

## 二値アウトカムのランダム化比較試験における 共変量調整を目的としたモデル誤特定に頑健な回帰係数アプローチ

ランダム化比較試験における共変量調整は、治療効果に対する推測の統計的効率を高めることで必要症例数や試験期間を減少させ、引いては治療開発の効率を高めることができる。共変量調整法のひとつに、回帰係数アプローチがある。回帰係数アプローチは、回帰モデルを用いた共変量調整において治療変数の回帰係数の推定値を治療効果と解釈するアプローチである。連続アウトカムの場合、共分散分析を用いた回帰係数アプローチは回帰モデルの誤特定に頑健な共変量調整法として確立している。一方二値アウトカムの場合は、ロジスティック回帰を用いた回帰係数アプローチは回帰モデルの誤特定に頑健ではない。そのため、モデル誤特定に頑健なロジスティック回帰標準化が規制当局のドラフトガイダンスでも示唆されている。

本発表では二値アウトカムのランダム化比較試験でも、共分散分析のように回帰モデルの誤特定に頑健な回帰係数アプローチが可能であることを示し、その統計的効率を評価した。

このアプローチでは、線形二項回帰モデルおよび対数二項回帰モデルを作業モデルとし、それぞれの回帰パラメータを正規尤度と Poisson 尤度を作業尤度関数とした最尤法で推定する。この方法で得られる治療変数の回帰係数の推定量は、回帰モデルを誤特定していたとしても、周辺リスク差および周辺対数リスク比に対して漸近的に不偏となる。この方法で得られる推定量は、割付比が 1:1 の場合は（周辺リスク比の場合は帰無仮説のもとで）漸近的に未調整推定量と同じかより良い推定精度を持つ。シミュレーション実験で回帰モデルが正しく特定されているロジスティック回帰標準化と回帰モデルを誤特定した回帰係数アプローチを比較した結果、多くの現実的なシナリオでロジスティック回帰標準化に大きく劣らない統計的効率が得られた。モデル誤特定に頑健な回帰係数アプローチは二値アウトカムの場合でも簡便で効率の良い共変量調整法となりうる。

### 文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biological products: guidance for industry. 2021.
2. Moore KL, van der Laan MJ. Covariate adjustment in randomized trials with binary outcomes: targeted maximum likelihood estimation. *Stat Med*. 2009;28:39–64.
3. Rosenblum M, van der Laan MJ. Simple, efficient estimators of treatment effects in randomized trials using generalized linear models to leverage baseline variables. *Int J Biostat*. 2010;6:13.