

(64)。重度 CAD 患者 46 例では、生命表法による CAD による死亡 (n=17) または CAD のための再移植 (n=6) を免れた例は、冠動脈疾患の診断から 2 年目までで約 36% に過ぎなかった。冠動脈内ステントの使用は、この治療様式に反応する比較的近位の病変を発症した患者の自然な経過を変化させることがあるが (65)、CAD を発症した患者の大多数は進行性の疾患となり、疾患が最初に診断された時期に関係なく、やがて同様の進行速度となる (66)。

施設によっては疾患が重度の患者に再移植が提案されるが、ドナー心臓の供給が限られていること、また反復移植後の生存率は低下することが認められていることから、再移植の実施は抑止されている施設が多い (39)。したがって、同種移植片の重度 CAD を起こした患者群は、両室補助や完全人工心臓の使用に関する試験を考慮すべき集団であると言える。現在の概算値は、この種の患者が現在約 2,000 例存在することを示唆している。表 4 は、機械的循環補助デバイスによる長期 destination therapy のレシピエントとして、この集団の有利な点と不利な点を概説している。

表 4. 同種移植片の重度 CAD を起こした同種心臓移植レシピエント：最終的な機械的補助の見込まれる有利な点および不利な点

A. 有利な点
1. 短期予後が非常に不良である
2. (通常は) 心不全専門医および外科医が追跡する
3. プロトコルおよび構造化された医学的経過観察プログラムへの参加に慣れている
4. 再移植の候補にならない場合は治療選択肢が限られる
5. 慎重に考慮した上でインフォームド・コンセントを提供する資格に該当しやすい
6. 外科的治療が半選択的に予定される場合がある
B. 提案集団の不利な点
1. 免疫抑制 (移植から長期間が経過していると通常はかなり低い、完全人工心臓の植込み後にはステロイド以外が中止され、ステロイドも漸減していく)
2. 短期および中期生存率に影響し得る併発の病的問題について慎重にスクリーニングしなければならない
3. 残存している同種移植組織の影響は不明である

CAD=冠動脈疾患。

B. 除外基準に関する評価

実際に病的状態にある患者 (事前に既知の心血管系疾患がないままに CS を伴う急性 MI を起こした患者を含む) は、心臓以外の終末器官や全身にある程度の機能障害を発症することが多い。器官機能障害の徴候を示した患者をリスク群に含める。当該リスク群は、補助デバイスが必要である一方、術後合併症を発症する可能性も高まっている。これまでの経験は、機械的補助後の死亡や合併症について危険因子の広範な多変量分析を実施できるほど豊富ではないが、現在の植込み型 VAD による経験から、デバイス植込み中あるいは植込み後の不良な転帰の予測因子がいくつか明らかになっている (53,67)。

VADの追跡に関するほとんどすべての主要レジストリ(68,69)および単一施設のレビュー(70)において、不良な腎機能すなわち腎不全は、LVAD植込み後の死亡に関する有意な予測因子である。腎機能障害は通例、血清クレアチニンの上昇によって定義されてきた。しかし、クレアチニンは特に悪液質の患者では素早く上昇しない場合があるため、急性代償不全の予測因子としては、十分な充満圧に反した乏尿の方が適切である。コロンビア長老教会病院とクリーブランドクリニックの経験では、30 cc/時未満と定義した乏尿が、利尿薬による最大限の内科的治療にかかわらず存在する場合、これは周術期死亡の最も重要な予測因子となり、リスク比は3.9であった(67)。分析における2番目に重要な予測因子は、挿管の必要ありと定義した呼吸不全であり、相対危険度は3.0であった。プロトロンビン時間を16秒未満に補正できない状態と定義した凝固異常の存在は、有意な肝機能障害を示し、リスク比は2.4であった。本試験で特定されたその他の術前危険因子には、16 mmHg以上の中心静脈圧(相対危険度3.1)、再手術としてのLVADの植込み(相対危険度1.8)、および $15,000/\text{mm}^3$ を超える白血球数(相対危険度1.1)が含まれた。

LV補助システムのみでの植込み(RV補助システムは使用しない)を検討している場合は、RVの状態を評価する必要がある。HFに続発して肺動脈圧が上昇している可能性に加えて(71)、心肺バイパスとトロンボキササンA₂の放出に関連した反応性肺高血圧がLVAD単独植込み後すぐの有意なRV不全の素因となる場合がある。また、LVADが突然顕著にRV充満を改善し、これがRV不全の悪化につながるおそれがある。あるシリーズでは、周術期RV補助の必要性は低くても、術前の低い肺動脈圧(RV機能の低下を示す)と低いRVの1回仕事量係数はRVAD使用の有意な危険因子となった(72)。LVAD植込み後のRV機能障害の強力な予測因子は、植込み前の医学的状態、終末器官不全の存在、肺水腫、および凝固異常であることを他の研究者も示している(73)。全患者で考慮すべき要因は、過去の外科的病歴、過去の放射線療法、患者の全身の医学的および栄養状態、そして患者の社会的支援構造である(74)。

C. デバイスの選択

新しい機械的補助デバイスの試験は、従来の治療法では高い死亡率が予想される一方、デバイスの植込みと周術期を耐えて生き残れるチャンスが妥当に存在する特異的集団を標的にする必要がある。デバイスの潜在的レシピエントには2つの大きなカテゴリーがある。すなわち、1) 急性の回復可能性のある病態の患者、および2) 慢性の一般に不可逆性の疾患の患者である。最初のカテゴリーには、安価で植込みと除去が容易なデバイスが理想的である。2番目の患者カテゴリーには、植込みが比較的難しく、高価なデバイスになるが、寿命が長いデバイスが有効である。難治性の悪性不整脈や重度の移植片血管障害の患者には両室補助の性能が必要になる。機械的つなぎ処置が必要な心臓移植候補者は、新たに長期使用が可能なデバイスの使用可能性の評価にも適した集団である。表5には、潜在的レ

シビエント集団に適用した場合の様々なデバイスの特徴の相対的重要性をまとめている。

表 5. 潜在的な患者集団による VAD の特徴の相対的重要性

患者集団	基礎的状態の慢性度	植込みの容易さ	除去の容易さ	デバイスの寿命	両室補助性能	長期的転帰試験への適合性	相対的低コスト
□. CS 危機的に低い拍出量状態へと悪化した CHF	慢性	+++	+	+++	++	+++	++
急性 MI	急性	+++	+++	+	++	+	++
心臓切開術後ショック	急性	+++	+++	+	++	+	+++
□. CHF (静脈内強心薬治療に依存)	慢性	+	+	+++	+	+++	++
□. CHF (経口治療でクラスⅡの症状)	慢性	+	+	+++	+	+++	++
□. 管理不能な悪性不整脈	急性/慢性	+++	++	++	+++	+++	++
□. 同種移植片血管障害を伴う慢性的な重度の移植後移植片機能障害	慢性	+	+	+++	+++	+++	++

