

## 「ES細胞を加工した製品や、ES細胞を活用した、 医薬品等のスクリーニングや 有効性・安全性の評価方法の確立」

### 研究内容

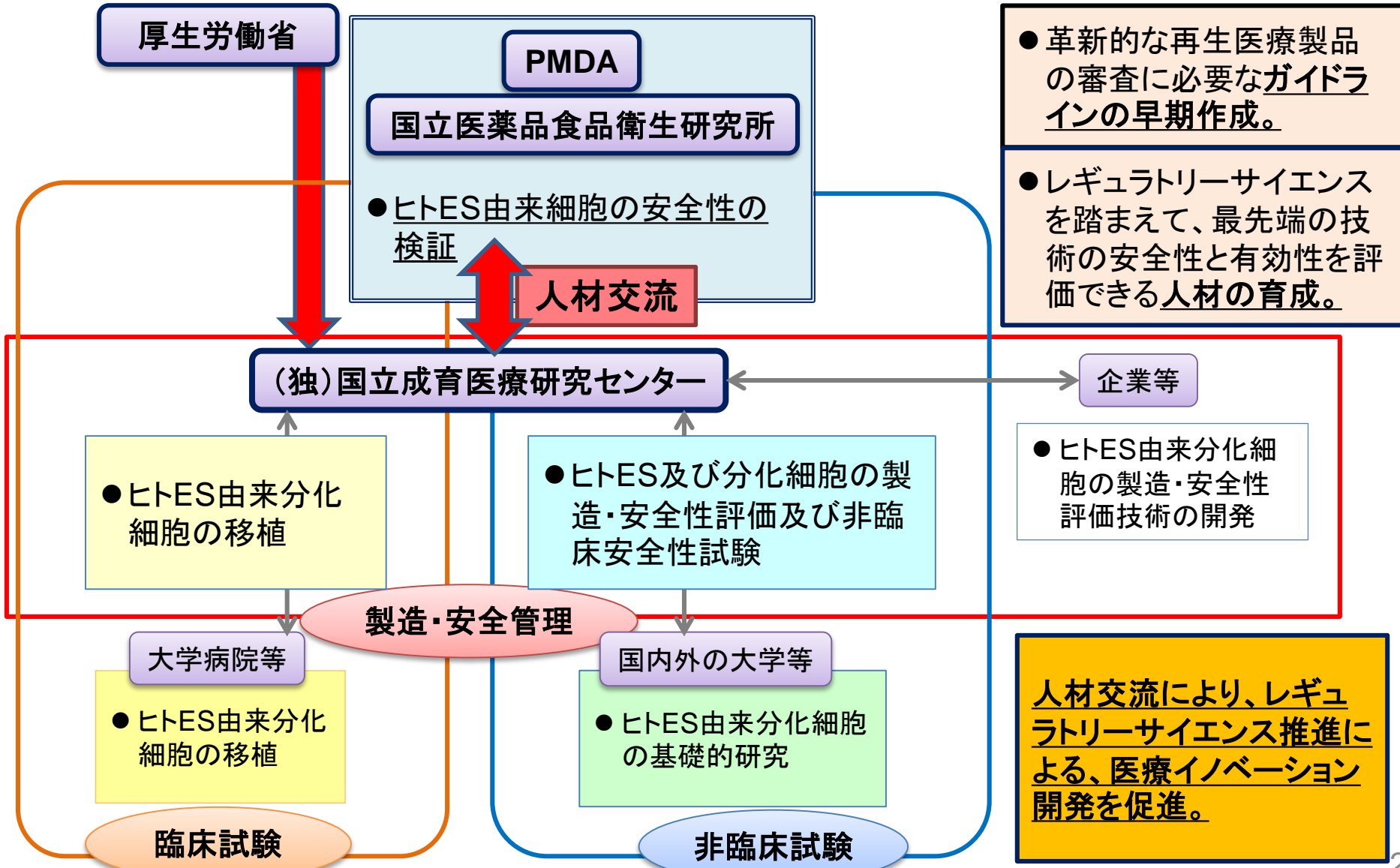
1. 小児先天性代謝異常症に対するヒトES細胞由来肝細胞の有効性に関する検討
2. 小児先天性代謝異常症に対するヒトES細胞由来肝細胞の安全性に関する検討
3. ES細胞由来の分化肝細胞移植治療

