

再審査報告書

平成 29 年 6 月 7 日

医薬品医療機器総合機構

類 別	ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
一 般 的 名 称	ヒト（自己）表皮由来細胞シート
販 売 名	ジェイス
申 請 者 名	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
承認の効能、効果 又は性能	自家植皮のための患皮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。
承認年月日	平成 19 年 10 月 29 日
再 審 査 期 間	7 年

1. 製造販売後調査全般について

ジェイス（以下、「本品」）は、患者自身の皮膚組織から分離した表皮細胞をマウス胎児由来の 3T3-J2 細胞をフィーダーとして培養することによりシート状とした Green 型自家培養表皮である。

本品は、平成 19 年 10 月 29 日に重症熱傷を適応対象として製造販売承認され、以下の承認条件が付された。承認条件（3）に基づき、有効性及び安全性に関する情報の収集を目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が再審査期間（7 年）中の全例を対象に実施された。また、承認条件（2）に基づき、有効性及び安全性の確認を目的とした製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）も併せて実施された。

#### 初回承認時の承認条件

- (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) 治験症例が極めて限られていることから、本品の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。
- (3) 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を早期に収集し、その結果については定期的に報告すること。
- (4) 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等については、迅速に公開するとともに、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。
- (5) 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. 使用成績調査

本調査は、本品を 52 週間使用した際の有効性及び安全性に関する情報の収集を目的として全例を対象に実施された。平成 19 年 10 月 29 日～平成 28 年 3 月 29 日の期間において、計 150 施設・診療科で実施され、報告症例数は、調査対象症例（515 例）のうち調査カードが回収できなかった 2 例を除く 513 例であった。なお、本調査は再審査期間終了後も継続され、当該期間に得られた成績も含めて評価された。

各症例の調査期間は、症例登録日から本品最終移植後 52 週目までとされ、重点調査項目は、表皮形成率の確認、本品の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、その他の有害事象及び本品との因果関係が否定できない有害事象（以下、「不具合」）の発現とされた。

安全性は、症例登録日から本品移植時まで（以下、「観察期」）と本品初回移植から最終移植後 52 週目まで（以下、「治療期」）の期間に分けて評価された。本品製造のための組織採取が行われた 513 例が観察期安全性解析対象集団とされ、観察期安全性解析対象集団から本品の移植が行われなかった 154 例を除いた 359 例が治療期安全性解析対象集団とされた。また、本品の移植が行われた 359 例から本品移植後に表皮形成率が一度も評価されなかった 24 例を除く 335 例が有効性解析対象集団とされた。

各解析対象集団並びに解析対象不採用症例及び不採用理由は図 1 のとおりである。

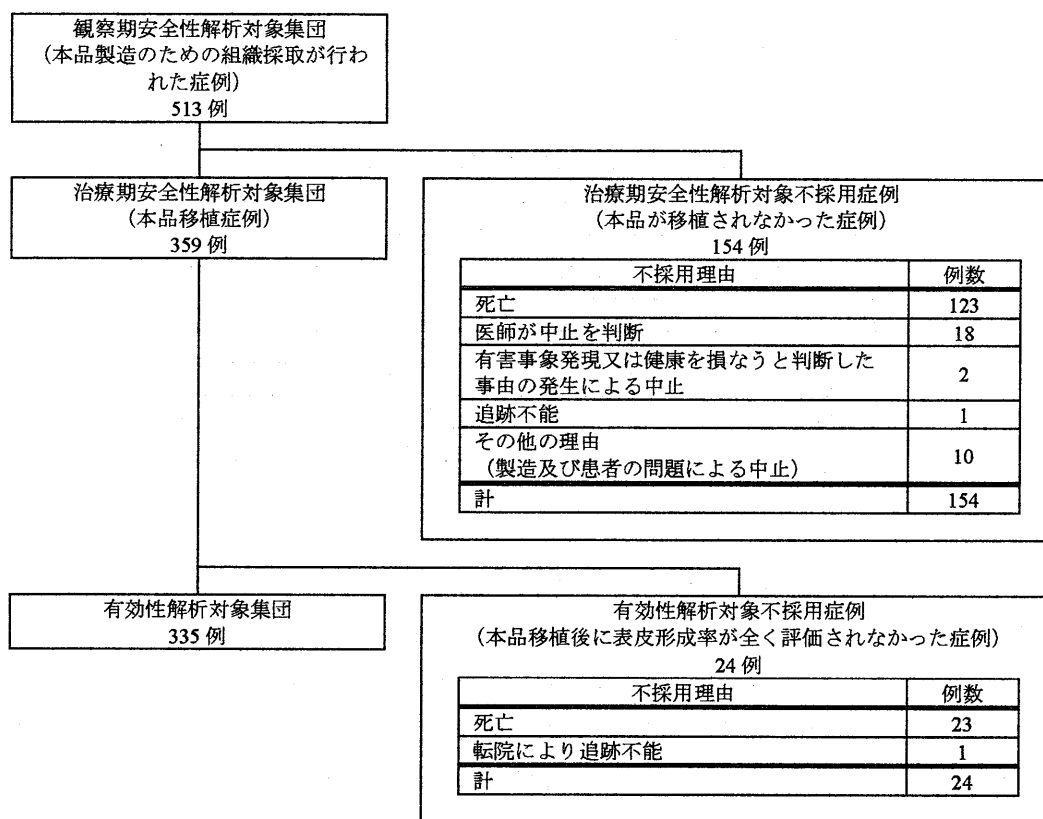


図1 使用成績調査（解析対象集団）

安全性解析対象集団について、観察期安全性解析対象集団の体表面積に対する深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積の割合は  $50.5 \pm 16.99\%$ <sup>1</sup>、年齢は  $53.8 \pm 22.70$ <sup>2</sup>歳、治療期安全性解析対象集団の体表面積に対する深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積の割合は  $48.3 \pm 15.90\%$ 、年齢は  $52.3 \pm 22.44$  歳であった。有効性解析対象集団の体表面積に対する深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積の割合は  $47.2 \pm 15.19\%$ 、年齢は  $51.8 \pm 22.50$  歳であった。

