Valsartan撤回論文を読む：その基本的な欠陥について

齊尾　武郎*
フジ虎ノ門健康増進センター

Decipherment of the retracted articles on valsartan trials in Japan: On the fundamental flaws untold

Takeo Saio
Fuji Toranomon Health Promotion Center

Abstract
Background：A correspondence published in the *Lancet* 2012 provoked intense scrutiny on a group of valsartan trials, particularly the Kyoto Heart Study (KHS) and the Jikei Heart Study (JHS), performed in Japan which revealed cases of scientific misconduct.
Objective：To show fundamental flaws in those fallacious clinical trials.
Design：Narrative, non-systematic review of the literature on the valsartan trials conducted in Japan.
Results：Those trials have two fundamental flaws; 1) study designs are scientifically invalid, and 2) the results are unnatural and questionable. Among them, the author insists the research design adopted by those studies is doubtful because A) A Prospective Randomized Open Blinded Endpoint (PROBE) design using allocation of subjects with a minimization method is a contradiction in terms, B) a minimization method should not be used in mega-trials such as KHS and JHS.
Conclusion：Though both KHS and JHS were published in internationally prestigious journals, their scientific value is dubious given their invalid research design as well as their results.

Key words
scientific misconduct, antihypertensive agents, research design, clinical trials (Phase IV)

Rinsho Hyoka（*Clinical Evaluation*）2014；41：759-68.

＊ K&S産業精神保健コンサルティング（K&S Consulting Office for Occupational Mental Health）

1. はじめに：valsartan問題

2012年4月，降圧薬・アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin II receptor antagonist，あるいはangiotensin receptor blocker（ARB）ともいう）のひとつ，valsartan（Diovan®）を用いた2つの市販後臨床試験，Jikei Heart Study（JHS）とKyoto Heart Study（KHS）に対し，京都大学医学部附属病院循環器内科・由井芳樹氏による統計学上の懸念を指摘するcorrespondenceが*Lancet*誌に掲載された[1]．これをきっかけに，これら2つの臨床試験に関する科学的不正が問題となり，ついには両試験の結果を示した論文等が次々と撤回されるに至った．このvalsartan問題の経緯の詳細は他稿に譲るが，本稿では，改めてこれら撤回された論文のうち，KHSに関連する論文を中心に読み解き，これらの研究の正価を確認する．すなわち，両試験とも，結果がいわゆるトップジャーナルに掲載されたが，そもそもそれに値する優れた研究だったのかをここで問おうと思う．

2. Kyoto Heart Study（KHS）

a. KHSの概要

さて，最初にstudy chairの松原弘明京都府立医科大学循環器病態制御学教授が退職に至るまでの大問題となったKHS（ClinicalTrials.gov Identifier：NCT00149227）を論じる．

KHSには，その方法論を示した論文（KHS方法論論文[2]：未撤回）と，結果を示した論文（KHS結果論文[3]：撤回された）がある他，PubMed検索によれば7つの関連論文（主にサブ解析論文）が存在し，合計9論文のうち，KHS結果論文を含む5報[3～7]が撤回され，KHS方法論論文を含む4報[2, 8～10]が未撤回である（2013年10月現在．なおKHS調査報告書では文献8もRetractionとある）．

