

テムセル HS 注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、J C Rファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

J C Rファーマ株式会社

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

JCRファーマ株式会社

用語の定義

用語	定義・解説
ATG	抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin)
Cambrex 社	Cambrex Bioscience Walkersville, Inc. Osiris 社の製造委託先である米国の企業。2007 年 2 月に Lonza Walkersville, Inc. に社名変更した。
DCB	ドナーセルバンク (donor cell bank) JR-031 の製造工程における重要中間体。
GVHD	移植片対宿主病 (graft-versus-host disease)
HLA	ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen)
JCR	J C R ファーマ株式会社。hMSC 製剤 (JR-031) の製造販売承認申請者又は製造業者。 2014 年 1 月 1 日に日本ケミカルリサーチ株式会社より社名変更した。
JR-031	JCR の hMSC 製剤 (JCR の hMSC の開発コードとして用いる場合もある) 又はその本質
Mesoblast 社	Mesoblast Ltd. Osiris 社より Prochymal 事業を譲渡されたオーストラリアの企業。
MMF	ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil)
MSC / hMSC	間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell) / ヒト間葉系幹細胞 (human mesenchymal stem cell)
Osiris 社	Osiris Therapeutics, Inc. hMSC の技術導入に関して JCR とライセンス契約を締結した米国の企業。
PD	構成細胞 (product dose)。規格に適合する DCB を用いて P4 まで培養した未分化状態を維持したヒト間葉系幹細胞。
Prochymal	Mesoblast 社が保有する hMSC 製剤の商標

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 急性 GVHD 治療の現状

同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）は、種々の造血器悪性・非悪性疾患の根治療法である。日本造血細胞移植学会の全国調査報告書によると、自家移植を除く造血幹細胞移植は年々増加しており、2012年において約3600件実施されている¹⁾。

急性移植片対宿主病（急性 GVHD）は同種造血幹細胞移植に伴う主要な合併症の一つである。同種造血幹細胞移植を行う際には GVHD の予防措置が講じられるが、予防措置を行っても約半数の患者（グレードⅡ以上に限っても約35%）は急性 GVHD を発症する²⁾。急性 GVHD を発症した場合、副腎皮質ステロイド剤による標準的な初期治療が行われるが、その約半数は反応しない。2008年に日本造血細胞移植学会により作成された「造血細胞移植ガイドライン GVHD」によると、ステロイドによる標準的な初期治療に抵抗性を示す急性 GVHD に対する二次治療として、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、ステロイドパルス療法などがよく選択されている³⁾。これにより、急性 GVHD 症状の改善が得られる場合もあるが、過度の免疫抑制による感染症の併発なども多く、非再発死亡率は70%に上るといわれる⁴⁾。また、日本人を対象とした調査研究でも、2年のフォローでの非再発死亡率は56.3%に上るとされている⁵⁾。本剤の治療対象となるステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者数は、造血幹細胞移植数より推定すると年間500名前後と少数ではあるものの、副腎皮質ステロイド剤に反応しない場合の治療法の開発は、現在においても大きな課題である。本邦に限らず海外においても、ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する確立した治療法は存在しない。現在、本邦における医療現場で二次治療に用いられている薬剤は、ATGを除いて急性 GVHD の適応を取得しておらず、治療の選択肢も非常に限られているのが現状である。

現在、唯一承認を取得している ATG では、ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する投与により、治療開始100日までに66.7%で何らかの反応が認められたと、高い反応率が報告されているものの、180日目の生存率は33.3%と低い⁶⁾。また、海外からの報告においても、GVHD の反応はある程度得られるものの、免疫抑制による感染症の合併などにより、長期予後は必ずしも満足できるものではないとするものが多く、1年死亡率は90%に達するとの報告もある⁷⁻¹²⁾。また、本邦で比較的良く使用されている MMF についても、感染症の合併が問題であるとの報告が見られる^{13), 14)}。

以上のように、ステロイド抵抗性急性 GVHD に対しては、確立した治療法が存在しない。合併症を考慮して二次治療薬によるそれ以上の免疫抑制を行わない場合、さらにはステロイドや GVHD 予防薬を減量中止し、維持療法で自然改善を待つ方法が選択される場合もあるといった状況下においては、治療の選択肢を増やすことが重要である。したがって、これまでに報告されている二次治療薬と遜色のない GVHD 抑制効果を持ち、より感染症の合併などの少ない安全な薬剤が望まれている。

1.5.2 起源又は発見の経緯

JR-031 は、健康成人骨髄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（hMSC）からなる細胞性医薬品である。hMSC は骨髄などにわずかに存在する未分化の細胞であり、同種他家リンパ球と混合培養してもリンパ球増殖反応を惹起せず低免疫原性である。その

ため、ヒト白血球抗原 (HLA) の一致・不一致を考慮せずに投与が可能である。さらに、細胞傷害性 T リンパ球あるいはナチュラルキラー細胞 (natural killer cell) による傷害からも免れると報告されている¹⁵⁾。また、hMSC は T 細胞からの炎症性サイトカインの分泌を抑制し、炎症性サイトカインの産生を増加させ、免疫反応を Th2 細胞優位へシフトさせる作用があることが示唆されている¹⁶⁾。さらに T 細胞の反応性抑制に関与する様々な液性因子を分泌することも報告されるなど、多様な作用により T 細胞活性化レベルを低下させ、同種間の免疫反応を抑制することから、免疫調節作用を持つことが示唆されている^{16),17)}。この同種異系間の免疫反応を抑制する免疫調節作用により、hMSC は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。

1.5.3 臨床開発の経緯

JCR ファーマ株式会社 (JCR) は、2003 年 8 月に米国 Osiris Therapeutics Inc. (Osiris 社) と hMSC 製剤の技術導入に関してライセンス契約を締結し、JCR 社内に JR-031 製造施設を新設し、米国 Cambrex BioScience Walkersville, Inc. (Cambrex 社) から輸入したヒト骨髄液を用いて hMSC 製剤 (JR-031) を製造、開発を進めている。

JR-031 の開発を進める上で、Osiris 社による hMSC 製剤 (Prochymal) の開発過程を参考としたことから、Osiris 社及び JCR における hMSC 製剤の開発状況について以下に述べる。

また、JR-031 の開発の経緯については、表 1.5-1 に示した。

1.5.3.1 海外における開発状況

Osiris 社は、ステロイドによる標準的な初期治療に反応しないグレード B~D の急性 GVHD を対象とした Prochymal 投与の安全性と有効性を評価する第 III 相臨床試験 (280 試験) を、米国、カナダ、欧州、オーストラリアで実施した。試験の結果、主要評価項目 (28 日間以上持続する Complete Response (CR)) においてプラセボ群に対する優位性を示すことができなかった。これは、280 試験は各施設で通常実施されている二次治療に、プラセボあるいは Prochymal を上乗せするデザインであり、通常の二次治療薬の強い免疫抑制作用により、有意差を示しにくかったことが原因の一つと考えられた。層別解析を行うと比較的重症例である肝、消化管 GVHD を有する被験者においては、プラセボ群に比して Prochymal 群で有意に高い反応率が認められた。また、小児においても高い反応率が認められた。安全性においては、両群ともにすべての被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。1 名あたりの有害事象の件数、1 名あたりの重篤な有害事象の件数、1 名あたりの副作用の件数、感染症の発現率、原疾患の再発率のいずれにおいても両群で差はなかった。

280 試験の小児被験者集団、小児対象の Expanded Access Program (275 試験)、及び様々な治療に抵抗性を示した小児を対象に人道的投与を行った緊急使用試験 (208、215、216、220、221、222、224、225、227、230、231、270E.8/271 試験) を併せて解析を行った結果、小児における高い反応性が示された。

Osiris 社は、この結果に基づき小児を対象とした承認申請を行い、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承認を取得した。また、現在、米国、欧州においてオーファン指定を受けており、スイスにおいては優先審査対象とされている。

なお、Osiris 社は 2013 年 10 月にオーストラリアの Mesoblast Ltd. (Mesoblast 社) に Prochymal

に関する事業を譲渡した。今後の Prochymal の開発は Mesoblast 社が行う。

1.5.3.2 JCR の開発状況

JCR は、治験の実施に先立ち、Osiris 社で実施された非臨床試験、臨床試験をもとに「細胞・組織を利用した治験薬の品質及び安全性の確保について（平成 11 年 7 月 30 日付医薬発第 906 号）」に基づく申請を行うにあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と議論を重ねた。その結果、ラットにおける安全性薬理試験（中枢神経系及び呼吸系）及びカリオタイプ分析試験を追加実施するとともに、JR-031 について、血液がん関連染色体検査、軟寒天コロニー形成試験を実施し、安全性に問題ないことを確認した。

Osiris 社で実施された非臨床試験、臨床試験及び JCR で行った上記非臨床試験の結果を踏まえ、2006 年 8 月 28 日に「細胞・組織を利用した治験薬の品質及び安全性の確保について」に基づく申請を行い、2007 年 6 月 21 日付で指針適合の確認を受けた（薬食発第 0621007 号）。