本品が移植された359例（総移植回数は543回）において、移植一回あたりの使用枚数は平均17.2枚であり最大使用枚数は40枚であった。複数回移植を含めると、患者あたりの総使用枚数は平均26.0枚であり、最大使用枚数は110枚であった。

## 2.1. 安全性

### 2.1.1. 観察期に認められた組織採取との因果関係が否定できない有害事象

観察期において、有害事象は513例中245例（47.8%）に認められた。そのうち組織採取との因果関係が否定できない有害事象は8例（1.6%）に認められ、各事象の発現割合は表1のとおりであった。組織採取との因果関係が否定できない有害事象のうち、重

<sup>1</sup> 平均値±標準偏差、以下同様。数値が不明な2例を除く511例のデータ

<sup>2</sup> 数値が不明な3例を除く510例のデータ

篤な有害事象は2例(0.4%)に認められ(死亡は1例)、非重篤な有害事象は7例(1.4%)に認められた。

表1 観察期に認められた有害事象のうち組織採取との因果関係が否定できない有害事象

事象名(基本語)	例数(%)	重篤度	転帰死亡
創離開	3(0.6)	非重篤	0
貧血	2(0.4)	非重篤	0
白血球数増加	2(0.4)	非重篤	0
細菌性創感染	1(0.2)	重篤	0
出血性貧血	1(0.2)	非重篤	0
急性呼吸窮迫症候群	1(0.2)	重篤	1
肝機能異常	1(0.2)	非重篤	0
低体温	1(0.2)	非重篤	0

MedDRA/J Ver 19.0

### 2.1.2. 治療期に認められた不具合

治療期において有害事象は359例中181例(50.4%)に認められた。そのうち、不具合は25例(7.0%)に認められ、各事象の発現割合は表2のとおりであった。また、治療期に認められた不具合のうち、重篤な不具合は16例(4.5%)に認められ(死亡は3例)、非重篤な不具合は19例(5.3%)に認められた。安全性の重点調査項目である本品の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は認められなかった。

治療期に認められた不具合の発現割合について、性別、年齢、合併症(気道熱傷)の有無及び熱傷指数(Ⅲ度熱傷面積(%) + 1/2Ⅱ度熱傷面積(%)) (以下、「BI」)による大きな差異は認められなかった。

表2 治療期に認められた不具合

事象名(基本語)	例数(%)	重篤度	転帰死亡(例数)
皮膚潰瘍	5(1.4)	非重篤	0
植皮剥離	5(1.4)	重篤(1例)、非重篤(4例)	0
敗血症	3(0.8)	重篤	1
敗血症性ショック	3(0.8)	重篤	2
植皮感染	2(0.6)	重篤(1例)、非重篤(1例)	0
創傷感染	2(0.6)	重篤(1例)、非重篤(1例)	0
植皮癒痕拘縮	2(0.6)	重篤(1例)、非重篤(1例)	0
带状疱疹	1(0.3)	非重篤	0
細菌性肺炎	1(0.3)	重篤	1
好中球減少症	1(0.3)	重篤	0
水疱	1(0.3)	非重篤	0
多形紅斑	1(0.3)	重篤	0
壊疽性膿皮症	1(0.3)	重篤	0
色素沈着障害	1(0.3)	非重篤	0
ネフローゼ症候群	1(0.3)	重篤	0
血中免疫グロブリンE増加	1(0.3)	非重篤	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.3)	非重篤	0
好酸球数増加	1(0.3)	非重篤	0
植皮拘縮	1(0.3)	重篤	0
皮膚癒痕拘縮	1(0.3)	非重篤	0

MedDRA/J Ver 19.0

申請者は、本品の安全性について以下のように考察している。

観察期に認められた組織採取との因果関係が否定できない有害事象、及び治療期に認められた不具合について、組織採取及び本品との強い関連性が確認された事象はなく、重篤、非重篤のいずれにおいても発現割合は低く、事象に特定の傾向は認められなかった。認められた不具合の多くは原疾患の治癒過程で発現することが知られていること、また、通常の治療が可能であることから、本品の安全性に大きな問題はないと考える。

### 2.1.3. 死亡症例における患者背景の傾向

死亡は、観察期に 123 例、治療期に 108 例認められ、高齢者（65 歳以上）、熱傷の重症度（体表面積に対する深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積の割合及び BI）が高い症例、並びに気道熱傷、敗血症又は播種性血管内凝固症候群を合併した症例では、これらの背景を有していない患者に比して多くの死亡例が認められる傾向が見られた。

### 2.1.R.

機構は、「2.1. 安全性」に関する以上の申請者の説明を了承し、本品の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2.2. 有効性

### 2.2.1. 本品移植後 4 週目の表皮形成率（重点調査項目）

本品移植後 4 週目の表皮形成率は、以下の手順で算出された。

- (1) 移植部位毎に本品移植後 4 週目の表皮形成率（上皮化面積÷移植面積×100（%）、10%毎に評価）が算出された。なお、本品移植後 3 週目以前に少なくとも一度表皮形成率が評価されているが移植後 4 週目の表皮形成率が欠測であった部位（276 部位）の表皮形成率は、0 で補完された。また、同一部位への再移植が実施された場合、初回移植後 4 週目以降に再移植が実施された部位については再移植後の表皮形成率は評価から除き、初回移植後 4 週目の表皮形成率が算出対象とされ、初回移植後 4 週目より前に再移植が実施された部位については、表皮形成率は 0 で補完された。
- (2) (1) で算出した各移植部位の本品移植後 4 週目の表皮形成率を用いて、以下の数式に従い、症例毎に本品移植後 4 週目の表皮形成率が算出された。

本品移植後 4 週目の表皮形成率（%）

$$= \frac{\sum_{k=1}^n (\text{移植部位 (k) の移植面積 (cm}^2\text{)} \times \text{移植部位 (k) の本品移植後 4 週目の表皮形成率 (\%)})}{\sum_{k=1}^n \text{移植部位 (k) の移植面積 (cm}^2\text{)}}$$

n：各症例の本品移植部位数

本品移植後 4 週目の表皮形成率は、有効性解析対象集団のうち移植後 4 週目までに表皮形成率が一度も評価されなかった 1 例を除く 334 例で評価され、 $51.0 \pm 37.00\%$ であった。

