



ORTHO MEDICO

C L I N I C A L T R I A L

2023年10月5日 食品開発展
出展者プレゼンテーション

作成日: 2023年9月28日

人 食品開発における統計関連セミナーのお知らせ（PJ会場）

日付	時間	テーマ
10月4日	16:00 – 16:20	クロスオーバー比較デザインの統計学的留意事項 Statistical considerations when designing crossover comparison trials
10月5日	15:30 – 15:50	二重盲検とランダム化の方法を再確認する Re-looking into the double-blind and randomization methods
10月6日	16:00 – 16:20	ヒト臨床試験に統計解析計画書を導入する Incorporating statistical analysis plans in clinical trials



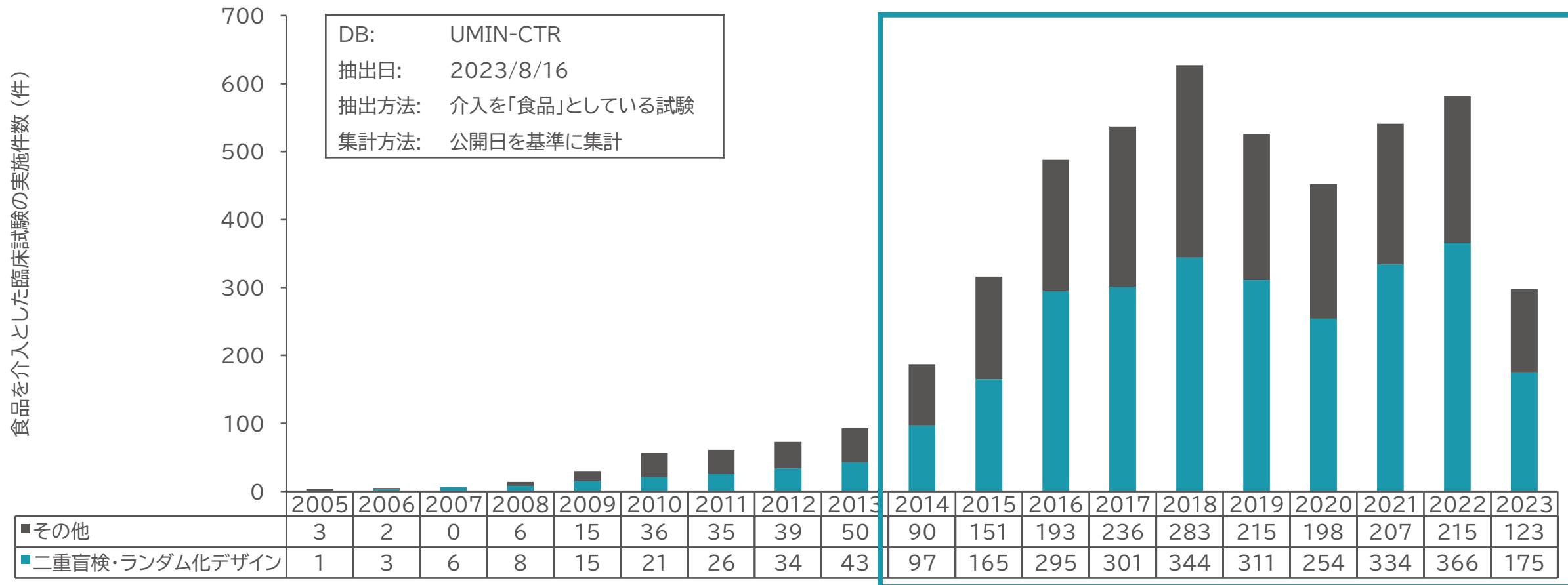
二重盲検とランダム化の方法を再確認する

Re-looking into the double-blind and randomization methods

○柿沼俊光¹⁾

1) 株式会社オルトメディコ

人 本稿の目的



UMIN-CTRの情報から食品を介入とした臨床試験（ヒト臨床試験）で採用されたデザインを調査した。その結果、二重盲検・ランダム化デザインは、2014年以降から常に50%以上を占めていることが分かった。よって、二重盲検およびランダム化について改めてどのような手法であるのかを再確認し、ヒト臨床試験の品質向上に努めることを目的とする。

- 1 ランダム化と盲検化の意義
- 2 ランダム化と盲検化の計画と報告
- 3 本日のまとめ

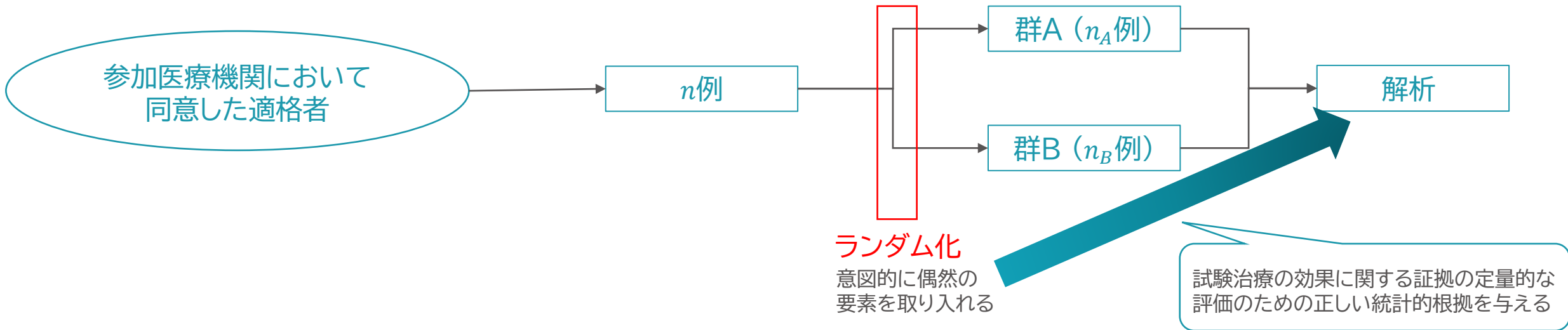
- 1 ランダム化と盲検化の意義
- 2 ランダム化と盲検化の計画と報告
- 3 本日のまとめ

