脳卒中既往患者を対象とした厳格降圧療法の二次予防効果を検討する大規模臨床研究

―RESPECT Study―

研究実施計画　概要

(2014年6月20日改訂)

Clinical Trials.gov Identifire:NCT01198496
UMIN試験ID:000002851
日本高血圧学会後援　大規模臨床試験

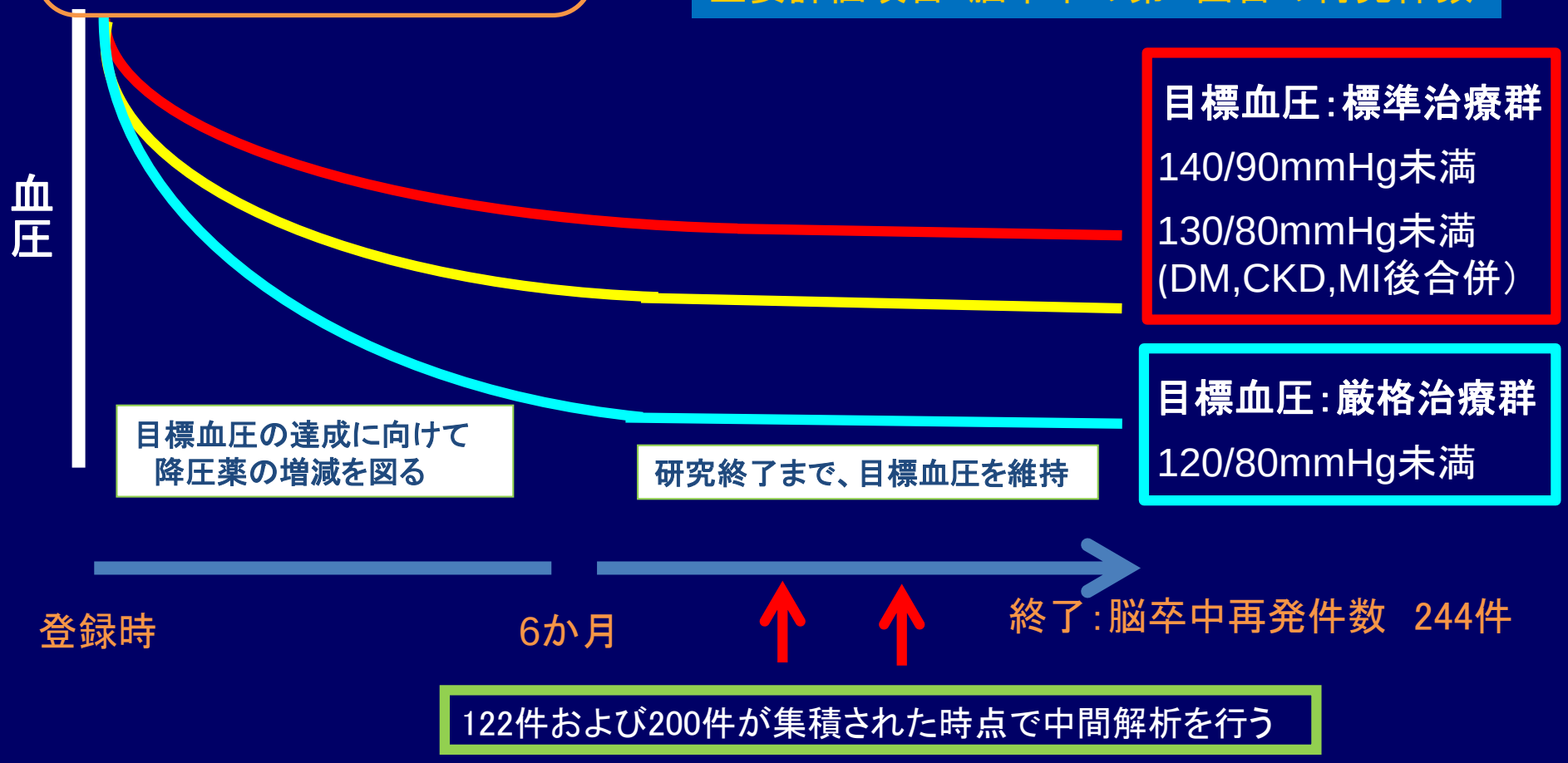
特定非営利活動法人 RESPECT研究会

研究目的とデザイン

脳卒中の既往患者
180mmHg ＞SBP≧ 130mmHg
あるいは
110 mmHg ＞DBP≧ 80mmHg

多施設共同、無作為層別化
オープン、2群間比較試験 (PROBE法)
目標症例数:2,000

主要評価項目:脳卒中の第1回目の再発件数



選択基準(1)

