

【日本製薬工業協会シンポジウム】  
臨床試験のestimandを理解するための因果推論  
-因果推論の基礎とcausal estimand-  
1. 因果推論の基本



2018年1月23日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4

Estimand検討チーム

興和株式会社 中西豊支

1. はじめに
2. Permutt (2016) について
3. 治療効果の考え方
4. Causal estimand
5. 被験者集団の区分
6. Estimandではあるがcausal estimandではない例
7. まとめ

# 1. はじめに

- JPMALレポート(2017)はPermutt(2016)の全訳を目的としたものではない
- 基本的にはPermutt氏の意見
  - 本発表者の意見または補足の場合には適宜 **TF4** を付している
  - 特にPermutt氏の意見であることを強調したい部分には”Permutt氏の意見”等をつけて強調した
  - 式や定義の番号はJPMALレポート(2017)にしたがう
- 本シンポジウム(特にJPMA担当分)では、Permutt(2016)に記載されている用語を用いており、ICH E9(R1) step 2 ドキュメントで用いられているものと同じ用語が、別の意味で用いられている部分もあるため、注意されたい
  - Estimand
  - 「欠測」とは「データがないこと」を示す

## ➤ JPMALレポート (2017)

### 第3章 Permutt (2016) の解説

3.1 Introduction (Permutt (2016) の1 節)

3.2 因果推論の基本(Permutt (2016) の2 節+補足)

3.2.1 Causal estimand

3.2.2 因果推論に関する補足

3.2.2.1 治療効果

3.2.2.2 部分集団における因果効果

3.2.2.3 因果効果が推定可能となる条件

3.2.2.4 平均交換可能性についての補足

3.3 Taxonomy of estimand (Permutt (2016) の3 節)

3.3.1 De facto estimand/de jure estimand (Permutt (2016) の3.1.1 節)

3.3.2 Utility (Permutt (2016) の3.1.2 節)

3.3.2.1 [補足1]: 治療と死亡とアウトカムの関係についての整理

3.3.2.2 [補足2]: Utility estimand の計算のための準備(実薬群のみの場合)

3.3.2.3 [補足3]: Utility estimand の具体例(投与群を考慮する場合)

3.3.2.4 [補足4]: 観測された値のみによる群間差

3.3.3 Better-half (Permutt (2016) の3.1.2 節)

3.3.3.1 [補足1]: 本稿執筆者らによるbetter-half estimand の計算

3.3.4 LOCF とMMRM (Permutt (2016) の3.1.3 節)

3.3.5 Means in subsets (Permutt (2016) の3.2 節)

3.4 Some notes on estimation and testing in the regulatory setting (Permutt (2016) の4 節)

3.5 Discussion (Permutt (2016) の5 節)

## 2. Permutt(2016)について

- National Research Council (以降、NRCと略す)(2010) が公表されて以来, FDAとスポンサーとの議論において, causal estimandという表現が混乱の対象
- FDAのCDER欠測データワーキンググループが, causal estimandをどのように理解しているのか, どのように実装すべきと考えているか, を示す
- 規制当局とスポンサーが同じ土俵に立って議論ができるよう, 因果推論に基づく明確な定義を与え, 様々な状況で使用されるestimandの候補を, 規制上の有用性の観点から分類提示し議論する
- 連続量アウトカムが, 計画された複数の時点で収集される試験を議論の対象としている

### 3. 治療効果の考え方



➤ “治療などの効果の影響”を定義するアプローチは2つある

■ 観測値に対してパラメトリックモデルを書き下す

□ 治療  $i$  を割付けた被験者  $j$  の観測値について

$$Y_{ij} = \alpha + \beta_i + \varepsilon_{ij}$$

を考え、

$\beta_2 - \beta_1$  を治療効果とする

■ 因果推論 (Rubin流)

