

粉飾された臨床試験の判別法： 臨床試験のすべての関係者へ

奥村 泰之

一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構

How to assess “spin” in randomized controlled trials: A call to action for all stakeholders

Yasuyuki Okumura

Institute for Health Economics and Policy, Association for Health Economics Research
and Social Insurance and Welfare

Abstract

Conclusions of randomized controlled trials are frequently distorted by authors of articles. Such a misleading reporting practice is called “spin”. In the present article, I aimed to (1) review three trials with spin that have significant implications for clinical practices in Japan, (2) review a retracted article due to spin and discuss an editorial policy for articles with spin, and (3) propose a simple strategy for assessing “spin”. All stakeholders (i.e., trialists, reviewers, policy makers, clinicians, and medical writers) will benefit from the routine use of this strategy.

Key words

spin, misleading reporting, trial, bias, EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2017 ; 45 : 25-34.

1. はじめに

臨床試験^{*1}の実施には膨大なコストを要するものの、事前に期待された結果を得られない割合は47%に達する¹⁾。こうした期待された結果が得られなかった臨床試験は、否定的試験 (negative trial) と呼ばれる²⁾。否定的試験には、より良い新たな臨床試験の計画を立案するためなど、重要な存在意義がある²⁾。しかし、否定的試験の研究成果は選択的に公表されない傾向があるために、公表されている臨床試験は肯定的な結果が得られたものに偏りがちとなる (出版バイアスと呼ばれる)³⁾。さらに、否定的試験の研究成果が公表された場合であっても、さも、肯定的な結果が得られたかのように報告されることが少なくない⁴⁾。

「否定的試験による研究成果の解釈を歪め、読者を欺く執筆術⁴⁾」を粉飾 (spin) と呼ぶ^{*2}。ここで、優越性試験における粉飾とは、①主要評価項目に関して統計的有意性が得られなかった場合に、実験的治療法の有益性を強調する報告戦略、あるいは、②主要評価項目から読者の注意を逸らす報告戦略と定義されている⁴⁾。また、非劣性試験における粉飾とは、①非劣性が未実証/不確実/不透明な場合に、非劣性を強調する報告戦略、あるいは、②非劣性が未実証/不確実/不透明な場合に、副次評価項目など他の結果に読者の注意を逸らす報告戦略と定義されている⁵⁾。

否定的試験の研究成果が論文として公表される際、論文の本文ばかりではなく、アブストラクトが粉飾されることが少なくない^{4, 5)}。系統的レビューによると、アブストラクトの結論部を粉飾

している臨床試験は、否定的な結果が得られた優越性試験の40～59% (42試験/72試験⁴⁾; 28試験/70試験⁶⁾; 16試験/27試験⁷⁾), 否定的な結果が得られた非劣性試験の63% (10試験/16試験⁵⁾) に認められることが示されている。論文のアブストラクトが粉飾されていると、その研究成果が報道される段階において、粉飾が修正されることはない⁶⁾。つまり、否定的試験の読者にとって、結論が粉飾されたエビデンスに触れることは避けられないのである。

これまで筆者は、粉飾法の類型や海外における粉飾事例を紹介するなど、粉飾問題の周知に努めてきた⁸⁻¹⁰⁾。多方面の関係者が粉飾問題に一定の関心を示すものの、問題改善の兆しはみられていない。粉飾問題を改善するためには、臨床試験の関係者 (研究者、査読者、臨床家、政策立案者、記者などが含まれる) すべてが、問題解決の重要性を強く認識し、臨床試験の結論が粉飾されているか否かを容易に判別できる必要があると思われる。そこで、本稿では、①我が国の医療に強く影響している3つの粉飾事例 (治験、戦略研究^{*3}、中医協資料) を紹介すること、②粉飾による論文撤回事例と編集者による対応方針案を議論すること、③粉飾された臨床試験の判別法を提案することを目的とする。

