

研究課題名:

血圧管理不良高血圧症例におけるサクビトリルバルサルタン併用療法の安全性と有効性の検討
Comparison between ARNI and diuretics among patients with uncontrolled hypertension in Kanagawa study
(CADUK study)

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

研究代表者

小林一雄 内科クリニックこばやし・神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

共同研究者

陳 勁一 博愛医院

堺 浩之 さかいクリニック

古木隆之 秦野駅南口診療所

伊藤 俊 相模原赤十字病院

作成年月日：2023 年 12 月 10 日

改訂履歴

版数	作成/改訂日	事由
第 1 版	2023/6/1	
第 2 版	2023/12/10	倫理審査迅速審査のコメントを受け修正した
第 2.1 版	2023/12/20	調査票を微修正した

機密情報保全

本研究計画書は神奈川県内科医学会が所有する機密情報を含んでいます。
そのため、本研究計画書に従って臨床研究を実施する研究機関、研究者等および審査等業務を行う倫理審査委員会等の本研究計画書関係者以外の第三者には、神奈川県内科医学会の事前の承諾なしに、本研究計画書の一部又は全部を開示することはできません。また当該目的以外に使用することも固く禁じます。

0. シェーマ	6
1. 本研究の目的	7
2. 研究の背景と意義	7
2.1. 研究の背景	7
2.2. 研究の意義	8
2.3. 科学的合理性の根拠	8
3. 研究対象者	8
3.1. 選択基準	8
3.2. 除外基準	9
4. 研究計画	9
4.1. 研究デザイン	9
4.2. 予定する研究対象者数	9
4.3. 研究期間	9
5. 研究の方法	10
5.1. 観察項目	10
5.2. 評価項目	11
5.3. 統計解析方法	12
6. インフォームド・コンセントを受ける手続	14
7. 研究対象者の登録方法	14
8. 研究参加の中止基準	14
9. 試料・情報の取扱い	15
9.1. 個人情報の適切な加工方法	15
9.2. 試料／情報の授受	15
9.3. 試料・情報の保管方法及び保管期間	15
9.4. 試料・情報の廃棄方法	15
9.5. 試料・情報の提供の記録	15
9.6. 試料・情報の二次利用	15
10. 個人情報の保護	15
10.1. 個人情報の取扱い	15
10.2. 個人情報の開示等への対応	16
10.3. 個人情報の取扱い等に関する問合せ及び苦情への対応	16
11. 研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い	17
11.1. 研究結果の開示方針	17
11.2. 偶発的所見の取り扱い方針	17
11.3. 研究対象者への説明方法	17
11.4. 遺伝カウンセリングの体制	17
12. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	17
12.1. 利益	17

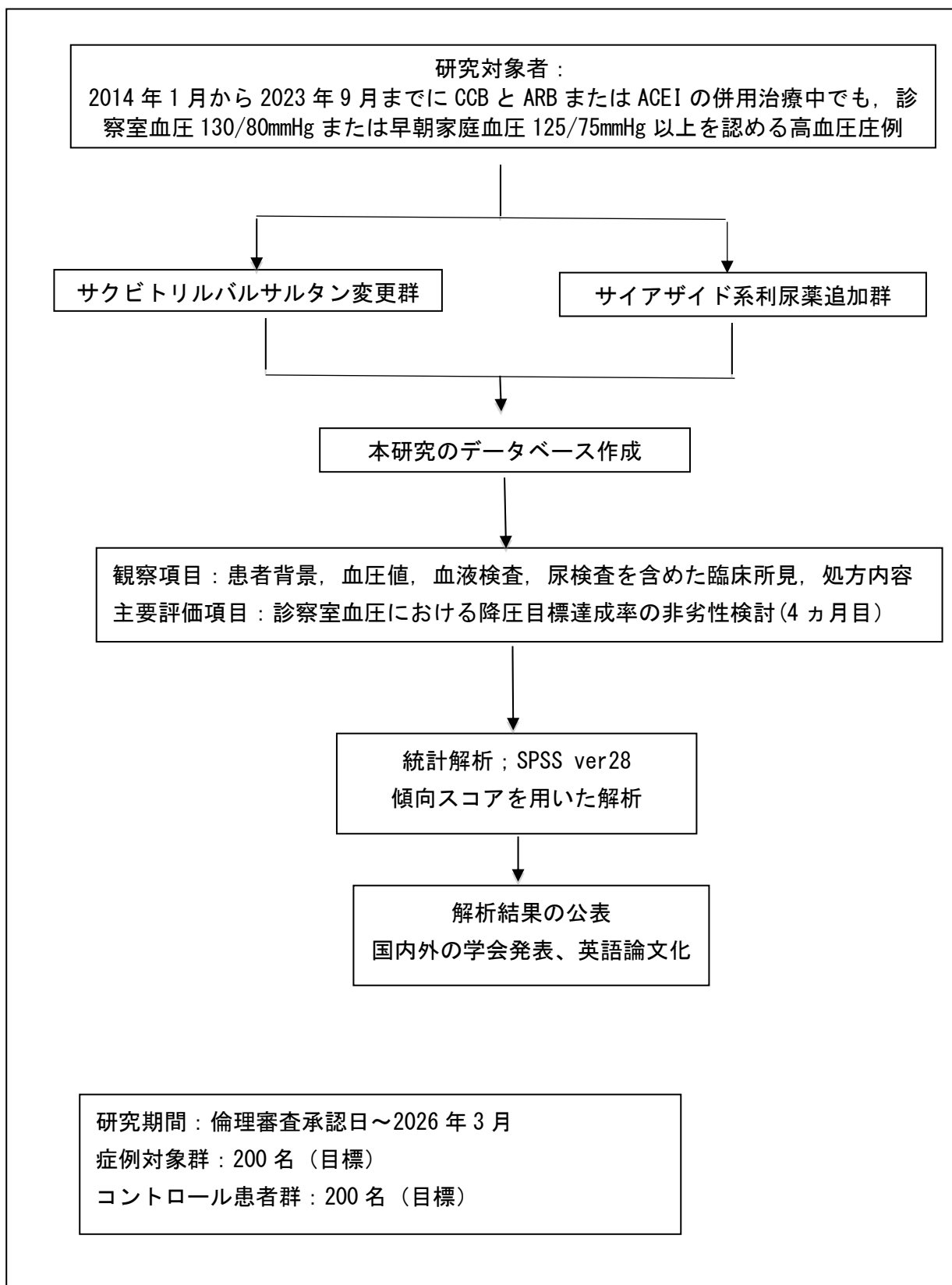
12.2.	負担・リスク及びそれらを最小化する対策.....	17
13.	健康被害に対する補償.....	17
14.	研究対象者の費用負担・謝礼.....	17
15.	研究の資金源.....	17
16.	利益相反.....	18
17.	研究実施にかかる手続.....	18
17.1.	遵守すべき諸規則.....	18
17.2.	倫理審査委員会への付議.....	18
17.3.	研究機関の長による許可等.....	18
17.4.	定期報告.....	18
17.5.	研究の停止・中止.....	18
17.6.	研究の終了.....	18
18.	モニタリング及び監査.....	19
19.	研究の情報公開及び結果の公表.....	19
20.	研究成果の帰属.....	19
21.	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	19
22.	研究に関する業務の委託.....	19
23.	研究実施体制.....	19
23.1.	研究代表者.....	19
23.2.	共同研究機関及び研究責任者.....	19
23.3.	既存試料・情報の提供のみを行う機関と責任者.....	20
23.4.	研究事務局.....	20
23.5.	統計解析責任者.....	21
23.6.	データセンター及びマネジメント責任者.....	21
24.	引用文献.....	21

