

VART 追加統計解析報告書

平成 26 年 7 月 15 日

国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会

目 次

1. VART 追加統計解析の経緯	-----	1
2. 追加解析における留意点	-----	1
3. 追加解析の進め方		
3.1. 検討過程	-----	1
3.2. 検討の基礎材料	-----	2
3.3. 変数変換	-----	2
3.4. 分散分析のモデル	-----	3
3.5. 欠損値処理法	-----	3
4. 検討結果		
4.1. TRI 報告書の内容の再現について	-----	3
4.2. 分散分析の適用結果について	-----	4
4.3. LVMI の群間差評価における欠損値の影響について	-----	5
4.4. NE の群間差評価における欠損値の影響について	-----	6
4.5. H/M 比の群間差評価における欠損値の影響について	-----	7
4.6. UACR の群間差評価における欠損値の影響について	-----	8
5. 考察		
5.1. 脱落率について	-----	9
5.2. 脱落の影響について	-----	10
6. まとめ	-----	10
参照資料	-----	11
ANNEX	-----	12

1. VART 追加統計解析の経緯

Valsartan Amlodipine Randomized Trial (以下「VART」という。)は、2002年から登録を開始し、2011年に主要な結果が Narumi et al. 論文 (以下「VART 報告論文」という。)として公刊された、事務局が国立大学法人千葉大学 (以下「千葉大学」という。)内にあった臨床研究である¹⁾。

関連する臨床研究でのデータ改ざんが露見して、VART 報告論文の真正性にも疑義が生じた。これに対して千葉大学は、2013年秋、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター (TRI) に VART 報告論文の精度検証調査 (以下「TRI 調査」という。)を委託した。TRI は、2014年3月31日付けで、調査報告書 (以下「TRI 報告書」という。)を千葉大学に提出した²⁾。

「千葉大学 研究活動の不正行為対策委員会」(以下「本委員会」という。)は、TRI 調査で指摘されている事柄の統計学的側面について、補完的検討を行った。これが「VART 追加統計解析」(以下「追加解析」という。)である。

追加解析では、多くの側面からの検討を行ったが、本報告書では、TRI 報告書が検討していなかった部分について、検討結果を要約的に報告する。

2. 追加解析における留意点

追加解析では、次に示す留意点を考慮し、4個の副次評価変数：「LVMI (左室心筋重量係数)、NE (血漿ノルエピネフリン)、H/M 比 (心縦隔比)、UACR (尿中アルブミン/クレアチニン比)」に関する TRI 報告書の結論を補完する。

留意点 1 : TRI 報告書では、NE、H/M 比、UACR のデータ解析に、反復測定分散分析法 (repeated measures two-way ANOVA : 以下「分散分析」という。)を用いるべきだと指摘している。この指摘に従ったときに結論がどうなるか、検討が必要である。

留意点 2 : VART 報告論文では 60% ~ 80% という異常に多いデータ欠損が存在している。それにもかかわらず、その事実が VART 報告論文に記されておらず、その影響の検討もされていない。欠損値の多くは脱落 (drop-out: ある時点以降、来院しなくなったりして、測定値が得られていないこと) である。脱落は、無視したときに結果を誤らせる大きな要因であることが知られている³⁾。そこで欠損、とりわけ脱落の影響を考慮したとき、VART 報告論文や TRI 報告書の結論がどのように変わるかを検討すること、すなわち感度解析が必要である。

3. 追加解析の進め方

3.1. 検討過程

第1段階 : TRI 報告書に沿って、各種の要約統計量の値と図表の再現を行う。

第2段階 : 分散分析を適用して結果を確認する。

第3段階 : 欠損値を考慮に入れた複数の解析法を適用して感度解析を行い、解析結果の信頼性を検討する。

3.2. 検討の基礎材料

追加解析では、VART の当時の事務局（以下「VART 事務局」という。）から提供された VART01、VART02、VART03、VART04 というラベルのファイルと、それに添えられた、変数の計算法やデータクリーニングに関する説明文（以下「連絡事項」という。）、を検討の基礎材料とした。これらは TRI 報告書の表 3.1.2、3.1.3 に列挙されているものである。

VART では、ある閾値を定め、その閾値を超える値（以下「外れ値」という。）が存在した場合に症例全体を除外するという方針と、外れ値のみを削除して調和平均で代替するという方針を、明確な理由が無く、かつ、副次変数の間での統一性も無いまま併存させている。そのデータ取捨の方針を、誰がいつどのような根拠で定めたか不明であるが、追加解析では、原則としてこの VART の流儀を尊重した上で、不合理と考えられる場合に限りて方針を変更する。

基礎材料に関して特記すべきことは、LVMI の値が VART 事務局に保管されておらず、計算式と外れ値判定の閾値のみが提供されたことである。

その計算式は

$$LVM = 1.05 \times [(LVDD(\text{cm}) + PWT(\text{cm}) + IVST(\text{cm}))^3 - (LVDD(\text{cm}))^3] - 13.6$$

$$BSA(\text{m}^2) = \text{WEIGHT}(\text{kg})^{0.425} \times \text{HEIGHT}(\text{cm})^{0.725} \times 0.007184$$

$$LVMI = LVM / BSA$$

であるが、VART 報告論文にはこれが明示されておらず、TRI 報告書にも誤って記載されている。したがって、上記の基礎材料から、後に示す LVMI に関する要約統計量と解析結果を再現するのは困難である。そこで本報告書では、解析に用いた LVMI のデータを ANNEX に列挙しておくことにした。データの真正性 (integrity) に疑問が生じたときのためである。

