

## クラスターランダム化比較試験

### 著者

**Matthew Coldiron** 国境なき医師団 サテライト疫学センター (Epicentre) (パリ、フランス共和国)

**Rebecca F. Grais** 国境なき医師団 サテライト疫学センター (Epicentre) (パリ、フランス共和国)

### 4.3.1 学習目的

災害・健康危機管理においてクラスターランダム化比較試験が担える役割を理解する。

1. クラスターランダム化比較試験の利点と欠点
2. クラスターランダム化比較試験を使用できる状況
3. クラスターランダム化比較試験の実施における潜在的な問題とその解決方法

### 4.3.2 序論

4.1 章では、介入 (interventions)、行動 (actions)、戦略 (strategies) の効果をめぐる不確実性 (uncertainties) を解決する際に個人を対象としたランダム化試験 (individually randomised trial) が果たす役割を説明し、グループへの割り付け (allocation of groups) が参加者レベルで決まる研究に注目した。しかし、参加者レベルでの割り付けが不可能または不適當 (not possible or appropriate) な場合、参加者個人ではなく参加者のグループ (groups of participants) (クラスター (cluster)) を無作為割り付けするよう研究をデザインすることもある。このような研究デザインはクラスターランダム化比較試験 (cluster randomised trials)、時にグループランダム化試験 (group-randomised trials) や場所ランダム化試験 (place-randomised trials) と呼ばれ、本章の主眼である。

クラスターランダム化比較試験では、個人の集団 (group of people) が介入の対象となるため、このデザインは災害・健康危機管理における研究に適している (well-adapted)。クラスターのよくある例としては、村 (villages)、学校 (schools)、診療所 (doctor's offices)、ひとつの病院内の異なる病棟や部門 (different wards or services of a hospital) がある。これまでさまざまなデザインが用いられてきた (1)。たとえば、クラスターランダム化比較試験は以下の効果を評価するために使用されてきた。

- 集団予防接種 (mass vaccination) (2)
- 感染症流行時における、集団での抗生物質の予防的投与 (mass antibiotic prophylaxis) (3)

- 下痢症を予防するための水と衛生用品パッケージ (water and sanitation packages) (4-5)
- 急性栄養失調の発生率を下げるための集団ベースの介入 (population-based interventions) (6)

### 4.3.3 クラスターランダム化比較試験のデザイン

多くの人は、クラスターランダム化比較試験よりも、参加者個人が無作為割り付けされるランダム化試験 (individually randomised trials) (4.1 章) の方をよく知っている。しかし、そのデザインに適用される検討事項 (considerations) の多くは同じである。これには以下の項目が含まれる。

- 検証される仮説を支持するエビデンスがまだない (not already evidence) (「均衡状態 "equipoise"」、すなわち介入の潜在的な効果に関する不確実性 (uncertainty) が確実にある) こと。
- 必要に応じてスコーピングレビュー (3.6 章) またはシステマティックレビュー (2.6 章) を実施すること。
- 該当するアウトカム (relevant outcomes) を定義すること。
- 介入の期待される効果量 (expected effect size) を推測すること。
- 無作為化の適切な方法 (strategy for randomisation)、もし適切かつ必要であるならば、試験の参加者とその他の関係者に対して割り付けられたグループを知らせない方法 (blinding) を策定する。

しかし、クラスターランダム化比較試験と個別ランダム化試験の間には重要な違いがある。たとえば、通常、クラスターランダム化比較試験に含まれるクラスターの数は、個別ランダム化試験に含まれる個人の数より少ないため、クラスターランダム化比較試験では潜在的な交絡因子 (potential confounding factor) に不均衡 (imbalance) が生じるリスクが高くなる可能性がある。介入がクラスターのレベルで割り付けられるので、クラスター内の一部の人が参加を取りやめるような場合、クラスターランダム化比較試験では、選択バイアス (selection bias) を特定 (identifying) し低減 (mitigating) することが難しくなり得る。また、クラスターランダム化比較試験では、研究参加者と研究者に介入の割り付けを伏せておくこと (blinded) は、通常は非現実的 (impractical) である (そして不可能 (impossible) なことが多い)。

