

1 はじめに

本治験用具(以下 NEW-LVAS という)は、現時点で保険適用となっている機械的補助循環および薬物治療を最大限に駆使しても生命維持が困難な重症心不全患者の左室機能を補助することを目的とした左室補助装置である。本装置は既に欧米において 1000 以上の臨床例が経験されその有効性と安全性が確認されており、米国食品衛生局(FDA)において心臓移植のブリッジ使用の目的で承認されている。

2 治験の目的

本治験の目的は、心臓移植によってしか長期生存が困難と考えられる患者等を対象として NEW-LVAS を使用し、その臨床の有効性と安全性を評価することである。

3 治験用具

3.1 治験用具の型式名、形状、性能および仕様

3.1.1 治験用具の型式名

本治験用具の型式名を NEW-LVAS とし、主要構成部品を以下に示す。

- LVAS 血液ポンプ*
- 流出弁コンデュイット*
- 流入弁コンデュイット*
- 流出側グラフト*
- コアリングナイフ*
- 心尖部縫合リング*
- 非吸収性結紮糸*
- Y コネクタ
- システムコントローラ*
- ハンドポンプ*
- パワーベースユニット
- バッテリークリップ
- バッテリーセット
- システムモニタ
- ディスプレイモジュール
- 緊急電源パック
- ベントフィルターセット
- ストロークポリリュームリミッター
- IP ドライブコンソール
- サイザ
- トンネラ
- 分解補助具
- バッテリーホルスタ
- シャワーキット
- ナイトベルト
- トラベルケース
- ポケットパック

* 滅菌品

3.1.2 治験用具の形状

添付資料 A “NEW-LVAS Operating Manual オペレーティングマニュアル”参照

3.1.3 治験用具の性能および仕様

添付資料 A “NEW-LVAS Operating Manual オペレーティングマニュアル”参照

3.2 治験用具の使用法

3.2.1 装着手術手技

添付資料 B “NEW-LVAS Directions for Use 使用説明書”参照

3.2.2操作方法

添付資料 A.“NEW-LVAS Operating Manual. オペレーティングマニュアル”参照

3.2.3抗凝固療法

補助療法として、原疾患であるうっ血性心不全に適応とされる 75mg のジピリダモールを 1 日 3 回、及び 81mg のアスピリンを 1 日 1 回投与することが望ましい。被験者の臨床的所見によりヘパリン、ワーファリンなどの抗凝固剤の投与も可能である。

4 対象疾患及び選択・除外基準

4.1 対象疾患

NEW-LVAS は心臓移植待機中の極めて重症な心不全患者で、心不全が増悪した症例に対して使用することを原則とする。適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患である。

1. 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症
2. 虚血性心筋疾患
3. その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）

（日本循環器学会心臓移植委員会より）

4.2 選択基準

原則として被験者は以下の選択基準 A に該当し、かつ選択基準 B に該当しなければならない（項目 4 は a, b, c のいずれか 1 つ）。

ただし、選択基準 A に該当しないが、選択基準 B に該当し、NEW-LVAS 以外に救命ないし延命の期待がもてない患者を被験者として登録する場合には、心臓移植の適応者として（社）日本臓器移植ネットワーク心臓移植待機リストへの登録手続きを速やかに行うものとする。

選択基準 A

1. （社）日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストに登録されていること。

選択基準 B

1. 高度心不全状態が持続し、かつ NYHA 分類クラス IV²⁾の心不全症例。ただし、ジギタリス・利尿薬・アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・硝酸塩・β遮断剤など最大限の薬物治療によっても効果が見られないこと。
2. 年齢は原則として 15 歳以上であること。
3. 原則として体表面積(BSA)が 1.5m²以上の症例。

4. 以下の項目(a)、(b)、(c)いずれかを満足している症例。
- (a) 内科治療にても収縮期圧 80mmHg 以下あるいは心係数(CI)が 2.0 l/min/m² 以下でかつ肺動脈楔入圧が 20mmHg 以上である症例。
- (b) 下記の強心剤に依存している症例。
ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDE III Inhibitor 等
- (c) 下記の機械的循環補助に依存している症例。
IABP・PCPS・国産型補助人工心臓等
5. 被験者が本治験の意義を十分理解し、被験者本人からの文書によるインフォームドコンセントが得られていること。被験者が未成年である場合は、被験者の親権者または実質的保護者からも同意が得られていること。被験者が意識を喪失している等、被験者本人の判断が不可能な場合であって、かつ本治験用具の使用が被験者の生命予後によって不可欠と考えられる場合には、代諾者による同意が得られていること。

2) NYHA (New York Heart Association) 心機能分類

クラス I	器質的心疾患があるが、身体的活動には制限が無い。普通の身体的労作では疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こさない。	クラス III	器質的心疾患があり、身体的活動は著明に制限される。安静時には自覚症状はないが、普通の軽い身体的労作でも疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こす。
クラス II	器質的心疾患があり、身体的活動は軽度制限される。安静時には自覚症状はないが、普通の身体的労作で疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こす。	クラス IV	器質的心疾患があり、どんな身体的労作でも自覚症状を伴う。心不全徴候または狭心症が安静時にも認められ、わずかな身体的労作でも、症状が悪化する。

4.3 除外基準

以下の基準に1つでも該当している場合は NEW-LVAS 被験者として認められない。

1. 重症感染症を有する症例。
2. 不可逆性多臓器不全を有する症例。
3. 妊娠中の症例。
4. 重度の慢性閉塞性肺疾患を合併した症例。
5. 最近 30 日以内に顕著な肺動脈塞栓症の徴候をみた症例。
6. 高度の肺高血圧症を有する症例。
7. 開心術後早期 (2 週間程度) の症例。
8. 重度の肝臓疾患を合併した症例。
9. 重度の中樞神経障害を有する症例。
10. 治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患を合併した症例。
11. 重度の出血傾向、慢性腎不全、癌など生命予後不良な悪性疾患を合併した症例。
12. 著しい肥満のある症例。

13. 薬物中毒またはアルコール依存の既往がある症例。
14. プロトコルに従えない、あるいは理解不可能と判断されるほどの精神神経障害の既往歴がある症例。
15. その他担当医師が不適當と判断した症例。