人 ランダム化の意義

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号），II. 臨床開発全体を通して考慮すべきこと，2.3 偏りを回避するための計画上の技法，2.3.2 ランダム化（無作為化）

ランダム化は、臨床試験において、被験者への試験治療の割付に意図的に偶然の要素を取り入れており、後に試験データを解析する際に、試験治療の効果に関する証拠の定量的な評価のための正しい統計的根拠を与える。また、ランダム化は予後因子が既知であるか未知であるかにかかわらず、予後因子の分布が類似した試験治療グループを作るために役立つものである。ランダム化は、盲検化と組み合わせることで、試験治療の割付が予見可能な場合に、被験者の選択的割付によって生じる可能性のある偏りを回避することに役立つものである。…（以下、省略）

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用



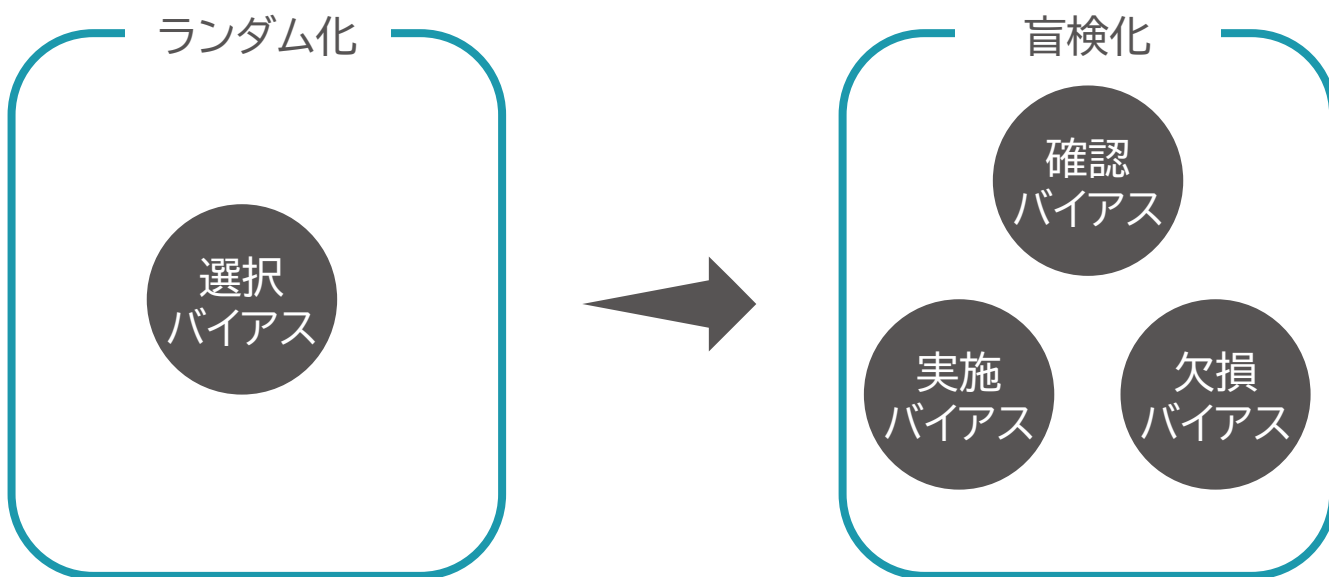
適切なランダム化を実施することは「試験群間の比較可能性を高める」、「推論のための統計学的な基礎を与える」ことになる。

盲検化の意義

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号），II. 臨床開発全体を通して考慮すべきこと，2.3 偏りを回避するための計画上の技法，2.3.1 盲検化

盲検化又はマスク化は、臨床試験の実施及び解釈における意識的、無意識的な偏りの発生を制限するために行われる。割付けられた試験治療を知ることが、被験者の募集と割付、それに引き続き行われるケア、被験者の試験治療に対する態度、評価項目の評価、試験治療を中止した被験者の取り扱い、解析からのデータの除外等に影響を及ぼし、偏りを発生させるためである。盲検化の本質的な目的は、割付けられた試験治療を知ることにより偏りが生じる可能性のある間は、試験治療が同定されるのを防ぐことである。…(以下、省略)

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用



選択バイアス [Selection Bias]	研究参加者の選択や、研究グループへの割り当てがランダムでない場合に生じる。
確認バイアス [Confirmation Bias]	人は自分の既存の信念や仮説を確認する情報を探しやすい、その反対の情報を無視しやすいという傾向があることを指す。
実施バイアス [Performance Bias]	異なる介入間での提供方法や、参加者と医療提供者の行動が異なることによって生じる。
欠損バイアス [Attrition Bias]	参加者の追跡の失敗や、研究からの脱落がランダムでない場合に生じる。

- 1 ランダム化と盲検化の意義
- 2 ランダム化と盲検化の計画と報告
- 3 本日のまとめ

人 SPIRIT 2013 Statementを確認する

介入の割付け（比較試験における）[Assignment of interventions (for controlled trials)]

- | | | |
|--|-----|--|
| 順序の作成
[Allocation Sequence generation] | 16a | 割振り順序の作成方法と層別化のためのすべての因子のリスト。ランダムな順序の予測可能性を減じるために、計画されたすべての制限の詳細は、参加者を組入れたり介入を割振りする者に見られないように、別の文書に記載されるべきである。
Method of generating the allocation sequence (e.g., computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (e.g., blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enroll participants or assign interventions. |
| 割振りの隠蔽手法
[Allocation concealment mechanism] | 16b | 割振り順序を実施する手法。介入が割付けされるまでの期間、順序を隠蔽するためのすべてのステップを記載する。
Mechanism of implementing the allocation sequence (e.g., central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned |
| 実施
[Implementation] | 16c | 誰が割振り順序を作成するか、誰が参加者を組入れるか、誰が参加者を介入に割付けるか。
Who will generate the allocation sequence, who will enroll participants, and who will assign participants to interventions |