### 2.2.2. 本品移植前に実施された真皮再構築の種類と表皮形成率について

重点調査項目に関して、本品移植前に実施された真皮再構築の種類別の本品移植後 4 週目の表皮形成率は表 3 のとおりであった。

表 3 本品移植後 4 週目の表皮形成率  
(本品移植前に実施された真皮再構築の種類別)

真皮再構築の種類	表皮形成率 (%) <sup>a)</sup>	領域数 <sup>b)</sup>
新鮮同種皮膚	$66.7 \pm 26.57$	18
自家植皮	$44.0 \pm 42.77$	94
屍体同種皮膚 (凍結)	$34.9 \pm 41.22$	166
人工真皮	$54.1 \pm 40.03$	388
人工真皮 + 屍体同種皮膚 (凍結) <sup>c)</sup>	$18.6 \pm 25.45$	7
自家植皮 + 屍体同種皮膚 (凍結) <sup>c)</sup>	$52.9 \pm 34.43$	35
人工真皮 + 自家植皮 <sup>c)</sup>	$31.3 \pm 45.81$	8
同種培養皮膚	10.0	1
真皮再構築なし	$55.8 \pm 41.87$	488

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差

<sup>b)</sup> 本調査に際し体表を 12 の領域に分割した上で、実際に本品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。

<sup>c)</sup> 1 つの本品移植部位において 2 つの方法により真皮再構築が行われたことを示す。

移植床において本品移植時に自家植皮が併用された部位を有する症例を「移植当日の自家植皮あり」、移植床において本品移植時に自家植皮が併用されなかった症例を「移植当日の自家植皮なし」として、本品移植後 4 週目の表皮形成率を層別解析した。その結果、本品移植後 4 週目の表皮形成率は、移植当日の自家植皮ありでは  $54.4 \pm 37.27\%$  (248 例)、移植当日の自家植皮なしでは  $41.1 \pm 34.54\%$  (86 例) であった。なお、本品移植当日の自家植皮の方法は、87%がメッシュ法であった。

また、BI 別の本品移植後 4 週目の表皮形成率は、表 4 のとおりであった。

表 4 本品移植後 4 週目の表皮形成率 (BI 別)

BI	表皮形成率 (%) <sup>a)</sup>	例数
40 未満	$55.1 \pm 37.71$	191
40 以上 60 未満	$49.0 \pm 35.86$	104
60 以上	$36.4 \pm 32.98$	39

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差

### 2.2.3. 本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率

本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率は、本品移植後 4 週目と同様の手順で算出された。なお、同一部位への再移植が実施された場合には、移植毎に得られた

最終評価時点の表皮形成率を用いて算出された。本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率は、有効性解析対象集団 335 例で評価され、 $67.3 \pm 32.06\%$ であった。

## 2.2.R.

「2.2. 有効性」については、「3.2.R.」にて製造販売後臨床試験に係る成績と併せて考察する。

## 2.3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児及び高齢者）は、本調査で集積された症例より抽出され、それぞれの安全性及び有効性について検討が行われた。

### 2.3.1. 小児

小児（10 歳未満）の安全性は、治療期安全性解析対象集団 359 例のうち 20 例で評価された。不具合は 3 例（15.0%）に認められ、小児特有の不具合は認められなかった。

また、本品移植後 4 週目の表皮形成率は、移植後 4 週目までに表皮形成率が評価された 334 例のうち 20 例で評価され、 $58.7 \pm 33.30\%$ であった。

### 2.3.2. 高齢者

高齢者（65 歳以上）の安全性は、治療期安全性解析対象集団 359 例のうち 121 例で評価された。不具合は 5 例（4.1%）に認められ、高齢者特有の不具合は認められなかった。

また、本品移植後 4 週目の表皮形成率は、移植後 4 週目までに表皮形成率が評価された 334 例のうち 111 例で評価され、 $44.4 \pm 39.13\%$ であった。

## 2.3.R.

機構は、現時点で小児及び高齢者に対する新たな対応は不要であると判断した。

## 3. 製造販売後臨床試験

本試験は、承認条件（2）に基づき平成 22 年 6 月 21 日から平成 28 年 2 月 23 日の期間に実施された。自家植皮のための患皮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%以上の熱傷患者を対象とし、本品を 52 週間使用した際の本品の有効性、安全性及び救命に対する寄与の確認を目的として実施された。本試験計画書における目標症例数は 50 例、目標とする最大の解析対象集団（以下、「FAS」）の症例数は 30 例であった。

本品移植前の真皮再構築の方法として、同種皮膚移植又は人工真皮を用いた移植等が用いられた。表皮形成率は、移植後1週目から移植後4週目まで1週間毎に評価され、移植後4週

目で上皮化が完了していない場合には、上皮化完了まで1週間毎に本品移植後8週目まで評価が継続された。

安全性解析対象集団について、本品製造のための組織採取が行われた 36 例全例が観察期安全性解析対象集団とされ、観察期安全性解析対象集団から治療期適格性判定前に試験中止となった 6 例、及び本品移植予定部位の同種皮膚又は人工皮膚による真皮再構築が不良と判断され治療期不適格症例として試験中止となった 1 例を除く 29 例が、治療期安全性解析対象集団とされた。

有効性解析対象集団について、観察期安全性解析対象集団から本品移植前の試験中止により有効性評価が未実施となった 7 例、及び本品移植後 1 週間目の評価前の試験中止により有効性評価が未実施となった 3 例を除く 26 例が FAS とされた。

