

## 研究課題名

糖尿病性腎症重症化予防プログラム効果検証：  
医療機関への未受診者、受診中断者に対する電話等を用いた  
受診勧奨が受診率に与える効果検証

研究計画書

研究代表者

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学  
教授 矢部 大介

## 目次

1.	研究名称.....	1
2.	研究実施体制.....	1
3.	研究の目的及び意義.....	1
3.1.	研究の背景.....	1
3.2.	研究の目的と意義.....	1
4.	研究の方法及び期間.....	2
4.1.	研究実施期間.....	2
4.2.	研究のデザイン.....	2
4.3.	研究のアウトライン.....	2
4.4.	観察及び検査項目とデータの収集方法.....	3
4.5.	観察及び検査スケジュール.....	3
5.	評価項目.....	3
6.	研究対象者の選定方法.....	4
6.1.	選択基準.....	4
6.2.	除外基準.....	5
7.	研究の科学的合理性の根拠.....	5
7.1.	目標症例数とその設定根拠.....	5
7.2.	統計解析方法.....	5
8.	インフォームド・コンセントを受ける手続等.....	6
9.	個人情報等の取扱い.....	6
10.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策.....	7
10.1.	予測される利益.....	7
10.2.	予測されるリスクと不利益.....	7
11.	試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	7
12.	研究機関の長への報告内容及び方法.....	7
13.	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、研究者等研究に係る利益相反に関する状況.....	8
13.1.	研究資金等.....	8
13.2.	利益相反.....	8
13.3.	知的財産.....	8
14.	研究に関する情報公開の方法.....	8
15.	研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応.....	8
16.	試料・情報の提供.....	8
17.	参考資料・文献.....	8

## 1. 研究名称

糖尿病性腎症重症化予防プログラム効果検証：医療機関への未受診者、受診中断者に対する電話等を用いた受診勧奨が受診率に与える効果検証

## 2. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

### 【研究代表者】

所属：岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 職名：教授 氏名：矢部 大介

### 【研究事務局】

所属：岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 職名：助教 氏名：加藤 丈博

### 【参加施設】

所属：久留米大学バイオ統計センター 職名：准教授 氏名：室谷 健太

### 【参加自治体】

被保険者1万人～5万人を有し、令和2年度の検診結果をもとに、未治療者及び治療中断者の合計が100名以上、300名未満が想定される全国119自治体に対して説明会を行い、申し込み順に概ね40自治体程度（最低34自治体（介入群17自治体、対照群17自治体））を選定予定

## 本学における実施体制

### 【研究責任者】

所属：岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 職名：教授 氏名：矢部 大介

### 【分担研究者】

所属：岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 職名：助教 氏名：加藤 丈博

所属：岐阜大学医学部附属病院 第3内科 職名：医員 氏名：酒井 麻有

所属：岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 職名：大学院生 氏名：窪田 創大

### 【連絡先】

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1番1

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野

担当：加藤 丈博 Tel：058-230-6377

Tel：058-230-6000（夜間・休日）

## 3. 研究の目的及び意義

### 3.1. 研究の背景

人工透析の主な原疾患である糖尿病性腎症の重症化予防が課題となっている（文献1）。国は、糖尿病性腎症による年間新規透析導入患者数の減少等を数値目標として掲げ、国保制度における保険者努力支援制度等により、自治体の重症化予防の取組を促進している（文献2）。一方、重症化予防に取り組んでいる市町村及び広域連合においては、対象者の抽出においてレセプトを用いている保険者が少ないことや、アウトカム指標で評価する保険者が少ないことなど、取組の内容にばらつきがみられるうえ、医療機関未受診者や治療中断者に対して、適切な受診勧奨を行えている保険者は十分といえない現状にある（文献3）。

### 3.2. 研究の目的と意義

糖尿病の重症化リスクの高いとされる医療機関の未受診者や受診中断者に対して、適切な受診勧奨を行うことにより、適切な治療にむすびつける必要がある。現在、全国の自治体で実施されている糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおいて、未受診者や受診中断者に対して電話等を用いた受診勧奨が、医療機関への受診率ならびに再受診率の向上に資するかを検証する。

