

平成 30 年 11 月 21 日  
医 薬・生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

### 審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 二 ヒト体性幹細胞加工製品  
[一般的名称] ヒト（自己）骨髓由来間葉系幹細胞  
[販 売 名] ステミラック注  
[申 請 者] ニプロ株式会社  
[申 請 日] 平成 30 年 6 月 29 日（製造販売承認申請）

#### 【審議結果】

平成 30 年 11 月 21 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当する。条件及び期限は次のとおりとすることが適当である。

#### 承認条件

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

#### 承認の期限

7 年

## 審査報告書

平成 30 年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ステミラック注

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト（自己）骨髓由来間葉系幹細胞

[申 請 者] ニプロ株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 6 月 29 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者本人から採取した骨髓液中の間葉系幹細胞を体外で培養して増殖させた後、凍結保存バッグに充填して凍結保存したものを主構成体とする再生医療等製品である。本品の副構成体は、医療機関において患者末梢血及び患者骨髓液を採取し、運搬するための採血キット及び骨髓採取キットからなる。

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 先駆け審査指定再生医療等製品（指定番号：先駆け審査（27 再）第 1 号、平成 28 年 2 月 10 日付け薬生機発 0210 第 4 号）、再生医療等製品先駆け総合評価相談実施品目

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害に対して本品の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法で医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

### [用法及び用量又は使用方法]

骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

#### <本品の原料採取時に行う事項>

- (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセルトリーア 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から骨髓液を採取する。採取した骨髓液は、骨髓採取キットの構成体である骨髓希釈液DMEMとともに容器（ニプロセルトリーオ 骨髓用）に入れ、混合して密封する。骨髓液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

#### <本品を患者に適用する際に行う事項>

自己骨髓間葉系幹細胞として1回 $0.5 \times 10^8$ ～ $2.0 \times 10^8$ 個(最大投与量は体重1kgあたり $3.34 \times 10^6$ 個)を、生理食塩液で3倍以上に希釈しながら、本品の流量0.7～1.0mL／分を目安に点滴静注する。

### [承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
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。

別 紙

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ステミラック注

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト（自己）骨髓由来間葉系幹細胞

[申 請 者] ニプロ株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 6 月 29 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者本人から採取した骨髓液中の間葉系幹細胞を体外で培養して増殖させた後、凍結保存バッグに充填して凍結保存したものを主構成体とする再生医療等製品である。本品の副構成体は、医療機関において患者末梢血及び患者骨髓液を採取し、運搬するための採血キット及び骨髓採取キットからなる。

[申請時の効能、効果又は性能]

脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

<本品の製造前に行う事項>

- (1) 患者から骨髓液を採取する。採取した骨髓液は、骨髓採取キットの構成体である骨髓希釈液 DMEM とともに容器（ニプロセルトリー 骨髓用）に入れ、混合して密封する。骨髓液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセルトリー 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

<本品を患者に適用する際に行う事項>

自己骨髓間葉系幹細胞として 1 回  $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$  個（最大投与量は体重 1 kgあたり  $3.34 \times 10^6$  個）を、生理食塩液で 3 倍以上に希釈し、点滴静注する。

[目 次]

1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	3
2 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略	4
3 安定性に関する資料及び機構における審査の概略	8
4 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略	9
5 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	13
6 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	13
7 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	14
8 リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	29
9 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
10 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

### 1.1 申請品目の概要

本品は、(1) 主構成体として、患者自身から採取した骨髓液中の MSC を体外で培養・増殖させ、患者の血清を含む凍結保存液に懸濁して凍結保存した細胞、(2) 副構成体として、①患者末梢血採取及び製造所への運搬時に用いる採血キット及び②骨髓液採取及び製造所への運搬時に用いる骨髓採取キットから構成されるヒト体性幹細胞加工製品である。

本品の適用対象である脊髄損傷は、多くの場合、重篤で永続的な機能障害をもたらす難治性の疾患である。損傷を受けた脊髄の部位より下部の脊髄が支配する領域の機能不全を起こし、上位頸椎の脊髄損傷では、呼吸障害や四肢麻痺を呈することもある (Orthopaedic knowledge update Spine. American Academy of orthopaedic surgeons; 2012. 187-95)。本邦では 10 万人以上の患者があり、年間の新規発生患者数は約 5,000 人と推定されている。交通事故、高所転落、スポーツ外傷等が発生原因とされ (Orthopaedic knowledge update Spine. American Academy of orthopaedic surgeons; 2012. 187-95、日脊髄障害医会誌、2005; 18: 271-274)、本邦における年齢分布は若年層と高齢者にピークが二極化する傾向があることが特徴となっている (日脊髄障害医会誌、2005; 18: 271-274)。

本品の構成細胞は、遊走能、神経栄養因子等の分泌能、免疫調節能及び分化能を示すことが確認されている。投与後は損傷部位へ集積し、神経栄養因子等を介した神経保護作用を発揮し、免疫調節、神経系細胞への分化、その他複数の機序により脊髄損傷に伴う神経症候を改善すると考えられている。本品は医薬品と同様に薬理的な作用による治療効果が期待される製品であり、点滴で静脈内に投与される。

本品は、「脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善」を予定する効能、効果又は性能として、「医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度の試行的実施について」（平成 27 年 7 月 1 日付け薬食機参発 0701 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）に基づき、平成 28 年 2 月 10 日に再生医療等製品に係る先駆け審査指定制度の対象品目に指定されている（先駆審査（27 再）第 1 号）。

### 1.2 開発の経緯等

脊髄損傷は、直接の外力によりもたらされる組織の挫滅、出血、軸索の断裂等の一次的損傷と、受傷後から数カ月間にわたって進行する虚血、炎症、遅発性神経細胞死等の二次的損傷に分けられる。脊髄損傷に対する治療においては、これらの二次的損傷の進行を防ぎ、残された機能を温存することが重要である。

脊髄損傷に対する現在の標準的な治療方法は、急性期の脊椎の整復、除圧、固定等の外科的な処置とリハビリテーションである (Handb Clin Neurol 2012; 109:105-130)。薬物治療は、メチルプレドニゾロン・コハク酸エステルナトリウムの静脈内大量投与が実施されているが、その臨床的有用性については評価が定まっていない (Orthopaedic knowledge update Spine. American Academy of orthopaedic surgeons; 2012. 187-95)。上記の治療による神経機能の改善度は低く、予後不良であるため、新しい治療法が望まれている。

従来、一度損傷した中枢神経や脳神経は再生しないと考えられてきた。しかしながら、1970 年代後半以降、オリゴデンドロサイト、シュワン細胞等の神経系細胞を脱髓モデル動物に移植すると損傷された中枢神経で再有髓化が誘発されること (Ann N Y Acad Sci 1987; 495: 71-85、Nature 1977; 266: 68-9 等)、また、神経幹細胞を脊髄損傷モデル動物に移植すると再有髓化や神経細胞の分化が生じ、神経機能が回復することが報告され (Exp Neurol 2001; 167: 27-39)、損傷した神経組織が細胞移植により再生する可

能性が示された。本品の開発元である札幌医科大学の本望らは、ラットの骨髓から採取した MSC を脱髓モデルラットの損傷部へ移植すると脱髓神経軸索が再有髓化すること (Glia. 2001; 35: 26-34) 、また、脊髓損傷モデルラットに MSC を静脈内投与すると MSC の損傷部位への集積、脊髓組織の壊死の抑制、神経栄養因子の分泌、神経系細胞への分化等が認められ、運動機能が有意に回復することを報告した (Brain Res 2010; 1343: 226-35) 。その後、平成 18 年より本望らにより、自己骨髓由来 MSC を脳梗塞亜急性期患者に静脈内投与したときの治療効果を検討する臨床研究が実施され (Brain 2011; 134: 1790-1807) 、さらに、同大学において脳梗塞患者を対象とした医師主導治験、及び脊髓損傷患者を対象とした第Ⅱ相医師主導治験 (STR01-03 試験) が開始された。STR01-03 試験において本品の有効性が示唆され、安全性は忍容可能であると考えられたことから、申請者は札幌医科大学から本品に関する技術導入を行った上で、STR01-03 試験の成績を以て、今般の再生医療等製品製造販売承認申請に至った。

## 2 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略

本品の主構成体は、患者自身の骨髓液から接着培養により増殖させて得られる MSC を凍結保存液に懸濁後保存バッグに充填し、凍結したものである。製造に用いる細胞培養用培地及び本品中の凍結保存液には、患者自身の血清が含まれる。

本品の副構成体は、患者末梢血の採取及び製造所への運搬時に用いる採血キット、並びに患者骨髓液の採取及び製造所への運搬時に用いる骨髓採取キットからなる。採血キット及び骨髓採取キットには、それぞれ滅菌済み専用容器（医療機器ニプロセルトリ）が含まれ、これに加え、骨髓採取キットには骨髓希釈液 DMEM が含まれる。

### 2.1 製造方法

#### 2.1.1 製造工程

本品の製造工程は、主構成体である自己骨髓間葉系幹細胞懸濁液の製造及び副構成体の製造からなる。

##### 2.1.1.1 主構成体の製造方法

主構成体である自己骨髓間葉系幹細胞懸濁液の製造工程は、患者末梢血の受入れ、血清分離、■■■■■調製、患者骨髓液の受入れ、■■■■■・充填・施栓、凍結、試験、包装・表示及び保管の各工程からなる。重要工程は、■■■■■とされた。

##### 2.1.1.2 副構成体の製造方法

副構成体である採血キットの製造工程は、構成品受入れ、包装・表示・保管及び試験の各工程からなる。骨髓採取キットの製造工程は、骨髓希釈液 DMEM の製造（調製、無菌ろ過、充填、液中異物検査、表示・包装、試験・保管）、構成品受入れ、包装・表示・保管及び試験の各工程からなる。

#### 2.1.2 工程内管理試験

主構成体である自己骨髓間葉系幹細胞懸濁液の製造工程における工程内管理試験は、表 1 のとおりである。主構成体の製造に用いる細胞培養用培地及び凍結保存液に含まれる血清の原料となる患者末梢血

<sup>1)</sup> 第一継代時の総細胞数が管理値に満たない場合に実施される。

は、1回あたり400 mLを上限として患者より複数回採取され、総量として約1,000 mLが採取される。また、本品の原料となる患者骨髓液は、患者の腸骨より20~50 mL採取される。採取された末梢血及び骨髓液は、それぞれ採血キット及び骨髓採取キットを用いて製造所まで輸送される。

表1 自己骨髓間葉系幹細胞懸濁液の工程内管理試験

工程	試験項目
末梢血の受入れ	[REDACTED] ウイルス否定試験 <sup>b</sup> [REDACTED]
血清分離	[REDACTED] エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験)
調製	[REDACTED] フィルター完全性
骨髓液の受入れ	[REDACTED] マイコプラズマ否定試験 [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] フィルター完全性
	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] フィルター完全性
	[REDACTED] 無菌性
充填・施栓	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

a : [REDACTED]

b : [REDACTED]

副構成体である骨髓採取キットに含まれる骨髓希釈液DMEMの製造工程における工程内管理試験は、表2のとおりである。

表2 骨髓採取キット（骨髓希釈液 DMEM）の工程内管理試験

工程	試験項目
無菌ろ過	フィルター完全性
充填	[REDACTED]

## 2.2 外来性感染性物質の安全性評価

### 2.2.1 末梢血及び骨髓液

末梢血及び骨髓液は、医療機関において患者に対して実施される問診と血清学的検査又は核酸増幅検査によるウイルス等の検査（HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、パルボウイルスB19及び梅毒トレポネーマ）の結果により受入れの可否が判断され、また、製造所においてマイコプラズマ否定試験が実施される。いずれの原料も生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）に適合している。

## 2.2.2 末梢血及び骨髓液以外の生物由来原料等

主構成体の製造に使用される患者末梢血及び患者骨髓液以外の生物由来原料等は、表3のとおりである。

表3 主構成体の製造工程で使用される患者末梢血及び患者骨髓液以外の生物由来原料等

原料名	動物	使用部位	使用工程
ヘパリンナトリウム	ブタ	腸粘膜	[REDACTED]
トリプシン EDTA 溶液	トリプシン	ブタ	[REDACTED] 脾臓 [REDACTED]
	乳糖	ウシ	乳 [REDACTED]
	Trypsin Activator	ブタ	脾臓 [REDACTED]

ヘパリンナトリウムは、本邦で製造販売承認を受けた医薬品が用いられる。

トリプシン-EDTA 溶液の原料であるトリプシン粉末は健康なブタの脾臓に由来し、いずれの生物由来原料等も生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）に適合している。

## 2.3 製造工程の開発の経緯

主構成体の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。

- ・ 製法Aから製法B:[REDACTED]
- ・ 製法Bから製法C:[REDACTED]
- ・ 製法Cから申請製法:[REDACTED]、[REDACTED]  
[REDACTED]、[REDACTED]

### [REDACTED]とする変更

いずれの変更前後においても、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、主構成体の同等性／同質性が確認されている。なお、製法Bで製造された主構成体が臨床試験<sup>2)</sup>（症例STR0103-03、STR0103-04、STR0103-05、STR0103-06、STR0103-07、STR0103-09、STR0103-10及びSTR0103-11の8例）に、製法Cで製造された主構成体が同臨床試験（症例STR0103-12、STR0103-14、STR0103-15、STR0103-16及びSTR0103-17の5例）に使用された（7.1参照）。

## 2.4 特性解析

主構成体について、表4に示す特性解析が実施された（4.1～4.4参照）。

表4 特性解析における評価項目

表面抗原	FCM（細胞表面抗原表現型）
遊走能	FCM（遊走関連受容体及び接着因子の発現）、Migration assay 法、定量 RT-PCR（接着・浸潤関連因子の遺伝子発現）
神経栄養因子等の分泌	ELISA（液性因子の発現）、定量 RT-PCR（液性因子の遺伝子発現）
免疫調節能	ELISA 及び定量 RT-PCR（免疫調節因子の発現）、FCM（細胞表面抗原表現型）
分化能	骨芽細胞分化能、脂肪細胞分化能、軟骨細胞分化能、神経細胞分化能

## 2.5 製造工程の評価

### 2.5.1 製造工程由来不純物の除去について

製造工程由来不純物について、[REDACTED]工程における[REDACTED]に基づく残存量評価が実施された。その結果、製造工程で使用される細胞培養用培地に含まれる[REDACTED]

