

# VETERINARY MEDICAL INNOVATION

広がる可能性、見え始めた光



bah 物産アニマルヘルス



犬(同種) 脂肪組織由来間葉系幹細胞

## STEMCURE<sup>®</sup>



犬(同種) 脂肪組織由来間葉系幹細胞

# ステムキュア®

## 開発の経緯

ステムキュア(以下、本製品)は、2021年3月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第23条の26(条件及び期限付承認)に基づき、製造販売承認を得た世界初の犬(同種)脂肪組織由来間葉系幹細胞を主成分とする動物用再生医療等製品です。

これまで本邦の獣医療において、製造販売承認を得た再生医療等製品はありませんでした。しかし、獣医師の裁量の下で動物診療施設内で調製した骨髄及び脂肪組織由来の間葉系幹細胞を、自らが治療する動物に使用されています。このような状況下で、幹細胞治療を新たな治療法として確立させるためには、一定の高い品質が維持され、特別な培養設備や高度な培養技術が必要なく、一般の動物診療施設で取り扱うことができる幹細胞製剤の提供が求められていました。

また上記の間葉系幹細胞は、犬の椎間板ヘルニアの治療に多く使用されていました。特に、胸腰部のヘルニアでは後肢の麻痺による歩行困難や排泄に支障が出るため、罹患した犬はもとより、犬のご家族のQOL(生活の質)を著しく低下させることもあります。さらに病状の重篤度に従い、外科的処置や保存療法が実施されますが、回復が期待できない場合もあり、新たな治療方法の開発が強く望まれてきました。

これらの背景の中で物産アニマルヘルス(株)は、2016年に間葉系幹細胞培養研究により細胞医薬品製造技術を確立しました。そして2019年に動物用再生医療等製品製造業許可を取得し、犬の胸腰部椎間板ヘルニアを対象とした臨床試験の成績を基に本製品の製造販売承認を申請しました。

本製品は動物福祉、動物愛護、動物倫理を遵守し、「動物用再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関する省令」に基づき、高度かつ厳格に管理された製造管理体制及び品質管理体制によって製造されます。

そして、凍結された本製品は専用容器に梱包して配送されます。動物診療施設では本製品を常温で解凍し、点滴輸液に懸濁して点滴静脈投与できますので、特別な細胞培養設備や細胞培養技術を有しなくても、安定した高品質の間葉系幹細胞製剤の投与が可能です。

## ステムキュアの特徴

製造販売承認を得た世界初の犬用再生医療等製品です。

高度かつ厳格な製造管理体制及び品質管理体制下で製造されます。

常温で解凍し、5%ブドウ糖注射液に懸濁したものを点滴静脈投与できるので、細胞培養等の設備は不要です。

## 間葉系幹細胞とは

私たちは胎児→新生児→幼児→成人と成長してゆく過程で、多くの細胞を作り出さなくてはなりません。新たな細胞や組織を作り出す細胞を幹細胞と呼び、特に私たちの体の中に存在し、組織や臓器を長期にわたって維持する重要な幹細胞を体性幹細胞(成体幹細胞、組織幹細胞)と呼びます。

間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cells; MSC)は、体性幹細胞の1つであり、脂肪組織や骨髄等の微小環境に存在し、ヒトでは国際細胞治療学会(International Society for Cellular Therapy: ISCT)により以下のように定義されています。

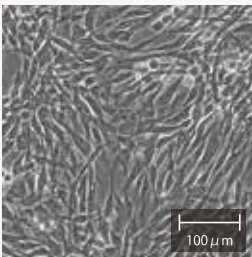
### 国際細胞治療学会によるヒト間葉系幹細胞の定義

- ① 標準的な培養条件でプラスチックに接着能を有する。
- ② 骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能を有する。
- ③ 細胞表面マーカーのCD73、CD90、CD105が陽性であり、かつ、CD11bまたはCD14、CD19またはCD79 $\alpha$ 、CD34、CD45、HLA-DRが陰性である。

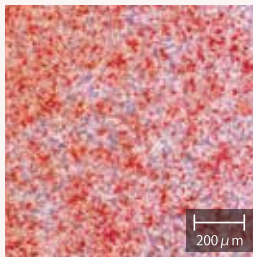
犬ではこのような定義が行われていないため、ヒトの定義を踏襲しているのが現状です。

### STEMキュアは国際細胞治療学会における間葉系幹細胞の定義に該当することを確認しています。

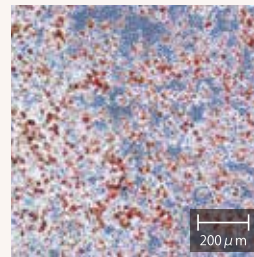
- ① プラスチックに接着能を有しています。 ② 骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能を有しています。



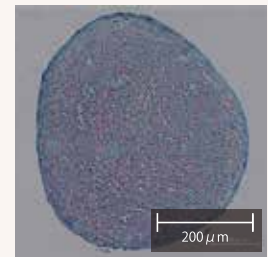
紡錘形の細胞  
(線維芽細胞様)



骨芽細胞  
アリザリンレッドS染色により細胞に付着したカルシウムを赤く染色

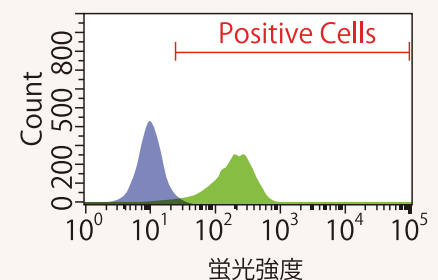
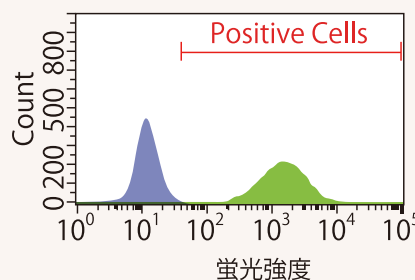
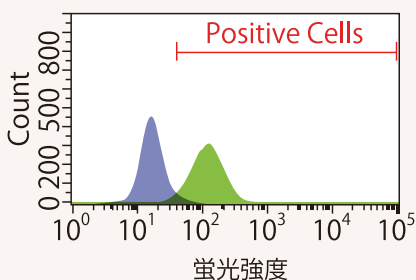


