

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] バンデフィテムセル
[販 売 名] アクーゴ脳内移植用注
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 6 年 6 月 19 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、この内容で薬事審議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。また、指定再生医療等製品に指定することが適切である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 本品の製造実績が限られていることを踏まえ、あらかじめ定めた計画に基づき、本品の品質に関する情報を速やかに収集するとともに、治験製品と本品との品質の同等性／同質性を評価し、結果を報告すること。また、当該結果を踏まえ、必要な承認事項一部変更承認申請を行うとともに、当該申請が承認されるまでの間、本品の出荷を行わないこと。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、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。
4. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

承認の期限

7 年

審査報告書の修正表

[販 売 名] アクーゴ脳内移植用注
[一般的名称] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日

令和 6 年 3 月 15 日及び令和 6 年 6 月 6 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

	頁	行	修正後	修正前
審査報告書	1	19	本品は、ヒト（同種）骨髄液由来	本品は、ヒト（同種）骨髄液由来の
審 査 報 告 (1)	1	17	の間葉系幹細胞に pN-2 プラスミ ドベクターを用いてヒト Notch-1 細胞内ドメイン遺伝子を導入し た細胞である。	の間葉系幹細胞に pN-2 プラスミド ベクターを用いてヒト Notch-1 細 胞内ドメイン遺伝子を <u>一過性に</u> 導 入した細胞である。
	4	4	導入した	<u>一過性に</u> 導入した
	4	28	発現させる	<u>一過性に</u> 発現させる
	4	33		
	5	26	導入した	<u>一過性に</u> 導入した
	23	表 17 脚注	発現させて作製された。	<u>一過性に</u> 発現させて作製された。
	25	表 18 脚注		
審査報告書 (2)	1	19	導入した細胞である。	<u>一過性に</u> 導入した細胞である。

(下線部変更)

以上

審査報告書の修正表

[販 売 名] アクーゴ脳内移植用注
[一般的名称] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和4年3月7日

令和6年3月15日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4	26	液性因子	液成因子
19	22	市販製法品	市販製造品
52	7	1.5 製造販売後承認条件 評価計画（案）について	1.5 製造販売後調査計画 （案）について
54	32	治験製品2ロット	治験製法品2ロット

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 6 年 3 月 15 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] アクーゴ脳内移植用注
[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] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト（同種）骨髓液由来の間葉系幹細胞に pN-2 プラスミドベクターを用いてヒト Notch-1 細胞内ドメイン遺伝子を導入した細胞である。

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(R2 再) 第 19 号、令和 2 年 6 月 23 日付け薬生機審発 0623 第 4 号）

先駆け審査指定再生医療等製品（指定番号：先駆け審査 (30 再) 第 2 号、平成 31 年 4 月 8 日付け薬生機発 0408 第 17 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、治験製品と本品との同等性／同質性に関する追加の評価結果を踏まえて本品の承認の可否を判断する必要があると考える。

なお、治験製品と本品との同等性／同質性が確認された場合には、本品目の外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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、外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善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する。

審査報告 (1)

令和 6 年 1 月 26 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] アクーゴ脳内移植用細胞剤
[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] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト（同種）骨髄液由来の間葉系幹細胞に pN-2 プラスミドベクターを用いてヒト Notch-1 細胞内ドメイン遺伝子を導入した細胞である。

[申請時の効能、効果又は性能]

外傷性脳損傷後の運動機能障害の改善

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

通常、ヒト（同種）骨髄由来加工間葉系幹細胞として、生細胞数が 1 回 5×10^6 個 (1.67×10^6 個/100 μL) となるよう細胞調製し、定位脳手術により、損傷した組織の周辺部に移植する。

1. 使用方法

一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

1-1. 脳神経外科用侵襲式頭部固定具のセットアップ

本品の使用においては、術式開始前に脳神経外科用侵襲式頭部固定具にガイドとストップを取り付ける。併用する脳神経外科用侵襲式頭部固定具の詳細な使用方法については、その取扱説明書を参照すること。

2-1. 細胞懸濁液の調製

- (1) 液体窒素気相下 (-150°C 以下) で保存している脳内移植用細胞剤（主構成体）を融解し、専用調製液を加えて、緩やかに攪拌する。
- (2) 得られた細胞懸濁液を遠心分離し、上清を取り除き、再度専用調製液を加えて洗浄する。
- (3) 専用調製液を加え、緩やかに攪拌し、(2) を再度繰り返す。
- (4) 洗浄後に生細胞数を計測し、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。

2-2. 投与カニューラの準備

- (1) 投与カニューラをマイクロシリンジに固定し、専用調製液によりマイクロシリンジと投与カニューラを清浄化する。
- (2) マイクロシリンジのプランジャー挿入側からマイクロピペッターを用いて細胞懸濁液を充填する。

2-3. 本品の移植

- (1) MRI 画像等を用いて、頭蓋骨の小孔 1 箇所と小孔を通り損傷周辺部に至る 3 つの移植経路を設定し、その設定に合わせて頭蓋骨に小孔を開ける。
- (2) スタイレットを備えたインサーターを一つの小孔より移植経路に合わせて挿入する。
- (3) スタイレットを抜去し、細胞懸濁液 100 μL を充填したマイクロシリンジにカニューラを装着し、最深部から 5～6 mm 間隔で 5 箇所に移植する。移植量は移植部位 1 箇所当たり約 20 μL とし、注入速度は約 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ とする。
- (4) 残り 2 つの移植経路においても同様の手順で移植を行う。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	4
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	20
4.	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	23
5.	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	24
6.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	26
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	46
8.	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.....	49
9.	審査報告（1）作成時における総合評価	49

[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等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、主構成体として健康成人から骨髄液を採取し、培養により分離・増殖させた MSC にヒト Notch-1 の細胞内ドメインをコードしたプラスミドベクターを導入したヒト（同種）由来の脳内移植用細胞懸濁液（SB623）、副構成体として移植する細胞懸濁液の調製に用いる専用調製液及び専用投与機器セット（①マイクロシリッジ、②投与カニューラ、③インサーター、④スタイレット及び⑤ガイド&ストップ）により構成される、コンビネーション製品である。本品から分泌されるサイトカインによる内因性神経幹細胞の増殖・分化、血管新生、免疫調節の促進等を介した神経細胞の修復作用が期待される。

なお、本品は、「外傷性脳損傷における後遺症の改善」を予定される効能、効果又は性能として、令和 2 年 6 月 23 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（R2 再）第 19 号、薬生機審発 0623 第 4 号）。また、「外傷性脳損傷（中程度～重症）における運動障害の改善」を予定される効能、効果又は性能として、平成 31 年 4 月 8 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（先駆け審査（30 再）第 2 号）。

1.2 開発の経緯等

TBI は、交通事故等による頭部への物理的衝撃が原因となって生じ、運動機能障害（歩行、協調運動等）及び認知障害（コミュニケーションや記憶の低下等）を引き起こす（標準脳神経外科学 第 14 版、医学書院; 2017. 263-91 等）。TBI に対する根本的な治療法はなく、後遺症に対してリハビリテーションが行われているが、受傷後 6 カ月を目安に運動機能障害の度合いは安定し、受傷後 12 カ月以上経過するとそれ以上の改善は認められないことが報告されている（Brain Inj 2015; 29: 1431-8、J Rehabil Res Dev. 2007; 44: 975-82 等）。厚生労働省における令和 2 年患者調査によると、本邦における頭蓋内損傷の続発・後遺症の総患者数は 1,900 人と報告されている。

TBI モデルラットに骨髄由来の MSC を移植した際に、TBI 後の神経機能が回復することが報告されている（Neurosurgery 2003; 53: 697-702）。また、TBI の脳内環境においては骨髄由来の MSC から BDNF 等の液性因子の産生が上昇し、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報告されている（J Neurosci Res 2002; 69: 687-91）。SB623 は、Notch ファミリーの膜貫通型受容体の一つである Notch-1 の細胞内ドメインを遺伝子導入により発現させることで製造される。Notch 発現細胞とリガンド発現細胞が近接することにより、リガンドによって刺激された Notch-1 はペプチド切断によって細胞内ドメインが細胞質内に遊離し、核内に移動して RBP-J 等と結合して複数の遺伝子の転写因子を活性化し、細胞から分泌される栄養因子、走化性因子及び細胞外マトリックスタンパク質の発現プロファイルを変化させることが報告されている（Cell 2009; 137: 216-33）。以上より SB623 は、Notch-1 の細胞内ドメインを発現させることにより、細胞外からのリガンド刺激なしで Notch シグナルを活性化し、MSC の持つ脳の損傷部位の神経機能の回復作用を増強することが期待される。

本品については、海外において、TBI に起因する慢性期の運動機能障害を有する患者を対象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（TBI-01 試験）が 2016 年 7 月から開始された。

本邦においては、TBI-01 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、TBI-01 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

本品は、2023 年 12 月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

本品は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ことから、機構は審査期間の短縮のため迅速な対応を行った。先駆け審査指定制度の対象品目では、申請から承認までの期間を短縮させるために先駆け総合評価相談（品質、非臨床、臨床、信頼性及び GCTP）を原則利用することとされており、本品も当該評価相談を実施した。各先駆け総合評価相談については、承認申請時までに対応する事項を指摘し相談を終了したが、品質及び GCTP に関しては、以下のとおり、対応が不十分なまま本品の承認申請が行われた。

- 先駆け総合評価相談（GCTP）（受付番号：再先[]、申請確認文書：令和[]年[]月[]日付け薬機審長発第[]号）において、SB623 への異物混入が認められたため、異物混入防止に係る異物管理戦略を構築することを指摘した。しかしながら、承認申請までの対応は不十分なまま本品の承認申請が行われ、異物混入の原因の一つである一次容器の変更等、製法変更に伴う異物管理戦略の構築が承認申請後になされた。実製造スケールでの異物管理戦略の検証は、申請から約 3 カ月後の承認申請後の令和 4 年 7 月より行われた。

上記の検討により異物混入リスクの一定の低減化は達成したが、収量の顕著な減少が連続して発生した。治験製品を含む申請前の実績と同等の目標最低収量を目的としプロセス評価が行われ、承認申請後[]回目の製造にて申請前と同等の収量を得た（2.5 参照）。当該製法を市販製法とし、製法変更前の申請製法で製造した本品との同等性・同質性評価等の追加の品質試験成績が提出されたのは、申請から約 1 年 9 カ月後の令和 5 年 11 月 28 日であり、審査スケジュールが大幅に遅延することとなった。

以上のような事態は異例であり、機構は、製品の品質、安全性及び有効性を担保するために重要な事項について、申請者の認識が極めて不十分であったことに起因すると考える。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は以下の構成体より構成される、コンビネーション製品である。

- 主構成体：健康成人由来の骨髓液から培養により分離・増殖させた MSC にヒト Notch-1 の細胞内ドメインをコードしたプラスミドベクターを導入した SB623
- 副構成体 1：移植する細胞懸濁液の調製に用いる専用調製液
- 副構成体 2：①ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素ゴム及びホウケイ酸ガラスからなるマイクロシリッジ、ステンレス鋼からなる②投与カニューラ、③インサーター及び④スタイレット並びに⑤ポリフェニルスルホン樹脂からなるガイド&ストップより構成される専用投与機器セット（図 1）

工程	試験項目
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

本品の主構成体には以下のヒト・動物由来成分が使用されている。副構成体には、ヒト・動物由来成分は使用されていない。

原料となる骨髄液は、米国の健康成人男性ドナーより採取されたものであり、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）に適合するものである。ドナーの適格性は、病歴、生活歴及び行動リスクに関する問診並びにドナーから採取した血液を用いたウイルス等の検査（HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、HTLV-1、HTLV-2、梅毒トレポネーマ、CMV、WNV、EBV及びPVB19）により確認される。ドナーの適格性評価後、骨髄穿刺が〇日以内に行われ、採取した骨髄液は採取から〇にて最初の〇する作業を〇時間以内に実施できるように〇℃で製造所に輸送される。ウインドウピリオドを考慮した再検査が、ドナースクリーニングのための初回の採血後75～90日に実施される。

製造工程で使用する FBS（原産国：[]、[] 及び []）及びブタ膀胱由来トリプシンは、いずれも生物由来原料基準に適合している。

pN-2 プラスミドベクターは、[REDACTED]において製造され、製造には pCI-Neo 哺乳動物発現プラスミドベクターが使用される。[REDACTED]から抽出した [REDACTED] から作成した [REDACTED] より、Notch-1 細胞内ドメイン [REDACTED] を増幅し、pCI-Neo プラスミドベクターに挿入することで、pN-2 プラスミドベクターを作製した。

管理項目は、性状、pH、
、
、無菌試験、
エンドトキシン試験、DNA 濃度、
、
、
、
及び
である。pN-2 プラスミドベクターは、
℃
℃で保存し、
ヵ月間までに使用することとされた。

2.4 重要中間体

遺伝子導入に使用する細胞の品質及び保存方法は最終製品の品質に影響を与えることが想定されることから、
で得た細胞が重要中間体として位置づけられている。重要中間体は
で得た細胞を
個/mL の濃度で
に懸濁し、
あたり
mL 充填され、
℃以下で凍結保存される。管理項目として、表 2 が設定されている。当該細胞は
で培養後、遺伝子導入に用いる。

表 2 重要中間体の規格及び試験方法

試験項目			試験方法	規格値／判定基準
確認試験	細胞表面マーカー解析		フローサイトメトリー	%以上
				%以上
				%以上
				%以下
				%以下
				%以下
細胞品質試験 ^{*1}	生存率		自動細胞数計測	%以上
	生細胞数			個/mL 以上
				バイアル以上
	^{*2}			以上
安全性試験	無菌試験		迅速無菌試験法（バクテアラート法）	増殖を認めない
	マイコプラズマ否定試験 ^{*1}		培養法及び DNA 染色法（USP<63> 及び EP<2.6.7>）	検出されない
	ウイルス関連試験 ^{*1}		<i>in vitro</i> 試験（指標細胞：MRC-5 細胞、Vero 76 細胞、HeLa 細胞）	検出されない
			qPCR 法（HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、HBV、HCV、CMV、EBV-1、EBV-2、PVB19、JCV）	検出されない
	骨髄液ドナーウイルス検査 ^{*3}		試験成績書の確認	検出されない

*1：

*2：申請後に追加された

*3：ウインドウピリオドを考慮し、初回スクリーニング時の採血から 75～90 日後にドナーから新たに採血した血液を用いてウイルス検査を再度実施する。ウイルス検査項目は、初回の採血時の検査と同じ（2.2.1 参照）。

重要中間体の安定性については、2.R.2 のとおりである。

2.5 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

主構成体（SB623）の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 3 のとおりである。承認申請後における申請製法から市販製法への製法変更は、異物混入防止に係る異物管理戦略の構築（1.2 参照）を契機に行われた。これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。

表 3 製造方法の主な変更

製法変更	変更点
製法 A から製法 B	容器及び施栓系
製法 B から製法 B'	
製法 B' から申請製法	
申請製法 から市販製法	容器及び施栓系

各非臨床試験及び臨床試験に使用された主構成体（SB623）の製法は表 4 のとおりである。

表 4 各試験に使用された主構成体（SB623）の製法

製法	製造所	遺伝子導入試薬	ロット番号*	用途
製法 A				STR01 試験 薬理試験 非臨床安全性試験 安定性試験
製法 B				STR02 試験 TBI-01 試験 薬理試験 安定性試験
製法 B'				TBI-01 試験 安定性試験
申請製法				工程パラメータ等の検討 安定性試験
市販製法				プロセスベリフィケーション

*:

承認申請後における市販製法の開発経緯は、以下の表 5 及び表 6 とおりである。特記がない場合、＜対応＞は以降の製造でも適用された。

表 5 承認申請後における市販製法の開発経緯

製造番号	重要中間体	評価結果及びその対応
		<評価結果> ・ [] : 最終製品の収量の顕著な減少が認められ、[] の [] [] は上限値を超え、不適合となった。不適合となった理由として、[] 工程以降の培養工程での [] が低下したため、[] に含まれる [] が高くなったことが考えられた。なお、異物管理戦略について、一次容器の変更 ([] 及びキャップの [] 変更等) 等は反映したが、[]、[] 及び [] は反映せず、製造した。 ・ [] : [] 等を含む、すべての異物管理戦略を反映して製造したが、最終製品の収量が低かったため、異物混入の低減化は評価できなかった。 <対応> ・ [] が長いと最終製品の収量が減少する [] が認められたため、[] [] に設定することにした。従来 [] [] と設定しており、[] は設定していなかった。なお、[] は、[] は [] [] では平均 [] [] であった。 ・ その他 ➢ [] が [] しており [] [] の培養になっていた。また、[] がずれており、[] となっていたため [] を行った。 ➢ [] の [] [] において、[] [] により [] [] を超え、[] と [] を仕切る [] が機能しなくなったため、[] [] した [] [] しようと考えたが、[] [] になく [] [] する間、[] [] の状態で [] [] 分放置された。[] [] に伴い [] が異なったことが影響している可能性が考えられたことから、[] [] を含む [] [] を行った。
		<評価結果> [] が低かったため製造を中止した。 <対応> ・ [] : 製造中止の原因を評価した結果、[] が低下し [] が長いことが要因と考えられた。[] を [] から [] に変更することにより、[] を [] 分に短縮することとした。[] は、申請製法時に戻し [] [] と設定することにした。 ・ その他 ➢ 製造を [] で [] することとした。 ➢ [] 及び [] を使用前に十分に [] することとした。
		<評価結果> [] の改善が認められたが、最終製品の収量改善は認められなかった。 異物管理戦略の検討の結果、最終製品を充填した [] バイアルのうち [] バイアルに異物混入が認められた。 <対応> ・ [] [] から [] [] [] に変更する。[] [] にて製造した結果、[] [] 開始時に十分な細胞数が確保できないロットが複数確認されていることから、[] [] を増やし [] [] 開始時の細胞数を増量することとした。 ・ [] [] の増加に伴い、[] [] の使用可能数量を増加した。 ・ [] [] を選択 : [] [] の品質と最終製品の収量の関係を検討した結果、[] [] の [] [] [] が最終製品の収量と相関する可能性が示唆された。[] [] のうち、[] [] と考えられるロット番号 : [] [] ([] [] [] []) を製造に使用することとした。

		・その他： ➢ ■■■■■の判断基準について、最適な■■■■■を申請者と製造所で確認した。
■■■■■	■■■■■	<評価結果> ・最終製品の収量改善は認められなかった。また、■■■■■以降の■■■■■が認められ、■■■■■の■■■■■は■■■■■を超え、不適合となった。 ・異物管理戦略の検討の結果、最終製品を充填した■■■■■バイアルのうち■■■■■バイアルに異物混入が認められた。 <対応> ・■■■■■の設定：■■■■■の原因を評価した結果、■■■■■を用いた最終製品の製造実績から、■■■■■が長くなるにつれて最終製品の収量は減少傾向を示すことが明らかとなった。したがって、■■■■■が■■■■■の■■■■■を使用することにした。 ・その他： ➢ 培養状態を把握するため■■■■■及び■■■■■を増加した。 ➢ 作業を並行して実施することにより作業時間を短縮した。
■■■■■	■■■■■	<評価結果> ・■■■■■、■■■■■、■■■■■を用いて製造した結果、最終製品の収量が改善した。 ・最終製品を充填した■■■■■バイアルのうち■■■■■バイアルに異物が認められた。 <対応> ■■■■■を含む製造方法の最適化を達成したと考える。異物管理戦略について、3ロット（■■■■■、■■■■■及び■■■■■）の結果から異物混入が認められたバイアルの割合は安定供給に支障のない程度であった。よって、申請製法から以下の変更を行い、最終製法（市販製法）とする。 ・工程内管理試験：■■■■■、■■■■■等を追加した（表1参照）。重要中間体の規格及び試験方法：■■■■■の追加。■■■■■が■■■■■の重要中間体を製造に使用することとした（表2参照）。 ・■■■■■方法：■■■■■から■■■■■に変更し、■■■■■に■■■■■が確認される状態まで■■■■■する手順とした。 ・■■■■■から■■■■■に変更した。 ・■■■■■の拡大：■■■■■を増加した。 ・容器及び施栓系：一次容器の変更（■■■■■及びキャップの■■■■■変更等）

