

## 因果推論の立場から見た Estimands

## - “Per-Protocol” Causal Estimands -

現在、ICH Expert Working Group によって ICH E9 ガイドラインの改定が行われており、E9 に対する補遺 (addendum) のパブリックコメント受付が終了した段階である。E9(R1)では、1998 年当時にはまだ議論が十分なされていなかった統計的問題の一つである estimands と感度分析についてその考え方が記載されている。本抄読会では、因果推論の立場から estimands (求めるべきターゲットパラメータ) の考え方を紹介する。

因果治療効果 (Causal estimands/treatment effects) とは、明確に定義された患者集団において実際に実行可能な治療戦略の比較であり、estimands の構成要素である Population と Variable が明確に定義されれば、例えば Summary measures として、

$$E(Y_{g=a1}) - E(Y_{g=a0})$$

をバイアスなく求めることが目標となる。ただし、 $Y_{g=a}$  は、ある対象者が治療方針 (general treatment) “ $g = a$ ” に従った場合に観察される潜在アウトカムであり、 $E(\cdot)$  は集団全体に対する期待値である。この立場のもとでは、E9(R1)に記載のある「治療方針ストラテジー」も「仮想ストラテジー」も一つの枠組みでとらえることができる。問題は、治療方針に関する明確な規定を事前にプロトコルで定めることができるかどうかであり、それが規定できればいわゆる中間事象 (intercurrent events) の取り扱いは明らかになる。ただし、上記の causal estimands を識別可能にするためにはデータから検証不能な仮定が必要であり、その推定量にもいくつかのものが考えられ、それぞれの仮定に対する感度解析が重要となってくる。

## 参考文献

- Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials : Step 2  
([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG\\_Step2\\_Guideline\\_2017\\_0616.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_Step2_Guideline_2017_0616.pdf))
- 臨床試験における estimand と感度分析 (案)  
(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>)
- Akacha M, Bretz F, Ruberg S. Estimands in clinical trials—broadening the perspective. *Statistics in medicine* 2017; 36(1): 5-19.
- Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. Randomized trials analyzed as observational studies. *Annals of Internal Medicine* 213;159(8): 560-3.
- Hernán MA, Scharfstein D. Cautions as regulators move to end exclusive reliance on intention to treat. *Annals of internal medicine* 2018; 168(7): 515-516.
- Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1391-8.
- Holzhauser B, Akacha M, Bermann G. Choice of estimand and analysis methods in diabetes trials with rescue medication. *Pharmaceutical statistics* 2015; 14(6): 433-47.