

8 保医健薬第966号
令和8年6月2日

一般社団法人東京都病院薬剤師会
会長 後藤 一美 様

東京都保健医療局健康安全部長
神永 貴志
(公 印 省 略)

デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）について（通知） 外3件

日頃から、東京都の薬務行政に御協力いただきありがとうございます。
今般、標記の件について、下記のとおり通知がありました。
つきましては、本件について、貴会会員へ周知いただきますようお願いいたします。

記

1. デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）について
（令和8年4月14日付医薬薬審発0414第1号 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）
2. 「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の作成及び最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について」の一部訂正について
（令和8年4月14日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡）
3. ラグネプロセルの最適使用推進ガイドラインについて
（令和8年5月19日付医薬機審発0519第5号 厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知）
4. バンデフィテムセルの最適使用推進ガイドラインについて
（令和8年5月19日付医薬機審発0519第1号 厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知）

<問合せ先>

東京都保健医療局健康安全部

薬務課承認審査担当

電話番号：03-5320-4516

医薬薬審発 0414 第 1 号
令和 8 年 4 月 14 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライ
ン（気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

今般、デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤について、気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対して使用する際の留意事項をそれぞれ別添 1 及び別添 2 のとおり「最適使用推進ガイドライン」として取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

一般社団法人日本呼吸器学会

一般社団法人日本アレルギー学会

一般社団法人日本小児アレルギー学会

公益社団法人日本小児科学会

一般社団法人日本臨床内科医会

一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

グラクソ・スミスクライン株式会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添 1

最適使用推進ガイドライン
デペモキマブ（遺伝子組換え）
～気管支喘息～

令和 8 年 4 月
（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P8
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、電子化された添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬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ことが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本臨床内科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デペモキマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

対象となる用法及び用量：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 26 週間ごとに皮下注射する。

製造販売業者：グラクソ・スミスクライン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、GlaxoSmithKline 社が創製した、26 週間間隔投与のヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。

気管支喘息の病態には、IL-4、IL-5 等のサイトカインを産生する 2 型ヘルパーT 細胞等により引き起こされる 2 型炎症反応が関与することが報告されている。IL-5 は好酸球の骨髄での成熟及び分化、並びに組織への浸潤等に関与する主要なサイトカインであり、IL-5 を介したシグナル伝達を阻害する薬剤は気管支喘息の治療において有用であると報告されていること（Front Physiol 2019; 10: 1514）から、本剤は気管支喘息に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（213744 試験）

【試験の概要】

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）及びその他の1剤以上の長期管理薬¹⁾を使用してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児の気管支喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μ L以上又は過去12カ月以内に300/ μ L以上であった患者380例（日本人59例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤100 mg又はプラセボを26週間間隔で2回皮下投与することと設定され、ベースライン時に受けていた気管支喘息の標準治療（ICS及びICS以外の1剤以上の長期管理薬（経口ステロイド薬（以下、「OCS」）の使用の有無は問わない））は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール／サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

主要評価項目は投与52週時までの年間喘息増悪発現率²⁾とされた。

対象となった患者は、12歳以上の気管支喘息患者で、以下の基準を満たすこととされた。（主な選択基準）

- スクリーニング前の12カ月間に中用量又は高用量のICS³⁾を定期的使用（OCSの使用は問わない）かつICSの他に1剤以上の長期管理薬¹⁾を3カ月以上使用している
- スクリーニング時に以下に示す気流閉塞が認められる
 - ✓ 18歳以上：気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の80%未満
 - ✓ 17歳以下：気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の90%未満、又はFEV₁/FVC比が0.8未満
- 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前12カ月以内に血中好酸球数が300/ μ L以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が150/ μ L以上）を満たす
- スクリーニング前12カ月以内に全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口）を必要とする喘息増悪が2回以上確認された

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与52週時までの年間喘息増悪発現率は表1のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められた。

¹⁾ 長時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン等

²⁾ 次の①～③の対応が必要な喘息の悪化を喘息増悪と定義した。①全身性ステロイド薬（静脈内又は経口）の3日以上使用、②全身性ステロイド薬（筋肉内）の使用、③入院又は救急外来の受診。なお、維持療法として全身性ステロイド薬を投与中の患者は維持用量の2倍以上の用量を3日間以上投与した場合に「全身性ステロイド薬の使用」と取り扱った。

³⁾ フルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「FP」）440 μ g/日以上相当。（本邦から参加した患者ではFP 400 μ g/日以上相当。15歳以下はFP 200 μ g/日以上相当）

表1 投与52週までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
例数	252	128
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.56 [0.44, 0.70]	1.08 [0.83, 1.41]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.52 [0.36, 0.73]	
p値 ^{a)b)}	<0.001	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域 (全体集団の解析のみ) 及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
 b) 有意水準両側5%

ベースライン時のICS用量別の部分集団解析結果は表2のとおりであった。

表2 ベースライン時のICS用量別の投与52週までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
中用量ICS	94	60
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.44 [0.29, 0.66]	1.00 [0.67, 1.51]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.43 [0.24, 0.77]	
高用量ICS	158	68
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.64 [0.49, 0.84]	1.13 [0.78, 1.62]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.57 [0.37, 0.88]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合及び投与群とベースラインのICS用量 (中用量/高用量) との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

また、ベースライン時の好酸球数別の部分集団解析結果は表3のとおりであった。

表3 ベースライン時の好酸球数別の投与52週までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
150/μL未満	39	15
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.41 [0.21, 0.78]	0.56 [0.23, 1.36]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.72 [0.24, 2.17]	
150/μL以上 300/μL未満	66	44
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.49 [0.32, 0.77]	1.21 [0.76, 1.91]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.41 [0.21, 0.78]	
300/μL以上	147	69
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.62 [0.47, 0.82]	1.12 [0.78, 1.60]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.55 [0.35, 0.86]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合、ベースラインの血中好酸球数及び投与群とベースラインの血中好酸球数との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

(安全性)

有害事象は、本剤群71.7% (180/251例)、プラセボ群78.3% (101/129例) に認められ、主な事象は表4のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群7.2% (18/251例 (喘息4例、骨軟骨炎、COVID-19、卵巣癌/腹膜転移、狭窄性腱鞘炎/喘息、大腸ポリープ、てんかん、偶発的製品曝露、腹痛、アラニ

ンアミノトランスフェラーゼ異常／血中ビリルビン異常、基底細胞癌、脳梗塞、足変形、喘息／頭痛／痙攣発作、小腸腺癌各 1 例))、プラセボ群 10.1% (13/129 例 (喘息 4 例、肺炎 2 例、敗血症、アナフィラキシー反応、腎結石症／尿管結石症、冠動脈疾患、喘息／良性前立腺肥大症、喘息／脊椎すべり症、包茎各 1 例)) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 0.8% (2/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

副作用は、本剤群 4.4% (11/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

表 4 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (251 例)	プラセボ群 (129 例)	事象名	本剤群 (251 例)	プラセボ群 (129 例)
COVID-19	37 (14.7)	19 (14.7)	浮動性めまい	8 (3.2)	1 (0.8)
上咽頭炎	33 (13.1)	27 (20.9)	背部痛	7 (2.8)	6 (4.7)
上気道感染	21 (8.4)	6 (4.7)	鼻炎	7 (2.8)	5 (3.9)
頭痛	20 (8.0)	10 (7.8)	高血圧	6 (2.4)	7 (5.4)
アレルギー性鼻炎	18 (7.2)	3 (2.3)	尿路感染	6 (2.4)	4 (3.1)
関節痛	14 (5.6)	5 (3.9)	インフルエンザ	5 (2.0)	9 (7.0)
気管支炎	12 (4.8)	10 (7.8)	気道感染	5 (2.0)	4 (3.1)
副鼻腔炎	11 (4.4)	6 (4.7)	下気道感染	4 (1.6)	5 (3.9)
咽頭炎	10 (4.0)	1 (0.8)	口腔咽頭痛	3 (1.2)	5 (3.9)
喘息	8 (3.2)	9 (7.0)	悪心	1 (0.4)	4 (3.1)
下痢	8 (3.2)	3 (2.3)	例数 (%)		

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

気管支喘息の病態、経過と予後、診断、治療（参考：喘息予防・管理ガイドライン又は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、気管支喘息の診断及び治療に精通する医師（以下のいずれかに該当する医師）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