KHSの概要をTable 1に示す．

Table 1　Outline of the Kyoto Heart Study

研究デザイン	Prospective Randomized Open Blinded Endpoint（PROBE）法：前向きランダム化オープンエンドポイントブラインド化法
目的	心血管疾患の罹患・死亡リスクの高い1つ以上の付加的リスク因子を持つか心血管疾患を有し，通常治療では高血圧のコントロールが不良の患者に対するvalsartanの上乗せ効果（add-on effect）の検証.
対象（適格基準）	**組み入れ基準** ● 日本の20歳以上の男女. ● 4週間以上，血圧のコントロールが不良. 2回の連続した通院時の平均座位収縮期血圧（msSBP）が140 mmHgかつ／または平均座位拡張期血圧（msDBP）90 mmHgの外来患者. ● 薬物療法を受けている場合はARB以外の降圧薬を服用しても4週間以上，血圧がコントロール不能（ARBの服用歴がある場合では，4週間以上，ARBを服用していないこと）であり，かつ，冠動脈疾患（スクリーニング時点の6ヶ月超の心筋梗塞・狭心症の既往）・脳血管疾患（スクリーニング時点の6ヶ月超の脳卒中もしくは一過性脳虚血発作の既往）・末梢動脈閉塞疾患（四肢のバイパス手術もしくは血管形成術の既往，四肢の潰瘍・壊疽，足関節／上腕血圧比が0.8未満の間欠跛行）のうち最低1つ以上に該当し，かつ／または1つ以上の心血管リスク（2型糖尿病，現在喫煙中，脂質代謝異常，肥満，左室肥大）を有する者. **除外基準** ● 悪性・二次性高血圧. ● 妊娠中・妊娠の可能性のある女性. ● 6ヶ月以内に心不全の悪化，狭心症，心筋梗塞がある，または経皮的冠動脈形成術を受けたもの. ● 治療を要する不整脈がある，もしくは2度もしくは3度房室ブロックによる症状がある者. ● 腎障害（血清クレアチニン3.0 mg/dl超）. ● 肝障害（肝不全，肝硬変など）. ● 6ヶ月以内の脳梗塞，脳出血，一過性脳虚血発作の既往. ● アレルギーなど，潜在的な臨床的懸念のある者. ● 電解質異常（ナトリウム値，カリウム値の著しい変化）. ● 白血病・悪性リンパ腫を含む，悪性腫瘍の既往. ● プロトコル遵守に抵抗する，もしくは遵守不能な患者.

試験手順	●最小化法に従って，8つの因子（年齢，性，脂質代謝異常，糖尿病，喫煙，肥満，冠動脈疾患・脳血管障害の既往，うっ血性心不全の既往）で，valsartan付加群と通常治療群（valsartan以外の付加薬を用いる群）の2群に割り付ける． ●Valsartan付加群はvalsartan 80 mg投与で開始し，必要に応じvalsartanを40 ～ 80 mg／日の間で調整． ●4週後に血圧が目標値（140/90．ただし，糖尿病や腎疾患では130/80）に達しない場合は，valsartanを2倍に増量する． ●8週後に血圧が目標値に達しない場合は，valsartan付加群にも，通常治療群にも，ARBやACEI（angiotensin conveting enzyme inhibitor：アンギオテンシン変換酵素阻害薬）以外の降圧薬を追加する．
アウトカム評価	**主要評価項目** ●主要評価項目は複合エンドポイント（脳卒中，一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA），心筋梗塞，心不全，狭心症，大動脈解離，下肢動脈閉塞，緊急血栓，透析導入，血清クレアチニン値の倍増のいずれかが起きたものを合算する）． ➢KHSの方法論論文では，入院の有無には言及されていないが，KHSの結果論文（撤回論文）では，下肢動脈閉塞，緊急血栓，透析導入，血漿クレアチニン値の倍増以外のイベントは，すべて入院を要するものとされている． **二次評価項目** ●二次評価項目は，全死亡，心機能の悪化，ホルターEKGで証明された不整脈の新規発生・増悪，糖尿病・耐糖能異常の新規発生・増悪，血圧コントロール不良，および主要評価項目を構成する各因子や各種の検査値．
統計解析	●仮説：valsartan付加群では，通常治療群よりも，20％リスクが減少すると予想した． ●検出力80％（実際は92％だった）で有意水準5％の両側検定を行うとして，過去の同種の大規模臨床試験の結果より，片群1,500名，2群合計で3,000名の研究対象者が必要であると計算（実際には3,042名を登録し，3,031名に割り付けた）． ➢日本における心血管疾患のコホート研究の結果から，心疾患による死亡および心血管疾患の罹患率は3年間で12％と推定される． ●試験期間はプライマリエンドポイントを満たす患者が325名を超えるまで行う（実際には最終的に238名がプライマリエンドポイントを満たした）． ➢試験期間は2004年1月から2010年までを予定（2004年1月から2007年6月まで研究参加者登録）． ➢KHS方法論論文には，すでに3,042名の研究対象者が登録されていると記載されている（2008年9月18日にオンライン出版されている）． ➢KHS結果論文（撤回論文）でも3,042名の登録（2009年9月31日にオンライン出版されている）． ●Intention-to-treat分析を行う．
結果	●3,031名（女性43％，男性57％で，平均年齢66歳）がランダム化され，平均追跡期間3.27年であった． ●両群の背景因子は，服用中の降圧薬（複数の降圧薬の組み合わせを含む），抗高脂血症薬，抗凝固薬，抗血小板薬の服用率を含め，ほぼ完全に揃っていた． ●両群とも，ベースラインでの平均血圧が157/88で，試験期間の終わり（48ヶ月後）に133/76と同じであった． **主要評価項目** ●Valsartan付加群（83名，5.5％）は通常治療群（155名，10.2％）に対し，主要評価項目の発生が少なかった（ハザード比＝0.55，95％信頼区間：0.21-0.72，P=0.00001）．相対リスク減少（relative risk reduction：RRR）=45％，治療必要数（number needed to treat：NNT）=21． ●両群（valsartan付加群対通常治療群）の主要評価項目の発生数の差は，主として脳卒中（19名対42名），TIA（6名対4名），狭心症（22名対44名）の発生数の違いによるもの． ➢KHS結果論文では，脳卒中とTIAの発生数を合算して大きな有意差ありと評価しているが，その理由は不明である． ●試験開始後6ヶ月以内にイベントが発生した者を除外しても，結論は変わらなかった． **二次評価項目** ●糖尿病の新規発症は，valsartan付加群（58名）が通常治療群（86名）よりも少なかった． ●狭心症も22名対44名で，valsartan付加群が通常治療群よりも少なかった．