本態性高血圧症患者:

(1) 同意日に年齢が50歳以上85歳以下であること

(2) 性別:問わない

(3) 外来通院可能な患者

- *急性期入院中に予備登録し、退院時(30日以上経過)に本登録する*

(4) 同意前30日以上3年以内に発症の脳卒中*

- *同意取得日に最も近い(直近)発現日を基点とする*
- *発作回数とは、同意前のすべての発作歴(回数)を含む*
- *くも膜下出血および一過性脳虚血発作は除く*
- *TOAST分類:イベント発症時の診断基準として用いる*

脳卒中*:脳梗塞・脳出血

- *局所神経症状が24時間以上持続*
- *CT又はMRIで確認*
- *治療により24時間以内に症状が消失も脳卒中とする*

選択基準(2)

(5) 同意前30日以内の外来血圧の2回測定平均が、
降圧薬 0～3剤服用中で、
180mmHg ＞SBP≧ 130mmHg or 110 mmHg ＞DBP≧ 80mmHg

- *あくまでも外来血圧を基準とする。*
- *家庭血圧を参考にしてもよい*
  ただし、主治医が外来血圧によって患者の病態を正確に判断できない(外来血圧と家庭血圧の差幅が大きいなど):登録は避ける方が望ましい
- *登録時点の外来血圧(2回平均)よりも登録前の血圧の推移値の方が患者の病態を反映し、かつ選択基準内である場合は、過去値を採用し登録してもよい。*
  但し、脳卒中発症から、30日以上経過していること

(6) 選定期における服薬状況が良好な患者(80%以上)
- *問診により判断する。*
- *特に来院時に残薬のチェックは行わない*

(7) 脳卒中重症度がModified Rankin Scale 3 以下
- *Modified Rankin Scale 4以上の患者さんは登録できない*

除外基準(1)

(1) 妊娠中または妊娠する可能性がある女性、及び授乳中の女性
- *問診でも可*

ただし、“検査が必要”の場合は、検査費は研究会で負担
(請求書あるいは領収書を事務局あて送付)

(2) 二次性高血圧と診断されている患者

(3) 重症高血圧(Ⅲ度以上)合併患者:
登録時:SBP ≧ 180mmHg or DBP ≧ 110mmHg

(4) 登録前3カ月以内にMIあるいは冠動脈形成術の施行

(5) NYHA心機能分類Ⅲ度以上 あるいは EF≦35%の
心不全の 合併/既往患者

除外基準(2)

(6)　頸動脈の両側高度狭窄 あるいは 脳主幹動脈の閉塞

RESPECT研究では、
①日常臨床にできるだけ近い脳卒中既往の患者集団を集める
②診療録からこれらの情報は得ることができる
③症例登録をしやすくする
④本研究に参加すると予想される医師は、専門医の集団

特に診断基準を設けることや、登録時の頸動脈エコー、MRA、MRIなどの検査の実施を必須とはしない

- *主治医が、リスクの多い症例と判断した場合は除外する。*

(7)　脳卒中による重度の麻痺
（Modified Rankin Scale　≧ 4 ）

除外基準(3)

(8)　腎機能障害を合併（1年以内の血清Cr ≧ 2.0mg/dL）
(9)　肝機能障害を合併
（1年以内のAST or ALT ≧ 100IU/mL）

(8)および(9)は、
● *臨床検査値の推移から、除外基準に抵触するかどうかは主治医が判断する*

(10)　同意前、4剤以上の降圧薬服用中の患者
● *降圧薬 4剤服用で、登録時の外来血圧は選択基準を満たし、かつ降圧薬3剤で研究開始が可能と主治医が判断すれば登録可能。*
ただし、薬剤抵抗性の高血圧症は除く

