

## 審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品  
[一般的名称] ニバドストロセル  
[販 売 名] アロステムシート  
[申 請 者] イシンファーマ株式会社  
[申 請 日] 令和 7 年 7 月 8 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

令和 8 年 3 月 9 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、この内容で薬事審議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、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。また、指定再生医療等製品に指定することが適切である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 表皮水疱症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、表皮水疱症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

## 審査報告書

令和 8 年 2 月 27 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] アロステムシート

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ニバドストロセル

[申 請 者] イシンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 7 月 8 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、成人の皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を単離・培養しシート状に製したヒト（同種）体性幹細胞加工製品である。

[申請区 分] (1の1) 新再生医療等製品

[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：（R4再）第24号、令和4年6月20日付け薬生機審発0620第2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、本品目の栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症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]

栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。

[用法及び用量又は使用方法]

通常、週 1 回、皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重な

り合わない様に覆い、貼付する。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 表皮水疱症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、表皮水疱症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

## 審査報告(1)

令和8年1月6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] アロステム

[類別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ニバドストロセル

[申請者] イシンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和7年7月8日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、成人の皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を単離・培養しシート状に製したヒト（同種）体性幹細胞加工製品である。

[申請時の効能、効果又は性能]

栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

治療対象となる難治性皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重なり合わない様に覆い、原則週1回の頻度で貼付する。なお、貼付を行った皮膚潰瘍の症状や大きさに改善が見られない場合、当該潰瘍に対しては最大12週までの貼付とする。

[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. | 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....              | 4  |
| 3. | 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.....   | 8  |
| 4. | 体内動態に関する資料及び機構における審査の概略.....            | 10 |
| 5. | 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.....          | 13 |
| 6. | 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..... | 20 |
| 7. | リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について.....       | 42 |

8. 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 .....42
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....43

[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、健康成人の皮下脂肪組織に由来する SVF から単離・培養して得られたヒト（同種）ASC をファイブリンを支持体として ██████████ して製した再生医療等製品である。本品を EB 患者の難治性又は再発性のびらん又は潰瘍部へ貼付することにより、本品から分泌される成長因子等による炎症の抑制、細胞保護、血管新生等を介した創傷治癒の促進作用が期待される。

本品は、「難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する表皮水疱症（単純型、接合部型、優性・劣性栄養障害型）の患者を適応症とする。本製品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。」を予定される効能、効果又は性能として、令和 4 年 6 月 20 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（R4 再）第 24 号）。

### 1.2 開発の経緯等

EB は、表皮・基底膜間又は基底膜・真皮間を連結する細胞骨格及び接着タンパク質に関連する遺伝子の変異により水疱、びらん又は潰瘍を生じる遺伝性疾患であり、遺伝形式と水疱形成部位によって、単純型、接合部型、栄養障害型及びキンドライ症候群に類別される。

単純型 EB は、細胞骨格の中間径フィラメントの一種であるトノフィラメント（ケラチン線維）を構成する *KRT5* 遺伝子、*KRT14* 遺伝子等の変異による常染色体顕性又は潜性遺伝性疾患で、水疱が手掌及び足首に限局する限局型、全身に水疱が多発し繰り返し出現する重症汎発型、両者の中間的表現型の中等症型等に分類される。接合部型 EB は、表皮基底細胞と基底膜との接着に関与する細胞外マトリックスのラミニン 332 遺伝子（*LAMA3*、*LAMB3*、*LAMC2* 遺伝子）、基底細胞-基底膜接着複合体ヘミデスモソームの構成タンパク質である *COL17A1* 遺伝子並びに *ITGA6* 及び *ITGB4* 遺伝子の変異による常染色体潜性遺伝性疾患である。栄養障害型 EB は、真皮と基底膜を繋ぐ係留線維の構成成分である *COL7A1* 遺伝子の変異による常染色体遺伝性疾患である。

単純型 EB、接合部型 EB 及び栄養障害型 EB には共通して、表皮バリア機能の障害、慢性炎症及び皮膚損傷治癒過程の遅延又は不全が認められ、瘢痕形成を引き起こす。また、EB では、特に栄養障害型 EB で若年成人期以降に高頻度の SCC が発症すること及び他の病型においても慢性潰瘍又は瘢痕部位を中心に SCC 発症リスクが増加することが報告されている（Cells 2022; 11: 1365-75、J Am Acad Dermatol 2009; 60: 203-11）。

本邦では EB は難病指定されている。EB の治療法に関しては、主に皮膚病変部に認められる水疱、びらん、潰瘍や感染症の治療を目的として、ワセリンガーゼを局所に貼付し、副腎皮質ステロイド、栄養剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、抗生物質を投与する等の局所及び全身の対症療法が主流であり、根治療法は確立されていない。臨床現場では、患者及び医療関係者に負担が掛からない簡便な治療法が求められ、緊急的な使用にも応えられる利便性の高い治療法の開発が望まれている。なお、2018 年 12 月にヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジェイス）が、難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型 EB を適応対象として、2025 年 7 月にベレマゲン ゲペルパベク（販売名：バイジュベックゲル）が栄養障害型 EB を適応対象として、それぞれ製造販売承認されている。

本品については、申請者により、栄養障害型 EB を対象とした国内第 I / II 相試験（EB-01 試験）が 2017

年 5 月から実施された。また、栄養障害型 EB、接合部型 EB 及び単純型 EB（重症汎発型に限る）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EB-02 試験）が 2021 年 6 月から実施された。なお、EB-02 試験は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の令和 5 年度 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品試験研究助成事業による企業治験として実施された。

今般、EB-02 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。

本品は、2025 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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は、健康成人の皮下脂肪組織に由来する SVF から単離・培養して得られた ASC を、フィブリノゲン及びトロンビンと混合培養することでシート状に製した細胞加工製品である。

### 2.1 セルバンク

本品の製造に使用される MCB 及び WCB は、ヒト皮下脂肪組織に含まれる SVF 細胞を培養することで調製される。

#### 2.1.1 MCB 及び WCB の作製

MCB 及び WCB の作製工程は、原料であるヒト皮下脂肪組織の受入れ及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] とされている。

#### 2.1.2 外来性感感染性物質の安全性評価

##### 2.1.2.1 ヒト皮下脂肪組織

原料となるヒト皮下脂肪組織は、韓国において健康成人ドナーより採取されたものであり、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合するものである。ドナーの適格性は、問診（医師による健康状態の評価、既往歴、感染症歴、渡航歴等）並びに血清学的検査又は核酸増幅検査による感染症検査（HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、CMV、TSE、ヒトパルボウイルス B19、EBV、WNV、T. Cruzi、梅毒トレポネーマ、淋菌、クラミジア・トラコマチス及び結核）により確認されている。

##### 2.1.2.2 ヒト皮下脂肪組織以外の生物由来原料等

MCB 及び WCB の作製工程で使用されるヒト皮下脂肪組織以外の生物由来原料等は、2.2.2 項のとおりである。

#### 2.1.3 MCB 及び WCB の管理

MCB の管理項目は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び外来性感感染性物質に対する試験である。また、WCB の管理項目は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び外来性感感染性物質に対する試験である。

MCB 及び WCB に対して実施された外来性感感染性物質に対する試験は、表 1 のとおりである。実施された外来性感感染性物質に対する試験項目の範囲では、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質

は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。

MCB は恒久的なものではなく、新たなドナーから更新される。WCB は必要に応じて MCB から更新される予定である。

表 1 MCB 及び WCB に対して実施された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  |
| 透過型電子顕微鏡観察*1   |
| 逆転写酵素活性*1  |
| 感染性試験 (HEK293 細胞との共培養試験) *1  |
| <i>in vitro</i> 試験 (Vero 細胞、MRC-5 細胞及び HEK293 細胞)  |
| <i>in vivo</i> 試験 (乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵) *1  |
| ヒトウイルス試験 (RT-PCR) (HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、EBV、hCMV、HAV、HBV、HCV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、SV40 及び ParvoB19) *1 |
| <i>in vitro</i> ウシ及びブタウイルス試験 (ST 細胞、BT 細胞及び Vero 細胞) *1  |

\*1 : MCB でのみ実施

## 2.2 原薬

### 2.2.1 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の培養、フィブリンゲルの調製、[REDACTED] の各工程からなる。

重要工程は、フィブリンゲルの調製及び [REDACTED] とされている。

### 2.2.2 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される生物由来原料等は表 2 のとおりであり、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) への適合性が確認されている。

表 2 原薬の製造工程で使用される生物由来原料等

| 原料等名                                  | 動物 | 使用部位 | 使用工程       |
|---------------------------------------|----|------|------------|
| 抗生物質/抗真菌剤 (ペニシリン・ストレプトマイシン・アムホテリシン B) | ウシ | 胆汁   | [REDACTED] |
| トリプシン-EDTA                            | ブタ | 膵臓   | [REDACTED] |
| FBS                                   | ウシ | 血液   | [REDACTED] |
| [REDACTED]                            | ヒト | 血液   | [REDACTED] |
| [REDACTED] *1                         | ヒト | 血液   | [REDACTED] |
|                                       | ヒト | 血液   |            |
|                                       | ヒト | 血液   |            |
|                                       | ウシ | 肺    |            |

\*1 : [REDACTED]

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の製造方法の主な変更

| 製法変更               | 変更点  |
|--------------------|--|
| 製法 A から製法 B*1      | <ul style="list-style-type: none"> <li>● [REDACTED]</li> </ul>                       |
| 製法 B から製法 C (申請製法) | <ul style="list-style-type: none"> <li>● [REDACTED]</li> <li>● [REDACTED]</li> </ul> |

\*1: [REDACTED]

非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられた原薬の製造方法は、表 4 のとおりである。

表 4 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられた原薬の製法

| 製法   | 使用された非臨床試験又は臨床試験 |
|------|------------------|
| 製法 A | 非臨床試験            |
| 製法 B | 非臨床試験、EB-01 試験   |
| 製法 C | 非臨床試験、EB-02 試験   |

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。なお、本品は製品まで連続的に製造されることから、それぞれの製法の原薬を用いて製造された製品を用いて評価された。各製法変更において、製法変更前後の原薬を用いて製造された製品間の同等性／同質性が確認されている。

また、非臨床試験に用いた [REDACTED]、[REDACTED] の品質特性に差を認めないことが確認されている。

#### 2.2.4 原薬の管理

原薬製造工程と製品製造工程は連続して実施され、原薬として長期保管されないことから、原薬に対する規格及び試験方法は設定されていない。

#### 2.2.5 原薬の安定性

原薬製造工程と製品製造工程は連続して実施され、原薬として長期保管されないことから、原薬に対する安定性試験は実施されていない。

### 2.3 製品

#### 2.3.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、1 容器あたり、ASC を  $0.5 \sim 1.5 \times 10^6$  個含有するシート 1 枚である。製品の副成分には、支持体としてフィブリンゲル、保存液（液量 20 mL）として HSA 及び DMSO が含まれる。

シートは一辺 5 cm×5 cm の正方形（面積 25 cm<sup>2</sup>）、厚さ 0.3 mm であり、その裏面には無色の PET フィルムが付着している。

#### 2.3.2 製造方法

製品の製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、包装、表示、保管、試験の各工程からなる。

重要工程は、すべての工程とされている。

同一の WCB から 3 ロットの製品を製造した際の実験室規模での製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が行われた。

### 2.3.3 原薬以外の外来性感染性物質の安全性評価

製品の製造工程で使用される原薬に由来する原料等以外の生物由来原料等は HSA であり、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が確認されている。

### 2.3.4 製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における製造方法の変更点は、製法 1 から製法 2（申請製法）における、一次包装資材としてのポリスチレン PS 製トレイの追加であり、変更前後の品質特性の同等性／同質性が確認されている。

非臨床試験及び臨床試験に用いられた製品の製造方法は表 5 のとおりである。

| 製法         | 使用された非臨床試験又は臨床試験 |
|------------|------------------|
| 製法 1       | 非臨床試験、EB-01 試験   |
| 製法 2（申請製法） | EB-02 試験         |

### 2.3.5 特性

#### 2.3.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 6 のとおりである（その他の生物学的特性については 3 項参照）。

表 6 製品の特性解析項目

| 構造及び細胞学的特性 |  |
|------------|--|
|            |  |
|            |  |
| 生物学的特性     |  |
|            |  |
|            |  |

#### 2.3.5.2 製造工程由来不純物

不純物 A\*、不純物 B\*、不純物 C\*、不純物 D\*、不純物 E\*、不純物 F\*、不純物 G\*、不純物 H\* 及び不純物 I\*

が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、残留量の実測値又は推定残存量から算出された推定曝露量に基づく評価から、ヒトの安全性上の懸念は低いことが確認されている。

### 2.3.6 製品の管理

製品の規格及び試験方法は、表 7 のとおりである。

\*：新薬承認情報提供時に置換

表 7 製品の規格及び試験方法

| 試験項目               |                      | 試験方法                              |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 性状                 |                      | 目視検査                              |
| 総細胞数               |                      | トリパンブルー染色及び血球計算盤測定                |
| 生細胞率               |                      | トリパンブルー染色及び血球計算盤測定                |
| 確認試験               | 細胞形態学的特性             | 蛍光顕微鏡観察                           |
|                    | 細胞表面抗原<br>[REDACTED] | フローサイトメトリー                        |
|                    | 寸法                   | 定規計測                              |
| 純度試験<br>[REDACTED] |                      | フローサイトメトリー                        |
| 無菌試験               |                      | 直接法（米国薬局方）                        |
| マイコプラズマ            |                      | 培養法（日本薬局方参考情報）                    |
| エンドトキシン試験          |                      | 比濁法（米国薬局方）                        |
| 外来性ウイルス            |                      | Vero 細胞、MRC-5 細胞、HeLa 細胞を用いての培養試験 |
| 効能試験 [REDACTED]    |                      | ELISA                             |

### 2.3.7 安定性

製品の安定性試験の概略は、表 8 のとおりである。

表 8 製品の安定性試験の概略

| 試験名          | ロット数 | 製法             | 保存条件      | 実施期間  | 保存形態                |
|--------------|------|----------------|-----------|-------|---------------------|
| 長期保存試験       | 3    | 製法 2<br>(申請製法) | -80°C±5°C | 24 カ月 | PS 製トレイ<br>及び PE 製袋 |
| 使用時<br>安定性試験 | 1*1  | 製法 1           | 室温        | 3 時間  | PS 製ペトリ皿*2          |

\*1：解凍後に 1 cm<sup>2</sup> に切断された製品が使用された。

\*2：生理食塩水に本品を浸した状態で静置された。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

使用時安定性試験では、解凍後 2 時間以降に生細胞率の低下傾向が認められた。また、輸送安定性試験により、輸送による影響がないことが確認されている。

以上より、本品の有効期間は、PS 製トレイ及び PE 製袋を用いて -80°C±5°C で保存するとき、24 カ月とされた。また、解凍及び洗浄後、1 時間以内に投与することとされた。

### 2.R 機構における審査の概略

本品の作用機序は、本品が成長因子、細胞外マトリックスタンパク質等を分泌することによる抗炎症作用、細胞保護作用、血管新生促進作用及び細胞増殖・遊走促進作用とされている（3.R 項参照）。本品の効能試験に関連し、規格試験において [REDACTED] のみで管理すること並びに MCB 及び/又は WCB 更新時の管理項目の充足性については、審査報告（2）で報告する。

上記以外の本品の品質管理については、現時点で問題はないと考える。

### 3. 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 *in vivo* 試験の成績が提出された。

### 3.1 *in vitro* 試験

*in vitro* 試験として実施された試験のうち、主な結果を表 9 に示す。

表 9 効力を裏付ける主な *in vitro* 試験

| 試験概要                              | 試験方法の概略及び結果   | 添付資料        |
|-----------------------------------|---|-------------|
| 成長因子、サイトカイン及び細胞外マトリックスタンパク質の産生・分泌 | <ul style="list-style-type: none"> <li>本品培養 72 時間後の上清に対する抗体アレイキットを用いたイムノブロットティング法による評価の結果、上清中への CXCL-8/IL-8、DPPIV/CD26、bFGF、HGF、Serpine1/PAI-1、Serpine1/PEDF、TIMP-1 及び uPA の分泌が確認された。</li> <li>本品培養 72 時間後の上清に対する ELISA による評価の結果、上清中への HGF、IGF、VEGF 及び I 型コラーゲンの分泌が確認された。</li> <li>ASC*1 に対する免疫蛍光染色による評価の結果、VII型コラーゲンの発現が確認された。</li> <li>ASC*1 の細胞溶解液に対するウェスタンブロットティング法による評価の結果、VII型コラーゲン及びラミニン 332 の発現が確認された。</li> <li>ASC*1 又は本品培養 72 時間後の上清に対する ELISA による評価の結果、上清中への VII型コラーゲンの分泌が確認された。本品では ASC 培養 72 時間後の上清と比較して約 6.8 倍のVII型コラーゲンの産生が確認された。</li> <li>ASC*1 培養 72 時間後の上清に対する RT-PCR による評価の結果、TGFβ2 及び TNFα による炎症誘導により約 8 倍の COL7A1 mRNA の発現誘導が確認された。</li> </ul> | 4.2.1.1-1~4 |
| COL7A1 遺伝子ノックダウン線維芽細胞に対する効果       | <ul style="list-style-type: none"> <li>COL7A1 ノックダウンヒト線維芽細胞 (HF-16 細胞) を用いて、血球計算盤計測による培養器底面への細胞接着能及びスクラッチアッセイ*2 による遊走能が評価された。本品群 (本品培養 72 時間後の上清) は対照群 (DMEM) と比較し高い細胞接着及び遊走能が認められた。</li> </ul>   | 4.2.1.1-5   |
| 線維芽細胞の細胞増殖及び遊走促進                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>本品培養 72 時間後の上清に対する ELISA による評価の結果、上清中への HGF の分泌が確認された。NHDF 細胞を用いて、スクラッチアッセイ*2 による遊走能及び WST-1 アッセイによる細胞増殖が評価された。本品培養 72 時間後の上清の添加により認められた遊走能及び細胞増殖の促進作用は、抗 HGF 抗体を同時に添加することで、抗 HGF 抗体の濃度依存的に低下した。</li> </ul>  | 4.2.1.1-7   |
| 酸化ストレスに対する細胞保護                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト線維芽細胞 (CCD986SK 細胞) を用いて、WST-1 アッセイによる生細胞数が評価された。ヒト線維芽細胞と本品又は対照 (フィブリンゲルシート) 1、2 若しくは 3 cm<sup>2</sup>/well を培養後に tBOOH を添加し細胞死を誘導した結果、本品群においてシートサイズ依存的な細胞死の抑制 (細胞保護) 傾向が認められた。</li> </ul>   | 4.2.1.1-8   |
| 血管新生促進及び血管内皮細胞増殖促進                | <ul style="list-style-type: none"> <li>HUVEC を用いて、顕微鏡観察による管腔形成及び WST-1 アッセイによる生細胞数が評価された。HUVEC と本品又は対照 (フィブリンゲルシート) 1、2 若しくは 3 cm<sup>2</sup>/well を培養した結果、本品群においてシートサイズ依存的な管腔形成及び細胞増殖が認められた。</li> </ul>  | 4.2.1.1-10  |
| 炎症性サイトカインの分泌抑制                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>PBMC と本品又は対照 (フィブリンゲルシート) 1 cm<sup>2</sup>/well に PHA を添加後培養した上清に対する ELISA による評価の結果、本品群において IFN-γ 及び TNF-α 分泌の抑制が認められた。</li> </ul>   | 4.2.1.1-12  |