各解析対象集団並びに解析対象不採用症例及び不採用理由は図 2 のとおりである。

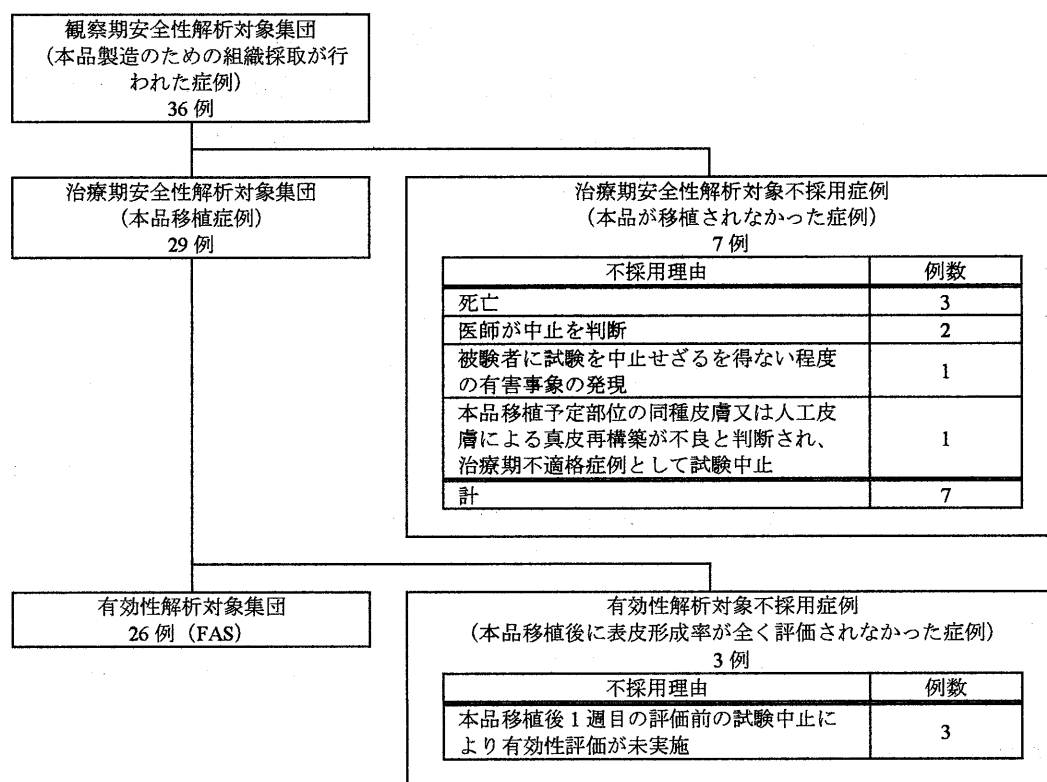


図 2 製造販売後臨床試験（解析対象集団）

安全性解析対象集団について、観察期安全性解析対象集団の体表面積に対する深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積の割合は  $56.4 \pm 16.62\%$ 、年齢は  $47.3 \pm 20.20$  歳、治療期安全性解析対象集団の体表面積に対する深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積の割合は  $54.4 \pm 16.45\%$ 、年齢は  $45.8 \pm 20.13$  歳であった。有効性解析対象集団について、FAS の体表面積に対する深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積の割合は  $52.2 \pm 14.64\%$ 、年齢は  $46.5 \pm 20.83$  歳であった。



なお、「本品の使用に至らない可能性が高い」、「重症度が高い」等の理由により登録基準に適合しない患者が本試験実施施設において想定よりも多かったことから、試験期間が当初予定されていた3年よりも長期化したこともあり、申請者はFASとして26例が確保された時点で本試験の目的は達成されたと判断し、試験は終了された。この点について、機構は、重症熱傷という疾患の特性や重症度に係る選択基準から、患者の集積状況が予測しづらかった点は理解できること、また、当該時点で得られた結果に基づき本品の有効性及び安全性について一定の評価が可能と考えたことから、患者登録状況を踏まえた当該試験計画の変更はやむを得ないと判断した。

### 3.1. 安全性

安全性の主要評価項目は、本品との因果関係が否定できないと判断された本品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の発現とされ、安全性の副次評価項目は、有害事象及び不具合の発現割合とされた。

#### 3.1.1. 観察期に認められた有害事象

観察期安全性解析対象集団 36 例中、有害事象は 34 例（94.4%）に認められ、詳細は表 5 のとおりであった。

表 5 観察期に認められた有害事象

有害事象（器官別分類）	例数（%）
感染症および寄生虫症	29（80.6）
血液およびリンパ系障害	18（50.0）
腎および尿路障害	15（41.7）
胃腸障害	14（38.9）
代謝および栄養障害	12（33.3）
精神障害	11（30.6）
肝胆道系障害	7（19.4）
傷害、中毒および処置合併症	6（16.7）
心臓障害	4（11.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4（11.1）
皮膚および皮下組織障害	4（11.1）
臨床検査	3（8.3）
内分泌障害	2（5.6）
眼障害	2（5.6）
血管障害	2（5.6）
筋骨格系および結合組織障害	2（5.6）
神経系障害	1（2.8）

MedDRA/J Ver 19.0

重篤な有害事象は 5 例（13.9%）に認められ、各事象の発現割合は表 6 のとおりであり、全て組織採取との因果関係は否定された。また、死亡例は 3 例であった。

表 6 観察期に発生した重篤な有害事象

事象名 (基本語)	例数 (%)	転帰死亡 (例数)
敗血症	3 (8.3)	2
敗血症性ショック	1 (2.8)	0
播種性血管内凝固	1 (2.8)	1
循環虚脱	1 (2.8)	1
急性呼吸不全	1 (2.8)	1
急性腎障害	1 (2.8)	1

MedDRA/J Ver 19.0

非重篤な有害事象は 33 例 (91.7%) に認められ、組織採取との因果関係が否定できない非重篤な有害事象として肝機能異常が 1 例 (2.8%) に認められた。

### 3.1.2. 治療期に認められた有害事象

治療期安全性解析対象集団 29 例中、有害事象は 28 例 (96.6%) に認められ、詳細は表 7 のとおりであった。

表 7 治療期に認められた有害事象

有害事象 (器官別分類)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	18 (62.1)
皮膚および皮下組織障害	11 (37.9)
胃腸障害	9 (31.0)
血液およびリンパ系障害	6 (20.7)
肝胆道系障害	6 (20.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (17.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (17.2)
心臓障害	4 (13.8)
精神障害	2 (6.9)
神経系障害	2 (6.9)
血管障害	2 (6.9)
免疫系障害	1 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (3.4)
眼障害	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)
臨床検査	1 (3.4)

