

平成 27 年 9 月 2 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞
[販 売 名] テムセル HS 注
[申 請 者] JCR ファーマ株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 9 月 26 日

【審議結果】

平成 27 年 9 月 2 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査指定の対象とすることが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

- 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。
- 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。

審査報告書

平成 27 年 8 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] テムセル HS 注

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞

[申 請 者] JCR ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 9 月 26 日

[形状、構造、成分、分量又は本質] 1 バッグ (10.8mL) 中にヒト間葉系幹細胞 72×10^6 個を含有する

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(25 薬) 第 326 号、平成 25 年 12 月 12 日付け
薬食審査発第 1212 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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 2×10^6 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。

[承 認 条 件]

- 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。

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。

別 紙

審査報告 (1)

平成 27 年 5 月 22 日

1. 申請品目

- [販 売 名] テムセル HS 注
[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（同種）骨髓由来細胞懸濁液
[申 請 者] JCR ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 9 月 26 日
[形状、構造、成分、分量又は本質] 1 バッグ (10.8mL) 中にヒト間葉系幹細胞 72×10^6 個を含有する
[申請時の効能、効果又は性能] 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
[申請時の用法及び用量又は使用方法]

1. 用法及び用量

通常、1 日 1 回体重 1kgあたりヒト間葉系幹細胞として 2×10^6 個を、生理食塩液であらかじめ希釈して、緩徐に点滴静注する。原則として 1 週間に 2 回計 8 回、4 週間投与する（投与間隔は 3 日以上とする）。なお、症状の程度に応じて 1 週間に 1 回計 4 回、4 週間継続して投与することができる。

2. 使用方法

- 1) 細胞の生存率を維持するために、使用時に急速に水浴 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) で解凍し、1 バッグあたり生理食塩液 18mL で直ちに希釈する。解凍後は室温で保管し、3 時間以内に投与を開始する。
- 2) アレルギー反応を予防するため、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する。
- 3) 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、他剤とは混注せずに、緩徐に点滴静注する。なお、体重が 50kg 以下の患者については、10 分以上かけて、緩徐に点滴静注する。
- 4) 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ぜる。
- 5) 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。
- 6) 使用後の残液は確実に廃棄する。

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略等は、以下のとおりである。

[目 次]

審査報告 (1)	1
1. 申請品目	1
2. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	5
2.1. 申請品目の概要	5
2.2. 開発の経緯等	5
3. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	6
3.1. 製品の構成要素となる細胞	6
3.2. 製品	12
3.3. 標準物質	14
3.4. 機構における審査の概略	14
4. 安定性に関する資料	20
4.1. 製品の安定性	20
4.2. 投与液の安定性	20
4.3. 機構における審査の概略	20
5. 効能、効果又は性能に関する資料	20
5.1. 効能、効果又は性能を裏付ける試験	20
5.2. 機構における審査の概略	22
6. 製品の体内動態に関する資料	23
6.1. 単回投与体内分布試験 (CTD 4.2.2.3.1)	23
6.2. 機構における審査の概略	23
7. 非臨床安全性に関する資料	25
7.1. マウスを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3)	25
7.2. 参考資料	25
7.3. 機構における審査の概略	26
8. 臨床試験等の試験成績に関する資料	27
8.1. 国内第I／II相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : JR-031-201 試験<■年■月～■年■月>) ..	27
8.2. 国内第I／II相試験の継続試験 (CTD 5.3.5.2.2 : JR-031-202 試験<■年■月～■年■月>) ..	29
8.3. 国内第II／III相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : JR-031-301 試験<■年■月～■年■月>) ..	30
8.4. 参考資料 (Prochymal を用いた海外試験)	31
8.5. 機構における審査の概略	34
9. リスク分析に関する資料	53
10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
10.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断	54
10.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断	54
11. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54
審査報告 (2)	56

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATG	Anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
B19	Human parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 細胞		CD4 陽性かつ CD25 陽性細胞
CD4 ⁺ T 細胞		CD4 陽性 T 細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	Complete response	完全反応
⁵¹ Cr-JR-031		⁵¹ Cr により放射性標識された本品
CSP	Cyclosporin	シクロスボリン
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4	ケモカインレセプター4
DCB	Donor cell bank	ドナーセルバンク
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EBV	Epstein-barr virus	エプスタイン・バーワイルス
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
GRO	Growth-related oncogene	
γ -GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HHV	Human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全症ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HPV	Human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IBMTR	International bone marrow transplant registry	国際骨髄移植登録機構
IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase	インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子 1
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IL	Interleukin	インターロイキン
ITGB1	Integrin β 1	インテグリン β 1
JR-031-201/202 試験		JR-031-201 試験及び JR-031-202 試験
JSHCT	The Japan society for hematopoietic cell transplantation	日本造血細胞移植学会
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球走化性因子
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合性遺伝子複合体
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスマタロプロテアーゼ
MR	Mixed response	混合反応
hMSC	Human mesenchymal stem cell	ヒト間葉系幹細胞
rMSC	Rat mesenchymal stem cell	ACI ラット由来 MSC
OR	Overall response	全反応
Osiris 社	Osiris Therapeutics Inc.	

PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Product dose	投与細胞
PDGF	Platelet-derived growth factor	血小板由来増殖因子
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PR	Partial response	部分反応
TAC	Tacrolimus	タクロリムス
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase	内因性 MMP 阻害因子
TLR	Toll-like receptor	Toll 様受容体
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構		医薬品医療機器総合機構
構成細胞		製品の構成要素となる細胞
市販用製法		製法 D
JSHCT ガイドライン		造血細胞移植ガイドライン GVHD
国内第 I / II 相臨床試験用製法		製法 A
副作用		治験責任医師による本品との因果関係の評価が関連なし以外の有害事象又は治験依頼者による本品との因果関係が否定できない有害事象
本品		テムセル HS 注
280 試験 III/IV 集団		280 試験の mITT 集団のうち JSHCT ガイドラインのグレード III 又は IV に該当する集団

2. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

2.1. 申請品目の概要

テムセル HS 注（以下、「本品」）は、健康成人骨髓液から分離した有核細胞を拡大培養して得られるヒト間葉系幹細胞（以下、「hMSC」）を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、点滴で静脈に投与される再生医療等製品である。

本品は、副腎皮質ステロイド剤による一次治療に抵抗性を示す造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（以下、「GVHD」）の治療を目的として開発された。hMSCについては、これまでに、T 細胞からの炎症性サイトカインの分泌を抑制することによる抗炎症性サイトカインの産生増加、免疫反応の Th2 細胞優位へのシフト、T 細胞の反応性抑制に関与する液性因子の分泌等により、T 細胞活性化レベルを低下させて免疫反応を抑制することが示唆されており（*Blood* 2005; 105: 1815-22, *Circ Res* 2004; 94: 678-85 等）、本品も同様の薬理的な作用により、急性 GVHD への治療効果を発揮すると考えられている。

本邦における造血幹細胞移植の実施状況として、2012 年には 5,371 名（このうち同種造血幹細胞移植に該当する血縁者間骨髓移植、血縁者間末梢血幹細胞移植、非血縁者間骨髓移植及び同種臍帯血移植は 3,574 名）に対して実施されている（日本造血細胞移植学会（以下、「JSHCT」）平成 25 年度全国調査報告書）。急性 GVHD（グレード I ~ IV）の発症は、1990 年～2007 年に実施された同種造血幹細胞移植 22,885 名中 12,719 名（55.6%）に認められ（JSHCT 平成 20 年度全国調査報告書）、その後も同程度の発症割合で推移していると仮定すると、近年の急性 GVHD の発症は年間約 2,000 名と推測される。

本品は「急性移植片対宿主病」を予定する効能又は効果として 2013 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定され、薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）附則第 56 条の規定に基づき、当該指定は、希少疾病用再生医療等製品の指定とみなされている（指定番号（25 薬）第 326 号）。

2.2. 開発の経緯等

造血幹細胞移植後の急性 GVHD は、造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群である。JSHCT の造血細胞移植ガイドライン GVHD（以下、「JSHCT ガイドライン」）では、急性 GVHD に対する初期治療薬は、一次治療として副腎皮質ステロイド剤とされているが、約半数では無効であり、一次治療不応例や再燃例に対し、二次治療としてステロイドパルス療法や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（以下、「ATG」）、シクロスボリン（以下、「CSP」）、タクロリムス（以下、「TAC」）、ミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）等の免疫抑制剤の投与が記載されている。しかし、二次治療では過度の免疫抑制による感染症の併発等も多く、2 年時点の非再発死亡率は 56.3% に達する（*Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1183-89）ことから、一次治療不応又は再燃の急性 GVHD に対する標準的な二次治療は確立されていない。

本品は、米国の Osiris Therapeutics Inc.（以下、「Osiris 社」）が開発した hMSC 製品（Prochymal）の製造方法を申請者が技術導入し、本邦で開発を行ったものである。なお、Osiris 社は 2013 年にオーストラリア Mesoblast Ltd. に Prochymal に関する事業を譲渡した。Prochymal については、2012 年 5 月にカナダにおいて、同年 6 月にニュージーランドにおいて、小児の急性 GVHD 治療薬として承認を取得しているが、経済上の理由から現時点では販売は開始されていない。また、米国及び EU で希少疾病用医薬品に指定されているほか、スイスでは優先審査対象の指定を受けている。

なお、本品は、臨床開発開始当時、細胞・組織加工医薬品等に該当していたため、平成 18 年 8 月 28 日付けで「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 11 年 7

月 30 日付け医薬発第 906 号厚生省医薬安全局長通知)に基づき、治験計画の届出前に当該治験製品の安全性及び品質の確認に係る申請が行われ、平成 19 年 5 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会において審議、確認されている(平成 19 年 6 月 21 日付薬食発第 0621007 号)。これを受け、申請者は本邦での臨床開発を開始し、今般の再生医療等製品製造販売承認申請に至った。

3. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

3.1. 製品の構成要素となる細胞

製品の構成要素となる細胞(以下、「構成細胞」)は、ヒト骨髓液より分離した有核細胞画分を接着培養にて増殖させて得られる、未分化状態を維持した同種の hMSC である。

3.1.1. 製造方法

3.1.1.1. 製造工程

構成細胞の製造工程は、骨髓液の受入れ、[REDACTED] 細胞分離、[REDACTED] [REDACTED] ドナーセルバンク(Donor cell bank。以下、「DCB」) ハーベスト、DCB 凍結保存処方調製・封入及び DCB 凍結からなる DCB 工程、並びに DCB 解凍、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 投与細胞(Product dose。以下、「PD」) ハーベストからなる PD 工程により構成される。構成細胞の製造工程は実製造スケールでプロセス評価が実施され(p.15, 3.4.2.の項参照)、すべての工程が重要工程とされた。

DCB は重要中間体とされ、液体窒素(気相) 中で保管管理される。DCB は、マスターセルバンクのように恒久的なものではなく、反復的に新たなドナーから作製される。同一の DCB から製造される製品は[REDACTED]～[REDACTED] バッグである。

3.1.1.2. 工程内管理試験

構成細胞の製造工程における工程内管理試験は、表 3.1 のとおりである(p.15, 3.4.2.の項 参照)。

表 3.1 工程内管理試験項目

工程	試験項目
DCB 工程	[REDACTED] 細胞分離
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	DCB ハーベスト [REDACTED] 無菌性
PD 工程	DCB 凍結保存処方調製・封入 [REDACTED]
	DCB 解凍 [REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
PD ハーベスト	[REDACTED]
	[REDACTED] 無菌性

3.1.2. 外来性感染性物質の安全性評価

3.1.2.1. ヒト骨髓液

本品の原料となるヒト骨髓液は、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。骨髓液採取は、ドナーセレクション（表 3.2）、ドナープレスクリーニング（既往歴、感染症歴、渡航歴等に係る問診）及びドナースクリーニング（表 3.3）による適格性確認後に行われ、採取された骨髓液は、**■～■C**で本品の製造所に輸送される。骨髓液のドナースクリーニングについて、ウインドウピリオドを考慮した再検査は実施されていないが、ドナー登録から採取までの間のウイルス感染のリスクを最小限にするため、問診によりウインドウピリオドを考慮したドナーの既往歴、感染症歴、渡航歴等が確認されるとともに、血液検査、血清学的検査及び核酸増幅検査が骨髓液採取の**■日前**までに実施されている（p.14, 3.4.1.1.の項 参照）。

ヒト骨髓液の採取時には、米国で製造販売承認されたヘパリンナトリウム注射液が使用される（p.14, 3.4.1.2.の項 参照）。

表 3.2 ドナーセレクション

・ ■～■ 歳の健康成人
・骨髓液提供の履歴が ■ 回までであること
・直近の骨髓細胞数： ■ cells/mL 以上
・CMV を含む特定の感染症歴：陰性
・男性：BMI≤ ■ 、又は体重≤ ■ kg
・女性：BMI≤ ■ 、又は体重≤ ■ kg

CMV：サイトメガロウイルス、BMI：Body mass index

表 3.3 ドナースクリーニング

項目	基準
血液検査	
全血球計算	適合
血液化学検査	
ABO 及び Rh 式血液型	
ヒト白血球型抗原 (HLA)	
血清学的検査及び核酸増幅検査	
ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1、HIV-2)	陰性
C 型肝炎ウイルス (HCV)	
B 型肝炎ウイルス表面抗原	
B 型肝炎ウイルス抗体	
ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1、HTLV-2)	
梅毒トレポネーマ	
ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1)	
B 型肝炎ウイルス DNA	
C 型肝炎ウイルス RNA	
西ナイル熱ウイルス	
ヒトパルボウイルス B19	
シャーガス病	
健康診断	
血圧	適合
体温	
身長	
体重	
身体検査	

3.1.2.2. ヒト骨髓液以外の生物由来原料等

構成細胞の製造工程に使用されるヒト骨髓液以外の生物由来原料等は、表 3.4 のとおりである。ウシ胎児血清（以下、「FBS」）は、ニュージーランド又はオーストラリアを原産国とする健康なウシの血液に由来し、 γ 線照射（30kGy 以上）により病原体の不活化が行われたものであり、外来性ウシウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されている。トリプシン-エチレンジアミン四酢酸（以下、「EDTA」）溶液に含まれるトリプシンは、健康なブタの臍臓に由来し、トリプシン粉末に対する電子線照射（25kGy 以上）及びトリプシン溶液に対する γ 線照射（25kGy 以上）により病原体の不活化が行われたものである。また、電子線照射及び γ 線照射後のトリプシン溶液に対しブタパルボウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されている。いずれの原料等も生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が示されている。ヒト血清アルブミンは、製造販売承認を受けた医薬品が用いられる。

表 3.4 構成細胞の製造工程で使用されるヒト骨髓液以外の生物由来原料等

原料名	動物	使用部位	使用工程
FBS	ウシ	血液	[REDACTED]の各工程、[REDACTED]の各工程、[REDACTED]工程
トリプシン-EDTA 溶液	ブタ	臍臓	[REDACTED]の各工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程
ヒト血清アルブミン	ヒト	血液	[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程

3.1.3. 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

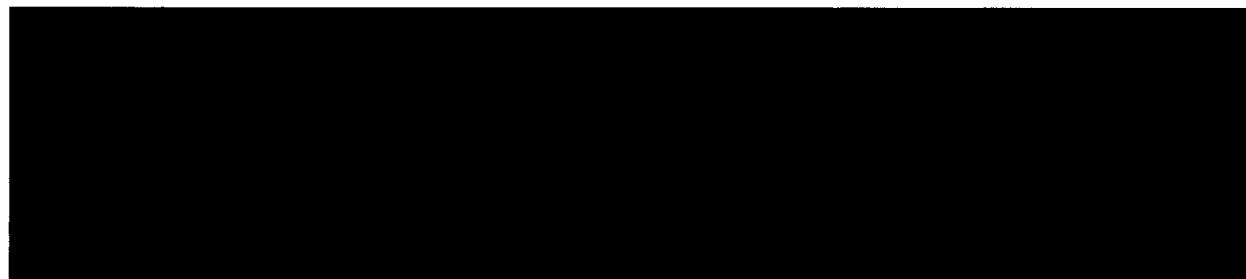
構成細胞の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

1. [REDACTED]の製法（以下、「製法 A」）から製法 B への変更：DCB 工程における [REDACTED] 及び DCB ハーベストの方法 ([REDACTED])、DCB 凍結保存に用いる [REDACTED]、DCB 保管容器の材質 ([REDACTED]) の変更
2. [REDACTED] に製法 B から製法 C への変更：製造所の変更、PD 製造工程における [REDACTED] 並びに PD ハーベスト工程の方法変更 ([REDACTED])
3. 製法 C から市販用製法（以下、「製法 D」）への変更：DCB 工程における [REDACTED] 及び DCB ハーベストの方法の変更 ([REDACTED])

上記 1 及び 2 の変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製造方法変更前後の構成細胞の同等性／同質性が確認されている。一方、3 の変更に際して実施した DCB [REDACTED] ロット及び製品 [REDACTED] ロットのプロセス評価において、計 [REDACTED] ロットが不適合となった（表 3.5）。これらのうち骨髓液採取時の汚染及び培養機器の異常を除く不適合についてはドナーの個体差によるものとされ、製造管理状況に異常は認められず、その他の試験項目には適合していた。申請者は、これらの不適合は製造工程に起因するものではなく、製造方法の変更は品質に影響を与えていないと判断している（p.15, 3.4.2.の項 参照）。

表 3.5 変更後のプロセス評価において不適合となったロット

製造番号	製造工程	不適合の内容	原因の考察
[REDACTED]			



3.1.4. 特性解析

構成細胞の特性解析は、DCB [REDACTED] 及び構成細胞 [REDACTED] を用いて実施された。なお、細胞増殖の特性として、ヒト骨髓液から細胞増殖能が失われるまでの細胞分裂回数は、約 [REDACTED] 回程度であることが確認された。

3.1.4.1. DCB の特性解析

アイソザイム分析及びフローサイトメトリーにより、DCB はヒト由来細胞であり、CD45 隣性で CD105 陽性かつ CD166 陽性であることが確認された。また、[REDACTED] 細胞分化能の評価として形態観察及び [REDACTED] が、[REDACTED] 細胞分化能の評価として形態観察及び [REDACTED] が、並びに [REDACTED] 細胞分化能の評価として [REDACTED] 及び [REDACTED] がそれぞれ実施され、中胚葉の細胞系譜への分化能を有する細胞であることが確認された。

[REDACTED] により、腫瘍壞死因子（以下、「TNF」） α 受容体として [REDACTED] を含むこと、プロstagランジン E₂（以下、「PGE₂」）を分泌し、[REDACTED] 刺激によりさらに [REDACTED] が増加することが確認された。

培養法により、細胞形態は紡錘形であり、規定の培養期間でコンフルエントに達した際の細胞密度は [REDACTED] 細胞/cm² 以上であることが確認された。

染色体検査（G バンド分染法及びマルチカラー蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（以下「FISH 法」）により、異常は認められなかった。

血液がん関連染色体について検討するため、慢性骨髓性白血病及び急性骨髓性白血病について [REDACTED] [REDACTED] 、骨髄異形成症候群及び急性骨髓性白血病について [REDACTED] [REDACTED] 、並びに急性骨髓性白血病について [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] がそれぞれ実施され、いずれも異常は認められなかった。