脂肪細胞  
オイルレッドO染色により細胞の脂肪滴を赤く染色



軟骨細胞  
アルシアンブルー染色により細胞が産生した酸性ムコ多糖類を青く染色

- ③ 細胞表面マーカーを発現しています。



## 薬効薬理

一般的に、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ます。

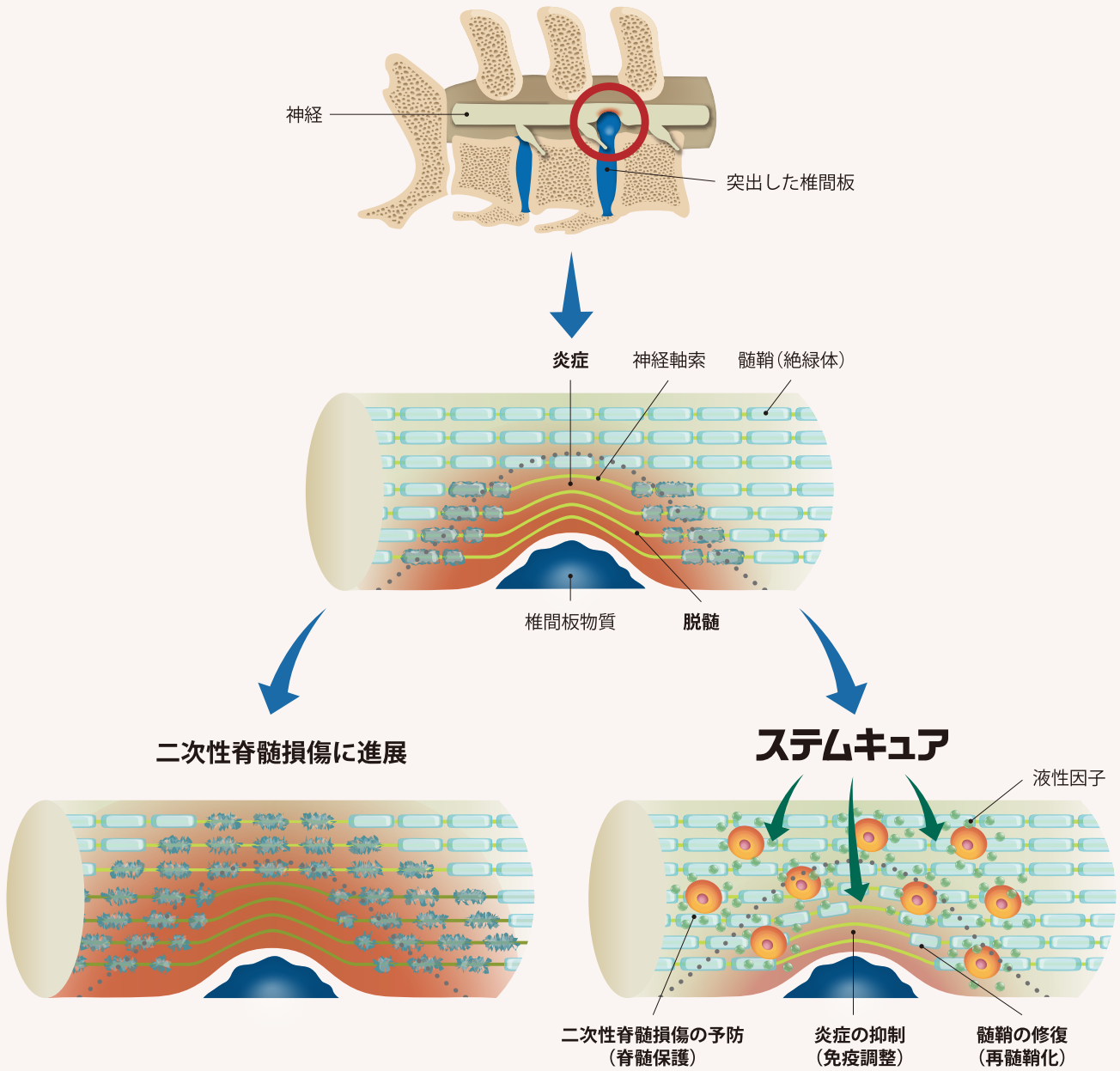
\*パラクライン効果:細胞からの分泌物が、拡散などにより近隣の細胞に作用すること。

### MSCの作用点

① 炎症の抑制（免疫調整）

② 二次性脊髄損傷の予防（脊髄保護）

③ 髄鞘の修復（再髄鞘化）



簡略化したイメージ図

監修 日本大学 生物資源科学部獣医学科 教授 枝村一弥 先生

STEMキュアは、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) の分泌または遺伝子発現を確認しています。

