

【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】 ガイダンス本文の解説 4-2: II. Background (4.2.3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

OMSD株式会社 山田 桃香

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

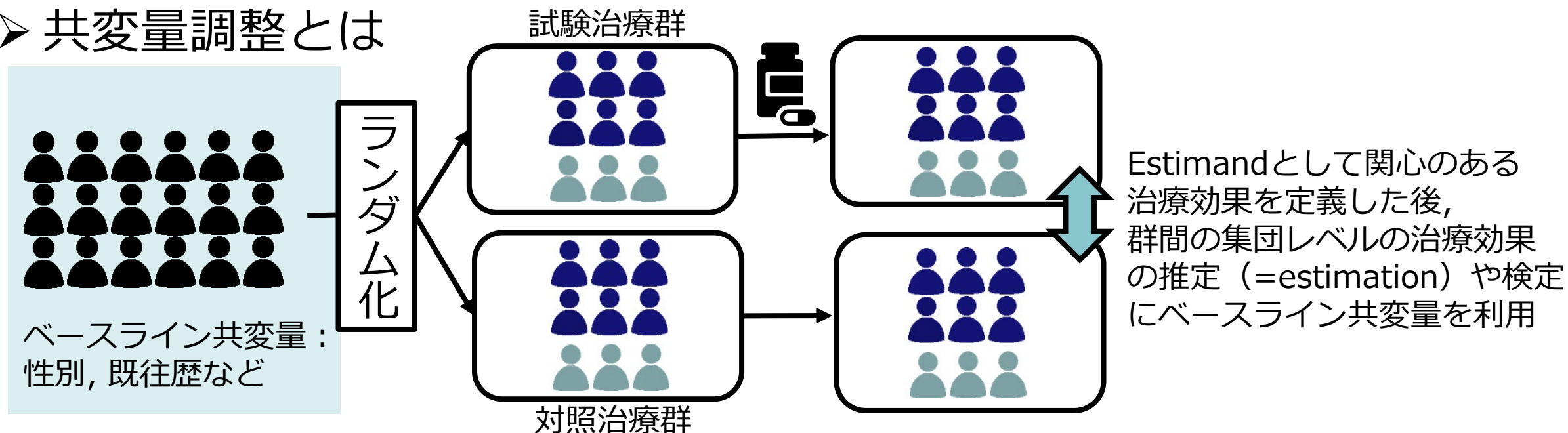


➤ II. Background (4.2.3節)

- ベースライン共変量による調整
- [参考]Estimator：調整済み推定量（Adjusted estimator） / 未調整推定量（unadjusted estimator）
- ICH E9に記載の共変量調整に関する内容
- ICH E9(R1)に記載の内容とFDAガイダンスの内容との整合性
- 線形/非線形モデルを用いた共変量調整について

