

安全にご使用いただくための テムセルHS注の適正使用ガイド

監修： 慶應義塾大学
医学部血液内科学 教授
慶應義塾大学病院
血液内科診療科部長

岡本 真一郎 先生

東京大学医科学研究所 病院長
遺伝子・細胞治療センター長
先端医療研究センター
遺伝子治療開発分野 教授

小澤 敬也 先生

名古屋大学
大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学 准教授

村田 誠 先生

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

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

もくじ

適正使用のお願い	3
治療スケジュールと注意事項	4
原理・メカニズム	5
(1) 免疫調節作用について	5
(2) 炎症部位への遊走能について	6
(3) 免疫原性について	6
(4) GVHD治療効果における原理・メカニズムについて	6
テムセルHS注の特徴	7
適性使用のための注意事項	8
(1) 「警告」とその理由	8
(2) 患者の選択	9
■患者選択のフローチャート	9
■効能、効果又は性能	10
■禁忌・禁止	11
■使用注意	11
■高齢者への投与	12
■妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への投与	12
(3) 患者への説明と同意の取得	13
■事前の説明と同意の取得	13
(4) 投与方法	14
■用法及び用量又は使用方法	14
(5) テムセルHS注の調製	16
(6) 投与量の決定	17
(7) アレルギー反応への対処	18
(8) 投与の手順	18
(9) 投与時の注意事項	19
■重要な基本的注意	19
(10) 本品投与中の同種細胞を静脈内投与した際のリスク	21
(11) 本品投与による長期的な影響	22
■異所性組織形成	22
■原疾患の再発	23
■感染症に対するリスク	24

主な不具合・副作用とその対策	25
(1) 重大な副作用	25
(2) 重大な副作用の設定理由	25
(3) その他の副作用	27
記録の保存	28
取扱い上の注意	28
Q&A	29
臨床試験の成績	32
(1) 臨床試験一覧表 (JR-031)	32
(2) 国内第 I / II 相試験 (JR-031-201 試験)	33
(3) 国内第 I / II 相試験 (JR-031-202 試験)	35
(4) 国内第 II / III 相試験 (JR-031-301 試験)	37

適正使用のお願い

テムセルHS注は、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)からなる再生医療等製品であり、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」に対し適応を有しています。hMSCは、骨髄などにわずかに存在する未分化の細胞であり、同種免疫応答を抑制する免疫調節作用により、免疫や炎症に起因する疾患に対して治療効果を有することが期待されています。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ため、ヒト白血球抗原(HLA)の一致・不一致を考慮せずに投与することが可能です。

本適正使用ガイドでは、テムセルHS注を適正にご使用いただくために、対象患者の選択、使用方法、使用に当たっての注意事項、特に注意を要する不具合・副作用等について解説しています。テムセルHS注の使用に当たっては、最新の添付文書、インタビューフォーム及び製品情報概要を熟読の上、特徴や注意事項を十分ご理解いただき、適正かつ安全にご使用いただきますようお願いいたします。

1. 患者の適正な選択

「禁忌」に該当する患者へは投与しないなど、投与対象患者を慎重に選択してください。また、本品は健康成人骨髄液を原材料としており、及び製造工程において、生物由来原材料を用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できないため、疾病の治療上の必要性を検討の上、投与を行ってください。

2. 十分な知識・経験を持つ医師による投与

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してください。

3. 患者への十分な説明

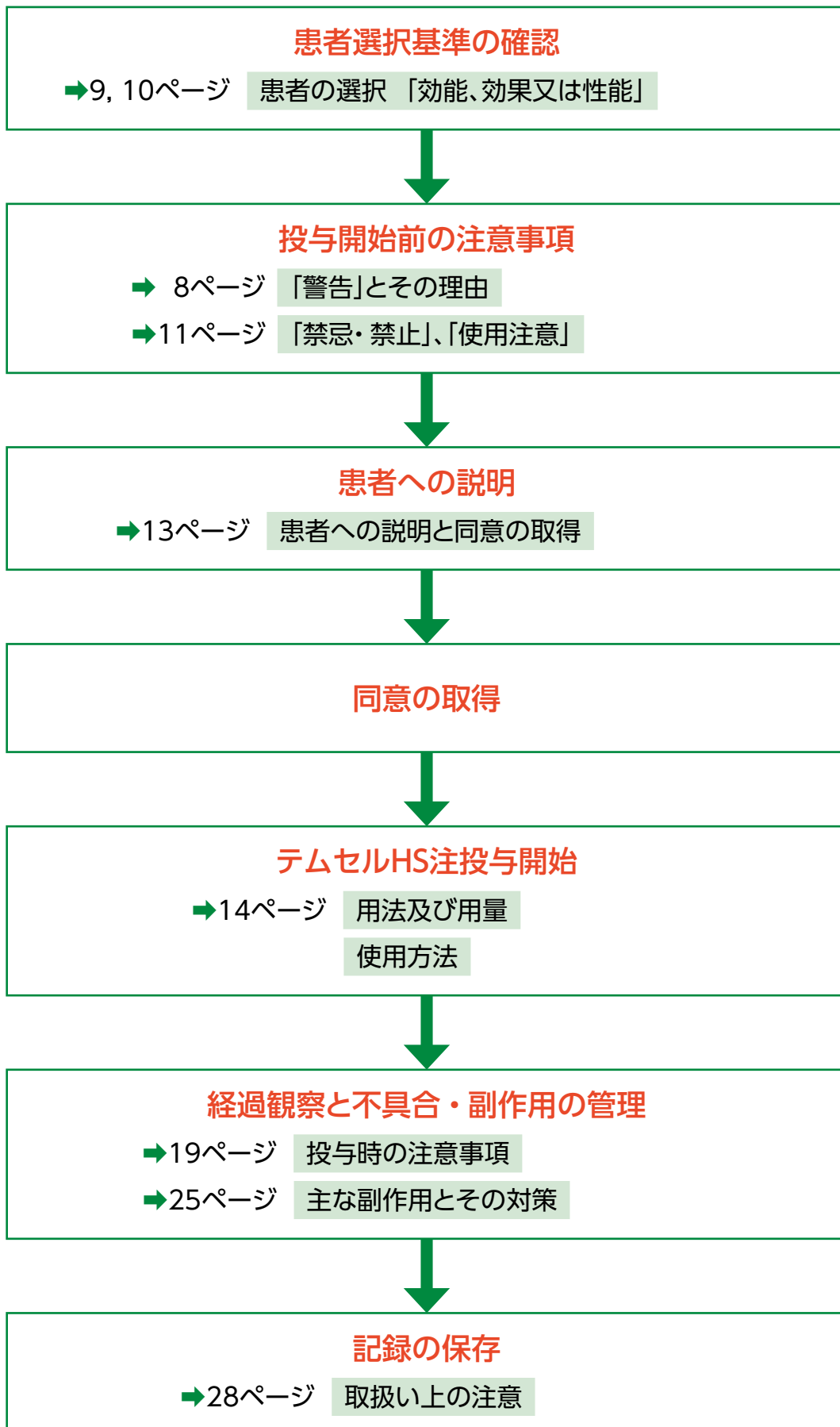
本品による治療開始に先立ち、本品の有効性及び安全性、及び本品が生物由来原材料を用いていることに由来する感染症伝播のリスク等について患者に対し十分説明を行い、同意を得たのちに投与を開始してください。

