

# 適正使用ガイド

監修 大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学 教授 貴島 晴彦 先生

ヒト体性幹細胞加工製品

薬価基準収載



脳内移植用注

バンデフィテムセル

指定再生医療等製品

新発売

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、健康成人骨髄液由来の細胞を使用しており、原材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などを実施し、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、健康成人骨髄液を原材料としていることによ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。

## 1. 警告

- 1.1 適正な使用により安全性を確保するため、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。
- 1.2 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、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。

## 2. 禁忌・禁止

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

### 21. 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。

#### 21.1 承認条件

- 21.1.1 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。
- 21.1.2 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。
- 21.1.3 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。

#### 21.2 承認の期限

7年

# 適正使用に関するお願い

アクーゴ<sup>®</sup>脳内移植用注(以下、本品)は、外傷性脳損傷により慢性期の運動麻痺となった患者の治療を目的として、ヒト(同種)骨髄由来の間葉系幹細胞に、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た指定再生医療等製品です。

本品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。

本品は、外傷性脳損傷に起因する慢性期運動機能障害を有する患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(TBI-01試験)において有効性と安全性が評価されました。本臨床試験の結果を踏まえ、2022年3月に製造販売承認申請を行い、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を取得しました。

本冊子は、本品を適正にご使用いただくために、対象患者の選択、本品の納品と調製、本品の移植、治療後の注意事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本品の治療を実施していただく医師並びにその施設は、製造販売業者による認定を受けていただくようお願いいたします。本品の使用前に、製造販売業者が提供する講習会を修了いただくようお願いいたします。

本品の使用にあたっては、患者に、本品の効果及び副作用、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明してください。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治療を開始してください。

最新の添付文書、製造販売業者が提供するマニュアル等と併せて本冊子をご熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

また、最適使用推進ガイドライン(医薬機審発0519第1号：令和8年5月19日付)及び留意事項通知等(保医発0519第1号：令和8年5月19日)もご確認ください。

最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知等の最新情報に関しましては、厚生労働省保険局又は医薬・生活衛生局の通知をご確認ください。

(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)

# 目次

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 治療の流れ                                                         | 4  |
| 1. 治療にあたって                                                    | 5  |
| 1 治療開始前の留意事項                                                  | 5  |
| 2 適切な患者の選択                                                    | 7  |
| 3 患者への説明と同意の取得                                                | 10 |
| 4 対象患者チェックリスト                                                 | 11 |
| 5 移植日登録(R-SAT <sup>®</sup> )、適格性評価システム(IRUM <sup>®</sup> neo) | 13 |
| 6 用法及び用量                                                      | 15 |
| 7 アクアゴ <sup>®</sup> 脳内移植用注の納品と調製                              | 16 |
| 8 アクアゴ <sup>®</sup> 脳内移植用注の移植                                 | 19 |
| 9 移植手術の流れ                                                     | 21 |
| 10 治療後の主な注意事項                                                 | 22 |
| 2. 注意を要する副作用とその対策                                             | 23 |
| 1 痙攣発作                                                        | 23 |
| 2 せん妄                                                         | 26 |
| 3 平衡障害                                                        | 30 |
| 4 出血                                                          | 32 |
| 5 感染症                                                         | 34 |
| <b>参考</b> 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          | 35 |
| 1 試験概要                                                        | 35 |
| 2 選択基準・除外基準                                                   | 36 |
| 3 患者背景                                                        | 38 |
| 4 有効性                                                         | 39 |
| 5 安全性                                                         | 41 |
| (参考) 臨床試験で用いられた評価スケール                                         | 44 |

# 治療の流れ

## 治療開始前

最適使用推進ガイドラインの  
施設要件・人員要件の確認  
講習会受講 ————— 5～6



適切な患者の選択 ————— 7～9



患者への説明、同意取得 ————— 10



移植日登録 (R-SAT<sup>®</sup>)、  
適格性評価システム (IRUM<sup>®</sup>neo) — 13～14



## 治療開始時

アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注の納品 ————— 17



アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注の調製 ————— 18



アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注の移植 ————— 19～20



用法及び用量の確認 ————— 15

移植手術の流れ ————— 21

## 治療後

治療後の注意事項の確認 ————— 22

副作用への対策 ————— 23～34

# 1. 治療にあたって

## 治療開始前

### 1 治療開始前の留意事項

本品は、原材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てください。

本品は、健康成人骨髄液由来の細胞を使用しており、原材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などを実施し、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、健康成人骨髄液を原材料としていることによ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。

本品の治療開始前には、製造販売業者が実施する講習会を修了いただくようお願いいたします。  
また、本品は定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用してください。具体的には、厚生労働省において作成された最適使用推進ガイドラインに記載の要件を満たした施設において手術を行ってください。

#### 1. 警告（一部抜粋）

**1.1 適正な使用により安全性を確保するため、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。**

#### 【設定根拠】

1.1 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。

#### ～e-learningについて～

細胞調製を行う医療従事者向けのe-learningと、手術を行う医療従事者向けのe-learningを用意しています。  
いずれも第1章～第6章で構成されており、第6章は確認テストとなっています。

# 1. 治療にあたって

## ～最適使用推進ガイドラインにおける施設の要件～

最適使用推進ガイドラインにおける施設の要件は以下の通りです。

本品は、定位脳手術により脳への局所投与を行う製品であり、TBIの治療及び定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師が、本品に関する十分な知識も有した上で、術後合併症等に対して十分な設備及び体制の整った施設で使用される必要がある。したがって、本品を使用する施設の要件を規定した。

### 4.1 本品の投与及びリハビリテーションを行う施設の要件

本品では条件及び期限付承認制度に基づく製造販売後承認条件評価として、検証的位置づけとなる製造販売後臨床試験を実施するため、製造販売後臨床試験実施期間中は、本品の取扱いに特に精通した施設で、適切な患者に投与及び治療が実施される必要がある。そのため、原則以下の①～③のすべてを満たす施設において本品の投与及びリハビリテーションを行うものとする。

また、製造販売後臨床試験の患者登録後においても、本品の安全性・有効性を評価するために課せられている使用成績調査を実施することを踏まえ、同様の要件とする。

#### ①施設について

①-1 下記の(1)～(2)のすべてに該当する施設であること。

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- ・特定機能病院
- ・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。)
- ・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) 下記のすべてに該当する施設であること。

- ・定位脳手術が行える設備を有すること
- ・本品の移植前の細胞調製が行える設備・手順書が整備されていること
- ・脳血管疾患等リハビリテーション料(I)～(Ⅲ)の施設基準に係る届出を行っていること

#### ①-2 治療(移植)の責任者の配置

TBIの診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応並びに定位脳手術手技に十分な経験及び知識を有し(表4のすべてに該当)、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した以下の要件を満たす医師が治療の責任者として配置されていること。

表4 治療の責任者に関する要件

- |                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ・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 <sup>7)</sup> 。<br>ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。 |
| ・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。                                                    |

①-3 細胞調製担当者として、該当施設において3件以上の細胞調製実績を有し、製造販売業者が企画する講習を修了した細胞調製を担当する医療スタッフ(医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学士、薬剤師、看護師又は臨床培養士)が配置されていること

#### ②院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

#### ③不具合・副作用への対応について

##### ③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、適切な処置が行える体制が整っていること。

##### ③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

外傷性脳損傷の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

##### ③-3 不具合・副作用の診断や対応に関する要件

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

7)一般社団法人日本脳神経外科学会専門医認定制度における受験資格要件となっている。

## 2 適切な患者の選択

本品の「効能、効果又は性能」は「外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善」です。

本品は受傷後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してください。

また、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してください。

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してください。

適応患者の選択に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、本品の臨床成績の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で行ってください。

### 4. 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

### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「17. 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。

GOS-Eスコアの詳細は9頁をご参照ください。

### 参考 国際共同第Ⅱ相臨床試験(TBI-01試験)における主な組み入れ基準

- 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
- 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

Motricity Indexの詳細は44頁をご参照ください。

# 1. 治療にあたって

本品の使用においては以下の患者に注意してください。

## 禁忌・禁止

### 2. 禁忌・禁止 (一部抜粋)

#### 2.1 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 特定の背景を有する患者に関する注意

|              |                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| アレルギー素因のある患者 | 慎重に適用すること。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。              |
| 妊婦           | 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。 |
| 授乳婦          | 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。 |
| 高齢者          | 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。                            |
| 小児等          | 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。                                |

## ●アセスメント

### GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) によるアセスメント

GOS-E スコアが3～6である中等度又は重度であることを確認します。

### MRI 等によるアセスメント

MRI 等により運動麻痺の責任病変としての局所病変を確認します。

### (参考) GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) <sup>\*</sup> によるアセスメント

GOS-E により重症度を確認します。

GOS-E は、重度障害、中等度障害、良好な回復のカテゴリーを高度と低度に細分化し、8つのカテゴリーに細かく分類した機能的転帰を評価するために作成された指標です。

| カテゴリー                  | GOS-E | 主要な基準                                                                      |
|------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| 良好<br>(以前の日常生活に<br>復帰) | 8     | ・頭部外傷に伴う日常生活への影響はない                                                        |
|                        | 7     | ・社会活動や余暇活動を少し控える or<br>・心理的問題が頻繁に起きない(週1回未満) or<br>・頭痛など少し症状がある            |
| 中等度<br>(自立している)        | 6     | ・仕事の能力が低下している or<br>・社会活動や余暇活動が、受傷前の半分以下に落ちている or<br>・心理的問題が頻繁(週1回以上)に起こる  |
|                        | 5     | ・仕事ができない、もしくは保護された職場環境でのみ仕事ができる or<br>・社会活動や余暇活動に参加できない or<br>・心理的問題が常に起きる |
| 重度<br>(介護者が必要)         | 4     | ・8時間以上は一人で生活できるが、旅行や買い物に出かけるためには支援を必要とする                                   |
|                        | 3     | ・8時間を一人で生活できない(介護者が、フルタイムの勤務ができない)                                         |
| 植物状態                   | 2     | ・植物状態                                                                      |
| 死亡                     | 1     | ・死亡                                                                        |

