

アクーゴ脳内移植用注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、サンバイオ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サンバイオ株式会社

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(5) 起源又は発見の経緯及び 開発の経緯

サンバイオ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 アクーゴ脳内移植用注

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	Dose-limiting Toxicity	用量制限毒性
ER	Emergency Room	救急救命室
GCS	Glasgow Coma Scale	—
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent-to-treat	—
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PT	Preferred Term	基本語
PTC	Product Technical Complaint	製品苦情
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBI	Traumatic Brain Injury	外傷性脳損傷
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	外科的手技の実施後に発現した有害事象
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作
WHO	World Health Organization	世界保健機関

目次

1.5.1	はじめに	4
1.5.2	起原又は発見の経緯	4
1.5.3	対象疾患の背景	8
1.5.3.1	対象疾患の概観及び既存治療	8
1.5.3.2	本製品の治療上の位置づけ	11
1.5.4	開発の経緯	11
1.5.4.1	経緯	11
1.5.4.2	試験成績の概略	14
1.5.5	「効能、効果又は性能」及び「用法及び用量又は使用方法」(1.8)	18
1.5.6	特徴及び有用性	19
1.5.7	参考文献	21

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

1.5.1 はじめに

アクーゴ脳内移植用注は、サンバイオ株式会社が創製した、指定再生医療等製品（ヒト体性幹細胞加工製品）である。本品は、主構成体（脳内移植用注：主構成細胞はバンデフィテムセル）と脳への移植に必要とされる副構成体（専用調製液及び専用投与機器セット）からなるコンビネーション製品として開発した。

バンデフィテムセルの作用機序は必ずしも明らかになってはいないが、損傷を受けた脳の組織修復機構を補完・増強するという新規メカニズムにより運動機能障害を改善すると考えられる（2.6.2.2.1.1）。

今般、日本人を含む国際共同治験として、外傷性脳損傷患者を対象とした TBI-01 試験（臨床第 II 相試験）で、主要評価項目を達成し、本品の有効性及び忍容性が一定程度確認されたことから、「外傷性脳損傷（以下、TBI）後の運動機能障害の改善」を効能、効果又は性能として、製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 起原又は発見の経緯

本品は、外傷性脳損傷（以下、TBI）により運動機能障害を有する患者の慢性期の運動麻痺の改善を目的としている。

主構成体であるバンデフィテムセルは、他者（健康成人）骨髄穿刺液（BMA）から分離・培養により増殖させた間葉系幹細胞（以下、MSC）へ、pN2-プラスミドベクターを介して Notch Intracellular Domain（NICD：様々な細胞プロセスに関するタンパク質である Notch-1 の細胞内ドメイン）をコードする遺伝子を一過性に導入することにより製造されるⁱ⁾。

神経幹細胞は、増殖能及び多能性（pluri-/multipotent nature）を持ち、中枢神経系において主要な細胞（神経細胞、アストロサイト及びオリゴデンドロサイト）に分化する能力を有する多能性幹細胞であり、胎生期だけでなく、成人の脳にも存在し^{ii), iii), iv)}、成体哺乳類の嗅上皮及び海馬で生涯にわたって神経細胞新生に寄与することが明らかになっている^{v), iii)}。脳損傷後には神経細胞及びグリア新生に寄与するが^{v), vi), vii), iii)}、グリア性瘢痕などの阻害環境により、脳の再生は制限されていると考えられている。健康成人骨髄液由来 MSC は、中枢神経疾患の治療に寄与する可能性が示唆されている。骨髄由来の MSC は、中胚葉組織（骨、軟骨、脂肪、筋など）の細胞に分化できる多能性幹細胞であり^{viii)}、適切な *in vitro* ^{ix)} 又は *in vivo* 環境^{xi), xii)} において神経細胞に分化する能力を持つと共に、様々な栄養因子を介して^{xiii), xiv)} 間接的に神経機能の回復を促進する可能性も示唆されている^{xv)}。

TBI に対する細胞移植治療の研究は、2000 年ごろから種々の細胞や投与時期／部位を用いて数多く行われており、宿主細胞機能に対する効果及び宿主の回復に及ぼす影響も確認されており^{xvi)}、臨床では既に細胞移植が重度 TBI の治療に有望であることが示唆されている

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

xvi)。したがって、TBI 患者に対する臨床における有効な治療方法を見出すために、細胞移植研究を進めることは重要と考えた。

NOTCH-1 はヒトを含む多くの動物種の発育過程の調節に関与しており、NOTCH はヘテロ二量体の膜貫通型受容体である。その天然リガンド (SERRATE、JAGGED、DELTA) も膜タンパク質であり、NOTCH に対して細胞-細胞間すなわち Juxtacrine (2 細胞間) で働くことが明らかになっている。リガンドが結合した NOTCH は受容体の細胞内ドメインが切断され、細胞膜から NICD を放出する。放出された NICD は核内に移動し、複数の遺伝子の転写因子の発現変動を介して、遺伝子発現に影響を与える。神経系では、神経細胞やグリア細胞などの分化に関わる遺伝子発現に影響を与えること (N GAIANO et al 2000, S J MORRISON et al 2000, J LUNDKVIST et al 2001)、NOTCH-1 遺伝子の発現抑制が神経組織の分化を阻害すること (SIMONE et al 2002)、から神経の分化に重要な役割を果たすことが明らかとなっていた。

MSC は、特定の条件下で、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞等の様々な細胞型に分化する能力を持っており、神経系細胞にも分化することは知られていたが、その効率的な方法は明らかではなかった。MSC に NOTCH-1 遺伝子の細胞内領域 (NOTCH-1 NICD) をコードする配列を導入すると、特定の神経細胞に分化することなく神経幹細胞、神経前駆細胞及び放射状グリア細胞のマーカーである GLUTAMATE TRANSPORTER (GLAST)、3-PHOSPHOGLYCERATE DEHYDROGENASE (3-PGDH) 及び NESTIN の発現が亢進し、MSC がもつ神経系の特性が増強されることを確認した。その特性は、神経系に対しては単なる MSC より強い作用を示し、神経系疾患で治療適応できることが報告された (DEZAWA et al 2004)。

TBI において脳の神経組織が障害を受けた後、歯状回における BrdU 陽性細胞の増加など内因性の脳組織修復機構が働くことも報告された (P.K. Dash et al 2001)。

これらの神経新生に関与する液性因子として、FGF-2 遺伝子の導入により TBI 後の BrdU 陽性細胞が有意に増加することが報告された (Yoshimura et al 2003)。また、MSC 投与により TBI 後の神経機能を回復すること (Asim Mahmood et al 2003)、TBI の脳環境の状態では MSC において BDNF、NGF、bFGF、VEGF、HGF といった液性因子の産生が上昇することが確認され (Xiaoguang Chen et al 2002)、これらの液性因子を介した薬理作用が TBI 受傷後の神経組織の回復過程で重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

MSC に NOTCH-1-NICD を導入することによる分泌性因子の産生に対する影響を検討した結果からは、BMP-4、DKK-1、FGF-7、HB-EGF、HGF、IL-6、IL-8、MCP-1、MMP-1、PDGF-AA、VEGF の産生が上昇していることが確認されている (CIARA C TATE et al 2010)。これらは、神経保護 (BMP-4、FGF-7、HB-EGF、HGF、IL-6、IL-8、PDGF-AA、VEGF)、神経新生及び遊走 (HB-EGF、HGF、MCP-1、PDGF-AA)、神経分化 (BMP-4、HB-EGF、HGF、IL-6、PDGF-AA) の作用を有することが報告されており (ANWARUL HASAN et al, 2012)、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

NOTCH-1-NICD 導入によって神経系に作用する因子の放出が高まり、結果として TBI 受傷後の脳組織回復過程を補完・増強する可能性が示された。

また、MSC に NOTCH-1-NICD を導入することにより、細胞の分泌する栄養因子や走化性因子及び細胞外マトリックスタンパク質のプロファイルを変化させ、MSC の持つ内因性神経幹細胞の増殖・分化、血管新生、免疫調節を促進し、損傷を受けた脳の組織修復機構を補完・増強する結果も得られた^{xvii), xviii), xix), xx), xxi), xxii), xxiii), xxiv)}。なお、MSC に Notch-1-NICD を導入する事によるこれらの因子の放出に繋がる詳細なメカニズムについては未だ明らかとはなっていない。しかしながら、MSC に Notch-1-NICD を導入すると、転写因子である Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) 1 および STAT3 の遺伝子発現が顕著に低下することが報告されており、SB623 における液性因子の発現変動はシグナル伝達経路の変化を介している可能性がある。

以上のことから、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞へ NICD をコードする遺伝子を含むプラスミドを一過性に導入することで、バンデフィテムセルは MSC としての性質を Notch-1 の神経系に働きかける作用によって増強した性質となり、損傷を受けた脳の組織修復機構を補完・増強することが期待され、開発を開始することになった (2.6.2)。

バンデフィテムセルは、非臨床試験の結果、神経前駆細胞の増殖・分化^{xxiii)}、細胞外マトリックス (以下、ECM) の産生とその ECM による神経保護^{xxi)}、神経細胞の成熟・樹状分枝の促進、血管新生の促進、抗炎症作用 (2.6.2.2.1.7, 2.6.2.2.1.8) などの複数の作用を有することが確認された。また、バンデフィテムセルは神経細胞と共培養する時、複数の栄養因子や抗炎症作用因子等が分泌され、一部の因子は MSC よりも高濃度で分泌された

(2.6.2.2.1.6)。また、神経新生因子 (FGF-1、FGF-2、BMP 及び HGF) の遺伝子発現レベルも上昇していた。神経前駆細胞の増殖・分化促進作用^{xxiii)}は、線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) 抗体存在下では阻害することから、FGF-2 はバンデフィテムセルの作用機序のメディエーターの1つと考えている (2.6.2.2.1.5)。実際、FGF-2 は、複数の動物試験において、脳障害を治療するための可能性^{xxv), xxvi), xxvii), xxviii)}やコラーゲンの産生に伴う血管新生^{xxix)}等の薬理作用にも関与していることが確認されている。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

