

## プロトコール作成の手引き (観察研究)

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター (CTRC)

### 【注意】

- ・ 以下は多施設共同研究を想定して記載している。単施設研究の場合など、想定と異なる研究の場合には、必要箇所を加筆修正するなど適宜改変してプロトコールを作成して差し支えない。
- ・ 他の研究機関で作成されたものなど、本テンプレート以外の書式によるプロトコールを提出する場合は、本テンプレートで示す記載内容と比較し、同等以上の内容が示されているか点検すること（必ずしも本テンプレートへの完全準拠を求めるものではない）。なお内容が著しく不足の場合は、プロトコールの加筆修正、あるいは補遺等の追加による補足を求める場合があるため留意すること。
- ・ 研究機関に特有の情報は、プロトコールの分冊または他の合意文書に記載してもよい（機関の名称、各機関における研究責任者、モニターおよび監査担当者に関する情報など）。その場合は、当該分冊または合意文書をプロトコール補遺として添付すること。
- ・ 以下に示した情報の一部は、プロトコールが引用する他の文書に記載されている場合がある。その場合は、当該引用文書をプロトコール補遺として添付すること。

### 【表紙】

原則、以下の情報を記載する。

- 「臨床研究実施計画書」、「観察研究実施計画書」など、プロトコールであることを示す文言
- 研究の名称（詳細名称、簡易名称）
  - ・ 詳細名称は、研究デザイン、注目する暴露とアウトカム、研究対象者集団、研究の実施環境（地域名、etc.）などの情報を含むものがよい。
    - 例：「首都圏在住の成人男性を対象とする喫煙と慢性閉塞性肺疾患発症の関連性評価のための前向きコホート研究」
  - ・ 簡易名称は、研究名が長い場合、事務上の便宜のため付記する。
    - 例：「首都圏成人男性の喫煙 COPD コホート研究」
- 臨床研究の識別コード名または番号（ある場合）
- 研究代表者の概要情報
  - ・ 氏名、所属機関・所属部署など
- 研究事務局の概要情報

- ・ 氏名、所属機関・所属部署など
- 作成日および改訂日
  - ・ (記載例)
    - 20XX年1月1日 初版作成(第1版)
    - 20XX年7月1日 改訂(第1.1版)

#### 【表紙裏】

- ・ 略語、用語の定義一覧などを記載する。

#### 【目次】

- ・ ページ数が多い場合、参照を容易にするため、目次を挿入することが望ましい。

#### 【要約】

- ・ 一般に、研究の主要情報をまとめた以下の要約を挿入することが望ましい。(文章による詳細な記載は不要、図・語句・数値等のみで、ごく簡潔に記載する)

#### 0. 要約

- 0.1. シェーマ
- 0.2. 目的(主目的、副次的目的)
- 0.3. 対象、研究デザイン、注目する暴露とアウトカム
- 0.4. 観察
- 0.5. 予定登録数と研究実施期間
- 0.6. 問い合わせ先

## 【本編】

### 1 概要

#### 1.1 研究情報

- ・ 研究の標題名、研究を特定する番号（研究番号、倫理審査委員会承認番号、臨床試験登録 ID 番号など）、プロトコル作成の日付、版番号など。
- ・ 改訂する場合、必ず改訂の日付と改訂後の版番号を記載する。

#### 1.2 研究代表者

- ・ 氏名、所属機関・所属部署・職位、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレスなど
- ・ 研究実施グループを代表し、プロトコルに署名する権限のある者（最終的な責任を負う者）

#### 1.3 研究事務局

- ・ 個人が務める場合、その氏名、所属機関・所属部署・職位、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレスなど
- ・ 法人等が務める場合、その名称、住所など連絡先情報

#### 1.4 業務委託施設

- ・ 研究に関連して臨床検査などの業務委託を行う場合、委託先施設等の名称、住所、連絡先情報、および委託する業務内容、委託先の監督方法

#### 1.5 実施施設および研究責任者

- ・ 研究実施施設に固有の情報は、分冊として可。（その場合は、その旨を記載）
- ・ 研究を実施する施設の名称、住所、連絡先情報
- ・ 各施設の研究責任者の氏名、所属機関・診療科(部)、役職名、連絡先情報