3.3. 変数変換

追加解析で対象にしている評価変数はすべて非負の連続量で、分布が正の方に裾を引きやすい。本報告で用いる統計解析法は、正規性と等分散性を前提にしているため、分布の歪みが大きいときは対数変換を行い、分布の対称性がある程度認められる場合は変数変換を行わないで（無変換）解析するのが合理的である。そこで追加解析では、ヒストグラムに基づいて対数変換を行うかどうかを判断する。

VART 報告論文では、評価変数の時間変化で治療効果を評価している。その評価のための変数としては次の 3 つが考えられる。

原変数：原変数にモデルを想定し、モデル内の母数で群間差を評価する。

変化量：各時点の測定値と登録時の測定値の差で群間比較をする。

変化率：変化量を登録時の測定値で割ったもので群間比較をする。

追加解析では、統計解析法的前提となる正規性と等分散性をよりよく満たすものを使うことにする。ただし、登録時（0 ヶ月）の値を共変量としてモデルに入れば、原変数をそのまま解析しても変化量に変換したものを解析しても結果は同じである⁴⁾。したがって吟味すべきことは、変化量と変化率のどちらが正規性や等分散性の仮定をよりよく満たす

かである。

3.4. 分散分析のモデル

分散分析では、線形モデルを想定するのが普通である。線形モデルでは、次の2つを定めることが重要である。

共変量：結果に影響する因子（共変量）として何を入れるか

相関構造：同一症例の測定値の相関構造（時点間の相関係数）にどのようなタイプを想定するか

本報告では、共変量として「群、時点、群と時点の交互作用、登録時の測定値」を含め、相関構造として無構造(unstructured)、すなわち時点間の相関に特別な仮定をしない場合、について結果を説明する。ただし、分散分析に限っては、登録時測定値を含めない。

3.5. 欠損値処理法

追加解析では、欠損値を考慮に入れたいろいろな統計解析法を検討したが、本報告では、代表的なものとして次の3方法の結果を述べる。

無補完法：完全例解析 (complete case analysis) と呼ばれる方法である。標準的なものは、最終時点で変数の値が存在する症例を用いて群間比較をする方法であるが、VART 報告論文では中間時点での群間比較も行っているので、追加解析でもその流儀を採用する。

LOCF 法：LOCF は last observation carried forward の省略である。症例ごとに欠損値より以前の最新（最後）の測定値で欠損値を代替する方法である。通常は、最終時点での群間差比較だけに用いるが、VART 報告論文では中間時点での評価も行っている所以、追加解析でもその流儀を採用する。LOCF 法に対しては、脱落の原因次第で、過大な群間差評価になったり、過小な群間差評価になったりする、という欠点が指摘されているが、ITT (intention-to-treat) の感度解析では標準的に用いられている。

MMRM 法：MMRM は mixed-effect models for repeated measures の省略である。反復測定値に混合効果モデルを想定し、存在している測定値を全て使って、最尤法でモデルパラメータを推定する方法である。追加解析では、群・時点・交互作用・登録時の値を共変量とし、症例ごとの偏りを確率変数と想定するモデルを用いる。群間差、変化の勾配、個体差を最尤法で評価するので、自動的に反復測定分散分析法と類似の内容になる。欠損値を直接代替するわけではないので、実際に利用した測定値数を N 数とすることが多い。標準誤差 (standard error; SE) は漸近理論に基づいて求めた推定値である。

4. 検討結果

4.1. TRI 報告書の内容の再現について

説明の正確な理解に試行錯誤が必要であり、細部では再検討が望ましい部分もあったが、基本的には TRI 報告書の各種の要約統計量と p 値が再現できた。すなわち、TRI 報告書が VART 報告論文の要約統計量、図、表について、正しいあるいは誤っていると指摘した部分は、認めるのが妥当である。

ヒストグラムに基づいた検討、及び登録時変数値と各時点の変数値の相関関係を検討したところ、TRI 報告書で用いている変数変換 (LVMI での変化量の採用、NE と H/M 比

での変化率の採用、UACR での対数変換)はおおむね妥当であった。

TRI 報告書は、VART 報告論文が多重性を無視していることを前提にして、群間比較における有意差についての適否を評価している。実際は、3 時点 (H/M 比については 2 時点) での群間比較を行っているので、多重性を考慮した評価を行うべきである。以下では、ボンフェロニ調整 (Bonferroni adjustment) で結果を評価する。

4.2. 分散分析の適用結果について

TRI 報告書の信頼性が確かめられたので、次の段階で、TRI 報告書において適用すべきとされている NE、H/M 比、UACR の分散分析 (repeated measures two-way ANOVA) を行った。その結果が表 1.1、1.2、1.3 である。

表 1.1 NE の変化率についての分散分析表

要因	自由度	Type III 平方和	平均平方	F 値	p 値
割付群	1	2.968	2.968	4.49	0.035
症例 (割付群)	192	127.02	0.661		
時点	2	0.149	0.074	0.45	0.635
時点*割付群	2	0.263	0.131	0.80	0.451
時点*症例 (割付群)	170	27.97	0.164		

表 1.2 H/M 比 の変化率についての分散分析表

要因	自由度	Type III 平方和	平均平方	F 値	p 値
割付群	1	0.023	0.023	1.58	0.218
症例 (割付群)	31	0.457	0.014		
時点	1	0.0014	0.0014	0.50	0.488
時点*割付群	1	0.0004	0.0004	0.13	0.719
時点*症例 (割付群)	20	0.059	0.0029		

