

ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品 ヒト（自己）表皮由来細胞シート

指定再生医療等製品 **ジェイス®**

再使用禁止

本品中の表皮細胞シートは動物由来原料（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膀胱由来トリプシン）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、これら動物由来原料を使用していることに起因する感染症伝播の危険性を完全に排除できないことから、本品は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. 本品は、重症熱傷、先天性巨大色素性母斑、又は栄養障害型表皮水疱症若しくは接合部型表皮水疱症の症例を治療することができる医療機関において、これら疾患の治療に対して十分な知識・技術・経験を持ち、培養表皮の性質を熟知し、その取り扱いに熟練した医師のもとで使用すること。
2. 本品中の表皮細胞シートは動物由来の原料（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膀胱由来トリプシン）を用いて製造されている。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、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から、本品は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。
3. 本品中の表皮細胞シートは動物由来の原料（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膀胱由来トリプシン）、ディスパーゼ、上皮増殖因子（ヒト組換え）、3,3',5-トリヨードサイロニン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、コレラトキ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等の過敏症状を起こすことがあるので、移植後のアレルギー、アナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。
4. 最終製品の無菌試験の結果が移植後に得られる。汚染が確認された場合は、直ちに担当医師に連絡される。担当医師は患者の移植創面及び健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。

【禁忌・禁止】

再使用禁止

〈適用対象（患者）〉

- (1) 本品中の表皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる皮膚組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。[免疫反応により、表皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。]
- (2) 本品中の表皮細胞シートの製造工程においてペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン、アムホテリシンBを使用している。これらの抗生物質に対して過敏症の患者には適用しないこと。ペニシリン系、アミノグリコシド系抗生物質に過敏症の既往歴がある場合も適用しないこと。
- (3) 動物（ウシ・マウス・ブタ）に対してアレルギーのある患者には使用しないこと。

〈使用方法〉

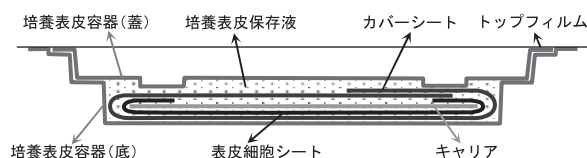
- (1) 本品が医療機関に到着した際、断熱輸送容器の封印が完全であることを確認すること。封印が損なわれている場合は本品を使用しないこと。[本品の品質が低下し十分な効果が期待できない恐れがある。]
- (2) 粘着性の創傷被覆材で直接表皮細胞シートを固定しないこと。[表皮細胞シートが創傷被覆材に接着する等により表皮細胞シートの生着に影響を与える可能性がある。]
- (3) 本品を冷蔵、冷凍又はインキュベートしないこと。[本品の貯蔵条件を逸脱する行為は品質を著しく劣化させる。]

**【形状、構造、成分、分量又は本質】

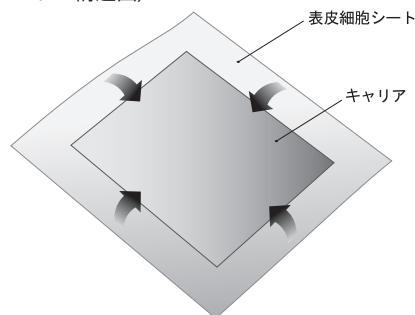
** 1. 本品

本品は、1.1 培養表皮パッケージ及び1.2 組織運搬用チューブからなる。

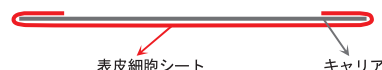
** 1.1 培養表皮パッケージ



〈表皮細胞シートの構造図〉



〈側面図〉



表皮細胞シートは、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。¹⁾

表皮細胞シートは、医療機関において採取された皮膚組織を原材料として、株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング（以下、J-TEC）において製造される。

表皮細胞シートの四辺をキャリアに折り上げて付着させ、カバーシートで保護し、培養表皮容器に封入し、培養表皮パッケージとする。表皮細胞シートは培養表皮パッケージの状態では医療機関に供給される。

自家培養表皮 「ジェイス®」 医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい



キャリアに懸架された状態の表皮細胞シート

〈寸法〉

短辺 cm×長辺 cm	有効面積
8×10	80 cm ²

キャリアに折り上げた状態の表皮細胞シートの短辺及び長辺

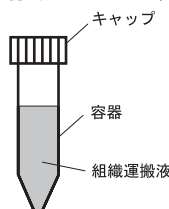
** 〈動物由来原材料〉

表皮細胞シートの製造工程で使用される患者由来の自己細胞以外の動物由来の原材料は、以下のとおりである。

原材料	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清 仔ウシ血清又はウシ血清	ウシ・血液
トリプシン	ブタ・脾臓

1. 2 組織運搬用チューブ

組織運搬用チューブには、下図に示す容器に組織運搬液が充てんされている。組織運搬用チューブ2本を包装し組織運搬セットとする。



【効能、効果又は性能】

1. 重症熱傷

自家植皮のための患部面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。表皮細胞シートはⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