ベースライン共変量による調整

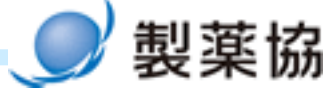
➤ 共変量調整とは



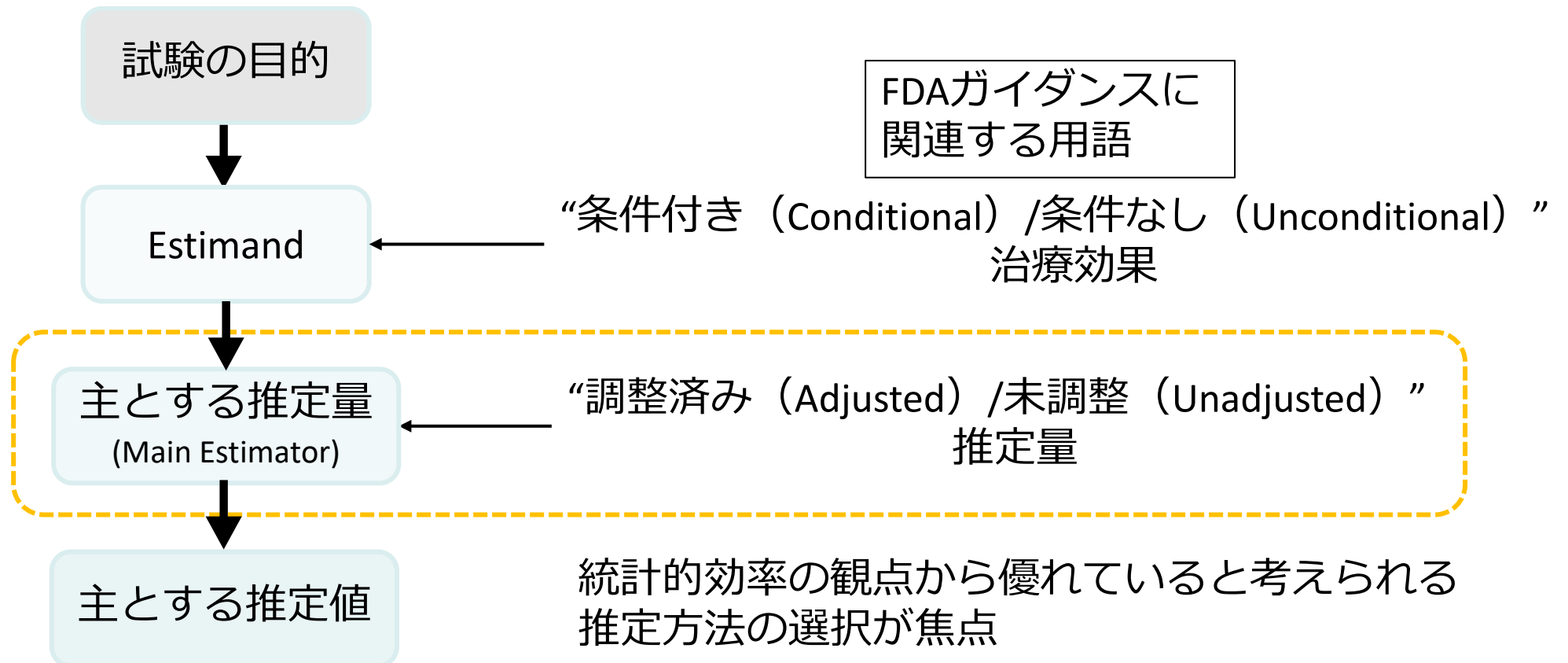
- 多くのRCTで新薬の治療効果を推定するための主解析において、ベースライン共変量の調整が行われない場合がある（未調整解析）
- ベースライン予後共変量を臨床試験デザインや解析に組み込むことによりデータをより効率的に利用して治療効果の検証及び定量化を行うことができる
 - バイアス又は第一種の過誤確率に対して最小限の影響で共変量調整を行うことができる

[参考]Estimator：調整済み推定量（Adjusted estimator） / 未調整推定量（unadjusted estimator）

5



➤ Estimandが定まれば, 次の手順として推定方法の選択に移る

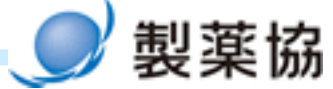


[事前 3-2] 用語: 「Estimand: 条件付き/条件なし治療効果」と
“Estimator: adjusted/unadjusted estimator”

- FDAガイダンスのII. Backgroundでは, ICH E9「臨床試験のための統計的原則」(1998年)の5.7節で「主要変数に重要な影響を及ぼすと予想される共変量及び要因」の特定を推奨している(4.2.3節)
 - **「最終解析の主要な特徴」を事前規定することを強く推奨**
 - 「精度を向上させ, 試験治療グループ間のバランスの欠如を埋め合わせるためそれら(の共変量)を解析でどう取り扱うか」という考慮も含まれる
 - 「ランダム化後に測定された共変量」は試験治療の影響を受けている可能性があるためその調整に対しても注意を促している

ICH E9(R1)に記載の内容とFDAガイダンスの内容との整合性

7



- FDAガイダンスはICH E9(R1)「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析」と整合している(4.2.3節)

- ✓ 関心のある治療の状況
- ✓ 対象集団
- ✓ 変数

を特定



共変量を調整して推定される治療効果
= 治験実施計画書のestimandの
集団レベルでの要約に記載する必要がある
とTFでは解釈している※

ICH E9 (R1)に記載されているestimandを構成する5つの要素 (PR3-1の資料)

※TFの解釈・見解 (以後同様)

治療	治療法、一連の介入を表す「治療計画」
対象集団	対象集団, すなわち, 科学的疑問の対象となる患者
変数	評価項目 (エンドポイント)
その他の中間事象	関心がある科学的疑問に際して考慮される中間事象
集団レベルでの要約	治療効果の比較の基礎となる, 集団レベルでの要約

- FDAガイダンスにはどの程度詳細に記載すべきかは明示されていない

- 例) 非線形モデルを使用する場合, 条件付き治療効果と条件なし治療効果の区別は最低限必要 (PR3-2 p.12)

線形/非線形モデルを用いた共変量調整について



- II. Backgroundの5段落目に記載の一般的な検討事項及び追加の推奨事項

線形モデル

ベースライン予後共変量を調整することで残差分散の減少による精度の向上が認められることが多い

非線形回帰モデル

(非線形なリンク関数を用いた一般化線形モデルを含む)

例) 二値アウトカムの試験におけるロジスティック回帰モデルに基づいて共変量を調整する場合
⇒回帰モデルにベースライン共変量を含めることにより推定される治療効果の推定量が変化することがあるため追加の検討事項が生じる

- 治療効果を適切に定義した後には統計的効率の向上のために線形又は非線形モデルによる共変量調整を用いてもよい