MedDRA/J Ver 19.0

重篤な有害事象は 15 例 (51.7%) に認められ、各事象の発現割合は表 8 のとおりであった。死亡例は 11 例であった。

表 8 治療期に認められた重篤な有害事象

事象名 (基本語)	例数 (%)	転帰死亡 (例数)
敗血症	8 (27.6)	8
敗血症性ショック	3 (10.3)	2
心停止	2 (6.9)	0
播種性血管内凝固	1 (3.4)	1
脾臓損傷	1 (3.4)	0

MedDRA/J Ver 19.0

不具合は6例(20.7%)に認められ、重篤な不具合として、敗血症性ショックが2例(6.9%：1例死亡、1例回復)に認められた。非重篤な不具合として、皮膚潰瘍が3例(10.3%)、植皮感染、水疱及び皮膚癒痕拘縮がそれぞれ1例(3.4%)に認められた。

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明している。

観察期及び治療期において、安全性の主要評価項目である本品との因果関係が否定できない本品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の発現、並びに本品製造のための組織採取部位の異常は認められなかった。

治療期に認められた重篤な不具合である敗血症性ショック2例のうち、死亡症例に認められた当該事象を誘因する創傷感染は広範囲重症熱傷において頻繁に生じる事象であること、また、回復症例における当該事象の起因为メチシリン耐性黄色ブドウ球菌であり本品に起因するものとは考えにくいことから、新たな対応は不要と判断した。

本試験で認められた有害事象はそのほとんどが原疾患である広範囲重症熱傷及びその続発症に起因するものであり、不具合についても本品との強い関連性が示唆されるものはなかった。

### 3.1.R.

機構は、「3.1. 安全性」に関する以上の申請者の説明を了承し、本品の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 3.2. 有効性

有効性の主要評価項目は、本品移植後4週目の表皮形成率とされた。また、有効性の副次評価項目は、本品移植後8週目までの最終評価時点の表皮形成率、本品最終移植後52週目の生存率等とされた。なお、「3.2.1. 表皮形成率」に示した本品移植後4週目の表皮形成率、真皮再構築別の表皮形成率、本品移植後8週目までの最終評価時点の表皮形成率及び特別な背景を有する患者の表皮形成率は、FASを対象とした解析結果である。

### 3.2.1. 表皮形成率

#### 3.2.1.1. 本品移植後4週目の表皮形成率

本品移植後4週目の表皮形成率は、以下の手順で算出された。

- (1) 移植部位毎に移植後4週目の表皮形成率(上皮化面積÷移植面積×100(%))、10%毎に評価)が算出された。なお、本品移植後3週目以前に少なくとも一度表皮形成率が評価されているが移植後4週目の表皮形成率が欠測であった部位(24部位)の表皮形成率は、0で補完された。また、同一部位への再移植が実施された場合、初回移植後4週目以降に再移植が実施された部位については再移植後の表皮形成率は評価から除き、初回移植後4週目の表皮形成率が算出対象とさ

れ、初回移植後 4 週目より前に再移植が実施された部位については、表皮形成率は 0 で補完された。

- (2) (1) で算出した各移植部位の本品移植後 4 週目の表皮形成率を用いて、以下の数式に従い、症例毎に本品移植後 4 週目の表皮形成率が算出された。

本品移植後 4 週目の表皮形成率 (%)

$$= \frac{\sum_{k=1}^n (\text{移植部位 (k) の移植面積 (cm}^2) \times \text{移植部位 (k) の本品移植後 4 週目の表皮形成率 (\%)})}{\sum_{k=1}^n \text{移植部位 (k) の移植面積 (cm}^2)}$$

n: 各症例の本品移植部位数

本品移植後 4 週目の表皮形成率は、 $45.3 \pm 32.62\%$ であった。また、移植床において本品移植時に自家植皮が併用された部位を有する症例を「移植当日の自家植皮あり」、移植床において本品移植時に自家植皮が併用されなかった症例を「移植当日の自家植皮なし」として、本品移植後 4 週目の表皮形成率を層別解析した結果、移植当日の自家植皮ありでは  $50.8 \pm 33.72\%$  (8 例)、移植当日の自家植皮なしでは  $42.8 \pm 32.80\%$  (18 例)であった。

BI 別の本品移植後 4 週目の表皮形成率は、表 9 のとおりであった。

表 9 本品移植後 4 週目の表皮形成率 (BI 別)

BI	表皮形成率 (%) <sup>a)</sup>	例数
40 未満	$57.5 \pm 29.39$	12
40 以上 60 未満	$52.1 \pm 28.59$	8
60 以上	$11.7 \pm 22.02$	6

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差

### 3.2.1.2. 真皮再構築別の表皮形成率

本品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本品移植後 4 週目の表皮形成率は表 10 のとおりであった。

表 10 本品移植後 4 週目の表皮形成率  
(本品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)

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

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差

<sup>b)</sup> 本試験に際し体表を 23 の領域に分割した上で、実際に本品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。

### 3.2.1.3. 本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率

本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率は、同一部位への再移植が実施された場合には、移植毎に得られた最終評価時点の表皮形成率を用いて算出された。最終評価時点の表皮形成率は、 $52.3 \pm 31.08\%$ であった。

また、最終評価時点の表皮形成率を移植当日の自家植皮の有無別に算出した結果、移植当日の自家植皮ありでは  $65.6 \pm 24.23\%$  (8 例)、移植当日の自家植皮なしでは  $46.3 \pm 32.51\%$  (18 例) であった。

### 3.2.1.4. 特別な背景を有する患者の表皮形成率

小児 (10 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の移植後 4 週目の表皮形成率は、それぞれ  $93.0\%$  (1 例) 及び  $23.7 \pm 33.48\%$  (6 例) であった。

