

序 文

「標的試験エミュレーション：観察研究における因果推論の新たなパラダイム」の企画に当たって

介入の有効性や安全性に関する因果的な問いに答えるには、適切に設計・実施されたランダム化比較試験（RCT）が理想的である。しかしながら、こうした実験的アプローチが実施不可能、非倫理的、あるいは時宜を逸するような状況は珍しくない。その結果、多くの重要な臨床・公衆衛生上の意思決定が、実験的エビデンスを欠いたまま下されている現実がある。このような状況では、既存の観察データに基づく因果推論が有効な選択肢となりうるが、観察研究は伝統的に因果効果を推定するための最適手段とは見なされてこなかった。

この懐疑的見解の根底には交絡やその他のバイアスへの懸念が横たわっているが、より本質的かつ看過されがちな問題として、観察研究における因果的な問いそのものの曖昧さを指摘できる¹⁾。多くの観察研究では、何を因果的な推定対象（estimands）とするのかという問いが、臨床試験などの実験研究では必ず明確化される要素である適格基準、治療戦略、治療割り付け、アウトカム、追跡期間、そして因果的な対比のレベルにおいて明示的に定義されていない。この省略が、選択バイアスや不死時間（immortal time）といった方法論的欠陥を内包するデザインや不適切な統計解析へと導き²⁾⁻⁴⁾、解釈困難な効果推定値を生み出している。

こうした構造的課題に対処するためのフレームワークとして、「標的試験エミュレーション（target trial emulation）」が近年注目を集めている⁴⁾⁵⁾。これは、関心のある因果的な問いに答えうる仮想のプラグマティック RCT（標的試験）を、利用可能な観察データによって明示的に模倣（エミュレート）するアプローチである。一見して新奇な概念のように思われるかもしれないが、その理論的淵源は20世紀半ばの統計学や計量経済学の発展に遡る⁴⁾。1986年にRobinsによって持続的治療戦略（sustained treatment strategies）へ、今で言う“g-methods”として一般化されたこの背景理論は⁶⁾、2016年にはHernánとRobinsによって観察研究のための体系的フレームワークとして、複雑な数学理論を巧妙に回避する形で確立された⁵⁾。以来、国際的な研究コミュニティにおいて急速な普及を見せ⁷⁾、日本国内においてもさまざまな領域での適用事例が現れ始めている⁸⁾⁻¹¹⁾。

本企画では、二部構成で標的試験エミュレーションの理論と実践について解説する。30巻2号では「標的試験エミュレーション：観察研究における因果推論を強化するためのフレームワーク」と題し、本アプローチの概念的基盤とその実装における重要事項を精緻に検討する¹²⁾。続く31巻1号では「標的試験エミュレーションによる不死時間への

対処：逐次試験エミュレーションと Clone-Censor-Weight アプローチ」として、RCT 設計の基本原則からの逸脱によって不死時間が生じる構造的メカニズムを解明し、その発生を回避するための技法を提示する予定である。

観察データの複雑性が増す今日において、標的試験エミュレーションは因果的な問いの明確化と、研究デザインおよび統計解析における科学的厳密性の向上に寄与する視座を提供する。このアプローチは、RCT という実験科学の範型を指針としながら、観察研究に内在する「デザインバイアス」を排除することを可能にする。因果的な問いに真摯に向き合う日本の疫学者は、標的試験の明示を通してその問いを洗練された形で具体化し、観察研究に基づく因果推論の質を高め、より確かな科学的根拠に立脚した意思決定へと進むことができるだろう。

2025 年 4 月

担当 日本薬剤疫学会編集委員会委員
深澤 俊貴（京都大学）

文 献

- 1) Hernán MA. Invited commentary : hypothetical interventions to define causal effects — afterthought or prerequisite? *Am J Epidemiol* 2005 ; **162**(7) : 618–20 ; discussion 621–2.
- 2) Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016 ; **79** : 70–5.
- 3) Hernán MA, Sterne JAC, Higgins JPT, Shrier I, Hernández-Díaz S. A structural description of biases that generate immortal time. *Epidemiology* 2025 ; **36**(1) : 107–14.
- 4) Hernán MA, Dahabreh IJ, Dickerman BA, Swanson SA. The target trial framework for causal inference from observational data : Why and when is it helpful? *Ann Intern Med* 2025 ; **178**(3) : 402–7.
- 5) Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016 ; **183**(8) : 758–64.
- 6) Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period — application to control of the healthy worker survivor effect. *Math Model* 1986 ; **7**(9–12) : 1393–512.
- 7) Hansford HJ, Cashin AG, Jones MD, et al. Reporting of Observational Studies explicitly aiming to emulate randomized trials : a systematic review. *JAMA Netw Open* 2023 ; **6**(9) : e2336023.
- 8) Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, Kawakami K. Cardiovascular safety and fracture prevention effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates in patients receiving dialysis : a target trial emulation. *Ann Intern Med* 2025 ; **178**(2) : 167–76.
- 9) Yoshiyama T, Fukasawa T, Masuda S, Matsuda S, Kawakami K. Cefazolin vs. alternative beta-lactams for prophylaxis in lower extremity fracture surgery : a target trial emulation. *Injury* 2025 ; **56**(3) : 112215.
- 10) Anno T, Fukasawa T, Shinozaki T, Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami K. Impact of early resumption of oral anticoagulation on recurrence after surgery for chronic subdural hematoma in patients with atrial fibrillation : a target trial emulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024 ; **33**(12) : e70063.
- 11) Takeuchi M, Shinozaki T, Kawakami K. Universal health checkups and risk of incident diabetes and hypertension. *JAMA Netw Open* 2024 ; **7**(12) : e2451813.
- 12) 深澤俊貴, 篠崎智大. 標的試験エミュレーション : 観察研究における因果推論を強化するためのフレームワーク. *薬剤疫学* 2025 ; **30**(2) : 53–73.

〔早期公開 : 2025 年 6 月 27 日〕