

2020年7月

クロスオーバーデザインを拡張する【第17回生物統計学】

1. クロスオーバーデザインとは？

クロスオーバーデザインは、ランダム化比較試験の1つに分類されています。

では、クロスオーバーデザインとはどういうデザインなのか？

ICH E9 に記述があるので抜粋します。

3.1.2 クロスオーバー計画

クロスオーバー計画では、各被験者は二つ又はそれ以上の試験治療を行う順序をランダムに割付けられる。したがって被験者自身を対照として試験治療比較が行われることになる。この単純な計画上の工夫は、主として、それを行うことが、定められた検出力の達成に必要な被験者数と通常は評価件数を劇的に減少させることがあるという理由から魅力的である。最も単純な2×2クロスオーバー計画では、各被験者は、多くの場合ウォッシュアウト期間をはさんで連続した二つの試験治療期間に、二種の試験治療のそれぞれをランダム化された順番で受ける。この計画の最も一般的な拡張では、 n (>2) 個の試験治療を n 期間で各被験者がすべて受け、試験治療を比較することになる。計画の拡張には、各被験者が n (>2) 個の試験治療の一部だけを受け、同じ試験治療を繰り返し行う、といった様々な変法が存在する。・・・(以下、省略)

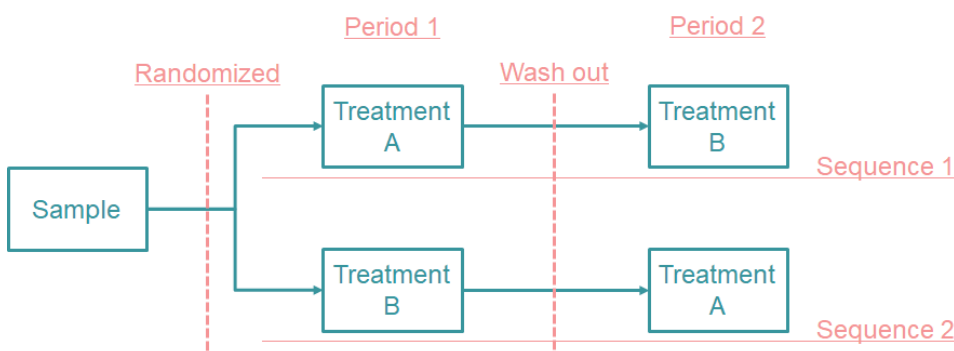
ICH E9 より引用

要点をまとめると・・・

- 二つ又はそれ以上の試験治療を行う順序をランダムに割付けられる。
- 2×2クロスオーバー計画では、持ち越し効果が試験治療と時期間の交互作用から統計的に分離できず、どちらの効果の検定も対応する対比が「被験者間」であるため検出力に欠ける。
- 対象とする疾患は慢性的で症状が安定しているべきである。
- ウォッシュアウト期間は薬剤効果が完全に消失するよう十分長くすべきである。
- 最も注意すべきことは、被験者の減失に起因する解析と解釈の複雑さである。
- クロスオーバー計画は、一般に試験からの被験者の減失が少ないと期待できる場合に限定すべきである。
- 2×2クロスオーバー計画が一般的に使用されており、通常その妥当性が満たされているのは、同一薬剤の異なる二つの剤型間で生物学的同等性を示す場合である。

2. 2×2 (2 剤 2 期 2 群) クロスオーバー試験 (two-treatment, two-period, two-sequence-crossover study) の拡張

文章だとデザインの概要がわかりにくいので、よく用いられる 2×2 デザインの模式図を下に示しました。



Sequence 1では第Ⅰ期(Period 1)に処置A、第Ⅱ期(Period 2)に処置Bを施す。Sequence 2はその逆である。第Ⅰ期の影響を取り除くために、ウォッシュアウト期間(washout period)を設けることが多い。

メリット
被験者を変量効果(Random effect)として統計モデルに組み込むことで被験者間の誤差を取り除くことができる

デメリット
処置の順序がABまたはBAのみのため持ち越し効果を数学的に除外できない

この 2×2 デザインのデメリットを補うためにデザインを拡張してみます。ポイントは「AA」と「BB」という順番を入れることです。以下に 3 つの拡張デザインを示しました。

デザインA 2×4(2剤4期2群)クロスオーバー試験					デザインB 2×3(2剤3期2群)クロスオーバー試験			
	P1	P2	P3	P4		P1	P2	P3
Seq. 1	A	B	B	A	Seq. 1	A	B	B
Seq. 2	B	A	A	B	Seq. 2	B	A	A

デザインC 2×4(2剤4期2群)クロスオーバー試験				
	P1	P2	P3	P4
Seq. 1	A	B	A	B
Seq. 2	B	A	B	A

OK

NG

デザイン A とデザイン B は処置順序に「AA」と「BB」が含まれているため、持ち越し効果があっても数学的に排除することができる一方で、デザイン C は「AB」または「BA」の単純な繰り返しであるため、2 剤 2 期 2 群の場合と同じく持ち越し効果を排除できません。

2. まとめ

今回は2×2のクロスオーバーデザインの拡張方法を紹介しました。3×3や4×4のクロスオーバーも同様に拡張することができます。また、数式を用いず説明しましたが、数式を見ながらクロスオーバーデザインを理解したい!という方は「Design and Analysis of Cross-Over Trial」という書籍がオススメです。是非、参考にしてください。また、生物統計に関する受託や問い合わせもお待ちしています。

3. 参考文献

- ICH E9 臨床試験のための統計的原則 (<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>)
- B Jones, MG Kenward. Design and Analysis of Cross-Over Trial. Florida, US : CRC Press. 2003. 407 p. Edición ; 2nd ed.