4.4 実施目標症例数

4.4.1実施目標症例数

6 症例 (施設は2グループ最大6施設)

4.4.2根拠

4.4.2.1 有効性評価に関する根拠

NEW-LVAS は欧米を中心に世界 150 施設で使用され、1000 例以上の臨床使用経験を有する。また、米国食品衛生局(FDA)において心臓移植のブリッジ使用の目的で承認されており、本邦の臨床使用において欧米と全く異なる結果が得られるとは考えにくい。また、現在米国において心臓移植適応除外症例を対象とした NEW-LVAS 半永久使用の有効性および安全性に関する臨床治験が進行中である。

平成9年に本邦における心臓移植が再開されて以後、4年3か月の間に13例の心臓移植が実施され、本邦における年平均移植数は3例であった。また、平成13年度末における心臓移植待機登録症例は54例であり、30例前後がブリッジ症例である。ドナー心の提供数が飛躍的に伸びない限り、VASの平均補助期間が1年としてもブリッジ症例の10%程度しか移植に到達しない事になる。本邦の13例の心臓移植症例中10例が補助人工心臓のブリッジ症例であるが、その待機期間は12か月以上に及ぶ。1992年に本邦で心筋症に対する補助人工心臓の使用が開始されて以後10年間に134例の心筋症に補助人工心臓が使用されたが、内15例(離脱後移植1例を含む)に移植(国内8例、海外7例)が施行されているが、現状では国内における移植可能症例はブリッジ症例の10%以下と予測せざるを得ない。こうした本邦の心臓移植並びに心筋症に対する補助人工心臓治療状況を鑑みた場合、NEW-LVASの有効性および安全性に関する臨床治験において米国と同様に心臓移植をend-pointとした生存率で有効性を評価する事は著しく困難であると考えられる。それ故、現在米国で進行中である移植を前提としないLVASの半永久使用(または、末期的心不全症例に対する延命効果の検討)に関する臨床治験TCI-LVAS REMATCH Studyを参考にして、NEW-LVASの臨床的有効性の評価基準を設定すべきであると考えられる。すなわち、TCI-LVAS REMATCH Studyでは2年生存率が25%程度と考えられる対象症例にLVASを装着する事によって2年生存率を50%まで向上させる事を有効性の指標に設定しているがこれを参考にして、わが国の現状を対応させるべきと考えられる。わが国でLVAS装着対象となる症例は、LVAS装着せずに内科治療が継続されたならばほぼ100%の確率で1週間以内に死亡すると推定される。また、LVAS以外の補助循環(IABPやPCPS)を用いたとしてもほぼ100%の確率で1ヶ月以内に死亡すると推定される。それ故、わが国でLVAS装着対象例の2年生存率は0%と設定すべきであり、25%の2年生存率が得られたならば、米国のTCI-LVAS REMATCH Study基準から見てNEW-LVASは有効と評価すべきであろう。このREMATCH Studyの中間報告では、1年生存率はLVAS群52%に対して内科治療群25%、2年生存率はLVAS群23%に対して、内科治療群8%であった(文献1)ことから、本邦のLVAS装着対象でREMATCH Studyを実施したならばLVAS群の1年生存率30%程度となり、2年生存率は15%程度になることが推測される。LVAS治療がはるかに先行し患者管理のknow-howが蓄積されている

欧米の治療成績を考慮に入れた場合、本邦の埋め込み型 LVAS の治験において 30%以上の 1 年生存率が得られた場合有効と評価すべきであろう。もちろん、LVAS 補助後 1 年以内移植に到達する症例(ブリッジ症例の 10%以下で、6 例の治験症例では 1 例以下と推測される)も治験有効例とすべきであるが、こうした有効例を含めたとしても 6 症例において 3 例以上の有効例が得られた場合、本デバイスを有効と評価すべきである。6 例中 2 例の有効例が得られた場合(33%)、更に有効性を明確にする目的で 4 例追加して治験を続行し、10 例中 4 例(40%)の有効例が得られた場合、本デバイスを有効と判断すべきであろう。

4.4.2.1 治験症例数に関する根拠

NEW-LVAS の有効性を証明するために 6 症例の治験で必要かつ十分である根拠を説明する事は容易ではないが、1 ヶ月生存が 0%と想定される母集団で 30~40%以上の 1 年生存率または移植到達症例が得られた場合、たとえ治験症例数が少なくとも臨床的意義は極めて大きい。しかし、その有効性を示す統計学的根拠を示す事は出来ない。

本デバイスの治験目標症例数を設定する時に、①臨床的有効性の評価に加えて、②本邦における移植治療の社会的背景、並びに③当該治療に要する治験コストを含めた医療経済状況を十分に考慮して目標症例数を設定する必要がある。

②本邦における移植治療の社会的背景

1 年に平均 3 例の移植症例しか発生しないわが国の心臓移植の現状を考慮した場合、治験期間を 3 年程度(3 年度は評価期間となり、実際の LVAS 装着手術は最初の 2 年間に限られる)に設定しても、多数の治験症例数を獲得する事は容易ではない。こうした移植治療の社会的背景から、治験実施目標症例数を 6 例とする事は合理的なものとする。すなわち、NEW-LVAS 装着 6 症例中 2 症例が 12 ヶ月の待機で心臓移植されたとしても、治験期間の 2 年間における本邦の想定移植症例の 3 分の 1 の症例が本治験対象となる必要がある。他の LVAS もこうした移植対象症例に用いられる事を考慮した場合、現実的に 6 症例以上の治験をおこなうことは物理的に困難と考えられる。