軟寒天コロニー形成試験においてコロニー形成は認められなかった。エンドトキシン試験（比色法）は [REDACTED] EU/mL 未満であった。また、無菌試験（直接法）、マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）及びウイルス否定試験（電子顕微鏡観察、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験及びポリメラーゼ連鎖反応（Polymerase chain reaction。以下、「PCR」）法（ヒト免疫不全症ウイルス（以下、「HIV」）1 及び 2、ヒト T 細胞白血病ウイルス（以下、「HTLV」）1 及び 2、ヒトヘルペスウイルス（以下、「HHV」）6 及び 8、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）、ヒトパルボウイルス B19（以下、「B19」）、サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）、エプスタイン・バーウィルス（以下、「EBV」）及びヒトパピローマウイルス（以下、「HPV」））の結果、いずれも陰性であった。

DCB を拡大培養した細胞について、フローサイトメトリーにより免疫原性に関わる分子群の発現解析が実施され、当該細胞では主要組織適合性遺伝子複合体（以下、「MHC」）クラス II 分子の発現は認められず、MHC クラス I 分子の発現は弱いことが、一方、インターフェロン γ （以下、「IFN- γ 」）で刺激した場合には、MHC クラス II 分子は低レベルで発現し、MHC クラス I 分子の発現は増強されることが確認された。また、CD40、CD80 及び CD86 の各細胞表面抗原の発現は IFN- γ による刺激の有無によらず確認されないこと、さらに、その他の細胞表面抗原分子の解析により CD73、CD90、CD105 及び CD166 の発現が確認され、CD34 及び CD45 は発現していないことが確認された。

3.1.4.2. 構成細胞の特性解析

細胞粒径測定（粒子径分析（[REDACTED]））により、構成細胞の平均粒子径は [REDACTED] μm （平均値 \pm 標準偏差）、[REDACTED] % 積算分率は [REDACTED] μm （平均値 \pm 標準偏差）であった。

[REDACTED] 細胞分化能の評価として形態観察及び [REDACTED] が、[REDACTED] 細胞分化能の評価として形態観察及び [REDACTED] が、並びに [REDACTED] 細胞分化能の評価として [REDACTED] 及び [REDACTED] がそれぞれ実施され、構成細胞は中胚葉の細胞系譜への分化能を有する細胞であることが確認された。

T 細胞増殖抑制試験において、構成細胞は抗 CD3/CD28 抗体の刺激により誘発されるヒト末梢血 T 細胞増殖を抑制すること、この T 細胞増殖抑制作用は、PGE₂ 合成阻害剤又はインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ（以下、「IDO」）阻害剤の添加により減弱することが確認された。これらの結果から、構成細胞の T 細胞増殖抑制能には少なくとも PGE₂ の分泌又は IDO の產生誘導が関与することが示唆された。また、IFN- γ 、Toll 様受容体（以下、「TLR」）3 アゴニストである poly (i:c) 又は TLR4 アゴニストであるリポ多糖（以下、「LPS」）の添加により、各アゴニストの添加前ではほとんど認められなかった IDO1 遺伝子発現が、各アゴニストの濃度依存的に増強されることが確認された。

免疫応答及び抗炎症因子に関連する分子群の発現応答について、構成細胞では TLR1、TLR3、TLR4 及び TLR6 遺伝子が発現しており、TLR2、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9 及び TLR10 遺伝子の発現は認められなかった。また、構成細胞に poly (i:c) 又は LPS を添加すると、濃度依存的に IL-6 及び IL-8 遺伝子の発現の増強及び IL-6 及び IL-8 タンパク質の分泌増強が認められた。

遊走能に関連する分子群の発現と遊走性について、構成細胞では細胞接着分子であるインテグリン $\alpha 4$ （以下、「ITGA4」）及びインテグリン $\beta 1$ （以下、「ITGB1」）遺伝子の発現が確認されたが、ITGA4 タンパク質の発現は認められなかった。また、マトリクスマタロプロテアーゼ（以下、「MMP」）2 及び 14、並びに内因性 MMP 阻害因子（以下、「TIMP」）1 及び 2 の遺伝子の発現が確認された。一方、ケモカイン受容体であるケモカインレセプター4（以下、「CXCR4」）遺伝子の発現は認められなかったがタンパク質の発現が確認された。さらに、*in vitro* 細胞遊走アッセイにおいて、構成細胞は FBS 存在下で細胞遊走能を示し、血小板由来増殖因子（以下「PDGF」）、インスリン様成長因子 1（以下、「IGF-1」）及び MMP の各阻害剤の濃度依存的に遊走性が減弱された。

サイトカインアレイにより、構成細胞においてインターロイキン（以下、「IL」）-6、-7 及び -8、単球走化性因子（以下「MCP」）1、並びに Growth-related oncogene（以下、「GRO」）の分泌が確認された。DCB では構成細胞で分泌が確認された IL-7 及び GRO は確認されず、アンギオゲニンの分泌が確認された。

3.1.5. 製造工程の評価

3.1.5.1. 細胞遺伝学的安定性

染色体検査（G バンド分染法、マルチカラーFISH 法）において、DCB 及び構成細胞の継代数を超えて [REDACTED] まで培養した細胞のいずれにおいても異常は認められなかった。

慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群及び急性骨髓性白血病を対象とした血液がん関連染色体検査において、DCB 及び構成細胞の継代数を超えて [REDACTED] まで培養した細胞のいずれも異常は認められなかった。

軟寒天コロニー形成試験において、構成細胞の継代数を超えて [REDACTED] まで培養した細胞でコロニー形成は認められなかった。

3.1.5.2. 細胞洗浄工程の洗浄能

PDハーベスト工程における細胞洗浄工程の効率について、培地由来成分の代表的指標であるウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）の製品への残留濃度をELISAにより測定した結果、製品 [REDACTED] ロットにおいて検出限界以下（[REDACTED] ng/mL未満）まで除去されていることが確認された。

3.1.6. 構成細胞の管理

構成細胞について、DCB の規格及び試験方法が設定され、安定性が評価された。

3.1.6.1. DCB の規格及び試験方法

DCB の規格及び試験方法は表 3.6 のとおりである（p.15, 3.4.2.の項 参照）。

表 3.6 DCB の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
細胞種	[REDACTED]
細胞表面抗原（1）	フローサイトメトリー [REDACTED]
細胞表面抗原（2）	フローサイトメトリー [REDACTED]
確認試験	[REDACTED] 細胞分化能
	[REDACTED]
染色体検査	G バンド分染法 [REDACTED] マルチカラーFISH 法 [REDACTED]
軟寒天コロニー形成試験	[REDACTED]
エンドトキシン	比色法（日本薬局方）
無菌	直接法
マイコプラズマ	培養法（日本薬局方参考情報）
	DNA 染色法（日本薬局方参考情報）
電子顕微鏡観察	電子顕微鏡観察
<i>in vitro</i> 試験（Vero、MRC5、Hs68 細胞）	細胞変性 血球凝集反応 血球吸着反応

ウ イ ル ス 試 験	<i>in vivo</i> 試験	成熟マウス 乳飲みマウス 発育鶏卵 [REDACTED] 発育鶏卵 [REDACTED]
	HIV-1	PCR 法
	HIV-2	PCR 法
	HTLV-1/2	PCR 法
	HHV-6	PCR 法
	HHV-8	PCR 法
	HBV	PCR 法
	HCV	PCR 法
	B19	PCR 法
	CMV	PCR 法
	EBV	PCR 法
	HPV	PCR 法
細胞濃度		[REDACTED]

3.1.6.2. DCB の安定性

DCB の安定性試験の概略は、表 3.7 のとおりである。

表 3.7 DCB の安定性試験（長期保存試験）の概略

製造番号	製法	[REDACTED]	保存条件	実施期間（日）	保存形態
[REDACTED]	A	[REDACTED]	液体窒素 (気相中)	1,592	[REDACTED] 細胞凍結パック
[REDACTED]		[REDACTED]		1,413	[REDACTED] 細胞凍結パック

[REDACTED]について、いずれのロットでも経時的な変化は認められなかった。また保存後の DCB を用いて製造した製品について製品の規格試験を実施した結果、DCB の保存期間による製品の品質への影響は認められなかった。

以上より、DCB は、細胞凍結パックに封入し液体窒素（気相）中で保存するとき、46 カ月（1,399 日）まで安定であるとされている（p.19, 3.4.3.の項 参照）。

3.2. 製品

3.2.1. 製品及び処方並びに製品設計

製品には、解凍後に 1 バッグ（10.8mL）あたり生細胞として 72×10^6 細胞含まれるよう、凍結及び解凍で生じる損失を考慮して $\square \times 10^6$ 細胞が充填されている。製品には、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」）（安定剤）、ヒト血清アルブミン（安定剤）及び重炭酸リングル液（懸濁剤）が添加物として含まれる。ヒト血清アルブミン及び重炭酸リングル液は製造販売承認を受けた医薬品が用いられる。一次容器はポリエチレン製チューブ付細胞凍結バッグ、二次容器は紙箱である。

3.2.2. 製造方法

3.2.2.1. 製造工程

製品の製造工程は、細胞懸濁液調製、充填・施栓、包装、凍結及び試験検査の各工程からなる。重要工程は、充填・施栓工程とされている。製造工程については、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3.2.2.2. 工程内管理試験

製造工程における工程内管理試験は表 3.8 のとおりである (p.15, 3.4.2.の項 参照)。

表 3.8 工程内管理試験項目

工程	試験項目
細胞懸濁液調製	[REDACTED]
充填・施栓	[REDACTED] [REDACTED]

3.2.3. 製品の製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

- ・ 製法 A から製法 B への変更：表示量（細胞数及び液量）及び封入量、並びに一次容器の材質（ポリエチレンビニルアセテートからポリエチレン）及び滅菌の方法（ γ 線滅菌からエチレンオキサイドガス滅菌）、二次容器の材質（アルミから紙）。
- ・ 製法 B から製法 D までの変更：製造所の変更
品質に関する同等性／同質性評価の結果、変更前後での同等性／同質性が確認されている。

3.2.4. 特性解析

製品に残留する可能性がある製造工程由来不純物として FBS 及びブタ臍膜由来トリプシンが挙げられる。両不純物の除去効率は同様であると考えたことから、製品への混入量が多くより抗原性が高いと考えられる FBS について、その主要成分である BSA の残留量が測定された。その結果、製品 [REDACTED] ロットすべてにおいて検出限界以下 ([REDACTED] ng/mL 未満) であった。

3.2.5. 製品の管理

製品の規格及び試験方法は表 3.9 のとおりである (p.15, 3.4.2.の項 参照)。

表 3.9 製品の規格及び試験方法

試験項目		試験方法
性状		目視
確認試験	細胞表面抗原 (1)	フローサイトメトリー [REDACTED]
	細胞表面抗原 (2)	フローサイトメトリー [REDACTED]
純度試験	細胞生存率	[REDACTED]
	培地由来成分	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
充填容量		重量

不溶性異物	目視
エンドトキシン	比色法（日本薬局方）
無菌	直接法（日本薬局方）
マイコプラズマ	培養法（日本薬局方参考情報） DNA 染色法（日本薬局方参考情報）
定量法	[REDACTED]

3.3. 標準物質

DCB 及び製品に標準物質は設定されていない。

3.4. 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

3.4.1. 外来性感染性物質の安全性について

3.4.1.1. ヒト骨髓液におけるドナースクリーニングの再検査について

機構は、本品の原料であるヒト骨髓液の生物由来原料基準への適合状況について、生物由来原料基準第3「ヒト由来原料総則」の1「ヒト細胞組織原料基準」(3) ウに規定されているウインドウピリオドを勘案した再検査又は管理が実施されていないことを踏まえて、外来性感染性物質に係る安全性確保に対する申請者の考え方を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ウインドウピリオドを勘案した再検査の必要性について、「生物由来原料基準の運用について」（平成26年10月2日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省大臣官房参事官連名通知、薬食審査発1002第1号・薬食機参発1002第5号）（以下、「運用通知」）の3(4)に基づき、同等の管理ができていることを確認しており、生物由来原料基準への適合状況は問題ないと考えている。

機構は、ウインドウピリオドを勘案した再検査又は管理が実施されていないことから、ヒト骨髓液に対する検査では検出が困難な微量のウイルス等が混入する可能性が否定できず、ヒト骨髓液における外来性感染性物質に係る安全性が担保されているとは言い難いと判断した。しかしながら、DCB の段階でICH-Q5A を踏まえた広範なウイルス等の否定試験が実施されていることから、残存するウイルス安全性のリスクは許容可能であると判断した。

3.4.1.2. ヒト骨髓液に含まれるヘパリンナトリウム注射液のウイルス安全性について

機構は、ヒト骨髓液の採取時に用いられるヘパリンナトリウム注射液の生物由来原料基準への適合性について説明を求めた。

申請者は、ヘパリンナトリウム注射液は、健康なブタの小腸に由来し、米国食品医薬品局から製造販売承認を取得した医薬品であることは確認できているものの、その製造におけるウイルス等に対する不活化／除去については、現在確認中であると回答した。

機構は、ヘパリンナトリウム注射液の生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の3「動物由来原料基準」(4)への対応状況について、申請者の確認結果を踏まえて審査報告(2)で報告する。

3.4.2. ベリフィケーションの実施について

本品の製造工程については、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。しかしながら、機構は、以下の点を踏まえると、現時点において本品の原料である骨髓液の品質特性に由来する製造工程の変動要因が特定されているとは言えないと考える。したがって、プロセスバリデーションとして実施された限られた回数の検証結果をもって本品の目的とする製品品質が恒常的に得られることが確認できていると判断することは適切ではなく、今後の製造におけるベリフィケーションにより本品の品質確保を行うよう、品質における管理戦略を見直すことを求めた。

- これまでに骨髓液の本品製造に関わる品質特性の解析がなされておらず、原料及び製造工程において管理すべき品質が定まっていないこと
- 骨髓液ドナー毎の品質のばらつきに起因すると考えられる DCB の規格不適合ロットが複数認められていること
- 申請者が立案している管理戦略において、骨髓液の品質特性の変動により生じうる品質リスクを踏まえた工程内管理試験等の設定がなされていないこと

申請者は、以下のように回答した。

現時点で工程の変動要因を特定できていないことから、管理戦略として表 3.10-1、表 3.10-2 及び表 3.10-3 に示す工程内管理項目、並びに表 3.11 及び表 3.12 に示す DCB 及び製品の規格を設定し、製造毎にベリフィケーションを実施することにより、目的の製品品質を確保する管理戦略を構築する。

表 3.10-1 DCB 工程における工程内管理項目

工程	管理項目
DCB 工程	パラメーター
	[REDACTED]
工程内管理試験	パラメーター
	[REDACTED]
DCB	パラメーター
	[REDACTED]
工程内管理試験	パラメーター
	[REDACTED]
DCB	パラメーター
	[REDACTED]

		工程内管理試験	[REDACTED]
		パラメーター	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
		パラメーター	[REDACTED] [REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED] [REDACTED]
		パラメーター	[REDACTED]
		重要中間体試験	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

表 3.10-2 PD 工程における工程内管理項目

工程		管理項目
PD 工程	[REDACTED]	パラメーター [REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験 [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	パラメーター [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験 [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	パラメーター [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	パラメーター [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験 [REDACTED]

		パラメーター	[REDACTED]
			[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
		パラメーター	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
		パラメーター	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]

表 3.10-3 製品製造工程における工程内管理項目

工程		管理項目	
製品製造工程	細胞懸濁液調製	パラメーター	[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
	充填・施栓	パラメーター	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
	包装	工程内管理試験	[REDACTED]
	製品凍結	パラメーター	[REDACTED]
	製品保管	工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]

表 3.11 DCB の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
確認試験	細胞種
	細胞表面抗原 (1)
	細胞表面抗原 (2)
	細胞分化能
	細胞分化能
	細胞分化能
	細胞生存率
染色体検査	G バンド分染法
	マルチカラーFISH 法
軟寒天コロニー形成試験	
エンドトキシン	比色法 (日本薬局方)
無菌	直接法
マイコプラズマ	PCR 法
ウイルス試験	電子顕微鏡観察
	in vitro 試験 (Vero, MRC5、Hs68 細胞)
	細胞変性 血球凝集反応 血球吸着反応
	in vivo 試験
	成熟マウス 乳飲みマウス 発育鶏卵
	発育鶏卵
	HIV-1
	PCR 法
	HIV-2
	PCR 法
	HTLV-1/2
	PCR 法
	HHV-6
	PCR 法
	HHV-8
	PCR 法
	HBV
	PCR 法
	HCV
	PCR 法
	B19
	PCR 法
	CMV
	PCR 法
	EBV
	PCR 法
	HPV
	PCR 法
	細胞濃度

表 3.12 製品の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
性状	目視
確認試験	細胞表面抗原 (1)
	細胞表面抗原 (2)

純度試験	細胞生存率 培地由来成分	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
採取容量	採取容量試験（日本薬局方）	
不溶性異物	注射剤の不溶性異物検査法 第1法（日本薬局方）	
エンドトキシン	比色法（日本薬局方）	
無菌	直接法	
マイコプラズマ	PCR 法	
定量法		[REDACTED]

機構は、申請者より提示された工程内管理項目、並びに DCB 及び製品の規格試験により、骨髓液の品質特性の変動により生じうる品質リスクを管理できると判断し、本品目の品質管理戦略を了承した。

3.4.3. DCB の安定性について

申請者は、以下のように説明した。

最長 1,592 日まで保存した DCB から製造した製品が規格に適合することを確認していることから、DCB の長期保存による製品品質への影響は限定的と考える。したがって、製法 D と保存容器及び処方が同じである製法 B の安定性試験成績（1,413 日）に基づき、DCB の保存期間を 46 カ月（1,399 日）と設定することに問題はないと考える。

機構は、DCB が骨髓液ドナー毎に作製されることを考慮すると、長期保存した DCB の解凍後の細胞数及び当該 DCB を用いて製造した製品の品質が管理値及び規格に適合したことのみをもって、DCB の保存安定性が評価できたと考えることは適切ではなく、DCB 製造毎に DCB の保存安定性を確認し、さらに製造される製品の品質を管理することが適切と考える。したがって、DCB の安定性については、ベリフィケーション（p.15, 3.4.2.の項 参照）の考え方を導入して DCB ロット毎に保存時及び製品製造時の品質を確認することが適切であり、その保存期間については、今後情報の蓄積を行った上で判断する必要があると考える。

3.4.4. 本品と Prochymal との異同について

本品は、Osiris 社が開発した Prochymal を申請者が技術導入し、本邦で開発を行ったものであることから、機構は、米国 Osiris 社より本品を技術移管する際に実施した工程評価及び特性解析結果を踏まえて、本品と Prochymal との品質における異同について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Osiris 社からの技術導入後、製法 D まで 4 回の製造方法の変更を行っているが、製造方法変更時に同等性／同質性を確認しているため、製造方法変更により両製品の品質特性に差異を引き起こしてはいないと考える。また、本品の工程内管理試験結果及び規格試験結果は Prochymal におけるそれらの結果と同様であったことから、本品と Prochymal は同等性／同質性を有していると考える。

機構は、本品の原料である骨髓液の品質特性が十分に解析されておらず、製造工程における変動要因の特定に至っていないことを踏まえると（p.15, 3.4.2.の項 参照）、技術導入後に変更管理が行われており、工程内管理試験結果並びに規格及び試験方法の結果の比較より本品と Prochymal の品質特性に明らかな差異はないと考えられるものの、これらの情報のみに基づいて異なる製造者が異なる製造方法により製造する本品と Prochymal が同等／同質であると判断することは困難であると判断した。

4. 安定性に関する資料

4.1. 製品の安定性

製品の安定性試験の概略は、表 4.1 のとおりである。

表 4.1 製品の長期安定性試験の概略

製造番号	製法	用いた DCB	保存条件	実施期間	保存形態
[REDACTED]	B	[REDACTED]	液体窒素（気相中）	60 カ月	ポリエチレン製チューブ付 細胞凍結バッグ
[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]			

