

## 再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）を参考に独自に作成

## ヒト人工多能性幹細胞加工製品

## ラグネプロセル

指定再生医療等製品 **アムシェプリ<sup>®</sup>****AMCHEPRY<sup>®</sup>**

条件及び期限付承認品目

最適使用推進ガイドライン対象品目

剤	形	ヒト人工多能性幹細胞加工製品
区	分	指定再生医療等製品 条件及び期限付承認品目
規 格 ・ 含 量		1 チューブ（1mL）中に 非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞 $1 \times 10^6$ 個を含有
一 般 名		和名：ラグネプロセル（JAN） 洋名：raguneprocel（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日：2026年3月6日 薬価基準収載年月日：2026年5月20日 販売開始年月日：2026年5月20日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名		製造販売元：住友ファーマ株式会社 提 携：株式会社RACTHERA
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2026年5月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページで確認してください。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 構成細胞に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 構成細胞の各種条件下における安定性	4
3. 構成細胞の確認試験法、定量法	4
IV. 製品に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製品の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製品の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能、効果又は性能	7
2. 効能、効果又は性能に関連する注意	7
3. 用法及び用量又は使用方法	8
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17

<b>VII. 体内動態に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 血中濃度の推移 .....	18
2. 速度論的パラメータ .....	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	18
4. 吸収 .....	18
5. 分布 .....	19
6. 代謝 .....	19
7. 排泄 .....	20
8. トランスポーターに関する情報 .....	20
9. 透析等による除去率 .....	20
10. 特定の背景を有する患者 .....	20
11. その他 .....	20
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 警告内容とその理由 .....	21
2. 禁忌・禁止内容とその理由 .....	21
3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由 .....	21
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由 .....	21
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	22
7. 相互作用 .....	23
8. 副作用・不具合 .....	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	24
10. 過剰使用 .....	24
11. 適用上の注意 .....	24
12. その他の注意 .....	24
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 薬理試験 .....	25
2. 毒性試験 .....	25
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>27</b>
1. 規制区分 .....	27
2. 有効期間 .....	27
3. 貯蔵貯法 .....	27
4. 取扱い上の注意 .....	27
5. 患者向け資材 .....	27
6. 同一成分・同効薬 .....	27
7. 国際誕生年月日 .....	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	27
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容 .....	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	27
11. 再審査期間 .....	27
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	27
13. 各種コード .....	28
14. 保険給付上の注意 .....	28
<b>XI. 文献</b> .....	<b>29</b>
1. 引用文献 .....	29

2. その他の参考文献 .....	29
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>30</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	30
2. 海外における臨床支援情報 .....	30
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>31</b>
1. 投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	31
2. その他の関連資料 .....	31

## 略語表

略号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
[ <sup>18</sup> F]FDOPA	6-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-L-dopa	6-[ <sup>18</sup> F]-フルオロ-L-ドパ
[ <sup>18</sup> F]FLT	3'-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine	3'-[ <sup>18</sup> F]-フルオロ-3'-デオキシ-L-チミジン
[ <sup>18</sup> F]GE180	Flutriciclamide	—
6-OHDA	6-hydroxydopamine	6-ヒドロキシドパミン
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery	—
gDNA	Genomic DNA	核ゲノム DNA
H&Y 重症度分類	Hoehn and Yahr staging	Hoehn and Yahr 重症度分類
iPS 細胞	induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society	—
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale	—
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴映像法
NOG	NOD.Cg-Prkdc <sup>scid</sup> /J2rg <sup>mlSug</sup> /ShiJic	—
PET	Positron emission tomography	陽電子放射断層撮影

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

パーキンソン病は、中脳黒質から線条体に投射するドー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、線条体でドー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。国内患者数は高齢化に伴い増加し、要介護者に占める割合も高く、社会的・経済的損失の大きな疾患の一つとなっている。

現在の運動症状の治療は主にドーパミン補充療法やデバイス補助療法による対症療法であり、症状改善は可能だが病態の進行そのものを止める又は改善するといった疾患修飾作用をもつ治療法は存在しない。

アムシェプリ®（一般名：ラグネプロセル）は、非自己ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来ドーパミン神経前駆細胞を構成細胞とする細胞加工製品であり、線条体の被殻に移植後、ドーパミンを産生・分泌するドーパミン神経へ分化・成熟することで、パーキンソン病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、ドーパミン神経機能を回復する作用機序により、内因性ドーパミンの増加やレボドーパ反応性の回復をもたらす、運動症状の病態進行自体を改善する疾患修飾作用を期待して開発された。2026年3月時点で、本邦以外で製造販売が承認されている国・地域はなく、海外でも開発が進められている。

本邦では、日本人パーキンソン病患者を対象に、本品の安全性及び有効性を検討した医師主導試験（第I/II相）[IACT16049-01試験（01試験）]が実施された。また、01試験と同じ患者を対象に、本品移植時のタクロリムスの安全性及び有効性を検討した医師主導試験（第III相）[IACT16049-02試験（02試験）]が実施された。01試験、02試験はいずれも京都大学医学部附属病院で2018年から開始され、計7例の被験者に本品の移植及びタクロリムス水和物の投与が行われた。01試験及び02試験の結果、本品の一定の有効性が期待でき、安全性上の大きな懸念は認められなかったことから、2025年8月に製造販売承認を申請し、2026年3月に「レボドー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」を「効能、効果又は性能」として、製造販売承認（条件及び期限付承認）を取得した。

本品は、2017年2月に先駆け審査指定再生医療等製品、2025年12月に希少疾病用再生医療等製品に指定された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本品は被殻への移植後、ドーパミン神経細胞に分化・成熟し、移植部位近傍においてドーパミン神経細胞が産生・分泌する内因性のドーパミン量を増加させると考えられる<sup>1)</sup>。また、既存のドーパミン補充療法の効果の維持や改善が期待される。（「**VI-2. 薬理作用**」の項参照）
- (2) 日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、本品移植後12ヵ月及び24ヵ月時点で有効性解析対象集団である全6例の患者で本品の生着が認められた。（「**VII-5-(1) 脳内分布**」の項参照）
- (3) 日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象集団である全7例の患者で本品移植後24ヵ月までの追跡期間中に、事前に定義した閾値を超える移植片増大は認められなかった。（「**V-5-(4)-2) 安全性試験**」の項参照）
- (4) 日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、オフ時のMDS-UPDRSPart III合計スコアは本品移植後24ヵ月時点で有効性解析対象集団の6例中4例で著効と判断された。（「**V-5-(4)-2) 安全性試験**」の項参照）
- (5) 日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、オフ時のH&Y重症度分類は、ベースラインと比べて本品移植後24ヵ月時点で、有効性解析対象集団である全6例のうち1例で2段階、3例で1段階の改善が示された。（「**V-5-(4)-2) 安全性試験**」の項参照）
- (6) 日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、本品の副作用は安全性解析対象集団（7例）のうち1例（14.3%）に2件（筋緊張、ジストニア）認められた。（「**VIII-8. 副作用・不具合**」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
適正使用推進のために作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材： 「アムシェプリ 適正使用ガイド」 「アムシェプリ オペレーションマニュアル」（作成中）</li> <li>・患者向け資材： 「アムシェプリの治療をご検討されている患者さんとそのご家族へ」 （「XⅢ-2-(1)関連資材」の項参照）</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「最適使用推進ガイドライン ラグネプロセル（販売名：アムシェプリ）～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～」 （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ参照） （「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）</li> </ul>
保険適用上の留意事項通知	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「ラグネプロセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う保険適用上の留意事項について」 （令和8年5月19日付 保医発 0519 第2号）</li> <li>・「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」 （令和8年5月19日付 保医発 0519 第4号） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）</li> </ul>