2. 治験における粉飾

2.1 抗認知症薬による認知機能と 全般臨床症状の優越性試験

アルツハイマー型認知症へのリバスタグミン経皮吸収型製剤 (抗認知症薬) は、プラセボに比べ、

^{*1} 本稿では、特に断らない限り、「臨床試験」を「仮説検証目的に実施される無作為化比較試験」に限定して論ずる。

^{*2} 本稿では spin の訳語として「粉飾」を用いる。英語において spin とは、「the practice of presenting news or information in a way that creates a favourable impression」を意味する (Collins English Dictionary, 12th Edition)。一方、日本語において粉飾とは、「実状を隠して見かけをよくすること。よそおいかざること。」を含意し (広辞苑 第五版)、英語における spin と類似すると考えられる。なお、「粉飾、粉飾決算 (window dressing)」という概念は会計学用語として不正行為を意味するものであり、またマスメディア等の判断によって不正行為と報じられることがある。本稿で指示する粉飾は辞書の用法に従い、意図、悪意及び触法性の有無と無関係であるものとする。さらに、粉飾は、研究不正 (scientific misconduct) の定義には含まれないことには留意されたい。

^{*3} 戦略研究とは、平成17年度に創設された、研究の成果目標及び研究の方法を定め、選定された機関が実際に研究を行う者や研究に協力する施設等を一般公募する厚生労働科学研究を意味する。

割り付けから24週時点の認知機能の低下を優れて抑制し、全般臨床症状を優れて改善するかを検討した治験がある¹¹⁾。優越性試験の結果、認知機能(認知機能評価尺度、得点可能範囲は0～70点、値が高いほど認知機能の障害の程度が高度であることを示す)の変化量は、リバスチグミン群が0.1点増、プラセボ群が1.3点増であり、統計的に有意な群間差が認められた(Fig. 1左)。一方で、全般臨床症状(認知症変化印象尺度、得点可能範囲は1～7点、値が高いほど基準時と比べて悪化していることを示す)の平均値は、リバスチグミン群が4.2点、プラセボ群が4.4点であり、統計的に有意な群間差は認められなかった(Fig. 1右)。この結果から、アブストラクトにおいて「リバスチグミン経皮吸収型製剤は、アルツハイマー型認知症において好ましい有効性と忍容性を有している」と結論づけている。

2.2 粉飾疑義

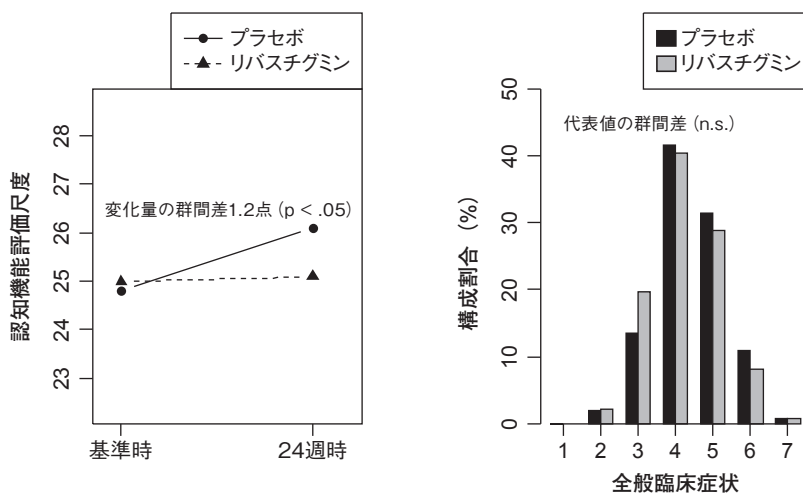
筆者が確認する限り、このアブストラクトの結論には粉飾が認められる。リバスチグミン経皮吸収型製剤による全般臨床症状の改善効果が認められなかった事実に触れずに、認知機能低下の抑制

効果が認められたことを拡大解釈して結論づける科学的妥当性はないであろう。主要評価項目の1つに統計的有意性を得られなかった優越性試験であるから、粉飾せずに、「リバスチグミン経皮吸収型製剤は、認知機能低下へのプラセボに対する優越性が認められた一方で、全般臨床症状改善への優越性は認められなかった」と結論づけることが望ましかったであろう。