← 以降、こちらの説明を行う

# 個体治療効果

- $Y_{ij}$  は定数 → 確率変数は割り付け  $Z_j$  ( $i$ : 投与群,  $j$ : 被験者ID)
  - $Z_j = 2$  : 実薬群,  $Z_j = 1$  : プラセボ群,  $j = 1, 2, \dots, n$
  - $Y_{2j}$  : 実薬が投与された場合の応答,  $Y_{1j}$  : プラセボが投与された場合の応答
- 被験者1人に対して,  $(Y_{1j}, Y_{2j})$  が両方「存在」する
  - 実際は投与されていない群のデータも「存在」するが, 観測されるのは片方のみ
  - 潜在的な結果 (potential outcome) と呼び, 定数である
    - 本シンポジウムでは定数とする(確率変数と扱う文献もある)
  - ランダムな割り付けであることは仮定(特に断らなければ 1:1 )
    - $Z_j$  の値が決まる前に  $(Y_{1j}, Y_{2j})$  は決まっており,  $Z_j$  は「値の決まった  $(Y_{1j}, Y_{2j})$  から1つを選ぶだけ」
- 定義 3.2.1. 個体治療効果
  - 被験者  $j$  に対して  $e_j = Y_{2j} - Y_{1j}$  を被験者  $j$  の個体治療効果とする ( $j = 1, \dots, n$ )
    - ⇒ 同一被験者で実薬投与時の応答とプラセボ投与時の応答を比較するという考え方で **治療効果を定義**している

ただし, 現実世界では, 同一被験者に異なる治療を行った結果を同時に観測することはできない

## 4.CAUSAL ESTIMAND

## ➤ 定義 3.2.2. Estimand

- 被験者  $j$  に対する  $(Y_{1j}, Y_{2j})$  の関数で、推定の対象となるものをestimandと呼ぶ

⇒ 推定量ではない(未知である)ことに注意

## ➤ 定義 3.2.3. Causal estimand

- 被験者  $j$  に対する  $e_j = Y_{2j} - Y_{1j}$  の重み付き平均で、推定の対象となるものをcausal estimandと呼ぶ

$$\frac{\sum_{j=1}^n w_j \cdot e_j}{\sum_{j=1}^n w_j} \Rightarrow e_j \text{の重み付き平均}$$

### 【注意】

- ・定義3.2.2, 3.2.3は、本シンポジウムでの定義である
- ・Permutt(2016)では、明確な「定義」は記載されていなかったため、Permutt(2016)の意図をくみ取り定義した
- ・ICH E9(R1) の estimand と必ずしも一致するとは限らない
- ・Causal estimandの具体例, causal estimand ではない estimand については後述する

## ➤ 平均治療効果

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n e_j$$



治療効果を「潜在的な結果の差の平均値」  
として考える

- 潜在的な結果の関数
  - $(Y_{1j}, Y_{2j})$  の関数
- 個体治療効果の重み付き平均
  - 重みを  $w_j = 1$  としている

