

【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

4-3: III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials A. General Considerations (4.2.4.1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



➤ A1-A12の箇条書きの内容の概説と補足説明

1. 未調整解析と調整解析の選択 (A1, A2, A4)
2. 事前規定の重要性 (A3)
3. 調整モデルに含める共変量 (A4-A7)
4. 共変量の数 (A12)
5. 变化量の解析 (A10)
6. 共変量アダプティブデザイン (A8, A11)
7. 被験者数/検出力の計算 (A9)

➤ まとめ

3. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials

A. General Considerations

- 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.
- 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.
- A3.** 治験依頼者は比較データの割付けが明らかになる前に共変量を調整する解析の詳細な手順を事前に規定すべきである. FDA の審査は, 事前に規定されていないモデルや共変量を使用した事後的に実施される解析よりも事前に規定された主要な解析を重視する.
- A4.** 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. 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

- EFSPI 2023: [EF SPI regulatory statistics workshop](#) (資料・YouTubeの動画)
- ASAのScientific Working GroupにおけるJournal Clubの動画:
[Discussion on the FDA Guidance for Covariate Adjustment – ASA-BIOP Covariate Adjustment SWG](#)

未調整解析と調整解析の選択 (1/7)



- 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)
 - 未調整解析 (共変量の調整を行わない解析) (A1)
 - 調整解析 (A2)
 - 通常、統計的効率の向上が期待される (A2)
- FDAは、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 (A4)

事前規定の重要性 (2/7)



- 共変量調整を行う主要な解析の詳細は、割付けが明らかになる前に事前規定する必要がある (A3)
 - 事前に規定する内容の例
 - 使用するモデル (A3)
 - 使用する共変量 (A3)
- 下記ガイドラインと一貫した記載 (2.5章 表2-1 (v))
 - ICH E9
 - EMAガイドライン (2015)
 - ICH E8(R1)

調整モデルに含める共変量① (3/7)



- 精度向上に寄与するのはアウトカムの予後因子 (A4)
 - 先行試験 (例: 第2相試験), 文献, 治療領域の知見, その他の情報源から得られることがある (A4)
- 予後因子ではない共変量を用いても, 未調整解析と比較して精度が向上しない, または悪化する可能性がある (A5)
 - パラメータ数 (モデルの自由度) の増加と誤差の自由度の減少※
 - 誤差の自由度の減少による平均二乗誤差の増加※
- 共変量の数が被験者数に対して比較的多い場合 (A12) に特に問題となるかもしれない※
- 共変量同士が強く関連していても (例: 体重とBMI), 両方を用いた共変量調整も許容される (A6)
 - ただし通常, より相関の低い共変量の組み合わせで調整した方が効率が向上する (A6)

- 通常, モデルには層別ランダム化に用いた変数を含めるべきであり, また層別ランダム化に使用しなかつた共変量を含めてよい (A7)
 - ICH E9やEMAガイドライン 2015の記載と整合 (2.5章 表2-1 (vii))
 - ICH E9: 計画時に一つ以上の因子を層別因子として用いたならば, それらの因子を解析時に考慮することが適切である
 - EMAガイドライン 2015: 通常, 層別化を行った因子は, 主要な解析モデルにおいて共変量又は層別因子として含めるべきである
- 層別化に誤りがあり, 実際にランダム化を行った層と本来ランダム化を行うべき層が異なってしまった場合にも, 事前に規定されている限り, どちらの層別変数の定義もモデルに使用できる (A6)

共変量の数 (4/7)



- 共変量調整の特性は、被験者数が共変量の数に比べて十分に大きい場合に最もよく理解されている (Tsiatis et al. 2008) (A12)
- 審査部門との協議が推奨されるケース
 - 共変量の数が被験者数に対して比較的多い場合 (A12)
 - 水準の多い共変量 (例: 多くの施設を有する試験における施設) での調整を提案する場合 (A12)

- 測定値や変化量をアウトカムとし, ベースライン値を共変量として調整する方法は, 通常許容され, 広く利用されている (A10)
- 変化率をアウトカムとして提案する場合, 当該アウトカムと共変量調整の使用について, 審査部門との協議が推奨される (A10)
 - 一般的な議論として, 下記ガイダンスに参考となる記載あり※

FDA Draft Guidance 2023. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints For Regulatory Decision-Making. Section II.A.2.d.