2. 先天性巨大色素性母斑

表皮細胞シートは先天性巨大色素性母斑を切除した後の創部に適用し、創を閉鎖することを目的とする。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

(1) 先天性巨大色素性母斑

例えば、体表面積に占める母斑面積の割合が5%以上の患者の治療など、既存の標準的な治療法では母斑の切除に対応しきれない場合に適用すること。

(2) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

4週間程度持続しているびらん・潰瘍又は潰瘍化と再上皮化を繰り返すびらん・潰瘍に対して適用すること。

【用法及び用量又は使用方法】

〈移植計画〉

1. 移植計画

担当医師からの連絡を受けて、J-TECは表皮細胞シートの必要枚数、組織採取予定日、移植予定日、移植回数、その他必要情報（医療機関情報、患者情報）（以下「移植計画情報」）を入手し、移植計画ごとに発行するユニークな組織コード及び移植計画情報を記載した注文書を担当医師に送付する。

担当医師は、注文書に記載された移植計画情報を確認した後、本品を発注する。

J-TECから、組織採取日にあわせ、組織運搬セット及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、J-TECから送付される組織運搬セットの外箱、組織運搬用チューブ、及び組織運搬用の断熱輸送容器に記載されている。

〈医療機関における組織採取～採取組織の受け入れ〉

2. 組織の採取

移植計画、移植面積に応じた皮膚組織を採取する。ただし、採取皮膚組織の大きさは、最低1 cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取する皮膚組織は病変部を含まない正常皮膚とし、特に採取部位は規定しない。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とする。

3. 採取組織の保存

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断してフタを開け、組織運搬セットを取り出す。断熱輸送容器、組織運搬セットの外箱及び組織運搬用チューブに記載されている組織コードと、注文書に記載されている組織コードを照合する。

清潔環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬セットを開封し、組織運搬用チューブを取り出し、液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に混濁が無いことを確認する。混濁の有る場合は予備のチューブを使用する。

組織運搬用チューブを大きく傾けたり振ったりしないこと。

組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔環境下で採取した皮膚組織を専用の組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬させる。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。組織運搬用チューブに採取日時及び採取者名を記載する。

4. 採取組織の輸送

組織運搬用チューブを外箱に戻し、容易に開封できないよう封印シールを貼る。専用の断熱輸送容器に入れ（輸送温度：4～25℃）、封印バンドで4箇所結紮し、J-TECへ輸送する。また、J-TECより断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、J-TECによる皮膚組織の受け入れまでは62時間以内を期限とする。

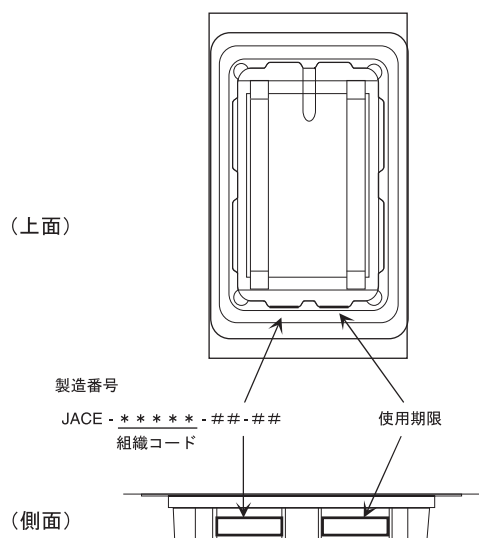
〈発送～医療機関における受け入れ〉

5. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

(1) 培養表皮パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送され、医療機関においては、封印されていることを確認の上で使用する。

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断し、包装された培養表皮パッケージを取り出す。

自家培養表皮「ジェイス®」医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい



- (2) 培養表皮パッケージに記載されている製造番号中の組織コード(5桁の英数字の組み合わせ)と医療機関で保管する注文書の組織コード(「1. 移植計画」で発行されたもの)を照合し、枚数を確認する。
- (3) 培養表皮パッケージは、使用直前まで10～25℃の貯蔵条件で保管する。

〈移植〉

6. 表皮細胞シート移植前の処置²⁾⁽³⁾

- (1) 重症熱傷⁴⁾⁽⁵⁾
表皮細胞シートを移植する部位の真皮を再構築する。
- (2) 先天性巨大色素性母斑
患者の病変部(母斑)を切除する。なお、その術式については、患者の年齢及び母斑のサイズを考慮し、判断すること。また、必要に応じて真皮を再構築する。
- (3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症
患者の難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、必要に応じてデブリードマンや生理食塩水等での洗浄等、適切な処置を施す。

7. 表皮細胞シートの移植

- (1) 重症熱傷
再構築された真皮上に表皮細胞シートの移植を行う。その際、壊死組織等の移植床として不適切な組織の除去等、適切な処置を行った後、表皮細胞シートの移植を行う。
深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。
- (2) 先天性巨大色素性母斑
母斑切除後の創部の残存真皮上、又は再構築された真皮上に、表皮細胞シートの移植を行う。
- (3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症
適切な処置が施された難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、表皮細胞シートの移植を行う。

