

令和8年2月19日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
[一般的名称] ラグネプロセル
[販 売 名] アムシェプリ
[申 請 者] 住友ファーマ株式会社
[申 請 日] 令和7年8月5日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和8年2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。

承認条件

1. 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、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. パーキンソン病の診断・治療及び定位脳手術手技に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、パーキンソン病の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

承認の期限

7年

審査報告書

令和 8 年 2 月 10 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] アムシェプリ

[類 別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品

[一般的名称] ラグネプロセル

[申 請 者] 住友ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 8 月 5 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト（同種）末梢血単核球にエピソーマルベクターにより遺伝子導入を行い作製した iPS 細胞を培養し、分化・凝集させたドパミン神経前駆細胞塊である。

[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：（R7 再）第 38 号、令和 7 年 12 月 12 日付け
医薬機審発 1212 第 3 号）

先駆け審査指定再生医療等製品（指定番号：先駆け審査（28 再）第 2 号、平成 29 年 2 月
28 日付け薬生機審発 0228 第 21 号）、再生医療等製品先駆け総合評価相談実施品目

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のレボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善に対する一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断する。

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

[効能、効果又は性能]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善

[用法及び用量又は使用方法]

1 本品の移植

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり 5.4×10^6 個を目標として、定位脳手術により、両側の被殻に移植する。頭蓋骨の小孔 1 箇所を通る 3 つの投与経路から、1 投与経路あたり約 1.8×10^6 個を 1~2 mm 間隔で 6~9 箇所に分けて移植する。注入速度は約 0.1 μL /秒とする。

2 本品に対する免疫反応の抑制を目的とした本品移植前後のタクロリムス水和物の投与方法

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15 mg/kg を 1 日 2 回、移植日の朝から経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5~10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

拒絶反応が認められた場合は、目標血中トラフ濃度を 10~20 ng/mL とする。

投与開始後 1 年を目安に、以後 12 週間かけて漸減し投与を中止するが、必要に応じて投与期間を延長する。

[承認条件]

1. 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、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. パーキンソン病の診断・治療及び定位脳手術手技に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、パーキンソン病の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和7年11月20日

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

申請品目

- [販売名] アムシェプリ
[類別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
[一般的名称] ラグネプロセル
[申請者] 住友ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年8月5日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト（同種）末梢血単核球にエピソーマルベクターにより遺伝子導入を行い作製した iPS 細胞を培養し、分化・凝集させたドパミン神経前駆細胞塊である。

[申請時の効能、効果又は性能]

進行期パーキンソン病患者のオフ時の運動症状の改善

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり約 5.4×10^6 個を、両側の被殻に投与する（合計約 10.8×10^6 個）。

[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	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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.....	8
4.	体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	9
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	10
6.	臨床の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.....	14
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	41
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.....	46
9.	審査報告 (1) 作成時における総合評価	46

[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、健康成人の末梢血単核球から作製した iPS 細胞から分化誘導して製造したドパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品である。本品を PD 患者の線条体の被殻に移植後、本品がドパミン神経細胞に分化・成熟することにより、ドパミン神経機能が回復し、ドパミン神経細胞が産生・分泌する内因性ドパミンの増加等により、運動症状が改善することが期待される。

なお、本品は、「パーキンソン病」を予定される効能、効果又は性能として、平成 29 年 2 月 28 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（28 再）第 2 号）。

1.2 開発の経緯等

PD は、中脳黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞が進行的に変性、脱落する神経変性疾患であり、線条体でドパミンが欠乏することにより、運動症状として無動、振戦、筋強剛及び姿勢保持障害を呈する。病態の進行とともに、ドパミン神経だけでなくドパミン神経以外の神経にも変性が拡大するため、運動症状に加えて、多彩な自律神経症状、うつ症状、睡眠障害、認知症等の非運動症状が発現する。

PD の既存治療には、レボドパを中心としたドパミン薬物療法があるが、PD の発症後 5 年程度を経過すると薬剤の効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が変動するウェアリングオフ現象等の運動合併症が生じる（パーキンソン病診療ガイドライン 2018 医学書院; 2018: p110）。薬物療法で運動合併症をコントロールできなくなった場合には、デバイス補助療法（DBS、LCIG 療法及びレボドパ持続皮下注療法）の導入が検討される。しかしながら、DBS は、電池交換のために数年に一度、局所麻酔下で処置をする等の管理が必要であり、LCIG 療法は胃瘻やデバイスによる感染症が問題となる。また、薬物療法及びデバイス補助療法は、疾患進行により低下したドパミン神経機能を回復させることを目的としていない。

本品については、京都大学医学部附属病院の高橋らによって、PD 患者を対象に本品の国内臨床試験（IACT16049-01 試験）が実施され、今般、IACT16049-01 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。なお、IACT16049-01 試験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療等実用化研究事業による医師主導治験として 2018 年 8 月から実施された。

本品は、2025 年 10 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。

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、健康成人の末梢血単核球にエピソーマルベクターにより遺伝子導入を行い樹立した iPS 細胞ストック（QHJI01s04）から iPS 細胞セルバンクを調製し、分化培養を経て得た Corin 陽性細胞を、さらに成熟培養して製造したドパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品である。

2.1 iPS 細胞セルバンク

本品の製造に使用される iPS 細胞セルバンク（MCB003）は、XXXXXXXXXX iPS 細胞ストックを拡大培養することで調製される。

iPS 細胞セルバンクは、[redacted] で保管される。iPS 細胞セルバンクの [redacted] は予定されていない。

表 1 iPS 細胞セルバンクの特性解析項目

[redacted]	
エンドトキシン試験	
マイコプラズマ否定試験	
無菌試験	
ウイルス検査	電子顕微鏡観察
	逆転写酵素活性
	感染性試験 (HEK293 細胞との共培養試験)
	<i>in vitro</i> 試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及び HeLa 細胞)
	<i>in vivo</i> 試験 (乳のみマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵)
	ヒトウイルス試験 (RT-PCR) ([redacted])
	ヒトウイルス試験 (qPCR) ([redacted])
[redacted]	

2.2 製品

2.2.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、1 容器あたり 1×10^6 cells のドパミン神経前駆細胞に相当する個数の細胞塊を含有する。製品には、生理食塩液が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

2.2.2.1 製造工程

製品の製造工程は、iPS 細胞セルバンクの [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、成熟培養、充填、包装・表示及び保管・試験の各工程からなる。

重要工程は、[redacted] 及び [redacted] の各工程とされている。

2.2.2.2 工程内管理試験

製品の製造工程における工程内管理試験は、表 2 のとおりである。

表 2 製品の製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目

*1 : [REDACTED]

2.2.3 iPS 細胞セルバンク以外の外来性感染性物質の安全性評価

製品の製造工程で使用される生物由来原料等は表 3 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が確認されている。

表 3 製品の製造工程で使用される生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
原料A*	ハムスター ([REDACTED] 細胞)	—	[REDACTED]
原料B*	ウシ由来アルブミン	ウシ	血液
	ブタ由来トランスフェリン	ブタ	血液
原料C*	ウシ由来カタラーゼ	ウシ	肝臓
	ウシ由来スーパーオキシド ジスムターゼ	ウシ	赤血球 腎臓
	ヒト由来トランスフェリン	ヒト	血液
	ウシ由来アルブミン	ウシ	血液
原料D*	ハムスター ([REDACTED] 細胞)	—	[REDACTED]

2.2.4 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更点は、表 4 のとおりである。

表 4 製造方法の主な変更

製法変更	変更点
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の延長
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] に変更
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の短縮
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の追加
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の変更
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の変更
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の短縮
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] へ変更
[REDACTED] から [REDACTED] ([REDACTED])	• [REDACTED] の変更
[REDACTED] から [REDACTED]	• [REDACTED] の変更

各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法は、表 5 のとおりである。

* 新薬情報提供時に置き換え

表 5 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
	非臨床試験
	IACT16049-01 試験
	IACT16049-01 試験
	IACT16049-01 試験
	IACT16049-01 試験、非臨床試験

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性／同質性評価が実施され、各製法変更において、製法変更前後の製品間の同等性／同質性が確認されている。

2.2.5 特性

2.2.5.1 構造及び特性

製品を用いて、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ゲノム解析、プラスミド残存評価及びXXXXXXXXXXが実施された。なお、ゲノム解析においては、がん関連遺伝子²⁾に変異が生じていないことが確認されている。

2.2.6 製造工程の評価

2.2.6.1 製造工程由来不純物

原料E*、原料F*、原料G*、原料H*、原料I*、原料J*、原料K*、原料L*、原料M*、原料N*、原料O*、原料P*、原料A*、原料Q*、原料B*、原料C*、原料R*、原料S*、原料D*及び原料T*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、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に基づく評価から、ヒトでの安全性上の懸念は低いことが確認されている。

2.2.6.2 未分化 iPS 細胞の混入について

本品は、未分化多能性幹細胞である iPS 細胞から分化誘導した細胞であることから、最終製品に未分化 iPS 細胞が残存するリスクについて評価された。目的外細胞となる未分化 iPS 細胞は、XXXXXXXXXXを検体とした規格試験において、XXXXXXXXXXマーカー（XXXXXXXXXX陽性率）により陽性細胞の混入率としてXXXX%XXXXに管理されている（2.2.7 項参照）。

また、NOG マウスを用いた線条体内移植の造腫瘍性試験の結果から（5.2 項参照）、当該規格値で管理することで、未分化 iPS 細胞の混入に起因する造腫瘍性リスクは管理可能であると申請者は説明している。

2.2.6.3 上皮様細胞の混入について

本品を NOG マウスに移植した毒性試験において本品群の移植部位に脈絡叢上皮細胞と考えられる上皮様細胞及びその構造物が認められた（5.1 項及び 5.2 項参照）。上皮様細胞の混入に起因するリスクに

²⁾ COSMIC census (ver. XXXX、XXXX又はXXXX) 及び shibata list (PMDA 科学委員会 (細胞組織加工製品専門部会)「iPS 細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ」(平成 25 年 8 月 20 日)) に含まれる遺伝子。

ついて、申請者は以下のように説明している。

Corin 陽性細胞からドパミン神経前駆細胞への分化に重要な転写因子は、脈絡叢上皮細胞への分化にも関与することが知られている (Nat Rev Neurosci. 2015; 16: 445-57) ことから、ドパミン神経前駆細胞へ分化する条件下で一部の Corin 陽性細胞が脈絡叢上皮細胞に分化したと考えられる。臨床試験では本品に含まれる脈絡叢上皮細胞により生じうる有害事象は生じていない (6.R.2項参照)。

を検体とした規格試験において、 マーカー(陽性率) の規格値を臨床試験において移植された治験製品の実績に基づき % と設定し、上皮様細胞を含む目的外細胞の混入率を管理することで、上皮様細胞の混入に起因する潜在的なリスクは管理可能であると考ええる。

2.2.6.4 ベリフィケーション

製造工程に関して、目的の品質の製品を一貫して製造できることを予測的にプロセスバリデーションで担保することが困難であることから、市販後の製造で継続的に、以下の項目により構成されるベリフィケーションを実施することで、ロットごとに目的の品質の製品が製造できたことを確認する計画とされている。

-
-
-
-

2.2.7 製品の管理

製品の規格及び試験方法は、表 6 のとおりである。

表 6 製品の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
マイコプラズマ否定試験	核酸増幅法 (日本薬局方参考情報)
エンドトキシン試験	比濁法 (日本薬局方)
無菌試験 ^{*2}	バクテアラート法

*1 :

*2 :

なお、規格試験とは別に、出荷後の確認試験として、最終製品を用いた無菌試験 (メンブランフィルター法) が実施され、移植後に結果が確認される。

2.2.8 安定性

製品の安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表7 製品の安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
保存安定性試験	3	■ (申請製法)	5±3℃	31 時間	シクロオレフィンポリマー製チューブ本体、クロロブチルゴム製ゴム栓及びポリプロピレン製キャップ

保存安定性試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。また、輸送安定性試験により、輸送による影響がないことが確認されている。

以上より、本品の有効期間は、シクロオレフィンポリマー製チューブ本体、クロロブチルゴム製ゴム栓及びポリプロピレン製キャップを用いて5±3℃で保存するとき、31 時間とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、iPS 細胞セルバンク及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

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 (CTD 3.2.P.2.3)

3.1.1 ドパミン放出

本品を 28 日間成熟培養することでドパミン神経細胞へ分化誘導した後、カリウム刺激後の上清中に放出されたドパミン量が LC-MS 又は LC-MS/MS により測定された。ドパミン量 (平均値±標準誤差) は 1.2 ± 0.4 pmol/DNA μg^3) であり、本品は、ドパミン分泌能を有するドパミン神経細胞に分化・成熟することが確認された。

3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.1-01)

3.2.1 6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラットを用いた有効性試験

雄 6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラット⁴⁾ に対し、本品群 (15 匹) として本品 4×10^5 cells 又は対照群 (10 匹) として生理食塩水が 6-OHDA 投与側の線条体に移植又は投与された。本品移植前及び本品移植後 24 週時点までのメタンフェタミン誘発回転運動⁵⁾ が旋回運動測定装置により評価された。また、本品移植後 25 週時点の移植部位におけるヒトドパミン神経細胞 (hNu/TH 共陽性細胞) 数が免疫組織化学染色により評価された。

メタンフェタミン誘発回転運動評価の結果は表 8 のとおりであり、本品移植後 16 週以降、本品群のメ

³⁾ カリウム刺激が行われた細胞を超音波破砕して得られた DNA を定量することにより、単位量当たりのドパミン放出量が算出された。

⁴⁾ 6-OHDA (ドパミン神経細胞とノルアドレナリン神経細胞に作用する神経毒) 及びデシプラミン (ノルアドレナリントランスポーター阻害薬) を片側の内側前脳束に投与し、同側の黒質線条体経路ドパミン神経細胞を脱落させた PD モデルラット。

⁵⁾ ドパミン放出誘導物質であるメタンフェタミンを投与すると、左右の脳内ドパミン量不均衡により、一方向への回転運動を呈する。

タンフェタミン誘発回転数は対照群と比較して少ない傾向が認められ、移植後 24 週時点での本品群のメタンフェタミン誘発回転数は対照群と比較して有意な減少が認められた。

表 8 6-OHDA 誘発 PD モデルラットにおけるメタンフェタミン誘発回転数

測定時点	対照群*1 (10 匹)	本品群 (15 匹*2)
移植前	985.9±153.8	1031.3±208.4
移植後 4 週	966.5±312.1	993.2±374.2
移植後 8 週	1135.8±255.9	984.7±445.7
移植後 12 週	1276.2±214.1	1264.5±461.2
移植後 16 週	1321.7±353.8	1053.5±402.3
移植後 20 週	1140.2±523.8	787.5±479.2
移植後 24 週	1210.6±499.3	473.8±645.8*3

平均値±標準偏差 (90 分あたりの回転数)

*1: 生理食塩水

*2: 移植後 8 週及び 12 週は 14 匹、移植後 16 週以降は 13 匹。脱落は、死亡又は衰弱によるものであった。

*3: $p < 0.01$ (Wilcoxon test)

免疫組織化学染色の結果、本品移植後 25 週時点の移植部位におけるヒトドパミン神経細胞 (hNu/TH 共陽性細胞) 数 (平均値±標準偏差) は、 2312.0 ± 676.5 cells/匹であった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の作用機序について、ドパミン放出試験 (3.1.1 項) 及び 6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラットを用いた有効性試験 (3.2.1 項参照) の結果から、ドパミン神経前駆細胞が移植された線条体に生着しドパミン神経に分化・成熟し、ドパミンを分泌することが示唆されると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、雄 6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラット⁴⁾を用いた単回移植生体内分布試験の成績が提出された。また、本品の臨床体内動態に関して、IACT16049-02 試験⁶⁾での生着の評価結果が提出された。

4.1 非臨床体内動態

4.1.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、脳内のヒト核 (hNu) 陽性細胞は免疫組織化学染色法により、脳以外の組織のヒト核ゲノム DNA はヒト Alu-qPCR 法により測定された。

4.1.2 生体内分布

本品を用いた表 9 に示す試験が実施され、脳組織への hNu 陽性細胞及びその他の組織へのヒト核ゲノム DNA の分布が評価された。移植した細胞は移植部位に限局しており、移植部位から離れた場所には

⁶⁾ 本品の移植時に併用するタクロリムスの有効性及び安全性を検討する目的の治験。本品が移植された症例は IACT16049-01 試験と同一。

確認されなかった。

表9 本品の単回線条体内移植による本品の生体内分布試験

試験系	観察期間	用量 (cells)	結果概要	添付資料
雄 6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラット	25 週間	4×10 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> 移植後 25 週時点において、13 匹^{*1} 全数で、移植部位周辺部に hNu 陽性細胞が検出された。また、13 匹中 5 匹で右大脳脚にも hNu 陽性細胞が検出されたが、その数は移植部位周辺と比較して少なかった。 移植片内の Ki-67 陽性率 (平均値±標準偏差) は 0.26 ±0.29%であった。 	4.2.1.1
			<ul style="list-style-type: none"> 移植後 25 週時点において、13 匹^{*1} 全数で、すべての組織 (血液、脳脊髄液、脊髄、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓及びリンパ節) でヒト核ゲノム DNA は定量下限未満であった。 	4.2.2.3

*1: 本品を 15 匹に移植したが、そのうち、2 匹が死亡又は衰弱により脱落のため、13 匹で解析を行った。

4.1.3 代謝及び排泄

本品の代謝及び排泄を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.2 臨床体内動態

4.2.1 分析法

本品の臨床体内動態評価として、IACT16049-02 試験の有効性解析対象集団の 6 例について、本品の線条体への生着が頭部 MRI 画像及び PET 画像 ([¹⁸F] FDOPA) により判定された。

4.2.2 移植部位での生着評価

被殻への移植後 12 カ月、24 カ月いずれの時点でも、全例 (6/6 例) で本品の生着が認められた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果から、線条体内に移植された本品は移植後 25 週時点で移植部位及び移植部位周辺に限局し、増殖活性は低いと考えられた。また、他の臓器に分布する可能性は低いと考えられる。

臨床試験の結果から、線条体内に移植された本品の移植後 24 カ月時点までの生着が確認された。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本品の非臨床安全性に関する資料として、免疫不全マウスを用いた単回移植の一般毒性試験、造腫瘍性試験及び奇形腫形成試験の成績が提出された。特に記載のない限り、溶媒として生理食塩水が使用された。

5.1 単回移植毒性試験

表 10 に示す、本品を両側の線条体に移植した雌雄 NOG マウスを用いた単回移植毒性試験（26 週間観察）が実施された。

表 10 単回移植毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (cells/移植部位)	主な所見	添付資料
雌雄マウス (NOG)	線条体内	26 週間	0、片側 2×10 ⁵ 、 両側	死亡：2/16（雄）、1/16（雌） 全身臓器での細菌検出*1（雄）、左心房の 膿瘍*1（雄）、悪性リンパ腫（雌）*2 移植部位の神経様細胞・グリア様細胞*3、 上皮様細胞*4、コレステリン裂隙、グリオ ーシス*5、マクロファージ内の褐色色素*5・ 骨破片／石灰化*5	4.2.3.1-01

*1：副腎・胆嚢・心臓・腎臓・肝臓、腸間膜／下顎リンパ節で細菌が検出され、左心房では膿瘍が認められたが、NOG マウスの免疫不全に起因した自然発生の所見又は移植手技のストレスに起因した所見と判断された。

*2：Ku80 陰性であること、対照群においても認められていること、NOG マウスでの悪性リンパ腫の自然発生の報告（Exp Anim 2017; 66: 425-35 等）があることから、本品の移植に関連する死亡ではないと判断された。

*3：形態学的に判断された。

*4：抗ケラチン抗体及び抗 TTR 抗体に陽性反応を示した。

*5：対照群、本品群いずれにおいても同様の発現頻度で認められた。

移植部位において、ドパミン神経前駆細胞から分化した神経様細胞及びグリア様細胞以外に、本品に由来する上皮様細胞が認められ、一部の個体では管腔構造を形成した。上皮様細胞による周辺組織の圧排及び傷害性変化は認められなかった。上皮様細胞の一部は Ki-67 陽性を示したものの、陽性率（平均値±標準偏差）は 0.9±1.23%であり、移植部位に限局した所見であることから、異常増殖を示す所見ではないと判断された（5.R.1 項参照）。