略語及び用語の定義

本研究計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語	正式名称	説明
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACR	urine albumin-to-creatinine ratio	gCrあたりのアルブミン尿
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン受容体ブロッカー
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
CCB	Ca channel blocker	カルシウムチャンネルブロッカー
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HCTZ	hydrochlorothiazide	ハイドロクロロチアジド
HbA1c	glycated hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
J-DOME	Japan medical association Database Of clinical MEdicine	日本医師会かかりつけ医診療データベース研究事業
JSH	Japanese Society of hypertension guideline for the management of hypertension	高血圧診療ガイドライン
MRB	mineralocorticoid receptor blocker	ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系

0. シェーマ



1. 本研究の目的

レニンアンジオテンシン系(RAS)阻害薬とカルシウム拮抗薬(CCB)の併用治療中にもかかわらず血圧高値を認める症例において、利尿系薬剤の追加治療と比較した場合の、サクビト rilバルサルタン追加治療の有効性と安全性を検討する。

2. 研究の背景と意義

2.1. 研究の背景

高血圧は最も患者数が多い生活習慣病であり日本では4300万人(1)、世界では12.8億人(2)の患者が推定されている。高血圧症は、血圧を測定することで容易に診断でき、さらには比較的安価で有効な治療薬があるにも関わらず、十分な血圧管理がなされている患者の割合は27%と低く(1)、このような実態はHypertension Paradoxと呼ばれ(3)、高血圧診療における重大な懸念となっている。エビデンスに基づいた質の高い診療を実臨床で普及させていくことを目的として、高血圧診療ガイドラインが2000年に初めて発刊された。その後、エビデンスの集積とともに追加・修正・変更等が行われ、2019年には4回目の改訂となるJSH2019が発刊された。主にSPRINT研究(4)の結果を踏まえ、JSH2019ではこれまで以上に厳格な血圧管理が求められるようになった。高血圧診療の主な現場は実地医療であり、さまざまな課題に対して高血圧診療の実態調査を行うことが有用と考えられ、高血圧神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会では2008年以降これまで3回の実地医家の高血圧診療の横断研究を行った(5)(6)。さらにJSH2019の発刊に合わせて実施した4回目の調査は、日本医師会かかりつけデータベース研究(J-DOME)との共同研究として実施した。

830例の高血圧患者を対象とした我々の2021年の調査結果から、診察室血圧140/90mmHg未満といった比較的緩い目標血圧の達成率は47%であったが、我々の推計で約80%の日本の高血圧患者が該当すると思われる診察室血圧130/80mmHg未満の目標達成率は30.4%と低く、直近の10年での達成率の改善は認められなかった(Hypertension Research 査読中)。さらに、60.9%の症例で多剤併用療法がおこなわれており、アンジオテンシンII受容体ブロッカー(ARB)とカルシウムチャンネルブロッカー(CCB)の併用療法が80%を占めており、併用療法の中心的役割を占めていた。ARBとCCBの併用療法は一部には合剤も使用可能であり、強力な降圧効果が魅力的であるが、それでも厳格な血圧管理達成の実現には不十分である実情が明らかとなった。

サクビト rilバルサルタンはARBであるバルサルタンにネプリライシン阻害作用のあるサクビト rilを合成した薬剤である。PARADIGM-HF試験(7)、PARAGON-HF試験(8)といった大規模臨床試験により慢性心不全への有効性が確認され、2020年より日本においても慢性心不全治療薬として臨床の現場で使われている。降圧薬であるバルサルタンに、サクビト rilによるNa利尿作用も加わることによる強力な降圧作用が期待される。第III相試験では同じARBであるオルメテック20mgと比較し投与後8週間にて、収縮期/拡張期血圧はサクビト rilバルサルタン200mgでは-5.01/-1.85mmHg、400mgでは-6.97/-2.89mmHgの有意な低下を認め、2022年より高血圧適応病名も保険収載された。欧米では、PARAGON-HF試験のサブ解析において、バルサルタンCCB、利尿薬もしくはMRBによっても血圧管理不良症例におけるさらなる降圧効果の報告(9)はあるが、日本の実地医家における高血圧としてのサクビト rilバルサルタンの効果や安全性に関しては十分な研究が現時点では行われていない。保険収載においても、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)もしくはARBからの切り替えが主な使用とされ、原則高血圧治療の第一選択薬としての使用はしないよう記載がされている。

JSH2019では、積極的適応が定められていない場合、原則としてARBとCCBの併用療法でも血圧管理が不十分な場合にはサイアザイド系利尿薬の追加が推奨されているが、我々の2021年調査では、サイアザイド系利尿薬の使用は全体の7.5%と限定的であり、しかも、10年の経過においてその使用頻度は有意に低下していた。電解質(特に血清カリウム値)や尿酸値、血糖値への悪影響、腎機能の低下への危惧といった副作用が少なくないことが両薬剤の普及が十分広まらない理由と考えられた。一方、サクビト rilバルサル