### 2 背景情報

#### 2.1 背景・目的・意義

##### 2.1.1 背景

- ・ 対象とする疾患や医療上の問題に関する説明
  - 疫学、医学・医療上の課題、それに関する既存の知見の要約、問題点
  - リサーチ・クエスチョン設定の意図

##### 2.1.2 目的

- ・ リサーチ・クエスチョンは何か

- 本研究の成果により答えようとする、医学・医療上の疑問
  - ・ 研究の目標
    - 何を、どこまで明らかにしようとするのか
      - ◇ 測定可能なエンドポイントにより、明確に定義された目標が望ましい。
    - 主たる目標と、副次的目標は区別して記載する。
  - ・ 研究の性格
    - 探索的研究（仮説を作るための研究、初期の仮説を補強するための研究）
    - 検証的研究（既存の仮説に結論を与えるための研究）
- ### 2.1.3 意義
- 患者にとって、また社会にとって、本研究によりもたらされる潜在的利益は何か。
  - 本研究を行うことにより、どのような新たな知見が既存エビデンスに加えることとなるのか。
- ## 2.2 過去の研究と研究実施の妥当性
- ・ 関連する先行研究や他グループの研究成果など、完全な文献検索の結果とその評価について、詳細を正確に記載する。（当該研究に関連する重要な既存エビデンスの要約）
    - PubMed など、包括的で信頼できる医学系論文データベースによる検索の結果
    - 未発表の研究成果や自身の臨床経験などは、その旨を明確にして記載
  - ・ 研究実施の妥当性
    - 問題の重要性や、研究対象者集団や社会（医学、医療、福祉全般）への貢献など、本研究を実施することが妥当な理由
    - 研究の実施可能性（研究対象者、データ入手、研究実施期間）
- ## 2.3 被験者のリスクとベネフィット
- ・ 研究に参加した被験者に予測される、既知ないし可能性のある危険および利益の要約
  - ・ 被験者の負担やリスクを最小化する対策、ベネフィットを最大化する対策
  - ・ 被験者のプライバシー保護
    - 匿名化の有無
    - 匿名化を実施する場合は、連結表（被験者 ID 番号と個人情報の対応表）の作成の有無
      - ◇ 連結可能匿名化
      - ◇ 連結不可能匿名化
    - 被験者リストや連結表の保管方法
  - ・ 以上を比較考量しての、総合的評価

## 2.4 準拠する諸規則等

- ・ 当該研究がプロトコール、および適用される法令や諸規則等（倫理指針や ICH-GCP など、研究により異なる場合がある）を遵守して実施される旨

## 2.5 研究対象者

- ・ 母集団
  - どの集団から研究対象者を選ぶのか
  - なぜその集団が適切なのか。
- ・ 研究対象者集団の抽出
  - 大きな集団から無作為抽出により選択されたものか、または疾患レジストリから選択されたものか、一定の期間内に特定の医療機関で診療を受けた患者か。
- ・ 研究対象者登録施設の数、施設ごと・地域ごと・国ごとの登録可能数の上限
- ・ 1年あたりの期待できる適格研究対象者数、およびそのうち研究参加への同意が見込まれる割合

## 3 参考文献およびデータ

- ・ 当該研究に関係し、その実施背景などを明らかにする上で参考となる文献およびデータ

## 4 研究デザイン

（注）研究の科学的妥当性およびデータの信頼性は、本質的にその研究デザインに依存する。そのため研究デザインの説明にあたっては、まず本手引きの末尾にある【観察研究の研究デザイン記載に関するポイント】を参照の上、下記の事項について明確に記載すべきである。

### 4.1 評価項目

- (1) 主要評価項目
- (2) 副次的評価項目（設定する場合）
- (3) 探索的評価項目（設定する場合）

### 4.2 研究方法

- ・ 研究の種類やデザインに関する説明
  - 例：横断研究、コホート研究（前向き、後向き）、症例対照研究（ケースコントロール研究）など
- ・ プロトコールで規定する観察の内容

- 観察項目、データ取得方法（検査、手技、診療録等の閲覧など）
- 観察を実施する期間、時点、回数、所要時間
- ・ 研究の実施手順や段階等を図式化した表示
  - スタディカレンダーやシェーマの挿入などを推奨

#### 4.3 データ

##### 4.3.1 原データ

- ・ 症例報告書に直接記入され(すなわち、それ以前に他の中間的な文書または電子的に記録されたデータが存在せず)、かつ原データと解すべきデータの特定に関する記載
- ・ 「当該研究では何を原データと定義するのか」を記載する。

