

## クロス・オーバー計画でとられた臨床データの統計モデル

東京大学工学部計数工学科 広津 千尋

椿 広計

1.はじめに

$m$ 種類の薬剤または治療法  $A_1, A_2, \dots, A_m$  の効果を比較する臨床試験の薬剤配置法には「群間比較法」と「一対比較法」がある。 「クロス・オーバー法」は後者の特殊な場合とみなせる。「群間比較法」では、被験者  $N$  人がランダムに、大きさ  $N_1, N_2, \dots, N_m$  の  $m$  群に分割され、第  $i$  群に属する  $N_i$  人に對して薬剤  $A_i$  が投与され経過が観察される。これに對して「クロス・オーバー法」では 1 人の被験者に時期を異にして複数の薬剤が投与される。「 $m$  薬剤  $n$  治療のクロス・オーバー治験」では、被験  $N$  人はランダムに  $m_n$  群に分割され、第  $(i_1 \rightarrow i_2 \rightarrow \dots \rightarrow i_n)$  群に割付けられた被験者には、第 1 期に薬剤  $A_{i_1}$ 、第 2 期に薬剤  $A_{i_2}, \dots$ 、第  $n$  期に薬剤  $A_{i_n}$  が投与されることになる。一般に、「クロス・オーバー法」は個人間変動を除去したうえで、薬効の比較が行なえるので感度の良い方法とされている。

「二重盲検文献資料集」を用いて日本におけるクロス・オーバー治験の件数を論文発表されたものについて集計したのが表 1 である。

表 1 クロス・オーバー 及び 一対比較法が二重盲検治験に占める割合

薬種 \ 年代	昭和 40 - 49	昭和 50 - 51	昭和 52 - 53	計
催眠鎮静剤	7/10 (70.0)	0/4 (0.0)	3/13 (23.1)	10/27 (37.0)
解熱鎮痛消炎剤	20/94 (21.3)	3/60 (5.0)	4/66 (6.1)	27/220 (12.3)
精神神経用剤	23/65 (35.4)	4/18 (22.2)	7/34 (20.6)	34/117 (29.1)
骨格筋弛緩剤・興奮剤	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/12 (0.0)	1/20 (5.0)
強心剤・抗狭心症剤	5/7 (71.4)	7/10 (70.0)	3/12 (25.0)	15/29 (51.7)
利尿剤	3/7 (42.9)	3/6 (50.0)	0/2 (0.0)	6/15 (40.0)
血圧降下剤	1/2 (50.0)	6/9 (66.7)	3/11 (27.3)	10/22 (45.5)
鎮咳・去痰剤	5/18 (27.8)	3/9 (33.3)	8/29 (27.6)	16/56 (28.6)
健胃・消化剤	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
総合潰瘍治療剤	3/32 (9.4)	1/10 (10.0)	0/14 (0.0)	4/56 (7.1)
外皮用薬	4/5 (80.0)	2/11 (18.2)	1/14 (7.1)	7/30 (23.3)
その他	45/166 (27.1)	12/65 (18.5)	22/100 (22.0)	79/331 (23.9)
計	118/413 (28.6)	42/209 (20.1)	52/315 (16.5)	212/937 (22.6)

(但し、分子 = 一対比較の件数 + クロス・オーバーの件数、分母 = 総件数)  
 括弧内は百分率表示

表 1 より、臨床試験でクロス・オーバー 又は 一対比較法が適用される比率の高いのは、催眠鎮静剤、精神神経用剤、強心剤・抗狭心症剤、利尿剤、血圧降下剤、(不整脈用剤)等であり、逆に使用比率の低いのは、解熱鎮痛消炎剤、骨格筋弛緩剤・興奮剤、総合潰

瘍治療剤(下痢浣腸剤、酵素製剤)等があげられる。応用統計学会1982年度年会で佐久間昭教授が投与を中止することによつて症状が投与前の状態に戻ってしまうような薬剤にクロスオーバー法は用いられるというふうなことを指摘されたが、このことは正しいようである。

さて、近年クロス・オーバー実験の占める比率は徐々に低下している。また、FDAの委託により、O'NeilとBEMACのメンバーはクロス・オーバー法の有用性を検討したが、1977年に「群間比較法」の使用をより望ましいとする答申を示した。(Brown (1980) 参照) しかし、クロス・オーバー実験でしか評価しえない効果、例えば三環系の抗うつ薬の後にモノアミン酸化酵素阻害薬をえたときの副作用(佐藤信男(1980))等、も存在する。この場合、従来主張されてきたような、「残存効果が存在するときはクロス・オーバー法を用いるべきではない」とか、「従つて、"wash-out"の期間を第1治療と第2治療の間にあくべきである。」といふ意見の正否は微妙になる。

ところで、統計学上最初にクロス・オーバー計画が問題となつたのは、農場試験、特に、"Long-term agricultural experiment"である。(Cochran (1939)) 従つて、データは計量値の場合が多く、たゞこれに対して、臨床試験、判定基準は多くの場合、計数データとなるものが多い。

概括重症度：重症，中等症，軽症，正常。  
 全般改善度：著明改善，中等度改善，軽度改善，不变，悪化。  
 概括優劣比較：Active > Placebo, Active = Placebo, Active < Placebo.  
 概括安全度：副作用なし，軽度，中等度，重篤。  
 症状別全般評価尺度：頭痛：++  
 本稿では、主として2値データ又は優劣データの場合のクロスオーバー法を取扱う。

## 2. クロスオーバー法で問題となる効果

前節でも記したように、クロスオーバー法を用いると「薬効」以外の多様な効果の検定ができる。例えば自然治癒する病気の療法と重症度で比較すれば一般に後期の治療法ほど有利である。このような効果を「時期効果」と呼ぶ。また、一期前の療法が今期の症状に影響を及ぼすことが問題となる場合もある（残存効果）。この他にも薬効と時期効果、交互作用＝興味のある場合がある。（相乗効果、順序効果、4章参照）

更に直接興味の対象とはならなくて「個人効果（個人差、又はブロック効果）」は推論に大きな影響を及ぼす。（母数模型では、除去して考えたり、無視して考える。変量模型では、変量として考える。）

### 3. 2薬剤 2治療の実験(母数模型)

本節では、最も典型的なクロス・オーバー法である2薬剤2治療の実験を扱う。但し、データは各薬剤の投与時期毎に、2値データ(効果有、無又は、症状無、有等)が存在するものとする。

$N$ 人の被験者中、第(1→2)群に属する  $N_2^1$  人には  $A_1, A_2$  の順に、第(2→1)群に属する  $N_1^2$  人には  $A_2, A_1$  の順に投与される。データは次の形とする:

$$n_{2i}^{11} = \begin{cases} 1 : A_1 の効果有 \\ 0 : A_1 の効果無 \end{cases} \quad n_{2i}^{12} = \begin{cases} 1 : A_2 の効果有 \\ 0 : A_2 の効果無 \end{cases} \quad i = 1, \dots, N_2^1 \quad (\text{第}(1 \rightarrow 2) \text{群})$$

$$n_{1i'}^{21} = \begin{cases} 1 : A_2 の効果有 \\ 0 : A_2 の効果無 \end{cases} \quad n_{1i'}^{22} = \begin{cases} 1 : A_1 の効果有 \\ 0 : A_1 の効果無 \end{cases} \quad i' = 1, \dots, N_1^2 \quad (\text{第}(2 \rightarrow 1) \text{群})$$