本品は2017年2月28日に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）に、2025年12月12日に希少疾病用再生医療等製品（指定番号：（R7再）第38号）に指定された。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件及び期限

本品は条件及び期限が付された品目である。

##### <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。

##### <期限>

7年

##### (2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインに基づき使用の制限をしている。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

#### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アムシェプリ

#### (2) 洋名

AMCHEPRY

#### (3) 名称の由来

Ameliorate（改善する）と Chepri（ケプリ神：古代エジプトの再生を象徴する神）の二つの語を組み合わせて構成した名称である。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ラグネプロセル（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

raguneprocel（INN）

#### (3) ステム

-cel : substances for cell therapies

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：なし

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード（識別番号）：CT1-DAP001

### Ⅲ. 構成細胞に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色球状細胞塊

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当しない

#### 3. 構成細胞の確認試験法、定量法

該当資料なし

## IV. 製品に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ヒト人工多能性幹細胞加工製品

#### (2) 製品の的外観及び性状

白色の沈殿及び無色の上澄液である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製品の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製品の組成

#### (1) 構成細胞の含量及び副成分

本品は、1 チューブ (1mL) 中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞	$1 \times 10^6$ 個	ヒト・血液 (採血国：日本、採血方法：献血)
副成分	生理食塩液	1mL	

本品の原材料としてヒト由来末梢血を使用している。また、製造工程では、ウシ肝臓由来カタラーゼ、ウシ赤血球又は腎臓由来スーパーオキシドジスムターゼ、ヒト血漿由来トランスフェリン (採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシ血清由来アルブミン、ブタ血漿由来トランスフェリン、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるモノクローナル抗体及び遺伝子組換えタンパク質を使用している。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

ヒト・動物由来の成分 (ヒト由来末梢血、ウシ肝臓由来カタラーゼ、ウシ赤血球又は腎臓由来スーパーオキシドジスムターゼ、ヒト血漿由来トランスフェリン、ウシ血清由来アルブミン、ウシ乳由来 D-ガラクトース、ブタ血漿由来トランスフェリン、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生されたモノクローナル抗体及び遺伝子組換えタンパク質)

6. 製品の各種条件下における安定性

2~8°C の保存条件で製造所における構成細胞の洗浄開始後 31 時間まで安定であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1mL [9 チューブ] ×2 箱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

RM チューブ 本体：シクロオレフィンポリマー

アウターチューブ 本体：ポリプロピレン

RM チューブ キャップ：ポリプロピレン

アウターチューブキャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能、効果又は性能

#### 4. 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

(解説)

本品の作用機序は失われたドパミン神経細胞を置換し、ドパミン神経機能を回復させることである。国内で実施された医師主導試験〔第 I/II 相の IACT16049-01 試験 (01 試験) 及び第 III 相の IACT16049-02 試験 (02 試験)〕の対象患者は、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、進行期のパーキンソン病患者であった。01 試験及び 02 試験の結果、安全性解析対象とした 7 例全例で本品移植後 24 ヶ月間の安全性が示された。また、有効性解析対象とした 6 例全例で、移植細胞が生着し、機能していることが確認された。さらに、6 例中 4 例でオフ時の運動症状に、臨床的に意義のある改善が認められたことから、本品は運動症状の病態進行を改善する疾患修飾作用を有すると考えられた(「V-5-(4)-2) 安全性試験」の項参照)。

本品の移植が脳への侵襲を伴う手術及び免疫抑制剤の投与が必要であることも考慮し、本品の効能、効果又は性能は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と設定した。

### 2. 効能、効果又は性能に関連する注意

#### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、17.臨床成績の内容を熟知し、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。〔17.1.1 参照〕

(解説)

5.1：本品は、線条体の被殻に移植された後、ドパミンを合成・分泌するドパミン神経細胞に分化・成熟する。失われたドパミン神経細胞が置換されることで、移植部位近傍のドパミン量が増加する。また、置換されたドパミン神経細胞により、投与されたレボドパの取り込み・代謝能力が回復しドパミン量が増加する。このような本品の原理・メカニズムを踏まえ、移植した本品がドパミン神経として機能することで期待される臨床的な効果は、(1) 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増加、(2) 生着したドパミン神経細胞が投与されたレボドパを取り込んでドパミンに代謝することによるレボドパ反応性の回復、である。本品の作用機序を踏まえると、本品が機能し効果を発揮するためには、パーキンソン病患者がレボドパ反応性を有することが重要な要素である。そのため、01 試験及び 02 試験では、レボドパ反応性が担保されており、既存の薬物療法では十分なコントロールが得られていない進行期のパーキンソン病患者を対象として、本品の有効性及び安全性が確認された。本品の作用機序、01 試験及び 02 試験の対象患者と結果、及び本品の移植が脳への侵襲を伴う手術と免疫抑制剤の投与を必要とすることを考慮して設定した。(「V-5-(4)-2) 安全性試験」の項参照)

5.2：適応患者の選択に際しては、本品の臨床成績の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解し、本品使用の適切性を十分に検討することが重要と考え設定した。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

#### (1) 用法及び用量又は使用方法の解説

##### 6. 用法及び用量又は使用方法

###### 6.1 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  $5.4 \times 10^6$  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  $1.8 \times 10^6$  個を 1~2mm 間隔で 6~9 箇所に分けて移植する。注入速度は約  $0.1 \mu\text{L}/\text{秒}$  とする。

###### 6.2 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  $0.03 \sim 0.15\text{mg}/\text{kg}$  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  $5 \sim 10\text{ng}/\text{mL}$  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  $10 \sim 20\text{ng}/\text{mL}$  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。

#### (2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

##### 本品の用量の設定根拠

パーキンソン病患者を対象に、本品の安全性及び有効性を検討した 01 試験、及び 01 試験と同じ患者を対象に、本品移植時のタクロリムスの安全性及び有効性を検討した 02 試験において、低用量群 3 例では片側あたり約  $2.4 \times 10^6$  個、高用量群 4 例では片側あたり約  $5.4 \times 10^6$  個を、両側の被殻に移植した。有効性解析対象の 6 例全例（低用量群 2 例、高用量群 4 例）で、本品の生着が確認された。また、移植した被殻部位で  $^{18}\text{F}$ FDOPA の集積ありと定性的に判定されたことから、移植細胞が機能していることが確認された。用量別での  $^{18}\text{F}$ FDOPA 取り込みの定量評価では、本品移植後の Ki 値の推移は、本品移植部位の被殻では低用量群でほぼ変化なし、高用量群で増加傾向であったのに対し、本品を移植していない尾状核では両群ともに大きな変化はなく、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。したがって、低用量よりも高用量の方が、本品移植部位でドパミン神経細胞が生着し、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。一方、移植後 24 ヶ月のオフ時 MDS-UPDRS Part III 合計スコア及びその他の有効性評価項目で、明確な用量反応関係は認められなかった。しかし、移植後 24 ヶ月のオフ時 MDS-UPDRS Part III 合計スコアが改善した低用量群 2 例中 2 例及び高用量群 4 例中 2 例のうち、変化量が特に大きかったのは高用量群の 2 例であり、 $^{18}\text{F}$ FDOPA の取り込み量が高用量で増加傾向を示したことと一致すると考えられた。

安全性解析対象とした 7 例全例（低用量群 3 例、高用量群 4 例）で、本品移植後 24 ヶ月間の安全性が示され、低用量群と高用量群で有害事象の発現割合、種類や重症度に大きな違いはなく、両用量で忍容性が確認された。（「V-5-(4)-2 安全性試験」の項参照）