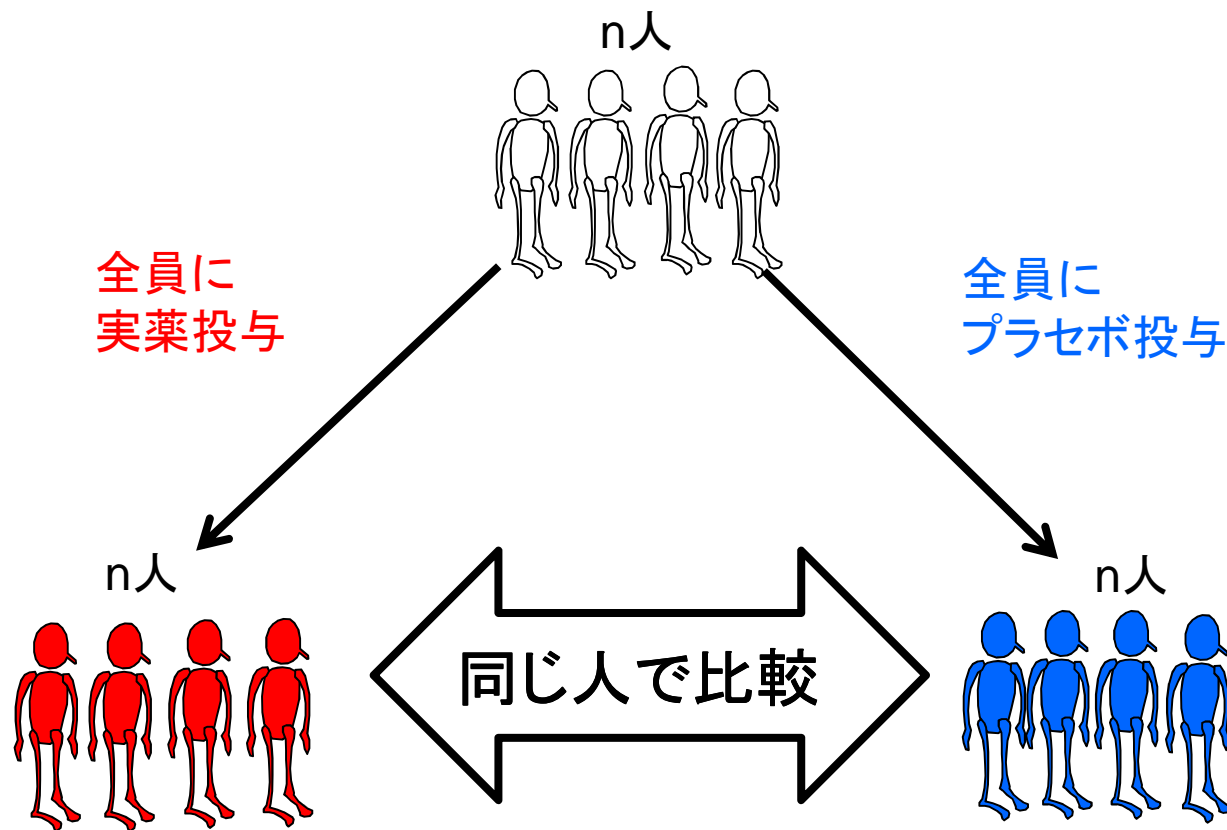


Causal estimandの例

- ただし、潜在的な結果  $(Y_{11}, Y_{21}), (Y_{12}, Y_{22}), \dots, (Y_{1n}, Y_{2n})$  は全て「存在する」が、 $(Y_{1j}, Y_{2j})$  の片方(割り付けられなかった方)は「観測されない」ため、計算することはできない

# 平均治療効果のイメージ

TF4



平均治療効果を考える上で、その群に割付けられたかどうかは不問

再掲 
$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n e_j$$

- $Y_{ij}$  として(試験治療中止後も考慮して)何を想定するか, は重要
- 試験治療中止後も「投与を継続, レスキュー治療なし」を想定:  $Y_{ij}^{(3)}$
  - 試験治療中止後は「無治療, レスキュー治療なし」を想定:  $Y_{ij}^{(6)}$
  - (試験治療中止の有無に関わらず)レスキュー治療を使用してよい状況を想定:  $Y_{ij}^{(1)}$

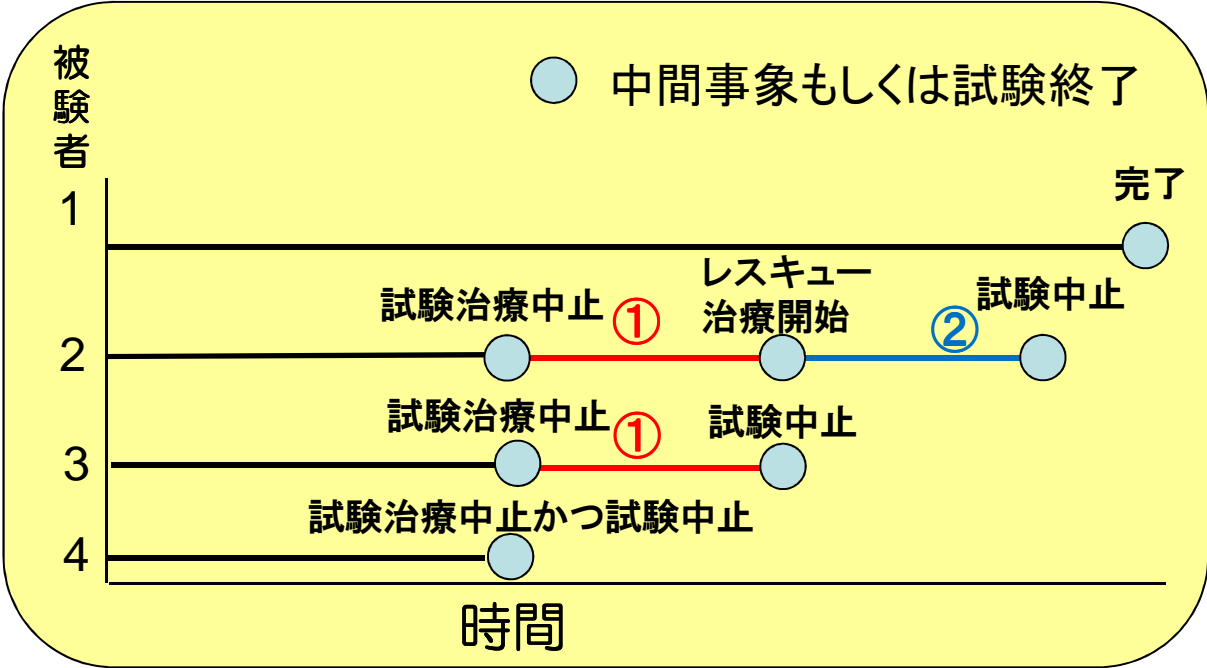
$$\begin{aligned}\bar{Y}^{(3)} &= \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j}^{(3)} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}^{(3)} \\ \bar{Y}^{(6)} &= \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j}^{(6)} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}^{(6)} \\ \bar{Y}^{(1)} &= \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j}^{(1)} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}^{(1)}\end{aligned}$$