【成人気管支喘息患者に投与する場合】

医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、以下の研修を含む4年以上の臨床経験を有していること。

- 3年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修
又は
- 3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修

【小児気管支喘息患者に投与する場合】

医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、以下の研修を含む4年以上の臨床経験を有していること。

- 3年以上の小児科診療の臨床研修
かつ
- 3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 合併症及び副作用への対応について

- 合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること（6. 投与に際して留意すべき事項、4）参照）。
- アナフィラキシー等の電子化された添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

本剤の投与については、吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬のアドヒアランスや吸入手技が良好であることを確認した上で判断すること。

【患者選択について（成人）】

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてに該当する患者であることを確認する。

1. 喘息予防・管理ガイドラインを参考に、気管支喘息の確定診断がなされている。
2. 中用量又は高用量のICS とその他の長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）（配合剤を含む）、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）（配合剤を含む）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（以下、「LTRA」）、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良^{（注1）}で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に2回以上きたす場合。ただし、中用量のICS との併用は、医師によりICS を高用量に増量することが副作用等により困難であると判断された場合に限る。
3. 投与開始時に血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 以上。

（注1）喘息予防・管理ガイドラインでは、以下の項目のうち3つ以上該当する場合、又は予定外受診、救急受診、入院を伴う増悪が月に1回以上の場合、コントロール不良と定義されている。

- 喘息症状（日中及び夜間）が週1回以上
- 増悪治療薬の使用が週1回以上
- 運動を含む活動制限がある
- 呼吸機能（ FEV_1 及びPEF）が予測値又は自己最良値の80%未満
- PEFの日（週）内変動が20%以上

【患者選択について（小児）】

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてに該当する患児であることを確認する。

1. 小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参考に、気管支喘息の確定診断がなされている。
2. 中用量又は高用量のICS とその他の長期管理薬（LABA（配合剤を含む）、LTRA、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良^{（注2）}で、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に2回以上きたす場合。ただし、中用量のICS を投与しており、その他の長期管理薬としてLABAを併用していない患児への投与については、医師によりLABAを併用することが副作用等により困難であると判断された場合に限る。
3. 投与開始時に血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 以上。

（注2）小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは、最近1カ月の状態での評価において、以下のいずれかの項目が該当する場合、コントロール不良と定義されている。

- 軽微な症状（運動や大笑い、啼泣後に一過性に認められる咳や喘鳴、夜間の咳込みなど）が週に1回以上
- 明らかな急性増悪（発作）が月に1回以上
- 日常生活の制限（夜間の覚醒、運動ができないなど）が月に1回以上
- β_2 刺激薬の使用が週に1回以上

【投与の継続にあたって（成人・小児共通）】

本剤の臨床試験における有効性評価期間（投与開始後 52 週間）を踏まえ、投与開始後 1 年程度を目安に効果の確認を行い、効果が認められない場合には漫然と投与を続けないようにすること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2) アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤は IL-5 と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、蠕虫感染患者に対しては、本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- 5) 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 6) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 7) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 8) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 9) 電子化された添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 10) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

【引用文献】

1. 日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2024」
2. 日本小児アレルギー学会「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023」

別添 2

最適使用推進ガイドライン

デペモキマブ（遺伝子組換え）

～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和 8 年 4 月

（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、電子化された添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬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事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会及び一般社団法人日本アレルギー学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デペモキマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

対象となる用法及び用量：通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 26 週間ごとに皮下注射する。

製造販売業者：グラクソ・スミスクライン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、GlaxoSmithKline 社が創製した、26 週間間隔投与のヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。

鼻茸組織中では正常鼻腔粘膜と比較して IL-5 及び好酸球数が増加しているとの報告（J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 837-42）、並びに血中及び鼻茸組織中の好酸球数と鼻茸の重症度が相関しているとの報告（Multidiscip Respir Med 2017; 12: 21）がある。本剤は、好酸球表面に発現している IL-5 受容体を構成する α 鎖と IL-5 の結合を阻害することで、IL-5 シグナル伝達を阻害し、好酸球の増殖等を抑制することから、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（以下、「CRSwNP」）に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）の承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（217095 試験及び 218079 試験）

【試験の概要】

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分な、CRSwNP 患者 528 例（日本人患者 54 例を含む）を対象に、同一デザインのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が 2 試験実施された。

用法・用量は、スクリーニング以降、試験期間を通じて各国又は地域の標準治療（鼻腔内ステロイド（INCS）、吸入ステロイド経鼻呼出法（ICS/ETN）、生理食塩水による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬の短期投与、抗生物質）を継続した上で、本剤 100 mg 又はプラセボを 26 週間ごとに 52 週間皮下投与することとされた。

有効性の主要評価項目は投与 52 週時の鼻茸スコア及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉言語式評価スケール（VRS）症状スコアの平均値のベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。

対象となる患者は、18 歳以上の CRSwNP 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- スクリーニング時の治験責任医師等による鼻腔内視鏡検査における鼻茸スコアが片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- スクリーニング時点で以下のうち 1 つ以上に該当する
 - 鼻茸除去手術を受けたことがある
 - 過去 2 年以内に鼻茸治療を目的とした連続 3 日以上全身性ステロイド薬の使用歴がある
 - 全身性ステロイド薬の投与が医学的に不適切又は不耐である
- 治験責任医師等の臨床的評価に基づく重症の鼻茸症状（中等度又は重度の鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉の症状及び嗅覚消失又は鼻漏（鼻汁））を有する
- スクリーニング前 12 週間以上にわたり①又は②のいずれかを有し、さらに③又は④のいずれかの計 2 つ以上の症状を有する
 - ①鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉
 - ②鼻汁（前／後鼻漏）
 - ③顔面痛／顔面圧迫感
 - ④嗅覚の減弱又は消失

（主な無作為化基準）

- スクリーニング時の鼻茸スコアが中央判定で片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- 無作為化直前 7 日間（無作為化日当日を除く）の鼻閉 VRS 症状スコアの平均値が 2 以上

【結果】

(有効性)

それぞれの試験における主要評価項目は投与 52 週時の鼻茸スコア及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉 VRS 症状スコアのベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められた。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (Full Analysis Set)

	217095 試験		218079 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア				
ベースライン	5.9±1.34 (143)	6.0±1.37 (128)	5.9±1.21 (129)	5.8±1.37 (128)
投与 52 週時	5.4±2.01 (128)	6.1±1.67 (120)	5.3±1.95 (120)	5.9±1.75 (115)
ベースラインからの 変化量 ^{a)}	-0.6±0.14	0.2±0.15	-0.5±0.14	0.1±0.15
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	-0.7 [-1.1, -0.3] <0.001	/	-0.6 [-1.0, -0.2] 0.004	/
鼻閉 VRS 症状スコア				
ベースライン	2.55±0.49 (143)	2.53±0.47 (128)	2.62±0.43 (129)	2.57±0.42 (128)
投与 49~52 週時 ^{a)}	1.78±0.97 (125)	1.98±0.90 (116)	1.80±0.90 (119)	2.09±0.83 (111)
ベースラインからの 変化量 ^{a)}	-0.76±0.08	-0.53±0.08	-0.77±0.08	-0.53±0.08
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	-0.23 [-0.46, 0.00] 0.047	/	-0.25 [-0.46, -0.03] 0.025	/

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差**

鼻茸の手術を受けた又は CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある生物製剤、長期間の全身性ステロイド薬及び INCS の使用を開始した参加者について、鼻茸手術又は薬剤使用開始後のすべての時点の値にはスコアの最悪値を用いた

- a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、国・地域、鼻茸の手術歴、来院時点、ベースラインのスコアと来院時点の交互作用、投与群と来院の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM (Mixed effects models for repeated measures)
- b) 有意水準両側 5%

また、投与 52 週時までの各症状スコアの経時的推移は表 2 のとおりであった。

表2 投与 52 週時までの各症状スコアの経時的推移 (Full Analysis Set)

