【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]
LP2: 共分散分析による平均治療効果の推測

製薬協

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

〇第一三共株式会社　平井　俊
小野薬品工業株式会社　土居 正明

シンポジウム当日の製薬協タスクフォースの発表一覧と本発表の位置づけ

製薬協

	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**

発表構成

製薬協

- 共分散分析の紹介
- 共分散分析の仮定
- 共分散分析による条件付き平均治療効果としての解釈
- 共分散分析による条件なし平均治療効果としての解釈
- まとめ

共分散分析（ANalysis of COVAriance: ANCOVA）

製薬協

- ランダム化比較試験の連続アウトカムの解析で用いられる線形モデルでは, ベースラインの連続な共変量 X を調整して, 治療効果 β_1 を推定する方法として共分散分析が有名である
- 本発表では, 以下の交互作用のない共分散分析モデルを考える
  - 交互作用ありのモデルは, LP3を参照

共分散分析モデル

$$E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$$

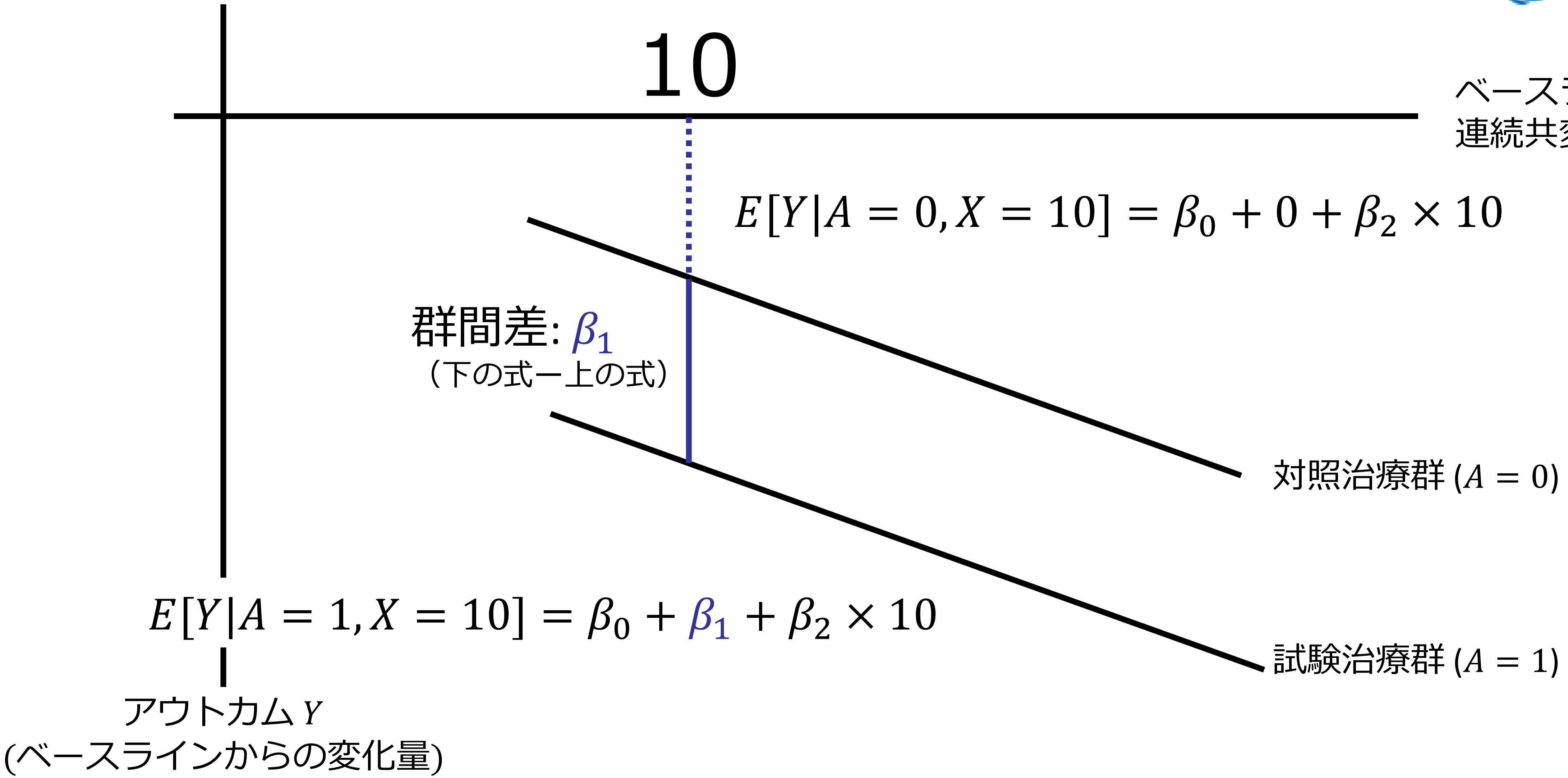
アウトカム　　治療　　連続共変量

- 共分散分析では, しばしば「平行性の仮定」について言及される

共分散分析モデル

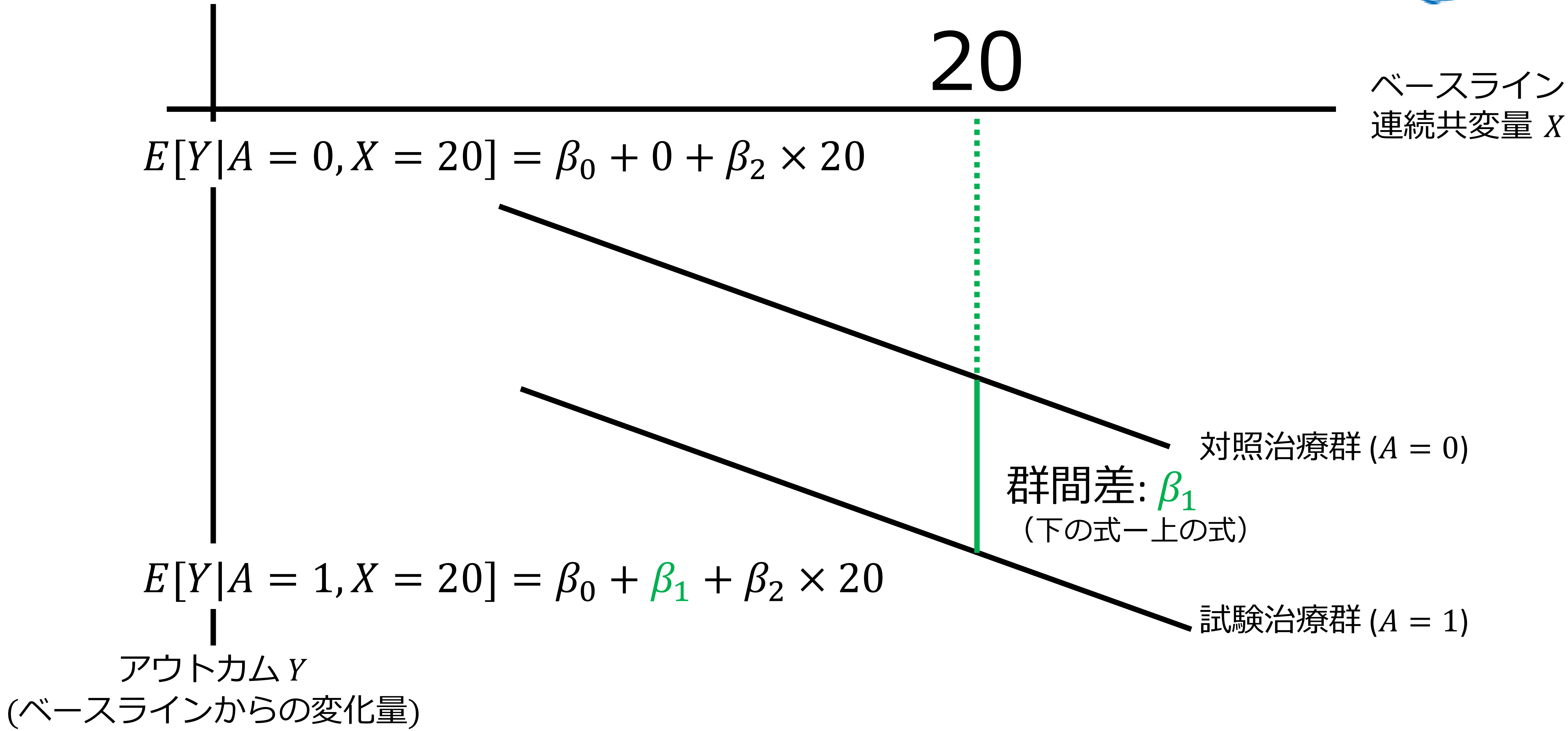
$$E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$$

