

SUNRISE lab. Presents

LOw-Dose Tolvaptan in Decompensated Heart Failure

Patients with Severe Aortic Stenosis

- LOHAS registry -

重症大動脈弁狭窄の心不全症例に対する

低用量トルバプタンの有用性の検討

医師主導型研究

主任研究者 帝京大学 循環器内科 助教 渡邊 雄介

作成年月日:平成 27 年 7 月 1 日 Version 0.32

改訂年月日:平成 27 年 9 月 9 日 Version 0.33

改訂年月日:平成 27 年 9 月 12 日 Version 0.34

改訂年月日:平成 27 年 10 月 28 日 Version 0.35

改訂年月日:平成 27 年 11 月 19 日 Version 0.36

改訂年月日:平成 27 年 11 月 30 日 Version 0.37

改訂年月日:平成 27 年 12 月 15 日 Version 0.38

改訂年月日:平成 28 年 2 月 2 日 Version 0.39

目次

研究の概要	4
背景	7
1. 研究実施の根拠と目的	7
1.1. 実施の根拠	7
1.2. 研究の目的	7
1.2.1. 主要目的	7
1.2.2. 副次的目的	7
2. 研究デザイン	7
2.1. 種類	7
2.2. 対象疾患(患者)	7
2.3. 適格基準	8
2.3.1. インフォームド・コンセント/アセント	8
2.3.2. 選択基準	8
2.3.3. 除外基準	8
2.4. 評価項目	8
2.4.1. 主要評価	8
2.4.2. 副次的評価	8
2.5. 実施手順	9
2.5.1. 評価スケジュール	10
2.6. 目標症例とその設定根拠	10
3. 品質管理及び品質保証	10
3.1. モニタリング	10
3.2. 監査	10
4. 安全性情報の収集と報告	11
4.1. 重篤および非重篤な有害事象と他の安全性情報の定義	11
4.1.1. 有害事象	11
4.1.2. 重篤な有害事象	11
4.1.3. 非重篤な有害事象	11
4.1.4. 他の安全性情報	12
4.2. 有害事象発生時の対応	12
4.2.1. 報告の期限	12
4.2.2. 安全性情報の連絡先	12
4.2.3. 重篤な有害事象への対応	13
4.2.3.1. 研究者等の対応	13

4.2.3.2 研究代表者の対応	13
4.2.3.3 研究機関の長の対応	13
4.2.4 妊娠に関する対応	14
4.2.5 非重篤な有害事象およびその他の安全性情報への対応	14
4.3 安全性情報の収集期限および最終報告書の提出	14
4.3.1 安全性情報の収集期限	14
4.3.2 安全性情報の最終報告書の提出	14
4.4 安全性情報の報告義務	14
5. 統計解析	14
6. 研究の終了、中止、中断	15
6.1 安全性モニタリング委員	15
7. 研究実施責任者（氏名・所属）	15
8. 参加予定施設	15
9. 研究組織	16
10. 補償への対応	16
11. 研究対象者の費用負担	16
12. 臨床試験登録システムへの登録	16
13. 研究期間	16
14. 研究結果の公表とスケジュール	16
15. 倫理及び利益相反	16
16. 参考資料および文献リスト	17

研究の概要

I. 目的

重症大動脈弁狭窄症 (Aortic stenosis, AS) を伴う心不全患者に対してトルバプタン (Tolvaptan) の安全性および有効性を評価すること

II. 対象

(i) 対象例

1. 入院加療が必要な重症 AS (AVA <1.0 cm², または大動脈弁通過最大血流速度 4m/s 以上) を合併した急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪患者で、従来治療で効果不十分な volume overload を来している患者を対象とする。