さらに、クラスターランダム化比較試験には、そのデザイン特有の検討事項 (considerations) がいくつかある。第一に、異なるグループにおける介入のタイミング (timing of interventions) がある。通常、クラスターは同じタイミングで、介入・比較グループに無作為に割り付けられる。しかし、同じタイミングで無作為化されることが望ましくないか、実行不可能なこともある。介入を実行に移すまでに時間が長くなる場合 (たとえば衛生システム (sanitary system) や病棟の新しい監視システム (monitoring system) など)、研究者はステップ・ウェッジ・クラスター無作為化試験 (stepped-wedge cluster randomisation trial) (段階的介入クラスター無作為化試験、用語集参照) と呼ばれるものを実施することがある (7)。このタイプの試験では、異なるクラスターが介入を段階的に (sequentially) 受け、試験が終わるまでにすべてのクラスターが介入を受けることになるが、アウトカムを異なるクラスター間で比較するにあたって、介入がいつ実施されたかを考慮に入れる。

## 4.3

第二に、異なるクラスターにおける個人の交差 (crossover) を最小限に留める必要がある。クラスターランダム化比較試験をデザインする際には、交差、すなわち特定のクラスターに入っていない個人が介入を受ける可能性、あるいは介入から間接的 (second-hand) または波及的なメリット (spillover benefit) を受ける可能性を考慮しなければならない。それぞれのクラスターが物理的に離れており、クラスター間の接触がほとんどない場合、重大な交差 (significant crossover effects) またはコンタミネーションの効果 (contamination effects) (訳注：他クラスターで行われた介入の影響・修飾を受けること) が生じる可能性は低い。救急外来での急性脳卒中 (acute stroke) に対するケアの臨床試験でなされたように、最初から試験のデザイン (trial design) として、クラスターの分離をしておくこと (separation of clusters) ができる。この試験では、救急外来の間での医師の移動を最小限に留めるべく、病院が選ばれた (8)。しかし、クラスターがある都市内で近接 (contiguous neighbourhood) している、または異なる二つの村に大きな文化的つながり (important cultural links) がある場合、ある程度の交差 (crossover) が生じ得ると予測するのが妥当である。研究者はこのリスクをできる限り減らすよう努めるべきである。

第三に、クラスター化の影響 (effect of clustering) を統計解析中に考慮する必要がある。個別ランダム化試験では、参加者がそれぞれ介入（薬物投与、ワクチンなど）を受け、個別に評価される。クラスターランダム化比較試験では、介入 (intervention) はクラスターレベルで行われるが、アウトカム (outcomes) は個人レベルで測定されることが多い。たとえば、下痢症 (diarrhoea) をアウトカムとして、村レベルの衛生介入 (village-level sanitation interventions) を評価するクラスターランダム化比較試験では、社会経済水準 (socioeconomic level) や氾濫原 (flood plain) への近さ (proximity) などの固有特性 (inherent characteristics) が下痢を発症するリスクという意味で、重要な役割を担うことがある。クラスター内の個人間の近似性 (similarities between individuals) をクラスター内相関係数 (intra-cluster correlation coefficient) として定量化することは、サンプルサイズとクラスターランダム化比較試験の結果を計算する際に重要である (9-10)。最後に、クラスターランダム化比較試験の結果から得た推定 (inferences) は、クラスターレベルで無作為化を行ったにもかかわらず、個人レベルで適用されることが多いことを認識しておく必要がある。これはデータ解析と試験結果の伝達に重要な帰結をもたらす。事例 4.3.1 では、エボラワクチンの斬新なクラスターランダム化比較試験 (novel cluster randomised trial) について説明する。

**事例 4.3.1****エボラワクチンの有効性を評価する斬新なクラスターランダム化比較試験のデザイン (2)**

2014 年の西アフリカにおけるエボラウイルス感染症 (Ebola virus disease) 流行の初期に、実験的ワクチンの有効性を評価するために、比較的斬新なクラスターランダム化比較試験のデザイン (relatively novel cluster randomised design) が使用された。1970 年代に天然痘 (smallpox) を撲滅するために使用された包囲接種アプローチ (ring vaccination) をもとにしたクラスターランダム化比較試験だった。包囲接種 (ring vaccination) とは、感染症の発症が確認された症例 (confirmed case) と社会的・地理的につながりのある個人 (connected) にワクチンを接種することで、感染した個人を「包囲 creating a "ring"」して拡散を防ぐことである。この包囲接種アプローチにもとづいた試験では、エボラウイルス感

