

3 minutes Critical Appraisal for Clinical trial

ver.3.2 by last updated on May 11, 2006

Eishu NANGO, M.D.

<http://spell.umin.jp>

忙しい中でもたくさんの論文を読まないといけない場合があります。あるいは 10 分後に抄読会で発表しないといけない論文があります。そんなとき 3 分で論文が読めたらいいのになあと思うわけです。

このシートの改訂の過程は末尾に記載されています。どのようなコンセプトでこのシートが作られたのか内容の理解の助けになると思いますので、ご一読をお勧めいたします。

以下の quick check list に従って読んでください。このシートの対象は、EBM と批判的吟味についてひと通りの知識を持った方です。シートの記述を理解するためには、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial, 以下, RCT) の研究デザインの基本を理解する必要があります。RCT の批判的吟味の基本については、「はじめてトリアルシート」を参考にしてください。The SPELL (<http://spell.umin.jp>) の資料集からダウンロード可能です。

目の前の患者に適応するために論文をきちんと批判的吟味するには、このシートでは不十分です。このシートに沿った読み方だけで論文の評価を結論付けるのは危険だということを認識してください。特に、批判的吟味の詳しい手順を修得していない初心者にこの読み方だけを伝えるのは極めて危険です。また、論文を 3 分で読むために、このシートのチェックの順番は、通常の批判的吟味の順序とは変えてあります。きちんと批判的吟味しようと思う場合は、JAMA Users' guides to the Medical Literature^{1,2)}, CASP JAPAN work sheet³⁾, はじめてトリアルシート⁸⁾などを参考にしてください。

このシートに関する質問、改善点などは、制作者まで直接お願いします。制作者は著作権を保持します。再配布に制限はしないつもりですが、再配布する際は制作者までご一報ください。

quick check list for 3 minutes critical appraisal

- | | |
|------------------------------------|------------------------|
| 1. タイトルを読む | →興味があれば、読むのをやめる |
| 2. RCT か? | →RCT でなければ、読むのをやめる |
| 3. 結果は有意 (significant) か? | →有意でなければサンプルサイズをチェックする |
| 4. 研究資金のスポンサーは誰か? | |
| 5. 研究者は製薬会社や医療機器メーカーから利益を供与されているか? | |
| 6. Masking されているか? | |
| 7. ITT 解析か? | |
| 8. 追跡率はどれくらいか? | →研究の質が十分高くなければ、読むのをやめる |
| 9. 論文の PECO は? | →読む価値があれば、結果を読み込む |
| 10. 結果を見る | |

なぜ 3 分で読めるか?

1996 年、RCT の論文の質を上げるための論文投稿様式を定めた、CONSORT 声明⁹⁻¹¹⁾が出された。それ以降、Abstract の形式を特定の項目毎にまとめて見やすくした、構造化抄録 Structured abstract と呼ばれる形式を取る雑誌が増えてきた。構造化抄録でまとめられている論文であれば、チェック項目の多くは Abstract の部分に記載されており、簡単にチェックすることができる。

CONSORT 声明はその後改訂されており、その原文は、<http://www.consort-statement.org/>で読むことができる。

3 分読みの原則: 単語を探す。 Title や Abstract から情報が得られたら、本文は読まない。Abstract だけでは分からないときに始めて本文を読む (ただし、abstract だけでは解決できない場合があるので注意)。

解説

1 タイトルを読む

タイトルから大まかな PECO を読みとる →興味があれば、読むのをやめる

論文の PECO (P : Patient, E : Exposure, C : Comparison, O : Outcome) を把握しないと何も始まらない。ただし、PECO をきちんと把握するには手間と時間がかかるので、まずは大まかにどのような研究についての論文なのか、タイトルを読んで理解する。または、Abstract が構造化抄録になっている場合は、“Objective” のところに研究の目的が簡潔に書かれているので、そこを読んでも良い。詳しい PECO は、3 分読みの結果読む価値があると判断された場合に、結果を見る前に読み込む。

2 RCT か？

RCT である
 RCT でない →読むのをやめる

治療法や予防法を検討するために最も適した研究デザインは RCT である。治療法や予防法を検討しているにもかかわらず、ランダム割付けされていない比較試験や、比較対照をおいていない臨床試験は、正しい効果の大きさを導き出せないで、論文は読まない。

RCT かどうかを判断するためには、以下のような順番でチェックする。

- 1) タイトルに“Randomized Controlled Trial”と記載されている
- 2) Abstract の Methods や Study design に“Randomized Controlled Trial”や“Random”の文字がある
- 3) 本文の Methods の前半に“Random”の文字がある

