

2023年6月改訂（第3版）

2021年6月改訂（第2版）

貯法 -80℃

動物用再生医療等製品

動物細胞加工製品 02 動物体性幹細胞加工製品

犬（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞

承認指令書番号 3動薬第2084号

販売開始 2021年11月

ステムキュア[®]

登録商標

【本質の説明又は製造方法】

本品は、健康な犬の脂肪組織から分離した間質血管細胞群を拡大培養した犬間葉系幹細胞から成る動物用再生医療等製品である。間葉系幹細胞は、生体の様々な組織に存在し、傷害を受けた組織の修復を促す機能や免疫調節作用による炎症反応の制御に加え低免疫原性であるため、主要組織適合性抗原の一致・不一致を考慮せずに投与が可能と報告されている。

なお本品は、解凍状態では、白色の細胞懸濁液である。

【成分及び分量】

品名	ステムキュア
構成細胞	犬（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞
含量	1mL中に 2.5×10^6 個

【性能、効能又は効果】

犬胸腰部椎間板ヘルニアに伴う臨床徴候の改善

【用法及び用量】

体重1kg当たり犬間葉系幹細胞として1回 $0.5 \sim 1 \times 10^6$ 個を日本薬局方ブドウ糖注射液5%で希釈して輸液量を30mLに調整し、ろ過網を有する赤血球用輸血セットを用い0.5mL/分を目安に緩徐に全量を点滴静注する。

通常、1週間に1回、投与間隔は5日以上とし、3週間投与する。

体重別投与量

体重	1mL バイアル	2mL バイアル	用量 ($\times 10^6$ 個/kg/回)
2.5kg以上～ 5kg未満	1本		0.50～1.00
5kg以上～ 10kg未満		1本	0.50～1.00
10kg以上～ 15kg未満	1本	1本	0.50～0.75
15kg以上～ 20kg未満		2本	0.50～0.67
20kg以上～ 25kg未満	1本	2本	0.50～0.63
25kg以上～ 30kg未満		3本	0.50～0.60

【使用上の注意】

（基本的事項）

1. 守らなければならないこと

（一般的注意）

- 本品は、効能又は効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。

- 本品は、定められた用法及び用量を厳守すること。
- 本品は、獣医師の指導の下で使用すること。
- 胸腰部椎間板ヘルニアの治療では、特に重症例においては外科的処置を含む標準的治療が必須であり、本品の投与はこれに替わるものではない。

（犬に関する注意）

- 本品の製造には、原料として同種の脂肪組織を、製造工程においてウシ由来の原材料を使用しているため、アレルギー反応等が起こる可能性がある。

（取扱い及び廃棄のための注意）

- 本品は、定められた温度で保管すること。なお、ドライアイスを用いた輸送後の液体窒素保管は、安定性が確認されていないため行わないこと。
- 定められた温度で保管されていないものは使用しないこと。
- 本品は、使用期限通知書に記載の使用期限内に使用すること。なお、期限内であっても、解凍後は、速やかに使用すること。
- 一度解凍したものは再度凍結して使用しないこと。
- 使用後の残液は、再使用せずに廃棄すること。
- 外観又は内容物に異常を認めたものは使用しないこと。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。
- 本品を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

2. 使用に際して気を付けること

（使用者に対する注意）

- 誤って人に注射した場合は、適切な処置をとること。誤って注射された者は、医師の診察を受けること。
- 本品には犬の細胞が含まれているため、誤って注射された場合は、アレルギー反応等が起こる可能性がある。
- 小児は本品を取り扱わないこと。

（犬に関する注意）

- 間葉系幹細胞の静脈内投与では、肺塞栓等のリスクがあるため、投与中に、呼吸状態等のバイタルサインの異常が確認された場合は、直ちに投与を中止し、適切に処置すること。
- 投与中及び投与終了後は、呼吸状態等のバイタルサインを継続して観察すること。
- 不具合・副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

調製及び投与の手引きを必ずご参照ください

(取扱い上の注意)

- ・本品の使用に際しては、箱から取り出したバイアルを、平らで清潔なテーブルの上に約5分間常温で静置すること（凍結状態では製品のゴム栓が固くなっているため）。その後、素早く日本薬局方ブドウ糖注射液5%を加えて解凍すること。
- ・本品の投与に際しては、日本薬局方ブドウ糖注射液5%以外の輸液剤の使用を避けること。
- ・犬の状態や背景因子を考慮し、バイタルサインを確認しながら0.5mL/分を目安に、適切な速度で静脈内持続投与すること。
- ・本品の投与に際しては、ろ過網（フィルター）を有する赤血球用輸血セットを使用すること。

(専門的事項)

①禁忌

- ・本品による過敏症状を起こしたことがある犬には投与しないこと。
- ・本品は免疫調節作用を有しているため、感染症や腫瘍性疾患の疑われる犬には投与しないこと。

②対象動物の使用制限等

- ・妊娠犬には使用しないこと。
- ・医原性クッシング症候群やステロイド離脱症候群と診断された犬には投与しないこと。
- ・15歳以上の高齢犬において、臨床試験で有害事象が認められ、安全性が確認されていないことから、当該症例には、慎重に投与すること。
- ・胸腰部以外の椎間板ヘルニアの犬には投与しないこと。
- ・1歳未満の犬に対する安全性が確認されていないことから、投与しないこと。
- ・2kg未満の犬に対する安全性が確認されていないことから、投与しないこと。
- ・脊髄軟化症の犬には投与しないこと。
- ・低張性脱水症及び等張性脱水症の犬には投与しないこと。

