

会とともに治験を含む臨床試験の実施支援体制の改革を進めてきた。すなわち、臨床試験部は審査組織ではなく支援組織であるという立場を明確にする必要があり、また、「遅い」という問題を少しでも解決するために申請から承認までのプロセスを高い質を保持しつつ迅速に遂行する必要があった。実際に、これらの改革や支援を開始したのは平成14年4月からである。折しも、国内で多国間の治験や研究者主導臨床試験が一部ではあるが開始されたことや、また、厚生労働省による「医師主導の治験制度」の制定や各種の臨床研究の指針等の告示、また治験推進政策の動きは、我々の目指すところと一致していた。

|         |                                             |
|---------|---------------------------------------------|
| 平成6年3月  | 薬剤部に「治験管理室」を設置<br>治験の一元管理を開始                |
| 平成10年9月 | 治験管理センターが発足(院内措置)<br>医師、薬剤師、看護師、事務職員よりなる組織  |
| 平成13年4月 | 臨床試験部発足(文部科学省より予算化)<br>自主臨床試験をも支援する組織として定員化 |
| 平成14年4月 | 自主臨床試験支援開始                                  |
| 平成14年5月 | ピアレビューシステム運用開始                              |

図1 臨床試験部の沿革

## 2.2 治験実施支援の目指すところ

支援体制の見直しにあたっては、世界に通用する治験と質の高い自主臨床試験の支援を目指して、キーワードを Quality & Speed とした(図3)。国際治験にも耐えるスピードを確保するために、迅速な審査体制と実施体制の構築を目指している。このため、専任スタッフの増員とピアレビューシステムの導入を行った。

また、「医師主導の治験」では各医療機関の IRB に課せられた役割は大きく、「治験実施計画書」の科学性・倫理性・実施可能性の評価能力が今まで以上に問われている。また、新たにモニタリングとはじめとする実施状況管理や信頼性保証の機能を果たさなければならないこととなっている。臨床試験部としては、前者に対しては IRB の審査基準や実施上の諸問題を十分理解しピアレビュー機能のさらなる充実を図るとともに、後者に対しては、実施状況管理等の新たな試行を開始している。また、医師主導の治験の計画・実施に関するコンサルテーションも開始している。以下、支援体制の見直しを行った点についてより具体的に述べることにする。

キーワードは Quality & Speed

1. 「医師主導の治験」導入に向けた IRB 機能の充実
2. 「国際治験」にも通用する迅速な審査・実施体制
3. 専任スタッフによる充実した支援
4. 高い品質・実施率

図3 治験支援体制の目指すところ

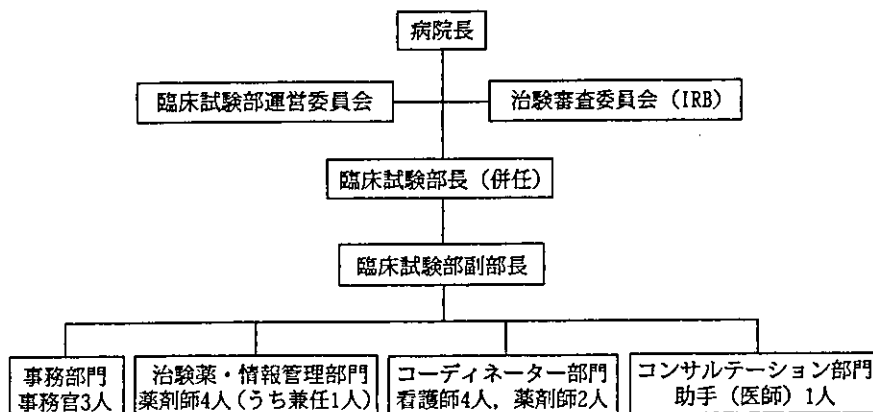


図2 臨床試験部の組織

### 3 審査・申請支援体制の見直し

臨床試験部は IRB 事務局として事前のヒアリングを行い、問題点を明らかにするという審査支援を行う一方、申請者に対しては、IRB から迅速な承認を得るために必要なアドバイスをを行うことで申請を支援している。

#### 3.1 ピアレビューシステムの導入

臨床試験部では、治験審査委員会の審査内容を充実させ、また、治験を円滑に実施するための問題点を明らかにするために、従来事前審査を行ってきたが、昨今の治験をめぐる状況の変化を踏まえ、審査体制の見直しを行った。高質かつ迅速に審査を支援するために平成 14 年 5 月よりピアレビューシステムと呼ばれる審査・申請支援体制を導入した<sup>1)</sup>。以前より、当院においては毎月の事前審査委員会や IRB 委員による事前書類審査を行うことで密度の高い審査に努めてきた。ピアレビューシステムではそれらのよいところを継承しつつも、臨床試験部が主催するピアレビュー会議と IRB の位置づけを見直した。すなわち、ピアレビュー会議は申請の支援を行

うものとして両者の機能分担を明確にするとともに、ピアレビュー会議において残された問題点を報告書としてまとめ、IRB に提議することとした。図 4 に IRB 申請までの流れを示す。

ピアレビュー会議は、治験依頼者、登録医師・薬剤師・看護師、および臨床試験部のスタッフより構成され、随時開催されている(図 5)。ピアレビュー登録医師数は、フレキシブルな会議の開催と専門性を確保するため、平成 14 年度に倍増し、平成 15 年 12 月現在 76 名となっている。各診療科(部)より 1～3 名の推薦を受け、診療上の専門領域および研究上の専門領域と共に登録し、毎年更新することとしている。その他、登録薬剤師は 4 名、登録看護師が 4 名となっている。ピアレビューの開催にあたっては、申請者とは異なる診療科(部)から、専門領域とピアレビューへの出席依頼回数を考慮して、申請ごとに登録医師 2～4 名、登録薬剤師 1 名、登録看護師 1 名に臨床試験部から出席を依頼している。また、臨床試験部は部長、副部長以下、各部門の代表者、ピアレビュー担当者、担当 CRC が出席することとしている。

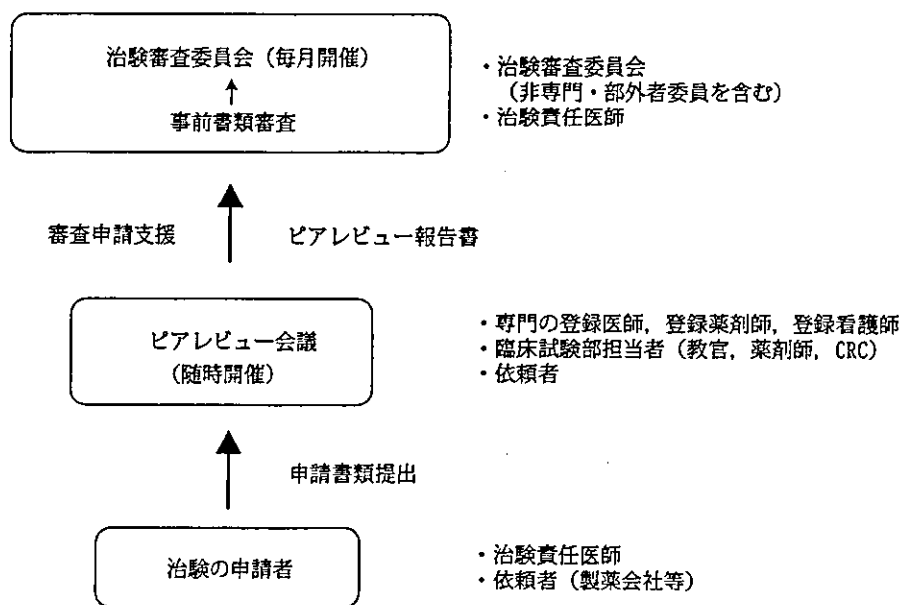


図4 申請から治験審査委員会へのながれ

ピアレビュー会議では、治験依頼者側の開発担当者から10分ほどで治験の概要の説明を受け、その後、まず臨床試験部内の事前検討会で作成したメモにもとづいて数件質問を行い、続いて各出席者からの質疑を行っている。会議は申請1件当たり45分までとし、効率的な進行につとめている。ピアレビュー会議後、会議で新たに質疑された事項をメモに追加し依頼者に送付し、依頼者にはQ&Aを作成してもらっている。臨床試験部では、このQ&Aをもとに、ピアレビュー会議での主な質疑事項と、残された問題点をピアレビュー報告書として作成し、Q&Aと共にIRBに上程している。このピアレビュー報告書およびQ&Aは、IRB委員による事前の書類審査の参考資料となるのみならず、実施上の問題点を予め解決することや、実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書の疑問点の説明を補うものとしても役立っている。毎月1回行われるIRBは、医学・薬学以外の領域の非医療系委員の参画により、一貫した審査基準に基づく、より高度な倫理的および科学的判断を行う場となっている。