製薬協



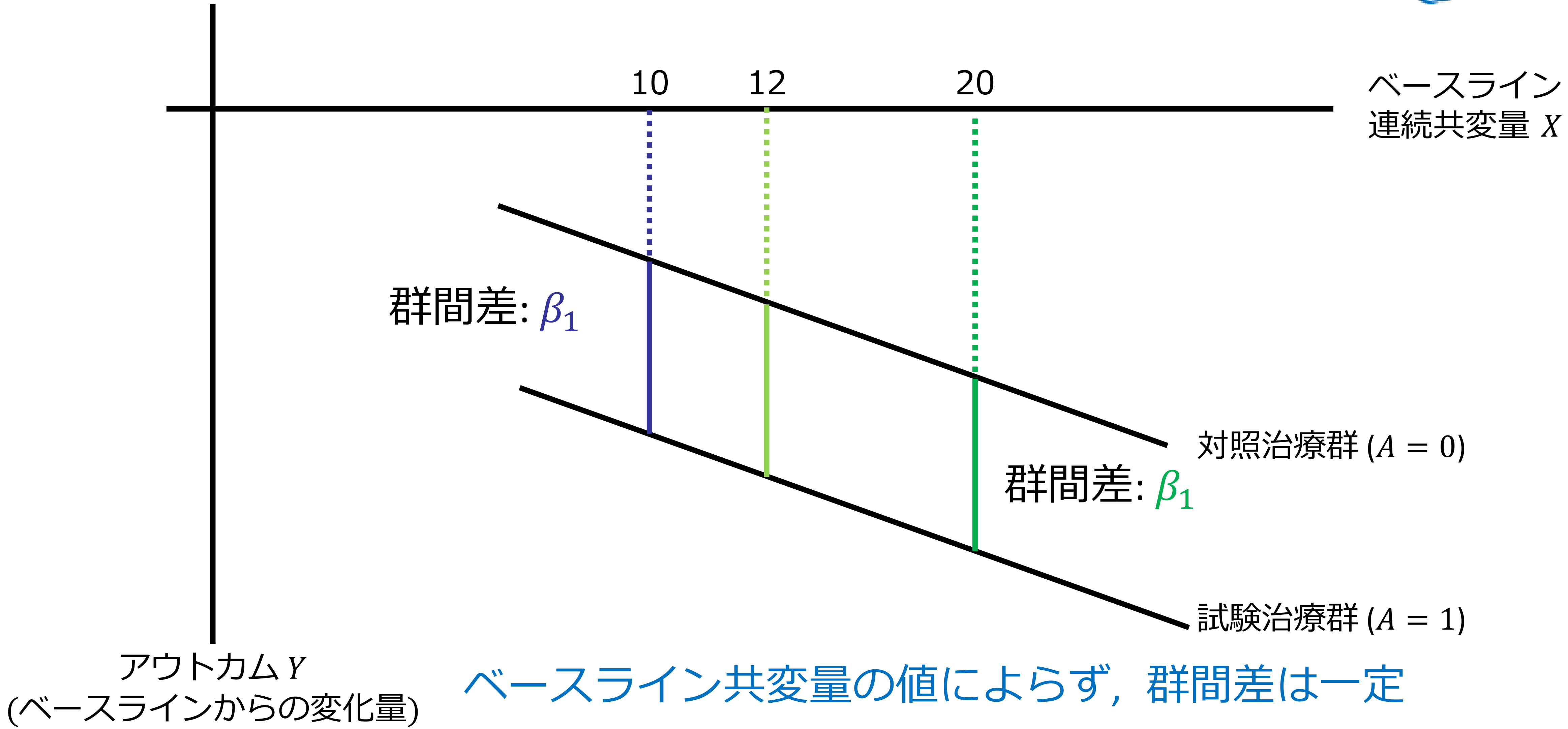
共分散分析モデル

$$E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$$



共分散分析の治療効果 $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$

製薬協

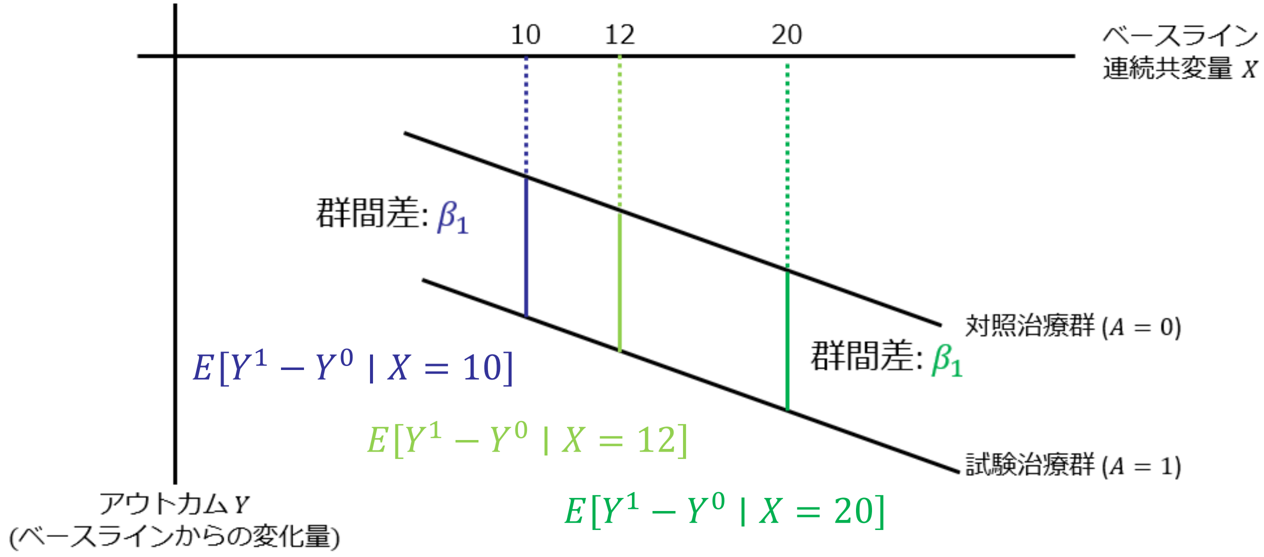


ベースライン共変量の値によらず，群間差は一定

共分散分析の「ひと昔前によく行われた説明」とestimand

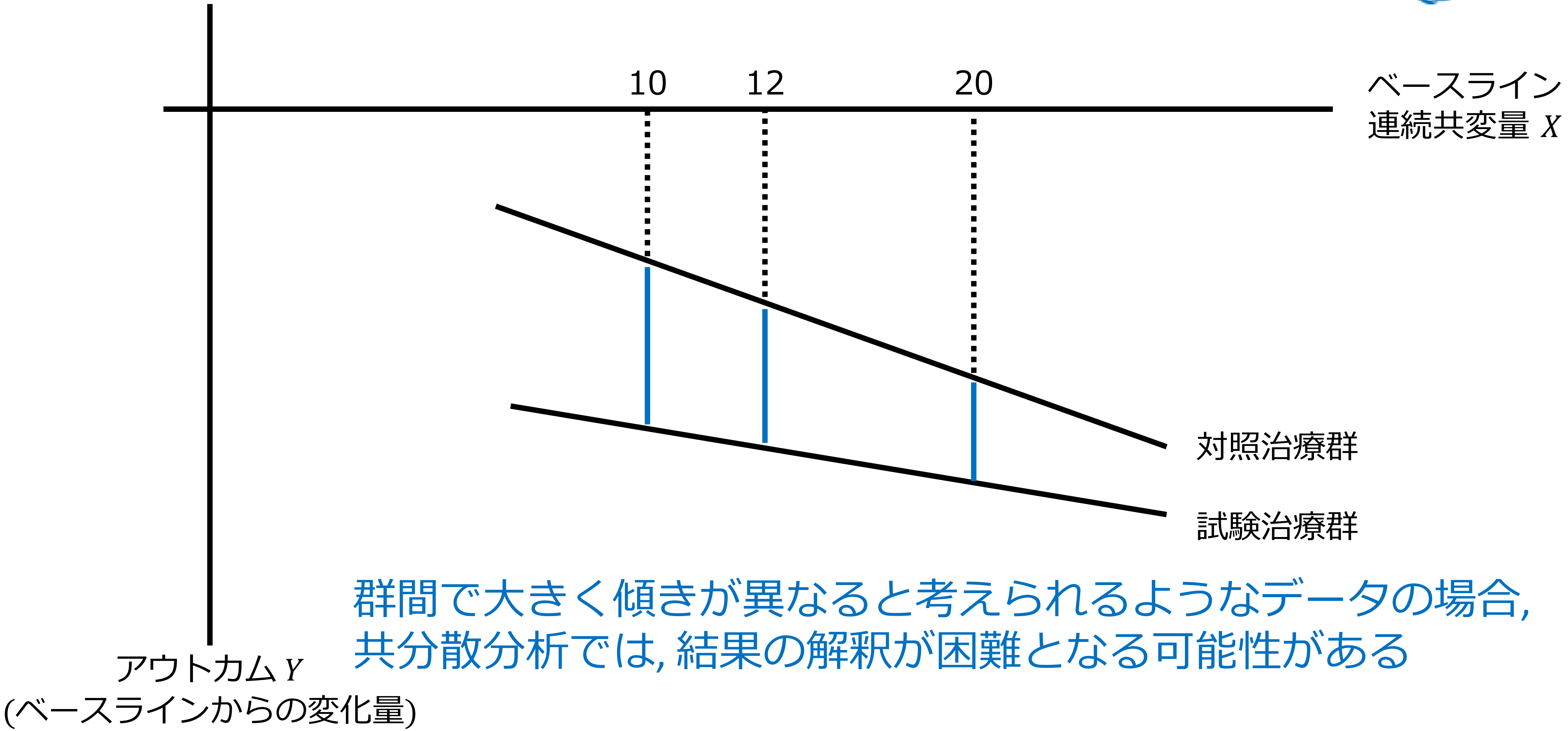
製薬協

- ベースライン共変量の値によらず，群間差は一定
  - 群間差（治療効果）がベースライン共変量で大きく異なる場合，結果の解釈が困難となる可能性がある
  - 「平行性の仮定」を（少なくとも近似的には）仮定している統計モデル



- これは条件付き平均治療効果に着目した説明

平行性の仮定が疑わしいデータでは



群間で大きく傾きが異なると考えられるようなデータの場合,
共分散分析では, 結果の解釈が困難となる可能性がある

FDAガイダンスの「線形モデル」の取扱い

製薬協

- 線形モデルによる共変量調整は, 平均治療効果（すなわち, 試験治療群もしくは対照治療群に割り付けられた被験者間での結果の期待値の差）を推定するために許容される方法である(B1)
  - 平均治療効果: $E[Y^1 - Y^0]$
  - 条件付き平均治療効果: $E[Y^1 - Y^0 \mid X]$
- 共分散分析で, 平均治療効果も推定可能

