

統計解析計画書

血液透析患者における ESA から Vadadustat への切換え後の Hb 値の推移に関する研究

A study on the change in hemoglobin levels after switching from ESA to
vadadustat in hemodialysis patients

略称: Challenge V Study

研究代表医師

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 教授 鶴屋 和彦

統計解析責任者

大阪公立大学大学院 医療統計学 特任准教授 吉田 寿子

版番号: 第1.1版

作成日: 2022年7月25日

目次

血液透析患者における ESA から Vadadustat への切換え後の Hb 値の推移に関する研究.....	1
略語一覧.....	4
用語の定義.....	4
1. 解析に関わる基本的事項	5
1.1. 研究の目的及び Research Question.....	5
1.2. Scheme.....	5
1.3. 研究の概要.....	5
1.4. 解析ソフトウェア.....	6
2. 解析目的.....	6
3. 解析対象集団.....	6
3.1. 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)	6
3.2. 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set: PPS)	6
3.3. 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set: SAS)	7
4. 評価項目	7
4.1. 主要評価項目	7
4.2. 副次評価項目	7
4.3. 安全性評価項目	7
5. データハンドリング	8
5.1. ベースラインの定義.....	8
5.2. 週・月・年換算.....	8
5.3. タイムウインドウ.....	8
5.4. 臨床検査値の検出限界の取り扱い	9
6. 解析方法.....	9
6.1. 症例構成.....	9
6.2. 解析対象例.....	9
6.3. 患者背景.....	10
6.4. データの記述.....	10
6.5. 治療状況.....	11
6.6. 主要評価項目	11
6.6.1. 主解析	11
6.6.2. 部分集団解析	11
6.7. 副次評価項目	11
6.7.1. 治療期間各評価時期の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満), 10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合	11
6.7.2. 研究薬の投与量.....	12
6.7.3. 血小板.....	12
6.7.4. ヘマトクリット, 赤血球数, 網状赤血球数, MCV, MCH 及び MCHC	12

6.7.5. 鉄剤の投与量.....	12
6.7.6. エリスロフェロン.....	12
6.7.7. 鉄関連指標(血清鉄, TIBC, TSAT 及び血清フェリチン値)及びヘプシジン.....	12
6.8. 安全性評価項目.....	12
6.9. 目標登録症例数の設定根拠.....	13
付録.....	13
参照資料.....	13

略語一覧

略語	本来の表記	日本語
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent	赤血球造血刺激因子
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIF	Hypoxia-Inducible Factor	低酸素誘導因子
HIF-PH	HIF-Prolyl Hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
Q1	First quartile, 25 percentile	第1四分位, 25パーセンタイル
Q3	Third quartile, 75 percentile	第3四分位, 75パーセンタイル
TIBC	Total Iron Binding Capacity	総鉄結合能
TSAT	Transferrin Saturation	トランスフェリン飽和度

用語の定義

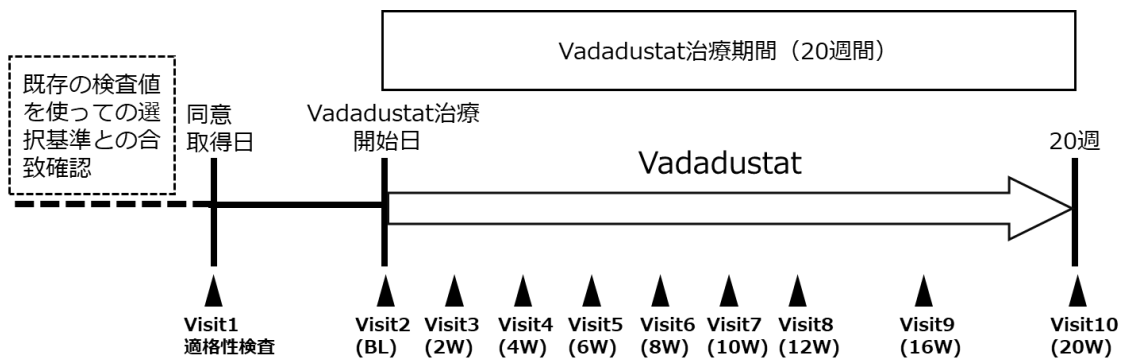
用語	定義
実施医療機関	研究計画書に基づいて本研究を実施する医療機関
研究代表医師	複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師
研究責任医師	臨床研究法が規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関における研究を統括する医師
研究分担医師	実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に本研究に係る業務を分担する医師
研究支援機関	本研究を円滑に運営できるよう実施医療機関を支援する機関