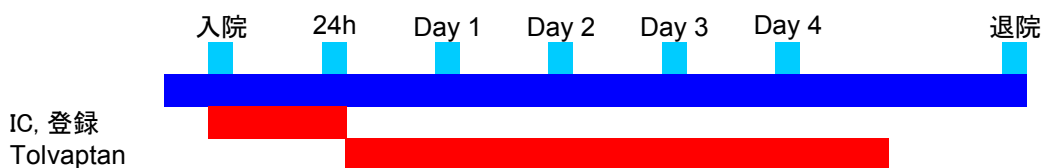
* 心不全の診断は Framingham heart failure diagnostic criteria による。

(ii) 除外例

1. 入院時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満のショックバイタル症例
2. 入院前 30 日以内に急性冠症候群を発症した症例
3. 活動性のある敗血症などの重症感染症例
4. 高ナトリウム血症の患者 (血清 Na 濃度 145 mEq/ml 以上)
5. 維持透析症例
6. すでに tolvaptan を投与されている症例
7. 悪性腫瘍などにより生命予後が 1 年未満の症例

III. 方法

1. 研究デザイン: 多施設前向きレジストリー



2. 目標症例: 60 症例

3. 手順

- (i) 入院加療が必要な重症 AS を合併した急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪患者で、従来治療で効果不十分な volume overload を来している患者を対象とする。
- (ii) 各施設における登録は入院 24 時間以内にインフォームド・コンセントを得たあとに行う。

- (iii) Tolvaptan 7.5 mg の内服を開始する。Tolvaptan は他の利尿薬と併用して使用すること
- (iv) 経皮的動脈弁拡張術(Balloon aortic valvuloplasty (BAV))および経カテーテル動脈弁置換術(Transcatheter aortic valve implantation (TAVI))もしくは動脈弁置換術(Aortic valve replacement (AVR))のinterventionを経過中に施行してもよいこととするが、intervention 自体とそれに伴う合併症は有害事象として扱わない。

4. 研究期間

- (i) 登録: 倫理委員会承認後 - 1 年
- (ii) 観察期間: 最終患者登録後退院するまで

IV. エンドポイント

(i) 一次エンドポイント:

1. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの体重変化
2. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの平均尿量および fluid balance

(ii) 二次エンドポイント

1. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの有害事象(高 Na 血症, 肝機能障害)の割合
2. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの起床時の収縮期血圧および観察中の最低収縮期血圧
3. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の症状の変化(呼吸苦, 浮腫, 頸静脈怒張)
4. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の腎機能および最不良時の腎機能(血清クレアチニン値, eGFR, cystatin C)
5. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 時間後および 4 日目の尿所見(尿浸透圧, 尿タンパク)
6. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の胸部レントゲン像(CTR, 胸水)
7. Tolvaptan 投与 7-14 日後の心エコー所見(LVDd/Ds, FS, EF, DCT, E/A, E/e', RVSP, IVC)
8. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の神経体液性因子(BNP, NTproBNP)
9. 人工呼吸器管理(NPPV, 気管挿管)の期間
10. 不整脈出現の有無および種類
11. 院内予後(ICU 滞在日数, 総入院日数, 院内死亡)
12. 入院日から mechanical intervention(TAVI, BAV, AVR)までの期間

13. Tolvaptan 中止の有無とその理由

V. 研究者と研究機関

(i) 主任研究者 渡邊雄介 帝京大学医学部附属病院循環器内科

(ii) 共同研究者

重城健太郎 東京女子医科大学 循環器内科/西新井ハートセンター病院 循環器内科

林田健太郎 慶応義塾大学 循環器内科

中澤学 東海大学 循環器内科

田中旬 東京都健康長寿医療センター循環器内科

西畑庸介 聖路加国際病院 循環器内科

出雲昌樹 聖マリアンナ医科大学 循環器内科

上妻謙 帝京大学医学部附属病院循環器内科

背景

心不全症状を伴う重症大動脈弁狭窄症(Aortic stenosis, AS)患者は大動脈弁手術がなされないと予後不良とされている¹⁻⁵。しかしながらそのような患者の中には全身状態が不良であるために手術加療を受けられない患者が存在する^{6,7}。ASを伴う心不全患者の治療は、前負荷と後負荷を低減することにあるが、AS患者は低心拍出量のため全身の血流が低下しており、現在心不全加療に一般的に使用されているループ利尿薬の使用は低血圧や腎機能の悪化を招くことが指摘されている⁸。