#### 4. 研究の方法及び期間

糖尿病性腎症化予防プログラムにおいて、医療機関の未受診者や治療中断者に対して電話等を用いた受診勧奨の有効性の検証を目的に、未治療者と受診中断者を一定数以上有する被保険者に含む全国の保険者を対象に、クラスター・ランダム化比較試験を実施する。

##### 4.1. 研究実施期間

承認日～令和5年9月30日（症例登録期間は令和4年7月31日まで）

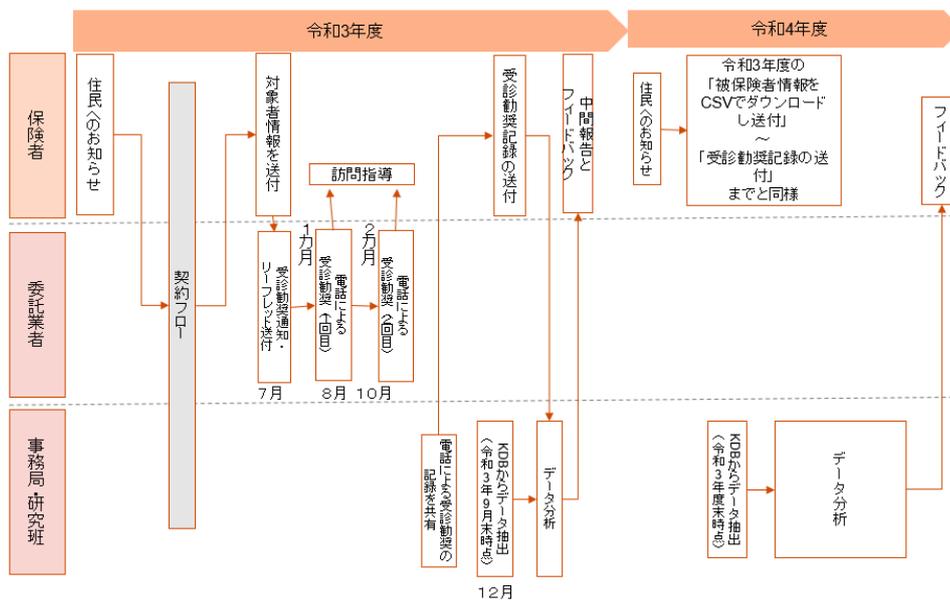
##### 4.2. 研究のデザイン

クラスター・ランダム化比較試験

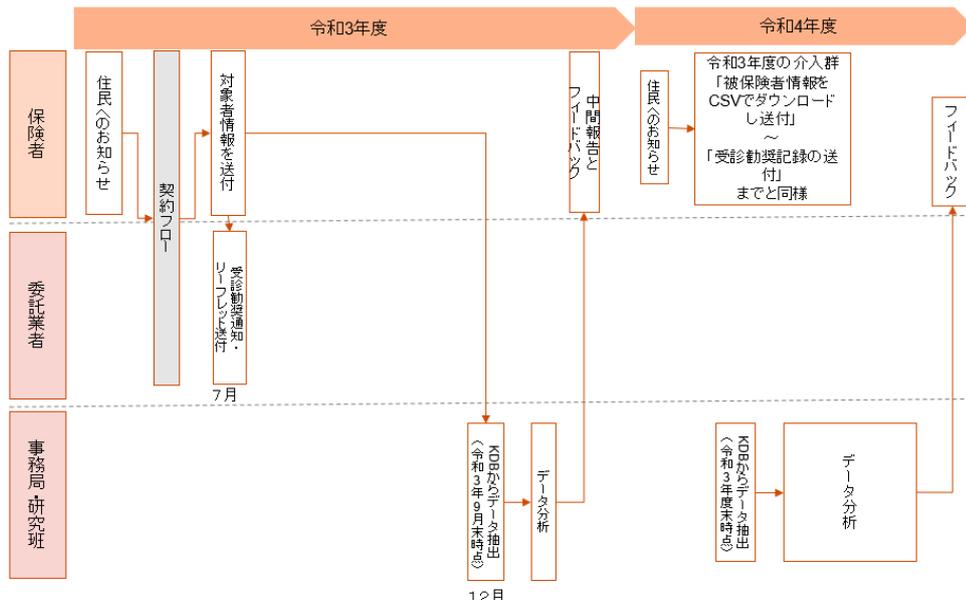
##### 4.3. 研究のアウトライン

研究の趣旨を理解し、同意の得られた保険者に対して、令和3年度は保険者を、電話等を用いた受診勧奨を行う群（強化群）と受診勧奨通知を郵送する通常の受診勧奨を行う群（対照群）にクラスター・ランダム化し、それぞれの受診勧奨の効果を被保険者の受診率、継続受診率により評価する。令和4年度は、クラスター・ランダム化を行わず、保険者が強化群、対照群を選択し、それぞれの受診勧奨の効果を被保険者の受診率、継続受診率により評価する。

