

【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

【事前視聴動画】
0: はじめに



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

○グラクソ・スミスクライン株式会社 関 未怜

- 本シンポジウムで使用する略語
- 本シンポジウムの背景
 - JPMA報告書作成の背景
 - RCTにおける共変量調整の検討
 - 本シンポジウムの構成
 - 事前視聴動画の位置づけ
- 発表資料中の添え字
- 参考文献に関する注意

本シンポジウムで用いる略語等



➤ ガイドライン・ガイダンス

- EMAガイドライン: Adjustment for baseline covariates in clinical trials (2015)

- FDAガイダンス:

Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products (2023)

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adjusting-covariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>

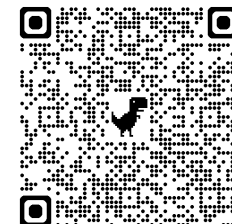
➤ 製薬協関連用語

- JPMA: 日本製薬工業協会
- TF: JPMA 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース 3-1
- (JPMA) 報告書: JPMA医薬品評価委員会 成果物
“FDAガイダンスを踏まえたランダム化比較試験の共変量調整”

- https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202506_CovAd.html

➤ 一般的用語

- RCT (Randomized Controlled Trial): ランダム化比較試験



本シンポジウムの背景: 共変量調整に関する議論のきっかけ



2023/5: FDAガイダンス

Adjusting for
Covariates in
Randomized Clinical
Trials for Drugs and
Biological Products
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Oncology Center for Excellence (OCE)

May 2023
Biostatistics

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adjusting-covariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>



2024年度TF活動
日本語訳 + 概説

2025/6: JPMA報告書



FDA ガイダンスを踏まえたランダム化比較試験
の共変量調整

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2024年度タスクフォース3-1

Ver 1.0
2025年6月

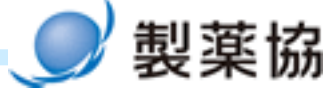
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202506_CovAd.html



[事前0] はじめに

本シンポジウムの背景:

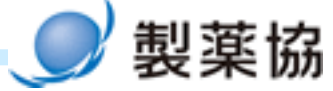
報告書作成の背景 1 : FDAガイダンス以前



- RCTの主要な解析としてベースライン共変量を利用した調整解析を行う際には、報告書の作成時点で主にICH E9（1998）及びEMAガイドライン（2015）が参照された
- 用いられることの多い方針
 - アウトカムと相関の強いことが計画段階で知られている
ベースライン共変量があれば、その変数で調整
 - ベースライン共変量とアウトカムの関係に対する仮定は簡単なものとする
 - 層別ランダム化を行った場合、層別因子で調整
 - 主要な解析の統計モデルには、治療とベースライン共変量の交互作用項は含めない

本シンポジウムの背景:

報告書作成の背景 2 : FDAガイダンス



- FDAガイダンスでは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
- FDAガイダンスの特徴的な記載内容
 - 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に、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に対する言及
 - 線形モデル・非線形モデルを問わずモデル誤特定の可能性に対する言及
 - 特に非線形モデルを用いる場合、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の推奨
 - 二値アウトカムに対する条件なし治療効果を共変量調整して推定する方法の例示

JPMA報告書作成の目的

ICH E9やEMAガイドラインの内容を踏まえた上で
FDAガイダンスの理解を深める一助とすること

本シンポジウムの背景: RCTにおける共変量調整の検討

7



➤ 過去のガイドライン

- ICH E9 (1998)
- EMAガイドライン(2015)

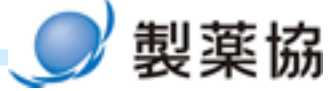
➤ 近年の動向

- EMA: PROCOVA への Qualification opinion (2022)
- FDAガイダンス (2023) → JPMA報告書 (2025)
- EFSPI workshop (2023)
- ASA BIOP SWG
- ⋮