4. 呼吸状態やバイタルサイン、酸素飽和度の低下等に注意

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*が報告されています。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等が認められた場合は、直ちに投与を中止してください。

* 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)

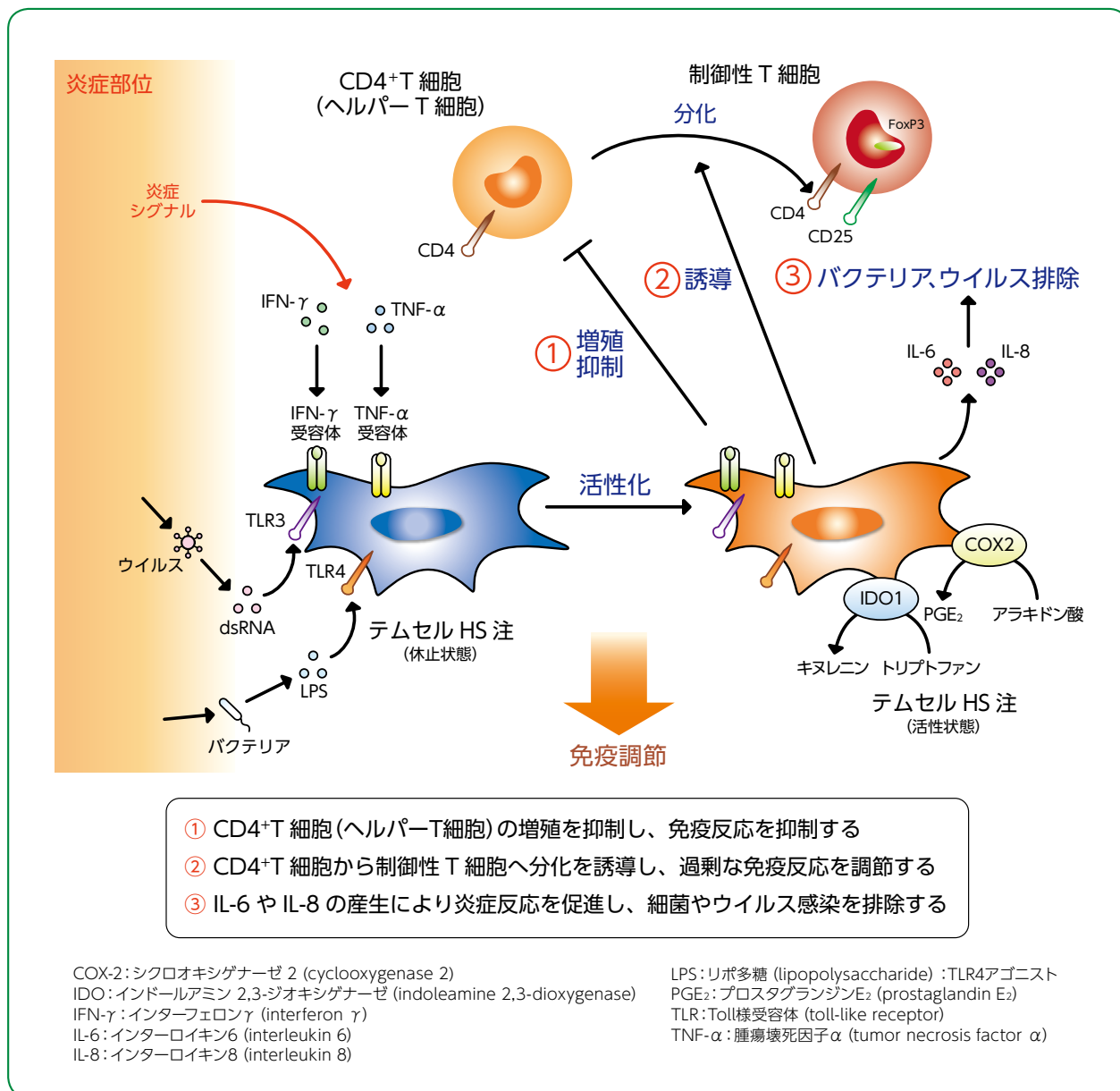
治療スケジュールと注意事項



原理・メカニズム

(1)免疫調節作用について

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り、生体の恒常性維持に関与すると考えられます^{1, 2)}。