選択的 Vasopressin V2 レセプターアンタゴニストであるトルバプタンは心不全患者に対して血行動態や神経体液因子および腎機能を悪化させない利尿作用があり、ASを伴う心不全に有用である可能性がある⁹⁻¹³。

1. 研究実施の根拠と目的

1.1. 実施の根拠

重症 AS を伴う心不全患者に対してトルバプタンの安全性および有効性は明らかでない

1.2. 研究の目的

重症 AS を伴う心不全患者に対してトルバプタンの安全性および有効性を評価すること

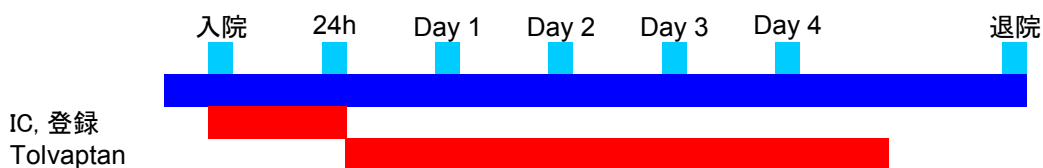
1.2.1. 主要目的

重症 AS を伴う心不全患者に対してトルバプタンの安全性および有効性を評価すること

1.2.2. 副次的目的

重症 AS を伴う心不全患者に対してトルバプタンの心不全への改善、腎機能、血圧および神経体液性因子へ与える影響、および院内予後の検討

2. 研究デザイン



2.1. 種類

多施設前向きレジストリー

2.2. 対象疾患(患者)

入院加療が必要な心不全を合併した重症 AS 患者

2.3. 適格基準

2.3.1. インフォームド・コンセント/アセント

この研究に参加するためには、すべての患者にヘルシンキ宣言にのっとったインフォームド・コンセントを入院から 24 時間以内に得る必要がある。

2.3.2. 選択基準

対象例

入院加療が必要な重症 AS(AVA <1.0 cm²,または大動脈弁通過最大血流速度 4m/s 以上)を合併した急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪患者で、従来治療で効果不十分な volume overload を来している患者を対象とする。* 心不全の診断は Framingham heart failure diagnostic criteria による。

2.3.3. 除外基準 Exclusion Criteria

1. 低血圧によりカテコラミン(dobutamine, dopamine, epinephrine, milrinone, norepinephrine, or phenylephrine)に依存している患者もしくは入院時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満のショックバイタル症例
2. 入院前 30 日以内に急性冠症候群を発症した患者
3. 活動性のある敗血症などの重症感染症例
4. 高ナトリウム血症の患者(血清 Na 濃度 145 mEq/ml 以上)
5. 維持透析症例
6. すでに tolvaptan を投与されている症例
7. 悪性腫瘍などにより生命予後が 1 年未満の症例

2.4. 評価項目

2.4.1. 主要評価

1. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの体重変化
2. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの平均尿量および fluid balance

2.4.2. 副次的評価

1. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの有害事象(高 Na 血症, 肝機能障害)の割合
2. Tolvaptan 開始 1 日目から 4 日目までの起床時の収縮期血圧および観察中の最低収縮期血圧
3. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の症状の変化(呼吸苦, 浮腫, 頸静脈怒張)
4. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の腎機能および最不良時の腎機能(血清クレアチニン値, eGFR, cystatin C)
5. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 時間後および 4 日目の尿所見(尿浸透圧, 尿タンパク)
6. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の胸部レントゲン像(CTR, 胸水)

