

G-CSF 動員末梢血単核球細胞移植による神経再生に係る研究から得られた 臨床試験を計画する上で留意すべき事項

1. はじめに

本文書は、千葉大学医学部附属病院で実施予定の G-CSF 動員末梢血単核球細胞移植による神経再生に係る研究（以下、「本研究」）を踏まえ、試験実施前に検討すべき事項について記載したものである。

脊髄損傷に対する治療法として、細胞移植療法による再生医療が期待されている。本研究では、脊髄損傷患者に G-CSF を点滴静注後、成分採血を行い採取した血液から、血液成分分離装置を用いて分画した末梢血動員単核球（以下、「本細胞」）を、脊髄損傷患者の損傷部位に脊髄内注射（専用に新規開発した医療機器を用いて行う）する計画である。本細胞を投与することにより、損傷した神経の再建・修復・形成が期待される。本研究において細胞調製は、医療施設の GMP に適合した細胞調製室において調製の上、実施することを想定している。

なお、本留意事項は、本研究において用いるヒト（自己）由来細胞を対象に検討したものであり、開発する製品の内容によって、留意すべき事項は変わりうる可能性がある。

2. ヒト（自己）由来細胞を用いた臨床試験に適応すべき法令等

ヒト（自己）由来細胞を用いた臨床試験は、製造販売承認を目的とする場合は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「薬機法」）に則って、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、「再生医療等製品 GCP」）に従って実施される。それ以外の場合（政令で定める再生医療等技術を除く）は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下、再生医療等安全性確保法）に則って、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、統合指針）に従って実施される（図 1）。このため試験に適応する法令を、試験開始前にあらかじめ明らかにし、熟知しておく必要がある。

2.1. 「加工物」への該当性の検討（A）

本研究において人に投与される細胞について、再生医療等製品（薬機法第 2 条第 9 項）への該当性を検討する必要がある、特に、本細胞の調製が「加工」にあたるか検討することが重要である。

「加工」とは、「疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離・細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により単離するものを除く）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加

工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない）」と定義されている。（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食機参発 0812 第 5 号、再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について）

さらに、本細胞の調製が「加工」に該当する場合であっても、医療行為として、医師が自ら調製した細胞を脊髄損傷患者に投与する場合、薬機法の対象外であり、再生医療等安全性確保法の規制が適用される（平成 26 年 8 月 8 日付け政令第 278 号、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令）。

再生医療等製品の定義（薬機法第 2 条第 9 項より抜粋）

- (1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
 - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
 - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- (2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

事例) 本研究における細胞について

G-CSF を点滴静注後、成分採血を行い採取した血液から、血液成分分離装置を用いて分画した末梢血動員単核球については、「加工」の定義の但し書きより、加工物と見なされる可能性がある。

2.2. 「流通」への該当性の検討 (B)

本細胞を再生医療等製品として開発する場合、製造販売時の製造方法についても考慮する必要がある。再生医療等製品としての製造には、製造業許可が必要となる。したがって、再生医療等製品として開発するにあたっては、各医療施設で製造することを想定しているならば、「加工」した細胞を用いる場合であっても、医療施設ごとに製造所許可を取得することの実施可能性を検討することになる。又は、製造業許可を持つ製造所が、本細胞の製造承認を取得して製造した再生医療等製品を一般に流通させる形態が考えられる。

事例) 心筋細胞シート

再生医療等製品として申請していたヒト（自己）骨格筋由来細胞シート「ハートシート」の場合、製造業許可を持つ製造所が厚生労働省より承認を取得した。

2.3. 「相同利用」への該当性の検討 (C)

再生医療等安全性確保法においては、リスクに応じて第一種、第二種、第三種に分類される。したがって、再生医療等安全性確保法の適応においては、リスク評価として、用いる細胞の相同利用／非相同利用の評価を行うことが求められる（平成 26 年 10 月 31 日付け

医政研発 1031 第 1 号、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて)。

なお、「相同利用」とは、採取した細胞が再生医療等を受ける者の再生医療等の対象となる部位の細胞と同様の機能を持つ細胞の投与方法をいう。「相同利用」には該当しないと考えられる場合、該当しないと考える理由について整理しておく必要がある。

事例) 骨髄移植及び本研究

骨髄移植の場合、移植する細胞は、骨髄の再生に関わるため相同利用と考えられる。

3. ヒト（自己）由来細胞に加え、未承認の医療機器を用いた場合の開発戦略

本細胞を再生医療等製品として開発する場合、移植する細胞と当該機器を組み合わせたコンビネーション製品として開発することも検討可能である。(平成 26 年 10 月 24 日付け薬食審査発 1024 第 2 号、薬食機参発 1024 第 1 号、薬食安発 1024 第 9 号、薬食監麻発 1024 第 15 号、「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」)。本研究は治験の枠組みにおいて、医療機器を併用した製品として開発することは受け入れられる可能性がある。ただし、コンビネーション製品として開発する場合、当該機器について安全性評価等、事前に必要な検討を行う必要がある。