表6 申請製法以降の製造成績

表 6 中調表伝伝株の栽培成績									
	項目	管理値/規格値/判定基準	1	2	3	4	5	6	7
規格試験	性状	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
	pN-2 プラスミド コピー数	(copy per haploid genome)	■	■	■	■	■	■	■
	細胞 表面 マ ー カ ー 解 析	■	■	■	■	■	■	■	■
生存率	■	■	■	■	■	■	■	■	
生細胞数	■ 個/パ イアル以上	■	■	■	■	■	■	■	

	項目	管理値/規格値/判定基準							
		%以上							
	細胞内 FGF-2	個以上							
	無菌試験	増殖を認めない							
	エンドトキシン	EU/mL 以下							
	マイコプラズマ否定試験	検出されない							

*1 :

*2 :

製造工程の開発及び同等性/同質性評価については、2.R.2 のとおりである。

2.6 製造工程の評価

2.6.1 遺伝子導入、選別培養について

主構成体 (SB623) の製造工程においては、 を用いて、目的細胞である遺伝子導入細胞を選別している。pN-2 プラスミド導入細胞のみが適切に選別されていることを確認するために、製造ごとに とし、 及び にて評価を行っている。TBI-01 試験で使用した治験製品 (及び)、申請製法品 () 及び市販製法品 () における を評価したところ、申請製法の を除き、 となった。申請製法の フ は 終了時に になった後、 終了時まで は認められなかった。残存した は を認めなかったことから、以降の と考えられる。

以上より、遺伝子導入されていない細胞の多くは死滅し、

と考える。

2.6.2 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、製造工程で使用する培地 (不純物 A *、不純物 B * 及び FBS)、不純物 C *、トリプシン、pN-2 プラスミド、不純物 D * 及び 不純物 E * の使用量から想定される移植最大量を算出し、リスク評価が実施された。その結果、各成分の移植する細胞懸濁液中の残留量の実測値又は推定残存量から算出された推定曝露量でのヒト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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.3 ベリフィケーションの実施について

本品に求められる品質特性は、性状、細胞表面マーカー、pN-2 プラスミドコピー数、生細胞数、生存率、 、細胞内 FGF-2、無菌等とされた。

主構成体 (SB623) の製造方法に関して、市販製法での製造実績は 1 ロットのみであり、現時点で工程の変動要因は明確に特定されていないものの、目的とする品質特性が製造毎に確保できるよう、原料である骨髄液の品質特性の変動により生じる品質リスクを踏まえて、以下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。

- 工程内管理試験 (表 1)
- 製造工程パラメータ (CPP/pCPP)
- 重要中間体の規格及び試験方法 (表 2)
- 主構成体 (SB623) の規格及び試験方法 (表 9)
- 特性解析試験 (表 7)

表 7 ベリフィケーションとして実施される特性解析試験

試験項目	許容基準

2.7 特性解析

主構成体 (SB623) について、表 8 に示す特性解析が実施された。

表 8 主構成体 (SB623) の特性解析における評価項目

特性	評価項目
物理化学的	細胞表面マーカー解析、pN-2 プラスミドコピー数、力価試験 (細胞内 FGF-2)、製造工程由来不純物、 、 、
生物学的	 、 、 、

2.8 製品の管理

主構成体 (SB623) の規格及び試験方法は、表 9 のとおりである。

表 9 主構成体 (SB623) の規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格値/判定基準
性状			
確認試験	pN-2 プラスミドコピー数*		
	細胞表面マーカー解析	フローサイトメトリー	%以上
			%以上
			%以上
			%以下
細胞品質試験	生存率	自動細胞数計測	%以上
	生細胞数		個/バイアル以上
			%以上
力価試験	細胞内 FGF-2		個以上
安全性試験	無菌試験	無菌試験法 (日局直接法)	増殖を認めない
	エンドトキシン	エンドトキシン試験法 (日局比色法)	EU/mL 以下
	マイコプラズマ否定試験	核酸増幅法 (日局参考情報)	検出されない

*:

(修正反映版)

副構成体1（専用調製液）の管理項目として、性状、確認試験（、、、、及び）、浸透圧比、pH、純度試験（）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（、、、及び）が設定されている。

副構成体2（専用投与機器セット）の性能及び安全性に関する規格は、表10のとおりである。

表10 副構成体2（専用投与機器セット）の性能及び安全性に関する規格

	副構成体	試験項目
性能に関する規格	マイクロシリンジ	形状寸法、目盛容量、気密、熱衝撃、耐圧強度、引抜強さ
	投与カニューレ	腐食抵抗性、刃先、嵌合、寸法、漏れ、引抜強さ
	インサーター	腐食抵抗性、先端、寸法、針管と針基の接合強度
	スタイレット	腐食抵抗性、寸法、引抜強さ
	ガイド&ストップ	寸法
安全性に関する規格	すべて	生物学的安全性*、無菌性の保証（無菌性保証水準（SAL）： 10^{-6} ）、滅菌残留物（JIS T 0993-7: 2012「一時的接触機器」）

*ガイド&ストップは血液、体液、組織等に接触しないため除く。

2.9 製品の安定性

承認申請時に提出された主構成体（SB623）の安定性試験の概略は、表11のとおりである。

表11 主構成体（SB623）の主要な長期安定性試験の概略

ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態	バイアル容量
3	申請製法	液体窒素気相下（ ℃）	カ月（ カ月まで安定性試験を継続予定）	製バイアル及び 製キャップ	mL 又は mL

長期安定性試験では、いずれの検体も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ことから、主構成体（SB623）の有効期間は、製バイアルを用いて液体窒素気相下（℃以下）で保存するとき、カ月とされた。

また、申請製法で製造した主構成体を用いて、移植するを評価した結果、調製後、室温で少なくとも時間は明確な変化は認められなかった。移植する細胞懸濁液を投与カニューレを付けたマイクロシリンジを用いて吸引し、既定の速度で投与カニューレを通した場合であっても、に明確な変化は認められず、調製後に室温で3時間置いた細胞を用いた場合においても同様であった。

以上より、移植する細胞懸濁液は調製後室温で保存するとき3時間以内に使用することとされた。

副構成体1（専用調製液）の長期保存試験の概略は、表12のとおりである。

表12 副構成体1（専用調製液）の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	℃、相対湿度%	カ月	製ポート付きバッグ ゴム栓： キャップ（栓体）：
加速試験	3	℃、相対湿度%	カ月	
光安定性試験	1	lx・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、いずれの検体も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。また、加速試験及び光安定性試験においても、いずれの検体も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、副構成体 1 (専用調製液) の有効期間は、XXXXXXXXXX 製ポート付きバッグ、XXXXXXXXXX 製ゴム栓及び XXXXXXXXXX 製キャップを用いて室温で保存するとき、36 カ月とされた。

副構成体 2 (専用投与機器セット) の安定性について、XXXX℃、相対湿度 XXXX% 条件で長期保存試験が実施された。24 カ月経過後検体において、品質の変化は認められなかったことから、副構成体 2 (専用投与機器セット) の有効期間は、室温で保存するとき、24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、主構成体 (SB623) の 2.R.2 の事項を除き、製品の品質は適切に管理されていると判断した。なお、副構成体 2 (専用投与機器セット) の品質については、医療機器審査第二部にて審査を行い、特段の問題が認められないことを確認した。

2.R.1 XXXXXXXXXX に含まれるウシヒストンの BSE リスクについて

申請者は、遺伝子導入試薬の XXXXXXXXXX に含まれるウシヒストンの BSE リスク評価について、以下のように説明している。

XXXXXXXXXX に含まれるヒストンは生物由来原料基準 反芻動物由来原料基準の要件 (1) にて医薬品等の原料等として用いてはならないとされるウシ胸腺に由来する。現在、化学合成品である XXXX つの遺伝子導入試薬を候補として生物由来原料基準に適合した遺伝子導入試薬への変更を検討しているが、現時点での変更は困難であり XXXXXXXXXX を用いざるを得ない。BSE に係る理論的リスク評価について、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」(平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号、薬食安発第 0801001 号) の別添「カナダでの BSE 発生の確認を踏まえた医薬品等の BSE リスク評価の考え方について」(平成 15 年 7 月 8 日付け伝達性海綿状脳症調査会) に基づき評価を行い、BSE のリスクは低いと考えており、XXXXXXXXXX を本品の製造に使用することは許容できると考える。なお、生物由来原料基準に適合しない反芻動物由来の原材料が使用されていることを患者に説明し、同意を得て使用する。

機構は、XXXXXXXXXX に含まれるウシヒストンに起因する BSE リスクは完全には否定できないものの製造工程等において BSE リスクの低減化は期待され、現時点で生物由来原料基準に適合した遺伝子導入試薬への変更が困難であることから、生物由来原料基準に適合しない材料を用いて本品を製造することはやむを得ないと考える。一方で、生物由来原料基準に適合した原材料を用いることが適切であり、生物由来原料基準に適合した遺伝子導入試薬への変更によるリスク回避が適切と考える。今後、可能な限り速やかに生物由来原料基準に適合する遺伝子導入試薬へ変更することを申請者に指示した。

2.R.2 主構成体 (SB623) の製造方法について

申請者は、主構成体 (SB623) の製造方法について、以下のように説明している。

機構から指摘された異物混入防止に係る異物管理戦略の構築について、承認申請時までに異物混入の

原因を特定し異物管理戦略構築のための評価計画を定めた上で、評価データは承認申請後に提出することを前提に、承認申請を行った。しかながら、評価データ取得に際し、最終製品の収量の顕著な減少が生じ、異物管理戦略の評価のみならず、製造方法の確立が必要となった。承認申請後における市販製法の開発経緯は表 5 及び表 6 に示したとおりである。

申請製法と市販製法の製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

- ・ 工程内管理試験：[]、[]等を追加した（表 1 参照）
- ・ 重要中間体の規格及び試験方法：[]の追加。[]が[]の重要中間体を製造に使用することとした（表 2 参照）。
- ・ []：[]に変更し、[]が確認される状態まで[]を継続する手順とした。
- ・ []から[]に変更した。
- ・ []：[]を増加した。
- ・ 容器及び施栓系：一次容器の変更（[]及びキャップの[]変更等）

機構は、承認申請後に行った製造において 5 回連続して顕著な細胞収量の減少が認められたことを踏まえ、TBI-01 試験に使用した治験製品及び申請製法品と市販製法品の同等性／同質性について申請者に説明を求めた。

<同等性／同質性評価、力価試験の設定及びベリフィケーション>

申請者は、製法変更に伴う主構成体（SB623）の同等性・同質性について、以下のように説明している。

表 13 の結果から市販製法品 [] は、TBI-01 試験に使用した治験製品（製法 B で製造した [] 及び製法 B' で製造した []）と比較し、①規格試験、②特性解析試験及び③工程内管理試験において差異は認められず、同等・同質であると考ええる。また、表 14 の①規格試験、②特性解析試験及び③工程内管理試験成績から市販製法品 [] は、申請製法品の範囲内であったことから、申請製法と同等・同質である考える。

各製法における細胞増殖特性について、④重要中間体の [] [] [] 及び⑤重要中間体融解後の [] の評価を行った。④重要中間体の [] は、市販製法品 [] の製造では [] となり、治験製品及び申請製法品の製造実績における [] の範囲内（ [] ）であったことから同等・同質と考える。また、⑤重要中間体融解後の [] は、市販製法品 [] の製造では [] となり [] [] の判定基準を満たさない [] を除いた治験製品及び申請製法品の製造実績における [] の範囲内（ [] ）であったことから同等・同質と考える。

表 13 市販製法と TBI-01 試験の治験製法との同等性／同質性評価（重要中間体融解以降の項目）

項目	管理値/規格値/判定基準	市販製法	製法 B	製法 B'
① 規格試験		[]	[]	[]
性状	[]	[]	[]	[]
pN-2 プラスミドコピー数	[] (copy per haploid genome)	[]	[]	[]

(修正反映版)

項目	管理値/規格値/判定基準	市販製法	製法 B	製法 B'
細胞表面マーカー解析	%以上			
	%以上			
	%以上			
	%以下			
	%以下			
	%以下			
生存率	%以上			
生細胞数	個/バイアル以上			
	%以上			
細胞内 FGF-2	個以上			
無菌試験	増殖を認めない			
エンドトキシン	EU/mL 以下			
マイコプラズマ否定試験	検出されない			
② 特性解析試験				
③ 工程内管理試験				
	個以上			
	%以上			
	以上			
	以上			
	未満			
	%以上			
	以上			
	以上			
④ 重要中間体の				
	以上 ^{*2}			
⑤ 重要中間体融解後の				
*1:				
*2:				

表 14 市販製法と申請製法との同等性/同質性評価 (重要中間体融解以降の項目)

項目	管理値/規格値/判定基準	申請製法							市販製法
① 規格試験									
性状									
pN-2 プラスミド コピー数	(copy per haploid genome)								

[illegible]

*1 : [REDACTED]

*2: [REDACTED]

製法変更時の同等性／同質性評価において、SB623 の作用機序を反映する力価試験等の評価項目が重要項目と考える。主構成体（SB623）の効力を裏付ける試験において、細胞内の FGF-2 を細胞外に放出

することで薬理作用を発揮すると考えられたこと（3.1 参照）等から、SB623 の一作用機序を反映する生物学的特性として細胞内 FGF-2 を力価試験として設定した。現時点で、確立できた試験方法は細胞内 FGF-2 のみであるが、現在、細胞内 FGF-2 以外の力価試験の探索及びその試験方法の構築を行っている。今後、製造販売承認後に市販製品の出荷開始前までに 3 ロットの市販製法品の製造を行い、当該ロットを使用して市販製法品と申請製法品及び TBI-01 試験に使用した治験製品の同等性／同質性の検討を行う予定である。細胞内 FGF-2 以外の SB623 の作用機序を反映する力価試験を確立し、ベリフィケーション項目、規格試験項目、並びに製法変更時の同等性／同質性評価項目として設定できるよう、検討を継続する。

<主構成体（SB623）の有効期間について>

現時点で、保存した市販製法品 [] を用いた安定性データは取得できていない。市販製法では、異物混入の対策として、承認申請後に一次容器の変更（ [] 及びキャップの [] 変更等）がなされた。一次容器は、バイアルの [] は同一であるが、キャップは [] が変更されており（ [] ）、 [] 製のパッキンが追加されている。一次容器の差異が主構成体（SB623）の安定性に与える影響は少ないと考えられ、申請製法品を用いた長期安定性試験成績から市販製法品の安定性を評価することは可能と考える。また、市販製法の一次容器の [] を評価するため、 [] [] [] 一次容器を液体窒素気相下で保存した検体を用いた評価が現在実施されている。現在までに [] カ月検体の [] の適合を確認しており、 [] カ月まで継続予定である。

以上より、主構成体（SB623）の有効期間は、 [] 製バイアルを用いて液体窒素気相下（ [] °C 以下）で保存するとき、 [] カ月と設定する。

市販製法品の製造実績は 1 ロットであるが、以上の検討結果から、重要中間体の [] を含む製造方法の最適化が達成できたと考える。なお、製造販売承認後に市販製品の出荷開始前までに 3 ロットの市販製法品の製造を行い、市販製法の頑健性を確認する予定である。

<重要中間体の有効期間>

市販製法品 [] の製造に使用した重要中間体の保存期間は [] カ月であった（表 4 参照）。申請製法品 7 ロットの製造で使用した重要中間体の保管保存期間は [] カ月であり、いずれも主構成体（SB623）の規格試験（表 9）に適合したことを踏まえ、重要中間体の有効期間は、 [] 製バイアル及び [] 製キャップを用いて液体窒素気相下（ [] °C 以下）で保存するとき、 [] カ月と設定することは可能と考える。今後追加データを取得し、有効期間を [] カ月と設定することの妥当性を再確認する予定である。なお、市販製法品 [] の製造に使用した重要中間体の保存期間を踏まえ、当該試験成績が得られるまでは、保存期間が [] カ月以内の重要中間体を使用する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

市販製法品と申請製法品及び TBI-01 試験に使用した治験製品の同等性／同質性を慎重に評価する必要があることから、他の品質特性データも含めた追加検討が必要と考える。市販製法の製造実績は 1 ロットのみであり、本品の目的とする製品品質が恒常的に得られることが確認できていると判断することは適切ではなく、今後の製造におけるベリフィケーションにより本品の品質確保を行う必要がある。機

構は、申請者に対して他の品質特性データも含めた追加検討を指示した。

主構成体 (SB623) の有効期間は、申請製法品の安定性試験成績を評価に用いることから市販製法品と申請製法品の同等性/同質性の評価結果を踏まえ、判断する必要があると考える。

また、重要中間体の有効期間について、今後実施する安定性試験の実施期間及び評価項目について、申請者に説明を求めた。

主構成体 (SB623) の製造方法に関する最終的な機構の判断は、審査報告 (2) で記載する。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の成績が提出された。

3.1 *in vitro* 試験

in vitro 試験として実施された試験のうち、主な結果を表 15 に示した。

表 15 主構成体 (SB623) の効力を裏付ける主な *in vitro* 試験

試験の概要	主な結果	資料番号 (試験番号)
SB623 による神経新生作用	- 同ドナーから製造した SB623 と MSC について、神経新生に関与していると考えられる因子 (<i>FGF1</i>, <i>FGF2</i>, <i>FGFR1</i>, <i>FGFR2</i>, <i>BMP2</i>, <i>BMP4</i>, <i>BMP6</i>, <i>HB-EGF</i>, <i>EGF</i>, <i>HGF</i>) の mRNA 発現量を評価した。SB623 の <i>FGF-1</i> 及び <i>FGF-2</i> (<i>nestin</i> 陽性神経前駆細胞の分化に関与) 並びに <i>BMP4</i> (<i>GFAP</i> 陽性アストロサイトの分化に関与) の発現量は MSC に比べ多く、SB623 の <i>FGFR1</i> 及び <i>FGFR2</i> の発現量は MSC に比べ少なかった。 - ラット大脳皮質由来神経細胞を SB623 由来 ECM でコーティングしたスライドガラス上で、MSC 又は SB623 と共培養し、免疫染色を実施した。<i>nestin</i> (神経前駆細胞マーカー) 陽性細胞は、共培養 5 日後の SB623 共培養検体で、MSC 共培養検体又は非共培養検体と比べて、多く認められた。<i>GFAP</i> (アストロサイトマーカー) 陽性細胞は、MSC 又は SB623 共培養検体いずれにおいても非共培養検体と比べて多く認められた。<i>CNP</i> (オリゴデンドロサイトマーカー) は、共培養 12 日後の SB623 共培養検体では細胞質内で広範囲に発現が認められた一方で、MSC 共培養検体では発現が核周囲に限られ、非共培養検体では発現がほとんど認められなかった。 - ラット大脳皮質由来神経細胞を MSC、SB623 又は SB623 由来 CM と 5 日間共培養した。MSC 共培養検体又は非共培養検体と比べて、SB623 共培養検体又は SB623 由来 CM の添加検体では <i>nestin</i>、<i>GFAP</i> 及び <i>CNP</i> 遺伝子の発現量の増加が認められた。SB623 由来の CM 添加により発現量が増加した <i>nestin</i> は、<i>FGF-1</i> 中和抗体又は <i>FGF-2</i> 中和抗体により発現量が減少した。SB623 との共培養により増加した <i>GFAP</i> 遺伝子の発現量は、ヒト <i>noggin</i> タンパク質 (<i>BMP</i> の細胞外アンタゴニスト) により減少した。	CTD4.2.1.1-1 (PSP104)
SB623 が GABA 作動性ニューロンに与える影響	- ラット大脳皮質由来神経細胞を <i>ornithine/fibronectin</i> コーティングスライドガラス上にて MSC 又は SB623 と共培養した。神経突起 100 μm あたりの <i>puncta</i> 数について、<i>VGAT</i> (GABA 作動性ニューロンの神経終末マーカー) 陽性 <i>puncta</i> 数は MSC 共培養時及び非共培養時に比べ SB623 共培養時で増加したが、<i>VGLUT</i> (グルタミン酸作動性ニューロンの神経終末マーカー) 陽性 <i>puncta</i> 数に差は認められなかった。 - ラット大脳皮質由来神経細胞を PDL コーティングプレート上で MSC 由来 CM 又は当該 MSC より作製した SB623 由来 CM を 30%含有する培地にて 7 日間培養した結果、SB623 由来 CM を含む培地における GABA 発現量は MSC 由来 CM を含む培地に比べ多かった。	CTD4.2.1.1-2 (PSP105)
SB623 由来 ECM が神経細胞に与える影響	ラット大脳皮質由来神経細胞を SB623 由来 ECM 又は MSC 由来 ECM をコーティングしたプレート上で培養した。培養 21 日後の神経細胞数は、MSC 由来 ECM 上に比べ SB623 由来 ECM 上で約 2 倍であった。また、SB623 由来 ECM 及び	CTD4.2.1.1-3 (PSP045)

	MSC 由来 ECM コーティングプレートの上いずれにおいても、MAP2 (神経細胞及び神経突起マーカー) 陽性細胞及び GFAP (神経細胞及びアストロサイトマーカー) 陽性細胞 (培養 12 日後) 並びに CNP (オリゴデンドロサイトマーカー) 陽性細胞 (培養 21 日後) が認められた。一方で、陰性対照である PDL コーティングプレート上で培養した神経細胞では MAP2 陽性細胞のみが認められ、GFAP 陽性細胞は認められなかった。	
SB623 由来 CM が血管新生に与える影響	- SB623 又は MSC に由来する CM に含まれるサイトカイン 10 種 (angiogenin、angiopoietin-2、EGF、FGF-2、HB-EGF、HGF、leptin、PDGF-BB、PIGF 及び VEGF) の濃度を測定した。両検体において EGF を除く 9 種類が確認され、濃度に差は認められなかった。最も高濃度で検出されたサイトカインは、VEGF であった。 - HUVEC の管腔形成、並びにラット大動脈輪からの新生血管の萌出及び分岐は、SB623 由来 CM 又は MSC 由来 CM を添加することにより陰性対照である OptiMEM 培地に比べ亢進した。また、VEGF 受容体-2 のチロシンキナーゼ阻害剤 SU5416 により、SB623 由来 CM 添加による作用は阻害された。	CTD4.2.1.1-4 (PSP106)
SB623 細胞内因子が神経新生及び血管新生に与える影響	- 同一ドナーから製造した SB623 と MSC について、それぞれの抽出物及び CM 中の FGF-2 量を測定した。単位細胞数あたりの FGF-2 量は、SB623 抽出物が最も高値であった。 - ラット大脳皮質由来神経細胞を MSC 又は SB623 抽出物を添加して培養した。MSC 及び SB623 抽出物の添加によりラット大脳皮質由来神経細胞及び HUVEC の増殖が促進され、ラット大脳皮質由来神経細胞の増殖促進は FGF-2 中和抗体処理により阻害された。SB623 抽出物の添加により増殖した細胞は主に nestin 陽性神経前駆細胞であった。	CTD4.2.1.1-5 (PSP107)
移植した SB623 の FGF-2 放出機序の検討	- 異なるドナー由来の PBMC と SB623 又は MSC を共培養した結果、PBMC の細胞比依存的に細胞死によって培地中に放出される細胞内酵素である LDH 活性が上昇するとともに、培養上清中の FGF-2 放出量が増加した。 - 脳内移植後の脳内微小環境をモデル化するために、SB623 又は MSC を 3.5×10^5 cells/well の細胞濃度で 96 ウェルプレートに播種し、ガス交換を防ぐために密閉した高細胞密度/低酸素/低栄養条件下で培養し細胞内 FGF2 濃度及び CM 中への FGF-2 放出量を評価した。SB623 及び MSC のいずれも、細胞内 FGF2 含量は細胞播種から 20 時間以内に低下し、CM 中の FGF-2 放出量は 4 時間から 2 日後まで安定しており、CM 中への FGF-2 放出量は MSC に比べ SB623 で多かった。	CTD4.2.1.1-6 (PSP108)
OGD 時のラット大脳皮質由来神経細胞及び海馬ニューロンに対する、SB623 の影響及び SB623 から分泌される神経栄養因子の検討	- ラット大脳皮質由来神経細胞及び海馬スライスに対する、OGD 誘導性の神経細胞傷害作用は、SB623 又は MSC との共培養、並びに SB623 由来 CM 又は MSC 由来 CM の添加により抑制された。 - SB623 由来 CM 又は MSC 由来 CM 中のサイトカイン 30 種の濃度を測定した結果、細胞から分泌されたサイトカインは 10 種 (BMP-4、DKK-1、FGF-7、HB-EGF、IL-6、IL-8、MCP-1、MMP-1、PDGF-AA 及び VEGF) であった。DKK-1、IL-6、IL-8 及び MCP-1 は MSC 由来 CM に比べ SB623 由来 CM 中に高濃度で存在した。	CTD4.2.1.1-6 (PSP108)

3.2 in vivo 試験

in vivo 試験として実施された試験のうち、主な結果を表 16 に示した。なお、TBI モデル動物を用いた試験は参考情報である。本品の開発は脳卒中 (脳梗塞) が先行していたため、脳卒中モデル動物を用いた試験が評価資料として提出された。

表 16 主構成体 (SB623) の効力を裏付ける主な in vivo 試験

試験の概要	主な結果	資料番号 (試験番号)
SB623 の脳卒中モデルラットにおける瘢痕組織縮小による障害改善作用	tMCAo 手術 28 日後に SB623 (1.8×10^5 個) の移植又は媒体の投与を行った。tMCAo 手術 2 日前、tMCAo 手術 7 日及び 21 日後をベースラインとして、tMCAo 手術 35、43、57 及び 71 日後に感覚運動学的行動検査 (Cylinder 検査及び Paw Whisker 検査) を行った結果、媒体投与群に比べ SB623 移植群で平均回復指数スコアの改善が認められた。tMCAo 手術 72 日後に脳を摘出し、	CTD4.2.1.1-13 (PSP109)

	病理組織学的検査により梗塞体積を評価した結果、梗塞体積は SB623 移植群と媒体投与群で差が認められなかった。	
SB623 の TBI モデルラットにおける行動及び神経機能障害並びに損傷脳組織に及ぼす影響	頭蓋骨を切除し、圧縮空気作動金属インパクトを用いて衝撃を与えることにより、TBI モデルラットを作製した。TBI モデル作製 7 日後に SB623 (3.0×10 ⁵ 個) を移植又は媒体を投与した。TBI モデル作製 7 日、1 カ月、2 カ月及び 3 カ月後に神経学的及び行動学的機能検査 (EBST、Bederson 神経学的検査及び Rotarod 試験) を行った。TBI モデル作製 1 カ月及び 3 カ月後に脳を摘出し、病理組織学的検査及び免疫染色 (ラット Ki-67 (細胞増殖マーカー)、ラット Dcx (初期のニューロンマーカー)、ラット nestin の染色等) を行った。神経学的及び行動学的機能検査の結果、TBI モデル作製 1 カ月後以降、媒体投与群に比べ、神経学的及び行動学的機能の改善が認められた。また、病理組織学的検査の結果、TBI モデル作製 1 カ月及び 3 カ月後のいずれの時点においても、媒体投与群に比べ SB623 移植群では脳損傷面積の減少が認められた。免疫染色の結果、TBI モデル作製 1 カ月及び 3 カ月後において、媒体投与群に比べ SB623 移植群で受傷皮質及び SVZ で Ki-67 陽性細胞及び nestin 陽性細胞が多く認められた。また、TBI モデル作製 1 カ月後において、SB623 移植群では SB623 及び Dcx 陽性細胞が脳梁に沿って存在していたが、媒体投与群では、Dcx 陽性細胞は散在的に存在していた。TBI モデル作製 3 カ月後において、媒体投与群では、Dcx 陽性細胞が受傷周辺部位に多く認められた一方、SB623 移植群では SVZ から受傷皮質まで幅広く認められた。	CTD4.2.1.1-14 (参考資料)

* : tMCAo 手術後、感覚運動学的行動検査の成績が安定した 21 日時点の感覚運動学的行動検査の結果により補正したスコア。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の TBI への治療効果における作用機序について、以下のとおり説明している。

3.1 及び 3.2 に示す *in vitro* 及び *in vivo* 試験成績により、SB623 が産生した ECM による神経保護作用 (CTD4.2.1.1-3)、神経細胞の増殖・成熟の促進 (CTD4.2.1.1-1)、血管新生の促進 (CTD4.2.1.1-4) 等の多岐にわたる SB623 の薬理学的性質が示された。

TBI モデルラットに骨髄由来の MSC を移植した際に、TBI 後の神経機能が回復することが報告されている (Neurosurgery 2003; 53: 697-702)。また、TBI の脳内環境においては骨髄由来の MSC から BDNF 等の液性因子の産生が上昇し、これらの液性因子を介した薬理作用が TBI 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報告されている (J Neurosci Res 2002; 69: 687-91)。ラット大脳皮質由来神経細胞に SB623 の CM を添加した検討において、増加した神経前駆細胞マーカーである *nestin* の発現は、FGF-2 中和抗体により阻害されたこと (CTD4.2.1.1-1) 等から、FGF-2 は本品による神経新生に関わる成長因子の一つと考えられる。また、SB623 は、死滅する過程で、細胞中の FGF-2 が細胞外に放出されることが示唆されたこと (CTD4.2.1.1-5) から、移植後に細胞傷害や代謝ストレス障害等により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本品の作用機序の一つと考えられる。なお、SB623 と MSC の比較検討結果から、SB623 の細胞外への FGF-2 の分泌量は MSC と変わらないものの、SB623 の *FGF-1*、*FGF-2* 及び *BMP4* の mRNA 発現量、並びに細胞抽出物中の細胞内 FGF-2 量は MSC に比べ高いことが示されている (CTD4.2.1.1-1 及び CTD4.2.1-5)。

機構は、効力又は性能を裏付ける試験において、本品の TBI に対する作用機序について、十分に解明されていないものの、現時点で得られている試験結果から可能な限り考察されていると考える。ただし、SB623 の生物学的特性について現時点では情報が限られており、SB623 の効力又は性能に関する作用機序の解明のため、SB623 の生物学的特性に関する情報を継続して収集するよう、申請者に指示した。

4. 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

主構成体 (SB623) の体内動態に関する試験として表 17 に示す試験が実施された。

表 17 主構成体 (SB623 細胞) の体内動態に関する主な *in vivo* 試験

試験方法の概要	主な結果	資料番号 (試験番号)
無胸腺ヌードラットを用いた SB623 脳内移植後の脳内分布の検討	雌雄無胸腺ヌードラット (CrI:NIH-Foxn1 ^{nu}) の線条体及び大脳皮質に SB623 を各半球 2.5×10^5 cells (線条体: 1.5×10^5 cells、大脳皮質: 1.0×10^5 cells) 移植し、移植 14、28、56、90 及び 120 日後のヒト核陽性細胞を評価した結果、移植 14 日後において雌雄各 3 匹中それぞれ 1 匹で移植部位にヒト核陽性細胞が認められた。28 日後以降においてヒト核陽性細胞は認められなかった。	CTD4.2.3.1-1 (PSP036)
無胸腺ヌードラットを用いた SB623 脳内移植後の脳内分布の検討	雌雄無胸腺ヌードラット (CrI:NIH-Foxn1 ^{nu}) の線条体及び大脳皮質に SB623 を各半球 2.5×10^5 cells (線条体: 1.5×10^5 cells、大脳皮質: 1.0×10^5 cells) 移植し、移植 26 及び 52 週後のヒトミトコンドリア陽性細胞を評価した結果、評価した脳切片において陽性細胞は認められなかった。	CTD4.2.3.1-2 (PSP001)
無胸腺ヌードラットを用いたラット類似品*1 脳内移植後の脳内分布の検討	雌雄無胸腺ヌードラット (CrI:NIH-Foxn1 ^{nu}) の線条体及び大脳皮質にラット類似品を各半球 2.5×10^5 cells (線条体: 1.5×10^5 cells、大脳皮質: 1.0×10^5 cells) 移植し、移植 1、7、28、90 及び 270 日後の脳、心臓、腎臓、肝臓、肺及び脾臓における OX-27*2 陽性細胞を評価した結果、移植部位における OX-27 陽性細胞は移植 1 日後から 90 日後にかけて減少し、270 日後には認められなかった。脳以外の臓器では OX-27 陽性細胞は認められなかった。	CTD4.2.3.1-3 (PSP047)
カニクイザルを用いた SB623 脳内移植後の移植部位における SB623 の存在の検討	雌性カニクイザルの大脳皮質及び大脳皮質下に SB623 を各半球 5.0×10^6 cells (大脳皮質又は大脳皮質下: 1.25×10^6 cells $\times$ 2 カ所) 移植し、移植 1、3 及び 6 カ月後の脳及び移植部位のヒト核マトリックス陽性細胞を評価した結果、いずれの評価時点においても脳及び移植部位にヒト核マトリックス陽性細胞は認められなかった。	CTD4.2.3.1-4 (PSP004)
無胸腺ヌードラットを用いた SB623 の生存及び遊走能の検討	雄性無胸腺ヌードラット (rmu/rmu) の線条体に SB623 を各半球 $3.6 \times 10^4 \sim 4.2 \times 10^4$ cells 移植し、移植 5、48 時間及び 14 日後の脳内のヒト核陽性細胞を評価した結果、ヒト核陽性細胞は少なくとも移植 48 時間後まで約 1 割残存し、移植片の外側平均 0.42 mm の領域内に局在することが示唆された。移植 14 日後では移植 48 時間後までに認められた抗ヒト核抗体による核染色は認められなかった。	CTD4.2.2.3-6 (PSP006) (参考資料)
無胸腺ヌードラットを用いた SB623 脳内移植後の脳内分布の検討	雄性無胸腺ヌードラット (CrI:NIH-Foxn1 ^{nu}) の線条体及び大脳皮質に SB623 を各半球 2.5×10^5 cells (線条体: 1.5×10^5 cells、大脳皮質: 1.0×10^5 cells) 移植し、移植 16 日後の移植部位周辺のヒト核又はヒトミトコンドリア陽性細胞を評価した結果、評価した全例でヒト核又はヒトミトコンドリア陽性細胞は認められなかった。	CTD4.2.2.3-7 (PSP010) (参考資料)
脳卒中モデルラットを用いた SB623 の生体内分布の検討	雄性 tMCAo モデルラットのペナンプラ*3 に SB623 を 1.8×10^5 cells 移植し、移植 2 週間後に RT-qPCR で <i>Alu</i> 配列を評価した結果、評価したすべての臓器 (脾臓、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣) で検出されなかった。	CTD4.2.2.3-8 (PSP034) (参考資料)

*1: ラット由来 MSC にヒト Notch-1 の細胞内ドメインを発現させて作製された。

*2: ラット MHC クラス 1A のハプロタイプ c であり、ラット類似品の指標として設定された。

*3: tMCAo による可逆的虚血領域。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、SB623 の体内動態について、以下の点等から、脳内に移植された SB623 は①移植後 2 週間程度移植部位に残存し 4 週間までに消失すること及び②遊走範囲は移植部位周辺に局限され、他の臓器に分布する可能性は低いと説明している。

- SB623 を無胸腺ヌードラットの両半球の線条体及び大脳皮質に移植した結果、移植 14 日後では SB623 が認められたが、移植 28 日後では認められなかった (CTD4.2.3.1-1)。また、SB623 をカニクイザルの大脳皮質及び大脳皮質下に移植した結果、SB623 は移植 30 日以内に消失することが示唆された (CTD4.2.3.1-4)。なお、ラット類似品を無胸腺ヌードラットの両半球の線条体及び大脳皮質

に移植した結果、移植 90 日後でも移植部位にラット類似品が認められたが、SB623 とラット類似品の特性の差異等に起因すると考える (CTD4.2.3.1-3)。

- SB623 を無胸腺ヌードラットの両半球の線条体に移植した結果、移植 48 時間後において、移植片の外側平均 0.42 mm の領域内に SB623 が局在していた (CTD4.2.2.3-6)。また、SB623 を tMCAo モデルラットのペナンプラに移植した結果、移植 2 週間後に評価したすべての臓器 (脾臓、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣) で SB623 は検出されなかったこと (CTD4.2.2.3-8)。

機構は、提出された資料から、本品の体内動態に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

5. 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

SB623 の非臨床安全性に関する資料として、無胸腺ヌードラット又はカニクイザルを用いた SB623 又はラット類似品の脳内移植試験 4 試験、造腫瘍性試験 (核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験) 等の成績が提出された。

5.1 一般毒性試験 (CTD4.2.3.1-1~4.2.3.1-4)

免疫抑制剤を投与した無胸腺ヌードラット及びカニクイザルの線条体及び大脳皮質に SB623 又はラット類似品を単回移植する試験が実施された。一般毒性試験 4 試験の脳の病理組織学的検査結果は概ね類似しており、軸索及び髄鞘の変性、限局性壊死、神経網消失、神経系組織の修復を示唆する所見であるグリオーシス、線維形成等が認められたものの、一般症状等に関連する所見は認められなかった (表 18)。SB623 又はラット類似品移植時に脳において認められた所見は、媒体投与群でも認められたこと等から、SB623 又はラット類似品による直接的な影響ではなく移植手技に関連した所見であると申請者は説明している。

表 18 脳内単回移植一般毒性試験

動物種	被験物質 用量	観察期間	主な所見	資料番号 (試験番号)
雌雄無胸 腺ヌード ラット	SB623 5×10 ⁵ cells/animal	14、28、 56、90 及び 120 日間	28 日間観察群の 1/6 例、90 日間観察群の 2/6 例で死亡が認められたが、感染に伴う痲痺及び一般状態悪化によるものであり、SB623 移植に関連するものではないと判断された。一般状態、体重及び剖検において SB623 移植に関連する所見は認められなかった。病理組織学的検査では、脳の移植部位に壊死、神経網の消失、軸索及び髄鞘の変性、グリオーシス、線維形成等が認められた。	CTD4.2.3.1-1 (PSP036)
雌雄無胸 腺ヌード ラット	媒体、 SB623 5×10 ⁵ cells/animal	26 及び 52 週 間	26 週間観察した媒体投与群及び SB623 移植群のそれぞれ 5/25 例及び 1/21 例、52 週間観察した媒体投与群及び SB623 移植群の 5/34 例及び 4/39 例で死亡が認められたが、投与及び移植手技によるものであり、被験物質の投与及び移植に関連するものではないと判断された。一般状態、体重、剖検及び臓器重量において SB623 移植に関連する所見は認められなかった。病理組織学的検査では、媒体投与群及び SB623 移植群で脳の移植部位に壊死、グリオーシス、髄膜に色素沈着マクロファージ等が認められた。	CTD4.2.3.1-2 (PSP001)
雌雄無胸 腺ヌード ラット	媒体、 ラット類似 品* 5×10 ⁵ cells/animal	1、7、28、 90 及び約 270 日間	約 270 日間観察した媒体投与群及びラット類似品移植群のそれぞれ 6/50 例及び 6/61 例で死亡が認められたが、感染に伴う痲痺及び一般状態悪化によるもの等であり、被験物質の投与及び移植に関連するものではないと判断された。一般状態、体重、剖検及び臓器重量においてラット類	CTD4.2.3.1-3 (PSP047)

			似品移植に関連する所見は認められなかった。病理組織学的検査では、媒体投与群及びラット類似品移植群で脳の移植部位に壊死、グリオーシス、色素沈着マクロファージ、鉍質沈着等が認められた。ラット類似品移植群の脳では移植後 90 日までラット類似品の生着が確認された（4 項参照）が、抗 Ki-67 抗体を用いた免疫染色では細胞増殖を示唆する所見は認められなかった。	
雌性カニクイザル	媒体、 SB623 5×10 ⁶ cells/animal	1、3 及び 6 カ月間	死亡動物は認められなかった。一般状態、体重、臨床病理検査、剖検及び臓器重量において、SB623 移植に関連する所見は認められなかった。病理組織学的検査では、媒体投与群及び SB623 移植群で脳に壊死、血腫、髄膜炎、グリオーシス、線維形成等が認められた。	CTD4.2.3.1-4 (PSP004)

*：ラット由来 MSC にヒト Notch-1 の細胞内ドメインを発現させて作製された。

5.2 その他の安全性

5.2.1 造腫瘍性評価

SB623 の細胞遺伝学的解析及び軟寒天コロニー形成試験が実施され、造腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。また、最大で約 9 カ月間の観察期間を設定した一般毒性試験においても増殖性病変は認められなかったことから、SB623 の造腫瘍性のリスクは小さいと申請者は説明している。

5.2.1.1 細胞遺伝学的解析 (CTD4.2.3.4.3-1)

SB623 の細胞 100 個を対象として染色体異常及び染色体数が解析され、染色体異常は認められず、染色体数が 43、45 及び 46 本の細胞がそれぞれ 1、3 及び 96 個であった。また、SB623 の細胞 1,000 個を対象として倍数体の有無が解析され、倍数体は認められなかった。

SB623 の細胞 5 個を対象として、核型分析が実施され、1 個の核型において、10、19 及び 21 番染色体が各 1 本及び識別不能の染色体が 3 本認められた。その他 4 個の核型では異常所見は認められなかった。2 細胞以上で同一の異常が認められなかったことからクローン性の異常ではなく (ISCN2020: International System for Human Cytogenetic Nomenclature (Cytogenet Genome Res 2020; 160: 341-503))、本品の遺伝学的安定性に懸念はないと申請者は説明している。

5.2.1.2 軟寒天コロニー形成試験 (CTD4.2.3.4.3-2、参考資料)

SB623 を用いて軟寒天コロニー形成試験が実施され、足場非依存性の細胞増殖は認められなかった。

5.2.2 副成分、副構成体 1 (専用調製液) 及び製造工程由来不純物の安全性評価

本品の副成分、副構成体 1 (専用調製液) 及び製造工程由来不純物の安全性について、申請者は以下のとおり評価し、安全性上の懸念は小さいと考察している。

本品の副成分は、[] であり、[] 中に凍結保存され市販後の使用方法と同一の方法で調製された SB623 を用いたカニクイザル脳内単回移植毒性試験結果 (5.1 参照) 等を基に安全性評価を実施した。

副構成体 1 の各成分 (塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム三水和物、塩化カリウム、塩化マグネシウム六水和物及び水酸化ナトリウム) について、医薬品としての使用実績又は医薬品添加剤としての使用前例を基に安全性評価を実施した。

最終製品に残存する可能性のある不純物は、培地 (不純物 A *、不純物 B * 及び FBS)、不純物 C *

トリプシン、pN-2 プラスミド、不純物D* 及び不純物E* であり、本品における残存量に基づき安全性評価を実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

5.2.3 副構成体 2 (専用投与機器セット) の生物学的安全性評価

本品の副構成体 2 (専用投与機器セット) の生物学的安全性について、申請者は以下のとおり評価し、安全性上の懸念は小さいと考察している。

マイクロシリンジについて、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号) 及び ISO10993-1 に準拠した細胞毒性試験 (抽出法によるコロニー形成法)、JIS T 3201: 1979 に準拠したアルカリ溶出試験、並びに JIS T 3210: 2011 に準拠したフッ素溶出性確認試験が実施された。

投与カニューラ、インサーター及びスタイレットは、原材料及び製造工程が既承認品と同等であることから、試験の実施が省略された。

ガイド&ストップは、血液、体液、組織等に接触しないため、生物学的安全性に関する試験の実施は省略された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本品の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

一般毒性試験では臨床適用部位である脳において、壊死等の所見が認められているものの、軽度であり回復性を示唆する所見が認められたこと及び一般症状等には関連する所見が認められなかったことから、SB623 移植時の安全性は忍容可能と考える。なお、ヒトにおける脳局所の安全性については、「6.R.2 安全性について」にて引き続き議論する。

副構成体 2 (専用投与機器セット) の生物学的安全性評価については、医療機器審査第二部にて審査を行い、特段の問題が認められないことを確認した。

6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに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 19 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 19 に示す海外第 I / II a 相試験 1 試験及び海外第 II b 相試験 1 試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	用法・用量の概略	登録例数	主な評価項目
評価	国際共同 (米国、ウクライナ、日本)	TBI-01	II	TBI に起因する慢性期運動機能障害患者	SB623① 2.5×10^6 個、② 5.0×10^6 個、③ 10.0×10^6 個を頭蓋内移植又は④偽手術	63 (①16、②16、③16、④15)	有効性 安全性
参考	米国	STR01	I / II a	片側不全麻痺を有する慢性期脳梗塞患者	SB623① 2.5×10^6 個、② 5.0×10^6 個、③ 10.0×10^6 個を頭蓋内移植	18 (①6、②6、③6)	安全性
	米国	STR02	II b	脳梗塞に起因する慢性期運動機能障害患者	SB623① 2.5×10^6 個、② 5.0×10^6 個を頭蓋内移植又は④偽手術	163 (①55、②56、③52)	安全性

6.1 評価資料

6.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1 : TBI-01 試験<2016年7月6日～2019年3月5日>)

TBIに起因する慢性期運動機能障害を有する患者(目標症例数: 52例¹⁾)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²⁾比較試験が、米国、ウクライナ及び日本の施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表20のとおりであった。

表20 主な選択・除外基準

<選択基準>

- 18～75歳の患者
- TBIの既往歴がMRI又はCTによる記録で確認可能な患者
- TBI受傷後少なくとも12カ月以上の患者
- MRIで確認できる局所病変を伴う脳損傷を有する患者(びまん性軸索損傷の合併の有無を問わない)
- MRIで認められる局所病変を伴う脳損傷に起因する、運動機能障害を有する患者
- GOS-E (Glasgow Outcome Scale-Extended) スコア³⁾が3～6である患者(中等度又は重度の障害)
- Motricity Index⁴⁾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
- 頭部のCT及びMRIが撮影可能で、かつ撮影に同意する意思がある患者
- 抗凝固薬ガイドラインに従って、抗血小板薬、抗凝固薬又は非ステロイド性抗炎症薬を使用することへの同意が必ず得られている患者
- 治験の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
- 頭部手術前後各1週間にわたり、生薬又は代替医療用薬剤の使用を中止する意思のある患者
- 予定する全神経学的評価を受けることが可能な患者
- 本人が同意説明文書(インフォームドコンセント)を理解し署名することが可能な患者

<除外基準>

- TBI以外の重大な神経疾患の既往または合併を有する患者
- 治験開始前3カ月以内に痙攣発作が発現した患者
- 神経学的評価ができないような拘縮(例えば、可動域の拡大又は作業を行う能力の向上の検知を妨げるような拘縮)がいずれかの関節にみられる患者
- 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
- 脳MRIにおいて、TBIに関連のない、臨床的主要な所見がみられる患者
- コントロール不良の主要な精神疾患を有する患者(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R) スケール16以上)。うつ病の症状も含む

適格と判断された患者はSB623群及び偽手術群に3:1で無作為化され、SB623群は低用量群(2.5×

- 1) 24週目におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量について、SB623群における期待変化量を10.0、偽手術群の期待変化量を3.0、各投与群の標準偏差を7.25と仮定し、SB623群と偽手術群の比較において、有意水準両側5%、検出力80%を確保するために必要な症例数として48例(SB623群36例、偽手術群12例)と算出され、8%の脱落率を考慮して試験全体の目標症例数を52例とした。
- 2) 本試験では以下の担当者が非盲検とされた。
本品を調製するスタッフ、非盲検の治験コーディネーター、外科医及び手術スタッフ、指名された非盲検の治験依頼者及び開発業務受託機関の担当者、安全性モニタリング委員会の委員及び同委員をサポートする統計担当者及びプログラマー
- 3) Glasgow Outcome Scale (Good recovery、Moderate disability、Severe disability、Vegetative state及びDeadの5段階評価)を改良した生活状態のアウトカムを総合的に評価する指標であり、Good recovery、Moderate disability及びSevere disabilityをそれぞれ2段階(upper及びlower)に評価することで神経学的予後を1(死亡)～8(Good recovery upper)の8段階で評価する指標。
- 4) 筋力に関し、上肢(UE Scale)はピンチグリップ、肘屈曲及び肩外転の3項目、下肢(LE Scale)は、足背屈、膝伸展及び股屈曲の3項目を項目毎に33点満点で評価し、上肢、下肢、それぞれ100点満点で評価する指標。

10⁶ 個群)、中用量群 (5.0×10⁶ 個群) 及び高用量群 (10.0×10⁶ 個群) の各用量群に 1 : 1 : 1 で無作為化された。主要評価項目の評価は本品移植後又は偽手術実施後 24 週目に実施され、48 週目まで観察が行われた。

各群で行われた手技は、それぞれ以下に示すとおりである。また、本品移植後又は偽手術実施後には自宅で運動プログラム⁵⁾を実施するよう指示された。

<SB623 群>

定位脳手術の技法を用いて、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 (それぞれ 20 µL) を実施した。

移植方法の詳細は以下に示すとおりである。

局所麻酔及び鎮静下で 1 カ所の頭蓋骨孔 (1~1.5 cm) を開けた後、硬膜を開き、スタイレットを備えた固定用のインサーターを損傷部の直近位に挿入した。次に、スタイレットを抜去した後、細胞懸濁液を充填したマイクロシリンジを取り付けた投与用のカニューラをインサーターに挿入し、最初の移植を行う最も深い標的ポイントまで進めた。最も深い標的ポイントから、カニューラを緩徐に抜去しながら、等間隔 (5~6 mm 間隔) で計 5 カ所に移植を行った。細胞懸濁液の細胞濃度は、低用量群 (2.5×10⁶ 個群) で 8.3×10⁶ 個/mL、中用量群 (5.0×10⁶ 個群) で 17×10⁶ 個/mL、高用量群 (10.0×10⁶ 個群) で 33×10⁶ 個/mL とされ、各移植箇所 20 µL を約 10 µL/min で徐々に注入した。1 経路目の移植と同一の頭蓋骨穿孔から、損傷部の周辺にそれぞれ軌道が異なる経路となるよう、更に 2 回の移植を繰り返した。標的部位は、各被験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各施設の脳神経外科医が選択した。

<偽手術群>

偽手術として、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。偽手術は SB623 群で行う手術に可能な限り同じになるように手順を組み、被験者を SB623 群と同じ時間、手術室で観察した。

63 例 (うち、日本人は 17 例、以下同様) が無作為化され、そのうち医師の判断で早期中止となった 2.5×10⁶ 個群及び 5.0×10⁶ 個群の各 1 例を除く⁶⁾ 61 例 (17 例) に外科的手技が行われ、mITT 集団とされた。mITT 集団は、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。mITT 集団の内訳は、2.5×10⁶ 個群 15 例 (4 例)、5.0×10⁶ 個群 15 例 (4 例)、10.0×10⁶ 個群 16 例 (5 例)、偽手術群 15 例 (4 例) であった。なお、mITT 集団の全例が 48 週の観察期間を完了した。

被験者の背景は、表 21 のとおりであった。

⁵⁾ 毎日午前及び午後に一連の運動 (円筒を握る、親指を立てる、立ち上がってスクワットをする、歩く) を行う。

⁶⁾ 除外された 2 例の除外理由は、それぞれ以下のとおりである。

- 術前の MRI から移植標的部位の体積が極めて小さく移植を行うための十分な領域の確保が困難であること、また、標的部位の近傍に密な血管走行や運動神経が存在しており、安全性のリスクが高かったこと
- 術前の MRI で患者の運動機能障害に関連した側の病巣部位が MRI 上で明確でなかったこと

表 21 被験者背景 (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)
年齢 (平均値±標準偏差)	36.66±13.57	31.22±9.15	34.23±11.46	34.04±11.49	35.48±12.96
性別：上段女性、下段男性 (例数 (%))	4 (26.7)	3 (20.0)	5 (31.3)	12 (26.1)	6 (40.0)
	11 (73.3)	12 (80.0)	11 (68.8)	34 (73.9)	9 (60.0)
GOS-E Score (平均値±標準偏差)	4.3±1.1	4.2±1.0	4.4±1.0	4.3±1.0	4.3±1.0
Motricity Index (上肢、平均値±標準偏差)	60.7±21.3	59.6±21.2	58.0±16.3	59.4±19.3	58.7±17.0
Motricity Index (下肢、平均値±標準偏差)	65.1±13.6	54.5±19.4	63.1±13.9	60.9±16.1	61.6±15.6

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⁷⁾のベースラインからの変化量の結果は表 22 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 2 のとおりであった。主たる比較は各用量群を併合した SB623 群と偽手術群の比較とされ、主要評価項目について、SB623 群と偽手術群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 22 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%

⁷⁾ 運動機能に関し、上肢では反射活動、屈筋の共同運動、伸筋の共同運動、複合的な共同運動、共同運動を伴わない運動、正常反射活動、手首、手、協調性及び速度の計 33 項目について、0 (機能しない) ~2 (完全に機能する) の 3 段階 (反射のみ 0 か 2 の 2 段階評価) で評価し、66 点満点となる指標。下肢では反射活動、屈筋の共同運動、伸筋の共同運動、複合的な共同運動、共同運動を伴わない運動、正常反射活動、協調性及び速度の計 17 項目について、上肢と同様に 3 段階で評価し、34 点満点となる指標。

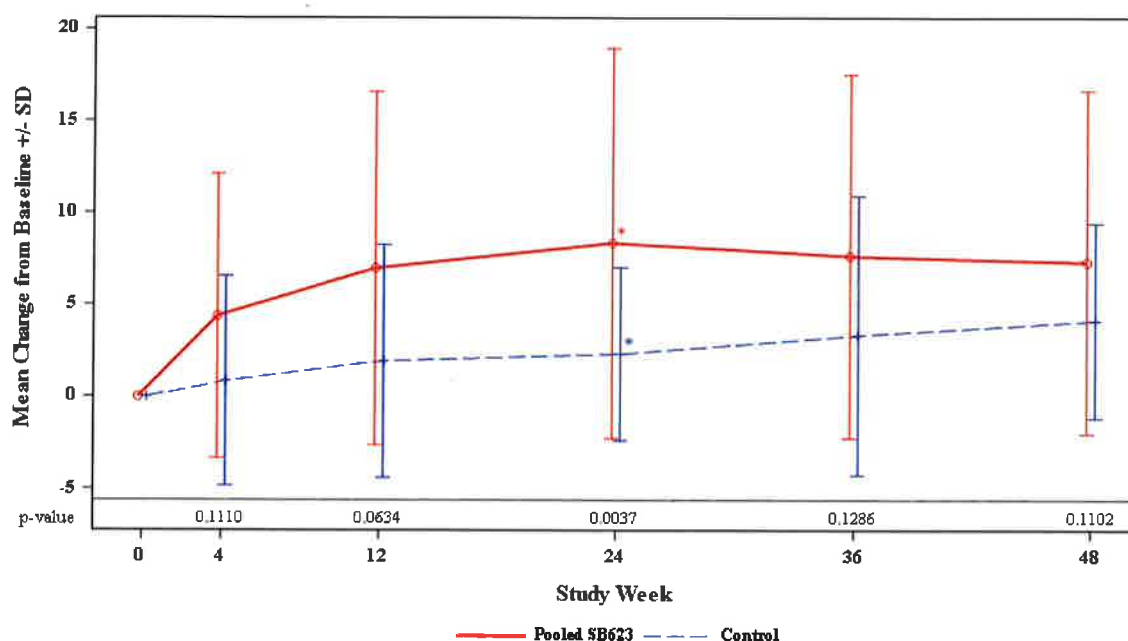


図2 FMMSスコアのベースラインからの変化量（平均±標準偏差）の推移（mITT 集団）

また、日本人集団（SB623 群 13 例、偽手術群 4 例）における 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平均値±標準偏差は、SB623 群で 8.2 ± 10.5 、偽手術群で 2.3 ± 1.9 であった。

主な副次評価項目の結果は、表 23～表 28 のとおりであった。

表 23 DRS スコア⁸⁾の値及びベースラインからの変化量（mITT）

	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)	
		ベースラインから の変化量		ベースラインから の変化量		ベースラインから の変化量		ベースラインから の変化量		ベースラインから の変化量
ベースライン	3.9±2.1	-	6.2±4.1 ^{*1}	-	4.6±2.4	-	4.8±3.0 ^{*2}	-	3.7±2.0	-
24 週目	3.8±2.6	-0.1±1.2	4.6±2.9	-1.4±2.6 ^{*1}	4.0±1.8	-0.6±2.2	4.1±2.4	-0.7±2.1 ^{*2}	4.3±2.6	0.6±1.6
48 週目	3.9±1.9	0.0±1.4	4.7±2.7	-1.4±2.7 ^{*1}	4.4±2.1 ^{*3}	-0.2±2.0 ^{*3}	4.3±2.2 ^{*2}	-0.5±2.2 ^{*4}	4.1±2.7	0.4±1.6

平均値±標準偏差、*1 : n=14、*2 : n=45、*3 : n=15、*4 : n=44

⁸⁾ 障害の程度について、開眼を 0（自発的）～3（開眼無し）の 4 段階、コミュニケーション能力を 0（正常）～4（発語無し）の 5 段階、運動反応を 0（正常）～5（反応なし）の 6 段階、摂食、トイレ、身繕いの認知能力をそれぞれ 0（正常）～3（全く認知しない）の 4 段階、日常生活自立度を 0（完全独立）～5（完全に依存）の 6 段階、雇用可能性を 0（制限無し）～3（雇用不可能）の 4 段階で評価する指標。

(修正反映版)

表 24 上肢障害を有する被験者⁹⁾における ARAT¹⁰⁾ 合計スコア及びベースラインからの変化量 (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)		5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)		10.0×10 ⁶ 個群 (n=14)		SB623 群 (n=41)		偽手術群 (n=14)	
		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量
ベースライン	21.0±19.1	-	19.1±20.8	-	17.1±19.9	-	19.1±19.5	-	20.1±17.2	-
24 週目	24.0±22.3	3.0±6.7	23.3±20.9	4.2±5.2	16.9±21.4	-0.3±10.3	21.3±21.3	2.3±7.8	19.7±19.0	-0.4±11.5
48 週目	23.8±22.8	2.8±7.3	23.8±21.5	4.7±5.5	20.0±23.0 ^{*1}	1.9±9.1 ^{*1}	22.6±21.9 ^{*2}	3.1±7.3 ^{*2}	21.9±17.4	1.9±9.4

平均値±標準偏差、*1 : n=13、*2 : n=40

表 25 下肢障害を有する被験者¹¹⁾における歩行速度 (10 m 歩行にかかる時間 (s))
及びベースラインからの変化量 (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)		5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)		10.0×10 ⁶ 個群 (n=15)		SB623 群 (n=42)		偽手術群 (n=14)	
		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量
ベースライン	44.5±76.4	-	47.0±79.9	-	58.4±88.5 ^{*1}	-	50.0±80.0 ^{*2}	-	56.5±96.6	-
24 週目	41.4±78.2	-3.1±87.0	43.1±79.5	-3.9±6.7	72.5±102.5	-2.2±113.6 ^{*1}	53.0±87.2	-3.1±81.7 ^{*2}	54.1±93.5	-2.4±6.7
48 週目	26.7±32.8 ^{*3}	-20.8±65.0 ^{*3}	39.5±79.6	-7.5±11.3	60.6±103.3 ^{*1}	-20.0±117.7 ^{*3}	42.7±77.7 ^{*4}	-16.1±76.1 ^{*5}	56.9±104.0	0.4±15.7

平均値±標準偏差、*1 : n=14、*2 : n=41、*3 : n=13、*4 : n=40、*5 : n=39

表 26 上肢障害を有する被験者⁹⁾における NeuroQOL 上肢機能の T スコア¹²⁾
及びベースラインからの変化量 (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)		5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)		10.0×10 ⁶ 個群 (n=14)		SB623 群 (n=41)		偽手術群 (n=14)	
		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量		ベースラインからの 変化量
ベースライン	35.46±9.06	-	28.19±11.25	-	33.57±16.75	-	32.51±12.86	-	32.15±9.22	-
24 週目	41.11±9.40	5.66±8.06	33.46±11.84	5.27±8.90	32.80±15.77	-0.77±6.42	35.85±12.90	3.34±8.20	36.12±7.71 ^{*1}	2.48±9.89 ^{*1}
48 週目	38.95±10.81	3.49±8.46	36.04±11.61	7.85±8.96	34.42±14.51 ^{*1}	-0.68±8.01 ^{*1}	36.53±12.20 ^{*2}	3.55±8.97 ^{*2}	33.36±10.09	1.21±6.64

平均値±標準偏差、*1 : n=13、*2 : n=40

9) スクリーニング時の Motricity Index スコアの UE Scale が 10~81 の患者。

10) 上肢機能のうち、把持 6 項目、握り 4 項目、つまみ 6 項目、粗大運動 3 項目の合計 19 項目について、0 (動作無し) ~3 (動作が正常) の 3 段階で評価する指標。

11) スクリーニング時の Motricity Index スコアの LE Scale が 10~78 の患者。

12) 上肢機能のうち微細運動に関する日常生活動作 8 項目を 1 (できない) ~5 (問題なく可能) の 5 段階にて評価する指標で、平均が 50 となるように変換した値。

表 27 下肢障害を有する被験者¹³⁾における NeuroQOL 下肢機能の T スコア¹³⁾
及びベースラインからの変化量 (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)		5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)		10.0×10 ⁶ 個群 (n=15)		SB623 群 (n=42)		偽手術群 (n=13)	
		ベースラ インから の変化量		ベースラ インから の変化量		ベースラ インから の変化量		ベースラ インから の変化量		ベースラ インから の変化量
ベース ライン	43.41± 9.36	-	41.92± 13.08	-	39.29± 8.92	-	41.48± 10.40	-	44.25± 9.64	-
24 週目	46.47± 9.27	3.06± 6.58	43.87± 11.51	1.95± 6.82	42.67± 11.21	3.38± 7.10	44.31± 10.56	2.83± 6.70	44.59± 10.85* ¹	1.75± 7.05
48 週目	47.98± 9.18	4.57± 7.63	46.11± 12.47	4.19± 4.95	43.75± 9.70* ¹	5.12± 6.91* ¹	45.94± 10.38* ²	4.64± 6.48* ²	43.04± 11.65* ¹	0.62± 4.87

平均値±標準偏差、*1: n=14、*2: n=41

表 28 治験責任/分担医師によるベースラインからの
自他覚的变化の全般的評価スコア¹⁴⁾ (mITT)

	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)
24 週目	4.9±1.4	5.3±0.7	4.7±1.3	4.9±1.2	4.6±0.8
48 週目	5.1±1.5	5.6±0.9	4.9±1.1* ¹	5.2±1.2* ²	4.7±1.0

平均値±標準偏差、*1: n=15、*2: n=45

また、FMMS の上下肢別のサブスケール (上肢スコア (以下、「UE-FM スコア」) 及び下肢スコア (以下、「LE-FM スコア」)) について、各評価時点における上肢障害を有する被験者⁹⁾ における UE-FM スコア及びそのベースラインからの変化量、並びに下肢障害を有する被験者¹¹⁾ における LE-FM スコア及びそのベースラインからの変化量は、それぞれ表 29 及び表 30、表 31 及び表 32 に示すとおりであった。

表 29 上肢障害を有する被験者における UE-FM スコア (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)	10.0×10 ⁶ 個群 (n=14)	SB623 群 (n=41)	偽手術群 (n=14)
ベースライン	30.9±13.0	26.9±13.1* ¹	26.7±14.6	28.2±13.4* ²	29.7±11.9
24 週目	34.6±15.7	36.3±16.2	33.3±16.2	34.7±15.7	32.1±12.7
48 週目	34.6±15.5	36.1±16.8	33.4±16.6* ³	34.7±15.9* ²	33.0±13.5

平均値±標準偏差、*1: n=12、*2: n=40、*3: n=13

表 30 上肢障害を有する被験者における UE-FM スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	SB623 群 (n=41)	偽手術群 (n=14)
24 週目	5.9±8.0* ¹	2.4±3.4
48 週目	5.6±6.6* ²	3.3±3.2

平均値±標準偏差、*1: n=40、*2: n=39

表 31 下肢障害を有する被験者における LE-FM スコア (mITT)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=14)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=13)	10.0×10 ⁶ 個群 (n=15)	SB623 群 (n=42)	偽手術群 (n=14)
ベースライン	21.2±4.6	18.3±5.8	20.3±4.5	20.0±5.0	20.3±6.8
24 週目	23.7±6.0	21.0±6.2	23.0±5.9	22.6±6.0	20.1±7.0
48 週目	23.1±5.9	20.8±6.7	21.5±6.4* ¹	21.8±6.3* ²	21.1±6.5

平均値±標準偏差、*1: n=14、*2: n=41

¹³⁾ 下肢機能のうち運動能力に関する日常生活動作 8 項目を 1 (できない) ～5 (問題なく可能) の 5 段階にて評価する指標で、平均が 50 となるように変換した値。

¹⁴⁾ 症状の改善度合いについて 1 (はるかに悪化) ～7 (はるかに改善) の 7 段階で医師が評価する指標。

表 32 下肢障害を有する被験者における LE-FM スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	SB623 群 (n=42)	偽手術群 (n=14)
24 週目	2.6±3.4	-0.1±2.7
48 週目	1.9±3.4*	0.8±3.6

平均値±標準偏差、* : n=41

有害事象の発現頻度は、すべての群で 100%であった。重篤な有害事象の発現頻度は、 2.5×10^6 群で 13.3% (2/15 例、出血性貧血、大腿骨骨折及びせん妄、各 1 例)、 5.0×10^6 群で 6.7% (1/15 例、一過性脳虚血発作 1 例)、 10.0×10^6 群で 12.5% (2/16 例、平衡障害、痙攣発作及びせん妄、各 1 例)、偽手術群で 20.0% (3/15 例、創傷感染、交通事故及び痙攣発作、各 1 例)であった。治験中止又は死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象を表 33 に示す。

表 33 いずれかの群において 20%以上で認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	2.5×10^6 個群 (n=15)	5.0×10^6 個群 (n=15)	10.0×10^6 個群 (n=16)	偽手術群 (n=15)
頭痛	33.3% (5)	46.7% (7)	50.0% (8)	26.7% (4)
創合併症	20.0% (3)	33.3% (5)	25.0% (4)	20.0% (3)
悪心	20.0% (3)	20.0% (3)	18.8% (3)	6.7% (1)
嘔吐	13.3% (2)	13.3% (2)	25.0% (4)	6.7% (1)
発熱	26.7% (4)	13.3% (2)	0	0
浮動性めまい	20.0% (3)	6.7% (1)	6.3% (1)	6.7% (1)
便秘	0	6.7% (1)	6.3% (1)	20.0% (3)
上気道感染	0	20.0% (3)	6.3% (1)	0
挫傷	6.7% (1)	0	0	20.0% (3)
切開部位痛	20.0% (3)	0	6.3% (1)	6.7% (1)

発現割合 (%) (発現例数)

日本人集団における有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 100%であり、重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象を表 34 に示す。

表 34 いずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象 (日本人集団)

	2.5×10^6 個群 (n=4)	5.0×10^6 個群 (n=4)	10.0×10^6 個群 (n=5)	偽手術群 (n=4)
創合併症	50.0% (2)	100.0% (4)	60.0% (3)	50.0% (2)
インフルエンザ	0	0	40.0% (2)	50.0% (2)
挫傷	25.0% (1)	0	0	50.0% (2)
頭痛	0	0	40.0% (2)	0
発熱	75.0% (3)	25.0% (1)	0	0
そう痒症	0	0	40.0% (2)	25.0% (1)

発現割合 (%) (発現例数)

6.2 参考資料 (対象疾患が異なる臨床試験)

6.2.1 海外第 I / IIa 相試験 (CTD5.3.5.4.1 : STR01 試験<2011 年 8 月 22 日~2015 年 8 月 25 日>)

理学療法又はリハビリテーションにより症状の改善が認められない片側不全麻痺を有する慢性期脳梗塞患者 (目標症例数 : 18 例) を対象に、本品の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検用量漸増試験が、米国の施設で実施された。本品の移植は TBI-01 試験と同様に定位脳手術により実施された。

登録された 18 例の全例が、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の内訳は、 2.5×10^6 個群 6 例、 5.0×10^6 個群 6 例、 10.0×10^6 個群 6 例であった。

有害事象¹⁵⁾の発現頻度は、すべての群で 100% であった。重篤な有害事象の発現頻度は、 2.5×10^6 群で 33.3% (2/6 例、頸動脈狭窄、痙攣、各 1 例)、 5.0×10^6 群で 50.0% (3/6 例、感覚鈍麻、一過性脳虚血発作、嚥下障害、硬膜下血腫、各 1 例)、 10.0×10^6 群で 33.3% (2/6 例、肺炎、敗血症、尿路感染、各 1 例) であった。治験中止又は死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。SB623 群において 15% 以上に認められた有害事象を表 35 に示す。

表 35 SB623 群において 15% 以上で認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	2.5×10^6 個群 (n=6)	5.0×10^6 個群 (n=6)	10.0×10^6 個群 (n=6)	SB623 群 (n=18)
頭痛	66.7% (4)	66.7% (4)	50.0% (3)	61.1% (11)
悪心	0	50.0% (3)	50.0% (3)	33.3% (6)
処置による頭痛	33.3% (2)	0	50.0% (3)	27.8% (5)
筋痙直	33.3% (2)	16.7% (1)	16.7% (1)	22.2% (4)
嘔吐	0	33.3% (2)	33.3% (2)	22.2% (4)
うつ病	0	33.3% (2)	33.3% (2)	22.2% (4)
尿路感染	16.7% (1)	0	33.3% (2)	16.7% (3)
便秘	0	33.3% (2)	16.7% (1)	16.7% (3)
四肢痛	33.3% (2)	16.7% (1)	0	16.7% (3)
疲労	0	16.7% (1)	33.3% (2)	16.7% (3)
血中ブドウ糖増加	33.3% (2)	16.7% (1)	0	16.7% (3)
C-反応性蛋白増加	16.7% (1)	16.7% (1)	16.7% (1)	16.7% (3)

発現割合 (%) (発現例数)

6.2.2 海外第Ⅱb 相試験 (CTD5.3.5.4.2 : STR02 試験<2015 年 12 月 23 日~2018 年 12 月 10 日>)

脳梗塞に起因する慢性期運動機能障害患者 (目標症例数 : 156 例) 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、米国の施設で実施された。本品の移植は TBI-01 と同様に定位脳手術により実施された。

適格と判断された患者は SB623 群及び偽手術群に 2 : 1 で無作為化され、SB623 群は 2.5×10^6 個群、及び 5.0×10^6 個群の各用量群に 1 : 1 で無作為化された。163 例が無作為化され、無作為化された全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の内訳は、 2.5×10^6 個群 55 例、 5.0×10^6 個群 56 例、偽手術群 52 例であった。

有害事象の発現頻度は、 2.5×10^6 個群で 94.5% (52/55 例)、 5.0×10^6 個群で 96.4% (54/56 例)、偽手術群で 98.1% (51/52 例) であった。重篤な有害事象の発現頻度は、 2.5×10^6 個群で 27.3% (15/55 例、痙攣発作 4 例、硬膜下血腫 3 例、悪心、肺炎、各 2 例、出血性貧血、心嚢液貯留、心室性頻脈、回転性めまい、腹痛、嘔吐、胸痛、敗血症、創傷感染、挫傷、挫滅、上腕骨骨折、切開部位合併症、靱帯捻挫、上肢骨折、創離開、抗第Ⅹ因子抗体陽性、筋肉内出血、大脳基底核出血、全身性强直性間代性発作、発作用現象、自殺念慮、尿閉、低血圧、各 1 例)、 5.0×10^6 個群で 26.8% (15/56 例、痙攣発作 4 例、発熱、硬膜下出血、各 2 例、白血球増加症、心房細動、慢性膵炎、無力症、膵感染、尿路感染、硬膜下血腫、転

¹⁵⁾ 移植期間中又は追跡期間中 (本品最終移植 2 年後まで)

倒、股関節部骨折、気脳体、低ナトリウム血症、横紋筋融解症、膀胱癌、失神、腎不全、各1例)、偽手術群で21.2% (11/52例、痙攣発作3例、徐脈、肺炎、敗血症、気管支肺炎、蜂巣炎、インフルエンザ、椎間板炎、ブドウ球菌性骨髄炎、基底細胞癌、脳症、一過性脳虚血発作、急性腎障害、呼吸不全、高血圧、各1例)であった。治験中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。死亡に至った有害事象の発現は 5.0×10^6 個群で1.8% (1/56例、膀胱癌1例)で認められ、治験製品及び外科的手技との因果関係は否定された。SB623群で10%以上に認められた有害事象を表36に示す。

表36 SB623群において10%以上で認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=55)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=56)	SB623群 (n=111)	偽手術群 (n=52)
頭痛	63.6% (35)	73.2% (41)	68.5% (76)	61.5% (32)
悪心	25.5% (14)	21.4% (12)	23.4% (26)	5.8% (3)
処置による頭痛	14.5% (8)	16.1% (9)	15.3% (17)	25.0% (13)
嘔吐	18.2% (10)	10.7% (6)	14.4% (16)	1.9% (1)
処置による疼痛	20.0% (11)	8.9% (5)	14.4% (16)	11.5% (6)

発現割合 (%) (発現例数)

6.R 機構における審査の概略

機構は、TBI-01試験に使用した治験製品と市販製法品との同等性/同質性は判断できないと考える(2.R.2 参照)ものの、以下の検討においては両者が同等性/同質性を有しているとの前提で検討を行った。

6.R.1 有効性について

TBI-01試験において、3つの用量群(2.5×10⁶個群、5.0×10⁶個群及び10.0×10⁶個群)を併合した群(SB623群)のデータと偽手術群のデータとの比較が行われた。

6.R.1.1 試験計画について

6.R.1.1.1 評価指標について

TBI-01試験の主要評価項目は、FMMSスコアとされた。

申請者は、FMMSスコアについて、以下のように説明している。

Fugl-Meyer 尺度は、脳梗塞後の片麻痺からの回復を特異的かつ定量的に測定するために開発され(Neurorehabil Neural Repair 2002; 16: 232-40)、最も広範に認知されている評価指標である(Stroke 2011; 42: 427-32)。当該指標では、障害を複数の側面から評価することから、臨床上適切に心身機能障害を評価できる評価指標の1つとして、神経損傷後の運動機能障害を対象とした臨床試験で広く使用されてきた(Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015; 8 (6 Suppl 3) : S163-9)。特にFugl-Meyer 尺度の運動に関する構成要素からなるFMMSスコアは、信頼性及び妥当性が備わっていると考えられる(Clin Rehabil 2005; 19: 404-11)。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

FMMSスコアが主要評価項目とされたことについて、運動麻痺の評価の際に、本邦でも一般的に評価に用いられていることから、理解可能である。一方で、新規治療法の開発における有効性評価指標とし

て確立しているとは言いがたいことから、本品の有効性の評価にあたっては、副次評価項目の結果も含めて総合的に判断することとした。

6.R.1.1.2 国際共同治験の評価について

TBI-01 試験は、国際共同治験として実施されたことから、本品の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に関して検討した上で説明するよう求め、申請者は以下の理由から、本品の評価を国際共同治験で実施したことは妥当である旨を説明している。

- 本品は脳損傷の受傷部位近傍に直接移植することを考慮すると、薬力学的な国内外差はないと考えられること。
- 慢性期 TBI における診断や治療の確立したガイドラインはないが、急性期及び回復期を経て受傷 3 週間から 6 カ月後を目安として運動機能障害の度合いが安定し更なる回復が期待できない状態となることは共通の認識であること (Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 488-93、Brain Inj 2015; 29: 1431-8 等)。
- 定位脳手術について、いずれの地域でも行われていること。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、国際共同治験として実施された TBI-01 試験に基づいて本品の評価を行うことは可能と判断した。

6.R.1.1.3 盲検性について

TBI-01 試験では、盲検性担保のために注意すべきことについての規定を設け、逸脱した症例は、Protocol Deviation Tracker で治験依頼者の治験担当者及び開発業務受託機関に情報共有し、再発防止をはかることとされていた。試験終了後、Protocol Deviation Tracker を改めて確認し、盲検性が担保できなかった可能性のある事例が確認され、その結果、8 例 (2.5×10^6 群 3 例、 5.0×10^6 群 1 例、 10.0×10^6 群 4 例) の盲検性に疑義があると考えられた。

機構は、本品の有効性評価にあたり盲検性の確保は重要と考えられ、TBI-01 試験における有効性の結果の解釈にあたっては、盲検性が担保できなかった可能性を踏まえ慎重に検討する必要があると考える。したがって、上記の盲検性に疑義が生じた 8 症例を除いた集団における結果についても、確認することとした (6.R.1.2 参照)。

6.R.1.2 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。

TBI-01 試験における有効性の主要評価項目とされた FMMS スコアの結果について、以下の点等から本品の有効性には臨床的意義があると考ええる。

- 24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量について、SB623 群と偽手術群の間に統計学的に有意な差が認められたこと (6.1.1 参照)。
- 上肢及び下肢の合算である FMMS スコアの臨床的意義のある変化量について、慢性期 TBI 患者に関する報告は見つからなかったものの、慢性期脳卒中患者の上肢の FMMS スコア (UE-FM スコア) の臨床的意義のある変化量は 4.25~7.25 と報告されている (Phys Ther 2012; 92: 791-8)。TBI-01 試験における UE-FM スコアの 24 週目及び 48 週目におけるベースラインからの変化量の平均値は SB623

群では 5.9 及び 5.6 である一方で、偽手術群では 2.4 及び 3.3 であったこと（表 30）。

副次評価項目について、以下の結果が得られ、SB623 群で偽手術群より改善する傾向が示唆された。

- DRS スコアのベースラインからの変化量について、SB623 群では 24 週目及び 48 週目のいずれの評価時点でも減少傾向が認められ、その中でも 5.0×10^6 個群ではいずれの評価時点でも低用量群及び高用量群と比較して大きな減少傾向が認められた。一方、偽手術群ではいずれの評価時点でもベースラインから増加する傾向が認められた。
- ARAT 合計スコアのベースラインからの変化量について、SB623 群ではいずれの評価時点でも増加傾向が認められ、その中でも 5.0×10^6 個群ではいずれの評価時点でも低用量群及び高用量群と比較して大きな増加傾向が認められた。一方、偽手術群では 24 週目では減少し、48 週目では増加したものの SB623 群よりも増加幅は小さい傾向が認められた。
- 歩行速度（10 m の歩行にかかる時間）のベースラインからの変化量について、SB623 群でいずれの評価時点でも所要時間の短縮傾向が認められた。
- NeuroQOL（上肢、下肢）の T スコアのベースラインからの変化量について、上肢と下肢ともに、いずれの評価時点でも SB623 群が偽手術群を上回る増加傾向が認められた。
- ベースラインからの自他覚的変化の全般的評価スコアは、いずれの評価時点でも偽手術群より大きい傾向が認められた。

盲検性に疑義が生じた 8 症例（ 2.5×10^6 群 3 例、 5.0×10^6 群 1 例、 10.0×10^6 群 4 例）を除いた集団において、主要評価項目である FMMS スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、SB623 群（38 例）で 9.2 ± 10.8 、偽手術群（15 例）で 2.4 ± 4.7 であった。副次評価項目については、以下の点を除き解析結果に影響はなく、盲検性に疑義が生じた被験者を除外した場合においても本品の有効性が示されたと考える。

- 24 週目における歩行速度のベースラインからの変化量：
元の解析結果においては偽手術群と比較して SB623 群で歩行速度が速くなる傾向が認められたが、8 症例を除いた解析結果においては偽手術群と比較して SB623 群で歩行速度が遅くなる傾向が認められた。解析対象から除外した 8 症例のうち、24 週目の歩行速度のベースラインからの変化が -288 であった症例を除外したことによるものであり、当該評価指標は個人差の大きい評価指標であったことが影響したと考えられた。
- 24 週目における NeuroQoL 上肢機能 T スコアのベースラインからの変化量：
元の解析結果においては用量反応性を示す傾向が認められたが、8 症例を除いた解析結果においては認められなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の有効性について、慢性期 TBI 患者における FMMS スコアの臨床的意義のある変化量の十分な情報がなく、TBI-01 試験における主要評価項目の結果と日常生活動作改善との明らかな関係は判断できないと考える。しかし、以下の点を踏まえると、本品の運動麻痺改善に関する一定の有効性は期待できると判断した。

- 24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量について、解析対象集団の取扱い¹⁶⁾ 及び欠測の取扱い¹⁷⁾ により結果へバイアスが生じた可能性が考えられるものの、SB623 群において偽手術群と比較して、統計学的に有意な改善が認められ、UE-FM スコア及び LE-FM スコアの結果 (表 29～32) においても、ともに SB623 群でより改善する傾向が示唆されていること。
- DRS スコア、ARAT 合計スコア等の副次評価項目において、SB623 群で偽手術群より改善する傾向が示唆されていること。
- 日本人集団においても、24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量は SB623 群で偽手術群よりも大きい値となっており、試験全体の成績に矛盾しないと判断できること。
- 盲検性に疑義が生じた症例を除いた場合においても、個人差の大きい 24 週目における歩行速度のベースラインからの変化量を除き、有効性について SB623 群で偽手術群と比較し改善する傾向が認められたこと。

一方で、現時点で本品の有効性に関する情報は限られており、48 週時点の SB623 群と偽手術群の変化量の差は 24 週目よりも小さい値が認められていることも踏まえ、今後も本品の有効性について検討を行う必要があると考える。

6.R.2 安全性について

申請者は、本品の安全性について、本品による治療において重要なリスクと考えられる事象を中心にカテゴリ別の検討を行い、本品との因果関係等について、以下のように説明している。

<神経系障害>

TBI-01 試験における「神経系障害」(器官別大分類: SOC¹⁸⁾) に該当するすべての有害事象発現頻度は、SB623 群で 65.2% (30/46 例)、偽手術群で 46.7% (7/15 例) であった。SB623 群又は偽手術群で 10% 以上に発現した手術後有害事象 (以下、「手術後 AE」) (基本語: PT¹⁸⁾) は、頭痛が、SB623 群で 41.3% (19/46 例)、偽手術群で 26.7% (4/15 例)、浮動性めまいが、SB623 群で 10.9% (5/46 例)、偽手術群で 6.7% (1/15 例) であった。最も高率に発現した頭痛¹⁹⁾ については、SB623 群で発現した頭痛 27 件中 23 件は外科的手術当日から 2 日後までに発現し、転帰はすべての症例で回復又は軽快であり、治験製品との因果関係は 27 件中 22 件で否定され、外科的手技との因果関係は 24 件で否定されなかった。SB623 群で偽手術群より高率であった理由として、SB623 が影響した可能性も否定できないが、SB623 群と偽手術群とでは外科的手技の内容が異なり、SB623 群では硬膜下まで穿頭孔を貫通させる一方で、偽手術群では頭蓋外板の表層に穿頭孔を開けるのみであったことが影響した可能性がある。重篤な有害事象は、SB623 群で 3 例 4 件 (痙攣発作 1 例 2 件、平衡障害 1 例 1 件、一過性脳虚血発作 1 例 1 件)、偽手術群で 1 例 1 件 (痙攣発作) が発現したが、転帰に関して未回復であった平衡障害以外は回復であった。SB623 群においては治験製品との因果関係は否定され、外科的手技との因果関係は、痙攣発作 1 件及び平衡障害 1 件で「関連あり」とされた。なお、手術後 AE として脳出血又は頭蓋内出血は SB623 群で 2 例、偽手術群で 1 例に認められ、SB623 群の 2 例は、いずれも治験製品との因果関係は否定され、外科的手技

¹⁶⁾ 本品移植群に割り付けられた 2 例が、医師の判断で本品移植前に早期中止となったこと (脚注 6) 参照。

¹⁷⁾ ベースラインの FMMS スコア欠測の取扱い (表 22 の注釈 1 参照)。

¹⁸⁾ MedDRA ver.18.0

¹⁹⁾ PT の「頭痛」及び「処置による頭痛」の合算。

との因果関係は「関連あり」とされた。

「神経系障害」の発現頻度は、SB623 群で偽手術群と比較して高かったが、重篤度や治験製品との因果関係を考慮すると、特段の安全性の懸念はないと考える。しかしながら、外科的手技との因果関係が示唆される有害事象は一定数発現していることから、医療関係者及び患者向けの資材を用いて、周術期に十分な観察を行うことを求めるとともに、神経系障害の発現について注意喚起を行う予定である。

< 傷害、中毒および処置合併症 >

TBI-01 試験における「傷害、中毒および処置合併症」(器官別大分類: SOC¹⁸⁾) に該当するすべての有害事象の発現頻度は、SB623 群で 65.2% (30/46 例)、偽手術群で 60.0% (9/15 例) であった。SB623 群又は偽手術群で 10% 以上に発現した手術後 AE (基本語: PT¹⁸⁾) は、創合併症が、SB623 群で 26.1% (12/46 例)、偽手術群で 20.0% (3/15 例)、処置による疼痛が、SB623 群で 4.3% (2/46 例)、偽手術群で 13.3% (2/15 例)、挫傷が、SB623 群で 2.2% (1/46 例)、偽手術群で 13.3% (2/15 例)、であった。重篤な有害事象は、SB623 群で 1 例 1 件 (大腿骨骨折 (本品移植前に発現))、偽手術群で 1 例 1 件 (交通事故) が発現した。大腿骨骨折の転帰は回復であり、治験製品及び外科的手技との因果関係は否定された。なお、< 感染および寄生虫症 > の分類で、偽手術の術後に、重篤な有害事象として頭部の創傷感染を認められた。

外科的手技との因果関係が示唆される有害事象は一定数発現していることから、医療関係者及び患者向けの資材を用いて、周術期に十分な観察を行うことを求めるとともに、傷害、中毒および処置合併症の発現について注意喚起を行う予定である。

< 免疫応答 >

TBI-01 試験における免疫応答を示唆するすべての有害事象 (基本語: PT¹⁸⁾ (発熱、そう痒症、顔面腫脹、疲労、鼻漏、末梢性浮腫、鼻の炎症、水疱性皮膚炎、発疹、酒さ)) の発現頻度は、SB623 群で 37.0% (17/46 例)、偽手術群で 33.3% (5/15 例) であった。SB623 群又は偽手術群で 10% 以上に発現した事象は、そう痒症が SB623 群で 6.5% (3/46 例)、偽手術群で 13.3% (2/15 例)、発熱が SB623 群で 13.0% (6/46 例)、偽手術群で 0% (0/15 例)、であった。また、免疫応答を示唆する重篤な有害事象は、いずれの群でも認めなかった。発熱の発現頻度が偽手術群と比較して SB623 群で高かったが、免疫応答を示唆するすべての有害事象の発現状況からは SB623 群で免疫応答が惹起されていることは示唆されないと考えた。また、TBI-01 試験において、ドナー特異的抗体の増加が見られた被験者は 2 名であり、臨床上問題となる有害事象の発現は認めなかった。

< 新生物 >

SOC¹⁸⁾ 「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」に分類される有害事象については、TBI-01 試験及び STR01 試験において発現はなかった。STR02 試験において、SB623 群で膀胱癌、大腸腺腫、偽手術群で基底細胞癌が各 1 件発現したが、いずれも被験製品及び外科的手技との因果関係は否定された。非臨床造腫瘍性評価 (5.2.1 参照) も踏まえると、SB623 の造腫瘍性リスクは小さいと考える。

<精神障害>

TBI-01 試験における「精神障害」(SOC¹⁸⁾)に該当するすべての有害事象の発現頻度は、SB623 群で 17.4% (8/46 例)、偽手術群で 13.3% (2/15 例)であった。SB623 群又は偽手術群で 10%以上に発現した事象は、認められなかった。重篤な有害事象は、SB623 群で 2 例 (譫妄) を認め、偽手術群では認めなかった。SB623 群で認められた譫妄 2 例の転帰は回復であり、うち 1 例は治験製品及び外科的手技との因果関係が「関連あり」とされた。

発現頻度及び因果関係評価から、本品について精神障害に関する特段の懸念はないと考える。ただし、本品は脳内に移植する製品であり本品移植後に気分障害を発症する可能性があること、外傷性脳損傷患者に自殺リスクがあることを踏まえ、中枢神経系への作用の評価として製造販売後臨床試験では、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の評価も行う。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

TBI-01 試験において、SB623 群で認められた有害事象について、偽手術群と比較して明らかに問題となるリスクは認められておらず、現時点で、本品の安全性は許容可能と考える。一方で、本品は定位脳手術により脳への局所投与を行う製品であり、頭蓋内出血等の手技に伴う合併症を含め本品の臨床試験で認められた事象については十分な注意が必要であり、TBI の治療及び定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師が、本品に関する十分な知識も有した上で、術後合併症等に対して十分な設備及び体制の整った施設で使用することは重要である。また、TBI-01 試験では、極めて限られた症例数での検討であるため、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が見出された場合は臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

6.R.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の「効能、効果又は性能」は、「外傷性脳損傷後の運動機能障害の改善」と設定されていた。また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項に、「急性期外傷性脳損傷患者に対して本品を使用しないこと。受傷後 6～12 か月までに安定期となると考えられるが、個々の患者において運動機能障害が安定していることを確認すること。[急性期外傷性脳損傷患者における有効性は確認されていない]」が設定されていた。

機構は、受傷後の経過期間や対象の重症度は、本品の有効性及び安全性に大きく影響する可能性があること、臨床試験成績が極めて限定的であることから、有効性及び安全性が説明可能な、TBI-01 試験の対象を基本とすることは重要と考える。「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「効能、効果又は性能」及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

「効能、効果又は性能」(下線部追加、取り消し線部削除)
 外傷性脳損傷後のに伴う慢性期の運動機能障害麻痺の改善

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意> (下線部追加、取り消し線部削除)

~~「急性期外傷性脳損傷患者に対して本品を使用しないこと。受傷後 6～12 か月までに安定期となると考えられるが、個々の患者において運動機能障害が安定していることを確認すること。[急性期外傷性脳損~~

傷患者における有効性は確認されていない]

- 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。

6.R.3.1 本品の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ている。

TBIに伴う運動機能障害について、急性期及び亜急性期の治療によっても麻痺が残存し慢性期にある患者に対し、唯一の治療法は機能維持を目的としたリハビリテーションであり、機能回復を目指す有効な治療法はない。

本品は、慢性期において機能回復が期待できないTBI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図る新たな治療に位置付けられる。

機構は、急性期及び亜急性期の治療によっても麻痺が残存し慢性期にあるTBI患者に対して、機能回復が期待できる有効な治療法はなく、またTBI-01試験の成績から当該患者に対する運動麻痺の改善効果が期待され、安全性も忍容可能と考えることから、新たな治療として、本品を提供することは可能と判断した。

6.R.3.2 本品の治療対象及び効能、効果又は性能について

申請者は、治療対象について、以下のように説明している。

治療対象となる患者の受傷からの経過期間について、TBI-01試験においては、TBI受傷の神経機能の回復が12カ月で十分に安定すると考えられること、長期間にわたり運動機能障害が続くことで拘縮や関節可動域の低下等が進むこと、中枢神経障害に起因しない因子によっても運動機能障害が引き起こされること等があり、安定した中枢神経障害による運動機能障害患者を組み入れるために受傷後12カ月以上経過した患者を選択基準に設定した。しかしながら、「受傷後12カ月以上」は安定期の慢性障害を有する患者を選択するための目安であり、一般的には、入院による回復期リハビリテーションが終わる6カ月が経過する頃には多くの患者において運動機能障害は固定していると考ええる。また、治療対象となる患者の損傷部位について、本品の効果が期待できる損傷部位は運動神経の伝達にかかわる皮質の運動野（中心前回）から錐体路の近傍である。なお、脳腫瘍のある患者については、移植された細胞から放出される成長因子により腫瘍細胞の増殖を促進させる理論的リスクが否定できないと考えることから、本品を使用すべきではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TBI-01試験の対象患者及び有効性主要評価項目を踏まえて、有効性の評価ができているのは、あくまでも運動麻痺の改善であり、不随意運動等も含めた運動機能障害全般を改善する成績を得ているわけで

はないことから、[効能、効果又は性能]を、「外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善」とすることが妥当と考える。

また、治療対象となる患者の重症度及び受傷からの期間は、本品の有効性及び安全性に対して大きく影響する可能性があることから、TBI-01試験の設定等を考慮した上で、適切に選択された患者に本品が使用されることが重要である。本品の治療対象となる患者の損傷部位については、運動野又は錐体路に損傷があり、運動麻痺の責任病変として局所病変がMRI等で特定でき、本品の移植部位が適切に選択できる患者に本品を使用する必要があると考える。なお、脳腫瘍のある患者について、本品の作用機序の一つとして移植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考えられること(3.R 参照)を踏まえると、本品が腫瘍細胞の増殖を促進させる理論的リスクは否定できないものの、移植細胞の分布も踏まえると、本品の移植部位近傍に腫瘍が存在する又は存在した場合を除き、脳腫瘍のある又はその既往歴のある患者を使用不可とするまでの根拠はないと考える。

以上の検討を踏まえ、TBI-01試験の対象となった患者の背景等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、以下の点について<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>に記載し、適切な対象が選択されるよう情報提供する必要があると考える。

- ・ 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本品を使用すること。
- ・ 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。

具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の用法及び用量又は使用方法是、以下のとおり設定されていた。

[用法及び用量又は使用方法]

通常、ヒト(同種)骨髄由来加工間葉系幹細胞として、生細胞数が1回 5×10^6 個(1.67×10^6 個/100 μ L)となるよう細胞調製し、定位脳手術により、損傷した組織の周辺部に移植する。

1. 使用方法

一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

1-1. 脳神経外科用侵襲式頭部固定具のセットアップ

本品の使用においては、術式開始前に脳神経外科用侵襲式頭部固定具にガイドとストップを取り付ける。併用する脳神経外科用侵襲式頭部固定具の詳細な使用方法については、その取扱説明書を参照すること。

2-1. 細胞懸濁液の調製

(1) 液体窒素気相下(−150℃以下)で保存している脳内移植用細胞剤(主構成体)を融解し、専

用調製液を加えて、緩やかに攪拌する。

- (2) 得られた細胞懸濁液を遠心分離し、上清を取り除き、再度専用調製液を加えて洗浄する。
- (3) 専用調製液を加え、緩やかに攪拌し、(2)を再度繰り返す。
- (4) 洗浄後に生細胞数を計測し、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。

2-2. 投与カニューラの準備

- (1) 投与カニューラをマイクロシリンジに固定し、専用調製液によりマイクロシリンジと投与カニューラを清浄化する。
- (2) マイクロシリンジのプランジヤー挿入側からマイクロピペッターを用いて細胞懸濁液を充填する。

2-3. 本品の移植

- (1) MRI 画像等を用いて、頭蓋骨の小孔 1 箇所と小孔を通り損傷周辺部に至る 3 つの移植経路を設定し、その設定に合わせて頭蓋骨に小孔を開ける。
- (2) スタイレットを備えたインサーターを一つの小孔より移植経路に合わせて挿入する。
- (3) スタイレットを抜去し、細胞懸濁液 100 μL を充填したマイクロシリンジにカニューラを装着し、最深部から 5～6 mm 間隔で 5 箇所に移植する。移植量は移植部位 1 箇所当たり約 20 μL とし、注入速度は約 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ とする。
- (4) 残り 2 つの移植経路においても同様の手順で移植を行う。

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「用法及び用量又は使用方法」を以下のように整備した上で、設定することが適切であると判断した。

〔用法及び用量又は使用方法〕

下線部追加、取り消し線部削除

通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来加工間葉系幹細胞として、生細胞が 1.67×10^6 個（ 1.67×10^6 個/100-300 μL ）となるような細胞調製液を、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。

1. 使用方法

一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

1-1. 脳神経外科用侵襲式頭部固定具のセットアップ

・本品の使用においては、手術式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と&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。併用する脳神経外科用侵襲式頭部固定具の詳細な使用方法については、その取扱説明書を参照すること。