#### 【強化した受診勧奨を行う群（強化群）】



#### 【一般的な受診勧奨を行う群（対照群）】



#### 4.4. 観察及び検査項目とデータの収集方法

令和3年度に受診勧奨を実施した被保険者の過去5年（当該年度を含む）及び令和4年度のレセプト・データに含まれる以下の情報ならびに特定検診データを国保データベース（KDB）よりそれぞれ抽出する。

令和4年度に受診勧奨を実施した被保険者の過去5年（当該年度を含む）及び令和5年度のレセプト・データに含まれる以下の情報ならびに特定検診データを国保データベース（KDB）よりそれぞれ抽出する。

レセプト・データ：年齢、性別、糖尿病（ICD-10 E10～E14）による医療機関の受診歴、糖尿病治療薬の処方歴、入院・外来栄養食事指導料、糖尿病合併症管理料、在宅療養指導管理料

特定検診データ：体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、Cre、eGFR、TG、LDL-c、HDL-c

#### 4.5. 観察及び検査スケジュール

令和3年度に受診勧奨を実施した被保険者については、強化群、対照群共に、令和3年12月（令和3年9月末までのデータ）、令和4年6月（令和4年3月末までのデータ）、令和5年6月（令和5年3月末までのデータ）に国民健康保険中央会にてKDBよりデータ抽出する。

令和4年度に受診勧奨を実施した被保険者については、強化群、対照群共に、令和5年6月（令和5年3月末までのデータ）に国民健康保険中央会にてKDBより抽出する。

国民健康保険中央会にて抽出されたKDBデータは、匿名化をした後、電子ファイル（エクセル）の形式にて、岐阜大学内の研究事務局に送られる。また、同データは、統計学的解析を目的に、岐阜大学内の研究事務局から、電子ファイル（エクセル）の形式にて、久留米大学バイオ統計センターに送られ、統計学的解析に供される。

## 5. 評価項目

【主要評価項目】

医療機関の受診率

$100 \times (\text{受診勧奨後注、3ヶ月以内に1回以上糖尿病 (ICD-10 E10~E14) により医療機関を受診した被保険者の数}) / (\text{受診勧奨した被保険者の数}) (\%)$

注：通知、電話、訪問いずれか最後に実施したもの

【副次的評価項目】

医療機関の継続受診率

$100 \times (\text{受診勧奨後注、年度末までに2回以上糖尿病 (ICD-10 E10~E14) により医療機関を受診した被保険者の数}) / (\text{受診勧奨した被保険者の数}) (\%)$

注：通知、電話、訪問いずれか最後に実施したもの

特定検診データ（令和3年度に受診勧奨を実施した被保険者のみ）

令和2年度の検診データと令和4年度の検診データにおいて、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、Cre、eGFR、TG、LDL-c、HDL-cの値を比較する。

## 6. 研究対象者の選定方法

### 6.1. 選択基準

被保険者のうち以下の基準を満たす未治療者、治療中断者を対象とする。

#### （1）未治療患者

- 糖尿病性腎症病期2期以下の患者（下記定義により）
- 問診で「糖尿病治療なし」
- レセプト糖尿病傷病名（平成30年度より令和3年度）なし
- レセプト糖尿病薬剤名（平成30年度より令和3年度）なし

（糖尿病性腎症病期2期以下の患者の定義）

下記のすべてを満たす：

- HbA1cが6.5%以上、または空腹時血糖値126 mg/dL以上（随時血糖値200 mg/dL）
- 検査値より尿蛋白（±）以下

#### （2）治療中断患者

① 下記のすべてを満たす患者（前年度健診受診あり）：

- 糖尿病性腎症病期2期以下の患者
- 問診で「糖尿病治療なし」
- 下記のすべてを満たす
  - ✓レセプト糖尿病傷病名（令和4年1月から3月）なし
  - ✓レセプト糖尿病薬剤名（令和4年1月から3月）なし
  - ✓下記のどれかを満たす
    - ☆レセプト糖尿病傷病名（平成30年度より令和3年12月）あり
    - ☆レセプト糖尿病薬剤名（平成30年度より令和3年12月）あり