タンでは、現時点では電解質、尿酸値や腎機能への懸念はなく、むしろインスリン分泌促進作用のある GLP-1 などの分解阻害を兼ねていることから血糖改善効果も期待されている。これらのことから、CCB と ARB もしくは ACEI (RAS 阻害薬) の併用治療中に血压管理が不十分な場合に、電解質、尿酸値、腎機能、血糖値への悪影響の懸念のあるサイアザイド系利尿薬を併用するよりも、サクビト rilバルサルタンに切り替える方が、実臨床にて厳格な血压管理達成のためには有効な手段ではないという仮説が考えられる。実際に、臨床の現場にて降圧薬としてのサクビト rilバルサルタンの使用頻度は増加しているが、降圧作用や副作用についてサイアザイド利尿薬と比較した研究はこれまで見当たらない。

2.2. 研究の意義

JSH ガイドラインの発刊や高血圧診療の普及活動はこれまでも十分に行ってきたが、それでも目標血压達成率の向上は十分ではなく、そして有効な降圧効果がすでに示されているサイアザイド系利尿薬は、合剤や新薬など様々な形で実臨床において使用できるシチュエーションがそろっているにもかかわらずその使用頻度は限定的である。当初は慢性心不全の治療薬として実臨床にて使用され始めたサクビト rilバルサルタンに関してはすでに多くの実地医家はその優れた降圧効果と副作用の少なさを認識し、その使用頻度が増えてきている。一方最新の JSH2019 ではサクビト rilバルサルタンの降圧薬としてのポジションは設定されておらず、添付文書に定められた範囲で、実地医家はその経験に基づき使用しているのが現状である。後ろ向き研究ではあるが、本研究によってサクビト rilバルサルタンの降圧効果および副作用の情報が明らかとなれば、ARB,CCB に次いで、サイアザイド系利尿薬に代わる第3の降圧薬の候補となる可能性が考えられる。同時に、副作用が少ないことが明らかとなれば、これまでサイアザイド系利尿薬の追加処方のためらい、すなわち一種の高血圧クリニカルイナナーシャの改善にもつながる可能性がある。今回の研究の調査項目は後述するが、これらの結果においてサクビト rilバルサルタンにて優れた結果が認められれば、世界的に問題となっている Hypertension Paradox の解消、ひいては JSH ガイドラインを書き換えることも期待される。

2.3. 科学的合理性の根拠

神奈川県高血圧腎疾患対策委員会はこれまでに4回の神奈川県高血圧実態調査を実施し複数の英語論文にて報告を行っている。さらに同委員会では SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体アゴニストの腎アウトカムに関する後ろ向き調査研究も行い、10本を超える英語論文を発表しており、これらの結果は世界でも注目され、国内学会においてシンポジウムなども担当してきた実績がある。いずれの調査も500から1000名の症例を収集しており、本研究において求められる研究サンプルサイズを集めるための研究機関としては十分な実績があると考えられ、十分な統計的根拠をもって結果を出すことが可能であると考えている。さらに、後ろ向き調査ではあるが、傾向スコアを用い交絡因子に関しては十分な配慮を行いつつ統計解析を実施するため、前向きランダム化試験には及ばないものの、十分な効果推定が行われることが考えられる。これらのことから、本調査研究には十分な科学的合理性があると考えられる。

3. 研究対象者

20014年1月から2023年9月までにCCBとARBまたはACEIの併用治療中でも、診察室血压130/80mmHgまたは早朝家庭血压125/75mmHg以上を認める高血圧症例で、ARBまたはACEIからサクビト rilバルサルタンに切り替えられた症例 (SacVal 群) およびサイアザイド系利尿薬を追加された症例 (Diuretics 群)。ちなみに、サイアザイド系利尿薬はヒドロクロロチアジド (HCTZ)、トリクルロチアジド、インダパミドのいずれかとした。

3.1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を研究対象とする。

- 1) 高血圧症と診断されている症例

- 2) 20歳以上
- 3) CCBとARBまたはACEIの併用療法を2か月以上継続している症例（CCBは1種類、ARBとACEIの併用症例は除外とする）
- 4) サクビトリルバルサルタン変更後もしくは、サイアザイド系利尿薬を追加後4か月以上経過観察が可能であった症例
- 5) 必須項目である、年齢、性別、診察室血圧（CCB+ARBの併用療法から、サクビトリルバルサルタン切り替えもしくは、サイアザイド系利尿薬の追加を行った時点（ベースライン時、4か月後）、降圧薬、血糖降下薬、尿酸治療薬の処方内容（ベースライン時、4か月後）、4か月後の中止有無の確認、のデータがある症例

3.2. 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組入れない。

- 1) 20歳未満
- 2) 高度な腎障害（透析治療症例、もしくはeGFR<15ml/分/1.73m²の症例）
- 3) 高度な肝機能障害（肝硬変など）、悪性疾患末期、重度な感染症の症例
- 4) 受診や内服アドヒアランスが悪いなど、担当医が症例登録には不適切と考えた症例
- 5) 必須項目が欠損している症例
- 6) オプトアウトにてデータ登録を希望しなかった症例

4. 研究計画

4.1. 研究デザイン

多施設、後ろ向き観察研究

4.2. 予定する研究対象者数

予定症例数：SacVal群200例、Diuretics群200例

【設定根拠】

主要評価項目に対してEZRを用いてサンプルサイズを以下のように計算した。

両群の収縮期平均値の非劣性の比較となる。臨床的意義ある収縮期血圧の差は2から4mmHgと推定したことから中間の3mmHgを採択、収縮期血圧の標準偏差はこれまでの我々の実地医家研究などを参考に12と設定、両群間の降圧の程度は、図1の第III相試験からのデータを参照し、ほぼ同等と考えた。α誤差0.05、1-βエラー0.80、片側検定の設定を用いるとサンプルサイズは、1群198例となった。