表 1.3 UACR の対数変換後の変化率についての分散分析表

要因	自由度	Type III 平方和	平均平方	F 値	p 値
割付群	1	1.580	1.580	9.58	0.002
症例 (割付群)	151	24.92	0.165		
時点	2	0.010	0.005	0.15	0.862
時点*割付群	2	0.031	0.015	0.46	0.634
時点*症例 (割付群)	145	4.967	0.034		

表における Type III は、採用した症例にいくつかの時点で欠損値がある際の一つの分析法で、欠損値がない場合と異なり、結果の解釈に多少の曖昧さがあるが、大筋では得られた p 値で統計的有意性を判断するのが通常である。

分散分析では、NE と UACR については、バルサルタン群とアムロジピン群の間に有

意水準 5% で有意差が認められるが、その他の要因は全て有意でない。

4.4 項と 4.6 項で指摘するように、この群間についての有意差は真の状態を反映していないと考えられる。

4.3. LVMI の群間差評価における欠損値の影響について

VART 報告論文では、閾値を定めて外れ値判定を行い、外れ値が認められたデータに関しては症例単位で削除をしていた。定めた閾値の根拠を VART 事務局に質問したところ「勘で定めた」という回答であった。疑問は残っているが、その外れ値判定法を尊重して、追加解析でも、VART 報告論文と同じ方針でデータを削除・除外した。ただし、MMRM 法のと看のみ症例単位ではなく外れ値単位の削除を行うことにした。

時点ごとの群間差を評価するには、t 検定、ウェルチ検定(サタースウェイトの t 検定)、ウイルコクソン検定、の 3 つが普通に用いられる。本解析ではこれらのすべてを検討したが、結果に大差がなかったため、以下では t 検定の結果のみを示す。

3 つの欠損値処理法で 12 カ月、24 カ月、36 カ月時点の群平均、標準誤差 (SE)、群間差の p 値を求めたところ、表 2 が得られた。

表 2 の記載で、バル群はバルサルタン群、アム群はアムロジピン群である。無補完法と LOCF 法の N 数は症例数、p 値は群間差の t 検定の p 値である。MMRM 法はモデル全体で欠損値の処理を行うので、N 数と SE を他の方法と同じ意味で求めることはできない。そこで N としては実際に用いた測定値の数を記してある。

表 2 に示した MMRM 法の N 数が無補完法と微妙に違うのは症例単位の削除でなく、測定値単位の削除をしているためである。MMRM 法の SE は、他の方法と同じ役割を果たす値を、等価的に示したものである。

表 2 各時点で LVMI 変化量に群間差がないという仮説の検定における p 値

方法	群	12 カ月			24 カ月			36 カ月		
		N	平均±SE	p 値	N	平均±SE	p 値	N	平均±SE	p 値
無補完	バル群	131	-1.95±2.10	0.838	100	-4.76±2.50	0.993	59	-15.38±4.04	0.043
	アム群	149	-2.58±2.21		100	-4.73±2.80		69	-4.03±3.73	
LOCF	バル群	148	-1.72±1.89	0.820	148	-3.52±2.05	0.656	148	-6.92±2.38	0.456
	アム群	163	-2.36±2.04		163	-4.87±2.19		163	-4.45±2.27	
MMRM	バル群	131	-3.03±1.96	0.899	102	-5.18±2.27	0.923	59	-12.86±3.05	0.016
	アム群	149	-2.69±1.85		101	-4.88±2.23		70	-2.76±2.83	

3 方法の間で p 値が大きく違うのは、36 カ月という時点である。TRI 報告書は、無補完法で p 値計算を行い、「検定の多重性を考慮せず、36 カ月時点だけの群間差を評価した場合に、(VART 報告) 論文と同様、2 群間に有意な差を認めた。」とまとめている。

実際は、3 時点で検定を行っているから、有意差の評価に多重性の調整が必要で、ボンフェロニ調整に基づくと、p 値を、 $0.05/3 = 0.017$ と比較しなければならない。そうすると、無補完法 (VART 論文の方法) でも、36 カ月における統計的有意差は認められない。

LOCF 法と無補完法で 36 カ月の p 値が大きく違うのは、それぞれの方法と VART に

おける脱落の特徴のためである。

24 ヶ月に来院していた症例を、36 ヶ月で脱落したか否かで分け、LVMI の 24 ヶ月値と 12 ヶ月値の差 (LVMI_24 - LVMI_12) を調べると、表 3 が得られる。N 数が表 2 より少ないのは、12 ヶ月あるいは 24 ヶ月の測定値がないものが計算から除かれているためである。

表 3 脱落症例の脱落前の (LVMI_24 - LVMI_12) の平均値

	36 ヶ月測定値無し	36 ヶ月測定値有り
バル群	N = 35, 平均値 = 0.78	N = 50, 平均値 = -2.32
アム群	N = 47, 平均値 = -5.69	N = 44, 平均値 = 0.82

LVMI は値が小さくなることが改善を意味するので、バルサルタン群では「36 ヶ月測定値無し」の脱落症例で平均的に悪化傾向があり、「36 ヶ月測定値有り」の非脱落症例で平均的に改善傾向がある。アムロジピン群では逆に、脱落症例で平均的に改善傾向があり、非脱落症例で平均的に悪化傾向がある。

