

ランダム化臨床試験における共変量調整

本年5月にFDAからランダム化臨床試験における共変量調整に関するドラフトガイダンス「Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products」がだされた。ランダム化研究における共変量調整の是非、調整方法については昔から議論がある。このドラフトは、治療効果の効率的な推定のために共変量調整すべきという立場である。共変量を条件づけない平均治療効果をターゲットパラメータとする場合、non-collapsibilityの問題があるため、調整方法としてはアウトカムが連続量の場合にはいわゆる共分散分析(ANCOVA)、離散量の場合にはモデルに基づく標準化を推奨している。この推奨には大きく反対はしないが、もっと良い推定量が存在する。また、できる限り効率のよい推定量を使用したいという解析のゴールはアウトカムの型によらず同じであり、解析の原理・原則は同じほうがよいと思う。

本発表では、上記ガイドラインを簡単に紹介した後に、セミパラメトリック有効推定量について紹介する。セミパラメトリック理論に従えば、アウトカムの型によらず単純な平均値の差、ANCOVA、ノンパラメトリックANCOVAなどよく見かける推定量を統一的に表現可能であり、より効率の良い推定量を構成可能である。なかでも、セミパラメトリック有効推定量は因果推論の分野で用いられる二重頑健推定量(doubly robust estimator)であり、割付確率をモデルに基づいて推定する必要のないランダム化研究では特に有用な推定量である。

参考文献

- Greenland S, Pearl J, Robins JM. Confounding and collapsibility in causal inference. *Statist. Sci.* 1999; 14: 29-46.
- FDA. Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products. 2021. (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adjusting-covariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>)
- Robins JM, Rotnitzky A, Zhao JP. Estimation of regression coefficients when some regressors are not always observed. *Journal of the American Statistical Association* 1994; 89: 846-866.
- Tsiatis AA. *Semiparametric Theory and Missing Data*. Springer: New York, 2006.
- Tsiatis AA, Davidian M, Zhang M, Lu X. Covariate adjustment for two-sample treatment comparisons in randomized clinical trials: A principled yet flexible approach. *Statistics in Medicine* 2008; 27:4658-4677.