共分散分析モデルで考え得るestimand

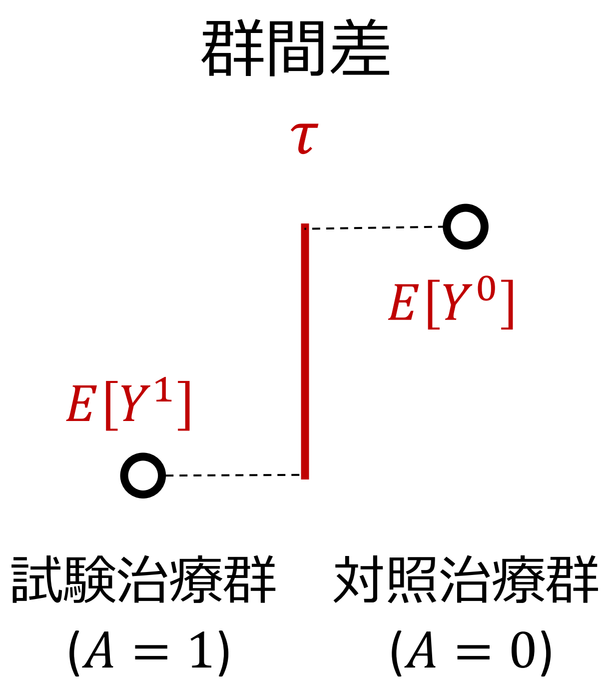
製薬協

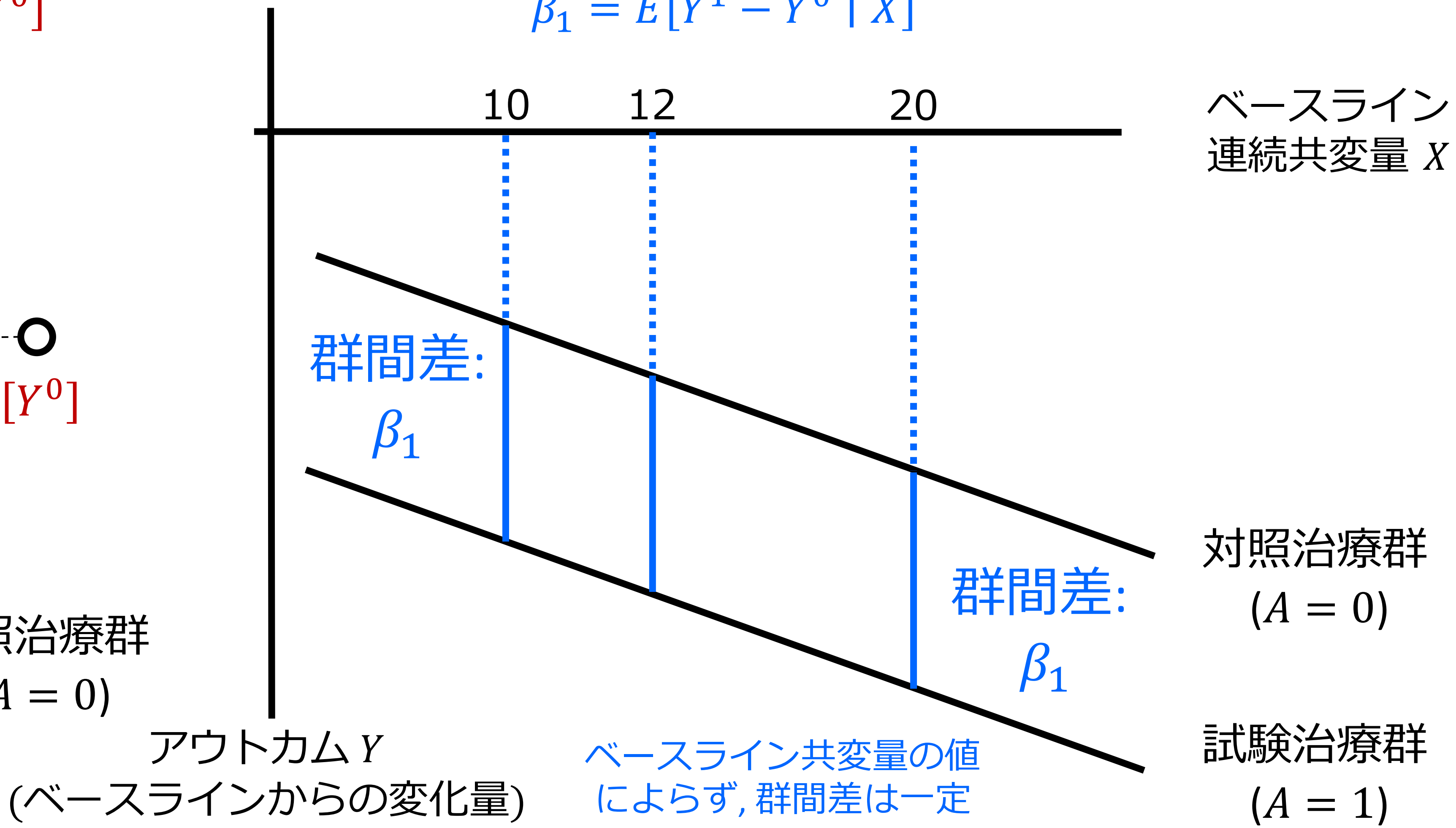
条件なし平均治療効果

$\tau = E[Y^1 - Y^0]$

条件付き平均治療効果

$\beta_1 = E[Y^1 - Y^0 \mid X]$





ランダム化比較試験の共分散分析で条件なし平均治療効果を推定

製薬協

モデル $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$ が正しい場合

$$\tau = E[Y_i^1 - Y_i^0] = E[Y_i^1] - E[Y_i^0]$$

$$= E\big[E[Y_i^1|X_i]\big] - E\big[E[Y_i^0|X_i]\big]$$

$$= E\big[E[Y_i^1|A_i = 1, X_i]\big] - E\big[E[Y_i^0|A_i = 0, X_i]\big]$$ ランダム化より

$$= E[E[Y_i|A_i = 1, X_i]] - E[E[Y_i|A_i = 0, X_i]]$$ 一致性より

$$= E[\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 X_i] - E[\beta_0 + 0 + \beta_2 X_i]$$ モデルの正しさより

$$= (\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 \cdot E[X_i]) - (\beta_0 + 0 + \beta_2 \cdot E[X_i])$$

$$= \beta_1$$

共分散分析モデル: $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$
条件なし平均治療効果: $\tau = E[Y_i^1 - Y_i^0]$
条件付き平均治療効果: $\beta_1 = E[Y_i^1 - Y_i^0|X]$

