

# 【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

### 4-5: III. Recommendations for Covariate Adjustment in Clinical Trials C. Nonlinear Models (4.2.4.3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

○第一三共株式会社	平井 俊
MSD株式会社	山田 桃香
アルジェニクスジャパン株式会社	大野 浩太 (元タスクフォースメンバー)

# 事前視聴動画一覧と本発表の位置づけ



PR0	はじめに	関
	<b>3章: 用語の解説</b>	-
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
	<b>4章: 4.2節まで (補足説明を含むガイダンス本文の説明)</b>	-
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

- 非線形モデルを用いた共変量調整(C1)
- 併合可能性と併合不能性(C2)
- 非線形モデルでの条件なし／条件付き治療効果(C3)
- 非線形モデルでの条件付き治療効果の推定(C4, C5)
- 非線形モデルでの条件なし治療効果の推定(C7, C9, C10)
  - 例示: g-computationによる推定手順（二値評価項目）(C9)
- 非線形モデルを用いる場合のFDAとの協議の必要性(C6, C8)
- 非線形モデルでの層別ランダム化の考慮(C11)

# 非線形モデルを用いた共変量調整



- FDAガイダンスの非線形モデルには、**非線形リンク関数を用いた一般化線形モデルが含まれる<sup>(II)</sup>**
- **非線形モデルを用いた共変量調整は、関心のある主要評価項目が以下のような場合に、利用される可能性がある<sup>(C1)</sup>**
  - 連続尺度で測定されない場合
    - 二値アウトカム、順序アウトカム、カウントアウトカム
  - 右側打ち切りを受けている場合
    - 例えば、イベント発現までの時間データ
- **本発表では、非線形モデルを用いた共変量調整を行う場合に、追加で検討すべき事項を紹介する**

- 一般に、治療効果が、部分集団間で異なる場合がある。オッズ比等のパラメータでは、すべての部分集団の条件付きの治療効果が同一である場合にも、この部分集団特有の条件付き治療効果と条件なし治療効果（すなわち、対象集団が未治療から治療に変化した場合の集団レベルの効果）は異なる場合がある (Gail et al. 1984)<sup>(C2)</sup>
- この現象は併合不能性と呼ばれる<sup>(C2)</sup>
  - 交絡とは異なるものであり、ランダム化を実施した場合や被験者数が多い場合にも発生する可能性がある
  - イベント発現までの時間データを評価項目とする臨床試験で用いられるハザード比も併合不能
  - オッズ比やハザード比とは異なり、リスク差とリスク比は併合可能

# 併合不能性を示す仮想事例



FDAガイダンス 表1. 仮想的な対象集団におけるオッズ比の併合不能性<sup>(C2)</sup>

	対象集団の割合	成功確率		オッズ比
		新薬	プラセボ	
バイオマーカー陽性	50%	80.0%	33.3%	8.0
バイオマーカー陰性	50%	25.0%	4.0%	8.0
合計	100%	52.5%	18.7%	4.8

条件なしオッズ比4.8は、バイオマーカー陽性及び陰性の各部分集団の条件付きオッズ比8.0よりも小さい

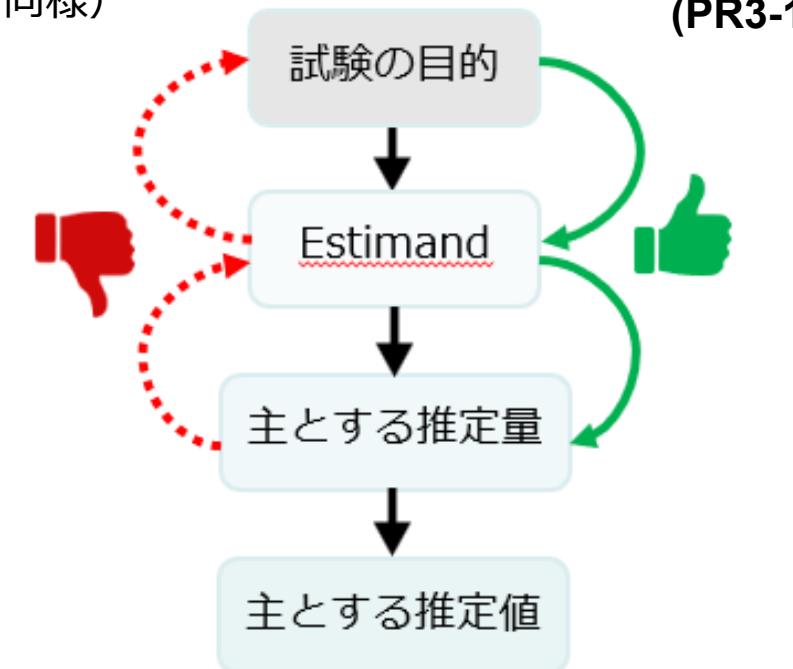
- ▶ 関心のある治療効果が条件なし／条件付きのいずれかであるかの明記が推奨されている(C3)

