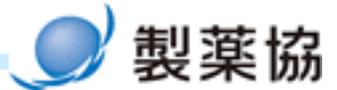


【日本製薬工業協会シンポジウム】 ランダム化比較試験における統計的効率改善のための共変量調整

[シンポジウム当日]
LP1: FDAガイダンス/JPMA報告書の復習



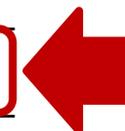
2026年3月16日
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2025年度タスクフォース3-1

○中外製薬株式会社

澤本 涼

シンポジウム当日の製薬協TFの発表一覧と 本発表の位置づけ

	製薬協TFの発表	
LP0	はじめに	関
LP1	FDAガイダンス/JPMA報告書の復習	澤本
LP2	共分散分析による平均治療効果の推測 (4.3.3節)	平井, 土居
LP3	線形モデルの誤特定下での統計的性能 (4.3.4節)	宋
LP4	非線形モデルにおける条件付き治療効果と条件なし治療効果 (4.3.5節)	大野



- **FDAガイダンスの要約**
- **FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説**
 - 事前視聴動画：リンク

JPMA 報告書目次と事前視聴動画の対応

3章(抜粋): PR3_1~3_4

4

4.2節: PR4_1~4_5



1	はじめに	4	FDAガイダンス本文の解説
1.1	背景	4.1	ドラフトガイダンスと最終化までの経緯
1.2	本報告書について	4.2	ガイダンス本文
1.2.1	報告書の目的と概要	4.2.1	タイトルなど
1.2.2	本報告書の対象外の内容	4.2.2	I. Introduction
2	ガイダンス・ガイドラインの共変量調整に関する部分の概説	4.2.3	II. Background
2.1	ICH E9	4.2.4	III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials
2.2	ICH E9(R1)	4.2.4.1	A. General Considerations
2.3	EMAガイドライン	4.2.4.2	B. Linear Models
2.4	FDAガイダンス	4.2.4.3	C. Nonlinear Models
2.5	FDAガイダンスとこれまでのガイドラインの比較	4.2.5	REFERENCES
3	FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説	4.3	論点の整理
3.1	統計的効率	4.3.1	FDAガイダンスで審査部門との相談が推奨されている内容の列挙
3.2	Estimandに関連する用語	4.3.2	治験実施計画書のestimandの記載
3.2.1	Estimand	4.3.3	線形モデルの回帰係数の推定値と平均治療効果の推定値との関係
3.2.2	潜在結果変数	4.3.3.1	線形モデルに治療とベースライン共変量の交互作用を含めない場合
3.2.3	条件付き治療効果と条件なし治療効果	4.3.3.2	線形モデルに治療とベースライン共変量の交互作用を含める場合
3.2.4	Model-based estimand / model-free estimand	4.3.4	線形モデル誤特定に関する整理
3.3	Estimatorに関連する用語	4.3.4.1	線形モデル誤特定に関する記述
3.3.1	Adjusted estimator / unadjusted estimator	4.3.4.2	モデル誤特定下での治療効果の推定量の妥当性について (推定量の漸近正規性)
3.4	「条件付き治療効果と条件なし治療効果」と 「Adjusted estimator / unadjusted estimator」の違い	4.3.4.3	モデルが誤特定されている場合の標準誤差について
3.5	予後因子 / ベースライン予後共変量と 効果修飾因子 / ベースライン予測共変量	4.3.5	非線形モデルでの条件付き治療効果と条件なし治療効果の記載の比較
3.6	交絡	4.3.6	被験者数の減少を狙うか、検出力の増加を狙うか
3.7	併合可能性と併合不能性	5	おわりに
3.8	モデル誤特定	6	参考文献及びガイドラインの理解に役立つ資料
3.9	Model-assistedな手法		
3.10	線形モデル・非線形モデル		

