

ステミラック[®]注

治療の流れについて

【監修】札幌医科大学附属病院 神経再生医療科 教授 本望 修 先生

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品

ステミラック[®]注

ヒト(自己) 骨髄由来間葉系幹細胞

再生医療等製品

薬価基準収載

再使用禁止

条件及び期限付承認品目
最適使用推進ガイドライン対象品目

【警告】

1. 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了し、「用法及び用量又は使用方法」の項の内容を熟知した医師のもとで本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
3. 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止。
2. 本品は原料として用いる骨髄液及び末梢血を採取した患者本人以外に適用しないこと。[自己細胞由来製品のため]
3. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

適正使用のお願い	4
製品の概要	6
原理・メカニズム	7
警告	8
禁忌・禁止	9
効能、効果又は性能	10
用法及び用量又は使用方法	11
使用上の注意 使用注意 (次の患者には慎重に適用すること)	14
使用上の注意 重要な基本的注意	16
使用上の注意 相互作用 (他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)	18
使用上の注意 不具合・副作用	18
使用上の注意 高齢者への適用	19
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	19
使用上の注意 その他の注意	20
治療の流れ	21
1患者への適用可否判断	22
■ 患者への適用可否判断チェックリスト	22
■ 患者への適用可否判断に関する注意事項	25
2患者への事前説明と同意取得	26
3感染症検査の実施	27
4事前問い合わせと製造依頼	28
5治療スケジュールの検討	29
■ ステミラック注の標準的な治療スケジュール	29
■ 末梢血及び骨髓液の採取スケジュール	30

6	末梢血の採取	32
■	末梢血採取の流れ	33
7	骨髓液の採取	34
■	骨髓液採取の流れ	35
8	ステミラック注の投与	36
■	投与の流れ	37
	注意を要する不具合・副作用	38
1.	貧血	38
2.	穿刺部位疼痛	39
	臨床試験の成績	40
■	国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) [医師主導治験]	40
1.	試験概要	40
2.	有効性	41
3.	安全性	43
■	参考資料	44

適正使用のお願い

ステミラック®注は、脊髄損傷患者に対する治療を目的として、患者本人から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞(自己骨髄間葉系幹細胞)を体外で培養・増殖させた再生医療等製品です。

ステミラック注は、患者本人の末梢血及び骨髄液を採取して製造するオーダーメイドのヒト細胞加工製品であり、適正使用により安全性を確保するため、使用にあたっては製造販売業者(ニプロ株式会社)が実施する講習会を修了していただく必要があり、「用法及び用量又は使用方法」の内容を熟知した医師のもとでの使用が求められています。

適正使用ガイドは、ステミラック注を適正にご使用いただくために、使用方法、使用にあたり注意すべき事項、発現のおそれがある副作用等について解説をしています。最新の電子添文及び最適使用推進ガイドライン(平成31年2月25日付 薬生機審発0225第1号)と併せて適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

承認条件及び期限

《承認条件》

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

《期限》

7年

保険給付上の注意

- (1) ステミラック注については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製品を投与した患者に対するリハビリテーションについては、最適使用推進ガイドラインで示されている要件を満たす医療機関において適切なリハビリテーションを実施するよう十分留意すること。
- (3) 本製品の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ①次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
 - ア 医師免許取得後、脊髄領域を含む整形外科に関する10年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験（計30件以上）を有し、AIS評価が適切に行えること。
 - イ 医師免許取得後、脊髄領域を含む脳神経外科に関する10年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験（計30件以上）を有し、AIS評価が適切に行えること。
 - ②本製品の製造原料として最初に末梢血の採血を行う時点及び本製品を投与する直前の時点におけるAIS
なお、供給当初においては、AISがAの患者を中心とした投与が適切であるとされていることから、供給可能量も踏まえAの患者を優先して対応すること。

(平成31年2月25日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0225第10号)

製品の概要

ステミラック注は、下記3種類の構成体から構成されます。

《自己骨髄間葉系幹細胞懸濁液》

患者本人の骨髄液から分離した自己骨髄間葉系幹細胞を患者本人の血清を含む培地で培養・増殖させ、懸濁液に調製したものが1バッグまたは2バッグに充填され、凍結保存されています。ステミラック注の主構成体であり、患者に投与します。

貯蔵方法：-80℃以下

有効期間：3カ月



自己骨髄間葉系幹細胞懸濁液

《骨髄採取キット》

1セット(単位)に骨髄希釈液DMEM及びニプロセルトリー 骨髄用が各10本、同梱されています。1回の骨髄液採取につき1セット使用します。

ステミラック注の副構成体であり、採取した患者本人の骨髄液を採取、運搬する際に使用します。

1患者につき、標準的には1回の骨髄液採取が行われ、1セットの骨髄採取キットが必要です。

貯蔵方法：2～8℃

有効期間：1年



骨髄希釈液 DMEM ニプロセルトリー 骨髄用

《採血キット》

1セット(単位)にニプロセルトリー 血清用12本が梱包されています。1回の末梢血採取につき1セット使用します。ステミラック注の副構成体であり、採取した患者本人の末梢血を運搬、分離調整する際に使用します。

1患者につき、標準的には4回の末梢血採取が行われ、計4セットの採血キットが必要です。

貯蔵方法：直射日光及び高温多湿を避けて保管

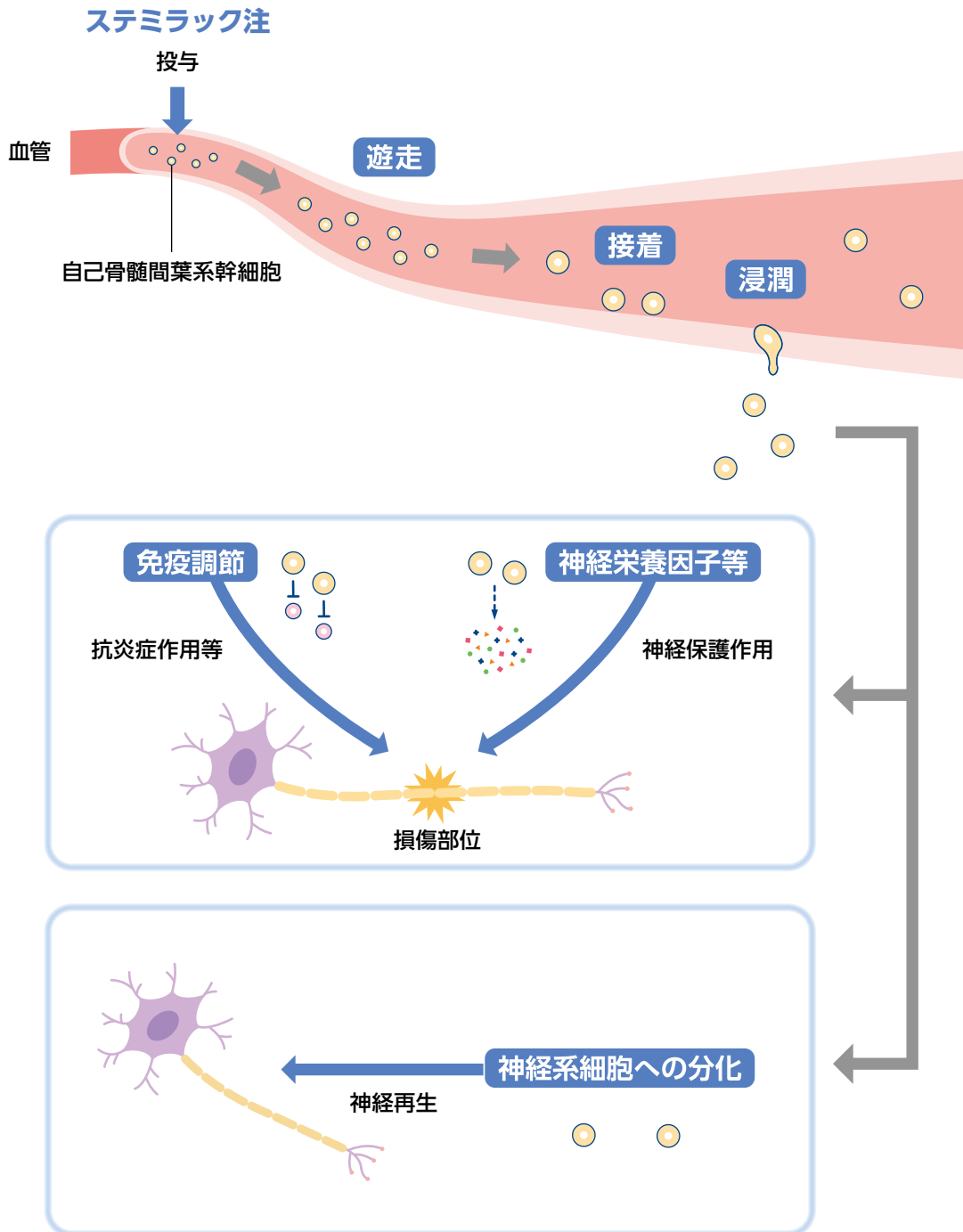
有効期間：3年



ニプロセルトリー 血清用

原理・メカニズム

ステミラック注は、遊走能、神経栄養因子等の分泌、免疫調節能、分化能を示すことが確認されています (*in vitro*)^{1~4)}。投与されたステミラック注の構成細胞は損傷部位へ集積し、神経栄養因子等を介した神経保護作用を引き起こし、免疫調節、神経系細胞への分化、その他複数の機序により神経症候を改善すると推察されます^{5, 6)}。



- 1) 承認時評価資料 ニプロ(株):社内資料 薬理試験(遊走能)
- 2) 承認時評価資料 ニプロ(株):社内資料 薬理試験(神経栄養因子等の分泌による神経保護作用)
- 3) 承認時評価資料 ニプロ(株):社内資料 薬理試験(免疫調節能)
- 4) 承認時評価資料 ニプロ(株):社内資料 薬理試験(神経系細胞への分化能)
- 5) Morita T et al. Neuroscience 2016; 335: 221-231.
- 6) Osaka M et al. Brain Res 2010; 1343: 226-235.

