

承認番号	22700FZX00001000
販売開始	2016年 2 月

ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞

指定再生医療等製品

テムセル[®]HS注

TEMCELL HS Inj.

本品は健康成人骨髄液を原材料とし、骨髄液の採取時に、ブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程において、ウシ胎仔血清及びブタすい臓由来トリプシンを用いている。また、副成分としてヒト血清アルブミンを含有している。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、これら生物由来原材料を使用していることに起因する感染症伝播のリスクを完全には排除できないため、疾病の治療上の必要性を検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

- 1.1 本品投与後に重篤な有害事象の発現が認められていること、及び本品投与症例数が極めて限定的であることから、臨床成績を参考に、本品以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本品の投与を開始する適応患者の選択を行うこと。[11.、17.1.1 参照]
- 1.2 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による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。
- 1.3 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び安全性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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 [8.2、9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 成分

本品は、1 バッグ（10.8mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	ヒト間葉系幹細胞	72 × 10 ⁶ 個	ヒト骨髄液 採取国：米国
副成分	ジメチルスルホキシド	1.08mL	
	ヒト血清アルブミン	550mg	採血国：日本 採血方法：献血
	アセチルトリプトファン	11.05mg	
	水酸化ナトリウム	1.91mg	
	カプリル酸ナトリウム	7.47mg	
	塩化ナトリウム	46.17mg	
	塩化カリウム	2.26mg	
	塩化カルシウム水和物	1.65mg	
	塩化マグネシウム	0.77mg	
	炭酸水素ナトリウム	15.79mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	3.68mg	
	二酸化炭素	適量	

本品は、骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程でウシ胎仔血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

3.2 形状

本品は、解凍状態では微黄白色～淡黄色の細胞懸濁液である。

4. 効能、効果又は性能

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 ステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
- 5.2 本品の投与に際しては、急性GVHDの重症度等、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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

通常、体重1kg当たりヒト間葉系幹細胞として1回2 × 10⁶ 個を、1 バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与間隔は3日以上とし、4週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに1週間に1回、4週間投与することができる。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 投与速度は、患者の状態により適宜増減できるが、同種細胞を静脈内投与することによって起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内溶血が発現する可能性があるため、最大6mL/分を超えないこと。[17.1.1 参照]
- 7.2 体重が50kg以下の患者に対しては、全量を10分以上かけて緩徐に点滴静注すること。[17.1.1 参照]
- 7.3 本品の継続投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項、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、健康成人骨髄液を原材料としていること、及び製造工程において、生物由来原材料を用いていることに由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。
- ・本品の原材料となるヒト骨髄液は、適格性が確認された健康成人ドナーより採取されたものである。骨髄液採取時には、以下の適格性を確認している。
 - (1) 既往歴、感染症歴、渡航歴等に係る問診。
 - (2) ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1、HIV-2）、C型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、梅毒トレポネーマ、西ナイル熱ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、パルボウイルスB19（B19）及びシャーガス病トリパノソーマが陰性であること。
 - ・製造工程においても、マイコプラズマ及び各種ウイルス検査（HIV-1、HIV-2、HTLV、ヒトヘルペスウイルス（HHV-6、HHV-8）、HBV、HCV、CMV、EBV、B19、ヒトパピローマウイルス）が陰性であることを確認している。
- 8.2 投与時に発現する可能性のあるアレルギー反応を予防するために、本品投与の30分～1時間を目安に、副腎皮質ホルモン製剤及び抗ヒスタミン剤等の前投与を行うこと。[2.2、9.1.2、9.1.3、11.1.1、17.1.1 参照]

- 8.3 海外で、類似製品において、同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象）が報告されているため、投与中に、呼吸状態の悪化やバイタルサインの変化、動脈血酸素飽和度の低下（動脈血酸素飽和度90%未満が3分以上持続する場合）等が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。
- 8.4 投与中及び投与終了後は、呼吸状態、バイタルサイン、動脈血酸素飽和度等により患者の状態を継続して観察すること。
- 8.5 間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため、投与が適切と判断される患者のみに投与すること。
- 8.6 本品の免疫調節作用による感染症の発現及び重篤化を生じさせる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.8、9.1.1、11.1.2、18.1参照]
- 8.7 投与後は、定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、血中ビリルビンの急激な上昇を伴う肝機能の悪化が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.5参照]
- 8.8 本品は免疫調節作用を有していることから、弱毒生ワクチン接種者、B型又はC型肝炎ウイルスキャリア又は既往患者において、接種した生ワクチンの病原体を原因とする感染症の発現、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化がみられるおそれがある。本品を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6、9.1.1、10.2、11.1.2、18.1参照]
- 8.9 製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

