

令和 5 年 2 月 13 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] メラノサイト含有ヒト（自己）表皮由来細胞シート
[販 売 名] ジャスミン
[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] 令和 4 年 4 月 27 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 5 年 2 月 13 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。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、8 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、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
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扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和5年2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〕 ジャスミン
〔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〕 メラノサイト含有ヒト（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〕 令和4年4月27日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージを主構成体、組織運搬セットを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、患者自身より採取した皮膚組織から分離した細胞をシート状に培養して製したメラノサイト含有表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した皮膚組織を運搬するための組織運搬用チューブからなる組織運搬セットである。

〔申請区分〕 (1の1) 新再生医療等製品
〔特記事項〕 なし
〔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、本品目の非外科的治療が無効又は適応とならない白斑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〕

非外科的治療が無効又は適応とならない白斑

〔用法及び用量又は使用方法〕

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

移植計画に応じて、患者の病変部を含まない正常皮膚組織（真皮を含む全層皮膚）を採取する。採取皮膚組織の大きさは1 cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。

[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、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
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扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和 4 年 12 月 9 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ジャスミン

〔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〕 メラノサイト含有ヒト（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〕 令和 4 年 4 月 27 日

〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージを主構成体、組織運搬セットを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、患者自身より採取した皮膚組織から分離した細胞をシート状に培養して製したメラノサイト含有表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した皮膚組織を運搬するための組織運搬用チューブからなる組織運搬セットである。

〔申請時の効能、効果又は性能〕

安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）

〔申請時の用法及び用量又は使用方法〕

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

患者の病変部以外の正常皮膚組織を採取する。採取皮膚組織の大きさは 1 cm² 以上を目安とし、移植枚数に応じて採皮面積を変更する。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を CO₂ レーザーやグラインダー等で剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、必要に応じてギプスやシーネにより固定する。

〔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3
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略8

4.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	11
6.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	11
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	28
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.....	28
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本品は、患者自身の病変部を含まない皮膚組織から採取した皮膚片に由来する表皮細胞を、メラノサイトが保持されるよう培養・増殖させ、シート状に形成した Green 型のヒト（自己）表皮由来細胞シートを主構成体とし、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、メラノサイトが欠失又は減少している安定期の白斑に対して、表皮層剥削後に適用し、メラノサイトを含む表皮細胞の供給による色素再生を目的として使用される再生医療等製品である。

1.2 開発の経緯等

メラノサイトが欠失又は減少している安定期の白斑を生じる主な疾患として、尋常性白斑とまだら症が知られている。尋常性白斑は、後天的なメラノサイトの破壊によりメラニン生成が停止又は低下し、その結果として皮膚の脱色が生じる疾患であり、まだら症は、常染色体優性遺伝により皮膚に白斑を生じる疾患である。外観に関わる疾患であり、白斑の発症部位によっては患者に精神的負担をもたらし、QOL の低下や社会活動に障害をきたす等の臨床的課題が知られている。

これら疾患による長期間病態が変化しない安定期の白斑は、ステロイド外用薬、光線療法等の非外科的療法に抵抗性を示す難治性の疾患であり、既存治療としては植皮等の外科的治療が存在する。本邦で実施されている主な外科的治療は、分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術であるが、いずれも自家植皮であり、採皮部・移植部共に有害事象を生じること、一度に治療できる面積が限られており複数回に及ぶ治療が必須となること等の課題があり、新たな治療選択肢が望まれている。

本品は、Michele De Luca らが開発したメラノサイトを含む Green 型自家培養表皮（Arch Dermatol. 2000; 136: 1380-9、Arch Dermatol. 2003; 139: 1303-10 等）の製造方法を申請者が技術導入し、本邦で開発したものである。既承認のヒト（自己）表皮由来細胞シートであるジェイスの製造方法を基本とし、表皮細胞シート内にメラノサイトが保持されるよう製造方法の最適化が行われた。安定期の白斑を有する患者を対象に国内第Ⅲ相試験（ACE02 試験）が実施され、今般、ACE02 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

なお、本品は、2022 年 11 月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略

本品の主構成体は、患者自身より採取した正常皮膚組織から分離した細胞をシート状に培養して製したメラノサイト含有表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した皮膚組織を運搬するための組織運搬用チューブを含む組織運搬セットである。

2.1 製造方法

2.1.1 製造工程

本品の製造工程は、主構成体である培養表皮パッケージの製造及び副構成体の製造からなる。

2.1.1.1 主構成体の製造方法

主構成体である培養表皮パッケージの製造工程は、フィーダー細胞の製造及び表皮細胞シートの製造からなる。

2.1.1.1.1 3T3-J2 細胞の調製及び管理

フィーダー細胞として、マウス胚由来の3T3-J2 細胞が使用されている。20███年にH.Green より分与された 3T3-J2 細胞（1963 年に H.Green により樹立されたマウス全胎児からのクローン分離株）を起源とし、MCB、MWCB 及びWCB が調製された。

MCB、WCB 及び MCB 解凍播種時からの上限継代数を超えて培養された細胞（CAL）に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A（R1）及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感染性物質に関する試験は表 1 のとおりである。これらの試験の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB、MWCB 及び WCB は－ ℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、MWCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

表 1 外来性感染性物質に関する試験

無菌試験
マイコプラズマ否定試験
延長 S ⁺ L ⁻ アッセイ
延長 XC プラークアッセイ
電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
<i>in vitro</i> 試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及び NIH-3T3 細胞)
<i>in vivo</i> 試験 (乳飲みマウス、マウス離乳仔、モルモット及び発育鶏卵)
マウス抗体産生試験
ウシ由来迷入ウイルス試験 (ウシ精巣細胞、ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞)

2.1.1.1.2 フィーダー細胞の製造工程

フィーダー細胞の製造工程は、[redacted]及び[redacted]の各工程からなる。

が重要工程とされている。

2.1.1.1.3 表皮細胞シートの製造工程

表皮細胞シートの製造工程は、採取された皮膚組織の受け入れ、
、
、
、
、
、
一次包装・表示、検査及び梱包・出荷の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]
[REDACTED]の各工程とされている。

2.1.1.2 組織運搬セットの製造方法

組織運搬セットの製造工程は、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、組織運搬セットの包装・

表示及び組織運搬セットの梱包・出荷の各工程からなる。

2.1.2 工程内管理試験

フィーダー細胞の製造工程における工程内管理試験は、表 2 のとおりである。

表 2 フィーダー細胞の製造工程における工程内管理試験	
工程	試験項目
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████

主構成体である培養表皮パッケージの製造工程における工程内管理試験は、表 3 のとおりである。

表 3 培養表皮パッケージの製造工程における工程内管理試験	
工程	試験項目
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████	████████
████████████████████	████████
████████	████████
████████	████████
████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████

副構成体である組織運搬セットの製造工程における工程内管理試験は、表 4 のとおりである。

表 4 組織運搬セットの製造工程における工程内管理試験	
工程	試験項目
████████████████████	████████
	無菌試験

2.2 外来性感染性物質の安全性評価

2.2.1 皮膚組織

本品の原料となる皮膚組織は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合している。

2.2.2 皮膚組織以外の生物由来原料等

本品の製造工程で使用する 3T3-J2 細胞、ブタトリプシン、ウシ胎児血清、仔ウシ血清及びウシ血清は、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合している。

2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

培養表皮パッケージ及び組織運搬セットの ACE02 試験時の製造方法（治験製法）から申請製法への主

な変更点は、以下のとおりである。

- [REDACTED]の作製方法
- [REDACTED]の変更
- [REDACTED]の実施方法の変更
- [REDACTED]の変更
- [REDACTED]の変更

いずれの変更についても、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後での同等性／同質性が確認されている。

2.4 特性解析

培養表皮パッケージについて、表5に示す特性解析が実施された。

表5 特性解析における評価項目

細胞含有率*1	[REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]
組織学的解析*2	[REDACTED]の確認
生細胞率*3	[REDACTED]
生細胞密度*2,*3	[REDACTED]
サイトカイン分泌*3	[REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED])
コロニー形成能試験*2,*3	[REDACTED]
[REDACTED]試験*2,*3	[REDACTED]

- *1 : [REDACTED]を対象に実施された。
*2 : [REDACTED]を対象に実施された。
*3 : [REDACTED]を対象に実施された。

2.5 製造工程の評価

2.5.1 製造工程由来不純物の除去について

ウシ血清（ウシ胎児血清、仔ウシ血清及びウシ血清）、フィーダー細胞、不純物A* 及び抗生物質（ベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩、アムホテリシンB 及びカナマイシン硫酸塩）が製造工程由来不純物とされた。

ベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩、アムホテリシン B、カナマイシン硫酸塩及び不純物A* について、最終製品中の残存量の実測値又は推定残存量から算出された[REDACTED]に基づき、ヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、これらに関する管理項目は設定されていない。一方、異種由来の不純物であるウシ血清及びフィーダー細胞の残存については、製品の規格（ウシ血清アルブミン残存量及びフィーダー細胞残存率）で管理される。

2.5.2 ベリフィケーションの実施について

本品に求められる品質特性は、組織コード、生細胞率、生細胞密度、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、一般毒性、造腫瘍性、細菌・真菌混入の

*承認情報提供時に置き換えた

有無、エンドトキシン含有の有無、マイコプラズマ混入の有無、異物混入の有無、ウイルス感染の有無、ウシ血清アルブミン残留量、フィーダー細胞残存率、抗生物質残留量、不純物A* 残留量及び輸送時安定性とされた。

主構成体の製造方法に関して、現時点で工程の変動要因は明確に特定されていないものの、目的とする品質特性が製造毎に確保できるよう、皮膚組織の品質特性の変動により生じうる品質リスクを踏まえて、以下の項目から構成されるベリフィケーションによる品質管理戦略が構築されている。

- ・ 表 6 に示す製造工程パラメータ及び検査項目
- ・ 工程内管理試験（表 3）
- ・ 主構成体の規格及び試験方法（表 7）
- ・ 確認検査（日本薬局方 無菌試験法（メンブランフィルター法））

表 6 ベリフィケーション項目とされた製造工程パラメータ及び検査項目

██████████	██████████ ██
██████████	██████████ ██ ██
██████████	██████████ ██ ██ ██████████
██████████	██ ██
██████████	██ ██
██████████	██ ██
██████████	██ ██████████
████████████████████	██ ██

*: ██████████は██████████を行う工程内管理試験の測定結果を利用する。

2.6 本品の管理

培養表皮パッケージ及び組織運搬セットの規格及び試験方法は、表 7 及び表 8 のとおりである。主構成体の有効期間が 60 時間と限られていることから（3 参照）、生菌数試験の検体には出荷（ ）日前の（ ）が使用される。規格及び試験方法に加え、出荷時に採取した（ ）を用いて、無菌に係る確認検査（日本薬局方 無菌試験法（メンブランフィルター法））が実施される。確認検査の結果は患者への移植後に判明する。

*承認情報提供時に置き換えた

表 7 培養表皮パッケージの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
包装	目視
生細胞密度	■
生細胞率	■
表皮細胞含有率	免疫染色 ■
メラノサイト ■	■
フィーダー細胞残存率	免疫染色 ■
ウシ血清アルブミン残存量	ELISA
生菌数試験*	微生物限度試験法 生菌数試験（日本薬局方）
マイコプラズマ否定試験	核酸増幅法（日本薬局方参考情報）
エンドトキシン試験	ゲル化法又は比濁法（日本薬局方）
物性試験	■ ■ ■ ■

*：出荷 ■ 日目の ■ を用いる

表 8 組織運搬セットの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
包装、表示	目視
性状	目視
■	■

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 主構成体の安定性

培養表皮パッケージの安定性試験の概略は、表 9 のとおりである。

表 9 培養表皮パッケージの安定性試験

ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
4	治験製法*	10℃	60 時間又は は 時間	一次容器 (ポリエチレンテレフタレート製容器(蓋、底)、 キャリア、カバーシート及び トップフィルム)
		℃		
		℃		
		25℃		
4		℃	時間	
		℃		
		℃		
		℃		
		℃		
		℃		

*申請製品は ■ トップフィルムが使用されているが、安定性試験には ■ トップフィルムを使用した製品が使用された。

安定性試験において、10℃～25℃で 60 時間、■℃～■℃で ■ 時間及び ■℃～■℃で ■ 時間保管した場合、品質特性に明確な変化は認められなかった。■℃で ■ 時間保管した場合、1 ロットで ■ が出荷判定基準を満たさなかった。■℃で ■ 時間保管した場合、すべてのロットで細胞シートの ■、1 ロットで ■ が規格値を満たさなかった。■℃で ■ 時間保管した場合、1 ロットで

細胞シートの[]が規格値を満たさなかった。[]℃で[]時間保管した場合、1ロットで[]、1ロットで細胞シートの[]が規格値を満たさなかった。

安定性試験に使用した検体は、治験製品及び申請製品とはトップフィルムの材質等が異なるが、変更後のトップフィルムを使用した場合も[]を60時間以上[]が確認されている。

以上より、主構成体の有効期間は、ポリエチレンテレフタレート製容器（蓋、底）、[]、[]キャリア、[]カバーシート並びに[]、[]トップフィルムを用いて10～25℃で保存するとき、60時間と設定された。

3.2 副構成体の安定性

組織運搬セットの安定性試験の概略は、表10のとおりである。

表10 組織運搬セットの安定性試験

ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
1	2℃又は25℃	[]時間*	ポリプロピレン製容器及びポリエチレン製キャップ

*[]時間保管した時点で無菌試験が実施された。無菌試験実施時点で[]、さらに[]時間以上経過後に[]の確認が実施された。

安定性試験において、2℃又は25℃で[]時間保管したいずれの場合も、無菌試験に適合したことから、副構成体の有効期間は、ポリプロピレン製容器及びポリエチレン製キャップを用いて2～25℃で保管するとき、[]96時間と設定された。なお、[]、2℃又は25℃のいずれの条件で保管した場合においても[]が確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、主構成体及び副構成体の貯法及び有効期間の設定を了承した。

4. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、*in vitro* 試験及び臨床試験（ACE02試験）の移植部位におけるメラノサイトの評価結果が提出された。

4.1 []試験（添付資料2-11）

in vitro 特性解析として[]試験が実施され、[]とメラノサイト[]が評価された。

本品を[]を、[]が評価された。[]

[]は異なるドナー由来の[]検体すべてにおいて[]%であった。また、[]のメラノサイト[]が評価され、最終製品の出荷検査として実施されたメラノサ

1) []

イト[]と比較して、いずれのロットも高い[]であった（表11）。

表 11 最終製品及び[]試験におけるメラノサイト[]

		メラノサイト[]

4.2 ACE02 試験における移植部位皮膚のメラノサイトの評価（添付資料 7-1）

安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）を有する患者を対象に白斑部の表皮層を剥削して本品を移植した ACE02 試験（添付資料 7-1）で病理検査が実施された症例について、組織採取日と本品移植後 52 週目の移植部位における基底層のメラノサイト数及びメラニン産生量が比較評価された。組織採取日に対する本品移植後 52 週目のメラノサイト数及びメラニン産生量の増減は表 12 のとおりであった。

表 12 基底層のメラノサイト数及びメラニン産生量の増減（中央判定委員会評価）

	病理検査実施症例数*	増加	不変	減少
メラノサイト	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)
メラニン産生	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)

*病理検査の同意が得られ、組織採取日と本品移植後 52 週目の両日で病理検査が実施された症例数。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の効力又は性能を裏付ける試験として、動物を用いた *in vivo* 試験成績が提出できなかった理由について、以下のように説明した。

皮膚が着色している系統の動物由来の表皮細胞シートの作製を試みたが、メラノサイトの増殖能が低く、最終製品にメラノサイトを保持させることができなかったため、本品の有効性が評価可能な *in vivo* 試験の確立に至らなかった。また、ヒト由来の表皮細胞シートを免疫不全動物に移植する *in vivo* 試験系も検討したが、マウスの皮膚では毛包が真皮の奥深くに侵入しており、毛包由来の表皮細胞による自然治癒が早いことから、ヒト由来の表皮細胞及びメラノサイトをヌードマウスに生着させることはできなかった。

また、申請者は、本品の性能について以下のように説明した。

表皮層剥削部への本品移植後の上皮化メカニズムとして、移植直後には本品を構成する表皮細胞が創面に接触、真皮層に接着し、細胞増殖を繰り返して真皮層に結合しながら創面全体を被覆すると考えられる。

本品を[]を用いた[]試験における[]のメラノサイト[]、本品中には増殖能を有するメラノサイトが存在することが示された。また、ACE02 試験の対象は安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）を有する患者であり、メラノサイトが欠失又は減少していること及び安定期の白斑部では周囲の正常皮膚からのメラノサイトの遊走はないことから（7.R.2.1 参照）、ACE02 試験の本品移植後52 週目において移植部位に認められたメラノサイトは本品由来のメラノサイトであると考えられる。

以上より、白斑部の表皮層剥削後に本品を移植することで、本品中に含まれるメラノサイトが生着及び増殖し、白斑部の色素再生が期待される。

機構は、本品の性能に関する申請者の説明は一定の理解ができると判断した。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

ヌードマウスを用いた移植試験（添付資料 6-4）、及び安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）を有する患者を対象に白斑部の表皮層を剥削して本品を移植した ACE02 試験（添付資料 7-1）から得られた情報に基づき、以下のように説明している。