審査を極力減らすべく支援に努めることとした。ピアレビュー導入初年度の平成14年度は7件に1件の割合で再審査となっていた。そこで、IRB委員による事前書類審査の指摘事項をIRB前に治験責任医師に伝え、IRBの席上で回答してもらうこととした。即決を目指すこの方法を取り入れたことにより、平成15年度は、11月までの審査26件で再審査となった申請はなく、順調に推移している。条件付き承認となった場合には、申請者に回答書の提出を求め、回答書をIRB委員長が確認することで承認扱いとしている。契約はIRB承認から打ち合わせをすることが可能であり、IRB後2週間での契約（納入告知書の発行）が可能となっている。図6にピアレビュー資料提出からIRB承認を経て、契約にいたるまでの流れの標準的な所要日数を示す。このような審査手続きの見直しにより、再審査とならなければ資料提出からIRB承認までが約35日となり、当院の以前の所要日数からは、大幅な改善が図られている。

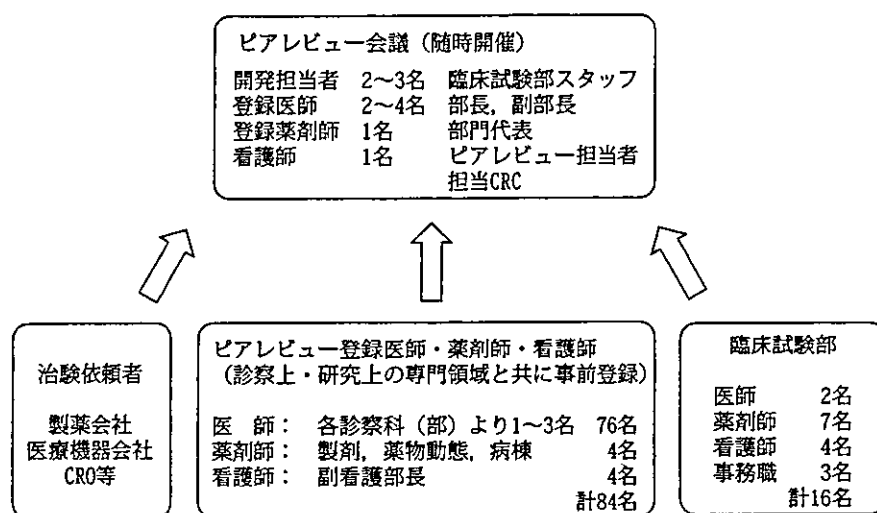


図5 ピアレビュー会議の構成メンバー

### 3.2 申請から契約までの短縮

スピードという観点からは、審査に関わる手続きの短縮を図った。期間短縮のため、まず臨床試験部では再

## 4 実施支援体制の強化

当院臨床試験部では、医師、薬剤師、看護師、事務職員からなる14名の専任スタッフと2名の兼任スタッ

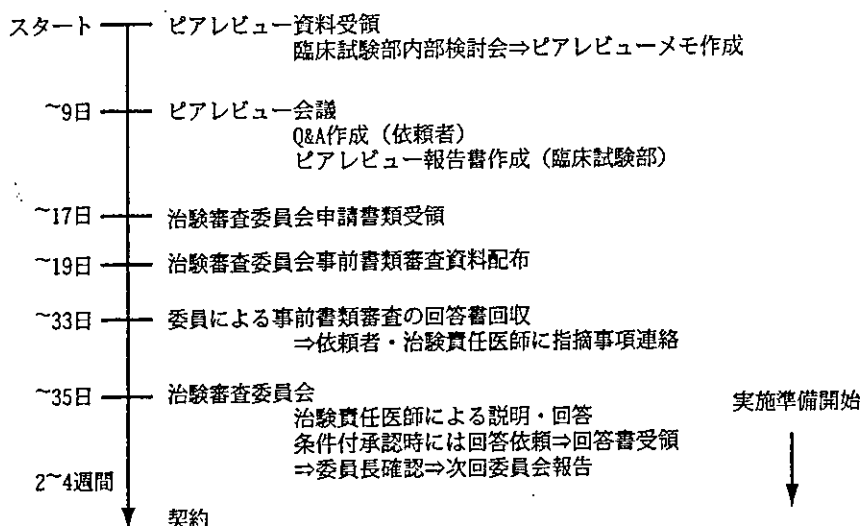


図6 契約までの流れ

|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(1) 事務部門</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験審査委員会およびピアレビュー会議の開催準備</li> <li>・各種申請の案内・受付</li> <li>・通知文書の作成・発送</li> <li>・必須文書の保管</li> <li>・被験者負担軽減費の取りまとめ</li> <li>・モニタリング・監査の日程調整と準備</li> <li>・その他連絡調整等の事務業務</li> </ul> | <p>(3) コーディネーター部門</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スタートアップミーティングの開催</li> <li>・他部門との調整</li> <li>・同意説明補助</li> <li>・被験者スケジュール管理</li> <li>・症例報告書作成支援</li> <li>・モニタリング・監査対応</li> <li>・被験者ケア・治験相談窓口対応</li> </ul> |
| <p>(2) 治験薬管理・情報管理部門</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬(試験薬)の管理・調剤</li> <li>・併用薬の確認・服薬指導</li> <li>・治験薬(試験薬)処方箋の発行</li> <li>・安全性情報の一次評価・管理</li> <li>・ホームページ・データベースの管理</li> <li>・実施率等進捗管理</li> </ul>                      | <p>(4) コンサルテーション部門</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・自主臨床試験のプロトコール等の作成支援</li> <li>・未承認薬等の臨床使用における申請支援</li> <li>・試験薬のマスク(コード)化</li> <li>・セミナー・講習会の企画</li> <li>・その他のコンサルテーション業務</li> </ul>                    |

図7 各部門の業務内容

フが、関連部署と連携して、治験の円滑な実施を支援している。臨床試験部は4部門からなるが(図2および7)、実施体制強化のために各部署の業務の見直し、SOPの整備を行ってきた。

事務部門は3名よりなり治験審査委員会およびピアレビュー会議の開催準備、各種申請の案内・受付、通知文書の作成・発送、必須文書の管理、被験者負担軽減費のとりまとめ、モニタリング・監査の日程調整と準備、その他連絡調整等の事務業務を行っている。大学病院は

医師の異動が多いことから、医師が保管すべき必須文書の保管状況に問題があるケースがあったため、これらの必須文書や症例報告書の控え等の保管を開始した。

治験薬管理・情報管理部門は専任3名、兼任1名の薬剤師からなり、治験薬(試験薬)の管理・調剤、併用薬の確認・服薬指導、治験薬(試験薬)処方箋の発行、安全性情報の一次評価・管理、ホームページ・データベースの管理、実施率等進捗管理などを行っている。ホームページには治験の新規・継続申請、安全性情報報告、

モニタリング・監査申し込み等の具体的手順が掲載されており、各種申請書類がダウンロード可能である。

コーディネーター部門は看護師4名、薬剤師2名で構成されている。治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)は医薬品および医療機器の治験のすべてに配置されている。業務の主なものは、スタートアップミーティングの開催、他診療部門との調整、同意説明補助、被験者スケジュール管理、症例報告書作成支援、モニタリング・監査対応、被験者ケア・治験相談窓口などである。特に、GCPおよびプロトコルの遵守を確認し、逸脱を防止するために、モニタリングに迅速に対応して品質管理につとめている。当院への新規の治験申請数はここ数年大きな増減はないが(図8)、モニタリング対応件数は年毎に増加しており、スペースの拡大および対応人員の増加を図っている。