2-1. 細胞懸濁液の調製

- ・(1) 液体窒素気相下（150℃以下）で保存している脳内移植用細胞剤（主構成体）を融解し、専用調製液を用いて加えて、緩やかに撹拌する。
 - (2) 得られた細胞懸濁液を遠心分離し、上清を取り除き、再度専用調製液を加えて洗浄する。
 - (3) 専用調製液を加え、緩やかに撹拌し、(2) を再度繰り返す。
 - (4) 洗浄した後に生細胞数を計測し、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。
- 2.2. 投与カニューラの準備
- (1) 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に固定し、専用調製液によりマイクロシリンジと投与カニューラを清浄化した後、する。
 - (2) マイクロシリンジのプランジャー挿入側からマイクロピペッターを用いて細胞懸濁液を充填する。
- 2.3. 本品の移植
- (1) MRI 画像等を用いて、頭蓋骨の小孔1箇所と小孔を通り損傷周辺部に至る3つの移植経路を設定し、その設定に合わせて頭蓋骨に小孔を開ける。
 - (2) スタイレットを備えたインサーターを一つの小孔より移植経路に合わせて挿入する。
 - (3) スタイレットを抜去し、細胞懸濁液 100 μL を充填したマイクロシリンジにカニューラを装着し、最深部から 5～6 mm 間隔で 5 箇所に移植する。移植量は移植部位 1 箇所当たり約 20 μL とし、注入速度は約 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ とする。
 - (4) 残り 2 つの移植経路においても同様の手順で移植を行う。

6.R.4.1 細胞数

申請者は、細胞数の設定根拠について、以下のように説明している。

TBI-01 試験において、有効性の主要評価項目に設定した、24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量について、用量別の FMMS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、 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、盲検性に疑義が生じた 8 症例を除外した用量別の FMMS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各用量群でそれぞれ 7.2、10.9 及び 9.3 であり、最も大きな増加が認められたのが 5.0×10^6 個群であることに変わりはない。

用量別の有害事象の発現状況については、移植細胞数の増加に伴い手術後の頭痛²⁰⁾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、他に特定の用量群で発現頻度が高い有害事象や、用量の増加に伴い発現頻度が増加した有害事象はなかった。

以上より、 5.0×10^6 個が最も高い有効性を期待でき、他の用量と比較しても同等の安全性プロファイルを有すると考え、本品の移植細胞数は 5.0×10^6 個と設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

TBI-01 試験は、探索的な試験であり、本品の 3 用量を併合した集団と偽手術群を比較する設定とされ

²⁰⁾ PT の「頭痛」及び「処置による頭痛」

ており、各本品用量群と偽手術群の比較は仮説検定の多重性が調整された下で実施する計画とされていなかった。また、各本品用量群の被験者数は15例程度に留まること、より高い用量の 10.0×10^6 個群では有効性が低下する理由が明確になっていないことから、 5.0×10^6 個が他の用量よりも有効性が期待できると結論付けることは困難である。また、有害事象について、頭痛の発現頻度は用量依存的であると申請者は説明しているものの、脳梗塞を対象とした臨床試験における用量別の手術後の頭痛²¹⁾の発現頻度 (STR01 試験: 2.5×10^6 個群 100% (6/6 例)、 5.0×10^6 個群 66.7% (4/6 例)、 10.0×10^6 個群 83.3% (5/6 例)、STR02 試験: 2.5×10^6 個群 67.3% (37/55 例)、 5.0×10^6 個群 73.2% (41/56 例)、偽手術群 71.2% (37/52 例)) を考慮すると、再現性のある考察ではないと考える。しかしながら、現時点で得られている情報から、用量として 5.0×10^6 個を選択し、本品の有効性及び安全性について更なる検討を行うことは、受入れ可能と考える。ただし、当該用量は成人を対象とした臨床試験成績に基づいて設定されていることから、その旨が分かる記載とする必要があると考える。

6.R.4.2 移植部位の選択を含む移植方法の詳細

申請者は、移植方法の設定根拠について、以下のように説明している。

5～6 mm 間隔で、1カ所あたり 20 μ L 移植する方法については、TBI-01 試験計画当時までに実施されていた脳梗塞患者に細胞を移植した臨床試験を参考にした (Neurology 2000; 55: 565-9 等)。

また、移植部位の選択について、TBI-01 試験で使用した手順書をもとに以下のように説明している。

- 運動神経の伝達にかかわる運動野近傍及び錐体路 (皮質毛様体路及び皮質脊髓路) 近傍の損傷部位を対象とする。
- 移植部位は過去の MRI 画像と施設での CT 画像を重ね合わせた画像又は施設での MRI 画像を用いて、ナビゲーションソフトにより設定 (座標軸 X、Y、Z) を行う。
- 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。
- 移植経路は損傷部病変を取り囲むように、かつ、脳血管系、脳溝及び脳室を回避するように3つ設定する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品が局所的に作用して有効性を発揮することが想定されていること (4.R 参照) 及び手技に伴う合併症のリスクがあること (6.R.2 参照) を踏まえると、本品の移植部位を含む移植方法は有効性及び安全性に大きく影響すると考えられる。したがって、本品は TBI の治療及び定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師により使用される必要があり、TBI-01 試験での移植手順を基にした本品の移植方法は用法及び用量又は使用方法に規定するとともに、術前に検討すべき移植部位の選択方法等を含む移植手順の詳細を資材等により適切に情報提供する必要があると考える。

6.R.5 小児への適用について

申請者は、小児への適用について、以下のように説明している。

²¹⁾ PT の「頭痛」及び「処置による頭痛」

TBI-01 試験では選択基準を 18 歳以上としており、18 歳未満の患者における有効性及び安全性のデータは得られていないことから、小児へは使用しないことが望ましいと考える。しかしながら、18 歳未満の患者においても本品のニーズは予想され、定位脳手術は小児においても実施されていること (Eur J Pediatr Neurol 2017; 21:168-75、Neurosurgery 2011; 68: 738-43)、10 代の大脳皮質の容量は成人の容量に達していること (Nat Neurosci 1999; 2: 861-3) 等から、小児に使用することは可能と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

現時点で、小児患者における有効性及び安全性を示す試験成績はないため、原則、成人が対象となると考える。一方で、TBI に起因する慢性期運動麻痺の治療選択肢は限られており、小児においても成人と同様の体格で移植手技が可能な場合があることから、使用された場合には適切に情報収集を行うことが適切と考える。

以上については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

6.R.6 高齢者への適用について

申請者は、高齢者への適用について、以下のように説明している。

TBI-01 試験では 18 歳から 75 歳までの患者が対象とされており、組み入れられた被験者の年齢 (平均 $\pm$ SD (最小値～最大値)) は、 34.40 ± 11.77 (18.5～67.5) 歳であった。60 歳以上の被験者は、SB623 群及び偽手術群でそれぞれ 2 例及び 1 例であり、24 週目の FMMS スコアのベースラインからの変化量は、SB623 群では 4 及び 6、偽手術群では -7 であった。また、60 歳以上の被験者 3 例について、いずれの症例も有害事象が認められ、重篤な有害事象の内訳は SB623 群で、譫妄 (1 例)、偽手術群で交通事故 (1 例) であった。譫妄及び交通事故は本品及び手技との因果関係は否定された。TBI-01 試験における高齢患者の数は少ないものの、高齢患者においても 24 週目の FMMS スコアのベースラインからの変化量は改善を示しており、重篤な有害事象が多く発現している状況ではないことから、高齢者において本品の有効性及び安全性について大きな懸念はないと考える。したがって、高齢者においても、患者の状態を観察しながら慎重に適用することで、適用は可能であると考ええる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

TBI-01 試験では、被験者の多くは比較的若年であり高齢者における適用経験は限られているものの、60 歳以上の患者においても有効性が期待される結果が得られており、安全性は許容可能であることから、高齢者への適用は可能と考える。ただし、特に高齢者では、外傷性脳損傷以外の要因による運動麻痺が生じている可能性もあることから、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の内容を理解し、責任病変等を確認した上で適用を判断される必要がある。また、高齢者での有効性及び安全性は製造販売後に適切に情報収集する必要があると考える。

以上については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

7.1 製造販売後の検討事項について

7.1.1 製造販売後臨床試験

申請者は、本品の製造販売後臨床試験計画について、以下のとおり説明している。

TBI-01 試験は探索的試験としてデザインされた試験であり、申請用量である 5.0×10^6 個の細胞が移植された症例数は限られているため、製造販売後に本品の有効性及び安全性を検証的に評価する必要がある、本品の製造販売後臨床試験として、以下のとおり計画した。

表 37 製造販売後臨床試験の骨子（案）

目的	TBI による慢性期運動機能障害患者における、本品の有効性の検証
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験。本品移植とリハビリテーションを併用する群（本品群）又はリハビリテーションのみを実施する群（対照群）の 2 群に 3:1 で割付する。
対象患者	TBI による安定期の慢性運動機能障害を有する成人 スクリーニング期を設定し、リハビリテーションを実施して、4 週間毎に FMMS スコア測定を実施し、直近の連続 2 回の FMMS スコアが $\pm 10\%$ 以内の変動であれば運動機能障害が安定していると判断し、割付に移行可能とする。
観察期間	治療観察開始後（本品群：本品移植後）48 週間（別途、スクリーニング期間 4 週間以上）
用法・用量及び使用方法	本品群：本品の用法及び用量又は使用方法のとおりに。本品移植後に担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。 対照群：本品の移植は行わず、担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。
試験実施施設数	手術実施施設：5～7 施設 リハビリテーション実施施設：10～21 施設
主要有効性評価項目	24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量 なお、盲検下で評価する担当者を第三者機関から派遣し、当該担当者が FMMS スコアの評価を実施する。
主要有効性評価項目の解析	主要解析では、24 週目の FMMS スコアのベースラインからの変化量を本品群と対照群とで比較する。割付群、来院時、ベースラインの FMMS スコア及び割付群と来院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 を用いる。
副次有効性評価項目	48 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における UE-FM スコア及び LE-FM スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における FIM 運動項目スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における FIM 総スコアのベースラインからの変化量
安全性評価項目	- 死亡、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、有害事象 - 注目すべき有害事象：精神神経症状、免疫応答、感染、脳出血、認知機能障害、自殺、希死念慮
目標症例数	40 例（本品群 30 例、対照群 10 例） 設定根拠：TBI-01 試験では、本品移植 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平均値 $\pm$ 標準偏差は、 5.0×10^6 個群で 11.0 ± 8.4 、偽手術群で 2.3 ± 4.7 であった。当該成績が再現されると仮定して、TBI-01 試験と同様に、本品群と対照群を 3:1 の割付比において、有意水準両側 5%、検出力 90% の下で有効性解析対象症例として 32 例が必要となる。TBI-01 試験において、本品移植後に試験途中で脱落した症例はなかったものの、TBI-01 試験は治験として実施した二重盲検試験であったのに対して本試験は製造販売後臨床試験であり、かつ非盲検試験として実施されるため、24 週目における脱落率を約 20% と仮定して目標症例数を 40 例とした。

試験デザインについて、製造販売後臨床試験の対照群においては、TBI-01 試験と同様に偽手術のみを行うことは倫理的に困難であることから、本品移植を行わず患者ごとに適切と考えられる内容のリハビリテーションを実施する群を設定することが適切と考えた。

主要有効性評価項目は、TBI-01 試験の主要評価項目であった 24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量とした。

7.1.2 使用成績調査

申請者は、製造販売後臨床試験の対象患者とならなかった患者について、表 38 のとおり使用成績調査

を計画した。なお、FMMS スコアについて、TBI による安定期の慢性運動機能障害患者の日常診療において必ずしも評価されているわけではなく、また、臨床試験と異なり使用成績調査においては FMMS の厳格な評価の実施が困難であることから、有効性調査項目に FMMS スコアは設定しない。

表 38 使用成績調査の骨子 (案)

目的	使用実態下での本品の安全性及び有効性の検討
対象患者	本品を移植されたすべての患者（製造販売後臨床試験で評価された患者は除く）
観察期間	本品移植後 48 週間
調査期間	調査期間：販売開始から 6 年間 登録期間：販売開始から 4 年間 (承認の期限が 7 年となることを前提として設定)
安全性調査項目	有害事象の発現状況 重点調査項目：精神神経症状、免疫応答に伴う症状、感染、脳出血、認知機能障害、及び自殺・希死念慮
有効性調査項目	FIM、Motricity Index、自他覚的变化の全般的評価スコア
予定症例数	70 例

7.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おり、製造販売後に有効性及び安全性を評価する必要があることから、製造販売後臨床試験として、本品の有効性及び安全性の評価を行うとの申請者の方針は妥当と考える。

製造販売後臨床試験における評価の客観性を担保するために、本来は無作為化二重盲検並行群間比較によるデザインとすることが適切である。一方で、製造販売後に偽手術を対照群に対して実施することが困難であるとの申請者の説明は理解可能であり、評価者等の盲検により FMMS スコアによる有効性評価の客観性を担保するとの対応でやむを得ないと考える。なお、有効性においてリハビリテーションの影響が考え得るため、両群で同様の提供を行うなど予め対応することが重要と考える。

有効性の評価に関して、本品の効能は運動麻痺の改善であること、TBI-01 試験では各用量群と対照群との比較を行うデザインではなく、本品の予定される用量における更なる検討が必要であること等から、製造販売後臨床試験で、TBI-01 試験と同様に FMMS スコアを主要評価として用い、対照群との比較を行う計画としていることは妥当と考える。

安全性の評価に関しては、「6.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者の設定した安全性評価項目は妥当と考える。

有効性及び安全性評価項目の観察期間について、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者の設定は妥当と考える。

また、製造販売後臨床試験の対象とならない患者についても広く情報収集を行い安全性及び有効性の情報を得ることは重要であり、本品が移植されたすべての患者（製造販売後臨床試験で評価された患者は除く）を対象とした使用成績調査を計画することは妥当と考える。使用成績調査における有効性調査項目については、製造販売後臨床試験と同様に、運動麻痺の有効性評価として一般的に用いられている FMMS スコアについても情報収集し、評価することが適切と考える。また、安全性調査項目及び観察期間は製造販売後臨床試験と同様の内容であり、申請者の設定は妥当と考える。

製造販売後臨床試験及び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。

8. 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

8.1 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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験開始当時、治験実施計画書の作成及び治験薬概要書の作成の業務に関する手順書を作成していなかった。

9. 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、TBI-01 試験に使用した治験製品と市販製法品との同等性／同質性は現時点で確認できていない（2.R.2 参照）ものの、両者が同等性／同質性を有していることを前提とした場合には、本品目の TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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、TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善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する。

今後の追加検討により治験製品と市販製法品との同等性／同質性が確認され、また、本品の有効性及び安全性について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た場合には、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、製造販売後臨床試験及び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）を考慮し、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 3 月 13 日

申請品目

〔販 売 名〕	アクーゴ脳内移植用注
〔一般的名称〕	バンデフィテムセル
〔申 請 者〕	サンバイオ株式会社
〔申請年月日〕	令和 4 年 3 月 7 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。

また、本品の販売名がアクーゴ脳内移植用細胞剤からアクーゴ脳内移植用注に変更された。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.1 有効性について」の項における検討の結果、本品の運動麻痺改善に関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、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.2 安全性について」の項における検討の結果、TBI-01 試験における SB623 群の有害事象は、偽手術群と比較して明らかに問題となるリスクは認められていないことから、現時点で、本品の安全性は許容可能であると判断した。また、本品は定位脳手術により脳への局所投与を行う製品であり、頭蓋内出血等の手技に伴う合併症を含め本品の臨床試験で認められた事象については十分な注意が必要であることから、TBI の治療及び定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師が、本品に関する十分な知識も有した上で、術後合併症等に対して十分な設備及び体制の整った施設で使用することは重要であると判断した。

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。

1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、TBI-01試験に組み入れられた患者の背景等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本品の「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項は、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」

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。

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、上記のように「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

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「6.R.4 用法及び用量又は使用方法について」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」は、TBI-01試験の設定に基づき、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

「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。

- ・ 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。

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、上記のように「用法及び用量又は使用方法」を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後承認条件評価計画（案）について

申請者より、製造販売後における本品の有効性及び安全性の更なる評価を目的として、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の計画案が提示された。

機構は、「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、使用成績調査における有効性調査項目については、製造販売後臨床試験と同様に、運動麻痺の有効性評価として一般的に用いられている FMMS スコアも情報収集し、評価することが適切と判断した。

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。また、追加で検討すべき点として専門委員から以下の意見が出された。

- 脳腫瘍のリスク等を踏まえ、本品移植後の長期安全性の情報は、可能な限り収集する必要がある。
- 本品の有効性を検証することを目的に実施される製造販売後臨床試験において、本品群と対照群の割付比を 3:1 とすることの妥当性は乏しいと考えられる。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、製造販売後調査計画を再検討するよう申請者に求め、申請者から以下の修正内容を含めた表 39 に示す製造販売後臨床試験の骨子（案）及び表 40 に示す使用成績調査の骨子（案）が提出されたため、当該計画に基づき製造販売後承認条件評価を実施することは適切と判断した。

<主な修正内容>

- 使用成績調査について、長期安全性の情報を収集できるように観察期間を「移植日から条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定されるまで」と規定し、製造販売後臨床試験の安全性評価項目における注目すべき有害事象及び使用成績調査の安全性調査項目として「脳腫瘍」を追加する。なお、製造販売後臨床試験で本品が移植され評価された患者は、製造販売後臨床試験での評価が終了した又は中止となった後に使用成績調査に登録し、引き続き長期安全性の情報を収集する。
- 製造販売後臨床試験における本品群と対照群の割付比を 2:1 に変更する。また、当該割付比の変更に伴い、目標症例数を 42 例（本品群 28 例、対照群 14 例）とする。
- 使用成績調査における有効性調査項目に FMMS スコアを追加する。

表 39 製造販売後臨床試験の骨子 (案)

目的	TBI による慢性期運動機能障害患者における、本品の有効性の検証
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験。本品移植とリハビリテーションを併用する群（本品群）又はリハビリテーションのみを実施する群（対照群）の 2 群に 2:1 で割付する。
対象患者	TBI による安定期の慢性運動機能障害を有する成人 スクリーニング期を設定し、リハビリテーションを実施して、4 週間毎に FMMS スコア測定を実施し、直近の連続 2 回の FMMS スコアが±10%以内の変動であれば運動機能障害が安定していると判断し、割付に移行可能とする。
観察期間	治療観察開始後（本品群：本品移植後）48 週間（別途、スクリーニング期間 4 週間以上）。製造販売後臨床試験での評価が終了した又は中止となった本品群の患者は使用成績調査に登録され継続して観察される。
用法・用量及び使用方法	本品群：本品の用法及び用量又は使用方法のとおり。本品移植後に担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。 対照群：本品の移植は行わず、担当医が適切と考えるリハビリテーションが行われる。
試験実施施設数	手術実施施設：5～7 施設 リハビリテーション実施施設：10～21 施設
主要有効性評価項目	24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量 なお、盲検下で評価する担当者を第三者機関から派遣し、当該担当者が FMMS スコアの評価を実施する。
主要有効性評価項目の解析	主要解析では、24 週目の FMMS スコアのベースラインからの変化量を本品群と対照群とで比較する。割付群、来院時、ベースラインの FMMS スコア及び割付群と来院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 を用いる。
副次有効性評価項目	48 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における UE-FM スコア及び LE-FM スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における FIM 運動項目スコアのベースラインからの変化量 24 週目及び 48 週目における FIM 総スコアのベースラインからの変化量
安全性評価項目	- 死亡、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、有害事象 - 注目すべき有害事象：精神神経症状、免疫応答、感染、脳出血、認知機能障害、自殺、希死念慮及び脳腫瘍
目標症例数	42 例（本品群 28 例、対照群 14 例） 設定根拠：TBI-01 試験では、本品移植 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平均値±標準偏差は、 5.0×10^6 個群で 11.0 ± 8.4 、偽手術群で 2.3 ± 4.7 であった。共通の標準偏差を 6.8 と仮定して、本品群と対照群を 2:1 の割付比において、有意水準両側 5%、検出力 90%の下で t 検定に基づいて症例数を算出すると、有効性解析対象症例として 33 例が必要となる。TBI-01 試験において、本品移植後に試験途中で脱落した症例はなかったものの、TBI-01 試験は治験として実施した二重盲検試験であったのに対して本試験は製造販売後臨床試験であり、かつ対照群を置く非盲検試験として実施されるため、24 週目における脱落率を約 20%と仮定して目標症例数を 42 例とした。