加えて、この治験では、リバスチグミン経皮吸収型製剤による認知機能低下の抑制効果は、認知機能評価尺度の変化量の群間差にして1.2点であることを示しているものの、この値を「臨床的に意味がある」と評価することには疑問が残される。なぜなら、事前に期待されていた抗認知症薬群とプラセボ群の認知機能評価尺度の群間差は、この治験では3.1点¹¹⁾、類似の臨床試験では2.1～2.6点^{12, 13)}であり、それらの期待よりも43～61%低い効果しか認められていないからである。

なお、抗認知症薬の臨床試験結果が不良である事実は、リバスチグミン経皮吸収型製剤に限定されることではない。抗認知症薬の国内プラセボ対照無作為化比較試験のうち、すべての主要評価項目に統計的有意性が認められている治験は一部に

Fig. 1 Superiority trial of rivastigmine patch versus placebo patch for the treatment of patients with Alzheimer's disease



文献11)より筆者作成

過ぎない^{14, 15)}。さらに、2016年10月、フランスでは高等保健機構 (Haute Autorité de Santé) は、抗認知症薬4剤を再評価した結果¹⁶⁾、有効性が小さい一方で、忍容性が不良であることが明らかになったため、抗認知症薬の保健償還を停止するよう勧告を下している¹⁶⁾。我が国においても、科学的に透明性のある方法を用いて^{17, 18)}、抗認知症薬使用の推奨度を再評価すべきであろう。

3. 戦略研究における粉飾

3.1 電話支援による糖尿病発症予防の優越性試験

糖尿病ハイリスク (空腹時血糖障害) の者に対する糖尿病発症予防のための到達目標の設定等に加えた、1年間の電話による糖尿病予防支援は、情報提供中心の健康習慣支援に比べ、介入開始から3年間に糖尿病発症を予防するかを検討した戦略研究がある¹⁹⁾。職域や地域を割り付け単位とした優越性試験 (クラスター無作為化比較試験) の結果、両群間で糖尿病発症リスクに相違は認められないことが示された (Fig. 2)。さらに、電話による糖尿病予防支援の介入頻度が異なる3つの予防支援センターごとに、糖尿病発症予防の有効性を

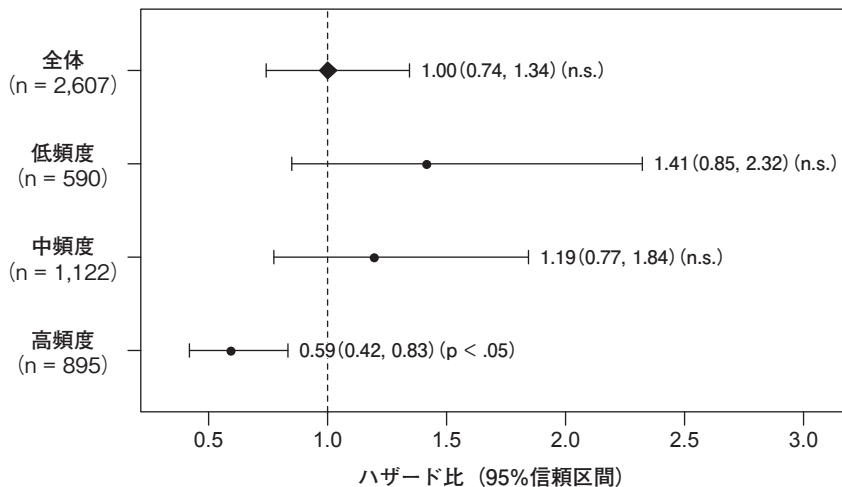
を検討している。サブグループ分析の結果、介入頻度が高い予防支援センターにおける電話による糖尿病予防支援は、情報提供中心の健康習慣支援よりも、糖尿病の発症が抑制されていた (Fig. 2)。この結果から、アブストラクトにおいて「糖尿病ハイリスク者に対する高頻度の電話支援は、効果的に糖尿病発症を予防するだろう (低頻度と中頻度の電話支援は糖尿病発症を予防しないけれども)」と結論づけている。