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 感染症の患者

免疫調節作用により、感染症が増悪するおそれがある。[8.6、8.8、11.1.2、18.1参照]

9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者

[2.2、8.2、9.1.3、11.1.1参照]

9.1.3 アレルギー素因のある患者

原材料として健康成人骨髓液を、製造工程においてウシ、ブタ由来の原材料を使用し、また、副成分としてヒト血清アルブミンを含有しているため、薬物過敏症の既往歴のある患者及びアレルギー素因のある患者では、ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

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。

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

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[17.1.1参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

弱毒生ワクチン又は他の免疫抑制剤と併用する場合は、注意すること。本品の免疫調節作用による。[8.8、17.1.1、18.1参照]

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。[1.1参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.2、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.2 感染症

肺炎（10.3%）、敗血症（7.7%）等の重篤な感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、多臓器不全となり、死亡に至った例も報告されている。[8.6、8.8、9.1.1参照]

11.1.3 原疾患の再発

急性骨髄性白血病の再発（5.1%）等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.4 胃腸出血

胃腸出血（5.1%）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.5 肝機能の悪化

肝機能異常（20.5%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（12.8%）等があらわれることがあり、また、多臓器不全となり、死亡に至った例も報告されている。定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与の中止などを考慮し、適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.1.6 重篤な血液障害

血小板数減少（28.2%）、白血球数減少（17.9%）、貧血（12.8%）、ヘモグロビン減少（7.7%）、好中球数減少（5.1%）等があらわれることがある。定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与の中止などを考慮し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満
感 染 症 お よ び 寄 生 虫 症	サイトメガロウイルス血症、感染性腸炎	菌血症、帯状疱疹、感染、食道カンジダ症、細菌感染、ウイルス性膀胱炎、口腔ヘルペス
血 液 お よ び リ ン パ 系 障 害	血栓性微小血管症、出血性素因	赤芽球症、骨髄機能不全
免 疫 系 障 害	慢性移植片対宿主病	低 γ グロブリン血症、サイトカインストーム、肝移植片対宿主病
代 謝 お よ び 栄 養 障 害	体液貯留、低カリウム血症	高コレステロール血症、低アルブミン血症、低血糖症、低マグネシウム血症
精 神 障 害		譫妄、不眠症
神 経 系 障 害		意識変容状態、大脳萎縮、頭痛、知覚過敏、傾眠、振戦、下肢静止不能症候群
眼 障 害		結膜炎、角膜炎
心 臓 障 害		心停止、上室性期外収縮、頻脈
血 管 障 害	高血圧	
呼 吸 器、胸 郭 および縦隔障害	低酸素症	呼吸困難、呼吸抑制、痰貯留
胃 腸 障 害	悪心、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、口内乾燥、急性膀胱炎
肝 胆 道 系 障 害		慢性胆嚢炎、静脈閉塞性肝疾患、薬物性肝障害
皮 膚 お よ び 皮 下 組 織 障 害		湿疹、発疹
腎 お よ び 尿 路 障 害	出血性膀胱炎、水腎症	血尿、腎障害、腎機能障害
一般・全身障害 および投与 部位の状態	発熱、浮腫、製品の異臭	

	3%以上	3%未満
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血圧低下、リンパ球数減少、アスペルギルス検査陽性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中フィブリノゲン減少、血中免疫グロブリンG減少、血中マグネシウム増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、収縮期血圧上昇、C-反応性蛋白増加、尿中白血球陽性、サイトメガロウイルス検査陽性、血中β-D-グルカン増加、トランスアミンナーゼ上昇、プロカルシトニン増加
傷害、中毒および処置合併症		眼窩周囲血腫