### 研究終了時目標

根治的生体肝臓移植手術が施行可能となるまで高アンモニア血症による脳障害の予防や全身状態の管理を目的とした臨床研究への到達

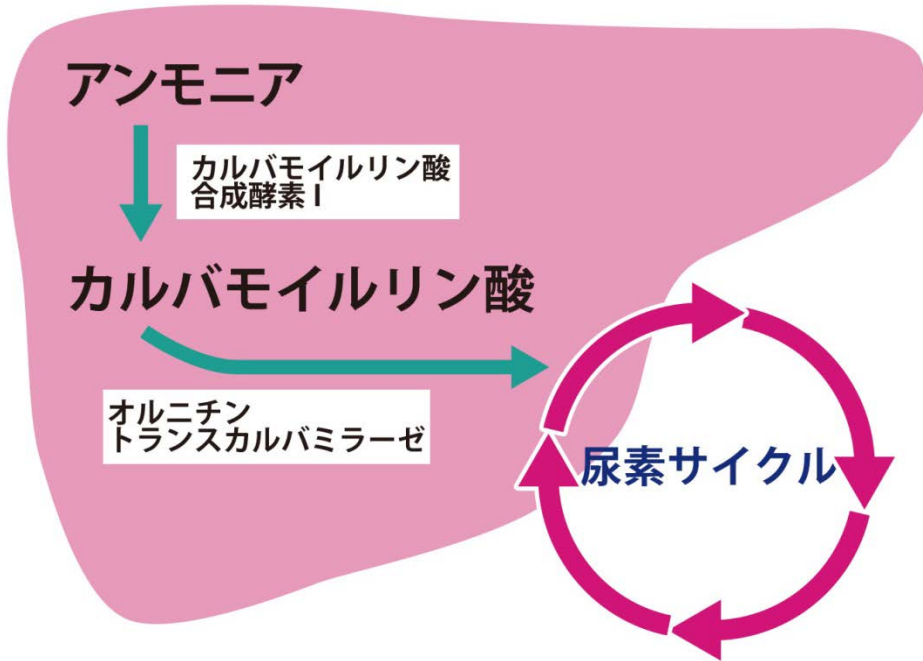


# 目標とする体制

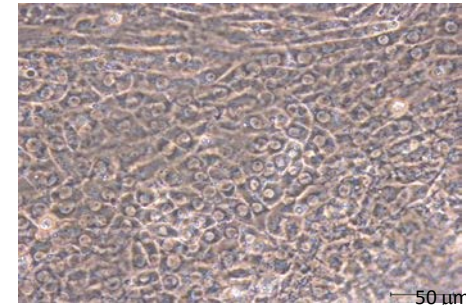


# 目的と対象疾患

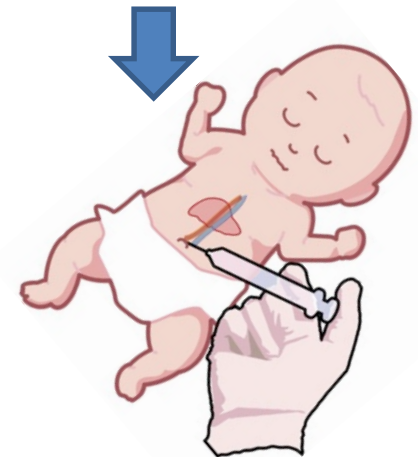
本研究では、高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者の中で肝移植が困難な症例に対して、アンモニア代謝能を有するヒトES由来細胞を経門脈的（臍帯静脈を含む）に移植し、ヒトES加工医薬品の安全性を評価するとともに、高アンモニア血症による脳障害を回避することを目的とする。



アンモニア(NH<sub>3</sub>)は、尿素サイクルで除去される。  
尿素サイクル異常症では、アンモニアが除去できない。



アンモニア代謝能をもつヒトES由来細胞  
HAES（医薬品として製造）



門脈を通じて投与し、肝臓へ



# 平成26年度上半期までの研究成果について

1. 最終製品を安定的に製造するために、未分化細胞をin vitroで効率良くかつ、再現性良く、分化させる方法を見出した。
2. SCIDマウスを用いた体内動態予備試験を実施し、移植した細胞が肝臓のみに留まるという結果を得た。
3. 細胞の有効性を評価するための免疫不全疾患モデル動物の作製を完了した。
4. フィーダー細胞に用いるMEFの安全性試験が完了し、安全性を確認した(薬事上の取り扱いについてPMDAと相談済み)。
5. 治験用のpHAES-MCB及びWCBを製造した(原材料に関してPMDAと相談済み)。
6. pHAES-MCB、WCB及びCALの安全性試験が完了し、安全性を確認した。
7. 最終製品同等品を用いて、単回投与毒性予備試験を実施し、安全性を示唆する結果を得た。
8. 非臨床安全性試験に関する対面助言を実施し、計画に関する基本的な合意を得た。
9. NIHSとの人材交流により、ガイドライン案に盛り込む要素技術の情報共有が可能な体制を構築できた。
10. PMDAとの人材交流により、ガイドライン案の策定に向けた様々な助言を受けることができ、効率的な開発体制とマネジメント体制を構築できた。



# 平成26年度下半期における研究の進捗

1. 非臨床安全性試験本実験の実施。
2. 薬事戦略相談を活用し、治験薬GMPにおける製造体制を準備。
3. 成育医療センター・治験推進室及び治験責任医師らと共同して、治験実施計画を準備。
4. ヒトES細胞加工製品の評価指標(ガイドライン)(案)草稿の作成。



# ガイドライン 策定スケジュール

- 第1回 ワーキング・グループ開催  
(東京ステーションカンファレンス)  
平成27年4月10日(金) 10:00～12:00
  
- 第2回 ワーキング・グループ  
平成27年9月頃を予定
  
- 第3回 ワーキング・グループ  
平成28年2月頃を予定



# ガイドライン策定 ワーキンググループメンバー

独立行政法人  
国立成育医療研究センター  
National Center for Child Health and Development

## 委員

- 松原洋一(独立行政法人国立成育医療研究センター研究所・所長)
- 呉 繁夫(東北大学大学院医学系研究科・小児病態学分野教授)
- 大浦敏博(仙台市立病院・小児科・科部長)
- 笠原群生(独立行政法人国立成育医療研究センター・臓器移植センター長)
- 末盛博文(京都大学再生医科学研究所・准教授)
- 絵野沢伸(独立行政法人国立成育医療研究センター・再生医療センター室長)

## 国立医薬品食品衛生研究所

- 佐藤陽治(遺伝子細胞医薬部・部長)
- 安田智(遺伝子細胞医薬部・第四室長)

## 事務局

- 梅澤明弘(独立行政法人国立成育医療研究センター研究所・副所長)
- 審査業務担当者(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
- 田埜慶子(独立行政法人国立成育医療研究センター研究所・研究員)

# 人材交流の状況について

当センターと国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAとの人材交流により、レギュラトリーサイエンス推進による、医療イノベーション開発を促進する。現在の交流実績は下記のとおりである。

- NCCHD→PMDA: 美留町 潤一(特任常勤、平成26年4月まで)  
現:厚生労働省 関東信越厚生局再生医療等推進専門官  
福原 康之(特任非常勤、平成26年3月まで)  
現:成育 生体防御系内科部 遺伝診療科  
神崎 誠一(特任非常勤、平成26年5月より)
- PMDA→NCCHD: 審査業務担当者(前任)(平成25年6月まで)  
審査業務担当者(平成25年10月より)
- NCCHD→NIHS: 田埜 慶子



# 人材交流の成果

- PMDAとの人材交流により、ガイドライン案の策定に向けた様々な助言を受けることができたことで、効率的な研究体制とマネジメント体制を構築できた。
- NIHSとの人材交流により、ガイドライン案に盛り込む要素技術の情報共有が可能な体制を構築できた。