

平成 28 年 9 月 16 日
医 薬・生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[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] ジエイス
[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
[申 請 日] 平成 28 年 1 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

平成 28 年 9 月 16 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

再生医療等製品「ジェイス」について、承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

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。

審査報告書

平成 28 年 9 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジエイス

[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

[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[申請年月日] 平成 28 年 1 月 29 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、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。

表皮細胞シートは真皮が存在する創面に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。培養表皮容器 1 個に表皮細胞シート 1 枚を封入する。組織運搬用チューブは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

[申 請 区 分] (3) 新効能再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(26 再) 第 1 号、平成 26 年 11 月 25 日付け
薬食機参発 1125 第 17 号）

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先天性巨大色素性母斑切除後の創の閉鎖に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵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。

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。

(下線部追加)

[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、製造販売業者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」）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、製造販売業者から送付された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。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者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る。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

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1cm²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

てあ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°C）、封印バンドで4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者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。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

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。

(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°C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

(1) 重症熱傷

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。

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。

8. 単回移植又は複数回移植の場合の移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

(下線部追加・変更)

[承認条件]

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。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 1 日

申請品目

[販 売 名] ジェイス

[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

[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[申請年月日] 平成 28 年 1 月 29 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、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。表皮細胞シートは真皮が存在する創面に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。培養表皮容器 1 個に表皮細胞シート 1 枚を封入する。組織運搬用チューブは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

[申請時の効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵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。

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。

(下線部追加)

[申請時の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、製造販売業者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」）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、製造販売業者から送付された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。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入

ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者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る。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

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1cm²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°C）、封印バンドで4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者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。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督

の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

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。

(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

(1) 重症熱傷

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。

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。

8. 単回移植又は複数回移植の場合の移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

（下線部追加・変更）

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略等は、以下のとおりである。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	6
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	7
3. 安定性に関する資料	7
4. 効能、効果又は性能に関する資料並びに機構における審査の概略	7
5. 製品の体内動態に関する資料	8
6. 非臨床安全性に関する資料	8
7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	8
8. リスク分析に関する資料	22
9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
10. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23
審査報告 (2)	25

[略語等一覧]

略語等	英語	日本語
GCMN	Giant congenital melanocytic nevus	先天性巨大色素性母斑
エキスパンダー法		組織拡張器（エキスパンダー）により皮膚を伸展させた後の皮膚縫縮法
機構		医薬品医療機器総合機構
最終上皮化率		本品初回移植後初めて 95%以上の上皮化率となった時点における上皮化率
本品		ジェイス
レトロスペクティブ調査		診療録を基に後向きに調査

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

ジェイス（以下、「本品」）は、患者自身の健常な皮膚組織から採取した切手大の皮膚片に由来する表皮細胞をマウス胚由来の3T3-J2細胞をフィーダーとして共培養・増殖させ、シート状に形成して保存液中に浸した状態で出荷されるGreen型のヒト（自己）表皮由来細胞シートを一次容器にパッケージしたものを主構成体とし、患者から採取した皮膚組織を製造所へ輸送するために用いる容器（組織運搬液を含む）を副構成体とする、コンビネーション製品である。

本品は、先天性巨大色素性母斑（以下、「GCMN」）に対して、創傷被覆材等の医療機器と同様に母斑切除術後の創に対し、創の閉鎖、早期の上皮化等を目的として適用される再生医療等製品である。本品の作用機序は、①移植部位の術式による固定や創の滲出液成分による単純な接着力で本品を構成する表皮細胞が創面に接触、②創面に接触した表皮細胞がカドヘリンなどの細胞接着分子を産生して真皮層に接着、③表皮細胞が増殖するとともに、カドヘリンのデスマグレインによる細胞間のデスマソームを形成し、インテグリン、ラミニン5等を介する表皮細胞と真皮組織間のヘミデスマソームの形成により、表皮細胞と真皮層が結合、④表皮細胞が細胞増殖を繰り返し真皮層に結合しながら創面全体を被覆することによると考えられている。

なお、本邦において、本品は、平成19年10月に重症熱傷を適応対象として製造販売承認を取得している。また、「先天性巨大色素性母斑患者の母斑切除部に適用し、速やかに上皮化させることを目的とする。」を予定される効能、効果又は性能として、平成26年11月25日付けで希少疾病用再生医療等製品としての指定を受けている（指定番号：(26再)第1号）。

1.2 開発の経緯等

GCMNは、生まれつき存在する黒褐色の母斑であり、体幹、四肢、頭部等に現れ、成人では直径20cm以上、幼児では体幹で6cm以上、頭部で9cm以上に相当するものをいう（Dermatol Clin 2002; 20: 607-716、皮膚臨床 2002; 44: 513-17）。GCMNは、メラノサイトが真皮と表皮の境界や真皮に蓄積されることで生じ、成長とともに軽快することはなく、将来的に悪性黒色腫を発症する恐れがある（Plast Reconstr Surg 2009; 124: 1e-13e）。本邦でのGCMNに由来する悪性黒色腫の発症率は3%程度であるが、その半数は3歳までに発症するといわれており、母斑部位の早期切除が望まれている。なお、本邦におけるGCMN患者数は、約11,000～12,000人と推測される（厚生労働省「平成23年患者調査」(http://www.e-stat.go.jp/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103073&requestSender=dsearch)等から推測）。

GCMNの治療法として、切除縫縮法、分割切除法、組織拡張器（エキスパンダー）により皮膚を伸展させた後の皮膚縫縮法（以下、「エキスパンダー法」）、植皮術、レーザー治療、ダーマトームや搔爬術による母斑を含む皮膚組織の切除等の方法が報告されており、これらを組み合わせて実施されることが多い。通常、皮膚組織の切除後は創傷被覆材等を用いて創面を被覆し、上皮化を待つが、上皮化が遷延した場合には肥厚性瘢痕になる可能性がある。加えて上皮化までの感染の危険性や滲出液の管理が困難となる。そのため、真皮層を残した母斑切除術をより有効な治療とするためには、術後迅速に上皮化させることが必要と考えられている。近年、GCMNの治療において、1975年に米国ハーバード大学医学部のHoward Greenらによって開発されたGreen型自家培養表皮を移植した症例報告がなされている（Dermatol Surg 2005; 31: 1660-7）。Green型自家培養表皮は熱傷を対象に承認を取得しているが、母斑切除後の創の

閉鎖を目的とした適応を有する国又は地域はない。申請者は、ヒト（自己）表皮由来細胞シートである本品について、GCMN の母斑を切除した後の創の閉鎖を目的とする製品としての臨床開発を開始し、今般の再生医療等製品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」は提出されていない。

3. 安定性に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「安定性に関する資料」は提出されていない。

4. 効能、効果又は性能に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、GCMN の母斑切除創に本品を移植した場合の効力又は性能の裏付けに係る試験成績は提出されていない。

申請者は、GCMN の母斑切除創に本品を移植した場合の効力又は性能を裏付けるための動物モデルを用いた試験を実施不要と判断した理由を以下のように説明している。

ヒトの治癒過程と異なり、一般に動物の皮膚欠損－創傷治癒モデルでは創収縮が大きく、正確な表皮形成率を求めることができないことから、動物モデルで上皮化を評価する標準的な方法はない。また、GCMN の母斑切除創に移植する表皮細胞シートに期待される生着・上皮化のメカニズムは、深達性Ⅱ度熱傷のように真皮が残存した創に移植する場合、又はⅢ度熱傷のように全層欠損創に移植する場合と同様であると考えられることから、改めて動物モデルを用いた試験は実施不要と判断した。

なお、国内医師主導治験（3SI-GCMN001 試験）においては、真皮層を残した GCMN の母斑切除創に本品が移植され、表皮細胞シートの生着・上皮化が確認されているが、母斑切除創に真皮層が残存している場合の創部は深達性Ⅱ度熱傷と同様の状態である。したがって、本品を真皮層が残存する切除創に移植すると、移植された表皮細胞が生着することによって創面が上皮化し、速やかに創を閉鎖できると考える。

また、母斑切除創に真皮層が残存していない全層欠損創の場合には、Ⅲ度熱傷と同様に真皮を再構築した後に本品を移植する必要がある。GCMN の母斑切除後の真皮が存在しない創に対して真皮再構築後に Green 型自家培養表皮を移植した臨床例では、創が閉鎖し、治癒したことが報告されている（医学のあゆみ 2002; 200: 243-46、形成外科 1998; 41: 29-37）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、GCMN の母斑切除創に本品を移植した場合の効力又は性能について以下のように考える。