14. 適用上の注意

14.1 本品調製時の注意

使用時には水浴（37℃）中で急速に解凍し、生理食塩液で希釈する。希釈後は室温で保管し、3時間以内に投与を開始すること。

14.2 本品投与時の注意

投与中は、細胞が沈殿して輸注バッグ中の細胞濃度が不均一になるおそれがあるため、時々輸注バッグを手で緩やかに揉むなどして混ざること。

14.3 本品投与後の注意

使用後の残液は確実に廃棄すること。

16. 体内動態

⁵¹Crで標識した本品を雌雄の重症複合免疫不全（SCID）マウスに静脈内投与した結果、本品は投与後速やかに各組織へ分布し、投与後2時間には肺に最も高濃度に分布した。投与後24時間には肺における本品の分布は急激に減少し、肝臓や脾臓では増加したことから、静脈内投与された本品は一過性に肺へ高濃度に分布するが、他の組織へ徐々に移行・再分布すると考えられた。投与後72時間から336時間にかけて、各組織における本品の分布は緩やかに減少又は著変なく推移し、投与後672時間においても主に脾臓、肝臓、骨髄又は肺に認められた。中枢神経系、眼球及び卵巣を除く生殖器系には、本品はほとんど検出されなかった。生殖器を除く組織への分布において、顕著な雌雄差は認められなかった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性GVHD）〉

17.1.1 第Ⅰ/Ⅱ相及び第Ⅱ/Ⅲ相試験

[1.1、5.2、7.1-7.3、8.2、9.7、10.2参照]

(1) 試験デザインの要約

第Ⅰ/Ⅱ相試験（201/202）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（301）は、多施設共同単群試験にて、以下の対象群、被験者数及び試験期間で実施した。

試験番号	対象群	被験者数 ^{a)}	試験期間
201/202	標準治療抵抗性急性GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）	14例 (小児1例)	24ヵ月間
301	ステロイド抵抗性急性GVHD（グレードⅢ～Ⅳ）	25例 (小児2例)	52週間

a) 小児の定義：18歳未満

(2) 本品投与前の処置

アレルギー反応を予防するために、本品の毎回の投与開始前30分～1時間を目安に、コハク酸（又はリン酸）ヒドロコルチゾンナトリウム（成人量として100～200mg）、マレイン酸クロルフェニラミン（成人量として5～10mg）のいずれか、もしくは両方を静脈内に投与した。

(3) 投与方法

同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、

血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象）を回避するために、投与用に調製した本品を4mL/分を目安に6mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に投与した。なお、体重が50kg以下の被験者については、10分以上を目安に、緩徐に静脈内に投与した。さらに、初回投与時から4週後の観察時点でPR（partial response）又はMR（mixed response）である被験者に対し、1回当たり2×10⁶個/kgずつ、1週間に1回、4週間の継続投与を実施可能とした。また、初回投与時以降にCR（complete response）が観察された被験者のうち、10週後の観察時点以前にグレードⅡ～ⅣのGVHDが再燃した被験者に対し、1回当たり2×10⁶個/kgずつ、1週間に2回、4週間の再投与を一度のみ実施可能とした。

(4) 本品と急性GVHDの治療（二次治療）との併用

国内臨床試験においては、本品の投与期間中は、対症療法以外の急性GVHDの治療（二次治療）の併用を禁止した。

(5) 被験者集団の特徴

国内臨床試験（合計）での造血幹細胞移植の種類は、骨髄移植が23例（59.0%）、末梢血幹細胞移植が7例（17.9%）、臍帯血移植が9例（23.1%）であった。ドナーとの関係は、血縁者由来が8例（20.5%）、非血縁者由来が31例（79.5%）であった。HLA一致度は、完全一致が17例（43.6%）、一部不一致が22例（56.4%）であった。

(6) 本品の投与回数

国内臨床試験（合計）における本品の投与回数は、8回未満が9例、8回（本投与）が14例、9回以上12回まで（本投与8回＋継続投与4回）が15例、13回以上（本投与8回＋再投与8回）が1例であった。

(7) 副作用の発現状況

本品の臨床試験の総症例39例中35例（89.7%）に副作用が認められた。その主なものは、血小板数減少が11例（28.2%）、肝機能異常が8例（20.5%）、発熱及び白血球数減少が7例（17.9%）、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が5例（12.8%）などであった²⁾。