<sup>2)</sup> STR01-03 試験

並びに\_\_\_\_\_の各成分の最終製品中の推定残存量は、表5のとおりであった。また抗生素質（ペニシリンーストレプトマイシン）について治験製品での最終製品中の残存量が測定され、ペニシリンは\_\_\_\_\_単位<sup>3)</sup>（平均値：\_\_\_\_\_単位）、ストレプトマイシンは\_\_\_\_\_μg（平均値：\_\_\_\_\_μg）であった。申請製法では、\_\_\_\_\_のみ細胞培養用培地に抗生素質を添加するため（2.3 参照）、治験製品に比べて市販製品における各成分の残存量は低下すると考えられる。各不純物の残存量におけるヒトでの安全性上の懸念は低く、製造工程由来不純物に関する管理項目は設定されていない。

表 5 各製造工程由来不純物の各成分の推定残存量

### 2.5.2 ベリフィケーションの実施について

主構成体の製造方法に関して、現時点での工程の変動要因を明確に特定できていないものの、目的とする品質が製造毎に確保できるよう、末梢血及び骨髓液の品質特性の変動により生じうる品質リスクを踏まえた製造工程パラメータ及び工程内管理試験、並びに表6に示す主構成体の規格及び試験方法により構成されるベリフィケーションによる品質管理戦略が構築されている。本品に求められる品質特性は、

等である。

## 2.6 本品の管理

主構成体及び副構成体の規格及び試験方法は、表 6 及び表 7 のとおりである。

いずれの構成体についても標準物質は設定されていない。

表 6 主構成体の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観・性状	目視
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
細胞表面抗原解析	FCM
[REDACTED]	陽性
[REDACTED]	陽性
[REDACTED]	陽性
[REDACTED]	陰性
[REDACTED]	陰性
[REDACTED]	陽性
[REDACTED]	陽性
無菌試験	微生物迅速試験法
エンドトキシン試験	日本薬局方
マイコプラズマ否定試験	日本薬局方

3) [ ] ug/単位として換算した値

表7 副構成体の規格及び試験方法

副構成体	試験項目
採血キット	外観
	外観
	性状
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	エンドトキシン
骨髓採取キット	無菌試験
	[REDACTED]
	採取容量
骨髓希釈液 DMEM	不溶性異物
	不溶性微粒子
	[REDACTED]

## 2.R 機構における審査の概略

本品は、患者自身に由来する末梢血及び骨髓液を原料に用いていること、また、開発段階での製造実績が極めて限定的であり現時点での製造工程に関する知識は限られていることから、製造毎に品質のばらつきを管理することが本品の品質管理として重要である。申請者の提示するベリフィケーションにおいて、品質リスク評価に基づき、MSCとしての特性を示す細胞表面抗原表現型、炎症性サイトカイン刺激に対する神経栄養因子・免疫調節因子の分泌、遊走能に関連する接着因子等、臨床上の有効性と関連する重要品質特性の可能性がある品質特性を管理するための項目が設定されていると考えられる。したがって、機構は、当該ベリフィケーションに基づいて製造管理を行うことにより、製造毎に品質のばらつきを管理した製造が可能と考えられることから、本品の品質管理戦略は了承できると判断した。製造販売後の製造において本品が有する多様な品質特性について継続的なデータ収集を行い、臨床での有効性及び安全性に関する情報を勘案して、重要品質特性の特定を進めていく必要があると考える。

## 3 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 主構成体の安定性

主構成体の安定性試験の概略は、表8のとおりである。

表8 主構成体の安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-80±5°C	3ヶ月	ポリエチレン製チューブ付
苛酷試験	1	[REDACTED]	[REDACTED]	細胞凍結バッグ

長期保存試験及び苛酷試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、主構成体の有効期間は、ポリエチレン製チューブ付細胞凍結バッグを用いて-80°C以下で保存するとき、3ヶ月と設定された。

### 3.2 投与液の安定性

主構成体は、用時融解し投与される。融解後の投与液について、[REDACTED]を指標とした安定性評価が実施された。試験の概略は、表9のとおりである。

表9 投与液の安定性試験の概略

ロット数	保存条件	融解条件	評価時点	保存形態
3	30±2°C	37°C水浴にて急速融解	0、0.25、0.5、0.75、1.0、2.0時間	ポリエチレン製チューブ付細胞凍結バッグ

30±2°Cにおける[ ]は、融解後2時間で[ ]%以上であった。

以上より、主構成体は37°Cで融解後直ちに投与を開始し、融解後1時間以内に投与を完了することとされた。

### 3.3 副構成体の安定性

副構成体である骨髄採取キットに含まれる骨髄希釈液 DMEM の安定性試験の概略は、表 10 のとおりである。

表10 副構成体の安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	12カ月	シリソジ（ポリプロピレン製注射筒及びブチルゴム製ガスケット）
加速試験	3	25°C/60%RH	6カ月	

長期保存試験及び加速試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、骨髄採取キットの有効期間は、5±3°Cで保存するとき1年間と設定された。なお、採血キットの有効期間は、滅菌済み専用容器（医療機器ニプロセルトリー）の有効期間を踏まえ、直射日光及び高温多湿を避けて保管するとき、3年間と設定された。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、主構成体及び副構成体の貯法及び有効期間、並びに投与液の安定性評価結果を了承した。

## 4 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略

効能、効果又は性能に関する試験には、別に記載したもの除き、治験製造時の剩余細胞を製造方法に準じて培養増殖させた試験検体（以下、本項では「患者に由来する MSC」と記載する。）を用いた。

### 4.1 細胞遊走能（添付資料 4-1）

#### 4.1.1 ケモカイン受容体及び成長因子受容体の発現

ケモカイン受容体 [ ]種）及び成長因子受容体 [ ]種）の発現が、FCMにより検討された。その結果、ケモカイン受容体については3患者に由来する MSC で共通して発現する受容体は認められなかつたが、成長因子受容体については EGFR、HGFR、NGFR 及び Tie2 の発現が共通して認められた。

#### 4.1.2 ケモカイン及び成長因子に対する遊走能

ケモカイン及び成長因子刺激による遊走能が、トランスウェルを使用した遊走試験により検討された。ケモカイン [ ]種）又は成長因子 [ ]種）をそれぞれ添加した添加培地と無添加培地において、移動した細胞数を相対的遊走比として算出した。3患者に由来する MSC で試験した結果、相対的遊走比は、各種

ケモカイン及び成長因子により増加傾向を示し、特に高値を示したのはケモカインの MCP-1 (■～■倍) 及び成長因子の EGF (■～■倍) であった。

#### 4.1.3 接着因子及び浸潤関連因子の発現

MSC における接着因子 (*ITGA4* 及び *ITGB1*) 及び浸潤関連因子 (*MMP1*, *MMP2*, *TIMP1* 及び *TIMP2*) の遺伝子発現について、炎症性サイトカイン刺激 ■■■■■ 時の発現変化が、リアルタイム RT-PCR により検討された。

3 患者に由来する MSC で試験した結果、無刺激下において、これら全ての因子の発現が認められたのに対し、炎症性サイトカイン刺激下では、■■■■■ *MMP1* のみ発現増加 (それぞれ ■～■倍、■～■倍) が認められた。

また、接着因子 (■種) の発現が FCM により検討され、3 患者に由来する MSC において 7 種 (NCAD, CD44, NCAM, ALCAM, ITGAV, ITGA4 及び ITGB1) の発現が認められた。

#### 4.2 神経栄養因子等液性因子の発現及び分泌能 (添付資料 4-2)

神経栄養因子等液性因子 ■■■■■ の遺伝子発現及び分泌能について、3 患者に由来する MSC を用いて、炎症性サイトカイン刺激 ■■■■■ による変化が検討された。

リアルタイム RT-PCR により遺伝子発現を検討した結果、無刺激下では全ての発現が認められ、炎症性サイトカイン刺激下では、■■■■■ により *NGF* の発現増加 (それぞれ ■～■倍、■～■倍) が認められた。

ELISA 法により分泌を検討した結果、無刺激下では proBDNF, matureBDNF, VEGF, PIgf 及び HGF について分泌が認められた。炎症性サイトカイン刺激下では、■■■■■ VEGF 及び HGF の分泌量の増加が認められた。

#### 4.3 免疫調節作用 (添付資料 4-3)

##### 4.3.1 免疫調節因子の発現及び分泌能

免疫調節因子 (*TSG-6*, *CX3CL1* 及び *TGF-β1*) の遺伝子発現及び分泌能について、3 患者に由来する MSC を用いて炎症性サイトカイン刺激 ■■■■■ による変化が検討された。

リアルタイム RT-PCR により免疫調節因子の遺伝子発現を検討した結果、無刺激下では全ての遺伝子の発現が認められた。炎症性サイトカイン刺激下では、■■■■■ *TSG-6* の発現増加が認められ、■■■■■ *CX3CL1* の発現増加が認められた。*TGF-β1* については、いずれの刺激下でも変化は認められなかった。

ELISA 法により免疫調節因子の分泌量を検討した結果、無刺激下も含めていずれの条件下でも *TSG-6* の分泌は認められなかった。*CX3CL1* は、無刺激下では分泌が認められなかつたが、■■■■■ では分泌量が著しく増加した。*TGF-β1* は、無刺激下で分泌が認められ、炎症性サイトカイン刺激による変化は認められなかつた。

#### 4.3.2 抑制型マクロファージ誘導能

MSC から分泌される TSG-6、CX3CL1 及び TGF- $\beta$ 1 は、マクロファージやミクログリアといった貪食細胞を活性型（M1 型）から抑制型（M2 型）に誘導し、細胞死を抑制すると考えられている（*Stem Cells* 2012; 30: 2044-53、*Neurobiol Dis* 2013; 58: 249-57 等）。そのため、[REDACTED] で刺激した [REDACTED] 細胞に対する M1 型（CD86 陽性、CD163 隆性）から M2 型（CD86 隆性、CD163 陽性）への誘導能が FCM により検討された。その結果、3 患者に由来する MSC と [REDACTED] 細胞の共培養により M1 型 [REDACTED] 細胞数は減少し、M2 型 [REDACTED] 細胞数の増加が認められた。

#### 4.4 神経細胞への分化能（添付資料 4-4）

MSC の神経細胞への分化能について、リアルタイム RT-PCR、免疫染色及び Nissl 染色により検討された。

3 患者に由来する MSC を神経分化誘導培地で 24 時間培養後、神経細胞マーカーである *MAP2* の発現をリアルタイム RT-PCR より検討した結果、いずれの検体においても発現量の増加が認められた。また、神経幹細胞マーカー（SOX2 及び Nestin）、並びに神経細胞マーカー（Neurofilament）の発現を免疫染色により検討した結果、神経分化誘導前では SOX2 及び Nestin の発現が認められ、神経分化誘導 24 時間後には Neurofilament の発現が認められた。神経細胞に特異的に認められる Nissl 小体について、MSC を用いて Nissl 染色により検討した結果、神経分化誘導 24 時間後に Nissl 小体が確認された。

1 患者に由来する MSC より sphere を形成し、神経分化誘導培地で 7 日間培養した結果、sphere 部分から神経突起状の突起物の伸張が認められた。神経幹細胞マーカー（Nestin）及び神経細胞マーカー（Neurofilament）の発現を免疫染色により検討した結果、sphere 部分において Nestin 陽性細胞が確認され、また sphere から伸長した神経突起状の細胞において Nestin 隆性、Neurofilament 隆性が確認された。

#### 4.5 *in vivo* における MSC の作用機序に関する評価について

本品を用いた作用機序に関する *in vivo* 試験は実施されておらず、申請者は MSC の公表論文に基づき考察し、以下のとおり説明している。

##### 4.5.1 運動機能に対する作用（参考資料 4-A-1）

脊髄損傷モデルラットに対し、ラット MSC を単回静脈内投与（脊髄損傷 6 時間、1、3、7、10、14、21 又は 28 日後）したときの損傷 42 日後までの後肢運動機能の経時変化が、Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) スコアを用いて評価された。その結果、いずれの観察時点においても媒体投与群と比較してラット MSC 投与群で運動機能の改善が認められ、損傷後早期に投与した群においてより大きな運動機能の改善が認められた（*Brain Res* 2010; 1343: 226-35）。

##### 4.5.2 神経機能に対する作用（参考資料 4-A-10）

脱髓モデルラット（X 線照射 3 日後に、エチジウムプロマイドを投与し作製）の脊髄ヘマウス MSC を移植したときの 21 日後の摘出脊髄に対し電気生理学的評価が実施され、神経伝達速度の回復が認められた（*J Neurosci* 2002; 22: 6623-30）。

#### 4.5.3 損傷部位への集積作用（参考資料 4-A-1）

脊髄損傷モデルラットに LacZ 標識されたラット MSC (LacZ-rMSC) を単回静脈内投与（脊髄損傷 6 時間、1、3、7、10、14、21 又は 28 日後）したときの各投与から 1 週間後に摘出された脊髄凍結切片の免疫染色により、損傷部位及びその周辺に LacZ-rMSC の集積が認められた (Brain Res 2010; 1343: 226-35) (5.2 参照)。

#### 4.5.4 神経栄養因子の分泌能（参考資料 4-A-1）

脊髄損傷モデルラットにラット MSC を単回静脈内投与（脊髄損傷 6 時間、1、3、7、10、14、21 又は 28 日後）したときの各投与から 3 日後における脊髄中の BDNF の分泌が評価され、いずれの時点でも MSC が投与されたラットにおいても、媒体投与群と比較して BDNF の濃度は高かった (Brain Res 2010; 1343: 226-35)。

#### 4.5.5 免疫調節能（参考資料 4-A-1 及び 4-A-2）

脊髄損傷モデルラットにラット MSC を単回静脈内投与（脊髄損傷 6 時間、1、3、7、10、14、21 又は 28 日後）したときの損傷 42 日後の剖検の結果、病変部位で壊死性空洞の形成抑制 (Brain Res 2010; 1343: 226-35) が認められた。また、脊髄損傷モデルラットにラット MSC 又は媒体を脊髄損傷 7 日後に投与し、投与 1 週後にエバンスブルーを単回静脈内投与した直後の損傷部位周囲の血液脊髄閥門からのエバンスブルーの漏出が評価され、媒体投与群と比較してラット MSC 投与ではエバンスブルー漏出の軽減が認められた (Exp Neurol 2015; 267: 152-64)。

