

## 再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）を参考に独自に作成

ヒト体性幹細胞加工製品  
指定再生医療等製品  
バンデフィテムセル  
**アクーゴ<sup>®</sup>** 脳内移植用注  
条件及び期限付承認品目  
最適使用推進ガイドライン対象品目

## 再使用禁止

本品は、健康成人骨髄液を原料とし、原料となった骨髄液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

剤形	注射剤
製剤の規制区分	指定再生医療等製品、条件及び期限付承認品目
規格・含量	4バイアルからなり、各バイアルには、 $12.5 \times 10^6$ 個の生細胞が、副成分である5%ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/バイアル）。
一般名	和名：バンデフィテムセル 洋名：vandefitemcel (INN)
製造販売承認年月 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年7月31日 薬価基準収載年月日：2026年5月20日 販売開始年月日：2026年5月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：サンバイオ株式会社
医療情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	サンバイオ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：03-6773-5570 受付時間 平日9:00～17:00（土日祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL： <a href="https://akuugo.jp/">https://akuugo.jp/</a>

本IFは2025年12月作成（第1版）の電子添文の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページで確認してください。

# 目次

略語表	1	6. 製品の各種条件下における安定性	9
<b>I. 概要に関する項目</b>		7. 調製法及び融解後の安定性	9
1. 開発の経緯	3	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
2. 製品の治療学的特性	4	9. 溶出性	9
3. 製品の製剤学的特性	4	10. 容器・包装	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	(2) 包装	10
(1) 承認条件及び期限	5	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	5	(4) 容器の材質	10
6. RMP の概要	5	11. 別途提供される資材類	10
		12. その他	10
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 販売名	6	1. 効能、効果又は性能	11
(1) 和名	6	2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	11
(2) 洋名	6	3. 用法及び用量又は使用方法	12
(3) 名称の由来	6	(1) 用法及び用量又は使用方法の解説	12
2. 一般名	6	(2) 用法及び用量又は使用方法の 設定経緯・根拠	12
(1) 和名（命名法）	6	4. 用法及び用量又は使用方法に関連する 使用上の注意	13
(2) 洋名（命名法）	6	5. 臨床成績	14
(3) ステム	6	(1) 臨床データパッケージ	14
3. 構造式又は示性式	6	(2) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	6	(3) 用量反応探索試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	6	(4) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(5) 患者・病態別試験	22
		(6) 治療的使用	22
		(7) その他	24
<b>III. 構成細胞に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	7	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
(1) 外観・性状	7	2. 薬理作用	25
(2) 溶解性	7	(1) 原理・メカニズム	25
(3) 吸湿性	7	(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績	26
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	(3) 作用発現時間・持続時間	27
(5) 酸塩基解離定数	7	<b>VII. 体内動態に関する項目</b>	
(6) 分配係数	7	1. 体内動態パラメータの推移	28
(7) その他の主な示性値	7	(1) 治療上有効な濃度	28
2. 構成細胞の各種条件下における安定性	7	(2) 臨床試験で確認された濃度	28
3. 構成細胞の確認試験法、定量法	7	(3) 中毒域	28
		(4) 食事・併用薬の影響	28
<b>IV. 製品に関する項目</b>		2. 速度論的パラメータ	28
1. 剤形	8	(1) 解析方法	28
(1) 剤形の区別	8	(2) 吸収速度定数	28
(2) 製品の外観及び性状	8	(3) 消失速度定数	28
(3) 識別コード	8	(4) クリアランス	28
(4) 製品の物性	8	(5) 分布容積	28
(5) その他	8	(6) その他	28
2. 製品の組成	8		
(1) 構成細胞の含量及び副成分	8		
(2) 電解質等の濃度	8		
(3) 熱量	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		

3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
(1) 解析方法	28
(2) パラメータ変動要因	28
4. 吸収	29
5. 分布	29
(1) 血液－脳関門通過性	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
(6) 血漿蛋白結合率	29
6. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	30
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	30

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌・禁止内容とその理由	31
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由	31
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 使用上の注意とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	33
(1) 併用禁忌とその理由	33
(2) 併用注意とその理由	33
8. 不具合・副作用	33
(1) 重大な不具合・副作用	33
(2) その他の不具合・副作用	34
9. 高齢者への適用	34
10. 臨床検査に及ぼす影響	34
11. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	35
12. 過剰投与	35
13. その他の注意	35
(1) 臨床使用に基づく情報	35
(2) 非臨床試験に基づく情報	35

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
(1) 薬効薬理試験	36
(2) 安全性薬理試験	36
(3) 副次的薬理試験	36

2. 毒性試験	43
(1) 単回移植毒性試験	43
(2) 反復移植毒性試験	44
(3) 遺伝毒性試験	44
(4) がん原性試験	44
(5) 生殖発生毒性試験	44
(6) 局所刺激性試験	44
(7) その他の特殊毒性	44

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
11. 再審査期間	46
12. 投薬期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	47

## XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	50
(1) 粉碎	50
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	50
2. その他の関連資料	50
(1) 患者向け資材	50
(2) 医療従事者向け資材	50

略語表

略語	英語	日本語
ARAT	Action Research Arm Test	-
BMI	body mass index	-
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CD4	cluster of differentiation 4	分化抗原群 4 (ヘルパーT 細胞マーカー)
CD45	cluster of differentiation 45	分化抗原群 45 (T 細胞マーカー)
CD69	cluster of differentiation 69	分化抗原群 69 (早期活性化 T 細胞マーカー)
CFSE	carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester	カルボキシフルオレセインジアセタートスクシンイミジルエステル (生細胞マーカー)
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNPase	cyclinucleotide phosphodiesterase	環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (オリゴデンドロサイトマーカー)
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール (核酸染色色素の一つ)
DRS	Disability Rating Scale	-
EBST	elevated body swing test	-
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ECM	extracellular matrix	細胞外マトリックス
FACS	fluorescence activated cell sorter	フローサイトメトリー
FGF-2	fibroblast growth factor-2	線維芽細胞増殖因子-2
FIM	Functional Independence Measure	-
FMMS	Fugl-Meyer Motor Scale	-
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク質 (アストロサイトマーカー)
GOS-E	Glasgow Outcome Scale-Extended	-
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen-DR	ヒト白血球抗原-DR (活性化 T 細胞マーカー)
Hoechst	-	ヘキスト (核酸染色色素の一つ)
HTLV	human T-cell leukaemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
ITT	intent-to-treat	-
Ki-67	-	増殖細胞マーカー
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LE-FM	Lower Extremity subscale of the Fugl-Meyer motor scale	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEM	minimum essential medium	最小必須培地
MI	Motricity Index	-
mITT	modified intent-to-treat	-
MLR	mixed lymphocyte reaction	混合リンパ球反応
MMRM	mixed effect models for repeated measures	(欠測のあるデータに対する解析手法の一つ)
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像

MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
MSC-pN0	mesenchymal stem cell-pN0	ヒト間葉系幹細胞にヒト <i>NICD</i> 遺伝子配列を挿入していないプラスミドベクターpN0 を導入した安定発現細胞株
MSC-pN2	mesenchymal stem cell-pN2	ヒト間葉系幹細胞にヒト <i>NICD</i> 遺伝子配列を挿入したプラスミドベクターpN2 を導入した安定発現細胞株
Nestin	-	神経前駆細胞マーカー
NeuroQOL	Quality of Life in Neurological Disorders	-
NICD	Notch-1 intracellular domain	Notch-1 タンパク質の細胞内ドメイン
OGD	oxygen-glucose deprivation	低酸素・低グルコース負荷
PDL	Poly-D-Lysine	ポリ-D-リジン
RT-qPCR	real-time quantitative polymerase chain reaction	リアルタイム定量ポリメラーゼ連鎖反応
TBI	traumatic brain injury	外傷性脳損傷
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
tMCAo	transient middle cerebral artery occlusion	一過性中大脳動脈閉塞
UC	unidentifiable chromosomes	識別不能の染色体
UE-FM	Upper Extremity subscale of the Fugl-Meyer motor scale	-
WNV	West Nile virus disease	西ナイル熱ウイルス

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

外傷性脳損傷（TBI）は交通事故や転倒・転落などによる外部から頭部への物理的衝撃により脳が損傷することで生じる疾患であり、多くの場合、運動機能障害や認知機能障害が起こり、日常生活や社会活動に支障をきたす。しかしながら、十分な機能改善が得られるような根本治療法はこれまでになく、未だ大きなアンメットメディカルニーズが存在していた。

TBI に対する細胞移植の研究は 2000 年ごろから数多く行われており、種々の細胞を用いた検討がなされている。さらに臨床においても細胞移植が重度 TBI の治療に有望であることが既に示唆されていた<sup>1)</sup>。このような背景から、サンバイオ株式会社においても独自の細胞移植研究を進め、TBI に対する有効な治療方法を模索してきた。

骨髄由来の間葉系幹細胞（MSC）は中胚葉組織（骨、軟骨、脂肪、筋など）の細胞に分化可能な多能性幹細胞である。MSC は外胚葉組織である神経細胞にも分化する能力を有するとともに、様々な増殖因子を介して間接的に神経機能の回復を促進する可能性が示唆されている。多くの動物種の発育過程の調節に関与する膜貫通型タンパク質 Notch-1 の活性化に伴い、切断されることで生じる細胞内ドメイン（NICD）は、核内に輸送された後、複数の遺伝子の発現を誘導することが知られているが、この NICD を発現させた MSC においては、増殖因子や細胞外マトリックスの発現プロファイルが変化することで、MSC の有する内因性の脳組織修復機構が調節されることが期待された。そこで、NICD をコードする遺伝子を含むプラスミドをヒト骨髄由来 MSC に導入したアクーゴ®脳内移植用注（以下、本品）（一般的名称：バンデフィテムセル）を開発するに至った。

非臨床試験の結果、本品と神経細胞の共培養において、線維芽細胞増殖因子-2（FGF-2）を含む複数の増殖因子が分泌されることが確認され、神経前駆細胞の増殖・分化促進作用が示された。

ラット TBI モデルを用いた検討では、本品の移植により、行動及び神経機能障害の改善が認められた。また、ラット及びサルを用いた安全性試験の結果、一般所見、臨床所見、病理組織学的所見に異常は認められず、脳切片においても腫瘍形成は認められなかった。加えて、ラットを用いた検討では、本品の移植約 1 ヶ月後には移植部位から殆ど消失し、他臓器への移行も見られなかった。

TBI 患者を対象とした本品の臨床試験は米国で実施を予定していた TBI-01 試験に日本人を組み入れ、国際共同第 II 相試験（偽手術対照二重盲検比較試験）として実施し、有効性及び安全性が評価された。その結果、主要評価項目である 24 週時の Fugl-Meyer Motor Scale（FMMS）スコアについて、対照群に対する有意な改善が認められた。

上記臨床試験の結果を踏まえ、2022 年 3 月に本品の製造販売承認申請を行った。なお、本品は再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目に指定される（先駆審査（30 再）第 2 号）とともに、希少疾病用再生医療等製品の指定（R2 再；第 19 号）を受け、2024 年 7 月に「外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善」の効能、効果又は性能で、再生医療等製品として条件及び期限付承認された。

1) Seledtsov VI, et al. Biomed Pharmacother 2005; 59 (7) : 415-420

## 2. 製品の治療学的特性

1. アクーゴ®脳内移植用注（以下、本品）は Notch-1 タンパク質の細胞内ドメイン（NICD）をコードする遺伝子を含むプラスミドをヒト骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）に導入した再生医療等製品である。  
(6 頁参照)
2. 本品は外傷性脳損傷（TBI）に伴う慢性期の運動麻痺に対して適応を有する。  
(11 頁参照)
3. 本品は線維芽細胞増殖因子-2（FGF-2）等の増殖因子を分泌することで、神経細胞の増殖を促進すると考えられる（*in vitro*）。  
神経前駆細胞の増殖・分化促進作用を示した（*in vitro*）。  
(25～27 頁参照)
4. TBI に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験では、主要評価項目である 24 週時の Fugl-Meyer Motor Scale（FMMS）スコアについて、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は本品群で 8.3±10.6、対照群で 2.3±4.7 であった。群間差（最小二乗平均）は 6.0（95%信頼区間:0.3, 11.8）であり、本品群では対照群に比べて FMMS スコアの有意な増加が認められた（ $p=0.0401$ 、MMRM 法<sup>※1, ※2, ※3</sup>）。  
(18 頁参照)
  - ※1 左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された 1 例では、ベースラインの FMMS スコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該患者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。
  - ※2 割付群（本品群又は対照群）、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時の FMMS スコア、ベースライン時の FMMS スコアと時点の交互作用、スクリーニング時の GOS-E スコア、スクリーニング時の GOS-E スコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定した MMRM 法
  - ※3 有意水準両側 5%
5. TBI に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が移植された 46 例中（日本人患者 13 例を含む）43 例（93.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）  
重大な副作用として、痙攣発作（2.2%）、譫妄（2.2%）、平衡障害（2.2%）、出血（4.3%）、感染症（頻度不明）があらわれることがある。  
「Ⅷ.8.不具合・副作用」及び「Ⅴ.5.臨床成績」の項の安全性の結果を参照すること。  
(20～21、33～34 頁参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

本品は主構成体である脳内移植用細胞剤と、副構成体である専用投与機器セット及び専用調製液から成る。  
(10 頁参照)

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推奨ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
適正使用推進のために作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材：手術手技書、調製プロトコル、適正使用ガイド</li> <li>患者向け資材：アクーゴ®脳内移植用注による細胞移植を受けられるみなさまへ 「Ⅷ.2.その他の関連資料」参照</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン バンデフィテムセル（販売名：アクーゴ®脳内移植用注）～外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	バンデフィテムセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う保険適用上の留意事項について （令和 8 年 5 月 19 日付 保医発 0519 第 1 号）

