

1 尿素サイクル異常症を対象疾患とするヒト ES 細胞加工製品の評価指標（案）

2

3

4 **目次**

5	1. はじめに.....	2
6	2. 本評価指標の対象.....	2
7	3. 本評価指標の位置づけ.....	2
8	4. 用語の定義.....	2
9	5. 評価にあたって留意すべき事項.....	3
10	(1) 原料における留意点.....	3
11	(2) 細胞のバンク化.....	4
12	(3) 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析.....	4
13	(4) 非臨床試験.....	5
14	1) 非臨床安全性試験.....	5
15	2) 造腫瘍性評価.....	6
16	3) 効力を裏付ける試験.....	7
17	4) 体内動態.....	7
18	(5) 臨床試験（治験）.....	7
19	1) 臨床試験における評価技術に関する基本的考え方.....	7
20	2) 既存の治療法とその問題点.....	8
21	3) 対象とする被験者.....	8
22	4) 用法用量.....	8
23	5) 評価方法.....	9
24	6) 評価項目.....	10
25	ア) 有効性評価項目.....	10
26	イ) 安全性評価項目.....	10
27	ウ) 評価項目の精度.....	11
28	6. 参考文献.....	11

29

30

1. はじめに

ヒト由来の胚性幹細胞（ES 細胞）を加工した製品（以下、「ヒト ES 細胞加工製品」）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 6 号厚生労働省医薬食品局長通知）（以下、「ヒト ES 指針」）に定められているところである。

本評価指標は、ヒト ES 細胞加工製品のうち特に小児における尿素サイクル異常症に起因する高アンモニア血症の予防及び治療を目的として適用される再生医療等製品¹について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト ES 細胞加工製品のうち特にオルニチントランスカルバミラーゼ（以下、「OTC」）あるいはカルバモイルリン酸合成酵素 1（以下、「CPS1」）欠損症等の尿素サイクル異常症に伴う高アンモニア血症の予防及び治療を目的とする製品について、品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は現時点で留意されるべき事項を示しており、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されうるものであり、製造販売承認申請において必ずしも拘束力を有するものではない。製品の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価指標の他、国内外の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、ヒト ES 指針の定義による他、以下のとおりとする。

- 1) 尿素サイクル：主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの 4 つのアミノ酸から構成されている（参考文献 1）。
- 2) 尿素サイクル異常症：尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する疾患をいう。尿素サイクルに係る酵素として、カルバモイルリン酸合成酵素 1（CPS1）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）、アルギニノコハク酸分解酵素（ASL）、アルギナーゼ 1（ARG1）、N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）及びオルニチントランスporter-1（ORNT1）が挙げられる。それぞれの欠損により CPS1 欠損症、OTC 欠損症、

¹平成 25 年法律第 84 号第 1 条の規定による改正後の薬事法（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）第 2 条第 9 項に規定する「再生医療等製品」をいう。

1 シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、NAGS 欠損症や
2 Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria (HHH) 症候群をきたす (参考文
3 献 1)。

4 3) 原材料:再生医療等製品の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいい、「原
5 料等」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。

6 4) セル・バンク:均一な組成の内容物をそれぞれに含む相当数の容器を集めた状態で、
7 一定の条件下で保存している細胞のプールである。個々の容器には、単一の細胞プー
8 ルから分注された細胞が含まれている。(ICH-Q5D「生物薬品(バイオテクノロジー
9 応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析につい
10 て」(平成12年2月22日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
11 の定義と同じ)

12 5) クロスコンタミネーション:交叉汚染とも呼ばれる。製造に用いられる原料の間や中
13 間体の間等での混入を意味する。あるセル・バンクに由来する細胞に別のセル・バン
14 クに由来する細胞が混入する場合や、ウイルス不活化後の原料に不活化前の原料が混
15 ざってしまう場合等が挙げられる。

16 6) 使用機関:ヒト ES 細胞を使用して基礎的研究を行う機関(海外使用機関を除く。)を
17 いう。〔ヒト ES 細胞の分配及び使用に関する指針〕(平成26年文部科学省告示第174
18 号)の定義と同じ)

19 20 5. 評価にあたって留意すべき事項

21 本評価指標は、使用機関において既に再生医療等製品の原材料として株化され、セル・
22 バンク化されたヒト ES 細胞を主たる原料又は原材料として製造所が受け入れ、これを加工
23 して製造されたアンモニア代謝能を有するヒト ES 細胞加工製品(再生医療等製品)に適用
24 することを想定している。