※ 原著の和訳であり、日本語版は存在しない

Wilson L, et al. J Neurotrauma 2021; 38(17): 2435-46. (<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2020.7527>)

© 2021 Wilson L, et al.; Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) より改変  
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 教授 貴島晴彦先生の監修のもと和訳

# 1. 治療にあたって

## 3 患者への説明と同意の取得

本品の使用にあたっては、以下の内容について、文書を用いて患者に説明し、文書による同意を取得してください。

### 説明内容

- 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
- 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

#### 1. 警告(一部抜粋)

**1.2 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、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。**

#### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

**8.2** 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に対して説明し、文書同意を得て、本品を使用するよう努めること。

**8.2.1** 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

**8.2.2** 本品移植のために定位脳手術が行われることのリスク

**8.2.3** 疾病の治療における本品の必要性

**8.2.4** 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

**8.2.5** 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材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)を完全に排除することができないこと

(1) 本品の原材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。

(2) 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。

患者向け資料を用意していますので、患者へ説明する際にご活用ください。



## 4 対象患者チェックリスト

本品による治療開始前に、以下のチェックリストをご確認ください。

### 本品の対象患者

本品の【効能、効果又は性能】は「外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善」です。以下の項目に1つでも「いいえ」がある場合は、他の治療法を検討してください。

| 項目                                                        | 確認                          |                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺を有する患者                                   | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 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                                 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 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 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 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                         | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 定位脳手術が実施困難でない患者                                           | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| リハビリテーションの実施が困難でない患者                                      | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

※一般的に生理機能が低下している高齢者については、定位脳手術への適応、術後のリハビリテーションを順守できる心身機能及び認知機能が保たれていることを確認するとともに、外傷性脳損傷以外の要因による運動麻痺が生じている可能性等も含め慎重に適用を判断すること。

以下の項目に「はい」がある場合は、慎重に適用してください。

| 項目                   | 確認                          |                              |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 脳腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

### 【禁忌・禁止】に関する事項

以下の項目に「はい」がある場合は、他の治療法を検討してください。

| 項目                   | 確認                          |                              |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

### 【特定の背景を有する患者に関する注意】に関する事項

以下の項目に「はい」がある場合は、他の治療法を検討してください。

| 項目           | 確認                          |                              |
|--------------|-----------------------------|------------------------------|
| アレルギー素因のある患者 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

# 1. 治療にあたって

## その他注意が必要な患者

以下の項目に1つでも「はい」がある場合は、治療に際して注意が必要です。

| 項目                 | 確認                          |                              |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 授乳婦                | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 高齢者                | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 小児等                | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

## 患者への説明、同意の取得

以下の項目に「いいえ」がある場合は、患者から文書による同意を取得してから本品の使用を開始してください。

| 項目                                                                                                                                                                                | 確認                          |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 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について、文書を用いて患者へ説明し、文書による同意を得ている。                                                                                                       | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 本品移植のために定位脳手術が行われることのリスクについて、文書を用いて患者へ説明し、文書による同意を得ている。                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 疾病の治療における本品の必要性について、文書を用いて患者へ説明し、文書による同意を得ている。                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 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について、文書を用いて患者へ説明し、文書による同意を得ている。                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 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材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)を完全に排除することができないことについて、文書を用いて患者へ説明し、文書による同意を得ている。 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

## 5 移植日登録(R-SAT<sup>®</sup>)、適格性評価システム(IRUM<sup>®</sup>neo)

### ●移植日登録(R-SAT<sup>®</sup>)

R-SAT<sup>®</sup>は、移植日登録、製品トレーサビリティを管理するための流通システムです。

本品による治療を計画する医療機関の医師が専用のWebサイトに本品の投与スケジュールを入力します。その情報に基づいて、本品の出荷業務を行います。その後、トレーサビリティを確保しながら本品を医療機関にお届けします。



詳細は「R-SAT<sup>®</sup>詳細マニュアル」をご参照ください。



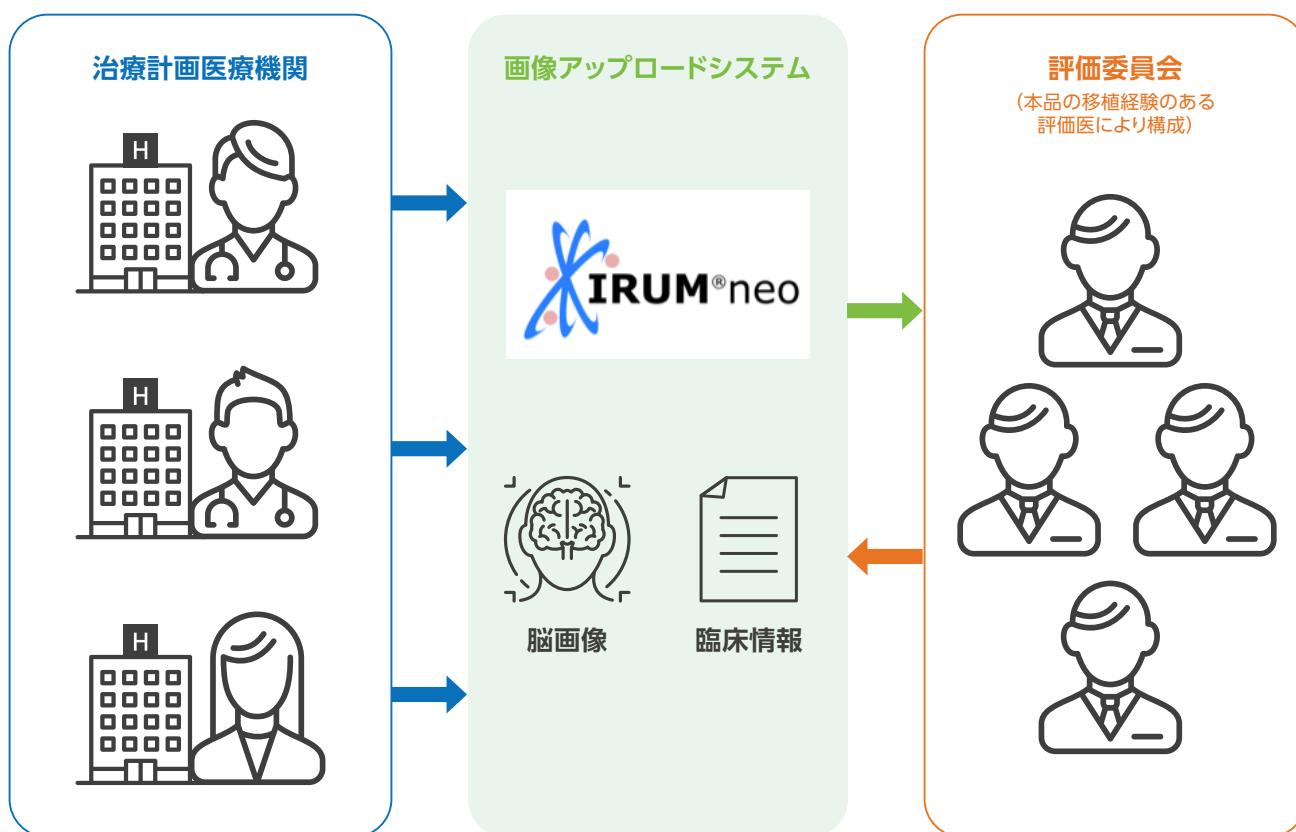
## 1. 治療にあたって

### 治療開始前

#### ● 適格性評価システム (IRUM<sup>®</sup>neo)

患者適格性評価は、適格性評価システム (IRUM<sup>®</sup>neo) を用いて実施されます。本品による治療を計画する医療機関の医師が、システム上に脳画像及び臨床情報をアップロードした後、評価委員会においてこれらの情報が確認され、患者の適格性に関する評価結果が当該医師へフィードバックされます。

適格性評価システムにおける適格性評価の流れ



## 6 用法及び用量

本品の用法及び用量は以下の通りです。

### 6. 用法及び用量又は使用方法（一部抜粋）

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。

### 【設定根拠】

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。

国際共同第Ⅱ相試験の詳細は35～43頁をご参照ください。

# 1. 治療にあたって

## 7 アクーゴ® 脳内移植用注の納品と調製

本品の細胞調製は、製造販売業者が提供する講習会を受けた医療従事者が実施してください。  
一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する「調製プロトコル」を参照してください。  
なお、本品は再使用禁止、再滅菌禁止とされていますので、注意してください。