#### 4.5.6 神経細胞への分化能（参考資料 4-A-1）

脊髄損傷モデルラットにラット MSC を単回静脈内投与したときの投与 1 週後の脊髄の凍結切片において、損傷部位に集積した MSC の一部について神経細胞のマーカーである NeuN 又はグリア細胞のマーカーである GFAP が陽性であることが免疫染色により認められた (Brain Res 2010; 1343: 226-35)。

### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の静脈内投与による脊髄損傷後の神経機能回復の作用機序について、以下のように説明している。

静脈内投与された MSC は成長因子及びケモカインによって損傷部位付近に遊走し、浸潤因子である MMP や TIMP 等を分泌することにより、損傷部位に浸潤すると考えられる (4.1 及び 4.5.3 参照)。また MSC は、損傷部位において神経栄養因子及び免疫調節因子を分泌することで神経保護作用を発揮すると考えられ (4.2、4.3、4.5.4 及び 4.5.5 参照)、加えて MSC は神経細胞への分化能を有しており、損傷部位で神経細胞に分化することが確認された (4.4 及び 4.5.6 参照)。以上のような MSC が有する生物学的・薬理学的特性が、脊髄損傷後の運動機能及び神経機能を回復させると考える (4.5.1 及び 4.5.2 参照)。

機構は、提出された資料から、本品の作用機序に関して、MSC が有する多様な生物学的・薬理学的特性により脊髄損傷後の運動機能回復及び神経機能回復が期待できることを示唆する成績は得られていると考える。今後も MSC における新たな生物学的・薬理学的特性に関する研究報告等に注視し、知見を収集するとともに、得られた知見については必要に応じて医療現場への情報提供を行うことが重要であると考える。

## 5 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の体内動態に関する資料として、GFP 標識されたラット MSC を用いたラットの体内動態試験の成績及び LacZ 標識されたラット MSC を用いたラットの脊髄損傷部への集積解析の結果が提出された。

### 5.1 正常ラット体内動態試験（添付資料 5-ア）

GFP 遺伝子トランスジェニックラットの骨髄から採取し培養した MSC (GFP-rMSC)  $1.0 \times 10^6$  個が雌のラットに単回大腿静脈内投与され、投与直後の血液と、2 及び 24 時間並びに 1、2、3 及び 4 週間後の肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、肺臓、唾液腺、胃、脳、脊髄、甲状腺、卵巣、筋肉、骨髓液、血液及び尿における GFP-rMSC の分布が、共焦点レーザー顕微鏡により観察された。その結果、投与 2 時間後の脾臓及び肺において GFP-rMSC の分布が認められた。肺では投与 1 週間後には検出されなくなり、脾臓では投与 4 週間後まで GFP-rMSC が観察されたが、ごく少数散見されるのみであった。その他の臓器、血液及び尿では、GFP-rMSC の分布は認められなかった。

### 5.2 脊髄損傷モデルラットにおける損傷部への集積解析（参考資料 4-A-1）

LacZ 標識されたラット MSC (LacZ-rMSC)  $1.0 \times 10^6$  個が脊髄損傷モデルラットへ単回大腿静脈内投与され、投与 1 週間後に免疫染色した損傷部を含む脊髄横断面が共焦点顕微鏡により観察された。その結果、脊髄の損傷部位及びその周辺に LacZ-rMSC が集積していることが確認された (Brain Res 2010; 1343: 226-35)。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

正常な動物に MSC を静脈内投与した場合に、肺及び脾臓以外の組織、骨髓液や尿に MSC の分布は認められなかつたことから、MSC は主に脾臓で分解されると推察された。また、脊髄損傷モデル動物に MSC を静脈内投与した場合には、正常な動物での生体内分布と同様に大部分が消失すると考えられるが、一部が脊髄損傷部位に集積することが示唆された。なお、損傷部位の炎症により MSC が誘引され遊走した可能性があると考えられるが、正確な集積機構は不明である。

また、脊髄損傷モデルラットにラット MSC を投与した際に約 5.5%が損傷部位に集積したことが報告されていることから (Neuroscience 2016; 335: 221-231)、脊髄損傷患者に投与された本品は、一部が損傷部位に集積するとともに、残りが 5.1 項に記載した分布を示すと考える。

機構は、本品の体内動態に関する申請者の説明を了承した。

## 6 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、イヌを用いた一般毒性試験（中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響評価を含む）と、核型分析試験及び軟寒天コロニー試験の試験成績が提出された。

### 6.1 一般毒性（中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響評価を含む）（添付資料 6-ア）

表 11 に示すイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された。本品投与による毒性学的変化、並びに中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響は認められなかった。

表 11 単回投与毒性試験（中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響評価を含む）

試験系	投与経路	用量（個/kg）	主な所見	添付資料
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0、 $3.34 \times 10^6$	$3.34 \times 10^6$ 個/kg 投与群の雌で肺及び胸腔壁の癒着、肺の局所的な炎症が認められたが、その程度及び発生頻度から自然発生性の所見であると判断された。また、投与 6 時間後までに FOB 測定、投与 6 時間後まで及び投与 2 週間後の剖検前日に呼吸数、心電図検査、心拍数、血圧、体温測定を行った結果、いずれの時点においても本品投与に起因する異常は認められなかった。	6-ア

## 6.2 その他の安全性（造腫瘍性）

### 6.2.1 軟寒天コロニー形成試験（添付資料 6-イ-4、6-イ-5、6-イ-6）

本品を[●]継代過培養した細胞を軟寒天上に播種し 2 週間培養した結果、足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかった。

### 6.2.2 核型分析試験（添付資料 6-イ-1、6-イ-2、6-イ-3）

P1 培養細胞又は本品を[●]継代過培養した細胞を用い、G バンド染色法により染色体数の計測及び核型分析を行った結果、本品を構成する細胞は形質転換せず正常核型を維持していると判断された。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

## 7 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	STR01-03	II	ASIA 機能障害尺度が A～C と診断された頸髄損傷患者	17	MSC として 1 回 $0.5 \times 10^8$ ～ $2.0 \times 10^8$ 個/body(最大 $3.34 \times 10^6$ 個/kg) を、単回静脈内投与する。	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

## 7.1 国内臨床試験

### 7.1.1 国内第 II 相試験（添付資料 7-1 : STR01-03 試験<[●]年[●]月～[●]年[●]月>）

一次症例登録（原料となる末梢血及び骨髄液の採取前）及び二次症例登録（本品投与前）時点の AIS<sup>4)</sup>が A～C と診断された頸髄損傷患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が 1 施設で実施された。目標症例数は、AIS A～C の各グレードでそれぞれ各 10 例（最低 5 例、最大 20 例）とされた。

<sup>4)</sup> 重症度別に A～E の 5 段階に分類される。A : 完全麻痺 (S4～S5 領域の運動・知覚機能の完全喪失) 、B : 不全麻痺 (神経学的高位より下位の運動は完全麻痺であり、知覚は S4～S5 領域を含めて残存) 、C : 不全麻痺 (神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の MMT 3 (重力に抗して運動ができる) 以上が半数未満) 、D : 不全麻痺 (神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の MMT 3 以上が半数以上) 、E : 正常 (運動・知覚とも正常)

主な選択基準は、一次症例登録時では、1) 脊髄損傷受傷から 14 日以内、2) 脊髄の主な損傷部位が頸髄、3) 画像診断で部分損傷、4) AIS A～C、5) 20 歳以上 70 歳以下とされ、二次症例登録時では、1) 脊髄損傷受傷から 54 日以内に本品の投与が可能、2) 出荷判定の規格を満たした治験製品の準備ができている、3) AIS A～C の基準をすべて満たす患者とされた。

患者末梢血及び骨髓液の採取、並びに用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

#### <患者末梢血及び骨髓液の採取>

骨髓液を腸骨等より最大 60 mL 採取する。末梢血は複数回に分けて採血し細胞培養に必要な自己血清を調製する。本品の初代培養に必要な自己血清を調製した後、骨髓液の播種を開始する。末梢血の総採取量は約 1,000 mL とする。

#### <用法及び用量又は使用方法>

本品を融解後速やかに、MSC として 1 回  $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$  個/body (最大  $3.34 \times 10^6$  個/kg) を 30 分以上かけて単回静脈内投与する。

一次症例登録された 17 例のうち、全例で末梢血が、15 例<sup>5)</sup> で骨髓液が採取された。このうち、二次症例登録の選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった 13 例<sup>6)</sup> に本品が投与され、有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団は、一次症例登録 17 例、二次症例登録 13 例とされた。

有効性解析対象集団とされた 13 例の患者背景は表 13 のとおりであり、いずれも外傷性の脊髄損傷で、全例で 220 日目の最終評価が可能であった。なお、AIS B の患者数は 2 例であることについて、申請者は AIS B の症例数が少なく最低 5 例の目標症例数の集積が困難であることに加え、AIS A 及び C の結果から AIS B の患者においても本品の有効性が期待されると考え、AIS B の患者数が目標症例数に到達する前に試験を終了した。

表 13 症例の背景 (有効性解析対象集団)

症例番号	AIS		年齢	性別	損傷部位	損傷種類	手術の有無	受傷からの日数	
	一次症例 登録前 <sup>a</sup>	投与直前 <sup>b</sup>						～手術日	～投与日
STR0103-03	A	A	34	男	C5	脱臼骨折	無	—	47
STR0103-04	A	A	56	女	C5	非骨傷性	有 (後方除圧)	1	49
STR0103-05	C	C	47	男	C5	非骨傷性	無	—	47
STR0103-06	C	C	58	男	C4	非骨傷性	無	—	49
STR0103-07	B	B	23	男	C5	骨折	有 (後方固定)	2	54
STR0103-09	C	C	36	男	C4	非骨傷性	有 (後方除圧)	13	53
STR0103-10	C	C	52	男	C5	非骨傷性	有 (後方除圧)	2	46
STR0103-11	C	C	55	男	C4	非骨傷性	無	—	52
STR0103-12	B	B	43	男	C5	非骨傷性	有 (後方除圧)	1	51
STR0103-14	A	A	65	男	C4	非骨傷性	有 (後方除圧)	0	43
STR0103-15	A	A	66	男	C4	非骨傷性	無	—	54
STR0103-16	A	A	55	男	C3	骨折	有 (後方除圧+後方固定)	16	51
STR0103-17	A	A	21	男	C4	脱臼骨折	有 (後方固定)	2	43

a : 脊髄損傷受傷後かつ受傷後 14 日以内に評価された。

b : 二次症例登録前で治験製品の投与前 7 日以内に評価された。

<sup>5)</sup> 血液疾患（骨髓異形成症候群）の疑い（症例 STR0103-01）、及び B 型肝炎ウイルス抗体の高値（症例 STR0103-02）により治験中止に至った。

<sup>6)</sup> 末梢血の染色体異常（症例 STR0103-08）、及び発熱により 54 日以内に治験製品を投与できなかった（症例 STR0103-13）ことにより治験中止に至った。

有効性の主要評価項目は、脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目における投与日（受傷後 40 $\pm 14$  日）直前（投与前 7 日以内）から AIS が 1 段階以上改善した症例の割合とされた。なお、事前に有効性に関する仮説は設定されていなかった。

有効性の副次評価項目は、脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目における投与日（受傷後 40 $\pm 14$  日）直前（投与前 7 日以内）から AIS が 2 段階以上改善した症例の割合、脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目における投与日（受傷後 40 $\pm 14$  日）直前（投与前 7 日以内）からの ISCSCI-92<sup>7)</sup> (Paraplegia 1994; 32: 70-80, Spinal Cord; 1997; 35: 266-74) の各項目（運動機能／知覚機能（表在触覚・ピン痛覚））の得点及び合計値の変化量、並びに脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目における投与日（受傷後 40 $\pm 14$  日）直前（投与前 7 日以内）からの SCIM-III<sup>8)</sup> (Disabil Rehabil 2007; 29: 1926-33) の合計値の変化量とされた。

被験者毎の有効性データは、表 14 のとおりであった。

表 14 被験者毎の有効性データ

症例番号	投与直前AIS <sup>a</sup>	受傷後220日AIS	AIS の変化		ISCSCI-92				受傷後220日目ににおける投与直前からの合計変化量	SCIM-III					
					受傷後 220 日目における投与直前からの変化量					受傷後220日合計得点	受傷後 220 日目				
			不変	1段階改善	2段階改善	運動機能	表在触覚	ピン痛覚	合計		合計得点	セルフケア(小計)	呼吸と排泄管理(小計)	移動(小計)	
STR0103-03	A	C	—	—	●	18	23	26	67	120	4	14	1	10	3
STR0103-04		C	—	—	●	13	44	47	104	149	9	11	0	10	1
STR0103-14		B	—	●	—	0	16	10	26	54	2	4	0	4	0
STR0103-15		B	—	●	—	3	19	11	33	61	2	4	0	4	0
STR0103-16		B	—	●	—	5	20	13	38	66	3	5	0	4	1
STR0103-17		A	●	—	—	0	8	6	14	24	0	0	0	0	0
STR0103-07	B	C	—	●	—	7	1	4	12	183	17	21	2	10	9
STR0103-12		D	—	—	●	57	48	47	152	277	2	12	0	10	2
STR0103-05	C	D	—	●	—	56	21	10	87	252	76	86	15	34	37
STR0103-06		D	—	●	—	51	6	4	61	220	24	34	2	21	11
STR0103-09		D	—	●	—	47	0	0	47	219	65	77	17	33	27
STR0103-10		D	—	●	—	36	38	36	110	286	67	77	14	36	27
STR0103-11		D	—	●	—	39	6	6	51	224	82	92	18	36	38

a : 二次症例登録前で治験製品の投与前 7 日以内に評価された。

主要評価項目の AIS が 1 段階以上改善した症例の割合は表 15 のとおりであり、有効性解析対象集団 13 例のうち AIS A の患者 1 例（症例 STR0103-17）を除く 12 例で 1 段階以上の改善が認められた。

<sup>7)</sup> 運動機能スコアと知覚機能スコア（表在触覚及びピン痛覚）からなる。運動機能では、C5 から T1 及び L2 から S1 までの 10 骨節に対して、代表する主要筋群の MMT を合計して計算する。右半身、左半身 50 点ずつを加算して正常 100 点となる。知覚機能では、C2 から S4-5 までの 28 骨節に対して、代表する主要知覚部位の表在感覚とピン痛覚を、消失=0、鈍麻=1、正常=2 で採点し合計する。それぞれ正常で 112 点となる。

<sup>8)</sup> 脊髄障害自立度評価法であり、セルフケアの小計 20 点、呼吸と排泄管理の小計 40 点、移動の小計 40 点、総計 100 点で評価する。