これを受け JCR は 年 月から 年 月にかけて同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性のグレード II～IV の急性 GVHD 患者を対象とした第 I/II 相試験 (JR-031-201 試験) 及び継続調査 (JR-031-202 試験) を実施した。さらに、より重症度が高い (グレード III～IV) ステロイド抵抗性 (標準治療の他、ステロイドパルス療法を含む) の急性 GVHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 (JR-031-301 試験) を 年 月から 年 月にかけて実施した。

これら試験の結果、JR-031 は生命予後が不良で治療法が確立していない造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD に対して高い有効性を有することが示唆された。また、臨床上問題となる有害事象及び間葉系幹細胞の投与において、理論上、その可能性が懸念された異所性組織形成等の特徴的な有害事象の発現は認められなかったことから、安全性について特筆すべき問題はないと判断した。

以上より、JR-031 は「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」に対して十分な効能・効果を有すると判断し、製造販売承認申請を行うに至った。

1.5.4 参考文献

- 1) 日本造血細胞移植学会. 平成 25 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2014.
- 2) 日本造血細胞移植学会. 平成 20 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2009.
- 3) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 平成 20 年 7 月 31 日.
- 4) 豊嶋崇徳. Graft-versus-host disease (GVHD) の制御. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 1356-61.
- 5) Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1183-9.
- 6) サイモグロブリン点滴静注用 25 mg に関する資料. サノフィ・アベンティス株式会社.
- 7) McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, Toze CL, Currie CJ, Sutherland HJ, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 367-74.
- 8) Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, Brown RA, Miller G, Vij R, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1059-64.
- 9) Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringdén O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant* 2001; 15: 147-53.
- 10) Arai S, Margolis J, Zaburak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 155-60.
- 11) Ballesteros M, Ferrâ C, Serrano D, Batlle M, Ribera JM, Díez-Martín JL. Antithymocyte globulin therapy for steroid-resistant acute graft versus host disease. *Am J Hematol* 2008; 83: 824-5.
- 12) Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nasb RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 655-68.
- 13) Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 287-95.
- 14) Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, et al. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2010; 91: 464-70.
- 15) Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, Blanc KL. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. *Transplantation* 2003; 76: 1208-13.
- 16) Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-22.
- 17) Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 2004; 94: 678-85.

表 1.5-1 JR-031 の開発の経緯

	試験項目	試験名 (添付場所)	添付場所	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
品質	製造方法	構成細胞 (PD) の製造	3.2.S.2										
		製品の製造	3.2.P.2 3.2.P.3										
	規格及び試験方法	DCB の規格	3.2.S.2.4										
		製品の規格	3.2.P.5										
	安定性	DCB の安定性	3.2.S.2.4										
製品の安定性		3.2.P.8											
非臨床試験	効力を裏付ける試験	JR-031 によるヒト T 細胞増殖抑制作用	4.2.1.1.1										
		JR-031 のヒト T 細胞増殖抑制作用に対する PGE ₂ 合成阻害剤の影響	4.2.1.1.2										
		JR-031 のヒト T 細胞増殖抑制作用に対するIDO 阻害剤の影響	4.2.1.1.3										
		JR-031 の制御性 T 細胞誘導能の評価 (PCR)	4.2.1.1.4										
		JR-031 の制御性 T 細胞誘導能の評価 (フローサイトメトリーによる解析)	4.2.1.1.5										
		JR-031 における TLR ファミリーの発現確認及びその機能性評価	4.2.1.1.6										
		JR-031 における抗炎症因子遺伝子の発現誘導の確認	4.2.1.1.7										
		JR-031 における細胞遊走に関わる接着関連因子の解析 (PCR)	4.2.1.1.8										
		JR-031 における細胞遊走に関わる接着関連因子の解析 (フローサイトメトリーによる解析)	4.2.1.1.9										
		トランズウェルを用いた JR-031 の細胞遊走能の評価と阻害剤の影響	4.2.1.1.10										
		JR-031 における免疫原性に関わる細胞表面マーカーの確認	4.2.1.1.11										
安全性薬理試験	ACI ラット由来間葉系幹細胞の安全性薬理試験 ラットの中樞神経系に及ぼす影響	ACI ラット由来間葉系幹細胞の安全性薬理試験 ラットの呼吸系に及ぼす影響	4.2.1.3.1										
		ACI ラット由来間葉系幹細胞の安全性薬理試験 ラットの呼吸系に及ぼす影響	4.2.1.3.2										

表 1.5-1 JR-031 の開発の経緯（続き）

	試験項目	試験名（添付場所）	添付場所	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
非臨床試験	薬物動態試験	SCID マウスにおける ⁵¹ Cr 標識ヒト由来間葉系幹細胞の単回静脈内投与後の体内分布（予備試験）	4.2.2.3.1											
		SCID マウスにおける ⁵¹ Cr 標識ヒト由来間葉系幹細胞の単回静脈内投与後の体内分布	4.2.2.3.2											
	毒性試験	Acute toxicity study of ACI rat bone marrow-derived mesenchymal cells in Fischer rats	4.2.3.1.1											
		2-Week pilot multiple dose, range finding study of ACI rat strain mesenchymal stem cells administered via intravenous infusion in Fischer 344 female rats	4.2.3.2.1											
13-Week subchronic study of ACI rat strain mesenchymal stem cells administered via intravenous infusion in Fischer 344 rats		4.2.3.2.2												
	JR-031 の SCID マウスを用いた4週間間歇静脈内投与毒性試験及び9週間回復性試験	4.2.3.2.3												
臨床試験	国内臨床試験 ^{a)}	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（治験実施計画書番号：JR-031-201）	5.3.5.2.1											
		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 投与の継続調査（治験実施計画書番号：JR-031-202）	5.3.5.2.2											
		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（治験実施計画書番号：JR-031-301）	5.3.5.2.3											

a) 最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の観察終了日までを示す。

テムセル HS 注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

JCRファーマ株式会社

該当なし

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.7 同種同効品一覧表

JCRファーマ株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表	5
1.7.1 同種同効品一覧 テムセル HS 注	5
1.7.2 同種同効品一覧 サイモグロブリン点滴静注用 25 mg	10

1.7 同種同効品一覽表

1.7 同種同効品一覧表

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病を効能又は効果として有する製剤である抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンのサイモグロブリンを同種同効品とし、以下に一覧として示した。

1.7.1 同種同効品一覧 テムセル HS 注

一般的名称	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞
販売名	テムセル HS 注
会社名	J C R ファーマ株式会社
承認年月日	—
再審査年月日	—
再評価年月日	—
規制区分	指定再生医療等製品
有効成分の本質	—
剤型・含量	注射剤 ヒト間葉系幹細胞 72×10 ⁶ 個
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 1 kg 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 18 mL で希釈して、4 mL/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。
警告	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。（【使用上の注意】 4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照） 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。 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。
禁忌・禁止	1. 再使用禁止 2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	—
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。
用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	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起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内容血が発現する可能性があるため、最大 6 mL/分を超えないこと。（【臨床成績】の項参照） 2. 体重が 50 kg 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。 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。（【臨床成績】の項参照）
使用上の注意	1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること） 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。]

- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 3) アレルギー素因のある患者〔原材料として健康成人骨髄液を、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. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。(【臨床成績】の項参照)
- 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、血管内容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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。(4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用 (5) 参照)
- 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。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

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。（【臨床成績】の項参照）[本品の免疫調節作用による。]

4. 不具合・副作用

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。

1) 重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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。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。

(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。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。

(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。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。

(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。

(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ので、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。

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、带状疱疹、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、急性膵炎
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	
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
5. 高齢者への適用	<p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	
6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	<p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>3) 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[未熟児、新生児又は乳児に対する使用経験はなく、幼児又は小児に対する使用経験は少ない。(【臨床成績】の項参照)]</p>	
7. その他の注意	<p>1) 使用時には水浴(37°C)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。</p> <p>2) 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こと。</p> <p>3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。</p>	
添付文書の作成年月日	—	

1.7 同種同効品一覧表

備考	—
----	---

1.7.2 同種同効品一覧 サイモグロブリン点滴静注用 25 mg

一般的名称	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit
販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25 mg
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日	2008年7月16日
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品
有効成分の本質	ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質
剤型・含量	注射剤 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 25 mg
効能又は効果	○中等症以上の再生不良性貧血 ○造血幹細胞移植の前治療 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
用法及び用量	○中等症以上の再生不良性貧血 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。 ○造血幹細胞移植の前治療 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。 ○臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植の場合 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5 mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25 mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。 肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5 mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25 mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。 心移植の場合 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5～2.5 mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25 mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。
警告	本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、

	本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。										
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者 [＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照] 2. 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。] 3. 妊婦 [「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者 [「3.相互作用(1)」の項参照]										
原則禁忌	(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 1. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者 [ショックを起こすおそれがある。] 2. ウイルス感染症の患者 3. 細菌感染症の患者 4. 真菌感染症の患者 [2～4.本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]										
効能又は効果に関連する使用上の注意	○中等症以上の再生不良性貧血の場合 本剤は下記の重症度基準による中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。 <p style="text-align: center;">再生不良性貧血の重症度基準 (厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準（平成16年度修正）)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">最重症</td> <td>好中球 200/μL 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満</td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td>以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 好中球 500/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満</td> </tr> <tr> <td>やや重症</td> <td>以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満</td> </tr> <tr> <td>軽症</td> <td>それ以外のもの</td> </tr> </table> 注) 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の場合 ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。 ○臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。	最重症	好中球 200/ μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満	重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満 好中球 500/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満	軽症	それ以外のもの
最重症	好中球 200/ μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満										
重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満 好中球 500/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満										
やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満										
中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満										
軽症	それ以外のもの										
用法及び用量に関連する使用上の注意	1. アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。 試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5 mLにて溶解後、その0.5 mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5 mg）を100 mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。										