1. 解析に関わる基本的事項

1.1. 研究の目的及び Research Question

血液透析期の ESA 製剤治療中の CKD に伴う貧血を有する患者において, ESA 製剤から Vadadustat への切換えを実施した際, 当該患者の Hb 値の維持を目指す用量調節を行うことで, 治験時に認められた切換え後早期の Hb 値低下を抑制できる可能性の有無を明らかにすることを目的とする。

1.2. Scheme



1.3. 研究の概要

目標症例数	50 例
試験期間	jRCT 公開日～～2022 年 12 月 31 日
試験のフェーズ	該当せず
試験デザイン	多施設共同単群介入試験
対照の種類	なし
ランダム化	なし

観察・検査スケジュール:

研究責任医師等は、下表のスケジュールに従って、観察・検査及び報告を行う。

	同意取得日	開始日	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	研究中止日
	visit 1	visit 2	visit 3	visit 4	visit 5	visit 6	visit 7	visit 8	visit 9	visit 10	-
許容範囲(日)	-	-	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	±7	-
手順/評価											
同意取得	●										
選択/除外基準	●										
患者背景/病歴	●										
身長	●										
体重	●										●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連指標	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ヘプジン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
エリスロフェロン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
葉酸及びビタミンB12	●										
有害事象検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
薬剤の評価/手順											
併用薬剤・併用療法調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vadadustat		用量調節アルゴリズムに従い投与する。									

1.4. 解析ソフトウェア

解析には R 4.0.1 以上 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いる。

2. 解析目的

本統計解析計画書は、試験実施計画書に定められた最終解析の詳細を定めるものである。

3. 解析対象集団

3.1. 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)

本研究の対象として登録・同意取得され、Vadadustat を少なくとも 1 回以上服薬し、主要な評価項目のデータが取得された集団とする。

3.2. 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set: PPS)

FAS から以下の研究計画書違反のあった被験者を除いた集団とする。

- 1) 選択基準違反
- 2) 除外基準違反

- 3) 併用禁止薬の使用の規定違反
- 4) 研究薬の服薬率が 70%未満の患者

3.3. 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set: SAS)

本研究の対象として登録・同意取得され、研究薬を少なくとも 1 回以上服薬し、何らかのデータが得られている全ての集団とする。

4. 評価項目

4.1. 主要評価項目

治療期間各時点の Hb 値

4.2. 副次評価項目

- 1) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0g/dL 以上 12.0 g/dL 未満), 10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合
- 2) Vadadustat の投与量
- 3) Hb 値上昇速度 (g/dL/週)
- 4) ヘマトクリット値
- 5) 血小板数
- 6) 赤血球関連指標 (赤血球数, 網状赤血球数, MCV, MCH, MCHC)
- 7) ヘプシジン
- 8) 鉄剤投与量
- 9) エリスロフェロン

4.3. 安全性評価項目

- 1) 有害事象及び副作用
- 2) Hb 値過上昇 (12.0 g/dL 以上) の被験者の割合
- 3) Hb 値の上昇速度が 1.0 g/dL/2 週を超える, 若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える場合であることが確認された被験者の割合
- 4) 鉄関連指標 (血清鉄, TIBC, TSAT 及び血清フェリチン値)

5. データハンドリング

5.1. ベースラインの定義

ベースライン期の許容範囲内(以下「[5.3 タイムウインドウ](#)」参照)の測定値とする。なお、ベースライン期の許容範囲内の測定値が存在しない場合は、スクリーニング期の測定値がベースライン期の許容範囲内であればベースラインとして使用できるものとする。

5.2. 週・月・年換算

日数より週・月・年の換算を行う場合は以下の式による。

週換算: 日数 / 7

月換算: 日数 × (12/365.25) ※ 小数点以下は切り捨て整数月とする

年換算: 日数 / 365.25 ※ 小数点1位で四捨五入し、整数年とする

例)

貧血罹患期間: (同意取得日 - 貧血診断年月の1日) × 12/365.25
10.55 ヶ月の場合は、10.6 ヶ月とする。

5.3. タイムウインドウ

各評価項目について、それぞれの検査・観察の時期の許容範囲は Vadadustat 治療開始日 (Visit 2) をもとに以下の通り設定する。

評価時期	Visit	基準日 [days]	許容範囲 [days]
同意取得日	1		
治療開始日*	2	1	(同意取得日) to 0
2 週	3	14	11 to 17
4 週	4	28	15 to 31
6 週	5	42	39 to 45
8 週	6	56	53 to 59
10 週	7	70	67 to 73
12 週	8	84	81 to 87
16 週	9	102	96 to 109
20 週	10	140	133 to 147
中止時			

*: Vadadustat 治療開始日をベースラインとし, 来院時期の 1 日目 (実施日前日を-1 日目)と定義する.

