

## ランダム化比較試験における割付管理のための方法に関する発案

藤野 善久<sup>1\*</sup>, 丹澤 和雅<sup>2</sup>, 村松 圭司<sup>3</sup>, 大谷 誠<sup>4</sup>, 久保 達彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室

<sup>2</sup>イーピーエス株式会社

<sup>3</sup>産業医科大学 医学部 公衆衛生学教室

<sup>4</sup>産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター

**要 旨**：無作為化比較研究(RCT)は医学研究における因果効果推計の最も信頼性の高い研究デザインに位置付けられている。RCTの信頼性が担保されるためには、無作為化割付のプロセスが適切に実施される必要がある。そのための必要な手続きには、1) ランダム化の順番の作成、2) 割付の隠蔽、3) 割付の実施が適切に実施されなければならない。これらを管理するため中央事務局方式や封筒法・番号付き容器法などの方法が採用されている。医師主導型の臨床研究や比較的小規模な臨床研究においては、予算上の都合から、封筒法・番号付き容器法が多く採用されている。しかしながら、これらの方法は適切なRCTの実施が担保されない。そこで小規模に実施される臨床研究において実施可能なRCTの割付を管理する新しい方法として割付管理帳票を考案した。本稿では、RCTの適切な実施に必要な手続きの観点から、従来の方法との比較を行い、割付管理帳票の利点および限界について考察した。

**キーワード**：無作為化比較研究, ランダム割付, 医師主導型臨床研究。

(2019年6月21日 受付, 2019年10月15日 受理)

### はじめに

無作為化比較試験(randomized control trial; RCT)は、医学研究における因果効果推計の最も信頼性の高い研究デザインに位置付けられている[1]。薬剤、手技、術後管理方法など異なる医療行為を比較し、治療効果や安全性の検証に用いられるほか、予防医学分野においても、がん検診の効果や保健指導の効果の検証など幅広く用いられている。

特に臨床研究においては、治験の第3相試験でRCTによる検証が求められているように、とりわけRCTによる検証の重要性が高く評価されている。さらに近年、薬事法の改正により医師主導型臨床治験や、医師主導型臨床研究が促進される中で、研究デザインにRCTが採用されることも多い。

RCTが因果効果の推計において最も信頼性が高く

評価される理由は、その統計学的な性質による。無作為割付を行うことで交絡要因などの均質化をはかり、また反実仮想による因果効果推計を観察データから行うことができるという優れた性質が知られている[1, 2]。このようにRCTが信頼性のある因果効果の推計を行う大前提は、介入の有無が無作為に割り付けられていることに尽きる。しかしながら、無作為性(randomness)を検証するような統計検定は存在しないため、RCTにおける無作為化割付の担保は、そのプロセスの管理をもって行われる[3]。

そのため企業型治験においては、無作為割付の生成の手順、研究参加者への割付の際の恣意性の排除といったRCTを実行するためのプロセスに関して厳密な計画とその実施の管理が求められる。そこで多くの場合、中央事務局方式と呼ばれる管理体制が準備される。この方法では、研究参加者のリクルートがなされ

\*対応著者：藤野 善久, 産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7401, Fax: 093-601-7324, E-mail: zenq@med.uoch-u.ac.jp

た後に、電話、インターネット、FAXなどを用いて中央の事務局に登録を行い、事務局において割付を決定する方法である。

一方で、医師主導型臨床研究においては、予算規模や研究規模の都合により、中央事務局方式の採用が困難な場合も多い。そのような比較的小規模で実施される臨床研究や単施設で実施される臨床研究では、施設内で割付を生成し、割付を決定することが一般的に行われている。これら一連の行程を、研究実施者である医師自身が一人で実施していることも少なくはない。このような場合、RCTの信頼性の大前提である無作為化の管理という点において、いくつかの課題が指摘されている。

