
原著(報告)

ランダム化比較試験における自動割付を行うフリーソフト(randMS : ランダ・エムエス)の開発研究

The development research of free software "named randMS" which automatically conducted allocation in a randomized-controlled trial

前田 晋至^{a, b}

Shinji Maeda^{a, b}

要旨

近年の臨床治験に関連する論文は、Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)声明に準拠したランダム化実施の明記がなければ、査読前の段階で受理されることが難しい。また、ランダム化のソフトウェア(以後ソフト)は高額であり、一般臨床医が容易に利用できる環境にない。

自動でランダム割付を実施する本ソフト(randMS : ランダ・エムエス)は、Filemaker®社の Filemaker pro advanced®で作成した。randMS の特徴は、事前・事後の層別ができ、静的割付(ランダム置換ブロック法)・動的割付(最小化法)の選択ができ、ランダム化ができるように設計した。

一般的なランダム化比較試験の概説とともに、randMS のランダム化の手順を紹介し、無料で公開した。臨床治験に興味ある医師のリサーチマインドをサポートすることが第一の目的とし、randMS の修正・改善に加え、利用者間の情報の共有化することで、将来的には大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に推奨されるソフトを目指すことを第二の目的とした。

Abstract

Recent reports of clinical trials that do not include a statement of conformance with Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) are generally returned to the authors before going through the review stage. Because software for randomization is generally too expensive, most clinicians cannot easily adopt such software for this purpose. The program randMS (randa-em-ess), which can perform automatic randomized allocation, was developed in the software Filemaker Pro Advanced®. The characteristics of randMS enable performing stratification both before and after clinical trials. Furthermore, randMS can select from a fixed-allocation design such as the use of randomly permuted blocks or a dynamic-allocation design such as a minimization method. This report provides an outline for a randomized controlled trial, and introduces the steps used for randomization with the software, which is made freely available. The target audience of this report is general clinicians who are interested in clinical trials to support basic research. Furthermore, randMS was modified and developed to enable sharing information between users, with the goal of becoming the recommended software for randomization in University Hospital Medical Information Network (UMIN) in the future.

Key words : 自動割付(automatic allocation), 無料ソフトウェア(free software), ランダム比較試験(randomized-controlled trial), ランダム置換ブロック法(randomly permuted blocks), 最小化法(minimization method)

a 著者連絡先 : 医療統計サポート社 風の庵, b 点滴・予防クリニック[〒812-0011 福岡市博多区博多駅前3丁目3-12 第6ダイヨシビル7F] E-mail: info@medstat-support.com

はじめに

臨床治験に関連する論文は、Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 声明に準拠したランダム化の記載が求められており、論文中に実施の明記がなければ査読前の段階でも受理は難しい。臨床治験は、医師主導型が主流であり、責任および分担医師はランダム化の実施方法を知る必要があるが、実際の運用に関して知識を得る機会がない。その理由として、「薬剤」または「手技」における介入群・非介入群への割付方法は、セレクション・バイアス(患者の割付を意図的に選ぶ)の観点から、医師に対して介入方法を知らされない(知らせない)ことが一般的であり、また、大規模な治験になれば、プロトコルによる治験運営側の指示により、実施医療機関は割付の結果を盲目的に従うことを要求している。そのため、医師は治療介入のランダム化の方法や実際の流れを学ぶ機会を失い、そして、関心が薄れていくと考えられる。

ランダム化を行うソフトウェア(以後ソフト)は、各企業・業者で作成・開発されており、そのシステムを使用する場合、月単位の使用料を請求され、数十万~数百万単位で請求されることがあるため、一般臨床医は、治験に興味があっても、容易に臨床治験を開始することできない。

本ソフト(randMS: ランダ・エムエス)は、Filemaker[®]社の Filemaker pro advanced を用いて作成した。Filemaker とは、医療現場のデータベースを広く活用でき、疫学調査の入力業務の簡便化、電子カルテの作成などの幅広い利用ができる [1]。そして、同じ計算、同じ操作を繰り返す場合、スクリプト(Filemaker では、実行するプログラムのことを指す)を作成すれば、操作ミス等を防止することができる。また、スクリプト実行の最大の利点は、ワンクリックするだけで誰が行っても同じ操作ができるという点でも優れている。

