

クロスオーバー比較デザインにおいて t 検定を主解析に採用する方法

馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹, 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹,
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹, 高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, 新林 史悠 (SHINBAYASHI Fumiharu)¹,
板橋 怜央 (ITABASHI Reo)¹, 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, クロスオーバー比較デザイン, 対応のない t 検定

Method for Adopting t -Test as the Primary Analysis in Crossover Design.

Authors: Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹,
Fumiharu Shinbayashi¹, Reo Itabashi¹, Toshihiro Kakinuma¹, Kazuo Yamamoto¹

* **Corresponding author:** Asami Baba

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc. [2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.]

Keywords: clinical trials, clinical research, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims (FFC), crossover design, unpaired t -test

はじめに

クロスオーバー比較デザインは、ランダム化比較試験 (RCT) の一形態であり、試験参加者自身を対照とする点が特徴である。試験参加者は異なる介入条件を順次受けることで個人間のばらつきを抑え、高い統計的検出力を実現する。よく使用されるクロスオーバー比較デザインは、試験参加者をランダムに2つの群に分け、群1は介入A⇒介入B、群2は介入B⇒介入Aの順序で介入を受ける2×2クロスオーバー比較デザインである。そして、それぞれの群における結果を比較することで、介入の効果を評価する。特に生物学的同等性試験や薬物動態試験で用いられ、その有用性が広く認識されている。しかし、条件間の影響 (持越効果) や試験参加者脱落といった課題も伴う。

クロスオーバー比較デザインにおける解析方法と

しては、一般的に分散分析 (ANOVA) が使用され、介入効果、持越効果、時期効果が評価される。しかし、ANOVAの計算過程は煩雑であり、専用の統計ソフトを用いる必要がある場合が多い。そのため、より簡便で実務的な解析手法が求められる場面も少なくない。そこで本稿では、クロスオーバー比較デザインにおけるANOVAの代替として、 t 検定を主解析手法として採用する方法を提案する。

1. 2×2 クロスオーバー比較デザインとは

クロスオーバー比較デザインの特徴を捉えるためにデザインの概略図を示した (図1)。クロスオーバー比較デザインは、同一の試験参加者に時期を変えて異なる介入を行う。並行群間比較デザインでは、異なる介入に試験参加者を割り付けるが、クロスオーバー比較デザインでは、介入の順序に対して

* **責任著者:** 馬場 亜沙美 (Asami Baba)¹

¹ 株式会社オルトメディコ

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

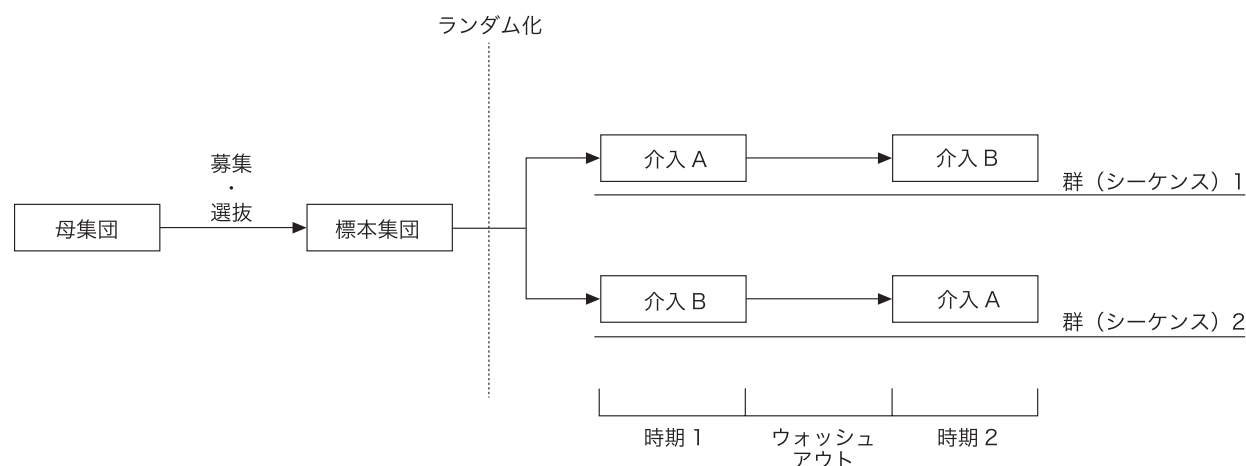


図1 2×2×2クロスオーバー比較デザインの概略図

試験参加者を割り付ける。図1のようなクロスオーバー比較デザインは、2剤2群2期（2×2×2）クロスオーバー比較デザインとも呼ばれ、最も単純なデザインである。このデザインの場合はABという順序とBAという順序に試験参加者をランダムに割り付けることになる。このように2つの介入を交差させて同一の試験参加者に施すため、時期効果と呼ばれる季節変動や介入時期によって介入の効果が異なる現象を打ち消すことができることや、並行群間デザインよりも少人数で、高い介入効果の検出力を担保できるメリットがある。一方で、時期1の介入効果が残存している可能性や時期のノイズの可能性、試験期間の増大により後半（時期2）では脱落が増える可能性があり、利点ばかりではないことに注意する。