##### 4.3.2 データの収集

- ・ 既存データベースを利用する計画の場合、その利用許可について言及すること。
- ・ 誰が、どのように研究用データを収集するのかを記載する。
- ・ 目的変数（アウトカム）、説明変数（暴露）、潜在的交絡要因など、収集すべき全データのリストを示し、以下を記載する
  - データのソース（調査票、患者日記、診療録、手術記録・処置記録など）
  - データ収集のタイミング（ベースライン、治療中、観察期間中、など）
  - データ収集者
  - データ収集の理由（ベースライン比較データ、主要評価項目、副次的評価項目、探索的評価項目、交絡要因、など）
  - データは標準化されたツールを用いて収集するか（たとえば McGill 疼痛スコアなど）、何らかの処置を伴うか（その場合は処置の詳細）。非標準的ツールを用いる場合はその信頼性 reliability や妥当性 validity に関する記載
  - データの形式（2値、連続（数値）、生存時間）
  - スタディカレンダー（データの取得スケジュールを示す表や図）
  - データの完全性を最大化するために用いる方法（たとえば調査票不提出の研究対象者に電話をするなど）
  - 症例報告書や調査票の見本（添付資料として提出）

##### 4.3.3 データの管理と記録保持

- ・ データを収集し記録する手順を記載する
  - 使用ソフトウェア、データ保管場所など
- ・ データの信頼性や質を確保するための方法について詳細を記す
  - たとえばダブルエントリー、クロスバリデーションなど
- ・ データ保管の方法およびその安全性

- ・ 研究終了後のデータ保管
  - 保管期間、場所
- ・ 法令や諸規則等の遵守
  - たとえば倫理指針に定められたデータ保管期間を遵守することなど

#### 4.4 バイアス

- ・ 当該研究において、各種のバイアスを最小化するため、または避けるために用いる方法の説明
  - (a) 盲検化（実施する場合、その対象と具体的方法）
  - (b) その他の方策

#### 4.5 研究対象者のコンプライアンス

- ・ 確認方法
  - 患者日誌、残薬確認など
- ・ コンプライアンス情報の確認結果の記録方法
  - 何を、どこに記録するのか
- ・ コンプライアンス不良の研究対象者に対するフォローアップ方法

#### 4.6 研究対象者の募集および登録

研究対象者の同定から登録までのプロセスを具体的に記す。

- ・ リクルート方法
  - 広告、医療機関での登録、他の医療機関からの紹介
  - 既存データベース（レジストリ）への登録症例からの抽出
- ・ 研究対象者の適格性確認方法
  - 手技、検査、その他のスクリーニング方法
  - 研究対象者登録票（添付資料として示す）
- ・ 研究協力費等の支払いの有無
  - 有りの場合、その額、支払いのタイミング、方法など

#### 4.7 研究実施期間

- ・ 被験者の参加予定期間（スクリーニング期間、研究治療実施期間）、フォローアップ期間(行う場合)など、研究全体の実施順序と、各々の所要期間の説明

#### 4.8 研究の中断・中止

- ・ 個々の被験者に関する研究の中断または中止の基準、およびその運用に関する説明（確定方法、決定手順など）
- ・ 研究そのものの一部および全体の中断または中止の基準、およびその運用に関する説明（確定方法、決定手順など）

## 5 被験者の選択・除外・中止基準

### 5.1 選択基準

- ・ 研究対象集団のうち、基準に合致した場合に被験者候補とする基準を記す。

### 5.2 除外基準

- ・ 研究対象集団で選択基準に合致した被験者候補のうち、合理的理由により被験者としていない場合の基準を記す。

### 5.3 中止基準

- ・ プロトコールに規定する観察を中止する基準と手順について、下記の点を明らかにする
  - (a) いつ、どのような手順で被験者の研究参加中止を決定するか
  - (b) 研究参加を中止した被験者については、どのようなデータを、どのようなタイミングで集めるか
  - (c) 被験者の交代（追加登録）があり得るか。あり得る場合には、どのような手順で行うか。