従って 36 ヶ月のデータだけで評価したときにバルサルタン群がよいという無補完法の結果は、バルサルタン群で悪化脱落が多く、アムロジピン群で改善脱落が多い、という特徴の反映である。すなわち、完全例での評価はバルサルタン群に有利なように群間差を過大評価した偏ったものである。この p 値で有意差を評価するのは妥当でない。

これに対して LOCF 法は、脱落症例を脱落前の結果で評価しているので、無補完法に現れる脱落による偏りを緩和している。無補完法より LOCF 法の方が真の状態に近い。

MMRM 法では、36 ヶ月の p 値が無補完法より小さくなっている。それは MMRM 法の特徴のためである。本解析で適用した MMRM 法では、LVMI の値が症例ごとに加法的 (平行移動的) に異なるというモデルを想定している。そこでは、脱落症例の悪化傾向と改善傾向が群によって逆であることがモデルに含まれていない。VART のデータでは MMRM 法が適切な欠損値対処法になっていない。

以上要するに、LVMI に関しては、どの時点においてもバルサルタン群がよいという根拠は存在しない。

4.4. NE の群間差評価における欠損値の影響について

外れ値の取り扱いを LVMI の場合と同じ方針で行うと、表 4 が得られる。p 値は LVMI と同じ理由で t 検定の p 値である。

統計的有意差はないが、12 ヶ月と 36 ヶ月で p 値が小さくなる傾向がある。

そこで、LVMI の表 3 と同様な表を作ると表 5 が得られる。NE は値が大きくなることが悪化を意味するので、両群とも相対的に悪化傾向の症例が脱落している。両群を比較すると、バルサルタン群にその傾向が顕著であり、36 ヶ月の p 値は症例の脱落を通してバルサルタン群に有利なように過大評価されている。

12 ヶ月で p 値が小さいことに関しても、同様なことが無いかどうか確かめるために、登録時 (0 ヶ月) の値と 12 ヶ月での脱落と非脱落の関係を調べると、表 6 が得られる。バルサルタン群での脱落例はアムロジピン群での脱落例より NE 値が大きい。両群の間で

長期観察を進める症例に違いがある。

バルサルタン群では状態の悪い症例を脱落させ、逆にアムロジピン群では、バルサルタン群に比べて、状態の良い症例を脱落させている傾向がある。12カ月の群間差も症例の脱落を通してバルサルタン群に有利なように過大評価されている。

表4 各時点でNE変化率(%)に群間差がないという仮説の検定におけるp値

補完法	群	12カ月			24カ月			36カ月		
		N	平均±SE	p値	N	平均±SE	p値	N	平均±SE	p値
無補完	バル群	71	-3.75±6.12	0.054	57	1.58±7.49	0.232	34	-4.65±9.90	0.064
	アム群	101	17.78±8.25		66	14.09±7.21		39	22.74±10.51	
LOCF	バル群	83	-3.21±5.24	0.050	83	1.87±6.05	0.113	83	-0.74±6.42	0.039
	アム群	111	16.17±7.52		111	18.26±7.66		111	20.91±7.61	
MMRM	バル群	71	-3.85±7.81	0.066	57	5.44±7.04	0.325	34	-2.18±8.98	0.083
	アム群	101	15.08±6.60		66	14.89±6.46		39	20.86±8.32	

表5 36カ月脱落症例の脱落前の(NE₂₄ - NE₁₂)の平均値

	36カ月測定値無し	36カ月測定値有り
バル群	N = 21, 平均値 = 66.0	N = 27, 平均値 = -0.9
アム群	N = 27, 平均値 = 25.7	N = 32, 平均値 = -26.1

表6 12カ月脱落症例の登録時の値(NE₀)の平均値

	12カ月測定値無し	12カ月測定値有り
バル群	N = 12, 平均値 = 465.2	N = 71, 平均値 = 384.2
アム群	N = 10, 平均値 = 302.2	N = 101, 平均値 = 375.5

4.5. H/M比の群間差評価における欠損値の影響について

NEと全く同じ方針で解析を行うと、表4に対応する結果が表7となる。どの時点でも群間に有意差がないのは、TRI報告書と同じである。

すでに述べた分散分析(表1.2)でも有意差が無いという結論が得られているから、VART報告論文での群間差のp値が0.0001より小さいという結論は誤りである。

表7 各時点でH/M変化率(%)に群間差がないという仮説の検定におけるp値

補完法	群	12カ月			24カ月		
		N	平均±SE	p値	N	平均±SE	p値
無補完	バル群	15	7.31±3.20	0.103	10	8.19±3.74	0.072
	アム群	17	1.40±1.72		13	0.03±2.47	
LOCF	バル群	15	7.31±3.20	0.090	15	6.13±2.72	0.192
	アム群	18	1.32±1.63		18	1.74±1.98	
MMRM	バル群	15	5.19±2.65	0.675	10	4.36±2.79	0.648
	アム群	17	3.60±2.41		13	2.57±2.43	

4.6. UACR の群間差評価における欠損値の影響について

UACR に関しては、TRI 報告書で勧められている対数変換を採用し、かつ - 100% 以下と 100% 以上の値を外れ値として除外し、その後で NE の場合と同様に、変化率の解析を行うと、表 8 が得られる。

表 8 の p 値で 0.001 と記してあるのは、0.001 以下を省略したものである。

表 8 によると、ほとんどの場合に p 値が小さな値になっている。特に 12 ヶ月時点でそれが極端である。この傾向は表 1.3 の分散分析の結果と整合している。しかし TRI 報告書が指摘しているように、表 8 に示されている内容は、VART 報告論文の Figure 7 と全く異なっている。