- 2. 禁忌・禁止（一部抜粋）
- 2.2 再使用禁止
- 2.3 再滅菌禁止（専用投与機器）

### 6. 用法及び用量又は使用方法（一部抜粋）

移植に際しては、以下を行うこと。

- ・ 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洗浄した後、細胞懸濁液を充填する。

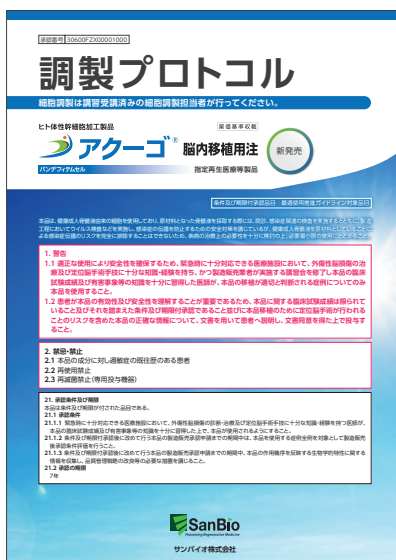
### 14. 適用上の注意（一部抜粋）

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。

#### 14.1 調製時の注意

##### 14.1.1 細胞懸濁液は調製後約3時間以内に移植すること。

##### 14.1.2 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。



## ● アクーゴ® 脳内移植用注の納品

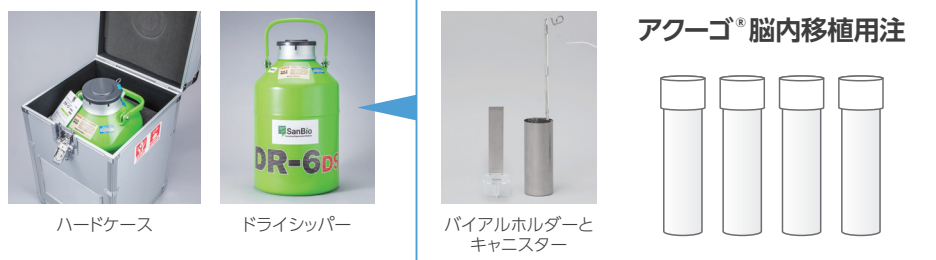
本品の納品について、以下の内容を確認してください。

**手術の1週間前までには以下のことを確認してください。  
手術の日程につきましては、ご施設担当部署にご確認ください。**

- 本書を熟読いただき、使用する機器や消耗品、当日の手順を把握してください。
- 本剤の調製は2名の細胞調製担当者で行うことが推奨されます。(それぞれの分担を本書では甲乙で表記しています)
- ハードケースならびにドライシッパーは、細胞調製開始まで、ドライシッパー内の温度が-150℃以下を保てる場所に保管してください。
- 使用する機器類の動作が正常に行えることを確認してください。
- 滅菌が必要な器具は事前に準備してください。器具はエンドトキシンフリーであることもご確認ください。

**納品後は以下のことを確認してください。**

- 本剤の使用期限は、ドライシッパーに封緘された日から11日間です。  
インフォメーションシートに記載されている使用期限を必ず確認してください。
- アクーゴ® 脳内移植用注(4本)は凍結試料搬送容器(ハードケースならびにドライシッパー)に入った状態でお届けします。なお、ハードケースとドライシッパーは、後日回収いたします。
- 細胞調製に用いるアクーゴ® 専用調製液(以下、専用調製液)は、副構成体として、専用投与機器セットとともに1セットずつ梱包されています。



**専用調製液は使用直前まで冷蔵保存してください。**



- 専用投与機器セットはそれぞれのご施設に1箱ずつ、予備の在庫をお預けしています。  
予備品を使用した場合、製造販売業者へ連絡し、補充を要請してください。

### ご使用までの注意

- ハードケース開封後、ドライシッパーに付属するインフォメーションシートを取り外し、内容をご確認ください。
- インフォメーションシートに記載されている使用期限を必ず確認してください。
- 本剤は使用直前までドライシッパーから取り出さず、封緘シールも切らないでください。

### ご使用後の注意

- 使用後にはインフォメーションシートを外していることを確認し、指定の場所に配置するか、回収業者にご連絡ください。
- ドライシッパーには液体窒素が充填されています。それぞれのご施設の液体窒素使用時のルールに従い、取り扱ってください。

# 1. 治療にあたって

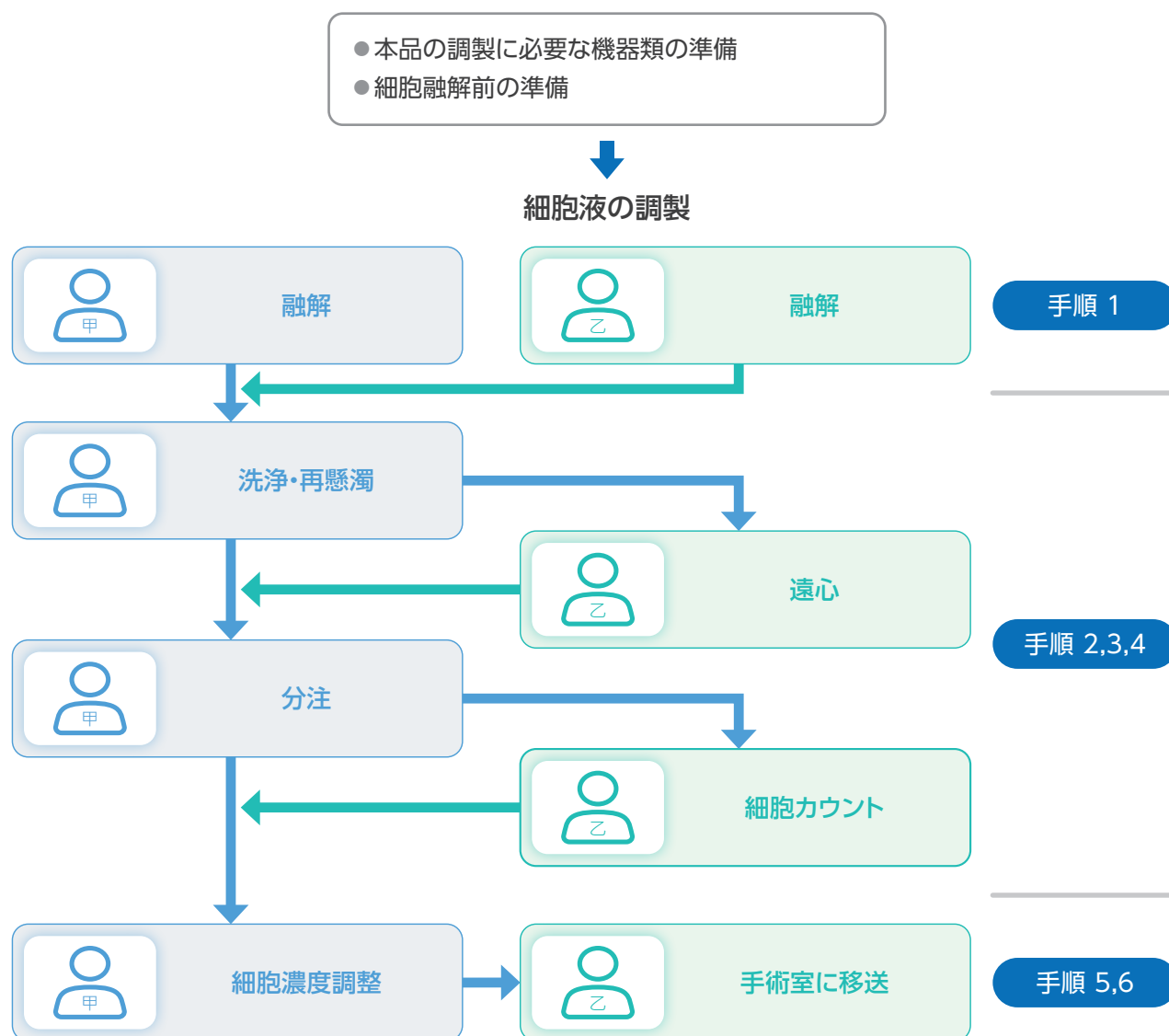
## ●アクーゴ® 脳内移植用注の調製

本品の調製は以下の流れで行います。

調製は下記分担にて、2名(甲乙)で行うことが推奨されます。

各手順の詳細は「調製プロトコル」を参照してください。

### アクーゴ® 脳内移植用注の調製手順



## 8 アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注の移植

本品の移植は、製造販売業者が提供する講習会を受けた医療従事者が実施してください。

一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する「手術手技書」を参照してください。

なお、本品は再使用禁止、再滅菌禁止とされていますので、注意してください。

### 2. 禁忌・禁止（一部抜粋）

#### 2.2 再使用禁止

#### 2.3 再滅菌禁止（専用投与機器）

### 6. 用法及び用量又は使用方法（一部抜粋）

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。

- ・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。

### 14. 適用上の注意（一部抜粋）

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。

#### 14.2 投与時の注意

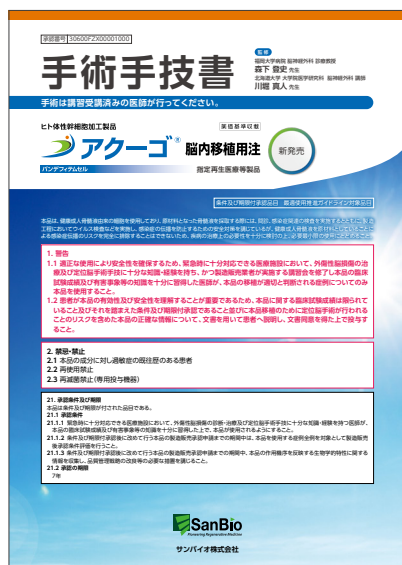
##### 14.2.1 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。

### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

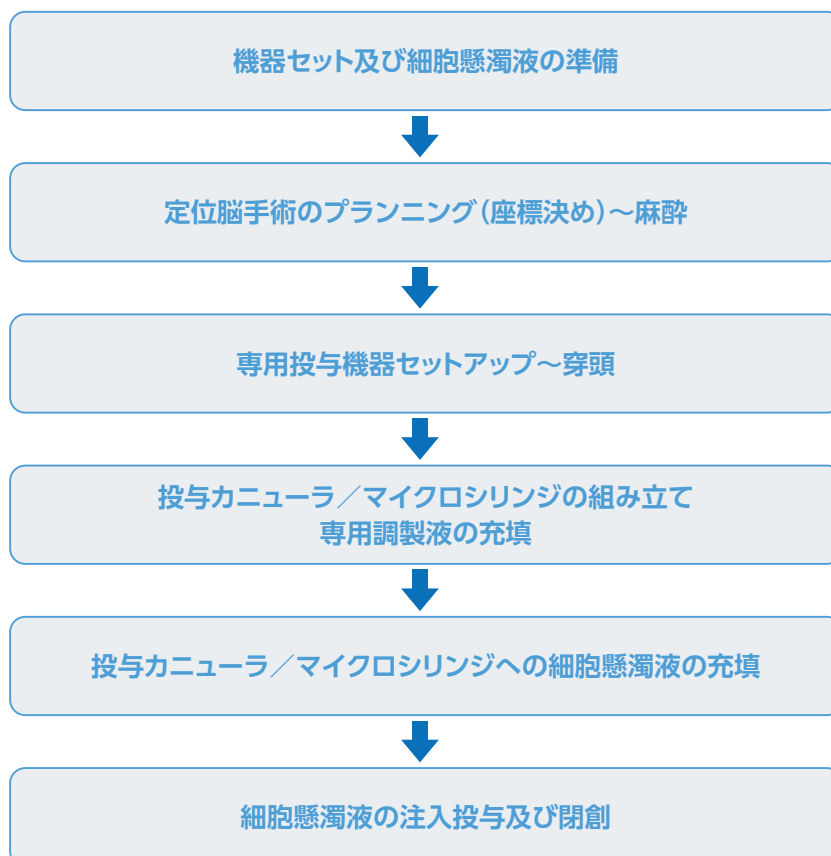
移植部位は脳損傷領域を取り囲む、皮質下の外傷近傍の組織とし、各患者の神経構造に基づき運動神経経路に最も近くなるように選択すること。脳血管系、脳溝及び脳室を避けること。

# 1. 治療にあたって

本品の移植は以下の流れで行います。  
各手順の詳細は「手術手技書」を参照してください。



## アクーゴ® 脳内移植用注の移植手順



## 9 移植手術の流れ

移植手術の流れ(手術前日～翌日)について、患者向け資料に概略を説明していますので、患者への説明の際にご活用ください。



### 移植手術の流れ(手術前～手術後)

手術前から手術後の流れは以下ようになります。(詳細は主治医にご確認ください)

**手術前**

- 手術前に採血、検査を行います。

↓

**手術**

- 手術前に麻酔(全身麻酔または局所麻酔)をします。
- フレームを頭部に取り付けます。
- 脳の画像を撮影し、脳内の標的部位をコンピュータで計算します。
- 手術によりアクーゴ® 脳内移植用注を脳に移植します。手術時間は3～5時間程度です。(移植の詳細については次頁をご参照ください)
- 縫合後にフレームを外します。

↓

**手術後**

- 手術後はベッド上で安静します。
- 手術による合併症がないかどうかを確認します。
- 患者さんの状態が回復していくのに伴い、徐々に通常の生活に戻っていきます。
- 退院後はリハビリテーションを行います。

### アクーゴ® 脳内移植用注の移植方法

**脳の画像撮影と標的部位の決定**

患者さんの頭部をフレームで固定し、MRIもしくはCTにより脳の画像を撮影します。撮影した画像をもとに、標的部位と移植経路をコンピュータで正確に計算します。

術前の画像

**アクーゴ® 脳内移植用注の移植**

- 決定された標的部位と移植経路に合わせて、移植に用いる専用の器具をフレームに取り付け、位置・角度を調整します。
- 頭蓋骨に1～1.5cmほどの小さな穴を開けます。
- 損傷した部位の周辺に、アクーゴ® 脳内移植用注を移植します。(3つの経路に5か所ずつ、計15か所に移植します)

器具の位置・角度の調整

移植部位

# 1. 治療にあたって

## 10 治療後の主な注意事項

### ●術後の検査・管理

- 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してください。
- 神経系障害ならびに傷害、中毒及び処置合併症があらわれることがあるため、周術期に十分な観察をしてください。
- 神経学的異常が認められる場合は、積極的にCT画像を撮影し、頭蓋内出血の有無を確認してください。
- 血圧の管理を行ってください。

### ●副作用・不具合

外傷性脳損傷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。

重大な副作用・不具合として、痙攣発作(2.2%)、せん妄(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。

治療後に注意を要する副作用とその対策については23～34頁をご参照ください。

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### 治療後

#### 1 痙攣発作

- 痙攣発作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ってください。必要に応じて専門医にご相談ください。
- 患者及び患者の家族などに対して、痙攣発作の前駆症状が認められた場合は速やかに主治医に連絡するよう指導してください。また、一旦、意識を失ったり、痙攣を起こした場合には、救急車等を利用して直ちに医療機関を受診するように指導してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 痙攣・てんかん 平成21年5月」

#### ●発現状況(有害事象)

外傷性脳損傷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(TBI-01試験)における痙攣発作の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群で1例2件(2.2%)、対照群で1例1件(6.7%)でした。

|      | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(n=15) |
|------|-------------------------------|---------------|
| 痙攣発作 | 1 (2.2)                       | 1 (6.7)       |

n(%)  
MedDRA version 18.0

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた1例2件は重篤な有害事象で、2件のうち1件は副作用と判断されました。転帰は回復でした。

#### ●発現時期(有害事象)

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた痙攣発作1例2件の発現日と回復日は以下のとおりでした。

| 有害事象名             | 発現日      | 回復日      |
|-------------------|----------|----------|
| 1件目：痙攣発作(重篤な有害事象) | 移植後65日目  | 移植後66日目  |
| 2件目：痙攣発作(重篤な有害事象) | 移植後359日目 | 移植後366日目 |

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### ● 症例経過

| 患者背景          |                                                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 年代・性別         | 50歳代、白人男性                                                                    |
| 現病歴           | 右局所の外傷性脳損傷、受傷後56ヵ月、GOS-E：4、左片麻痺                                              |
| 関連病歴<br>(合併症) | 右半側頭蓋切除術及び頭蓋形成術、脳室シャント、脳軟化症、レクセルフレーム部位の疼痛、頭痛、右腕炎症、顔面腫脹、吐き気、顔面痙攣、右腕痙攣、外傷後てんかん |
| 併用薬           | レベチラセタム(抗てんかん薬)、メロキシカム(NSAIDs)、吸入鎮痛薬屯用*                                      |
| 本品の用量         | 移植細胞数 $10.0 \times 10^6$ 個                                                   |

| 本品移植後日数 | 経過                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 65日     | <p>痙攣発作を発現した。ベッドから落下し、床の上のベッドの隣で20分間にわたって震えていた。腕と脚は左右対称に震えていた。また、意識を消失し、舌を噛んでいた。</p> <p>救急隊にて救急科に搬送された。</p> <p>その際の治療として、鎮静薬が投与された。</p> <p>頭部CT：小さな脳瘤とみられる、右頭蓋形成術の術後変化、既存の左頭頂VPシャントカテーテル、外側脳室拡大(水頭症が重なって除外するのは難しいものの、一部は広範囲の脳軟化に続発するものと考えられた)、頸椎症がみられた。</p> <p>シャントグラム：シャントチューブの不連続性やねじれは確認されなかった。</p> <p>脳神経外科にコンサルトされたが、急性介入は提案されなかった。神経内科にコンサルトされ、抗てんかん薬が開始された。てんかん重積状態と判断された発作の持続期間を考慮し、一晚の観察を行うために入院となったが、更なる発作は見られず、ベースラインの状態に回復した。</p> |
| 66日     | <p>事象は回復した。</p> <p>退院時に、痙攣発作の予防のため、レベチラセタム750mgが処方された(70日後まで)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 70日     | レベチラセタム500mgが処方された(83日後まで)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 77日     | 痙攣発作の予防のため、カンナビス2mL*が開始された。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 83日     | 患者からコントロールが困難との訴えがあり、治験責任医師はレベチラセタム750mgを開始し、その後神経内科にコンサルトするまで1週間は1,000mgに増量することを推奨した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 117日    | 脳波で覚醒と睡眠が記録されていたが、結果は、9-11Hzリズムで構成された後部優勢リズムであり、対称的で開眼により減衰した。光刺激は、両側に作用した。過呼吸が十分な努力を払って行われたが、著変はみられなかった。眠気と睡眠が達成され、対称的な紡錘体が認められた。右側頭葉に鋭い活動と位相反転を伴う異常リズムが右側に認められた。異常覚醒及び睡眠EEGは、過去の手術歴とおそらく部分発作と矛盾しない右側の異常リズムを示した。活動的な痙攣発作はみられなかった。                                                                                                                                                                                                            |