長期安定性試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製品の有効期間は、ポリエチレン製チューブ付細胞凍結バッグを用いて液体窒素（気相）中で保存するとき、60 カ月と設定された。

4.2. 投与液の安定性

製品は、用時解凍し、1 バッグあたり生理食塩水 18mL で希釈して投与液を調製する。投与液の安定性試験の概略は、表 4.2 のとおりである。

表 4.2 投与液の安定性試験の概略

製造番号	製法	用いた DCB	保存条件	実施期間	保存形態
[REDACTED]	B	[REDACTED]	22.4～26.7°C、 1,000～1,100 lx	調製後 3、6、24、30 時間	ポリエチレン製チューブ付 細胞凍結バッグ
[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]			

22.4～26.7°Cにおける[REDACTED]は、投与液調製後■時間までは■%以上、■時間までは■%以上であり、調製後■時間以降ではロットによるばらつきが認められた。

以上より、投与液は室温で保管し、3 時間以内に投与を開始すると設定された。

4.3. 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から製品の有効期間を 60 カ月と設定すること、また投与液については、希釈後室温で保管し 3 時間以内に投与を開始することは妥当と判断した。

5. 効能、効果又は性能に関する資料

5.1. 効能、効果又は性能を裏付ける試験

in vitro 試験として、免疫調節作用、細胞遊走能及び免疫原性を確認する試験が実施された。*in vivo* 試験については、適切なモデル動物がないとの理由から実施されなかった。

5.1.1. 免疫調節作用

5.1.1.1. ヒト T 細胞増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.1)

hMSC は、抗原提示細胞によって活性化された T 細胞の増殖に対する抑制作用を示すことから、抗 CD3/CD28 抗体刺激によって誘発される T 細胞の増殖に対する本品の影響が検討された。本品は、ヒト末梢血単核細胞との共培養（3 日間）により、抗 CD3/CD28 抗体刺激によって誘発される T 細胞の増殖を 73% 抑制した。

5.1.1.2. ヒト T 細胞増殖抑制作用に対する PGE₂ 合成阻害剤及び IDO 阻害剤の影響 (CTD 4.2.1.1.2)

(CTD 4.2.1.1.3) (CTD 4.2.1.1.7)

hMSC は、活性化により PGE₂ 及び IDO 代謝物であるキヌレニンを分泌し、これらが T 細胞の増殖を抑制することから、本品の T 細胞の増殖抑制作用における PGE₂ 及びキヌレニンの影響が検討された。本品培養上清中の PGE₂ 分泌量を ELISA にて測定した結果、再培養後 [REDACTED] 時間で 2.2ng/mL であったが、炎症性サイトカインである TNF α ([REDACTED] ng/mL) 存在下では 3.2ng/mL となり、分泌量の増加が認められた。また、本品は、抗 CD3/CD28 抗体刺激によって誘発される T 細胞の増殖を 79% 抑制したが、PGE₂ 合成阻害剤であるインドメタシン ([REDACTED] μ mol/L) 及び NS398 ([REDACTED] μ mol/L) の存在下での T 細胞の増殖抑制は 58% 及び 57% と、本品による T 細胞の増殖抑制作用が減弱された。

また本品において、無処置の場合には IDO 遺伝子の発現は観察されなかったが、IFN- γ 、poly (i:c) 又は LPS の添加により、IDO 遺伝子の発現誘導が確認された。また、本品は抗 CD3/CD28 抗体刺激によって誘発される T 細胞の増殖を 82% 抑制したが、IDO 阻害剤である 1-Methyl-DL-tryptophan (1mmol/L) の存在下では 64% と、本品による T 細胞の増殖抑制作用が減弱された。

5.1.1.3. 制御性 T 細胞誘導能 (CTD 4.2.1.1.4) (CTD 4.2.1.1.5)

hMSC は、CD4 陽性 T 細胞（以下、「CD4⁺T 細胞」）に対し、CD4 陽性かつ CD25 陽性で FoxP3 遺伝子を発現する制御性 T 細胞への分化誘導を促進することから (*Cell Stem Cell* 2013; 13(4): 392-402, *Immunol Cell Biol.* 2013; 91(1): 19-26.)、本品と CD4⁺T 細胞を共培養したときの CD4⁺T 細胞における FoxP3 遺伝子の発現量、及び CD4 陽性かつ CD25 陽性細胞（以下、「CD4⁺CD25⁺T 細胞」）の比率に対する影響が検討された。本品と CD4⁺T 細胞を 3 日間共培養した結果、CD4⁺T 細胞単独培養群と比較して CD4⁺T 細胞における FoxP3 遺伝子の発現量は 2.2～3.0 倍に増加し、CD4⁺CD25⁺T 細胞の割合は 0.68～0.79% から 1.09～1.14% へと増加した。

5.1.1.4. TLR ファミリーの発現 (CTD 4.2.1.1.6)

本品における TLR1～10 の遺伝子発現が RT-PCR により検討され、TLR1、TLR3、TLR4 及び TLR6 の遺伝子発現が認められた。このうち、TLR3 及び TLR4 は IL-1 β 及び IFN- γ 等の炎症性サイトカインにより発現が誘導されることが知られており、本品の免疫調節作用に関与していると考えられたことから、TLR3 アゴニストである poly (i:c) 又は TLR4 アゴニストである LPS 存在下での炎症性サイトカインの遺伝子発現が、リアルタイム RT-PCR 法により測定された。その結果、各アゴニストの添加量依存的に炎症性サイトカインである IL-6 及び IL-8 の遺伝子発現量は増加し、培養上清中の IL-6 及び IL-8 分泌量も増加した。

5.1.2. 細胞遊走能

5.1.2.1. 細胞遊走関連遺伝子の発現 (CTD 4.2.1.1.8) (CTD 4.2.1.1.9)

hMSC の血管内皮細胞への接着には CXCR4、ITGA4 及び ITGB1 が重要な役割を果たしていること、また、血管内皮細胞に接着した hMSC が血管外に遊走するための基底膜及び細胞外マトリックスの分解には MMP 及び TIMP が重要な役割を果たしていることから、本品における接着関連因子の発現が、リアルタイム RT-PCR により検討された。その結果、本品では *ITGA4*、*ITGB1*、*MMP2*、*MMP14*、*TIMPI* 及び *TIMP2* の遺伝子発現が認められた。また、フローサイトメトリーを用いて本品における CXCR4、ITGA4 及び ITGB1 の発現が検討され、CXCR4 及び ITGB1 の発現が確認された。

5.1.2.2 細胞遊走能 (CTD 4.2.1.1.10)

本品の遊走における炎症性サイトカイン及び成長因子の影響が *in vitro* 細胞遊走アッセイによって検討された。その結果、FBS で誘発された本品の遊走能は、IGF-1 阻害剤である PPP、PDGF 阻害剤である AG1296 及び MMP 阻害剤である GM6001 により濃度依存的に抑制された。

5.1.3. 免疫原性に関わる因子

5.1.3.1. MHC 及び共刺激分子の解析 (CTD 4.2.1.1.11)

hMSC は MHC 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させる作用を有することから、本品における細胞表面抗原 (MHC クラス I 分子及び MHC クラス II 分子) 及び抗原特異的応答に必要な共刺激分子 (CD40、CD80 及び CD86) の発現について、フローサイトメトリーを用いて検討された。その結果、本品では MHC クラス I 分子はわずかに発現が認められ、IFN- γ 刺激により発現が増加した。MHC クラス II 分子は発現が認められなかつたが、IFN- γ 刺激により発現が認められた。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つた。

5.2. 機構における審査の概略

申請者は、本品の GVHD に対する作用機序について、試験結果を踏まえ以下のように説明した。

本品は、GVHD に伴う炎症により分泌された PDGF 及び IGF-1 等に反応して炎症部位付近で遊走能を獲得し、CXCR4、ITGA4 及び ITGB1 の働きにより血管壁に接着後、MMP 及び TIMP の働きにより血管壁を通過し、炎症部位に到達する。本品は TNF α 受容体、INF- γ 受容体、TLR3 及び TLR4 を発現しており、TNF α 、IFN- γ 等の炎症性サイトカインの刺激により炎症部位で活性化され、PGE₂ 及びキヌレニンを分泌する。分泌された PGE₂ 及びキヌレニンは T 細胞の増殖を抑制する。また本品は、T 細胞 (CD4 $^+$ T 細胞) を制御性 T 細胞 (CD4 $^+$ CD25 $^+$ 細胞) へと分化させることで免疫反応を抑制する。これら複数の作用機序を介した免疫抑制作用により、本品は GVHD に対する治療効果を発揮すると考える。

また、本品は免疫原性に関わる MHC (MHC クラス I 分子及び MHC クラス II 分子) の発現レベルが低く、共刺激分子 (CD40、CD80 及び CD86) も発現していないことから、宿主の免疫反応による拒絶が遅延又は回避され、たとえ MHC が不一致の患者であっても有効性が期待できると考える。

機構は、效能、効果又は性能を裏付ける試験において本品が GVHD の改善に寄与することの直接的な結果は示されておらず、*in vitro* 試験結果は、これまでに報告されている hMSC の作用と矛盾するよう

なものではないが、それらに基づく本品の免疫調節作用、細胞遊走能及び免疫原性に関する申請者の説明についても推測の域を出ないものと考える。本品のGVHDに対する作用機序については、今後もhMSCに関する新たな研究報告等に注視して引き続き検討、考察し、本品の安全性に懸念が生じる報告を確認した場合には、必要に応じて医療現場への情報提供を行う必要があると考える。

6. 製品の体内動態に関する資料

本品の分布について、⁵¹Crにより放射性標識された本品（以下、「⁵¹Cr-JR-031」）をマウスに投与することにより評価された。

6.1. 単回投与体内分布試験（CTD 4.2.2.3.1）

雌雄SCIDマウスに⁵¹Cr-JR-031（ 20×10^6 個/kg）を単回尾静脈内投与し、投与2、24、72、168、336及び672時間後の各時点における全身凍結乾燥切片の放射能から組織内放射能濃度が算出された。その結果、雄では投与2時間後には肺に最も多く分布し、脾臓、肝臓、骨髓、腎臓、心臓、副腎及び小腸に分布が認められた。投与24時間後には肺における放射能濃度は減少したが、脾臓及び肝臓では増加が認められた。投与72時間後には、脾臓、肝臓及び骨髓の他、肺、腎臓、眼球、副腎、脳、精巣及び大腸で放射能が検出された。投与672時間後には投与2時間後に比べ放射能濃度は低いものの、脾臓、肝臓及び骨髓で分布が認められた。血液中の放射能濃度は、投与2時間後をピークに336時間後まで検出され、投与672時間後に定量下限未満となった。

一方、雌では投与2時間後には雄と同様、肺に最も多く分布し、骨髓、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、副腎及び小腸に分布が認められた。投与24時間後には肺における放射能濃度は減少したが、肝臓、脾臓及び腎臓では増加が認められた。投与72時間後には、肝臓、脾臓、肺及び骨髓の他、腎臓、副腎、卵巣、胃、子宮、頸下腺、眼球、心臓及び脳で放射能が検出された。投与672時間後には投与2時間後に比べ放射能濃度は低いものの、脾臓、肝臓、骨髓及び肺で分布が認められた。血液中の放射能濃度は、投与336時間後まで検出され、投与672時間後に定量下限未満となった。

各時点における全身凍結乾燥切片の放射能分布から算出された経時的組織中濃度推移は図6.1及び図6.2のとおりであった。なお、プロットされていないものについては、定量下限未満であった。

6.2. 機構における審査の概略

申請者は、本品の分布について以下のように説明している。

SCIDマウスへ⁵¹Cr-JR-031を静脈内投与した場合、2時間後には雌雄ともに肺に最も多く分布した。その後、肺における分布は減少し脾臓及び肝臓における分布が増加することから、血液を介して肺から脾臓及び肝臓に再分布する可能性が示唆された。また、全身凍結乾燥切片の放射能分布測定から、最終観察時点である投与672時間後に雌雄マウスの肝臓、脾臓及び骨髓で放射能が確認されていること、また摘出組織の放射能測定（CTD 2.6.4 表2.6.4-4及び表2.6.4-5）において雌雄いずれの肺においても放射能が検出されていることから、⁵¹Cr-JR-031は少なくとも投与672時間後までは、肺、肝臓、脾臓及び骨髓に残存することが示唆された。

機構は、マウスにおける本品の分布に関する評価について、受入れ可能と判断した。

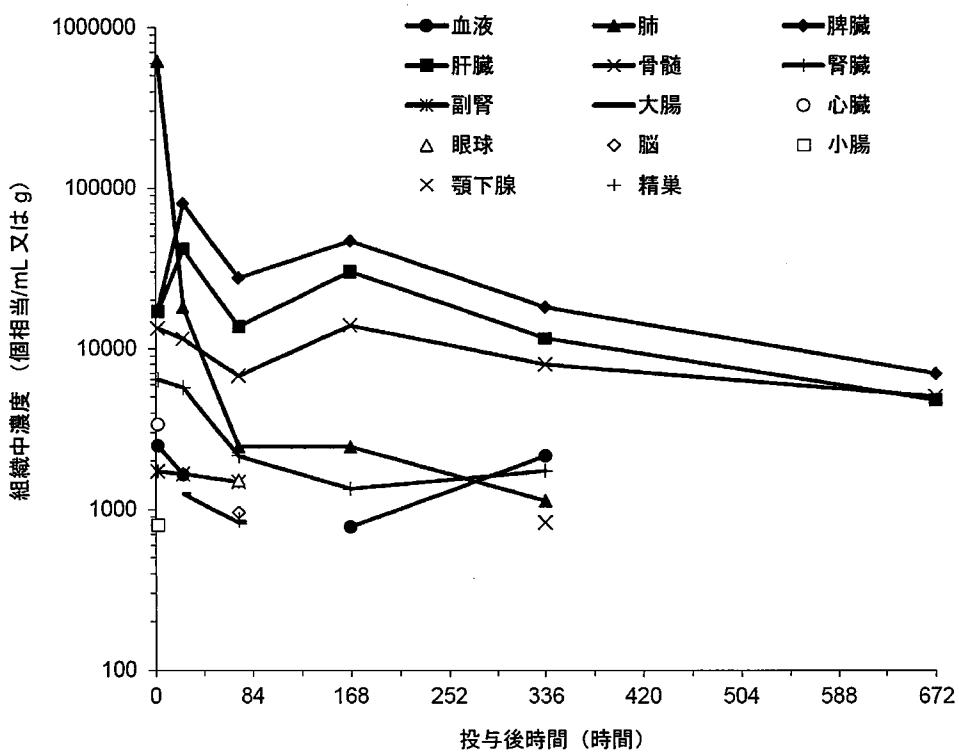


図 6.1 雄 SCID マウスに ^{51}Cr -JR-031 20×10^6 個/kg を単回静脈内投与した時の組織中濃度推移

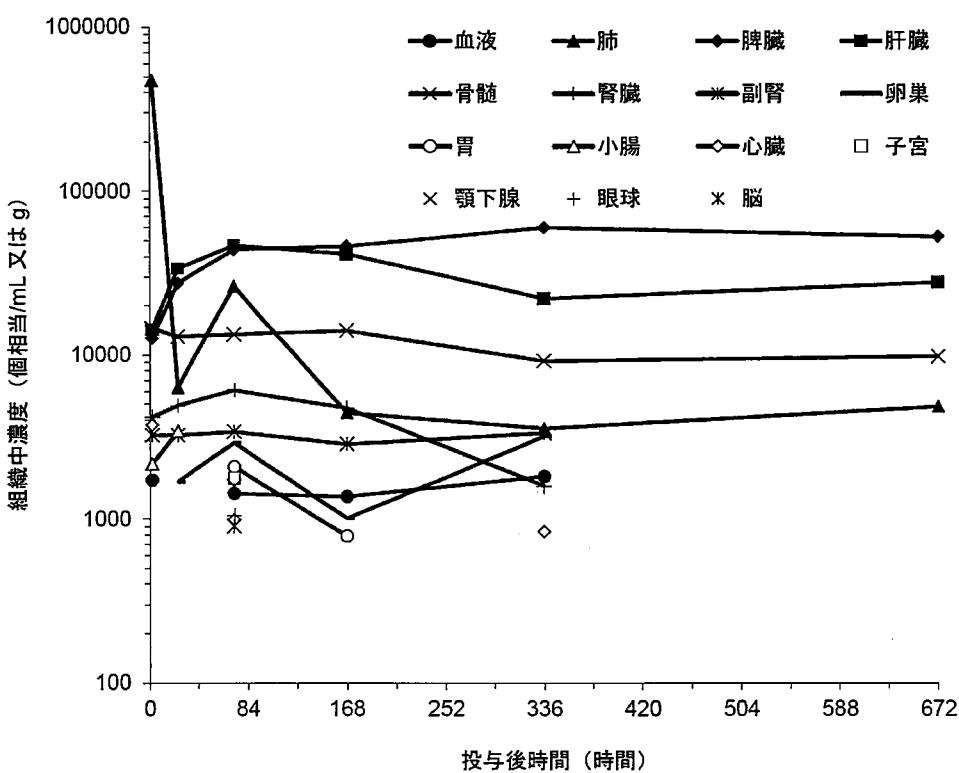


図 6.2 雌 SCID マウスに ^{51}Cr -JR-031 20×10^6 個/kg を単回静脈内投与した時の組織中濃度推移

7. 非臨床安全性に関する資料

本品の非臨床安全性試験として、反復投与毒性試験の試験成績が提出された。なお、その他参考資料として、ACI ラット由来 MSC（以下、「rMSC」）を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の試験の試験成績が提出された。

7.1. マウスを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）

雌雄 SCID マウスに本品 0（媒体¹）、2 又は 20×10^6 個/kg が、週 2 回 4 週間静脈内投与²された。その結果、 20×10^6 個/kg 群で肺胞壁に大型細胞が観察されたが、うつ血、出血、炎症等は認められなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断された。また、投与終了後 9 週時には、当該所見は認められなかつた。無毒性量は、 20×10^6 個/kg と判断された。

7.2. 参考資料

7.2.1. ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1）

雌雄 F344 ラットに rMSC 0（媒体³）、10、40 又は 65×10^6 個/kg が単回静脈内投与⁴された。その結果、rMSC 投与による死亡は認められず、 65×10^6 個/kg 群で赤色尿が認められた。

7.2.2. ラットを用いた13週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）

雌雄 F344 ラットに rMSC 0（媒体⁵）、2、10 又は 20×10^6 個/kg が週 2 回 4 週間静脈内投与⁶され、1 週間の非投与期間において、さらに週 1 回 4 週間静脈内投与⁶された。その結果、週 2 回投与時には、 10×10^6 個/kg 群で雄 20 例中 2 例、 20×10^6 個/kg 群で雌雄各 20 例中 2 例の死亡が認められた。生存例では、 10×10^6 個/kg 群で、活動性の低下、正向反射の消失及び赤色尿、 20×10^6 個/kg 群で全身皮膚の蒼白、背弯姿勢及び流涎が認められたが、週 1 回投与時にこれらの所見は認められなかつた。週 2 回 4 週間静脈内投与後の中間剖検では、 2×10^6 個/kg 以上の群で肺に細胞塞栓及び投与部位（尾静脈）に血栓、 10×10^6 個/kg 以上の群で精巣に精母細胞及び精子細胞の変性、 20×10^6 個/kg 群で肺に血栓が認められたが、いずれの所見も軽度であり、最終剖検では回復性が認められた。このほか、中間剖検では、 2×10^6 個/kg 以上の群で脾臓重量の増加、 10×10^6 個/kg 以上の群で副腎重量の増加が認められたが、病理組織学的变化は認められなかつた。

