

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

とにより、各細胞治療用製品の生物学的活性をモデル化する試みが含まれる。

留置及び抜去され、細胞治療用製品を送達するデリバリーシステムの性能を評価するすべての前臨床試験では、以下の機器特異的な評価項目を評価するべきである：

- ・ デリバリーシステムの導入／抜去部位、製品送達の脈管系アクセス部位、重要な中間構造（大動脈弁及び／又は僧帽弁など）への損傷の肉眼的病理検査及び病理組織検査を適宜用いた評価。
- ・ デリバリーシステムの取扱い上の特性（柔軟性、ねじれ抵抗性、放射線不透過性、付属機器との適合性、挿入／抜去の容易性など）。
- ・ 使用シミュレーションの結果生じたデリバリーシステムの損傷。

動物を対象とした試験では、ヒト細胞治療用製品に対する拒絶反応を回避するための免疫抑制剤、あるいは動物用の細胞治療用製品アナログの使用が必要な場合が多い。細胞治療用製品アナログとは、試験動物種由来の細胞治療用製品であり、表現型及び生物学的活性において最終的な臨床用製品のアナログを意味する。細胞治療用製品アナログを用いた前臨床主試験を行う前に、予備試験において、ヒト用製品との類似性レベルを明らかにするべきである。特定の動物種において特定の製品の試験を行う適合性を確認するようデザインされた予備試験を用いるよう推奨する。一部の動物実験及び／又は動物種の場合、単一製品の機能的側面及び潜在毒性を適切にモデル化する必要があり得る。しかしながら必要な試験数は、関わる製品の生物学的特性により判断されるべきである。動物実験に使用される細胞治療用製品と臨床使用のために提案されている製品との製造及び最終製品特性に関するすべての差異は、試験報告書に漏れなく記載されるべきである。

B. モデルの選択及びデータ報告

1. *in vitro* データの利用

in vitro データ、すなわち免疫表現型あるいは機能アッセイは、これらの細胞治療用製品の潜在活性を推論するために利用できる。またこの情報は、いずれ臨床試験の裏付けとして必要なベンチテスト及び動物実験のデザインや程度の方角付けにおいて、利用され得る。

2. 小動物モデル

小動物モデル（免疫不全あるいは免疫障害のげっ歯類など）は、心筋を標的としたヒト細胞治療用製品の性能に関する情報、並びに投与された細胞に関わる潜

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

在的な安全性の問題における洞察を提供してくれる。これらのモデルは、細胞治療用製品が梗塞後に心筋内で生存し、分化する可能性を検証するために利用できる。しかしながら、主に体の大きさに関わる生体構造及び生理機能上の制限により、総合的な心機能あるいは細胞治療用製品のカテーテル投与に関わる毒性の感度評価には有用ではない。

3. 大動物モデル

大動物モデル（ブタ、ヒツジ、イヌなど）は、細胞治療用製品及びデリバリーシステムの安全性及び薬理活性に関する情報を提供し、第1相臨床試験において安全であろう開始用量の選択に利用できる。加えてこれらのモデルは、細胞数、容量、注入速度、製品の最適投与部位に関する課題解決にも利用できる。小動物モデルでは、臨床使用されるカテーテルを直接試験できず、また心機能モニタリングが制限されるため、このようなデータを得ることはできない。

虚血の大動物モデルは、心筋梗塞後の細胞治療用製品の活性及び安全性の評価に使用できる。非虚血性うっ血性心不全モデルの場合は、さらに制限される。心虚血誘発に一般に使用される手法（結紮法、アメロイド狭窄法、ビーズ塞栓法）による病理は、ヒトの虚血における主要な機序である血管の狭窄及び側副形成を伴うアテローム性冠動脈心疾患を完全には模するものではない。しかしながらこれらの処置により、虚血性微小環境及び虚血により損傷を受けた組織において、細胞治療用製品の評価が可能となるため、動物の急性、亜急性、慢性心筋梗塞のモデル化に有用である。細胞治療用製品を心筋内注入する場合、不整脈発症の要因を探求するために、さらなる動物実験が必要となり得る。これらの要因には、細胞治療用製品の構成、細胞の用量（細胞絶対数及び容量）、細胞移植部位（主要な伝導路あるいは弁などの解剖学的性質及び癒痕化した心筋虚血部位内の位置に関するもの）などが含まれ得る。

4. 試験期間

一連の前臨床データには、製品投与期間中の急性毒性及び数週間から数ヵ月後に生じる遅発性毒性の両方を評価するために、十分な期間の試験が含まれるべきである。心壁内における細胞治療用製品の増殖及びリモデリングにより生じ得る遅発性毒性の評価は、不可欠である。

5. INDにおいて提出されるべき動物実験報告

治験製品を用いて行われた動物実験に関しては、有利不利のいずれであるかに関わらず、治験製品の安全性評価に関わる十分な情報を提示するべきである。主

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

として臨床試験案の安全性を裏付けることを目的とした各毒性試験の詳細な審査ができるように、完全なデータ集計表を提示しなければならない (21 CFR 312.23 (a) (8) (ii) (b))。21 CFR Part 58 下における医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (Good Laboratory Practice : GLP) 規制の対象となる前臨床における各臨床検査には、試験が GLP 規制を遵守して実施されたという供述を含めなければならない、あるいは試験がこれらの規制を遵守して実施されなかった場合には、不遵守の理由を簡単に述べた供述を含めなければならない (21 CFR 312.23 (a) (8) (iii))。また、あらかじめデザインされた試験実施計画書から逸脱した領域、並びにそれらの逸脱により生じ得る試験の完全性に対する影響を特定するべきである。