		217095 試験		218079 試験		
		本剤群 (143 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (128 例)	
鼻茸スコア	ベースライン値	5.9±1.3 (143)	6.0±1.4 (128)	5.9±1.2 (129)	5.8±1.4 (128)	
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-0.7±1.6 (132)	0.1±1.6 (125)	-0.5±1.6 (125)	-0.1±1.2 (120)
		投与 52 週時	-0.5±2.0 (128)	0.2±1.6 (120)	-0.5±1.7 (120)	0.1±1.5 (115)
鼻閉 VRS 症状スコア	ベースライン値	2.6±0.5 (143)	2.5±0.5 (128)	2.6±0.4 (129)	2.6±0.4 (128)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.9 (124)	-0.8±0.8 (127)	-0.5±0.8 (118)
		投与 49~52 週時	-0.8±1.0 (125)	-0.5±1.0 (116)	-0.8±0.9 (119)	-0.5±0.9 (111)
鼻汁 VRS 症状スコア	ベースライン値	2.2±0.7 (143)	2.2±0.7 (128)	2.3±0.7 (129)	2.3±0.6 (128)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.8 (124)	-0.7±0.9 (127)	-0.6±0.8 (118)
		投与 49~52 週時	-0.7±1.0 (125)	-0.5±1.1 (116)	-0.8±1.0 (119)	-0.5±0.9 (111)
嗅覚消失 VRS 症状スコア	ベースライン値	2.7±0.5 (143)	2.7±0.6 (128)	2.9±0.4 (129)	2.8±0.4 (128)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.5±0.8 (133)	-0.3±0.7 (124)	-0.5±0.7 (127)	-0.3±0.6 (118)
		投与 49~52 週時	-0.5±0.9 (125)	-0.3±0.7 (116)	-0.6±0.8 (119)	-0.3±0.7 (111)
Lund Mackay CT スコア	ベースライン値	18.4±4.2 (139)	19.0±4.0 (127)	19.6±3.8 (129)	18.2±4.5 (128)	
	ベースラインからの変化量	投与 52 週時	-2.7±5.5 (127)	-0.9±4.9 (119)	-3.6±5.1 (121)	-0.2±4.2 (111)
SNOT-22 総スコア	ベースライン値	58.2±22.6 (140)	56.6±21.7 (125)	60.1±21.5 (126)	60.1±18.3 (126)	
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-18.0±29.6 (130)	-11.6±31.1 (120)	-19.6±27.5 (121)	-12.3±27.1 (116)
		投与 52 週時	-13.8±37.6 (125)	-5.6±39.5 (116)	-15.4±32.4 (119)	-6.0±34.4 (113)

平均値±標準偏差 (例数)

(安全性)

217095 試験及び 218079 試験において、有害事象は、本剤群 74.6% (203/272 例)、プラセボ群 79.3% (203/256 例) に認められ、主な有害事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 3.3% (9/272 例)、プラセボ群 6.3% (16/256 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.2% (3/256 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.3% (17/272 例)、プラセボ群 3.5% (9/256 例) に認められた。

表3 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (CRSwNP 併合解析、安全性解析対象集団)

	本剤群 (272 例)	プラセボ群 (256 例)
上咽頭炎	49 (18.0)	38 (14.8)
上気道感染	28 (10.3)	29 (11.3)
COVID-19	22 (8.1)	20 (7.8)
頭痛	17 (6.3)	21 (8.2)
鼻茸	15 (5.5)	20 (7.8)
鼻出血	11 (4.0)	5 (2.0)
鼻閉	9 (3.3)	18 (7.0)
気管支炎	9 (3.3)	7 (2.7)
急性副鼻腔炎	9 (3.3)	6 (2.3)
咳嗽	8 (2.9)	14 (5.5)
副鼻腔炎	7 (2.6)	9 (3.5)
インフルエンザ	6 (2.2)	15 (5.9)
背部痛	6 (2.2)	12 (4.7)
関節痛	6 (2.2)	8 (3.1)
高血圧	6 (2.2)	8 (3.1)
喘息	4 (1.5)	9 (3.5)

例数 (%)

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。

また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

a) 投与開始時

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有する耳鼻咽喉科領域の診療を担当する医師^(注1)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

(注1) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

b) 投与継続時

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設であること。

又は

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有するアレルギー診療を担当する医師^(注2)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。なお、本剤の効果判定については、「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携して実施すること。

(注2) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 合併症及び副作用への対応について

- 合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること（6. 投与に際して留意すべき事項、4)参照）。

- アナフィラキシー等の電子化された添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に示す①～③のすべてに該当する患者であることを確認する。

- ① 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている
- ② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある
又は
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、全身状態の問題等で手術が施行できない場合は以下のいずれかを満たす
 - i) 過去2年以内に全身性ステロイド薬による治療で効果不十分であった
 - ii) 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する
 - iii) 全身性ステロイド薬に対する忍容性が認められない
- ③ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる
 - ・ 内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも2点以上かつ両側の合計が5点以上
 - ・ 医師による臨床評価に基づく鼻閉 VRS 症状（鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉）スコアが2（中等症）以上（4週間以上持続している）
 - ・ 「鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉」又は「鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）」のいずれかを有する（12週間以上持続している）
 - ・ 「顔面痛／顔面圧迫感」又は「嗅覚の減弱若しくは消失」のいずれかを有する（12週間以上持続している）

鼻茸スコア（鼻腔ごとに判定）	
スコア	症状
0	ポリープなし
1	小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁には達していない。
2	中鼻甲介下縁に達しているポリープを認める。
3	大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している、又はポリープを中鼻甲介の内側に認める。
4	下鼻腔のほぼ完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める。

鼻閉 VRS 症状スコア
鼻閉症状について、過去24時間で症状が最もひどかったときの重症度を0：症状なし、1：軽度の症状、2：中等度の症状、3：重度の症状の4段階で評価したスコア

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における試験成績（3. 臨床成績 表1及び表2参照）を踏まえ、投与26週時までの適切な時期に効果の確認を行い、効果が認められない場合には漫然と投与を続けられないようにすること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2) アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤は IL-5 と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、蠕虫感染患者に対しては、本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- 5) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 6) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 7) 電子化された添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 8) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

事務連絡
令和8年4月14日

各〔都道府県
保健所設置市
特別区〕衛生主管部（局） 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の作成及び最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について」の一部訂正について

令和8年2月19日付け医薬薬審発 0219 第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の作成及び最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について」の別添の一部に誤りがありましたので、下記のとおり訂正します。本訂正後の「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）」は、本事務連絡の別添のとおりです。

なお、本事務連絡の写しについて、別記の関係団体宛てに発出するので、念のため申し添えます。

記

頁	行	修正後	修正前
9	鼻茸スコアの表	スコア：4 症状：大型のポリープにより <u>下鼻腔</u> が完全又はほぼ完全に 閉塞している。	スコア：4 症状：大型のポリープにより <u>下鼻道</u> が完全又はほぼ完全に 閉塞している。

（下線部修正）

以上

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

一般社団法人日本アレルギー学会

一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

一般社団法人日本呼吸器学会

一般社団法人日本小児アレルギー学会

公益社団法人日本小児科学会

一般社団法人日本臨床内科医会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

アストラゼネカ株式会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン

テゼペルマブ（遺伝子組換え）

～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和8年2月

（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、電子化された添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬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事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会及び一般社団法人日本アレルギー学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

対象となる用法及び用量：通常、成人にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を
4 週間隔で皮下に注射する。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

テゼペルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Amgen Inc.が創製した、胸腺間質性リンパ球新生因子（以下、「TSLP」）に結合するヒト IgG2λ モノクローナル抗体である。

TSLP は炎症カスケードの上流に位置する上皮細胞由来サイトカインの一種であり、アレルギー性及び非アレルギー性の刺激により産生誘導され、主に樹状細胞、2型自然リンパ球等に作用してアレルギー性炎症反応を誘発する。TSLP は主に2型炎症を制御することで鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（以下、「CRSwNP」）の発症機序に関与するといわれており（*Allergol Int* 2015; 64: 121-30）、CRSwNP 患者の鼻茸中では、TSLP 及び TSLP 受容体が増加していると報告されている（*Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 761-8）こと等から、本剤は TSLP シグナル伝達の抑制による炎症の抑制を介して CRSwNP の症状を改善することが期待される。

3. 臨床成績

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）の承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（D5242C00001 試験）

【試験の概要】

手術や全身性ステロイド薬によっても効果不十分な CRSwNP 患者 410 例（日本人患者 33 例を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 210 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、本邦の患者を除き、試験期間を通じてモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の鼻噴霧用ステロイド¹⁾を一定用量で併用することと規定された²⁾。