3.2 粉飾疑義

筆者が確認する限り、このアブストラクトの結論には粉飾が認められる。試験参加者全体では電話支援による糖尿病発症の予防効果が認められなかった事実に触れずに、予防効果が認められた一部のサブグループ (高頻度の電話支援) に焦点化して結論づける科学的妥当性はないであろう。試験参加者全体における優越性試験であるから、粉飾せずに、「糖尿病ハイリスク者への電話支援は、健康習慣支援に対する糖尿病型への移行抑制効果の優越性が認められなかった」と結論づけることが望ましかったであろう。

加えて、この戦略研究では、介入頻度ごとにサブグループ分析を行っているものの、その結果を

Fig. 2 Efficacy of telephone-delivered lifestyle coaching for the prevention of type 2 diabetes



文献19) より筆者作成

Table 1 Criteria to assess the credibility of a subgroup analysis

評価基準	戦略研究におけるサブグループ分析の評価
1. サブグループにおける効果の仮説と効果の方向性を事前に設定している.	1. 研究計画書で、介入頻度（低・中・高頻度）ごとにサブグループ分析を実施する予定であるとの記載がない ²¹⁾ .
2. サブグループごとに効果が異なることが偶然であるかを、交互作用の統計的検定により検討している.	2. 交互作用の統計的検定を行っていない ¹⁹⁾ .
3. サブグループごとの効果の違いは、研究間で再現性がある.	3. 考察において「肥満に対する高頻度の電話支援の無作為化比較試験では同様の結果が得られている」と先行研究を引用しているものの ¹⁹⁾ 、先行研究では介入頻度ごとのサブグループ分析が行われていない ²²⁾ .
4. サブグループごとの効果の違いを説明できる、生物学的根拠がある.	4. 一般に、非薬物療法において、この基準の適用は困難であると思われる.

文献19, 20)より筆者作成

「信用できる」と評価することには疑問が残される。なぜなら、JAMA ユーザーズガイドにおけるサブグループ分析の信用性評価基準に従うと²⁰⁾、4つの評価基準のうち、少なくとも3つが満たされていないからである (Table 1)。臨床試験において、サブグループ分析の解釈には、慎重な姿勢が求められるよう。

4. 中医協資料における粉飾

4.1 運動療法による腎不全進行抑制の優越性試験

慢性腎不全患者への1年間の運動療法は、通常診療に比べ、割り付け前後の12か月間の腎機能（クレアチニンによる推計糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate: eGFR]）の低下を優れて抑制するかを検討したパイロット試験がある²³⁾。優越性試験の結果、運動療法群と通常診療群のクレアチニンによるeGFRの変化率の群間差に統計的有意性が認められた。一方で、副次評価項目である、割り付け12か月時点のクレアチニンによるeGFR、シスタチンCによるeGFR、クレアチニンとシスタチンCによるeGFRの群間差に統計的有意性は認められなかった。この結果から、アブストラクトにおいて「運動療法による腎

不全の進行抑制効果は不確実である」と結論づけている。

4.2 粉飾疑義

筆者が確認する限り、このアブストラクトの結論には粉飾が認められない。一方で、中央社会保険医療協議会（中医協）の資料では、「腎不全患者に運動による介入を行うことで、腎機能が改善したことが報告されている」と、原典の結論が粉飾されて引用されている²⁴⁾。この事例のように、粉飾は、臨床試験の研究成果を引用する際にも生じうる。

さらに、この根拠を基に、平成28年度診療報酬改定では、糖尿病透析予防指導管理料として「腎不全期患者指導加算」が新設された²⁵⁾。この加算では、「腎不全期の患者に対し、専門の医師が、当該患者が腎機能を維持する観点から必要と考えられる運動について、その種類、頻度、強度、時間、留意すべき点等について指導し、また既に運動を開始している患者についてはその状況を確認し、必要に応じてさらなる指導を行った場合に、腎不全期患者指導加算として100点を所定点数に加算する。」というものである。結論が粉飾された資料を基に、診療報酬改定がなされた事実は、その是非を含め、広く議論されるべきである