1	はじめに	4	FDAガイダンス本文の解説
1.1	背景	4.1	ドラフトガイダンスと最終化までの経緯
1.2	本報告書について	4.2	ガイダンス本文
1.2.1	報告書の目的と概要	4.2.1	タイトルなど
1.2.2	本報告書の対象外の内容	4.2.2	I. Introduction
2	ガイダンス・ガイドラインの共変量調整に関する部分の概説	4.2.3	II. Background
2.1	ICH E9	4.2.4	III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials
2.2	ICH E9(R1)	4.2.4.1	A. General Considerations
2.3	EMAガイドライン	4.2.4.2	B. Linear Models
2.4	FDAガイダンス	4.2.4.3	C. Nonlinear Models
2.5	FDAガイダンスとこれまでのガイドラインの比較	4.2.5	REFERENCES
3	FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説	4.3	論点の整理
3.1	統計的効率	4.3.1	FDAガイダンスで審査部門との相談が推奨されている内容の列挙
3.2	Estimandに関連する用語	4.3.2	治験実施計画書のestimandの記載
3.2.1	Estimand	4.3.3	線形モデルの回帰係数の推定値と平均治療効果の推定値との関係
3.2.2	潜在結果変数	4.3.3.1	線形モデルに治療とベースライン共変量の交互作用を含めない場合
3.2.3	条件付き治療効果と条件なし治療効果	4.3.3.2	線形モデルに治療とベースライン共変量の交互作用を含める場合
3.2.4	Model-based estimand / model-free estimand	4.3.4	線形モデル誤特定に関する整理
3.3	Estimatorに関連する用語	4.3.4.1	線形モデル誤特定に関する記述
3.3.1	Adjusted estimator / unadjusted estimator	4.3.4.2	モデル誤特定下での治療効果の推定量の妥当性について（推定量の漸近正規性）
3.4	「条件付き治療効果と条件なし治療効果」と「Adjusted estimator / unadjusted estimator」の違い	4.3.4.3	モデルが誤特定されている場合の標準誤差について
3.5	予後因子 / ベースライン予後共変量と効果修飾因子 / ベースライン予測共変量	4.3.5	非線形モデルでの条件付き治療効果と条件なし治療効果の記載の比較
3.6	交絡	4.3.6	被験者数の減少を狙うか、検出力の増加を狙うか
3.7	併合可能性と併合不能性	5	おわりに
3.8	モデル誤特定	6	参考文献及びガイドラインの理解に役立つ資料
3.9	Model-assistedな手法		
3.10	線形モデル・非線形モデル		

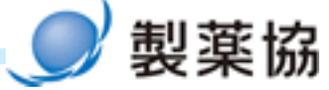
4.3節: LP2~4

- **FDAガイダンスの要約**
- **FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説**
 - 事前視聴動画：リンク

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	2
III.	RECOMMENDATIONS FOR COVARIATE ADJUSTMENT IN CLINICAL TRIALS.....	3
	A. General Considerations	3
	B. Linear Models	4
	C. Nonlinear Models.....	5
IV.	REFERENCES.....	8

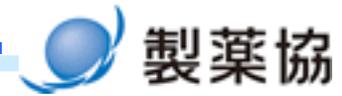
I. Introduction : FDAガイダンスのスコープ[°](4.2.2節)



- ランダム化比較試験（RCT）の統計解析で、優越性試験及び非劣性試験のいずれにも適用可能な、共変量調整することに関するFDAの2023年時点での**推奨事項**を記載
 - 治療効果の推定及び検定に対する統計的効率の向上のためのベースライン予後共変量の利用が主な焦点
 - ベースライン予後共変量：主要評価項目と関連する可能性が高いベースライン共変量
- ガイダンスの**対象外**の内容

- ベースライン予測共変量の有効性の高い集団を特定するための利用
- 非ランダム化比較試験における交絡変数の制御のための共変量利用
- アウトカムの欠測データを考慮するためのモデルでの共変量利用
- 経時反復測定データの解析に対する共変量調整
- 共変量調整のためのベイズ流の手法や機械学習の利用

II. Background : 一般的事項及びその他ガイドラインとの関連^(4.2.3節) 9



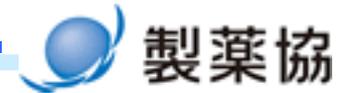
- **ベースライン共変量による調整 (Covariate adjustment)**
 - 群間の集団レベルの治療効果の推定や検定にベースライン共変量を利用
 - バイアス又は第一種の過誤確率に対して最小限の影響で、データをより効率的に利用して治療効果の検証及び定量化が可能な場合がある

- **ICH E9に記載の共変量調整に関する内容**
 - 主要変数に影響を及ぼすと予想される共変量の特定, 統計解析における共変量の取り扱いの事前規定, ランダム化後に測定される共変量の取り扱いに対する注意, など

- **ICH E9(R1)に記載の内容とFDAガイダンスの内容との整合性**
 - 共変量調整し推定される治療効果 = estimandを定義する集団レベルの要約

