

テムセルHS注を 適正にご使用いただくために

監修 自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授 室井 一男 先生

ヒト体性幹細胞加工製品

薬価基準収載

テムセル[®]HS注

ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞

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)

【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

CONTENTS

警告、禁忌・禁止、取扱い上の注意	2
患者の選択	3
■テムセルHS注の「効能、効果又は性能」	3
患者選択のフローチャート	3
投与方法	4
■用法及び用量又は使用方法	4
投与スケジュール例①、②	4
投与の準備から投与までの流れ	5
投与量の決定	6
設備機器と資材	7
テムセルHS注調製前の準備	8
準備のフローチャート	8
テムセルHS注の調製—全体の流れ	9
調製の手順	9
テムセルHS注の調製—解凍	10
テムセルHS注の調製—希釈	11
投与量別の調製方法	12
アレルギー反応への対処	15
患者への投与	15
投与終了後	16
Drug Information	17

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

【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。

※油性ペン等でバッグ本体に書き込まないこと。（インク成分がバッグ内に移行する可能性があります）

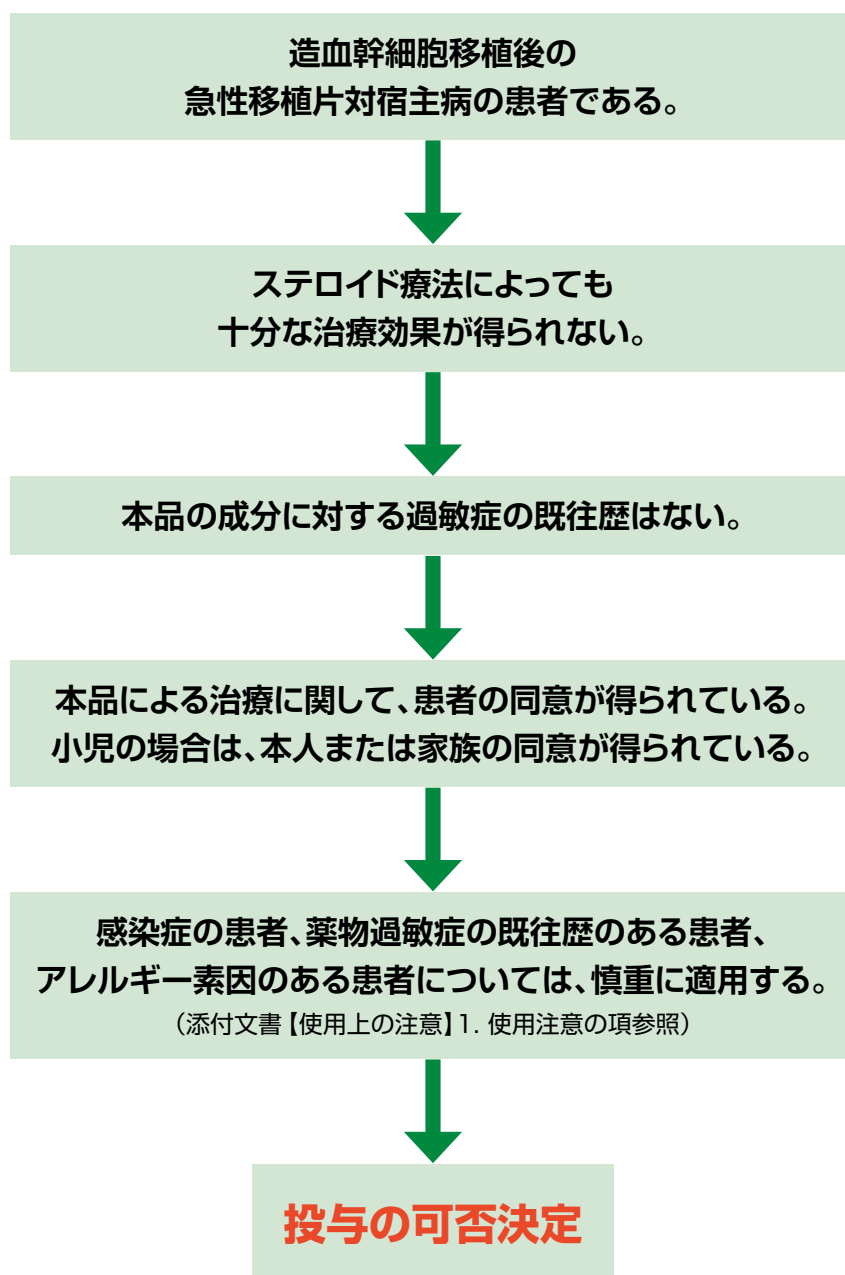
※その他の詳細はDIをご参照ください。

患者の選択

■ テムセルHS注の「効能、効果又は性能」

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

患者選択のフローチャート



投与方法

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、テムセルHS注の保管・解凍・調製・使用記録保存の適切な対応がなされる体制下で本品を使用してください。

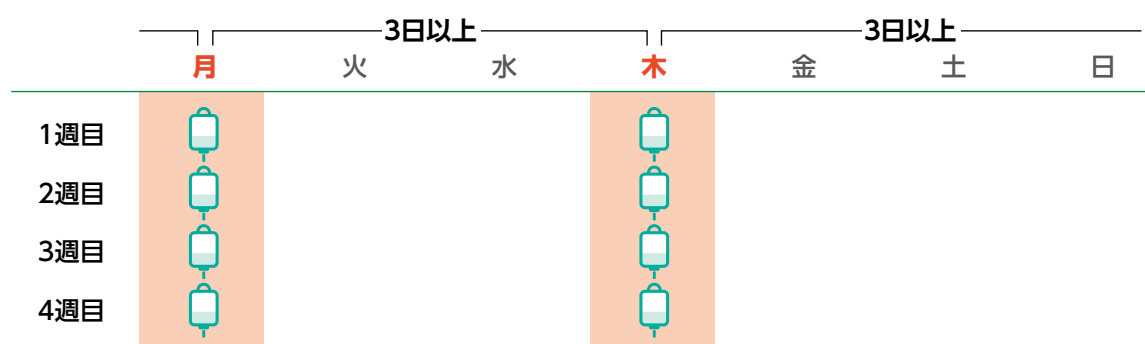
■ 用法及び用量又は使用方法

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）

投与スケジュール例①



投与スケジュール例②



投与の準備から投与までの流れ

投与量の決定

「投与量早見表」(➡6ページ)から
必要なテムセルHS注バッグ数を確認します。



設備機器と資材の準備

本品の調製に用いる設備機器と
資材(➡7～8ページ)を準備します。



テムセルHS注の調製

本品を調製します。(➡9～14ページ)



アレルギー反応への対処

本品投与に伴うアレルギー反応への対処を行います。
(➡15ページ)



患者への投与

本品を患者に投与します。(➡15ページ)



投与終了後の観察

投与終了後に患者の状態を観察します。(➡16ページ)

投与量の決定

下記の「投与量早見表」から必要な投与量(バッグ数)を確認します。

- ・調製(希釈)後の細胞液量=テムセルHS注(10.8mL)+生理食塩液(18mL)。
- ・体重が早見表の範囲外の場合は、「患者体重×0.8」の四捨五入で投与量(細胞液量)を算出できます。

投与量早見表(用量: 2×10^6 個/kg)

