

検証的な臨床試験において単一の試験内で複数の評価項目を評価する場合は多くあり、主要評価項目と副次評価項目を設定する試験や主要評価項目が複数存在する **co-primary** の試験をはじめとして、検定結果に応じて仮説を優越性から非劣性に変更する試験もその一種と考えられる。そのような試験において、複数の評価項目を階層的に順序づけて検定を行い多重性を調整する方法は多く提案されており、閉検定手順やその発展である **gatekeeping procedures** が一般的に用いられている。これにより、いずれかの評価項目に関する帰無仮説を誤って棄却してしまう **FWER(family wise error rate)**を一定水準に保つことが可能となっている。

また、臨床試験では倫理的・経済的な理由から中間解析が実施され、群逐次デザインやアダプティブデザインといった検定を繰り返し行う際に α エラーを保つ方法が用いられている。一方で、評価項目が複数存在する場合に、複数評価項目の検定による多重性を考慮した中間解析を含む試験デザインの研究は多くはなされていない。既存の方法としては、**fixed sequence** 法により主要評価項目の検定が有意であった場合のみ副次評価項目の検定を行う簡便な **gatekeeping procedures** を用いた方法が提案されている。同様に、評価項目間の相関を考慮して **FWER** を保ちながらより効率的に α エラーを使用するデザインが考えられているが、想定している状況が限定的であり多くの仮定を要するといった問題がある。

それらの方法とは別に、近年の多重性調整法の研究成果を取り入れて、ある評価項目の仮説が棄却された場合に他の評価項目の仮説にその有意水準を持ち越して群逐次デザインの棄却限界値を変化させるデザインが考案された。また、グラフィカルアプローチを用いた、多くの場面に適用可能なデザインが提案されてきている。

本抄読会では、主要評価項目と副次評価項目を有する試験について **fixed sequence** 法による多重性調整法を用いた群逐次デザインの設定法を示し、**FWER** の制御の仕方と仮説間の相関を考慮した場合の **FWER** の上限に関する議論について説明する。また、グラフィカルアプローチについて理論のもととなる重み付き **bonferroni** 検定、**shortcut procedures** とともに説明し、それを用いた α エラーのリサイクリングによる群逐次法の設定方法について紹介する。

参考文献

- Bretz, F., Maurer, W., Brannath, W. and Posch, M. (2009). A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statistics in Medicine* **28**, 586–604.
- Glimm, E., Maurer, W. and Bretz, F. (2010). Hierarchical testing of multiple endpoints in group sequential trials. *Statistics in Medicine* **29**, 219–228.
- Tamhane, A. C., Mehta, C. R. and Liu, L. (2010). Testing a primary and a secondary endpoint in a group sequential design. *Biometrics* **66**, 1174–1184.
- Xi, D. and Tamhane, A. C. (2015). Allocating recycled significance levels in group sequential procedures for multiple endpoints. *Biometrical Journal* **57**, 90-107.