いるが、当院では自主臨床試験に対してもグローバルスタンダードであるICH-GCPを準用して実施支援を開始した。詳しくは臨床試験部ホームページ(<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>)をごらんいただきたい。なお、ピアレビュー会議およびIRBでの審査については、部全体で支援することとしている。

## 5 被験者への啓蒙活動と情報提供

被験者の啓蒙と被験者募集のための情報提供としては、当院では以前より治験相談窓口を設けるとともに、治験依頼者からの院内ポスターの掲示と治験に関する啓蒙用のチラシの配布を行ってきた。今年度から、さらに治験啓発を目的とした院内掲示板を外来受付近くに設置した。また、募集中の治験情報も含めた病院独自のパ

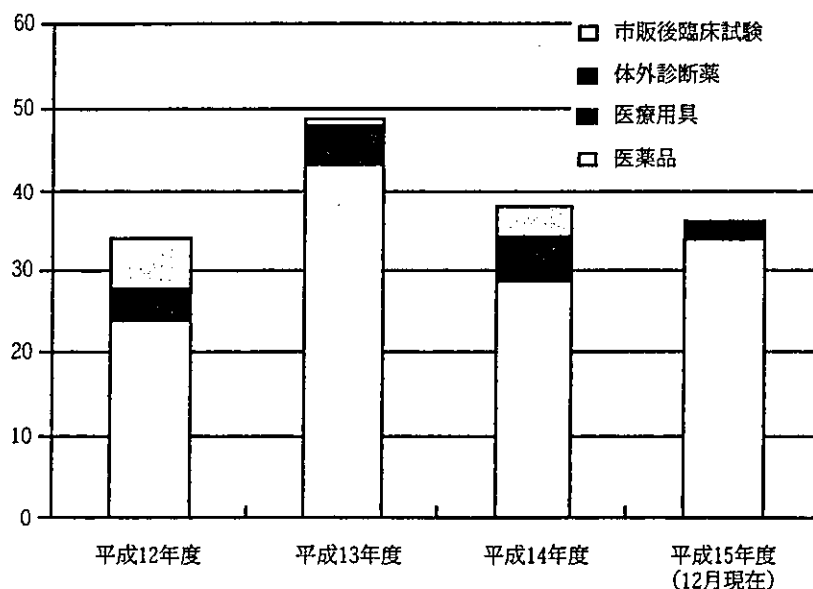


図8 当院における治験新規申請年度別推移

平成14年4月に新設されたコンサルテーション部門は医師1名と副部長からなり、自主臨床試験のプロトコル作成支援、未承認薬等の臨床使用における申請支援、試験薬のマスク(コード)化、セミナー・講習会の企画、その他の臨床試験に関わるコンサルテーション業務を行っている。自主臨床試験の重要性は益々高まって

ンフレットを作成し、各診療科外来での配布を開始している。院外の被験者募集については、当院では対応が遅れていたが、全国治験活性化3カ年計画の「国民理解の浸透と患者の権利の尊重」および「患者の治験参加を支援する施策」をうけて、平成15年9月よりホームページ(<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>)

で治験情報提供を開始した。被験者からの問い合わせには、原則として臨床試験部が対応している。契約症例数を責任もって実施するためにも、病院から積極的に情報発信を行うことが重要と考え、可能な限り早い段階より公開内容、方法等の情報提供のあり方について治験依頼者と協議するようにしている。これら情報提供の取り組みに対する効果は、被験者からの問い合わせ、実施率などから客観的に評価することで業務改善に生かすよう努めている。

## 6 教育

質の高い治験・臨床試験を行うにあたっては、医師および協力者の養成が非常に重要である。当院では自主臨床試験に関する指針、手順書、手引き等を整備し、臨床試験に関するセミナーと医師等申請者向けの講習会を行っている。

### 6.1 セミナー

臨床試験部が主催で、臨床試験に関わるものの教育および情報交換の場として、平成12年より「臨床試験セミナー」を開催している。第1回が「東大病院における臨床試験のあるべき姿を探る」、第2回は「臨床研究のすすめ」、また、第3回は「グローバル化時代の治験・臨床試験」と題し、学外からは厚生労働省、製薬企業、医療機関等から講師を招いて実施している。以前、対象者は学内外の臨床試験に関わる医師、治験協力者であったが、平成14年度から製薬企業にも広げたため、多数の応募があった。会場の都合で、全員に参加いただけなかったが、全国から約300名にお集まりいただいた。出席者にはアンケート調査にご協力いただき、業務改善に役立てている。

一方、東京大学大学院医学系研究科では、新設されたクリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットにより、平成15年度より学内外を対象に臨床研究に関する講義を開始しており、学内からも多くの人が受講している。

### 6.2 医師のための講習会

臨床試験セミナーが毎年テーマを決めて学内外の治験・臨床試験関係者全般を対象として実施しているのに対して、学内の治験および臨床試験の実施者を対象として倫理的な事項や手続きに関する講習会「東大研究倫理セミナー」を、IRB、医学部倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、病院企画情報運営部、病院総合研修センターとの共催で平成15年度より年4回開催することを始めている。ここでは、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針をはじめとする厚生労働省の各種指針、院内の臨床研究に関わる各種規則、臨床研究申請の手続き方法など、治験・臨床試験実施にあたり最低限理解しておくべき事項を取り上げ、講義を行っている。治験や自主臨床試験を含めたすべての臨床研究の新規申請においては、平成16年度分より申請時に分担医師や共同研究者も含めて、講習会を受講していることを条件としている。さらに、既申請者についても、平成15年度中に受講することを義務化している。これらのセミナー・講習会を通して、医師が治験・臨床試験に対する理解を深めることで、質の高い臨床試験の実施が可能となると考えている。

## 7 治験の実績

新規性のない薬の開発中止、外国データの受け入れ、ブリッジング試験の導入、国内製薬企業の海外先行開発等により国内の治験が減少していることが問題となっている。当院における平成12年度以降の新規の治験申請の年度別推移を図8に示すが、平成12年度が34件、平成13年度が49件、平成14年度が38件、平成15年度(12月までの9ヶ月間)は36件であり、当院においても治験の停滞・空洞化の影響を受け、平成9年の新GCP導入以降は治験の新規申請は必ずしも増えていない。平成15年12月現在、当院では新規・継続を合わせて約80余りの治験が行われており、その内容は多岐にわたっている。契約症例に対する実施率はここ数年約70%で推移している。実施率をさらに向上させるために、実施率をリアルタイムに把握し、毎月IRBに報告

すると共に、治験責任医師にも通知し、注意を喚起することを平成15年より開始した。

## 8 おわりに

治験の国際化や医師主導の治験の導入にも対応できるように、Quality & Speed をキーワードに支援体制の見直しを行ってきた。また、被験者に対する治験・臨床試験の啓蒙や治験情報の提供の拡大、実施率をさらに向上させるための進捗管理、治験・臨床試験の計画実施者に対する教育研修についても順次進めてきた。

治験の電子システム化は、品質確保とデータ管理の点で優れており、治験の質の向上と業務の効率化に非常に有用であることから、導入を図る必要がある。各種データの取り扱い、情報を伝えるインターフェイス、バリデーションの方法など様々な面での標準化が急がれるところであるが、当院においても、治験の電子システム化へ向けて取り組みを開始した。

また、臨床試験部では自主臨床試験についても GCP を可能な限り準用し、質の高い研究実施の支援を行ってきたが<sup>1,2)</sup>、医師主導の治験へも対応すべく準備を進めている。