更に各々の場合につれて効果有となる母確率を  $p_{2i}^{11}, p_{2i}^{12}, p_{1i'}^{21}, p_{1i'}^{22}$  と記す。このときデータ全体の確率分布は次のようになる:

$$\Pr \left\{ N_{2i}^{11} = n_{2i}^{11}, N_{2i}^{12} = n_{2i}^{12}, N_{1i'}^{21} = n_{1i'}^{21}, N_{1i'}^{22} = n_{1i'}^{22} : i = 1, \dots, N_2^1, i' = 1, \dots, N_1^2 \right\} \\ = \prod_{i=1}^{N_2^1} \left\{ p_{2i}^{11}^{n_{2i}^{11}} (1-p_{2i}^{11})^{1-n_{2i}^{11}} p_{2i}^{12}^{n_{2i}^{12}} (1-p_{2i}^{12})^{1-n_{2i}^{12}} \right\} \prod_{i'=1}^{N_1^2} \left\{ p_{1i'}^{21}^{n_{1i'}^{21}} (1-p_{1i'}^{21})^{1-n_{1i'}^{21}} p_{1i'}^{22}^{n_{1i'}^{22}} (1-p_{1i'}^{22})^{1-n_{1i'}^{22}} \right\} \quad (3.1)$$

#### ①. 時期効果を無視した解析

個人効果以外には薬剤効果しか存在しないとすれば、次のようなロジットモデルを考えることができる:

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} = \mu_i + \Delta_{1,2} & \lg t p_{2i}^{12} = \mu_i \\ \lg t p_{1i'}^{21} = \mu_{i'} & \lg t p_{1i'}^{22} = \mu_{i'} + \Delta_{1,2} \end{cases} \quad (3.2)$$

但し、 $\mu_i, \mu_{i'} (i = 1, \dots, N_2^1, i' = 1, \dots, N_1^2)$  は個人効果、 $\Delta_{1,2}$  は薬剤1の薬剤2に対する効果。確率分布(3.1)は(3.2)で導入した新たな

な母数を用いて次のようにつかむ：

$$\frac{\exp\left\{\sum_{i=1}^{N^1}(n_{2,i}^{11}+n_{2,i}^{12})M_i + \sum_{i=1}^{N^2}(n_{2,i}^{21}+n_{2,i}^{22})M_i + (n_{2,i}^{11}+n_{2,i}^{22})\Delta_{1,2}\right\}}{\prod_{i=1}^{N^2}\left[\left(1+\exp(M_i+\Delta_{1,2})\right)\left(1+\exp(M_i)\right)\right]\prod_{i=1}^{N^1}\left[\left(1+\exp(M_i)\right)\left(1+\exp(M_i+\Delta_{1,2})\right)\right]} \quad (3.3).$$

$\Delta_{1,2}$ に対する推論を行なうには、局外母数  $M_i, M_i'$  の十分統計量、  
 $n_{2,i}^{10} (\equiv n_{2,i}^{11} + n_{2,i}^{12})$ ,  $n_{2,i}^{20} (\equiv n_{2,i}^{21} + n_{2,i}^{22})$  をえた条件付分布を考えねばならない。

$$\Pr\{N_{2,i}^{11}=1, N_{2,i}^{12}=0 \mid N_{2,i}^{10}=1\} = p_{2,i}^{11}(1-p_{2,i}^{12}) / \{p_{2,i}^{11}(1-p_{2,i}^{12}) + (1-p_{2,i}^{11})p_{2,i}^{12}\}$$

$$= \exp(\Delta_{1,2}) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2})\}$$

$$\Pr\{N_{2,i}^{21}=1, N_{2,i}^{22}=0 \mid N_{2,i}^{20}=1\} = \exp(\Delta_{1,2}) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2})\}$$

$$\Pr\{N_{2,i}^{11}=1, N_{2,i}^{12}=1 \mid N_{2,i}^{10}=2\} = \Pr\{N_{2,i}^{11}=0, N_{2,i}^{12}=0 \mid N_{2,i}^{10}=0\}$$

$$\Pr\{N_{2,i}^{21}=1, N_{2,i}^{22}=1 \mid N_{2,i}^{20}=2\} = \Pr\{N_{2,i}^{21}=0, N_{2,i}^{22}=0 \mid N_{2,i}^{20}=0\} = 1 \quad (3.4).$$

従つて、推論には unlike-pair ( $N_{k,i}^{j1}=1$  のもの) のみを用ひる。

以後のために次のような記法を導入する：第( $i \rightarrow j$ )群での  
unlike-pair の総数を  $m_{ij}^1$  と記し、このうち第1期で改善した対の  
数を  $m_{ij}^{11}$ 、第2期で改善した対の数を  $m_{ij}^{12}$  とする。このとき、 $M_i, M_i'$   
を消去した条件付分布は次のような二項分布である：

$$\binom{m_{ij}^1 + m_{ij}^2}{m_{ij}^{11} + m_{ij}^{12}} \frac{\exp\{\Delta_{1,2}(m_{ij}^{11} + m_{ij}^{12})\}}{(1 + \exp(\Delta_{1,2}))^{m_{ij}^1 + m_{ij}^2}} \quad (3.5).$$

従つて、薬効に関する帰無仮説  $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  は二項確率が  $1/2$  といふ  
仮説となる。これが McNemar の検定である。(McNemar (1947))

## ②. 時期効果を考慮した解析

この場合、ロジットモデルは次のようになる：

$$\begin{cases} \lg t P_{2i}^{11} = \mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t P_{2i}^{12} = \mu_i \\ \lg t P_{1i'}^{21} = \mu_{i'} + \gamma & \lg t P_{1i'}^{22} = \mu_{i'} + \Delta_{1,2} \end{cases} \quad (3.6).$$

但し、 $\gamma$  は「時期効果」(第2治療の効果を0としたときの第1治療の相対的な効果)である。このとき (3.1) は (3.7) のように書ける:

$$\frac{\exp\left\{\sum_{i=1}^{N_2} n_{2i}^{11} M_i + \sum_{i'=1}^{N_2} n_{1i'}^{21} M_{i'} + (n_{21}^{11} + n_{12}^{21}) \Delta_{1,2} + (n_{21}^{11} + n_{12}^{21}) \gamma\right\}}{\prod_{i=1}^{N_2} \left[ \{1 + \exp(\mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_i)\} \right] \prod_{i'=1}^{N_2} \left[ \{1 + \exp(\mu_{i'} + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_{i'} + \Delta_{1,2})\} \right]} \quad (3.7).$$

①の場合と同様、 $n_{2i}^{11}, n_{1i'}^{21}$  が所持のもとで推論すれば良い。  
unlike-pair のみを考慮すればよい:

$$\begin{cases} P_{2i}^{11} \equiv \Pr\{N_{2i}^{11} = 1, N_{2i}^{12} = 0 | N_{2i}^{11} = 1\} = \exp(\Delta_{1,2} + \gamma) / \{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\} \\ P_{1i'}^{21} \equiv \Pr\{N_{1i'}^{21} = 1, N_{1i'}^{22} = 0 | N_{1i'}^{21} = 1\} = \exp(\Delta_{1,2}) / \{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\} \end{cases} \quad (3.8).$$