b. 由井氏の指摘したこと

先述したように，京都大学医学部附属病院の由井芳樹氏がJHSとKHSの統計学的な懸念を指摘したことをきっかけに科学的不正が発覚した．これらの試験の何が問題とされたのか．

Table 2は由井氏の*Lancet*誌のcorrespondenceに示された表である．由井氏のcorrespondenceはJHSの掲載された*Lancet*に対する投稿であるためか，主にJHSの問題点を中心に書かれているが，KHSの問題点も指摘されている．すなわち，JHSと同じくKHSでも，ベースライン収縮期血圧（baseline Systolic Blood Pressure：bSBP），ベース

Table 2　Baseline and achieved blood pressure in the Jikei Heart Study, Kyoto Heart Study, and Valsartan Amlodipine Randomized Trial as presented in the *Lancet*'s correspondence by Yui Y

	Valsartan group		Control group	
	Baseline	Achieved	Baseline	Achieved
Jikei Heart Study				
Mean (SD) SBP	139.2 (11)	132.0 (14)	138.8 (11)	132.0 (14)
Mean (SD) DBP	81.4 (11)	76.7 (8)	81.4 (11)	76.6 (9)
Kyoto Heart Study				
Mean (SD) SBP	157 (14)	133 (14)	157 (14)	133 (14)
Mean (SD) DBP	88 (11)	76 (11)	88 (11)	76 (10)
Valsartan Amlodipine Randomized Trial				
Mean (SD) SBP	158 (19)	135 (13)	158 (18)	135 (14)
Mean (SD) DBP	93 (13)	80 (10)	94 (13)	80 (10)

文献1より

ライン拡張期血圧（baseline Diastolic Blood Pressure：bDBP），達成収縮期血圧（achieved Systolic Blood Pressure：aSBP）がvalsartan付加群と通常治療群とで平均値・分散とも一致していることが奇妙だというのである．また，狭心症の発生数が通常治療群に比べてvalsartan付加群で少ないという結果は，JHSとKHS以外のARBを用いた臨床試験の結果と一致しないことも指摘している．

この他，このcorrespondenceでは，JHSのaSBPとbDBPがvalsartan付加群と通常治療群とで平均値・分散とも一致していること，Valsartan Amlodipine Randomized Trial（VART）[11]の達成拡張期血圧（achieved Diastolic Blood Pressure：aDBP）が両群で平均値・分散とも一致していることも問題視している．これらの点はいずれも，Table 2を見れば，一目瞭然である．

その後，由井氏は，日本医事新報2012年5月19日号で，統計学的疑念をさらに詳述した[12]．これを要約すると，①2群のaSBPとその標準偏差が一致する試験はJHSとKHSのみである，②JHSでaSBPとその分散が2群で一致する確率は3,000分の1である，③JHSのaSBPは2群とも平均値も標準偏差も一致しているので，同じ確率密度関数（同じ分布）であり，bSBPの平均値が両群で不揃いなのに，終了時に両群の分布が一致するのは自然とは逆の流れである，④JHSでは，bSBPの平均値が異なっているのに，aSBPで平均値が一致するのは不自然である，⑤KHSでは，bSBP，bDBPが完全に一致しており，奇妙である，⑥達成血圧の平均値の有効数字（収縮期は3桁，拡張期は2桁）がJHS，KHS，VARTの各試験で介入群と対照群で完全に一致している，⑦JHSでは，aSBP，aDBPの標準偏差が全て11だが，通常はDBPはSBPよりも標準偏差は50～70%小さいものだ，⑧JHSではカテゴリカル変数，連続変数とも揃いすぎている，⑨JHS，KHS，VARTだけが，対照群と介入群の収縮期血圧差がゼロである，といったことである．