ダーマトーム等により GCMN の母斑を切除した場合には、深達性Ⅱ度又はⅢ度の熱傷創部と同じく、その切除創には表皮が存在せず、毛包周囲に存在する表皮細胞からの増殖・伸展による上皮化が期待できない創傷部となる。そのような表皮欠損部位に対して本品を移植することにより、上皮化が誘導され創を閉鎖できるとの申請者の説明は概ね理解できる。また、GCMN の母斑切除創に対する本品の作用機序は、深達性Ⅱ度熱傷又はⅢ度熱傷に対して本品を適用した場合と同様と考えられることから、動物モデルを用いた試験を実施不要とする申請者の説明は受け入れ可能である。

ただし、3SI-GCMN001 試験における評価症例数は 8 例と極めて限られていること、GCMN 患者に真皮再構築を行った上で本品を移植した実績はないことから、製造販売後には本品移植前の母斑切除創の状態、本品移植後の上皮化等について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある（「7. 臨床試験等の試験成績に関する資料」及び「8. リスク分析に関する資料」参照）。

5. 製品の体内動態に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「製品の体内動態に関する資料」は提出されていない。

6. 非臨床安全性に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内医師主導治験（3SI-GCMN001 試験）及び当該試験で本品が移植された症例を対象としたフォローアップ試験（J-TEC-GCMN002 試験）の 2 試験の成績が提出された。

7.1 国内医師主導治験（添付資料 1：試験番号 3SI-GCMN001 <■ 年 ■ 月～■ 年 ■ 月>）

GCMN のうち既存の治療方法で治療できない、又は治療が著しく困難な患者を対象に、母斑切除部位に本品を移植した際の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 4 施設において実施された。

患者の選択基準は、1) GCMN を有し、2) 母斑の大きさが体表面積の約 5%以上、3) 判定委員により既存治療では 4 回以上の治療が必要と判断される、本品移植時の年齢が生後 3 カ月以上の患者とされ、目標症例数は 10 例とされた。

皮膚の採取及び本品の製造、並びに用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

＜皮膚の採取及び本品の製造＞

母斑等を含め異常を認めない健常部から真皮を含む全層皮膚を約 2 cm² 採皮し、本品の製造を開始する。

＜本試験における用法及び用量又は使用方法＞

ダーマトーム・搔爬術等、適切な方法で真皮層を残して母斑を切除し、母斑切除創に本品を移植する。本品の追加移植の必要性を初回移植後 2 週目及び 3 週目に判断し、必要と判断された場合、初回移植後 3 週目に追加移植を行う。

目標登録例数 10 例に対し 11 例が登録され、8 例¹に対し本品が移植された。被験者背景、母斑切除の詳細、及び本品の移植枚数を表 7-1 に示す。

¹ 同意を取得したが採皮を行わなかった症例が 1 例、採皮したが移植を行わなかった症例が 2 例あった。採皮を行わなかった 1 例は年齢が 2 歳であり、入院や通院を考慮すると家族への負担が大きくなると判断されたため、採皮が行われたにもかかわらず本品を移植しなかった 2 例のうち 1 例は、母斑の部位が肩関節周囲にあり術後の拘縮が懸念されたため、もう 1 例は母斑切除後の回復過程での搔痒感を懸念したためであった。

表 7-1 被験者背景、母斑切除の詳細、及び本品の移植枚数

症例番号	年齢 (月齢)	性別	母斑の面積 (cm ²)	体表面積に占める母斑の割合 (%) (デュポア式/藤本式)	母斑の切除面積 (cm ²)	体表面積に占める母斑切除割合 (%) (デュポア式/藤本式)	切除部位	切除方法	移植枚数 (初回/追加)
H-2	32	男	1320	24.7/23.7	260	4.9/4.7	・ 側腹部 ・ 下腹部	・ ダーマトーム ・ 搔爬術	4/1
H-3	40	女	345	5.8/5.8	280	4.7/4.7	下腹部	ダーマトーム	4/1
K-1	59	女	1540	20.6/21.4	91	1.2/1.3	胸腹部	ダーマトーム	3/-
K-3	28	男	524	9.9/9.4	105	2.0/1.9	背部	ダーマトーム	3/-
K-4	26	男	1720	34.2/32.3	94.5	1.9/1.8	背部	ダーマトーム	2/-
M-1	25	女	374	8.4/7.6	238	5.3/4.9	背部	ダーマトーム	10/4
M-2	55	男	576	9.7/9.5	153	2.6/2.5	背部	ダーマトーム	7/-
T-1	7	女	558	16.3/14.9	78.8	2.3/2.1	胸腹部	・ ダーマトーム ・ メス ・ 剪刀	3/-

主たる有効性解析対象集団は最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)、安全性解析対象集団は本品が移植された集団とされ、いずれの集団も 8 例全例とされた。

また、有効性及び安全性評価項目に対する観察期間は、いずれも原則、本品初回移植時より 12 週目又は中止日までとされた。ただし、退院時の上皮化率 (上皮化面積 ÷ 移植面積 × 100 (%)) が 95%以上であれば観察期間を本品初回移植時より退院時までとし、退院時の上皮化率が 95%未満の場合には、退院後 4 週毎に来院して評価・観察を継続し、95%以上の上皮化率となった時点で終了とした。上皮化完了の定義は、本品移植部位で 95%以上のドライアップ (創部表面が乾燥しており、滲出液が表面に付着していない状態) を観察し、かつ医師のもとで特別な治療の継続を必要としない状態とされた。

有効性の主要評価項目は、本品初回移植後 12 週目まで又は中止日までに本品移植部位において 95%以上の上皮化が認められた症例が「有効症例」と定義された。本品を移植した 8 例全てにおいて上皮化率が 95%以上を示したことから、有効率は 100%であった。

有効性の副次評価項目は、本品初回移植後 8 週目及び 12 週目における上皮化率、本品初回移植後初めて 95%以上の上皮化率となった時点における上皮化率 (以下、「最終上皮化率」)、上皮化完了までの期間、及び初回移植後の入院日数とされ、結果は表 7-2 のとおりであった。

表 7-2 本品初回移植後 8 週目及び 12 週目における上皮化率、最終上皮化率、

上皮化完了までの期間、及び初回移植後の入院日数

症例番号	8 週目における上皮化率 (%)	12 週目における上皮化率 (%)	最終上皮化率 (%)	上皮化完了までの期間 (日数)	初回移植後の入院日数
H-2	—	—	98.1	25	25

症例番号	8週目における上皮化率(%)	12週目における上皮化率(%)	最終上皮化率(%)	上皮化完了までの期間(日数)	初回移植後の入院日数
H-3	—	—	98.2	70	24
K-1	—	—	100.0	14	16
K-3	—	—	100.0	15	15
K-4	—	—	100.0	14	14
M-1	90.0	99.0	99.0	81	53
M-2	—	—	99.0	14	27
T-1	—	—	96.1	14	33

安全性について、本品移植後の有害事象、臨床検査、一般状態等が評価され、さらに表7-3に示す安全性評価基準に基づき安全性が評価された。

表7-3 安全性評価基準

きわめて安全	安全	安全性に問題あり	安全でない
本品移植に起因する有害事象を認めない。	本品に起因する有害事象が認められたが、軽度で処置を要しなかった。	本品に起因する有害事象が認められ、必要な処置を施したが、長期療養には至らなかった。	本品に起因する有害事象が認められ、必要な処置を施したが、長期療養を要した。

有害事象は8例全例で認められた(表7-4)。

表7-4 本試験で認められた有害事象

症例番号	有害事象名	本品初回移植から事象発現までの日数	転帰までの日数	重症度	重篤度	転帰	本品との因果関係
H-2	疼痛	1	2	軽度	非重篤	回復	否定できる
	潰瘍	13	52	軽度	非重篤	回復	否定できない
	湿疹の悪化	2	63	軽度	非重篤	回復	否定できる
H-3	蜂窩織炎	12	4	中等度	非重篤	回復	否定できる
	疼痛	1	2	軽度	非重篤	回復	否定できる
	潰瘍	12	60	軽度	非重篤	軽快	否定できない
	表皮剥離	18	54	軽度	非重篤	回復	否定できない
K-1	疼痛	1	3	軽度	非重篤	回復	否定できる
	搔痒	1	11	軽度	非重篤	回復	否定できない
	感冒	6	10	軽度	非重篤	回復	否定できる
K-3	搔痒	3	49	軽度	非重篤	回復	否定できない
	表皮剥離	16	36	軽度	非重篤	回復	否定できる
K-4	水様便	3	1	軽度	非重篤	回復	否定できる
	鼻汁	12	2	軽度	非重篤	回復	否定できる
	搔痒	8	40	軽度	非重篤	軽快	否定できる
	発熱	1	1	軽度	非重篤	回復	否定できる
	心拍数上昇	1	1	軽度	非重篤	回復	否定できる
M-1	発熱	1	31	軽度	非重篤	回復	否定できる
	顔面浮腫	2	3	軽度	非重篤	回復	否定できる
	嘔吐	1, 9, 23	4, 1, 1	軽度	非重篤	回復	否定できる
	帯状疱疹	5	27	中等度	非重篤	回復	否定できる
	搔痒感	8	75	中等度	非重篤	軽快	否定できる
	貧血	2	49	軽度	非重篤	回復	否定できる
	血小板増加	8	15	軽度	非重篤	回復	否定できる
M-2	総蛋白低下	2, 22	7, 29	軽度	非重篤	回復	否定できる
	皮膚発赤	3	13	軽度	非重篤	回復	否定できる
	搔痒感	2	43	中等度	非重篤	軽快	否定できる

