

## 自動細胞培養システムを使用した 自己骨髄細胞による肝臓再生療法の治験を開始

国立大学法人山口大学（山口市、学長：岡 正朗）と澁谷工業株式会社（金沢市、社長：澁谷 弘利、東証I部、以下「シブヤ」）は、肝硬変症<sup>\*1</sup>に対する新しい治療法として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）や山口県等からの支援も得ながら、自動細胞培養システムによる肝臓再生療法の共同開発を進めて参りましたが、このたび治験計画届を独立行政法人医療機器総合機構（PMDA）に提出し、医師主導治験を9月より開始いたします。

本治験は、山口大学大学院医科学系研究科消化器内科学教授：坂井田 功らの研究グループとシブヤが共同開発した「自己完結型肝硬変再生療法」<sup>\*2</sup>に用いる再生医療等製品（細胞製剤）が対象です。山口大学医学部附属病院で患者さんから採取した骨髄液を金沢市内のシブヤ細胞培養加工センター<sup>\*3</sup>に輸送し、無菌操作が可能な自動細胞培養システム（シブヤが設計製造したCellPROi）と培地メーカーと独自に共同開発した細胞培養液を用いて、骨髄液に含まれる少量の間葉系幹細胞を拡大培養します。培養した間葉系幹細胞は凍結保存され、品質・規格試験に合格した後、同医学部附属病院に輸送され、患者さんの肝臓に効率的に到達させるため肝動脈から投与されます。そして、投与後6ヶ月間にわたって安全性と有効性を確認する計画です。本治験では、肝性脳症や腹水などの症状がある進行した非代償性肝硬変症（Child-Pugh スコア7点以上）を対象としており、ウイルス性肝炎（B型、C型）、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、自己免疫性肝疾患など肝硬変症の成因は限定しておりません。

自己完結型肝硬変再生療法の特徴は、①患者さん自身の骨髄由来細胞を使用するため、投与時の免疫拒絶や副作用が起こりにくいこと、②間葉系幹細胞を効率良く培養することで必要な骨髄液が少量となり、骨髄液採取時に全身麻酔を必要としない低侵襲な治療法であること、③細胞製剤の製造を手作業で行う際に生じる課題を自動化システムによって克服し、安定した品質の再生医療等製品の供給と低コスト化が可能となったこと等が挙げられます。

この肝臓再生療法は、既に国内外の製薬会社や病院との提携アライアンスの検討に入っており、治験が終了し再生医療等製品の承認取得後は、販売および治療の開始に移行することを目指しております。

## ※1 肝硬変症(Liver cirrhosis)

肝臓で壊死、炎症、再生が繰り返される過程で、コラーゲンなどの線維が沈着して肝臓が硬くなり、肝細胞の減少や肝臓への血流の低下が起こる結果、肝臓の働き(肝機能)が低下する病気です。日本には約30万人(世界では2,000万人)の肝硬変症患者さんが存在し、食道胃静脈瘤や肝細胞癌の合併も問題となります。肝硬変症は肝機能低下の程度により、生体の恒常性を維持し、症状なく過ごせる「代償性肝硬変症(Child-Pughスコア5~6点)」と、さらに進行して腹水や黄疸、脳症などの症状が現れた「非代償性肝硬変症(Child-Pughスコア7点以上)」に分かれます。肝硬変症の根治療法には肝移植がありますが、日本ではドナー不足のため待機患者数に比べて実施数は少ないのが現状であり、これを補う治療法の開発が求められています。特に非代償性肝硬変症は、身体障害者手帳の交付対象となる重篤な病態であり、身体への負担が少ない新たな肝臓再生療法の早期実用化が望まれています。

## ※2 自己完結型肝硬変再生療法

山口大学の坂井田功教授らのグループは、2003年に肝硬変症患者から全身麻酔下で骨髄液を約400mL採取し、非培養の全骨髄単核球分画を点滴投与する「自己骨髄細胞投与療法(Autologous Bone Marrow Cell infusion: ABMi療法)」の臨床研究を世界に先駆けて開始し、肝臓再生療法を早期に立ち上げたトップランナーです。国内外での提携医療施設を含め50名を超える肝硬変症患者さんにABMi療法が行われ、安全性と有効性の検証を行ってきました。この治療法は、2013年には厚生労働省より先進医療Bに認定されています。

