

再生医療等製品 インタビューフォーム

（日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 を参考に、独自に作成）

指定再生医療等製品

テムセル[®]HS 注

剤	形	注射剤
規	制	区分
分	量	1 バッグ（10.8mL）中にヒト間葉系幹細胞 72×10^6 個を含有する
類	別	ヒト体性幹細胞加工製品
一	般	的 名 称
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2015 年 9 月 18 日	
発 売 年 月 日	2016 年 2 月 24 日	
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	J C R ファーマ株式会社	
担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	J C R ファーマ株式会社 マーケティング部 TEL : 0797-32-3635	

本 IF は 2017 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成し、また、日本病院薬剤師会の「医薬品 IF 記載要領 2013」を参考に、独自に作成した。なお、本製品の特性により、追加すべき項目については新たに設定している。電子媒体の IF については、企業ホームページに掲載している。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「再生医療等製品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0001.html> にてご確認ください。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般的名称	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 構成細胞に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 構成細胞の各種条件下における安定性	4
3. 構成細胞の確認試験法	4
4. 構成細胞の定量法	4
IV. 製品に関する項目	
1. 剤形	5
2. 成分・含量	5
3. 調製法	6
4. 懸濁剤の分散性に対する注意	6
5. 各種条件下における安定性	6
6. 調製後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
8. 生物学的試験	6
9. 製品中の構成細胞の確認試験法	6
10. 製品中の構成細胞の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能、効果又は性能	8
2. 用法及び用量又は使用方法	8
3. 臨床成績	9
VI. 効能、効果又は性能に関する項目	
1. 効能、効果又は性能に関連ある化合物又は 化合物群	32
2. 効能、効果又は性能	32
VII. 体内動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	38
2. 速度論的パラメータ	38
3. 吸収	38
4. 分布	39
5. 代謝	40
6. 排泄	40
7. トランスポーターに関する情報	40
8. 透析等による除去率	40
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
◆ 冒頭部の注意事項	41
1. 警告内容とその理由	41
2. 禁忌内容とその理由	41
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意と その理由	42
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の 注意とその理由	42
5. 使用注意内容とその理由	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	43
7. 相互作用	44
8. 不具合・副作用	45
9. 高齢者への適用	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への適用	52
11. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
12. 過量投与	52
13. 適応上の注意	52
14. その他の注意	53
15. その他	53
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	54
2. 毒性試験	54
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 製品取扱い上の注意点	57
5. 承認条件	57

6.包装	57
7.容器の材質	57
8.同一成分・同効薬	58
9.国際誕生年月	58
10.製造販売承認年月日及び承認番号	58
11.薬価基準収載年月日	58
12.効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は 使用方法変更追加等の年月日及びその内容	58
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	58
14.再審査期間	58
15.投薬期間制限に関する情報	58
16.各種コード	58
17.保険給付上の注意	58
X I . 文 献	
1.引用文献	59
2.その他の参考文献	59
X II . 参 考 資 料	
1.主な外国での発売状況	60
2.海外における臨床支援情報	60
X III . 備 考	61

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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、白血病や悪性リンパ腫などの根治を目的として用いられる治療法で、日本では、骨髄バンクや臍帯血バンクによる非血縁者間の造血幹細胞移植の普及により、移植を受ける患者の総数は増加しており、2013年には約3,500件の同種造血幹細胞移植が実施されている¹⁾。急性移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）は同種造血幹細胞移植に伴う主な合併症の一つであり、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²⁾。また、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、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（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用いられている²⁾が、合併症を考慮して、二次治療薬でさらなる免疫抑制を行わない場合や、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。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の患者数は、造血幹細胞移植数から推定すると年間500例前後と少数ではあるが、現在、日本で用いられている二次治療薬のうち、保険適用されている薬剤は抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）のみであり、治療の選択肢も非常に限られている。そのため、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、感染症の合併などが少ない、より安全な治療法の登場が望まれていた。

JCRファーマ株式会社（JCR）は、2003年8月に米国Osiris Therapeutics Inc.（Osiris社）とヒト間葉系幹細胞（hMSC）製品の技術導入に関するライセンス契約を締結し、hMSC製品（テムセル[®]HS注、以下、本品）の製造、開発を開始した。なお、Osiris社は2013年10月にオーストラリアのMesoblast Ltd.（Mesoblast社）にhMSC製品（Prochymal[®]）に関する事業を譲渡した。JCRは、治験の実施に先立ち、Osiris社で実施された非臨床試験、臨床試験及びJCRで行った非臨床試験の結果を踏まえ、「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）」に基づく申請を行い、指針適合の確認を受けた。これを受けJCRは、本品につい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に反応しない）の急性GVHD患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（JR-031-301試験）を実施した。これらの臨床試験の結果、本品は生命予後が不良な造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性GVHDに対する有効性及び安全性が確認された。

以上より、本品は「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を効能、効果又は性能として製造販売承認申請を行い、再生医療等製品として、2015年9月18日に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本品は、健康成人の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 からなる再生医療等製品である。
(5 頁参照)
- (2) 本品はヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen : HLA) の一致・不一致を考慮せずに投与することが可能である。
(32 頁参照)
- (3) 本品は免疫調節機能により、免疫が関与する急性 GVHD への治療効果が期待されている。
(32 頁参照)
- (4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD 患者 (グレードⅢ～Ⅳ) に本品を投与した結果、25 例中 12 例 (48.0%、両側 95%信頼区間 : 27.8～68.7) で初回投与時から 24 週間までの期間に 28 日間以上継続する CR (Complete response (完全反応 ; すべての臓器障害が消失)) が認められた。
(16 頁参照)
- (5) 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。(承認時)
(47 頁参照)
なお、ショック、アナフィラキシー、感染症、原疾患の再発、胃腸出血、肝機能の悪化及び重篤な血液障害を、重大な副作用として設定した。
(45 頁参照)
- (6) 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が求められている。また、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が求められている。
(57 頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：テムセルHS注
- (2) 洋名：TEMCELL HS Inj.
- (3) 名称の由来：間葉系幹細胞の英名（mesenchymal stem cell）から命名。

2. 一般的名称

- (1) 和名（命名法）：ヒト（同種）骨髓由来間葉系幹細胞
- (2) 洋名（命名法）：該当しない
- (3) ステム：該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：JR-031

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

解凍状態では微黄白色～淡黄色の細胞懸濁液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 構成細胞の確認試験法

該当資料なし

4. 構成細胞の定量法

該当資料なし

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状

解凍状態では微黄白色～淡黄色の細胞懸濁液

- (2) 溶解液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 成分・含量

- (1) 構成細胞

- (2) 副成分

本品は、1 バッグ（10.8mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	ヒト間葉系幹細胞	72×10 ⁶ 個	ヒト骨髓液
副成分	ジメチルスルホキシド	1.08mL	
	ヒト血清アルブミン	550mg	採血国：日本 採血方法：献血
	アセチルトリプトファンナトリウム	12.04mg	
	カプリル酸ナトリウム	7.47mg	
	塩化ナトリウム	46.17mg	
	塩化カリウム	2.26mg	
	塩化カルシウム水和物	1.65mg	
	塩化マグネシウム	0.77mg	
	炭酸水素ナトリウム	15.79mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	3.68mg	
	二酸化炭素	適量	

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

- (3) 電解質の濃度

該当しない

- (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

- (5) その他

該当しない

3. 調製法

細胞の生存率を維持するために、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。

詳細は、調製方法に関する説明資料を参照すること。

4. 懸濁剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	液体窒素（気相中）	60 ヶ月間	いずれの試験項目においても変化は認められず、安定であった。
加速試験	実施していない。		
苛酷試験	実施していない。		

6. 調製後の安定性

調製後の投与液を室温、照度 1000±500lx の環境下で保存し、細胞の生存率を測定した。その結果、細胞生存率は投与液調製後 6 時間まで安定であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製品中の構成細胞の確認試験法

フローサイトメトリー法（細胞表面抗原）

10. 製品中の構成細胞の定量法

フローサイトメトリー法（細胞濃度）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ブタ小腸粘膜由来ヘパリン、ウシ胎仔血清、ブタすい臓由来トリプシン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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。

＜解説＞

1. ステロイド療法で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。

2. 用法及び用量又は使用方法

通常、体重 1kg 当たりヒト間葉系幹細胞として 1 回 2×10^6 個を、1 バッグ当たり生理食塩液 18mL で希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1 週間に 2 回、投与間隔は 3 日以上とし、4 週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに 1 週間に 1 回、4 週間投与することができる。

＜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より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 6mL/分を超えないこと。（【臨床成績】の項参照）
2. 体重が 50kg 以下の患者に対しては、全量を 10 分以上かけて緩徐に点滴静注すること。
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）

＜解説＞

- 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）が発現する可能性があるため、設定した。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「3. 臨床成績」を参照すること。
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。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「3. 臨床成績」を参照すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号		JR-031-201/202	JR-031-301	
開発のフェーズ		国内第Ⅰ/Ⅱ相	国内第Ⅱ/Ⅲ相	
対象		標準治療抵抗性の急性 GVHD (グレードⅡ～Ⅳ)	ステロイド抵抗性の急性 GVHD (グレードⅢ～Ⅳ)	
例数		14 例 (小児 1 例 ^{※1})	25 例 (小児 2 例 ^{※1})	
対象集団の特徴		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%)。 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%)。 HLA 一致度は、完全一致が 17 例 (43.6%)、一部不一致が 22 例 (56.4%)。		
投与量、投与方法、投与回数 及び併用治療		[投与前の処置] アレルギー反応を予防するために、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。 [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）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。 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 2×10⁶ 個/kg ずつ、1 週間に 1 回、4 週間の継続投与を実施可能。また、初回投与時以降に CR (complete response) が観察された被験者のうち、10 週後の観察時点以前にグレードⅡ～Ⅳの GVHD が再燃した被験者に対し、1 回当たり 2×10⁶ 個/kg ずつ、1 週間に 2 回、4 週間の再投与を一度のみ実施可能。 [投与回数] 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 [急性 GVHD の治療（二次治療）との併用] 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。		
評価期間	有効性	GVHD 評価 ^{※2}	24 週	24 週
		生存	24 カ月	52 週
	安全性	有害事象	12 カ月	52 週
		重篤な有害事象 重要な有害事象	24 カ月	52 週
		輸注毒性 ^{※3} 異所性組織形成 原疾患の再発 感染症	24 カ月	52 週

※1 小児の定義：18 歳未満 ※2 GVHD 評価に関する定義 ※3 輸注毒性：輸注性に伴う事象 (呼吸障害、酸素飽和度低下等)

治療効果判定基準	
CR	完全反応 (Complete response) (すべての臓器障害が消失)
PR	部分反応 (Partial response) (少なくとも一臓器のステージが改善し、他の臓器のステージが悪化しない)
OR	全反応 (CR 又は PR) (Overall response)
MR	混合反応 (Mixed response) (少なくとも一臓器のステージが改善したが、他の臓器のステージが悪化した)
NC	変化なし (No change) (いずれの臓器においても、改善も悪化もみられない)
PG	悪化 (Progression) (少なくとも一臓器のステージが悪化し、他の臓器のステージの改善がみられない)

(2) 臨床効果

1) 第 I / II 相臨床試験³⁾

試験番号	JR-031-201
試験デザイン	多施設共同、単群試験
対象	標準治療抵抗性の急性 GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）
例数	14 例（小児 1 例） （有効性解析対象集団：14 例、安全性解析対象集団：14 例）
目的	同種造血幹細胞移植後の標準治療抵抗性の急性 GVHD 患者（グレードⅡ～Ⅳ）に対する本品の有効性及び安全性を評価する。
投与期間及び 投与量	〔投与期間〕 〔本投与〕 1週間に2回（投与間隔は3日以上とする）、4週間 本投与の後、症状に応じて継続投与及び再投与を実施する。継続投与については、4週後の観察時点でPR又はMRである患者に対し、投与する。再投与については、初回投与時以降にCRが観察された患者のうち、10週後の観察時点以前にグレードⅡ～ⅣのGVHDが再燃した患者に対し、投与する。 〔継続投与実施の場合〕 1週間に1回、4週間 〔再投与実施の場合〕 1週間に2回、4週間 〔投与量〕 〔本投与〕 1回当たり2×10^6個/kg、計8回 〔継続投与実施の場合〕 1回当たり2×10^6個/kg、計4回 〔再投与実施の場合〕 1回当たり2×10^6個/kg、計8回
観察期間	24週間
評価項目	〔有効性〕 初回投与時から4週間までのCR又はPR、28日間以上継続するCR、初回投与時から12週間までのCR又はPR、初回投与時から24週間までの生存、総ステロイド投与量、CRまでの期間、各臓器におけるCR（臓器障害の消失）又はPR（臓器のステージの改善）とそれらの持続性、Performance Status 〔安全性〕 バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）、経皮酸素飽和度、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12誘導心電図、胸腹部レントゲン撮影、CT検査（胸腹部、骨盤）、原疾患の再発、慢性GVHDの発現