③当該治療に要する治験コストを含めた医療経済状況

現在進行している TCIVE LVAS 臨床治験を参考に、当該デバイスの治験費用を試算した場合、手術並びに術後管理費用が特定療養費で支払われないと仮定して 1 例あたり 3000 万円以上となる。すなわち、デバイス本体(ポンプ)を \$70,000 と仮定して 800~1000 万円(1\$=110 ~140 円)となり、バックアップシステムを含めたデバイス全体のコストは 1 例あたり 2000 万円となる。これに手術並びに術後管理費用(6 ヶ月間)を加えて 3000 万円程度となるが、LVAS 装着前に多臓器不全に陥っていた場合、装着後長期呼吸管理や人工透析を要する症例も半数程度あり、1 例当たりの治験コストは 3000 万円を超える事になる。治験に要する事務経費などを加えて 6 例で最低 2 億円程度程度の治験コストがかかるものと試算される。当該デバイスの治験が成功して製造販売が認可されたとして、販売価格に対する治験コストの上乗せの影響を試算した場合 1 例あたり 400 万円程度となる。販売開始後 5 年間で治験コストを回収すると仮定して、1992 年以後 10 年間の本邦における VAS 治療の実績(134 例)から、心臓移植症例を対象とした平均年間 VAS

使用個数は15～30個程度と考えられる。既に本邦で販売されている東洋紡 VAS、ゼオン VAS、および Novacor LVAS の臨床使用を考慮した場合、当該デバイスの年間販売個数は最大5個と予測され、5年間で25個販売されたと仮定して、1個あたりの販売価格に対する治験コストの上乗せの影響は400万円程度と試算される。健全な医療経済バランスを維持するためにもこうした医療用具の販売価格は可能な限り高価格にならないよう努力する必要がある。高価格医療用具の価格面に対する影響を考慮した場合、医療用具の治験目標症例数は臨床的有効性を明示できる最小症例数とする事が合理的と考えられる。

治験実施施設については、移植関係合同委員会により心臓移植実施施設として選定された2施設、および心臓手術の豊富な経験を有する各地の主要医療機関のうち、NEW-LVAS の植込みと、植込み後の管理が十分可能と考えられる4施設を加えて6施設とした。なお、治験実施施設間で患者を移送して心移植を行う場合は、治験実施施設間が協力し、同様の観察を継続するものとする。

(参考)

1. (社)日本臓器移植ネットワークのインターネットホームページによると、平成13年11月30日現在において、心臓の移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録者は54名であり、平成11年2月28日に心臓移植再開後最初の心臓移植が行われてからこれまで計13例の心臓移植が行われている。
2. 国内においては1992年4月から2001年9月の9.5年間の心筋症症例に対して補助人工心臓の適応は134例と報告されている(日本臨床補助人工心臓研究会)。
3. TCI-LVAS REMATCH Study の中間報告では1年生存率はLVAS 群 52%に対して内科治療群 25%、2年生存率はLVAS 群 23%に対して、内科治療群 8%であった(文献1: Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-43)

5 治験の方法 (適用手順)

5.1 被験者の登録

被験者の登録手順は、次の原則に従って行うこととする。

5.1.1 各治験実施施設内における審査

被験者の担当医師の申し出により各治験実施施設内において被験者の検査データや治療内容を吟味し、必要に応じて診察も行った上で適用の決定について審査を行う。

5.1.2 被験者の同意 (インフォームドコンセント)

治験実施施設内において適用が決定した時点で、治験責任医師(または治験分担医師)は治験の実施に際し、被験者に対して治験の内容等を説明し、被験者の理解を得、治験への参加について文書により被験者の自由意思による同意を被験者本人から得るものとする。ただし被験者が未成年である場合は、被験者の親権者または実質的保護者からも同意を得るものとする。

なお、被験者が意識を喪失している等、被験者本人の判断が不可能な場合であって、かつ本治験用具の使用が被験者の生命予後にとって必要不可欠と考えられる場合には代諾者による同意を認める。

同意における署名、捺印については、被験者本人、被験者の親権者または実質的保護者、あるいは代諾者のいずれにおいても、署名のある場合は捺印を省略できるものとする。

5.1.3 被験者の登録

治験責任医師（または治験分担医師）は、症例報告書の被験者審査記録に所定の項目を記入し、署名・捺印を行った上で、治験依頼者へ連絡を行うものとする。連絡方法については次のいずれかによるものとする。

1. 治験責任医師（または治験分担医師）が電話にて治験依頼者に連絡し、治験依頼者は治験実施施設を訪問し被験者審査記録の写しを入手する。
2. 治験責任医師（または治験分担医師）が治験依頼者に被験者審査記録をファクシミリにて送信する。

治験依頼者は被験者審査記録に対して記入漏れや逸脱事項が無いことを確認し、被験者登録の旨を治験責任医師に連絡する。

なお、判断困難な症例については、治験調整医師に登録の可否について相談することとする。

5.2 植込み手術

被験者の登録が完了した後、治験責任医師（または治験分担医師）は NEW-LVAS の植込み手術を実施する。

5.3 植込後の管理

5.3.1 術後管理

植込み術後の管理として、必要に応じて薬物治療も含めた循環管理、呼吸管理および全身管理を行う。

5.3.2 抗凝固療法

抗凝固療法については、3.2.3 に従って行う。

5.3.3 日常管理

日常的な管理として以下のような項目があげられる。これらについては、添付資料 A “NEW-LVAS Operating Manual オペレーティングマニュアル”、添付資料 B “NEW-LVAS Directions for Use 使用説明書”および添付資料 C “NEW-LVAS Patient Handbook ユーザーハンドブック”を参照。（この項目は TCI VE LVAS 臨床治験に用いられたと同様のものが存在と仮定する）

- ベントフィルター交換
- シャワーの浴び方
- 就寝準備
- 静電気防止

5.3.4リハビリテーション

手術後のリハビリテーションは被験者の循環動態により各治験実施施設のプログラムに従って実施する。リハビリテーションは6ヶ月程度で終了し、6ヶ月以後可能な症例は自宅復帰する。

5.3.5 自宅復帰

リハビリテーションは終了後、各治験実施施設のプログラムに従って実施する。

6 治験の終了

6.1.1 観察期間

観察期間は第6例目の被験者が12ヶ月間の観察期間を経過した時点で一旦NEW-LVASの成績評価を行い、これら6例の評価結果をもって本治験の治験終了届を提出する。治験中に治験実施施設において心移植に移行した場合には、心移植後のフォローアップとして、退院まで引き続き観察を行う。外出、外泊が不可能な全身状態である等の理由から、12ヶ月を越えて治験実施施設内でのNEW-LVASによる補助循環治療が継続している症例については、治験終了届提出以降においても、引き続きそれまでと同様の観察および臨床検査を継続するものとする。また、12ヶ月以内に以下の状態に移行した場合には、その時点で観察を終了し、成績評価を行う。