表 15 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前から AIS が 1 段階以上改善した症例の割合

投与直前の AIS	例数 (1 段階以上改善した症例数/ 解析対象症例数)	1 段階以上改善した症例の割合 [95%信頼区間] (%)
A	5/6	83.3 [43.7, 97.0]
B	2/2	100 [34.2, 100.0]
C	5/5	100 [56.6, 100.0]
合計	12/13	92.3 [66.7, 98.6]

AIS が 2 段階以上改善した症例の割合は、表 16 のとおりであり、2 段階以上の改善が認められた症例は、STR0103-03 及び STR0103-04（いずれも AIS A から C への改善）、並びに STR0103-12（AIS B から D への改善）の計 3 例であった。

表 16 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前から AIS が 2 段階以上改善した症例の割合

投与直前の AIS	例数 (2 段階以上改善した症例数/ 解析対象症例数)	2 段階以上改善した症例の割合 [95%信頼区間] (%)
A	2/6	33.3 [9.7, 70.0]
B	1/2	50.0 [9.5, 90.6]
C	0/5	0.0 [0, 43.5]
合計	3/13	23.1 [8.2, 50.3]

ISCSCI-92 の各項目（運動機能／知覚機能（表在触覚・ピン痛覚））及び合計値の変化量は、表 17 のとおりであった。AIS A～C のいずれのグレードにおいても、運動機能／知覚機能（表在触覚・ピン痛覚）の各項目の値及び合計値の平均値は、脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目に上昇が認められた。

表 17 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前からの ISCSCI-92 の各項目及び合計値の変化量

投与直前の AIS	項目	変化量の平均士標準偏差	95%信頼区間
A (N = 6)	運動機能得点	6.5 $\pm$ 7.4	-1.3, 14.3
	表在触覚得点	21.7 $\pm$ 12.1	9.0, 34.3
	ピン痛覚得点	18.8 $\pm$ 15.4	2.7, 35.0
	合計	47.0 $\pm$ 33.0	12.3, 81.7
B (N = 2)	運動機能得点	32.0 $\pm$ 35.4	-285.7, 349.7
	表在触覚得点	24.5 $\pm$ 33.2	-274.1, 323.1
	ピン痛覚得点	25.5 $\pm$ 30.4	-247.7, 298.7
	合計	82.0 $\pm$ 99.0	-807.4, 971.4
C (N = 5)	運動機能得点	45.8 $\pm$ 8.3	35.5, 56.1
	表在触覚得点	14.2 $\pm$ 15.4	-4.9, 33.3
	ピン痛覚得点	11.2 $\pm$ 14.3	-6.6, 29.0
	合計	71.2 $\pm$ 26.7	38.0, 104.4
全例 (A+B+C) (N = 13)	運動機能得点	25.5 $\pm$ 22.6	11.9, 39.2
	表在触覚得点	19.2 $\pm$ 15.8	9.7, 28.8
	ピン痛覚得点	16.9 $\pm$ 16.5	7.0, 26.9
	合計	61.7 $\pm$ 41.5	36.6, 86.8

N : 解析対象例数

また、SCIM-III の合計値の変化量は、表 18 のとおりであった。AIS A～C のいずれのグレードにおいても、SCIM-III の合計値の平均値は、脊髄損傷受傷後 220 ( $\pm 14$ ) 日目に上昇が認められた。

表 18 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前からの SCIM-III の合計値の変化量

投与直前の AIS	変化量の平均±標準偏差	95%信頼区間
A (N = 6)	3.3±3.1	0.1, 6.6
B (N = 2)	9.5±10.6	-85.8, 104.8
C (N = 5)	62.8±22.8	34.5, 91.1
全例 (A+B+C) (N = 13)	27.2±32.4	7.6, 46.7

安全性の評価項目は、一次症例登録後から最終評価終了後（脊髄損傷受傷後 220（±14）日目）までに発現したすべての有害事象を収集することとされた。

本試験における有害事象は、本品投与前 100% (17/17 例) 及び本品投与後 100% (13/13 例) に認められ、有害事象の総数は 362 件（本品投与前：200 件、本品投与後：162 件）であった。20%以上の症例に認められた有害事象は、表 19 に示すとおりであった。また、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

表 19 20%以上の症例に認められた有害事象

本品投与前に認められた有害事象 (N=17)			本品投与後に認められた有害事象 (N=13)		
事象名	発現例数 (n)	割合 (%)	事象名	発現例数 (n)	割合 (%)
尿路感染	12	70.6	紅斑	5	38.5
接触皮膚炎	11	64.7	接触皮膚炎	5	38.5
体重減少	10	58.8	筋痙攣	5	38.5
皮膚乾燥	8	47.1	薬物性肝障害	4	30.8
薬物性肝障害	7	41.2	脂漏性皮膚炎	4	30.8
肺炎	5	29.4	皮下出血	4	30.8
アレルギー性鼻炎	4	23.5	転倒	3	23.1
うつ病	4	23.5	皮膚剥脱	3	23.1
カテーテル・留置部位損傷	4	23.5	過剰肉芽組織	3	23.1
肝機能異常	4	23.5	カテーテル・留置部位損傷	3	23.1
胸水	4	23.5			
筋痙攣	4	23.5			
紅斑	4	23.5			
疼痛	4	23.5			

MedDRA/J ver. 20.0

認められた有害事象のうち、末梢血若しくは骨髓液の採取又は本品の投与との因果関係があると判定された有害事象は、末梢血採取に起因する貧血（Grade2 : 2 例 2 件）と骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛（Grade 1 : 1 例 1 件）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本品の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本品は、投与後脊髄損傷部位に集積し、神経栄養因子の分泌を介した神経栄養・保護作用や抗炎症作用等の作用機序により、急性期治療後の脊髄の二次的損傷の進行を抑制するとともに、神経機能の回復を促進することが期待されると考える。以上から本品は、脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害を有する患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

効能、効果又は性能に関する資料において示された MSC の特性 (p.9、「4 効能、効果又は性能に関する資料」参照) 及び臨床試験成績から、神経症候及び機能障害が残存する脊髄損傷患者に対し、二次的損傷の進行の抑制と神経機能の回復を期待して使用される新たな治療法になり得ると考える。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 臨床試験デザインの妥当性について

機構は、以下のように考える。

STR01-03 試験では対照群が設定されておらず、本品以外の要因（自然回復、リハビリテーションによる影響等）が結果に影響を及ぼした可能性が否定できないことから、得られた成績は限定的であると考える。本品の有効性を評価する上では、少なくとも、標準治療を実施した場合の経過に関する比較可能な対照データを取得しておくべきであったと考える。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、STR01-03 試験における有効性の評価項目の設定根拠について、以下のように説明している。本品は、脊髄損傷に伴う神経症候と機能障害の改善作用を有することが期待される製品である。脊髄損傷後の神経症候として現れる機能障害を総合的に評価する代表的な指標として AIS と ISCSCI-92 がある。AIS は多くの論文等で用いられている指標であり、長期の自然経過も AIS で評価されることが多いため、主要評価項目に設定した。また、運動機能及び知覚機能（表在触覚及びピン痛覚）に関連する神経症候についてより詳細に評価可能な指標である ISCSCI-92、並びに脊髄損傷に特化した指標として開発され、脊髄損傷患者にとって重要な課題である呼吸管理、褥瘡予防、屋外移動や乗用車への移乗等の評価項目を含む実質的な機能障害の評価指標である SCIM-III を副次評価項目に設定した。

有効性の評価時点については、標準治療を受けた脊髄損傷患者の予後は受傷後 6 カ月でほぼ固定するとの文献 (J Neurosurg 1993; 79: 500-507) 等を参考に、本品投与後約 180 日目となる脊髄損傷受傷後 220 日目とした。

機構は、脊髄損傷患者に対する本品の有効性を探索的に評価する上で、STR01-03 試験の有効性評価項目及び評価時点は受け入れ可能と考える。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明している。

STR01-03 試験で得られた有効性の結果を考察するにあたり、脊髄損傷患者に標準治療を行った際の神経学的機能予後について、本試験での本品投与時点に近い脊髄損傷受傷後 1 カ月からの AIS の変化に注目して表 20 のとおり調査を行った。

表 20 検索に用いた手法の概要

データベース	Pubmed
検索期間	[ ] 年 [ ] 月
検索語	spinal cord injury AND ASIA AND prognosis
絞込み条件	脊髄損傷受傷から 30 日後及び 1 年後の経過を AIS で評価している論文

その結果、参考可能なデータとして、Scivoletto らの報告（Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 485-9、Front Hum Neurosci 2014; 8: 1-11）が唯一入手可能であった。当該文献と STR01-03 試験で評価対象とされた脊髄損傷患者の患者背景等を表 21 に示した。当該文献に示された標準治療を行った場合の AIS グレードの変化（表 22）に比べて STR01-03 試験において得られた AIS の改善度は大きいことから、本品投与により重症度の改善が認められたと考える。

表 21 Scivoletto らの報告と STR01-03 試験の比較

		Scivoletto らの報告	STR01-03 試験	
評価指標		AIS	AIS	
評価時期	初期	受傷後 30 日		受傷後 40±14 日
	後期	受傷後 1 年		受傷後 220±14 日
年齢 (平均値±標準偏差)		50.4±19.3		47.0.±14.7
初期評価時の AIS		AIS A : 84 例 AIS B : 19 例	AIS C : 129 例 AIS D : 52 例	AIS A : 6 例 AIS B : 2 例 AIS C : 5 例 AIS D : -
損傷部位		頸髄損傷 : 81 例 胸髄損傷 : 147 例 腰髄損傷 : 54 例		頸髄損傷 : 13 例

表 22 Scivoletto らの報告における受傷 30 日後から 1 年後の AIS グレードの変化

	受傷 1 年後の割合 (%)				
	AIS A	AIS B	AIS C	AIS D	AIS E
受傷 30 日後の AIS A	95.2	0	2.4	2.4	0
AIS B	0	52.6	21.1	26.3	0
AIS C	0.8	0	44.2	53.5	1.6
AIS D	1.9	0	0	96.2	1.9

また、STR01-03 試験では、ISCSCI-92（運動機能及び知覚機能）及び SCIM-IIIにおいても AIS A～C の各グレードで改善傾向が認められ、機能障害及び神経症候の改善が認められたと考える。

なお、AIS 及び SCIM-III の改善が認められなかった症例 STR0103-17 は、AIS A の患者で、損傷部位 C4、脱臼骨折による頸髄損傷患者であり、受傷から 2 日間、整復されずに脊髄が圧迫され続け、脳幹から全脊髄にわたって浮腫が拡がっていた。同様に投与直前の AIS A の患者で骨傷性であっても骨折のみの場合（症例 STR0103-16）や脱臼を伴っても速やかに整復された場合（症例 STR0103-03）は回復が良好であった。

機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

STR01-03 試験は単施設での探索的な位置付けの試験として計画され、対照群が設定されておらず対象症例数が少数である等、得られた成績は限定的である。また、試験を早期に終了したことについては、臨床現場での AIS B の症例数が少なく、目標症例数の集積が困難であったことについて一定の理解はできるものの、適切な対応ではなかったと考える。また、申請者が提示した Scivoletto らの報告についても、対象患者集団に非外傷性の脊髄損傷患者が半数以上含まれていること、頸髄損傷以外の脊髄損傷が含まれること等、STR01-03 試験に組み入れられた患者集団とは患者背景に差異があり、さらに外部比較であるため比較可能性について限界があることから、Scivoletto らの報告と比較して本品の有効性を評価することには限界があると考える。

一方、STR01-03 試験において AIS の 1 段階改善以上の改善が 13 例中 12 例で認められたこと、特に、自然経過では改善が期待できない AIS A の被験者において 6 例中 2 例では 2 段階の改善が認められたこ

とは、本品の有効性を示唆する結果が得られたと考える。また、ISCSCI-92 及び SCIM-IIIにおいて、症例により改善の程度に違いは認められるものの、本品投与後にそれぞれ 13 例全例及び 13 例中 12 例において数値の上昇が認められており、多くの症例で日常生活動作の改善が認められたことを踏まえると、STR01-03 試験の結果から、脊髄損傷に伴う神經症候及び機能障害に対する本品の一定の有効性は期待できると考える。ただし、脱臼骨折による脊髄損傷の AIS A の患者 1 例（症例：STR0103-17）で、AIS 及び SCIM-III の改善が認められなかつたことには留意する必要があり、麻痺の予後について、受傷後早期の損傷の程度が本品の有効性に影響する可能性は否定できないと考える。したがって、受傷後早期の AIS、損傷部位、損傷の種類、手術の有無等の背景因子と本品の有効性の関連については、製造販売後に情報を収集しさらに評価する必要があると考える。

以上より、本品の一定の有効性は期待できると考えるもの、現時点では得られた有効性に関する情報は限られていることから、今後も引き続き本品の有効性について検討する必要があると考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議にて議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本品の安全性について以下のように説明している。

STR01-03 試験において、死亡、その他の重篤な有害事象は認められず、末梢血若しくは骨髓液の採取又は本品投与との因果関係が認められた有害事象は、末梢血採取に起因する貧血（Grade 2：2 例 2 件）及び骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛（Grade 1：1 例 1 件）であった。

本品投与後に新たに発現した有害事象で 20%以上の症例に認められた事象は、皮下出血 30.8%（4/13 例）、脂漏性皮膚炎 30.8%（4/13 例）及び転倒 23.1%（3/13 例）であり、脊髄損傷患者に特徴的なものであった。各事象の発現理由及び本品との因果関係に関する判断は以下に示すとおりである。

- 皮下出血（4 例 4 件）：打撲等によるものであると考えられ、いずれも本品との因果関係は否定された。
- 脂漏性皮膚炎（4 例 4 件）：麻痺による活動制限のため、顔面等に付着した脂類を取れずに発現したと考えられた。いずれも本品との因果関係は否定された。
- 転倒（3 例 7 件）：被験者の日常行動及びリハビリテーション時に生じたものである。めまい等は併発しておらず、いずれも本品との因果関係は否定された。

本品投与前にも 20%未満の割合で発現しており、治験製品投与後に 20%以上の症例に認められた有害事象は、皮膚剥脱 23.1%（3/13 例）及び過剰肉芽組織 23.1%（3/13 例）であった。各事象の発現理由及び因果関係については、以下のとおりである。