う。加えて、海外で実施されたパイロット試験の研究成果を、中医協資料として引用することの是非も、併せて議論されるべきである。

5. 粉飾による論文撤回

5.1 亜麻仁による食事療法の優越性試験

Cassaniらは、肥満など循環器病リスクを有する男性への亜麻仁による食事療法の、玄米による食事療法に比べ、初日から42日時点の炎症マーカーとホルモン（C反応蛋白、TNF- α 、血清イソプラスタン、レプチンとアディポネクチン）の変化が優れているかを検討している²⁶⁾。優越性試験の結果、亜麻仁摂取群において摂取前後のC反応蛋白が平均25%、TNF- α が平均46%、有意に改善したことが示された (Fig. 3)。この結果から、アブストラクトにおいて「体重減少の食事療法に亜麻仁を加えることは、炎症マーカーを改善する重要な栄養摂取計画になりうる」と結論づけている。

5.2 編集者への手紙による粉飾疑義と論文撤回勧告

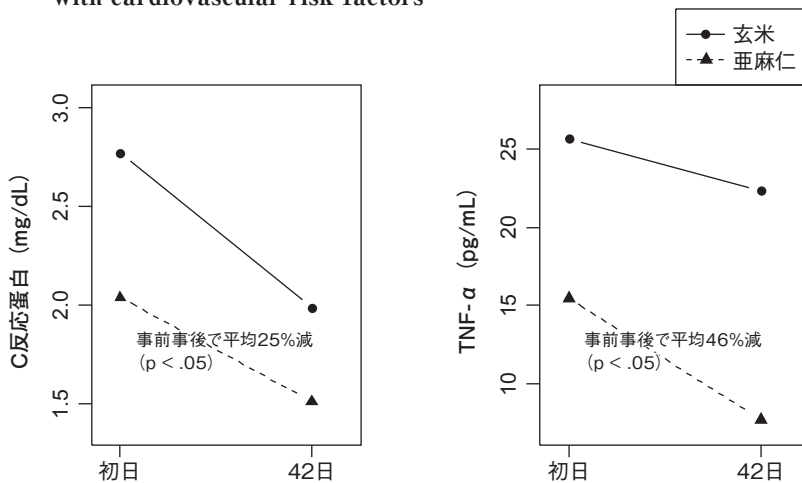
Dimovaらは、Cassaniらの試験について、編集

者への手紙 (Letter to the Editor) により疑義を呈している²⁷⁾。Cassaniらの試験では、亜麻仁摂取群において摂取前後のC反応蛋白とTNF- α が改善したことを示しているものの、亜麻仁摂取群と玄米摂取群を直接比較していなかった。そこで、Dimovaらは、公開されているCassaniらの試験データを基に、共分散分析により優越性を検討した。その結果、亜麻仁摂取群と玄米摂取群のC反応蛋白 ($p=0.94$) とTNF- α ($p=0.09$) の群間差に統計的有意性は認められないことが示された。さらに、Dimovaらは、出版倫理委員会による論文撤回ガイドラインの一文、『雑誌編集者は、計算間違いや実験誤差により、結果を信用できないとする明らかな証拠がある場合は、論文撤回を考慮すべきである』²⁸⁾を引用した上で、「Cassaniらの結論は、正しくない統計的検定の手順を使っているため信用できない。論文撤回を考慮すべきである」と、勧告を下している。

5.3 編集者による論文撤回の裁決

Cassaniらは、Dimovaらの指摘を受けて、結論が誤っていたことを認めている²⁹⁾。その後、編集者は、研究法と統計解析への疑問に対して、Cassaniらが十分に返答できなかったと判断し、

Fig. 3 Superiority trial of flaxseed versus raw rice for the treatment of men with cardiovascular risk factors



文献26)より筆者作成

論文撤回の裁決をした³⁰⁾。筆者の知る限り、本件は、世界初の粉飾による論文撤回事例である。本事例は、粉飾が論文撤回に値する行為であると研究者に注意喚起するための最適な教材となるだろう。