RCTにおける割付を適切に実施するためには、大きく2つのプロセスが重要である[3]。一番目は、無作為割付の順番の生成の方法であり、二番目は生成された順番を研究参加者に恣意性を排除して割り付けることである。一番目の割付の生成とは、どのような方法で割付の順番を生成するかであり、通常は乱数表やコンピュータ・プログラムを用いて生成される。しかしながら、単施設で実施されるような医師主導型臨床研究では、番号付き容器法や封筒法と呼ばれる方法が依然として主流である。これは、いわゆるくじ引きであり、封筒法においては、実際にはサイコロを用いたりしている場合も存在する。二番目の恣意性の排除とは、事前に生成された割付に沿って、研究参加者に適切に割り付けられているかどうかである。割付のやり直し、意図的な順番飛ばし、などが問題となる。医師自身が割付を行う場合、たとえ適切に割付順番が生成されていたとしても、恣意性の排除について管理することは困難である。これは、割付を医師自身でなく、看護師や薬剤師など他の医療従事者や、直接研究に関わらない第三者に割付の決定をさせた場合も同様である。これは、研究参加者のブラインド化を単施設内において徹底することは困難であることにも起因する。

比較的小規模で実施されるRCTにおいて、割付を適切に実施することは臨床研究の信頼性を担保するために最も重要なプロセスである。そこで、著者らは無作為化割付のプロセスを管理する新しい方式を「割付管理帳票」として考案した[4]。本稿では、割付管理帳票の特徴および利点と限界について、中央事務局方式および番号つき容器法・封筒法と比較して考察した。

#### 技術仕様

考案した方法の名称を「割付管理帳票」とする[4]。

割付票は、割付の結果を表示する表示部が、署名シールにて覆われた状態で構成される。割付表示部には、乱数表やコンピュータ・プログラムなどを用いた既知の方法にもとづき、割付が無作為になるように印刷されている。また割付の結果を隠すように覆っている署名シールは、一度剥がしたシール上に署名を行う行為を防ぐため、剥がすと容易に破損される性質を有する。割付管理帳票は、このような割付票が複数枚綴られた冊子媒体として構成される。

利用する際には、署名シールと台紙にまたがるように署名を行う(Fig. 1A)。署名は、研究参加者や割付実施者が同時に実施することが推奨される。署名シールを剥がすと、割付表示部に割付を示す記号が提示される(Fig. 1B)。剥がした署名シールは、台紙のシール保存欄に再貼付する(Fig. 1C)。これにより、必要が生じた際には、署名してから剥がす(剥がして結果を見てから署名したのではない)、というプロセスが適切に実施されたかを事後的に検証可能となる。

#### 考察

Randomized control trial (RCT)の報告の質を改善するために提唱されたCONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials)声明では、無作為化のプロセスに関する項目として、1)ランダム化の順番の作成(sequence generation)、2)割付の隠蔽(allocation concealment)、3)割付の実施(implementation)が挙げられている[3]。

ランダム化の順番の作成とは、割付順番を作成した方法についての記述の要求である。具体的には、乱数表やコンピュータによる乱数発生装置が使われた場合、それを記述する必要がある。また単純ランダム化のみでなく、制限付きランダム割付けなどの手法が用いられた場合も報告する必要がある。割付順番の発生方法については、中央事務局方式、割付管理帳票、もしくは現場医師による実施においても、乱数表やコンピュータ・プログラムを用いて実施することが可能である。しかしながら、現場医師による実施においては、研究計画において封筒法という記述はよく見られ、封筒法と記述されている研究計画の多くは、いわゆるくじ引き(封筒法であったり、サイコロであったり)が用いられている。この場合、外部からの確認や再現性は検証できないため、不適切なプラクティス(くじの引き直し、恣意的な順番飛ばしなど)について恣意性が排除できないという懸念がある。