	<p>2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。</p> <p>3. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 血小板数が $50,000\sim 75,000/\text{mm}^3$ 又は白血球数が $2,000\sim 3,000/\text{mm}^3$ の場合、本剤の減量を考慮すること。</p> <p>(4) 持続的で重度の血小板減少症 ($< 50,000/\text{mm}^3$) 又は白血球減少症 ($< 2,000/\text{mm}^3$) が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。</p> <p>4. 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5 mg/kg よりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5 日間までを目安にすること。</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) アレルギー素因のある患者</p> <p>(3) 肝障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(4) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 心疾患のある患者 [心機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。[「(1)重大な副作用 1)」の項参照]</p> <p>(2) 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合がありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な治療を行うこと。[「(1)重大な副作用 3)～6)」の項参照]</p> <p>(3) 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[「(1)重大な副作用 7)」の項参照]</p> <p>(4) 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度の infusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[「(1)重大な副作用 2)」の項参照]</p> <p>(5) 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるため、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[「(1)重大な副作用 8), 9)」の項参照]</p> <p>(6) 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。</p> <p>(7) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、</p>

HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。〔(1)重大な副作用 3〕の項参照〕

(8) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例 160 例中 159 例 (99.4%) に 3,443 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱 145 例 (90.6%)、熱感 120 例 (75.0%)、白血球減少 120 例 (75.0%)、CRP 増加 113 例 (70.6%)、好中球減少 87 例 (54.4%) 等であった。（承認時）

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された 82 例中 82 例 (100%) に 940 件の副作用（関連性が **unlikely** のものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒 40 例 (48.8%)、疼痛 38 例 (46.3%)、白血球減少 32 例 (39.0%)、腹痛 31 例 (37.8%)、高血圧 30 例 (36.6%)、末梢性浮腫 28 例 (34.1%)、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各 22 例 (26.8%)、発熱 20 例 (24.4%)、貧血 19 例 (23.2%) 等であった。（腎移植適応追加時）

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明^注）、アナフィラキシー（0.4%）…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の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。
- 2) 重度の infusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）（頻度不明^注）…重度の infusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の

	<p>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。</p> <p>3) 感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）…ウイルス（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等）、細菌、真菌（アスペルギルス等）等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤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。</p> <p>4) 発熱性好中球減少症（頻度不明^{注)}）…発熱性好中球減少症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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明^{注)}）…進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) BKウイルス腎症（頻度不明^{注)}）…BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎（2.1%）…間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等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。</p> <p>8) 血小板減少（31.0%）、白血球減少（頻度不明^{注)}）…血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 出血傾向…脳出血（1.7%）、下血、胃腸出血（いずれも1.2%）、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血（いずれも0.4%）等の出血があらわれることがあるので、臨床症状を十分に観察し、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。</p> <p>10) 重篤な肝障害（6.2%）…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、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。</p> <p>11) リンパ増殖性疾患（1.2%）…リンパ増殖性疾患があらわれることがあるので、発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） 急性腎不全…静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="427 1937 1375 2029"> <thead> <tr> <th></th> <th>40%以上</th> <th>10~40%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> <td>筋痛、紅斑、血清病^{注3)}</td> </tr> </tbody> </table>				40%以上	10~40%未満	10%未満	過敏症 ^{注1)}		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病 ^{注3)}
	40%以上	10~40%未満	10%未満								
過敏症 ^{注1)}		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病 ^{注3)}								

発熱及びインフルエンザ様症状 ^{注2)}	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH 増加	Al-P 増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP 増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）

注 1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注 2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

注 3) 発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

発現頻度は、国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験の結果をあわせて算出した。

5. 高齢者への投与
高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与
(1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。
(2) 中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
(3) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[肺及び膵移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

9. 過量投与
本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支

	<p>持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>10.適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 溶解</p> <p>① 本剤に日局注射用水 5 mL を加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないように静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。</p> <p>② 本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。</p> <p>③ 本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。</p> <p>2) 希釈</p> <p>① 中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500 mL で希釈すること。</p> <p>② 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、1 バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25 mg）あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50 mL で希釈すること。</p> <p>③ 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 1 回の投与は 6 時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。</p> <p>2) 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ 0.2 ミクロン）を使用すること。</p> <p>3) 注入後に残った残液は廃棄すること。</p> <p>11.その他の注意</p> <p>(1) 2 週間反復静脈内投与試験（サル）において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少がみられた。</p> <p>(2) 海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査で B 型肝炎ウイルスが陽性であった症例が 1 例報告されている。</p>
添付文書の作成年月日	2014 年 9 月改訂（第 8 版）
備考	—

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.8 添付文書 (案)

JCRファーマ株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	5
1.8.1 添付文書（案）	5
1.8.2 設定根拠.....	14
1.8.2.1 効能、効果又は性能（案）の設定根拠.....	14
1.8.2.2 用法及び用量又は使用方法（案）の設定根拠.....	15
1.8.2.3 使用上の注意（案）の設定根拠.....	17
1.8.3 引用文献.....	24
別添 添付文書（案）	

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

販売名	テムセル HS 注
類別	ヒト体性幹細胞加工製品
一般的名称	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞
承認番号	

指定再生医療等製品

再使用禁止

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、ウシ胎児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。（【使用上の注意】の項参照）

【警告】

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。（【使用上の注意】4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照）
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。
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。

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1 バッグ (10.8 mL) 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
副成分	ジメチルスルホキシド	1.08 mL	
	ヒト血清アルブミン	550 mg	採血国：日本 採血方法：献血
	アセチルトリプトファンナトリウム	12.04 mg	
	カプリル酸ナトリウム	7.47 mg	
	塩化ナトリウム	46.17 mg	
	塩化カリウム	2.26 mg	
	塩化カルシウム水和物	1.65 mg	
	塩化マグネシウム	0.77 mg	
	炭酸水素ナトリウム	15.79 mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	3.68 mg	
	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、製造工程でウシ胎児血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

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。

【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>

- 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。
- 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。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 1 kg 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 18 mL で希釈して、4 mL/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。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

- 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起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内容血が発現する可能性があるため、最大 6 mL/分を超えないこと。（【臨床成績】の項参照）
- 体重が 50 kg 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。
- 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。（【臨床成績】の項参照）

【使用上の注意】

- 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
 - 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。]
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者

- 3) アレルギー素因のある患者〔原材料として健康成人骨髄液を、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. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。【臨床成績】の項参照)
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。(4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用 (5) 参照)

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。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

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。【臨床成績】の項参照）[本品の免疫調節作用による。]

4. 不具合・副作用

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。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。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。
- (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。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。
- (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。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。
- (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。
- (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ので、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。

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、带状疱疹、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、急性膵炎
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	
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

5. 高齢者への適用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 3) 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[未熟児、新生児又は乳児に対する使用経験はなく、幼児又は小児に対する使用経験は少ない。]**【臨床成績】**の項参照]

7. その他の注意

- 1) 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。
- 2) 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こと。
- 3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

【臨床成績】

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性 GVHD）

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 カ月間
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 100～200 mg）、マレイン酸クロルフェニラミン（成人量として 5～10 mg）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 4 mL/分を目安に 6 mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に投与した。なお、体重が 50 kg 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 2×10^6 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 2×10^6 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) 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。また、試験の開始時から 24 ヶ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¹⁾。

8) 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²⁾。

【原理・メカニズム】

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³⁾。

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⁴⁾。

3. 免疫原性に関与する因子

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⁵⁾。

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。

【体内動態】

^{51}Cr 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⁶⁾。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

遮光、液体窒素（気相中）

<使用期限>

直接容器及び外箱に記載された使用期限内に使用すること。

【取扱い上の注意】

<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、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件及び期限】

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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 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）（社内資料）
- 2) 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）（社内資料）
- 3) JR-031 の免疫調節作用（社内資料）

- 4) JR-031 の細胞遊走能（社内資料）
- 5) JR-031 における免疫原性に関与する因子（社内資料）
- 6) SCID マウスにおける ^{51}Cr -JR-031 静脈内投与後の体内分布（社内資料）

2. 文献請求先

J C R ファーマ株式会社 学術企画部

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町 3 番 19 号

TEL : 0797-32-3635

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

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

TEL : 0797-32-3635

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 効能、効果又は性能（案）の設定根拠

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

急性 GVHD は同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）に伴う主要な合併症の一つであり、患者の予後に多大な影響を及ぼす大きな問題である。同種造血幹細胞移植を行う際には GVHD の予防措置が講じられるが、予防措置を行っても約半数の患者は急性 GVHD を発症する。急性 GVHD を発症した場合、副腎皮質ステロイド剤による標準的な初期治療が行われるが、その約半数は反応しない。この初期治療に反応しなかった場合、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、ステロイドパルス療法などがよく選択されている。これにより、急性 GVHD 症状の改善が得られる場合も多いが、過度の免疫抑制による感染症の併発なども多く、初期治療に反応した患者に比べてその非再発死亡率は極めて高い。また、現在、本邦において、急性 GVHD 治療薬として承認されている薬剤は ATG のみであり、確立された治療法は存在していないことから、急性 GVHD の予防・治療の有効な手段が開発されれば、同種造血幹細胞移植の成績は向上し、種々の造血器悪性・非悪性疾患の予後の改善につながると期待される。

ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) は骨髄などにわずかに存在する未分化の細胞であり、体外で拡大培養が可能である。この hMSC は同種他家リンパ球と混合培養してもリンパ球増殖反応を惹起せず低免疫原性である。さらに、細胞傷害性 T リンパ球あるいは NK 細胞 (natural killer cell) による傷害からも免れると報告されている。また、hMSC は T 細胞からの炎症性サイトカインの分泌を抑制し、抗炎症性サイトカインの産生を増加させ、免疫反応を Th2 細胞優位へシフトさせる作用があることが示唆されている。この免疫調節作用により、hMSC は、GVHD を含む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。本剤は、健康成人骨髄液から分離した有核細胞を拡大培養して得られる hMSC 製剤であり、ヒト白血球抗原 (HLA) の一致・不一致を考慮せずに投与が可能な細胞性医薬品である。

JCR ファーマ株式会社 (JCR) は、2003 年 8 月に米国 Osiris Therapeutics Inc. (Osiris 社) と hMSC 製剤の技術導入に関してライセンス契約を締結した。Osiris 社は、2012 年 5 月にカナダ、同年 6 月にニュージーランドにて Prochymal (hMSC 製剤) の承認を取得した。JCR は 2006 年 8 月 28 日に「細胞・組織を利用した治験薬の品質及び安全性の確保について」に基づく申請を行い、2007 年 6 月 21 日付で指針適合の確認を受けた (薬食発第 0621007 号)。

これを受け JCR は 〇〇年〇月〇日から 〇〇年〇月〇月にかけて同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性のグレード II～IV の急性 GVHD 患者を対象とした第 I/II 相試験 (JR-031-201 試験) 及び継続調査 (JR-031-202 試験) を実施した。さらに、より重症度が高い (グレード III～IV) ステロイド抵抗性 (標準治療の他、ステロイドパルス療法を含む) の急性 GVHD 患者を対象とした第 II/III 相試験 (JR-031-301 試験) を 〇〇年〇月〇日から 〇〇年〇月〇月にかけて実施した。

これら試験の結果、本剤は生命予後が不良で治療法が確立していない造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD に対して高い有効性を有することが示唆された。また、臨床上問題となる有害事象及び間葉系幹細胞の投与において、理論上、その可能性が懸念された異所性組

織形成等の特徴的な有害事象の発現は認められなかったことから、安全性について特筆すべき問題はないと判断した。

上記の治験成績より、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を「効能・効果」として設定した。なお、「ステロイド抵抗性」を「効能・効果」より除いた理由は下記のとおりである。

2008年に日本造血細胞移植学会により作成された造血細胞移植ガイドラインでは、急性GVHDに対する一次治療として副腎皮質ステロイド剤による治療が規定されており、効能又は効果に「ステロイド抵抗性」である旨規定しなくとも、医療現場において本剤が一次治療として使用されることはないと考えられる¹⁾。

また、本邦で二次治療として使用されている薬剤の中で、急性GVHDに対する適応の承認を取得しているサイモグロブリン（一般的名称：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）については、ステロイドに抵抗性を示した急性GVHDを対象とした治験の結果をまとめて承認申請資料を作成しているものの、審査段階において独立行政法人医薬品医療機器総合機構により「申請者が、治験において急性GVHDの治験に一次治療有効例が組み入れられることはあり得ず、ステロイド抵抗性の被験者が組み入れられることは自明と説明しているように、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与することを前提として考えた場合、本剤の適用となる患者は一次治療無効例である以上、『造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病』の効能・効果にステロイド抵抗性である旨追記する必要はない」との判断がなされ、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」との効能又は効果にて承認を取得している²⁾。

本剤についてもサイモグロブリンと同じく一次治療無効例に対して使用されるものであることから、本剤の効能又は効果は「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」が妥当と判断した。

1.8.2.2 用法及び用量又は使用方法（案）の設定根拠

通常、体重1 kg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18 mLで希釈して、4 mL/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。

Le BlancらのhMSC投与が急性GVHDに対し著効を示した報告では、投与量は1.0及び 2.0×10^6 個/kgであった³⁾。また、その後のカロリンスカ研究所での経験例（9例）での投与量は、 $0.7 \sim 9.0 \times 10^6$ 個/kg（中央値： 1.0×10^6 個/kg）であった⁴⁾。

Kebriaiによる、成人の急性GVHD患者を対象とした、Osiris社のProchymalを用いた臨床試験の報告では、1回あたり2.0又は 8.0×10^6 個/kgを、急性GVHD発症後24～48時間とその3日後、計2回の投与を行ったが、2用量の間に臨床的な差は認められなかった。また、より重症の患者においては2回の投与では有効性は限定的で、3回以上の投与が必要と考えられる例が認められた⁵⁾。

以上より、上記結果に基づきOsiris社が280試験で採用した用法・用量と同様に、本剤の推奨用法・用量を、1回あたり 2.0×10^6 個/kgを週2回4週間投与と推定し、急性GVHDに対する有効性及び安全性を検討する試験を実施した。

標準治療抵抗性の急性 GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）を対象とした JR-031-201 試験において、1 回あたり 2.0×10^6 個/kg を週 2 回、4 週間投与（投与間隔は 3 日以上）した結果、本剤の高い有効性が示唆された。

JR-031-201 試験の結果を受けて、より重症度の高い（グレードⅢ～Ⅳ）ステロイド抵抗性（標準治療のほか、ステロイドパルス療法を含む）の急性 GVHD 患者を対象とした JR-031-301 試験において、同様の用法・用量で本剤を投与した結果、既存二次治療の結果と比較しても、高い有効性が認められた。

なお、JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験において、4 週後の観察時点で PR 又は MR であった被験者に 4 週間の継続投与を行ったところ、15 例中 9 例（60.0%）の被験者が 28 日間以上継続する CR を達成した。このことから、本剤への反応は認められるものの、4 週間の投与では不十分な患者に対しては、継続投与が有効であることが示唆された。また、CR が観察されたものの、その後急性 GVHD の再燃が認められた被験者 1 例に対して 4 週間の再投与を行ったところ、当該被験者は 28 日間以上継続する CR を達成した。このことから、急性 GVHD が再燃した患者に対しては、再投与が有効である可能性が示唆された。

JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験においては、造血幹細胞移植後の標準治療抵抗性又はステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象としたため、死亡、その他の重篤な有害事象の発現が認められたものの、それらに一定の傾向はなく、造血幹細胞移植後に比較的好くみられる事象と考えられた。本剤の本質である間葉系幹細胞の特性から懸念された、輸注毒性に伴う事象及び異所性組織形成に該当する事象はなかった。また、既存の二次治療薬剤においては強い免疫抑制作用により、難治性の感染症の発生がしばしば問題となるが、本剤においてはいずれもほとんどみられなかった。

以上より、本剤は「通常、体重 1 kg 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 18 mL で希釈して、4 mL/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。」と設定することは妥当であると考えた。