③重要な基本的注意

- ・胸腰部椎間板ヘルニアの治療では、保存的治療又は外科的治療を第一選択として行うこと。
- ・胸腰部椎間板ヘルニアの治療では、排尿管理を適切に行うこと。
- ・10kg以上の犬に対する安全性及び有効性は調べられていないので、慎重に使用すること。
- ・患犬の基礎疾患及び背景因子を十分に把握し、心肺機能の低下を伴う重篤な徴候を示している場合には、投与前後のバイタルサインの確認を徹底し、特に慎重に使用すること。

④相互作用

- ・血液凝固系及び線溶系に影響を及ぼす薬剤との併用は避けること。

⑤不具合・副作用

- ・本品投与との関連は不明であるが、本品投与の3日後に血尿・嘔吐が発現し、転帰として死亡が認められた。その背景因子として、高齢、医原性クッシング症候群及びステロイド離脱症候群等の可能性がある。
- ・感染等の炎症性素因を有する犬では、本品投与により、炎症性疾患を増悪させる可能性が完全には否定できない。

【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

一般に、間葉系幹細胞 (MSC) が局所環境の刺激で活性化されて産生する液性因子 [血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、トランスフォーミング成長因子-β (TGF-β)、プロスタグランジン E2 (PGE2)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 等] のパラクライン効果により、免疫を調整し、微小循環障害を改善することにより、疾患動物が本来有する自然治癒力が活性化され、身体機能が回復すると考えられている。本品については、VEGF 及び TGF-β の分泌とインターフェロン γ 刺激による PGE2 産生増強や IDO1 遺伝子の発現増強が確認された。

(体内分布)

一般に、静脈内投与された MSC は、一旦、肺にそのほとんどがトラップされ、その後、徐々に各臓器や炎症部位に移行し、1週間程度でほとんどの MSC が体内から消失する。本品についても、速やかに肺にそのほとんどが移行し、その後、徐々に各臓器や脊髄の傷害部位に移行すると推測される。更に、対象動物安全性試験等での血液凝固系検査では、投与中から血液凝固系への影響が認められているが、一旦、肺に移行した MSC は、投与の翌日には肺から各臓器に移行したものと推測される。また、投与1週間後の病理組織学検査では、MSC による細胞凝集や異常所見は認められておらず、1週間後にはそのほとんどが体内から排除されたと思われる。

(安全性)

本品 1×10^6 個/kg (常用量群) 又は 5×10^6 個/kg (高用量群) を1週間に1回、合計4回ビーグル犬 (各群3頭) に静脈内点滴持続投与したところ、一般状態、血液学検査、血液生化学検査、尿検査及び病理組織学検査において特に臨床問題となる所見は認められなかった。一方、血液凝固系検査では、高用量群で、投与後1時間までに血液凝固系及び線溶系が活性化し、常用量群でも同様の傾向が認められた。しかしながら、この凝固系及び線溶系検査値の変動の中で、本品投与群で基準値を超えた APTT (基準値: 10~16秒)、TAT (基準値: ≤ 0.2 ng/mL)、Dダイマー (基準値: ≤ 2.0 μg/mL) 及び FDP (基準値: ≤ 5.0 μg/mL) は、以下のとおり対照群と同程度に、投与後3日目には、基準範囲内の値となった。APTT については、対照群の1頭、常用量群の1頭、高用量群の3頭が基準値を超えていたが、対照群と同様に全て投与後3日目には、基準範囲内の値となった。TAT については、対照群を含め各群3頭全てが基準値を超えていたが、本品投与群は、対照群と同程度に投与後3日目には基準範囲内の値となった。Dダイマー及びFDPについては、高用量群の1頭が基準値を超えていたが、投与後1日目には基準範囲の値となった。また、投与後1日目には血小板数の減少を伴ったが、高用量群でも投与後7日目には回復することが確認された。全観察期間を通じて血栓症を示唆する臨床徴候はみられず、病理組織学検査においても血栓や血栓を認めなかった。

(臨床成績)

本品の臨床試験において、胸腰部椎間板ヘルニアと診断され、保存的治療又は外科的治療を施されたが歩行不能な対麻痺の臨床徴候を呈する犬 (20頭) に対して、用法及び用量に従って本品を投与した。その結果、有効解析対象の9頭で、Texas Spinal Cord Injury Score (後肢の運動機能) や生活の質が統計学的に有意に改善した。また、本治療の有効率は22.2% (2/9頭) であった。安全性に関しては、5症例で5件の有害事象が発現し、1症例、1件の血尿・嘔吐が発現し、転帰として死亡が認められたが、被験製品の

投与と直接関連している可能性は低く、本症例の何らかの背景因子（例えば、高齢、医原性クッシング症候群とステロイド離脱症候群等）が影響した可能性があると考えられた。更に、他の19症例では、合計57回、被験製品が投与されたが、投与中のバイタルサインの異常、投与後の重篤な有害事象や臨床問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

【承認条件及び期限】

<承認条件>

- ・ 犬の椎間板ヘルニアの診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ獣医師の下で、本品の使用が適切と判断される患畜に対して、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。
- ・ 条件及び期限付承認後に改めて行う本製品の製造販売承認申請までの期間中は、有効性及び安全性の評価に十分な数の症例について、製造販売後臨床試験を行うこと。

<期限>

7年

本品は条件及び期限が付された品目である。

【包装】

STEMキュア 1mL×1バイアル、2mL×1バイアル

【製品情報お問い合わせ先】

物産アニマルヘルス株式会社 お客様相談窓口

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

<https://www.bussan-ah.com>

製造販売元

物産アニマルヘルス株式会社
大阪市中央区本町2-5-7

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本品による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本品の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。

調製及び投与の手引きを必ずご参照ください

PCZ511-003