各前臨床報告において、試験の目的を述べ、心欠損の作製と位置に関する情報を含め、詳細な手法に関する項目を示すべきである。報告には、病理検査、組織検査、電気生理学的検査、心機能検査と同時に、標準評価を含めるべきである。

C. データの利用

既存データ (前臨床及び臨床) の量、質、並びに計画された細胞治療用製品、投与経路、試験デザインへの適用性は、前臨床試験プログラムの範囲に影響を及ぼし得る要素である。「企業向けガイダンス：ヒト体細胞治療及び遺伝子治療に関するガイダンス (Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy)」の第 VIII 項、並びに生物学的製剤評価研究センターによりその後発行された前臨床試験パラダイムを対象としたガイダンスに示された原理に従い、前臨床試験プログラムをデザインするよう推奨する。最終的に、特定のモデルの選択及び全体の前臨床試験デザインには、想定する臨床状況を反映するべきである。特定の実験手法の適用性に関し、その実施前早期に FDA と協議することは有用である。前臨床試験デザインに関するさらなる情報は、2004 年 3 月 18～19 日開催の細胞、組織、遺伝子治療諮問委員会 (Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee) (旧生物学的反応修飾物質諮問委員会 (Biological Response Modifiers Advisory Committee)) の会議事録に示されるであろう。³

V. デリバリーシステムの評価及び試験

以下の項には、血管内カテーテル・デリバリーシステムの同一性及び性能を完全に明らかにするために、IND に含めるべき情報が示されている。直接注入などのその他の関連送達手法に関しては、治験実施計画書内に漏れなく説明されるべきである。

³ コピーは、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber04.html> から入手可能。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

A. 規制上配慮すべき点

1. マスターファイル

他の事業体が所有し、IND、治験医療機器の適用免除 (IDE)、マスターファイルに含まれているデリバリーシステムの性能に関するデータの利用を計画する場合、当該情報へのFDAのアクセスが許可されていることを示す承認状を所有者から取得し、提出しなければならない (21 CFR 312.23 (b))。相互参照承認状と呼ばれる同書簡には、ファイル内のどこに当該情報があるかを示すべきである。また、利用されたデータがデリバリーシステムの性能を裏付けるとされる理由、並びに利用されたデータと試験案との評価条件の差異により、試験案における当該データの適用性が影響されない理由を明確に説明する科学的論拠も示されるべきである。

2. 同一性

治験実施計画書において、試験に使用するカテーテルの製造業者名、モデル名、サイズを特定するよう推奨する。加えて、カテーテルの設計要件説明及び全材料リストを含めるよう推奨する。

3. 先行情報

米国内外におけるデリバリーシステムの使用（現行適応と類似の状況における使用も含める）に関する安全性情報を含めるべきである。安全性情報は、自ら実施した試験あるいは文献から取得してよい。また安全性情報は、相互参照承認状を取得した他のファイル (IND、IDE、マスターファイル) に含まれるものでもよい。

4. リスク解析

INDにおいて、入手可能な前臨床及び臨床データも含め、デリバリーシステムの使用により、患者に不当なリスクが生じないことを示す科学的論拠を提示すべきである。同論拠には、デリバリーシステムにより患者にもたらされるリスクを評価するために、デリバリーシステムの設計及び使用目的に基づいたリスク解析を含めるべきである。該当する場合、各リスクに関し、当該リスクを軽減するために講じられた、あるいは今後講じられる措置に関しても説明するべきである。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

B. デリバリーシステムの前臨床試験

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を用い、デリバリーシステムの性能を評価するよう推奨する。試験では、治験実施計画書に示された規格に基づき、当該デリバリーシステムに細胞治療用製品を安全に送達する性能があることを実証するべきである。前臨床試験計画には、以下の勧告を取り入れるべきである。

1. 試験条件

いかなる試験においても、臨床的送達手順を可能な限り厳密に模倣すべきであり、試験に使用されるすべてのデリバリーシステムを評価するべきである。また製品濃度及び／又は容量、吐出圧力／流速、送達ステップ数などの変数に関しては、別途定めがない限り、治験実施計画書に定められた最悪ケースの臨床条件を用いて試験を行うべきである。

2. データ報告

前臨床試験の説明においては、以下の情報を提示するべきである。

- ・ 試験実施計画の説明
- ・ サンプル数及びその規模
- ・ 基準の臨床的妥当性も含めた許容基準
- ・ 平均値及びデータ範囲も含めた試験結果
- ・ 試験結果から導かれた結論

3. *in vitro* 試験

デリバリーシステムが、安全かつ効果的に生物学的製剤を送達できることを確保するために、*in vitro* モデルを用いてデリバリーシステムの機械的性能を評価するよう推奨する。通常は、*in vitro* 試験によりデリバリーシステムの性能の限界が定まる。ただし、*in vivo* データの結果が満足できるものであったとしても、必ずしも *in vitro* 試験の必要性がなくなるわけではない。