7. Tolvaptan 投与 7-14 日後の心エコー所見(LVDd/Ds, FS, EF, DCT, E/A, E/e', RVSP, IVC)
8. Tolvaptan 開始前と比べた投与 4 日目の神経体液性因子 (BNP, NT-ProBNP)
9. 人工呼吸器管理(NPPV, 気管挿管)の期間
10. 不整脈出現の有無および種類
11. 院内予後(ICU 滞在日数, 総入院日数, 院内死亡)
12. 入院日から mechanical intervention(TAVI, BAV, AVR)までの期間
13. Tolvaptan 中止の有無とその理由

2.5. 実施手順

- (i.) 入院加療が必要な重症 AS(AVA <1.0 cm²連続の式もしくは planimetry 法で測定、または大動脈弁通過最大血流速度 4m/s 以上)を合併した急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪患者で、従来治療で効果不十分な volume overload を来している患者を対象とする。
* 心不全の診断は Framingham heart failure diagnostic criteria による。
- (ii.) インフォームド・コンセントが得られ次第登録する。登録は入院 24 時間以内とする。
- (iii.) Tolvaptan の投与量は 7.5 mg とし、投与開始日を Day 1 とする。Tolvaptan は他の利尿薬と併用して使用すること
- (iv.) 入院中の経皮的動脈弁拡張術(balloon aortic valvuloplasty (BAV)), 経カテーテル動脈弁植え込み術(Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)), 大動脈弁置換術(Aortic valve replacement (AVR)) などの mechanical intervention 施行は制限しない。行った場合は入院日から術日までの日数を記録すること。Intervention 自体とそれに伴う合併症はイベントとして扱わない

2.5.1. 評価スケジュール

調査項目 実施時期	入院時	投与 1日 目 (TLV 投与前)	投与 4時 間後	投与 2日 目	投与 3日 目	投与 4日 目	投与 7-14 日後	退院時
	基本情報 (NYHA 情報)	○					○	
血液検査	生化学	○	○	○	○	○	○	○
	神経体液性 因子	○					○	
経胸壁心エコー検査	○						○	
心電図検査	○					○		
尿量・体液バランス		○	○	○	○	○		
体重	○	○		○	○	○		○
血圧・脈拍	○	○		○	○	○		○
イベント		○		○	○	○	○	○

2.6. 目標症例とその設定根拠

目標症例数: 60 例

松崎らの報告¹⁴によると Tolvaptan の心不全患者に対する有効性の第 3 層調査にて、Tolvaptan 群 53 例とプラセボ群 57 例の比較において tolvaptan 群は有意に尿量が増加し体重が減少した。この試験を参考として本研究では目標症例を 50 例と設定し、マージンをとって 60 例とした。

3. 品質管理及び品質保証

3.1. モニタリング

本試験のモニタリングは、学校法人北里研究所 北里大学臨床研究機構によって実施される。対象施設は、研究責任医師の評価、参加施設・参加医師の経験等を考慮し、2 施設、8 症例を選定する。実施時期は、試験期間中並びに試験終了時とする。本試験でのモニタリングは、オンサイトモニタリングを予定しており、モニタリング担当者は、必要に応じて適宜施設を訪問する権利を有し適時のモニタリングを実施する。モニタリング実施の際には、その都度報告書を作成し研究責任医師へ提出することとする。尚、モニタリングに関する資料は、本試験の事務局にて適切に保管する。

3.2. 監査

本試験の監査は、学校法人北里研究所 北里大学臨床研究機構によって実施される。研究代表医師は、監査担当者が監査要員としての資格を有していることを確認し、本試験の監査担当者として任命する。監査対象機関は、研究責任医師及びモニタリング担当者

の評価を参考に選定し、研究責任医師の所属する施設を含む3施設、8症例を対象とする。監査では、同意説明文書、倫理委員会の文書、契約書、診療録などの文書の内容と保管状況を調査する。監査担当者は、監査結果を研究責任医師並びに監査実施施設の長へ報告する。監査にて、重大な所見が認められた場合は、当該施設担当者は指摘事項の内容を確認の上、回答を作成し、監査担当者へ提出することを原則とする。尚、監査に関する資料は、本試験の事務局にて保管する。