患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)	患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)	患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)
1	1mL	37	30mL	74	59mL
2	2mL	38	30mL	75	60mL
3	2mL	39	31mL	76	61mL
4	3mL	40	32mL	77	62mL
5	4mL	41	33mL	78	62mL
6	5mL	42	34mL	79	63mL
7	6mL	43	34mL	80	64mL
8	6mL	44	35mL	81	65mL
9	7mL	45	36mL	82	66mL
10	8mL	46	37mL	83	66mL
11	9mL	47	38mL	84	67mL
12	10mL	48	38mL	85	68mL
13	10mL	49	39mL	86	69mL
14	11mL	50	40mL	87	70mL
15	12mL	51	41mL	88	70mL
16	13mL	52	42mL	89	71mL
17	14mL	53	42mL	90	72mL
18	14mL	54	43mL	91	73mL
19	15mL	55	44mL	92	74mL
20	16mL	56	45mL	93	74mL
21	17mL	57	46mL	94	75mL
22	18mL	58	46mL	95	76mL
23	18mL	59	47mL	96	77mL
24	19mL	60	48mL	97	78mL
25	20mL	61	49mL	98	78mL
26	21mL	62	50mL	99	79mL
27	22mL	63	50mL	100	80mL
28	22mL	64	51mL		
29	23mL	65	52mL		
30	24mL	66	53mL		
31	25mL	67	54mL		
32	26mL	68	54mL		
33	26mL	69	55mL		
34	27mL	70	56mL		
35	28mL	71	57mL		
36	29mL	72	58mL		
		73	58mL		

投与量が29mL以下
(体重36kg以下)
の場合

解凍するバッグ数は
1 バッグ

調製方法は12ページへ ➡

投与量が30～58mL
(体重37～73kg)
の場合

解凍するバッグ数は
2 バッグ

調製方法は13ページへ ➡

投与量が58mL
(体重74kg以上)
を超える場合

解凍するバッグ数は
3 バッグ

調製方法は14ページへ ➡

設備機器と資材

本品の調製に使用する推奨設備機器

設備機器	数量	備考
クリーンベンチ	1台	本品は、無菌的に、複数の作業を実施する必要があり、クリーンベンチ内での作業を推奨しています。無菌的環境下で作業をお願いいたします。
ウォーターバス	1台	最小サイズ：33×30×15cm 37℃の水温を確認できる温度計付き

本品の調製に使用する推奨資材

資材	数量	備考
防護手袋	1ペア	保管容器作業用(耐極低温)
消毒アルコール	1噴霧ボトル	70%濃度
チャック付ポリ袋	1袋	A4サイズ以上
生理食塩液 [†]	50mL/本の場合 バッグ2個まで1個 バッグ3個は2個	バッグ毎に18mL以上
シリンジ [†]	バッグ毎に1本	容量30mL以上のもの ルアーロックタイプ
注射針 [†]	バッグ毎に1本	針の太さは18～21G、 長さは1 1/2" (38mm)以下 (針が太ければ送液操作が行いやすい)
操作アダプター [†]	バッグ毎に1個	—

[†] クリーンベンチ内に用意

本品の投与に使用する推奨資材

資材	数量	備考
輸血セット(赤血球用)	投与バッグ毎に1セット	投与時に使用します

テムセルHS注調製前の準備

- 本品を使用する際には、下記に示す手順に従って調製を行ってください。
- 本品の調製は、必ず、あらかじめ調製方法について説明を受けた医師もしくは医療スタッフが実施してください。
- また、この手順に必要なとされるすべての資材については、必ず作業を始める前に準備してください。