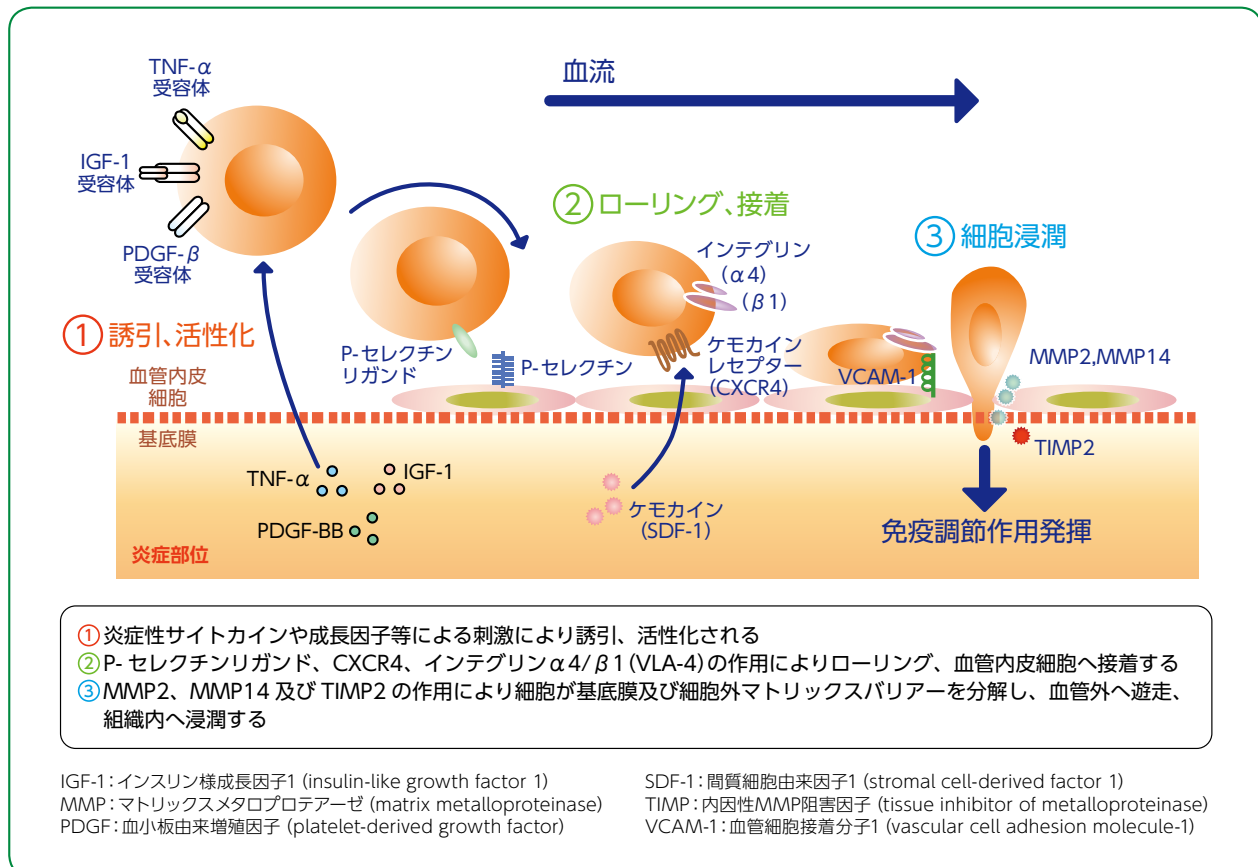


1) English K. : Immunol Cell Biol, 91 (1), 19, 2013

2) Le Blanc K, Mougjakakos D. : Nat Rev Immunol, 12 (5), 383, 2012

(2) 炎症部位への遊走能について

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により誘引、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を分解し、血管外へ遊走して組織内へ浸潤すると考えられます^{3~8)}。



3) Bernardo ME, Fibbe WE. : Cell Stem Cell, 13(4), 392, 2013

4) Rüster B. et al. : Blood, 108(12), 3938, 2006

5) Fox JM. et al. : Br J Haematol, 137(6), 491, 2007

6) Ponte AL. et al. : Stem Cells, 25(7), 1737, 2007

7) Yagi H. et al. : Cell Transplant, 19(6), 667, 2010

8) Spaeth E. et al. : Gene Ther, 15(10), 730, 2008

(3) 免疫原性について

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、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ます。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ます^{9,10)}。

9) Ankrum JA. et al. : Nat Biotechnol, 32(3), 252, 2014

10) Chen L. et al. : PLoS One, 4(9), e7119, 2009

(4) GVHD治療効果における原理・メカニズムについて

以上の特性により、本品は、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、PGE₂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ます。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、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ます。

テムセルHS注の特徴

1

本品は健康成人の骨髄液からhMSCを分離し、拡大培養して製造した再生医療等製品です。

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す。 (6ページ参照)

3

本品は免疫調節作用により、免疫が関与する急性GVHDへの治療効果が期待できます。 (5ページ参照)

4

本品は同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性の急性GVHD患者 (グレードⅡ～Ⅳ) において、高い有効性を有することが示されました。 (33～39ページ参照)

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ました。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%) などでした。(承認時)

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ました。

適正使用のための注意事項

(1)「警告」とその理由

【警告】

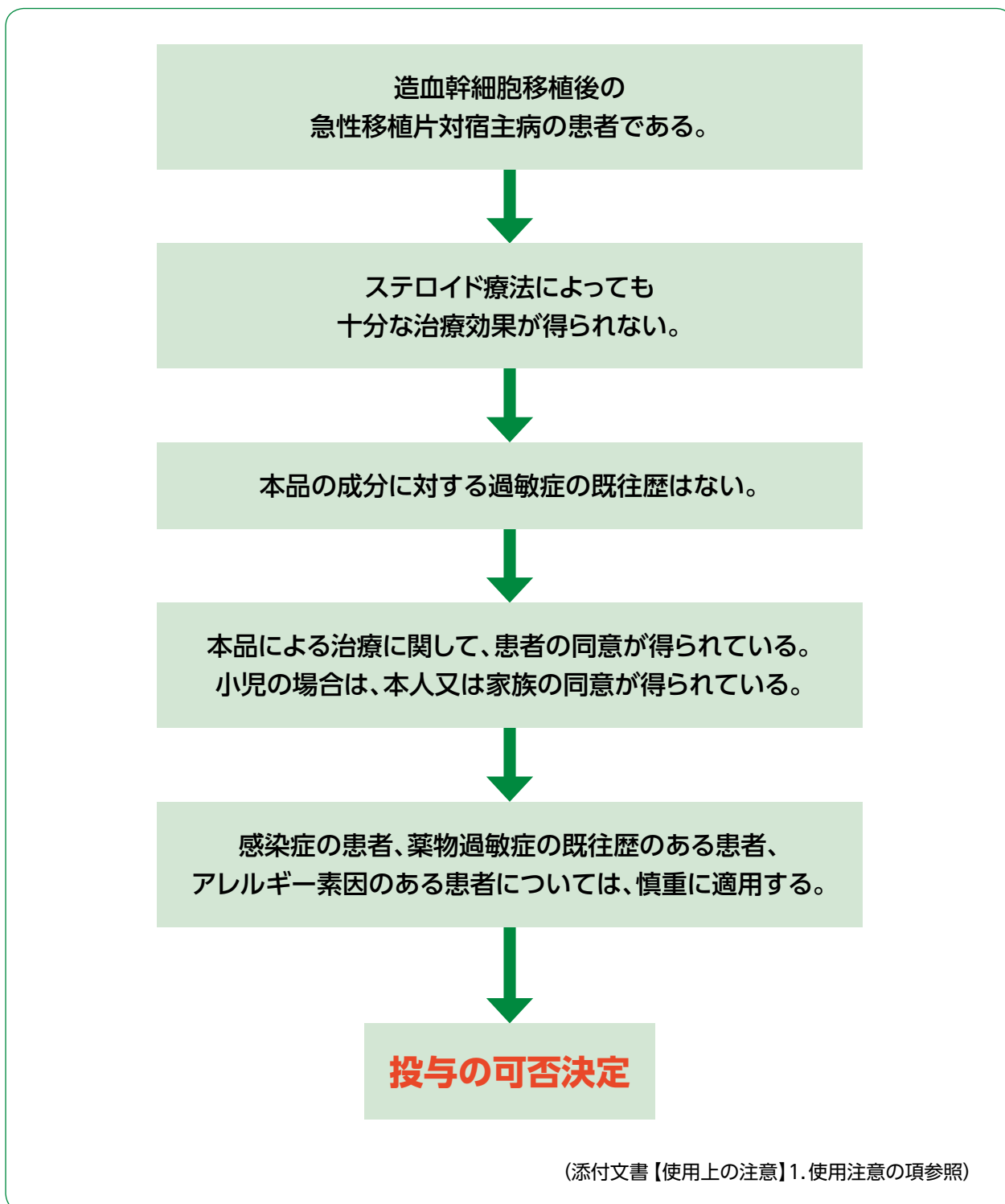
1. 本品投与後に重篤な有害事象の発現が認められていること、及び本品投与症例数が極めて限定的であることから、臨床成績を参考に、本品以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本品の投与を開始する適応患者の選択を行うこと。(添付文書【使用上の注意】4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照)
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
3. 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び安全性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