(3.8) より条件付分布は二項分布の積である:

$$\begin{aligned} & \binom{m_{21}^{11}}{m_{21}^{11}} \frac{\exp\{(\Delta_{1,2} + \gamma) m_{21}^{11}\}}{\{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\}^{m_{21}^{11}}} \binom{m_{12}^{21}}{m_{12}^{21}} \frac{\exp\{(\Delta_{1,2} m_{12}^{21}) \exp(\gamma m_{12}^{21})\}}{\{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\}^{m_{12}^{21}}} \\ & = \binom{m_{21}^{11}}{m_{21}^{11}} \binom{m_{12}^{21}}{m_{12}^{21}} \frac{\exp\{-(m_{21}^{11} + m_{12}^{21}) \Delta_{1,2} + (m_{21}^{11} + m_{12}^{21}) \gamma\}}{\{1 + \exp(\Delta_{1,2} + \gamma)\}^{m_{21}^{11}} \{\exp(\gamma) + \exp(\Delta_{1,2})\}^{m_{12}^{21}}} \quad (3.9). \end{aligned}$$

従って、薬効に関する仮説  $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  に対する推論は、(3.9) で局外母数  $\gamma$  の十分統計量  $m_{21}^{11} + m_{12}^{21}$  を所持とした条件付分布を考えればよい(一般超幾何分布となる。):

$$\binom{m_{21}^{11}}{m_{21}^{11}} \binom{m_{12}^{21}}{m_{12}^{21}} \exp\{-(m_{21}^{11} + m_{12}^{21}) \Delta_{1,2}\} / \sum_{M_{21}^{11} + M_{12}^{21} = m_{21}^{11} + m_{12}^{21}} \binom{m_{21}^{11}}{M_{21}^{11}} \binom{m_{12}^{21}}{M_{12}^{21}} \exp\{(M_{21}^{11} + M_{12}^{21}) \Delta_{1,2}\} \quad (3.10).$$

よって、仮説のもとでは超幾何分布 (3.11) となる。

$$\Pr(M_{21}^{11} = m_{21}^{11}) = \binom{m_{21}^{11}}{m_{21}^{11}} \binom{m_{12}^{21}}{m_{12}^{21}} / \binom{m_{21}^{11} + m_{12}^{21}}{m_{21}^{11} + m_{12}^{21}} \quad (3.11).$$

すなわち、 $H_{\Delta_{1,2}}$  の検定は、 $2 \times 2$  分割表の独立性の検定に帰着す

る。時期効果に関する仮説  $H_0: \gamma = 0$  の検定も全く同様に行える。  
これが、Mainland-Gart の検定である。(Mainland (1963), Gart (1969))

### ③ その他の効果の考慮

2 薬剤 2 治療の実験に対して、母数模型を適用し、かつ個人効果を考慮する限りは、「薬効」と「時期効果」で自由度を使い尽している。従って、残存効果(又は順序効果)を推論するためには何らかの仮定または実験の変更が必要である。

#### (i). 個人効果を無視した解析

この場合、ロジット・モデルは次のようになる：

$$\begin{cases} \lg t p_{2,i}^{1!} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{2,i}^{1?} = \bar{\mu} + \varepsilon_{1-2} \quad (i=1, \dots, N_2^1) \\ \lg t p_{1,i'}^{2!} = \bar{\mu} + \gamma & \lg t p_{1,i'}^{2?} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1-2} \quad (i'=1, \dots, N_1^2) \end{cases} \quad (3.12)$$

従って、(3.1) は (3.12) を用いて次のように表わせる：

$$\frac{\exp\{(n_{2!}^{1!} + n_{2!}^{1?})\bar{\mu} + (n_{2!}^{1!} + n_{2!}^{1?})\Delta_{1,2} + (n_{2!}^{1!} + n_{1!}^{2!})\gamma + (n_{2!}^{1?} - n_{1!}^{2!})\varepsilon_{1-2}\}}{\left[\left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma)\right\} \left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \varepsilon_{1-2})\right\}\right]^{N_2^1} \left[\left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \gamma)\right\} \left\{1 + \exp(\bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1-2})\right\}\right]^{N_1^2}} \quad (3.13).$$

但し、 $\varepsilon_{1-2}$  は、順序効果 ( $A_1 \rightarrow A_2$  と  $A_2 \rightarrow A_1$  の順序と  $A_2 \rightarrow A_1$  と  $A_1 \rightarrow A_2$  の順序の治療の第 2 治療における順序の相違に起因した差.)。

$H_{\varepsilon_{1-2}}: \varepsilon_{1-2} = 0$  の検定は、 $\bar{\mu}, \Delta_{1,2}, \gamma$  に対する十分統計量を所与とした条件付分布を考えれば、表 2 の分割表の独立性の検定となる。更に、 $H_{\Delta_{1,2}}: \Delta_{1,2} = 0$  の検定は、 $n_{2!}^{1!} + n_{1!}^{2!}$  を所与として、 $n_{2!}^{1!}$  の仮説のモードの分布が  $\text{Bin}(n_{2!}^{1!} + n_{1!}^{2!}; 0.5)$  となることから二項検定を行

なえばよい。

表2. 個人効果を無視した順序効果の検定

	$A_1$ 薬で効果有	$A_2$ 薬で効果有	計
I期で効果有	$n_{21}^{11}$	$n_{11}^{21}$	$n_{21}^{11} + n_{11}^{21}$
II期で効果有	$n_{12}^{22}$	$n_{22}^{12}$	$n_{12}^{22} + n_{22}^{12}$
計	$n_{21}^{11} + n_{12}^{22}$	$n_{11}^{21} + n_{22}^{12}$	$n_{21}^{11} + n_{12}^{22}$

これに対して  $H_0: \gamma = 0$  の検定は  $\varepsilon_{1-2}$  のモデルへの導入の仕方(制約条件)によって分布が変化してしまうので、 $H_{\varepsilon_{1-2}}$  が受容されることはじめて意味がある。 $\varepsilon_{1-2} = 0$  とみなしうる場合には、 $H_0$ のもとで、 $n_{21}^{11} + n_{12}^{22}$  が  $Bin(n_{21}^{11} + n_{12}^{22}; 0.5)$  となることから二項検定が行なえる。

なお、この場合、順序効果は残存効果と同一である。

### (ii). デザイニの変更

個人効果を無視せずに残存効果を検定するには、 $A_1 \rightarrow A_1, A_2 \rightarrow A_2$  といった重複を許すデザインでなくてはならぬ。この場合ロジットモデルは次のようになる：

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} = \mu_i + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{2i}^{12} = \mu_i + \eta_{1,2} \quad i = 1, \dots, N_2^1 \\ \lg t p_{1j}^{21} = \mu_j + \gamma & \lg t p_{1j}^{22} = \mu_j + \Delta_{1,2} \quad j = 1, \dots, N_1^2 \\ \lg t p_{ik}^{11} = \mu_k + \Delta_{1,2} + \gamma & \lg t p_{ik}^{12} = \mu_k + \Delta_{1,2} + \eta_{1,2} \quad k = 1, \dots, N_1^1 \\ \lg t p_{2l}^{21} = \mu_l + \gamma & \lg t p_{2l}^{22} = \mu_l \quad l = 1, \dots, N_2^2 \end{cases} \quad (3.14)$$

但し、 $\eta_{1,2}$  は、第1期に  $A_1$  薬を用いた場合の残存効果と  $A_2$  薬を用いた場合の残存効果の差を意味する。推論は、今まで同様である。

