

薬物臨床試験の無作為化ガイドライン  
(試行)

2021年12月

## 目次

一、概要 .....	1
二、臨床試験で一般的に使用される無作為化方法.....	2
(一) 単純無作為化.....	2
(二) ブロック無作為化.....	3
(三) 層別無作為化.....	5
(四) 適応的無作為化.....	6
1. 共変量適応的無作為化.....	6
2. 反応適応的無作為化.....	7
三、臨床試験における無作為割付の実施と管理.....	8
四、その他の考慮.....	11
(一) 試験設計時の関連考慮.....	11
(二) 無作為化の実施における注意事項 .....	12
(三) 統計分析.....	12
(四) 監督管理機関とのコミュニケーション .....	13
五、参考文献.....	13
附属書：日本語と英語の対照表.....	15

# 薬物臨床試験の無作為化ガイドライン (試行)

## 一、概要

薬物臨床試験の無作為化（無作為割付とも呼ばれる）は、臨床試験に参加する各被験者の割付けが以下の2点を満たす必要があることを指す。まず、予測不可能性であり、被験者、責任医師および試験に関わる他の関係者は、無作為化の前に治療割付の関連情報を事前に知ることや予測することができないことを指す。次は、機会均等であり、一定の条件（例えば、層別無作為化における一定の条件とは同一層別を指す）において、各被験者が同一の治療群に割り付けられる確率が同等であることを指す。また、異なる治療群に無作為に割り付けられる確率は、等しい場合（バランスデザイン）と不等な場合（アンバランスデザイン）があることに注意して欲しい。

上記の2つの条件を満たす無作為化プロセスは、群間のベースラインバランスを達成するために、治療群間で類似する傾向がある被験者のベースライン特性（既知および未知の非研究因子を含む）をもたらし。

無作為割付けを用いた臨床試験において、無作為化は、試験データの後続分析において、有効性帰属の正確性と信頼性を保証し、医薬品の治療効果を定量的に評価するために必要な統計的推定根拠を提供するものである。盲検法と組み合わせることで、無作為化は、被験者の選択と割付の際に、被験者の割付の予測可能性に起因する潜在的なバイアスを回避するのに役立つ。

無作為割付表の作成、保管、使用およびリリースには標準操作手順書（SOP）が必要であり、実際の操作においては、設定された無作為化結果に従い、無作為化プロセスを厳格に実行するものとする。無作為化プロセ

スが標準的な方法で実行されず、あるいは乱された場合、臨床試験結果の深刻なバイアスが生じることになる。

本ガイドラインは、臨床試験において一般的に用いられる無作為化方法と実施などの面について説明し、試験依頼者および関係者が臨床試験において無作為化を正しく設計・実施するための指導を提供することを目的とする。本ガイドラインは、主に医薬品の登録販売を支援することを目的とした検証的臨床試験に適用され、非登録を目的とした臨床試験にも参考として利用することもできる。本ガイドラインは、現在の観点と知識を示すものであり、研究と知識の深化に伴い、改訂・改善される可能性がある。

## 二、臨床試験で一般的に使用される無作為化方法

無作為化方法には、単純無作為化、ブロック無作為化、層別無作為化、適応的無作為化などが含まれる。異なる無作為化方法には異なる特徴があり、試験依頼者は様々な要因を包括的に勘案し、適切な無作為化方法を選択すべきである。本章では、臨床試験において一般的に使用されるいくつかの無作為化方法について説明する。

### (一) 単純無作為化

単純無作為化とは、完全無作為化とも呼ばれ、被験者を特定の確率で各治療群に割り付けることを指し、各治療群に割り付ける確率は、等しくても（例えば、試験群と対照群に1:1で割り付ける）、不均等でも（例えば、試験群と対照群に2:1で割り付ける）、被験者のベースライン特徴や予期されたアウトカムなどの要因とは無関係である。

単純無作為化には次のような性質がある。①各被験者が独立して無作為化されていること、②各被験者が同じ治療群に割り付けられる確率は等しいこと。したがって、単純無作為化は、サンプルサイズと割付比率にのみ関係する。単純無作為化の利点は、操作が簡単で実施が容易で、無作為化の

