

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」

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

医療データサイエンス分野

田栗正隆

ランダム化臨床試験

- **治療効果の推定・検定が目的**
 - 試験治療が対照治療より良い治療法か？
 - 試験群と対照群にランダムに割付
 - ランダム化により群間の比較可能性を保つ
- **ベースライン時に共変量（結果変数と関連があると考えられる患者情報）が測定**
 - 年齢、性別などの対象者特性
 - 重症度、罹病期間などの疾患に関する特性
 - 結果変数のベースライン値など

ランダム化臨床試験の解析

- 観察研究と違って共変量調整が必須ではない
 - ランダム化によって平均的には測定・未測定の共変量に偏りのない2群が形成される(比較可能性の成立)
- 共変量を適切に解析で調整すると推定精度が上がる
 - 群間差の推定精度が上がれば、より少ないサンプルサイズで効率的な試験実施が可能
 - FDAガイダンスを含め、規制当局がガイドラインを出している

EMA, 2015; FDA, 2023.

本発表について

- 無条件治療効果の推定を目標に、RCTにおける種々の共変量調整方法について解説し、議論する
- 主な内容
 - ANCOVAと未調整推定量の比較
 - AIPW推定量(セミパラ有効推定量)
 - 標準化推定量(g-computation)
 - IPTW推定量
 - PROCOVA(super covariate)
 - その他(併合可能性、併合不能な指標をestimandとする場合)

ANCOVAと未調整推定量の比較

共分散分析 (Analysis of Covariance; ANCOVA)

- 結果変数: Y
- 治療変数: Z (1: 試験治療, 0: 対照治療)
- ベースライン共変量: X (ここでは治療前値)

$$E[Y | Z, X] = \alpha + \delta Z + \beta X$$

- モデルの仮定?
 - 効果の加法性 (Z と X の影響が足し算)、線形性 (X の影響は直線的)
- 推定目標: $E[Y | Z = 1] - E[Y | Z = 0]$

治療効果 δ の最小二乗推定量

- 最小二乗解は、以下で与えられる

$$\hat{\delta}_{ancova} = \bar{Y}_1 - \bar{Y}_0 - \hat{\beta}(\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

- \bar{Y}_1, \bar{Y}_0 : 試験群、対照群でのYの平均
- \bar{X}_1, \bar{X}_0 : 試験群、対照群でのXの平均
- $\hat{\beta}$: XのYへの関連の大きさ(傾き)の推定量

3つの手法: 治療前値が存在する場合

- 手法1: 介入後値の比較

$$\hat{\delta}_{raw} = \bar{Y}_1 - \bar{Y}_0$$

- 手法2: 介入前値からの変化量 (Y-X) の比較

$$\hat{\delta}_{change} = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - (\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

- 手法3: ANCOVA

$$\hat{\delta}_{ancova} = \underbrace{(\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0)}_{=d_y} - \beta \underbrace{(\bar{X}_1 - \bar{X}_0)}_{=d_x}$$

手法間の比較

- いずれも「結果の差 d_y 」から「前値の差 d_x 」の定数倍を引く形
- RCTでは ZとXが独立になるため、「前値の差」は期待的にゼロ
- (モデルの仮定の成立に関わらず) **一貫性をもつ**
- **推定精度は？**