表 8 各時点で UACR 変化率 (%) に群間差がないという仮説の検定における p 値

補完法	群	12 ヶ月			24 ヶ月			36 ヶ月		
		N	平均±SE	p 値	N	平均±SE	p 値	N	平均±SE	p 値
無補完	バル群	67	21.81±18.66	0.003	44	-0.45±13.93	0.028	32	7.47±22.00	0.112
	アム群	78	150.3±59.73		61	298.2±152.9		38	455.5±396.8	
LOCF	バル群	74	19.74±16.90	0.001	74	12.08±13.85	0.001	74	15.12±15.01	0.001
	アム群	86	136.3±54.34		86	265.2±111.6		86	338.5±186.2	
MMRM	バル群	64	-13.55±3.74	0.001	42	-10.64±4.25	0.009	30	-9.04±4.37	0.020
	アム群	75	7.58±3.46		55	4.39±3.78		36	4.85±3.94	

注 1 : 仮説検定は、対数変換をして変化率が±100 の内部にあるデータで行ったものであるが、平均±SE の値は、変換しないで変化率を計算した結果である。

注 2 : TRI 報告書 表 5.4.4.3 の p 値は、t 検定と Wilcoxon 検定で値が逆である。

表 8 を見ると、12 ヶ月時点で登録時に測定値がある症例の内、バルサルタン群で 141 症例の 52%、アムロジピン群で 141 症例の 45% が脱落している。わずか 12 ヶ月なのに脱落率が異常に大きい。

そこで表 6 と同様に、12 ヶ月で脱落した症例と脱落しなかった症例の登録時の値を調べると、表 9 が得られる。

UACR は状態が悪い被験者で値が大きいので、バルサルタン群では状態が悪い被験者を脱落させているのに対し、アムロジピン群では、状態が良い被験者を脱落させている。これは、12 ヶ月での群間差に明らかな偏りを生じさせるものである。

注意しなければならないのは、これらの値が対数変換後の値であることである。差が小さいように見えても、元の尺度ではかなり大きな違いである。

表 9 12 ヶ月脱落症例の登録時の対数值 log(UACR_0) の平均値

	12 ヶ月測定値無し	12 ヶ月測定値有り
バル群	N = 74, 平均値 = 1.27	N = 67, 平均値 = 1.12
アム群	N = 64, 平均値 = 1.05	N = 77, 平均値 = 1.24

表8の LOCF 法と MMRM 法では、全ての時点で p 値が小さくなっている。それは、12 ヶ月時点の結果を引きずっているためである。大量の脱落があるとき、LOCF 法はそれ以前の時点のデータを用いることになる。同様に MMRM 法は全測定値を平等に扱うため存在している測定値が多い前時点の値を反映してしまうのである。

5. 考察

5.1. 脱落率について

本来あるべき測定値が無いとき、この値を欠損値あるいは欠測値という。時間推移の途中での欠損値は、一般に数が少なく補完も容易なのでそれほど大きな問題にならない。

これに対して脱落による欠損値は最終時点での評価に大きな偏りをもたらす。その割合が大きいときは、臨床試験自体に信頼性が無いと評価される。

VART の欠損には脱落が非常に多い。実際、TRI 報告書のデータ取捨方針に従った測定値の存在数 (N 数) は表10の通りで、登録時に比した 36 ヶ月脱落率は、良くても LVMI の約 60% であり、NE に至っては 80% を超えている。

表10 TRI 報告書に記載されている N 数 (%)

項目	群	登録時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
LVMI	バル群	148 (100%)	131 (89%)	100 (68%)	59 (40%)
	アム群	163 (100%)	149 (91%)	100 (70%)	69 (42%)
NE	バル群	186 (100%)	71 (38%)	57 (31%)	34 (18%)
	アム群	211 (100%)	101 (48%)	66 (31%)	39 (18%)
H/M	バル群	21 (100%)	15 (71%)	10 (48%)	
	アム群	25 (100%)	17 (68%)	13 (52%)	
UACR	バル群	141 (100%)	67 (48%)	44 (31%)	32 (23%)
	アム群	141 (100%)	77 (55%)	61 (43%)	38 (27%)

これほど極端に脱落が多いときは、その理由をできるだけ詳しく報告すべきである。ところが VART 報告論文は N 数を全く記載していない。その理由を VART 事務局に質問したところ、その回答は「見栄えが悪いので記載しなかった」というものであった。見栄えという表現を使っているが、情報を隠したかったのではないかと推測される。

VART 報告論文の Figure 4 では、記載すべき 24 ヶ月のデータが削除されているし、Figures 5、6、7 ではバラツキを示すエラーバーが記載されていない。いずれもデータ解析の結果の報告では必須の情報である。

このような情報操作は意図的なものであることも否定できず、これはヘルシンキ宣言に背くと同時に、国際統計協会 (International Statistical Institute) の「専門家としての倫理宣言」にも反するものと考えられる⁵⁾⁶⁾。

ちなみに書くと、ヘルシンキ宣言では、“Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports.” と明記されており、国際統計協会の

“Declaration of Professional Ethics”では、“We strive to produce results that reflect the observed phenomena in an impartial manner. We present data and analyses honestly and openly.”と宣言されている。