有効性の主要評価項目として、投与 52 週時の鼻茸スコア及び鼻閉スコアのベースラインからの変化量が設定され、2つの主要評価項目でともに本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に本試験は成功とされた。

対象となる患者は、18 歳以上の CRSwNP 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- スクリーニング前 12 カ月以上にわたり、CRSwNP と診断され、以下の状態である
 - スクリーニング時及び無作為化時に中央読影者が判定した要手術の状態 [鼻茸スコアが 5 以上（各鼻腔におけるスコアは 2 以上）と定義] と重症度が一致する
 - スクリーニング時及び無作為化時の鼻閉スコアが 2 以上
 - スクリーニング前 8 週間超にわたり、鼻漏や嗅覚の減少又は消失といった鼻茸の症状が継続して記録されている
- スクリーニング時及び無作為化時の副鼻腔評価テスト-22 質問票（以下、「SNOT-22」）の合計スコアが 30 以上
- スクリーニング前 30 日以上にわたり、CRSwNP に対して何らかの標準治療を安定的に受けている
- スクリーニング前 3 カ月以内を除くスクリーニング前過去 12 カ月以内に、鼻茸増悪に対する全身性ステロイドの 3 日以上連続した投与若しくは筋肉内デポ注射剤の単回投与による治療歴の記録が確認できるか禁忌若しくは忍容性不良である、又は鼻茸手術歴が確認できるか禁忌若しくは忍容性不良である
- 無作為化前 14 日間のうち 8 日以上で評価可能な日誌の日次データが得られている（Day -13 から Day 0 までに収集された、ベースラインとなる 2 週間ごとの値）

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 52 週時の鼻茸スコア及び鼻閉スコアのベースラインか

¹⁾ CRSwNP に対して各国又は地域で承認された鼻噴霧用ステロイドの最高用量

²⁾ 本邦の患者は試験期間中のモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の鼻噴霧用ステロイドの投与は必須とされなかった。

らの変化量の結果は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、主な有効性評価項目の成績は表 2 のとおりであった。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (Full Analysis Set)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア				
ベースライン	6.1±1.2 (202)	6.1±1.3 (205)	6.2±1.0 (17)	6.5±1.3 (16)
投与 52 週時	3.6±1.9 (191)	5.1±1.8 (147)	3.9±1.8 (17)	4.9±2.0 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-2.46±0.11	-0.38±0.12	-2.30±0.42	-1.24±0.44
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-2.08 [-2.40, -1.76]		-1.06 [-2.32, 0.19]	
p 値 ^{b)}	<0.0001		—	
鼻閉スコア^{c)}				
ベースライン	2.6±0.5 (203)	2.6±0.5 (203)	2.5±0.6 (17)	2.5±0.5 (16)
投与 52 週時 ^{a)}	0.8±0.7 (180)	1.4±0.9 (143)	0.9±0.5 (17)	1.3±0.9 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.74±0.06	-0.70±0.07	-1.63±0.19	-1.08±0.19
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.04 [-1.21, -0.87]		-0.55 [-1.10, 0.00]	
p 値 ^{b)}	<0.0001		—	

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差**

鼻茸手術後の全ての時点のスコアは最悪値を割り当てることとされ、鼻茸に対する全身性ステロイド (3 日以上連続の全身性ステロイド投与又は同等量の筋肉内注射 1 回) 又は生物製剤を使用後はこれらの薬剤投与前に観測された最も低い値を割り当てることとされた。鼻茸手術又は鼻茸に対する全身性ステロイド及び生物製剤の投与を受けることなく試験を中止した患者は、多重代入法により 52 週時の欠測値が補完された。

- a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの併存疾患 (喘息、アスピリン増悪呼吸器疾患又は非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患) の有無、地域 (日本/中国/その他の地域)、鼻茸に対する手術歴の有無を共変量とした共分散分析モデル
b) 有意水準両側 5%
c) 連続する過去 14 日間の合計スコアを欠測以外であった日数で除した値による評価結果

表 2 主な有効性評価項目の成績 (Full Analysis Set)

		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア	ベースライン	6.1±1.23 (202)	6.1±1.25 (205)	6.2±0.95 (17)	6.5±1.32 (16)
	投与 4 週時	4.5±1.82 (192)	5.9±1.50 (197)	5.0±1.27 (17)	6.0±1.69 (15)
	投与 12 週時	4.2±1.83 (195)	5.7±1.59 (195)	4.9±1.50 (17)	6.1±1.69 (16)
	投与 24 週時	4.0±1.82 (196)	5.7±1.64 (181)	4.6±1.86 (16)	5.9±1.95 (16)
	投与 52 週時	3.6±1.86 (191)	5.1±1.79 (147)	3.9±1.83 (17)	4.9±2.00 (15)
鼻閉スコア ^{a)}	ベースライン	2.59±0.469 (203)	2.55±0.539 (203)	2.46±0.569 (17)	2.54±0.497 (16)
	投与 4 週時	1.80±0.757 (198)	2.23±0.674 (201)	1.70±0.635 (17)	2.34±0.494 (16)
	投与 12 週時	1.31±0.806 (198)	1.91±0.802 (191)	1.29±0.528 (17)	1.70±0.834 (16)
	投与 24 週時	1.06±0.778 (190)	1.67±0.889 (175)	1.04±0.558 (17)	1.64±1.104 (15)
	投与 52 週時	0.78±0.725 (180)	1.38±0.909 (143)	0.86±0.475 (17)	1.30±0.862 (15)
嗅覚消失スコア ^{a)}	ベースライン	2.86±0.400 (203)	2.85±0.377 (203)	2.72±0.533 (17)	2.72±0.469 (16)
	投与 4 週時	2.44±0.710 (198)	2.80±0.459 (201)	2.55±0.622 (17)	2.68±0.585 (16)
	投与 12 週時	1.95±0.991 (198)	2.65±0.635 (191)	2.20±0.925 (17)	2.50±0.937 (16)
	投与 24 週時	1.78±1.041 (190)	2.51±0.791 (175)	2.07±1.058 (17)	2.45±1.078 (15)
	投与 52 週時	1.55±1.066 (180)	2.43±0.832 (143)	1.79±1.068 (17)	2.42±0.760 (15)
Lund-Mackay CT スコア	ベースライン	18.92±3.739 (200)	18.45±3.851 (204)	18.09±4.048 (17)	18.00±3.799 (16)
	投与 52 週時	12.47±3.715 (193)	17.69±4.196 (182)	12.06±3.499 (17)	17.38±3.663 (16)
SNOT-22	ベースライン	68.2±18.44 (203)	69.2±18.39 (205)	60.4±18.25 (17)	62.2±20.91 (16)
	投与 4 週時	41.1±19.37 (192)	54.3±19.71 (195)	34.3±15.74 (17)	51.4±17.85 (16)
	投与 12 週時	30.3±19.63 (192)	46.5±21.21 (193)	25.5±15.68 (17)	46.0±19.29 (16)
	投与 24 週時	27.0±19.12 (192)	41.8±19.60 (167)	26.1±14.82 (16)	42.7±19.85 (16)
	投与 52 週時	22.2±18.86 (180)	36.7±22.21 (149)	23.8±16.82 (17)	38.3±20.89 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 連続する過去 14 日間の合計スコアを欠測以外であった日数で除した値による評価結果

(安全性)

有害事象は、本剤群 78.3% (159/203 例)、プラセボ群 77.1% (158/205 例) に認められ、主な有害事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (細菌性敗血症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 4.9% (10/203 例)、プラセボ群 5.9% (12/205 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (肺結核) 及びプラセボ群 3 例 (心房細動、心筋心膜炎及びアナフィラキシーショック) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 0.5% (1/203 例)、プラセボ群 1.5% (3/205 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (肺結核) 及びプラセボ群 1 例 (アナフィラキシーショック) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 13.8% (28/203 例)、プラセボ群 10.2% (21/205 例) に認められた。