#### 4. m薬剤2治療の実験(母数模型)

m薬剤2治療の実験で得られるデータを次のように記す。

$A_i, A_j$  の順に投与する第( $i \rightarrow j$ )群の  $N_j^i$  人については次のようになる:

$$n_{jk}^{ij} = \begin{cases} 1: A_i を用いた第1期に効果有 \\ 0: A_i を用いた第1期に効果無 \end{cases} \quad n_{jk}^{ij2} = \begin{cases} 1: A_j を用いた第2期に効果有 \\ 0: A_j を用いた第2期に効果無 \end{cases}$$

但し、 $k=1, \dots, N_j^i, i > j$ 。

$A_j, A_i$  の順に投与する第( $j \rightarrow i$ )群の  $N_i^j$  人については次のようになる:

$$n_{ik'}^{ji} = \begin{cases} 1: A_j を用いた第1期に効果有 \\ 0: A_j を用いた第1期に効果無 \end{cases} \quad n_{ik'}^{ji2} = \begin{cases} 1: A_i を用いた第2期に効果有 \\ 0: A_i を用いた第2期に効果無 \end{cases}$$

但し、 $k'=1, \dots, N_i^j, i > j$ 。

(3.1)のと同様に、効果有の母確率  $p_{jk}^{ij}, p_{jk}^{ij2}, p_{ik'}^{ji}, p_{ik'}^{ji2}$  を導入すれば、

$$\Pr \{ N_{jk}^{ij} = n_{jk}^{ij}, N_{jk}^{ij2} = n_{jk}^{ij2}, N_{ik'}^{ji} = n_{ik'}^{ji}, N_{ik'}^{ji2} = n_{ik'}^{ji2} : i > j, i, j = 1, \dots, m, k = 1, \dots, N_j^i, k' = 1, \dots, N_i^j \} \\ = \prod_{i>j} \left[ \prod_{k=1}^{N_j^i} \left\{ p_{jk}^{ij}^{n_{jk}^{ij}} (1-p_{jk}^{ij})^{(1-n_{jk}^{ij})} p_{jk}^{ij2}^{n_{jk}^{ij2}} (1-p_{jk}^{ij2})^{(1-n_{jk}^{ij2})} \right\} \prod_{k'=1}^{N_i^j} \left\{ p_{ik'}^{ji}^{n_{ik'}^{ji}} (1-p_{ik'}^{ji})^{(1-n_{ik'}^{ji})} p_{ik'}^{ji2}^{n_{ik'}^{ji2}} (1-p_{ik'}^{ji2})^{(1-n_{ik'}^{ji2})} \right\} \right] \quad (4.1)$$

ここで次のロジット・モデルを導入する(広津(1982)):

$$\begin{cases} \lg t p_{jk}^{ij} = \mu_k + \Delta_{ij} + \gamma \\ \lg t p_{ik'}^{ji} = \mu_{k'} + \eta_j + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j} \end{cases} \quad \begin{cases} \lg t p_{jk}^{ij2} = \mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j} \\ \lg t p_{ik'}^{ji2} = \mu_{k'} + \Delta_{ij} + \eta_j + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j} \end{cases} \quad (4.2)$$

但し、 $\Delta_{ij}$ :「薬剤効果」 $A_j$ を0と考えたときの $A_i$ の相対的効果

$\gamma$ :「時期効果」第2期を0と考えたときの第1期の相対的効果

$\eta_j$ :「残存効果」第1期に $A_i$ を用いたことの第2期に与える効果

$\varepsilon_{ij}$ :「相乗効果」1人の被験者に対して、 $A_i \times A_j$ の2薬剤が投与されたこと、すなわち併用によって第2期に生じる効果。

(相乗効果は薬剤投与の順序には依存しない。)

$\varepsilon_{ij}$ :「順序効果」順序の関係する相乗効果、 $A_i \rightarrow A_j$ といふ

順に投与した場合に  $\varepsilon_{i+j}$ , 逆順のときに  $-\varepsilon_{i-j}$  だけ第2期に影響を与える。

なお,  $\varepsilon_{i+j}$ , 及び  $\varepsilon_{i-j}$  は, 薬効と時期効果の交互作用をみなせる。

(4.1) は, (4.2) を用ひれば, 次のように表わせる:

$$\frac{\exp[\eta_0 + \sum_{i>j} \left\{ \sum_{k=1}^{N_j^i} n_{jk}^{ij} M_k + \sum_{k'=1}^{N_i^j} n_{ik'}^{ji} M_{k'} + (n_{j+1}^{ij} + n_{i+1}^{ji}) \Delta_{ij} + n_{j+1}^{ij} \eta_i + n_{i+1}^{ji} \eta_j + (n_{j+1}^{ij} + n_{i+1}^{ji}) \varepsilon_{i+j} + (n_{j+1}^{ij} - n_{i+1}^{ji}) \varepsilon_{i-j} \right\}] }{\prod_{i>j} \left[ \prod_{k=1}^{N_j^i} \left\{ (1 + \exp(M_k + \Delta_{ij} + \gamma)) (1 + \exp(M_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})) \right\} \prod_{k'=1}^{N_i^j} \left\{ (1 + \exp(M_{k'} + \gamma)) (1 + \exp(M_{k'} + \Delta_{ij} + \eta_j + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})) \right\} \right]} \quad (4.2).$$

従って, 個人効果を除去するために,  $n_{jk}^{ij}$ ,  $n_{ik'}^{ji}$  ( $k=1, \dots, N_j^i$ ,  $k'=1, \dots, N_i^j$ ,  $i>j$ ) を除去とした条件付推論を行なう。(3.4) 同様に次式が成立する:

$$\begin{cases} p_j^{ij} = P_r\{N_{jk}^{ij}=1, N_{jk}^{ij}=0 \mid N_{jk}^{ij}=1\} = \exp(\gamma + \Delta_{ij} - \eta_i - \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j}) / \{1 + \exp(\gamma + \Delta_{ij} - \eta_i - \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} \\ p_i^{ji} = P_r\{N_{ik'}^{ji}=1, N_{ik'}^{ji}=0 \mid N_{ik'}^{ji}=1\} = \exp(\gamma - \Delta_{ij} - \eta_j - \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j}) / \{1 + \exp(\gamma - \Delta_{ij} - \eta_j - \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} \end{cases} \quad (4.3).$$

これより,  $\Delta_{ij}$  と  $\varepsilon_{i+j}$  の完全な交絡,  $\varepsilon_{i+j}$  との交絡は明るがである。

(3.5) で導入した記法を用ひれば, 条件付分布は  $p_j^{ij}, p_i^{ji}$  を母数とする  $2\binom{m}{2}$  個の独立な2項分布の積 (4.4) となる。

$$\prod_{i>j} \left\{ \binom{m_j^{ij}}{m_j^{ij}!} p_j^{ij}^{m_j^{ij}} (1-p_j^{ij})^{(m_j^{ij}-m_j^{ij}!)} \binom{m_i^{ji}}{m_i^{ji}!} p_i^{ji}^{m_i^{ji}} (1-p_i^{ji})^{(m_i^{ji}-m_i^{ji}!)} \right\} \quad (4.4).$$

さて, 単純に各母数の数を数えると次のようになる:

$$\begin{cases} \Delta_{ij} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}, \gamma \cdots 1 \text{ 個}, \eta_i \cdots m \text{ 個} \\ \varepsilon_{i+j} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}, \varepsilon_{i-j} \cdots \binom{m}{2} \text{ 個}. \end{cases}$$