1. 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了し、「用法及び用量又は使用方法」の項の内容を熟知した医師のもとで本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
3. 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

《解説》

1. 適正な使用により安全性を確保するために、ステミラック注の使用に関する内容を熟知した医師のもとでステミラック注を使用する必要があるため設定しました。
2. 適正な使用により安全性を確保するために、ステミラック注を使用する医師と医療施設に求められる条件を規定し、使用が適切と判断された患者に対してステミラック注を使用する必要があるため設定しました。
3. 臨床成績では投与症例数が限られており、それを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた情報を、ステミラック注を使用する患者又は家族に対して文書を用いて説明し、文書による同意を得た後、使用すべきであるため設定しました。

禁忌・禁止

1. 再使用禁止。
2. 本品は原料として用いる骨髓液及び末梢血を採取した患者本人以外に適用しないこと。[自己細胞由来製品のため]
3. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

《解説》

1. ステミラック注は自己骨髓間葉系幹細胞を用いた再生医療等製品であるため設定しました。
2. ステミラック注は自己細胞由来製品であるため設定しました。
3. アナフィラキシー等を起こすおそれがある患者への投与を防ぐため設定しました。
ステミラック注の成分(ジメチルスルホキシド、デキストラン40、RPMI1640)への過敏症状を来す可能性があるため注意してください。

効能、効果又は性能

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。
ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

《解説》

ステミラック注は、「脊髄損傷患者に対する自己骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与非盲検試験〔国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) ^{※1}〕」において、外傷性脊髄損傷で ASIA 機能障害尺度 (AIS ^{※2}) が A、B 又は C の患者に対し、神経症候の指標である AIS 及び ISCSCI-92 ^{※2} の改善及び機能障害の指標である SCIM-Ⅲ ^{※2} の改善が認められました。以上により、有効性を示唆する結果が得られました。

ただし、AIS が D の患者、非外傷性脊髄損傷患者に対する使用経験がないため、当該患者にステミラック注を使用した場合の有効性については明らかではありません。

これらのことから、ステミラック注の効能、効果又は性能として「脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。」が設定されました。

※1: 国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) につきましては、P.40～43 をご参照ください。

※2: AIS、ISCSCI-92、SCIM-Ⅲ につきましては、巻末の参考資料 (P.44～45) をご参照ください。

用法及び用量又は使用方法

骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

1. 本品の原料採取時に行う事項

- (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器(ニプロセルトリリー 血清用)に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から骨髄液を採取する。採取した骨髄液は、骨髄採取キットの構成体である骨髄希釈液 DMEM とともに容器(ニプロセルトリリー 骨髄用)に入れ、混合して密封する。骨髄液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

2. 本品を患者に適用する際に行う事項

自己骨髄間葉系幹細胞として1回 0.5×10^8 個 $\sim 2.0 \times 10^8$ 個(最大投与量は体重1kgあたり 3.34×10^6 個)を、生理食塩液で3倍以上に希釈しながら、本品の流量0.7 ~ 1.0 mL/分を目安に点滴静注する。

《解説》

用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

投与時期について、国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)^{※1}では投与期限は受傷後54日以内と規定されていきました。この期間内の投与でステミラック注は十分な有効性が推察され、また安全性についても重篤な有害事象の発生は認められませんでした。治験実績における最大投与期限54日から、治験実績における培養に要した日数及び製品の品質試験に要する期間を考慮し、骨髄液採取は受傷後31日以内を実施し、納品され次第速やかに投与することでステミラック注の有効性が担保できると考えられたため、設定しました。

また、モデル動物実験の結果から、静脈内単回投与を 0.5×10^8 個 $\sim 2.0 \times 10^8$ 個/body(最大 3.34×10^6 個/kg)とし、国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)を実施した結果、静脈内単回投与により、規定した投与細胞数の範囲であれば用量依存性はなく十分な有効性が得られ、本治療に関連する重篤な有害事象は認められませんでした。また、生理食塩液にて希釈をしながら、ステミラック注の流量0.7 ~ 1.0 mL/分(実績値)で投与した結果、血管痛などの事象も確認されていないことから、設定しました。

※1:国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)につきましては、P.40 ~ 43 をご参照ください。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

1. 本品の原料採取時に行う事項に関する注意

- (1) 下記の標準的な採取スケジュール及び標準採取量を参考に、末梢血及び骨髓液採取に伴うリスクを勘案し、患者の年齢、体重、及び全身状態等を踏まえた適切な採取計画の策定を行った上で本品を使用すること。

実施内容	実施時期の目安	採取量の目安
受傷から本品適用の決定まで：約2週間		
末梢血採取1回目 末梢血採取2回目	受傷約2週間後～4週間後	2回目までの採取量の目安：約480mL
骨髓液採取	受傷後 31日以内 を目安に実施	標準採取量：50mL 最小採取量：20mL
末梢血採取3回目 末梢血採取4回目	受傷約4週間後～6週間後	1回目から4回目までの 総採取量の目安：約960mL

- (2) 末梢血又は骨髓液の採取については、末梢血又は骨髓液の採取に関する十分な経験を持つ医師により採取を行うこと。
- (3) 末梢血又は骨髓液の採取は、清潔な環境下で行うこと。
- (4) 抗凝固剤や抗血小板剤による治療を実施している患者から骨髓液を採取する際には、必要に応じて一時治療を休止し、患者の容態に留意すること。
- (5) 小児から骨髓液を採取する場合、腸骨稜の厚さが成人に比べて薄く、腸骨を貫通するリスクがあるため、慎重に作業を実施すること。
- (6) 末梢血又は骨髓液の採取、運搬は、製造販売業者の指定する専用の容器で行うこと。
- (7) 末梢血又は骨髓液を採取、運搬する容器(ニプロセルトリー 血清用及びニプロセルトリー 骨髓用)に貼付するラベル表示内容と患者本人との照合を行うこと。
- (8) 末梢血又は骨髓液を入れた容器はキャップを上側にして保管すること。
- (9) 末梢血又は骨髓液の採取後は、十分な止血を行い、血腫や感染等に注意すること。
- (10) 骨髓穿刺が原因の疼痛が発生した場合は、適切な処置を行うこと。

《解説》

- (1) ステミラック注の製造に必要な末梢血及び骨髓液を適切に採取するため、標準的な採取スケジュール及び標準採取量を参考に計画を立てた上でステミラック注を使用してください。
- (2) (3) (4) 末梢血又は骨髓液の採取、運搬等の専用容器の取り扱いに関しては、患者の容態に影響を及ぼすだけでなく、予期しない汚染・感染によりステミラック注の無菌性や品質に影響し、有効性・安全性に関わるおそれがあるため、適切に実施してください。
- (6) (8) 小児からの骨髓液採取において発生するリスクがあるためご注意ください。
- (5) ステミラック注は患者本人の末梢血及び骨髓液を使用して製造するオーダーメイド製品であり、患者の取り違えを防止するため確実に実施してください。
- (7) 末梢血又は骨髓液の採取後にこれらの事象が発現する可能性があるため、適切に実施してください。
- (9) 骨髓穿刺による有害事象として穿刺部位疼痛が確認されたため設定しました。
- (10)

2. 本品を患者に適用する際に行う事項に関する注意

- (1) 本品の最大投与量は体重 1kg あたり 3.34×10^6 個であるため、患者の体重によっては製品全量を投与しない場合があることに留意し、投与前に必ず最大投与量の確認を行い、必要に応じて投与量の調整を行うこと。
- (2) 本品に破損等の異常がないことを確認すること。
- (3) 本品のラベル表示内容と患者本人を照合してから投与を行うこと。
- (4) 本品は、製造販売業者が指定する条件 (37℃) で融解し、保管することなく、ただちに投与を開始すること。
- (5) 本品は融解後 1 時間以内に投与を完了すること。
- (6) 細胞を静脈内投与することに起因するリスクとして、塞栓症、血栓形成及び血管内溶血が発生する可能性があるため、本品の流量が最大 1.0 mL/分を超えないように投与すること。
- (7) 投与前又は投与中は、バッグ内で細胞が沈殿して細胞濃度が不均一になるおそれがあるため、時々バッグを手で緩やかに揉むなどして混ぜること。
- (8) 融解した細胞は再び凍結して使用しないこと。