※本邦適応外

### ● 主な症状

- 痙攣発作に先立ち、以下の前駆症状があらわれることがあります。
  - めまい
  - ふるえ
  - 四肢のしびれ
  - ふらつき
  - 目のちらつき
  - 手足のぴくつき
  - 一時的に気が遠のく
- 痙攣発作では、以下のような症状があらわれることがあります。
  - 身体の一部または全身の筋が硬直したり、ガクガクと震える
  - 意識を失うこともある
  - 痙攣の後、一時的に呼吸が弱くなり、呼びかけに応答せず、口から泡を噴出したり尿便の失禁をみることがある
  - 発作が鎮まった後2～3時間眠っていたり、もうろうとしていることがある
  - 頭痛を訴えることもある

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 痙攣・てんかん 平成21年5月」

### ● 対処法

- 痙攣発作の多くは一過性で、数分～数十分で自然に鎮まるとされています。この間、患者を側臥位とし着衣を緩めて吐物の誤嚥を防いでください。
- 痙攣発作の鎮静のため、ジアゼパム等の投与を考慮してください。
- 発作が繰り返し起こり止まらない(重積)場合、治療抵抗性で呼吸困難となり麻酔下に人工呼吸器管理を要する場合もあるため、ICU管理を行ってください。
- 脳波検査、頭部MRI・CT検査、血液検査等を施行し、患者の状態を確認してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 痙攣・てんかん 平成21年5月」

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### 2 セン妄

- セン妄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ってください。
- 患者及び患者の家族などに対して、セン妄が疑われる症状が認められた場合は速やかに主治医に連絡するよう指導してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性せん妄 令和4年2月」

#### ● 発現状況(有害事象)

外傷性脳損傷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(TBI-01試験)におけるセン妄の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群で2例2件(4.3%)、対照群0例でした。

|     | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(n=15) |
|-----|-------------------------------|---------------|
| せん妄 | 2 (4.3)                       | 0             |

n(%)

MedDRA version 18.0

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた2例2件は重篤な有害事象で、2件のうち1件は副作用と判断されました。転帰は回復でした。

#### ● 発現時期(有害事象)

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められたセン妄2例2件の発現日と回復日は以下のとおりでした。

| 有害事象名                  | 発現日    | 回復日    |
|------------------------|--------|--------|
| 1例目(1件目): セン妄(重篤な有害事象) | 移植日    | 移植後2日目 |
| 2例目(2件目): セン妄(重篤な有害事象) | 移植後2日目 | 移植後6日目 |

## ●症例経過①

| 患者背景          |                                                                        |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|
| 年代・性別         | 40歳代、白人女性                                                              |
| 現病歴           | 右局所の外傷性脳損傷、受傷後339ヵ月、GOS-E：4、左片麻痺                                       |
| 関連病歴<br>(合併症) | 外傷性脳損傷による短期記憶障害と失調性歩行、視神経萎縮、左不全麻痺、垂直注視と水平注視の欠如、両側第3脳神経麻痺、右膝の擦過傷、フラップ手術 |
| 併用薬           | 鉄、ビタミンD、マルチビタミン、カルシウム                                                  |
| 本品の用量         | 移植細胞数 $10.0 \times 10^6$ 個                                             |

| 本品移植後日数 | 経過                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0日      | <p>外科的手技の過程で、鎮静のためプロポフォール静脈内投与、切開部位の局所麻酔としてリドカイン-エピネフリン皮内投与、手術中の疼痛管理のためフェンタニル静脈内投与、手術中の鎮静のためデクスメトミジン静脈内投与、感染予防のためセファゾリン静脈内投与、切開部位の局所麻酔としてブピバカイン-エピネフリン皮内投与<sup>*</sup>、切開部位痛と頭痛のためヒドロモルフォン静脈内投与<sup>*</sup>、気頭症のため酸素100%連続吸入が、それぞれ行われた。</p> <p>手術実施当日、せん妄が発現した。また、手術中に使われた麻酔薬と回復室で頭痛の訴えのために使われたヒドロモルフォン<sup>*</sup>による錯乱が発現した。術後の頭部CTで気頭症が認められた。GCSが14となり、認知状態が低下していることが確認された。</p> <p>患者が病室に戻った際も錯乱状態にあり、指示に従うことができず、忘れっぽい状態であった。患者の発話は不明瞭で見当識は低下していた。水分負荷のため、生食が投与された。</p> |
| 1日      | <p>0時：患者が床で横たわっているのを発見された。頭部CTを実施したが、術後の気頭症を除いて新たな所見は認められなかった。</p> <p>4時36分：オキシコドン<sup>*</sup>が投与され、患者は覚醒し、会話が改善し、認知機能が改善した。</p> <p>6時30分：再び繰り返し忘れっぽくなった。MRIスキャン後、嘔吐したため、プロクロルペラジン(定型抗精神病薬・制吐剤)静脈内投与<sup>*</sup>、オンダンセトロン(制吐剤)静脈内投与が行われたが、薬剤の投与により患者の認知機能に変化がみられた。</p> <p>9時：神経学的検査の際、患者は覚醒を維持することが難しく、発話は不明瞭であった。MRIでは新たな外傷や出血、気頭症の改善はみられなかった。</p> <p>14時46分：神経学的状態は改善した。</p> <p>手術実施2日後まで患者は入院を継続することになった。夕食を摂ることができ、介助があればホール内を歩き回ることができた。</p>                           |
| 2日      | <p>患者は神経学的検査が安定し、呼吸が可能となり、排便機能が回復し、食事療法にも対応し、経口薬で適切な疼痛管理ができるようになった。患者は何事もなく退院し、事象は回復した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

※本邦適応外

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### ● 症例経過②

| 患者背景          |                                                                                                                                                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 年代・性別         | 60歳代、白人女性                                                                                                                                                                    |
| 現病歴           | 外傷性脳損傷、びまん性軸索損傷、受傷後19ヵ月、GOS-E : 3、左片麻痺                                                                                                                                       |
| 関連病歴<br>(合併症) | 左前頭側頭開頭術、右前頭脳室外ドレーン留置を要した左硬膜下血腫、くも膜下出血、両側頭骨挫傷、複数の顔面骨折、左眼窩底骨折、左外側眼窩壁骨折、左上顎骨骨折、左頬骨弓骨折、鼻骨骨折、左頭頂頭蓋骨骨折、左後肋骨骨折、胸部チューブ挿入、左鎖骨骨折、歩行障害、不安、うつ病、高血圧、高脂血症、不眠症、頭痛、高次脳機能障害(処理遅延、協調性障害、認知障害) |
| 併用薬           | 降圧剤、抗不安剤、脂質異常症治療剤、抗うつ薬、頭痛薬                                                                                                                                                   |
| 本品の用量         | 移植細胞数 $2.5 \times 10^6$ 個                                                                                                                                                    |

| 本品移植後日数 | 経過                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0日      | 術中問題はみられず、手術は安全に実施された。術後の単純CTスキャンでは、予想されていた右前頭穿頭開頭術による神経外科的变化と左前頭葉に沿った脳軟化を伴う安定した古い左前頭側頭開頭術の痕跡がみられた。<br><br>アクーゴ®移植後、患者は落ち着きがなくなり、激越と一過性のせん妄を発現した。<br>当該治療として、ロラゼパムの経口投与、不安と興奮の発現時にロラゼパムの静脈内投与*、激越に対してヒドロモルフォン*、モルヒネ*、ジフェンヒドラミン*の静脈内投与が行われた。 |
| 1日      | MRIで開頭固定プレートを覆う右中心後回に術後変化、安定した左前頭頭頂開頭術後の変化及び両側前側頭葉脳軟化症がみられた。                                                                                                                                                                                |
| 2日      | せん妄の発現に伴い入院期間が延長となった。<br>入院中、患者は左側の脱力感の悪化を訴えたが、治験責任医師は既存の運動障害が擬似的に悪化したものと考えた。<br>治験責任医師は、「神経学的障害を持つ患者がリハビリテーションにより機能改善を得たものの、他の疾患や薬剤の使用に伴い障害が再発した際にみられる現象である」と報告した。患者の状態は著明に改善し、事象は改善したと判断された。                                              |
| 6日      | 安定した状態でリハビリテーション科に転科となった。                                                                                                                                                                                                                   |

※本邦適応外

### ● 主な症状

- せん妄では、以下の症状があらわれることがあります。
  - 注意の障害(注意の維持・転換の障害など)
  - 意識障害(見当識障害など)
  - 認知障害(記憶欠損、視空間認知障害、幻覚、妄想など)
  - 睡眠・覚醒リズム障害(日中の傾眠、夜間の不眠など)
  - 精神運動性障害(多動、興奮など)
  - 感情障害(易怒性、焦燥、多幸など)
- また症状の特徴として、数時間～数日単位で急に発症すること、症状は日内変動することがあります。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性せん妄 令和4年2月」

### ● 対処法

- せん妄は症状から診断し、早期発見・早期対応を行ってください。
- 焦燥・興奮が強い場合は、抗精神病薬の投与を検討してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性せん妄 令和4年2月」

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### 3 平衡障害

- 平衡障害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ってください。

#### ● 発現状況(有害事象)

外傷性脳損傷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(TBI-01試験)における平衡障害の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群で1例3件(2.2%)、対照群で1例1件(6.7%)でした。

|      | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(n=15) |
|------|-------------------------------|---------------|
| 平衡障害 | 1 (2.2)                       | 1 (6.7)       |

n(%)  
MedDRA version 18.0

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた平衡障害1例3件は副作用と判断され、そのうち1件は重篤で転帰は未回復でした。

#### ● 発現時期(有害事象)

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた平衡障害1例3件の発現日と回復日は以下のとおりでした。

| 有害事象名                | 発現日      | 回復日      |
|----------------------|----------|----------|
| 1件目：平衡障害             | 移植後14日目  | 移植後134日目 |
| 2件目：平衡障害による頻回の転倒     | 移植後82日目  | －(未回復)   |
| 3件目：平衡障害の悪化(重篤な有害事象) | 移植後135日目 | －(未回復)   |

#### ● 対処法

- ・ めまい・ふらつきが持続する平衡障害がみられた場合は、平衡機能検査を実施し、患者の状態を観察してください<sup>1)</sup>。
- ・ 平衡障害により、転倒や骨折のリスクが高まるので、十分に注意してください<sup>2)</sup>。

1) 2006年平衡機能検査法診断基準化委員会答申書。Equilibrium Res 2006; 65(6): 468-503.