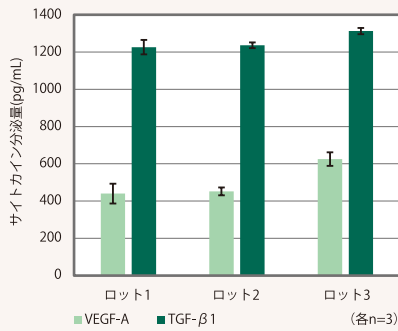


図1. 培養上清中のVEGF-A及びTGF-β 1量

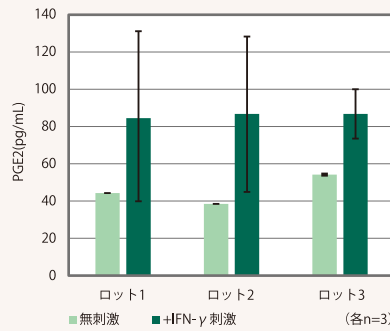


図2. IFN-γ 添加と非添加によるPGE2分泌量

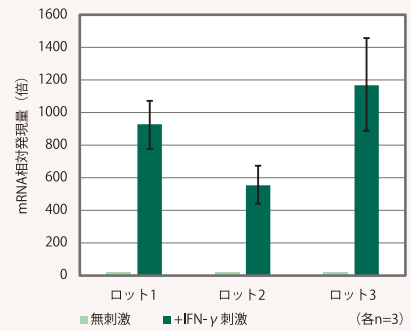
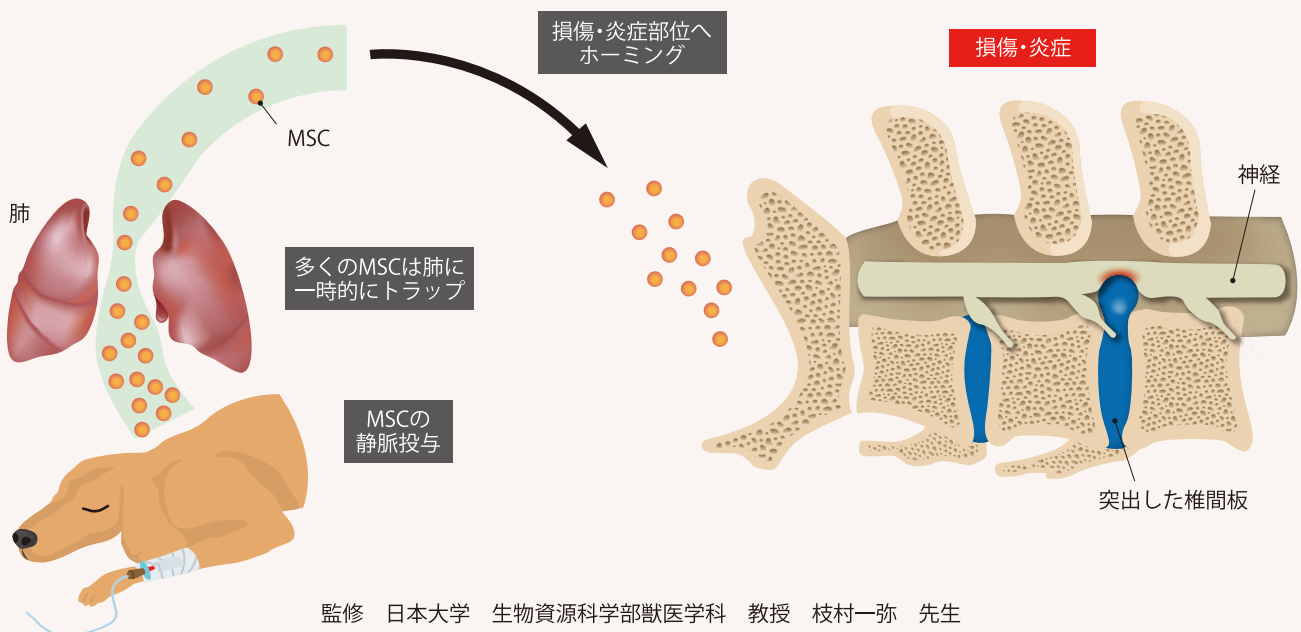


図3. IFN-γ の添加と非添加による IDO1 遺伝子発現の相対発現量比

- 図1. ドナー及び製造日が異なる3ロットのSTEMキュアの培養上清中のVEGF-A及びTGF-β 1量をELISA法で測定しました。その結果、すべてのロットでVEGF-A及びTGF-β 1の分泌が確認されました。
- 図2. STEMキュアの培養液にIFN-γを添加した群とIFN-γを添加しない群でのPGE2分泌量をELISAで測定しました。その結果、すべてのロットでIFN-γを添加することでPGE2の分泌が約1.6~3.6倍増強されました。
- 図3. STEMキュアの培養液にIFN-γを添加した群とIFN-γを添加しない群でのIDO1遺伝子の発現量をqPCRで確認しました。その結果、すべてのロットにおいてIFN-γを添加することで、無刺激群を1とした場合、IDO1遺伝子の発現が約555~1173倍に増強されました。

## 体内動態

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と考えられています。移行したMSCと肺にトラップされたMSCから分泌されるサイトカインなどにより、各臓器や炎症部位の炎症を沈静化し、血管新生などによる組織修復を促すと考えられています。STEMキュアについても、同様の体内動態を示すと推測されます。



## 安全性

試験群	対照	常用量	高用量(5倍量)
動物種	ビーグル犬		
月齢	5~6カ月		
体重	6.4~9.8kg		
動物数	3頭(雄2、雌1)	3頭(雄2、雌1)	3頭(雄2、雌1)
投与細胞数	5%ブドウ糖液	1×10 <sup>6</sup> 個/kg	5×10 <sup>6</sup> 個/kg
投与液量	30mL	30mL	40~45mL
投与方法	静脈内点滴:1mL/分 投与回数:7日間隔で合計4回		
検査項目	バイタルサイン、血液凝固系検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学検査		

## 安全性試験結果の概要

試験群	対照	常用量	高用量(5倍量)
動物数	3頭(雄2、雌1)	3頭(雄2、雌1)	3頭(雄2、雌1)
死亡数	雄0、雌0	雄0、雌0	雄0、雌0
一般状態	—	—	—
体重	—	—	—
飼料摂取量	—	—	—
バイタルサイン	—	—	—
血液学検査	—	血小板数減少傾向	血小板数減少傾向
血液生化学検査	—	—	—
血液凝固系検査	—	血液凝固系及び線溶系活性化傾向(3頭)	血液凝固系及び線溶系軽度活性化(3頭)
尿検査	—	—	—
剖検	—	—	—
器官重量	—	—	心臓の相対重量高値
病理組織学検査	—	—	—

## 安全性試験のまとめ

血小板数、血液凝固系及び線溶系検査値の変動が認められたが、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りました。

常用量の5倍量(5×10<sup>6</sup>個/kg)の週1回、合計4回投与した場合にも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管内の塞栓や血栓も認められませんでした。

これらの結果より、STEMキュアの犬への臨床応用上、その安全性に問題はないと考えられます。

## 治験概要

目的	犬の椎間板ヘルニアに対する有効性及び安全性についての検討。
対象	胸腰部椎間板ヘルニアと診断され、歩行不能となり保存的治療または外科的治療を施されたが、2週間以上経過しても歩行不能な症例。
投与方法	体重1 kgあたり犬間葉系幹細胞として1回、 $0.5 \sim 1 \times 10^6$ 個を5%ブドウ糖注射液で希釈して1頭あたりの輸液量を30 mLに調整する。0.5 mL/分を目安に緩徐に全量を点滴静注し、1週間に1回、合計3回投与する。
群設計	ステムキュア投与群のみ。 治療前と治療後と比較した非盲検試験。
有効性評価	以下の3項目を有効性評価に用いた。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 主要評価項目 TSCIS (Texas Spinal Cord Injury Score) 評価</li> <li>● 副次的評価項目 QOL (Quality of Life) 評価</li> <li>● 参考評価項目 グレード分類</li> </ul>
安全性評価	一般状態、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査。
評価期間	最終投与から28日後まで、合計42日間を評価期間とした。
動物数	20症例 治験前に実施した保存的治療または外科的治療により、TSCISの改善が認められなかった9症例を有効性評価の対象とした。また、治験期間中に1症例が死亡した。残り10症例を含めた全症例(19症例)を用いた解析を参考評価として実施した。

