

ランダム化比較試験とは

自治医科大学企画経営部医療情報部准教授

興 柁 貴 英

(聞き手 大西 真)

大西 興柁先生、ランダム化比較試験についてお話をうかがいたいと思います。

まず、なぜランダム化するのか、そのあたりから教えていただけますか。

興柁 試験を行う目的とは、ある薬がどういった効果があるかを測定したいということだと思うのですが、実際の患者さんでは、薬に対する応答には非常に多くの因子が影響するわけです。理想的には、例えば遺伝的ですか環境的に同一の患者さんのペアがいらっちゃって、例えば同じ環境で育った一卵性双生児などがそうだと思うのですが、それを各群に割り付けて行うことができれば、薬の効果のみ、ほかの因子は全部同じで、薬だけが違うことの測定が可能になるかと思っています。

ただ、現実にはそういうことをやるのはまず無理なので、次に考えられることは、例えば年齢とか性別、そのほか体重、身長といった項目をマッチングさせたようなペアを、集団から選び出

して各群に割り付けるといった方法も考えられるかと思います。

ただ、薬物への反応というのは必ずしも簡単に測定できない因子に影響を受けることがたびたびありますので、これだけでは群間で均等に各因子を割り付けることができるとは限らないわけです。こういった場合に、割り付けをする者がいろいろ操作をする余地が大きくなりますので、様々なバイアスが入り込むリスクが大きくなることも考えられます。そのためにランダム化というものを行うわけです。それによって観測できる項目のみならず、観測できない項目についても群間で均等に分布させることが期待できるので行います。

ただ、注意すべきなのは、ランダム割り付けをした結果、すべての因子が群間で均等に割り付けできたということを保証できるわけではないことです。そのために、あとでも述べますが、幾つかランダム化法があって、工夫をすることが現実にはなされ

ています。

大西 それでは、ランダム化は実際どのように行うのかについて教えていただけますか。

興梠 大きく分けて、単純ランダム化法、ブロック法、最小化法が挙げられます。

大西 それでは、単純ランダム法から、それぞれの利点や欠点などについて教えていただけますか。

興梠 単純ランダム化法というのは、例えば、硬貨を投げて、表が出れば実薬、裏が出ればプラセボといったかたちで割り付ける方法です。実際には、擬似乱数を発生させるコンピュータープログラムを用いますが、その場合でも、たまたま実薬群への割り付けが続いてしまうことが現実には起こるわけです。そうしますと、本来は2群間、同じ数を割り付けたいのですが、2群間の数に差が生じてしまうことのほうが実は多くなってしまいます。また、年齢とか性別とかが薬の効果に大きな影響を与えていることがあらかじめ予想される場合にも、分布が群間で異なってしまう可能性もなかなかコントロールできません。

この方法は恣意的な要素が入り込む余地は小さいわけです。サイコロを振るようなものですから、よほど特殊な仕掛けをしなければ、基本的には本当に確率に任せることになるわけですけれども、逆に規模が小さいような場合

には、2群間でいろいろな因子に差が生じてしまう可能性が高くなるといった欠点もあるかと思われます。

大西 それでは次に、ブロック法というのはどのようなものなのでしょうか。

興梠 ブロック法は、口で説明するのはちょっと難しく、本当は絵があると少し説明しやすいのですが、例えば実薬群2人、プラセボ群2人を合わせた4人を一つのブロックとします。そうしますと、このブロックは順列の組み合わせで全部で6種類ありますけれども、この6種類からランダムに選んで割り付けを行う方法になります。そのため、利点として、2群間の割り付け数の差異が最小限に抑えられる。必ずその中には半々、実薬群とプラセボ群が入っていますので、最悪4人の2人目で切れたとしても、最大2人ぐらいの差しか出てこないのです。また、幾つかの重要な因子について、層別化を行うことで、群間の因子差、数以外の因子差を少なくすることもできます。