本品は平成 31 年 4 月 8 日に先駆け審査指定制度対象品目に指定された（先駆審査（30 再）第 2 号）。

本品は令和 2 年 6 月 23 日に希少疾病用再生医療等製品に指定された（R2 再；第 19 号）。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件及び期限

承認条件

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
- 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
- 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

期限

7 年

##### (2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインの施設要件、医師要件に基づき使用の制限をしている。

（「Ⅷ.1.警告内容とその理由」参照）

#### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アクーゴ<sup>®</sup>脳内移植用注

(2) 洋名

該当しない

(3) 名称の由来

英語の“Active Movement”と日本語の「動く (UGOKU)」を組み合わせて命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バンデフィテムセル

(2) 洋名 (命名法)

vandefitemcel (INN)

(3) ステム

cell therapy : -cel

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

本品の主構成体であり、ヒト (同種) 骨髄由来間葉系幹細胞 (組織採取国 : 米国) に、Notch-1 タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを導入し、凍結保存したもの。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : SB623

### Ⅲ. 構成細胞に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当しない

#### 3. 構成細胞の確認試験法、定量法

該当しない

## IV. 製品に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（脳内移植用注）

(2) 製品の外観及び性状

本品は無色から微黄色の懸濁液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

### 2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

脳内移植用細胞剤

本品の主構成体であり、ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（組織採取国：米国）に、Notch-1 タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを導入し、凍結保存したもの。4 バイアルからなり、各バイアルには、 $12.5 \times 10^6$  個の生細胞が、副成分である 5% ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/バイアル）。骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンナトリウムを、製造工程でウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

専用調製液

本品の副構成体であり、主構成体の移植時の調製に用いるもの。

副構成体	原材料名	分量
専用調製液	塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化マグネシウム六水和物、水酸化ナトリウム、注射用水	100mL

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

ウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン、ブタ膵臓由来トリプシン

#### 6. 製品の各種条件下における安定性

	保存条件	保存容器	保存期間	結果
長期保存試験	液体窒素気相下	2.0mL プラスチックバイアル	60 ヶ月	規格内*

※54 ヶ月までの試験結果 1 ロットを含む

試験項目：生存率、生細胞数、プレート効果、倍加時間、FACS による確認試験、無菌試験

#### 7. 調製法及び融解後の安定性

##### 細胞懸濁液の調製

脳内移植用細胞剤を融解し、専用調製液を用いて洗浄した後、移植濃度  $1.67 \times 10^6$  個/100 $\mu$ L になるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

##### 融解後の安定性

調製後 3 時間以上経過した本品の安定性については検討されていない。

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

「IV.2. (1) 構成細胞の含量及び副成分、3. 添付溶解液の組成及び容量」を参照

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

脳内移植用細胞剤（主構成体）

バイアル：ポリプロピレン

キャップ：ポリエチレン

専用投与機器セット（副構成体）

マイクロシリンジ：ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素ゴム、ソーダライムガラス

投与カニューラ：ステンレス鋼

インサーター：ステンレス鋼

スタイレット：ステンレス鋼

ガイド&ストップ：ポリフェニルスルフォン樹脂

専用調製液（副構成体）

塩化ナトリウム：（内袋）ポリエチレン、（外袋）紙袋

グルコン酸ナトリウム：（内袋）ポリエチレン、（外袋）紙袋

酢酸ナトリウム水和物：（内袋）ポリエチレン、（外袋）紙袋

塩化カリウム：（内袋）ポリエチレン、（外袋）紙袋

塩化マグネシウム六水和物：（内袋）ポリエチレン、（外袋）紙袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製品中の構成細胞の確認試験法、定量法

確認試験：性状、hNotch1 プラスミド (pN2) コピー数、細胞表面マーカー解析（フローサイトメトリー法）

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能、効果又は性能

#### 外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善

(解説)

TBIに起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(TBI-01試験)において、本品の移植をうけた46例(日本人患者13例を含む)(本品移植群 $2.5 \times 10^6$ 個:15例、 $5.0 \times 10^6$ 個:15例、 $10.0 \times 10^6$ 個:16例)では、主要評価項目である本品移植後24週時の運動麻痺を指標としたFugl-Meyer Motor Scale (FMMS)スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本品移植群で $8.3 \pm 10.6$ 、対照群で $2.3 \pm 4.7$ であり、対照群と比較して本品移植群では統計学的に有意な改善が認められた。

また、本品の移植をうけた日本人患者13例のFMMSスコアの最小二乗平均±標準誤差( $7.4 \pm 2.4$ )についても、対照群( $5.0 \pm 4.5$ )を上回る結果が得られた。

一方、本品移植群46例における副作用<sup>\*</sup>は43例(93.5%)に認められ、主な副作用は、頭痛(37.0%、17/46例、20件)、創合併症(26.1%、12/46例、12件)、嘔吐(10.9%、5/46例、5件)であった。本品移植群46例における外科的手技施行後の重篤な有害事象の発現頻度(8.7%、4/46例、6件)は対照群(20.0%、3/15例、3件)と比較して低く、そのうち本品又は外科的手技と関連ありと判断された重篤な副作用は痙攣発作、譫妄、平衡障害各1例1件で、平衡障害を除きいずれも回復した。死亡に至る有害事象は認められなかった。日本人患者に重篤な有害事象は認められなかった。

以上、臨床使用上の有効性が示され、懸念すべき安全性の問題がみられなかったことから、本品の効能、効果又は性能について、「外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善」とすることは適切であると判断した。

※本品移植後に発現した有害事象について、本品又は外科的手技と関連ありと、治験責任医師が判断した事象

### 2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

1. 受傷後6ヵ月以上が経過し運動機能障害が固定した患者で、GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended)スコアが3~6である中等度又は重度の患者に使用すること。
2. 運動麻痺の責任病変としての局所病変をMRI等で確認できる脳損傷患者に使用すること。
3. 細胞増殖を促す可能性があるため、脳腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者には、本品の作用機序、腫瘍部位等を考慮した上で、本品使用の可否を慎重に判断すること。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

1. 本品のTBIに起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(TBI-01試験)では、TBI受傷後12ヵ月以上が経過し、状態が安定した患者を対象とした。

TBI受傷後の神経機能の自然回復が12ヵ月で十分にプラトーに達すると考えられること、拘縮や関節可動域の低下等の中枢神経障害以外の要因によっても運動機能障害の悪化が引き起こされる可能性もあることから、同試験では本品の外傷性脳損傷に起因する運動機能障害に対する有効性を適切に評価するために、受傷後12ヵ月以上が経過した患者を対象とした。一方、臨床現場においては、受傷後6ヵ月でTBI受傷後の神経機能の自然回復がプラトーに達して安定期になり運動機能障害の改善が見込めなくなる患者も存在することから、受傷後6ヵ月以上が経過した患者を対象とするよう設定した。

2. 本品は、責任病変の周辺部に移植することで効果が期待できる製品であることから、設定した。
3. 本品の推定される作用機序から、腫瘍の発生又は増殖を促進する可能性が否定できない。
4. 本品の臨床試験に組み入れられた患者の背景や臨床試験の結果を踏まえて、十分な検討の上で本品を使用すること。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

#### (1) 用法及び用量又は使用方法の解説

通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞  $5 \times 10^6$  個（300 $\mu$ L）の細胞調製液を、専用投与機器セットを用いた定位脳手術により、損傷した組織の周辺部に移植する。

頭蓋骨の小孔 1 箇所を通り損傷周辺部に至る 3 つの移植経路から、1 移植経路あたり細胞懸濁液 100 $\mu$ L を最深部から 5~6 mm 間隔で 5 箇所、1 箇所あたり 20 $\mu$ L 移植する。注入速度は約 10 $\mu$ L/min とする。移植に際しては、以下を行うこと。

1. 手術開始前に脳神経外科用侵襲式頭部固定具に専用投与機器セットのガイド&ストップ、スタイレットを備えたインサーターを取り付ける。
2. 脳内移植用細胞剤を融解し、専用調製液を用いて洗浄した後、移植濃度  $1.67 \times 10^6$  個/100 $\mu$ L になるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

#### (2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

本品の TBI に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（TBI-01 試験）では、本品の移植細胞数群として  $2.5 \times 10^6$  個、 $5.0 \times 10^6$  個及び  $10.0 \times 10^6$  個の 3 群を設定し、本品の有効性及び安全性について偽手術群を対照として検討した。その結果、有効性の主要評価項目である FMMS スコアの平均変化量（ベースラインから 24 週時）では、対照群と比較して本品群（全細胞数群を統合）で統計学的に有意な増加が認められた。本品細胞数群別の FMMS スコアの平均変化量は、 $2.5 \times 10^6$  個群、 $5.0 \times 10^6$  個群及び  $10.0 \times 10^6$  個群において、それぞれ 6.0、11.0 及び 8.1 であり、 $5.0 \times 10^6$  個群において最も大きな増加が認められた。また、外科的手技の施行後に発現した、移植細胞数別の有害事象の発現状況については、移植細胞数が増加するにつれて頭痛の発現頻度が高まる傾向が認められた（対照群：26.7%、 $2.5 \times 10^6$  個群：33.3%、 $5.0 \times 10^6$  個群：40.0%、 $10.0 \times 10^6$  個群：50.0%）ものの、他に特定の細胞数群で発現頻度が高い有害事象や、移植細胞数の増加に伴って発現頻度が増加した有害事象は認められなかった。これらのことから、 $5.0 \times 10^6$  個が最も高い有効性を期待でき、かつ他の移植細胞数と比較しても同等の安全性プロファイルを持つ移植細胞数であると考え、移植細胞数は  $5.0 \times 10^6$  個に設定した。

使用方法については、TBI-01 試験で実施した手順の概略を記載した。なお、別途詳細な手順を記載したマニュアル等を作成し、配布するとともに、講習を実施する予定である。

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

##### <用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

1. 本品の移植に関する一連の手順の詳細については、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
2. 細胞懸濁液は調製後約3時間以内に移植すること。
3. 脳内移植用細胞剤は37℃の恒温水槽で融解すること。融解後速やかに細胞懸濁液を調製し、細胞懸濁液は凍結保存しないこと。
4. 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。
5. 移植部位は脳損傷領域を取り囲む、皮質下の外傷近傍の組織とし、各患者の神経構造に基づき運動神経経路に最も近くなるように選択すること。脳血管系、脳溝及び脳室を避けること。

##### (解説)

1. 本品の臨床試験では、予め規定された一連の手順に従い本品を使用し、有効性及び安全性の結果が得られていることから、実際の治療に際しても臨床試験と同様に行う必要がある。本品の使用に際しては、製造販売業者が提供するマニュアルに従うこと。
2. 調製後3時間以上経過した本品の安定性については検討されていない。
3. 脳内移植用細胞剤は37℃の恒温水槽で融解すること。低温(4℃)下では経時的に細胞の生存率が低下することから、凍結保存は避けること。
4. 移植用機器は滅菌済みであり、医療機関における滅菌の可否については検討していないことから、あらかじめ預託している投与機器セットを用いること。
5. 本品の効果(運動機能の回復)が期待される損傷部位は運動神経の伝達にかかわる皮質下の運動野の近傍及び錐体路の近傍であることから本方法を設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	試験デザイン	目的	対象：例数 (日本人)	資料 区分
第Ⅱ相	TBI-01 (国際共同)	多施設共同、無作為化、二重盲検、偽手術対照	有効性 安全性	計画時：約 52 名 解析時：無作為化 63 名 (17 名) mITT 集団 61 名 (17 名) 安全性解析対象集団 61 名 (17 名) <mITT・安全性解析対象集団の内訳> 2.5×10 <sup>6</sup> 個 15 名 (4 名) 5.0×10 <sup>6</sup> 個 15 名 (4 名) 10.0×10 <sup>6</sup> 個 16 名 (5 名) 対照群 15 名 (4 名)	◎
第Ⅰ/Ⅱa相	STR01 (外国)	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増	有効性 安全性	計画時：18 名 解析時：ITT 集団 18 名 安全性解析対象集団 18 名 <ITT・安全性解析対象集団の内訳> 2.5×10 <sup>6</sup> 個 6 名 5.0×10 <sup>6</sup> 個 6 名 10.0×10 <sup>6</sup> 個 6 名	○
第Ⅱb相	STR02 (外国)	多施設共同、無作為化、二重盲検、偽手術対照	有効性 安全性	計画時：156 名 解析時：mITT 集団 163 名 安全性解析対象集団 163 名 <mITT・安全性解析対象集団の内訳> 2.5×10 <sup>6</sup> 個 55 名 5.0×10 <sup>6</sup> 個 56 名 対照群：52 名	○

◎：評価資料、○：参考資料

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

外傷性脳損傷 (TBI) に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第 II 相試験<sup>2)</sup>