CHF=慢性心不全；CS=心原性ショック；MI=心筋梗塞；VAD=心室補助デバイス；+++は最大の重要性を示す。

D. 転帰のエンドポイント

機械的循環補助デバイスに関する将来の臨床試験デザインに組み込むべき適切なエンドポイントは、それぞれの試験に含める患者集団の性質と試験対象となる特定デバイスに応じて変更する必要があることは明らかである。たとえば、6 カ月以内に死亡する可能性が 50% 超の選抜患者群では単純な原因不問の 6 カ月死亡率がエンドポイントとして適切であるが、重篤度が比較的軽い集団では「質調整生存率」などのより複雑な測定値が適切となる。すべての試験は、コスト、費用効果、およびデバイスの誤作動や故障の追跡に関する測定値を組み込むようデザインする必要がある。クオリティ・オブ・ライフは評価すべきエンドポイントとして今後ますます重要になると思われ、デバイス植込み前後のクオリティ・オブ・ライフに関する患者自身の認識に頼るのではなく、妥当な患者対照群と比較しなければならない。クオリティ・オブ・ライフは主観的で個人的な評価であり、クオリティ・オブ・ライフの現行の測定ツールは不完全で、重度心不全において十分に妥当性が確認されていないことを認識する必要がある。特異的な患者集団のためにツールを改良し、妥

当性を確認する必要があると考えられる。

以下のセクションでは、疾患重篤度が異なる患者集団に適した一次および二次エンドポイントに関するいくつかの一般的提案を概説する。それぞれのエンドポイントには、評価すべき時間依存性の「ミッドポイント」を有する場合がある。

1. 危機的集団のエンドポイント

ニューヨーク州心臓医学会 (New York Heart Association ; NYHA) の機能クラスⅡに含まれ、二次的器官機能と全体的循環量の維持を静脈内強心薬による継続的な支持に依存しなければならぬ障害状態の患者にとって、以後3~6カ月間の生存が大きな課題となる。機械的システムの試験を当該患者集団で開始する場合には、表6記載の構成要素をエンドポイントに含めることが勧められる。

表6. エンドポイント (事前に指定した時間間隔で評価)

一次エンドポイント：原因不問の死亡率

二次エンドポイント：

- A. クオリティ・オブ・ライフ
- B. 機能的な能力 (以下に例示)
 - 運動能力 (妥当な場合)
 - 血行力学
 - 病院から出られる能力
- C. コスト
 - デバイスのコスト—システムおよび交換部品
 - 病院内コスト
 - 病院外コスト (医薬品、介護者、場合によって交通に関連するコストを含む)
 - 費用効果*
- D. 罹患の要素 (75)
 - 血栓塞栓症
 - 神経系事象
 - 感染
 - 出血
 - 終末器官機能不全
 - 右心不全
 - 精神医学的事象
 - 再入院 (退院した場合)
 - 心臓の原因：
 - 心不全の悪化
 - MI
 - 不整脈
 - 心臓以外の理由
- E. デバイスの誤作動 (詳しく特定)
- F. デバイスの故障 (詳しく特定)

*費用効果—クオリティ・オブ・ライフ、必要な介護、生存期間、およびコストのパラメータに基づく複雑な分析。本文を参照。

MI=心筋梗塞。

2. 経口治療で維持している外来患者の心不全

NYHA 機能クラスⅡの症状があり、慢性的な機械的循環補助の候補となっている患者でも、現在入退院を繰り返しておらずあるいは静脈内強心薬に依存していない場合は、一般に静脈内強心薬補助に依存している患者ほど「病的」ではない。当該患者は、身体を動かすときに違和感を覚え、また安静時にも不快感を覚えることがある。機械的循環補助デバイスは、当該患者の生理学および機能的クオリティ・オブ・ライフを植込み後 30 日間以上にわたり向上させる、という仮説が立てられている。上記で考察したとおり、特定の時点における生存可能性は十分に確立されていない。

このような患者での使用を意図したデバイスの臨床試験での一次エンドポイントは、特定期間（6 カ月、1 年または 2 年）での原因不問の死亡率が適当と思われるが、特に心臓事象による死亡率も把握する必要がある。当該患者では、たとえ生存率が同等であっても、クオリティ・オブ・ライフの持続的向上が重要とみなされるため、エンドポイントとしてはクオリティ・オブ・ライフの方が重要であると推測される (76)。クオリティ・オブ・ライフは、感情の状態、全身健康状態の認識、疼痛、社会的機能および身体機能状態などの領域における転帰を測定する多次元構造物である。クオリティ・オブ・ライフに適した測定値についてはかなりの意見の相違があるが、これらの面の評価に関する経験が急速に蓄積されつつある (77,78)。

上記の領域は、健康に関係したクオリティ・オブ・ライフと寿命に対する患者の優先傾向と関連づけて分析し、統合することが可能である。当該測定値は、患者が特定の健康転帰について抱いている全体的価値あるいは優先度を把握しようとするものである。時間得失法と基準的賭け法の両方を利用し、認識している健康度と余命またはより良い健康状態を求めている間の死亡のリスクに対して個別の患者が設定している相対的価値の判定を行っている (42,76,79)。これらは、抽象的なスコアよりも意志決定に大きく関係する場合がある。優先順位付けは、質調整生存率(クオリティ・オブ・ライフで調整した生存年数(QALY)で測定)を計算するための質調整因子として役立つ。測定値は、統一尺度(0~1)上の数値として表される。これらは単一のスコアとして表されるため、健康に関係したクオリティ・オブ・ライフの全体的変化を総合する際に得に有用となる。

表 6 記載の罹患パラメータを二次エンドポイントにすべきであるが、生存率が同等かつ有意に低い罹患率と関連し、有意な効果を実証されたとみなされる場合、比較的病状が軽い患者の試験では、有意性を高め、一次エンドポイントになると推測される。FDA への市販承認申請で報告するため、各事象の頻度と各事象が発生するまでの時間を把握しておかなければならない。また、デバイス(システム)の誤作動とデバイス(システム)の故障は有害事象であるが、デザインの改良を容易にするために把握しておかなければならない。対象とする使用者の環境(病院内または病院外)におけるデバイス(システム)の安全性を確立するために、罹患事象が起こる部位とデバイスの誤作動や故障が起こる場所をそれぞれ記録する必要がある。

デバイスの評価においては費用と効果の関係が重要な問題となるため、デバイスを使用しない患者の負担コストと比較するために、当該治療法に関連するコストすべての情報を収集する必要がある。これには、入院、家庭内外の介護者、交通および投薬に関連するコストが含まれる。費用効果は、一定の健康状態の獲得に対する支出率をみる分析方法である。これは、生存年当たりのドルで表される。クオリティ・オブ・ライフを考慮に入れた場合、QALY 当たりのドル費用として表される。この分析様式は、達成される健康上の利益を最大限にするために保健資源を割り当てる最適な方法となる。

明確な効果が示されている治療法には、費用がかかりすぎて社会が負担できないことが判明するものもあるとの主張がなされている。一方、集団全体に対する利益は限られていても、社会が進んで重要な資源を拡大しようとする場合もあることが認められている。機械的循環補助のための実際のコストは極めて高いかもしれないが、この治療法がクオリティ・オブ・ライフを有意に向上させて、多くの人を社会における生産的な役割へと復帰させることにより、最終的には費用効果が高いと見なされるようになる、ということが考えられる。デバイス開発の現段階における費用効果の分析は、機械的循環補助療法の最終的な価値または有益な影響を適切に反映していない可能性がある。しかし、当該評価は、デバイスによる経験、デバイスの質、および将来における使用範囲の拡大にはもっと有望なものになると期待される。