25 治験開始の場合、その届出に当たって添付すべき資料について本評価指標に示された
26 要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時
27 おける品質及び安全性の確保のための資料が治験の進行とともに本評価指標に沿って整備
28 されることを前提に、治験開始時点ではその趣旨に合う条件を満たし、合理的に作成され
29 た適切な資料を提出すること。

30 31 (1) 原材料における留意点

32 ヒト ES 細胞加工製品の製造に用いられるセル・バンクの構成細胞、又はその原材料と
33 なるヒト ES 細胞若しくはヒト ES 細胞由来細胞については、生物由来原料基準への適合性
34 を確認すること。なお、体外受精胚について連結不可能匿名化がなされている場合、ドナ
35 ー情報についてはできる限り情報を収集すること。ただし、倫理的妥当性及び科学的合理
36 性からみて、ES 細胞株樹立又は ES 細胞由来分化細胞以降の段階で情報を得ることがより

1 適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ES 細胞株樹立以降の段階での検討に
2 委ねてもよい。また、可能であれば、ドナースクリーニングの段階で、ドナーが当該ヒト
3 ES 細胞加工製品の機能に係る可能性のある疾病（たとえば尿素サイクル異常症）に係る症
4 状を持たないことを確認しておくことが望ましい。

5 また、その他の原材料がヒトまたは動物由来に該当する場合又は疑わしい場合について
6 は「生物由来原料基準」（平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号）及びその関連通知
7 （「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食審査発 1002 第 1 号、
8 薬食機参発 1002 第 5 号）等）を参考に基準への適合性を確認する。

9 10 **（2）細胞のバンク化**

11 ヒト ES 細胞加工製品の原料となるセル・バンクについて、その作製方法及び特性解析、
12 保存・維持・管理方法・更新方法、その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳
13 細を明らかにし、妥当性を示すこと。セル・バンクの特性解析では、生物由来原料基準へ
14 の適合性の他、一定の製造工程を経ることにより目的となるアンモニア代謝能を有する細
15 胞へ分化することを示す必要がある。当該ヒト ES 細胞加工製品の機能に係る可能性のある
16 遺伝子として、尿素サイクルに係る *OTC*、*CPS1* 等の遺伝子変異を持たないことを確認して
17 おくこと、ヒト ES 細胞バンクにあつては多分化能の確認を特性解析として把握しておくこ
18 とが必要である。セル・バンクに関するその他の特性解析については、ICH-Q5D（「生物薬
19 品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及
20 び特性解析について」平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理
21 課長通知）等を参考とすること。

22 また、原料等の管理として、セル・バンクの段階で、ICH-Q5A（「ヒト又は動物細胞株
23 を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平
24 成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に基づくウイ
25 ルス安全性の観点からの特性解析を実施する必要がある。その際に対象とするウイルス種
26 及びその否定試験法は、ヒトに感染するウイルスのみならずセル・バンクとなるヒト ES 細
27 胞又はヒト ES 細胞由来細胞の作製にあたって使用した原材料の由来となる動物種に基づい
28 て選択すべきであり、その対象となるウイルス種及び試験法については日本薬局方参考
29 情報「日局生物製品のウイルス安全性確保の基本要件」、米国 9CFR113.53、欧州
30 EMEA/CPMP/BWP/1793/02 等が参考になる。

31 32 **（3）最終製品の構成要素となる細胞の特性解析**

33 最終製品の構成要素となる細胞について、製品に期待される特性を踏まえた解析を行う
34 こと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超
35 えて培養した細胞において目的外の変化がないことを、適切な細胞特性指標等を用いて示
36 すこと。