クロスオーバー比較デザインは、対照に対する実薬の効果を示すための比較試験ですが、この比較を行うために実薬投与期と対照投与期ではなく、群1と群2の比較を行う。これは、群1か群2かをランダムに割り付けるRCTの一形態であるので、実薬介入期間同士、対照介入期間同士を合算して介入間の解析を行わないよう注意が必要である。

2. 対応のない t 検定による効果の推定方法

2×2×2クロスオーバー比較デザインにて表1のようなデータが得られたとする。このデータから、持越効果、介入効果、時期効果それぞれについて対応のない t 検定を実施する。この方法は、クロスオーバー比較デザインにおける解析方法として一般的であるANOVAと同様の結果が得られる。

表1 2×2×2クロスオーバー比較デザインの模擬データ

群	試験参加者 ID	時期 1	時期 2
1	1	36	52
1	2	43	64
1	3	76	15
1	4	52	35
1	5	75	20
1	6	65	38
1	7	97	51
1	8	59	89
2	9	24	96
2	10	72	73
2	11	37	31
2	12	47	87
2	13	56	16
2	14	23	67
2	15	13	78
2	16	74	97

まず、表1の状態では正しい解析ができないので、表2のような様式へ改変する。そして、時期1と時期2の和の平均値を群間で比較（対応のない t 検定）すると、それは持越効果の推定値となる。つまり、持越効果が検討できることになる。

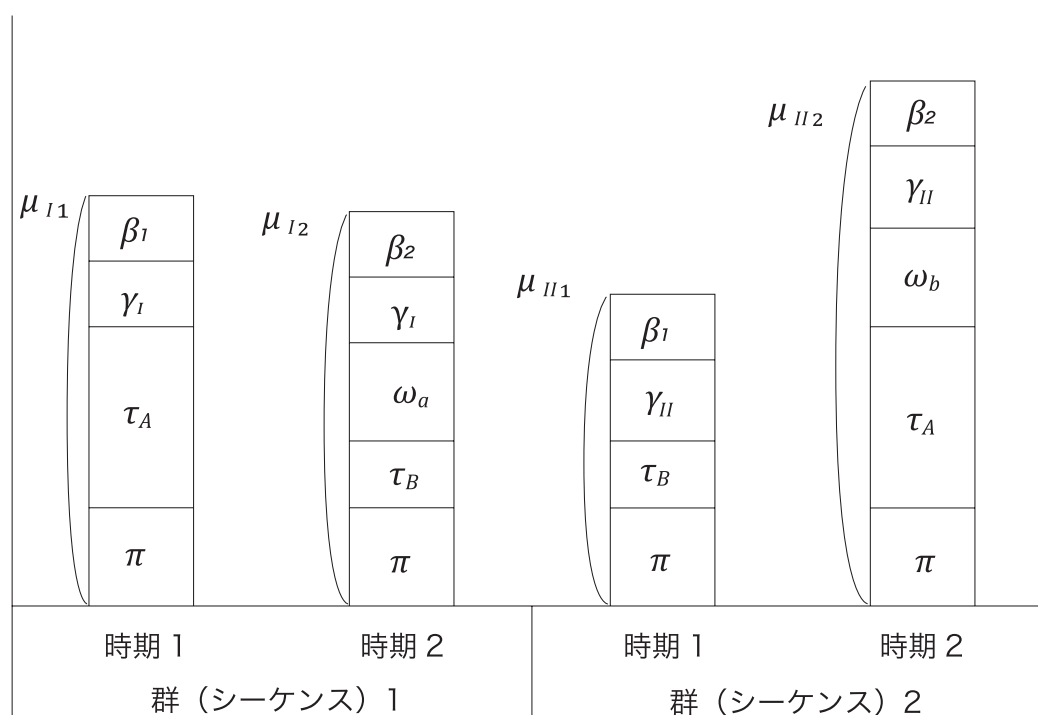
次に介入効果であるが、ここでは時期1と時期2の差の平均値を群間比較すればよい。注意したいのが、ここで得られる介入効果は、持越効果はないと仮定した場合であり、完全に持越効果を分離できていない点である。これについては次項で説明する。時期効果については、群1では時期1から時期2の差、群2では時期2から時期1の差をとる。そして、

表 2 変更された $2 \times 2 \times 2$ クロスオーバー比較デザインの模擬データ

群	試験参加者 ID	持越効果 (時期 1+ 時期 2)	介入効果 (時期 1- 時期 2)/2	時期効果 群 1: (時期 1- 時期 2)/2 群 2: (時期 2- 時期 1)/2
1	1	88	-8	-8
1	2	107	-10.5	-10.5
1	3	91	30.5	30.5
1	4	87	8.5	8.5
1	5	95	27.5	27.5
1	6	103	13.5	13.5
1	7	148	23	23
1	8	148	-15	-15
2	9	120	-36	36
2	10	145	-0.5	0.5
2	11	68	3	-3
2	12	134	-20	20
2	13	72	20	-20
2	14	90	-22	22
2	15	91	-32.5	32.5
2	16	171	-11.5	11.5

