

## 再生医療等製品の取扱いについて（アムシェプリ）

類別	ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
一般的名称	ラグネプロセル
収載希望者	住友ファーマ株式会社
販売名	アムシェプリ
形状、成分、分量等	本品は、健康成人の末梢血単核球から作製した iPS 細胞から分化誘導して製造したドパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品である。
承認区分	新再生医療等製品（希少疾病用再生医療等製品）
効能、効果又は性能	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善
用法及び用量又は使用方法	<p>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<math>5.4 \times 10^6</math>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<math>1.8 \times 10^6</math>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<math>0.1 \mu\text{L}/\text{秒}</math>とする。</p> <p>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<math>0.03 \sim 0.15\text{mg}/\text{kg}</math>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<math>5 \sim 10\text{ng}/\text{mL}</math>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<math>10 \sim 20\text{ng}/\text{mL}</math>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。</p>
承認条件	<p>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。</p> <p>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。</p>
承認日	令和8年3月6日（条件及び期限付き承認）
医療保険上の取扱い（案）	
<p>本品目の作用は、定位脳手術により移植された非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞がドパミン神経細胞に分化・成熟することにより、ドパミン神経機能が回復し、ドパミン神経細胞が産生・分泌する内因性ドパミンの増加等により、運動症状が改善することが期待できるものであり、医薬品と同様に薬理的な作用による治療効果が期待される製品であることを踏まえ、医薬品の例により対応することとし、薬価算定組織において償還価格について検討し、中央社会保険医療協議会総会において薬価基準への収載について審議することとしてはどうか。</p>	

## 製品概要

販売名	アムシェプリ
使用目的	<p>本品は、健康成人の末梢血単核球から作製した iPS 細胞から分化誘導して製造したドパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品である。本品をパーキンソン病患者の線条体の被殻に移植後、本品がドパミン神経細胞に分化・成熟することにより、ドパミン神経機能が回復し、ドパミン神経細胞が産生・分泌する内因性ドパミンの増加等により、運動症状が改善することが期待される。</p>
主な使用方法	<p><b>【用法及び用量又は使用方法】</b></p> <p>1 本品の移植</p> <p>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 <math>5.4 \times 10^6</math> 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 <math>1.8 \times 10^6</math> 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 <math>0.1 \mu\text{L}/\text{秒}</math> とする。</p> <p>※本品は、1 容器 (1mL) あたり <math>1 \times 10^6</math> 個のドパミン神経前駆細胞に相当する個数の細胞を含有する。</p> <p>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</p> <p>通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 <math>0.03 \sim 0.15\text{mg}/\text{kg}</math> 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 <math>5 \sim 10\text{ng}/\text{mL}</math> 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 <math>10 \sim 20\text{ng}/\text{mL}</math> 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。</p>

(臨床試験成績)

・国内臨床試験では、7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 (PD02, PD03, PD04, PD05, PD06, PD08) が有効性解析対象集団とされた。

※用法及び用量又は使用方法は、片側あたり本品  $2.4 \times 10^6$  個を両側被殻に本品が同時移植された (低用量群)。PD04 以降の患者 (PD04, PD05, PD06, PD08) には片側あたり本品  $4.2 \sim 5.4 \times 10^6$  個が移植された (高用量群)。

・オフ時の MDS-UPDRSPart III 合計スコア及び Bradykinesia subscale については、同じ4例 (PD02, PD03, PD04, PD08) で改善した。当該4例のうち3例 (PD02, PD03, PD08) でオフ時の H&Y 重症度も改善した (2段階改善: 1例、1段階改善: 2例)。(下表)

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

主な有用性

・オン時の MDS-UPDRSPart III 合計スコアについては、5例 (PD02, PD03, PD04, PD05, PD08) で改善した。

・運動症状に関する評価項目はいずれも主観的な評価指標であり、非盲検非対照試験では、評価者及び患者の治療効果への期待感が評価に影響する可能性があり、本試験に参加し定位脳手術を受けたこと自体によるプラセボ効果が一定程度存在する可能性は否定できない。

・一方、本臨床試験の6例中3例 (PD02, PD04, PD08) では、オフ時の MDS-UPDRSPart III 合計スコアについて、文献で報告されている移植後1年時点の最大のプラセボ効果 (-10.1) を上回る改善が移植後2年時点で認められたことは、本品の有効性を示唆する結果であると考えられる。

(有効性評価指標)

・MDS-UPDRS Part III :

運動症状について18項目33問を各0(正常)~4(重度)(132点満点)で医師が評価。

・Bradykinesia subscale :

MDS-UPDRS Part III のスコアのうちジスキネジアに関する9項目を合計。(右表\*の項目)

・H&Y (Hoehn & Yahr) 重症度 :

身体的症状から6段階で進行度を評価。

MDS-UPDRS Part III スコア (\* : Bradykinesia subscale)

1. 言語\*
2. 顔の表情\*
3. 固縮 (頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢)
4. 指タッピング (右、左) \*
5. 手の運動 (右、左) \*
6. 手の回内回外運動 (右、左)
7. つま先のタッピング (右、左)
8. 下肢の敏捷性 (右、左) \*
9. 椅子からの立ち上がり
10. 歩行
11. 歩行のすくみ
12. 姿勢の安定性
13. 姿勢
14. 運動の全般的な自発性 (身体の動作緩慢) \*
15. 手の静止時振戦 (右、左)
16. 手の運動時振戦 (右、左)
17. 静止時振戦の振幅 (右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、口唇/下顎)
18. 静止時振戦の持続性