7.2.3. その他の試験

7.2.3.1. ラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

雄性 F344 ラットに rMSC 0（媒体⁷）、5、15 又は 45×10^6 個/kg、若しくは生理食塩液が単回静脈内投与⁸され、Irwin 変法により一般症状及び行動に対する影響が検討された。その結果、rMSC 投与による影響は認められなかつた。

¹ 1.7%ヒト血清アルブミン及び3.75%DMSO を含む重炭酸リソゲル液

² 投与液量：5mL/kg、投与速度：1.2mL/分

³ 5%ウシ胎児血清及び10%DMSO を含む酢酸リソゲル液

⁴ 投与液量：5mL/kg、投与速度：0.8mL/分

⁵ 5%ラット血清及び10%DMSO を含む酢酸リソゲル液

⁶ 投与液量：5mL/kg、約 2 分間で投与

⁷ 1.9%ラット血清及び3.7%DMSO を含む酢酸リソゲル液

⁸ 投与液量：5.62mL/kg、投与速度：1mL/分

7.2.3.2. ラットを用いた呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

雄性 F344 ラットに rMSC 0 (媒体⁷)、5、15 又は 45×10^6 個/kg、若しくは生理食塩液が単回静脈内投与⁸され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、 45×10^6 個/kg の群で、呼吸数の増加及び 1 回換気量の減少が認められたが、分時換気量の低下が認められないことから重篤な変化ではないと判断された。

7.3. 機構における審査の概略

機構は、本品の造腫瘍性リスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

マウスを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3) では、投与細胞の造腫瘍性に関連する所見は認められなかった。また、本品は *in vitro* において未分化状態を維持したまま拡大培養することが可能であるものの、原料である骨髓液から起算して ■ 回程度の細胞分裂後には増殖能力を失うと考えられ (p.9, 3.1.4.の項 参照)、hMSC では長期間の培養によっても形質転換は観察されないことが報告されている (*Clin Sarcoma Res.* 2013; 3: 10, *Cancer Res.* 2007; 67: 9142-9 等)。臨床においては、本品及び Prochymal の臨床試験や他の hMSC に関する臨床使用成績 (*PLoS One.* 2012; 7: e47559) においても投与細胞に起因する造腫瘍性を示唆する有害事象は認められず、hMSC をヒトに投与しても投与後 112 日の時点で生着が認められなかつたと報告されている (*Stem Cells.* 2012; 30: 1575-8)。さらに本品では、DCB の規格試験として構成細胞の継代数を超えて増殖させた細胞を用いた染色体検査及び軟寒天コロニー形成試験を実施し、形質転換細胞が含まれていないことを確認することから (p.11, 3.1.5.1.の項 参照)、本品の造腫瘍性リスクは低いと考える。

機構は、本品の一般毒性試験の試験期間を 4 週間としたことの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ヒト由来細胞である本品の一般毒性を動物で評価するにあたり、異種細胞に対する強い免疫応答が惹起される懸念から、静脈内投与による単回投与体内分布試験 (p.23, 6.1.の項 参照) において少なくとも 4 週間本品が生体内に残存することが確認されている SCID マウスを試験動物として選択したが、ラットを用いた rMSC の 13 週間反復静脈内投与毒性試験で週 2 回 4 週間の投与により死亡例が認められていることから、4 週間を超える試験期間は設定せず、週 2 回 4 週間の投与期間を設定した。なお、単回投与体内分布試験の結果 (p.23, 6.1.の項 参照) を踏まえると、本品を臨床における用法・用量で投与した場合、ヒト生体内に蓄積することが考えられるが、一般毒性試験における高用量を臨床用量よりも高い用量 (臨床用量の 10 倍量) とすることで、本品の蓄積性に起因する安全性は評価可能と考えた。以上のことから、本品の一般毒性試験のデザインは適切であり、マウスを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3) により本品の一般毒性は評価可能と考えた。

機構は、本品の造腫瘍性リスク及び一般毒性試験の試験期間に関する申請者の回答は受入れ可能と考え、本品の非臨床安全性に特段の問題ないと判断した。

8. 臨床試験等の試験成績に関する資料

有効性及び安全性に関する評価資料として、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す急性GVHD患者を対象とした国内第I／II相試験（JR-031-201試験）及びその継続試験（JR-031-202試験）、並びに国内第II／III相試験（JR-031-301試験）の成績が提出された。また、参考資料として、Osiris社がProchymalを用いて実施した急性GVHD患者を対象とする海外第III相試験（280試験）、Expanded Access Program（治験用新薬利用範囲拡大制度）による特例使用試験（275試験）及びEmergency-Use Protocols（緊急使用プロトコル）（208、215、216、220、221、222、224、225、227、230、231及び270E.8/271試験）の成績が提出された。なお、治療効果判定基準については、表8.1のとおりである。

表8.1 治療効果判定基準

略語	定義
CR	完全反応（complete response）：すべての臓器障害が消失
PR	部分反応（partial response）：少なくとも一臓器のステージが改善し、他の臓器のステージが悪化しない
OR	全反応（overall response）：CR又はPR
MR	混合反応（mixed response）：少なくとも一臓器のステージが改善したが、他の臓器のステージが悪化した

8.1. 国内第I／II相試験（CTD 5.3.5.2.1：JR-031-201 試験<■年■月～■年■月>）

同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植及び臍帯血移植）後に急性GVHDを発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードII～IVの急性GVHD⁹患者（目標症例数20例）を対象に、本品の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内12施設で実施された。

用法及び用量は、本品1回 2×10^6 個/kgを1週間に2回、4週間（投与間隔は3日以上、計8回）とされ、初回投与から4週後の時点でPR又はMRである場合には1週間に1回、4週間（計4回）の継続投与が可能とされた。また、初回投与以降にCRが観察された被験者のうち、初回投与後10週までにグレードII～IVのGVHDの再燃が認められた場合には、1週間に2回、4週間（投与間隔は3日以上、計8回）の再投与が可能とされた。試験期間は24週間とされた。

本品が投与された14例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされ、FAS（Full analysis set）とされた。

有害事象は、14例全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象、及び治験責任医師による本品との因果関係の評価が関連なし以外の有害事象又は治験依頼者による本品との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は、表8.2のとおりであった。

重篤な有害事象は13例に認められ、肝機能異常、白血球数減少及び好中球数減少各5例、血小板数減少及びヘモグロビン減少各3例、肺炎及び急性GVHD各2例、菌血症、帶状疱疹、敗血症、CMV性腸炎、貧血、慢性GVHD、電解質失調、痙攣、胸水、器質化肺炎、静脈閉塞性肝疾患、胆囊胆管炎、水腎症、急性腎不全、多臓器不全、血中カリウム減少、血中尿酸増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）増加各1例であり、死亡に至った事象は3例（肺炎・胸水、肝機能異常・多臓器不全、静脈閉塞性肝疾患各1例）に認められた。死亡を除く重篤な有害事象のうち、副作用は肝機能異常、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少各2例、菌血症、敗血症、水腎

⁹ 副腎皮質ステロイド剤による急性GVHDの初期治療及び効果判定、並びに急性GVHDのグレード分類については、JSHCTガイドラインによる。

症及び γ -GTP 増加各 1 例であった。

表 8.2 20%以上の症例に認められた有害事象

有害事象名	有害事象	副作用
評価例数	14	14
発現例数	14 (100)	13 (92.9)
感染症および寄生虫症		
菌血症	3 (21.4)	1 (7.1)
肺炎	3 (21.4)	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (21.4)	1 (7.1)
免疫系障害		
慢性 GVHD	5 (35.7)	1 (7.1)
胃腸障害		
嘔吐	6 (42.9)	2 (14.3)
便秘	4 (28.6)	1 (7.1)
下痢	3 (21.4)	0 (0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	7 (50.0)	4 (28.6)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	5 (35.7)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	5 (35.7)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	7 (50.0)	6 (42.9)
浮腫	4 (28.6)	2 (14.3)
臨床検査		
白血球数減少	8 (57.1)	1 (7.1)
血小板数減少	7 (50.0)	2 (14.3)
好中球数減少	6 (42.9)	1 (7.1)
血中カリウム減少	5 (35.7)	0 (0)
尿中血陽性	5 (35.7)	1 (7.1)
ヘモグロビン減少	4 (28.6)	1 (7.1)
血中マグネシウム増加	3 (21.4)	1 (7.1)
血圧低下	3 (21.4)	1 (7.1)
赤血球数減少	3 (21.4)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 13.1

バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）及び経皮酸素飽和度については、初回投与前後で変動は認められなかった。心電図検査では初回投与前後に 2 例で洞性頻脈が認められた。異所性の組織形成は認められなかった。

有効性について、評価項目である初回投与時から 4 週後又は 12 週後までの OR、28 日間以上継続する CR 及び初回投与時から観察期間終了時点である 24 週後までの生存は、表 8.3 のとおりであった。

表 8.3 有効性評価結果の概要 (JR-031-201 試験)

評価項目	評価例数	達成例数	割合 (%)	95%CI
4 週後までの OR	14	13	92.9	66.1, 99.8
12 週後までの OR	14	13	92.9	66.1, 99.8
28 日間以上継続する CR	14	10	71.4	41.9, 91.6
24 週後までの生存	14	11	78.6	49.2, 95.3

CI : 信頼区間

8.2. 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の継続試験 (CTD 5.3.5.2.2 : JR-031-202 試験<■年■月～■年■月>)

JR-031-201 試験に参加した症例を対象に、JR-031-201 試験での初回投与から 24 カ月後までの本品の安全性及び有効性を検討する目的で、継続試験が実施された。本試験では本品の追加投与は行われなかった。

JR-031-201 試験で本品を投与された 14 例のうち、死亡した 3 例を除く 11 例が本試験に移行し、安全性解析対象集団とされた。11 例のうち死亡による中止 2 例を除く 9 例が観察期間を完了した。

本試験では、JR-031-201 試験での初回投与後 12 カ月以降に発現した有害事象については治験責任医師により重篤及び重要な有害事象又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断されたものに限って収集されたため、JR-031-201 試験での初回投与 24 週後（本試験の開始時）から 12 カ月後までに発現した有害事象と、12 カ月後から 24 カ月後までに発現した有害事象の、2 つの時期に分けて集計された。有害事象は 11 例全例に認められ、表 8.4 のとおりであった。

初回投与 24 週後から 24 カ月後までに重篤な有害事象は 7 例に認められ、敗血症性ショック、再発急性骨髓性白血病及び電解質失調各 2 例、帯状疱疹、転移性乳癌、貧血、リンパ節炎、高血糖、食欲減退、意識変容状態、間質性肺疾患及びリバーゼ増加各 1 例であった。死亡に至った事象は 2 例（転移性乳癌、再発急性骨髓性白血病各 1 例）に認められた。

表 8.4 10%以上の症例に認められた有害事象

有害事象名	JR-031-201 試験における初回投与 24 週後～12 カ月後	JR-031-201 試験における初回投与 12 ～24 カ月後
評価例数	11	9
発現例数	11 (100)	2 (22.2)
感染症および寄生虫症		
肺炎	3 (27.3)	1 (11.1)
敗血症性ショック	2 (18.2)	1 (11.1)
副鼻腔炎	2 (18.2)	0 (0)
上気道感染	2 (18.2)	0 (0)
口腔ヘルペス	2 (18.2)	0 (0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）		
再発急性骨髓性白血病	1 (9.1)	1 (11.1)
免疫系障害		
慢性 GVHD	2 (18.2)	0 (0)
代謝および栄養障害		
電解質失調	2 (18.2)	0 (0)
胃腸障害		
便秘	2 (18.2)	0 (0)
痔核	2 (18.2)	0 (0)
嘔吐	2 (18.2)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2 (18.2)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	4 (36.4)	0 (0)
浮腫	2 (18.2)	0 (0)
臨床検査		
体重減少	2 (18.2)	0 (0)
白血球数減少	1 (9.1)	1 (11.1)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 15.0

本試験期間中の約18カ月間に異所性の組織形成は認められなかつた。

8.3. 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : JR-031-301 試験<■年■月～■年■月>)

同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植及び臍帯血移植）後に急性GVHDを発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードⅢ～Ⅳの急性GVHD¹⁰患者（目標症例数25例）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内18施設で実施された。

用法及び用量は、本品1回 2×10^6 個/kgを1週間に2回、4週間（投与間隔は3日以上、計8回）とされ、初回投与から4週後の時点でPR又はMRである場合には1週間に1回、4週間（計4回）の継続投与が可能とされた。また、初回投与以降にCRが観察された被験者のうち、初回投与後10週までにグレードⅡ～ⅣのGVHDの再燃が認められた場合には、1週間に2回、4週間（投与間隔は3日以上、計8回）の再投与が可能とされた。試験期間は52週間とされた。

本品が投与された25例全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされ、FASとされた。4週間の本品投与（計8回）を完了した被験者は19例であった。

有効性について、主要評価項目である「28日間以上継続するCR」を達成した被験者は、12/25例（48.0[95%信頼区間（以下、「CI」）：27.8, 68.7] %）であり、95%CIの下限値は閾値奏効割合（30%）を下回った。

安全性について、有害事象は25例全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象及び副作用の発現割合は、表8.5のとおりであった。

重篤な有害事象は22例に認められ、敗血症7例、貧血5例、白血球数減少及び血小板数減少各4例、肺炎3例、血栓性微小血管症、骨髄機能不全、慢性GVHD、低カリウム血症、胃腸出血、肝機能異常、多臓器不全及び γ -GTP増加各2例、感染、帶状疱疹、敗血症性ショック、腎孟膀胱炎、再発急性骨髓性白血病、汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、肝GVHD、高血糖、栄養障害、高血圧性脳症、心停止、低酸素症、間質性肺疾患、麻痺性イレウス、急性肺炎、湿疹、腎障害、出血性膀胱炎、血尿、血中ビリルビン増加、圧迫骨折及び生着遅延各1例であった。死亡に至った事象は12例（血栓性微小血管症、敗血症、多臓器不全各2例、肺炎、肝GVHD、胃腸出血、血栓性血小板減少性紫斑病、心停止、再発急性骨髓性白血病各1例）に認められた。死亡を除く重篤な有害事象のうち、副作用は貧血及び血小板数減少各3例、肝機能異常及び γ -GTP増加各2例、敗血症、低酸素症、血中ビリルビン増加、胃腸出血、湿疹、白血球数減少、急性肺炎、腎障害、骨髄機能不全、血尿、肺炎及び低カリウム血症各1例であった。

表8.5 20%以上の症例に認められた有害事象（FAS）

有害事象名	有害事象	副作用
評価例数	25	25
発現例数	25 (100)	20 (80.0)
感染症および寄生虫症		
敗血症	7 (28.0)	1 (4.0)
感染	5 (20.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 (32.0)	2 (8.0)
血栓性微小血管症	6 (24.0)	2 (8.0)
免疫系障害		

¹⁰ 副腎皮質ステロイド剤による急性GVHDの初期治療及び効果判定、並びに急性GVHDのグレード分類については、JSHCTガイドラインによる。

	慢性 GVHD	6 (24.0)	1 (4.0)
血管障害			
	高血圧	7 (28.0)	3 (12.0)
胃腸障害			
	便秘	5 (20.0)	0 (0)
肝胆道系障害			
	肝機能異常	6 (24.0)	4 (16.0)
臨床検査			
	白血球数減少	12 (48.0)	5 (20.0)
	血小板数減少	10 (40.0)	6 (24.0)
	C-反応性蛋白增加	6 (24.0)	1 (4.0)
	γ-GTP 増加	6 (24.0)	3 (12.0)
	血中カリウム減少	5 (20.0)	1 (4.0)
	白血球数増加	5 (20.0)	3 (12.0)

例数 (%)
MedDRA/J ver. 16.1

バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）及び経皮酸素飽和度について、初回投与前後で変動は認められなかった。心電図検査では初回投与前後で 2 例に異常所見（完全右脚ブロック、心室性期外収縮・洞性頻脈）が認められた。また、異所性の組織形成は認められなかった。

8.4. 参考資料（Prochymal を用いた海外試験）

8.4.1. 急性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 280 試験<■年■月～■年■月>）

同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す International Bone Marrow Transplant Registry の急性 GVHD 重症度分類（以下、「IBMTR 分類」）のグレード B～D の急性 GVHD 患者を対象に、Prochymal の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が米国ほか 6 カ国の 72 施設で実施された。

用法及び用量は、Prochymal 1 回 2×10^6 個/kg 又はプラセボ¹¹を 1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）とされ、第 32 日（±2 日）の観察時点で PR 又は MR の場合には 1 週間に 1 回、4 週間（計 4 回）の継続投与が可能とされた。また、初回投与以降に CR が観察された被験者のうち、第 72 日までに GVHD の再燃（IBMTR 分類のグレード B～D）が認められた場合には、1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）の再投与が可能とされた。なお、Prochymal 群及びプラセボ群のいずれに対しても、各医療機関が定めた二次治療が併用された。試験期間は、180 日間とされた。

280 試験に登録された 260 例は Prochymal 群（173 例）及びプラセボ群（87 例）に割り付けられ、ITT（Intent-To-Treat）集団として主要評価項目の有効性解析対象集団とされた。投与を完了した被験者は 223 例であり、投与を中止した被験者 37 例（Prochymal 群 22 例、プラセボ群 15 例、以下同順）の中止理由は、同意撤回 11 例（7 例、4 例）、有害事象 5 例（1 例、4 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例）、その他 20 例（13 例、7 例）であった。一度でも Prochymal 又はプラセボを投与された患者 244 例（163 例、81 例）が mITT（modified intent-to-treat）集団として副次評価項目の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

¹¹ 1.9%ヒト血清及び 3.75%DMSO を含む Plasma-Lyte A

有効性について、主要評価項目である ITT 集団における 28 日以上継続する CR の達成割合は、Prochymal 群 35% (60/173 例) 及びプラセボ群 30% (26/87 例) であり、mITT 集団における副次評価項目の結果は表 8.6 のとおりであった。

表 8.6 有効性評価結果の概要 (280 試験)

評価項目		Prochymal 群	プラセボ群	p-value
ITT 集団	評価例数	173	87	
	28 日以上継続する CR	60 (34.7)	26 (29.9)	0.423
mITT 集団	評価例数	163	81	
	初回投与後 28 日時点の OR	94 (57.7)	41 (50.6)	0.224
	初回投与後 100 日目の生存	85 (52.1)	41 (50.6)	0.780
	初回投与後 180 日目の生存	56 (34.4)	34 (42.0)	0.274

例数 (%)

安全性について、有害事象は mITT 集団 244 例全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象の発現状況は、表 8.7 のとおりであった。重篤な有害事象は 217 例 (146 例、71 例 (Prochymal 群、プラセボ群。以下同順)) に認められ、主な事象は、GVHD 33 例 (24 例、9 例)、敗血症 20 例 (14 例、6 例)、胃腸出血 17 例 (12 例、5 例)、呼吸困難 15 例 (10 例、5 例)、腸管急性 GVHD 14 例 (11 例、3 例)、肺炎 13 例 (10 例、3 例) 及び菌血症 12 例 (9 例、3 例) であった。死亡は 149 例 (105 例、44 例) で認められ、死亡の原因とされた事象は感染症及び寄生虫症 54 例 (42 例、12 例) 及び免疫系障害 28 例 (23 例、5 例) であった。投与中止に至った有害事象は 26 例 (15 例、11 例) に認められ、主な事象は、低酸素症 3 例 (3 例、0 例)、GVHD 2 例 (1 例、1 例)、頭蓋内出血 2 例 (1 例、1 例) 及び低血圧 2 例 (1 例、1 例) であった。

表 8.7 10%以上の症例に認められた有害事象 (mITT)