- **線形/非線形モデルを用いた共変量調整に関する検討・推奨事項**

III.A. General Considerations : 一般的な検討事項(4.2.4.1節)



➤ **共変量調整と未調整解析のいずれも許容される**(A1)

- 共変量調整の一般的な特徴として, 通常統計的効率の向上が期待される(A2)

アウトカムと強く関連する共変量 (層別因子含む) (A4,7)

推奨

アウトカムと関連がない共変量(A5)

可

相互に関連のある共変量同士(A6)

可

ランダム化の層別因子以外の共変量(A7)

可

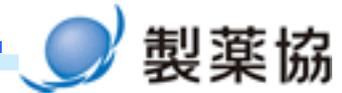
主要な解析の
詳細は事前規定
が重要(A3)

➤ **審査部門との事前協議の必要性**

- アウトカムのベースラインからの変化の利用 (A10), アダプティブデザインにおける共変量の利用 (A11), 共変量の数が多い・水準が多い場合(A12)など

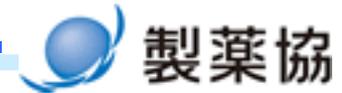
➤ **被験者数と検出力の計算は精度向上を考慮した方法と保守的な方法のいずれも許容される**(A9)

III.B. Linear Models : 線形モデル(4.2.4.2節) ⇒ LP2, LP3



- 線形回帰モデルに基づいて共変量を調整した平均治療効果の推定に関する検討事項をまとめている^(B1)
- モデル誤特定の影響に関し、既存のガイドラインでは詳細に触れられていない、最新の研究に基づいた具体的な言及がある※
 - 線形回帰モデルに基づく共変量調整では、線形回帰モデルが誤特定されていても平均治療効果の妥当な推定値が与えられること^(B3)
 - モデル誤特定下でも妥当な、標準誤差の算出の推奨^(B4, B5)
 - 1:1ランダム化試験の2群比較の場合、モデル誤特定下であっても平均治療効果の名目標準誤差（標準誤差のモデル推定値）は妥当であること^(B4)
 - 層別ランダム化を考慮した標準誤差の算出の推奨^(B5)
 - 治療及び共変量の交互作用を含めたモデルでも有効性の主要な解析として平均治療効果の妥当な推定を行うことができること^(B6)

III.C. Nonlinear Models : 非線形モデル(4.2.4.3節) ⇒ LP4



- 主に連続でないアウトカム（二値, 順序, カウント, イベント発現までの時間等）の解析における, 非線形回帰モデル（一般化線形モデルを含む）を用いた共変量調整の検討事項を整理^(C1)
- 併合可能性と併合不能性^(C2)を踏まえ, estimandの一部として関心の対象とする治療効果を事前明記することの推奨^(C3)
- 非線形モデルを用いた条件付き治療効果の推定方法^(C4, C5)
 - ロジスティック回帰, Cox回帰など
- 非線形モデルを用いた条件なし治療効果の推定^(C7, C9, C10)
 - 例示: g-computation推定量の手順（二値評価項目）^(C9)
- 非線形モデルを用いる場合のFDAとの協議の必要性^(C6, C8)
- 非線形モデルでの層別ランダム化の考慮^(C11)