本品の移植部位にコレステリン裂隙が認められたが、生着せず壊死した細胞又は移植手技による脳実質の壊死又は炎症に伴い生じるコレステリン結晶に起因する所見であり、周辺組織への影響は認められていないこと、コレステリン結晶はマクロファージの貪食により回復性が期待されることから、ヒトにおける安全性上の懸念となる所見ではないと判断された。本品及び対照群の移植部位にグリオーシス、マクロファージ内の褐色色素及び骨破片／石灰化が認められた。グリオーシス及びマクロファージ内の褐色色素は移植手技に起因した出血、炎症等に起因する所見で、所見の程度が軽微又は軽度であることから、ヒトでの安全性上の懸念となる所見ではないと判断された。骨破片／石灰化はヒトの脳外科手術では通常生じていないことから、マウスでの移植手技に起因したマウス特有の所見であり、ヒトでの安全性上の懸念となる所見ではないと判断された。

5.2 造腫瘍性試験

表 11 に示す NOG マウスを用いた造腫瘍性試験が実施された。本品及び本品の原料である iPS 細胞（MCB003）を規格値（2.2.6.2 項参照）から算出される最大量まで添加した細胞懸濁液において、腫瘍形成及び奇形腫形成は認められなかった。

表 11 造腫瘍性試験

試験系	概要・結果	添付資料
雌雄マウス (NOG)	<p>8 週齢の NOG マウスの右側線条体に、以下の被験物質が移植された。39 週間後に剖検され、病理組織学的検査（全身の臓器を対象）、及び免疫組織学的検査を含む検査が実施された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品群：0、2×10^5 cells/移植部位 スパイク群^{*1}：本品 2×10^5 + MCB003 細胞 [] cells/移植部位 MCB003 細胞群：2×10^5 cells/移植部位 <p>本品群及びスパイク群において、移植部位及び全身臓器で本品移植に関連した腫瘍形成及び奇形腫形成は認められなかった^{*2}。移植部位で本品に由来する上皮様細胞の形成が認められたが、当該細胞に異常増殖特性は認められず、腫瘍形成を示す所見ではないと判断された。</p> <p>MCB003 細胞群において、移植部位に奇形腫形成が認められた。</p>	4.2.3.1-02
雌雄マウス (NOG)	<p>7～8 週齢の NOG マウスの右側線条体に、本品 0 又は 2×10^5 cells/移植部位が移植された。52 週間後に剖検され、病理組織学的検査（全身の臓器を対象）及び免疫組織学的検査を含む検査が実施された。</p> <p>移植部位及び全身臓器において、本品移植に関連した腫瘍形成及び奇形腫形成は認められなかった^{*3}。移植部位に本品由来と推定される Ki-67 陽性の神経様細胞及びグリア様細胞が認められたが、当該細胞が腫瘍形成に関与するような所見は認められなかった。</p> <p>移植部位に本品に由来する上皮様細胞の形成が認められ、一部の細胞は Ki-67 陽性であったが、移植部位の一部に限局したものであり、異常増殖を示す所見ではないと判断された。</p>	4.2.3.1-03 (参考)
雄マウス (NOG)	<p>5～9 週齢の NOG マウスの背部皮下に、以下の被験物質がマトリゲルマトリックスに混和して移植された。対照群としてマトリゲルマトリックスが投与された。26 週間後に剖検され、病理組織学的検査（背部皮下及びその周辺組織並びに肉眼的異常部位を対象）及び免疫組織学的検査を含む検査が実施された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品群：0、6×10^5 cells/移植部位 スパイク群：本品 6×10^5 + MCB003 細胞 $6 \times 10^0 \sim 6 \times 10^4$ cells/移植部位 MCB003 細胞群：6×10^5 cells/移植部位 HeLa 細胞群：6×10^5 cells/移植部位 201B7 細胞群^{*4}：6×10^5 cells/移植部位 <p>本品群及びスパイク群において、移植部位で腫瘍が認められた。移植部位で認められたヒト細胞集団に少数の Ki-67 陽性細胞が含まれたものの、腫瘍体積の増大は認められず退縮傾向を示し、病理組織学的検査結果から、腫瘍形成又は奇形腫形成を示す所見ではないと判断された。腫瘍はマトリゲル又はマトリゲルに起因した炎症反応に伴う腫瘍と考えられた。</p> <p>MCB003 細胞群において、6×10^5 cells 皮下移植後 16 週間の観察期間中に腫瘍又は奇形腫形成は認められなかった^{*5}。</p> <p>HeLa 細胞群及び 201B7 細胞群において、移植 16 週間後までに移植部位で腫瘍形成及び奇形腫形成を示唆する腫瘍体積の増大が認められた。</p>	4.2.3.1-05 (参考)

*1：本品の規格値（ [] マーカー： [] % [] ）から算出される最大量の iPS 細胞（MCB003 細胞）が添加された。

*2：本品移植群の死亡個体全身にリンパ腫等の腫瘍性病変が認められたが、Ku80 陰性であったことから自然発生所見であると判断された。

*3：生存個体及び死亡個体で全身に腫瘍性病変が認められたが、Ku80 陰性であったことから自然発生所見であると判断された。

*4：本品の原料となる iPS 細胞（MCB003 細胞）とは異なる iPS 細胞で、皮下組織内移植時に細胞増殖及び奇形腫形成することが知られている細胞。201B7 細胞を 6×10^5 cells 移植後 16 週間までに皮下組織内において細胞増殖及び奇形腫形成を示唆する腫瘍体積増加が確認されたことから、本試験系により腫瘍形成又は奇形腫形成を評価する妥当性が示されたと判断された。

*5：NOG マウスの精巢内に MCB003 細胞を 6×10^5 cells 移植後、16 週間までに移植部位の腫瘍体積増加が認められ、潜在的な奇形腫形成能があると判断された。一方、MCB003 細胞を単独で皮下移植する陽性対照群を設定したところ、 6×10^5 cells 皮下移植後 26 週間までに、皮下組織内に腫瘍形成又は奇形腫形成は認められなかった。

5.3 製造工程由来不純物の安全性評価

本品の製造工程由来不純物について、本品における残存量、公表論文、及び本品（ [] ）を用いた単回移植毒性試験成績（5.1 項参照）に基づく安全性評価の結果から、本品に残留する不純物がヒトに対し安全性上のリスクを与えるものではないと申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 本品移植部位に認められた上皮様細胞について

単回移植毒性試験及び造腫瘍性試験において、本品を線条体内に移植した NOG マウスの移植部位で上皮様細胞が認められ、一部の個体では管腔構造を形成したことについて、申請者は以下のように説明している。

認められた上皮様細胞は、組織構造、抗ケラチン抗体及び抗 TTR 抗体に陽性反応を示したこと等から、脈絡叢上皮細胞であると考えられた。本品移植後に認められた上皮様細胞は、ドパミン神経前駆細胞から分化したものではなく、製造工程中で一部の Corin 陽性細胞が脈絡叢上皮細胞に分化し、本品中に残留したものとする (2.2.6.3 項参照)。上皮様細胞及び上皮様細胞からなる管腔状の構造物が認められたことは、以下の点から、本品の毒性を示す所見ではないと考える。

- 本品を線条体に移植した雌雄 NOG マウスを用いた造腫瘍性試験 (39 週間観察) の病理組織学的検査において、上皮様細胞集塊による周辺組織の圧排、乳頭状増殖及び周辺組織の傷害は認められていないこと (5.2 項参照)。なお、NOG マウスにおける線条体容積あたりの移植細胞数は、ヒトでの線条体容積あたりの移植量を上回っている。
- 上皮様細胞の一部は Ki-67 陽性を示したものの陽性細胞率 (平均値±標準偏差) は $0.9 \pm 1.23\%$ 程度であり (5.1 項参照)、本品の造腫瘍性試験における最長 52 週間までの評価で、腫瘍化を示す所見は認められていないこと (5.2 項参照)。

市販製品においても上皮様細胞が認められる可能性はあるものの、以上の内容を踏まえると、本品の臨床使用にあたり安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、NOG マウスを用いた試験で認められた上皮様細胞及び上皮様細胞からなる管腔状の構造物形成について、正常組織への影響及び腫瘍形成が認められていないことを踏まえ、安全性の懸念が低い所見であると判断した旨の申請者の説明を了承した。ただし、市販製品においても上皮様細胞及び当該上皮様細胞からなる構造物が形成される潜在的な可能性はあることから、本品をヒト線条体内に移植したときの安全性については、臨床項において引き続き議論する (6.R.2 項参照)。

5.R.2 本品の造腫瘍性リスクについて

本品は未分化多能性幹細胞である iPS 細胞から分化誘導した細胞であることから、目的細胞に加え、混在した未分化 iPS 細胞及び目的外細胞の造腫瘍性及び奇形腫形成のリスクが想定されることについて、申請者は以下のように説明している。

本品の原料である iPS 細胞 (MCB003 細胞) のみを NOG マウスの脳実質内 (線条体内) に移植した場合には奇形腫形成が認められた。一方で、本品、又は本品の規格値から想定される最大量の iPS 細胞 (MCB003 細胞) と本品を混和した被験物質を線条体内に移植した場合、ヒトの予定臨床用量の約 7.3 倍 (線条体容積比換算) 又は 40 倍 (体重換算) で移植したときでも、39 週間までの観察で腫瘍形成及び奇形腫形成は認められず、参考資料であるが 52 週間の観察においても腫瘍形成及び奇形腫形成は認められなかった (5.2 項参照)。また、未分化 iPS 細胞以外の目的外細胞として、悪性形質転換細胞、上

皮様細胞又は上皮様細胞の前駆細胞が含まれる可能性があると考えられるが、目的外細胞に起因した造腫瘍性及び奇形腫形成は認められなかった。以上より、本品に残存する iPS 細胞には奇形腫形成の潜在的なリスクがあるものの、本品の品質管理で想定される未分化 iPS 細胞の含有量、本品の申請用法及び用量又は使用方法並びに投与経路においては、造腫瘍性及び奇形腫形成のリスクは低いと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、未分化 iPS 細胞以外の目的外細胞のうち、上皮様細胞又は上皮様細胞の前駆細胞の造腫瘍性及び奇形腫形成のリスクについては、5.R.1 項に記載したとおりである。

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

本品の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。

表 12 本品の有効性及び安全性に関する臨床試験 (評価資料)

相	試験名 (jRCT 番号)	対象患者	移植症例数	用法・用量の概略	観察期間	評価項目
I/II	IACT16049-01 試験 (jRCT2090220384)	PD 患者	7 例	<p><本品> (1~3 例目) *1 両側の被殻内に 4.8×10^6 個移植 (片側 2.4×10^6 個ずつ) (4~7 例目) 両側の被殻内に $8.4 \times 10^6 \sim 10.8 \times 10^6$ 個移植 (片側 $4.2 \sim 5.4 \times 10^6$ 個ずつ)</p> <p><タクロリムス> 本品移植日から 52 週間、経口投与する。0.03 ~ 0.15 mg/kg (標準用量として 0.06 mg/kg) を 1 日 2 回投与で開始し、目標血中濃度はトラフ値で 5~10 ng/mL の範囲で調整する。その後 12 週かけて漸減する。</p>	本品移植後 24 カ月間	安全性 有効性

*1: 1 例目は、安全性を考慮し、片側のみに移植され、本品移植後 6 カ月時点で、効果安全性評価委員会において安全性に重大な問題がないことが確認された後、対側にも本品が移植された。2 例目以降は両側に同時移植された。

また、IACT16049-01 試験では、本品移植時のタクロリムスの有効性及び安全性も同時に検討された。当該検討は IACT16049-02 試験 (jRCT 番号: jRCT2091220385) として実施され、IACT16049-02 試験成績も評価資料として提出された。

6.1 評価資料

6.1.1 国内臨床試験

6.1.1.1 IACT16049-01 試験 (CTD 5.3.5.2-01<2018 年 8 月~2023 年 12 月>)

薬物治療のみでは症状のコントロールが困難になっているが、レボドパ製剤に対する反応性が完全に失われていない PD 患者 (目標症例数 7 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非盲検非対照国内試験 (IACT16049-01 試験) が、1 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • MDS PD の臨床診断基準 (Mov Disord 2015; 30: 1591-601) に準じて、PD (臨床的確定例又は臨床的ほぼ確実例) と診断されている • 既存の薬物治療では症状のコントロールが十分に得られていない • 同意取得時の年齢が 50 歳以上 70 歳未満である • PD の罹病期間が 5 年以上である • オンとオフの状態を有する (MDS-UPDRS Part III 及び症状日誌の評価より確認する) • オフ時の H&Y 重症度分類が 3 度以上である • オン時の H&Y 重症度分類が 3 度以下である • 抗 PD 薬休薬時の L-dopa 反応性が 30% 以上である • DAT スキャンにおいて、基底核領域で PD に特徴的な低下パターンを認める • 登録前 7 日以内の臨床検査にて、以下の臓器機能を有する <ul style="list-style-type: none"> ➢ 好中球：2,000/μL 以上 ➢ 血小板：5.0×10^4/μL 以上 ➢ AST、ALT：施設基準上限値の 3.0 倍以下 ➢ 総ビリルビン：施設基準上限値の 1.5 倍以下 ➢ eGFR：60 mL/min/1.73 m² 以上
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 頭部 MRI において、症候性の器質的病変が認められる • 認知症又は認知症のリスクが高いと判断される • 以下のいずれかの合併症を有する <ul style="list-style-type: none"> ➢ 悪性新生物 ➢ てんかん ➢ 精神疾患 (鬱病、双極性障害、統合失調症等) ➢ その他、重篤な合併症 (脳血管障害、心疾患、慢性呼吸器疾患、コントロール不良の高血圧、糖尿病等) • 以下のいずれかの既往を有する <ul style="list-style-type: none"> ➢ 悪性新生物 ➢ てんかん ➢ 脳出血 ➢ 精神疾患 (鬱病、双極性障害、統合失調症等) ➢ 淡蒼球手術、視床手術、脳深部刺激手術

IACT16049-01 試験における各患者の治験期間は、一次登録⁷⁾から最終観察日までとされた。二次登録⁷⁾からタクロリムスの投与終了日又は治験中止判定日までが治験治療期間とされ、本品移植から 24 カ月まで⁸⁾が観察期間とされた。

用法及び用量又は使用方法は、片側あたり本品 2.4×10^6 個を、全身麻酔下、定位脳手術システムを用いて両側被殻に単回移植することとされた。1 例目の患者は、安全性を考慮して、片側の被殻のみに本品が移植され、移植後 6 カ月時点で、効果安全性評価委員会において安全性に重大な問題がないことが確認された後、対側にも本品が移植された。2 例目以降の患者には両側被殻に本品が同時移植された。また、治験の途中で用量が変更され、4 例目以降の患者には片側あたり本品 $4.2 \sim 5.4 \times 10^6$ 個が移植された (1~3 例目が低用量群、4~7 例目が高用量群とされた)。

また、生体内での本品の生着を目的として、本品移植日の朝から 52 週間タクロリムスを経口投与することとされた。タクロリムスは 1 回 $0.03 \sim 0.15$ mg/kg (標準用量として 0.06 mg/kg) を 1 日 2 回投与で開始し、目標血中濃度をトラフ値で $5 \sim 10$ ng/mL の範囲として用量を調節し、52 週間の投与後は、12 週間かけて漸減することとされた。

⁷⁾ スクリーニングを実施し適格性が確認されたときが一次登録、再度の検査、観察及び調査を行い適格性が確認されたときが二次登録とされた。本品は二次登録から 28 日以内に移植された。

⁸⁾ 1 例目については両側移植後 24 カ月までが観察期間とされた。

IACT16049-01 試験には、8 例が一次登録され、このうち本品を移植する前に治験責任医師の判断で治験を中止した 1 例を除く 7 例が二次登録された。7 例全例に本品が移植され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、両側同時に本品を移植された 6 例が有効性解析対象集団とされた。

IACT16049-01 試験における人口統計学的特性及び他の基準値の特性の患者ごとの一覧は、表 14 のとおりであった。

表 14 人口統計学的特性及び他の基準値の特性の患者ごとの一覧

項目	低用量群			高用量群			
	PD01	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
性別	男	女	女	男	男	男	女
年齢 (歳)	50	62	60	61	69	58	56
HLA 適合*1	完全一致	部分一致	部分一致	完全一致	部分一致	完全一致	部分一致
レボドパ反応性改善率 (%)	69.7	89.7	67.3	57.4	75.8	68.0	67.0
罹病期間 (年)	10.3	8.8	9.5	10.3	8.7	12.2	9.5
LEDD (mg)	665.5	1137.9	957.6	1276.5	839.4	1514.0	1027.5

*1 : iPS 細胞のドナーと HLA-A、B、C、DR、DQ 及び DP の 6 座すべて一致した場合を完全一致とした。PD02 及び PD08 は HLA-A 及び DQ の 2 座が一致、PD03 及び PD05 は、HLA-A 及び HLA-DQ の 1 座がそれぞれ一致した。

主要評価項目は、(1) 有害事象の発現頻度と程度及び (2) 移植後 24 カ月における脳内の移植片増大 (3 cm³ を超える) ⁹⁾ の有無 (MRI) とされた。主要評価項目の結果は、以下のとおりであった。

(1) 有害事象の発現頻度と程度

有害事象の発現割合は 100% (7/7 例)、本品の副作用の発現割合は 14.3% (1/7 例)、その他治験治療に関連のある有害事象の発現割合は 71.4% (5/7 例) であった。2 例以上に認められた有害事象は適用部位そう痒感 [4 例 (低用量群 2 例、高用量群 2 例、以降同順)]、腎機能障害 [3 例 (2 例、1 例)]、閉所恐怖症 [2 例 (2 例、0 例)]、転倒、尿潜血陽性 [各 2 例 (0 例、2 例)]、齲歯、悪心、創合併症、ジストニア [各 2 例 (1 例、1 例)] であった (表 15)。

表 15 有害事象の発現割合

MedDRA/J v26.1	低用量群 (3 例)	高用量群 (4 例)	全体 (7 例)
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	1 (25.0)	1 (14.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1 (33.3)	0	1 (14.3)
回転性めまい	0	1 (25.0)	1 (14.3)
眼障害			
硝子体浮遊物	0	1 (25.0)	1 (14.3)
胃腸障害			
腹部不快感	1 (33.3)	0	1 (14.3)
上腹部痛	1 (33.3)	0	1 (14.3)
齲歯	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
下痢	0	1 (25.0)	1 (14.3)

⁹⁾ 日本脳神経外科学会のガイドライン (脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009) で被殻出血の手術適応となる血腫量は 31 cm³ 以上とされていることを踏まえ、移植片が直線的に増大すると仮定しても 20 年後に移植片が 31 cm³ を超えないよう、2 年後では 3.1 cm³ を限界点とする基準が設定された。