- 手法1: 介入後値の比較

$$\hat{\delta}_{raw} = \bar{Y}_1 - \bar{Y}_0$$

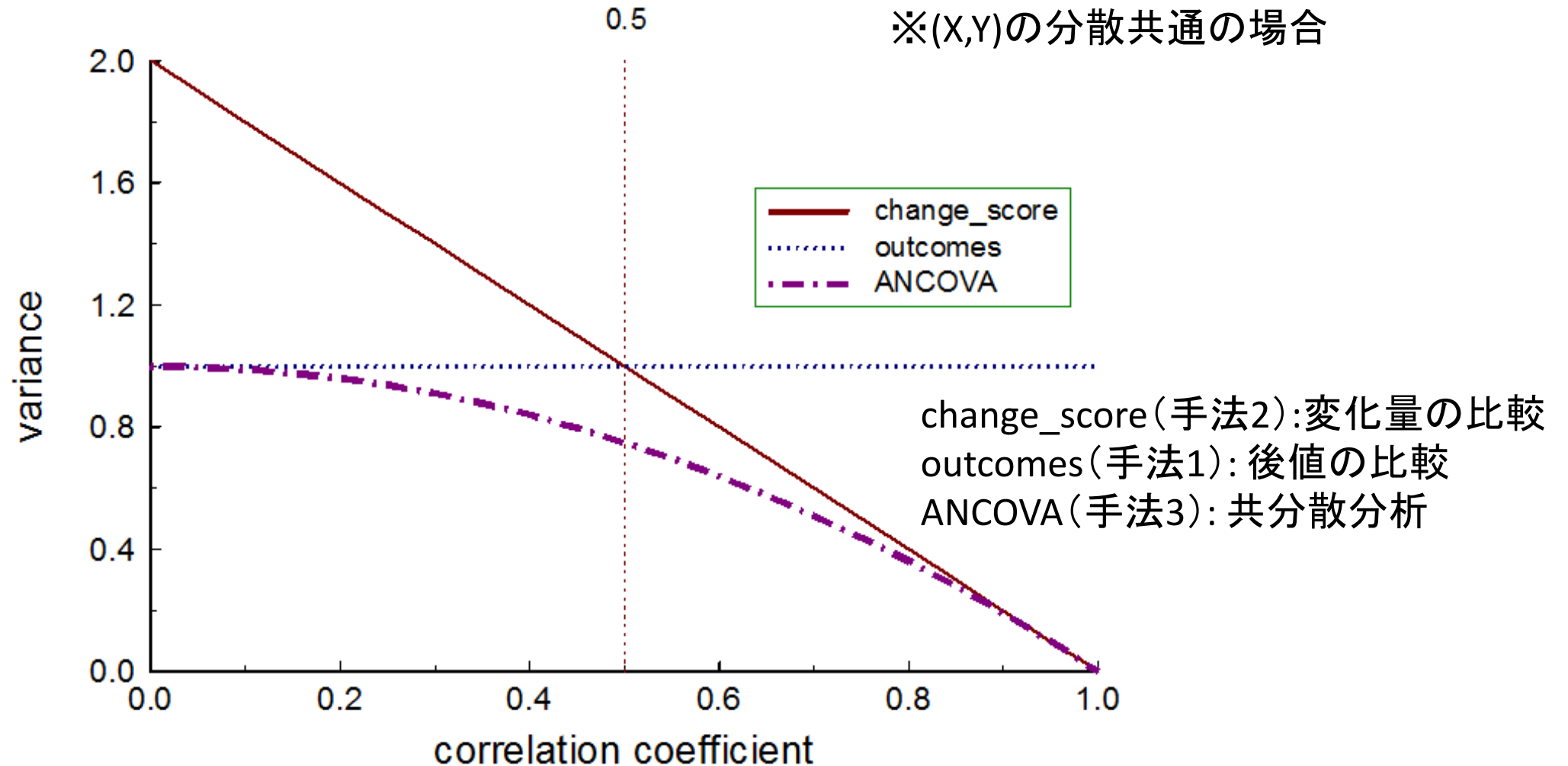
- 手法2: 介入前値からの変化量 (Y-X) の比較

$$\hat{\delta}_{change} = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - (\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