1 解析項目としては、たとえば以下のような項目が挙げられる。なお、製品の特性に応じ
2 て、解析項目の一部を省略することは可能と考える。

- 3 i) 位相差顕微鏡観察等による細胞形態（多角形・敷石状細胞形態等）の確認
- 4 ii) 肝細胞又は尿素サイクルに関連する遺伝子（AFP、ALB、OTC、CPS1 等）の定量的
5 発現解析
- 6 iii) 細胞遺伝学的特性（核型分析、FISH、CGH、シーケンス解析等）
- 7 iv) 細胞数、生存率
- 8 v) 細胞の純度試験：薬効細胞成分に対しては、肝細胞及びその前駆細胞に対する分化
9 マーカー、並びに尿素サイクルに関連するタンパク質等に対する抗体（AFP、ALB、
10 CPS1(HepPar-1)、E-cadherin、Keratins 等）による免疫組織化学を用いることができ
11 る。また、混在の恐れのある非薬効細胞成分に対しては、Vimentin、Alpha-smooth
12 muscle actin、hCG 等に対する抗体による免疫組織化学を用いることができる。未
13 分化細胞の混在に対しては、ES 細胞等の胚性幹細胞の未分化細胞マーカー
14（POU5F1、SALL4、LIN28 等）の遺伝子発現の定量解析は特異性が高くかつ高感
15 度であり、一般的に評価方法として用いることができる。
- 16 vi) 機能特性（アンモニア代謝能、尿素産生等）
- 17 vii) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験（インスリンの産生等）
- 18 viii) 製造工程由来不純物の残存量（製造に用いた培地成分、フィーダー細胞等）
- 19 ix) 形質転換細胞の混入

20 21 (4) 非臨床試験

22 1) 一般毒性評価

23 評価項目は、ヒト ES 指針、「厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品
24 の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒
25 性試験法ガイドライン」（平成元年 9 月 11 日付け薬審 1 第 24 号）（以下、「医薬品毒性試
26 験法ガイドライン」）、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性
27 試験の実施についてのガイダンス」について」（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4
28 号）、及び「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実
29 施に関する技術的ガイダンスについて」（平成 28 年 6 月 27 日 事務連絡）を参考にする
30 ことができる。なお、試験計画を工夫することにより、一般毒性試験に合わせて、生体
31 内分布評価や造腫瘍性評価を実施することも可能である。

- 32 i) 使用動物：ヒトへの外挿性を考慮し、ヒトと同様の作用機序を有し効力を示すこと
33 が想定される動物を使用すること。ヒト ES 細胞加工製品は、正常動物より免疫不
34 全動物に投与した場合に、より長期間の生着が見込まれることから、非臨床安全性
35 評価においてはヒト ES 指針第 4 章の 3（局所刺激の一部）、5（免疫反応）を除き、
36 より適切な毒性評価が可能と考えられる。

- 1
- 2 ii) 投与経路・投与部位：臨床適用時の毒性ハザードを評価する目的で、臨床適用時と
- 3 同一の投与経路・投与部位とすることが望ましい。
- 4 iii) 投与量：臨床適用時の安全性を担保するために、可能な限り体重換算比で臨床適用
- 5 時の予定投与量を上回るとすることが望ましい。なお、一般毒性評価と造腫瘍性評
- 6 価を合わせて実施する場合などには、最大耐量（Maximum Tolerated Dose (MTD))、
- 7 投与可能な最大量（Maximum Feasible Dose (MFD)) を考慮し、可能な限り多くの
- 8 細胞数を投与する必要がある。
- 9 iv) 観察期間：臨床適用時の生着期間や製品コンセプトを考慮して、臨床試験における
- 10 ヒトへの安全性を担保することを目的として、適切な観察期間を設定すること。肝
- 11 臓移植の代替として半永久的な生着を期待する製品か、肝臓移植までの橋渡しとし
- 12 ての効果を期待する製品であるか等を考慮した期間を設定する必要がある。
- 13 v) 観察・検査項目：「医薬品毒性試験法ガイドライン」を参考に、原則として一般状
- 14 態、体重測定、摂餌量測定、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的
- 15 検査、剖検、器官重量、及び病理組織学的検査を実施する。また、当該観察・検査
- 16 から得られる試験成績を用いて主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系及び心血管
- 17 系）に対して安全性上の特段の懸念がないことを考察すること。
- 18

19 2) 造腫瘍性評価

20 ヒト ES 細胞加工製品の造腫瘍性については、以下の 3 つの観点から評価し、今後新た

21 に発出される通知等も参考とすること。たとえば、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・

22 再生医療製品実用化促進事業において作成が進められている「ヒト細胞加工製品の品

23 質・安全性評価のための未分化多能性幹細胞検出試験及び形質転換細胞検出試験に関す

24 る留意点（案）」が参考になる。これらの観点を評価する上では、たとえば以下のような

25 試験系が有用である可能性がある。

- 26 i) どのくらいヒト未分化 ES 細胞が残存しているか
- 27 未分化細胞を検出するマーカー遺伝子の定量発現試験を実施して、テラトーマ形成
- 28 リスクのある未分化 ES 細胞の残存の有無を確認する。
- 29 ii) 目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が発生していないか
- 30 軟寒天コロニー形成試験等、造腫瘍性の形質転換を検出可能な試験を実施する。
- 31 iii) 投与細胞が、生着する微小環境において腫瘍を形成しないか
- 32 ヒトへの臨床適用時と同等の微小環境で評価することが可能な免疫不全動物を用い
- 33 た単回投与試験において、腫瘍形成の有無のみならず、将来腫瘍形成に係る可能性
- 34 のある細胞の存在に関して剖検及び病理組織学的検査、並びに生体内分布評価によ
- 35 り、総合的に、臨床適用部位へ投与した場合の造腫瘍性懸念を評価することを検討
- 36 しても良い。