<結果>

[有効性]

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%、両側95%信頼区間：66.1～99.8）であった。このうち、CRと判断された患者は8例（57.1%、両側95%信頼区間：28.9～82.3）であり、PRと判断された患者は5例（35.7%、両側95%信頼区間：12.8～64.9）であった。評価対象期間を初回投与時から12週後までに拡大したところ、CRと判断された患者は12例（85.7%、両側95%信頼区間：57.2～98.2）であり、4週後までの評価においてPRであった患者5例のうち4例が12週後までにCRに至った。

28日間以上継続するCRが認められた患者は、全治験期間を通して10例（71.4%、両側95%信頼区間：41.9～91.6）であった。なお、治験期間中にCRに至った患者は12例であり、全治験期間を通して一度もCRに至らなかった患者は2例であった。最初の4週間の本品の投与期間と重なる初回投与時から27日までの期間にCRに至った患者が多くみられたが、CRに至るまでの期間について特に傾向はみられなかった。

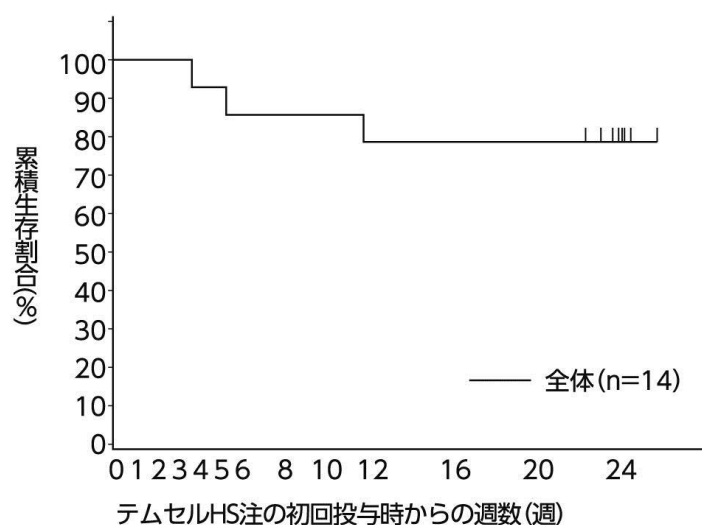
本治験期間を通して生存の有無を確認した結果、本品の投与を開始した14例の患者のうち、12週後までに2例の死亡が確認され、12週後の時点で生存していた患者は12例であった。その後、100日後までに1例の死亡が確認され、本治験の終了時点である24週後の時点で生存していた患者は11例であった。

GVHDに対する標準治療を目的として投与された副腎皮質ステロイド剤の投与量については、本品の投与期間と重なる初回投与時から4週後までの期間に、最も副腎皮質ステロイド剤の投与量が減少する傾向にあった。また、Performance Statusについては、初回投与時から24週後又は中止時にかけて改善傾向がみられた。

4 週後までの最大治療効果判定

最大治療効果判定	例数 (n=14)	割合 (%)	両側 95%信頼区間
全反応：OR	13	92.9	66.1～99.8
完全反応：CR	8	57.1	28.9～82.3
部分反応：PR	5	35.7	12.8～64.9
混合反応：MR	0	0.0	0.0～23.2
悪化：PG	1	7.1	0.2～33.9
変化なし：NC	0	0.0	0.0～23.2

24週後までの生存曲線



[安全性]

本品の投与を開始した 14 例全員（100.0%）が、全治験期間を通して少なくとも 1 件以上の有害事象を発現し、その発現件数は 280 件であった。このうち、副作用を発現した患者は 13 例（92.9%）であり、副作用の発現件数は 97 件であった。副作用のうち、本品との因果関係が「関連あり」と判断された事象は、「製品の異臭」（2 例、2 件）であり、その他はいずれも時間的経緯又は他の要因が特定できないことから「関連あるかもしれない」と判断された。有害事象及び副作用の発現について一定の傾向はみられず、いずれも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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常の一覧」を参照すること。）

試験番号	JR-031-202
試験デザイン	多施設共同、単群試験
対象	先行試験（JR-031-201）に参加した標準治療抵抗性の急性 GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）
例数	11 例（小児 1 例） （有効性解析対象集団：14 例（先行試験における例数）、安全性解析対象集団：11 例）
目的	先行試験（JR-031-201）に引き続き継続して調査を行い、本品の長期安全性について検討する。
投与期間及び 投与量	本品の投与は行っていない。
観察期間	先行試験の 24 週後（本品の初回投与時より 24 週後）を本試験の開始時とし、先行試験の開始時（本品の初回投与時）より 24 カ月後
評価項目	〔有効性〕 初回投与時から24ヵ月後までの生存、急性GVHDの重症度 〔安全性〕 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12誘導心電図、胸腹部レントゲン撮影、CT検査（胸腹部、骨盤）、原疾患の再発、慢性GVHDの発現

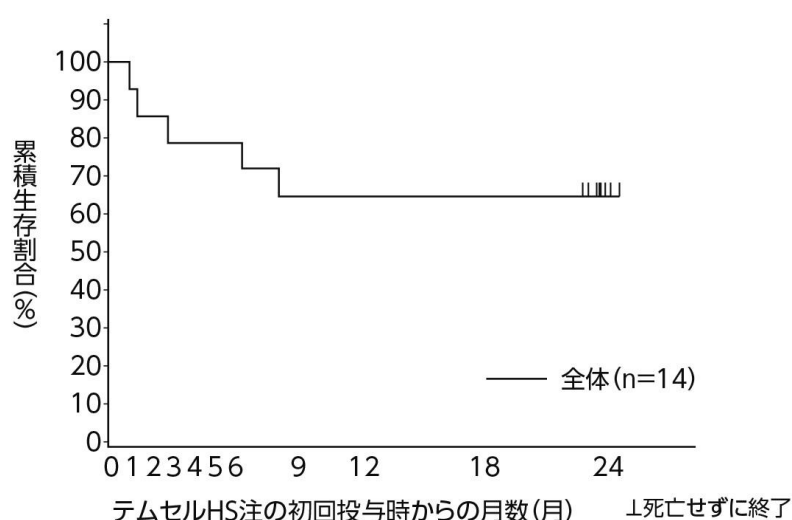
<結果>

〔有効性〕

先行試験の開始時から24ヵ月後にかけての生存の有無を確認した結果、先行試験において本品の投与を開始した14例の患者のうち、12週後までに2例の死亡が確認され、さらに24週後までに1例の死亡が確認され、24週後の時点で生存していた患者は11例（78.6%）であった。引き続き本試験を開始した11例の患者のうち、9ヵ月後までに2例の死亡が確認され、12ヵ月後、24ヵ月後の時点で生存していた患者は9例（64.3%）であった。なお、本試験の終了直後に患者1例の死亡を確認している。

GVHD に関する全身及び各臓器における治療効果について、本試験の開始時（先行試験の 24 週後）において CR と判断された患者は 10 例（90.9%）、PR と判断された患者は 1 例（9.1%）であった。PR と判断された患者 1 例については、軽度の皮疹が残っていたことによるものであり、12 カ月後までに CR に至っている。

24 カ月後までの生存曲線



[安全性]

本治験では、12ヵ月後以降に発現した有害事象については、治験責任医師により重篤及び重要な有害事象又は本品との因果関係が否定できない有害事象に限って収集したため、本治験の開始時（先行試験の24週後）から12ヵ月後までに発現した有害事象と12ヵ月後から24ヵ月後までに収集した有害事象については2つの時期に分けて集計を行った。

24週後から12ヵ月後までの約6ヵ月間では、本治験を開始した11例中11例（100.0%、95件）で有害事象が発現した。このうち、副作用を発現した患者は、再発急性骨髄性白血病を発現した1例（9.1%、1件）であった。

12ヵ月後の時点で本治験に参加していた患者9例のうち、12ヵ月後以降に収集対象となる有害事象（重篤及び重要な有害事象又は本品との因果関係が否定できない有害事象）を発現した患者は2例（22.2%、4件）であったが、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定されている。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常の一覧」を参照すること。）

2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁴⁾

試験番号	JR-031-301
試験デザイン	多施設共同、単群試験
対象	ステロイド抵抗性の急性 GVHD（グレードⅢ～Ⅳ）
例数	25 例（小児 2 例） （有効性解析対象集団：25 例（治験実施計画書に適合：23 例）、安全性解析対象集団：25 例）
目的	同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性の急性GVHD（グレードⅢ～Ⅳ）患者に対する本品の有効性及び安全性を確認する。
投与期間及び 投与量	〔投与期間〕 〔本投与〕 1週間に2回（投与間隔は3日以上とする）、4週間 本投与の後、症状に応じて継続投与及び再投与を実施する。継続投与については、4週後の観察時点でPR又はMRである患者に対し、投与する。ただし、初回投与より4週間の間に本品が6回以上投与されていることを条件とする。 再投与については、初回投与以降にCRが観察された患者のうち、10週後の観察時点以前にグレードⅡ～ⅣのGVHDが再燃した患者に対し、投与する。なお、再投与の実施は一度のみとする。 〔継続投与実施の場合〕 1週間に1回、4週間 〔再投与実施の場合〕 1週間に2回、4週間 〔投与量〕 〔本投与〕 1回当たり2×10^6個/kg、計8回 〔継続投与実施の場合〕 1回当たり2×10^6個/kg、計4回 〔再投与実施の場合〕 1回当たり 2×10^6 個/kg、計 8 回
観察期間	52 週間
評価項目	〔有効性〕 (1) 主要評価項目：28日間以上継続するCR (2) 副次主要評価項目：初回投与4週後の時点のOR (3) 副次評価項目：初回投与12週後及び24週後の時点のOR、初回投与4週後、100日後、24週後、180日後、52週後の時点の生存割合、ステロイド剤の投与量、CR に至るまでの期間、各臓器におけるCR（臓器障害の消失） 〔安全性〕 バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）、経皮酸素飽和度、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12 誘導心電図、胸腹部レントゲン撮影、原疾患の再発、慢性GVHD の発現

<結果>

[有効性]

有効性の主要評価項目として設定した、28日間以上継続するCRを達成した患者の割合とその両側95%信頼区間は、解析対象集団を最大の解析対象集団（FAS）とした場合が48.0%（27.8～68.7）、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした場合が52.2%（30.6～73.2）であり、FASを解析対象とした場合は算出した信頼区間の下限が目標症例数の算出に用いた閾値奏効割合（30%）をわずかに下回ったものの、その区間の大部分は閾値奏効割合を超えたところに位置することを確認した。PPSを解析対象とした場合は、信頼区間の下限が閾値奏効割合を超えることを確認した。

副次主要評価項目として設定した、初回投与時から4週後の時点においてORと判断された患者の割合とその両側95%信頼区間は、解析対象集団をFASとした場合が60.0%（38.7～78.9）、PPSとした場合が65.2%（42.7～83.6）であり、いずれの場合も算出した信頼区間の下限が有効性を示す上で最低限上回るべき割合（35%）を超えることを確認した。副次主要評価項目として設定した4週後の時点のGVHD評価がORであった患者15例のうち、52週後の評価時点で生存が確認された患者は11例であったのに対し、OR以外であった患者10例のうち52週後の評価時点で生存が確認された患者は1例であったことから、本指標が生存の代替評価項目として有用であると考えられた。