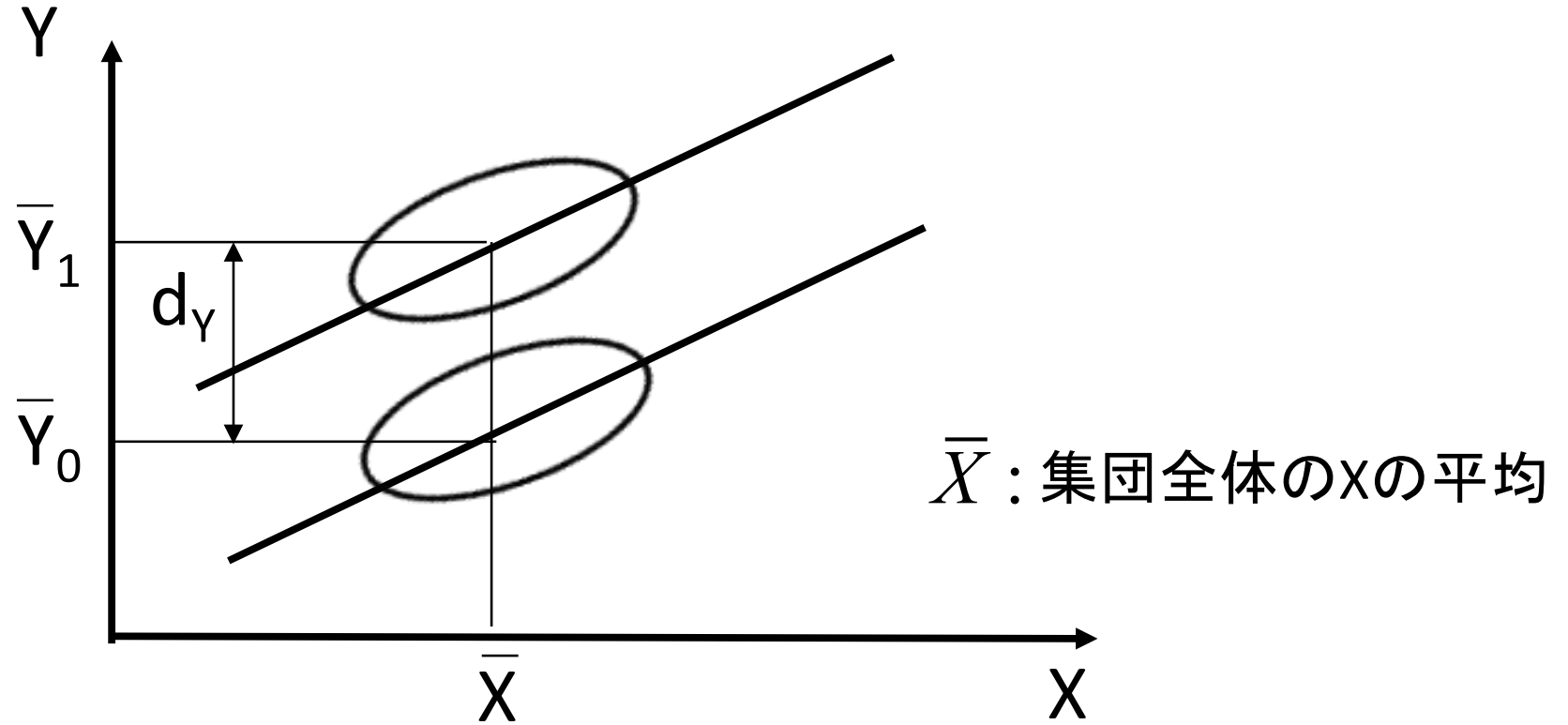
- 手法3: 共分散分析

$$\hat{\delta}_{ancova} = \underbrace{(\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0)}_{=d_y} - \beta \underbrace{(\bar{X}_1 - \bar{X}_0)}_{=d_x}$$

推定量の分散と(X,Y)の相関係数

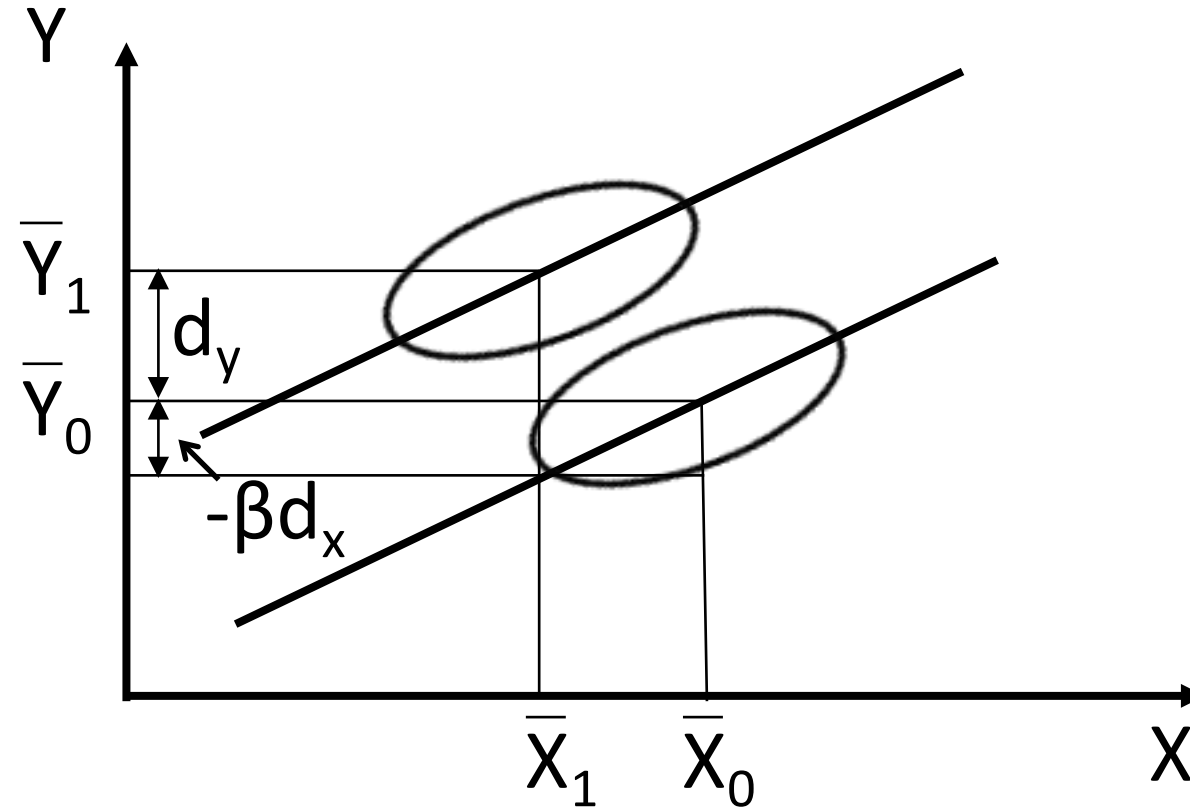


2群の前値に差がない



$$\hat{\delta}_{raw} = \hat{\delta}_{change} = \hat{\delta}_{ancova} = d_Y$$

2群の前値に差がある



$$\hat{\delta}_{ancova} = d_Y \boxed{-\beta d_X}$$

観察されたXの群間差に対する補正項

他の推定量: 変化量に対するANCOVA

- 手法4: 変化量(Y-X)に対してANCOVA

$$\begin{aligned}\hat{\delta}_{ancova}' &= (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - (\bar{X}_1 - \bar{X}_0) - \hat{\beta}^* (\bar{X}_1 - \bar{X}_0) \\ &= \hat{\delta}_{ancova} \quad (\because \hat{\beta}^* = \hat{\beta} - 1)\end{aligned}$$

- ANCOVA推定量(手法3)と一致 Laird, 1983.