これに対し，佐藤泰憲，高野博之，小室一成の3氏は，日本医事新報2012年10月27日号で，VERT試験に関しては由井氏の懸念は当たらないとして，以下のような反論を行った[13]．①VART試験が最小化法を用いているところから，VARTの実データで，1,021名の被験者の登録順序をランダムに変更して2群を構成し直すことで，ベースライン値の一致が必然であることを証明した，②達成値については，1,021名の被験者をランダ

ムに510名・511名に分け，群間差をみるというシミュレーションを1万回行い，ブラインド性が保たれていることを証明した（筆者注：resamplingによる群間差の並べ替え検定であろう），③ACEI/ARBを含むRCT（randomized controlled trial）・PROBEのメタ分析から，実薬対照PROBE試験では，群間差がRCTよりも小さくなることを証明した．また，④VARTの達成血圧の群間差が少ないのは，試験終了時まで観察しえた症例での血圧値だからである，⑤VARTの達成収縮期血圧の群間差がゼロなのは偶然である，⑥データの丸め誤差も操作的に強調されており，そもそも1,500症例規模の試験であれば，整数値に丸めれば，2群間の血圧の平均値は67%，標準偏差は83%の確率で一致する（両者とも一致する確率は56%）し，小数点第1位に丸めた場合は，群間の血圧の平均値は8%，標準偏差は11%の確率で一致する（両者とも一致する確率は1%），とも主張した．

その後，由井氏は，月刊循環器（CIRCULATION）2012年11月号[14]で，ARB，ACIに関する臨床試験を準系統的に検索し，①日本で行われたvalsartan試験（JHS，KHS，VART，SMART[15]）では，aSBPもaDBPも介入群と対照群で一致している，②国外で行われたvalsartan試験，valsartan以外のARB試験，ACE阻害薬試験では，aSBP，aDBPは一致していない，③日本で行われたvalsartan試験4つ（JHS，KHS，VART，SMART）でaSBP，aDBPが2群で一致する確率をFisher's exact testを用いて計算すると，$p<0.0001$ではっきりとした有意差があり，日本で行われたvalsartan試験は他の試験とは異質である，といった指摘をしている．

さらに由井氏は，日本医事新報2012年12月1日号で，上述の佐藤泰憲氏らの日本医事新報における反論に対し，①佐藤氏らの反論は，日本で行われたvalsartan試験が異質であることを説明するものではなく，VART試験のaSBPとaDBPが自然に発生しうることをシミュレーションで示したのみである，②由井氏がランダム化に関する懸念を呈したのはJHSについてであって，VARTについてではない，③佐藤氏らは，追跡終了時の血圧の平均値および標準偏差の具体的数値が示されていない試験については，血圧の経時推移図を定規で計測して，これらの数値を推定しているが，これでは客観性に欠け，不正確である，④日本で行われたvalsartan試験4つのみが対照群と介入群の収縮期血圧差がなぜゼロなのかの説明がなされていない，⑤佐藤氏らの行ったシミュレーションでは，シミュレーションの妥当性が担保されておらず，証明になっていない，などの再反論を行った．

