

# 総合製品情報概要

ヒト体性幹細胞加工製品

薬価基準収載

 **アクーゴ<sup>®</sup>** 脳内移植用注

新発売

バンデフィテムセル

指定再生医療等製品

再使用禁止

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

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。

## 【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]

## 【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)

## 【承認条件及び期限】

本品は条件及び期限が付された品目である。

### 承認条件

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。
2. 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。
3. 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



# CONTENTS

開発の経緯	4
アクーゴ <sup>®</sup> 脳内移植用注の特性	5
製品情報	6
警告	6
禁忌・禁止	6
形状、構造、成分、分量及び本質	7
効能、効果又は性能	8
用法及び用量又は使用方法	8
使用上の注意	9
臨床成績	12
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	
原理・メカニズム	18
体内動態	19
効能、効果又は性能を裏付ける試験	20
安全性試験	29
貯蔵方法及び有効期間等	32
取扱い上の注意	33
関連情報	33
主要文献	34
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	35

# 開発の経緯

## TBIにおけるアンメットメディカルニーズ

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り、日常生活や社会活動に支障をきたします。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ました。

## TBIに対する細胞移植研究への期待

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ます。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ました<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ました。

## ヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)を用いた研究開発

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す。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ます。

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ますが、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ました。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<sup>®</sup>脳内移植用注(以下アクーゴ<sup>®</sup>)(一般的名称:バンデフィテムセル)を開発するに至りました。

## アクーゴ<sup>®</sup>の分泌因子を介した神経細胞の増殖・分化促進作用

非臨床試験の結果、バンデフィテムセル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ました。

## 動物試験

ラットTBIモデルを用いた検討では、バンデフィテムセルの移植により、行動及び神経機能障害の改善が認められました。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ませんでした。加えて、ラットを用いた検討では、バンデフィテムセルの移植約1ヵ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ませんでした。

## TBI患者を対象とした臨床試験

TBI患者を対象としたアクーゴ<sup>®</sup>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ました。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ました。

## アクーゴ<sup>®</sup>の承認

上記臨床試験の結果を踏まえ、2022年3月にアクーゴ<sup>®</sup>の製造販売承認申請を行いました。なお、アクーゴ<sup>®</sup>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(先駆け審査(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ました。

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

# アクーゴ® 脳内移植用注の特性

1

アクーゴ® 脳内移植用注 (以下アクーゴ®) 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す。

(7頁)

2

アクーゴ® 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しています。

(8頁)

3

アクーゴ® 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ます (*in vitro*)。

・神経前駆細胞の増殖・分化促進作用を示しました (*in vitro*)。

(18、20、21頁)

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) はアクーゴ® 群で $8.3 \pm 10.6$ 、対照群で $2.3 \pm 4.7$ でした。群間差 (最小二乗平均) は6.0 (95%信頼区間:0.3, 11.8) であり、アクーゴ® 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ました ( $p=0.0401$ , MMRM法<sup>※1, ※2, ※3</sup>)。

※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 (アクーゴ® 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%

(14頁)

5

## 安全性

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、アクーゴ® 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ました。主な副作用は、頭痛 (37.0%)、創合併症 (26.1%)、嘔吐 (10.9%) でした。(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ります。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

(9~10、16~17頁)

# 製品情報

「警告、禁忌・禁止を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

2025年12月作成(第1版)の電子添文に基づく

## 警告

### 【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]

## 禁忌・禁止

### 【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)

# 形状、構造、成分、分量及び本質

## 1. 本品の構成体の概要

### (1) 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) 専用投与機器セット

本品の副構成体であり、主構成体を脳内に移植するために定位脳手術装置と組み合わせて用いるもの。

構成体	原材料名	分量
(1) 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	1本
(2) 投与カニューラ	ステンレス鋼	1本
(3) インサーター	ステンレス鋼	1本
(4) スタイレット	ステンレス鋼	1本
(5) ガイド&ストップ	ポリフェニルスルホン樹脂	1組

#### 1) 専用投与機器セットの形状・構造



### (3) 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。

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

## 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

#### <効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

1. 受傷後6カ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。

## 用法及び用量又は使用方法

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5～6mm間隔で5箇所に、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。

#### <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。

# 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)

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。]

## 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。

## 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。

### (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。

## (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%)

## 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。

## 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。



# 臨床成績

「警告、禁忌・禁止を含む使用上の注意」等については6～10頁をご参照ください。

## 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>

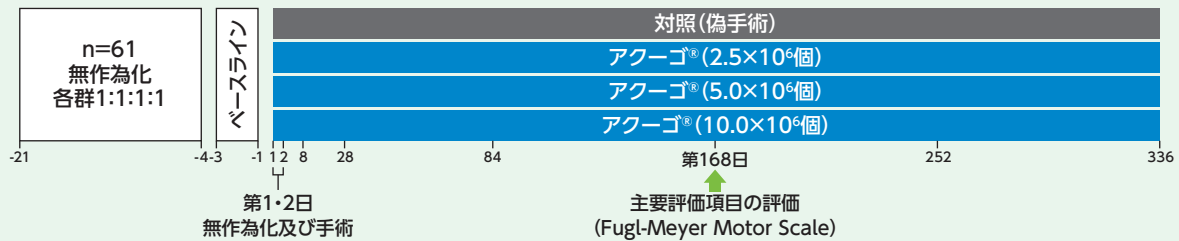
2) 社内資料:国際共同第Ⅱ相臨床試験(TBI-01試験)(承認時評価資料)

### 試験概要

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、アークゴ® 脳内移植用注(以下アークゴ®)の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン 対象	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 安定期(TBI受傷後12ヵ月以上)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) アークゴ® 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)
方法	アークゴ® 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。アークゴ® 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。 アークゴ® 群では定位脳手術により、1ヵ所の頭蓋骨孔から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ヵ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、アークゴ® 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。 *毎日午前及び午後に一連の運動(円筒を握る、親指を立てる、立ち上がりスクワットをする、歩く)を行う。
評価項目	主要評価項目: 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 副次評価項目: 24週時における以下項目のベースラインからの変化量 ● Disability Rating Scale(DRS)スコア ● 上肢障害を有する患者におけるAction Research Arm Test(ARAT)合計スコア ● 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) ● Quality of Life in Neurological Disorders(NeuroQOL)の下記機能のTスコア ・ 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) ・ 下肢障害を有する患者における下肢機能(可動性) ● 自覚的変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)
解析計画	安全性評価項目: 有害事象 など 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アークゴ® 群(アークゴ® の全細胞数群を統合)と対照群で比較した。割付け群(アークゴ® 群又は対照群)、時点、割付け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。 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。

#### 主な組入れ基準

- 18～75歳の患者
- 受傷から12ヵ月以上経過した安定期のTBI患者
- 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)
- 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
- 運動障害を有する患者  
Motricity Index of the 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
- 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

**試験スケジュール**

**患者背景**

		アケゴゴ® 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)はアクーゴ®群で8.3±10.6、対照群で2.3±4.7でした。群間差(最小二乗平均)は6.0(95%信頼区間: 0.3, 11.8)であり、アクーゴ®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ました(p=0.0401, MMRM法<sup>※1, ※2, ※3</sup>)。

#### 24週時のFMMSスコア変化量

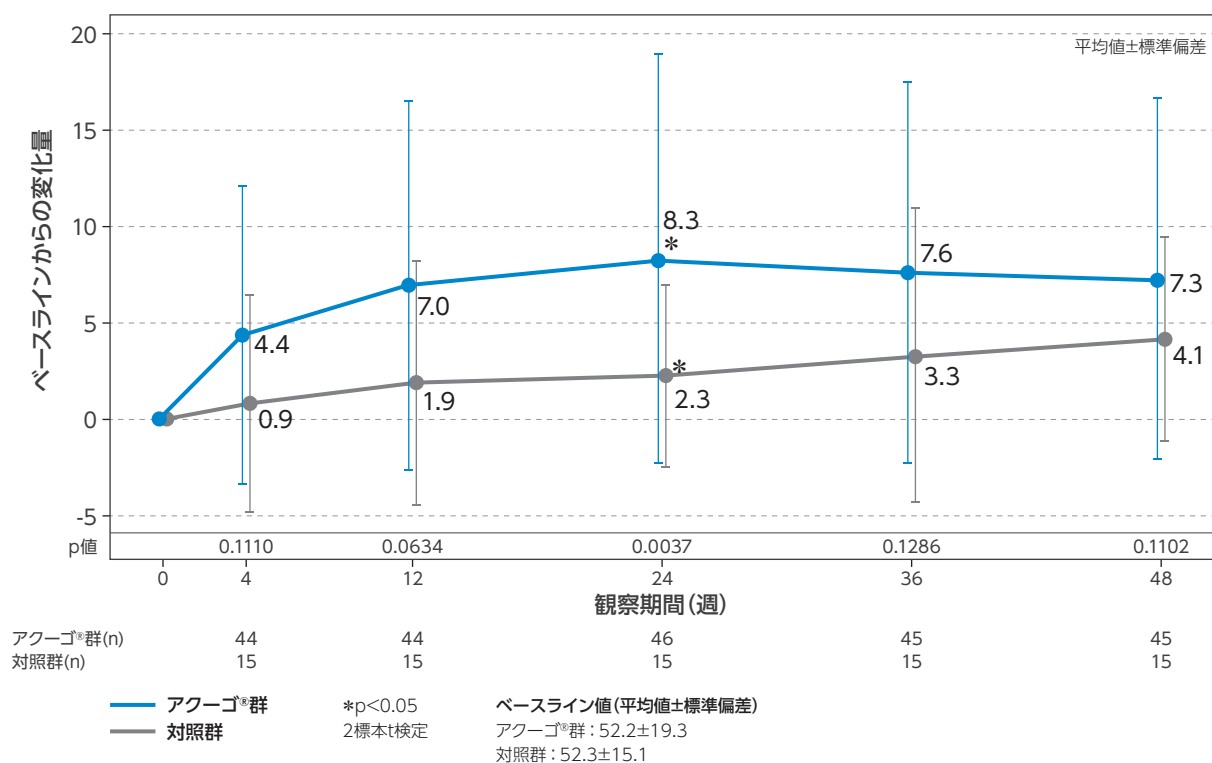
	2.5×10 <sup>6</sup> 個群 (n=15)	5.0×10 <sup>6</sup> 個群 (n=15)	10.0×10 <sup>6</sup> 個群 (n=16)	アクーゴ®群 (n=46)	対照群 (n=15)
ベースライン <sup>※1, ※2</sup> (平均値±標準偏差)	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24週目 <sup>※1, ※2</sup> におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)	6.0±10.1	11.0±8.4	8.1±12.8	8.3±10.6	2.3±4.7
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(アクーゴ®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

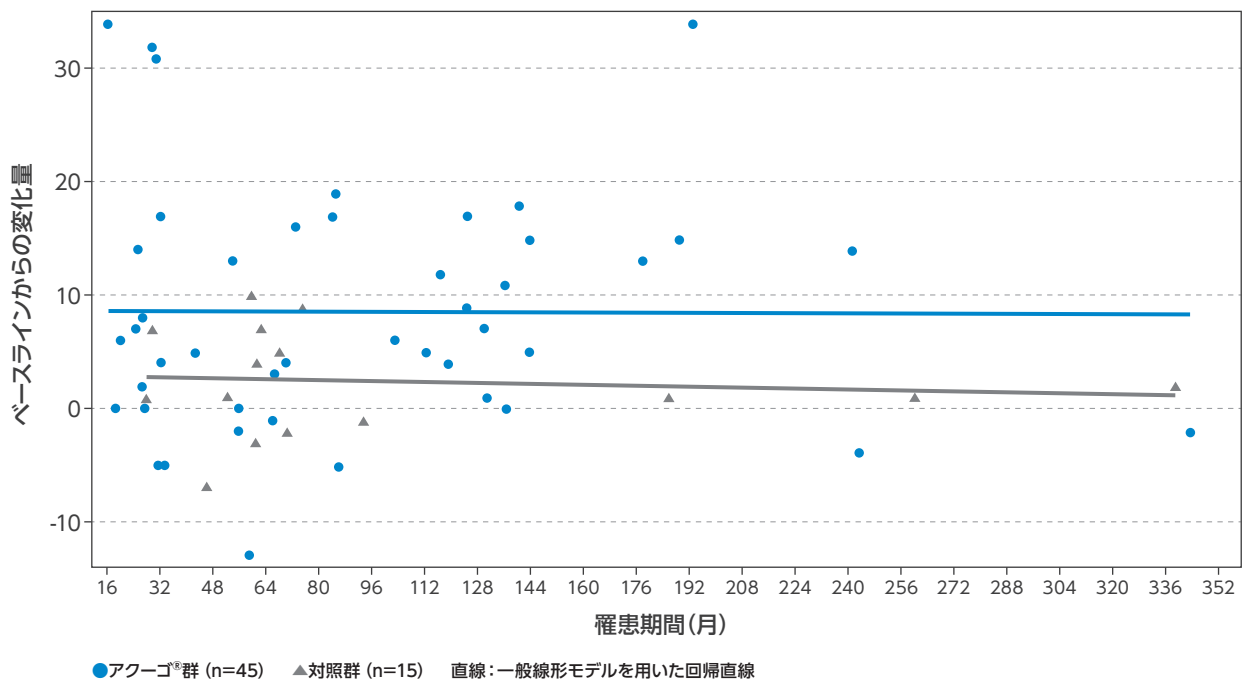


## 罹患期間に対するFMMSスコアのベースラインからの変化量

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した。

患者ごとの罹患期間に対する24週時のFMMSスコア変化量



## 安全性

外科的手技施行後に発現した有害事象 (TEAE) の発現率はアクーゴ<sup>®</sup>群、対照群のいずれも100.0% (アクーゴ<sup>®</sup>群：46/46例、対照群：15/15例) でした。主な TEAE (発現率10%以上) はアクーゴ<sup>®</sup>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) でした。

アクーゴ<sup>®</sup>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 の発現率はアクーゴ<sup>®</sup>群で60.9% (28/46例)、対照群で33.3% (5/15例) でした。主な事象 (発現率5%以上) は、アクーゴ<sup>®</sup>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) でした。

重篤な TEAE の発現率はアクーゴ<sup>®</sup>群で8.7% (4/46例)、対照群で20.0% (3/15例) であり、アクーゴ<sup>®</sup>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%) でした。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%) でした。

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 は認められませんでした。

## 主な TEAE (いずれかの群で発現率が10%以上)

	アクーゴ <sup>®</sup> 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(%)

**アクーゴ®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)**

	アクーゴ®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**

	アクーゴ®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)

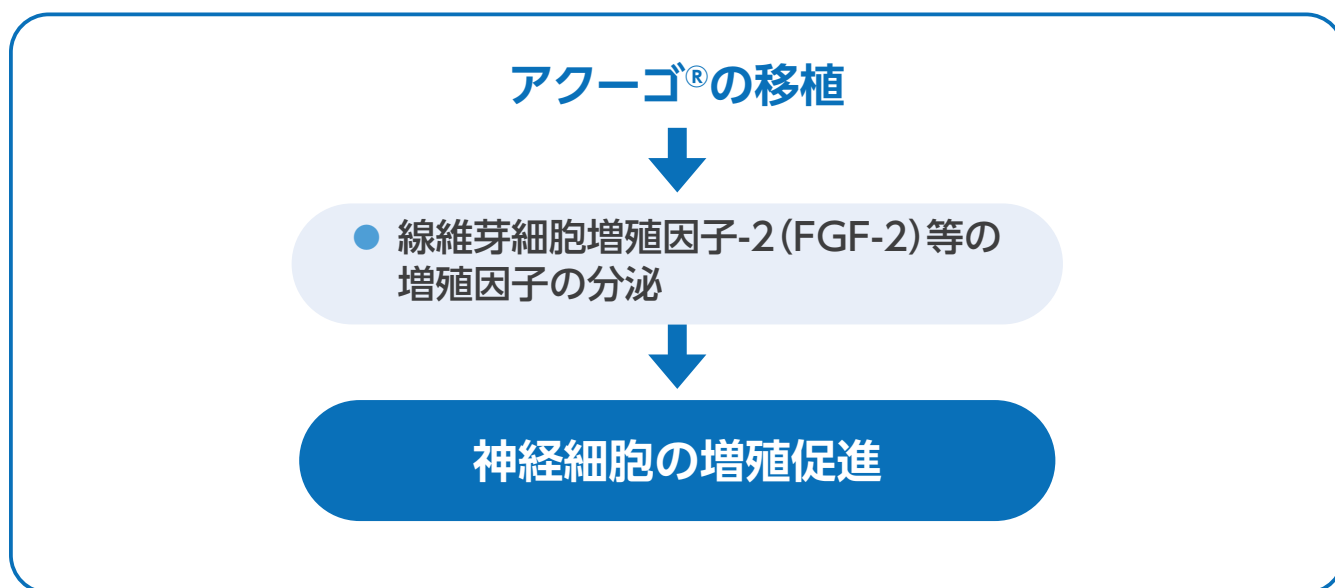
MedDRA version 18.0

n(%)

# 原理・メカニズム

アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注(以下アクーゴ<sup>®</sup>)の作用機序は明らかにされていませんが、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ます。

## 推定されるアクーゴ<sup>®</sup>の作用機序<sup>3,4)</sup>



# 体内動態

## 分布

### 脳内分布(ラット)<sup>5)</sup>

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ましたが、Ki-67染色の結果、増殖細胞は検出されませんでした。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ませんでした。

### 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ませんでした。

### 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ませんでした。

### 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0.03mm、移植48時間後(雄3匹)で0.42mmでした。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ませんでした。

※ 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>

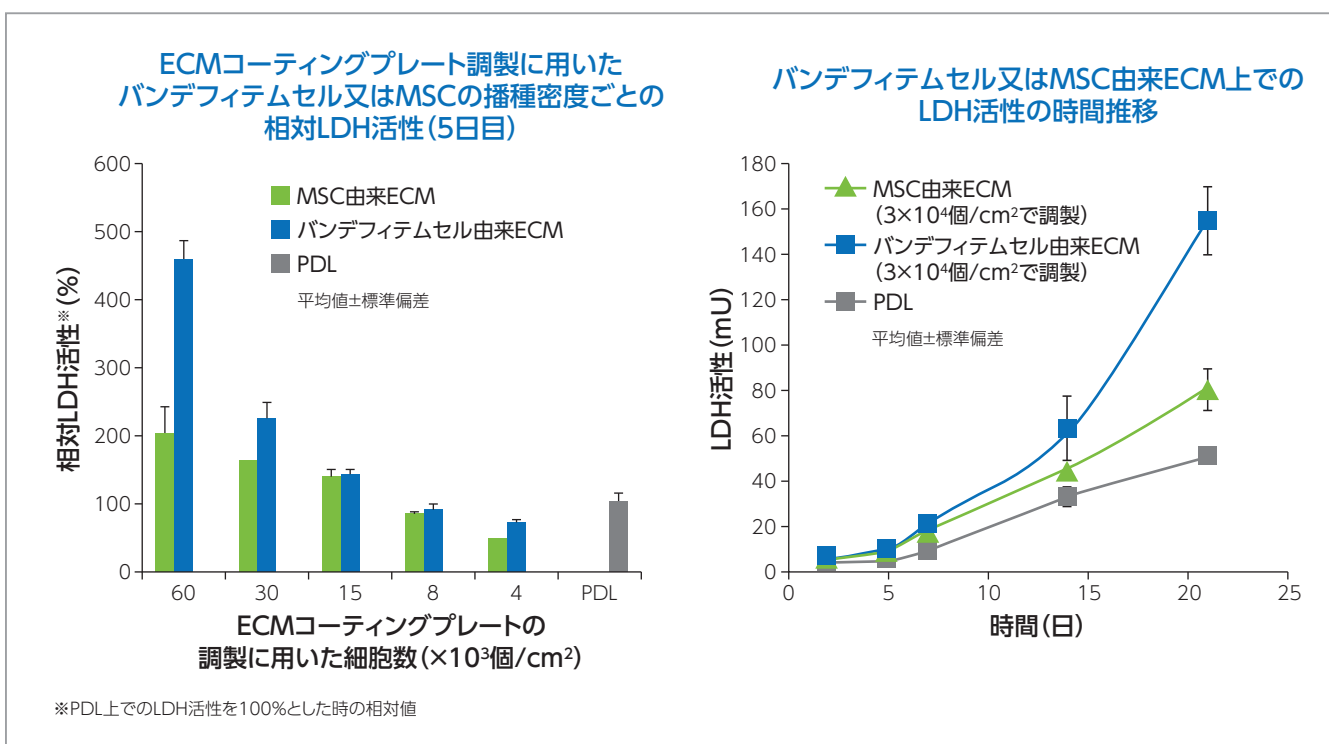
一過性中大脳動脈閉塞(tMCAo)モデルラット(8週齢、30匹/群)のペナンブラ(脳梗塞惹起後早期の病態において血流量が低下していながらも細胞死を免れている領域)に定位固定細胞移植( $1.8 \times 10^5$  個/3 $\mu$ L)又は細胞懸濁液移植(3 $\mu$ L)を行い、2週後におけるバンデフィテムセル細胞数をRT-qPCRにより定量した結果、脾臓、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣のいずれの組織においても 検出下限以下でした。

# 効能、効果又は性能を裏付ける試験

## 1. *in vitro*試験

### 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ました。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ましたが、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ました。

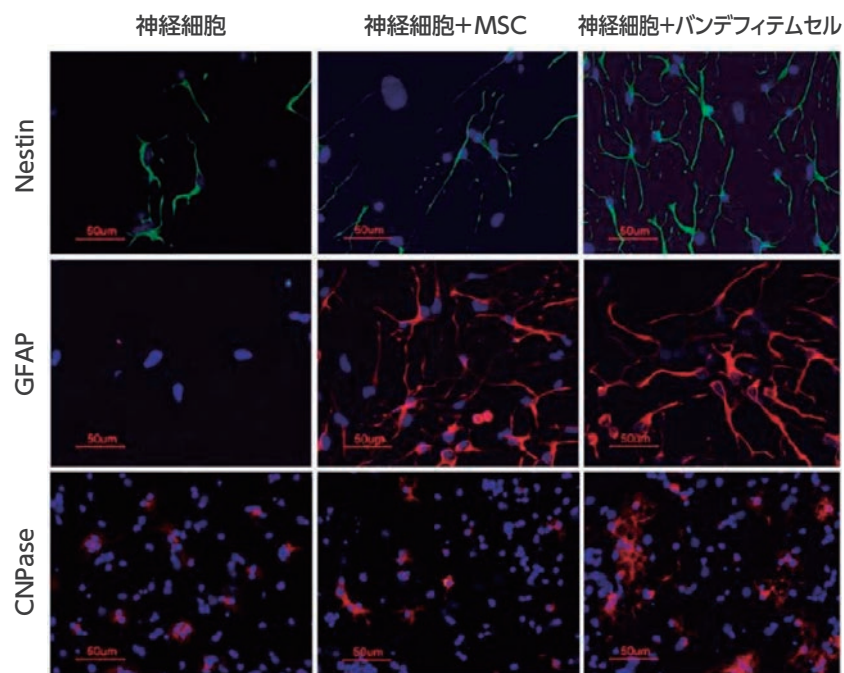


**方法:** バンデフィテムセル又はMSCを異なる密度(左)もしくは $3 \times 10^4$ 個/cm<sup>2</sup>の密度(右)で播種し、ECMコーティングプレートを調製した。ラット(E18)大脳皮質由来神経細胞を各ECMコーティングプレート上又はPDLコーティングプレート上で培養した。培養後の細胞抽出物を用いてLDH活性を測定し、生細胞数(神経細胞数)の指標とした。

## 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ました。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ました。

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

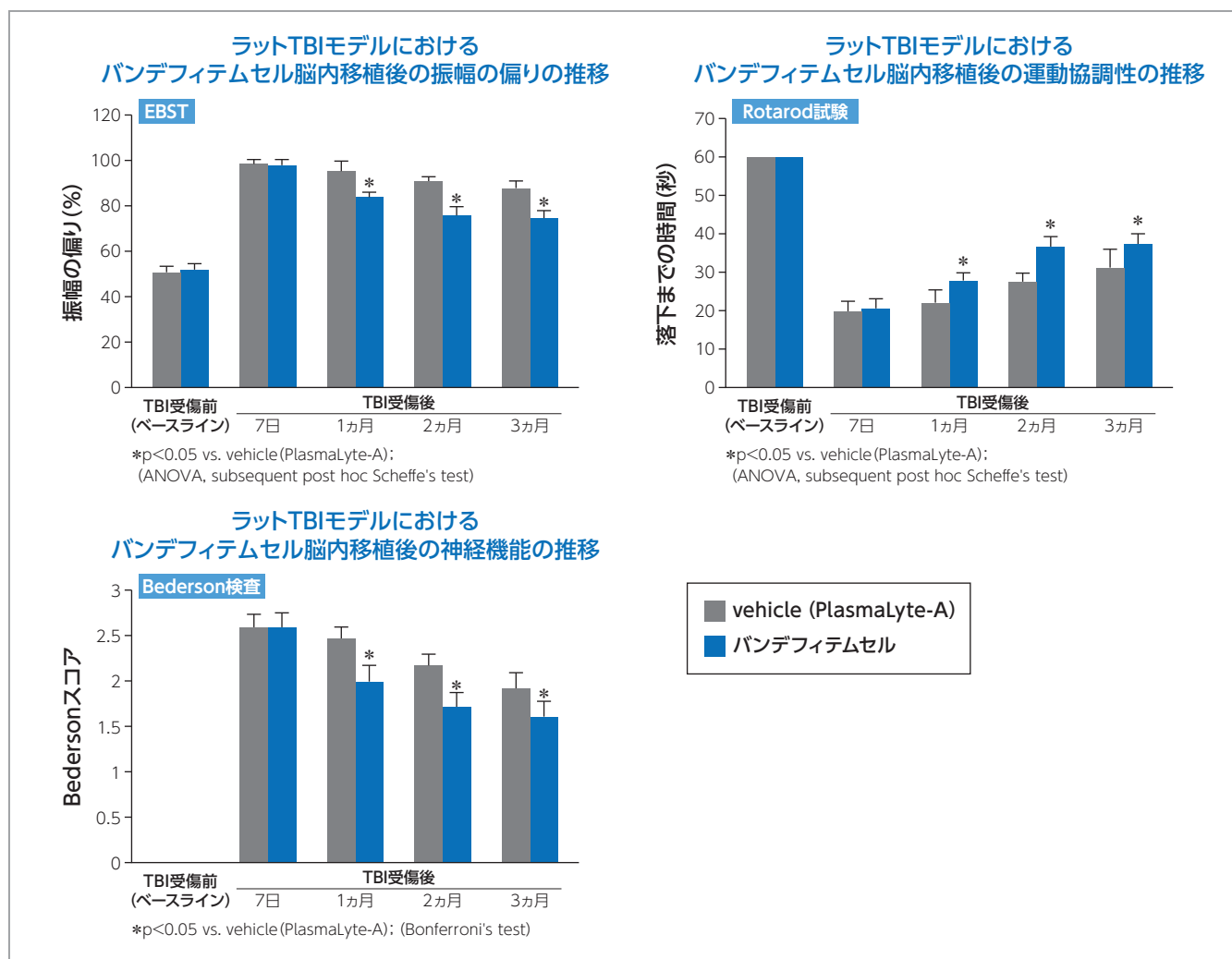


**方法:** バンデフィテムセル由来細胞外マトリックス(ECM)でコーティングしたスライドガラス上で、ラット(E18)大脳皮質由来の神経細胞をバンデフィテムセル又はMSCと10:1の比率(ラット細胞: $5 \times 10^3$ 個/well、バンデフィテムセル又はMSC:500個/well)で共培養した。Nestin(神経前駆細胞マーカー)及びGFAP(アストロサイトマーカー)は各々培養5日目に、CNPase(オリゴデンドロサイトマーカー)は培養12日目に免疫染色した。核はDAPI染色した。

## 2. 副次的薬理試験

### 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ヵ月、2ヵ月、3ヵ月において、非移植群と比較して有意に低下しました(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ヵ月、2ヵ月、3ヵ月において、非移植群と比較して有意に延長しました(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ヵ月、2ヵ月、3ヵ月において、非移植群と比較して有意に低下しました(いずれも $p < 0.05$ , Bonferroni's test)。

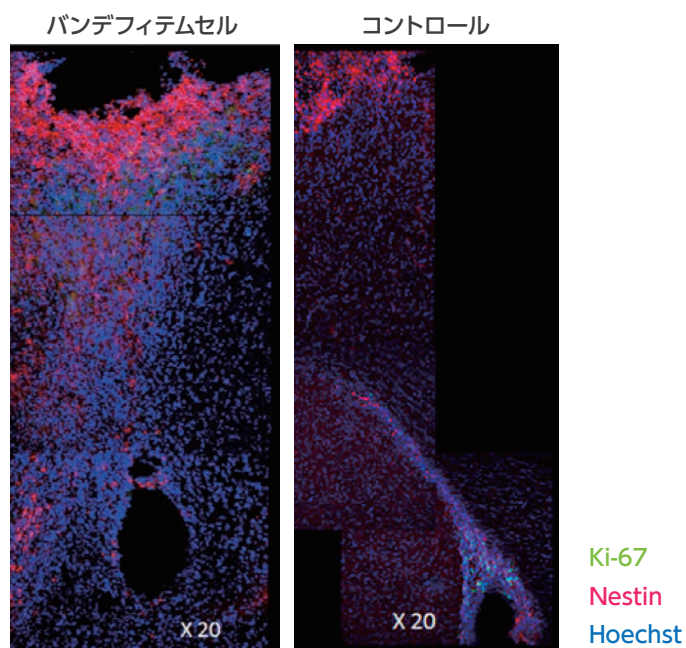


**方法:** SDラットに頭部損傷処置を実施した7日後、脳損傷部位周辺の皮質にバンデフィテムセル( $3 \times 10^5$ 個)を移植した。TBI受傷後3ヵ月まで行動学的検査としてEBST及びRotarod試験を、神経学的検査としてBederson検査を実施した。EBSTでは動物の尾を持ち上げて、動物が揺れる方向を記録した。Rotarod試験では60秒間に4rpm~40rpmまで加速する回転棒Rotarod (Accuscan, Inc.)の上にラットを置き、落下するまでの秒数を記録した。Bederson検査では前肢引戻し能力、平均台歩行能力、両側前肢の握力の3種類の検査を用いて、各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。

## 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カ月において、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ました。

### 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カ月後に組織を 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。

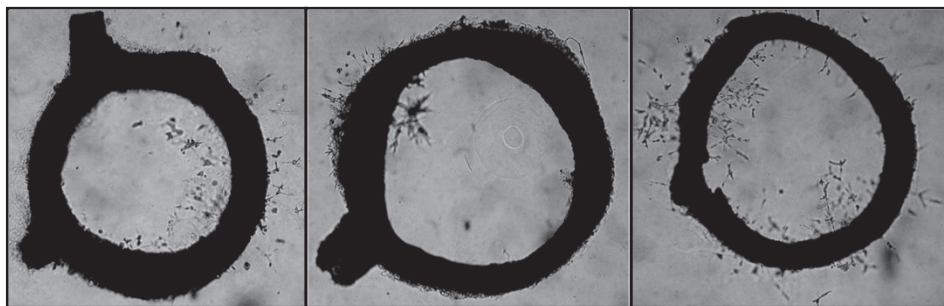
## バンデフィテムセル調製培地による血管新生促進作用(*in vitro*)<sup>11)</sup>

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ました。

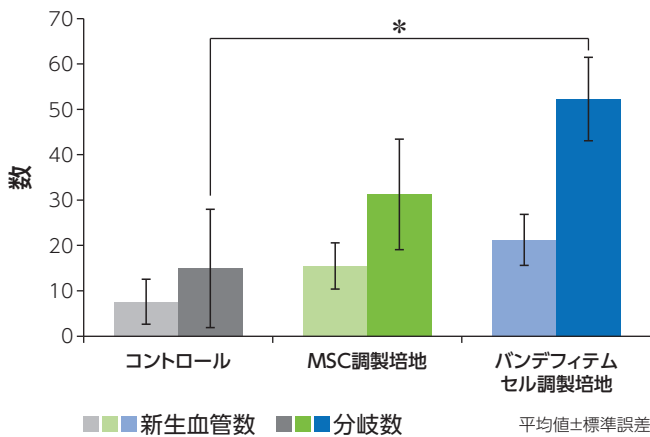
### ラット大動脈輪をバンデフィテムセル又はMSC調製培地を含むゲル中で培養した時の新生血管及び分岐(7又は10日目)

コントロール      MSC調製培地      バンデフィテムセル調製培地

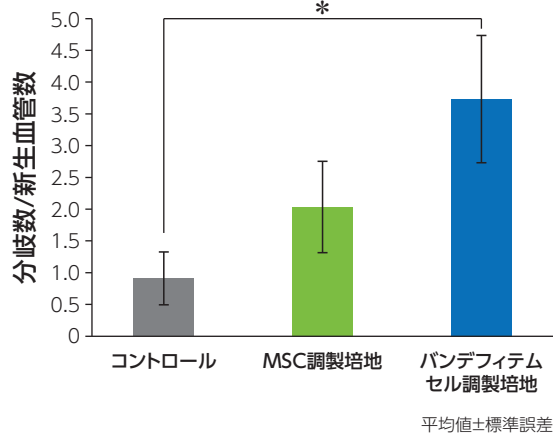


(7日目)

#### 出現した新生血管及び分岐の数



#### 出現した新生血管数に対する分岐数の割合



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

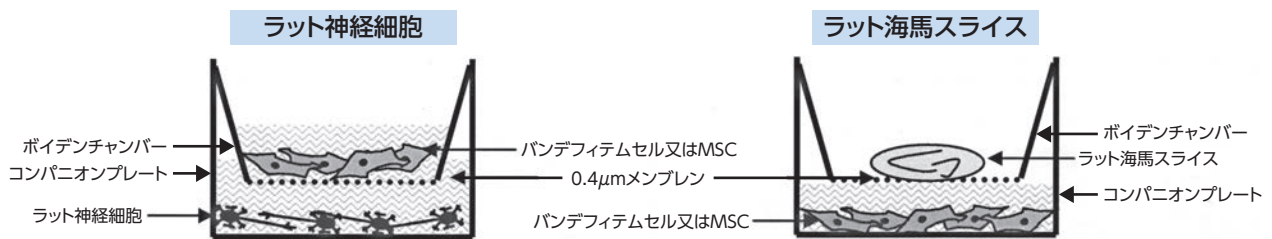
**方法:** プレートに50 $\mu$ Lの成長因子低減(RGF)基底膜抽出物(BME)を添加し、成熟ラットより摘出・培養した大動脈輪を各ウェルの中央に置き、さらに25 $\mu$ LのRGF-BMEを重層した。37 $^{\circ}$ Cで30分間静置しゲルを固めた後、500 $\mu$ Lの $\alpha$ -MEM/2mM glutamine/penicillin-streptomycin培地を添加し、さらに30分間静置した。各ウェルにバンデフィテムセル調製培地、MSC調製培地又は培地(対照)500 $\mu$ Lを添加後、7又は10日目に位相差顕微鏡写真を撮影し、新生血管と分岐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

## 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>

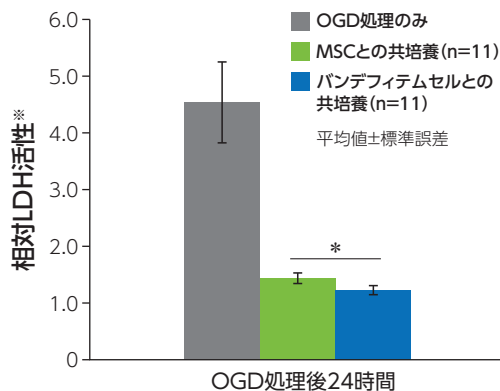
参考情報

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0.4μm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ました(p<0.05, Tukey's test)。

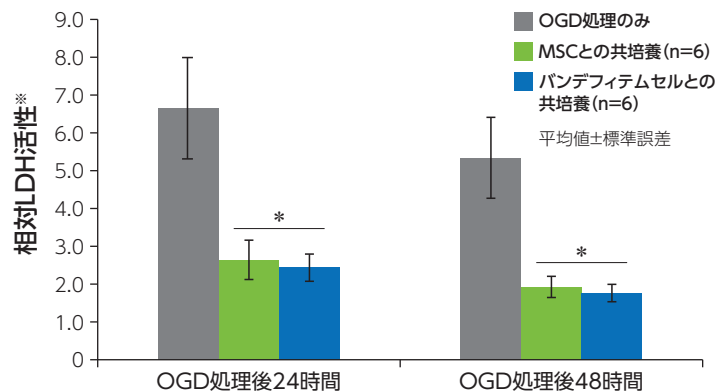
### OGD処理後のラット神経細胞及びラット海馬スライスとバンデフィテムセル又はMSCの共培養



**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。その後ボ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。

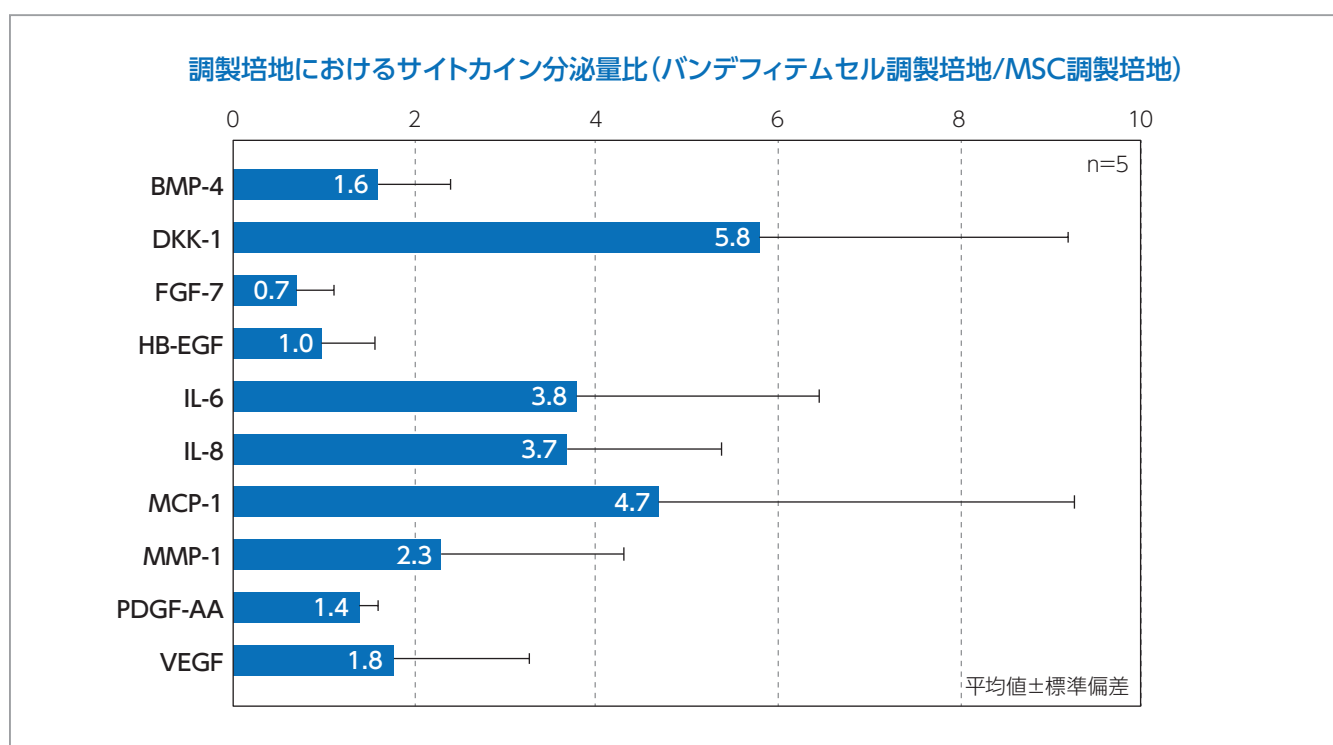
B: 生後9日齢のラットより採取した海馬スライスをボイデンチャンバーに置き、培地を含むコンパニオンプレートに設置して35℃で1日インキュベートした。コンパニオンプレートの培地を神経細胞用培地に交換し、4~6日以内にOGD処理\*を90分間行った。その後コンパニオンプレートをバンデフィテムセル又はMSCが培養されたものに入れ替えることで共培養した。

※ OGD処理は、培地をグルコースの含まない培地に交換し、37℃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。

## 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種類でした。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種でした。



**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。

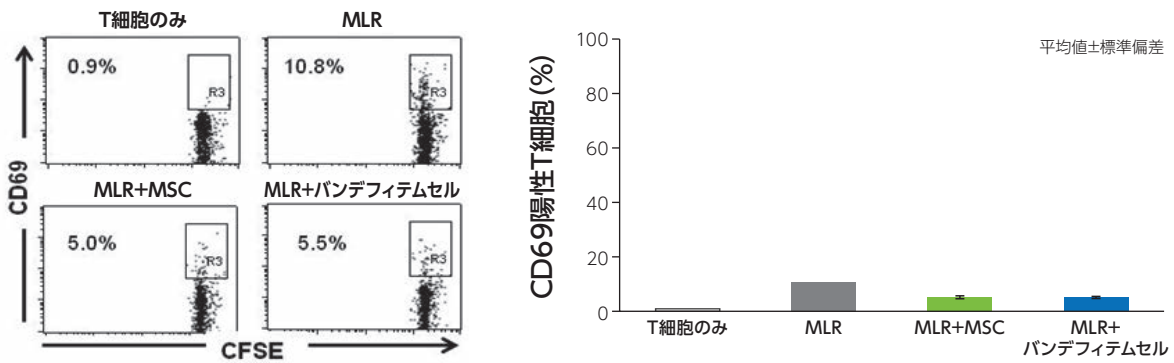
## バンデフィテムセルによる免疫抑制作用(*in vitro*)<sup>13)</sup>

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ました。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ました( $p < 0.05$ , Tukey's test)。

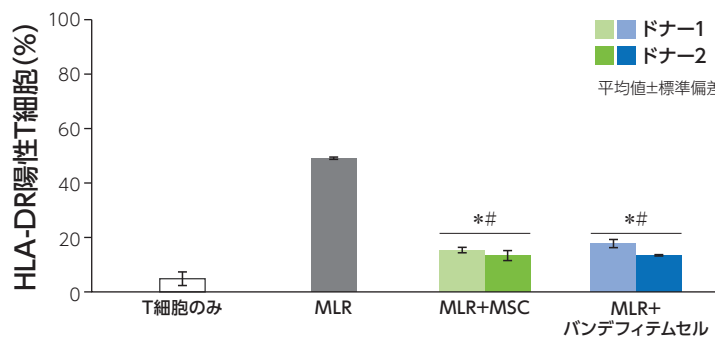
また、T細胞の活性化により増殖するCD4陽性T細胞について検討した結果、CD4陽性T細胞の増殖は、バンデフィテムセル及びMSC存在下では非存在下に比べて有意に抑制されました(非増殖CD4陽性T細胞の割合が有意に高値( $p < 0.05$ , Tukey's test))。

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



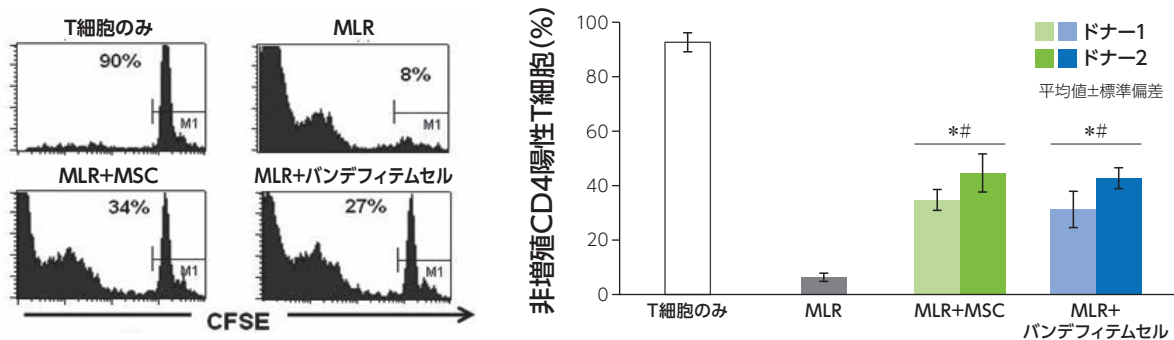
(2日目)

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



(5日目)

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



(7日目)

\*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。

※ MLR: Mixed Lymphocyte Reaction(混合リンパ球反応)

## 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)でした。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種類でした。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種類でした。

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

# 安全性試験

## 1. 一般毒性試験

### 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/ $20 \mu\text{L}$ (各半球に $2.5 \times 10^5$ 個/ $10 \mu\text{L}$ [線条体： $1.5 \times 10^5$ 個/ $6 \mu\text{L}$ 、皮質： $1 \times 10^5$ 個/ $4 \mu\text{L}$ ])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ました。その結果、一般症状観察における痂皮所見、臨床検査における痂皮及び皮膚褐色の所見及び体重減少が一部認められましたが、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ました。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)は認められませんでした。

### 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/ $20 \mu\text{L}$ (各半球に $2.5 \times 10^5$ 個/ $10 \mu\text{L}$ [線条体： $1.5 \times 10^5$ 個/ $6 \mu\text{L}$ 、皮質： $1 \times 10^5$ 個/ $4 \mu\text{L}$ ])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ました。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ましたが、群間で一貫した傾向は認められませんでした。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ました。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ましたが、顕微鏡所見での相関性は欠如していました。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)は認められませんでした。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ました。

### 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か月～3歳6か月齢、雌1又は3匹/群)の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])を定位置移植し、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ました。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(15mg/kg)を筋肉内投与しました。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ましたが、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ました。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ましたが、シクロスポリンA投与によるものであると判断されました。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ましたが、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ました。全例で手術後30日間の体重減少が認められましたが、その後増加し投与群間で顕著な差はみられませんでした。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 $\times$ 0.5mmの血腫が認められましたが、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ました。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 $\times$ 0.5mmから3.0 $\times$ 0.5mmの壊死領域が認められ、vehicle群では認められませんでした。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ました。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)は認められませんでした。

## 2. その他の安全性試験

### 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ました。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ませんでした。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ませんでした。核型分析(G分染法)においては、解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本認められました。ISCN2020クローンの定義<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ました。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ました。

<sup>\*</sup> ISCN2020クローンの定義：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。

### 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ませんでした。

<sup>\*</sup> 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

# 貯蔵方法及び有効期間等

## 貯蔵方法及び有効期間等

各構成体の貯蔵方法及び有効期間は下記のとおりである。

構成体名	貯蔵方法	有効期間
脳内移植用細胞剤	液体窒素気相下	36ヵ月
専用投与機器セット	室温	2年
専用調製液	室温	3年

## 安定性<sup>21)</sup>

	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ヵ月	規格内*

※54ヵ月までの試験結果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

# 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。

## 関連情報

承認年月：2024年7月

薬価基準収載年月：2026年5月

販売開始年月：2026年5月

承認条件及び期限：承認条件

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。
2. 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。
3. 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

再審査期間満了年月：未定

# 主要文献

- 1) Seledtsov VI, et al. Biomed Pharmacother 2005; 59(7): 415-420.
- 2) 社内資料：国際共同第II相臨床試験(TBI-01試験)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 4) 社内資料：神経細胞活性化比較及び可溶性神経因性メディエーターに対するSB623及びMSCの影響(試験番号PSP104)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 7) 社内資料：カンクイザルにおける、SB623の単回移植毒性試験(試験番号PSP004)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 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(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 13) 社内資料：抗炎症および免疫抑制特性(承認時評価資料)
- 14) 社内資料：Notchシグナル伝達(試験番号PSP103)(承認時評価資料)
- 15) 社内資料：非臨床安全性に関する資料(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 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)(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：カンクイザルにおける、SB623の単回移植毒性試験(試験番号PSP004)(承認時評価資料)
- 19) 社内資料：SB623の細胞遺伝学的解析(試験番号PSP030)(承認時評価資料)
- 20) 社内資料：SB623の足場非依存的増殖能の検討(試験番号PSP039)(承認時評価資料)
- 21) 社内資料：安定性データ(承認時評価資料)

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

## 製造販売業者

サンバイオ株式会社  
〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号  
電話：03-6264-3481

## 文献請求先

サンバイオ株式会社 メディカルアフェアーズ部  
〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号  
電話：03-6773-5570



**サンバイオ株式会社**

〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号

電話:03-6264-3481

[www.sanbio.com](http://www.sanbio.com)

P202605AKU03a  
2026年5月作成