以上のとおり、本品の作用機序は失われたドパミン神経細胞を置換しドパミン神経機能を回復させることであり、投与細胞数が多いほど、本品が生着して機能を発揮し、有効性が期待できると考えられた。また、01 試験及び 02 試験で両用量ともに忍容性が確認されたことから、本品の用法及び用量又は使用方法は、両試験の高用量群と同様に片側あたり  $5.4 \times 10^6$  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（合計約  $10.8 \times 10^6$  個）こととした。

##### タクロリムス水和物の用法用量及び投与期間の設定根拠

01 試験及び 02 試験では、タクロリムス水和物を移植当日の朝から移植後 52 週まで（第 1 例目は片側移植当日の朝から対側移植後 52 週まで）投与し、その後 12 週かけて漸減終了した。初期にはタクロリムスとして 1 回  $0.03 \sim 0.15\text{mg}/\text{kg}$ 、1 日 2 回経口投与した。タクロリムスの目標血中トラフ濃度を  $5 \sim 10\text{ng}/\text{mL}$  とし、投与量を調整した。移植後 12 週、6 ヶ月に拒絶反応が認められた場合は、目標血中トラフ濃度を  $10 \sim 20\text{ng}/\text{mL}$  とし、投与量を調整することとした。なお、タクロリムス水和物投与終了後に拒絶反応所見が出現した場合は、タクロリムス水和物の投与再開を可能としたが、再投与された被験者はいなかった。タクロリムス水和物の投与終了後を含む本品移植後 24 ヶ月の観察終了時点までに、7 例全例で本品の生着及び機能が確認されるとともに、移植片の異常な増大や移植細胞の異常な細胞増殖及び拒絶反応は認められず、関連する有害事象の発現もなかった。タクロリムスと因果関係のある有害事象が 3/7 例で 6 件認められたものの、全て軽度でタクロリムス水和物の投与中止に至った事象はなく、いずれもタクロリムス水和物の添付文書に記載の副作用に含まれる既知の事象であり、新たなリスクは認められず忍容性が確認された。したがって、01 試験及び 02 試験でのタクロリムス水和物の用法用量及び投与期間は適切であり、両試験での設定と同様とした。（「V-5-(4)-2 安全性試験」の項参照）

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

##### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 頭部の画像撮影（MRI、CT等）によって、刺入部位、移植部位を術前に決定しておくこと。  
 7.2 本品を移植する際は、本品の生理食塩液をできるだけ除去した上で、専用の投与デバイスを用いて移植すること。  
 7.3 本品移植前後のタクロリムスの投与には、即放性製剤のみを使用し、徐放性製剤は使用しないこと。

(解説)

- 7.1：侵襲性を伴う手術であり、患者に及ぼす影響を最小限に抑えるために最適な刺入部位、移植部位を選択する必要があるため設定した。  
 7.2：本品が適切に移植されるように設定した。  
 7.3：01試験及び02試験でのタクロリムス水和物の使用実績は即放性製剤に限られること、01試験及び02試験の成績に基づき規定したタクロリムス水和物の投与方法は即放性製剤の使用を意図したものであることから、設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験名 試験番号 試験略称	実施国又は地域 試験の相 試験デザイン	対象	観察期間 移植及び投与量 移植及び投与方法
パーキンソン病に対するヒト iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導試験 試験番号：IACT16049-01 試験略称：01 試験	日本 第 I/II 相 単施設、 非盲検、 非対照	パーキンソン病患者 7例*1	観察期間：本品移植後 24 ヶ月間 本品の移植量・移植方法： 1～3 例目の移植細胞数 (片側)： $2.4 \times 10^6$ 個 <sup>注1)</sup> 4～7 例目の移植細胞数 (片側)： $4.2 \sim 5.4 \times 10^6$ 個 <sup>注1)</sup> 片側あたり上記の細胞数を両側の被殻に移植 (1 例目は片側移植で開始、安全性を確認後に反対側に移植)
パーキンソン病に対するヒト iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植時におけるタクロリムスの安全性及び有効性を検討する医師主導試験 試験番号：IACT16049-02 試験略称：02 試験	日本 第 III 相 単施設、 非盲検、 非対照		タクロリムス水和物の投与量・投与方法： 移植当日の朝から 52 週間投与し、その後 12 週かけて漸減終了する。初期にはタクロリムスとして 1 回 $0.03 \sim 0.15 \text{mg/kg}$ 、1 日 2 回経口投与、血中濃度測定の結果により適宜増減 (タクロリムスの目標血中トラフ濃度： $5 \sim 10 \text{ng/mL}$ 、なお、移植後 12 週時又は 6 ヶ月時に拒絶反応が認められた場合は、目標トラフ値を $10 \sim 20 \text{ng/mL}$ とした)

01 試験と 02 試験は、それぞれの試験目的に沿った異なる試験名が付与されているものの、同一被験者を対象に同一手順で実施した。

\*1 本品を移植し、タクロリムス水和物を投与した被験者数

注 1) 本品の承認された用法及び用量又は使用方法は「V-3-(1) 用法及び用量又は使用方法の解説」の項を参照

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

国内第 I / II 相試験 [IACT16049-01 試験 (01 試験)] 及び第 III 相試験 [IACT16049-02 試験 (02 試験)] (医師主導試験)<sup>2)</sup>

パーキンソン病患者を対象とし、01 試験では本品の安全性及び有効性を、02 試験では本品移植時の免疫抑制療法として用いるタクロリムス水和物の安全性及び有効性を評価した。01 試験と 02 試験は、それぞれ異なる試験名が付与されているものの、同一被験者を対象に同一手順で実施し、得られたデータをそれぞれの統計解析計画に従って解析した。

目的	01 試験：本品の安全性及び有効性 02 試験：本品移植時のタクロリムスの安全性及び有効性
試験デザイン	01 試験：第 I/II 相、単施設、非盲検、非対照 02 試験：第 III 相、単施設、非盲検、非対照
対象	薬物療法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は失われていない進行期のパーキンソン病患者 7 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ MDS パーキンソン病の臨床診断基準 (2015 年)<sup>3)</sup> に準じてパーキンソン病 (臨床的確定例又は臨床的ほぼ確実例) と診断されている</li><li>・ 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</li><li>・ 同意取得時の年齢が 50 歳以上 70 歳未満である</li><li>・ パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上である</li><li>・ 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)</li><li>・ オフ時の H&amp;Y 重症度分類が 3 度以上である</li><li>・ オン時の H&amp;Y 重症度分類が 3 度以下である</li><li>・ 抗パーキンソン病薬休薬時のレボドパ反応性が 30% 以上である</li><li>・ DAT スキャンにおいて、基底核領域でパーキンソン病に特徴的な低下パターンを認める</li><li>・ 臨床検査値が以下に該当する<ul style="list-style-type: none"><li>-好中球：2000/<math>\mu</math>L 以上</li><li>-血小板：<math>5.0 \times 10^4</math>/<math>\mu</math>L 以上</li><li>-AST、ALT：施設基準上限値の 3.0 倍以下</li><li>-総ビリルビン：施設基準上限値の 1.5 倍以下</li><li>-eGFR：60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上</li><li>eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = <math>194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}</math> (女性の場合：0.739 をかける)</li></ul></li></ul> 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 頭部 MRI で症候性の器質的病変が認められる</li><li>・ 認知症又は認知症のリスクが高いと判断される</li><li>・ タクロリムス水和物又は併用薬剤 (レボドパ、カルビドパ、MRI 造影剤等) の禁忌に該当する</li><li>・ 以下のいずれかの合併症を有する<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 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)</li></ul></li><li>・ 以下のいずれかの既往を有する<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 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</li></ul></li></ul> 等