5.4 粉飾に対する編集者の対応案

臨床試験の結論を粉飾した著者に対して、編集者は論文撤回を求めるべきか、正誤表の提出を求めるに留めるべきか、その対応に関するコンセンサスはない。筆者は、編集者が粉飾された臨床試験を論文撤回すべき状況は、「結論ではなく、結果を信用できないと確信できる場合に限定される」と考えている。粉飾された臨床試験が蔓延している事実は確かに問題である。しかし、粉飾された臨床試験を論文撤回にする裁決が広まると、結果には問題のみられない臨床試験がメタ・アナリシスに組み込まれなくなるリスクが発生しうる。未出版のリスクを許容するよりも、正誤表対応の寛容さを選択する方が、科学の健全な発展に寄与すると思われる。今後、Cassaniらの論文撤回事例が、他の編集者による粉飾事例への裁決に、どのような影響を与えるか注目に値する。

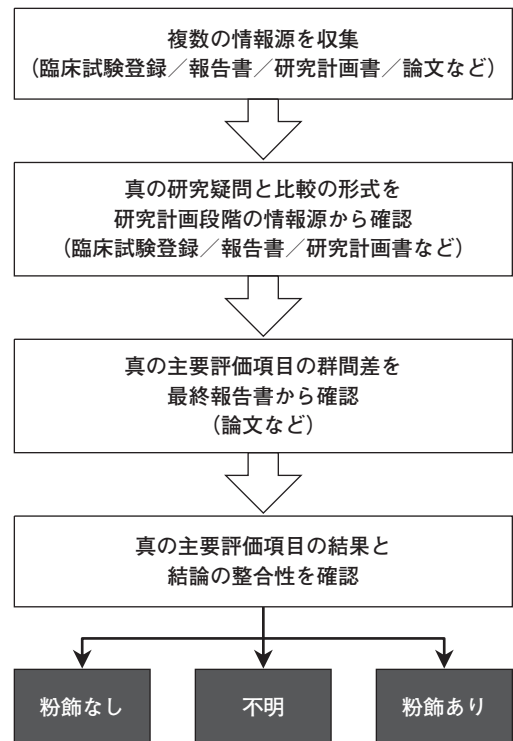
6. 粉飾された臨床試験の判別法

粉飾された臨床試験が蔓延している事態を改善するためには、正誤表対応や論文撤回などの事後の対策ではなく、粉飾発生を予防する方が望ましいであろう。本節では、粉飾された臨床試験の判別法を提案する。

Fig. 4に、粉飾を判別するためのフローチャートを示す。すなわち、①複数の情報源（臨床試験登録／報告書／研究計画書／論文など）から臨床

試験の情報を収集すること^{*4}、②真の研究疑問（患者・介入・比較対照・主要評価項目・主要な評価時点）と比較の形式（優越性試験／非劣性試験）を、研究計画段階（臨床試験登録／報告書／研究計画書など）の情報源から確認すること、③真の主要評価項目の群間差を最終報告書（論文など）から確認すること、④真の主要評価項目の結果と結論に整合性があるか同定すること、⑤「粉飾なし」「不明（判断するための情報が不足している）」「粉飾あり」のいずれかに判別すること、という手順である。なお、研究計画段階の情報源と

Fig. 4 Flow diagram for assessing “spin” in randomized controlled trials



*4 臨床試験の研究計画と研究成果は、一般的に、複数の情報源で公表される。すべての臨床試験は、臨床試験登録システムに、研究計画の概要を公表するように義務づけられている。また、厚生労働科学研究などの公的研究費の助成を受けた臨床試験は、研究計画や研究成果を、助成元に報告書として提出するよう義務づけられていることが多い。加えて、主要な結果を報告する論文の付録として、研究計画書を掲載するよう求められることがある。さらに、いくつかの学術誌 (*Trials* など) では、研究計画を記述する論文を、主要な結果を報告する論文とは別に、公表できるようにしている。