準備のフローチャート

ウォーターバスを準備

バッグの解凍開始30分前に、ウォーターバスに十分量の清潔な水を入れ、温度を37℃に設定します。



資材をクリーンベンチ内に用意

作業に必要な資材(7ページ参照)をクリーンベンチ内に用意します。準備するシリンジ数は解凍するバッグ数に合わせます。

バッグ1個 ➡ シリンジ1本
 バッグ2個 ➡ シリンジ2本
 バッグ3個 ➡ シリンジ3本



※バッグ1個の場合

テムセルHS注の調製

手順に従って本品(バッグ)を調製します。



テムセルHS注の調製—全体の流れ

本品は、解凍操作が細胞生存率に影響し、有効性・安全性に関わることが考えられるので、以下の調製方法に従って操作してください。

調製の手順

準備

クリーンベンチ内で生理食塩液バッグのポートカバーをはずして、注射針を接合したシリンジ(容量30mL以上)で生理食塩液18mLを分取します。



解凍

本品をウォーターバス(37℃)中で急速に解凍します。(急速解凍することにより細胞の生存率を維持します)
詳細は10ページをご参照ください。



希釈

解凍後直ちに、あらかじめ注射針付シリンジに分取した生理食塩液を1バッグ当たり18mL注入し、希釈します。
詳細は11ページをご参照ください。



本品は、**投与量によってバッグの調製方法が異なります**。12～14ページの手順に従って、投与量別の調製を行ってください。

- 希釈し調製が済んだ本品は、**冷蔵または冷凍せず、3時間以内に投与を開始してください**。
(➡15ページ「患者への投与」)
- 投与終了後は、残液を確実に廃棄してください。(➡16ページ「投与終了後」)

テムセルHS注の調製—解凍

- 1) ウォーターバスの水温が37℃に達していることを確認します。
- 2) 保管容器から今回使用する分のバッグを取り出してください。
 - 凍傷を起こす恐れがあるので、取り扱う際は防護手袋を装着してください。
 - ラックに今回使用しない本品が残る場合は、速やかに保管容器のラックと栓を戻してください。
 - 複数のバッグを投与する場合は、同時に解凍するので、必要数すべてを取り出してください。

※原則として、保管容器からのバッグの取り出しは解凍場所で行ってください。

- 3) バッグを紙箱から取り出し、各バッグに破損がないことを確認します。すべてのバッグをチャック付ポリ袋に入れ、各バッグと袋が密着するように余分な空気を抜いた後、バッグの平らな表面が見える状態でウォーターバスに浸けます。
 - 急速解凍することにより細胞の生存率を維持します。



ウォーターバスの使用例

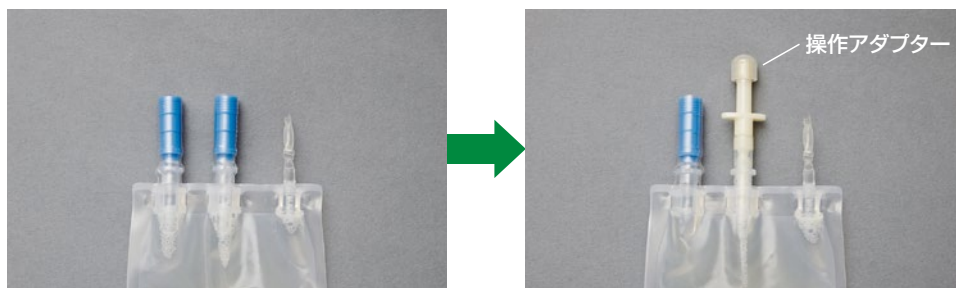
- 4) 解凍中は、バッグの内容物を観察し、完全に解凍したことを確認します。ポート部分の空気層がないように指で押しながらポート内に解け残りがいないことを確認します。解凍中にバッグを激しく揉んだりすると細胞が傷つく恐れがあるため慎重に作業してください。解凍後は速やかにウォーターバスから取り出します。なお、バッグを完全に解凍するには、通常3～5分を要します。
- 5) 解凍後、チャック付ポリ袋からバッグを取り出して、バッグの上から消毒アルコールを噴霧してポートの周りの部分を消毒し、バッグをクリーンベンチ内に入れます。

注意事項)

水がチャック付ポリ袋内に入らないよう、チャック付ポリ袋は注意深くシールしてください。水がポリ袋内に侵入した場合、バッグをポリ袋から取り出し、異常がないことを確認してください。バッグに異常がなければ、新しいチャック付ポリ袋に入れ直してウォーターバスに戻してください。

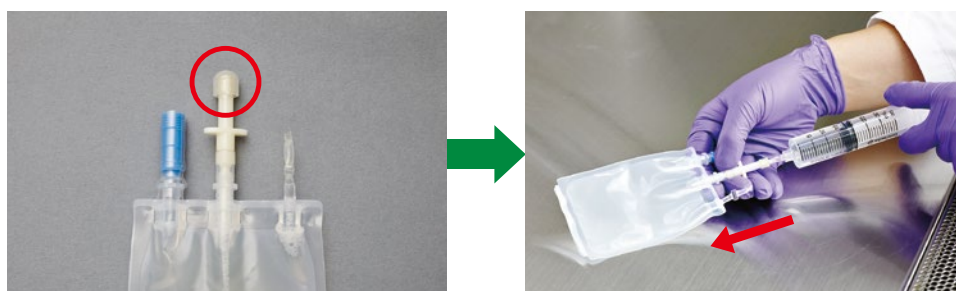
テムセルHS注の調製—希釈

- 1) バッグから1つのポートカバー（青色のカバー）を外し、スパイクカバーを外した操作アダプターを無菌的にスパイクポートにしっかりと差し込みます。操作アダプターはバッグを突き破らないようにまっすぐに差し込むように注意してください。



操作アダプターの使用例

- 2) バッグの操作アダプターのポートキャップ(写真赤丸部分)を外して、あらかじめ生理食塩液を分取した注射針付シリンジを挿入します。注射針はゴムキャップ中央の円内に対し、垂直に刺してください。ゆっくりと18mLの生理食塩液をバッグに注入します。



- 3) 細胞液を泡立たないよう静かに、シリンジとバッグを2〜3回往復させ、完全に混合します。残りのバッグに関しても上記の操作を繰り返します。



注意事項)

- 注射針はゴムキャップ中央の円内に対し垂直に刺してください。斜めに刺すと、ゴム栓や操作アダプター本体内壁を削り、削り片が細胞液中に混入したり、容器を穿通したりして液漏れの原因となる可能性があります。
- 希釈の過程で、バッグ、操作アダプター、注射針、シリンジ又は別の箇所から**細胞液が漏れた場合は、そのバッグは使用しないでください。**
- 各操作に用いるシリンジは再使用しないでください。

投与量別の調製方法

投与量が29mL以下(体重36kg以下)の場合 (解凍するバッグ数1バッグ)の調製方法

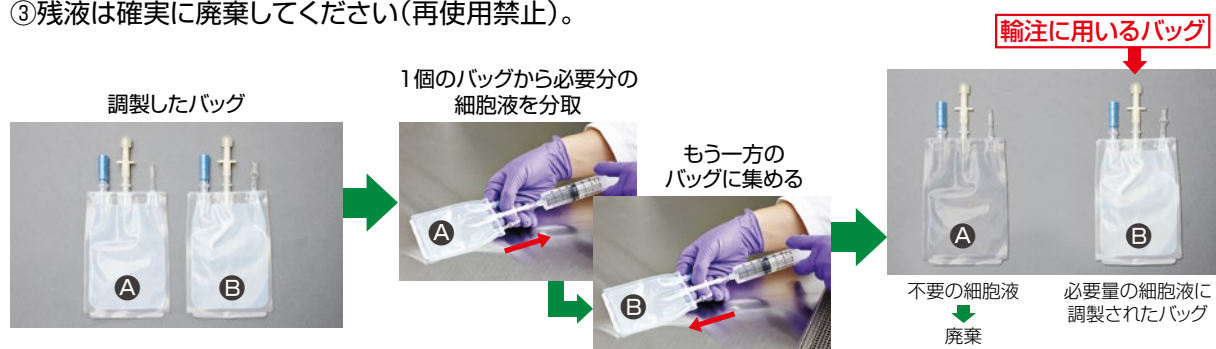
- ①調製した1個のバッグから、不要分の細胞液を注射針付シリンジで取り除きます。
- ②不要分の細胞液をシリンジに抜き取った後、注射針付シリンジ、バッグの操作アダプターのポート部のそれぞれにカバーをはめてください。
- ③残液は確実に廃棄してください(再使用禁止)。