当院においては、治験の導入についてもコンサルテーションを実施しているので、当院への申請を考慮される場合にはご利用いただきたい。なお、本稿に記載した内容は当院臨床試験部、臨床試験部運営委員会、治験審査委員会が主体となり、医学部倫理委員会等と連携して進めてきたものである。医師主導の臨床試験の指針や手順書等の作成に当たっては、学内外の多くの方から貴重など意見をいただいた。ここに謝辞を申し上げる。

### 参考文献

- 1) 荒川義弘, 小俣政男 支持組織としての東大病院臨床試験部 一世界に通用する高質・迅速な臨床試験を目指して— 臨床評価 2003 ; 30 : 303-309
- 2) 金井文彦, 荒川義弘, 小俣政男 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (東京大学医学部附属病院版) について 臨床薬理 2003 ; 34 : 101-102

## 1) GCP および ICH ガイドラインに 準拠した試験デザイン

東京大学医学部附属病院臨床試験部

荒川 義弘

Yoshihiro Arakawa  
(副部長, 助教授)

### Summary

世界標準である GCP に則って臨床試験を計画・実施することで、質の高い試験を実施することができる。日本においては治験のみが GCP の対象であるが、研究者主導の自主臨床試験も GCP を準用することが望まれる。本稿では、GCP や他のガイドラインの基本的事項について記載するので、試験のデザインの一助にしていきたい。

Key Words 治験, 臨床試験, GCP, ICH ガイドライン, エビデンスの形成

### 新しい臨床試験の枠組

EBM (Evidence-Based Medicine) の重要性が唱えられるようになり、研究者主導の臨床試験(自主臨床試験)

が日本でも盛んになりつつある。また、改正 GCP の施行(2003 年 7 月)により、従来、企業しか行うことができなかった治験(医薬品の承認申請のために行う臨床試験)が、医師主導でも実施で

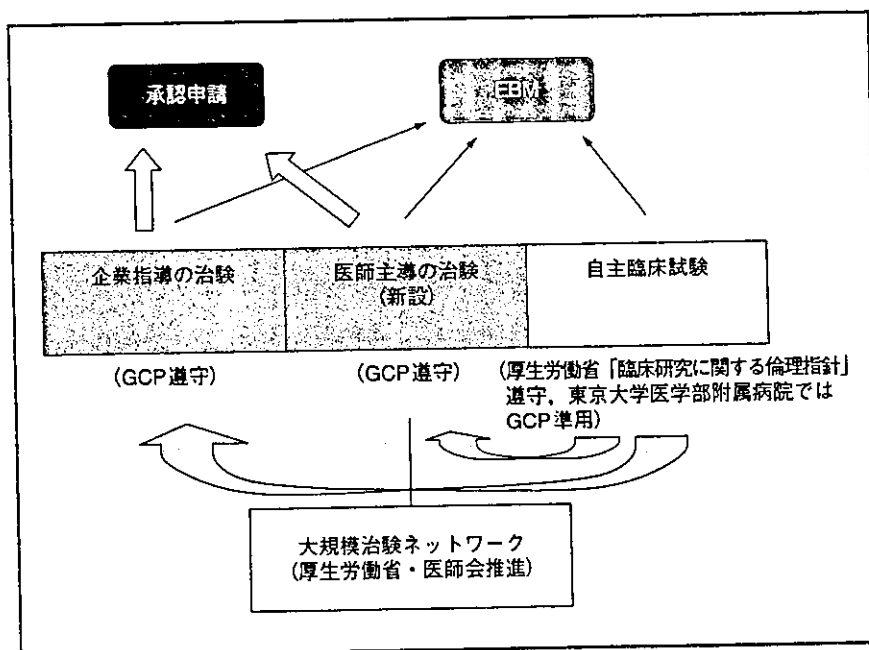


図 1 臨床試験の新しい枠組

Surgery Frontier 11(4) : 77-81, 2004

表1 臨床研究の倫理的原則

- ・ニュルンベルグ綱領(1947年、ニュルンベルグ裁判)  
(<http://www.ushmm.org/research/doctors/codeptx.htm>)
- ・ヘルシンキ宣言(1964年、世界医師会；最終改訂2000年)  
([http://www.med.or.jp/wma/helsinki\\_02\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki_02_j.html))
- ・ベルモントリポート(1979年、米国)  
(<http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/belmont.html>)
- ・臨床研究の倫理指針(2003年7月、厚生労働省)  
(<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)

きるようになった(図1)。日本医師会治験促進センターは、厚生労働省の委託を受け、参加施設公募により大規模治験ネットワークを形成し、医師主導の治験の制度を利用して採算が取れないなどの理由で企業主導では開発されない医薬品の適応の承認取得を目指している。

一方、自主臨床試験の結果から治験に発展することも少なくない。東京大学医学部附属病院でも現在進行中の治験のいくつかは、同病院での自主臨床試験の結果に基づいて組まれたものである。社会的にも、アンジェス(株)による閉塞性動脈硬化症に対する遺伝子治療の治験が大阪大学での自主臨床試験の結果に基づいていることは有名である。

このように、エビデンスの形成を目指した新しい臨床試験の枠組ができてきている(図1)。エビデンスに貢献するためには“質の高い臨床試験”である必要がある。“質の高い臨床試験”とは倫理的原則を守りつつ、科学的デザインに基づき信頼性のあるデータを産み出す臨床試験のことであり、そのための国際的ルールとガイドラインが

策定されてきている。「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice : GCP)は、その国際的ルールであり、欧米では治験だけでなく自主臨床試験をも対象としているが、日本では治験のみが対象である。治験であれ、自主臨床試験であれ、ヒトを対象とする臨床試験である以上、倫理的かつ質の高い臨床試験でなければならない。また、一流誌に採用されるためにも、質の高い臨床試験であることが要求される。臨床試験の結果を投稿論文にまとめる際にもコンソート声明のようなガイドラインがある。ルールやガイドラインに従うことは、型にはまって行うことで質を上げることができるといふ側面と、互いにルールを守ることによって信頼できるデータであることを示すことができるという側面がある。このような背景から、東京大学医学部附属病院では2002年度より自主臨床試験にもGCPを準用した指針、手引き、審査と指導体制を整備し、運用を開始している(<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/doctors/home2.htm>)。

## 臨床研究の倫理的原則

臨床試験を計画し、実施するためには、臨床研究の倫理的原則についてよく理解しておく必要がある。主なものを表1に示す。ニュルンベルグ綱領はナチの非人道的な人体実験を裁く裁判の判例の中で「許容できる医学実験」として示されたもので、自由意思による同意など10の項目に現在の研究倫理の原点が凝縮されている。ヘルシンキ宣言は、世界医師会から出され、改訂を重ねてきている。ヘルシンキ宣言は、GCPでもその遵守が義務付けられている。また、厚生労働省の「臨床研究の倫理指針」もヘルシンキ宣言をもとに策定された。したがって、これらは臨床研究に携わるものが熟知していなければならないものである。

### ICH：日米EUの臨床試験の規制要件の標準化

日米EUのそれぞれの規制当局と製薬業界の代表6者が協議し、医薬品の承認や市販後の安全性調査に関わる規制要件の標準化を図り、非臨床試験のデータの共通化や臨床試験データの相互利用が可能となった。これにより無駄な試験が削減され、迅速な申請が可能となった。ICH(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)とは、この協議のことであり、現在もさまざまなトピックスについて標準ガイドラインの策定を目指し協議が継続されている。各ガイドラインは

合意に至ったものから順次各国の規則に盛り込まれ、実施に移されてきた。ICH トピックスは4つのカテゴリーに分類される(表2)。例えば、E (Efficacy)はヒトを対象とする臨床試験に係わるトピックスであり、E6はICH-GCPとして各国のGCPの元になっている。

## ICH-GCP (ICH-E6)と日本のGCP

ICH-GCP (ICH-E6, 1996年)をもとに中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準」(答申GCP, 1997年)が出され、これを厚生省令「医薬品の臨床試験の実施の基準」(省令GCP, 1997年, 省令第28号)と関連通知としたものが日本のGCPとなっている。省令GCPは2003年に改正され(省令第106号)、従来の企業主導の治験に加え、医師主導の治験も可能となった。省令GCPは薬事法の中でその遵守が規定されているものである。なお、医療機器のGCPも2005年7月にはICH-GCPに対応したGCPが施行される予定であり、医療機器の治験でも品質や信頼性の保証が求められることになる。