予測不可能性を最大限に維持できることである。

単純無作為化の欠点は、各時期に登録された被験者の実際の割付比率が異なる可能性があり、ほとんどの臨床試験は被験者を時間順で募集しており、あるベースラインの共変量が予後因子であり、かつ当該共変量が異なる時期に登録された被験者間で大きく異なる場合、単純無作為化を採用すると、当該ベースライン共変量の群間分布が不均衡になり、バイアスが生じる可能性がある。例えば、呼吸器疾患のベースライン症状は、夏より冬の方が重い傾向があり、単純無作為化による実際の割付結果は、冬に試験群、夏に対照群に多く登録され、群間のベースライン症状の不均衡が生じ、有効性評価に影響を与える可能性がある。また、試験のサンプルサイズが少ない場合、あるいは中間分析に基づいて試験を早期終了する場合、単純無作為化では、実際の割付比率が事前設定したものから大きく乖離する可能性がある。

## (二) ブロック無作為化

ブロック無作為化とは、被験者をブロックごとに無作為に割り付けるプロセスである。ブロックサイズ（ブロック内に登録予定の被験者数）は等しくても、不均等でもよく、ブロックサイズの盲検状態を維持し、試験計画書でブロックサイズを記載してはならず、無作為化パラメータ配置文書の設定者以外の被験者、責任医師および試験に関わる他の関係者にブロックサイズを知られてはならないことが重要である。ブロックサイズの盲検状態を維持できない場合、試験に重大なバイアスが生じ、最終的に有効性評価に影響を与えることになる。例えば、非盲検試験では、責任医師がブロックサイズを事前に知っている場合、同じブロックに登録された最後の被験者の群が登録前にわかるため、被験者を登録する際に責任医師による選択バイアスが生じる可能性がある。二重盲検試験では、重篤な有害事象による緊急時に盲検を解除する被験者がいる場合、同じブロックの残った

被験者の群が推測されやすくなる。

無作為化が終了した時点で、ブロックに登録された実際の被験者数がブロックサイズより少ない場合、該当ブロックはフラグメントブロックと呼ばれる。試験におけるフラグメントブロックの数が多い場合は、無作為化比率と群間ベースライン均衡性に影響を与える可能性がある。したがって、フラグメントブロックをできるだけ減らすか回避する必要がある。

ブロックサイズは適切で、長すぎる場合、フラグメントブロックによって群間の割付が不均衡になりやすく、短すぎる場合、同じブロック内での被験者群の予測可能性が生じやすくなる。予測可能性を減らすためには、複数のブロックサイズを使用して無作為に設定するか、他の予測性の低い無作為割付方法を考慮することができる。

単純無作為化と比較して、ブロック無作為化は、同じ時期の同じブロック内の被験者をあらかじめ指定した割合で各治療群間に割付けることができる。被験者のベースライン特徴が登録時間によって変化し、すべての被験者が登録完了に必要な時間が長い場合、ブロック無作為化は、季節、疾病の流行などの客観的要因が有効性評価に与える影響を軽減するのに役立つ、プロトコルの改正（例えば除外基準の改正）による群間被験者割合の不均衡を軽減できる。

なお、単純無作為化とブロック無作為化は、理論的には様々な既知および未知のベースライン特徴の群間均衡を効果的に確保することができるが、個別ベースライン因子が群間で偏在する可能性も一定程度残っている。そのため、重要なベースライン因子が群間で偏在する可能性を防ぐために、重要なベースライン因子を層別化因子として層別無作為化を検討することが考えられる。

### (三) 層別無作為化

あるベースライン特徴（例えば、被験者の病理診断、年齢、性別、疾患の重症度、バイオマーカーなど）が医薬品の有効性に大きな影響を与える場合、これらの要因が一旦群間偏在すると、試験結果の評価に影響を与えることになる。層別無作為化とは、被験者を重要なベースライン特徴に基づいて層別化し、その後、各層別内で独立した無作為化を行うことを指す。これらのベースライン特徴は層別無作為化因子と呼ばれる。層別化に基づいて、各層別内でブロック無作為化が採用されている場合は、層別ブロック無作為化と呼ばれる。