ヌードマウスを用いた移植試験は、より全身への拡散が容易な細胞懸濁液の皮下移植により実施した。移植部位からの本品の移行を検討するため、皮下移植 21 日後に剖検を行いリンパ節及び肺を対象にメラニン染色法であるフォンタナ・マッソン染色を実施した。腋窩リンパ節でフォンタナ・マッソン染色陽性細胞が認められたが、ベルリンブルー染色の結果より、本品由来のメラニンではなく血液吸収像であることが確認された。したがって、移植された細胞が生体内に広く分布する可能性は極めて低いと考える。

また、ACE02 試験において、本品移植部位の上皮化率が 100%となった症例の割合は本品移植後 26 週目には 100%に達し、その後 52 週目まで上皮化が維持されたことを確認しており、本品由来の表皮細胞が移植部位に生着し上皮化したと考えられる。さらに、移植後 52 週目の病理検査により、移植部位の皮膚にメラノサイトが確認されている（4.2 参照）。以上のことから、本品由来の表皮細胞及びメラノサイトは移植部位に移植後 52 週以上は生着すると考える。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の体内動態に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、核型分析試験、軟寒天コロニー形成試験、ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験等の成績が提出された。

6.1 一般毒性試験

一般毒性試験は実施されていないが、以下の点から本品の投与による安全性に問題はないと説明された。

- 本品の臨床適用経路は皮膚の表皮層を剥削した創面であり、移植した本品中の細胞が全身に移行する可能性は極めて低いこと。
- ジェイスの重症熱傷に対する使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、それぞれ 359 例及び 29 例の移植症例が確認されているが、安全性上の特段の問題は認められていないこと。
- 本品 1 枚当たりのサイトカイン（IL-6）産生能は 0.20 ng/日程度であった。IL-6 の産生はジェイスでは認められなかったものの、出荷時の洗浄工程で約 万倍に希釈されること及び正常ヒトの血中 IL-6 濃度を考慮すると、本品に由来する IL-6 の曝露による影響は極めて小さく、安全性上の懸念は低いと考えること。
- 本品をヌードマウスの皮下に投与した造腫瘍性試験において、皮下結節の退縮が認められ（6.2.1.3 参照）、移植部位以外への本品の分布は認められなかったこと（5 参照）

6.2 その他の安全性

6.2.1 造腫瘍性試験

3 症例 (PNGY、ZKOF 及び CIOI) 由来の²⁾ 継代細胞 (PNGY-P、ZKOF-P 及び CIOI-P) を用いて核型分析試験 (6.2.1.1)、軟寒天コロニー形成試験 (6.2.1.2) 及びヌードマウスを用いた造腫瘍性試験 (6.2.1.3) が実施され、本品を構成する細胞は造腫瘍性を有しないと考察されている。

6.2.1.1 核型分析試験 (添付資料 6-1 及び 6-2)

3 症例 (PNGY、ZKOF 及び CIOI) 由来の³⁾ 継代細胞 (PNGY-P、ZKOF-P 及び CIOI-P) 及び²⁾ 継代細胞 (PNGY-P、ZKOF-P 及び CIOI-P) を用いて、核型分析が実施された。PNGY-P 及び P 並びに ZKOF-P 及び P では異常所見は認められなかった。CIOI-P では異常所見は認められなかったが、CIOI-P では 20 細胞中 3 細胞に 10 番染色体短腕 p13 と 12 番染色体長腕 q13 を切断点とする相互転座が認められた。

染色体異常が認められた CIOI-P の細胞遺伝学的安定性を確認する目的で、CIOI-P をさらに²⁾ 継代培養した細胞の核型解析が実施され、CIOI-P で認められた相互転座を有する細胞の増加は認められなかったことから、当該変異を有する細胞は増殖性を有しないことが示唆されたとされた。

6.2.1.2 軟寒天コロニー形成試験 (添付資料 6-3)

²⁾ 継代細胞 3 ロット (PNGY-P、ZKOF-P 及び CIOI-P) を用いて軟寒天コロニー形成試験が実施され、足場非依存性の細胞増殖は認められなかった。

6.2.1.3 ヌードマウスを用いた移植試験 (添付資料 6-4)

雌性ヌードマウス (各ロット 10 匹) の皮下に 1×10^7 個の²⁾ 継代細胞 3 ロット (PNGY-P、ZKOF-P 及び CIOI-P) が投与され、投与後 21 日目に剖検された。当該試験では、一般状態観察、体重測定、皮下結節の測定、剖検、肉眼的観察及び病理組織学的検査 (投与部位、腋窩及び鼠径リンパ節、肺、脳、脾臓、肝臓及び腎臓) が実施された。

試験期間中、一般状態及び体重に異常は認められなかった。皮下結節は移植後 3 日目と比較して 21 日目には退縮した。剖検では全例で皮下に結節が認められたが、本品由来細胞の増殖性や異型性は認められなかった。

6.2.2 副成分、副構成体及び製造工程由来不純物の安全性評価

本品の副成分、副構成体及び製造工程由来不純物の安全性について、申請者は以下のとおり評価し、安全性上の懸念は小さいと考察している。

本品の副成分は、フェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地及び L-グルタミンであり、細胞に対して毒性を示すものではなく、皮膚局所に対する安全性に懸念はない。

原料等に由来する製造工程由来不純物は、ウシ血清 (ウシ胎児血清、仔ウシ血清及びウシ血清)、フィーダー細胞、不純物 A* 及び抗生物質 (アムホテリシン B、カナマイシン硫酸塩、ベンジルペニシ

²⁾ 本品同様、²⁾ 回継代培養して²⁾ 継代細胞 (P)。

³⁾ ²⁾ 回継代培養した細胞 (P)。

*承認情報提供時に置き換えた

リンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩）である。本品における残存量、公表論文、医薬品添加剤としての使用前例等に基づく安全性評価の結果、これらの不純物がヒトに対し安全性上のリスクを与えるものではないと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料により、本品の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 13：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J-TEC-ACE02	Ⅲ	安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）患者	25	白斑部の表皮層を剥削し、本品を移植する。	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（ACE02 試験）（添付資料7-1：ACE02 試験＜2018 年10 月1 日～20 年 月 日＞）

尋常性白斑及びまだら症による、安定期の白斑⁴⁾を有する患者（目標症例数：25 例⁵⁾）を対象とし、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照国内第Ⅲ相試験が 7 施設で実施された。ACE02 試験では、同意取得から組織採取までの期間は「観察期前」、組織採取から本品初回移植までの期間は「観察期」、本品移植以降の期間は「治療期」とされた。選択・除外基準は、表 14 のとおりであった。

使用方法は以下のとおりとされた。なお、有効性及び安全性の評価への影響を考慮して、本品移植後、光線療法（PUVA 療法、ナローバンド UVB 照射療法、エキシマレーザー/ライト照射療法）、植皮術、ステロイド外用薬、活性型ビタミン D3 外用薬、タクロリムス外用薬、ステロイド内服薬及び免疫抑制内服薬の併用は禁止された。

組織採取では、被験者の正常皮膚組織を全層で 1 cm² 以上採取した。本品の移植は、移植する白斑の表皮相当部分を CO₂ レーザー、グラインダー等で剥削し、同部位へ移植した。

4) 12 カ月以上拡大あるいは縮小を認めない白斑。尋常性白斑については既存の非外科的治療を用いて 6 カ月以上治療しても縮小を認めない白斑。

5) 主要評価項目である本品移植後 52 週目の色素再生率（%）の期待値を 75%、標準偏差の想定値を 39%と仮定し、閾値 50%に対して有意水準両側 5%、検出力 80%の下で仮説検定を実施するのに必要な症例数は 22 例であり、脱落率 10%を考慮して目標症例数を 25 例と設定した。

表 14 主な選択・除外基準

選択基準	1. 満 12 歳以上の患者。 2. 下記疾患の診断を受けている患者 ① 尋常性白斑 ② まだら症 3. 12 カ月以上拡大あるいは縮小を認めない白斑を有する患者 4. 12 カ月以上明らかなケブネル現象を認めない患者 5. 12 カ月以上新たな白斑の発症を認めない患者 6. 尋常性白斑の患者においては、既存の非外科的治療（ステロイド・活性型ビタミン D3・タクロリムス外用療法、免疫抑制剤内服療法、及び PUVA 療法・ナローバンド UVB 照射療法・エキシマレーザー/ライト照射療法等）を用いて 6 カ月以上治療しても縮小を認めない白斑を有する患者
除外基準	1. 自己免疫疾患にて加療中の患者 2. 副腎皮質ホルモンを全身投与している患者 3. 皮膚悪性腫瘍を有する患者、皮膚悪性腫瘍の疑いのある患者、又は、皮膚悪性腫瘍の既往 5 年未満の患者（なお、皮膚悪性腫瘍のうち、日光角化症については、組織採取部位及び本品移植部位に限定する。）
白斑の選定基準	1. 12 カ月以上拡大あるいは縮小を認めない安定期の白斑を選定する。 2. 連続した 2 cm² 以上 1,200 cm² 以下の白斑を選定する。 3. 凹凸の多い部分、関節等可動域にある白斑は選定しない。