ブラインディング（マスキング）[Blinding (masking)]

- | | | |
|--|-----|--|
| | 17a | 介入に割付け後、誰がブラインド化されるか。そしてどのようにか。
Who will be blinded after assignment to interventions (e.g., trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how |
| | 17b | ブラインド化される場合、試験中にブラインド解除が許容される状況、および参加者へ割振られた介入を明かす手続き。
If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial |

Chan AW, et al (2013) より引用、一部改変

ランダム化 [Randomization]

順番の作成 [Sequence generation]	8a	割振り順番を作成した方法 Method used to generate the random allocation sequence
	8b	割振りのタイプ: 制限の詳細 (ブロック化、ブロックサイズなど) Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)
割振りの隠蔽機構 [Allocation concealment mechanism]	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構 (番号付き容器など)、各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述 Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
実施 [Implementation]	10	誰が割振り順番を作成したか、誰が参加者を組入れたか、誰が参加者を各群に割付けたか Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions

ブラインディング [Blinding]

- | | | |
|--|-----|--|
| | 11a | 誰が割振り順番を作成したか、誰が参加者を組入れたか、誰が参加者を各群に割付けたか、ブラインド化されていた場合、介入に割付け後、誰がどのようにブラインドかされていたか (参加者、介入実施者、アウトカムの評価者など)
If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how |
| | 11b | 関連する場合、介入の類似性の記述
If relevant, description of the similarity of interventions |

Schulz KF, et al (2010) より引用、一部改変

人 各ガイドラインの対応

計画 (SPIRIT 2013)

報告 (CONSORT 2010)

16a

8a

8b



ランダム化の方法について

16b

9



割振りの隠蔽機構について

16c

10



実施手順について

17a

17b

11a

11b



盲検化について

人 ランダム化の方法の書き方

種別	対応No.	記載例
計画 (SPIRIT 2013)	16a	参加者は、無作為ブロックサイズを用いた層別ブロックランダム化を用いて、ベースライン時の血清尿酸（健常域: 7.0 mg/dL以下、軽症域: 7.1 mg/dL以上7.9 mg/dL以下）によって層別化されたコンピュータ生成の無作為化順序に従って、1:1の割り付けで試験食品群とプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられる。なお、無作為化順序はSPSS ver.X.X (IBM)を用いて作成され、ブロックのサイズは、隠蔽を確実にするために公表されない。
報告 (CONSORT 2010)	8a, 8b	参加者は、無作為ブロックサイズを用いた層別ブロックランダム化を用いて、ベースライン時の血清尿酸（健常域: 7.0 mg/dL以下、軽症域: 7.1 mg/dL以上7.9 mg/dL以下）によって層別化されたコンピュータ生成の無作為化順序に従って、1:1の割り付けで試験食品群とプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。なお、無作為化順序はSPSS ver.X.X (IBM)を用いて作成され、ブロックのサイズは、無作為ブロックサイズ2、4、6を用いた。

<記述のポイント>

- 無作為化の種類
- 生成方法
- 割付比率
- 該当する場合、層別化に使用する因子
(カテゴリーおよび関連するカットオフ境界を含む)