層別ブロック無作為化の利点は、層別因子からなる各層別内の被験者を各治療群に確実に無作為化することで、群間の層別因子の均衡性を確保することができる。

層別無作為化において、各層別内で単純無作為化を採用すると、群間割付比率が予め設定された値から外れる可能性がある。したがって、層別ブロック無作為化を採用することが考えられる。特に、層別無作為化によって構成される各層別のサンプルサイズを事前に決定することができず、実際の登録状況に基づいて決定する場合、層別内で単純無作為化を行うと、試験群と対照群の実際の無作為化比率が予め設定した比率を満たすことができない場合が多く、群間のベースライン共変量の不均衡を招く恐れがある（一部の層別の実際に登録された被験者が少ない場合に発生しやすい）。この場合、各層別内の群間割付比例が予定を満たし、かつ群間のベースライン均衡を確保するために、層別ブロック無作為化を行うことが推奨される。

層別因子が多くなると、無作為化された層数は指数関数的に増加し、無作為化が終了すると、一部層別の被験者が少なすぎて、一部層別の被験者の群間で実際の割付が不均衡になり、全ては1つの群に割付けられる可能

性がある。また、他の因子による群間で偏在する可能性がある。層別ブロック無作為化を行った場合、より多くのフラグメントブロックが生成される可能性がある。上記の状況はいずれも統計分析結果に影響を与える可能性がある。したがって、試験依頼者は、層別因子を慎重に選択し、層別因子の選択と層別化の根拠を提供し、合理性を明確に説明し、重要でない層別因子を選択し、他の重要因子を無視して試験結果に影響を与えることを避けるように注意すべきである。層別無作為化を使用する場合は、統計分析時に層別因子を考慮すべきである。

#### (四) 適応的無作為化

適応的無作為化とは、既に登録されている被験者の情報に基づいて、現在の被験者が異なる治療群に割り付けられる確率を調整する無作為化プロセスを指す。上記の無作為割当方法とは異なり、適応的無作為化は、現在の被験者の無作為化のために、既に登録された被験者に関する情報に依存するものである。適応的無作為化には、共変量適応的無作為割付、反応適応的無作為割付などが含まれる。

適応的無作為化は、無作為割付表を事前に作成することで実現できず、プログラムやソフトウェアで実現する必要がある。適応的無作為化は、ファミリーワイズエラー率を高めるリスクがあるので、慎重に使用すべきである。採用する場合、試験依頼者はその合理性を十分に説明し、合理的な統計分析方法（例えば、無作為検定または並べ替え検定）およびファミリーワイズエラー率などの方面への影響を考慮すべきであり、無作為割付プロセスと使用した手順は、監督管理機関の審査のために文書化する必要がある。

##### 1. 共変量適応的無作為化

共変量適応的無作為化とは、現在の被験者の割化で、一部または全部が自身のベースライン特徴、登録された被験者のベースライン特徴および無作為化結果に依存することを指す。共変量適応的無作為割付方法としては、現在の被験者をベースライン共変量の群間における不均衡を最小化する群に高確率で無作為化する最小化法が一般的であるが、この確率は事前に決定し、群分けの確率の計算方法を明確にすべきである。共変量の選択は、層別無作為化と同じ原則に基づいて行われる。

共変量適応的無作為化は、単純無作為化よりも治療割付の予測可能性を高めるので、適切な方法を用いて予測可能性を軽減させるように注意すべきである。層別無作為化と比較すると、共変量適応的無作為化はより多くの層別因子を均衡にさせるが、層別変量が多すぎると無作為割付のばらつきが少なくなり、予測可能性が高くなる可能性がある。また、適切な統計分析方法（例えば、無作為検定や並べ替え検定）を使用し、ファミリーワイズエラー率が増加させないように注意すべきである。

