

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)  
細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験  
(英語) Investigator-initiated Trial for the ESC-based Therapy for the  
Treatment of Severe Urea Cycle Disorders

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所 再生医療センター  
センター長 梅澤明弘

所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director,  
National Research Institute for Child Health and Development

実施期間： 平成28年11月21日 ～ 平成29年 3 月 3 1 日

分担研究 (日本語) 治療プロトコルの作成、HAES を用いた医師主導治験

開発課題名： (英語) Production of protocol and principal investigator

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 臓器移植センター  
センター長・笠原 群生

所属 役職 氏名： (英語) Mureo Kasahara, Director, Center for Organ Transplantation,  
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 投与方法に関する標準化と教育訓練

開発課題名： (英語) Standardization of the administration, education and training

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部・教授 黒田 達夫

所属 役職 氏名： (英語) Tatsuo Kuroda, Professor, Department of Pediatric Surgery,  
Keio University, School of Medicine

分担研究 (日本語) バンクの維持・管理  
開発課題名: (英 語) Maintenance and management of ES Cell banks  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター  
生殖医療研究部・阿久津 英憲  
所属 役職 氏名: (英 語) Akutsu Hidenori,  
Manager, National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 企業との共同実施体制の構築  
開発課題名: (英 語) Establishment a joint implementation system with companies  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター  
知財・産学連携室 室長 阿部 浩之  
所属 役職 氏名: (英 語) Hiroyuki Abe, Chief, Center for Clinical Research and Development,  
National Center for Child Health and Dev

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### <和文>

本研究で尿素サイクル異常症に対するヒト ES 細胞由来再生医療等製品(haes)の安全性・有効性に関する検討を行った。具体的には高アンモニア血症を生じる急性期の尿素サイクル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 haes の移植治療を行い、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医師主導治験を実施し、薬事承認への到達を目指す。対象は重症高アンモニア血症を発症する尿素サイクル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。予め凍結保存した haes を解凍し臍帯静脈または門脈より細胞輸注(細胞移植手術)を行い尿素サイクル異常の改善を図る。

医師主導治験を通じて、有効性・安全性を確認し、薬事承認取得を目指す。医師主導治験を行うにあたり、細胞医療の安全性及び有効性に関するデータの蓄積と周辺基盤技術を構築する。本研究では施設内 CPF (Cell Processing Facility) を用いて GCTP(GMP)基準に従った治験薬製造を行うが、同時に haes の製造及び販売業務を担う企業と共同で研究開発にあたっている。

### <英文>

In this study, we examined the safety and effectiveness of products (haes) such as regenerative medicine derived from human ES cells for urea cycle abnormality. Specifically, for those patients who have difficulty in instant living-body liver transplantation surgery due to low body weight, absence of donor adaptation among patients with acute urea cycle abnormality causing hyperammonemia, they are bridging We conducted haes transplantation treatment as a treatment method and conducted safety assessment and doctor-initiated trial to prevent brain damage due to hyperammonemia and to manage the general condition until curative living-body liver transplantation surgery could be performed We aim to reach regulatory approval. The subject is a case in which liver transplantation surgery is

difficult in patients with urea cycle abnormality that develops severe hyperammonemia. Thaw frozen haes previously thawed and carry out cell infusion (cell transplant operation) from the umbilical cord vein or portal vein to improve urea cycle abnormality.

Through doctor-initiated clinical trials, we confirm efficacy and safety and aim for obtaining regulatory approval. In conducting doctor-initiated clinical trial, accumulation of data on safety and effectiveness of cellular medicine and establishment of peripheral fundamental technologies. In this study, we are conducting investigational drug manufacturing according to GCTP (GMP) standards using in-facility CPF (Cell Processing Facility), but at the same time we are engaged in research and development in collaboration with companies responsible for haes manufacturing and sales operations.

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌            件、国際誌            件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願  
なし