアナログスケール（VAS）に記載する。月経痛の際使用した常用薬剤の種類、量を記載する。飲み忘れの有無、副作用について記載する。
- (c) QOL表の記載：月経開始前日と月経初日の健康プロフィール型尺度（SF-36 QOLスコア）および追加カテゴリーとして頭痛、睡眠、排便、浮腫、肌荒れ、嘔気の6項目を記載する。

12. 主要評価項目の統計解析方法

主要評価項目である有効率の食品群とプラセボ群とでの比較を χ^2 検定により行う。

一般に、主要評価項目を構成する変数のベースライン値と施設は共変量（covariate）として統計解析で調整するのが望ましい。また、主要評価項目が連続量である場合、途中脱落した症例については評価時点のデータが欠損値となりFASなどのITT型で解析する際にその取り扱いが問題となる。評価時点前の最後に観測されたデータを評価時点のデータと置き換えて解析する方法（LOCF, the last observation carried forward）がよくとられるが、評価項目の経時的プロフィールの推定にはなじまない。一方、主要評価項目が有効性の有無のような2値の場合には、途中脱落の場合には分母だけに含めことができる、という意味で取り扱いが容易と考えられているが、有効率の意味が異なってくる。これらの欠損値に係わる問題は統計学的には未解決の問題といってい

13. 試験実施計画書に違反した症例の取り扱い

14. 中止基準を明示する。

15. 有害事象、副作用の解析

一般に、有害事象の解析にあたっては、事象別あるいは総計で患者当たりの割合（%）で評価することが慣例のようである。しかし、脱落、中止、プロトコルの不遵守などの要因で、すべての患者が同じ期間試験薬を服用する結果にはならない。つまり、有害事象の発生頻度

が服用期間に比例すると仮定して、患者によって服用期間の長さの違いを考慮にいたした人時間（person-time）での評価

$$\frac{\text{有害事象の延べ発現回数}}{\text{延べ観察期間}}$$

も取り入れる必要が生じる。

9. RCTの論文の書き方

RCTが最も質の高い科学的根拠を提供できると期待される研究デザインであるためには、「適切にデザインされ、適切に実施され、適切に解析され、さらに適切に報告される」ことが重要である。しかし、現実には不適切なデザイン、実施、解析も少なくなく、かつ、不適切な報告も少なくないため、これらの不適切さの連鎖によるバイアスのかかった結果とその解釈は治療法に対する誤った評価を与えてしまう危険性が大きい。このような観点から、少なくとも、RCTの結果を報告する際には少なくともこれだけの情報は記述するべきであるというミニマム・リクワイアメントが提案されている。これがCONSORT（CONsolidated Standards Of Reporting Trials; Moher et al, 2001）である。その解説はAltman et al (2001)に詳しい。その詳細は原文をお読みいただくとして、ここでは、その中からRCTの論文を書くときにチェックすべきチェックリストを表6に掲載しよう。少なくとも、ここに掲載されている項目については詳細かつ正確に記述する必要がある。

なお、RCTについての詳細は拙著（無作為化比較試験、近刊）を参考にされたい。

参考文献

- 1) 丹後俊郎. 統計学のセンスーデザインする視点・データを見る目. 医学統計学シリーズ 1. 朝倉書店. 1998.
- 2) 丹後俊郎. メタ・アナリシス入門ーエビデンスの統合をめざす統計手法. 医学統計学シリーズ 4. 朝倉書店. 2002.
- 3) 丹後俊郎. 無作為化比較試験ーデザインと統計解析. 医学統計学シリーズ 5. 朝倉書店. 2003.
- 4) Altman DG, Moher D, Schulz KF. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134: 663-694.
- 5) Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. Ann Intern Med 2001; 134: 657-662.
- 6) Kohama T. and Suzuki N. The treatment of gynaecological disorders with pycnogenol. Eur Bull Drug Res 1999; 7 (2): 30-32.

表6 CONSORT (2001) による RCT の論文を書く (報告する) 場合に含めるべき項目のチェックリスト. 原本では評価項目はアウトカム (outcomes) となっているが, ここでは評価項目とする

節・トピック	項目番号	記述内容
タイトル・抄録	1	参加者 (participants) がどのように介入群に割付けられたかの方法
緒言	2	科学的背景と論理的根拠
方法		
参加者	3	適格基準, 試験が実施された診療施設, 診療環境
介入	4	介入の正確な詳細: なにが, いつ, どこで, どのように実施されたか
目的	5	具体的な目的と検証したい仮説
エンドポイント	6	主要評価項目, 副次的評価項目 (primary endpoints; outcomes) の明確な定義, その質を向上させた工夫
症例数	7	目標症例数の設定根拠, 中間解析の方法と中止基準
無作為化		
割付け番号	8	割付け法, 割付け番号生成法の詳細
割付けの隠蔽	9	無作為割付の方法 (中央電話, FAX), 試験終了まで割り付け番号が隠蔽されていたか
実施法	10	誰が割付け番号を作成し, 誰が参加者を組み入れ, 誰が参加者をそれぞれの群に割付けたか
盲検性	11	参加者, 介入実施者, 主要評価項目の評価者に対する割付けの盲検性の有無, 盲検化されていた場合には試験終了まで成功していたか
統計学的方法	12	主要評価項目の比較に用いられた統計学的方法, 交絡因子の調整, サブグループ解析の方法など
結果		
参加者の流れ	13	ダイアグラムを描くことが強調されている. 各群ごとに, 無作為割付けされた人数, 実際に治療を受けた人数, プロトコルを完了した人数, 主要評価項目の解析対象となった人数, 計画された研究のプロトコルからの逸脱した人数とその理由
募集	14	参加者の募集期間と追跡期間が判断できる日付
ベースライン	15	各群のベースラインの人口統計的分布, 臨床的特性
解析対象の人数	16	解析ごとに各群の参加者数, ITT 解析の有無, 結果は実数がわかるように書く
評価項目	17	主要, 副次的評価項目それぞれについて各群の結果の要約, effect size の推定と精度 (信頼区間)
補助的解析	18	交絡因子の調整, サブグループ解析など他の解析について報告する. その際, 推測の多重性についても言及する. また, 実施された解析がプロトコルに記載されていたものか否か
有害事象	19	すべての有害事象, 副作用を各群ごとにまとめる
考察		
解釈	20	研究仮説, バイアス・推測精度の低下の可能性とその原因, 評価項目の多重性への考慮
一般化可能性	21	試験結果の一般化可能性 (外的妥当性)
総括的エビデンス	22	これまでのエビデンスを合わせた試験結果の総括的な解釈

ABSTRACT

Randomized Controlled Trials for Creating Scientific Evidence of the Efficacy and Safety of Complementary and Alternative Medicine

Toshiro TANGO

Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health

It is well known all over the world that the randomized controlled trial (RCT), is the only study design for experiments involving human subjects that can create evidence of the highest quality regarding the efficacy and safety of a new treatment. In Japan, however, most clinical researchers have shown no interest in RCT and thus the number of good RCTs is quite small. Although the recent development of evidence-based medicine has played a role in promoting RCT among clinical researchers, the number of researchers who can understand what an RCT is, design one properly and analyze data appropriately is also quite small. This situation is also completely applicable to the world of complementary and alternative medicine. In this paper, we shall introduce the reader to the concepts behind RCT and a statistical way of thinking that is indispensable for properly conducting RCT to glean scientific evidence of the efficacy and safety of complementary and alternative medicine.

Key words: effect size, random allocation, bias, confounding factors