図1 第III相試験におけるサクビトリルバルサルタンへの切り替え、HCTZ追加後の血圧差（8週時点）

想定ケース	試験薬		対象薬	8週後の群間血圧差(mmHg)	
				収縮期	拡張期
ARB/ACEIからのサクビトリルバルサルタンへの切り替え	サクビトリルバルサルタン 200mg	第III相試験	オルメサルタン 20 mg	-5.01	-1.85
	サクビトリルバルサルタン 400mg	第III相試験	オルメサルタン 20 mg	-6.97	-2.89
ARB/ACEIにサイアザイド系利尿薬追加	ロサルタン/HCTZ 100mg/12.5mg	第III相試験	ロサルタン 100 mg	-8.9	-5.1
	バルサルタン/HCTZ 80mg /6.25mg	第III相試験	バルサルタン 80 mg	-4.98	-4.38
	バルサルタン/HCTZ 80mg /12.5mg	第III相試験	バルサルタン 80 mg	-8.98	-4.32
	テルミサルタン/HCTZ 40mg /12.5mg	第III相試験	テルミサルタン 40 mg	-5.6	-4.7
	カンデサルタン/HCTZ 8mg /6.25mg	第III相試験	カンデサルタン 8 mg	-5.96	-2.27

4.3. 研究期間

研究期間：倫理審査承認日～2025年12月

5. 研究の方法

5.1. 観察項目 †は必須項目

- (ア) ベースライン時, 4か月目, 12か月目の日付. ただし, 4か月目および12か月目のデータは, それぞれ前後2か月間の幅の中で最も4か月目, 12か月目に近い日付のデータを収集する.
- (イ) 患者背景 (ベースライン時); 年齢[†], 性別[†], 身長, 高血圧歴, 生活習慣 (飲酒, 喫煙), 合併症有無 (糖尿病, 脂質異常症, 心不全, 虚血性心疾患, 脳血管障害, 心房細動)
- (ウ) 診察所見 (ベースライン時, 4か月目, 12か月目);
- ・ 診察室[†]および早朝家庭血圧値 (血圧測定法はJSH2019(1)に準拠して実施し診療録に残された血圧値をデータ収集する, 収縮期および拡張期を測定し, 平均血圧値は拡張期血圧+ (収縮期-拡張期) /3で算出する) 体重
 - ・ 血液検査; 血清Cr値または推算糸球体濾過量 (eGFR), 尿酸値, 血清カリウム値, ヘモグロビンA_{1c}, NT-proBNP
 - ・ 尿検査; 蛋白尿またはアルブミン尿定量, 推定1日塩分摂取量 (田中の式を用い推測(10))
- (エ) 処方[†] (ベースライン時, 4か月目, 12か月目); サクビトリルバルサルタン投与量・投与方法, サイアザイド系利尿薬, 降圧薬 (βブロッカー, αブロッカー, ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー, ループ利尿薬, 他), 血糖降下薬 (スルフォニルウレア薬, DPP4阻害薬, メトホルミン, SGLT2阻害薬, ピオグリタゾン, αグルコシダーゼ阻害薬, インスリン注射, GLP-1受容体アゴニスト, グリニド), 尿酸治療薬, 抗血栓薬
- (ア) 4か月目, 12か月目に関しては変更 (増減, 中止, 追加) のあった内容のみ調査する
- (オ) サクビトリルバルサルタンまたはサイアザイド系利尿薬に関する投与中止の有無[†] (4か月目, 12か月目)

[観察方法]

本研究は後ろ向き調査研究であり, 観察そのものはすでに終了しており, 新たな検査や観察を行うことはない。

[研究スケジュールシエーマ]

研究の主な流れ (予定を含む)