ACE02 試験には 25 例が登録された。このうち、1 例は組織採取後に同意が撤回され安全性に関する観察が行われなかったため、組織採取及び本品が移植された 24 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に試験中止例はいなかった。

被験者の背景は、表 15 のとおりであった。本品 1 枚の寸法は 8×10 cm（有効面積 80 cm²）である。移植枚数別の症例数は、3 枚が 2 症例、2 枚が 5 症例、1 枚が 17 症例であり、本品移植面積は表 16 のとおりであった。

表 15 被験者背景

症例数	24 例
性別	男性 7 (29.2%) 女性 17 (70.8%)
年齢（歳）	20 未満 9 (37.5%) 20 以上 15 (62.5%)
合併症有無	なし 5 (20.8%) あり 19 (79.2%)
原疾患	尋常性白斑（非分節型） 10 (41.7%) 尋常性白斑（分節型） 12 (50.0%) まだら症 2 (8.3%)
白斑を有する部位の詳細*	頭頸部（前面） 18 (75.0%) 頭頸部（背面） 5 (20.8%) 体幹 9 (37.5%) 肩～肘上（肘を含まない） 2 (8.3%) 肘～指先 6 (25.0%) 大腿～膝上（膝を含まない） 4 (16.7%) 膝～足先 6 (25.0%)
病理検査実施有無	なし 13 (54.2%) あり 11 (45.8%)
表皮剥削の方法	グライNDER 0 CO₂ レーザー 17 (70.8%) 超音波手術器 2 (8.3%) エルビウム・ヤグレーザー 0 水圧式ナイフ 5 (20.8%)

*複数選択あり

表 16 本品移植面積

症例数	24 例
平均値	39.03
標準偏差	50.98
中央値	18.90
最小値、最大値	4.7、212.9
25%点、75%点	12.65、42.20

主要評価項目は本品移植後 52 週目の色素再生率⁶⁾とされ、表 17 のとおり、事前に設定された閾値 50%に対して統計的に有意な差が認められた (p=0.0201、有意水準両側 5%、1 標本 t 検定)。

表 17 主要評価項目の結果 (有効性解析対象集団)

症例数	24 例
平均値	68.0
標準偏差	35.3
中央値	86.3
最小値、最大値	0、100.0
95%CI	53.1 - 82.9
p 値*	0.0201

*有意水準両側 5%、1 標本 t 検定

主な副次評価項目の成績は表 18～24 のとおりであった。

表 18 色素再生率の経時推移 (有効性解析対象集団)

	色素再生率 (%)			
	移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
症例数	19	22	22	24
平均値	41.1	59.5	64.5	68.0
標準偏差	40.9	35.9	35.7	35.3
中央値	28.7	64.4	77.7	86.3
最小値、最大値	0、98.2	0、100.0	0、100.0	0、100.0

⁶⁾ 主治医以外の治験責任医師等が本品移植部位に無色透明の被覆材等を貼付し、色素再生していない箇所をトレースし、治験依頼者が画像解析ソフトである Image J を用いてトレースされた面積を測定し、以下の計算式に基づき算出された。色素再生率の評価の客観性を担保するため、本品移植部位の写真及び治験責任医師等によるトレースに基づき、独立した中央判定委員会により治験責任医師等の評価の妥当性が判定された。「妥当でない」と判定された場合、中央判定委員会は、本品移植部位の写真から色素再生していない部位を改めて特定した。

$$\text{色素再生率(\%)} = \frac{\text{本品移植面積(cm}^2\text{)} - \text{色素再生していない面積(cm}^2\text{)}}{\text{本品移植面積(cm}^2\text{)}} \times 100$$

表 19 原疾患別色素再生率の経時推移（有効性解析対象集団）

		色素再生率（%）			
		移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
尋常性白斑 （非分節型）	症例数	9	10	10	10
	平均値	35.6	43.7	50.2	55.4
	標準偏差	43.6	38.9	41.3	43.0
	中央値	1.6	38.1	49.9	57.0
	最小値、最大値	0、94.2	0、100.0	0、100.0	0、100.0
尋常性白斑 （分節型）	症例数	10	11	11	12
	平均値	46.0	72.2	75.3	80.6
	標準偏差	40.1	29.8	27.4	24.5
	中央値	45.6	87.4	86.4	93.2
	最小値、最大値	0、98.2	12.0、100.0	23.1、100.0	26.8、100.0
まだら症	症例数	0	1	1	2
	平均値	-	77.1	88.5	55.4
	標準偏差	-	-	-	39.3
	中央値	-	77.1	88.5	55.4
	最小値、最大値	-	77.1、77.1	88.5、88.5	27.6、83.2

表 20 色素再生率のカテゴリー別症例数の経時推移（有効性解析対象集団）

色素再生率（%）	移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
50 未満	10 (52.6%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)	6 (25.0%)
50 以上 75 未満	2 (10.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	4 (16.7%)
75 以上	7 (36.8%)	11 (50.0%)	13 (59.1%)	14 (58.3%)

表 21 色素再生のパターン*の経時推移（有効性解析対象集団）

	移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
均一	4 (25.0%)	5 (23.8%)	5 (23.8%)	9 (42.9%)
不均一	12 (75.0%)	16 (76.2%)	16 (76.2%)	12 (57.1%)

*治験責任医師等が目視にて均一か不均一か評価した。

表 22 カラーマッチングの程度*の経時推移（有効性解析対象集団）

治験責任医師等の評価				
	移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
暗い	1 (6.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)
同等	6 (37.5%)	7 (33.3%)	10 (47.6%)	10 (47.6%)
明るい	9 (56.3%)	12 (57.1%)	10 (47.6%)	8 (38.1%)
被験者の評価				
	移植 12 週目	移植 26 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
暗い	1 (6.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	4 (19.0%)
同等	7 (43.8%)	7 (33.3%)	9 (42.9%)	8 (38.1%)
明るい	8 (50.0%)	12 (57.1%)	11 (52.4%)	9 (42.9%)

*治験責任医師等及び被験者がそれぞれ目視にて、周囲の正常皮膚と本品移植部位の色調を比較し、本品移植部位が暗い、同等、明るい の 3 つの基準から評価した。

表 23 治療満足度*（有効性解析対象集団）

		治験責任医師等の評価		被験者の評価	
		移植 39 週目	移植 52 週目	移植 39 週目	移植 52 週目
悪い	5 (20.8%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	7 (29.2%)
やや悪い	8 (33.3%)	7 (29.2%)	7 (29.2%)	7 (29.2%)	3 (12.5%)
良い	10 (41.7%)	11 (45.8%)	8 (33.3%)	8 (33.3%)	12 (50.0%)
とても良い	1 (4.2%)	1 (4.2%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	2 (8.3%)

*治験責任医師等及び被験者がそれぞれ、本品による治療の満足度を、悪い、やや悪い、良い、とても良い の 4 段階で評価した。

表 24 Skindex16（日本語版）質問票*を用いた QOL 評価（有効性解析対象集団）

症例数		24 例		
スケール		スクリーニング	移植 39 週目	移植 52 週目
総合	平均値	18.8	16.8	15.8
	標準偏差	17.5	21.1	18.1
	中央値	12.0	9.4	14.6
	最小値、最大値	1.0、64.6	0、74.0	0、64.6
症状	平均値	5.9	7.3	7.1
	標準偏差	13.4	11.9	10.9
	中央値	0	0	0
	最小値、最大値	0、50.0	0、37.5	0、33.4
感情	平均値	29.6	25.0	24.3
	標準偏差	23.8	27.7	25.8
	中央値	25.0	15.5	15.5
	最小値、最大値	0、85.7	0、97.6	0、85.7
機能	平均値	13.9	12.8	10.7
	標準偏差	26.5	26.2	23.0
	中央値	0	0	0
	最小値、最大値	0、86.7	0、90.0	0、80.0

*症状・感情・機能の 3 つの下位尺度に属する 16 項目の質問からなり、患者は過去 1 週間に最も悩まされた皮膚症状について「全く悩まされなかった」から「いつも悩まされた」の 7 段階から選択する。得点は 0 から 100 までのスコアに変換され、スコアが高いほど QOL が低いことを表す。

観察期における有害事象は 6/24 例（25.0%）に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は、処置による疼痛 4 例であった。