1
2 **3) 効力又は性能を裏付ける試験**

3 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、対象疾患に対する効力又は性能を適
4 切に評価可能なモデル動物等を用いて、ヒト ES 細胞加工製品の機能発現、作用持続性、
5 及び期待される臨床効果の実現可能性 (Proof-of-Concept, POC) を示すことが望ましい。

6 モデル動物としては、*OTC* 遺伝子変異マウス (*spf^{ash} mouse*) (参考文献 2) 等が挙げら
7 れる。当該ヒト ES 細胞加工製品が有するアンモニア代謝作用は、薬物代謝酵素の影響を
8 受けたり、ターゲットとなる分子に対する親和性が動物種において著しく異なったりす
9 る低分子によるものではなく、もともとヒトの細胞が生産する酵素に由来するものであ
10 る。げっ歯類においても同様の分子機序が存在しているため、十分にヒトに外挿でき
11 と想定される。効力を評価する項目としては、投与細胞の生着 (期間)、生存期間、血中
12 アンモニア量、尿素サイクルに係る遺伝子の発現等が挙げられる。

13 また、試験管内試験としては、最終製品のアンモニア代謝能を検討する。たとえば、
14 試験管内において最終製品にアンモニアを加え、アンモニア濃度及び代謝物の推移を検
15 討することが考えられる。

16
17 **4) 生体内分布評価**

18 ヒト ES 細胞加工製品を構成する細胞について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性があ
19 る範囲で、免疫不全動物を用いた、効力又は性能を裏付ける試験、及び一般毒性又は造腫
20 瘍性評価の一環として試験を実施することを検討する。これらの試験成績から、患者等に
21 適用されたヒト ES 細胞加工製品中の細胞・組織の生存期間及び効果持続期間を推測し、目
22 的とする効力が十分得られることを明らかにする。また、一般毒性及び造腫瘍性評価にお
23 いて異常が認められた器官・組織におけるヒト由来細胞の存在の有無を明らかにすること
24 で、当該異常の毒性学的意義を考察する場合に有用となる場合がある。なお生体内分布の
25 評価方法は、抗ヒト抗体を用いた免疫組織学的な検討や Alu-PCR 法によるヒト DNA の検
26 出等が挙げられる。

27
28 **(5) 臨床試験 (治験)**

29 **1) 臨床試験における評価技術に関する基本的考え方**

30 尿素サイクル異常症に対する臨床試験は、リスクを最小限とし治療による利益を最大
31 限に得られるように計画されるべきであり、臨床試験によって得られた適切なデータに
32 ついて、標準的な方法で仮説が検証され、科学的な判断がなされる必要がある (参考文
33 献 3、4 及び 5)。しかしながら、尿素サイクル異常症は超希少疾患であり、被験者組入れ
34 のあらゆる努力を行っても十分な被験者を収集できず、適切な規模での試験実施が不可
35 能な場合があり、被験者の組入れのために長い時間を必要とする。また、被験者負担の
36 大きい測定が必要な場合や、被験者が新生児であることから同意が得られにくい場合が

1 ある。そのような背景から、臨床試験においては、尿素サイクル異常症の疾患メカニズ
2 ムと製品の作用機序を考慮し、評価項目、比較対照、エビデンスの質と量及び情報の示
3 し方を整理することで、効率の良い開発・試験計画を選択すべきである。ベネフィット・
4 リスクを判断するために、試験に参加した患者からできるだけ多くのデータを得るべき
5 である。また、個々のデータには高い品質を求め、評価項目の精度向上に対する工夫を
6 行うべきである。同じ方向を指し示す評価項目が多いことを提示することで、少数例で
7 の臨床試験におけるエビデンスレベルを高めることを考慮する。すなわち、複数の評価
8 項目における再現性、一貫性及び整合性に関し、合理的な説明をすることが必要である。
9 時間的關係を念頭にデータのパターンや関連性に基づき、症例の体内で起きている現象
10 を評価する。これら一例毎の情報を積み上げることで臨床試験から得られるエビデンス
11 レベルを向上させることが必要となる。