試験方法	<p><b>本品</b> 全身麻酔下で定位脳手術システムを用いて、被験者の両側被殻に本品を移植し、24 ヶ月間観察した。 第 1 例目の被験者では、まず片側に移植し、6 ヶ月間の観察後、効果安全性評価委員会を開催し安全性評価を行った後、対側移植した。第 2 例目の被験者からは両側同時に移植した。</p> <p>第 1～3 例目への移植細胞数：片側あたり <math>2.4 \times 10^6</math> 個<sup>注1)</sup> (低用量群) 第 4～7 例目への移植細胞数：片側あたり <math>4.2 \sim 5.4 \times 10^6</math> 個<sup>注1)</sup> (高用量群)</p> <p><b>タクロリムス水和物</b> 本品の移植当日の朝から移植後 52 週まで (第 1 例目は片側移植当日の朝から対側移植後 52 週まで) 経口投与し、その後 12 週かけて漸減終了した。初期にはタクロリムスとして 1 回 <math>0.03 \sim 0.15 \text{mg/kg}</math> を 1 日 2 回経口投与し、目標とする血中濃度 (トラフ値で <math>5 \sim 10 \text{ng/mL}</math>) の範囲で調整した。なお、移植後 12 週時又は 6 ヶ月時に拒絶反応が認められた場合は、タクロリムスの目標血中トラフ濃度を <math>10 \sim 20 \text{ng/mL}</math> として投与量を調整することとした。また、タクロリムス水和物投与終了後に拒絶反応所見が出現した場合は、タクロリムス水和物の投与再開を可能とした。</p> <p><b>抗パーキンソン病薬</b> 併用は可能であるが、原則として用法・用量は変更しないものとした。ただし、被験者の症状コントロールのために抗パーキンソン病薬の調整が必要となった場合には、抗パーキンソン病薬の使用と増減を許容した。</p>
評価項目	<p><b>01 試験</b> <u>主要評価項目 (安全性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現頻度と程度</li> <li>移植後 24 ヶ月における脳内の移植片増大の有無</li> </ul> <p><u>主な副次評価項目 (安全性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>[^{18}\text{F}]\text{FLT}</math> の取り込み</li> <li><math>[^{18}\text{F}]\text{GE180}</math> の取り込み</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>主な副次評価項目 (有効性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MDS-UPDRS Part III (オン時、オフ時) 合計スコア</li> <li>H&amp;Y 重症度</li> <li><math>[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}</math> の取り込み</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p> <p><b>02 試験</b> <u>主要評価項目 (有効性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>移植後 12 週及び 24 ヶ月の累積拒絶反応抑制率 (非発現率)</li> </ul> <p><u>主な副次評価項目 (有効性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>移植後 12 ヶ月及び 24 ヶ月の累積細胞生着率</li> <li>移植後 24 ヶ月の累積拒絶反応抑制率 (非発現率)</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>主な副次評価項目 (安全性、薬物動態)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現頻度と程度</li> <li>タクロリムスの血中トラフ濃度の推移</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
解析方法	<p>&lt;統計解析手法&gt;</p> <p><b>01 試験及び 02 試験</b> 安全性解析対象集団： 治験治療 (細胞移植からタクロリムス水和物の投与終了まで) を一部でも実施された被験者を本品の安全性解析対象集団 (01 試験)、一回でもタクロリムス水和物を投与された被験者をタクロリムスの安全性解析対象集団 (02 試験) とした。どちらの集団も結果的に同一であったため、以降は両集団ともに安全性解析対象集団と記載した。 有効性解析対象集団： 両側同時に細胞移植を実施した第 2 例目以降の症例を有効性解析対象集団とした。 各評価項目で登録時から移植後 24 ヶ月までの推移及び各評価時点での二次登録時 (ベースライン) からの変化量の推移を示した。</p>

	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p><b>01 試験及び 02 試験</b></p> <p>有害事象の標準化には MedDRA/J ver. 26.1 を用い、有害事象名は MedDRA/J の基本語 (PT) を記載した。本品と関連ありと判断された有害事象を本品の副作用、タクロリムスと関連ありと判断された有害事象をタクロリムスの副作用とした。</p> <p><b>01 試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・移植片増大の定義は「24 ヶ月後の MRI 検査で移植片の大きさが 3cm<sup>3</sup> (3000μL) を超える」とし、3cm<sup>3</sup> を超えない場合は安全性が確認できたものと判断することとした。T1 及び T2 強調画像、拡散強調画像、FLAIR 画像などを取得し、移植部に相当する分画 (推定移植片体積) を抽出してその体積変化を観察した。</li> <li>・<sup>[18F]</sup>FLT による PET 検査を移植後 6 ヶ月時点で実施し、移植部位への<sup>[18F]</sup>FLT の集積の有無により、本品移植後の腫瘍化の有無を評価した。</li> <li>・<sup>[18F]</sup>GE180 による PET 検査を移植後 12 週から 16 ヶ月まで実施し、移植部位への集積の有無により、神経炎症反応の有無や程度を評価した。</li> </ul> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p><b>01 試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<sup>[18F]</sup>FDOPA による PET 検査は、移植前のスクリーニング評価と、移植後のドパミン神経細胞の生着と機能発現の確認及び経過観察目的で行った。<sup>[18F]</sup>FDOPA PET の評価は、線条体への<sup>[18F]</sup>FDOPA 集積を定性的に評価するとともに、再構成した PET 画像上で、Ki 値 (influx constant 計算) 等を算出して<sup>[18F]</sup>FDOPA の取り込みを定量化した。</li> <li>・MDS-UPDRS Part III 及び H&amp;Y 重症度の評価は、MDS-UPDRS の日本語版を使用し、オフ時とオン時の両方で行った。オフ時の評価は、抗パーキンソン病薬を規定された時間休薬し、practically defined off の状態で実施した。移植後 24 ヶ月のオフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの 0~4 点の改善を「有効」、5 点以上の改善を「著効」と定義した。</li> </ul> <p><b>02 試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・拒絶反応発現の有無を<sup>[18F]</sup>GE180 PET、MRI、パーキンソン症状の推移、<sup>[18F]</sup>FDOPA PET、採血検査の所見から総合的に判断した。</li> <li>・生着の有無は、評価時期までに得られた MRI 画像及び PET 画像 (<sup>[18F]</sup>FDOPA、<sup>[18F]</sup>GE180) を用いて評価した。</li> </ul> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p><b>02 試験</b></p> <p>タクロリムスの血中濃度と拒絶反応及び副作用との関連性を評価するため、血中トラフ濃度の推移を確認した。</p>
--	--

## 【結果】

<対象集団>

安全性解析対象集団：7 例 (低用量群 3 例、高用量群 4 例)

有効性解析対象集団：6 例 (低用量群 2 例、高用量群 4 例)

- ・第 1 例目の被験者は、左側の被殻への移植の約 8 ヶ月後に右側の被殻に移植された。
- ・本品を移植された全ての被験者が治験を完了した。

表 被験者背景 (安全性解析対象集団：01 試験及び 02 試験)

	低用量			高用量			
	PD01 <sup>a)</sup>	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
年齢 <sup>b)</sup>	50 代前半	60 代前半	60 代前半	60 代前半	60 代後半	50 代後半	50 代後半
レボドパ反応性 (%) <sup>c)</sup>	69.7	89.7	67.3	57.4	75.8	68.0	67.0
パーキンソン病罹病期間 (年)	10.3	8.8	9.5	10.3	8.7	12.2	9.5