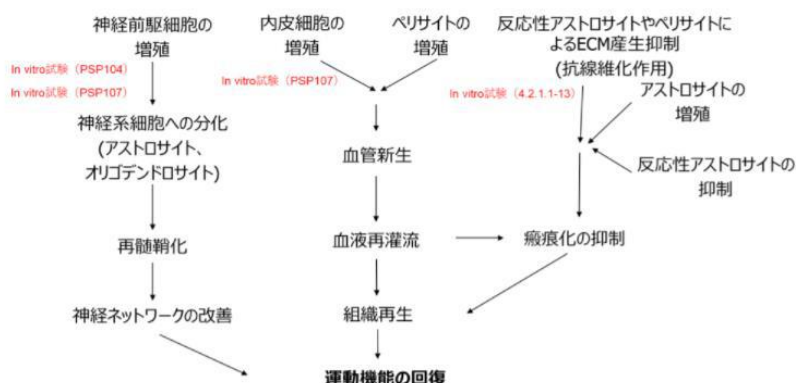


図 SB623 の作用機序における FGF-2 の関与について

図 1.5.3.1-1 SB623 の作用機序における FGF-2 の関与

MSC およびバンデフィテムセルの細胞外への FGF-2 の分泌量は多くはないが、FGF-2 の細胞内濃度は高く、且つ本細胞では MSC よりもさらに高濃度で存在していた^{xxiv}。

また、バンデフィテムセルは脳内移植後 48 時間の残存割合は 1 割、約 1 カ月には殆ど消失していた。このことから、本細胞は、MSC よりも高濃度の各メディエーターを備えている。これら細胞内の物質を、脳内移植後に細胞の消失に伴い比較的短時間（死にゆく細胞は初期に高濃度で放出し、生存細胞は死にゆく過程で徐々に）に放出し、神経細胞へ作用するものと考えられた。

実際、TBI-01 試験においても、投与後 1 カ月（投与後初回の有効性評価時）で運動機能改善効果が示唆されており、本所見と一致する結果であった。また、脳内移植後のバンデフィテムセルが各種臓器に検出されなかったことから、当該細胞の分布は移植部位周辺に限局され、脳以外の他臓器に作用する可能性は低いと考えられた。ラット胎児脳細胞との共培養により、バンデフィテムセル由来の ECM は、MSC よりも、神経細胞の増殖や神経突起の伸長を強く促し^{xix}、ラット脳細胞との共培養では、神経細胞のシナプス前部 puncta の発達や樹状分枝を促進する作用を示しており、神経細胞の増殖や成熟を促す作用も認められた^{xxiii}。また、本細胞は内在性神経幹細胞を脳の損傷領域に引き寄せる走化性因子を分泌し、内在性の神経幹細胞増殖と脳室下帯（以下、SVZ）から脳の損傷部位への遊走を促進し、神経幹細胞の分化を増強することが示された^{xxx}。

これらの結果から、バンデフィテムセルは、TBI 等によって誘発される内因性の損傷脳修復機構のみでは回復が難しい神経系の慢性期の組織障害に対し、液性因子や ECM を介して内因性の損傷脳組織修復機構を補完・増強するという新規のメカニズムを有すると考えられた。

安全性試験においては、無胸腺ヌードラットおよびカニクイザルの脳にバンデフィテムセルを移植した結果、一般所見、臨床所見、病理組織学的所見に異常は認められず、脳切片においても腫瘍形成は認められなかった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アクーゴ脳内移植用注

以上より、バンデフィテムセルは、外傷性脳損傷（TBI）や脳梗塞及びその他の神経疾患で起こる機能障害の改善などに効果を発揮する可能性があり、その使用に際して安全性上の懸念となるような事象が発現するリスクは低いと考えられた。

1.5.3 対象疾患の背景

1.5.3.1 対象疾患の概観及び既存治療

TBIは、交通事故などによって外部から頭部への物理的衝撃が生じ、脳が損傷することによって生じる。時間経過に伴い運動機能障害や高次脳機能障害、認知障害等の後遺症が残ることがあり、その場合、日常生活において何らかの介助・支援が必要となる^{xxxi}。

(1) TBIの区分

TBIは、急性期から慢性期に至るまで、高次脳機能障害及び運動機能障害に対するリハビリテーションが必要とされる疾患のため、各種治療をリハビリテーションの時間軸で区分けし、治療を「全身を対象とする処置」及び「脳を対象とする処置」に分類して、以下に示す。

表 1.5.3-1TBIの急性期・回復期・慢性期の分類

	急性期	回復期	慢性期
全身治療	<ul style="list-style-type: none"> マニトール 低酸素、低血圧の緩和 バルツピール酸 急性期リハビリテーション 	回復期リハビリテーション	リハビリテーション(通所・訪問)
目的	救命措置 機能回復	機能回復	機能維持
脳治療	減圧開頭術	-	バンデフィテムセル
目的	救命措置	-	機能回復

急性期における治療は一次性脳損傷の範囲を最小にしつつ、二次性脳損傷を緩和することを目的とし、各種の全身治療及び脳治療として減圧開頭術が行われる。全身状態が安定すれば、障害された機能の回復を目的とした急性期リハビリテーションに移行する。例えば、低炭酸ガス血症の緩和及びマニトール投与、次いで初期治療が奏効しなかった場合のバルツピール酸、低体温の緩和又は減圧開頭術などが含まれる^{xxxii}。しかし、これらの治療法は、急性脳障害又はそれに続く細胞死経路に及ぼす効果は限定的で、機能障害に至る場合も少なくなく^{xxxiii}、障害部位の修復や再生を促すものではない。その後、回復期リハビリテーションに移行し、集中的なリハビリテーションを通じて、患者が目的とする機能の回復及び日常生活

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

活動の向上を目指す。運動機能障害は、回復期における改善まででプラトーに達すると一般に考えられており、慢性期リハビリテーションでは回復した機能を維持し、残存機能を活かした日常生活動作の獲得及び社会参加を目指す治療を行うことになる。慢性期リハビリテーションでは、リハビリテーション専門職のみならず、多職種によって構成されるチームアプローチにより残存機能を活かしながら ADL、IADL (Instrumental ADL、手段的日常生活動作)、社会参加等の回復を目指すものではあるが、現行の治療では、TBIにより生じた脳損傷領域に対して神経学的な回復を直接働きかける根本治療はなく、また維持期から機能の回復を期待できる治療も存在しない。

(2) 慢性期 TBI の患者数

慢性期の TBI の患者数は、厚生労働省の患者調査の T905 頭蓋内損傷の続発・後遺症が該当し、直近 (令和 2 年) の患者調査^{xxxiv}における推計患者数は 1900 人である。また、過去 5 回 (平成 17 年、20 年、23 年、26 年、29 年) の患者調査によると、当該患者数はそれぞれ、2400 人、2000 人、2400 人、2200 人、2100 人であり、直近の 1900 人とほぼ同様の患者数とされており、本品は平成 29 年患者調査^{xxxv}が公表された時点で、希少疾病用再生医療等製品として指定された。

(3) TBI の臨床的側面

TBI 患者は、運動機能障害や感覚障害、高次脳機能障害、認知障害等の後遺症が残る患者が多く、慢性期には日常生活において何らかの介助・支援が必要となり、在宅又は介護施設で、社会復帰に向けたリハビリテーションを受けることとなる。受傷年齢は、若年層と高齢層にそれぞれピークを有す二峰性を示し、その原因は、若年層では交通事故が、高齢層では転倒・転落が多い。若年層の受傷者は、一生にわたって障害と共に生きていくことになり、罹病期間は数十年にわたることになり、介護者の負担、社会の負担も大きい。

TBI では脳の前頭葉損傷やびまん性の軸索損傷により脳の広範囲に及ぶ部位が障害を受けするため、慢性期においても、症状は非特異的で多岐にわたり、症例毎に、症状の現れ方、障害もさまざまなため、TBI の病態予後に対するリハビリテーション介入の有効性・妥当性に関する科学的評価は難しい^{xxxvi}。慢性期の TBI 患者の生活の質 (QOL) に関して、多くの研究が行われており、身体的 QOL、精神的 QOL のいずれもが、低下していることが明らかになっている。

(4) TBI の病理生理学的側面

脳組織への物理的衝撃は、最初に衝撃を直接受けた組織の細胞壊死を引き起こした後、浮腫、虚血、興奮毒性、フリーラジカルの増加、遺伝子発現の変化等の複数のイベントにより、周辺組織のアポトーシスを引き起こす (一次及び二次侵襲)^{xxxvii, xxxviii}。このどちらもグリア反応を惹起し、これが、損傷部の残渣を速やかに隔離し、除去する。グリア性瘢痕の細胞成分には反応性アストロサイトが含まれており、これは過剰なグルタミン酸に対する緩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

衝作用を有して神経栄養因子の分泌を促し、ミクログリアを活性化し、単球由来マクロファージと共に壊死組織を取り除く。しかし、損傷部近傍に形成されたグリア性瘢痕の細胞外成分（コンドロイチン硫酸プロテオグリカン [CSPG]、Nogo タンパク質など）は神経突起の伸長を阻害し、その結果、再生を制限することが認められている^{xxxix}。一方、TBI 受傷後には神経細胞新生及び血管新生が増加することが確認され、脳はその発生過程と同様のプロセスを通じて修復を試みている可能性があることも、最近認識されるようになった^{v),vi),vii}。

中枢神経系の微細環境は厳しくコントロールされ、血中の白血球の侵入をほぼ排除していることから、脳は免疫反応を生じにくいと考えられているが、病的条件下では免疫反応が生じる^{xi}。TBI では、一次壊死病変から細胞内容物が最初に放出されることで、炎症反応が引き起こされる。脳で生じる炎症により有害な事象が起こるものの、TBI における炎症には、有益な役割もあることも理解されている^{xi), xlii), xliii}。TBI 後に生じる炎症については、以下に示すような内因性免疫反応の二面性を持つことが報告されている。

炎症の主な3種類のタンパク質メディエーターはサイトカイン、ケモカイン、及び補体タンパク質である。TBI 後数分以内に炎症促進性サイトカイン（腫瘍壊死因子（TNF）、インターロイキン（IL）-1 及び-6 等）が放出される^{xxxvi}。特異的サイトカインノックアウトマウスを用いた試験及び *in vitro* 試験から、これらのサイトカインは急性の有害作用（血液脳関門 [BBB] の障害、神経細胞死の促進等）を有する可能性があるものの、その後は、神経再生に有益であることが示唆されている。例えば、抗炎症性サイトカインの合成の誘導、神経栄養因子の誘導、再ミエリン化に役立つ可能性があるオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖促進等である^{xliii}。神経細胞とグリア細胞（アストロサイト、ミクログリア及びオリゴデンドロサイト）はケモカイン（TNF α 、インターフェロン（INF）- γ 等）や補体タンパク質（C3、C5 等）も産生することができ、さらにこれらのタンパク質の受容体も有する。ケモカインと補体タンパク質も同様に両面性を有しており、急性期においては BBB 障害及び浮腫に関与するが、後には、星状細胞及びミクログリアにおける神経成長因子の産生増加を引き起こす。さらに、補体タンパク質は神経の過剰興奮によるアポトーシスから神経細胞を保護し、オプソニン化を促進することも確認されている^{xlvi}。

炎症反応における細胞成分の関与については、ミクログリア（脳に常在する免疫細胞）が最初（数分～数時間）に反応して増殖を開始し、活性化ミクログリアとなって損傷部に移動し、基本的に損傷部でマクロファージとして機能する^{xliv), xlv}。BBB 透過性の亢進を伴う外傷性脳損傷では、サイトカイン、ケモカイン及び補体タンパク質を介して血中の白血球が損傷部の血管内皮を透過できるようになる^{xlvi}。好中球浸潤が最初に起こり（数時間～数日）、次に単球が浸潤する（数日以内）^{xliv}。ここでも、これらの免疫細胞は有害な役割と有益な役割の両方を果たす。好中球やマクロファージの酸化破壊は、酸素フリーラジカル及び神経毒性作用を有する酵素が放出されるため有害であるが^{xlvi}、活性化ミクログリア及び単球由来マクロファージも食作用によって死細胞／損傷細胞などの残渣の除去に役立っている^{v), iii}。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

実際、過去数年間の TBI の研究で取り組まれてきた治療アプローチは、細胞を救い、修復及び再生を促すため、TBI 後の 1 つ又は複数の病的変化を標的としたものである。動物モデルでは多くの治療法候補が有望と思われたが、臨床試験の結果は良好ではなかった。xlvii), xlviii), xlix)。これらの治療が臨床試験で良好ではなかった理由は、治療アプローチ先が有害にも有益にもなる経路に対して、単一のメカニズムを標的としたことや、脳の正常な修復メカニズムを妨げない為の、至適な用法・用量及び投与時期が見出せていなかったためと考えられた。以上より、受傷後の複雑な脳内環境に対して一部の反応に関与する特定の細胞又はタンパク質を標的とする治療は、理想的とはいえない xxxvii) と考えられる。

1.5.3.2 本製品の治療上の位置づけ

TBI は受傷後 6 か月以上を経過すると自然的な治癒は認められず、残存機能を維持・改善するためのリハビリテーションは実施されているものの、根治療法は存在していない。また、TBI 及びそれに起因する運動機能障害は、個人の健康、QOL、就労状況等への影響に加え、医療費及び生産性の損失に現れる経済的影響を含めた社会的な影響が大きい疾患である。しかし、十分な機能改善が得られるような治療法は提供されておらず、未だ大きなアンメットメディカルニーズが存在する状況にあり、慢性期の TBI に対する有効な治療法が強く求められている。

本品は、TBI 後に発生する複雑な病態に対して、損傷部位への様々な薬理的アプローチを 1 回の治療で達成でき、神経細胞の修復を可能にし、機能改善の可能性をもたらす有望な治療となりうるものと考えられる。

以上より、本品の治療上の位置づけは、慢性期において現状以上の回復が期待されない患者に対して、脳損傷領域に直接作用することで運動機能障害の回復をはかることができる新規の治療法と考える。

1.5.4 開発の経緯

1.5.4.1 経緯

サンバイオ株式会社は、2001 年にサンバイオ Inc. を米国カリフォルニア州で設立し、バンデフィテムセルの実用化に向けて非臨床試験を開始した。20 年には脳梗塞患者の後遺症への適用を目指して第 I /IIa 相臨床試験を米国にて実施した。

本邦では、2013 年にサンバイオ株式会社を設立し本社を日本へ移設し、本邦における開発を開始した。本邦での開発にあたって、20 年ごろから、帝人ファーマ株式会社が脳梗塞患者を対象とした適応についての開発権を有していたが、サンバイオ社は根本的な治療方法が無く、稀少疾病である外傷性脳損傷を適応とする開発を独自に行うことにした。日本における治験は日本単独での第 II 相試験を計画したが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アクーゴ脳内移植用注

(PMDA)との対面助言(平成■年■月■日 番号:再P■)を踏まえて、米国で実施を予定していたTBI-01試験へ日本からも参加することを検討した。TBI-01試験は偽手術群を対照としたDBTであったため、本邦においては、患者組み入れが困難と考えられたものの、参加を予定していた治験医師から意欲的に参加を検討いただけたことから、日本人を含む国際共同治験としてTBI-01試験を用量設定のための探索的試験(臨床第II相国際共同臨床試験)として実施することとした。

また、平成31年4月8日に外傷性脳損傷(中等度～重症)における運動障害の改善を予定される効能、効果又は性能とする再生医療等製品の先駆け審査指定(先駆審査(30再)第2号)を受け、更に令和2年6月23日に外傷性脳損傷における後遺症の改善を予定される効能、効果又は性能とする希少疾病用再生医療等製品の指定(R2再;第19号)を受けた。

なお、別疾患である脳梗塞患者を対象とし、米国で実施されたSTR01試験およびSTR02試験を参考資料として、臨床データパッケージを構築した。

アクーゴ脳内移植用細胞剤

検討項目		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022		
開発研究	製造方法	[Redacted]																			
	品質	規格及び試験方法	[Redacted]																		
		安定性	[Redacted]																		
		[Redacted]	[Redacted]																		
	非臨床	薬理	[Redacted]																		
		体内動態	[Redacted]																		
		安全性	[Redacted]																		
	臨床	第 I / II a 相 (STR01 試験)																			
		第 II 相 (TBI-01 試験)																			
	対面助言	相談 [Redacted]	[Redacted]																		
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			
相談 [Redacted]		[Redacted]																			

図 1.5.4.1-1 開発の経緯図

1.5.4.2 試験成績の概略

1.5.4.2.1 品質に関する試験 (2.3)

バンデフィテムセルは、他者（健康成人）骨髄穿刺液（BMA）から分離・培養により増殖させた間葉系幹細胞（以下、MSC）へ、Notch Intracellular Domain（NICD：様々な細胞プロセスに関与するタンパク質である Notch-1 の細胞内ドメイン）をコードする遺伝子を含む pN-プラスミドを一過性に導入することにより製造する。最終製品であるアクーゴ脳内移植用注は、生細胞が凍結保存液に 12.5×10^6 個/mL となるように懸濁し、凍結保存（ $-\infty^{\circ}\text{C}$ 以下）する。使用時に、解凍し、専用調製液（副構成体）を用いて洗浄後、生細胞が 1 回 5.0×10^6 個（ $300\mu\text{L}$ ）となるように調製した後、定位脳手術装置へ専用投与機器セット（副構成体）を設置して定位脳手術により損傷した脳組織の周辺部に移植する。

アクーゴ脳内移植用注は、重要中間体まで \square で製造した後、 \square にて製造する。また、専用調製液は \square にて製造し、専用投与機器セットは \square 及び \square にて 1 回分包装とし、滅菌する。

規格及び試験方法については、細胞加工製品であるアクーゴ脳内移植用注の特性を踏まえ、設定した。

安定性試験は、臨床試験に用いた製品を中心とした長期保存試験を実施し、本試験結果により、主構成体の有効期間を設定した。副構成体である細胞調製液は長期保存試験成績から、医療機器については、滅菌保証期間より有効期間を設定した。主構成体は、製造所より医療現場に液体窒素充填の保冷容器で輸送するが、この保冷容器における温度保持時間を考慮して、製造所より患者に移植するまでの間の使用期限を 11 日間とした。なお主構成体の長期保存試験は継続して実施する。

1.5.4.2.2 非臨床に関する試験

1.5.4.2.2.1 薬理試験 (2.6.2)

非臨床試験において、神経前駆細胞の増殖・分化、細胞外マトリックス（以下、ECM）の産生とその ECM による神経保護、神経細胞の成熟・樹状分枝の促進、血管新生の促進、抗炎症作用などの複数の作用を有することが確認された。また、バンデフィテムセルを神経細胞と共培養した時、培養液中には複数の栄養因子や抗炎症作用因子等が分泌され、DKK-1、IL-6、IL-8、MCP-1、MMP-1 などは MSC よりも高濃度で分泌されることが確認された。また、神経新生因子（FGF-1、FGF-2、BMP 及び HGF）の遺伝子発現レベルも上昇した。

バンデフィテムセル由来の ECM は、MSC 由来の ECM よりも、神経細胞の増殖や神経突起の伸長を強く促すことが示された。またラット脳細胞とバンデフィテムセルとの共培養に

1.5

アクーゴ脳内移植用細胞剤

において、神経細胞のシナプス前部 *puncta* の発達や樹状分枝を促進する作用を示し、神経細胞の増殖や成熟を促す作用も認められた。さらに、バンデフィテムセルは内在性神経幹細胞を脳の損傷領域に引き寄せる走化性因子を分泌した。外傷性脳損傷ラットモデルでは、バンデフィテムセルは内在性の神経幹細胞増殖と脳室下帯（以下、SVZ）から脳の損傷部位への遊走を促進し、神経幹細胞の分化を増強することが示された。

1.5.4.2.2.2 薬物動態試験 (2.6.4)

バンデフィテムセル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、脳内で本品は検出されなかった。また、バンデフィテムセルをラットの脳内に移植したところ、移植 2 週間後の脾臓、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣のいずれの組織においても、本細胞は検出されなかった。

また、移植後 48 時間には、脳内のバンデフィテムセルは 1 割に、約 1 カ月後には殆ど消失していた。バンデフィテムセルの中にある物質は、脳内移植後に細胞が消失することにより比較的短時間で脳内に放出されると考えられた。

1.5.4.2.2.3 毒性試験 (2.6.6)

無胸腺ヌードラットおよびカニクイザルの脳にバンデフィテムセルを単回移植した結果、一般所見、臨床所見、病理組織学的所見に異常は認められず、脳切片においても腫瘍形成は認められなかった。*In vitro* 試験では、NICD を一過性に導入したことに伴う腫瘍形成及びがん化に与える影響を検討した。その結果、本品はヒト正常核型を維持しており、本品の由来であり且つ骨髄移植に用いられる骨髄付着性間質細胞 (MASC) よりも細胞増殖増加の可能性が低いことを示した。最終製品に含まれる目的外細胞及び製造工程由来不純物について、文献情報、臨床使用実績及び生理学的濃度等に基づき検討した結果、ヒトにおける安全性上のリスクは低いと考えられた。

以上より、バンデフィテムセルの使用に際して、脳損傷による慢性運動機能障害を有する患者への脳内移植に際して、安全性上の懸念となるような事象が発現するリスクは低いと判断した。

1.5.4.2.3 臨床試験 (2.5)

本品の臨床試験 (STR01 試験、STR02 試験及び TBI-01 試験) の概要を以下に記載する。

1.5.4.2.3.1 STR01 試験 (第 I/IIa 相試験) 及び STR02 試験 (第 IIb 相試験)

STR01 試験は、慢性期脳梗塞患者を対象とした試験であるが、TBI-01 試験の用量探索検討の基となったことから有効性の評価を参考資料とした。安全性に関しては、SB623 の移植

アクーゴ脳内移植用細胞剤

方法や移植細胞数が TBI-01 試験と同様であることから、参考資料として TBI-01 試験の評価結果を補完しうるものと考えた。

STR02 試験は、脳梗塞に起因する慢性運動機能障害患者を対象に、SB623 2.5×10^6 個群、SB623 5.0×10^6 個群、対照群の 3 群間で二重盲検試験を実施した。STR02 試験は TBI とは異なる患者集団を対象としていること、組み入れ患者には更なる検討が必要と考えていることから、当初設定した有効性基準が未達であったものの、SB623 の移植経験が限られていることから、有効性評価の参考資料とした。一方、安全性に関しては、SB623 を移植した 2 つの用量が TBI-01 試験の SB623 2.5×10^6 個及び SB623 5.0×10^6 個と同様であり、対照群についても TBI-01 試験と同様の手技が行われていることから、参考資料として TBI-01 試験の評価結果を補完しうるものと考えた。

STR01 試験は、片側不全麻痺を有する慢性期脳梗塞患者を対象に、SB623 を頭蓋内移植した際の安全性及び有効性を評価することを目的とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増、第 I/IIa 相試験である。試験は、2011 年 8 月より米国にて開始した。各 SB623 の移植細胞数（以下、用量）（ 2.5×10^6 個、 5.0×10^6 個、 10.0×10^6 個）に対して各群 6 名の被験者を組み入れることとした。SB623 2.5×10^6 個群から開始し、SB623 5.0×10^6 個群、SB623 10.0×10^6 個群の順に検討した。

主要評価項目である European Stroke Scale（以下、ESS）スコア（6 ヶ月目）のベースラインからの変化量は、SB623 群において ESS 総スコアが 6.50（7.339）[$p=0.001$ 、95%信頼区間（CI）：2.6～10.4] 及び ESS 運動機能総スコアが 5.31（5.082）（ $p<0.001$ 、95%CI：2.6～8.0）であり、統計学的に有意な増加（改善）が認められた。副次評価項目である National Institutes of Health Stroke Scale（以下、NIHSS）スコアおよび modified Rankin Scale（以下、mRS）（6 ヶ月目）では、NIHSS スコアに含まれる 4 項目（総スコア、運動機能合計スコア、麻痺側上肢及び麻痺側下肢運動機能スコア）（6 ヶ月目）では、いずれの項目でも、SB623 群において統計学的に有意な減少（改善）が認められ、mRS（6 ヶ月目）では統計学的に有意な変化はみられなかった。また、SB623 群における Fugl-Meyer（以下、FM）スコアに含まれる 4 項目（6 ヶ月目）のベースラインからの平均変化量は、統計学的に有意なスコアの増加（改善）が認められた。

STR01 試験における SB623 群での発現頻度が 15%以上であった手術後 AE のうち、重篤なものは尿路感染（1 名）で重症度は重度であった。その他の発現頻度が 15%以上であった手術後 AE はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。STR02 試験における SB623 群での発現頻度が対照群より 10%以上高かった手術後 AE のうち、重篤なものは悪心（2 名）及び嘔吐（1 名）で、重症度が重度であったのは悪心（1 名）であった。それ以外の SB623 群での発現頻度が対照群より 10%以上高かった手術後 AE は、いずれも非重篤かつ重症度は軽度又は中等度であった。

1.5.4.2.3.2 TBI-01 試験（第 II 相国際共同臨床試験）

STR01 試験において、SB623 頭蓋内移植の良好な忍容性が示され、有効性面では複数の評価指標において運動機能障害の改善が得られたことから、STR01 試験と同一用量、同一手技による外傷性脳損傷患者を対象とした用量探索試験（TBI-01 試験）を計画した。

TBI-01 試験は、TBI に起因する慢性の運動障害を有する患者を対象に、SB623 を頭蓋内移植した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、偽手術対照、国際共同第 II 相試験である。米国、ウクライナ及び日本において 2016 年 7 月より開始し、63 例の患者が組み入れられ、外科的手技を受けた計 61 例が 48 週目までの観察を完了した。

主要評価項目は、運動機能障害を示す Fugl-Meyer Motor Scale（以下、FMMS）スコア（24 週目）のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）について、SB623 群と対照群を比較した。その結果、mITT 集団において、SB623 群は対照群と比較して統計学的に有意な増加（改善）が認められた（表 1.5.4-1）。また、日本人集団においても、FMMS スコアの平均変化量は SB623 群で対照群を上回った。

副次評価項目は、DRS スコア、ARAT 合計スコア、歩行速度（10 m 歩行の所要時間）、NeuroQOL の上肢又は下肢機能の T スコアのベースラインから 24 週目の変化量及び外科的手技前からの GPOC 変化（24 週目）を比較検討した。その結果、下肢障害を有する被験者における歩行速度（10m の歩行にかかる所要時間（秒）で表記）のベースラインからの平均変化量（算術平均）は、SB623 群で 48 週に至るまで増加の傾向を示したが、対照群では増加傾向は認められず、すべての評価時点で SB623 群が対照群を上回った。また、被験者および治験責任/分担医師による GPOC スコア（算術平均）の各評価時点でのベースラインからの平均変化量（算術平均）は、いずれの評価時点でも SB623 群が対照群を上回る増加を示した。

安全性に関して、本品が移植された 46 例中（日本人患者 13 例を含む）28 例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（17.4%）、嘔吐（8.7%）、悪心（6.5%）であった。重篤な副作用としては、痙攣発作（2.2%）、朦朧（2.2%）、平衡障害（2.2%）、出血（4.3%）、感染症（4.3%）が認められた（承認時の集計）。重篤な手術後 AE の発現頻度は SB623 群で 8.7%（4/46 名）、対照群で 20.0%（3/15 名）であり、SB623 群で対照群と比較して低かった。治験中止及び死亡に至った手術後 AE の発現はなかった。なお STR01 及び 02 試験も含め、外科的手技の影響が疑われる手術後 AE が発現しているが、重篤な手術後 AE の発現頻度は高くなく、臨床的に管理可能であると考えられた。

TBI-01 試験のデータを基に、慢性期の TBI 患者における FMMS スコアの改善と他の副次評価項目の改善との相関を後解析した。その結果、TBI-01 試験に参加した慢性期の TBI 患者では、FMMS の変化量が、ARAT、歩行速度、NeuroQOL の変化量との相関が認められ、FMMS の改善は、能力障害の回復と相関することが明らかになった。

1.5

アクーゴ脳内移植用細胞剤

運動機能障害（FMMS）の改善は、身体的自立度の向上を介して、TBI患者のADL、QOLの改善が期待できると考えられる。機能障害の回復を能力障害の回復に結び付けるためには、運動学習を促進するリハビリテーションが必要であると考えられており、理学療法、作業療法との組み合わせにより、より効率的に能力障害の回復、ADLの改善、QOLの向上に繋がる可能性が期待される。

SB623は、TBI-01試験によりFMMSスコアの改善で確認された運動機能障害の改善のみならず、能力障害、社会的不利の改善ももたらす可能性が示唆された。

以上のことから、SB623は、TBIに起因する運動機能障害を有する患者に対する治療法として有用であることが示唆された。

表 1.5.4-1 FMMS スコア（24 週目）のベースラインからの変化量
—SB623 群と対照群の比較（mITT 集団、全体：TBI-01 試験）

Statistic	Pooled SB623 (N=46)	Control (N=15)	Difference in LS Means and 95% CI	p-value
N	46	15		
LS Mean (SE)	8.3 (1.4)	2.3 (2.5)	6.0 (2.9)	0.0401
95% CI for LS Mean	(5.5, 11.2)	(-2.7, 7.3)	(0.3, 11.8)	

a) Abbreviations: CI = confidence interval, LS = least square, SE = standard error

b) Note: Results are based on a restricted maximum likelihood (REML) based mixed model repeated measures analysis of change from baseline, with p-value testing whether the LS Means for the two treatments are equal. The model included the following terms: treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline FMMS score, baseline FMMS score by visit interaction, GOS-E score at screening, and GOS-E score at screening by visit interaction. Missing individual FMMS items at post-baseline visits were imputed using the Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) method.

引用元：5.3.5.1.1 TBI-01 試験 CSR Table 14.2.1.1

1.5.5 「効能、効果又は性能」及び「用法及び用量又は使用方法」（1.8）

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

用法及び用量又は使用方法（案）：

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（300 μL ）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 μL を最深部から5～6 mm間隔で5箇所、1箇所あたり20 μL 移植する。注入速度は約10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 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。

1.5

アクーゴ脳内移植用細胞剤

- 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 μL 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。

1.5.6 特徴及び有用性

損傷を受けた脳組織へ直接働きかける、ヒト（同種）骨髄由来加工間葉系幹細胞であり、運動機能障害を有する外傷性脳損傷患者に対する慢性期の運動麻痺の改善に用いる新規治療薬である。

脳の損傷領域の近傍にバンデフィテムセルを投与し、損傷を受けた脳組織へ直接働きかけることで、運動機能障害の回復が期待できる新規の治療法である。TBI 受傷後長期にわたる理学的治療等で十分な改善が得られなかった場合にも使用でき、今までとは全く異なる中枢神経系への治療アプローチである。TBI に起因する運動機能障害の治療に、新たな選択肢を提供するものであり、有効な治療法を待ち望んでいる患者に対して貢献できる。

また、本品は他者（健康成人）の骨髄由来細胞を原材料として加工及び製造することで、治療に十分な量を安定的に供給することが可能である。また、患者自身から原材料となる骨髄液を採取しないため、加工細胞を調製するにあたり患者負担がない。

骨髄由来間葉系幹細胞の神経機能の回復を促進する作用を Notch-1 により増強する多彩な作用メカニズム (2.4)

バンデフィテムセルは、骨髄由来の MSC の持つ神経機能の回復を促進する作用を増強する Notch-1 遺伝子導入により細胞内の栄養因子や走化性因子及び細胞外マトリックスタンパク質の産生プロファイル変化を介して、神経前駆細胞の増殖・分化、細胞外マトリックス（以下、ECM）の産生とその ECM による神経保護、神経細胞の成熟・樹状分枝の促進、血管新生の促進、抗炎症作用、免疫調節を促進するなどの複数の作用を有する。この作用メカニズムにより、障害を受けた神経組織の生存促進、分化促進及び免疫調製作用等の複合的な作用を発揮し、損傷した脳組織の機能を修復すると考えられる。

内因性の損傷脳修復機構のみでは修復不十分な神経系の組織障害に対し、脳の組織修復機構を補完・増強する新規メカニズム (2.4)

内因性の損傷脳修復機構は、受傷後の病態変化や脳内環境によって、有益な作用と有害な作用の相反する作用が複雑に働いている。バンデフィテムセルは、内因性の損傷脳修復機構のみでは修復が不十分な神経系の組織障害に対して、以下の作用により内因性の損傷脳組織修復機構を補完・増強をする。

アクーゴ脳内移植用細胞剤

- ・栄養因子や抗炎症作用因子等の放出により、近傍の神経細胞の生存、増殖、神経突起の伸長や成熟を支持
- ・内在性神経幹細胞を脳の損傷領域に引き寄せる走化性因子を分泌し、内在性の神経幹細胞増殖脳の損傷部位への遊走を促進し、神経幹細胞の分化を増強
- ・バンデフィテムセル消失後も、バイオブリッジ形成等により新たに分化した神経前駆細胞、初期ニューロン等から受傷部位への遊走が継続

慢性期の TBI 患者の運動麻痺を改善 (2.5)

運動機能障害の評価に用いる FMMS の 24 週目の平均変化量は対照群よりも有意に高く、バンデフィテムセル移植群の変化量（改善）は 48 週時まで維持された。脳内移植後 24 週目の上下肢の FMMS スコアの変化量が 6 ポイント以上になった被験者の割合は対照群で 26.7% に対して SB623 群で 52.2%、移植後 48 週目では 26.7% に対して 53.3% であり、いずれにおいても、対照群と比較して 30% 程度高い改善を示した。

副次評価項目では、移植後 48 週の観察期間終了時まで改善効果が持続する傾向が認められた。例えば、下肢障害を有する患者の歩行速度の変化は、対照群のほぼ横ばいに対して本品群では 48 週に至るまで増加の傾向を示し 48 週には有意に高かった。また、48 週目に歩行速度が 0.4m/秒以上増加した被験者の割合は、対照群 7.1% に対して 17.9% と高かった。

これらのバンデフィテムセルによる運動麻痺の改善は、TBI 受傷後 12 か月以降の経過時間に依らず確認された。

患者の ADL 及び QOL に対する向上に加え、支援者の負担軽減が期待される (2.5)

本品を移植することで慢性期の運動麻痺が改善され、患者の身体機能面のみならず、日常及び社会面での ADL および QOL の向上、それを通じた社会参加を促すことも期待される。実際、TBI-01 試験では、Neuro-QOL は、本品が対照群を上回っていた。また、医師あるいは患者による治療満足度評価でスコア 6 以上の患者は、対照群と比較して 30~50% 高い値を示しており、この有効性は移植 48 週後まで維持されていた。

このことは、患者本人だけでなく、介護や医療に携わる支援者の負担が軽減されるベネフィットも期待できる。

バンデフィテムセルに起因するリスクは限定的であり、臨床的に管理可能な安全性プロファイルであると考えられる。(2.4、2.5)

バンデフィテムセルは、前臨床および臨床試験成績において、核型異常に由来する毒性および安全性（例：癌）に関する報告はなかった。本品の移植後約 1 か月後には移植部位から消失し、他臓器への移行もなかった。臨床試験においては、非重篤かつ重症度が軽度又は中等度であった頭痛、悪心、嘔吐、発熱の発現頻度を除き、対照群と比較して本品群で手術後 AE の発現頻度が高まる傾向は見られなかった。また、免疫応答を示唆する有害事象の発現頻度は対照群と同程度であった。

アクーゴ脳内移植用細胞剤

以上より、バンデフィテムによる治療上のリスクは臨床的に管理可能であり、十分な忍容性を有していると考えられる。

以上のようにアクーゴ脳内移植用注は、外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善に対して有用な製品であると考えられる。

1.5.7 参考文献

-
- ⁱ Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1701-10.
- ⁱⁱ Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY. "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(12):7029-34.
- ⁱⁱⁱ Johansson CB, Svensson M, Wallstedt L, Janson AM, Frisén J. Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res*. 1999;253(2):733-6.
- ^{iv} Rietze RL, Valcanis H, Brooker GF, Thomas T, Voss AK, Bartlett PF. Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain. *Nature*. 2001;412(6848):736-9.
- ^v Dash PK, Mach SA, Moore AN. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2001;63(4):313-9.
- ^{vi} Kernie SG, Erwin TM, Parada LF. Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice. *J Neurosci Res*. 2001;66(3):317-26.
- ^{vii} Ramaswamy S, Goings GE, Soderstrom KE, Szele FG, Kozlowski DA. Cellular proliferation and migration following a controlled cortical impact in the mouse. *Brain Res*. 2005;1053(1-2):38-53.
- ^{viii} Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7.
- ^{ix} Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000;164(2):247-56.
- ^x Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000;61(4):364-70.
- ^{xi} Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10711-6.
- ^{xii} Muñoz-Elias G, Marcus AJ, Coyne TM, Woodbury D, Black IB. Adult bone marrow stromal cells in the embryonic brain: engraftment, migration, differentiation, and long-term survival. *J Neurosci*. 2004;24(19):4585-95.
- ^{xiii} Arnhold S, Klein H, Klinz FJ, Absenger Y, Schmidt A, Schinköthe T, et al. Human bone marrow stroma cells display certain neural characteristics and integrate in the subventricular compartment after injection into the liquor system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(6):551-65.
- ^{xiv} Potapova IA, Gaudette GR, Brink PR, Robinson RB, Rosen MR, Cohen IS, et al. Mesenchymal stem cells support migration, extracellular matrix invasion, proliferation, and survival of endothelial cells in vitro. *Stem Cells*. 2007;25(7):1761-8.
- ^{xv} Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(7):609-19.
- ^{xvi} Seledtsov VI, Rabinovich SS, Parlyuk OV, Kafanova MY, Astrakov SV, Seledtsova GV, et al. Cell transplantation therapy in re-animating severely head-injured patients. *Biomed Pharmacother*. 2005;59(7):415-20.

- xvii Aizman I, Tate CC, McGrogan M, Case CC. Extracellular matrix produced by bone marrow stromal cells and by their derivative, SB623 cells, supports neural cell growth. *J Neurosci Res*. 2009;87(14):3198-206.
- xviii Tate CC, Fonck C, McGrogan M, Case CC. Human mesenchymal stromal cells and their derivative, SB623 cells, rescue neural cells via trophic support following in vitro ischemia. *Cell Transplant*. 2010;19(8):973-84.
- xix Dao MA, Tate CC, Aizman I, McGrogan M, Case CC. Comparing the immunosuppressive potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Neuroinflammation*. 2011;8:133.
- xx Aizman I, McGrogan M, Case CC. Quantitative microplate assay for studying mesenchymal stromal cell-induced neurogenesis. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(3):223-32.
- xxi Dao M, Tate CC, McGrogan M, Case CC. Comparing the angiogenic potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Transl Med*. 2013;11:81.
- xxii Harvey A, Yen TY, Aizman I, Tate C, Case C. Proteomic analysis of the extracellular matrix produced by mesenchymal stromal cells: implications for cell therapy mechanism. *PLoS One*. 2013;8(11):e79283.
- xxiii Aizman I, Tirumalashetty BJ, McGrogan M, Case CC. Comparison of the neuropoietic activity of gene-modified versus parental mesenchymal stromal cells and the identification of soluble and extracellular matrix-related neuropoietic mediators. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(1):29.
- xxiv Aizman I, Vinodkumar D, McGrogan M, Bates D. Cell Injury-Induced Release of Fibroblast Growth Factor 2: Relevance to Intracerebral Mesenchymal Stromal Cell Transplantations. *Stem Cells Dev*. 2015;24(14):1623-34.
- xxv Ikeda N, Nonoguchi N, Zhao MZ, Watanabe T, Kajimoto Y, Furutama D, et al. Bone marrow stromal cells that enhanced fibroblast growth factor-2 secretion by herpes simplex virus vector improve neurological outcome after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2005;36(12):2725-30.
- xxvi Fujiwara K, Date I, Shingo T, Yoshida H, Kobayashi K, Takeuchi A, et al. Reduction of infarct volume and apoptosis by grafting of encapsulated basic fibroblast growth factor-secreting cells in a model of middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg*. 2003;99(6):1053-62.
- xxvii Watanabe T, Okuda Y, Nonoguchi N, Zhao MZ, Kajimoto Y, Furutama D, et al. Postischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(11):1205-13.
- xxviii Wang ZL, Cheng SM, Ma MM, Ma YP, Yang JP, Xu GL, et al. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2008;446(1):30-5.
- xxix Noda M, Takii K, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Takeuchi H, et al. FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2014;11:76.
- xxx Tajiri N, Kaneko Y, Shinozuka K, Ishikawa H, Yankee E, McGrogan M, et al. Stem cell recruitment of newly formed host cells via a successful seduction? Filling the gap between neurogenic niche and injured brain site. *PLoS One*. 2013;8(9):e74857.
- xxxi 児玉 南海雄 峯浦 一喜 監修. 新井 一 富永 悌二 宮本 享 齊藤 延人編 標準脳神経外科学 第14版 2017, p263-291 医学書院
- xxxii Sahuquillo J, Arkan F. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003983.
- xxxiii Roberts I, Schierhout G, Alderson P. Absence of evidence for the effectiveness of five interventions routinely used in the intensive care management of severe head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):729-33.
- xxxiv 厚生労働省 患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧 (報告書非掲載表) 閲覧第42表. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002868> (2023.1.12 閲覧)

- xxxv 厚生労働省 患者調査 平成 29 年患者調査 閲覧 (報告書非掲載表) 閲覧第 34 表
<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315828> (2023.1.12 閲覧)
- xxxvi Wood RL. Brain injury rehabilitation : a neurobehavioural approach. Beckenham: Croom Helm; 1987. xi,196p : ill p.
- xxxvii McIntosh TK, Saatman KE, Raghupathi R, Graham DI, Smith DH, Lee VM, et al. The Dorothy Russell Memorial Lecture. The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1998;24(4):251-67.
- xxxviii Verma A. Opportunities for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2000;15(5):1149-61.
- xxxix Properzi F, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the central nervous system: changes and synthesis after injury. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(2):335-6.
- xl Perry VH, Anthony DC, Bolton SJ, Brown HC. The blood-brain barrier and the inflammatory response. *Mol Med Today.* 1997;3(8):335-41.
- xli Correale J, Villa A. The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J Neurol.* 2004;251(11):1304-16.
- xlii Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2001;24(1-3):169-81.
- xliii Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):101-5.
- xliv Kato H, Walz W. The initiation of the microglial response. *Brain Pathol.* 2000;10(1):137-43.
- xlv Ladeby R, Wirenfeltdt M, Garcia-Ovejero D, Fenger C, Dissing-Olesen L, Dalmau I, et al. Microglial cell population dynamics in the injured adult central nervous system. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;48(2):196-206.
- xlvi Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury--an inflammatory disease? *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;48(2):388-99.
- xlvii Ikonomidou C, Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol.* 2002;1(6):383-6.
- xlviii Willis C, Lybrand S, Bellamy N. Excitatory amino acid inhibitors for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003986.
- xliv Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(5):503-57.

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する 資料

サンバイオ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況に関する資料..... 3

1.6 外国における使用状況に関する資料

外国での使用実績はない。

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

サンバイオ株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....3

1.7 同種同効品一覧表

同種同効果の再生医療等製品はない。

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(8) 添付文書 (案)

*** 最新の添付文書を参照すること**

サンバイオ株式会社

ヒト体性幹細胞加工製品
指定再生医療等製品
バンデフィテムセル

アクーゴ[®] 脳内移植用注

条件及び期限付承認品目

最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

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

【警告】

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

【禁忌・禁止】

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

【形状、構造、成分、分量及び本質】

1. 本品の構成体の概要

(1) 脳内移植用細胞剤

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

(2) 専用投与機器セット

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

構成体	原材料名	分量
(1) マイクロシリンジ	ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素ゴム、ホウケイ酸ガラス	1本
(2) 投与カニューラ	ステンレス鋼	1本
(3) インサーター	ステンレス鋼	1本
(4) スタイレット	ステンレス鋼	1本
(5) ガイド&ストップ	ポリフェニルスルホン樹脂	1組

1) 専用投与機器セットの形状・構造



(3) 専用調製液

本品の副構成体であり、主構成体の移植時の調製に用いるもの。

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

【効能、効果又は性能】

外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善

（効能、効果又は性能に関連する使用上の注意）

- 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。
- 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。
- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞 5×10^6 個（300 μ 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 μ Lを最深部から5～6mm間隔で5箇所、1箇所あたり20 μ L移植する。注入速度は約10 μ L/minとする。移植に際しては、以下を行うこと。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

- 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 μ Lになるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】

- 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。
- 細胞懸濁液は調製後約3時間以内に移植すること。
- 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。
- 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。
- 移植部位は脳損傷領域を取り囲む、皮質下の外傷近傍の組織とし、各患者の神経構造に基づき運動神経経路に最も近くなるように選択すること。脳血管系、脳溝及び脳室を避けること。

【使用上の注意】

- 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）**
アレルギー素因のある患者〔製造工程においてウシ及びブタ由来の原材料を用いて製造している。〕
- 重要な基本的注意**
 - 本品の使用にあたっては、次の事項について文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で本品を使用すること。
 - 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
 - 疾病の治療における本品の必要性
 - 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
 - 本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、健康成人骨髄液を原料としていること及び製造工程において生物由来原料を用いていることに起因する感染症伝播のリスク（ウシ胸腺由来成分を用いていることに起因するBSE伝播リスク含む）を完全には排除することができないこと
 - 本品の原料となるヒト骨髄液は、適格性が確認された健康成人ドナーより採取されたものであり、骨髄液採取時には、以下の適格性を確認している。
 - ①病歴、生活歴、行動歴、クロイツフェルト・ヤコブ病を含むヒト伝達性海綿状脳症（TSE）、異種移植に関連した伝染性疾患に係る問診。
 - ②ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1、HIV-2）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、パルボウイルスB19、西ナイル熱ウイルス（WNV）、梅毒トレポネーマ、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）に対する検査を実施し、陰性であること。
 - 製造工程において、ウイルス検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験を実施し、適合していること。
 - 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。
- 不具合・副作用**
外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が移植された46例中（日本人患者13例を含む）43例（93.5%）に副作用が認めら

れた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）
次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な不具合・副作用

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

(2) その他の不具合・副作用

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

4. 高齢者への適用

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 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。
- 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

【臨床成績】

国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01試験）¹⁾

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。

以下にいずれにも該当し、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3：1で無作為化され、本品群は低用量群（ 2.5×10^6 個群）、中用量群（ 5.0×10^6 個群）及び高用量群（ 10.0×10^6 個群）の各用量群に1：1：1で無作為化された。

本品群では定位脳手術により、1カ所の頭蓋骨孔から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カ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。

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 ^{*1,*2}	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24週目 ^{*1,*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) ^{*1,*2}	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 ^{*1,*2,*3}					0.0401

平均値±標準偏差

- *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、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
- *3: 有意水準両側5%

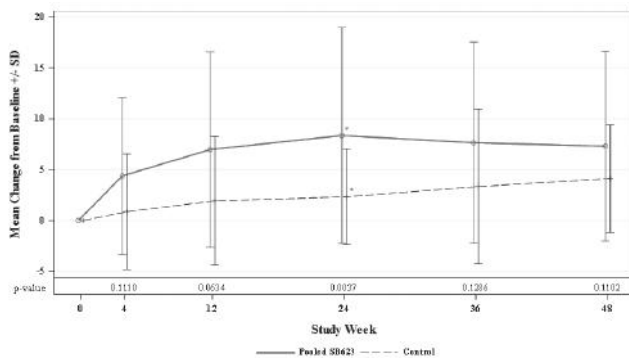


図 FMMSスコアのベースラインからの変化量（平均±標準偏差）の推移 (mITT集団)

【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^{2,3)}。

【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^{4,5)}。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⁶⁾。

【貯蔵方法及び有効期間等】

評価中

【取扱い上の注意】

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

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（TBI-01試験）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1.2.2.1）
- 2) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
- 3) 社内資料：SB623の細胞外マトリックス（ECM）の神経保護特性（試験番号PSP045）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
- 4) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.5）
- 5) 社内資料：カナライズルにおける、SB623の単回移植毒性試験（試験番号PSP004）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.1.3）
- 6) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.6）

2. 文献請求先

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

【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
TEL. 00(0000)0000
www.sanbio.com

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

サンバイオ株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 添付文書（案）の設定根拠	11
1.8.2.1 効能、効果又は性能	11
1.8.2.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	12
1.8.2.3 用法及び用量又は使用方法	13
1.8.2.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	14
1.8.2.5 警告	15
1.8.2.6 禁忌・禁止	16
1.8.2.7 形状、構造、成分、分量及び本質	16
1.8.2.8 使用上の注意	17
1.8.3 引用文献	21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「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」

類別及び一般的名称 ヒト体性幹細胞加工製品
バンデフィテムセル

販売名 指定再生医療等製品 アクーゴ®脳内移植用注

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

【警告】

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

【禁忌・禁止】

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

【形状、構造、成分、分量及び本質】

1. 本品の構成体の概要

(1) 脳内移植用細胞剤

本品の主構成体であり、ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（組織採取国：米国）に、Notch-1 タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを一過性に導入し、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

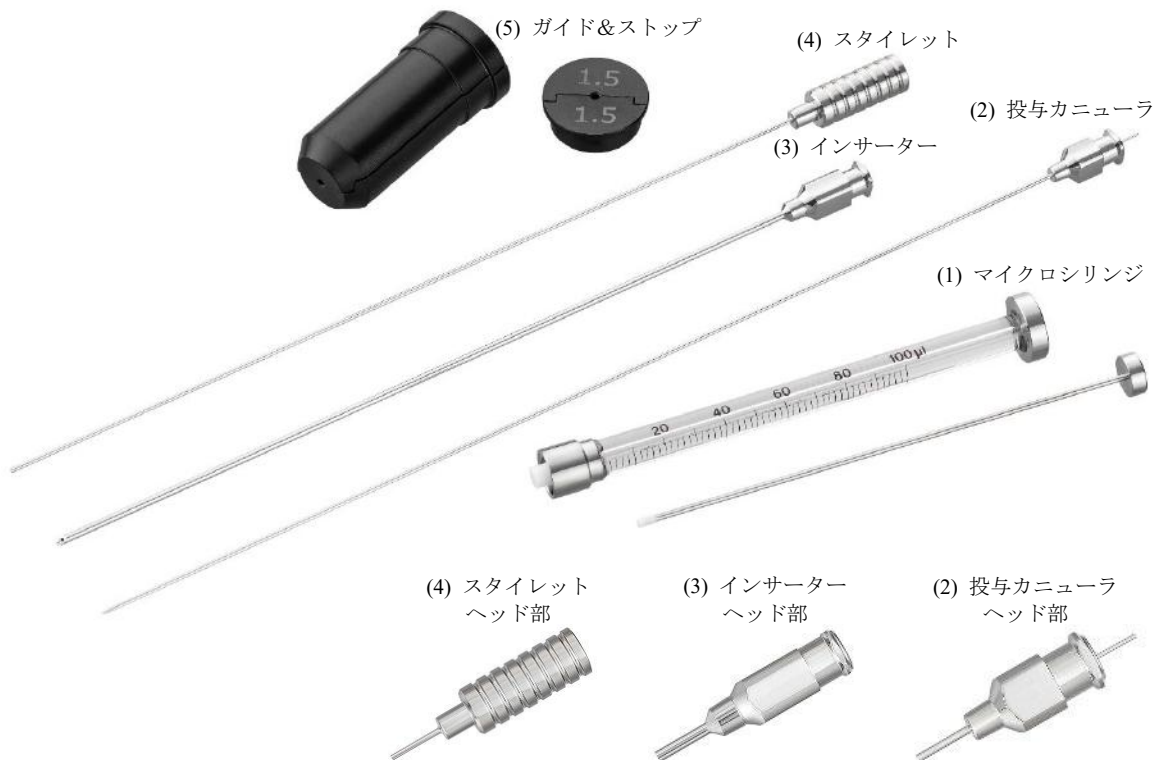
×10⁶個の生細胞が、副成分である5%ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/バイアル）。骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンナトリウムを、製造工程でウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

