

2025 年 5 月 7 日

生物統計学分野 博士後期課程 2 年

金田 匠海

仮想ストラテジーの推定に関する文献紹介

ランダム化比較試験 (RCT) では、治療をランダムに割り付けることで治療効果をバイアスなく推定できると考えられている。しかし実際の RCT では、ランダム化後に生じる種々の要因により割り付けに基づくアウトカムの比較が興味のある治療効果を反映しないことがある。ICH E9 (R1) [1]では「定められた臨床試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明」として estimand を、「治療の開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象」のことを中間事象と定義した。中間事象にはレスキュー薬の投与、治療中止、アウトカム測定前の死亡等が含まれ、各中間事象の取り扱いは estimand を適切に反映している必要がある。ICH E9 (R1)では例として 5 つのストラテジーが紹介されている。その中でも、今回は主に仮想ストラテジーに注目する。仮想ストラテジーは中間事象が起らなかった場合に観測される治療効果を反映しており、レスキュー薬の投与を中間事象とする場合は、仮想ストラテジーはレスキュー薬の使用が禁止されていた場合に観測される治療効果に対応している。中間事象にレスキュー薬の投与や治療中止を考える場合は、仮想ストラテジーは事前に規定された治療プロトコルを全員が遵守した場合の治療効果に対応するため、純粋な薬効を評価するという意味で “Trial Product Estimand” と呼ばれることもある。

今回の抄読会では、仮想ストラテジーの推定に関連して①アウトカムモデルに基づく外挿と②ランダム化を操作変数とみなした randomized g-estimation の 2 つの観点から紹介する。中間事象としては、①ではレスキュー薬の投与、②では治療不遵守を考え、それぞれの事例として II 型糖尿病患者を対象とした第 4 相試験、肥満成人を対象とした第 3 相試験を取り上げる。

参考文献

1. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019.
2. Olarte Parra C, Daniel RM, Wright D, et al. Estimating hypothetical estimands with causal inference and missing data estimators in a diabetes trial case study. *Biometrics*; 81. Epub ahead of print 7 January 2025. DOI: 10.1093/biomtc/ujae167.
3. Bowden J, Madsen J, Goldman B, et al. Instrumental variable methods to target hypothetical estimands with longitudinal repeated measures data: Application to the STEP 1 trial. *Stat Med* 2025; 44: e70076.