c．KHSを読み解く

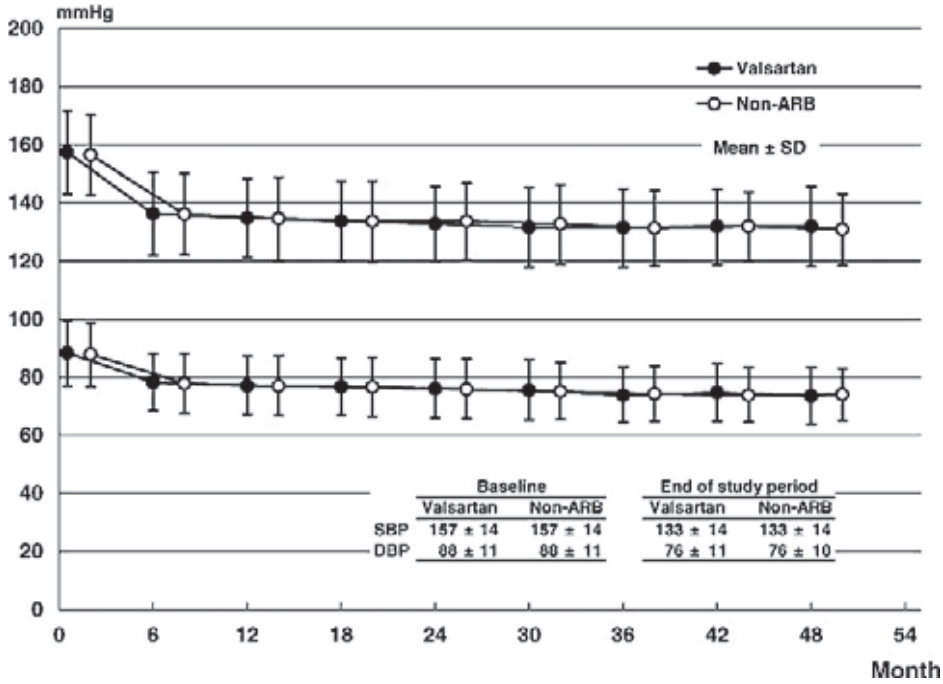
以下に筆者が考えるKHSの問題点を示す．

c-1）血圧推移図の不自然さ

まず，由井氏は，*Lancet*誌にてJHSを中心に問題点を指摘したのだが，筆者は日本で実施されたvalsartan試験の結果の不自然さを直感的に示すには，むしろ，KHSでの血圧推移図（Fig. 1）が役立つと考える．

Fig. 1を見れば，48ヶ月の試験の期間中，6ヶ月毎のすべての計測時（計9回）にて，介入群と対照群の両群の平均血圧値とその標準偏差がほぼ完全に等しいことが一目瞭然である．由井氏は，JHSやKHSの試験開始時と終了時の血圧値を問題にしたが，Fig. 1は試験期間中，両群の血圧が試験開始時と終了時のみならず，途中の7つの各時点でまったく同じ確率密度関数であったことを意味しており，いかにも不自然である．このような血圧推移図はJHSには存在しないが，JHS結果論文[16]には，“Patient characteristics and medications throughout the study in the two treatment groups”として，ベースライン時，6ヶ月，12ヶ月，24ヶ月，試験終了時の計5回の平均収縮期血圧（mSBP），平均拡張期血圧（mDBP）が数値で表示されており，両群は6ヶ月の時点でmSBPが2.1（標準偏差では差は2），mDBPが2.1（標準偏差では差は1）異なっており，12ヶ月の時点でmSBPが1.5（標準偏差では差は2），mDBPが0.7（標準偏差では差はない）異なっており，他の時点での

Fig. 1　Change of blood pressure in the study period presented in the KHS paper



文献3より

両群の差はずっと小さい.

いずれにせよ，両群の血圧が試験開始時と終了時のみならず，途中の各時点でまったく同じ確率密度関数であるということは直感的には不自然であり，エントロピーの原則に反していると思われる．しかし，扱っている事象が生命現象であり，また，人為的に血圧を操作しているので，エントロピーが増大しないことも原理的にはありうることであり，そのことを以て，科学的不正の決定的証拠とすることはできない.

c-2）最小化法を巡って

KHSでもJHSでも，対照群と介入群に対し，Pocock&Simonの最小化法で割り付けている．最小化法には，この他，Zelen法，Tarves法，拡張最小化法（西法）などがあるが，既知のリスク因子を両群に均等に割り付けるために行う動的割付け（それまでの割付状況を見て，次をどの群に割り付けるかを決める方法）である．日本統計学会創立75周年記念出版『21世紀の統計科学＜Vol. Ⅱ＞自然・生物・健康の統計科学』では，“最小化法は，ある種の癌など，被験者数を多く集めるのが困難でしかも影響の大きい予後因子が存在する分野で，積極的に採用される傾向があった．やがてそれが，その必要性がない臨床試験にまで用いられるようになり，欧州の規制当局（Committee for Proprietary Medicinal Products：CPMP）は，「臨床試験のための統計的原則」と絡めて最小化法を強く否定（strictly discourage）する文書，“Point to Consider”（CPMP, 2004）を発行した．その結果，最小化法の是非についての論議が激しく交わされるようになった（McEntegart, 2003；Buyse, 2004a；Senn, 2004；Buyse, 2004b）.”[17] とされており，大規模臨床試験であるJHSやKHSにはふさわしくない割付法である.