5.2. 脱落の影響について

欠損が多い臨床試験は一般に信頼性が認められないが、欠損の中でも脱落の影響は結果に偏りをもたらす度合いが大きい。それは脱落の原因に

有効脱落：症状が良くなり被験者が来院不要と自己判断した脱落

無効脱落：効果がなくて被験者に来院の意志がなくなった脱落

意図的脱落：結果をある方向に向けようとする関係者の意図による脱落

などが混在して、状況次第で逆の偏りをもたらすからである。データ解析を行う際は、これを認識して感度解析を行い、結果を報告することが必須である³⁷⁾。

追加解析では、欠損値を複数の手法で補完して脱落による偏りを統計学的に吟味した。そして結果が違った場合にはその違いの原因を考察した。

その結果明らかになったのは、表3、5に示したように、バルサルタン群とアムロジピン群で脱落症例に逆の傾向があったことである。すなわち、バルサルタン群では相対的に悪化の症例を脱落させ、アムロジピン群では逆に相対的に改善の症例を脱落させている。

この傾向は、36ヵ月での脱落だけでなく、表6、9に示したように、12ヵ月の脱落にも存在していた。すなわち、バルサルタン群では測定値が相対的に悪い症例を脱落させ、アムロジピン群では逆に測定値が相対的に良い症例を脱落させている。

これらの傾向が存在しているデータでの群間差は、バルサルタン群を良いものと見せかけたものであるから、結果を承認することができない。このようなデータに基づいたVART報告論文での有意差は全く信頼できないものである。

注意すべきことは、二重盲検法ではこのような操作を意図的に行うことができないが、割り付けが明示されているPROBE法では、個々の関係者の意思によって誰にも知られずに操作が実行でき、組織的でなくても、薬剤提供元の意向に迎合しようとする一部の関係者がいれば、偏った結論導くことも可能である。一般的に言われているPROBE法のこの弱点がVART報告論文で実現していると思われる、というのが表3、5、6、9の含意である。

6. まとめ

TRI報告書がVART報告論文における誤りと指摘したことは、すべて認めるのが妥当である。

4個の副次項目関連変数(LVMI、NE、H/M比、UACR)の内、UACRに関しては、TRI報告書が指摘しているように、対数変換をしてから解析をするのが妥当である。

VART報告論文では、LVMIについては変化量、NE、H/M比、UACRについては変化率を評価に使っている。これも妥当である。

TRI報告書では、NE、H/M比、UACRについて、VART報告論文で実施している回帰分析ではなく、反復測定分散分析を適用すべきであると指摘している。本報告でそれを行った結果は表1.1、1.2、1.3の通りであり、大勢としては、TRI報告書の内容の追

認となっている。

追加解析で見出された新しい内容は、脱落が群間差の評価を偏らせていることである。

5.1 項で述べたように、VART の脱落率は 60%~80% と異常に高く、また、データの解析結果報告の際に必須である情報（N数）を明示していなかったことも問題であり、このように高い脱落率、情報の不備のある試験結果に対する科学的信頼性は低い。

このことから、VART 報告論文は、脱落率の大きさを隠したかったのではないかということがうかがえる。

5.2 項で述べたように、脱落症例は、全ての副次項目変数で、バルサルタン群に有利でアムロジピン群に不利になる傾向となっている。このような傾向が偶然に生じたとは考え難い。

VART では、PROBE 法に対して一般的に言われている、「割り付け群が関係者に知られている」という弱点を利用し、結論をある特定の方向に偏らせた可能性を否定できない。また、論文の責任著者らにおいても、脱落によって偏った結論が得られていることを論文中で適切に言及することなく図表をそのまま掲載したことは、説明責任を欠いていると言わざるを得ず、本論文の信頼性を大きく損なわせているものと考ええる。

脱落という一面だけからも、VART 報告論文は撤回されて然るべき質のものである。

参照資料

- 1) Narumi et al. “Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial” *Hypertension Research* 2011; 34, 62-9.
- 2) 公益財団法人 先端医療振興財団臨床研究情報センター “Valsartan Amlodipine Randomized Trial 精度検証調査 調査報告書” (2014年3月31日)
- 3) Committee for Medicinal Products for Human Use “Guideline on missing data in confirmatory clinical trials” <http://www.ema.europa.eu/> (2014年4月15日確認)
- 4) Committee for Propriety Medicinal Products “Points to Consider on Adjustment for Baseline covariates” *Statistics in Medicine* 2004; 23: 701 – 9.
- 5) World Medical Association “WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” <http://www.wma.net/en/30publications/10olicies/gl> (2014年4月15日確認)
- 6) International Statistical Institute “Declaration on Professional Ethics” <http://isi-web.org/about/ethics-intro> (2014年4月15日確認)
- 7) 臨床試験のための統計的原則 § 5.3 “欠測値と外れ値” http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf (2014年4月15日確認)

ANNEX: Raw data of LVMI

Valsartan Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
1	34.3	33.5	48.2	48.4
2	41.4		38.9	39.1
3	41.9			49.9
4	45.4		34.0	53.9
5	65.9		79.4	843.5
6	71.4	81.6	108.5	100.4
7	72.0	87.8	90.9	
8	72.1	68.7		
9	72.3	138.6	128.0	
10	72.8	83.1	88.5	
11	74.7	83.6	83.6	80.1
12	75.3	71.6	75.3	86.4
13	75.8	106.4	80.4	77.7
14	75.8	75.4	99.1	88.1
15	76.1	105.4	90.5	
16	78.5	84.4		
17	78.9		92.5	
18	79.5	59.9	69.9	51.1
19	81.4	67.3		
20	84.6	95.1	106.6	
21	85.3	107.3		
22	85.6	117.1	121.4	113.1
23	86.1		105.4	
24	86.1	95.9	80.1	
25	86.7	99.4		107.2
26	87.2	100.5	106.4	112.2
27	88.4	115.6		
28	88.6		78.4	
29	89.6			85.9
30	90.4		105.7	
31	91.9	77.1		
32	92.5	124.2		
33	93.5	128.2		
34	94.2	93.0		
35	94.4	130.1		
36	94.4	81.0		