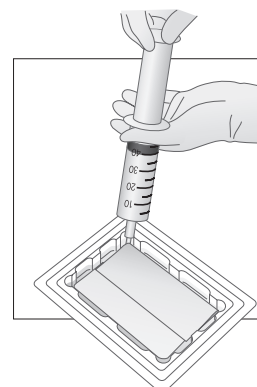
8. 表皮細胞シートの1回あたりの最大移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚である。

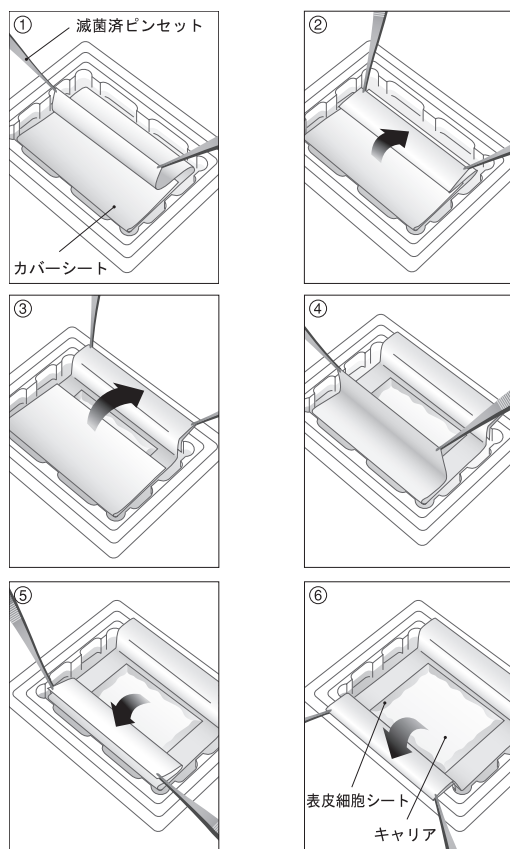
〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

- (1) 採取する皮膚組織面積の目安
 - 1) 表皮細胞シートを単回移植する計画で、移植日が採皮日から20日または21日となる場合は、表皮細胞シート10枚あたり患者年齢0～69歳では1～2 cm²を採皮する。
 - 2) 表皮細胞シートを単回移植する計画で、移植日が採皮日から22日以降となる場合は、表皮細胞シート10枚あたり患者年齢0～69歳では1 cm²、患者年齢70歳以上では2 cm²を採皮する。

- 3) 表皮細胞シートを複数回移植する場合は、一回の移植について単回移植と同様の採皮面積を目安とし、移植毎の採皮面積の総和を一度に採皮する。
- (2) 栄養障害型又は接合部型表皮水疱症については、表皮基底膜透明帯又は表皮下に裂隙を生じる遺伝性疾患であり、採取する皮膚の選択は特に重要であると考えられることから、組織採取にあたっては正常様皮膚から採取する必要がある。
- (3) 表皮細胞シートは自家製品であるため、組織を採取した患者以外に適用した場合は効果が期待できない。また交差感染の可能性もある。
- (4) 培養表皮パッケージの製造には皮膚組織の採取から少なくとも15日以上を要する。
- (5) 培養表皮パッケージが出荷されない可能性、及び移植された表皮細胞シートが生着しない可能性もあることから、そのような場合における他の治療法への変更についてあらかじめ考慮しておくこと。
- (6) 本品の受け入れ時には、断熱輸送容器が封印されていることを確認の上で使用する。封印が解けている場合には使用しない。
- (7) 取り違い防止のため、本品の適用に際しては製品ラベルの組織コードと注文書の組織コードを照合すること。
- (8) 包装について、トップフィルムの剥離や破れ、及び培養表皮パッケージのひび割れや欠け、又は液漏れや液の濁りが目視により確認された場合には使用しないこと。
- (9) 表皮細胞シートの乾燥を防ぐため、移植直前に培養表皮容器中の培養表皮保存液を抜き取る。
- (10) 表皮細胞シートは非常に薄く脆弱なため慎重に取り扱うこと。
- (11) 表皮細胞シートの裏表を間違えないよう、必ずキャリアごと表皮細胞シートを取り出し、創面に貼付すること。その時キャリア面が上になるようにすること。
- (12) 表皮細胞シートを複数枚移植する部位には、複数枚重ねて使用はせず、シートの端を少しずつ重ねて貼り付け、隙間なく並べること。
- (13) 細胞障害性のある薬液・消毒薬(エタノール、グルコン酸クロルヘキシジン、ポビドンヨード等)の使用や、抗生物質の使用は、表皮細胞シートの生着に影響を与える可能性がある。表皮細胞シート移植時にこれらの薬剤を使用する場合は、薬剤が残留しないよう、移植予定部位を生理食塩液等を用いて十分に洗浄すること。
- (14) 移植の手順(例)
 - 1) 培養表皮パッケージを紙箱から取り出し、トップフィルムに記載された手順にしたがってトップフィルムを剥がす。次に、培養表皮容器の蓋を取り外す。
この際に培養表皮保存液の状態(濁りや異物がないこと)を確認する。濁りや異物が確認された場合には使用しないこと。
 - 2) 滅菌済注射筒等を用いて、ゆっくりと培養表皮保存液を半量(約40 mL)抜き取る。



