メタ・アナリシスを用いた日本の降圧剤バルサルタン臨床試験の異質性評価

福山　祐紀・佐野　雅隆・寒水　孝司・浜田　知久馬
東京理科大学大学院　工学研究科　経営工学専攻

背景・目的

降圧剤バルサルタン

商品名:ディオバン
- アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)
- 効能:血圧降下,心血管疾患や脳血管疾患の抑制

発売元:ノバルティスファーマ㈱
- 2000年に国内販売開始
- 2012年度売上高：約1083億円(国内第1位)
- 2013年度売上高：約943億円(12.9%減)

臨床試験の不正

- 京都大学医学部付属病院の由井氏がKYOTO,JIKEI,VARTの血圧値について指摘
  - ベースライン,達成時の血圧値の平均とSDが不自然なほど一致

医学雑誌「The Lancet」で2012年4月に掲載

	バルサルタン群		対照薬群	
	ベースライン	達成時	ベースライン	達成時
KYOTO	平均値(SD)			
最高血圧	157(14)	133(14)	157(14)	133(14)
最低血圧	88(11)	76(11)	88(11)	76(10)

先行研究[6]

由井氏の指摘について解析
- 血圧値の一致に関するシミュレーション評価

ノバルティスファーマの(元)社員の論文関与
- ベースライン値を用いたデータの信憑性の統計的評価

結論 → データ操作の可能性

疾患イベントは解析が行われていない

目的 → 日本と国外のバルサルタン臨床試験の結果をメタ・アナリシスを用い,比較することで日本の臨床試験の特徴の統計的検討

→疾患イベントから日本の臨床試験の信憑性を統計的評価

方法

①PMA(pairwise meta-analysis)を用いた研究間の結果の異質性について検討
- 異質性の検定を用いて日本の4試験と国外試験の結果を評価
  対象試験:日本の4試験(SMARTを除く)とVALUE

②NMA(network meta-analysis)を用いた日本と国外のARB臨床試験の異質性について検討
- 日本の4試験のARB(バルサルタン)と国外のARBを分けて解析
  対象試験:日本の4試験と国外の28研究[1]

評価項目:脳卒中

PMA

独立に行われた複数の研究の結果を2つの治療法について統合する統計的方法

統合効果の推定値

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^{K} w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^{K} w_i}$$

異質性の検定

$$Q = \sum_{i=1}^{K} w_i \left(\hat{\theta}_i - \hat{\theta}\right)^2 \sim \chi^2_{K-1}$$

$$I^2 = \frac{Q - K + 1}{Q} \times 100$$

notation
- i：研究番号
- V_i：研究 i の推定値の分散
- w_i：$1/V_i$（分散の逆数）
- K：研究数
- $\hat{\theta}_i$：研究 i の推定値
- $\hat{\theta}$：統合効果の推定値

I^2の値の評価	
0 ～ 25%	異質性が低い
25 ～ 50%	異質性が中程度
50 ～ 75%	異質性が高い
75 ～ 100%	異質性が極めて高い

NMA

独立に行われた複数の研究の結果を用いて,3つ以上の治療法を比較する統計的方法

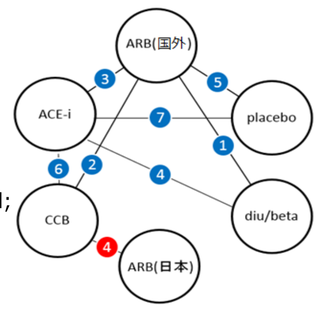
線形混合効果モデル

$$\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{X\beta} + \boldsymbol{\delta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

$$\boldsymbol{\delta} \sim N\left(0, diag(\tau^2)\right)$$
$$\boldsymbol{\varepsilon} \sim N\left(0, diag(v_i)\right)$$

ARB(日本),ARB(国外),ACE-i,CCB,diu/beta,placebo
diu/beta;利尿薬/βブロッカー
対象薬剤(6種類)