本シンポジウム(2026/3) の目的

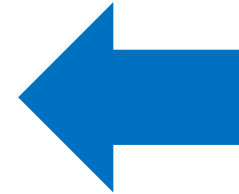
- ①報告書の内容理解
- ②実務上の課題の検討

本シンポジウムの構成と事前視聴動画の位置づけ



① 報告書の内容理解

- 事前視聴動画 (2時間程度)
 - PR3-1 ~ 3-4: 用語の解説
 - PR4-1 ~ 4-5: FDAガイダンスの解説



② 実務上の課題の検討

- 2026/3/16 午後(オンライン)
 - LP1~4: 全体の復習と論点の整理
 - 講演「臨床試験における種々の共変量調整法とその性質について」
(東京医科大学 主任教授 田栗正隆先生)
 - パネルディスカッション
(PMDA 新薬審査第五部主任専門員 原綾子先生, 田栗先生, TFメンバー)

JPMA 報告書目次と事前視聴動画の対応

PR3-1～3-4: 用語の解説

9

PR4-1～4-5: FDAガイダンスの解説



1	はじめに
1.1	背景
1.2	本報告書について
1.2.1	報告書の目的と概要
1.2.2	本報告書の対象外の内容
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
2.1	ICH E9
2.2	ICH E9(R1)
2.3	EMAガイドライン
2.4	FDAガイダンス
2.5	FDAガイダンスとこれまでのガイドラインの比較
3	FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説
3.1	統計的効率
3.2	Estimandに関連する用語
3.2.1	Estimand
3.2.2	潜在結果変数
3.2.3	条件付き治療効果と条件なし治療効果
3.2.4	Model-based estimand / model-free estimand
3.3	Estimatorに関連する用語
3.3.1	Adjusted estimator / unadjusted estimator
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
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
3.6	交絡
3.7	併合可能性と併合不能性
3.8	モデル誤特定
3.9	Model-assistedな手法
3.10	線形モデル・非線形モデル

4	FDAガイダンス本文の解説
4.1	ドラフトガイダンスと最終化までの経緯
4.2	ガイダンス本文
4.2.1	タイトルなど
4.2.2	I. Introduction
4.2.3	II. Background
4.2.4	III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials
4.2.4.1	A. General Considerations
4.2.4.2	B. Linear Models
4.2.4.3	C. Nonlinear Models
4.2.5	REFERENCES
4.3	論点の整理
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
4.3.2	治験実施計画書のestimandの記載
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
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
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
4.3.4	線形モデル誤特定に関する整理
4.3.4.1	線形モデル誤特定に関する記述
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）
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
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
4.3.6	被験者数の減少を狙うか、検出力の増加を狙うか
5	おわりに
6	参考文献及びガイドラインの理解に役立つ資料

JPMA 報告書目次と事前視聴動画の対応

PR3-1～3-4: 用語の解説

10

PR4-1～4-5: FDAガイダンスの解説



1	はじめに
1.1	背景
1.2	本報告書について
1.2.1	報告書の目的と概要
1.2.2	本報告書の対象外の内容
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
2.1	ICH E9
2.2	ICH E9(R1)
2.3	EMAガイドライン
2.4	FDAガイダンス
2.5	FDAガイダンスとこれまでのガイドラインの比較
3	FDAガイダンスの理解に役立つ用語の概説
3.1	統計的効率
3.2	Estimandに関連する用語
3.2.1	Estimand
3.2.2	潜在結果変数
3.2.3	条件付き治療効果と条件なし治療効果
3.2.4	Model-based estimand / model-free estimand
3.3	Estimatorに関連する用語
3.3.1	Adjusted estimator / unadjusted estimator
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
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
3.6	交絡
3.7	併合可能性と併合不能性
3.8	モデル誤特定
3.9	Model-assistedな手法
3.10	線形モデル・非線形モデル

4	FDAガイダンス本文の解説
4.1	ドラフトガイダンスと最終化までの経緯
4.2	ガイダンス本文
4.2.1	タイトルなど
4.2.2	I. Introduction
4.2.3	II. Background
4.2.4	III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials
4.2.4.1	A. General Considerations
4.2.4.2	B. Linear Models
4.2.4.3	C. Nonlinear Models
4.2.5	REFERENCES
4.3	論点の整理
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
4.3.2	治験実施計画書のestimandの記載
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
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
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
4.3.4	線形モデル誤特定に関する整理
4.3.4.1	線形モデル誤特定に関する記述
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）
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
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
4.3.6	被験者数の減少を狙うか、検出力の増加を狙うか
5	おわりに
6	参考文献及びガイドラインの理解に役立つ資料

