

ヒト体性幹細胞加工製品  
ヒト（自己）滑膜由来間葉系幹細胞  
再生医療等製品 **セイビスカス®** 注  
SAVYSCUS® Injection

### 1. 警告

関連学会の定める適正使用指針を遵守し、半月板損傷の治療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、半月板損傷の治療に係る体制が整った医療機関において、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

### 2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品は原料として用いる滑膜組織及び全血を採取した患者本人以外に投与しないこと。
- 2.3 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 本品の構成体の概要

##### 3.1.1 自己滑膜由来間葉系幹細胞懸濁液

本品の主構成体であり、患者から採取した滑膜組織より分離した細胞を、患者の全血から分離した自己血清を含む培地で培養し、得られた滑膜由来間葉系幹細胞を5%ジメチルスルホキシド含有自己血清に懸濁したものである。

1製品（0.35~1.8mL）中に下記成分を含有する。

| 成分   |            | 含量                      |
|------|------------|-------------------------|
| 構成細胞 | 滑膜由来間葉系幹細胞 | 1.5×10 <sup>7</sup> 個以上 |
| 副成分  | ジメチルスルホキシド | 5 (V/V) %               |
| 副成分  | 自己血清       | 適量                      |

また、製造工程で抗生物質として、アムホテリシンB及びゲンタマイシン硫酸塩を使用している。

##### 3.1.2 滑膜組織運搬セット

本品の副構成体であり、患者より採取した滑膜組織を製造所へ運搬するためのセットである。滑膜組織運搬液を充填した滑膜組織運搬用チューブ2個からなる（1個は予備）。1チューブあたりに下記成分を含有する。

| 成分             | 含量                           |
|----------------|------------------------------|
| a改変型イーグル最小必須培地 | 40mL                         |
| アムホテリシンB溶液     | 40μL<br>(アムホテリシンBとして10μg)    |
| ゲンタマイシン硫酸塩溶液   | 16μL<br>(ゲンタマイシン硫酸塩として800μg) |

##### 3.1.3 血液採取キット

本品の副構成体であり、患者より全血を採取し、採取した全血を製造所まで運搬するためのキットである。血液成分分離バッグ〔認証番号：223AABZX00034000〕2個からなる。

#### 3.2 ヒト由来成分

本品は、原料又は製造工程において下記のヒト由来成分を使用している。

| 名称         | 由来          |
|------------|-------------|
| 滑膜由来間葉系幹細胞 | ヒト（自己）、滑膜組織 |
| 自己血清       | ヒト（自己）、血液   |

#### 4. 効能、効果又は性能

半月板切除術が適応となる半月板損傷

#### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 「17. 臨床成績」の項を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の使用を慎重に検討すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.2 治験における患者集団（Kellgren-Lawrence分類がGrade2以下の患者。かつ膝の内反又は外反の変形が正常値（FTA175°）に対して5°未満の患者）を参考に、本品の適応患者を選択すること。

#### 6. 用法及び用量又は使用方法

医療機関での全血採取～製造施設への輸送

##### 6.1 全血

・血液採取キットを用いて十分量の全血を採取する。

##### 6.2 全血の保存

・採取後、速やかに1~20℃で保存する。

##### 6.3 全血の輸送

・血液採取キットに入った全血を本品製造施設へ輸送する。

医療機関での滑膜採取～製造施設への輸送

##### 6.4 滑膜組織

・十分量の滑膜組織を膝関節から採取し、滑膜組織運搬セットに入れる。

##### 6.5 滑膜組織の保存

・採取後、速やかに10~22℃で保存する。

##### 6.6 滑膜組織の輸送

・滑膜組織運搬セットに入った滑膜組織を本品製造施設へ輸送する。

#### 前処置

##### 6.7 形成的修復

・患者の状態を考慮の上、本品投与直前までに半月板損傷部を形成的に修復する。

医療機関での受入れ～投与

##### 6.8 本品の受領及び保存

・凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで-80℃以下で凍凍保存する。

##### 6.9 本品の投与

・投与直前に本品を融解し、関節鏡視下で1.5×10<sup>7</sup>~9.0×10<sup>7</sup>個投与する。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 患者の全血採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する医療従事者向け手引きを参照すること。
- 8.2 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、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について、患者又はその家族に対して説明し、同意を得てから本品を使用するよう努めること。

8.3 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。  
[17.1.1、17.1.2参照]

## 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 アレルギー素因を有する患者

投与後にアナフィラキシー等の過敏症状を起こすおそれがあるため、投与後の状態を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

本品にはジメチルスルホキシドが含まれている。また、本品の製造工程においてアムホテリシンB及びゲンタマイシン硫酸塩を使用している。

### 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のみ投与すること。

### 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。

### 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。

## 11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、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。

### 11.2 その他の副作用

#### 11.2.1 組織採取後の副作用

|               | 10%以上                             | 10%未満 |
|---------------|-----------------------------------|-------|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 処置による疼痛 <sup>注1)</sup><br>(80.0%) | —     |