Valsartan Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
37	95.0	102.9		
38	95.4	101.6	71.7	89.8
39	97.9	90.3	73.6	72.8
40	98.2	111.8	125.6	121.0
41	98.2	102.2	106.1	105.7
42	98.6	128.5	109.4	
43	98.6	49.1		
44	99.1	108.0	118.2	119.9
45	99.6	127.0	102.9	
46	101.3	108.2		
47	101.5	111.9	105.0	77.3
48	101.7		83.0	
49	101.8	122.2	123.2	129.8
50	103.5	106.1	104.3	104.3
51	103.5	111.8	116.5	
52	103.8	100.2		
53	104.0	99.5		
54	104.0	97.9		
55	106.1	85.9	106.1	
56	106.6	88.8	80.5	86.3
57	108.0	124.5	124.5	
58	108.0	118.4		
59	108.2	108.2	112.4	
60	108.4	96.3	63.5	72.8
61	108.7	127.7		
62	108.9	98.8	92.5	81.8
63	109.0	108.6	140.0	120.7
64	109.2		113.7	
65	110.0	93.9	82.7	71.2
66	110.5	86.6		
67	110.5	115.0		
68	110.7	76.7	102.6	
69	111.1	111.1	117.5	113.6
70	111.2	136.8	143.3	
71	111.3	111.5	120.0	
72	111.4	103.2	99.5	95.7

Valsartan Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
73	111.4	113.4	94.3	100.6
74	111.6	81.6	84.3	84.3
75	112.8	1161.0	87.5	
76	113.0	113.1	140.3	
77	113.2	104.4	112.5	
78	113.3	108.0		77.3
79	114.0	151.9	82.5	
80	114.8	110.5	113.5	77.1
81	115.5		115.5	
82	115.8	135.7	111.5	138.7
83	116.5	124.2	121.5	118.8
84	118.5	140.8		
85	119.4	86.5	101.3	
86	119.5	105.1		
87	119.8	105.8		
88	120.1	141.5	143.2	101.1
89	120.4	94.9		
90	121.4	135.8	112.0	105.6
91	121.4	133.7		
92	122.3		101.0	
93	122.4	107.2	78.8	
94	124.3		119.0	117.4
95	124.6	159.6		
96	126.8	159.6		
97	126.9		108.5	
98	127.4	77.0		
99	127.4	110.1	110.1	118.6
100	128.1	113.8		
101	128.8	91.4		
102	130.2	111.4	102.4	111.4
103	131.2	102.4	68.5	74.4
104	131.5	145.2	144.2	118.2
105	131.9	127.9		
106	132.4	156.8	135.6	105.6
107	133.4	143.1	147.1	
108	133.6	136.6	147.2	

Valsartan Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
109	134.0	178.3		
110	134.2	144.1		
111	136.0	140.2		
112	136.5	103.6	69.5	75.6
113	137.5	134.5	122.5	
114	137.9	121.1	112.5	
115	138.0	149.2	148.9	138.0
116	139.0	152.8		
117	139.4	126.0	101.5	
118	139.6	151.0	118.5	118.5
119	141.7		141.7	
120	142.3		127.7	135.5
121	142.6	162.6	160.8	160.6
122	145.0	122.7	138.2	129.4
123	146.1	113.3	113.3	
124	146.3		91.6	
125	146.4	150.4	151.8	
126	148.1	98.8	125.0	162.1
127	148.3	132.1		
128	151.8	144.9	149.1	129.4
129	152.2	138.3	132.8	50.5
130	156.6	140.6	133.9	
131	157.5	99.6	124.3	129.0
132	157.9	154.4	169.2	199.8
133	160.3	135.4	140.4	
134	161.1	135.4	145.9	121.3
135	162.8	152.8		
136	163.1	171.6		115.1
137	163.4	171.6	137.2	82.6
138	164.3	106.4		
139	165.8	111.6	149.3	128.7
140	167.6	149.5		
141	168.1	195.2	168.1	
142	168.7	217.4		
143	170.3		88.8	
144	171.6	158.0		
145	185.2	183.7	196.6	

Valsartan Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
146	186.0	171.4	248.5	
147	186.3		181.0	154.5
148	188.8	109.3		91.4
149	191.9	177.7	142.2	132.8
150	196.5	157.0	181.8	189.8
151	201.0	189.3	167.8	
152	238.8	217.6	246.1	
153	240.5	165.5	195.5	
154	320.5			246.9

Amlodipine Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
1	48.5	71.5		126.5
2	59.1	81.2		100.6
3	63.0	77.4	81.1	88.7
4	65.9	79.4	79.4	
5	67.2	64.8		
6	70.7			100.3
7	72.4	85.4	114.0	77.2
8	73.8		1504.3	
9	73.9	98.0	102.7	102.0
10	74.3	75.7	111.2	
11	74.9	116.7		
12	76.8	77.0	117.3	
13	77.4	81.8	73.2	
14	78.9	122.6	98.9	
15	79.4	78.5	83.3	91.4
16	79.7	186.4	110.8	
17	80.1	98.9		95.0
18	80.7	77.9		
19	83.6	111.3		83.6
20	85.3	99.8	92.5	
21	85.6	94.0		
22	86.4	94.0		
23	87.0	128.2	120.5	
24	87.2	72.5	79.4	79.4
25	87.3	73.2		