VI. デバイスの有効性の確立：倫理上および実用上の課題

A. 生命を脅かす疾病の治療法

末期心不全患者に対する機械的循環補助関連の生命に関わる可能性のある手技のリスクとコストを考えると、有効性、安全性および費用効果に関するエビデンスに基づいた思慮深い開発が必要であろう。食品医薬品化粧品法の医療用具修正条項は、新しいデバイスの市販には、当該デバイスが「安全かつ有効」でなければならず、これを示す証拠が「十分に管理された科学的試験」あるいは「妥当な科学的エビデンス」によって提供されなければならないとしている(80)。機械的補助デバイスは、修正条項が定義している3つのリスクカテゴリーの最高ランク(クラスⅠ)に含まれる。クラスⅠの定義は、「生命を維持し、健康障害の予防にとって非常に重要であり、あるいは傷害や疾病のリスクを招く恐れがある」である。機械的補助デバイスについて、提供者は臨床試験を実施し、FDA からいわゆる PMA (市販前承認) 決定により市販承認を受けなければならない。すでに市販されているデバイスの追加的変更は、補足的 PMA によって承認される場合がある。特定の機械的循環補助デバイス进行评估するための研究デザインの選択は、1) 医療用具の技術革新の性質、2) 患者の疾病重篤度、および 3) 規制当局の承認過程内のタイミングを反映したものにす

る必要がある。

緊急に考慮されるデバイスは、心疾患が進行段階にある患者のために設計されたものである。急性または慢性難治性のクラスⅡの心不全の現在の集団のように、疾病重篤度が高くなるほど、観察期間は制限されることになる。この段階での厳しい自然経過に関する知見により、デバイス研究プロトコル以外でも実施可能な治療法を考慮できるようになってきている。他分野の生命を脅かす疾病（癌や AIDS など）は、余命に制限があることから、新しい介護法の承認を受けるための代替的研究デザインが考慮されるようになってきている。すなわち、1つの「有効」治療群しか提供しないという倫理的葛藤を最小限に抑えるようなデザインである（81）。かかる条件下では、市販前臨床試験と FDA の審査過程を短縮し、安全性および有効性 PMA に必要なエビデンスのレベル緩和に努め、厳密な市販後試験を重要視する方向に移行するようになってきている。

B. 薬物とデバイスの開発の違い

製薬の技術革新に比べると、デバイスの技術革新は、LVAD の場合がそうであるように、より漸進的かつ逐次的である。臨床適用承認の前後にも、デバイスは動力伝達装置、電子制御装置、アラーム、コネクタ、通気口、導管、および電源系に継続的な変更を受ける。最初の段階では、この過程により、ヒトでこれまで試験されたことのないデバイスについて対照群を設けることなく初期の実現可能性を判定することができる。薬物では、血行力学や運動能といった死亡以外のエンドポイントによる用量設定試験となることが多い。どんな治療法でも初期試験相のさらなる利点として、有望な試験エンドポイントの定義と臨床的に有意な効果を示すために必要なサンプルサイズの推定がある。おそらく薬物よりもデバイスの方により当てはまることであるが、臨床試験相の早期開始は失敗のリスクを招く、あるいは少なくともデザインや試験のやり直しの必要性を生じさせる。

因果関係は一般に、薬物治療よりもデバイス治療の方が明白である。デバイス植込みの結果は、良くても悪くても数時間から数日以内に明らかになることが多いが、軽度～中等度心不全における最近の薬物試験で認められる効果は、数年間に及ぶ比較的長期で穏やかなものとなっている。デバイスの効果や害が心不全の自然経過によって隠され、または自然経過に類似する可能性は低いと考えられる。したがって、転帰の起因判断に生じる偏りは、薬物よりもデバイスの方がいくぶん少ないと思われる。

また、デバイスの明白な効果は、ランダム化試験における処置群に関する情報を患者と医師の両方に提供してくれる。たとえ偽手術の実施が許容されても、デバイスの物理的特性からプラセボを設定することは難しいと考えられる。これがデバイス試験と薬物試験の大きな違いであり、後者ではプラセボ群の患者が自分たちは有効で「最良の」治療を受けていると思込むことが多い。また、補助デバイスではレシピエントにとって治療からの離脱は一般に困難または不可能であるが、薬物試験からの離脱はよくあることである。開

発、製造および品質保証にかかるコストは、薬物よりもデバイスの方がはるかに高い。多くの革新的なデバイスは、過去の製品の収益から臨床試験を支援できる体制のない小規模な会社で開発されている。患者1人当たりのデバイスの総コストは薬物の数倍以上である。高コストの一部は予想される効果が大きいことによって埋め合わせられ、これに比例して計算上のサンプルサイズが薬物試験よりも小さくなる。デバイスの植込みの成功には知識と経験が必要であるため、デバイス試験の適格な試験実施場所は制限される。また、当該制約は、承認後に技能の劣る施設へと使用を拡大した場合の結果の一般化を制限することにもなる。

薬物治療の指針となるエビデンス全体は、薬物承認前に完了した大規模試験からのエビデンスによって決まる。一度承認されると、処方者の多様性や他の投薬の複雑な治療法の遵守により、特定の薬物の使用を確認しかつ効果の原因を突き止めることは困難である。上記の理由から、市販後サーベイランスは、心血管系以外の副作用を除き、心不全に対する薬物に関して限られた情報しか得られない。それに対して、デバイスは非常に複雑でその影響が明白であるため、適切なレジストリが維持されている限り、使用や転帰を追跡することが比較的容易である。デバイスの最終使用の指針となるエビデンスの蓄積は、最終的な分析において、最初の承認以後に得られた情報により重きが置かれることになる。

C. 「突破口となる」デバイスの可能性

将来的には、明らかな影響があり、それ以外の治療では早期死亡率が高い集団にとって「突破口となる」と考えられる治療法を最初の試験で特定できるようになると思われる。この場合、当該集団において対照群を設けた前向き試験の実施は不要であり、実施することは非倫理的でもあると考えられる。Freedman は「新奇治療法の優位性を示す最初のエビデンスが臨床現場に完全に信頼されることがまれな状況では、均衡がすでに崩れている」という事実を認めた (82)。心臓移植の開拓者である Norman Shumway が指摘したように、心臓移植のランダム化試験はこれまで実施されたことがなく、おそらく今後も実施されないであろう。振り返ってみると、心臓移植は1つの突破口であった。初期の死亡率は高かったが、最初のレシピエントで推定された、差し迫った死亡率を考えると、移植は大きな進歩であるとみなされた。移植までのつなぎとしての現在の機械的補助デバイスは、実際にこの目的には有効であることが認められており、現在のコホートデータに限り許容されている。1つには前述記載の相違点により、近い将来にこのような突破口が出現する可能性は薬物よりも心不全用デバイスの方が高いと思われる。