現在、カテーテルによる細胞治療用製品の送達に関し、以下の2つの方法が実現可能であることが、科学文献により実証されている：

- ・ 心筋の標的領域へと供給される冠血管系への細胞懸濁液の注入
- ・ 注射針の付属したカテーテルを用いた心筋の標的領域への細胞懸濁液の直接注入

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

カテーテルによるその他の細胞治療送達方法も、実現可能であり得る。デリバリーシステムには様々な動作原理が関わり得るため、リスク解析では、選択された前臨床試験計画が当該デリバリーシステムに適用可能な理由、並びに当該機器の前臨床性能評価に十分な試験が行われていることを詳細に説明するべきである。使用する機器に関わる性能試験に関し、FDA との協議を求めるかもしれない。その場合は、添付に示された使用するデリバリー機器の *in vitro* 試験に関する追加情報を参照すること。

4. デリバリーシステムと患者との生体適合性

デリバリーシステムの患者に接触する部分の材料が、有害な生物学的反応を生じないことを実証するよう推奨する。デリバリーシステムの構造、加工、保管に使用される材料に関わるリスクを評価する際には、表題「医療機器の評価に求められる生体適合性研修及び毒性プロファイル、ブルーブック覚書、G95-1 (Required Biocompatibility Training and Toxicology Profiles for Evaluation of Medical Devices, Blue Book Memo, G95-1)」(参考文献 1) のガイダンス文書を参照するよう推奨する。上記ガイドラインに加え、材料媒介によるデリバリーシステムの発熱性を評価し、あるいはそのような評価が不要な理由を説明するよう推奨する。

5. デリバリーシステムと製品との生体適合性

デリバリーシステムが、デリバリーシステムあるいは製品のいずれをも損なわずに細胞治療用製品を送達できることを実証するためには、治験実施計画を正確に模した *in vitro* モデルを用いて、細胞生存率/活性、機器への細胞接着性、機器の完全性を評価するべきである。生物学的製剤は、流速が低いと凝集及び接着しやすくなるため、本試験における最悪ケースの送達速度は、他の前臨床試験に用いられるものとは異なる場合がある。さらに、細胞治療用製品の物理的及び化学的刺激に対する感度は極めて変動し得るため、デリバリーシステムと製品との新たな組み合わせごとに、これらの試験を繰り返すべきである。デリバリーシステムと製品との異なる組み合わせを用いた適合性データの利用を計画する場合、当該データの適用性を示す詳細かつ具体的な科学的論拠を示すべきである。

6. 前臨床 *in vivo* 試験

上記第 IV 項に示された治験製品及びそのデリバリーシステムの前臨床試験に推奨される動物モデルに関する考察を参照すること。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

7. 滅菌

FDA は、CDRH「更新 510 (k) 滅菌審査に関するガイダンス K90-1 ; 企業及び FDA 向けガイダンス最終版 (Updated 510 (k) Sterility Review Guidance K90-1; Final Guidance for Industry and FDA)」(参考文献 2) に従い、滅菌に関する情報を提示するよう推奨する。品質システム規制に従ってバリデートされた滅菌サイクルを用い、滅菌保証レベル 1×10^{-6} まで機器を滅菌するべきである (21 CFR Part 820 参照)。

機器の発熱性を検査するよう推奨する。また、以下の情報を提示するよう推奨する：

- ・ カプトガニ血球抽出物など、測定に用いられた手法の説明。
- ・ 達成した試験評価項目の同定及び当該評価項目を選択した論拠。
- ・ 試験機器から被験液を採取するために用いられた抽出技術の説明。臨床的に関連のある試験機器のすべての接触面が評価されたことを示すこと。
- ・ ANSI/AAMI ST72 あるいは FDA ガイダンスなど、使用された標準法の同定。

8. 有効期限

FDA は、想定されるライフサイクルにわたる無菌性及び機器の安定した機能性を確保するために、包装の完全性に対する寿命試験を行うよう推奨する。機器の機能性評価に関しては、添付に示された各ベンチテストを評価し、劣化により影響を受ける設計特性を評価するすべての試験を反復するよう推奨する。また、寿命試験に用いられた試験実施計画書、試験結果、並びに試験結果から導かれた結論を提示するよう推奨する。

C. カテーテルの表示

各機器の技術的特性及び使用法を説明した明確かつ簡潔な指示書を提出するべきである。指示書では、使用者が機器の特性及び安全かつ効果的な使用法を熟知するための地域/機関における研修プログラムを推奨するべきである。

VI. 臨床試験デザイン

臨床試験デザインの標準的な要素には、被験者の選択、製品の投与、安全性監視、適切な評価項目及び対照群の選択などがある。また総合的な開発プログラムでは、さらなる開発対象と

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

なる製品活性の種類及びレベルに関し、明確に定義された基準も含めるべきである。臨床試験をデザインする際には、製品の作用機序、並びに作用機序について学び得る追加情報に関しても、検討するべきである。これにより、主要評価項目の選択、並びに複数の評価項目間の一貫性評価も影響され得る。細胞治療、特に自己細胞を用いた製品に関わる細胞治療の使用における追加要素として、十分に特性解析された細胞の同数の純粋集団が、各被験者に投与されることはまれである点が挙げられる。これにより、製品の活性及び作用機序の解釈が複雑になるため、試験デザインにおいて考慮されるべきである。

