

クロス・オーバーデザインの解析と効率

臨床試験におけるクロス・オーバーデザインとは、個々の治療効果の差、あるいは一連の治療の効果の差を調べることを目的に、対象者が治療の列に割り付けられるような研究デザインである。対象者それぞれが複数の治療を受けるため、単純に同じ数のデータを得るために必要な患者数が並行群間比較試験より少ない。さらに、それぞれの対象者が時点を変えて自らのコントロールとなるため、例えばA薬とB薬の治療効果の差を個人内でとることにより個人間のばらつきを消去でき、したがって同じ検出力を確保するために必要なサンプルサイズが並行群間比較試験よりきわめて少ない。以上のような点においてクロス・オーバーデザインは効率の良い研究デザインである。

しかし、同一の対象者が複数の治療を受ける必要があるクロス・オーバーデザインでは、治療により完治・死亡する疾患を研究対象にできないことや、研究期間が比較的長くなるためドロップアウトが起きやすくなる、前時点における治療の効果が継続してしまうキャリー・オーバー効果への対処が必要であるといった側面もある。さらに、クロス・オーバー試験の解析方法はやや特殊であり、キャリー・オーバー効果が存在するか否かの予備検定の結果を利用して治療効果に関する検定方法を選択するという2段階法が適切であると長く誤信されていたという背景もある。

本抄読会では、喘息患者を対象とした実際のクロス・オーバー試験と照らし合わせながらクロス・オーバーデザインに伴う問題や解析方法について発表し、さらに治療効果とともに測定したベースライン値をモデルに組み込んだ際の効率について述べる。

参考文献

- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *The Lancet*, 2004; **364**: 1505-12.
- Senn SJ. *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley: Hoboken; 2007.
- Senn SJ. *Cross-over Trials in Clinical Research Second Edition*, Wiley: Chichester; 2002.
- Yan Z. The impact of baseline covariates on the efficiency of statistical analyses of crossover designs. *Statistics in Medicine*. 2013. **32**: 956-963.