(11)　ロサルタン及び他のARB, HCTZ, アムロジピン，又は抗アルドステロン性利尿薬に対して過敏症またはアレルギー

除外基準(4)

(12) 研究期間内に大手術*の予定
*大手術:全身麻酔下での開腹術、開胸術、開頭術など。
人工呼吸器装着および手術後1晩以上の入院要。

(13) 同意日前30日以内に他の臨床研究に参加

(14) 悪性腫瘍(皮膚の扁平上皮がんを除く)の
合併/既往(既往は治療終了後5年以内)

(15) クモ膜下出血の合併/既往

(16) 明らかな認知症の患者*

- *診療録に『認知症』と記載の場合は登録不可*
- *主治医の診断で『認知症なし』は登録可*

(17) 同意の取得が困難な患者または不同意の患者

(18) その他、医師が不適格と判断した患者

診断基準

イベント発生時は、以下の診断基準にて確定診断をおこなう

●脳卒中：TOAST分類に則って病型診断し、診断名は
NINDS分類を用いる。

●認知症： MMSE, DSM-IV, CDR（Clinical Dementia Rating)
MRI所見 (MRIがない場合は、CTでも可）

●虚血性心疾患： ESC/ACCガイドライン
AHA　Scientific statement (2003)

●糖尿病： 糖尿病学会　新診断基準（2010/7/1施行）

●腎障害： エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン　2009

治療群の割り付け

インターネットを介する登録システムを用いて、層別無作為化法により厳格治療群と標準治療群の2群に割り付ける。

割付因子	水準
① 年齢	70歳未満・70歳以上
② DM, CKD, MI後の合併	あり・なし
③ 心房細動*	あり・なし

*心房細動既往も含む：発作性心房細動歴ありの場合

- 治療群割り付けは、割り付けに必要な項目のみを入力すると瞬時に行われる。
- 試験薬の開始は、治療群割り付け日と同日　あるいは　次回来院日からのどちらでもよい
- 試験薬開始日まで、必ず『割り付け前降圧薬』は継続しておくこと