## 投与動物の背景データ

症例No	犬種	年齢(歳)	体重(kg)	罹患部位	椎間板圧迫の形式	神経圧迫の程度	減圧手術	発症から幹細胞治療まで(日)
1*	ミニチュア・ダックスフンド	8.7	9.0	ほぼ正中からやや左T12~T13	ハンセンⅠ型	中等度	無	18
2*	トイ・プードル	1.3	2.3	両T11~T12	脱臼骨折	不明	有	243
3*	ミニチュア・ダックスフンド	3.9	5.7	左T13~L1	ハンセンⅠ型	重度	有	26
4*	ミニチュア・ダックスフンド	8	6.4	左L1~L2	ハンセンⅠ型	重度	有	26
5*	ミニチュア・ダックスフンド	9.1	5.6	右L1~L2	ハンセンⅠ型	重度	有	44
6*	ミニチュア・ダックスフンド	8.6	4.4	左T13~L1	ハンセンⅠ型	重度	有	99
7*	ミニチュア・ダックスフンド	9.2	7.6	両L2~L3	ハンセンⅡ型	重度	有	36
8*	ミニチュア・ダックスフンド	11.3	7.1	正中T13~L1	ハンセンⅠ型	重度	有	46
9*	豆柴犬	12	6.4	左T10~T12	ハンセンⅠ型	重度	有	71
10	ミニチュア・ダックスフンド	14.7	5.2	左T13~L1	ハンセンⅠ型	重度	有	637
11	フレンチ・ブルドック	3	7.5	左T13~L1	ハンセンⅠ型	中等度	有	41
12	ミニチュア・ダックスフンド	11.3	6.0	左T12~L3	ハンセンⅠ型	重度(T13~L3) 中等度(T12~13)	有	45
13	ミニチュア・ダックスフンド	10.4	5.4	左L1~L3	ハンセンⅡ型	重度	有	30
14	ミニチュア・ダックスフンド	9.9	6.5	右L1~L2	ハンセンⅠ型	重度	有	29
15	ミニチュア・ダックスフンド	9	7.3	正中T12~T13	ハンセンⅠ型	重度	有	16
16	ベキニーズ	6.3	4.4	左T13~L1	ハンセンⅡ型	重度	有	33
17	ミニチュア・ダックスフンド	14.8	5.1	左L2~L3	ハンセンⅠ型	重度	有	105
18	ミニチュア・ダックスフンド	8.3	9.0	右T13~L1	ハンセンⅠ型	重度	有	78
19	ミニチュア・シュナウザー	12.7	5.8	右L4~L5	ハンセンⅡ型	重度	有	135
20**	ミニチュア・ダックスフンド	15.2	6.3	両L2~L4	不明	重度	無	33

\*: 有効性の解析対象

\*\* : 死亡症例

## TSCIS 評価

### スコア化

TSCIS評価を参考に各後肢の「歩様」、「固有位置感覚」及び「痛覚」のスコア化(各後肢10点満点、合計20点満点)を実施した。

歩様スコア	
0	後肢の随意運動なし
1	体を支えることのできない後肢の動きが認められる
2	一貫性はないが、体を支える後肢の動きが認められる(立たせることができない)
3	体を支える後肢の動きが認められる(>75%) (立たせることができるが歩けない)
4	運動失調を伴った歩行が可能(時々尻を地面につける、歩行可能)
5	軽度の運動失調を伴った歩行が可能(滑ることはあるが、尻を地面につけることはない)
6	正常の歩行が可能
固有位置感覚スコア	
0	消失
1	低下(正常の位置に戻すまで2秒以上かかった場合)
2	正常
痛覚スコア	
0	深部痛覚なし
1	深部痛覚あり、浅部痛覚なし
2	正常

### 有効性の判定

治療前及び治療後のスコアから改善率を算出した。

$$\text{各症例の改善率(\%)} = (\text{治療後スコア} - \text{治療前スコア}) / (20 - \text{治療前スコア}) \times 100$$

改善率が25%未満を「無効」、25%以上50%未満を「有効」、50%以上75%未満を「奏効」、75%以上を「著効」とし、「有効」以上となった症例を「効果あり」と判定し、有効率を算出した結果、有効率は有効性評価対象では22%、全症例では31.6%となった。なお、臨床評価できなかつた1症例を除外した。

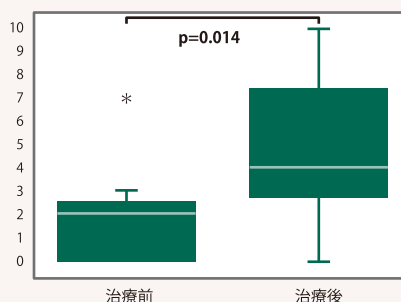
評価対象	臨床効果				有効率(\%)
	著効	奏効	有効	無効	
有効性評価対象(n=9)	0	0	2	7	22.2
全症例評価対象(n=19)	0	2	4	13	31.6

$$\text{有効率(\%)} = (\text{著効症例数} + \text{奏効症例数} + \text{有効症例数}) \div \text{全症例数} \times 100$$

### 統計解析

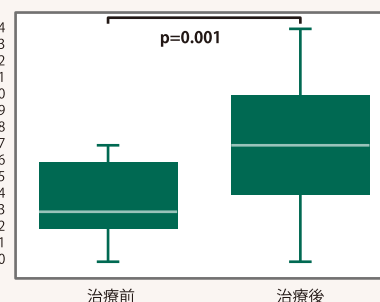
有効性評価対象の9症例については、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意に高い値を示し、スコアの改善が認められた。また、参考評価として解析した19症例についても、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意に高い値を示した。