《解説》

- (1) 安全性が確認された用量を超えた投与を防止するため、必ず許容投与細胞数(最大投与量)を確認してください。
- (2) ステミラック注の破損等の異常が確認された場合は、品質が担保されないため、投与はできません。
- (3) ステミラック注は患者本人の末梢血及び骨髄液を使用して製造するオーダーメイド製品であり、患者の取り違えを防止するため、確実に実施してください。
- (4) (5) ステミラック注は融解後の時間経過とともに細胞の生存率が低下する可能性があることから、品質を確保するため、適切に実施してください。
- (6) ステミラック注の最大投与流量を超えて投与すると、塞栓症(肺塞栓)、血栓形成及び血管内溶血が発生する可能性を否定できないため、適切に実施してください。
- (7) 細胞濃度が不均一となり、細胞濃度が高い状態で体内に投与された場合に塞栓症(肺塞栓)を発症するおそれがあるため、確実に実施してください。
- (8) 再凍結したステミラック注を使用した経験がないため設定しました。

使用注意 (次の患者には慎重に適用すること)

- (1) 凝固能が亢進している患者 [脊髄損傷患者は凝固能が亢進しており、血栓症の合併が多く、適切な治療をする必要があるため]
- (2) 感染症を合併している患者 [本品の免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性が完全には否定できないため]
- (3) 癌の既往歴がある患者 [本品が持つ免疫調節作用や分泌される因子の作用等により、癌の再発等を誘導する可能性を完全には否定できないため]
- (4) 低体重 (特に小児) 又は貧血の患者 [末梢血及び骨髄液の採取により、貧血を発症、又は増悪させる可能性があるため]
- (5) 血圧を収縮期 140mmHg 以下、拡張期 90mmHg 以下にコントロールすることが出来ない患者 [末梢血及び骨髄液の採取により、出血等の合併症を起こす可能性があるため]
- (6) アレルギー素因のある患者 [骨髄液の採取時にブタ腸粘膜由来ヘパリン、製造工程においてペニシリン、ストレプトマイシン、及びブタ膵臓由来トリプシンを用いて製造しているため]
- (7) 重度の脊髄・脊椎疾患 (骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形、脊髄空洞症等) を認める患者 [脊髄に重大な影響を及ぼす疾患群であり、本品の投与により容態が悪化する可能性が否定できないため]
- (8) 重度の頭蓋内病変、主要血管の高度狭窄、解離性大動脈瘤、強い動脈硬化性変化、重度の石灰化等が認められる患者 [末梢血及び骨髄液の採取により、患者の容態が悪化する可能性があるため]
- (9) 以下の疾患等により全身状態が極めて不良な患者 (例: 内分泌代謝疾患、循環器疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、重度の多発性外傷、多臓器障害等) [末梢血及び骨髄液の採取により、患者の容態が悪化する可能性があるため]

《解説》

- (1) 脊髄損傷患者は凝固能が亢進しており、血栓症の合併が多く、適切な治療をする必要があるため設定しました。
- (2) ステミラック注が持つ免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性が完全には否定できないため設定しました。
- (3) ステミラック注が持つ免疫調節作用や分泌される因子の作用等により、癌の既往歴のある患者において再発等を引き起こす可能性を完全には否定できないため設定しました。
- (4) 末梢血及び骨髄液の採取により、貧血を発症、又は増悪させる可能性があるため設定しました。
- (5) 末梢血及び骨髄液の採取により、出血等の合併症を起こす可能性があるため設定しました。
- (6) 骨髄の採取時及び製造工程において微量ではありますが抗生物質及び動物由来原料を使用しており、アレルギー素因のある患者に対して、ショックやアナフィラキシーを起こす危険性があるため設定しました。
- (7) 使用経験がなくデータはありませんが、脊髄に重大な影響を及ぼす疾患群であり、ステミラック注の投与により容態が悪化する可能性が否定できないため設定しました。
- (8) (9) 末梢血及び骨髄液の採取により、患者の容態が悪化する可能性があるため設定しました。

重要な基本的注意

- (1) 末梢血又は骨髓液を採取しても、製品が品質規格を満たさない等の理由により、本品を投与できない可能性がある。
- (2) 担癌患者は、本品の投与により腫瘍を増悪させる可能性があるため、治療上の有益性と危険性を考慮した上で、慎重に使用の適否を判断すること。
- (3) 細胞製剤の静脈内投与時のリスクとして、肺塞栓、血栓形成等の発生が報告されているため、投与中及び投与終了後は、呼吸状態やバイタルサイン等の観察を継続して行い、呼吸状態の悪化やバイタルサインの異常等が確認された場合は、直ちに投与を中止する、又は適切な処置を行うこと。
- (4) 脊髄損傷患者は自律神経系の障害によりバイタルサインが不安定なため、末梢血又は骨髓液の採取時及び採取後はバイタルサインなど患者の状態を十分に観察し、異常が確認された場合には適切な処置を行うこと。
- (5) 末梢血の採取によって患者に極度の貧血や低血圧が生じることがあるので、採取にあたっては患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 小児では、骨髓液採取後に腸骨骨髓炎や敗血症性ショックの発生が報告されているため、予防的な抗生剤の投与を検討すること。
- (7) 本品は、ペニシリン、ストレプトマイシン及び動物由来の原料を用いて製造されており、投与後にアナフィラキシー等の過敏症状を起こす可能性があるため、投与後のアナフィラキシー等を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (8) 本品の投与によりアレルギー反応の発生が予想される場合は、抗アレルギー薬、及び抗炎症薬等の投与を検討すること。
- (9) 本品はヒト・動物由来の原料を用いて製造している。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト・動物由来の原料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないことから、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (10) 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にのみ投与すること。
- (11) 本品は、臨床試験において、受傷後54日以内に投与した経験しかない。〔臨床成績〕の項参照

《解説》

- (1) 細胞が増殖しないなどの理由で製品が品質規格を満たさない場合が考えられるため設定しました。
- (2) 担癌患者への使用経験がなく、また、ステミラック注が持つ免疫調節作用や分泌される因子の作用等により、腫瘍の増悪が起こるリスクがあると考えられるため設定しました。
- (3) ステミラック注の臨床試験は限られた症例数で実施しており、塞栓症(肺塞栓)、血栓形成及び血管内溶血など、安全性に関するリスクを完全には否定できないため設定しました。
- (4) 脊髄損傷患者は自律神経系も障害されており、バイタルサインが不安定なため設定しました。
- (5) 末梢血の採取によって患者が貧血や低血圧を起こす可能性があるため設定しました。
- (6) 小児からの骨髄液採取において、腸骨骨髄炎や敗血症性ショックの発生が報告されているため設定しました。
- (7) ステミラック注は、ペニシリン、ストレプトマイシン、動物由来原料等が体内に入る可能性が否定できず、アレルギー素因のある患者がショックやアナフィラキシーを起こすおそれがあるため設定しました。
- (8) ステミラック注の投与により、アレルギー反応が発生する可能性を完全には否定できないため設定しました。
- (9) ヒト・動物由来の原料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないため設定しました。
- (10) 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、異所性組織形成が起きる可能性を完全には否定できないため設定しました。
- (11) 臨床試験における使用経験が限られているため設定しました^{*1}。

※1:国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)につきましては、P.40～43をご参照ください。

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免疫抑制剤と併用する場合は使用を慎重に検討すること。[本品が免疫調節作用を持つため]

《解説》

ステミラック注が持つ免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性が完全には否定できないため設定しました。

不具合・副作用

国内で実施した臨床試験（発現頻度等）については、「臨床成績」の項参照。

- (1) 重大な不具合・副作用
重大な副作用は見られなかった。
- (2) その他の不具合・副作用
貧血、穿刺部位疼痛

《解説》

ステミラック注の国内第Ⅱ相臨床試験（STR01-03試験）の結果に基づき設定しました*1。

ステミラック注との因果関係があると判断された有害事象は、末梢血採取に起因する貧血（2例2件）及び骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛（1例1件）であり、ステミラック注投与前に認められました。いずれも非重篤で、全例で回復が見られました。

貧血（重症度 Grade2）：発現率 11.8%（安全性解析対象 17 例中 2 例）
穿刺部位疼痛（重症度 Grade1）：発現率 5.9%（安全性解析対象 17 例中 1 例）
（有害事象の重症度 Grade は CTCAE v4.0 にて評価）

*1：国内第Ⅱ相臨床試験（STR01-03試験）につきましては、P.40～43をご参照ください。

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》

一般的注意として設定しました。

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[使用経験がなく、末梢血及び骨髄液の採取により貧血や低血圧を起こす可能性があり、また、妊婦及び胎児への影響も不明なため]
- (2) 授乳中の女性に対しては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること(非臨床試験等のデータはない)。
- (3) 小児に対しては、血液量が成人に比べて少なく、採血による貧血リスクが高いため、患者の年齢、体重、全身状態等を考慮した上で、本品の適用の可否を検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ慎重に適用する(使用経験がない)。

《解説》

- (1) 妊婦に対しての使用経験がなく、末梢血及び骨髄液の採取により貧血や低血圧を起こす可能性があり、また、妊婦及び胎児への影響も明らかではないため設定しました。
- (2) 非臨床試験等のデータはなく、ヒトでの哺乳中の児における影響が明らかではないため設定しました。
- (3) ステミラック注の国内臨床試験において小児等に対する使用経験がなく、安全性が確立していません。体重が軽い小児では、末梢血及び骨髄液の採取により貧血を発症又は増悪させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ慎重に適用することが求められるため設定しました。