(2) 専用投与機器セット

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

構成体	原材料名	分量
(1) マイクロシリンジ	ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素ゴム、ホウケイ酸ガラス	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

【専用投与機器セットの形状・構造】



(3) 専用調製液

本品の副構成体であり、主構成体の移植時の調製に用いるもの。

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

【効能、効果又は性能】

外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞 5×10^6 個（300 μ 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 μ L を最深部から 5～6 mm 間隔で 5 箇所に、1 箇所あたり 20 μ L 移植する。注入速度は約 10 μ 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。
- ・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 μ L になるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

- (1) 本品の移植に関する一連の手順の詳細については、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
- (2) 細胞懸濁液は調製後約 3 時間以内に移植すること。
- (3) 脳内移植用細胞剤は 37°C の恒温水槽で融解すること。融解後速やかに細胞懸濁液を調製

- し、細胞懸濁液は凍結保存しないこと。
- (4) 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。
 - (5) 移植部位は脳損傷領域を取り囲む、皮質下の外傷近傍の組織とし、各患者の神経構造に基づき運動神経経路に最も近くなるように選択すること。脳血管系、脳溝及び脳室を避けること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

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

2. 重要な基本的注意

(1) 本品の使用にあたっては、次の事項について文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で本品を使用すること。

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

(2) 出血があらわれることがあるため、適宜頭部 MRI 又は頭部 CT を実施するとともに、患者の状態を十分に観察すること。

3. 不具合・副作用

外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が移植された46例中（日本人患者13例を含む）43例（93.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）

次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な不具合・副作用

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

(2) その他の不具合・副作用

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

4. 高齢者への適用

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

【臨床成績】

国際共同第 II 相臨床試験（TBI-01 試験）¹⁾

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。

以下にいずれにも該当し、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 3 : 1 で無作為化され、本品群は低用量群（ 2.5×10^6 個群）、中用量群（ 5.0×10^6 個群）及び高用量群（ 10.0×10^6 個群）の各用量群に 1 : 1 : 1 で無作為化された。本品群では定位脳手術により、1 カ所の頭蓋骨孔から 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 カ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。

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 ^{*1,*2}	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24 週目 ^{*1,*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) ^{*1,*2}	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 ^{*1,*2,*3}					0.0401

平均値±標準偏差

- *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、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
- *3：有意水準両側 5%

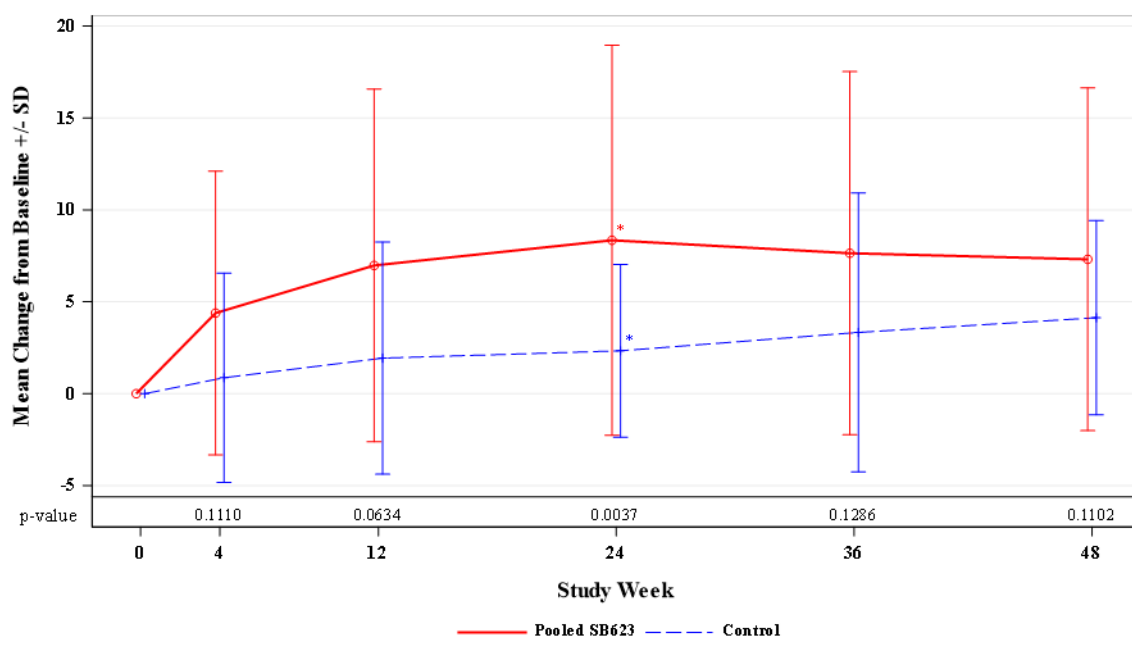


図 FMMS スコアのベースラインからの変化量（平均±標準偏差）の推移（mITT 集団）

【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²⁾³⁾。

【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⁴⁾⁵⁾。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⁶⁾。

【貯蔵方法及び有効期限等】

評価中

【取扱い上の注意】

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記載し、少なくとも30年間保存すること。

【承認条件及び期限】

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第II相臨床試験（TBI-01試験）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1.2.2.1）
- 2) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
- 3) 社内資料：SB623の細胞外マトリックス（ECM）の神経保護特性（試験番号PSP045）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
- 4) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.5）
- 5) 社内資料：カニクイザルにおける、SB623の単回移植毒性試験（試験番号PSP004）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.1.3）
- 6) 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）（202X年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.6）

2. 文献請求先

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

【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-XXXX-XXXX

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能、効果又は性能

【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

【設定根拠】

外傷性脳損傷（TBI）は、外部から頭部への突発的な物理的衝撃によって生じ、多くの場合、運動機能障害（歩行、平衡、協調運動、微細運動能力、筋力及び持久力の低下など）及び認知機能障害（コミュニケーション、情報処理、記憶及び知覚能力の低下など）を引き起こす。TBIの影響は長期にわたることが多く、重度 TBI 患者の3分の1以上には、2年間のリハビリテーション後も理学的検査で運動機能障害が残存している¹⁾。このため、これらの患者においては、生活の自立、就労可能性及び生活の質が著しく損なわれていることが推定される。

TBI に対する現行の治療法は、腫脹による脳障害を最小限に抑えるため、頭蓋内圧を低下させることを主な目的としており、初期治療として低炭酸ガス血症の緩和及びマンニトールの投与、初期治療が奏効しなかった場合にはバルビツール酸の投与、低体温の緩和又は減圧開頭術が行われている²⁾。しかしながら、これらの治療法が急性脳障害やそれに続く機能障害の発生を防止する効果は僅かであり、機能障害の発生を回避するには至っていない³⁾。さらに、これらの治療は損傷した組織の修復や再生を持続的に促すものではなく、現状においては、機能障害に至った患者に対する根治的な治療は存在しない。

本品はサンバイオ株式会社が創製した、ヒト骨髄由来の加工間葉系幹細胞製品である。健康成人男性から採取した骨髄液由来の間葉系幹細胞にヒト Notch-1 の細胞内領域をコードしたプラスミドベクターを一過性に導入することで、骨、軟骨及び脂肪細胞への分化を阻止するとともに、細胞が分泌する栄養因子や走化性因子及び細胞外マトリックスタンパク質のプロファイルを変化させることにより、内因性神経幹細胞の増殖・分化、血管新生、免疫調整を促進し、損傷した神経細胞を修復することが期待されている⁴⁾¹¹⁾。ラット TBI モデルを用いた検討では、本品構成細胞の移植により、行動及び神経機能障害の改善とともに損傷受傷部位の修復が見られた。

本申請にあたり実施した、外傷性脳損傷に起因する運動機能障害を有する患者を対象とした、偽手術対照二重盲検試験（国際共同第II相試験）では、主要評価項目である本品移植後24週時の運動麻痺を指標とした Fugl-Meyer Motor Scale（FMMS）スコアのベースラインからの平均変化量は、本品移植群で 8.3 ± 10.6 、偽手術群で 2.3 ± 4.7 であり、偽手術群と比較して本品移植群では統計学的に有意な改善が認められた。

これらの結果から、本申請における効能、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」とすることが適切であると判断した。

1.8.2.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【設定根拠】

- ・本申請にあたり実施した、外傷性脳損傷に起因する運動機能障害を有する患者を対象とした偽手術対照二重盲検試験（国際共同第 II 相試験）では、TBI 受傷後 12 カ月以上が経過し、状態が安定した患者を対象としていたことから、設定した。TBI 受傷後の神経機能の自然回復が 12 カ月で十分にプラトーに達すると考えられる^{1), 12)}こと、拘縮や関節可動域の低下等の中枢神経障害以外の要因によっても運動機能障害の悪化が引き起こされる可能性もあることから、同試験では SB623 の外傷性脳損傷に起因する運動機能障害に対する有効性を適切に評価するために、受傷後 12 カ月以上が経過した患者を対象とした。一方、臨床現場においては、受傷後 6 カ月で TBI 受傷後の神経機能の自然回復がプラトーに達して安定期になり運動機能障害の改善が見込めなくなる患者も存在する^{1), 12)-14)}ことから、受傷後 6 カ月以上が経過した患者を対象とするよう設定した。
- ・本品は、責任病変の周辺部に移植することで効果が期待できる製品であることから、設定した。
- ・本品の推定される作用機序から、腫瘍の発生又は増殖を促進する可能性が否定できないことから、設定した。
- ・本申請にあたり実施した臨床試験に組み入れられた患者の背景や臨床試験の結果を踏まえて、十分な検討の上で本品が使用されるよう設定した。

1.8.2.3 用法及び用量又は使用方法

【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（300 μL ）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 箇所と小孔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 μL を最深部から 5~6 mm 間隔で 5 箇所に、1 箇所あたり 20 μL 移植する。注入速度は約 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 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 μL 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。

【設定根拠】

本申請にあたり実施した、外傷性脳損傷に起因する運動機能障害を有する患者を対象とした、偽手術対照二重盲検試験（国際共同第II相試験）では、本品の移植細胞数群として 2.5×10^6 個、 5.0×10^6 個及び 10.0×10^6 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、偽手術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、 2.5×10^6 個群、 5.0×10^6 個群及び 10.0×10^6 個群において、それぞれ 6.0、11.0 及び 8.1 であり、 5.0×10^6 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（偽手術群：26.7%、 2.5×10^6 個群：33.3%、 5.0×10^6 個群：40.0%、 10.0×10^6 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なかった。

これらのことから、 5.0×10^6 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、本申請における移植細胞数は 5.0×10^6 個と設定した。