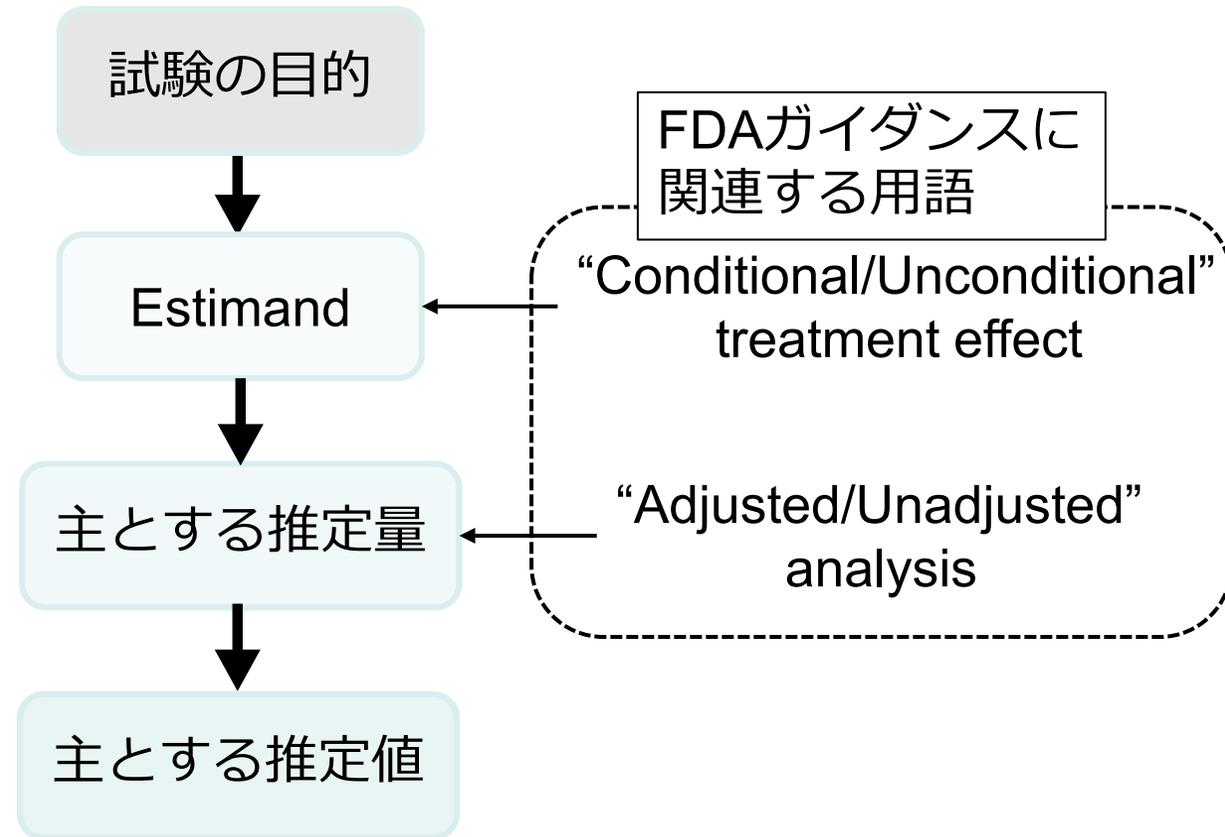
- FDAガイダンスの要約
- **FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説**
 - 事前視聴動画：リンク

➤ **Estimand :**
臨床試験の目的によって提起される
臨床的疑問を反映する治療効果の
詳細な説明

関心のある臨床的疑問に応じて何を推定すべきか
(すなわち, 「推定されるべきもの」)