- 線形モデルの場合と異なり、非線形モデルの場合には評価指標が併合不能性を有する場合がある※TFの解釈・見解（以下同様）

- Estimandを決めてから解析を決める  
という順番が極めて重要※

解析にCochran-Mantel-Haenszel (CMH)法を用いるので, estimandとして条件付き治療効果を考えていることになる

- 👍 Estimandとして条件付き治療効果を考え,  
解析はCMH法を選択



ICH E9(R1) training material スライド76より  
一部抜粋・改変

# 非線形モデルでの条件付き治療効果の推定1



- 条件付き治療効果の推定が対象である場合、二値評価項目の臨床試験データの解析にCMH法を用いることは受け入れ可能<sup>(C4)</sup>
  - いくつかの水準を持つ共変量で定義された部分集団間で条件付き治療効果がほぼ一定という仮定がある<sup>(C4)</sup>
- CMH法は層別解析 (stratified analysis)の一種 (Rothman 2013)※
  - 層別解析は以下の手順に基づく手法 (Rothman 2013)※
    1. データを共変量の組による層に分割
    2. 層ごとに（例えば）オッズ比を推定
    3. 層ごとに推定された（例えば）オッズ比を統合したオッズ比を推定

# 非線形モデルでの条件付き治療効果の推定2



## ➤ 治療とベースライン共変量を説明変数とした非線形回帰の使用<sup>(C5)</sup>

- 連続量の共変量での調整を可能とすることでCMH法を拡張<sup>(C5)</sup>
  - 例) 治療割付け変数と連続量のベースライン共変量を説明変数としたロジスティック回帰を用いた条件付きオッズ比\*
- モデルに治療と共変量の交互作用が含まれない場合、モデルに含めた共変量で定義される部分集団間で条件付き治療効果がほぼ一定と仮定される<sup>(C5)</sup>
  - 仮定が正しければ、条件なし治療効果よりも個別化された情報を得ることが可能<sup>(C5)</sup>
- 比例ハザード回帰を含む<sup>(C5)</sup>
  - 共変量を説明変数としたCox回帰や共変量を層として考慮した層別Cox回帰も含む\*

# 非線形モデルでの条件なし治療効果の推定



- 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・推測を用いることは受け入れ可能<sup>(C7)</sup>
  - 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推奨<sup>(C7)</sup>
  - 信頼区間の構成について適切なブートストラップ法又は統計的文献で正当化された標準誤差の計算式を用いることが可能<sup>(C7)</sup>
  - 傾向スコアを用いたIPTW法やg-computation推定量等<sup>(C9, C10)</sup>
- 必ずしも「共変量調整＝条件付き治療効果の推定」ではない<sup>(PR3-2)</sup>
  - 共変量調整による条件なし治療効果の推定も可能であることに留意<sup>(PR3-2), ※</sup>

# 例示: g-computationによる推定手順（二値評価項目）(C9)



(1) ロジスティックモデルの当てはめ

(2)(4) 予測反応確率の算出

(3)(5) 全被験者の予測反応確率の平均値を算出

(6) リスク差等の条件なし  
治療効果を(3)(5)の平均値を用いて推定

切片, 治療割付け変数, 事前規定したベースライン  
共変量を含む, 全体集団で一つのモデル(C9) **←あくまで例示※**

・治療群ごとにモデルを当てはめる方法もある  
(Steingrimsson et al. 2017; Colantuoni and Rosenblum 2015; Van Lancker et al. 2024)※