ランダム割付けを完全に行うためには、ランダム化の隠匿 random concealment が必須である。これは、臨床医が臨床試験に患者を組み入れるときに、それまでに他の患者が介入群と対照群のいずれに割り付けられたのかを知っていた場合、意識的あるいは無意識のうちに、両群のバランスを崩してしまうことがあるためである。ランダム割付け表は臨床医には見せないことが望ましい。しかしこの隠匿に関する記述がなされている臨床論文は驚くほど少ない。理論的には、割付けを行う者が患者を組み入れるかどうかを決められないようになっていれば、concealment が可能である。したがって、“中央割付け方式”が実施されていれば、concealment されていると考えて良い。なお、ランダム化の隠匿は試験開始前に行われるものであって、試験開始後に行われる盲検化 masking (blinding) とは区別されるものである。

3 結果は有意 (significant) か？

有意 (significant)
 差がない

Abstract の conclusion で significant, prefer, more effective, better, marked の文字を探す。このときチェックすべきは、最初書いてある primary endpoint の結果だけである。Secondary endpoint など、その他の outcome は現時点では無視する(サブ解析に惑わされてはいけない)。よく分からなければ、Result の primary endpoint の解析結果を見て、p 値が 0.05 を下回っていれば結果が有意であると判断することもできる。

結果に差がみられた論文の場合、それは恣意的に得られた結果ではないかと疑いながら次に進む。ただし、差がみられたのだからサンプル数は足りており、サンプル数の計算の項は飛ばす。

一方、差がないという結果が出ていた場合、それは症例数が足りなかったことが原因かも知れない(ここで、本文のサンプルサイズの計算の項を見て、実際の症例数がそれを上回っているか見る)。

結果に差がない論文の場合：サンプルサイズは十分か？

十分
 十分でない

本文の statistical analysis の最初の部分を見る。“Sample size”の文字を探す。

サンプルサイズを計算するために、 α エラー (通常 two-sided α として 0.05 と記載)、 β エラー (通常 $1 - \beta$ を検出力 power として 80~95% と記載、このとき β としては 0.05~0.2 となる) の設定と共に、どれくらいの臨床効果 (RRR) が見込まれると仮定したかが記載されているはずである。解析時のサンプル数が計算されたサンプルサイズより上回っていれば有意差を出すのに十分な数があると言え、それでも有意差がなかったのであるから、本当に結果に差がないといえる。逆に、解析時のサンプル数が下回っていれば症例数不十分として、 β エラーにより結果に差が出なかった可能性を考慮する。

4 研究資金のスポンサーは誰か？

- 製薬企業，医療機器メーカー
- 政府，公的機関
- その他
- 不明

論文の最後，参考文献の直前に小さな文字で記載されている。“Conflict of interest”，“Competing interest”，“Funding”，“Support”と書かれている項に記載がある。

研究資金の拠出元によって，結果が歪められる場合がある。特に，中央割付け施設が製薬企業内に設置されていたり，PROBE 法（後述）のように介入がオープンラベルで行われていたりするような場合は，途中で恣意的に研究参加者を脱落させることもできてしまい，バイアスが生じる可能性があるため注意が必要である。そうでなくても，スポンサーである企業からのプレッシャーのため，研究者が無意識のうちに結果を歪めてしまう可能性も考えられる。

5 研究者は製薬会社や医療機器メーカーから利益を供与されているか？

- 利益を供与されている
→どこの企業からか？：
- 利益を供与されていない
- 不明

論文の最後，参考文献の直前に小さな文字で記載されている。“Conflict of interest”，“Financial Disclosures”，“Role of the Sponsor”と書かれている部分に記載がある。

研究そのものに資金が提供されていなくても，特定の企業から研究者にコンサルタント料や講演料が支払われていると，その企業に有利な結論を導く可能性が生じる。これもバイアスとなる。

4 と 5 は，**利益相反 conflict of interest** と呼ばれる。利益相反とは，患者の福祉や研究の妥当性といった一次的な利益 Primary interest と，資金獲得といった二次的な利益 Secondary interest が衝突して，一次的な利益に不当な影響を及ぼしうる状況を指す。昨今の臨床試験では極めて大きな問題になっている。

6 Masking されているか？

- 患者も介入実施者（医師）も masking されている
- PROBE 法
- masking されていない

masking, blinding の単語があるかどうかを Title→Abstract→本文の順で探す。Abstract では，Intervention や Methods の介入方法に関する記載の中にある可能性が高い。本文でも，Methods の項の介入方法に関する記載の中にある可能性が高い。