他の推定量: ANEHCOVA

- 手法5: ZとXの交互作用を含むモデル (ANEHCOVA)

$$E[Y | Z, X] = \alpha + \delta Z + \beta_0(1 - Z)X_c + \beta_1 ZX_c, \quad X_c = X - \bar{X}$$

- δ の最小二乗推定量は以下

$$\hat{\delta}_{anehcova} = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \hat{\beta}_1(\bar{X}_1 - \bar{X}) + \hat{\beta}_0(\bar{X}_0 - \bar{X})$$

- 1:1割付の場合、 $\hat{\delta}_{ancova}$ と漸近分散は等しい
- 不等割付かつANCOVAモデルが間違っている場合、 $\hat{\delta}_{ancova}$ より漸近分散は小さい
- 未調整よりも漸近分散が小さい

Yan and Tsiatis, 2001; Ye et al., 2023.

ANCOVA推定量の分散推定について

- ランダム化臨床試験においては、モデルの仮定の成립に関係なく群間の期待値の差の一致推定量

$$\hat{\delta}_{ancova} = \bar{Y}_1 - \bar{Y}_0 - \hat{\beta}(\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

- 誤差分散一定を仮定した通常の分散推定量
 - 1:1割付のもとでは妥当だが、不等割付ではバイアス
 - 不等割付の場合は、ロバスト分散(サンドイッチ分散)を用いることが推奨される

Wang et al., 2019; Bartlett, 2020.

AIPW推定量(セミパラ有効推定量)

今まで出てきた推定量

- 全て、以下の形で表せる

$$\hat{\delta} = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \phi(\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

$$= (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \frac{n\phi}{n_0n_1} \sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})X_i$$

- ANCOVAの場合: $\phi = \hat{\beta}$
 - ANEHCOVAの場合: $\phi = n^{-1}(n_1\hat{\beta}_0 + n_0\hat{\beta}_1)$
- 補正項部分をXの線形関数に制限しなければ、より効率の良い推定量が作れないか？

セミパラメトリック理論

- 共分散分析 (ANCOVA)
 - 治療効果と共変量に関するモデルを置いて、推定量を導く
- Tsiatisらのセミパラ理論によるアプローチ
 - 割付 Z と共変量 X の独立性のもと、一貫性・漸近正規性を持つ合理的な推定量のクラスを特定
 - その中で最も効率の良い推定量を見つける

Leon, Tsiatis, and Davidian, 2003.

Tsiatis et al., 2008.

セミパラメトリックモデル

- 得られるデータの同時分布(Z, X, Y)に関してパラメトリックに特定する部分と、特定しない部分を作る
- ここでは、ランダム化により成立する Z と X の独立性を仮定
- 推定したいパラメータ

$$\delta = E[Y | Z = 1] - E[Y | Z = 0]$$

推定量の一般的表現

- 一貫性・漸近正規性を持つ推定量は、以下の形（もしくは漸近的に以下と等しい形）で表現できる

$$\hat{\delta}_h = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z}) \left\{ n_0^{-1} h^{(0)}(X_i) + n_1^{-1} h^{(1)}(X_i) \right\}$$

Tsiatis et al., 2008.

- $h^{(1)}(X)$, $h^{(0)}(X)$ は X の任意の関数
- X の非線形関数も許容される

$$\begin{aligned} \hat{\delta} &= (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \phi(\bar{X}_1 - \bar{X}_0) \\ &= (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \frac{n\phi}{n_0 n_1} \sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z}) X_i \end{aligned}$$

セミパラメトリック有効推定量

- 前頁の推定量のクラスの中で、最も漸近分散が小さいもの

$$h^{(1)}(X) = f_1(X) = E[Y | X, Z = 1],$$

$$h^{(0)}(X) = f_0(X) = E[Y | X, Z = 0]$$

とした場合

- ANCOVA, ANEHCOVAは一般にセミパラ有効ではない

Tsiatis et al., 2008.

実際の臨床試験での実装手順

- (1) 結果変数 Y が得られた後、 (X, Y) のデータを $Z=1$ のサブセットと $Z=0$ のサブセットに分ける
- (2) それぞれのデータにおいて回帰モデル $E[Y|X, Z=z]$ を当てはめる
 - どのようなモデルにするかは、解析計画書に明記
 - * それぞれのサブセットを扱う担当者は最終解析を行う担当者とは別であることが望ましい

実際の臨床試験での実装手順(続き)

(3) 回帰モデルによる $E[Y|X, Z=z]$ の予測値 $\hat{f}_z(X_i)$ を個人毎に計算する

- Yが連続データの場合の例: 線形モデル

$$\hat{f}_z(X_i) = \hat{\alpha}_{0z} + \hat{\alpha}_{1z}^T X_i, \quad (z = 0, 1)$$

- Yが2値データの場合の例: ロジスティック回帰モデル

$$\hat{f}_z(X_i) = \frac{\exp(\hat{\alpha}_{0z} + \hat{\alpha}_{1z}^T X_i)}{1 + \exp(\hat{\alpha}_{0z} + \hat{\alpha}_{1z}^T X_i)}, \quad (z = 0, 1)$$

実際の臨床試験での実装手順(続き)