ここで,  $\eta_i$  のうち 1 個 (例えば,  $\eta_m$ ) は 0 とおける, すなはち  $\gamma$  へしわよせがでてくる。また上述の交絡を考慮に入れれば,  $\Delta_{ij}$  と  $\varepsilon_{i+j}$  を合わせて  $\binom{m}{2}$  個,  $\gamma$  と  $\varepsilon_{i+j}$  を合わせて  $\binom{m}{2}$  個といつた勘定ができる。しかしながら, このままで, 順序効果は検定できない。

そこで、薬効  $\Delta_{i,j}$  に Bradley-Terry モデル (Bradley and Terry (1952)) を想定する:

$$\Delta_{i,j} = \ln \delta_i - \ln \delta_j \quad \text{or} \quad \exp(\Delta_{i,j}) / \{1 + \exp(\Delta_{i,j})\} = \frac{\delta_i}{\delta_i + \delta_j} \quad (4.5).$$

ここで、 $\delta_i, \delta_j$  は相対比率のみに意味があるのを、 $\ln \delta_m = 0$  として、一般性を失わない。また、こちらもモデルを導入したことによって残存効果  $\eta_i$  の張る空間が、 $\varepsilon_{i+j} + \ln \delta_j$  の張る空間に含まれることになる。 $(\eta_i = \sum_{j \neq i} \varepsilon_{i+j} + \ln \delta_j)$

結局、自由度勘定は次のようになる:

$$\begin{cases} \delta \cdots 1 \text{ 個}, & \ln \delta_i \cdots m-1 \text{ 個}, \eta_i \cdots m-1 \text{ 個} \\ \varepsilon_{i,j} \cdots \binom{m}{2}-m+1 \text{ 個}, & \varepsilon_{i+j} \cdots \binom{m}{2}-m \text{ 個} \end{cases} \quad (4.6).$$

従って、 $m \geq 3$  ならば、順序効果、残存効果(又はこれを無視して相乗効果)が、 $m \geq 4$  ならば、すべての効果が検定できる。(尤度比検定又は適合度検定、又は、より実用的な経験ロジスティック変換に基く重み付最小2乗法を適用すれば良い)(広津、橋 (1982))。各効果の検定の順序は次の通りである:

残存効果の検定  $\rightarrow$  相乗効果の検定  $\rightarrow$  時期効果の検定

順序効果の検定  $\rightarrow$  薬剤効果の検定

但し、仮説が受容されて、はじめて次の検定へ進む意味がある。

### 解析例 (3 薬剤 2 治療の実験)

$A_3$  が標準薬、 $A_2$  が治療薬  $0.50 \text{ mg}/1\text{ 日}$ 、 $A_1$  が治療薬 ( $A_2$  と同種) $0.25 \text{ mg}/1\text{ 日}$  の投与とする。結果は表 3 のようになった。

表 3. 3 薬剤 2 治療の実験例

$(i \rightarrow j)$	$A_1 \rightarrow A_2$	$A_2 \rightarrow A_1$	$A_3 \rightarrow A_2$	$A_2 \rightarrow A_3$	$A_3 \rightarrow A_1$	$A_1 \rightarrow A_3$
$m_j^i$	3	7	10	4	8	4
$m_j^{ij}$	9	9	12	13	13	10
tie	8	2	4	4	2	5
$\hat{p}_j^{ij}$	3/9	7/9	10/12	4/13	8/13	4/10
$\text{lgt } \hat{p}_j^{ij}$	-0.693	1.253	1.609	-0.811	0.470	-0.405
$\widehat{\text{Var}}[\text{lgt } \hat{p}_j^{ij}]$	0.500	0.643	0.600	0.361	0.325	0.417
Weight: $\hat{w}_j^i$	1.414	1.247	1.291	1.664	1.754	1.549
$\hat{w}_j^i \cdot \text{lgt } \hat{p}_j^{ij}$	-0.980	1.562	2.078	-1.350	0.824	-0.628

但し、 $\widehat{\text{Var}}[\text{lgt } \hat{p}_j^{ij}] = m_j^{ij} / \{m_j^i (m_j^{ij} - m_j^i)\}$ ,  $\hat{w}_j^i = \{\widehat{\text{Var}}[\text{lgt } \hat{p}_j^{ij}]\}^{-\frac{1}{2}}$

本解析では、次の 6 個の母数を考える:  $\gamma$ ,  $\ln \delta_1$ ,  $\ln \delta_2$ ,  $\varepsilon_{1+2}$ ,  $\varepsilon_{1+3}$ ,  $\varepsilon_{1-2}$ .  
(残存効果は考えない)。

①. 順序効果の検定:  $H_{\varepsilon^-}: \varepsilon_{1-2} = 0$ .

仮説のもとで、次の線形ロジスティック模型 ( $y = X\theta + \varepsilon$ ,  $\text{Var}(\varepsilon) = \Sigma$ ) を得る:

$$\begin{pmatrix} -0.693 \\ 1.253 \\ 1.609 \\ -0.811 \\ 0.470 \\ -0.405 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 & -1 & 0 \\ 1 & -1 & 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \gamma \\ \ln \delta_1 \\ \ln \delta_2 \\ \varepsilon_{1+2} \\ \varepsilon_{1+3} \end{pmatrix} + \varepsilon, \quad \hat{\Sigma} = \text{diag}(0.500, 0.643, 0.600, 0.361, 0.325, 0.417)$$

この模型に  $\Sigma^{-\frac{1}{2}}$  を乗じれば、 $\text{Var}(\Sigma^{-\frac{1}{2}}\varepsilon) = I$  となる。( $\Sigma^{-\frac{1}{2}}y = \Sigma^{-\frac{1}{2}}X\theta + \Sigma^{-\frac{1}{2}}\varepsilon$ )

実際には、両辺に  $\hat{\Sigma}^{-\frac{1}{2}}$  を乗じて次式を得る:

$$\begin{pmatrix} -0.980 \\ 1.562 \\ 2.078 \\ -1.350 \\ 0.824 \\ -0.628 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.414 & 1.414 & -1.414 & -1.414 & 0.000 \\ 1.247 & -1.247 & 1.247 & -1.247 & 0.000 \\ 1.291 & 0.000 & -1.291 & 0.000 & 0.000 \\ 1.664 & 0.000 & 1.664 & 0.000 & 0.000 \\ 1.754 & -1.754 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \\ 1.549 & 1.549 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \gamma \\ \ln \delta_1 \\ \ln \delta_2 \\ \varepsilon_{1+2} \\ \varepsilon_{1+3} \end{pmatrix} + \hat{\varepsilon}, \quad \begin{cases} \hat{\varepsilon} \equiv \sum_{i=1}^{n-1} \varepsilon_i \\ \text{Var } \hat{\varepsilon} \equiv I. \end{cases}$$

