

承認番号	30800FZX00003000
販売開始	-

ヒト体性幹細胞加工製品
ニバドストロセル

指定再生医療等製品

アロステム[®]シート

本品は、ヒト皮下脂肪組織由来の細胞を使用しており、原材料となった皮下脂肪組織を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト皮下脂肪組織を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、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。

最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

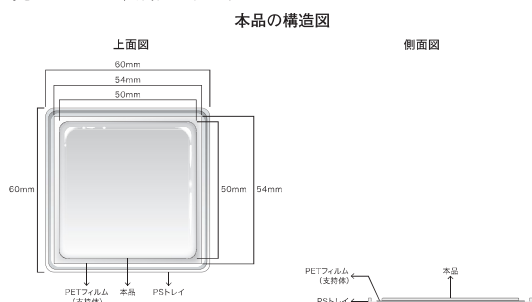
表皮水疱症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、製造販売業者が実施する講習会を修了し、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が適切と判断される症例に対して、表皮水疱症の治療に係る体制が整った医療機関において本品を使用すること。

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

本品は、皮下脂肪組織に由来する間質性血管分画から単離・培養した脂肪組織由来間葉系幹細胞（ $0.5\sim 1.5\times 10^6$ 細胞）をフィブリンゲルを支持体としてシート化し、保存液と共に容器に充てんした製品である。



本品は、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成体	脂肪組織由来間葉系幹細胞含有フィブリンゲルシート	1枚
副成分	製品保存液	5%ヒト血清アルブミン 18mL
		ジメチルスルホキシド (DMSO) 2 mL
器具	ポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム	1枚
	ポリスチレン製トレイ	1個

〈シートの寸法〉

1辺	面積
5 cm	25cm ²

〈ヒト・動物由来の成分〉

原材料	由来・使用部位
ヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞	ヒト・脂肪組織（採取国：韓国）

原材料	由来・使用部位
ヒトフィブリノーゲン	ヒト・血液（採取国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血）
ヒトトロンビン	ヒト・血液（採取国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血）
ヒト血液凝固第Ⅷ因子	ヒト・血液（採取国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血）
ウシアプロチニン	ウシ・肺
ヒト血清アルブミン	ヒト・血液（採取国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血並びに採取国：米国、採血方法：献血）
ウシ胎仔血清 (FBS)	ウシ・血液
0.25%トリプシン-ハンクス平衡塩溶液 (HBSS) Ca(-)、Mg(-)	ブタ・膵臓
抗生物質/抗真菌剤（ペニシリン・ストレプトマイシン・アムホテリシンB）	ウシ・胆汁（アムホテリシンB製造に使用）

4. 効能、効果又は性能

栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

既存の創傷治療で効果不十分であり、継続的に皮膚潰瘍が認められる難治性又は再発性の病変に対して適用すること。

6. 用法及び用量又は使用方法

通常、週1回、皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重なり合わない様に覆い、貼付する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 臨床試験において、12週を超える貼付の経験はない。治療上の有益性が認められる場合にのみ12週を超えて継続できるが、定期的に貼付継続の要否について検討し、漫然と貼付しないこと。貼付を最大12週行っても皮膚潰瘍の状態が改善しない場合、貼付を中止すること。