前述したように、GCPは日本では治験にのみ適用され、治験以外の自主臨床試験は対象となっていない。しかし、自主臨床試験でも質の高い臨床試験を実施するためにはGCPを準用して実施することが望ましい。すでに日本でもいくつかのグループがGCPを準用し品質保証まで実施した質の高い自主臨床試験を実施している。

## 臨床開発の相と試験の種類

臨床試験を計画する際には、まずその試験薬についてすでにどれだけの情報が得られているかを考慮する必要がある。安全性に関する非臨床試験のデータが十分になれば、安全性試験を実施すべきである。初めてヒトに投与する第I相の臨床試験を開始するためには、少なくとも2週間のげっ歯類(通常はラット)および非げっ歯類(通常はイヌ)の反復投与試験の結果

が必要である(ICH-M3参照)。

初めてヒトに投与する薬剤では、通常まず少数例の健康な男子を対象に少量から投与を開始し、安全性を確認しながら予定される用量まで逐次的に用量を増加する第I相の臨床薬理試験が実施される。すでに承認されている薬剤でも、抗がん剤など併用することにより毒性がさらに強くなることが予想される場合は、少数例の患者を対象に少量から投与を開始し、逐次的に用量を増加する試験デザインがとられる。

表2 ICH ガイドライン

ICH トピックスの4つのカテゴリーとガイドラインの例(カテゴリーEは合意に至ったものすべてを記載)

Q: "Quality" (品質)

例 Q1 : 安定性試験

Q3 : 不純物試験

S: "Safety" (安全性) 安全性に係る非臨床試験

例 S1 : がん原性試験

S4 : 単回および反復投与毒性試験

E: "Efficacy" (有効性) ヒトを対象とする臨床試験

E1 : 慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間

E2A : 臨床試験段階における安全性データの取扱い: 定義と報告の基準

E2B : 臨床安全性データの取扱いについて: 報告様式

E2C : 市販後安全性データの定期報告

E2D : 承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準

E3 : 臨床試験データの取りまとめ方法と様式

E4 : 新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方

E5 : 外国臨床データ受け入れにおける人種的要因

E6 : 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)

E7 : 高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン

E8 : 臨床試験の一般指針

E9 : 臨床試験のための統計的原則

E10 : 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題

E11 : 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス

E12A : 降圧剤の臨床評価に関する原則

E14 : 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価

M: "Multidisciplinary" (複合領域)

例 M1 : 国際医薬品用語集(MedDRA)

M3 : 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期

M4 : 承認申請書に添付すべき資料(CTD)

(国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html> を参照して作成)

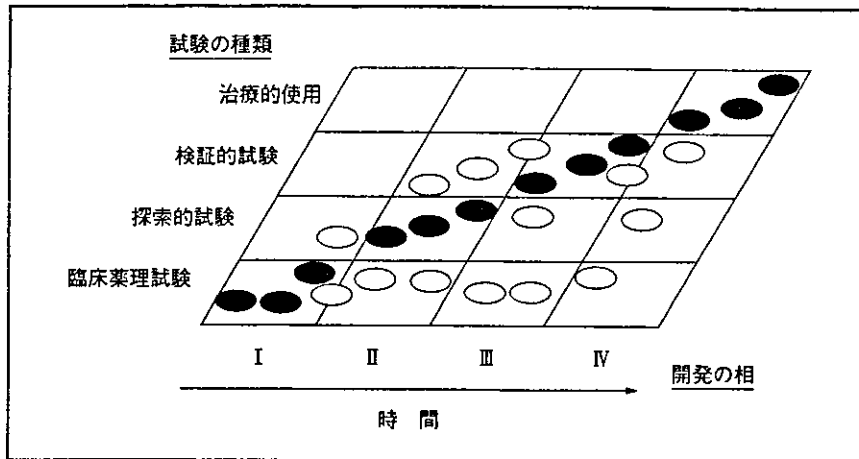


図2 開発の相と試験の種類の関係

黒丸はその相で最も一般的に実施される試験、白丸はその相で比較的にまれに実施される試験。  
(厚生労働省：臨床試験の一般指針、1998より改変引用)

表3 GCPに準拠したプロトコールや手順書等に記載されるべき項目

|         |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 科学性     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・背景、目的、方法、評価項目、統計解析、参考資料・文献</li> <li>・IRBによる審査</li> </ul>                                                                                                                                                          |
| 倫理性・安全性 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・医師の要件・責務、利益の衝突</li> <li>・除外・中止基準等</li> <li>・自由意思によるインフォームド・コンセント、個人情報保護</li> <li>・重篤有害事象報告、健康被害の補償</li> <li>・被験者の費用負担、被験者への支払い</li> <li>・ヘルシンキ宣言・GCPへの対応</li> <li>・定期実施状況報告、終了報告</li> <li>・IRBによる審査・調査</li> </ul> |
| 信頼性     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者登録、データ管理、モニタリング・監査、手順書の整備</li> <li>・試験薬の管理</li> <li>・逸脱報告</li> <li>・記録の保存、結果の公表</li> <li>・IRBによる審査・調査</li> </ul>                                                                                               |

第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相というのは、本来、臨床開発の段階を示す言葉であり、試験の種類を表す言葉ではない。しかし、しばしば第Ⅰ相で実施されることの多い臨床薬理試験のことを第Ⅰ相試験とよぶ。実際には、腎障害患者や相互作用が懸念される薬剤を服

用中の患者など特定の患者を対象とした臨床薬理試験が第Ⅲ相に必要に応じて実施されることがある。開発の相と試験の種類の関係は、「臨床試験の一般指針」(ICH-E8)に示されている(図2)。

第Ⅱ相は、少数例の患者を対象に

有効性と安全性を探索的に評価する段階であり、探索的な用量反応試験が組まれることが多い。抗がん剤の治験では、第Ⅱ相の試験のデータをもって医薬品としての承認申請がなされる。

第Ⅲ相は、それまでのデータをもとに、より幅広い患者を対象に検証的に試験を実施する段階である。検証的試験では、主要評価項目を1ないし2に限定して設定し、この項目で意図する結果が得られなければ失敗(仮説は検証できない)とみなすことになっている。これにより多重検定の問題を回避することができる。

### GCPに準拠した試験デザイン： プロトコールの作成

GCPの骨子は、科学性、倫理性、信頼性である。これらに該当するGCP上の項目をあげてみると、表3のようになる。なお、これらを審査する治験審査委員会のことを米国での名称にならってIRB (Institutional Review Board) とよぶことが多い。

試験をデザインするときは、まず目的を明確にし、科学性、倫理性および実施可能性を考慮してアウトラインを作成する。この際、ICHのEfficacyの項目の各ガイドライン(表2)を参照することが推奨される。次に、さらに信頼性等の項目や細部を加えて試験実施計画書(プロトコール)を完成させる。

東京大学医学部附属病院では自主臨床試験の申請者に対してプロトコール作成等のコンサルテーションを行っている。経験の浅い研究者に多い事例と

して、目的、主要評価項目、方法の間の不整合があげられる。まず単純でかつ望ましいデザインであるランダム化並行群間比較試験を出発点にして、倫理性や実施可能性を考慮して試験をデザインするとよい。客観的な評価項目であれば、必ずしも盲検試験にする必要はない。客観的な評価項目とはいえない場合は、どちらの群の患者か知らない第三者が評価する方法 (PROBE デザイン: Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint design) もしばしばとられる。