PROBE 法とは，Prospective, Randomized, Open-labeled Blinded Endpoints（前向きランダム化オープンラベル（非盲検）試験）の略。患者／参加者と介入実施者（医師）の二者は，研究期間中，治療群と対照群のどちらに割り付けられたかを知っているが，Outcome 評価者のみは割り付け内容を知ることなく Outcome を評価する方法である。

最近では，PROBE 法を用いることで masking したとする論文が増えているが，割り付けの内容が分かっていると，研究の途中で特定の患者を恣意的に脱落させることができるため，やはりバイアスの元となる。Outcome が測定バイアスを受けやすいものである場合は，さらに結果が歪められる可能性が高い。

Masking（昔でいう blinding）の有無は，薬自体の純粋な効果を見たいのか，臨床上の効果を見たいのかによって変わるため，どちらが優れているということはない。Masking されていないと，バイアスが生じやすいだけである。Masking が現実的に不可能な研究もあり，Masking しないことの妥当性に関しては，3 分読みの後にじっくり読み込む時に検討する。

We thank M Burnier for his contribution to the electronic monitoring of patient compliance and for his critique of the manuscript and W Ghali (University of Calgary, Alberta, Canada) for his comments on the revised manuscript.

Contributors: FV, BB, CLF, and BF participated in the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting and revising the manuscript, and inclusion of patients for BF and FV. CB, MG, AM, TB, MdeV, J-PS, LH, CC, JT, and AP participated in the conception and design of the study, inclusion of patients, and drafting and revising the manuscript. BF will act as guarantor for the paper.

Funding: This study was sponsored by Robapharm. The sponsor was not involved in the analysis of the results nor in writing or correcting the manuscript.

Competing interests: FV and BF received financial support from Robapharm for producing a preliminary report of the study.

Ethical approval: The study was approved by the ethical review committee for clinical research of the Department of Internal Medicine, University of Lausanne.

図 1 : BMJ の利益相反 conflict of interest 記載

Author Contributions: Dr Arnold had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Cappola, Fried, Danese, Burke, Tracy, Ladenson.

Acquisition of data: Fried, Kuller, Burke, Tracy, Ladenson.

Analysis and interpretation of data: Cappola, Fried, Arnold, Danese, Kuller, Burke, Tracy, Ladenson.

Drafting of the manuscript: Cappola, Arnold.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Cappola, Fried, Danese, Kuller, Burke, Tracy, Ladenson.

Statistical analysis: Arnold, Danese.

Obtained funding: Fried, Kuller, Burke, Tracy, Ladenson.

Administrative, technical, or material support: Cappola, Kuller, Tracy, Ladenson.

Study supervision: Cappola, Fried, Ladenson.

Financial Disclosures: None reported.

CHS Investigators: A complete list of participating CHS investigators and institutions can be found at <http://www.chs-nhlbi.org>.

Funding/Support: This study was supported by an American Heart Association Grant-in-Aid (to Dr Fried) with funding from July 1991 to June 1993. The research reported in this article was supported by contracts N01-HC-85079 through N01-HC-85086, N01-HC-35129, and N01-HC-15103 from the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Dr Cappola is supported by grant K23-AG19161 from the National Institute on Aging.

Role of the Sponsor: This study was funded through contracts with the NHLBI and included substantial NHLBI involvement in study design and oversight. A member of the NHLBI serves on the executive committee of the study, and NHLBI reviews all manuscripts prior to publication.

図 2 : JAMA の利益相反 conflict of interest 記載

Conflict of Interest statement

M A Pfeffer, K Swedberg, C B Granger, J J V McMurray, and S Yusuf have served as consultants to or received research grants from AstraZeneca and other major cardiovascular pharmaceutical companies. J Ostergren served as consultant and received research grants from AstraZeneca. P Held, E L Michelson, and B Olofsson are employees of AstraZeneca.

Acknowledgements

This study was supported by AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden. We thank our patients for their participation, Ann-Britt Johansson and Angela Moscaritolo for secretarial assistance, Peter Johansson for statistical help in the analysis, and Gunilla Ohlin for important input during the initiation of CHARM.

図 3 : Lancet の利益相反 conflict of interest 記載

Supported by Boehringer Ingelheim.

