

## アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)に関する自主臨床試験のレビュー

### ■背景

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の血圧非依存効果に関する自主臨床試験のレビューをしたいと考えている。

高血圧治療の第一選択薬は、Ca拮抗薬、ARB、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、利尿薬、β遮断薬に分類される。同じ降圧レベルにおいて心血管イベント発生の差があれば、降圧効果とは独立して心血管イベント発生を抑制する作用(血圧非依存効果)を有していると考えられ、ARB、ACE阻害薬の血圧非依存効果が複数の研究で検証されている。

欧米の臨床試験を基に、ACE阻害薬とARBの血圧依存効果・血圧非依存効果を検証したメタアナリシス(Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system; BPLTTC)では、ARBによる主要冠動脈疾患イベントに対する血圧非依存効果は認められなかった。欧米ではその他にも複数の大規模臨床試験が行われている。

一方、日本人におけるARBの心血管イベント抑制効果を見た大規模試験は少ない中、ARBの血圧非依存効果を支持するエビデンスとしてKYOTO HEART STUDYが2009年に発表された。しかし2012年に撤回され、製薬企業との利益相反の非開示が取り沙汰された。以上の経緯から、ARBの有効性を検証した自主臨床試験の信頼性が揺らいでいると思われ、小規模臨床試験を含む現時点までの研究をレビューすることにより、日本人に対するARBの血圧非依存効果を総括したいと考えた。

### ■抄読会内容

抄読会では、研究の背景知識と今後の調査方法について述べる。はじめに、利益相反が問題となるケースが起こった背景を理解するため、法律、各指針、各職務の役割等、利益相反開示の実施に関する現状を整理する。次にARBの薬理作用、現在までに行われた研究によるエビデンスを紹介する。抄読会の最後に、今後の調査方法を検討する。

### ■今後の課題

レビューへの包含基準、除外基準が不明確である。今のところ、2013年までに日本で行われたARBに関する自主臨床試験の内、ランダム化比較試験であるということしか決めておらず、対象疾患(合併症)・研究規模等について吟味が必要である。

調査方法の限界として、系統的レビューにおいて個々の論文をまとめる際には、独立した要約者2人が必要だとされるが、一人で行うことが予想される。

当初、利益相反の開示状況を考慮してレビューをまとめたいと考えていたが、利益相反情報の取得に限界があると思われる。また、利益相反の開示はガイドライン等の制度に影響される面が大きく、試験結果との関係性は見られないと推測している。利益相反開示について調査した場合のまとめ方についてご教授いただきたい。

### ■レビュー対象の検討

レビュー対象の概要を把握するために実施したPubmedでの検索結果の概略は以下のようになった。検索キーは「angiotensin receptor blocker\* randomly Japan (Humans 対象)」で、39件が該当した。39件中、ARBとその他のクラスの薬剤または別種のARBを比較している試験は16件あった。比較対象はACEI(7件)、従来薬(利尿薬、β遮断薬)(4件)、Ca拮抗薬(3件)、レニン阻害薬(1件)であった。異なるARBを比較した試験は1件あり、telmisartanとvalsartanまたはcandesartanを比較していた。