有害事象名	280 試験	
	Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	163	81
末梢性浮腫	58 (35.6)	27 (33.3)
腹痛	37 (22.7)	14 (17.3)
血小板減少症	36 (22.1)	18 (22.2)
低カリウム血症	35 (21.5)	11 (13.6)
下痢	34 (20.9)	15 (18.5)
高血糖	33 (20.2)	11 (13.6)
発熱	33 (20.2)	14 (17.3)
GVHD	32 (19.6)	12 (14.8)
呼吸困難	30 (18.4)	10 (12.3)
高血圧	29 (17.8)	6 (7.4)
錯乱状態	28 (17.2)	6 (7.4)
疲労	27 (16.6)	11 (13.6)
低血圧	27 (16.6)	16 (19.8)
恶心	27 (16.6)	16 (19.8)
CMV 感染	26 (16.0)	11 (13.6)
低マグネシウム血症	26 (16.0)	9 (11.1)
無力症	25 (15.3)	9 (11.1)
貧血	23 (14.1)	12 (14.8)
不安	23 (14.1)	5 (6.2)
胃腸出血	23 (14.1)	9 (11.1)
不眠症	23 (14.1)	6 (7.4)
頻脈	23 (14.1)	8 (9.9)

嘔吐	23 (14.1)	17 (21.0)
ステロイド性ミオパシー	22 (13.5)	11 (13.6)
肺炎	21 (12.9)	6 (7.4)
ブドウ球菌性菌血症	21 (12.9)	5 (6.2)
振戻	21 (12.9)	5 (6.2)
咳嗽	20 (12.3)	10 (12.3)
高カリウム血症	20 (12.3)	4 (4.9)
低酸素症	20 (12.3)	6 (7.4)
頭痛	19 (11.7)	8 (9.9)
好中球減少症	19 (11.7)	6 (7.4)
発疹	19 (11.7)	5 (6.2)
敗血症	19 (11.7)	6 (7.4)
うつ病	18 (11.0)	7 (8.6)
高ビリルビン血症	18 (11.0)	12 (14.8)
全身性浮腫	17 (10.4)	7 (8.6)
低アルブミン血症	14 (8.6)	10 (12.3)
関節痛	13 (8.0)	9 (11.1)
口内乾燥	12 (7.4)	9 (11.1)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 11.0

バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）及び経皮酸素飽和度について、初回投与から変動は認められず、心電図検査においても異常所見は認められなかった。CT 検査における異所性の組織形成は認められなかった。

8.4.2. 小児急性 GVHD 患者を対象とした Expanded Access Program（治験用新薬利用範囲拡大制度）による特例使用試験（CTD 5.3.5.2.4 : 275 試験<■年■月～■年■月>）

同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD 発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す IBMTR 分類のグレード B～D の小児急性 GVHD 患者を対象に、Prochymal の有効性及び安全性を検討する目的で、Expanded Access Program（治験用新薬利用範囲拡大制度）による特例使用試験が米国ほか 6 カ国の 36 施設で実施された。

用法及び用量は、Prochymal 1 回 2×10^6 個/kg を 1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）とされ、第 28 日（±2 日）時点で PR 又は MR であった被験者は 1 週間に 1 回、4 週間（計 4 回）の継続投与が可能とされた。また、初回投与以降に CR が観察された被験者のうち、第 72 日までに GVHD の再燃（IBMTR 分類のグレード B～D）が認められた場合には、1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）の再投与が可能とされた。

本試験に登録された 75 例¹²全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。投与を完了した被験者は 74 例であり、投与を中止した被験者 1 例の中止理由は重篤な有害事象であった。

安全性について、有害事象は重篤な有害事象のみ収集された。重篤な有害事象は 46 例に認められ、主な事象は呼吸困難 7 例、多臓器不全 6 例、GVHD 及び高血圧各 3 例であった。死亡は 30 例で認められ、主な事象は呼吸困難 5 例、多臓器不全 4 例、ムコール症、アスペルギルス症及び GVHD 各 2 例であった。投与中止に至った有害事象は 11 例に認められ、うち 4 例は Prochymal との因果関係が否定できない有害事象と判断された。バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数、経皮酸素飽和度）の評価では高血圧 3 例及び頻脈が 1 例に認められた。心電図検査では異常所見は認められなかった。

¹² ■年■月時点のデータ。■年■月までに 242 例が登録されており、試験は現在も継続中である。

8.5. 機構における審査の概略

8.5.1. 臨床的位置付けについて

申請者は、急性 GVHD 治療における hMSC の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

JSHCT ガイドラインでは、急性 GVHD に対する一次治療における初期治療薬は副腎皮質ステロイド剤とされているが、約半数では無効であり、一次治療に抵抗性を示す場合、二次治療としてステロイドパルス療法、ATG、TAC、MMF 等の免疫抑制剤を用いるとされている。しかしながら、二次治療では過度の免疫抑制による感染症の併発なども多く、2 年時点の非再発死亡率は 56.3% に達する (*Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1183-89)。このように、急性 GVHD に対する確立された二次治療ではなく、新規治療法の開発が期待されている。hMSC については、これまでに T 細胞からの炎症性サイトカインの分泌抑制、抗炎症性サイトカインの産生増加、免疫反応の Th2 細胞優位へのシフト、T 細胞の反応性抑制に関与する液性因子の分泌等により、T 細胞の活性化レベルを低下させて免疫反応を抑制することが報告されており、免疫や炎症に起因する疾患に対して治療効果を有することが期待されている。

機構は、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、急性 GVHD の治療における hMSC の位置付けは以下のようであることを確認した。

- 欧州骨髓移植学会 (European Group for Blood and Marrow Transplantation) 及び欧洲白血病ネット (European LeukemiaNet) により作成された診療ガイドライン (*Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 168-173) : 二次治療の一つに位置付けられている。
- 英国血液学標準化委員会 (British Committee for Standards in Haematology) 及び英国血液骨髓移植学会 (British Society of Blood and Marrow Transplantation) により作成された診療ガイドライン (*Br J Haematol.* 2012; 158: 30-45) : 三次治療の一つに位置付けられている。
- JSHCT ガイドライン : 記載なし。
- 米国骨髓移植学会 (American Society for Blood and Marrow Transplantation) により作成された診療ガイドライン (*Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1150-63) : 記載なし。
- Williams Hematology (8th Edition) : 急性 GVHD 治療における最近の動向として、hMSC を用いた複数の早期臨床試験及び大規模臨床試験が実施中であることが記載されている。
- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation : 急性 GVHD に対する治療薬として、hMSC の開発が進んでいることが記載されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology (13th Edition) : 記載なし。

機構は、本品の臨床的位置付けについて以下のように考える。

急性 GVHD の一次治療としては副腎皮質ステロイド剤による治療が確立されているが、一次治療不応例や再燃例に対する標準的な二次治療は確立されていない。提出された臨床試験等の試験成績に関する資料で示された本品のベネフィット・リスク (p.35, 8.5.2.の項及び p.38, 8.5.3.の項 参照) から、本品は急性 GVHD の一次治療である副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない患者に対する二次治療の一つとの位置付けとなると考える。

8.5.2. 有効性について

8.5.2.1. 有効性の評価項目について

申請者は、JR-031-301 試験の主要評価項目を「28 日間以上継続する CR」としたことの適切性について、以下のように説明した。

急性 GVHD の治療では症状が再燃する可能性があるため、特定の時点のみの判定は適切ではなく、効果の持続が重要と考えられること、及び CR は PR に比べて臨床的意義が明瞭であることから、「一定期間継続する CR」を評価することが適切と考える。これらの考えに基づき、Prochymal で実施された 280 試験の主要評価項目が「初回投与後 100 日以内の 28 日間以上継続する CR」であったことも参考に、JR-031-301 試験の主要評価項目を「28 日間以上継続する CR」と設定した。

機構は、以下のように考える。

急性 GVHD 及び関連病変の悪化は予後不良に陥るとされており、急性 GVHD の治療においては再燃を繰り返す急性 GVHD 症状を改善することが重要であるため、効果の持続が評価できる「28 日間以上継続する CR」は急性 GVHD の治療に対する有効性評価における一定の意義はあり、当該指標を本品の探索的試験の主要評価項目としたことは受け入れ可能と考える。ただし、これに加えて生命予後に与える影響についての考察も臨床的に重要と考えるため、本品の有効性については、全生存期間等も踏まえて総合的に判断することとした。

8.5.2.2. 有効性の評価結果について

JR-031-301 試験では主要評価項目である「28 日間以上継続する CR」を達成した被験者は、12/25 例 (48.0 [95%CI: 27.8, 68.7] %) であり、95%CI の下限値が事前に設定した閾値奏効割合 30% を下回っていた。機構は、JR-031-301 試験成績に基づき、本品の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

JR-031-301 試験の閾値奏効割合の設定にあたっては、Prochymal の 280 試験の成績を参考とした。すなわち、280 試験のプラセボ群のうち IBMTR 分類のグレード C 又は D に該当する被験者の「28 日間以上継続する CR」を達成した割合である 29.7% を参考に閾値奏効割合を 30% と設定したが、JR-031-301 試験の達成割合の 95%CI の下限値はこれを下回った。この結果について事後的に考察したところ、280 試験の対象患者は IBMTR 分類のグレード C 又は D であったのに対し、JR-031-301 試験の対象集団は JSHCT ガイドラインのグレード III 又は IV に該当する患者であり、両基準間で各臓器障害のグレードに差異があることを確認した（表 8.8）。なお、各臓器障害のステージについて、皮膚障害である全身紅皮症は JSHCT ガイドラインではステージ 4 であるものの、IBMTR 分類ではステージ 3 であるが、その他の基準は同様である。

表8.8 急性GVHDのグレード分類

JSHCTガイドライン			IBMTR分類		
グレード	臓器別ステージ		グレード	臓器別ステージ	
	皮膚	肝		皮膚	肝
I	1~2	0	A	1	0
II	3	1	B	2	1~2
III	—	2~3	C	3	3
IV	4	4	D	4	4

280 試験と JR-031-301 試験での患者の選択基準の差異を考慮し、280 試験の患者のうち JR-031-301 試験における対象患者と急性 GVHD の重症度が同様となるように抽出した集団（280 試験の mITT 集団のうち JSHCT ガイドラインのグレードⅢ又はⅣに該当する集団。以下、「280 試験Ⅲ/Ⅳ集団」）について再解析したところ、当該集団のプラセボ群における「28 日間以上継続する CR」を達成した患者の割合は 21.6% となった（表 8.9）。なお、ATG 又は MMF の二次治療薬としての有効性を副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す急性 GVHD 患者を対象に評価した臨床試験において、「28 日間以上継続する CR」は 20.3%（16/79 例）（*Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 40-46）及び 15.4%（2/13 例）（*Eur J Haematol* 2004; 73: 56-61）と報告されている。以上を踏まえると、JR-031-301 試験で設定した閾値奏効割合は、JSHCT ガイドラインのグレードⅢ又はⅣに該当する患者を対象とした場合には、実臨床における「28 日間以上継続する CR」を達成する患者の割合よりも高い設定となっていたと考えられる。その上で、JR-031-301 試験の「28 日間以上継続する CR」を達成した割合の 95%CI の下限値 27.8% は、280 試験Ⅲ/Ⅳ集団のプラセボ群の 21.6% を上回っていることが確認できた。

また、米国の血液専門家による報告（*Biol. Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 777-89）では、急性 GVHD の治療においては、全生存期間や非再発死亡等を併せて評価することが、総合的な治療効果を評価するためには望ましいとされていることを踏まえて、JR-031-301 試験の副次評価項目に設定した生存（初回投与後 180 日及び 52 週まで）の結果を 280 試験Ⅲ/Ⅳ集団の結果と比較した。その結果、表 8.9 のとおり、JR-031-301 試験の初回投与後 180 日の生存について、JR-031-301 試験では 60.0%（15/25 例）であり、280 試験Ⅲ/Ⅳ集団のプラセボ群の 31.4%（16/51 例）を上回っていることが示された。

表 8.9 28 日間以上継続する CR 及び 180 日後又は 52 週後の生存

解析対象	評価 例数	28 日間以上継続する CR	生存	
			180 日後	52 週後
JR-031-301 試験	25	48.0 [27.8, 68.7] (12)	60.0 [38.7, 78.9] (15)	52.0 [31.3, 72.2] (13)
280 試験Ⅲ/Ⅳ集団	Prochymal 群	30.8 [22.4, 39.1] (36)	26.5 [18.5, 34.5] (31)	-
	プラセボ群	21.6 [10.3, 32.9] (11)	31.4 [18.6, 44.1] (16)	-

達成割合 [95% CI] (例数)

したがって、JR-031-301 試験での主要評価項目の 95%CI の下限値は事前に設定した閾値奏効割合 30% を上回らなかったものの、280 試験Ⅲ/Ⅳ集団のプラセボ群における「28 日間以上継続する CR」を達成した割合を上回っていること、並びに初回投与後 180 日の生存が 280 試験Ⅲ/Ⅳ集団のプラセボ群を上回っていることから、本品の急性 GVHD に対する有効性は示されたものと考える。

なお、JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験における原疾患の種類、移植前処置の種類、移植の分類、ヒト白血球型抗原（以下、「HLA」）の一致度、GVHD 予防薬剤の種類及び GVHD グレード別に集計した 28 日間以上継続する CR 及び 24 週後までの生存については、表 8.10 のとおりであり、背景因子によって有効性に違いはないものと考える。

表 8.10 JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験における背景因子別の 28 日間以上継続する CR 及び 24 週後の生存

背景因子		28 日間以上継続する CR		24 週後の生存	
		JR-031-201 試験	JR-031-301 試験	JR-031-201 試験	JR-031-301 試験
原疾患の種類	急性骨髓性白血病	75.0 (3/4)	42.9 (3/7)	75.0 (3/4)	57.1 (4/7)
	急性リンパ性白血病	33.3 (1/3)	33.3 (3/9)	66.7 (2/3)	55.6 (5/9)
	骨髄異形成症候群	33.3 (1/3)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
	慢性骨髓性白血病	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)

	その他	75.0 (3/4)	57.1 (4/7)	100 (4/4)	57.1 (4/7)
移植前処置の種類	骨髓破壊的	54.5 (6/11)	35.7 (5/14)	72.7 (8/11)	57.1 (8/14)
	骨髓非破壊的	66.7 (2/3)	63.6 (7/11)	100 (3/3)	63.6 (7/11)
移植の分類	骨髓移植	55.6 (5/9)	42.9 (6/14)	77.8 (7/9)	57.1 (8/14)
	末梢血幹細胞移植	100 (1/1)	66.7 (4/6)	100 (1/1)	66.7 (4/6)
HLA の一致度	臍帯血移植	50.0 (2/4)	40.0 (2/5)	75.0 (3/4)	60.0 (3/5)
	完全一致	83.3 (5/6)	45.5 (5/11)	66.7 (4/6)	63.6 (7/11)
GVHD 予防薬剤の種類 ^{a)}	一部不一致	37.5 (3/8)	50.0 (7/14)	87.5 (7/8)	57.1 (8/14)
	CSP	66.7 (4/6)	75.0 (3/4)	66.7 (4/6)	100 (4/4)
	TAC	50.0 (5/10)	42.9 (9/21)	70.0 (7/10)	52.4 (11/21)
	MTX	60.0 (6/10)	55.0 (11/20)	80.0 (8/10)	65.0 (13/20)
	MMF	100 (1/1)	0 (0/0)	100 (1/1)	0 (0/0)
GVHD グレード	その他	0 (0/0)	60.0 (3/5)	0 (0/0)	60.0 (3/5)
	II	66.7 (6/9)	0 (0/0)	77.8 (7/9)	0 (0/0)
	III	40.0 (2/5)	50.0 (11/22)	80.0 (4/5)	59.1 (13/22)
	IV	0 (0/0)	33.3 (1/3)	0 (0/0)	66.7 (2/3)

達成割合 (%) (達成例数／評価例数)、MTX : メトトレキサート

^{a)} 重複あり

機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

機構は、閾値設定に関する申請者の説明について検討するため、JR-031-301 試験及び 280 試験（プラセボ群のグレード C 又は D）について、JSHCT ガイドラインによる分類及び IBMTR 分類による重症度分類を行った（表 8.11）。JR-031-301 試験では、IBMTR 分類のグレード B 及び D が各 9 例（36.0%）であり、280 試験に比してグレード B 及び D の患者割合が多かった。また、280 試験では、JSHCT ガイドラインによる分類のグレード II 及び IV が、それぞれ 18 例（28.1%）及び 3 例（4.7%）であり、JR-031-301 試験に比して、グレード II の割合が多く、グレード IV の患者割合は少なかった。

表 8.11 JR-031-301 試験及び 280 試験の対象患者における急性 GVHD のグレード分類

		JR-031-301 試験	280 試験 (プラセボ群のグレード C 又は D)	
			ITT 集団	mITT 集団
例数		25	64	60
JSHCT ガイドライン	II		18 (28.1)	16 (26.7)
	III	22 (88.0)	43 (67.2)	42 (70.0)
	IV	3 (12.0)	3 (4.7)	2 (3.3)
IBMTR 分類	B	9 (36.0)		
	C	7 (28.0)	50 (78.1)	46 (76.7)
	D	9 (36.0)	14 (21.9)	14 (23.3)

例数 (%)

以上を踏まえると、JR-031-301 試験において主要評価項目である「28 日間以上継続する CR」を達成した被験者は 12/25 例（48.0 [95%CI: 27.8, 68.7] %）であり、95%CI の下限値が事前に設定した閾値奏効割合 30% を下回っていたが、JR-031-301 試験と 280 試験における急性 GVHD のグレード分類の定義の差異が、閾値の設定に用いられた 280 試験のプラセボ群の成績に結果的に影響し、閾値の設定が適切になされていなかった可能性があると考える。

機構は、急性 GVHD の重篤性、申請者の説明、及び以下の理由も踏まえ、総合的に評価した結果、JR-031-301 試験において本品の一定の有効性が示されたと考える。

- 副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性 GVHD に対する確立された初期治療がないこと。

- JR-031-301 試験において、本品を投与することで「28 日間以上継続する CR」を達成した被験者が認められたこと。
- JR-031-301 試験における「28 日間以上継続する CR」を達成した被験者の割合は、既存の二次治療薬である ATG 又は MMF の「28 日間以上継続する CR」を達成した割合に関する文献報告値 (ATG ; 20.3% (16/79 例) (*Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 40-46)、MMF ; 15.4% (2/13 例) (*Eur J Haematol* 2004; 73: 56-61)) に劣らない成績を示していること。

なお、初回投与後 180 日の生存割合については、JR-031-301 試験の試験成績が 280 試験Ⅲ/IV集団のプラセボ群の試験成績に劣らない結果が得られていることからも、本品の急性 GVHD に対する有効性を否定する結果は得られていないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8.5.3. 安全性について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明した。

52 週時点までの JR-031-201 試験及び JR-031-202 試験（以下、「JR-031-201/202 試験」）、並びに JR-031-301 試験における安全性の概要は表 8.12 のとおりであった。また、52 週時点での有害事象及び副作用の発現割合は表 8.13 のとおりであった。

表 8.12 JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験における安全性の概要

試験番号	JR-031-201/202 試験	JR-031-301 試験
評価例数	14	25
有害事象	14 (100)	25 (100)
副作用	13 (92.9)	22 (88.0)
重篤な有害事象	13 (92.9)	22 (88.0)
死亡	5 (35.7)	12 (48.0)
投与中止に至った有害事象	1 (7.1)	4 (16.0)
例数 (%)		

表 8.13 JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験における 10%以上の症例に認められた有害事象