《「警告」を設定した理由》

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。

(2) 患者の選択

■患者選択のフローチャート



■ 効能、効果又は性能

【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。

《「効能、効果又は性能」の解説》

急性移植片対宿主病 (graft versus host disease : 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。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。

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、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しない。さらに、細胞傷害性T細胞あるいはNK細胞 (natural killer cell) による傷害からも免れると報告されており、また、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などの免疫調節作用を有することが示唆されている。

テムセルHS注は、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治療製品である。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)、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) において、造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性GVHDに対し有効性を有することが示唆されたことから、「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」として設定した。

適正使用のための注意事項

■ 禁忌・禁止

【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

《「禁忌・禁止」の解説》

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。

■ 使用注意

【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。]

《「1. 使用注意」の解説》

- 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ている。さらに、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。

■高齢者への投与

【使用上の注意】 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。

《「5. 高齢者への適用」の解説》

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。

■妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への投与

【使用上の注意】 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)]

《「6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の解説》

- 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剤の投与については、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。

(3) 患者への説明と同意の取得

■事前の説明と同意の取得

本品による治療開始に先立ち、本品の有効性及び安全性、その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品が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等について患者に対し十分説明を行い、同意を得てから投与を開始してください(19ページ「重要な基本的注意」の項参照)。

また、本品の投与により発現する可能性のある副作用(不具合含む)については、具体的に説明を行ってください(25ページ「主な不具合・副作用とその対策」の項参照)。

(4) 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、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してください。

■ 用法及び用量又は使用方法

【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>

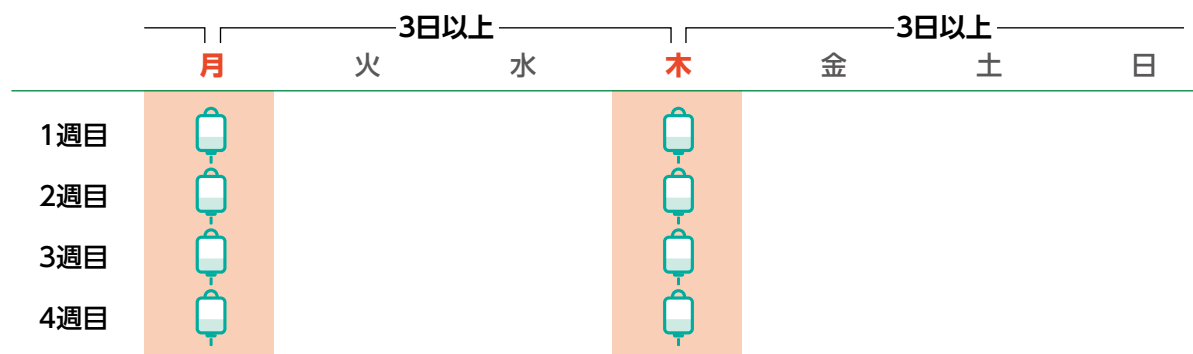
1. 投与速度は、患者の状態により適宜増減できるが、同種細胞を静脈内投与することに起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内溶血が発現する可能性があるため、最大6mL/分を超えないこと。
(添付文書【臨床成績】の項参照)
2. 体重が50kg以下の患者に対しては、全量を10分以上かけて緩徐に点滴静注すること。
3. 本品の継続投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。(添付文書【臨床成績】の項参照)

《「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」の解説》

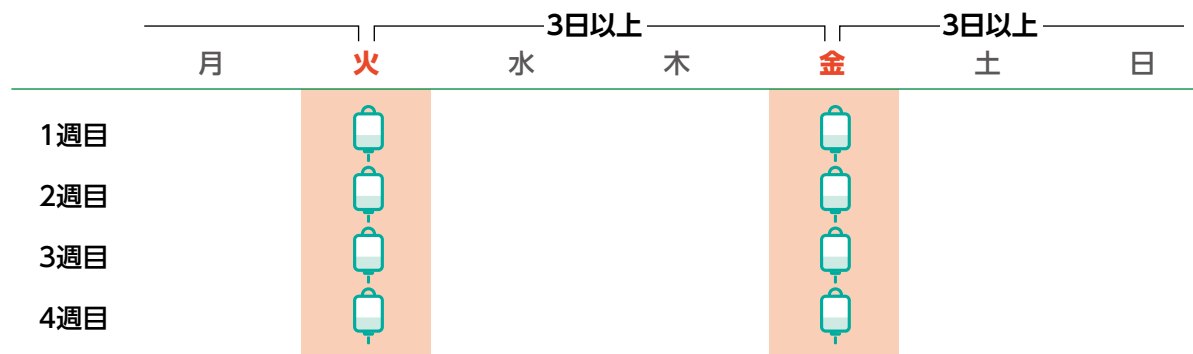
- 1), 2) 同種細胞を静脈内投与した際のリスク(細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象)が発現する可能性があるため、設定した。なお、添付文書【臨床成績】の項の内容については、インタビューフォームの「3. 臨床成績」を参照すること。
- 3) 本品を1週間に2回、4週間投与した後、継続投与する際は、急性GVHDの重症度など、患者の状態に応じて判断する必要があるため、設定した。なお、添付文書【臨床成績】の項の内容については、インタビューフォームの「3. 臨床成績」を参照すること。

適正使用のための注意事項

投与スケジュール例①



投与スケジュール例②



(5) テムセルHS注の調製

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、以下の調製の手順に従って操作してください。

- 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。

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「テムセルHS注を適正にご使用いただくために」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「テムセルHS注を適正にご使用いただくために」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**。「テムセルHS注を適正にご使用いただくために」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。

- 調製済みの本品は室温で保管し（冷蔵又は凍結しないでください）、**希釈後3時間以内に投与を開始**してください。（➡18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。（➡18ページ「投与終了後」）

(6) 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

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

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

(7) 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。

(8) 投与の手順

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)

●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)

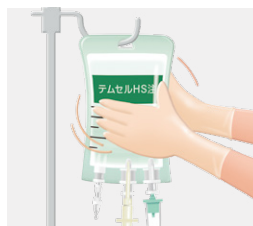
弱毒生ワクチン又は他の免疫抑制剤と併用する場合は、注意すること。

(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。



(9) 投与時の注意事項

■重要な基本的注意

【使用上の注意】 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。(添付文書【使用上の注意】4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用(5)の項参照)
- 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。