本研究では・・・



$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_{(ACE-i,ARB(国外))} \\ \beta_{(CCB,ARB(国外))} \\ \beta_{(diu/beta,ARB(国外))} \\ \beta_{(pla,ARB(国外))} \\ \beta_{(ARB(日本),ARB(国外))} \end{pmatrix}$$

$$* \beta_{(A,B)} = \log \frac{odds_A}{odds_B}$$

―― :直接比較

```
proc mixed data= data order=data method=reml;
class i;
model logor= t0 t1 t2 t3 t4  t5 /cl noint  s;
random int/sub=i type=vc s;
repeated / group=i ;
parms
/pdata=pdata eqcons=2 to 32;
run;
```

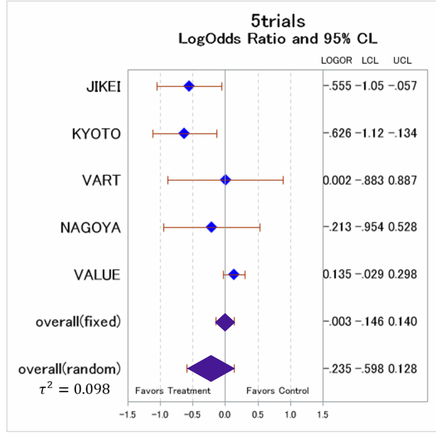
対象試験

日本の4試験とVALUE試験

日本	登録開始	登録終了	追跡期間(年)	例数(人)
JIKEI[4]	2002.01	2004.12	1~3.9	3081
SMART	2003.12	2006.03	約 0.45	150
KYOTO[5]	2004.01	2007.06	中央値 3.3	3031
VART[2]	2002.07	2006.02	中央値 3.4	1021
NAGOYA	2004.01	2009.01	中央値 3.2	1150
国外				
VALUE[3]	1997.11	1999.11	平均値 4.2	15245

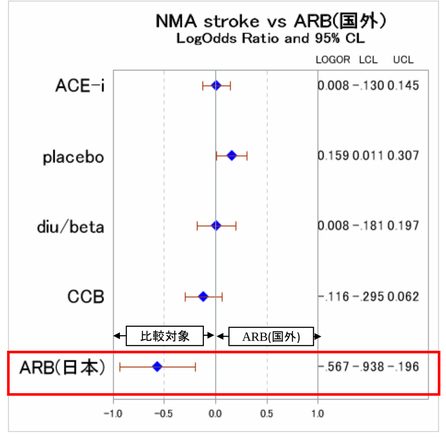
結果・考察

①PMAの結果



$I^2 = 71.23\%$,異質性の検定:$p = 0.008$

②NMAの結果



PMAの考察

高い異質性を確認.
KYOTO,JIKEIとVALUEが大きな異質性の原因とわかる.

NMAの考察

ARB(日本) とARB(国外)を比較すると対数オッズ比が
-0.567(95%CL:-0.938~-0.196,τ^2=0.014)と有意
同種の薬剤を比較したにもかかわらず,有意差あり
→日本の試験のバルサルタンが不自然に強い効果

日本の4試験の臨床試験にイベントデータ操作が行われた可能性がメタ・アナリシスによっても示唆された.

参考文献

[1] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2007;25:**951-958**

[2] H Narumi, H Takano, S Shindo, I Komuro *et al*. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients : the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertension Research*. 2011; 34; **62-69.**

[3] S Julius,S E Kjeldsen, M Weber,H R Brunner et at for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial.*The Lancet*. 2004;363:**2022-2031**.

[4] S Mochizuki, B Dahlof, M Shimizu, K Ikewaki *et al*. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease(JIKEI heart study). *The Lancet*. 2007; 369; **1431-1439.**

[5] T Sawada, H Yamada, B Dahlof , H Matsubara et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks(Kyoto heart study). *European Heart Journal*. 2009; 30; **2461-2469**.

[6]荒川雄太郎.バルサルタン臨床試験のベースライン値に関する統計的評価.東京理科大学工学部経営工学科2013年度卒業論文.2013