- 3) 滅菌済ピンセット等を用いて、カバーシートの合わせ目を上下に広げる。



- 4) 滅菌済ピンセット等を用いてキャリアとともに表皮細胞シートを慎重に持ち上げ、表皮細胞シート側を移植床に静置する。その際に、キャリアとともに表皮細胞シートを持ち上げられないようなシートの破れがあった場合や、キャリアから表皮細胞シートが脱落した場合には使用しないこと。また、表皮細胞シートは培養表皮容器の中でキャリアの下に付着した状態であるため、天地はそのまま移植すること。表皮細胞シートのキャリアに折り上げてある折りしろ部分を広げた後、キャリアを取り除く。表皮細胞シートを複数枚移植する部位に関しては、少し重ねて貼り付け、隙間なく並べて静置する。
- 5) 適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、表皮細胞シートがずれないようにドレッシングし、ギプスやシーネにより固定して絶対安静とする。
- (15) 表皮細胞シートは非常に薄く脆弱であり、乾燥に弱い。表皮細胞シートが生着、上皮化するまで、物理的刺激及び乾燥に注意し適用部位にずれやはがれが生じないよう適切な方法で慎重に保護し固定すること。
- (16) 移植後3～4週であっても、自家植皮よりも脆弱であるため、移植後同様に、引き続き慎重に取り扱うこと。
- (17) 移植創が感染した場合、表皮細胞シートが消失することがある。感染に十分に注意し取り扱うこと。創感染が確認された場合、速やかに処置を行うこと。

* 【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 表皮細胞シートの使用は、他に治療法がない場合の選択肢の一つである。リスク・ベネフィットを比較考量した上で必要最小限の使用にとどめること。
- (2) アナフィラキシー等の過敏症状を起こす恐れがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うこと。

- (3) 表皮細胞シートを複数回移植する場合、初回移植時の感作により2回目以降の移植時にアレルギーが惹起される可能性があるため、移植後のアナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- (4) 移植床に不適切な組織が存在する場合には、表皮細胞シートが生着しないことや、感染により表皮細胞シートが消失することがあるため、移植床に壊死組織・不良肉芽及び感染がないことを確認すること。必要に応じこれらの除去等の適切な処置を行った上、適用すること。
- (5) 移植創に多量の滲出液がないことを確認の上、適用すること。
- (6) 移植部の止血を十分に行い、血腫が残っていないことを確認の上、適用すること。
- (7) 栄養障害型又は接合部型表皮水疱症における、同一治療部位への表皮細胞シートの再移植にあたっては、既に行われた表皮細胞シート移植後の皮膚の状態（潰瘍面積の推移等）を確認し、表皮細胞シートに対する治療反応性を見ながら再移植の必要性を検討すること。
- (8) 表皮水疱症を対象とした治験において、組織採取部位が潰瘍化した例が報告されている。組織採取部位についても定期的に経過を観察する等、皮膚潰瘍の発現に注意すること。
- (9) 患者に対し、次の点を説明し、その同意を得て、表皮細胞シートを使用するよう努めること。
- 1) 表皮細胞シートの先天性巨大色素性母斑を対象とした治験（2試験）及び表皮水疱症を対象とした治験（2試験）の症例は極めて限られており、有効性及び安全性についても限られた情報しか得られていないこと。
 - 2) 表皮細胞シートは他に治療法がない場合の選択肢の一つとしての位置づけであること。
 - 3) 治療における表皮細胞シートの必要性、及び表皮細胞シートは感染症の伝播性に対し安全対策が講じられているものの、動物由来の原料（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ臓器由来トリプシン）が製造に用いられていることから、これらに由来する感染症の危険性を完全に排除することはできないこと。
 - 4) 採取した皮膚組織が受け入れ時の検査に適合しない場合、表皮細胞シートの製造中に汚染が明らかになった場合、製造工程中の検査や出荷規格等に適合しない場合は、培養表皮パッケージが製造又は出荷されないこと。その場合には、医師との協議の後、再採皮、移植日の延期又は他の治療法への変更が行われる可能性があること。
 - 5) 培養表皮パッケージが出荷されない場合には、採取した皮膚組織や製造の途中段階にある表皮細胞シート、最終製品等は、オートクレープ処理により適切に廃棄処理されること。
 - 6) 本品は指定再生医療等製品に該当することから、患者に以下のような説明を行うこと。
 - ① 疾病の治療のため、表皮細胞シートの使用が必要であること。
 - ② 動物由来の原料が使用されており、そのことに由来する感染症に対する安全対策が講じられてはいるものの、そのリスクを完全に排除することはできないこと。
 - ③ 本品を使用した場合、医療機関等で患者の氏名、住所等を記録し、保存する必要があること。また、当該記録は本品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずるために必要と認められる場合にあって、患者の利益になるときに限り、J-TECへ提供することがあること。
 - 7) 感染症等が発生した際の原因究明のため、採取した皮膚組織の一部が10年間保存されること。
 - 8) 長期の安全性の確認のため表皮細胞シートの一部が30年間保存されること。また、表皮細胞シートの移植を行った医療機関等において30年間医療記録が保存されること（表皮細胞シート及び医療記録の保存期間については【承認条件及び期限】を参照）。