4. 安全性情報の収集と報告

4.1 重篤および非重篤な有害事象と他の安全性情報の定義

4.1.1 有害事象

有害事象とは医薬品を投与された研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事をいい、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品が投与された際に起こるあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、病気のことであり、当該医薬品との因果関係は問わない。尚、インフォームド・コンセント取得後から試験薬等投与開始までに存在した疾患、症状、徴候が試験薬等投与後に悪化した場合は、新たな有害事象として取り扱う。

4.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下に該当するものとする。

(1) 死に至るもの

(2) 生命を脅かすもの

その事象の発現時点において、被験者が死の危険にさらされていると参加医師が判断するものをいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないものは含まない。

(3) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

(4) 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの

(5) 先天異常・先天性欠損を来すもの

(6) その他の医学的に顕著な事象であって、適切な医学判断に基づくと、被験者に上に列挙する事象が生じることを防止するために、内科的または外科的な介入を要する可能性があるもの(たとえば、救急処置室または自宅において集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、入院には至らない程度の血液障害または痙攣、薬物依存症または薬物乱用等)

4.1.3 非重篤な有害事象

非重篤な有害事象とは、重篤な有害事象に該当しない全ての有害事象とする。

4.1.4 他の安全性情報

他の安全性情報とは以下の情報とする

- ・有効性の欠如
- ・過量投与、投与量の間違い (偶然あるいは意図的)
- ・誤用、乱用 (例：研究対象者から他者への供与)－有害反応に至らないものも含む
- ・不慮による暴露 (例：小児が親の医薬品を服用する)
- ・誤投与
- ・離脱反応
- ・対象疾患の憎悪、合併症の憎悪
- ・薬物相互作用および薬物-食物相互作用
- ・予想しない利益の報告
- ・妊娠または男性研究対象者のパートナーの妊娠
- ・授乳中の投薬 (有害でない場合も含む)
- ・偽造品の疑い
- ・薬剤による感染症/病原体の伝搬の疑い
- ・製品苦情報告 (固有性、品質、ラベル、耐久性、信頼性、有効性、性能、模造品に関するあらゆる欠陥)
- ・小児への使用 (適応外使用の場合)
- ・職業上の暴露
- ・効能外使用

4.2 有害事象発生時の対応

4.2.1 報告の期限

(1) 重篤な有害事象

事象の発生を知ってから 24 時間以内

(2) 妊娠に関する情報

事象の発生を知ってから 3 労働日以内

(3) 非重篤な有害事象

本研究の終了時または大塚製薬株式会社が問い合わせた時

(4) 厚生労働大臣その他行政機関または倫理委員会により提起された安全性に関する問題

当該問題が提起された日の翌日の 24 時まで

4.2.2 安全性情報の連絡先

- ・研究代表者

帝京大学医学部附属病院 循環器内科 渡邊雄介

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

e-mail : yusuke0831@gmail.com

FAX : 03-3964-6022

TEL : 03-3964-1211

・大塚製薬株式会社

大阪本部 PV 部 PV オペレーション室

〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27

e-mail : Otsuka-ICSR@hq.otsuka.co.jp

FAX : 06-6943-3692

TEL : 06-6043-7396 (平日の朝 9 時 30 分から夕方 5 時まで)