表 3 いずれかの群で3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (203 例)	プラセボ群 (205 例)
COVID-19	47 (23.2)	40 (19.5)
上咽頭炎	36 (17.7)	20 (9.8)
上気道感染	19 (9.4)	11 (5.4)
頭痛	17 (8.4)	15 (7.3)
鼻出血	12 (5.9)	7 (3.4)
CRSwNP	11 (5.4)	47 (22.9)
背部痛	10 (4.9)	5 (2.4)
咽頭炎	9 (4.4)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	8 (3.9)	6 (2.9)
インフルエンザ	8 (3.9)	2 (1.0)
関節痛	7 (3.4)	3 (1.5)
注射部位疼痛	7 (3.4)	3 (1.5)
高血圧	6 (3.0)	7 (3.4)
喘息	1 (0.5)	12 (5.9)

例数 (%)

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。

また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

a) 投与開始時

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有する耳鼻咽喉科領域の診療を担当する医師^(注1)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

(注1) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

b) 投与継続時

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設であること。

又は

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有するアレルギー診療を担当する医師^(注2)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。なお、本剤の効果判定については、「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携して実施すること。

(注2) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 合併症及び副作用への対応について

- 合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること (6. 投与に際して留意すべき事項、6)参照)。

- アナフィラキシー等の電子化された添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に示す①～③のすべてに該当する患者であることを確認する。

- ① 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている
- ② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある
又は
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、全身状態の問題等で手術が施行できない場合は以下のいずれかを満たす
 - i) 過去 12 カ月以内に全身性ステロイド薬による治療で効果不十分であった
 - ii) 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する
 - iii) 全身性ステロイド薬に対する忍容性が認められない
- ③ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる
 - 内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも 2 以上かつ両側の合計が 5 以上
 - 鼻閉スコアが 2 (中等症) 以上 (4 週間を超えて持続していること)
 - 鼻漏や嗅覚減少又は消失といった鼻茸の症状が 8 週間を超えて持続している

鼻茸スコア (鼻腔ごとに判定)	
スコア	症状
0	ポリープなし
1	小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁には達していない。
2	中鼻甲介下縁に達するポリープを認める。
3	ポリープが下鼻甲介下縁に達している、又は中鼻道にスコア 2 のポリープを有し、さらに中鼻甲介の内側にもポリープを認める。
4	大型のポリープにより下鼻腔が完全又はほぼ完全に閉塞している。

鼻閉スコア
鼻閉症状について、過去 24 時間で症状が最もひどかったときの重症度を 4 段階 (0 : 症状なし、1 : 軽症、2 : 中等症、3 : 重症) で評価したスコア

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における試験成績 (3. 臨床成績 表 1 及び表 2 参照) を踏まえ、投与 24 週時までの適切な時期に効果の確認を行い、効果が認められない場合には漫然と投与を続けられないようにすること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2) 重篤な過敏症（頻度不明）が報告されている。本剤投与時には観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重症喘息患者を対象とした長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で、冠動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- 5) 本剤は TSLP に結合し、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害する。TSLP は、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。
- 6) 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- 7) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 8) 電子化された添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 9) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 10) 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

医薬機審発 0519 第 5 号
令和 8 年 5 月 19 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

ラグネプロセルの最適使用推進ガイドラインについて

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、ラグネプロセル（販売名：アムシェプリ®）について、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に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

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～

令和8年5月

厚生労働省

目次

1. はじめに.....	3
2. 本品の特徴、作用機序.....	5
3. 臨床成績.....	6
4. 施設について.....	11
5. 移植対象となる患者.....	14
6. 移植に際して留意すべき事項.....	16

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、革新的な新規作用機序を有する再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該再生医療等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事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本脳神経外科学会、一般社団法人日本定位・機能神経外科学会、一般社団法人日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、一般社団法人日本神経学会、一般社団法人日本神経治療学会、一般社団法人日本再生医療学会の協力のもと作成した。

なお、本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることから、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の更なる評価が行われる。

対象となる再生医療等製品：アムシェプリ®（一般名：ラグネプロセル）

対象となる効能、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

対象となる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。

製 造 販 売 業 者 : 住友ファーマ株式会社

2. 本品の特徴、作用機序

アムシエプリ（一般名：ラグネプロセル、以下「本品」）は非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞（以下「本細胞」）を構成細胞（有効成分）とする再生医療等製品である。

本品は、線条体の被殻に移植された後、ドパミン（以下「DA」）を合成・分泌する DA 神経細胞に分化・成熟する。失われた DA 神経細胞が補充されることで、移植部位近傍の DA 量が増加する。また、補充された DA 神経細胞により、投与されたレボドパの取込み・代謝能力が回復し DA 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、本品が DA 神経として機能することでパーキンソン病（以下「PD」）患者の運動症状の改善が期待される。

パーキンソン病モデルラットである 6-ヒドロキシドパミン傷害免疫不全ラットの線条体に本細胞を移植したところ、病態の指標であるメタンフェタミン誘発異常回転行動が改善した。また、移植した細胞が脳内で生着し、DA 神経細胞に分化していることが確認された。非臨床安全性試験として実施した一般毒性試験（観察期間 26 週間）、造腫瘍性試験（観察期間 39 週間）、一般毒性及び造腫瘍性複合型試験（観察期間 52 週間）及び奇形腫形成試験（観察期間 26 週間）では、本細胞に関連した毒性変化及び造腫瘍性は認められなかった。

上記の知見を踏まえ、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は失われていない PD 患者を対象に臨床試験を実施した結果、一定の有効性が示唆され、安全性及び忍容性が確認された。ただし、現時点で得られている本品の有効性及び安全性に関するデータは限られており、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度に基づいて承認が得られる段階である。本品の有効性の検証及びさらなる安全性の確認のため、製造販売後承認条件評価として製造販売後臨床試験及び全例を対象とした使用成績調査を実施し、製造販売後も継続して評価を行う。

3. 臨床成績

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、承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

3.1 第Ⅱ相試験 (IACT16049-01 試験)

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は失われていない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1のとおりであった。

表1 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<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
<p>除外基準</p>	<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¹⁾ から最終観察日までとされた。二次登録¹⁾ 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²⁾ が観察期間とされた。

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

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。

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。

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 試験として実施された。

【有効性】

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（以下、「オフ時」）での MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale（以下、「MDS-UPDRS」） Part III 合計スコアは、表 2 のとおりであった。

表2 主な患者背景及び本品移植後24カ月のMDS-UPDRS Part III合計スコア

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)}	本品投与量	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 カ月	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/オン時の値

注4) 本品移植前の二次登録時

注5) 本品移植後 24 カ月時のベースラインからの変化量

(1) オフ時 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³⁾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：症例 4、症例 5）のうち 1 例（症例 5）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（症例 4）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。

(2) 移植細胞の生着及び機能評価

有効性解析対象集団 6 例における [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⁴⁾は 6 例全例でベースラインから増加した。

また、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] GE180⁵⁾）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。

(3) 累積拒絶反応抑制率（非発現率）

IACT16049-02 試験における主要評価項目とされた本品移植後 12 週及び 12 カ月の累積拒絶反応抑制率（非発現率）⁶⁾について、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】

IACT16049-01 試験の主要評価項目は、（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）⁷⁾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。

³⁾ 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。

⁴⁾ 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。

⁵⁾ 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。

⁶⁾ 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。

⁷⁾ 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。

(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 3)。

表 3 有害事象の発現割合

MedDRA/J v26.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	低用量群 (3 例) 例数 (%)	高用量群 (4 例) 例数 (%)	全体 (7 例) 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)
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)

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 (%)
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			
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（高用量群の症例F）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。

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。

(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）

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を超える脳内の移植片の増大は認められなかった。

4. 施設について

本品は、定位脳手術により脳への局所投与を行う製品であることから、PD の診断及び治療並びに定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師が、本品に関する十分な知識を有した上で、術後合併症等に対して適切な対応ができる十分な設備及び体制の整った施設で使用する必要がある。したがって、本品を使用する施設の要件を規定した。

4.1. 本品の移植及び移植後の経過観察を行う施設の要件

本品では条件及び期限付承認制度に基づく製造販売後承認条件評価として、検証的位置づけとなる製造販売後臨床試験を実施するため、製造販売後臨床試験実施期間中は、本品の取扱いに特に精通した医療機関で、適切な患者に移植及び治療が実施される必要がある。また、有効期間（製造所における構成細胞の洗浄開始後 31 時間）内に、輸送、細胞調製、手術を完了する必要があることも考慮し、本品の移植は原則以下の A に定めた要件のすべてを満たす施設において、また、移植後の経過観察を移植施設とは別の施設で行う場合には、B に定めた要件のすべてを満たす施設において行うものとする。