1.8.2.3 使用上の注意（案）の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。（【使用上の注意】4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照） 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。 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。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品の臨床試験は限られた症例数で実施しており、本品の投与を開始する際には、十分に検討を行う必要があるため、設定した。 2. 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、また、臨床検査による管理等の適切な対応が取れるなど、緊急時においても十分対応ができる医療施設において、本品を使用する必要があるため、設定した。 3. 患者又はその家族に対しても本品の有効性及び安全性についてあらかじめ説明し、インフォームドコンセントを徹底する必要があるため、設定した。
<p>【禁忌・禁止】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 再使用禁止 2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 再生医療等製品のため、設定した。 2. 本品の成分に対し、過敏症の既往歴がある場合、投与すべきでないため、設定した。
<p>【効能、効果又は性能に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 	<ol style="list-style-type: none"> 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のみ、本品を使用する必要があるため、設定した。 2. 本品の投与に際しては、急性 GVHD の重症度、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択する必要があるため、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 6 mL/分を超えないこと。（【臨床成績】の項参照） 2. 体重が 50 kg 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。 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。（【臨床成績】の項参照） 	<ol style="list-style-type: none"> 1., 2. 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）が発現する可能性があるため、設定した。 3. 1 週間に 2 回、4 週間、本品を投与した後、継続投与する際は、急性 GVHD の重症度など、患者の状態に応じて判断する必要があるため、設定した。
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること） <ol style="list-style-type: none"> 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。] 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 3) アレルギー素因のある患者 [原材料として健康成人骨髄液を、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。] 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 免疫調節作用により、感染症が増悪するおそれがあるため、設定した。 2), 3) 本品は健康成人の骨髄液を原材料とし、また、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ことから、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ため、設定した。
<ol style="list-style-type: none"> 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本品の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について、本品を使用する患者に対して説明し、同意を得た後、投与すべきであるため、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <ol style="list-style-type: none"> (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。 <p>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。【臨床成績】の項参照)</p> <p>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、血管内容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</p>	<p>設定根拠</p> <p>2) 投与時にアレルギー反応が発現するおそれがあるため、設定した。</p> <p>3) 類似製品（Mesoblast社が保有するhMSC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、血管内容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）が報告されており、本品投与により、</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。（4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用 (5) 参照）</p> <p>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。</p>	<p>同種細胞を静脈内投与した際のリスクが発現する可能性を完全に否定することは困難であるため、設定した。</p> <p>4) 本品投与により、同種細胞を静脈内投与した際のリスクが発現する可能性を完全に否定することは困難であるため、設定した。</p> <p>5) 本品の特性から、異所性組織形成が発現する可能性を完全に否定することは困難であるため、設定した。</p> <p>6) 本品が免疫系に何らかの影響を与え、感染症の発現頻度の増加及び重篤化を生じさせる可能性を完全に否定することは困難であるため、設定した。</p> <p>7) 本品投与後に、血中ビリルビンの急激な上昇を伴う肝機能の悪化がみられたため、設定した。</p> <p>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ため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>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。【臨床成績】の項参照）[本品の免疫調節作用による。]</p>	<p>本品は免疫調節作用を有しているため、設定した。</p>
<p>4. 不具合・副作用</p> <p>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。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。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。</p> <p>(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。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。</p> <p>(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。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。</p>	<p>本品の臨床試験成績に基づき、記載した。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 本品投与により、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるため、設定した。</p> <p>(2) 本品投与により、重篤な肺炎及び敗血症が 2 例以上認められているため、設定した。</p> <p>(3) 本品投与により、重篤な原疾患（急性骨髄性白血病）の再発が 2 例以上認められているため、設定した。</p> <p>(4) 本品投与により、重篤な胃腸出血が 2 例以上認められているため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(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。</p> <p>(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ので、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。</p> <p>2) その他の副作用 ※ 欄外参照</p>	<p>(5) 本品投与により、重篤な肝機能異常及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が2例以上認められているため、設定した。</p> <p>(6) 本品投与により、重篤な血小板数減少、白血球数減少、貧血、ヘモグロビン減少及び好中球数減少が2例以上認められているため、設定した。</p> <p>2) その他の副作用 本品の臨床試験における副作用の発現頻度に基づき、記載した。</p>
<p>5. 高齢者への適用 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>一般に高齢者では生理機能が低下しており、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要があるため、設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>3) 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[未熟児、新</p>	<p>1) 本品は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がないことから、設定した。</p> <p>2) 本品は、授乳中の患者に対する使用経験がないことから、設定した。</p> <p>3) 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児への本品の投与については、幼児への投与が3</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
生児又は乳児に対する使用経験はなく、幼児又は小児に対する使用経験は少ない。 【臨床成績】の項参照]	例のみであり、使用経験が少ないため、設定した。

※ 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、急性膵炎
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	
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

1.8.3 引用文献

- 1) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 平成 20 年 7 月 31 日.
- 2) サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審議結果報告書（平成 20 年 6 月 2 日 医薬食品局審査管理課）
- 3) Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1439-41.
- 4) Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1390-7.
- 5) Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 804-11.

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**

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、ウシ胎児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。(【使用上の注意】の項参照)

再使用禁止

【警告】

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。(【使用上の注意】4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照)
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。
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。

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バッグ(10.8 mL)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	
副成分	ジメチルスルホキシド	1.08 mL	
	ヒト血清アルブミン	550 mg	採血国: 日本 採血方法: 献血
	アセチルトリプトファンナトリウム	12.04 mg	
	カプリル酸ナトリウム	7.47 mg	
	塩化ナトリウム	46.17 mg	
	塩化カリウム	2.26 mg	
	塩化カルシウム水和物	1.65 mg	
	塩化マグネシウム	0.77 mg	
	炭酸水素ナトリウム	15.79 mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	3.68 mg	
	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、製造工程でウシ胎児血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

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。

【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。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重1 kg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18 mLで希釈して、4 mL/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。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

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6 mL/分を超えないこと。(【臨床成績】の項参照)
2. 体重が50 kg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。
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。(【臨床成績】の項参照)

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 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。]
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) アレルギー素因のある患者[原材料として健康成人骨髄液を、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. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。(【臨床成績】の項参照)
- 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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。(4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用(5)参照)
- 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。

3. 相互作用 (他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

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。(【臨床成績】の項参照) [本品の免疫調節作用による。]

4. 不具合・副作用

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。

1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー (頻度不明)** : ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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。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。
- 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。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。
- 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。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。
- 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。
- 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ので、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。

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、带状疱疹、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、急性膵炎
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	
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

5. 高齢者への適用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[未熟児、新生児又は乳児に対する使用経験はなく、幼児又は小児に対する使用経験は少ない。(【臨床成績】の項参照)]

7. その他の注意

- 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。
- 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こと。
- 使用後の残液は確実に廃棄すること。

インタビューフォーム等を必ずご参照下さい

【臨床成績】

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(急性 GVHD)

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 ヶ月間
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 100~200 mg)、マレイン酸クロルフェニラミン (成人量として 5~10 mg) 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 4 mL/分を目安に 6 mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に投与した。なお、体重が 50 kg 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 2×10^6 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 2×10^6 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) 第 I / II 相試験 (201/202) における臨床成績

初回投与時から 4 週間までに一度でも CR 又は PR と判断された患者は 14 例中 13 例 (92.9%) であった。また、試験の開始時から 24 ヶ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¹⁾。

8) 第 II / III 相試験 (301) における臨床成績

初回投与時から 24 週間までの期間に 28 日以上継続する 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²⁾。

【原理・メカニズム】

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³⁾。

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⁴⁾。

3. 免疫原性に関与する因子

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⁵⁾。

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。

【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⁶⁾。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

遮光、液体窒素 (気相中)

<使用期限>

直接容器及び外箱に記載された使用期限内に使用すること。

【取扱い上の注意】

<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、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件及び期限】

- 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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 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) (社内資料)

インタビューフォーム等を必ずご参照下さい

- 2) 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)(社内資料)
- 3) JR-031の免疫調節作用(社内資料)
- 4) JR-031の細胞遊走能(社内資料)
- 5) JR-031における免疫原性に関する因子(社内資料)
- 6) SCIDマウスにおける⁵¹Cr-JR-031静脈内投与後の体内分布(社内資料)

2. 文献請求先

JCRファーマ株式会社 学術企画部
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL: 0797-32-3635

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者: JCRファーマ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL: 0797-32-3635

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.9 一般的名称に係る文書

JCRファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

平成 26 年 8 月 12 日付薬食機参発 0812 第 5 号「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」記 第 2 4. (1) に基づき、審査の過程で一般的名称を「ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞」とすることとされた。

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

JCRファーマ株式会社

該当なし

テムセル HS 注

CTD 第 1 部 (モジュール 1)

1.12 添付資料一覧

JCRファーマ株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 構成細胞（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）

資料番号	表題等	掲載誌名	評価資料・ 参考資料
3.2.S.1 一般情報（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.1.1	名称（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造（本質）（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.2.1	製造業者（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	ベリフィケーション／プロセス評価（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.4 PDの管理（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.4	PDの管理（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.5	標準品又は標準物質（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.6	容器及び施栓系（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ（テムセルHS注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料

3.2.P 製品（テムセル HS 注、注射剤）

資料番号	表題等	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.P.1 製品及び処方（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.1	製品及び処方（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製品開発の経緯（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.2	製品開発の経緯（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.3.1	製造者（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	ベリフィケーション／プロセス評価（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製品の管理（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.6	標準品及び標準物質（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.7	容器及び施栓系（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性（テムセル HS 注、注射剤）			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ（テムセル HS 注、注射剤）	社内資料	評価資料

3.2.A その他

資料番号	表題等	掲載誌名	評価資料・参考資料
3.2.A.1 製造施設及び設備（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.A.1	製造施設及び設備（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料
3.2.A.3 新規添加剤（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）			
3.2.A.3	新規添加剤（テムセル HS 注、JCRファーマ株式会社）	社内資料	評価資料

3.3 参考文献

添付なし

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
4.2.1.1 効力を裏付ける試験				
4.2.1.1.1	JR-031 のヒト T 細胞増殖抑制作用	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.2	JR-031 のヒト T 細胞増殖抑制作用に対する PGE ₂ 合成阻害剤の影響	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.3	JR-031 のヒト T 細胞増殖抑制作用に対する IDO 阻害剤の影響	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.4	JR-031 の制御性 T 細胞誘導能の評価 (PCR)	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.5	JR-031 の制御性 T 細胞誘導能の評価 (フローサイトメトリーによる解析)	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.6	JR-031 における TLR ファミリーの発現確認及びその機能性評価	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.7	JR-031 における抗炎症因子遺伝子の発現誘導の確認	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.8	JR-031 における細胞遊走に関わる接着関連因子の解析 (PCR)	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.9	JR-031 における細胞遊走に関わる接着関連因子の解析 (フローサイトメトリーによる解析)	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.10	トランズウェルを用いた JR-031 の細胞遊走能の評価と阻害剤の影響	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.1.11	JR-031 における免疫原性に関わる細胞表面マーカーの確認	J C Rファーマ (株)	社内資料 [redacted]	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験				
添付なし	-	-	-	-