従って、正規方程式 ( $\mathbf{X}' \Sigma^{-1} \mathbf{y} = \mathbf{X}' \Sigma^{-1} \mathbf{X} \hat{\boldsymbol{\theta}}$ ) は近似的に次のようになる。

$$\begin{array}{l} \text{正規方程式} \\ \text{方程} \\ \text{式} \end{array} \begin{pmatrix} 1.472 \\ -5.754 \\ -1.593 \\ -0.562 \\ -0.473 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 13.468 & -0.232 & 0.658 & -3.556 & -5.477 \\ -0.232 & 9.032 & -3.556 & -0.445 & 0.677 \\ 0.658 & -3.556 & 7.991 & 0.445 & 0.000 \\ -3.556 & -0.445 & 0.445 & 3.556 & 0.000 \\ -5.477 & 0.677 & 0.000 & 0.000 & 5.477 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\gamma} \\ \ln \hat{\delta}_1 \\ \ln \hat{\delta}_2 \\ \hat{\varepsilon}_{1+2} \\ \hat{\varepsilon}_{1+3} \end{pmatrix}$$

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = (\mathbf{X}' \Sigma^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \Sigma^{-1} \mathbf{y}, \text{ 及び 仮説のもとで, } \mathbf{y}' \Sigma^{-1} (\mathbf{I} - \Sigma^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X} (\mathbf{X}' \Sigma^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \Sigma^{-1}) \Sigma^{-\frac{1}{2}} \mathbf{y}$$

が自由度 1 の中心  $\chi^2$  分布に従うこともわかる。

$$\chi^2 = \mathbf{y}' \Sigma^{-1} \mathbf{y} - \mathbf{y}' \Sigma^{-1} \mathbf{X} \hat{\boldsymbol{\theta}} = 4.28^*$$

となり,  $H_{\varepsilon^-}$  は水準 5 % で棄却され, 順序効果の存在が示唆された。

また, 薬効の検定には意味がなくなりた。

②. 相乗効果の検定:  $H_{\varepsilon^+}: \varepsilon_{1+2} = 0, \varepsilon_{1+3} = 0$ .

前記した 6 個の母数から,  $\varepsilon_{1+2}, \varepsilon_{1+3}$  を除いた線形模型を考え,  
順序効果のときと全く同様な手順を行なえば,

$$\chi^2 = 0.34 \quad (\text{但し, 自由度は, } 2)$$

となり,  $H_{\varepsilon^+}$  は受容される。(従って, 時期効果の検定にすすめる。)

③. 時期効果の検定:  $H_{\gamma}: \gamma = 0$  (②に加えて。)

②で受容された線形模型から更に,  $\gamma$  を除いて考えると残差の  
増加は, 次のようになる:

$$\chi^2 = 0.94 - 0.34 = 0.60 \quad (\text{但し, 自由度は } 1)$$

従つて  $H_0$  は受容された。

#### ④. 考察

順序効果が無視できなりという結論が出たので、注意が必要である。例えば、 $A_1, A_2$  の薬効差は、 $A_2 \rightarrow A_1$  の順に投与した方が逆順よりよりも顕著に出る。このことは、所謂「耐性」が生じたと解釈もできる。

### 5. 優劣比較データの場合の取扱い

優劣比較データ(第1節参照)の解析にあたっては通常、被験者間の差異は、はじめから無視することが多い。(データの性質上すでにブロック効果は除去されていると考えてしまう。) 従つて tie を無視すれば、3節や4節でなく、たモデルで、ブロック効果を除去した後の unlike-pair に関する条件付分布自体を出発点と考えれば良い。(1期効果有、2期効果無を1期の勝と解釈すれば良い。) 従つて、重み付最小二乗法を適用すれば手順は、3、4節と見かけ上同じものになる。

さて、tie を考慮した解析には少からぬ問題がある。すなわち、Bradley-Terry モデルを tie のある場合に拡張しなければならないからである。以下にそのような拡張について記す。

#### ①. Rao-Kupper モデル (Rao and Kupper (1967))

Bradley et al. (1952) は従つて Bradley-Terry モデルの背後に計量値  $\lambda$  を

考える： $\Pr(X_i > X_j) = \delta_i / (\delta_i + \delta_j)$  の成立するのは、 $D_{ij} \equiv X_i - X_j >$   
置く。 $\Pr(D_{ij} < d) = 1 / [1 + \exp\{- (d - \ln \delta_i + \ln \delta_j)\}]$ とした場合である。  
ここで、上記のロジスティック分布を背後に仮定したうえで、  
tie を許す優劣モデルの得られる確率を計算する：

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \Pr(D_{ij} > \eta) = \delta_i / (\delta_i + \theta \delta_j) \\ p_j^{i2} = \Pr(D_{ij} < -\eta) = \delta_j / (\theta \delta_i + \delta_j) \\ p_j^{i0} = \Pr(|D_{ij}| \leq \eta) = (\theta^2 - 1) \delta_i \delta_j / (\delta_i + \theta \delta_j)(\theta \delta_i + \delta_j) \end{cases} \quad (5.1)$$

しかし、 $p_j^{i0}$  は tie の確率、また  $\sum \delta_i = 1$  とすれば、 $\theta = e^\eta$ 。  
このように背後の計量値の差が閾値  $\eta$  ( $\geq 0$ ) 以下のとき tie が起ることを想定したのが、Rao-Kupper モデルである。

### ②. Davidson モデル (Davidson (1970))

Rao-Kupper モデルは、Bradley-Terry モデルの基本的性質 (Luce (1959)  
の要請) (5.2) を満たしていない。

$$p_j^{i1} / p_j^{i2} = \delta_i / \delta_j \quad (5.2)$$

そこで、Davidson は、 $p_j^{i0} = \sqrt{p_j^{i1} p_j^{i2}}$  として、(5.2) を満足させた。

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \delta_i / (\delta_i + \delta_j + \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i2} = \delta_j / (\delta_i + \delta_j + \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i0} = \sqrt{\delta_i \delta_j} / (\delta_i + \delta_j + \sqrt{\delta_i \delta_j}) \end{cases} \quad (5.3)$$

更に、Davidson and Beaver (1977) は、(5.3) に within-pair order effects  
葉効模定の時期効果を導入し、(5.4) のような確率構造を持つ  
モデルをついた：

$$\begin{cases} p_j^{i1} = \delta_i / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i2} = \tilde{\gamma} \delta_j / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \\ p_j^{i0} = \nu \sqrt{\delta_i \delta_j} / (\delta_i + \tilde{\gamma} \delta_j + \nu \sqrt{\delta_i \delta_j}) \end{cases} \quad (5.4)$$

この種のモデルを簡便に解析したときは、 $\ln(p_j^{i1}/p_j^{i0})$ ,  $\ln(p_j^{i2}/p_j^{i0})$  の経験変換に対して重み付最小二乗法を適用すれば良い。

③. 優劣比較モデルとみなしたm薬剤2治療実験モデル  
4節のロジットモデル(4.2)を用いると、 $p_{j(k)}^{i1}$ ,  $p_{j(k)}^{i2}$ ,  $p_{j(k)}^{i0}$  (個人kにおいて1期勝, 2期勝, tieとなる確率)は次のように表わされる:

$$\begin{cases} p_{j(k)}^{i1} = p_{j(k)}^{i1} (1 - p_{j(k)}^{i2}) = \exp(\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma) / D_{jk}^i \\ p_{j(k)}^{i2} = (1 - p_{j(k)}^{i1}) p_{j(k)}^{i2} = \exp(\mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j}) / D_{jk}^i \\ p_{j(k)}^{i0} = p_{j(k)}^{i1} p_{j(k)}^{i2} + (1 - p_{j(k)}^{i1}) (1 - p_{j(k)}^{i2}) = \{1 + \exp(2\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} / D_{jk}^i \\ \text{但し, } D_{jk}^i = \{1 + \exp(\mu_k + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_k + \eta_i + \varepsilon_{i+j} + \varepsilon_{i-j})\} \\ p_{i(k')}^{i1} = p_{i(k')}^{i1} (1 - p_{i(k')}^{i2}) = \exp(\mu_{k'} + \gamma) / D_{ik'}^i \\ p_{i(k')}^{i2} = (1 - p_{i(k')}^{i1}) p_{i(k')}^{i2} = \exp(\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \eta_j + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j}) / D_{ik'}^i \\ p_{i(k')}^{i0} = p_{i(k')}^{i1} p_{i(k')}^{i2} + (1 - p_{i(k')}^{i1}) (1 - p_{i(k')}^{i2}) = \{1 + \exp(2\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \gamma + \eta_j + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} / D_{ik'}^i \\ \text{但し, } D_{ik'}^i = \{1 + \exp(\mu_{k'} + \gamma)\} \{1 + \exp(\mu_{k'} + \ln \delta_i - \ln \delta_j + \eta_j + \varepsilon_{i+j} - \varepsilon_{i-j})\} \end{cases} \quad (5.5)$$