《「重要な基本的注意」の解説》

- 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。
- 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。

(10) 本品投与中の同種細胞を静脈内投与した際のリスク

同種細胞を静脈内投与した際のリスク：細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象

本品は、ヒト間葉系幹細胞を有効成分とする製品であるため、本品投与中は、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、ならびに免疫応答に起因すると考えられる事象）の発現、特に肺への集積による酸素飽和度（SPO₂）の低下に注意が必要です。

《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*」の発現状況》

国内臨床試験では、同種細胞を静脈内投与した際のリスク*¹を回避するため、ヒト間葉系幹細胞製剤（商品名：Prochymal）投与に際して大きな問題が認められていないOsiris社の臨床試験と同様の投与速度（4mL/分を目安に6mL/分以下）を用いました。また、投与時のアレルギー反応を抑えるために、ヒドロコルチゾンナトリウム又はマレイン酸クロルフェニラミン、もしくは両剤を本品投与前に静脈内に投与することとしました。

同種細胞を静脈内投与した際のリスク*を評価するために、本品投与開始前から投与開始24時間後までのバイタルサインを間欠的に評価し、投与（点滴）中止に至った事象については、事象の内容を踏まえて有害事象か否かの評価を行うこととしました。

JR-031-201試験及びJR-031-301試験では計39例の被験者に本品が投与されましたが、投与中にバイタルサインの異常を含む同種細胞を静脈内投与した際のリスク*は認められませんでした。

- 規定の速度以下で本品を投与する場合、肺の循環障害が発現するリスクは低いと考えられますが、患者の状態によっては同種細胞を静脈内投与した際のリスク*が認められるおそれがあるため、**投与速度の徹底**、及び投与中、投与後の**適切なモニタリング**（呼吸状態、バイタルサイン、動脈血酸素飽和度等）が必要となります。

《国内臨床試験（第I/II相試験及び第II/III相試験）における投与方法》

投与用に調製した本品を4mL/分を目安に6mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に投与しました。なお、体重が50kg以下の患者については、10分以上を目安に、緩徐に静脈内に投与しました。

- 本品の投与中に、**処置を必要とするような呼吸状態の悪化やバイタルサイン（脈拍数、体温、血圧、呼吸数）の変化、経皮的SPO₂の低下等**が認められ、その発現が本剤の投与に関連すると判断される場合は**直ちに投与を中止し、適切な処置**を行ってください。

※ 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)

(11) 本品投与による長期的な影響

■ 異所性組織形成

非臨床試験においては異所性組織形成に関連した報告はみられないものの、本品の有効成分である間葉系幹細胞は様々な組織（骨、軟骨、脂肪細胞など）への分化能を有することから、異所性組織形成が発現する可能性が想定されました。

《国内臨床試験における「異所性組織形成」の発現状況》

JR-031-201/202試験においては胸腹部レントゲン検査及びCTを、JR-031-301試験においては胸腹部レントゲン検査を行いました。JR-031-201/202試験においては初回投与より2年後まで、JR-031-301試験においては初回投与より52週後まで、異所性組織形成を示唆する所見は認められませんでした。

■原疾患の再発

造血幹細胞移植においては、前処置、急性GVHDの予防及び治療において、様々な免疫抑制剤が使用されます。その過程において、化学療法や放射線療法では除去しきれずに残存した腫瘍細胞が、免疫抑制剤による移植片対白血病効果又は移植片対腫瘍効果の抑制により再発することがあります。造血幹細胞移植における原疾患の再発は、予後を左右する重大な合併症です。

《国内臨床試験における「原疾患再発」の発現状況》

JR-031-201試験では試験期間中に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、引き続き実施されたJR-031-202試験では試験期間中に2例で「再発急性骨髄性白血病」が認められました。また、JR-031-301試験期間中には1例で「再発急性骨髄性白血病」が認められ、国内臨床試験における原疾患の再発に該当する有害事象の発現割合は7.7% (3例/39例) でした。

■感染症に対するリスク

造血幹細胞移植後は様々な免疫抑制剤が使用されることから、強い免疫抑制状態にあり、感染症に罹患すると多くの場合、重篤な症状をきたします。本品は、従来の免疫抑制剤と異なり局所的に免疫抑制作用を発揮することが期待されるものの、造血幹細胞移植において感染症は予後を左右する重要な合併症です。

《国内臨床試験における「感染症」の発現状況》

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の器官別大分類 (SOC) 「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象が92.3% (36例/39例) に認められました。主な有害事象 (国内臨床試験の合計の発現割合が10%以上) は「肺炎」「敗血症」「菌血症」「带状疱疹」「感染」「サイトメガロウイルス血症」であり、いずれも造血幹細胞移植後に比較的好くみられる有害事象でした。このうち、死亡を除く重篤な有害事象の発現割合は38.5% (15例/39例) でした。

主な不具合・副作用とその対策

(1) 重大な副作用

本品の投与による重大な不具合・副作用として、

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
重篤な血液障害

が設定されています。

(2) 重大な副作用の設定理由

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。

➡ 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、設定しました。

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。

➡ 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、設定しました。

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。

➡ 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、設定しました。

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。

➡ 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、設定しました。

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。

➡ 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、設定しました。

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。

➡ 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、設定しました。

主な不具合・副作用とその対策

(3) その他の副作用

本品の投与によるその他の不具合・副作用として、以下の発現が報告されています。

	3%以上	3%未満
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス血症、 感染性腸炎	菌血症、帯状疱疹、感染、食道カンジダ症、 細菌感染、ウイルス性膀胱炎、口腔ヘルペス
血液およびリンパ系障害	血栓性微小血管症、 出血性素因	赤芽球症、骨髄機能不全
免疫系障害	慢性移植片対宿主病	低γグロブリン血症、サイトカインストーム、 肝移植片対宿主病
代謝および栄養障害	体液貯留、低カリウム血症	高コレステロール血症、低アルブミン血症、 低血糖症、低マグネシウム血症
精神障害		譫妄、不眠症
神経系障害		意識変容状態、大脳萎縮、頭痛、知覚過敏、 傾眠、振戦、下肢静止不能症候群
眼障害		結膜炎、角膜炎
心臓障害		心停止、上室性期外収縮、頻脈
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	呼吸困難、呼吸抑制、痰貯留
胃腸障害	悪心、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、口内乾燥、急性膀胱炎
肝胆道系障害		慢性胆嚢炎、静脈閉塞性肝疾患、 薬物性肝障害
皮膚および皮下組織障害		湿疹、発疹
腎および尿路障害	出血性膀胱炎、水腎症	血尿、腎障害、腎機能障害
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、浮腫、製品の異臭	
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

記録の保存

取扱い上の注意

【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。

Q1 クリーンベンチ内で作業を行う必要はありますか？

Answer

本品は、無菌的に、アダプターの挿入、生理食塩液の分取・注入、余剰な細胞懸濁液の除去など、複数の作業を実施する必要があり、患者様が易感染性にあることも想定されますので、クリーンベンチ内での作業を推奨しております。クリーンベンチを必須とはしておりませんが、無菌的環境下で作業いただきますようお願いいたします。

Q2 解凍後の生細胞数はどのように変化していくのでしょうか？

Answer

調製後の投与液を室温、照度1,000±500 lxの環境下で保存し、細胞の生存率を測定しました。その結果、細胞生存率は投与液調製後6時間まで安定でした。

Q3 輸注に伴うアレルギー反応はどの程度(頻度や強さ)発生しますか？ また、よく行われている前投与例を教えてください

Answer

国内の臨床試験(計39例)では、テムセル投与前に抗ヒスタミン薬及び/又は副腎皮質ホルモン薬を投与するプロトコールとなっておりますが、輸注に伴うアレルギー反応と評価されたものはありません。類似製品の海外臨床試験では約500例に対して前投与が行われ、うち1例において、体温の上昇、呼吸仕事量の増加、経皮酸素飽和度の低下等が認められておりますが、その他アレルギーと思われる反応は報告されておりません。

一方、承認審査の過程において、輸注毒性と関連する可能性のある有害事象を「同種細胞を静脈内投与した際のリスク(肺における循環障害に起因すると考えられる変化、血管内溶血に起因すると考えられる変化、細胞塞栓及び血栓形成による局所循環障害に起因すると考えられる変化、被験者の免疫応答に起因すると考えられる変化)」と広くとらえて国内外の臨床試験について検討を行いました。特に問題となるような事象は認められませんでした。

国内の臨床試験で行われた前投与については、以下の表をご参照ください。

ヒドロコルチゾンナトリウムとクロルフェニラミンの併用が主に行われておりました。

参考：国内臨床試験における前投与の状況

	① コハク酸ヒドロ コルチゾンナ トリウム単剤	② リン酸ヒドロコ ルチゾンナト リウム単剤	③ マレイン酸クロ ルフェニラミン 単剤	①③併用	②③併用	合計 (例数)
I/II相試験	3	0	0	11	0	14/14
II/III相試験	6	5	0	10	4	25/25

Q4 規定よりも早い速度で(短時間で)点滴投与するとどうなりますか?

Answer

国内臨床試験では、規定よりも短時間で点滴投与を行った経験はございません。非臨床試験では、急速静脈内投与を行ったラットにおいて、肺の循環障害に起因すると考えられる呼吸の異常が認められているため、規定の時間での点滴投与をお願いいたします。

Q5 何回目の投与ぐらいから効果があらわれるのでしょうか?

Answer

下表の通り、国内臨床試験では、初回投与から6日以内にCRに至る例も認められておりますが、56日以上かかった例もあり、一定の傾向は見出されていません。

国内臨床試験(I/II相試験: JR-031-201試験)結果

CRに至るまでの期間*	0~6日	7~13日	14~27日	28~55日	56日以上
CRに至った症例 (n=14)	2(14.3%)	3(21.4%)	3(21.4%)	2(14.3%)	2(14.3%)

※初回投与からCRに至るまでの期間(日)=(最初のCR発現日)-(初回投与日)

Q6 臓器によって効果(有効性)に差はあるのでしょうか?

Answer

国内臨床試験の結果において、初回投与時に認められた臓器障害が消失した症例は、皮膚が21例中15例、肝臓が9例中6例、消化管が30例中25例であり、臓器による差はないものと考えられます。

Q&A

Q7 治療が無効に終わる危険因子にはどのようなものがあるのでしょうか？**Answer**

国内臨床試験では、初回投与時に肝臓の臓器障害がなかったにもかかわらず、新たに肝臓の障害を併発し、本剤投与中にもかかわらず、血中ビリルビンの継続的な上昇を認め、全身状態の悪化に伴い肝臓の臓器障害が悪化して死亡に至った例が認められております（添付文書【使用上の注意】2.重要な基本的注意 7）の項をご参照ください。

Q8 投与後には感染症が増えるのでしょうか？**Answer**

本剤投与後には感染症に関連する有害事象が高頻度で認められるものの、重篤性を含め造血幹細胞移植後によく認められるものであると考えられました。また、本剤の臨床試験において、合併症としてサイトメガロウイルス血症を有する被験者及び新たにサイトメガロウイルス血症を発現した被験者のいずれにおいても、本剤との因果関係が疑われるような重篤化は認められませんでした。

Q9 GVHDにおける肝臓の臓器障害の悪化（血清ビリルビン値の継続的上昇）を認めた場合、治療の継続は可能でしょうか？**Answer**

国内臨床試験では、初回投与時に肝臓の臓器障害がなかったにもかかわらず、経過中に新たに肝臓の障害を併発し、血中ビリルビンの継続的な上昇を認めております（インタビューフォームの3.臨床成績（7）重要な安全性情報の項をご参照ください）。

このような事例では、速やかに他治療への移行を検討すべきと考えております。

臨床試験の成績

(1) 臨床試験一覧表(JR-031)

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法	対象患者数	被験者の診断名	試験期間
有効性と安全性	JR-031-201 ¹⁾	急性GVHDを発症し、副腎皮質ステロイド剤による標準治療に抵抗性を示す患者に対するテムセルHS注投与の安全性及び有効性を評価する	単群 非対照	2.0×10 ⁶ 個/kg 週2回計8回(4週間) ・継続投与は週1回計4回(4週間) ・再投与は週2回計8回(4週間) 静脈内投与	14例 (小児1例)	標準治療 抵抗性急性GVHD	24週間
安全性	JR-031-202 ¹⁾	先行試験(JR-031-201)に引き続き、テムセルHS注の長期安全性について検討する	単群 非対照		11例 (小児1例)	標準治療 抵抗性急性GVHD	24ヵ月間 (JR-031-201試験期間を含む)
有効性と安全性	JR-031-301 ²⁾	急性GVHDを発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示したグレードⅢ～Ⅳの患者に対するテムセルHS注投与の有効性及び安全性を評価する	単群 非対照	2.0×10 ⁶ 個/kg 週2回計8回(4週間) ・継続投与は週1回計4回(4週間) ・再投与は週2回計8回(4週間) 静脈内投与	25例 (小児2例)	ステロイド 抵抗性急性GVHD	52週間

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(Overall response)	CR又はPR
MR	混合反応(Mixed response)	少なくとも一臓器のステージが改善したが、他の臓器のステージが悪化した
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

1) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病(急性GVHD) に対するJR-031投与の第I/II相試験(JR-031-201)及び継続調査(JR-031-202)(承認時評価資料)

2) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症したステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病(急性GVHD) に対するJR-031投与の第II/III相試験(JR-031-301)(承認時評価資料)

(2) 国内第I/II相試験 (JR-031-201試験)

1) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病(急性GVHD)に対するJR-031投与の第I/II相試験(JR-031-201)及び継続調査(JR-031-202) (承認時評価資料)

・臨床成績

テムセルHS注の初回投与時から4週後までに一度でもCR (Complete Response) 又はPR (Partial Response) と判断された患者は、14例中13例(92.9%)であり、このうちCRと判断された患者は8例(67.1%)、PRと判断された患者は5例(35.7%)でした。また、本試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、14例中11例(78.6%)でした。

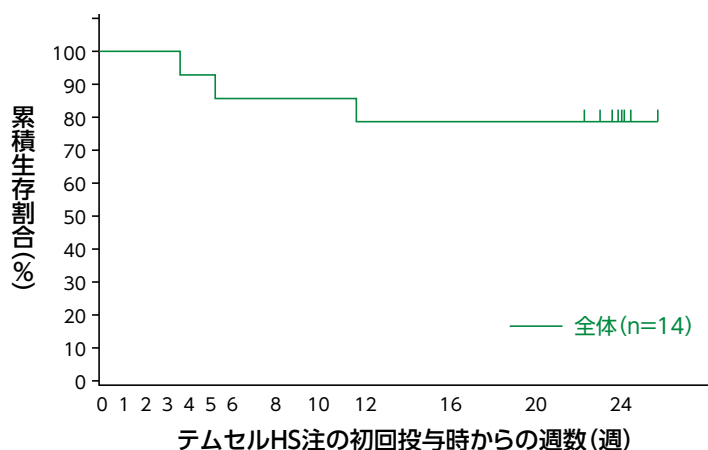
4週後までの最大の治療効果判定(解析対象：FAS)

最大の治療効果判定	対象患者数	患者数	割合 (%)	割合の両側95%信頼区間	
				下側	上側
Overall Response (一度でもCR又はPRと判断された)	14	13	92.9	66.1	99.8
Complete Response (CR)	14	8	57.1	28.9	82.3
Partial Response (PR)	14	5	35.7	12.8	64.9
Mixed Response (MR)	14	0	0.0	0.0	23.2
Progression (PG)	14	1	7.1	0.2	33.9
no change (NC)	14	0	0.0	0.0	23.2

24週後までの生存の有無(解析対象：FAS)

来院時期	対象患者数	生存患者数	割合 (%)	割合の両側95%信頼区間	
				下側	上側
12週後	14	12	85.7	57.2	98.2
100日後	14	11	78.6	49.2	95.3
24週後	14	11	78.6	49.2	95.3

24週後までの生存のKaplan-Meierプロット(解析対象：FAS)



↑死亡せずに終了

(目的)

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)を受けた後に、急性移植片対宿主病(急性GVHD)を発症し、副腎皮質ステロイド剤による標準的な初期治療に抵抗性を示したグレードⅡ～Ⅳに対して、本品を投与し、その安全性及び有効性を評価する。

(対象)

標準治療抵抗性の急性GVHD患者14例

(方法)

- ①試験デザイン：多施設共同、単群試験
- ②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
- ③投与量：[本投与]1回あたり 2×10^6 個/kg 計8回
[継続投与実施の場合]1回あたり 2×10^6 個/kg 計4回
[再投与実施の場合]1回あたり 2×10^6 個/kg 計8回
- ④投与・観察期間：24週間

(評価項目)

有効性：初回投与時から4週後までのCR又はPR、28日間以上継続するCR、初回投与時から12週後までのCR又はPR、初回投与時から24週後までの生存、総ステロイド投与量、CRまでの時間、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

(安全性)

本品初回投与から24週後までに副作用を発現した患者は14例中13例(92.9%)であり、発現件数は97件でした。主な副作用は、発熱(42.9%)、肝機能異常(28.6%)、血小板数減少(28.6%)、ヘモグロビン減少(21.4%)、肺炎(14.3%)、サイトメガロウイルス血症(14.3%)、感染性腸炎(14.3%)、嘔吐(14.3%)、出血性膀胱炎(14.3%)、水腎症(14.3%)、浮腫(14.3%)、製品の異臭(14.3%)、白血球数減少(14.3%)、好中球数減少(14.3%)、リンパ球数減少(14.3%)、アスペルギルス検査陽性(14.3%)等でした。

死亡に至った副作用は3例4件で、内訳は肺炎、肝機能異常、多臓器不全、静脈閉塞性肝疾患が各1件でした。死亡を除く重篤な副作用は6例14件で、血小板数減少2件、白血球数減少2件、肝機能異常2件、ヘモグロビン減少2件、好中球数減少2件、水腎症1件、菌血症1件、敗血症1件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加1件でした。

(3) 国内第I/II相試験 (JR-031-202試験)

2) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病(急性GVHD)に対するJR-031投与の第I/II相試験(JR-031-201)及び継続調査(JR-031-202) (承認時評価資料)

・臨床成績

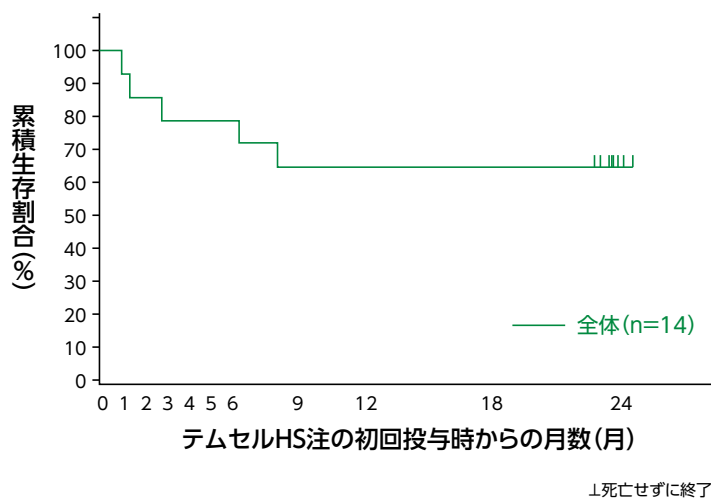
先行試験の終了時点で生存していた11例の患者のうち、9ヵ月後までに2例の死亡が確認され、12ヵ月後、24ヵ月後の時点で生存していた患者は9例(64.3%)でした。なお、本試験の終了直後に患者1例の死亡が確認されています。

移植片対宿主病(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、CR(Complete Response)と判断された患者は10例(90.9%)、PR(Partial Response)と判断された患者は1例(9.1%)でした。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ヵ月後までにCRに至っていました。

24ヵ月後までの生存の有無(解析対象：先行試験のFAS)

来院時期	対象患者数	生存患者数	割合(%)	割合の両側95%信頼区間	
				下側	上側
24ヵ月後	14	9	64.3	35.1	87.2

24ヵ月後までの生存のKaplan-Meierプロット(解析対象：先行試験のFAS)



(目的)

先行試験(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)に対するテムセルHS注投与の第I/II相試験: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。

(対象)

標準治療抵抗性の急性GVHD患者11例

(方法)

- ①試験デザイン:多施設共同、単群試験
- ②投与期間:本試験では、本品の投与は行っていない。
- ③観察期間:先行試験の開始時より24ヵ月間

(評価項目)

有効性:初回投与から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

(安全性)

本試験の開始時である24週後から12ヵ月後までの約6ヵ月間に副作用を発現した患者は、11例中1例(1件)で、再発急性骨髄性白血病が認められました。また、12ヵ月後の時点で本試験に参加していた9例のうち、12ヵ月後から24ヵ月後までに副作用を発現した患者はいませんでした。

24週後から24ヵ月後までに死亡に至った副作用は、再発急性骨髄性白血病1件でした。

注:本試験では、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、本試験の開始時(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

(4) 国内第II/III相試験 (JR-031-301試験)

3) 社内資料：同種造血幹細胞移植後に発症したステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病 (急性GVHD) に対する JR-031 投与の第II/III相試験 (JR-031-301) (承認時評価資料)

・臨床成績

テムセルHS注の初回投与時から24週後までの期間に28日間以上継続するCR (Complete Response) が認められた患者は、25例中12例 (48.0%)、初回投与時から4週後の時点でCR又はPR (Partial Response) と判断された患者は25例中15例 (60.0%) でした。また、本試験の開始時から52週後の時点で生存が確認された患者は、25例中12例でした。

28日間以上継続するCR (解析対象：FAS)

CR継続日数 ^{※1}	対象患者数	患者数 ^{※2}	割合 (%)	割合の両側95%信頼区間	
				下側	上側
28日間以上	25	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 (解析対象：FAS)

時期	治療効果判定基準	患者数	割合 (%)	割合の両側95%信頼区間	
				下側	上側
4週後	対象患者数	25	—	—	—
	Overall Response (CR又はPR)	15	60.0	38.7	78.9
	Complete Response (CR)	6	24.0	9.4	45.1
	Partial Response (PR)	9	36.0	18.0	57.5
	Mixed Response (MR)	4	16.0	4.5	36.1
	Progression (PG)	0	0.0	0.0	13.7
	no change (NC)	1	4.0	0.1	20.4
	死亡又は評価不能	5	20.0	6.8	40.7

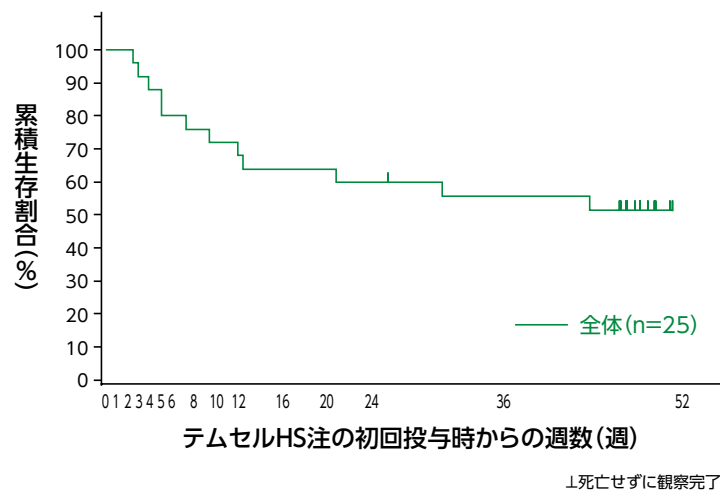
*本品投与後に二次治療が行われた場合は、二次治療の実施日以降の評価を無効とした。

52週後までの生存の有無 (解析対象 : FAS)

時期	患者数	割合 (%)	割合の両側95%信頼区間	
			下側	上側
対象患者数	25	—	—	—
4週後	22	88.0	68.8	97.5
100日後	16	64.0	42.5	82.0
24週後	15	60.0	38.7	78.9
180日後	15	60.0	38.7	78.9
52週後	13	52.0	31.3	72.2

*180日後、52週後の患者数には、生存に関する情報のない患者1例を含む。

52週後までの生存のKaplan-Meierプロット (解析対象 : FAS)



臨床試験の成績

(目的)

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）を受けた後に、急性移植片対宿主病（急性GVHD）を発症し、副腎皮質ステロイド剤によるGVHD治療に抵抗性を示したグレードⅢ～Ⅳの急性GVHD患者に対して、本品を投与し、その安全性及び有効性を確認する。

(対象)

ステロイド抵抗性の急性GVHD患者25例

(方法)

- ①試験デザイン：多施設共同、単群試験
- ②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〕1週間に1回、4週間
〔再投与〕1週間に2回、4週間
- ③投与量：〔本投与〕1回あたり 2×10^6 個/kg 計8回
〔継続投与〕1回あたり 2×10^6 個/kg 計4回
〔再投与〕1回あたり 2×10^6 個/kg 計8回
- ④観察期間（投与期間を含む）：52週間（中間集計は24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Overall Response (OR：CR又はPR)
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週後の時点の生存率、ステロイド剤の投与量、CRに至るまでの時間、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

(安全性)

本品を投与した25例のうち、試験期間中に副作用を発現した患者は22例（88.0%）であり、その発現件数は109件でした。主な副作用は、血小板数減少（28.0%）、白血球数減少（20.0%）、貧血（16.0%）、肝機能異常（16.0%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.0%）、血中乳酸脱水素酵素増加（16.0%）、高血圧（12.0%）、白血球数増加（12.0%）、血中ビリルビン増加（12.0%）等でした。死亡に至った副作用は8例8件で、内訳は肝移植片対宿主病、胃腸出血、血栓性微小血管症、心停止、肺炎、敗血症、多臓器不全、再発急性骨髄性白血病が各1件でした。死亡を除く重篤な副作用は、14例24件で、胃腸出血3件、血小板数減少3件、貧血3件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2件、肝機能異常2件、低酸素症1件、敗血症1件、血中ビリルビン増加1件、湿疹1件、白血球数減少1件、急性膵炎1件、腎障害1件、骨髄機能不全1件、血尿1件、肺炎1件、低カリウム血症1件でした。

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】

- 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
- 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。
- 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】

- 再使用禁止
- 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>

- 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、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>

- 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6mL/分を超えないこと。(添付文書【**臨床成績**】の項参照)
- 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。
- 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)

- 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
- 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

- 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。
- 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)
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、観察を十分にを行い、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。
- 投与後は、定期的に血液検査等を行うなど観察を十分にを行い、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)
- 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、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

	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。

【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。

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