（糖尿病性腎症病期2期以下の患者の定義）

下記のすべてを満たす：

- HbA1cが6.5%以上、または空腹時血糖値126 mg/dL以上（随時血糖値200 mg/dL）
- 検査値より尿蛋白（±）以下

② 下記のすべてを満たす患者（前年度健診受診なし）：

- ・レセプト糖尿病傷病名（令和4年1月から3月）なし
- ・レセプト糖尿病薬剤名（令和4年1月から3月）なし
- ・下記のどれかを満たす
  - ☆レセプト糖尿病傷病名（平成30年度より令和3年12月）あり
  - ☆レセプト糖尿病薬剤名（平成30年度より令和3年12月）あり

## 6.2. 除外基準

（1）未治療者、治療中断者のうち、検診データ上、糖尿病性腎症第3期以上が疑われる被保険者

（糖尿病性腎症病期3期以下の患者の定義）

下記のすべてを満たす：

- ・HbA1cが6.5%以上、または空腹時血糖値126 mg/dL以上（随時血糖値200 mg/dL）
- ・検査値より、顕性アルブミン尿（300 mg/gCre以上）あるいは持続性蛋白尿（0.5 g/gCre以上）、またはeGFR 30 ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満

（2）保険者に対して、本研究への参加を同意しない旨、連絡をしてきた被保険者

## 7. 研究の科学的合理性の根拠

### 7.1. 目標症例数とその設定根拠

目標症例数

強化群 17保険者以上（約1,800被保険者以上）、対照群 17保険者以上（約1,800被保険者以上）

被保険者1万人～5万人を有し、未治療者及び治療中断者の合計が100名以上、300名未満かつ、本研究の趣旨を理解し、参加を希望する保険者を、強化群、対照群に1対1でクラスター・ランダム化する（文献4）。

全国の保険者に対して令和元年度の受診勧奨の方法（受診勧奨通知の郵送のみ、受診通知の郵送に加えて電話もしくは面談等）、受診勧奨を行った人数、受診勧奨後に医療機関に受診をした人数をアンケート調査した結果に基づき、級内相関係数0.1、保険者あたりの未治療者及び治療中断者数の合計が50名以上として、目標症例数を算出した。

### 7.2. 統計解析方法

#### （1）主要評価項目の解析方法

受診率を次の式で定義し、強化群、対照群毎に評価する。割合の点推定値および、Clopper-Pearson法による95%信頼区間を算出する。

医療機関の受診率

$100 \times (\text{受診勧奨後}^{\text{注}}、3ヶ月以内に1回以上糖尿病 (ICD-10 E10~E14) により医療機関を受診した被保険者の数) / (\text{受診勧奨した被保険者の数}) (\%)$

注：通知、電話、訪問いずれか最後に実施したもの

#### （2）副次評価項目の主な解析方法

各副次評価項目の主な解析方法を以下のとおりとする。割合は、点推定値およびその95%信頼区間を算出する。

#### 1) 医療機関の継続受診率

継続受診率を次の式で定義し、強化群、対照群毎に評価する。割合の点推定値および、Clopper-Pearson 法による95%信頼区間を算出する。

##### 医療機関の継続受診率

$$100 \times (\text{受診勧奨後注、年度末までに2回以上糖尿病 (ICD-10 E10~E14) により医療機関を受診した被保険者の数}) / (\text{受診勧奨した被保険者の数}) (\%)$$

注：通知、電話、訪問いずれか最後に実施したもの

#### 2) 特定検診データ（令和3年度に受診勧奨を実施した被保険者のみ）

令和2年度の検診データと令和4年度の検診データにおいて、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、Cre、eGFR、TG、LDL-c、HDL-cの値の点推定値および、Clopper-Pearson 法による95%信頼区間を算出する。

#### (3) 当初の統計的な解析計画を変更する場合

統計解析計画書を変更する場合、統計解析責任者は研究運営組織と合意の上、改訂を行い、研究代表医師へ提出する。研究代表医師は、IRB (institutional review board：機関内倫理審査委員会) の手順に則ってIRBへ提出する。また、統計解析計画書を変更した場合は改訂の経緯と変更の内容を総括報告書に記述する。