本原著は、ランダム化の手法の概説を行うと同時に、実際に実行されるスクリプトの構造についても説明を行う。また、ランダム化割付を実行するソフトは Filemaker から作成されるランタイム

(Filemaker を購入しなくても使用できるソフト)を無料で配布することで、臨床治験に興味ある医師の今後の医療をサポートできると考えている。

層別とランダム割付

層別化とは、男女の性別、糖尿病の程度などの項目について2群以上に分ける操作のことをいう。研究デザインを作成する段階かつ解析する段階の両方で層別することを事前層別、解析する段階のみで層別を行うことを事後層別といい、2つの層別の方法に分けられ、randMS の割付方法は、事前・事後の両方の層別に対応している。ランダム割付方法とは、試験開始前に割付表を作成し、順番に当てはめる静的割付法(fixed allocation)と、それまでの割付状況に応じて、次の割付を決める動的割付法(dynamic allocation)があり、randMS はいずれにも対応している。また、具体的な割付方法については、後述するランダム置換ブロック法(1-2)および最小化法によるランダム割付(1-3)が選べるように設計した。さらに、新規登録者を1人ずつ個別に追加する場合は、randMS のソフト内で操作ができるように最小化法を用いた適応ランダム割付(1-3)が実施できるように設計した。

1-1 静的割付(Fixed allocation)

単純ランダム化を行う場合、1/2 (50%)の確率で割付されると、active 群(治験介入群、または実薬群)と placebo 群(偽薬群)のどちらかの群の人数に不均衡が起りやすくなる。そこで効率よいランダム化を実施するための方法として、封筒法、乱数表、置換ブロック法が用いられるようになった。ランダム置換ブロック法(randomly permuted blocks)の特徴は、登録時期によるバイアス避けられ、active 群と placebo 群の人数のバランスが保ち、単純ランダム化を改良した方法と知られている。よって、randMS では、ランダム置換ブロック法を採用した。

1-2 ランダム置換ブロック法(randomly permuted blocks)の配列(図1)

解析担当者が randMS のブロックサイズ (4 例と 6 例)の 2 つを任意に選択できるように設計している。ブロックサイズ 4 とは、1 ブロック内に 4 例の登録者が含まれ、active 群 2 例+placebo 群 2 例の合計人数 4 例のことをいう。ブロックサイズ 4 の場合は、 ${}_4C_2(4 \times 3 / 2 \times 1) = 6$ 通りの並び方があり、ブロックサイズ 6 の場合は、 ${}_6C_3(6 \times 5 \times 4 / 3 \times 2 \times 1) = 20$ 通りの並び方がある。よって、ランダム置換ブロック法を用いる場合、どのような配列でランダム化を実施されているのかについて把握する必要がある。1 ブロックの配列の仕方をブロックタイプと定義し、randMS のブロックタイプの配列は図 1 に示した。

一般に、ブロックサイズおよびブロックタイプについて、解析担当者は、治験介入する担当者(医師)

に知らせる必要はなく(むしろ知らせない方がいい)、治験プロトコールにも記載しないようになっている。知らせない理由は、ブロックサイズを 2 例に設定した場合、1 例が placebo 群とわかれば、次の症例が active 群に割り付けられることが容易に判別でき、患者を登録する側(医師)のセレクション・バイアスが生じやすいためと説明することが多い。また上記理由から、randMS ではブロックサイズ 2 例の設定を推奨しないため、選択項目に設計していない。

ブロックタイプの配列の方法については各解析者で行われるべきであるが、再配列する際の誤操作・重複によって、本ソフトの正確さの保障が担保できなくなるため、ヒューマンエラーによる誤操作を最小限に抑える目的にて、使用者(解析担当者)による変更ができないように設計している。

図 1 ブロックサイズおよびブロックタイプの割付表 (randMS version 1.0.0)

ブロックタイプ	ブロックサイズ(4例)					
	1	2	3	4	5	6
1例目	a	a	a	p	p	p
2例目	a	p	p	p	a	a
3例目	p	a	p	a	p	p
4例目	p	p	a	a	a	p