治療期に有害事象は 23/24 例（95.8%）に認められ、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は大腸ポリプ切除 1 例であり、本品との因果関係は否定された。主な有害事象は皮膚びらん 11 例（45.8%）、適用部位疼痛 10 例（41.7%）、そう痒症 7 例（29.2%）及び肥厚性癬痕 6 例（25.0%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本申請において評価資料とされた ACE02 試験は非盲検非対照試験であること、白斑を対象とした臨床試験における有効性の評価方法としてコンセンサスの得られた指標はないこと等から、本品の有効性評価にあたっては、ACE02 試験のデザイン及び有効性評価項目に関する検討を踏まえて審査を行った。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、安定期の白斑に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 ACE02 試験のデザイン及び有効性評価項目について

申請者は、ACE02 試験を非盲検非対照試験として実施した適切性について、以下の点等から説明している。

- 尋常性白斑診療ガイドライン（日皮会誌 2012; 122: 1725-40）において、尋常性白斑に対する外科的治療は、一年以内に病勢の進行のない症例に対して、整容上問題となる部位のみに行われるべきであるとされている。本邦では外科的治療として分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術が実施されているが、いずれの方法も自家植皮であり、採皮部・移植部共に有害事象を生じるこ

と、一度に治療できる面積が限られており複数回に及ぶ治療が必須となること等の課題がある。さらに、追加療法として実施される光線療法等を含めた標準的な治療法は確立されていないことから（Postepy Dermatol Alergol 2018; 35: 592-8、Dermatology 2021; 237: 835-42 等）、既存の外科的治療法を対照治療として設定することは適切ではないと考えられること。

- 安定期の白斑部では、メラノサイトが欠失又は減少しており、周囲の正常皮膚からのメラノサイトの遊走もないため（Pigment Cell Res 1994; 7: 193-203）、白斑が自然治癒することは期待できないこと。
- 本品を手術により移植したか否かの情報を医師及び患者に盲検化することは困難であること。

また、有効性評価対象とする症例の採否等について、申請者は以下のように説明している。

事前に規定された基準に基づき、医学専門家及び治験調整医師により構成された症例検討会において全症例の採否が検討された。有効性への影響を考慮して併用禁止薬とされていたステロイド外用薬を使用された5症例については、使用したステロイド外用薬の種類、使用期間等から、治験を中止するほどの有効性の上乗せ効果はないと治験責任医師等より判断されていることを踏まえ、有効性評価に用いる症例として採用された。また、症例検討会では6症例13件のデータの取扱いについて議論となった。当該データは、いずれも色素再生率であり、以下のとおり扱われた。なお、症例検討会による検討前の本品移植後52週目の色素再生率〔95%CI〕（%）は67.8〔52.7, 82.9〕であった。

- 「色素再生率が負の値」の5例7件⁷⁾について、色素再生していない面積が移植面積より大きくなった理由として、移植面積又は移植後の観察日の白斑部トレース時の誤差、移植部位の誤認及び皮膚の伸展による誤差、観察時期による白斑部トレース時の体位の違いの差によって生じた可能性が高いと判断され、当該症例の色素再生率は最悪値の0%に読み替えた。
- 「色素再生した箇所がないが、色素再生率が0%でない」の3例5件⁸⁾について、1例は移植面積又は移植後の観察日の白斑部トレース時の誤差及び皮膚の伸展による誤差であり、移植部位の誤認の可能性があったと判断された。また2例においては色素再生している箇所はなく、移植面積又は移植後の観察日の白斑部トレース時の誤差により生じたものと判断された。以上より、当該症例の色素再生率は0%に読み替えた。
- 「色素再生した箇所があるが、色素再生率が0%」の1例1件⁹⁾について、色素再生した部位が僅かであったことに加え、白斑部トレース時の誤差が生じたことによって、本品移植後39週目の白斑部トレース面積と移植面積が偶然一致したものと判断された。よって、保守的にデータを取り扱うこととし、0%とした。

さらに、申請者は、有効性の評価項目について、以下のように説明している。

Vitiligo Global Issues Consensus Conferenceにおけるコンセンサス（Pigment Cell Melanoma Res 2017; 30: 28-40）にもあるように、尋常性白斑の主たる治療評価項目は「色素再生率」である。実際に、尋常性白

⁷⁾ 登録番号 ATA1（本品移植後12週目）、登録番号 ATB2（本品移植後52週目）、登録番号 ATC1（本品移植後12週目）、登録番号 ATE1（本品移植後26週目及び39週目）及び登録番号 ATF3（本品移植後12週目及び26週目）

⁸⁾ 登録番号 ATB2（本品移植後12週目、26週目及び39週目）、登録番号 ATE1（本品移植後52週目）及び登録番号 ATE6（本品移植後12週目）

⁹⁾ 登録番号 ATA1 の本品移植後39週目

斑に関する systematic review (Br J Dermatol 2012; 167: 804-14) に記載された文献 51 報のうち色素再生率は 43 報と最も多くの文献に用いられており、主要評価項目として設定することが妥当と考えた。評価時期については、先行研究 (Ann Plast Surg 2004; 53: 178-80) の結果より、メラノサイトを保持した自家培養表皮移植による色素再生は移植 52 週目には定常化していることから、52 週目が妥当であると考えた。

また、以下の点等を踏まえ、色素再生率の閾値 50%には臨床的意義があると考えた。

- 上述の systematic review において、色素再生率を評価指標としている文献 43 報のうち 28 報において色素再生率 50%以上を良好例と評価していること。
- 白斑に対する治療における色素再生率は、吸引水疱形成術に光線療法等を追加した場合では 67.5～76.5% (Postepy Dermatol Alergol 2018; 35: 592-8、Dermatology 2021; 237: 835-42)、点状全層皮膚移植に光線療法等を追加した場合では 30.7～38.5% (J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 690-5、Clin Cosmet Investig Dermatol 2021; 14: 827-35) と報告されていることを踏まえると、これらの外科的治療法単独で色素再生率 50%を超える結果が得られる可能性は低いと考えられること。
- 本品移植後 52 週目の色素再生率 50%未満の 6 例は、全例が医師評価及び被験者評価による治療満足度が「やや悪い」又は「悪い」と回答している一方で、本品移植後 52 週目の色素再生率が 50%以上の 18 症例で治療満足度が「やや良い」又は「良い」と回答した症例の割合は、治験責任医師等の評価では 66.7%であり、被験者の評価では 77.8%であったこと。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ACE02 試験のデザインについて、ACE02 試験を非盲検非対照試験として実施したことに関する申請者の説明は受入れ可能である。ただし、症例検討会における色素再生率の取扱いは事前に規定しておくことが適切であったと考える。また、色素再生率が負の値となった症例の色素再生率を 0%に読み替えたことにより、主要評価項目の解析においては本品の有効性が過大評価された可能性があったと考える。しかしながら、症例検討会による検討前後で本品移植後 52 週目の色素再生率の値に大きな差異はなかったことから、症例検討会後の ACE02 試験の結果から本品の有効性について評価することは可能であると判断した。また、ACE02 試験の対象が安定期の白斑⁴⁾であることを踏まえ、ステロイド外用薬が使用された症例の取扱いに関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

また、ACE02 試験における主要評価項目並びに主要評価項目の評価時期及び閾値の設定について、申請者の説明に一定の理解は可能である。ただし、本品移植による白斑治療の目的は整容的な改善であるため、色素再生率のみではなく色素再生のパターン、カラーマッチングの程度、治療満足度及び QOL 評価の結果も含めて本品の有効性を評価することとした。

7.R.2.2 有効性の結果について

申請者は、ACE02 試験の有効性の結果について、以下のとおり説明している。

- 主要解析対象集団の本品移植後 52 週目の色素再生率 [95%CI] (%) は 68.0 [53.1, 82.9] で、事前に設定した閾値 (50%) に対して統計学的に有意な差が認められた (7.1 参照)。
- 本品移植後 52 週目までの色素再生率、色素再生のパターン及びカラーマッチングの程度の経時的推移は、表 18、表 21 及び表 22 に示すとおりであり、本品に含まれる増殖能を有するメラノサイトが移植部位に生着することで、色素再生は徐々に進行すると考える。また、色素再生のパターン及びカラーマッチングの程度については、ACE02 試験において併用禁止とされていた光線療法等を患

者の希望に応じて併用することで、より高い治療効果が期待できると考える。

- 本品移植後 52 週目において、色素再生率が 50%を超え、色素再生のパターンが「均一」かつカラーマッチングの程度が「同等」と評価された症例は 6/24 例であった。
- 治療満足度は表 23 のとおりであり、本品移植後 52 週目に「良い」、又は「とても良い」と評価された割合は、治験責任医師等で 50.0% (12/24 例)、被験者で 58.3% (14/24 例) であった。
- 本品移植後 52 週目までの QOL 評価結果は表 24 のとおりであり、スクリーニング時及び本品移植後 52 週目の症状、感情及び機能スケールの総合スコア（平均値±標準偏差）は、それぞれ 18.8±17.5 及び 15.8±18.1 であった。

