

VART (Valsartan Amlodipine Randomized Trial) study に関する調査の現状

平成 25 年 8 月
千 葉 大 学

(1) 今回の研究の概要

I VART 試験の内容

1 試験の仮説

高血圧患者の薬物治療として、バルサルタンとアムロジピンを使用した場合、真の治療効果である「心血管イベント」の抑制効果が、バルサルタン群がアムロジピリン群と比較し 40%上回る（発生が抑制される）という仮説を証明することを目的として試験を実施した。

2 対象患者

新規に高血圧（140/90 mmHg 以上）と診断された患者、またはすでに降圧治療を受けている 30 歳以上の高血圧患者 3000 例を対象とした。なお、二次性高血圧症、手術適応のある心臓弁膜症や先天性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、6 ヶ月以内に冠動脈カテーテルインターベンション治療かバイパス術を施行した患者、3 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者、重症の腎機能障害を併発した患者は除外した。

3 治療スケジュール

バルサルタン群ではバルサルタンを 80 mg/日から開始し、降圧目標（140/90 mmHg 未満）に達しない場合は 160 mg/日まで増量した。アムロジピン群ではアムロジピンを 5 mg/日から開始し、降圧目標に達しない場合は 10 mg/日まで増量した。両群とも増量後も降圧不十分な場合は、 α 遮断薬、 β 遮断薬、または利尿薬を必要に応じて追加した。試験開始時に治療を受けていた場合は、降圧薬の中止期間を設けずにバルサルタンまたはアムロジピンに変更した。

4 試験デザイン

PROBE (prospective, randomized, open-labeled, blinded-endpoint) 法

5 評価項目

① 主要評価項目

全死亡、突然死、脳血管イベント（脳卒中、一過性脳虚血発作）、心イベント（急性心筋梗塞、狭心症、心不全の悪化）、血管イベント（解離性大動脈瘤、下肢動脈閉塞症）、腎イベント（血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植）の複合イベントとした。

② 副次評価項目

左室肥大、血漿ノルエピネフリン濃度、心臓交感神経活性、腎機能、糖尿病の新規発症に対する効果とした。

6 割り付け

最小化法による無作為割り付け

7 実施医療機関

千葉県内の医療機関による多施設共同試験

8 タイムライン

千葉大学医学研究院倫理審査委員会承認	2002年5月22日承認
最初の症例登録	2002年7月2日
最後の症例登録	2007年9月20日
データロック日	2009年7月27日

II 試験結果

1 組み入れ被験者数

バルサルタン群（510例）とアムロジピン群（511例）合計1021例となり、予定症例数の1/3であった。

2 登録時の被験者の背景

年齢、性別、body mass index、既往症等で2群間に有意差は認められなかった。

薬物治療（降圧薬、スタチン、糖尿病薬、抗凝固薬）にも有意差は認められなかった。

3 試験期間中の血圧推移

バルサルタン群（開始時 158±19/93±13 mmHg、終了時 135±13/80±10 mmHg）、アムロジピン群（開始時 158±18/94±13 mmHg、終了時 135±14/80±10 mmHg）、と両群ともに十分かつ同等の降圧効果を認めた。

4 主要評価項目

- ① 2群間に有意差（ハザード比 1.0、P=0.843）を認めず、本試験計画立案時の仮説を検証できなかった。
- ② 組み入れ症例数は予定症例数の半数であり、本試験は検出力不足であった。
- ③ 複合イベントは、バルサルタン群で21例（4.1%）、アムロジピン群で21例（4.1%）であった。
- ④ 死亡、突然死、脳血管イベント（脳卒中、一過性脳虚血発作）、心イベント（急性心筋梗塞、狭心症、心不全の悪化）、血管イベント（解離性大動脈瘤、下肢動脈閉塞症）、腎イベント（血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植）の評価項目それぞれについても両群に有意差は認められなかった。