\*1 : MCB から継代した細胞。

\*2 : 培養容器底面に接着した細胞層に直線状の傷を作成し、規定の時間培養した後、創傷部位に移動した細胞数が計測された。

### 3.2 *in vivo* 試験

#### 3.2.1 糖尿病性皮膚潰瘍モデルマウスを用いた創傷治癒効果試験 (CTD4.2.1.1-14)

雄糖尿病性皮膚創傷モデルマウス<sup>1)</sup> (C57BLKS/J-db/db) の創傷部位に対し、本品群 (6 匹) として直径 8 mm に切り抜いた本品 2 枚 (片側 1 枚ずつ、両側、2.2×10<sup>4</sup> cells/site)、フィブリンゲルシート群 (6 匹) として ASC 不含フィブリンゲルシート 2 枚、ASC 懸濁液群 (6 匹) として ASC 懸濁液<sup>2)</sup> (片側 5×

<sup>1)</sup> ケラチノサイトの遊走能低下、線維芽細胞の運動能等の機能低下、過剰な炎症性サイトカインの産生による慢性的な炎症状態により創傷治癒が遅延する慢性創傷モデル。処置 4 日前に、血糖値が 250 mg/dL 以上の個体を選択し群分けし、後背両側部に直径 8 mm の生検用パンチで皮膚創傷が作成された。

<sup>2)</sup> MCB から継代した細胞を SCM に懸濁した被験物質 (2.2.3 項参照)。

10<sup>5</sup> cells、両側) 又は PBS 群 (6 匹) として PBS が貼付又は皮下投与された。処置当日 (Day 0)、Day 5、Day 8、Day 11 及び Day 14 における創傷面積が Image J を用いた画像解析により測定され、Day 14 における皮膚組織構造がヘマトキシリン・エオジン染色により評価された。

処置後の創傷面積の変化は表 10 に示すとおりであり、本品群において、Day 5 から創傷面積の縮小が認められ、Day 11 には PBS 群、Day 14 にはフィブリンゲルシート群及び PBS 群と比較して有意な創傷面積の縮小が認められた。ASC 懸濁液群では PBS 群及びフィブリンゲルシート群と比較して創傷面積が縮小する傾向は認められたものの、有意差は認められなかった。

表 10 糖尿病性皮膚潰瘍モデルマウスにおける創傷面積の変化 (%)

|                                  | Day 0   | Day 5     | Day 8     | Day 11                | Day 14                  |
|----------------------------------|---------|-----------|-----------|-----------------------|-------------------------|
| 本品群 (3 匹 <sup>*1</sup> )         | 100±0.0 | 83.9±10.2 | 62.8±17.2 | 6.8±4.8 <sup>*2</sup> | 2.5±4.7 <sup>*3*4</sup> |
| フィブリンゲルシート群 (5 匹 <sup>*1</sup> ) | 100±0.0 | 97.3±5.7  | 72.0±14.8 | 31.9±13.3             | 15.6±6.1                |
| ASC 懸濁液群 (5 匹 <sup>*1</sup> )    | 100±0.0 | 92.0±5.1  | 58.5±16.5 | 22.9±8.3              | 9.6±3.8                 |
| PBS 群 (5 匹 <sup>*1</sup> )       | 100±0.0 | 97.1±6.3  | 74.1±12.0 | 39.5±20.3             | 14.4±7.8                |

平均値±標準偏差。

\*1: いずれも Day 5 以降の匹数。Day 5 までに、本品群で 3 匹、その他の群で各 1 匹が死亡した。死亡の原因は麻酔又はストレスによるものと考察されている。

\*2: PBS 群との比較で p<0.01 (ANOVA)。

\*3: フィブリンゲルシート群との比較で p<0.05 (ANOVA)。

\*4: PBS 群との比較で p<0.05 (ANOVA)。

また、組織病理学的評価において、本品群で免疫細胞浸潤、肉芽組織形成及び再上皮化が確認された。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の作用機序について、以下のとおり説明している。

*in vitro* 試験の結果から、本品が成長因子、細胞外マトリックスタンパク質等を分泌することによる抗炎症作用、細胞保護作用、血管新生促進作用及び細胞増殖・遊走促進作用が示された。また、*in vivo* 試験の結果から、糖尿病性皮膚潰瘍モデルマウスにおける創部への免疫細胞浸潤、肉芽組織形成及び上皮化による創閉鎖が認められ、創傷治癒を促進する効果が示唆された。

栄養障害型 EB、接合部型 EB 及び単純型 (重症汎発型) EB の病因及び病態は異なるものの、表皮バリア機能の障害 (Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 13-6)、慢性炎症、皮膚損傷治癒過程の遅延等は共通した症状であり、本品を潰瘍部へ貼付することによる創傷治癒の促進作用が期待される。さらに、栄養障害型 EB 及びラミニン 332 変異接合部型 EB に対しては、本品が産生する細胞外マトリックスタンパク質 (VII型コラーゲン及びラミニン 332) の補充による疾患修飾作用も期待される。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、マウスに ASC 懸濁液<sup>3)</sup> を投与した単回筋肉内投与毒性試験 (4 週間観察) 及び ASC 懸濁液とフィブリン糊を投与した単回皮下投与毒性試験 (4 週間観察)、並びにマウスの創傷皮膚に本品を貼付した創傷マウス単回貼布後残存性評価試験及び創傷マウス単回・反

<sup>3)</sup> MCB から継代した細胞を DMEM に懸濁した被験物質 (2.2.3 項参照)。

復貼布後全身残存性評価試験の成績が提出された。

#### 4.1 非臨床体内動態

##### 4.1.1 分析法

ヒト由来細胞の検出は、ASC 懸濁液を用いた試験では、組織中のヒト核ゲノム DNA がヒト *Alu* 配列のエンドポイント PCR 法により評価され、本品を用いた試験では、組織中のヒト *GAPDH* 遺伝子の発現量が qPCR 法により評価された。

##### 4.1.2 生体内分布

ASC 懸濁液及び本品を用いた表 11 及び表 12 に示す試験が実施された。

表 11 ASC 懸濁液の単回投与による生体内分布試験

| 試験系                            | 投与経路 | 観察期間 | 用量<br>(cells/body)                         | 結果概要  | 添付資料      |
|--------------------------------|------|------|--|---|-----------|
| 雌雄<br>BALB/c-nu<br>免疫不全<br>マウス | 筋肉内  | 4 週間 | 5.0×10 <sup>5</sup><br>2.0×10 <sup>7</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 4 週時点において、5.0×10<sup>5</sup> cells/body 投与群の雌雄各 5 匹及び 2.0×10<sup>7</sup> cells/body 投与群の雌雄各 5 匹全数のすべての組織（心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣、子宮、精巣上体及び卵巣）でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> </ul> | 4.2.3.1-1 |
|                                | 皮下   |      | 1.0×10 <sup>6</sup><br>4.0×10 <sup>7</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 4 週時点において、1.0×10<sup>6</sup> cells/body 投与群の雌雄各 5 匹及び 4.0×10<sup>7</sup> cells/body 投与群の雌雄各 5 匹全数のすべての組織（心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣、子宮、精巣上体及び卵巣）でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> </ul> | 4.2.3.1-2 |

表 12 本品の皮膚創傷部位への貼付による生体内分布試験

| 試験系   | 投与経路             | 観察期間  | 用量<br>(シートサイズ)         | 結果概要  | 添付資料      |
|---|------------------|-------|------------------------|---|-----------|
| 雄<br>CrjOri:CD1<br>マウス                              | 創傷皮膚*1<br>単回貼付   | 28 日間 | 1 cm×1 cm<br>(2 枚)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>貼付部位の皮膚において、貼付日並びに貼付後 3 日及び 7 日時点では 5 匹全数、貼付後 14 日時点では 5 匹中 2 匹でヒト由来細胞が検出された。貼付後 28 日時点では 5 匹全数でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> </ul>  | 4.2.2.3-3 |
| 雌雄<br>CAnN.Cg-<br>Foxn1nu/Cr<br>lCrj<br>免疫不全<br>マウス | 創傷皮膚*2<br>単回貼付   | 12 週間 | 1.5 cm×1.5 cm<br>(1 枚) | <ul style="list-style-type: none"> <li>貼付部位の皮膚において、貼付日並びに貼付後 1 日及び 3 日時点では雌雄各 5 匹全数、貼付後 1 週時点では雄 5 匹中 4 匹及び雌 5 匹全数、貼付後 2 週時点では雄 5 匹中 2 匹及び雌 5 匹中 4 匹、貼付後 4 週時点では雄 5 匹中 3 匹及び雌 5 匹中 1 匹でヒト由来細胞が検出された。貼付後 12 週時点では雌雄各 5 匹全数でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> <li>貼付後 1 日、3 日、1 週、2 週、4 週及び 12 週時点において、雌雄各 5 匹全数の貼付部位以外のすべての組織（血液、脾臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、膵臓、脳、腎臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、鼠径リンパ節、精巣及び卵巣）でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> </ul>               | 4.2.2.3-4 |
|   | 創傷皮膚*2<br>反復貼付*3 |       |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>貼付部位の皮膚において、反復貼付後 1 週時点では雄 3 匹*4 全数及び雌 5 匹全数、反復貼付後 4 週時点では雄 3 匹*4 中 1 匹及び雌 5 匹中 2 匹でヒト由来細胞が検出された。反復貼付後 12 週時点後では雄 3 匹*4 全数及び雌 5 匹全数でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> <li>反復貼付群の貼付後 4 週時点におけるヒト由来細胞の残存量は、単回貼付群と比べて増加傾向が認められなかった。</li> <li>反復貼付後 1 週、4 週及び 12 週時点において、雄 3 匹全数及び雌 5 匹全数の貼付部位以外のすべての組織（血液、脾臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、膵臓、脳、腎臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、鼠径リンパ節、精巣及び卵巣）でヒト由来細胞は検出されなかった。</li> </ul> |           |

\*1：創傷は、生検用パンチを用いて背部片側 1 cm×1 cm の皮膚組織を両側 2 か所除去することで作成された。

\*2：創傷は、手術用メスを用いて 1.5 cm×1.5 cm の皮膚組織を除去することで作成された。

\*3：7 日間隔で 2 回貼付した。

\*4：本品を 5 匹に貼付したが、そのうち 2 匹が死亡により脱落したため、3 匹で解析を行った。

#### 4.1.3 代謝及び排泄

本品の代謝及び排泄を評価するための非臨床試験は実施されていない。

#### 4.2 臨床体内動態

本品の臨床体内動態評価は実施されていない。

#### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果から、創傷部位へ貼付された本品に含まれる ASC は、貼付後 4 週間、貼付部位に残存するが、貼付後 12 週までに消失し、他の組織に分布する可能性は低いと考えられる。

なお、本品の臨床使用における貼付期間は、本品の皮膚創傷部位への貼付による生体内分布試験の貼付期間よりも長期であるが、単回貼付及び反復貼付後 4 週間の貼付部位におけるヒト由来細胞の残存量の比較より、反復貼付後の貼付部位のヒト由来細胞の残存量に増加傾向が認められていないことから、長期貼付によって貼付部位及びその他の組織に本品由来細胞が蓄積することはないと考える。

機構は、本品の臨床体内動態評価は実施されておらず、ヒトでの本品貼付後の本品由来細胞の蓄積性は不明であるものの、本品の体内動態について現時点で特段の懸念はないと判断した。

## 5. 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、単回投与試験、反復投与毒性試験、造腫瘍性試験及びその他の成績が提出された。特に記載のない限り、溶媒としてDMEM が使用された。

### 5.1 単回投与毒性試験

表 13 に示す、ヌードマウスに ASC 懸濁液<sup>3)</sup> を投与する単回筋肉内投与毒性試験（4 週間観察）及び ASC 懸濁液<sup>3)</sup> とフィブリン糊を投与する単回皮下投与毒性試験（4 週間観察）が実施された。

ASC 懸濁液の単回筋肉内又は皮下投与時に、投与部位及び全身に ASC 懸濁液の毒性は認められなかった。

表 13 単回投与毒性試験

| 試験系                         | 投与経路 | 観察期間 | 用量<br>(cells/body)   | 主な所見  | 添付資料      |
|-----------------------------|------|------|--|---|-----------|
| 雌雄<br>ヌードマウス<br>(BALB/c-nu) | 筋肉内  | 4 週間 | 対照群：0<br>ASC 懸濁液群： $5.0 \times 10^5$ 、 $2.0 \times 10^7$               | 特筆すべき所見なし   | 4.2.3.1-1 |
| 雌雄<br>ヌードマウス<br>(BALB/c-nu) | 皮下   | 4 週間 | 対照群：0 <sup>*1</sup><br>ASC 懸濁液群： $1.0 \times 10^6$ 、 $4.0 \times 10^7$ | $\geq 1.0 \times 10^6$ ：投与部位の小結節（雌雄） <sup>*2</sup><br>$4.0 \times 10^7$ ：血中グルコース濃度低値（雌雄） <sup>*3</sup> 、CPK 高値（雌） <sup>*4</sup> | 4.2.3.1-2 |

\*1：DMEM 及びフィブリン糊。

\*2：対照群を含むすべての群で認められており、観察期間中に縮小傾向を示したこと、最終観察時点で投与部位においてヒト DNA が検出されなかったことから、ASC 懸濁液の毒性又は腫瘍化を示す所見ではないと判断された。

\*3：採血前の絶食時間に起因した変化である可能性があると申請者は説明している。

\*4：2 匹のみで認められ、関連する検査値への影響、病理組織学的変化を伴わなかったことから、麻酔処置に起因した又は採血手技に関連した溶血に起因した変化と考えられた。

### 5.2 反復投与毒性試験

表 14 に示す、ヌードマウスに ASC 懸濁液<sup>4)</sup> を投与する反復筋肉内投与毒性試験（4 回投与、26 週間観察）及び反復筋肉内投与毒性試験（2 週間隔 4 回投与、26 週間観察）が実施された。

ASC 懸濁液の筋肉内反復投与時に、投与部位及び全身に ASC 懸濁液に起因した影響は認められていないと判断された。

<sup>4)</sup> MCB から継代した細胞を DMEM に懸濁した被験物質（2.2.3 項参照）。

表 14 反復投与毒性試験

| 試験系                         | 投与経路 | 観察期間                                      | 用量<br>(cells/body)   | 主な所見   | 添付資料      |
|-----------------------------|------|---|--|--|-----------|
| 雌雄<br>ヌードマウス<br>(BALB/c-nu) | 筋肉内  | 8週間<br>(計4回) <sup>*1</sup><br>+<br>26週間観察 | 対照群: 0<br>ASC懸濁液群:<br>3.5×10 <sup>5</sup> 、3.5×<br>10 <sup>6</sup> | 死亡: 3.5×10 <sup>5</sup> (雄2/15例、雌4/15例)、<br>3.5×10 <sup>6</sup> (雄1/15例、雌1/15例) <sup>*2</sup><br><br>≥3.5×10 <sup>5</sup> : 平均血小板容積低値(雌)、<br>脾臓悪性リンパ腫(雄) <sup>*3</sup> 、糸球体腎<br>症・水腎症(雄) <sup>*4</sup><br><br>3.5×10 <sup>6</sup> : 眼球混濁(雌雄) <sup>*5</sup> 、糸球体腎<br>症・水腎症(雌) <sup>*4</sup> 、肺細気管支肺胞<br>上皮腺腫(雌) <sup>*3</sup> 、甲状腺C細胞過形成<br>(雄) <sup>*3</sup> | 4.2.3.2-1 |
| 雌雄<br>ヌードマウス<br>(BALB/c-nu) | 筋肉内  | 6週間<br>(2週間隔、<br>計4回)<br>+<br>26週間観察      | 対照群: 0<br>ASC懸濁液群:<br>1.0×10 <sup>6</sup> 、1.0×<br>10 <sup>7</sup> | 死亡: 1.0×10 <sup>6</sup> (雄3/13例、雌1/13例)、<br>1.0×10 <sup>7</sup> (雄1/13例、雌2/13例) <sup>*6</sup><br><br>≥1.0×10 <sup>6</sup> : 消瘦(雌雄)、投与部位浮腫<br>(雌雄)<br><br>1.0×10 <sup>7</sup> : 一般状態観察における眼球混<br>濁(雌) <sup>*5</sup> 、TG高値(雄)、水腎症(雌)<br><sup>*7</sup>  | 4.2.3.2-2 |

\*1: 初回投与後、2週(14日)時点、4週(28日)時点、8週(56日)時点の計4回投与した

\*2: 対照群の雄1/15例、雌2/15例においても死亡又は切迫と殺例が認められており、糸球体腎症・水腎症、心臓動脈炎、心房内血栓等が認められた。死亡又は切迫と殺例数に用量相関関係が認められていないこと、認められた病理組織学的所見は生存例でも認められていること、BALB/cマウス又はげっ歯類で自然発生する報告があり背景病変と考えられること(Pathobiol Aging Age Relat Dis 2014; 4: 24932等)、ASC懸濁液投与に関連した悪性腫瘍は認められていないこと等から、ASC懸濁液投与に関連した死亡ではないと判断された。

\*3: 腫瘍性及び増殖性病変として、脾臓リンパ腫、皮膚・腎臓・肝臓・副甲状腺・顎下/腸間膜リンパ節への転移、肺細気管支肺胞上皮腺腫及び甲状腺C細胞過形成について、それぞれ1例のみで認められた所見であり、用量相関関係がないこと、これらの組織にヒト細胞の分布は認められていないこと、並びにBALB/cマウス又はげっ歯類での発生報告(J Toxicol Pathol 2016; 29:201-6等)があることから、ASC懸濁液投与に関連しない自然発生性の所見であると判断された。

\*4: ASC懸濁液群の雌雄各1例及び対照群の1例に認められた。また、ASC懸濁液群の死亡個体2例に認められた。対照群と比較しASC懸濁液群では重篤度が高かったものの、腎臓への本品の分布は認められておらず本品の分布に起因した所見ではないこと、発現例数が少なく用量相関関係に乏しいこと、及びげっ歯類で自然発生することが知られている(Pathobiol Aging Age Relat Dis 2014; 4: 24932等)ことから、自然発生性の所見と判断された。

\*5: 眼球混濁は、一般状態観察において雌1例で、眼科学的検査において雄1例で認められた。雌雄各1例で散発的に認められたことから、ASC懸濁液及びASC懸濁液中に不純物として残留したDMSOに起因した所見ではないと判断された。

\*6: 対照群の雄1/13例、雌3/13例においても死亡又は切迫と殺例が認められており、自然発生と考えられる水腎症のほか、体重減少、腹水等が認められた。死亡に関連した病理組織学的変化を伴っておらず、ASC懸濁液投与に関連した死亡はないと判断された。

\*7: 腎臓へのASCの分布は認められていないこと、げっ歯類で自然発生することが知られている(Pathobiol Aging Age Relat Dis 2014; 4: 24932等)ことから、自然発生性の所見と判断された。

### 5.3 造腫瘍性試験

ASC懸濁液<sup>4)</sup>及び過継代したASC懸濁液(■継代)を用いた軟寒天コロニー形成試験及びヌードマウスを用いた造腫瘍性試験、並びに本品又は過継代したASC懸濁液を用いた核型解析試験が実施された。

#### 5.3.1 軟寒天コロニー形成試験(添付資料: 4.2.3.4-1~4.2.3.4-6)

ASC懸濁液<sup>4)</sup>及び過継代したASC懸濁液(■継代)を用いた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。

### 5.3.2 遺伝的安定性試験

MCB から継代及び過継代した ASC 懸濁液を用いた G バンド核型解析試験が実施され、染色体数及び染色体構造異常は認められなかった (2.1.3 項参照)。

### 5.3.3 *in vivo* 造腫瘍性試験

表 15 に示す、ヌードマウスを用いた ASC 懸濁液<sup>4)</sup> 及び過継代した ASC 懸濁液 (継代) を単回皮下投与する造腫瘍性試験が実施され、ASC 懸濁液の造腫瘍性は認められなかった。

表 15 造腫瘍性試験

| 試験系                 | 概要・結果  | 添付資料                   |
|---------------------|--|------------------------|
| 雌ヌードマウス (BALB/c-nu) | <p>ASC 懸濁液 (継代) 及び過継代した ASC 懸濁液 (継代) が用いられた。7~8 週齢のヌードマウスの腹側部皮下に ASC 懸濁液 <math>1.0 \times 10^7</math> cells/body を投与し、投与 16 週後に剖検された。陽性対照として HeLa S3 細胞を投与した個体は、投与 4 週後に剖検された。一般状態観察、皮下結節の測定、肉眼病理観察及び病理組織学的検査が実施された。</p> <p>ASC 懸濁液 (継代、継代) 群の全例で投与後に皮下結節が認められたが、結節の体積は経時的に縮小して消失した。ASC 懸濁液 (継代) 群の 1 例のみで 122 日時点まで結節が継続して観察されたが、結節の増大は認められず、増殖性の変化はないと判断された。</p> <p>HeLa S3 細胞群の全例で投与部位の皮下結節及び皮下結節の経時的増大が認められ、腫瘍の形成と判断された。</p> | 4.2.3.4-7 ~ 4.2.3.4-12 |

## 5.4 その他の試験

その他の試験として、皮膚刺激性試験が実施された。

### 5.4.1 皮膚刺激性試験

表 16 に示す、ウサギを用いた本品及びフィブリンゲルシートの皮膚刺激性試験が実施され、皮膚刺激性は認められなかった。

表 16 皮膚刺激性試験

| 試験系        | 概要・結果   | 添付資料      |
|------------|---|-----------|
| 雄ウサギ (NZW) | <p>本品又は対照群としてフィブリンゲルシートの皮膚刺激性を Draize 法で評価した。表皮に擦傷を行った有傷皮膚又は健常皮膚に本品又はフィブリンハイドロゲルシートを 24 時間貼付し、貼付後 24 時間及び 72 時間時点の皮膚反応を評価したところ、本品及びフィブリンゲルシートに皮膚刺激性は認められなかった。</p> | 4.2.3.6-1 |

## 5.5 副成分の安全性評価

本品の副成分は、支持体であるフィブリンゲル並びに保存液である 5%HSA 及び DMSO である。臨床投与量における本品中の含有量又は保存液については移植操作時の洗浄後の残留量を踏まえた各副成分の安全性評価が実施され、フィブリンゲル及び 5%HSA については、公表文献情報等から、本品の臨床使用において安全性上の懸念は小さいと申請者は説明している。DMSO の安全性について、申請者は以下のように説明している。

### 5.5.1 DMSOの安全性評価

本品の洗浄操作後のDMSOの残留量は、洗浄操作を5秒としたときの残留量の実測値から最大で2.3%であり、最大残留量は1枚あたり約50.6mgと推定される。臨床試験において、1回あたり16枚を超える貼付の経験はないが(6.R.5.1参照)、本品の最大貼付枚数を1回あたり24枚とした場合、24枚あたりの推定残留量約1,214.4mgに基づく本品貼付時のDMSOの推定全身曝露量(体重あたりの量)は、成人で20.2mg/kg(体重60kgとして)、小児で404.8mg/kg以下(体重3kg以上として)である。

#### 5.5.1.1 皮膚毒性について

DMSOの皮膚局所毒性について、ウサギ26週間、イヌ26週間、サル18カ月間反復経皮投与毒性試験(OECD SIDS, 2008、Toxicology 1975; 3: 143-69、J Clin Pharmacol J New Drugs 1968; 8: 315-21 及び Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 606-12)において、DMSOを投与した皮膚に鱗屑、紅斑、浮腫等の刺激性が報告されている。これらの所見は一過性であり皮膚刺激性は弱いと考えられ、本品使用にあたり安全性上の懸念とはならないと申請者は説明している。

ヒトでの疫学調査報告において、90日間の経皮投与であるが、80%DMSO(1,000mg/kg/day)で紅斑、落屑等の皮膚刺激性が認められ、休薬後に回復したとの報告がある(Ann N Y Acad Sci 1975; 243: 497-506)。また、本品を12週間貼付する臨床試験では皮膚局所で重篤な有害事象は認められていない(6.1.1項参照)。

以上から、本品貼付時に皮膚局所でDMSOに起因した重篤な皮膚毒性が発現する可能性は低く、DMSOの皮膚刺激性について情報提供を行う必要はないと考える。

#### 5.5.1.2 全身毒性について

DMSO全身曝露の影響について、サル18カ月間、イヌ26週間、ウサギ26週間及びブタ58週間までのDMSOの反復経皮投与毒性試験成績に関する公表文献報告があり、水晶体への影響が報告されている。動物種ごとの水晶体への影響の発現状況及び用量は、以下のとおりである。

- サル(18カ月間)では水晶体への影響が認められておらず、無毒性量8,910mg/kg/dayが報告されている(OECD SIDS, 2008、Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 606-12)。
- イヌ(26週間)では1,100mg/kg/day~6,600mg/kg/day投与時に眼への影響は認められていない(OECD SIDS, 2008、J Clin Pharmacol J New Drugs 1968; 8:315-21)。
- ウサギ(26週間)では検討されたすべての群(投与量1,650mg/kg/day以上)において、水晶体の屈折率の変化が報告されている(OECD SIDS, 2008、Toxicology 1975; 3: 143-69)。当該文献において、ブタでは1,650mg/kg/day投与時に水晶体への影響は認められておらず、2,970mg/kg/day以上の投与時に水晶体核の屈折率の変化が認められていると考える。

サルにおける無毒性量は、本品1回貼付あたりのDMSO曝露量と比較して十分な安全域がある。

ウサギ及びブタで水晶体への影響が認められているが、これらの試験ではDMSOが1週間に5回以上の頻度で経皮投与されている。本品の貼付頻度は週1回であり、DMSOの血中半減期11~14時間を考慮するとDMSOの血中曝露量が蓄積する可能性は低い。したがって、当該試験の用量での血中DMSO濃度及び試験期間中の総DMSO投与量は、本品の用法・用量でのDMSOの血中DMSO濃度及び総曝露量を大きく上回る可能性が高い。

さらに、DMSO 投与時の水晶体への影響は種差が想定され、ヒトでの疫学調査報告において、1,000 mg/kg/day で 90 日間経皮投与時に眼科学的な影響は認められていない旨が報告されており、投与液量等が不明であるが 7.5～66% DMSO を最長 15 カ月間点眼投与時に眼科学的な影響は認められていない旨の報告もある (OECD SIDS, 2008、Ann N Y Acad Sci 1975; 243: 497-506、Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 392-401)。また、本品を 12 週間貼付する臨床試験では眼で有害事象は認められていない (6.1.1 項参照)。

以上から、本品の臨床使用にあたり眼毒性が生じる懸念は低いと考える。

### 5.5.1.3 がん原性について

DMSO は遺伝毒性を有しないと考えられており (OECD SIDS, 2008 等)、また、マウスを用いた皮膚二段階発がん性試験において腫瘍の発生や誘発は認められていない旨が報告されている (J Natl Cancer Inst 1986; 77: 983-7、J Toxicol Environ Health 1977; 2: 539-46)。

DMSO をマウスの膀胱内に投与した二段階発がん性試験 (日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8) において、膀胱癌の発生率の増加が報告されており、プロモーション作用が示唆されているが、マウスの膀胱内に投与した二段階発がん性試験は高濃度の DMSO を膀胱内に投与して曝露したものであり、本品とは投与経路及び投与局所での動態が異なると考えられるため、当該試験成績を本品に外挿することは限界があると考えられる。

さらに、本品の臨床試験において、本品貼付に関連した SCC を含む皮膚腫瘍の増加又は増悪は認められていない (6.1.1 項参照)。

以上から、本品の対象患者では SCC を発症するリスクが高いこと (1.2 項参照) を踏まえても、DMSO のプロモーション作用により本品貼付時に皮膚で SCC を発症する又は増悪する可能性はないと考える。

### 5.5.1.4 生殖発生毒性

ラットを用いた DMSO の経口投与での簡易生殖発生毒性試験において、最高投与量 (1,000 mg/kg/day) まで受胎能及び F1 出生児、母動物の機能への影響が認められていない旨の報告がある (OECD SIDS, 2008)。

胚・胎児発生に対する影響について、ラットを用いた DMSO の経口投与での胚・胎児発生毒性試験では、5,000 mg/kg/day 以上の用量で投与した場合に催奇形性が認められた一方で、1,000 mg/kg/day 経口投与時に胚・胎児への影響が認められなかった旨、及びウサギを用いた経口投与での胚・胎児発生毒性試験では DMSO の 1,000 mg/kg/day までの投与で催奇形性は認められなかった旨の報告がある (Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 110-25、OECD SIDS, 2008)。

以上から、経口投与時の胚・胎児発生に対する DMSO の無毒性量は、ラット及びウサギで 1,000 mg/kg であると考えられる。投与経路は異なるものの、成人で本品 1 回投与時の DMSO 曝露量と無毒性量 1,000 mg/kg とを比較すると約 49.5 倍、体表面積換算した場合でも約 8～16 倍で、一定の安全域が想定されることから、本品の用法・用量でヒトに生殖発生毒性が生じる可能性は低いと考える。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品中の DMSO に起因した眼毒性及び SCC の増悪の懸念が否定できず、本品の安全性については臨床試験成績に基づくベネフィット・リスクバランスを踏まえた議論が必要と考える。その上で、本品の臨床使用にあたっては、適切な使用枚数を設定の上、十

分な注意喚起が必要と考える。

### 5.R.1 本品の一般毒性、造腫瘍性及びがん原性について

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び *in vivo* 造腫瘍性試験はシート化された本品ではなく ASC 懸濁液を用いて実施された。申請者は、ASC 懸濁液は本品と形状が異なるものの、以下の点から、ASC 懸濁液を用いた試験成績から、本品の安全性が説明可能であると説明している。

- ASC 懸濁液中の ASC は、XXXXXXXXXX工程を除き本品と同一の工程を経て製造されており、品質特性に差が認められていないこと (2.2.3 項参照)。
- ASC 懸濁液と比較して、XXXXXXXXXXした本品の COL7 分泌量は約 6.8 倍多く (3.1 項参照)、また、HGF 分泌量は約 3.0 倍多いとの結果も得られているが、ヌードマウスを用いた ASC 懸濁液の反復投与毒性試験及び造腫瘍性試験の投与細胞数  $1.0 \times 10^7$  cells/body (ヌードマウス体重 20 g として  $5.0 \times 10^8$  cells/kg) と、本品 1 回 24 枚貼付時の投与細胞数  $3.6 \times 10^6$  cells/body (体重 60 kg として  $6.0 \times 10^5$  cells/kg) を体重当たりの投与量で比較すると、ヌードマウスに ASC 懸濁液を投与した試験において COL7 及び HGF に起因した影響を十分に評価できていたと考えること。

本品の薬理作用として本品中の ASC から分泌される成長因子、細胞外マトリックスタンパク質等による細胞増殖促進作用、血管新生促進作用等が示されている (3.R 項参照)。申請者は、以下の点を踏まえ、本品の臨床使用にあたり、これらの液性因子によるがん原性の懸念を示す情報は認められていないと説明している。

- 上記のとおり ASC 懸濁液を用いた一般毒性試験及び造腫瘍性試験において、本品中の ASC から分泌される成長因子等に起因した影響は十分評価できており、ヌードマウスに ASC 懸濁液を 8 週間投与し投与後 26 週まで評価した条件下では、増殖性病変や腫瘍性病変の本品投与に起因した増加は認められていないこと (5.2 項参照)。
- 本品の臨床試験において、12 週間までの観察期間では、本品貼付に関連した SCC の増加又は増悪及びその他の腫瘍は認められていないこと (6.1.1 項参照)。
- 成長因子のうち HGF について、がん化との関連及び細胞遊走性刺激等が知られており、HGF 過剰発現トランスジェニックマウスで横紋筋肉腫、肝細胞がん等が認められたとの報告 (Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:701-6、Nat Med 2002; 8: 1276-80) がある。しかしながら、トランスジェニックマウスの血清中 HGF 濃度 16.4 ng/mL (Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:5866-71) と比較して、本品貼付による HGF 産生量 (1 枚あたり約 25 ng) から推定される血中移行量は低値であり、本品貼付条件下で生体内の細胞ががん化する可能性は低いと考えられること。

機構は、本品中の ASC に起因した安全性評価についての申請者の説明を了承したが、本品の対象患者では SCC を発症するリスクが高いことも踏まえ、本品貼付時の成長因子等の液性因子によるがん原性リスクについては、臨床項において、臨床試験成績も踏まえて引き続き議論する。(6.R.2.4 項参照)。

なお、本品中の副成分に起因した安全性については、5.R.2 項で議論する。

### 5.R.2 副成分 DMSO に起因する本品の安全性について

- 眼毒性について

機構は、DMSO を投与した動物において水晶体への影響が認められた旨の公表文献情報があることについて、以下のように考える。

申請者の提示したサルにおける無毒性量 (8,910 mg/kg/day) は、本品 1 回貼付あたりの DMSO 曝露量と比較して、成人で約 440 倍、小児で約 22 倍 (体重 3 kg の小児に 24 枚貼付時) 以上であり、小児への貼付枚数を成人の半量と仮定したときの DMSO 曝露量と比較しても 44 倍 (体重 3 kg の小児に 12 枚貼付時の DMSO 曝露量 404.8 mg/kg) 以上であり、十分な安全域があること、及び現在までにヒトにおける疫学調査に関する公表文献で DMSO に起因した眼毒性があることを明確に示した報告はない旨の説明を理解した。しかしながら、以下の点を踏まえると、申請者の説明に基づき、本品貼付時に DMSO に起因した眼毒性が生じるリスクがないと判断することには限界があると考ええる。

- ▶ 申請者はイヌ及びブタで眼毒性の認められない無毒性量が得られていると説明している。しかしながら、提示された文献において、イヌでは 1,100 mg/kg/day 経口又は経皮投与時、ブタでは 1,650 mg/kg/day 経皮投与時に水晶体屈折率変化が報告されており (OECD SIDS, 2008、J Pharmacol Exp Ther 1969; 170: 364-70、Toxicology 1975; 3: 143-69)、無毒性量が得られていないと考えること。
- ▶ 申請者は動物における水晶体への影響は 1 週間に 5 回以上の頻回投与又は総投与量に起因した所見であり、週 1 回の投与であれば懸念がないと説明している。しかしながら、1 回投与量を比較すると、イヌ、ブタ及びウサギにおいて水晶体への影響が認められた DMSO の投与量と、小児における本品 1 回投与あたりの DMSO 曝露量 (小児の最低体重 3 kg として 24 枚貼付時の DMSO 曝露量 404.8 mg/kg) との比が 2.7~4.1 倍であり、小児への貼付枚数を成人の半量と仮定したときの DMSO 曝露量 (小児の最低体重 3 kg として 12 枚貼付時の DMSO 曝露量 202.4 mg/kg) との比でも 5.4~8.2 倍となることから、本品 1 回投与あたりの DMSO 曝露量において水晶体への影響が認められる可能性が否定できないこと。
- ▶ 公表文献で報告された所見の発現状況から、DMSO 投与時の水晶体への影響は投与期間に応じた発現及び程度の重篤化が懸念されるが、本品は貼付箇所又は潰瘍を変えて長期間使用される可能性があること。
- ▶ 本品の開発において DMSO を含有する被験物質を用いた非臨床安全性試験は実施されておらず、本品の非臨床安全性試験成績から安全性を説明できないこと。また、本品の臨床試験の貼付期間は 12 週間であり最終貼付 52 週間までの安全性評価はなされているものの、12 週間を超えて長期間使用した場合の安全性情報は得られていないこと。

したがって、非臨床における眼毒性の報告がある旨については添付文書における情報提供の上、臨床試験の期間を超える長期使用時の本品の安全性については、本品の対象患者におけるベネフィット・リスクを踏まえた議論が必要と考える (6.R.2.5 項参照)。

#### • 発がんプロモーション作用について

機構は、提示された情報からは DMSO の発がんプロモーション作用は否定できないこと及び本品の対象患者では SCC を発症するリスクが高いことを踏まえると、DMSO のマウスを用いた二段階発がん性試験で膀胱癌の増加が認められた報告がある旨を添付文書等で情報提供する必要があると考える。なお、本品貼付時の SCC の発症及び増悪のリスクについては、臨床項において、臨床試験成績も踏まえて引き続き議論する。(6.R.2.4 項参照)

- 生殖発生毒性について

機構は、本品貼付時の DMSO に起因した生殖発生毒性のリスクが小さいとの申請者の説明を了承した。

## 6. 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 17 に示す国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧（評価資料）

| 相    | 試験名<br>(識別番号)             | 対象患者                                | 登録<br>例数 | 用法・用量の概略   | 評価<br>項目   |
|------|---------------------------|-------------------------------------|----------|--|------------|
| I/II | EB-01<br>(UMIN000028366)  | 栄養障害型 EB 患者                         | 6        | 皮膚潰瘍と潰瘍境界部をその周辺を含め十分覆うように、必要な枚数（10 枚以内）を週 1 回の頻度で 4 回連続して患部に貼付。皮膚潰瘍部の表皮化（完全閉鎖）を認め、更なる貼付不要と治験担当医師が判断するまで、最大 8 回貼付可能。                                    | 有効性<br>安全性 |
| III  | EB-02<br>(jRCT2033210128) | EB 患者 [栄養障害型、接合部型、単純型（重症汎発型に限る）] *1 | 6        | 皮膚潰瘍とその周辺を含め十分に覆うように、原則週 1 回、1 回あたり 16 枚以内、最大 12 回貼付。ただし、貼付開始から 3 回（3 週）貼付を繰り返しても顕著な潰瘍面積の縮小が認められない場合*2、週 2 回の貼付を可能とし、12 週で最大計 21 回（1 回×3 週+2 回×9 週）貼付。 | 有効性<br>安全性 |

\*1：実際に組み入れられた患者は、栄養障害型 6 例のみであった。

\*2：貼付領域内の皮膚潰瘍面積が治療開始時点の皮膚潰瘍面積と比べ、2 回以上明らかに拡大した場合、又は 3 回とも 25%以下の縮小率に留まっていると治験担当医師が判断した場合。

### 6.1 評価資料

#### 6.1.1 国内臨床試験

##### 6.1.1.1 第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：ISN001-EB-01 試験＜2017 年 5 月～2018 年 12 月＞）

6 歳以上の日本人栄養障害型 EB 患者（目標症例数：5 例）を対象に、本品の安全性及び有効性評価を目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 18 のとおりであった。

表 18 主な選択・除外基準

|             |  |
|-------------|--|
| <p>選択基準</p> | <p>以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫染色検査により栄養障害型 EB と確定診断された患者。</li> <li>• 同意取得時の年齢が 6 歳以上 70 歳以下の患者。</li> <li>• 観察開始日及び治療開始日において、以下の基準を満たす栄養障害型 EB による皮膚潰瘍を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 治療前観察期間において、継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域を有する。本品貼付病変領域は以下の条件を満たす。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 選択可能な領域・部位（ただし、首より上部、手首を除く手掌・手背、くるぶしより下部の足底・足背は除く） <ul style="list-style-type: none"> <li>• 体幹：胸部、腹部、背部、臀部</li> <li>• 上肢：上腕、前腕</li> <li>• 下肢：大腿、下腿</li> </ul> </li> <li>2) 皮膚潰瘍面積の測定に適した平坦な部位にある。</li> </ol> </li> <li>➢ 病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10～250 cm<sup>2</sup>。病変領域が複数ある場合は、少なくとも各病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10 cm<sup>2</sup> 以上であり、かつ全体を本品 10 枚以内で覆うことが可能。</li> <li>➢ 観察開始日に対する治療開始日時点において、病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計の変化率が±50%以内。</li> <li>➢ 病変領域内の皮膚潰瘍に感染に起因すると思われる臨床的徴候を認めず、肉眼的に判断しても壊死像が認められない。</li> </ul> </li> </ul>   |
| <p>除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下の既往がある患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ SCC、重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）、局所投与医薬品に対する皮膚過敏症、異種タンパク質（ウシ・ブタ由来タンパク質）やフィブリンゲルに対するアレルギー、ペニシリン・ストレプトマイシン・アムホテリシン B に対するアレルギー</li> </ul> </li> <li>• 観察開始日前 4 週間（28 日）以内に以下の治療を受けた患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 副腎皮質ステロイド 0.5 mg<sup>*1</sup>/kg/日以上を 2 週間投与された 18 歳未満の患者</li> <li>➢ 副腎皮質ステロイド 20 mg<sup>*1</sup>/日以上を 2 週間投与された 18 歳以上の患者</li> <li>➢ 副腎皮質ステロイドの局所投与治療を受けた患者。ただし、本品貼付予定領域以外はこの限りでない。</li> <li>➢ 生物学的製剤（ワクチン製剤を除く）や細胞治療（再生医療等製品及びそれに準ずる治療を指す）を受けた患者</li> <li>➢ 放射線療法や免疫抑制剤による治療を受けた患者</li> </ul> </li> <li>• 観察開始日の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血清尿素窒素値又は血清クレアチニン値が基準値上限の 2 倍超</li> <li>➢ 血清 AST、ALT、ALP、総ビリルビン又は総蛋白値が基準値上限の 2 倍超</li> <li>➢ 血中アルブミン値が 2.0 g/dL 未満</li> <li>➢ 血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 未満</li> </ul> </li> <li>• 本品貼付予定領域に対し皮膚感染症治療のため抗菌剤投与が必要な患者。</li> <li>• 治療開始日において、本品貼付予定領域と本品非貼付部位にまたがる皮膚潰瘍を有する患者。</li> </ul> |

\*1：プレドニゾロン換算

EB-01 試験は、治療前観察期間（本品貼付開始前 4 週間）、治療期間（本品貼付開始後 3 週間、最大 7 週間）、後観察期間（治療期間後 5 週間）及び追跡観察期間（後観察期間後 20 週間）から構成された。

用法及び用量又は使用方法は、本品を週 1 回の頻度で 1 回あたり 10 枚以内を 4 回連続して病変領域に貼付することとされた。貼付 4 回目で表皮形成が認められなかった領域が存在する場合は、表皮形成が認められるまで最大 8 回まで貼付が可能とされた。複数の領域に貼付された場合、すべての本品貼付領域で表皮化（完全閉鎖）に至るまで、表皮化（完全閉鎖）を認めた領域も含めて、継続して貼付することとされた。

EB-01 試験に登録された 6 例全例に本品が貼付され、安全性解析対象集団とされた。本品貼付開始後に除外基準に該当していることが判明し有効性解析対象から除外された 2 例（XXXXXXXXXX：観察開始日の ALB 値 1.8 g/dL が除外基準の血中 ALB 値 2.0 g/dL 未満に該当、XXXXXXXXXX：観察開始日の Hb 値

4.8 g/dL が除外基準の血中 Hb 値 6.0 g/dL 未満に該当) を除く 4 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

EB-01 試験に参加した患者の背景及び治療対象となった皮膚潰瘍の状況は、表 19 のとおりであった。

表 19 患者背景及び治療対象となった皮膚潰瘍の状況 (EB-01 試験、安全性解析対象集団)

| 患者番号     | 年齢 (歳) | 性別 | 診断            | 潰瘍部位 | ベースライン*1 の潰瘍面積 (cm <sup>2</sup> ) |
|----------|--------|----|---------------|------|-----------------------------------|
| ██████*2 | 1      | 女  | RDEB、中等症汎発型*3 | 背部   | 102.375                           |
| ██████   | 2      | 女  | RDEB、中等症汎発型*3 | 背部   | 22.625                            |
| ██████   | 4      | 女  | RDEB、中等症汎発型*3 | 背部   | 15.875                            |
| ██████   | █      | 男  | RDEB、中等症汎発型*3 | 背部   | 62.875                            |
| ██████   | 1      | 男  | RDEB、中等症汎発型*3 | 背部   | 40.000                            |
| ██████*2 | █      | 男  | RDEB、重症汎発型*4  | 胸腹部  | 28.750                            |

\*1: ベースラインは治療開始日の本品貼付直前において選択基準を満たす本品貼付領域の潰瘍面積とされた。

\*2: 有効性解析対象から除外された。

\*3: 重症汎発型より症状が軽く、Ⅶ型コラーゲンの発現は減弱しているが確認される。

\*4: 症状が重症で、Ⅶ型コラーゲンの発現がない。

主要評価項目は、FAS における本品最終貼付 5 週間におけるベースライン (治療開始日の本品貼付直前の皮膚潰瘍面積) からの皮膚潰瘍面積の変化率とされた。

主要評価項目の有効性達成基準は、事前に以下のように規定された。

- 1) 観察開始日に対する治療開始日の皮膚潰瘍面積の変化率が  $\pm 33\%$  未満の部位については、最終貼付 5 週後の皮膚潰瘍面積が治療開始日の皮膚潰瘍面積と比較し 50% 以上縮小すること。
- 2) 観察開始日に対する治療開始日の皮膚潰瘍面積の変化率が  $\pm 33 \sim \pm 50\%$  の部位については、最終貼付 5 週後の皮膚潰瘍面積が治療開始日の皮膚潰瘍面積と比較し、観察開始日に対する治療開始日の皮膚潰瘍面積の変化率の 1.5 倍以上 (49.5~75%) 縮小すること。

主要評価項目の結果は表 20 のとおりであり、主要評価項目の有効性達成基準を満たした患者は 4 例中 2 例 (██████、██████) であった。

表 20 最終貼付 5 週間におけるベースラインからの皮膚潰瘍面積の変化率 (EB-01 試験、FAS)

| 患者番号     | ベースライン                  | 最終貼付 5 週間後             | 変化率 (%)                    | 基準達成の有無*1 |
|----------|-------------------------|------------------------|----------------------------|-----------|
| ██████   | 22.625                  | 5.875                  | -74.033                    | 有         |
| ██████   | 15.875                  | 5.375                  | -66.142                    | 有         |
| ██████   | 62.875                  | 49.000                 | -22.068                    | 無         |
| ██████   | 40.000                  | 35.500                 | -11.250                    | 無         |
| 平均値±標準偏差 | 35.344±20.980           | 23.938±21.853          | -43.373±31.328             |           |
| 中央値 (範囲) | 31.313 (15.875, 62.875) | 20.688 (5.375, 49.000) | -44.105 (-74.033, -11.250) |           |

\*1: いずれの患者も観察開始日に対する治療開始日の皮膚潰瘍面積の変化率が  $\pm 33\%$  未満であり、有効性達成基準 1) に基づいて判定された。

患者ごとの皮膚潰瘍面積の推移は、表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 患者ごとの本品貼付開始前及び貼付開始後の皮膚潰瘍面積の推移 (EB-01 試験、安全性解析対象集団)

| 患者番号 | ベースライン  | 本品貼付開始後 |         |         |         |         |         |         | 1 回あたりの貼付枚数 (回数) | 合計枚数 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------------|------|
|      |         | 1 週     | 2 週     | 3 週     | 4 週     | 5 週     | 6 週     | 7 週     |                  |      |
| T*1  | 102.375 | 104.500 | 83.250  | 102.125 | 111.875 | NA      | NA      | NA      | 9 枚 (5 回)        | 45 枚 |
|      | —       | 2.076   | -18.681 | -0.244  | 9.280   | NA      | NA      | NA      |                  |      |
| T    | 22.625  | 11.375  | 9.250   | 8.625   | 9.625   | 8.875   | 10.000  | 5.875   | 4 枚 (8 回)        | 32 枚 |
|      | —       | -49.724 | -59.116 | -61.878 | -57.459 | -60.773 | -55.801 | -74.033 |                  |      |
| T    | 15.875  | 9.125   | 6.000   | 19.750  | 9.125   | 10.500  | 11.750  | 3.875   | 7 枚 (8 回)        | 56 枚 |
|      | —       | -42.520 | -62.205 | 24.409  | -42.520 | -33.858 | -25.984 | -75.591 |                  |      |
| T    | 62.875  | 39.375  | 37.375  | 51.250  | 59.625  | 58.375  | 46.000  | 50.375  | 10 枚 (8 回)       | 80 枚 |
|      | —       | -37.376 | -40.557 | -18.489 | -5.169  | -7.157  | -26.839 | -19.881 |                  |      |
| T    | 40.000  | 25.375  | 23.000  | 24.500  | 21.125  | 7.875   | 26.375  | 32.750  | 9 枚 (8 回)        | 72 枚 |
|      | —       | -36.563 | -42.500 | -38.750 | -47.188 | -80.313 | -34.063 | -18.125 |                  |      |
| T*1  | 28.750  | 23.500  | 14.375  | 27.625  | 13.750  | 27.500  | 25.125  | 13.375  | 4 枚 (8 回)        | 32 枚 |
|      | —       | -18.261 | -50.000 | -3.913  | -52.174 | -4.348  | -12.609 | -53.478 |                  |      |

NA：欠測

上段：潰瘍面積 (cm<sup>2</sup>)、下段：ベースラインの潰瘍面積からの変化 (%)

\*1：有効性解析対象から除外された。

表 22 患者ごとの本品最終貼付後の皮膚潰瘍面積の推移 (EB-01 試験、安全性解析対象集団)

| 患者番号 | 1 週     | 3 週     | 5 週*2   | 8 週     | 12 週    | 16 週    | 20 週    | 24 週    |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| T*1  | 87.500  | 97.000  | 101.500 | 110.000 | 85.500  | 71.250  | 67.000  | 82.500  |
|      | -14.530 | -5.250  | -0.855  | 7.448   | -16.484 | -30.403 | -34.554 | -19.414 |
| T    | NA      | NA      | 5.875   | 10.375  | 23.125  | 10.125  | 13.250  | 10.125  |
|      | NA      | NA      | -74.033 | -54.144 | 2.210   | -55.249 | -41.436 | -55.249 |
| T    | 5.250   | 6.125   | 5.375   | 3.250   | 4.625   | 4.625   | 0.500   | 4.250   |
|      | -66.929 | -61.417 | -66.142 | -79.528 | -70.866 | -70.866 | -96.850 | -73.228 |
| T    | 47.000  | 47.250  | 49.000  | 48.125  | 44.625  | 36.000  | 28.500  | 22.625  |
|      | -25.249 | -24.851 | -22.068 | -23.459 | -29.026 | -42.744 | -54.672 | -64.016 |
| T    | 10.500  | 32.750  | 35.500  | 19.250  | 36.375  | 32.125  | 24.500  | 22.875  |
|      | -73.750 | -18.125 | -11.250 | -51.875 | -9.063  | -19.688 | -38.750 | -42.813 |
| T*1  | 21.875  | 25.000  | 16.375  | 18.750  | 31.375  | 11.375  | 30.125  | 24.750  |
|      | -23.913 | -13.043 | -43.043 | -34.783 | 9.130   | -60.435 | 4.783   | -13.913 |

NA：欠測

上段：潰瘍面積 (cm<sup>2</sup>)、下段：ベースラインの潰瘍面積からの変化 (%)

\*1：有効性解析対象から除外された。

\*2：主要評価項目の評価時点。

安全性について、有害事象は 6 例全例に認められた。各患者に認められた有害事象は表 23 のとおりであり、いずれの事象も本品との因果関係が否定された。本品貼付開始後では、有害事象は 83.3% (5/6 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 2 例であった。

死亡又は貼付中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (過小食) に認められ、重症度は高度であったが、補液により回復した。

表 23 各患者に認められた有害事象（EB-01 試験、安全性解析対象集団）

| 患者番号 | 有害事象（発現時期）                |
|------|---------------------------|
| ■    | 上咽頭炎（最終貼付後）、過剰肉芽組織（最終貼付後） |
| ■    | リンパ節炎（治療開始前）、上咽頭炎（貼付後）    |
| ■    | 上咽頭炎 2 件（治療開始前）           |
| ■    | 皮膚感染（貼付後）、汗疹（最終貼付後）       |
| ■    | 下痢 2 件（治療開始前、最終貼付後）       |
| ■    | 過小食（最終貼付後）、口腔咽頭痛（最終貼付後）   |

MedDRA Ver.21.1

#### 6.1.1.2 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：ISN001-EB-02 試験＜2021 年 6 月～2025 年 3 月＞）

日本人 EB 患者〔栄養障害型、接合部型、単純型（重症汎発型に限る）〕（目標症例数：6 例<sup>5)</sup>）を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 24 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 目標症例数を 6 例としたとき、主要評価項目である治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する最終貼付から 1～5 週後（評価期間 1）の潰瘍面積平均変化率（%）の期待値について、EB-01 試験の FAS の 4 例での結果（平均値±標準偏差）は $-55.4 \pm 28.38\%$ であったことから、期待値を $-55.4$ 、想定する標準偏差を 28.38 と仮定し、有意水準両側 5%での 1 標本 t 検定による検出力は 96.4%となる。

表 24 主な選択・除外基準

|             |   |
|-------------|---|
| <p>選択基準</p> | <p>以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 厚生労働省の指定難病診断基準により診断された栄養障害型 EB、接合部型 EB 又は単純型 EB（重症汎発型に限る）患者。</li> <li>• 同意取得時の年齢が 1 歳以上 70 歳以下の患者。</li> <li>• 観察開始日及び治療開始日において、以下の基準を満たす EB による皮膚潰瘍を有する患者。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 治療前観察期間において、継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域を有する。本品貼付病変領域は以下の条件を満たす。                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 選択可能な領域・部位（ただし、首より上部、手首を除く手掌・手背、くるぶしより下部の足底・足背は除く）                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 体幹：胸部、腹部、背部、臀部</li> <li>• 上肢：上腕、前腕</li> <li>• 下肢：大腿、下腿</li> </ul> </li> <li>2) 病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10～250 cm<sup>2</sup>。病変領域の選定は 2 カ所までとし、病変領域を潰瘍周囲の癒痕領域を含めて本品 16 枚以内で覆うことが可能なこと。</li> <li>3) 可動部は避け、皮膚潰瘍面積測定に適した平坦な部位を選択すること。</li> <li>4) 湾曲している部位に存在する潰瘍を選択する際には、湾曲面を円柱面と想定した中心軸から潰瘍境界の両端までの中心角度が 120 度を上回る可能性がある潰瘍は原則選択しないこと。</li> <li>5) 観察開始日に対する観察開始 2 週間後及び観察開始 4 週間後の治療開始日時点での本品貼付予定領域において、皮膚潰瘍面積の合計の変化率がいずれの時点でも±20%以下。</li> <li>6) 本品貼付予定領域に細菌等の感染に起因する臨床的徴候を認めず、肉眼的に判断しても壊死像が認められない。</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>   |
| <p>除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下の既往がある患者。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）、局所投与医薬品に対する皮膚過敏症、異種蛋白質（ウシ・ブタ由来蛋白質）やフィブリンハイドロゲルに対するアレルギー、ペニシリン・ストレプトマイシン・アムホテリシン B に対するアレルギー</li> </ul> </li> <li>• 観察開始日前 4 週間以内に以下の治療を受けた患者。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 副腎皮質ステロイド 0.5 mg<sup>*1</sup>/kg/日以上を 2 週間投与された 18 歳未満の患者</li> <li>➢ 副腎皮質ステロイド 20 mg<sup>*1</sup>/日以上を 2 週間投与された 18 歳以上の患者</li> <li>➢ 副腎皮質ステロイドの局所投与治療を受けた患者。ただし、本品貼付（予定）領域以外はこの限りでない。</li> <li>➢ 生物学的製剤（ワクチン製剤を除く）の治療を受けた患者</li> <li>➢ 放射線療法や免疫抑制剤による治療を受けた患者</li> </ul> </li> <li>• 観察開始日の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血清尿素窒素値又は血清クレアチニン値が基準値上限の 2 倍超</li> <li>➢ 血清 AST、ALT、ALP、総ビリルビン又は総蛋白質が基準値上限の 2 倍超</li> <li>➢ 血中アルブミン値が 2.0 g/dL 未満</li> <li>➢ 血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 未満</li> </ul> </li> <li>• 本品貼付予定領域に対し皮膚感染症治療のため抗菌剤投与が必要な患者。</li> <li>• 悪性腫瘍を合併する患者又は観察開始日前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者（有棘細胞癌については、切除手術後 1 年以上再発していない場合はこの限りでない）。</li> <li>• 治療開始日において、本品貼付予定領域と本品非貼付部位にまたがる皮膚潰瘍を有する患者。</li> <li>• 治療開始日前の 4 カ月以内に医薬品又は医療機器の治験及び臨床研究（介入研究）に参加した患者。</li> <li>• 治療開始日前の 1 年以内に他の再生医療等製品の治験及び臨床研究（介入研究）に参加した患者並びに細胞治療（再生医療等製品及びそれに準ずる治療を指す）を受けた患者。</li> <li>• ヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジェイス）を使用中の患者又は治療開始日前の 1 年以内にジェイスの最終移植を実施した患者。</li> </ul> |

\*プレドニゾロン換算。

EB-02 試験は、治療前観察期間（本品貼付開始前 4 週間）、治療期間（本品貼付開始後 11 週間）、後観察期間（治療期間後 5 週間）、追跡観察期間（後観察期間後 20 週間）及びフォローアップ調査期間（追跡観察期間後 27 週間）から構成された。

用法及び用量又は使用方法は、病変領域に対して、皮膚潰瘍とその周辺を含め十分に覆うように、本品を治療期間の 12 週間に週 1 回、1 回あたり 16 枚以内を最大 12 回貼付するとされた。貼付開始から 3 回（3 週間）貼付を繰り返しても顕著な潰瘍面積の縮小が認められない場合<sup>6)</sup>には、週 2 回の貼付を可能とし、その場合は 12 週間で最大計 21 回の貼付とされた。

EB-02 試験に登録された 6 例全例に本品が貼付され、1 例（XXXXXXXXXX）が最終貼付 34 週後の評価後に同意を撤回し、試験を中止した。全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

EB-02 試験に参加した患者の背景及び治療対象となった創傷の状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 患者背景及び治療対象となった皮膚潰瘍の状況（EB-02 試験、FAS）

| 患者番号   | 年齢<br>(歳) | 性別 | 診断                | 潰瘍部位 | ベースラインの<br>潰瘍面積*1<br>(cm <sup>2</sup> ) |
|--|-----------|----|-------------------|------|---|
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | ■         | 男  | RDEB、<br>中等症汎発型*2 | 背部   | 42.30                                   |
|  |           |    |                   | 大腿   | 21.50                                   |
|  |           |    |                   | 合計   | 63.80                                   |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 5■        | 女  | DDEB              | 下腿   | 8.98                                    |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 4■        | 女  | RDEB、<br>中等症汎発型*2 | 上腕   | 21.55                                   |
|  |           |    |                   | 上腕   | 38.25                                   |
|  |           |    |                   | 合計   | 59.80                                   |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 4■        | 男  | RDEB、<br>中等症汎発型*2 | 背部   | 15.36                                   |
|  |           |    |                   | 背部   | 12.96                                   |
|  |           |    |                   | 合計   | 28.31                                   |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 3■        | 女  | RDEB、<br>重症汎発型*3  | 背部   | 13.28                                   |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 2■        | 女  | RDEB、<br>重症汎発型*3  | 上腕   | 22.52                                   |

\*1：ベースラインは本品貼付前 4 週、2 週及び貼付直前の平均値とされた。

\*2：重症汎発型より症状が軽く、VII型コラーゲンの発現は減弱しているが確認される。

\*3：症状が重症で、VII型コラーゲンの発現がない。

主要評価項目は、FAS における治療前観察期間（本品貼付前 4 週、2 週及び貼付直前）の平均潰瘍面積に対する最終貼付 1～5 週後（評価期間 1）及び最終貼付 21～25 週後（評価期間 2）の潰瘍面積平均変化率（%）とされた。主要評価項目の有効性達成基準は、評価期間 1 の潰瘍面積平均変化率（%）で治療前観察期間の平均潰瘍面積と比較し統計的な有意差が認められることとされた。各期間における主要評価項目の結果は表 26 のとおりであり、評価期間 1 において治療前観察期間と比較して潰瘍面積平均変化率（%）について統計的な有意差が認められた。

<sup>6)</sup> 貼付領域内の皮膚潰瘍面積が、治療開始時点の皮膚潰瘍面積に比べて 2 回以上明らかに拡大した場合、又は 3 回とも 25%以下の縮小率に留まっていると治験担当医師が判断した場合。

表 26 治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する  
評価期間 1 及び評価期間 2 の潰瘍面積平均変化率 (EB-02 試験、FAS)

|        | 例数 | 変化率 (%)         | p 値*1  |
|--------|----|-----------------|--------|
| 評価期間 1 | 6  | -54.242±13.3863 | 0.0098 |
| 評価期間 2 | 6  | -29.853±18.8147 |        |

平均値±標準誤差

\*1: 有意水準両側 5%、1 標本 t 検定

患者ごとの潰瘍面積の変化率は、表 27 のとおりであった。

表 27 患者ごとのベースラインからの皮膚潰瘍面積の変化率 (EB-02 試験、FAS)

| 患者番号 | ベースライン<br>*1 (cm <sup>2</sup> ) | 評価期間 1 の<br>潰瘍面積*2<br>(cm <sup>2</sup> ) | 評価期間 2<br>の潰瘍面積*3<br>(cm <sup>2</sup> ) | 評価期間 1 のベース<br>ラインからの潰<br>瘍面積変化率<br>(%) | 評価期間 2 のベース<br>ラインからの潰<br>瘍面積変化率<br>(%) | 潰瘍面積変化率<br>の差 (評価期間<br>2-評価期間 1) |
|------|---------------------------------|--|---|---|---|----------------------------------|
| ■    | 63.80                           | 14.79                                    | 19.48                                   | -76.81                                  | -69.47                                  | 7.35                             |
| ■    | 8.98                            | 2.35                                     | 1.76                                    | -73.83                                  | -80.36                                  | -6.53                            |
| ■    | 59.80                           | 20.36                                    | 39.76                                   | -65.95                                  | -33.51                                  | 32.44                            |
| ■    | 28.31                           | 5.02                                     | 20.23                                   | -82.26                                  | -28.56                                  | 53.70                            |
| ■    | 13.28                           | 12.87                                    | 19.86                                   | -3.09                                   | 49.61                                   | 52.70                            |
| ■    | 22.52                           | 17.23                                    | 18.73                                   | -23.52                                  | -16.83                                  | 6.69                             |

\*1: 貼付前 4 週、2 週及び貼付直前の平均値。

\*2: 最終貼付 1、3 及び 5 週後の平均値。

\*3: 最終貼付 21、23 及び 25 週後の平均値。

患者ごとの潰瘍面積の推移は、表 28~29 及び図 1 のとおりであった。

表 28 患者ごとの本品貼付開始前及び貼付開始後の皮膚潰瘍面積の推移 (EB-02 試験、FAS)

| 患者番号 | 部位 | ベース<br>ライン | 本品貼付開始後 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 1 回あたり<br>の貼付枚数             | 合計<br>枚数 |
|------|----|------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|----------|
|      |    |            | 1 週     | 2 週   | 3 週   | 4 週   | 5 週   | 6 週   | 7 週   | 8 週   | 9 週   | 10 週  | 11 週  |                             |          |
| ■    | 背部 | 42.30      | 31.85   | 20.48 | 30.1  | 11.71 | 11.27 | 6.17  | 7.85  | 11.62 | 7.40  | 7.13  | 6.1   | 10 (貼付開<br>始 2 週後の<br>み 11) | 121      |
|      | 大腿 | 21.50      | 17.84   | 13.99 | 22.12 | 14.94 | 21.99 | 10.85 | 13.1  | 15.37 | 13.36 | 15.24 | 3.01  | 6 (貼付開<br>始 2 週後の<br>み 5)   | 71       |
|      | 合計 | 63.80      | 49.69   | 34.47 | 52.22 | 26.65 | 33.26 | 17.02 | 20.95 | 26.99 | 20.76 | 22.37 | 9.11  | 16                          | 192      |
| ■    | 下腿 | 8.98       | 8.48    | 7.35  | 3.61  | 1.25  | 3.27  | 1.1   | 0.86  | 1.27  | 2.45  | 1.75  | 2.43  | 12                          | 144      |
| ■    | 上腕 | 21.55      | 7.33    | 2.51  | 7.73  | 14.02 | 9.85  | 5.76  | 2.52  | NA*1  | 2.06  | 1.07  | 5.19  | 6                           | 66       |
|      | 上腕 | 38.25      | 37.15   | 25.04 | 15.5  | 6.3   | 8.88  | 3.86  | 3.06  | NA*1  | 3.89  | 9.04  | 8.16  | 9                           | 99       |
|      | 合計 | 59.80      | 44.48   | 27.55 | 23.23 | 20.32 | 18.73 | 9.62  | 5.58  | NA    | 5.95  | 10.11 | 13.35 | 15                          | 165      |
| ■    | 背部 | 15.36      | 9.43    | 4.32  | 9.27  | 9.29  | 15.62 | 7.3   | 14.32 | 5.94  | 3.71  | 2.37  | 2.07  | 9                           | 108      |
|      | 背部 | 12.96      | 10.24   | 2.58  | 1.12  | 1.21  | 2.65  | 3.99  | 2.91  | 4.01  | 0.48  | 4.89  | 1.76  | 6                           | 72       |
|      | 合計 | 28.31      | 19.67   | 6.90  | 10.39 | 10.50 | 18.27 | 11.29 | 17.23 | 9.95  | 4.19  | 7.26  | 3.83  | 15                          | 180      |
| ■    | 背部 | 13.28      | 3.48    | 3.33  | 2.52  | 18.54 | 43.63 | 27.88 | 17.70 | 23.39 | 23.65 | 12.21 | 11.87 | 7 <sup>2</sup>              | 93       |
| ■    | 上腕 | 22.52      | 10.95   | 10.42 | 8.12  | 9.31  | 13.91 | 16.33 | 14.19 | 8.82  | 8.57  | 18.73 | 7.66  | 12                          | 144      |

NA: 欠測

単位: cm<sup>2</sup>

\*1: 新型コロナウイルス感染症の可能性を否定できず、貼付開始 8 週後の規定日に来院できなかったため、本品貼付回数は 11 回となった。

\*2: 病変領域外の皮膚潰瘍に対して 5、6 週目に 3 枚、7~9 週目に 1 枚追加して貼付された。

表 29 患者ごとの本品最終貼付後の皮膚潰瘍面積の推移 (EB-02 試験、FAS)

| 患者番号 | 部位 | 評価期間 1 |       |       |       |       |       | 評価期間 2 |       |       |       |       |       |
|------|----|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|      |    | 1 週    | 3 週   | 5 週   | 9 週   | 13 週  | 17 週  | 21 週   | 23 週  | 25 週  | 34 週  | 43 週  | 52 週  |
| ■    | 背部 | 7.3    | 6.12  | 4.34  | 3.26  | 7.47  | 10.82 | 8.05   | 8.35  | 16.09 | 8.15  | 5.04  | 16.18 |
|      | 大腿 | 8.6    | 8.34  | 9.68  | 7.89  | 12.21 | 6.95  | 10.14  | 9.5   | 6.31  | 6.48  | 10.43 | 7.62  |
|      | 合計 | 15.90  | 14.46 | 14.02 | 11.15 | 19.68 | 17.77 | 18.19  | 17.85 | 22.40 | 14.63 | 15.47 | 23.80 |
| ■    | 下腿 | 1.75   | 0.9   | 4.4   | 5.73  | 0.99  | 1.55  | 0.98   | 1.66  | 2.65  | 1.46  | 1.58  | 0.86  |
| ■    | 上腕 | 3.2    | 0.76  | 4.72  | 3.71  | 3.78  | 11.18 | 1.87   | 30.97 | 10.15 | 26.91 | 2.53  | 4.84  |
|      | 上腕 | 21.56  | 13.42 | 17.43 | 27.03 | 18.52 | 38.97 | 35.01  | 20.03 | 21.25 | 3.2   | 0.92  | 2.67  |
|      | 合計 | 24.76  | 14.18 | 22.15 | 30.74 | 22.30 | 50.15 | 36.88  | 51.00 | 31.40 | 30.11 | 3.45  | 7.51  |
| ■    | 背部 | 3.6    | 5.3   | 2.75  | 14.71 | 1.79  | 1.01  | 15.41  | 18.49 | 14.45 | 8.51  | 2.22  | 11.38 |
|      | 背部 | 1.58   | 0.49  | 1.35  | 6.66  | 9.24  | 3.92  | 1.64   | 6.49  | 4.2   | 5.03  | 0.28  | 0     |
|      | 合計 | 5.18   | 5.79  | 4.10  | 21.37 | 11.03 | 4.93  | 17.05  | 24.98 | 18.65 | 13.54 | 2.50  | 11.38 |
| ■    | 背部 | 13.81  | 12.73 | 12.06 | 15.31 | 5.72  | 14.2  | 21.61  | 18.36 | 19.62 | 19.65 | 19.78 | 22.02 |
| ■    | 上腕 | 4.12   | 31.3  | 16.26 | 17.72 | 40.07 | 43.11 | 24.09  | 20.47 | 11.64 | 18.28 | NA    | NA    |

NA : 欠測  
単位 : cm<sup>2</sup>

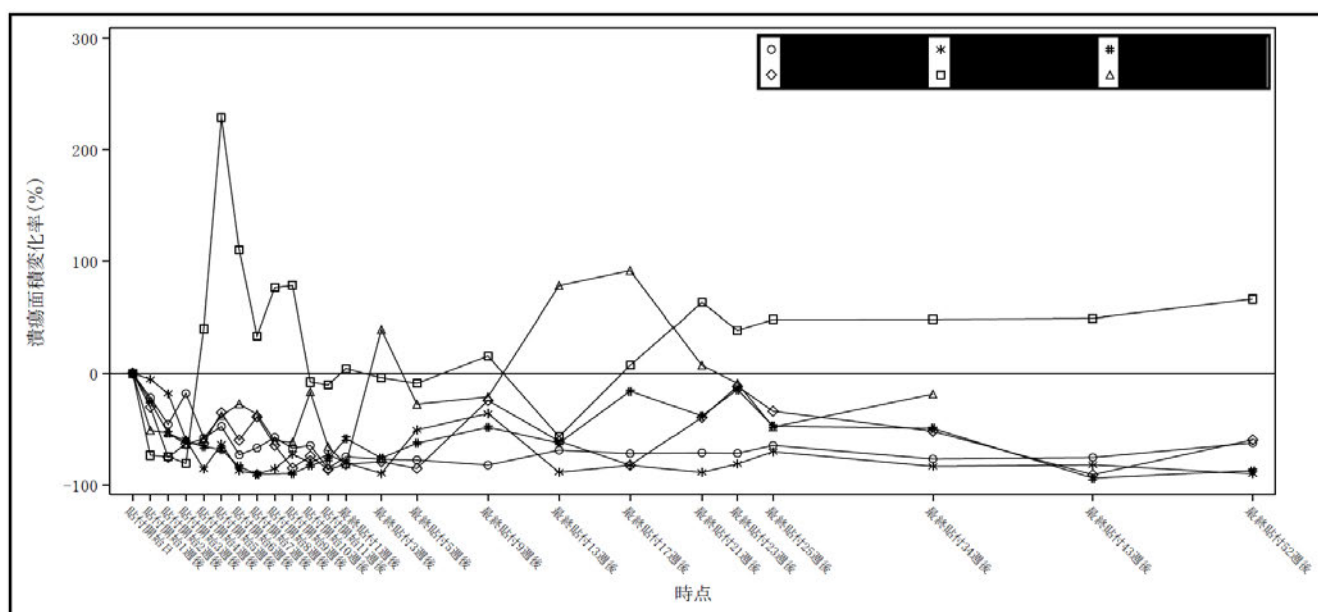


図 1 治療前観察期間に対する各測定時点の潰瘍面積変化率 (%) の症例ごとの推移 (EB-02 試験、FAS)

安全性について、有害事象は 66.7% (4/6 例) に認められた。2 例以上で認められた有害事象は、上咽頭炎 3 例、発熱及び C-反応性蛋白増加 2 例であった。本品との因果関係が否定できない有害事象は 1 例 (C-反応性蛋白増加) に認められ、本品貼付後に発現した。重症度は軽度、非重篤で、転帰は未回復であった。

死亡及び貼付中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (貧血) が認められた。本品最終貼付から約 8 カ月後に発現し、重症度は高度であったが、輸血等の治療で回復した。本品との因果関係は否定された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 有効性について

機構は、本品の有効性を評価する上で重要な臨床試験は EB-02 試験と考え、当該試験を中心に評価する方針とした。

#### 6.R.1.1 EB-02 試験の試験デザインの適切性について

申請者は、EB-02 試験の試験デザインの適切性について、以下のように説明している。

<非盲検非対照試験として実施することの適切性について>

本申請において、EB 患者に対する本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験 (EB-02 試験) を少数例の非盲検非対照試験として実施したことは、以下の理由から適切と考える。

- EB は極めて希少で重篤な遺伝性疾患であり、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施することは実施可能性の観点から困難であること。
- EB は遺伝子変異、発症年齢及び重症度が多様であるため、患者背景が均質な患者を十分に集積できず、標準治療との並行群間比較対照試験を実施することは困難であること。
- 以下の点を踏まえると、患者内比較対照試験を実施することは困難であること。
  - 同一患者の類似した部位の皮膚潰瘍であっても、発生時期や外的刺激の違いによって経過が大きく異なる。
  - 本品の有効性評価に適する、潰瘍面積の変動が少なく、可動部ではなく平坦な部位にある皮膚潰瘍は限られており、比較に適した病変を同時期に選択することは困難である。
  - 1 回来院時の処置時間は 1 時間以上になるが、本品に加えてプラセボも貼付することになると処置がより長時間になり、患者への負担が増大する。

<主要評価項目の適切性について>

EB-02 試験の主要評価項目は、以下の点を踏まえ、ベースラインを「貼付開始前の観察開始から貼付直前までの 4 週間の 3 時点 [観察開始日、観察開始 2 週間後及び貼付開始日の貼付直前] の潰瘍面積の平均値」と規定し、「最終貼付から 1~5 週間 (評価期間 1) におけるベースラインからの皮膚潰瘍面積平均変化率 (%)」及び「最終貼付から 21~25 週間 (評価期間 2) におけるベースラインからの皮膚潰瘍面積平均変化率 (%)」を設定した。

- EB における国際標準的な有効性評価方法は確立されておらず、有効性の客観的評価尺度や事前に設定する閾値に関して明確なガイダンスは示されていないが、EB では皮膚潰瘍の持続及び再発が QOL 低下や重篤な合併症の発生に直結するため、潰瘍面積の速やかな縮小とその持続に臨床的意義があると考えた。
- 潰瘍面積の測定について、本品貼付領域における潰瘍面積の縮小が自然治癒によるものではなく、本品貼付によることを適切に評価するために、治療前観察期間の皮膚潰瘍面積の変化率が 20%以内と小さく、自然治癒せずに持続している皮膚潰瘍を選定すること、治療前観察期間の 3 つの時点 (4 週間) の平均値を基準値 (ベースライン) とすることで、潰瘍面積の変化に対する自然治癒の影響を低減できると考えた。
- 評価時期について、皮膚のターンオーバーは一般的な健康人で 45 日程度とされ (Journal of Dermatological Science 1994; 8: 215-7)、EB 患者では健康人より短いと推定されていること (Human

Gene Therapy 2010; 21: 1299-310) を考慮すると、最終貼付5 週後が重要な評価時期であること、及び本品の貼付期間中から貼付領域に存在する潰瘍の一部は上皮化又は潰瘍の縮小が進んでいる可能性があることから、最終貼付1、3 及び 5 週後の 3 つの時点 (4 週間) を設定した。また、本品の長期的な有効性を評価するために、最終貼付 21、23 及び 25 週後の 3 つの時点 (4 週間) を設定した。なお、評価対象の皮膚潰瘍面積について、「皮膚潰瘍の選定方法と皮膚潰瘍面積の測定・写真撮影に関する手順書」を作成し、解析に用いる皮膚潰瘍面積は第三者の画像解析機関が測定した値を用いることで、バイアスの軽減に努めた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<非盲検非対照試験として実施することの適切性について>

<主要評価項目の適切性について>

上記の申請者の説明は理解可能である。なお、EB-02 試験の結果に基づき本品の有効性を評価するにあたり、皮膚潰瘍面積の測定に関して、「皮膚潰瘍の選定方法と皮膚潰瘍面積の測定・写真撮影に関する手順書」が作成され、解析に用いる皮膚潰瘍面積は第三者の画像解析機関が測定した値を用いることで、バイアスの軽減が適切になされていたことを確認した。また、EB-02 試験の主要評価項目の結果について本試験に参加した症例数での評価には限界があること、及び EB 患者の背景は多様であることから、個々の症例の潰瘍面積の縮小の程度及び経時的变化、部位やベースラインの面積の違いによる影響等も踏まえて、本品の治療効果を総合的に評価することが適切であると考えられる。

#### 6.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、以下のように説明している。

EB-02 試験において、主要評価項目の評価期間1におけるベースラインからの潰瘍面積平均変化率は、有効性の達成基準を満たした (6.1.1.2 項、表 26 参照)。評価期間 2 におけるベースラインからの潰瘍面積平均変化率は評価期間 1 より小さかったが、一定程度の潰瘍の縮小及び効果の持続は認められた。

副次評価項目のうち、潰瘍面積の縮小効果発現までの期間について、6 例全例で 50%以上の潰瘍面積の縮小が認められ、6 例中 3 例は 15 日以内に達成していた。潰瘍面積の縮小が 50%になるまでの期間は中央値で 17.5 日であった。また、貼付領域における皮膚潰瘍の完全な表皮化 (完全閉鎖) までの期間については、1 例 ( ) の 1 つの貼付領域 (背部、ベースラインの潰瘍面積 12.96 cm<sup>2</sup>) において、最終貼付 52 週後に 1 回認められたのみであり、表皮化 (完全閉鎖) に至り貼付終了と判断された患者は認められなかった (6.1.1.2 項、表 29 参照)。

長期的な有効性について、6 例全例で治療前観察期間からの 25%及び 50%以上の潰瘍面積の縮小が認められ、観察期間 (中央値 442.0 日) のうち、25%及び 50%以上の潰瘍面積の縮小が認められた期間の累計の中央値はそれぞれ 413.5 日及び 298.5 日であった。

EB-01 試験の有効性の結果については、主要評価項目の最終貼付 5 週後におけるベースラインからの皮膚潰瘍面積の変化率 (平均値±標準偏差) は $-43.37 \pm 31.33\%$ であり、皮膚潰瘍面積の縮小が示唆された (6.1.1.1 項、表 20 参照)。有効性達成基準 (最終貼付 5 週後の皮膚潰瘍面積が治療開始日の皮膚潰瘍面積と比較し 50%以上縮小すること) を満たした患者は 4 例中 2 例であった。

EB 患者の皮膚潰瘍の自然経過について、栄養障害型 EB 患者対象に実施された遺伝子治療用製品であるベレマゲン ゲペルパベクのプラセボ対照二重盲検試験のプラセボ群において、潰瘍面積は縮小と拡大を繰り返し、治療開始後 2、4、6、8、10 及び 12 週のベースラインからの平均変化率はそれぞれ -69.68%、118.26%、-64.72%、140.72%、-19.90%及び 27.77%と報告されており (Nat Med 2022; 28: 780-8)、自然経過のみで潰瘍面積が持続的に縮小するとは考えにくい。したがって、EB-01 試験及び EB-02 試験の評価期間 1 で認められた潰瘍面積の縮小は、自然経過では見込めない臨床的意義がある改善であり、EB-02 試験の評価期間 2 まで縮小傾向が認められたことも臨床的意義があると考えられる。

患者背景別の有効性について、以下のように検討した (6.1.1.1 項、表 19 及び 6.1.1.2 項、表 25 参照)。

- EB-02 試験の評価期間 1 において、ベースラインからの潰瘍面積変化率が大きい 4 例 (██████████、██████████、██████████、██████████) (6.1.1.2 項、表 27 参照) では、患者背景のうち年齢、潰瘍部位及びベースラインの潰瘍面積に関して、他の 2 例 (██████████、██████████) と比べて大きな違いはなかった。当該 2 例 (██████████、██████████) はいずれも RDEB 重症汎発型であった。いずれの患者も貼付開始直後から潰瘍面積が縮小しており、潰瘍面積の拡大は一時的であった (6.1.1.2 項、表 28 及び図 1 参照)。RDEB 重症汎発型の症状は他の小分類の病型に比べてより難治とされていることを考慮すると、本品の有効性が認められたと考える。
- EB-02 試験の評価期間 2 において、評価期間 1 でのベースラインからの潰瘍面積変化率と比べて 50%以上潰瘍が拡大した患者 2 例 (██████████、██████████) (6.1.1.2 項、表 27 参照) は、他の 4 例と比べて患者背景 (年齢、潰瘍部位及びベースラインの潰瘍面積) に特に異なる傾向は認められなかった。
- EB-01 試験においても、治療期間及び最終貼付後の潰瘍面積の変化に関して、患者背景の違いによる明らかな影響は認められなかった。

以上より、臨床試験の結果から、EB 患者の皮膚潰瘍に対して本品による短期的な治療効果が認められたと考える。EB-02 試験にて、評価期間 2 でベースラインからの潰瘍面積平均変化率が評価期間 1 よりも小さくなった理由として、EB の病態特性上、外的刺激や搔破等による潰瘍の拡大又は新規潰瘍の発生が想定される。EB-02 試験では皮膚潰瘍面積測定領域を設定し、皮膚潰瘍面積の合算値 (総潰瘍面積) の変化率で有効性を評価しており、本品の貼付を行わない評価期間 1 以降に領域内にて潰瘍の拡大又は新たな潰瘍が発生した。これらの潰瘍に対し、本品の貼付による直接的な薬理作用を発揮する機会がなかったことが考えられる。また、評価期間 2 で表皮化 (完全閉鎖) が認められなかった理由も同様と考えられる。

本品の臨床試験での有効性に関する検討が限られていることから、製造販売後調査等において、さらに多くの患者を対象に検討する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験での検討例数は非常に限られており評価に限界があるものの、以下の点を踏まえ、試験の結果から、栄養障害型 EB 患者の難治性皮膚潰瘍に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- EB-02 試験において、主要評価項目である、評価期間 1 (本品最終貼付 1~5 週後) の潰瘍面積平均変化率は治療前観察期間と比べて統計的に有意に改善し、有効性の判定基準を満たしたこと。

- EB-02 試験において、本品貼付により病変領域のすべての潰瘍が表皮化（完全閉鎖）に至った患者は認められなかったが、皮膚潰瘍面積の 50%縮小が全例で認められ、最終貼付後も縮小が持続する傾向が認められたこと。
- EB-02 試験では本品貼付領域にある複数の皮膚潰瘍面積の合算値（総潰瘍面積）の変化率で評価しており、個別の皮膚潰瘍について評価していなかった。本品貼付終了後に潰瘍の悪化、新たな潰瘍の発生を来したことが長期有効性の減弱及び病変領域のすべての皮膚潰瘍が表皮化（完全閉鎖）に至った患者が認められなかった原因とする申請者の説明は理解可能であること。

現時点で得られている本品の有効性に関する情報は非常に限られていることから、製造販売後調査等において、有効性を評価することが必要であり、特に長期的な有効性及び完全閉鎖の状況についての情報を収集することが適切である。なお、EB-02 試験の対象とされたものの組み入れられず、評価されなかった接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB に対する本品の有効性については、6.R.4.1 項において議論する。

## 6.R.2 安全性について

### 6.R.2.1 本品の安全性プロファイルについて

申請者は、EB-01 試験及び EB-02 試験での安全性情報を基に、本品の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

EB-01 試験及び EB-02 試験における安全性の概要は表 30 のとおりであり、死亡及び貼付中止に至った事象は認められなかった。

表 30 安全性の概要（EB-01 試験及び EB-02 試験の併合解析）

|                     | EB-01 試験*1<br>(6 例)<br>例数 (%) | EB-02 試験*2<br>(6 例)<br>例数 (%) | 全体<br>(12 例)<br>例数 (%) |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| 全有害事象               | 5 (83.3)                      | 4 (66.7)                      | 9 (75.0)               |
| 本品との因果関係が否定できない有害事象 | 0                             | 1 (16.7)                      | 1 (8.3)                |
| 重篤な有害事象             | 1 (16.7)                      | 1 (16.7)                      | 2 (16.7)               |
| 重症度が高度の有害事象         | 1 (16.7)                      | 1 (16.7)                      | 2 (16.7)               |
| 投与中止に至った有害事象        | 0                             | 0                             | 0                      |
| 死亡に至った有害事象          | 0                             | 0                             | 0                      |

\*1：治療期間（本品貼付開始後 3 週間、最大 7 週間）、後観察期間（本品最終貼付後 5 週間）及び追跡観察期間（後観察期間後 20 週間）で認められた事象

\*2：治療期間（本品貼付開始後 11 週間）、後観察期間（治療期間後 5 週間）、追跡観察期間（後観察期間後 20 週間）及びフォローアップ調査期間（追跡観察期間後 27 週間）で認められた事象

併合解析において多く認められた有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象で、上咽頭炎が 5 例、皮膚感染が 2 例、爪囲炎が 1 例であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度であり、短期間で回復した。EB-01 試験で本品貼付部位に皮膚感染が認められたことから、EB-02 試験では本品の貼付及び管理に関する手順を標準化した結果、貼付部位の皮膚感染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は EB-02 試験の 1 例（C-反応性蛋白増加）のみで、非重篤で重症度は軽度であった。

EB-01試験及びEB-02試験における発現時期別の有害事象の発現状況は、表31のとおりであった。

表 31 発現時期別の有害事象の概要 (EB-01 試験及び EB-02 試験、安全性解析対象集団)

|                         | EB-01 試験*1 (6 例) |          | EB-02 試験 (6 例) |          | フォローアップ<br>調査期間中 |
|-------------------------|------------------|----------|----------------|----------|------------------|
|                         | 例数 (%)           |          | 例数 (%)         |          |                  |
|                         | 貼付後              | 最終貼付後    | 貼付後            | 最終貼付後    |                  |
| 全有害事象                   | 2 (33.3)         | 3 (50.0) | 4 (66.7)       | 4 (66.7) | 4 (66.7)         |
| 本品との因果関係が否定<br>できない有害事象 | 0                | 0        | 1 (16.7)       | 0        | 0                |
| 重篤な有害事象                 | 0                | 1 (16.7) | 0              | 0        | 1 (16.7)         |

\*1：EB-01試験ではフォローアップ調査期間が設定されていなかった

EB-01試験では、貼付後及び最終貼付後のいずれにおいても、2例以上に認められた有害事象はなかった。重篤な有害事象は最終貼付54日後（本品貼付開始100日後）に1例（過小食）に認められ、本治験参加前から同様の症状を繰り返していたことから、本品との因果関係は否定された。

EB-02試験では、貼付後に最も多く認められた有害事象は上咽頭炎3例であった。フォローアップ調査期間で重篤な有害事象が1例（貧血）に認められたが、最終貼付約8カ月後に発現し、原疾患に起因するとされ、本品との因果関係は否定された。

総貼付枚数別の安全性について、EB-01試験及びEB-02試験の併合解析における総貼付枚数別の有害事象の発現状況は、表32のとおりであった。

表 32 総貼付枚数別の有害事象の概要 (EB-01 試験及び EB-02 試験の併合解析)

|                     | 60 枚未満<br>(4 例) | 60 枚以上 120<br>枚未満<br>(3 例) | 120 枚以上<br>(5 例) | 全体<br>(12 例) |
|---------------------|-----------------|----------------------------|------------------|--------------|
|                     | 例数 (%)          | 例数 (%)                     | 例数 (%)           | 例数 (%)       |
| 全有害事象               | 3 (75.0)        | 3 (100)                    | 3 (60.0)         | 9 (75.0)     |
| 本品との因果関係が否定できない有害事象 | 0               | 0                          | 1 (20.0)         | 1 (8.3)      |
| 重篤な有害事象             | 1 (25.0)        | 0                          | 1 (20.0)         | 2 (16.7)     |
| 重症度が高度の有害事象         | 1 (25.0)        | 0                          | 1 (20.0)         | 2 (16.7)     |

総貼付枚数の増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。総貼付枚数が120枚以上では、1例に本品との因果関係が否定できない有害事象（C—反応性蛋白増加）、1例に重篤な有害事象（貧血）が認められた。重篤な有害事象の1例（貧血）は治験担当医師により本品との因果関係が否定された。

1回あたりの平均貼付枚数別の安全性について、EB-01試験及びEB-02試験の併合解析における平均貼付枚数別の有害事象の発現状況は、表33のとおりであった。

表 33 1回あたりの平均貼付枚数別の有害事象の概要 (EB-01 試験及び EB-02 試験の併合解析)

|                     | 9 枚未満<br>(4 例)<br>例数 (%) | 9 枚以上 12 枚<br>未満<br>(3 例)<br>例数 (%) | 12 枚以上<br>(5 例)<br>例数 (%) | 全体<br>(12 例)<br>例数 (%) |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| 全有害事象               | 3 (75.0)                 | 3 (100)                             | 3 (60.0)                  | 9 (75.0)               |
| 本品との因果関係が否定できない有害事象 | 0                        | 0                                   | 1 (20.0)                  | 1 (8.3)                |
| 重篤な有害事象             | 1 (25.0)                 | 0                                   | 1 (20.0)                  | 2 (16.7)               |
| 重症度が高度の有害事象         | 1 (25.0)                 | 0                                   | 1 (20.0)                  | 2 (16.7)               |

平均貼付枚数の増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。平均貼付枚数が12枚以上では、1例に本品との因果関係が否定できない有害事象 (C-反応性蛋白増加)、1例に重篤な有害事象 (貧血) が認められた。重篤な有害事象の1例 (貧血) は治験担当医師により本品との因果関係が否定された。

年齢別の安全性について、EB-01試験及びEB-02試験の併合解析における年齢別の有害事象の発現状況は、表34のとおりであった。

表 34 年齢別の有害事象の概要 (EB-01 試験及び EB-02 試験の併合解析)

|                     | 1 歳以上<br>7 歳未満<br>(1 例) | 7 歳以上<br>15 歳未満<br>(2 例) | 15 歳以上<br>(9 例) | 全体<br>(12 例) |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|--------------|
| 全有害事象               | 1 (100)                 | 2 (100)                  | 6 (66.7)        | 9 (75.0)     |
| 本品との因果関係が否定できない有害事象 | 1 (100)                 | 0                        | 0               | 1 (8.3)      |
| 重篤な有害事象             | 0                       | 1 (50.0)                 | 1 (11.1)        | 2 (16.7)     |
| 重症度が高度の有害事象         | 0                       | 1 (50.0)                 | 1 (11.1)        | 2 (16.7)     |

本品との因果関係が否定できない有害事象は、1歳以上7歳未満の1例 (4歳) に認められたC-反応性蛋白増加のみであった。重篤な有害事象は1歳以上7歳未満では認められず、7歳以上15歳未満で過小食が1例 (■歳)、15歳以上で貧血が1例 (4■歳) に認められたが、いずれの事象も重症度は高度、治験担当医師により本品との因果関係は否定された。

以上より、各区分の患者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、発現時期、総貼付枚数、1回あたりの貼付枚数及び年齢による安全性プロファイルの差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EB-01 試験及び EB-02 試験の結果、本品との因果関係が否定できない重大な有害事象は認められていない。感染症に分類される事象が多く認められたが、EB の皮膚脆弱性や慢性的な創傷治癒遅延に起因する可能性が高く、いずれも本品との因果関係は否定されている。EB-01 試験で貼付部位に皮膚感染が認められたことから、EB-02 試験において本品の貼付及び管理の手順を標準化した結果、同様の事象は認められていない。

臨床試験では少数の栄養障害型 EB 患者における本品の安全性が評価されたのみであり、接合部型 EB 及び単純型 (重症汎発型) EB 患者における本品の安全性は評価されていないこと、12 週を超える長期間の貼付時の安全性は評価されていないこと、非臨床試験の結果、長期間の使用に伴う本品の副成分の

DMSOによる眼毒性のリスク及び発がんプロモーション作用が懸念されることから（5.R.2項参照）、製造販売後調査等において、引き続き安全性情報を収集する必要がある。

以下の項では、臨床試験において本品の貼付部位に発現した有害事象及び本品貼付に際して注意が必要と考えられる有害事象（免疫原性、腫瘍原性及び眼毒性）について検討した結果を示す。

#### 6.R.2.2 本品貼付に関連する有害事象について

申請者は、本品貼付に関連する有害事象について、以下のように説明している。

本品貼付に関連する有害事象の発現状況について、EB-01試験では、局所（本品貼付部位）に発現した有害事象の発現割合は33.3%（2/6例）、局所（本品貼付部位以外）及びその他（全身）に発現した有害事象の発現割合は各50.0%（3/6例）であった。いずれの発現部位においても2例以上に認められた有害事象はなかった。局所（本品貼付部位）では、本品の貼付中に皮膚感染が1例、最終貼付後に過剰肉芽組織が1例に認められた。いずれの事象も重篤性は非重篤、重症度は軽度であった。皮膚感染は最終貼付2週後に認められ、抗菌薬の投与により回復した。本品貼付前に皮膚潰瘍部の十分な洗浄や消毒を行ったところ再発しなかったことから、皮膚潰瘍部の洗浄が不十分であったことによる皮膚汚染が原因と考えられ、治験担当医師により本品との因果関係は否定された。過剰肉芽組織は、本品の貼付開始前から認められていた皮膚潰瘍面内の皮膚結節が最終貼付9週後に増大し、皮膚腫瘍疑いと診断された。病理組織検査の結果、過剰肉芽組織（炎症性肉芽組織）と診断された。本事象は、治験担当医師により本品との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

EB-02試験では、局所（本品貼付部位）に有害事象の発現は認められなかった。局所（本品貼付部位以外）及びその他（全身）に発現した有害事象の発現割合は各50.0%（3/6例）であった。局所（本品貼付部位以外）では2例以上に認められた有害事象はなく、その他（全身）では発熱、上咽頭炎及びC-反応性蛋白増加が各2例に認められた。

以上より、局所（貼付部位）での有害事象の発現割合は、局所（貼付部位以外）及びその他（全身）の発現部位に比べて大きく増加する傾向は認められず、本品との因果関係は否定できない事象の発現もなかった。EB-02試験では貼付部位の感染リスク軽減を目的に、「治験製品の貼付に関する手順書」に、本品貼付前に生理食塩水で貼付領域を十分に洗浄することを定め、本手順を遵守して実施した結果、貼付部位での皮膚感染が認められなかった可能性が考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、問題となる本品貼付に関連する有害事象は認められていないことを確認した。しかしながら、臨床試験で得られた安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後に、本品貼付に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。また、EBの病態を踏まえると貼付部位の清潔保持や適切な処置の遵守が有害事象の予防に関与する可能性があるため、医療現場においても貼付手技及び皮膚処置に関する情報提供を行うことが望ましいと考える。

#### 6.R.2.3 免疫原性について

申請者は、本品貼付に伴う免疫原性のリスクについて、以下のように説明している。

EB-01試験及びEB-02試験において、過敏症（アレルギー及びアナフィラキシー反応）に関連する有

害事象は認められなかった。

EB-01 試験及び EB-02 試験では、免疫応答の指標である CD4、CD8、IgG 及び IgM をベースライン時、貼付開始 1 週間後及び最終貼付 1 週間後に測定した結果、全例でいずれの指標においてもベースラインからの推移に大きな変動は認められず、過剰又は異常な免疫反応を示唆する有害事象の報告はなかった。

以上より、本品貼付に伴う免疫原性のリスクは問題にならないと考えるが、製造販売後調査等において、過敏症の発現状況を情報収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、臨床的に問題になる免疫原性に関連する有害事象及び臨床検査値の変化は認められていないことを確認した。しかしながら、情報が限られていることから、引き続き製造販売後に、免疫原性に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

#### 6.R.2.4 腫瘍原性について

申請者は、本品貼付に伴う腫瘍原性リスクについて、以下のよう説明している。

EB-01 試験及び EB-02 試験では悪性腫瘍の発現は認められず、本品に含有される ASC を用いた非臨床試験で造腫瘍性を認めなかったこと（5.3 項参照）から、本品の造腫瘍性リスクは低く、継代を重ねることで発生し得る形質転換細胞による造腫瘍性リスクの可能性はほとんどないと考えられる。以上より、本品貼付に伴う腫瘍形成及びがん化のリスクは問題にならないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験では、本品中の形質転換細胞による腫瘍形成、並びに本品の貼付部位及びその周囲において液性因子に関連した腫瘍及び SCC の増加又は増悪は認められていないこと、本品との因果関係が否定できない腫瘍原性に関連する有害事象の発現は認められていないことを確認した。しかしながら、本品の対象患者では皮膚悪性腫瘍の発現リスクが高いこと、本品による悪性腫瘍の発現への影響を検討するための臨床試験成績が限られていること及び本品に使用される DMSO に発がんプロモーション作用の報告があること（5.R.2 項参照）から、添付文書等において、DMSO の発がんプロモーション作用に関する報告を情報提供し、引き続き製造販売後に、悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

#### 6.R.2.5 眼毒性について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EB-01 試験及び EB-02 試験において、本品との因果関係が否定できない眼毒性に関連する有害事象の発現は認められていないことを確認した。しかしながら、本品の眼への影響を検討するための臨床試験の情報が限られていること、副成分の DMSO の長期貼付による眼毒性リスクが否定できないこと（5.R.2 項参照）から、添付文書において DMSO による眼毒性リスクについて情報提供し、本品使用中には定期的に眼の検査を受ける旨を注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後に、眼毒性に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切と考える。

### 6.R.3 本品の臨床的位置付けについて

申請者は、EB の治療における本品の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

EB は難病指定されている遺伝性水疱症であり、表皮基底膜構成蛋白をコードする遺伝子の変異により発症し、その部位で皮膚脆弱性が生じた結果、水疱を形成する（あたらしい皮膚科学（第3版） 中山書店; 2018; 237-46）。EB の病型は水疱初発形成部位により、単純型（水疱初発部位が表皮内）、接合部型（水疱初発部位が接合部）、栄養障害型（水疱初発部位が真皮内）、キンドラー症候群（皮膚基底膜周辺の様々な部位で水疱が生じる場合）の4型に大別される。EB 患者の多くは出生直後又は乳幼児期から発症し、生涯にわたり皮膚の水疱、びらん及び潰瘍の発生と治癒が継続的に繰り返される。潰瘍形成と癒着を繰り返すことで偽合指症、癒着拘縮を来し、QOL が著しく低下する。また、SCC、食道狭窄、栄養不良、貧血及び感染症等で全身状態が悪化し、死亡リスクが高い。

EB の治療について、現時点では支持療法以外の治療選択肢として、栄養障害型 EB に対して遺伝子治療用製品であるベレマゲン ゲペルパベク（販売名：バイジュベックゲル）、栄養障害型 EB 及び接合部型EB に対して、ヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジェイス）が承認されているが、いずれも適応疾患の病型や患者背景によって適用が制限されている。また、ジェイスは原料となる正常様皮膚組織が採取可能な患者に適応が限られること、皮膚組織採取に伴う侵襲、原料採取から皮膚移植治療を開始するまでに15日以上を要すること等の課題があり、新たな治療の開発が望まれている。

本品はヒト（同種）由来であり患者毎の製造はなく、また凍結製品であることから早期に治療開始することが可能であり、さらに皮膚組織採取に伴う侵襲がないことから、6.R.4.1 項のとおり幅広い EB 患者への適用が期待できる。EB-01 試験及び EB-02 試験の結果、本品の有効性及び安全性が確認されたことから（6.R.1 項及び 6.R.2 項参照）、本品は当該患者に対する新たな治療の選択肢になると考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。なお、本品の「[効能、効果又は性能]」の適切性については、「6.R.4 効能、効果又は性能について」の項で引き続き検討する。

### 6.R.4 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]」及び「<効能、効果又は性能に関連する注意>」は、以下のよう  
に設定されていた。

[効能、効果又は性能]

栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。

<効能、効果又は性能に関連する注意>

- 継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域に対して適用すること。

機構は、「6.R.1 有効性について」、「6.R.2 安全性について」及び「6.R.3 本品の臨床的位置付けについて」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]」は申請どおり設定する

ことが適切であると判断した。＜効能、効果又は性能に関連する注意＞については、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞（下線部追加）

- 4週間程度の期間において継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域に対して適用すること。

#### 6.R.4.1 本品の対象となる EB 患者の病型について

申請者は、本品の適用対象となる EB 患者の病型について、以下のように説明している。

EB-01 試験及び EB-02 試験の結果、栄養障害型 EB 患者における本品の有効性及び安全性が確認された（6.R.1 項及び 6.R.2 項参照）。

EB-02 試験において、栄養障害型EBに加えて接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB も対象としていたが組み入れられなかった。主な理由として、国内の疫学調査（令和3年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 分担研究報告書表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果（臨床疫学像））では、両病型はいずれもEB 患者全体の約6%と非常に少ないことが挙げられる。さらに、本治験は週1回の通院が必要であるが、治験実施施設が限られており、週 1回の通院が困難であったことも理由と考えられる。

接合部型EB 及び単純型（重症汎発型）EB は、栄養障害型EB と原因遺伝子及び病態が異なるが、表皮バリア機能の障害（Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 13-6）、慢性炎症皮膚損傷治癒過程の遅延等は共通した症状である。本品は、成長因子、細胞外マトリックスタンパク質等を分泌することによる抗炎症作用、細胞保護作用、血管新生促進作用及び細胞増殖・遊走促進作用を有しており（3.1 項参照）、EB の病型にかかわらず皮膚潰瘍の病態改善に寄与すると考えられる。

以上より、本品の接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB への使用経験がないものの、皮膚潰瘍に対する本品の作用は EB の病型間で共通しており、これらの病型を本品の効能、効果又は性能に含めることは妥当と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

栄養障害型 EB に対しては、EB-01 試験及び EB-02 試験の結果、本品の一定の有効性は示され、安全性上の問題がないことを確認した（6.R.1 項及び 6.R.2 項参照）。

接合部型EB 及び単純型（重症汎発型）EB について、臨床試験への組入れが困難であったとする申請者の説明は理解可能である。両病型に対する本品の臨床試験成績はないが、EB-01 試験及び EB-02 試験において、栄養障害型 EB では本品貼付による一定の有効性が確認されていること、EB の皮膚潰瘍の発症は病型間で共通する部分があることを踏まえると、両病型に対しても本品の有効性が期待される。接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB は非常に希少であり、アンメットメディカルニーズが高いものであることも考慮し、接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB についても適用対象とすることは受入れ可能と考える。製造販売後には、両病型を含め、本品の安全性及び有効性に関する情報を収集することが必要であると考えられる。

以上より、本品の効能、効果又は性能を申請どおり、「栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症 難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重

症汎発型に限る) 表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。」とすることは適切であると判断した。なお、難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有することの判断にあたり、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において、EB-01 試験及び EB-02 試験での本品の貼付対象となる潰瘍の判断を行うための観察期間 (4 週間) を考慮し、「4 週間程度の期間において継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域に対して適用すること。」と記載することが適切であると判断した。

#### 6.R.4.2 小児患者に対する本品の使用について

機構は、本品の使用経験のない 4 歳未満の小児患者を本品の適用対象とすることの妥当性について、申請者に説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

EB の治療において、手指拘縮、関節拘縮及び皮膚がん等の不可逆的な合併症の発症を抑制するために、できる限り早期から治療介入することが重要とされている (Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. Wounds International, 2017) 。

本品の安全性に及ぼす年齢の影響について、EB-01 試験及びEB-02 試験の併合解析の結果は6.R.2.1項、表34 のとおりであり、各年齢区分の対象患者数が少ないため安全性評価に注意を要するものの、本品貼付に伴う有害事象の発現状況に明らかな違いはなく、特定の事象の発現増加や悪化等の懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

4 歳未満の小児患者は本品の臨床試験に組み入れられず、4 歳未満の小児患者における本品の有効性及び安全性は評価されていない。しかしながら、本品と由来が異なる同種骨髄由来の間葉系幹細胞を静脈内又は髄腔内へ投与した臨床研究では 4 歳未満を含む小児患者の安全性に問題がなかったと報告されている (Br J Haematol 2013; 163: 501-9、Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 534-41、Am J Phys Med Rehabil 2015; 94: 410-5 等)。本品は局所への貼付製品であり、全身投与と比較して一般的に安全性が高いと考えることから、本品の 4 歳未満の小児患者に対する安全性のリスクは低いと考える。本品の有効性に及ぼす年齢の影響については、表皮水疱症は遺伝性疾患であり、病態生理と自然経過について年齢による本質的な差がないことから、4 歳未満の小児患者への外挿は可能と考える。

以上より、4 歳未満の小児患者を本品の適用対象に含め、出生直後から本品による治療を可能とすることとする。なお、5.R.2 項で述べた本品の副成分の DMSO によるリスクを軽減するために、添付文書の「小児等」の項において、4 歳未満の小児患者における使用経験がない旨を注意喚起する。さらに、製造販売後調査等において、小児 EB 患者での安全性情報を収集し、情報提供を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

栄養障害型 EB 患者では、早期段階での治療開始が重要とされていること、接合部型 EB 及び単純型 (重症汎発型) EB では出生直後に皮膚潰瘍の治療が必要とされる場合があることから、4 歳未満の小児 EB 患者に対する本品の使用経験はないことを添付文書等で注意喚起した上で、4 歳未満の小児患者を適用対象から除外せず、治療選択肢を提供することは許容可能である。しかしながら、副成分の DMSO による安全性の懸念が否定できず (5.R.2 項参照)、特に小児では DMSO の曝露量が高くなる可能性があること、4 歳未満の小児患者に対する本品の使用経験はないことから、引き続き製造販売後調査等において、4 歳未満の小児患者における本品の安全性及び有効性に関する情報を収集することが必要であると考える。