※ Appendix に補足説明を記載

共分散分析における条件付き・条件なし平均治療効果の関係

製薬協

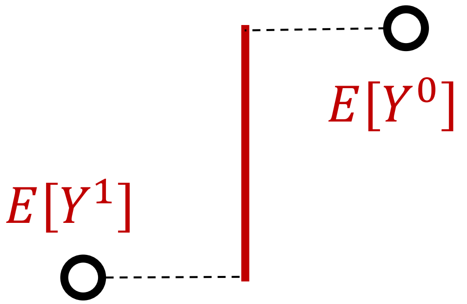
条件なし平均治療効果

$\tau = E[Y^1 - Y^0]$

モデルが
正しい下で

群間差

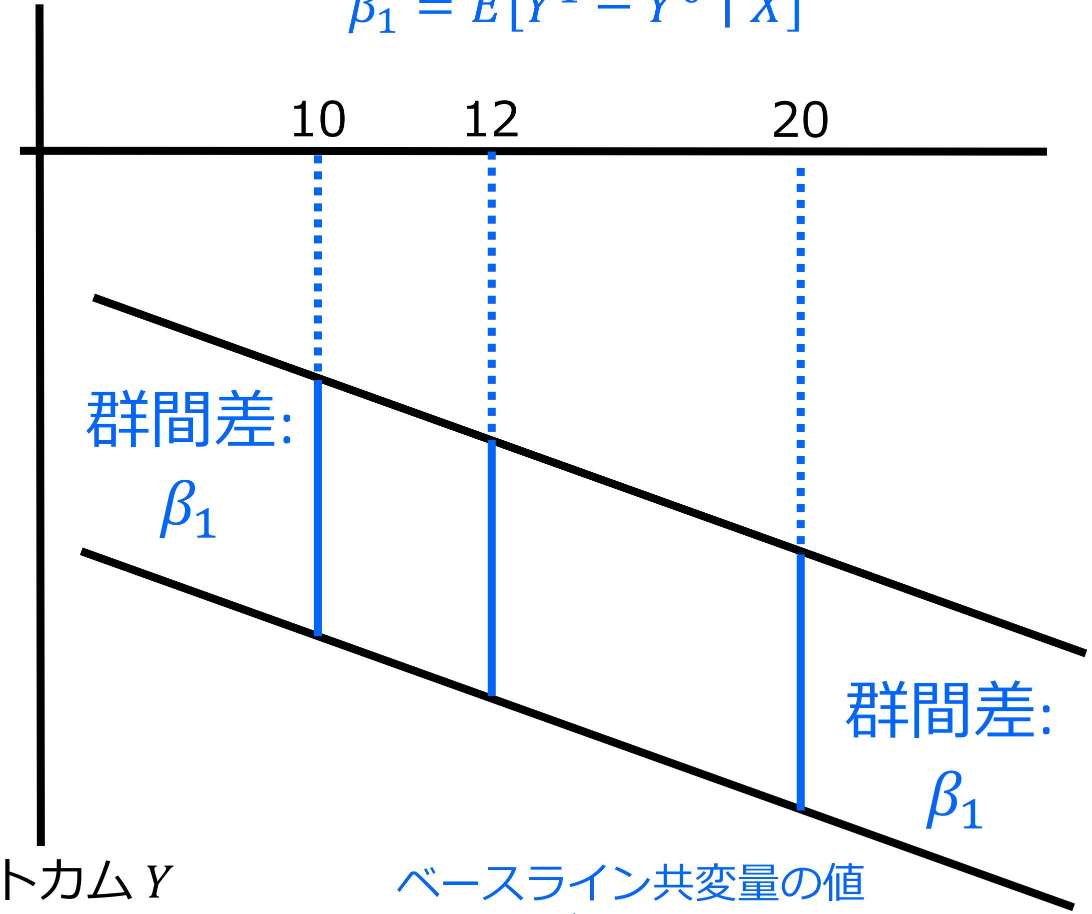
$\beta_1 = \tau$



試験治療群 $(A = 1)$　対照治療群 $(A = 0)$

条件付き平均治療効果

$\beta_1 = E[Y^1 - Y^0 \mid X]$



ベースライン共変量の値
によらず, 群間差は一定

重要な性質: モデルの誤特定下での性能(PR3-4, LP3)

製薬協

- ランダム化比較試験におけるモデルの誤特定下での条件なし平均治療効果の推定
  - 線形回帰モデルが誤特定されており, 結果変数, 共変量, 及び治療の関係を正確に捉えていない場合においても, 線形モデルによる共変量調整は, 平均治療効果を推定し推論を行うための妥当な方法である（Lin, 2013）(B3)
  - ただし, モデルが結果変数, 共変量, 治療間の真の関係をより正確に近似すると, 検出力と推定値の精度は一般的に向上する(B3)