比較対照群の設定が困難な場合がある (ICH-E 10 参照)。実施可能性を考慮すれば、標準治療への上乗せ効果を見るのもよい方法であるが、検出力が低下することは否めない。従前の標準的な治療が無効あるいは適用できない患者を対象にして比較試験を組むこともある。歴史的対照 (Historical con-

trol) や疫学的発現率等を比較対照にすることもあるが、妥当性についての十分な検討が必要である。主要評価項目に発現率の低い事象 (例: 心血管系のイベント) を設定する場合は、多数の症例や長期間の評価が必要であり、探索的な臨床試験には向かない。このような場合は代替評価項目 (例: 血圧、血清コレステロール) を使用する。東京大学医学部附属病院では独自に「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」 (<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/doctors/home2.htm>) を作成して公開しているので、テンプレートとして使用することをお勧めする。

被験者登録割付とデータマネジメントは、試験の実施者 (データの作成者) とは別の者が行うのが、信頼性の確保の上で重要である。生物統計家のアドバイスが受けられるのであれば、症例データの固定後に行う統計解析だ

けでなく、プロトコル作成時にもアドバイスを受けるとよい。試験の結果を総括報告書にまとめるときは ICH-E 3 を参照し、投稿論文にまとめるときは CONSORT 声明 (<http://www.consort-statement.org/>) を参照するとよい。

## おわりに

米国では治験も自主臨床試験も明確な区別はないといわれる。信頼性のあるデータであれば、それをエビデンスとして新たな治験が組まれたり、承認申請に利用されたりする。投稿論文でも、データねつ造の問題が取りざたされるようになってきていることから、近い将来自主臨床試験でも信頼性保証が要求されるようになるかもしれない。そのようなことを鑑みて試験をデザインすべき時代になってきている。

## 臨床研究・臨床試験について

荒川義弘

### I 背景

#### 1 臨床研究・臨床試験について

臨床研究は医学の発展には不可欠のものである。厚生労働省により出された「臨床研究に関する倫理指針」(2003年7月30日施行)では、臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)をいう」とされている。臨床試験は臨床研究の中に包含され、薬物投与等の予防・診断・治療効果や安全性を科学的に確認するために、被験者(健康人または患者)を対象に予め定められた実施計画に基づき実施されるものであり、通常の診療よりも綿密な検査等が実施される一方、診療上の選択肢の制約や患者の負担を伴うことが多い。臨床試験のうち、厚生労働省から医薬品等の承認を得るために行う臨床試験を、我が国では「治験」と呼び、国により定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準」(対応する英語は good clinical practice であり、通常 GCP と称される)に従って実施することが義務づけられている。GCP では、治験の科学性・倫理性・信頼性を詳細かつ厳格に保証することを規定しており、その作業量は膨大なものである。一方、治験以外の臨床試験は「研究者(医師)主導の臨床試験」または「自主臨床試験」と称され、国内においては、上記の「臨床研究に関する倫理指針」が出されるまでは遺伝子治療など一部のものを除いて規制はなかった。

今回のケースはいずれも臨床試験に係るものであるため、臨床試験についてももう少し詳しく解説する。臨床試験に入るためには、それ以前に動物試験等により人における安全性が十分に確保できる見込みがあることが条件となる。次に臨床試験は、安全性や有効性を確かめながら、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験と通常段階的に実施される。医薬品の第Ⅰ相試験では、少数の健康人を対象に、予定される臨床用量を少し上回る程度までの安全性を単回および反復投与により確認する。第Ⅱ相試験では、少数の患者で安全性や有効性について探索的に検討を行い、さらに中規模の試験により、次に続く第Ⅲ相試験の設定に必要な用法・用量や評価項目の検討を行う。第Ⅲ相試験は、検証的試験と呼ばれ、それまでに得られた知見を検証するために、より多くの幅広い患者を対象に計画・実施する。第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験では、有効性や安全性について科学的に評価するために、患者をいくつかの群に無作為(ランダム)に分けて群ごとに異なる治療(例：被験薬による治療と対照薬による治療、被験薬の用量を複数設定した治療)を行い、群間で有効性や安全性を比較する試験(無作為化比較試験)を実施することが多い。またさらに、薬物の有効性・安全性を客観的に評価するために、プラセボと呼ばれる有効成分を含まないが見掛け上は実薬(有効成分を含む薬剤)とは区別のつかない薬剤を使用し、患者にも処方する医師にもプラセボか実薬か分からないようにして試験を実施し、評価に偏りをなくする方法(二重盲検比較試験)が採用されることも多い。

臨床試験はその科学的・倫理的妥当性について、必ずその実施前に各医療機関の倫理委員会や治験審査委員会で審査を受けることが

義務となっている。

## 2 臨床試験と生命倫理

かつての囚人を対象とした非人道的な人体実験に端を発し、各種の倫理綱領や説明同意（インフォームド・コンセント）に関する指針が出されてきた。このうちの代表的なものが1964年に世界医師会により出され数年ごとに改訂されている「ヘルシンキ宣言——ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」であり、臨床研究はこれに従うことがコンセンサスとなっている。ヘルシンキ宣言では、「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく」（訳：日本医師会。以下同様）と臨床試験の必要性を認めつつも、一方で、「ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない」としている。しかし、実際の臨床試験においては、対象とする被験薬や医療用具の安全性・有効性について未知であったり、また、比較試験では対照群において被験者が十分な治療を受ける機会を逸してしまうなどの不利益を被る可能性がある。そのためヘルシンキ宣言では「ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である」とし、また「被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する」としている。すなわち、被験者は、必ずしも被験者本人が利益を得られないことから、ボランティアであることを明言しているのである。

「臨床研究に関する倫理指針」は、ヘルシンキ宣言の内容を基本に、健康被害の補償の有無の明示や、重篤な有害事象<sup>1)</sup>の発生の報告、倫理審査委員会の設置などの規定が加えられたものである。自主臨床試験に対しては、今まで規制がなかったことからすれば大きな前進であるが、罰則規定などは設けられてい

い。

GCPはヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を踏まえ、臨床試験における倫理性・科学性・信頼性についてさらに詳細に規定している。我が国においては、GCPは治験に対してのみ適応されるが、欧米にならって、自主臨床試験に対しても自主的に準用しているグループや医療機関もある。医薬品の臨床試験に関するGCPについては、1996年の日米欧の話し合い（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 以下、ICHという）による統一GCP（ICH-GCP）をもとに1997年3月に中央薬事審議会の答申GCPが出され、さらに同時にこれをもとに薬事法14条・80条・82条に規定された平成9年厚生省令第28号（省令GCP）として定められている。答申GCPはICH-GCPの邦訳を基本とし、さらに日本の医療環境等を考慮して、健康被害の補償の事項などを盛り込んでいる。省令GCPは、答申GCPを省令としての表現に改めたものであるが、省令としてふさわしくない部分は通知として補足している。したがって、答申GCPを参照するのが一般的である。

## II アルツハイマー病患者F夫人からの同意の取得法

CASE 7-1は、インフォームド・コンセントのあり方に関するものである。答申GCPはインフォームド・コンセントの取得法について1章をさいて記載している。関連する主な条項を引用する。

- 7-1-2 同意の能力を欠く者については、当該治験の目的上、被験者となることがやむを得ない場合を除き、原則として被験者としていない。
- 7-2-2-1 同意の能力を欠く等により被験者の同意を得ることは困難であるが、当該治験の目的上それらの被験者を対象とした治験を実施することがやむを得ない場合（例えば、

ケース7

臨床研究・臨床試験のあり方

未成年者や重度の痴呆患者を対象とする場合。)には、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の代諾者に治験の内容等を同意文書及びその他の説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について文書による同意を得るものとする。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。治験責任医師又は治験分担医師は、この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。

●2-18 代諾者（用語の説明）：治験への参加について、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者。被験者の配偶者、親権者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者でなければならない。

CASE 7-1 はアルツハイマー病に対する新薬の臨床試験であり、答申 GCP の規定からすれば、F 夫人は本人が同意したことを記憶していないことから同意能力を欠く者と判断され、代諾者の同意が必要なケースである。F 夫人に代諾者となるべき人がいれば、優先順位を考慮して同意をとることになる。その上で F 夫人の長年の友人が上記の基準に従って代諾者となりうるか検討しなければならないであろう。この場合、注意すべきこととして、以下のようなことが挙げられる。(1)無理をして代諾者をたてなければならないほどの重要な臨床試験であるか。すなわち、他の治療法を上回る利益を患者が得られる可能性があるのか。(2)痴呆の患者の中には人格喪失の見られる患者もいることから、家族等本来代諾者となるべき人が本当に被験者の最善の利益を図りうる者であるか懸念が抱かれる場合があること。さらには、代諾者として認定するのは誰かという問題もあるかもしれない。通常は担当の治験分担医師または治験責任医師と考えられるが、代諾者としての判断が容易でない場合は、倫理委員会等に諮るか、あるいは被験者