ブロックタイプ	ブロックサイズ(6例)																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1例目	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
2例目	a	a	a	a	p	p	p	p	p	p	a	a	a	a	a	a	p	p	p	p
3例目	a	p	p	p	a	a	a	p	p	p	a	a	a	p	p	p	a	a	a	p
4例目	p	a	p	p	a	p	p	a	a	p	a	p	p	a	a	p	a	a	p	a
5例目	p	p	a	p	p	a	p	a	p	a	p	a	p	a	p	a	a	p	a	a
6例目	p	p	p	a	p	p	a	p	a	a	p	p	a	p	a	a	p	a	a	a

a は、active(実薬)群、p は、placebo(偽薬)群を示す。現在の version1.0.0 の配列である。

1-3 動的割付(Dynamic allocation)

動的割付とは、新規の治験参加者の割付を行う際に、それまでに割り付けられた背景要因のバランスを反映させ、次の割付を決定する方法である。途中の割付結果に適応しながら次の割り付けを決めるため、適応的ランダム化(Adaptive - Randomization)とよばれている。動的割付の代表的な手法として、Taves の最小化法で説明されることが多い[2]。各群で割り付けられた登録者数が不均一な場合、決定的な割付(決定論割付確率: $P=1.0$)を行うとしているが、強力な検定が得られないため推奨に値する特徴は無いとされている [3]。そこで、決定的な確率($P=1.0$)ではなく、0.5 以上から 1.0 未満の偏りのある確率、つまり Efron のパイアストコイン (biased coin, いかさまコイン) [4]の方法等を追加した適応ランダム化をガイドラインでは提案している [5]。

randMS における偏りのある動的割付確率を用いた最小化法による適応ランダム化(最小化法を用いた適応ランダム化と定義する)の方法について説明する。図 2 は、randMS の動的割付の設定画面である。解析担当者が、画面の緑色の部分が選ぶことが可能である。つまり、動的割付がおこる点数について、任意に数値設定(上段の緑枠)することができ、次の症例に対する動的割付確率の値についても、4 つの中から一つだけ任意に選択できるように設計(下段の緑枠)した。

割付調整因子の点数差(active - placebo) を A ($A > 0$) 点、次の active 群になる確率(動的割付確率)を p ($0.5 \leq p < 1.0$)値と定義した場合、active 群の点数が、placebo 群と比較して、割付調整因子の点数差($-A$ 点)より低い場合は、次の症例の動的割付確率が p 値になり、反対に、active 群の点数($+A$ 点)より高い場合は、動的割り付け確率が $1-p$ になるように設計し、また、active 群と placebo 群の点数が、設定した任意の点数の範囲内($-A \leq \text{点数差} \leq +A$)の場合は、動的割付確率が $1/2$ (50%)になるように設計した。

図 2-a では、割付調整因子の点数差を 1 点、動的割付確率を $9/10$ (90%)に設定した場合の最小化法について、具体的な例について説明する。現在、表 1 のように active 群に 10 例、placebo 群に 12 例がすでに登録されている。次の 23 例目の症例が男性・Stage III 未満の場合、active 群: $6 + 3 = 9$ 点、placebo 群 $6 + 4 = 10$ 点から、割付調整因子の点数差は -1 点($9 - 10$)となり、設定範囲内以下であるため、割付変動確率が $1/2$ (50%)となっていることが確認できる (図 2-a)。次に、23 例目が女性・Stage III 未満の症例の場合、active 群: $4 + 3 = 7$ 点、placebo 群 $6 + 4 = 10$ 点から、割付調整因子の点数差は、 -3 点($7 - 10$)となり、設定範囲外であると判断されるため、次の症例が $9/10$ (90%)の確率で、active 群に割り付けられることが確認できる (図 2-b)。

表 1 擬似登録者の 23 例を性別・Stage ごとに分類

	Active 群	Placebo 群
性別		
男性	6	6
女性	4	6
Stage		
III 未満	3	4
III 以上	7	8

図 2-a



静的割付(置換ブロック法)		動的割付(最小化法)		無作為抽出	
サンプルサイズ	22	割付調整因子数		2	
確率変動を起こす得点差(a-p)得点差	1	点より大きい時		次のactiveに対する動的割付けする確率	
現在の差(active - placebo):	-1点			1/2(0.50)	
active)に対する動的割付確率	<input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 3/4 <input type="radio"/> 4/5 <input checked="" type="radio"/> 9/10				
					 割付け結果の出力