その他の注意

本品の投与後、臨床検査値は投与直前より変動する可能性があるため、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、必要に応じて適切な処置を行うこと。

《解説》

ステミラック注の臨床試験は限られた症例数で実施しており、投与後の患者の状態については十分注意する必要があるため設定しました。

治療の流れ

1 患者への適用可否判断 → P.22

2 患者への事前説明と同意取得 → P.26

3 感染症検査の実施 → P.27

4 事前問い合わせと製造依頼 → P.28

感染症検査の結果、問題がないことを確認したら「事前問い合わせ」と「製造依頼」をお願いいたします。

5 治療スケジュールの検討 → P.29

末梢血及び骨髄液の採取スケジュール及び採取予定量についての計画を立てた上で、弊社と調整してください。

6 末梢血の採取 → P.32

ステミラック注の原料となる末梢血を患者本人から採取します。
通常4回に分けて、約960mLを採取します。

7 骨髄液の採取 → P.34

ステミラック注の原料となる骨髄液を患者本人から採取します。
通常50mLを1回採取します。

ステミラック注の製造

製造所に搬送された患者本人の末梢血及び骨髄液を用いて細胞を培養し、ステミラック注を製造します。

8 ステミラック注の投与 → P.36

1 患者への適用可否判断

■ 患者への適用可否判断チェックリスト

ステミラック注の使用には時間的な制約がございますので、受傷後は速やかに、下記に基づき患者への適用の可否をご判断ください。治療のスケジュールについては、P.29「治療スケジュールの検討」をご覧ください。

患者背景

診断

【脊髄損傷の原因】

外傷性脊髄損傷

非外傷性脊髄損傷

ステミラック注の適用はできません。

【ASIA 機能障害尺度 (AIS)】

A～C

D

ステミラック注の適用はできません。

ステミラック注の成分(ジメチルスルホキシド、デキストラン40、RPMI 1640)への過敏症

無

有

ステミラック注の適用はできません。

上記以外にアレルギー素因のある患者

無

有

骨髄液の採取時及びステミラック注の製造工程に、ヒト・動物由来の原料及びペニシリン、ストレプトマイシンを使用しているため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

年齢

高齢者

一般に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**慎重に適用の可否をご判断ください。**

_____ 歳

小児(15歳未満)

血液量が成人に比べて少なく採血による貧血リスクが高いため、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合にのみ、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

電子添文の解説

「使用上の注意」の詳細につきましては、P.14～20をご参照ください。

妊婦・産婦

無

有

安全性は確立していません。治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合にのみ、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

授乳中

無

有

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、**授乳の継続又は中止を検討してください。**

感染症

無

有

ステミラック注の免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性を完全には否定できないため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

なお、以下の感染症につきましては、P. 27「感染症検査の実施」をご参照ください。

- ・ B型肝炎ウイルス (HBV)
- ・ C型肝炎ウイルス (HCV)
- ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV)
- ・ ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1)
- ・ パルボウイルス B19 (PVB19)
- ・ 梅毒トレポネーマ (TP)

低体重、貧血

無

有

末梢血及び骨髓液の採取により、患者に極度の貧血や低血圧が生じることがあり、患者の容態が悪化する可能性があるため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

血液凝固能が亢進している

無

有

脊髄損傷患者では凝固能が亢進しており、血栓症の合併が多いため、**慎重に適用の可否をご判断いただき、必要に応じて適切な治療を並行して実施してください。**

患者への適用可否判断

血圧コントロールができない(収縮期140mmHg以下、拡張期90mmHg以下にコントロールできない)

無

有

末梢血及び骨髄液の採取により、出血等の合併症を起こす可能性があるため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

低血圧

無

有

脊髄損傷患者は自律神経系も障害されており、末梢血及び骨髄液の採取によりバイタルサインが不安定になる可能性があるため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

全身状態が極めて不良(内分泌代謝疾患、循環器疾患、呼吸器系疾患、消化器系疾患、重度の多発性外傷、多臓器障害等)

無

有

末梢血及び骨髄液の採取により、患者の容態が悪化する可能性があるため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

重度の頭蓋内病変、主要血管の高度狭窄、解離性大動脈瘤、強い動脈硬化性変化や重度の石灰化等

無

有

末梢血及び骨髄液の採取により、患者の容態が悪化する可能性があるため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

重度の脊髄・脊椎疾患(骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形、脊髄空洞症等)

無

有

脊髄に重大な影響を及ぼす疾患群であり、ステミラック注の投与により容態が悪化する可能性が否定できないため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

悪性腫瘍

無

併存

ステミラック注が持つ免疫調節作用や分泌される因子の作用等により、腫瘍の増悪を引き起こす可能性があるため、治療上の有益性と危険性を考慮した上で**慎重に適用の可否をご判断ください。**

既往

ステミラック注が持つ免疫調節作用や分泌される因子の作用等により、癌の再発等を引き起こす可能性を完全には否定できないため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

他剤との併用

弱毒生ワクチン

無

有

ステミラック注が持つ免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性を完全には否定できないため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

免疫抑制剤

無

有

ステミラック注が持つ免疫調節作用により、感染症の発現及び増悪を生じさせる可能性を完全には否定できないため、**慎重に適用の可否をご判断ください。**

■ 患者への適用可否判断に関する注意事項

(1) 骨髄液の採取量 (最低必要量) について

骨髄液の標準採取量は50mLですが、最低必要量は、弊社の製造上の適用基準である20mLです。
これを下回る場合、ステミラック注の製造を進めることができません。

(2) 末梢血の採取量について

末梢血については、目安となる標準総採取量は約960mLです (総採取量が1,000mLを超えないようにご注意ください)。また、960mLの採血が困難と予想される場合には、個別に相談が必要となります。

→P.30「末梢血及び骨髄液の採取スケジュール」をご参照ください。

(3) 小児における骨髄液採取時のリスクについて

- 小児では、骨髄液採取後に腸骨骨髄炎、敗血症性ショックの発生が報告されているため、予防的な抗生剤 (抗菌薬) の投与を検討する等、**適用時には十分留意してください。**
- 小児から骨髄液を採取する場合、成人に比べて腸骨稜の厚さが薄く、腸骨を貫通するリスクが高いため、**慎重に採取してください。**

(4) 間葉系幹細胞投与のリスクについて

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、異所性組織形成が現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にのみ投与してください。

2 患者への事前説明と同意取得

ステミラック注による治療を開始する前に、患者やその家族に対し、必ず本治療法やステミラック注の有効性及び安全性、ステミラック注の使用において起こり得るリスク、その他、ステミラック注の適正な使用のために必要な事項について説明を行い、文書による同意を得てから治療を開始してください。

患者及び家族への説明に関しては、同意説明文書に従い、下記の内容に留意して実施してください。

本治療法について：

- ステミラック注に関する臨床成績は限られていること、それを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めたステミラック注の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書による同意を取得した上で治療が適用されること。
- ステミラック注の主構成体の成分は、末梢血及び骨髄液から製造する自己骨髄由来の間葉系幹細胞であり、ステミラック注の製造にあたって患者本人の末梢血及び骨髄液の採取を行うこと。
- 末梢血や骨髄液を採取しても、製造された製品が品質規格を満たさない等の理由により、ステミラック注を投与できない可能性があること。
- 患者の適格性確認として規定するウイルス等への感染の有無を検査した上で、医師の診断により治療の適否が判断されること。
- ステミラック注の臨床試験においては、受傷後54日以内に投与した経験しかないこと。

副作用のリスクについて：

- ステミラック注の製造においては、標準的に1か月以内の期間に複数回に分けて、標準総採取量約960mLの末梢血採取が必要であり、体重の軽い患者（特に小児）や貧血の患者は血液量が少ないため、貧血や低血圧等のリスクが高いこと。
➡P.30「末梢血及び骨髄液の採取スケジュール」をご参照ください。
- ステミラック注はヒト・動物由来の原料を使用しており、感染性伝播のリスク及びアナフィラキシー等の過敏症状のリスクを完全には否定できないこと。
- 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、治療が適用されること。
- 起こり得る副作用について患者又は家族が理解し、症状が発現した場合には速やかに担当医師に伝える必要があること。
➡P.38～39「注意を要する不具合・副作用」及び、別途ご用意しております患者向け資材「ステミラック注の治療を受けられる患者さんへ」をご参照ください。

電子添文の解説

「使用注意(次の患者には慎重に適用すること)」「重要な基本的注意」「不具合・副作用」の詳細につきましては、P.14～18をご参照ください。

3 感染症検査の実施

ステミラック注は、原料である患者本人の末梢血や骨髄液に病原体が含まれていないことが必要です。そのため、弊社の製造上の適用基準として下記のとおり規定していますので、[感染症検査チェックリスト](#)に基づき感染症検査の実施をお願いいたします。

感染症検査チェックリスト

B型肝炎ウイルス (HBV)

- | | | | |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ・ HBc 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
| ・ HBe 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
| ・ HBe 抗原 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
| ・ HBs 抗原 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |

C型肝炎ウイルス (HCV)

- | | | | |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ・ HCV 抗原 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|

ヒト免疫不全ウイルス (HIV)

- | | | | |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ・ HIV-1 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
| ・ HIV-2 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |

ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1)

- | | | | |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ・ HTLV-1 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|

パルボウイルス B19 (PVB19)