症例番号	有害事象名	本品初回移植から事象発現までの日数	転帰までの日数	重症度	重篤度	転帰	本品との因果関係
	適用部位感染	21	24	中等度	重篤	回復	否定できる
	紅色疹	21	7	中等度	非重篤	回復	否定できる
T-1	術後出血	1	15	軽度	非重篤	回復	否定できる
	嘔吐	1, 18	2, 5	軽度	非重篤	回復、軽快	否定できる
	頸部の汗疹	5	11	軽度	非重篤	回復	否定できる
	下痢	19	4	軽度	非重篤	回復	否定できる
	移植部位のびらん	22	121	軽度	非重篤	回復	否定できない
	未上皮化部位の拡大	22	44	軽度	非重篤	回復	否定できない
	疼痛	1	2	軽度	非重篤	回復	否定できる

重篤な有害事象として、適用部位感染が1例に認められたが、本品との因果関係は否定された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本品との因果関係が否定できない有害事象として、潰瘍（2例）、搔痒（2例）、表皮剥離（1例）、移植部位のびらん（1例）、未上皮化部位の拡大（1例）が認められたが、いずれも重症度は軽度であった。

本品初回移植後12週目までに発生した有害事象を基に、表7-3に示す4段階の安全性評価基準で評価したところ、「きわめて安全」は3例（症例番号：K-4、M-1及びM-2）、「安全」は2例（症例番号：H-2及びT-1）、「安全性に問題あり」は3例（症例番号：H-3、K-1及びK-3）であり、「安全でない」と判定された症例はなかった。

「安全性に問題あり」と判定された症例に認められた、本品との因果関係が否定できない有害事象は、潰瘍、搔痒、表皮剥離及び移植部位のびらんであり、各事象の重症度²はいずれも軽度であった。

7.2 国内医師主導治験（3SI-GCMN001 試験）で本品が移植された症例を対象としたフォローアップ試験（添付資料2：試験番号 J-TEC-GCMN002<■年■月～■年■月>）

3SI-GCMN001 試験において本品が移植された症例を対象とし、本品移植後の長期的な安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内4施設において実施された。

3SI-GCMN001 試験において本品が移植された8例全てが本試験に登録され、安全性解析対象集団とされた。

本試験の観察期間は上皮化完了後から本品初回移植後1年目までとし、評価項目は、1) 本品初回移植後6カ月目及び1年目の本品移植部位の状態（移植部位のびらん、潰瘍化、瘢痕拘縮及び感染）、2) 有害事象、3) 一般状態、4) 臨床検査、5) 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感染症の発現の有無とされた。

主要評価項目は、1) 上皮化完了後の本品移植部位の状態、2) 有害事象及び不具合の発現、3) 表7-3に示す安全性評価基準に基づく安全性評価とされた。なお、本試験は3SI-GCMN001 試験終了後に計画されたことに伴い、本試験登録前に発現した事象は、診療録を基に後向きに調査（以下、「レトロスペクティブ調査」）することにより収集された。そのため、本試験登録前のレトロスペクティブ調査での発現

² 重症度は、以下の基準にしたがって判定された。

- (1) 軽度：処置は必要なく、通常の成長に支障をきたさない程度のもの
- (2) 中等度：処置は必要ないが、通常の成長に支障をきたす程度のもの
- (3) 高度：通常の成長に支障をきたし、何らかの処置・治療が必要なもの

例数と本試験登録後の発現例数は、それぞれ分けて評価された。

有害事象は、レトロスペクティブ調査では7例に確認され、本試験登録後は3例に確認された（表7-5）。

表7-5 J-TEC-GCMN002 試験で確認された有害事象

事象名	レトロスペクティブ 調査により確認され た事象の発現例数 (%)	本試験登録後に新た に発現した事象の発 現例数 (%)
感染症および寄生虫症	4 (50.0)	3 (37.5)
気管支炎	0 (0)	1 (12.5)
蓄膿	1 (12.5)	0 (0)
突発性発疹	1 (12.5)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	1 (12.5)
鼻咽頭炎	3 (37.5)	3 (37.5)
耳下腺炎	1 (12.5)	1 (12.5)
小児咽頭結膜熱	0 (0)	1 (12.5)
ロタウイルス感染	0 (0)	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (12.5)
咳嗽	0 (0)	1 (12.5)
鼻漏	0 (0)	1 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0 (0)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)
下痢	1 (12.5)	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (62.5)	0 (0)
おむつ皮膚炎	1 (12.5)	0 (0)
肥厚性瘢痕	3 (37.5)	0 (0)
搔痒症	2 (25.0)	0 (0)
皮膚びらん	1 (12.5)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5)	1 (12.5)
発熱	3 (37.5)	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (50.0)	1 (12.5)
裂傷	0 (0)	1 (12.5)
挫傷	0 (0)	1 (12.5)
処置による疼痛	1 (12.5)	0 (0)
切開部位発疹	1 (12.5)	0 (0)
植皮瘢痕拘縮	3 (37.5)	0 (0)

MedDRA/J ver. 17.1

重篤な有害事象として、気管支炎が1例に認められたが、本品との因果関係は否定され、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本品との因果関係が否定できない有害事象として、レトロスペクティブ調査において、肥厚性瘢痕（3例：症例番号H-2、H-3及びK-1）、植皮瘢痕拘縮（3例：症例番号H-2、H-3及びK-1）が確認され、重症度判定基準³では、肥厚性瘢痕（3例）及び植皮瘢痕拘縮（2例：症例番号H-2及びH-3）が処置を必要とした軽度Bであり、植皮瘢痕拘縮（1例：症例番号K-1）は軽度Aであった。また、J-TEC-GCMN002試験登録後に発現した本品との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

³ 重症度は、以下の基準にしたがって判定された

- (1) 軽度A：処置は必要なく、通常の成長に支障をきたさない程度のもの
- (2) 軽度B：処置は必要であるが、通常の成長に支障をきたさない程度のもの
- (3) 中等度：処置は必要ないが、通常の成長に支障をきたす程度のもの
- (4) 高度：通常の成長に支障をきたし、何らかの処置・治療が必要なもの

安全性評価基準に基づく安全性評価の結果、「きわめて安全」が4例（症例番号：K-3、K-4、M-1及びM-2）、「安全性に問題あり」が4例（症例番号：H-2、H-3、K-1及びT-1）であった。「安全性に問題あり」と判定された症例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも重症度判定基準では軽度A又は軽度Bと判定され、高度又は中等度に該当する事象が認められた症例はなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本品の臨床的位置付けについて

申請者は、本品の適応対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

GCMNは、成長とともに軽快することではなく、将来的に悪性黒色腫を発症するおそれがあるため、母斑部位の早期の切除が望まれている（Plast Reconstr Surg 2009; 124 (1 Suppl): 1e-13e）。GCMNの治療法として、切除縫縮法、分割切除法、エキスパンダー法、植皮術、レーザー治療、搔爬術等の様々な方法が用いられており、これらを組み合わせて実施されることが多い。背中等にある体表面積の1%程度の大きさの母斑であれば既存の治療法で治療可能であるが、それ以上の大きさの母斑のうち、特に5%以上の大きさの母斑の場合、以下の理由により既存の治療法では治療が困難である。