また、申請者は、6 例において、本品移植後 52 週目の色素再生率で 50%を上回る色素再生が確認されたものの、治験責任医師等の治療満足度が「やや悪い」又は「悪い」と評価された理由について、以下のとおり説明した。

- 6 例中 5 例では色素再生のパターンが「不均一」又はカラーマッチングの程度が「明るい」と評価されていたこと。
- 残りの 1 例は、色素再生率は 96.2%、色素再生のパターンは「均一」、カラーマッチングの程度は「同等」と評価されていたが、対象となった白斑は「前額部、右こめかみ部」で目立つ部位であることから、治療効果への期待値が高くなったこと及び肥厚性瘢痕が発現したこと。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植による白斑治療の目的は、白斑部の表皮をメラノサイトを含む健常な表皮に置換して整容的に改善することであり、主要評価項目である本品移植後 52 週目の色素再生率において閾値に対して統計学的に有意な差が認められたことに加え、副次評価項目である色素再生のパターン、カラーマッチングの程度の推移、治療満足度及び QOL 評価の結果を踏まえ、安定期の白斑に対する本品の一定の有効性は示されたと考える。

ただし、本品単独移植後 52 週目において、色素再生率が 50%を上回り、さらに、移植部位の均一な色素再生及び周囲の正常皮膚と同等のカラーマッチングを達成した症例は 25.0% (6/24 例) であった。製造販売後には、色素再生の状況及び患者の希望に応じて ACE02 試験では併用が禁止されていた光線療法やステロイド外用薬等の併用が想定される。本品移植後に光線療法やステロイド外用薬等が使用された場合の経過については、製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本品移植にあたって特に注意を要する有害事象は肥厚性瘢痕であると考えた。ACE02 試験で認められた有害事象等に関して資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、白斑の治療及び皮膚の外科的治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等、適切な対応がなされるのであれば、本品の移植に伴うリスクは許容可能と考える。

7.R.3.1 ACE02 試験における有害事象の発現状況

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。

ACE02 試験の観察期及び治療期における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。死亡は認め

られず、重篤な有害事象として治療期に認められた大腸ポリープ切除は、本品及び手技との因果関係は否定された。有害事象は主に本品移植部位で発現しており、術後管理を慎重に行うことで管理可能と考える。

表 25 ACE02 試験の観察期及び治療期において認められた有害事象

	観察期	治療期
すべての有害事象	6 (25.0)	23 (95.8)
重篤な有害事象	0	1 (4.2)
Grade 3 以上の有害事象	0	2 (8.3) * ¹
2 例以上に発現した有害事象		
皮膚びらん	0	11 (45.8)
適用部位疼痛	0	10 (41.7)
そう痒症	0	7 (29.2)
肥厚性瘢痕	0	6 (25.0)
胃腸炎	0	4 (16.7)
湿疹	0	4 (16.7)
処置による疼痛	4 (16.7)	0
悪心	0	2 (8.3)
口内炎	0	2 (8.3)
ざ瘡	0	2 (8.3)
接触皮膚炎	0	2 (8.3)
紅斑	0	2 (8.3)
尋常性白斑	0	2 (8.3)
医療機器使用部位紅斑* ²	0	2 (8.3)

発現例数（発現割合（%））

MedDRA/J Ver 24.0

*¹：肥厚性瘢痕、虚血性大腸炎各 1 例

*²：本品移植のため白斑部の表皮層を CO₂ レーザーで剥削した後、紅斑を生じたもの

機構は、Grade 3 を含む肥厚性瘢痕が 6 例で認められていること等を考慮し、肥厚性瘢痕を中心に、本品による治療において重要なリスクと考えられる事象について、以下の検討を行った。

7.R.3.2 個別の事象

7.R.3.2.1 肥厚性瘢痕

申請者は、本品移植後の肥厚性瘢痕について、以下のように説明している。

肥厚性瘢痕が認められた 6 例（Grade 1：2 例、Grade 2：3 例、Grade 3：1 例）について、発現時期は本品移植後 50～279 日であり、いずれも本品移植時に実施した表皮剥削と関連があると判断された。Grade 1 の 2 例は処置なく回復が認められた一方で、Grade 2 の 3 例及び Grade 3 の 1 例に対してはステロイド外用薬、ステロイド局所注射、トラニラスト投与等による治療が行われ、いずれも転帰は軽快又は回復であった。なお、Grade 3 の 1 症例（本品移植後 81 日に肥厚性瘢痕が発現）では、上記の薬物療法とともに、レーザー療法も行われており、発現日から軽快までの期間は 532 日であった。

本品を移植した 25%（6/24 例）で肥厚性瘢痕が認められたことの背景として、肥厚性瘢痕が皮膚の外科治療におけるリスクであることに加え、ACE02 試験ではステロイド外用薬が併用禁止薬として設定されていたため、紅斑等の肥厚性瘢痕につながる所見が確認された際にステロイド外用薬の使用が遅れたことが挙げられる。肥厚性瘢痕はステロイド外用薬を適切かつ早期に使用することで管理可能と考える。表皮剥削手技及び本品移植後の管理方法については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品を移植した 24 例のうち Grade 3 を含む肥厚性癬痕が 6 例で認められており、レーザー治療等の処置が実施されていること、及び発現までに時間を要し長期にわたる治療及び管理が必要であったことを考慮すると、本品移植後の肥厚性癬痕については注意が必要である。したがって、臨床試験における肥厚性癬痕の発現状況、肥厚性癬痕に関連する所見が認められた場合の対応等について、医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.2.2 皮膚びらん

申請者は、本品移植後の皮膚びらんについて、以下のとおり説明している。

皮膚びらんが認められた 11 例（Grade 1：7 例、Grade 2：4 例）について、発現時期は本品移植後 7～86 日であり、6 例は手技との因果関係が否定できないと判断され、1 例は本品との因果関係が否定できないと判断された。Grade 1 のうちの 2 例は処置なく回復が認められ、残りの 5 例及び Grade 2 の 4 例は創部の状態に応じた外用薬や創傷被覆材による治療を経て回復した。

皮膚びらは、表皮剥削手技や本品移植後の創の管理、創傷治癒過程に生じるそう痒感に伴う搔爬により発現した可能性が高いと考えられるが、既存の皮膚の外科治療時と同様に、発現した皮膚びらは外用薬や創傷被覆材により管理可能であると考ええる。表皮剥削手技及び本品移植後の管理方法については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

認められた皮膚びらは、いずれも非重篤な事象であり、重症度、発現時期、持続期間等も考慮すると、臨床試験における皮膚びらの発現状況及び患者の管理方法等について、医療現場に適切に情報提供されることを前提とすれば管理可能と考える。

7.R.3.2.3 腫瘍発生

申請者は、腫瘍発生のリスクについて以下のように説明している。

本品の構成細胞には造腫瘍性がないことが非臨床試験において示唆されており（6 参照）、ACE02 試験においても本品移植箇所の腫瘍性病変は確認されていないことから、本品移植後の腫瘍発生が臨床問題となる可能性は低いと考える。

以上より、添付文書等による注意喚起の必要性はないが、移植部位の腫瘍性病変について、製造販売後調査における安全性の検討事項に設定した上で情報収集を行う。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の造腫瘍性を示唆する臨床試験成績及び非臨床試験成績はないが、製造販売後調査において慎重に情報収集する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の「効能・効果又は性能」は、「安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）」と設定され、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、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」を以下のように設定することが適切と判断した。

「効能、効果又は性能」（下線部追加、取消線部削除）

非外科的治療が無効又は適応とならない安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞（下線部追加）

- 12 カ月程度症状が固定した尋常性白斑、vogt-小柳-原田病若しくは化学物質による完全脱色素斑、又はまだら症などの先天性異常による完全脱色素斑に対して本品を使用すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の背景（白斑の状態等）及び本品移植後の成績について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の作用機序、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 臨床的位置づけ及び治療対象について

本品の臨床的位置づけに関して申請者は以下のとおり説明している。

尋常性白斑患者の安定期の白斑は、①既存の白斑の拡大又は縮小、②新しい白斑の出現及び③ケブネル現象が約 12 カ月程度認められない患者の白斑であり、ステロイド外用療法、光線療法等の非外科的治療に抵抗性を示し、難治性となるため、治療を続けても改善することは稀である（Microskin Grafting for Vitiligo Springer Science+Business Media B.V. 2009: p.7-9）。同様にまだら症患者の白斑についても、ステロイド外用療法、PUVA 療法など非外科的治療は無効で、難治性の疾患である（最新皮膚科学大系 8 色素異常症 第 1 版、中山書店; 2002: p.151-4）。これら安定期の尋常性白斑又はまだら症患者に対して、本邦で実施されている外科的治療には、主に分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術があるが、いずれの方法も自家植皮であり、採皮部及び移植部に有害事象を生じること、一度に治療できる面積が限られており、複数回に及ぶ治療が必須となること等の課題がある。