従って、 $p_{j(k)}^{i1} : p_{j(k)}^{i2} : p_{j(k)}^{i0}$ , 及び  $p_{i(k')}^{i1} : p_{i(k')}^{i2} : p_{i(k')}^{i0}$  を評価するに次のようになる。但し,  $\tilde{\mu}_k \equiv \exp(\mu_k)$ ,  $\tilde{\gamma} \equiv \exp(\gamma)$ ,  $\tilde{\eta}_i \equiv \exp(\eta_i)$ ,  $\tilde{\varepsilon}_{i+j} \equiv \exp(\varepsilon_{i+j})$  という記号を導入する。

$$\left\{ \begin{array}{l} p_{j(k)}^{i1} : p_{j(k)}^{i2} : p_{j(k)}^{i0} = \tilde{\mu}_k \tilde{\delta} \delta_i / \delta_j : \tilde{\mu}_k \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j} : 1 + \tilde{\mu}_k^2 \tilde{\delta} \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_i / \delta_j \\ = \sqrt{\tilde{\delta} \delta_i / (\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j})} : \sqrt{\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j}} \delta_j / \sqrt{\tilde{\delta}} : (\nu_{j(k)}^i + \nu_{j(k)}^{i-1}) \sqrt{\delta_i / \delta_j} \\ p_{j(k)}^{i1} : p_{j(k)}^{i2} : p_{j(k)}^{i0} = \tilde{\mu}_k \tilde{\delta} : \tilde{\mu}_k \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} \delta_i / (\tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j) : 1 + \tilde{\mu}_k^2 \tilde{\delta} \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} \delta_i / (\tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j) \\ = \sqrt{\tilde{\delta} \tilde{\varepsilon}_{i-j} \delta_j / (\tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j})} : \sqrt{\tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j}} \delta_i / \sqrt{\tilde{\delta} \tilde{\varepsilon}_{i-j}} : (\nu_{j(k)}^i + \nu_{j(k)}^{i-1}) \sqrt{\delta_i / \delta_j} \end{array} \right.$$

但し,  $\nu_{j(k)}^i = \tilde{\mu}_k \sqrt{\frac{\delta_i}{\delta_j}} \sqrt{\tilde{\delta} \tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j}}$ ,  $\nu_{j(k)}^{i-1} = \tilde{\mu}_k \sqrt{\frac{\delta_i}{\delta_j}} \sqrt{\tilde{\delta} \tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j} / \tilde{\varepsilon}_{i-j}}$  (5.6).

故に, もし,  $\nu_{j(k)}^i$  が "K に依存しなければ", 又は,  $\tilde{\mu}_k \equiv \bar{\mu}$  とみなしうるならば, (5.6) より, 一般化された Davidson-Beaver モデルが容易に導ける. すなわち, 次式が想定できる:

$$\left\{ \begin{array}{l} p_j^{i1} = \alpha_j^i / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1}) \\ p_j^{i2} = \alpha_j^{i-1} / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1}) \\ p_j^{i0} = (\nu_j^i + \nu_j^{i-1}) / (\alpha_j^i + \alpha_j^{i-1} + \nu_j^i + \nu_j^{i-1}) \end{array} \right.$$

但し,  $i \neq j$ .  $\alpha_j^i = \sqrt{\tilde{\delta} / (\tilde{\eta}_i \tilde{\varepsilon}_{i+j} \tilde{\varepsilon}_{i-j})} \sqrt{\delta_i / \delta_j}$  ( $i > j$ )  
 $= \sqrt{\tilde{\delta} \tilde{\varepsilon}_{j-i} / (\tilde{\eta}_j \tilde{\varepsilon}_{i+j})} \sqrt{\delta_i / \delta_j}$  ( $i < j$ ).

$\nu_j^i$  は, (5.6) の  $\nu_{j(k)}$  で,  $\tilde{\mu}_k$  を  $\bar{\mu}$  と置いたもの. (5.7).

従って, (5.3) で  $\nu \sqrt{\delta_i \delta_j}$  と表わした部分が,  $\nu_j^i + \nu_j^{i-1}$  となり.

2 以上 2 つ形になることに注意せねば.

しかししながら,  $\nu_j^i + \nu_j^{i-1} \geq 2$  という制約は必ず満たさねば. というのには, もし,  $\alpha_j^i$  及び  $(\nu_j^i + \nu_j^{i-1})$  に何の構造も仮定しなければ, その最尤推定量は次のようになるからである:

$$\left\{ \begin{array}{l} \hat{\alpha}_j^i = \sqrt{m_j^{i1} / m_j^{i2}} \\ \sqrt{(m_j^{i1} + m_j^{i2})} = (n_j^{i1} - m_j^{i1}) / \sqrt{m_j^{i1} m_j^{i2}} \quad (\geq 2 \text{ とは限らない.}) \end{array} \right. \quad (5.8)$$

このように制約条件が満たれない現象は、小標本では、Sampling fluctuation や、大標本では、個人効果  $\mu_k$  を無視したことの原因である。逆に言えば、 $\widehat{v_j^{i-1} + v_j^{i-1}}$  が 2 を大幅に下回るときには、個人効果を無視した解析には危険がある。

## 6. 变量模型による接近

2 薬剤 2 治療の実験でデータが計量値の場合、残存効果又は順序効果の検定が個人効果を変量と考えれば可能となること、Grizzle(1965)によって指摘された。従って計数データの場合でもこのことは可能と考えられる。すなわち、次のようなモデルを導入する。

$$\begin{cases} \lg t p_{jk}^{ij} = \bar{\mu}_j^{ij} + \xi_k \\ \lg t p_{ik'}^{ij} = \bar{\mu}_{ik'}^{ij} + \xi_{k'} \end{cases} \quad \begin{cases} \lg t p_{jk}^{i2} = \bar{\mu}_j^{i2} + \xi_k \\ \lg t p_{ik'}^{i2} = \bar{\mu}_{ik'}^{i2} + \xi_{k'} \end{cases} \quad (6.1)$$

但し、 $\xi_k$  は個人効果（変量、 $E[\xi_k] = 0$ ）

特に、2 薬剤 2 治療の実験では次のようになる：

$$\begin{cases} \lg t p_{2i}^{11} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma + \xi_i & \lg t p_{2i}^{12} = \bar{\mu} + \varepsilon_{1-2} + \xi_i \\ \lg t p_{1i'}^{21} = \bar{\mu} + \gamma + \xi_{i'}, & \lg t p_{1i'}^{22} = \bar{\mu} + \Delta_{1,2} - \varepsilon_{1-2} + \xi_{i'} \end{cases} \quad (6.2)$$