＊ 2. 不具合・副作用⁶⁾⁷⁾

- (1) 重症熱傷における不具合・副作用
- 1) 重大な不具合：なし
 - 2) 重大な副作用：
敗血症、敗血症性ショック、創感染等の感染症
これらの重篤な事象が発現する恐れがある。
感染創等に表皮細胞シートを適用した場合、これらの事象を増悪させる恐れがある。
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 3) その他の不具合：
移植部位の剥離（脆弱な移植部位の剥離、機械的刺激による移植片の剥離、創感染による移植片の消失、創感染による移植片の消失の疑い、原因不明の移植片の消失、細胞障害性薬剤による移植片の消失の疑い）、移植部位剥離による植皮術
 - 4) その他の副作用：
① 組織採取に起因する副作用：
出血性貧血、貧血、白血球数増加、急性呼吸窮迫症候群、低体温、肝機能異常、創離開
② 表皮細胞シート移植後における副作用：
皮膚有棘細胞癌、壊疽性膿皮症、好酸球数増加、血中免疫グロブリンE増加、ネフローゼ症候群、多形紅斑、好中球減少症、色素沈着障害、帯状疱疹、細菌性肺炎、皮膚瘢痕拘縮、植皮瘢痕拘縮、植皮拘縮、皮膚潰瘍、水疱、血中乳酸脱水素酵素増加、肥厚性瘢痕
- (2) 先天性巨大色素性母斑における不具合・副作用
- 1) 重大な不具合：なし
 - 2) 重大な副作用：なし
 - 3) その他の不具合：表皮剥離、未上皮化部位の拡大
 - 4) その他の副作用：
① 組織採取に起因する副作用：なし
② 表皮細胞シート移植後における副作用：
掻痒、潰瘍、移植部位のびらん、肥厚性瘢痕、植皮瘢痕拘縮、創感染、疼痛、母斑の再発
- (3) 表皮水疱症における不具合・副作用
- 1) 重大な不具合：なし
 - 2) 重大な副作用：なし
 - 3) その他の不具合：なし
 - 4) その他の副作用：
① 組織採取に起因する副作用：
皮膚疼痛、皮膚潰瘍、創離開
② 表皮細胞シート移植後における副作用：
再潰瘍化・再水疱化、創感染、皮脂欠乏症

3. 高齢者への適用

- (1) 高齢者に対する表皮細胞シートの安全性は確立していない。
- (2) 先天性巨大色素性母斑を対象とした治験時（2試験）の8症例及び表皮水疱症を対象とした治験時（2試験）の6症例において、高齢者に対する表皮細胞シートの使用経験はない。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦及び小児に対する表皮細胞シートの安全性は確立していない。
- (2) 小児が組み入れられた先天性巨大色素性母斑及び表皮水疱症を対象とした治験成績については、【臨床成績】欄参照。

5. 過剰使用

- (1) 先天性巨大色素性母斑を対象とした治験時の8症例において、表皮細胞シートの15枚以上の使用経験はない。
- (2) 表皮水疱症を対象とした治験時の6症例において、表皮細胞シートの12枚以上の使用経験はない。
- (3) 表皮細胞シートに含まれる製造工程由来物質の量に対する安全性に関しては、1回あたりの移植枚数が50枚を超える場合の評価はされていない。

【臨床成績】⁶⁾⁷⁾

1. 重症熱傷

- (1) 重症熱傷患者を対象とした国内治験
- Burn Index 30以上の重症熱傷患者を対象とした国内治験における評価対象2症例の成績概要は以下のとおりであった。
- 火災によるBurn Index 30.0（症例1）及びBurn Index 60.5（症例2）のⅢ度熱傷創に対し、同種皮膚（カダバースキン）により真皮再構築を行い、表皮細胞シートが移植された。
- 症例1では同種皮膚移植18日後、約450 cm²に表皮細胞シート12枚が移植され、移植4週間後の表皮形成率は50%であった。移植部位には感染が認められていた。移植4週間後の時点で上皮化していない部位には自家分層植皮が行われ33日後に上皮化した。
- 症例2では同種皮膚移植21日後、約320 cm²及び約280 cm²にそれぞれ表皮細胞シート4枚ずつが移植され、移植4週後の表皮形成率は100%であった。重篤な有害事象として、移植24日後に腎機能障害を発症し急性腎不全と診断され死亡したが、原疾患に起因する感染及び感染治療薬の影響により複合的に発症した可能性が高く、表皮細胞シートと因果関係はない。

