

【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]
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



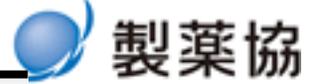
2026年3月16日

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

○アルジェニクスジャパン株式会社 大野 浩太 (元タスクフォースメンバー)

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

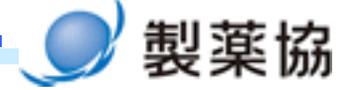


	製薬協TFの発表	
LP0	はじめに	関
LP1	FDAガイダンス/JPMA報告書の復習	澤本
LP2	共分散分析による平均治療効果の推測 (4.3.3節)	平井, 土居
LP3	線形モデルの誤特定下での統計的性能 (4.3.4節)	宋
LP4	非線形モデルにおける条件付き治療効果と条件なし治療効果 (4.3.5節)	大野



- FDAガイダンスの非線形モデルでの条件付き／条件なし治療効果の記載の流れと要約
- 非線形モデル実装時に検討が必要な事項
 1. 併合可能な評価指標の使用
 2. どちらの治療効果を主要なestimandとすべきか
 3. 感度分析 (sensitivity analysis)

FDAガイダンスの非線形モデルでの条件付き／条件なし治療効果の 4 記載の流れと要約

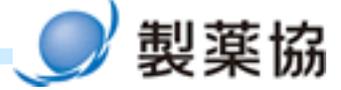


1. オッズ比を例に併合不能性の説明^(C2)
2. 関心のある治療効果の条件付き／条件なしの明記の必要性^(C3)
3. 条件付き治療効果の推定で許容される方法, 条件付き治療効果の推定に非線形モデルを用いる場合の意味及び留意点^(C4, C5, C6)
 - 許容される方法: Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)法
 - モデル誤特定の問題・審査部門との協議
4. 条件なし治療効果に共変量を調整した手法を使用できること, いくつかの手法の紹介及び手法を用いる際の留意点^(C7, C8, C9, C10)
 - 新規手法に限らず, 特に使用実績があまりない状況では審査部門との協議が有益であろう※TFの解釈・見解 (以下同様)

非線形モデル実装時に検討が必要な事項

1. 併合可能な評価指標の使用
2. どちらの治療効果をestimandとすべきか
3. 感度分析 (sensitivity analysis)

併合可能性 (collapsibility) (PR3-3スライド再掲)



➤ (狭義の)併合可能性

- 共変量の値が与えられたもとの条件付き効果が任意の共変量の値で共通であるときに全体集団の効果指標の値と同じであること (Greenland 1996; Greenland et al. 1999; Didelez and Stensrud 2022)
- 例) 平均値, リスク差, リスク比 (Wei et al. 2024)

➤ 併合可能な効果指標の例：リスク差

バイオ マーカー	有効率		リスク差
	試験治療群	対照群	
陽性 (50%)	80.0%	50.0%	30.0%
陰性 (50%)	60.0%	30.0%	30.0%
合計	70.0%	40.0%	30.0%

ベースライン
共変量

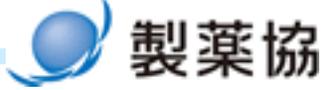
条件付きの治療効果
|| 値が等しい

条件なしの治療効果
(周辺治療効果)

1点目: 併合可能な評価指標の使用

- 条件付き治療効果を推定する方法の一つとして、Cochran-Mantel-Haenszel法がある^(C4)
 - 部分集団間で条件付き治療効果がほぼ一定という仮定がある^(C4)
 - 本発表では、以降Mantel-Haenszel (MH)法の表現を用いる
- 多くの場合、ランダム化比較試験で二値の主要評価項目の評価指標はオッズ比ではなくリスク差やリスク比
 - リスク差やリスク比は併合可能な評価指標
 - 割付け因子等を考慮する場合、解析でMH法を使用することが多い※
- MH法から推定されたリスク差やリスク比を条件なし治療効果として解釈してよいだろうか？

1点目: 併合可能な評価指標の使用 (リスク差のMH推定量)



r_{ki} : 層 k 群 i のレスポンドー例数

$$r_{ki} | n_{ki} \sim \text{Binom}(n_{ki}, p_{ki})$$

p_{ki} : 層 k 群 i の反応確率

$$\hat{p}_{ki} = r_{ki} / n_{ki}$$

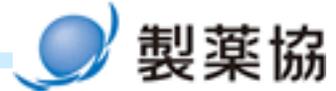
δ_k : 層 k のリスク差

	レスポンドー	ノンレスポンドー	合計
実薬群	r_{k1}	$n_{k1} - r_{k1}$	n_{k1}
対照群	r_{k0}	$n_{k0} - r_{k0}$	n_{k0}
			n_{k+}

➤ リスク差のMH推定量 ($\omega_k = n_{k0}n_{k1}/n_{k+}$) (Greenland and Robins 1985)

$$\begin{aligned} \hat{\delta} &= \frac{\sum_{k=1}^K \omega_k \hat{\delta}_k}{\sum_{k=1}^K \omega_k} = \frac{\sum_{k=1}^K (n_{k0}n_{k1}/n_{k+})(r_{k1}/n_{k1} - r_{k0}/n_{k0})}{\sum_{k=1}^K n_{k0}n_{k1}/n_{k+}} \\ &= \frac{\sum_{k=1}^K (r_{k1}n_{k0} - r_{k0}n_{k1})/n_{k+}}{\sum_{k=1}^K n_{k0}n_{k1}/n_{k+}} \end{aligned}$$

1点目: 併合可能な評価指標の使用 (リスク差のMH推定量)



- 部分集団間で条件付き治療効果がほぼ一定という仮定が正しいならば, 条件なし治療効果としても解釈できるであろう (後述)*
 - この仮定を確かめる均質性の検定を行えばこの仮定は正当化されるか?
 - 均質性: 条件付き治療効果が部分集団間で等しいこと
 - 異質性: 条件付き治療効果が部分集団ごとに異なること

- (リスク差について)上記の仮定が満たされない場合
 - MH推定量は各部分集団の効果指標の値の重み付き平均に収束する (Noma and Nagashima 2016, Qiu et.al. 2025)
 - 条件付き治療効果と条件なし治療効果を推定する場合でMH推定量の分散は異なる (Qiu et.al. 2025) (以下, QiuらのMH法)

1点目: 併合可能な評価指標の使用 (リスク差のMH推定量)



- 前スライドの仮定が正しい場合, Qiu, et.al. 2025のTheorem 2で示されている分散成分の v_n^2 が0となり, MH推定量で用いられる分散の σ_n^2 のみが分散成分として残る
 - 前スライドの仮定が正しい場合, 条件なし治療効果としても解釈できるであろう*
- 非線形モデルでは, 併合可能な効果指標を用いる場合でも, 関心のある治療効果が条件付き / 条件なし治療効果のいずれであるかの明記が重要であろう*
 - 解析に用いる推定量がestimandに対応しているものかを検討することが重要

2点目: どちらの治療効果を主要なestimandとすべきか



- ランダム化比較試験での条件付き治療効果と条件なし治療効果には一般的に下記の特徴がある (Wei, et.al. 2024)

観点※	条件付き治療効果	条件なし治療効果
臨床的 観点	<ul style="list-style-type: none"> 特定の共変量特性を有する患者集団での治療効果 (より個別化された治療効果)を把握できる 	<ul style="list-style-type: none"> 全体の患者集団で治療効果が平均的にどれだけあるかを把握できる
統計的 観点	<ul style="list-style-type: none"> (共変量の組や交互作用の有無を含め)モデル誤特定の影響が大きい 	<ul style="list-style-type: none"> 一般的に必要なとする仮定は条件付き治療効果よりも弱い 一般的にモデル誤特定に頑健

2点目: どちらの治療効果を主要なestimandとすべきか



➤ 先述の臨床的観点の特徴を考慮すると, 以下も一案かもしれない※

■ 主要なestimandは条件なし治療効果とする

□ 例: 条件付き治療効果を推定するMH推定量ではなく, g-computation推定量やQiuらのMH法を用いる

□ 例: 条件付き治療効果を推定する層別Cox回帰ではなく, 条件なし治療効果を推定する方法を用いる (例: IPTW Cox回帰) (Bian et.al. 2024)

■ 条件付き治療効果は補足的な位置付けとし, 試験結果に追加の情報を与えるものとする

2点目: どちらの治療効果を主要なestimandとすべきか



- **これまで評価に使用していた主要なestimandと異なるestimandを用いてもよいだらうか？**
 - **例えばハザード比で言えば...**
 - これまで : 層別Cox回帰のハザード比
 - 上記と異なる : IPTW Cox回帰のハザード比
 - **条件付き治療効果を主要なestimandとすべき強いrationaleはあるか？**
 - **どちらを主要なestimandとしても許容されるか？**
 - 主要なestimandのみに着目する場合
 - 主要なestimand+それ以外のestimandで考える場合 (前スライド)
 - **主要なestimandはどちらでもよければ, 統計的観点から選択可能か？**
 - Thinking processではestimatorからestimandを決めることは良しとされていないが...

3点目: 感度分析 (sensitivity analysis)



- **主とする推定量 (main estimator)に対する統計モデルにおける仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を評価することを目的として実施される一連の解析 (ICH E9 (R1))**
 - 「主とする推定量が対象とするestimand」と同一のestimandを対象

- **以下の点に留意**
 - 求められる仮定は条件なし治療効果と条件付き治療効果で大きく異なる
 - データから正しさを確認できる仮定とできない仮定がある
 - 確認できない: 欠測メカニズムに対する仮定
 - ある程度確認できる: 均質性の仮定, 比例ハザード性の仮定

3点目: 感度分析 (sensitivity analysis)



- **非線形モデルでの条件付き治療効果を関心のあるestimandとした場合, 感度分析として何が考えられるだろうか?**
 - **条件付き治療効果としてハザード比を考え, 層別Cox回帰を主要な解析とすると...**
 - 比例ハザード性の仮定の確認
 - 未調整Cox回帰は感度分析となるか?
 - 比例ハザード性が成り立つことを期待して, 主要な解析よりも共変量の層を増やした層別Cox回帰は感度分析となるか?
 - 上記以外の方法はあるか?
 - **条件付き治療効果はモデル誤特定の影響が大きいため, 必然的に感度分析の必要性も増すだろう***
 - 常に感度分析が必要だろうか?
 - 仮定が正しくないことが分かった場合, どうすべきか?

3点目: 感度分析 (sensitivity analysis)



- 一方, 非線形モデルでの条件なし治療効果に関心のあるestimandとした場合
 - ランダム化比較試験の未調整推定で必要とされる最小限の統計的仮定とほぼ同様の仮定の下で妥当な推測を与える方法を推奨^(C7)
 - 検討すべき仮定からのずれが小さい／ほとんどない場合は, 必ずしも感度分析を実施する必要はないかもしれない※
 - 欠測に対する仮定等が必要であれば, それに対する感度分析は必要※

3点目: 感度分析 (sensitivity analysis)



- 二値アウトカムを主要評価項目とするランダム化比較試験で、割付け因子が設定されている状況を考える
 - 評価指標はリスク差
- 条件付き治療効果に関心のあるestimandとした場合
 - 主要な解析: MH法
 - 感度分析: 均質性の仮定の確認
主要な解析よりも共変量の組や層を増やしたMH法？
- 条件なし治療効果に関心のあるestimandとした場合
 - 主要な解析: 未調整リスク差, QiuらのMH法, g-computation推定量等
 - 「部分集団間で条件付き治療効果がほぼ一定と仮定したMH法」はこの場合の主要な解析と考えてよいか？
 - 感度分析: 主要な解析のリストにある解析で、主要な解析としなかった解析

➤ 本発表では主に非線形モデル実装時に検討が必要な事項を整理

■ 併合可能な評価指標の使用

- 非線形モデルでは, 併合可能な効果指標を用いる場合でも, 関心のある治療効果が条件付き/条件なし治療効果のいずれであるかの明記が重要

■ どちらの治療効果を主要なestimandとすべきか

- どちらの治療効果をestimandとすべきかは状況による
- 以下が一案
 - ✓ 主要なestimandは条件なし治療効果とする
 - ✓ 条件付き治療効果は補足的な位置付けとする

■ 感度分析

- 特に条件付き治療効果での感度分析をどうするか？

- Bian, H., Pang, M., Wang, G., & Lu, Z. (2024). Non-collapsibility and built-in selection bias of period-specific and conventional hazard ratio in randomized controlled trials. *BMC Medical Research Methodology*, 24(1), 292.
- Didelez, V., and Stensrud, M. J. (2022). On the logic of collapsibility for causal effect measures. *Biometrical Journal*, 64(2), 235-242.
- Greenland, S. and Robins, J. M. (1985). Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41(1):55–68.
- Greenland, S. (1996). Absence of confounding does not correspond to collapsibility of the rate ratio or rate difference. *Epidemiology*, 7(5), 498-501.
- Greenland, S., Pearl, J., and Robins J. M. (1999) Confounding and Collapsibility in Causal Inference. *Statistical Science*, 14(1), 29-46.
- Noma, H., & Nagashima, K. (2016). A note on the Mantel-Haenszel estimators when the common effect assumptions are violated. *Epidemiologic Methods*, 5(1), 19-35.
- Qiu, X., et.al. (2025). Clarifying the role of the Mantel–Haenszel risk difference estimator in randomized clinical trials. *Biometrics*, 81(4): ujaf142.
- Wei, J., et.al. (2024). Conditional and unconditional treatment effects in randomized clinical trials: Estimands, estimation, and interpretation. *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 16(3), 371-381.
- ICH E9 (R1) Step 5 ガイドライン <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>