従って、ロジットの和・差を作ると次のようになる。

$$\begin{aligned} \lg t p_{2i}^{11} &\equiv \lg t p_{2i}^{11} - \lg t p_{2i}^{12} = \log \{p_{2i}^{11}(1-p_{2i}^{12})\} / \{p_{2i}^{12}(1-p_{2i}^{11})\} \\ &= \Delta_{1,2} - \gamma - \varepsilon_{1-2} \end{aligned}$$

$$\lg t p_{1i'}^{21} \equiv \lg t p_{1i'}^{21} - \lg t p_{1i'}^{22} = \log \{p_{1i'}^{21}(1-p_{1i'}^{22})\} / \{p_{1i'}^{22}(1-p_{1i'}^{21})\}$$

$$= -\Delta_{1,2} + \gamma + \varepsilon_{1-2}$$

$$\lg t q_{2i}^1 \equiv \lg t p_{2i}^{11} + \lg t p_{2i}^{12} = \log(p_{2i}^{11} / p_{2i}^{12}) / \{(1-p_{2i}^{11})(1-p_{2i}^{12})\} \\ = 2\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma + \varepsilon_{1-2} + 2\zeta_i$$

$$\lg t q_{2i}^2 \equiv \lg t p_{2i}^{21} + \lg t p_{2i}^{22} = \log(p_{2i}^{21} / p_{2i}^{22}) / \{(1-p_{2i}^{21})(1-p_{2i}^{22})\} \\ = 2\bar{\mu} + \Delta_{1,2} + \gamma - \varepsilon_{1-2} + 2\zeta_i \quad (6.3)$$

$\lg t p_{2i}^{11}$ ,  $\lg t p_{2i}^{12}$  は unlike-pair のなかで第1期が勝つ確率のロジットであるし,  $\lg t q_{2i}^1$ ,  $\lg t q_{2i}^2$  は tie-pair のなかで両期で効果の有る土の立める比率のロジットである。

(6.3)より,  $\Delta_{1,2}$  及び  $\gamma$  の検定に対しては, Mainland-Gart 検定を行えば良い。但し,  $H_0: \gamma=0$  の検定は,  $\varepsilon_{1-2}=0$  が受容されているときのみ意味を持つ。

一方, (6.3)で, 变量  $\zeta$  を  $E[\zeta]=0$  より無視すれば,  $\varepsilon_{1-2}=0$  という検定は, tied-pairのみを用いた分割表の検定 (Mainland-Gartに類似) に帰着する。これは、变量を無視しているので conservative 検定になつてゐる。(表4参照。)

表4. 順序効果検定のための分割表

	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	$t_{21}^{11}$	$t_{21}^{10}$	$t_{21}^{1\cdot}$
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	$t_{12}^{21}$	$t_{12}^{20}$	$t_{12}^{2\cdot}$
計	$t_{21}^{11} + t_{12}^{21}$	$t_{21}^{10} + t_{12}^{20}$	$t_{21}^{1\cdot} + t_{12}^{2\cdot}$

もし Copas (1973) が randomization モデルを仮定する (個人内変動は存在しないとする。) ならば、表 4 に対する独立性の検定は、確かに順序効果の検定となることわかる。

### 解析例 (2 薬剤 2 治療の実験)

2 薬剤 2 治療の実験で表 5 のようなデータを得た。

表 5. 2 薬剤 2 治療の実験例

	1期のみ効果有	2期のみ効果有	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	15	4	25
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	3	6	7	9	25
計	8	7	22	13	50

通常行なわれている Mainland-Gart の検定は、表 6、表 7 の分割表の独立性の検定である。(3 節参照)

表 6. 時期効果の検定のための分割表

	$A_1$ 剤のみ効果有	$A_2$ 剤のみ効果有	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	6
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	6	3	9
計	11	4	15

従って  $\chi^2 = 0.51$  (連続修正はしてない。)となり、等期効果は存在しないと結論されるが、実は順序効果を調べないと、この結論の妥当性は論じられないと。

表 7. 薬剤効果検定のための分割表

	第1期のみ効果有	第2期のみ効果有	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	5	1	6
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	3	6	9
計	8	7	15

$\chi^2 = 3.62$  となり(片側)5%有意である。

さて、順序効果の保守的な検定は表 8 の分割表の独立性の検定である。

表 8. 順序効果検定のための分割表

	両期とも効果有	両期とも効果無	計
$A_1 \rightarrow A_2$ 群	15	4	19
$A_2 \rightarrow A_1$ 群	7	9	16
計	22	13	35

$\chi^2 = 4.61$  となり(両側)5%有意である。従って、実は時期効果の検定は意味のないことだ、たのである。一般に、表 6 よりも表 8 に対する検定を先行せよべきである。

## 7. 結論

m薬剤2治療のクロスオーバー計画によって得られた2種の臨床データの取扱いを論じてきた。特に、 $m \geq 3$ の場合、残存効果、相乗効果、順序効果とい、新たに導入した母数に関する

仮説検定や母数模型の範囲内で可能なことを示し、手順も例で  
通じて解説した。

また、tied-pair やの情報を生かす方法として、Davidson-Beaver  
のモデルの拡張と変量模型を用いた接近を考察した。

特に、変量模型を用いることによって  $m=2$  の場合でも、順序  
効果(又は残存効果)の conservative な検定が可能であることを  
示した。

References

- Bradley, R. A. and Terry, M. (1952). Rank analysis of incomplete block designs: I. The method of paired comparisons. Biometrika 39, 324-345.
- Brown, B. Wm. (1980). The crossover experiment for clinical trials. Biometrics 36, 69-79.
- Cochran, W. G. (1939). Long-term agricultural experiment. J. R. Statist. Soc. Suppl. 6, 104-148.
- Copas, J. B. (1973). Randomization models for the matched and unmatched  $2 \times 2$  tables. Biometrika 60, 467-476.
- Davidson, R. R. (1970). On extending the Bradley-Terry model to accommodate ties in paired comparison experiments. J. Amer. Statist. Assoc. 65, 317-328.
- Davidson, R. R. and Beaver, R. J. (1977). On extending the Bradley-Terry model to incorporate within-pair order effects. Biometrics 33, 693-702.
- Gart, J. J. (1969). An exact test for comparing matched proportions in crossover designs. Biometrika 56, 75-80.
- Grizzle, J. E. (1965). The two-period change-over design and its use in clinical trials. Biometrics 21, 467-480, and Corrigenda in Biometrics 30, 727 (1974).
- Luce, R. D. (1959). Industrial Choice Behavior, Wiley.
- Mainland, D. (1963). Elementary Medical Statistics, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.
- McNemar, Q. (1947). Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 12, 153-157.

Rao, P. V. and Kupper, L. L. (1967). Ties in paired-comparison experiments: A generalization of the Bradley-Terry model.  
J. Amer. Statist. Assoc. 62, 194-204.

佐藤倚男(1980). 効果判定法. 中山書店.

広津千尋(1982). 離散データ解析. 教育出版.

広津千尋・椿広計(1982). クロスオーバー試験で取られたデータの統計モデル. 応用統計学会 1982年年会予稿集, 11-15.