染症の発症者に接触した者 (contacts) が登録され、2つのグループに無作為に割り付けられた。一方のグループでは登録後すぐに (immediately) 実験的ワクチンを接種され、他方のグループでは登録から21日後 (21 days after enrolment) にワクチンを接種された。21日間遅らせた根拠として、エボラウイルス感染症の最長潜伏期間 (maximum incubation period) が感染から21日であり、ワクチンによって免疫 (vaccine-induced protection) ができるまでにしばらく時間がかかるためである。このデザインが選ばれたのは、時間差によって非プラセボ対照群 (non-placebo comparator group) を設定できるからだった。エボラウイルス感染症の発生率は、すぐに接種された包囲接種グループ (クラスター) と、21日後に接種されたグループとの間で比較された。このデザインは科学者 (scientists) と倫理学者 (ethicists) の間で議論を巻き起こした (controversial) が、科学的厳密さ (scientific rigor) と有効性が実証されていないワクチン (unproved vaccine) の期待された便益 (hoped-for benefits) との間で、容認できる妥協 (acceptable compromise) とみなされた。

#### 4.3.4 クラスターランダム化比較試験の利点

個別ランダム化試験と比べて、クラスターランダム化比較試験の最も明らかな利点 (most obvious advantage) は、特定の個人を対象とすることができない介入の評価が可能になることである。理由としては、実行可能性 (feasibility) (たとえば、禁煙 (smoking cessation) に関するラジオ広告、病棟における看護手順 (nursing protocol) ) や、生物学的メカニズム (biological mechanisms) (たとえば、地域住民における集団免疫 (herd protection) の達成を目指す介入) がある。状況によっては、個人レベルの介入より実施が容易な可能性もある。たとえば、農村部の母親に手指衛生 (hand hygiene) に関する介入を提供すれば、その家族に間接的な波及効果 (indirect spillover effects) があると合理的に予測される (11)。

#### 4.3.5 クラスターランダム化比較試験の欠点

個別ランダム化試験と比べて、クラスターランダム化比較試験の欠点 (disadvantages) は、上で述べたようにデザインが複雑 (greater complexity) であること、および同じ統計的検出力 (same statistical power) を得るために参加者 (larger number of individual participants) をより多く集めなければいけないことである (11)。具体的には、クラスター内相関係数 (intra-cluster correlation coefficient) がサンプルサイズの違いの主な要因であり、クラスター化 (clustering) は試験データの解析中にも考慮しなければならない。例としては、いくつかの新しい指導方法に対して、学校を無作為に割り付ける教育的介入がある。新たな指導方法の下で達成されたアウトカムの差異を比較する際、同じ学校から抽出された2人の生徒 (two students sampled from the same school) のアウトカムは、異なる学校から抽出された2人の生徒 (two students sampled from different schools) のアウトカムよりも近似する可能性が高い (more likely to be similar) という事実を研究者は考慮しなければならない。このような非独立性を調整するために、マルチレベル分析 (multi-level analysis) や他の類似した統計モデルが使用される。

より実践的な次元 (practical level) では、クラスターランダム化比較試験の階層的な性質 (hierarchical nature) のため、立ち上げ段階での準備と感作効果の重複

## 4.3

(duplication of upstream preparation and sensitisation efforts) が、クラスターのレベル、次いで個人のレベルという形で起こりうる。これは研究者にコストと時間の点で影響を及ぼす (cost and time implications) 可能性がある。

クラスターランダム化比較試験は、介入が集団レベルで行われるため、一般に個人レベルの有効性を示すことを主要な目的としてデザインされることはない。このため、クラスターランダム化比較試験で未認可製品 (non-licensed products) を使用することは通常ない。しかし、場合によって、介入を受けたことがわかっている人と、介入を受けていないことがわかっている人の間でアウトカムを比較することにより、個人レベルにおける介入の有効性 (effectiveness) を評価することが可能である。