- 心機能の回復により治験責任医師がNEW-LVASを停止しても被験者の自然心による循環が維持できると判断し離脱した場合
- 海外で心移植を受けるために渡航した場合
- 12ヶ月以内に死亡もしくは治験を中止した場合

6.1.2 ポンプの摘出

心臓移植への移行や離脱、または被験者死亡に際して、NEW-LVASを摘出する場合の摘出手順については添付資料B参照。これら摘出されたポンプについては治験依頼者が回収する。

6.2 被験者の登録から終了

被験者の登録が完了しNEW-LVASの植込み・評価が始まると、治験依頼者は定期的に治験実施施設を訪問し、治験の進行状況を確認し、記録する。

被験者の登録から評価・終了までの流れを以下のフローチャートに示す(図1)。

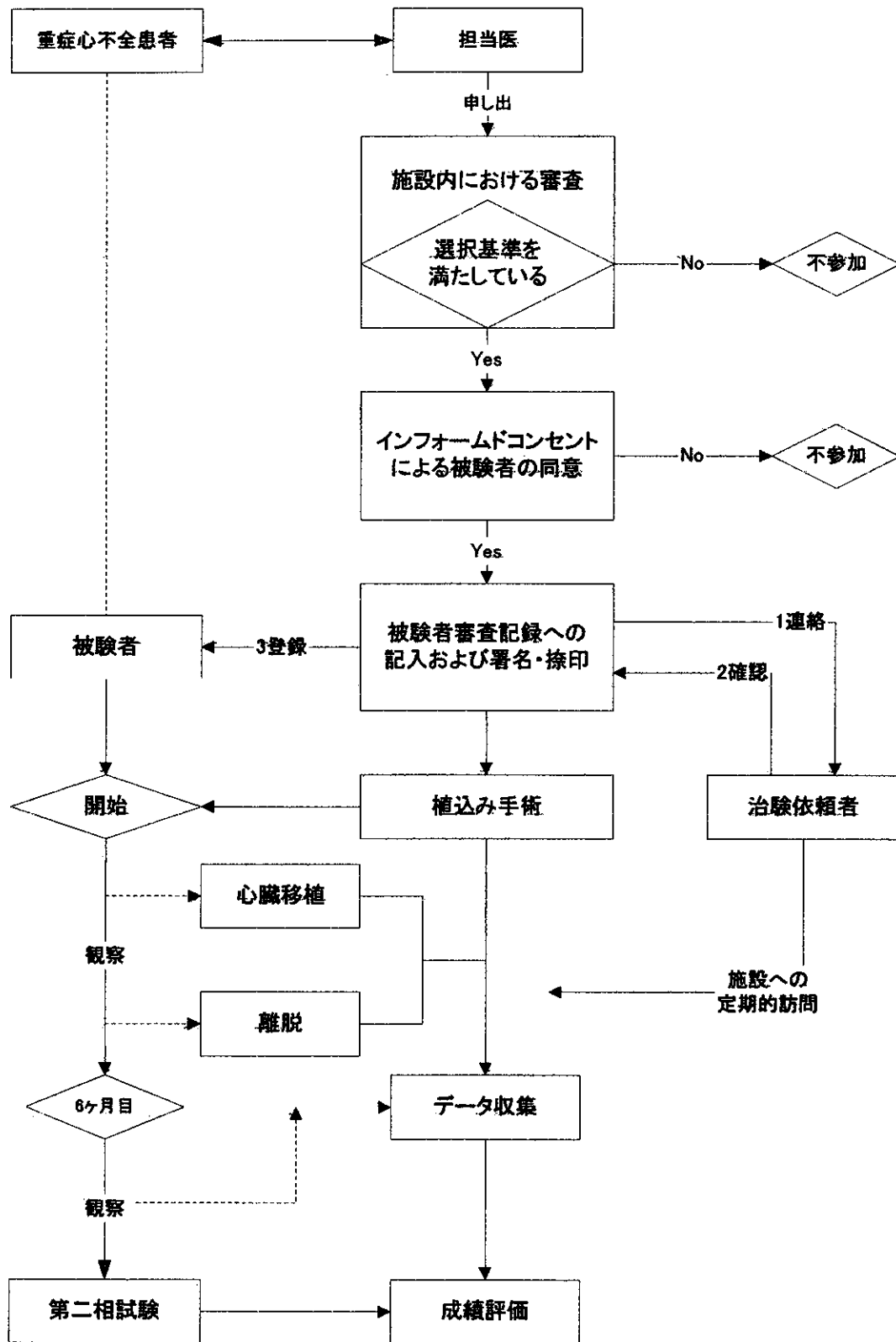


図1. 被験者の登録から評価・終了までの流れ

6.3 緊急事態の対応

6.3.1 治験用具の動作不良による緊急事態

緊急事態として、NEW-LVAS に動作不良が生じ、実際に十分な血液を拍出することが出来なくなる場合、その可能性が高い場合等が考えられる。その緊急事態における適切な対処方法については、添付資料 E “NEW-LVAS 緊急時対応マニュアル”に従うものとする。

参考： 添付資料 A “NEW-LVAS Operating Manual オペレーティングマニュアル”
添付資料 C “NEW-LVAS Patient Handbook ユーザーハンドブック”

(この項目は TCIVE LVAS 臨床治験に用いられたと同様のものが存在と仮定する)

緊急事態が発生した場合には、治験責任医師（または治験分担医師）はその治験実施施設の長への報告、治験依頼者への連絡を速やかに行うとともに、医学上最善の処置を取ることにより被験者の回復に努めるものとする。連絡を受けた治験依頼者は、その治験実施施設を訪問し、発生した有害事象の確認を行うとともに、被験者の回復に協力するものとする。