5.4. 臨床検査値の検出限界の取り扱い

臨床検査値の要約統計量においては, 臨床検査値の検出限界とされた検査値は, 施設の限界値を測定値として扱う.

6. 解析方法

統計解析上の全般的な取り扱いについて, 以下に記載する. なお, 個別に取り扱いが定義されている場合はそちらを優先する.

- 症例数は整数で表示し, 割合 (%) 並びに発生頻度 (%) 及びその信頼区間の表示桁数は小数点以下 1 桁とする.
- 原則, 要約統計量の算出において, 平均値, 標準偏差, 第 3 四分位数 (Q3: 75 percentile), 中央値, 第 1 四分位数 (Q1: 25 percentile) の小数点は 1 桁増しで表示する. 同様に, 各推定値及びその信頼区間の小数点も 1 桁増しで表示する. 最小値及び最大値の小数点も同様とする. しかし, 不必要に多くの桁数を表示しないために, 一部はこれに倣わないことがある.
- 検定での有意水準は両側 5%とする. 6.6.1 主解析以外に関しては, 多重検定の問題への対応は考慮しない.
- P 値については, 0.001 未満の場合は「 $p < 0.001$ 」と表示する. 0.001 以上の場合は小数点以下 4 桁を四捨五入し, 表示桁は小数点以下 3 桁とする.
- 回帰モデルを用いる際は, 残差の正規性を確認し, 必要に応じて対数変換等を実施する. また, 全ての解析において欠測を考慮しないが, 感度分析として, Last observation carried forward (LOCF), 多重代入法などを適宜実施し, 解析結果の安定性を評価する.

6.1. 症例構成

登録症例, Vadadustat 治療開始例, 中止例, 完了例のフロー図を作成する. プロトコル治療を開始しなかった開始前中止症例, 途中中止例は理由別に集計し, 一覧表を作成する.

6.2. 解析対象例

FAS, PPS, ごとにその症例数を表記する. 除外例は除外理由別に集計し, 除外例

一覧表を作成する。

6.3. 患者背景

FAS の患者背景(性別, 年齢, 罹病期間, 合併症, 既往歴)について, 連続変数は要約統計量(例数, 平均値, 標準偏差, 最大値, Q3, 中央値, Q1, 最小値), カテゴリー変数は症例数及び割合(%)を求める。また, 合併症及び前治療薬の使用状況についても, 症例数及び割合(%)を求める。

連続変数

- ・ 年齢
- ・ 腎性貧血の罹病期間 (月)
- ・ 透析歴 (月)

離散変数

- ・ 性別
- ・ 併存症の有無
- ・ 既往歴の有無
- ・ CKD の原因疾患：糖尿病
- ・ CKD の原因疾患：高血圧
- ・ CKD の原因疾患：自己免疫／糸球体腎炎／血管炎
- ・ CKD の原因疾患：間質性腎炎／腎盂腎炎
- ・ CKD の原因疾患：嚢胞性／遺伝性／先天性疾患
- ・ CKD の原因疾患：新生物／腫瘍
- ・ CKD の原因疾患：不明
- ・ CKD の原因疾患：その他
- ・ 透析を初めて実施した年月
- ・ 血液透析の種類
- ・ 血液透析の頻度
- ・ 頻度その他

6.4. データの記述

全ての解析対象変数について, 連続値データの場合には記述統計量(被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値)を算出し, カテゴリカルデータ又は順序データの場合には, 頻度(%)をカテゴリーごとに算出する。

6.5. 治療状況

FAS を対象として、貧血治療状況 (Vadadustat, 鉄剤) について、症例数及び割合 (%) を求める。

6.6. 主要評価項目

FAS を対象として、以下の解析を行い、PPS を対象とした解析は補足的に実施する。

6.6.1. 主解析

治療期間開始日と各時点における Hb 値の比較には、混合効果モデルを用いる。具体的には、各時点の Hb 値を従属変数とし、ベースライン Hb 値、年齢 (連続値)、性別を共変量とし、時間 (2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 週) を表す変数 (カテゴリー変数) を説明変数として加え、まず、4 週時点のベースラインとの比較を行う。この時点で有意な低下を認めた場合のみ次の時点の比較を行うことによって時点の多重性を調整する。以降の時点も同様に比較を実施し、有意な場合のみ次の時点の比較を行い、有意ではなかった時点でそれ以降の時点での正式な検定は実施しないという方法 (閉手順) をとる。