有害事象名	有害事象	副作用
評価例数	39	39
発現例数	39 (100)	35 (89.7)
感染症および寄生虫症		
肺炎	9 (23.1)	4 (10.3)
敗血症	8 (20.5)	3 (7.7)
菌血症	6 (15.4)	1 (2.6)
帶状疱疹	6 (15.4)	1 (2.6)
感染	6 (15.4)	1 (2.6)
CMV 血症	6 (15.4)	3 (7.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	11 (28.2)	5 (12.8)
血栓性微小血管症	7 (17.9)	3 (7.7)
免疫系障害		
慢性 GVHD	13 (33.3)	2 (5.1)
代謝および栄養障害		
低カルシウム血症	4 (10.3)	0 (0)
低カリウム血症	4 (10.3)	2 (5.1)
低マグネシウム血症	4 (10.3)	1 (2.6)

精神障害			
	譫妄	4 (10.3)	1 (2.6)
神経系障害			
	頭痛	5 (12.8)	1 (2.6)
	傾眠	5 (12.8)	1 (2.6)
血管障害			
	高血圧	8 (20.5)	4 (10.3)
胃腸障害			
	便秘	10 (25.6)	1 (2.6)
	嘔吐	9 (23.1)	2 (5.1)
	下痢	6 (15.4)	0 (0)
	恶心	6 (15.4)	2 (5.1)
	口内炎	6 (15.4)	2 (5.1)
	腹痛	5 (12.8)	1 (2.6)
	痔核	4 (10.3)	0 (0)
肝胆道系障害			
	肝機能異常	13 (33.3)	8 (20.5)
皮膚および皮下組織障害			
	褥瘡性潰瘍	6 (15.4)	0 (0)
	発疹	5 (12.8)	1 (2.6)
	皮膚剥脱	4 (10.3)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害			
	関節痛	6 (15.4)	0 (0)
腎および尿路障害			
	腎機能障害	6 (15.4)	1 (2.6)
	出血性膀胱炎	5 (12.8)	3 (7.7)
	腎障害	5 (12.8)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
	発熱	10 (25.6)	7 (17.9)
	浮腫	9 (23.1)	4 (10.3)
臨床検査			
	白血球数減少	20 (51.3)	7 (17.9)
	血小板数減少	17 (43.6)	11 (28.2)
	血中カリウム減少	10 (25.6)	1 (2.6)
	尿中血陽性	8 (20.5)	3 (7.7)
	γ-GTP 増加	7 (17.9)	5 (12.8)
	好中球数減少	7 (17.9)	2 (5.1)
	C-反応性蛋白增加	6 (15.4)	1 (2.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.8)	1 (2.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	5 (12.8)	5 (12.8)
	白血球数増加	5 (12.8)	3 (7.7)
	血圧低下	4 (10.3)	2 (5.1)
	ヘモグロビン減少	4 (10.3)	3 (7.7)
	リンパ球数減少	4 (10.3)	2 (5.1)
	体重減少	4 (10.3)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

また、280 試験において、プラセボ群と比較して Prochymal 群において 5%以上多く認められた有害事象は、表 8.14 のとおりであった。両群での発現割合の差が 10%以上の有害事象は、錯乱状態のみであった。錯乱状態の発現割合の差が 10%以上であった理由として、錯乱状態が認められた被験者のうち疼痛に対してモルヒネを使用している被験者が Prochymal 群で多かった（Prochymal 群 15/30 例、プラセボ群 1/6 例）ことが影響したと考えられた。その他の有害事象については Prochymal 群の発現割合が高くなっ

た理由は明らかではないものの、ブドウ球菌性菌血症、腸球菌性菌血症、水分過負荷、振戦及び呼吸困難各1例を除き因果関係は否定されている。なお、これらの有害事象のJR-031-201/202試験及びJR-031-301試験における発現状況も、あわせて表8.14に示した。

表8.14 280試験においてProchymal群で5%以上多く認められた有害事象とJR-031-201/202試験及びJR-031-301試験における発現状況

有害事象名	280試験		JR-031-201/202試験、JR-031-301試験
	Prochymal群	プラセボ群	
評価例数	163	81	39
肺炎	22 (13.5)	6 (7.4)	9 (23.1)
ブドウ球菌性菌血症	21 (12.9)	5 (6.2)	0 (0)
腸球菌性菌血症	12 (7.4)	1 (1.2)	0 (0)
低カリウム血症	37 (22.7)	12 (14.8)	4 (10.3)
高血糖	35 (21.5)	11 (13.6)	3 (7.7)
高カリウム血症	23 (14.1)	4 (4.9)	1 (2.6)
食欲減退	18 (11.0)	3 (3.7)	2 (5.1)
水分過負荷	17 (10.4)	4 (4.9)	0 (0)
錯乱状態	30 (18.4)	6 (7.4)	0 (0)
不眠症	23 (14.1)	6 (7.4)	2 (5.1)
不安	23 (14.1)	5 (6.2)	1 (2.6)
振戦	21 (12.9)	5 (6.2)	1 (2.6)
浮動性めまい	9 (5.5)	0 (0)	0 (0)
高血圧	30 (18.4)	7 (8.6)	8 (20.5)
呼吸困難	30 (18.4)	10 (12.3)	1 (2.6)
腹部膨満	16 (9.8)	2 (2.5)	1 (2.6)
血便排泄	9 (5.5)	0 (0)	1 (2.6)
発疹	19 (11.7)	5 (6.2)	5 (12.8)
粘膜の炎症	12 (7.4)	1 (1.2)	0 (0)
血中クレアチニン増加	11 (6.7)	1 (1.2)	1 (2.6)

例数 (%)

MedDRA/J ver.16.1

機構は、本品の安全性について以下のように考える。

JR-031-201/202試験及びJR-031-301試験における死亡を含む重篤な有害事象、並びに280試験でプラセボ群と比較してProchymal群で発現割合が高かった有害事象等から、肝機能障害、感染症、原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進リスク、造腫瘍性及びがん化のリスク、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、免疫応答に起因すると考えられる事象）、胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現に着目して検討を行った。その結果、以下の各項で述べるように、本品においては上記有害事象の発現に注意すべきであると考えることから、緊急時に十分対応できる施設において、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、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で使用されることが必要であり、当該対応がなされるのであれば本品は忍容可能であると判断した。ただし、本品の使用経験は限られていることから、有害事象の発現状況や対処法について医療現場に情報提供を行うことに加えて、製造販売承認後も安全性情報の収集に努め、得られた情報を適切に医療現場にフィードバックすることが必要であると判断した。

本品の8.5.3. 安全性についての項における以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8.5.3.1. 肝機能障害

申請者は、本品投与時の肝機能障害について以下のように説明した。

JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験で認められた死亡例 17 例のうち、初回投与後に血中ビリルビンの上昇を伴う重篤な肝機能の悪化が生じ死亡に至った症例が 7 例（JR-031-201/202 試験 2 例、JR-031-301 試験 5 例）認められた。死亡に至った 7 例の状況は表 8.15 のとおりであった。

表 8.15 重篤な肝機能の悪化により死亡に至った被験者の状況

試験番号	年齢	性別	総投与回数	死亡に至った有害事象	初回投与から死亡に至った有害事象発現までの日数	肝臓病理所見による診断
JR-031-201/202 試験 ^{a)}	■	男性	3	静脈閉塞性肝疾患	6	肝中心静脈閉塞症疑い
	■	男性	5	肝機能異常・多臓器不全	20・35	虚血性胆管肝障害
JR-031-301 試験 ^{b)}	■	女性	9	肝 GVHD	21	-
	■	男性	7	血栓性微小血管症	17	-
	■	男性	7	敗血症	66	-
	■	男性	8	敗血症	27	-
	■	男性	12	多臓器不全	54	-

例数 (%)

^{a)} MedDRA/J ver. 13.1

^{b)} MedDRA/J ver. 16.1

肝機能障害に関連する有害事象の JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験における発現状況は表 8.16 のとおりであり、上記死亡例を除くその他の重篤な有害事象は、肝機能異常 6 例（15.4%）及び胆囊胆管炎 1 例（2.6%）であった。なお、これらの肝機能障害に関連する有害事象の 280 試験における発現状況もあわせて表 8.16 に示した。

表 8.16 肝機能障害関連有害事象

有害事象名	JR-031-201/202 試験、 JR-031-301 試験	280 試験 ^{a)}	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	153	77
肝胆道系障害	22 (56.4)	43 (28.1)	22 (28.6)
肝機能異常	13 (33.3)	2 (1.3)	1 (1.3)
肝障害	3 (7.7)	3 (2.0)	0 (0)
薬物性肝障害	3 (7.7)	0 (0)	0 (0)
急性胆嚢炎	1 (2.6)	2 (1.3)	2 (2.6)
胆石症	1 (2.6)	2 (1.3)	0 (0)
静脈閉塞性肝疾患	1 (2.6)	1 (0.7)	0 (0)
慢性胆嚢炎	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
過形成性胆嚢症	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
胆囊胆管炎	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
高ビリルビン血症	0 (0)	18 (11.8)	12 (15.6)
黄疸	0 (0)	11 (7.2)	3 (3.9)
肝不全	0 (0)	3 (2.0)	1 (1.3)
胆嚢炎	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
胆嚢腫大	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
胆管結石	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.3)
肝腫大	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.3)
肝病変	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.3)
胆汁うつ滞	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)

肝壊死	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
肝腎症候群	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
胆管閉塞	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
肝腎不全	0 (0)	0 (0)	2 (2.6)
胆管炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
肝炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
肝脾腫大	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

a) mITT 集団のうち JSHCT ガイドラインの GVHD グレード II～IV に該当する集団

JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験において肝機能の悪化により死亡した症例の被験者背景を検討したところ、原疾患の種類、移植の分類、GVHD 予防薬剤の種類等に明らかに肝機能悪化に関連する因子は認められず、特定の背景因子を有する集団において肝機能悪化のリスクが高くなるような傾向は認められなかった。

機構は、肝機能障害は肝 GVHD (慢性 GVHD 含む)、造血幹細胞移植後の合併症 (静脈閉塞性肝疾患、血栓性微小血管症、感染等) 又は本品以外の薬剤による薬剤性肝障害として出現しうる事象ではあるものの、本品投与後に肝機能障害が出現し死亡に至った被験者が認められていることから、注意が必要と考える。得られている情報を添付文書や資材等を用いて医療現場に情報提供することに加えて、本品投与後は適切に肝機能のモニタリングを行い、肝機能障害発現時には肝疾患に関して十分な知識と経験を有する医師と連携し、病理組織学的検査を含む各種臨床検査を実施の上原因検索及び原因に応じた治療が行える体制下で、本品を投与する必要があると判断した。

8.5.3.2. 感染症

申請者は、感染症について以下のように説明した。

JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験における感染症関連の有害事象の発現状況は、表 8.17 のとおりであった。死亡例は敗血症 2 例、肺炎 2 例であり、死亡を除くその他の重篤な有害事象は敗血症 6 例、肺炎、帯状疱疹及び敗血症性ショック各 3 例、菌血症、感染、CMV 性腸炎及び腎孟膀胱炎各 1 例であった。なお、これらの感染症関連の有害事象の 280 試験における発現状況もあわせて表 8.17 に示した。

表 8.17 JR-031-201/202 試験、JR-031-301 試験及び 280 試験において 5%以上の症例に認められた
感染症に関する有害事象の発現状況

有害事象名	JR-031-201/202 試験、 JR-031-301 試験	280 試験 ^{a)}	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	153	77
感染症及び寄生虫	36 (92.3)	138 (90.2)	64 (83.1)
肺炎	9 (23.1)	21 (13.7)	6 (7.8)
敗血症	8 (20.5)	19 (12.4)	6 (7.8)
菌血症	6 (15.4)	14 (9.2)	8 (10.4)
CMV 血症	6 (15.4)	12 (7.8)	8 (10.4)
帯状疱疹	6 (15.4)	3 (2.0)	1 (1.3)
感染	6 (15.4)	2 (1.3)	0 (0)
副鼻腔炎	3 (7.7)	7 (4.6)	4 (5.2)
敗血症性ショック	3 (7.7)	6 (3.9)	2 (2.6)
細菌感染	3 (7.7)	6 (3.9)	1 (1.3)

口腔ヘルペス	3 (7.7)	3 (2.0)	0 (0)
鼻咽頭炎	3 (7.7)	0 (0)	2 (2.6)
蜂巣炎	2 (5.1)	9 (5.9)	2 (2.6)
口腔カンジダ症	2 (5.1)	8 (5.2)	2 (2.6)
医療機器関連感染	2 (5.1)	6 (3.9)	4 (5.2)
上気道感染	2 (5.1)	1 (0.7)	4 (5.2)
胃腸炎	2 (5.1)	1 (0.7)	1 (1.3)
外耳炎	2 (5.1)	1 (0.7)	1 (1.3)
気管支炎	2 (5.1)	0 (0)	2 (2.6)
爪園炎	2 (5.1)	0 (0)	1 (1.3)
偽膜性大腸炎	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)
感染性腸炎	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)
CMV 感染	1 (2.6)	25 (16.3)	10 (13.0)
クレブシエラ感染	1 (2.6)	8 (5.2)	3 (3.9)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	20 (13.1)	4 (5.2)
ブドウ球菌感染	0 (0)	18 (11.8)	5 (6.5)
B K ウイルス感染	0 (0)	14 (9.2)	5 (6.5)
腸球菌感染	0 (0)	12 (7.8)	7 (9.1)
腸球菌性菌血症	0 (0)	12 (7.8)	1 (1.3)
アデノウイルス感染	0 (0)	8 (5.2)	5 (6.5)
カンジダ感染	0 (0)	8 (5.2)	2 (2.6)
腸球菌性敗血症	0 (0)	5 (3.3)	4 (5.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0)	2 (1.3)	7 (9.1)
細菌性尿路感染	0 (0)	2 (1.3)	4 (5.2)
ウイルス性出血性膀胱炎	0 (0)	1 (0.7)	6 (7.8)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

^{a)} mITT 集団のうち JSHCT ガイドラインの GVHD グレード II～IVに該当する集団

機構は、感染症は造血幹細胞移植後の合併症又はステロイドを含む免疫抑制作用を有する薬剤の使用に伴って出現する事象ではあるものの、本品投与後に死亡例が認められていること、280 試験では感染症の発現割合が Prochymal 群でプラセボ群を上回っていることから、得られている情報を添付文書や資材等を用いて医療現場に情報提供し、注意喚起が必要と考える。

8.5.3.3. 原疾患の再発

申請者は、原疾患の再発について以下のように説明した。

JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験における原疾患の再発について、原疾患別にみると、急性骨髓性白血病 3/11 例 (27.3%)、急性リンパ球性白血病 0/12 例 (0%)、骨髄異形成症候群 0/6 例 (0%)、その他 0/11 例 (0%) であった。また、280 試験 (mITT) では、Prochymal 群で 13/163 例 (8.0%) 及びプラセボ群で 8/81 例 (9.9%) であり、このうち急性骨髓性白血病の再発は Prochymal 群 7/163 例 (4.3%)、プラセボ群 3/81 例 (3.7%) であった。このように、原疾患の再発に関する事象全体では明らかに異なることはなかった。なお、hMSC による急性 GVHD 治療の原疾患再発リスクを検討した研究 (*Leuk Lymphoma* 2015; 26: 1-14、*Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 97-104) では、hMSC 投与群と非投与群では原疾患の再発率に差異は認められなかったことが報告されている。

機構は、原疾患の再発は急性 GVHD の治療方針及び生命予後に影響を及ぼす重要な事象であり、本品を使用する際にも十分な注意が必要と考える。また申請者の示すとおり、hMSC による治療後の原疾

患再発リスクに関する知見は徐々に集積されてきているのが現状と考える。したがって、得られている情報を添付文書や資材等を用いて医療現場に情報提供することに加えて、造血幹細胞移植に関する知識を有する医師の下で、適切にモニタリングを行いながら本品を投与する必要があると判断した。

8.5.3.4. 原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進リスク

申請者は、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスクについて、以下のように説明した。

JR-031-201/202 試験では、本品の投与を計 12 回受けた後に転移性肝腫瘍が発見され、肝生検により乳癌の肝転移と診断された後に死亡した症例が 1 例報告されている。当該症例は骨髄移植の 2 年前に乳癌と診断されており、本品との因果関係は否定されている。

機構は、本品との因果関係は否定されているものの、本品投与後に既往の悪性腫瘍の転移・再発が発見された症例が確認されていること、また hMSC が産生する種々のサイトカインやケモカインが腫瘍の増殖を促進するという報告があること (*Cell Stem Cell* 2012; 11: 812-824) から、本品の投与に際して、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進に注意する必要があると考える。したがって、本品投与に際しては原疾患以外の悪性腫瘍の既往を確認するとともに、本品投与後は既往の悪性腫瘍の転移・再発について定期的に評価するように、資材等により注意喚起することが適切と判断した。

8.5.3.5. 造腫瘍性及びがん化のリスク

申請者は、造腫瘍性及びがん化のリスクについて、以下のように説明した。

JR-031-201/202 試験では本品投与後に CT (胸腹部、骨盤) 及び胸腹部レントゲン検査を、JR-031-301 試験では胸腹部レントゲン検査を行っているが、異所性の組織形成は認められなかった。280 試験を含む Prochymal を用いた臨床試験において、約 500 例中 1 例で腫瘍が報告されているが (208 試験、CTD 5.3.5.2.5)、DNA 検査により当該腫瘍から Prochymal 由来の DNA は検出されず、造血幹細胞移植 (臍帯血移植) のドナー由来及び被験者由来であることが確認されている。

また、本品について、非臨床試験において以下の点が報告されている。

- 本品は原料である骨髓液から起算して ■ 回程度の細胞分裂後には増殖能力を失うこと (p.9, 3.1.4. の項 参照)
- 各ドナー由来の DCB について、構成細胞の継代数を超えて培養した細胞を用いて染色体検査及び軟寒天コロニー形成試験を実施した結果、形質転換細胞が含まれていないこと (p.11, 3.1.5.1. の項 参照)
- SCID マウスを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験において、腫瘍形成及びがん化に関連する所見は認められていないこと (p.25, 7.1.の項 参照)

機構は、JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験において異所性組織形成は認められていないものの、本品投与症例数が極めて限定的であること、また本品は様々な組織への分化能を有することから、本品投与後の異所性組織形成の発現について引き続き情報収集の上、定期的に評価する必要があると判断した。

8.5.3.6. 同種細胞を静脈内投与した際のリスク

機構は、本品が同種由来 hMSC の製品であることから、hMSC の静脈内投与に起因するリスク¹³及び同種由来細胞の投与に起因するアレルギー反応のリスクとして、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について検討した。

<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>

本品又は Prochymal が投与された日又は翌日に出現した、肺における循環障害に起因すると考えられる有害事象¹⁴は表 8.18 に示すとおりであった。JR-031-201 試験において 1 例に重度の酸素飽和度低下が認められたが、当該症例では静脈閉塞性肝疾患に伴う腹水貯留による圧迫性無気肺が原因と考えられ、

表 8.18 肺における循環障害に起因すると考えられる有害事象

有害事象名	JR-031-201 試験及び R-031-301 試験	280 試験	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	163	81
肺の循環障害に該当する有害事象	5 (12.8)	43 (26.4)	17 (21.0)
呼吸困難	1 (2.6)	8 (4.9)	2 (2.5)
低酸素症	1 (2.6)	8 (4.9)	1 (1.2)
酸素飽和度低下	1 (2.6)	2 (1.2)	0 (0)
失神寸前の状態	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
痰貯留	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
頻脈	0 (0)	8 (4.9)	1 (1.2)
低血圧	0 (0)	5 (3.1)	5 (6.2)
咳嗽	0 (0)	5 (3.1)	3 (3.7)
しゃっくり	0 (0)	4 (2.5)	0 (0)
失神	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)
心房細動	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)
労作性呼吸困難	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)
呼吸不全	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)
胸痛	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)
上室性頻脈	0 (0)	2 (1.2)	1 (1.2)
心房粗動	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)
体位性めまい	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.2)
湿性咳嗽	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.2)
浮動性めまい	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
低換気	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
呼吸性アルカローシス	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
呼吸抑制	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
呼吸窮迫	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
頻呼吸	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
咯血	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)
起立性低血圧	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)
ヲ音	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

