

## 主要評価変数が複数ある臨床試験における片側検定法について

ファイザー株式会社 中水流 嘉臣

本研究の課題は、複数の主要評価変数を持つ臨床試験において、少なくとも一つの変数については被験薬が対照薬より優れていて、他の変数については一定以上劣っていない（非劣性）ことを統計学的に示すことである。2標本問題の枠組みでの試みの成果を以下に述べる。はじめに仮説を示す。

$$\begin{aligned} \text{帰無仮説 } H_0 &: \left\{ \max_{1 \leq j \leq p} \mu_j \leq 0 \right\} \cup \left\{ \min_{1 \leq j \leq p} (\mu_j + \varepsilon_j) \leq 0 \right\} \\ &\equiv H_0^{(0)} \cup \left\{ H_0^{(1)} \cup \dots \cup H_0^{(p)} \right\} \end{aligned}$$

$$\text{対立仮説 } H_1 : \text{not } H_0 = \text{not } H_0^{(0)} \cap \left\{ \text{not } H_0^{(1)} \cap \dots \cap \text{not } H_0^{(p)} \right\}$$

ただし

$$H_0^{(j)} : \mu_j \leq -\varepsilon_j, j = 1, 2, \dots, p; j : j \text{ 番目の主要評価変数}$$

$$\mu_j : \text{主要評価変数 } j \text{ の2群の母平均の差}; \varepsilon_j : \text{事前に決めた正の値(非劣性マージン)}$$

である。

この仮説に対する検定方法として、Bloch et al. (2001)の検定を改良した Perlman and Wu (2004)によるインターセクション・ユニオン検定 (IUT) が提案されている。しかしながら、Perlman らの方法は、IUT に用いる片側尤度比検定において、未知の共分散行列が局外母数であることから帰無仮説のもとでの理論分布が一意に算出できないことが知られており、結果として検出力が低くなることがある。IUT に用いる片側尤度比検定の代替としては、Glimm et al. (2002)の近似片側尤度比検定などが考えられるが、Glimm らの近似片側尤度比検定は、帰無仮説を原点、対立仮説をすべて正の空間としていることから、主要評価変数間に正の相関があり、主要評価変数のいずれかが負であるような場合に、第一種の過誤確率を目標有意水準以下に制御できないという問題がある。そこで、本研究では、Glimm らの近似片側尤度比検定に対し、主要評価変数間に正の相関があり、主要評価変数のいずれかが負であるような場合の好ましくない性質を改善できるような修正をおこなった検定を開発し、それを IUT に用いることにより、簡便でより保守的な検定を与えた。モンテカルロシミュレーションにより、提案する検定は、主要評価変数が2つである場合は正の相関が0.8未満、3つである場合は正の相関が0.6未満であれば、棄却域が一様でないにも関わらず、第一種の過誤確率を目標有意水準内に制御したうえで、Perlman らの方法と比較して、検出力を向上できることを確認した。Offen et al. (2007), Sankoh et al. (1999)によると、複数の主要評価変数を持つ臨床試験において、過去の経験より、変数間の相関は0.4の近傍が多く、相関係数は0.2~0.8の範囲であるとしている。これらを鑑みると、提案した方法は実際的であると考えられる。なお、本発表の内容は Nakazuru et al. (2014)に基づく。

### 主要参考文献

Nakazuru, Y., Sozu, T., Hamada, C., Yoshimura I. (2014). A new procedure of one-sided test in clinical trials with multiple endpoints. *Japanese Journal of Biometrics*, 35, 17-35.