## 2. 反応適応的無作為化

反応適応的無作為化とは、無作為化された被験者の治療結果に応じて、新たに入群された被験者の無作為割当確率が変化し、臨床結果を比較的早く決定される試験に適していることを指す。一般的な反応適応的無作為化方法は、「プレイ・ザ・ウィナー」法である。

反応適応的無作為化には賛否両論あり、一部の責任医師は、結論が得られない中間分析結果で進行中の試験の無作為割付を変更することはできないと考えている。また、既存の反応適応的無作為化統計分析方法は、検証が困難な仮定に基づいている。統計分析は、試験設計を考慮し、統計分析方法の合理性を十分に説明すべきである。

### 三、臨床試験における無作為割付の実施と管理

臨床試験の完全性を確保するために、無作為割付方法とプロセス中の必要な詳細（例えば無作為割付比率、層別因子など）、盲検方式（二重盲検、一重盲検または非盲検）と盲検状態維持方式（例えば、緊急事態下での盲検解除プロセス、盲検解除被験者の継続的な処理と評価、データベースロック後の盲検解除手順、非盲検人員管理など）を試験計画書で明確にすべきである。一重盲検または非盲検試験については、試験計画書に一重盲検盲検または非盲検の採用の合理性を説明できる根拠を提供し、バイアス制御措置を記載する必要がある。試験計画書は、無作為割付の予測不可能性に影響を与えるパラメータおよび技術的詳細（例えば、シード数、ブロックサイズなど）に関与してはならない。また、専門家は臨床試験計画書に基づいて無作為割付を実現するために必要な詳細とパラメータ（例えば、無作為割付方法、無作為割付比率、層別無作為化の層別因子およびブロック無作為化のブロックサイズなど）を含む無作為化パラメータ配置文書を作成すべきである。

無作為割付の適切な実施と盲検化は、臨床試験のバイアスを避けるための重要な保障であるため、通常、無作為割付の実施と盲検状態の管理を指導するための一連のSOPが制定される。臨床試験の具体的な実施において、主に無作為割付表を事前に作成し、無作為化システム（通常は対話型応答システム）によって実現され、適応的無作為化は、選択した無作為化方法に合わせたコンピュータプログラムと無作為化システムによって実現することができる。

臨床試験の無作為割付表は、順次に登録された被験者の無作為割付結果を記録し、無作為割付表は再現可能であるべきである。臨床試験においては、無作為割付表は独立した文書とし、臨床試験計画書と無作為化パラメータ配置文書に従って、臨床試験開始前に、関連する専門知識を持ち、

試験から独立した者が作成するものとする。無作為割付表を作成した者は、臨床試験の実施、管理、分析に参加してはならない。試験の完全性を維持し、無作為化プロセスにおけるバイアスを避けるため、正式な無作為割付表（非盲検試験を含む）は、第三者アウトソーシング会社の専門家または試験依頼者ファイアウォール内の専門家が作成すべきであり、試験依頼者ファイアウォール内の専門家は研究プロジェクトと完全に独立し、ファイアウォール内の専門家の独立性を確保するために合理的な組織構造とプロセスを持つべきである。適応的無作為化における無作為シードの選択も第三者アウトソーシング会社の専門家または試験依頼者ファイアウォール内の専門家によって行われ、アーカイブされ、臨床試験全体で厳格に秘密にすべきである。正式な無作為割付表、無作為シード数は、対応する厳格に制限された権限の電子システムに保存し、臨床試験の全過程において厳格に秘密保持され、封印されるものとする。非盲検の臨床試験については、バイアスを避けるために、試験の全過程において無作為割付表も盲検状態を厳格に維持すべきである。無作為割付結果の予測不可能性に影響を与えるパラメータと技術詳細（特にシード数、ブロックサイズなど）は保存して盲検状態を保つべきで、漏洩は無作為化の予測不可能性に影響を与え、盲検解除のリスクを増加させ、さらには試験失敗を招く可能性がある。臨床操作において、責任医師は無作為割付結果に厳格に従い、いかなるバイアスも如実に記録し、データベースロック前に評価を行うべきである。

