

Estimating Treatment Effect of High Hemoglobin Using the Principal Stratification Approach

(邦題) Principal Stratification アプローチを用いた高ヘモグロビン濃度による治療効果の推定

協和発酵キリン株式会社 バイオメトリックス部 守屋 順之

1. はじめに

腎性貧血は、慢性腎臓病や末期腎不全に診られる共通した合併症である。腎性貧血により貧血状態でなると全身をめぐる酸素が不足し、それを補うために心臓に慢性的な負担がかかるため、心臓疾患の合併にもつながる。そのため、慢性腎臓病患者や末期腎不全患者に対する腎性貧血の治療は重要な位置を占めている。近年の海外の大規模臨床試験や大規模臨床研究にて、高ヘモグロビン (Hb) 濃度による治療が、「腎臓の生存に影響を与えない」や「心血管イベントのリスクを増加させる可能性がある」といった報告されているため、腎性貧血に対する高 Hb 濃度治療については、現在でも議論的となっている。本研究のモチベーションは、2005 年 11 月～2009 年 2 月に日本で実施された慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験である。この臨床試験は、慢性腎臓患者を高 Hb 濃度群 (11.0-13.0 g/dL) 又は、低 Hb 濃度群 (9.0-11.0 g/dL) にランダム割付後、最大 3 年間追跡し、主要評価項目である腎イベント (腎臓機能の悪化、透析開始又は死亡の複合エンドポイント) が発生するまでの期間 (腎生存期間: 腎イベントが認められるまでの期間) を比較することで、高 Hb 濃度の有効性を確認することを目的に計画された。最終的に、慢性腎臓病患者 321 例が登録され、腎生存期間の群間比較をした結果は、統計学的な有意差は認められなかった (ログランク検定: $p=0.111$) [1]。モチベーションとなった臨床試験だけでなく海外の大規模臨床試験・臨床研究でも、高 Hb 濃度治療に対する様々な探索解析が行われたが、その中でも試験期間中の Hb 濃度を考慮した探索解析の結果によると、高 Hb 濃度が腎イベント発生リスクを抑えるといった傾向が、多くの報告で示唆されている。しかしながら、これらの探索解析は、治療開始後の Hb 濃度の値を用い、部分集団解析、層別解析又は Cox 回帰モデルによる解析に基づくものであり、試験開始後の Hb 濃度は治療による影響を受けている。そのため、それらの探索解析では、治療後の選択バイアスによって高 Hb 濃度の治療効果を適切に推定できていないと考えられる。このことから、本研究では、この問題を治療後変数の問題の 1 つとして捉えて、モチベーションの臨床試験における高 Hb 濃度群の治療効果を推定する。

2. Principal Stratification アプローチによる治療効果の推定

治療後変数の問題に対処する方法として、Frangakis らにより治療後変数に関する Principal Stratification アプローチが提案されている[2]。これは、治療後変数の潜在的な値で構成される潜在的な部分集団 (Principal Stratum) で被験者を分類し、治療効果を推定するアプローチである。このアプローチに基づき Principal Stratum の治療効果を推定する方法として、田中らによって提案された手法を導入する[3]。また、治療後変数を「各群の目標 Hb 濃度への到達 (レスポンス) 有無」として設定し、次の 4 つの Principal Stratum を構成する。①Always Responder (AR): いずれの群でもレスポンスする被験者、②Partial Responder (PR): 低 Hb 濃度群の場合はレスポンスせず高 Hb 濃度群の場合にレスポンスする被験者、③Defer Responder (DR): 低 Hb 濃度群の場合はレスポンスし高 Hb 濃度群の場合にレスポンスしない被験者、④Never Responder (NR): いずれの割付群でもレスポンスしない被験者。臨床的な観点から DR は除いて考えることが妥当であるため、①②④の 3 つの Principal Stratum を想定する。その他の必要な仮定、統計モデル、実際の推定方法については、発表当日に示す。

3. 結果

上述の手法をモチベーションの臨床試験データに適用した結果、PR 及び AR の”NR を基準とした腎生存期間のハザード比”の推定値は、1 を下回った。このことから、慢性腎臓病患者のうち、高 Hb 濃度治療に対してレスポンスできる場合は、高 Hb 濃度治療によりベネフィットを得られることが示唆された[4]。

4. 参考文献

- [1] Tsubakihara, Y., Gejyo, F., Nishi, S., et al. (2012). High target hemoglobin with erythropoiesis stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 16, 529-540.
- [2] Frangakis, C.E., Rubin, D.B. (2002). Principal stratification in causal inference. *Biometrics*, 58, 21-29.
- [3] Tanaka, S. (2008). Evaluation of surrogate endpoints via principal stratification with an application to advanced prostate cancer trial data. Tokyo University, Division of Health Sciences and Nursing, Graduate School of Medicine, Dissertation.
- [4] Moriya, J., Matsuyama, Y. (2016). Estimating Treatment Effect of High Hemoglobin Using the Principal Stratification Approach. *Japanese Journal of Biometrics*, 37, 7-22.