- a) 有効性解析対象集団には含まれない第1例目の被験者
- b) 本品移植時の年齢を示し、50代前半は51～55歳、50代後半は56～60歳、60代前半は61～65歳、60代後半は66～70歳である
- c) ベースライン時の practically defined off 状態での値

## 01 試験の結果

<安全性>

主要評価項目：有害事象の発現頻度と程度

- ・有害事象は7例（低用量群3例、高用量群4例、以降同順）全例に発現し、発現件数は合計73件（34件、39件）であった。このうち2例以上に発現した事象は、適用部位そう痒感 [4例（2例、2例）]、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。重症度別では、中等度のジスキネジアが高用量群の1例に発現し（本品との関連：なし、転帰：未回復）、その他は全て軽度であった。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なかった。高用量群と低用量群で、有害事象の発現割合、種類や重症度に大きな違いはみられなかった。
- ・本品の副作用は低用量群の1例（PD01）に発現し、発現件数は2件 [筋緊張（重症度：軽度、転帰：回復）、ジストニア（重症度：軽度、転帰：軽快）] であった。
- ・本品専用の投与デバイス、<sup>18</sup>F]FDOPA、<sup>18</sup>F]FLT、<sup>18</sup>F]GE180 及びカルビドパとの因果関係がある有害事象はなかった。
- ・その他治験治療（本品、タクロリムス水和物、本品専用の投与デバイス、<sup>18</sup>F]FDOPA、<sup>18</sup>F]FLT、<sup>18</sup>F]GE180 及びカルビドパ以外）との因果関係がある有害事象は、5例に8件 [創合併症2例に2件（1例、1例）、術後高血圧1例に1件（0例、1例）、発熱・頭痛・嘔吐1例に3件（1例、0例）、気脳体・頭部磁気共鳴画像1例に2件（0例、1例）] 発現した。
- ・本品及び本品専用の投与デバイスの不具合はみられなかった。

安全性に関連する他の評価項目

いずれの症例でも、本品移植後24ヵ月までの追跡期間中に事前に定義した閾値を超える移植片増大、<sup>18</sup>F]FLTの異常集積（移植後6ヵ月まで）及び<sup>18</sup>F]GE180の異常集積（移植後16ヵ月まで）は認められなかった。

<有効性>

表 本品移植後24ヵ月時点の有効性評価結果（有効性解析対象集団：01試験）

項目	低用量		高用量				全体 <sup>a)</sup> N=6	
	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08		
[ <sup>18</sup> F]FDOPAの取り込み（副次評価項目）								
[ <sup>18</sup> F]FDOPA集積増加の有無	有	有	有	有	有	有	—	
Ki値被殻 (左右平均)	ベースライン	0.0044	0.0046	0.0027	0.0024	0.0027	0.0023	0.00318 (0.00101)
	変化量	-0.0002	0.0008	0.0014	0.0025	0.0005	0.0019	0.00115 (0.00097)
	変化率 (%)	-4.2	18.2	52.0	104.1	18.5	79.5	44.70 (41.417)
Ki値尾状核 (左右平均)	ベースライン	0.0095	0.0085	0.0069	0.0069	0.0072	0.0063	0.00756 (0.00121)
	変化量	-0.0011	-0.0002	-0.0002	0.0000	-0.0003	0.0004	-0.00021 (0.00051)
	変化率 (%)	-11.6	-2.1	-2.6	0.2	-3.5	7.0	-2.09 (6.036)

表 本品移植後 24 ヶ月時点の有効性評価結果（有効性解析対象集団：01 試験）（続き）

項目	低用量		高用量				全体 <sup>a)</sup> N=6	
	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08		
[ <sup>18</sup> F]FDOPA の取り込み（副次評価項目）（続き）								
Ki 値 被殻/尾状核 比 (左右平均)	ベースライン	0.4582	0.5382	0.3916	0.3470	0.3758	0.3687	0.41327 (0.07192)
	変化量	0.0384	0.1117	0.2194	0.3595	0.0858	0.2498	0.17745 (0.12017)
	変化率 (%)	8.4	20.8	56.0	103.6	22.8	67.8	46.56 (35.996)
MDS-UPDRS Part III（オフ時、オン時）合計スコア（副次評価項目）								
（オフ時） MDS- UPDRS Part III 合計スコア	ベースライン	34	55	71	59	52	34	50.8 (14.55)
	移植後24 ヶ月	23	50	39	64	55	17	41.3 (18.49)
	変化量	-11	-5	-32	5	3	-17	-9.5 (13.79)
	変化率 (%)	-32.4	-9.1	-45.1	8.5	5.8	-50.0	-20.38 (25.590)
	判定	著効	著効	著効	改善なし	改善なし	著効	—
（オン時） MDS- UPDRS Part III 合計スコア	ベースライン	8	13	23	27	25	10	17.7 (8.29)
	移植後24 ヶ月	5	4	12	25	32	2	13.3 (12.42)
	変化量	-3	-9	-11	-2	7	-8	-4.3 (6.56)
	変化率 (%)	-37.5	-69.2	-47.8	-7.4	28.0	-80.0	-35.66 (40.237)
H&Y 重症度（オフ時、オン時）（副次評価項目）								
（オフ時） H&Y 重症度	ベースライン	4	5	5	5	3	3	4.2 (0.98)
	変化量	-2	-1	0	0	-1	-1	-0.8 (0.75)
	変化率 (%)	-50.0	-20.0	0.0	0.0	-33.3	-33.3	-22.78 (20.046)
（オン時） H&Y 重症度	ベースライン	2	2	2	2	2	2	2.0 (0.00)
	変化量	0	-1	0	0	0	0	-0.2 (0.41)
	変化率 (%)	0.0	-50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-8.33 (20.412)

変化量及び変化率は、移植後 24 ヶ月時のベースライン（移植前の二次登録時）からの変化量及び変化率を表す。

a) 平均値（標準偏差）

## 02 試験の結果

<有効性>

表 有効性評価結果（有効性解析対象集団：02 試験）

項目	時点	低用量		高用量				全体 N=6 n (%)
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	
累積拒絶反応抑制率（非発現率）（主要評価項目：12 週・12 ヶ月、副次評価項目：24 ヶ月）								
累積拒絶反応	移植後 12 週	無	無	無	無	無	無	無 6 (100.0 <sup>a</sup> )
	移植後 12 ヶ月	無	無	無	無	無	無	無 6 (100.0 <sup>a</sup> )
	移植後 24 ヶ月	無	無	無	無	無	無	無 6 (100.0 <sup>a</sup> )
累積細胞生着率（副次評価項目：12 ヶ月・24 ヶ月）								
生着の有無	移植後 12 ヶ月	有	有	有	有	有	有	有 6 (100.0 <sup>b</sup> )
	移植後 24 ヶ月	有	有	有	有	有	有	有 6 (100.0 <sup>b</sup> )

a)累積拒絶反応抑制率（非発現率）

b)累積細胞生着率

<安全性>

副次評価項目：有害事象の発現頻度と程度

本品の有害事象については、01 試験の結果に記載した。

- ・タクロリムスの副作用は 7 例中 3 例に 6 件 [腎機能障害・肝機能異常・ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・爪の皮膚糸状菌症 1 例に 4 件（低用量群）、膀胱炎 1 例に 1 件（低用量群）、腎機能障害 1 例に 1 件（高用量群）] であり、全て軽度であった。
- ・タクロリムス水和物の減量に至った有害事象が高用量群の 1 例に 1 件（腎機能障害、重症度：軽度、タクロリムスとの関連：あり、転帰：未回復）発現した。
- ・タクロリムス水和物の投与中止に至った有害事象はなかった。