#### (4) 中間解析と研究の早期中止

令和3年度の受診勧奨について、令和3年9月末時点のデータをKDBから抽出して、主要評価項目について中間解析を実施する。中間解析データは、参加する保険者に対して中間報告としてフィードバックし、令和4年度の受診勧奨において強化群、対照群のいずれかを選択する判断材料としてもらう。なお、研究の早期中止は予定しない。

### 8. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は、糖尿病性腎症重症化予防プログラム事業において、保険者が一般に実施する事業内容に含まれる介入方法にとどまり、研究を目的とした積極的な侵襲や介入を実施するものでないことから、対象者個人から直接の同意は得ない。ただし、KDBデータを匿名化して分析に使用するため、各保険者から、広報やホームページ等を用いて住人に対して研究に関する情報を公開し、さらに拒否の機会を保障する。また、各保険者からKDBデータの使用について書面にて同意書を取得する。

### 9. 個人情報等の取扱い

本研究にかかわる関係者は、個人情報の保護について、適用される法令、条例を遵守し、研究対象者の個人情報を厳格に保護する。また、研究責任者、研究分担者は、KDBデータを提出する際には、研究対象者識別コードもしくは登録番号を用いるなど第三者が特定の個人を識別できないように匿名化し、個人情報保護に十分配慮する。

研究事務局は研究対象者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分配慮する。

## 10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

### 10.1. 予測される利益

本研究は、糖尿病性腎症重症化予防プログラム事業において、保険者が一般に実施する事業内容に含まれる介入方法にとどまり、研究を目的とした積極的な侵襲や介入を実施するものでない。また、研究対象者の研究期間内に受ける診療に対する費用は、すべて研究対象者の保険および研究対象者の自己負担により支払われ、通常と比べて研究対象者が本研究に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。なお、研究の成果は、糖尿病性腎症重症化予防プログラム事業をより効果的に実施する方法論の確立に有益となる可能性がある。

### 10.2. 予測されるリスクと不利益

本研究は、糖尿病性腎症重症化予防プログラム事業において、保険者が一般に実施する事業内容に含まれる介入方法にとどまり、研究を目的とした積極的な侵襲や介入を実施するものでない。そのため、研究対象者の研究期間内に受ける診療は、通常診療であり、本研究に参加することでリスクが上昇することはない。また、保険適用範囲内での使用であるため「医薬品副作用被害救済制度」が利用できる。なお、KDB から研究対象者のレセプト・データ、検診データを抽出し、解析を行うため、個人情報漏洩の可能性はあるが、研究事務局は研究対象者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行うため、情報漏洩を生じないよう徹底する。

## 11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究のために、KDB から抽出された匿名化されたデータは、研究責任者の所属する研究室内の外部から切り離されたコンピュータのハードディスク内に保存する。情報を取扱う研究者は、研究情報を取扱うコンピュータをパスワード管理し、情報の紛失・遺漏等を防止する。また、同意の撤回ならびにオプトアウトによる情報利用の拒否の申し出を受けた場合、KDB から抽出されたデータを破棄する。本研究終了後、本研究で得られた研究対象者に係るデータ等を他の研究において2次利用する可能性がある。研究終了後、岐阜大学の定める保存期間により、試料は原則論文発表後5年、研究等の実施に係わるデータ等は論文発表後10年間保存し、岐阜大学の規則に則り廃棄する。

## 12. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは、研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合は、遅滞なくその旨を研究機関の長に報告する。
- (3) 進捗状況等の報告  
年1回研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書で報告する。
- (4) 研究終了（中止の場合を含む）の報告  
研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により研究機関の長に報告する。
- (5) 研究に用いる情報の管理状況  
研究責任者は、研究で得られた情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

### 13. 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、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

#### 13.1. 研究資金等

本研究は厚生労働省補助金にて行う。なお、本研究は糖尿病性腎症重症化予防プログラム事業において、保険者が一般に実施する事業内容に含まれる介入方法にとどまり、研究を目的とした積極的な侵襲や介入を実施するものでない。また、研究対象者の研究期間内に受ける診療に対する費用は、すべて研究対象者の保険および研究対象者の自己負担により支払われる。