- | | | | |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ・ パルボウイルス B19 IgM 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | ステミラック注の適用はできません。 |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|

梅毒トレポネーマ (TP)

- | | | | |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| ・ TP 抗体 | <input type="checkbox"/> 陰性 | <input type="checkbox"/> 陽性 | 患者の容態を確認した上で、有益性と危険性の観点からステミラック注の適用可否をご判断ください。 |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--|

4 事前問い合わせと製造依頼

患者への適用可否判断、同意取得及び感染症検査の結果より治療可能と判断された場合は、以下の流れで「事前問い合わせ」と「製造依頼」をお願いいたします。

事前問い合わせ

- ①ステミラック注の適用が可能と判断できましたら、弊社に「事前問い合わせ」を行ってください。
- ②製造の可否を弊社からご連絡いたします。

製造依頼

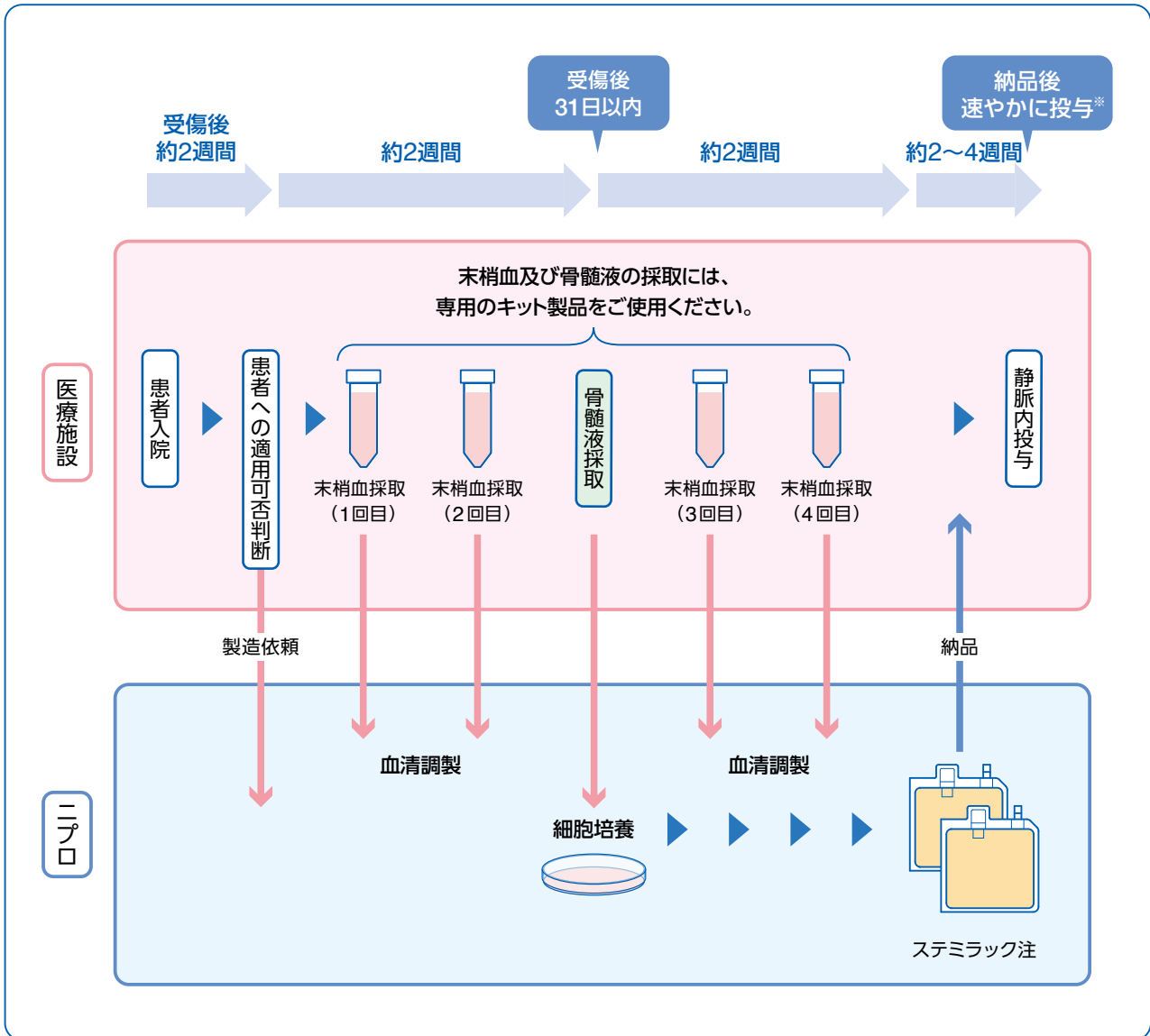
- ③製造可能の連絡を受理されましたら、速やかにステミラック注の「製造依頼」をしてください。

副構成体の発注

- ④末梢血及び骨髄液の採取日に間に合うように、採血キット及び骨髄採取キットを卸売販売業者に発注してください。

5 治療スケジュールの検討

■ ステミラック注の標準的な治療スケジュール



*ステミラック注は臨床試験において、受傷後54日以内に投与した経験しかありません。

治療スケジュールの検討

■ 末梢血及び骨髄液の採取スケジュール

下記スケジュールを参考に、末梢血及び骨髄液の採取スケジュールを検討してください。

検討後、弊社と採取日及び採取量の調整をお願いいたします。ただし、製造スケジュールの都合上、採取日はご希望に沿えない場合もあります。

採取日が確定後、委託搬送業者より専用の原料搬送ボックスが納品されます。採取スケジュールの調整は、適用可否をご判断後、速やかに実施してください。

標準的な採取量と採取スケジュール

- 末梢血の採取：1回あたり400mL、総採取量1,000mLを超えないようにご注意ください。
 <標準採取例> 1回あたり240mL (40mL×6本)、
 間隔をあけて合計4回実施(総採取量960mL)
 (下図「標準的な採取スケジュール」参照)
 採取量及び採取回数は目安であり、患者の容態(貧血や発熱等)に合わせて調整してください。
- 骨髄液の採取：標準採取量は、50mL (5mL×10本) です。
- 末梢血及び骨髄液の搬送：採取した末梢血及び骨髄液は、各原料採取記録書に採取量を記載した上で、委託搬送業者に引き渡してください。

※採取当日の患者の体調等により、末梢血及び骨髄液が予定した採取量に満たない場合があります。その場合は、その旨を各原料採取記録書に記載した上で、委託搬送業者に引き渡してください。

標準的な採取スケジュール



<参考>

脊髄損傷受傷日から末梢血及び骨髄液採取、並びにステミラック注投与までに要した日数(治験時※)

治験実績	脊髄損傷受傷からの日数(day)						
	末梢血採取①	末梢血採取②	骨髄液採取	末梢血採取③	末梢血採取④	末梢血採取⑤	ステミラック注投与
例1	12	15	19	22	26	29	49
例2	17	21	25	28	39	—	53
例3	16	20	22	26	33	—	51

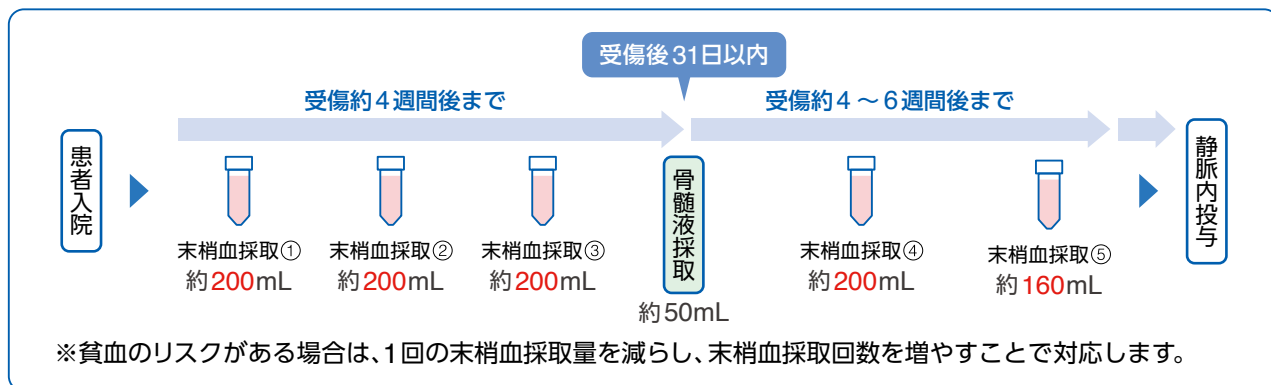
※国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)【医師主導治験】