PR0	はじめに	関
	3章: 用語の解説	-
PR3-1	ICH E9(R1) のestimandのフレームワークの説明 (3.2.1節)	澤本
PR3-2	「Estimand: 条件付き治療効果と条件なし治療効果」と 「Estimator: adjusted estimator/unadjusted estimator」の違い (3.2.2節, 3.2.3節, 3.2.4節, 3.3.1節, 3.4節)	澤本
PR3-3	併合可能性と併合不能性 (3.7節)	山田, 平井
PR3-4	Model-assistedな手法 (3.9節)	飯田
	4章: 4.2節まで (補足説明を含むガイダンス本文の説明)	-
PR4-1	ドラフトガイダンスと最終化までの経緯 (4.1節) と I. Introduction (4.2.2節)	山田
PR4-2	II. Background (4.2.3節)	山田
PR4-3	III.A. General Considerations (4.2.4.1節)	飯田
PR4-4	III.B. Linear Models (4.2.4.2節)	宋
PR4-5	III.C. Nonlinear Models (4.2.4.3節)	平井, 山田, 大野



➤ 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）では、第一種の過誤確率の増大やバイアスを抑えながら、推定精度の上昇につながる可能性がある (II)

➤ (II) : FDA ガイダンス II 章

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

共変量調整解析と未調整解析の選択

➤ いずれの方法も主要な解析としてFDAは受け入れ可能 (A1, A2)

■ 共変量調整解析 (A2)

□ 通常、統計的効率の向上が期待される (A2)

[報告書 Appendix (FDAガイダンスの日本語訳)]

3. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials

A. General Considerations

箇条書き1つ目 (A1). 有効性評価項目の主要な解析には未調整解析が許容される.

箇条書き2つ目 (A2). 治験依頼者はランダム化比較試験の有効性評価項目の解析においてベースライン共変量を調整してもよい. これにより、通常、治療効果の推定のばらつきが減少し、結果として信頼区間が狭まり、仮説検定の検出力が高くなる.

※ガイダンス本文には
A1, A2 等の記号はない

[事前0] はじめに

発表構成

3

➤ ICH E9(R1) の estimand のフレームワークの説明 (3.2.1節)

➤ 3.2.1 節: JPMA報告書の 3.2.1 節

3. FDA ガイダンスの理解に役立つ用語の概説	22
3.1 統計的効率	22
3.2 Estimand に関連する用語	22
3.2.1 Estimand	22
3.2.2 潜在結果変数	23
3.2.3 条件付き治療効果と条件なし治療効果	24
3.2.4 Model-based estimand/ model-free estimand	25

重要な性質: モデルの誤特定下での性能 (PR3-4, LP3)

- (PR3-4): 事前視聴動画 PR3-4 の資料
- (LP3): シンポジウム当日の発表資料 LP3 の資料

- 必ずしも「共変量調整 = 条件付き治療効果の推定」ではない (PR3-2)
 - 共変量調整による条件なし治療効果の推定も可能であることに留意 (PR3-2), ※

- ※: TF の解釈や意見 (JPMA の公式見解 ではない)

➤ FDA ガイダンス

【本文】 2009; Lin 2013). Other robust standard error methods proposed in the literature can also cover cases with interactions (Ye et al. 2022). An appropriate nonparametric bootstrap procedure can also be used (Efron and Tibshirani 1993).

【参考文献】 Ye, T, J Shao, Y Yi, and Q Zhao, 2022 Toward better practice Of Covariate Adjustment In Analyzing Randomized Clinical Trials, Journal of the American Statistical Association, doi: 10.1080/01621459.2022.2049278.

Published online は2022年だが、2023年 Volume 118, Issue 544 に掲載
→ 本発表資料では Ye et al. (2023) と引用 (JPMA報告書も同様)

↑
巻・号・ページ数なし

➤ 本シンポジウムの資料

- Ye, T., Yi, Y., and Shao, J. (2022). [Inference on the average treatment effect under minimization and other covariate-adaptive randomization methods](#). *Biometrika*, 109(1), 33-47.
 - FDAガイダンスでは, Ye et al. (2021)
- 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.
 - FDAガイダンスでは, Ye et al. (2022)