有効性解析対象症例(9例)でのTSCIS評価比較



\*: 外れ値

全症例(19例)でのTSCIS評価比較



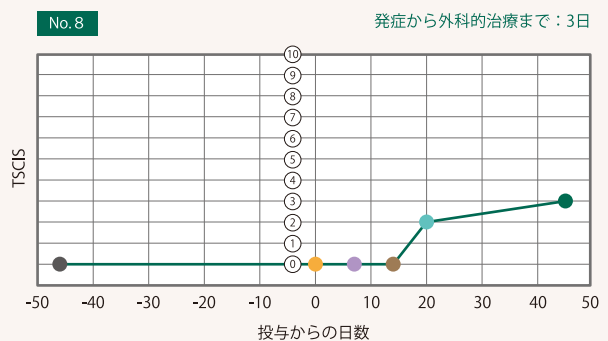
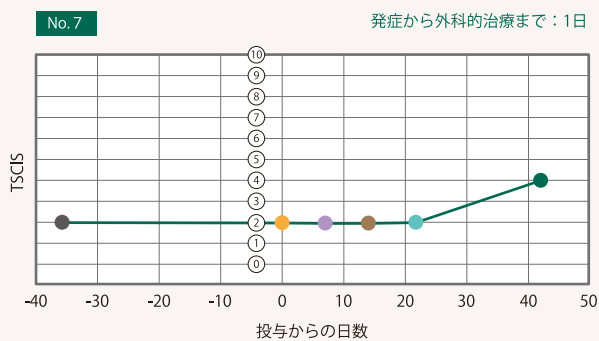
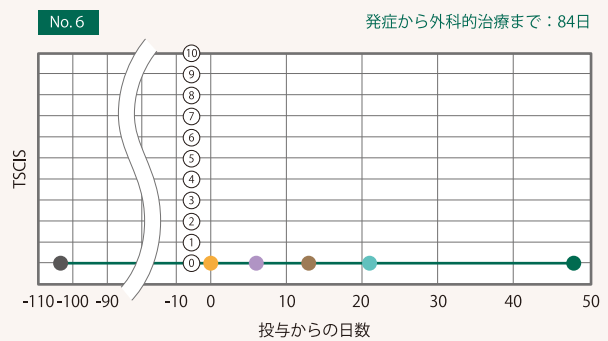
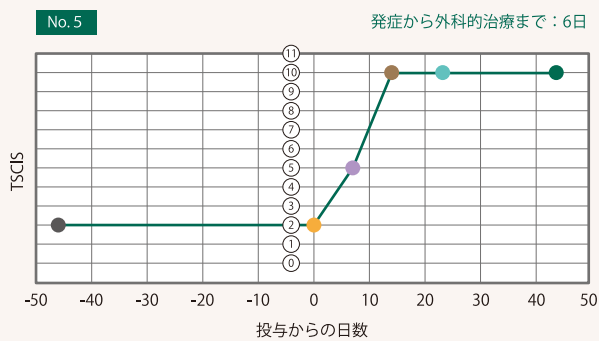
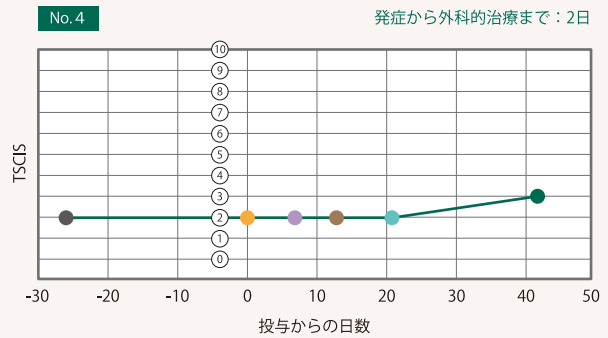
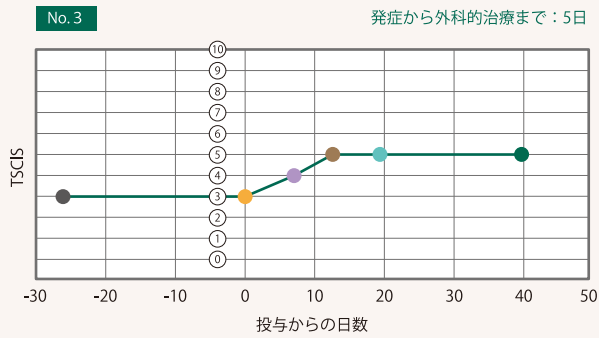
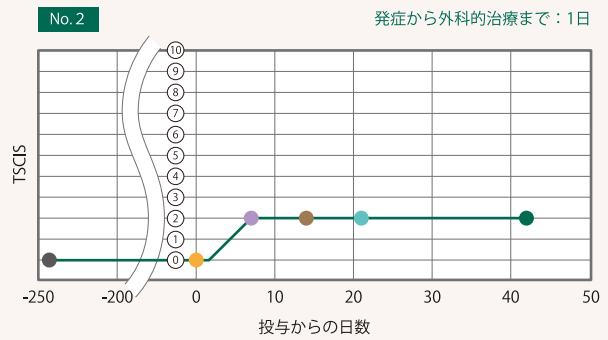
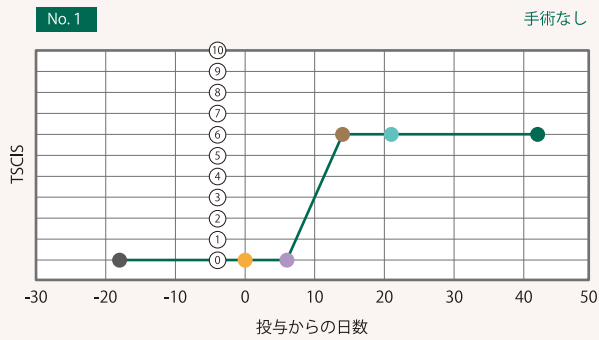
wilcoxon の符合付き順位検定