Dr. Barnett reports having served as a consultant or advisor to Aventis, Boehringer Ingelheim, Servier, Roche, and Takeda and also having received lecture fees and research grants from these companies, as well as from Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Schering-Plough, and Sequana. Dr. Bain reports having received lecture fees from Aventis, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Servier, and Takeda and research and clinical grants from Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sequana; Dr. Bouter research grants from Pfizer, Novartis, and Boehringer Ingelheim and lecture fees from GlaxoSmithKline and Eli Lilly; Dr. Karlberg consulting fees from Boehringer Ingelheim between 1995 and 2001; Dr. Madsbad reports having received lecture fees from Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, and Roche; Dr. Jervell reports research grants from Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Novartis, and Sandoz and lecture fees from Pfizer, Aventis, and Novo Nordisk; and Dr. Mustonen reports having received lecture fees from Boehringer Ingelheim, Pfizer, and Gambre and fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, and Toray for work as a national principal investigator for therapeutic studies.

We are indebted to Graham Temple, Alison Monckton, Gary Kennedy, and Peter Jones for their substantial contributions.

図 4 : N Engl J Med の利益相反 conflict of interest 記載

7 ITT 解析か？

Intention-to-treat analysis

On-treatment analysis

ITT や intention-to-treat の単語があるかどうかを Abstract→本文の順で探す。Abstract にある場合は、Intervention や Methods の最後にある可能性が高い。本文では、Statistical analysis の項にある。

単語が見つからない場合→baseline と結果の表を見比べてみる(通常 table 1 と table 2)。n の数が一緒なら、ITT されている。

ITT の目的は、「ランダム割付け」の保持である。時々、ITT と書いていながら、研究開始時と結果の表を見比べてみると n が一致しない場合があるが、これは ITT と嘘をついているわけではない。ITT に関連した概念には次のように複数あり、未だ流動的であるという事情による。

①ITT (狭義の ITT) : 厳密な意味での ITT で、理由に関わらず全ての症例を含めて解析する。

②FAS (Full analysis set) : 一度も治療しなかった症例は除外する。

③Per protocol analysis : プロトコールに従った症例だけ選んで解析する。

④GCP 不適合例 : FDA の指針など倫理的に問題のある症例・施設を除外して解析する。

通常、ITT と呼ばれる場合には、①と②がある。厳密には①のみを ITT とするべきだが、②ではいけないという結論にはなっていない。実際に②を行っている研究も多い。ただし、PROBE 法で②で行われている場合、恣意的に治療しなかった可能性が生じるので注意が必要である。①や②に加え、③の解析結果を示した論文も存在するが、さらに恣意的な要素が入り込む可能性が高くなる。④の扱いについてはまだ結論がでていない。また、副作用の論文では①を用いるべきとされる。

従って、研究開始時と解析時の n が一致しない場合は、本文を読んで脱落理由を考える。評価すべき outcome が起こり得ない状態にあったなど、やむをえないと考えられる脱落のこともあるが、どのような解析法にせよ、ランダム割付けが保持され、各群の背景が均等のまま保たれていることが重要となる。

ITT かどうかの判定を、論文を読み続けるかどうかの評価に含めることは危険とする意見もある。ITT の目的はあくまでもランダム割付けの保持である。ITT されているかどうかの評価に迷う場合は、ランダム割付けの保持ができていないかどうかに立ち戻って考えることを勧める。制作者の私見であるが、除外・脱落症例を含めた場合や含めなかった場合について計算をし直して、結果が変わってしまうようであれば、せいぜいその程度の効果しかないと評価すればよい。われわれは臨床家であり、疫学者に求められるような厳密性は要求されない。解析方法によって結果が逆転してしまうような効果では、临床上、患者にはあまり有用ではないのである。