とはしないとするのが適当と考えられる。

なお、臨床試験には、前述のように治験とそれ以外の研究者が自主的に行う臨床試験がある。治験には GCP が厳格に適応され、インフォームド・コンセントも GCP に従った内容と方法により文書同意を取得することになっている。一方、自主臨床試験に対しては、「臨床研究に関する倫理指針」が適用される。これは、ヘルシンキ宣言や GCP におけるインフォームド・コンセントの規定をおおむね反映しており、インフォームド・コンセントの取得法に治験との差は小さくなったと考えられる。

### III 医療用具 X の治験における健康被害の補償の問題

CASE 7-2 は、医療用具 X を使用 1 カ月後に死亡したケースである。同意説明文書では「明らかに X を使用したことでああなたの健康に被害が生じた場合適切に補償されます」とある。しかし、死亡は 1 カ月後で、因果関係を明確にすることは容易でないケースである。

医療用具の治験の GCP としては 1992 年 7 月に出された薬務局長通知「医療用具の臨床試験の実施に関する基準」が現在も適応されており、医薬品の ICH-GCP に準じた GCP に改めるべく現在改訂作業中である。したがって、医療用具の現 GCP には健康被害の補償の条項はない。しかし実際のところ、医薬品の治験とのバランスから、依頼者（医療用具製造・輸入業者）が補償の条項を自主運用しているのが現状である。その補償の内容は、特に規制がないことから、医薬品の治験を参考に依頼者が治験責任医師との合意のもとで決めるものと考えられる。

医薬品の治験では、答申 GCP で「3-14 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにしなければ

ばならない」と規定している。一般に、健康被害の補償は、治験との関係が明確に否定されないかぎり、依頼者が負担することになっている。一方、CASE 7-2 の場合、説明同意文書には「明らかに X を使用したことで健康被害が生じた場合」と因果関係が明確な場合にのみ補償を限定している。また、死亡との因果関係について、「X を使用したこととの関連性は完全には否定できない」としており、明確な因果関係はなかったと解される。したがって、もし字義通りに解釈するのであれば、補償はされないことになる。

しかし、CASE 7-2 は、多臓器不全が X の使用によるものと解釈される十分な状況証拠があるのではないかと再検討する必要がある。すなわち、アメリカの治験では 12 % の患者に血栓塞栓症が発生しており、これが頻発すれば多臓器不全を起こし死に至ることがありうる。また、感染症を併発すれば多臓器不全をさらに増悪させる可能性もある。明確な因果関係が得られなくても、十分な状況証拠があれば、治験責任医師は補償をする方向で依頼者と協議すべきである。また、CASE 7-2 では、患者は X の使用 1 カ月後に死亡しているが、これが体内留置型の医療用具であり、死亡時にも留置されていれば因果関係はより濃厚となるが、体内から撤去したのち 1 カ月後に死亡した場合は、死亡に至るまでの経緯を慎重に検討し因果関係の濃さについて判定すべきである。

因果関係の判定は、1 次的には担当医師がする。次に報告を受けた依頼者がその内容の妥当性を検討し、補償を実施することになる。もし、ここで被験者から判定や補償内容に不服申立てがあれば、通常、依頼者が第三者的立場の専門家に依頼して判定を仰ぐように依頼者側で規定している。また、賠償請求という選択肢もあるが、その場合は被験者が立証責任を果たさなければならず、大変な負担となる。

被験者である患者は、一般的には弱い立場にある者と考えられ、また、その治験からは

直接の利益が得られないことも多いことから、ボランティアとして協力していただく方である。したがって、治験に参加しなければ被ることがなかったであろう健康被害は、有害事象が未知であるか否かに拘わらずすべて補償されることが原則である。インフォームド・コンセントは危険請負等の契約ではなく、治験参加への患者のボランティアとしての意思表示であり、いつでも自由に同意を撤回できること、また、同意を撤回しても不利益を被ることがないことが保証されている。このことから、説明同意文書に既知の有害事象として記載があることは、依頼者の補償の免責理由にはならないと考えるべきである。

しかしながら、依頼者の中には抗がん剤や免疫抑制剤のように、有害事象が頻発することが予想される治験の場合には、既知の有害事象は補償しないとするような考えを持つ者もあり、残念に思われる。医薬品の答申 GCP には、そのような例外規定は設けてはいないと解釈すべきである。このような重篤な疾患の場合でも、関係者で治験参加による有害事象への寄与度を勘案し、補償する方向で協議すべきである。

## IV おわりに

臨床試験は、患者になんらかの不利益や危険を及ぼす可能性があり、予め依頼者と試験責任医師の間でインフォームド・コンセントの取得法、責任の所在、実施計画や有害事象の対処方法、さらには補償方法について明確にしておく必要がある。因果関係について個々の症例について明らかにすることができる場合はむしろ多くはない。したがって、治験との因果関係を明らかに否定できる場合以外は自ら進んで補償とする姿勢が妥当である。いざ有害事象の補償となると、訴訟担当者にありがちなように患者を悪意ある者として扱うような態度は厳に慎んで欲しいと願っている。

余談ながら、治験と自主臨床試験との違い

ケース 7  
臨床研究・臨床試験のあり方

は、規定する規則や作業量の違いもさることながら、最も大きな違いは当然のことながらその責任の所在の違いである。治験においては、医療上の判断に伴う責任は治験責任医師が負い、それ以外の治験に関連して生じた責任は依頼者である製薬会社等が負う。自主臨床試験では、すべての責任を基本的には試験責任医師が負うことになる。試験責任医師は医師の個人賠償責任保険に加入することにより、賠償責任を果たすことが可能と考えられているが、補償責任については、実施する医

療機関の支援がなければ現実的には困難と考えられる。「臨床研究に関する倫理指針」では、補償の有無と、補償がある場合はその内容を実施計画書や説明同意文書に盛り込むことになっている。したがって、各医療機関での補償に関する制度の早急の整備が望まれるところである。

1) 有害事象とは治験期間中に起きるあらゆる好ましくない事象のことで、治験薬との因果関係は問われない。

## 医療倫理学の立場から

佐藤恵子

### I はじめに

臨床試験は、人間を対象に、新しい薬や治療法の有用性や安全性を確かめることを目的に行われる実験である。医学の発展のためには不可欠であるが、参加者本人には、利益がない場合や未知のリスクが出現する可能性がある。このため、臨床試験に参加するかどうかは、本人が必要な情報の説明を受け、理解した上で決めてもらわなければならない。インフォームド・コンセントは必要条件ではあるが、本人が同意したからといってどのような臨床研究でも行ってよいわけではない。医学的・科学的意義がない試験は実施する価値がなく、このような試験に人間を参加させること自体が非倫理的である。したがって、対象者に参加を依頼する前に、まず研究そのものに実施する価値があることが保証されていなくてはならない<sup>1)</sup>。そして、参加者に不利益が及ばないような手続や対策が講じられていること、精度の高いデータが得られることなど、研究全体を第三者機関が監視し保証する必要がある。臨床試験は、このような体制が

あってはじめて実現されるものであるが、日本は基盤整備がはじまったところであり、多くの問題点を抱えている。

CASE 7-1 は、同意能力が不十分な人を臨床試験に参加させる際の問題であり、とくに本人に利益がまったくない場合に試験の対象にしてよいかどうかは、議論が多い。CASE 7-2 は、対象者へのリスクの伝え方と、健康被害が起こったときの対処の問題であり、日本では補償制度が未整備なこともあり課題が多いところである。臨床研究を実施する側の立場から、これらの問題を考えてみたい。