<薬物動態>

副次評価項目：タクロリムスの血中トラフ濃度の推移

被験者ごとの血中トラフ濃度の範囲は、低用量群の 3 例では 3.3~22ng/mL、3.1~13.6ng/mL、3.4~9.9ng/mL、高用量群の 4 例では 2.0~11.9ng/mL、2.5~11.9ng/mL、2.6~9.9ng/mL、2.4~12.2ng/mL であった。拒絶反応は認められなかったため、目標トラフ値である 5~10ng/mL から変更した被験者はいなかった。

注 1) 本品の承認された用法及び用量又は使用方法は「V-3-(1)用法及び用量又は使用方法の解説」の項を参照

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件（抜粋）：

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。

実施予定の調査・試験：

#### ①進行期パーキンソン病患者を対象とした製造販売後臨床試験

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本品を移植したときの有効性を検証し、安全性を評価する。

#### ②パーキンソン病患者を対象とした製造販売後調査

特定使用成績調査

日常診療下で本品が移植されたパーキンソン病患者での長期の安全性及び有効性を確認する。

## (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 原理・メカニズム

本品は被殻への移植後、ドパミン神経細胞に分化・成熟し、移植部位近傍においてドパミン神経細胞が産生・分泌する内因性のドパミン量を増加させると考えられる<sup>1)</sup>。また、既存のドパミン補充療法の効果の維持や改善が期待される。

#### (2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

##### 1) 非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の品質評価試験 (*in vitro*)

本品を構成する細胞（以下、「本細胞」という）について、非臨床試験及び治験で使用したロットを対象に、ドパミン神経前駆細胞の割合を測定した。その結果、いずれのロットにおいても、本細胞中に含まれるドパミン神経前駆細胞の割合は規格値を満たしていた。

また、*in vitro* で成熟培養することで、本細胞はドパミン神経細胞へと分化・成熟し、ドパミンを産生・放出することが確認された。

なお、本品はヒト iPS 細胞を原料とするため、腫瘍形成の原因となり得る細胞の混在の有無も評価した。その結果、いずれのロットにおいても含有率は極めて低いことが示された。

##### 2) パーキンソン病モデルラットによる有効性試験 (ラット)

パーキンソン病モデルとして、免疫不全ラットである F344/NJcl-rnu/rnu ラットに 6-OHDA とデシプラミンを右側の内側前脳束に投与し、投与側の黒質線条体経路のドパミン神経細胞を脱落させた、6-OHDA 傷害免疫不全ラットを用いた。このラットに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、左右のドパミン量の不均衡により、一方向への回転運動を呈する。

本細胞の有効性を評価するために、6-OHDA 傷害免疫不全ラットの傷害側の線条体に本細胞を  $4 \times 10^5$  個/匹で移植（本細胞移植群）、又は生理食塩水を投与（対照群）し、病態指標であるメタンフェタミン誘発回転運動を測定した。その結果、本細胞移植群は対照群に対して、移植後 24 週時点で統計的に有意な回転数の減少を示した ( $p < 0.01$ , Wilcoxon test)。

また、行動データを取得した後、本細胞移植群について、ヒト細胞マーカー及びドパミン神経細胞マーカーの免疫組織化学染色を実施し、移植した本細胞の脳内への生着及びドパミン神経細胞への分化を確認した。

##### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 体内動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 脳内分布

既存の薬物療法で十分な効果が得られない、運動合併症を呈する進行期パーキンソン病患者に、片側あたり約  $2.4 \times 10^6$  個又は約  $5.4 \times 10^6$  個の本品を両側被殻に移植したときの MRI 検査及び PET 検査 ( $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{GE180}$ ) の結果、本品移植後 12 ヶ月及び 24 ヶ月時点でいずれも全 6 例で本品の生着が認められた<sup>4)</sup>。（「V-5-(4)-2 安全性試験」の項参照）

（ラット）

パーキンソン病モデルである 6-OHDA 傷害免疫不全ラットの傷害側の線条体に本細胞を  $4 \times 10^5$  個/匹で移植した。移植後 25 週時点で本細胞の生着及び脳内分布を免疫組織化学染色で評価した。

その結果、ヒト細胞マーカー及びドパミン神経細胞マーカーの共陽性細胞が移植片内に認められ、本細胞由来のドパミン神経細胞であると考えられた。また、ヒト細胞マーカー陽性細胞は移植部位の周囲に局在し、移植部位から離れた部位への分布は認められなかった<sup>5)</sup>。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

「VII-5-(5) その他の組織への移行性」の項参照

### (5) その他の組織への移行性

（ラット）

パーキンソン病モデルである 6-OHDA 傷害免疫不全ラットの傷害側の線条体に本細胞を  $4 \times 10^5$  個/匹で移植した。移植後 25 週時点で血液、脳脊髄液及び組織（脊髄、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓及びリンパ節）の本細胞に由来するヒト gDNA の存在を定量ポリメラーゼ連鎖反応により評価した。その結果、脳以外の組織において、ヒト gDNA は定量下限未満であり、脳外への分布は認められなかった<sup>5)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

本細胞は、ヒト iPS 細胞由来のヒトドパミン神経前駆細胞であり、投与後の死細胞は一般的な細胞成分と同様に代謝されると考えられるため、代謝試験は実施しなかった。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考>

本細胞は、ヒト iPS 細胞由来のヒトドパミン神経前駆細胞であり、投与後の死細胞は一般的な細胞成分と同様に代謝されると考えられるため、排泄試験は実施しなかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本品は、ヒト末梢血由来の iPS 細胞を使用しており、原材料となったヒト由来末梢血を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において、ウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト由来末梢血を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

##### 1. 警告

- 1.1 パーキンソン病の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、製造販売業者が実施する講習会を修了し、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が適切と判断される症例に対して、緊急時に十分対応できる医療機関において、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 1.2 患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため、本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。
- 1.3 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。最終製品の無菌試験の結果は本品の移植後に得られる。

(解説)

- 1.1：本品の適正な使用により安全性を確保するため、パーキンソン病の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、製造販売業者が実施する講習会を修了し、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、本品が適切と判断される症例に対して、緊急時に十分対応できる医療機関において、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用する必要があるため設定した。
- 1.2：本品は条件及び期限付承認品目に該当し、患者の安全性確保及び本品の適正使用のためには本品の正確な情報を患者又は家族へ説明し、文書による同意を得た上で使用する必要があるため設定した。
- 1.3：最終製品の無菌試験の結果は本品の移植後に得られることから、無菌試験の結果が不適合であった場合、患者に適切な処置を行う必要があるため設定した。

#### 2. 禁忌・禁止内容とその理由

##### 2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1：医薬発 0607 第 1 号（令和 6 年 6 月 7 日付）「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について」に基づき、本品が一回に限り使用可能であるため記載した。
- 2.2：本品の移植によって過敏症があらわれる可能性があるため設定した。

#### 3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V-2. 効能、効果又は性能に関連する注意」の項参照

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒト・動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者又は家族に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。
  - 8.1.1 本品の原料である iPS 細胞は、適格性が確認されたドナーより採取されたヒトの末梢血に由来するものである。末梢血採取時には、以下の適格性を確認している。また、調製された iPS 細胞セルバンクに対し、ウイルス検査を実施している。
    - ①既往歴、移植歴及び輸血歴等に係る問診
    - ②梅毒、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、パルボウイルス B19 及びサイトメガロウイルスの血清学的検査並びに B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 RNA、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型プロウイルス及びパルボウイルス B19 DNA の核酸増幅検査が陰性であること。
  - 8.1.2 製造工程において、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験及び無菌試験を実施する。
- 8.2 本品の受領から移植までの一連の手順の詳細及び本品の移植方法や手術時の留意点については、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照し、遵守すること。
- 8.3 多能性幹細胞である iPS 細胞から分化誘導させた本品は、未分化な細胞の残存等により、腫瘍形成が起こる可能性について理論的に否定できない。また、目的外細胞の増殖等による移植片の増大や腫瘍形成により、神経脱落症状があらわれる可能性も否定できないため、移植が適切と判断される患者のみに使用すること。移植後は MRI 等の適切な観察を定期的実施するとともに、必要に応じて適切な処置を実施すること。
- 8.4 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、患者の状態を十分に観察すること。