7.2 皮膚が閉鎖したら当該病変への貼付を終了し、次の新しい皮膚潰瘍の治療を開始すること。

7.3 臨床試験において、1回あたり16枚を超える貼付の経験はない。1回あたり16枚を超える病変を治療対象とする場

合は、有益性と危険性を慎重に評価した上で貼付すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の製造に際しては、適格性が確認されたドナーから採取する皮下脂肪組織から分離されたヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いて製造されており、製造工程において、ウシ及びブタ並びにヒト血液由来原料を用いて製造されている。安全確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト及び動物由来原材料を使用していることに起因する感染症の危険性を完全に排除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。
- ・本品の原料である脂肪組織の採取にあたっては、以下の適格性を確認している。
 - ①健康状態、既往歴、渡航歴等に係る問診。
 - ②ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトT細胞白血球ウイルス、サイトメガロウイルス、クロイツフェルト・ヤコブ病又は変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を含む伝達性海綿状脳症、ヒトパルボウイルスB19、Epstein-Barrウイルス、ウエストナイルウイルス、クルーズトリパノソーマ、梅毒、淋菌、クラミジア・トラコマチス、結核、敗血症、病原微生物が陰性であること。
 - ・製造工程において、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行っている。
- 8.2 本品は、ヒト由来の原料（脂肪組織由来間葉系幹細胞、血清アルブミン、フィブリノーゲン、トロンビン）及び動物由来の原料（ウシ血清、ウシ胆汁酸、ブタ膵臓由来トリプシン）を用いて製造されている。これらに対してアナフィラキシー反応等の過敏症を起こすおそれがあるため、貼付後のアレルギー、アナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.3 本品の使用にあたっては、製品保存液を十分に洗浄し、除去すること [15.2 参照]。
- 8.4 本品使用中に視力障害等の眼症状が認められた場合は、眼の検査を実施する等、適切に対応すること。副成分のDMSOによる眼毒性のおそれがある [15.2 参照]。
- 8.5 治療後、同一治療部位への本品の再貼付にあたっては、既に行われた本品貼付後の皮膚の状態（潰瘍面積の推移等）を確認し、本品に対する治療反応性を確認した上で、再貼付の必要性を検討すること。
- 8.6 本品の使用に際しては、製造販売業者が提供する適正使用ガイドを参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー反応）のある患者
本品の貼付により重篤なアレルギーを起こすおそれがある。
- 9.1.2 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症のある患者
本品は貼付剤であり、皮膚過敏症を起こすおそれがある。
- 9.1.3 皮膚悪性腫瘍の患者
本品の悪性腫瘍への影響は明らかでないため、皮膚悪性腫瘍が確定診断された又は疑いのある病変への貼付は避けること。
- 9.1.4 接合部型表皮水疱症及び単純型表皮水疱症の患者
臨床試験において、これらの患者への本品の使用経験はない [17.1.1 参照]。

9.5 妊婦

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る場合にのみ貼付すること。臨床試験において妊婦への本品の使用経験はない。

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

臨床試験において4歳未満の小児への本品の使用経験はない。

11. 副作用・不具合

11.2 その他の副作用

	1%以上～10%未満
その他	CRP上昇

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 本品の解凍は、貼付直前に実施し、本品の解凍完了後、60分以内を目途に貼付を終えること。
- 14.1.2 医療機関において-80℃で保存されている本品を、貼付直前に恒温槽などを用いて解凍後、滅菌手袋を装着し、本品が入ったポリスチレン製トレイを滅菌鑷子等で取り出し、恒温槽等で体温程度にあらかじめ保温しておいた生理食塩水が入ったバット等に入れ、10秒以上静置し、洗浄すること。

14.2 貼付時の注意

- 14.2.1 ワセリンなどの撥水性外用薬が使用されている場合、貼付前に撥水性外用薬を洗浄した後に本品を貼付し、本品と貼付患部との間に撥水性外用薬を介在させないこと。
- 14.2.2 強力な吸湿性能を有する創傷被覆・保護材と本品を直接接触させるような使用法を避けること。
- 14.2.3 本品を貼付したのち少なくとも48時間は本品及び非固着性ガーゼは除去せず、入浴又は貼付部位への直接シャワー等を実施しないこと。48時間を経過し貼付箇所を洗浄した以降、次回の貼付までの期間については、通常治療時と同様に入浴または直接のシャワー等を行い、一般的な処置（ワセリン、被覆保護等）を行うこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本品の製品保存液に含まれるDMSOについて、イヌ（1,100mg/kg/day以上、経口、2年間又は1,100mg/kg/day以上、経皮、118日間）、ウサギ（1,650mg/kg/day以上、経皮、26週間）、ブタ（1,650mg/kg/day以上、経皮、58週間）にDMSOを反復投与した試験において水晶体屈折率の変化、混濁等の水晶体への影響が認められた旨の報告があり¹⁾、無毒性量が得られていない。DMSOをマウスの膀胱内に投与する二段階発がん性試験において、膀胱癌の発生頻度増加が認められ、発がんプロモーション作用がある旨の報告がある²⁾。本品においては本品又はDMSOを動物に投与する毒性試験は実施されていない。

16. 体内動態

本品の体内動態を評価する臨床試験は実施していない。雌雄BALB/c-nu免疫不全マウスの筋肉内³⁾及び皮下⁴⁾にASC（脂肪組織由来間葉系幹細胞）懸濁液を単回投与した結果、投与4週間後の心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣、子宮、精巣上体及び卵巣ではヒト細胞は検出されなかった。雌雄BALB/c-nu免疫不全マウスの創傷皮膚に本品を単回及び反復貼付した結果、貼付4週間後まで貼付部位にヒト細胞が残存することが確認された。一方で、貼付後血液、脾臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、膵臓、脳、腎臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、鼠径リンパ節、精巣及び卵巣ではヒト細胞は検出されなかった⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 表皮水疱症患者に対する有効性及び安全性に関する検証的臨床試験 (EB-02)