目的	外傷性脳損傷 (TBI) に起因する慢性期運動機能障害患者を対象に、アクーゴ®脳内移植用注 (以下、本品) の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、偽手術対照、国際共同第 II 相試験
対象	安定期 (TBI 受傷後 12 ヶ月以上) の慢性期運動機能障害を有する、Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E) スコア 3~6 の中等度又は重度 TBI 患者 (18~75 歳) 61 例 (日本人 17 例) 本品群 : 46 例 (日本人 13 例) [2.5×10 <sup>6</sup> 個 : 15 例 (日本人 4 例)、5.0×10 <sup>6</sup> 個 : 15 例 (日本人 4 例)、10.0×10 <sup>6</sup> 個 : 16 例 (日本人 5 例)] 対照群 : 15 例 (日本人 4 例)
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"><li>• 18~75 歳の患者</li><li>• 受傷から 12 ヶ月以上経過した安定期の TBI 患者</li><li>• MRI で確認可能な局所病変を伴う脳損傷を有する患者 (びまん性軸索損傷の合併の有無を問わない)</li><li>• TBI の重症度が中等度又は重度の患者 GOS-E スコアが 3~6 である患者</li><li>• 運動障害を有する患者 Motricity Index の Upper Extremity Scale が 10~81 であり、3 つのスコア (ピンチグリップ、肘の屈曲、肩の外転) のうち少なくとも 2 つが 33 未満で、更にそのうちの 1 つが 25 未満、かつ少なくとも 1 つのスコアが 0 より大きい患者。又は、Lower Extremity Scale が 10~78 であり、3 つのスコア (足首の背屈、膝関節伸展、股関節屈曲) のうち少なくとも 2 つが 33 未満で、更にそのうちの 1 つが 25 未満、かつ少なくとも 1 つのスコアが 0 より大きい患者</li><li>• 治験の運動プログラムに参加し、できる限り継続する意思がある患者</li></ul>
方法	本品群又は対照群の 2 群に 3 : 1 の比で患者を無作為割付けした。本品群は更に 1 : 1 : 1 の比で 2.5×10 <sup>6</sup> 個、5.0×10 <sup>6</sup> 個又は 10.0×10 <sup>6</sup> 個の 3 つの細胞数群に患者を無作為割付けした。 本品群では定位脳手術により、1 ヶ所の頭蓋骨孔から 3 つの刺入経路を設定し、刺入経路ごとに深さの異なる 5 ヶ所に細胞移植が実施された。偽手術では局所麻酔及び鎮静下で定位脳手術の位置を決め、頭蓋外板の表層に穿頭孔の作成 (頭蓋内板又は硬膜に貫通させない) が実施された。 また、本品移植後又は偽手術実施後には自宅で運動プログラム*を実施するよう指示された。 ※毎日午前及び午後の一連の運動 (円筒を握る、親指を立てる、立ち上がってスクワットをする、歩く) を行う。

評価項目	有効性	<p>&lt;主要評価項目&gt; 24 週時における Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS) スコアのベースラインからの変化量</p> <p>&lt;副次評価項目&gt; 24 週時における以下項目のベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disability Rating Scale (DRS) スコア</li> <li>• 上肢障害を有する患者における Action Research Arm Test (ARAT) 合計スコア</li> <li>• 下肢障害を有する患者における歩行速度 (10m 歩行の所要時間)</li> <li>• Quality of Life in Neurological Disorders (NeuroQOL) の下記機能の T スコア <ul style="list-style-type: none"> <li>- 上肢障害を有する患者における上肢機能 (微細運動日常生活動作)</li> <li>- 下肢障害を有する患者における下肢機能 (可動性)</li> </ul> </li> <li>• 自他覚的变化の全般的評価スコア (患者による評価 (介護者が記入する場合もある) 及び治験責任/分担医師による評価)</li> </ul>
	安全性	有害事象など
解析計画	<p>無作為割付けされた全患者 (intent-to-treat [ITT] 集団) のうち、外科的手技を受けた患者を有効性の解析対象集団 (modified intent-to-treat [mITT] 集団) として定義した。主要評価項目の解析手法として、24 週時における FMMS スコアのベースラインからの変化量を本品群 (本品の全細胞数群を統合) と対照群と比較した。割付群 (本品群又は対照群)、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時の FMMS スコア、ベースライン時の FMMS スコアと時点の交互作用、スクリーニング時の GOS-E スコア、スクリーニング時の GOS-E スコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定した Mixed effect Models for Repeated Measures (MMRM) 法を用いて各群で FMMS スコアの変化量の群間差の最小二乗平均を計算した。</p> <p>左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された 1 例では、ベースラインの FMMS スコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該患者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。</p>	

#### 患者背景

		本品群 (n=46)	対照群 (n=15)	合計 (n=61)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	34.04±11.49	35.48±12.96	34.40±11.77
	中央値 (最小値-最大値)	32.55 (18.5-65.2)	35.37 (18.8-67.5)	33.42 (18.5-67.5)
性別				
男性	n (%)	34 (73.9)	9 (60.0)	43 (70.5)
女性	n (%)	12 (26.1)	6 (40.0)	18 (29.5)
人種				
アジア人	n (%)	14 (30.4)	4 (26.7)	18 (29.5)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	n (%)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.6)
白人	n (%)	31 (67.4)	11 (73.3)	42 (68.9)

民族性				
ヒスパニック系 又はラテン系	n (%)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
ヒスパニック系 又はラテン系以外	n (%)	44 (95.7)	15 (100.0)	59 (96.7)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	172.40±8.15 <sup>※1</sup>	172.63±13.28	172.46±9.56 <sup>※2</sup>
	中央値 (最小値-最大値)	172.70 (156.4-188.0)	170.50 (151.8-190.5)	172.35 (151.8-190.5)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	76.03±20.42	74.92±23.09	75.76±20.92
	中央値 (最小値-最大値)	68.60 (54.4-170.0)	68.00 (47.0-124.3)	68.30 (47.0-170.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	25.52±5.59 <sup>※1</sup>	24.69±5.06	25.31±5.43 <sup>※2</sup>
	中央値 (最小値-最大値)	24.20 (19.0-48.1)	23.30 (18.2-34.3)	24.05 (18.2-48.1)
GOS-E スコア	平均値±標準偏差	4.3±1.0	4.3±1.0	4.3±1.0
	中央値 (最小値-最大値)	4.0 (3-6)	4.0 (3-6)	4.0 (3-6)
3	n (%)	11 (23.9)	3 (20.0)	14 (23.0)
4	n (%)	19 (41.3)	7 (46.7)	26 (42.6)
5	n (%)	8 (17.4)	3 (20.0)	11 (18.0)
6	n (%)	8 (17.4)	2 (13.3)	10 (16.4)
Motricity Index-Upper Extremity Scale	平均値±標準偏差	59.4±19.3	58.7±17.0	59.2±18.6
	中央値 (最小値-最大値)	61.5 (10-92)	60.0 (34-100)	61.0 (10-100)
Motricity Index-Lower Extremity Scale	平均値±標準偏差	60.9±16.1	61.6±15.6	61.1±15.9
	中央値 (最小値-最大値)	65.0 (28-100)	60.0 (29-92)	65.0 (28-100)

※1 n=45、※2 n=60

## 有効性

### FMMS スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

24 週時の FMMS スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は本品群で 8.3±10.6、対照群で 2.3±4.7 であった。群間差（最小二乗平均）は 6.0（95%信頼区間：0.3, 11.8）であり、本品群では対照群に比べて FMMS スコアの有意な増加が認められた（ $p=0.0401$ , MMRM 法<sup>※1, ※2, ※3</sup>）。

### 24 週時の FMMS スコア変化量

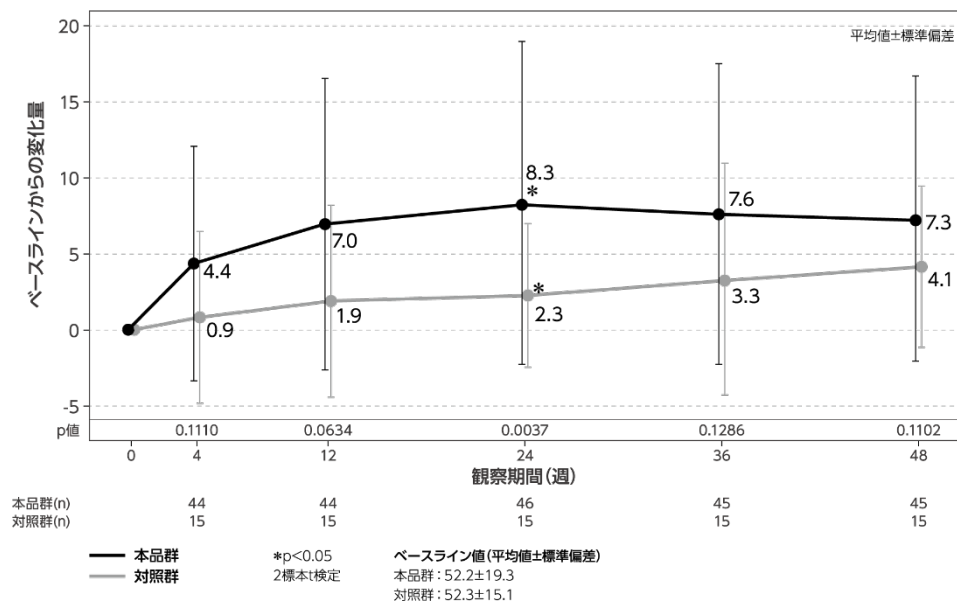
	2.5×10 <sup>6</sup> 個群 (n=15)	5.0×10 <sup>6</sup> 個群 (n=15)	10.0×10 <sup>6</sup> 個群 (n=16)	本品群 (n=46)	対照群 (n=15)
ベースライン <sup>※1, ※2</sup> (平均値±標準偏差)	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24 週目 <sup>※1, ※2</sup> における FMMS スコアのベース ラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	6.0±10.1	11.0±8.4	8.1±12.8	8.3±10.6	2.3±4.7
対照群との群間差 (最小二乗平均 (95% CI)) <sup>※1, ※2</sup>	3.7 (-2.4, 9.7)	8.5 (3.4, 13.7)	5.7 (-1.3, 12.7)	6.0 (0.3, 11.8)	
p 値 <sup>※1, ※2, ※3</sup>					0.0401

※1 左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された 1 例では、ベースラインの FMMS スコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該患者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。

※2 割付群（本品群又は対照群）、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時の FMMS スコア、ベースライン時の FMMS スコアと時点の交互作用、スクリーニング時の GOS-E スコア、スクリーニング時の GOS-E スコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定した MMRM 法

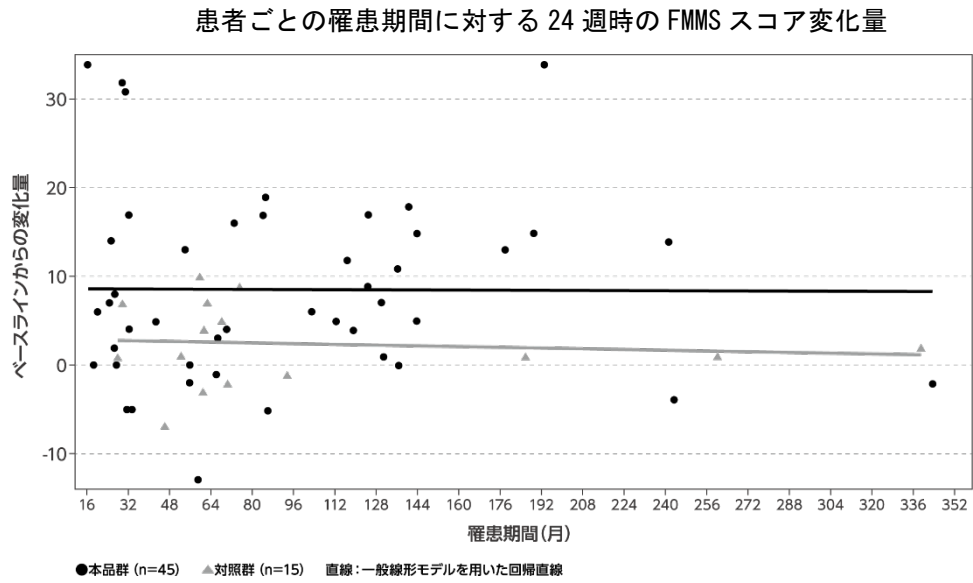
※3 有意水準両側 5%

### FMMS スコア変化量の推移



### 罹患期間に対する FMMS スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目に関連する項目）

患者ごとの罹患期間に対する 24 週時の FMMS スコアのベースラインからの変化量は下図の通りであった。



## 安全性

外科的手技施行後に発現した有害事象（TEAE）の発現率は本品群、対照群のいずれも 100.0%（本品群：46/46 例、対照群：15/15 例）であった。主な TEAE（発現率 10%以上）は本品群で頭痛 41.3%（19/46 例）、創合併症 26.1%（12/46 例）、悪心、嘔吐 各 17.4%（各 8/46 例）、発熱 13.0%（6/46 例）、無力症、浮動性めまい 各 10.9%（各 5/46 例）であり、対照群で頭痛 26.7%（4/15 例）、創合併症、便秘各 20.0%（各 3/15 例）、インフルエンザ、挫傷、処置による疼痛、関節痛、背部痛、そう痒症 各 13.3%（各 2/15 例）であった。

本品との因果関係が完全には否定できないと治験責任医師が判断した TEAE の発現率は本品群で 60.9%（28/46 例）、対照群で 33.3%（5/15 例）であった。主な事象（発現率 5%以上）は、本品群で頭痛 17.4%（8/46 例）、嘔吐 8.7%（4/46 例）、悪心 6.5%（3/46 例）であり、対照群で頭痛 20.0%（3/15 例）、便秘、悪心、無力症、疲労、挫傷、手骨折、処置による頭痛、関節痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、四肢痛、よだれ、片頭痛、痙攣発作、そう痒症、顔面腫脹 各 6.7%（各 1/15 例）であった。重篤な TEAE の発現率は本品群で 8.7%（4/46 例）、対照群で 20.0%（3/15 例）であり、本品群における内訳は譫妄が 2 例 2 件（4.3%）、痙攣発作が 1 例 2 件（2.2%）、平衡障害、一過性脳虚血発作が各 1 例 1 件（各 2.2%）であった。対照群における内訳は痙攣発作、創傷感染、交通事故が各 1 例 1 件（各 6.7%）であった。