6.3.2 治験用具の動作不良以外による緊急事態

装置の動作不良以外による緊急事態として、中枢神経障害、呼吸不全、腎不全、急性右心不全、肺炎、胃潰瘍による大出血などが事例としてあげられる。

このような緊急事態が発生した場合、5.6.1 と同様の手順で対応する。

6.3.3 治験依頼者の連絡先およびその対応

治験依頼者は、緊急時における治験実施施設からの連絡を 24 時間体制で対応できるように、連絡先を確保する。

NEW-LVAS 開発株式会社
国際事業部 市場開拓部 TEL 06-6375-xxxx (直通)
担当者 A : (090) 3496-xxxx
担当者 B : (090) 7364-xxxx

連絡を受けた治験依頼者は、発生した有害事象の状況に応じて以下の通り対応する。また、NEW-LVAS の社会的重要性に鑑み、有害事象の程度、状況に応じて薬事法施行規則第六十六条の七に準じて行政当局への報告を行うものとする。

- 1) 軽微で、速やかに解決し得た場合、治験実施施設への定期訪問時に詳細な内容を確認する。
- 2) 軽微ではあるが、すぐに解決し得ない場合には、速やかに治験実施施設を訪問し、状況の確認を行い、有害事象の解決に協力する。解決後、治験調整医師に有害事象の詳細な経緯、状況について報告する。
- 3) 被験者が重篤な状態に陥った場合には、速やかに治験実施施設を訪問し、状況を確認した上で、被験者の回復に協力する。解決後、有害事象の詳細な経緯、状況について治験調整医師と治験責任医師に報告するとともに、治験評価委員会を開催し、その被験者の治験継続の可否、他の治験責任医師への連絡・説明の必要性についての検討を行う。

注：軽微とは、発生した有害事象によって、被験者の治療、生命予後に対して影響を与えない程度のもの。

6.3.4 緊急事態の対応の流れ

緊急事態の対応の流れを図2に示す。

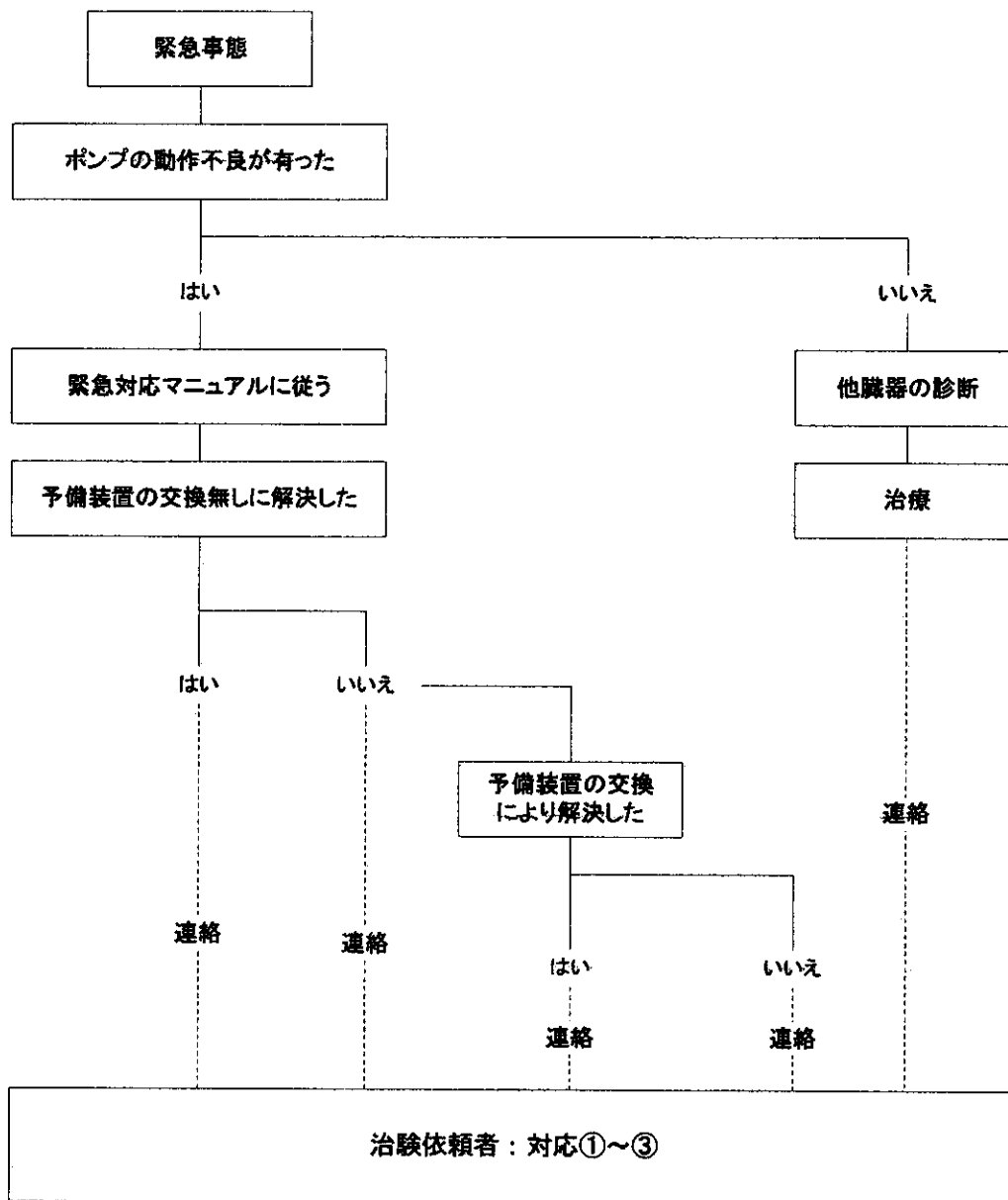


図2. 緊急時における対応の流れ

- 対応① 軽微で、速やかに解決し得た場合、治験実施施設への定期訪問時に詳細な内容を確認する。
- 対応② 軽微ではあるが、すぐに解決し得ない場合には、速やかに治験実施施設を訪問し、状況の確認を行い、有害事象の解決に協力する。解決後、治験調整医師に有害事象の詳細な経緯、状況について報告する。
- 対応③ 被験者が重篤な状態に陥った場合には、速やかに治験実施施設を訪問し、状況を確認した上で、被験者の回復に協力する。解決後、有害事