2) 田浦晶子 ほか。Equilibrium Res 2021; 80(3): 216-22.

## ●症例経過

| 患者背景          |                                                                       |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 年代・性別         | 40歳代、白人女性                                                             |
| 現病歴           | 右局所の外傷性脳損傷、受傷後339ヵ月、GOS-E：4、左片麻痺                                      |
| 関連病歴<br>(合併症) | 外傷性脳損傷による短期記憶障害と運動失調、視神経萎縮、左不全麻痺、垂直注視と水平注視の欠如、両側第3脳神経麻痺、右膝の擦過傷、フラップ手術 |
| 併用薬           | 鉄、ビタミンD、マルチビタミン、カルシウム                                                 |
| 本品の用量         | 移植細胞数 $10.0 \times 10^6$ 個                                            |

| 本品移植後日数 | 経過                                                                                              |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14日     | 平衡障害を認めた。                                                                                       |
| 35日     | 患者及び母親より重度の平衡障害が報告された。転倒回数が増加し、歩行は不安定で、平衡機能は進行性に悪化していた。                                         |
| 45日     | 造影なし頭部CTにて有意な経時的変化なし。年齢に比して進行した脳萎縮及び非特異的白質病変が認められ、少量の脳実質外の液体貯留は前回から著変はなかった。術後変化及びVPシャントは不変であった。 |
| 58日     | 理学療法(週3回)を開始した。                                                                                 |
| 82日     | 平衡障害が悪化し頻回の転倒を認めた。                                                                              |
| 94日     | 造影なし頭部CTにて、右前頭部及び右側頭部の硬膜外液体貯留は消失、左前頭部の液体貯留は減少し、新規出血は認められなかった。                                   |
| 135日    | 平衡障害はさらに悪化し重篤と判断された。                                                                            |
| 150日    | 転倒により左足の腓骨骨折を受傷し、保存的治療のため歩行用ブーツを装着した。                                                           |
| 151日    | 技能看護施設に入所し、耐える範囲での荷重歩行が可能となり、定期的な理学療法及び作業療法が実施された。                                              |
| 182日    | 歩行用ブーツを中止した。療法中の歩行は可能であったが、自立歩行には至らず、介助を要した。平衡機能の明らかな改善は認められず、ADLは非自立であった。                      |

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### 4 出血

- 出血（頭蓋内出血、脳出血）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してください。
- 出血が疑われる症状が認められた場合は医療機関を受診するよう指導してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向 平成19年6月(令和4年2月改定)」

#### ●発現状況(有害事象)

外傷性脳損傷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(TBI-01試験)における頭蓋内出血の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群で1例1件(2.2%)、対照群1例1件(6.7%)、脳出血の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群で1例1件(2.2%)、対照群0例でした。

|       | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(n=15) |
|-------|-------------------------------|---------------|
| 頭蓋内出血 | 1 (2.2)                       | 1 (6.7)       |
| 脳出血   | 1 (2.2)                       | 0             |

n(%)  
MedDRA version 18.0

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた頭蓋内出血1例1件及び脳出血1例1件は、外科的手術と関連ありとされ、重篤な事象はありませんでした。

#### (有害事象の詳細)

頭蓋内出血1件：アクーゴ<sup>®</sup>と「おそらく関連なし」、外科的手術と「関連があるかもしれない」

脳出血1件：アクーゴ<sup>®</sup>と「おそらく関連なし」、外科的手術と「関連があるかもしれない」

#### ●発現時期(有害事象)

アクーゴ<sup>®</sup>群で認められた頭蓋内出血又は脳出血各1例1件の発現日と回復日は以下のとおりでした。

| 有害事象名   | 発現日    | 回復日     |
|---------|--------|---------|
| 頭蓋内出血   | 移植後0日目 | 移植後29日目 |
| 急性前頭小出血 | 移植後0日目 | 移植後28日目 |

### ● 主な症状

- 頭蓋内出血では、以下の症状があらわれることがあります。
  - 吐き気
  - めまい
  - 頭痛
  - 項部硬直
  - 麻痺
  - 視力障害
  - 感覚障害
  - 意識障害
  - 感覚障害腱反射の亢進
  - 異常反射の出現                      など
- 頭蓋内出血で重症の場合は死亡する恐れや、片麻痺、言語障害、てんかんなどの後遺症が残る恐れがあります。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向 平成19年6月(令和4年2月改定)」

### ● 対処法

- 出血、特に頭蓋内出血は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害を併発することもあるので、常に出血の発症に注意してください。
- 頭部MRI・CT検査で画像診断を行い、頭蓋内出血が診断された場合は保存的治療(血圧管理、頭蓋内圧管理など)、外科的治療を検討してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向 平成19年6月(令和4年2月改定)」

## 2. 注意を要する副作用とその対策

### 治療後

#### 5 感染症

- 感染症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ってください。

#### ● 発現状況(有害事象)

外傷性脳損傷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(TBI-01試験)における感染症の発現状況は、アクーゴ<sup>®</sup>群及び対照群で各0例でした。

ただし、手術手技に伴い、創傷感染等の感染症があらわれる可能性があるため、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ってください。

#### ● 対処法

- ・ 本剤を投与する際に、患者の状態に応じて、感染予防のために抗生物質による措置を考慮してください<sup>1)</sup>。
- ・ 感染症の徴候又は症状(発熱、咳、倦怠感等)があらわれた場合は経過を観察し、適応病態に合わせた抗菌薬、抗ウイルス薬等による治療を検討し、必要に応じて感染症専門医へのコンサルトを検討してください<sup>2)</sup>。

1) 公益社団法人日本化学療法学会 / 一般社団法人日本外科感染症学会

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン(追補版)」日化療会誌. 2020; 68(3): 310-320.

2) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課 「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」令和5年11月16日発行

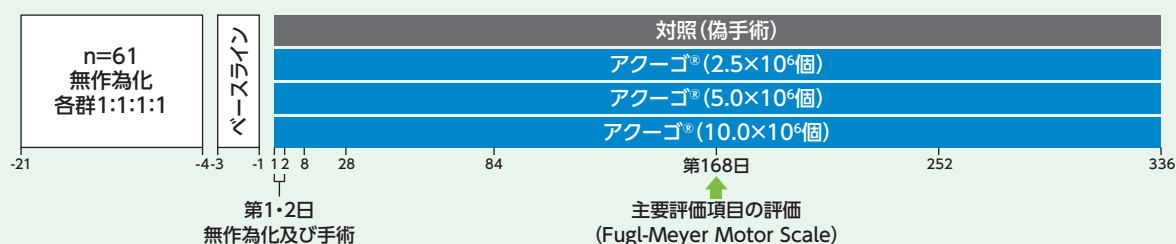
# 外傷性脳損傷(TBI)に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験

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)

## 1 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 | 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     | <p>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)</p> <p>アークゴ®群：46例(日本人 13例)[<math>2.5 \times 10^6</math>個：15例(日本人 4例)、<math>5.0 \times 10^6</math>個：15例(日本人 4例)、<math>10.0 \times 10^6</math>個：16例(日本人 5例)]</p> <p>対照群：15例(日本人 4例)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 方法     | <p>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<math>2.5 \times 10^6</math>個、<math>5.0 \times 10^6</math>個又は<math>10.0 \times 10^6</math>個の3つの細胞数群に患者を無作為割付けした。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>*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、立ち上がってスクワットをする、歩く)を行う。</p>                                                                                                                                                                                              |
| 評価項目   | <p>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</p> <p>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</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> <p>安全性評価項目：有害事象 など</p>                                    |
| 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。</p> <p>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。</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> |

### 試験スケジュール



## 2 選択基準・除外基準

### 選択基準

1. 18～75歳の患者
2. TBIの既往歴がMRI又はCTによる記録で確認できる患者
3. TBI受傷後少なくとも12ヵ月以上の患者
4. MRIで確認できる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)
5. MRIで認められる局所病変を伴う脳損傷に起因する、運動障害を有する患者
6. GOS-Eスコアが3～6である患者(中等度又は重度の障害)
7. Motricity IndexのスコアでUE Scaleが10～81であり、そのうち、3つのスコアのうち少なくとも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、あるいは、LE Scaleが10～78であり、そのうち、3つのスコアのうち少なくとも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
8. 頭部のCT及びMRIが撮影可能で、かつ撮影に同意できる患者
9. 抗凝固薬ガイドラインに従って、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することへの同意が必ず得られている患者
10. 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
11. 頭部手術前後各1週間にわたり、生薬又は代替医療用薬剤の使用を中止する意思のある患者
12. 予定する全神経学的評価を受けることができる患者
13. 本人が同意説明文書(インフォームドコンセント)を理解し署名できる患者