- 切除縫縮法：縫縮可能な大きさに限界がある。
- エキスパンダー法：過剰な切除・縫縮が長期の骨格の成長に影響を及ぼすことやエキスパンダー埋入に伴う感染症の合併及び皮膚壊死のリスクがある。
- 植皮術：幼児の場合は体が小さいために十分な移植用皮膚を確保できず、また採皮部に瘢痕が残る。
- レーザー治療：照射回数が増え照射により母斑細胞を刺激し、逆に悪化させる可能性がある。
- 痒爬術：手術時間が短く、出血も少ない低侵襲の術式として評価されているが、生後早期の患者にのみ適用可能であり、母斑の位置及び状態により適用範囲が限定されることから、本術式のみで母斑を完全に切除することは難しい（Br J Plast Surg 1987; 40: 410-19）。また、痒爬術後は創傷被覆材等を用いて創面を覆い上皮化を図るが、上皮欠損が遷延した場合には、肥厚性瘢痕や感染のリスクの上昇、渗出液の管理等の問題がある（医学のあゆみ 2011; 238: 867-72）。

近年、GCMNの治療法として、Green型自家培養表皮を移植した症例報告がなされ、治癒期間の短縮並びに肥厚性瘢痕及び感染症の発現率が低くなることが示されており、自家培養表皮の有用性を期待できることが示唆されている（Dermatol Surg 2005; 31: 1660-67、J Burn Care Res 2009; 30: 576-86）。

自家培養表皮である本品作製のために必要となる皮膚は1~2cm²程度であるため、植皮術に比べて正常皮膚温存の観点からも有利であり、複数回の母斑切除を必要とする患者に対して治療の選択肢を広げられる可能性がある。結果的に、現在の治療法では治療できない、又は治療することが著しく困難な患者に対して、大半の母斑切除が可能になると考える。

したがって、GCMNの母斑切除部位に本品を移植することは、痒爬術等の既存の治療法の課題（感染症や肥厚性瘢痕のリスク等）を軽減し、瘢痕等による拘縮を防ぐことで小児の成長への影響も最小限に留め、さらに病変部の色調が改善されることでQOLの向上にもつながると考える。また、本品の適用により生後早期からの母斑切除を可能にすることで、将来的な悪性黒色腫の発症リスクを軽減することが可能になると考えられる。

機構は、以下のように考える。

GCMN 患者において、真皮層を残して母斑を切除した創に本品を移植することで上皮化を促進し瘢痕拘縮の予防や感染リスクを軽減することが期待できることや、植皮術に比べて正常皮膚を温存できるとする申請者の見解は妥当であり、母斑切除後の創の治療における新たな治療選択肢として本品を位置付けることの臨床的意義はある。

一方、真皮層に及ぶ母斑切除創部に本品を移植した場合の有効性及び安全性については、治験において評価されていない。そのような症例に対する本品の使用及び留意点に対する機構の判断に関しては、7.R.5.2.2 にて後述する。

7.R.2 本品の有効性について

7.R.2.1 本品の臨床データパッケージについて

申請者は、3SI-GCMN001 試験及び J-TEC-GCMN002 試験の 2 試験の成績に基づき本適応に対する承認申請を行った経緯について、以下のように説明している。

3SI-GCMN001 試験は、真皮層を残した母斑切除部位に本品を移植した際の有効性及び安全性の評価を目的として計画された。既存治療では治療できない、又は治療が著しく困難と判断される GCMN 患者を治験の対象とする場合、対照群を設定することは困難と考えられ、非盲検非対照試験のデザインとされた。3SI-GCMN001 試験の結果から、真皮層を残した母斑除去部位に本品を移植すると迅速な上皮化による創の閉鎖が可能となること及び安全性に問題がないことが示され、その後実施された J-TEC-GCMN002 試験の結果から、GCMN 患者に対する本品移植後の長期的安全性に問題ないことが確認されたことから、これら 2 試験で臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

機構は、本品の有効性の評価について、以下の方針で審査を行った。

これらの試験結果は、少数例の患者を評価対象とした非盲検非対照試験により得られた結果であるものの、3SI-GCMN001 試験において本品移植後全例に 95%以上の上皮化が認められており良好な結果が示されていること、自家培養表皮である本品を GCMN 切除後の創の治療における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はあると考えること、本邦における GCMN 患者数は希少であること等から、これら 2 試験の成績により本品の有効性を評価することとした。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

機構は、上皮化率を 3SI-GCMN001 試験の有効性評価項目としたことの適切性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

自家培養表皮である本品を移植することによって期待される効果は母斑切除術後の迅速な上皮化であることから、上皮化を有効性評価指標としたことは適切と考える。なお、現状の臨床現場では治療後 80% 程度の上皮化が認められれば退院していること、及び 3SI-GCMN001 試験では本品が真皮の残存する母斑切除部位に移植されるため比較的生着しやすいことを考慮し、上皮化完了の定義に用いる上皮化率の基準として、「95%以上のドライアップが観察された状態」が採用された。

機構は、以下のように考える。

母斑切除後の切除創に自家培養表皮を移植した場合、上皮化までの期間が短縮され、上皮化が遷延した場合の肥厚性瘢痕や感染のリスク等を減少させるとの報告（Dermatol Surg 2005; 31: 1660-67、J Burn Care Res 2009; 30: 576-86等）を踏まえると、3SI-GCMN001試験の有効性の主要評価項目は本品の臨床的意義を反映した評価項目であり、妥当であると判断する。一方、3SI-GCMN001試験において本品が移植された症例の患者背景や母斑切除面積は一様ではなく、これらの因子は本品移植後の上皮化率、上皮化完了までの期間等に影響すると考えることから、3SI-GCMN001試験で得られた結果の意義については、95%以上の上皮化の有無だけでなく、副次評価項目の結果も踏まえて、症例毎に評価することが適切である。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

機構は、3SI-GCMN001 試験に組み入れられた症例のうち母斑切除面積が比較的大きい症例（体表面積の 4.7～5.3%）で本品移植後の上皮化完了までに比較的時間を要した理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように述べた。

症例番号 H-3 では、本品初回移植後 4 週時点での上皮化完了が認められ退院したが、5 週時点での上皮化が認められた部位の潰瘍拡大と新しい潰瘍の発現が認められ、上皮化率は 82.1% と評価された。それ以後も再度上皮化が 95% 以上となるまで評価は継続された。症例番号 M-1 では、本品初回移植後 8 週時点での上皮化率 90.0% となり退院し、12 週時点で上皮化完了が認められた。他の症例に比べて広範囲の母斑切除が行われたこと、合併症として皮脂欠乏性湿疹が試験期間を通して発症していたこと等が、創の治癒に影響を及ぼした可能性があり、本品移植後早期に左三叉神経領域に発現した帯状疱疹も、上皮化遅延に影響を及ぼしている可能性は否定できないと考える。

機構は、3SI-GCMN001 試験の対象患者は母斑の大きさが体表面積の約 5% 以上の患者が対象とされていたが、実際の母斑切除面積は体表面積の 1.2～5.3% と、その一部が本品の移植対象とされていたことから、現在の GCMN 治療における医療実態を踏まえ、母斑切除面積が比較的大きい症例（症例番号：H-2、H-3 及び M-1、体表面積の 4.7～5.3%）と比較的小さい症例（症例番号：K-1、K-3、K-4、M-2 及び T-1、体表面積の 1.2～2.6%）に分けて、それぞれ本品移植後の上皮化（上皮化率、上皮化完了までの期間等）とその臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

通常乳幼児では、体表面積の 1.0～1.5% 程度が一度に切除可能な範囲であるが、3SI-GCMN001 試験で体表面積の 4.7～5.3% の母斑切除を行った症例では、いずれも重度又は中等度の不具合を認めることなく上皮化完了に至っている。この結果は、本品を移植することで広範囲にわたる母斑切除が可能となることを示しており、本品の臨床的意義は極めて高いと考える。

また、体表面積の 1.2～2.6% の母斑を切除する場合でも、一度の切除及び縫縮で治療することは容易ではなく、複数回の切除縫縮により数年かけて治療されている。一方、3SI-GCMN001 試験で体表面積の 1.2～2.6% の母斑切除を行った症例では、いずれも本品移植後 14 日以内に上皮化が確認されている。この結果は、本品を移植することで早期の創の閉鎖が可能となり、術後疼痛、滲出液、術後の創感染リスク等の軽減が期待できる。また、既存治療と比較して、手術回数の軽減、治療期間の短縮、採皮部の負担

軽減等により、将来における他の治療法への選択の幅を広げることにつながると考える。

機構は、以下のように考える。

本品が移植された 8 例のうち 5 例は 2 週間と短期間で上皮化完了が認められており、本品の追加移植も不要であったことについて、非盲検非対照試験により得られた結果であるものの、既存治療法である切除縫縮法やエキスパンダー法に比べて、術前の処置を含めた治療に要する時間を短縮させる可能性が示唆された。また、体表面積に占める母斑の切除割合が比較的大きい残りの 3 例について、特に症例番号 H-3 及び M-1 の 2 例では上皮化完了までに比較的時間を要したが、本品の追加移植により最終的に上皮化が示されていること、本品移植部位の肥厚性瘢痕は軽度であり感染症の発症は認められなかったことを考慮すると、これら 3 例で認められた本品移植後の上皮化の臨床的意義はある。