象の詳細な経緯、状況について治験調整医師と治験責任医師に報告するとともに、治験評価委員会を開催し、その被験者の治験継続の可否、他の治験責任医師への連絡・説明の必要性についての検討を行う。

注：軽微とは、発生した有害事象によって、被験者の治療、生命予後に対して影響を与えない程度のものである。

7 成績評価

NEW-LVAS の成績評価を、次の通り評価することとする。

7.1 用具の有効性 (1)

NEW-LVAS を用いることにより被験者の心臓を十分に補助する血液ポンプとしての機能を有するかどうか、下記評価基準に対する適合の可否を評価する。

評価項目	評価基準	適合する
平均ポンプ係数 (計算値)	観察期間中における平均ポンプ係数が 2.0 l/min/m ² 以上であること。	はい/いいえ

7.2 用具の有効性 (2)

心臓移植待機中に NEW-LVAS を装着することによる被験者の状態として下記評価項目を観察し、被験者の治験前臨床所見と治験観察期間中の臨床所見とを比較し、下記評価基準に対する適合の可否を評価する。

評価項目	評価基準	適合する
循環維持機能	全身循環が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ
肝機能	総ビリルビン、GOT、GPT が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ
腎機能	BUN、クレアチニンが改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ
右心機能	右心機能が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ
呼吸機能	呼吸不全が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ
強心剤投与	投与されている強心剤の種類が軽減したこと、および/または投与量が軽減したこと。	はい/いいえ
NYHA 心機能分類	NYHA 心機能分類が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ

7.3 安全性

7.3.1 判定基準

有害事象の有無に関して NEW-LVAS に直接起因する有害事象の程度から下記の 4 段階で安全性を判定する。なお有害事象は LVAS 装着後新たに発生したものとし、有害事象の程度は重症度、持続期間および回復度から治験責任医師または治験分担医師が判断する。

判定項目	判定基準
極めて安全	NEW-LVAS に直接関連した有害事象を認めなかった。
安全	NEW-LVAS に直接関連した軽微な有害事象を認めたが、処置を施すことによって完全に改善し得た。
安全性にやや問題あり	NEW-LVAS に直接関連した有害事象を認め、いかなる処置を施しても完全には改善されなかったが、被験者に重篤な影響を与えなかった。
安全性に重大な問題あり	NEW-LVAS に直接関連した有害事象を認め、いかなる処置を施しても改善し得ず、被験者に重篤な影響を与えた。

7.3.2 有害事象の定義

予測され得る主な有害事象とその定義を以下に示す。

- **感染症**
白血球数の上昇、発熱、および抗菌剤治療を伴い、血液、尿、痰、または組織の培養結果が陽性であること。
- **出血**
手術（例えば、心タンポナーデのように）が必要な大量出血または死に至るような大量出血。
- **血栓塞栓症**
装置挿入中または摘出後の突発的な神経、肺、腎臓、肝臓または末梢血管等の疾患の臨床的兆候。もし被験者が死亡すれば、1つまたは複数の臓器に血栓または梗塞の存在が病理解剖により明らかにされる場合。
- **溶血**
遊離ヘモグロビン値が2回続けて40 mg/dl より大きい場合。なお、2回目の測定は1回目の測定から24時間以内に行うことが望ましい。
- **装置植込み後の手術**
装置植込み後や取り外し後の装置に関連しない理由による手術（例えば、虫垂切除）。
- **装置誤作動**
システムの構成品が意図した通り動かない場合、誤作動とみなされる。装置によるディスプレイの非表示、バッテリーでの作動不可、および、一時的な生命維持の欠落は誤作動と考える。
- **装置故障**
装置故障は多くの外部バックアップ部品や機器類を含め、NEW-LVAS が被験者の生命の維持をできないこととして定義される。

7.3.3 治験用具に起因する有害事象および起因しない有害事象の判定指針

上記有害事象が発生した場合に、その有害事象が NEW-LVAS に起因して発生したものか、もしくは被験者やその他の要因によるものなのか判定しなければならない。以下にその判定基準を示す。

- **感染症**

装置関連 術前に特定の菌が同定されなかった場合に LVAS 装着中に生じる感染症。経皮ドライブラインの感染症とは抗菌治療を必要とする皮膚貫通部周辺部より採取した陽性培養の感染として定義される。

被験者関連 術前に特定の菌が存在した場合に生じる感染症。（除外基準である重症感染症とは異なり、適応前に発見された症状を伴わない排菌もしくは症状があっても軽微な感染症の場合は、短期間に治癒が可能とみなされ治験の対象である。）

その他 記録された陽性培養が装置からではなく、カテーテル、胸腔ドレーンチューブ、気管チューブから分離された明らかな感染症。

- **出血**

装置関連 コネクタやグラフトといった装置から、または植込み部位や装置取り付け位置からの出血。装置からの出血が見られる場合の挿入後における心タンポナーデは装置関連の出血の一例である。

被験者関連 装置ではなく手術操作あるいは確認された血液疾患による出血。装置からの出血が全く見られない場合の挿入後における心タンポナーデは被験者関連の出血の一例である。

- **血栓塞栓症**

装置関連 **装置植込み時**または摘出による血栓塞栓症。血栓塞栓症は装置の補助中または摘出時に発生する。例えば、装置内血栓はコネクタから外れたり、または、摘出中に起こる低流量状態により遊離される。装置摘出中または摘出後すぐに見られる装置に由来する（装置内に塞栓の残りが見受けられるところの）血栓塞栓症は、装置関連の血栓塞栓症と見なされる。

被験者関連 摘出時における装置ではなく、**装置摘出後**の血栓塞栓。血栓塞栓は被験者関連の理由によりポンプ摘出時に生じることがある。例えば、血栓は吻合部から生じるし、あるいはドナー心臓の細動により発生する塞栓。