割付の隠蔽とは、各群の割付が終了するまで、割振り順番が隠蔽されていたかどうかである。適切な割付順

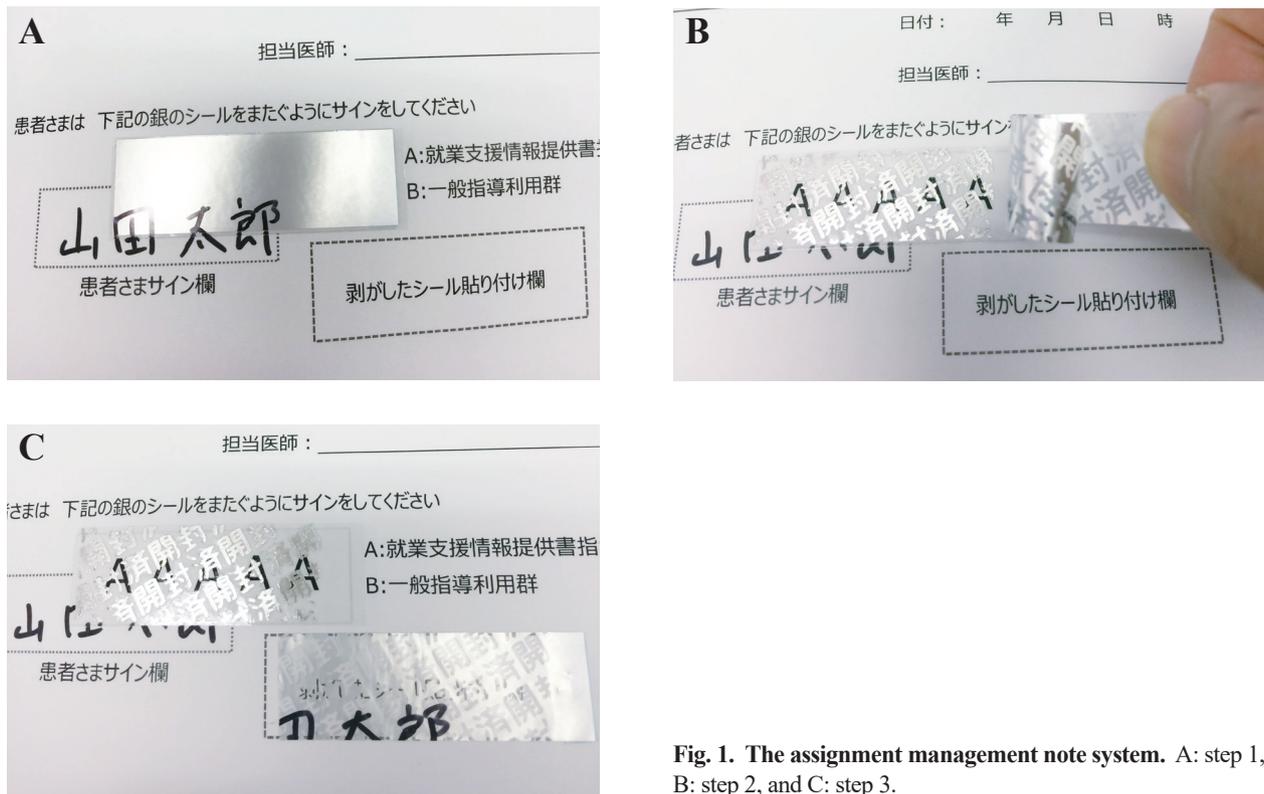


Fig. 1. The assignment management note system. A: step 1, B: step 2, and C: step 3.

番を作成された場合でも、割付の隠蔽が適切になされずに割付が実施されなければ、RCTの本来の信頼性を保つことはできない。言い換えると、研究参加者を割り付ける担当者が、割付順番を予知可能であった場合には適切な割付とはならない。割付の隠蔽を実施するためには、中央管理方式や研究に直接関与しない第三者(薬剤部など)による方法が好ましいとされている。適切に監視・管理された場合は封筒法、番号付き容器法においても割付の隠蔽は可能であるが、作業の適切性の検証が難しく、RCTの信頼性を損なう可能性が指摘されている。割付管理帳票では、特にこのような割付の隠蔽の違反を防止するために工夫がなされている。割付管理帳票の特徴は、割付の隠蔽の違反が発生した場合に、その痕跡が残るような仕組みを採用していることで、抑止力として違反の発生を防止し、また、仮に違反が発生した場合に事後的に検証が可能となることである。

割付管理帳票では、割付を知るために、割付が記載されている印字を隠しているシールを剥がす必要がある。そのシール面に、研究参加者ならびに割付担当者、もしくは第三者の監視者などが署名を実施したうえで、シールを開封する。つまり、署名をせずに開封をしたような場合には、割付の隠蔽を違反するような行為

