

試験デザインの紹介【第27回生物統計学】

1 概要

研究とは、ある事柄に対して実験、観察、調査という手段を通して取得した事実から、専門的な知識をもとに考察して一定の見解を得る過程であります。信頼度の高いデータと結果を得るために、研究デザインや研究方法が重要視されています。特に、人を対象として行われる臨床研究において、研究デザインの知識は必要になります。そこで、本稿では研究デザインの重要性を紹介します。

2 研究デザインとは

表1のように、臨床研究における研究デザインは、時間要因による分類や対象の割付による分類、介入の有無によって分類されます。研究デザインは、記述的研究および実験的研究の2つに大別されます。記述的研究は、非実験的研究とも呼ばれ、実際に起こった事象を主に言葉を用いて記録し、発表するような内容になります。分析的研究は、ある答えを導き出すために事象を数値化して、統計処理することによって何らかの結果を出します。特に、分析的研究のうち実験的研究は、機能性表示食品の届出において必要不可欠となっています。

表1 研究デザインの分類

研究デザイン		時間要因による分類			対象の割付による分類		介入	
		縦断的		横断的	比較	ランダム化		
大分類	小分類	前向き	後ろ向き					
記述的研究	症例研究	△	△	○	なし	-	なし	
	ケースシリーズ研究	△	△	○	なし	-	なし	
分析的研究	観察研究	横断研究	-	○	○	あり	特になし	なし
		ケースコントロール研究	△	○	-	あり	特になし	なし
		コホート研究	○	△	-	あり	特になし	なし
	実験的研究 (介入研究)	ランダム化比較試験	○	-	-	あり	あり	あり
		準ランダム化比較試験	○	-	-	あり	準ランダム化	あり
		クロスオーバー比較試験	○	-	-	あり	準ランダム化	あり
		前後比較試験	○	-	-	なし	-	あり
	対照のない研究	○	-	-	なし	-	あり	

対馬栄輝 (2017). 研究デザインと統計解析の基礎 理学療法学 44(6), 463-9. より抜粋

3 研究デザインとバイアス

研究で扱うデータには偶然誤差と系統誤差という誤差が存在します。これらのうち系統誤差はバイアス（偏り）とも呼ばれます。偶然誤差は、無意識かつランダムに発生する誤差であり、バイアスは無意識または意識的な行為によって発生する一定量の偏った誤差です。偶然誤差は、複数回測定したデータを平均すれば統計的に相殺できるのが特徴です。これに対して、バイアスは統計的な処理が不可能であり、ときには偏った結果から誤った結論を招いてしまうことがあります。バイアスの代表的なものには、選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアスがあります。研究デザインによりバイアスの特徴があります。

● 選択バイアス

選択バイアスは、研究の対象者を決める際に発生するバイアスです。これは、研究を行う場所、対象者を集める方法、研究参加後の脱落など、様々な場面で発生します。例えば、対象者を集める際、インターネットでの公募などの方法を用いるとインターネットが使用可能かつ健康への関心が高い者のみを対象とすることになります。選択バイアスを回避する理想としては、対象をランダム抽出（単純ランダムサンプリング）する必要がありますが、現実にはほぼ実現不可能です。しかし、層別サンプリングを考慮するなどの工夫によってかなり信憑性の高いデータを得ることが可能です。

● 情報バイアス

情報バイアスは、データなどの情報を得る際に発生するバイアスです。例えば、仮説に見合うように、介入群は良い結果を期待するので、無意識に良い方向へ評価したくなることがあります。対象者も研究者との関係が良ければ、良い結果を出そうと努力するだろうし、その逆もあり得ます。このようなバイアスに対しては、後ろ向き研究では特に注意が必要で、影響を少なくするには前向き研究デザインや盲検化が有効です。情報バイアスは当然、情報の収集時に発生するので、研究者は評価・測定手順を詳細に記したマニュアルに忠実にしたが、事前のプレテストによる練習も必要となります。

● 交絡バイアス

原因変数と結果変数が関連性を持つとき、その背後に存在する隠れた要因を交絡因子といい、交絡因子が存在することを交絡バイアスまたは交絡と呼びます。交絡の例として、「お酒を飲むと肺がんになりやすい」です。これは、飲酒をする人と肺がんになりやすい人の共通の背景として、喫煙が交絡因子として挙げられます。このような交絡が疑わしいときは、原因変数と結果変数の関係を解析すると同時に、交絡因子の影響を調整しなければなりません。ランダム化比較試験であれば、交絡はほぼ回避していると考えられています。

適切に試験デザインを選択することによって、バイアスを最小限に抑えることができます。

また、バイアスを最小にする方法として以下の様にガイドラインに定められています。

■ ICH-E8 臨床試験の一般指針, 3.2.2.5 偏りを最小にする方法又は評価する方法

試験実施計画書には、治療群への割付方法及び盲検化の方法について明記しなければならない(ICH





E9、E10 各ガイドライン(別表)参照。

a) 無作為化

比較試験の実施において、無作為化は、試験群間の比較可能性を保証し、被験者選択時のバイアスの可能性を最小とする好ましい方法である。

b) 盲検化

盲検化は、試験結果に偏りを生じさせる危険性を減少又は最小化する重要な方法である。プラセボや他の治療的介入の種類を識別不可能にする方法を用いることにより、割付けられた治療を被験者が知らされない試験を単盲検試験という。さらに、被験者に対する処置、臨床的評価及びデータ解析等に関わる治験責任(分担)医師及び治験依頼者のスタッフも割付けられた治療法を知らない試験を二重盲検試験という。

c) 服薬状況

治験実施計画書には被験者の治験薬服薬状況をどのように評価するかを明記しなければならず、また、実際の服薬状況を記録しなければならない。

[ICH-E8 臨床試験の一般指針](#) より抜粋

4 まとめ

今回は、研究デザインの重要性ということで、研究デザインの紹介および研究デザインに付随するバイアスについて紹介しました。バイアスを極力減らすためには、臨床試験を実施する前に厳密に研究デザインを選定する必要があります。ぜひヒト臨床試験の参考にしてみてください。