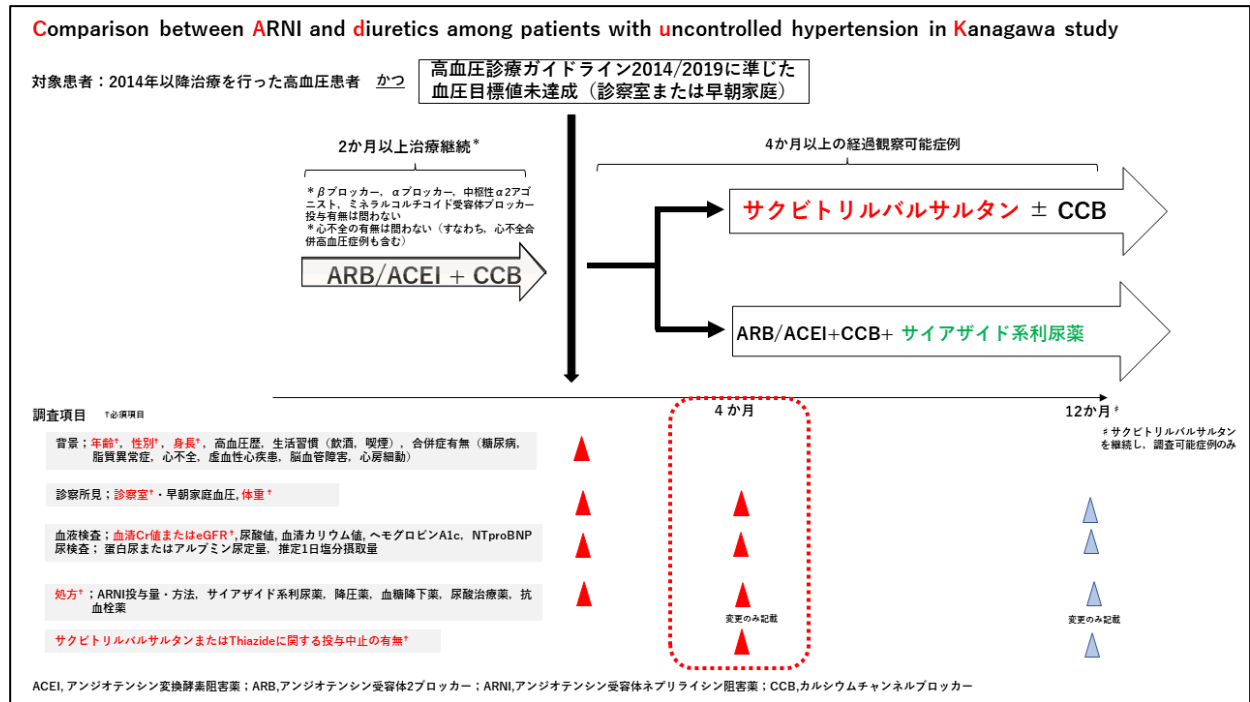
2023年7月 (予定) 神奈川県内科医学会幹事会における研究実施の承認

2023年8月 (予定) 神奈川県医師会倫理審査委員会への本研究倫理審査申請

2023年10月~2024年12月 (予定) 症例登録医療機関 (神奈川県内科医学会会員関連医療機関) の募集

2023年10月~2024年3月 (予定) 神奈川県内科医学会会員関連医療機関からの症例登録

2024年4月~2026年3月 (予定) 解析実施および学会発表, 論文作成



5.2. 評価項目

5.2.1. 主要評価項目

4か月後の診察室収縮期血圧値の非劣性検討

5.2.2. 副次的評価項目（それぞれ4ヵ月目および12ヵ月目）

- 1) 12ヵ月目における診察室収縮期血圧値の非劣性検討
- 2) 早朝家庭収縮期血圧値の非劣性検討(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 3) 診察室血圧における降圧目標達成率の非劣性検討(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 4) 早朝家庭血圧における降圧目標達成率の非劣性検討(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 5) 主要評価項目および副次評価項目 1)-4)において非劣性が認められた場合、その後の優越性検討
- 6) ベースライン、4か月後、12か月後の3ポイントにおける診察室及び早朝家庭血圧値の比較検討
- 7) 治療後尿酸値および、尿酸治療薬新規開始もしくは増量した症例の割合(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 8) 治療後血清カリウム値および変化量(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 9) 治療後ヘモグロビンA1c値(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 10) 治療後eGFR値(4ヵ月目および12ヵ月目) およびeGFR slope
- 11) 治療後蛋白尿またはアルブミン尿定量値(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 12) 治療後NT-proBNP値(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 13) 治療中止率および中止症例に対する因子解析(4ヵ月目および12ヵ月目)
- 14) 上記に関して以下のサブグループ解析を実施する
 - ① βブロッカーもしくは慢性心不全有無別の検討
 - ② 慢性腎臓病有無別の検討
 - ③ 推定1日塩分摂取量別の検討

- ④ 年齢(65歳)別の検討
- ⑤ 糖尿病有無別の検討
- ⑥ 目標血圧値別の検討
- ⑦ ARNI投与量別の検討

5.3. 統計解析方法

SPSS version 28 (IBM, USA) を用いて解析を行う。統計は小林一雄が自身で所有する SPSS ver28 (IBM Inc. Armonk, NY, USA) を統計解析ソフトとして使用し、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定する。

データセットの作成：

必須項目以外の項目の欠損値に関しては、その欠損割合を計算し 30%未満であった場合は多重代入法による欠損データ補填を実施し、100 データセットを作成し、最終的に Rubin ルールに従い効果推定量を解析する。欠損割合が 30%以上のデータ項目に対しては、多重代入法は行わず、データのある症例のみで解析を行う。また、非糖尿病症例では、ヘモグロビン A_{1c}、蛋白尿またはアルブミン尿定量、NT-proBNP を除いた項目、糖尿病症例では、NT-proBNP を除いた項目をすべてのデータがそろっている症例のみを完全データセットとして解析を行う。

主要評価項目の統計解析法：

以下のように PICO を設定する。

- P: CCB と ARB/ACEI 併用治療にもかかわらず診察室血圧 130/80 または早朝家庭血圧 125/75mmHg 以上の症例
- I: サクビトリルバルサルタンを開始した症例 (ARB/ACEI からの変更, SacVal 群)
- C: サイアザイド系利尿薬追加症例 (Diuretics 群)
- O:(主要評価項目) 4 か月後の診察室血圧値 (非劣性検討)

後ろ向き調査のため、2 群間の臨床背景は必ずしも一致せず、結果に関与しうる交絡因子を 2 群間にて調整する必要がある。本解析では、まず初めに SacVal 群に対する傾向スコアを、ベースライン時の年齢、性別、身長、生活習慣歴 (飲酒、喫煙)、合併症 (糖尿病、脂質異常症、脳血管疾患、虚血性心疾患、心不全、心房細動)、体重、Body Mass Index、診察室血圧 (収縮期、拡張期、平均)、eGFR、尿酸値、カリウム値、ヘモグロビン A_{1c}、アルブミン尿に換算(11)した蛋白尿またはアルブミン定量(対数化)、NT-proBNP 治療薬剤らを共変量としてロジスティック分析により算出する (ただしデータ欠損率が 30%以上の項目は共変量から除外する)、次に、求めた傾向スコアを用い、マッチング、層別化、重み付けによるアウトカムの解析を行う。本研究では上述のような傾向スコアを用いた 2 群間の背景の調節を行う統計手技を用いることにより、単なるコホートではない、実地診療におけるより高いエビデンスを生み出すことが可能と考える。

主要評価項目の解析については、上記で示した多重代入法および傾向スコアを用い交絡因子を調節したのちに、2 群間の 4 か月目の診察室収縮期血圧値 (Δ office-SBP) の差を算出する。 Δ office-SBP の 95%信頼区間が、サンプルサイズの計算で用いた 3mmHg を超えなかった場合、非劣性と判断する。

5.3.1. 副次的評価項目

1) 統計方法は基本的に上述の主要評価項目で示した方法と同様とする。

- 2) 統計方法は基本的に上述の主要評価項目で示した方法と同様とする。
- 3) 診察室血圧における降圧目標達成率の非劣性検討：血圧管理目標値について、本研究では、ベースライン時が2019年4月以前であればJSH2014、2019年4月以降はJSH2019に準じた血圧管理目標値とする。ただし、忍容性、個々の主治医の判断、未測定データに関しては言及できず、この点はStudy limitationとする。

JSH2019に基づく目標血圧目標値	
診察室<130/80mmHg 家庭<125/75mmHg	75才未満の成人，脳血管障害，冠動脈疾患，蛋白尿陽性慢性腎臓病(CKD)，糖尿病，抗血栓薬服用中
診察室<140/90mmHg 家庭<135/85mmHg	上記以外

JSH2014に基づく目標血圧目標値	
診察室<130/80mmHg	糖尿病，蛋白尿陽性 CKD
診察室<140/90mmHg	75才未満の成人，脳血管障害，冠動脈疾患
診察室<150/90mmHg	75才以上（後期高齢者）