無作為化システムは、研究中に被験者の無作為化を実現するための重要なツールである。使用する無作為化システムはシステム検証を経て、各種無作為化アルゴリズムの正確性を厳格に検証すべきである。試験依頼者は、使用するシステム、ソフトウェア、プログラム、バージョンなどの情報を関連文書に説明する必要がある。

無作為化システムが予定の無作為割付方法で群分けることを保証するために、臨床試験が正式に開始される前に、関連する専門家は試験無作為割付表または試験用適応的無作為手順を使用して、システムに対して全面的なユーザー受け入れテストを行うことが推奨される。

盲検化試験においては、上記の無作為割付表に加え、試験薬を無作為に盲検化するための薬物コード表を別途作成する必要がある。試験薬は、計画書の規定に従って包装する必要がある。薬物コード表の作成と維持、薬物無作為化システムの構築（例えば、試験薬のサプライチェーン管理、送付などの機能と手順）とテストは、前述と同様の要件に従うものとする。試験薬の調製、コーディングと供給管理中に盲検解除になることを避けるため、試験依頼者は、使用する薬剤ラベルの形式に関する要求事項、薬剤の盲検化に関わる人員の要求事項、盲検化資料および資材の管理と保管、試験施設での薬剤供給および補助手順について詳述した関連業務手順のSOPを作成する必要がある。

臨床試験において、盲検解除分析（例えば段階的有効性または安全性分析、中間分析など）を行う必要がある場合、臨床試験案に盲検解除分析に参加する人員と盲検解除手順を規定し、ブラインド情報の管理について説明することが推奨される。必要に応じて、関連文書で詳細をさらに詳しく説明することができる。一方、臨床試験におけるあらゆる盲検解除行為（臨床試験中の盲検解除と臨床研究終了後の正式な盲検解除を含む）は、相応の操作記録を保持し、保存すべきである。記録には、盲検解除の理由、解除申請の承認記録、解除時間、解除場所、解除担当者、解除データの内容、解除後のブラインド材料・情報の処理などを含むが、これらに限定されない。

試験終了後、試験依頼者は、上記の無作為化パラメータ配置文書、無作為割付表の作成と管理の関連記録文書、薬物コード表の作成と管理の関連記録文書、盲検解除関連記録文書を保存し、監督管理機関の審査に供す。無作為化を用いるレジストリ研究について、データベースロック後、無作為割付表/手順と無作為化システムによって無作為割付プロセスを再現することを確保することは、試験依頼者の責任である。ICH E3の要求事項に基づいて、無作為化関連情報は、臨床研究報告書の別添に記載されるべきで、主に被験者番号、無作為化番号、割り付けられた治療群などの情報が含まれる。

#### 四、その他の考慮

##### (一) 試験設計時の関連考慮

試験依頼者は、各方面の要因を考慮して、無作為化方法を合理的に選択するものとし、考慮すべき要因としては、群間割付比率、予測不可能性を考慮した群間均衡性、層別因子の選択が適切であるかどうかなどを含むが、これに限定されない。

試験設計時には、試験依頼者は無作為化方法と形式を決定し、試験計画書にその合理性を説明すべきである。各施設の均質性が確保できる場合は、中央無作為化を用いて無作為化を行うこと、すなわち、すべての試験施設が同じ無作為化コード表に基づいて同じシステムで無作為化を行うことを推奨する。特に、試験施設が多く、サンプルサイズが小さく、登録が全施設間で競合する場合、あるいは非盲検試験である場合は、中央無作為化は予測不可能性と盲検性を保つのに役立つ。

## (二) 無作為化の実施における注意事項

無作為化の実施における注意事項としては、以下のものが含まれるが、これらに限定されない。無作為化の実現方法と事前に指定された方法が一致しなければならないこと；アルゴリズムの正確性を確保するためには、無作為化アルゴリズムの正確性の検証レポートがあること；被験者番号は唯一で正確であること；層別無作為化、共変量適応的無作為化、反応適応的無作為化では、層別因子と被験者の試験結果に関する情報は正確であること；盲検化を実現するために薬剤調製を非盲検者が行う試験の場合、群別情報の漏洩を回避するために適切なSOPを制定する必要がある。正式な無作為割付表などの重要な情報は、独立した審査手順を制定すべきである。