6.6.2. 部分集団解析

主解析と同様の混合効果モデルに、時間と部分集団との交互作用を追加することによって、部分集団ごとの各時点の Hb 値を推定する。患者背景に関する部分集団については、原則、連続変数は中央値で二分 (中央値未満, 中央値以上) し 2 水準とするが、一部指標については一般臨床的に意義をもつ水準にも分割する。カテゴリー変数は各水準に分割する。

- 性別: 男性 vs. 女性
- 年齢: 65 歳未満 vs. 65 歳以上, 中央値未満 vs. 中央値以上
- 透析歴: 中央値未満 vs. 中央値以上
- 原疾患: 糖尿病 vs. 非糖尿病
- 登録時 CRP: <0.1 vs. ≥ 0.1

6.7. 副次評価項目

6.7.1. 治療期間各評価時期の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満), 10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合

FAS を対象として、治療期間各時点の Hb 値における目標範囲内 (10.0 g/dL 以上

12.0 g/dL 未満), 10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の各被験者数とその割合 (%) を示す。集計のみを行い, 時点間の統計学的比較検定は行わない。

6.7.2. 研究薬の投与量

FAS を対象として, 治療期間開始日以降, 治療期間 20 週までの各規定来院間における, 1 日平均服用量の記述統計量を算出する。集計のみを行い, 時点間の統計学的比較検定は行わない。

6.7.3. 血小板

FAS を対象として, 主要評価項目の主解析と同様の解析を実施する。

6.7.4. ヘマトクリット, 赤血球数, 網状赤血球数, MCV, MCH 及び MCHC

FAS を対象として, 主要評価項目の主解析と同様の解析を実施する。

6.7.5. 鉄剤の投与量

FAS を対象として, 経口投与の鉄剤, 静脈投与の鉄剤, 鉄剤(経路を問わない)の 3 分類別に, 以下を示す。

- ・ 同意取得日前及び治療期間開始日以降, 治療期間 20 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 20 週までの全期間における, 1 ヶ月あたりの鉄剤の平均投与量の記述統計量を算出する。

6.7.6. エリスロフェロン

FAS を対象として, 主要評価項目の主解析と同様の解析を実施する。

6.7.7. 鉄関連指標(血清鉄, TIBC, TSAT 及び血清フェリチン値)及びヘプシジン

FAS を対象として, 主要評価項目の主解析と同様の解析を実施する。

6.8. 安全性評価項目

有害事象発現の有無について頻度表を作成する。すべての有害事象について有害事象名, 発現日, 重篤性, 処置, 転帰(回復・軽快・未回復・回復したが後遺症あり・死亡・不明), 転帰確認日, 研究薬との因果関係等の一覧表を作成する。

6.9. 目標登録症例数の設定根拠

今回の研究は, Vadadustat の増量が可能となる 4 週(増量可能な最初の時点)までは Hb 値の低下が起こることが予想されるが, 新アルゴリズムに基いて治療することで, 6 週以降の時点において治験時とは異なる Hb 値の推移を示すことが目的である。

国内血液透析患者を対象とし, ESA 製剤から Vadadustat へ切換えて Hb 値の維持効果を検証したフェーズ 3 試験において, 治療開始 4 週時の Hb 値は, 10.38 g/dL であり, 標準偏差は 0.87 であった。治療開始 4 週時の Hb 値は治療開始時点と比べて 0.35 g/dL 低下していた。さらに治療開始時点と治療開始 4 週時点の Hb 値の相関は 0.566 であった。これらの値を参考に有意水準 $\alpha=0.05$ とし, 治療開始時点と 4 週時点の Hb 値の比較を対応のある t 検定で評価をした場合に, 検出力が 0.8 となるために必要となる症例数として $n=40$ と算出した。治験時における同意取得後から投薬開始までの脱落率を参考にして, 本研究における目標症例数を 50 例と設定した。

付録

なし

参照資料

- 1) 研究実施計画書 1.2 版 (2021 年 9 月 15 日)