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験				
4.2.1.3.1	ACI ラット由来間葉系幹細胞の安全性薬理試験 ラットの中樞神経系に及ぼす影響	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.1.3.2	ACI ラット由来間葉系幹細胞の安全性薬理試験 ラットの呼吸系に及ぼす影響	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験				
添付なし	-	-	-	-

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書				
添付なし	-	-	-	-
4.2.2.2 吸収				
添付なし	-	-	-	-
4.2.2.3 分布				
4.2.2.3.1	SCID マウスにおける ⁵¹ Cr 標識ヒト由来間葉系幹細胞の単回静脈内投与後の体内分布（予備試験）	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.2.3.2	SCID マウスにおける ⁵¹ Cr 標識ヒト由来間葉系幹細胞の単回静脈内投与後の体内分布	██████████	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.2.4 代謝				
添付なし	-	-	-	-
4.2.2.5 排泄				
添付なし	-	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用				
添付なし	-	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験				
添付なし	-	-	-	-

4.2.3 毒性試験

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
4.2.3.1 単回投与毒性試験				
4.2.3.1.1	Acute toxicity study of ACI rat bone marrow-derived mesenchymal cells in Fischer rats	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験				
4.2.3.2.1	2-Week pilot multiple dose, range finding study of ACI rat strain mesenchymal stem cells administered via intravenous infusion in Fischer 344 female rats	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.2.2	13-Week subchronic study of ACI rat strain mesenchymal stem cells administered via intravenous infusion in Fischer 344 rats	██████████	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.2.3	JR-031 の SCID マウスを用いた 4 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 9 週間回復性試験	██████████	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1 In Vitro 試験				
添付なし	-	-	-	-

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験				
4.2.3.4.1 長期がん原性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7 その他の毒性試験				
4.2.3.7.1 抗原性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験				
添付なし	-	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験				
添付なし	-	-	-	-

4.3 参考文献

1) 非臨床試験の概括評価

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.1	Ibenana L. Characterization of rat mesenchymal stem cells (rMSCs). (RR-125-07), Research report. Osiris Therapeutics Inc. In-house document; 2008.
4.3.2	[REDACTED]
4.3.3	Ren G, Su J, Zhang L, Zhao X, Ling W, L'huillie A, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. Stem Cells. 2009; 27: 1954-62.
4.3.4	Zinöcker S, Wang MY, Rolstad B, Vaage JT. Mesenchymal stromal cells fail to alleviate experimental graft-versus-host disease in rats transplanted with major histocompatibility complex-mismatched bone marrow. Scand J Immunol. 2012; 76: 464-70.
4.3.5	Kitazawa Y, Li XK, Xie L, Zhu P, Kimura H, Takahara S. Bone marrow-derived conventional, but not cloned, mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation and prevent graft-versus-host disease in rats. Cell Transplant. 2012; 21: 581-90.
4.3.6	Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, Kidd M, Moadsiri A, Reina E, et al. IFN- γ activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. Eur J Immunol. 2008; 38: 1745-55.
4.3.7	Sudres M, Norol F, Trenado A, Grégoire S, Charlotte F, Levacher B, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. J Immunol. 2006; 176: 7761-7.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.8	
4.3.9	Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clin Exp Immunol. 2007; 149(2): 353-63.
4.3.10	Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. Nat Biotechnol. 2014; 32: 252-60.
4.3.11	Ebaugh FG Jr, Emerson CP, Ross JF, Aloia R, Halperin P, Richards H. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red blood cell survival in vivo. J Clin Invest. 1953; 32: 1260-76.
4.3.12	Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. Stem Cells Dev. 2009; 18 (5) : 683-92.
4.3.13	Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Bagheri M, Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Abdolhazadeh L, et al. In vivo tracking of ¹¹¹ In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis. Nucl Med Biol. 2011; 38 (7) : 961-7.
4.3.14	Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. J Clin Oncol. 2000; 18 (2) : 307-16.
4.3.15	von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. Stem Cells, 2012; 30 (7) : 1575-8.
4.3.16	
4.3.17	「臍帯血移植の実施のための技術指針」(改訂第4版 平成17年3月24日、日本さい帯血バンクネットワーク)
4.3.18	「院内における血液細胞処理のための指針」(第1版 平成22年5月27日、日本輸血・細胞治療学会、日本造血細胞移植学会)

2) 非臨床試験の概要文及び概要表

(1) 薬理試験

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.19	Trickett A, Kwan YL. T cell stimulation and expansion using anti-CD3/CD28 beads. J Immunol Methods. 2003; 275: 251-5.
4.3.20	Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clin Exp Immunol. 2007; 149 (2) : 353-63.
4.3.21	Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells. Nat Immunol. 2003; 4 (4) : 330-6.
4.3.22	Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003; 299 (5609) : 1057-61.
4.3.23	Nolte MA, Hamann A, Kraal G, Mebius RE. The strict regulation of lymphocyte migration to splenic white pulp does not involve common homing receptors. Immunology. 2002; 106: 299-307.
4.3.24	Wynn RF, Hart CA, Corradi-Perini C, O'Neill L, Evans CA, Wraith JE, et al. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. Blood. 2004; 104: 2643-5.
4.3.25	Wang J, Guan E, Roderiquez G, Calvert V, Alvarez R, Norcross MA. Role of tyrosine phosphorylation in ligand-independent sequestration of CXCR4 in human primary monocytes-macrophages. J Biol Chem. 2001; 276 (52) : 49236-43.
4.3.26	Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. Cell Transplant. 2010; 19 (6) : 667-79.
4.3.27	Ries C, Egea V, Karow M, Kolb H, Jochum M, Neth P. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. Blood. 2007; 109: 4055-63.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.28	Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. <i>Cell Stem Cell</i> . 2013; 13 (4) : 392-402.
4.3.29	English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. <i>Immunol Cell Biol</i> . 2013; 91 (1) : 19-26.
4.3.30	Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. <i>Nat Rev Immunol</i> . 2012; 12 (5) : 383-96.
4.3.31	Delarosa O, Dalemans W, Lombardo E. Toll-like receptors as modulators of mesenchymal stem cells. <i>Front Immunol</i> . 2012; 3: 182.
4.3.32	Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. <i>Cytokine Growth Factor Rev</i> . 2009; 20(5-6): 419-27.
4.3.33	Shi Y, Su J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. <i>Trends Immunol</i> . 2012; 33 (3) : 136-43.
4.3.34	Chen K, Wang D, Du WT, Han ZB, Ren H, Chi Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells hUC-MSCs exert immunosuppressive activities through a PGE ₂ -dependent mechanism. <i>Clin Immunol</i> . 2010; 135 (3) : 448-58.
4.3.35	Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. <i>Blood</i> . 2005; 105 (4) : 1815-22.
4.3.36	Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxeavanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. <i>Stem Cells</i> . 2006; 24 (1) : 74-85.
4.3.37	Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E ₂ . <i>Blood</i> . 2009; 113 (26) : 6576-83.
4.3.38	François M, Romieu-Mourez R, Li M, Galipeau J. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. <i>Mol Ther</i> . 2012; 20 (1) : 187-95.
4.3.39	Opitz CA, Litztenburger UM, Lutz C, Lanz TV, Tritschler I, Köppel A, et al. Toll-like receptor engagement enhances the immunosuppressive properties of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inducing indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via interferon-beta and protein kinase R. <i>Stem Cells</i> . 2009; 27 (4) : 909-19.
4.3.40	Romieu-Mourez R, François M, Boivin MN, Bouchentouf M, Spaner DE, Galipeau J. Cytokine modulation of TLR expression and activation in mesenchymal stromal cells leads to a proinflammatory phenotype. <i>J Immunol</i> . 2009; 182 (12) : 7963-73.
4.3.41	Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. <i>PLoS One</i> . 2010; 5 (4) : e10088.
4.3.42	Burr SP, Dazzi F, Garden OA. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? <i>Immunol Cell Biol</i> . 2013; 91 (1) : 12-8.
4.3.43	English K, Ryan JM, Tobin L, Murphy MJ, Barry FP, Mahon BP. Cell contact, prostaglandin E ₂ and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4 ⁺ CD25 ^{high} forkhead box P3 ⁺ regulatory T cells. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2009; 156 (1) : 149-60.
4.3.44	Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. <i>Stem Cells</i> . 2006; 24 (2) : 386-98.
4.3.45	Prasanna SJ, Gopalakrishnan D, Shankar SR, Vasandan AB. Pro-inflammatory cytokines, IFNgamma and TNFalpha, influence immune properties of human bone marrow and Wharton jelly mesenchymal stem cells differentially. <i>PLoS One</i> . 2010; 5 (2) : e9016.
4.3.46	Kholodenko IV, Konieva AA, Kholodenko RV, Yarygin KN. Molecular mechanisms of migration and homing of intravenously transplanted mesenchymal stem cells. <i>Journal of Regenerative Medicine and Tissue Engineering</i> . 2013; 2: 4.
4.3.47	Rüster B, Göttig S, Ludwig RJ, Bistrrian R, Müller S, Seifried E et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. <i>Blood</i> 2006; 108: 3938-44.
4.3.48	Fox JM, Chamberlain G, Ashton BA, Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. <i>Br J Haematol</i> . 2007; 137: 491-502.
4.3.49	Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Hérault O et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: Comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. <i>Stem Cells</i> 2007; 25: 1737-45.
4.3.50	Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, Andreeff M, Marini F. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. <i>Gene Ther</i> . 2008; 15 (10) : 730-8.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.51	Li Y, Yu X, Lin S, Li X, Zhang S, Song YH. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2007; 356 (3) : 780-4.
4.3.52	Shi M, Li J, Liao L, Chen B, Li B, Chen L, et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. <i>Haematologica.</i> 2007; 92 (7) : 897-904.
4.3.53	Ip JE, Wu Y, Huang J, Zhang L, Pratt RE, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells use integrin beta1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. <i>Mol Biol Cell.</i> 2007; 18(8): 2873-82.
4.3.54	Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernetkina V, Majumdar MK, Beggs KJ, Simonetti DW, et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. <i>J Biomed Sci.</i> 2005; 12: 47-57.
4.3.55	Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, Zetterberg E, Ringdén O. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. <i>Exp Hematol.</i> 2003; 31: 890-6.
4.3.56	Bassi EJ, Aita CA, Câmara NO. Immune regulatory properties of multipotent mesenchymal stromal cells: Where do we stand? <i>World J Stem Cells.</i> 2011; 3 (1) : 1-8.
4.3.57	Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. <i>J Inflamm.</i> 2005; 26; 2: 8.
4.3.58	Griffin MD, Ryan AE, Alagesan S, Lohan P, Treacy O, Ritter T. Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells: what have we learned so far? <i>Immunol Cell Biol.</i> 2013; 91: 40-51.
4.3.59	Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. <i>Nat Biotechnol.</i> 2014; 32 (3) : 252-60.
4.3.60	Chen L, Tredget EE, Liu C, Wu Y. Analysis of allogenicity of mesenchymal stem cells in engraftment and wound healing in mice. <i>PLoS One.</i> 2009; 4 (9) : e7119
4.3.61	Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. <i>Cancer.</i> 2004; 101 (9) : 1936-46.
4.3.62	Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. <i>Transl Res.</i> 2007; 150 (4) : 197-214.