4.2.3 重篤な有害事象への対応

4.2.3.1 研究者等の対応

- (1) 研究者等は「4.1.2 重篤な有害事象」に該当する有害事象が発現した場合には、研究機関で定められた手順に従い、研究対象者等への説明および治療等、必要な措置を講じるとともに、当該有害事象を知り得てから 24 時間以内に、「有害事象速報書」に必要情報を記載し研究代表者および大塚製薬株式会社へ連絡する。
- (2) その後研究者等は、当該有害事象の発現を知り得てから 10 日以内に「有害事象詳細調査票」に必要情報を記載し研究代表者および大塚製薬株式会社へ連絡する。
- (3) 研究者等は、報告した重篤な有害事象について研究代表者や大塚製薬株式会社から、更に追加の情報を求められた場合にはそれに応じる。

4.2.3.2 研究代表者の対応

研究代表者は、重篤な有害事象を知った場合には、速やかにその旨を研究機関の長に報告するとともに、研究機関で定められた手順に従い適切な対応を図る。また速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の発生にかかわる情報を提供する。

4.2.3.3 研究機関の長の対応

研究機関の長は研究代表者から重篤な有害事象の発生について報告を受けた場合は、研究機関で定められた手順に従って速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象について倫理審査委員会の意見を聴き、必要な措置を講じる。

4.2.4 妊娠に関する対応

研究者等は、治療期間中に女性研究対象者の妊娠あるいは男性研究対象者のパートナーの妊娠が明らかになった場合は、3労働日以内に「妊産婦連絡票」あるいは「妊娠パートナー連絡票 (男性用)」に必要情報を記入し、研究代表者および大塚製薬株式会社に連絡する。その後、更に追加情報の提供を求められた場合にはそれに応じる。

4.2.5 非重篤な有害事象およびその他の安全性情報への対応

研究者等は、治療期間中に非重篤な有害事象あるいはその他の安全性情報の発生を知った場合には調査票に記録する。

4.3 安全性情報の収集期限および最終報告書の提出

4.3.1 安全性情報の収集期限

本研究における安全性情報の収集は、最初の研究対象者が登録された日から最後に登録された研究対象者の観察期間が終了した日までである。ただし発生していた重篤な有害事象についての対応は完了するまで実施する。

4.3.2 安全性情報の最終報告書の提出

研究代表者は、調査票固定後1年以内に、全ての安全性情報を一覧にした最終報告書を作成し大塚製薬株式会社へ提出する。

4.4 安全性情報の報告義務

研究者等は研究対象者の来院時に有害事象が発生していないかを評価すること。本研究に関連する有害事象は研究対象者のカルテと本研究で指定された調査票に記録すること。また大塚製薬株式会社が市販する医薬品の使用に関連する重篤な有害事象は、その因果関連を問わず報告すること。大塚製薬株式会社以外の医薬品に関する安全性情報の各メーカーおよび規制当局への報告は、個々の研究責任者の責任で行うこと。

5. 統計解析

すべての症例が解析対象となる。年齢や性別などの臨床的背景、1次2次エンドポイントはそれぞれのデータのカテゴリによって分析される。統計解析は株式会社インクリース研究所に業務を委託する。

株式会社インクリース研究所

所在地 〒162-0845

東京都新宿区市谷本村町 3-29 フォーキャスト市ヶ谷 4階

TEL 03-5227-3690 (代表) FAX 03-5227-3691

6. 研究の終了、中止、中断

(1) 研究の終了

各施設での研究の終了時には、施設研究責任者は、速やかに研究終了報告書を施設長に提出する。

(2) 研究の中止、中断

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の登録が予定症例を達成することが到底実現できないと判断されたとき
- ② データ安全性モニタリング委員により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

(3) データ安全性モニタリング委員により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。研究の中止または中断を決定した時は、速やかに施設長にその理由とともに文書で報告する。なお、研究を中止した場合、収集したデータは全て破棄し、患者に関するデータは一切使用しない。

6.1 安全性モニタリング委員

丸山泰幸 岩槻南病院 循環器内科

7. 研究実施責任者 (氏名・所属)