標準量の採取が難しい場合

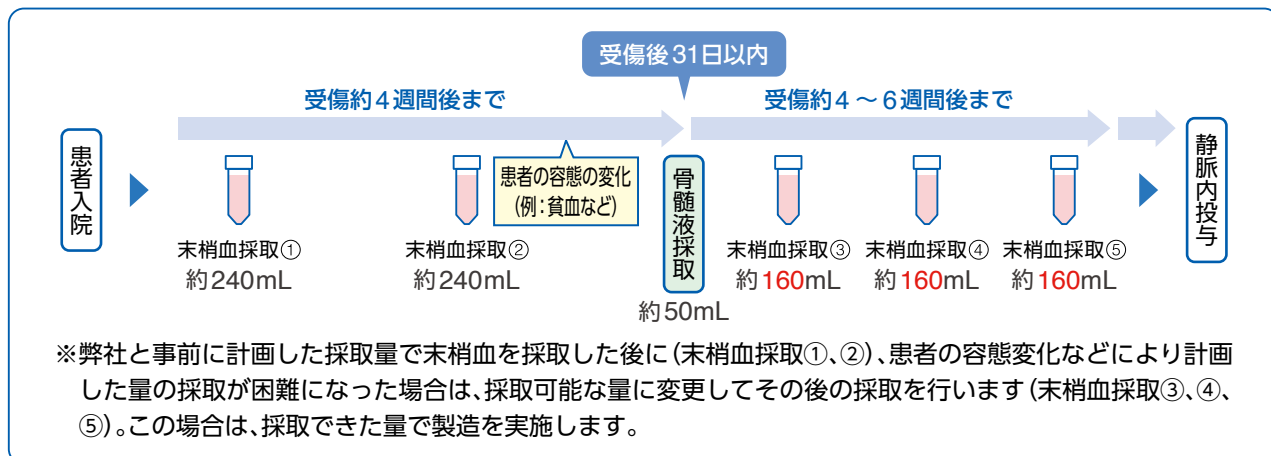
体重が軽い患者(特に小児)、貧血の患者、全身状態が極めて不良な患者等は、末梢血及び骨髓液の採取により容態が悪化するおそれがあります。

- 末梢血採取にあたっては、1回の末梢血採取量を減らし採取回数を増やす等、採取スケジュールを入念に立てて慎重に採取してください。
なお、標準総採取量(約960mL)を採取できない場合は、個別に相談が必要となりますので、弊社にご連絡ください。
- 骨髓液採取にあたっては、標準量(50mL)の採取が難しい場合には、20mL以上を採取してください。
最低必要量20mLを下回る場合は、ステミラック注の製造ができません。

体重が軽い等貧血のリスクがある場合の例



途中で採取スケジュールを変更する場合の例



6 末梢血の採取

末梢血の採取作業は、患者の容態に影響を及ぼすだけでなく、ステミラック注の無菌性や品質に影響し、有効性・安全性に関わります。1回の採取量や採取回数をご検討の上、下記の注意事項を確認し、慎重に実施してください。

《注意》

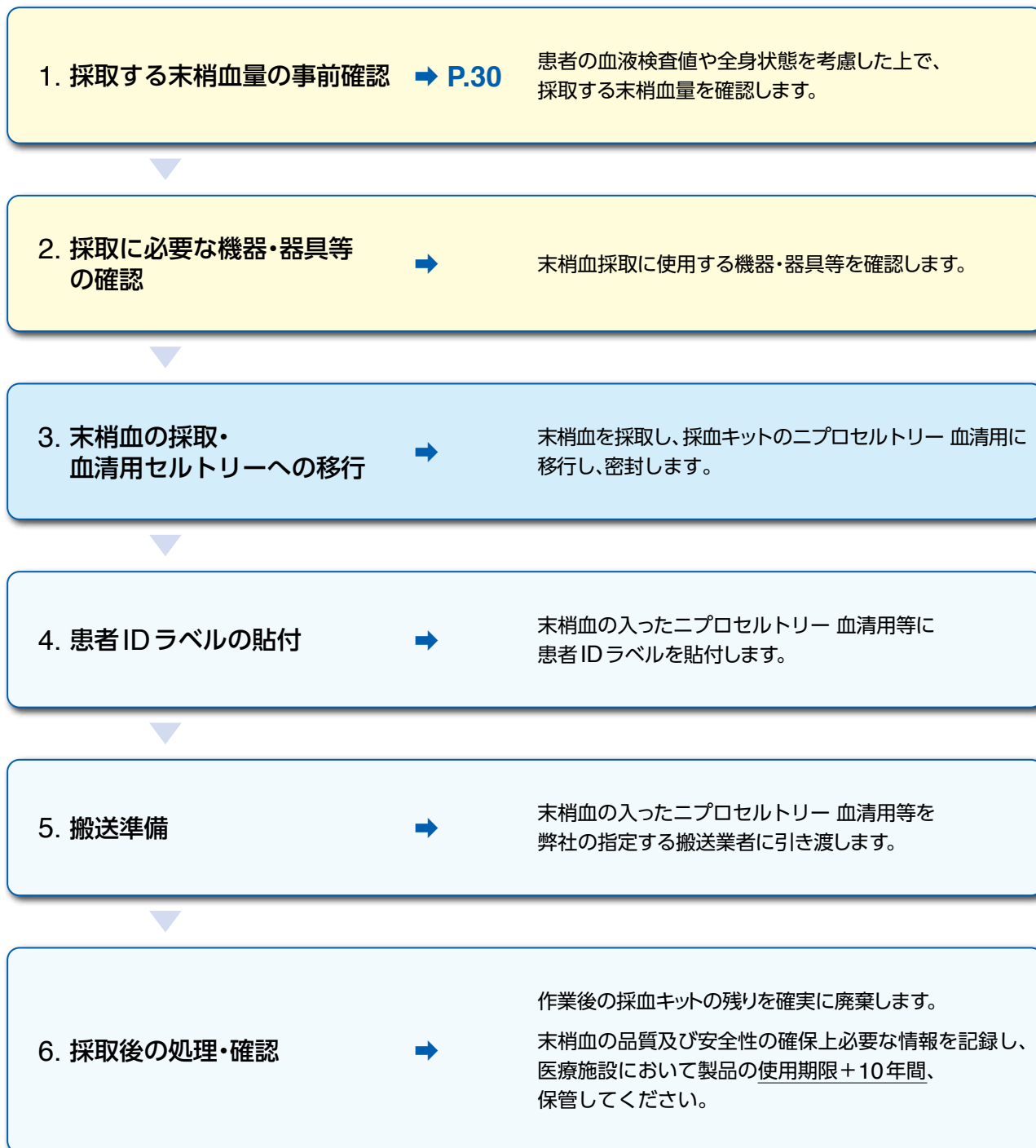
- 末梢血の採取は、末梢血の採取に関する十分な経験を持つ医師が実施してください。
- 採取された末梢血は細胞培養に使用しますので、清潔な環境下で採取する等、採血時の汚染（コンタミネーション）を避けるよう注意してください。
- 採血キットの包装に破損、又は内容物に破損等の異常が認められる場合は使用せず、弊社及び卸売販売業者にご連絡ください。また、未使用であっても一度開封したものは使用しないでください。
- 末梢血の採取にあたっては、バイタルサイン等、患者の状態を十分に観察してください。
- 末梢血は、採取後速やかに委託搬送業者へ引き渡してください。

《末梢血採取記録に関する注意》

ステミラック注の原料として、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、**採取日の患者の診療記録（電子カルテ等）**を、医療施設において製品の**使用期限+10年間**、保管してください[†]。

†：生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）及び再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成26年厚生労働省令第93号）に基づくものです。

■ 末梢血採取の流れ



7 骨髓液の採取

骨髓液の採取作業は、患者の容態に影響を及ぼすだけでなく、ステミラック注の無菌性や品質に影響し、有効性・安全性に関わります。下記の注意事項を確認し、慎重に実施してください。

《注意》 ●：末梢血採取と共通の注意事項です。

- 抗凝固剤や抗血小板剤による治療を実施している患者本人から骨髓液を採取する際には、穿刺部の出血等のリスクがありますので、必要に応じて治療を一時休止し、穿刺後も圧迫止血を十分に行う等、患者の容態に留意してください。
- 骨髓液の採取は、骨髓液の採取に関する十分な経験を持つ医師が実施してください。
- 採取された骨髓液は細胞培養に使用しますので、清潔な環境下で採取する等、採取時の汚染(コンタミネーション)を避けるよう注意してください。
- 骨髓採取キットの包装に破損、又は内容物に破損等の異常が認められる場合は使用せず、弊社及び卸売販売業者にご連絡ください。また、未使用であっても一度開封したものは使用しないでください。
- 骨髓液の採取にあたっては、バイタルサイン等、患者の状態を十分に観察してください。
- 小児から骨髓液を採取する場合、腸骨稜の厚さが成人に比べて薄く、腸骨を貫通するリスクが高いため、慎重に作業を実施してください。
- 小児の骨髓液採取において腸骨骨髓炎や敗血症性ショックの発生が報告されているため、予防的な抗生剤(抗菌薬)の投与を検討してください。
- 骨髓液は、採取後速やかに委託搬送業者へ引き渡してください。
- 骨髓穿刺が原因の疼痛が発生した場合は、必要に応じて鎮痛薬の投与等、適切な処置を行ってください。

《骨髓液採取記録に関する注意》

ステミラック注の原料として、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、①採取に関わる同意文書・採取日の患者の診療記録・感染症検査結果(電子カルテ等)及び②倫理委員会等の審議結果(実施している場合)を、医療施設において製品の使用期限+10年間、保管してください[†]。

[†]：生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)及び再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成26年厚生労働省令第93号)に基づくものです。

■ 骨髓液採取の流れ



8 ステミラック注の投与

ステミラック注の投与作業は、患者の容態に影響を及ぼす可能性があるだけでなく、ステミラック注の無菌性や品質に影響し、有効性・安全性に関わります。下記の注意事項を確認し、慎重に実施してください。