A. 被験者集団

1. 治療抵抗性狭心症／虚血

試験において、最適な内科的治療を受けている治療抵抗性狭心症被験者を募集する場合、患者が受けている内科的治療、並びに狭心症の頻度及び重症度の基準及び記録を提示するべきである。例えば、標準分類（カナダ循環器学会（Canadian Cardiovascular Society）分類など）に定められた特定のクラスの狭心症、週当たり一定数の狭心症発作回数、あるいは運動試験における狭心症の発症が被験者の要件とされる試験もあり得る。狭心症日記を利用して、週当たりの狭心症の発作回数を記録させるという選択もある。最適な内科的治療の基準は、科学的証拠に基づいた最新のアメリカ心臓病学会（American College of Cardiology）／アメリカ心臓協会（American Heart Association）（ACC/AHA）ガイドラインと整合したものであるべきである。これらの投薬に対する被験者の反応（至適投与にも関わらず狭心症が継続する、あるいは特定のクラスあるいは用量の抗狭心症薬を忍容できないなど）の記録は、治験導入期を利用し、あるいは試験登録時の正確な病歴を通じて取得できる。

治療抵抗性心筋虚血の被験者を募集する試験では、虚血の確認手法（単光子放出型コンピュータ断層撮影法（SPECT）によるスキャンあるいはその他の画像診断法など）を説明するべきである。心電図（EKG）に示された虚血の発現などの評価項目を設定した標準化された試験（運動負荷試験など）により、虚血の有無を記録するべきである。

加えて慢性虚血を対象とした試験の多くでは、被験者は、経皮的あるいは外科的冠インターベンションの対象でないことが求められる。この点に関しては、試験登録に先立ち、インターベンショナル心臓病専門医（経皮的インターベンション）あるいは心胸外科医（外科的インターベンション）により判定されるべきである。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

2. 急性虚血／梗塞

試験において、急性虚血の被験者あるいは梗塞辺縁期にある被験者を募集する場合、これらの事象の明確な定義を用いるべきである（ACC/AHA により採用された標準化定義など）。ACC/AHA ガイドラインに準拠した補助的な内科的治療の有無と同時に、症状発現から製品投与までの期間を定めるべきである。これらの被験者は、さらなる心事象を生じるリスクが高いため、安全性には十分に配慮されるべきである。これらの試験では、治験製品の単剤投与を選択してもよく（さらなるインターベンションの対象ではない被験者）、あるいはステント留置術、血管形成術、冠動脈バイパス手術などと併用してもよい。これらのインターベンションの適応（継続的な狭心症、うっ血性心不全）により、追加組み入れ基準が必要となり得る。

3. 心不全

試験において、最適な内科的治療を受けているにも関わらず、症候性心不全を示す被験者を募集する場合、被験者の心不全の重症度、並びに当該症状に対する内科的管理に関し、基準及び記録を提示するべきである。うっ血性心不全の分類には、ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）心機能分類が一般に用いられる。同分類は主観的分類であるため、小規模無作為化試験では誤った結論に至り得る。同様に、試験登録時に心駆出率の絶対的なカットオフ値を定めることの臨床的妥当性は、不明である。したがって、組み入れ要件を定める際に、心肺運動負荷試験などのより定量的な手法の使用を検討したいと考えるかもしれない。最適な内科的治療の基準は、科学的証拠に基づいた最新の ACC/AHA ガイドラインに準拠するべきであり、記録されるべきである（症例報告書などに）。

4. 一般要件

最近の心事象の発症（心筋梗塞、非 Q 波梗塞）、過去の心カテーテル留置の時期、患者のリスクを高め得る、あるいは心機能を制限し得る併発症状の有無に関しても、基準を提示するべきである。加えて、心筋壁に直接製品を投与する試験では、壁厚、並びに注入部位の癒痕組織の有無に関する基準も提示するべきである。概して注入部位の壁厚は、留置される針の最大長の 2 倍とされるべきである。最後に、薬剤溶出性冠動脈ステント装着を予定している場合、溶出した薬剤が細胞治療用製品の生存性及び活性に対して悪影響を及ぼし得るか否かを検討し、適宜選択基準を修正するべきである。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

B. 製品の投与

製品の投与に関し、以下などの詳細な説明を提示すべきである：

- ・ 注入部位の特定、その記録、選択された部位と実際の注入部位との照合に用いられた手法。
- ・ 注入回数案（総数及び心壁当たりの数）あるいはバルーン拡張回数及びその時間。
- ・ 細胞治療用製品の濃度、容量（総量及び注入1回当たりの量）、流速。
- ・ 製品送達の方法（直接注入あるいはデリバリー機器の使用のいずれであるか）。送達機器が用いられる場合、その送達及び注入部位からの抜去に関する詳細な情報も提示されるべきである。

製品の投与に関しては、解剖図、書面による説明、あるいはカテーテル留置中の注入手技の写真により記録してもよい。

C. 安全性監視

製品の使用に関連のある有害事象に関しては、21 CFR 312.32 に概説された適用報告要件に従わなければならない。医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）に関するさらなる情報は、「企業向けガイダンス：ICH E6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準：総合ガイダンス（Guidance for Industry: ICH E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance）」に示されている。中期及び長期の有害事象も含め、手技関連及び生物学的製剤関連のすべての有害事象は、記録され、FDA に報告されるべきである。特に注目する長期合併症には、死亡、不整脈、神経系事象、生物学的製剤と関連があると（機構的に）考えられる有害事象などが含まれる。治験責任医師、治験モニター、臨床事象委員会の指針とするために、これらの有害事象をあらかじめ定め、治験実施計画書に含めるべきである。

1. 心筋酵素

すべての被験者において、手技前に心筋酵素を測定し、手技後に連続測定するよう推奨する。インターベンショナル手技後の臨床的に重要な事象を示唆する心筋酵素レベルに関しては、合意された見解はない。したがって、心筋酵素のモニタリングを行い、試験中止規則に含めるべきである。

