



2021年3月

co-primary endpoint【第47回生物統計学】

1 概要

以前、「多重性とは? (<https://www.届出.com/pdf/20200622.pdf>)」「多重性の問題が生じる要因 (<https://www.届出.com/pdf/20200629.pdf>)」といったブログを書きました。

今回は、この中にある「co-primary endpoint」に着目したいと思います。機能性表示食品では、ガイドラインに明確な記述はありませんが、平成29年の臨床試験WGによる検証・調査事業の報告書では、多時点や複数評価項目における多重性問題について指摘がなされています。このことから多重性の問題は重要な課題であることがわかります。

■機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業報告書, 第1部 臨床試験WG報告書, 第3章 臨床試験方法論に関する特徴, 3-1 臨床試験のプロトコルの特徴, 3-1-3 結果と考察

22) 検定の多重性 (評価時点の多重性)

「多重検定あり (多重性を考慮して検定)」が12編 (35.3%)、「多重検定あり (多重性を考慮せず検定)」が10編 (29.4%)、「多重検定に該当しない」が11編 (32.4%)、「記載なし又は不明確」が1編 (2.9%)であった。

23) 検定の多重性 (評価項目の多重性)

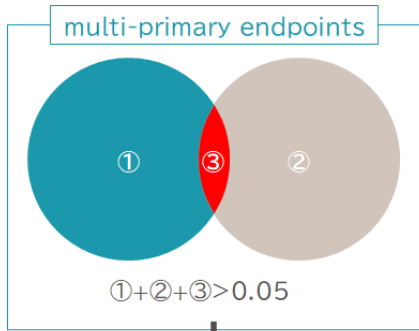
「多重検定あり (多重性を考慮して検定)」が2編 (5.9%)、「多重検定あり (多重性を考慮せず検定)」が29編 (85.3%)、「多重検定に該当しない」が2編 (5.9%)、「記載なし又は不明確」が1編 (2.9%)であった。

上記より、評価項目の多重性を検討せずに、多重検定を行っている試験が多いことが明らかになった。多重性を考慮しないまま、得られた結果を直接結論に反映すると、第1種の過誤のある試験結果となる。例えば、有意水準を5%で類似したアウトカムを20項目設定した場合、検定を20回繰り返すことになる。その場合、1/20であるため偶然に有意となるという確率を意味している。

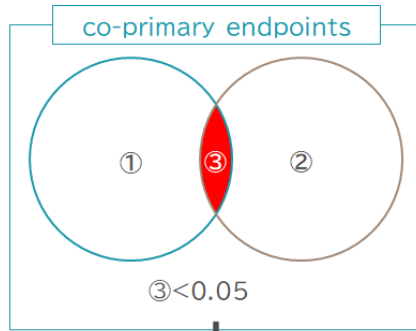
このように多くの時点・多項目での検定には特に注意が必要である。これを防ぐには、介入期間中の多時点での検定はしないこと (前後比較1回のみ実施)、主要アウトカムを一つに絞り込むことが重要である。評価時点や評価項目を複数セットしなければならない場合には、第1種の過誤を調整するボンフェローニの補正などを行って判断を下す必要がある。

2 co-primary endpoint とは?

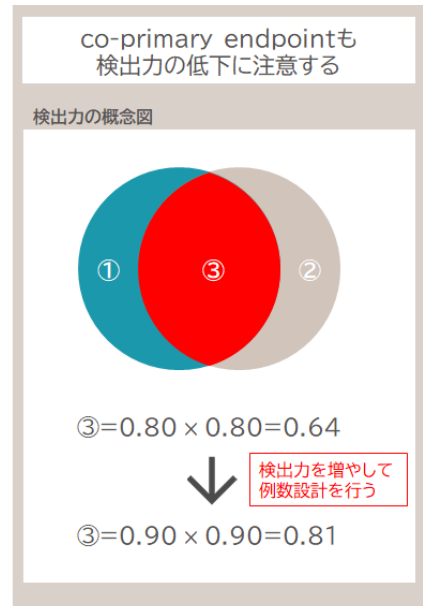




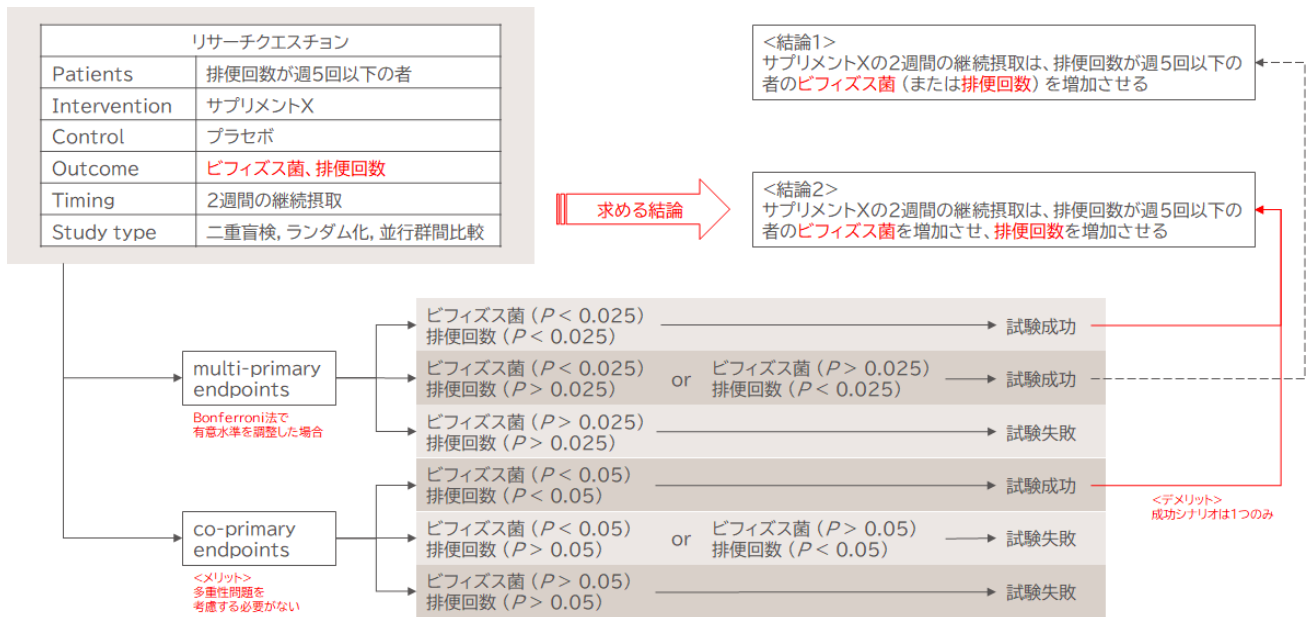
2個の主要評価項目のうち、**いずれかを検証すれば良い**場合は、①と②を含むすべての部分(①+②+③)が α エラーとなる。よって、明らかに5%を上回っていることから多重性の調整が必須である。



2個の主要評価項目のうち、**いずれも検証する必要がある**場合は、2個の検定で同時に有意差を検出できた場合のみ試験の目的が達成される。この場合の α エラーは①と②が重なっている部分(③)であり、明らかに5%を下回っていることから多重性の問題は生じない。



3 co-primary endpoint と multi-primary endpoint の結果の違い



co-primary endpoint を設定することで、有意水準を変更せずに2つ以上の有効性を謳うことができます。このような方法を使うことで、他社の製品とも明確な区別をつけることもできるので是非試してみてください。