全て「平均治療効果」だが  
(一般に)全て意味が異なる

# どのデータを解析に用いるか？

■「どのデータを解析に用いるか・どのデータを収集するか」が、  
想定によって異なる

- 想定A(試験治療中止後の効果を含めて検討する): ①, ②解析に用いる
- 想定B(試験治療中止後の効果を含めず検討する): ①, ②解析に用いない
- 想定C(試験治療中止後からレスキュー治療開始までの効果は含めて検討する): ①解析に用いる, ②解析に用いない



想定A,B,CはMallinckrodt(2104)ら  
を参考とした



## ➤ $Y_{ij}$ は定数

- $Y_{2j}$ : 実薬を投与された場合の応答,  $Y_{1j}$ : プラセボを投与された場合の応答
- 割付  $Z_j$  は, **確率変数**
- ランダムな割付であることを仮定 (特に断らなければ 1:1)

## ➤ 潜在的な結果 $(Y_{11}, Y_{21}), (Y_{12}, Y_{22}), \dots, (Y_{1n}, Y_{2n})$ は 全て「存在」 する

- 実際は投与された群の結果のみが観測される (欠測することもある)
- **Estimand (真値)** は, 潜在的な結果 (観測されない値も使用してよい) を用いて定義される

□ 推定量は (実際に割付けられた群の) 観測値のみ を用いて構成される

⇒ 本発表では述べていない

- $n$  は「各群の被験者数」ではなく, 「両群合わせた被験者数」 ⇒ 対象集団全体と考える

平均治療効果

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}$$

推定の対象  
(causal estimand)  
となりうる

計算不可能 ( $Y_{ij}$  の半分は観測されていない)

## 5. 被験者集団の分類

## ➤ Mの導入

- $M_{ij} = 1$  は被験者  $j$  が治療  $i$  に割付けられた場合, 計画された最終評価時点の結果  $Y_{ij}$  が観測されることを表す
- $M_{ij} = 0$  は被験者  $j$  が治療  $i$  に割付けられた場合, 計画された最終評価時点の結果  $Y_{ij}$  が観測されないことを表す

## ➤ 潜在的な結果

$(M_{2j}, M_{1j}, Y_{2j}, Y_{1j})$  ← 全て「存在」する

## ➤ 被験者集団を分類することができる

	$M_j$		$Y_j$	
	$M_{2j}$	$M_{1j}$	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンI	1	1	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンII	1	0	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンIII	0	1	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンIV	0	0	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$

いずれの群に割付けられても観測

実薬群に割付けられた場合 $Y_{2j}$ が観測, プラセボ群に割付けられた場合 $Y_{1j}$ が欠測

プラセボ群に割付けられた場合 $Y_{1j}$ が観測, 実薬群に割付けられた場合 $Y_{2j}$ が欠測

いずれの群に割付けられても欠測

6. ESTIMAND ではあるが  
CAUSAL ESTIMAND ではない例

# 例: Completerの平均の差

## ➤ Completerの導入

- 実薬を投与されたとき試験治療完了できる被験者を**実薬群のcompleter**とし、プラセボを投与されたとき試験治療完了できる被験者を**プラセボ群のcompleter**とする

