

信頼性（耐久性試験）

- (1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。全てのイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管すること。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくこと。また、イベントが生じた場合に試験を中止するか続行するかについての判断基準をあらかじめ決めておくこと。
- (2) システムの信頼性は、申請者が決めた仕様（期間、環境）において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数を設定する。
- (3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で 6 か月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で 6 か月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2 年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- (4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

(参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許さない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許した場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許した場合	80%	80%	21 台

(参考) 異なる confidence level での試験台数

推奨者	Reliability	Confidence level	試験台数(1 台故障可)
ASAI0-ST5	80%	60%	9 台
検討案	80%	70%	11 台
検討案	80%	80%	14 台
検討案	80%	90%	18 台

動物実験の例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の例数及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、過去の国際的慣例などを考慮すると使用目的に応じて最低6頭60日以上や8頭90日以上の試験が行われていることが望ましい。しかし、いずれにしても行われた動物実験の例数や期間が、*in vitro* 評価も総合して使用目的や使用予定期間の安全性や耐久性を十分に満足するもので、これをもって治験に移行しても良いという十分な根拠と論理性を示せるものでなくてはならない。

在宅治療プログラム

次世代型の人工心臓では、病院外で良好なQOLを保つことが望まれる。そのためには、治験を行う人工心臓に応じた在宅治療プログラムが必須となる。

我が国でのこれまでの補助人工心臓装着例における在宅治療プログラムに関してアンケート調査を行ったが、その結果もふまえ、下記の要件を含む在宅治療プログラムを作成すること。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者および介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者および病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者および機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

治験の症例数と期間

米国Thoratec 社の米国における臨床試験は下記のようなものであった。

1) HeartMate®

臨床試験を開始するにあたり、FDA から試験症例数の指示はなかった。HeartMate-IP は75 症例、HeartMate-VE は86 症例でそれぞれPMA 及びSupplement の承認を得た。その後、HeartMate-VE の改良版HeartMate-XVE が作成されたがVE とのデザインの違いが軽微と判断され、臨床試験は不要であった。REMATCH についても、必要症例数は設定されなかったが、臨床試験開始前に全死亡症例数92 例と指定され、92 例の患者死亡時、LVAD グループに67 名、内科的治療グループに61 名の合計128 名が試験に参加していた。

2) PVAD (体外設置型補助人工心臓)

1982 年に臨床試験開始。1995 年に心臓移植へのブリッジユース (BTT) として左心、右心、両心補助で81 例を元にDual Drive Console と併せてPMA 承認取得。1998 年には、適応を開心術後の心筋回復を待つ間への使用まで拡大。2001 年に、TLC-II ポータブルドライバーが、13 例の試験に基づき院内及び外出用として認可され、2003 年には18 例試験を行い、家庭での使用が認められた。

3) IVAD (PVAD の体内植込み型)

2001 年に臨床試験が開始され、2004 年にPVAD と同適応で30 例 (16 例米国、14 例ヨーロッパ) を元に承認された。

我が国では、体外設置型の東洋紡製および日本ゼオン・アイシン精機製補助人工心臓システムについて、急性心不全を対象に60 例の臨床試験が求められ、両者とも60 例以上の臨床試験を行い、製造承認を得た。また、植込み型としてNovacor LVAD およびHeartMate-VE において、海外データがあることを考慮して6 例の臨床試験が行われた。その結果により、Novacor はすでに製造承認を得ている。HeartMate-VE も臨床試験を終えて、現在審査中である。

これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮した Feasibility study の性格を持つものは5 例前後、Pivotal study は15 例前後が適切だと考えられる。また、治験実施期間としてFeasibility study は植込み後3 か月を目安に評価を行うことが妥当と考えられ、Pivotal study においては当面移植へのブリッ

ジでは、植込み後6 か月の時点で、DT では植込み後12 か月をエンドポイントに係る評価を行うことが妥当と考えられる。さらに、継続して観察することにより、BTT では1 年後にも、DT では24 か月にも再度評価を行うことが望ましい。また、DT として使用を開始後心臓移植の適応となり、心臓移植手術がなされた場合には、その時点をエンドポイントとする。

治験の施設

施設の資格要件として当面下記を満たしていることが望ましい。

- 1) 補助人工心臓使用認定施設であること。
- 2) 年間100例（過去3年間平均）以上の心臓手術症例を有すること。
- 3) 補助人工心臓の装着経験が5例以上あり、内3例は最近3年間に経験していること。
また、1例は90日以上補助を行なった経験があること。
- 4) 心臓移植施設であるか、心臓移植施設と心臓移植について協力体制が構築できること。
- 5) メーカーが指定するトレーニングについて、関係者が受講済みであること。
- 6) 補助人工心臓装着の適応を検討する循環器内科医を含めた委員会が存在し、装着患者を統合的に治療・看護する体制が構築できること。
- 7) 体外設置型補助人工心臓駆動装置を有し、緊急時にはいつでも装着可能であること。

最終評価（有用性の評価）

評価を行う期間は目的および適応により異なるが、GHTFにおける臨床評価(clinical evaluation)の定義(SG5/N1R8:2007及びSG5/N2R8:2007)を参照し、下記を参考として治験開始前に設定すること。QOLの評価方法としてはSF-36®などがあるのでそれらが参考となる。

補助人工心臓（VAS）

心臓移植へのブリッジ（BTT）およびBridge to Recovery（BTR）：

- 6 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 6 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 6 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存

Destination Therapy（DT）：

- 12 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 12 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 12 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存
なお、在宅治療を2 か月以上行っていること

完全人工心臓（TAH）

Destination Therapy（DT）：

- 2 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合