

【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】用語の解説

3-2: 「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
(3.2.2～3.2.4, 3.3.1, 3.4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

○中外製薬株式会社

澤本 涼

事前視聴動画一覧と本発表の位置づけ

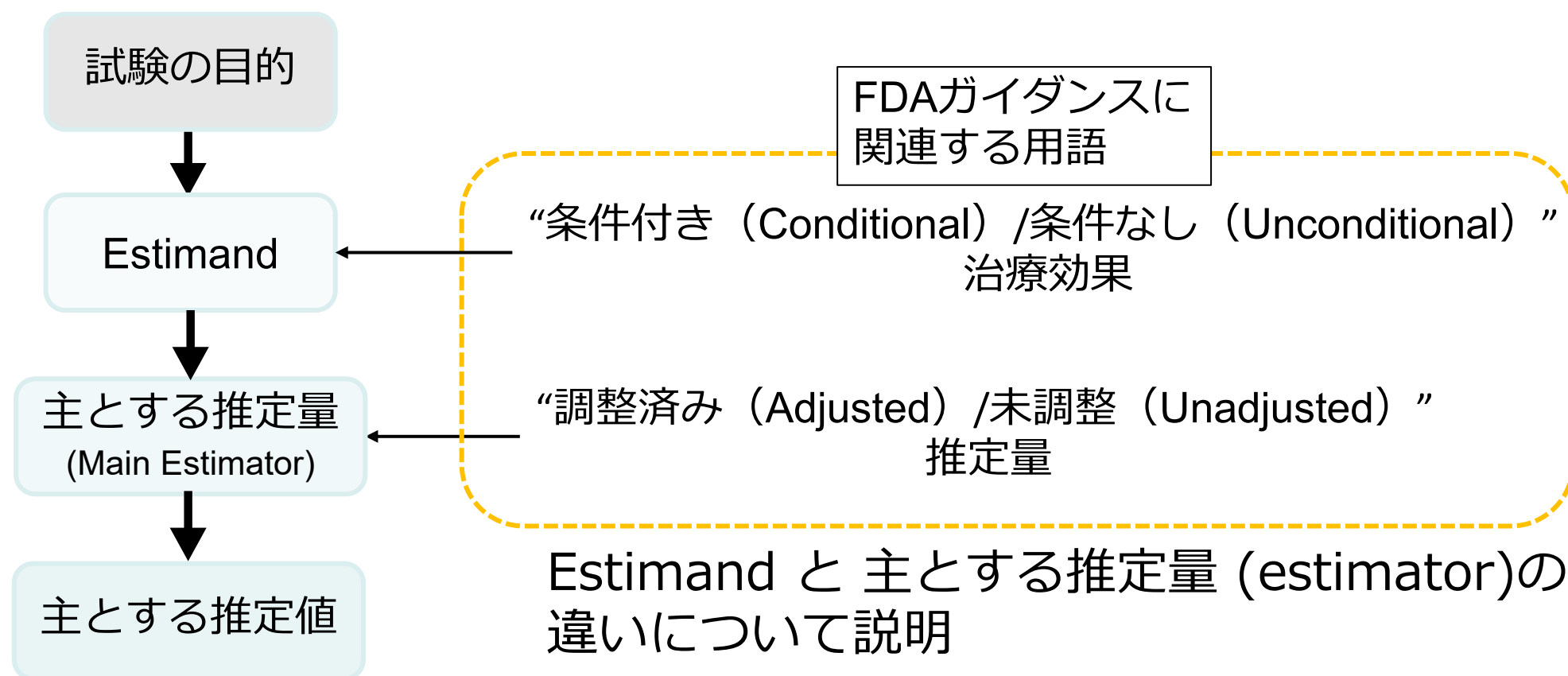


PR0	はじめに	関
	3章: 用語の解説	-
PR3-1	ICH E9(R1) のestimandのフレームワークの説明 (3.2.1節)	澤本
PR3-2	「Estimand: 条件付き治療効果と条件なし治療効果」と 「Estimator: adjusted estimator/unadjusted estimator」の違い (3.2.2節, 3.2.3節, 3.2.4節, 3.3.1節, 3.4節)	澤本
PR3-3	併合可能性と併合不能性 (3.7節)	山田, 平井
PR3-4	Model-assistedな手法 (3.9節)	飯田
	4章: 4.2節まで (補足説明を含むガイダンス本文の説明)	-
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