## 6 有害事象

（注）侵襲を伴う観察研究では、以下を記載する。

### 6.1 有害事象（adverse event, AE）の定義

### 6.2 重篤な有害事象（serious adverse event, SAE）の定義

### 6.3 AE/SAEを収集、記録、報告する手順

- 報告対象とする事象
- 報告方法（急送報告、その他の報告）
- 報告先（研究機関の長、他の研究実施機関）

### 6.4 有害事象発現後の被験者のフォローアップ

- ・ 健康被害補償の有無、有りの場合はその内容（臨床研究保険への加入、医療の提供、その他）

## 7 統計解析

## 7.1 登録症例数

- ・ 予定する登録症例数
  - 多施設共同研究においては、原則として、各実施施設の予定登録症例数があらかじめ特定されるべきである（「最大～例」など）
- ・ 設定根拠
  - 主要評価項目に関する生物統計学的根拠に基づいて登録症例数を設定する場合、
    - ◇ 前提とする感度、特異度（検出力）
    - ◇ 前提とする過程（分布に関する生物統計学的仮定など）
    - ◇ 検出可能な群間差の予測、およびその妥当性
    - ◇ 用いる計算方法や公式の詳細または参考文献など
- ・ 生物統計学的根拠に基づく設定ではなく、臨床上の理由や研究の実施可能性により登録症例数を設定する場合、その考察についての説明（予定する登録症例数により結論できると見込まれる、研究の成果に関する説明）。

## 7.2 結果の解析

- ・ 研究結果の解析時に用いる統計手法に関する説明
  - 群間比較を行う変数、その比較結果の報告方法（平均値か、割合か）
  - 主要解析と副次的解析の記載、その際に用いる要約値、解析方法（たとえば t 検定、ロジスティック解析など）、結果の報告方法（たとえばオッズ比および 95%信頼区間）
  - 事前に規定した交絡要因に関して行う調整の詳細
  - 欠測値や脱落症例の取り扱い
  - 解析の実施時期、およびその担当者
  - サブグループ解析を行う計画の場合は、その詳細
- ・ 中間解析の実施の有無、実施する場合はその時期および実施内容
  - なお中間解析の実施は、症例数設計に影響するため、実施を計画する場合は慎重に検討すること。

## 7.3 有意水準

- ・ 当該研究において、生物統計学的に有意と結論する水準を特定して記載する。
  - 一般に「両側検定で 0.05」と設定するのが標準的である。
  - 片側検定で設定する場合、あるいは 0.05 以外に設定する場合は、その理由（根拠）を詳述する。

## 7.4 研究中止基準

- ・ どのような状況となった場合に研究を中止するのか、その基準を具体的に記載する（有効中止、無効中止）
- ・ また上記の研究中止基準への該当について、誰がどのような手順で判断し、どのようにその判断を確定して研究中止を決定するのか、具体的な手順を記載する。

#### 7.5 研究データの取り扱い

- ・ 欠測値など、本来収集すべきデータの欠落が生じた場合の対応手順
- ・ 異常と判断されるデータが認められた場合の取り扱い手順
- ・ あらかじめ計画された統計解析手順において、データの不採用を決定する手順

#### 7.6 統計解析計画からの逸脱

- ・ 当初の統計解析計画から逸脱する解析を行った場合の報告手順
  - 逸脱する解析の結果を公表する際は、「当初の統計解析計画から逸脱する解析による結果であること」を明確に説明すべきである。（臨床研究の場合、論文発表時、学会発表時など）

#### 7.7 解析対象集団

- ・ 解析対象とする被験者の選択について、明確に規定し記載する
  - (1) 無作為化された全症例（Intention-to-treat, ITT）
  - (2) 最大の解析可能集団（Full analysis set, FAS）  
ITT 集団から「最小限の除外可能な症例を除いた集団」
    - ◇ 対象集団の条件を満たさない症例（登録後、確定診断により対象外疾患と判定された症例など）
    - ◇ 明確に定義された、客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例
    - ◇ 無作為化後、研究治療を一度も受けていない症例
    - ◇ 無作為化後のデータが全くない症例
  - (3) 全適格例、プロトコールに適合した対象集団（Per protocol set, PPS）  
FAS 集団より、たとえば下記を除外した集団
    - ◇ 最低限の研究治療規定を満たしていない症例
      - ・ （例）有効性評価に必要な、最小限の投与期間を完了していない場合
    - ◇ 主要評価項目に関する測定値が利用不可能な症例
    - ◇ 重大なプロトコール違反を伴う症例
      - ・ （例）登録基準違反、禁止薬の併用、服薬指示の不遵守など
- ・ 評価可能症例の定義、決定方法