2. 不整脈及び伝導異常

手技中は心調律のモニタリングを行うべきであり、手技後は被験者をテレメトリー下に置くべきである。加えて、連続 EKG を行うべきである。これらの不整脈

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

の報告においては、製品投与中の孤立性異所性心室期外収縮と、より複雑あるいは持続性の不整脈とを区別するべきである。各来院時には、不整脈被験者と特定する試みとして、動悸、胸痛、呼吸困難、疲労、頭部ふらふら感、失神の病歴に注目するべきである。全被験者に対し、ホルター心電図（あるいは類似のシステム）の実施を検討するべきである。発作が頻繁でない場合は、不整脈が生じた場合に被験者が EKG を記録施設に送信できる発作時心電図記録器（イベントレコーダ）のほうが、より有用であろう。骨格あるいは心筋芽細胞の投与を受ける被験者の場合、特別に注意を払うべきである。これらの被験者の場合、症状の有無に関わらず、心調律の連続モニタリング（ホルター心電図を用いるなど）を受けるべきである。重大な不整脈歴あるいは駆出率減少が認められる被験者においては、細胞治療用製品の投与に先立ち、植込み型自動心臓除細動器の留置に関して検討するべきである。

3. 心筋穿孔／心嚢液貯留

心壁への細胞治療用製品の経皮的注入を受ける被験者の場合、製品の投与後の心嚢液貯留発症をモニタリングするために、手技後の心エコー（あるいは心嚢液貯留を検知できるその他の検査）を行うべきである。これらの検査は、手技直後、その後4時間後から6時間後に行われるべきである。異常所見が認められた場合、消失するまで経過観察を行うべきである。

4. 特有のモニタリング要件

細胞治療には、自己細胞あるいは同種細胞の投与が関わり得る。同種細胞の投与を受けた被験者においては、細胞性及び体液性免疫反応の発症をモニタリングするべきである。宿主に同種細胞に対する免疫反応が生じるまでには、数週間を要し得る。さらにこれらの細胞が宿主内で増殖、分化し、その結果、細胞表面マーカーの発現レベルが変化し、免疫反応が変わる可能性がある。この反応の評価においては、採血のタイミングが重要である。臨床検査に加え、被験者の臨床的免疫反応の発症に関してもモニタリングするべきである。将来、心移植を要し得る被験者の場合には、さらなる配慮を要する。このような被験者の場合、さらなるヒト抗原に増感され得るため、同種細胞の使用は慎重に行われるべきである。

5. 中止規則

心疾患治療における細胞治療の使用に関するすべての治験実施計画書において、中止規則を含めるよう推奨する。これらの中止規則では、第 VI.A.3 項で考察された配慮点、並びに製品及びその送達手法に特有の問題に対応するべきである。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

6. 経過観察期間

これらの製品の作用機序には、組織のリモデリング及び統合が関わりとされるため、長期経過観察が不可欠である。長期経過観察には、晩期有害事象の評価及び製品の持続活性を含めるべきである。リスク対便益比の評価には、長期活性の証明が欠かせない。評価項目を評価する時期及び経過観察期間は、製品及びその適応により異なり得る。多くの場合、製品が承認される前に長期転帰を評価すべきであるが、許可後に長期転帰に関する追加情報を提出してよい場合もある。治験実施計画書内に、長期経過観察計画を提示すべきである。

D. 試験評価項目

試験評価項目の選択においては、予期される製品の作用機序及び求める適応に関して慎重に検討するべきである。早期試験では、少数の評価項目を検証し、そのうち1項目以上を第3相試験における主要評価項目に選択したいと考えるであろう。これにより、様々な評価手法を評価でき、被験製品及びその評価項目における変動性を測定できる。第3相あるいはさらに早期の試験では、(1) 試験チームとは独立した評価者、(2) 臨床事象委員会、(3) 中央検査室のいずれか1項目以上を活用したいと考えるかもしれない。第3相試験のために選択された主要評価項目では、製品の臨床上の便益を証明するべきである。さらなる情報は、「企業向けガイダンス：ヒト用医薬品及び生物学的製剤の有効性の臨床的証拠 (Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products)」に示されている。

1. 治療抵抗性狭心症／虚血

治療抵抗性虚血患者の表示を求める際には、使用適応を慎重に検討するべきである。例えば、狭心症の適応においては、狭心症発症までの時間を測定する運動負荷試験を用いてもよい。しかしながら運動負荷試験では、ST部分が1 mm 下降するまでの時間も検証するべきである。盲検試験において有用なさらなる評価項目には、カナダ循環器学会狭心症分類及び狭心症日記が含まれるが、これに限られるものではない。また、運動試験の期間及びSPECT画像あるいはエコーによる壁運動スコアの変化など、副次的評価項目の使用を検討してもよい。

2. 急性虚血／梗塞

急性心筋虚血あるいは心筋梗塞後の機能回復に対する製品の効果を検証するための試験では、死亡、その後の心血管系による入院回数、あるいは狭心症発症及びST部分の1 mm 下降までの時間を測定する運動負荷試験などの評価項目を検討

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

してもよい。盲検試験において有用なさらなる評価項目には、ニューヨーク心臓協会心機能分類、カナダ循環器学会狭心症分類、狭心症日記が含まれるが、これに限られるものではない。これらの各評価項目に関し、当該評価項目の解析及び登録被験者数に対する早期死亡の影響を検討すべきである。また、単光子放出型コンピュータ断層撮影画像、エコーによる壁運動スコア、梗塞の大きさの変化など、副次的評価項目の使用を検討してもよい。これらの試験における評価項目を選択する際には、追加インターベンション（ステント装着、バイパス移植など）による患者の転帰に対する相対的寄与度に関しても、検討すべきである。