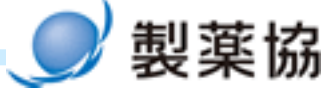


- **Estimand: 条件付き治療効果と条件なし治療効果** (3.2.2節, 3.2.3節, 3.2.4節)
 - 「潜在結果変数」の説明 (3.2.2節)
 - 条件付き治療効果と条件なし治療効果 (3.2.3節, 3.2.4節)
- **Estimator: adjusted estimator/unadjusted estimator** (3.3.1節)
- **まとめ : Estimandとestimatorの違いと注意点** (3.4節)

➤ Estimandが定まれば, 次の手順として推定方法の選択に移る



ICH E9(R1)及びFDAガイダンスと因果推論



➤ ICH E9(R1) やFDAガイダンスの本文中では明記されていないものの、潜在結果変数を用いた因果推論の枠組みを示唆する記載がなされている

■ ICH E9(R1)

□ “異なる治療条件下で同じ被験者に起きたであろう結果の比較”

<https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>

■ FDAガイダンス

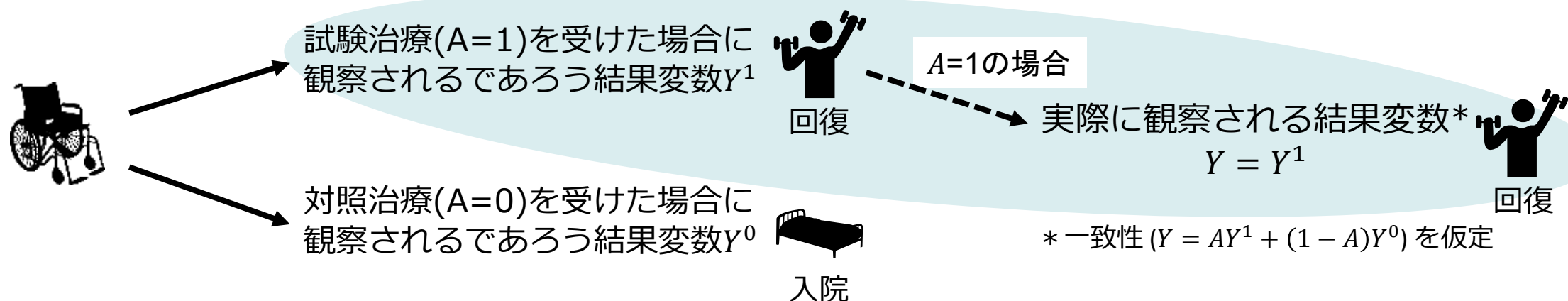
□ “対象集団を未治療から治療に変化させた場合の集団レベルの効果” (B2)



https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/tv28hf0000000y2i-att/DS_202506_CovAd_Main.pdf

➤ あるアウトカムに対する治療効果を調べるには？

- 理想：ある被験者が治療を受けた場合と他の治療を受けた場合の結果を比較する

□ 例. 結果変数を Y (回復 : , もしくは入院 : ) , 試験治療もしくは対照治療を受けたかを A ($A=1$ なら試験治療, $A=0$ なら対照治療) を用いて表す場合



- 観察される事実  と異なる潜在的な事実  も取り扱う
⇒ 各治療を仮に受けた場合に観察されるであろう結果変数を潜在結果変数と呼ぶ
⇒ 定式化されたモデルのことを「潜在結果モデル」と呼ぶ

田中(2019); Imbens and Rubin(2015)