#### (解説)

- 8.1：再生医療等製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性その他製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は家族に対し適切な説明を行い、その同意を得て製品を使用するよう努めるべきであるため設定した。また、本品はヒト・動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことから、感染症の伝播を防止するために実施している安全対策について情報提供として記載した。
- 8.2：本品の適正使用のため、本品の受領から移植までの一連の手順の詳細及び本品の移植方法や手術時の留意点については、マニュアル等を参照して遵守する必要があることから設定した。
- 8.3：臨床試験及び非臨床試験で本品に起因する腫瘍形成は認められなかったものの、本品は多能性幹細胞である iPS 細胞から分化誘導させた製品であることから、未分化な細胞の残存等により、腫瘍形成が起こる可能性について理論的に否定できない。また、目的外細胞の増殖等による移植片の増大や腫瘍形成により、神経脱落症状があらわれる可能性も否定できないため、適切と判断される患者のみに移植する必要がある。さらに、移植後は MRI 等の適切な観察を定期的実施するとともに、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ことから設定した。
- 8.4：本品の移植によって、ドパミン分泌が過剰となり精神症状があらわれる可能性があるため、患者の状態を十分に観察することが重要であると考え、設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 アレルギー素因のある患者

本品の原材料としてヒト由来末梢血を、製造工程ではウシ肝臓由来カタラーゼ、ウシ赤血球又は腎臓由来スーパーオキシドジスムターゼ、ヒト血漿由来トランスフェリン、ウシ血清由来アルブミン、ウシ乳由来 D-ガラクトース、ブタ血漿由来トランスフェリン、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生されたモノクローナル抗体及び遺伝子組換えタンパク質を使用している。

#### (解説)

原材料及び製造工程で使用する成分に対する過敏症があらわれる可能性があるため設定した。

- (2) 腎機能障害患者  
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。臨床試験において妊婦への本品の使用経験はない。

(解説)

妊婦への本品の使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。臨床試験において授乳婦への本品の使用経験はない。

(解説)

授乳婦への本品の使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等に対する臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に移植すること。なお、臨床試験において70歳を超える高齢者への本品の使用経験はない。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いこと、また、70歳を超える高齢者への本品の使用経験がないことから、注意喚起のために設定した。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由  
設定されていない

8. 副作用・不具合

- (1) 重大な副作用と初期症状  
設定されていない

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	10%以上
筋骨格系および結合組織障害	筋緊張 (14.3%)
神経系障害	ジストニア (14.3%)

(解説)

本品の臨床試験結果に基づき記載した。実施した臨床試験において、本品の副作用は安全性解析対象集団 (7例) のうち、1例 (14.3%) に2件 (筋緊張、ジストニア) 認められた。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過剰使用

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

本品は、使用直前まで2~8°Cで保管すること。

(解説)

本品は温度の影響を受けやすいため設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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の形成が認められた。

(解説)

本品の非臨床試験成績に基づき記載した。(「IX-2. 毒性試験」の項参照)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回移植毒性試験

##### 1) 脳実質内移植一般毒性試験（マウス）

重度免疫不全マウスである NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>tm1Sug</sup>/ShiJic (NOG) マウスの両側脳実質（線条体）に本細胞を  $4 \times 10^5$  個/匹（ $2 \times 10^5$  個/箇所）の細胞数で単回移植し、26 週間の観察期間にわたって毒性を評価した結果、病理組織学的検査以外に本細胞の移植に関連する変化は認められなかった。病理組織学的検査では、移植部位にニューロン様/グリア様細胞の集簇が認められた。また、移植部位に、一部で管腔構造を形成する上皮様細胞が認められたが、上皮様細胞による周囲組織への圧排はなく、傷害性変化は認められなかった。免疫組織化学的検査の結果、上皮様細胞は、移植細胞に由来する脈絡叢上皮と考えられた。これら上皮様細胞の増殖性細胞マーカー陽性の割合は非常に低く、上皮様細胞の増殖活性は非常に低かった。

以上のとおり、本細胞の移植後 26 週間の観察で、本細胞の移植に関連した毒性変化は認められなかった。なお、移植部位も含めた全ての器官及び組織に本細胞の移植に関連した腫瘍形成や転移は認められなかった。

##### 2) 脳実質内移植一般毒性及び造腫瘍性複合型試験（マウス）

NOG マウスの右側脳実質（線条体）に本細胞を  $2 \times 10^5$  個/匹の細胞数で単回移植し、52 週間の観察期間にわたって毒性及び造腫瘍性について評価した結果、病理組織学的検査以外に本細胞の移植に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、移植部位に本細胞に由来すると考えられるニューロン様/グリア様細胞が認められた。また、ヒト細胞マーカーにて評価した結果、移植した本細胞は脳に限局していることが示された。

脳移植部位において、脈絡叢上皮細胞と考えられる限局性の上皮様細胞が認められた。一部の動物の上皮様細胞において、限局性に極軽度の増殖性細胞マーカー陽性反応がみられたが、ほとんどの動物で上皮様細胞は増殖性細胞マーカーに陰性であったことから、増殖リスクはない又は非常に低いと考えられた。なお、本細胞に由来する腫瘍性増殖は認められなかった。

以上のとおり、本細胞の移植後 52 週間の観察で、本細胞の移植に関連した毒性変化は認められなかった。また、移植した本細胞の全身臓器への分布はなく移植部位及びその付近に限局的に分布及び生着し、本細胞の移植に関連した腫瘍形成は認められなかった。

#### (2) 反復移植毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 造腫瘍性試験

#### 1) 脳実質内移植造腫瘍性試験（マウス）

NOG マウスの右側脳実質（線条体）に、本細胞を  $2 \times 10^5$  個/匹の細胞数で単回移植し、本細胞の造腫瘍性を評価した。また、本細胞の原料であるヒト iPS 細胞を本細胞にスパイクしたものを単回移植し、本細胞中に未分化ヒト iPS 細胞が残存した場合の造腫瘍性リスクを評価した。移植後の観察期間は 39 週間に設定した。その結果、病理組織学的検査以外に本細胞及び本細胞の原料であるヒト iPS 細胞をスパイクした本細胞の移植に関連する変化は認められなかった。

本細胞を移植した群における病理組織学的検査では、移植部位にニューロン様/グリア様細胞が認められた。また、本細胞に由来すると考えられる上皮様細胞が認められたが、一般毒性試験<sup>\*1</sup>で上皮様細胞は移植後 26 週時点で増殖活性は十分に低いことが示されている。さらに、上皮様細胞による周囲脳組織への圧排及び傷害性変化は認められず、移植部位に局限した変化であり、上皮様細胞に関連した腫瘍形成や転移は認められていない。上記の結果より、上皮様細胞の造腫瘍性リスクは低いと考えられた。

本細胞の原料であるヒト iPS 細胞をスパイクした本細胞の移植群の移植部位では、ニューロン様/グリア様細胞及び上皮様細胞が本細胞移植群と同様に認められたが、両所見の発現頻度は本細胞移植群に比べ低かった。スパイクした本細胞の原料であるヒト iPS 細胞に起因する腫瘍又は奇形腫形成は認められなかった。