本試験において、試験中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

主な TEAE（いずれかの群で発現率が 10%以上）

	本品群 (n=46)	対照群 (n=15)
いずれかの TEAE	46 (100.0)	15 (100.0)
便秘	2 (4.3)	3 (20.0)
悪心	8 (17.4)	1 (6.7)
嘔吐	8 (17.4)	1 (6.7)
無力症	5 (10.9)	1 (6.7)
発熱	6 (13.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (6.5)	2 (13.3)
挫傷	1 (2.2)	2 (13.3)
処置による疼痛	2 (4.3)	2 (13.3)
創合併症	12 (26.1)	3 (20.0)
関節痛	4 (8.7)	2 (13.3)
背部痛	1 (2.2)	2 (13.3)
浮動性めまい	5 (10.9)	1 (6.7)
頭痛	19 (41.3)	4 (26.7)
そう痒症	3 (6.5)	2 (13.3)

MedDRA version 18.0

n (%)

本品との因果関係が完全には否定できないと治験責任医師が判断した主な TEAE  
(いずれかの群で発現率が5%以上)

	本品群 (n=46)	対照群 (n=15)
いずれかの因果関係が否定できない TEAE	28 (60.9)	5 (33.3)
便秘	0 (0.0)	1 (6.7)
悪心	3 (6.5)	1 (6.7)
嘔吐	4 (8.7)	0 (0.0)
無力症	1 (2.2)	1 (6.7)
疲労	1 (2.2)	1 (6.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (6.7)
手骨折	0 (0.0)	1 (6.7)
処置による頭痛	2 (4.3)	1 (6.7)
関節痛	1 (2.2)	1 (6.7)
筋力低下	0 (0.0)	1 (6.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (6.7)
四肢痛	0 (0.0)	1 (6.7)
よだれ	0 (0.0)	1 (6.7)
頭痛	8 (17.4)	3 (20.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (6.7)
痙攣発作	1 (2.2)	1 (6.7)
そう痒症	2 (4.3)	1 (6.7)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (6.7)

MedDRA version 18.0

n (%)

重篤な TEAE

	本品群 (n=46)	対照群 (n=15)
いずれかの TEAE	4 (8.7)	3 (20.0)
譫妄	2 (4.3)	0 (0.0)
平衡障害	1 (2.2)	0 (0.0)
痙攣発作	1 (2.2)	1 (6.7)
一過性脳虚血発作	1 (2.2)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	1 (6.7)
交通事故	0 (0.0)	1 (6.7)

MedDRA version 18.0

n (%)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行う。

使用成績調査の骨子

目的	使用実態下での本品の安全性及び有効性の検討
対象患者	本品を移植されたすべての患者（製造販売後臨床試験で本品が使用され、評価された患者、対照群に割付けられ試験終了後に本品を使用した患者も含む）
観察期間	本品の移植から製造販売承認取得後に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日まで
調査期間	調査期間：販売開始から製造販売承認取得後に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日まで（最長7年） 登録期間：販売開始から製造販売承認取得後に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日まで（最長7年）
安全性調査項目	有害事象・不具合の発現状況
有効性調査項目	FMMS、FIM、MI、自他覚的変化の全般的評価スコア

## 製造販売後臨床試験の骨子

目的	本品の製造販売後における有効性を検証する。
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験。本品移植とリハビリテーションを併用する群（本品群）又はリハビリテーションのみを実施する群（対照群）の2群に2:1で割付する
対象患者	TBIに伴う慢性期の運動麻痺を有する成人 スクリーニング期を設定し、リハビリテーションを実施して、4週間ごとにFMMSスコア測定を実施し、直近の連続2回のFMMSスコアが±10%以内の変動であれば運動麻痺が安定していると判断し、割付に移行可能とする。
観察期間	治療観察開始後（本品群：本品移植後）48週間（別途、スクリーニング期間4週間以上）製造販売後臨床試験での評価が終了した又は中止となった本品群の患者は使用成績調査に登録され継続して観察される。
用法・用量及び使用方法	本品群：本品の用法及び用量又は使用方法のとおり。本品移植後に担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。 対照群：本品の移植は行わず、担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。
試験実施施設数	手術実施施設：5～7施設 リハビリテーション実施施設：10～21施設
主要有効性評価項目	24週目におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量 なお、盲検下で評価する担当者を第三者機関から派遣し、当該担当者がFMMSスコアの評価を実施する。
主要有効性評価項目の解析	主要解析では、24週時のFMMSスコアのベースラインからの変化量を本品群と対照群とで比較する。割付群、来院時、ベースラインのFMMSスコア及び割付群と来院時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定したMMRMを用いる。
副次有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>48週目におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量</li> <li>24週目及び48週目におけるUE-FMスコア及びLE-FMスコアのベースラインからの変化量</li> <li>24週目及び48週目におけるFIM運動項目スコアのベースラインからの変化量</li> <li>24週目及び48週目におけるFIM総スコアのベースラインからの変化量</li> </ul>
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、有害事象</li> <li>注目すべき有害事象：精神神経症状、免疫応答、感染、脳出血、認知機能障害、自殺、希死念慮及び脳腫瘍</li> </ul>
目標症例数	42例（本品群28例、対照群14例） 設定根拠：TBI-01試験では、本品移植24週目におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、 $5.0 \times 10^6$ 個群で $11.0 \pm 8.4$ 、対照群で $2.3 \pm 4.7$ であった。共通の標準偏差を6.8と仮定して、本品群と対照群を2:1の割付比において、有意水準両側5%、検出力90%の下でt検定に基づいて症例数を算出すると、有効性解析対象症例として33例が必要となる。TBI-01試験において、

	本品移植後に試験途中で脱落した症例はなかったものの、TBI-01 試験は治験として実施した二重盲検試験であったのに対して本試験は製造販売後臨床試験であり、かつ対照群を置く非盲検試験として実施されるため、24 週目における脱落率を約 20%と仮定して目標症例数を 42 例とした。
--	---

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

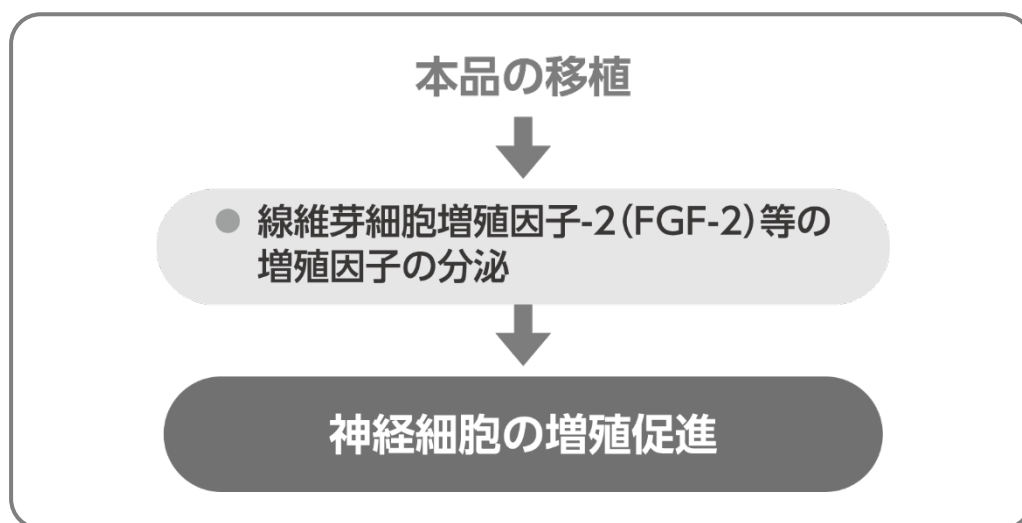
特になし

### 2. 薬理作用

#### (1) 原理・メカニズム

本品の作用機序は明らかにされていないが、移植後に細胞傷害や代謝ストレス障害等により移植された細胞が死滅する過程で放出された FGF-2 が神経細胞の増殖を促進することが作用機序の一つと考えられる。

推定される本品の作用機序<sup>3,4)</sup>



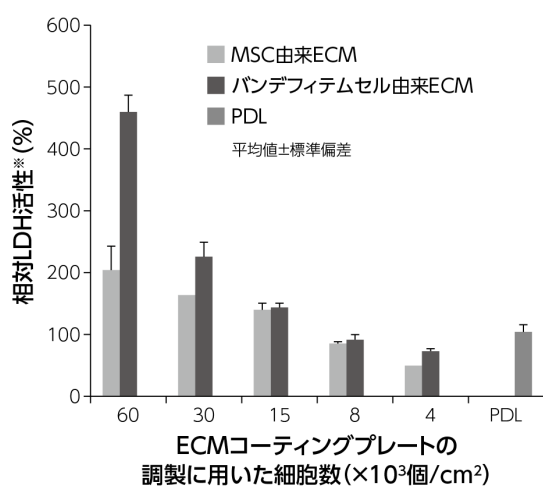
(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

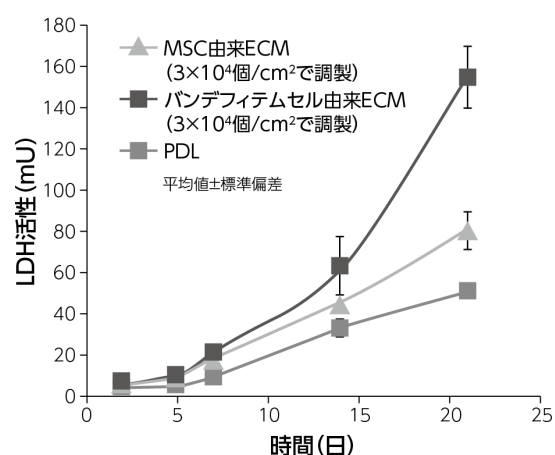
1-1) バンデフィテムセル由来細胞外マトリックスによる神経細胞の増殖促進作用<sup>3)</sup>

ラット神経細胞をバンデフィテムセル又は MSC 由来細胞外マトリックス (ECM) コーティングプレート上で培養した結果、ECM コーティングプレートの調製に用いたバンデフィテムセル及び MSC の播種密度の増加に伴い、神経細胞数の指標とした LDH 活性が増加する傾向が見られた。また、LDH 活性はいずれの ECM 上でも経時的に増加する傾向が見られたが、培養 21 日目において、バンデフィテムセル由来 ECM 上の LDH 活性は、MSC 由来 ECM 及びポリ-D-リジン (PDL) 上に比べて増加する傾向が見られた。

ECM コーティングプレート調製に用いた  
バンデフィテムセル又は MSC の播種密度ごとの  
相対 LDH 活性 (5 日目)



バンデフィテムセル又は MSC 由来 ECM 上での  
LDH 活性の時間推移



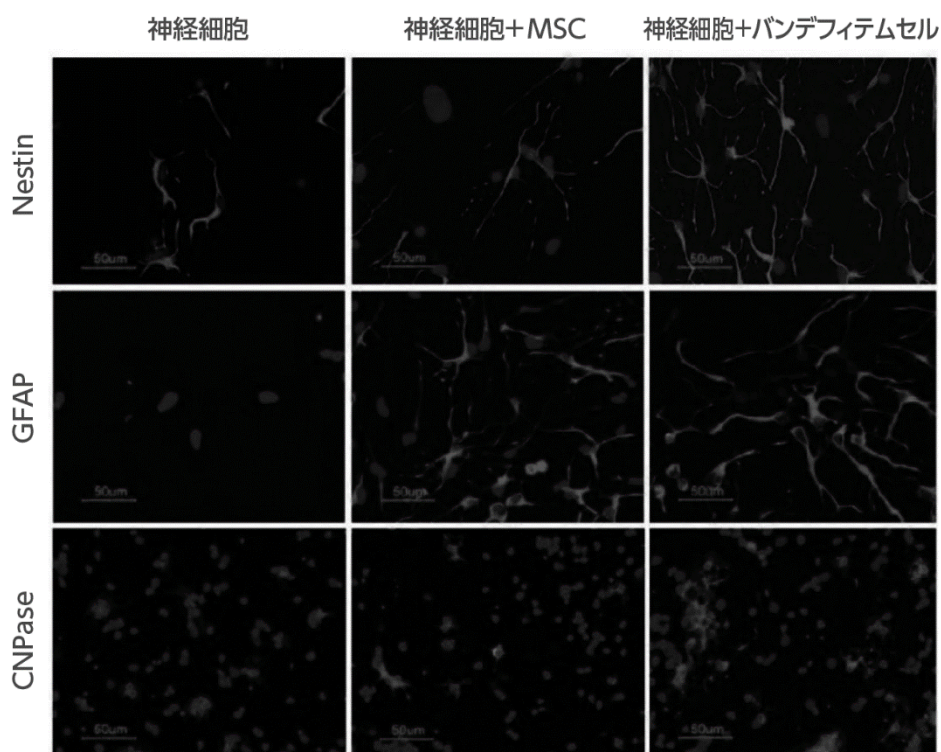
※PDL上でのLDH活性を100%とした時の相対値

方法：バンデフィテムセル又は MSC を異なる密度 (左) もしくは  $3 \times 10^4$  個/cm<sup>2</sup> の密度 (右) で播種し、ECM コーティングプレートを調製した。ラット (E18) 大脳皮質由来神経細胞を各 ECM コーティングプレート上又は PDL コーティングプレート上で培養した。培養後の細胞抽出物を用いて LDH 活性を測定し、生細胞数 (神経細胞数) の指標とした。

### 1-2) バンデフィテムセルによる神経前駆細胞の増殖・分化促進作用<sup>4)</sup>

ラット神経細胞をバンデフィテムセル又は MSC と共培養した結果、バンデフィテムセルとの共培養においては、神経前駆細胞の指標である Nestin 陽性細胞、アストロサイトの指標である GFAP 陽性細胞及びオリゴデンドロサイトの指標である CNPase 陽性細胞のいずれも、非共培養に比べて増加する傾向が見られた。また、GFAP 陽性細胞は MSC との共培養においても非共培養に比べて増加する傾向が見られた。