潜在結果変数と因果推論



➤ 潜在結果モデルは, 治療効果（因果効果）を数学的に定式化し, 説明する上で重要な役割を果たす

■ 個人 i において, $Y_i^1 \neq Y_i^0$ のとき, 治療 A の（個人レベルの）治療効果あり

患者	潜在結果変数		観察結果		治療効果
	Y^1	Y^0	A	Y	
1			1		あり
2			1		なし

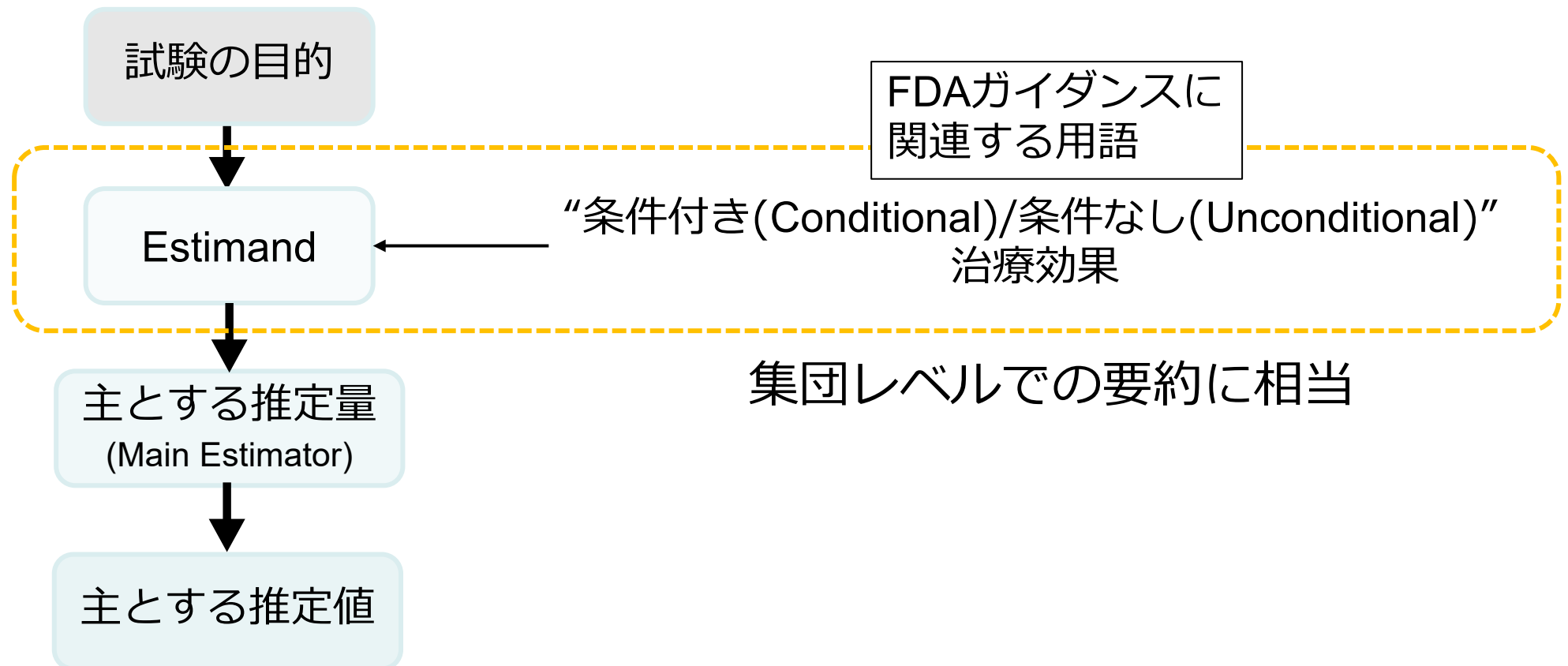
■ 実際には個人レベルの治療効果を調べることは困難だが, 集団レベルの治療効果であれば一定の仮定のもとで適切に推定できる

$$\begin{aligned}
 E[Y^1 - Y^0] &= E[Y^1] - E[Y^0] && \leftarrow \text{期待値の線形性より} \\
 &= E[Y^1 | A = 1] - E[Y^0 | A = 0] && \leftarrow Y^a \perp\!\!\!\perp A \text{ (ランダム化より)} \\
 &= E[Y | A = 1] - E[Y | A = 0] && \leftarrow \text{一致性の仮定より}
 \end{aligned}$$

Estimand : 条件付き治療効果 (Conditional treatment effect) と 8 条件なし治療効果 (Unconditional treatment effect)

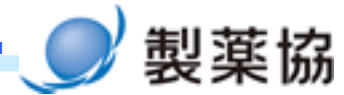


- 条件なし治療効果や条件付き治療効果は, 関心のある治療効果を定義するもの



[事前 3-2] 用語: 「Estimand: 条件付き/条件なし治療効果」と「Estimator: adjusted/unadjusted estimator」

条件付き治療効果（Conditional treatment effect）と 条件なし治療効果（Unconditional treatment effect）とは



- 条件なし治療効果：対象集団を未治療から治療に移行させた際の集団レベルでの効果を定量化するもの (B2)

■ $E[\cdot]$ ：対象集団に関する期待値

- 条件付き治療効果：（対象集団の）特定の部分集団レベルでの治療効果 (C2), Van Lancker et al (2024)