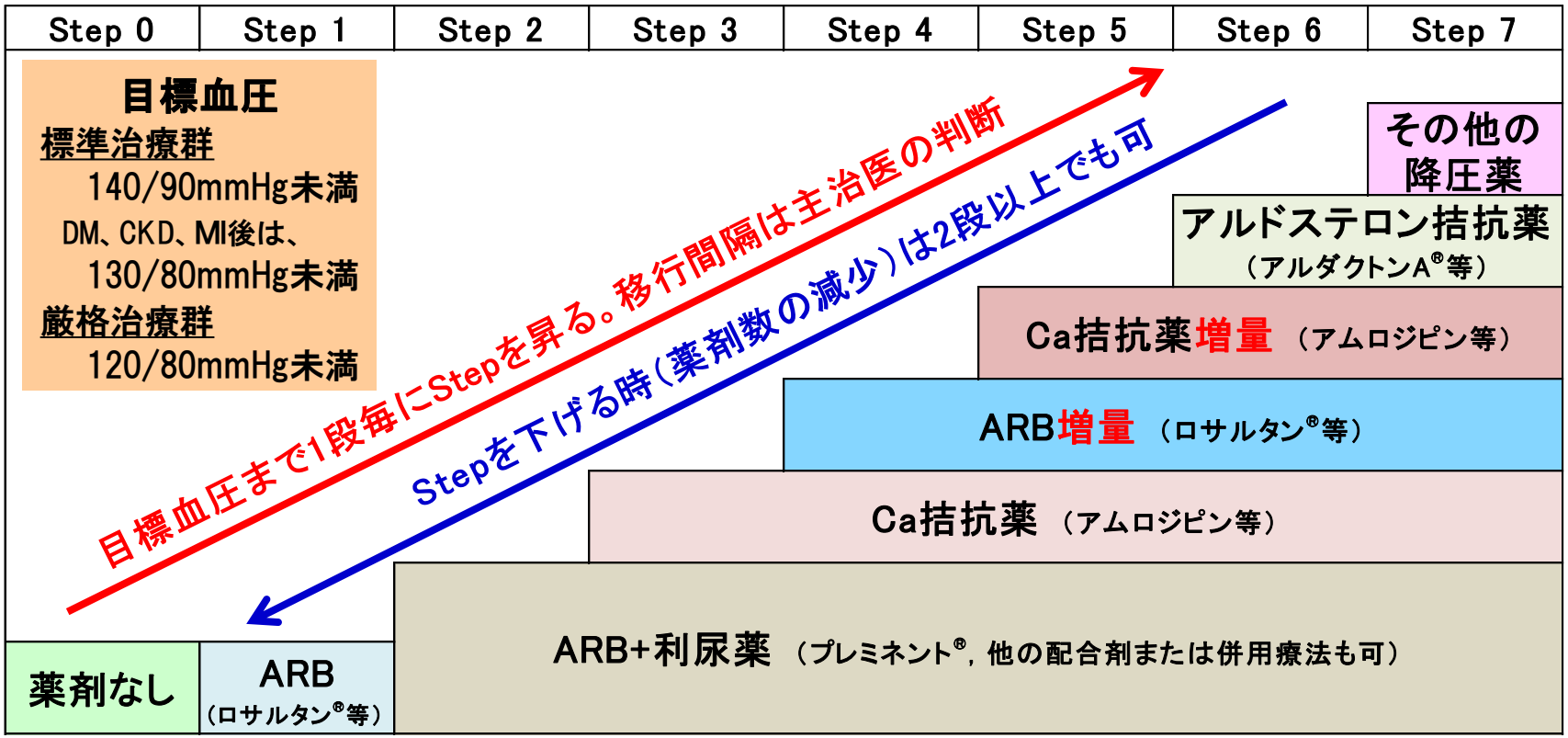
目標血圧達成のための降圧薬の増減方法

対象患者の選択

脳卒中(脳梗塞・脳出血)発症から30日以上3年以内の外来通院可能な本態性高血圧患者
年齢 50～85歳、降圧薬０～３剤服用中で SBP130～179 または DBP80～109mmHg

無作為割り付け
試験薬開始

標準治療群または**厳格治療群**に割り付ける
研究開始前と**降圧薬数が同数のStep**または**１段上**または**１段下のStep**から開始する
開始するStepに示された種類以外の降圧薬を内服中の場合は、試験薬に切り替える



目標血圧達成のための降圧薬の増減方法

対象患者の選択

脳卒中(脳梗塞・脳出血)発症から30日以上3年以内の外来通院可能な本態性高血圧患者
年齢 50～85歳、降圧薬０～３剤服用中で SBP130～179 または DBP80～109mmHg

無作為割り付け
試験薬開始

標準治療群または**厳格治療群**に割り付ける
研究開始前と**降圧薬数が同数のStep**または**１段上**または**１段下のStep**から開始する
開始するStepに示された種類以外の降圧薬を内服中の場合は、試験薬に切り替える

Step 0	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 6	Step 7

目標血圧
標準治
14
DM、
13
厳格
12

目標

- 薬剤なし → ARB → ARB+利尿薬 → ARB+利尿薬＋CCB の順に増量すること、このいずれかのStepから開始することを原則としている。
- 試験開始時のStepを０～３のどれにするかは、次は何か？である。

その他の
圧薬
抗薬
等）
等）

薬剤なし | ARB（ロサルタン®等） | ARB+利尿薬（プレミネント®，他の配合剤または併用療法も可）

抗不整脈薬あるいは抗狭心症薬などとして割り付け前から使用のCa拮抗薬やβ遮断薬は、降圧薬としてカウントせず、主治医の判断で継続可。原則として試験期間中用量を変更しない。

