



差と比とパーセント【第26回生物統計学】

1 概要

機能性成分を含有した食品またはプラセボを介入させ、介入前後でアウトカムを測定した場合、介入後の測定値か介入前の測定値を減算して変化量を算出したり、変化量を介入前の測定値で除算した後に100を乗算して変化率を算出したりして統計解析を行う方は多いと思います。なんとなく計算している方も多いと思いますが、今回はその注意点をあげたいと思います。

2 機能性表示食品を取り巻く環境より

2.1 ASCON 科学者委員会

変化量をエンドポイントに設定した場合の群間比較は、これまでに様々な指摘がありました。現時点のASCON 科学者委員会からの変化量に対する見解は以下の通りとなっています。

■ASCON 科学者委員会 評価判定基準_200801z5 (修正反映版)

「機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制(事後チェック)の透明性」(2)イに基づき、「主要アウトカム評価項目における介入群と対照群の群間比較で統計的な有意差(有意水準5%)が認められていない場合」は根拠論文として認めない。なお群間比較を行う際、臨床試験の測定値をそのまま使用せず、試験前後の変化量などに変換した値を使用する場合には、平成10年11月30日付厚生省医薬安全局審査管理課長通知・医薬審 第1047号『「臨床試験のための統計的原則」について』V.5.4 データ変換に基づき、その理論的根拠が明確に説明されている場合のみ根拠論文として認める。

[ASCON 科学者委員会 評価判定基準_200801z5 \(修正反映版\)](#) より抜粋

臨床試験のための統計的原則は「[第12回生物統計学](#)」でも紹介したガイドラインです。

このガイドラインの「データ変換」に関する記述を以下に抜粋しました。

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則, V. データ解析上で考慮すべきこと, 5.4 データ変換

重要な変数を変換するために必要な判断は解析の前に行い、先行する臨床試験での類似データに基づいて治験実施計画立案時に行うのが最善である。変換(例えば、平方根、対数)を行うことは、主要変数については特に治験実施計画書に明記すべきであり、その理論的根拠を述べるべきである。統計手法の前提を満たすことを保証するための変換の一般的な原則は、標準的な教科書に書かれている。また、特定の変数についての変換の慣例的方法は、多くの臨床領域別に開発されてきている。変数を変換するかどうか、変換するのであればどのように変換するかという判断は、臨床的な解釈を容易にする尺度を選択する



という観点も含めて行われるべきである。同様な配慮は、基準となる時点での値からの変化、基準となる時点での値からの変化割合、繰り返し測定での「曲線下面積」、又は二つの異なる変数の比、といった新たな変数の導出の際にも行うべきである。新たな変数の臨床的解釈は注意深く検討されるべきであり、その正当性も治験実施計画書に述べるべきである。密接に関連した話題が 2.2.2 節に述べられている。

[ICH-E9 臨床試験のための統計的原則](#)より抜粋

つまり、エンドポイントに変化量を設定する場合は、その変化量をもって臨床的意義を訴えることができるかどうか重要です。例えば、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）の体重管理薬のガイドラインでは以下のような記述があります。

■ Guidance for Industry Developing Products for Weight Management, IV. CLINICAL ASSESSMENT OF WEIGHT-MANAGEMENT PRODUCTS IN ADULT PATIENTS, B. Phase 3 Clinical Trials, 3. Efficacy Endpoints, a. Primary efficacy endpoint

The efficacy of a weight-management product should be assessed by analyses of both mean and categorical changes in body weight.

- Mean: The difference in mean percent loss of baseline body weight in the active-product versus placebo-treated group.
- Categorical: The proportion of subjects who lose at least 5 percent of baseline body weight in the active-product versus placebo-treated group.