加えて、製造販売後臨床試験では [^{18}F] FDOPA PET 検査を実施するため、自施設又は連携施設で [^{18}F] FDOPA PET 検査の実施体制を有する必要がある。また、オフ時の MDS-UPDRS スコアを評価できる必要がある。

また、製造販売後臨床試験の患者登録後においても、本品の安全性・有効性を評価するために課せられている使用成績調査を実施することを踏まえ、同様の要件とする。

A. 移植施設

以下の①～③の全てを満たす施設で本品を移植する。

①-1

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- 特定機能病院
- 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。）
- 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) 下記のすべてに該当する施設であること。

- 定位脳手術の実施が可能な医療体制及び設備を備えている。
- MRI 検査が可能である。
- 本品の安全性・有効性の評価を適切に実施することが可能である。
- 運動合併症を呈する進行期を含むパーキンソン病の病態及び症状、経過と予後、診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な経験及び知識を有し、適切な患者選択（5 項参照）及び術後の薬剤調整を含めた管理が適切に実施できる日本脳神経外科学会認定専門医及び日本神経学会認定神経内科専門医がそれぞれ 1 名以上配置されている。

- タクロリムス水和物の添付文書等を踏まえ、血中トラフ濃度に基づく用量調節及びタクロリムス水和物に関連する有害事象発現時の対応を適切に行う能力を有する医師が配置されていること。

①-2 治療（移植）の責任者の配置

運動合併症を呈する進行期を含むパーキンソン病の病態及び症状、経過と予後、診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し（表4のすべてに該当）、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、添付文書及び情報提供資材等により本品の作用機序、臨床試験成績等を十分に理解したうえで、本品に関する治療の責任者として配置されていること。

表4 治療（移植）の責任者に関する要件

<ul style="list-style-type: none"> • 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⁸⁾。ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。
<ul style="list-style-type: none"> • 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。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告（製造販売業者への報告を含む）に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

本品の治療を受けたパーキンソン病患者の診療に携わる医療従事者（脳神経内科医、脳神経外科医、放射線科医等）が不具合・副作用のモニタリングを含め情報を共有できる体制が整備されていること。また、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関する要件

⁸⁾ 一般社団法人日本脳神経外科学会専門医認定制度における受験資格要件となっている。

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

B. 移植後の経過観察を行う施設

移植後の経過観察については、本品の移植を実施した施設で実施することが望ましいが、医師が患者の状態を踏まえて可能と判断した場合においては、本品の移植を行った施設とは別の施設においても経過観察を行うことを可能とする。ただし、下記の①と②の要件を満たす施設であること。

① 下記の(1)、(2)の全てに該当する施設であること。

(1) 本品移植時の患者情報等の共有も含め、本品の移植を行った施設と連携していること。

(2) 下記の全ての要件を満たす施設であること。

- MRI 検査が可能である。
- 本品の安全性・有効性の評価を適切に実施することが可能である。
- 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告（製造販売業者への報告を含む）に係る業務等が速やかに行われる体制が整っている。
- 4.1 A. 「移植施設」の②院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について及び③不具合・副作用への対応についての要件をすべて満たす。
- タクロリムス水和物の添付文書等を踏まえ、血中トラフ濃度に基づく用量調節及びタクロリムス水和物に関連する有害事象発現時の対応を適切に行う能力を有する医師が配置されていること。

② 移植後の経過観察に関する責任者の配置

運動合併症を呈する進行期を含むパーキンソン病の病態及び症状、経過と予後、診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し（表5のすべてに該当）、添付文書及び情報提供資材等により本品の作用機序、臨床試験成績等を十分に理解した医師が、本品に関する治療の責任者として配置されていること。

表5 治療の経過観察の責任者に関する要件

• 日本神経学会認定神経内科専門医であること。
• 5年以上のパーキンソン病の診断、治療等の専門医療の臨床経験を有していること。 ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。

5. 移植対象となる患者

【有効性に関する事項】

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おいて、本品の一定の有効性が期待される。

【安全性に関する事項】

下記に該当する患者については、本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 本品の投与歴のある患者
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【患者選択について】

① 本品の効能、効果又は性能に関連する注意においては、「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」とされていることから、下記の主な製造販売後臨床試験における適格基準を参考に、運動合併症を呈する進行期を含むパーキンソン病の病態及び症状、経過と予後、診断、治療に精通し、添付文書及び情報提供資料等を通じて本品の作用機序、臨床試験成績等を十分に理解した日本神経学会神経内科専門医と日本脳神経外科学会専門医が、慎重にベネフィットとリスクのバランスを検討した上で、本品の移植対象の選択を行うこと。また、臨床試験において70歳超の患者への移植の経験はなく、また、製造販売後臨床試験においても年齢層別に設定したコホートで有効性の検証を行うことも踏まえると、70歳超の患者への移植については有益性と危険性をより慎重に評価した上で移植すること。

- パーキンソン病と診断され、罹病期間が5年以上の者
- 既存の薬物療法ではパーキンソン病の運動症状のコントロールが十分に得られていない者
- MDS-UPDRS Part 3 及び／又は症状日誌からオンとオフの状態を有する者
- オフ時のH&Y重症度分類が2度以上の者
- オン時のH&Y重症度分類が3度以下の者
- 抗パーキンソン病薬休薬時 (practically defined off) のレボドパ反応性が30%以上である者

② 治療前の評価において下記の主な製造販売後臨床試験における除外基準に該当する患者については、本品の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本品を使用することを考慮できる。

- 既存の薬物療法では、日常生活に支障のあるジスキネジアが持続する者
- 出血傾向又は凝固機能異常がある者
- タクロリムス又は併用薬剤（レボドパ、カルビドパ、MRI 造影剤等）に対し、禁忌である者又は併用禁忌の薬剤を中止できない者

- 金属を含む医療機器（MRI 適合性が確認された製品を除く）の植え込み又は留置、閉所恐怖症などがあり、MRI や陽電子断層撮像法（PET）等必要な画像検査が実施できない者
- 以下のいずれかの合併症又は既往症を有する者
 - 悪性新生物（ただし、同意取得前 5 年以前に治癒したと判断された者を除く）
 - てんかん
 - 精神疾患（うつ病、双極症、統合失調症など）又は類似の精神症状
 - 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及び糖尿病など）

6. 移植に際して留意すべき事項

- ① 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき、本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解して使用すること。
- ② 本品の使用に当たっては、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を、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を投与すること。
- ③ 本品は iPS 細胞由来の製品であり、本品の投与によって移植片の増大や腫瘍形成が起こる理論的リスクを完全には否定できない。さらに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って、神経脱落症状があらわれる可能性も否定できない。そのため、投与後は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。なお、MRI 検査の頻度については、製造販売後臨床試験では移植翌日、移植後 12 週、6 ヶ月、12 ヶ月、16 ヶ月、18 ヶ月及び 24 ヶ月であり、その後は使用成績調査として製造販売後臨床試験での検査頻度を参考に定期的に検査を実施すること。
- ④ 本品の投与によって、ドパミン分泌過剰による精神症状や不随意運動、行動異常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。
- ⑤ 原材料及び製造工程で使用する成分に対してアレルギー素因のある患者では、過敏症があらわれる可能性がある。

医薬機審発 0519 第 1 号
令和 8 年 5 月 19 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

バンデフィテムセルの最適使用推進ガイドラインについて

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、バンデフィテムセル（販売名：アクーゴ®脳内移植用注）について、外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン
バンデフィテムセル

(販売名：アクーゴ®脳内移植用注)

～外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善～

令和8年5月
厚生労働省

目次

1. はじめに	3
2. 本品の特徴、作用機序.....	5
3. 臨床成績	6
4. 施設について	11
5. 移植対象となる患者.....	14
6. 移植に際して留意すべき事項.....	15

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、革新的な新規作用機序を有する再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該再生医療等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ことが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人 日本脳神経外科学会、一般社団法人 日本脳神経外傷学会、一般社団法人 日本定位・機能神経外科学会、公益社団法人 日本リハビリテーション医学会の協力のもと作成した。

なお、本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることから、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の更なる評価が行われる。