Amlodipine Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
26	87.9	103.9	103.1	116.6
27	88.0	108.2	80.6	117.0
28	88.3	70.4	84.2	
29	89.3	113.7		
30	89.4	82.5	89.4	
31	90.6	76.9		
32	90.7	90.7	73.1	105.5
33	91.1	155.8		
34	91.3	91.3		71.8
35	91.7	98.8	106.8	
36	92.4		87.1	
37	92.8			93.4
38	93.2	126.8	124.9	
39	94.6	106.8		
40	95.2	117.4	95.7	104.4
41	95.5	125.6	135.8	130.3
42	96.4	75.4	92.3	
43	97.1	97.5	93.6	
44	97.2	111.9		
45	97.9	131.3		
46	98.4	97.1	108.2	
47	98.4	85.9	118.2	118.2
48	99.1	107.5	103.6	
49	99.2	131.0	112.3	
50	99.3	121.7	125.8	
51	99.6	98.5		
52	99.8	106.4		
53	100.3	115.1		
54	100.4	124.9		
55	100.4	117.5	113.9	135.6
56	100.9	96.9	89.6	96.9
57	101.0	118.5		
58	102.1	118.5		
59	102.7	100.4		
60	103.2	103.8	116.6	112.3
61	106.1	95.8	101.7	120.9
62	107.7	110.1		

Amlodipine Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
63	107.9	107.9	77.1	127.1
64	108.3	112.1	118.4	71.4
65	109.3			168.5
66	110.1	105.9		127.9
67	110.6	118.4	116.2	116.2
68	111.0	157.2	132.2	128.6
69	111.2	90.5	90.5	111.6
70	111.5	110.4	72.6	111.5
71	111.6	104.4	106.2	
72	112.0	78.3	77.6	
73	113.2			96.5
74	114.3		126.0	96.8
75	114.6	114.4		
76	114.6	109.0	171.3	145.6
77	114.6	86.9	82.6	
78	114.7	106.1		123.5
79	114.7		107.0	119.1
80	116.3	989.0	158.2	
81	117.6	134.6	116.8	
82	117.7	66.7		
83	117.8	136.3		
84	117.9	82.2	75.1	89.3
85	118.5	111.6	120.3	
86	119.1	111.8	103.8	
87	119.2	129.3	120.5	124.8
88	120.0	115.9	131.3	
89	121.9	121.9	155.4	138.2
90	123.6	96.4		
91	123.8		160.4	128.7
92	124.7	165.3		
93	125.8	135.5	105.5	
94	126.0	158.2	183.1	176.5
95	126.0	105.1	122.1	120.7
96	126.3	131.3		
97	127.1	115.6		

Amlodipine Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
98	128.1	118.7	118.1	
99	129.4	150.6	145.3	142.0
100	129.6	141.5	106.8	112.8
101	129.9	111.0		
102	130.2	144.9	116.3	
103	130.6	120.9		
104	130.7	1062.8	91.9	100.2
105	130.7	129.8		
106	130.9	105.3	92.4	87.1
107	131.0	127.9	97.1	
108	131.8	141.0		
109	132.2	91.3	100.8	
110	132.5	110.5		
111	132.7	150.1		
112	133.0	105.9	136.6	
113	133.0	91.7		
114	133.2	98.4	125.4	
115	133.5	104.1	93.1	
116	134.0	124.0		124.0
117	134.3	134.3		
118	134.7	130.7	147.0	145.2
119	135.9	124.5		
120	137.1	168.6	157.5	
121	137.3	121.8	103.7	162.6
122	139.0	140.5	149.6	
123	139.0	131.0	126.3	126.3
124	139.2			102.3
125	142.0	160.0		
126	144.1		124.1	120.2
127	145.2		113.6	
128	146.2	123.0	135.7	
129	146.9	105.6	105.6	110.2
130	147.1	123.3		
131	147.7	118.9		
132	148.8	128.5	83.1	

Amlodipine Group				
#	1st	2nd	3rd	4th
133	154.2	93.7		
134	154.4	161.8	202.9	196.2
135	154.9	123.6	139.8	101.7
136	155.5	123.8	145.1	81.2
137	156.3	130.7	111.3	
138	156.4	156.4	140.4	
139	157.2	116.4	110.4	175.5
140	157.4	135.4	151.5	140.4
141	157.6	106.5		99.4
142	159.3	159.3	128.4	
143	159.8	108.2	112.5	122.8
144	166.1	135.3		
145	167.2	143.6	122.3	125.9
146	167.5	196.4		
147	168.8	151.7	123.9	
148	169.6	166.9	163.0	188.1
149	170.4	171.3	151.1	
150	172.9	157.4		156.4
151	173.1	129.0	137.9	120.4
152	175.0			89.1
153	176.0		160.7	181.0
154	179.3	174.9	174.9	
155	180.9	155.3		
156	183.4	152.4	157.7	
157	184.3		157.0	134.3
158	185.0	130.4		115.5
159	185.6	153.6		174.5
160	190.5	161.2	136.7	
161	192.9	252.1	253.9	
162	197.2	178.6	134.0	150.4
163	201.3	123.0		
164	206.7	216.2		175.9
165	214.8	141.5		171.8
166	225.4	274.8	227.1	
167	250.5	194.3		