ランダム化の種類

静的割付 Static Allocation



単純ランダム化
Simple randomization

ブロックランダム化
Blocked randomization

層別ランダム化
Stratified randomization

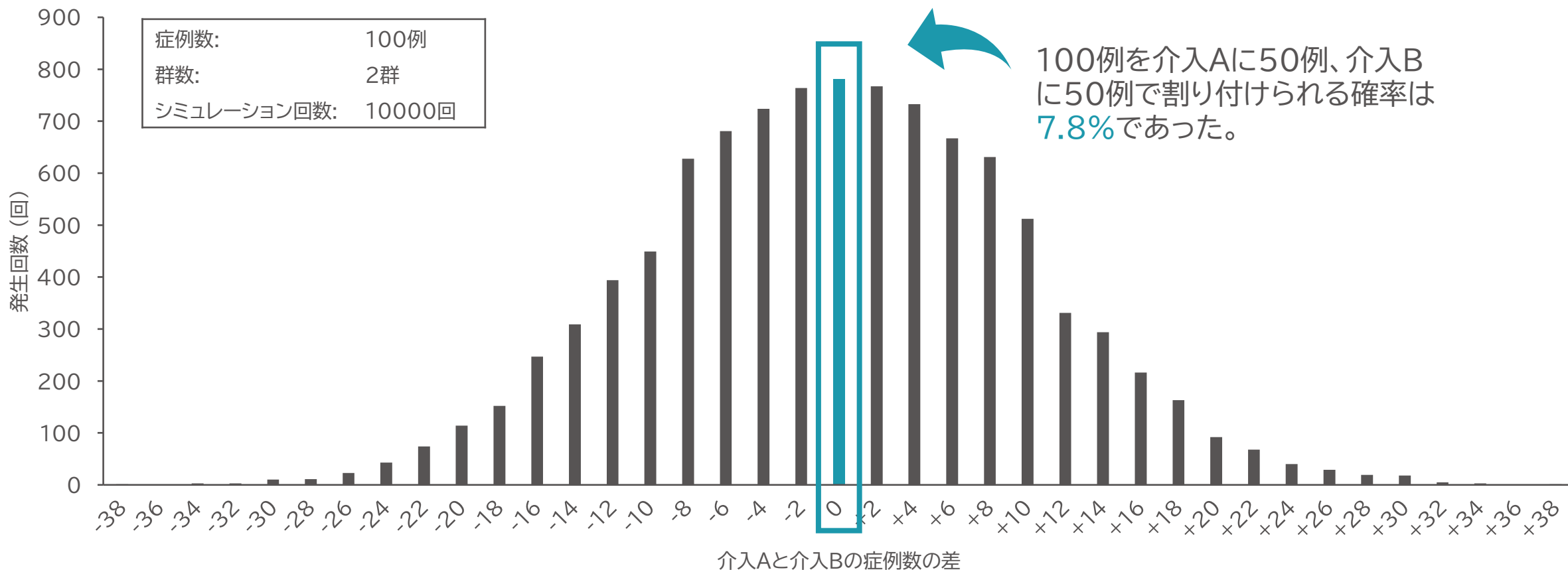
動的割付 Dynamic Allocation



最小化法
Minimisation

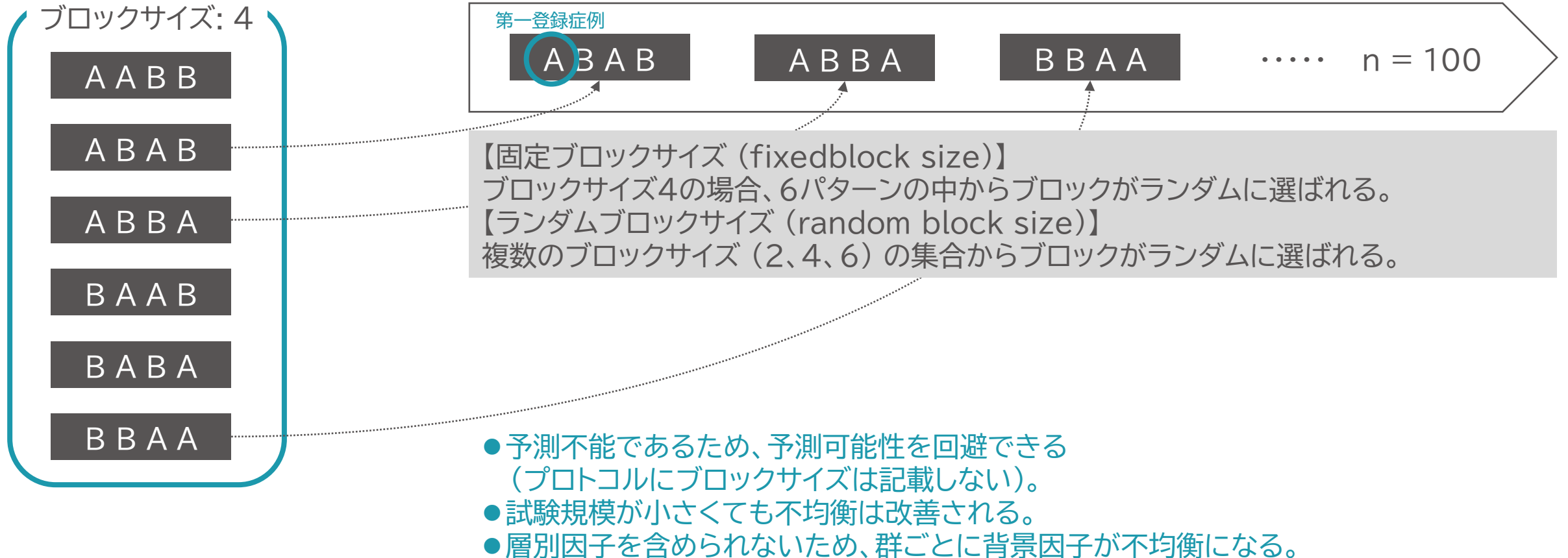
単純ランダム化 [Simple randomization]

単純ランダム化は、2分の1の確率で介入Aと介入Bに割り付ける方法である。理解しやすく、導入しやすい方法であるが、各介入に同じ数の試験参加者を割り当てる確率が小さい。つまり、各介入に割り付けられた例数が著しく不均衡であることは、サンプルサイズが小さい場合には重大な問題となる。また、この問題に付随してアウトカムに影響する予後変数に関して、介入間で不均衡になる可能性がある。



人 ブロックランダム化 [Blocked randomization]

ブロックランダム化は、介入間の例数のバランスを均一にできるアプローチの1つである。予め人数を決めたブロックをつくり、その中でランダムに割り付ける方法である。ブロックの長さをブロックサイズと呼び、介入が2つある場合は2の倍数、介入が3つある場合は3の倍数のブロックサイズとなる。



人 層別ランダム化 [Stratified randomization]

層別ランダム化は、予後因子や対象特性以外の重要な因子（例えば施設など）で層が構築され、各層内で個別にランダム化スキームが実行される状況を指す。たとえば、年齢と性別の2つの予後変数があり、「40歳以上男性」、「40歳未満男性」、「40歳以上女性」、「40歳未満女性」のように4つの層が構築される。

年齢 (>=40)	性別 (男性)	A B A B	B A B A	B B A A	n = 20
年齢 (<40)	性別 (男性)	A B B A	A B A B	A A B B	n = 20
年齢 (>=40)	性別 (女性)	A A B B	B B A A	B A B A	n = 20
年齢 (<40)	性別 (女性)	B A A B	A B A B	A B B A	n = 20

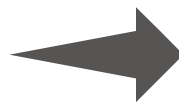
登録の後半にて、40歳以上の男性がいないという状況に注意

登録が見込めない場合、予め登録例数を少なくする

- 層別因子内のバランスがとられる（全体としてそれぞれの層にバランスよく振り分けられない場合にバランスが崩れる）。
- 多くの予後因子を含められない。

例えば...