Estimandとして試験計画時に明示的に検討

推定される治療効果と試験目的の潜在的な不整合を
回避できることが期待



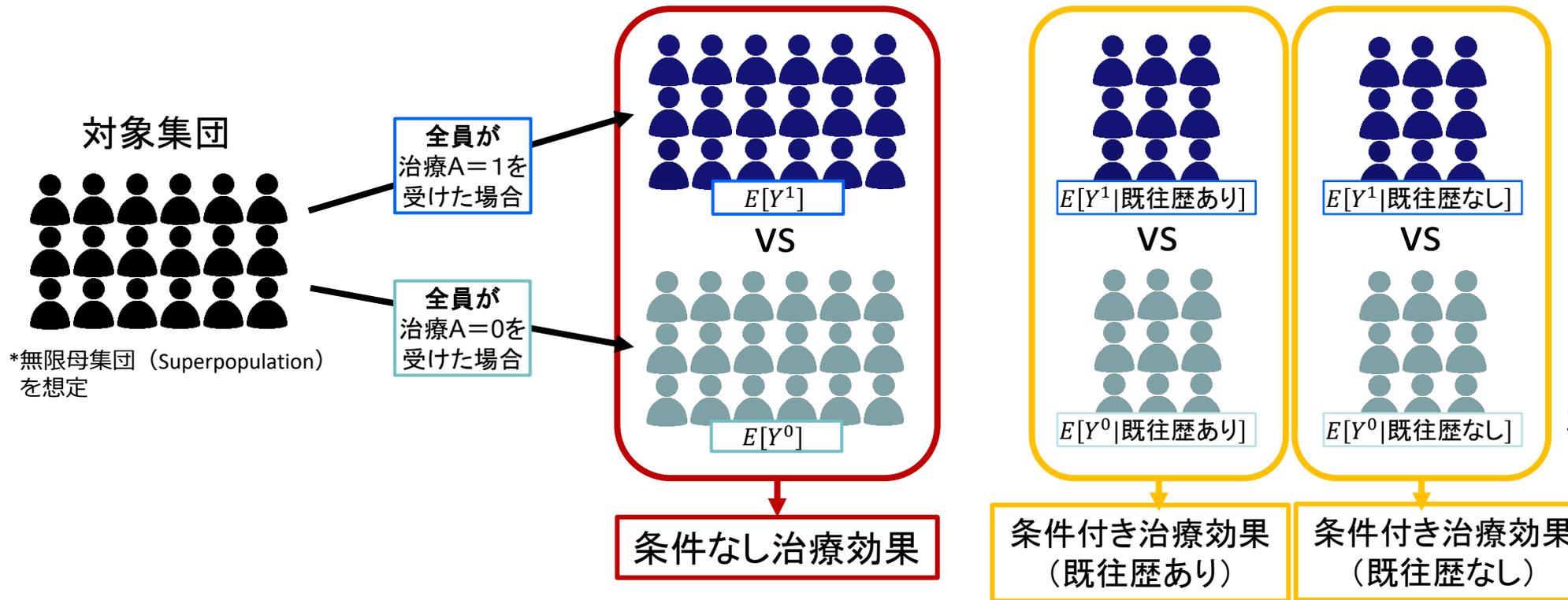
ICH E9(R1) 図1より一部抜粋・改変

Estimand : 条件付き治療効果 (Conditional treatment effect) と 15 条件なし治療効果 (Unconditional treatment effect)

➤ 条件なし/条件付き治療効果は、関心のある治療効果を定義するものである

■ **条件なし治療効果** : 対象集団を未治療から治療に移行させた際の集団レベルでの効果を定量化するもの^(B2)

■ **条件付き治療効果** : (対象集団の) 特定の部分集団レベルでの治療効果^(C2)

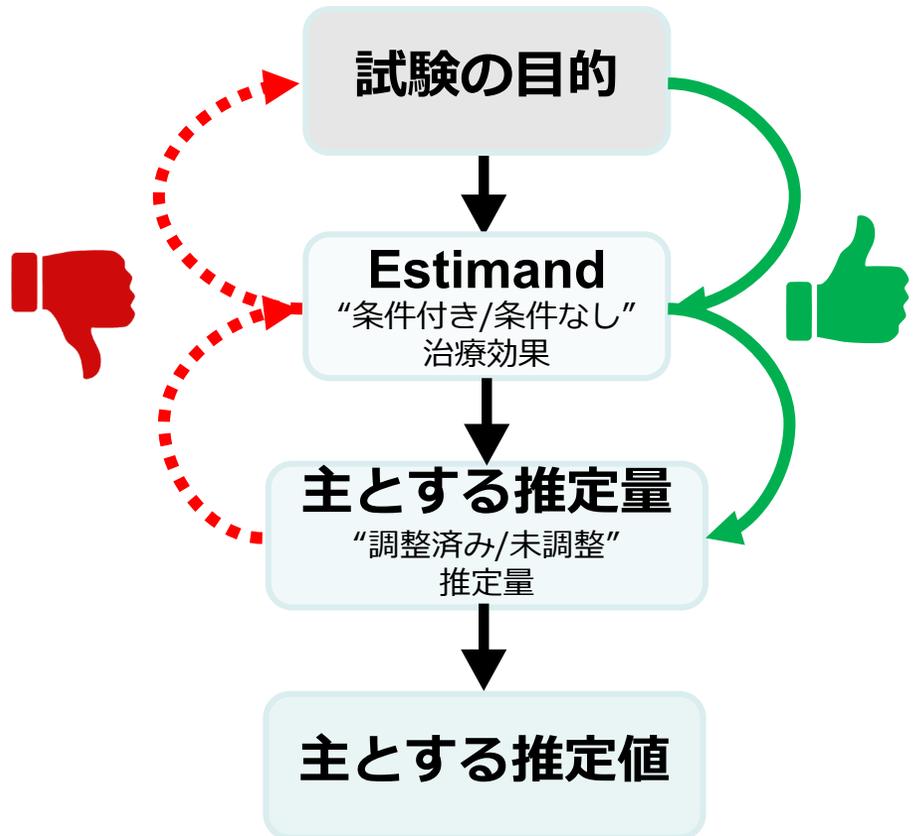


Daniel et al (2021)