- ・ その他

## 8 原データおよび原資料の直接閲覧

- ・ 研究責任者および研究実施施設は、研究に関するモニタリング、監査、倫理審査委員会等による審査、および当局の査察の際に、「原データ/原資料を直接閲覧に供すべき旨」をプロトコール（または説明文書など他の合意文書中に）に記載しなければならない。

## 9 モニタリングおよび監査

- ・ モニタリングは研究の品質管理（quality control, QC）、監査は研究の品質保証（quality assurance）を目的とする。
- ・ それぞれ実施の有無、実施する場合はその計画（実施者、実施時期・回数、実施内容、報告先など）を記載する。

## 10 倫理

- ・ 研究に関連する以下の倫理的配慮について記述する。
- ・ 倫理指針や ICH-GCP など、準拠する諸規則等を具体的に明示し、それらを遵守して研究を実施する旨を明示する。

### 10.1 インフォームド・コンセント

- ・ 被験者からの同意取得について、倫理指針規定に基づいて記載する。
- ・ 被験者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において実施される研究で、被験者等の同意を受けずに研究を実施する計画の場合は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 12-5 の規定を満たすことを判断する方法について記載する。

#### 10.1.1 代諾

- ・ 代諾により IC を取得する計画の場合、その必要性、代諾者等の選定方針、代諾者等に対する説明および同意に関する事項を記載する。

#### 10.1.2 インフォームド・アセント

- ・ 代諾により IC を取得する計画の場合で、インフォームド・アセントを取得する計画の場合は、その説明内容および取得方法を記載する。

### 10.2 研究機関の長への報告

- ・ 年次報告、中断・中止・終了報告について、倫理指針規定に基づいて記載する。

### 10.3 研究に関する情報公開

- ・ 研究登録の実施
- ・ オプトアウト目的の研究実施情報の通知・公開を行う場合は、その方法および内容（下記を含むこと）
  - 研究の概要
  - 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
  - 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
  - 個人情報の開示に係る手続（第 16 の 2(2)の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。）
  - 個人情報の利用目的の通知、第 16 の 2(1)の規定による開示又は同(5)の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由
  - 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

### 10.4 被験者およびその関係者からの相談等への対応

- ・ 対応する者の氏名、所属、および連絡先情報（電話番号(直通番号が望ましい)、FAX 番号、E-mail アドレスなど）を記載する。

### 10.5 利益相反

- ・ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況について記載する

### 10.6 研究終了後の被験者への対応

- ・ 研究の終了後、被験者が受けることになる予期される医療について記載する（研究参加前の通常診療を継続、その他）
- ・ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合、研究終了後の当該医療行為の提供可否（可能な場合はその条件等を含む）について記載する。

### 10.7 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応

- ・ それら得られる可能性がある場合は、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱いについて記載する。

## 11 データおよびサンプルの取り扱いと記録保存

- ・ 研究における各種データやサンプルの収集または送付の方法、管理の方法、研究実施中および終了後の保管の方法を記載する。

#### 11.1 データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供の可能性

- ・ 被験者より取得した各種データやサンプルが将来の別研究のために用いられる可能性がある場合、または他の研究機関に提供する可能性がある場合は、その旨、および同意を受ける時点において想定される内容を記載する。

#### 12 被験者の経済的負担および保険その他の措置

- ・ 研究への参加に伴い、通常の診療を受ける場合と比較して被験者に何らかの経済的負担が生じる場合は、その内容を記載する。(割付群の違いにより、負担に差異が生じる場合の説明を含む)
- ・ 被験者に負担軽減費（研究協力費）を支払う計画がある場合、その金額、回数、時期などを具体的に記載する。支払う計画がない場合は、その旨を記載する。
- ・ 研究参加中の健康被害補償に対する保険その他の措置について、具体的に記載する。臨床研究保険を契約する場合は契約内容について、また臨床研究保険を契約せず「その他の措置（医療の提供など）」により補償を行う場合は、その理由および具体的内容を記載する。(別の合意文書に記載されていない場合)