8 追跡率はどれくらいか？

ITT の時に限り、追跡率を計算する。

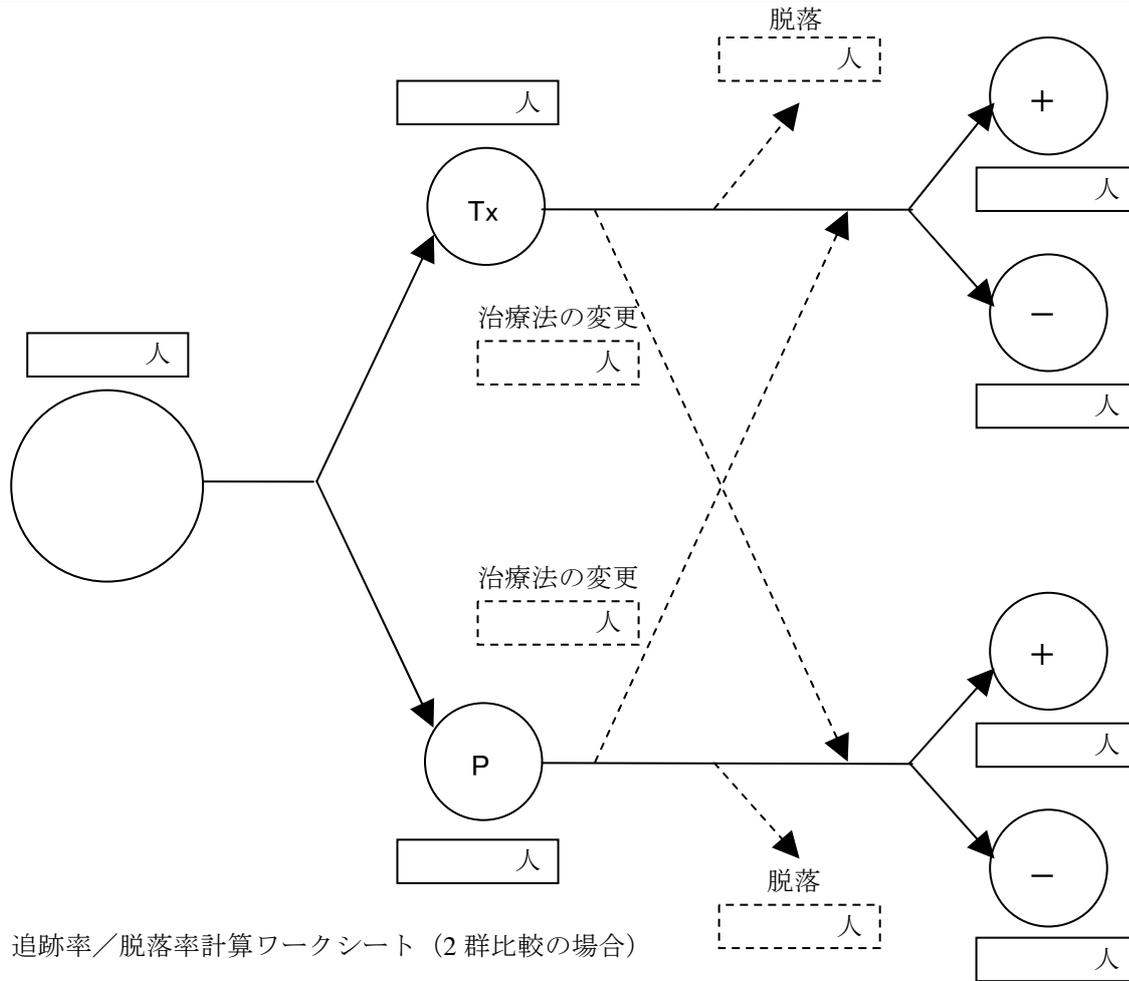
追跡率 = 結果の n / 割付時の n =

Abstract が構造化抄録の場合は、介入方法の部分に書かれていることが多い。構造化抄録でない場合は、後半部分に書かれていることが多い。本文では、Result の冒頭に書かれていることが多い。

次ページの追跡率/脱落率計算ワークシートを埋めると、組み入れられた患者の流れが整理でき、追跡率が簡単に計算できる。このワークシートに似た図が論文中に載っていることも多い。

ITT であっても追跡率が低いとランダム割付けが保持できず、内的妥当性が損なわれる。ACP Journal Club では、追跡率が 80% 以上であれば十分としているが、当然のことながら、追跡期間が長いほど脱落は増える。ここでも、解析対象となった両群の背景が同質のままであることが重要である。脱落率が高い場合は、脱落者を介入群に不利になるように最悪シナリオ解析 worst case scenario を行うと良い。

→研究の質が十分高くなければ、読むのをやめる



追跡率／脱落率計算ワークシート（2 群比較の場合）

9 論文の PECO は？

P(Patient) :
 E(Exposure) :
 C(Comparison) :
 O(Outcome) :

Abstract が構造化抄録である場合、P は Participants に、E・C は Intervention に、O は Main Outcome Measures に記載されている。構造化抄録でない場合は、まとめて Methods に書かれている。

PECO のそれぞれの項目で、適用の際に問題となる主なものは次の通りである。

P: 国籍、男女比、平均年齢、病期分類、リスク因子の有無、併用薬(併用療法)の使用割合など、結果に影響を及ぼしうと思われるような因子を、Baseline の表を参照して把握する

E/C: 具体的な介入方法(たとえば薬剤の場合は投与量)(自施設でも実施可能か考えながら読む)

O: true endpoint か、surrogate endpoint か。より測定バイアスの入りにくい outcome が選ばれているか(最も測定バイアスが入りにくい outcome は死亡である)。