申請者は、「3.2.1. 表皮形成率」について、以下のように説明している。

広範囲重症熱傷患者 104 例に Green 型自家培養表皮を移植した結果、「最終表皮形成率 (Final take)」が 70%以上及び 90%以上の症例の割合はそれぞれ 50%、22%であったと報告されている (J Burn Care Rehabil 1992; 13: 174-80)。本試験における本品移植後 8 週目までの最終評価時点の表皮形成率が 70%以上及び 90%以上の症例の割合を算出すると、それぞれ 34.6%、11.5%であり、本試験と当該文献で表皮形成率の算出方法は同一ではないものの本試験の結果は文献報告結果と大きな差異はないと考える。

なお、広範囲重症熱傷患者は多量の滲出液や感染創、低栄養状態など、真皮再構築を阻害する多様な要因を有しており、本品移植当日に良好な移植床を確保することは困難であるが、移植当日に自家植皮を行うことにより、移植後 4 週目に安定した表皮形成が得られる傾向が示された。

### 3.2.2. 本品最終移植後 52 週目の生存率

本品が移植された 29 例 (体表面積に対する深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積の割合は  $54.4 \pm 16.45\%$ 、年齢は  $45.8 \pm 20.13$  歳) のうち本品最終移植後 52 週目の生存が確認されたのは 12 例であり、生存率は 41.4%であった。また、死亡以外の理由で調査が中止された症例の影響を考慮した累積生存率をカプランマイヤー法により推定した結果、熱傷受傷後の累積生存率は受傷後 11 週目に約 60%となり、11 週目以降に死亡した症例はなかった。

申請者は、本試験で得られた生存率について以下のとおり説明している。

東京都熱傷救急連絡協議会の報告において、熱傷面積が体表面積の 40%台の患者の生存率 (当該報告では退院時 (転院を含む) に死亡を判断) は 59.6%、50%台及び 60%台の患者では約 50%、70%台の患者では 18.7%とされている (調査期間: 2009 年 1 月 1 日

～2015年12月31日、<http://www.tbua.jp/doukou.htm>)。死亡率の算出方法等が本試験とは異なるため直接の比較考察は困難であるが、本試験の累積生存率は、東京都熱傷救急連絡協議会が示す生存率よりも高い傾向を示している。

また、重症熱傷患者に対する本品の自家植皮との併用時の治療成績について検討した国内の後向き研究において、自家植皮単独の31例(体表面積に対する熱傷面積の割合は $58.94 \pm 3.89\%$ 、年齢は $59.61 \pm 3.85$ 歳)の生存率は35.5%であったのに対し、本品を併用した8例(体表面積に対する熱傷面積の割合は $51.63 \pm 4.17\%$ 、年齢は $56.38 \pm 7.04$ 歳)の生存率は87.5%であったと報告されている(Ann Plast Surg 2014; 73: 25-9)。

### 3.2.3. 組織採取面積及び本品の移植面積

FASにおける組織採取面積及び本品の移植面積(1回目)の平均値は、それぞれ $6.8 \text{ cm}^2$ 及び約 $1,600 \text{ cm}^2$ であった。

申請者は、組織採取面積及び移植面積の観点から、本品の有用性について以下のとおり説明している。

成人の平均体表面積を約 $16,000 \text{ cm}^2$ とすると(標準皮膚科学 第7版. 医学書院; 2004. p4-13)、本試験における組織採取面積は体表面積の0.04%に該当する。また、FASにおける深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積の平均割合は52.2%であったことから、熱傷受傷面積の平均は約 $8,400 \text{ cm}^2$ と推定され、1回の移植でこの約1/5に本品が移植されたことになる。本品移植後4週目の表皮形成率の平均値が45.3%であったことから、組織採取面積の約100倍にあたる約 $720 \text{ cm}^2$ の熱傷受傷部位が1回の移植において本品により創閉鎖されたことになる。

一般的に、広範囲重症熱傷治療では自家植皮のための採皮部となる健常皮膚が不足することが知られている。仮に熱傷受傷部位すべてに対して自家植皮による治療を行う場合、通常行われている3倍メッシュ自家植皮では $2,800 \text{ cm}^2$ (体表面積の18%に相当)、6倍メッシュ自家植皮による治療の場合でも $1,400 \text{ cm}^2$ (体表面積の9%に相当)の健常皮膚が必要となる。浅達性Ⅱ度熱傷の受傷部位に加え、採皮に適さない可動部位の存在や整容面の懸念を考慮すると、体表面積の9%の健常皮膚を確保することは容易ではない。

以上より、本試験の結果は、本品が健常皮膚温存の観点から重症熱傷治療において有利であることを示しており、新たな治療法を提供していると考えられる。

### 3.2.R.

機構は、「3.2 有効性」について、以下のように考える。

広範囲熱傷の治療成績は急性期の輸液療法、循環・呼吸管理、血液浄化、感染対策等の全身管理に依存するが、熱傷創閉鎖の成否が全身状態に及ぼす影響も大きく、局所管理も救命率に関わる大きな要因であるとされている(創傷 2016; 7: 65-73)。広範囲熱

傷は原則的には自家植皮により閉鎖されるが、熱傷が広範囲となると患皮部に制限があるため自家植皮のみで創閉鎖を行うことは困難である。この場合、自家培養表皮等を組み合わせた治療法があり、一定の治療効果があることが報告されている（創傷 2016; 7: 65-73）。

本品移植後の表皮形成率は、本試験：移植後4週目 $45.3 \pm 32.62\%$ 、最終評価時点 $52.3 \pm 31.08\%$ 及び使用成績調査：移植後4週目 $51.0 \pm 37.00\%$ 、最終評価時点 $67.3 \pm 32.06\%$ であった。本試験及び使用成績調査と評価方法は異なるものの、海外の報告では自家培養表皮の平均生着率は15～69%であり（熱傷診療ガイドライン改訂第2版. 一般社団法人 日本熱傷学会; 2015. p63-5）、本品による一定の表皮形成は得られたと考える。本品が自家植皮のみで創閉鎖を行うことが困難な広範囲熱傷患者に対して適用されることを踏まえると、本品移植により平均約50%の表皮形成率が得られることには臨床的意義はあると考える。なお、本品移植後の表皮形成率は、年齢、移植床の状態等の患者背景による影響を強く受けていると考えられることから、年齢別（小児区分及び高齢者区分）並びに真皮再構築の種類及び移植当日の自家植皮の有無別の本品移植後の表皮形成率について、添付文書において情報提供することが適切と判断した。

