

【統計一口メモ 第44話】

＜クロスオーバー試験(交差試験)とは?＞

名古屋市立大学大学院医学研究科 非常勤講師 薬学博士 松本一彦

複数の薬剤を比較するための1因子実験では、被験者は薬剤ごとに別々な人が必要となります。一方、同一被験者に複数の薬剤が処置される場合は乱塊法が行われます。対象疾患が特殊な場合は被験者数を集めることが困難な場合や、費用の面から半数で実施しなければならないこともあります。そのような場合、同一被験者にA剤、B剤を時期を変えて処理し、その効果を観察する方法がクロスオーバー試験(交差試験 Crossover test)です¹⁾⁻³⁾。ここでは2群試験について解説しますが多群でも可能です。より詳しく知りたい方は福島論文³⁾をご参照ください。

例題:被験者 10 名で A 剤投与後に B 剤投与(A→B 群)5 名と B 剤投与後に A 剤投与(B→A 群)5 名に分けてクロスオーバー試験を実施した。薬剤間の差ならびに残存効果について解析したい(芳賀敏郎:「医薬品開発のための統計解析2」)²⁾。

表1. クロスオーバー試験

		群数=2	群被験者数=5	時期=2	薬剤=2	
		J	K	L	M	N
		群	投与順序(時期)			
		被験者	p1	p2	平均	個人差
7	G1(A→B)	D1	32	37	34.5	0.30
8		D2	27	29	28.0	-6.20
9		D3	32	36	34.0	-0.20
10		D4	32	40	36.0	1.80
11		D5	37	40	38.5	4.30
12			32.0	36.4	34.20	120.60
13			平均		群平均	平方和
14	G2(B→A)	D6	33	32	32.5	0.80
15		D7	32	30	31.0	-0.70
16		D8	33	31	32.0	0.30
17		D9	25	26	25.5	-6.20
18		D10	40	35	37.5	5.80
19			32.6	30.8	31.70	146.60
20			平均		群平均	平方和
21		A剤			32.95	267.200
22		B剤			総平均	合計平方和

§1. 1因子試験および乱塊法³⁾

①「1因子試験」は、多群間の比較を各群に異なる被験者を用いて解析します(表2)。したがって群数と繰り返し数の被験者が必要となります。ここでは薬剤ごとに4名、合計16名の試験となります。誤差には被験者のバラツキが含まれます。

表2 1 因子試験

n=16

薬剤	データ			
	1	2	3	4
A	11.0	10.7	11.4	10.9
B	11.3	11.3	10.9	11.2
C	11.8	12.2	12.1	10.8
D	11.5	12.0	12.4	11.0

②「乱塊法」は、被験者をブロックとし、同一被験者に複数の薬剤を投与して比較します(表3)。薬剤を同一時期に投与できないため、各薬剤の投与時期による違いが発生する可能性があります。誤差から被験者のバラツキが除かれます²⁾。

表3 乱塊法

n=5

薬剤\ブロック	B1	B2	B3	B4	B5
A	10.8 A	9.9 B	9.7 B	10.4 B	10.7 A
B	10.7 B	10.6 C	11.0 D	10.8 A	10.9 C
C	11.4 C	10.7 A	10.9 C	11.3 C	11.7 B
D	11.9 D	11.2 D	11.0 A	11.1 D	11.3 D

ブロック内の実験順序はランダムに決定

③「クロスオーバー試験」は、同一被験者に時期を変えて異なる薬剤を投与して比較します(表1)。比較にあたり、A 剤と B 剤を同一個体で比べるため、ノイズから個体差が消去されて感度のよい推論が可能になります。独立な 2 群比較よりも例数が半数で済むというメリットがありますが、投与順序で反応が大きくなったり小さくなったりするデメリットもあります。これを順序効果、持ち越し効果(cross over effect)といいます¹⁾。分散分析表から、この持ち越し効果の有無を確認することが可能です。

§2. クロスオーバー試験のエクセルによる手法<2群比較>表1.