- ① 年齢 (40代、50代、60代)
- ② 性別 (男性、女性)
- ③ LDL-C (120-129、130-139)

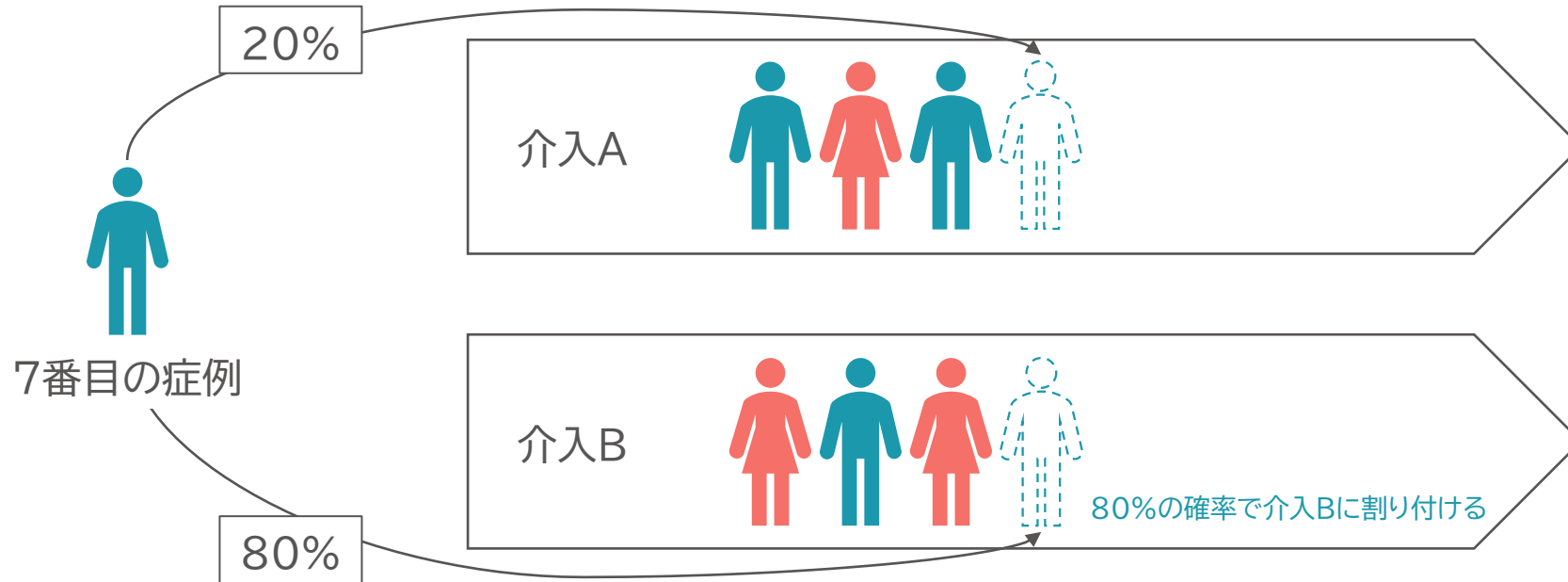


$$3 \times 2 \times 2 = 12 \text{ 層}$$

ブロックサイズを4とすると48例
ブロックサイズを6とすると72例

人 最小化法 [Minimisation]

それまでに割り付けられた症例の共変量（割付調整因子と呼ばれる）の群間不均衡の程度を指標として、次の症例の割付確率を決める。この方法により、予後因子などの分布の不均衡を防ぐことができる。性別を割付調整因子とした場合の例（biased coin method）を以下の図に示す。



介入Bへ80%の確率で割り付ける（上図） ⇒ 非決定論的最小化法
介入Bへ100%の確率で割り付ける ⇒ 決定論的最小化法

決定論的な要素を含むアルゴリズムは予見性を高める可能性があるため推奨されないことが多い。
(EMAでは非決定論的なアルゴリズムでも非推奨)

人 割付表（順序リスト）の作成における留意事項

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号），II. 臨床開発全体を通して考慮すべきこと，2.3 偏りを回避するための計画上の技法，2.3.2 ランダム化（無作為化）

臨床試験のランダム割付表は、被験者への試験治療のランダム割付を記録するものである。最も単純な状況では、割付表は一連の試験治療のリスト又は（クロス オーバー試験では、試験治療の順序のリスト）被験者番号に対応するコードである。スクリーニングの段階がある試験のような、一部の試験の実施手順は問題をより複雑なものにすることがあるが、被験者に対する試験治療又は試験治療の順についての事前に予定された唯一通りの割付は明確にすべきである。試験計画が異なれば、ランダム割付表の作成のためにも異なる手順が必要である。（必要な場合に備えて）**ランダム割付表は、再現可能なものとすべきである。**…（以下、省略）

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用

順序	介入No.	介入
1	1001	A
2	1050	A
3	1325	B
4	1064	B
5	1486	B
・	・	・
・	・	・
・	・	・



同じ割付表が生成されるように設定

順序	介入No.	介入
1	1001	A
2	1050	A
3	1325	B
4	1064	B
5	1486	B
・	・	・
・	・	・
・	・	・

シード値を設定し、割付表の生成に再現性を持たせることが簡便である
(ソフトウェアのバージョン管理も重要)

ソフトウェア	記載例
SPSS	set seed 123
SAS	seed = 123
R	set.seed (123)
Python	random.seed (123)