山口大学とシブヤは、すでに治療実績のあるABMi療法に改善を加え、より治療効果が高く患者さんの負担の少ない低侵襲な細胞培養方式の治療法である「自己完結型肝硬変再生療法」の確立に向けた取り組みを行い、2019~2020年度にはシブヤ寄附講座である肝臓再生基盤学を設置する等、共同研究を推進しています。そして、肝硬変症患者さんに負担の少ない局所麻酔と静脈麻酔で骨髄液を少量採取し(従来比で約6分の1)、骨髄間葉系幹細胞を拡大培養し、品質・規格を評価管理のうえ、カテーテルを用いて肝動脈から患者さんの肝臓に直接投与する方法へと発展させました。

これまで共同研究チームでは、①山口大学医学部附属病院の非代償性肝硬変症患者さんに対して、同医学部附属病院(再生・細胞治療センター)に整備されたシブヤのアイソレータCPi(細胞調製の無菌操作)を使って手作業で培養した自己骨髄間葉系幹細胞を投与し、安全性と一定の有効性を確認したことから、培養方式の安全性と有効性を確認しました。その後、②ロボットで細胞培養工程を自動化し、ロボットと手作業で培養した細胞の品質・規格の同等性を非臨床試験等で確認したことから、このたびの治験計画届の提出となりました。

## ※3 シブヤ細胞培養加工センター

シブヤは、無菌操作を可能とするアイソレータCPi、バイオ3Dプリンタ、ロボット自動細胞培養システムCellPROiなどを開発し、2013年には再生医療システム本部を発足、2014年に金沢テクノパーク内に再生医療システムの専用工場を竣工しました。その後、工場の敷地内にクリーンルームや高度なセキュリティ体制を完備した「シブヤ細胞培養加工センター」を設置しました。

山口大学との共同研究による細胞加工のすべての工程を一元管理するため、細胞原料の入荷、細胞の培養工程をロボットで自動化した細胞調製室、温度・湿度・室圧などアイソレータを含む空調管理やオペレーション支援ソフトウェアおよび製造統合管理システム室など、最新鋭のシステムを導入し、低コスト・高品質・安定供給の生産の実現をめざしております。

本センターは2018年に厚生労働省より細胞加工物製造業の承認を取得し、このたびの治験申請の準備をして参りました。今後は新たな再生医療パイプラインの研究活動や、バイオマテリアルの製造など、細胞の受託加工と共に再生医療分野における産業化をシステム側から支援し、社会に貢献して参ります。

## ● 先進医療（厚生労働省ウェブサイトより抜粋）

先進医療については、平成16年12月の厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣（規制改革、産業再生機構）、行政改革担当、構造改革特区・地域再生担当との「基本的合意」に基づき、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、国民の選択肢を拡げ、利便性を向上するという観点から、**保険診療との併用を認める**こととしたものです。また先進医療は、健康保険法等の一部を改正する法律（平成18年法律第83号）において、「厚生労働大臣が定める**高度の医療技術を用いた療養**その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、厚生労働大臣が定める「評価療養」の1つとされています。具体的には、**有効性及び安全性を確保する**観点から、医療技術ごとに一定の施設基準を設定し、施設基準に該当する保険医療機関は届出により保険診療との併用ができることとしたものです。なお、**将来的な保険導入のための評価を行うもの**として、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術等と保険診療との併用を認めたものであり、実施している保険医療機関から定期的に報告を求めることとしています。

- 例）
- ・がん免疫療法等の免疫療法を活用した治療技術
  - ・自家移植、同種・異種移植（臓器移植・組織移植）
  - ・幹細胞を用いる治療技術
  - ・遺伝子、ウイルス操作を用いる治療技術
  - ・ロボットを用いる手術

### 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
  - （1）未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
  - （2）未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

### 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く）
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

本件に関するお問い合わせ先：

- ・澁谷工業株式会社 広報部 TEL 076-262-1495
- ・国立大学法人山口大学 総務企画部総務課広報室 TEL 083-933-5964

治験内容に関するお問い合わせ先：

- ・山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学 e-mail: ichinai@yamaguchi-u.ac.jp