■ $E[\cdot | X = x]$ ：ベースライン共変量 X が特定の値 x の下での条件付き期待値

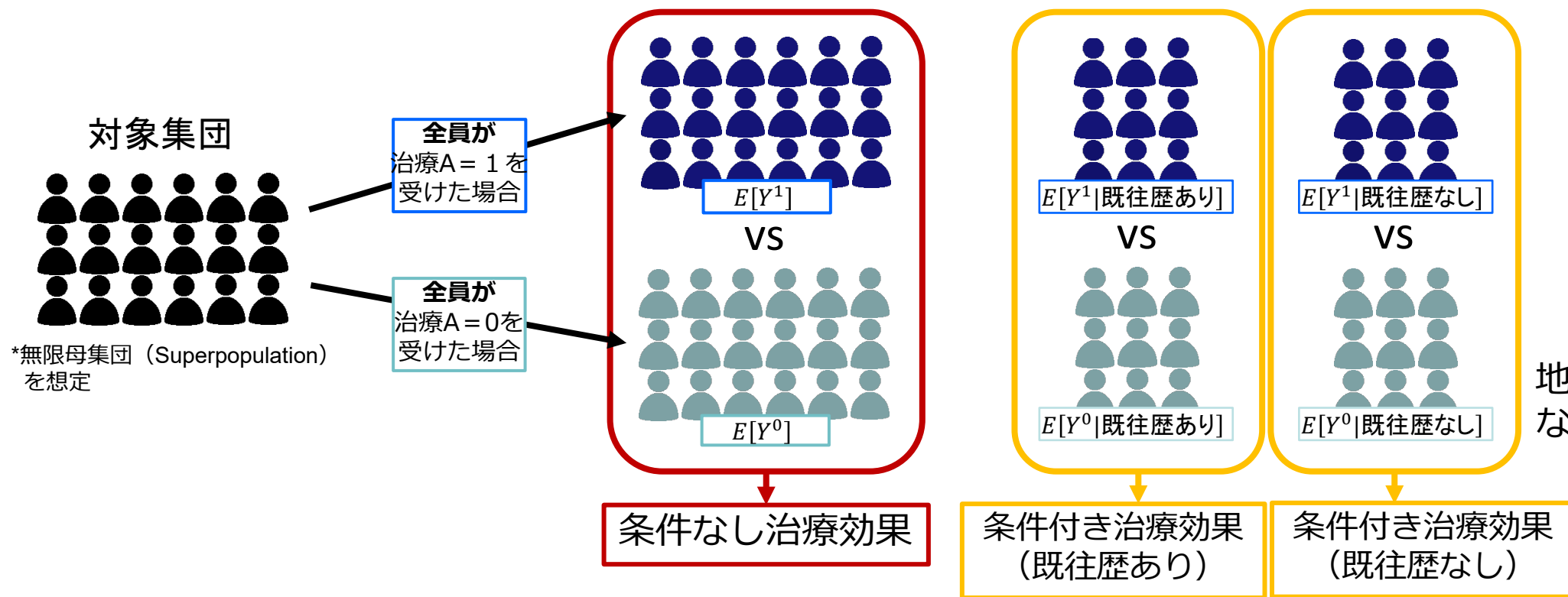
要約指標	条件なし治療効果 $E[Y^1] \text{ vs. } E[Y^0]$	条件付き治療効果 $E[Y^1 X = x] \text{ vs. } E[Y^0 X = x]$
リスク差	$E[Y^1] - E[Y^0]$	$E[Y^1 X = x] - E[Y^0 X = x]$
リスク比	$E[Y^1]/E[Y^0]$	$E[Y^1 X = x]/E[Y^0 X = x]$
オッズ比	$\frac{E[Y^1]/\{1 - E[Y^1]\}}{E[Y^0]/\{1 - E[Y^0]\}}$	$\frac{E[Y^1 X = x]/\{1 - E[Y^1 X = x]\}}{E[Y^0 X = x]/\{1 - E[Y^0 X = x]\}}$

条件付き治療効果（Conditional treatment effect）と 条件なし治療効果（Unconditional treatment effect）の違い

10



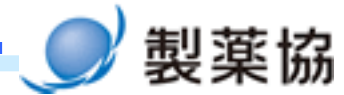
- 条件なし治療効果は, 対象集団が与えられた下では一つに定まる
- 条件付き治療効果は, 対象集団が与えられた下でも, 部分集団の特定の仕方によって, 複数の条件付き治療効果を定義可能