(4) δ の推定値を以下の式から計算する

$$\hat{\delta}_{eff} = (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0) - \sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z}) \left\{ n_0^{-1} \hat{f}_0(X_i) + n_1^{-1} \hat{f}_1(X_i) \right\}$$

- 分散推定 (p_z は回帰モデルにおけるパラメータ数)

$$C = \{(n_0 - p_0 - 1)^{-1} + (n_1 - p_1 - 1)^{-1}\} / \{(n_0 - 1)^{-1} + (n_1 - 1)^{-1}\}$$

$$\begin{aligned} \text{var}(\hat{\delta}_{eff}) = & C \sum_{i=1}^n [\{n_1^{-1} Z_i - n_0^{-1} (1 - Z_i)\} Y_i - n^{-1} \hat{\delta}_{eff} - (Z_i - \bar{Z}) (n_0^{-1} f_{0,i} + n_1^{-1} f_{1,i}) \\ & - (Z_i - \bar{Z}) \{n_0^{-1} (\bar{Y}_0 - \bar{f}_0) + n_1^{-1} (\bar{Y}_1 - \bar{f}_1)\}]^2, \end{aligned}$$

セミパラ有効推定量の別表現: AIPW推定量

- 以下の推定方程式の解

$$\sum_{i=1}^n \left[\left\{ \frac{Z_i Y_i}{\hat{p}} - \frac{(Z_i - \hat{p}) \hat{f}_1(X_i)}{\hat{p}} \right\} - \left\{ \frac{(1 - Z_i) Y_i}{1 - \hat{p}} + \frac{(Z_i - \hat{p}) \hat{f}_0(X_i)}{1 - \hat{p}} \right\} - \delta \right] = 0$$

- $\hat{p} = \hat{\text{Pr}}(Z_i = 1) = n_1 / n = \bar{Z}$
- 観察研究における平均治療効果の推定量と同じ形
 - AIPW推定量 Augmented inverse probability estimator
 - 二重頑健推定量 Doubly robust estimator

観察研究におけるAIPW推定量

- 以下の推定方程式の解

$$\sum_{i=1}^n \left[\left\{ \frac{Z_i Y_i}{\hat{e}_i} - \frac{(Z_i - \hat{e}_i) \hat{f}_1(X_i)}{\hat{e}_i} \right\} - \left\{ \frac{(1 - Z_i) Y_i}{1 - \hat{e}_i} + \frac{(Z_i - \hat{e}_i) \hat{f}_0(X_i)}{1 - \hat{e}_i} \right\} - \delta \right] = 0$$

- $\hat{e}_i = \hat{\text{Pr}}(Z_i = 1 | X_i)$

- 個人毎の治療確率 e_i (傾向スコア)を推定する必要

- e_i あるいは (f_{0i}, f_{1i}) のどちらかのモデル化が正しければ、一致推定量 (Double robustness)

- 両方正しければ、セミパラメトリック有効

Bang and Robins, 2005.

標準化推定量 (g-computation)

(漸近的に妥当な)標準化推定量の実装手順

(1)結果変数 Y が得られた後、 (X,Y) のデータを $Z=1$ のサブセットと $Z=0$ のサブセットに分ける

(2)それぞれのデータにおいて、回帰モデル $E[Y|X,Z=z]$ を当てはめる。ただし、「**切片項を含む正準リンクの一般化線形モデル**」とする

- 連続データの場合は線形回帰モデル
- 2値データの場合はロジスティック回帰モデル

※データ全体に対して $g(E[Y|X,Z])=\alpha_0+\alpha_1Z+\alpha_2X$ のような切片と Z の主効果を含む一般化線形モデルを用いても良い

実際の臨床試験での実装手順（続き）

- (3) 回帰モデルによる $E[Y|X, Z=z]$ の予測値 $\hat{f}_z(X_i)$ を個人毎に計算する
- (4) 予測値を平均することにより、標準化推定量 $\hat{\delta}_s$ を得る

$$\hat{\delta}_s = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \{\hat{f}_1(X_i) - \hat{f}_0(X_i)\}$$

※平均値の比の推定に興味がある場合、 $\sum_{i=1}^n \hat{f}_1(X_i) / \sum_{i=1}^n \hat{f}_0(X_i)$ を計算

標準化推定量の妥当性

- AIPW推定量の別表現

$$\begin{aligned}\hat{\delta}_{eff} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\left\{ \frac{Z_i Y_i}{\hat{p}} - \frac{(Z_i - \hat{p}) \hat{f}_1(X_i)}{\hat{p}} \right\} - \left\{ \frac{(1 - Z_i) Y_i}{1 - \hat{p}} + \frac{(Z_i - \hat{p}) \hat{f}_0(X_i)}{1 - \hat{p}} \right\} \right] \\ &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \hat{f}_1(X_i) - \hat{f}_0(X_i) \right\} + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{Z_i \{Y_i - \hat{f}_1(X_i)\}}{\hat{p}} - \frac{(1 - Z_i) \{Y_i - \hat{f}_0(X_i)\}}{1 - \hat{p}} \right]\end{aligned}$$

- 青枠部分は、一般化線形モデルの推定方程式よりゼロ

IPTW推定量の実装手順

- (1)(Z,X)のデータを用いて傾向スコアモデル $\Pr(Z=1|X)$ をロジスティック回帰を用いて当てはめる
- (2)傾向スコアの値 $\hat{e}_i = \hat{\Pr}(Z_i = 1 | X_i)$ を全対象者で計算
- (3)IPTW推定量を以下の式により得る

$$\hat{\delta}_{iptw} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{Z_i Y_i}{\hat{e}_i} - \frac{(1 - Z_i) Y_i}{1 - \hat{e}_i} \right\}$$

Shen et al., 2014.

RCTにおけるIPTW推定量の性質など

- ZとXの独立性より、 $\hat{e}_i \rightarrow p$ であるため一致性はある
- 傾向スコアモデルを以下のロジスティック回帰モデルとした場合、漸近分散はXを共変量とするANHECOVAと等しくなる

$$\text{logit}[e(X)] = \eta_0 + \eta_1^T X$$

Shen et al., 2014.

- **Overlap weightを用いることも提案**
 - 治療群: 1-e, 対照群: eを重みとした重み付き平均
 - 漸近分散はIPTW推定量と同じ
 - シミュレーションでは、少数例の場合に性能が良かった

Zeng et al., 2021.

PROC COVA (super covariate)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 March 2022
Case No.: EMA/SA/0000059571
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

DRAFT Qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™)

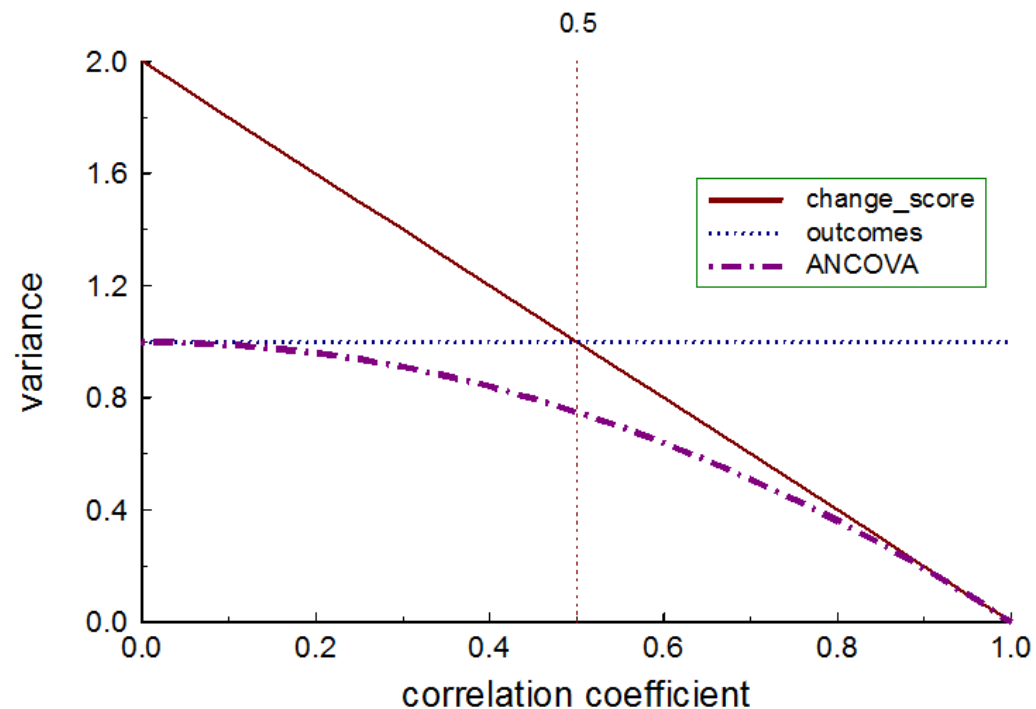
Draft agreed by Scientific Advice Working Party (SAWP)	10 February 2022
Adopted by CHMP for release for consultation	24 February 2022 ¹
Start of public consultation	22 March 2022 ²
End of consultation (deadline for comments)	03 May 2022 ³

PROCOVA: EMA文書の概要

- 目的
 - 第II相・III相のランダム化臨床試験における治療効果の推定精度の改善(サンプルサイズの軽減)
- 適用条件
 - 連続量の評価項目、比較的大規模な臨床試験
- 方法
 - 対照治療時の予測値(予後スコア)を共変量調整に用いる
 - 予後スコアの推定の際に、過去の臨床試験や観察研究で得られた過去データを用いる

ANCOVAによる共変量調整のポイント

- XとYの相関係数が大きいほど、推定精度が高くなる
- Yをよく予測するXを使いたい



PROCOVA (super covariate) モデル

- ANCOVAの一種

$$Y_i = \alpha + \delta Z_i + \beta m(X_i) + \varepsilon_i, \quad E[\varepsilon_i | Z_i, X_i] = 0$$

- $m(X)$: 複数のベースライン共変量から計算される**予後スコア**

Schuler et al. 2021; Holzhauer et al., 2023.

- 予後スコア: $E[Y | Z=0, X]$

- 対照治療下での結果変数の条件付き期待値
- 推定に**過去データ**を活用

PROCOVAの背景・合理性

- 臨床試験で試験治療と対照治療を比較する際、対照治療に関しては、過去の臨床試験や医療情報データベースを活用できる状況にある
- 過去データの結果変数を直接併合したりベイズ流に事前情報を活用する手法では、第一種の過誤を厳密に制御できず、検証試験の妥当性が低下する
- PROCOVAは共分散分析の一種なので、第一種の過誤の増大を防ぎつつ、サンプルサイズを減らすことができる

PROCOVAの手順

- 手順1

- 対照治療を受けた集団からなる過去データを用いて、共変量 X から結果変数 Y を予測するモデル(予後スコア)を推定
- 例: $\hat{m}(X) = \hat{\gamma}_0 + \hat{\gamma}_1^T X$

- 手順2

- 試験計画段階で、予後スコアによる精度上昇を考慮したサンプルサイズを求める(後述)

PROCOVAの手順(続き)

• 手順3

- 新規試験実施後、今回の臨床試験データのみを用いてPROCOVAモデルを最小二乗法で当てはめる
- (3-1) 新規試験の各対象者*i*について、**予後スコアを計算**

$$\hat{m}(X_i) = \hat{\gamma}_0 + \hat{\gamma}_1^T X_i$$

- (3-2) PROCOVAモデルを当てはめ、 **δ を推定**

$$Y_i = \alpha + \delta Z_i + \beta \hat{m}(X_i) + \varepsilon_i$$

PROCOVAに基づくサンプルサイズの調整

$$\frac{n_p}{n} \approx 1 - R^2 \Leftrightarrow n_p = (1 - R^2)n$$

- n : PROCOVAを使わない場合のサンプルサイズ
- n_p : PROCOVAを使う場合のサンプルサイズ
- R : 予後スコアと結果変数の関連の相関係数

予後スコア推定の漸近分散への影響

- 予後スコアの関数は過去データから推定しているため、過去データも確率変数と考えた場合、**推定誤差が存在**
 - $\hat{m}(X) = \hat{\gamma}_0 + \hat{\gamma}_1^T X$ の回帰パラメータ (γ_0, γ_1) の推定に起因
- しかしながら、以下の2条件のもと、 **δ の推定量の漸近分散は (γ_0, γ_1) の真値 (収束先) を与えた場合と同じ**

$$Y_i = \alpha + \delta Z_i + \beta \hat{m}(X_i) + \varepsilon_i$$

- 条件1: 過去データと現在データの独立性
- 条件2: 新規試験における Z と X の独立性

Seya and Taguri, in preparation.

その他

併合可能性について

- FDAガイダンス (p.5)

- In general, treatment effects may differ across subgroups. However, with some parameters such as odds ratios, even when all subgroup treatment effects are identical, this subgroup specific conditional treatment effect can differ from the unconditional treatment effect. This is termed non-collapsibility
- 一般に、治療効果はサブグループごとに異なる可能性がある。しかし、オッズ比のような一部のパラメータでは、全てのサブグループにおける治療効果が同一であっても、サブグループごとの条件付き効果は、無条件効果と異なることがある。この現象は併合不可能性 (non-collapsibility) と呼ばれる

オッズ比の併合不可能性の数値例

	群	イベント		合計	リスク比	オッズ比
		あり	なし			
全体	A	60 (48%)	40	100	1.50	2.25
	B	40 (24%)	60	100		
男性	A	40 (80%)	10	50	1.33	2.67
	B	30 (60%)	20	50		
女性	A	20 (40%)	16	50	2.00	2.67
	B	10 (20%)	28	50		

※群間で男女の人数バランスは取れており、性別で交絡は生じていないことに注意

併合可能性 Collapsibility

- 併合可能でない指標
 - 周辺効果が、条件付き効果の重み付き平均で表せない
 - 代表的な指標: オッズ比、ハザード比
- 共通オッズ比が成立しても
 - 周辺オッズ比 \neq 条件付きオッズ比
 - 条件付きオッズ比の方が1から離れる
- そもそもオッズ比の定量的な解釈は難しいため、共変量調整した上で無条件効果(リスク差・リスク比)を求めることが一案

リスク差（平均の差）の併合可能性

- 無条件リスク差と条件付きリスク差 $\delta(x)=\delta$ の関係

$$E[Y_1 - Y_0] = E[E[Y_1 - Y_0 | X]]$$

$$= \sum_x \delta(x) p(x)$$

$$= \sum_x \delta p(x)$$

∴ 共通性

$$= \delta$$

- Y_z : $Z=z$ における潜在アウトカム

リスク比(平均の比)の併合可能性

- 無条件リスク比と条件付きリスク比 $\varphi(x)=\varphi$ の関係

$$\begin{aligned}\frac{E[Y_1]}{E[Y_0]} &= \frac{E[E[Y_1 | X]]}{E[E[Y_0 | X]]} \\ &= \frac{\sum_x \varphi(x) E[Y_0 | X = x] p(x)}{\sum_x E[Y_0 | X = x] p(x)} \\ &= \frac{\sum_x \varphi E[Y_0 | X = x] p(x)}{\sum_x E[Y_0 | X = x] p(x)} \quad \because \text{共通性} \\ &= \varphi\end{aligned}$$