3. 心不全

心不全に対する製品の効果を検証するための試験では、死亡、その後の心血管系による入院回数、心肺運動負荷試験、6分間歩行試験、様々なインターベンション（植込み型除細動器、左室補助人工心臓、移植など）の必要性などの評価項目を検討してもよい。一般に第3相試験においては、死亡及び心血管系による入院などの評価項目を活用すべきである。盲検試験において有用なさらなる評価項目には、ニューヨーク心臓協会心機能分類あるいは患者報告による転帰に関する有効な質問表が含まれるが、これに限られるものではない。これらの各評価項目は、製品の長期的及び短期的リスク対便益比に関し、慎重に検討されるべきである。また、逆リモデリングを示唆する左室心筋重量及び左室寸法の変化など、副次的評価項目の使用を検討してもよい。

4. 特有の評価項目に関する配慮

細胞治療に関わる臨床試験のデザインに特有の要素には、経過観察期間、並びに製品の変動による転帰への影響などがある。これらの製品の多くでは、組織のリモデリング及び統合が必要なことから、最適な機能を得るまでには製品の投与後何ヵ月も要し得ることが示唆される。この点に関しては、早期試験中で評価されるべきであり、第3相試験の評価項目を評価する時期に関し、考慮されるべきである。また、長期転帰を実証する必要性に関しても検討されるべきである。これらの製品のリスク対便益比を適切に評価するためには一般に、心疾患を対象とした細胞治療のすべての試験において、被験者の生存期間を追跡するべきである。

細胞治療、特に自己細胞を用いた製品に関わる細胞治療では、十分に特性解析された細胞の同数の純粋集団が各被験者に投与されることはまれである。そのため早期試験は、製品製造における変動レベルを評価し、投与された細胞の数、種類、部位に関し、被験者の反応を検証するようデザインされるべきである。多くの場合、各群の被験者数は少な過ぎるであろう。1つの可能性として、製品の薬

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

理活性に不可欠なパラメータを特定し、早期臨床試験においてこれらの問題を解決するために、前臨床モデルを利用する方法がある。治療効果の変動性を正確に評価することにより、第3相試験実施の成否が決まる。

E. 対象群の選択

心疾患治療のための試験には、正負のプラセボ効果、治療バイアス、並びに評価バイアスなどのバイアスが生じる可能性がある。このため、実薬治療あるいは厳密に構成された対照群への無作為化は、試験デザインにおける最重要課題の1つである。対象群の選択により、製品表示、被験者数、検証すべき仮説（優越性と非劣性など）、並びに試験評価項目が定まるであろう。一般に対照群は、特定の疾患条件における現行の治療基準を反映するべきである。その結果、実験的治療を標準的治療と比較でき、あるいは被験者が実験的治療と共に、あるいは実験的治療を受けずに標準的治療を受ける「上乘せ」デザインに使用できる。本項目に関する詳細な考察は、「企業向けガイダンス：ICH E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（Guidance for Industry: ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials）」に示されている。

第3相試験においては対照群が不可欠であるが、それにより製品の安全性及び薬理活性に関して有用な結論に至り得る場合、早期試験においても対照群の使用を検討してもよい。しかしながら、有意な結論を導き得る場合（すなわち試験規模が十分である場合）にのみ、対照群を用いるべきである。

1. 外科的投与における対照群

一般に、細胞治療留置のためだけの外科手技は推奨されない。しかしながら、「上乘せ」デザインにおいて、外科手技の際に細胞治療の投与を行い、プラセボ注入により、あるいは別個のチームが手技後の患者の治療及び評価項目の評価を行うことにより、盲検化が維持される場合には容認される。

2. 経皮的投与における対照群

細胞治療送達のためのために経皮的な手技、すなわちバルーン拡張を伴う経心内膜心筋内投与あるいは冠動脈内投与が行われる場合、当該手技のリスク対便益比を慎重に検討するべきである。関わるリスクにより、対照としての手技を試験に取り入れることを検討してもよい。そのような対照としての手技の一例は、擬似心カテーテルを使用する方法であり、対照群被験者では、大腿動脈アクセスにより大動脈あるいは左室にカテーテルが留置され、同時にスタッフが実薬群と同様の

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

行動をとる。

「擬似対照試験」とは、試験治療による患者の転帰と、患者あるいは観察者の期待などのその他の要素により生じた転帰とを区別することが可能な試験デザイン及び対象群の選択のことである。この種の試験デザインは、患者の報告による症状の減少など、主観的評価項目を用いた試験において検討され得る。薬剤試験における擬似的外科手技／治療には、プラセボ対照群より高いリスクを伴うため、限られた状況においてのみ使用されるべきである。この試験デザインは、手法上必要である場合、すなわち非盲検デザインが手法として容認されない場合（評価項目が主観的であるためなど）及び「非治療」対照群が手法として求められる場合にのみ検討されるべきである。さらに、治療を差し控えることにより、死亡あるいは不可逆的罹患など、重篤な害を生じるべきではない。FDAでは、治験責任医師、治験審査委員会、並びに患者が倫理的であると考えられる擬似対照群を用いた臨床試験デザインの開発は、治験依頼者にとって困難であり得る点を認識している。そのため擬似対照群が関わる試験は、慎重に検討され、計画されるべきである。加えて、小児が関わる臨床試験において擬似手技／治療を検討する場合、21 CFR Part 50 Subpart D (Subpart D) の要件も適用される。擬似対照試験を選択する場合、被験者及び医師にとっての盲検的性質を維持するために、慎重に配慮するべきである。このような盲検性を維持するためには、手技後の被験者の治療及び評価項目の評価を行う別個の評価チームが必要となり得る。

また「上乘せ」デザインにおいて、経皮的投与を用いてもよい。ここでもやはり、細胞治療用製品投与のリスク対便益比を評価し、様々な対照群の使用について慎重に検討するべきである。最後に、細胞治療あるいは最善の補助療法に被験者を無作為化するデザインを使用したいと考えるかもしれない。このデザインを選択する場合、バイアスに左右されない評価項目を選択するよう入念に注意を払うべきである。

F. 長期経過観察が関わる試験におけるインフォームドコンセント

長期経過観察は、細胞治療用製品の組織統合及び分化による結果を完全に評価する際に有用であろう。これにより、まだ特性解析されていない晩期有害事象を収集し、持続性便益の観点から製品のリスク（及び製品投与のリスク）を評価することができる。一般に長期経過観察は、これらの試験のすべての相に組み込まれるべきである。

インフォームドコンセント文書には、中でも特に試験の目的、被験者の試験参加期間、並びに従うべき手順が説明されなければならない (21 CFR 50.25 (a) (1))。インフォームドコンセント文書には、被験者との連絡の間隔及び場所／手段も含め、長

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

期経過観察の目的及び期間を適宜説明しなければならない (21 CFR 50.25)。

G 統計的考察

後期試験では、主要評価項目、一次解析の対象集団、主要評価項目の解析に使用される試験統計値に関し、統計解析計画に明確に定義されるべきである。一般に主要有効性解析は、治療の意図に基づく (ITT) 対象集団において行われるべきである。本解析において欠測データの処理に用いられる手法は、事前に定められるべきである。欠測データを補完する場合には、最悪ケースのシナリオも含め、様々な補完手法を用いた一連の感度解析により、裏付けが行われるべきである。急性心筋梗塞の被験者が関わる試験の場合、有効性評価項目の評価期日前に死亡した被験者の統計処理に関しても、事前に定められるべきである (注: 欠測データが大量にあると、いかなる試験結果であっても解釈が困難になり得る)。

統計解析計画では、第 VI 項で考察された通り、各関連要素、適格性、投与、安全性監視、評価項目の評価に関し、取り上げることが不可欠である。例えば、主要な選択基準により、あるいは手技を行う治験責任医師などの変数により、階層化したいと考えるかもしれない。また統計解析計画には、探索的解析として、製品及びその移植部位における変動性解析をも含むべきである。評価項目の評価結果における矛盾は、いくつかの措置 (反復運動負荷試験など) を講じることにより、最小化することができる。最後に、これらの試験におけるバイアスの重要性を考えると、主要評価項目の探索的解析において、この情報の解析を盲検化することを検討し、その後活用するべきである。

主要安全性解析は、治験製品を投与されるか否かに関わらず、試験手技を受けるすべての被験者に対して実施されるべきである。治験製品の投与を受けるすべての被験者に対しては、追加解析が必要となり得る。また、手技に関連があると考えられる有害事象、並びに細胞治療用製品に関連があると考えられる有害事象の解析を含めたいと考えるかもしれない。これらの解析案に関し、統計解析計画に提示されるべきである。

早期試験では、多数の副次的評価項目を使用すると、主要評価項目を満たさなかった試験において、製品活性に関する不正確な結論に至り得る。製品の表示に副次的評価項目を含めたい場合、アルファ消費関数に関する階層化された計画と共に、その解析手法を統計解析計画に含めるべきである。一次解析、すべての二次解析、すべての安全性解析、並びにすべての探索的解析から得られた所見は、製品許可の適切性の判定において検証される点に注意すること。「企業向けガイダンス: ICH E9 臨床試験のための統計的原則 (Guidance for Industry: ICH E9 Statistical Principles for Clinical

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

Trials)」には、臨床試験のデザイン及び解析に関する統計的考察について、さらなる検討が行われている。また、試験デザインプロセスの早期にFDAに連絡し、解析計画における協力を求めるよう推奨する。

VII. 参考文献

1. Required Biocompatibility Training and Toxicology Profiles for Evaluation of Medical Devices, Blue Book Memo, G95-1, May 1995 (<http://www.fda.gov/cdrh/g951.html>).
2. Updated 510(k) Sterility Review Guidance K90-1; Final Guidance for Industry and FDA, August 2002 (<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/361.html>).

