

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹（ES）細胞製剤に関する臨床研究
2. 研究開発代表者：梅澤 明弘（国立成育医療研究センター 研究所）
3. 研究開発の成果

本研究では小児先天性代謝異常症に対するヒト ES 細胞製剤の安全性・有効性に関する検討を行う。特に、有効性にかかる検証を行うことで臨床試験を開始する。具体的には、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低体重やドナー適応者不在等の理由により即時的な生体肝移植手術が困難な患者に対して、橋渡しの治療法としてヒト ES 細胞製剤を用いた治療を行い、その安全性評価を行うとともに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試験への到達を目指す。対象は重症高アンモニア血症を発症する先天性代謝異常症の患者の中で生体肝移植手術が困難な症例とする。ヒト ES 細胞製剤を、臍帯静脈または門脈より細胞輸注（細胞移植手術）を行い細胞製剤の生着による肝機能改善を図る。ヒト ES 細胞製剤について臨床試験を通じて、再生医療に係る法令の成立及び改正に従い、ヒト ES 細胞製品の臨床試験を目指す。本研究では小児先天性代謝異常症に対するヒト ES 細胞製剤の安全性・有効性に関する検討、特に、有効性にかかる検証を行った。具体的には、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低体重やドナー適応者不在等の理由により即時的な生体肝移植手術が困難な患者に対して、橋渡しの治療法としてヒト ES 細胞製剤を用いた治療を行い、その安全性評価を行うとともに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試験への到達を目指した。対象は重症高アンモニア血症を発症する先天性代謝異常症の患者の中で生体肝移植手術が困難な症例とする。ヒト ES 細胞製剤を、臍帯静脈または門脈より細胞輸注（細胞移植手術）を行い細胞製剤の生着による肝機能改善を図る。

臨床プロトコールの作成に関しては、ヒト ES 細胞製剤について予定されている臨床試験計画について 1 対象疾患、2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方、3 ヒト ES 細胞製剤及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容、4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性、5 製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、評価した。リスク・ベネフィットの情報を科学的に明確にし、ヒストリカルデータの洗い出しと、適切な用法・用量についての検討を行った。臨床試験は、主要評価項目、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施し、ヒト ES 細胞製剤の由来、対象疾患及び適用方法を踏まえた立案を行った。予定される手技について新生児、乳児例における実態をより詳細に把握し、安全性を高める目的で症例観察研究と、臨床情報の集積に務めた。