→読む価値があれば、結果を読み込む

10 結果を見る

まずは、primary endpoint の結果を見る
各群の粗発生率、RRR、NNT を計算する
次に secondary endpoint の結果を見る

結果の表(多くの場合は Table 2)と Kaplan-Meier 曲線があれば、それを見る。
RR や RRR は結果の表に載っていることが多い。

絶対リスク減少率 ARR や治療必要数 NNT などの絶対指標の評価には、追跡期間の長さが重要である。多くの場合、追跡期間が長くなると、両群間の差が広がるため、NNT が小さくなるからである。したがって、絶対指標を用いる際には「〇年間治療した場合の NNT は・・・」と言うのが正しい。

	Outcome		
	(+)	(-)	
介入群	a	b	a+b
対照群	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

介入群イベント発生率 experimental event rate : $EER = a / (a+b)$

対照群イベント発生率 control event rate : $CER = c / (c+d)$

相対リスク relative risk : $RR = EER / CER$

相対リスク減少率 relative risk reduction : $RRR = (CER - EER) / CER$

絶対リスク減少率 absolute risk reduction : $ARR = CER - EER$

治療必要数 number needed to treat : $NNT = 1 / ARR$

1) 設定された Primary endpoint は自分が求めているものと一致するか？

死亡率を知りたいのに、論文の primary endpoint が再発率となっている、などということはないだろうか。一般的に、発症率が高い endpoint ほど有意差が出やすくなる。従って、限られた追跡期間で有意差を出すためには、死亡率よりも再発率や再入院率、疾患の発生率などの方が primary endpoint に設定されやすい。

また、複合エンドポイント composite endpoint にも注意する必要がある。これは、複数のエンドポイントを合算することで発生率を上げ、より少ない症例数、短い追跡期間で有意差が出やすくなるようにするための苦肉の策である。複合エンドポイントの構成要素は、研究間で微妙に異なる場合がある。

2) Primary endpoint が複数ある場合は、その総数で有意水準を割る

Primary endpoint とは、その研究で最も効果を知りたいアウトカム指標である。従って、サンプルサイズは、primary endpoint に設定されたアウトカム指標をもとに計算される。つまり、研究結果の妥当性が保証されるのは、1つの primary endpoint だけである（複数の primary endpoint があると、どれを用いて必要症例数の計算を行えばいいかわからなくなる）。

また、「下手な鉄砲、数打ちゃ当たる」のことわざの通り、endpoint をたくさん掲げれば、解析の結果どれか一つで有意差が出る可能性は高くなる。従って、primary endpoint が複数ある場合は、有意水準を厳しくして評価する方法がある。具体的には、 α level の 0.05 を、primary endpoint の総数で割る。たとえば primary endpoint が 4 つあるなら、それぞれの結果が $p < 0.0125$ でなければ有意差ありとしない。

3) Secondary endpoint の一部でしか有意差がないときは、慎重に評価をする

上記の通り、endpoint を数多く設定すると、偶然に有意差が生じるものが出てくる。たとえば α level 0.05 の場合、endpoint を 20 個設定すれば、そのうち 1 つは偶然に有意差が生じる計算となる。

Secondary endpoint はあくまでも付け足しの分析にすぎない。有意差の出た endpoint が本当に治療効果があるといえるかを判断するには、まず、病態生理学的または薬理的に整合性があるかどうかを考える。次に、似たような PECO の他の論文の結果を検討する。それらの結果に同じ傾向があるようであれば、効果には本当に有意差があるといえよう。