3SI-GCMN001 試験において本品が移植された 8 例全例に臨床的意義のある上皮化完了が認められ、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

なお、機構は、症例番号 H-2 及び H-3 は退院時点である本品初回移植後 4 週時点で上皮化完了が認められていたにもかかわらず、その時点で観察を終了することなく退院後もデータが取得されていたことから、その経緯を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

症例番号 H-2 については、本品初回移植後 4 週目に上皮化率が 98.1%になり、翌日に退院したが、本品移植部位に発現した皮膚潰瘍の経過観察を退院後 37 日目（本品初回移植後 9 週目）まで実施したため、最終観察時点での参考データとして上皮化率が測定された。

症例番号 H-3 については、本品初回移植後 4 週目に上皮化率が 95.4%となり退院したが、皮膚潰瘍及び皮膚剥脱の経過観察のため退院後 5 日目に来院した際、潰瘍の拡大や新たな潰瘍が認められ、上皮化率は 82.1%と退院時より低下していた。そのため、有害事象の経過観察を含め、上皮化率が 95%以上になるまで観察が継続された。

機構は、以下のように考える。

H-3 については、退院時（本品初回移植後 24 日目）に上皮化率が 95%を上回り「有効」の基準を満たしていたため、事前に設定した定義に従い、その時点での上皮化率とその期間をもって評価することが適切であった。したがって、有効性評価上は、症例番号 H-3 については、最終上皮化率は 95.4%（本品初回移植後 4 週目における上皮化率）、上皮化完了までの日数は 24 日とすることが適切である。症例番号 H-3 の退院後の経過において潰瘍の拡大が認められていることについて、退院後の参考値を含め最終上皮化率は良好であり、3SI-GCMN001 試験における有効性評価上、問題となるものではない。

7.R.3 本品の安全性について

申請者は、3SI-GCMN001 試験における本品の安全性について、以下のように説明している。

重篤な有害事象として、本品移植部位の感染が 1 例に認められたが、創傷治癒過程で被験者が搔爬したことが起因とされ、本品との因果関係は否定された。また、非重篤かつ中等度の有害事象として搔痒感（2 例）が認められたが、いずれも創傷治癒機転に伴うものとされ、本品との因果関係は否定された。その他の中等度の有害事象として、蜂窩織炎（1 例）、帯状疱疹（1 例）及び紅色疹（1 例）が認められた

が、いずれも本品移植部位とは異なる部位に生じたものであり、本品との因果関係は否定された。本品と因果関係が否定できない有害事象と認められた、潰瘍（2例）、搔痒（2例）、表皮剥離（1例）、移植部位のびらん（1例）、未上皮化部位の拡大（1例）の重症度は、いずれも軽度であった。さらに、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未知の感染症の発現は認められなかった。安全性評価基準に基づき実施した安全性評価において、3例が「安全性に問題あり」とされたが、これらの症例に認められた本品との因果関係が否定できない有害事象の重症度はいずれも軽度であった。以上より、本品のGCMN患者に対する安全性には問題ないことが確認された。

機構は、本品製造のために行った採皮から本品移植までに認められた有害事象について説明を求めた。

申請者は、本品製造のための採皮から本品移植まで（採皮を行ったものの本品を移植しなかった2例については同意撤回日まで）の期間において、採皮部位に異常がないことを確認していると説明した。

機構は、以下のように考える。

本品移植部位に生じた潰瘍の2例はいずれも無処置又は軟膏による処置のみで回復、搔痒の2例は頓服のみで回復、未上皮化部位の拡大が生じた1例についても未処置で回復しており、いずれも忍容可能な事象であったことから、一般的な植皮に伴う事象と相違なく、特段の注意喚起は必要ない。また、本品移植部位で認められた表皮剥離については、上皮化良好であった症例の退院後の処置時に本品がガーゼに張り付いたことで生じており、この点に注意が必要である。しかしながら、本品の現行の添付文書の＜用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意＞において「本品は薄く脆弱であり乾燥に弱く、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、適用部位にずれや剥がれが生じないよう適切な方法で慎重に保護固定する」旨、及び「移植後一定期間経過しても慎重に取り扱う」旨の注意喚起がなされていることから、本申請において追加の注意喚起は不要である。

また、本品製造のために実施する採皮については、安全性上の懸念となる事象は確認されていないことから、特に問題はない。

申請者は、本品移植後の長期的な安全性について、J-TEC-GCMN002試験の結果を踏まえ以下のように説明した。

上皮化完了後の移植部位の状態として、移植部位のびらん、潰瘍化及び感染は本品移植後6カ月目及び1年目のいずれの時点においても認められなかった。一方、移植部位の植皮瘢痕拘縮が本品初回移植後6カ月目までに3例に認められたが、6カ月目以降に新たに発現した症例はなかった。これらの植皮瘢痕拘縮はいずれも「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」程度と判定され、本品移植後1年目に完全な消失は認められなかったものの発現時と比較して明らかに軟化傾向にあり、いずれも軽快と判定された。肥厚性瘢痕及び植皮瘢痕拘縮は、既存治療でも上皮化後の創傷治癒過程で認められる事象であり、認められた事象の重症度はいずれも軽度で、通常の処置で対処可能であった。また、本品移植部位を含めた腫瘍性病変、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症はいずれも認められていないことから、本品のGCMN患者に対する長期的な安全性に問題がないことが確認された。

機構は、3例において植皮瘢痕拘縮が認められた理由について、当該事象が認められなかった症例との比較を含め、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

母斑切除部位別にみると、背部に移植した4例（症例番号：K-3、K-4、M-1及びM-2）には肥厚性瘢

痕及び植皮瘢痕拘縮は認められておらず、一般的に背部は他の部位に比べて真皮が厚いことが知られていることを踏まえると、残存する真皮の厚さが影響している可能性があると考える。背部以外の部位で生じた植皮瘢痕拘縮については、上皮化が完了するまでの間に発現した皮膚潰瘍により一部分の上皮化が遷延し、潰瘍発現部位に一致して瘢痕が生じ、結果として瘢痕拘縮となった可能性がある。

機構は、以下のように考える。

肥厚性瘢痕は従来の母斑切除術における創傷治癒過程でも認められる事象であり、観察期間中に処置を行うことで軽快していること、植皮瘢痕拘縮についても同様に処置等で軽快していることを踏まえ、本品移植後の有害事象として安全性上の大きな問題にはならない。ただし、肥厚性瘢痕や植皮瘢痕拘縮は、体表面積に占める母斑切除の割合が大きく、また皮膚潰瘍が生じた症例等に認められていることを考慮すると、本品の使用に際しては、一度に行う母斑切除の範囲等について配慮する必要がある（7.R.5.2.2 参照）。また、腫瘍性病変、アレルギー症状及び未知の感染症について、3SI-GCMN001 及び J-TEC-GCMN002 試験の観察期間中には認められていないものの、引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4 効能、効果又は性能について

本申請において、申請時の【効能、効果又は性能】は以下のように設定されていた。

【効能、効果又は性能】

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。

申請者は、本品の適切な適用対象について、以下のように説明した。

GCMN に対して現在行われている代表的な既存治療には、連続切除術（部分切除術を半年程度の間隔で繰り返す術式）、切除+植皮術、エキスパンダー法等があり、どの治療法を組み合わせて治療するかは母斑の大きさや部位、医療機関の方針により異なると考えられる。一般的に、植皮に用いる恵皮面積の限界等から、一人の患者で治療可能な回数は 3 回が限度と考えられており、3 回で治療が完結する母斑面積は、成人で体表面積の約 5%に相当すると考えられる。この現状を踏まえ、3SI-GCMN001 試験は、既存治療では十分な治療を行うことができない「母斑の大きさが体表面積の約 5%以上、且つ、既存治療では 4 回以上の治療が必要な患者」を対象に実施された。

したがって、本品の適切な適用対象としては、切除術、切除+植皮術、エキスパンダー法等、あるいはこれらを組み合わせた治療法では完全には治療できない、又は治療することが著しく困難な体表面積の 5%以上の GCMN を有する患者であると考える。