主要評価項目にて用いた方法と同様に SacVal 群に対する傾向スコアを用い、2群間の交絡因子の調整を行った上で、マッチング、層別化、もしくは重み付けを行い、効果推定を行う。

非劣性バージンを1.3と設定し、Diuretics群と比較した SacVal 群の降圧目標達成率のオッズ比並びに95%信頼区間を算出し、その上限値が1.3を超えなければ非劣性と判定する。

- 4) 早朝家庭血圧における降圧目標達成率の非劣性検討：上記1)に準じて解析する。
- 5) 主要評価項目および副次評価項目1)-4)について、非劣性が確認された場合、その後優位性の検討を行う。具体的には、両軍の交絡因子を傾向スコアで調節したのちに、傾向スコアマッチングの場合には対応あるt検定、傾向スコア重み付けの場合には一般化線形モデルを用いて解析を行う。
- 6) ベースライン、4か月後、12か月後の3ポイントにおける診察室及び早朝家庭血圧値の比較検討：主要評価項目にて用いた方法と同様に SacVal 群に対する傾向スコアを用い、2群間の交絡因子の調整を行った上で、マッチングもしくは重み付けを行い交絡因子の調整を行う。2群間における、ベースライン、4か月後、12か月後の3ポイントの血圧の推移についてはANOVAもしくは一般線形混合モデルを用い有意差検定を行う。
- 7) 治療後尿酸値および、尿酸治療薬新規開始もしくは増量した症例の割合：前者（連続変数）に関しては上記5)に、後者（名義変数）に関しては上記3)に準じて解析を解析する。
- 8) 治療後血清カリウム値および変化量の：全体症例においては、ベースライン時と比較した血清カリウム値の変化量について、上記5)に準じて解析する。
- 9) 治療後ヘモグロビンA1c値：上記5)に準じて解析する。
- 10) 治療後eGFR値およびeGFR slope：前者に関しては上記5)に準じて解析する。ベースライン時、4か月目、12か月目の3点のeGFRを用い回帰直線をもとめ、その傾きをeGFR slopeとする(mL/分/1.73 m²/年)。求めたeGFR slopeの2群間比較は上記5)に準じて解析する。
- 11) 治療後蛋白尿またはアルブミン尿定量：蛋白尿定量はアルブミン尿に換算(11)し、対数化を行い、その後、上記5)に準じて解析する。

- 12) 治療後 NT-proBNP 値 : NT-proBNP 値は対数化をした後に, 上記 5) に準じて解析する.
- 13) 治療中止率および中止症例に対する因子解析
- 14) 以下のようにサブグループを決定し, 上述の解析を行う.
 - ① β ブロッカーもしくは慢性心不全有無:調査票より判断し 2 群に分ける.
 - ② 慢性腎臓病有無 : ベースライン時の eGFR および蛋白尿またはアルブミン尿定量を用い K/DOQI の基準(12) に従い CKD を診断し 2 群に分ける.
 - ③ 推定 1 日塩分摂取量別 : カットオフとして 6 g もしくは 8 g を設定し 2 群に分ける.
 - ④ 年齢(65 歳) : ベースライン時の年齢 65 歳で 2 群に分ける.
 - ⑤ 糖尿病有無 : 調査票より判断し 2 群に分ける.
 - ⑥ 目標血圧値別 : JSH2014 または JSH2019 にて定められた目標血圧値を用い群分けする.
 - ⑦ サクビトリルバルサルタン投与量別 : 原則 1 日投与量 100mg, 200mg, 400mg に群分けする.

6. インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は後ろ向き調査研究でありインフォームド・コンセントの手続きは不要と考える。

7. 研究対象者の登録方法

個人情報に十分配慮を行ったうえ, 臨床データを別紙調査票に各医療機関の研究担当者が記入をし, 原則, 郵送にて研究責任者勤務先である内科クリニックこばやし 小林一雄宛に送付する. 症例が登録基準に合致し, 除外基準に抵触しないことを確認したのち, データをエクセルファイルの形にして, 研究用に用意したノートブック PC(ThinkPad E15 Gen2, IBM)にパスワードをかけ保管する. PC に関してもパスワードロックを行う. もしくは調査票をエクセルの形として, 共同研究者もしくは症例を提供する医療機関において, 複数の症例のデータをまとめて, 研究責任者である小林一雄宛にメールする. その場合には, パスワードでロックをした匿名加工したデータファイルを用い, パスワードとは別の eメールにて送信する. なおデータに関する簡単な問い合わせについては eメールにて研究者同士で連絡を取るが, その時には個人情報につながるデータは含めず, 医療機関のカルテ番号ではなく本研究に対しての独自の認識番号を本研究に用いた症例番号と問い合わせする内容のみをメールでやり取りする.

8. 研究参加の中止基準

研究対象の除外基準に該当した症例、および調査期間中含め、オプトアウトの申し出があった症例は研究より削除し、本研究への参加を中止とする。オプトアウトは、各研究参加施設における院内掲示板、さらには可能な限り各施設のホームページにて、研究実施内容を含めた文書を掲示することによって行う。多施設共同研究であり、個々の施設長の判断にて研究参加中止の勧告がなされた場合には、研究参加の中止とする。

9. 試料・情報の取扱い

9.1. 個人情報を適切な加工方法

研究代表者または共同研究者の医療機関、およびの症例提供のみを行う医療機関において症例を抽出する際に、医療機関のカルテ番号ではなく、本研究に対しての独自の認識番号を付与する。本研究のデータ収集においては、各医療機関から示された認識番号のみを用いる。これにより、個人の特定につながる情報は本研究のデータ解析では一切扱うことはなく、さらなる匿名加工の処置は行わない。また、本研究結果が公表される場合にも研究対象者個人を特定できる情報は一切含んでいない。また、**各医療機関においてはカルテ番号と本研究用の認識番号が照合できる表を、項目 9.3 と項目 9.4 に示す管理方法に沿った方法で適切に管理する。**

9.2. 試料／情報の授受

「7.研究対象者の登録方法」に詳細を記載した。

9.3. 試料・情報の保管方法及び保管期間

[情報の保管]

本研究において用いたデータベースは研究用に用意したノートブック PC(ThinkPad E15 Gen2, IBM)にて研究責任者のもとに保管し、さらに研究に際して必要とした文書・記録（倫理審査委員会の記録等）も研究責任者のもとで保管する。保管期間は少なくとも本研究の終了について報告された日から5年を経過した日、又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する（**研究に参加する各医療機関においても同様の保管とする。**）。