一方、本細胞が再生医療等製品に該当しない場合で、かつ医療機器の薬事承認を目指す場合、本細胞の臨床研究と並行して、医療機器の治験として届出を行う必要があると考えられる。

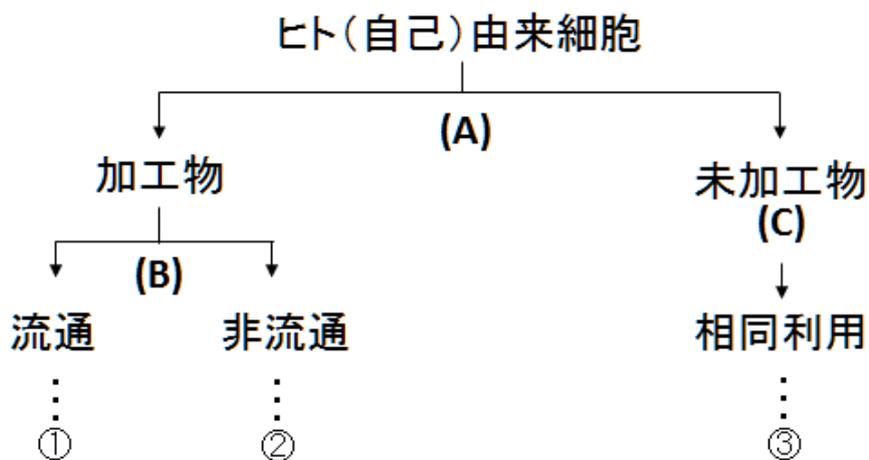
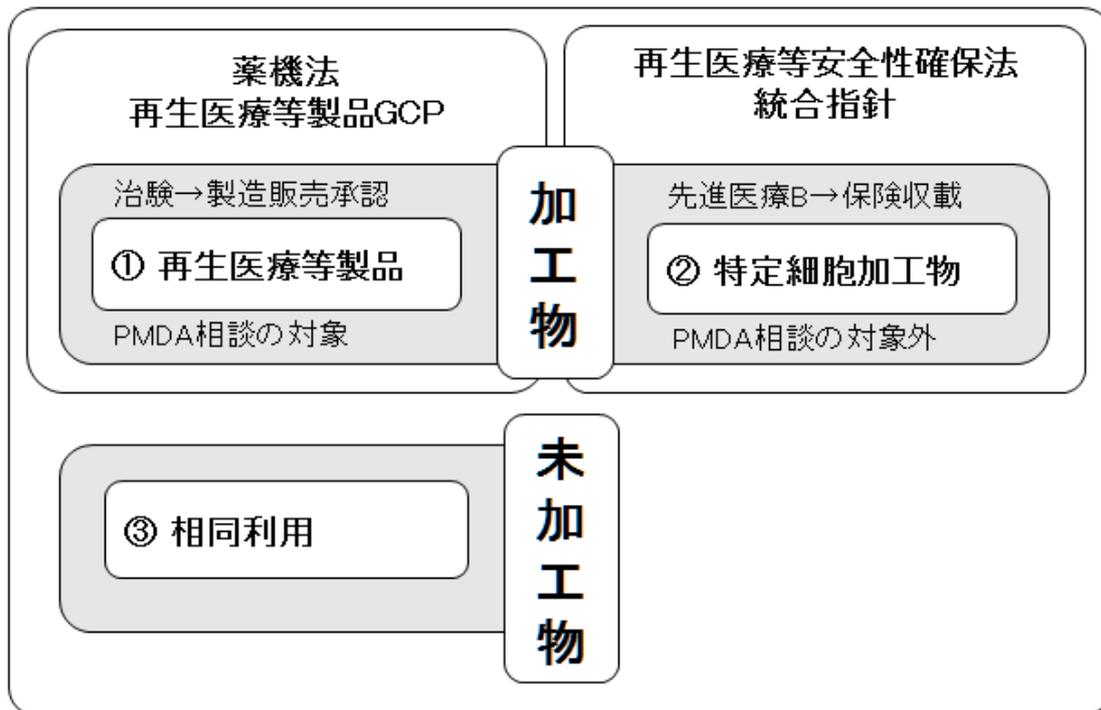


図1. 適 応 す べ き 法 令

【ヒト(自己)由来細胞の取扱い フローチャート】