(8) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（201/202）における臨床成績

初回投与時から4週後までに一度でもCR又はPRと判断された患者は14例中13例（92.9%）であった³⁾。また、試験の開始時から24ヵ月後の時点で生存していた患者は14例中9例（64.3%）であった⁴⁾。

(9) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（301）における臨床成績

初回投与時から24週後までの期間に28日間以上継続するCRが認められた患者は、25例中12例（48.0%、両側95%信頼区間：27.8～68.7）、初回投与時から4週後の時点でCR又はPRと判断された患者は25例中15例（60.0%、38.7～78.9）であった。また、試験の開始時から52週後の時点で生存が確認された患者は25例中12例であった⁵⁾。

18. 原理・メカニズム

18.1 免疫調節作用

本品は、ヒト末梢血単核細胞との共培養により、抗CD3/CD28抗体刺激によって誘発されるT細胞増殖を抑制した。本作用には、本品が産生するプロスタグランジンE₂（PGE₂）やインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）が関与することが示された。本品におけるIDO1遺伝子の発現は、インターフェロンγ（IFN-γ）、Toll様受容体（TLR）3アゴニスト又はTLR4アゴニストによる刺激によって顕著に増加した。また、本品は、CD4陽性細胞との共培養により、制御性T細胞への分化を誘導することが示された⁶⁾。[8.6、8.8、9.1.1、10.2参照]

18.2 細胞遊走能

本品は、細胞接着分子インテグリンα4、インテグリンβ1、ケモカイン受容体CXCR4及び血管の基底膜や細胞外マトリックスの分解に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）関連の遺伝子群を発現していることが確認された。*in vitro*細胞遊走アッセイにおいて本品の遊走能が観察され、その遊走には、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子1（IGF-1）及びMMPが関与することが示された⁷⁾。

18.3 免疫原性に関する因子

本品において、主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）クラスⅠ分子は無刺激条件でも発現が認められたが、その発現レベルは低かった。また、MHCクラスⅠ分子はIFN- γ 刺激により発現が増加した。MHCクラスⅡ分子は無刺激条件では発現していないが、IFN- γ 刺激により発現が誘導された。しかし、その発現レベルは低かった。T細胞の活性化に必要な共刺激分子CD40、CD80及びCD86は、いずれもIFN- γ 刺激の有無に関係なく発現は認められなかった⁸⁾。

以上の薬理学的特性により、本品は、生体内において炎症部位を感知してその部位に集簇し、炎症性サイトカインなどによって活性化され、PGE₂やIDOの産生及び制御性T細胞の誘導等、複数の機序によりドナー由来の活性化T細胞機能を抑制することによってGVHD治療効果を発現すると推察される。また、本品は、MHCクラスⅠ及びクラスⅡ分子の発現レベルが低く共刺激分子を発現していないことに加え、自身の有する免疫調節作用により患者の同種免疫応答を抑制して免疫拒絶を遅延又は回避する可能性が考えられる。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

液体窒素（気相中）

19.2 有効期間

60ヵ月

20. 取扱い上の注意

20.1 記録の保存

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

21.1 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による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。

21.2 再審査期間中は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施し、必要に応じ適切な措置を講ずること。

22. 主要文献

- 1) 社内資料：SCIDマウスにおける⁵¹Cr-JR-031静脈内投与後の体内分布（2015年9月18日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 2) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対するJR-031投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験（JR-031-201）及び継続調査（JR-031-202）、並びに同種造血幹細胞移植後に発症したステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対するJR-031投与の第Ⅱ/Ⅲ相試験（JR-031-301）に関する概括評価（2015年9月18日承認、CTD2.5.5.3）
- 3) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対するJR-031投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験（JR-031-201）（2015年9月18日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対するJR-031投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験（JR-031-201）の継続調査（JR-031-202）（2015年9月18日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症したステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対するJR-031投与の第Ⅱ/Ⅲ相試験（JR-031-301）（2015年9月18日承認、CTD2.7.6.4）

- 6) 社内資料：JR-031の免疫調節作用（2015年9月18日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 7) 社内資料：JR-031の細胞遊走能（2015年9月18日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 8) 社内資料：JR-031における免疫原性に関する因子（2015年9月18日承認、CTD2.6.2.2.3）

23. 文献請求先及び問い合わせ先

J C R ファーマ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL：0800-100-8100

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売業者

J C R ファーマ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号