

【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】用語の解説 3-4: Model-assistedな手法 (3.9節)



2026年3月16日

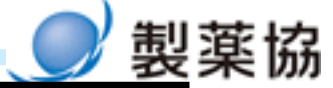
医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2025年度タスクフォース3-1

○興和株式会社

飯田 涼介

事前視聴動画一覧と本発表の位置づけ



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



- **FDAガイダンスの推奨事項**
- **用語"Model-assisted"についての注意点**
- **Model-assistedな手法の特徴**
- **既存の統計手法のmodel-assistedな手法としての解釈**
- **Model-assistedな手法の例**
- **まとめ**

FDAガイドンスの推奨事項



➤ 統計的効率の向上を目的とした共変量調整

- 共変量調整は、その共変量が試験で関心のあるアウトカムの予後共変量である場合、効率向上につながる (A4)
- 従って、FDAは治験依頼者に対し、関心のあるアウトカムと最も強く関連すると期待される共変量について調整することを推奨する (A4)

➤ モデル誤特定に対して安定性のある手法の利用

- 治験依頼者はランダム化比較試験の主要な解析で条件なし治療効果に共変量を調整した推定・推測を用いてもよい。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用いるべきである (C7)

**条件なし治療効果の推定・推測における共変量調整と
未調整推定と同程度の仮定の下で妥当な推測を与える手法の利用を推奨**

⇒"Model-assisted"の考え方が有用※

詳細は後述

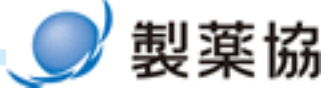
※:TFの解釈や意見 (以下同様)

用語"Model-assisted"についての注意点



- **FDAガイダンスでは用語自体は使用されていない**
 - 関連した記述は含まれている (B3-B6, C5-C11)
 - 引用文献内では用語が使用されている (Ye et al. 2022, 2023)
- **標本調査の分野で用いられてきた用語 (Särndal et al. 2003)**
 - Ye et al. (2022, 2023) でも Särndal et al. (2003) が引用されている
 - しかし、「完全に同じ用語」として引用されているかは明らかではない※
- **FDAガイダンスで引用されているWang et al. (2023) の"Model-robust" も "Model-assisted" (Ye et al. 2022, 2023) とおそらく同じ意味※**
- **がん第I相試験の「Model-assistedデザイン」 (JPMA 2023) とは別概念※**

Model-assistedな手法: 統計的効率と推論の妥当性



- 統計的効率向上のために結果変数と共変量の間に作業モデルを設定し, 治療効果の推定を補助しつつ, そのモデルが誤特定されていても漸近的に妥当な推論が可能となる手法 (Ye et al. 2023;

Bannick et al. 2025)

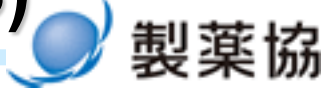
作業モデル: 推定量の構築に利用するモデル (モデルが正しく特定されているとは仮定しない; Colantuoni and Rosenblum 2015; Bannick et al. 2025)

モデル誤特定: 治療効果推定のために仮定した統計モデルが, 根底にある真のデータ生成プロセスを正確に捉えていないこと (Van Lancker et al. 2024)

- 推定量の構築にはモデルを利用するが, ランダム化の仮定を利用することで推定量の妥当性がモデルに依存しない特性を利用する (Li, 2025)

- **条件なし治療効果 (平均治療効果) を推定する際に有用***

(Tsiatis et al. 2008; Imbens and Rubin, 2015; Ye et al. 2023)



- ランダム化比較試験において作業モデルを設定し、治療割付け変数 A_i の回帰係数 β_1 に対する最小二乗推定量を求める

- 作業モデルの代表例

- 統計的効率向上のために、共変量 X_i を考慮したモデル (ANCOVAモデル)

$$E(Y_i|A_i, X_i) = \beta_0 + \beta_1 A_i + \beta_2 X_i$$

Y_i : 結果変数

- さらに、治療割付け変数と共変量の交互作用項を追加したモデル

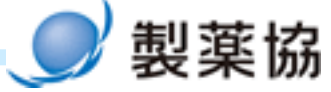
$$E(Y_i|A_i, X_i) = \beta_0 + \beta_1 A_i + \beta_2 X_i + \beta_3 A_i (X_i - \bar{X})$$