表 3 対応のない *t* 検定による統計解析結果

効果	差	差の標準誤差	差の 95% 信頼 区間下限値	差の 95% 信頼 区間上限値	<i>P</i> 値
持越効果	-3.00	15.87	-37.03	31.03	0.853
介入効果	21.13	9.26	1.26	40.99	0.039
時期効果	-3.75	9.26	-23.62	16.12	0.692

図 2 $2 \times 2 \times 2$ クロスオーバー比較デザインの模式図

差の平均値を群間比較すればよい。なお、ここでも持越効果はないものと仮定している。

持越効果、介入効果、時期効果の検定結果をまとめると表 3 のようになる。上述の手順で解析することにより、正しく持越効果、介入効果、時期効果を推定することができる。

3. なぜ対応のない t 検定によって効果を推定できるのか

この疑問を解決するために、まず、各群の各時期には、図 2 で示す効果が載っていると考える。ここで、 β は時期効果、 γ は群効果、 τ は介入効果、 ω は持越効果、 π はプラセボ効果であり、下付き記号の 1 と 2 は時期 1 と 2、I と II は群 1 と 2、A と B は介入 A と B の効果を表す。そして、各群の各時期の平均値は、図 2 で示した各効果の合計で表される。この条件を前提として、前項で説明した介入効果を求めてみる。

介入効果を求める際は、「時期 1 と時期 2 の差の平均値を群間比較」と説明した。したがって、「時期 1 と時期 2 の差」を群 1 と群 2 でそれぞれ計算してみる。

$$\begin{aligned} \text{群 1 : } & (\beta_1 + \gamma_I + \tau_A + \pi) - (\beta_2 + \gamma_I + \omega_a + \tau_B + \pi) \\ & = (\beta_1 - \beta_2 + \tau_A - \tau_B - \omega_a) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{群 2 : } & (\beta_1 + \gamma_{II} + \tau_B + \pi) - (\beta_2 + \gamma_{II} + \omega_b + \tau_A + \pi) \\ & = (\beta_1 - \beta_2 + \tau_B - \tau_A - \omega_b) \end{aligned} \quad (2)$$

そして、式 (1) と式 (2) の差を計算すると

$$\begin{aligned} & (\beta_1 - \beta_2 + \tau_A - \tau_B - \omega_a) - (\beta_1 - \beta_2 + \tau_B - \tau_A - \omega_b) \\ & = (\tau_A - \tau_B - \omega_a) - (\tau_B - \tau_A - \omega_b) \\ & = 2\tau_A - 2\tau_B - \omega_a + \omega_b \\ & = 2(\tau_A - \tau_B) - \omega_a + \omega_b \end{aligned} \quad (3)$$

式 (3) を見ると、介入 A から介入 B を差し引い

た効果の差 ($\tau_A - \tau_B$) がうまく取り出されていることがわかる。また、ここで示した介入効果は 2 倍量なので、データ構造を改変した際にあらかじめ 2 で割っておくことで、正しい介入効果を推定することができる。時期効果や持越効果についても同様な説明がつく。

なお、前述もしたが、式 (3) を見てわかるとおり持越効果は分離されていないことに注意したい。クロスオーバー比較デザインでは時期 1 と時期 2 の間にウォッシュアウト期間と呼ばれる直前の介入効果を消失させるための休息期間が設けられるが、完全に消失できているかどうかは定かではなく、また、 $2 \times 2 \times 2$ クロスオーバー比較デザインでは持越効果を評価することはできない。この分離できない持越効果の問題については、ガイドラインにて許容されているか、あるいは持越効果を評価できる試験デザインへ拡張するしか解決の方法はない。現に、このような問題があることから、後発医薬品の同等性試験ガイドラインでは、持越効果についてはプロトコルに遵守していれば問わないと定めている¹⁾。きちんと持越効果を評価するためには、詳しい説明は省くが、2 剤 2 群 3 期 ($2 \times 2 \times 3$) クロスオーバー比較デザインへと時期を拡張するなど工夫が必要である²⁾。

まとめ

本稿では、 $2 \times 2 \times 2$ クロスオーバー比較デザインにおける t 検定による介入効果、持越効果、時期効果を評価する方法を紹介した。このデザインは、個人の誤差を考慮できる点や、少数でも高い介入効果の検出力を保つなどのメリットがあるが、式 (3) で示したように持越効果を完全に分離することができないことが最大の難点である。持越効果が懸念される場合は、高次デザインへ拡張するか、あるいは、ウォッシュアウト期間を長めにするなど、試験デザインを検討する必要がある。

参考文献

- 厚生労働省：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン質疑応答集 (Q&A) (令和 2 年 3 月 19 日事務連絡, 別紙 1) (2024 年 2 月 10 日アクセス可能 : <https://www.pmda.go.jp/files/000234569.pdf>)
- Jones B; Kenward MG. Design and Analysis of Cross-Over Trial. 3rd edition, Chapman and Hall, 2014, 113-117p. (DOI: <https://doi.org/10.1201/b17537>)