- 皮膚剥脱（3 例 5 件）：テープやおむつの使用に伴うもので、末梢血及び骨髓液の採取並びに本品投与との因果関係は否定された。
- 過剰肉芽組織（3 例 3 件）：治験治療とは異なる目的のカニューレ挿入等により生じたもので、末梢血及び骨髓液の採取並びに本品投与との因果関係は否定された。

以上より、脊髄損傷患者に対する本品の安全性は確認されたと考えるが、少數例のデータであることから、製造販売後に安全性に関するデータを収集する必要があると考える。

なお、参考として、2018 年 8 月現在、STR01-03 試験で本品の投与を受けた 13 例全例が健在であり（受傷後 2.0～4.3 年経過）、特筆すべき疾患等はなかった。

機構は、脊髄損傷患者の全身状態を考慮した上で、末梢血及び骨髓液採取に伴うリスク並びに本品を静脈内投与する際のリスクについて、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明し、添付文書にてこれらのリスクについて注意喚起し、リスク低減化を行うと回答した。

#### ① 末梢血及び骨髓液採取に伴うリスク

STR01-03 試験で認められた末梢血採取に起因する貧血及び骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛に加え、末梢血及び骨髓液採取に伴うリスクとして以下が挙げられる。

脊髄損傷患者では自律神経系が障害されており循環動態が不安定であるため、低血圧のリスクが考えられる。また、内分泌代謝疾患、循環器疾患、呼吸器系疾患、消化器系疾患、重度の多発性外傷、多臓器障害等により全身状態が極めて不良な患者、重度の頭蓋内病変、主要血管の高度狭窄、解離性大動脈瘤、強い動脈硬化性変化、重度の石灰化等が認められる患者、及び重度の脊髄・脊椎疾患（骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髓血管奇形、脊髓空洞症等）が認められる患者に対する本品の投与経験はなく、末梢血及び骨髓液の採取を契機に患者の容態が悪化する可能性がある。加えて、血圧コントロールが不良な患者においては、穿刺部からの出血リスクが考えられる。

#### ② 本品を静脈内投与する際のリスク

細胞の静脈内投与時のリスクとして肺塞栓、血栓形成等の発生が報告されており、脊髄損傷患者では凝固能が亢進していることが多いため、これらの発現リスクが考えられる。また、本品が有する免疫調節作用及び分泌する因子の作用等により、癌の再発等の可能性が完全には否定できず、さらに本品が有する免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性が完全には否定できない。加えて、抗生物質、動物由来材料等の使用に起因する過敏症（アナフィラキシーを含む）の発現リスク、及びヒト又は動物由来原料若しくは材料に起因する感染症の発現リスクを完全には排除できず、また、間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成の発現リスクも完全には否定できない。

機構は、本品の安全性について以下のように考える。

STR01-03 試験において、末梢血若しくは骨髓液の採取又は本品投与との因果関係が認められた末梢血採取に起因する貧血（Grade 2 : 2 例 2 件）及び骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛（Grade 1 : 1 例 1 件）はいずれも非重篤であり、その他、末梢血若しくは骨髓液の採取又は本品投与との因果関係が否定できない有害事象は認められていないことを踏まえると、脊髄損傷患者に対する本品の安全性は忍容可能と考える。ただし、現時点までに得られている本品の安全性に関する情報は限られているため、製造販売後に本品の安全性に関する情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。なお、脊髄損傷患者の全身状態を考慮した上の末梢血及び骨髓液の採取に伴うリスク、並びに本品を静脈内投与する際のリスクに関する申請者の説明と、添付文書にてこれらのリスクについて注意喚起し、リスク低減化を行うとの申請者の対応は適切と考える。特に、肺塞栓、血栓形成等のリスクについては、本品の投与速度に関する注意喚起を行った上で、緊急時に十分対応できる施設において、バイタルサインの確認、臨床検査等によるモニタリングや管理等が適切になされる体制下で使用される必要があると考える。また、末梢血採取に伴う貧血リスクについては、本品の製造に必要となる末梢血の採取間隔、総採取量を添付文書等により医療現場に情報提供し、患者の年齢、体重、全身状態等

を踏まえた適切な採血計画が立案されることが必要である。採血時にはバイタルサインの確認、臨床検査等によるモニタリングや管理等が適切になされる体制下で使用される必要があると考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議にて議論したい。

#### 7.R.4 効能、効果又は性能について

申請者は、本品の【効能、効果又は性能】の設定根拠について、以下のように説明している。

STR01-03 試験において、本品投与後に神経症候の指標である AIS 及び ISCSCI-92 において改善が認められるとともに、機能障害の指標である SCIM-III の値も改善を示した。したがって、本品の【効能、効果又は性能】を「脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善」とすることは妥当と判断した。

また【効能、効果又は性能】に関連する事項として、①本品の小児への適用について、②AIS D の患者への本品の適用について、③頸髄損傷以外の脊髄損傷に対する本品の適用について、それぞれ以下のように考える。

##### ① 本品の小児への適用について

STR01-03 試験では対象とされなかった小児への本品適用時の安全性を考察するため、表 23 に示す文献調査を実施した。

表 23 検索に用いた手法の概要

データベース	Pubmed
検索期間	●年●月
検索語	(clinical trial OR clinical test) AND (cell therapy OR cell transplantation) AND (safety OR risk) AND (child OR children)
絞込み条件	小児に MSC を投与した論文

抽出された各文献で報告されている小児の年齢及び MSC の用法・用量、有害事象の有無等を表 24 に示す。いずれもヒト同種骨髄由来 MSC を投与した報告であった。

表 24 小児における MSC 投与の臨床結果一覧

論文	投与方法	病名	年齢(歳)	体重(kg)	投与回数	細胞数(個/kg)	投与に関する有害事象	備考
Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 8932-37	点滴静注	骨形成不全症	3	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$5 \times 10^6$	なし	—
		骨形成不全症	4	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$4.37 \times 10^6$	なし	—
		骨形成不全症	2	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$1 \times 10^6$	なし	—
		骨形成不全症	3	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$2.85 \times 10^6$	なし	—
		骨形成不全症	3	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$5 \times 10^6$	なし	—
		骨形成不全症	3	N/A	2回	$1 \times 10^6$	なし	—
						$5 \times 10^6$	あり	抗ウシ胎仔血清抗体を原因とする尋麻疹発生

論文	投与方法	病名	年齢(歳)	体重(kg)	投与回数	細胞数(個/kg)	投与に關係のある有害事象	備考
Bone Marrow Transplant 2002; 30: 215-22	点滴静注	異染性白質ジストロフィー	5	13	1回	$2 \times 10^6$	あり	治療を要しない軽度な発熱の発生
		ハーラー症候群	5	23	1回	$4 \times 10^6$	なし	—
		ハーラー症候群	6	20	1回	$10 \times 10^6$	なし	—
		異染性白質ジストロフィー	7	21	1回	$10 \times 10^6$	なし	—
		ハーラー症候群	5	18	1回	$10 \times 10^6$	なし	—
Transplantation 2006; 81: 1390-7	点滴静注	GVHD	8	N/A	2回	$2 \times 10^6$	なし	—
						$1 \times 10^6$		
		GVHD	12	N/A	2回	$0.7 \times 10^6$	なし	—
						$1.3 \times 10^6$		
Blood Cells Mol Dis 2008; 40: 25-32	点滴静注	血球貪食症	14	72.5	3回	合計： $0.4 \times 10^6$	なし	—
		GVHD	9	39	1回	$2 \times 10^6$	なし	—
		GVHD	14	37.5	1回	$0.4 \times 10^6$	なし	—
		GVHD	4	15	1回	$3.0 \times 10^6$	なし	—
Lancet 2008; 371: 1579-86	点滴静注	GVHD	平均：22 (範囲： 0.5~64)	N/A	1~5 回	$0.4 \sim 9.0 \times 10^6$	なし	症例数：55例（55例中25例が小児）
Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 229-35	点滴静注	GVHD	平均：8.6 (範囲： 0.2~ 17.5)	平均： 32.1	週2 回、4 週間	$2 \times 10^6$	なし	症例数：75例

N/A：情報入手できず

以上の文献調査の結果、小児特有の有害事象は確認されず、本品の【用法及び用量又は使用方法】である「 $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$  個/body（最大  $3.34 \times 10^6$  個/kg）を単回静脈内投与」として小児へ本品を適用する際の安全性上のリスクは低いと考える。

一方、本品の製造において末梢血の採取が必要となるため、成人に比べて循環血液量が少ない小児においては、採血による貧血リスクが想定される。この点に関して、末梢血採取においては、患者の容態、体重、血液検査値（ヘモグロビン値）等を勘案して一回の採血量及び採血間隔を管理することで貧血リスクを抑え、また、添付文書、資材等において、小児等の体重の低い患者に本品を適用する場合には貧血の発症及び増悪に注意して採血を実施するよう注意喚起する。以上より、小児における末梢血採取のリスクは許容可能と考える。なお、造血細胞移植学会ガイドラインによると、自己血貯血における末梢血採取の1回採取量については、小児では循環血液量の12%の自己血貯血（10 mL/kg）が可能とされており、これ以外に自己血採取に関して、採血量、体重及び年齢に制限等は設けられていない（造血細胞移植学会ガイドライン第2巻、医薬ジャーナル社；2015. p.115）。

骨髓液採取について、造血細胞移植学会ガイドラインでは、骨髓ドナーの小児の対象年齢は1歳以上15歳以下となっており、体重については、実臨床での造血細胞移植における骨髓液採取量は、10~15 mL/kg が目安となっていることから（造血細胞移植学会ガイドライン第2巻、医薬ジャーナル社；2015. p.114 及び p.117）、本品の製造に必要な骨髓液量（最大 50 mL）であれば、小児における骨髓液採取のリスクは許容可能と考える。ただし、小児は成人と同様、腸骨から骨髓液を採取することとしており、骨髓液採取に起因する腸骨骨髓炎、敗血症性ショック及び仙腸関節の損傷のリスク（骨髓採取時に腸骨を

貫通するリスク)が想定されるため、これらのリスクについて添付文書にて注意喚起することでリスク低減化を行う。

また、有効性に関して、本品の効果は、神経栄養因子等の分泌による神經保護作用、免疫調節能による空洞形成の抑制作用、血液脊髄閥門の安定化作用等によってもたらされる脊髄損傷に伴う神經症候や機能障害の改善であり、患者の年齢によって影響を受けるとは考えにくい。

脊髄損傷受傷後には、後遺障害を抱えて多くの時間を過ごさなければならなくなることから、小児への適用は社会的意義が高く、リスク・ベネフィットの観点からも本品の小児への適用は許容可能と考える。

## ② AIS D の患者への本品の適用について

STR01-03 試験では、AIS A～C のいずれの群でも同様に神經症候の改善が得られている。また、SCIM-IIIにおいては特に AIS C の患者で著明な改善が得られており、臨床的意義が高い結果が得られたと考える。これらの結果から、STR01-03 試験で対象としなかった AIS D の患者に対しても効果が期待できると考える。

## ③ 頸髄損傷以外の脊髄損傷への本品の適用について

脊髄損傷は、直接の外力によりもたらされる組織の挫滅、出血、軸索の断裂等の一次的損傷と、その後生じる虚血、炎症、遅発性神經細胞死等の二次的損傷によって神經機能が障害を受ける疾病であり (Front Cell Neurosci 2016; 10: 98) 、このメカニズムは損傷部位によらず同様である。本品は静脈内投与された後、損傷部位に集積し、神經栄養因子等の分泌による神經保護作用、免疫調節能による空洞形成の抑制作用及び血液脊髄閥門の安定化作用等により神經症候・機能障害を改善すると考えられることから、損傷部位による影響を受けず有効性を發揮すると考えられる。また、安全性について、本品投与によって発生する可能性のある有害事象が損傷部位によって影響を受けるとは考えられないことから、頸髄損傷以外の脊髄損傷に本品を適用する際の安全性上のリスクは頸髄損傷と同様と考える。以上より、本品の適用対象を損傷部位によらず脊髄損傷とすることは可能と考える。

機構は、【效能、効果又は性能】について、以下のように考える。

機構は、p.19、7.R.2 で述べたとおり、STR01-03 試験により得られた成績は限定的であるものの、本試験の結果から脊髄損傷に伴う神經症候及び機能障害に対する本品の一定の有効性は期待できると考える。

また、【效能、効果又は性能】に関連する事項として、①本品の小児への適用について、②AIS D の患者への本品の適用について、③頸髄損傷以外の脊髄損傷に対する本品の適用について、さらに④非外傷性脊髄損傷への本品の適用について、以下のように考える。

## ① 本品の小児への適用について

STR01-03 試験において小児に対する本品の投与経験はないものの、申請者が実施した文献調査において骨髓由来 MSC の投与時に小児に特有の懸念すべき事項は認められていないこと等から、申請時の用法及び用量又は使用方法において、小児に対する本品の適用は可能と考える。ただし、本品の製造には一定期間内に相当量の末梢血及び骨髓液の採取が必要となり、成人に比べて循環血液量が少ない小児においては採取に伴うリスクが高いと考える。そのため、添付文書の<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>において、末梢血及び骨髓液の総採取量の目安及び標準的な採取スケジュールを記

載し、小児への適用に際しては患者の年齢、体重、全身状態等を考慮した上で慎重に本品の適用の可否を検討する必要がある旨を情報提供する必要があると考える。その上で、採血、骨髓液採取にあたってはバイタルサインの確認、臨床検査等によるモニタリングや管理等が適切になされる体制下で使用される必要があると考える。

製造販売後においては、小児へ本品を投与した際の安全性及び有効性について情報を収集し評価する必要があると考える。

#### ② AIS D の患者への本品の適用について

AIS D は「不全麻痺（神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の筋力 3 以上が半数以上）」に該当し、呈する症状は多様であるものの脊髄損傷患者のうち比較的状態が良好な集団である。

STR01-03 試験において AIS D の患者に対して本品を投与した経験はなく、当該患者に本品を投与した場合の臨床的有用性は不明である。したがって、本品の適用対象は AIS A、B 又は C の患者とした上で、AIS D の患者に対しては臨床試験を実施し、本品の有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

#### ③ 頸髄損傷以外の脊髄損傷に対する本品の適用について

頸髄損傷以外の脊髄損傷に対する本品の投与経験はないものの、本品で想定されている作用機序は脊髄の損傷部位に依存したものではないと考えられる。STR01-03 試験において脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害に対する本品の一定の有効性が期待できる結果が得られていること、安全性について頸髄損傷以外の脊髄損傷に対して本品を適用したとしても追加で特段懸念される状況ではないと想定されることから、本品の適用対象を頸髄損傷に限定する必要はないと考える。ただし、製造販売後においては、脊髄の損傷部位毎に本品の有効性及び安全性について情報を収集し評価する必要があると考える。