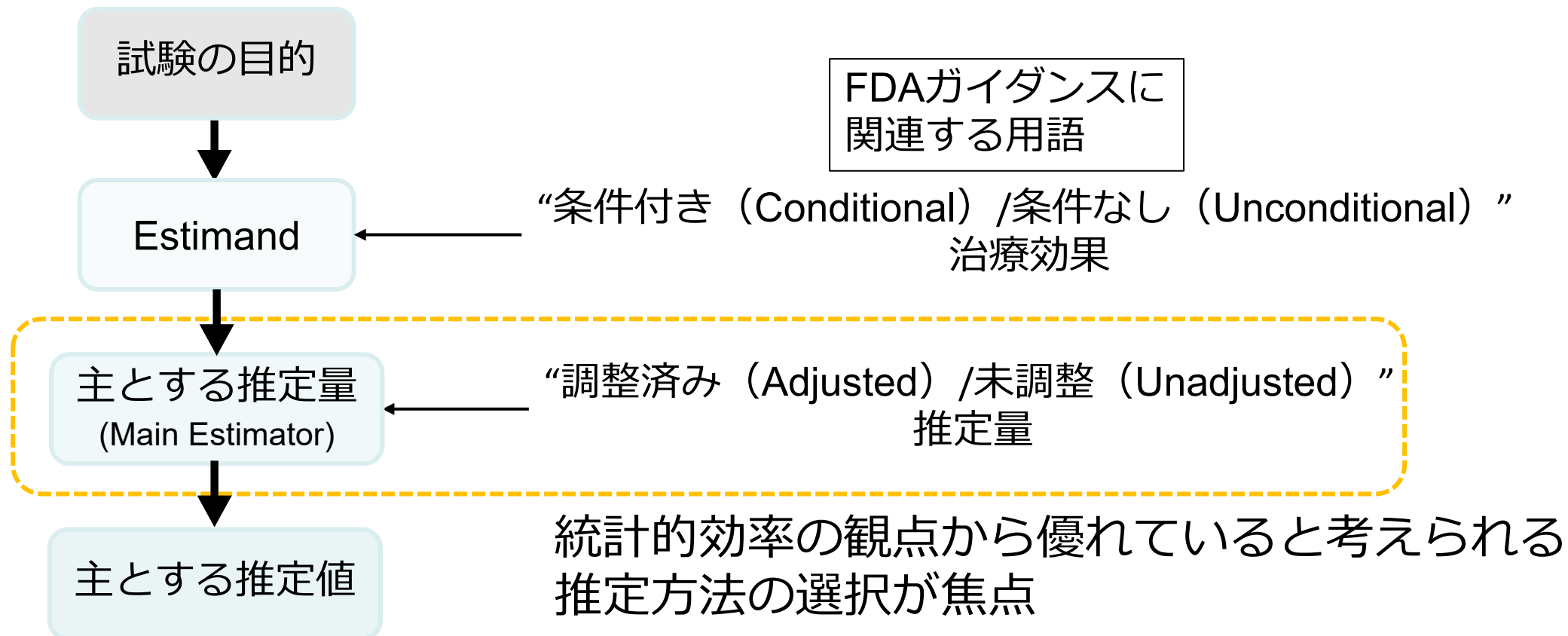
地域・性別・年齢…
などの部分集団も可
Daniel et al (2021)

Estimator : 調整済み推定量 (Adjusted estimator) / 未調整推定量 (unadjusted estimator)

11



➤ Estimandが定まれば, 次の手順として推定方法の選択に移る



調整済み推定量 (Adjusted estimator) / 未調整推定量 (unadjusted estimator) とは

12



➤ 未調整推定量：ベースライン共変量の情報を用いずに構成される推定量

■ $\hat{E}[Y^1] = \sum_{i=1}^n A_i Y_i / \sum_{i=1}^n A_i \quad (i = 1, \dots, n)$

➤ 調整済み推定量：ベースライン共変量の情報を用いて構成される推定量

■ ベースライン共変量の情報を用いる代表的な方法

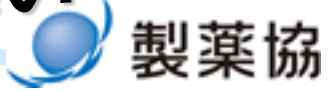
□ 層別化や回帰モデルによる共変量調整法 (ANalysis of COVAriance [ANCOVA], ロジスティック回帰分析など)