新しい治療法のほとんどは、予備的試験の間はまだ突破口の段階には到達しておらず、承認までのいずれかの時点でそこに達するようになる (図 1)。疑う余地のない突破口以外にも、承認はまだであるが、非常に有効なので RCT は許容されないと経験豊富な臨床医が考えるような治療法がいくつか存在する可能性がある。これが承認された場合には臨床的

均衡がなくなり、ランダム化臨床試験は倫理的に実施不可能となる。このギャップを埋めて規制当局による有効治療の承認を早めるための最良の方法は、まだ生命を脅かす疾患のいずれにおいても見つかっていない。

重要なのは、新しいテクノロジーが考慮対象の集団すべてにとって突破口となることはあり得ないことを認識することである。末期心不全患者において80%という6カ月生存率を約束するデバイスであっても、デバイスの効果を推定できない比較的疾患重篤度が軽い集団に新しいテクノロジーの適用を拡大するときには、やはり試験デザインが重要である。

D. 機械的循環補助の試験を支配する倫理的配慮

1. 臨床的均衡の要件

全般的なランダム化臨床試験の倫理的基準については議論が繰り広げられてきた(83,84)。一方では、医師は個別の患者に対して可能な限り最良のケアを提供する責任を負っているにもかかわらず、ランダム化治療では臨床医が最良と考えているケアを提供できない。他方、十分にデザインされた試験の厳密な臨床的エビデンスがなければ、医師はどのケアが最良なのかを判断できず、事実、最適な治療に関する医師の認識が時として間違っていることが示されることもある(84)。問題がランダム化臨床試験によって適切に対応するものである場合、研究者の基本的作業は、倫理的および科学的原則を理解することである。

新しい治療法に関する臨床試験の倫理的実施は、その治療法に効果の見込みがあるという基本原理に基づくが、その効果を達成するための有効性は不明であり、新しい治療法には常にいくらかのリスクがつきまとう。臨床試験の倫理には、処置群が対照群に比べて優れているか、あるいは劣っているかに関する純粋な不確実性が必要である。倫理的研究を実施する研究者には、均衡(2つ以上の治療法の利点に関する不確実性原理)が必要である(82)。1つの治療法が他のものより優れていることが証明されていると研究者が考える場合、RCTの倫理的基準は失われ、研究者は、倫理的に自分の患者を劣った治療法にランダム化することができない。しかし、研究者は一般に、どの治療法が「最良」かについて偏りを持っており、このことから、均衡を維持するために研究者にとって本当に必要なものは何かという議論が活発になっている。「理論的均衡」とは、奇妙で倫理的に無意味な状態であり、2つの治療法が本質的に等しいことを臨床データが裏付けている場合にのみ存在し得ると規定されている。理論的均衡は脆弱であり、新しいデータによって容易に崩され、試験の転帰に対する研究者の認識に不適切に影響される可能性がある。より洞察に満ちた均衡の解釈は「臨床的均衡」であるとFreedmanは唱えており、臨床的均衡においては、新しい治療法または研究に関して臨床現場に純粋な議論と不確実性が存在する。どちらの側を裏付けるのにもエビデンスが不可欠で、予備的データが全くあるいはほとんど存在しない新しい治療法については、当該治療法に対する賛否両方の意見が必要である。臨床医の間で広く大きな論争が存在し、個々の臨床試験担当研究者がすでに治療法に対する自らの

優先度を確立している場合にも、臨床的均衡は適応する。そして、説得力のあるエビデンスが正式に発表され、審査を受けて、医学界全体に広く受け入れられるようになるまで、臨床的均衡は保持される(82)。臨床的均衡というパラダイムは、被験者募集の一環として、臨床試験担当研究者が自らの治療の好みを公表するという提案を受けて、最近拡大された(85)。こうすることにより、「最良の医学的助言」を医師から受けられる患者の数が増え、特に他所で治療が受けられる場合には、患者の試験登録が少なくなる可能性がある。しかし、この潜在的葛藤は、試験治療に対する賛否両論のエビデンス(試験のデザインと実施の倫理的基準を構成)を含めて、試験の科学的利点を慎重かつ完全に提示することでおそらく緩和できる。

十分な情報が得られそうにない試験を実施するのは非倫理的である。研究プロトコルは、新しいアプローチを試験するために適正にデザインする必要がある。害が生じる恐れがあるため、取り組む問題は医学的に重要なものでなければならない。有効および対照インターベンションを試験する患者集団に正しく適合させる必要がある。また、試験は実行可能で、適正に実施かつ完了できるだけの資源を備えたものでなければならない。試験は、選択したエンドポイントの測定および有用なデータの生成が可能でなければならない。さらに、試験は、既知または未知の有害作用について積極的に監視を行わなければならない。人体研究被験者の権利と福祉の保護を主要な任務とする施設内審査委員会の承認を受ける必要がある。承認済プロトコルは、同意書を添えて、被験者に完全に提示しなければならない。最も一般的に利用されているデザインでは、被験者がその後臨床試験に参加するかどうかを決定し、参加に同意した場合には自発的同意を示した上でランダム化される。

2. 機械的循環補助のための患者選択における倫理的問題

循環補助デバイスのためのRCTは、どのような点が特別な倫理的考慮に値するのであろうか。循環補助デバイスは現在、生命を脅かす心不全に介入するようにデザインされているため、末期的状態にある患者をRCTに登録すべきか否かという疑問が1つの倫理的課題となる。腫瘍学の文献では、他に実施可能な治療方法がない場合の募集には強制的な面があると示唆している(83)。しかし、登録を支持する指摘もいくつか存在する。第一に、臨床試験への参加を求めている患者もいる。当該患者は、死ぬ前に研究プロトコルに参加することにより、デバイスの意図する目的通りの満足感を得られるかもしれない。また、より総合的なケアを受けられることにもなる。また、試験に参加することで見捨てられるという不安がなくなり、臨床試験スタッフとのやりとりから大きな安心感も得られる。第二に、これは末期心不全の試験に特に当てはまることであるが、前述のとおり、患者の「切迫した末期的」病状を定義することは不可能ではないにしても極めて困難である。外科的に植え込むデバイスの臨床試験については、本当に瀕死の患者を募集してランダム化することは賢明とは言えない。なぜなら、当該患者では手術のリスクが高くなり、臨床的有益性が打ち消され、臨床試験のエンドポイントが損なわれる可能性があるからである。当該患者

を動員して、いたずらに医学的無用性を引き起こすことは、他の被験者が寄与している有意なエンドポイントを台無しにしてしまう恐れがあるため、倫理的にも疑問がある。自然な疾病の重篤度と手術のリスクがともにシフトダウンするに従い（上述記載）、デバイス治療の手術に適した候補者では、おそらく外来での強心薬治療を含む強化内科的治療により、病院外で妥当なクオリティ・オブ・ライフを享受しながら数カ月間の延命が得られる可能性が高まる（86）。末期と推定される心不全の余命を正確に予測することは困難で、かつ機械的循環補助によるリスク／効果の転帰も不明である点は、現在の循環補助デバイスのランダム化臨床試験に関する臨床的均衡の最も説得力のある基盤となっている。