- (2) 重症熱傷患者を対象とした国内における製造販売後臨床試験
- 製造販売後臨床試験では、皮膚組織を採取した36症例に対し、29症例に表皮細胞シートが移植された。結果は以下のとおりであった。
- 1) 有効性評価（評価症例数：26症例）
- 表皮細胞シート移植後、表皮形成率の評価可能な26症例を有効性解析対象例とした。
- 移植4週目の表皮形成率（平均値±標準偏差）は、45.3±32.62%であった。また、小児区分及び高齢者区分の移植4週目の表皮形成率は、それぞれ93.0%（1症例）、23.7±33.48%（6症例）であった。
- 移植当日の自家植皮の有無別の移植4週目の表皮形成率は、移植当日の自家植皮ありでは50.8±33.72%（8症例）、移植当日の自家植皮なしでは42.8±32.80%（18症例）であった。
- 表皮細胞シート移植前に実施された真皮再構築の種類、及び移植当日の自家植皮の有無別の移植4週目の表皮形成率は下表のとおりであった。

真皮再構築の種類	表皮形成率(%) ^{a)} (領域数) ^{b)}	当日自家植皮あり	当日自家植皮なし
		表皮形成率(%) ^{a)} (領域数) ^{b)}	表皮形成率(%) ^{a)} (領域数) ^{b)}
自家植皮	48.9±37.23 (9)	48.9±37.23 (9)	— (0)
屍体同種皮膚（凍結）	39.1±36.11 (45)	61.8±24.42 (11)	31.8±36.47 (34)
人工真皮	46.4±36.10 (61)	58.7±37.76 (30)	34.5±30.53 (31)
真皮再構築なし	65.1±39.41 (37)	79.4±29.09 (16)	54.3±43.31 (21)

a) 平均値±標準偏差

b) 本試験に際し体表を23の領域に分割した上で、実際に表皮細胞シート移植前に真皮再構築が行われた領域数の全症例の合計を算出。なお、同一領域に複数種類の真皮再構築が実施された場合、真皮再構築の種類毎に領域数を計上。

2) 安全性評価（評価症例数：36症例）

製造販売後臨床試験症例36症例のうち29症例に表皮細胞シートが移植され、移植症例のうち6症例（20.7%）に不具合・副作用が報告された。

皮膚組織採取部位に異常を認めた症例はなかった。また、安全性主要評価項目である、ジェイスとの因果関係を否定できない「ジェイス移植部位の腫瘍性病変」「アレルギー症状」「原因不明の未知の感染症」の発現も認めなかった。

(3) 重症熱傷を対象とした国内における使用成績調査

全例対象の使用成績調査では、皮膚組織を採取した513症例に対し、359症例に表皮細胞シートが移植された。結果は以下のとおりであった。

1) 有効性評価（評価症例数：334症例）

表皮細胞シート移植後、表皮形成率の評価可能な334症例について集計を行った。

移植4週目の表皮形成率（平均値±標準偏差）は、51.0±37.00%であった。また、小児区分及び高齢者区分の移植4週目の表皮形成率は、それぞれ58.7±33.30%（20症例）、44.4±39.13%（111症例）であった。

移植当日の自家植皮の有無別の移植4週目の表皮形成率は、移植当日の自家植皮ありでは54.4±37.27%（248症例）、移植当日の自家植皮なしでは41.1±34.54%（86症例）であった。

2) 安全性評価（評価症例数：359症例）

再審査期間中に実施した使用成績調査の報告症例513症例のうち359症例に表皮細胞シートが移植され、移植症例のうち25症例（7.0%）に不具合・副作用が報告された。

安全性主要評価項目である、ジェイスとの因果関係を否定できない「ジェイス移植部位の腫瘍性病変」「アレルギー症状」「原因不明の未知の感染症」の発現は認めなかった。なお、小児及び高齢者特有の副作用は認められなかった。

2. 先天性巨大色素性母斑

(1) 多施設共同非対照非盲検試験

体表面積の5%以上の先天性巨大色素性母斑を有する患者を対象に、母斑切除部の表皮再生において、表皮細胞シートを用いることの有効性及び安全性の確認を目的に実施した。有効性については、表皮細胞シートのみの治療で、95%以上の上皮化が認められた場合を「有効」と評価した。安全性については、表皮細胞シート初回移植後12週までに発生した有害事象を評価した。

有効性の評価項目である95%以上の上皮化は8症例中8症例に認められ、有効率は100%（95%信頼区間63.1%～100.0%）であった。また、表皮細胞シートと因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。表皮細胞シートと因果関係が否定できない有害事象として、潰瘍（2症例）、掻痒（2症例）、表皮剥離（1症例）、移植部位のびらん（1症例）、及び未上皮化部位の拡大（1症例）が認められたが、いずれも広域に皮膚を剥離する手術を受けたことを原因とする事象であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	母斑切除			表皮細胞シート 移植枚数	年齢	上皮化 完了までの 日数
	方法	部位	面積			
1	掻爬術 ダーマトーム	側腹部 下腹部	260 cm ²	4枚 未上皮化部位30 cm ² に1枚追加移植 （移植3週目）	2歳 8ヶ月	25
2	ダーマトーム	下腹部	280 cm ²	4枚 未上皮化部位50 cm ² に1枚追加移植 （移植3週目）	3歳 4ヶ月	28
3	ダーマトーム	胸腹部	91 cm ²	3枚	4歳 11ヶ月	14
4	ダーマトーム	背部	105 cm ²	3枚	2歳 4ヶ月	15
5	ダーマトーム	背部	94.5 cm ²	2枚	2歳 2ヶ月	14
6	ダーマトーム	背部	238 cm ²	10枚 未上皮化部位 166.6 cm ² に4枚 追加移植 （移植3週目）	2歳 1ヶ月	81
7	ダーマトーム	背部	153 cm ²	7枚	4歳 7ヶ月	14