ここに出てくる，“Point to Consider”（CPMP, 2004）[18] には，“Dynamic allocation is strongly discouraged. However, if it is used, then it is imperative that all factors used in the allocation scheme

be included in the analysis. Even with this requirement, it remains controversial whether the analysis adequately reflects the randomisation scheme. Applicants will be required to describe the sensitivity analyses they intend to perform to support the conclusions from the primary analysis. Without adequate and appropriate supporting/sensitivity analyses, an application is unlikely to be successful.”（和訳：動的割付けには，強く反対する．しかし，この方法を使う場合は，分析の際に割付けスキームで用いたあらゆる因子を含むことが絶対に必要である．このような要件を満たしてさえも，その分析がランダム化スキームを適切に反映するものかどうかには，異論がある．申請者は一次分析から導かれる結論を支持するために行った感度分析について，記載を要求されるであろう．適切かつ妥当な支持的／感度分析なしでは，申請は成功しないであろう.）と書かれており，動的割付けである最小化法は，少なくとも医薬品の承認申請用の臨床試験には好ましくない割付法である．また，ICH-E9『臨床試験のための統計的原則』(医薬審第1047号平成10年11月30日)には，“動的割付は割付方法の選択肢の一つであり，被験者への試験治療の割付に，現在までに割付けられている試験治療の例数バランスを反映させ，層別された試験では被験者が属する層での試験治療の例数バランスを反映させるものである．決定論的な動的割付法は避けるべきであり，試験治療の一つ一つの割付にランダム化の要素が適切に取り入れられるべきである．動的割付法を取り入れた試験の二重ブラインド性を保つためには，あらゆる努力がなされるべきである.”と書かれている．したがって，ブラインド性が担保されにくいPROBE試験では，そもそも動的割付けを用いてはならないのである．

また，2013年8月9日開催の「第1回高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」で，竹内正弘委員（北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授）は，「割りつけということは，最小化法という非常に難しい割りつけ方法を使っておりまして，そこで神戸CNSの人が，私は統計学者なのですけれども，できるとは思えないのです．もしやった場合には，その割りつけの後，バリデーションをかけるために何回もシミュレーションをやりながら，果たして今の割り付けプログラムで，3,000例の大規模な状態でうまくいっているかというバリデーションをかけた上でようやくスタートすると思っているのですけれども，そういう事実はあるのでしょうか.」と，大規模臨床試験における最小化法による割付けの困難さを指摘している．このように，大規模臨床試験で最小化法を用いることには，大きな問題がある．

c-3) PROBE法について

さて，KHSやJHSの研究デザインがProspective Randomized Open Blinded Endpoint (PROBE)法であることが，以前より問題視されていた[19]．PROBE法は，オープン試験であるため，どちらの群に割り付けられているかが治療者にも患者にも明白であり，ホーソン効果や測定者バイアスが入る可能性があるのである．また，KHSやJHSの主要評価項目は複合エンドポイントであり，基本的性質の異なるさまざまな臓器（脳，心臓，腎臓，四肢の末梢血管）における血管イベント数を合算しており，不自然である．さらにこの複合エンドポイントに，評価者の恣意の働きかねない“ソフトな”エンドポイント（心不全，狭心症，一過性脳虚血発作）が含まれていることも問題である（ただし，KHSでは，このような恣意性を排除する多くの工夫がなされている旨が，KHS結果論文に書かれている）．

なお，KHSやJHSはその参考文献より，Pocock &Simonの最小化法を用いていることが分かるが，この方法はランダム割付けではない．すなわち，KHSやJHSはランダム化比較試験の一種であるPROBE法にランダム割付法ではない最小化法という割付法を用いるという語義矛盾をきたしているのであり，正確には，両者の研究デザインは，Prospective Minimized Open Blinded Endpointと呼ぶべきであろう．なお，和書の中には最小化法

をランダム割付けのひとつに位置付けている成書もある[20, 21]が，Douglas G. Altmanが指摘する通り[22]，“最小化法は無作為化とはまったく違った原理に基づいている”(Minimization is based on a completely different principle from randomization）のであるから，やはり，最小化法をランダム割付けに位置付けることには無理がある．

d. Kyoto Heart Studyまとめ

以上KHSの概要とこれに対する批判・問題点を振り返った．筆者はディオバン問題を初めて知った時，最小化法をうまく利用して，集積されたデータセットにおいて，両群間で背景因子が揃っている症例データ同士を入れ替えることで，両群の背景因子のバラツキを変えることなく様々な操作を行うことが可能なのではないか，と考えた．すなわち，最小化法を用いれば，介入群と対照群とに，ほぼ同じ割合で同じ背景因子を持つ研究対象者を割り付けることが可能で，介入群と対照群は背景因子の等しい同じ確率密度関数を持つ集団となる．ここで，どちらかの群にイベントを多くしようとすれば，同じ背景因子を持つ者同士で，片方の群でのイベント発生数を増やせば，両群の各背景因子の出現率は揃ったままである．これが通常の乱数を用いたランダム化であれば，同じ背景因子を持った対象者が両群に均等に割り振られるとは限らず，イベントの操作は行い難い．すなわち，最小化法を用いることで，科学的不正が容易に行いうることを，本事件は示唆しているのである．