機械的循環補助の割り付けは、新奇かつ未証明のテクノロジーを特定の患者群に限って適用することが倫理的かどうかという疑問を生じさせる。左室補助デバイスはFDAの承認を得ているが、これは、心臓移植レシピエントに対するつなぎデバイスとしての使用のみである。現在のランダム化臨床LVAD試験は、試験集団を心臓移植が必要であるが、移植に適格ではない重度心不全患者に限っている（13）。この倫理的問題は広く検討されている（87）。臨床試験では、LVADインターベンションによる何らかの効果が実証され、その結果、試験に参加した試験患者とその他の患者に利益が生じるように被験者を選択する必要がある。左室補助デバイス治療は心臓移植よりも劣っているとみなされているため、医師は倫理的に劣った治療法を提示することができず、心臓移植が可能な患者は当然 destination therapy 試験から除外される（87）。

3. ランダム化にまつわる倫理的問題

適切な候補者が特定され、被験者をデバイス植込みまたは主として薬物治療から成る従来の治療法にランダム化する場合、機械的循環補助の試験におけるランダム化には独特の問題がある。このように根本的に異なる治療アプローチ（一方は外科的、もう一方は内科的）には、被験者と試験担当者の処置の偏りが相当あり、処置のランダム割り付けに関するためらいが伴う。この偏りは、癌患者について過去に認められているように、致死性疾患では特に重要となる（81）。新しいデバイステクノロジーを熱心に望む患者もいれば、生命に関わる手術インターベンションが必要な機械的アプローチに躊躇する患者もいる。この種の恐怖はデバイス手術の性質によって増幅される。なぜなら、薬物試験と違って「治療の中止」が困難で、中止される可能性は低く、中止を勧められることもないからである。技術的配慮によって試験担当者または患者の治療の選択に対する盲検化を行わないようにすれば、試験担当者と被験者の偏りに対する別の強力な対策が不要になる。このような配慮は、最初のランダム化LVAD臨床試験への患者の募集をかなり困難なものとした。最後に、臨床試験担当医にとって、ランダム化臨床試験の間中、根本的に異なる治療選択肢の間で臨床的均衡を整えて維持することは本質的に困難である。

同意過程の一部として提供された新規かつ広範な情報に基づき、デバイス治療が救命につながり、生存にとって明らかに利益になると患者が結論づけた場合、デバイス治療の提

供義務を感じるようになった臨床試験担当医には大きな葛藤が生じる。試験担当医は当然、募集努力中に総合的な情報が提供されていなければ、患者がランダム化試験の一方の群を要求するというジレンマが起こりにくいことを認めなければならない。しかし、患者募集の前に、メディア報道によって患者が自らの切迫した死を認識し、デバイス治療に好ましい印象を抱いている場合が多くなってきている。事例報告は当該状況が実際に起こっていることを示している。これは、慢性的に低拍出量症候群に悩まされ、数日間、数週間あるいは数カ月間にわたり死と直面している指定集団の性質を考えれば当然のことである。極めて重度の疾患の患者は、保証はないものの、デバイスの植込みが成功すれば、クオリティ・オブ・ライフの向上とともに少しは生存の可能性も期待できると受けとめている場合がある。試験担当医らの科学者側は、自分たちが患者の立場だったらいつまでも均衡を保つことができるだろうか。

ランダム化ではなくデバイス治療群を要求する被験者候補者に対する試験担当医の適切な反応とはどんなものだろう。一般的な反応の1つに、試験担当医の説明が適切なバランスを欠いていた可能性がある。この一般的なコメントは、ほとんどの臨床試験プロトコルにとって非常に重要であるが、患者や状況によっては機械的心臓補助デバイス試験にとってこの転帰が避けがたいものになる場合がある。事実、未知の転帰をもたらす複雑な試験に対して、患者が十分なインフォームド・コンセントを受けたことを示すような適切な情報提供は不可能と言える。患者がデバイス治療群を選択することを認めるべきであろうか。

同様の問題が、AIDS 用薬剤開発でも生じている (83)。患者の優先傾向を採り入れた別の試験デザインが提唱されている (88)。以下で述べているように、かかる試験の場合、患者の優先傾向との対立を軽減し、募集を行いやすくし、転帰の一般化も促されると思われる (89)。臨床試験に参加した患者の大部分は何らかの優先傾向を持っており、これが転帰に影響する可能性があるとの主張がなされている (90)。しかし、当該試験ではコストが高くなり、データの科学的完全性が損なわれてしまうと考えられる (88)。倫理的には、臨床的均衡が存在している限り、優れていると見なされる「治療群」の選好を必ずしも患者に提供する必要はないと考えられる。

4. ランダム化後の倫理的問題

試験に参加してランダム化へと進んだ患者について、デバイス不使用の対照群にランダム化された患者に関する事例報告は、落胆し、かつ「死刑宣告を受けた」と感じる患者がいることを示唆している。このような反応は2つの懸念を生じさせる。第一に、治療を受けないことに対する患者の優先傾向は、当該患者のクオリティ・オブ・ライフと余命に影響し、有効治療を好む患者を優先的に登録したデバイス試験では転帰が偏る可能性がある。患者の優先傾向は、ランダム化臨床試験の転帰に重要な影響を与えるとみなされているが、この分野についてはデータがほとんど存在しない (91)。抑鬱が慢性疾患の転帰を悪化させることは十分に実証されている。専門臨床医は、大きな喪失感とそれに続く落胆が、そう

でなければ安定していた HF 患者を代償不全に陥らせることをよく知っている。救命になると思われるデバイスにランダム化されなかったという精神的打撃そのものが、生命を脅かすことも考えられる。患者の多くが失望し、脱退、追跡からの脱落、および別の試験治療を受けるための離脱が起こると、治療群の有意な比較を行えなくなる。このような経験は、そうでなければ保てたはずの「臨床的均衡」という説得力のある Freedman の立場を脅かす。試験経過中にデバイスを「人道的に使用」できるような多少の条件つき状況を考慮することは、倫理的かつ実用的に理に適っていると考えられる（以下の「機械的循環補助に関する臨床試験のデザイン」を参照）。

5. 均衡に関する将来の倫理的問題

どの治療法が優れているかについてはかなり真剣に議論されており、非移植患者における総合的な長期臨床データはまだ得られていないが、これまでのところ、臨床的均衡という Freedman の概念は適切とされ、機械的循環補助の RCT で実践可能とみなされている。機械的循環補助の開発は今後急速に進展し、臨床試験も増えることが予想されるため、臨床的均衡の維持にはかなりの努力が必要になると考えられる。臨床的均衡は、提唱されている対照臨床試験の倫理的実施を評価する強力な基準となるが、臨床的均衡が進歩して新しい倫理的基準となるためのメカニズムは特異的問題については十分に定義されていない。おそらく、これは急速に進化しているデバイスの技術革新には特に当てはまる。我々の現代社会は、臨床試験結果の即時的報告や新聞の全国版の 1 面に掲載された患者の証言など、広く浅い情報を報道している。専門家および大衆ともに、情報の中から役立つ情報を選別して、現時点で何が正しいのかを理解する必要性、すなわち、臨床的均衡の基準を決定する必要がある。新世代の機械的補助デバイス进行评估する場合、我々の現在の倫理的基準はどのような問題が生じるのであろうか、また如何なる理由で、誰によって、我々の倫理的基盤は変更されるのだろうか。政府機関、産業界、投資家、ニュースレポートを読む臨床試験担当医および患者、あるいはその他、いずれのグループがこれを率先するのだろうか。補助デバイスに関する臨床試験の倫理的な面を特定しかつ解決するには、客観的な専門家の学際的グループが役に立つと考えられる。