本品投与後の生存については、本品の投与を開始した25例の患者のうち、4週後までに3例、100日後までに6例、24週後までに1例、52週後までに2例の死亡が確認され、52週後の評価時点で生存が確認された患者は12例であった。

初回投与時から12週後、24週後までのGVHD評価の推移を確認したところ、いずれの時点も4週後の時点の評価に比べて、CRと評価された患者の数は増えていた。

初回投与時からCRに至るまでの期間については、患者による差はあるものの、初回投与時から8週後（56日）にかけて徐々にCRに至っていることを確認した。

各種臓器（皮膚、肝臓、消化管）別のGVHD評価については、初回投与時に消化管の症状を有した患者20例のうち、24週後までに一度でも臓器障害が消失したと判断された患者が16例（80.0%）と最も顕著な効果がみられた。また、初回投与時に皮膚の症状を有した患者12例のうち、24週後までに一度でも臓器障害が消失した患者は8例（66.7%）であった。一方、初回投与時から24週後までの期間に肝臓の症状を有した患者11例のうち、24週後までに一度でも臓器障害が消失した患者は4例（36.4%）であった。しかし、初回投与時に肝臓の症状があった患者に限定すると、6例中4例において24週後までに一度でも臓器障害の消失がみられており、皮膚症状の改善と同程度の結果であった。

副腎皮質ステロイド剤については、GVHD症状の悪化又は有害事象の治療目的で投与される場合もあるため、観察時期を通して治験実施計画書上許容される範囲で一時的に投与量が増加する患者も散見されたが、全体としては一日投与量が減少する傾向にあった。

28 日間以上継続する CR

CR 継続日数 ^{※1}	例数 ^{※2} (n=25)	割合 (%)	両側 95%信頼区間
28 日間以上	12	48.0	27.8～68.7

※1 GVHD が再燃した場合：CR 継続日数（日）＝（GVHD 再燃の発現日）－（直前の CR 発現日）

CR のまま終了した場合：CR 継続日数（日）＝（24 週後内で最終の GVHD 評価日）－（直前の CR 発現日）＋1

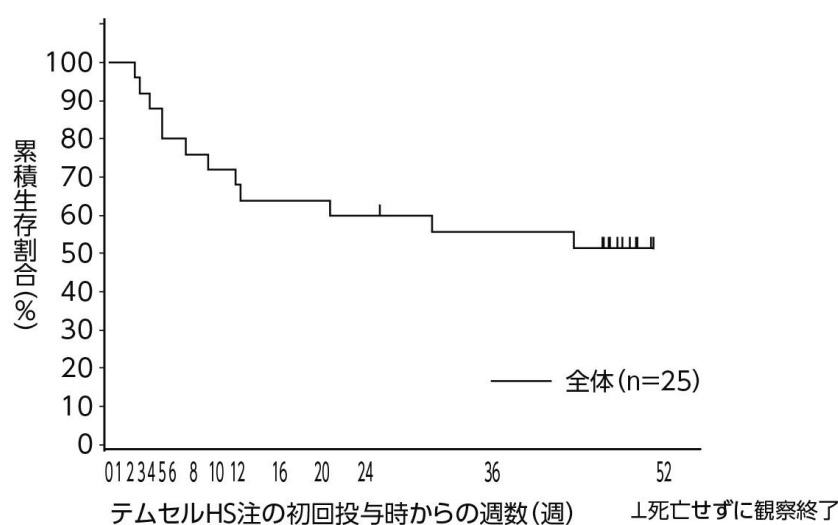
※2 本品投与後に二次治療が行われた患者を除く

初回投与 4 週後の治療効果判定

治療効果判定	例数 (n=25)	割合 (%)	両側 95%信頼区間
全反応：OR	15	60.0	38.7～78.9
完全反応：CR	6	24.0	9.4～45.1
部分反応：PR	9	36.0	18.0～57.5
混合反応：MR	4	16.0	4.5～36.1
悪化：PG	0	0.0	0.0～13.7
変化なし：NC	1	4.0	0.1～20.4
死亡又は評価不能	5	20.0	6.8～40.7

本品投与後に二次治療が行われた場合は、二次治療の実施日以降の評価を無効とした

52 週後までの生存曲線



[安全性]

本品の投与を開始した25例全員（100.0%）が、治験期間中に少なくとも1件以上の有害事象を発現し、その発現件数は428件であった。このうち、副作用を発現した患者は22例（88.0%）であり、副作用の発現件数は109件であった。治験期間中に発現した有害事象のほとんどが、造血幹細胞移植後によくみられる臨床検査値の異常や疾患であり、本品に関連して特筆すべき事象はなかった。また、すべての副作用が、時間的関連性などを理由として「関連あるかもしれない」と判断されたものであり、本品との因果関係を積極的に示唆する事象はなかった。

治験期間中に重篤な有害事象を発現した患者は 25 例中 22 例（88.0%、67 件）であり、このうち死亡に関連した有害事象を発現した患者は 12 例（48.0%、12 件）であった。また、重篤な有害事象を除く、重要な有害事象を発現した患者は 23 例（92.0%、100 件）であった。本治験では、造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD の患者のうち、特に重症な患者（グレードⅢ～Ⅳ）を対象としたため、死亡を含む、重篤な有害事象の発現が多数認められたものの、それらに一定の傾向はみられず、造血幹細胞移植後に比較的良好にみられる事象と考えられた。また、これらの事象においては、因果関係が否定されなかったものも含まれているが、いずれの事象も本品との時間的関連性や他に特定できる要因がないことなどが理由とされており、本品との因果関係を積極的に示唆するものはなかった。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常の一覧」を参照すること。）

(3) 臨床薬理試験
該当資料なし

(4) 探索的試験
該当資料なし

(5) 検証的試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
該当資料なし

(7) 重要な安全性情報

1) 国内臨床試験 (JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験) における肝機能障害の発現状況及び実施された対処法

初回投与後に血中ビリルビンの上昇を伴う重篤な肝機能の悪化に至り、死亡した 7 例の経過及び措置を、以下に記載する。

・症例 1

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置																												
男性 20 歳 代	骨髓異形成症 候群/ 血栓性微小血 管症、 洞性頻脈、 高血圧、 高血糖、 血小板数減少、 低γグロブリ ン血症、 低蛋白血症、 低マグネシウ ム血症、 浮腫、 発疹、 口内炎、 不眠症、 脱水	14 日/ 5 回 2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 32 日前	非血縁者をドナーとする臍帯血移植施行（HLA4/8 一致）。																											
		投与 7 日前	下痢を認め、急性 GVHD と診断。																												
		投与 6 日前	急性 GVHD による肝障害発現。																												
		投与 5 日前	標準治療 mPSL 50 mg/day 開始。																												
		投与 1 日前	標準治療抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 1、[消化管] 2）と診断。																												
		投与開始日	急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 1、[消化管] 2）に対し、本品投与開始。																												
		投与中止日	投与 17 日後、総ビリルビン値改善を認めず無効と判断。 投与中止。																												
		投与中止 4 日後	意識レベル低下。																												
		投与中止 11 日後	全身性の高サイトカイン血症からの内皮障害を主体とした臓器障害及び溶血を認める状態と診断され、同日、マクロファージの高度活性化に対し、デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液 5.0 mg/day 投与開始（5 日間投与）。																												
		投与中止 15 日後	夜間より血圧低下。																												
投与中止 18 日後	経皮酸素飽和度低下。																														
投与中止 19 日後	不整脈（心室性期外収縮、心室性頻脈、心室細動）を認めた後、心拍停止、死亡を確認。																														
			死後生検された肝組織の組織所見より Microangiopathic な arteriopathy のパターンで、虚血性胆管障害が考えられた。特異感染所見はみられなかった。虚血性胆管肝障害に伴う高度な胆汁うっ滞が考えられた。																												
			総ビリルビン値（mg/dL）																												
			<table><tr><th colspan="2">投与前</th><th colspan="5">投与中</th><th>中止日</th></tr><tr><th>5 日前</th><th>1 日前</th><th>開始日 (1 回目)</th><th>3 日後 (2 回目)</th><th>7 日後 (3 回目)</th><th>10 日後 (4 回目)</th><th>14 日後 (5 回目)</th><th>投与 17 日後</th></tr><tr><td>3.1</td><td>2.1</td><td>2.3</td><td>2.6</td><td>2.3</td><td>2.6</td><td>4.8</td><td>5.0</td></tr></table>					投与前		投与中					中止日	5 日前	1 日前	開始日 (1 回目)	3 日後 (2 回目)	7 日後 (3 回目)	10 日後 (4 回目)	14 日後 (5 回目)	投与 17 日後	3.1	2.1	2.3	2.6	2.3	2.6	4.8	5.0
投与前		投与中					中止日																								
5 日前	1 日前	開始日 (1 回目)	3 日後 (2 回目)	7 日後 (3 回目)	10 日後 (4 回目)	14 日後 (5 回目)	投与 17 日後																								
3.1	2.1	2.3	2.6	2.3	2.6	4.8	5.0																								
			<table><tr><th colspan="4">中止後</th></tr><tr><th>3 日目</th><th>5 日目</th><th>11 日目</th><th>18 日目</th></tr><tr><td>9.1</td><td>14.1</td><td>23.4</td><td>31.6</td></tr></table>					中止後				3 日目	5 日目	11 日目	18 日目	9.1	14.1	23.4	31.6												
中止後																															
3 日目	5 日目	11 日目	18 日目																												
9.1	14.1	23.4	31.6																												

・症例 2

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置							
男性 50 歳 代	急性リンパ性 白血病/ 高血圧、 高血糖、 静脈閉塞性肝 疾患、 無気肺、 サイトメガロ ウイルス血症、 褥瘡性潰瘍、 口腔ヘルペス、 血中クレアチ ニン増加、 血中尿素増加、 低蛋白血症、 低マグネシウ ム血症、 血小板数減少、 低γグロブリ ン血症	6 日/ 3 回	投与 37 日前	非血縁者をドナーとする骨髄移植施行（HLA8/8 一致）。						
		2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 15 日前	下痢認め、急性 GVHD と診断。 標準治療 mPSL 125 mg/day 開始。 急性 GVHD 改善認め、mPSL 漸減。						
			投与 2 日前	mPSL60mg/day に減量。 消化管症状ステージ 1 となり、標準治療抵抗性急性 GVHD（臓器障 害ステージ；[皮膚] 1、[肝臓] 0、[消化管] 1）と診断。						
			投与開始日	急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 1、[肝臓] 0、[消化管] 1）に対し、本品投与開始。 投与開始以前より総ビリルビン値の軽度上昇傾向。						
			投与中止日	投与 6 日後、総ビリルビン値 4.78mg/dL に上昇し、VOD と診断。 投与中止。 Defibrotide 1,200mg 投与。						
			投与中止 2 日後	全身黄染。						
			投与中止 3 日後	経皮酸素飽和度の低下に対し、間歇的に酸素 2 L をカニューラにて 投与。						
			投与中止 7 日後	間歇的血液透析実施。						
			投与中止 9 日後	持続的血液透析開始。呼吸サポートのため ICU 入室し、挿管の上、 人工呼吸開始。 全身の痛みなどによる苦痛の訴えが強く、鎮静を開始。						
			投与中止 19 日後	肝中心静脈閉塞症に起因する肝不全のため死亡。						
肝臓病理所見：小葉中心性にうっ血、ヘモジデリン沈着。肝細胞の壊死、脱落が顕著に認められる。一部の中心静脈は周囲が軽度繊維化し、内腔の閉塞が疑われるものも少数認められる。病歴と合わせ肝中心静脈閉塞症の可能性が否定できない。悪性所見は認められない。										
総ビリルビン値（mg/dL）										
		投与前			投与中			中止後		
		15 日前	2 日前	開始日 (1 回目)	3 日後 (2 回目)	6 日後 (3 回目) 投与中止	2 日目	3 日目	7 日目	
		0.89	2.92	2.36	3.24	4.78	5.91	7.85	14.41	
		中止後								
		9 日目	18 日目							
		15.04	25.73							