## 除外基準

1. TBI以外の重大な神経疾患の既往または合併を有する患者
2. 治験開始前3ヵ月以内に痙攣発作が発現した患者
3. 神経学的評価ができないような拘縮（例えば、可動域の拡大又は作業を行う能力の向上の検知を妨げるような拘縮）がいずれかの関節にみられる患者
4. 運動機能を制限する他の神経疾患、神経筋疾患又は整形外科的疾患を有する患者
5. 脳MRIにおいて、TBIに関連のない臨床的に主要な所見がみられる患者
6. 皮膚の扁平上皮又は基底細胞がんを除く悪性腫瘍の存在が判明している患者
7. 中枢神経系悪性腫瘍の既往がある患者
8. 潜在性悪性疾患を示唆する検査結果が陽性であるが、非悪性疾患によるものであると確認されていない場合
9. コントロール不良の全身性疾患を有する患者。以下の症状（ただし、これらに限定されるものではない）も含む。高血圧（収縮期150mmHg超又は拡張期95mmHg超）、糖尿病、腎疾患、肝疾患又は心不全
10. コントロール不良の主要な精神疾患を有する患者[Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R) スケール16以上]。うつ病の症状も含む
11. 総ビリルビン値が1.9mg/dLを超える患者
12. 血清クレアチニン値が1.5mg/dLを超える患者
13. ヘモグロビン値が10.0g/dL未満の患者
14. 絶対好中球数が2000/mm<sup>3</sup>未満の患者
15. 絶対リンパ球数が800/mm<sup>3</sup>未満の患者
16. 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満の患者
17. 肝疾患を有し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが施設基準値上限の2.5倍以上であることによって確認された患者
18. 血清カルシウム値が11.5mg/dLを超える患者
19. 説明できない術前検査の異常値（血液検査、心電図、胸部X線）、感染症を示すX線像、コントロール不良の心房細動又はコントロール不良のうっ血性心不全を有する患者
20. 骨切除開頭（骨弁置換は除く）をしている患者又は定位脳手術に対して禁忌となる既往合併を有する患者
21. スクリーニング開始前4週間以内又は治験登録前7週間以内に他の臨床試験に参加する患者
22. ベースライン来院前16週間以内にボツリヌス毒素注射、フェノール注射、バクロフェン髄腔内投与、又は痙攣に対するその他の介入治療（固定具及び副子固定を除く）を受けた患者（介入治療とは、外科手術又は手技を行う施設で一般的に実施される特殊な装置を用いた治療のことであり、バクロフェンなどの経口投与には該当しない）
23. 生薬又はその他の代替医療用薬剤の使用を継続中の患者
24. 薬物やアルコールを含む物質使用障害の患者[精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-V)の基準に従う]
25. 頭部CT又はMRIが禁忌の患者
26. 妊婦又は授乳中の患者
27. 妊娠の可能性のある女性で、12ヵ月間の治験中に確実な避妊方法により避妊することに同意できない患者
28. 治験責任／分担医師が患者の安全性あるいは治験の意図及び実施を妨げる可能性があると考える病状又は状況にある患者
29. 本品の成分、本品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（日本でのみ適用）

### 3 患者背景

|                                       |                  | アクーゴ® 群<br>(n=46)         | 対照群<br>(n=15)           | 合計<br>(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<br>(最小値-最大値) | 172.70<br>(156.4-188.0)   | 170.50<br>(151.8-190.5) | 172.35<br>(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<br>(最小値-最大値) | 68.60<br>(54.4-170.0)     | 68.00<br>(47.0-124.3)   | 68.30<br>(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

## 4 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)はアクーゴ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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週時におけるFMMSスコア変化量

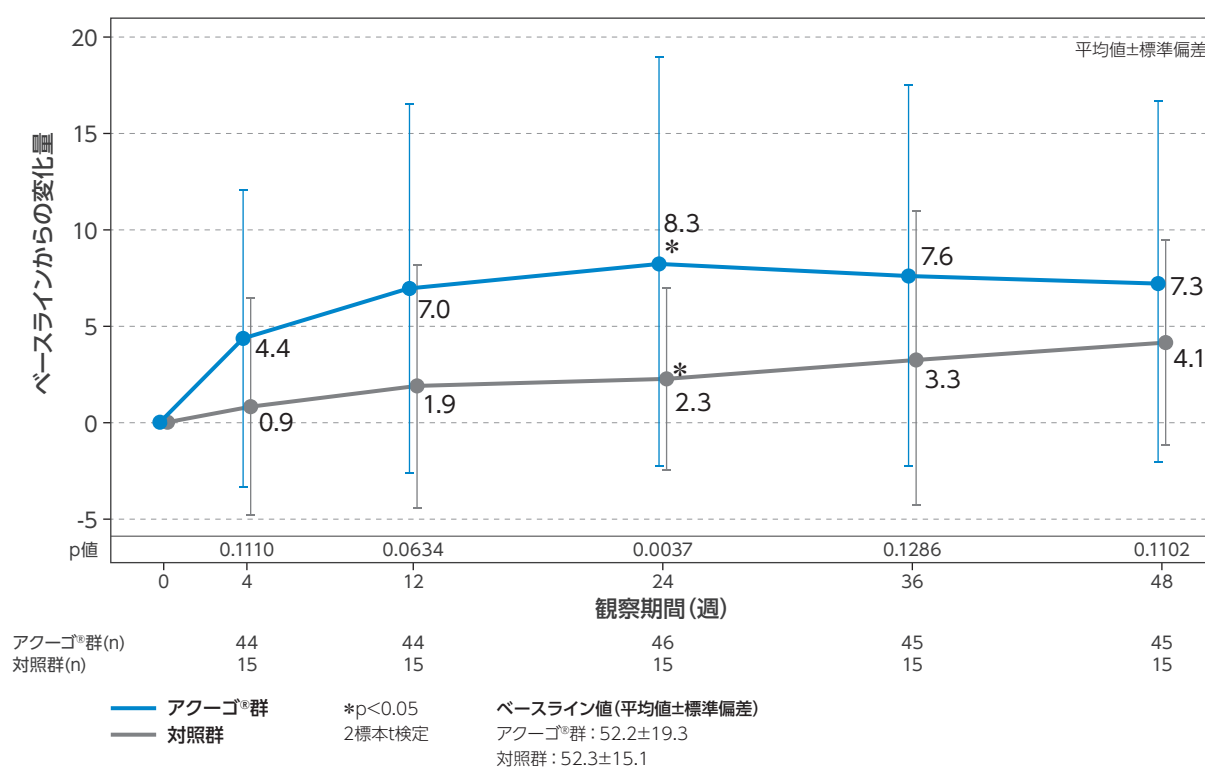
|                                                               | 2.5×10 <sup>6</sup> 個群<br>(n=15) | 5.0×10 <sup>6</sup> 個群<br>(n=15) | 10.0×10 <sup>6</sup> 個群<br>(n=16) | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(n=15) |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------|
| ベースライン <sup>※1, ※2</sup><br>(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<br>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<br>(最小二乗平均(95%CI)) <sup>※1, ※2</sup>                 | 3.7<br>(-2.4, 9.7)               | 8.5<br>(3.4, 13.7)               | 5.7<br>(-1.3, 12.7)               | 6.0<br>(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<sup>®</sup>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

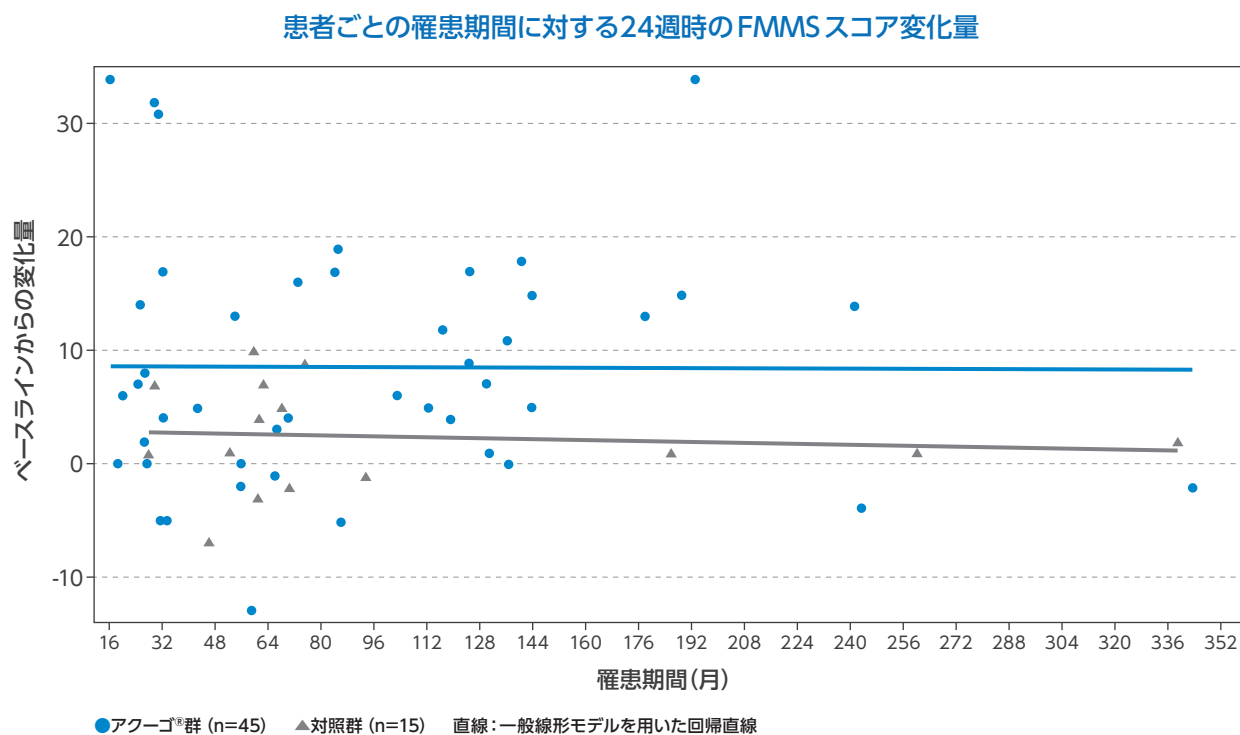
※3 有意水準両側5%

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。



## 5 安全性

### ■ 外科的手技施行後に発現した有害事象 (TEAE)

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。

主な TEAE (いずれかの群で発現率が10%以上)

|           | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(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<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