[Guidance for Industry Developing Products for Weight Management](#)より抜粋

エンドポイントは、連続変数とカテゴリカル変数の両方で評価することが求められており、連続変数ではベースラインからの変化率、カテゴリカル変数では 5%減少した者の割合となります。体重管理薬の場合は、この2つが主要なエンドポイントとなり、これらを満たすことで臨床的意義がある製品となります。

しかし、メルマガで配信した「[第2回生物統計学](#)」にあるように機能性表示食品の場合は、そのような基準もなく、健常者という母集団に対して行うヒト臨床試験（ヒト試験）では臨床的意義を見出すことは難しいです。そのため、現時点では消費者にとって意義のありそうなデータをしっかり取得していくことが大切だと考えられます。また、境界域者の場合は、摂取後の信頼区間が境界域より下回ることであったり、境界域者であった者が健常者になった割合をエンドポイントに設定することも1つの案として考えられます。

ここまでで、変化量や変化率を用いることは、変化量や変化率を用いることに意味や意義があれば可能であることがわかりました。次に、変化量などを用いる場合にはらむ統計的な問題について触れます。

3 統計学的な問題

介入前の測定値が大きいほど低下するエンドポイントがあるとしします。このとき、「10」低下したとしても、介入前の測定値が「100」の時と「50」の時とは結果の解釈が異なると考えられます。この結果の場合、「介





介入前の測定値が大きいほど低下するエンドポイント」であることから、介入前の測定値が低いほど低下したと考えられます。変化率は、介入前の測定値が 100 だったら変化量はいくつになるかということを意味します。個人ごとに異なる介入前の測定値を全員 100 にしてしまいます。介入前の測定値が同じであれば比較は簡単だと考えられますが、下表のようなデータの場合に変化率は同じになってしまいます。

介入前	介入後	変化量	変化率
10	1	-9	-90%
100	10	-90	-90%

まとめると、

変化量・・・介入前の測定値が変化量に影響を与えないデータ

変化率・・・介入前の測定値と変化量が比例するデータ

の時に正確な意味をもたせることができます。実際に数式で確認していきます。

介入前と介入後の測定値は、因果関係があると考えられるので。介入前の測定値を x と介入後の測定値を y とすると以下の回帰式で近似的に示すことができます。

$$y = \alpha + \beta x$$

変化量は、介入後の測定値から介入前の測定値を減算した値であるため、以下の回帰式で変化量を計算できます。

$$d = y - x = (\alpha + \beta x) - x = \alpha + (\beta - 1)x$$

介入後の測定値は介入前の測定値の影響を受けますが、係数 β が 1 の時は数学的に影響を受けないことがわかります。つまり、回帰式の傾きが 45° の時 ($y=x$ と同じ傾き) に変化量を正確に算出することができます。

次に変化率について考えます。

比を計算すると以下の式になります。

$$r = \frac{y}{x} = \frac{\alpha + \beta x}{x} = \frac{\alpha}{x} + \beta$$



その後、変化率にすると以下の式になります。

$$D = \frac{D}{x} \times 100 = \frac{100(y-x)}{x} = 100 \times (r-1) = 100r - 100$$

変化量と同様に介入後の測定値は介入前の測定値の影響を受けますが、定数 α が1の時は数学的に影響を受けないことがわかります。つまり、回帰式が原点と重なるときに変化率を正確に算出することができます。

よって、介入前後の変化量や変化率を計算するためには、それぞれ回帰係数が0である時、定数が0のである時に正当性を持ちます。しかし、このような状況になることはヒト臨床試験（ヒト試験）ではほぼないと考えて問題ないです。つまり、変化量をエンドポイントに設定するためには、介入前値の影響をどうにかして取り除かないといけません。取り除く方法は、もちろんあるのでご安心ください。弊社でヒト臨床試験（ヒト試験）を行っている方はご存知かと思いますが、ブログやメルマガでも今後取り扱っていきます。

4 まとめ

変化量など変換したデータをエンドポイントに設定することは、そこに意味があれば問題ないことがわかりました。しかし、変化量を採用するための数学的な条件は、ヒト臨床試験（ヒト試験）では達成することが難しいです。しかし、介入前の測定値の影響を取り除いた統計解析手法によりそれらの問題点を取り除くことができます。その解析手法に関しては、今後メルマガかブログでまとめますので楽しみにしててください。