E. 機械的循環補助に関する臨床試験のデザイン

長い時間をかけて、多様な方法（臨床試験、擬似実験法、意志決定分析、経済的分析およびメタアナリシス）を発展させ、新しい治療法の転帰の評価を行ってきた。このうち一次データ収集を行うものは、データ収集段階で信頼できる方法を使用しているかどうかによって識別でき、インターベンションと利益または害の転帰の因果関係の確認を制限し得る変数を制御する。

1. ランダム化臨床試験

前向きランダム化臨床試験は、試験結果の解釈における曖昧さを最小限に抑えるようデザインされた完璧な臨床実験で、編制時に比較群間の同等性を目指している。これは、治療的インターベンションを比較する上で、最も強力かつ高感度のツールであると広くみなされている (85)。すでに考察したとおり、この経験は主として軽度～中等度の HF に対する薬物の試験に由来している。この方法は理論的に強力かつ HF の薬剤試験においては極めて重要であるが、末期心不全のための救命になり得るデバイスの評価にランダム化臨床試験を適用するには困難な課題がいくつか存在する。当該課題の多くは、すでに詳述したとおり、薬物とデバイスの違いから生じており、特に患者と医師を処置群に関して盲検化できないことから生じる倫理的問題が挙げられる。当該課題の独特な性質については前セクションで考察した。しかし、デバイスを望むあるいは望まない患者の優先傾向が処置の割り付けへの登録とその遵守を損ねる可能性もあるため、処置の割り付けに関する知識は直接かつ実質的な意味を持つことを強調すべきである。AIDS 治療に関する当初の試験の 1 つでは、プラセボ群の患者の 9% で試験治療に関する血液検査が陽性となり、プロトコル以外の薬物取得が示された (92)。

転帰の解釈も処置群に関する知識に影響される。擬似手術に関しては問題が非常に多く (91,92)、現在の機械的デバイスの触知および可聴式機能とはおそらく両立しない。患者と医師の予想が、合併症や他の治療の強度の認識、また生存期間にさえ影響する場合がある。重要な試験エンドポイントには、症状とクオリティ・オブ・ライフの主観的評価も含まれる。表向きはより客観的な運動能でさえ、患者と医師の予想に影響される。

デバイスと内科的治療を比較する試験における生存期間の測定では、同様の治療法を比較する場合とは異なる方法論上の問題が生じる。デバイス治療は、手術に関する高い前倒しリスクが伴い、対照と比較して以後の死亡率が低下する場合、生存曲線は交差すると考えられる。曲線間の相違の分析は、選択した分析方法と分析の時間枠によって決まる。対数順位法やウィルコクソン法など、ほとんどの分析は追跡期間にわたりリスクを平均化する。そのため、追跡期間の延長や短縮は、周術期における各死亡率に多少の重みを与えることになるため、相対的有効性の順位を逆転させる可能性がある。また、生存曲線の交差は、2つの治療法の相対的死亡率における一貫した比例関係の欠如を意味する。これは、生存期間分析の標準的方法である比例ハザード法を用いる際の基本前提に反している。

癌と AIDS 研究における特殊なニーズは、毒性のより迅速かつ高感度な評価だけでなく、試験中の中間転帰の経験に基づくデザインの調整も可能にする統計学的方法を採用することにより、臨床試験方法論の多くの進歩に影響してきた (81)。さらなる成功を収めたコミュニティに基づく戦略、特に抗 AIDS インターベンションの試験方法は、患者の募集、治療および適切なインフォームド・コンセントの考案にまつわる問題を克服してきた。ランダム化臨床試験の利点を維持しながら障害を低減する新たな試験デザインを考案するためには、機械的補助の評価に関する特殊な問題を理解することが必要になる。

財政的障害は、VAD 臨床試験の実施に大きな影響を与えてきた。なぜなら、デバイスメーカーは、現金の保有が限られていて収入源がほとんどない革新的な企業であることが多いからである。資金面は重要な問題である。学術施設への予算縮小は、施設内審査委員会向け提出文書の作成、患者のスクリーニング、および登録制限つき試験に関する詳細なデータの提供に必要な時間が増えているにもかかわらず、施設の資源を制限してしまう。また、外科的手技と回復に要する償還されないコストもかなりの額に上る。医療保険の償還削減は、病院がこうした目に見えるプログラムを内部で「おとり」として支援し続けることを妨げる。患者の登録に対する阻害要因が最終的には試験の全体的な期間とコストを増大させる。

臨床試験登録患者の通常の治療コスト（Medicare）の償還開始は、連邦政府の行政機関が決定する。これは、正しい方向への重要な第一歩である。通常コストの支払い以外にも条件付きで償還対象を広げる考えが強く提唱されるようになってきた。その内容は、保険者（米保健省医療保険財政管理局 [HCFA] など）が十分にデザインされた臨床試験の両方の群に関連する患者治療コストを支援する一方、試験委託者（例：国立衛生研究所や産業医学総合研究所）が研究実施のコストを負担するというものである。この種の条件付き支援を本会議は強く支持している。

2. REMATCH 試験

上記の制限にもかかわらず、末期心不全の転帰に対する機械的循環補助の影響を判定するための RCT が終了に近づいている。継続中の REMATCH 試験は、上記の基準を用いて、移植の候補とならない患者において、ThermoCardio System という植込み型 LVAD（「destination therapy」）と内科的治療を比較するものである（13）。上記の問題の多くが原因となり、試験の開始と試験への登録が施設および患者にとっても遅延した。しかし、有意な結論に到達できるだけの十分な数の患者がランダム化されるに至った。この集団でデバイスの生存上の利益が証明された場合、将来的には対照群にもデバイスによる destination therapy を実施することになり、植込みが禁忌であることが確定している場合には内科的治療が継続される。機械的デバイス補助患者で統計学的に有意な利益は実証されていないが、標準的治療法と補助デバイスの群から得られた情報は、将来の臨床的デバイス試験に向け、デバイスの検査と集団の選別に影響すると考えられる。

3. 機械的循環補助に関するランダム化対照試験の修正

a. デバイスの将来の「人道的」使用という選択肢

治療が転帰に与える影響に関する確固たる情報を得るための最も基準になる方法論は、確実かつ十分に定義された主要な臨床的重要性の一次エンドポイントを備えたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であることをもう一度強調しておかなければならない（23）。

しかし、重度疾患の患者における外科的インターベンションでは、処置に対する盲検化など、この方法論的な基準のあらゆる面が適切に患者に役立つとは限らないことも認識する必要がある。当該インターベンションに関する試験のデザインにおいては、まず理想的なデザインの利用を考慮し、実際面で必要な場合にのみ理想デザインの変更を行う。治療効果に関する結論を導き出す前に、得られたデータに対する試験デザインの修正の影響を考慮することが不可欠である。