・症例 3

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置																						
女性 60 歳 代	骨髓異形成症 候群・急性骨 髄性白血病/ 貧血、 白血球増加 症、 高血糖、 不眠症、 譫妄、 高血圧、 大腸腺腫、 血小板減少 症、 低カリウム血 症、 低アルブミン 血症、 サイトメガロ ウイルス血 症、 低フィブリノ ゲン血症、 腎障害	31 日/ 9 回 2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 45 日前	非血縁者をドナーとする骨髓移植施行（HLA6/8 一致）。																					
		投与 14 日前	急性 GVHD 発現。																						
		投与開始日	ステロイド抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；〔皮膚〕 3、〔肝臓〕 0、〔消化管〕 4）と診断し、本品投与開始。																						
		投与 3 日後	皮膚 GVHD（ステージ 0）、消化管 GVHD（ステージ 2）。																						
		投与 21 日後	総ビリルビン：3.0 mg/dL と上昇を認め、肝臓 GVHD（ステージ 1）と評価。																						
		投与 28 日後	皮膚 GVHD（ステージ 0）、消化管 GVHD（ステージ 0）、総ビリルビン：5.4 mg/dL、肝臓 GVHD（ステージ 1）、mixed response と評価。																						
		投与中止日	投与 35 日後、総ビリルビン：12.9 mg/dL、本品の肝臓 GVHD に対する効果は不良と判断。 投与中止。 血栓性微小血管症（TMA）合併のため、ステロイドパルス（副腎皮質ホルモン剤 1,000mg/day）開始。																						
		投与中止 3 日後	総ビリルビン：10.9mg/dL、ステロイドパルスの効果は得られず、副腎皮質ホルモン剤 250mg/day に漸減。																						
		投与中止 6 日後	総ビリルビン：14.1mg/dL、副腎皮質ホルモン剤 125mg/day に漸減。																						
		投与中止 7 日後	総ビリルビン：16.1mg/dL、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）42.5mg 投与。																						
		投与中止 9 日後	総ビリルビン：14.7mg/dL、ATG 効果得られず。																						
		投与中止 10 日後	GVHD に対する治療効果なく、苦痛緩和を優先した治療に移行。																						
		投与中止 14 日後	総ビリルビン：19.0mg/dL。																						
		投与中止 15 日後	血圧が徐々に低下、脈拍の低下を認め、死亡確認。																						
		総ビリルビン値（mg/dL）																							
<table><tr><td>投与前</td><td colspan="5">投与中</td><td>中止日</td><td>中止後</td></tr><tr><td>5 日前</td><td>開始日 (1 回目)</td><td>7 日後</td><td>14 日後</td><td>21 日後</td><td>28 日後</td><td>投与 35 日後</td><td>3 日目</td></tr><tr><td>1.1</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>1.7</td><td>3.0</td><td>5.4</td><td>12.9</td><td>10.9</td></tr></table>		投与前	投与中					中止日	中止後	5 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	28 日後	投与 35 日後	3 日目	1.1	0.9	1.3	1.7	3.0	5.4	12.9	10.9
投与前	投与中					中止日	中止後																		
5 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	28 日後	投与 35 日後	3 日目																		
1.1	0.9	1.3	1.7	3.0	5.4	12.9	10.9																		
<table><tr><td colspan="4">中止後</td></tr><tr><td>6 日目</td><td>7 日目</td><td>9 日目</td><td>14 日目</td></tr><tr><td>14.1</td><td>16.1</td><td>14.7</td><td>19.0</td></tr></table>		中止後				6 日目	7 日目	9 日目	14 日目	14.1	16.1	14.7	19.0												
中止後																									
6 日目	7 日目	9 日目	14 日目																						
14.1	16.1	14.7	19.0																						

・症例 4

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置																												
男性 40 歳 代	急性骨髄性白 血病/ 高血糖、 血小板減少 症、 痔核、 栄養障害、 血栓性微小血 管症、 低γグロブリ ン血症、 サイトメガロ ウイルス血 症、 貧血	20 日/ 7 回	投与 48 日前	非血縁者をドナーとする骨髄移植施行（HLA8/8 一致）。																											
		2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 18 日前	急性 GVHD 発現。																											
			投与 2 日前	ステロイド抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 0、[消化管] 2）と診断。																											
		投与開始日	急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 0、[消化管] 2）に対し、本品投与開始。タクロリムス水和物 0.03mg/day 開始。																												
		投与 3 日後	タクロリムス水和物 0.02mg/day に減量。																												
		投与 10 日後	総ビリルビン: 3.1 mg/dL。																												
		投与 13 日後	総ビリルビン: 6.0 mg/dL。タクロリムス水和物中止。																												
		投与 15 日後	総ビリルビン: 9.1mg/dL。																												
		投与 20 日後	肝機能、黄疸が悪化し、合併症 TAM の悪化と判断。																												
		投与中止日	総ビリルビン: 19.2mg/dL。																												
投与中止 1 日後	細菌感染症による発熱あり。																														
投与中止 3 日後	投与 23 日後、有害事象の発現のため、投与中止。																														
投与中止 4 日後	総ビリルビン:25.3mg/dL。																														
			消化管出血疑い、血圧低下（63/40mmHg）。																												
			多臓器不全にて死亡。																												
			TAM は本品投与開始前より認められており、移植に関連する前処置並びに GVHD 予防の免疫抑制剤の影響と考えられた。																												
			総ビリルビン値（mg/dL）																												
			<table><tr><td>投与前</td><td colspan="6">投与中</td><td>中止後</td></tr><tr><td>2 日前</td><td>開始日 (1 回目)</td><td>6 日後</td><td>10 日後</td><td>13 日後</td><td>15 日後</td><td>20 日後</td><td>1 日目</td></tr><tr><td>1.6</td><td>1.5</td><td>1.8</td><td>3.1</td><td>6.0</td><td>9.1</td><td>19.2</td><td>25.3</td></tr></table>					投与前	投与中						中止後	2 日前	開始日 (1 回目)	6 日後	10 日後	13 日後	15 日後	20 日後	1 日目	1.6	1.5	1.8	3.1	6.0	9.1	19.2	25.3
投与前	投与中						中止後																								
2 日前	開始日 (1 回目)	6 日後	10 日後	13 日後	15 日後	20 日後	1 日目																								
1.6	1.5	1.8	3.1	6.0	9.1	19.2	25.3																								
			<table><tr><td>中止後</td></tr><tr><td>4 日目</td></tr><tr><td>19.6</td></tr></table>					中止後	4 日目	19.6																					
中止後																															
4 日目																															
19.6																															

・症例 5

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置																												
男性 40 歳 代	急性リンパ性 白血病/ 胃食道逆流性 疾患、 クレブシエラ 感染、 低γグロブリ ン血症、 高血圧、 高血糖、 貧血、 カンジダ症、 不眠症	21 日/ 7 回 2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 22,21 日前	血縁者をドナーとする末梢血幹細胞移植施行（HLA3/6 一致）。																											
			投与 4 日前	急性 GVHD 発現。																											
			投与開始日	ステロイド抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 1、[肝臓] 0、[消化管] 4）と診断。																											
				下血（+）。																											
			投与 4 日後	血小板数減少。下血（+）。																											
			投与 5 日後	輸血実施。																											
			投与中止日	投与 22 日後、効果不十分のため、投与中止。																											
				総ビリルビン 9.4 mg/dL。																											
			投与中止 7 日後	再移植実施（末梢血幹細胞、前処置：TBI）。																											
			投与中止 46 日後	CRP 上昇、白血球数減少、血液培養検査にて <i>Klebsiella oxytoca</i> が認められ、「敗血症」と診断。																											
投与中止 62 日後	造血促進目的で臍帯血移植実施。																														
投与中止 63 日後	低酸素血症 (SpO ₂ 最悪値:87%)、血圧低下 (BP 最悪値: 50 mmHg/測定不能) が認められ、多臓器不全となった。																														
	人工呼吸管理施行。血圧低下に対し、ノルアドレナリン 1 mg 及びドブタミン塩酸塩 600 mg 投与開始。																														
投与中止 64 日後	敗血症により HR: 40~20 回/分に低下し、心停止。死亡。																														
	血液培養検査により、緑膿菌、 <i>Yeast-like fungi</i> 、 <i>Candida glabrata</i> が認められた。																														
			総ビリルビン値 (mg/dL)																												
			<table><tr><td>投与前</td><td colspan="4">投与中</td><td>中止日</td><td colspan="2">中止後</td></tr><tr><td>4 日前</td><td>開始日 (1 回目)</td><td>7 日後</td><td>14 日後</td><td>21 日後</td><td>投与 22 日後</td><td>6 日目</td><td>48 日目</td></tr><tr><td>0.6</td><td>0.6</td><td>2.9</td><td>6.7</td><td>8.7</td><td>9.4</td><td>9.2</td><td>12.4</td></tr></table>					投与前	投与中				中止日	中止後		4 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	投与 22 日後	6 日目	48 日目	0.6	0.6	2.9	6.7	8.7	9.4	9.2	12.4
投与前	投与中				中止日	中止後																									
4 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	投与 22 日後	6 日目	48 日目																								
0.6	0.6	2.9	6.7	8.7	9.4	9.2	12.4																								
			<table><tr><td colspan="2">中止後</td></tr><tr><td>58 日目</td><td>64 日目</td></tr><tr><td>17.0</td><td>10.5</td></tr></table>					中止後		58 日目	64 日目	17.0	10.5																		
中止後																															
58 日目	64 日目																														
17.0	10.5																														

・症例 6

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置						
男性 50 歳 代	急性リンパ性 白血病/ 食物アレルギー ー（甲殻類）、 真菌性眼内 炎、 副鼻腔炎、 中耳炎、 出血性膀胱 炎、 拘束性肺疾 患、 全身性真菌 症、 貧血、 腎機能障害、 肝機能異常、 ウイルス感染 （アデノ・ CMV・BK・ JC）、 ヘモクロマト ーシス、 血小板数減 少、 低アルブミン 血症、 体液貯留、 大腸ポリー プ、 低マグネシウ ム血症、 高血圧	25 日/ 8 回 2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 140 日前 非血縁者をドナーとする骨髄移植施行（HLA8/8 一致）。 投与 48 日前 急性 GVHD 発現。 投与開始日 ステロイド抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 0、[消化管] 4）と診断。 投与 14 日後 下痢量徐々に減少。汎血球減少あり、G-CSF 開始。 投与 16 日後 38℃台の発熱が 1 日 1 回連日あり。 投与 22 日後 白血球数、好中球数とも回復。 投与中止日 投与 25 日後、下痢に対しては奏効も、総ビリルビンの悪化あり（7.4mg/dL）。投与中止。 合併症の中耳炎より膿性耳漏。 投与中止 2 日後 汎血球減少は軽快。炎症所見、37℃台の発熱残る。 投与中止 3 日後 血液培養検査にて <i>Candida krusei</i> 検出。 投与中止 7 日後 カンジダ血症と耐性緑膿菌による敗血症にて、抗菌剤等の開始後もデータの改善が認められず、傾眠傾向又は軽度見当識障害。 投与中止 8 日後 37℃台。意識レベル低下。 投与中止 9 日後 意識レベル、さらに低下。下血 280g。呼吸状態も喘鳴がみられ悪化傾向。敗血症からの播種性血管内凝固症候群（DIC）による肺胞出血と考えられた。 投与中止 10 日後 死亡。						
		総ビリルビン値（mg/dL）							
		投与前	投与中				中止日	中止後	
		10 日前	開始日 (1 回目)	14 日後	15 日後	21 日後	投与 25 日後	3 日目	8 日目
		1.6	1.7	2.6	3.2	5.9	7.4	8.6	14.2