《注意》

投与前:

- ステミラック注の融解、調整、投与は、事前にステミラック注に関する講習会を修了した医師が実施してください。
- 投与を実施する前に、ステミラック注のラベルに表示されている内容(患者氏名、生年月日、施設名、診療科、主治医)と患者本人を必ず照合してください。
- ステミラック注のバッグに破損等の異常が認められる場合は、使用しないでください。

投与时:

- ステミラック注の許容投与細胞数(最大投与量)は、体重1kgあたり 3.34×10^6 個です。患者の体重を確認して、用法・用量を守ってご使用ください。
- ステミラック注は、37℃で融解した後、直ちに投与を開始してください。また、融解後1時間以内に投与を完了してください。なお、ステミラック注が2バッグある場合は、必ず1バッグの投与作業を終了してから、次のバッグの融解及び投与作業を実施してください。
- ステミラック注の流量は、**1.0mL/分を超えない速度**で投与してください。
- 一般的に、細胞の静脈内投与時のリスクとして、塞栓症(肺塞栓)、血栓形成等の発生が報告されているため、呼吸状態の悪化やバイタルサインの異常等が確認された場合は、直ちに投与を中止してください。また、患者に対して適切な処置をしてください。
- ステミラック注の投与によりアレルギー反応の発生が予想される場合は、抗アレルギー薬及び抗炎症薬等を予防的に投与することを検討してください。また、投与後にアレルギー反応が発生した場合には、適切に処置してください。

■ 投与の流れ



注意を要する不具合・副作用

ステミラック注の国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) において、重篤な有害事象は認められていませんが、本治療と因果関係のある有害事象として「貧血」と「穿刺部位疼痛」が認められたため、これらについて注意を要する副作用として設定しています。

1. 貧血

- 末梢血及び骨髓液の採取時に、貧血が発生することがあります。
- 採取にあたっては、患者の状態を十分に観察し、容態に留意してください。
- 小児や体重の軽い患者等、血液量の少ない患者は、末梢血採取による貧血リスクが高いため、慎重に適用してください。

《発現状況》

国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験: 脊髄損傷患者に対する静脈内投与非盲検試験) の安全性解析対象 17 例において、末梢血採取に起因する貧血が 2 例に認められました。いずれも重症度は Grade 2 でした。

《発現リスクが高いと考えられる患者》

- ・ 小児や体重が軽い等、血液量の少ない患者
- ・ 交通事故等で出血を伴う重度の外傷を負った患者
- ・ 外科手術を実施した患者
- ・ 貧血の既往のある患者

国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) の試験概要及び安全性につきましては、P.40～43 をご参照ください。

電子添文の解説

「不具合・副作用」の詳細につきましては、P.18 をご参照ください。

2. 穿刺部位疼痛

- 骨髄液の採取時に、穿刺部位疼痛が発生することがあります。
- 採取にあたっては、患者の状態を十分に観察し、容態に留意してください。

《発現状況》

国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験: 脊髄損傷患者に対する静脈内投与非盲検試験) の安全性解析対象 17 例において、骨髄液採取に起因する穿刺部位疼痛が 1 例に認められました。重症度は Grade1 でした。

■ 国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) [医師主導治験]

承認時評価資料 ニプロ (株) : 社内資料 国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験)

1. 試験概要

目的	脊髄損傷患者を対象に、ステミラック注の安全性と有効性を確認する。
試験デザイン	非盲検非対照試験
対象	<p>外傷性脊髄損傷患者</p> <p>有効性解析対象集団 13例</p> <p>ASIA 機能障害尺度 (AIS) : A群 6例、B例 2例、C群 5例</p> <p>安全性解析対象集団 17例</p> <p>《主な組入基準》</p> <p>(1) 脊髄損傷受傷後、14日以内である (末梢血及び骨髄液の採取前)。</p> <p>(2) 脊髄の主な損傷部位が頸髄である。</p> <p>(3) AISのA～Cに分類される (末梢血及び骨髄液の採取前及びステミラック注投与前)。</p> <p>(4) 脊髄損傷受傷後、54日以内にステミラック注投与が可能である。</p>
投与方法	<p>● 用量</p> <p>自己骨髄由来の間葉系幹細胞 (MSC) として1回 $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$ 個 (最大投与量は体重1kgあたり 3.34×10^6 個) を、1患者あたり1回投与までとする。ステミラック注の最大投与量は40mLとする。</p> <p>● 投与方法</p> <p>製造されたステミラック注を融解後、速やかに約30分以上かけて点滴で静脈内投与する。ステミラック注投与前中後にかけて生理食塩液も同時に投与する。</p>
評価項目	<p>● 主要評価項目</p> <p>脊髄損傷受傷後220±14日目において、A、B、C各群及び全群で以下の評価を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AISが投与直前 (投与7日以内) から1段階以上改善した患者の割合 <p>● 副次評価項目</p> <p>脊髄損傷受傷後220±14日目において、A、B、C各群及び全群で以下の評価を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AISが投与直前から2段階以上改善した患者の割合 ・ISCSI-92の各項目 (運動機能/表在触覚/ピン痛覚) の値及び合計値の投与直前からの変化量 ・SCIM-Ⅲの合計値の投与直前からの変化量 <p>● 安全性評価項目</p> <p>試験期間 (脊髄損傷受傷後220日目まで) に発現した全ての有害事象の発現割合</p>
統計手法	<p>主要評価項目については χ^2 検定を行い、群別及び全群における改善割合とスコア法による95%信頼区間の推定を行う。</p> <p>副次評価項目については、AISが2段階以上改善した患者の割合に関する χ^2 検定を行い、群別及び全群における改善割合とスコア法による95%信頼区間を算出する。また、ISCSI-92の各項目 (運動機能/表在触覚/ピン痛覚) の値及び合計値、SCIM-Ⅲの合計値についての脊髄損傷受傷後220日目 (±14日目) における投与直前からの平均変化量と95%信頼区間の推定を行う。</p>

2. 有効性

主要評価項目

脊髄損傷患者13例(AIS:A群6例、B群2例、C群5例)にステミラック注を投与し、脊髄損傷受傷後220±14日目に評価を行ったところ、AISが投与直前から1段階以上改善した患者の割合は、AIS A群では6例中5例、B群では2例中2例、C群では5例中5例であり、全13例中12例で改善が認められた。

AISが1段階以上改善した患者の割合(脊髄損傷受傷後220±14日目)

投与直前の AIS (投与7日以内)	1段階以上改善 例数 / 解析対象例数(患者の割合)	95% 信頼区間
A (n=6)	5 / 6例	43.7 ~ 97.0%
B (n=2)	2 / 2例	34.2 ~ 100.0%
C (n=5)	5 / 5例	56.6 ~ 100.0%
全例(A+B+C) (n=13)	12 / 13例(92.3%)	66.7 ~ 98.6%

副次評価項目

脊髄損傷受傷後220±14日目において、AISが投与直前から2段階以上改善した患者の割合は、AIS A群では6例中2例(いずれもAIS AからCへの改善)、B群では2例中1例(AIS BからDへの改善)であり、計3例であった。

AISが2段階以上改善した患者の割合(脊髄損傷受傷後220±14日目)

投与直前の AIS (投与7日以内)	2段階以上改善 例数 / 解析対象例数(患者の割合)	95% 信頼区間
A (n=6)	2 / 6例	9.7 ~ 70.0%
B (n=2)	1 / 2例	9.5 ~ 90.6%
C (n=5)	0 / 5例	0.0 ~ 43.5%
全例(A+B+C) (n=13)	3 / 13例(23.1%)	8.2 ~ 50.3%

ステミラック注の承認された用法及び用量又は使用方法は、本項で紹介する国内第Ⅱ相臨床試験(STR01-03試験)の結果をふまえて設定された経緯があることから、本臨床試験におけるステミラック注の投与方法は承認内容と一部異なる部分があります。

【用法及び用量又は使用方法】(一部抜粋)

2. 本品を患者に適用する際に行う事項

自己骨髄間葉系幹細胞として1回 0.5×10^8 個~ 2.0×10^8 個(最大投与量は体重1kgあたり 3.34×10^6 個)を、生理食塩液で3倍以上に希釈しながら、本品の流量0.7~1.0mL/分を目安に点滴静注する。

臨床試験の成績

AIS A～C群の投与直前から脊髄損傷受傷後220±14日目におけるISCSI-92(運動機能/表在触覚/ピン痛覚)の変化量及び合計値は、以下のとおりであった。

ISCSI-92の各項目の値及び合計値の変化量(脊髄損傷受傷後220±14日目)