機構は、以下のように考える。

3SI-GCMN001 試験で母斑切除後の創部に本品を適用した結果、8 例全例で 12 週間以内の上皮化完了が達成されており、本品の一定の有効性は示された。また、安全性においても特段の懸念となる有害事象は確認されていない。GCMN は希少な疾患であり乳幼児期の早期からの治療が望まれる疾患であること、現在でも治療困難な患者が存在することを考慮すると、本品の効能、効果又は性能を「先天性巨大色素性母斑の切除創部における創の閉鎖」とすることは可能である。しかしながら、体表面積に占める

母斑面積が 5%程度までの GCMNにおいては既存治療で治療可能との申請者の説明、3SI-GCMN001 試験において 5%以上の GCMN を有する患者に対し本品を適用していること、及び 3SI-GCMN001 試験には対照群が設定されておらず既存の治療方法に対する有益性は確認されていないことから、適用対象として 3SI-GCMN001 試験の対象となった既存の治療では完全切除が困難な 5%以上の母斑面積を有する患者とすることが適切である。したがって、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において、以下の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 体表面積に占める母斑面積の割合が 5%を超える患者の治療など、既存の標準的な治療法では母斑の完全な除去に対応しきれない場合に適用すること。

機構は、本品の移植前にはダーマトーム等による母斑切除が必要となることから、母斑切除術の施行可否の観点から、本品の対象となる患者の年齢及び体格等について範囲を規定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3SI-GCMN001 試験では、本品の最小移植年齢は生後 7 カ月であり、この症例も含め本品の移植に先立ち 8 例全例でダーマトームによる母斑切除が行われた。海外において月齢 1 カ月、2 カ月及び 3 カ月の GCMN 患者に対する自家培養表皮の使用例が報告されており (Dermatol Surg 2005; 31: 1660-67)、月齢の早い患者に対しても、搔爬術による母斑の除去が可能である事例が示されている。したがって、治療対象年齢等について制限を設けることで良好な予後が期待できる治療機会を逸する可能性があることから、年齢及び体格等の適応範囲を規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

3SI-GCMN001 試験における本品の最小移植年齢は月齢 7 カ月であったものの、月齢 1 カ月の患者に対する自家培養表皮の使用経験に関する報告があること、GCMN 治療においては将来的な悪性黒色腫発症のリスクから早期の母斑切除が望まれており、実臨床において想定される本品の適用対象を踏まえると、年齢及び体格等において本品の使用可能な集団を制限する必要はない。ただし、製造販売後において、本品が移植された患者の年齢、体格、使用実態下での本品の安全性等について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上より、効能、効果又は性能は以下のように設定することが適切と考える。

【効能、効果又は性能】

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。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 体表面積に占める母斑面積の割合が 5%を超える患者の治療など、既存の標準的な治療法では母斑の完全な除去に対応しきれない場合に適用すること。

本品の効能、効果又は性能については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量又は使用方法について

7.R.5.1 組織の採取について

機構は、3SI-GCMN001 試験において、本品製造のために実施した健常部からの採皮（採皮面積：約 2 cm²）自体の安全性及び採取した皮膚を用いた本品製造に問題が認められていないこと、既承認効能である重症熱傷患者に比べて GCMN 患者から採取した皮膚が本品製造に不利との状況は想定しにくいことから、本申請において組織の採取方法の変更又は追記は不要と判断した。

7.R.5.2 本品移植前の処置について

7.R.5.2.1 本品移植前に実施する母斑切除術・搔爬術の選択について

機構は、本品の移植前に実施する母斑の切除術・搔爬術の選択について、3SI-GCMN001 試験で実施経験のない母斑切除術・搔爬術が適用された場合の本品移植の可否の点も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3SI-GCMN001 試験においては、できるだけ多くの母斑細胞を除去し、かつ真皮深層を温存する目的で、均一かつ広範囲に切除可能な方法としてダーマトームによる切除術を第一選択とした。本品が移植されたすべての症例でダーマトームによる母斑切除が実施され、うち 2 例では、健常部位と隣接する辺縁部の一部の母斑に対して、追加で搔爬術とメス及び剪刀による切除術が行われた。形成外科では日常的にダーマトームによる分層採皮等が行われているため、臨床医の習熟性の観点からもダーマトームによる母斑切除が望ましいと考える。一方、ダーマトームによる母斑切除後に母斑細胞の残存が明らかな箇所や、辺縁部、可動部等のダーマトームによる広範囲の切除に適していない部位の母斑切除には、鋭匙、メス、採皮刀、剪刀等による切除が行われる。基本的には、3SI-GCMN001 試験で実施された切除術以外は想定されないと考えるが、真皮を温存する切除術については全て適用可能とすることで問題ないと考えている。

機構は、以下のように考える。

3SI-GCMN001 試験において、医療現場で一般的に母斑切除に際して適用されている母斑切除術・搔爬術が施行されたこと、また、実臨床においても、医療現場で一般的に適用されている母斑切除術・搔爬術が行われると考えられることから特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、母斑切除創に対する本品の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後において、患者毎に年齢や適用部位を考慮して実施された母斑切除術と本品の有効性及び安全性の関連について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.2.2 本品移植前に実施する母斑切除術の範囲（面積及び深達度）及び真皮再構築後の使用について

機構は、本品移植前に実施するダーマトーム等による母斑切除術・搔爬術の範囲（面積及び深達度）と本品の有効性及び安全性との関連について、真皮の再構築を要する場合も含めて説明するよう申請者に求めた。また、3SI-GCMN001 試験において一度に除去する母斑の大きさを体表面積の 15%以下と規定していたことも踏まえて、実臨床で想定している本品移植面積を含めた本品の使用方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3SI-GCMN001 試験において、本品が移植された 8 例全例で 95%以上の上皮化が認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象はすべて軽度であったことから、本試験で実施した母斑切除の面積に問題はなかったと考える。3SI-GCMN001 試験は、GCMN 患者へ本品を初めて移植する試験であり、感染症や潰瘍等による治癒期間の遷延化のリスクを避けるため、一度に除去する母斑の大きさは体表面積の 15%以下と規定されていた。一方、実臨床において想定される本品を用いた治療の主目的が、乳幼児期の早い段階での広範囲の GCMN の除去による悪性黒色腫発症リスクの軽減であることを考慮すると、母斑面積、患者の年齢、合併症等の患者背景情報や移植部位を勘案した上で本品を適用することが適切と考える。また一度に切除できる範囲に限界がある場合は、複数回に分けて本品を用いた治療を行うことも想定される。したがって、必ずしも一度に除去する母斑の大きさを体表面積の 15%以下と規定する必要はないと考える。

なお、3SI-GCMN001 試験では真皮層を残して母斑を切除する規定とされていたが、母斑部位の表面は平坦ではなく、盛り上がった母斑部位も多くあることから、切除の深達度についての規定は設けられていなかった。真皮の再構築をする場合の本品の有効性及び安全性について 3SI-GCMN001 試験では評価されていないが、重症熱傷患者に対しては真皮再構築後の使用経験があり、GCMN 患者に対しても同様な有効性及び安全性が得られるものと考える。

機構は、以下のように考える。

3SI-GCMN001 試験において本品が移植された 8 例全例で 95%以上の上皮化が認められていること、並びに移植部位及び範囲に起因すると考えられる重篤な有害事象は認められていないことから、3SI-GCMN001 試験で実施された母斑切除面積においてその実施可能性は評価された。3SI-GCMN001 試験において体表面積あたりの母斑切除面積の割合が大きかった 3 例で肥厚性瘢痕が認められており、特に 2 例（症例番号：H-2 及び H-3）では上皮化までに比較的時間を要したことから、本品移植に際して一度に行う母斑切除の範囲については 3SI-GCMN001 試験の成績に基づく情報提供が必要である。したがって、本品移植前に実施する母斑切除の面積について、添付文書の臨床成績の項において 3SI-GCMN001 試験の情報を記載することとした。

また、GCMN 患者において真皮再構築後の本品の使用経験はないものの、重症熱傷患者に対する真皮再構築後には使用経験があること、母斑切除後の創の状態から重症熱傷に比べて GCMN の方が上皮化に不利とは考えにくいこと、重症熱傷患者と GCMN 患者とでは再構築された真皮上での本品の生着メカニズムは同様と考えられることを考慮すると、母斑切除創に対し真皮再構築後本品を適用することは可能である。したがって GCMN 患者に対しても、必要に応じて真皮を再構築した後本品を移植することを、本品の用法及び用量又は使用方法に規定することは受け入れ可能である。

本品移植前に実施する母斑切除術・搔爬術の範囲（面積及び深達度）と真皮再構築の有無について、これらの項目と本品の有効性及び安全性の関連を評価できるよう製造販売後において情報収集する必要がある。