モデルが正しい場合では, $\beta_1 = \tau$
モデルの誤特定下では, $\widehat{\beta_1} \rightarrow \tau$

$\widehat{\beta_1}$: 共分散分析モデルによる推定量

モデルの誤特定下の共分散分析モデルによる推定量の性質

共分散分析モデル: $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$

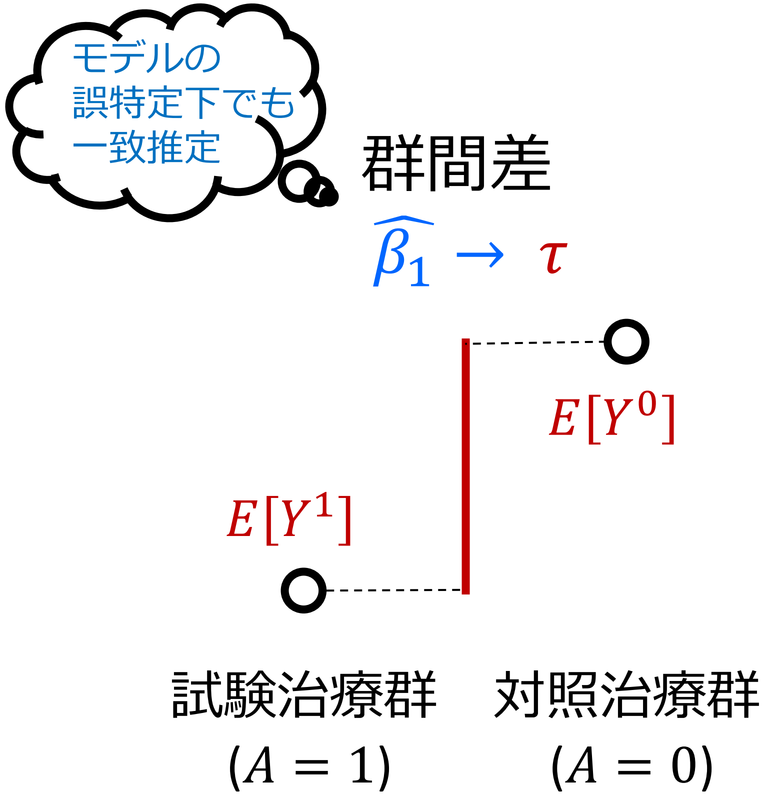
共分散分析モデルによる推定量: $\widehat{\beta_1}$

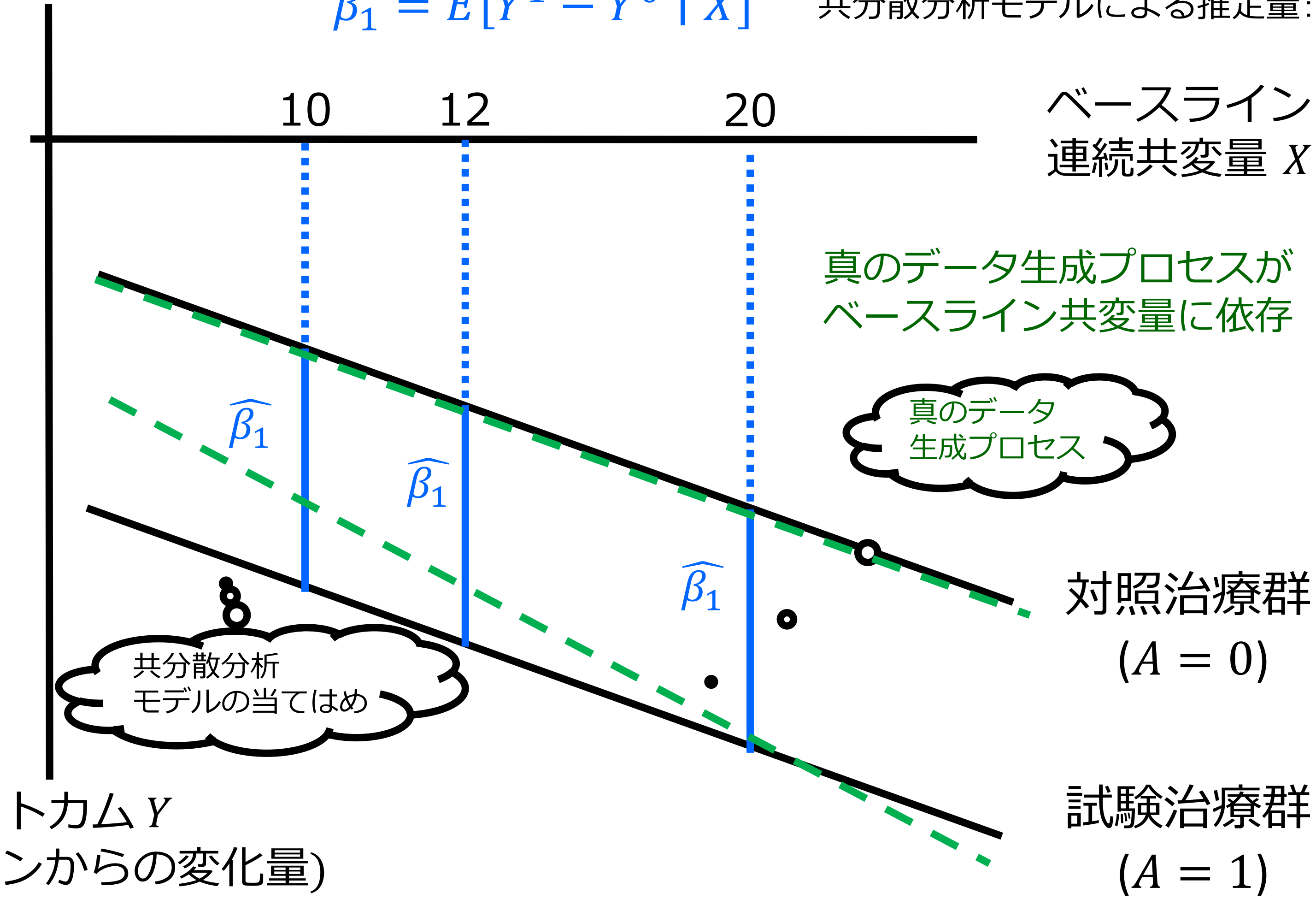
条件なし平均治療効果

$\tau = E[Y^1 - Y^0]$

条件付き平均治療効果

$\beta_1 = E[Y^1 - Y^0 \mid X]$





これまでの整理: 共分散分析の使い方と統計的性能

製薬協