## 症例別データ

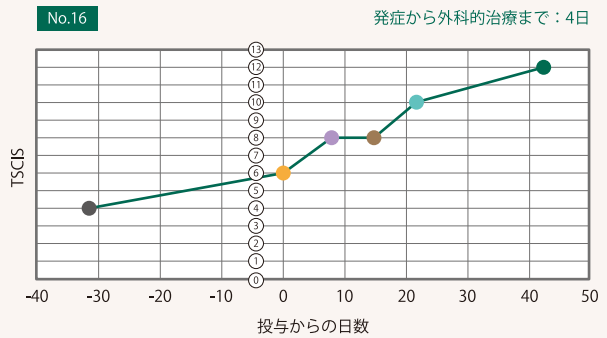
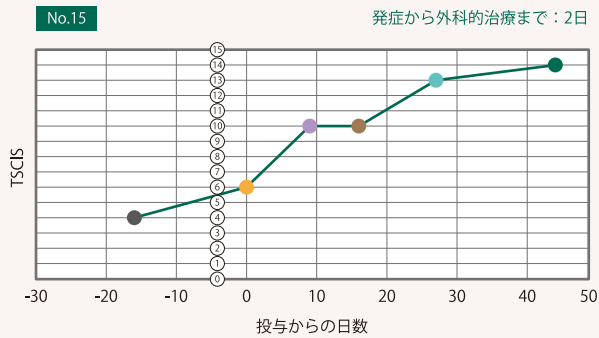
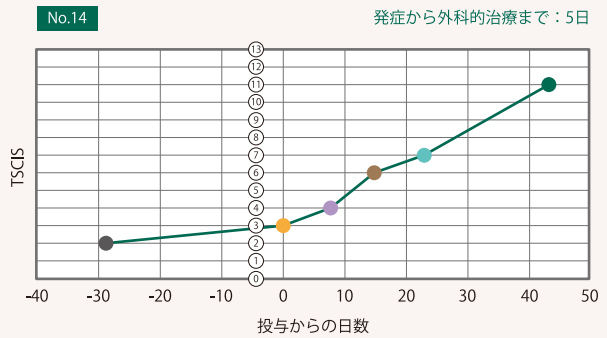
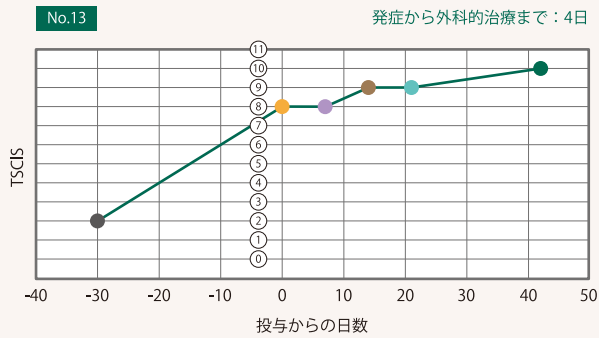
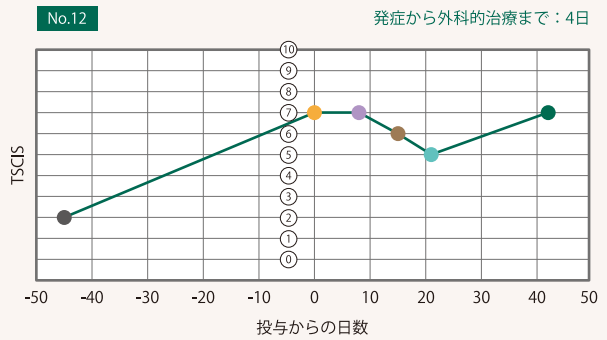
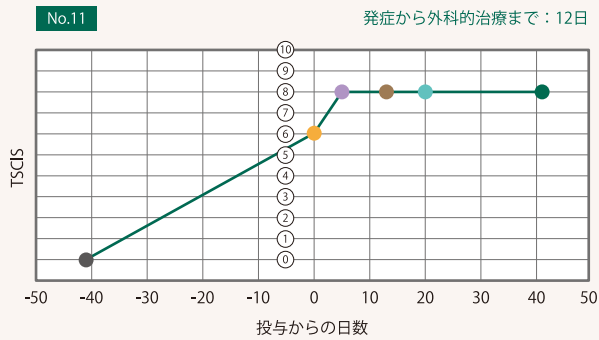
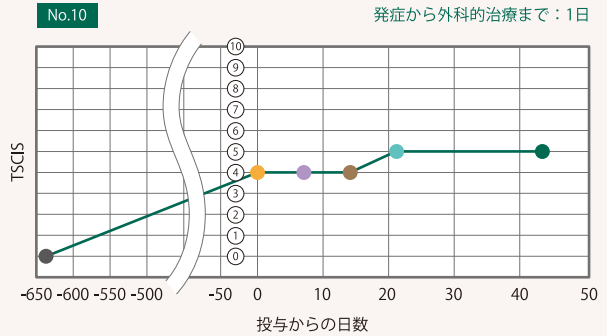
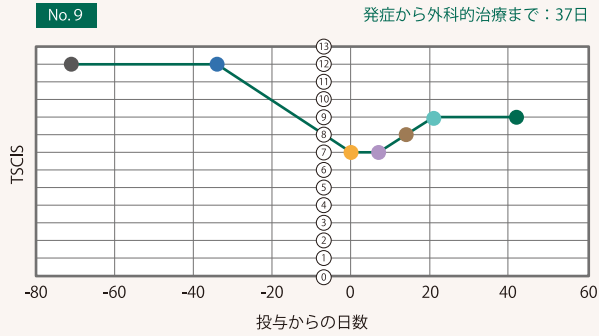
- ・評価は、初診時、手術前、初回投与前、2回目投与前、3回目投与前、最終投与1週間後、最終投与4週間後とし、スコアの変動をみた。
- ・No.1～No.9:有効性評価対象症例(治験前に実施した保存的治療または外科的治療により、TSCISの改善が認められなかった症例)

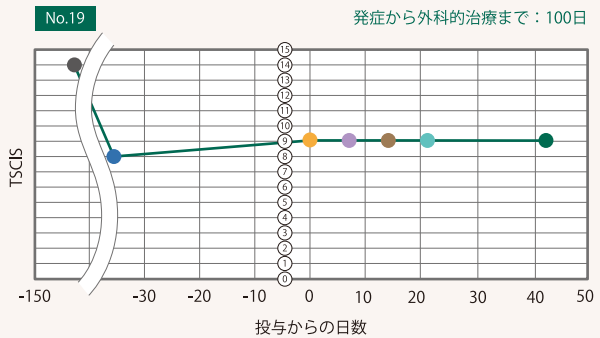
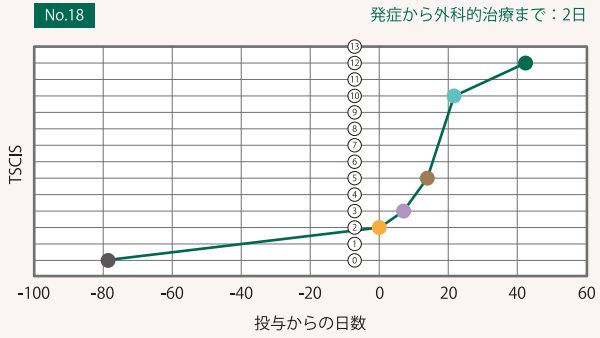
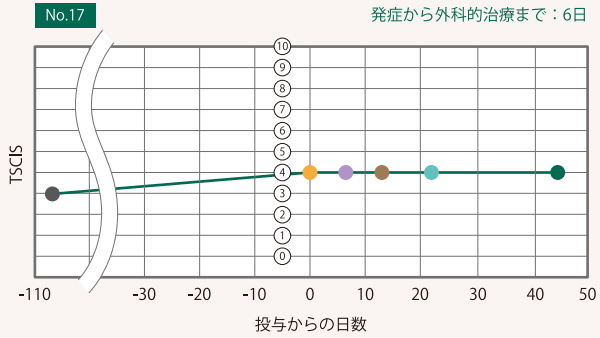
● 初診時 ● 手術前 ● 初回投与前 ● 2回目投与前 ● 3回目投与前 ● 最終投与1週間後 ● 最終投与4週間後