継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域を有する表皮水疱症[栄養障害型、接合部型、単純型(重症汎発型に限る)]*患者(4歳の小児を含む日本人6例)を対象に、本品の有効性及び安全性の評価を目的とした非盲検非対照国内第Ⅲ相試験を実施した。

貼付領域に皮膚潰瘍とその周辺を含め十分に覆うように、1回当たり16枚以内、原則週1回の頻度で、最大12回貼付することとした。

有効性解析対象の6例において主要評価項目である治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する最終貼付1、3及び5週後の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は、 $-54.242 \pm 13.3863\%$ であり、統計学的に有意な潰瘍面積平均変化率の縮小が認められた($p=0.0098$)。治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する最終貼付21、23及び25週後の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は、 $-29.853 \pm 18.8147\%$ であった。貼付された6例中1例(16.7%)において副作用(CRP上昇)が認められた。

*実際に組み入れられた患者は、栄養障害型6例、それ以外の病型0例であった。

17.1.2 栄養障害型表皮水疱症患者に対する有効性及び安全性・忍容性評価臨床試験 (EB-01)

継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域を有する栄養障害型表皮水疱症患者(7歳と8歳の小児を含む日本人6例)を対象に本品の有効性及び安全性・忍容性の評価を目的とした非盲検非対照国内第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。

貼付領域に、皮膚潰瘍と潰瘍境界部の周辺を含め十分に覆うように、必要な枚数(10枚以内)を週1回の頻度で4回連続して貼付し、皮膚潰瘍部の上皮化(完全閉鎖)を認め、治験責任医師又は治験分担医師が更なる貼付は不要と判断するまで、最大8回貼付可能とした。

最終貼付5週後において主要評価項目の達成基準(個々の患者において、ベースラインから50%以上の皮膚潰瘍面積の縮小)を満たした患者は、有効性解析対象4例中2例(74.03%、66.14%縮小)であった。副次評価項目である皮膚潰瘍面積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は $-43.37 \pm 31.33\%$ であった。

本品が貼付された6例において副作用は発現しなかった。

18. 原理・メカニズム

本品は、肝細胞増殖因子(HGF)等の成長因子、細胞外マトリックスタンパク質等を分泌⁶⁻⁸⁾することにより、抗炎症作用、細胞保護作用、血管新生促進作用及び細胞増殖・遊走促進作用を示すと考えられる⁹⁻¹³⁾。これらの作用により、皮膚損傷の治癒及び皮膚組織再生を誘導することが期待される¹⁴⁻¹⁶⁾。また、栄養障害型表皮水疱症及びビタミン332変異接合部型表皮水疱症に対しては、本品が産生する細胞外マトリックスタンパク質(Ⅶ型コラーゲン及びビタミン332)の補充による創傷治癒の促進作用も期待される¹⁷⁻¹⁹⁾。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

-85~-75℃

19.2 有効期間

24ヵ月

20. 取扱い上の注意

20.1 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、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件及び期限

- 21.1 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
- 21.2 表皮水疱症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、表皮水疱症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

22. 主要文献

- 1) J Pharmacol Exp Ther 1969; 170: 364-70, Toxicology 1975; 3: 143-69
- 2) 日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8
- 3) 試験番号08MA174 筋肉内投与試験 社内資料
- 4) 試験番号08MA173 皮下投与試験 社内資料
- 5) 試験番号15AS001 単回・反復貼付投与試験 社内資料
- 6) 試験番号13EP038 成長因子及びサイトカイン遊離活性化作用 社内資料
- 7) 試験番号20EP019 成長因子遊離活性化作用 社内資料
- 8) 試験番号14EP018 胞外マトリックス蛋白質遊離活性化作用 社内資料
- 9) 試験番号14EP017 免疫原性及び免疫調節作用 社内資料
- 10) 試験番号20EP026 免疫調節作用 社内資料
- 11) 試験番号14EP009 細胞保護作用 社内資料
- 12) 試験番号20EP025 血管新生形成促進作用 社内資料
- 13) 試験番号14EP005 血管新生形成作用と血管内皮細胞増殖促進作用 社内資料
- 14) 試験番号18EP020 創傷治癒促進作用 社内資料
- 15) 試験番号20EP024 創傷治癒促進作用 社内資料
- 16) 試験番号13AS010 糖尿病性皮膚潰瘍モデル創傷治癒確認試験 社内資料
- 17) 試験番号16EP014 7型コラーゲン発現作用 社内資料
- 18) 試験番号17EP029 7型コラーゲン発現作用 社内資料
- 19) 試験番号16EP014-1 COL7A1ノックダウン線維芽細胞に対する効果 社内資料

23. 文献請求先及び問い合わせ先

イシンファーマ株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号

電話番号：0120-055-140

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売元

イシンファーマ株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号