#### ④ 非外傷性脊髄損傷への本品の適用について

STR01-03 試験において本品の投与を受けた被験者の受傷機転はいずれも外傷性脊髄損傷である。非外傷性脊髄損傷と外傷性脊髄損傷とでは発生原因が異なり、非外傷性脊髄損傷に対する本品の投与経験はないことから、非外傷性脊髄損傷に対する本品の有効性及び安全性は不明と考える。したがって、本品の対象は外傷性脊髄損傷に限定することが適切であり、適正使用の観点からその旨を效能、効果又は性能において明記する必要があると考える。

以上より、本品の效能、効果又は性能は「脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。」とすることが適切と考える。

以上の判断については専門協議にて議論したい。

### 7.R.5 用法及び用量又は使用方法について

申請時の本品の【用法及び用量又は使用方法】は、以下のとおりである。

骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

<本品の製造前に行う事項>

- (1) 患者から骨髓液を採取する。採取した骨髓液は、骨髓採取キットの構成体である骨髓希釀 DMEM とともに容器（ニプロセルトリー 骨髓用）に入れ、混合して密封する。骨髓液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採取キットの構成体である容器（ニプロセルトリー 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

<本品を患者に適用する際に行う事項>

自己骨髓間葉系幹細胞として1回 $0.5 \times 10^8$ ～ $2.0 \times 10^8$ 個（最大投与量は体重1kgあたり $3.34 \times 10^6$ 個）を、生理食塩液で3倍以上に希釀し、点滴静注する。

申請者は、本品の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。  
モデル動物を用いた骨髓由来間葉系幹細胞の有効細胞数及び投与回数に関する検討結果（Exp Neurol 2006; 199: 56-66、Brain Res 2008; 1236: 30-8、Brain Res 2010; 1343: 226-35等）、並びにイヌを用いた単回投与毒性試験の結果（6.1参照）に基づき、臨床試験（STR01-03 試験）での本品の用法・用量を、 $0.5 \times 10^8$ ～ $2.0 \times 10^8$ 個/body（最大 $3.34 \times 10^6$ 個/kg）の単回静脈内投与と設定した。STR01-03 試験において、規定した細胞数の範囲で本品を単回静脈内投与したところ、投与細胞数と有効性に関連は見られず、重篤な有害事象は認められなかった。また、生理食塩液にて3倍以上に希釀しながら本品を投与した結果、血管痛等の有害事象も確認されていない。したがって、設定した用法・用量は適切と考える。

また、本品の細胞密度を踏まえた投与速度の適切性について、投与速度に起因すると考えられる潜在的なリスクとしては、①浸透圧変化による局所刺激、並びに②塞栓症及び血栓形成が挙げられるが、それぞれ以下のように考察している。

① 浸透圧変化による局所刺激について

本品の最終製品の細胞密度は[REDACTED]～[REDACTED]個/mLであり、1患者あたり20mLの細胞懸濁液が充填された最終製品が1又は2バッグ供給される。生理食塩液を2.0mL/minで患者に点滴投与するラインの途中に本品の点滴ラインを接続し、生理食塩液で希釀しながら本品を最大1.0mL/minで投与する。本品の浸透圧は約[REDACTED]mOsmであり、ワースト条件として生理食塩液で3倍に希釀された時の投与液の浸透圧は約[REDACTED]mOsmとなる。末梢動脈から投与できる限界とされている浸透圧は800～1,000mOsm/kg H<sub>2</sub>Oとされていることから（静脈経腸栄養ガイドライン第3版、照林社；2013.p33-4）、本使用方法は適切と考える。STR01-03 試験では本品は0.7～1.0mL/minの投与速度で投与され、血管痛等の有害事象は認められなかった。

② 塞栓症及び血栓形成について

本品の臨床における最大細胞投与速度（1バック最大細胞数 $5.0 \times 10^6$ 個/mLを1.0mL/minで投与）に相当する条件で本品を投与したイヌの単回投与毒性試験において、塞栓症、血栓形成等の異常は認められず、STR01-03 試験においても細胞投与濃度に関連する有害事象は認められなかった。<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>として、「細胞を静脈内投与することに起因するリスクとして、塞栓症、血栓形成及び血管内溶血が発生する可能性があるため、1.0mL/分を超えないように投与すること」を設定する。

なお、本品融解後の安定性について、STR01-03 試験で本品を 0.7~1.0 mL/min の投与速度で投与したところ、2 バッグ合計の投与時間は平均 48 分、1 バッグあたりの投与時間は平均 25 分であった。本品融解後 2 時間の安定性は確認されていることから、<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>において、「本品は、製造販売業者が指定する条件（37℃）で融解し、保管することなく、ただちに投与を開始すること。本品は融解後 1 時間以内に投与を完了すること。」と記載している。

以上より、本品の投与速度は適切と考える。

また、投与時期について、STR01-03 試験における治験製品の投与期限は脊髄損傷受傷後 54 日以内と規定されており、この期間内に投与することにより本品の有効性が認められ、重篤な有害事象は認められなかった。一方、実臨床においては受傷から脊髄損傷に対する本格的な治療開始までに時間を要することが多く、本品の投与期限を STR01-03 試験で規定した受傷後 54 日以内に厳格に制限することは実臨床においてふさわしくないと考える。そのため、用法及び用量又は使用方法においては、本品の投与時期ではなく、本品の投与時期に密接に関係する骨髓液採取時期に期限を設けることとし、治験での本品の投与時期（受傷後 43~54 日）及び本品の製造実績（細胞の培養に要した日数の中央値が●日であったこと及び製品の品質試験に要する標準的な日数が●日間であること）を考慮し、骨髓液採取は受傷後 31 日以内を目安に実施し、本品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する規定とした。

機構は、本品の【用法及び用量又は使用方法】について、以下のように考える。

非臨床試験及び STR01-03 試験の成績を踏まえると、本品の用法及び用量又は使用方法を申請者の設定どおり  $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$  個/body（最大  $3.34 \times 10^6$  個/kg）の単回静脈内投与とすることは可能と考える。投与速度の規定についても問題ないと考えるが、静脈内投与時の安全性及び本品融解後の安定性確保の観点から、投与速度の目安を用法及び用量又は使用方法に規定する必要があると考える。

また、用法及び用量として最大投与可能用量が設定されており、患者の体重によっては製品全量を投与しない場合がある。そのことについては、本品の使用時に誤って過量投与を行わないよう、<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>に記載した上で、製品の一部を投与する場合の投与液の調製方法について資材等により医療従事者に十分に情報提供する必要があると考える。

投与時期については、本品は自己由来の製品であり製品製造に一定の期間を要することを踏まえると、用法及び用量又は使用方法において本品の投与期限を STR01-03 試験と同様に 54 日以内に厳格に制限した場合、実臨床において、結果的に規定した期限内に本品を投与できない場合があることが想定されるとの申請者の懸念は理解できる。その観点から、治験での本品の投与時期及び製造実績を考慮し、投与時期と密接に関係する骨髓液採取時期として受傷後 31 日以内を目安とし、製造され次第、可能な限り速やかに投与するとの規定は受け入れ可能と考える。

以上より、本品の【用法及び用量又は使用方法】は、本品の投与速度の目安の規定を追加することのほかは、申請者の提案どおりとすることは可能と考える。

以上の判断については、専門協議にて議論したい。

#### 7.R.6 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

申請者は、本品を使用する医療機関及び医師の条件として以下を挙げている。

- ・ 脊髄損傷の専門医（脳神経外科専門医、整形外科専門医、神経内科専門医（脳神経内科専門医）、救急科専門医若しくは麻酔科専門医）
- ・ 安全かつ清潔に骨髓や末梢血の採取が可能な施設

- ・ 製造販売業者が主催する講習会を受講した医師
- ・ 悪性腫瘍の検査が実施可能な施設、若しくは検査結果の情報が得られる施設
- ・ 救急対応が可能な総合医療機関、若しくは救急対応が可能な病院と連携し、救急対応が可能な状態である施設

機構は、以下のように考える。

本品の医療現場における適正使用に関し、申請者が提案する医療機関及び医師の条件については概ね同意するが、本邦での脊髄損傷の治療実態等を踏まえた上で、申請者が設定した条件の適切性については最終的に判断したい。なお、本品の製造に際し患者から末梢血及び骨髓液の採取が必要となることから、末梢血及び骨髓液の総採取量及び標準的な採取スケジュールを添付文書、講習会等にて情報提供し、本品の使用が適切に行われるよう対策を講じる必要があると考える。

また、本品では少数例の探索的な臨床試験が実施されたのみであり、本品の有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後には本品の有効性に関する情報を収集し評価する必要がある。そのため、有効性評価においては、AIS 等の評価を適切に行うことができる十分なトレーニングを受けた評価者により、ベースライン時及び本品投与後に評価を行うことが必要と考える。また、多くの場合、患者の治療経過の中で急性期病院からリハビリテーション病院へと転院することが想定されるため、本品の使用にあたっては、有効性及び安全性に係る情報を一定期間適切に収集するための協力体制を構築する必要があると考える。さらに、適切な患者選択の基準、本品の性質、投与方法、使用時の注意事項等について、講習会、資材等を用いて適切に情報提供し、それらを理解した医師により使用される必要があると考える。

以上の判断については、専門協議にて議論したい。

## 8 リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

### 8.1 製造販売後の検討事項について

申請者は、本品の製造販売後調査について以下のとおり説明している。

STR01-03 試験で得られた本品の有効性及び安全性に関する情報は限られており、製造販売後における本品の有効性及び安全性のさらなる評価を目的として、本品を使用する患者の情報と本品を使用しない患者の情報とを比較する使用成績比較調査を実施する（表 25）。

表 25 製造販売後の使用成績比較調査実施計画の骨子（案）

目的	本品の有効性及び安全性の評価
調査方法	全例調査方式
対象患者	急性期～亜急性期の脊髄損傷患者
観察期間	受傷後 12 カ月間
有効性の調査項目	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS A の症例の割合</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 2 段階以上改善した AIS A の症例の割合</li> <li>・ 受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS B 及び C の合計症例の割合</li> <li>・ 受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS A、B 及び C の合計症例の割合（「AIS A」と「AIS B 及び C の合計」を層としたコクラン・マンテル・ヘンツエル検定を実施）</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>受傷後 6~8 週 (49±7 日) から 180±30 日の ISCSCI-92、SCIM-III 及び SF36 の合計値の平均変化量</li> <li>受傷後 6~8 週 (49±7 日) から 180±30 日の損傷高位の変化量 (ISCSCI-92)</li> </ul>
安全性の調査項目	貧血及び骨髓液採取時の穿刺部位疼痛を含む各不具合・有害事象の因果関係評価及び発現率 本調査に組み入れられた症例を ITT 集団とする。ITT 集団のうち、以下に示す症例を除外した集団を FAS とする。FAS を主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とする。なお、FAS から除外された症例についても観察を継続する。
解析対象	本品群：受傷後 6~8 週 (49±7 日) における AIS を含む機能評価を行う前に脱落した症例、又は受傷後 6~8 週 (49±7 日) における AIS を含む機能評価を行ったものの本品の投与を受けず脱落した症例 対照群：受傷後 6~8 週 (49±7 日) において AIS を含む機能評価を行う前に脱落した症例
目標症例数	<p>&lt;目標解析症例数&gt;</p> <p>本品群及び対照群ともに 49 例 (AIS A で 17 例、AIS B 及び C の合計で 32 例。いずれも頸髄損傷で 20 歳～70 歳の患者)。ただし、中間解析結果に基づく目標解析症例数の再設定を計画している。</p> <p>&lt;目標解析症例数の設定根拠&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Scivoletto らの報告によると標準治療を行った場合には、受傷後 30 日目に AIS A の患者において AIS が 1 段階改善した症例の割合は 4.8% であり、また、STR01-03 試験において本品投与時に AIS A の患者において AIS が 1 段階改善した症例の割合は 83.3% であった。これらの情報を踏まえ、保守的に標準治療時の推定改善割合を [ ] %、本品投与時の推定改善割合を [ ] % とし、有意水準両側 [ ] %、検出力 [ ] % として、AIS が 1 段階以上改善した症例の割合について [ ] 検定を行うとき、AIS A として、本品群、対照群とともに 17 例必要となる。</li> <li>AIS が 1 段階以上改善した症例の割合について、同様の手法を用いて、保守的に標準治療時の AIS B 及び C の推定改善割合を [ ] %、本品投与時の B 及び C の推定改善割合を [ ] % とし、有意水準両側 [ ] %、検出力 [ ] % として [ ] 検定を行うとき、AIS B 及び C の合計として、本品群、対照群ともに 32 例となる。</li> <li>「AIS A」と「AIS B 及び C の合計」の各層で、上記のとおりそれぞれ検出力 [ ] % が確保されており、各層で本品が有効であるという傾向が異なるのであれば、コクラン・マンテル・ヘンツエル検定の検出力は、各層の検出力を上回るため、コクラン・マンテル・ヘンツエル検定を解析手法とした場合、十分な検出力が確保されていると考えられる。</li> </ul> <p>以上より、本品群及び対照群ともに 49 例 (AIS A : 17 例、AIS B 及び C の合計 : 32 例) とした。</p> <p>&lt;予想される必要登録症例数&gt;</p> <p>本品群 : 113 例、対照群 120 例 (ただし、予想される必要登録症例数に達したものの、解析症例数が目標解析症例数である各群 49 例に達していない場合は、これを満たすまで本調査を継続する。)</p> <p>&lt;予想される必要登録症例数の設定根拠&gt;</p> <p>目標解析症例数を達成するために必要な症例数として、以下のとおり、予想される必要登録症例数を設定した。本品群の脱落を [ ] %、対照群を [ ] % と想定し、また、AIS D、頸髄損傷以外、及び 20～70 歳以外の患者も登録されることを考慮して本邦における脊髄損傷の疫学調査の報告結果 (Paraplegia 1995; 33: 183-8) を参考に必要症例数を算出すると、本品群が 113 例、対照群が 120 例とされた。</p>
解析時点	<p>中間解析：解析症例数が本品群及び対照群ともに [ ] 例 (AIS A : [ ] 例以上、AIS B 及び C の合計 : [ ] 例以上) に達した時点</p> <p>最終解析：登録患者全ての調査票のデータ固定が終了した時点</p>