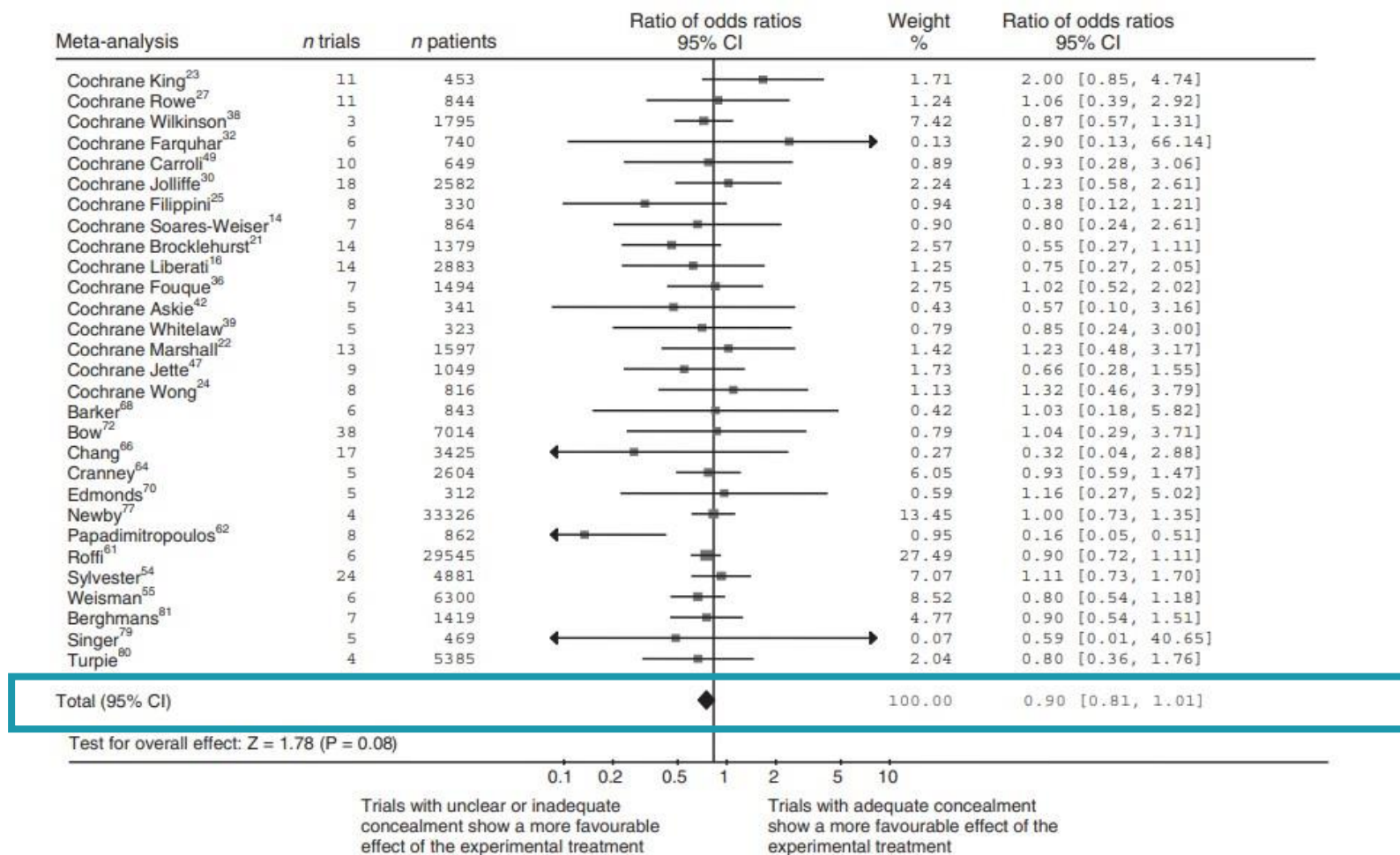
人 割振りの隠蔽機構の方法の書き方

種別	対応No.	記載例
計画 (SPIRIT 2013)	16b	試験参加者は、第三者により無作為化される。試験参加者が試験にリクルートされ、すべてのベースライン測定が終了するまで無作為化コードが公表されないため、割り付けの隠蔽が確保される。
報告 (CONSORT 2010)	9	試験参加者は、第三者により無作為化された。試験参加者が試験にリクルートされ、すべてのベースライン測定が終了するまで無作為化コードが公表されなかったため、割り付けの隠蔽が確保されていた。

例えば...



人 隠蔽機構が不十分である場合の臨床試験への影響



割付順序の隠蔽が不十分または不明確であった試験は、適切な隠蔽を報告した試験よりも介入効果の推定値が大きかった。

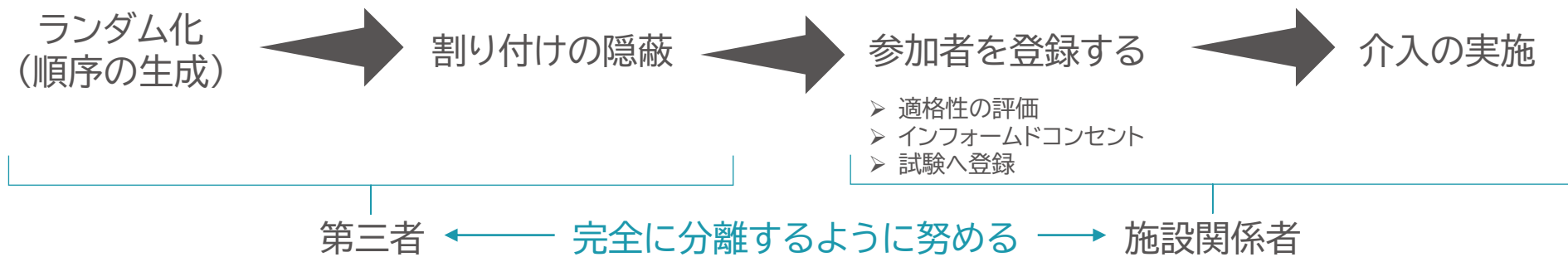
Figure 2 Comparisons of results from trials without vs with reported adequate allocation concealment presented as ratios of odds ratios (RORs) from trials within each meta-analysis. RORs below 1 indicate that trials without adequate concealment show a more beneficial treatment effect. An over-all ROR estimate was calculated in a random effects generic inverse variance meta-analysis