¹³ 投与される hMSC が本来血液中に大量に循環する細胞ではないこと

¹⁴ MedDRA HLT :「肺血管障害」、「呼吸器系障害 NEC (「気道障害 NEC (HLT)」及び「上気道徴候および症状 (HLT) を除く」)」、「不整脈」、「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」及び HLT :「呼吸困難」、「血液ガスおよび pH 検査」に該当する事象。

本品との因果関係は否定されている。280 試験ではプラセボ群と比較して Prochymal 群で重度の有害事象の発現割合が高く、7 例に重度の低酸素症が認められた。

本品又は Prochymal が投与された日又は翌日に出現した、細胞塞栓及び血栓形成による局所循環障害に起因すると考えられる有害事象¹⁵は表 8.19 に示すとおりであった。JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験において血栓性微小血管症 4 例を含む計 6 例（15.4%）が認められている。

表 8.19 細胞塞栓及び血栓形成による局所循環障害に起因すると考えられる有害事象

有害事象名	JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験	280 試験	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	163	81
細胞塞栓及び局所循環障害に該当する有害事象	6 (15.4)	5 (3.1)	2 (2.5)
血栓性微小血管症	4 (10.3)	2 (1.2)	0 (0)
播種性血管内凝固	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
静脈閉塞性肝疾患	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
血栓性血小板減少性紫斑病	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.2)
不全片麻痺	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
深部静脈血栓症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
注入部位血栓	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

<血管内溶血に起因すると考えられる事象¹⁶>

本品又は Prochymal が投与された日又は翌日に出現した、血管内溶血に起因すると考えられる有害事象は表 8.20 に示すとおりであった。JR-031-201 試験において重度の貧血 1 例が認められており、本品との因果関係は否定されていない。また、280 試験では Prochymal 群で重度の血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症が 4 例及び 2 例に認められているが、高ビリルビン血症 1 例を除き因果関係は否定されている。

表 8.20 血管内溶血に起因すると考えられる有害事象

有害事象名	JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験	280 試験	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	163	81
血管内溶血に該当する有害事象	12 (30.8)	41 (25.2)	16 (19.8)
貧血	4 (10.3)	8 (4.9)	6 (7.4)
血中乳酸脱水素酵素增加	4 (10.3)	7 (4.3)	0 (0)
γ-GTP 増加	3 (7.7)	1 (0.6)	0 (0)
血中ビリルビン増加	2 (5.1)	6 (3.7)	1 (1.2)
ヘモグロビン減少	2 (5.1)	2 (1.2)	1 (1.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.6)	2 (1.2)	2 (2.5)
ハプトグロビン減少	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
高ビリルビン血症	0 (0)	6 (3.7)	4 (4.9)
肝機能検査異常	0 (0)	6 (3.7)	2 (2.5)
アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	4 (2.5)	0 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	4 (2.5)	2 (2.5)
黄疸	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)
脾腫	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)
肝酵素上昇	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)

¹⁵ MedDRA 「塞栓および血栓 (SMQ)」に該当する事象。

¹⁶ MedDRA HLT :「溶血 NEC」、「溶血性貧血 NEC」、「貧血 NEC」、「肝機能検査」及び PT :「脾腫」、「ヘモグロビン異常」、「ヘモグロビン減少」、「血中乳酸脱水素酵素異常」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「ハプトグロビン異常」、「ハプトグロビン減少」、「尿中ウロビリノーゲン増加」に該当する事象。

	血中乳酸脱水素酵素異常	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
	ヘモグロビン異常	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
	溶血	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
	黄疸眼	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)

例数 (%)
MedDRA/J ver. 16.1

<免疫応答に起因すると考えられる事象¹⁷>

本品又は Prochymal が投与された日又は翌日に出現した、免疫応答に起因すると考えられる有害事象は表 8.21 に示すとおりであった。JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験では、アレルギー反応を予防するため、前投薬として本品の投与開始前 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）及び／又はマレイン酸クロルフェニラミン（成人量として 5～10 mg）がすべての被験者に投与され、約 7 割の被験者において両剤が投与された。JR-031-201 試験において重度の有害事象として発疹が 1 例に認められており、当該症例では全身性の皮疹が認められ、本品との因果関係は否定されていない。また、280 試験では Prochymal 群で発疹が 7 例（4.3%）に認められているが、免疫応答に起因すると考えられる変化に該当する有害事象全体の発現割合及び重症度について、Prochymal 群とプラセボ群で明らかな違いはなかった。

表 8.21 免疫応答に起因すると考えられる有害事象

有害事象名	JR-031-201 試験及 び JR-031-301 試験	280 試験	
		Prochymal 群	プラセボ群
評価例数	39	163	81
免疫応答に該当する有害事象	6 (15.4)	26 (16.0)	13 (16.0)
発疹	1 (2.6)	7 (4.3)	2 (2.5)
口内炎	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.2)
顔面腫脹	1 (2.6)	1 (0.6)	0 (0)
アレルギー性輸血反応	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.2)
眼瞼浮腫	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
皮膚剥脱	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
全身性浮腫	0 (0)	4 (2.5)	3 (3.7)
そう痒症	0 (0)	4 (2.5)	0 (0)
紅斑	0 (0)	3 (1.8)	2 (2.5)
呼吸不全	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)
水疱	0 (0)	2 (1.2)	1 (1.2)
結膜炎	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)
肺臓炎	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.2)
皮膚炎	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
潮紅	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
紅斑性皮疹	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
呼吸窮迫	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
喘鳴	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
限局性浮腫	0 (0)	0 (0)	2 (2.5)
光線過敏性反応	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)

例数 (%)
MedDRA/J ver. 16.1

機構は、hMSC 等の同種細胞を静脈内投与した際のリスクについては、今後も引き続き情報収集することに加え、本品の静脈内投与に起因すると考えられる症状が認められた場合に投与中止の判断や有害

¹⁷ MedDRA 「過敏症 (SMQ)」に該当する事象。

事象に対する対処が速やかになされるよう、緊急時に十分対応できる施設において、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本品が投与される必要があると考える。また、得られている情報を添付文書や資材等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査等における継続的な情報収集を行い、新たな知見が得られた際には、遅滞なく患者及び医療関係者に対し情報提供することが必要と判断した。

8.5.3.7. その他

JR-031-201/202 試験及びJR-031-301 試験において認められた死亡を含む重篤な有害事象のうち、胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現状況については表 8.22 のとおりであった。

表 8.22 JR-031-201/202 試験及びJR-031-301 試験における胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現状況

年齢	性別	総投与回数	基本語	初回投与から発現までの日数	転帰	因果関係
■	女性	11	胃腸出血	68	死亡	あり
			湿疹	132	未回復	あり
	男性		胃腸出血	120	回復	あり
			胃腸出血	160	回復	あり
■	女性	12	胃腸出血	295	回復	あり
			血中カリウム減少	74	回復	なし
	女性		低カリウム血症	3	回復	なし
			高血糖	64	回復	なし
■	男性	11	低カリウム血症	53	回復	あり
■	女性	7	高血糖	241	軽快	なし
■	女性	7	高血圧性脳症	182	回復	なし
■	男性	3	急性腎不全	13	未回復	なし
■	男性	12	腎障害	8	回復	あり

MedDRA/J ver. 16.1

機構は、これらの有害事象は造血幹細胞移植後の合併症として出現しうる事象であるが、JR-031-201/202 試験及びJR-031-301 試験において胃腸出血で死亡に至った症例、湿疹及び腎障害で転帰が未回復の症例が認められたことから、得られている情報を資材等により情報提供する必要があると考える。

8.5.4. 効能、効果又は性能について

本品の申請効能、効果又は性能は「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」と設定されていた。

申請者は、本品の効能、効果又は性能について、以下のように説明した。

JR-031-301 試験では、副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られないグレードⅢ又はⅣの急性 GVHD 患者に対する本品の一定の有効性が示された。急性 GVHD の治療においては本邦ではガイドラインで副腎皮質ステロイド剤が一次治療として確立されていることから、本品が一次治療として使用されることはないと考えられ、あえて効能、効果又は性能に「副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない」ことを付す意義は乏しいと考え、本品と同じ臨床的位置付けである ATG の効能又は効果と同一の「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」とすることが妥当と考える。

機構は、本品の効能、効果又は性能について以下のように考える。

急性 GVHD の一次治療としては副腎皮質ステロイド剤が確立されているものの、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す急性 GVHD 患者の予後は不良であり、ステロイドパルス療法や ATG、CSP、TAC、MMF 等の免疫抑制剤による二次治療についても、治療成績は十分なものではない。この点を踏まえ、臨床試験で示された本品のベネフィット・リスクから、本品を副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性 GVHD に対する治療選択肢の一つとなると判断し（p.34, 8.5.1.の項 参照）、本品の効能、効果又は性能を「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」とした上で、副腎皮質ステロイド剤で十分な治療効果が得られない患者に対して使用することを注意喚起することが適切と判断した。

適用対象については、JR-031-301 試験の対象集団が JSHCT ガイドラインのグレードⅢ又はⅣに該当する患者であったことから、添付文書における「臨床成績」の項に試験対象集団を明記した上で、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において、以下の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 副腎皮質ステロイド剤で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
- ・ 本品の投与に際しては、急性 GVHD の重症度等、「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。
- ・ 本品投与による肝機能障害等のリスクがあること、及び本品投与症例数が極めて限られたことから、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こと。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8.5.5. 用法及び用量又は使用方法について

8.5.5.1. 用法及び用量について

本品の申請用法及び用量は以下のとおりであった。

通常、1 日 1 回体重 1kgあたりヒト間葉系幹細胞として 2×10^6 個を、生理食塩液であらかじめ希釈して、緩徐に点滴静注する。原則として 1 週間に 2 回計 8 回、4 週間投与する（投与間隔は 3 日以上とする）。なお、症状の程度に応じて 1 週間に 1 回計 4 回、4 週間継続して投与することができる。

申請者は、用法及び用量の適切性について、以下のように説明した。

280 試験の用法及び用量が 1 回あたり 2.0×10^6 個/kg を 1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回投与）と設定されていたことに基づいて、JR-031-301 試験の用法及び用量を同一の設定とした。

280 試験の用法及び用量は、Prochymal を用いて成人の急性 GVHD 患者を対象として実施した 2 つの臨床試験（260 試験（*Biol. Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 804-11））及び 270 試験（Osiris 社治験総括報告書）において、1 回あたり 2.0 又は 8.0×10^6 個/kg を計 2 回投与した 2 用量間に有効性及び安全性上の臨床的な違いは認められなかったこと、Prochymal 投与により CR に至った後に急性 GVHD の再燃が認められた被験者がいたため計 2 回の投与では有効性が限定的と考えられたこと（260 試験）、及び 1 回あたり 8.0×10^6 個/kg を計 8 回投与（投与間隔 72 時間以上）した場合の忍容性が認められたこと（270 試験）に基づき設定された。

また、JR-031-301 試験では、1 回 2×10^6 個/kg を 1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）投与に加え、初回投与から 4 週間後の時点で PR 又は MR である場合には 1 週間に 1 回、4 週間（計 4 回）の継続投与を可能としていた。なお、初回投与時以降に CR が観察された被験者のうち、10 週間後

の観察時点以前にグレードⅡ～ⅣのGVHDが再燃した場合には、1週間に2回、4週間（投与間隔は3日以上、計8回）の再投与も可能としていた。JR-031-301試験により本品の有効性が示されたこと、継続投与を実施した9/15例で28日間以上継続するCRが達成されたこと、さらにCRが観察された後に急性GVHDの再燃が認められた被験者1例に対して本品を再投与した結果、28日間以上継続するCRを達成したことより、JR-031-301試験での上記用法及び用量に基づき本品の用法及び用量を設定することは適切と考えた。

機構は、本品について、用法及び用量の探索試験は実施されておらず、至適な用法及び用量は明らかでないと考える。しかしながら、JR-031-301試験で設定された用法及び用量において本品の一定の有効性が示されていることから、本品の用法及び用量を申請どおりの内容とすることは可能と考える。ただし、継続投与については、4週間後の時点でPR又はMRである場合に限り継続投与可能であることを、用法及び用量に関連する使用上の注意に記載する必要があると判断した。また、製造販売承認後も引き続き製造販売後調査等において継続投与の安全性について情報収集し、医療現場に適切に情報提供を行うことが必要であると考える。

8.5.5.2. 本品の投与速度について

申請時に設定された本品の投与速度は、以下のとおりであった。

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、他剤とは混注せずに、緩徐に点滴静注する。なお、体重が50kg以下の患者については、10分以上かけて、緩徐に点滴静注する。

申請者は、投与速度の適切性について、以下のように説明した。

投与速度は、280試験を含むProchymalの臨床試験において4～6mL/分で投与され、忍容可能であったことに基づき、JR-031-201試験及びJR-031-301試験においても同一の投与速度を設定した結果、投与速度に起因すると考えられる事象は認められなかった。投与液の安定性試験において、22.4～26.7℃における[REDACTED]は投与液調製後●時間までは■%以上であることから、希釀後室温で保管し3時間以内に投与を開始すれば、4mL/分を下回る速度での投与であっても品質的には問題ないと考える。ただし、安全性を確保するために緩徐に投与することが重要であることから、上限を規定することは必要と考え、「4mL/分を目安に6mL/分以下の速度で緩徐に」と設定した。

機構は、本品の使用方法についてはJR-031-201試験及びJR-031-301試験において一定の有効性及び安全性が確認されていることから、申請者の説明は受入れ可能と考え、本品の投与速度を申請どおり設定することは可能と判断した。

8.5.5.3. 他の薬剤との併用の注意喚起について

申請者は、他の薬剤との併用について、以下のように説明した。

JR-031-201試験及びJR-031-301試験では、対症療法以外の急性GVHDの治療（二次治療）は併用禁止としており、GVHDの予防治療として本品投与前から使用されていたCSP、TAC、ATG、MMF、メトトレキサート又は副腎皮質ステロイド（標準治療として投与されたものを含む）を継続する場合には、本品の投与期間中は增量を行わない（ただし、CSP及びTACの血中濃度を至適トラフに維持する範囲で

増量すること、CSP と TAC の相互切替え（JR-031-301 試験のみ）、ステロイド減量中の増悪により本品初回投与時の量を上限として再增量することは可とした）ことを規定していた。このため、二次治療薬を併用した場合の影響を評価することはできないが、二次治療薬の併用を可としていた Prochymal の臨床試験の情報を考慮すると、二次治療薬の併用を制限する又は何らかの注意喚起をする必要性は低いと考える。

機構は、本品と JSHCT ガイドラインにおいて二次治療と位置付けられている薬剤との併用における忍容性が確認されていることから、申請者の説明は受入れ可能と考え、緊急時に十分対応できる施設において、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投与される場合には、当該薬剤との併用は許容可能と考える。ただし、通常の二次治療として使用される他の薬剤への本品の上乗せ効果を検討した Prochymal の 280 試験についての情報、及び JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験における他の薬剤との併用に関する規定については、資材等において情報提供する必要があると考える。

8.5.5.4. 休止・中止・再開基準について

申請者は、本品の休止・中止・再開基準について、以下のように説明した。

JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験においては、治験実施計画書で「投与中に、処置を必要とするような呼吸状態の悪化やバイタルサインの変化、経皮酸素飽和度の低下（経皮酸素飽和度 90%未満が 3 分以上持続する場合）等が確認され、治験責任医師又は治験分担医師により、当該事象が本品の投与に関連する可能性が高いと判断された場合」に本品投与（点滴）を中止することを規定していた。なお、いずれの試験も投与再開の基準は規定していなかった。JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験で上記規定により本品の投与が中止された被験者はいなかった。

一方で、280 試験においては、治験実施計画書で「oximetry 数値の如何にかかわらず、被験者が多呼吸、チアノーゼ、息切れ等の呼吸障害の症候又は徵候を示した場合」又は「被験者の呼吸困難の症状の有無にかかわらず、経皮酸素飽和度が持続的に 3～5 分にわたり 85%未満に下がった場合」に Prochymal 投与を中止することが規定されていた。なお、投与再開の基準は規定されていなかった。280 試験では 3 例で低酸素症、酸素飽和度低下及び胸痛（各 1 例）が認められ、Prochymal の投与が休止又は中止されたが、酸素飽和度低下の 1 例は酸素投与の上で、また胸痛の 1 例は約 3 分で症状が消失したことから、いずれも投与が再開され、投与を完了した。

以上より、JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験における投与中止の基準は、投与時の呼吸状態やバイタルサイン、経皮酸素飽和度の変化に着目した妥当なものであったと考えることから、製造販売後も当該設定に準じることが望ましいと考える。また、投与再開の基準については、医師の判断で適切に再開されると考えられることから、基準を設ける必要性は高くないものと考える。

機構は、JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験で、設定された本品投与中の呼吸状態、バイタルサイン及び経皮酸素飽和度に基づく投与中止基準に該当したため投与中止となった被験者は認められなかつたものの、JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験と同様に患者の状態を慎重に観察し、必要に応じて本品の投与を中止する等の処置を速やかにとることが安全性確保のために必要と考える。また、投与再開については、投与中に出現した事象の原因及び本品投与との関連性を検討した上で、個々の患者の状態を考慮し検討されるべきと考え、特段の基準設定は不要と判断した。

8.5.5.5. 再投与について

申請者は、再投与について、以下のように説明した。

JR-031-301 試験においては、初回投与から 4 週後の時点で CR が観察された被験者のうち、投与終了 10 週間以内にグレード II～IV の GVHD が再燃した場合には、1 週間に 2 回、4 週間（投与間隔は 3 日以上、計 8 回）の再投与を可能としていた。JR-031-301 試験において、CR が観察された 1 週間後に急性 GVHD の再燃が認められた被験者 1 例に対して本品を再投与した結果、28 日間以上継続する CR を達成したことから、再投与の規定を設定することは適切と考えた。

機構は、JR-031-301 試験で急性 GVHD の再燃により再投与の規定に該当した患者 1 例において、本品の再投与後に CR に至ったことが確認されていることから、本品の再投与は可能と判断した。したがって、JR-031-301 試験で規定された本品の用法及び用量における再投与の規定、及び JR-031-301 試験の再投与例の情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。また、急性 GVHD の再燃に対する再投与の有効性及び安全性については、製造販売承認後も引き続き製造販売後調査等において情報収集し、医療現場に適切に情報提供を行うことが必要であると考える。

8.5.6. 小児患者について

申請者は、小児における本品の有効性及び安全性について、以下のように説明した。

JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験に組み入れられた小児例（15 歳未満）は 3 例（4 歳、5 歳、6 歳）であった。有効性は表 8.23 のとおりであり、28 日間以上継続する CR を達成した被験者は 1 例であった。

表 8.23 年齢別の有効性評価

試験番号	GVHD グレード	年齢	28 日間以上継続する CR	初回投与後 24 週までの生存の有無
JR-031-201	全被験者（II～IV）	15 歳未満	100 (1/1)	100 (1/1)
		15 歳以上	53.8 (7/13)	76.9 (10/13)
	III 又は IV	15 歳未満	100 (1/1)	100 (1/1)
		15 歳以上	25.0 (1/4)	75.0 (3/4)
JR-031-301	全被験者（III 又は IV）	15 歳未満	0 (0/2)	100 (2/2)
		15 歳以上	52.2 (12/23)	56.5 (13/23)