図 2-b

静的割付(置換ブロック法)		動的割付(最小化法)		無作為抽出	
サンプルサイズ	22	割付調整因子数		2	
確率変動を起こす得点差(a-p)得点差	1	点より大きい時		次のactiveに対する動的割付けする確率	
現在の差(active - placebo):	-3点			9/10(0.90)	
active)に対する動的割付確率	<input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 3/4 <input type="radio"/> 4/5 <input checked="" type="radio"/> 9/10				
					 割付け結果の出力

動的割付設定画面図

2-a : 割付調整因子得点差 > 1 において、得点の差 = -1 の時、動的割付確率(0.50)になる。

2-b : 2-a と同じ条件において、得点の差 = -3 の時、動的割付確率(0.90)になる。

スクリプトが実行している内容

randMS で行われるランダム化について、下記の A) から E) の 5 種類の 방법이設計されている。また randMS では、下記の事後層別・事前層別および静的割付・動的割付ができる。

【データベースがある場合】

①ランダム置換ブロック法によるランダム化

- A) 置換ブロック法を用いた層別がないランダム化
- B) 置換ブロック法を用いた層別があるランダム化

②最小化法によるランダム化

- C) 因子設定した最小化法を用いた適応ランダム化

【データベースがない場合】

①ランダム置換ブロック法によるランダム化

- D) 必要なサンプル数・層別(0-3 個)を作成してランダム化

②最小化法によるランダム化

- E) 登録を 1 名ずつ個別に作成する適応ランダム化

考 察

患者が対象の有効性や安全性の検討を主な目的として、ランダム化や盲検化の試験デザインを用いた臨床試験の第 III 相試験が実施される。臨床試験対象者の登録をするも、登録後の割付方法にも関心をもつ医師が少ない理由は、試験を統括する施設・センターの指示を盲目的に従わなければならないためと考えられる。

ランダム化についてのやさしく解説されている論文や雑誌 [8-11]があっても、やはり実際に自分自身で「ランダム化する」となると、とても困難である。

臨床への応用と可能性

UMIN におけるランダム化では、インターネットを利用して臨床・疫学研究の症例のオンライン事前登録・割付、追跡データ収集等の情報サービスが提供され、質の担保、セキュリティ等[13]の配慮が徹底されているが、敷居が高いと感じてしまう。

日常診療において、医師は治療を開始すべきか・経過

観察すべきか、または内服薬を変更すべきか・継続すべきかということについて、常に判断している。ガイドラインに従った治療方針は推奨されるべきであるが、経験に基づくある程度の治療方針についても、医師の裁量範囲内である。臨床試験のような厳格な方法で行う必要のない日常診療の治療方針を考える時に、経験的・主観的な治療変更を客観的に評価したいと希望する医師にとって、このような randMS のソフトは有益なツールの一助になると信じている。

現状と今後の希望・展開

大学で初めて医療統計の講座が作られてから 20 年程度と浅く、現在は色々な医学部での講義が始まっているが、大学外の一般臨床医が統計を専門とする人と相談できる十分な環境が依然と整っていない。また、医療統計に関わる知識に関しては、専門家まかせの傾向があり、悪意のあるデータ管理者が、データの改ざん・捏造の操作した場合、それを発見することが困難な状態になっている。たった 1 つだけの悪意ある操作を行うことによって研究全体の信頼性が損なわれる。単に研究費などの経済的損失だけでなく、試験の協力患者さんの善意を裏切るという倫理的な問題に発展する。

不正を見抜く力を持つという点においても、医師でも医療統計の基礎的な知識を習得する必要がある。そして、臨床試験に関わる医師は、基本的なランダム化の流れについても知る必要があると考えている。

本研究では、ランダム化についての概要を説明した。各医師が「自身のための臨床試験」を容易にできる環境を整えることができるように、無料で公開する方針とした。今後は、randMS における修正点・改善点については速やかに対応し、利用者間で情報提供・情報の共有化し、将来的には、UMIN [12]に推奨されるソフトの一つになることを目指し、「自身のための臨床試験」が「医師全体の臨床試験」になり、さらに「日本全体の臨床試験」へと発展し、多くの日本発の臨床試験ができる環境整備の一助となるように発信し続けたいと考えている。