4) 論文の著者が、介入の効果をより良く見せるために頻繁に行う手段の例

- ✓ ARR, NNT などの絶対評価よりも, RRR などの相対評価で結果を記載する (相対評価の方が数字が大きいので, より効果大きい印象を持たせることができる).
 - 自分で NNT を計算してみる. また, 粗発生率も大事. 「〇%発症する」という表現より, 「100 人中〇人発症する」という方が, 実際にイメージしやすい.
- ✓ 本当は発生率の差が小さいのに, Kaplan-Meier 曲線などグラフの縦軸を全体の一部分しか表示せず, わざと差が大き見えるようにグラフを拡大する (発症率が 3%までしか上がらないので, グラフの縦軸の上限が 5%にする, など).
 - 全体のどの部分を拡大しているかを把握する. グラフの縦軸の上限を 100%にして, 視覚的にどれくらいの差になるのか, 描いてみよう. あまりの差の小ささに, (離れたところから見ると) ほとんど 1 本の線に見えるかも知れない.
- ✓ 一部の患者のみを長く追跡して, 追跡の最後の差を広げる.
 - Kaplan-Meier 曲線の最後の部分が急に広がって差が大きくなっているのは, 不自然である. 個々の時点での追跡人数を示したグラフ下部の Number at risk を見よう. 追跡が終了するのは, アウトカムが発生したか, 途中で脱落したか, 試験開始が遅かったため途中で追跡が終了してしまった, のいずれかである. 左から順に経時的に追跡人数が減ってくるが, 突然大幅に減った場合は, 両群の baseline の性質が均質ではなくなる可能性が高くなるので, それ以降のグラフは信頼性が低下する.
- ✓ 不利な結果を生む可能性のあるデータを恣意的に脱落させて除外して, 強引に有意差を作る (特に PROBE 法で行いやすい).
 - 脱落率を計算し, 脱落している理由を考える. 脱落を含めて考えても有意差が出たままになるか? 最悪ケースシナリオ worst case scenario を考えてみる. つまり, アウトカム発生の有無の分からない症例について, 介入群では全て悪いアウトカムが発生し, 対照群では全て良いアウトカムが発生したとして, 計算し直す. 理由のはっきりしない脱落は恣意的に除外されたものかも知れない.
- ✓ Primary endpoint で有意差がみられなかったが, secondary endpoint の 1 つでたまたま有意差が出たので, そちらを強調する.
 - Secondary endpoint はいくつあるのか? 有意水準を secondary endpoint の数で割って厳しくして有意差が出た endpoint は, 他の研究でも有意差が見られているか?
- ✓ Primary endpoint でも secondary endpoint でも, インパクトのある結果がみられなかったので, それらの結果を元に別の統計手法を用いて有意差が出るようにした後付け分析 post hoc analysis やサブ解析を行い, その結果を強調する.
 - 後付け分析は現実的な状態を反映しているか? 「血圧が下がった人だけを取り出して分析」は, 治療前に目の前の患者の血圧がどれくらい下がるか知ることができないので現実的でない. 後付け分析やサブ解析を吟味する際にも, 各群の baseline が同等にであるかチェックする.
- ✓ 製薬企業の都合の悪い結果が出そうな場合, 途中で資金援助をうち切り, 試験を中止に追い込んだり¹²⁾ (結果を不明のままにすれば効果が無いことを公表せずに済む), 結果を論文にしなかったりする.
 - 最近では, 有意差が出なかった研究も葬り去られることなく, 結果を公表して人類の共通の財産とすることができるように, 研究開始前から臨床試験を登録する制度が設けられ, 多くの臨床試験が登録されている. 2004 年に発表された医学雑誌編集者国際委員会 International Committee of Medical Journal Editors; ICMJE の勧告¹³⁾ では, 研究開始前に被験者数, 治療方法, 解析方法, 比較方法, 研究仮説, primary endpoint と secondary endpoint の定義, 参加資格, 財源, 試験医師の研究費援助などを登録しなければ, 同委員会に所属する N Engl J Med や JAMA などの主要雑誌に結果を発表できないことが明記された. 米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) が運営する ClinicalTrials.gov (<http://www.ClinicalTrials.gov>) で閲覧することができる.
 - 当初の研究計画よりも早期に中止した研究の結果は要注意である. 副作用が過小評価される可能性や, たまたま有意差が出ただけで, より長く観察していれば有意差がなくなるであろう結果が過大評価される可能性がある.

参考文献

- 1) Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the Medical Literature. II: How to Use an Article About Therapy or Prevention. A. Are the Results of the Study Valid? JAMA 1993;270(21):2598-2601.
- 2) Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the Medical Literature. II: How to Use an Article About Therapy or Prevention. B. What Were the Results and Will They Help Me in Caring for My Patients? JAMA 1994;271(1):59-63.
- 3) CASP JAPAN. <http://casppj.umin.ac.jp/materials/RCT21j.pdf>.
- 4) 開原成允, 浅井泰博, 治療や予防に関する文献の使い方, JAMA 医学文献の読み方, 中山書店 2001 年, 11-35.
- 5) Ttrain ML. <http://www.egroups.co.jp/group/Ttrain/>.
- 6) 厚生省医薬安全局審査管理課長, 臨床試験のための統計的原則 E9, 1998 年.
- 7) Bedenoch D 他著, 斉尾武郎監訳, EBM の道具箱, 中山書店 2002 年, 16-24.
- 8) はじめてトライアルシート (The SPELL : <http://spell.umin.jp> から利用可能) .
- 9) CONSORT Strength in science, round ethics. <http://www.consort-statement.org/>.
- 10) Campbell MK, et al.; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 2004 ;328:702-8. (日本語約はhttp://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT_Statement/consort2001J.pdf から利用可能) .
- 11) 改訂版 CONSORT(2001)チェックリスト (原著は<http://www.consort-statement.org/> から, 日本語訳はhttp://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT_Statement/cl-J01-10ver10.pdf から利用可能) .
- 12) Montori VM, et al., Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. JAMA 2005;294:2203-9.
- 13) De Angelis C, et al.; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 2004;351:1250-1.