達成割合（%）（達成例数／評価例数）

安全性は表 8.24 のとおりであり、小児例においてリスクが高くなるような有害事象は認められなかった。

表 8.24 年齢別の有害事象の発現割合

有害事象名	JR-031-201/202 試験、JR-031-301 試験		280 試験			
	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上
年齢	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上
評価例数	3	36	14	149	13	68
感染症および寄生虫症	3 (100)	33 (91.7)	11 (78.6)	135 (90.6)	9 (69.2)	58 (85.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）	0 (0)	3 (8.3)	1 (7.1)	20 (13.4)	0 (0)	12 (17.6)
血液およびリンパ系障害	3 (100)	20 (55.6)	1 (7.1)	75 (50.3)	1 (7.7)	27 (39.7)
免疫系障害	3 (100)	15 (41.7)	3 (21.4)	56 (37.6)	4 (30.8)	22 (32.4)
内分泌障害	0 (0)	2 (5.6)	3 (21.4)	19 (12.8)	1 (7.7)	9 (13.2)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	16 (44.4)	4 (28.6)	110 (73.8)	3 (23.1)	36 (52.9)

精神障害	0 (0)	8 (22.2)	2 (14.3)	89 (59.7)	1 (7.7)	30 (44.1)
神経系障害	2 (66.7)	16 (44.4)	3 (21.4)	64 (43.0)	5 (38.5)	33 (48.5)
眼障害	1 (33.3)	8 (22.2)	3 (21.4)	41 (27.5)	2 (15.4)	19 (27.9)
耳および迷路障害	0 (0)	2 (5.6)	0 (0)	4 (2.7)	1 (7.7)	4 (5.9)
心臓障害	0 (0)	5 (13.9)	2 (14.3)	54 (36.2)	2 (15.4)	18 (26.5)
血管障害	3 (100)	5 (13.9)	4 (28.6)	59 (39.6)	3 (23.1)	29 (42.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	12 (33.3)	8 (57.1)	95 (63.8)	7 (53.8)	42 (61.8)
胃腸障害	2 (66.7)	24 (66.7)	9 (64.3)	113 (75.8)	6 (46.2)	57 (83.8)
肝胆道系障害	2 (66.7)	20 (55.6)	1 (7.1)	43 (28.9)	4 (30.8)	18 (26.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	22 (61.1)	5 (35.7)	67 (45.0)	2 (15.4)	28 (41.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	11 (30.6)	2 (14.3)	71 (47.7)	4 (30.8)	33 (48.5)
腎および尿路障害	1 (33.3)	15 (41.7)	3 (21.4)	64 (43.0)	1 (7.7)	32 (47.1)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	3 (4.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	23 (63.9)	2 (14.3)	113 (75.8)	3 (23.1)	52 (76.5)
臨床検査	3 (100)	33 (91.7)	3 (21.4)	80 (53.7)	2 (15.4)	35 (51.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	15 (41.7)	1 (7.1)	28 (18.8)	1 (7.7)	16 (23.5)
外科および内科処置	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

機構は、小児急性 GVHD 患者に対する本品の投与経験は極めて限定的ではあるものの、以下の理由から、緊急時に十分対応できる施設において、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投与されることを前提に、小児患者を投与対象に含めることは可能と考える。また、小児患者に対する用法・用量は、成人と同一の設定とすることは可能と判断した。ただし、製造販売承認後も引き続き製造販売後調査等において情報を収集し、医療現場に適切に情報提供を行うことが必要であると判断した。

- ・ 小児においても、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示す造血幹細胞移植後の急性 GVHD に対する治療は確立されておらず、予後不良であること。
- ・ JR-031-201 試験において CR 例が認められていること。
- ・ JR-031-301 試験において小児患者に対する忍容性が確認されていること。

9. リスク分析に関する資料

申請者は、製造販売後の使用成績調査の計画について、以下のように説明した。

製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的として、本品が投与された急性 GVHD 患者を対象とした中央登録方式による製造販売後の使用成績調査（目標症例数：600 例、観察期間：52 週間）を計画している。目標症例数は、280 試験における最も低い有害事象の発現率が 0.6% であったことを踏まえ、発現率 0.6% の有害事象を、95% の検出力で少なくとも 1 例検出するためには必要な症例数は 500 例であることから、除外例を考慮して 600 例と設定した。また、観察期間は、JR-031-202 試験において 52 週を超えて本品との因果関係が否定できない安全性に関する新たな所見は認められていないことから、52 週間と設定した。

調査項目としては、患者情報、造血幹細胞移植の詳細、急性 GVHD 発症日、合併症、本品使用状況、臨床検査、急性 GVHD 評価、副作用・感染症及び併用薬剤・併用療法（GVHD の予防及び治療）を設定した。

機構は、製造販売後の使用成績調査の計画について、以下のように考える。

申請者が説明するように、JR-031-202 試験において、52 週以降において本品との因果関係が否定できない安全性情報は確認されていないことから、観察期間について申請者の設定通りとすることは可能と判断した。一方で、本品投与時の安全性情報は極めて限られていることから、再審査期間中に本品が投与された全症例を対象とする調査を実施する必要があると考える。また、調査項目として、JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験において死亡に至る有害事象として認められた肝機能障害及び感染症、並びに原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスク、造腫瘍性及びがん化のリスク、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、免疫応答に起因すると考えられる事象）、胃腸出血、皮膚障害及び腎機能障害を設定する必要があると考える。なお、本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本品に関する製造販売後の使用成績調査については、一定期間毎に副作用の発生頻度等を集計して、得られた安全性情報を医療現場に提供するとともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をとることが重要と考える。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

10.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

10.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

機構は、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の急性 GVHD に対する一定の有効性が示され、安全性は臨床的に許容可能と判断した。副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性 GVHD に対する二次治療が確立されていないことから、既存の二次治療とは異なる作用機序を有する本品について急性 GVHD の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以下に現時点における効能、効果又は性能について記載する。

【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

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 副腎皮質ステロイド剤で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
- 本品の投与に際しては、急性 GVHD の重症度等、「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。

- ・ 本品投与後の肝機能障害等のリスクがあること、及び本品投与症例数が極めて限定的であることから、本品による治療は、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こと。

審査報告（2）

平成 27 年 8 月 6 日

1. 申請品目

- [販 売 名] テムセル HS 注
- [一般的名称] ヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞
- [申 請 者] JCR ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 9 月 26 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

2.1. 有効性について

機構は、同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植及び臍帯血移植）後に急性移植片対宿主病（以下、「GVHD」）を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードⅢ～Ⅳの急性 GVHD 患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（JR-031-301 試験）の試験成績に基づき、急性 GVHD の重篤性、副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性 GVHD に対する確立された二次治療がないこと等を総合的に評価した結果、急性 GVHD 患者に対する本品の一定の有効性が示されたと判断した（審査報告（1）の「8.5.2. 有効性について」）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2.2. 安全性について

機構は、本品の安全性については、肝機能障害、感染症、原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスク、造腫瘍性及びがん化のリスク、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、血管内溶血、並びに免疫応答にそれぞれ起因すると考えられる事象）、胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現に注意が必要と考える。そのため、緊急時に十分対応できる施設において、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使用されるのであれば、忍容可能であると判断した（審査報告書（1）の「8.5.3. 安全性について」）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2.3. 効能、効果又は性能について

機構は、本品を副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性 GVHD に対する治療選択肢の一

つと判断し、本品の効能、効果又は性能を以下のとおりとし、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において適切な適用対象に関する注意喚起を行うことが適切であると判断した（審査報告書（1）の「8.5.4. 効能、効果又は性能について」）。

【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

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

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。
2. 本品の投与に際しては、急性GVHDの重症度等、【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。

専門協議において以上の機構の判断は専門委員により支持されたことから、機構は、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意を上記のとおりとするよう申請者に求め、申請者は対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

2.4. 用法及び用量又は使用方法について

機構は、JR-031-301 試験で設定された用法及び用量に従い、本品の用法及び用量又は使用方法を以下のとおり設定することが適切であると判断した（審査報告書（1）の「8.5.5. 用法及び用量又は使用方法について」）。

【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 2×10^6 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。

専門協議において以上の機構の判断は専門委員により支持されたことから、機構は、用法及び用量又は使用方法を上記のとおりとするよう申請者に求め、申請者は対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

2.5. 製造販売後の使用成績調査計画（案）について

機構は、本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を評価することを目的とした使用成績調査については、以下の点を踏まえて立案、実施する必要があると判断した（審査報告（1）の「9. リスク分析に関する資料」）。

- 再審査期間中に本品が投与された全症例を対象とすること。
- 重点調査項目として、肝機能障害、感染症、胃腸出血、発疹、腎機能障害、GVHDの治療のための併用薬、原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の発現・再発、本品に由来する悪性腫瘍、及び同種細胞の静脈内投与に伴う有害事象（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（呼吸困難、低酸素症、酸素飽和度低下、不整脈、血栓症）、血管内溶血に起因すると考えられ

る事象、及び免疫応答に起因すると考えられる事象（アレルギー反応、浮腫）を設定すること。

- ・ 調査項目として、造血幹細胞移植のドナーソースを追加すること。
- ・ 一定期間毎に不具合・感染症の発生頻度等を集計し、資材等を用いて得られた安全性情報を医療現場に提供するとともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をとること。

専門協議において以上の機構の判断は専門委員により支持され、そのほか専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（JR-031-301 試験）の症例数は少なく本品の有効性に関する情報は限られている。原疾患、造血幹細胞移植のドナーソース、前治療等により本品の治療効果の程度が異なる可能性があることから、製造販売後の使用成績調査において、本品投与後の効果持続期間について解析する必要があると考える。また、調査項目が多岐にわたるため、データ入力方法については、工夫する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえて製造販売後の使用成績調査計画を再検討するよう申請者に求めた。申請者は、表9に示す修正使用成績調査計画の骨子（案）を提示するとともに、有効性の評価として臓器障害ステージによる評価結果を収集し本品投与後の効果持続期間についても解析するご回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

表9 製造販売後の使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	急性GVHD患者
観察期間	52週間
目標症例数	再審査期間中全症例
主な調査項目	<p>重点調査項目は以下のとおり</p> <ul style="list-style-type: none">・肝機能障害・感染症・胃腸出血・発疹・腎機能障害・原疾患の再発・原疾患以外の悪性腫瘍の発現・再発・本品に由来する悪性腫瘍・同種細胞の静脈内投与に伴う有害事象（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（呼吸困難、低酸素症、酸素飽和度低下、不整脈、血栓症）、血管内溶血に起因すると考えられる事象、及び免疫応答に起因すると考えられる事象（アレルギー反応、浮腫））・GVHD治療のための併用薬剤 <p>上記以外の主な調査項目は以下のとおり</p> <ul style="list-style-type: none">・患者情報・造血幹細胞移植の詳細（ドナーソースを含む）・急性GVHD発症日・合併症・既往歴・本品使用状況・急性GVHD評価・不具合・併用薬剤・併用療法（GVHDの予防）

2.6. ヒト骨髓液に含まれるヘパリンナトリウム注射液のウイルス安全性について

機構は、ドナーからのヒト骨髓液の採取時に用いられるヘパリンナトリウム注射液の生物由来原料基準への適合状況について説明を求めた。

申請者は、ヘパリンナトリウム注射液は、健康なブタの小腸に由来するヘパリンナトリウムを原料とし、その製造において加熱及び酸化剤によるウイルス不活化／除去処理がなされており、基準に適合することを確認したと説明した。

機構は、申請者の回答を了承し、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

2.7. ヒト骨髓液のドナースクリーニング（血清学的検査及び核酸増幅検査）について

申請者は、製品の安全性等を考慮し、ヒト骨髓液に対するドナースクリーニング項目として、骨髓液採取の●日前までに実施されている血清学的検査及び核酸増幅検査項目にサイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルスを追加することが回答された（表 10）。

表 10 ドナースクリーニング（血清学的検査及び核酸増幅検査）

項目	基準
ヒト免疫不全ウイルス	陰性
C型肝炎ウイルス	
B型肝炎ウイルス表面抗原	
B型肝炎ウイルス抗体	
ヒトT細胞白血病ウイルス	
梅毒トレポネーマ	
サイトメガロウイルス	
エプスタイン・バーウイルス	
B型肝炎ウイルス DNA	
C型肝炎ウイルス RNA	
西ナイル熱ウイルス	
ヒトパルボウイルス B19	
シャーガス病	

機構は、申請者の回答を了承した。

2.8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.8.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.8.2. GCP 実施調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3）に対して GCP¹⁸ 実地調査を実施した。

¹⁸ 本品は再生医療等製品の区分で申請されたが、治験実施当時は再生医療等製品 GCP 省令の施行前であったため、当該治験は医薬品 GCP 省令が適用されている。

その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.9. 指定再生医療等製品の指定について

「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方」(平成26年11月5日付け薬食審査発1105第1号及び薬食審査発1105第2号)に基づき、本品は同種の骨髓由来間葉系幹細胞を原料とする再生医療等製品であること、加えてその製造工程において病原体に対する不活性化もしくは除去処理を行うことが困難であるものであることから、指定再生医療等製品に指定することが妥当と判断した。

3. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後			
14	表3.9	マイコプラズマの試験方法:DNA染色法(日本薬局方参考情報)	マイコプラズマの試験方法:PCR法(日本薬局方参考情報)			
23	22	投与672時間後には投与2時間後に比べ放射能濃度は低いものの、脾臓、肝臓、骨髄及び肺で分布が認められた。	投与672時間後には脾臓、肝臓、骨髄及び肺で分布が認められた。			
52	表8.24	下表のとおり				

<訂正前>

表8.24 年齢別の有害事象の発現割合

有害事象名	JR-031-201/202 試験、JR-031-301 試験		280 試験			
	15歳未満	15歳以上	Prochymal	プラセボ	15歳未満	15歳以上
年齢	15歳未満	15歳以上	15歳未満	15歳以上	15歳未満	15歳以上
評価例数	3	36	14	149	13	68
感染症および寄生虫症	3 (100)	33 (91.7)	11 (78.6)	135 (90.6)	9 (69.2)	58 (85.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0 (0)	3 (8.3)	1 (7.1)	20 (13.4)	0 (0)	12 (17.6)
血液およびリンパ系障害	3 (100)	20 (55.6)	1 (7.1)	75 (50.3)	1 (7.7)	27 (39.7)
免疫系障害	3 (100)	15 (41.7)	3 (21.4)	56 (37.6)	4 (30.8)	22 (32.4)
内分泌障害	0 (0)	2 (5.6)	3 (21.4)	19 (12.8)	1 (7.7)	9 (13.2)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	16 (44.4)	4 (28.6)	110 (73.8)	3 (23.1)	36 (52.9)
精神障害	0 (0)	8 (22.2)	2 (14.3)	89 (59.7)	1 (7.7)	30 (44.1)
神経系障害	2 (66.7)	16 (44.4)	3 (21.4)	64 (43.0)	5 (38.5)	33 (48.5)
眼障害	1 (33.3)	8 (22.2)	3 (21.4)	41 (27.5)	2 (15.4)	19 (27.9)
耳および迷路障害	0 (0)	2 (5.6)	0 (0)	4 (2.7)	1 (7.7)	4 (5.9)
心臓障害	0 (0)	5 (13.9)	2 (14.3)	54 (36.2)	2 (15.4)	18 (26.5)
血管障害	3 (100)	5 (13.9)	4 (28.6)	59 (39.6)	3 (23.1)	29 (42.6)
呼吸器、胸郭および縫隔障害	0 (0)	12 (33.3)	8 (57.1)	95 (63.8)	7 (53.8)	42 (61.8)
胃腸障害	2 (66.7)	24 (66.7)	9 (64.3)	113 (75.8)	6 (46.2)	57 (83.8)
肝胆道系障害	2 (66.7)	20 (55.6)	1 (7.1)	43 (28.9)	4 (30.8)	18 (26.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	22 (61.1)	5 (35.7)	67 (45.0)	2 (15.4)	28 (41.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	11 (30.6)	2 (14.3)	71 (47.7)	4 (30.8)	33 (48.5)
腎および尿路障害	1 (33.3)	15 (41.7)	3 (21.4)	64 (43.0)	1 (7.7)	32 (47.1)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	3 (4.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	23 (63.9)	2 (14.3)	113 (75.8)	3 (23.1)	52 (76.5)

臨床検査	3 (100)	33 (91.7)	3 (21.4)	80 (53.7)	2 (15.4)	35 (51.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	15 (41.7)	1 (7.1)	28 (18.8)	1 (7.7)	16 (23.5)
外科および内科処置	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

<訂正後>

表 8.24 年齢別の有害事象の発現割合

有害事象名	JR-031-201/202 試験、JR-031-301 試験		280 試験			
			Prochymal		プラセボ	
年齢	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上
評価例数	3	36	14	149	10	71
感染症および寄生虫症	3 (100)	33 (91.7)	11 (78.6)	135 (90.6)	7 (70.0)	60 (84.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	0 (0)	3 (8.3)	1 (7.1)	20 (13.4)	0 (0)	12 (16.9)
血液およびリンパ系障害	3 (100)	20 (55.6)	1 (7.1)	75 (50.3)	1 (10.0)	27 (38.0)
免疫系障害	3 (100)	15 (41.7)	3 (21.4)	56 (37.6)	3 (30.0)	23 (32.4)
内分泌障害	0 (0)	2 (5.6)	3 (21.4)	19 (12.8)	1 (10.0)	9 (12.7)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	16 (44.4)	4 (28.6)	110 (73.8)	2 (20.0)	37 (52.1)
精神障害	0 (0)	8 (22.2)	2 (14.3)	89 (59.7)	1 (10.0)	30 (42.3)
神経系障害	2 (66.7)	16 (44.4)	3 (21.4)	64 (43.0)	4 (40.0)	34 (47.9)
眼障害	1 (33.3)	8 (22.2)	3 (21.4)	41 (27.5)	1 (10.0)	20 (28.2)
耳および迷路障害	0 (0)	2 (5.6)	0 (0)	4 (2.7)	1 (10.0)	4 (5.6)
心臓障害	0 (0)	5 (13.9)	2 (14.3)	54 (36.2)	1 (10.0)	19 (26.8)
血管障害	3 (100)	5 (13.9)	4 (28.6)	59 (39.6)	1 (10.0)	31 (43.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	12 (33.3)	8 (57.1)	95 (63.8)	5 (50.0)	44 (62.0)
胃腸障害	2 (66.7)	24 (66.7)	9 (64.3)	113 (75.8)	5 (50.0)	58 (81.7)
肝胆道系障害	2 (66.7)	20 (55.6)	1 (7.1)	43 (28.9)	3 (30.0)	19 (26.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	22 (61.1)	5 (35.7)	67 (45.0)	2 (20.0)	28 (39.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	11 (30.6)	2 (14.3)	71 (47.7)	3 (30.0)	34 (47.9)
腎および尿路障害	1 (33.3)	15 (41.7)	3 (21.4)	64 (43.0)	1 (10.0)	32 (45.1)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	23 (63.9)	2 (14.3)	113 (75.8)	3 (30.0)	52 (73.2)
臨床検査	3 (100)	33 (91.7)	3 (21.4)	80 (53.7)	1 (10.0)	36 (50.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	15 (41.7)	1 (7.1)	28 (18.8)	1 (10.0)	16 (22.5)
外科および内科処置	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA/J ver. 16.1

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適切であり、指定再生医療等製品に該当すると判断する。

[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

[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 2×10^6 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。

[承認条件]

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。
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。