

ヒト体性幹細胞加工製品
バンデフィテムセル

指定再生医療等製品 **アクーゴ®** 脳内移植用注

AKUUGO® Suspension for Intracranial Implantation

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）

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

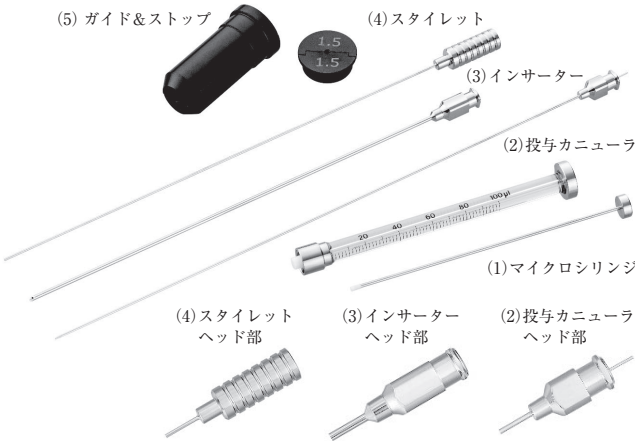
本品の主構成体であり、ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（組織採取国：米国）に、Notch-1タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを導入し、凍結保存したもの。4バイアルからなり、各バイアルには、 12.5×10^6 個の生細胞が、副成分である5%ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/バイアル）。骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンナトリウムを、製造工程でウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

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	ポリフェニルスルホン樹脂	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）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞 5×10^6 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 1.67×10^6 個/ $100 \mu\text{L}$ 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。

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、健康成人骨髄液を原材料としており、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。
- 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。

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。

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。

16. 体内動態

本品を動物の脳内に移植した実験では、ラットで移植28日後、サルで移植30日後の時点において、脳内で本細胞は検出されなかった^{1,2)}。また、本品をラットの脳内に移植した実験では、移植2週間後の時点において、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、本品は検出されなかった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01試験）⁴⁾

18～75歳の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に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同偽手術対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

以下のいずれにも該当し、外傷性脳損傷の既往歴がMRI又はCTによる記録で確認可能で、MRIで確認できる局所病変を伴う脳損傷及び当該脳損傷に起因する運動機能障害を有し、臨床試験で定められた運動プログラムに参加し可能な限り継続する意思がある患者が組み入れられた。

- ・外傷性脳損傷受傷後少なくとも12カ月以上
- ・Glasgow Outcome Scale-Extendedスコアが3～6
- ・Motricity Indexのスコアで上肢（UE Scale）が10～81であり、3つのスコアのうち少なくとも2つが33未満で、さらにそのうちの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、下肢（LE Scale）が10～78であり、3つのスコアのうち少なくとも2つが33未満で、さらにそのうちの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

なお、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）がいずれかの関節で認められる患者、及び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は除外された。

本品群及び偽手術群に計63例が無作為化され、うち2例が外科的手技を受ける前に、医師の判断により中止した。本品群には46例、偽手術群には15例、計61例が組み入れられた。内訳は低用量群（ 2.5×10^6 個群）15例、中用量群（ 5.0×10^6 個群）15例、高用量群（ 10.0×10^6 個群）16例、偽手術群15例であった。

本品群では定位脳手術により、1箇所の頭蓋骨孔から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箇所に細胞移植が実施された。偽手術群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。有効性の主要評価項目とされた本品移植後又は偽手術実施後24週目におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量の結果は表のとおりであった。また、FMMSスコアのベースラインからの変化量の推移は図のとおりであった。

表 主要評価項目の結果（mITT集団）

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=15)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=15)	10.0×10 ⁶ 個群 (n=16)	SB623群 (n=46)	偽手術群 (n=15)
ベースライン ^{注1), 注2)}	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24週目 ^{注1), 注2)} におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量	6.0±10.1	11.0±8.4	8.1±12.8	8.3±10.6	2.3±4.7
偽手術群との群間差 (95% CI) ^{注1), 注2), 注4)}	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 ^{注1), 注2), 注3)}				0.0401	

平均値±標準偏差

注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、事後に当該被験者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組み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。

注2) 割付群、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

注3) 有意水準両側5%

注4) 最小二乗平均

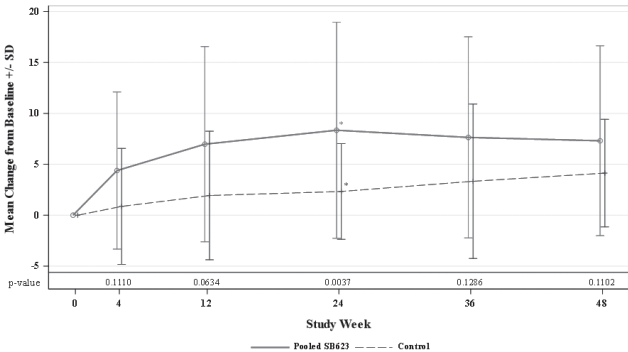


図 FMMSスコアのベースラインからの変化量（平均±標準偏差）の推移（mITT集団）

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。

18. 原理・メカニズム

本品の作用機序は明らかにされていないが、移植後に細胞傷害や代謝ストレス障害等により移植された細胞が死滅する過程で放出されたFGF-2が神経細胞の増殖を促進することが作用機序の一つと考えられる^{5, 6)}。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

構成体名	貯蔵方法
脳内移植用細胞剤	液体窒素気相下
専用投与機器セット	室温
専用調製液	室温

19.2 有効期間

構成体名	有効期間
脳内移植用細胞剤	36カ月
専用投与機器セット	2年
専用調製液	3年

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、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

22. 主要文献

- 社内資料：無胸腺ヌードラットにおける、SB623の長期脳内分布（試験番号PSP036）（2024年7月31日承認、CTD2.6.4.4.5）
- 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）（2024年7月31日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
- 社内資料：脳梗塞モデルラットにおける、SB623の生体内分布（試験番号PSP034）（2024年7月31日承認、CTD2.6.4.4.6）
- 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01試験）（2024年7月31日承認、CTD2.7.6.1.2.2.1）
- 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）（2024年7月31日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 社内資料：SB623の細胞外マトリックス（ECM）の神経保護特性（試験番号PSP045）（2024年7月31日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

23. 文献請求先及び問い合わせ先

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

24. 製造販売業者等

24.1 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

www.sanbio.com