#### 13.2. 利益相反

本研究は厚生労働省補助金で実施する。本研究は利益相反専門委員会においてマネジメントを経ており、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

#### 13.3. 知的財産

研究者及び研究参加施設に帰属し、研究対象者には生じない。

### 14. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は、国際・国内学会及び論文発表を予定し、研究代表者及び研究参加者等が協議の上、取り決める。

### 15. 研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

#### 【研究全体の相談窓口】

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 助教 加藤文博  
〒501-1194  
岐阜県岐阜市柳戸1番1  
岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野  
Tel: 058-230-6377  
Tel: 058-230-6000 (夜間・休日)

#### 【苦情窓口】

岐阜大学医学系研究科・医学部 研究支援係  
〒501-1194  
岐阜県岐阜市柳戸1番1  
Tel: 058-230-6059  
E-mail: rinri@gifu-u.ac.jp

#### 【各保険者における連絡先】

研究参加に同意した保険者の担当窓口とする（オプトアウト文書に記載する）

### 16. 試料・情報の提供

#### ① 提供先の機関の研究責任者の名称等

国民健康保険中央会

#### ② 提供する試料・情報

研究対象者のKDB データ

レセプト・データ：年齢、性別、糖尿病（ICD-10 E10～E14）による医療機関の受診歴、糖尿病治療薬の処方歴、入院・外来栄養食事指導料、糖尿病合併症管理料、在宅療養指導管理料

特定検診データ：体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、Cre、eGFR、TG、LDL-c、HDL-c

③ 取得の経緯

検診、医療で得られたデータ

④ 提供する試料・情報について

匿名化されたうえで提供を受ける（対応表の提供は受けない）

⑤ 提供する試料・情報の送付方法について

郵送

⑥ 試料・情報の提供に関する記録の作成時期について

研究期間中、提供元から受領する毎に作成

⑦ 提供記録の記録媒体

別紙1「他の研究機関への試料・情報等の提供に関する記録」の写し

⑧ 提供記録の作成者

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 臨床講師 加藤丈博

⑨ 提供記録の保管場所・保管期間

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 研究室内の記録管理用キャビネットに保管し、提供後5年経過したのち破棄する。

① 提供先の機関の名称、提供先の機関の研究責任者の名称等

久留米大学バイオ統計センター 職名：准教授 氏名：室谷 健太

② 提供する試料・情報

研究対象者のKDBデータ

レセプト・データ：年齢、性別、糖尿病（ICD-10 E10～E14）による医療機関の受診歴、糖尿病治療薬の処方歴、入院・外来栄養食事指導料、糖尿病合併症管理料、在宅療養指導管理料  
特定検診データ：体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、Cre、eGFR、TG、LDL-c、HDL-c

③ 取得の経緯

国保連合会にて匿名化したKDBデータを入手（対応表は取得しない）

④ 提供する試料・情報について

匿名化したものを提供（対応表は提供しない）

⑤ 提供する試料・情報の送付方法について

郵送

⑥ 試料・情報の提供に関する記録の作成時期について

研究期間中、提供先に送付する毎に作成

⑦ 提供記録の記録媒体

別紙1「他の研究機関への試料・情報等の提供に関する記録」の写し

⑧ 提供記録の作成者

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 臨床講師 加藤丈博

⑨ 提供記録の保管場所・保管期間

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学分野 研究室内の記録管理用キャビネットに保管し、提供後3年経過したのち破棄する。

## 17. 参考文献・資料

1) わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）第3章 2019年透析導入患者の動態 日本透析医学会 (<https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2019/pdf/O3.pdf>)

2) 糖尿病性腎症重症化予防プログラム 日本糖尿病対策推進協議会・日本医師会・厚生労働省 平成31年4月25日改訂 (<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/program.pdf>)

3) 令和元年度厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証と重症化予防のさらなる展開を目指した研究 令和元年度 総括・分担研究報告書 ([http://tokutei-kensyu.tsushitahan.jp/jushoka/data/R1houkokusyo\\_all.pdf](http://tokutei-kensyu.tsushitahan.jp/jushoka/data/R1houkokusyo_all.pdf))

4) Rutterford C, Copas A and Eldridge S. Methods for sample size determination in cluster randomized trials. *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):1051-67