中医協　総－６－１
８．５．１３

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 μL/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 Index[4] 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 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%

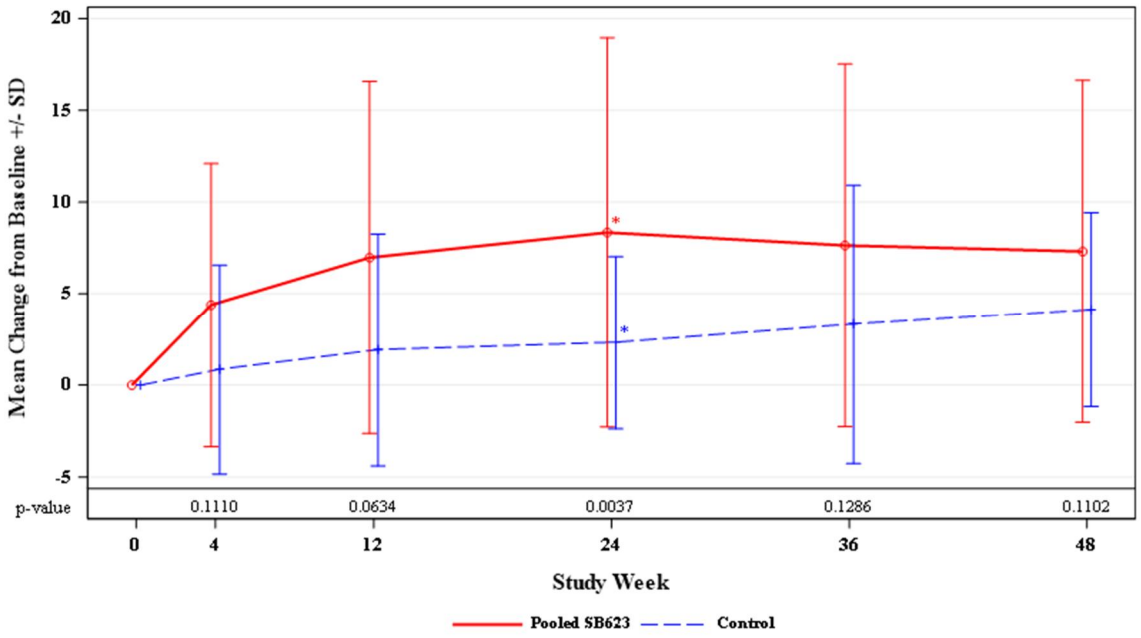

図 1　FMMS スコアのベースラインからの変化量の推移

【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、2.5×10^6 群で 13.3%（2/15 例、出血性貧血、大腿骨骨折及びせん妄、各 1 例）、5.0×10^6 群で 6.7%（1/15 例、一過性脳虚血発作 1 例）、10.0×10^6 群で 12.5%（2/16 例、平衡障害、痙攣発作及びせん妄、各 1 例）、偽手術群で 20.0%（3/15 例、創傷感染、交通事故及び痙攣発作、

各 1 例）であった。治験中止又は死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象を表 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⑴～⑵のすべてに該当する施設であること。

⑴ 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

⑵ 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

• 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。
• 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。