Pildal J, et al (2007) より引用

人 実施手順の方法の書き方

種別	対応No.	記載例
計画 (SPIRIT 2013)	16c	割付順序は、 第三者 により、施設と性別によって層別化されたランダムブロックを用いたpermuted block designを適用して作成される。... ブロックサイズは主要評価項目が解析されるまで秘匿される。試験期間中、無作為化は 第三者 によって行われ、無作為化リストは研究期間中 第三者 が保管する。したがって、無作為化は試験責任医師、評価者、介入実施者の影響を受けることなく実施される。
報告 (CONSORT 2010)	10	割付順序は、 第三者 により、施設と性別によって層別化されたランダムブロックを用いたpermuted block designを適用して作成された。... ブロックのサイズは、無作為ブロックサイズ2、4、6を用いた。試験期間中、無作為化は 第三者 によって行われ、無作為化リストは研究期間中 第三者 が保管した。したがって、無作為化は試験責任医師、評価者、介入実施者の影響を受けることなく実施された。

<典型的なランダム化のステップと関する人の例>



人 盲検化の方法の書き方

種別	対応No.	記載例
計画 (SPIRIT 2013)	17a、17b	割り付けられた介入の情報は、試験参加者およびサプリメントを提供する医療スタッフから隠蔽する。具体的には、参加者は自らがどの介入グループに属しているかを知らされず、また介入提供者も同様にその情報を持たない。さらに、転帰の評価を担当する研究員も、各参加者がどの介入を受けているかについての情報を持たないようにする。この盲検化を確実にするために、サプリメントは見た目や味が同じで、コード番号のみが異なる形で提供された。コードは試験終了まで解除されなかった。
報告 (CONSORT 2010)	11a、11b	割り付けられた介入の情報は、試験参加者およびサプリメントを提供する医療スタッフから隠蔽された。具体的には、参加者は自らがどの介入グループに属しているかを知らされず、また介入提供者も同様にその情報を持たなかった。さらに、転帰の評価を担当する研究員も、各参加者がどの介入を受けているかについての情報を持たないようにした。この盲検化を確実にするために、サプリメントは見た目や味が同じで、コード番号のみが異なる形で提供された。コードは試験終了まで解除されなかった。

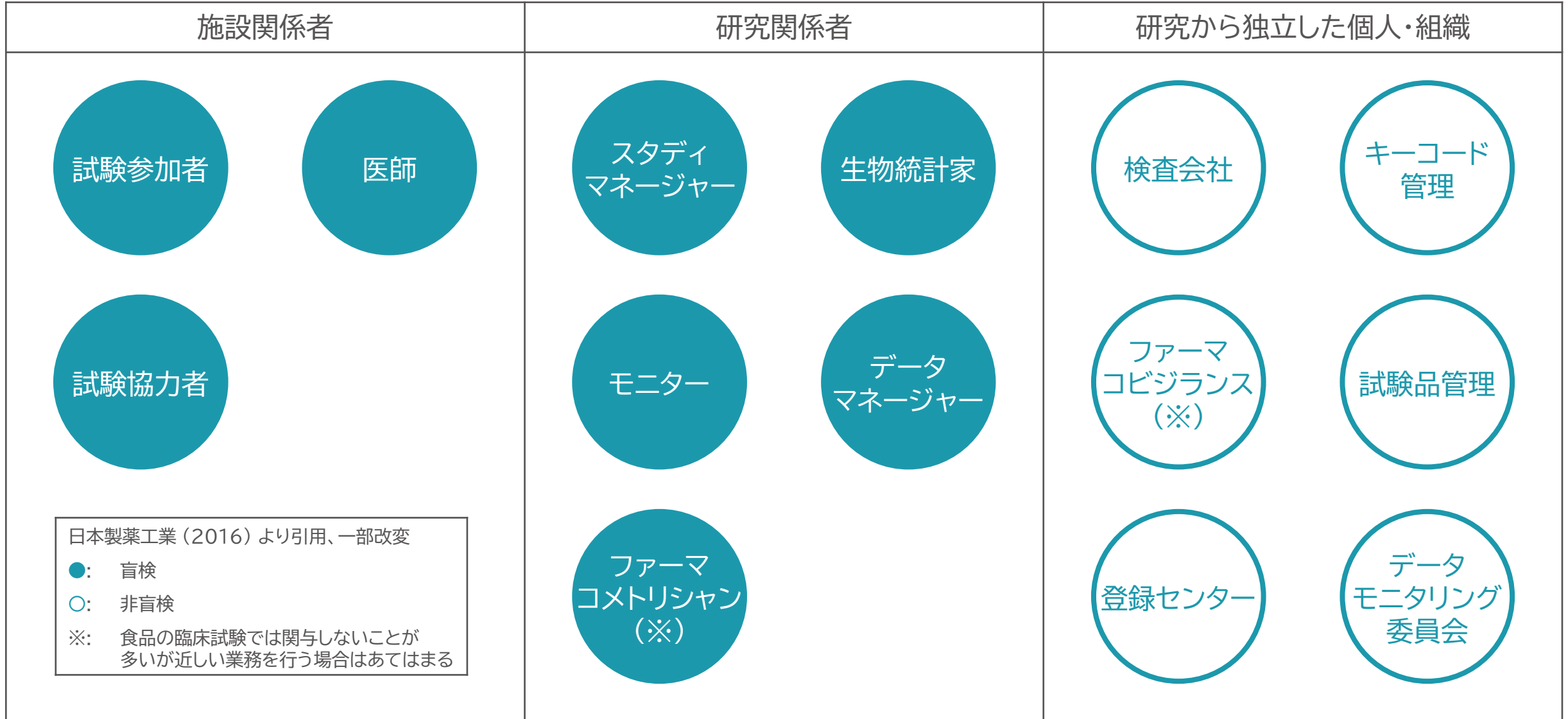
人 隠蔽と盲検化の違い

	割付の隠蔽 Allocation concealment	盲検化 Blinding
定義	次にどの研究群に割り当てられるかを知らない状態	試験参加者がすでに割り当てられた研究群を知らない状態
目的	各研究群に同等の参加者を登録することで選択バイアスを防ぐ	試験介入以外での同等の併用治療と各研究群の参加者の評価を促進することで、確認バイアス、実施バイアス、欠損バイアスを防ぐ
実施タイミング	研究群への割当て前	研究群への割当て時点およびそれ以降
誰が知らされないか	試験参加者およびそれらを登録する個人	以下の一つまたは複数; 試験参加者、研究者、介入提供者、アウトカム評価者、他のグループ (エンドポイントの判定委員会、データ取り扱い者、データ解析者)
常に実施可能か	Yes	No