Estimator : 調整済み推定量 (Adjusted estimator) / 未調整推定量 (Unadjusted estimator) とは

- **調整済み/未調整推定量とは, 解析・推定方法 (推定量) である**
 - 未調整推定量 : ベースライン共変量の情報を用いずに構成される推定量
 - 単純な平均など
 - 調整済み推定量 : ベースライン共変量の情報を用いて構成される推定量
 - 適切な方法の下 (もしくはは一定の条件下), 第一種の過誤確率の増大やバイアスを抑えながら, 推定精度が上昇する可能性がある(4.2.3節)
 - ベースライン共変量の情報を用いる代表的な方法
 - ✓ 層別化や回帰モデルによる共変量調整法 (ANalysis of COVAriance [ANCOVA], ロジスティック回帰分析など)
 - ✓ FDAガイダンスで紹介されているg-computationやIPTW法など

➤ “条件付き/条件なし”治療効果はestimand, “調整済み/未調整”推定量は解析方法・推定量



👍 関心のある治療効果を決めた上で、どの推定量を用いるか決定すべき

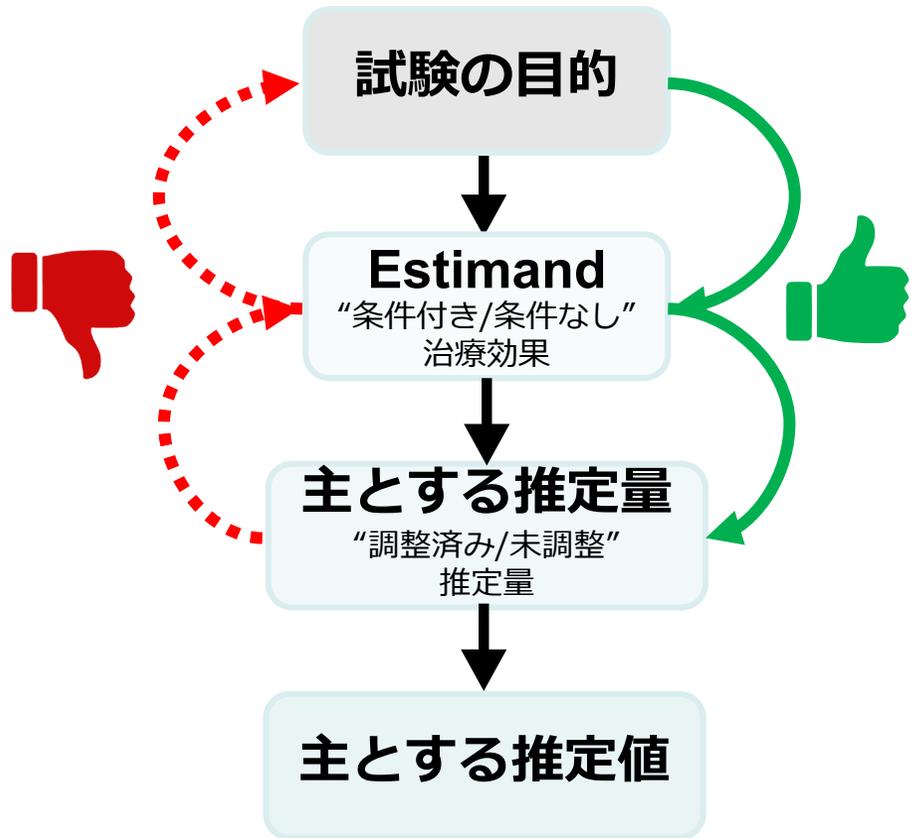
○ 条件付き治療効果に対して、調整済み推定量を求めたい
⇒ ロジスティック回帰モデルを使用

○ 条件なし治療効果に対して、調整済み推定量を求めたい
⇒ ロジスティック回帰モデルを使用した、g-computation

👎 推定方法（推定量）からestimandを遡り、決定すべきではない

✗ ロジスティック回帰モデルを用いるから条件付き治療効果（もしくは条件なし治療効果）をestimandとする

➤ “条件付き/条件なし”治療効果はestimand, “調整済み/未調整”推定量は解析方法・推定量



👍 関心のある治療効果を決めた上で、どの推定量を用いるか決定すべき

○ 条件付き治療効果に対して、調整済み推定量を求めたい
⇒ ロジスティック回帰モデルを使用

○ 条件なし治療効果に対して、調整済み推定量を求めたい
⇒ ロジスティック回帰モデルを使用した, g-computation

👎 推定方法の決定

下記用語は同義ではない (Daniel et al., 2021)

- 条件付き (conditional) と調整済み (adjusted)
- 条件なし (unconditional) と未調整 (unadjusted)
- ▶ 条件なし治療効果の推定にロジスティック回帰を使用可能 (C9.)