□ 実際はプラセボ群に割付けられ、欠測した被験者が実薬群のcompleterであることもある

## ➤ 治療 $i$ のcompleterの平均

- 治療  $i$  に対して  $M_{ij} = 1$  の被験者

$$\bar{C}_i = \frac{\sum_{j=1}^n M_{ij} \cdot Y_{ij}}{\sum_{j=1}^n M_{ij}}$$



実際にどちらの群に割付けられるか関係ない

パターン I, II に該当する被験者が実薬群のcompleter

パターン I, III に該当する被験者がプラセボ群のcompleter

再掲

	$M_j$		$Y_j$	
	$M_{2j}$	$M_{1j}$	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンI	1	1	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンII	1	0	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンIII	0	1	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンIV	0	0	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$

「実際に割付けられていない群」については分からないので, completer は観測データからは特定できない  
⇒ パターンが特定できないので  $\bar{C}_i$  は観測データから求まらない

## 例2: Completerの平均の差

### ➤ Completerの平均の差

$$\bar{C}_2 - \bar{C}_1 = \frac{\sum_{j=1}^n M_{2j} \cdot Y_{2j}}{\sum_{j=1}^n M_{2j}} - \frac{\sum_{j=1}^n M_{1j} \cdot Y_{1j}}{\sum_{j=1}^n M_{1j}}$$

  実薬を投与した場合に、  
 $Y_{2j}$ が観測される人数  
  プラセボを投与した場合に、  
 $Y_{1j}$ が観測される人数

- 潜在的な結果 ( $Y_{1j}, Y_{2j}$ ) の関数なのでestimandではある
- パターンⅡまたはⅢに該当する被験者が存在すると個体治療効果  $e_j$  の重み付き平均で表現できない

➡ 一般的にcausal estimandではない  
 なお、全被験者がパターンⅠだとしても計算は不可能

再掲

個体治療効果  $e_j = Y_{2j} - Y_{1j}$

causal estimand  $\frac{\sum_{j=1}^n w_j \cdot e_j}{\sum_{j=1}^n w_j}$

	$M_j$		$Y_j$	
	$M_{2j}$	$M_{1j}$	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
パターンⅠ	1	1	$y_{2j}$	$y_{1j}$
パターンⅡ	1	0	$y_{2j}$	$y_{1j}$
パターンⅢ	0	1	$y_{2j}$	$y_{1j}$
パターンⅣ	0	0	$y_{2j}$	$y_{1j}$

## ➤ 数値例

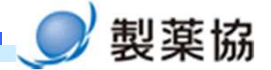
### ■ 対象母集団が10名の場合

$j$	パターン	$M_{2j}$	$M_{1j}$	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$	割付( $Z_j$ )
1	パターンI	1	1	130	160	実薬群(2)
2	パターンI	1	1	139	153	実薬群(2)
3	パターンI	1	1	138	155	実薬群(2)
4	パターンII	1	0	131	157	実薬群(2)
5	パターンII	1	0	132	154	実薬群(2)
6	パターンIII	0	1	134	153	プラセボ群(1)
7	パターンIII	0	1	133	153	プラセボ群(1)
8	パターンIV	0	0	133	151	プラセボ群(1)
9	パターンIV	0	0	137	157	プラセボ群(1)
10	パターンIV	0	0	132	152	プラセボ群(1)

$(Y_{1j}, Y_{2j})$  は、潜在的な結果であり、実際に両方観測されることを表しているわけではない

# 数値例による説明

TF4



$$\begin{aligned}\bar{C}_2 &= \frac{\sum_{j=1}^n M_{2j} \cdot Y_{2j}}{\sum_{j=1}^n M_{2j}} \\ &= \frac{1}{\sum_{j=1}^n M_{2j}} (M_{21} \cdot Y_{21} + M_{22} \cdot Y_{22} + M_{23} \cdot Y_{23} + M_{24} \cdot Y_{24} + M_{25} \cdot Y_{25} \\ &\quad + M_{26} \cdot Y_{26} + M_{27} \cdot Y_{27} + M_{28} \cdot Y_{28} + M_{29} \cdot Y_{29} + M_{210} \cdot Y_{210}) \\ &= \frac{1}{5} (Y_{21} + Y_{22} + Y_{23} + Y_{24} + Y_{25})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\bar{C}_1 &= \frac{\sum_{j=1}^n M_{1j} \cdot Y_{1j}}{\sum_{j=1}^n M_{1j}} \\ &= \frac{1}{\sum_{j=1}^n M_{1j}} (M_{11} \cdot Y_{11} + M_{12} \cdot Y_{12} + M_{13} \cdot Y_{13} + M_{14} \cdot Y_{14} + M_{15} \cdot Y_{15} \\ &\quad + M_{16} \cdot Y_{16} + M_{17} \cdot Y_{17} + M_{18} \cdot Y_{18} + M_{19} \cdot Y_{19} + M_{110} \cdot Y_{110}) \\ &= \frac{1}{5} (Y_{11} + Y_{12} + Y_{13} + Y_{16} + Y_{17})\end{aligned}$$

再掲

$j$	$M_{2j}$	$M_{1j}$	$Y_{2j}$	$Y_{1j}$
1	1	1	130	160
2	1	1	139	153
3	1	1	138	155
4	1	0	131	157
5	1	0	132	154
6	0	1	134	153
7	0	1	133	153
8	0	0	133	151
9	0	0	137	157
10	0	0	132	152

$\bar{C}_2 - \bar{C}_1$  は  $(Y_{1j}, Y_{2j})$  の関数なので, estimandである



# 数値例による説明

TF4

製薬協

$$\begin{aligned}\bar{C}_2 - \bar{C}_1 &= \frac{\sum_{j=1}^n M_{2j} \cdot Y_{2j}}{\sum_{j=1}^n M_{2j}} - \frac{\sum_{j=1}^n M_{1j} \cdot Y_{1j}}{\sum_{j=1}^n M_{1j}} \\ &= \frac{1}{5} (Y_{21} + Y_{22} + Y_{23} + Y_{24} + Y_{25}) \\ &\quad - \frac{1}{5} (Y_{11} + Y_{12} + Y_{13} + Y_{16} + Y_{17})\end{aligned}$$

再掲

個体治療効果

$$e_j = Y_{2j} - Y_{1j}$$

$\bar{C}_2 - \bar{C}_1$  は個体治療効果  $e_j$  の重み付き平均で表現できない  
赤枠内の被験者は  $e_j$  で表現できない

Causal estimand

$$\frac{\sum_{j=1}^n w_j \cdot e_j}{\sum_{j=1}^n w_j}$$

⇒ Causal estimandではない

## 7.まとめ

## ➤ 因果推論における治療効果の説明

- Estimand, causal estimandの定義

- 例示

- Causal estimand

- ✓ 平均治療効果

- Estimandだが, causal estimandではない

- ✓ Completerの平均の差(数値例も含む)

□ 本発表では, 推定量について述べていない点に注意

# 参考文献

- Akacha, M., F. Bretz, and S. Ruberg (2016). “Estimands in clinical trials—broadening the perspective”. *Statistics in Medicine*.
- Leuchs, A.-K., J. Zinserling, A. Brandt, D. Wirtz, and N. Benda (2015). “Choosing Appropriate Estimands in Clinical Trials”. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, p. 2168479014567317.
- Mallinckrodt, C. (2013). “Preventing and treating missing data in longitudinal clinical trials”. *Cambridge University Press*.
- Mallinckrodt, C. H, Roger, J., Chuang–Stein, G., Molenberghs, G., O’ Kelly, M., Ratitch, B., Janssens, M., and Bunouf, P. (2014). Recent Developments in the Prevention and Treatment of Missing Data. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 48(1). 68–80.
- Mallinckrodt, C., G. Molenberghs, and S. Rathmann (2016). “Choosing estimands in clinical trials with missing data”. *Pharmaceutical Statistics*.
- Rubin, D. B. (1974). “Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies.”. *Journal of educational Psychology*, **66**(5) pp.688.
- 土居正明(2017).「8. Estimand についての最近の話題,【日本製薬工業協会シンポジウム】臨床試験の estimand に対する最近の議論と, 欠測のあるデータに対する基本的解析手法について」.
- Permutt, T. (2016). A taxonomy of estimands for regulatory clinical trials with discontinuations. *Statistics in medicine*, *35*(17), 2865–2875.
- JPMA(2017). 臨床試験の estimand を理解するための因果推論. Available at: <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/estimand.html> [Accessed 2017/6/22]