#### 11.2.2 本品投与後の副作用

|               | 10%以上                             | 10%未満 |
|---------------|-----------------------------------|-------|
| 神経系障害         | —                                 | 感覚鈍麻  |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 処置による疼痛 <sup>注1)</sup><br>(57.9%) | —     |

注1) 組織採取又は本品投与時の手術手技に伴う事象であるため、JP301試験における有害事象に基づく発現頻度を記載した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 全血又は滑膜組織採取時の注意

14.1.1 全血又は滑膜組織の採取、運搬は製造販売業者の指定する専用の容器で行うこと。

14.1.2 全血又は滑膜組織を採取、運搬する容器の表示内容と患者本人との照合を行うこと。

### 14.2 調製時の注意

14.2.1 本品は37℃に設定した恒温水槽で融解し、融解後3時間以内に投与を完了すること。

14.2.2 融解した本品を再び凍結して投与しないこと。

### 14.3 投与時の注意

本品の表示内容と患者本人との照合を行うこと。

## 16. 体内動態

### 16.1 分布

Lewisラットの内側半月板前方1/2を切除後に、ルシフェラーゼ及びLacZの遺伝子を導入したトランスジェニックLewisラット滑膜由来間葉系幹細胞 $5 \times 10^6$ 個を膝関節内に投与し、投与後3日目に剖検を行い、各組織のLacZ遺伝子のRNAを測定することで体内分布を確認した結果、投与した細胞は膝関節内で検出されたが、その他の組織(脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓)では検出されなかった<sup>1)</sup>。

## 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Ⅲ相試験 (JP301試験) (jRCT2073220083)

半月板切除術が適応となる半月板損傷を有する18歳以上の患者を対象に、半月板損傷部を形成的に修復した4~6週間後に本品(生細胞数 $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個)を投与した。膝関節の滑膜組織の採取及び半月板形成的修復術の際に実施される関節鏡検査により、フラップ断裂の有無を確認し、フラップ断裂を有すると診断された患者はコホート1、フ

ラップ断裂を有しないと診断された患者はコホート2に組み入れられた。

有効性の主要評価項目である、mITT集団のコホート1(15例)の本品投与後52週時におけるスクリーニング時からのLysholm score<sup>注1)</sup>の変化量は下表のとおりであり、95%信頼区間の下限値が臨床的意義のある変化量として設定した22点を上回った。

本品投与後52週時におけるスクリーニング時からの

Lysholm score<sup>注1)</sup>の変化量

|   | コホート1<br>(N=15)      |
|---|----------------------|
| スクリーニング時(平均値±標準偏差)  | 38.1±8.9             |
| 本品投与後52週時(平均値±標準偏差)   | 91.6±8.2             |
| 本品投与後52週時におけるスクリーニング時からの変化量<br>(最小二乗平均 [95%信頼区間] <sup>注2)</sup> ) | 53.5<br>[48.7, 58.2] |

mITT集団のコホート1(15例)、コホート2(4例)及び全体(コホート1とコホート2の患者をあわせた集団19例)の本品投与後52週時におけるスクリーニング時からのLysholm score<sup>注1)</sup>の変化量は下表のとおりであった。いずれにおいても、スクリーニング時から投与後52週までにLysholm score<sup>注1)</sup>は改善し、投与後104週まで維持する傾向が認められた。

スクリーニング時からのLysholm score<sup>注1)</sup>の変化量の

推移(mITT集団)

|         | スクリーニング時からの変化量<br>(最小二乗平均 [95%信頼区間] <sup>注3)</sup> ) |                        |                             |
|---------|--|------------------------|-----------------------------|
|         | コホート1<br>(N=15) <sup>注4)</sup>                       | コホート2<br>(N=4)         | 全体<br>(N=19) <sup>注5)</sup> |
| 投与前日    | -4.1<br>[-10.2, 2.0]                                 | 1.8<br>[-42.7, 46.2]   | -2.8<br>[-9.2, 3.5]         |
| 投与後4週   | 6.3<br>[-1.7, 14.3]                                  | 11.3<br>[-24.7, 47.2]  | 7.4<br>[0.1, 14.7]          |
| 投与後12週  | 26.1<br>[17.2, 35.1]                                 | 29.8<br>[-12.7, 72.2]  | 26.9<br>[19.1, 34.7]        |
| 投与後24週  | 38.7<br>[31.0, 46.5]                                 | 46.3<br>[-11.3, 103.8] | 40.3<br>[33.7, 46.9]        |
| 投与後52週  | 53.5<br>[48.9, 58.1]                                 | 57.5<br>[0.1, 114.9]   | 54.4<br>[50.8, 57.9]        |
| 投与後78週  | 55.4<br>[51.2, 59.7]                                 | 59.3<br>[0.0, 118.5]   | 56.3<br>[52.9, 59.6]        |
| 投与後104週 | 57.8<br>[54.4, 61.2]                                 | 60.5<br>[1.3, 119.7]   | 58.4<br>[55.7, 61.1]        |