投与直前の AIS (投与7日以内)		項目	投与直前からの変化量 Mean±SD	95% 信頼区間
A	(n=6)	運動機能得点	6.5 ± 7.4	-1.3 ~ 14.3
		表在触覚得点	21.7 ± 12.1	9.0 ~ 34.3
		ピン痛覚得点	18.8 ± 15.4	2.7 ~ 35.0
		合計値	47.0 ± 33.0	12.3 ~ 81.7
B	(n=2)	運動機能得点	32.0 ± 35.4	-285.7 ~ 349.7
		表在触覚得点	24.5 ± 33.2	-274.1 ~ 323.1
		ピン痛覚得点	25.5 ± 30.4	-247.7 ~ 298.7
		合計値	82.0 ± 99.0	-807.4 ~ 971.4
C	(n=5)	運動機能得点	45.8 ± 8.3	35.5 ~ 56.1
		表在触覚得点	14.2 ± 15.4	-4.9 ~ 33.3
		ピン痛覚得点	11.2 ± 14.3	-6.6 ~ 29.0
		合計値	71.2 ± 26.7	38.0 ~ 104.4
全例(A+B+C)	(n=13)	運動機能得点	25.5 ± 22.6	11.9 ~ 39.2
		表在触覚得点	19.2 ± 15.8	9.7 ~ 28.8
		ピン痛覚得点	16.9 ± 16.5	7.0 ~ 26.9
		合計値	61.7 ± 41.5	36.6 ~ 86.8

AIS A～C群の投与直前から脊髄損傷受傷後220±14日目におけるSCIM-Ⅲの変化量及び合計値は、以下のとおりであった。

SCIM-Ⅲの合計値の変化量(脊髄損傷受傷後220±14日目)

投与直前の AIS (投与7日以内)		投与直前からの変化量 Mean±SD	95% 信頼区間
A	(n=6)	3.3 ± 3.1	0.1 ~ 6.6
B	(n=2)	9.5 ± 10.6	-85.8 ~ 104.8
C	(n=5)	62.8 ± 22.8	34.5 ~ 91.1
全例(A+B+C)		27.2 ± 32.4	7.6 ~ 46.7

3. 安全性

有害事象の発現頻度

有害事象は、ステミラック注投与前では17/17例(100%)、ステミラック注投与後では13/13例(100%)に認められ、有害事象の総数は362件(ステミラック注投与前200件、ステミラック注投与後162件)であった。

主な有害事象の発現頻度

主な有害事象は、ステミラック注投与前では尿路感染12例(70.6%)、接触皮膚炎11例(64.7%)、体重減少10例(58.8%)、皮膚乾燥8例(47.1%)、ステミラック注投与後では紅斑、接触皮膚炎、筋痙縮がいずれも5例(38.5%)、薬物性肝障害、脂漏性皮膚炎、皮下出血がいずれも4例(30.8%)に認められた。

ステミラック注投与後に新たに発現した有害事象で発生頻度が20%を超えるものは、皮下出血4例(30.8%)、脂漏性皮膚炎4例(30.8%)、転倒3例(23.1%)の3事象であった。また、ステミラック注投与前に20%未満で発現していたがステミラック注投与後に20%以上発現したものは、皮膚剥脱3例(23.1%)、過剰肉芽組織3例(23.1%)の2事象であった。

副作用(ステミラック注との因果関係あり)

ステミラック注との因果関係があると判断された有害事象は、末梢血採取に起因する貧血(2例2件、重症度Grade2)及び骨髓液採取に起因する穿刺部位疼痛(1例1件、重症度Grade1)であり^{*1}、いずれも重篤な有害事象には該当しなかった。本試験の観察期間中、死亡例は認められなかった。

※1:有害事象の重症度GradeはCTCAE v4.0にて評価

参考資料

(1) ASIA 機能障害尺度 (AIS)

脊髄損傷後の神経症候を総合的に評価する代表的な指標として AIS と ISCSCI-92* があり、神経症候として現出する機能障害を評価できる。また、実質的な機能障害の評価指標である SCIM-Ⅲ は、脊髄損傷に特化した指標として開発され、脊髄損傷患者にとって重要な課題である呼吸管理、褥瘡予防、屋外移動や乗用車への移乗などの評価項目がある。

以上のことから、ステミラック注の国内第Ⅱ相臨床試験 (STR01-03 試験) では、神経症候の指標として AIS 及び ISCSCI-92 を、機能障害の指標として SCIM-Ⅲ を設定した。

※ステミラック注の臨床試験では ISCSCI-92 (1992年改訂版) が用いられました。本指標は 2019年7月現在、ISNCSCI (2019年改訂版) として発行されています。

AIS (ASIA 機能障害尺度)

尺度	詳細	
A	完全麻痺 Complete	仙髄節 S4-5 において知覚・運動機能が完全に喪失している。
B	不全麻痺 Sensory Incomplete	仙髄節 S4-5 を含む神経学的損傷レベルより下位において運動機能は完全喪失しているが、知覚機能*は残存している。 ※S4-5の触覚、ピン痛覚、又は深部肛門内圧
C	不全麻痺 Motor Incomplete	神経学的損傷レベルより下位に運動機能が残存しているが、主要筋群の半数以上が筋力3未満である。 最尾側の仙髄節に運動機能が残存し肛門随意収縮が可能である、又は知覚不全の基準*を満たす。 ※触覚、ピン痛覚、又は深部肛門内圧により最尾側の仙髄節 S4-5 に知覚機能が残存している。
D	不全麻痺 Motor Incomplete	神経学的損傷レベルより下位に運動機能が残存し、主要筋群の半数以上が筋力3以上である。
E	正常 Normal	全ての領域で知覚・運動機能は正常である。

筋機能グレード

尺度	詳細
0	筋収縮が認められない
1	筋収縮は見られるが、関節は動かせない
2	重力を除けば、関節可動域全域にわたって動かせる
3	重力に抗して、関節可動域全域にわたって動かせる
4	いくらか抵抗を加えても、重力に抗して関節可動域全域にわたって動かせる
5	強い抵抗を加えても、重力に抗して関節可動域全域にわたって動かせる (正常)
NT	評価できないもの (固定、判定ができないほどの激痛、四肢の切断、又は正常運動域の 50% 超の拘縮などによる)

©2019 American Spinal Injury Association. Reprinted with permission.

AIS : American Spinal Injury Association impairment scale

ISCSCI-92 : International Standards for neurological and functional Classification of Spinal Cord Injury -1992 version

SCIM-Ⅲ : Spinal Cord Independence Measure Ⅲ

(2) ISCSCI-92 (脊髄損傷の神経学的及び機能分類に関する国際標準-1992年改訂版)

《運動機能スコア》

運動機能では、C5～T1、L2～S1の脊髄節を代表する主要筋群のMMTを合計して計算する。従って、運動機能スコアは、右と左半身50点ずつを加算して正常100点となる。

《知覚機能スコア》

知覚機能では、C2～S4-5の28髓節の知覚を代表する主要知覚部位のピン痛覚と触覚を消失=0、鈍麻=1、正常=2で採点し合計する。それぞれ正常で112点である。

- **ピン痛覚** 患者に目隠しをして、安全ピンを用いて鋭(ピン先:チクツと感じますか?)及び鈍(ピン頭部:まるく感じますか?)と感じるか質問する。これにより「正常」、「鈍麻」、「消失」と評価する。
- **触覚** 筆あるいは綿花を用いて行う。皮膚に軽く触れてなで、感じるかどうか質問する。これにより「正常」、「鈍麻」、「消失」と評価する。

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

MOTOR
KEY MUSCLES

C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
T1	
T2	
T3	
T4	
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	
T12	
L1	
L2	
L3	
L4	
L5	
S1	
S2	
S3	
S4-5	

Elbow flexors
Wrist extensors
Elbow extensors
Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
Finger abductors (little finger)

0 = total paralysis
1 = palpable or visible contraction
2 = active movement, gravity eliminated
3 = active movement, against gravity
4 = active movement, against some resistance
5 = active movement, against full resistance
NT = not testable

Hip flexors
Knee extensors
Ankle dorsiflexors
Long toe extensors
Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No)

TOTALS: MOTOR SCORE (MAXIMUM) (50) (50)

SENSORY
KEY SENSORY POINTS

0 = absent
1 = impaired
2 = normal
NT = not testable

LIGHT TOUCH R L
PIN PRICK R L

Any anal sensation (Yes/No)

TOTALS: PIN PRICK SCORE (MAXIMUM) (56) (56) LIGHT TOUCH SCORE (MAXIMUM) (56) (56)

NEUROLOGICAL LEVEL

The most caudal segment with normal function

COMPLETE OR INCOMPLETE?

Incomplete - presence of any sensory or motor function in lowest sacral segment

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION

Partially innervated segments

SENSORY MOTOR R L

This form may be copied freely but not altered without permission from the American Spinal Injury Association

Version 4
Oct 1997

©2019 American Spinal Injury Association. Reprinted with permission.

(3) SCIM-III (脊髄障害自立度評価法)

本評価方法は脊髄損傷に特化したADLの評価法として開発された。脊髄損傷患者に特有の機能評価が可能であり、リハビリテーションの成果を反映する尺度として1997年に開発されたスケールに改訂が重ねられ、現在バージョンⅢが使用されている。

各項目について点数化し、セルフケアの小計20点、呼吸と排泄管理の小計40点、移動の小計40点、総計100点で評価する。

Itzkovich M et al. Disabil Rehabil 2007; 29(24): 1926-1933.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

最新の電子添文は以下よりご確認ください。

・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ「再生医療等製品 情報検索」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>

専用アプリ「添文ナビ[®]」で以下のGS1バーコードを読み取ると、
最新の電子添文等を閲覧することができます。



製造販売 ニプロ株式会社

● 製品に関するお問い合わせ先

ステミラック注情報室

TEL : 0120-002-192

受付時間：9時～17時15分(土・日・祝日・その他弊社休業日を除く)