#### 4.3.6 クラスターランダム化比較試験のデザインを使用する状況

クラスターランダム化比較試験は集団を対象とする介入の有効性を検証 (testing) するのに適している。災害・健康危機管理で使用されるような、集団を対象とする (population-based) の大量配布 (mass distribution) や行政活動 (administrative activity) は、クラスターレベルでの無作為化に適している。健康増進活動 (health promotion activities) や行動変容 (change behaviour) を目指すその他の介入は、クラスターランダム化比較試験で検証されることが多い。これは「コンタミネーション \* "contamination"」のリスクが高い介入の場合にも有効である。この文脈における「コンタミネーション \*」という用語は、(個人レベルのランダム化比較試験で) 異なる比較群に無作為に割り付けられた個人どうしが、お互いに頻繁に接触することで、一方向または双方向に影響される可能性があることを意味する。コンタミネーションは同じコミュニティ内で介入を比較する際に起こる可能性が高いが、コミュニティレベルでの無作為化はこの問題の効果的な解決法となる。

\* 訳注: 本来の contamination は「汚染」を意味するが、本文中に示したように、他の群での介入によって想定外の修飾を受けることを意味する。

クラスターデザインには、個人の無作為化に比べて実用的な利点 (practical advantages) もある。クラスターデザインは、介入が大規模に実施された状況をよりよく描写するため、さまざまな研究デザインの統計的・科学的特性 (statistical and scientific properties) にそれほど詳しくない政策立案者にとって概念的に理解しやすい (easier to understand conceptually)。これは、クラスターデザインが緊急事態 (emergency)、災害 (disaster)、公衆衛生上の危機 (public health crisis) において考慮されるべきデザインである理由の一つである。このデザインは人々と政策立案者にとって理解しやすい情報を提供するとともに、サンプルサイズが比較的大きいことからより多くの参加者を対象にすることもできる。また、クラスターランダム化比較試験が、介入の直接的および間接的な効果 (direct and indirect effects) を捉えられることを考慮することも重要である。これは集団における有用性 (effectiveness in a population) を評価する場合に重要であり、また、クラスターランダム化比較試験が感染症によく適していることを意味する (12)。なぜなら、介入を受ける人に直接的な便益 (direct benefits) と、感染症への曝露が減ること (reduction in exposure) でその周囲の人が間接的に便益 (indirect benefits) を得るからである。

事例 4.3.2 は、髄膜炎菌性髄膜炎 (meningococcal meningitis) に対する村全体への

抗生物質予防的投与 (village-wide antibiotics prophylaxis) の有効性を検証するために、クラスターランダム化比較試験がどのように実施されたかを説明したものである。

#### 事例 4.3.2

##### 髄膜炎菌性髄膜炎の流行時における、村全体を対象とした抗生物質予防的投与の検証 (3)

アフリカ髄膜炎地帯 (African meningitis belt) における髄膜炎菌性髄膜炎 (meningococcal meningitis) の流行に対して、ワクチンの集団予防接種キャンペーン (mass vaccination campaign) は、数十年来 (for decades) 標準的な対策に含まれていたが、ワクチンの供給 (vaccine supply) が常に保証されているわけではない。発症者に接触した者に対する抗生物質予防的投与 (anti-biotics prophylaxis) は高所得国 (high-income countries) で推奨されているが、エビデンスがないため、髄膜炎地帯 (meningitis belt) では推奨されていない。髄膜炎の流行は季節性 (seasonal) であるため、村全体の予防的投与戦略 (village-wide prophylaxis strategy) がこの状況で有効かどうかを検証すべく、クラスターランダム化比較試験 (cluster randomised trial protocol) が予定された。ニジェール共和国の Madarounfa 地域で流行が発生したときに、試験 (trial) が開始された。村で最初の感染者が報告された後、その村は予防的投与なし (no prophylaxis)、髄膜炎の家庭内接触者に対してシプロフロキサシンの予防的投与 1 回 (prophylaxis with single-dose ciprofloxacin for household contacts of meningitis)、もしくは村全体にシプロフロキサシン 1 回分の配布 (village-wide distribution of single-dose ciprofloxacin) のいずれかに無作為に割り付けられた。主要アウトカム (primary outcome) は、流行末期における村全体の髄膜炎発病率 (overall meningitis attack rate in the villages at the end of epidemic) であった。家庭ごとの予防的投与で発病率 (attack rate, 4.2 章および用語集参照、累積発生率) は下がらなかったが、村全体の予防的投与では発病率 (attack rate) が 60% 下がった。