(i) 主任研究者 渡邊雄介 帝京大学医学部附属病院循環器内科

(ii) 共同研究者

重城健太郎 東京女子医科大学 循環器内科/西新井ハートセンター病院 循環器内科

林田健太郎 慶応義塾大学 循環器内科

中澤学 東海大学 循環器内科

田中匂 東京都健康長寿医療センター 循環器内科

西畑庸介 聖路加国際病院 循環器内科

出雲昌樹 聖マリアンナ医科大学 循環器内科

上妻謙 帝京大学医学部附属病院循環器内科

8. 参加予定施設

帝京大学医学部附属病院

東京女子医科大学病院

慶応大学医学部附属病院

東海大学医学部附属病院

東京都健康長寿医療センター

聖路加国際病院

西新井ハートセンター病院
聖マリアンナ医科大学

9. 研究組織

有害事象発生時は臨床研究保険の適用の対象となる。

10. 補償への対応

有害事象発生時は臨床研究保険の適用の対象となる。

11. 研究対象者の費用負担

本研究では保険診療範囲内での診断、検査が行われるため、研究対象者(被験者)の負担が増えることはない。

なお、本研究では研究実施施設に対して参加協力費を支払う。

12. 臨床試験登録システムへの登録

医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の勧告に基づき、本研究開始までに大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム(University hospital Medical Information Network-Clinical Trial Registry: UMIN-CTR)、米国医学図書館運営臨床試験登録公開 Web サイト clinical trials.gov など臨床試験登録システムへ登録する。

本研究は UMIN に登録済みである。(2015 年 9 月 UMIN000018966)

13. 研究期間

倫理委員会承認後から 1 年間

14. 研究結果の公表とスケジュール

結果の公表は国内および海外学会、および医学論文誌を行う。最終登録症例から 1 年以内を目標とする。

15. 倫理及び利益相反

ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針への対応

本研究はヘルシンキ宣言(1964 年、以後 1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年サマーウエスト、2000 年エジンバラ各世界医師会総会、2008 年ソウル、2013 年フォルタレナ改訂版)の精神に基づいて、研究責任医師、研究分担医師、その他本研究に携わる全ての者は、本研究の実施において研究対象者の人権の保護と秘密の保全を図る。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(H26.12.22 文部科学省、厚生

労働省)」を遵守し進める。

倫理審査については、帝京大学における倫理委員会にて、本研究実施について審査、承認を受ける。その後、各研究実施施設における研究担当医師は、各施設の規則に従って倫理委員会で研究実施の承認を受ける。倫理委員会承認書は研究実施施設で保管する。

本研究の継続審査に関しては、各研究実施施設の規定に従う。

すべての研究担当医師はこの研究に対する利益相反を各施設の利益相反に対する規定にしたがって明らかにしなければならない。

16. 参考資料および文献リスト

1. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med*. 2003;348:1735-1736
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327
3. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373:956-966
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607
5. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmehl HC, Schmitz W, Kubler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-1110
6. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714-2720
7. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2111-2115
8. Sarraf M, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute heart failure syndromes. *Int J Nephrol*. 2011;2011:293938

9. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa T, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. *Circ J*. 2014;78:844-852
10. Dohi K, Ito M. Immediate and short-term use of tolvaptan for acute decompensated heart failure. *Circ J*. 2014;78:829-831
11. Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Abe Y, Saito T, Ohwada T, Suzuki H, Saitoh S, Kubota I, Takeishi Y. Acute heart failure volume control multicenter randomized (avcma) trial: Comparison of tolvaptan and carperitide. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:1277-1285
12. Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, Yoshida K, Onishi Y, Satoh Y, Ono Y, Nishioka T, Noda M, Sugi K, Torii S, Tejima T, Sakurada H, Yamaguchi S, Okishige K, Fujii H, Takahashi A. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure and renal failure: Design and rationale of the aquamarine study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:73-77
13. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Jr., Elkayam U, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J, Orlandi C. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1963-1971
14. Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: A phase iii, randomized, double-blind, placebo-controlled study (quest study). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25 Suppl 1:S33-45