### II CASE 7-1 について

F 夫人は、中等度から重度のアルツハイマー病で、同意能力は不十分と考えられる。F 夫人に臨床試験に参加してもらうには、いくつかの条件を満たす必要がある。すなわち、臨床試験が実施する価値のあるものであること、試験参加によって F 夫人にもたらされる利益がリスクを上回ること、ならびにリスクが最小であること、そして F 夫人の価値観や考えをよく知る同居の家族などが F 夫人であ



## Statistical comparison of random allocation methods in cancer clinical trials

Atsushi Hagino<sup>a,b,\*</sup>, Chikuma Hamada<sup>a</sup>, Isao Yoshimura<sup>a</sup>, Yasuo Ohashi<sup>c</sup>,  
Junichi Sakamoto<sup>d</sup>, Hiroaki Nakazato<sup>e</sup>

<sup>a</sup>*Department of Industrial Management and Engineering, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan*

<sup>b</sup>*Department of Clinical Development, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan*

<sup>c</sup>*Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Science, School of Health Science and Nursing,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan*

<sup>d</sup>*Department of Epidemiological and Clinical Research Information Management, Kyoto University, Kyoto, Japan*

<sup>e</sup>*Yokoyama Gastrointestinal Hospital, Aichi, Japan*

Received 31 December 2003; accepted 30 August 2004

### Abstract

The selection of a trial design is an important issue in the planning of clinical trials. One of the most important considerations in trial design is the method of treatment allocation and appropriate analysis plan corresponding to the design.

In this article, we conducted computer simulations using the actual data from 2158 rectal cancer patients enrolled in the surgery-alone group from seven randomized controlled trials in Japan to compare the performance of allocation methods, simple randomization, stratified randomization and minimization in relatively small-scale trials (total number of two groups are 50, 100, 150 or 200 patients). The degree of imbalance in prognostic factors between groups was evaluated by changing the allocation probability of minimization from 1.00 to 0.70 by 0.05.

The simulation demonstrated that minimization provides the best performance to ensure balance in the number of patients between groups and prognostic factors. Moreover, to achieve the 1 percentile for the *p*-value of chi-square test around 0.50 with respect to balance in prognostic factors, the allocation probability of minimization was required to be set to 0.95 for 50, 0.80 for 100, 0.75 for 150 and 0.70 for 200 patients. When the sample size was larger, sufficient balance could be achieved even if reducing allocation probability. The simulation using actual data demonstrated that unadjusted tests for the allocation factors resulted in conservative type I errors when

\* Corresponding author. Department of Clinical Development, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., 1-22, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004, Japan. Tel.: +81 3 3359 3195; fax: +81 3 3225 4376.

E-mail address: [hagino@mochida.co.jp](mailto:hagino@mochida.co.jp) (A. Hagino).

dynamic allocation, such as minimization, was used. In contrast, adjusted tests for allocation factors as covariates improved type I errors closer to the nominal significance level and they provided slightly higher power. In conclusion, both the statistical and clinical validity of minimization was demonstrated in our study.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Minimization method; Random allocation; Trial design; Prognostic factor; Simulation study

---

## 1. Introduction

To conduct clinical trials ethically and scientifically, various issues must be considered at the time of protocol planning. Above all, one of the most important elements of the design is that the methods of treatment allocation and allocation factors should be utilized as covariates in the analysis plan.

In clinical trials, random allocation is usually conducted to compare the efficacy and safety between (or among) treatment groups. Random allocation has three important implications, namely, “elimination of selection bias between groups”, “assurance of blinding” and “justification of randomization based tests”. To achieve these goals, various allocation methods are currently applied. In circumstances when important prognostic factors exist, stratified randomization and minimization are the methods of choice to achieve balance in these factors between treatment groups [1]. Such allocation methods are very important to ensure balance in important prognostic factors for smaller scale trials or at the time of interim data monitoring for larger trials. Thus, during the planning stages in clinical trials, when deciding on allocation methods, it is useful to consider the following questions: Are there important prognostic factors? How many important prognostic factors? How large is the sample size of the trial? What type of allocation method was used in similar trials?

Minimization [2,3] can be classified as a dynamic allocation method as the allocation depends on prognostic factors of patients already recruited. Important prognostic factors are identified before the trial starts, and the assignment of a new patient to a treatment group is determined to minimize the differences between the groups in terms of these factors. Minimization differs from stratified randomization from the viewpoint of minimizing the total imbalance of all factors together instead of considering balance in each stratum.

Stratified randomization and minimization are allocation methods that aggressively achieve balance in the important prognostic factors between treatment groups, but these allocation methods have disadvantages. Stratified randomization has restrictions in the number of prognostic factors, while balance in the joint distribution is expected to be achieved among any combinations of levels of the selected factors. Minimization has few restrictions in the number of prognostic factors. However, this method ensures balance in marginal distributions and, thus, does not ensure balance among the combinations of the levels of factors. In addition, deterministic allocation is not desirable from the standpoint of predictability and principle of randomness [4]; therefore, the selection of appropriate allocation probability should be considered. To deal with these problems, allocation probabilities set to 3/4 or 2/3 have been recommended [5,6]. Other special features and potential problems with these allocation methods have been discussed in the comprehensive reviews [7,8].

Recently, the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) has issued “Points to consider on adjustment for baseline covariates”, which states “even if deterministic schemes are avoided, such methods remain highly

controversial and strongly advised to avoid such methods, and if they are used, the reasons should be justified on solid clinical and statistical grounds". It also noted that "dynamic allocation is strongly discouraged, and if used it is imperative that all factors used in the allocation scheme be included as covariates in the analysis" [9]. This indicates widespread concerns regarding the use of dynamic allocation, while at the same time, indicating the requirement of statistical and clinical rationale of minimization, if it is used.

We evaluated performance of minimization, focusing on relatively small-scale cancer clinical trials (two-arm comparative trials), as an example, by computer simulation. In the simulations, the balance in prognostic factors, type I error and power of statistical tests of several allocation methods were evaluated.

## 2. Data sources

As a hypothetical population, the data of 2158 patients with rectal cancer in the surgery-alone group who had been enrolled in seven randomized colorectal cancer trials conducted in Japan was selected.

The following six variables, sex, age, Dukes classification, histological depth of tumor invasion, lymph node metastasis and histological stage, were important prognostic factors for rectal cancer. Histological depth of tumor invasion and lymph node metastasis were based on criteria specified in "General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum and Anus" [10]. On the other hand, Dukes classification and histological stage were reclassified by combining the two factors, histological depth of tumor invasion and lymph node metastasis [10,11]. Therefore, independent prognostic factors essentially consisted of four factors: sex, age, histological depth of tumor invasion and lymph node metastasis. Table 1 shows the distribution of these prognostic factors in 2158 patients.

The rate of overall survival at 5 years was 64.9% in all 2158 patients [672 patients (31.1%) died and 85 patients (3.9%) were censored in follow-up period].

The degree of association between these prognostic factors and the endpoint (overall survival) was evaluated by Cox regression. Table 2 shows the result of Cox regression.

Table 1  
Distribution of prognostic factors in 2158 patients

| Prognostic factors                   |         | Number of patients (n=2158) |
|--------------------------------------|---------|-----------------------------|
| Sex                                  | Male    | 1304                        |
|                                      | Female  | 854                         |
| Age                                  | ≤49     | 376                         |
|                                      | 50–59   | 687                         |
|                                      | 60–69   | 783                         |
|                                      | ≥70     | 312                         |
| Histological depth of tumor invasion | ≤pm     | 556                         |
|                                      | ss/a1   | 758                         |
|                                      | ≥s/a2   | 844                         |
| Lymph node metastasis                | n (–)   | 1242                        |
|                                      | n1 (+)  | 528                         |
|                                      | ≥n2 (+) | 388                         |

Histological depth of tumor: ≤pm: m, sm and pm; ≥s/a2: s/a2 and si/ai. Lymph node metastasis: ≥n2 (+): n2 (+), n3 (+) and n4 (+).