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

添付：デリバリー機器の *in vitro* 試験

一部のポリマーは体温で軟化し得るため、臨床使用を模した条件下で *in vitro* 試験を行うよう推奨される。例えば各パラメータの評価に先立ち、使用目的に従った時間、37°C の生理食塩水にカテーテルを浸し、あるいは大動脈弓その他の重度の屈曲を模すために、U型管経由でカテーテルを通すべきである。試験報告の一環として、血管モデルの選択の論拠、並びに同モデルの寸法による影響に関し、説明するべきである。加えて、試験装置の概略図、図面、及び／又は写真を含めるべきである。

前臨床試験計画においては、臨床的に関連のある *in vitro* モデルを用い、以下の性質を評価するべきである。これらすべての性能特性が、各デリバリーシステムに適用されるわけではなく、またさらなる性能特性が妥当な場合もある。

寸法の確認：機器の寸法が、許容性能を確保するためにあらかじめ定められた規格を満たすよう確保するべきである。主要な機器寸法には、カテーテルの長さ及び外形、注射針の長さ及び径、バルーン部分の長さなどがある。

破裂圧力：一般にカテーテル本体は、臨床診療に用いられる中程度の流速に必要な圧力に耐えるよう設計されるべきである。機器に漏れあるいは破裂が生じると予測される限界圧を測定するべきである。また、送達シャフトの破裂あるいは特定の密閉部分の漏れなど、デリバリーシステムが規定の圧において機能しなくなるモードに関しても説明するべきである。

流速：カテーテルは、臨床的に許容される中程度の流速を実現するよう設計されるべきである。臨床使用における通常圧と同時に、カテーテルの最大破裂圧力（上記試験において特定された通り）においても試験を行うよう推奨する。機器の表示において最大流速を報告するよう推奨する。また、許容基準の臨床的根拠を提示するよう推奨する。

接合強度

- ・ 引張強度／曲げ強度：引張（伸張）力及び曲げ（屈曲）力に対するデリバリーシステムの抵抗性を特性解析するべきである。機器の従属部品接合において、接着剤、熱融着、あるいはその他の接合方法が用いられているすべての部分に関し、接合強度試験を行うべきである。
- ・ ねじり強度：ねじり（捻り）力に対するデリバリーシステムの抵抗性を特性解析するべきである。機器の部品接合において、接着剤、熱融着、あるいはその他の接合方法が用いられているすべての部分に関し、接合強度試験を行うべきである。試験が行われた各サンプルに関し、故障に至った回転数及び故障モードを報告するよう推奨する。加えて、機器の表示においても、故障に至った回転数を報告するよう推奨する。

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

疲労：デリバリーシステムが、性能劣化あるいは構造的損傷を生じることなく、正確な量の細胞治療用製品を繰り返し送達できるよう確保すべきである。疲労サイクル数は、臨床的に予測される数に基づき、さらに妥当な安全域を加えて設定されるべきである。先端が格納式の機器の場合、臨床的に予測されるサイクル数に妥当な安全域を加えた回数まで、故障なく先端の出し入れができるよう確保すべきである。加えて、実際の臨床使用を模するために、たわんだ状態（該当する場合）及びたわんでいない状態の両方において、本試験は行われるべきである。

剛性：機器全体の剛性あるいは柔軟性を評価するために、先端とカテーテル／ハンドル接合部間で吊り下げた状態で、カテーテルシャフトの中心点に所定の力を加え、機器のたわみを測定するよう推奨する。たわんでいないカテーテル完成品の座屈までに要した力を測定するよう推奨する。座屈荷重は、デリバリーシステムにより血管穿孔あるいは解離が生じるリスクが高くなるほど大きくてはならない。

放射線不透過性：蛍光透視法あるいはその他の画像診断法を用い、術者が機器を観察できる程度を測定するよう推奨する。

屈曲型カテーテルの場合：

- ・ 操作性及びたわみサイクル試験：脈管系へ通す際の操作性を高めるために、たわむように設計された機器の場合、カテーテルが故障することなく、臨床的に妥当な回数に妥当な安全域を加えた回数で、たわみ機構を完全に作動させ得ることを実証するよう推奨する。
- ・ たわみ力試験：使用中にたわむように設計された機器の場合、カテーテルに他の動きを加えずにたわみ機構が完全に作動した状態で、機器が 90° 屈曲した際の遠位端にかかる力を測定するべきである。同試験中にカテーテルを制御した方法、並びに同手法が妥当とされる理由を説明するべきである。
- ・ かかる力：たわむように設計された機器の場合、様々な曲線形状において、たわみ機構が完全に作動した中で変形（トラッキングあるいは抜去）がない状態、並びにさらなるたわみを伴わずにカテーテルが変形した状態において、90° 屈曲した状態で遠位端にかかる力の統計値を算出するよう推奨する。

ケーブル／コネクタ分離試験：機器の操作に付属機器への機械的あるいは電氣的接続を要する場合、コネクタの種類ごとに隣接コネクタ間の接続の信頼性を測定するよう推奨する。本試験は、通常使用の間、コネクタ間が接続された状態を確保するために、機器の使用法を模した試験実施計画を開発し、その後実施されるべきである。

バルーンの性能

機器に1つ以上のバルーンが組み込まれている場合、バルーンが安全かつ機器の規格に従って使用できるよう確保するべきである。機器の設計により、以下のバルーン性能特性が適用さ

法的拘束力のない勧告を含む

施行を目的としない草案

れ得る。

- ・ バルーン疲労—バルーンが、機能不良あるいは構造的損傷を生じることなく、繰り返し拡張及び収縮されるよう確保すべきである。疲労サイクルの回数は、臨床的に予測される回数に妥当な安全域を加えた回数に基づくべきである。
- ・ バルーン拡張/収縮時間—バルーンが、臨床的に容認され得る時間枠内で拡張及び収縮されるよう確保すべきである。
- ・ バルーンの破裂—バルーンに漏れあるいは破裂が生じると予測される拡張圧あるいは容量を定めるべきである。
- ・ バルーンコンプライアンス—拡張に用いられた容量あるいは圧の作用として、バルーン拡張の程度を特性解析するべきである。本情報は、術者が治療対象である各被験者に対し、適切な拡張の程度を判断する際に有用である。