

## 慢性腎臓病患者に対する高ヘモグロビン濃度治療による腎機能保全効果の推定

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。海外の大規模臨床試験や本研究のモチベーションスタディでは高 Hb 濃度治療の有効性の検証には至らず、その後実施された治療開始後の Hb 濃度を考慮した事後解析によって高 Hb 濃度維持の治療によるベネフィットの可能性が示唆されたものの、高 Hb 濃度治療に対する確定的な結果は得られていない。本研究では、Representative Intervention (RI) を導入することで、操作可能と断定できない変数である Hb 濃度を介入として捉え直す。さらに、RI に対する Risk を推定し、高 Hb 濃度の治療意義を評価することを考える。そのために、新たな Estimand として「治療開始後 8 週以降から Hb 濃度を 11 g/dL 以上に維持した場合の患者予後への影響を示す」を規定し、これに対応する RI を定義する。RI による Risk を推定するためには、Young ら (2019) が提案した推定方法 (Young の方法) を用いる。さらに、シミュレーションによる Young の方法の推定精度を確認、及びモチベーションスタディへの適用を考える。

シミュレーション結果から、Young の方法に大きなバイアスが無く Risk の推定ができることを確認した。また、モチベーションスタディのデータに適用した結果、Hb 濃度を 9.0~11.0 g/dL に維持に比べて、11.0 g/dL 以上に維持することで腎機能悪化の Risk を半分程度に低減できることを示唆する結果が得られた。

本抄読会では、本研究での Estimand、RI 導入の必要性、シミュレーション結果、モチベーションスタディへの適用結果を中心に発表する予定であるが、研究全体の内容についても、議論及びご助言を頂ければ幸いである。

## 参考文献

- 日本透析医学会. (2016). 2015 年版日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 49: 89-158.
- European Medicines Agency. (2019). ICH E9 (R1) addendum on estimand and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf)
- Tsubakihara Y, Gejyo F, et al. (2012). High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 16: 529-540.
- Young JG, Logan RW, et al. (2019). Inverse Probability Weighted Estimation of Risk Under Representative Interventions in Observational Studies. *Journal of the American Statistical Association*, 114: 938-947.