循環デバイスを内科的治療と比較する試験の将来的なデザインには、当該患者に対する今後の「人道的クロスオーバー」の提示が含まれると思われる。HF 患者には通常、デバイスから内科的治療へのクロスバックという選択肢はなく、対照群にランダム化された後でデバイスを植え込まれた患者は当初のデバイスコホートとともに分析されないため、技術的には「クロスオーバー」試験であるとは言えない。初期の生存率と中期的機能データを得るために事前設定した期間が経過した後に、デバイスの植込みを提示することができる。代替案または追加的手段として、予め設定した疾患進行基準の実証を代理エンドポイントと見なし、ランダム化の時点よりも現時点の方が手術のリスクが高いことが認められた場合、デバイスを人道的に提供できる。将来的にデバイスを植え込むという選択肢は、最初にデバイスなしへと割り付けられたことで失望していた患者に希望を与えることになる。一部の倫理的な問題が低減することに加えて、この提示は、デバイスを用いない対照期間を維持した医師と患者の両方にとって再動機づけとなり、実際に 2 群の比較をより妥当なものにする場合がある。これにより、患者がデバイス治療を求めて、あまり監視されない他所に逃れることによる追跡調査の脱落リスクを低減できるという希望もある。上記の理由の多くにとって、選択肢の増加は登録と追跡遵守を促すことが期待される。登録数増加の可能性は、臨床的有意差の判定に必要なサンプルサイズの増加と釣り合わせる必要がある。

b. 患者の初期優先傾向の潜在的影響

臨床試験において患者が治療モダリティを選択できる余地があることは、登録を大きく促すだけでなく、治療後の転帰に影響する可能性もある (88-90)。これは、試験のエンドポイントに影響し得る要因として患者の優先傾向を検証する必要性を示している。これを達成する方法の 1 つは、ランダム化の直前に治療の割り付けに対する患者の優先傾向を調べ、一次エンドポイントに関連する場合はその結果を利用して一次比較を調整することである。部分的ランダム化デザインでは、従来のランダム化試験に参加するか、自分の選択した治療を受けるかを患者に選択させることができる。二種類のインターベンションに関する試験では、上記の方法により 4 群ができる。2 つのランダム化群の比較では標準的 RCT の情報が得られる。デバイス治療を選択した患者ではデバイスの転帰と合併症に関する絶対的確認が得られるが、これと並行する対照群は存在しない。観察的試験として扱わなければならないランダム化群と非ランダム化群の比較では、転帰に対する患者の優先傾向の影響

について何らかの示唆が得られる。

4. 非ランダム化コホートの比較

改良の余地が少ない確立されたデバイスに関する場合など、RCT が適切ではないとみなされた場合には、代替デザインが考慮される。デバイスの正式な承認には至っていないが、有効性に関する最初のエビデンスに臨床現場が納得して均衡が崩れた場合には、コホート試験が許容可能なことが判明する、ということも考えられる (図 1)。コホート試験では、歴史的および前向き対照ともに採用される。研究デザイン階層の頂点にある RCT には、観察的報告へとおとしめる様々なレベルの難関があり、そのすべてがかなりの偏りを受ける恐れがある。選択の偏りの制御は、以下により向上が可能である。1) 試験対照基準を制限し、一般化の可能性が少し損なわれるという犠牲を払った比較的均質なコホートとして定義、2) 1 つのコホートの各患者を限られた数の重要な予後判定因子 (重度 HF についてはより良い定義が必要) のベースラインプロファイルが同様の 1 例以上の患者とペアにするなどのマッチング、3) 転帰事象のリスクを同一にする臨床的特徴を持つサブグループ内で率を比較する (統計学的検出力が失われる前に少数の特徴についてのみ実施可能) という層別化、あるいは 4) 回帰法を用いたコホート間の臨床的特徴の差の調整。残念ながら、ある治療がどの患者にとっても実行可能である場合、上記のいずれも、ある患者には治療を提供して別の患者に提供しないという結論に至る要因を完全に制御することはできない。興味深い例として、心臓移植のつなぎとして植込み型 LVAD を移植された患者と、同一施設内でデバイスが入手できないという理由で移植を受けなかった患者の比較が挙げられる。この比較によって移植のつなぎとして使用したデバイスによる大きな利益が示され、後に承認に至った。しかし、非移植候補者へと結果を一般化すると、ランダム化予備試験で得られていないかなりの利益が予測された (52)。観察的試験のメタアナリシスは場合により、十分にデザインされたランダム化試験の結果を予測するが (93,94)、禁忌となつて当該試験に取って代わられる場合もある (95)。「患者をいつ RCT に動員するかは非常に難しい問題で、患者サンプルを非代表的なものにしてしまう恐れがあり、そうすると RCT の信頼性も観察的試験の信頼性も全体的に不十分なものになってしまう」と示唆されている (95,96)。

a. 歴史的対照

クラスⅠおよびクラスⅡの心不全患者における大規模な「臨床的に豊富な」データセットは少ない。真にクラスⅡの CHF 患者における内科的治療の構成要素についてもデータはほとんど存在しない。血管拡張薬であるエボプロステノールの使用を調べたフロラン国際ランダム化生存試験 (Flolan International Randomized Survival Trial [FIRST]) (97) と HF で入院中にミルリノンの使用を調べた最近の慢性心不全の悪化に関する静脈内ミルリノンの前向き試験の転帰 (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure [OPTIME CHF]) 試験 (98) は、内的治療に関係なく死亡率が高いこ

とを実証した。移植前研究データベース (51) は、入院患者または静脈内強心薬投与患者では死亡率が高く、移植を待っている他の患者では死亡率がわずかに 13%であることを実証した (若い患者の方が現在植込み型デバイスを考慮中の患者に比べて併発疾患が少ない)。結論が得られれば、REMATCH 試験は最適な内科的治療を受けている約 70 例の当該患者に関して独特な情報を提供してくれるはずであり、当面は現存する最新のデータとなる。歴史的対照は有用な情報を提供し、当該情報は、データ収集に関する当初の理由と関連づけた解釈を必要とする。内科的治療は流動的な状態にあるため、過去に得られたデータベースの参照は一般的な目安にはなるだろうが、それが突破口的な領域のものでない限り、新しい治療法を十分に確証することはできそうにない。

b. 前向き対照

歴史的対照の問題の一部は、「実験」コホートとともに対照コホートを前向きに編制することにより対応可能である。患者が試験の参加に適格となった後の特定コホートへの患者の割り付けは試験の目的によって異なる。しかし、患者の割り付けは、転帰の一次測定値に対するリスクが等しいコホートを確立するためのニーズに照らして行わなければならない。制限、マッチングおよび層別化を利用しても、コホートが均一に適合することはほとんどなく、コホート間の比較には、ベースライン時における患者の特徴の差異を補正する分析上の調整が必要である。