9.4. 試料・情報の廃棄方法

[情報の廃棄]

紙媒体で保管している資料は、シュレッダーにかけて廃棄する。電子データは、（記録メディアの破壊等）保存している端末から復元できない方法で消去する。

9.5. 試料・情報の提供の記録

研究代表者または共同研究者の医療機関、およびの症例提供のみを行う医療機関において抽出した症例のデータをエクセルにまとめた日付を記録しておく。データの問い合わせなど行った場合にも随時日付を追記し記録する。

9.6. 試料・情報の二次利用

現時点で本研究にて収集した情報の二次利用の予定はないが、新たな知見創出のために今後、他の研究に二次利用する場合には、神奈川県内科医学会の幹事会の承認を得て、新たに研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。

10. 個人情報の保護

10.1. 個人情報の取扱い

[遵守する法令、規定等]

- 1) 本研究の関係者は、研究対象者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。
- 2) 本研究の結果を学会や論文にて公表する際には、研究対象者の氏名等特定の個人を識別することができる情報を使用しない等、研究対象者の個人情報の保護について十分に配慮する。

種類	内容			有無	
生存する個人に関する情報	個人情報 (※1)	該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの	氏名、診療情報、記名式アンケート、顔画像等	なし	
		個人識別符号が含まれるもの	ゲノムデータ、国民健康保険被保険者証の保険者番号及び被保険者記号・番号	なし	
	仮名加工情報	個人情報保護法が規定する方法で、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報	仮名加工情報について、「他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができる」状態にある（仮名加工情報の作成の元となった個人情報や当該仮名加工情報に係る削除情報等を保有している等）	仮名加工情報・匿名加工情報 信頼ある個人情報の利活用に向けて	なし
	仮名加工情報	個人情報保護法が規定する方法で、特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの	仮名加工情報について、「他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができる」状態にない		なし
	匿名加工情報	個人情報保護法が規定する方法で、特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの			あり
個人関連情報	個人情報、仮名加工情報及び匿名加工情報のいずれにも該当しないもの		ウェブサイトの閲覧履歴、Cookie等の端末識別子、個人識別符号に該当しないゲノムデータ	なし	

- 3) 各研究責任者および各研究分担者は、各自が所属する研究機関が保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、当該研究機関における安全管理措置に関する規定等に従い、適切に取り扱う。

[個人情報等の有無]

※1 個人情報のうち、一定の記述等（病歴、医師等により行われた健康診断等の結果、医師等により指導又は診療若しくは調剤が行われたこと等）が含まれるものは、「要配慮個人情報」に該当する（第2(29)の解説を参照）。例えば診療録、レセプトに記載された個人情報は、要配慮個人情報に該当する

[個人情報の管理]

本研究において個人情報となるデータは一切用いていない。

10.2. 個人情報の開示等への対応

本研究において個人情報となるデータは一切用いていないため、本項目は該当しない。

10.3. 個人情報の取扱い等に関する問合せ及び苦情への対応

本研究における個人情報の取扱い等に関する問合せや苦情は研究代表者または共同研究者が対応する。

11. 研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い

11.1. 研究結果の開示方針

本研究は、個人の特定ができない情報を後ろ向きに収集し解析する研究であるため、解析された結果は全体から導き出された統計的なものであり、個々の研究対象者の健康状態を評価するための情報として精度・確実性が不十分であり、結果の開示は行わない。

11.2. 偶発的所見の取り扱い方針

本研究は、個人の特定ができない情報を後ろ向きに収集し解析する研究であるため、特定の研究対象者の健康に重大な影響を及ぼすおそれのある所見が発見される可能性はない。

11.3. 研究対象者への説明方法

本研究では研究結果の開示は行わず偶発的所見が得られる可能性もないため、本項目は該当しない。

11.4. 遺伝カウンセリングの体制

本研究では遺伝子解析を行わないため本項目は該当しない。

12. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

12.1. 利益

本研究は後ろ向き調査のため、研究対象者が研究に参加することで特別に得られる利益はない。しかし、本研究から得られた成果により、研究対象者を含めた高血圧、特に治療目標未達成の患者の治療法の進歩に有益となる可能性が考えられる。

12.2. 負担・リスク及びそれらを最小化する対策

本研究はすでにカルテ上に記載されているデータを用いた後ろ向き研究であるため、研究対象者に対する身体的な負担・リスクはない。

13. 健康被害に対する補償

本研究はすでにカルテ上に記載されているデータを用いた後ろ向き研究であるため、健康被害が生じる可能性はないため、補償は準備しない。

14. 研究対象者の費用負担・謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また謝礼も発生しない。

15. 研究の資金源

本研究は、研究責任者が所属する神奈川県内科医学会の自主研究であり、本研究の遂行（データの受け渡し、データ解析）および本研究の結果発表に際しての通信費、学会参加費、渡航費、さらには英語校正費、出版費用などは、神奈川県内科医学会および高血圧腎疾患対策委員会にて負担して行う。

16. 利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることはない。

17. 研究実施にかかる手続

17.1. 遵守すべき諸規則

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

17.2. 倫理審査委員会への付議

研究代表者は、本研究を実施する前に関係する研究協力者と事前に調整を行った上で、倫理審査委員会による審査を受け承認を得る。また、研究計画書等の変更又は改訂を行う場合にも、審査を依頼した倫理審査委員会による審査を受け承認を得る。

17.3. 研究機関の長による許可等

研究代表者は倫理審査の結果、審査過程のわかる記録及び当該倫理審査委員会の委員の出欠状況、承認された資料を所持し、当該研究機関の長に研究の実施許可を得る。初回の審査に限らず、倫理審査委員会の審査を受けた際にはその都度研究機関の長の許可を得るものとする。

17.4. 定期報告

研究代表者は本研究の実施状況を原則として年1回又は倫理審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で倫理審査委員会及び研究機関の長に報告する。

17.5. 研究の停止・中止

研究者等は、研究の継続に影響を与えられられる情報を得た場合、当該機関の研究責任者に報告し、研究責任者は研究代表者へ報告する。研究代表者は、自機関の長へ報告するとともに各研究機関の研究責任者へ情報を共有する。研究代表者は必要に応じて研究を停止若しくは中止し又は研究計画書の変更を行う。また研究機関の長より研究の停止又は中止の指示を受けた場合は速やかに対応する。