対象となる再生医療等製品：アクーゴ脳内移植用注（一般的名称：バンデフィテムセル）

対象となる効能、効果又は性能：外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善

対象となる用法及び用量又は使用方法：通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞 5×10^6 個（300 μL ）の細胞調製液を、専用投与機器セットを用いた定位脳手術により、損傷した組織の周辺部に移植する。頭蓋骨の小孔 1 箇所と小孔を通り損傷周辺部に至る 3 つの移植経路から、1 移植経路あたり細胞懸濁液 100 μL を最深部から 5～6 mm 間隔で 5 箇所に、1 箇所あたり 20 μL 移植する。注入速度は約 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ とする。移植に際しては、以下を行うこと。

- 手術開始前に脳神経外科用侵襲式頭部固定具に専用投与機器セットのガイド&ストップ、スタイレットを備えたインサーターを取り付ける。
- 脳内移植用細胞剤を融解し、専用調製液を用いて洗浄した後に、移植濃度 1.67×10^6 個/100 μL になるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定

したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

製造販売業者：サンバイオ株式会社

2. 本品の特徴、作用機序

アクーゴ脳内移植用注（一般的名称：バンデフィテムセル、以下、本品）は、健康成人から骨髄液を採取し、培養により分離・増殖させた MSC にヒト Notch-1 の細胞内ドメインをコードしたプラスミドベクターを導入した脳内移植用細胞懸濁液（SB623）を主構成体とするヒト体性幹細胞加工製品である。本品から分泌されるサイトカインによる内因性神経幹細胞の増殖・分化、血管新生、免疫調節の促進等を介した神経細胞の修復作用が期待される。

3. 臨床成績

外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善について、承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

3.1 第Ⅱ相試験 (TBI-01 試験)

TBI (Traumatic Brain Injury) に起因する慢性運動機能障害を有する患者 (目標症例数: 52 例¹⁾) を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同偽手術対照無作為化二重盲検²⁾比較試験が、米国、ウクライナ及び日本の施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 1 のとおりであった。

¹⁾ 24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量について、SB623 群における期待変化量を 10.0、偽手術群の期待変化量を 3.0、各投与群の標準偏差を 7.25 と仮定し、SB623 群と偽手術群の比較において、有意水準両側 5%、検出力 80%を確保するために必要な症例数として 48 例 (SB623 群 36 例、偽手術群 12 例) と算出され、8%の脱落率を考慮して試験全体の目標症例数を 52 例とした。

²⁾ 本試験では以下の担当者が非盲検とされた。
本品を調製するスタッフ、非盲検の治験コーディネーター、外科医及び手術スタッフ、指名された非盲検の治験依頼者及び開発業務受託機関の担当者、安全性モニタリング委員会の委員及び同委員をサポートする統計担当者及びプログラマー

表 1 主な選択・除外基準

<選択基準>

- 18～75 歳の患者
- TBI の既往歴が MRI 又は CT による記録で確認可能な患者
- TBI 受傷後少なくとも 12 カ月以上の患者
- MRI で確認できる局所病変を伴う脳損傷を有する患者(びまん性軸索損傷の合併の有無を問わない)
- MRI で認められる局所病変を伴う脳損傷に起因する、運動機能障害を有する患者
- GOS-E (Glasgow Outcome Scale-Extended) スコア³⁾ が 3～6 である患者 (中等度又は重度の障害)
- Motricity Index⁴⁾ のスコアで上肢 (UE Scale) が 10～81 であり、3 つのスコアのうち少なくとも 2 つが 33 未満で、さらにそのうちの 1 つが 25 未満、かつ少なくとも 1 つのスコアが 0 より大きい患者、又は、下肢 (LE Scale) が 10～78 であり、3 つのスコアのうち少なくとも 2 つが 33 未満で、さらにそのうちの 1 つが 25 未満、かつ少なくとも 1 つのスコアが 0 より大きい患者
- 頭部の CT 及び MRI が撮影可能で、かつ撮影に同意する意思がある患者
- 抗凝固薬ガイドラインに従って、抗血小板薬、抗凝固薬又は非ステロイド性抗炎症薬を使用することへの同意が必ず得られている患者
- 治験の運動プログラムに参加し、可能な限り継続する意思がある患者
- 頭部手術前後各 1 週間にわたり、生薬又は代替医療用薬剤の使用を中止する意思のある患者
- 予定する全神経学的評価を受けることが可能な患者
- 本人が同意説明文書 (インフォームドコンセント) を理解し署名することが可能な患者

<除外基準>

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

適格と判断された患者は SB623 群及び偽手術群に 3 : 1 で無作為化され、SB623 群は低用量群 (2.5×10^6 個群)、中用量群 (5.0×10^6 個群) 及び高用量群 (10.0×10^6 個群) の各用量群に 1 : 1 : 1 で無作為化された。主要評価項目の評価は本品移植後又は偽手術実施後 24 週目に実施され、48 週目まで観察が行われた。

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

³⁾ Glasgow Outcome Scale (Good recovery、Moderate disability、Severe disability、Vegetative state 及び Dead の 5 段階評価) を改良した生活状態のアウトカムを総合的に評価する指標であり、Good recovery、Moderate disability 及び Severe disability をそれぞれ 2 段階 (upper 及び lower) に評価することで神経学的予後を 1 (死亡) ～8 (Good recovery upper) の 8 段階で評価する指標。

⁴⁾ 筋力に関し、上肢 (UE Scale) はピンチグリップ、肘屈曲及び肩外転の 3 項目、下肢 (LE Scale) は、足背屈、膝伸展及び股屈曲の 3 項目を項目毎に 33 点満点で評価し、上肢、下肢、それぞれ 100 点満点で評価する指標。

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

<SB623 群>

定位脳手術の技法を用いて、1カ所の頭蓋骨孔から3つの刺入経路を設定し、刺入経路ごとに深さの異なる5カ所に細胞移植（それぞれ20 µL）を実施した。

移植方法の詳細は以下に示すとおりである。

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

<偽手術群>

偽手術として、局所麻酔及び鎮静下で定位脳手術の位置を決め、頭蓋外板の表層に穿頭孔の作成（頭蓋内板又は硬膜に貫通させない）が実施された。偽手術はSB623群で行う手術に可能な限り同じになるように手順を組み、被験者をSB623群と同じ時間、手術室で観察した。

【有効性】

有効性の主要評価項目とされた本品移植後又は偽手術実施後24週目におけるFMMSスコア⁶⁾のベースラインからの変化量の結果は表2のとおりであった。また、FMMSスコアのベースラインからの変化量の推移は図1のとおりであった。主たる比較は各用量群を併合したSB623群と偽手術群の比較とされ、主要評価項目について、SB623群と偽手術群の間に統計学的に有意な差が認められた。

⁶⁾ 運動機能に関し、上肢では反射活動、屈筋の共同運動、伸筋の共同運動、複合的な共同運動、共同運動を伴わない運動、正常反射活動、手首、手、協調性及び速度の計33項目について、0（機能しない）～2（完全に機能する）の3段階（反射のみ0か2の2段階評価）で評価し、66点満点となる指標。下肢では反射活動、屈筋の共同運動、伸筋の共同運動、複合的な共同運動、共同運動を伴わない運動、正常反射活動、協調性及び速度の計17項目について、上肢と同様に3段階で評価し、34点満点となる指標。

表2 主要評価項目の結果 (mITT 集団)

	2.5×10 ⁶ 個群 (n=15)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=15)	10.0×10 ⁶ 個群 (n=16)	SB623 群 (n=46)	偽手術群 (n=15)
ベースライン ^{*1,*2}	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24 週目 ^{*1,*2} における FMMS スコアのベースラインか らの変化量	6.0±10.1	11.0±8.4	8.1±12.8	8.3±10.6	2.3±4.7
偽手術群との群間差 (95%CI) ^{*1,*2}	3.7 (-2.4, 9.7)	8.5 (3.4, 13.7)	5.7 (-1.3, 12.7)	6.0 (0.3, 11.8)	
p 値 ^{*1,*2,*3}					0.0401

平均値±標準偏差

*1: 左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された 1 例では、ベースラインの FMMS スコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該被験者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。

*2: 割付群、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時の FMMS スコア、ベースライン時の FMMS スコアと時点の交互作用、スクリーニング時の GOS-E スコア、スクリーニング時の GOS-E スコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