7.R.5.3 本品の 1 回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数について

機構は、本品の 1 回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数について、本適応の適用対象が主に小児であることを踏まえ、新たな注意喚起が必要ではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品の1回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数については、製造工程由来不純物の残留量の安全性の観点から検討され、重症熱傷で小児に適用されるケースも勘案してその枚数が設定されている。3SI-GCMN001 試験における本品初回移植時の移植枚数は平均4.5枚、最大10枚、追加移植時の移植枚数は平均2枚、最大4枚であったことを踏まえると、GCMNへの適用において現行の設定枚数を超える可能性は極めて低く、本品の1回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数について、本申請において新たな注意喚起は必要ないと考える。

機構は、本品の1回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数について、申請者の説明は受入れ可能であり、GCMN患者に対して一度の母斑切除において15枚以上の本品の使用経験がないことを添付文書の臨床成績の項において情報提供することで問題ないと判断した。なお、GCMN患者において、複数回に分けて母斑切除を行い本品が移植されることも考えられることから、そのような場合には、治療部位毎に本品の安全性等について情報収集する必要があると考える。

本品の用法及び用量又は使用方法については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

機構は、GCMNは患者数が希少な疾患であり、治療経験を持つ医師は少ないと考えられることから、製造販売後に本品を適正に使用するために必要と考えられる医療機関及び医師の要件について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品の前処置としてダーマトーム等による切除術・搔爬術、真皮再構築等が必要となることから、本品の適正使用が可能な医師の要件としては、GCMNの外科的治療に十分な知識、並びに技術及び経験を有する形成外科あるいは皮膚科専門医であることが挙げられる。それに加え、本品の使用経験のない医師に対し、申請者から本品の適正使用に必要な情報提供及び教育を行うことを考えている。

また、施設要件として、術後管理のできる設備を備えていることが必要と考える。

機構は、上記を満たす医療機関及び医師による使用を前提とした上で、使用する医師等に対し、本品の性質、移植方法、移植前後の処置、使用における注意事項等について、資材等を用いて情報提供及び教育を行う必要があると考える。

本品の適正使用に際して必要な医療機関等の要件や必要な情報提供等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. リスク分析に関する資料

申請者は、本品の製造販売後の使用成績調査について以下のように説明した。

製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が移植されたGCMN患者を対象とする使用成績調査を計画している。調査対象は再審査期間中に本品製造のための組織採取が実施された全例と設定した。観察期間は、J-TEC-GCMN002 試験において上皮化完了後の移植

部位の皮膚の状態が本品初回移植後6カ月でほぼ定常状態となったこと、本品初回移植後6カ月目及び1年目において移植部位のびらん・潰瘍化及び移植部位の感染が認められなかつたこと、瘢痕拘縮が認められた場合においても本品初回移植後1年目までには軽快し、経時的に改善傾向を示したことから、本品製造のための組織採取を実施した時点から本品最終移植後52週目と設定した。

調査項目については、患者背景に関する情報、安全性に関する情報、有効性に関する情報を設定した。重点調査項目は、本品移植部位のびらん・潰瘍、感染及び瘢痕拘縮、悪性黒色腫、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感染症を設定した。なお、本品移植部位及びその周囲における悪性黒色腫の発生及び本品自体の腫瘍リスクに関しては、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」(平成16年9月22日付厚生労働省令第135号)に準拠し、使用成績調査終了後も継続して情報収集を行う。

8.R 機構における審査の概略

機構は、本品の製造販売後の使用成績調査計画について、以下のように考える。

3SI-GCMN001試験及びJ-TEC-GCMN002試験における本品移植後の臨床経過を踏まえ、観察期間を本品最終移植後52週と設定することは妥当と判断した。なお、母斑切除を複数回に分けて行い本品を移植した場合には、治療部位毎に本品最終移植後52週の観察期間を設ける必要がある。重点調査項目について、申請者の設定した項目に加えて、びらん・潰瘍、感染及び瘢痕拘縮以外の本品移植部位の重篤な皮膚病変を設定する必要がある。また、調査項目として、本品移植前に実施された母斑切除の術式、母斑切除術・搔爬術の範囲（面積及び深達度）及び真皮再構築実施の有無を設定し、これらの項目と本品の有効性及び安全性の関連について評価できるよう情報を収集する必要がある。

GCMNの母斑切除創に本品を移植した際の安全性情報は極めて限られていることから、本品に関する製造販売後の使用成績調査については、当該調査で得られた安全性情報を適宜医療現場に提供するとともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をとることが重要である。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の有効性及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

10. 審査報告(1)作成時における総合評価

機構は、提出された資料から、GCMN患者に対し、母斑切除後の創に本品を移植した場合の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。GCMN治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品を製造販売承認して差し支

えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 28 年 9 月 1 日

申請品目

[販売名] ジェイス

[一般的名称] ヒト（自己）表皮由来細胞シート

[申請者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[申請年月日] 平成 28 年 1 月 29 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、先天性巨大色素性母斑（以下、「GCMN」）のうち既存の治療方法で治療できない又は治療が著しく困難な患者を対象に、母斑切除部位に本品を移植した際の有効性及び安全性の評価を目的とした国内医師主導治験（3SI-GCMN001 試験）において、本品が移植された 8 例全例に臨床的意義のある上皮化完了が認められたことから、本品の一定の有効性は示されたと判断した（審査報告（1）7.R.2 参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、3SI-GCMN001 試験及び当該試験で本品が移植された症例を対象としたフォローアップ試験（J-TEC-GCMN002 試験）の 2 試験の成績から、本品移植後には潰瘍、搔痒、表皮剥離、移植部位のびらん、未上皮化部位の拡大、また、長期の安全性として肥厚性瘢痕、植皮瘢痕拘縮に対する注意が必要と考えた（審査報告（1）7.R.3 参照）。これらについて、本品の使用に際しては、GCMN の外科的治療に十分な知識、並びに技術及び経験を有する形成外科又は皮膚科専門医が所属する医療機関で形成外科又は皮膚科専門医が使用するのであれば、忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。なお、GCMN の治療において本品の適正使用に係る医師及び施設に関するガイドラインを設ける必要性については、以下の理由から適正使用に係るガイドラインを設けなくとも本品の適正な使用環境は担保されると判断した。

- 本品は本申請に係る効能、効果又は性能で希少疾病用再生医療等製品に指定されており、本品の使用が可能な施設は、GCMN の既存治療法である植皮術や母斑切除術・搔爬術の施行等の実績を有する、全国 70～100 施設程度の GCMN 治療に深い経験を有する医療機関に限られることが想定されること。

- 医師については、当該施設に所属する十分な GCMN 治療実績を有する形成外科専門医又は皮膚科専門医により本品が使用され、術後の創管理を含めた患者の経過観察を十分に行うことが可能であると考えられること。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、3SI-GCMN001 試験及び J-TEC-GCMN002 試験の 2 試験の成績、並びに本品の臨床的位置付けを踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】を「先天性巨大色素性母斑の切除創部における創の閉鎖」とすることは可能であると判断した。一方、体表面積に占める母斑面積が 5%程度までの GCMN に対しては既存治療で治療可能との申請者の説明、3SI-GCMN001 試験では 5%以上の GCMN を有する患者に対し本品を適用していること、及び 3SI-GCMN001 試験には対照群が設定されておらず既存の治療方法に対する有益性は確認されていないことから、本品の適用対象として、3SI-GCMN001 試験の対象となった既存の治療では完全切除が困難な 5%以上の母斑面積を有する患者とすることが適切であると考えた。したがって、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において、以下の旨を注意喚起することが適切と判断した（審査報告（1）7.R.4 参照）。

- 体表面積に占める母斑面積の割合が5%を超える患者の治療など、既存の標準的な治療法では母斑の完全な除去に対応しきれない場合に適用すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。専門委員からは、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の「母斑の完全な除去」の表現に関して、例えば神經皮膚黒皮症のように神經系にまで母斑細胞が存在する場合等では治療に本品を使用した場合であっても母斑の完全切除は困難である可能性もある旨の意見が出された。この意見も踏まえ、機構は、本品による治療対象として適切と考えられる既存の標準的な治療法で母斑の切除が困難となる症例について、専門委員に対し GCMN の治療実態を踏まえた意見を求め、さらに検討を行った。