17.6. 研究の終了

研究代表者は予定された研究解析および結果報告が終了した場合、研究が終了した旨及び研究の結果の概要を遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の長に報告する。

なお、本研究と同等以上の情報を持つ研究が公表された場合、又は医学的・倫理的に意味のある解析結果の見込みがない場合は、研究を早期に終了する可能性がある。

18. モニタリング及び監査

本研究はすでにカルテ上に記載されているデータを用いた後ろ向き研究であるためモニタリング及び監査は行わない。

19. 研究の情報公開及び結果の公表

本研究は、研究に関する公開データベースへの登録は行わない。研究終了後、本研究から得られた成果を国内外の学会にて発表、論文化により公表する。

20. 研究成果の帰属

本研究の結果として特許権等の知的財産権が生じた場合、その権利は原則、神奈川県内科医学会に帰属する

21. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

原則として研究責任者もしくは担当責任者が対応するが、場合によっては神奈川県内科医学会事務局が対応する。

22. 研究に関する業務の委託

本研究に関する業務の委託はない。

23. 研究実施体制

23.1. 研究代表者

機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員長 小林 一雄

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：kazusato@blue.ocn.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：研究全体の総括

23.2. 担当責任者及び共同研究者

1) 機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員 陳 勁一

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：研究企画、情報の提供、統計の解析、発表および論文作成

2) 機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員 古木隆之

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：研究企画、情報の提供、統計の解析、発表および論文作成

3) 機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員 塚 浩之

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：研究企画、情報の提供、統計の解析、発表および論文作成

4) 機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員 伊藤 俊

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：研究企画、情報の提供、統計の解析、発表および論文作成

5) 機関名：神奈川県内科医学会

所属・氏名：田村 功一

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：tamukou@yokohama-cu.ac.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：解析および論文作成 に関するアカデミアからのバックアップ

23.3. 既存試料・情報の提供のみを行う機関と責任者

本後ろ向き研究が倫理審査委員会で承認されたのちに神奈川県内科医学会にて症例提供のみを行う医療機関を募集する。募集期間中（2023年10月～2024年12月（予定））に症例提供の意思を示した医療機関名、住所、電話、機関長の氏名については、上記募集期間終了後に速やかに倫理審査委員会に報告する

23.4. 研究事務局

機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員長 小林 一雄

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：kazusato@blue.ocn.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

役割：倫理審査委員会、J-DOME 及び関係各所との連絡調整および対応

23.5. 統計解析責任者

機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員 羽鳥信郎

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：hatnobu@m2.pbc.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

23.6. データセンター及びマネジメント責任者

機関名：神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会

所属・氏名：委員長 小林 一雄

住所：〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1

TEL：045-241-7000 E-mail：k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

機関の長の氏名：金森 晃

24. 引用文献

1. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research*. 2019;42(9):1235-481.
2. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398:957-80.
3. Chobanian AV. The Hypertension Paradox — More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):878-87.
4. Group TSR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.
5. Hatori N, Sato K, Miyakawa M, Mitani K, Miyajima M, Yuasa S, et al. The current status of blood pressure control among patients with hypertension: a survey of actual clinical practice. *J Nippon Med Sch*. 2012;79(1):69-78.
6. Hatori N, Sakai H, Sato K, Mitani K, Miyajima M, Yuasa S, et al. Changes in blood-pressure control among patients with hypertension from 2008 through 2011: surveys of actual clinical practice. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(4):258-63.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-20.
9. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3741-52.

10. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(2):97-103.
11. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, et al. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173(6):426-35.
12. NFoundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

参考資料（1）調査票

医療機関名 _____ 認識番号 _____ 男・女 身長 cm

エンレスト群 <small>薬品名</small> サイアザイド群 [_____]	いずれの群かに○をつけて下さい	開始時 20 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月	開始時年齢 <input type="text"/> 歳
---	-----------------	--	------------------------------

患者背景 該当するものに○をつけて下さい

合併症	糖尿病 ・ 脂質異常症 ・ 心不全 ・ 心房細動 ・ 虚血性心疾患 ・ 脳血管障害
高血圧歴	10年未満 ・ 10年以上 ・ 不明
喫煙歴	現在あり ・ 過去にあり ・ 全くなし ・ 不明
飲酒歴	毎日 ・ 機械飲酒 ・ 全くなし ・ 不明

推定1日塩分摂取量 (複数あれば平均値) g/日

	開始直前	4か月後	1年後
エンレスト群では投与量 (mg/日)記載→		mg	mg
診察室 SBP/DBP(mmHg)	/	/	/
早朝家庭 SBP/DBP(mmHg)	/	/	/
体重(kg)			
eGFR(または血清Cr)			
尿酸			
血清カリウム			
ヘモグロビンA1c(%)			
アルブミン尿定量			
蛋白尿定量 (g/gCr)			

4か月以降で中止なら
 投与期間[月]
 中止理由
 ・ 副作用のため ()
 ・ 血圧低下のため
 ・ 来院せず
 ・ その他 ()

開始時の併用薬につき、該当するものに○をつけて下さい

サイアザイド群の場合、継続したのは

- | | | |
|--------|---|---|
| 併用降圧薬 | { | <ul style="list-style-type: none"> ・ βブロッカー ・ ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー ・ αブロッカー ・ ループ利尿薬 ・ その他 |
| 糖尿病治療薬 | { | <ul style="list-style-type: none"> ・ DPP4阻害薬 ・ ビグアナイド ・ SU薬 ・ SGLT2阻害薬 ・ GLP1受容体アゴニスト |
| 脂質治療薬 | — | <ul style="list-style-type: none"> ・ スタチン ・ インスリン ・ αGI ・ グリニド ・ ピオグリタゾン |

注) カルシウムチャンネルブロッカーの継続投与が登録患者の条件となります

*以下については開始時と経過中の経過も含め、該当に○をつけて下さい

	開始直前	4か月後	12ヵ月後
尿酸治療薬*	なし・あり	不変・増量/開始	不変・増量/開始
高カリウム治療薬*	なし・あり	不変・増量/開始	不変・増量/開始