共変量の中心化

- どちらのモデルの β_1 に対する最小二乗推定量も平均治療効果 $E(Y_i^1 - Y_i^0)$ (PR3-2) の一致推定量となる
- 交互作用項を追加したモデルにより推定される調整済み推定量は、未調整推定量に比べて統計的効率が向上することが理論的に保証されている (LP3)

ランダム化の仮定を利用することで、モデルの仮定に依存せずに、平均治療効果の一致性のある調整済み推定量が得られる※
(正しいモデルを前提とする条件付き治療効果の推定とは異なる (LP2))

Model-assistedな手法の例



➤ ランダム化の仮定を利用することでmodel-assistedな手法と解釈できる手法※

- 共分散分析 (ANCOVA)
- 治療割付け変数と共変量の交互作用項を含む線形モデル (Tsiatis et al. 2008; Imbens and Rubin, 2015)
 - ANalysis of HEterogeneous COVAriance (ANHECOVA, Ye et al. 2023) も同等の手法と考えられる (LP3)※
- 標準化 (standardization: standardized, plug-in, g-computation推定量を求める手法; Steingrimsdottir et al. 2017; JPMA 2022)
- 治療割付け確率の逆数で重みづけする方法 (IPTW法, Williamson et al. 2014; JPMA 2022)

➤ FDAガイダンスの推奨事項

- 関心のある結果変数と最も強く関連すると期待される共変量を調整すること (A4)
- 共変量調整済みの条件なし治療効果の推測を行う場合, 未調整推定と同程度の仮定の下で妥当な推測を与える方法を利用すること (C7)

➤ Model-assistedな手法

- 条件なし治療効果の推定する際に有用
- 統計的効率を改善するために作業モデルを利用する手法
- ランダム化の仮定によりモデル誤特定下でも漸近的に妥当な推論が可能

- Bannick, M. S., Shao, J., Liu, J., Du, Y., Yi, Y., and Ye, T. (2025). [A General Form of Covariate Adjustment in Clinical Trials under Covariate-Adaptive Randomization](#). *Biometrika*, 112(3), asaf029.
- Colantuoni, E., and Rosenblum, M. (2015). [Leveraging prognostic baseline variables to gain precision in randomized trials](#). *Statistics in Medicine*, 34(18), 2602-2617.
- Imbens, G. W., and Rubin, D. B. (2015). *Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences: An Introduction*. Cambridge University Press.
- JPMA (2022). ICH E9(R1) の理解に役立つ因果推論～時間依存性治療編～
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202209_causal-tv.html
- JPMA (2023). 近年のがん第I相試験デザインとその選択
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202306_oncoP1DE.html
- Li, F. (2025). Chapter 2.2. [Randomized Experiments: Covariate Balance and Adjustment](#). STA 640 Causal Inference.
- Särndal, C. E., Swensson, B., and Wretman, J. (2003). *Model assisted survey sampling*. Springer-Verlag Publishing.
- Steingrimsson, J. A., Hanley, D. F., and Rosenblum, M. (2017). [Improving precision by adjusting for prognostic baseline variables in randomized trials with binary outcomes, without regression model assumptions](#). *Contemporary clinical trials*, 54, 18-24.
- Tsiatis, A. A., Davidian, M., Zhang, M., and X Lu. (2008). [Covariate Adjustment for Two-Sample Treatment Comparisons in Randomized Trials: A Principled Yet Flexible Approach](#). *Statistics in Medicine*, 27(23), 4658-4677.
- Van Lancker, K., Bretz, F., and Dukes, O. (2024). [Covariate adjustment in randomized controlled trials: General concepts and practical considerations](#). *Clinical Trials*, 21(4), 399-411.
- Wang, B., Susukida, R., Mojtabai, R., Amin-Esmaili, M., and Rosenblum, M. (2023). [Model-Robust Inference for Clinical Trials that Improve Precision by Stratified Randomization and Covariate Adjustment](#). *Journal of the American Statistical Association*, 118(542), 1152-1163.
 - FDAガイダンスでは, Wang et al. (2021)
- Williamson, E. J., Forbes, A., and White, I. R. (2014). [Variance reduction in randomised trials by inverse probability weighting using the propensity score](#). *Statistics in Medicine*, 33(5), 721-737.
 - FDAガイダンスでは, Williamson et al. (2013)
- 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)