有効性の調査項目は、脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善を評価することを目的として設定した。治験時に設定した AIS、ISCSCI-92 及び SCIM-III の他に、健康関連 QOL を測定する包括的尺度である SF36 を、本品の有効性を多面的に評価する目的で設定した。受傷直後 (受傷後 7 日目まで) に AIS 等の機能検査を可能な限り実施した後、AIS の確定診断が可能な時点と考えられる受傷後 6~8 週 (49±7 日) にベースライン時の機能検査を実施し、STR01-03 試験の結果から本品の効果が発現するまでの期間として十分と考えられる受傷後 6 ヶ月 (180±30 日) 目に再度機能検査を実施する予定である。AIS の評価については、ビデオ映像を用いた評価を行うこととし、中央判定委員会において、各医療機関での

AIS の判定結果と評価時に撮影されたビデオ映像を照合し、最終的な AIS の判定結果を確定させることにより、評価及び判定の客観性を確保する。

安全性の調査項目としては、本品の治験時に発現し、特定されたリスクである貧血及び骨髓液採取時の穿刺部位疼痛の発現率を含む各不具合・有害事象の因果関係評価及び発現率を設定した。STR01-03 試験では認められなかったが、製造工程で用いられる抗生物質及び動物由来材料による過敏症（アナフィラキシーを含む）を重要な潜在的リスクとし、当該事象についても本調査において情報収集する。また、小児に対する本品投与時の安全性は重要な不足情報と考えられることから、本調査において情報収集する。安全性の調査実施時期は、受傷後 6~8 週（49±7 日）目、6 カ月（180±30 日）目及び 12 カ月（360±30 日）目とし、受傷後 12 カ月目の調査時には健在確認のみを行う予定である。

## 8.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

本品の臨床使用経験は限られていることから、製造販売後も継続して本品の有効性及び安全性を確認する必要がある。本調査では、本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例を対照群として設定し、本品投与群と機能的予後を比較して本品の有効性及び安全性を評価することとされている。脊髄損傷後の自然経過において予後の改善が認められる可能性があること、無作為化されていない対照群との比較では選択バイアスが入る可能性があること、また、評価指標において一部主観的な要素を含むことを考慮すると、本来は無作為化二重盲検並行群間比較によるデザインで評価を実施することが適切である。しかしながら、本品の医療現場での使用が可能となった段階では無作為化比較によるデザインでの評価の実施が困難となること等が想定されることから、群間の比較可能性を高め、評価及び判定が客観的に行われる評価計画とすることを前提として、申請者が提案する本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例について前向きに情報収集する対照群との比較により、本品の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。

有効性について、本品の対象となる脊髄損傷患者の治療目標は、脊髄損傷に伴う種々の神経症候を改善し、日常生活動作の改善をもたらすことであると考える。また、本調査は無作為化二重盲検比較によるデザインでの評価ではないことを踏まえると、上述したとおり、評価及び判定においては客観性を高めることが重要である。以上の点を考慮すると、主要評価項目は、知覚機能の部分的改善を評価する「AIS A の患者において AIS が 1 段階以上改善した症例の割合」とするのではなく、運動機能改善を治療アウトカムとして評価を行う「AIS A の患者において AIS が 2 段階以上改善した症例の割合」とすることが適切と考える。なお、AIS は日常生活動作を評価する指標ではないことから、機能障害の評価指標である SCIM-III 等の結果も踏まえ、本品の臨床的意義を評価する必要がある。

安全性について、STR01-03 試験では認められていないものの、特定されたリスクである貧血及び骨髓液採取時の穿刺部位疼痛、重要な潜在的リスクである過敏症（アナフィラキシーを含む）、並びに重要な不足情報である小児に対する本品投与時の安全性以外に、以下の潜在的リスクについても安全性検討事項とし、実施予定の使用成績比較調査において情報収集する必要があると考える。

- ・ 本品の製造工程において用いられる抗生物質及び動物由来材料による過敏症の発現、並びにヒト又は動物由来原料による感染症のリスク
- ・ 本品が多分化能を有する間葉系幹細胞であることを踏まえた異所性組織形成のリスク
- ・ 細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク

- ・ 本品が有する免疫調節作用及び分泌因子の作用による併存疾患及び既往への影響（感染症の発現及び増悪、癌の再発等）

加えて、末梢血及び／又は骨髄液を採取したものの本品を製造できなかった場合には、その理由について情報収集する必要があると考える。

有効性及び安全性評価項目の調査実施時期について、脊髄損傷患者の予後が安定する時期及び使用成績比較調査の対象患者の追跡可能性を踏まえ、申請者の設定は妥当と考える。

なお、本品は現時点での臨床試験成績しか得られていないことから、本品の有効性及び安全性については、今後複数の医療機関で評価することが重要であり、そのための体制を速やかに構築する必要があると考える。

製造販売後使用成績調査の詳細については、本品の有効性及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で、最終的に判断したい。

## 9 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（7-1）に対して GCP<sup>9)</sup> 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 10 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品の有効性及び安全性に関する情報は現時点で限定的であるものの、脊髄損傷患者に対する治療の選択肢の一つとして本品を臨床現場に提供する意義はあるものと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等の医薬品医療機器法第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品目を承認して差し支えないと考える。なお、同条に基づく期限は、製造販売後調査の計画内容（販売準備期間、症例登録期間、各症例の観察期間、申請準備期間等）を踏まえ、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

以上

<sup>9)</sup> 本品目は再生医療等製品の区分で申請されたが、治験開始時点において再生医療等製品 GCP 省令の施行前であったため、当該治験は医薬品 GCP 省令が適用されている。

## 審査報告（2）

平成 30 年 11 月 9 日

### 申請品目

[販売名]	ステミラック注
[一般的名称]	ヒト（自己）骨髓由来間葉系幹細胞
[申請者]	ニプロ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 6 月 29 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、AIS が A～C と診断された頸髄損傷患者を対象に実施された本品の有効性及び安全性を検討する目的の国内第Ⅱ相試験（STR01-03 試験）の試験成績に基づき、神経症候及び機能障害が残存する脊髄損傷患者に対する本品の一定の有効性は期待できると判断した。ただし、現時点では得られている有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き本品の有効性について評価する必要があると考える（審査報告（1）の「7.R.2.3 有効性の評価結果について」）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、STR01-03 試験において認められた有害事象を確認した結果、脊髄損傷患者に対する本品の安全性は忍容可能と判断した。ただし、現時点では得られている安全性に関する情報は限られているため、製造販売後も本品の安全性に関する情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。また、特に末梢血及び骨髓液の採取に伴うリスク、並びに本品を静脈内投与する際の肺塞栓、血栓形成等のリスクについては、添付文書を用いて注意喚起するとともに、緊急時に十分対応できる施設において、原料採取時及び本品投与時にはバイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等が適切になされる体制下で本品は使用される必要があると考える。さらに末梢血採取に伴う貧血及び低血圧等のリスクについては、末梢血の総採取量の目安及び標準的な採取スケジュールを添付文書等で医療現場に情報提供し、患者の年齢、体重、全身状態等を考慮した適切な採血計画が立案されることが必要と判断した（審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

#### 【効能、効果又は性能】

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

また、本品の製造には一定期間内に相当量の末梢血及び骨髓液の採取が必要となることから、成人と比較して循環血液量が少ない小児では採取に伴う有害事象の発現リスクがより高いと考える。そのため、添付文書の＜用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意＞において、小児への適用に際しては患者の年齢、体重、全身状態等を考慮した上で慎重に本品の適用の可否を検討する必要がある旨を注意喚起する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、【効能、効果又は性能】を以上のとおり設定するよう申請者に求め、また、小児への適用に関して、小児への適用に際しては患者の年齢、体重、全身状態等を考慮した上で慎重に本品の適用の可否を検討する必要がある旨を添付文書にて注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は以上の点に適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

### 1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法及び用量又は使用方法」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】について、申請時の案に加えて、静脈内投与時の安全性及び本品融解後の安定性確保の観点から、本品の投与速度の目安を記載することが適切と判断した。また、本品では体重あたりの最大投与可能量が設定されていることから、患者の体重によっては製品全量を投与してしまうと過量投与となるおそれがある。その旨を添付文書の＜用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意＞に記載するとともに、製品の一部を投与する場合の投与液の調製方法の詳細について、資材等により医療従事者に十分に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の点を添付文書に反映すること、また、資材等において、製品の一部を投与する場合の投与液の調製方法の詳細について医療現場に適切に情報提供することを申請者に求めた。

申請者はこれらに適切に対応し、【用法及び用量又は使用方法】を以下のとおり設定する旨回答した。

## 【用法及び用量又は使用方法】

骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

### <本品の原料採取時に行う事項>

- (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセルトリー 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から骨髓液を採取する。採取した骨髓液は、骨髓採取キットの構成体である骨髓希釈液DMEMとともに容器（ニプロセルトリー 骨髓用）に入れ、混合して密封する。骨髓液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

### <本品を患者に適用する際に行う事項>

自己骨髓間葉系幹細胞として1回 $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$ 個（最大投与量は体重1kgあたり $3.34 \times 10^6$ 個）を、生理食塩液で3倍以上に希釈しながら、本品の流量0.7～1.0mL／分を目安に点滴静注する。

機構は、修正された【用法及び用量又は使用方法】を了承した。

## 1.5 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

機構は、本品の医療現場における適正使用に関し、審査報告（1）の「7.R.6 本品を使用する医療機関及び医師の条件」の項における検討の結果、申請者が提案する医療機関及び医師の条件については概ね同意できると考える。また、本品の製造に際し必要となる末梢血及び骨髓液の総採取量及び標準的な採取スケジュールや、適切な患者選択の基準、本品の性質、投与方法、使用時の注意事項等について、添付文書、講習会、資材等を用いて適切に情報提供し、それらを理解した医師により使用される必要があると判断した。

さらに、本品の製造販売後には承認の期限内に行う製造販売後承認条件評価に係る調査においてAIS等の評価を行うことが必要となることから、適切な評価が行われるよう、十分なトレーニングを受けた評価者により、ベースライン時及び本品投与後に評価が行われる必要がある。また、本品が投与される患者では、多くの場合、治療経過中に急性期病院からリハビリテーション病院へと転院することが想定されるため、投与時だけではなくその後の経過観察も含め、有効性及び安全性に係る情報を一定期間適切に収集するための協力体制を構築する必要があると考える。

専門協議において、本品を使用する医療機関及び医師の条件に対し、専門委員から申請者からの提案に加えて以下の意見が出された。

- ・ 本邦での脊髄損傷の治療実態を考慮すると、本品の使用においては、脊椎脊髄外科領域において脊髄損傷治療に対し十分な知識・経験を有する整形外科医又は脳神経外科医の関与が必要であると考える。
- ・ 本品の製造にあたっては末梢血及び骨髓液の採取が必要となることから、骨髓採取、骨髓移植、末梢血幹細胞移植等の十分な知識・経験を有する血液内科医と連携する必要があると考える。

その他の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、専門協議における議論に基づき、本品を使用する医療機関及び医師の条件に、脊髄損傷治療に対し十分な知識・経験を有する整形外科医又は脳神経外科医の関与を必須とし、本品の製造に用いる末梢血及び骨髓液採取に際しては、骨髓採取、骨髓移植、末梢血幹細胞移植等の十分な知識・経験を有する血液内科医と連携する必要がある旨を追加する必要があると判断した。

機構は、上記を踏まえて本品を使用する医療機関及び医師の条件を設定するよう申請者に求め、申請者は、当該内容を反映し本品を使用する医療機関及び医師の条件を以下のとおりとする旨回答した。

- ・ 脊髄損傷の診断・治療に精通した医師としては、脳神経外科専門医又は整形外科専門医とする
- ・ 製造販売業者が主催する講習会を受講した医師
- ・ 骨髓液採取及び末梢血採取に関する専門的知識・技術を有する血液内科医と連携し（当該手技や手技に伴う有害事象に対して指導及び支援を受けられる条件にあること）、有害事象が発生した場合には直ちに適切な処置が可能な体制が整っている施設
- ・ 安全かつ清潔に骨髓や末梢血の採取が可能な施設
- ・ 悪性腫瘍の検査が実施可能な施設、若しくは検査結果の情報が得られる施設
- ・ 救急対応が可能な総合医療機関、若しくは救急対応が可能な病院と連携し、救急対応が可能な状態である施設

機構は、以上について了承した。

また、申請者は、製造販売後承認条件評価に係る調査においてはビデオ映像を用いた中央判定委員会による有効性評価を実施するが、本品を投与する各施設において、ビデオ撮影を含む AIS 等の評価が適切に実施できることを確認し、製造販売業者が主催する講習会を受講した複数名の医師によりベースライン時及び本品投与後の評価を行うこととする旨を回答し、機構はこれを了承した。

## 1.6 製造販売後承認条件評価計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「8.1 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の検討事項について以下のように判断した。

- ・ 本品の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後も継続して本品の有効性及び安全性を評価するための製造販売後承認条件評価を実施する必要がある。
- ・ 有効性評価のためには、本品使用の有無による無作為化比較試験を実施することが望ましいと考えるが、製造販売後承認条件評価の実施に関して、本品が承認を得て医療現場での使用が可能となつた後では無作為化比較の実施が困難であること等が想定される。したがって、群間の比較可能性を高め、評価及び判定が客観的に行われる評価計画とすることを前提として、申請者が提案するとおり、本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例について前向きに情報収集する対照群を設定し、本品を使用した患者との比較を行う使用成績比較調査により、本品の有効性及び安全性を評価することはやむを得ない。
- ・ 製造販売後承認条件評価においては、主要評価項目は運動機能改善を評価する「AIS A の患者において AIS が 2段階以上改善した症例の割合」とすることが適切である。

- 特定されたリスクである貧血及び骨髓液採取時の穿刺部位疼痛、重要な潜在的リスクである過敏症（アナフィラキシーを含む）、並びに重要な不足情報である小児に対する本品投与時の安全性に加え、下記の潜在的リスクについても安全性検討事項とし情報収集する必要がある。
  - ✓ 本品の製造工程において用いられる抗生物質及び動物由来材料による過敏症の発現、並びにヒト又は動物由来原料による感染症のリスク
  - ✓ 本品が多分化能を有する間葉系幹細胞であることを踏まえた異所性組織形成のリスク
  - ✓ 細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク
  - ✓ 本品が有する免疫調節作用及び分泌因子の作用による併存疾患及び既往への影響（感染症の発現及び増悪、癌の再発等）
- 末梢血及び／又は骨髓液を採取したものの本品を製造できなかった場合には、その理由について情報収集する必要がある。
- 有効性及び安全性評価項目の調査実施時期について、脊髄損傷患者の予後が安定する時期及び使用成績比較調査の対象患者の追跡可能性を踏まえ、申請者の設定は妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持され、専門委員から以下の意見が出された。