限界

第一に、randMS は、新たに開発したランダム化のアルゴリズムではなく、既知の方法を用いて自動割付されるソフトだけで新規性はない。しかしながら、誰もが容易にランダム化できるソフトであり、今後の医師主導型の研究に応用できる可能性がある。第二に、層別または割付調整因子の設定は、「はい」、「いいえ」の2項目だけである。2項目以上のカテゴリー分類(軽度、中等度、重度の3分類などに)を考える解析担当者にとって融通の利かない設計になっている。第三に、randMS は、理論上のランダム化の割付は、スクリプトによって確認することができ、割付結果については問題ないことが確認できている。しかしながら、臨床データを用いていないため、実際の臨床データにおけるランダム化の検証はできていない。したがって、本ソフトを用いた各研究者の先生(解析担当者)方が実際のデータでも検証(確認)していただき、ランダム化の程度を評価していただきたい。そして、フィードバックしていただくことによって、さらにバージョンアップしたソフトの提供ができ、ランダム化比較を臨む先生方に還元することができるように今後も尽力したいと考えている。

【利益相反】

randMS の開発にあたっては、いかなる企業からの金銭授受は受けていない。randMS を社会貢献活動の一環として無料で公開するが、著作権を放棄していない。randMS は簡易な設定にて操作ができるため、基本的にはカスタマイズを必要としないが、カスタマイズの希望・個別の顧問を希望する研究機関等があれば、その機関との間に金銭的利益が発生する潜在的可能性はある。しかしながら、研究結果に影響するバイアスではない。

【バージョン情報・使用上の注意】

ソフト開発の企業が設定しているような登録人数の制限、使用コマンドの制限、使用期間の制限などを設けてはいません。しかしながら、予告なく変更することがあるため、解析担当医師各自で、使用しているバージョン情報には常に注意をしてください(改訂・修正部分は随時開示する)。

本製品の使用により生じたいかなる損害等について、当社では一切その責任を負いかねます。その他、ブロックタイプの配列など、ブラインド化に関しては解析担当者の必要性に応じて、随時配列の変更・設計の改正等、柔軟な対応を行います。

使用状況、論文掲載数(個別情報の含まない)などのrandMS の新着情報は、多くの先生方と共有させていただきたいので、使用する際には、ご協力を賜りますようお願い申し上げます(強制はありません)。情報の更新等については、<http://www.medstat-support.com/>の確認を随時行ってください。また、ソフトに関するご助言、ご指導賜れば幸いと存じます。

【引用文献】

1. 木村通男, 柚木靖弘, 山口秀人, 他, 医療現場のデータベース活用 ファイルメーカーを用いた医療データベース構築・活用術, ライフサイエンス出版株式会社, 東京. 2011
2. Taves D.R.: Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. Clin Pharmacol Ther. 1974; 15: 443-453.
3. Forsythe AB, Stitt FW. Randomization or minimization in the treatment assignment of patient trials: validity and power of tests. Technical Report No. 28
4. Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. Biometrika, 1971; 58: 403-417.
5. 厚生労働省ホームページ 平成 22 年 国民健康・栄養調査結果の概要
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>
6. 脳卒中治療ガイドライン 2009 : 脳卒中合同ガイドライン委員会
7. 西次男 : 6 無作為化, 臨床試験ハンドブック/丹後俊郎, 上坂浩之編, 朝倉書店, 東京. 2007; 137-155.
8. 松山 裕 : 医学研究のデザイン概論 1 - ランダム化比較試験-, Surgery Frontier, 2005 12: 180 -184.
9. 佐藤俊哉 : 連載ランダム化臨床試験をする前に【第 4 回】ランダム化の方法, 栄養学雑誌. 2007, 65 ; 255-260.
10. 折笠 秀樹 : 臨床研究デザイン 医学研究における統計入門, 真興交易(株)医書出版部, 東京. 2007.
11. D. J. トーガーソン, C. J. トーガーソン, 監訳 : 原田 隆之, 他 : ランダム化比較試験(RCT)の設計 ヒューマンサービス, 社会科学領域における活用のために. 日本評論社
12. UMIN (大学病院医療情報ネットワーク = University Hospital Medical Information Network), <http://www.umin.ac.jp/>
13. 木内 貴弘, 佐藤 章 : インターネットによる臨床・疫学研究の運用.
<http://www.jsog.or.jp/PDF/56/5609-513.pdf>