Ca拮抗薬を現在服用している

Ca拮抗薬使用中

中止してARBへの変更ができますか？

YES

STEP 1
ARB 開始

STEP 2
ARB+利尿薬合剤に変更
あるいは利尿薬追加

STEP 3
Ca拮抗薬追加

NO

STEP 0
その他の降圧薬なし

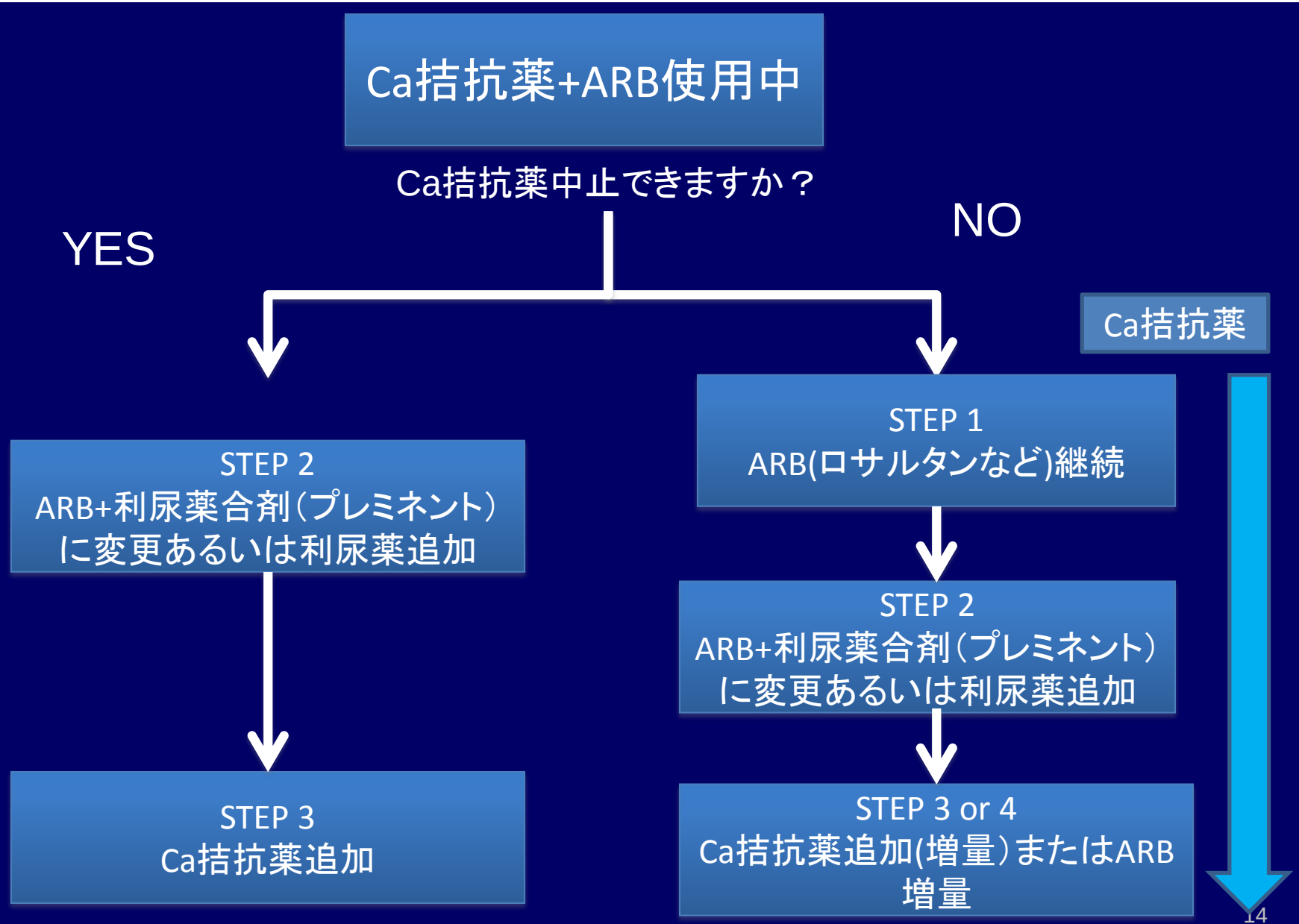
STEP 1
ARB追加

STEP 2
ARB+利尿薬合剤）に変更
あるいは利尿薬追加

STEP 3 or 4
Ca拮抗薬追加(増量）または
ARB増量

Ca拮抗薬

Ca拮抗薬+ARBを現在服用している



よくある質問？

家庭血圧と外来血圧の差幅がある患者さんについて

白衣高血圧や仮面高血圧では、 病院での測定値と家庭血圧の値がかなり異なり、厳格治療群、標準治療群の目標血圧の範囲を逸脱してしまうケースがあります。

このような場合は、どのように対応すればよいか？

家庭血圧と外来血圧の差幅がある場合は？

A.既に登録された患者で、家庭血圧が診察室血圧より低く、降圧薬増量での過降圧を心配する症例

1. 原則は、プロトコール通り、診察室血圧を基準に目標血圧を目指す。

2. 自覚症状で過降圧を示唆する所見には十分注意し、過降圧が疑われれば降圧薬の増量はしない。

3. 極端な差がある場合、白衣高血圧が疑われる場合は登録しない。

4. 自覚症状がない場合でも、主治医の判断で降圧薬を増量しないことは認められる。　家庭血圧が、診察室血圧での降圧目標値の上限よりも5mmHg以上低い値であることを目安とする

家庭血圧と外来血圧の差幅がある場合は？

B. 既に登録された患者で、家庭血圧が診察室血圧より極端に高い症例について

1. 診察室血圧が目標血圧の範囲であれば、降圧薬の増量（プロトコールのステップアップ）は不要。

2. 朝の家庭血圧が高値の場合、降圧薬の一部または全部を夕食後あるいは眠前投与 に変更する。

C. 未登録の症例

家庭血圧と診察室血圧が明らかに乖離している症例は登録しない。

この研究は降圧薬の「治験」ではありません

- いってみれば「降圧目標」の治験です。
- 従って、降圧薬の投与は「ARB+利尿薬」をベースにして、次にCa拮抗薬やARBの増量、必要であれば抗アルドステロン薬を適宜追加してください。
