

【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

4-4: III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials
A. Linear Models (4.2.4.2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

○武田薬品工業株式会社

宋 小林

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

- 線形モデルによる平均治療効果(ATE)の推定^(B1)
- 線形モデルの誤特定の影響^(B3)
- 名目標準誤差の使用について^(B4)
- 層別ランダム化の場合の標準誤差の推定^(B5)
- 線形モデルにおける交互作用の利用^(B6)

線形モデルによる平均治療効果(ATE)の推定^(B1)



➤ 線形モデルによる共変量調整は、平均治療効果を推定するために許容される方法である。 (B1, LP2, LP3)

- “B. Linear Models” の節では、基本的に平均治療効果（条件なし治療効果）のみが対象
- 最小二乗法を用いて推定された回帰係数は平均治療効果の推定量である。
例 (Lin(2013)) として
 - 治療のみを含む共変量の調整なし：治療群のみを含めた線形モデル
 - 平均治療効果の推定量を $\hat{\beta}_{unadj}$ で表す
 - 治療と共変量を含む（治療と共変量の交互作用は含まない）：治療と共変量を説明変数とする線形モデル
 - 平均治療効果の推定量を $\hat{\beta}_{adj}$ で表す
 - 治療、共変量、治療と共変量の交互作用を含む：治療と共変量の主効果及び治療と共変量の交互作用を説明変数とする線形モデル
 - 平均治療効果の推定量を $\hat{\beta}_{interact}$ で表す

線形モデルの誤特定の影響(B3)



➤ 線形モデルが誤特定された場合

- 線形モデルによる共変量調整は平均治療効果を推定し推論を行うための妥当な方法である
- 適当な正則条件の下では、モデルが誤特定されていたとしても、 $\hat{\beta}_{unadj}$ と $\hat{\beta}_{adj}, \hat{\beta}_{interact}$ は真の平均治療効果の一致推定量であり、漸近正規性を有することが示されている (Lin, 2013) (4.3.4.2節, LP3)

➤ 線形モデルの近似精度がよい場合

- モデルが結果変数、共変量と治療間の真の関係をより正確に近似すると、検出力と推定値の精度は一般的に向上する

名目標準誤差の使用について^(B4)



- **名目標準誤差：線形モデルに対して多くのソフトウェアで報告される最小二乗法を適用して推定される回帰係数の標準誤差の推定量を指す(Freedman 2008)**
 - 1:1ランダム化を行う2群試験では名目標準誤差が許容される(モデルが誤特定されている場合でも)^(B4)

名目標準誤差の使用について^(B4)



- 1:1ランダム化以外の状況においては、名目標準誤差は不正確になることがある(漸近分布の標準誤差より過大評価あるいは過小評価)
 - モデルに治療と共変量の交互作用を含めない場合^(B4)
 - 「サンドイッチ」標準誤差などの使用の検討を推奨(Rosenblum and van der Laan 2009; Lin 2013)

名目標準誤差の使用について^(B4)



- 1:1ランダム化以外の状況においては、名目標準誤差は不正確になることがある（漸近分布の標準誤差より過大評価あるいは過小評価）
 - モデルに治療と共変量の交互作用を含める場合^(B4)

- 交互作用を考慮する解析手法

- ✓ 例えば、ANHECOVAに基づいた標準誤差の推定量^(LP3) (Ye et al. (2023))

- ブートストラップ

- ✓ 単純ランダム化の場合、標準的な実装方法によるノンパラメトリック
ブートストラップ分散推定量 (Van Lancker et al. 2024)
 - ✓ その他のランダム化の方法のための拡張は、Shao et al. (2010) を参照

➤ 層別ランダム化の考慮

- 平均治療効果の推論を行う際に、層別ランダム化を無視した解析は標準誤差を過大評価する可能性が高く、過度に保守的になる可能性がある^(B5)

➤ 層別ランダム化かつモデル誤特定の場合

- 信頼区間の推定ではモデル誤特定にロバストな標準誤差の使用が推奨される (Ye et al. 2021) ^(B5)
- 検定では、修正した標準誤差を利用することで、第一種の過誤確率の過小評価を避けるできる (Bugni et al. 2018) ^(B5)
- 治験依頼者は、標準誤差、信頼区間と仮説検定の計算において、層別ランダム化を考慮する方法を提案してもよい ^(B5)

➤ 交互作用を含めた線形モデル

- 交互作用を含めたモデルを用いる場合でも、モデルに基づく**平均治療効果**の推定値に基づいて主要な解析を行うことができる
- ICH E9ガイドラインで述べられているように、**交互作用効果**は補助解析又は探索的解析において評価することが重要である(ICH E9の5.7節)

➤ 交互作用を含めた線形モデルを使う理由

- 効率の改善(交互作用を含めたことで、推定の効率を損なうことなくなる)
(Lin, 2013)

□ほとんどの場合、 $\hat{\beta}_{interact}$ の漸近分散は $\hat{\beta}_{adj}$ と $\hat{\beta}_{unadj}$ の漸近分散より小
✓ 1:1ランダム化のとき、 $\hat{\beta}_{interact}$ の漸近分散と $\hat{\beta}_{adj}$ の漸近分散は等しい

まとめ



- 線形モデルによる共変量調整は、治療群と対照群間の平均治療効果（ATE）の推定に有効な手法
- 線形モデルは誤特定された場合でも、平均治療効果を推定し推論を行うための妥当な方法である
- 名目上の標準誤差は1:1ランダムの場合では問題ないが、その他の状況ではロバスト標準誤差の使用を推奨
- 層別ランダム化を無視した場合、標準誤差が過大推定される恐れがあるため、計算時には層別化を考慮すべき
- 主解析として線形モデルに治療×共変量の交互作用項を含めて分析することも可能

参考文献



- Bugni, F., Canay, I. A., and Shaikh, A. M. (2018). Inference Under Covariate-Adaptive Randomization. *Journal of the American Statistical Association*, 113(524), 1784-1796.
- Freedman, D. A. (2008). On regression adjustments to experimental data. *Advances in Applied Mathematics*, 40(2), 180-193.
- Lin, W. (2013). Agnostic notes on regression adjustments to experimental data: Reexamining Freedman's critique. *The Annals of Applied Statistics*, Ann. Appl. Stat. 7(1), 295-318.
- Rosenblum, M and MJ van der Laan, (2009), Using Regression Models to Analyze Randomized Trials: Asymptotically Valid Hypothesis Tests Despite Incorrectly Specified Models, *Biometrics*, 65(3):937-945.
- Ye, T., Shao, J., Yi, Y., & 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)
- Ye, T., Yi, Y., & 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)
- Shao, J., Yu, X., and Zhong, B. (2010). A theory for testing hypotheses under covariate-adaptive randomization. *Biometrika*, 97(2), 347-360.
- 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.