バンデフィテムセル由来 ECM 上でラット大脳皮質由来神経細胞を  
バンデフィテムセル又は MSC と共培養した時の各細胞の増殖・分化



方法：バンデフィテムセル由来細胞外マトリックス (ECM) でコーティングしたスライドガラス上で、ラット (E18) 大脳皮質由来の神経細胞をバンデフィテムセル又は MSC と 10:1 の比率 (ラット細胞： $5 \times 10^3$  個/well、バンデフィテムセル又は MSC：500 個/well) で共培養した。Nestin (神経前駆細胞マーカー) 及び GFAP (アストロサイトマーカー) は各々培養 5 日目に、CNPase (オリゴデンドロサイトマーカー) は培養 12 日目に免疫染色した。核は DAPI 染色した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## **VII. 体内動態に関する項目**

### **1. 体内動態パラメータの推移**

- (1) 治療上有効な濃度  
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された濃度  
該当資料なし
- (3) 中毒域  
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

### **2. 速度論的パラメータ**

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### **3. 母集団（ポピュレーション）解析**

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

#### 4. 吸収

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性<sup>5)</sup>

###### 脳内分布（ラット）

無胸腺ヌードラット（雌雄各3匹/群）の脳内にバンデフィテムセル $5 \times 10^5$ 個を移植した結果、移植14日後の雌雄各1匹において、移植部位にバンデフィテムセルが検出されたが、Ki-67染色の結果、増殖細胞は検出されなかった。移植28、56、90、120日後では、いずれの時点においても移植部位にバンデフィテムセルは検出されなかった。

###### 脳内分布（ラット）<sup>6)</sup>

無胸腺ヌードラットの脳内にバンデフィテムセル $5 \times 10^5$ 個を移植した結果、移植26週後（雄10匹、雌11匹）及び52週後（雄20匹、雌19匹）のいずれの時点においても、移植部位にバンデフィテムセルは検出されなかった。

###### 脳内分布（カニクイザル）<sup>7)</sup>

カニクイザル（雌3匹/群）の脳内にバンデフィテムセル $5 \times 10^6$ 個を移植した結果、移植30、91、181日のいずれの時点においても移植部位にバンデフィテムセルは検出されなかった。

###### 遊走能（ラット）<sup>8)</sup>

無胸腺ヌードラットの線条体にバンデフィテムセル<sup>\*</sup>を定位固定細胞移植した結果、平均遊走距離は移植5時間後（雄2匹）で0.03 mm、移植48時間後（雄3匹）で0.42 mmであった。移植14日後（雄3匹）における遊走距離は、広範な組織損傷のため計測できなかった。

※移植細胞数：移植後5時間群 $7.2 \times 10^4$ 個/4 $\mu$ L、移植後48時間群 $7.6 \times 10^4$ 個/4 $\mu$ L、移植後14日群 $8.4 \times 10^4$ 個/4 $\mu$ L

###### 生体内分布（ラット）<sup>9)</sup>

一過性中大脳動脈閉塞（tMCAo）モデルラット（8週齢、30匹/群）のペナンブラ（脳梗塞惹起後早期の病態において血流量が低下していても細胞死を免れている領域）に定位固定細胞移植（ $1.8 \times 10^5$ 個/3 $\mu$ L）又は細胞懸濁用溶液移植（3 $\mu$ L）を行い、2週間におけるバンデフィテムセル細胞数をRT-qPCRにより定量した結果、脾臓、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣のいずれの組織においても検出下限以下であった。

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（GYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者が実施する講習会を修了し本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した医師が、本品の移植が適切と判断される症例についてのみ本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること並びに本品移植のために定位脳手術が行われることのリスクを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で投与すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

(解説)

1. 本品は、定位脳手術により脳内に直接移植されるものであり、使用にあたって定位脳手術に十分な知識・経験を持つ医師が一連の使用方法を熟知した上で、適切な患者に使用する必要があることから、設定した。  
本品の使用に際しては、別途詳細な手順を記載したマニュアル等を配布し講習を実施する予定である。
2. TBI に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01 試験）では、本品の有効性について対照との比較により統計学的に有意な結果が示されたが、本試験成績は限られた症例により得られたものである（電子添文の【臨床成績】の項参照）。本品は、このような探索的な試験より推定された有効性及び安全性の情報に基づき、条件及び期限付で承認されたものであることに留意すること。

### 2. 禁忌・禁止内容とその理由

#### 【禁忌・禁止】

1. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 再使用禁止
3. 再滅菌禁止（専用投与機器）

(解説)

1. 本品の使用により、重篤な過敏症が発現するおそれがあることから、設定した。  
電子添文の【使用上の注意】「1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）」の項も参照すること。  
なお、TBI-01 試験に参加する日本人患者については、本品の成分や移植時に使用する薬剤又は検査に使用する薬剤に対するアレルギー反応を有する患者は対象から除外された。
2. 本品は1回のみしか使用できないことから、設定した。
3. 専用投与機器の再滅菌については検討していないため、禁止事項として設定した。

### 3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「V.4.用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を参照すること。

#### 5. 使用上の注意とその理由

##### 1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

アレルギー素因のある患者〔製造工程においてウシ及びブタ由来の原材料を用いて製造している。〕

(解説)

本品の使用によるアナフィラキシーショック等の報告はないが、本品の製造過程においてウシ、ブタ由来の原材料を使用しており、アレルギー素因を有する患者においてアレルギー反応が起こる可能性を考慮して設定した。

#### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の使用にあたっては、次の事項について文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で本品を使用すること。
  - 1) 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること
  - 2) 本品移植のために定位脳手術が行われることのリスク
  - 3) 疾病の治療における本品の必要性
  - 4) 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項
  - 5) 本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、健康成人骨髄液を原料としていること及び製造工程において生物由来原料を用いていることに起因する感染症伝播のリスク（ウシ胸腺由来成分を用いていることに起因する BSE 伝播リスク含む）を完全には排除することができないこと
    - ・ 本品の原料となるヒト骨髄液は、適格性が確認された健康成人ドナーより採取されたものであり、骨髄液採取時には、以下の適格性を確認している。
      - ①病歴、生活歴、行動歴、クロイツフェルト・ヤコブ病を含むヒト伝達性海綿状脳症（TSE）、異種移植に関連した伝染性疾患に係る問診。
      - ②ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1、HIV-2）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、パルボウイルス B19、西ナイル熱ウイルス（WNV）、梅毒トレポネーマ、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）に対する検査を実施し、陰性であること。
    - ・ 製造工程において、ウイルス検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験を実施し、適合していること。
- (2) 出血があらわれることがあるため、適宜頭部 MRI 又は頭部 CT を実施するとともに、患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

- (1) 本品を使用する患者に十分な説明を行い、同意を得た上で使用する必要があることから、設定した。
- (2) 本品は定位脳手術により移植されるため、移植後の出血又は出血の増悪のリスクがある。抗血小板薬、抗凝固薬又は非ステロイド性抗炎症薬を使用している患者、出血又は出血傾向のある患者には特に注意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 不具合・副作用

### 3. 不具合・副作用

外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が移植された46例中（日本人患者13例を含む）43例（93.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

TBIに起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01試験）において本品移植後に発現した有害事象について、本品又は外科的手技と関連ありと、治験責任医師が判断した有害事象について、MedDRA version 18.0に基づき記載した。

本品移植群46例中43例に副作用が発現し、主な副作用（5例以上に発現）は、頭痛（37.0%、17/46例、20件）、創合併症（26.1%、12/46例、12件）、嘔吐（10.9%、5/46例、5件）であった。

### (1) 重大な不具合・副作用

#### (1) 重大な不具合・副作用

- 1) 痙攣発作（2.2%）：痙攣発作があらわれることがある。
- 2) 譫妄（2.2%）：譫妄があらわれることがある。
- 3) 平衡障害（2.2%）：平衡障害があらわれることがある。
- 4) 出血（4.3%）：頭蓋内出血があらわれることがある。
- 5) 感染症（頻度不明）：感染があらわれることがある。

（解説）

日本人患者13例を含む本品移植群46例において重篤な副作用として痙攣発作、譫妄、平衡障害（いずれも2.2%、1/46例、1件）が報告されている。

譫妄は本品及び外科的手技と関連あり、痙攣発作、平衡障害は外科的手技と関連ありと報告されている。転帰は、平衡障害が未回復、その他は回復であった。

出血（脳出血、頭蓋内出血）（4.3%、2/46例、2件）については、重篤症例は報告されていないが、重大な不具合・副作用と考えられることから設定した。なお、2件ともに外科的手技と関連ありと報告されている。

感染症については、本品又は外科的手技と関連ありと、治験責任医師が判断した有害事象は発現しなかったが、術後感染症のリスクを考慮して重大な不具合・副作用（頻度不明）として記載した。

日本人患者に重篤な副作用の発現はなかった。

## (2) その他の不具合・副作用

(2) その他の不具合・副作用	
	2%以上
神経系障害	頭痛 (37.0%)、頭部不快感 (6.5%)、脳浮腫 (4.3%)
胃腸障害	嘔吐 (10.9%)、悪心 (6.5%)
皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹 (4.3%)
傷害、中毒および処置合併症	創合併症 (26.1%)、切開部位痛 (8.7%)、処置による頭痛 (8.7%)、処置による疼痛 (4.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症 (6.5%)、発熱 (4.3%)

(解説)

TBI-01 試験において、2 例以上に発現した副作用を記載した。

最も発現頻度の高かったのは頭痛で (37.0%、17/46 例、20 件) で 20 件中 20 件が外科的手技と関連あり、8 件が本品と関連ありと報告されている。創合併症 (26.1%、12/46 例、12 件) は 12 件中 12 件が外科的手技と関連あり、1 件が本品と関連ありと報告されている。嘔吐 (10.9%、5/46 例、5 件) は 5 件中 5 件が外科的手技と関連あり、4 件が本品と関連ありと報告されている。

## 9. 高齢者への適用

### 4. 高齢者への適用

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

(解説)

本品は、脳外科手術を行うことから、手術への適用には担当医により適用判断が必要と考え高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

TBI に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (TBI-01 試験) では 18～75 歳を対象としたが、実際に本品移植手術を受けた患者 46 例 (日本人: 13 例) の平均年齢は 34.0 歳 (日本人: 36.5 歳)、年齢範囲は 18.5～65.2 歳 (日本人: 20.9～65.2 歳) で、承認時までの高齢者における本品の有効性及び安全性の情報は限られている。

## 10. 臨床検査に及ぼす影響

設定されていない

## 11. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (2) 授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

(解説)

本品の臨床試験において、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性のある女性（試験期間中確実な避妊方法により避妊することに同意できない女性）、並びに 18 歳未満の患者は試験の対象から除外されたことから、本品承認時までにはこのような患者における臨床使用上の有効性及び安全性に関する情報はない。

従って、妊婦及び授乳婦へ適用することの有益性については慎重に判断すること。

なお、本品は定位脳手術によって脳内に直接移植され、循環血液中に移行することは考えにくいことから、胎盤移行性や乳汁移行性については検討されていない。

## 12. 過剰投与

設定されていない

## 13. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

該当しない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

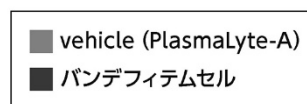
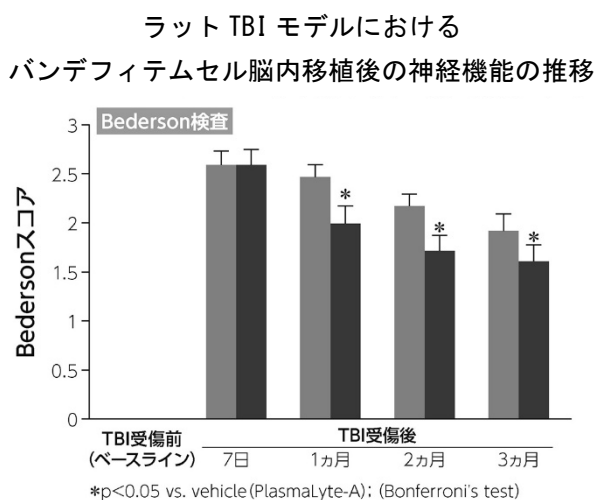
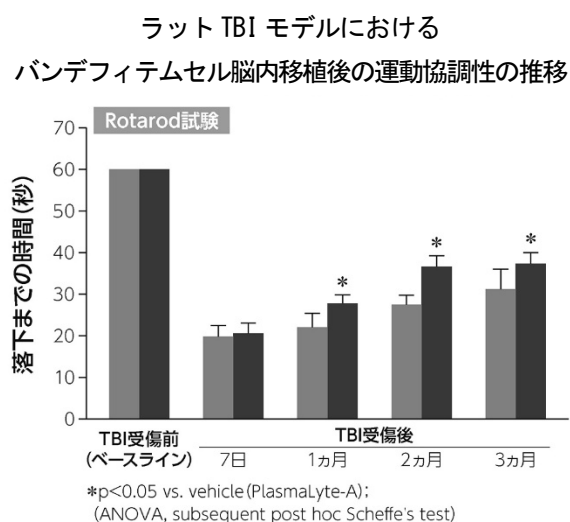
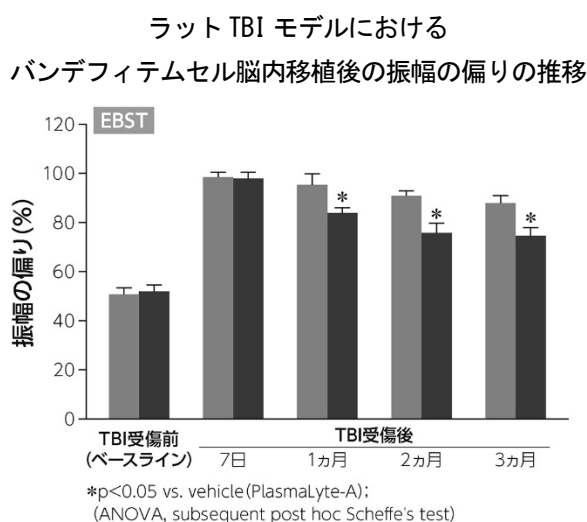
#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 副次的薬理試験