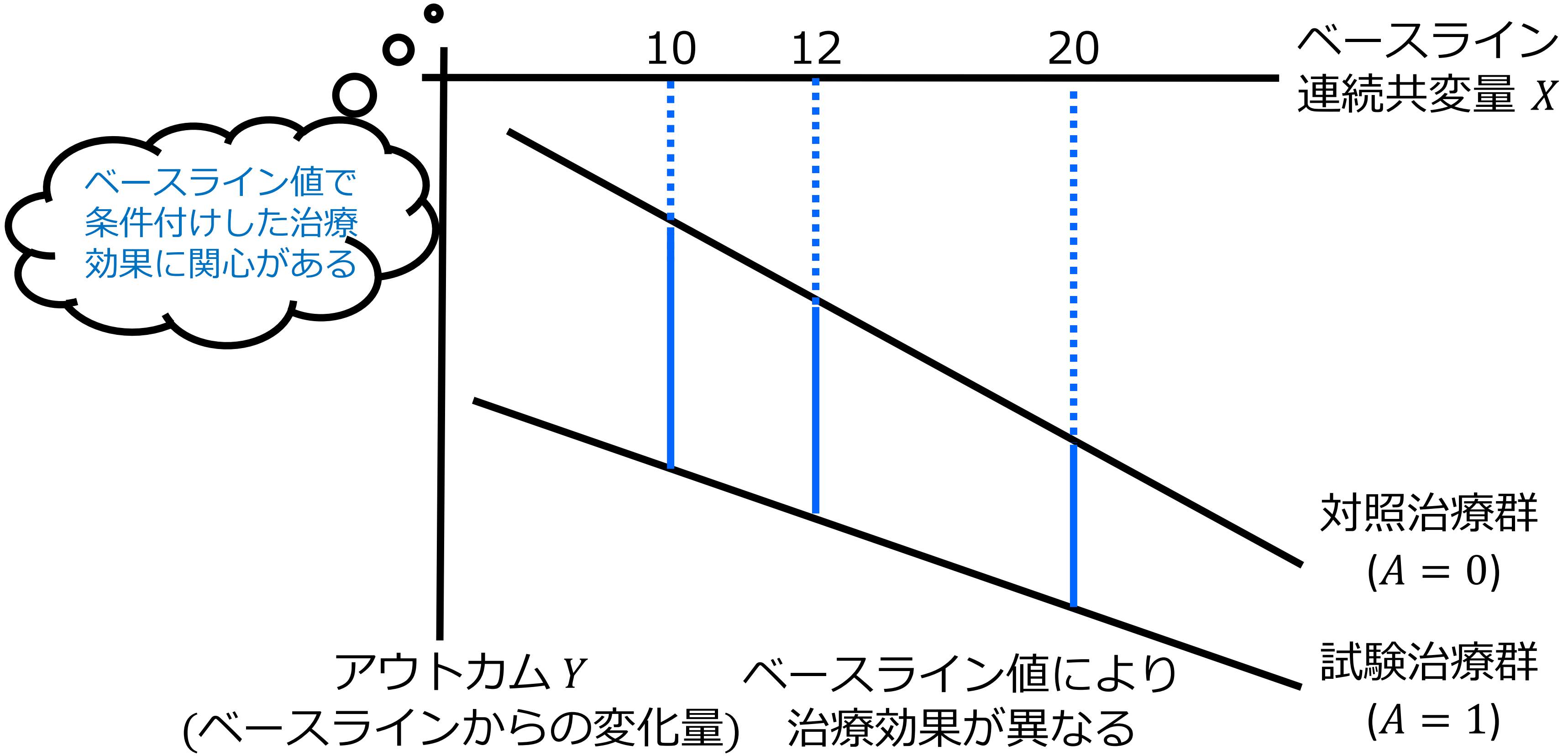
- 条件付き平均治療効果 ($E[Y^1 - Y^0 \mid X]$) に興味がある場合:
  - $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$ の β_1
  - 平行性の仮定: （少なくとも近似的には）必要
    - 非線形回帰により条件付き治療効果を推定する際, 一般にモデルの仮定が完全に正しいことはなく, モデルが誤特定されていて治療効果が部分集団間で大きく異なる場合, 結果の解釈が困難となる可能性がある (C6)
- 平均治療効果 ($E[Y^1 - Y^0]$) に興味がある場合:
  - $E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$ の β_1 (条件付き治療効果と同じパラメータ)
  - 平行性の仮定: 必要としていない (が, 成り立つと精度がよくなる)