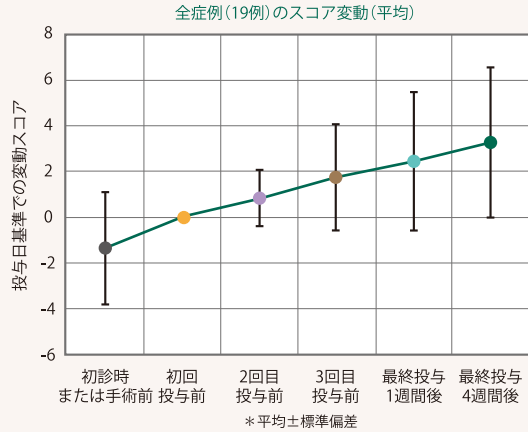
# 有効性評価

● 初診時 ● 手術前 ● 初回投与前 ● 2回目投与前 ● 3回目投与前 ● 最終投与1週間後 ● 最終投与4週間後

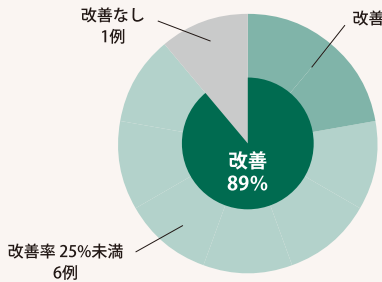




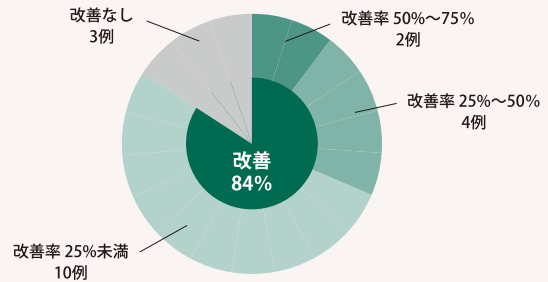
**まとめ**



有効性解析対象例(9例)でのTSCIS改善率



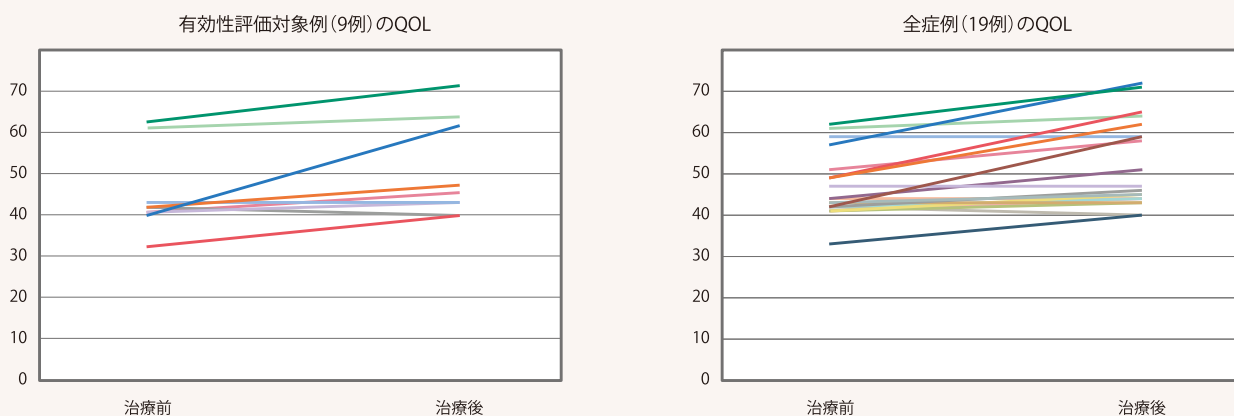
全症例(19例)でのTSCIS改善率



## QOL 評価

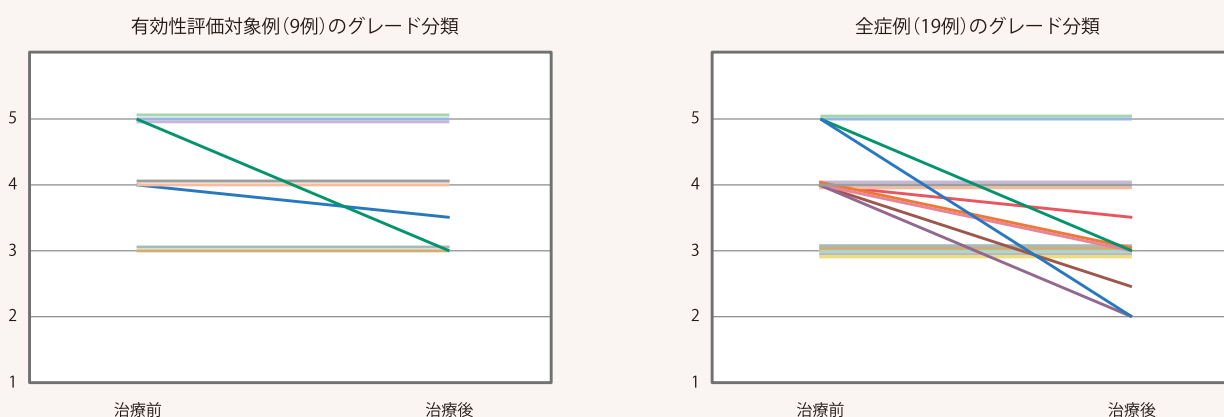
治験期間中の被験動物の状態について、飼い主の観察によって「幸せ」、「身体機能」、「衛生」及び「精神状態」をスコア化（合計75点）し、治療前後の変動を評価した。