割り付けられた治療に関わらず, 治療割付け変数の値を  
試験治療又は対照治療として, **全被験者について**,  
試験治療群又は対照治療群に割り付けられた場合の予測値  
(以下の両方) を算出する※

$\hat{P}(Y_i^1 = 1 | X = X_i)$ : 被験者*i*の予測反応確率 (試験治療下)  
 $\hat{P}(Y_i^0 = 1 | X = X_i)$ : 被験者*i*の予測反応確率 (対照治療下)

分散の推定については, ブートストラップ法又は標準誤差の  
計算式において割付け手法を考慮することが推奨される(C9)

# 非線形モデルを用いる場合のFDAとの協議の必要性1



## ➤ 主要な解析で条件付き治療効果の推定に非線形回帰を用いる場合<sup>(C6)</sup>

- 治験実施計画書又は統計解析計画書で事前規定した解析の具体的な内容（解析に対するモデル仮定及び影響の評価の計画を含む）の協議を推奨<sup>(C6)</sup>
  - 交互作用の有無を含め、モデル誤特定の問題が生じ、解釈が困難となり得るため<sup>(C6)</sup>
    - ✓ 一方、条件なし治療効果の推定では、回帰モデルの誤特定に対して安定性のある条件なし治療効果の共変量調整済み推定量が提案されている<sup>(C8)</sup>
  - 割付け因子を層とした層別Coxモデルを主要な解析に用いる場合※
    - ✓ 慣例的に用いられてきたと考えられるモデル
    - ✓ モデルの妥当性の議論は依然として発生する可能性はあるものの、多くの場合にFDAや他の規制当局との間で大きな議論を生まないと予想される
  - 割付け因子を共変量としたCoxモデルを主要な解析に用いる場合※
    - ✓ モデルを用いる根拠や仮定の評価方法等を審査部門と協議する必要があるだろう

# 非線形モデルを用いる場合のFDAとの協議の必要性2



- (条件なし治療効果の共変量調整済み推定について) 新しい方法を提案し, その統計的性質が不明瞭な場合<sup>(C8)</sup>
  - この場合に限らず, 主要な解析で条件なし治療効果の共変量調整による推定を行う場合 (特に使用実績があまりない状況では), 審査部門との協議が有益となるかもしれない※

# 非線形モデルでの層別ランダム化の考慮



- 条件なし治療効果の推定を行う際に, 標準誤差の計算に層別ランダム化を考慮することを推奨(C11)
  - 線形モデルと同様の推奨(B5)
  - 標準誤差を過大評価する可能性があり, 過度に保守的になる可能性(C11)
- 共変量調整を伴う層別化とモデル誤特定の可能性を組み合わせたときの標準誤差の計算方法はいくつかある（例えば, Wang et al. 2021）(C11)
- 標準誤差, 信頼区間, 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(C11)

# 非線形モデルのまとめ



- 非線形モデルを用いた共変量調整では検討すべき事項がある<sup>(C1)</sup>
- 効果指標によって併合可能／併合不能となることを認識する<sup>(C2)</sup>
- 条件なし／条件付き治療効果の明記が重要<sup>(C3)</sup>
  - Estimandを決めた後に解析を決めるという流れが非常に重要※
  - 条件付き治療効果の推定が関心の対象である場合, CMH法は使用可<sup>(C4)</sup>
- 共変量調整による条件なし治療効果の推定も可能<sup>(C7, C9, C10)</sup>
  - IPTWやg-computation<sup>(C9, C10)</sup>
- FDAとの協議の必要性<sup>(C6, C8)</sup>
- 標準誤差の計算に層別ランダム化の考慮を推奨<sup>(C11)</sup>
  - 線形モデルと同様の推奨

- Colantuoni, E., and Rosenblum, M. (2015). Leveraging prognostic baseline variables to gain precision in randomized trials. *Statistics in Medicine*, 34(18), 2602-2617.
- 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.
- 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.
- Rothman KJ (矢野栄二, 橋下英樹, 大脇和浩 監訳) : ロスマンの疫学—科学的思考への誘い. 篠原出版新社, 東京, 2013
- ICH E9 (R1) Training Material  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf)