

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

添付資料： なし

参考資料： 1～30、60～62

ア. 起原又は発見の経緯に関する資料

1. 本品の開発の概要

1.1 開発の発想（起原又は発見の経緯）

ヒトの皮膚は表皮、真皮及び皮下組織の3層から成り（図 1-1）^{参考1)}、表皮が皮膚の表面を被覆している。表皮を構成する細胞の多くが表皮細胞であり、表皮と真皮を隔てる表皮基底膜上の基底層にて分裂し、成熟するに伴い上方の層へ移行し、表皮表面で脱落する。この脱落するまでの時間は約45日とされている^{参考2)}。

また、表皮を構成する細胞としてメラノサイトが存在する。メラノサイトは神経堤由来の遊走性を有する樹枝状細胞であり、皮膚では基底層と毛母に分布している^{参考1)}。メラノサイトはメラニンを含むメラノソームを産生し、表皮に供与する役割を担っている。ヒトの皮膚色を決定する代表的な因子はメラニン、カロテン及びヘモグロビンとされており、中でもメラニンによる影響が大きく、人種差による皮膚色の違いはメラニンの種類と量の差による^{参考3)}。

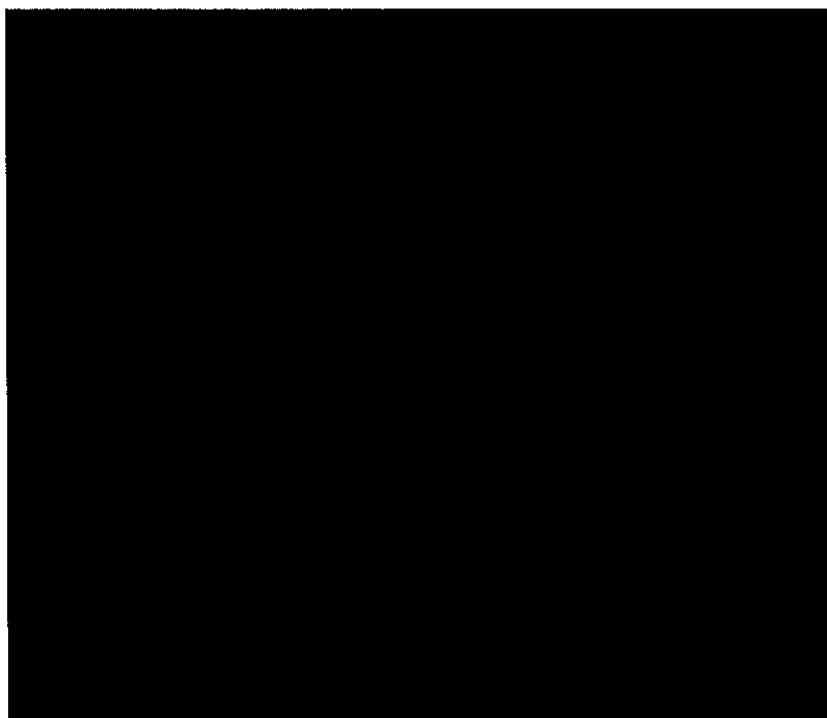


図 1-1 皮膚の構造

メラノサイトの欠失又は減少により長期間病態が変化しない安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）に対する既存治療としては、植皮等の外科的治療が存在する。本邦で実施されている外科的治療には、分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術の3つがある。いずれも自家植皮であるため、植皮片が移植床に生着した場合は高い色素再生率を認めるが、患皮部が瘢痕化する、移植部が敷石状の着色痕となる等の有害事象を生じる恐れがある^{参考 4, 5, 6, 7}。さらに、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から、普及している治療とは言えず、現在、本邦ではほとんど実施されていない。

Modena and Reggio Emilia 大学の Michele De Luca らは、1990 年代よりローマの Istituto Dermopatico dell' Immacolata (IDI) を拠点とし、メラノサイトを含む Green 型自家培養表皮を白斑患者に用いる治療を行った^{参考 8, 9, 10}。株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング（以下「当社」）は 20 年¹¹にこの技術を導入し、Green 型自家培養表皮（ ）の開発に着手した。

20 年¹¹より、当社は名古屋大学医学部形成外科及び皮膚科の協力を得て、安定期の尋常性白斑患者を対象とした臨床研究を開始した。当該臨床研究では、尋常性白斑患者 2 例に対し、CO₂ レーザーを用いて白斑移植部を剥削した後に（ ）を移植した。移植 1 年後の結果は、いずれも良好であった^{参考 11, 12}。

その後、（ ）。そこで、（ ）。表皮細胞シート内にメラノサイトを保持できるよう製造方法の最適化を行った自家培養表皮（開発コード：ACE02。対象疾患は白斑）（以下「本品」）の開発を開始した。

1.2 品目の概要

1.2.1 形状又は構造

本品は、表皮細胞シート（図 1-2）を含む培養表皮パッケージ（図 1-3）を主構成体、組織運搬用チューブ（図 1-4）を 2 本梱包した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。

培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、患者自身より採取した皮膚組織から分離した細胞をメラノサイトが保持されるように培養し、シート状に形成した自家培養表皮である。表皮細胞シートの四辺をキャリアに折り上げて付着させ、キャリアと共に懸架して、カバーシートで保護する。その後、培養表皮保存液を充填した培養表皮容器に浸漬し、密閉した状態で輸送容器（製品輸送用）に入れて医療機関に提供される。

組織運搬用チューブには組織運搬液が充填されている。



図 1-2 表皮細胞シートの外観（左）及び顕微鏡観察像（中央：位相差、右：明視野）

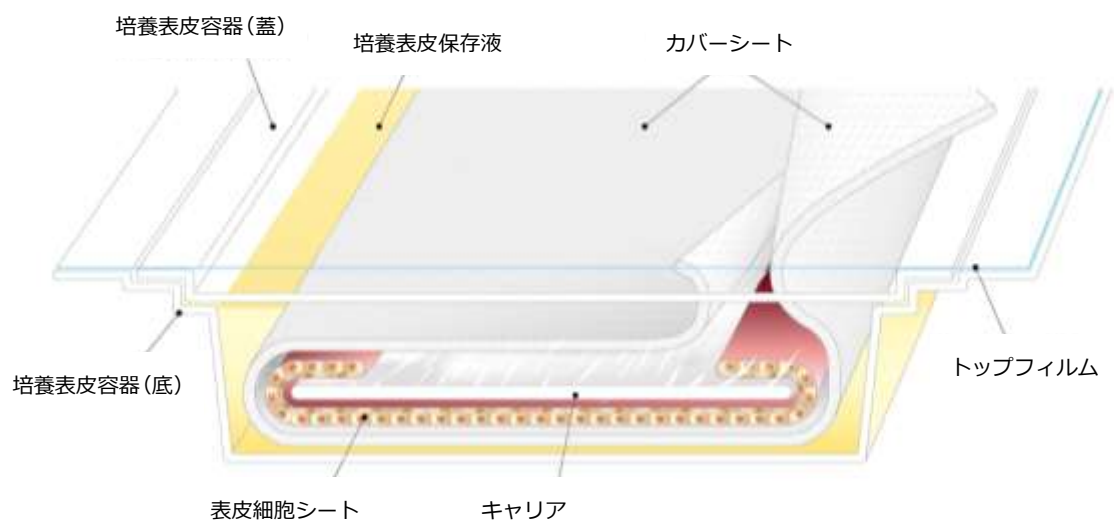


図 1-3 培養表皮パッケージの模式図

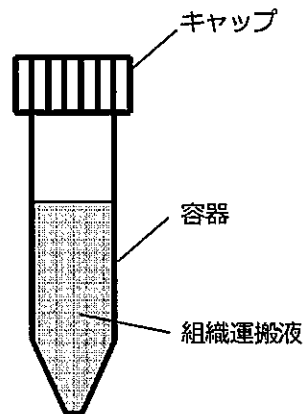


図 1-4 組織運搬用チューブの模式図

1.2.2 期待される効能、効果又は性能等

本品は、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑を治療することを目的とする。適応対象となる白斑部では、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^{参考 13, 14, 15}。またメラノソームやメラニンの生成、表皮細胞への移行等他の機能に異常を来していない病態の患部に対して、表皮層剥削後にメラノサイトを保持した表皮細胞シート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) することで白斑が治癒する。

表皮細胞シート全体にメラノサイトが分布しているため、2.2 に示すような既存の外科的治療にはない均一な色素再生が可能となる。また、シート状の製品のためハンドリングしやすく、患部の形状に合わせた治療も可能となる。加えて、表皮細胞シートの移植は既存の外科的治療に比べ、少ない面積の皮膚組織を用いて製造するため患皮膚部への侵襲が少なく、かつ一度に広範囲の治療を行うことが可能である。

1.3 開発の経緯

当社における本品の開発の経緯を図 1-5 に示す。

本品の開発過程においては、
 について平成 年 月 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構による「相談」(受付日・番号：平成 年 月 日・ 号)を受け、機構の助言を得た(相談記録：平成 年 月 日付薬機審長発第 号^{参考 16})。その内容を踏まえ、 について、平成 年 月 日に「相談」(受付日・番号：平成 年 月 日・ 号)を受け、機構の助言を得た(相談記録：平成 年 月 日付薬機審長発第 号^{参考 17})。また、「相談」(受付日・番号：平成 年 月

●日・●(●)号)実施後に「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（平成28年6月14日付薬機発第0614043号）が発出されたことから、●
●について改めて「●相談（●）」（受付日・番号：令和●年●月●日・●）を受け、機構の助言を得た（相談記録：令和●年●月●日付薬機審長発第●号^{参考18)}）。本品の有効性及び安全性を確認するため、平成30年10月1日から令和●年●月●日の間、25症例の安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）を対象とした「メラノサイトを保持した自家培養表皮ACE02の白斑に対する臨床試験」（治験実施計画書番号：●）を実施した。

図 1-5 本品の開発の経緯

1	
27	
24	
29	
2エ	
3	
6	
7	

2. 本品の対象疾患、既存の治療法及び本品を用いた治療の位置づけ

2.1 主な対象疾患

2.1.1 尋常性白斑

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る。後天性白斑の中で最も高頻度に生じ、治療抵抗性となる確率が高く、再発頻度も高い難治性の疾患である^{参考 20)}。

日本における尋常性白斑の発症頻度は、全皮膚疾患の約 1～2%といわれ^{参考 21)}、約 153,000 人の患者が存在すると推定される^{参考 22)}。

尋常性白斑は、長期間臨床的に病態変化が静止した状態になることが報告されている^{参考 15)}。このような状態では、白斑の大きさ、発症部位数等は定常状態 (stable) となるとともに、ケブネル現象 (摩擦等の刺激を受けた部位に白斑が新生する現象) も認められないとされている^{参考 23)}。このステージの病態が尋常性白斑の安定期にあたり、白斑部にメラノサイトはほぼ存在しないと報告されている^{参考 15)}。

2.1.2 Vogt-小柳-原田病

Vogt-小柳-原田病は、本邦では 267 例と極めて稀な疾患で^{参考 60)}、全身のメラノサイトの自己免疫疾患のためぶどう膜や髄膜等が障害され^{参考 61)}、失明や神経障害等の症状が発現する疾患である。皮膚だけでなく網膜、髄膜、内耳に存在するメラノサイトに対する免疫反応が原因と考えられている^{参考 62)}。白斑自体は尋常性白斑と区別は困難だが、眼症状、内耳障害、髄膜炎症状などの先行症状の有無により鑑別が可能である。当該疾患の白斑発症のメカニズムは、基本的には尋常性白斑と同様であると言われている。

2.1.3 化学物質による脱色素斑

化学物質による脱色素斑は、ハイドロキノン誘導体、カテコール化合物、フェノール化合物などとの反復性の接触によって生じることがある。機序としてはメラノサイトへの直接障害と考えられており、接触の中止により回復することが多いものの、固定した症状は回復し難いと言われている^{参考 62)}。

2.1.4 まだら症

まだら症は、常染色体優性遺伝により、出生時から前額部に菱形又は三角形の白斑、胸腹部・四肢に左右対称性の白斑、前額髪際部に白毛を認める疾患である^{参考 24)}。細胞の移動に関与する *kit* 遺伝子に異常があるため、胎生期に体の背側に位置する神経堤からメラノサイトが腹側に移動する際に、正常に腹側まで到達できずに白斑を生じると考えられている^{参考 13)}。白斑は基本的に終生変化することがない。白斑部にはメラノ

サイトは存在しないか、かなり減少していることが知られている^{参考 24)}。まだら症の発生率は2万～10万人に1人とされており、男女差はない^{参考 13)}。

2.1.5 臨床的課題

メラノサイトがほぼ存在しない白斑部においてはメラニンがほとんど生合成されないと考えられるため、紫外線による日光障害や悪性腫瘍の発生が想定される^{参考 1)}。また、まだら症は紫外線誘発性発癌のリスクが高いと知られている^{参考 25)}。加えて、白斑は外観に関わるため患者に著しい精神的負担をもたらし、QOLの低下や、社会活動に障害を来すことが知られている^{参考 26)}。これら疾患患者の心理・社会的困難には、うつ、自尊心の低下、社会的拒絶、さらには職業的差別までも含まれていると報告されている^{参考 27, 28)}。

尋常性白斑患者の安定期の白斑部は、ステロイド外用薬、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、数年から数十年の治療を続けても改善することは稀である。また、同様にまだら症患者の白斑部についても、ステロイド外用薬、PUVA療法等の非外科的治療は無効であり、難治性の疾患とされている^{参考 13)}。

2.2 既存の治療法の臨床成績及び問題点

2.2.1 既存の治療法

安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）は、いずれも白斑部にメラノサイトを供給することにより治癒する疾患であるため、メラノサイトを移植する外科的治療が行われている。本邦で実施されている外科的治療には、分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術が存在する。分層植皮術は、剃刀やメス等で移植片となる分層皮膚を採取して移植する方法である。吸引水疱形成術は表皮移植術のひとつであり、注射筒等で持続吸引して表皮下に水疱を形成させ、移植片を採取して移植する方法である。点状全層皮膚移植術は、正常部及び病変部からトレパンで全層皮膚を採取し、正常部の全層皮膚を病変部へ移植する方法である。

しかし、2.2.2 に示すとおり、いずれの治療方法も課題が多く一般的な治療法とは言えず、現在、本邦ではほとんど実施されていない。また、安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）以外の対象疾患においても、一般的な治療法がないのが現状である。

2.2.2 既存の治療法の問題点等

文献をもとに、既存の治療法のメリット及びデメリットを表 1-1 にまとめた。

表 1-1 既存の治療法のメリット及びデメリット^{参考 4, 5, 6, 7, 12, 29, 30)}

	メリット	デメリット
分層植皮術	- 一般的な外科的手技で実施できる。 - 移植片が移植部に生着した場合は高い色素再生率を認める。	- 移植部と同等の大きさの移植片を要する。 - 患皮部が瘢痕化しうる。 - 患皮部に色素脱失/色素沈着が生じうる。 - 患皮部にケブネル現象を生じうる。 - 移植部の不完全なカラーマッチングが生じうる。 - 移植片の収縮や移植部の周囲の肥厚化が起こりうる。 - 移植部において移植片が脱落しうる。 - 移植部に稗粒腫が生じうる。
吸引水疱形成術	- 均一な深さの移植片が得られる。 - 移植片が移植部に生着した場合は高い色素再生率を認める。	- 移植部と同等の大きさの移植片を要する。 - 一度に得られる移植片が小さく、広範囲の場合は繰り返し施術する必要がある。 - 複雑な形の吸引水疱を形成

		できないため、複雑な形の白斑を一度に治療するのは困難である。 ・移植片の遊離に 1～3 時間を要する。 ・患皮部に色素脱失/色素沈着が生じうる。 ・患皮部にケブネル現象を生じうる。 ・移植部の不完全なカラーマッチングが生じうる。 ・移植部に円形の着色痕を形成しうる。
点状全層皮膚移植術	・一度に必要とする患皮部が小さい。 ・移植片が移植部に生着した場合は高い色素再生率を認める。	・一度に得られる移植片が小さく、広範囲の場合は繰り返し施術する必要がある。 ・患皮部及び移植部に瘢痕/ケロイドを形成しうる。 ・移植部の不完全なカラーマッチングが生じうる。 ・移植部に敷石状の着色痕を形成しうる。 ・移植部に窪んだ小穴を生じうる。 ・移植部において移植片が脱落しうる。

2.3 本品を用いた治療の位置づけ

2.3.1 本品を用いた治療の概要

本品は、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑を適応対象とする。移植部位の表皮相当部分をグラインダー、CO₂ レーザー、超音波手術器、エルビウム・ヤグレーザー及び水圧式ナイフ等で剥削し、表皮細胞シート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）することで白斑が治癒する。