MedDRA/J v26.1	低用量群 (3例)	高用量群 (4例)	全体 (7例)
器官別大分類 (SOC)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
基本語 (PT)			
悪心	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
嘔吐	1 (33.3)	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位そう痒感	2 (66.7)	2 (50.0)	4 (57.1)
悪寒	0	1 (25.0)	1 (14.3)
不快感	0	1 (25.0)	1 (14.3)
発熱	1 (33.3)	0	1 (14.3)
治療用製品効果減弱	1 (33.3)	0	1 (14.3)
肝胆道系障害			
肝機能異常	1 (33.3)	0	1 (14.3)
高ビリルビン血症	0	1 (25.0)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症			
結膜炎	0	1 (25.0)	1 (14.3)
膀胱炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)
爪の皮膚糸状菌症	1 (33.3)	0	1 (14.3)
上咽頭炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)
副鼻腔炎	0	1 (25.0)	1 (14.3)
細菌性結膜炎	0	1 (25.0)	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	0	2 (50.0)	2 (28.6)
肋骨骨折	0	1 (25.0)	1 (14.3)
気脳体	0	1 (25.0)	1 (14.3)
術後高血圧	0	1 (25.0)	1 (14.3)
創傷	0	1 (25.0)	1 (14.3)
創合併症	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
臨床検査			
C-反応性蛋白増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)
体重減少	0	1 (25.0)	1 (14.3)
尿潜血陽性	0	2 (50.0)	2 (28.6)
頭部磁気共鳴画像	0	1 (25.0)	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (33.3)	0	1 (14.3)
背部痛	1 (33.3)	0	1 (14.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (25.0)	1 (14.3)
筋緊張	1 (33.3)	0	1 (14.3)
神経系障害			
ジスキネジア	0	1 (25.0)	1 (14.3)
ジストニア	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
頭痛	1 (33.3)	0	1 (14.3)
感覚鈍麻	0	1 (25.0)	1 (14.3)
精神障害			
不安	0	1 (25.0)	1 (14.3)
閉所恐怖症	2 (66.7)	0	2 (28.6)
幻嗅	0	1 (25.0)	1 (14.3)
腎および尿路障害			
緊張性膀胱	0	1 (25.0)	1 (14.3)
頻尿	0	1 (25.0)	1 (14.3)
腎機能障害	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻漏	1 (33.3)	0	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	0	1 (25.0)	1 (14.3)
湿疹	1 (33.3)	0	1 (14.3)
血管障害			

MedDRA/J v26.1	低用量群 (3例)	高用量群 (4例)	全体 (7例)
器官別大分類 (SOC)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
基本語 (PT)			
起立性低血圧	0	1 (25.0)	1 (14.3)
末梢冷感	0	1 (25.0)	1 (14.3)
製品の問題			
医療機器破損	1 (33.3)	0	1 (14.3)

高度の有害事象は認められず、中等度のジスキネジアが1例（高用量群のPD01）に発現した。本事象の転帰は未回復であったが、本品とは関連なしと判断された。その他の事象はいずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び移植片摘除に至った有害事象は認められなかった。

(2) 移植後24カ月における脳内の移植片増大（3 cm³を超える）の有無（MRI）

患者ごとの移植片分画の大きさの推移は表16のとおりであった。本品移植後の移植片体積について、7例全例で本品移植後24カ月に左右それぞれで3 cm³（3,000 μL）を超える脳内の移植片の増大は認められなかった。

表16 移植後24カ月における頭部MRIによる脳内の移植片分画の大きさ（μL*1）

時点	低用量群			高用量群				
	PD01	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	
右	4週（両側手術後）	78.27	150.39	68.53	75.74	154.50	22.90	118.90
	12週（両側手術後）	75.71	212.40	105.38	129.90	86.40	33.20	75.80
	6カ月（両側手術後）	38.66	216.80	98.50	167.80	158.80	68.80	139.90
	12カ月（両側手術後）	93.83	314.40	128.63	248.70	127.10	112.90	176.10
	16カ月（両側手術後）	83.54	380.90	197.40	134.30	67.70	159.10	216.40
	18カ月（両側手術後）	79.65	385.20	137.13	248.30	95.80	117.60	180.60
	24カ月（両側手術後）	131.33	433.60	180.90	293.30	70.80	143.20	207.00
左	4週（1例目のみ）	0.00	—	—	—	—	—	—
	12週（1例目のみ）	0.00	—	—	—	—	—	—
	6カ月（1例目のみ）	4.00	—	—	—	—	—	—
	4週（両側手術後）	—	46.47	107.68	34.34	103.10	44.80	28.40
	12週（両側手術後）	—	85.90	72.14	137.80	134.20	79.60	30.00
	6カ月（両側手術後）	11.00	185.40	142.48	166.60	106.70	118.80	42.90
	12カ月（両側手術後）	13.93	299.70	247.48	177.70	183.10	318.20	154.60
	16カ月（両側手術後）	8.83	372.80	291.11	362.40	204.20	224.10	279.30
	18カ月（両側手術後）	17.52	302.20	210.36	186.80	215.80	191.50	95.00
	24カ月（両側手術後）	11.34	411.00	278.40	241.90	182.00	173.70	428.10

—：評価せず

*1：移植片分画の大きさはμLとして測定された。

6.1.1.2 IACT16049-02 試験（CTD 5.3.5.2-02<2018年8月～2023年12月>）

IACT16049-01 試験において本品移植時のタクロリムスの有効性及び安全性も同時に検討され、IACT16049-02 試験成績として提出された。

タクロリムスの用法は、本品移植日の朝から52週間経口投与することとされた。用量は、1回0.03～0.15 mg/kg（標準用量として0.06 mg/kg）を1日2回投与で開始し、目標血中濃度をトラフ値で5～10 ng/mLの範囲として用量を調節し、52週間の投与後は、12週間かけて漸減することとされた。

有効性の主要評価項目は、本品移植後 12 週及び 12 カ月の累積拒絶反応抑制率（非発現率）¹⁰⁾ とされた。いずれの時点においても累積拒絶反応抑制率（非発現率）は 100%（6/6 例）であり、有効性解析対象の 6 例全例で拒絶反応なしと判定された。

安全性について、タクロリムスの副作用の発現割合は 42.9%（3/7 例）であった。2 例以上に認められた副作用は、腎機能障害 2 例であった。その他は、肝機能異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、爪の皮膚糸状菌症、膀胱炎各 1 例であった。重症度はいずれも軽度で、腎機能障害及び爪の皮膚糸状菌症の各 1 例が未回復であった以外は回復であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。投与量の減量に至った有害事象は腎機能障害の 1 例で、投与開始後 243 日に発現し、転帰は未回復であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 有効性について

6.R.1.1 有効性評価に関する審査方針について

申請者は、IACT16049-01 試験の結果に基づき本品の有効性を説明することについて、以下のように説明している。

(1) 有効性に関する評価項目について

IACT16049-01 試験は、本品の安全性の確認が主たる目的であるが、有効性についても評価を行った。本品の有効性評価は、以下の点を踏まえ、画像評価（ ^{18}F FDOPA PET 及び生着）及び抗 PD 薬の影響を排除したオフ時の運動症状（MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale）による評価が重要であると考えられる。

- MRI による移植片の大きさ及び移植部位への ^{18}F FDOPA 集積の評価により、本品が生着しドパミン神経細胞に分化して機能していることが確認できる。 ^{18}F FDOPA PET は、PD 患者の線条体でのドパミン合成能の評価を行う上で有用な検査手法である。PD 患者では、病態の進行とともに ^{18}F FDOPA 取込み量が被殻、尾状核の順に減少することから、定量的評価の 1 つである Ki 値¹¹⁾ が病態進行の評価に用いられている（Brain 2002; 125: 2248-56、Neuroimage 2011; 56: 1463-8）。
- オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアは、薬剤介入がない状態での運動症状の客観的評価であり、ドパミン神経の脱落の状態を反映していることから、複数の細胞移植試験や疾患修飾薬の臨床試験で、運動症状に対する病態進行の指標として、有効性の主要評価項目に設定されている（Ann Neurol 2003; 54: 403-14、Parkinsonism Relat Disord 2025; 132: 107257 等）。なお、PD 診断に必須の主要症状である無動の評価として、オフ時の MDS-UPDRS Part III のうち Bradykinesia subscale を評価した。
- H&Y 重症度は PD の病期を 5 段階に分類する指標で、1 段階ごとに病態の大きな変化を伴う指標である。薬剤で治療困難となった進行期の PD では不可逆的に病態が進行するため、疾患修飾作用を持たない既存の薬剤ではオフ時の H&Y 重症度は改善しないことから、H&Y 重症度に改善が認められるかを評価することは意義があると考えられる。

¹⁰⁾ 本品移植後 12 週間及び 12 カ月間に拒絶反応が一度もなかった症例の割合。

¹¹⁾ 脳内への ^{18}F FDOPA の取込み速度定数。線条体領域への ^{18}F FDOPA 取込み及び ^{18}F FDA への代謝を反映する。

(2) 試験デザインについて

IACT16049-01 試験は、当初、安全性評価を主目的とする FIH 試験として計画したこともあり、以下の点を考慮し、非盲検非対照試験として実施した。

- 対照群として偽手術群を設定した場合、偽手術の侵襲性による倫理的な問題がある。
- 本品の有効性は抗 PD 薬を休薬した **practically defined off** の状態で評価する必要があり、偽手術群又は標準治療群を設定した場合、患者にとって大きな負担になる。
- 指定難病である PD では、医療費助成を利用して経済的な負担を軽減して治療を受ける環境が整備されているため、偽手術群又は標準治療群を設定した試験では、患者の登録が困難であり試験途中の脱落も多くなると想定され、実施可能性は低い。

IACT16049-01 試験は、既存の薬物療法が十分に施されているにもかかわらずコントロールが不十分である患者を対象としている。PD は進行性の疾患であり、病態が不可逆的に悪化することから、**practically defined off** の状態での運動症状の評価については、対照群を設定しなくとも一定の評価は可能と考える。有効性評価において、プラセボ効果の影響が懸念されるが、プラセボ効果については、以下のように考える。

- $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET については客観的な評価であり、プラセボ効果による影響を受けないと考える。なお、メタ解析の報告 (J Parkinsons Dis 2022; 12: 759-71) では、9 試験中 4 試験 (評価期間 6~24 カ月) で $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET の結果が報告されたが、偽手術群の被殻及び尾状核で $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 取込み量の有意な改善は認められていない。
- オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアへのプラセボ効果は、以下の理由から小さいと考える。
 - 外科的手術を伴わない 2 つの疾患修飾薬の臨床試験 (N Engl J Med 2022; 387: 408-20、N Engl J Med 2022; 387: 421-32) のプラセボ群では、52 週時点のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの平均変化量は +6.1 [95%CI 4.0~8.2] 点及び +5.6 [標準誤差 0.9] 点と改善は認められず、時間経過に従い悪化する結果であった。
 - 外科的手術を伴う治療の臨床試験の偽手術群については、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが改善した報告及び悪化した報告の両方がある。メタ解析の報告 (J Parkinsons Dis 2022; 12: 759-71) では、9 試験の偽手術群での移植後平均約 1 年時点のオフ時の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの加重平均変化量 [95%CI] は -4.3 [-3.1~-5.6] であり、改善が認められている。オフ時の UPDRS Part III 合計スコアが最も改善した試験では、術後 1 年時点のオフ時 UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの平均変化量 [標準偏差] は -10.1 [12.26] であった (Lancet Neurol 2011; 10: 509-19)。一方で、当該試験と偽手術の手技が類似する別の試験では、術後 2 年時点のオフ時 UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの平均変化量 [標準誤差] は +8.4 [5.5] であった (Ann Neurol 2003; 54: 403-14)。以上のように、偽手術のプラセボ効果に一貫性はない。患者の治療効果への期待によるプラセボ効果は実際の治療効果なしには長期間続かないとの報告 (Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 412-20、Lancet Neurol 2011; 10: 509-19) を考慮すると、プラセボ効果が長期間持続する可能性は低いと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IACT16049-01 試験は、当初、安全性評価を主目的とする FIH 試験として計画されていたものであり、

対照群が設定されていないこと、対象症例数が7例と少数であることから、IACT16049-01試験の結果に基づき本品の有効性を評価することには限界がある。特に、オフ時のUPDRS Part III合計スコアに対するプラセボ効果の影響について、複数の外科的手術を伴わない薬物治療の臨床試験のプラセボ群では改善が認められていないが、一方で外科的手術を伴う治療の臨床試験の偽手術群では術後2年時点のオフ時のUPDRS Part III合計スコアのベースラインからの平均変化量は-8.2との報告(Lancet Neurol 2011; 10: 509-19)がある。プラセボ効果が長期間持続する可能性は低いとの申請者の説明に一定の理解はできるものの、IACT16049-01試験での評価時点である移植後2年においても、本品移植時の外科的手術(定位脳手術)に伴うプラセボ効果が一定程度存在する可能性は否定できないことに留意して結果を評価する必要がある。

本品の有効性評価にあたり、画像評価([¹⁸F] FDOPA PET及び生着)及び抗PD薬の影響を排除したオフ時の運動症状(MDS-UPDRS Part III合計スコア、H&Y重症度及びBradykinesia subscale)による評価が重要であるとの申請者の説明については理解可能である。したがって、これらの評価項目を、有効性に関する重要な評価項目として中心に評価することとし、その他の有効性に関する評価項目の結果も踏まえ、本品の有効性を総合的に評価する方針とした。

6.R.1.2 有効性の評価結果について

6.R.1.2.1 有効性に関する重要な評価項目の結果について

申請者は、画像評価([¹⁸F] FDOPA PET及び生着)及び抗PD薬の影響を排除したオフ時の運動症状(MDS-UPDRS Part III合計スコア、H&Y重症度及びBradykinesia subscale)の結果について、以下のよう

(1) 画像評価([¹⁸F] FDOPA PET及び生着)の結果について

1) [¹⁸F] FDOPAの被殻への集積

有効性解析対象集団6例における[¹⁸F] FDOPA取込みの結果は表17のとおりであり、[¹⁸F] FDOPAの集積が本品の移植部位である被殻に定性的に確認された。移植後24カ月において、被殻でのKi値は6例中5例でベースラインから増加しており、また、被殻/尾状核比¹²⁾は6例全例でベースラインから増加した。

¹²⁾ 本品を移植していない尾状核に対する本品を移植した被殻でのKi値の比。

表 17 [18F] FDOPA 取込みの患者ごとの結果の一覧 (被殻及び被殻/尾状核比、左右平均)

項目	時点	Ki : 被殻 (左右平均)						被殻/尾状核比 (左右平均) *2					
		低用量群		高用量群				低用量群		高用量群			
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	二次登録	0.0044	0.0046	0.0027	0.0024	0.0027	0.0023	0.4582	0.5382	0.3916	0.3470	0.3758	0.3687
	6 カ月	0.0040	0.0058	0.0026	0.0046	0.0032	0.0034	0.4595	0.5948	0.3540	0.6195	0.4225	0.4190
	12 カ月	0.0047	0.0055	0.0035	0.0040	0.0044	0.0037	0.5089	0.6303	0.4974	0.5058	0.5647	0.5125
	18 カ月	0.0042	0.0053	0.0033	0.0045	0.0045	0.0032	0.4847	0.6256	0.5027	0.6567	0.5717	0.4426
	24 カ月	0.0042	0.0054	0.0041	0.0049	0.0032	0.0042	0.4966	0.6498	0.6110	0.7065	0.4616	0.6186
変化量*1	二次登録	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	6 カ月	-0.0004	0.0012	-0.0001	0.0022	0.0005	0.0011	0.0013	0.0566	-0.0376	0.2725	0.0467	0.0503
	12 カ月	0.0003	0.0009	0.0008	0.0016	0.0017	0.0013	0.0507	0.0922	0.1058	0.1588	0.1889	0.1438
	18 カ月	-0.0001	0.0007	0.0006	0.0020	0.0018	0.0009	0.0264	0.0874	0.1111	0.3097	0.1959	0.0739
	24 カ月	-0.0002	0.0008	0.0014	0.0025	0.0005	0.0019	0.0384	0.1117	0.2194	0.3595	0.0858	0.2498

*1 : ベースラインは二次登録時とされた。

*2 : 被殻と尾状核 (左右平均) の Ki 値の比

片側ずつ本品が移植され、有効性解析対象集団から除外された患者 (PD01) における [18F] FDOPA 取込みの結果は表 18 のとおりであり、当該患者でも、移植した被殻部位で両側移植後 24 カ月に [18F] FDOPA の集積が定性的に確認された。また、移植後 24 カ月において、被殻での Ki 値がベースラインから増加しており、被殻/尾状核比¹²⁾ がベースラインから増加した。

表 18 [18F] FDOPA 取込みの結果 (被殻及び被殻/尾状核比、左右平均、PD01)

項目	時点	Ki : 被殻 (左右平均)	被殻/尾状核比 (左右平均) *4
実測値	二次登録	0.004332	0.4909
	6 カ月*2	0.003263	0.4339
	6 カ月*3	0.003287	0.4073
	12 カ月*3	0.004347	0.5214
	18 カ月*3	0.003724	0.5107
	24 カ月*3	0.004859	0.6119
変化量*1	二次登録	0	0
	6 カ月*2	-0.001069	-0.0570
	6 カ月*3	-0.001045	-0.0836
	12 カ月*3	0.000015	0.0305
	18 カ月*3	-0.000608	0.0198
	24 カ月*3	0.000527	0.1209

*1 : ベースラインは二次登録時とされた。

*2 : 片側への移植後

*3 : 残りの側への移植後

*4 : 被殻と尾状核 (左右平均) の Ki 値の比

2) 本品の生着

生着の判定は、IACT16049-02 試験において移植後 12 カ月及び 24 カ月時点で行われた。客観性を担保するため、評価時期までに得られた MRI 画像及び PET 画像 ([18F] FDOPA 及び [18F] GE180¹³⁾) を用いて、被殻での生着の有無を脳神経内科医及び放射線科医による合議の上で判定された。有効性解析対象集団 6 例全例で、移植後 12 カ月及び 24 カ月のいずれの時点でも被殻に生着ありと判定された。片

¹³⁾ 活性化ミクログリアに発現するとされる translocator protein に対するアンタゴニスト。神経炎症反応の評価に使用された。

側ずつ本品が移植され、有効性解析対象集団から除外された患者 (PD01) においても、両側被殻に生着ありと判定された。

(2) オフ時の運動症状の評価 (MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale) について

オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale の結果は、表 19 及び図 1~3 のとおりであった。

表 19 オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale の患者ごとの結果の一覧

項目	時点	オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア						オフ時の H&Y 重症度						オフ時の Bradykinesia subscale					
		低用量群			高用量群			低用量群			高用量群			低用量群			高用量群		
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	一次登録*2	34	59	73	66	58	36	4	5	5	5	3	3	11	23	26	18	23	13
	二次登録	34	55	71	59	52	34	4	5	5	5	3	3	14	20	22	17	21	11
	4 週	36	34	32	75	47	24	4	4	2	5	2	2	12	13	10	25	18	9
	12 週	18	49	19	73	36	26	4	4	2	5	2	2	7	20	4	26	13	9
	6 カ月	18	64	21	65	43	25	2	4	2	5	2	2	4	26	6	20	17	9
	12 カ月	25	38	21	67	49	23	4	4	2	5	2	2	7	11	8	24	20	9
	18 カ月	25	45	31	68	48	24	2	4	2	5	2	2	9	15	12	24	20	9
	24 カ月	23	50	39	64	55	17	2	4	5	5	2	2	9	16	15	23	22	7
変化量*1	一次登録	0	4	2	7	6	2	0	0	0	0	0	0	-3	3	4	1	2	2
	二次登録	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 週	2	-21	-39	16	-5	-10	0	-1	-3	0	-1	-1	-2	-7	-12	8	-3	-2
	12 週	-16	-6	-52	14	-16	-8	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	0	-18	9	-8	-2
	6 カ月	-16	9	-50	6	-9	-9	-2	-1	-3	0	-1	-1	-10	6	-16	3	-4	-2
	12 カ月	-9	-17	-50	8	-3	-11	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	-9	-14	7	-1	-2
	18 カ月	-9	-10	-40	9	-4	-10	-2	-1	-3	0	-1	-1	-5	-5	-10	7	-1	-2
	24 カ月	-11	-5	-32	5	3	-17	-2	-1	0	0	-1	-1	-5	-4	-7	6	1	-4

*1: ベースラインは二次登録時とされた。

*2: 一次登録から二次登録までの期間: PD02=11.3 カ月、PD03=7.7 カ月、PD04=17.1 カ月、PD05=19.8 カ月、PD06=20.2 カ月 (MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び Bradykinesia subscale)、20.5 カ月 (H&Y 重症度)、PD08=6.1 カ月。

1) オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア

オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、有効性解析対象集団の 6 例中 4 例で著効¹⁴⁾と判断された。移植後 24 カ月に著効とならなかった 2 例 (高用量群 PD05、PD06) のうち 1 例 (PD06) は、移植後 18 カ月まで改善が認められていたが、移植後 24 カ月に+3 となり悪化した。もう 1 例 (PD05) は移植後 4 週にスコアが上昇し、以降は移植後 24 カ月まで低下したが、ベースラインからの変化量は+5 となり悪化した。

¹⁴⁾ 事前に治験実施計画書において、偽手術又は標準治療でのオフ時の MDS-UPDRS Part III の 1~2 年間の推移に係る以下の報告に基づき、ベースラインから移植後 24 カ月にオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの 5 点以上の改善を著効、0~4 点の改善を有効と定義した。

- ドパミン神経細胞移植を検討した臨床試験 (Ann Neurol. 2003; 54: 403-14、N Engl J Med 2001; 8; 344: 710-9) では変化なし又は悪化。
- DBS を検討した臨床試験 (Lancet Neurol 2010; 9: 581-91) では変化なし。

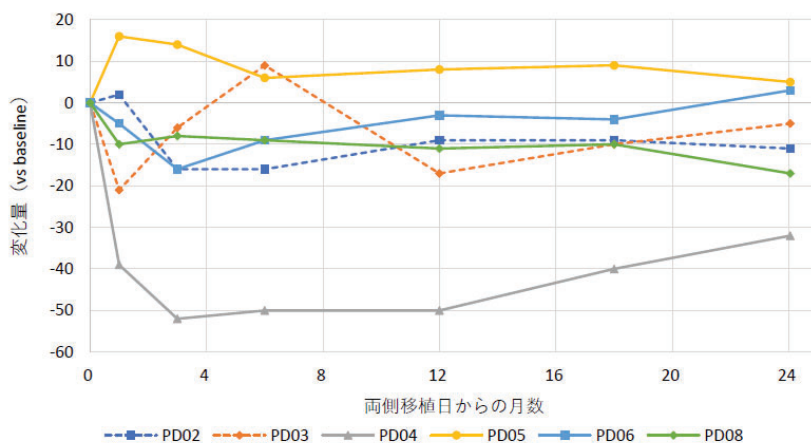


図1 オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量

2) オフ時の H&Y 重症度

オフ時の H&Y 重症度について、有効性解析対象集団の 6 例中 4 例でベースラインと比べて移植後 24 カ月に低下し、うち 1 例は 2 段階の低下 (4 度→2 度)、他の 3 例は 1 段階の低下 (1 例は 5 度→4 度、2 例は 3 度→2 度) であった。残りの 2 例 (高用量群 PD04、PD05) は、ベースラインと移植後 24 カ月で同じであった。2 例のうち 1 例 (PD04) は、移植後 4 週から 18 カ月まではベースラインの 5 度から 2 度に低下したが、24 カ月にベースラインと同じ 5 度となった。1 例 (PD05) はベースラインから移植後 24 週まで変化しなかった。

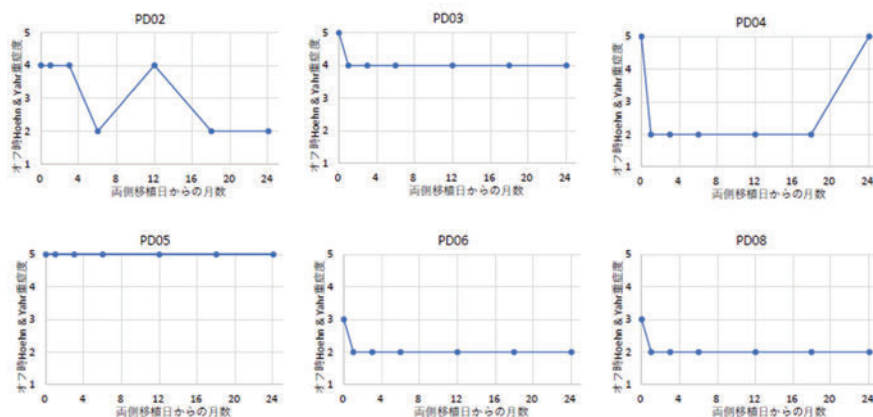


図2 オフ時の H&Y 重症度

3) オフ時の Bradykinesia subscale

オフ時の Bradykinesia subscale について、有効性解析対象集団の 6 例中 4 例でベースラインと比べて移植後 24 カ月に改善した。移植後 24 カ月に改善しなかった 2 例のうち 1 例 (PD06) は、Bradykinesia subscale のベースラインからの変化量は移植後 12 週に -8 と改善したが、6 カ月に -4、12 カ月及び 18 カ月に -1、24 カ月に +1 となった。もう 1 例 (PD05) は移植後 12 週に最もスコアが上昇し、その後 24 カ月まで低下したが、ベースラインからの変化量は +6 となった。

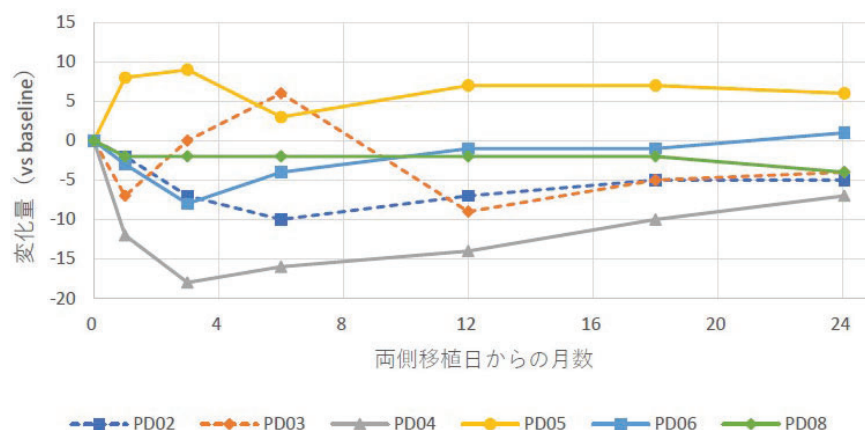


図3 オフ時の Bradykinesia subscale のベースラインからの変化量

有効性解析対象集団から除外された患者（PD01）のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale は表 20 のとおりであり、いずれの評価項目でも改善が認められた。

表 20 オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア、H&Y 重症度及び Bradykinesia subscale の結果 (PD01)

項目	時点	オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア	オフ時の H&Y 重症度	オフ時の Bradykinesia subscale
実測値	一次登録	43	3	14
	4 週*2	16	2	3
	12 週*2	36	3	8
	6 カ月*2	39	3	12
	4 週*3	23	2	6
	12 週*3	19	2	3
	6 カ月*3	31	3	9
	12 カ月*3	31	2	12
	18 カ月*3	28	2	12
	24 カ月*3	38	2	12
変化量*1	一次登録	0	0	0
	4 週*2	-27	-1	-11
	12 週*2	-7	0	-6
	6 カ月*2	-4	0	-2
	4 週*3	-20	-1	-8
	12 週*3	-24	-1	-11
	6 カ月*3	-12	0	-5
	12 カ月*3	-12	-1	-2
	18 カ月*3	-15	-1	-2
	24 カ月*3	-5	-1	-2

*1：ベースラインは一次登録時とされた。

*2：片側への移植後

*3：対側への移植後

以上より、全例で [¹⁸F] FDOPA の集積及び本品の生着が確認され、有効性解析対象集団の 6 例中 4 例でオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの著効及びオフ時の Bradykinesia subscale の低下が認められ、また、当該 4 例中 3 例におけるオフ時の H&Y 重症度は、2 段階（1 例）又は 1 段階（2 例）低下したことを踏まえると、本品移植後に臨床的意義のある病態の改善が示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IACT16049-01 試験は単施設で実施された探索的試験であり、当該試験の結果から、運動症状の改善に関する評価を行うことについて、以下の問題があると考ええる。

- 運動症状に関する評価項目はいずれも主観的な評価指標であり、非盲検非対照試験では、評価者及び患者の治療効果への期待感が評価に影響する可能性があること。
- オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、外科的手術に伴い改善している報告があり (Lancet Neurol 2011; 10: 509-19)、本品移植時の外科的手術 (定位脳手術) に伴うプラセボ効果が一定程度存在する可能性があること。
- PD 患者は疾患の進行速度に個人差が大きい、有効性解析対象集団は 6 例 (低用量群 2 例、高用量群 4 例) と少数であること。

一方、移植後 24 カ月に 6 例中 4 例で、重要な有効性評価項目であるオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの改善が認められ、特に 3 例 (PD02 : -11、PD04 : -32、PD08 : -17) では上述の報告のうち移植後 2 年時点の最大のプラセボ効果 (-8.2) を上回る改善が認められたことは、本品の有効性を示唆する結果であると考ええる。また、オン時の MDS-UPDRS Part III 等の結果 (6.R.1.2.2 項参照) も踏まえると、PD 患者に対する本品の一定の有効性は期待できると考える。ただし、6.R.1.1 項に記載したとおり、IACT16049-01 試験の結果に基づき本品の有効性を評価することには限界があること、また、現時点での本品の有効性に関する検討は非常に限られていることから、製造販売後に、本品の有効性を改めて評価する必要があると考ええる。

6.R.1.2.2 その他の主な有効性評価項目の結果について

申請者は、有効性に関する重要な評価項目以外の主な有効性評価項目 (その他の主な有効性評価項目) の結果について、以下のように説明している。

(1) オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び H&Y 重症度

オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び H&Y 重症度の結果は、表 21 並びに図 4 及び 5 のとおりであった。

表 21 オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び H&Y 重症度の患者ごとの結果の一覧

項目	時点	オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア						オン時の H&Y 重症度					
		低用量群			高用量群			低用量群			高用量群		
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	一次登録	9	20	12	32	25	9	2	2	2	2	2	2
	二次登録	8	13	23	27	25	10	2	2	2	2	2	2
	4 週	4	12	8	18	18	14	1	2	1	2	2	2
	12 週	5	13	8	20	26	12	2	2	2	2	2	2
	6 カ月	6	12	13	24	31	5	2	2	2	2	2	2
	12 カ月	7	11	9	25	34	5	1	2	2	2	2	2
	18 カ月	9	7	10	23	32	3	2	2	2	2	2	1
	24 カ月	5	4	12	25	32	2	2	1	2	2	2	2
変化量*1	一次登録	1	7	-11	5	0	-1	0	0	0	0	0	0
	二次登録	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 週	-4	-1	-15	-9	-7	4	-1	0	-1	0	0	0
	12 週	-3	0	-15	-7	1	2	0	0	0	0	0	0
	6 カ月	-2	-1	-10	-3	6	-5	0	0	0	0	0	0
	12 カ月	-1	-2	-14	-2	9	-5	-1	0	0	0	0	0
	18 カ月	1	-6	-13	-4	7	-7	0	0	0	0	0	-1
	24 カ月	-3	-9	-11	-2	7	-8	0	-1	0	0	0	0

*1：ベースラインは二次登録時とされた。

オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアは、6 例中 5 例でベースラインに比べて移植後 24 カ月に低下した。1 例 (PD06) は移植後 4 週にベースラインからの変化量は -7 となったが、12 週以降は改善は認められなかった。

オン時の H&Y 重症度は、1 例でベースラインと比べて移植後 24 カ月に改善し、2 度から 1 度に低下した。その他の 5 例は移植後 24 カ月時点でベースラインの 2 度から変化は認められなかった。

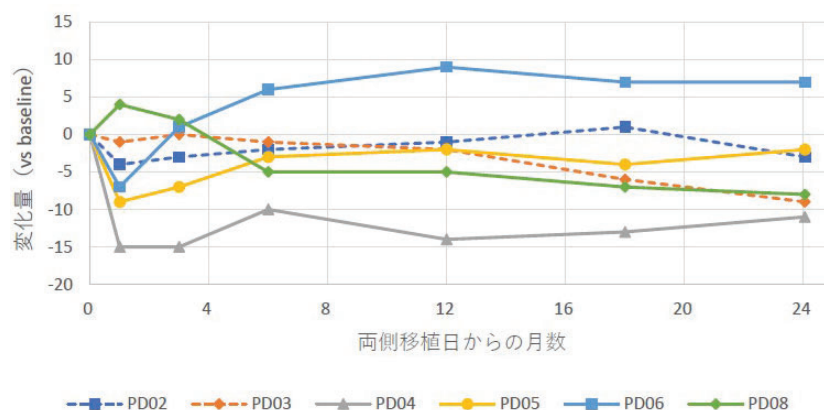


図 4 オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量

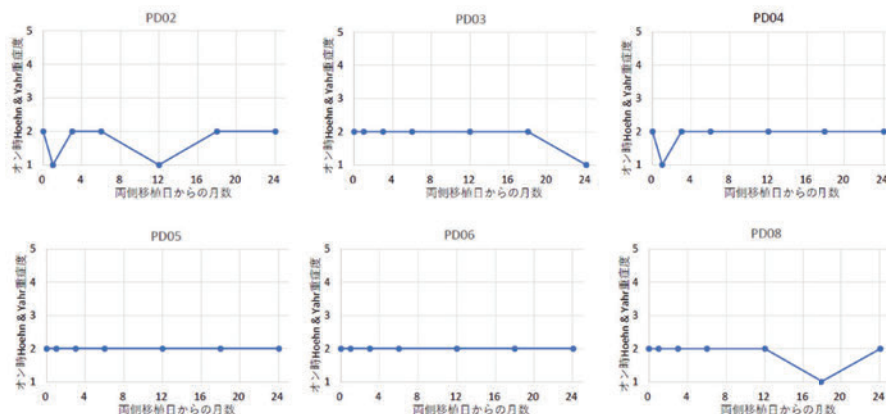


図5 オン時のH&Y重症度

(2) 1日平均オン時間、オフ時間及びグッドオン時間

1日平均オン時間、オフ時間及びグッドオン時間の結果は、表22及び図6のとおりであった。

表22 1日平均オン時間、オフ時間、グッドオン時間の患者ごとの結果の一覧

項目	時点	オン時間						オフ時間						グッドオン時間					
		低用量群			高用量群			低用量群			高用量群			低用量群			高用量群		
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	一次登録	7.6	10.9	12.3	11.5	7.9	10.1	8.6	6.5	2.9	2.0	7.9	6.9	7.6	10.9	12.3	11.5	7.9	7.4
	二次登録	7.7	11.4	13.1	10.4	8.6	10.5	9.2	6.6	3.6	1.3	8.5	6.7	7.7	11.4	12.9	9.9	8.6	9.5
	4週	11.2	11.5	12.6	11.2	12.1	11.1	5.4	6.7	4.5	1.4	5.4	6.3	11.2	11.5	11.4	10.2	12.1	6.5
	12週	13.3	9.8	12.7	10.3	11.9	11.5	4.0	9.0	3.6	2.4	3.7	5.8	13.3	9.8	12.7	10.2	10.3	10.2
	6カ月	12.9	8.4	10.4	11.1	11.1	11.1	3.3	10.1	6.5	2.1	6.9	6.9	12.9	8.4	10.2	11.1	10.8	7.6
	12カ月	12.9	11.2	11.0	11.0	9.6	10.1	3.1	7.1	6.1	2.0	7.5	7.0	12.9	11.2	10.6	11.0	9.6	5.2
	18カ月	14.0	11.5	11.3	11.2	10.3	10.1	2.6	6.2	5.6	1.1	6.6	7.1	13.3	11.5	11.2	10.7	10.3	3.2
	24カ月	11.8	9.2	10.3	11.3	7.4	8.6	4.3	9.1	6.2	1.4	9.3	8.5	11.2	9.2	8.9	11.1	7.4	2.6
変化量*1	一次登録	-0.1	-0.6	-0.8	1.1	-0.6	-0.4	-0.6	-0.1	-0.6	0.7	-0.6	0.1	-0.1	-0.6	-0.6	1.6	-0.6	-2.1
	二次登録	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	4週	3.5	0.1	-0.4	0.9	3.5	0.6	-3.9	0.1	0.9	0.1	-3.1	-0.4	3.5	0.1	-1.5	0.4	3.5	-3.0
	12週	5.6	-1.6	-0.4	-0.1	3.3	1.0	-5.2	2.4	0.1	1.1	-4.8	-0.9	5.6	-1.6	-0.1	0.4	1.7	0.7
	6カ月	5.1	-3.0	-2.7	0.7	2.5	0.6	-5.9	3.5	2.9	0.8	-1.6	0.1	5.1	-3.0	-2.6	1.2	2.2	-1.9
	12カ月	5.2	-0.2	-2.1	0.6	1.1	-0.4	-6.1	0.5	2.6	0.7	-1.0	0.3	5.2	-0.2	-2.2	1.1	1.1	-4.3
	18カ月	6.3	0.1	-1.8	0.9	1.7	-0.4	-6.6	-0.4	2.0	-0.2	-1.9	0.4	5.6	0.1	-1.6	0.9	1.7	-6.3
	24カ月	4.1	-2.2	-2.8	0.9	-1.1	-1.9	-4.9	2.4	2.6	0.1	0.8	1.8	3.5	-2.2	-3.9	1.3	-1.1	-6.9

単位：時間

*1：ベースラインは二次登録時とされた。

本品の移植後24カ月にオフ時のMDS-UPDRS Part III合計スコアが5点以上改善し著効と判断された4例（PD02、PD03、PD04及びPD08）のうち、1日平均オン時間の増加、オフ時間の減少及びグッドオン時間の増加を示した患者は1例のみ（PD02）であり、PD03、PD04及びPD08では改善が認められなかった。

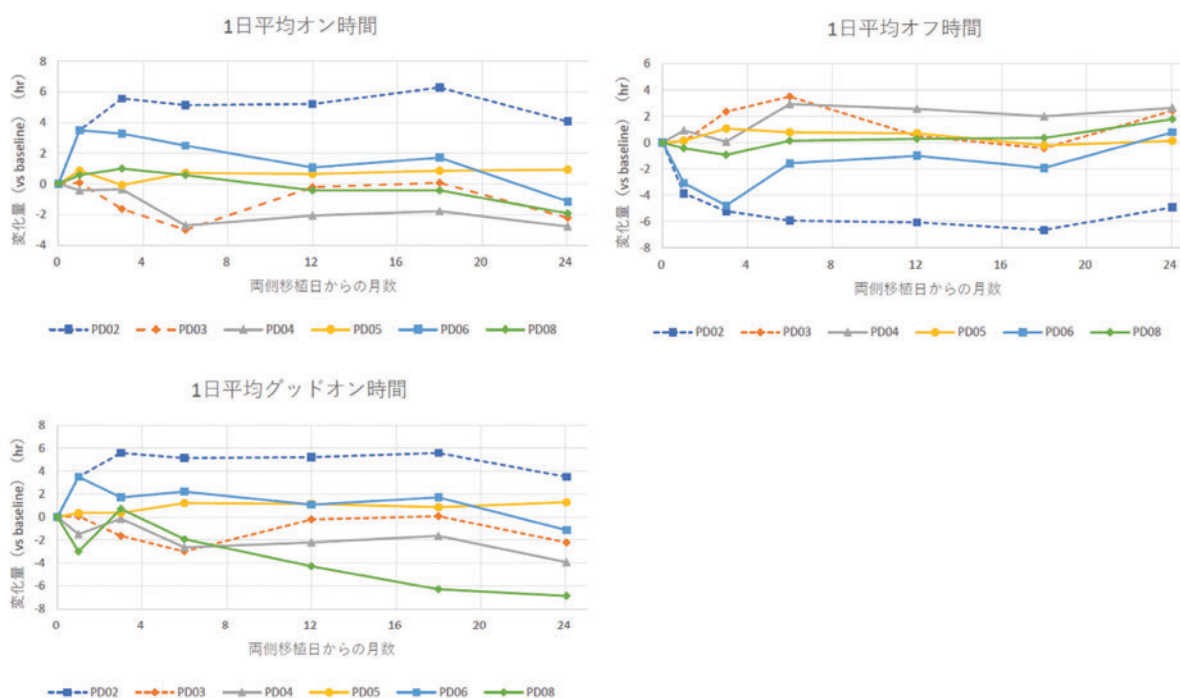


図6 1日平均オン時間、オフ時間及びグッドオン時間のベースラインからの変化量

(3) MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコア

MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアの結果は、表 23 及び図 7 のとおりであった。

表 23 MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアの患者ごとの結果の一覧

項目	時点	MDS-UPDRS Part I 合計スコア						MDS-UPDRS Part II 合計スコア					
		低用量群			高用量群			低用量群			高用量群		
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	一次登録	6	5	4	1	7	6	10	9	9	4	9	0
	二次登録	7	7	7	1	6	4	11	17	6	9	14	4
	4週	8	9	4	1	3	2	14	22	6	3	15	2
	12週	5	11	5	2	8	2	8	22	2	14	12	2
	6カ月	5	9	8	2	10	4	7	23	8	15	17	4
	12カ月	5	7	10	1	5	5	9	14	8	16	15	4
	18カ月	5	11	7	2	12	0	9	14	8	18	23	5
	24カ月	6	8	10	1	8	4	10	18	25	14	19	8
変化量*1	一次登録	-1	-2	-3	0	1	2	-1	-8	3	-5	-5	-4
	二次登録	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4週	1	2	-3	0	-3	-2	3	5	0	-6	1	-2
	12週	-2	4	-2	1	2	-2	-3	5	-4	5	-2	-2
	6カ月	-2	2	1	1	4	0	-4	6	2	6	3	0
	12カ月	-2	0	3	0	-1	1	-2	-3	2	7	1	0
	18カ月	-2	4	0	1	6	-4	-2	-3	2	9	9	1
	24カ月	-1	1	3	0	2	0	-1	1	19	5	5	4

*1: ベースラインは二次登録時とされた。

MDS-UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量は、6 例中 1 例で移植後 24 カ月に -1 と改善を示した。その他の 3 例は移植後 4 週から 18 カ月の間のいずれかの時点では改善を示したが、24 カ月に +3、+2 及び 0 となった。他の 2 例は移植後に改善せず、24 カ月のベースラインからの変化量は +1 及び 0 となった。MDS-UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量は、6 例とも移植後 4 週から 18 カ月の間のいずれかの時期に改善を示したが、24 カ月に改善を示した患者は 1 例のみ (PD02) であった。

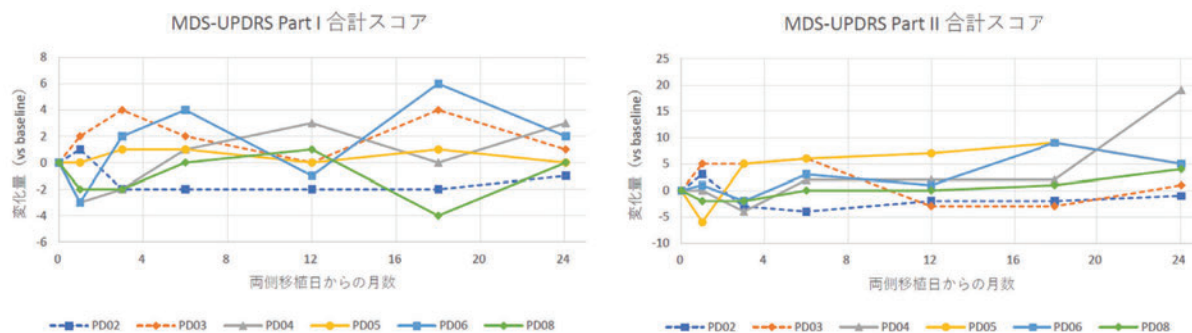


図7 MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量

(4) LEDD

LEDD の結果は表 24 及び図 8 のとおりであり、6 例中 3 例 (PD02、PD05 及び PD08) でベースラインから移植後 24 カ月に減少し、他の 3 例では増加した。

表 24 LEDD の患者ごとの結果の一覧

項目	時点	低用量群		高用量群			
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	一次登録	1071.4	891.1	1464.0	1037.4	1248.0	861.0
	二次登録	1137.9	957.6	1276.5	839.4	1514.0	1027.5
	4 週	1137.9	957.6	1276.5	839.4	1514.0	886.0
	12 週	1137.9	957.6	1276.5	839.4	1514.0	923.5
	6 カ月	1137.9	957.6	1396.5	789.4	1514.0	923.5
	12 カ月	1018.2	1024.1	1558.5	839.4	1514.0	923.5
	18 カ月	951.7	1024.1	1440.5	839.4	1514.0	971.4
	24 カ月	951.7	1024.1	1573.5	779.6	1614.0	904.7
変化量*1	一次登録	-66.50	-66.50	187.50	198.00	-266.00	-166.50
	二次登録	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	4 週	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-141.50
	12 週	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-104.00
	6 カ月	0.00	0.00	120.00	-50.00	0.00	-104.00
	12 カ月	-119.70	66.50	282.00	0.00	0.00	-104.00
	18 カ月	-186.20	66.50	164.00	0.00	0.00	-56.10
	24 カ月	-186.20	66.50	297.00	-59.85	100.00	-122.85

単位 : mg

*1 : ベースラインは二次登録時とされた。

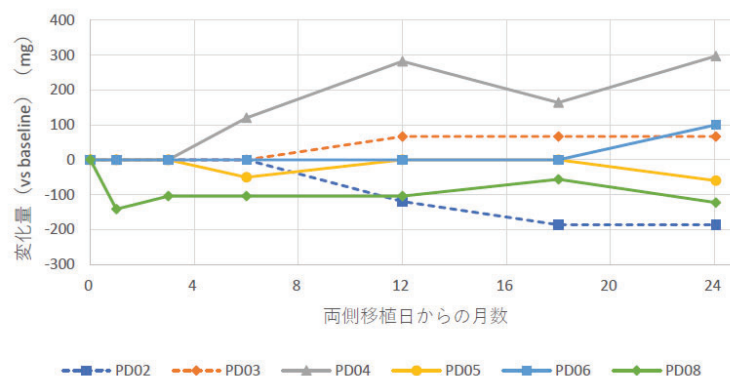


図8 LEDDのベースラインからの変化量

なお、有効性評価対象から除外された患者 (PD01) のその他の主な有効性評価項目の結果は、表 25 のとおりであった。

表 25 その他の主な有効性評価項目の結果 (PD01)

項目	時点	オン時のMDS-UPDRS Part III合計スコア	オン時のH&Y重症度	オン時間	オフ時間	グッドオン時間	MDS-UPDRS Part I合計スコア	MDS-UPDRS Part II合計スコア	LEDD
実測値	一次登録	5	2	8.6	7.8	7.0	4	18	665.5
	4週*2	13	2	9.0	8.4	8.6	7	6	665.5
	12週*2	7	2	0.6	17.7	0.6	3	10	720.05
	6カ月*2	19	2	3.4	14.1	3.4	5	5	779.9
	4週*3	12	2	8.1	9.7	8.1	7	8	871.4
	12週*3	12	2	8.6	10.1	8.6	4	7	846.4
	6カ月*3	13	2	5.1	11.9	5.1	5	9	846.4
	12カ月*3	16	2	6.5	10.4	6.5	4	9	846.4
	18カ月*3	11	2	12.1	6.2	9.8	1	9	635.5
24カ月*3	22	2	6.8	10.1	4.9	5	14	580.0	
変化量*1	一次登録	0	0	0	0	0	0	0	0
	4週*2	8	0	0.4	0.6	1.6	3	-12	0
	12週*2	2	0	-8	9.9	-6.4	-1	-8	54.55
	6カ月*2	14	0	-5.2	6.3	-3.6	1	-13	114.4
	4週*3	7	0	-0.5	1.9	1.1	3	-10	205.0
	12週*3	7	0	0	2.3	1.6	0	-11	180.9
	6カ月*3	8	0	-3.5	4.1	-1.9	1	-9	180.9
	12カ月*3	11	0	-2.1	2.6	-0.5	0	-9	180.9
	18カ月*3	6	0	3.5	-1.6	2.8	-3	-9	-30
24カ月*3	17	0	-1.8	2.3	-2.1	1	-4	-85.5	

*1: ベースラインは一次登録時とされた。

*2: 片側への移植後

*3: 対側への移植後

本品の移植後 24 カ月にオフ時の MDS-UPDRS Part III合計スコアがベースラインから 5 点以上改善し著効と判断された 4 例 (PD02、PD03、PD04 及び PD08) のうち、1 日平均オン時間、オフ時間、グッドオン時間、MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアについて、本品移植後 24 カ月に改善が認められたのは 1 例 (PD02) のみであり、残りの 3 例 (PD03、PD04 及び PD08) では改善

が認められなかった。機構は、これらの理由について申請者に説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

ドパミン産生細胞の移植治療のアウトカム指標として、移植細胞が産生・分泌する内因性のドパミンによる効果の評価には、抗 PD 薬を投与していない状態での運動機能評価であるオフ時の MDS-UPDRS Part III が最適とされている (Nat Med 2019; 25: 1045-53)。オン時間及びオフ時間は、抗 PD 治療の効果を評価する指標としてよく用いられるが、抗 PD 薬の用法・用量及び薬剤の種類 (以下、「投薬レジメン」) の影響を受ける。IACT16049-01 試験では、本品移植後の内因性のドパミンによる効果を評価するために、患者の運動症状に合わせた抗 PD 薬の投薬レジメンの変更が制限されていた。さらに、オン時間及びオフ時間は患者自身が評価する主観的な評価であり、MDS-UPDRS Part III 等の医学専門家が評価する評価指標との一致度は必ずしも高くはないことが指摘されている (NPJ Parkinsons Dis 2022; 8: 69-75、Front Neurol 2022; 13: 935664)。また、MDS-UPDRS Part I のうちの Part I B 及び MDS-UPDRS Part II も、オン時間及びオフ時間の評価と同様に患者自身が評価する主観的な評価であり、抗 PD 薬の投薬レジメンの影響を受ける。

以上の理由から、IACT16049-01 試験の条件下では 1 日平均オン時間、オフ時間及びグッドオン時間、MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアは十分に評価できておらず、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの改善と連動しなかったものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明のとおり、本品による有効性を最も評価し得るオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアにおいて、多くの患者で改善が認められていること、オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアでも改善傾向が認められていることから、PD に対する本品の一定の有効性は期待できると考える。また、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアに加えて、PD 患者の臨床症状を反映する指標である 1 日平均オン時間、オフ時間、グッドオン時間、MDS-UPDRS Part I 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアが改善した患者は 6 例中 1 例のみであり、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが著効した患者の大部分で改善しなかったことについては、探索的試験である IACT16049-01 試験では、本品移植後の内因性のドパミン産生能の評価が主目的であったことから、患者の運動症状に合わせた抗 PD 薬の調節が制限されていたことが原因と考えられるとの申請者の説明は理解可能である。ただし、製造販売後は、抗 PD 薬の投薬レジメンの変更の制限はないため、PD 患者においては医師が評価するオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアによる運動症状に加えて、臨床的に重要な、オン時間、オフ時間及び日常生活動作への影響を確認することが必要と考える。

6.R.2 安全性について

機構は、本品移植に際し注意が必要と考えられる有害事象として、ヒト胎児中脳腹側細胞を PD 患者に移植した臨床研究の報告 (N Engl J Med 2001; 344: 710-19、Ann Neurol 2003; 54: 403-14)、並びに他の細胞加工製品及び抗 PD 薬の添付文書も参考に、ジスキネジア、ジストニア及びドパミン補充療法で懸念される事象 (ドパミン分泌過剰による精神症状、悪性症候群、突発的睡眠、溶血性貧血、血小板減少、悪性黒色腫及び閉塞隅角緑内障)、移植後の移植片増大及び腫瘍化リスク並びにアレルギー反応 (移植拒絶反応を含む) を検討した。

これらのリスクについて、申請者は以下 (1) ~ (3) のように説明している。

(1) ジスキネジア、ジストニア及びドパミン補充療法で懸念される事象について

ジスキネジアに関連する事象 (SMQ「ジスキネジア」(広域検索)に該当する有害事象と定義)について、ジスキネジアが1例 (PD0) に発現した。重症度は中等度で、転帰は未回復であったが、本品との関連なしと判断された。ジストニアに関連する事象 (SMQ「ジストニア」(広域検索)に分類される有害事象と定義)について、ジストニアが2例 (PD01、PD0)、筋緊張が1例 (PD01) に発現した。いずれも重症度は軽度であった。PD01 に発現したジストニア及び筋緊張はいずれも本品と関連ありと判断されたが、主にオン時に認められたものであり、ジストニアは処置ありで軽快し、筋緊張は処置なしで回復と、管理可能かつ可逆的な事象であった。PD0 で認められたジストニアは処置ありで回復し、本品との関連なしと判断された。ジストニア及び筋緊張はレボドパによる治療中にも時折みられるものである (Ann Neurol 1988; 23: 73-8)。本品とジストニアの明確な関連性は示されなかった。

ジスキネジアを評価するスコアとして、オン時の UDysRS を用いた。移植後 24 カ月の UDysRS 合計スコアがベースラインより高かった患者は7例中6例であったが、移植後いずれの時点でもベースラインより高かったのは1例のみで、他の患者ではベースラインから増減し、一定の傾向は認められなかった。IACT16049-01 試験で認められたジスキネジアは、参加者が自己申告する症状日誌で主にオン時に記録されていることから、移植片由来のジスキネジアではなく、抗 PD 薬が効いているオン時に発現する薬剤誘発性ジスキネジアである可能性が示唆された。

ドパミン分泌過剰による精神症状 (SMQ「精神病および精神病的障害」(狭域検索)、PT「錯乱状態」「抑うつ症状」「抑うつ気分」「うつ病」に該当する有害事象と定義)として、幻嗅が1例 (PD0) に発現した。重症度は軽度であり、処置なしで回復した。本事象は本品との関連なしと判断された。

ドパミン補充療法で懸念される事象として、悪性症候群に関連する事象 (SMQ「悪性症候群」(広域検索)に該当する有害事象と定義)は、ジストニアが2例 (PD01、PD0)、ジスキネジアが1例 (PD0)、発熱が1例 (PD0) に発現した。発熱の重症度は軽度で、無処置で回復し、本品と関連なしと判断された。PT「悪性症候群」に該当する有害事象は発現しなかった。その他のドパミン補充療法で懸念される事象として、突発的睡眠 (PT「突発的睡眠」、「傾眠」、「過眠症」、「マイクロスリープ」、「身体疾患による睡眠障害、過眠症型」、「睡眠発作」)、溶血性貧血 (PT「溶血性貧血」)、血小板減少 (PT「血小板数減少」、「血小板減少症」)、悪性黒色腫 (SMQ「非血液学的悪性腫瘍」(狭域検索)) 及び閉塞隅角緑内障 (PT「閉塞隅角緑内障」、「緑内障」)に関連する事象は発現しなかった。

以上、臨床試験の結果、ジスキネジア、ジストニア及びドパミン補充療法で懸念される事象は認められなかったものの、本品の移植によって、ドパミン分泌過剰による精神症状があらわれる可能性があるため、添付文書等において、患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を行う。

(2) 移植後の移植片増大及び腫瘍化リスクについて

移植部位の被殻は近傍に運動神経の線維が走行しており、移植片の増大により圧迫されると運動障害等の神経症状が出現する恐れがあるため、安全性解析対象集団の7例について、頭部 MRI 画像を用いて本品移植後の組織片の体積を評価した。IACT16049-01 試験の治験実施計画書で移植片増大の定義を「移植後 24 カ月の MRI 検査で移植片の大きさが 3 cm³ を超える」とし⁹⁾、3 cm³ を超えない場合は安全性が確認できたと判断することとした。移植片分画は PD05 を除く 6 例で移植後に概ね経時的に増加し、移

植 24 カ月時点で移植片体積が増加傾向にあったが、増加の程度は徐々に緩やかになった(6.1.1.1 項 表 16 参照)。

移植片の体積が経時的に増加した主な要因として、移植細胞がドパミン神経細胞に分化・成熟することに伴い、被殻内でホストの組織と馴染むことで移植箇所から外側に広範囲に分布したことが考えられる。また、ドパミン神経細胞の突起伸長により突起部分も含めた移植細胞が占める体積が増加することも要因として考えられる。IACT16049-01 試験における脳内移植片の体積は、24 カ月間で増加傾向を示したものの、移植片増加率の平均は移植後 4 週間から 12 カ月で 2.3 倍、12 カ月から 24 カ月では 1.2 倍と減少傾向にあったことから、移植後 24 カ月以降の移植片増加率はさらに減少すると想定された。また、7 例全例で 3 cm³ を超える増大は認めなかった。

移植細胞に未分化細胞又は初期神経細胞が含まれていると腫瘍形成の可能性があることから (Stem Cells Dev 2016; 25: 815-25)、腫瘍化リスクについて検討した。

臨床試験において、腫瘍形成に関連する事象 (SMQ「悪性疾患」(狭域検索)に該当する有害事象と定義)の発現はなかった。

また、[¹⁸F] FLT¹⁵⁾による PET 検査を実施し、移植部位への [¹⁸F] FLT の集積の有無を評価した。その結果、移植後 6 カ月¹⁶⁾でいずれの患者でも異常な集積は認められず、移植片の腫瘍化は認められないと考えられた。

なお、6-OHDA 誘発 PD モデル免疫不全ラットを用いた本品の生体内分布試験において、本品移植後 25 週目時点での脳内移植片内の増殖性細胞(増殖性細胞マーカーである Ki-67 陽性)の比率は 0.26±0.29%と低値であった(4.1.2 項参照)。また、本品を NOG マウスの線条体内に移植した単回移植毒性試験において、上皮様細胞の一部は Ki-67 陽性を示した(陽性率 0.9±1.23%)ものの、本品の造腫瘍性試験における最長 52 週間までの評価で、腫瘍化を示す所見は認められなかった(5.2 項参照)。

また、本品を NOG マウスに移植した毒性試験において本品群の移植部位に脈絡叢上皮細胞と考えられる上皮様細胞及びその構造物が認められたことについて(5.1 項及び 5.2 項参照)、本品に含まれる脈絡叢上皮細胞により生じうる有害事象の症状としては周囲の神経組織を圧排・傷害することによる神経症状が考えられるが、IACT16049-01 試験において該当する有害事象は認められていないことから、脈絡叢上皮細胞の混入によるヒトでの安全性上の問題はないと考える。

以上、臨床試験の結果から、移植後の移植片増大及び腫瘍化リスクの懸念は認められなかった。しかしながら、本品は iPS 細胞由来の製品であり、移植片増大及び腫瘍形成が起こる理論的リスクを完全に否定できないことから、添付文書等において、本品移植が適切と判断される患者のみに使用する旨、本品移植後は MRI 等の適切な観察を定期的に変更し、変化や症状があらわれた場合には適切な処置を講じる必要がある旨を注意喚起する。

15) [¹⁸F] FLT は、DNA の原料であるチミジンの誘導体を ¹⁸F で標識した放射性薬剤で、細胞増殖能や核酸合成能を評価することを目的として開発された。腫瘍細胞は正常細胞よりも増殖能が高いために、[¹⁸F] FLT は腫瘍細胞により強く集積する。

16) 本品の造腫瘍性試験では、移植後 39 週(9 カ月)及び 52 週(12 カ月)に腫瘍形成は認められなかった(5.2 項参照)ことから、移植後 6 カ月時点で検査を実施した。

(3) アレルギー反応（移植拒絶反応を含む）について

アレルギー反応¹⁷⁾として、湿疹、上咽頭炎、発熱及び悪寒が各1例に発現したが、いずれの事象も重症度は軽度で、本品との関連なしと判断された。

本品移植後の拒絶反応による神経炎症について、¹⁸F] GE180によるPET検査によって、急性拒絶反応が通常起こるとされる移植後12週からタクロリムス投与終了の1カ月後である移植後16カ月まで評価した。その結果、いずれの患者でも本品移植後に¹⁸F] GE180の異常な集積は認められず、移植細胞に対する拒絶反応による炎症所見は認められなかった。本品移植後16カ月から24カ月までは、MRI検査により評価され、いずれの患者でも拒絶反応の所見は認められなかった。

長期の安全性については、本品の移植を受けた7例のうち本品移植約4年3カ月経過時点で誤嚥性肺炎のため死亡したPD0[]を除く6例について、移植後2年以降の安全性を臨床研究で確認中である。2025年10月31日時点で、本品移植からの経過期間は1例目(PD01)で7年超、[]例目(PD0[]、PD0[]、PD0[])で5年超、[]例目(PD0[])で4年超、7例目(PD0[])で3年超であるが、本品に関連する重篤な有害事象、移植片増大、腫瘍形成、目的外細胞増殖、免疫拒絶反応等は報告されていない。

以上より、PD患者に対する本品の長期の安全性プロファイルに問題はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IACT16049-01試験の結果、死亡、重篤な有害事象は認められておらず、治験治療と関連ありとされた有害事象はいずれも重症度が軽度であった。さらに、本品移植に際し注意が必要と考えられる有害事象を確認した結果、問題となる事象は認められていないことを確認した。したがって、本品移植に際して定位脳手術及び本品に関する十分な知識・経験を持つ医師によって適切な対応がなされ、PDの治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、本品の適応となるPD患者の選択、並びに本品移植後の管理が適切に行われるのであれば、本品は忍容可能と判断した。しかしながら、本品の安全性情報は非常に限られているため、製造販売後に本品の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供することが必要と考える。

6.R.3 タクロリムスの有効性及び安全性について

IACT16049-01試験では、免疫抑制剤としてタクロリムスを投与することが規定されていた(6.1.1.1項参照)。申請者は免疫抑制剤の臨床的意義、選択理由、臨床試験における用法・用量の設定根拠並びにタクロリムスの有効性及び安全性について、以下のように説明している。

<免疫抑制剤の臨床的意義について>

霊長類を用いた実験及びヒト胎児中脳を用いた細胞移植の臨床試験に関する報告において、HLAの異なる細胞が移植されると移植片に対する拒絶反応が起こることが示唆されている(Nat Commun 2017; 8: 385、Ann Neurol 2003; 54: 403-14)。ヒト胎児中脳腹側細胞移植における米国で行われた二重盲検試験の結果、免疫抑制剤を使用しない場合又は使用期間が短い場合は成績が良くないことが報告されている(N

¹⁷⁾ SMQ「過敏症」(狭域検索)、PT「引っかき傷」、「腫脹」、「末梢性浮腫」、「そう痒症」、「急性呼吸不全」、「気管支閉塞」、「悪寒」、「潮紅」、「低血圧」、「上気道性喘鳴」、「咽喉絞扼感」、「上咽頭炎」、「インフルエンザ様疾患」、「発熱」、「高体温症」、「自己免疫障害」又は「移植拒絶反応」に該当する事象。

Engl J Med 2001; 344: 710-19、Ann Neurol 2003; 54: 403-14)。また、ヒト胎児中脳腹側細胞移植の結果から、少なくとも12カ月以上は免疫抑制剤を使用することが望ましいこと (Nat Rev Neurol 2015;11: 492-503、Cell Stem Cell 2017; 21: 569-73)、移植後一定の期間を経ると免疫抑制剤を使用しなくとも移植片が長期にわたり生着すること (Arch Neurol 1999; 56: 179-87、Nat Med 2008; 14: 507-9) が報告されている。

以上より、本品の移植当日から移植後12カ月まで免疫抑制剤を投与することで、拒絶反応を抑制し本品を生着させることが期待されると考えた。

<免疫抑制剤としてタクロリムスを選択した理由>

ヒト胎児中脳腹側細胞移植では、シクロスポリン、アザチオプリン及びステロイドが併用されていた。ヒト胎児中脳腹側細胞移植では、多数の中絶胎児の中脳黒質細胞が用いられるため、複数のHLA型ドナーが混在していると考えられるが、本品は単一ドナー由来の細胞製品であるため、ヒト胎児中脳腹側細胞移植と比較して免疫原性が低いと考えたこと等から、本品移植時に併用する免疫抑制剤としてシクロスポリンと同作用のカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスを単剤で使用することとした。

<臨床試験におけるタクロリムスの用法・用量の設定根拠>

タクロリムスの脳への移行性は他の組織に比べて低いが、血液脳関門が破たんすることで移行性が高まる可能性も示唆されている。したがって、IACT16049-02試験におけるタクロリムスの用法・用量は、臓器移植における拒絶反応の抑制に係る既承認用法・用量のうち、最も低い初期量の選択肢がある心移植に係る用法・用量を参考に、1回0.03~0.15 mg/kg、1日2回経口投与で開始・維持することとし、血中濃度により適宜増減することとした。

<タクロリムスの有効性及び安全性について>

タクロリムスの有効性及び安全性は、IACT16049-02試験において評価された。安全性解析対象の7例全例がタクロリムスを投与された。本品のHLA型と完全一致の患者は3例、部分一致の患者は4例であった(6.1.1.1項、表14参照)

有効性について、有効性解析対象の6例で、本品移植後12週及び12カ月の累積拒絶反応抑制率(非発現率)は100%であった(6.1.1.2項参照)。

安全性について、安全性解析対象の7例のうち3例にタクロリムスの副作用が認められた。重症度はいずれも軽度であった(6.1.1.2項参照)。

本品のHLA型との完全一致、部分一致により、有効性及び安全性に異なる傾向は認められなかった。

以上より、本品移植の免疫抑制剤としてタクロリムスを用いることは適切であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

公表論文に基づき、本品の移植前にタクロリムス投与を行うことで拒絶反応を抑制し、本品の生着が期待できるとの申請者の説明は理解できる。IACT16049-02試験における有効性解析対象の6例全例で本品移植日の朝よりタクロリムスが経口投与され、本品の拒絶反応は認められず、本品の生着が確認された。また、安全性については現時点で特段の注意を要する状況ではなく、忍容可能であった。タクロリムス併用時及び非併用時の本品の有効性及び安全性を比較した臨床成績はなく、タクロリムス非併用時の本品の拒絶反応の発現状況は不明であるものの、タクロリムス非併用により拒絶反応が生じた場合の

リスクを考慮すると、本品の移植においてはタクロリムス投与を行うことが推奨されると考える。

6.R.4 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。

本品の適用対象は、運動合併症を呈し、既存の薬物療法では運動症状のコントロールが十分に得られていないデバイス補助療法の対象となり得る患者及びデバイス補助療法の対象となる前のレボドパの頻回投与や他の抗 PD 薬の増量が行われる PD 患者である。

PD は、神経伝達物質のドーパミンの欠乏により引き起こされる慢性かつ進行性の神経変性疾患で、運動症状により日常活動が著しく障害される。治療の主体は脳内で減少しているドーパミンの働きを補うドーパミン補充療法だが、対症療法であり病態の進行を抑制することはできない。病態が進行すると、薬物療法では対処が困難となりデバイス補助療法の適応が考慮されるが、デバイス補助療法も対症療法であり、病態の進行を抑制することはできない。また、デバイス補助療法の効果発揮にはレボドパ反応性が維持されていることが重要であり、レボドパの効果が高い患者では、デバイス補助療法による治療効果も減弱することが課題である。デバイス補助療法の 1 つである DBS は、認知機能への影響が指摘されている。また、DBS を導入する手術に関連する副作用も考慮して適応を判断する必要がある。その他、皮下に埋植された神経刺激装置の管理が必要である。LCIG 療法及びレボドパ持続皮下注療法は、デバイス管理が必要であることに加えて、胃瘻、注入部位に関する感染症等のトラブルが生じることが問題とされている。

本品は、健康成人の末梢血単核球から作製した iPS 細胞に由来するドーパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品である。本品の移植では、PD の根本的な病態である黒質線条体路でのドーパミン神経細胞の減少とそれに伴うドーパミン神経機能の低下に対して、ドーパミン神経細胞を補充しドーパミン神経機能を回復する作用機序により、運動症状の病態進行自体を改善する疾患修飾作用が期待できる。また、本品はデバイス補助療法と異なり、デバイスのメンテナンスの必要がなく、免疫抑制剤の服用は一定期間で終了できる可能性が高く、患者、家族及び医療従事者の負担が小さいと考えられる。

以上より、本品は、既存の薬物治療及びデバイス補助療法にはない運動症状の病態自体を改善する疾患修飾作用を有しており、ドーパミン神経機能を回復するだけでなく、既存のドーパミン補充療法の効果の維持又は改善が期待されるとともに、日常的なデバイス管理等のデバイス補助療法の治療上の問題点の解消に繋がり、既存の薬物治療では運動症状のコントロールが不十分な PD 患者に対して、新たな治療選択肢になることが期待される。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

6.R.5 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] 及び <効能、効果又は性能に関連する注意> は、以下のよう
に設定されていた。

[効能、効果又は性能]

進行期パーキンソン病患者のオフ時の運動症状の改善

<効能、効果又は性能に関連する注意>

- 1 本品は、運動合併症を呈し、既存の薬物療法では十分な効果が得られていない患者に使用すること。
- 2 本品は、レボドパ含有製剤に対する忍容性及び治療反応性を有する患者に使用すること。
- 3 臨床試験に組み入れられた患者の背景を含めて臨床成績の項を確認し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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投与すること。[17.1.1 参照]

機構は、「6.R.1 有効性について」、「6.R.2 安全性について」及び「6.R.4 臨床的位置付けについて」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注意>は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、取消し線部削除）

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない進行期パーキンソン病患者のオフ時の運動症状の改善

<効能、効果又は性能に関連する注意>（下線部追加、取消し線部削除）

- ~~1 本品は、運動合併症を呈し、既存の薬物療法では十分な効果が得られていない患者に使用すること。~~
- 2 本品は、運動症状を呈し、レボドパ含有製剤に対する忍容性及び治療反応性を有する患者に使用すること。
- ~~3-2 臨床試験に組み入れられた患者の背景を含めて等について、17. 臨床成績の項を確認の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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投与する~~適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1 参照]

6.R.5.1 本品の適用対象となる PD 患者について

申請者は、以下のように説明している。

本品の作用機序を踏まえると、本品の効果が期待できる PD 患者の最も重要な条件は、レボドパ反応性を有することである。IACT16049-01 試験の結果、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアにおいて著効と判定されなかった 2 例 (PD05 及び PD06) について、1 例 (PD05) は同意取得時の年齢が 69 歳と他の患者より高く、2 例ともベースライン時の運動症状の重症度が他の患者より進行していた。したがって、レボドパ反応性に影響する要因として、病態進行及び加齢に伴う非ドパミン神経変性による運動症状の重症度が重要であると考えられる。

年齢について、ヒト胎児中脳黒質細胞移植後のオフ時の UPDRS Part III 合計スコアの改善程度は、60 歳以下の患者より 60 歳超の患者で小さかったことが報告されている (N Engl J Med 2001; 344: 710-9、Ann Neurol 2003; 54: 403-14)。これらの報告や、IACT16049-01 試験の最高齢の患者で有効性が十分認められなかったこと、年齢は PD の運動症状の重症度や病態の進行度を反映することを踏まえると、年齢は本品の効果減弱の予測因子と考えられる。しかし、高齢の患者全例に本品の効果が期待できないのではなく、個々の患者の病態を踏まえて本品移植の可否を判断することが適切と考えることから、高齢の患者を適応対象外とはせず、IACT16049-01 試験では同意取得時に 70 歳以上の患者が除外されており、移植時の年齢が 70 歳超の患者に対する本品移植の実績がないことを添付文書で注意喚起することが妥当と判断した。70 歳超の患者には、添付文書の注意喚起を考慮した上で、本品移植により得られるベネフィットが想定されるリスクを上回ると判断された場合にのみ適用されることが適切と考える。また、

PD は 50 歳以上で発症することが多いものの、本品の作用機序を踏まえると、本品の移植によるドパミン神経機能の回復及び運動症状の改善は 50 歳未満で発症した患者であっても期待されることから、50 歳未満の患者を適用対象外とはしないこととする。

PD の運動症状の重症度について、ヒト胎児中脳黒質細胞移植後のオフ時の UPDRS Part III 合計スコアの改善程度は、ベースライン時に 49 以下の患者より 50 以上の患者で小さかったと報告されているが (Ann Neurol 2003; 54: 403-14)、IACT16049-01 試験では、ベースラインが 71 の患者 (PD04) が著効と判断された。したがって、ベースライン時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが高い患者全例で本品の効果が期待できないわけではなく、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアによる制限は不要と考える。H&Y 重症度については、IACT16049-01 試験ではオフ時の H&Y 重症度が 3 度以上でレボドパ反応性を有する進行期 PD 患者を対象としたが、オフ時の H&Y 重症度が 2 度の患者にもオフ時の H&Y 重症度が 3 度の患者と同程度の運動症状及び運動合併症を認める場合があると考えられること、運動症状の重症度の低い患者の方が細胞移植治療での有効性が期待できるとする報告 (Ann Neurol 2003; 54: 403-14、Prog Brain Res 2012; 200: 169-98) を踏まえ、オフ時の H&Y 重症度が 2 度の患者でも本品移植により得られるベネフィットが期待できると考える。なお、オフ時の H&Y 重症度が 1 度の患者は、運動症状が片側性であり、日常生活上の支障がない又は軽微であること、本品移植は侵襲を伴い免疫抑制剤の併用が必要であることから、ベネフィット・リスクのバランスを考慮し、本品移植の対象とならない旨を資料で情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

効能、効果又は性能について、本品の適用対象がレボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない患者であることを明確にする必要がある。また、IACT16049-01 試験の結果、オン時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアにも改善が認められていることを踏まえると (6.R.1.2.2 項 表 21 参照)、オフ時に限定する記載は削除することが適切である。

年齢について、患者によっては年齢と PD の運動症状の重症度の関連が小さい可能性があり、一律に適用対象を制限するべきでないとする申請者の説明は理解可能であり、添付文書等で 70 歳超の移植経験がなく、本品移植により得られるベネフィットが想定されるリスクを上回ると判断された場合のみ本品を移植する旨を注意喚起することが適切である。

本品の適用対象となる PD の運動症状の重症度について、PD の運動症状の病態が進行した場合には、非ドパミン神経の変性による非運動症状の影響により本品移植の効果が減弱する可能性はあると考えられる。ただし、IACT16049-01 試験においてベースライン時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが高い患者でも本品移植後 24 カ月までオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び Bradykinesia subscale 等の改善が認められていることから、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアによる適用対象の制限は不要であるとの申請者の説明、また、IACT16049-01 試験に組み入れられた患者の重症度より軽度であるオフ時の H&Y 重症度が 2 度の患者についても、既存治療でコントロールできない運動症状が認められる場合にはオフ時の H&Y 重症度が 3 度以上の患者と既存治療は同様であることから、オフ時の H&Y 重症度が 2 度の患者も本品の適用対象とする意義があるとの申請者の説明は理解可能である。

なお、本品移植は侵襲を伴うことから、適応となる患者を慎重に判断し、ベネフィット・リスクに十分に注意した上で本品移植を実施することが重要であり、本品の適用対象に関する詳細な情報を資料で情報提供することが適切と考える。また、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果を踏まえ、本品

の適用対象を改めて評価することが重要であると考え。

6.R.6 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〕は、以下のように設定されていた。

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり約 5.4×10^6 個を、両側の被殻に投与する（合計約 10.8×10^6 個）。

申請者は、用量別の有効性について、以下のように説明している。

低用量群 2 例及び高用量群 4 例全例で $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の集積ありと定性的に判定されたが、Ki 値を用いた $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 取込みの定量評価の結果、本品を移植した被殻では低用量群で大きな変化はなく、高用量群で増加傾向であり、Ki 値の被殻/尾状核比（左右平均）は低用量群と比較して高用量群でより増加した（6.R.1.2.1 項 表 17 参照）。したがって、低用量群と比較して高用量群で本品の移植部位で多くのドパミン神経前駆細胞が生着及び分化・成熟し、ドパミン神経細胞としての機能を発揮することが示唆された。

運動症状に関する有効性評価項目について、明確な用量反応関係は認められなかったが、移植後 24 カ月のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、低用量群の 2 例全例、高用量群の 4 例中 2 例でベースラインから低下し、高用量群の 2 例では変化量が特に大きかった。ベースラインから低下しなかった高用量群の 2 例のうち 1 例（PD06）は、ベースラインからの変化量が移植後 12 週に -16、6 カ月に -9、12 カ月に -3、18 カ月に -4 と改善していたが、24 カ月に +3 と悪化した。移植後 24 カ月の結果は病勢進行に伴う悪化と考えられ、移植後 18 カ月まで低下していたことを踏まえると、当該患者でも一定の有効性は示されており、高用量で有効性が期待できると判断した。

以上より、失われたドパミン神経細胞を補充しドパミン神経機能を回復させることが本品の作用機序であることから、移植細胞数が多いほどドパミン神経細胞が生着して機能が発揮され、有効性が期待できると考え、IACT16049-01 試験の高用量群かつ規定した手術手技で移植可能な最大用量の約 10.8×10^6 細胞が妥当と考えた。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

本品移植の方法を規定する等の記載整備を行い、また、本品移植に際し、免疫抑制剤としてタクロリムスを投与することは本品の用法及び用量又は使用方法として規定することが適切と考え、IACT16049-01 試験と同様に設定し、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕は以下のように設定することが適切と判断した。

〔用法及び用量又は使用方法〕（下線部追加、取消し線部削除）

1 本品の移植

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり約 5.4×10^6 個を目標として、脳神経外科用侵襲式頭部固定具を用いた定位脳手術により、両側の被殻に移植投与する（合計約

10.8×10⁶個)。頭蓋骨の小孔 1 箇所を通る 3 つの投与経路から、1 投与経路あたり約 1.8×10⁶ 個を 1～2 mm 間隔で 6～9 箇所に分けて移植する。注入速度は約 0.1 μL/秒とする。

2 本品に対する免疫反応の抑制を目的とした本品移植前後のタクロリムス水和物の投与方法

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15 mg/kg を 1 日 2 回、移植日の朝から経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

拒絶反応が認められた場合は、目標血中トラフ濃度を 10～20 ng/mL とする。

投与開始後 1 年を目安に、以後 12 週間かけて漸減し投与を中止するが、必要に応じて投与期間を延長する。

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

申請者は、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を目的に実施する製造販売後臨床試験及び使用成績調査について、以下のように説明している。

7.1.1 製造販売後臨床試験

探索的試験として実施された IACT16049-01 試験に基づく有効性評価には限界があり、現時点での本品の有効性に関する検討は限られていることから、製造販売後に本品の有効性を検証的に評価することを目的とした製造販売後臨床試験を、表 26 のとおり計画した。

表 26 製造販売後臨床試験の骨子 (案)

目的	<p>主要目的： 主コホートにおいて、65 歳以下の対象患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を検証する。</p> <p>副次的目的： 副コホートにおいて、対象患者のうち、65 歳超の高齢の PD 患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を評価する。 主コホート及び副コホートにおいて、対象患者に本品を被殻内に移植したときの安全性を評価する。</p>
試験デザイン	非盲検非対照多施設共同
対象患者	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない PD 患者
観察期間	本品移植後 96 週間 (別途、ベースライン検査期間として 4 週間)
目標症例数	<p>[主コホート]：65 歳以下の患者 30 例 本品移植後 96 週のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の期待値を IACT16049-01 試験に基づき -12～-9^{*1} と設定し、標準偏差を IACT16049-01 試験及び PD 患者の自然歴に基づき 19 と想定したとき、PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+4.0 点に対して、有意水準両側 5% の下、検出力 90%、1 標本 t 検定において本品の効果を検出するために必要な症例数は 17～25 例であり、途中脱落率を考慮して、目標症例数を 30 例とした。</p> <p>[副コホート]：65 歳超の患者 5 例 本品移植後 96 週のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の期待値として、臨床的意義があると考えられる -5 と設定し、標準偏差を PD 患者の自然歴に基づき 16 と想定したとき、PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+2.5 点に対して、平均値の期待値が閾値を下回る確率が約 85% となる必要症例数は 5 例であり、目標症例数を 5 例とした。</p>
試験実施施設数	6～10 施設
有効性 主要評価項目 ^{*3}	本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量

