

## Principal Stratification による高 Hb 濃度の治療効果推定

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の合併症である腎性貧血の治療には、エリスロポエチン製剤投与などの赤血球生成促進剤を投与しヘモグロビン (Hb) 濃度を増加・維持させる治療が行われている。本邦の治療目標は、透析患者には目標 Hb 濃度 10.0~11.0 g/dL、保存期 CKD 患者には 11.0~13.0 g/dL が推奨されているが、腎性貧血の適切な Hb 濃度に関するリスク・ベネフィットについては様々な議論がなされている。1998~2012 年の間に、海外の複数の大規模臨床試験で、高 Hb 濃度を維持する事が予後に悪影響を与えているといった報告があり、高 Hb 濃度による治療が疑問視され、腎臓病学の国際的組織 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) の 2012 年ガイドラインでは、保存期 CKD 患者及び透析患者に対して目標 Hb 濃度 10.0~11.5 g/dL として維持し、13 g/dL を超えないことが推奨され、本邦の治療目標と大きく異なっているという現状である。

本研究のモチベーションスタディは 2005 年 11 月~2009 年 2 月に実施された多施設共同無作為化オープン比較試験である。この試験は、被験者を高 Hb 濃度 11.0~13.0 g/dL の治療群 (High 群) と低い 9.0~11.0 g/dL の治療群 (Low 群) にランダムに割り付け、主要評価項目である死亡、腎移植、透析導入、ベースライン時からの血清クレアチニン濃度の 2 倍化までのいずれか早い期間を複合エンドポイントの群間比較を行うものであった。最終解析の結果でのログランク検定の結果は、 $p=0.111$  と有意差はみられなかったが、High 群では目標域 (11.0~13.0 g/dL) に未到達又は維持できていない被験者が多く認められた。そのため、目標域到達程度を用いた部分集団解析 (As-treated 法) による解析が行われたが、目標域の到達有無などの治療開始後の変数を用いた層別や調整した推定値にはバイアスがある事が知られており、As-treated 法では高 Hb 濃度の治療範囲の治療効果を十分に推定できていないと考えられた。そのため、治療開始後の変数に関する問題への対として、Tanaka (2017) により提案された Principal Stratification のアプローチに基づく推定方法を用い、高 Hb 濃度の治療範囲の治療効果の推定を行った結果、高 Hb 濃度による治療効果が示唆された。しかしながら、推定値のばらつきが大きい、推定された結果の一部が臨床的な解釈が困難といくつかの問題点も認められた。

本発表では、今まで経緯を紹介するとともに、上述の問題点に対処するための方法について、現時点のアイデアについて報告する。

## 参考文献

Tanaka, S, et al. Validation of surrogate endpoints in cancer clinical trials via principal stratification with an application to a prostate cancer trial. *Statistics in Medicine* 2017; **36**: 2963-2977.