以上のとおり、39 週間の観察期間中、本細胞及びスパイクした本細胞の原料であるヒト iPS 細胞に関連した腫瘍形成はなく、造腫瘍性はないと判断された。

<sup>\*1</sup> 「IX-2-(1)-1) 脳実質内移植一般毒性試験（マウス）」の項参照

#### 2) 皮下移植奇形腫形成試験（マウス）

NOG マウスに、本細胞を  $6 \times 10^5$  個/匹で単回皮下移植し、本細胞の造腫瘍性リスクを評価した。また、本細胞の原料であるヒト iPS 細胞を本細胞にスパイクしたものを単回皮下移植し、本細胞中に未分化ヒト iPS 細胞が残存した場合の奇形腫形成リスクを評価した。移植後の観察期間は 26 週間に設定した。

本細胞移植群及び本細胞の原料であるヒト iPS 細胞をスパイクした本細胞移植群で移植部位に一過性又は継続的に腫瘍が認められたが、腫瘍体積の増大は認められなかった。

以上の結果から、本試験の試験条件下では、本細胞による造腫瘍性の懸念は認められず、未分化ヒト iPS 細胞残存による奇形腫形成のリスクは低いと考えられた。

#### 3) 脳実質内移植一般毒性及び造腫瘍性複合型試験（マウス）

「IX-2-(1)-2) 脳実質内移植一般毒性及び造腫瘍性複合型試験（マウス）」の項参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

指定再生医療等製品  
条件及び期限付承認品目

### 2. 有効期間

製造所における構成細胞の洗浄開始後 31 時間

### 3. 包装状態での貯蔵方法

2～8℃ で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：なし  
その他の患者向け資材：あり（「XⅢ-2-(1)関連資材」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

2026 年 3 月 6 日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アムシェプリ	2026 年 3 月 6 日	30800FZX00002000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 5 月 20 日

### 9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アムシェプリ	4900413X1029	4900413X1029	1970166010101	629701601

### 14. 保険給付上の注意

#### (1) ラグネプロセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う保険適用上の留意事項について

- 1) アムシェプリについては、条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品であり、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、最適使用推進ガイドラインに従い、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- 2) 本製品を移植した患者に対する経過観察については、最適使用推進ガイドラインで示されている要件を満たす医療機関において適切に実施するよう十分留意すること。
- 3) 本製品の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
  - ① 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）
    - ア 特定機能病院
    - イ 大学附属病院（脳神経外科に係る診療科を有する場合に限る。）
    - ウ 日本脳神経外科学会の基幹施設又は連携施設、若しくは日本定位・機能神経外科学会の認定施設
  - ② 本品を用いた治療の責任者として、次に掲げる要件をすべて満たす医師が配置されている施設である旨（「医師要件ア及びイ」と記載）
    - ア 医師免許取得後4年以上の脳神経外科学の臨床研修を行っており、うち、3年以上は、脳神経外科治療の臨床経験があること。ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。
    - イ 日本定位・機能神経外科学会が定める機能的定位脳手術技術認定相当の経験（5例以上）を有していること。
  - ③ パーキンソン病の罹病期間
  - ④ レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で運動症状のコントロールが十分に得られていないと判断した理由
  - ⑤ オンとオフの状態があることを確認した根拠（ア及びイのうち判断に使用したものを記載）
    - ア MDS-UPDRS Part3
    - イ 症状日誌
  - ⑥ オフ時のH&Y重症度分類
  - ⑦ オン時のH&Y重症度分類
  - ⑧ 抗パーキンソン病薬休薬時のレボドパ反応性の値

（令和8年5月19日付 保医発0519第2号）

#### (2) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について

- ① 本製品の投与前の調製等を投与施設において当該施設の医療従事者が実施した場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「K924」自己生体組織接着剤作成術の所定点数を準用して算定できるものであること。
- ② 定位脳手術装置を用いて穿頭手術を実施した後に、本製品を移植した場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「K154」機能的定位脳手術の「2」その他の場合の「ロ」両側の場合を算定できるものであること。

（令和8年5月19日付 保医発0519第4号）

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Doi D, et al. Nat Commun. 2020; 11(1): 3369 (PMID: 32632153)
- 2) Sawamoto N, et al. Nature. 2025; 641(8064): 971-977. (PMID: 40240591)
- 3) Postuma RB, et al. Mov Disord. 2015; 30(12): 1591-1601 (PMID: 26474316)
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導試験及び第Ⅲ相医師主導試験（2026年3月6日承認、CTD2.7.3.1及びCTD2.7.3.3.2）
- 5) 社内資料：生体内分布試験（2026年3月6日承認、CTD2.6.4.4.1）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2026年3月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### (1) 関連資料

- ・医療従事者向け資料：  
「アムシェプリ 適正使用ガイド」  
「アムシェプリ オペレーションマニュアル」（作成中）
- ・患者向け資料：  
「アムシェプリの治療をご検討されている患者さんとそのご家族へ」

住友ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト <https://sumitomo-pharma.jp/instruction/>

#### (2) IFの項目

本IFは、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領2018（2019年更新版）」を参考に、独自に作成した。本品ではIFの作成にあたり、上記記載要領（2019年更新版）から以下の項目変更を行った。

章	本IF	IF記載要領2018（2019年更新版）
I-5	(1)承認条件及び期限	(1)承認条件
III	構成細胞に関する項目	有効成分に関する項目
III-2	構成細胞の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III-3	構成細胞の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV	製品に関する項目	製剤に関する項目
IV-1	(2)製品の <u>外観及び性状</u>	(2)製剤の <u>外観及び性状</u>
	(4)製品の <u>物性</u>	(4)製剤の <u>物性</u>
IV-2	製品の組成	製剤の組成
	(1)構成細胞の <u>含量及び副成分</u>	(1)有効成分(活性成分)の <u>含量及び添加剤</u>
IV-6	製品の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
V-1	効能、 <u>効果又は性能</u>	効能又は効果
V-2	効能、 <u>効果又は性能</u> に関連する注意	効能又は効果に関連する注意
V-3	用法及び用量又は使用方法	用法及び用量
	(1)用法及び用量又は使用方法の <u>解説</u>	(1)用法及び用量の <u>解説</u>
	(2)用法及び用量又は使用方法の <u>設定経緯・根拠</u>	(2)用法及び用量の <u>設定経緯・根拠</u>
V-4	用法及び用量又は使用方法に <u>関連する注意</u>	用法及び用量に <u>関連する注意</u>
VI-2	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1)作用部位・作用機序
	(2)効能、 <u>効果又は性能</u> を裏付ける試験成績	(2)薬効を裏付ける試験成績
VII	体内動態に関する項目	薬物動態に関する項目
VII-2	<u>速度論的パラメータ</u>	薬物速度論的パラメータ
VII-5	(1)脳内分布	(1)血液－脳関門通過性

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
VIII-2	禁忌・禁止内容とその理由	禁忌内容とその理由
VIII-3	効能、効果又は性能に関連する注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII-4	用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII-8	副作用・不具合	副作用
VIII-10	過剰使用	過量投与
IX-2	(1)単回移植毒性試験	(1)単回投与毒性試験
	(2)反復移植毒性試験	(2)反復投与毒性試験
X-3	包装状態での貯蔵方法	包装状態での貯法
X-9	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
XIII-1	投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
くすり情報センター  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>

提携  
**株式会社RACTHERA**  
〒103-6012 東京都中央区日本橋 2-7-1