手順1. 群ごとに縦・横・全体の平均値を求める(M 列、12、19、21行)。

手順2. 群ごとに個人差を求める(N 列)、(個人平均-全体平均=34.5-34.20=0.30)。

手順3. 個人差 N 列の二乗和($0.30^2 + \dots + 4.30^2$)=60.30 を 2 倍(先・後)して G1 平方和 120.6 を求める。同じように G2 の平方和 146.6 を求め、さらにその和=120.6+146.6=267.2 を得る。

手順4. 薬剤の投与時期を決める。投与順序を G1 群は A→B、G2 群は B→A と変えて実施する(表4)。

表4. 薬剤投与時期

群/時期	p1	p2
G1	A	B
	A	B
	A	B
G2	B	A
	B	A
	B	A

手順5. 投与順序ならびに群ごとに各群 5 人の平均値を求め(例 P1: $\{(32.0+32.6)/2=32.30\}$ 、P2: $\{(36.4+30.)/2=33.60\}$ その**総平均** 32.95 を求める。さらに、**群効果**(群平均-総平均 $34.20-32.95=1.25$)と**順序効果**(順序平均-総平均 $32.30-32.95=-0.65$)を求める(表5)。

表5. 群効果と順序効果

	p1	p2	平均	群効果
G1	32.0	36.4	34.20	1.25
G2	32.6	30.8	31.70	-1.25
平均	32.30	33.60	32.95	
順序効果	-0.65	0.65	総平均	

手順6. 群効果と順序効果の平方和 $\{1.25^2+(-1.25)^2=3.125\}$ 、 $\{(-0.65)^2+0.65^2=0.845\}$ を求める(表6)。

表6. 群効果と順序効果平方和

	平方和
群効果	3.125
順序効果	0.845

手順7. 被験者平均を薬剤ごとに並べかえ、その**平均と効果**=(平均-総平均 $31.40-32.95=-1.55$)を求め、さらに**効果の平方和** $\{(-1.55)^2+1.55^2=4.805\}$ を求める(表7)。

表7. 薬剤平均と効果および平方和

	A	B
	32.0	36.4
	30.8	32.6
平均	31.40	34.50
効果	-1.55	1.55
効果平方和	4.805	

手順8. 各因子の自由度を求める。群: $2-1=1$ 、被験者: (群被験者数-1) x 群数 = $(5-1) \times 2=8$ 、時期: $2-1=1$ 、薬剤: $2-1=1$ 、全体: (群数 x 群被験者数 x 時期)-1 = $(2 \times 5 \times 2)-1=19$ 、誤差: 全体-各因子 = $19-(1+8+1+1)=8$ (表8)。

表8. 自由度

群	1
被験者	8
時期	1
薬剤	1
誤差	8
全体	19

手順9. 各因子の平方和を求める。

群:(表6の群効果平方和) x 群被験者数 x 時期数 = $3.125 \times 5 \times 2 = 31.25$

被験者:表1の各群個人差平方和 = 267.20

時期:(表6の順序効果平方和)x群被験者数x群数 = $0.845 \times 5 \times 2 = 8.45$

薬剤:(表7の薬剤平方和)x群被験者数x時期 = $4.805 \times 5 \times 2 = 48.05$

全体:全観測値の偏差平方和 = $\Sigma(\text{総平均} - \text{観測値})^2 = 374.95$

誤差:全体の平方和 - 4 因子の平方和 = $374.95 - (31.25 + 267.20 + 8.45 + 48.05) = 20.00$ (表9)。

表9. 平方和

	平方和
群	31.25
被験者	267.20
時期	8.45
薬剤	48.05
誤差	20.00
全体	374.95

手順10. 表9から分散分析表を作成する(表10)。

表10 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
群	31.25	1	31.25	0.9356	0.3617
被験者	267.20	8	33.40	1.000	0.0007 **
時期	8.45	1	8.45	3.380	0.1033
薬剤	48.05	1	48.05	19.220	0.0023 **
誤差	20.00	8	2.50	1.000	
全体	374.95	19			

※F比 = ①群:群平均平方/被験者平均平方 = $31.25/33.40 = 0.936$

②時期:時期平均平方/誤差平均平方 = $8.45/2.50 = 3.380$

③薬剤:薬剤平均平方/誤差 = $48.05/2.50 = 19.220$

※p値 = $\text{FDIST}(F \text{比}, \text{群自由度}, \text{被験者自由度}) = (0.9356, 1, 8) = 0.3617$