- そのかわり「降圧目標」を薬と考え，守る努力をお願いします。
- 研究の質は「降圧薬の開始、増量プロトコルをどれだけ守ったか」、や「降圧薬をどれぐらい使ったか」ではなく、降圧目標の達成で評価されます。

段階的薬剤増量期の来院間隔

◆ 原則、来院間隔は、それぞれの参加施設の間隔に合わせてもかまわない。

但し、RESPECT研究に参加しているので、

- 血圧の推移を見ながら“昇段”あるいは“降段”の判断が可能な来院間隔であること
- 患者さんの安全性について観察可能な来院間隔であること
- 標準治療群に割りつけられた場合は、ダウンタイトレーションを考慮できる来院間隔であること

目標血圧達成に向けての努力期間

- 登録時からの6か月間は、STEP 0 ➡ STEP 6 の試験薬を使いながら目標血圧達成に向けて努力する。
- 血圧変動幅が、目標血圧を逸脱した場合も STEP 0 ➡ STEP 6 までの試験薬を使って加減する。
- 6か月以降は、引き続き目標血圧を維持する。
- STEP6の試験薬を服用しても、目標血圧が達成できない場合は、他の降圧薬への変更・追加もかまわない。

標準治療群のダウンタイトレーション

ダウンタイトレーションの目的：研究仮説の立証するため

血圧降下が見られた場合は、それぞれの目標血圧に 即した
Step downを行う。

① 目標血圧：SBP＜130mmHg
（DM/CKD/MI後合併）

- 1回でもSBP 120mmHgを下回ればStep down
- 2回連続でSBP 125 mmHgを下回ればStep down

② 目標血圧：SBP＜140mmHg
（合併なし）

- 1回でもSBP130 mmHgを下回ればStep down
- 2回連続で135 mmHgを下回ればStep down

努力してますが、なかなか血圧が下がらない，下がると調子が悪いといわれます

- いろいろ降圧薬の調節をしていただいても下がらない、下がると有害事象が増えて、という場合はそれも「厳格な降圧目標」という治療法の結果ですから「試験の中断、中止」では無く，適切と思われる血圧で是非観察を続けて報告をお願いします。