すでにPROBE法については，筆者は過去に種々の問題点を指摘したが[23]，KHSやJHSでは，オープン試験である上に“ソフトエンドポイント”を含む複合エンドポイントを用いており，ブラインド性がよく保たれているとは言い難い状況となっている．となると，いかにランダム化比較試験とはいえ，測定バイアスの入り込む大きな余地がある．

また，先述したように，PROBE法でランダム化の代わりに最小化法を用いたのでは，PROBE法の“R”，すなわち，ランダム化を行わないことを意味し名辞矛盾であり，PROBE法とは言えない．さらに，最小化法は本来，被験者数を多く集めるのが困難でしかも影響の大きい予後因子が存在する場合に行われるものであり，KHSやJHSのような大規模臨床試験で最小化法により被験者を割り付けることは，不適切である．

この他，①二次評価項目が15にもおよび，多重検定の問題が生じること，②副作用の発生率が，ディオバン®の添付文書[24]では，承認時までの臨床試験556例中，計120例（21.6％）に，市販後の使用成績調査7,258例中，計550例（7.6％）に，それぞれ副作用が認められたとしているのに対し，KHSではvalsartan付加群で97例（3.2％）と記され，対照群と合わせた合計症例数を分母として発生率を記載しているのも不可解（valsartan付加群を分母とすれば6.3%）である，といった問題もある．

3. まとめ

誌面が尽きてきたので詳述しないが，JHSもKHSと同様の問題を有する．すなわち，①PROBE法＋最小化法であること，②大規模臨床試験にも関わらず，最小化法で割り付けていること，③複合エンドポイントを主要評価項目としていること，④二次評価項目数が多く，多重検定の問題が生じること，⑤副作用発生率の記載に科学的妥当性を欠くこと，⑥由井氏の指摘するように，収縮期血圧・拡張期血圧の平均値・分散が不自然に揃っていること，などである．

このようにKHS，JHSには，a)研究デザインの妥当性に大きな問題がある，b)試験結果がかなり不自然である，といった2つの大きな問題があり，試験結果が名誉ある有名医学雑誌（トップジャーナル）に掲載されたこと自身の妥当性が問われるべきであろう．すなわち，あまり綺麗ではない研究デザインの試験で，あまりにも綺麗な結果が出ており，それが有名雑誌に掲載されたことが，あまりにも不可解なのである．由井氏の告発

がきっかけで，これらの研究で科学的不正が行われたことが明らかになったが，それ以前の問題として，かような科学的な価値の疑わしい研究が実施されたこと自身がわが国の医学界にとって，大きな汚点であり，不名誉である．そして，その結果を掲載した世界的な一流医学雑誌もまた，医学界に対する社会からの信用を貶める恥ずべき存在である．今回の一連の事件は，拙訳『ビッグ・ファーマ』[25] の序文で，「科学妄信とトップ・ジャーナル信仰は歪んだ宗教か？」と現今の医学界の退廃ぶりを喝破した福島雅典氏の指摘した通りのことが今もなお起きている証拠である．

利益相反

この論文に関して申告すべき利益相反はない．

付　記

本論の内容は，2013年10月12日（土）ゆうぽうと（五反田）にて開催した第111回くすり勉強会「バルサルタン事件をみんなで考える会」での発表「眼光紙背　バルサルタン事件紆余曲折・賛否両論」を発展させたものである．

