

交差適合を用いたランダム化臨床試験の共変量調整 における小標本バイアスの補正

ランダム化臨床試験では、割付治療のランダム化を伴わない観察研究と異なり、ベースライン共変量を調整しない解析により、治療効果のバイアスのない推定値が得られる。しかしながら、共分散分析等の調整解析を行うことで統計的効率を高めることができるため、調整解析を行うことにはメリットがあり、FDA や EMA 等の規制当局のガイドラインでも推奨されている (FDA, 2021; EMA, 2015)。また、2022 年には、過去試験やリアルワールドデータの情報を調整解析に補助的に用いる PROCOVA と呼ばれる手法が提案され、EMA がその利用に前向きな意見書を発行している (Schuler et al., 2021; EMA, 2022)。しかしながら、群間の平均値の差を推定対象にした場合、モデルを誤特定した調整解析では、未調整の群間比較における推定量の不偏性が失われ、小標本バイアスが生じてしまうことが指摘されている (Tackney et al., 2023)。調整解析を特に用いたい状況は、希少疾患など限られたサンプルサイズで試験を実施せざるを得ないときであるから、この点は解析上の大きな問題になり得る。

本抄読会では、まずランダム化臨床試験における共変量調整について、これまでの知見の簡単なレビューを行う。また、新しいアプローチである PROCOVA を紹介する。さらに、共分散分析による調整解析において生じる小標本バイアスの問題を解決するために、交差適合 (cross-fitting; Zivich and Breskin, 2021) と呼ばれる手続きを用いて不偏推定量を構成することを提案する。提案する手法の性能をシミュレーション実験により評価した結果を報告する。

参考文献

- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines on adjustment for baseline covariates in clinical trials. September, 2015.
- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™). September, 2022.
- Schuler A, Walsh D, Hall D, et al. Increasing the efficiency of randomized trial estimates via linear adjustment for a prognostic score. *Int J Biostat.* 2021;18(2):329-356.
- Tackney MS, Morris T, White I, Leyrat C, Diaz-Ordaz K, Williamson E. A comparison of covariate adjustment approaches under model misspecification in individually randomized trials. *Trials.* 2023;24(1):14.
- US Food and Drug Administration. Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biological products. May, 2021.
- Zivich PN, Breskin A. Machine learning for causal inference: on the use of cross-fit estimators. *Epidemiology.* 2021;32(3):393-401