併合可能でない指標の推定

- ここでは、Cox比例ハザードモデルを用いたハザード比の推定を考える
- 無条件モデル

$$h_z(t) = h_0(t) \exp(\beta z)$$

- 条件付きモデル(層別Cox回帰)

$$h_z(t | x) = h_0(t | x) \exp(\gamma z)$$

どちらを用いることも考えられる

無条件モデルの共変量調整法

- 部分尤度に補正項を加える方法

$$\beta \text{ に対する部分尤度} - \sum_i (Z_i - \bar{Z}) \{ Z_i X_i^T \eta_1 - (1 - Z_i) X_i^T \eta_0 \} = 0$$

の解として β の推定量を得る

- 打ち切りを考慮したさらなる補正項を加えたものも提案

Lu and Tsiatis, 2008; Ye et al., 2024.

- 無条件CoxモデルをIPTW法により推定

- 傾向スコア推定にはロジスティック回帰モデルなどを用いる

Shao et al., 2026.

無条件モデルと条件付きモデル1

- 推定量がハザード比として解釈できるためには、**それぞれのモデルが正しい**必要がある
 - 無条件: 比例ハザード性
 - 条件付き: 共変量 $X=x$ の層内での比例ハザード性、共通効果
- **打ち切りCに対する仮定は(若干)異なる**
 - 無条件: $Y \perp C | Z$
 - 条件付き: $Y \perp C | Z, X$

無条件モデルと条件付きモデル2

- 仮説検定の妥当性

- Cox回帰モデルのスコア検定として誘導されるログランク検定・層別ログランク検定は、**帰無仮説のもとでは比例ハザード性が成り立つため、漸近的に妥当**（第一種の過誤が保たれる）
- ただし、**帰無仮説は異なる**

- 帰無仮説

- 無条件: $h_1(t) = h_0(t) \forall t$
- 条件付き: $h_1(t | x) = h_0(t | x) \forall t, x$

まとめ

- ランダム化比較試験における共変量調整の主たる目的は、推定精度の向上
- 無条件治療効果の推定量として、以下を解説した
 - ANCOVA・ANEHCOVA推定量
 - AIPW推定量(セミパラ有効推定量)
 - 標準化推定量(g-computation)
 - IPTW推定量
 - PROCOVA(super covariate)
 - その他(併合可能性など)

主要な参考文献1

- Bartlett, J. W. (2020). Robustness of ANCOVA in randomized trials with unequal randomization. *Biometrics*, 76(3), 1036–1038.
- Bang, H., and Robins, J. M. (2005). Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics*, 61(4), 962–973.
- Holzhauer, B., and Adewuyi, E. T. (2023). “Super-covariates”: Using predicted control group outcome as a covariate in randomized clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*, 22(6), 1062–1075.
- Laird, N. M. (1983). Further comparative analyses of pretest–posttest research designs. *The American Statistician*, 37(4), 329–330.
- Leon, S., Tsiatis, A. A., and Davidian, M. (2003). Semiparametric estimation of treatment effect in a pretest–posttest study. *Biometrics*, 59(4), 1046–1055.
- Lu, X., and Tsiatis, A. A. (2008). Increasing the power of the log-rank test using auxiliary covariates. *Biometrika*, 95(3), 679–694.

主要な参考文献2

- Shao, Y., Zhang, Z., and Ye, Z. (2026). Inverse probability of treatment weighting: A simple and effective approach to covariate adjustment for survival endpoints in randomized clinical trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research*, in press.
- Schuler, A., Walsh, D., Hall, D. et al. (2021). Increasing the efficiency of randomized trial estimates via linear adjustment for a prognostic score. *The International Journal of Biostatistics*, 18(2), 329–356.
- Shen, C., Li, X., and Li, L. (2014). Inverse probability weighting for covariate adjustment in randomized studies. *Statistics in Medicine*, 33(4), 555–568.
- Tsiatis, A. A., Davidian, M., Zhang, M., and Lu, X. (2008). Covariate adjustment for two-sample treatment comparisons in randomized clinical trials: A principled yet flexible approach. *Statistics in Medicine*, 27(23), 4658–4677.

主要な参考文献3

- Wang, B., Ogburn, E. L., and Rosenblum, M. (2019). Analysis of covariance (ANCOVA) in randomized trials: More precision and valid confidence intervals, without model assumptions. *Biometrics*, 75(4), 1391–1400.
- Yang, L., and Tsiatis, A. A. (2001). Efficiency study of estimators for a treatment effect in a pretest–posttest trial. *The American Statistician*, 55(4), 314–321.
- 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.
- Ye, T., Shao, J., and Yi, Y. (2024). Covariate-adjusted log-rank test: Guaranteed efficiency gain and universal applicability. *Biometrika*, 111(2), 691–705.
- Zeng, S., Li, F., Wang, R., and Li, F. (2021). Propensity score weighting for covariate adjustment in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*, 40(4), 842–858.