##### 1) ラット TBI モデルの行動及び神経機能障害に及ぼす影響 (*in vivo*)<sup>10)</sup>

TBI 受傷後 7 日のラットにバンデフィテムセルを脳内移植した結果、elevated body swing test (EBST) による振幅の偏りは TBI 受傷後 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月において、非移植群と比較して有意に低下した (いずれも  $p < 0.05$ , ANOVA, subsequent post hoc Scheffe's test)。また、Rotarod 試験による運動協調性 (落下するまでの時間) は TBI 受傷後 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月において、非移植群と比較して有意に延長した (いずれも  $p < 0.05$ , ANOVA, subsequent post hoc Scheffe's test)。神経障害スコア (Bederson スコア) は TBI 受傷後 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月において、非移植群と比較して有意に低下した (いずれも  $p < 0.05$ , Bonferroni's test)。



方法：SD ラットに頭部損傷処置を実施した 7 日後、脳損傷部位周辺の皮質にバンデフィテムセル ( $3 \times 10^5$  個) を移植した。TBI 受傷後 3 ヶ月まで行動学的検査として EBST 及び Rotarod 試験を、神経学的検査として Bederson 検査を実施した。

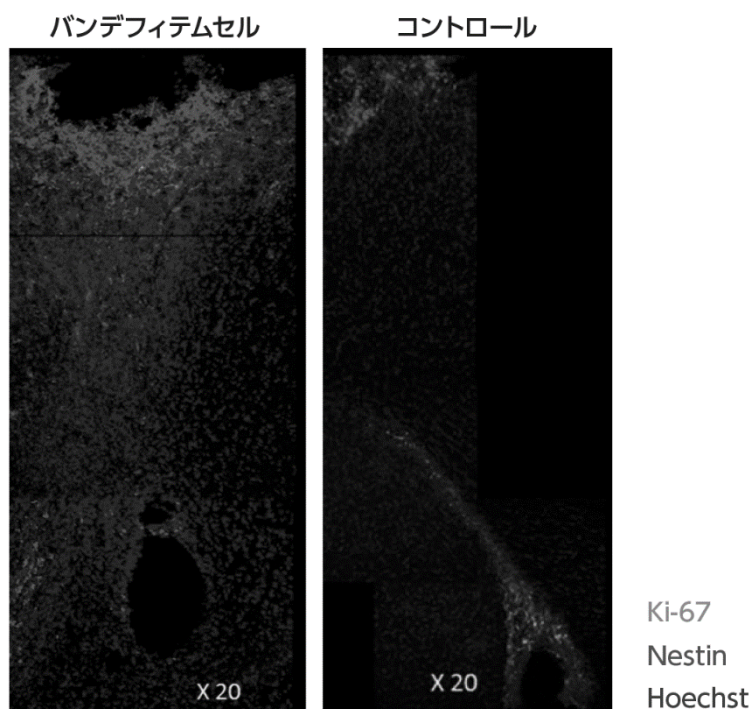
EBST では動物の尾を持ち上げて、動物が揺れる方向を記録した。Rotarod 試験では 60 秒間に 4 rpm~40 rpm まで加速する回転棒 Rotarod (Accuscan, Inc.) の上にラットを置き、落下するまでの秒数を記録した。

Bederson 検査では前肢引戻し能力、平均台歩行能力、両側前肢の握力の 3 種類の検査を用いて、各ラットの神経学的スコアを検討し、3 種類の検査スコアの平均値を Bederson スコア (最大値：3) とした。

## 2) ラット TBI モデルの損傷脳組織に及ぼす影響 (*in vivo*)<sup>10)</sup>

TBI 受傷後 7 日のラットにバンデフィテムセルを脳内移植した結果、TBI 受傷後 3 ヶ月において、Nestin 陽性細胞 (神経前駆細胞の指標) は脳室下帯から皮質損傷部位まで分布した。

### バンデフィテムセル脳内移植後の神経前駆細胞の分布

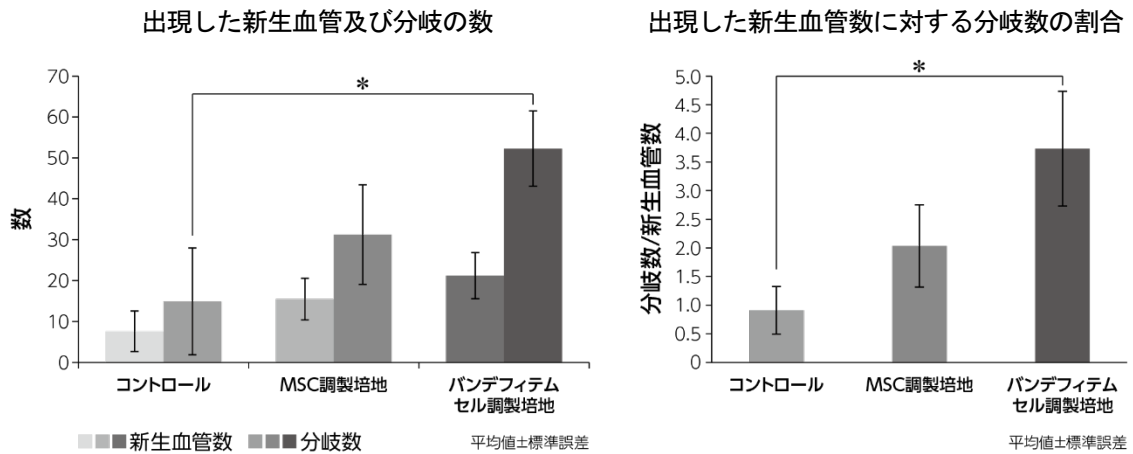
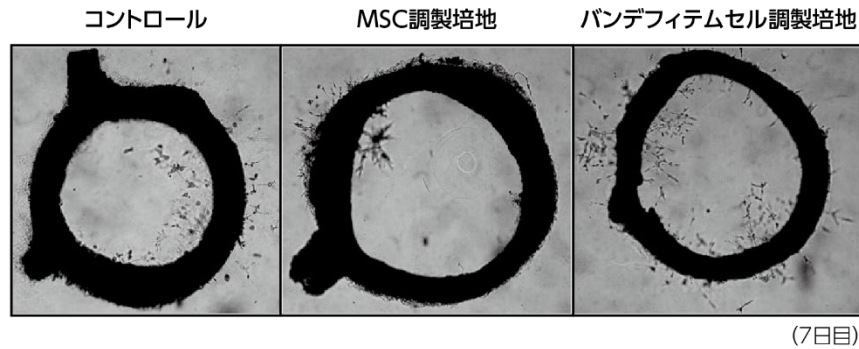


方法：SD ラットに頭部損傷処理を実施した 7 日後、脳損傷部位周辺の皮質にバンデフィテムセル ( $3 \times 10^5$  個) 又は vehicle (PlasmaLyte-A) を移植した。TBI 受傷 3 ヶ月後に組織を Ki-67 抗体 (増殖細胞マーカー)、Nestin 抗体 (神経前駆細胞マーカー)、Hoechst (核染色用色素) で染色した。

### 3) バンデフィテムセル調製培地による血管新生促進作用 (*in vitro*)<sup>11)</sup> (参考情報)

ラット大動脈輪をバンデフィテムセル又は MSC 調製培地を含むゲル中で培養した結果、ラット大動脈輪からの新生血管及び分岐の数について、バンデフィテムセル調製培地を含むゲル中ではコントロールに比べて有意に多く ( $p < 0.05$ , Tukey's test)、MSC 調製培地を含むゲル中に比べて多い傾向が見られた。

ラット大動脈輪をバンデフィテムセル又は MSC 調製培地を含むゲル中で培養した時の  
新生血管及び分岐 (7 又は 10 日目)

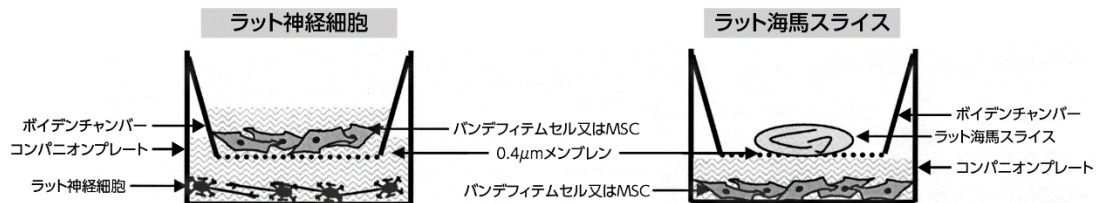


方法：プレートに 50 $\mu$ L の成長因子低減 (RGF) 基底膜抽出物 (BME) を添加し、成熟ラットより摘出・培養した大動脈輪を各ウェルの中央に置き、さらに 25 $\mu$ L の RGF-BME を重層した。37°C で 30 分間静置しゲルを固めた後、500 $\mu$ L の  $\alpha$ -MEM/2mM glutamine/penicillin-streptomycin 培地を添加し、さらに 30 分間静置した。各ウェルにバンデフィテムセル調製培地、MSC 調製培地又は培地 (対照) 500 $\mu$ L を添加後、7 又は 10 日目に位相差顕微鏡写真を撮影し、新生血管と分岐の数を測定した。

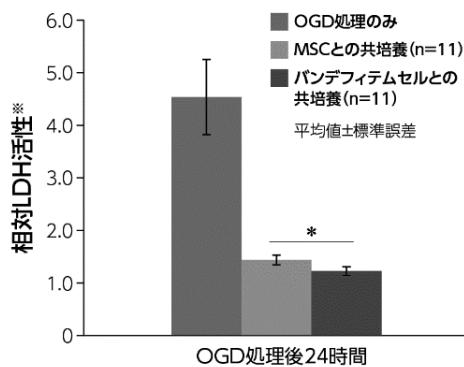
4) 低酸素・低グルコース環境による神経細胞傷害に対するバンデフィテムセルの液性因子を介した細胞死抑制作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup> (参考情報)

低酸素・低グルコース負荷 (OGD) 処理を行ったラットの神経細胞及び海馬スライスをバンデフィテムセル又は MSC と孔径 0.4 $\mu$ m のメンブレンを隔てて共培養した結果、共培養から 24 時間後及び 48 時間後 (海馬スライスのみ) の LDH 活性 (死細胞数の指標) はいずれも非共培養と比較して有意に低下した ( $p < 0.05$ , Tukey's test)。

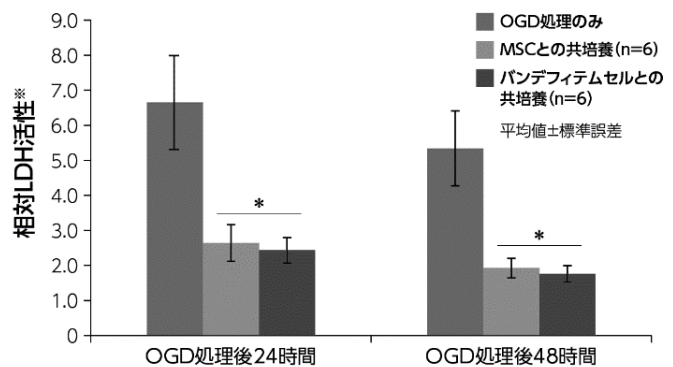
OGD 処理後のラット神経細胞及びラット海馬スライスとバンデフィテムセル又は MSC の共培養