患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)	解凍するバッグ数	不要分(取り除く)の細胞液量
1	1mL	1	28mL
2	2mL	1	27mL
3	2mL	1	27mL
4	3mL	1	26mL
5	4mL	1	25mL
6	5mL	1	24mL
7	6mL	1	23mL
8	6mL	1	23mL
9	7mL	1	22mL
10	8mL	1	21mL
11	9mL	1	20mL
12	10mL	1	19mL
13	10mL	1	19mL
14	11mL	1	18mL
15	12mL	1	17mL
16	13mL	1	16mL
17	14mL	1	15mL
18	14mL	1	15mL
19	15mL	1	14mL
20	16mL	1	13mL
21	17mL	1	12mL
22	18mL	1	11mL
23	18mL	1	11mL
24	19mL	1	10mL
25	20mL	1	9mL
26	21mL	1	8mL
27	22mL	1	7mL
28	22mL	1	7mL
29	23mL	1	6mL
30	24mL	1	5mL
31	25mL	1	4mL
32	26mL	1	3mL
33	26mL	1	3mL
34	27mL	1	2mL
35	28mL	1	1mL
36	29mL	1	0mL

投与量が30～58mL(体重37～73kg)の場合 (解凍するバッグ数2バッグ)の調製方法

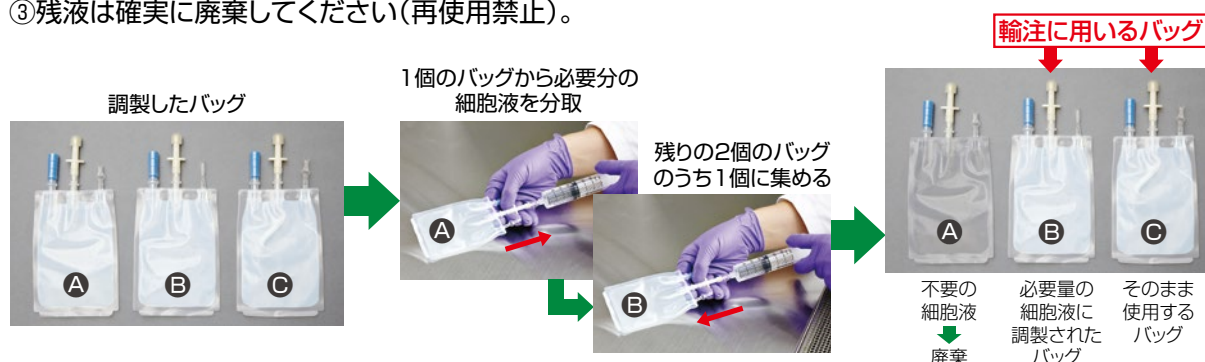
- ①調製した2個のバッグのうち、1個のバッグから必要分の細胞液を注射針付シリンジで分取し、細胞液を1個のバッグに集めます。
- ②細胞液の調製作業が終了したら、注射針付シリンジ、バッグの操作アダプターのポート部のそれぞれにカバーをはめてください。
- ③残液は確実に廃棄してください(再使用禁止)。



患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)	解凍するバッグ数	もう一方のバッグに集める細胞液量
37	30mL	2	1mL
38	30mL	2	1mL
39	31mL	2	2mL
40	32mL	2	3mL
41	33mL	2	4mL
42	34mL	2	5mL
43	34mL	2	5mL
44	35mL	2	6mL
45	36mL	2	7mL
46	37mL	2	8mL
47	38mL	2	9mL
48	38mL	2	9mL
49	39mL	2	10mL
50	40mL	2	11mL
51	41mL	2	12mL
52	42mL	2	13mL
53	42mL	2	13mL
54	43mL	2	14mL
55	44mL	2	15mL
56	45mL	2	16mL
57	46mL	2	17mL
58	46mL	2	17mL
59	47mL	2	18mL
60	48mL	2	19mL
61	49mL	2	20mL
62	50mL	2	21mL
63	50mL	2	21mL
64	51mL	2	22mL
65	52mL	2	23mL
66	53mL	2	24mL
67	54mL	2	25mL
68	54mL	2	25mL
69	55mL	2	26mL
70	56mL	2	27mL
71	57mL	2	28mL
72	58mL	2	29mL
73	58mL	2	29mL

投与量が58mL(体重74kg以上)を超える場合 (解凍するバッグ数3バッグ)の調製方法

- ①調製した3個のバッグのうち、1個のバッグから必要分の細胞液を注射針付シリンジに分取し、細胞液を2個のバッグのうち1個に集め、輸注に用いるテムセルHS注バッグを2個用意します。
- ②細胞液の調製作業が終了したら、注射針付シリンジ、バッグの操作アダプターのポート部のそれぞれにカバーをはめてください。
- ③残液は確実に廃棄してください(再使用禁止)。



患者体重(kg)	体重別投与量(細胞液量)	解凍するバッグ数	残りの2個のバッグのうち1個に集める細胞液量
74	59mL	3	1mL
75	60mL	3	2mL
76	61mL	3	3mL
77	62mL	3	4mL
78	62mL	3	4mL
79	63mL	3	5mL
80	64mL	3	6mL
81	65mL	3	7mL
82	66mL	3	8mL
83	66mL	3	8mL
84	67mL	3	9mL
85	68mL	3	10mL
86	69mL	3	11mL
87	70mL	3	12mL
88	70mL	3	12mL
89	71mL	3	13mL
90	72mL	3	14mL
91	73mL	3	15mL
92	74mL	3	16mL
93	74mL	3	16mL
94	75mL	3	17mL
95	76mL	3	18mL
96	77mL	3	19mL
97	78mL	3	20mL
98	78mL	3	20mL
99	79mL	3	21mL
100	80mL	3	22mL

アレルギー反応への対処

本品投与に伴うアレルギー反応への対処を予め行ってください。

- 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ってください。

患者への投与

バッグの残りのスパイクポートに輸血セット(赤血球用)をしっかり差し込んで、投与の準備をしてください。

本品は、**4mL/分を目安に、6mL/分以下**の速度で緩徐に点滴静注してください。

(体重が50kg以下の患者については10分以上かける)

※輸血セットのルートに残っているテムセルも含め全量を投与してください。



●重要な基本的注意

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。

●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。(添付文書【臨床成績】の項参照)
[本品の免疫調節作用による。]

※油性ペン等でバッグ本体に書き込まないこと。(インク成分がバッグ内に移行する可能性があります)

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てください。
- 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**してください。



投与終了後

- 調製済みのバッグは全量投与し、投与後のバッグは確実に廃棄してください(再使用禁止)。



- 投与中に引き続き、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**してください。



ヒト体性幹細胞加工製品

テムセル[®]HS注

ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞

指定再生医療等製品

【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・副作用及び添付文書【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（10.8mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	ヒト間葉系幹細胞	72×10 ⁶ 個	ヒト骨髄液
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、骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程でウシ胎仔血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

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、添付文書【**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1kg当たりヒト間葉系幹細胞として1回 2×10⁶個を、1バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与

警告、禁忌・禁止を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	874900
承認番号	22700FZX00001000
製造販売承認年月	2015年9月
薬価基準収載年月	2015年11月
販売開始年月	2016年2月

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起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内溶血が発現する可能性があるため、最大6mL/分を超えないこと。（添付文書【**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。（添付文書【**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。（添付文書【**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。(添付文書【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、急性脾炎
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

	3%以上	3%未満
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

- 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。](添付文書【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、生理食塩水で希釈する。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。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

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。

【取扱以上の注意】

<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。

2017年1月作成(第2版)

●詳細は添付文書等をご参照ください。



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