12

13 2) 既存の治療法とその問題点

14 尿素サイクル異常症に伴う高アンモニア血症の患者に対する有効な根治療法は、肝臓
15 移植手術である。しかしながら、レシピエントが低体重であること、循環系などの合併
16 症を併発すること、あるいはドナーの問題（生体ドナー適応者不在等）により即時的な
17 肝臓移植が困難な症例が存在する。このような症例では、適切な肝臓移植手術が可能と
18 なるまで、内科的保存療法、さらに症状に応じて静注療法や血液濾過透析を行い、高ア
19 ンモニア血症のコントロール及び全身状態を管理する必要がある。しかしながら、OTC
20 あるいは CPS1 欠損症などの尿素サイクル異常症に伴う高アンモニア血症は重症化する
21 ことが多く、肝臓移植手術を施行するまでに重度高アンモニア血症による脳障害等の合
22 併症を併発する場合がある。また、血液ろ過透析は有効な高アンモニア血症の治療法で
23 あるが、効果は一時的で、尿素サイクル異常症に伴う高アンモニア血症の患者に対して
24 は頻回に施行する必要がある、感染症などの合併症の危険性も伴う。

25

26 3) 対象とする被験者

27 上述の理由により、被験者としては、尿素サイクル異常症のうち、出生直後から重症
28 高アンモニア血症を発症し、肝臓移植が困難な症例等が挙げられる。たとえば、低体重
29 （体重が 6 kg 以下）やドナー適応者不在などの理由で即時的な肝臓移植が困難な症例で
30 ある。低体重や循環器疾患などの合併症、ドナー不在などの問題により現時点では肝臓
31 移植手術が困難であるが、将来肝臓移植手術が可能と考えられる重症高アンモニア血症
32 の患者が対象となり得る。

33

34 4) 用法及び用量又は使用方法

35 分離肝細胞及び当該ヒト ES 細胞加工製品は門脈内に投与し、肝臓内に定着させる方法
36 が一般的である（参考文献 6）。これらは、肝組織内では門脈系から肝類洞を通り、類洞

1 内皮を通過して肝実質細胞索に定着するものと考えられている。用量を考慮するに当た
2 っては、肝細胞移植を参考にその製品の薬効との換算でその妥当性を明らかにしておく
3 ことが必要である。

4 5 **5) 評価方法**

6 当該ヒト ES 細胞加工製品を用いた治療は、肝臓移植手術の代替療法又は橋渡しの療法
7 として行うものである。当該治療の効果を評価する指標として、次項の評価項目を参考
8 に適切な評価項目を選択する。「5. (5) 1) 臨床試験における評価技術に関する基本的
9 考え方」に従い、有効性及び安全性の観点から個々の症例から得られる情報を最大化し、
10 少数の治験例で、製品の有効性を合理的に判断する等を考慮する。情報を収集する視点
11 として因果関係を説明するのに役立つかが重要となる。因果関係を説明するための
12 の視点として、時間的關係、関連性の強さ・特異性及び生物学的妥当性等が必要となる。
13 たとえば、酵素が存在しない患者に対し、製品を投与することにより酵素量の上昇又は
14 血中アンモニア濃度の減少が確認されることは、因果関係が高いと考えることができる。

15 比較対照群については、適切に設定する必要がある。製品特性、投与方法及び尿素サ
16 イクル異常症の症例数を鑑みると、過去に報告されている既存の治療成績と対比するこ
17 とが妥当である。既存の治療成績としては、ヒストリカルデータ及び文献を利用するこ
18 とを考慮する必要があるが、標準的治療が確立されていないことを踏まると、ヒストリ
19 カルデータについては臨床試験実施施設から入手することが望ましい。症例数が限られ
20 ている場合は他施設のヒストリカルデータ及び文献からのデータを用いることも考慮す
21 る。

22 ヒストリカルデータを用いた外部対照試験とともに、ベースライン対照試験を考慮す
23 る。ベースライン対照試験は、被験者の治療中の状態を治療前と比較する試験デザイン
24 である。尿素サイクル異常症の自然経過のばらつきに対して、製品の効果が大きい場合
25 に利用でき、投与前後また治療中に取得するデータ比較により、製品のベネフィット・
26 リスクを判断する。

