

“CRT-Estimands Framework”の紹介

特任助教 小山田隼佑

概要

クラスターランダム化試験(Cluster Randomised Trial; CRT)とは、地域や施設、学校などを一つのまとまり(クラスター)として、無作為割付を実施する試験デザインである。本デザインは個人ランダム化試験(Individually Randomised Trial)のように、異なる2つ以上の介入を対象者個人個人に無作為に割り付けることが、不可能あるいは不適切な場合に使用されるが、同定(identification)と募集(recruitment)のバイアスの問題や、インフォームド・コンセント(IC)の問題、クラスター内相関など、試験デザイン特有の注意点が存在する。

また歴史的に、多くの試験で研究課題が不明確なまま実施・報告されてきたことを受け、近年、「試験が推定しようとしている治療効果の正確な記述・定義」である“Estimand”の概念を取り入れたフレームワークを提唱するICH E9(R1) addendum が発出され、現在、各国の規制機関(EMA、FDAなど)で広く採用されている。

ICH E9(R1) addendum は主に個人ランダム化の臨床試験を対象にしているが、CRT では解析手法によって「各個人のアウトカムが推定値に寄与する方法」が変わり(例:個人平均効果 or クラスター平均効果)、それによって“Estimand”が暗黙のうちに変化してしまい、対象にしている研究課題に対する勘違いから、Interest holder が試験結果を誤解釈する可能性があることが、以前から課題となっている。加えて、ICH E9(R1) addendum では Estimand を定義するための要素として、「対象集団・治療条件・エンドポイント/アウトカム変数・中間事象に対処するためのストラテジー・集団レベルの要約指標」の5つを挙げているが、CRT では対象集団にクラスターレベルの定義が必要となる可能性や、クラスターレベルの中間事象の考慮も必要な可能性がある点など、個人ランダム化の臨床試験では通常生じない特有の事項が存在する。

本発表では、クラスターランダム化試験に関する適用場面、採用に際しての検討事項、派生的なデザインなどを概説し、次いで、ICH E9(R1) addendum に基づく個人ランダム化の臨床試験を中心とした Estimand フレームワークを解説した上で、CRT に拡張された“CRT-Estimands Framework”について、Estimand を定義するための5つの要素を主軸として紹介した。

参考資料

- 1) Campbell MK et al. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ, 2012.
- 2) Hemming K et al. Reporting of stepped wedge cluster randomised trials: extension of the CONSORT 2010 statement with explanation and elaboration. BMJ, 2018.
- 3) Kahan BC et al. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. BMJ, 2024.
- 4) Kahan BC et al. Estimands in cluster-randomized trials: choosing analyses that answer the right question. Int J Epidemiol, 2022.
- 5) Kahan BC et al. The CRT-Estimands Framework for Cluster Randomized Trials. JAMA, 2026.
- 6) Kahan BC et al. CRT-Estimands Framework: consensus based extension of the ICH E9(R1) addendum for cluster randomised trials. BMJ, 2026.