Table 2 Worksheet for assessing “spin” in randomized controlled trials

課題	回答例
●研究疑問の定式化をして下さい。	
▶患者 (Patient) を記述して下さい。	軽症から中等症のアルツハイマー型認知症患者
▶介入 (Intervention) を記述して下さい。	リバステグミン経皮吸収型製剤 18 mg を 24 週間
▶比較対照 (Control) を記述して下さい。	プラセボのパッチを 24 週間
▶主要評価項目 (Outcome) を記述して下さい。	1. 認知機能 (認知機能評価尺度, 得点可能範囲は 0 ~ 70 点, 値が高いほど認知機能の障害の程度が高度であることを示す) の変化量 2. 全般臨床症状 (認知症変化印象尺度, 得点可能範囲は 1 ~ 7 点, 値が高いほど基準時と比べて悪化していることを示す) の得点
▶主要な評価時点 (Time) を記述して下さい。	24 週時点
●比較の形式を同定して下さい。	優越性試験 / 非劣性試験
●真の主要評価項目の群間差を記述して下さい。	1. 認知機能 (p < .05) 2. 全般臨床症状 (n.s.)
●結論の一文を記述して下さい。	リバステグミン経皮吸収型製剤は, アルツハイマー型認知症において好ましい有効性と忍容性を有している
●結果と結論の整合性を同定して下さい。	粉飾なし / 不明 / 粉飾あり

して, 臨床試験登録を参照する際, 臨床試験登録の公開日が組入れ開始日よりも後になっている場合は, 資料価値が著しく下がることには留意が必要である。

次に, フローチャートに沿ったワークシートを基に, 粉飾の判別を行う事例を示す (Table 2)。ワークシートの 1 列目には, フローチャートに沿った 9 つの細分化された課題が記載されている。ワークシートの 2 列目には, 先に紹介した治験において, 臨床試験登録³¹⁾ と論文¹¹⁾ を情報源とした場合の回答例を掲載している。まず, 研究計画段階の情報源である臨床試験登録から, 主要評価項目が 2 つあるなど研究疑問を定式化し, 比較の形式が優越性試験であることを同定している。次に, 最終報告書の情報源である論文から, 2 つの主要評価項目のうち 1 つは否定的な結果が得られていることを確認し, 結論の一文を抽出している。最後に, 主要評価項目の結果と結論に整合性がないために, 粉飾があると判断している。このフローチャートとワークシートを利用することで, 結論が粉飾された臨床試験を容易に判別でき

るようになることが期待される。

7. 粉飾問題の解消に向けて

「結論が歪曲されたエビデンスで医療が変わると, 国民に不利益が生じうる」というコンセンサスは得られるであろう。粉飾問題の解消のためには, 多方面の関係者が問題解決の重要性を強く認識し, 誰もが臨床試験の結論が粉飾されているか否かを容易に判別できるよう臨床試験教育をより一層充実させる必要があると思われる。臨床試験の実施に伴う, 多くの人の善意と時間と資金を無駄にしないために, 粉飾問題の解消に向けた全国的な取り組みが求められる。

利益相反

筆者は, 過去 3 年以内に, ヤンセンファーマ株式会社, 一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会と株式会社キャンドウからアドバイザリー料, 臨床疫学研究における報告の質向上のための統計学の研究会から運営謝金を受領した。