A: OGD 処理後のラット神経細胞とバンデフィテムセル又は MSC を共培養した時の相対 LDH 活性



B: OGD 処理後のラット海馬スライスとバンデフィテムセル又は MSC を共培養した時の相対 LDH 活性



\* $p < 0.05$ , Tukey's test

※OGD未処理のラット神経細胞及びラット海馬スライスのLDH活性を1とした時の相対値

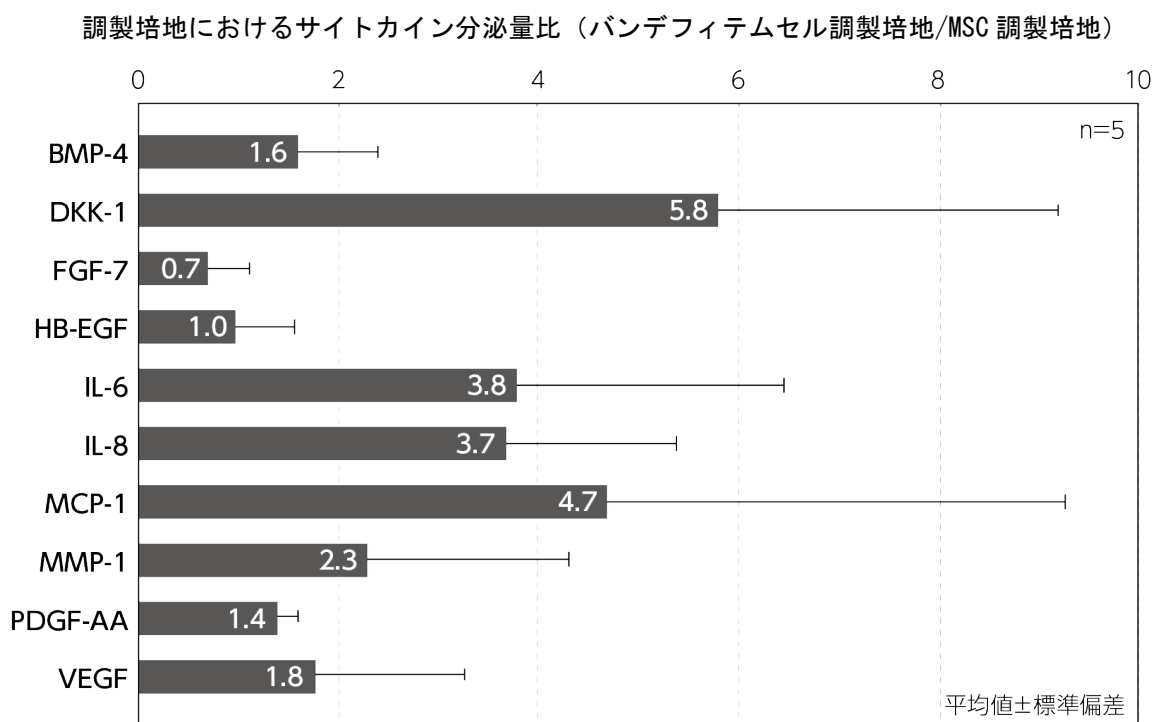
方法：A：ラット (E18) 大脳皮質由来の神経細胞をコンパニオンプレート内で神経細胞用培地を用いて 14 日間培養した後に OGD 処理※を 60 分間行った。その後ポイデンチャンバーで培養されたバンデフィテムセル又は MSC と共培養した。

B：生後 9 日齢のラットより採取した海馬スライスをポイデンチャンバーに置き、培地を含むコンパニオンプレートに設置して 35°C で 1 日インキュベートした。コンパニオンプレートの培地を神経細胞用培地に交換し、4~6 日以内に OGD 処理※を 90 分間行った。その後コンパニオンプレートをバンデフィテムセル又は MSC が培養されたものに入れ替えることで共培養した。

※ OGD 処理は、培地をグルコースの含まない培地に交換し、37°C で酸素濃度 0.0% の嫌気性チャンバー内でインキュベートすることで行った。

5) バンデフィテムセル及び MSC 調製培地に分泌されたサイトカインの同定 (*in vitro*)<sup>12)</sup> (参考情報)

バンデフィテムセル及び MSC 調製培地において、対照の培地に対して 1.5 倍以上分泌していたサイトカインは下図の 10 種類であった。それらのうち、MSC 調製培地に対するバンデフィテムセル調製培地での分泌量の比が 1 を超えたサイトカインは 8 種であった。



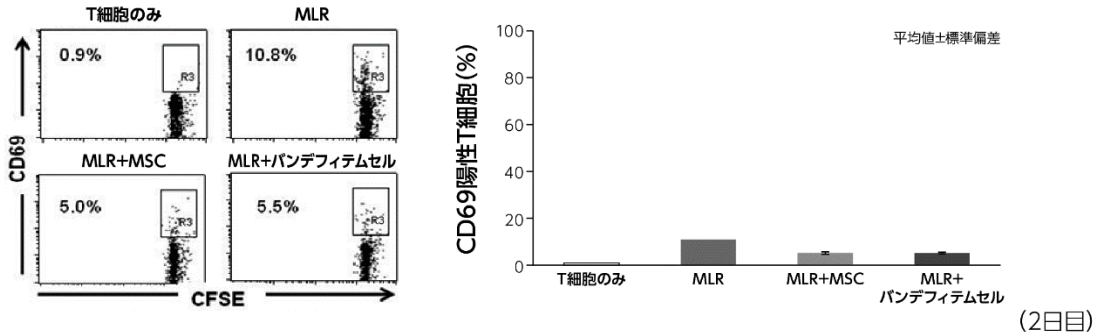
方法：バンデフィテムセル及び MSC を血清非含有培地で 72 時間培養し、その調製培地中における 30 種のサイトカインの分泌量についてマルチプレックス定量抗体アレイを用いて測定した。

6) バンデフィテムセルによる免疫抑制作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup> (参考情報)

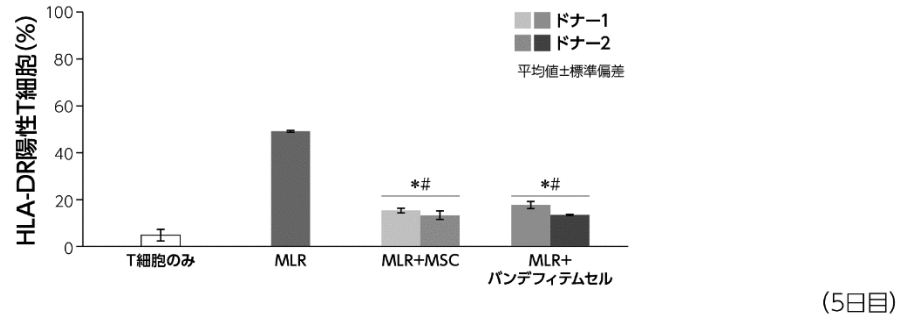
混合リンパ球反応 (MLR) による T 細胞の活性化の度合いについて、活性化 T 細胞の指標である CD69 陽性 T 細胞及び HLA-DR 陽性 T 細胞の割合により検討した。バンデフィテムセル及び MSC 存在下では非存在下に比べて CD69 陽性 T 細胞の割合は減少する傾向が見られ、HLA-DR 陽性 T 細胞の割合は有意に減少した ( $p<0.05$ , Tukey's test)。

また、T 細胞の活性化により増殖する CD4 陽性 T 細胞について検討した結果、CD4 陽性 T 細胞の増殖は、バンデフィテムセル及び MSC 存在下では非存在下に比べて有意に抑制された (非増殖 CD4 陽性 T 細胞の割合が有意に高値 ( $p<0.05$ , Tukey's test))。

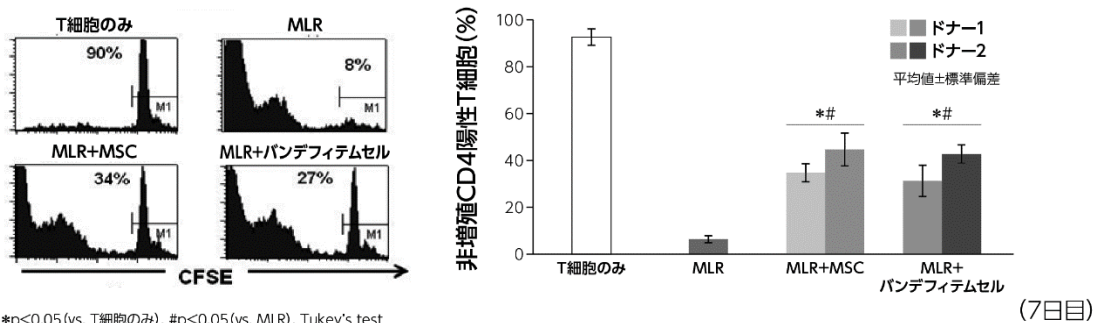
バンデフィテムセル又は MSC 存在下の MLR における CD69 陽性 T 細胞の割合



バンデフィテムセル又は MSC 存在下の MLR における HLA-DR 陽性 T 細胞の割合



バンデフィテムセル又は MSC 存在下の MLR における非増殖 CD4 陽性 T 細胞の割合



\* $p<0.05$  (vs. T細胞のみ), # $p<0.05$  (vs. MLR), Tukey's test

方法：ヒトの末梢血から単離・濃縮した T 細胞を 5-, 6-CFSE (生細胞マーカー) で標識した。ヒトの末梢血から得られた単核細胞をバンデフィテムセル又は MSC と混合し、CFSE 標識 T 細胞と共培養することで MLR アッセイ<sup>\*</sup>を行った。培養 2 日目の細胞を CD69 蛍光色素標識抗体 (早期活性化 T 細胞マーカー) で染色、培養 5 日目の細胞を HLA-DR 蛍光色素標識抗体 (活性化 T 細胞マーカー) で染色し、また、培養 7 日目の細胞を CD4 蛍光色素標識抗体 (ヘルパー T 細胞マーカー) で染色した。フローサイトメトリーを用いて染色された細胞を解析した。

<sup>\*</sup>MLR : Mixed Lymphocyte Reaction (混合リンパ球反応)

7) バンデフィテムセルにおける Notch シグナル経路関連遺伝子発現プロファイル (*in vitro*)<sup>14)</sup>  
 (参考情報)

一過性に *NICD* 遺伝子を導入した細胞 (バンデフィテムセル) において、MSC に比べて2倍以上の発現であった Notch シグナル経路関連遺伝子 (*wnt* シグナル経路及び *shh* シグナル経路を含む) は2種類 (*CCND1*、*HEY1*)、1/2 未満の発現であった遺伝子は3種類 (*HES1*、*HR*、*WISP1*) であった。安定的な *NICD* 遺伝子導入を行った MSC では、MSC の2倍以上の発現であった遺伝子は7種類、1/2 未満の発現であった遺伝子は8種類であった。Jagged 1 で Notch シグナルを活性化した MSC では、MSC の2倍以上の発現であった遺伝子は18種類、1/2 未満の発現であった遺伝子は3種類であった。

バンデフィテムセル、*NICD* 安定発現細胞株及び Jagged 1 活性化 MSC における  
 Notch シグナル経路関連遺伝子発現量の変化 (MSC 発現量に対する比)

		一過性 <i>NICD</i> 遺伝子導入 (バンデフィテムセル) <sup>※1</sup>	<i>NICD</i> 安定発現株 <sup>※2</sup>	Jagged 1 活性化 <sup>※3</sup>
Notchシグナル経路 下流標的遺伝子	<i>CCND1</i>	2.11	5.92	1.34
	<i>CD44</i>	0.81	1.33	0.00
	<i>CDKN1A</i>	1.04	1.27	2.17
	<i>FOSL1</i>	1.07	2.14	0.42
	<i>HES1</i>	0.49	0.25	2.98
	<i>HEY1</i>	2.85	1.86	3.19
	<i>MAP2K7</i>	0.95	3.04	4.48
	<i>PDPK1</i>	1.13	1.10	2.05
	<i>PPARG</i>	0.82	1.97	2.49
Notchリガンド遺伝子	<i>DLL1</i>	0.86	0.63	3.33
	<i>HR</i>	0.38	0.14	3.47
	<i>JAG1</i>	0.86	0.44	2.20
	<i>LFNG</i>	0.57	0.42	2.27
	<i>NEURL</i>	1.68	0.30	0.40
	<i>NOTCH3</i>	0.86	0.44	2.15
	<i>PCAF</i>	1.32	3.17	5.41
<i>wnt</i> シグナル経路	<i>FZD3</i>	1.74	3.64	8.91
	<i>FZD4</i>	1.51	2.35	2.44
	<i>FZD6</i>	1.10	1.42	2.04
	<i>WISP1</i>	0.40	0.15	2.17
	<i>WNT11</i>	1.96	2.94	3.75
<i>shh</i> シグナル経路	<i>GLI1</i>	1.40	0.31	4.64

MSCの発現量に対する比

※1 一過性に *NICD* 遺伝子導入を行ったMSC (バンデフィテムセルの製造工程と同様)

※2 安定的な *NICD* 遺伝子導入を行ったMSC

※3 Jagged 1によるNotchシグナル活性化を行ったMSC

■ MSCの2倍以上の発現

■ MSCの1/2未満の発現

方法：一過性の *NICD* 遺伝子導入を行った MSC (バンデフィテムセル)、安定的な *NICD* 遺伝子導入を行った MSC、Jagged 1 による Notch シグナル活性化を行った MSC について、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いて Notch シグナル経路関連遺伝子 (*wnt* シグナル経路及び *shh* シグナル経路を含む) の発現量を解析した。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回移植毒性試験

#### 1) 単回脳内移植毒性試験① (ラット) <sup>15, 16)</sup>

無胸腺ヌードラット (10 週齢、雌雄各 3 匹/群) の線条体及び大脳皮質にバンデフィテムセル  $5 \times 10^5$  個/20 $\mu$ L (各半球に  $2.5 \times 10^5$  個/10 $\mu$ L [線条体:  $1.5 \times 10^5$  個/6 $\mu$ L、皮質:  $1 \times 10^5$  個/4 $\mu$ L]) を定位移植し、移植 14 日後、28 日後、56 日後、90 日後及び 120 日後に剖検後、病理組織学的検査を実施した。その結果、一般症状観察における痲皮所見、臨床検査における痲皮及び皮膚褐色の所見及び体重減少が一部認められたが、いずれもバンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。また、検討したいずれの脳切片においても腫瘍形成 (神経鞘腫を含む) は認められなかった。

#### 2) 単回脳内移植毒性試験② (ラット) <sup>15, 17)</sup>

無胸腺ヌードラット (8 又は 12 週齢、雌雄各 10~20 匹/群) の線条体及び大脳皮質に vehicle (PlasmaLyte-A) 又はバンデフィテムセル  $5 \times 10^5$  個/20 $\mu$ L (各半球に  $2.5 \times 10^5$  個/10 $\mu$ L [線条体:  $1.5 \times 10^5$  個/6 $\mu$ L、皮質:  $1 \times 10^5$  個/4 $\mu$ L]) を定位移植し、移植 26 週間後又は 52 週間後に剖検後、病理組織学的検査を実施した。その結果、体重測定で一部体重増加抑制及び体重増加促進が認められたが、群間で一貫した傾向は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査で認められた腎盂拡張、水腎症、梗塞性及び慢性の炎症は、片側性かつ雌では認められなかったことより、バンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。剖検で、バンデフィテムセル移植例では黒色下垂体が vehicle 投与例と比べて多く認められたが、顕微鏡所見での相関性は欠如していた。検討したいずれの脳切片においてもヒトミトコンドリア陽性細胞、ラット CD45 陽性細胞、リンパ球浸潤及び腫瘍形成 (神経鞘腫を含む) は認められなかった。認められた臨床徴候及び死亡は、いずれも移植及び手術手技によるものであり、vehicle 及びバンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。