有効性評価対象の9症例については、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意に高い値を示し、QOLの改善が認められた（ $p=0.025$ ）。また、参考評価として解析した19症例についても、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意に高い値を示した（ $p=0.001$ ）。



## グレード分類

治験期間中に「痛み」、「固有位置感覚」、「後肢麻痺」、「排尿」及び「痛覚」の臨床徴候から椎間板ヘルニアの病態を5段階のグレードに分類し、治療前後の変動を評価した。有効性評価対象の9症例については、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意な差が認められなかった（ $p=0.181$ ）。一方、参考評価として解析した19症例については、治療後のスコアが治療前に対して統計学的に有意に高い値を示した（ $p=0.022$ ）。



## 安全性評価

20症例のうち、5症例で5件の有害事象が発現した。嘔吐(1件)、下痢(1件)、背部皮膚炎(1件)、血尿・嘔吐(1件、転帰として死亡)、過剰な興奮とその後の疼痛(1件)であった。死亡症例については重度の血尿及び嘔吐が発現し、転帰として死亡が認められたが、STEMキュアと直接影響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。また、他の19症例では、合計57回投与されたが、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。

- Q1 ステムキュア(以下、本製品)は凍結しているので、例えば-20℃の冷凍庫で保管できますか？**  
保管は、-80℃のディープフリーザのみで行ってください。-80℃よりも高い温度では安定性が保証できませんので、一般の冷凍庫では保管しないでください。
- Q2 本製品は凍結しているので、液体窒素で保管できますか？**  
保管は、-80℃のディープフリーザのみで行ってください。バイアルを液体窒素に漬けると液体窒素がバイアル内に混入する可能性があります。これによりバイアル内の汚染や、解凍時の液体窒素気化による急激な膨張でバイアルが破裂する可能性がありますので、液体窒素では保管しないでください。
- Q3 本製品を室温静置後に、再度凍結することや冷蔵庫または室温での保管はできますか？**  
一旦室温静置した細胞液を再凍結した場合の有効性・安全性は確認できていません。再凍結や冷蔵庫、室温での保管は行わないでください。なお、5%ブドウ糖注射液に希釈後3時間以内に投与を完了するのであれば、投与開始時まで室温での保管が可能です。
- Q4 赤血球用輸血セットがありませんが、他の点滴セットは使用できますか？**  
ろ過網(フィルター)を有する赤血球用輸血セット以外は使用しないでください。細胞には凝集する性質があり輸液のチューブや針、さらには微細な血管に詰まる可能性があり、凝集した細胞が投与されることを防ぐ必要があります。
- Q5 輸液ポンプは使用できますか？**  
赤血球用輸血セットに適合した輸液ポンプを使用してください。上記以外を使用すると細胞に障害を与える可能性があります。
- Q6 5%ブドウ糖注射液がありませんが、生理食塩液など他の輸液は使用できますか？**  
5%ブドウ糖注射液以外は使用しないでください。他の輸液での有効性・安全性は確認されていません。
- Q7 5%ブドウ糖注射液にはソフトバッグとプラボトルがありますが、どちらでも使用できますか？**  
ソフトバッグではなくプラボトルを使用してください。ソフトバッグでは有効性・安全性が確認されていません。
- Q8 本製品をバイアルからブドウ糖注射液5%ボトルに注入後に、均一になるようにボトルを手で振る必要がありますか？**  
本製品を注入後にブドウ糖注射液5%ボトルを振ると細胞が壊れる可能性がありますので、決して振らないでください。
- Q9 用法は1週間1回の3回投与ですが、3回より少ない回数もしくは多い回数を投与してもよいですか？**  
臨床試験では3回投与による改善効果を評価しましたので、承認された用法通り3回投与をしてください。
- Q10 長時間じっとしているのが苦手な患犬には、急速に点滴投与してもよいですか？**  
用法用量通り輸液量30mLと輸液速度0.5mL/分で投与してください。急速に投与すると肺塞栓など健康被害が発生する可能性を否定できません。
- Q11 鎮静下もしくは全身麻酔下で点滴投与してもよいですか？**  
鎮静下と全身麻酔下での投与は推奨できません。これらの処置を行った場合、患犬の代謝などが通常とは異なる可能性があります。
- Q12 5%ブドウ糖注射液に注入した細胞は、輸液速度0.5mL/分の投与中はどの時点でも常に一定の細胞濃度で投与されていますか？**  
懸濁液内の細胞は製剤の性質上、投与中の細胞濃度に多少の変動が発生します。しかし、有効性・安全性には影響しない程度の変動と考えます。

犬(同種) 脂肪組織由来間葉系幹細胞

# ステムキュア®

■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 $2.5 \times 10^6$ 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

(一般的な注意)

- (1) 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。
- (2) 本品は、定められた用法及び用量を厳守すること。
- (3) 本品は、獣医師の指導の下で使用すること。
- (4) 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)

- (1) 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)

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 一度解凍したものは再度凍結して使用しないこと。
- (5) 使用後の残液は、再使用せずに廃棄すること。
- (6) 外観又は内容物に異常を認めたものは使用しないこと。
- (7) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (8) 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。
- (9) 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。
- (10) 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)

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 小児は本品を取り扱わないこと。

(犬に関する注意)

- (1) 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ので、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。
- (2) 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。
- (3) 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。

(取扱い上の注意)

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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

- (1) 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。

(2)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

- (1)妊娠犬には使用しないこと。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)胸腰部以外の椎間板ヘルニアの犬には投与しないこと。
- (5)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。
- (6)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。
- (7)脊髄軟化症の犬には投与しないこと。
- (8)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

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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

- (1)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

- (1)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。
- (2)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 $1 \times 10^6$ 個/kg(常用量群)又は $5 \times 10^6$ 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: $\leq 0.2$ ng/mL)、Dダイマー(基準値: $\leq 2.0$ μg/mL)及びFDP(基準値: $\leq 5.0$ 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塞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>

- (1)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

ステムキュア 1mL×1バイアル、2mL×1バイアル



製造販売元

物産アニマルヘルス株式会社

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7  
<https://www.bussan-ah.com>

2763AH