文 献

- 1) Marecki S. 治験の成功は時の運によるのか? [cited 2016 Dec 7]. Available from : http://www.scripin-telligence.jp/wp-content/uploads/2013/12/Jan2014_Citeline-White-Paper.pdf
- 2) Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails: what next? *N Engl J Med.* 2016 ; 375 : 861-70.
- 3) Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 252-60.
- 4) Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA.* 2010 ; 303 : 2058-64.
- 5) Hernandez AV, Pasupuleti V, Deshpande A, et al. Deficient reporting and interpretation of non-inferiority randomized clinical trials in HIV patients: a systematic review. *PLoS One.* 2013 ; 8 : e63272.
- 6) Yavchitz A, Boutron I, Bafeta A, et al. Misrepresentation of randomized controlled trials in press releases and news coverage: a cohort study. *PLoS Med.* 2012 ; 9 : e1001308.
- 7) Lockyer S, Hodgson R, Dumville JC, et al. "Spin" in wound care research: the reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically non-significant primary outcome results or unspecified primary outcomes. *Trials.* 2013 ; 14 : 371.
- 8) 奥村泰之. アクセプトされる失敗した臨床試験の粉飾法: 無駄のない研究推進のためのピアレビュー研究. *Monthly IHEP.* 2014 ; 231 : 23-8.
- 9) 奥村泰之, 吉田和樹, 清水沙友里. 臨床疫学研究における報告の質向上に向けて: 研究者の倫理. *精神科.* 2014 ; 24 : 551-7.
- 10) 奥村泰之, 赤羽隆文. 蔓延する研究報告の質の問題への総合的対策: 研究の価値を高め無駄を減らす. *Monthly IHEP.* 2015 ; 239 : 14-22.
- 11) Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, et al. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011 ; 1 : 163-79.
- 12) PMDA. ヤンセンファーマ株式会社. レミニール錠 4 mg, 同 8 mg, 同 12 mg, レミニール OD 錠 4 mg, 同 8 mg, 同 12 mg, レミニール内用液 4 mg/mL に関する資料 [cited 2016 Nov 14]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100024/index.html>
- 13) PMDA. エーザイ株式会社. アリセプト錠 (塩酸ドネペジル) に関する資料 [cited 2016 Nov 14]. Available from : <http://www.pmda.go.jp/drugs/1999/g991001/index.html>
- 14) 小田陽彦. 抗認知症薬の意義. *精神科.* 2013 ; 23 : 234-8.
- 15) 小田陽彦. 薬に頼りすぎない診療の実践: 予防と治療のエビデンスを理解する. *Modern Physician.* 2016 ; 36 : 1065-8.
- 16) Haute Autorité de Santé. Médicaments de la maladie d'Alzheimer: un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale ; 2016 Oct 21 [cited 2016 Nov 14]. Available from : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
- 17) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム. 青森: 凸版メディア株式会社; 2015.
- 18) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 ; 64 : 383-94.
- 19) Sakane N, Kotani K, Takahashi K, et al. Effects of telephone-delivered lifestyle support on the development of diabetes in participants at high risk of type 2 diabetes: J-DOIT1, a pragmatic cluster randomised trial. *BMJ Open.* 2015 ; 5 : e007316.
- 20) Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014 ; 311 : 405-11.
- 21) Sakane N, Kotani K, Takahashi K, et al. Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1 (J-DOIT1), a nationwide cluster randomized trial of type 2 diabetes prevention by telephone-delivered lifestyle support for high-risk subjects detected at health

- checkups: rationale, design, and recruitment. *BMC Public Health*. 2013 ; 13 : 81.
- 22) Weinstock RS, Trief PM, Cibula D, et al. Weight loss success in metabolic syndrome by telephone interventions: results from the SHINE Study. *J Gen Intern Med*. 2013 ; 28 : 1620-8.
- 23) Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 ; 65 : 425-34.
- 24) 厚生労働省. 個別事項 (その6: 技術的事項等について) [cited 2016 Nov 12]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000106873.pdf>
- 25) 厚生労働省. 平成28年度診療報酬改定 [cited 2016 Nov 21]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000115984.pdf>
- 26) Cassani RS, Fassini PG, Silvah JH, et al. Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study. *Nutr J*. 2015 ; 14 : 5.
- 27) Dimova RB, Allison DB. Inappropriate statistical method in a parallel-group randomized controlled trial results in unsubstantiated conclusions. *Nutr J*. 2016 ; 15 : 58.
- 28) Committee on Publication Ethics. Retraction guidelines [cited 2016 Nov 11]. Available from : <http://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf>
- 29) Cassani RS, Fassini PG, Silvah JH, et al. Response to “Inappropriate statistical method in a parallel-group randomized controlled trial results in unsubstantiated conclusions”. *Nutr J*. 2016 ; 15 : 58.
- 30) Cassani RS, Fassini PG, Silvah JH, et al. Retraction Note: Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study. *Nutr J*. 2016 ; 15 : 59.
- 31) ClinicalTrials.gov. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety of rivastigmine transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease [cited 2016 Nov 17]. Available from : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00423085>

(投稿日 : 2016年12月21日)

(受理日 : 2017年2月6日)

* * *