使用方法については、偽手術対照二重盲検試験（国際共同第II相試験）で実施した手順の概略を記載した。なお、詳細な手順については、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。

1.8.2.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

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

【設定根拠】

1. 本品の臨床試験では、予め規定された一連の手順に従い本品を使用し、有効性及び安全性の結果が得られていることから、臨床試験と同様の手順で本品を使用するために設定した。
2. 調製後3時間以上経過した本品の安定性は検討されていないため、設定した。
3. 融解方法を示すとともに、低温(4℃)下では経時的に細胞の生存率が低下することから、設定した。
4. 専用投与機器セットは滅菌済みであり、医療機関における滅菌の可否について検討していないことから、予備の投与機器セットを用いることとした。
5. 本品の効果（運動機能の回復）が期待される損傷部位は運動神経の伝達にかかわる皮質下の運動野の近傍及び錐体路の近傍であることから設定した。

1.8.2.5 警告

【警告】

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

【設定根拠】

- (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。
- (2) 本品の臨床成績は、探索的な試験から得られているものに限られており、本品は探索的な試験において推定された有効性に基づき、条件及び期限付きで承認されるものであることから、設定した。

1.8.2.6 禁忌・禁止

【禁忌・禁止】

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

【設定根拠】

- (1) 本品の使用により、重篤な過敏症が発現するおそれがあることから、設定した。
- (2) 本品は1回のみしか使用できないことから、設定した。
- (3) 再滅菌について検討していないため、設定した。

1.8.2.7 形状、構造、成分、分量及び本質

本品の各構成体の詳細について記載を行った。

1.8.2.8 使用上の注意

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

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

【設定根拠】

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

2. 重要な基本的注意

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

【設定根拠】

- (1) 本品を使用する患者に十分な説明を行い、同意を得た上で使用する必要があることから、設定した。
- (2) 本品の使用にともない、出血が発現するリスクがあるため、設定した。

3. 不具合・副作用

外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が移植された46例中（日本人患者13例を含む）43例（93.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）

次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な不具合・副作用

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

(2) その他の不具合・副作用

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%）

【設定根拠】

本申請にあたり実施した国際共同第Ⅱ相試験において、本品移植後に発現した有害事象のうち、2例以上において本品又は外科的手技と関連ありと、治験責任医師が判断した有害事象に基づいて、設定した。感染症については、本品又は外科的手技と関連ありと、治験責任医師が判断した有害事象は発現しなかったが、術後感染症のリスクを考慮して設定した。

4. 高齢者への適用

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

【設定根拠】

本品は、脳外科手術を行うことから手術への適用には担当医により適用判断が必要と考え設定した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

【設定根拠】

- (1) 妊婦における本品の使用経験がないことから、設定した。
- (2) 授乳中の女性における本品の使用経験がないことから、設定した。
- (3) 小児等における使用経験がないことから、設定した。

1.8.3 引用文献

- 1) Walker WC, Pickett TC. Motor impairment after severe traumatic brain injury: A longitudinal multicenter study. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(7):975-82
- 2) Sahuquillo J, Arikan F. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD003983.
- 3) Roberts I, Schierhout G, Alderson P. Absence of evidence for the effectiveness of five interventions routinely used in the intensive care management of severe head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):729-33.
- 4) Aizman I, Tate CC, McGrogan M, Case CC. Extracellular matrix produced by bone marrow stromal cells and by their derivative, SB623 cells, supports neural cell growth. *J Neurosci Res.* 2009;87(14):3198-206.
- 5) Tate CC, Fonck C, McGrogan M, Case CC. Human mesenchymal stromal cells and their derivative, SB623 cells, rescue neural cells via trophic support following in vitro ischemia. *Cell Transplant.* 2010;19(8):973-84.
- 6) Dao MA, Tate CC, Aizman I, McGrogan M, Case CC. Comparing the immunosuppressive potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Neuroinflammation.* 2011;8:133.
- 7) Aizman I, McGrogan M, Case CC. Quantitative microplate assay for studying mesenchymal stromal cell-induced neurogenesis. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(3):223-32.
- 8) Dao M, Tate CC, McGrogan M, Case CC. Comparing the angiogenic potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Transl Med.* 2013;11:81.
- 9) Harvey A, Yen TY, Aizman I, Tate C, Case C. Proteomic analysis of the extracellular matrix produced by mesenchymal stromal cells: implications for cell therapy mechanism. *PLoS One.* 2013;8(11):e79283.
- 10) Aizman I, Tirumalashetty BJ, McGrogan M, Case CC. Comparison of the neurotrophic activity of gene-modified versus parental mesenchymal stromal cells and the identification of soluble and extracellular matrix-related neurotrophic mediators. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(1):29.
- 11) Aizman I, Vinodkumar D, McGrogan M, Bates D. Cell Injury-Induced Release of Fibroblast Growth Factor 2: Relevance to Intracerebral Mesenchymal Stromal Cell Transplantations. *Stem Cells Dev.* 2015;24(14):1623-34.
- 12) Sandhaug M, Andelic N, Langhammer B, Mygland A. Functional level during the first 2 years after moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2015;29(12):1431-8.
- 13) Katz DI, Alexander MP, Klein RB. Recovery of arm function in patients with paresis after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(5):488-93.
- 14) Katz DI, White DK, Alexander MP, Klein RB. Recovery of ambulation after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(6):865-9.

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

サンバイオ株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	1
1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 国際一般名 (INN)	3
1.9.2 一般的名称 (JAN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国際一般名 (INN)

vandefitemcel

WHO Drug Information の Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)の英名は「vandefitemcel」である。

1.9.2 一般的名称 (JAN)

登録なし

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

valnivudinum

valnivudine

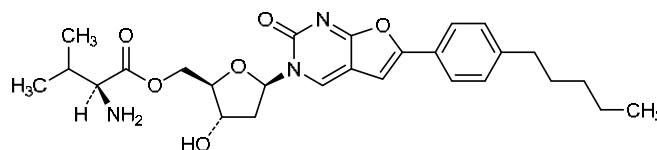
{(2*R*,3*S*,5*R*)-3-hydroxy-5-[2-oxo-6-(4-pentylphenyl)furo[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl L-valinate

valnivudine

L-valinate de {(2*R*,3*S*,5*R*)-3-hydroxy-5-[2-oxo-6-(4-pentylphényl)furo[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl

valnivudina

L-valinato de {(2*R*,3*S*,5*R*)-3-hidroxi-5-[2-oxo-6-(4-pentilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]oxolan-2-il}metilo

 $C_{27}H_{35}N_3O_6$
**vamorolonum**

vamorolone

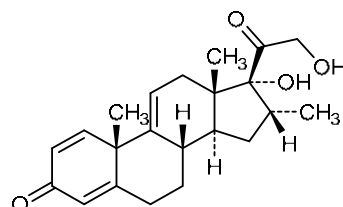
17,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione

vamorolone

17,21-dihydroxy-16 α -méthylprègna-1,4,9(11)-triène-3,20-dione

vamorolona

17,21-dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona

 $C_{22}H_{28}O_4$
**vandefitemcelum**

vandefitemcel

human differentiation-restricted descendents (DRCs) of bone-marrow-derived adherent stromal cells (MASCs) isolated from adult donor. To obtain DRCs, MASCs were transiently transfected with a DNA plasmid encoding human Notch-1 intracellular domain (NICD) and expanded in growth media. The transfection does not result in permanent incorporation of the gene into the cells, but does result in changes in a number of proteins and in the methylation pattern of the DNA (there is complete loss of recombinant NICD protein and of the plasmid in the final cell population). The transfection changes the nature of the cells such that they no longer readily differentiate into bone, cartilage or adipose cells, and also results in cells altered in their ability to secrete trophic and chemotactic factors, and extracellular matrix proteins to support damaged neural cells.

	Cells are positive for mesenchymal stem cell (MSC) markers (CD29, CD90, CD105) and negative for hematopoietic markers (CD31, CD34, CD45).
vandéfitemcel	<p>descendants à différenciation restreinte (DRCs) humains de cellules stromales adhérentes dérivées de la moelle osseuse (MASCs) isolées d'un donneur adulte. Pour obtenir les DRCs, les MASCs ont été transitoirement transfectées avec un plasmide dont l'ADN code pour le domaine intracellulaire de Notch-1 humain (NICD) et ont été expansées par des moyens de croissance. La transfection ne résulte pas d'une incorporation permanente du gène dans les cellules, mais de changements dans un nombre de protéines et dans les méthylation de l'ADN (il y a une perte complète de la protéine recombinante NICD et du plasmide dans la population finale). La transfection change la nature des cellules de telle sorte qu'elles ne se différencient plus en cellules osseuses, cartilagineuses ou adipeuses et il en résulte aussi des cellules modifiées dans leur capacité à sécréter des facteurs trophiques et chimiotactiques, et des protéines de la matrice extracellulaire qui supportent les cellules neuronales endommagées.</p> <p>Les cellules sont positives pour les marqueurs des cellules souches mésenchymateuses (CD29, CD90, CD105) et négatives pour les marqueurs hématopoïétiques (CD31, CD34, CD45).</p>
vandefitemcel	<p>descendientes humanos de la diferenciación restrictiva (DRCs) de células estromales adherentes derivadas de la médula ósea (MASCs) aisladas de un donante adulto. Para obtener los DRCs, las MASCs se transfectan transitoriamente con un plásmido de ADN que codifica para el dominio intracelular Notch-1 humano (NICD) y se expanden en un medio de crecimiento. La transfección no resulta en una incorporación permanente del gen dentro de las células, pero sí en cambios en el número de proteínas y en el patrón de metilación del DNA (hay una pérdida completa de proteína recombinante NICD y del plásmido en la población final celular).</p> <p>La transfección cambia la naturaleza de las células de tal modo que no se diferencian con más facilidad en células óseas, cartilaginosas o adiposas y también resulta en células modificadas bajo la capacidad de secretar factores tróficos y quimiotácticos, y las proteínas de la matriz extracelular que soportan las células neuronales dañadas. Las células son positivas para los marcadores de las células madres mesenquimales (CD29, CD90, CD105) y negativas para los marcadores hematopoyéticos (CD31, CD34, CD45).</p>
velagliflozinum velagliflozin	2-[(4-cyclopropylphenyl)methyl]- 4-β-D-glucopyranosylbenzotrile
vélagliflozine	2-[(4-cyclopropylphényl)méthyl]- 4-β-D-glucopyranosylbenzotrile

アクーゴ脳内移植用注

第 1 部

(10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

サンバイオ株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ..... 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

該当なし