*3: 有意水準両側 5%

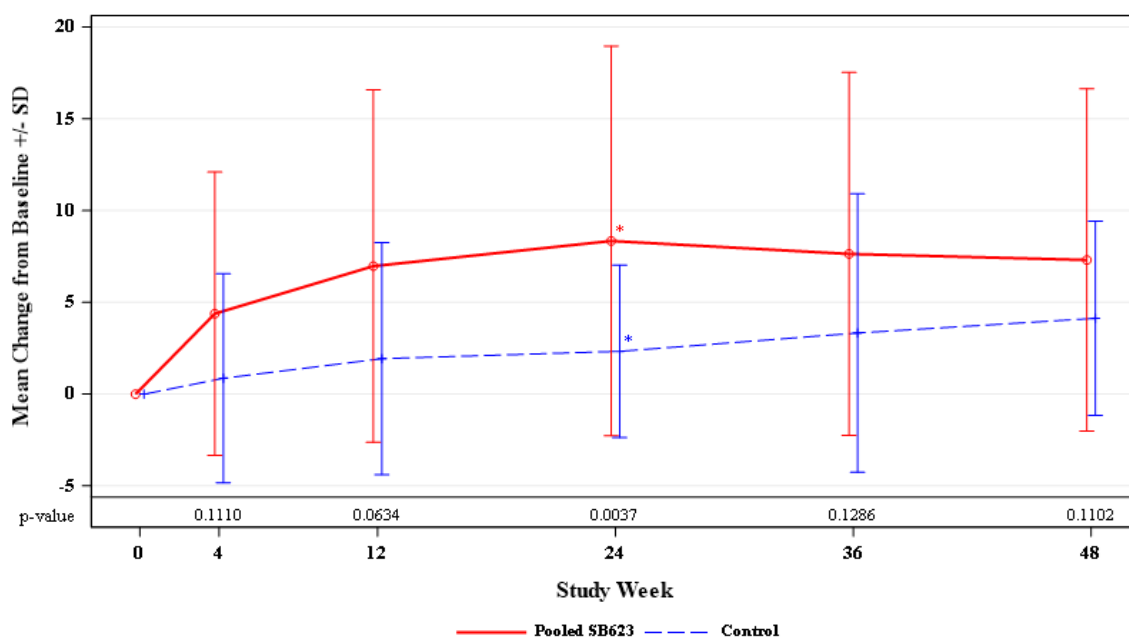


図1 FMMS スコアのベースラインからの変化量の推移

【安全性】

有害事象の発現頻度は、すべての群で 100%であった。重篤な有害事象の発現頻度は、2.5×10⁶ 群で 13.3% (2/15 例、出血性貧血、大腿骨骨折及びせん妄、各 1 例)、5.0×10⁶ 群で 6.7% (1/15 例、一過性脳虚血発作 1 例)、10.0×10⁶ 群で 12.5% (2/16 例、平衡障害、痙攣発作及びせん妄、各 1 例)、偽手術群で 20.0% (3/15 例、創傷感染、交通事故及び痙攣発作、

各 1 例) であった。治験中止又は死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。いずれかの群で 20%以上認められた有害事象を表 3 に示す。

表 3 いずれかの群において 20%以上で認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

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

発現割合 (%) (発現例数)

4. 施設について

本品は、定位脳手術により脳への局所投与を行う製品であり、TBI の治療及び定位脳手術に十分な経験及び知識を有する医師が、本品に関する十分な知識も有した上で、術後合併症等に対して十分な設備及び体制の整った施設で使用される必要がある。したがって、本品を使用する施設の要件を規定した。

4.1 本品の投与及びリハビリテーションを行う施設の要件

本品では条件及び期限付承認制度に基づく製造販売後承認条件評価として、検証的位置づけとなる製造販売後臨床試験を実施するため、製造販売後臨床試験実施期間中は、本品の取扱いに特に精通した施設で、適切な患者に投与及び治療が実施される必要がある。そのため、原則以下の①～③のすべてを満たす施設において本品の投与及びリハビリテーションを行うものとする。

また、製造販売後臨床試験の患者登録後においても、本品の安全性・有効性を評価するために課せられている使用成績調査を実施することを踏まえ、同様の要件とする。

①施設について

①-1 下記の(1)～(2)のすべてに該当する施設であること。

(1) 以下のいずれかに該当すること。

- 特定機能病院
- 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。）
- 日本脳神経外科学会の基幹施設又は連携施設、日本脳神経外傷学会の認定研修施設、若しくは日本定位・機能神経外科学会の認定施設

(2) 下記のすべてに該当する施設であること。

- 定位脳手術が行える設備を有すること
- 本品の移植前の細胞調製が行える設備・手順書が整備されていること
- 脳血管疾患等リハビリテーション料（Ⅰ）～（Ⅲ）の施設基準に係る届出を行っていること

①-2 治療（移植）の責任者の配置

TBI の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応並びに定位脳手術手技に十分な経験及び知識を有し（表 4 のすべてに該当）、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した以下の要件を満たす医師が治療の責任者として配置されていること。

表4 治療の責任者に関する要件

<ul style="list-style-type: none">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⁷⁾。ただし、医師免許取得後2年の初期研修期間を除く。
<ul style="list-style-type: none">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。

①-3 細胞調製担当者として、該当施設において3件以上の細胞調製実績を有し、製造販売業者が企画する講習を修了した細胞調製を担当する医療スタッフ（医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学技士、薬剤師、看護師又は臨床培養士）が配置されていること

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、適切な処置が行える体制が整っていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

外傷性脳損傷の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関する要件

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

⁷⁾ 一般社団法人日本脳神経外科学会専門医認定制度における受験資格要件となっている。

4.2 リハビリテーション時の転院施設の要件

リハビリテーションについては、本品の投与を実施した施設で実施することが望ましいが、医師が患者の状態を踏まえて可能と判断した場合においては、本品の投与を行った施設とは別の施設においてもリハビリテーションを行うことが可能とする。ただし、下記のすべてを満たす施設であること。

- 本品投与時の患者情報等の共有も含め、本品の投与を実施した施設と連携していること
- 脳血管疾患等リハビリテーション料（Ⅰ）～（Ⅲ）の施設基準に係る届出を行っていること
- TBI 患者のリハビリテーションに十分な知識と経験を有し、添付文書や情報提供資材等により本品の作用機序、臨床試験成績等を十分に理解した医師が配置されていること
- 製造販売後臨床試験の場合には、製造販売後臨床試験におけるリハビリテーションの実施施設として登録された施設であること。また、製造販売後臨床試験では製造販売業者が盲検下で評価する担当者を第三者機関から派遣し、当該担当者が FMMS スコアによる評価を実施するため、当該担当者の受入れが可能であること

5. 移植対象となる患者

【有効性に関する事項】

外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善に関する、本品の一定の有効性が期待されている。

※本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることから、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の更なる評価が行われる。

【安全性に関する事項】

下記の患者に対して禁忌・禁止とする。

- ・ 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【患者選択について】

- ① 受傷後 6 か月以上が経過し運動機能障害が固定した患者で、GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) スコアが 3～6 である中等度又は重度の患者に使用すること。運動麻痺の責任病変としての局所病変を MRI 等で確認できる脳損傷患者に使用すること。
- ② 細胞増殖を促す可能性があるため、脳腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者には、本品の作用機序、腫瘍部位等を考慮した上で、本品使用の可否を慎重に判断すること。
- ③ 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の内容 (p. 6～10 参照) 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。
- ④ 以下に該当する患者については、本品の対象とならない。
 - ・ 定位脳手術が実施困難な患者
 - ・ リハビリテーションが実施困難な患者※一般的に生理機能が低下している高齢者については、定位脳手術への適応、術後のリハビリテーションを順守できる心身機能及び認知機能が保たれていることを確認するとともに、外傷性脳損傷以外の要因による運動麻痺が生じている可能性等も含め慎重に適用を判断すること。

6. 移植に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者に有効性及び危険性を十分説明し、文書による同意を得てから移植すること。
- ③ 主な不具合・副作用のマネジメントについて
 - ・ 痙攣発作：痙攣発作があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 平衡障害：平衡障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 譫妄：譫妄があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 出血：脳出血及び頭蓋内出血があらわれることがあるので、適宜頭部 MRI 又は頭部 CT を実施するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 感染症：創傷感染があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。