8	ダーマトーム メス 剪刀	胸腹部	78.8 cm ²	3枚	0歳 7ヶ月	14
---	--------------------	-----	-------------------------	----	-----------	----

(2) 長期フォローアップ試験

上記（1）の多施設共同非対照非盲検試験に登録された症例のうち、表皮細胞シート移植例（8症例）を対象とし、表皮細胞シート移植後1年の長期的な安全性を確認することを目的に実施した。

主な評価項目は上皮化完了後の移植部位の状態（移植部位のびらん・潰瘍化、瘢痕拘縮、感染）、有害事象及び不具合発現とした。上皮化完了後の移植部位の状態は、治験製品初回移植後6ヶ月目及び1年目に調査した。

安全性の評価項目である移植部位のびらん・潰瘍化、移植部位の感染は認められなかったが、瘢痕拘縮が3症例に認められた（症例1、2及び3）。瘢痕拘縮の程度はいずれも、拘縮はあるが、動きは制限しない、又は周囲に影響を及ぼさない程度であった。また、肥厚性瘢痕が3症例に認められた（症例2、3及び8）が、いずれも軽度であった。なお、その他、表皮細胞シートと因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

（1）及び（2）の試験を通じ、再生医療等製品特有のリスクとして規定した表皮細胞シートと因果関係が否定できない移植部位の腫瘍性病変、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症について評価した結果、いずれの事象についても認められなかった。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

(1) 探索的試験

3症例の劣性栄養障害型表皮水疱症患者に表皮細胞シートが移植され、2症例が主要解析対象集団とされた。

有効性に関する結果は、主要解析対象集団の2症例における移植箇所別最終移植後4週目表皮形成率（平均値±標準偏差）が83.3±5.77%であった。

安全性については、表皮細胞シートと因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。組織採取に起因する有害事象として、皮膚疼痛（1症例）及び皮膚潰瘍（1症例）が認められたが、いずれも軽度であった。また、治験で規定した移植部位の長期間被覆が原因と考えられる有害事象として、細菌感染（1症例）及び皮脂欠乏性湿疹（1症例）が認められたが、いずれも軽度であった。

症例	表皮細胞シート 移植部位 （ヶ所）	表皮細胞シート 移植枚数 （移植回数）	最終移植後4週目 表皮形成率 ^{c)}	年齢
1 ^{d)}	左上背部 （1ヶ所）	1枚（1回）	90%	11歳
2	左下腿 （5ヶ所）	3枚（1回）	100%	55歳
3 ^{d)}	両上腕 （2ヶ所）	10枚（1回）	80%	15歳

^{c)} 平均値

^{d)} 主要解析対象集団の症例

探索的試験における、潰瘍毎の表皮細胞シート移植後の表皮形成率の推移を表1に示す。

(2) 検証的試験

3症例の劣性栄養障害型表皮水疱症患者に表皮細胞シートが移植された。

有効性に関しては被験者別最終移植後4週目の表皮形成率（平均値±標準偏差）が $81.57 \pm 22.14\%$ （95%信頼区間 $26.57\% \sim 100.00\%$ ）であった。達成基準として設定した被験者別最終移植後4週目の表皮形成率50%以上を全例で達成した。

安全性については、表皮細胞シートと因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。組織採取に起因する有害事象として、創離開（1症例）が認められたが、軽度であった。

症例	表皮細胞シート 移植部位 (ヶ所)	表皮細胞シート 移植枚数 (移植回数)	最終移植後4週目 表皮形成率 ^{b)}	年齢
1	頸部後面、上背部、 左腋窩 (4ヶ所)	計11枚 (3回)	57.01%	26歳
2	右胸部 (1ヶ所)	1枚 (1回)	100.00%	48歳
3	右鎖骨上窩、左胸部、 右大腿後面 (3ヶ所)	3枚 (1回)	87.70%	61歳

^{b)} 平均値

検証的試験における、潰瘍毎の表皮細胞シート移植後の表皮形成率の推移を表2に示す。

【原理・メカニズム】^{8)~12)}

患者の皮膚から作製された表皮細胞シートを真皮が存在する創面に適用すると、移植された本人の表皮細胞が生着することによって創面が上皮化し、速やかに創を閉鎖することができる。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

1. 培養表皮パッケージ専用の製品輸送用の断熱輸送容器内で保管すること。断熱輸送容器内の温度は $10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ とし、断熱輸送容器の水ぬれに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所をさけて保管すること。
2. 培養表皮パッケージが梱包された断熱輸送容器を傾けたり上下を逆にしないこと。振動をさけ、使用まで常に水平を保つこと。