留意すべき点②：併合不能性（non-collapsibility）



- すべての部分集団の条件付きの治療効果が同一である場合にも、この部分集団特有の治療効果が条件なし治療効果と異なる場合^(C1)

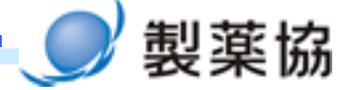
- オッズ比, ハザード比といった効果指標の性質により生じる場合がある

- 併合不能性の例：オッズ比を効果指標としたとき

	有効率		オッズ比		
	介入群	プラセボ群			
ベースライン 共変量 (共変量の割合 は群間で同一)	既往歴あり	80.0%	33.3%	8.0	条件付きの治療効果 +
	既往歴なし	25.0%	4.0%	8.0	
	合計	52.5%	18.7%	4.8	条件なしの治療効果, 周辺治療効果

- 条件付き治療効果と条件なし治療効果のいずれに主要な関心があるかを事前にestimandの一部として明記するべき^(C3)

留意すべき点③：モデル誤特定 ⇒ LP2, LP3



- 条件なし治療効果の推定については、ランダム化の下ではモデル誤特定に対して頑健な推定方法が存在 (C8)
 - **線形モデル**：線形回帰モデルが誤特定されていても平均治療効果に対する妥当な推定方法となる (B3)
 - **非線形モデル**：回帰モデルの誤特定に対して頑健な条件なし治療効果の調整済み推定量（G-computation, IPTW法など）が提案されている (C7)
 - 推定効率向上のため、モデルを作業モデルとして利用し、RCTではモデル誤特定下でも漸近的に妥当な推論が可能な方法 ⇒ **Model-assistedな手法***
Ye et al. (2023)
- **非線形モデルにより条件付き治療効果を推定する際、モデルの誤特定によって結果の解釈が困難となる可能性がある (C6)**
 - ガイダンス上、非線形モデルによる条件付き治療効果の推定も受け入れ可能であると記載 (C6)

- 治験依頼者がベースラインからの変化量ではなく、変化率としてアウトカムを定義することを提案する場合 (A10)
- 治療群の平均値の比に対して非劣性検定の実施を提案する場合、ベースラインからの変化に関するアウトカムの定義や共変量調整の使用 (A10)
- 複雑な共変量アダプティブランダム化, データアダプティブ共変量選択, 又はアダプティブデザインにおける共変量調整の使用に関して提案する場合 (A11)
- 共変量の数が被験者数に対して多い場合, 又は多くの水準を持つ共変量 (例えば, 多くの施設を有する試験の場合の試験施設) で調整を提案する場合 (A12)
- 主要な解析で条件付き治療効果の推定に非線形回帰を用いる場合, 治験実施計画書又は統計解析計画書に含める当該解析の具体的内容及び解析に対するモデル仮定や影響の評価の計画について (C6)
- 新しい方法を提案し, 統計的性質が不明瞭な場合, 具体的な提案 (C8)

- FDAガイダンス（2023）ではestimandのフレームワークや近年の統計理論の発展も踏まえ新たな論点が提示されている
- 特徴的な記載内容
 - 有効性の主要な解析で線形モデルを用いて平均治療効果を推定する際、治療とベースライン予後共変量の交互作用を含める方法
 - 線形・非線形モデルを問わず、モデル誤特定の可能性に言及
 - Estimandの要素として、条件付き治療効果もしくは条件なし治療効果のいずれかを特定することが推奨されている
 - 二値アウトカムに対する条件なし治療効果の調整済み推定量の例示
- FDAガイダンスでは、「共変量調整」を推定効率の改善ツールとして扱う。どのestimandを対象とするかを最初に明確にするべき

- Daniel, R., Zhang, J., and Farewell, D. (2021). Making apples from oranges: comparing noncollapsible effect estimators and their standard errors after adjustment for different covariate sets. *Biometrical Journal*, 63(3), 528-557.
- ICH E9(R1) 臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析 <https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>
- Ye, T., Shao, J., Yi, Y., and Zhao, Q. (2023). Toward better practice of covariate adjustment in analyzing randomized clinical trials. *Journal of the American Statistical Association*, 118(544), 2370-2382.