

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[®]
AMCHEPRY[®]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

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

- 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。**

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**

3. 形状、構造、成分、分量又は本質**3.1 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 × 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。

3.2 形状

本品は、白色の沈殿及び無色の上澄液である。

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

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]

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 × 10⁶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 × 10⁶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0.1μL/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0.03～0.15mg/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5～10ng/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10～20ng/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. 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー要因のある患者

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。

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。

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。

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。

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。

11. 副作用・不具合

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%)

14. 適用上の注意

本品は、使用直前まで2～8℃で保管すること。

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。

16. 体内動態

16.1 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 2.4×10^6 個又は約 5.4×10^6 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}F] FDOA、 ^{18}F] GE180)の結果、本品移植後12ヵ月及び24ヵ月時点でいずれも全6例の患者で本品の生着が認められた¹⁾。

6-ヒドロキシドパミン誘発パーキンソン病モデル免疫不全ラットの脳線条体に本品を移植した結果、移植後25週時点においてヒトドパミン神経細胞は移植部位近傍に局在していた。脳以外の組織において、ヒト核ゲノムDNAは定量下限未満であった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I/II相医師主導試験(IACT16049-01 試験)

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パーキンソン病患者を対象として、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試験を実施した³⁾。[5.2参照] 低用量群では片側あたり本品約 2.4×10^6 個、高用量群では片側あたり本品約 $4.2 \sim 5.4 \times 10^6$ 個を両側被殻に移植した。本品移植日の朝からタクロリムス水和物を経口投与することとした。タクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kg、1日2回投与で開始し、目標血中濃度トラフ値を5～10ng/mLとして用量を調節し、52週間の投与後は、12週かけて漸減した。

(1)有効性評価

有効性解析対象集団(低用量群2例、高用量群4例)において、副次評価項目であった抗パーキンソン病薬を規定された時間休薬したpractically defined off状態でのMDS-UPDRS Part III合計スコアは以下のとおりであった。

症例	年齢 ^{注1)}	レボドパ反応性(%) ^{注2)}	Hoehn and Yahr重症度分類 ^{注3)}	本品移植量	Practically defined off状態でのMDS-UPDRS Part III合計スコア		
					ベースライン ^{注4)}	移植後24ヵ月	変化量 ^{注5)}
1	60代前半	89.7	4/2	低用量	34	23	-11
2	60代前半	67.3	5/2	低用量	55	50	-5
3	60代前半	57.4	5/2	高用量	71	39	-32
4	60代後半	75.8	5/2	高用量	59	64	5
5	50代後半	68.0	3/2	高用量	52	55	3
6	50代後半	67.0	3/2	高用量	34	17	-17
平均値±標準偏差					50.8 ± 14.6	41.3 ± 18.5	-9.5 ± 13.8

注1) 本品移植時の年齢を示し、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

注2) ベースライン時のpractically defined off状態での値

注3) ベースライン時のpractically defined off状態での値/on状態での値

注4) 本品移植前の二次登録時

注5) 本品移植後24ヵ月時のベースラインからの変化量

(2)安全性評価

安全性解析対象集団(低用量群3例、高用量群4例)のうち、本品の副作用は低用量群の1例(14.3%)に、2件(筋緊張、ジストニア)認められた。

MRI検査及びPET検査([¹⁸F] FLT及び [¹⁸F] GE180)の結果、いずれの患者でも本品移植後24ヵ月までの追跡期間中に、移植片の異常な増大、移植細胞の腫瘍化及び移植細胞に対する免疫反応による炎症所見は認められなかった。

18. 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⁴⁾。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。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

2～8℃

19.2 有効期間

製造所における構成細胞の洗浄開始後31時間

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。

21. 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。

21.1 承認条件

21.1.1 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。

21.1.2 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。

21.2 期限

7年

22. 主要文献

- 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)
- 社内資料：生体内分布試験(2026年3月6日承認、CTD2.6.4.4.1)
- Sawamoto N, et al. Nature. 2025；641：971-977.
- Doi D, et al. Nat Commun. 2020；11：3369.

23. 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

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

24.2 提携

株式会社RACTHERA

東京都中央区日本橋2-7-1