があったことが認識される。また、開封後に署名をすることができないよう、シールは開封すると破損するようになっているため、破損したシール上に署名をすることは極めて困難である。また、破損したシールに事後的に研究参加者(多くの場合、患者)や第三者に署名を求めるといった不自然な状況を研究実施者が行うことは困難であろう。また、ノート様の製本(とじ込み)になっていることも特徴である。ページ飛ばしや、署名なしのシールの開封、ページの破損などはすべて割付の隠蔽の違反になる可能性がある行為として痕跡が残る。もし、正当な理由があってこのような状況が生じれば、その旨を報告するような管理を行うことも可能である。このように、割付管理帳票は、割付の隠蔽を事後的に検証可能な痕跡として残すことで、不適切な割付行為を抑止するものである。

CONSORTで要求されている3番目の割付の実施(implementation)とは、上記の手続きについて、誰が順番を作成し、誰が参加者を組み入れ(参加登録、リクルート)、誰が参加者を割り付けたかの記述である。CONSORTでは順番の作成、参加者の組み入れ、参加者の割付が完全に分離されることが推奨されている。小規模な臨床研究では、研究者自身が担当医師として研究参加者の組み入れを行うことが多い。このような

Table 1. Comparison of allocation methods

|                                      | 封筒法・番号付き容器法   | 中央事務局方式                            | 割付管理帳票                       |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------|------------------------------|
| ランダム化の順番の作成<br>(sequence generation) | 恣意性の排除を避けられない | 適切に実施可能                            | 適切に実施可能                      |
| 割付の隠蔽<br>(allocation concealment)    | 恣意性の排除を避けられない | 事務局との不適切なコミュニケーションの検証は困難           | 事後的な検証可能性を担保することで、恣意性の排除に優れる |
| 割付の実施<br>(implementation)            | 恣意性の排除を避けられない |                                    |                              |
| デメリット                                |               | 導入費用が高額<br>プログラムの確認などは、<br>現実的には困難 | 複雑な制限つきランダム割付には不向き           |

場合、第三者によって正しく管理されない番号付き容器や封筒法で実施される場合には、割付の決定も同じ医師が実施することも少なくない。そこで生じる違反は、くじの引き直し(割付の変更)、順番飛ばし、割付の予想などである。割付管理帳票では、研究参加者の組み入れと割付の決定を同じ担当者が実施した場合であっても、前述した仕組みにより痕跡が残るため、問題となるくじの引き直しや順番飛ばし、予想といった違反を回避でき、また事後的に検証が可能である。

中央事務局方式、封筒法、割付管理帳票の3方式について比較を行ったが、RCTの信頼性を損なうような違反行為は、いずれの方式でも生じ得ることを強調したい(Table 1)。たとえ中央事務局方式であっても、国内で実施される研究の多くは、事務局を担当する企業、担当者と研究実施者が顔見知りであることがほとんどである。そのような場合、中央事務局方式でも、割付の隠蔽を損なうような不適切なコミュニケーションが発生しえない保証はなく、またそのような行為の事後的な検証は不可能である。また単施設で実施される封筒法・番号付き容器法で薬剤部などの第三者が割付を実施する場合でも、研究実施者である医師と院内の薬剤部において不適切なコミュニケーションは容易に生じ得るし、また第三者においても、たとえ該当する研究参加者(患者)が匿名化されていたとしても、該当者を特定することは必ずしも不可能ではない。このような場合、違反が生じ得ない技術の開発や採用と同時に、記録、管理をすることで抑止するという方法が考えられる。割付管理帳票では後者のコンセプトに基づいて開発が実施された。

割付管理帳票によるその他の利点について考察する。適切な割付順番を作成することは、現場の研究者にとっては必ずしも容易な作業ではない。割付管理帳票では、予め適切な割付順番にもとづいて作成されて

いるため、乱数表の扱いやコンピュータ・プログラムで乱数を発生させるといった作業を回避することが可能である。また、中央事務局方式の際には、通常、研究参加者をインターネットやFAXなどを用いて登録し、割付の回答を待たねばならず、場合によっては、研究開始時期が参加同意した次回以降の来院になることもある。割付管理帳票の場合は、その場で割付の結果が判明するため、実臨床の場において診療と研究開始をシームレスに実施することが可能である。また番号付き容器法の場合、研究参加者には割付の結果のみが知らされるため、薬剤部など第三者による無作為な選択であるかどうかの疑いを研究参加者に抱かれることもある。割付管理帳票では、研究担当者と研究参加者が同時にシール上に署名を行い、その場で結果を確認するため、無作為な割当であることを、研究参加者自身が実感しやすい。