欠点としては、ブロックサイズが、例えば4人であることがわかっていますと、3人目までの情報が出てきた時点で、次がどちらの群に割り付けられるかがわかってしまいます。

大西 それでは3つ目の最小化法の利点と欠点を教えていただけますか。

興梠 最小化法とは、コンピュータープログラムを用いて、それまでの割

り付け情報（数や重要な因子、性別や年齢のような）に基づいて、次の割り付けをどのように行うのか、なるべく均等に行うように動的に割り付ける方法です。それまでの情報に基づいて、確実に「次はこれです」と決めてしまうと、ブロック法と同じように次の割り付け群がわかってしまう場合がありますが、この割り付け方法もある確率で割り付けるように設定することができますので、ある程度次の予想を低めることができます。つまり不正を防ぐことができるのです。

大西 それでは、試験の実施方法にはどのようなものがあるのでしょうか。

興梠 実施時期の分類ですと、並行群間比較試験とクロスオーバー試験に分類できると思います。並行群間比較試験というものが最もよく行われる方法ですが、被験者をそれぞれの群に割り付けて、最後までその群の治療のみ行って結果を比較するといった方法です。

それに対してクロスオーバー試験というのは、各被験者は両方の治療を受けるのですが、どちらの治療を受けるのかの順番についてランダム化をする方法です。

この方法のメリットは、同一の被験者に対して治療を行うので、まさに最初に述べた環境的に同一の患者ペアー同一人物なわけですから一を比較をすることができます。ただ、治療効果が

残ってしまうような疾患だとか薬物の場合は当然使えません。

また、ほかのメリットとしては、全体として同じ治療を受けることになるので、実薬もプラセボも両方のむ。ただ順番が違うだけです。被験者の心理としては、どちらかという平等感が強くて、もしかするとリクルートがしやすいといった利点があるかもしれません。

大西 そういう面はあるかもしれませんがね。それでは、そのほかの点ですが、盲検化とはどのようなレベルまで行うのかについて教えていただけますか。

興梠 これまでお話し申し上げてきたランダム化とは、どちらの群に割り付けるかに対してなるべく公平に行うということですが、それである程度の公平性というか、結果の科学的妥当性は担保できると思いますけれども、実際にはどちらの薬をのんでいるのかといった情報が様々なバイアスを生じさせる。そのために盲検を行います。

全く盲検を行わないのがオープン化法です。患者さんも、投与する側も、どちらの薬をのんでいるかがわかっているやり方になります。

単盲検というのは、多くの場合、患者さんは知らないけれども、医療側は知っている方法です。

二重盲検は、のんでいる患者さんの側も、投与している医療側も、どちら

の薬をのんでいるかが全くわからない方法になります。

以上から総括すると、オープン化法というのは、基本的には何の工夫もしないと非常に大きなバイアス、私はプラセボをのんでいるからきっと状態が悪くなってしまうのだろうか、逆にのんでいるから効くはずだといういろいろ頑張ったり、頑張らなかったり、バイアスが入ってしまうことがあり、一般的にはあまりいい方法ではないといわれています。

ただオープン化法でも、プローブ法とって、エンドポイントが客観的で、なおかつ評価を第三者に任せることで公平性が期待できると行われている方法があります。

単盲検というのは、例えば冠動脈に入れるステント、こういうときは、医療側はどちらを入れているかわからないという状態はまず不可能です。目隠

しをしてやるわけにもいきませんので、必ず医療側は知っている。ただ、患者さんにどちらを入れたか隠しておけるので、こういった単盲検という方法で行うことが多いです。

最も科学的に正しいといわれるのが二重盲検法です。患者さんはどちらをのんでいるかもわからないし、医療側もわからない。このことで最も科学的には正しいといわれますけれども、逆にいうと、患者さんとしては自分がどんな治療を受けているのかわからないといった不安もありますし、事実、日本ではなかなかリクルートが難しいため、先ほど申し上げたオープンでエンドポイントを第三者が評価するといったプローブ法が使われることが、これまで比較的多かったように思います。

大西 日本の実情に合った方法ということですね。ありがとうございます。