表 40 使用成績調査の骨子 (案)

目的	使用実態下での本品の安全性及び有効性の検討
対象患者	本品を移植されたすべての患者（製造販売後臨床試験で本品が移植され評価された患者は、製造販売後臨床試験での評価が終了した又は中止となった後に登録される）
観察期間	移植日から条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定されるまで*
安全性調査項目	有害事象の発現状況 重点調査項目：精神神経症状、免疫応答に伴う症状、感染、脳出血、認知機能障害、自殺・希死念慮及び脳腫瘍
有効性調査項目	FMMS スコア、FIM、Motricity Index 及び自他覚的变化の全般的評価スコア
予定症例数	約 25 例/年

*：条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請の 18 カ月前の時点でデータカットオフし、集計解析した結果を改めて行う承認申請に用いる予定。承認の期限は 7 年となることを想定。

① 市販製法品と申請製法品及び TBI-01 試験に使用した治験製品の同等性／同質性に関する追加検討
規格試験の細胞表面マーカー解析について、陽性細胞率の算出に加え、ヒストグラムから得られる個々の細胞の蛍光強度から各マーカーの発現量（蛍光強度）を比較した。市販製法品の各細胞表面マーカーの発現量（蛍光強度）は、TBI-01 試験に使用した治験製品と類似しており、また、申請製法品の範囲内であることから、治験製品及び申請製法品と同等と考える（表 41）。

[illegible]

- 工程内管理試験項目、規格試験項目及び特性解析試験項目（表 1、表 7 及び表 9 参照）
- その他の同等性／同質性評価項目（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）

今後実施する重要中間体の安定性試験において、
 について、
 カ月までの安定性を評価する予定である。

市販製法品 1 ロットの品質特性は、申請製法品 7 ロット及び治験製品 2 ロットの品質特性の範囲から著しく異なる傾向は認められないものの、審査報告 (1) 作成時以降に得られた情報は限られており、TBI-

01 試験に使用した治験製品と市販製法品との同等性／同質性について、現時点で確認できていない。市販製法品の追加製造により本品の品質に関する情報を速やかに収集し、治験製品と市販製法品との同等性／同質性を評価することが必要と考える。

主構成体 (SB623) の有効期間は、申請製法品の安定性試験成績を評価に用いることから、市販製法品と申請製法品の同等性／同質性の評価結果を踏まえ、判断する必要があると考える。

重要中間体の有効期間について、提示された安定性試験の実施期間及び評価項目は受入れ可能であり、評価結果に基づき、重要中間体の有効期間を設定する必要があると考える。

また、本品の TBI に対する作用機序が十分に解明されておらず、TBI の脳内環境においては骨髄由来の MSC から複数の液性因子を介した薬理作用が重要な役割を果たしている可能性が報告されているものの、現時点で本品の作用機序を反映する生物学的特性として把握され、設定されている力価試験は細胞内 FGF-2 のみである (2.R.2 及び 3.R 参照)。したがって、本品の TBI に対する作用機序の解明のため、本品の生物学的特性に関する情報を継続して収集し、細胞内 FGF-2 以外の本品の作用機序を反映する力価試験を設定する等、適切に対応する必要があると考える。

1.7 その他

1.7.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」(平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号)に基づき、本品は同種に由来する細胞を原料として用いる再生医療等製品であることから、本品を指定再生医療等製品に指定することが適切と判断した。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	3	採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、 <u>水分損失</u> 、無菌及び定量法 () が設定されている。	採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法 () が設定されている。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、治験製品と本品との同等性／同質性に関する追加の評価結果を踏まえて本品の承認の可否を判断する必要があると考える。治験製品と本品との同等性／同質性は現時点で確認できていないものの、治験製品と本品との同等性／同質性が確認された場合には、本品目の TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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、TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善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える。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
ARAT	Action Research Arm Test	
BDNF	brain derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
bFGF	basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞成長因子
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
BMP	bone morphogenetic protein	骨形成タンパク質
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CI	confidence interval	信頼区間
CM	conditioned medium	
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNP	2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase	2',3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
Dcx	doublecortin	ダブルコルチン
DKK-1	dickkopf	
D-PBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
DRS	Disability Rating Scale	
EBST	elevated body swing test	
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ECM	extracellular matrix	細胞外マトリックス
EGF	epidermal growth factor	上皮細胞増殖因子
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FIM	Functional Independence Measure	
FMMS	Fugl-Meyer Motor Scale	
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GCP	good clinical practice	再生医療等製品の臨床試験の実施の基準
GCTP	good gene, cellular, and tissue-based products manufacturing practice	再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準
GFAP	glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク質
GOS-E	Glasgow Outcome Scale-Extended	
HB-EGF	heparin binding-epidermal growth factor	ヘパリン結合上皮細胞増殖因子
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HeLa 細胞		ヒト子宮頸癌細胞
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IL	interleukin	インターロイキン
JCV	JC virus	JC ウイルス
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

LE-FM	lower-extremity subscale of the Fugl-Meyer Motor Test	
■	■	
MCP-1	monocyte chemoattractant protein	単球走化性因子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合性複合体
MMP-1	matrix metalloproteinase 1	マトリックスメタロプロテアーゼ 1
MMRM	mixed effect models for repeated measures	
■	■	
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
■	■	
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
NGF	nerve growth factor	神経成長因子
NeuroQOL	Quality of Life in Neurological Disorders	
OGD	oxygen-glucose deprivation	低酸素・低グルコース負荷
pCPP	potential critical process parameter	潜在的な重要工程パラメータ
■	■	
PDL	poly-D-lysine	ポリ D-リジン
PDGF	platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
PT	preferred term	基本語
PVB19	parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RT-qPCR	reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction	逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SVZ	subventricular zone	脳室下帯
TBI	traumatic brain injury	外傷性脳損傷
tMCAo	transient middle cerebral artery occlusion	一過性中大動脈閉塞
UE-FM	upper-extremity subscale of the Fugl-Meyer Motor Test	
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
VGAT	vesicular GABA transporter	小胞 GABA トランスポーター
VGLUT	vesicular glutamate transporter	小胞グルタミン酸トランスポーター
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WNV	west nile virus	ウエストナイルウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		アクーゴ脳内移植用注

審査報告書 (2)

令和 6 年 6 月 6 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] アクーゴ脳内移植用注
[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] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト（同種）骨髄液由来の間葉系幹細胞に pN-2 プラスミドベクターを用いてヒト Notch-1 細胞内ドメイン遺伝子を導入した細胞である。

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(R2 再) 第 19 号、令和 2 年 6 月 23 日付け薬生機審発 0623 第 4 号）

先駆け審査指定再生医療等製品（指定番号：先駆け審査 (30 再) 第 2 号、平成 31 年 4 月 8 日付け薬生機発 0408 第 17 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、現時点で得られている情報から、治験製品と本品との同等性／同質性を判断することは困難と考える。

なお、令和 6 年 3 月 15 日付け審査報告書のとおり、治験製品と本品との同等性／同質性が確認された場合には、本品目の外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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、外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善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する。

現時点で得られている情報等を踏まえて、本品が承認される場合には、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することが適切と考える。

[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]

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。
- 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。

[承認条件]

1. 本品の製造実績が限られていることを踏まえ、あらかじめ定めた計画に基づき、本品の品質に関する情報を速やかに収集するとともに、治験製品と本品との品質の同等性／同質性を評価し、結果を報告すること。また、当該結果を踏まえ、必要な承認事項一部変更承認申請を行うとともに、当該申請が承認されるまでの間、本品の出荷を行わないこと。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、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。
4. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

以上

審査報告 (3)

令和 6 年 6 月 5 日

申請品目

[販 売 名] アクーゴ脳内移植用注
[一般的名称] バンデフィテムセル
[申 請 者] サンバイオ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 7 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

本品目については、令和 6 年 3 月 25 日に再生医療等製品・生物由来技術部会において審議が行われ、治験製品と本品との同等性／同質性に関する追加の評価結果が必要と評価された。また、治験製品と本品との同等性／同質性が確認された場合には、本品目の TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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であり、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、TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善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と評価された。

今般、申請者より、本品の品質について追加資料が提出されたことから、機構において審査を行った。

1.1 主構成体 (SB623) の製造方法について

市販製法品の追加製造により本品の品質に関する情報を収集し、治験製品と市販製法品との同等性／同質性を評価することが必要との機構の判断に対して、申請者より、以下の追加検討による同等性／同質性評価結果及び承認後の同等性評価計画が提示された。

① 本品と TBI-01 試験に使用した治験製品の同等性／同質性に関する追加検討

審査報告 (2) 「1.6 主構成体 (SB623) の製造方法について」の①で示した同等性評価計画のうち、
[]、[] 及び [] について試験系を構築し、製造済みの市販製法品 1 ロット ([]) について、以下の結果を得た。いずれの成績も TBI-01 試験に使用した治験製品と類似しており、市販製法品の品質は治験製品と同等であると考え。

1) []

本品の活性に関連する []、[] 及び []、[]、
[] 及び [] 及び []、
[] ([]、[] 及び []) について、[] に対する本品の
[] を算出した。市販製法品の結果を治験製品 ([]、[] 及び []) と比較したところ図 1 に示すとおりであった。

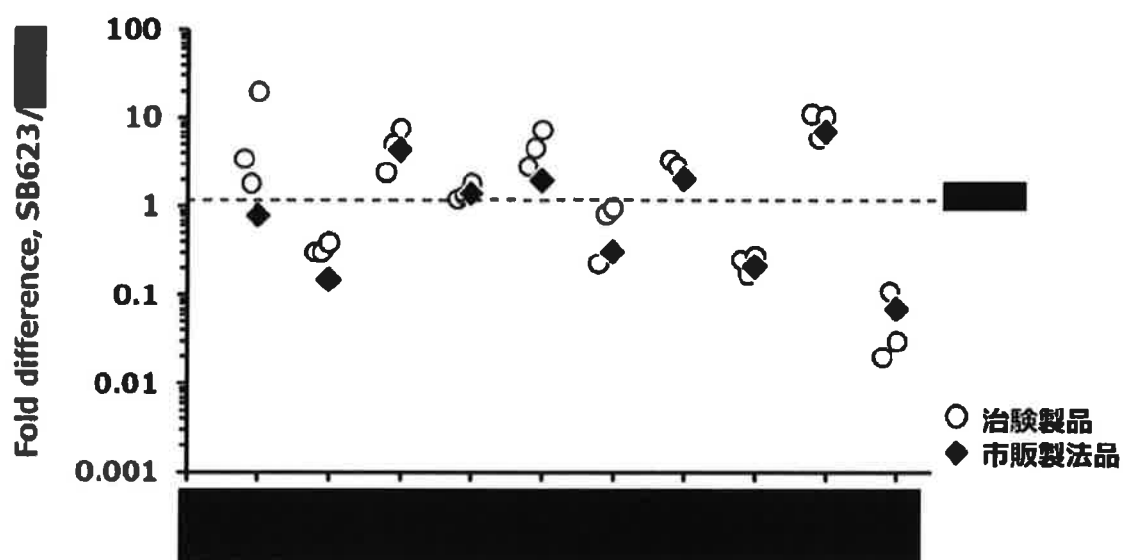


図1 〇の結果

2) 〇

〇に関連する項目として、凍結保管していた SB623 を解凍・培養し〇を〇により測定した。治験製品及び市販製法品の結果は表 1 に示すとおりであった。

表 1 〇の結果

	ロット番号	〇
治験製品	〇	〇
市販製法品	〇	〇

3) 〇の評価

〇を用いて、〇 SB623 を、〇を培養し、〇から〇を測定することで〇を評価した。治験製品及び市販製法品の結果は図 2 及び図 3 に示すとおりであった。

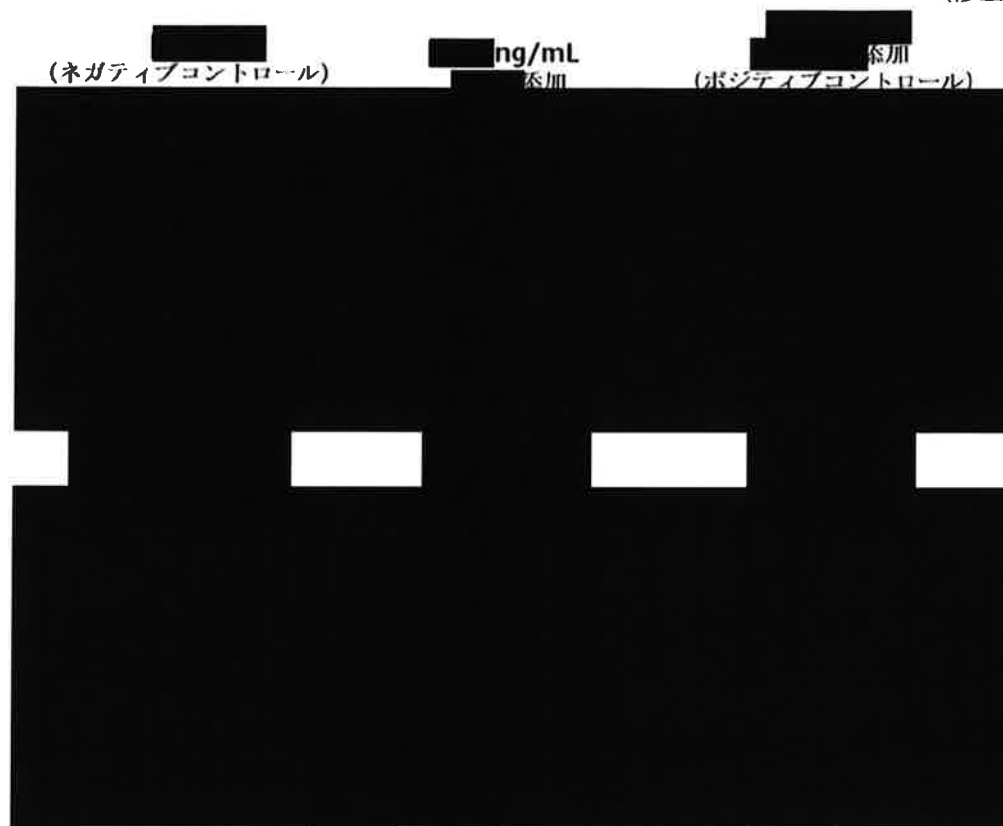


図2 [redacted] を観察した顕微鏡写真

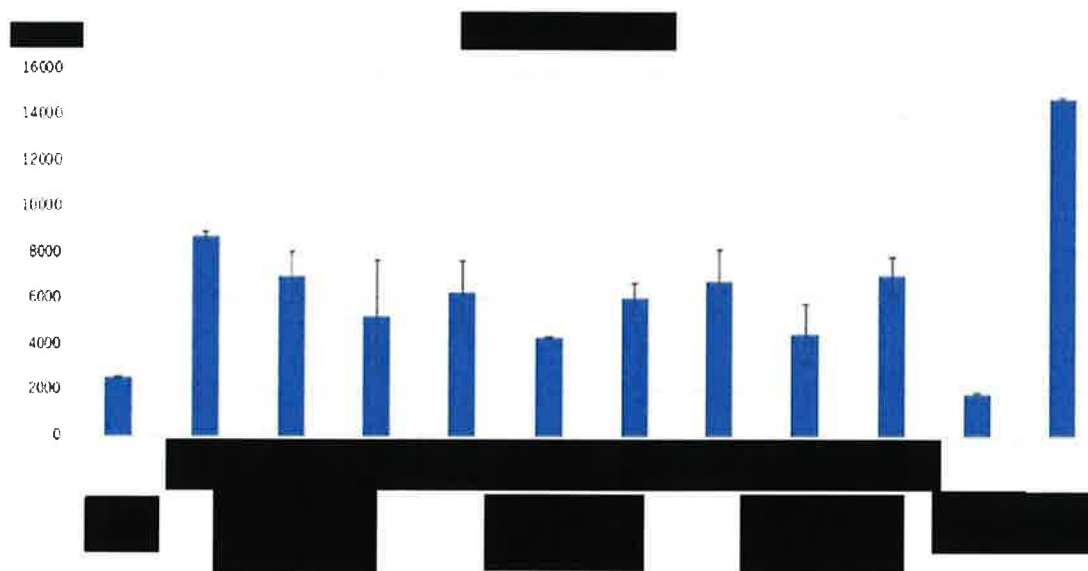


図3 [redacted]

② 今後実施する本品と治験製品との同等性評価計画について

本品の製造販売承認後において、市販製法品の出荷開始前までにさらに2ロットの市販製法品を製造し、表2の項目について、市販製法品計3ロットとTBI-01試験に使用した治験製品の同等性/同質性の検討を行う予定である。

表 2 製造販売承認後に実施する同等性／同質性評価項目

項目	管理値/規格値/判定基準
① 規格試験	
pN-2 プラスミドコピー数	(copy per haploid genome)
細胞表面マーカー解析	%以上
	%以上
	%以上
	%以下
	%以下
	%以下
生存率	%以上
生細胞数	個/バイアル以上
	%以上
細胞内 FGF-2	個以上
無菌試験	増殖を認めない
エンドトキシン	EU/mL 以下
マイコプラズマ否定試験	検出されない
② 特性解析試験	
③ 工程内管理試験	
	以上
	以上
	以上
	未満
	%以上
	以上
④ その他の評価項目	

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

市販製法品 1 ロットの品質特性は、治験製品の品質特性の範囲から著しく異なる傾向は認められず、一定の評価はできるものの、審査報告 (2) 作成時以降に得られた情報は限られており、TBI-01 試験に使用した治験製品と市販製法品との同等性／同質性について、現時点で確認できていない。市販製法品の追加製造により本品の品質に関する情報を速やかに収集し、治験製品と市販製法品との同等性／同質性を評価することが必要と考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、追加製造による本品の品質に関する情報が不足していることから、TBI-01 試験に使用した治験製品と市販製法品との同等性／同質性について、現時点で確認できていないと考える。令和 6 年 3 月 15 日付け審査報告書のとおり、今後の市販製法品 3 ロットと TBI-01 試験に使用した治験製品の同等性／同質性の評価結果において、治験製品と本品との同等性／同質性が確認された場

合には、本品目の TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、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、TBI に伴う慢性期の運動麻痺の改善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える。

現時点の情報等を踏まえて、本品が承認される場合には、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、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適切に実施されることを前提に、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することが適切と考える。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に指定することが適切と判断する。

[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]

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。
- 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。

[承認条件]

1. 本品の製造実績が限られていることを踏まえ、あらかじめ定めた計画に基づき、本品の品質に関する情報を速やかに収集するとともに、治験製品と本品との品質の同等性／同質性を評価し、結果を報告すること。また、当該結果を踏まえ、必要な承認事項一部変更承認申請を行うとともに、当該申請が承認されるまでの間、本品の出荷を行わないこと。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、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。
4. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
TBI	traumatic brain injury	外傷性脳損傷
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		アクーゴ脳内移植用注