結果

- ① 持ち越し効果の検定:群と被験者の F 比 0.94 から p 値 0.362 を得る。有意でないことから持ち越し効果はみられない。
- ② 各因子の検定:残差との F 比から p 値を求めると「被験者」、「薬剤」に 0.001、0.002 で有意差が

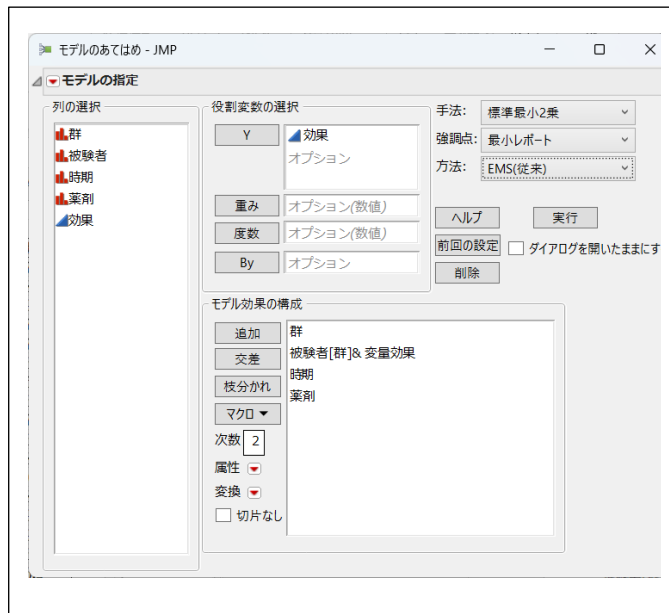
みられた。

③ §3. JMPでの解析

<JMP 入力形式>

群	被験者	時期	薬剤	効果
G1	D1	p1	A	32
G1	D2	p1	A	27
G1	D3	p1	A	32
G1	D4	p1	A	32
G1	D5	p1	A	37
G2	D6	p1	B	33
G2	D7	p1	B	32
G2	D8	p1	B	33
G2	D9	p1	B	25
G2	D10	p1	B	40
G1	D1	p2	B	37
G1	D2	p2	B	29
G1	D3	p2	B	36
G1	D4	p2	B	40
G1	D5	p2	B	40
G2	D6	p2	A	32
G2	D7	p2	A	30
G2	D8	p2	A	31
G2	D9	p2	A	26
G2	D10	p2	A	35

<分析での選択>



- ①「モデルのあてはめ」 ②yに「効果」 ③「モデル効果の構成」で「追加」に「群」、「被験者」と「群」を選択し「枝分かれ」、「属性▼」から「変量効果」を選択すると「被験者」「群」&変量効果」が得られる。「時期」と「薬剤」を追加。

<結果>

F検定の分母				
要因	分母平均平方	分母自由度	分母平均平方合成	
群	33.4	8	被験者[群]&変量効果	
時期	2.5	8	残差	
薬剤	2.5	8	残差	
被験者[群]&変量効果	2.5	8	残差	

変量効果を考慮した検定					
要因	平方和	分子平均平方	分子自由度	F値	p値(Prob>F)
群	31.25	31.25	1	0.9356	0.3617
時期	8.45	8.45	1	3.3800	0.1033
薬剤	48.05	48.05	1	19.2200	0.0023*
被験者[群]&変量効果	267.2	33.4	8	13.3600	0.0007*

§4. まとめ

群間の平方和には、被験者間のバラツキが含まれるため F 比の分母には被験者の平均平方が用いられます。その他は「誤差」の平方和を用います。残存効果は群間の有意差の有無で確認します。有意差がある場合は、いずれかの薬剤の残存効果が大きいことが疑われます。

分散分析表は JMP の結果ならびにエクセル解と同じ数値を示しています。ただ、JMP では残存効果は、「被験者「群」&変量効果」のp値をみます。

- 2) 芳賀敏郎「医薬品開発のための統計解析」第2部」サイエンティスト社 2014年
- 3) 福島慎二「クロスオーバー実験のデザインと解析—テレメトリー法によるQT/QTc試験の実データを用いた検討— 第2期医薬安全性研究会第14回定例会 2014年