<p>主要評価項目の解析方法</p>	<p>[主コホート] 評価時期（本品移植後 48 週時、96 週時）とオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインを共変量とし、共分散構造として無構造を仮定した MMRM を用いて、本品移植後 96 週時の最小二乗平均及び 95%CI を算出する。95%CI の上限値が PD 患者の自然歴に基づく閾値*2+4.0 点を下回った場合、65 歳以下の患者に対する本品の有効性が示されたと判断する。</p> <p>[副コホート] 主コホートで本品の有効性が示され、さらに本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（欠測は LOCF により補完）を算出し、平均値が PD 患者の自然歴に基づく閾値*2+2.5 点を下回った場合、65 歳超の患者に対する本品の有効性が確認されたと判断する。</p>
<p>主な有効性 副次評価項目*3*4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MDS-UPDRS Part III（オフ時）での治療奏効・著効の参加者数及び割合 <ul style="list-style-type: none"> －本品移植後 96 週でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上改善した例数及び割合。主コホートでは、治療奏効参加者の割合をパーキンソン病患者の自然歴に基づく閾値 15%と比較する。 －本品移植後 96 週でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上改善した例数及び割合。主コホートでは、治療奏効参加者の割合をパーキンソン病患者の自然歴に基づく閾値 10%と比較する。 • MDS-UPDRS Part III（オン時及びオフ時）合計スコア <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率 [主コホートのみ] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上改善した例数及び割合 －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上改善した例数及び割合 －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上悪化した例数及び割合 －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上悪化した例数及び割合 • MDS-UPDRS Part II（オン時）合計スコア <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量 • MDS-UPDRS Part I、II 及び III（すべてオン時）合計スコア並びに MDS-UPDRS Part I、II（オン時）及び III（オフ時）合計スコア <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量及び変化率 • MDS-UPDRS Part II 及び III（いずれもオン時）合計スコア並びに MDS-UPDRS Part II（オン時）及び III（オフ時）合計スコア <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量及び変化率 • MDS-UPDRS Part I（オン時）、II（オン時）、III（オン時）、III（オフ時）及び IV <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの各項目スコア変化量 • Bradykinesia subscale（オフ時） <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの以下の項目の合計スコア変化量及び変化率：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.8 下肢の敏捷性、3.14 運動の全般的自発性（身体の動作緩慢） • H&Y 重症度（オン時及びオフ時） <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの H&Y 重症度（オン時及びオフ時）変化量 [主コホートのみ] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点での H&Y 重症度（オン時及びオフ時）がベースラインから 1 段階以上改善した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度（オン時及びオフ時）がベースラインから 2 段階以上改善した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度（オン時及びオフ時）がベースラインから 1 段階以上悪化した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度（オン時及びオフ時）がベースラインから 2 段階以上悪化した例数及び割合 • 1 日平均オフ時間、グッドオン時間、オン時間 <ul style="list-style-type: none"> －一般的な覚醒時間（16 時間）に標準化した 1 日平均オン時間、グッドオン時間*5、及びオフ時間のベースラインからの変化量 • PDQ-39 <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の PDQ-39 Summary Index スコア及びドメイン別スコアのベースラインからの変化量 • PGI、CGI <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の PGI-C、CGI-I 及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量 • [¹⁸F] FDOPA の取込み <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位等（線条体、被殻、尾状核）への集積のベースラインからの変化量 [主コホート] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位への集積の有無と判定された参加者数及び割合 [副コホート] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位への集積の有無、集積の有と判定された参加者数及び割合
<p>その他の評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 抗 PD 薬の投与状況 • 有害事象、不具合
<p>安全性 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 頭部 MRI 検査による脳内移植片増大（3 cm³ 以上）の有無、移植片の大きさ • UDysRS • 12 誘導心電図検査、臨床検査値、免疫学的検査、バイタルサイン及び体重

- *1: IACT16049-01 試験における有効性解析対象 6 例での、24 カ月時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (標準偏差)] は、-9.5 (13.79) 点であった。このうちベースライン時に 65 歳以下であった 5 例での、24 カ月時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (標準偏差)] は、-12.4 (13.22) 点であった。当該結果及び主コホートの 50 歳未満の患者に関する参考値はないことを踏まえ、期待値に幅を設定した。
- *2: 大規模な国際共同 PD 自然観察研究である PPMI データベースに基づき、経過年数 2 年時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの平均変化量 [95%CI] が、製造販売後臨床試験の主コホート類似集団において +6.0 点 [+4.0~+8.1 点]、副コホート類似集団において +4.5 点 [+2.5~+6.5 点] であることを踏まえて、95%CI の下限値を設定した。
- *3: 有効性評価項目におけるオフ時の評価は、レボドパ製剤を 12 時間以上休薬し、その他の抗パーキンソン病薬 (ドパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素 B 阻害剤等を含む) も規定された時間休薬した **practically defined off** の状態での評価とする。
- *4: 評価時点について、MDS-UPDRS Part III (オフ時)、H&Y 重症度 (オフ時) 及び [¹⁸F] FDOPA の取込みは本品移植後 48 週及び 96 週であり、MDS-UPDRS Part I、II、III (オン時)、MDS-UPDRS Part IV、H&Y 重症度 (オン時)、1 日平均オン時間、グッドオン時間、オフ時間、PDQ-39、PGI-C、CGI-I 及び CGI-S は本品移植後 4 週、12 週、24 週、48 週、72 週及び 96 週である。ただし、本品移植後 48 週における [¹⁸F] FDOPA の取込みは規定期間内に PET 撮像が実施可能な症例で評価する。
- *5: 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均オン時間。

製造販売後臨床試験計画の根拠は、以下のとおりである。

<製造販売後臨床試験としての実施>

本品の作用の一つは、生着したドパミン神経細胞で産生・分泌される内因性ドパミンの増加である。当該作用を評価するためにはレボドパ製剤を 12 時間以上休薬し、その他の抗 PD 薬 (ドパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素 B 阻害剤等を含む) も規定された時間休薬した **practically defined off** の状態で評価する必要がある。抗 PD 薬を休薬した状態での評価は PD 患者への負担が大きく、日常診療における評価が困難であることから、**practically defined off** の状態での評価を行うために製造販売後に臨床試験において本品の有効性を評価することとした。

<試験デザイン>

以下の理由から、内部対照を設定せず、非対照の単群試験とすることとした。

- 内部対照として偽手術群を設定することは、治療目的ではない侵襲性のある処置によるリスク及び評価期間における疾患進行が問題となること。
- 内部対照として標準治療群を設定することは、96 週間の長期にわたる定期的な入院下でのオフ状態での有効性評価が患者にとって大きな負担になり、臨床試験の参加及び継続意思に影響があると考えられること。
- 欧米を中心に実施された PD の大規模な国際共同自然観察研究のデータベースである PPMI は、患者背景情報及びオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが確認可能であり、PPMI を用いて適切な閾値を設定することにより、単群試験によって本品の有効性の検証が可能と考えること。

<対象患者>

本品の適用対象となる PD 患者 (6.R.5.1 項参照) 全体とした。

<主要評価項目及び解析方法>

主要評価項目は IACT16049-01 試験の有効性に関する重要な評価項目であったオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量とし、評価時点は IACT16049-01 試験と同じ本品移植後 96 週とした。

また、本品の作用機序を考慮すると、非ドパミン神経変性による運動症状が顕在化した患者では、十分に効果を発揮しない可能性が高く、年齢は非ドパミン神経変性の予測因子であることを考慮し、65 歳

以下の患者を本品の有効性を検証する主コホートに設定した。一方で、65歳超の患者でも非ドパミン神経変性が進行していない又は非ドパミン神経変性に伴う運動症状が顕在化していない場合に本品の有効性が期待できることから、副コホートとして65歳超の患者を設定した。なお、本品の製造量が限られていることから、有効性がより期待できる主コホートでまず症例の組入れを実施し、仮説検定のために必要な症例数を確保することとした。また、主コホートで目標症例数を集積した後に副コホートの症例を組み入れ始めるが、条件及び期限付承認の期限を考慮すると実施可能性の観点から5例の組入れとし、閾値と点推定値の比較に基づき有効性を評価することとした。

7.1.2 使用成績調査

本品が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）を対象に、本品の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査を、表27のとおり計画した。なお、製造販売後臨床試験の登録完了までは製造販売後臨床試験への患者登録を優先する。

表 27 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	本品が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）
登録期間及び調査期間	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日まで
観察期間	本品が移植された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日まで
予定症例数	登録期間中に本品が移植された全例（想定症例数：90～130例）
主な調査項目	本品移植から本品移植1年後までに発現した有害事象・不具合 本品移植1年後以降に発現した重篤な有害事象及び重点調査項目の事象 重点調査項目：感染症、腫瘍形成（移植片の増大による神経脱落症状を含む）、過敏症（アレルギー反応）、拒絶反応及びドパミン分泌過剰による精神症状 抗PD薬の投与状況、PDに対する併用療法（薬剤以外）、全般改善度、H&Y重症度（オン時及びオフ時 ^{*1} ）、1日平均オン時間、グッドオン時間及びオフ時間

*1：抗PD薬を服用したにもかかわらず低調、動きが遅い、震え等の症状があり、薬が十分に効いていないと患者が感じる状態

7.R 機構における審査の概略

申請者から提示された製造販売後臨床試験計画案及び使用成績調査計画案について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点での本品の有効性に関する検討は非常に限られていることから、製造販売後に本品の有効性を検証するための製造販売後臨床試験を実施するとの申請者の方針は妥当と考える。

製造販売後臨床試験のデザインについて、非盲検下では患者又は医師による本品に対する期待感等から結果にバイアスが生じる可能性が否定できず、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は、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、本邦において製造販売後に偽手術群又は標準治療群を対照群に設定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、また、96週間の評価期間において対照群の疾患が進行すること及び長期にわたる定期的なオフ時の評価が患者の負担となることを踏まえると、閾値とオフ時のMDS-UPDRS Part III合計スコアの変化量を比較する単群試験によって本品の有効性を検証する計画とすることはやむを得ないと

考える。

本品の有効性評価について、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量が、PD 患者における病態評価の主要な指標として用いられている (Mov Disord 2008; 23: 2129-70、N Engl J Med 2022; 387: 421-32 等) ことを踏まえ、本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として設定することは妥当と考える。閾値について、以下の理由から PD 自然観察研究のデータベースである PPMI をもとに設定することは受入れ可能と判断した。

- 外科的手術を伴う本品の使用においてプラセボ効果が存在する可能性は否定できないものの、プラセボ効果は実際の治療効果なしには長期間続かないとの報告 (Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 412-20、Lancet Neurol 2011; 10: 509-19) を考慮すると、96 週時以降であれば PPMI を用いて設定した閾値との比較により本品の有効性を評価可能と考えること。
- 96 週時のプラセボ効果についての報告は少なく、偽手術効果をメタ解析したレビュー論文 (J Parkinsons Dis 2022; 12: 759-71) で報告されているオフ時の UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの加重平均変化量 [95%CI] の $-4.3 [-3.1 \sim -5.6]$ は、平均観察期間 [標準偏差]: 11.3 [5.8] カ月であり、本品の評価期間と違いがあることから、当該数値を閾値として採用する適切性は不明であること。

なお、外科的手術によるプラセボ効果は細胞移植による効果とともに少なからず残存することを考慮すると、患者ごとのベースラインからの変化量の評価も重要と考える。したがって、主要評価項目のみならず、副次評価項目として設定されている、本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量が 5 点以上 (又は 10 点以上) 改善した例数及び割合も、本品の有効性評価に重要と考える。

オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアは本品の作用を示す指標ではあるものの、日常の運動症状を表す指標ではない。したがって、主要評価項目であるオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの成績だけでなく、副次評価項目として設定されている、オン時間、オフ時間及び日常生活動作への影響を含め、総合的に有効性を評価することが必要と考える。なお、副次評価項目である [^{18}F] FDOPA の取込みについては、本品による PD 患者の運動症状の改善の前提として、有用な情報となることから、製造販売後臨床試験においても IACT16049-01 試験同様に、評価を行うことが適切と考える。

65 歳以下の患者を主コホート、65 歳超の患者を副コホートと設定し、主コホートにおいて有効性を検証することについては、本来は本品の適用対象となる PD 患者全体を対象として有効性を検証することが適切と考えるが、本品の製造量、安定性、流通、製造販売後臨床試験実施施設要件等の制限から、やむを得ないと考える。65 歳超の患者に対しては、申請者が提示する計画により一定の有効性は評価可能と考える。

また、製造販売後臨床試験の対象とならなかった患者、製造販売後臨床試験での評価が終了又は中止となった患者並びに製造販売後臨床試験への組入れ終了後に本品が移植された患者における安全性及び有効性の情報を収集することは重要であり、本品が移植されたすべての患者を対象とした使用成績調査を実施するとの申請者の方針は妥当と考える。使用成績調査において本品の長期的な安全性及び有効性についても評価することが適切であり、使用成績調査の安全性及び有効性に関する調査項目並びに調査期間についても受入れ可能と考える。

製造販売後臨床試験計画及び使用成績調査計画の詳細については、本品の有効性評価及び安全性評価

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の「レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善」に対する一定の有効性は示され、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、レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者に対する運動症状の改善の治療の新たな選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

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る場合には、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等の医薬品医療機器法第23条の26に基づく条件及び期限を付して、本品目を製造販売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 8 年 2 月 10 日

申請品目

[販売名] アムシェプリ
[一般的名称] ラグネプロセル
[申請者] 住友ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 5 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、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、レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善について、本品の一定の有効性が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、専門委員から以下の意見が出された。

- 既存の薬物療法で効果がなかった患者を対象とした IACT16049-01 試験について、統計学的な結果解釈には制限はあるものの、臨床的にはオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの結果等を踏まえ、本品の有効性を示唆する結果が得られていると考える。既存の治療では、未だ十分な治療効果が得られない患者が多数存在する現状を考慮すると、新規作用機序を有する本品を治療選択肢の一つとすることは理解可能である。
- オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量と [¹⁸F] FDOPA 取込みの変化量に相関が認められていないこと、特に、症例 PD05 は最も取込みの変化量が大きいにもかかわらず、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアが最も悪化していることについては更なる検討が必要である。

機構は、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、[¹⁸F] FDOPA 取込みの変化量とオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量に相関が認められていないことの考察を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、本品によるオフ時の運動症状改善の程度は個々の PD 患者でのドパミン神経だけでなく、非ドパミン神経の変性の進行等複雑な病態により変わり得るものであるため、本品の機能を反映する Ki 値の変化量が、本品の運動症状改善効果を最も反映するオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量と関連しない症例も存在すると考える。

- PD はヘテロな疾患であり、個々の患者によって運動症状を含む病態の進行速度が異なること。
- PD の運動症状は、病態の進行及び加齢に伴いドパミン神経変性に加えて非ドパミン神経変性が生じることによる影響も受けること (Arch Neurol 2007; 64: 1242-6)。また、個々の患者によってドパミン神経変性と非ドパミン神経変性の程度は異なること。本品の特徴は、PD の進行に伴い変性し失われたドパミン神経細胞が本品の移植により補充されることで移植部位のドパミン神経細胞から内因性のドパミンが産生されドパミン神経機能が回復することであり (3.R 項参照)、非ドパミン神経変性に対する効果は期待できないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

[¹⁸F] FDOPA 取込みの変化量の結果について、 [¹⁸F] FDOPA 取込みの変化量が必ずしもオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量に反映されるものではないとの申請者の説明は理解可能である。したがって、 [¹⁸F] FDOPA 取込みの変化量とオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量に相関が認められなかったことは、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア等の結果から示唆された本品の有効性を否定する結果ではないと考える。

専門委員からの意見のとおり、IACT16049-01 試験の対象である、既存の薬物療法が十分に施されているにもかかわらずコントロールが不十分である患者において、移植 24 カ月後にオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア等の結果に一定の改善が認められたことは、臨床的に意義がある結果であったと考える。したがって、条件及び期限付承認制度の趣旨を踏まえ、条件及び期限付承認により、既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者に対する運動症状の改善における治療の新たな選択肢として本品を臨床現場に提供すること、また、本品の有効性については、製造販売後調査等において、事前に統計的な達成基準を定めた上で評価し、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請時の審査において改めて判断することが適切と判断した。

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、本品移植に際して定位脳手術及び本品に関する十分な知識・経験を持つ医師によって適切な対応がなされ、PD の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、本品の適応となる PD 患者の選択、並びに本品移植後の管理が適切に行われるのであれば、本品は忍容可能と判断した。また、腫瘍形成等の本品の長期的な安全性についても製造販売後に引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供することが必要と判断した。

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 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[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、審査報告(1)の当該項に記載のように設定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。

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.6 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]の項は、審査報告(1)の当該項に記載のように設定することが適切であると判断した。

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。また、定位脳手術を実施する際に使用する医療機器について、専門委員から以下の意見が出された。

- 脳神経外科用侵襲式頭部固定具のほかにも、目的とする部位に一定の誤差範囲内の精度で本品を移植できる医療機器を用いて定位脳手術を行うことは許容可能と考える。

機構は、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、一定の精度が確認されている医療機器を用いることにより定位脳手術を行うことは可能であり、本品の用法及び用量又は使用方法において、定位脳手術を実施する際の医療機器を脳神経外科用侵襲式頭部固定具に限定する必要はないと判断し、用法及び用量又は使用方法を以下のように修正することが適切と判断した。なお、本品の移植に使用可能な定位脳手術を実施する医療機器は資材等で情報提供することが適切と判断した。

[用法及び用量又は使用方法] (審査報告(1)より、取消し線部削除)

1 本品の移植

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり 5.4×10^6 個を目標として、~~脳神経外科用侵襲式頭部固定具を用いた~~定位脳手術により、両側の被殻に移植する。頭蓋骨の小孔1箇所を通る3つの投与経路から、1投与経路あたり約 1.8×10^6 個を1~2 mm 間隔で6~9箇所に分けて移植する。注入速度は約 0.1 μL /秒とする。

2 本品に対する免疫反応の抑制を目的とした本品移植前後のタクロリムス水和物の投与方法

通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.03~0.15 mg/kg を1日2回、移植日の朝から経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5~10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

拒絶反応が認められた場合は、目標血中トラフ濃度を10~20 ng/mL とする。

投与開始後1年を目安に、以後12週間かけて漸減し投与を中止するが、必要に応じて投与期間を延長する。

機構は、上記のように「用法及び用量又は使用方法」の項を設定するよう申請者に求め、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、審査報告(1)の「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、製造販売後に本品の有効性を検証するために、表 26 に示す製造販売後臨床試験を実施することは適切と判断した。また、本品の移植経験は非常に限られていることから、表 27 に示す本品が移植された全症例を対象とした使用成績調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

専門協議において、製造販売後臨床試験の試験計画について、可能な限り客観性の高い試験デザインにより本品の有効性を検証することが重要であるとの観点から、専門委員から以下の意見が出された。

- PPMI から傾向スコアマッチングで抽出した外部対照群と比較する外部対照試験とすることが適切と考える。しかしながら、当該外部対照試験が実施困難であり、現在の計画である閾値を設定した単群試験として実施する場合には、有効性評価に関して以下の点を検討する必要があると考える。
 - (1) 製造販売後臨床試験の実施設で同じ評価者が評価した標準治療群のデータを収集し、事前に規定した閾値の妥当性を説明できるようにすること。また、標準治療群のデータを外部対照とした比較も行うこと。
 - (2) 本品の移植に関与していない医師が有効性を評価する、患者の有効性評価の様子をビデオ録画し、録画データに基づき中央判定により有効性を評価する等、評価者が有効性評価項目を盲検下で評価できる工夫を行うこと。
 - (3) 閾値の設定について、PPMI から抽出した製造販売後臨床試験の類似集団 200 例のうち 2 年後のデータが利用可能な 92 例のデータから閾値を設定しているが、欠測を無視した解析は結果にバイアスを生じさせる。2 年後のデータが得られていない症例の結果も踏まえた閾値とすること。
 - (4) 製造販売後臨床試験の解析について、自然歴との比較の方法が不明確であることから、estimand を明記すること。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に追加説明を求めた上で、以下のとおり検討を行った。

- PPMI から傾向スコアマッチングで抽出した外部対照群と比較する外部対照試験について申請者は、以下のように説明している。

以下の点を踏まえると、PPMI から傾向スコアマッチングで抽出した外部対照群と比較する外部対照試験を実施することは困難である。

- PPMI において収集されているデータから、表 28 に示す製造販売後臨床試験の選択・除外基準のうち、既存の薬物治療で PD の運動症状のコントロールが十分に得られていないこと、既存の薬