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。

### 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主なTEAE (いずれかの群で発現率が5%以上)

|                      | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(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、試験中止に至ったTEAE、死亡

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。

### 重篤なTEAE

|           | アクーゴ <sup>®</sup> 群<br>(n=46) | 対照群<br>(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(%)

## 参考 臨床試験で用いられた評価スケール

### ■ Motricity Index\*

Motricity Indexは運動障害の重症度の指標です。上肢と下肢の各3項目を6ポイントの順序尺度を用いて算出します。

#### 上肢テスト

- (1)ピンチグリップ
- (2)腕が肩に触れるように90°からの肘の屈曲
- (3)屈曲した肘を胸の外から動かす肩の外転

#### 下肢テスト

- (1)足底屈位での足首の背屈
- (2)膝を90°にした状態での膝関節伸展
- (3)股関節を90°に曲げ、膝を顎の方向に移動させる股関節屈曲

合計スコア：1-100点(計算：上肢3テストの合計+1点 or 下肢3テストの合計+1点)

| 動作                     | ピンチグリップ(得点) | ピンチグリップ以外(得点) |
|------------------------|-------------|---------------|
| 動きなし                   | 0           | 0             |
| 収縮を触診できるが、動きなし         | 11          | 9             |
| 動きはみられるが、重力に抗することができない | 19          | 14            |
| 重力に抗して、わずかに動かせる        | 22          | 19            |
| 弱い抵抗になら抗することができる       | 26          | 25            |
| 正常                     | 33          | 33            |

\*原著の和訳であり、日本語版は存在しない

C Collin, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53 (7): 576-9.より作表(一部改変)

## ■ Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS)\*

Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS)は片麻痺の運動機能中心の総合評価尺度であるFugl-Meyer Assessment (FMA)から、運動に関する項目(上肢運動機能、下肢運動機能)のみを評価する方法です。

得点範囲は0～100点であり、得点が低いほど重度であることを示します。

### Fugl-Meyer Assessment

| 項目        | 得点範囲   |
|-----------|--------|
| 上肢運動機能    | 0～66点  |
| 下肢運動機能    | 0～34点  |
| バランス      | 0～14点  |
| 感覚        | 0～24点  |
| 関節可動域・関節痛 | 0～88点  |
| 合計        | 0～226点 |

#### 上肢運動機能

| 項目                      | 得点範囲  |
|-------------------------|-------|
| A. 肩/肘/前腕               | 0～36点 |
| I. 反射(上腕二頭筋・手指屈筋、上腕三頭筋) | 0～4点  |
| II. 屈筋・伸筋共同運動           | 0～18点 |
| III. 組合せ屈筋・伸筋共同運動       | 0～6点  |
| IV. 非共同運動               | 0～6点  |
| V. 正常反射                 | 0～2点  |
| B. 手関節                  | 0～10点 |
| C. 手(集団屈曲、集団伸展、握りa～e)   | 0～14点 |
| D. 協調性/スピード             | 0～6点  |
| 合計                      | 0～66点 |

#### 下肢運動機能

| 項目                            | 得点範囲  |
|-------------------------------|-------|
| E. 股/膝/足                      | 0～28点 |
| I. 反射(膝屈筋、膝蓋腱・アキレス腱)          | 0～4点  |
| II. 屈筋・伸筋共同運動                 | 0～14点 |
| III. 椅子座位で膝屈曲、足関節背屈           | 0～4点  |
| IV. 立位で股関節伸展0度以上で膝屈曲、立位で足関節背屈 | 0～4点  |
| V. 正常反射                       | 0～2点  |
| F. 協調性/スピード                   | 0～6点  |
| 合計                            | 0～34点 |

\*原著の和訳であり、日本語版は存在しない

Fugl-Meyer AR, et al. Scand J Rehabil Med 1975; 7 (1): 13-31.より作表(一部改変)

アクーゴ<sup>®</sup> 脳内移植用注に関する各種情報は、医療関係者向けWebサイトに掲載しています。  
本サイトでは、アクーゴ<sup>®</sup> の適正使用に必要な製品情報、各種資材等をご確認いただけます。

**WEBサイト** <https://akuugo.jp/>



アクーゴ® 脳内移植用注

バンデフィテムセル

指定再生医療等製品

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

|          |                 |
|----------|-----------------|
| 承認番号     | 30600FX00001000 |
| 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         |

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カ月 |
| 専用投与機器セット | 室温      | 2年   |
| 専用調製液     | 室温      | 3年   |

本品は、健康成人骨髓液由来の細胞を使用しており、原材料となった骨髓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などを実施し、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、健康成人骨髓液を原材料としていることによ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。

1. 警告

- 1.1 適正な使用により安全性を確保するため、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。
- 1.2 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、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。

2. 禁忌・禁止

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

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 本品の構成体の概要

3.1.1 脳内移植用細胞剤

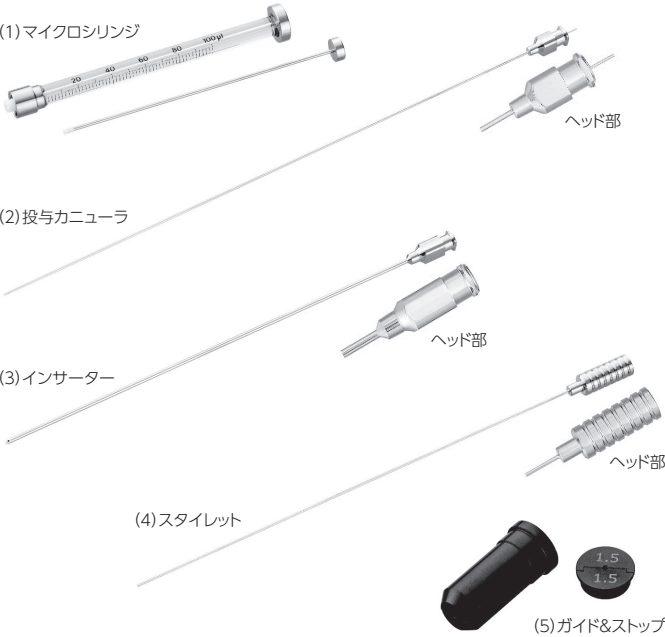
本品の主構成体であり、ヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞（組織採取国：米国）に、Notch-1タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを導入し、凍結保存したもの。4/バイアルからなり、各バイアルには、 $12.5 \times 10^6$ 個の生細胞が、副成分である5%ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/バイアル）。骨髓液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンナトリウムを、製造工程でウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン及びブタ脾臓由来トリプシンを使用している。

3.1.2 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 | ポリフェニルサルフォン樹脂                        | 1組 |

(1) 専用投与機器セットの形状・構造



3.1.3 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 |

4. 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

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「17. 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。

6. 用法及び用量又は使用方法

通常、成人にはヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞として、生細胞 $5 \times 10^6$ 個（300μL）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100μLを最深部から5～6mm間隔で5箇所、1箇所あたり20μL移植する。

注入速度は約10μL/minとする。移植に際しては、以下を行うこと。

- 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。
- 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/100μL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。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 製造販売業者が提供する適正使用ガイドを遵守して使用すること。
- 8.2 本品の使用に当たっては、次の事項について文書を用いて患者に対して説明し、文書同意を得て、本品を使用するよう努めること。
- 8.2.1 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
- 8.2.2 本品移植のために定位脳手術が行われることのリスク
- 8.2.3 疾病の治療における本品の必要性
- 8.2.4 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
- 8.2.5 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、健康成人骨髓液を原材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）を完全に排除することができないこと
- (1) 本品の原材料となるヒト骨髓液は、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、骨髓液採取時には、以下の適格性を確認している。
- 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。
  - 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。
- (2) 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。
- 8.3 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。〔11.1.4参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー要因のある患者

慎重に適用すること。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。

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用・不具合

11.1.1 痙攣発作 (2.2%)

11.1.2 譫妄 (2.2%)

11.1.3 平衡障害 (2.2%)

11.1.4 出血 (4.3%)

頭蓋内出血があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.5 感染症 (頻度不明)

11.2 その他の副作用・不具合

|                   | 10%以上        | 5～10%未満                     | 5%未満           |
|-------------------|--------------|-----------------------------|----------------|
| 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%)      |

14. 適用上の注意

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。

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご注意ください。

2026年5月作成 (第1版)

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  
www.sanbio.com

〔文献請求先〕メディカルアフェアーズ部  
電話：03-6773-5570

14.1 調製時の注意

14.1.1 細胞懸濁液は調製後約3時間以内に移植すること。

14.1.2 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。

14.2 投与時の注意

14.2.1 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。

20. 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録し、使用年月日から起算して少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

21.1 承認条件

21.1.1 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。

21.1.2 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。

21.1.3 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。

21.2 承認の期限

7年