GCMN に対する既存の標準的な治療法として切除縫縮法、分割切除法、エキスパンダー法、植皮術、レーザー治療、搔爬術等があるが、これらについては、切除可能な母斑の大きさの限界、手術侵襲、採皮部の大きさの制限や瘢痕化、術後合併症等の問題点が指摘されている（皮膚臨床 2002; 44: 513-17、An Bras Dermatol 2013; 88: 863-73 等）。自家培養表皮を母斑切除後に移植した臨床研究においては、非移植群と比較して移植群では上皮化までの時間が短く、瘢痕化やその他の合併症が少なかったことが報告されているが（Dermatol Surg 2005; 31: 1660-67）、本品において非移植時又は既存治療法との比較試験成績はなく、上皮化に要する時間や瘢痕化等に対する効果の程度は明らかではない。したがって、個々の症例毎に GCMN に対する標準的な治療法による治療の是非を十分に検討した上で本品の適用を検討することが重要と考えられることから、その点を明確にするために<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>では、本品適用にあたり注意すべき点として 3SI-GCMN001 試験での使用経験に基づく情報提供と注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【効能、効果又は性能】

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。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 例え、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除去に対応しきれない場合に適用すること。

機構は、【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を上記のとおりとするよう申請者に指示した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、3SI-GCMN001 試験での用法及び用量又は使用方法等を踏まえ、本品の用法及び用量又は使用方法について、以下のとおりとすることが適切と判断した（審査報告（1）7.R.5 参照）。

- 本適応追加において、本品製造のための組織採取の方法に関する変更又は追記は不要である。
- 本品移植前に実施する母斑切除術・搔爬術の選択について、3SI-GCMN001 試験では母斑切除に際して医療現場で一般的に適用されている母斑切除術・搔爬術が施行されており、問題は認められていないことから、特段の注意喚起は必要ない。
- 本品移植前に実施する母斑切除術の面積について、3SI-GCMN001 試験で実際に施行された母斑切除面積において本品適用の実施可能性が評価されたことから、添付文書の臨床成績の項に 3SI-GCMN001 試験の情報を記載し情報提供することが適切である。
- 真皮再構築後の使用について、GCMN 患者において真皮再構築後の本品の使用経験はないものの、重症熱傷での経験等を踏まえ、母斑切除創に対しても必要に応じて真皮を再構築した後本品を移植することは可能である。
- 本品の1回あたりの移植枚数及び複数回移植を行う場合の合計移植枚数について、重症熱傷に対する承認の際に注意喚起を行っており、本適応追加にあたり重症熱傷で注意喚起されている移植枚数を超える可能性は極めて低いと考えられることからも、新たな注意喚起の必要はない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。機構は、上記の事項について添付文書の臨床成績の項で情報提供を適切に行うよう申請者に指示した。

1.5 製造販売後の使用成績調査計画（案）について

機構は、本品を移植した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を評価することを目的とした使用成績調査については、以下の点を踏まえて立案、実施する必要があると判断した（審査報告（1）「8. リスク分析に関する資料」参照）。

- 再審査期間中に本品が投与された全症例を対象とすること。
- J-TEC-GCMN002 試験において、本品初回移植後 6 カ月目及び 1 年目において移植部位のびらん・潰瘍化及び移植部位の感染が認められなかったこと、瘢痕拘縮が認められた場合においても本品初回移植後 1 年目までには軽快し、経時的に改善傾向を示したことから、観察期間を本品最終移植後

52週とすることは妥当と判断するが、複数回に分けて母斑切除と本品の移植を行った場合には、治療部位毎に本品最終移植後52週の観察期間を設ける必要があること。

- 重点調査項目として、申請者が本申請時に設定した項目（本品移植部位のびらん・潰瘍、感染及び瘢痕拘縮、悪性黒色腫、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、感染症）に加え、びらん・潰瘍、感染及び瘢痕拘縮以外の本品移植部位における重篤な皮膚病変を設定すること。
- 調査項目として、申請者が本申請時に設定した患者背景に関する調査項目に加え、本品移植前に実施された母斑切除の術式、母斑切除術・搔爬術の範囲（面積及び深達度）及び真皮再構築の有無を設定すること。
- 使用成績調査で得られた安全性情報を適宜医療現場に提供するとともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をとること。

専門協議において以上の機構の判断は概ね専門委員により支持され、加えて専門委員からは重点調査項目に、本品移植部位の肥厚性瘢痕を設定する必要がある旨の意見が出された。また、調査項目に、神経皮膚黒皮症合併の有無、本品を用いた母斑治療の既往歴、本品移植部位における母斑の発生、本品製造のための組織採取を行ったものの本品を移植しなかった場合の理由を設定する必要がある旨の意見が出された。

なお、安全性に係る調査項目として挙げられている悪性黒色腫及び本品自体の腫瘍発生リスクについて、悪性黒色腫は原疾患に起因して二次的に発生することが知られている事象であり、一般に数年程度の経過の後に発症すること、また本品の移植に起因する腫瘍発生を追跡するためには52週間は短期間であると考えられることから、本調査のみでこれらのリスクを把握することは困難と考えられる。しかしながら、本品は遺伝子導入・改変を行っていない自己の表皮由来細胞により構成される製品であり長期残存のリスクは高くないと考えられること、また、重症熱傷に対する再審査期間中に本品との因果関係が特定された腫瘍発生は報告されておらず腫瘍発生リスクが特段疑われる状態にはないと考えられることから、母斑切除後に本品を用いた際の安全性を一定の期間を設定した上で確認することを主目的とする使用成績調査においては、観察期間を52週間とすることで問題ないと考えた。なお、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成16年9月22日付厚生労働省令第135号）に準拠し、使用成績調査終了後も継続して情報収集を行うとされており、長期経過後に発現した腫瘍等の事象も把握することは可能と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえて製造販売後の使用成績調査計画を再検討するよう申請者に求めた。申請者は、表8に示す修正した使用成績調査計画の骨子（案）を提示し、機構はこれを了承した。

なお、治験症例数が極めて限られていることから、製造販売後の本品の予測使用症例数（約10～20例／年）に対し、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象として実施する計画とするが、調査期間については、本調査への症例組入れ状況、並びに一定期間毎に実施する本品の安全性等に関する中間調査結果を踏まえ、見直しの要否について適宜検討することが適切と判断した。

表8 製造販売後の使用成績調査計画の骨子（案）

調査の目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	GCMN 患者
観察期間	治療部位毎に本品最終移植後 52 週
目標症例数	再審查期間中、本品製造のための組織採取を実施した全症例
主な調査項目	<p>1) 重点調査項目</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 本品移植部位のびらん・潰瘍 (2) 本品移植部位の感染 (3) 本品移植部位の肥厚性瘢痕 (4) 本品移植部位の瘢痕拘縮 (5) びらん・潰瘍、感染、肥厚性瘢痕及び瘢痕拘縮以外の本品移植部位の重篤な皮膚病変 (6) 悪性黒色腫 (7) 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 (8) 本品との因果関係が否定できないアレルギー症状 (9) 本品との因果関係が否定できない感染症 <p>2) 調査項目</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 患者背景に関する調査項目（神経皮膚黒皮症合併の有無、本品を用いた母斑治療歴を含む） (2) 本品移植前に実施された母斑切除の術式 (3) 母斑切除術・搔爬術の範囲（面積及び深達度） (4) 真皮再構築の有無 (5) 本品移植部位における母斑の発生 (6) 本品製造のための組織採取を行ったものの本品を移植しなかった場合の理由

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	10-11	肥厚性瘢痕（3例：症例番号 H-2、H-3 及び K-1）	肥厚性瘢痕（3例：症例番号 H-3、K-1 及び T-1）
21	22	体表面積あたりの母斑切除面積の割合が大きかった3例で肥厚性瘢痕が認められており、特に2例（症例番号：H-2 及び H-3）では上皮化までに比較的時間を要したことから	体表面積あたりの母斑切除面積の割合が大きかった3例では上皮化までに比較的時間を要し、うち2例（症例番号：H-2 及び H-3）で植皮瘢痕拘縮、うち1例（症例番号：H-3）で肥厚性瘢痕が認められていることから

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（添付資料1、添付資料2）に対してGCP⁴実地調査を実施した。その結果、提出された承

⁴ 本品は再生医療等製品の区分で申請されたが、治験実施当時は再生医療等製品 GCP 省令の施行前であったため、当該治験は医療機器 GCP 省令が適用されている。

認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は本申請に係る効能、効果又は性能で希少疾病用再生医療等製品に指定されていることから、本申請に係る効能、効果又は性能についての再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵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。

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。
(下線部追加)

[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、製造販売業者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」）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、製造販売業者から送付された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。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者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る。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

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°C）、封印バンドで 4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者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。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

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。

(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°C 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

(1) 重症熱傷

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。

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。

8. 単回移植又は複数回移植の場合の移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

(下線部追加・変更)

[承認条件]

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。

以上