参考文献・注

1) Yui Y. Concerns about the Jikei Heart Study. *Lancet.* 2012；379(9824)：e48.
2) Sawada T, Takahashi T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H；KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J Hum Hypertens.* 2009；23(3)：188-95.《未撤回》
3) Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30: 2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363]. *Eur Heart J.* 2013；34(14)：1023. Retraction of：Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H；KYOTO HEART Study Group. *Eur Heart J.* 2009；30(20)：2461-9.【撤回】
4) Shimokawa H. Retraction. Effects of valsartan on cardiovascular morbidity and mortality in high-risk hypertensive patients with new-onset diabetes mellitus. *Circ J.* 2013；77(2)：552a. Retraction of：Kimura S, Sawada T, Shiraishi J, Yamada H, Matsubara H；KYOTO HEART Study Group. *Circ J.* [Internet]. 2012 Sep 12.【撤回】
5) Shimokawa H. Retraction. Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: Sub-analysis of the KYOTO HEART study. *Circ J.* 2013；77(2)：552b. Retraction of：Shiraishi J, Sawada T, Kimura S, Yamada H, Matsubara H；KYOTO HEART Study Group. *Circ J.* 2011；75(4)：806-14.【撤回】
6) Irie H, Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H；For the KYOTO HEART Study Group. WITHDRAWN: Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with overweight/obesity: A post-hoc analysis of the KYOTO HEART Study. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 12. Retraction.【撤回】
7) Amano K, Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H. WITHDRAWN: Enhanced cardio-renal protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease: A sub-analysis of KYOTO HEART Study. *Int J Cardiol.* 2012 Feb 13. Retraction.【撤回】
8) Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H；Kyoto Heart Study Group. Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with coronary artery disease (from the Kyoto Heart Study). *Am J Cardiol.* 2012；109(9)：1308-14.《未撤回》(大学の調査報告書ではRetractionとある．)
9) Sawada T. [Series: Clinical study from Japan and its reflections; KYOTO HEART study]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2012；101(1)：190-6. Japanese.《未撤回》
10) Sawada T, Yamada H, Shiraishi J, Kimura S, Matsubara H. Combination effect of calcium channel blocker and valsartan on cardiovascular event prevention in patients with high-risk hypertension: Ancillary results of the KYOTO HEART Study. *Clin*

Exp Hypertens. 2012；34(2)：153-9.《未撤回》
11) Narumi H, Takano H, Shindo S, Fujita M, Mizuma H, Kuwabara Y, Komuro I；Valsartan Amlodipine Randomized Trial Investigators. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: The Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertens Res*. 2011；34(1)：62-9.
12) 由井芳樹．Valsartanを用いた日本の高血圧臨床試験の血圧値に関する統計学的懸念．日本医事新報．2012；(4595)：27-31.
13) 佐藤泰憲，高野博之，小室一成．高血圧臨床試験の血圧データに関する統計学的考察 ― VARTを事例として．日本医事新報．2012；(4618)：23-9.
14) 由井芳樹．日本で行われたバルサルタン臨床試験の統計的異質性～試験終了時の収縮期血圧，拡張期血圧の群間での一致問題～．月刊循環器（CIRCULATION）．2012；2(11)：91-5.
15) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care*. 2007；30(6)：1581-3.
16) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N；Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): A randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007；369(9571)：1431-9. Retraction in：Lancet Editors. *Lancet*. 2013；382(9895)：843.
17) 国友直人，山本　拓，監修．小西貞則，国友直人，編．日本統計学会創立75周年記念出版 21世紀の統計科学＜Vol. Ⅱ＞自然・生物・健康の統計科学．東京：東京大学出版会；2008 Aug, 2012 Jan（増補HP版）．Available from：http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/atstat/jss75shunen/Vol2.pdf
18) European Medicines Agency (EMEA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on adjustment for baseline covariates. London, 22 May 2003. CPMP/EWP/2863/99. (*Statist Med*. 2004；23(5)：701-9.) Available from：http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003639.pdf
19) Kuwajima I. The appropriate interpretation of recent clinical trials ― How to read RCT in the era of advertizing-based medicine ―. *J Korean Soc Hypertens*. 2011；17(1)：1-9.
20) 佐藤弘樹，市川　度．生存時間解析がこれでわかる！臨床統計まるごと図解．東京：中山書店；2013.
21) 上坂浩之．医薬開発のための臨床試験の計画と解析．東京：朝倉書店；2006.
22) 木船義久，佐久間昭，訳．医学研究における実用統計学．東京：サイエンティスト社；1999.［原本：Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London：Chapman&Hall；1991.］
23) 齊尾武郎．Seeding trialの発見とPROBE試験の危うさ．臨床評価．2010；37(2)：517-22.
24) ノバルティス ファーマ株式会社．ディオバン®錠20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg添付文書．2013年8月改訂（第18版）．Available from：http://product.novartis.co.jp/dio/pi/DIO1308.pdf
25) 栗原千絵子，斉尾武郎，監訳．ビッグ・ファーマ ― 製薬会社の真実．東京：篠原出版新社；2005.［原本：Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*. New York：Random House；2004.］

＊　　＊　　＊