・症例 7

性別 年齢	原疾患/ 合併症	投与期間/ 投与回数 1 回投与量	経過及び措置																									
男性 30 歳 代	急性骨髄性白 血病/ 血栓性微小血 管症、 胆石症、 低アルブミン 血症、 背部痛、 不眠症、 高血糖、 血小板減少 症、 貧血	55 日/ 12 回 2×10 ⁶ 個 /kg/回	投与 29 日前 投与 16 日前 投与開始日 投与 1 日後 投与 3 日後 投与 9 日後 投与 11 日後 投与 22 日後 投与 27 日後 投与 29 日後 投与 32 日後 投与 34 日後 投与 38 日後 投与 42 日後 投与 47 日後 投与 48 日後 投与 52 日後 投与 53 日後 投与終了日 投与終了 2 日後 投与終了 10 日後	非血縁者をドナーとする骨髄移植施行（HLA7/8 一致）。 急性 GVHD 発現。 ステロイド抵抗性急性 GVHD（臓器障害ステージ；[皮膚] 0、[肝臓] 0、[消化管] 2）と診断。 総ビリルビン CTCAE grade1。 総ビリルビン CTCAE grade2。 総ビリルビン CTCAE grade3。 腹部エコーにて肝内胆管拡張なし、胆嚢内胆泥充滿あり。 経腸成分栄養剤(1-1)開始。 総ビリルビン CTCAE grade4。 副腎皮質ホルモン剤減量。 腹部エコーにて胆泥充滿持続。 尿潜血 3+、症状なく、肉眼的血尿なし。 肉眼的血尿あり。 胸レントゲンにて明らかな異常なし。 尿潜血 3+、肉眼的血尿消失し、軽快。腹痛増悪。嘔吐あり。 排便なし、腹鳴なし、嘔吐あり。イレウスにて、経口摂取ストップ。 発熱あり。 総ビリルビン：28.7mg/dL、CRP 14.73 mg/dL。胸レントゲンにて左肺炎疑い。 投与 55 日後。継続投与終了。 胸レントゲンにて左肺炎改善なし。総ビリルビン上昇持続、BUN 値上昇持続、AST、ALT 上昇持続、一時的な血圧低下（BP：80/56 mmHg）もみられ、多臓器不全と診断。 全身状態悪化し、死亡。																								
総ビリルビン値（mg/dL）			<table><tr><th>投与前</th><th colspan="7">投与中</th></tr><tr><th>16 日前</th><th>開始日 (1 回目)</th><th>7 日後</th><th>14 日後</th><th>21 日後</th><th>27 日後</th><th>30 日後</th><th>34 日後</th></tr><tr><td>0.5</td><td>1.1</td><td>3.6</td><td>5.0</td><td>6.7</td><td>12.5</td><td>19.0</td><td>12.9</td></tr></table>		投与前	投与中							16 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	27 日後	30 日後	34 日後	0.5	1.1	3.6	5.0	6.7	12.5	19.0	12.9
投与前	投与中																											
16 日前	開始日 (1 回目)	7 日後	14 日後	21 日後	27 日後	30 日後	34 日後																					
0.5	1.1	3.6	5.0	6.7	12.5	19.0	12.9																					
			<table><tr><th>投与中</th><th>終了日</th><th>終了後</th></tr><tr><td>53 日後</td><td>55 日後</td><td>10 日目</td></tr><tr><td>28.7</td><td>38.5</td><td>19.4</td></tr></table>		投与中	終了日	終了後	53 日後	55 日後	10 日目	28.7	38.5	19.4															
投与中	終了日	終了後																										
53 日後	55 日後	10 日目																										
28.7	38.5	19.4																										

2) 国内臨床試験（JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験）における感染症の発現状況

国内臨床試験において発現割合の高い有害事象である感染症に関する発現状況は、以下の通りである。

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計		
症例数	14			25			39		
発現例数	14			25			39		
発現割合 (%)	100.0			100.0			100.0		
発現件数	375			428			803		
有害事象名 SOC (器官別大分類)	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数
PT (基本語)									
感染症および寄生虫症	13	92.9	55	23	92.0	66	36	92.3	121
肺炎	5	35.7	7	4	16.0	6	9	23.1	13
敗血症	1	7.1	1	7	28.0	8	8	20.5	9
菌血症	3	21.4	3	3	12.0	3	6	15.4	6
带状疱疹	3	21.4	4	3	12.0	3	6	15.4	7
感染	1	7.1	1	5	20.0	8	6	15.4	9
サイトメガロウイルス血症	3	21.4	4	3	12.0	7	6	15.4	11
鼻咽頭炎	1	7.1	2	2	8.0	3	3	7.7	5
敗血症性ショック	2	14.3	3	1	4.0	1	3	7.7	4
副鼻腔炎	2	14.3	2	1	4.0	1	3	7.7	3
細菌感染	0	0.0	0	3	12.0	3	3	7.7	3
口腔ヘルペス	3	21.4	5	0	0.0	0	3	7.7	5
気管支炎	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2
蜂巣炎	0	0.0	0	2	8.0	2	2	5.1	2
胃腸炎	1	7.1	1	1	4.0	2	2	5.1	3
口腔カンジダ症	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2
外耳炎	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2
爪囲炎	0	0.0	0	2	8.0	2	2	5.1	2
偽膜性大腸炎	1	7.1	1	1	4.0	2	2	5.1	3
上気道感染	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2
感染性腸炎	2	14.3	3	0	0.0	0	2	5.1	3
医療機器関連感染	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2
細気管支炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
慢性副鼻腔炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
感染性下痢	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
消化管感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
性器カンジダ症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
陰部ヘルペス	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
歯肉炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
麦粒腫	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1

MedDRA/J Ver.16.1

国内臨床試験（JR-031-201/202 試験及び JR-031-301 試験）における感染症の発現状況（つづき）

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計		
症例数	14			25			39		
発現例数	14			25			39		
発現割合（％）	100.0			100.0			100.0		
発現件数	375			428			803		
有害事象名 SOC（器官別大分類）	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数
PT（基本語）									
感染症および寄生虫症	13	92.9	55	23	92.0	66	36	92.3	121
インフルエンザ	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
食道カンジダ症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
中耳炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
咽頭炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
尿路感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
水痘	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
サイトメガロウイルス性腸炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
腎盂膀胱炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
クレブシエラ感染	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
乳頭腫ウイルス感染	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
ウイルス性腸炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1
エプスタイン・バーウイルス血症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
ウイルス性膀胱炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1
アスペルギルス感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1

MedDRA/J Ver.16.1

3) 国内臨床試験（JR-031-201/202試験及びJR-031-301試験）における原疾患の再発の発現状況

JR-031-201試験において、原疾患の再発に該当する有害事象は認められなかったものの、引き続きJR-031-202試験期間中に、1例において初回投与の約半年後に「再発急性骨髄性白血病」が認められ、本事象により死亡した。さらに、1例において初回投与の約1年半後に「再発急性骨髄性白血病」が認められ、本事象の経過中に敗血症性ショックにより死亡した。

JR-031-301試験においては、1例において初回投与の約1ヵ月後に「再発急性骨髄性白血病」が認められ、本事象により死亡した。

4) 国内臨床試験（JR-031-201/202試験及びJR-031-301試験）における既往の悪性腫瘍の転移・再発の発現状況

既往歴の乳癌が本品を計12回投与後、肝生検により乳癌の肝転移と診断された後に死亡した症例が1例認められている。

- 5) 国内臨床試験（JR-031-201/202試験、及びJR-031-301試験）における同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、免疫応答に起因すると考えられる事象）の発現状況

国内臨床試験における同種細胞を静脈内投与した際のリスクについて、それぞれ、肺の循環障害、血管内溶血、細胞塞栓及び局所循環障害、免疫応答に起因すると考えられる有害事象に分けた際の発現状況は以下の通りである。

試験番号		JR-031-201/202/301		
症例数		39		
カテゴリ		発現 例数	発現 割合（%）	発現 件数
	有害事象/PT（基本語）			
肺の循環障害		5	12.8	6
	呼吸困難	1	2.6	2
	低酸素症	1	2.6	1
	酸素飽和度低下	1	2.6	1
	失神寸前の状態	1	2.6	1
	痰貯留	1	2.6	1
血管内溶血		12	30.8	17
	貧血	4	10.3	4
	血中乳酸脱水素酵素増加	4	10.3	4
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	7.7	3
	血中ビリルビン増加	2	5.1	2
	ヘモグロビン減少	2	5.1	2
	トランスアミナーゼ上昇	1	2.6	1
	ハプトグロビン減少	1	2.6	1
細胞塞栓及び局所循環障害		6	15.4	6
	血栓性微小血管症	4	10.3	4
	播種性血管内凝固	1	2.6	1
	静脈閉塞性肝疾患	1	2.6	1
免疫応答		6	15.4	6
	発疹	1	2.6	1
	口内炎	1	2.6	1
	顔面腫脹	1	2.6	1
	アレルギー性輸血反応	1	2.6	1
	眼瞼浮腫	1	2.6	1
	皮膚剥脱	1	2.6	1

MedDRA/J Ver.16.1

6) 国内臨床試験（JR-031-201 試験及び JR-031-301 試験）における他の医薬品との併用に関する規定及び併用薬の使用状況

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。

<補足情報>

・ 海外の類似製品（Prochymal）の臨床試験における二次治療薬の使用状況及び試験成績

ステロイド抵抗性の急性GVHDに対する有効性及び安全性を評価するために実施した無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験におけるmodified intent-to-treat（mITT）解析対象集団でのGVHDグレードⅢ/Ⅳの患者における二次治療の使用状況及び試験成績は、以下の通りである。なお、表中の二次治療については、以下のように表示した。

- (1) 二次治療を実施していない患者：None
- (2) 二次治療として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた患者：ATG
- (3) 二次治療としてタクロリムスを用いた患者：TAC
- (4) 二次治療としてミコフェノール酸モフェチルを用いた患者：MMF

① 海外の類似製品（Prochymal）の臨床試験の 28 日間以上継続する CR（部分集団：二次治療）[mITT、GVHD グレードⅢ/Ⅳ]

治療群	二次治療	症例数	例数	割合（％）	95%信頼区間	
					下側	上側
Prochymal	None	0	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	23	6	26.1	10.2	48.4
	TAC ¹⁾	25	8	32.0	14.9	53.5
	MMF ¹⁾	44	9	20.5	9.8	35.3
Placebo	None	0	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	12	2	16.7	2.1	48.4
	TAC ¹⁾	9	1	11.1	0.3	48.2
	MMF ¹⁾	21	4	19.0	5.4	41.9

1) Several answers

② 海外の類似製品（Prochymal）の臨床試験の投与 4 週後の OR（部分集団：二次治療）[mITT、GVHD グレードⅢ/Ⅳ]

治療群	二次治療	症例数	例数	割合（％）	95%信頼区間	
					下側	上側
Prochymal	None	0	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	23	12	52.2	30.6	73.2
	TAC ¹⁾	25	16	64.0	42.5	82.0
	MMF ¹⁾	44	22	50.0	34.6	65.4
Placebo	None	0	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	12	5	41.7	15.2	72.3
	TAC ¹⁾	9	2	22.2	2.8	60.0
	MMF ¹⁾	21	8	38.1	18.1	61.6

1) Several answers

③ 海外の類似製品（Prochymal）の臨床試験の180日後までの生存（部分集団：二次治療）[mITT、GVHDグレードⅢ/Ⅳ]

治療群	二次治療		例数	割合（%）	95%信頼区間	
					下側	上側
Prochymal	None	Total	0	—	—	—
		Survival> 180 days	—	—	—	—
		Survival≤180 days	—	—	—	—
		Confirmed Deaths	—	—	—	—
		Censored	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	Total	23	—	—	—
		Survival> 180 days	6	26.1	10.2	48.4
		Survival≤180 days	17	73.9	51.6	89.8
		Confirmed Deaths	16	69.6	47.1	86.8
		Censored	1	4.3	0.1	21.9
	TAC ¹⁾	Total	25	—	—	—
		Survival> 180 days	9	36.0	18.0	57.5
		Survival≤180 days	16	64.0	42.5	82.0
		Confirmed Deaths	16	64.0	42.5	82.0
		Censored	0	0.0	0.0	13.7
	MMF ¹⁾	Total	44	—	—	—
		Survival> 180 days	10	22.7	11.5	37.8
		Survival≤180 days	34	77.3	62.2	88.5
		Confirmed Deaths	33	75.0	59.7	86.8
		Censored	1	2.3	0.1	12.0
Placebo	None	Total	0	—	—	—
		Survival> 180 days	—	—	—	—
		Survival≤180 days	—	—	—	—
		Confirmed Deaths	—	—	—	—
		Censored	—	—	—	—
	ATG ¹⁾	Total	12	—	—	—
		Survival> 180 days	4	33.3	9.9	65.1
		Survival≤180 days	8	66.7	34.9	90.1
		Confirmed Deaths	6	50.0	21.1	78.9
		Censored	2	16.7	2.1	48.4
	TAC ¹⁾	Total	9	—	—	—
		Survival> 180 days	4	44.4	13.7	78.8
		Survival≤180 days	5	55.6	21.2	86.3
		Confirmed Deaths	4	44.4	13.7	78.8
		Censored	1	11.1	0.3	48.2
	MMF ¹⁾	Total	21	—	—	—
		Survival> 180 days	9	42.9	21.8	66.0
		Survival≤180 days	12	57.1	34.0	78.2
		Confirmed Deaths	10	47.6	25.7	70.2
		Censored	2	9.5	1.2	30.4

1) Several answers

VI. 効能、効果又は性能に関する項目

1. 効能、効果又は性能に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）

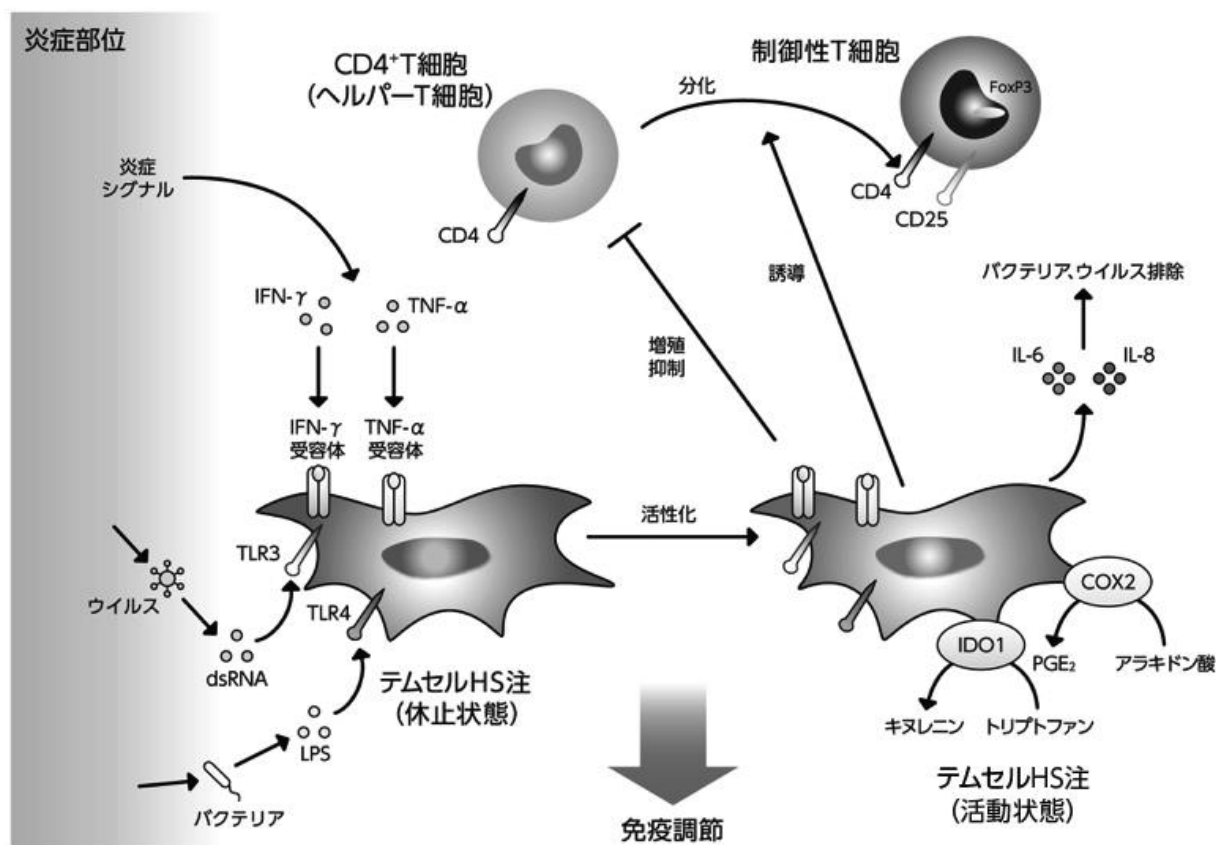
2. 効能、効果又は性能

（1）原理・メカニズム

本品は、以下の薬理学的特性により、生体内において炎症部位に集まり、炎症性サイトカインなどによって活性化され、プロスタグランジン E_2 (PGE_2) やキヌレニンの産生及び制御性 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、主要組織適合性遺伝子複合体（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、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。

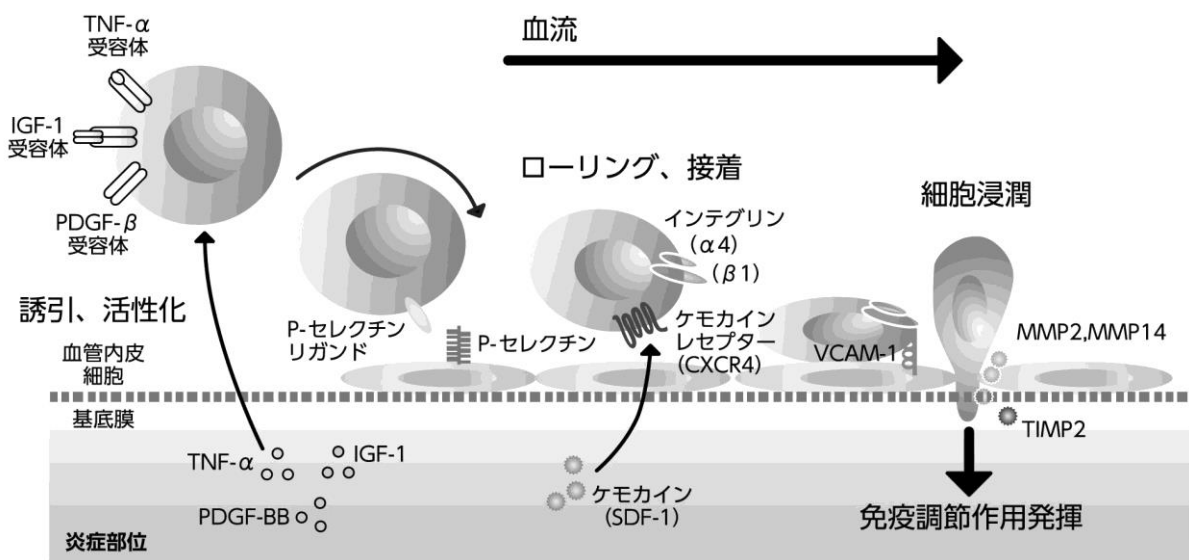
1) 免疫調節作用

本品は、生体内の環境に応じて免疫反応を調節することにより、抗炎症作用を発現したり、反対に炎症を促進して細菌やウイルス感染を排除することによって生体内の恒常性維持に関与すると考えられている^{5, 6)}。



2) 細胞遊走能

本品は、生体内で免疫担当細胞と類似する機序により、炎症部位で産生された炎症性サイトカインや成長因子等により誘因、活性化され、血管内皮細胞に接着後、基底膜及び細胞外マトリックスバリアーを分解し、血管外へ遊走して組織内へ浸潤と考えられる⁷⁻¹²⁾。



3) 免疫原性

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、炎症性刺激によって活性化された状態においても共刺激分子を発現していないことに加え、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。これらのことが本品による MHC バリアーを超えた GVHD 治療を可能にしていると推察される^{13、14)}。

(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

1) 免疫調節作用¹⁵⁾

① T細胞増殖抑制作用

本品は、ヒト末梢血単核細胞（hPBMC）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。

本品の共培養による T 細胞増殖抑制作用

	hPBMC 単独培養	hPBMC/本品共培養		
		1 ロット目	2 ロット目	3 ロット目
T 細胞増殖 ^{a)} (吸光度)	2.395±0.355	0.826±0.209**	0.629±0.123**	0.480±0.114**
抑制率 ^{b)}	—	66%	74%	80%

a) T 細胞増殖：抗 CD3/CD28 抗体刺激群の吸光度から無刺激群の吸光度を差し引いた値

hPBMC 3 ロットの平均値±標準偏差、**p<0.01 hPBMC 単独培養との比較

b) 抑制率：hPBMC 単独培養の T 細胞増殖を 100%とした時の hPBMC/本品共培養による T 細胞増殖抑制率

② T細胞増殖抑制作用におけるプロスタグランジン E₂(PGE₂) 及びインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO) の関与

PGE₂ 阻害剤又は IDO 阻害剤をヒト末梢血単核細胞（hPBMC）と本品の共培養時に添加することにより、T 細胞増殖抑制作用には、本品が産生する PGE₂ や IDO が関与することが示された。

本品の T 細胞増殖抑制作用に対する PGE₂ 合成阻害剤の影響

	hPBMC 単独培養	hPBMC/本品共培養		
		—	NS398	インドメタシン
T 細胞増殖 ^{a)} (吸光度)	1.549±0.147	0.326±0.058	0.673±0.037	0.645±0.139
抑制率 ^{b)}	—	79%	57%	58%

a) T 細胞増殖：抗 CD3/CD28 抗体刺激群の吸光度から無刺激群の吸光度を差し引いた値、平均値±標準偏差 (n=3)

b) 抑制率：hPBMC 単独培養の T 細胞増殖を 100%とした時の hPBMC/本品共培養による T 細胞増殖抑制率

本品の T 細胞増殖抑制作用に対する IDO 阻害剤の影響

	hPBMC 単独培養	hPBMC/本品共培養	
		—	1-メチルトリプトファン
T 細胞増殖 ^{a)} (吸光度)	1.833±0.159	0.336±0.041	0.653±0.066
抑制率 ^{b)}	—	82%	64%

a) T 細胞増殖：抗 CD3/CD28 抗体刺激群の吸光度から無刺激群の吸光度を差し引いた値、平均値±標準偏差 (n=3)

b) 抑制率：hPBMC 単独培養の T 細胞増殖を 100%とした時の hPBMC/本品共培養による T 細胞増殖抑制率

③ 抗炎症因子遺伝子の発現誘導

本品におけるインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 1 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。

本品における IFN- γ 刺激による IDO1 遺伝子の発現誘導

IFN- γ (U/mL)	IDO1 遺伝子発現 ^{a)}	相対値 ^{b)}
0	0.0003 $\pm$ 0.0000	1
100	1.0911 $\pm$ 0.0988	3644

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

b) IFN- γ 非添加の発現量を 1 とした相対値

本品における poly (i : c) 刺激による IDO1 遺伝子の発現誘導

poly (i:c) (μ g/mL)	IDO1 遺伝子発現 ^{a)}	相対値 ^{b)}
0	0.0001 $\pm$ 0.0000	1
10	0.0044 $\pm$ 0.0003	60
50	0.0299 $\pm$ 0.0035	403
100	0.1121 $\pm$ 0.0040	1510

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

b) poly (i:c) 非添加の発現量を 1 とした相対値

本品における LPS 刺激による IDO1 遺伝子の発現誘導

LPS (ng/mL)	IDO1 遺伝子発現 ^{a)}	相対値 ^{b)}
0	0.0003 $\pm$ 0.0000	1
5	0.0121 $\pm$ 0.0013	41
10	0.0367 $\pm$ 0.0026	124
50	0.1564 $\pm$ 0.0193	527