□ FDAガイダンスで紹介されているg-computationやIPTW法など

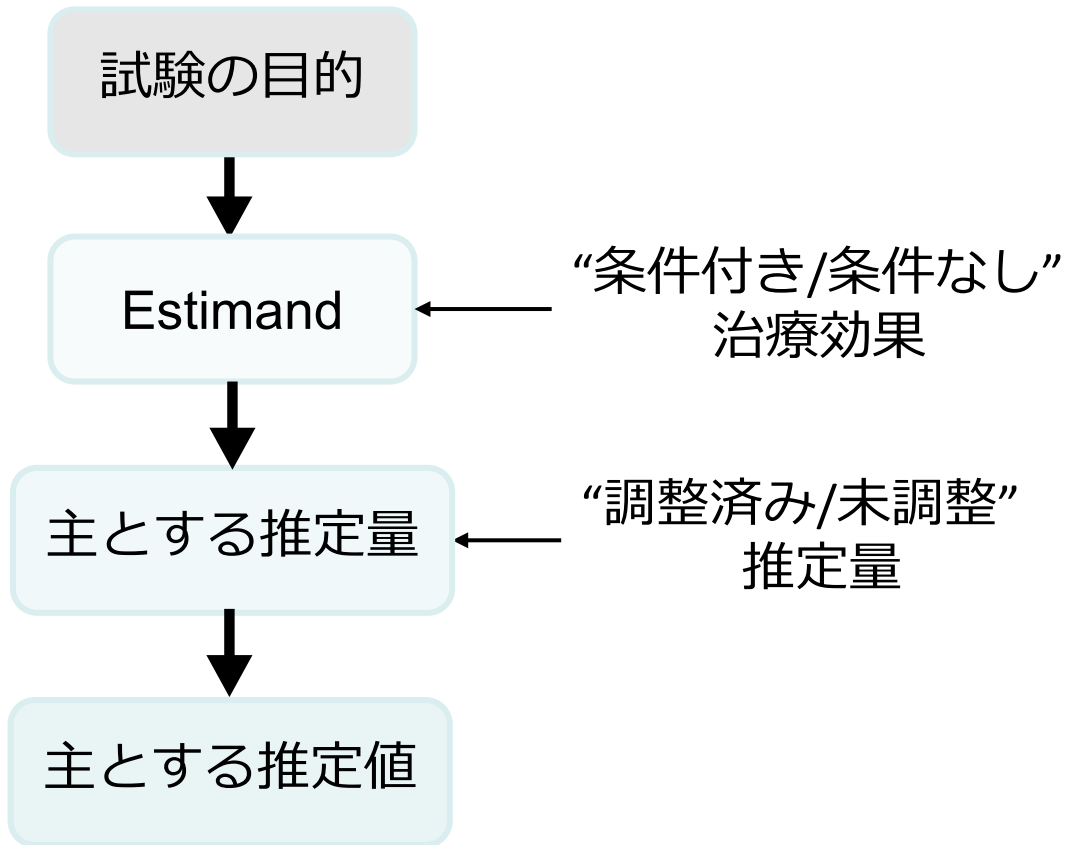
■ 適切な方法の下（もしくはは一定の条件下）では, 第一種の過誤確率の増大やバイアスを抑えながら, 推定精度の上昇につながる可能性がある (II)

まとめ：「条件付き治療効果/条件なし治療効果」と「Adjusted estimator/unadjusted estimator」の違い

13



- “条件付き/条件なし”治療効果は, **estimand**
- “調整済み/未調整”推定量は, **解析方法・推定量**



下記用語は同義ではない (Daniel et al., 2021)

- 条件付き (conditional) と調整済み (adjusted)
- 条件なし (unconditional) と未調整 (unadjusted)

関心のある治療効果を踏まえ, どの推定量を用いるか決定すべき

- × ロジスティック回帰モデルを用いるから条件付き治療効果
- 条件付き治療効果に対して, 調整済み推定量を求めたい
→ ロジスティック回帰モデルを使用
- 条件なし治療効果に対して, 調整済み推定量を求めたい
→ ロジスティック回帰モデルを使用 (した, g-computation)

- Daniel, R., Zhang, J., and Farewell, D. (2021). Making apples from oranges: comparing noncollapsible effect estimators and their standard errors after adjustment for different covariate sets. *Biometrical Journal*, 63(3), 528-557.
- Imbens, G. W., and Rubin, D. B. (2015). *Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences: An Introduction*. Cambridge University Press. (日本語訳: 星野 崇宏・繁桝 算男(監訳)(2023). 統計的因果推論 (上・下) . 朝倉書店.)
- 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.
- 田中司朗. (2019). 医学のための因果推論の基礎概念. 計量生物学, 40(1), 35-62.
- JPMA (2025). FDAガイダンスを踏まえたランダム化比較試験の共変量調整
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/tv28hf0000000y2i-att/DS_202506_CovAd_Main.pdf
- ICH (2019). ICH E9(R1) 臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析
<https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>