#### 3) 単回脳内移植毒性試験③ (カニクイザル) <sup>15, 18)</sup>

カニクイザル (2 歳 3 ヶ月~3 歳 6 ヶ月齢、雌 1 又は 3 匹/群) の大脳皮質及び皮質下に vehicle (PlasmaLyte-A) 又はバンデフィテムセル  $1 \times 10^7$  個/400 $\mu$ L (各半球  $5 \times 10^6$  個/200 $\mu$ L 移植 [皮質:  $1.25 \times 10^6$  個/50 $\mu$ L を 2 箇所、皮質下:  $1.25 \times 10^6$  個/50 $\mu$ L を 2 箇所]) を定位移植し、移植 30 日後、91 日後又は 181 日後に剖検後、病理組織学的検査を実施した。なお、脳内移植前 2 日間及びその後の試験期間を通して、1 日 1 回、免疫抑制剤シクロスポリン A (15 mg/kg) を筋肉内投与した。その結果、外陰部分泌物、被毛疎、受け皿中の赤色物質並びに糞の変化及び変色尿が認められたが、vehicle 又はバンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。91 日後及び 181 日後に剖検した全例で歯肉の膨張及び褪色並びに四肢膨張が認められたが、シクロスポリン A 投与によるものであると判断された。バンデフィテムセル移植群の 1 例で複数回の振戦が認められたが、Week 16 以降に回復したため偶発的な所見であると判断された。全例で手術後 30 日間の体重減少が認められたが、その後増加し投与群間で顕著な差はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査でバンデフィテムセル移植群 1 例の白質で結節及び約  $4.0 \times 0.5$  mm の血腫が認められたが、細胞移植時の注射によるものであり、バンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。病理組織学的検査でバンデフィテムセル移植群の外包の細胞投与部位で一部、約  $1.0 \times 0.5$  mm から  $3.0 \times 0.5$  mm の壊死領域が認められ、vehicle 群では認められなかったが、同様の単核球浸潤現象は vehicle 群でも同様に観察されたことから、これらの壊死は脳への移植操作によるものであり、バンデフィテムセル移植との関連なしと判断された。検討したいずれの脳切片においても腫瘍形成 (神経鞘腫を含む) は認められなかった。

(2) 反復移植毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 細胞遺伝学的解析<sup>15, 19)</sup>

バンデフィテムセルの細胞遺伝学的特性を染色体数計測、染色体異常解析及び核型分析により検討した。染色体数計測においては、解析した分裂中期細胞 100 個のうち、染色体数が 43 本の細胞は 1 個、45 本の細胞は 3 個、46 本の細胞は 96 個であり、解析した分裂中期細胞 1000 個のうち、倍数体の細胞は認められなかった。染色体異常解析においては、解析した分裂中期細胞 100 個のうち、染色体異常がある細胞は認められなかった。核型分析 (G 分染法) においては、分析した分裂中期細胞 5 個の核型のうち、4 個の核型では 22 組の常染色体と 1 組の性染色体 (X 及び Y 染色体) が認められ、1 個の核型では 19 組の常染色体と 1 組の性染色体 (X 及び Y 染色体)、10、19 及び 21 番染色体が各 1 本、識別不能の染色体 (UC) が 3 本認められた。ISCN2020 クローン<sup>※</sup>の定義<sup>※</sup>より、今回認められた核型異常はクローンではないと判断された。なお、再現性が認められなかったことから、確認された核型異常はアーティファクトと判断された。

※ISCN2020 クローン<sup>※</sup>の定義：同じ染色体の増加、構造異常を 2 細胞以上に、同じ染色体の欠失を 3 細胞以上に認める時、クローンとして扱う。

2) 足場非依存的増殖能の検討<sup>15, 20)</sup>

バンデフィテムセルの足場非依存的増殖能を軟寒天コロニー形成試験により検討した結果、バンデフィテムセル、MSC、MSC-pN0<sup>※</sup>及び MSC-pN2<sup>※</sup>のいずれにおいてもコロニーは認められなかった。

※MSC-pN0：ヒト MSC にヒト *NICD* 遺伝子配列を挿入していないプラスミドベクター pN0 を導入した stable transfectant

MSC-pN2：ヒト MSC にヒト *NICD* 遺伝子配列を挿入したプラスミドベクター pN2 を導入した stable transfectant

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製品：指定再生医療等製品、条件及び期限付承認品目  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

脳内移植用細胞剤：36 ヶ月  
専用投与機器セット：2 年  
専用調製液：3 年

### 3. 包装状態での貯法

脳内移植用細胞剤：液体窒素気相下  
専用投与機器セット：室温  
専用調製液：室温

### 4. 取扱い上の注意

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記載し、少なくとも 20 年間保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：なし  
その他の患者向け資材：あり  
「Ⅷ.2.その他の関連資料」参照

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

2024 年 7 月 31 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	アクーゴ®脳内移植用注
製造販売承認年月日	2024年7月31日
承認番号	30600FZX00001000
薬価基準収載年月日	2026年5月20日
販売開始年月日	2026年5月21日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

未定

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	アクーゴ®脳内移植用注
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	900412X1024
個別医薬品コード (YJコード)	900412X1024
HOT 番号 (9桁)	197018001
レセプト電算処理システム用コード	629701801

## 14. 保険給付上の注意

### バンデフィテムセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う保険適用上の留意事項について

- (1) アクーゴ脳内移植用注については、条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品であり、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、最適使用推進ガイドラインに従い、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製品を投与した患者に対するリハビリテーションについては、最適使用推進ガイドラインで示されている要件を満たす医療機関において適切なリハビリテーションを実施するよう十分留意すること。
- (3) 本製品の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
  - ① 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）
    - ア 特定機能病院
    - イ 大学附属病院（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）
    - ウ 日本脳神経外科学会の基幹施設又は連携施設、日本脳神経外傷学会の認定研修施設、若しくは日本定位・機能神経外科学会の認定施設
  - ② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者がすべて該当する旨（「医師要件ア及びイ」と記載）
    - ア 医師免許取得後4年以上の脳神経外科学の臨床研修を行っており、うち、3年以上は、脳神経外科治療の臨床経験があること。ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。
    - イ 日本定位・機能神経外科学会が定める機能的定位脳手術技術認定相当の経験（5例以上）を有していること。
  - ③ 運動機能障害の重症度として、GOS-E（Glasgow Outcome Scale Extended）のスコアの数値  
(令和8年5月19日付 保医発0519第1号)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Seledtsov VI, et al. Biomed Pharmacother 2005; 59(7): 415-420
- 2) 社内資料：国際共同第 II 相試験（TBI-01 試験）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.6.1.2.2.1）
- 3) 社内資料：SB623 の細胞外マトリックス（ECM）の神経保護特性（試験番号 PSP045）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
- 4) 社内資料：神経細胞活性化比較及び可溶性神経因子メディエーターに対する SB623 及び MSC の影響（試験番号 PSP104）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 5) 社内資料：無胸腺ヌードラットにおける、SB623 の長期脳内分布（試験番号 PSP036）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
- 6) 社内資料：安全性試験（GLP）を用いた SB623 の脳内分布（試験番号 PSP001）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4.1.2）
- 7) 社内資料：カニクイザルにおける、SB623 の単回移植毒性試験（試験番号 PSP004）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
- 8) 社内資料：無胸腺ヌードラットにおける、SB623 の生存及び遊走能（試験番号 PSP006）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 9) 社内資料：脳梗塞モデルラットにおける、SB623 の生体内分布（試験番号 PSP034）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4.6）
- 10) 社内資料：外傷性脳損傷モデルラットにおける、SB623 構成細胞の行動及び神経機能障害並びに損傷脳組織に及ぼす影響（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
- 11) 社内資料：SB623 及び親 MSC における血管新生特性（試験番号 PSP106）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
- 12) 社内資料：酸素/グルコース欠乏ラット皮質および海馬ニューロンに対する SB623 及び MSC の効果（試験番号 PSP108）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
- 13) 社内資料：抗炎症および免疫抑制特性（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2.1.8）
- 14) 社内資料：Notch シグナル伝達（試験番号 PSP103）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.3.2）
- 15) 社内資料：非臨床安全性に関する資料（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.4.4）
- 16) 社内資料：無胸腺ヌードラットにおける、SB623 の単回移植毒性試験（試験番号 PSP036）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.2.1）
- 17) 社内資料：無胸腺ヌードラットにおける、SB623 の単回移植毒性試験（試験番号 PSP001）（2024 年 7 月 31 日、CTD2.6.6.2.2）
- 18) 社内資料：カニクイザルにおける、SB623 の単回移植毒性試験（試験番号 PSP004）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.2.4）
- 19) 社内資料：SB623 の細胞遺伝学的解析（試験番号 PSP030）（2024 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.4.1）
- 20) 社内資料：SB623 の足場非依存的増殖能の検討（試験番号 PSP039）（2024 年 7 月 31 日認、CTD2.6.6.4.2）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

海外では発売されていない。(2026年5月現在)

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当しない

## XIII 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### (1) 患者向け資料

アクーゴ<sup>®</sup>脳内移植用注による細胞移植を受けられるみなさまへ

#### (2) 医療従事者向け資料

手術手技書、調製プロトコル、適正使用ガイド

関連資料掲載ページ

医療関係者向けホームページ

URL : <https://akuugo.jp/>

本インタビューフォームは、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018（2019 年更新版）」を参考に、独自に作成した。本品では IF の作成にあたり、上記記載要領（2019 年更新版）から以下の項目変更を行った。

章	本インタビューフォーム	医薬品インタビューフォーム記載要領 2018（2019 年更新版）
表紙	－	日本標準製品分類番号
表紙	<u>再生医療等製品インタビューフォーム</u> 日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に独自に作成	医薬品インタビューフォーム 日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成
表紙	－	洋名
表紙	最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の <u>再生医療等製品情報検索ページ</u> で確認してください。	最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
－	－	「IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－」を転載
I-5 (1)	<u>承認条件及び期限</u>	承認条件
Ⅲ	<u>構成細胞</u> に関する項目	有効成分に関する項目
Ⅲ-2	<u>構成細胞</u> の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
Ⅲ-3	<u>構成細胞</u> の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
Ⅳ	<u>製品</u> に関する項目	製剤に関する項目
Ⅳ-1 (2)	<u>製品</u> の外観及び性状	製剤の外観及び性状
Ⅳ-1 (4)	<u>製品</u> の物性	製剤の物性
Ⅳ-2	<u>製品</u> の組成	製剤の組成
Ⅳ-2 (1)	<u>構成細胞</u> の含量及び副成分	有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
Ⅳ-6	<u>製品</u> の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
Ⅳ-7	調製法及び融解後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
V-1	効能、効果又は性能	効能又は効果
V-2	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	効能又は効果に関連する注意
V-3	用法及び用量又は使用方法	用法及び用量
V-3 (1)	用法及び用量又は使用方法の解説	用法及び用量の解説
V-3 (2)	用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	用法及び用量の設定経緯・根拠
V-4	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	用法及び用量に関連する注意
Ⅵ-2 (1)	<u>原理・メカニズム</u>	作用部位・作用機序
Ⅵ-2 (2)	効能、効果又は性能を裏付ける試験成績	薬効を裏付ける試験成績
Ⅶ	<u>体内動態</u> に関する項目	薬物動態に関する項目
Ⅶ-1	<u>体内動態パラメータ</u> の推移	血中濃度の推移
Ⅶ-1 (1)	治療上有効な濃度	治療上有効な血中濃度
Ⅶ-1 (2)	臨床試験で確認された濃度	臨床試験で確認された血中濃度
Ⅶ-2	<u>速度論的</u> パラメータ	薬物速度論的パラメータ
Ⅷ-2	禁忌・禁止内容とその理由	禁忌内容とその理由

章	本インタビューフォーム	医薬品インタビューフォーム記載要領 2018（2019年更新版）
VIII-3	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII-4	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII-5	使用上の注意とその理由	重要な基本的注意とその理由
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	特定の背景を有する患者に関する注意
VIII-6 (1)	二	合併症・既往歴等のある患者
VIII-6 (2)	二	腎機能障害患者
VIII-6 (3)	二	肝機能障害患者
VIII-6 (4)	二	生殖能を有する者
VIII-6 (5)	二	妊婦
VIII-6 (6)	二	授乳婦
VIII-6 (7)	二	小児等
VIII-6 (8)	二	高齢者
VIII-8	不具合・副作用	副作用
VIII-8 (1)	重大な不具合・副作用	重大な副作用と初期症状
VIII-8 (2)	その他の不具合・副作用	その他の副作用
VIII-9	高齢者への適用	臨床検査結果に及ぼす影響
VIII-10	臨床検査に及ぼす影響	過量投与
VIII-11	妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	適用上の注意
VIII-12	過剰投与	その他の注意
VIII-13	その他の注意	(項目設定なし)
VIII-13 (1)	臨床使用に基づく情報	(項目設定なし)
VIII-13 (2)	非臨床試験に基づく情報	(項目設定なし)
IX-1 (3)	副次的薬理試験	その他の薬理試験
IX-2 (1)	単回移植毒性試験	単回投与毒性試験
IX-2 (2)	反復移植毒性試験	反復投与毒性試験
X-9	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