無作為化と薬物割付のプロセスでは、できるだけヒューマンエラーを避けるべきである。無作為化エラーを回避するために、被験者登録のシミュレーションによって無作為化実施エラーを防止し、無作為化実施に関する説明文書では、起こりうるヒューマンエラーの種類を可能な限り予測し、関連する予防対策を事前に制定する必要がある。無作為化実施プロセスにおける予期しない事象に対しては、緊急対応措置が必要である。また、臨床試験の各段階で無作為化プロセスを注意深くモニタリングすべきである。

## (三) 統計分析

統計分析モデルは、使用される無作為化方法に関連している。例えば、層別無作為化または共変量適応的無作為化方法を使用する場合は、モデルでは層別因子を考慮すべきである。試験依頼者が採用した統計分析モデルが当該研究で採用した無作為化方法に適しているかどうかを確定できない場合、安定な統計分析方法を採用し、十分な感度分析を行うことを検討すべきである。計画書内の群間比較に関わる期間中分析は、データモニタリング委員会（DMC）による実行する必要がある。試験依頼者は、実際の群間割付に基づいて比較のプール分析を行ってはならない。

#### (四) 監督管理機関とのコミュニケーション

試験依頼者は、重要な臨床試験計画書について監督管理機関とコミュニケーションをとる際、無作為化方法の選択、盲検化実現方法と盲検状態維持措置対策、中間分析の必要性、ファミリーワイズエラー率の制御など（上記の内容を含むが、これらに限定されない）臨床試験設計における無作為化に関する重要な問題について監督管理機関とコミュニケーションをとるよう奨励する。

試験依頼者は、適応的無作為化の実施を計画している場合、計画書に関するコミュニケーションの中で、適応的無作為化方法の選択、パラメータの設定などの関連内容について、監督管理機関とコミュニケーションを行い、合意を得るものとする。コミュニケーションに先立ち、試験依頼者は監督管理機関に試験計画書などの関連資料を事前に提供するものとする。

試験中、無作為化を変更する場合、試験依頼者は適時に監督管理機関と連絡を取り、変更の十分な根拠を提供するとともに、試験の完全性、ファミリーワイズエラー率、統計分析などの各方面に与える影響を評価すべきである。同様に、無作為化の実行中にシステム的な問題が発生した場合、無作為化問題が試験に与える影響を十分に評価すべきである。

#### 五、参考文献

- [1] Rosenberger WF, Lachin JM. Randomization in Clinical Trials. Second Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2016.
- [2] Simon R, Simon NR. Using randomization tests to preserve type I error with response adaptive and covariate adaptive randomization. *Statistics & Probability Letters*, 2011, 81(7):767-772.

- [3] Downs M, Tucker K, Christ-Schmidt H, et al. Some practical problems in implementing randomization. *Clinical Trials*, 2010, 7(3):235-345.
- [4] Therneau TM. How many stratification factors are “too many” to use in a randomization plan? *Controlled Clinical Trials*, 1993, 14(2):98-108.
- [5] ICH. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995.

## 附属書：日本語と英語の対照表

### 日本語と英語の対照表

日本語	英語
単純無作為化	Simple Randomization
完全無作為化	Complete Randomization
ブロック無作為化	Block Randomization
非盲検	Open Label
層別ブロック無作為化	Stratified Block Randomization
適応的無作為化	Adaptive Randomization
共変量適応的無作為化	Covariate Adaptive Randomization
反応適応的無作為化	Response Adaptive Randomization
プレイ・ザ・ウィナー	Play-the-Winner, PW
ユーザー受け入れテスト	User Acceptance Testing, UAT
無作為化検定	Randomization Test
無作為化パラメータ配置文書	Randomization Requirement Specification
並べ替え検定	Permutation Test
中央無作為化	Central Randomization
最小化法	Minimization
データモニタリング委員会	Data Monitoring Committee, DMC