□ 変化率に関する重要な課題

- ✓ 非対称性による解釈の難しさ: スコアの5から10の改善 (+5) と10から5の悪化 (-5) はどちらも変化量は5であるが, 変化率は+100%と-50%と異なる
変化率の平均は改善を示すが, 元のスコアの平均は「変化なし」を示す
- ✓ ベースラインが0の場合に定義できない問題
- ✓ 分布の非正規性: 測定値や変化量と比較すると非正規性を示すことが多い

➤ 治療群の平均値の差ではなく、比を用いた非劣性検定の実施を提案する場合も、当該アウトカムと共に変量調整の使用について、協議が推奨される (A10)

■ 一般的な議論として、下記のガイダンスに参考となる記載あり*

FDA Guidance 2016. Non-Inferiority Clinical Trials. Section IV.B.2.c.

□当該非劣性試験と過去試験における対照薬の効果が、どのように一定であるか (constancy assumption) は、治療効果を表す指標 (例: 比や差) により異なる

Study Number	Risk Ratio (C/P)	Risk Difference (C-P)	Control rate	Placebo rate
Study 1	3/4	-5%	15%	20%
Study 2	3/4	-10%	30%	40%
Study 3	3/4	-15%	45%	60%
Study 4	3/4	-20%	60%	80%

- 複雑な共変量アダプティブランダム化, データアダプティブ共変量選択, アダプティブデザインにおける共変量調整の使用を提案する場合, 審査部門との協議が推奨される (A11)
 - 近年, 試験データに基づくアダプティブな共変量選択に関する研究が活発 (Van Lancker et al. 2024)

被験者数・検出力の計算 (7/7)



- 共変量調整を予定する試験では、被験者数・検出力の計算は、共変量を調整する方法（精度向上を考慮した方法）でも、未調整の方法（保守的な方法）でもよい^(A9)
 - 共変量を調整する方法を用いる場合に、精度向上の度合いを過大に見積もると、検出力不足につながるため、慎重な検討が必要※

➤ A1-A12の箇条書きの内容の概説と補足説明

1. 未調整解析と調整解析の選択 (A1, A2, A4)
2. 事前規定の重要性 (A3)
3. 調整モデルに含める共変量 (A4-A7)
4. 共変量の数 (A12)
5. 変化量の解析 (A10)
6. 共変量アダプティブデザイン (A8, A11)
7. 被験者数/検出力の計算 (A9)

➤ まとめ

- 未調整解析と調整解析のいずれも許容される (A1, A2)
- 主要な解析の詳細は事前規定が重要 (A3)
- アウトカムの予後因子の調整は精度向上につながる (A4)
- 審査部門との事前協議が推奨されるケース (A10, A11, A12)
 - 調整する共変量の数が多い場合や水準が多い共変量を用いる場合 (A12)
 - 変化率をアウトカムとする場合や比に基づき非劣性試験を行う場合 (A10)
 - 共変量を利用した複雑なアダプティブデザインを採用する場合 (A11)
- 被験者数や検出力の計算は共変量を調整する方法と未調整の方法のいずれも許容される (A9)

- Bretz, F., Rubin, D., and Ye, T. (2024). [Discussion on the FDA Guidance for Covariate Adjustment](#). ASA-BIOP Covariate Adjustment SWG.
- EMA (2015). [Guideline on Adjustment for Baseline Covariates in Clinical Trials](#). Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency (EMA).
- FDA (2016). [Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness](#). Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research , Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services.
- FDA (2023). [Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints For Regulatory Decision-Making](#). Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services.
- ICH (2021). [General Considerations for Clinical Studies](#) E8(R1).
- ICH (1998). [Statistical Principles for Clinical Trials](#) E9.
- Rubin, D. (2023). [Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biological products](#). 8th EFSPI Regulatory Statistics Workshop, Session 2: Covariate adjustment.
- 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.