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

b) LPS 非添加の発現量を 1 とした相対値

④ 制御性 T 細胞誘導能

本品は、CD4⁺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。

CD4⁺細胞における本品との共培養による、制御性 T 細胞で特異的に発現する転写因子 (FoxP3) 遺伝子発現量の増加

	培養条件	FoxP3 遺伝子発現量 ^{a)}	相対値 ^{b)}
1 ロット目	CD4 ⁺ 細胞単独培養	0.3988 $\pm$ 0.0334	1
	CD4 ⁺ 細胞/本品共培養	1.2133 $\pm$ 0.1172	3.0
2 ロット目	CD4 ⁺ 細胞単独培養	0.5642 $\pm$ 0.0610	1
	CD4 ⁺ 細胞/本品共培養	1.2289 $\pm$ 0.1608	2.2

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

b) CD4⁺細胞単独培養を 1 とした相対値

2) 細胞遊走能¹⁶⁾

① 細胞遊走関連因子の発現

本品は、細胞接着分子インテグリン α 4、インテグリン β 1 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)関連の遺伝子群のうち MMP2、MMP14、内因性 MMP 阻害因子(TIMP) 1、TIMP2 を発現していることが確認された。

本品によるインテグリン α 4、インテグリン β 1 及び CXCR4 遺伝子発現の比較

遺伝子	遺伝子発現 ^{a)}
インテグリン α 4	0.0085 $\pm$ 0.0012
インテグリン β 1	0.7646 $\pm$ 0.0155
CXCR4	0.0003 $\pm$ 0.0000

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

本品による MMP 関連遺伝子発現の比較

遺伝子	遺伝子発現 ^{a)}
MMP2	3.0980 $\pm$ 0.4542
MMP9	0.0003 $\pm$ 0.0000
MMP14	0.1363 $\pm$ 0.0082
TIMP1	3.3641 $\pm$ 0.1370
TIMP2	1.3579 $\pm$ 0.1520

a) 内部標準遺伝子の発現量を 1 とした補正值 (n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差)

② 細胞遊走関連因子の検証

in vitro 細胞遊走アッセイにおいて、本品の細胞遊走が観察され、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 (IGF-1) 及びマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が関与することが示された。

細胞誘引物質による本品遊走に対する PDGF 阻害剤 (AG1296) 添加の影響

試験群	蛍光強度 ^{a)}	相対値 (%) ^{b)}
陰性対照群	55.2 $\pm$ 0.4	8.8
陽性対照群	624.8 $\pm$ 198.3	100.0
AG1296 添加群 2.5 μ mol/L	646.0 $\pm$ 58.9	103.4
AG1296 添加群 5.0 μ mol/L	282.5 $\pm$ 137.6	45.2
AG1296 添加群 10.0 μ mol/L	155.1 $\pm$ 26.7	24.8

a) 平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=4)

b) 陽性対照群の蛍光強度を 100%とした相対値

細胞誘引物質による本品遊走に対する IGF-1 阻害剤 (PPP) 添加の影響

試験群	蛍光強度 ^{a)}	相対値 (%) ^{b)}
陰性対照群	46.4±3.4	6.1
陽性対照群	764.0±66.5	100.0
PPP 添加群 0.25 µmol/L	681.5±118.7	89.2
PPP 添加群 0.5 µmol/L	211.4±42.8	27.7
PPP 添加群 1.0 µmol/L	129.0±19.1	16.9

a) 平均値±標準偏差 (n=4)

b) 陽性対照群の蛍光強度を 100%とした相対値

細胞誘引物質による本品遊走に対する MMP 阻害剤 (GM6001) 添加の影響

試験群	蛍光強度 ^{a)}	相対値 (%) ^{b)}
陰性対照群	50.5±5.4	7.3
陽性対照群	687.9±274.6	100.0
GM6001 添加群 10 µmol/L	610.2±265.1	88.7
GM6001 添加群 20 µmol/L	411.1±217.4	59.8
GM6001 添加群 40 µmol/L	103.7±30.4	15.1

a) 平均値±標準偏差 (n=8)

b) 陽性対照群の蛍光強度を 100%とした相対値

3) 免疫原性に関する因子 ¹⁷⁾

MHC 及び共刺激分子の解析

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 分子はインターフェロンγ (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。

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

該当資料なし

2. 速度論的パラメータ

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

＜参考＞

単回静脈内投与後の循環血液中の濃度については、「4.分布」を参照すること。

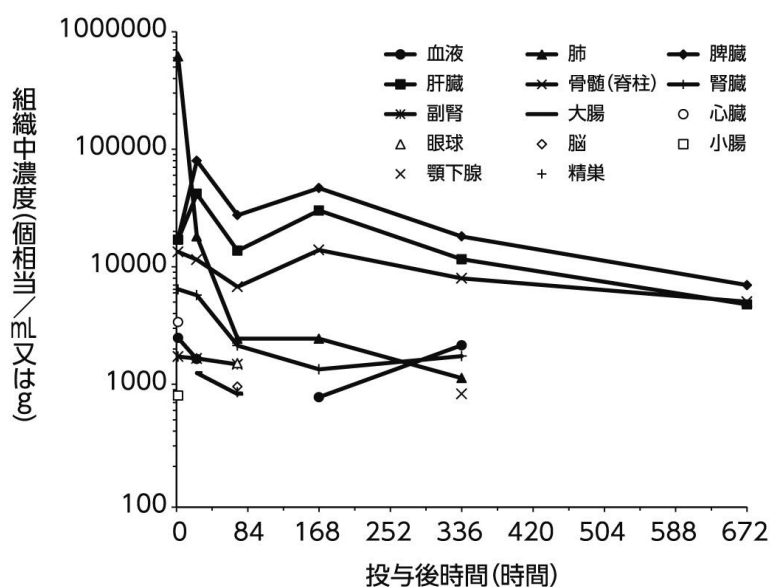
4. 分布

該当資料なし

<参考>

^{51}Cr 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 時間においては主に脾臓、肝臓、骨髓又は肺に分布し、中枢神経系、眼球及び卵巣を除く生殖器系には、本品の分布はほとんど認められなかった。また、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¹⁸⁾。

雄性 SCID マウスにおける ^{51}Cr -テムセル単回投与後の組織中濃度推移 (定量的全身オートラジオグラフィ)



<試験方法>

雌雄SCIDマウス (C.B-17/lcr-scid/scid)cl、投与時9～10週齢) に ^{51}Cr -テムセルを 20×10^6 個/kgの用量で尾静脈内へ単回投与した (投与液量: 5mL/kg)。投与後2、24、72、168、336及び672時間における全身凍結乾燥切片の定量的全身オートラジオグラフィ (雌雄各1匹/時点) 及び摘出組織の放射能濃度測定 (雌雄各3匹/時点) によって、放射能の経時的な体内分布を評価した。

5. 代謝

該当資料なし

6. 排泄

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

冒頭部の注意事項

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

1. 警告内容とその理由

【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。

<解説>

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。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績」を参照すること。
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、同意を得る必要があるため、設定した。

2. 禁忌内容とその理由

【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

<解説>

1. 使用した本品の残液については再使用を禁止するため、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。

3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 1. 効能、効果又は性能」を参照すること。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 2. 用法及び用量又は使用方法」を参照すること。

5. 使用注意内容とその理由

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。〕

<解説>

- 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

<解説>

- 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。
- 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。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績」を参照すること。
- 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、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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

7. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。]

<解説>

本品は免疫調節作用を有しているため、設定した。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績」を参照すること。

8. 不具合・副作用

(1) 副作用の概要

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。

<解説>

本品の臨床試験成績に基づき、記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

<解説>

- 1) 本品投与患者において、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。
- 2) 本品投与患者において、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。
- 3) 本品投与患者において、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。
- 4) 本品投与患者において、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。
- 5) 本品投与患者において、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。
- 6) 本品投与患者において、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。

(3) 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、骨髓機能不全
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

<解説>

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常の一覧

国内臨床試験における副作用一覧

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計			
症例数	14			25			39			
発現例数	13			22			35			
発現割合 (%)	92.9			88.0			89.7			
発現件数	98			109			207			
有害事象名 SOC (器官別大分類)	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現割合 (件数/ 例数%)
PT (基本語)										
感染症および寄生虫症	9	64.3	11	7	28.0	8	16	41.0	19	48.7
肺炎	2	14.3	2	2	8.0	2	4	10.3	4	10.3
敗血症	1	7.1	1	2	8.0	2	3	7.7	3	7.7
菌血症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
帯状疱疹	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
サイトメガロウイルス血症	2	14.3	2	1	4.0	1	3	7.7	3	7.7
細菌感染	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
口腔ヘルペス	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
感染性腸炎	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
食道カンジダ症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
ウイルス性膀胱炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
再発急性骨髄性白血病	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
血液およびリンパ系障害	2	14.3	3	8	32.0	9	10	25.6	12	30.8
貧血	1	7.1	1	4	16.0	4	5	12.8	5	12.8
血栓性微小血管症	1	7.1	1	2	8.0	2	3	7.7	3	7.7
出血性素因	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
骨髄機能不全	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
赤芽球症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
免疫系障害	2	14.3	2	3	12.0	3	5	12.8	5	12.8
慢性移植片対宿主病	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
低γグロブリン血症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
サイトカインストーム	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
肝移植片対宿主病	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6

MedDRA/J Ver.16.1

国内臨床試験における副作用一覧（つづき）

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計			
症例数	14			25			39			
発現例数	13			22			35			
発現割合（％）	92.9			88.0			89.7			
発現件数	98			109			207			
有害事象名 SOC（器官別大分類）	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現割合 （件数/ 例数％）
PT（基本語）										
代謝および栄養障害	2	14.3	2	6	24.0	7	8	20.5	9	23.1
低カリウム血症	0	0.0	0	2	8.0	2	2	5.1	2	5.1
低マグネシウム血症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
体液貯留	1	7.1	1	2	8.0	2	3	7.7	3	7.7
低血糖症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
高コレステロール血症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
低アルブミン血症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
精神障害	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
譫妄	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
不眠症	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
神経系障害	1	7.1	1	5	20.0	6	6	15.4	7	17.9
頭痛	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
傾眠	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
意識変容状態	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
大脳萎縮	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
知覚過敏	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
振戦	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
下肢静止不能症候群	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
眼障害	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
結膜炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
角膜炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
心臓障害	0	0.0	0	3	12.0	3	3	7.7	3	7.7
心停止	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
上室性期外収縮	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
頻脈	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
血管障害	1	7.1	1	3	12.0	4	4	10.3	5	12.8
高血圧	1	7.1	1	3	12.0	4	4	10.3	5	12.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	14.3	4	2	8.0	2	4	10.3	6	15.4
低酸素症	0	0.0	0	2	8.0	2	2	5.1	2	5.1
呼吸困難	1	7.1	2	0	0.0	0	1	2.6	2	5.1
呼吸抑制	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
痰貯留	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6

MedDRA/J Ver.16.1

国内臨床試験における副作用一覧（つづき）

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計			
症例数	14			25			39			
発現例数	13			22			35			
発現割合（％）	92.9			88.0			89.7			
発現件数	98			109			207			
有害事象名 SOC（器官別大分類）	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現割合 （件数/ 例数％）
PT（基本語）										
胃腸障害	4	28.6	11	5	20.0	9	9	23.1	20	51.3
便秘	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
嘔吐	2	14.3	5	0	0.0	0	2	5.1	5	12.8
悪心	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
口内炎	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
腹痛	0	0.0	0	1	4.0	2	1	2.6	2	5.1
胃腸出血	0	0.0	0	2	8.0	4	2	5.1	4	10.3
腹部膨満	1	7.1	2	0	0.0	0	1	2.6	2	5.1
口内乾燥	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
急性膵炎	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
肝胆道系障害	5	35.7	6	5	20.0	5	10	25.6	11	28.2
肝機能異常	4	28.6	4	4	16.0	4	8	20.5	8	20.5
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
慢性胆嚢炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
静脈閉塞性肝疾患	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
皮膚および皮下組織障害	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
発疹	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
湿疹	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
腎および尿路障害	2	14.3	5	3	12.0	3	5	12.8	8	20.5
腎機能障害	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
出血性膀胱炎	2	14.3	2	1	4.0	1	3	7.7	3	7.7
腎障害	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
水腎症	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
血尿	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
一般・全身障害および投与部位の状態	8	57.1	18	4	16.0	4	12	30.8	22	56.4
発熱	6	42.9	13	1	4.0	1	7	17.9	14	35.9
浮腫	2	14.3	2	2	8.0	2	4	10.3	4	10.3
多臓器不全	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
製品の異臭	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1

MedDRA/J Ver.16.1

国内臨床試験における副作用一覧（つづき）

試験番号	JR-031-201/202(52 週間)			JR-031-301(52 週間)			合計			
症例数	14			25			39			
発現例数	13			22			35			
発現割合（％）	92.9			88.0			89.7			
発現件数	98			109			207			
有害事象名 SOC（器官別大分類）	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現 例数	発現 割合 （％）	発現 件数	発現割合 （件数/ 例数％）
PT（基本語）										
臨床検査	12	85.7	28	14	56.0	43	26	66.7	71	182.1
白血球数減少	2	14.3	2	5	20.0	6	7	17.9	8	20.5
血小板数減少	4	28.6	4	7	28.0	7	11	28.2	11	28.2
血中カリウム減少	0	0.0	0	1	4.0	3	1	2.6	3	7.7
尿中血陽性	1	7.1	1	2	8.0	2	3	7.7	3	7.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	7.1	1	4	16.0	4	5	12.8	5	12.8
好中球数減少	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
C－反応性蛋白増加	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	7.1	1	4	16.0	4	5	12.8	5	12.8
白血球数増加	0	0.0	0	3	12.0	5	3	7.7	5	12.8
血圧低下	1	7.1	1	1	4.0	1	2	5.1	2	5.1
ヘモグロビン減少	3	21.4	3	0	0.0	0	3	7.7	3	7.7
リンパ球数減少	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	3	12.0	3	3	7.7	3	7.7
血中マグネシウム増加	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
血中アルカリホスファターゼ増加	1	7.1	1	2	8.0	2	3	7.7	3	7.7
血中免疫グロブリンG減少	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
血中カリウム増加	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
尿中白血球陽性	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
アスペルギルス検査陽性	2	14.3	2	0	0.0	0	2	5.1	2	5.1
血中フィブリノゲン減少	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
収縮期血圧上昇	0	0.0	0	1	4.0	2	1	2.6	2	5.1
サイトメガロウイルス検査陽性	1	7.1	2	0	0.0	0	1	2.6	2	5.1
血中β－D－グルカン増加	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
プロカルシトニン増加	1	7.1	1	0	0.0	0	1	2.6	1	2.6
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6
眼窩周囲腫	0	0.0	0	1	4.0	1	1	2.6	1	2.6

MedDRA/J Ver.16.1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌・禁止】

2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- 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。〕

重要な基本的注意

- 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）

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。

9. 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。

<解説>

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。

10. 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)]

<解説>

- 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。
- 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。
- 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例のみであり、使用経験が少ないため、設定した。なお、添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」を参照すること。

11. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

12. 過量投与

該当しない

13. 適応上の注意

該当しない

14. 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。

<解説>

本品の使用時の注意として、設定した。

15. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 効能、効果又は性能に関する項目」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) ラットにおける同種異系MSCの中樞神経系に及ぼす影響¹⁹⁾

ラットに ACI ラット間葉系幹細胞 (rMSC) (生存率 40.3%) を総細胞数として 5、15 又は 45×10^6 個/kg の用量で単回静脈内投与し、rMSC の中樞神経系 (Irwin の多次元観察法) に及ぼす影響を検討した。rMSC は、 45×10^6 個/kg までの投与により、ラットの中樞神経系に影響を及ぼさなかった。

2) ラットにおける同種異系 MSC の呼吸系に及ぼす影響²⁰⁾

ラットに rMSC (生存率 40.3%) を総細胞数として 5、15 又は 45×10^6 個/kg の用量で単回静脈内投与した。rMSC 45×10^6 個/kg の投与により呼吸数の増加と 1 回換気量の減少がみられたが、分時換気量に影響はみられなかった。また、 15×10^6 個/kg までの投与では、ラットの呼吸系に影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) ラットにおける同種異系 MSC の単回静脈投与毒性試験²¹⁾

1 群雌雄各 10 匹の Fisher 344 ラットに、頸静脈留置カテーテルを介し、rMSC (生存率 81~94%) を総細胞数として 10、40 又は 65×10^6 個/kg の用量で単回静脈内投与した (投与液量 : 5mL/kg、投与速度 : 0.8mL/分)。 65×10^6 個/kg では、赤色尿などが主に雌で認められたが、rMSC 投与に起因した死亡例はなく、重篤な毒性変化は認められなかった。また、 40×10^6 個/kg 以下では、rMSC 投与に関連する変化は認められなかった。以上の結果から、本試験における rMSC の無作用量は 40×10^6 個/kg であり、最大非致死量は 65×10^6 個/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験（ラット、マウス）^{22、23)}

1) ラットにおける rMSC の反復投与による 13 週間亜慢性毒性試験

1 群雌雄各 20 匹の Fisher 344 ラットに rMSC（生存率 $\geq 70\%$ ）を生細胞数として 2、10 又は 20×10^6 個/kg の用量で、週 2 回 4 週間の計 9 回投与後に各群の半数を剖検（中間剖検）、又は週 2 回 4 週間投与後、引き続き週 1 回 4 週間の計 13 回投与し、最終投与の 5 週間後に剖検した（最終剖検）。投与液量は 5mL/kg とし、約 2 分間で投与した。 10×10^6 個/kg 以上で、活動性の低下、正向反射の減退、呼吸促進、全身皮膚の蒼白又は赤色尿などが認められ、 10×10^6 個/kg 群の雄 2 例及び 20×10^6 個/kg 群の雌雄各 2 例が投与開始 30 日目までに死亡した。投与頻度を週 2 回から週 1 回に減じた投与 5 週目以降では、これらの臨床所見及び死亡は認められなかった。中間剖検において、 2×10^6 個/kg 以上で肺に軽度の細胞塞栓が認められたが、最終剖検では本所見はほとんど認められず、特に 2×10^6 個/kg では血栓や炎症を伴うこともなかった。以上の結果より、本試験における rMSC の無毒性量は 2×10^6 個/kg と判断された。

2) SCID マウスにおけるテムセル HS 注の 4 週間反復静脈内投与試験及び 9 週間回復性試験

1 群雌雄各 34 匹の重症複合免疫不全（SCID）マウスに本品（生存率 86~97%）を総細胞数として 2 又は 20×10^6 個/kg の用量で週 2 回 4 週間の計 8 回静脈内投与した（投与液量：5mL/kg、投与速度：1.2mL/分）。本品の投与に関連した変化として、 20×10^6 個/kg 群の雌雄において、肺胞壁に投与した MSC と考えられる大型細胞が投与期間終了時に認められたが、極軽度であり、うっ血、出血、炎症などは認められず、また、本所見は 9 週間の投与休止期間終了時には認められなかった。以上の結果より、本試験における本品の無毒性量は 20×10^6 個/kg と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性試験

本品は体外で拡大培養されたヒト間葉系幹細胞であるため、宿主細胞に対して遺伝子の突然変異や染色体異常などの遺伝学的異常を誘発するとは考えられないため、標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。

がん原性試験

本品は体外で拡大培養されたヒト間葉系幹細胞であるため、宿主細胞に対して遺伝学的異常を誘発し発がん性を示すとは考えられないが、投与された細胞自身の腫瘍形成やがん化の可能性は完全には否定できない。このため、DCB（donor cell bank：本品の製造工程における重要中間体）ごとに製品の継代数を超えて増殖させた細胞について、染色体検査及び軟寒天コロニー形成試験を実施し、細胞が遺伝学的に正常であることを確認した。また、「ラットにおける rMSC の反復静脈内投与による 13 週間亜慢性試験」及び「SCID マウスにおける本品の 4 週間反復静脈内投与試験及び 9 週間回復性試験」において、投与された細胞自身による腫瘍形成やがん化を示唆する所見は認められなかった。以上の理由から、がん原性試験は実施しなかった。

局所刺激性試験（ラット、マウス）^{22、23)}

「ラットにおける rMSC の反復静脈内投与による 13 週間亜慢性毒性試験」では、投与部位における出血、単核細胞浸潤及び血栓の出現頻度又は重症度が、rMSC 投与群において対照群と比べ高く、rMSC 投与による軽度の刺激性が示唆された。本所見には回復性がみられ、さらに、「SCID マウスにおける本品の 4 週間反復静脈内投与試験及び 9 週間回復性試験」では、投与部位において本品の刺激性を示唆する所見は認められなかった。これらの結果から、本品の静脈内投与において、安全性上問題になるような刺激性はないと判断された。

染色体検査²⁴⁾

DCB ごとに製品の継代数を超えて培養した細胞について染色体検査を実施した結果、試験した DCB4 ロット全てにおいて染色体異常は認められず、試験した全てのロットにおいて染色体異常細胞の混入リスクは非常に低いと考えられる。

軟寒天コロニー形成試験²⁵⁾

DCB ごとに製品の継代数を超えて培養した細胞について軟寒天コロニー形成試験を実施した結果、試験した DCB5 ロット全てにおいて軟寒天中でのコロニー形成は認められず、試験した全てのロットにおいて形質転換細胞の混入リスクは非常に低いと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

指定再生医療等製品

2. 有効期間又は使用期限

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。

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。

3. 貯法・保存条件

液体窒素（気相中）

4. 製品取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

（2）製品交付時の取扱いについて

該当しない

（3）調剤時の留意点について

「V.治療に関する項目 2.用法及び用量又は使用方法」を参照すること。

（4）記録の保存について

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。

5. 承認条件

（1）緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

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

6. 包装

1 バッグ

7. 容器の材質

ポリエチレン製

8. 同一成分・同効薬

同効薬：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）※

※効能・効果 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

9. 国際誕生年月

2015年9月18日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2015年9月18日

承認番号：22700FZX00001000

11. 薬価基準収載年月日

2015年11月26日

12. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

未定

14. 再審査期間

10年：2015年9月18日～2025年9月17日（希少疾病用再生医療等製品）

15. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
テムセル HS 注	197001201	4900400X1021	629700101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本における造血細胞移植. 平成 26 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/日本造血細胞移植学会
- 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) 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）
- 4) 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）
- 5) English K.: Immunol Cell Biol, 91 (1) , 19, 2013
- 6) Le Blanc K, Mougiakos D. : Nat Rev Immunol, 12 (5) , 383, 2012
- 7) Bernardo ME, Fibbe WE. : Cell Stem Cell, 13 (4) , 392, 2013
- 8) Rüster B. et al. : Blood, 108 (12) , 3938, 2006
- 9) Fox JM. et al. : Br J Haematol, 137 (6) , 491, 2007
- 10) Ponte AL. et al. : Stem Cells, 25 (7) , 1737, 2007
- 11) Yagi H. et al. : Cell Transplant, 19 (6) , 667, 2010
- 12) Spaeth E. et al. : Gene Ther, 15 (10) , 730, 2008
- 13) Ankrum JA. et al. : Nat Biotechnol, 32 (3) , 252, 2014
- 14) Chen L. et al. : PLoS One, 4 (9) , e7119, 2009
- 15) JR-031 の免疫調節作用（社内資料）
- 16) JR-031 の細胞遊走能（社内資料）
- 17) JR-031 における免疫原性に関与する因子（社内資料）
- 18) 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）
- 19) ラットにおける同種異系 MSC の中枢神経系に及ぼす影響（社内資料）
- 20) ラットにおける同種異系 MSC の呼吸系に及ぼす影響（社内資料）
- 21) ラットにおける同種異系 MSC の単回静脈内投与試験（社内資料）
- 22) ラットにおける同種異系 MSC の反復静脈内投与による 13 週間亜慢性試験（社内資料）
- 23) SCID マウスにおける JR-031 の 4 週間反復静脈内投与試験及び 9 週間回復性試験（社内資料）
- 24) 染色体検査（社内資料）
- 25) 軟寒天コロニー形成試験（社内資料）

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

IF-Tem-003A
2017 年 6 月改訂

製造販売元
JCRファーマ株式会社
兵庫県芦屋市春日町3番19号