27 ヒストリカルコントロールを用いた外部対照試験が利用できず、変化については評価
28 できるが、ある時点の重症度について定義することが困難な場合には、例えば、高アン
29 モニア血症に伴って生じる嘔吐、意識障害の有無、内科的治療内容の変化及びバイタル
30 サインといった患者の心身の状態に係るあらゆるデータを可能な範囲で取得する必要が
31 ある。

32 安全性判断については、すべての有害事象の重症度及び当該治療法との因果関係に関
33 し、できる限り詳細に記述する。また、治験製品の不具合、死亡その他の重篤な有害事
34 象、臨床検査、バイタルサインの結果等についても詳細に記述する。

35 これらを総合的に勘案し、最終的な有効性及び安全性を判断する。

36

1 **6) 評価項目**

2 **ア) 有効性評価項目**

3 有効性評価項目として、高アンモニア血症に伴って生じる嘔吐、意識障害、痙攣、呼
4 吸障害の頻度等を考慮すべきである。また、治療介入を要する頻度等を考慮すべきであ
5 る。患者にとって過度の負担となる内科的治療の強化（薬物増量、蛋白負荷制限）血液
6 ろ過透析が必要となる頻度、又は肝臓移植への到達等が挙げられる。

7

侵襲性の高い治療	侵襲性の低い治療
肝臓移植 持続的血液ろ過透析	食事療法：低タンパク食（蛋白負荷制限） 内科的治療：安息香酸、L-アルギニン、 L-グルタミン、ラクツロース

8

9 また、血中アミノ酸濃度（グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、オルニチン、シ
10 トルリン等）の推移、尿中オロト酸量の推移（OTC 欠損症の場合）、高アンモニア血症
11 治療薬・治療法の変化、エネルギー摂取量の推移、蛋白摂取量の推移、体重・頭囲等の
12 推移、バイタルサイン、身体的所見及び有効性に関連する他の観察項目（聴診、触診）、
13 神経学的検査、心電図、並びに画像検査（超音波、CT、MRI 等）等を可能な限り設定す
14 ることが望ましい。

15

16 被験者数が少ないことを補うために、尿素サイクル異常症の疾患メカニズムと製品の
17 薬理作用を深く理解し、複数の評価項目による推測や、経時的な変化を測定するなどし
18 て、被験者あたりの情報量を増やすことを検討すべきである。可能であれば、投与を受
19 けた肝臓の病理組織学的検索、欠損酵素量の評価、尿素サイクルの代謝産物量、製品と
20 被験者間の遺伝子多型情報（SNPs、ホモ欠失等）を利用した投与細胞の生着及び生着後
21 の細胞の機能評価等が挙げられる。また、専門家による判定委員会の結果を評価項目と
22 することが考えられる。すなわち、評価指標が経時的多変量測定データとなり、評価項
23 目が委員会判定となる。測定されたデータだけでなく、判定委員会の結論と根拠を判断
24 材料とすることを考慮する。

25

26 **イ) 安全性評価項目**

27 安全性評価項目として、すべての有害事象を評価する。特に、死亡及びその他の重篤
28 な有害事象は慎重に評価する。また、基本的な安全性評価項目としては、投与時の門脈
29 圧、治験製品の不具合、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項
30 目（聴診、触診）、神経学的検査、心電図及び画像検査（超音波、CT、MRI 等）等が挙げ
31 られる。

1 ウ) 評価項目の精度

2 十分な人数の被験者の組入れが困難であることは、評価項目の測定精度を下げても良い
3 理由にはならず、むしろその精度の向上を図るべきである。尿素サイクル異常症は超希
4 少疾患であり、データパッケージにおける 1 例に重みがある。このため、なるべく多くの
5 情報を個別の症例から得ること、症例ごとの測定方法を一定とすることが望ましい。
6 個々のデータの精度を上げることが望ましく、通常の開発ではコスト面から採用が躊躇
7 されるような項目であっても、精度良い測定が期待できるなら、積極的に採用すること
8 が望ましい。

9 10 6. 参考文献

- 11 1. 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン, 日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員
12 会
- 13 2. Hodges PE & Rosenberg LE. The *spf*^{ash} mouse: A missense mutation in the ornithine
14 transcarbamylase gene also causes aberrant mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86:
15 4142-4146, 1989
- 16 3. PMDA, 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項, 平成 20 年 4 月 17
17 日 (2008) , <https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf>
- 18 4. ICH E8 ガイドライン, 臨床試験の一般指針 (1998)
- 19 5. ICH E9 ガイドライン, 臨床試験のための統計的原則 (1998)
- 20 6. Fisher RA & Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results.
21 *Transplantation.* 82:441-449, 2006.