最後に、割付管理帳票を用いた割付順番の作成について、応用方法を紹介する。ランダム化順番の作成には、単純ランダム化法他に、制限つきランダム割付がある。制限つきランダム割付には、介入群と非介入群を同数にコントロールするブロック化や、介入群と非介入群において性別などの属性のバランスを取るために行われる層別化といった手法がある。割付管理帳票を用いてブロック化をするためには、工夫が必要になる。最も単純な方法は、割付の対象となる研究参加者がプールされた単位(仮に4名とする)が揃った時点で、全員の署名を同じページに行いシールを剥がし、予め準備しているブロックパターンを示す記号を提示すれば良い。ただしこの場合、研究参加者のプライバシーへの配慮などから、研究参加者4名の署名を同一ページ上に可能かという問題が残る。そのため、このような使い方をする場合、基本的には、研究実施者と第三者の監視者が、4名分の名前を順番が明らか

形でシール上に記載してから割り付けるという手順が必要になる。一方、割付管理帳票による層化手続きは簡単で、層化したい属性ごとに帳票を用意すれば良い。すなわち、性別による層化割付をしたい場合は、男性用の割付帳票と女性用の割付帳票を用意すれば、各属性内でそれぞれ単純ランダム化が実現できる。従来、制限付きランダム化を実施するには専用のコンピュータ・プログラムが必要とされているが、その利用料金は比較的高額であり、割付管理帳票が対象と想定しているような小規模な臨床研究では利用が困難な場合が多い。なお、割付管理帳票では、番号つき容器法、封筒法と同様に最小化と呼ばれる動的割付はできない。

本稿ではRCTの際のランダム化の実施ならびに割付実施について新しい手法として開発した割付管理帳票の技術仕様を紹介するとともに、中央事務局方式、番号付き容器法・封筒法との比較を行った。医師主導型の臨床研究や比較的規模の小さな臨床研究において、番号付き容器法や封筒法が主流である現状を鑑み、割付管理帳票は、より信頼性の高いRCTの実施に寄与するものと期待される。

## 利益相反

本論文について申告する利益相反はなし。

## 引用文献

1. Burns PB, Rohrich RJ & Chung KC (2011): The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 128: 305-310
2. Rosenbaum PR & Rubin DB (1983): The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70: 41-55
3. Schulz KF, Altman DG & Moher D; Group CONSORT (2010): CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 7: e1000251
4. 丹澤和雅, 藤野善久, 久保達彦, 村松圭司, 大谷誠 (2015): 割付情報票, 割付情報冊子体及び割付方法. 特許第5808874号

## Development of a Method for Assignment Control in Randomized Controlled Trials

Yoshihisa FUJINO<sup>1</sup>, Kazumasa TANZAWA<sup>2</sup>, Keiji MURAMATSU<sup>3</sup>, Makoto OTANI<sup>4</sup> and Tatsuhiko KUBO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Department of Environmental Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

<sup>2</sup> *EPS Corporation. Shinjuku-ku, Tokyo 162-0822, Japan*

<sup>3</sup> *Department of Preventive Medicine and Community Health, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

<sup>4</sup> *Occupational Health Data Science Center, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

**Abstract :** Randomized controlled trials (RCT) are the most reliable study design for causality estimation in medical research. Proper implementation of the process of randomization is necessary to ensure the reliability of RCT. In order to do so, 1) generation of randomization sequence, 2) allocation concealment, and 3) allocation must be properly implemented. Methods such as the central secretariat method, the envelope method, and the sequentially numbered container method are adopted to secure proper implementation. For investigator-initiated clinical research and relatively small-scale clinical research, the envelope method and the sequentially numbered container method are often adopted because of budgetary reasons, but these methods do not assure the implementation of proper RCT. Therefore, we designed an assignment management note system as a new method to manage the assignment of RCT that can be implemented in small scale clinical research. In this paper, we compare the assignment management note system with the conventional method from the viewpoint of the procedure necessary for the proper implementation of RCT, and discuss the advantages and limitations of the assignment management note system.

**Key words:** randomized controlled trial, random allocation, investigator-initiated clinical research.