改訂履歴

1.4→1.5 (2002/11/19)

ITT 解析に関する解説を強化. ITT, FAS, Per protocol analysis の概念を説明.

補足の項を新設. 「ランダム割付け」の意義の強調, ITT の補足説明, masking の除外理由を解説.

1.5→1.6 (2002/11/19)

著作権に関する記載を追加.

参考文献に「臨床試験のための統計的原則 E9」を追加.

1.6→1.7 (2002/11/21)

Ttrain の議論より, 3 分読みを批判的吟味を代表する読み方としてとらえることの危険性を指摘, シートに記述することで強調した. 3 分読みのみで論文の評価とすることを禁じた.

副題として, 「南郷 3 分間クッキング」と命名.

1.7→2.0 (ebh 研究会例会 2002/11/24)

このシートで論文の善し悪しを結論付けてしまうのは危険であり, スクリーニング用に用いた方がよいだろうという意見を踏まえ, タイトルを変更.

3 分で判定するには単語の拾い読みが最も易しく効果的ということを再認識. このため, 各項目で単語の記載場所を可能性の高いもの順に記載.

PECO が少しも分からないと論文を読みようがないとの意見で, タイトルから最低限の情報だけ引き出すというのを始めに持ってくることにした.

このシートを使う場面を明示.

Abstract しか読まないのであれば情報として不十分である可能性があることを記載.

差がない論文の時の読み方を追加. →サンプルサイズを読ませる.

結果の解釈に観察期間が重要であることを明示.

更新履歴を記載.

2.0→2.2 (ebh 研究会例会 2003/10/2)

CAT シートを新設.

結果の評価の項に, 発生率以外の outcome 指標が用いられている場合のコメントを追加.

CAT シートは, あくまでスクリーニング項目の確認用に一時的に用いるものであり, 記録として残す性格のものではないことから, シート中の署名欄とレベル分類の記載欄を削除.

2.2→3.0, 3.1, 3.2

シートの名称を「南郷 3 分間クッキング」から「臨床試験 3 分間クッキング」に変更.

中級者用の RCT 論文速読のためのシートとして大幅に改変.

3 minuets CAT sheet for Clinical trial

批判的吟味日 年 月 日

1. 論文

title : _____

authors : _____

citation : _____

2. ランダム化比較試験 RCT か?

→タイトルに興味があれば、読むのをやめる

RCT である

RCT でない

→RCT でなければ、読むのをやめる

3. 結果は有意(significant)か?

有意 (significant)

差がない ○サンプルサイズは十分

○サンプルサイズは十分でない

4. 研究資金のスポンサーは誰か?

製薬企業, 医療機器メーカー

政府, 公的機関

その他

不明

5. 研究者は製薬会社や医療機器メーカーから利益を供与されているか?

利益を供与されている →どこの企業からか? : (_____)

利益を供与されていない

不明

6. Masking されているか?

患者も介入実施者 (医師) も masking されている

PROBE 法

masking されていない

7. ITT 解析か?

Intension-to-treat analysis

On-treatment analysis

8. 追跡率はどれくらいか?

追跡率 = 結果の n / 割付時の n =

→研究の質が十分高くなければ、読むのをやめる

9. 論文の PECO は?

P(Patient) : _____

E(Exposure) : _____

C(Comparison) : _____

O(Outcome) : _____

10. 結果を見る

→読む価値があれば、結果を読み込む

追跡期間 = (_____)

介入群の発生率 = $a / (a+b) = (\quad) \%$ = EER

対照群の発生率 = $c / (c+d) = (\quad) \%$ = CER

RR = EER / CER = (_____)

RRR = 1 - RR = (_____)

ARR = EER - CER = (_____)

NNT = 1 / ARR = (_____)

その他の評価方法:

この研究での問題点:

	Outcome (+)	Outcome (-)	
介入群	a	b	(a+b)
対照群	c	d	(c+d)
	a+c	b+d	(a+b+c+d)

Signature _____