5 副次評価項目

- ① 左室肥大は、心エコーにより左室重量係数（left ventricular mass index; LVMI）を計測した。12ヵ月の時点でLVMIは両群で同等の退縮効果を認めた。36ヵ月では両群ともLVMIはさらに減少したが、退縮効果はバルサルタン群でより著明であり2群間に有意差（P<0.05）が認められた。
- ② 血漿ノルエピネフリン濃度は、バルサルタン群でのみ有意に減少し、36ヵ月で2群間に有意差（P<0.01）が認められた。
- ③ 心臓交感神経活性は、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーによる後期像の心臓/縦隔（H/M）比を評価することにより測定した。24ヵ月のH/M比はバルサルタン群でのみ有意に増加したが、アムロジピン群では変化がみられなかったので、2群間に有意差（P<0.0001）が認められた。
- ④ 36ヵ月の尿中アルブミン/クレアチニン比（urinary albumin to creatinine ratio; UACR）はバルサルタン群で有意に減少したが、アムロジピン群では増加を認めたので、2群間に有意差（P<0.0001）が認められた。
- ⑤ 糖尿病の新規発症はバルサルタン群で1.7%、アムロジピン群で3.4%であり、2群間に有意差は認められなかった。

(2) 研究資金の性質・金額と流れ

研究に使用した資金：奨学寄附金

受け入れ記録では、ノバルティス社（以下「N社」という。）から2007（平成19）年度～2009（平成21）年度の3年間で9100万円の寄附があった。

また、受け入れた寄附金は寄附目的に沿って使用しているが、本学保存資料に「VART Study」の記述がある一部の経費以外については、関連を特定することが困難。

(3) これまでの経緯

- H. 25. 5. 17 研究活動の不正行為対策委員会の設置
- H. 25. 5. 23 予備調査委員会（第1回）の開催
- H. 25. 6. 3 予備調査委員会（第2回）の開催
- H. 25. 6. 20 研究活動の不正行為対策委員会（第1回）の開催
- H. 25. 7. 2 特定非営利活動法人日本高血圧学会による臨床試験のデータの検証結果公表。データ解析の結果から、解析結果について間違いは無いとの報告
- H. 25. 7. 5 症例データを入手
- H. 25. 7. 8 症例データとカルテの照合に関する内部調査を開始
- H. 25. 7. 12 関係者から論文に関する事情の聴き取りを開始
- H. 25. 7. 22 公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター（以下 TRI と略す）に症例データとカルテとの照合を依頼

(4) これまでの大学の調査の概要

I 調査の手順

学内に調査チームを設置し、データベースとカルテデータを照合するとともに、関係者からの聴取調査を行った。

II データの検証内容

1 症例データと本学附属病院のカルテの照合結果

登録時の症例データ109名分の中から、解析対象とした108名の被験者名をカルテから特定

2 108名分の照合結果

① 主要評価項目

発生イベント (Primary endpoint)

	データベース情報	カルテデータ結果
A バルサルタン群		
脳卒中	1件	2件
心不全	2件	1件
血清クレアチニン2倍	1件	1件
計	4件	4件
B アムロジピン群		
脳卒中	3件	3件
心不全	1件	1件
計	4件	4件

以上の結果、イベント数に関してデータベース情報とカルテデータ情報に相違が無かった。

③ 血圧

血圧の測定全ポイント 1512 中、67 ポイント (4.4%) においてデータベース情報とカルテ記載とに相違がみられた。しかし、カルテデータでの集計結果と、データベース情報から得られた結果との間に有意差は認められなかった。

④ 副次評価項目

現在、データベース情報とカルテデータを照合中

Ⅲ 関係者からの聴取調査内容

研究の概要、研究の実施体制、データ収集・解析方法等、さらにはN社元社員のデータ解析における関与や関係者らとの利害関係の有無等について聴取した。

(5) 今後の調査予定

- I 外部機関 (TRI) による症例データとカルテの照合
- II 利益相反に関する調査

(6) その他

- I 利益相反の周知と再発防止策の検討
- II 臨床試験支援体制の拡充

なお、本資料は、厚生労働省からの要請に基づき作成したものであります。そのため、千葉大学の不正行為対策委員会を経ていない段階であることをご了承ください。