(2) 薬物動態試験

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.63	Bittira B, Shum-Tim D, Al-Khalidi A, Chiu RC. Mobilization and homing of bone marrow stromal cells in myocardial infarction. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2003; 24 (3) : 393-8.
4.3.64	Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. <i>Circ Res.</i> 2004; 95 (1) : 9-20.
4.3.65	Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, et al. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. <i>Int J Hematol.</i> 2013; 98 (2) : 206-13.
4.3.66	Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. <i>Circulation.</i> 2002; 105 (1) : 93-8.
4.3.67	Allers C, Sierralta WD, Neubauer S, Rivera F, Minguell JJ, Conget PA. Dynamic of distribution of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells after transplantation into adult unconditioned mice. <i>Transplantation.</i> 2004; 78 (4) : 503-8.
4.3.68	Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA, Bourin P, van Lent PL, Ferreira R, et al. Long - term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells after intraarticular injection in SCID mice. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013; 65 (7) : 1786-94.
4.3.69	Devine SM, Bartholomew AM, Mahmud N, Nelson M, Patil S, Hardy W, et al. Mesenchymal stem cells are capable of homing to the bone marrow of non-human primates following systemic infusion. <i>Exp Hematol.</i> 2001; 29 (2) : 244-55.
4.3.70	Devine SM, Cobbs C, Jennings M, Bartholomew A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. <i>Blood.</i> 2003; 101 (8) : 2999-3001.
4.3.71	Mosca JD, Hendricks JK, Buyaner D, Davis-Sproul J, Chuang LC, Majumdar MK, et al. Mesenchymal stem cells as vehicles for gene delivery. <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 2000; 379: S71-90.
4.3.72	Pittenger MF. Mesenchymal stem cells from bone marrow. In: Kraitchman DL, Wu JC. (Eds.). <i>Stem cell labeling for delivery and tracking using non-invasive imaging.</i> Boca Raton: CRC Press; 2011 p.31-52.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.73	Toma C, Wagner WR, Bowry S, Schwartz A, Villanueva F. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. <i>Circ Res.</i> 2009; 104 (3) : 398-402.
4.3.74	Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. <i>Circulation.</i> 2003; 108 (7) : 863-8.
4.3.75	Wolfs E, Struys T, Notelaers T, Roberts SJ, Sohni A, Bormans G, et al. ¹⁸ F-FDG labeling of mesenchymal stem cells and multipotent adult progenitor cells for PET imaging: effects on ultrastructure and differentiation capacity. <i>J Nucl Med.</i> 2013; 54 (3) : 447-54.
4.3.76	Gao J, Dennis JE, Muzic RF, Lundberg M, Caplan AI. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. <i>Cells Tissues Organs.</i> 2001; 169 (1) : 12-20.
4.3.77	Kraitchman DL, Tatsumi M, Gilson WD, Ishimori T, Kedziorek D, Walczak P, et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. <i>Circulation.</i> 2005; 112 (10) : 1451-61.
4.3.78	Sterling K, Gray SJ. Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium. <i>J Clin Invest.</i> 1950; 29 (12) : 1614-9.
4.3.79	Ebaugh FG Jr, Emerson CP, Ross JF, Aloia R, Halperin P, Richards H. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. <i>J Clin Invest.</i> 1953; 32 (12) : 1260-76.
4.3.80	Mukherjee A, Tipnis S, Sarma HD, Ravindran G, Samuel G, Viswanathan C, et al. Radiolabeling of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for in vivo tracking. <i>Cancer Biother Radiopharm.</i> 2012; 27 (9) : 614-9.
4.3.81	Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. <i>Stem Cells Dev.</i> 2009; 18 (5) : 683-91.
4.3.82	Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, Kota DJ, Ylostalo J, Larson BL, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. <i>Cell Stem Cell.</i> 2009; 5 (1) : 54-63.
4.3.83	Rochefort GY, Vaudin P, Bonnet N, Pages JC, Domenech J, Charbord P, et al. Influence of hypoxia on the domiciliation of mesenchymal stem cells after infusion into rats: possibilities of targeting pulmonary artery remodeling via cells therapies ? <i>Respir Res.</i> 2005; 6: 125-37.
4.3.84	Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing. <i>Cell Transplantat.</i> 2010; 19 (6) : 667-79.
4.3.85	Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2000; 18 (2) : 307-16.
4.3.86	Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Bagheri M, Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Abdolazadeh L, et al. In vivo tracking of ¹¹¹ In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis. <i>Nucl Med Biol.</i> 2011; 38 (7) : 961-7.
4.3.87	von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long - term engraftment and no ectopic tissue formation. <i>Stem Cells.</i> 2012; 30 (7) : 1575-8.
4.3.88	Griffin MD, Ryan AE, Alagesan S, Lohan P, Treacy O, Ritter T. Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells: what have we learned so far? <i>Immunol Cell Biol.</i> 2013; 91: 40-51.
4.3.89	Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. <i>Nat Biotechnol.</i> 2014; 32 (3) : 252-60.