物治療で日常生活に支障のあるジスキネジアが持続すること等、確認できない項目がある。したがってPPMIから傾向スコアで抽出したデータでは製造販売後臨床試験との比較可能性を十分に確保できないと考える。

- ▶ 傾向スコアを推定する場合の共変量として、年齢、罹病期間、オフ時及びオン時のMDS-UPDRS Part III合計スコア、オフ時及びオン時のH&Y重症度、オン時間、オフ時間等が想定される。しかしながら、PPMIではオン時間及びオフ時間は収集されておらず、共変量として利用できないため、上述のとおり臨床的に重要な予後因子であり治療選択に影響すると考えられる項目が収集されていないことと合わせ、傾向スコアを用いた調整解析を実施したとしても交絡因子の調整が不十分になる可能性があると考ええる。
- ▶ PPMIで利用可能な共変量のみを用いて傾向スコアを推定し、傾向スコアマッチングを行った場合を仮定して外部対照試験の実施可否を検討した。その結果、製造販売後臨床試験に組み入れられる患者のうち、オフ時のH&Y重症度分類が4度又は5度の比較的重度の患者のデータは、PPMIには3例しか存在しなかったことから、外部対照としてマッチング可能なサンプルサイズを十分に確保できない可能性が高く、仮説検定の検出力が低下すると考える。

なお、傾向スコアマッチング以外の方法として、傾向スコアの逆数を重みとして全症例を解析に含めることが可能であるIPTW法を用いることも検討した。しかしながら、傾向スコア及び逆確率の重みが極端な値を示すことが想定され、解析が不安定になることから、IPTW法を用いることは適切ではないと判断した。

表 28 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • MDS PD の臨床診断基準 (Mov Disord 2015; 30: 1591-601) に準じて、PD (臨床的確定例又は臨床的ほぼ確実例) と診断されている • 既存の薬物治療では症状のコントロールが十分に得られていない • (主コホートのみ) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳以下である • (副コホートのみ) 同意取得時の年齢が 65 歳超である • PD の罹病期間が 5 年以上である • オンとオフの状態を有する (MDS-UPDRS Part III 及び / 又は症状日誌の評価より確認する) • オフ時の H&Y 重症度分類が 2 度以上である • オン時の H&Y 重症度分類が 3 度以下である • 抗 PD 薬休薬時の L-dopa 反応性が 30% 以上である • DAT スキャンにおいて、基底核領域で PD に特徴的な低下パターンを認める
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 頭部 MRI において、症候性の器質的病変が認められる • 認知症又は認知症のリスクが高いと判断される • 既存の薬物治療では、日常生活に支障のあるジスキネジアが持続する • 以下のいずれかの合併症又は既往を有する <ul style="list-style-type: none"> ➢ 悪性新生物 ➢ てんかん ➢ 精神疾患 (鬱病、双極性障害、統合失調症等) ➢ その他、重篤な合併症 (脳血管障害、心疾患、慢性呼吸器疾患、コントロール不良の高血圧、糖尿病等) • 同意取得時に淡蒼球手術、視床手術、脳深部刺激手術、デバイスを用いたレボドパ・カルビドパ又はホスレボドパ・ホスカルビドパ持続療法を施行している又は施行歴がある • スクリーニング時の臨床検査にて、以下のいずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> ➢ 好中球 : 2,000/μL 未満 ➢ 血小板 : $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満 ➢ AST、ALT : 基準上限値の 3.0 倍を超える ➢ 総ビリルビン : 基準上限値の 1.5 倍を超える ➢ eGFR : 60 mL/min/1.73 m² 未満

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PPMI で収集されている情報に限りがあり、傾向スコアの推定に用いるべき共変量が PPMI では得られないこと等から、PPMI から傾向スコアマッチングで抽出した外部対照群との比較を実施したとしても、比較可能性を十分に確保した比較評価を行うことは困難であるとの申請者の説明は理解可能である。したがって、製造販売後の本品の有効性検証において、PPMI から傾向スコアマッチングで抽出した外部対照群と比較する外部対照試験を実施しないことは受入れ可能と判断した。

- 閾値を設定した単群試験における有効性評価について

申請者は、上記 (1) ~ (4) について、以下のように説明している。

- (1) 製造販売後臨床試験の実施施設について、practically defined off 状態での MDS-UPDRS Part III 合計スコアの評価並びに [¹⁸F] FDOPA 取込み評価に必要な [¹⁸F] FDOPA の製造及び PET の撮像が可能な体制を有する施設である必要があり、施設数は限定される。標準治療群においても、抗 PD 薬を休薬した practically defined off の状態での評価が必要となり、また評価期間は 96 週と比較的長いことから、患者にとって大きな負担になるため、試験途中での脱落が多くなると想定される。製造販売後臨床試験の実施施設で標準治療群を前向きに収集すること、また同じ評価者が評価したデータからの閾値の妥当性を説明することは困難と考える。
- (2) 評価者の盲検性について、本品の移植に関与しない医師により評価する方法を検討した。MDS-UPDRS Part III 合計スコアのうち筋強剛に関連する項目については、評価者が患者の筋肉の抵抗感

を触診する必要がある。そのため、本品の移植に関与しない他の医療機関の医師が製造販売後臨床試験実施施設に訪問して評価する方法及び患者が移植手術を行った施設とは別の医療機関に訪問して評価する方法について検討したが、スケジュールの調整や患者の負担が増すことから困難と考える。評価者を同一施設内に設定することについては、同一施設内に移植に関わる医師と移植に関わらない医師が存在することになり評価者の盲検性を維持することが困難と考える。一方で、ビデオを用いた MDS-UPDRS Part III 合計スコアの中央評価を、対面評価結果の客観性を担保するための手法として探索的評価項目に採用している臨床試験も報告されている。以上より、製造販売後臨床試験においては、ビデオを用いた中央評価を副次評価項目として実施することとする。

- (3) 製造販売後臨床試験の類似集団を対象に、欠測を考慮した解析として、オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースライン値を共変量とした MMRM を実施した。経過年数が 5 年後までの欠測値を考慮した場合（主コホート 153 例、副コホート 167 例）、経過年数 2 年時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの最小二乗平均変化量 [95%CI] は、主コホート類似集団において +5.5701 点 [+3.6558～+7.4844 点]、副コホート類似集団において +3.5450 点 [+1.7407～+5.3492 点] であった。それぞれの最小二乗平均値の 95%CI の下限値を閾値の設定に使用する。
- (4) 製造販売後臨床試験の解析に関する estimand は表 29 のとおりであり、当該内容を製造販売後臨床試験の計画書に記載する。

表 29 製造販売後臨床試験の解析に関する estimand

治療	ラグネブプロセス（本品）
対象集団	本試験に登録されたレボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない PD 患者で、本品を移植されたすべての患者
対象とする変数（又は評価項目）	本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（practically defined off 状態での評価）
中間事象及びその取扱い	対象とする変数の解釈に影響を与えると考える中間事象は、理由を問わない試験の早期中止及び Visit/評価の欠測である。これらの中間事象は仮想ストラテジーの下で取り扱われる。すなわち、興味のある治療効果はすべての参加者が 96 週の観察を継続したとする仮想的な状況下での結果とする。試験中止後の有効性データは収集しない。これらのデータは試験中止後にどのように推移するかについての特定の仮定に基づき予測される。
集団レベルの要約指標	対象とする変数の平均値の 95%CI の上限が事前規定した閾値を下回るかどうかを評価する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

(1) オフ状態での有効性評価が患者にとって大きな負担になることも踏まえ、本邦において製造販売後に標準治療群を前向きに収集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、標準治療群のデータを収集しないことは受入れ可能と判断した。

(2) 盲検下での評価は困難であるとの申請者の説明は理解可能であり、客観性を高めるためにビデオを用いた中央評価を副次評価項目として実施することは受入れ可能と判断した。

(3)、(4) 申請者の説明を了承した。

機構は、以上の検討の結果を踏まえた製造販売後臨床試験計画の提示を申請者に求め、申請者から表 30 に示す製造販売後臨床試験の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 30 製造販売後臨床試験の骨子 (案) (表 26 から下線部修正)

目的	<p>主要目的： 主コホートにおいて、65 歳以下の対象患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を検証する。</p> <p>副次的目的： 副コホートにおいて、対象患者のうち、65 歳超の高齢の PD 患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を評価する。 主コホート及び副コホートにおいて、対象患者に本品を被殻内に移植したときの安全性を評価する。</p>
試験デザイン	非盲検非対照多施設共同
対象患者	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない PD 患者
観察期間	本品移植後 96 週間 (別途、ベースライン検査期間として 4 週間)
目標症例数	<p>[主コホート]: 65 歳以下の患者 30 例 本品移植後 96 週のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の期待値を IACT16049-01 試験に基づき $-12 \sim -9^*$ と設定し、標準偏差を IACT16049-01 試験及び PD 患者の自然歴に基づき 19 と想定したとき、PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+3.6 点に対して、有意水準両側 5% の下、検出力 90%、1 標本 t 検定において本品の効果を検出するために必要な症例数は <u>18~26 例</u>であり、途中脱落率を考慮して、目標症例数を 30 例とした。</p> <p>[副コホート]: 65 歳超の患者 5 例 本品移植後 96 週のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の期待値として、臨床的意義があると考えられる -5 と設定し、標準偏差を PD 患者の自然歴に基づき 16 と想定したとき、PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+1.7 点に対して、平均値の期待値が閾値を下回る確率が <u>83%</u>となる必要症例数は 5 例であり、目標症例数を 5 例とした。</p>
試験実施施設数	6~10 施設
有効性 主要評価項目 ^{*3}	本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 (各試験実施施設の医師が評価する。)
主要評価項目の解析方法	<p>[主コホート] 評価時期 (本品移植後 48 週時、96 週時) とオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインを共変量とし、共分散構造として無構造を仮定した MMRM を用いて、本品移植後 96 週時の最小二乗平均及び 95%CI を算出する。95%CI の上限値が PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+3.6 点を下回った場合、65 歳以下の患者に対する本品の有効性が示されたと判断する。</p> <p>[副コホート] 主コホートで本品の有効性が示され、さらに本品移植後 96 週時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (欠測は LOCF により補完) を算出し、平均値が PD 患者の自然歴に基づく閾値^{*2}+1.7 点を下回った場合、65 歳超の患者に対する本品の有効性が確認されたと判断する。</p>
主な有効性 副次評価項目 ^{*3*4}	<p>・ビデオを用いたオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア (各試験実施施設での医師による評価実施時の様子を録画したビデオを用いて、中央判定医が評価する。)</p> <p>－本品移植後 96 週時のベースラインからの合計スコア (3.3 筋強剛を除く) の変化量</p> <p>－本品移植後 96 週時のベースラインからの合計スコア (3.3 筋強剛は各試験実施施設の医師評価結果で補完) の変化量</p> <p>・MDS-UPDRS Part III (オフ時) での治療奏効・著効の参加者数及び割合</p> <p>－本品移植後 96 週でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上改善した例数及び割合。主コホートでは、治療奏効参加者の割合をパーキンソン病患者の自然歴に基づく閾値 15% と比較する。</p> <p>－本品移植後 96 週でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上改善した例数及び割合。主コホートでは、治療奏効参加者の割合をパーキンソン病患者の自然歴に基づく閾値 10% と比較する。</p> <p>・MDS-UPDRS Part III (オン時及びオフ時) 合計スコア</p> <p>－各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率</p> <p> [主コホートのみ]</p> <p> －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上改善した例数及び割合</p> <p> －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上改善した例数及び割合</p> <p> －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 5 点以上悪化した例数及び割合</p> <p> －各評価時点でのベースラインから合計スコアの変化量が 10 点以上悪化した例数及び割合</p> <p>・MDS-UPDRS Part II (オン時) 合計スコア</p> <p>－各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量</p> <p>・MDS-UPDRS Part I、II 及び III (すべてオン時) 合計スコア並びに MDS-UPDRS Part I、II (オン時) 及び III (オフ時) 合計スコア</p> <p>－各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量及び変化率</p> <p>・MDS-UPDRS Part II 及び III (いずれもオン時) 合計スコア並びに MDS-UPDRS Part II (オン時) 及び III (オフ時) 合計スコア</p>

	<ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの合計スコア変化量及び変化率 ・MDS-UPDRS Part I (オン時)、II (オン時)、III (オン時)、III (オフ時) 及びIV <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの各項目スコア変化量 ・Bradykinesia subscale (オフ時) <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの以下の項目の合計スコア変化量及び変化率：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.8 下肢の敏捷性、3.14 運動の全般的自発性 (身体の動作緩慢) ・H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点でのベースラインからの H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) 変化量 [主コホートのみ] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点での H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) がベースラインから 1 段階以上改善した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) がベースラインから 2 段階以上改善した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) がベースラインから 1 段階以上悪化した例数及び割合 －各評価時点での H&Y 重症度 (オン時及びオフ時) がベースラインから 2 段階以上悪化した例数及び割合 ・1 日平均オフ時間、グッドオン時間、オン時間 <ul style="list-style-type: none"> －一般的な覚醒時間 (16 時間) に標準化した 1 日平均オン時間、グッドオン時間*5、及びオフ時間のベースラインからの変化量 ・PDQ-39 <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の PDQ-39 Summary Index スコア及びドメイン別スコアのベースラインからの変化量 ・PGI、CGI <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の PGI-C、CGI-I 及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ・[¹⁸F] FDOPA の取込み <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位等 (線条体、被殻、尾状核) への集積のベースラインからの変化量 [主コホート] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位への集積の有と判定された参加者数及び割合 [副コホート] <ul style="list-style-type: none"> －各評価時点の本品移植部位への集積の有無、集積の有と判定された参加者数及び割合
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・抗 PD 薬の投与状況
安全性 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、不具合 ・頭部 MRI 検査による脳内移植片増大 (3 cm³ 以上) の有無、移植片の大きさ ・UDysRS ・12 誘導心電図検査、臨床検査値、免疫学的検査、バイタルサイン及び体重

*1: IACT16049-01 試験における有効性解析対象 6 例での、24 カ月時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (標準偏差)] は、-9.5 (13.79) 点であった。このうちベースライン時に 65 歳以下であった 5 例での、24 カ月時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (標準偏差)] は、-12.4 (13.22) 点であった。当該結果及び主コホートの 50 歳未満の患者に関する参考値はないことを踏まえ、期待値に幅を設定した。

*2: 大規模な国際共同 PD 自然観察研究である PPMI データベースに基づき、経過年数 2 年時のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの平均変化量 [95%CI] が、製造販売後臨床試験の主コホート類似集団において +5.5701 点 [+3.6558 ~ +7.4844 点]、副コホート類似集団において +3.5450 点 [+1.7407 ~ +5.3492 点] であることを踏まえて、95%CI の下限値を閾値の設定に使用した。

*3: 有効性評価項目におけるオフ時の評価は、レボドパ製剤を 12 時間以上休薬し、その他の抗パーキンソン病薬 (ドパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素 B 阻害剤等を含む) も規定された時間休薬した practically defined off の状態での評価とする。

*4: 評価時点について、MDS-UPDRS Part III (オフ時)、H&Y 重症度 (オフ時) 及び [¹⁸F] FDOPA の取込みは本品移植後 48 週及び 96 週であり、MDS-UPDRS Part I、II、III (オン時)、MDS-UPDRS Part IV、H&Y 重症度 (オン時)、1 日平均オン時間、グッドオン時間、オフ時間、PDQ-39、PGI-C、CGI-I 及び CGI-S は本品移植後 4 週、12 週、24 週、48 週、72 週及び 96 週である。ただし、本品移植後 48 週における [¹⁸F] FDOPA の取込みは規定期間内に PET 撮像が実施可能な症例で評価する。

*5: 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均オン時間。

1.6 その他

1.6.1 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) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
6	3	—	これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性／同質性評価が実施され、各製法変更において、製法変更前後の製品間の同等性／同質性が確認されている。
9	27	脳組織への hNu 陽性細胞及びその他の組織への Alu 陽性細胞の分布が評価された。	脳組織への hNu 陽性細胞及びその他の組織へのヒト核ゲノム DNA の分布が評価された。
42	— (表 26)	MDS-UPDRS Part I、II、III (すべてオン時) 及びIV並びに MDS-UPDRS Part I、II (オン時)、III (オフ時) 及びIV	MDS-UPDRS Part I (オン時)、II (オン時)、III (オン時)、III (オフ時) 及びIV

3. 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

3.1 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。

3.2 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 (CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-02) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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、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のであれば、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断する。また、同条に基づく期限は 7 年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善

[用法及び用量又は使用方法]

1 本品の移植

通常、成人には、非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり 5.4×10^6 個を目標として、定位脳手術により、両側の被殻に移植する。頭蓋骨の小孔 1 箇所を通る 3 つの投与経路から、1 投

与経路あたり約 1.8×10^6 個を 1~2 mm 間隔で 6~9 箇所に分けて移植する。注入速度は約 0.1 μL /秒とする。

2 本品に対する免疫反応の抑制を目的とした本品移植前後のタクロリムス水和物の投与方法

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15 mg/kg を 1 日 2 回、移植日の朝から経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5~10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

拒絶反応が認められた場合は、目標血中トラフ濃度を 10~20 ng/mL とする。

投与開始後 1 年を目安に、以後 12 週間かけて漸減し投与を中止するが、必要に応じて投与期間を延長する。

[承認条件]

1. 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、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. パーキンソン病の診断・治療及び定位脳手術手技に関する十分な知識及び経験を有する医師が、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、パーキンソン病の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAG	hybrid construct consisting of the CMV enhancer fused to the chicken beta-actin promoter	—
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
CiRA	Center for iPS Cell Research and Application	京都大学 iPS 細胞研究所
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
DAT	dopamine transporter	ドパミントランスポーター
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激療法
EBNA1	Epstein-Barr nuclear antigen 1	エプスタイン バール ウイルス核抗原-1
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
[¹⁸ F] FDA	6-[¹⁸ F]-fluoro-dopamin	6 - [¹⁸ F] - フルオロ - ドパミン
[¹⁸ F] FDOPA	6-[¹⁸ F]-fluoro-L-dopa	6 - [¹⁸ F] - フルオロ - L - ドパ
FIH 試験	first in human 試験	ヒト初回投与試験
[¹⁸ F] FLT	3'-[¹⁸ F]-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine	3' - [¹⁸ F] - フルオロ - 3' - デオキシ - L - チミジン
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GE180	flutriclamide	—
H&Y 重症度分類	Hoehn and Yahr staging	Hoehn and Yahr 重症度分類
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎由来細胞
HeLa 細胞	—	ヒト子宮頸癌細胞
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hKLF4	human kruppel like factor 4	—
hL-MYC	human v-myc-1 proto-oncogene protein	—
hLIN28	human RNA-binding protein that acts as a posttranscriptional regulator	—

HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
iPS 細胞	induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
IPTW	inverse probability of treatment weighting	逆確立重み付け
jRCT	Japan registry of clinical trials	—
LCIG 療法	levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy	レボドパ・カルビドパ持続経腸療法
LEDD	levodopa equivalent daily dose	レボドパ換算用量相当量
LOCF	last observation carried forward	—
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society	—
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
MMRM	mixed-effects models for repeated measures	—
mp53DD	mouse p53 carboxy-terminal dominant-negative fragment	—
MRC-5 細胞	—	ヒト胎児肺線維芽細胞
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴映像法
NOG マウス	NOD.Cg-Prkdc ^{scid} Il2rg ^{tm1Sug} /ShiJic	—
OCT3/4	POU class 5 homeobox 1	—
6-OHDA	6-hydroxydopamine	6-ヒドロキシドパミン
ParvoB19	parvovirus B19	パルボウイルス B19
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39	パーキンソン病生活の質に関する調査票
PET	positron emission tomograph	陽電子断層撮影
PGI-C	patient global impression of change	変化に対する患者印象度
PPMI	Parkinson's Progression Markers Initiative	—
PT	preferred term	基本語
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RT-PCR	reverse transcriptase polymerase chain reaction	逆転写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
SOX	SRY-box transcription factor	—

TTR	transthyretin	トランスサイレチン
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale	—
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール
Vero 細胞	—	アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
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	—	アムシェプリ