副作用及び不具合は認められなかった。

全血及び滑膜組織の採取を行った19例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。[5.1、8.3参照]

#### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験 (MCCT-B2-01試験) (UMIN000026383)

半月板切除術が適応となる半月板損傷を有する20歳以上の患者を対象に、半月板損傷部を形成的に修復した2週間後に本品(生細胞数 $2 \times 10^7$ 個以上)を投与した。

有効性解析対象集団9例において、有効性の主要評価項目である、形成的修復術後52週時におけるスクリーニング時からのLysholm score<sup>注1)</sup>の変化量は下表のとおりであり、スクリーニング時と形成的修復術後52週時のLysholm score<sup>注1)</sup>の間に統計学的に有意な差が認められた。

形成的修復術後52週時におけるスクリーニング時からの

Lysholm score<sup>注1)</sup>の変化量

|   | (N=9)     |
|---|-----------|
| スクリーニング時(平均値±標準偏差)                      | 50.2±14.1 |
| 形成的修復術後52週時(平均値±標準偏差)                   | 91.2±5.2  |
| 形成的修復術後52週時におけるスクリーニング時からの変化量(平均値±標準偏差) | 41.0±16.1 |
| p値 <sup>注6)</sup>                       | <0.001    |

副作用発現頻度は10%(1/10例)で、感覚鈍麻であった。なお、MCCT-B2-01試験では関節鏡視下手術に伴う膝の痛みを有害事象として取り扱わなかった。

全血及び滑膜組織の採取を行った10例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は1例であった。[5.1、8.3参照]

注1) 医師主導評価であり、跛行(5点)、腫脹(10点)、ひっかかり(15点)、不安定性(25点)、疼痛(25点)、歩行補助(5点)、スクワット(5点)、階段昇降(10点)の8項目からなる合計スコアである。最も状態のよい膝が100点満点となる。

注2) スクリーニング時のLysholm score、年齢及び評価時期を説明変数、共分散構造に無構造を仮定したMMRM

注3) スクリーニング時のLysholm score、年齢及び評価時期を説明変数、コホート1及び全体は共分散構造に無構造を仮定したMMRM、コホート2は非同次の一次の自己回帰を仮定したMMRM

注4) 投与後78週及び104週はN=14

注5) 投与後78週及び104週はN=18

注6) 有意水準両側5%、スクリーニング時から変化なしを帰無仮説とした場合の対応のあるt検定

## 18. 原理・メカニズム

本品の構成細胞である滑膜由来間葉系幹細胞は、半月板損傷部位に投与後、損傷部分に接着し、血小板由来増殖因子受容体を介して軟骨細胞へ分化し、軟骨基質を産生することで、損傷部が癒合し、半月板損傷部組織を再生すると推察される<sup>2) 3)</sup>。また、半月板損傷部に滑膜組織を誘導し、内在性の滑膜由来間葉系幹細胞の供給を増加させることにより、損傷半月板の再生を促進すると考えられる<sup>4) 5)</sup>。

## 19. 貯蔵方法及び有効期間等

### 19.1 貯蔵方法

| 構成体名            | 貯蔵方法   |
|-----------------|--------|
| 自己滑膜由来間葉系幹細胞懸濁液 | -80℃以下 |
| 滑膜組織運搬セット       | 8～19℃  |

### 19.2 有効期間

| 構成体名            | 有効期間 |
|-----------------|------|
| 自己滑膜由来間葉系幹細胞懸濁液 | 6ヵ月  |
| 滑膜組織運搬セット       | 28日間 |

## 21. 承認条件及び期限

21.1 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

21.2 半月板損傷の治療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、半月板損傷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、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

## 22. 主要文献

- 1) Horie M, et al. : Stem Cells. 2009 ; 27 (4) : 878-887
- 2) Shimaya M, et al. : Osteoarthritis Cartilage. 2010 ; 18 (10) : 1300-1309
- 3) Uomizu M, et al. : J. Med. Dent. Sci. 2018 ; 65 (2) : 73-82
- 4) Nakagawa Y, et al. : Osteoarthritis Cartilage. 2015 ; 23 (6) : 1007-1017
- 5) 関矢 一郎 : MB Orthop. 2018 ; 31 (4) : 67-76

## 23. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

## 24. 製造販売業者等

### 24.1 製造販売元

**FUJIFILM** 富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル