

## 医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

### 平成 27 年度成果報告書 (公開)

研究開発担当者(企業)	セルジェンテック株式会社 代表取締役社長 麻生 雅是
研究代表者	国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院 教授 横手 幸太郎
研究開発課題	LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を用いた遺伝子治療

#### 1. 研究開発の目的

家族性 LCAT 欠損症患者における LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の安全性及び有効性を確認する。

#### 2. 研究開発の概要

本研究開発事業は、家族性 LCAT 欠損症患者の脂肪細胞から GMP 製造した LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞について品質・特性試験を行い、品質保証された移植製剤を患者さんに自家移植し当該細胞の安全性及び有効性を評価する第一種再生医療臨床研究/遺伝子治療臨床研究である。安全性は、患者の移植部位における異常な細胞増殖の有無などの所見及び臨床検査、がんマーカー検査、RCR 検査、MRI 等の結果をもとにした全身状態についての観察とクローナリティ解析を考慮のうえ評価する。有効性は、血中 LCAT 活性、血中 HDL コレステロール濃度、コレステロールエステル比などの疾患関連因子についての測定結果の推移および本疾患に起因する低 HDL コレステロール血症、角膜混濁、溶血性貧血など臨床症状の経過観察から探索的に検討する。また家族性 LCAT 欠損症患者から得られた移植細胞について、健常人から得られた規格値・範囲との比較を行い、統計学的に有意に異なる場合には、被験者の患者背景を踏まえて比較検討する。

#### 3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

##### 成果の概要

GCTP 実施体制の構築に向けた組織体制および SOP 整備を行い、品質・特性試験を含む LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の製造準備を整え、GCTP 製造や品質確認手技の手順確認のための維持業務を実施した。外部機関の実施が必要な試験については予備試験の必要性について事前検討を行い予備試験は完了した。これらを踏まえ製造シミュレーションおよび健常人脂肪組織を用いた試験製造を実施し、申請者らの製造方法、品質確認方法で適合を確認した。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律に該当する再生医療等の提供による臨床研究の新承認制度に基づき、千葉大学と共同で新制度下における製造/品質確保体制を構築するため GCTP 製造や品質確認手技の手順確認のための維持業務を必要に応じて実施し、臨床研究実施運営体制の構築を行った。その上で LCAT 欠損症遺伝子治療臨床研究の実施計画の科学的妥当性および倫理面について臨床研究実施計画書検討委員会の承認を得、特定認定再生医療等委員会(厚生労働省認定の委員会)への提出と照会事項、意見対応を完了した。特定認定再生医療等委員会の承認が得られ次第、厚生労働省の審議組織(再生医療等評価部会)へ申請し、臨床研究が速やかに実施できるよう、千葉大学

医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌科／美容・形成外科／眼科／感染症治療部／臨床試験部とともに実施体制を構築した。

患者さんの顕在化や本研究への登録に向けて、平成 27 年 7 月 1 日付で厚生労働省より家族性 LCAT 欠損症は難病に指定され（告示番号 259）、難病情報センターに疾患情報が公開された。研究責任医師とともに臨床研究に適格性のある患者さんの主治医に連絡を取り、新規患者さんの発掘を行っている。

（1）安全性評価【セルジェンテック株式会社】

LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の品質に関する、最終製剤の GCTP 製造と品質・特性試験の維持業務を実施し、被験者への移植製剤の提供体制の維持をはかり、直ちに臨床研究を開始できる体制を整えた。外注検査が速やかに実施できるよう検査会社と検体の調製手順、また検体輸送会社と輸送手順を調整し、維持業務を通じて得られた検体を用いてこれら手順の事前確認を行った。被験者への移植組成物の安全性評価のため、同一移植組成物を免疫不全マウスに移植する安全性試験について外注試験可能な試験実施会社と逐次打合せを行った。

（2）有効性評価【セルジェンテック株式会社、千葉大学医学部附属病院】

有効性評価のための、治療応答性の予測試験、hLCAT 活性および抗 LCAT 抗体検査の手順確認のための維持業務を実施し、問題がないことを確認した。角膜混濁、腎機能障害、溶血性貧血などの有効性臨床評価について、千葉大学附属病院の分担研究医師と評価手順や評価方法を検討・確認した。

（3）製剤の品質・特性【セルジェンテック株式会社】

患者さんの迅速かつ万全な受入れを可能とするため、LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の製法や品質確認手技の手順確認のための維持業務として GCTP 製造と品質および特性検査の維持業務を逐次実施し、問題がないことを確認した。

（4）患者さんの顕在化と本研究への登録に向けた準備【千葉大学医学部附属病院】

千葉大学研究責任医師と原発性高脂血症に関する調査研究班の研究を基に、平成 27 年 7 月 1 日付で厚生労働省より家族性 LCAT 欠損症は難病に指定され（告示番号 259）、難病情報センターに疾患情報が公開された。また、本治療法など難病の診断や治療に強い関心を有する臨床試験被験者パネル会社の協力により、蛋白尿の陽性を併せ持つ家族性 LCAT 欠損症の強い可能性をもつ患者さんに対して、千葉大学での受診の進言や治療方法の紹介を開始した。本調査から従来から考えられてきた有病率を上回ることが明らかとなった。このようにして現在、研究責任医師とともに臨床研究に適格性のある患者さんの主治医へ連絡を取り、新たな患者さんの発掘を行っている。