〈有効期間〉

56時間（表示された使用期限内に使用すること）。

【取扱い上の注意】

1. 本品を取り扱う際、及び廃棄する場合は感染性物質と同様に扱い、適切な方法で行うこと。
2. 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30年間保存すること（医療記録の保存期間については【承認条件及び期限】を参照）。

【承認条件及び期限】

1. 重症熱傷
 - (1) 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。
 - (2) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられるマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植¹³⁾に伴うリスクを踏まえ、新たな取扱いの基準が定められるまでの間、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

2. 先天性巨大色素性母斑

- (1) 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
- (2) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

- (1) 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
- (2) 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

** 【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Rheinwald JG, Green H : *Cell* 6 : 331-344 (1975)
- 2) Ueda M, Sumi Y, Mizuno H *et al.* : *Material Science Eng. C* 6 : 211-219 (1998)
- 3) 熊谷憲夫 : *医学のあゆみ*, 200 : 243-246 (2002)
- 4) Cuono C, Langdon R, McGuire J : *Lancet*. 1 (8490) : 1123-1124 (1986)
- 5) Cuono CB, Langdon R, Birchall N *et al.* : *Plast Reconstr Surg*. 80 : 626-635 (1987)
- 6) 「ジェイス」審査報告書
- 7) 「ジェイス」再審査申請書
- 8) O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S *et al.* : *Lancet*. 1 (8211) : 75-78 (1981)
- 9) Gallico GG III, O'Connor NE, Compton CC *et al.* : *N Engl J Med*. 311 : 448-451 (1984)
- 10) 熊谷憲夫, 仁科博道, 保坂登美子, 他 : *日形会誌*, 5 : 463-474 (1985)
- 11) Green H : *Sci Am*. 265 : 96-102 (1991)
- 12) 松崎恭一, 熊谷憲夫, 福士信哉, 他 : *形成外科*, 38 : 193-200 (1995)
- 13) 平成16年7月2日 医政研発第0702001号

** 2. 文献請求先

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号 : 0533-66-2129 (営業部)
FAX : 0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TECのホームページ (<http://www.jppte.co.jp/>) に掲載している。

** 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号 : 0533-66-2020 (代表)
FAX : 0533-66-2019
<http://www.jppte.co.jp/>

表1 探索的試験における潰瘍毎の表皮細胞シート移植後の表皮形成率の推移

症例	潰瘍	表皮細胞シート移植後の潰瘍毎表皮形成率（％）							
		潰瘍面積 ^{e)}	1週	2週	3週	4週	6週	8週	12週
1	1 ^{f)}	16.3	70	90	80	90	80	80	80
2	1 ^{g)}	3.3	50	70	100	100	100	70	30
	2 ^{g)}	1.9	60	50	100	100	100	0	100
	3 ^{g)}	4.1	60	100	100	100	100	100	40
	4 ^{g)}	6.8	60	90	90	100	50	100	40
	5 ^{g)}	7.9	40	90	100	100	60	70	100
3	1 ^{f)}	107.8	80	80	80	80	80	90	90
	2 ^{f)}	93.0	80	80	80	80	80	90	90

^{e)} 初回移植時点の潰瘍面積（cm²）

^{f)} 4週間以上持続している10 cm²以上の難治性潰瘍

^{g)} 10 cm²未満であり選択基準を満たさなかったが、個々の潰瘍が遷延化した潰瘍であること、他に代替治療が存在しないこと、及び本品製造のために正常様皮膚より組織採取したことから、治験責任医師の判断で表皮細胞シートを移植した。

表2 検証的試験における潰瘍毎の表皮細胞シート移植後の表皮形成率の推移

症例	潰瘍	表皮細胞シート移植後の潰瘍毎表皮形成率（％）										
		潰瘍面積 ⁱ⁾	1週	2週	3週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週
1	1 ^{k)}	14.3	38.46	73.43	37.76	53.15 ^{j)}	60.14	39.86 ^{j)}	55.94	53.85	38.46	79.72
	2 ^{k)}	35.5	23.94	49.58	32.68	58.31	61.41	28.45 ^{j)}	36.90	43.94	29.30	3.94
	3 ^{k)}	12.3	73.17	95.93	0.00	0.00 ^{j)}	0.00	12.20 ^{j)}	59.35	0.00	62.60	44.72
	4 ^{k)}	24.9	51.81	89.96	78.31	29.72 ^{j)}	97.59	53.82 ^{j)}	85.14	85.94	95.18	81.12
2	1 ^{l)}	2.0	90.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	100.00	90.00
3	1 ^{l)}	2.5	88.00	88.00	44.00	88.00	72.00	68.00	100.00	80.00	80.00	76.00
	2 ^{l)}	6.6	90.91	96.97	95.45	69.70	100.00	89.39	96.97	98.48	96.97	93.94
	3 ^{l)}	9.6	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

ⁱ⁾ 初回移植時点の潰瘍面積（cm²）

^{j)} 潰瘍への再移植

^{k)} 難治性潰瘍（4週間以上持続している潰瘍）

^{l)} 再発性潰瘍（同意取得から表皮細胞シート初回移植までの期間において潰瘍化と再上皮化を繰り返す潰瘍）