その他 補助中、装置摘出時、または摘出後 24 時間以内の血栓塞栓症は、もし血栓が装置に起因しているかわからないならば、疑装置関連として分類される。血栓塞栓症が起き、しかしそれが装置と関連しているかどうかははっきりしないならば、その血栓塞栓症の発現は疑装置関連と見なされる。

- **溶血**

装置関連 植込み後 3 日以降に見られる溶血。

被験者関連 植込み後 3 日以内の溶血。

- **装置植込み後の手術**

装置関連 ヘルニア、癒着、腸閉塞または他の装置に帰する医学的な問題を治すための装置植込み後の手術。

被験者関連 装置植込み後や取り外し後の装置に関連しない理由による手術（例えば、虫垂切除）。

7.4 心移植移行時、移行後の被験者に対するフォローアップ

治験の観察期間内に心移植に移行した被験者については、NEW-LVAS の離脱及び適合心の移植が円滑に行えたかどうかを評価するために、手術記録を入手するとともに、6.2 用具の有効性 (2) 、6.3 安全性の項目に準じて評価を行う。

7.5 データの収集

NEW-LVAS の有効性及び安全性を評価する為に以下のデータを収集する。

7.5.1 用具の有効性 (1) に関わるデータ

- 用具の状態 (モニタからの読み取り)
 - ポンプ拍出量
 - ポンプ流量
 - 駆動モード (Auto/Fixed Rate)
 - ポンプ拍動数

7.5.2 用具の有効性 (2) に関わるデータ

- 心機能等 (心電図、血圧モニタ、心エコー、胸部 X 線)
 - 心拍数(H.R.)
 - 血圧(AoP)
 - 心拍出量(CO)*
 - 左室拡張期径(LVDd)
 - NYHA 分類
 - 中心静脈圧(CVP)*
 - 肺動脈圧(PAP)*
 - 心胸郭比(CTR)
 - 肺動脈楔入圧(PCWP)*
- 血液検査 (血液学、血液生化学、血液ガス*)
 - 白血球(WBC)
 - コレステロール
 - 総ビリルビン(T-Bil)
 - 中性脂肪(Trig)
 - 総蛋白(T-Protein)
 - アルブミン(ALB)
 - GOT
 - GPT
 - LDH
 - CPK
 - PaO₂(動脈血酸素分圧)
 - 尿素窒素(BUN)
 - クレアチニン(CRE)
 - 尿酸
 - Na
 - K
 - Cl
 - Ca
 - P
 - FDP
 - PaCO₂(動脈血炭酸ガス分圧)

*心拍出量、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、肺動脈圧および血液ガスは術前、術後 1 日およびこれ以降カテーテルを抜去するまで観察を実施する。カテーテル抜去後は治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に観察を実施する。

7.5.3 安全性評価に関わるデータ

- 血液検査 (血液学)
 - 赤血球(RBC)
 - 血小板(PLTC)
 - 遊離ヘモグロビン (PFHb)
 - ヘモグロビン(Hb)
 - ヘマトクリット(Ht)
 - 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

- プロトロンビン時間
(PT)

7.6 項目別観察検査周期

項目別観察検査周期は下表に示すとおりとする。

項目	植込前	体外循環終了時	植込み後						
			1日	1週	2週	3週	1ヶ月	2,3,4,5,6,12ヶ月目	
既往症	○	/	/	/	/	/	/	/	
現病歴	○	/	/	/	/	/	/	/	
ポンプの状態	/	/	毎日					毎月	
心機能等	心拍数	○	/	○	○	○	○	○	毎月
	血圧	○	/	○	○	○	○	○	毎月
	心拍出量*	○	/	○	*				
	左室拡張期径	○	/	/	/	/	/	○	毎月
	肺動脈楔入圧*	○	/	○	*				
	中心静脈圧*	○	/	○	*				
	肺動脈圧*	○	/	○	*				
	心胸郭比	○	/	○	○	○	○	○	毎月
血液検査	NYHA 分類	○	/	○	○	○	○	○	毎月
	血液学	○	○	○	○	○	○	○	毎月
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	毎月
血液ガス*	○	○	○	*					
強心剤の使用状況	○	/	○	○	○	○	○	○	毎月
有害事象の有無	/	/	有害事象発生時						

*心拍出量、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、肺動脈圧および血液ガスは術前、術後一日およびこれ以降カテーテルを抜去するまで観察を実施する。カテーテル抜去後は治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に観察を実施する。

心移植移行後については、術後1週目、2週目、3週目、1ヶ月目、2ヶ月目および1年目に NEW-LVAS 装着中と同様の検査を行う。

NEW-LVAS 離脱症例（心移植移行以外の場合）に関してはフォローアップとして、離脱後1週目、1ヶ月目、2ヶ月目および1年目に NEW-LVAS 装着中と同様の検査を行う。

また、12ヶ月以降 NEW-LVAS による補助循環治療が継続している場合は、各治験実施施設で1ヶ月毎にそれまでと同様の観察および臨床検査を継続する。

7.7 有用性の評価

7.7.1. 2.0L/min/m² 平均ポンプ係数が得られ、患者が NEW-LVAS 装着前に陥っていた多臓器不全を含む末期的循環不全から回復し、以下の結果が得られた場合、当該デバイスによる治療有効症例と評価する。

- ①NEW-LVAS 補助により12ヶ月以上生存した場合
- ②心臓移植手術が実施された場合

③心機能の回復により NEW-LVAS 離脱した場合(離脱後 1 か月以上生存)

④海外で心移植を受けるために渡航した場合

7.7.2. 7.7.1 の基準で 6 例中 3 例以上の治療有効症例が得られた場合、NEW-LVAS の臨床的有用性を認める。6 例中 2 例の治療有効症例が得られた場合、更に有用性を明確にする目的で 4 例追加して治験を続行し、10 例中 4 例(40%)の有効例が得られた場合、NEW-LVAS の臨床的有用性を認める。

8 治験の中止

治験の観察期間内に下記の事項が発生した場合には、治験を中止するものとする。ただし、治験中止に該当する場合であっても、それまでに得られたデータは評価されるものとする。