    ※群ごとに傾きが異なる直線とするモデルは, LP3 で扱う
    - 線形回帰モデルが誤特定されており, 結果変数, 共変量, 及び治療の関係を正確に捉えていない場合においても, 線形モデルによる共変量調整は, 平均治療効果を推定し推論を行うための妥当な方法である(B3)

※潜在結果変数モデルについては, Appendix 参照

平行性の仮定が疑わしいデータに共分散分析モデルを適用

条件付き平均治療効果 $\beta_1 = E[Y^1 - Y^0 \mid X]$



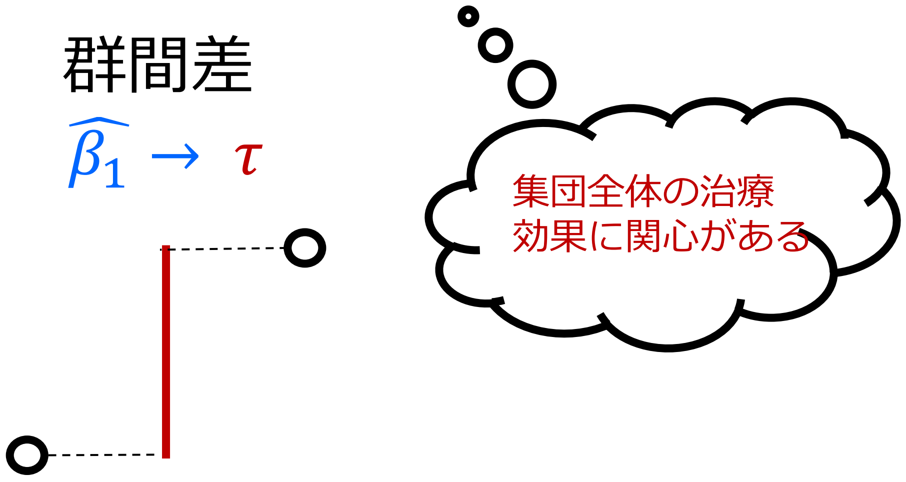
条件付き平均治療効果としては, 平行なモデルを当てはめた場合, 平行性の仮定の妥当性に疑いが生じ, 結果の解釈が困難になる可能性がある(C6)

平行性の仮定が疑わしいデータに共分散分析モデルを適用

条件なし平均治療効果 $\tau = E[Y^1 - Y^0]$

群間差

$\widehat{\beta_1} \rightarrow \tau$



$\widehat{\beta_1}$ ：共分散分析モデルによる推定量

試験治療群 対照治療群

$(A = 1)$ $(A = 0)$

集団全体の治療効果を対象として, 条件なし平均治療効果として解釈する場合, 妥当な推定 (ただし精度向上は望めない可能性がある)(B3)

本発表のまとめ

$$E[Y|A,X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$$

製薬協

少し前によく行われた説明（条件付き平均治療効果 β_1）

- ベースライン共変量の値によって条件付き平均治療 $E[Y^1 - Y^0 \mid X]$ が異なる場合には, 条件付き治療効果一定のモデルを当てはめると, 解釈が困難となる可能性ある
  - 真のデータ生成プロセスが, 交互作用を含む線形モデルや非線形モデルのようなケースが該当する（モデルの誤特定）

近年の研究をもとにした説明（条件なし平均治療効果 τ）

- 共分散分析モデルの治療効果 β_1 は，条件なし平均治療効果（全体集団における平均治療効果）としても解釈できる
  - 平行性の仮定を満たしていなくても，（一定の正則条件下での） β_1 の推定量により, τ の一致推定が可能

共分散分析で, 条件なし平均治療効果の推定が性能よく行える!

本発表と次の発表の関係

製薬協

	本発表(LP2)	次の発表(LP3)
Estimand	ATE, CATE	ATE, SATE(有限母集団)
統計モデル	交互作用なしのみ	交互作用ありも含む
ランダム化	単純ランダム化	共変量アダプティブランダム化なども含む
標準誤差算出方法	（説明なし）	モデル誤特定を考慮

CATE (Conditional Average Treatment Effect): 条件付き平均治療効果
SATE (Sample Average Treatment Effect): 標本平均治療効果

参考文献

製薬協

- Lin, W. (2013). Agnostic notes on regression adjustments to experimental data: Reexamining Freedman’s critique. *Annals of Applied Statistics*, 7(1), 295-318

Appendix: 共分散分析モデルの補足

製薬協

➢ 本発表の共分散分析モデル $E[Y \mid A, X] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 X$ において,

- 「モデルが正しく特定されている」とは, 以下の条件を満たす結果変数 Y に, 上記共分散分析モデルをあてはめている状況を指すものとする
  - 潜在結果変数に対する仮定:
    - ✓ $E[Y^1 \mid X] = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 X$ …(1)
    - ✓ $E[Y^0 \mid X] = \beta_0 + \beta_2 X$ …(2)
  - 一致性の仮定: $Y = (1 - A)Y^0 + A \cdot Y^1$

- 「平行性の仮定が正しい」とは, 「上記(1), (2) 式のように, 連続共変量 X の係数が Y^1, Y^0 で共通である」ことを意味するものとする