人 標準的な盲検化の実施体制

施設関係者	研究関係者	研究から独立した個人・組織
<div data-bbox="129 301 397 572">● 試験参加者</div> <div data-bbox="512 301 779 572">● 医師</div> <div data-bbox="129 629 397 901">● 試験協力者</div>	<div data-bbox="932 301 1200 572">● スタディ マネージャー</div> <div data-bbox="1314 301 1582 572">● 生物統計家</div> <div data-bbox="932 629 1200 901">● モニター</div> <div data-bbox="1314 629 1582 901">● データ マネージャー</div>	<div data-bbox="1737 301 2005 572">● 検査会社</div> <div data-bbox="2119 301 2387 572">○ キーコード 管理</div> <div data-bbox="1737 629 2005 901">○ ファーマ コビジランス (※)</div> <div data-bbox="2119 629 2387 901">○ 試験品管理</div>
<div data-bbox="129 979 766 1222"> <p>日本製薬工業（2016）より引用、一部改変</p> <ul style="list-style-type: none"> ●: 盲検 ○: 非盲検 ※: 食品の臨床試験では関与しないことが多いが近い業務を行う場合はあてはまる </div>	<div data-bbox="932 965 1200 1236">● ファーマ コメトリシャン (※)</div>	<div data-bbox="1737 965 2005 1236">○ 登録センター</div> <div data-bbox="2119 965 2387 1236">○ データ モニタリング 委員会</div>

人 機能性関与成分の血中濃度を測定する試験における盲検化の実施体制



- 1 ランダム化と盲検化の意義
- 2 ランダム化と盲検化の計画と報告
- 3 本日のまとめ



ランダム化と盲検化の臨床試験のバイアスの最小化に寄与する。



隠蔽機構を正しく設計しないとランダム化の妥当性を失う。



隠蔽と盲検は異なるものであり、それぞれの方法を理解しておく。



盲検化の対象範囲は明確にしておく。

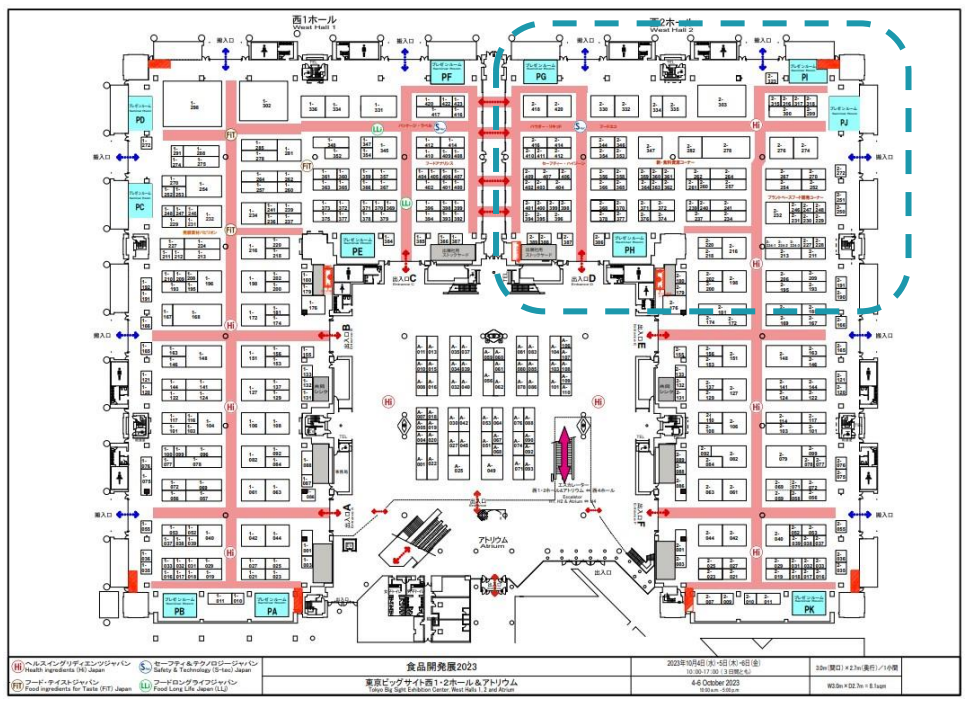
人 参考文献一覧

- 厚生労働省. ICH E9 臨床試験のための統計的原則 (平成10年11月30日付医薬審第1047号) (2023年9月11日アクセス可能: <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>)
- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (3): 200-7. (PMID: [23295957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295957/))
- Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleža-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*; 346: e7586. (PMID: [23303884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23303884/))
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340: c332. (PMID: [20332509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332509/))
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340: c869. (PMID: [20332511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332511/))
- Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol.* 2007; 36 (4): 847-57. (PMID: [17517809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517809/))
- 日本製薬工業協会. 盲検性の維持 (2016年3月) (2023年9月11日アクセス可能: <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000007qfa-att/2014tf6.pdf>)

問い合わせ・無料相談はコチラ

03-3818-0610
info@orthomedico.jp

東京ビッグサイト 西2ホール



2-303

ORTHO MEDICO ブース

【問い合わせ先】
03-3818-0610
info@orthomedico.jp



2-315	2-316	2-317	2-318
2-300		2-299	



2-344	2-346	2-347
2-354	2-353	

新・食料資源コーナー

2-356	2-358	2-359	2-360	2-361
2-366	2-365	2-364	2-363	2-362

2-282	2-278
-------	-------

2-262	2-264
2-261	2-257

2-276	2-274
-------	-------

2-267	2-270
2-254	2-252

搬入口