併用可能薬

(1) 抗不安薬及び催眠鎮静薬
(2) ステロイド（外用）
(3) 非ステロイド性消炎鎮痛薬
(4) エフェドリン・エフェドリン類似薬
(5) シルデナフィル
(6) ホルモン補充療法
(7) 抗不整脈薬あるいは抗狭心症薬などとして使用の
Ca拮抗薬、 β遮断薬、（α遮断薬も可）
(8) 前立腺治療薬としてのα遮断薬

◆ 用法・用量を変更しない場合は、併用可とする。

標準治療群の患者さんが新たに DM, CKD、MIを発症の場合

研究期間中に、標準治療群の患者さんが
DM, CKDのいずれかを新たに発症した場合

↓

新たな疾病名を、EDCシステムの“合併症” に必ず入力

↓

目標血圧は SBP ＜130mmHg ＆ DBP ＜80mmHg に
自動的に変更される(EDCシステム）

心筋梗塞発症の場合は、プロトコール治療の中止。
可能な限りFOLLOW-UPをおこなう。

調査項目と調査時期

	観察期	プロトコール治療期		イベント・中止・終了時
		段階的試験薬増量期 (登録後6ヶ月)	追跡期	
	原則　4週間	原則　4週間毎	原則　6カ月毎に来院	
同意取得	○			
患者背景	○			
治療群の割付	○			
身長・体重	○		△体重のみ	△体重のみ
血圧・脈拍数(坐位)	○	○	○	○
臨床検査(診療録から転記)	○		○	○
妊娠診断テスト	○		○	○
12誘導心電図	○			○
脳卒中重症度 (Modified Rankin Scale)	○			○
試験薬(降圧薬)の使用状況	○	○	○	○
併用薬の使用状況	○	○	○	○
イベント・有害事象		○	○	○
付随研究項目(参加表明施設のみ実施:EDCシステムに入力箇所あり)				
認知機能障害調査	○		△MMSEのみ	○
頸動脈IMT	○		○	○
中心血圧	○	○	○	○

評価項目

主要評価項目

- 脳卒中（脳梗塞・脳出血）の第1回目の再発

副次評価項目

- 脳梗塞
- 脳出血
- クモ膜下出血
- 一過性脳虚血発作
- 心筋梗塞
- 心血管系イベント（心血管系に起因する死亡、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）
- 心血管系イベント系以外の要因による死亡
- 総死亡
- 血圧の推移および目標血圧への達成率
- 登録時の脳卒中の重症度と脳卒中の再発の関連性

研究の中止

8. 研究の中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は研究を中止する。

（1）患者の同意撤回
（2）その他

プロトコール治療の中止

9. プロトコール治療の中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は、原則として試験薬の投与を中止するがフォローアップは続行する。

（1）脳卒中の再発時
(患者さんにとって最善の治療に変更する)

（2）その他、研究責任医師あるいは研究参加医師がプロトコール治療を中止すべきと判断した場合
(心筋梗塞発症など)

統計解析の方法

主要評価項目の累積脳卒中再発症例数

- カプランマイヤー法により推定し、群別に生存曲線を作成
- 厳格治療法が標準治療法に比して脳卒中の再発を減少させるという主要仮説の証明は、ログランク検定にて検討
- 逸脱或いは追跡不能な患者は、最終の来院時で打ち切る

副次評価項目である各種イベントに関する解析

- 上記と同様の方法で実施
- 主要評価項目および副次評価項目に関する、患者背景因子、試験期間中の血圧管理、使用薬剤のクラスが与える影響等は、Cox比例ハザードモデルにより推定

研究実施期間

- 本研究は規定された数の脳卒中イベント(244件）が発生した時点で観察期間を終了する。

- 目安となる研究期間
  2010年9月～2016年12月（解析期間を含む）

- 症例の組入れ期限は、その時点から1年後までに脳卒中の再発が244件に達すると判断される時点まで、症例登録期間の延長が可能である。（2015年12月）