8.1 被験者が同意の撤回を申し出た場合

被験者が治験に同意し、NEW-LVAS の植込みを行ったが、その後検査拒否の為に同意の撤回を申し出た場合。

8.2 評価継続が困難と判断される有害事象が発生した場合

以下に想定されるような、NEW-LVAS による評価継続が困難と判断される有害事象が発生し、評価を中止すると治験責任医師が判断した場合。これらの場合においては被験者に対して従来の治療を最大限に施すものとする。

8.2.1 治験用具を摘出することにより有害事象が改善される場合

- NEW-LVAS に起因する重篤な感染症で、通常の抗菌治療のみでなく NEW-LVAS を摘出することが最も効果的な改善策であると判断され、実際に摘出した場合。
- 血液ポンプの重大な故障により、交換せざるを得ない場合。

8.2.2 治験用具を用いても循環血液量が維持できない場合

- NEW-LVAS 植込み後に、中枢神経系の疾患（例えば脳出血や脳梗塞）を併発し、重篤な意識障害があり、回復不可能と判断され、かつ呼吸循環系に影響を及ぼす場合。
- NEW-LVAS 植込み後に、肺炎、気道閉塞、気道出血、中枢神経障害などを併発し、呼吸機能の不可逆的な障害があり、血液の酸素化が障害され、末梢血管系の血圧維持機構が消失し、循環血液量を維持できない場合。
- 装置に起因あるいは随伴すると判断される如何を問わず、全身性の感染症となり、末梢血管系の血圧維持機構が消失し循環血液量が維持できない場合。
- 装置に起因あるいは随伴すると判断される如何を問わず、外傷などにより重篤な出血がみられ循環血液量が維持できない場合。

9 治験の脱落

NEW-LVAS 植込み術時に他の補助循環を必要とし、その補助循環から術後離脱できなかった場合は治験脱落症例とし、評価に加えないものとする。

10 記録

本治験の遂行にあたっては、以下の書類に関して記録しなければならない。

- 症例報告書
 - 被験者審査記録
 - 被験者背景（術前観察記録）
 - 手術記録
 - 中止・脱落
 - 患者さまへ
 - 同意書
- 強心剤投与状況
 - 臨床検査記録
 - 有害事象
 - 総合判定

11 治験の安全性を確保するための事項

本治験の遂行にあたっては医の倫理に基づき厳正にこれを行う。

1. 本治験の被験者の選択には事前検討会を開き、治験責任医師が十分な検討を行う。
2. 被験者または被験者家族に本治験についての目的、効果、危険性について十分に説明し、理解、同意を得る。（ヘルシンキ宣言の厳守）
3. 本治験施行中は十分な被験者管理と治療に努める。
4. 本治験の治療効果を慎重に観察し記録する。
5. 治験報告書は治験観察に忠実に従ったものであること。
6. NEW-LVAS の使用に不都合、問題が生じたときは、速やかに原因を究明し問題の解決、治療に全力を尽くすこと。
7. 本治験施行中の不都合な情報等についても、治験実施施設内で検討の上、可能な限り忠実に被験者に提供すること。

11.1 トレーニング

NEW-LVAS の植込み術、操作などの取り扱いについては、製造元が指定する医療施設におけるトレーニングおよび製造元が行う治験実施施設におけるトレーニングを受けた医療従事者、またはそのトレーニングを受けた医療従事者から教育を受けた医療従事者、および被験者本人に限定される。

被験者本人および家族に対しては、NEW-LVAS に関する被験者用教育資料（添付資料 C “NEW-LVAS Patient Handbook ユーザーハンドブック”やその他ビデオなどの教材）を用いて教育プログラムを実施する。

11.2 装置の点検および予備装置の確保

NEW-LVAS の管理は、治験実施施設である医療機関の長により任命された治験用具管理者が行い、本装置の取扱説明書に記載されている通り、定期的に装置の状態を点検する。また治験依頼者は、定期的に装置の点検を行い、記録する。

また緊急時を想定し、各治験実施施設内には必ず予備用の装置を常備しておく。

11.3 治験終了後のフォローアップ

本治験においては、治験終了届の提出以降であっても、被験者に植え込まれた NEW-LVAS が駆動している限り、治験責任医師と協議しながら被験者の治療に対して全面的なフォローアップおよびサポートを行うものとする。

11.4 被検者の院内散歩等について

被検者の要望があれば、治験責任医師の総合的判断により院内での散歩を NEW-LVAS 開発することができる。散歩時は NEW-LVAS に習熟した者（医師、または治験協力者）が同伴しなければならず、被検者の NEW-LVAS に関する十分な理解、緊急時の対応処置および総合的な臨床所見などを確認の上実施する。

12 治験実施施設

- A 大学医学部附属病院
- 国立 J センター
- S 医科大学附属病院
- TH 大学医学部附属病院
- T 大学医学部附属病院
- KO 大学病院

13 治験調整医師および治験責任医師

13.1 治験調整医師

- S 医科大学附属病院 病院長 O.R.

13.2 治験責任医師

- O 大学大学院 医学系研究科機能制御外科学教授 M.H.
- 国立 J センター 病院臓器移植部部长 N.T.
研究所実験治療開発部部长併任
- S 医科大学 第一外科主任教授 K.S.
- TH 大学医学部 心臓血管外科教授 T.K.
- T 大学医学部 心臓外科学教授 T.S.
- KO 大学医学部 外科学教室心臓血管研究室教授 K.S.

14 治験評価委員会

- 委員長：国立 J センター 研究所副所長 T.H.
- 委員： 国立 J センター 研究所人工臓器部部长 T.Y.
- 委員： S 医科大学附属病院 病院長 O.R.

15 治験実施期間

2002 年 4 月 1 日～2004 年 3 月 31 日

16 会社連絡先

NEW-LVAS 開発株式会社 本社 国際事業部 市場開拓部
〒531-xxxx 大阪市〇区△西 3 丁目 9 番 3 号
TEL 06-6375-xxxx (ダイヤルイン)、06-6372-xxxx (代表)
担当者 A：(090) 3496-xxxx、担当者 B：(090) 7364-xxxx