本品は、ACE02 試験において有効性及び安全性が確認されており、以下の点も考慮すると、安定期の白斑に対する新たな治療選択肢になると考える。

- 本品は少ない面積の皮膚組織から培養により製造するため、広範囲の白斑に対して一度で治療可能であり、他の外科的治療に比べて侵襲度の低い治療法になること。
- ACE02 試験では光線療法等が併用禁止とされていたものの、6/24 例で色素再生率が 50%を超え、かつ色素再生のパターンが「均一」かつカラーマッチングの程度が「同等」と評価されており、光線療法等を併用せずとも本品単独での治療効果が期待できると考えること。

また、申請者は、本品の申請時に設定されていた「効能、効果又は性能」である「安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）」について、審査における機構との議論を経て以下のとおり変更すると説明している。

本品の作用機序は、メラノサイトが存在せず、かつ、周囲の正常皮膚からのメラノサイトの遊走がない病態の白斑に対し、表皮層剥削後に本品を移植することにより表皮細胞とともにメラノサイトが供給され、色素再生（repigmentation）することである。したがって、本品は、白斑のうち、メラノサイトの欠失又は減少に起因し、メラノソームやメラニンの生成、表皮細胞への移行等には異常を来していない

白斑を生じる疾患（尋常性白斑、Vogt-小柳-原田病、化学物質による脱色素斑、まだら症及び Waardenburg 症候群）に適用可能である。なお、白斑の活動期に本品を移植しても再度色素脱失する可能性があることから、安定期の白斑が本品を用いた治療の対象と考える。したがって、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」については、以下のとおり設定することが適切と考える。

「効能、効果又は性能」（下線部追加、取消線部削除）

安定期の白斑—（尋常性白斑又はまだら症）—

・安定期の白斑の表皮を剥削した後に適用し、色素再生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」（下線部追加）

12 カ月程度症状が固定した尋常性白斑や化学物質による完全脱色素斑、若しくはまだら症などに対して適応すること。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ACE02 試験において、安定期の白斑に対する本品の有効性が示されたことから、本品を、安定期の白斑に対する新たな治療選択肢として位置付けることは可能と考える。ただし、本品を用いた治療は表皮剥削を伴う外科的治療であり、本品の治療対象となる安定期の白斑が外科的治療の対象となる白斑であることを明確にする必要があることから、「効能、効果又は性能」に「非外科的治療が無効又は適応とならない白斑」を設定することが適切と判断した。また、ACE02 試験では 12 カ月以上症状が固定した白斑が対象とされていたことを踏まえ、「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」に 12 カ月程度症状が固定した白斑に対し本品を使用する旨を設定することが適切と判断した。

本品の治療対象となる白斑の原疾患について、本品は、安定期の白斑に対して表皮層剥削後に移植することにより表皮細胞とともにメラノサイトを供給する製品であるという観点から、メラノサイトの欠失又は減少に起因し、その他メラノソームやメラニンの生成、表皮細胞への移行等には異常を来していない白斑を生じる疾患であれば有効性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。白斑の原因となる疾患が適切に管理されている場合、本品の適用対象とすることに特段の問題はないと考えるが、本品移植による白斑治療の目的は整容的な改善であることから、本品の作用機序、有効性及び安全性を理解した上で、本品の適応を判断することは重要と考える。したがって、ACE02 試験の対象患者の患者背景（白斑の状態等）及び本品移植後の成績として色素再生率以外の有効性評価項目の結果も含む詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の作用機序、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項に設定する必要があると考える。

7.R.4.2 小児への移植について

機構は、本品は小児に対しても使用されることが想定されることから、小児での治療成績及び小児に特有の注意喚起すべき事象が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。

ACE02 試験の 15 歳未満の小児（以下、小児集団）は 4 例で、12～13 歳であった。小児集団の有効性について、主要評価項目の本品移植後 52 週目の色素再生率（平均値±標準偏差）は $93.8 \pm 7.3\%$ 、有効性

に関する副次評価項目についても、小児集団の結果に特筆すべき傾向は認められていない。また、小児集団の安全性について、小児集団に特有の事象は認められなかった。小児集団で高い発現率が認められた皮膚びらん（4例（100.0%））及びそう痒症（3例（75.0%））について、いずれも重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、各有害事象発生後は経過観察又は追加加療により順調に回復した。なお、肥厚性瘢痕は認められなかった。

以上より、現時点では小児に対して特に注意喚起すべき事象はないと考えるが、ACE02 試験では小児の組入れが 4 症例と少なかったため、製造販売後も継続的に慎重な適用を行うとともに、移植後の状態を注意深く観察する必要があると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ACE02 試験において小児集団での有効性が見込まれ、安全性についても一部有害事象の発現率が高いものの、その重症度は低いため、現時点で特段の懸念はないとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、臨床試験での症例数が非常に限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の〔用法及び用量又は使用方法〕は ACE02 試験での設定に基づき以下のように設定されていた。

〔用法及び用量又は使用方法〕

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

患者の病変部以外の正常皮膚組織を採取する。採取皮膚組織の大きさは 1 cm² 以上を目安とし、移植枚数に応じて採皮面積を変更する。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を CO₂ レーザーやグラインダー等で剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、必要に応じてギプスやシーネにより固定する。

機構は、本品の臨床的有用性が示された ACE02 試験の設定に基づき、〔用法及び用量又は使用方法〕を設定することは可能と判断した。ただし、以下に示す検討の結果、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕を以下のとおり設定することが適切と考える。

〔用法及び用量又は使用方法〕（下線部追加、取消線部削除）

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

移植計画に応じて、患者の病変部を含まない以外の正常皮膚組織（真皮を含む全層皮膚）を採取する。採取皮膚組織の大きさは 1 cm² 以上を目安とし、移植枚数に応じて採皮面積を変更する。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚

組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

<表皮細胞シート移植時に行う事項>

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を ~~CO₂レーザーやグラインダー~~等で剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。~~適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、必要に応じてギプスやシーネにより固定する。~~

7.R.5.1 皮膚組織の採取及び本品移植前後の処置について

皮膚組織の採取及び本品移植前後の処置における手順及び注意点について申請者は以下のとおり説明した。

皮膚組織の採取方法はジェイスと同じであり、病変部以外の正常皮膚組織より、真皮を含む全層皮膚を移植枚数に応じて 1 cm² 以上採取する。また、採皮面積は原則的に移植計画を踏まえ製造枚数に応じて決定されることから、予定製造枚数が同じであれば、一度に移植する場合と複数回移植する場合の採皮面積は同じである。なお、ACE02 試験では、採皮面積は 0.5 から 2.5 cm²、製造枚数は 2 枚から 6 枚、移植枚数は 1 から 3 枚であった。

本品移植前の処置について、治療対象の白斑の表皮相当部分を CO₂ レーザー等で剥削した後に細胞シートを移植する。なお、ACE02 試験において表皮剥削に関連する有害事象が確認されたことを踏まえ、ACE02 試験における分層植皮術の手技も参考に、剥削深度の程度及び剥削部位の状態を見ながら慎重に表皮剥削を行う旨について資材等を用いて医療現場に情報提供する。さらに、より安全に移植部位や皮膚の状況に応じて表皮剥削を実施することが可能になるように、製造販売後に表皮剥削に関する情報(使用する機器を含む)を収集し、適正使用に関する情報が得られた場合は適切に医療現場に情報提供する。

本品移植後の処置について、本品の申請時には「用法及び用量又は使用方法」に「適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、必要に応じてギプスやシーネにより固定する。」と設定していたが、本品移植後の保護固定はジェイスと同じであり、ジェイスと同様に当該内容を「用法及び用量又は使用方法」に関連する使用上の注意>に記載し注意喚起する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

皮膚組織の採取方法はジェイスと同じであるものの、採皮面積は表皮細胞シートの製造枚数によって変わることから、移植計画に応じて適切に採取することを「用法及び用量又は使用方法」に明記する必要があると判断した。

本品移植前後の処置について、「7.R.3 安全性について」にて検討したとおり、ACE02 試験において表皮剥削や本品移植後の創傷治癒過程で生じるそう痒感に伴う搔爬による有害事象が発生していることから、ACE02 試験における表皮剥削の状況、本品移植後の患者の管理方法等について適切に情報提供する必要があると考える。また、表皮剥削及び移植後の保護に用いる機器等については、移植部位や皮膚の状況に応じて患者毎に主治医が選択し適切に実施するものと考えことから、「用法及び用量又は使用方法」に規定するのではなく、「用法及び用量又は使用方法」に関連する使用上の注意>に記載し注意喚起することが適切と判断した。