本品移植後52週目の生存率（41.4%）については、重症熱傷患者の生死は受傷後の全身状態に強く依存すること、また、本品を移植しない場合の生存率を予測できる情報がないことから、本品の生存への寄与を明確に結論づけることは困難であるが、前向き比較臨床試験において自家培養表皮の移植が重症熱傷患者の予後を改善したとの報告もあり（Ann Surg 1996; 224: 372-77）、本品による創閉鎖が生存に寄与した可能性はあると考える。

本品は少ない組織採取（ $6.8\text{cm}^2$ ）により広範囲の熱傷面積（約100倍にあたる約 $720\text{cm}^2$ ）を被覆することが可能であることが本試験において示されており、広範囲重症熱傷治療において本品の有用性はあると考える。

#### 4. 本品の品質及び製造に関する事項

##### 4.1. 品質特性と有効性及び安全性の関係

本品の製造販売承認申請時の審査において製造販売承認後も引き続き検討が必要とされた本品の品質と臨床上的有効性及び安全性の関係について、製造販売後臨床試験において製造された本品を用いて評価された。

FASの26例に対し製造された本品について品質特性と表皮形成率の関係が検討されたが、いずれの品質特性においても明確な相関は認められず、表皮形成率に影響する因子は検出されなかった（表11）。

表 11 本品の品質特性と表皮形成率との相関

試験項目		相関係数
細胞増殖	コロニー形成率	■
	不完全コロニー含有率	■
	コロニー形成細胞密度	■
サイトカイン	IL-1 $\alpha$	■
	IL-1 $\beta$	■
	PDGF-AA	■
	TGF- $\alpha$	■
	TGF- $\beta$ 1	■
	VEGF	■
細胞マーカー	■陽性細胞含有率	■
	■陽性細胞含有率	■
出荷検査	生細胞率	■
	生細胞密度	■
	BSA 残留量	■
	フィーダー細胞残存率	■
	表皮細胞含有率	■

また、製造販売後臨床試験において不具合が認められた 6 例の本品の品質特性に特記すべき傾向は認められなかった。

#### 4.1.R.

機構は、「4.1. 品質特性と有効性及び安全性の関係」に係る以上の申請者の説明を了承し、有効性及び安全性の観点から本品の品質管理において現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないことを確認した。

#### 4.2. 採取組織が本品の製造に与える影響

使用成績調査対象期間において、4 製品が出荷検査 (7) 「表皮細胞シートの生細胞密度確認試験」 (以下、「生細胞密度確認試験」) において不適合となった。

申請者は、規格不適合が発生した要因及び改善策について、以下のように説明している。

規格不適合が発生した事例のうち、初めに発生した 3 事例は高齢者 (65~76 歳) 由来の製品であった。調査の結果、本品の出荷検査において生細胞密度確認試験が不適合となるのは、通常よりも細胞径が大きい細胞 (以下、「大細胞」) の割合が高い場合である可能性が考えられた。一般的に表皮細胞は基底層から有棘層へと分裂回数が増えると分化が進み、表皮細胞の細胞径が大きくなることが知られていることから (あたらしい皮膚科学第 2 版; 2011. p7)、採皮面積の増加により組織からの回収細胞数を増やし、製造工程における細胞の分裂回数を少なくすることで規格不適合品を低減できると考え、年齢に応じた組織採取面積の社内基準を設定した。

社内基準の設定後、89 歳の患者由来の 1 製品で新たに規格不適合となったが、当該製品の製造工程では培養の早い時期に大細胞が多数存在したことが要因と考えられる。



このように、組織採取面積を増やした場合でも生細胞密度が規格を満たせない場合もあるものの、その後高齢者（65歳以上）68例から製造された製品で規格不適合は認められていない。

なお、規格不適合品について、由来組織の採皮部位に関しては特定の傾向は見られず、また、採皮方法について「真皮を含む全層として採皮する」と添付文書において定めていることから、採皮部位及び採皮方法が本品の生細胞密度に影響する可能性は極めて低いと考える。

#### 4.2.R.

機構は、添付文書及び医療従事者向け手引書において、年齢に応じた組織採取面積について情報提供を実施することを申請者に求めた。

申請者は、年齢に応じた組織採取面積の目安について添付文書及び医療従事者向け手引書において情報提供を実施するとともに、これまでと同様に、症例毎に組織採取面積が適切かどうかを確認し、必要に応じて、適切な組織採取面積について情報提供を実施すると説明した。

機構は、「4.2. 採取組織が本品の製造に与える影響」に関して、製造に影響を与える因子として患者の年齢を特定し対策を講じたとの申請者の説明を了承した。

### 5. 不具合及び感染症

製造販売承認後から平成28年6月時点までに、厚生労働省又は機構に報告された感染症症例はなかった。

製造販売承認後から平成28年6月時点までに重篤な健康被害が発生し不具合として報告された事象（42例53事象）のうち、製造販売承認時に未知であった重篤な不具合は、表12のとおりであった。

表12 製造販売承認時に未知であった重篤な不具合

事象名（基本語）	事象数	転帰死亡（件）
創感染	24	0
敗血症	10	5
敗血症性ショック	4	3
肺炎	1	1
多形紅斑	1	0
好中球減少症	1	0
ネフローゼ症候群（蛋白尿）	1	0
皮膚有棘細胞癌	1	0
壊疽性膿皮症	1	0
移植部位剥離による植皮術（植皮剥離）	1	0