i. 対照コホートから有効治療への時限移行

1つのアプローチとして、デバイスを植え込む前に一定期間だけ患者を正式に登録する方法がある。この方法では、その集団の早期死亡率を特定できる短い期間が生じる。しかし、当該期間中に死亡した患者が、植込み前の観察期間を生き残った患者より当初のリスクが高かったことを疑う根拠もある。あるいは、遅延期間を経ているうちに臨床的悪化がみられ、登録時よりも手術のリスクが高くなる場合がある。このように、いくつかの要因により当初のコホートが後にデバイス植込みを受ける群とは異なってしまうことになる。

ii. 患者優先傾向コホート試験

患者優先傾向試験 (患者に自分が望む治療法の選択を許容する前向きコホート試験) は、患者にとってかなり魅力的であると思われる (前述を参照)。ランダム化ではなく自らが望む治療を選択した患者は優先傾向コホートとなる。比較計画によっては、特定の早期エンドポイントが得られた後で患者の意見が変わり、変更が技術的に実行可能な場合、新しい治療法へとクロスオーバーするという選択肢が患者に与えられる場合がある。この種の試験では、デバイスを恐れる適格な末期 HF 患者が内科的治療群で追跡されることを望む場合があるため、患者の動員が大いに促される。当該患者は現在、いずれのデバイス試験にも登録されていないと考えられる。同様に、デバイスに割り付けられるチャンスが 50%しかないために試験への登録を躊躇している患者の多くもこの種の試験なら登録すると思われる。このデザインの根本的な欠点は、特定の治療法を自分で選択できることがある意味で

転帰の一次測定値に関連し、ベースライン時の群を不均質にする可能性である。真偽はまだ判定されていない。

iii. リスクに基づいた割り付けコホート試験

乳癌の治療について現在研究中である 1 つのアプローチは、基礎疾患によって死亡するリスクが高いとみなされる患者に実験治療を行い、リスクが小さい患者に標準的治療を行うという、リスク評価に基づいた臨床試験の治療法の割り付けである (99)。治療効果は、実験群で観察された結果と標準的治療法の効果の予測 (数学的モデルに基づく) を比較することで測定する。モデルは、対照群での所見に由来する。この種の試験デザインは現在まだ検討段階にあるが、複雑な心不全の患者における VAD 利用を試験するための斬新な方法となる可能性がある。重度 HF に対する治療法の研究については、現在のところ重度 HF におけるリスクプロファイルを特定し、かつ転帰を予測する我々の能力に限界があるため、この試験デザインを阻害する可能性がある。

F. レジストリの死活的重要性

重度心不全に関する転帰データベース

全国的に重度心不全が増えてきていることから、治療法と転帰に関する情報を含む継続的レジストリを複数の施設で設立することが唱えられている。新しい機械論的仮説を生み出した大規模心不全データベースは、この診断に関係する死亡と罹患の大部分を引き起こす重度心不全ではなく、軽度～中等度心不全に関するものである。病態には多くの病因、併発疾患、治療法および死亡様式があって複雑であるため、特定の癌や AIDS の場合よりも当該疾患ではリスクのプロファイリングやモデリングが非常に困難なものとなっている。重度 HF の罹患率が高くなっているにもかかわらず、この種のデータを集計する共同努力を提供する国家的資源は存在しない。

この集団に大きく傾倒するには、いくつかの科学的小および社会的理由がある。重度心不全のレジストリがあれば、機械的循環補助やその他の新しい治療法の開発が加速度的に進行すると考えられる。より確実に高リスク集団を特定できるようになれば、突破口領域にあるデバイスの認識が促される。特異的集団に対する適応も、より容易に定義できるようになる。レジストリは規模が大きいため、実験群とデータベースから選択した対照コホートの特徴を適合させられるチャンスが大きくなる。また、レジストリは、編制したコホートにおける差異の調整に利用できる回帰モデルの作成に役立ち、多変量回帰モデルは、コホート比較における偏りを小さくするために採用される主要な方法である。標的集団の選別と事象発生率の予測も行いやすくなるため、RCT のデザインも容易になる。

2. 植込み型デバイスのためのレジストリ

すべての植込み型機械的循環補助デバイスに関する強制的レジストリを設けるべきである

という点に関して、幅広い合意が得られている。デバイスの承認と受容の影響と意味は、内科的治療法のどんな薬理学的構成要素よりもはるかに大きい。承認の基礎を形成するために必要なデバイスと患者の数は比較的少なく、新しいデバイスの臨床的有用性を最適化するため、さらに広範囲の実験が必要とされる。現在の合意内容は、当該レジストリを計画することなく植込み型循環デバイスのさらなる開発を進めていくことは非倫理的であるというものである。

技術面の複雑さの同じ要因（デバイスと制御装置の経費、現場の技能に対する要件およびデバイスの明白な影響）は、デバイス承認前の大規模ランダム化試験の障害となり、実際にはデバイス発売後の継続的サーベイランスを容易にする場合がある。近年、承認過程を早める市販後試験の可能性に注目が集まってきている。承認前の試験が容易で以後の監視が困難な薬物治療と違って、機械的循環補助デバイスは、承認前後の実験に不均等に分布するエビデンスの重みによって支持されると考えられる。

しかし全メーカーの過去の経験により、デバイス植込みに対する統一基準の欠如、多様な手術経験、あらゆる時点におけるデータ提出の不完全さ、コスト問題、および専売特許権／マーケティングの問題など、自発的レジストリには多くの制限が存在することが実証されている。しかしながら、植込まれた弁やペースングデバイスに関するレジストリの維持は、強力に優先されている。デバイスのメーカーと医療関係者には、デバイスが死亡または重症の原因になった可能性を示す情報を報告する義務がある。リスクが高いデバイスの場合、企業はデバイスを植え込んだ患者の記録を保持しなければならない。規約が正式に最初のデバイス承認に結び付けられている場合、承認後に機械的補助デバイスを植え込んだ患者について特異的なベースラインデータを収集する必要性が生じる可能性がある。

患者の生存データに加えて、規制当局が承認後の臨床試験をデバイスの安全プロファイルの具体的な要素(例：感染または血栓塞栓症の事象、実証されたデバイスの誤作動および交換)にまで拡大するよう求める可能性がある。強制的レジストリがどの程度まで具体的な詳細データを要求できるか不明であるが、レジストリは、テンプレートとして有用な共通分母になると考えられる。市販後試験は一般に観察法を利用しているが、デバイスと重度HFの両方に関する改良レジストリを同時に開発していくと、より洗練されたモデリングが可能で、デバイスと内科的方法を比較した相対的転帰を判定できる。これと同じ問題に対応した市販後試験が多数実施されれば、メタアナリシスを利用して、当該個別試験の結果をデバイスの類似性によって整えながら統計学的に統合することができる。この分析様式は、試験が矛盾した場合の不確実性の解消や個別試験の開始時には生じていなかった問題の解決に役立つ場合がある。また、治療の利益とリスクの大きさの概算も向上させることができる。薬物や薬物クラスの試験と比べて機械的補助デバイスの効果の分析では、メタアナリシスが十分に活用されていないと考えられる。

当該レジストリを支援する責任を産業界と政府機関にどのように割り当てるべきか明らかではない。重度HFの転帰に関する系統的記録を支援する動機が産業界に存在しないこと