#### 13 研究結果の公表に関する取決め

- ・ 公表に関する取決め（別の合意文書に記載されていない場合）
  - 研究の成果をいつ、どこで、どのように報告または開示するのか、その詳細

#### 14 補遺

- ・ 上記以外で、研究の実施計画について規定すべき事項を記載する。

**【補足：観察研究の研究デザイン記載に関するポイント】**

観察研究の研究デザインは、大別して（１）暴露とアウトカムを同一時点で評価する「横断研究（cross-sectional study）」と、（２）暴露とアウトカムを別々の時点で評価する「縦断研究（longitudinal study）」に分けられる。

また後者は、さらに（２A）まず先に暴露を評価し、次に後の時点でのアウトカムを評価する「コホート研究（cohort study）」と、（１B）まず先に後の時点でのアウトカムを評価し、次に前の時点での暴露を評価する「症例対照研究（case-control study）」に分けられる。

（１）横断研究（cross-sectional study）

横断研究では、暴露（たとえば「喫煙」）とアウトカム（たとえば「肺がん罹患」）を単一の時点で評価する。したがって、暴露がアウトカムに先立つものか否か、また原因か否かを立証することは不可能である。

しかし横断研究から得られたデータは、特定の集団の健康状態や健康上のニーズに関する情報を与えるのに有益である。そのためこれらの研究はしばしば有病率研究（あるいは調査）と呼ばれることがある。研究対象者集団の選択においては、次に述べるコホート研究の場合と同様の特徴や問題がある。調査票による研究の場合、しばしば回答率が問題となり、着目する研究対象者集団を代表する標本集団を得る戦略や、回答率を最大化する方策についてよく検討する必要がある。

（２A）コホート研究（cohort study）

## ポイント１：研究対象者集団の定義

研究対象とする暴露をまず明確にし、その上で「暴露あり群」を定義する。特定の職業者集団（医師、公務員など）、あるいは外科手術後患者などは、定義が容易で観察が容易なため、研究対象者の母集団としてよく選択される。このようなケースでは、一般に「暴露なし群」は研究対象者母集団の中から内部対照集団として選択される（たとえば「喫煙する医師」に対する、「喫煙しない医師」）。一方、特別な暴露を有する集団を「暴露あり群」として選択する場合もあり（たとえば「醸造所の作業員」、「原子力発電所の職員」など）、このような場合には何らかの外部対照集団を選択する必要がある。

## ポイント２：盲検化によるバイアス回避

盲検化されるべきデータを列挙し、それらがどのように盲検化されるかを記載する。盲検化はバイアス最小化のための工夫であり、たとえば研究対象者が未来に向かって追跡される前向きコホート研究の場合、将来のアウトカムを評価する研究者は、できるだけ暴露の情報（すなわち「暴露あり群」か「暴露なし群」か）について盲検化されるべきである（評

価者盲検化)。

### (2A) 症例対照研究 (case-control study)

ポイント1：研究対象者集団の定義

まず研究対象とするアウトカム（疾患の有無など）を明確にし、その上でアウトカムありのケース群（症例群）を定義する。

次に、このケース群に対し、アウトカムなしの適切なコントロール群（対照群）を定める。一般にコントロール群は、ケース群を選んだのと同じ母集団から選ぶことが望ましく、アウトカムの有無のみが異なるように設定できれば理想的である。

ポイント2：マッチング（実施する場合）

マッチングを行う因子、およびその因子のマッチングをどのように行うのかを記載する。マッチングの主目的は、交絡（confounding）の影響を調整することである。たとえば年齢をマッチング因子とする場合、ケース群とコントロール群は同じ（またはごく近い）年齢分布を得ることになる。

ポイント3：盲検化とバイアス最小化

盲検化されるべきデータを列挙し、それらがどのように盲検化されるのかを記載する。盲検化はバイアス最小化のための工夫であり、たとえば研究対象者の過去の暴露の有無を調べる症例対象研究の場合、ケース群とコントロール群で確認バイアス ascertainment bias が生じないようにする上で重要である。たとえば研究対象者が過去の暴露の状況について調べられる場合、面接者は研究対象者のアウトカムの有無（すなわちケース群かコントロール群か）について、可能な限り盲検化されるべきである。

その他のバイアスの最小化についても、適宜記載すべきである（たとえば複数の情報源を用いることは、検証バイアス verification bias の最小化に有効である）

### (3) その他のデザインによる研究

新たな医療手法を評価する目的で、同一の研究対象者を新旧2つの手法で評価し、すでに評価が確立している既存の手法をゴールド・スタンダードとして新たな手法の特性（感度、特異度など）を評価する場合などがある。