MedDRA/J Ver 19.0

表12に示された事象のうち、再審査申請時（平成27年1月26日）に未知であった重篤な不具合は、皮膚有棘細胞癌（1例）、壊疽性膿皮症（1例）及び肺炎（1例）であ

った。各事象の詳細は以下のとおりである。なお、その他の事象の発現については、再審査申請時の添付文書において注意喚起がなされていた。

皮膚有棘細胞癌が認められた症例は、熱傷受傷 19 日後に本品が移植され、本品移植部位を含む癒痕性皮膚に対して施行された自家植皮の境界部において、熱傷受傷の約 1 年 9 カ月後に腫瘍性病変が確認された。当該事象の発生部位は本品移植部位の辺縁部と考えられるが、手術せずに治癒した熱傷癒痕部位から発生した可能性もあるとの医療機関の見解が得られている。申請者は、当該事象の発生部位において事象発生の 1 年前から癒痕拘縮形成術を含む複数回の手術侵襲が加えられていたこと、及び皮膚有棘細胞癌は慢性癒痕性病変の上に生じ、熱傷後癒痕もその発生要因であることが一般的に知られていることから（熱傷治療マニュアル改訂 2 版; 2013. p310-15、あたらしい皮膚科学第 2 版; 2011. p425-27）、当該事象の発現は、原疾患及びその治療のための外科的侵襲に起因する可能性が高いと考察した。しかしながら、本品は自己由来製品であることから、癌化した細胞が本品由来か判別することは不可能であると考え、当該事象について本品との関連性について完全に否定することはできず因果関係は不明と判断された。

壊疽性膿皮症が認められた症例は、本品移植から約 2 カ月後に本品の一部脱落と本品の移植箇所及び非移植箇所に潰瘍形成が認められたため、自家植皮が施行され、軽快後に再度本品が脱落した際に、脱落部の病理組織像より壊疽性膿皮症と診断された。当該事象の発現から 87 日後にステロイド内服及び外用により回復した。熱傷と壊疽性膿皮症との関連性について、熱傷受傷後に壊疽性膿皮症が続発することは稀であると報告されている（Burns 2007; 33: 105-08、Burns 2010; 36: e56-9）。しかしながら、申請者は、壊疽性膿皮症の原因は一般的に不明であり、本品移植部位において潰瘍が確認されたことも踏まえ、本品との因果関係を完全に否定することは困難と考察している。

肺炎が認められた症例は、本品移植直後（同日）に敗血症性ショックとともに当該事象の発現が確認され、その 6 日後に死亡に至った。原因は原疾患及び移植手術とされ、本品の移植により当該事象が発生したとは言えないとの医療機関の見解が得られている。申請者は、手術手技に問題はなく、また、出荷検査結果を踏まえると製品自体の品質に問題があった可能性は極めて低いと考察している。しかしながら、当該事象の発現は本品移植直後に確認されていることから、申請者は本品を使用する際の処置に起因する不具合と判断した。

これら再審査申請時に未知であった重篤な事象のうち、皮膚有棘細胞癌及び壊疽性膿皮症の発現について、添付文書の使用上の注意の「不具合・副作用」の項に追加記載し、注意喚起がなされた。

その他の重篤な不具合及び未知の不具合については、本品との強い因果関係が確認された事象はなく、多くは原疾患やその治療に起因することが知られているものであり、通常の治療による対応が可能であることから、追加の安全対策の必要はないとされている。

機構は、「5. 不具合及び感染症」に関する以上の申請者の説明を了承し、本品の安全性について現時点で追加で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告

本品について、承認後から再審査申請後現時点までに報告された研究報告はなかった。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

平成 29 年 5 月現在、本邦以外に本品が承認、販売されている国はない。再審査期間中の、国内における、回収、出荷停止等の措置はなかった。再審査期間終了後において、患者モニタリングが必要な事象が 1 件発生した。具体的には、平成 27 年 5 月 6 日から平成 27 年 11 月 30 日の期間に本品の一次容器（培養表皮パッケージ）において、承認されたものと異なる材質のトップフィルムが使用され、出荷されていたが、トップフィルムの材質変更に起因すると考えられる健康被害が疑われる事象は認められなかった。なお、当該一次容器については、この後速やかに一部変更承認が取得された。

## 8. 承認条件

承認時に付された承認条件（1）～（5）への対応として、以下が実施された。

承認条件（1）について、本品を使用する医療機関は救命救急入院料 3、救命救急入院料 4、特定集中治療室管理料 2、特定集中治療室管理料 4 のいずれかの基準を満たしている保険医療機関であり、当該施設要件は広範囲熱傷特定集中治療を担当する常勤医師の勤務を条件としているため、重症熱傷患者の治療に十分な知識経験を有する医師による本品の使用を前提としている。また、本品の有効性及び安全性を理解した上で本品を使用するため、本品の使用法、有効性及び安全性について医療機関に情報提供を行っている。

承認条件（2）及び承認条件（3）について、使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

承認条件（4）について、再審査期間中に以下の対応が行われた。

- ・ 使用成績調査実施期間中は、使用成績調査及び製造販売後臨床試験で収集した安全性情報のうち、当局報告を実施した情報及び死亡症例数については、申請者のホームページにおいて「不具合・有害事象情報」として、2 週間毎に報告された。また、年次報告書における不具合・有害事象については、申請者のホームページで毎年報告された。
- ・ 添付文書改訂時には、申請者及び機構のホームページにおいて、改訂した添付文書を掲載するとともに、営業担当者を通じ、医師及び医療機関に対して添付文書を配布することにより情報提供が行われた。さらに、添付文書の改訂に加えて必要に応じて医療従事者向け手引書についても改訂された。

承認条件（5）について、申請者が策定した「ジェイス皮膚組織・最終製品保管手順書」に従い、全症例の本品が保管されている。保存期間は本品の使用期限に30年を加算した期間を設定している。また、使用に関する記録については、本品を移植した患者の氏名、住所、移植日、移植した製品名及び製造番号に関する記録を30年間保管するよう医療機関に依頼している。

機構は申請者の対応及び説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、承認条件（1）及び（5）については引き続き適切に対応することが適切であると機構は判断した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。継続される承認条件は以下の2つである。

承認条件：

- （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に伴うリスクを踏まえ、新たな取り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り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

以上