(3) 毒性試験

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.90	Huang P, Westmoreland SV, Jain RK, Fukumura D. Spontaneous nonthymic tumors in SCID mice. <i>Comp Med.</i> 2011; 61: 227-34.
4.3.91	Moll U, Lau R, Sypes MA, Gupta MM, Anderson CW. DNA-PK, the DNA-activated protein kinase, is differentially expressed in normal and malignant human tissues. <i>Oncogene.</i> 1999; 18: 3114-26.
4.3.92	
4.3.93	Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, Fischbein MP, Robbins RC, Pelletier MP. Stem cell transplantation: the lung barrier. <i>Transplant Proc.</i> 2007; 39: 573-6.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.94	Kutscher HL, Chao P, Deshmukh M, Singh Y, Hu P, Joseph LB, et al. Threshold size for optimal passive pulmonary targeting and retention of rigid microparticles in rats. <i>J Control Release</i> . 2010; 143: 31-7.
4.3.95	Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries and veins. <i>Compr Physiol</i> . 2013; 2: 675-709.
4.3.96	Gao J, Dennis JE, Muzic RF, Lundberg M, Caplan AI. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. <i>Cells Tissues Organs</i> . 2001; 169: 12-20.
4.3.97	Rochefort GY, Vaudin P, Bonnet N, Pages JC, Domenech J, Charbord P, et al. Influence of hypoxia on the domiciliation of mesenchymal stem cells after infusion into rats: possibilities of targeting pulmonary artery remodeling via cells therapies? <i>Respir Res</i> . 2005; 6: 125.
4.3.98	Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. <i>Stem Cells Dev</i> . 2009; 18: 683-91.
4.3.99	de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Subacute toxicity of intravenous dimethyl sulfoxide in rhesus monkeys. <i>J Toxicol Environ Health</i> . 1981; 7: 49-57.
4.3.100	Willson JE, Brown DE and Timmens EK. A toxicologic study of dimethyl sulfoxide. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> 1965; 7: 104-12.
4.3.101	Bennett WM and Muther RS. Lack of nephrotoxicity of intravenous dimethylsulfoxide. <i>Clinical Toxicol</i> . 1981; 18: 615-18.
4.3.102	Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. <i>Blood</i> . 2005; 105: 1815-22.
4.3.103	Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. <i>Nat Rev Immunol</i> . 2008; 8: 726-36.
4.3.104	Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. <i>Cell Transplant</i> . 2010; 19: 667-79.
4.3.105	English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? <i>Cell Stem Cell</i> . 2010; 7: 431-42.
4.3.106	Stagg J, Galipeau J. Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation. <i>Curr Mol Med</i> . 2013; 13: 856-67.
4.3.107	Griffin MD, Ryan AE, Alagesan S, Lohan P, Treacy O, Ritter T. Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells: what have we learned so far? <i>Immunol Cell Biol</i> . 2013; 91: 40-51.
4.3.108	Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. <i>Nat Biotechnol</i> . 2014; 32: 252-60.
4.3.109	Sundin M, Ringdén O, Sundberg B, Nava S, Götherström C, Le Blanc K. No alloantibodies against mesenchymal stromal cells, but presence of anti-fetal calf serum antibodies, after transplantation in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. <i>Haematologica</i> . 2007; 92: 1208-15.
4.3.110	Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. <i>Science</i> . 1999; 284: 143-7.
4.3.111	von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. <i>Stem Cells</i> . 2012; 30: 1575-8.
4.3.112	Zhou YF, Bosch-Marce M, Okuyama H, Krishnamachary B, Kimura H, Zhang L, et al. Spontaneous transformation of cultured mouse bone marrow-derived stromal cells. <i>Cancer Res</i> . 2006; 66: 10849-54.
4.3.113	Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, Panoskaltsis Mortari A, McElmurry RT, Bell S, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. <i>Stem Cells</i> . 2007; 25: 371-9.
4.3.114	Mohseny AB, Szuhai K, Romeo S, Buddingh EP, Briaire-de Bruijn I, de Jong D, et al. Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. <i>J Pathol</i> . 2009; 219: 294-305.
4.3.115	Xu S, De Becker A, De Raeve H, Van Camp B, Vanderkerken K, Van Riet I. In vitro expanded bone marrow-derived murine (C57Bl/KaLwRij) mesenchymal stem cells can acquire CD34 expression and induce sarcoma formation in vivo. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2012; 424: 391-7.
4.3.116	Xiao W, Mohseny AB, Hogendoorn PCW, Cleton-Jansen AM. Mesenchymal stem cell transformation and sarcoma genesis. <i>Clin Sarcoma Res</i> . 2013; 3: 10.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
4.3.117	Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. <i>Cancer Res.</i> 2007; 67: 9142-9.
4.3.118	Aguilar S, Nye E, Chen J, Loebinger M, Spencer-Dene B, Fisk N, et al. Murine but not human mesenchymal stem cells generate osteosarcoma-like lesions in the lung. <i>Stem Cells.</i> 2007; 25: 1586-94.
4.3.119	Choumerianou DM, Dimitriou H, Perdikogianni C, Martimianaki G, Riminucci M, Kalmanti M. Study of oncogenic transformation in ex vivo expanded mesenchymal cells, from paediatric bone marrow. <i>Cell Prolif.</i> 2008; 41: 909-22.
4.3.120	Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, Horwitz E, Le Blanc K, Phinney DG, et al. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. <i>Cytotherapy.</i> 2010; 12: 576-8.
4.3.121	「臍帯血移植の実施のための技術指針」(改訂第4版 平成17年3月24日、日本さい帯血バンクネットワーク)
4.3.122	「院内における血液細胞処理のための指針」(第1版 平成22年5月27日、日本輸血・細胞治療学会、日本造血細胞移植学会)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

添付なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

添付なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

添付なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

添付なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1	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 Prochymal 投与の有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 （試験番号：280）	計 72 医療機関	社内資料	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	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 （試験番号：JR-031-201）	計 12 医療機関	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2	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 投与の継続調査 （試験番号：JR-031-202）	計 12 医療機関	社内資料	評価資料
5.3.5.2.3	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 （試験番号：JR-031-301）	計 18 医療機関	社内資料	評価資料
5.3.5.2.4	ステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）小児患者に対する Prochymal 投与の Expanded Access Program（治験用新薬利用範囲拡大制度）（試験番号：275）	計 36 医療機関	社内資料	参考資料
5.3.5.2.5	治療抵抗性の急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対する Prochymal 投与の安全性及び有効性を評価する緊急使用試験 （試験番号：208、215、216、220、221、222、224、225、227、230、231、270E.8/271）	計 5 医療機関	社内資料	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	JR-031-201/JR-031-202 試験 解析報告書	-	社内資料	評価資料

資料番号	表題及び試験番号	試験実施施設	掲載誌名及び試験期間	評価資料・参考資料
5.3.5.3.2	JR-031-201/JR-031-301 試験 解析報告書	-	社内資料	評価資料
5.3.5.3.3	JR-031-201/202/JR-031-301 試験 解析報告書	-	社内資料	評価資料
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
5.3.5.4.1	280 試験 解析報告書	-	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題等	掲載誌名	評価資料・参考資料
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者背景一覧表			
5.3.7.1	被験者背景一覧表 (JR-031-201、JR-031-301)	社内資料	評価資料
5.3.7.2 被験者ごとの有害事象一覧表			
5.3.7.2	有害事象一覧表 (JR-031-201、JR-031-202、JR-031-301)	社内資料	評価資料
5.3.7.3 被験者ごとの死亡その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表			
5.3.7.3	死亡その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表 (JR-031-201、JR-031-202、JR-031-301)	社内資料	評価資料
5.3.7.4 被験者ごとの臨床検査値一覧表			
5.3.7.4	臨床検査値一覧表 (JR-031-201、JR-031-202、JR-031-301)	社内資料	評価資料
5.3.7.5 被験者ごとの各臨床検査値の経時的推移			
5.3.7.5	各臨床検査値の経時的推移 (JR-031-201、JR-031-202、JR-031-301)	社内資料	評価資料
5.3.7.6 治験薬投与 24 時間の生理学的検査値の被験者ごとの経時的推移			
5.3.7.6	治験薬投与 24 時間の生理学的検査値の被験者ごとの経時的推移 (JR-031-201、JR-031-301)	社内資料	評価資料

5.4 参考文献

1) 臨床に関する概括評価

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
5.4.1	日本造血細胞移植学会. 平成 25 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2014.
5.4.2	日本造血細胞移植学会. 平成 20 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2009.
5.4.3	日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 平成 20 年 7 月 31 日.
5.4.4	豊嶋崇徳. Graft-versus-host disease (GVHD)の制御. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 1356-61.
5.4.5	Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19: 1183-9.
5.4.6	サイモグロブリン点滴静注用 25 mg に関する資料. サノフィ・アベンティス株式会社.
5.4.7	McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, Toze CL, Currie CJ, Sutherland HJ, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9: 367-74.
5.4.8	Khouri H, Kashyap A, Adkins DR, Brown RA, Miller G, Vij R, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 1059-64.
5.4.9	Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringdén O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. Clin Transplant 2001; 15: 147-53.

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
5.4.10	Arai S, Margolis J, Zaburak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2002; 8: 155-60.
5.4.11	Ballesteros M, Ferrà C, Serrano D, Batlle M, Ribera JM, Díez-Martín JL. Antithymocyte globulin therapy for steroid-resistant acute graft versus host disease. <i>Am J Hematol</i> 2008; 83: 824-5.
5.4.12	Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nasb RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2004; 10: 655-68.
5.4.13	Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2002; 30: 287-95.
5.4.14	Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, et al. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. <i>Int J Hematol</i> 2010; 91: 464-70.
5.4.15	Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, Blanc KL. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. <i>Transplantation</i> 2003; 76: 1208-13.
5.4.16	Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. <i>Blood</i> 2005; 105: 1815-22.
5.4.17	Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. <i>Circ Res</i> 2004; 94: 678-85.
5.4.18	Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: A consensus document. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15: 777-89.
5.4.19	MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. <i>Blood</i> 2010; 115: 5412-7.
5.4.20	MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, DeFor TE, Burns LF, Ramsay NKC, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2002; 8: 40-6.
5.4.21	Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KS, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. <i>Eur J Haematol</i> 2004; 73: 56-61.
5.4.22	Pidala J, Kim J, Perkins J, Field T, Fernandez H, Perez L, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45: 919-24.
5.4.23	小澤敬也、室井一男、神田貴代. 医師と看護師のための造血幹細胞移植. 医薬ジャーナル社; 2007.
5.4.24	斉藤桐子、神田善伸. 6. 抗胸腺グロブリンの位置づけ. 血液フロンティア 2013; 23: 641-51.

2) 臨床概要

資料番号	著者 表題 掲載誌名等
5.4.25	日本造血細胞移植学会. 平成 20 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2009.
5.4.26	日本造血細胞移植学会. 平成 25 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター. 名古屋. 2014.
5.4.27	日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 平成 20 年 7 月 31 日.
5.4.28	Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. <i>Lancet</i> 2004; 363: 1439-41.
5.4.29	Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. <i>Transplantation</i> 2006; 81: 1390-7.
5.4.30	Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15: 804-11.
5.4.31	サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審議結果報告書(平成 20 年 6 月 2 日 医薬食品局審査管理課)