この試験は、緊急事態 (emergency setting) で行われた研究の例である。すべての緊急事態が前もって予測できるわけではないが、この状況で髄膜炎の流行に対して準備することは妥当 (reasonable) だった。倫理審査 (ethical review) を含む事前準備 (advance preparation) が整っていたため、流行が始まるとすぐに試験を開始できた。村ごとに対する配布 (village-wide distribution) が村の全住民 (across an entire population) に対して行われたため、クラスターランダム化のデザインが適していた。各村の中でのクラスター化 (clustering within the individual villages) は予測したより弱かったため、髄膜炎の発病率 (meningitis attack rate) における差異を判別 (discern) する統計学的検出力が大きくなった (greater statistical power)。試験に含まれた村は適度に離れていたため (reasonable degree of separation)、波及効果 (spillover) の証拠はほとんどなく、それが主要結果の信頼性 (reliability) を高めた。村どうしが近かったり、社会的接触が多ければ、予防的投与をしない村、または家庭内の予防的投与をするよう割り付けられた村の人でも予防的投与を受ける人が多くなり、結果に影響を及ぼしていただろう。

## 4.3

## 4.3.7 クラスターランダム化比較試験におけるインフォームド consent

研究参加にまつわるインフォームド consent の倫理的問題 (ethical issues) は、3.4 章と 7.4 章で詳しく論じている。個人を対象としたランダム化試験 (individually randomised trial) (4.1 章) では、研究者は研究参加候補者に働きかけ、研究の性質 (nature of the study) および参加による潜在的な利害 (potential harms and benefits of participation) を説明し、不利益を被ることなく (without negative consequences) 研究に参加するかどうかを自由に選ぶ参加候補者の権利 (freedom to choose) を明確に伝える。研究に対して同意した参加者は、無作為化 (randomised) され、研究の介入 (study intervention) を受け、研究の手順 (procedure) に従う。

しかし、概して実施規模が大きくなり、多数の参加者がクラスターレベルで行われる介入を直接受けるわけではないクラスターランダム化比較試験 (cluster randomised trial) では、この手順を実施するのが難しい、ひいては不可能なこともある。そのため、研究者と倫理学者は、参加者からのインフォームド consent 取得 (obtaining informed consent) に関する問題を含めた、クラスターランダム化比較試験の倫理的实施 (ethical conduct) のガイドライン (set of guidelines) を確立した。それが、クラスターランダム化比較試験の倫理的なデザインと実施に関するオタワ声明 (Ottawa Statement on the Ethical Design and Conduct of Cluster Randomised Trials) である (13)。

ガイドラインでは、研究プロトコル (trial protocols) を倫理委員会 (ethics committees) が審査 (review) し、介入の次元 (level of intervention) (クラスターレベル) がアウトカム確認の次元 (outcome ascertainment) (個人レベル) と異なりうる、研究固有の課題 (inherent challenges with trials) に対処することを求めている。研究に参加するクラスター (participating clusters) で生活しているすべての個人 (all individuals) は研究参加者とみなされるが、一部のクラスターランダム化比較試験の規模を踏まえると、これが問題になることがある。重要なのは、クラスターの研究参加を許可できる「ゲートキーパー (門番) "gatekeeper"」(村長 (village chief) や病棟の看護師長 (nurse manager) など) を使うことを正当化する具体的な基準 (specific criteria for justifying the use) が、ガイドラインで定められていることである。ゲートキーパーの設置を許可することは、個人の参加に対する代諾 (proxy consent) と混同してはならないが、大部分のクラスターランダム化比較試験での介入が、個別ランダム化試験で必要になるような、個人レベルでのインフォームド consent (individual-level informed consent) なしに実施されることを可能にする。

それでもなお、ゲートキーパーが参加許可を与えても、研究者は無作為化されたクラスターに含まれる個人に対して、研究の目的 (objectives of the research)、個々のリスクと便益 (individual risks and benefits)、(単に研究参加者として数に含められること (simply being counted as a participant) も含め) 研究に参加するかどうかを決める自主性について率直に伝える義務 (obligation to communicate openly) がある。オタワ声明は、個人の同意に関する規定を逸脱 (derogation) する場合、倫理審査委員会の審査と承認 (reviewed and approved) が必要であることを明確にしている (事例 4.3.3)。

クラスターランダム化比較試験で未認可 (unlicensed) または治験段階 (investigational) の薬やワクチンが使用される場合、個別ランダム化試験の場合と同

様に、参加者全員に個別の書式によるインフォームドコンセント (individual written informed consent) が求められる可能性が高い。大部分のクラスターランダム化比較試験が比較的大規模であることを考えると、研究者はこの点を試験のデザインを考案する際や、必要なスタッフ数を計画する際に考慮するべきである

#### 事例 4.3.3

##### クラスターランダム化比較試験における参加許可とインフォームドコンセントのプロセス

事例 4.3.2 で提示した抗生物質の予防的投与試験 (antibiotics prophylaxis trial) では、わずか 27 日間で 49 の村が試験に参加した。これらの村の人口は合計 7 万 1308 人で、このうち 2 万 2177 人が村全体で抗生物質の予防的投与 (village-wide distribution of antibiotics prophylaxis) を受けるよう無作為に割り付けられた村に居住していた。

進行中の疫病流行による緊急事態でなくとも、このような短期間で無作為化された村の全住人から書式による同意 (written informed consent) を個別に得ることは不可能だったであろう。研究プロトコルの作成中、研究者はオタワ声明を見直し、倫理審査委員会 (ethical review committees) との協議後、個別の同意を免除する基準 (criteria for the waiver of individual consent) は満たされていると判断した。試験の実施中、村長は「ゲートキーパー "gatekeeper"」の役割を果たし、村を無作為化する許可を出す (provide permission for randomisation) よう求められた。

同時に、コミュニティの医療従事者 (health workers) は、参加するすべての村で、試験の情報を共有した。シプロフロキサシンの配布を受けるよう割り付けられた村では、同じコミュニティの医療従事者が配布前に村を訪問し、シプロフロキサシンの 1 回の予防的投与で考えられる利害 (potential harms and benefits) に関して情報を与え、予防的に内服することが強制ではないこと (no obligation to take prophylaxis) を強調した。村全体に抗生物質が配布される間、対象集団の 77% がシプロフロキサシンの投与を受けた。研究者は、不在 (absences) および個人が不参加を選択したこと (individuals choosing not to participate) がその原因の一部であったと考えており、試験のインフォームドコンセントのプロセスは総じて成功したとしている。

### 4.3.8 特殊なデザインと解析に関する検討事項

クラスターランダム化比較試験では、デザイン (design) と解析 (analysis) の際に慎重な考察 (careful reflection) が必要である。これは主に、クラスター内の個人に関して収集されたデータがほぼ常に相関 (almost always correlated) しているためである。クラスター内の個人のアウトカムは、同じクラスター内の他の個人のアウトカムと同じになる可能性が高い。解析ではこれを考慮する必要がある、その後の結果の解釈 (subsequent interpretation of the results) では、クラスター内相関 (intra-cluster correlation) とクラスター間のばらつき (inter-cluster variation) の両方を考慮しなければならない。クラスター間のばらつき (between-cluster variability) は、クラスター間変動係数 (coefficient of variation between clusters) とクラスター内相関係数 (intra-cluster correlation coefficient) を使用して要約することができる。こうした直

## 4.3

感的な統計的特性 (intuitive statistical properties) に対して、試験のデザイン指導を支援できる、これらの技法に精通した研究者のガイダンスが欠かせない。

### 4.3.9 結論

クラスターランダム化比較試験は、災害・健康危機管理のさまざまな問題に対してますます実施されるようになっている。個別ランダム化試験に似てはいるが、クラスターランダム化比較試験には、データ解析と結果の解釈に影響するデザイン上の重要な違いがある。

### 4.3.10 キーメッセージ

- クラスターランダム化比較試験は、多くの緊急事態に適した介入研究であり、集団レベルの介入 (**population-level intervention**) を評価するのに理想的である。
- 個別ランダム化試験に比べて、クラスターランダム化比較試験では、必要な参加者数が多く、デザインと解析は複雑になることがある。
- クラスターランダム化比較試験では、(同じタイミングで) 並行して無作為化 (**parallel randomised**) したり、ステップ・ウェッジ・デザイン (**stepped-wedge design**) のように順を追って無作為化 (**sequentially randomised**) したりすることができる (7)。
- 基本となる倫理的原則 (**fundamental ethical principles**) は個別ランダム化試験の場合と同様だが、オタワガイドライン (**Ottawa guidelines**) はクラスターランダム化比較試験の特性 (**particularities**) を考慮している (13)。
- クラスターランダム化比較試験のデザイン考案と解析には、慎重な考察 (**careful reflection**) と経験豊富な研究者の指導 (**guidance of experienced researchers**) が必要である。

### 4.3.11 関連文献

Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG, CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomized trials. *BMJ* 2014; 328: 702–8.

Coldiron ME, Assao B, Page A-L, Hitchings MDT, Alcoba G, Ciglenecki I et al. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: a three-arm, open-label, cluster-randomized trial. *PLoS Medicine* 2018; 15: e1002593.

Hayes R, Moulton L. Cluster randomized trials (2<sup>nd</sup> edition). Boca Raton, Florida, USA: Chapman and Hall/CRC Press; 2017.

Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomized trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017; 389: 505–18.

Isaakidis P, Ioannidis JP. Evaluation of cluster randomized controlled trials in sub-Saharan Africa. *American Journal of Epidemiology*; 2003; 158(9): 921-6.

---

### 4.3.12 参考文献

1. Crespi CM. Improved designs for cluster randomized trials. *Annual Review of Public Health*. 2016; 37(1): 1-16.
2. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomized trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017; 389: 505-18.
3. Coldiron ME, Assao B, Page A-L, Hitchings MDT, Alcoba G, Ciglenecki I, et al. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: a three-arm, open-label, cluster-randomized trial. *PLoS Medicine* 2018; 15: e1002593.
4. Lin A, Ercumen A, Benjamin-Chung J, Arnold BF, Das S, Haque R, et al. Effects of water, sanitation, handwashing, and nutritional interventions on child enteric protozoan infections in rural Bangladesh: A cluster-randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67(10): 1515–22.
5. Lindquist ED, George CM, Perin J, Neiswender De Calani KJ, Norman WR, et al. A cluster randomized controlled trial to reduce childhood diarrhea using hollow fiber water filter and/or hygiene-sanitation educational interventions. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014; 91(1): 190–7.
6. Dewey KG, Mridha MK, Matias SL, Arnold CD, Cummins JR, Khan MSA, et al. Lipid-based nutrient supplementation in the first 1000 d improves child growth in Bangladesh: A cluster-randomized effectiveness trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 105(4): 944–57.
7. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomized trial: Rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ*. 2015; 350: h391.
8. Weston VC, Meurer WJ, Frederiksen, SM, Fox AK, Scott PA. Prevention of emergency physician migratory contamination in a cluster randomized trial to increase tissue plasminogen activator use in stroke (the INSTINCT trial). *American Journal of Emergency Medicine*. 2014; 32(12): 1460-63.
9. Donner A and Klar N. Statistical considerations in the design and analysis of community intervention trials. *Journal of Clinical Epidemiology*; 1996; 49(4): 435–9.
10. Rutterford C, Copas A, Eldridge S. Methods for sample size determination

## 4.3

in cluster randomized trials. *International Journal of Epidemiology*; 2015: 44(3): 1051–67.

---

11. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT 2010 statement: Extension to cluster randomized trials. *BMJ*; 2012: 345: e5661.
  12. Hayes R, Moulton L. Cluster randomized trials (2nd edition). Boca Raton, Florida, USA: Chapman and Hall/CRC Press; 2017.
  13. Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, McRae AD, White A, Brehaut JC, et al. The Ottawa Statement on the Ethical Design and Conduct of Cluster Randomized Trials. *PLoS Medicine*; 2012: 9(11): e1001346.
-