- 各施設における神経症状の判定は、複数の医師により行う計画とすることが適切である。
- 本品の投与時期と有効性の関係について分析できるよう情報収集することが重要である。
- 両群の比較可能性が許容範囲内に留まっているか、検討することが重要である。また、中間解析に基づく症例数再設計を計画するのであれば、あらかじめその手順を厳密に定めておく必要がある。
- 運動機能回復時のアロディニアについて情報収集することが重要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後承認条件評価計画を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、表 26 に示す製造販売後承認条件評価計画の骨子（案）を提出し、以下のように説明した。

表 26 製造販売後承認条件評価計画の骨子（案）

目的	本品の有効性及び安全性を評価すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	急性期～亜急性期の登録時点で AIS A～C の外傷性脊髄損傷
観察期間	受傷後 12 カ月間
調査期間	条件及び期限付承認後に改めて行う本品の承認申請までの期間
有効性の調査項目	<p>コホート①：受傷後 6～8 週（49±7 日）において AIS が A の患者            &lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 2 段階以上改善した症例の割合</li> </ul> <p>&lt;主な副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した症例の割合</li> <li>受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日の ISCSCI-92、SCIM-III 及び SF36 の合計値の平均変化量、並びに損傷高位の変化量（ISCSCI-92）</li> </ul> <p>コホート②：受傷後 6～8 週（49±7 日）において AIS が B 又は C の患者            &lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>受傷後 6～8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS B 及び C の合計症例の割合</li> </ul> <p>&lt;主な副次評価項目&gt;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>AIS B 又は C の合計症例における、受傷後 6~8 週（49±7 日）から 180±30 日の ISCSCI-92、SCIM-III 及び SF36 の合計値の平均変化量、並びに損傷高位の変化量 (ISCSCI-92)</li> <li>受傷後 6~8 週（49±7 日）から 180±30 日において、AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS B の症例の割合、及び AIS グレードが 2 段階以上改善した AIS B の症例の割合</li> <li>受傷後 6~8 週（49±7 日）から 180±30 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS C の症例の割合</li> <li>AIS B の症例における、受傷後 6~8 週（49±7 日）から 180±30 日の ISCSCI-92、SCIM-III 及び SF36 の合計値の平均変化量、並びに損傷高位の変化量 (ISCSCI-92)</li> <li>AIS C の症例における、受傷後 6~8 週（49±7 日）から 180±30 日の ISCSCI-92、SCIM-III 及び SF36 の合計値の平均変化量、並びに損傷高位の変化量 (ISCSCI-92)</li> </ul>
安全性の調査項目	貧血及び骨髓液採取時の穿刺部位疼痛を含む各不具合・有害事象の因果関係評価及び発現率
解析対象	<p>本調査に組み入れられた患者を ITT 集団とする。FAS を主たる有効性解析対象集団とし、ITT 集団に対して副次的な解析を行う。安全性解析対象集団は、ITT 集団のうち安全性データが全くない患者を除く集団とする。</p> <p>FAS の定義は、以下の全てを満たす患者集団とする。</p> <p>本品群：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本調査に組み入れられ、末梢血及び骨髓液の採取を行い、本品を投与された患者</li> <li>受傷後 6~8 週（49±7 日）の AIS の評価が欠測でない患者</li> </ul> <p>対照群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本調査に組み入れられた患者</li> <li>受傷後 6~8 週（49±7 日）の AIS の評価が欠測でない患者</li> </ul> <p>主要評価項目の解析は FAS のうち、AIS A で、20~70 歳の頸髄損傷患者をコホート①、AIS B 又は C で、20~70 歳の頸髄損傷患者をコホート②として行う。</p>
目標症例数	<p>&lt;目標解析症例数 (FAS) &gt;</p> <p><u>コホート①</u></p> <p>脊髄損傷受傷後 6~8 週時点の AIS が A、頸髄損傷で 20~70 歳の患者として、本品群 27 例、対照群 54 例。ただし、対照群が目標解析症例数に達しても、本品群が目標解析症例数に達していない場合、本品群：対照群=1:3 を目標として、対照群は最大 81 例まで登録を継続してもよい。</p> <p>&lt;目標解析症例数の設定根拠&gt;</p> <p>Scivoletto らの報告によると標準治療を行った場合には、受傷後 30 日目に AIS A の患者において AIS が 2 段階改善した症例の割合は 4.8% であり、また STR01-03 試験において本品投与時に AIS A の患者において AIS が 2 段階以上改善した症例の割合は、33.3% であった。これらの情報を踏まえ、保守的に、対照群の推定改善割合を [ ] %、本品群の推測改善割合を [ ] %、有意水準両側 [ ] %、検出力 [ ] %、割付比率を [ ] と設定し、AIS が 2 段階以上改善した症例の割合について検定を行うとき、AIS A として、本品群、対照群それぞれ 27 例、54 例必要となる。</p> <p><u>コホート②</u></p> <p>脊髄損傷受傷後 6~8 週時点の AIS が B 又は C、頸髄損傷で 20~70 歳の患者として、本品群 63 例、対照群 125 例。ただし、対照群が目標解析症例数に達しても、本品群が目標解析症例数に達していない場合、本品群：対照群=1:3 を目標として、対照群は最大 189 例まで登録を継続してもよい。</p> <p>&lt;目標解析症例数の設定根拠&gt;</p> <p>コホート①と同様の手法を用いて、保守的に、対照群の推定改善割合を [ ] %、本品群の推定改善割合を [ ] % とし、有意水準両側 [ ] %、検出力 [ ] % として AIS が 1 段階以上改善した症例の割合について検定を行うとき、AIS B 及び C の合計として、本品群、対照群それぞれ 63 例、125 例となる。</p> <p>&lt;予想される必要登録症例数&gt;</p> <p>本品群：198 例、対照群：414 例</p> <p>&lt;予想される必要登録症例数の設定根拠&gt;</p> <p>目標解析症例数を達成するために必要な症例数として、以下のとおり、予想される必要登録症例数を設定した。本品群の脱落を [ ] %、対照群を [ ] % と想定し、また、主要評価項目の解析対象以外の患者も登録されることを考慮して本邦における脊髄損傷の疫学調査の報告結果 (Paraplegia 1995; 33: 183-8) を参考に必要症例数を算出すると、目標解析症例数を確保するための予想される必要登録症例数は、コホート①で本品群が 108 例、対照群が 227 例、コホート②で本品群が 198 例、対照群が 414 例とされた。以上より、本品群 198 例、対照群 414 例とした。</p>
解析時点	<p>中間解析：</p> <p><u>コホート①</u></p> <p>解析症例数 (FAS) が本品群 [ ] 例かつ対照群 [ ] 例に達した時点</p> <p><u>コホート②</u></p>

	解析症例数（FAS）が本品群 [ ] 例かつ対照群が [ ] 例に達した時点
	<p>最終解析：</p> <p>コホート毎に、目標解析症例数（FAS）に達し、受傷後 6 カ月目までの有効性に関する全ての調査項目が完了した時点。最終解析後も 12 カ月目の健在確認は継続する。</p>

- Scivoletto らの報告（Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 485-9、Front Hum Neurosci 2014; 8: 1-11）によると、受傷後 6~8 週 ( $49 \pm 7$  日) 目において AIS A の患者と、同時点において AIS B 又は C の患者ではその後の経過が異なることが想定されることから、AIS A の患者と AIS B 又は C の患者は別のコホートとして設定し、コホート毎に仮説検定に基づく症例数設定を行い有効性を評価する計画とする。
- AIS A のコホートにおける主要評価項目は AIS グレードが 2 段階以上改善した症例の割合、AIS B 又は C のコホートにおける主要評価項目は AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS B 及び C の合計症例の割合とする。なお、Scivoletto らの報告（Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 485-9、Front Hum Neurosci 2014; 8: 1-11）によると、標準治療を行った場合に AIS が 1 段階以上改善した症例の割合は AIS B と AIS C で同程度であると見込まれることから、AIS B と C のコホートにおける主要評価項目では合計症例の割合として評価することとした。また、AIS B 又は C において AIS グレードが 1 段階以上改善することは運動機能が改善することを示しており、ビデオ映像に基づき中央判定委員会が AIS の判定を行うことで評価の客観性を確保することが可能となる。
- 中間解析については、本品群と対照群との比較可能性の検討を目的に実施し、症例数再設計は実施せず、以下の点を計画に盛り込む。
  - ✓ 独立モニタリング委員会は、中間解析において、群間の患者背景等の偏りの有無を評価とともに、AIS の改善に影響を与える因子の有無について評価を行う。
  - ✓ 独立モニタリング委員会は、有効性の評価項目及び交絡因子として考えられる因子の記録状況について検討を行う。また、交絡因子として考えられる因子の分布が偏っていた場合、最終解析時に当該因子を考慮した解析を行うことの要否の検討等を行う。以上の検討を踏まえた提言を調査依頼者の製造販売後調査等管理部門に伝達する。
  - ✓ 製造販売後調査等管理部門は、独立モニタリング委員会の勧告に基づき、対応処置を製造販売後調査等実施部門に指示する。製造販売後調査等管理部門は、中間解析の結果及び勧告の内容の詳細を、製造販売後調査等実施部門及び医療機関には開示しない。
- コホート①及びコホート②の両解析に必要な症例登録期間として、およそ 5 年間が見込まれる。
- 以下の潜在的リスクについて安全性検討事項とし、実施予定の使用成績比較調査において情報収集する。
  - ✓ 本品の製造工程において用いられる抗生物質及び動物由来材料による過敏症の発現、並びにヒト又は動物由来原料による感染症のリスク
  - ✓ 本品が多分化能を有する間葉系幹細胞であることを踏まえた異所性組織形成のリスク
  - ✓ 細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク
  - ✓ 本品が有する免疫調節作用及び分泌因子の作用による併存疾患及び既往への影響（感染症の発現及び増悪、癌の再発等）
- 末梢血及び／又は骨髓液を採取したものの本品を製造できなかった場合には、その理由について情報収集する。

- 各施設における神経症状の判定は複数の医師により行う計画とする。
- 本品の投与時期と有効性の関係について分析できるよう情報収集する。
- 運動機能回復時のアロディニアについて情報収集する。

機構は、製造販売後承認条件評価計画の骨子（案）について、以下のように考える。

脊髄損傷受傷後の経過が異なることが想定される AIS B 又は C の患者を AIS A とは別のコホートとして設定し、コホート毎に仮説検定に基づく症例数設定を行い有効性を評価する計画とすることは受け入れ可能である。また、AIS B 又は C のコホートについて、AIS B 及び C の合計症例に対し、AIS グレードが 1 段階以上改善した症例の割合を主要評価項目とし、運動機能改善を評価することは受け入れ可能であるが、副次評価項目に設定した AIS B と AIS C の各集団に対する解析結果、並びに機能障害の評価指標である SCIM-III 等の結果も踏まえ、両グレードに対する本品の有効性について説明する必要がある。

機構は、製造販売後承認条件評価計画（案）及び以上の申請者の対応を了承した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に実施されるのであれば、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断する。また、同条に基づく期限は 7 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

### [効能、効果又は性能]

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

### [用法及び用量又は使用方法]

骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

#### <本品の原料採取時に行う事項>

- (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセルトリーア 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から骨髓液を採取する。採取した骨髓液は、骨髓採取キットの構成体である骨髓希釈液 DMEM とともに容器（ニプロセルトリーア 骨髓用）に入れ、混合して密封する。骨髓液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

#### <本品を患者に適用する際に行う事項>

自己骨髓間葉系幹細胞として 1 回  $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$  個（最大投与量は体重 1kgあたり  $3.34 \times 10^6$  個）を、生理食塩液で 3 倍以上に希釈しながら、本品の流量 0.7～1.0 mL/分を目安に点滴静注する。

[承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIS	American Spinal Injury Association impairment scale	ASIA 機能障害尺度
ALCAM	Activated leukocyte cell adhesion molecule	活性化白血球細胞接着分子
ASIA	American spinal injury association	米国脊髄損傷学会
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
CI	Confidence interval	信頼区間
CX3CL1	—	フラクタルカイン
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium	ダルベッコ改変イーグル培地
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EGF	Epidermal growth factor	上皮成長因子
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
FAS	Full analysis set	—
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
FOB	Functional observation battery	機能観察総合検査
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GFP-rMSC	—	GFP 遺伝子トランスジェニックラットの骨髄から培養した MSC
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HGFR	Hepatocyte growth factor receptor	肝細胞増殖因子受容体
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ISCSCI-92	International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury 1992 version	脊髄損傷の神経学的及び機能分類に関する国際標準 1992年改訂版
ITGAV	Integrin αV	インテグリンαV
ITGA4	Integrin α4	インテグリンα4
ITGB1	Integrin β1	インテグリンβ1
ITT	Intent-to-treat	—
LacZ-rMSC	—	LacZ 標識されたラット MSC
MAP2	Microtubule-associated protein 2	微小管関連タンパク質-2
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性タンパク質-1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMP1	Matrix metalloproteinase1	マトリックスマタロプロテアーゼ1
MMP2	Matrix metalloproteinase2	マトリックスマタロプロテアーゼ2
MMT	Manual muscle test	徒手筋力テスト
MSC	Mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
NCAD	Neural cadherin	—

NCAM	Neural cell adhesion molecule	—
NGF	Nerve growth factor	神経成長因子
NGFR	Nerve growth factor receptor	神経成長因子受容体
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PIGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCIM	Spinal cord independence measure	脊髄障害自立度評価法
TGF- $\beta$ 1	Transforming growth factor- $\beta$ 1	トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tie2	—	受容体型チロシンキナーゼ Tie2
TIMP1	Metallopeptidase inhibitor 1	メタロプロテアーゼインヒビター1
TIMP2	Metallopeptidase inhibitor 1	メタロプロテアーゼインヒビター2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TSG-6	TNF-stimulated gene-6	—
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
札幌医科大学	—	北海道公立大学法人 札幌医科大学
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構