さらに、供給されたメラノサイトが生合成するメラニンが紫外線による日光障害や悪性腫瘍の発生を防ぐほか^{参考1)}、患者の精神的負担（QOL の低下、社会活動への障害、うつ、自尊心の低下、社会的拒絶及び職業的差別等）の緩和も期待できる。

2.3.2 既存の治療法に対して想定される本品を用いた治療のメリット及びデメリット

本品を用いた治療の想定されるメリット及びデメリットを表 1-2 に示す。

表 1-2 既存の治療法に対する本品を用いた治療の想定されるメリット及びデメリット

既存の治療法	本品を用いた治療のメリット	本品を用いた治療のデメリット
外科的治療（分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術）に対して	・ 均一な色素再生が可能である。 ・ シート状の製品のためハンドリングしやすく、患部の形状に合わせた治療が可能である。 ・ 既存の外科的治療に比べ少ない面積の皮膚組織を用いて製造するため患皮部への侵襲が少なく、かつ一度に広範囲の治療を行うことが可能である。 ・ 1 回の組織採取で複数回の移植に対応できる可能性が高い。	・ 組織採取から移植までに培養期間を要する。

安定期の白斑（尋常性白斑又はまだら症）の既存治療法として、分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術が行われている。しかし、いずれも自家植皮であるため、一度に治療できる面積は限られており、複数回に及ぶ治療が必要となる。また、移植部と同等の大きさの移植片を要するため、患皮部への侵襲性も高い。さらに移植部に不完全なカラーマッチングが生じる等の整容的な問題がある。吸引水疱形成

術においては移植部に円形の着色痕を、点状全層皮膚移植術においては敷石状の着色痕を形成するという欠点もある。

本品は、表皮細胞シート全体にメラノサイトが分布しているため、既存の外科的治療にはない均一な色素再生が可能となる。また、シート状の製品のためハンドリングしやすく、患部の形状に合わせた治療も可能となる。組織採取から移植まで培養期間を要するが、既存の外科的治療に比べ少ない面積の皮膚組織を用いて製造するため患皮部への侵襲が少なく、かつ一度に広範囲を治療することができる優位性がある。加えて、本品による治療では、培養により少量の組織から多くの細胞が得られるため、1回の組織採取で複数回の移植に対応できる可能性が高い。対象疾患は治療抵抗性がある難治性疾患であるため、既存の治療法が無効の症例に対して治療の選択肢を広げる意味でも、本品の存在は重要である。

以上のことから、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑に対して本品を用いて治療を行う臨床的意義は、極めて高いと考える。

イ. 外国における使用状況に関する資料

1. 外国における本品の使用状況

本品の外国における認可（承認）及び使用経験はない。

ウ. 類似する他の治療法との比較検討等に関する資料

1. 本品に類似する既存の再生医療等製品

現時点で、国内及び海外において本品に類似する既存の再生医療等製品等はない。

2. 本品の有用性

本品は、患者自身から採取した正常な皮膚組織を原材料として製造するメラノサイトを保持した自家培養表皮である。白斑部の表皮層を剥削して本品を移植することにより、白斑部に表皮細胞とともにメラノサイトを供給することができる。

そのため、白斑が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他の機能に異常を来していない疾患であれば有効性が期待できる。また、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から、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑を適応対象とする。本品を用いて患者自身の正常なメラノサイトを移植することにより、白斑部の治療を行う。

既存の治療法に対する本品の臨床的有用性を以下に列挙する。

- ・ 均一な色素再生が可能である。
- ・ シート状の製品のためハンドリングしやすく、患部の形状に合わせた治療が可能である。
- ・ 既存の外科的治療に比べ少ない面積の皮膚組織を用いて製造するため、患皮部への侵襲が少なく、かつ一度に広範囲の治療を行うことが可能である。
- ・ 培養により少量の組織から多くの細胞が得られるため、1回の組織採取で複数回の移植に対応できる可能性が高い。
- ・ 対象疾患は治療抵抗性がある難治性疾患であるため、既存の治療法が無効の症例に対して治療の選択肢を広げることが可能である。

以上のことから、有効な既存治療がない対象疾患に対して、本品には優れた臨床的有用性が期待できる。

(空白)