7.R.5.2 本品の 1 回あたりの本品の移植枚数について

機構は、1 回あたりの移植可能な本品の枚数の範囲について説明を求め、申請者は以下のとおり回答

した。

ACE02 試験における 1 回あたりの移植に用いた本品は 1 枚～3 枚であり、移植枚数にかかわらず各移植部位に対する有効性が認められている。一方、安全性の観点からは、製造工程由来不純物（ウシ血清（ウシ胎児血清、仔ウシ血清及びウシ血清）、フィーダー細胞、不純物 A* 及び抗生物質（アムホテリシン B、カナマイシン硫酸塩、ベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩）の安全性評価に基づき、本品の 1 回あたりの最大移植枚数は 50 枚と設定した（6.2.2 参照）。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ACE02 試験における本品の移植枚数等については適切に情報提供する必要があると考えるが、製造工程由来不純物の安全性の観点から 1 回の最大移植枚数を 50 枚とするとの申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.5.3 本品の複数回移植について

機構は、本品を複数回移植する場合の本品の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

<初回移植部位と異なる部位へ移植する場合について>

治療部位が複数ある場合、治療部位によって手術体位が異なる等の理由で一度に手術可能な範囲は限定されるため、初回で一度に移植できない治療部位には別日に移植をすることが想定される。移植の間隔は患者への負荷や都合等を考慮し決定される。初回と異なる治療部位に対しても面積あたりの移植枚数は初回と同じであるため、初回移植と同様の有効性が期待できると考える。

<初回移植部位と同一部位へ再移植する場合について>

初回の移植時に感染等の理由で本品が生着しなかった場合は、同一部位へ本品を再移植する可能性がある。本品が生着していないことを確認するまでは 1 週間以上の観察期間が必要であり、再移植を決定してから表皮細胞シートのシート化培養に要する期間は 日であるため、同一部位への再移植は 2 週間以上の間隔が想定される。なお、再移植の際には、移植部位の感染の管理状況等の確認を行い、適切に移植が可能であることを事前に確認する。

また、本品の初回移植部位で色素再生が認められず、安定期から活動期に転じた可能性がない場合にも、同一部位へ再移植する可能性がある。色素再生の経過は症例毎に異なるが、移植後 1 年目頃にはその結果が安定し、治療評価が可能となるため、同一部位への再移植は約 1 年間の間隔が想定される。

いずれの場合においても、本品の移植により各移植部位へメラノサイトが供給される作用機序に差異はないことから、移植間隔にかかわらず初回移植と同様の有効性が期待できると考える。

<複数回移植における本品の安全性について>

ACE02 試験において本品を複数回移植した実績はないが、初回移植部位と異なる部位又は同一部位に複数回移植する場合でも、本品に残留する製造工程由来不純物は十分に微量であることに加え、本品と同様の原料等が使用されているジェイスの複数回移植の臨床使用経験において特段の問題は認められていない。したがって、安全性の観点からは、本品の複数回移植における懸念は想定されず、合計移植枚

*承認情報提供時に置き換えた

数の上限の設定も不要であると考え。一方で、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動物由来成分に起因したアレルギーが惹起される可能性が否定できないため、移植後のアナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うよう、添付文書等にて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の複数回移植について、申請者の説明は一定の理解は可能と考えるものの、現時点で本品を複数回移植した経験はないことから、本品を複数回移植した際の有効性及び安全性については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後の使用成績調査計画について、以下のよう説明している。

本品が使用された全ての患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査の実施を計画している。

本調査の安全性の検討事項として、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「移植部位の肥厚性瘢痕」、「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」を設定する。

調査予定症例数について、製造販売後の本品の予想使用患者数を考慮し、約160例/年と設定した。

観察期間について、ACE02試験の結果等を踏まえ、本調査の各検討事項を評価するため、本品移植後52週目までと設定した。なお、初回移植部位と異なる部位への移植及び同一移植部位への再移植は、最終移植から52週目までを観察期間とする。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の使用経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品が使用された全症例を対象とした使用成績調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の計画（安全性の検討事項、調査予定症例数及び観察期間）について、上記の申請者の説明は受入れ可能と考える。また、使用成績調査においては、本品移植後の光線療法等の追加治療の状況についても情報収集するとともに、本品の再移植が実施された症例があれば、再移植に至った経緯も含め当該症例の情報を適切に収集した上で評価する必要があると考える。これらの検討から、注意喚起すべき集団や事象が示唆される情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

9.2 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 7-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

10. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の非外科的治療が無効又は適応とならない白斑に対する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。したがって、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑の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、本品目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）

令和5年1月31日

申請品目

〔販 売 名〕	ジャスミン
〔一般的名称〕	メラノサイト含有ヒト（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〕	令和4年4月27日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、安定期の白斑に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品移植にあたって特に注意を要する有害事象は肥厚性瘢痕であると判断した。また、ACE02試験で認められた有害事象等に関して資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、白斑の治療及び皮膚の外科的治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等、適切な対応がなされるのであれば、本品の移植に伴うリスクは許容可能と判断した。

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。

1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、ACE02試験の対象患者の患者背景（白斑の状態等）及び本品移植後の成績として色素再生率以外の有効性評価項目の結果も含む詳細を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、「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＞の項を、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

[効能、効果又は性能]

非外科的治療が無効又は適応とならない白斑

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 12 カ月程度症状が固定した尋常性白斑、vogt-小柳-原田病若しくは化学物質による完全脱色素斑、又はまだら症などの先天性異常による完全脱色素斑に対して本品を使用すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の背景（白斑の状態等）及び本品移植後の成績について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の作用機序、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように[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＞を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の[用法及び用量又は使用方法]は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

[用法及び用量又は使用方法]

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

移植計画に応じて、患者の病変部を含まない正常皮膚組織（真皮を含む全層皮膚）を採取する。採取皮膚組織の大きさは1 cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。

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、上記のように[用法及び用量又は使用方法]を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項に提示したとおり、本品が投与された全ての患者を対象に、「移植部位の肥厚性瘢痕」、「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」を安全性の検討事項とした製造販売後調査を実施することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員より皮膚びらんを調査項目に追加することが提案された。機構は、ACE02試験で皮膚びらんが11/23例（45.8%）に認められたこと及び皮膚潰瘍は本品の潜在的なリスクであると考えられることを踏まえ、皮膚びらん及び皮膚潰瘍を調査項目に追加することが適切と判断し、専門委員からも同意を得た。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえて製造販売後調査計画を整備するよう申請者に求め、申請者より表26に示す製造販売後調査の骨子（案）が提出されたので、これを了承した。なお、申請者より、本品の適用対象となる白斑の原疾患の患者数等を考慮し、本品を使用する可能性がある患者の数について再検討した結果、調査予定症例数を約170例/年に修正する旨が説明された。

表26 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討する
調査方法	全例調査方式
観察期間	本品移植後52週目まで
対象患者	非外科的治療が無効又は適応とならない白斑患者
予定症例数	約170例/年
主な調査項目	＜安全性評価項目＞ 移植部位の肥厚性瘢痕、移植部位の皮膚びらん及び皮膚潰瘍、移植部位の腫瘍性病変、アレルギー症状並びに原因不明の未知の感染症

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成26年11月5日付け薬食審査発1105第1号及び薬食機参発1105第2号）に基づき、本品は自己の皮膚組織を原料とする製品ではあるものの、製造工程でマウスの細胞（3T3-J2細胞）をフィーダー細胞として用いること、加えて本品の製造工程において病原体に対する不活化もしくは除去処理は行われないことから、本品を指定再生医療等製品に指定することが適切と判断した。

2. 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、承認申請された効能、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。再審査期間は8年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

〔効能、効果又は性能〕

非外科的治療が無効又は適応とならない白斑

〔用法及び用量又は使用方法〕

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

移植計画に応じて、患者の病変部を含まない正常皮膚組織（真皮を含む全層皮膚）を採取する。採取皮膚組織の大きさは 1 cm² 以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取した正常皮膚組織は組織運搬用チューブに入れ、組織運搬液に浸漬させて製造業者に輸送する。

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

表皮細胞シートを移植する部位の表皮相当部分を剥削する。剥削部位に表皮細胞シートを移植する。

〔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、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
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扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ACE02 試験	—	J-TEC-ACE02 試験
●	●	●
●	●	●
CI	confidence interval	信頼区間
●	●	●
●	●	●
●	●	●
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
●	●	●
●	●	●
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRC-5 細胞	—	ヒト胎児肺線維芽細胞
●	●	●
MWCB	master working cell bank	マスターワーキングセルバンク
NIH-3T3 細胞	—	マウス胎児由来細胞
●	●	●
PUVA	psoralen and ultraviolet A	—
QOL	quality of life	生活の質
●	●	●
●	●	●
UVB	ultraviolet B	紫外線 B 波
●	●	●
Vero 細胞	—	アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
3T3-J2 細胞	—	マウス胎児由来細胞
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
本品	—	ジャスミン