## 6.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、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〕

治療対象となる難治性皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重なり合わない様に覆い、原則週1回の頻度で貼付する。なお、貼付を行った皮膚潰瘍の症状や大きさに改善が見られない場合、当該潰瘍に対しては最大12週までの貼付とする。

機構は、「6.R.1 有効性について」、「6.R.2 安全性について」及び「6.R.3 本品の臨床的位置付けについて」の項、並びに以下に示す検討結果を踏まえ、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕及び<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>を、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〕（下線部追加、取消し線削除）

通常、週 1 回、治療対象となる難治性皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重なり合わない様に覆い、原則週 1 回の頻度で貼付する。

なお、貼付を行った皮膚潰瘍の症状や大きさに改善が見られない場合、当該潰瘍に対しては最大12週までの貼付とする。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>（下線部追加）

- ・臨床試験において、12 週を超える貼付の経験はない。治療上の有益性が認められる場合にのみ 12 週を超えて継続できるが、定期的に貼付継続の要否について検討し、漫然と貼付しないこと。
- ・貼付を最大 12 週行っても皮膚潰瘍の状態が改善しない場合、貼付を中止すること。
- ・皮膚潰瘍が閉鎖したら当該病変への貼付を終了し、次の新しい皮膚潰瘍の治療を開始すること。
- ・臨床試験において、1回あたり 16 枚を超える貼付の経験はない。1回あたり 16 枚を超える病変を治療対象とする場合は、有益性と危険性を慎重に評価した上で貼付すること。

### 6.R.5.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、本品の用法及び用量又は使用方法について、以下のように説明している。

EB-02 試験では有効性の評価のために、皮膚潰瘍が 1 つ以上存在する面積測定領域を設定し、皮膚潰瘍とその周辺を含めて十分に覆うように本品を貼付した。EB-01 試験では本品用量の不足により効果不十分となった可能性が示唆されたことから、EB-02 試験では貼付回数を週 1 回、8 回から 12 回（効果が乏しい場合には 2 回/週貼付が可能）に、1 回の最大貼付枚数を 10 枚から 16 枚に増加した。以上の用法及び用量で本品が貼付された結果、6.1.1.2 項及び 6.R.1.2 項に示すとおり有効性の結果が得られ、安全性上の懸念は認められなかった。

貼付対象となる皮膚潰瘍について、EB-02 試験では面積測定領域全体に本品を貼付するとされ、一部の潰瘍が上皮化しても貼付が継続された。医療現場では、医師が難治性と判断した個々の皮膚潰瘍に対して本品を貼付し、表皮化（完全閉鎖）が認められた皮膚潰瘍に対しては本品の貼付を終了する一方で、最大 12 回貼付しても効果が期待できないと判断された場合は、当該潰瘍の治療を中止することが適切と考える。また、複数の難治性潰瘍が存在し、一度の処置で治療は難しいと判断される場合には、治療

優先度の高い潰瘍から治療が開始され、治療中に異なる部位に本品で未治療の難治性潰瘍が発生した場合は、その部位に対しても本品による治療が行われると考える。

貼付回数について、EB-02 試験では週 1 回、最大 12 回で貼付を終了したが、実臨床では、12 回の治療を終えた時点で潰瘍が縮小傾向にあり、本品の継続使用による効果が期待されると医師が判断した場合には、12 回を超えて本品の使用が継続されると考える。

貼付の頻度について、原則として週 1 回とするが、EB 患者と介助者の負担を考えると、週 1 回の定期的な来院は容易でないことから、貼付対象となる皮膚潰瘍の重症度に応じて医師の判断の下で使用することが適切と考える。

1 回の治療あたりの貼付枚数について、EB 患者では皮膚潰瘍の状態のばらつきが大きく、合併症による全身状態の悪化で治癒が遷延することや、緊急治療を必要とする皮膚潰瘍の発生も想定される。本品は、EB-01 試験及び EB-02 試験の併合解析の結果から、総貼付枚数及び 1 回あたりの平均貼付枚数の増加に伴うリスク増加傾向は認められていないが（6.R.2.1 項参照）、一方で副成分の DMSO による安全性の懸念がある（5.R.2 項参照）。なお、本品は治療に必要な枚数を 1 枚ずつ解凍する必要があり、枚数の増加に従って処置時間が長くなること、本品には皮膚及び潰瘍表面への十分な接着能がないことから、患者が体位変換をするには、本品を皮膚面に静置し被覆材等で覆った後に包帯等を巻いて固定する必要があり、他の面にある潰瘍に貼付することは困難であることを考えると、1 回の処置において貼付可能な枚数は限られる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

貼付対象となる皮膚潰瘍について、EB 患者では皮膚潰瘍の状態が大きく変化し、発生と治癒を繰り返すことから、以下の申請者の説明は理解可能である。

- 医療現場では事前に貼付領域を設定した EB-02 試験と異なり、個々の難治性皮膚潰瘍に対して本品を貼付し、表皮化（完全閉鎖）が認められた皮膚潰瘍に対しては貼付を終了する。
- 週 1 回の頻度で最大 12 回の貼付でも治療効果が認められない場合には、本品の貼付を中止する。
- 週 1 回の頻度で最大 12 回の貼付を終えた時点で潰瘍が縮小傾向にあり、本品の継続使用による効果が期待されると医師が判断した場合には、12 回を超えて本品の使用を継続する。なお、その後貼付による治療効果が認められない場合には、漫然と貼付せず、本品の貼付を中止する。
- 異なる部位に新たな難治性潰瘍が認められた場合には、その部位に対しても本品の貼付を行う。

貼付回数について、EB 患者では潰瘍の状態が変化することが知られており、臨床試験において週 1 回の頻度で 12 回の貼付を行った後の長期の有効性を評価した結果、皮膚潰瘍面積が増加する傾向が認められていることから、本品貼付中に潰瘍の縮小が認められる場合は貼付を継続することは理解できる。また、貼付部位について、EB では複数の皮膚潰瘍が認められ、再発を繰り返すことを踏まえ、本品貼付中に新たな潰瘍が発生した場合には当該潰瘍に対しても治療を行うことの必要性は理解できる。また、臨床試験の結果、貼付中に改善しても中止後に悪化する患者が認められたことから、医師の判断により貼付を中止せず継続を可能とすることの必要性についても理解できる。したがって、臨床試験において 12 回を超える貼付は検討されていない旨、長期間にわたって漫然と貼付を行わない旨の注意喚起を行った上で、本品の貼付回数の上限を設定しないことは許容可能である。製造販売後には、貼付回数が 12 回を超える場合の本品の安全性及び有効性について情報収集することが適切と考える。

1回の治療あたりの貼付枚数について、本品の副成分の残留等によるリスクが否定できないことから、添付文書等において、1回の治療あたりの貼付枚数については、ベネフィット・リスクを考慮し、必要最小限に留める旨、臨床試験で1回の治療で16枚を超える使用経験はない旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後には、1回の治療あたりの貼付枚数が16枚を超える場合の本品の安全性及び有効性について情報収集することが適切と考える。

また、添付文書等において、本品の治療効果が期待できない場合の貼付の中止だけでなく、皮膚潰瘍が表皮化（完全閉鎖）した場合には当該病変への貼付を終了し、他の新しい皮膚潰瘍の治療を開始することについて注意喚起を行うことが適切と考える。

本品の用量及び用法又は使用方法については、専門協議を踏まえて判断したい。

## 7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略について

申請者は、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的に、本品が貼付されたすべての患者を対象とする使用成績調査を計画している。

安全性の検討事項については、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「感染症」、「過敏症（アレルギー・アナフィラキシー反応）」及び「皮膚刺激性」を設定する。

有効性の調査項目としては、貼付開始部位での「皮膚潰瘍面積改善度」、「そう痒重症度」及び「疼痛重症度」を設定する。「皮膚潰瘍面積改善度」は、本品の初回貼付部位の皮膚潰瘍面積を基準として、同一領域の皮膚潰瘍面積を、5段階の基準（著明縮小：完全上皮化又は80%程度縮小、縮小：80～50%程度縮小、やや縮小：50～25%程度縮小、不変：25%未満縮小、拡大：拡大、判定不能）により評価する。

調査予定例数については、登録期間（5年間）中に本品が使用された全例と設定した。

観察期間については、EB-02試験の結果を踏まえ、本調査の各検討事項を評価するため、本品の貼付開始日から3年間と設定した。

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し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項については、「6.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、「悪性腫瘍」及び「眼毒性」についても検討することが適切であると考ええる。

有効性の検討事項については、「6.R.1 有効性について」の項における検討を踏まえ、「皮膚潰瘍の表皮化（完全閉鎖）」についても検討することが適切であると考ええる。

調査の登録期間及び観察期間については受入れ可能と考える。

製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 8. 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

### 8.1 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。

## 8.2 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。

## 9. 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「栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。」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、栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症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。

本品の有効性及び安全性について、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 8 年 2 月 26 日

### 申請品目

[販 売 名]                   アロステムシート  
[一般的名称]               ニバドストロセル  
[申 請 者]                   イシンファーマ株式会社  
[申請年月日]               令和 7 年 7 月 8 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。

なお、審査の過程で、販売名がアロステムからアロステムシートに変更された。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.1 有効性について」の項における検討の結果、栄養障害型 EB 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。また、審査報告 (1) の「6.R.4.1 本品の対象となる EB 患者の病型について」の項に記載したとおり、皮膚潰瘍に対する本品の作用は EB の病型間で共通していることから、臨床試験成績が得られていない接合部型 EB 患者及び単純型 (重症汎発型) EB 患者に対しても、本品の有効性は期待できると判断した。

ただし、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後において有効性を評価することが必要であり、特に長期的な有効性に係る情報を収集することが適切と判断した。

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、接合部型 EB 及び単純型 (重症汎発型) EB 患者を適用対象に含めることについては、1.3 項において議論する。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本品の安全性に関し、EB-01 試験及び EB-02 試験において、本品との因果関係が否定できない重大な有害事象は認められていないこと、また、本品の貼付部位に発現した有害事象及び本品貼付に際して注意が必要と考えられる有害事象 (免疫原性、腫瘍原性及び眼毒性) について検討した結果、問題となる有害事象の発現は認められていないことを確認した。一方で、臨床試験では少数の栄養障害型 EB 患者における本品の安全性が

評価されたのみであり、接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB 患者における本品の安全性は評価されていないこと、12 週を超える長期間の貼付時の安全性は評価されていないこと、並びに非臨床の報告に基づき、長期間の使用に伴う本品の副成分の DMSO による眼毒性のリスク及び発がんプロモーション作用が懸念されることから（審査報告（1）「5.R.2 副成分 DMSO に起因する本品の安全性について」の項参照）、資材等を用いて本品貼付に伴うリスク等について医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査等において、引き続き安全性情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供することが必要と判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- DMSO による眼毒性リスクに係る注意喚起について、EB 患者においては定期的な眼科の受診は必ずしもなされていないため、検査頻度の検討が必要と考える。
- 悪性腫瘍に対する本品の影響は明らかではないことから、皮膚悪性腫瘍が疑われる場合には検査により確認し、皮膚悪性腫瘍が確定診断された又は疑いのある病変への貼付は避けることを注意喚起することが適切と考える。
- 貼付局所で発生されたサイトカイン等の全身への影響の評価を継続することが適切と考える。

機構は、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、添付文書において以下の注意喚起を行うことが適切と判断した。

- 本品使用中に視力障害等の眼症状が認められた場合は、眼の検査を実施する等、適切に対応すること。
- 本品の悪性腫瘍への影響は明らかでないため、皮膚悪性腫瘍が確定診断された又は疑いのある病変への貼付は避けること。

また、本品の全身への影響については、製造販売後調査等において、より多くの患者の長期安全性データを収集し、その結果を踏まえて安全対策を検討することが適切と判断した。

### 1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「6.R.4 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[効能、効果又は性能] 及び<効能、効果又は性能に関連する注意>の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。

臨床試験成績が得られていない接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB を適用対象に含めることについて、一部の専門委員から慎重な意見が出されたが、接合部型 EB 及び単純型（重症汎発型）EB については臨床試験での評価が行われていない旨を添付文書等において情報提供すること、並びに製造販売後に病型別に本品の有効性及び安全性に関する情報が収集され評価されることを含めて協議を行った結果、機構の判断は最終的に支持された。

また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において、難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有することを判断するため、4週間程度の期間において継続的に皮膚潰瘍が認められる病変領域に対して適用すること」と設定することについて、以下の意見が出された。

- 難治性又は再発性のびらん・潰瘍の判断は、期間だけではなく病変の深さ等も考慮されるため、期間（4週間程度）で規定するのではなく、担当医師が部位ごとに判断できるように既存の創傷治療を実施しても改善が認められない難治性又は再発性の病変であることを記載することが妥当である。

機構は、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞を以下のとおりとすることが適切と判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞（審査報告（1）より、下線部追加、取消し線部削除）  
既存の創傷治療で効果不十分であり、4週間程度の期間において継続的に皮膚潰瘍が認められる難治性又は再発性の病変領域に対して適用すること。

#### 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「6.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〕及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞の項は、審査報告（1）の当該項の記載のように設定することが適切であると判断した。

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。

#### 1.5 製造販売後調査等計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、審査報告（1）の当該項に記載のとおり使用成績調査計画を設定することが適切と判断した。

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。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、使用成績調査計画を修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応し、表 35 に示す使用成績調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 35 使用成績調査計画の骨子（案）

|        |   |
|--------|---|
| 調査目的   | 製造販売後の使用実態下における栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症患者に対する本品貼付時における安全性及び有効性の検討   |
| 調査方法   | 全例調査方式  |
| 調査対象患者 | 本品が貼付されたすべての患者  |
| 調査実施期間 | 登録期間：5年間<br>観察期間：本品貼付開始日から3年間   |
| 調査項目   | <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象（発現割合、発現時期、転帰等）</li> <li>・副作用（発現割合、発現時期、転帰等）</li> <li>・不具合（発現割合、発現時期）</li> </ul> <p>安全性検討事項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症、過敏症（アレルギー・アナフィラキシー反応）、皮膚刺激性、悪性腫瘍、眼毒性</li> </ul> <p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚潰瘍面積改善度*1（治療開始部位）、皮膚潰瘍面積推移</li> <li>・そう痒重症度推移</li> <li>・疼痛重症度推移</li> </ul> <p>有効性検討事項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚潰瘍の表皮化（完全閉鎖）</li> </ul> |

\*1：初回貼付部位の皮膚潰瘍面積を基準として、同一領域の皮膚潰瘍面積を、6段階の基準（上皮化：100%縮小、著明改善：80～100%未満の縮小、改善：50～80%未満の縮小、やや改善：25～50%未満の縮小、不変：25%未満の縮小、拡大：拡大、判定不能）により評価する。

## 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号及び薬食審査発1105第2号）に基づき、本品は同種に由来する細胞を原料として用いる再生医療等製品であることから、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。

### 1.6.2 規格及び試験方法並びにセルバンク更新時の管理項目について

機構は、規格試験の効能試験として [ ] のみを設定することについて、本品が創傷治癒促進作用を示すためには、[ ] が関与するとされた遊走能・細胞増殖促進作用だけでなく、抗炎症作用、細胞保護作用及び血管新生促進作用も重要と考えるものの、現時点で規格試験として設定可能な試験方法は [ ] の定量試験のみであり、やむを得ないと考える。しかしながら、抗炎症作用、酸化ストレスに対する細胞保護作用及び血管新生促進作用を有すること、また、[ ] 以外の成長因子の分泌についても、ロットごとに確認することが適切と考える。したがって、上記の4項目についてはベリフィケーション項目として設定し（表36）、ロットごとに目的の品質の製品が製造できたことを確認すること、今後、得られた情報を品質管理に適切に反映することが適切と考える。

表 36 ベリフィケーション項目



また、MCB 及び／又は WCB 更新時の管理項目については、審査報告 (1) の「2.1.3 MCB 及び WCB の管理」の項に記載の項目に加え、表 36 の試験項目についても評価し、目的とする品質特性の製品が得られているかを確認することが重要であると考えます。

機構は、以上について申請者に指示し、適切に対応されたため、これを了承した。

## 2. 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

### 2.1 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。

### 2.2 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 (CTD 5.3.5.2-2) 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。

## 3. 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、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、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 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]

栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者を適応対象とする。本品は、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、再上皮化を促すことを目的とする。

[用法及び用量又は使用方法]

通常、週 1 回、皮膚潰瘍の面積に応じて貼付枚数を定め、皮膚潰瘍をその辺縁を含めて本品同士が重なり合わない様に覆い、貼付する。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 表皮水疱症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、表皮水疱症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

以上



|             |   |                     |
|-------------|---|---------------------|
| PBS         | phosphate buffered saline                       | リン酸緩衝生理食塩水          |
| PBMC        | peripheral blood mononuclear cell               | 末梢血単核細胞             |
| PCR         | polymerase chain reaction                       | ポリメラーゼ連鎖反応          |
| PE          | Polyethylene                                    | ポリエチレン              |
| PEDF        | pigment epithelium-derived factor               | 色素上皮由来因子            |
| PET         | polyethylene terephthalate                      | ポリエチレンテレフタレート       |
| PHA         | Phytohemagglutinin                              | 植物由来ヘマグルチニン         |
| PS          | Polystyrene                                     | ポリスチレン              |
| QOL         | quality of life                                 | 生活の質                |
| RDEB        | recessive dystrophic epidermolysis bullosa      | 潜性栄養型表皮水疱症          |
| RNA         | ribonucleic acid                                | リボ核酸                |
| RT-PCR      | reverse transcription polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応       |
| SCC         | squamous cell carcinoma                         | 扁平上皮癌／有棘細胞癌         |
| SCM         | stem cell conditioned media                     | 幹細胞培養上清             |
| SOC         | system organ class                              | 器官別大分類              |
| ST 細胞       | swine testis                                    | ブタ精巣細胞              |
| SVF         | stromal vascular fraction                       | 間質性血管分画             |
| tBOOH       | tert-butyl hydroperoxide                        | tert-ブチルヒドロペルオキシド   |
| T.Cruzi     | trypanosoma. cruzi                              | クルーズトリパノソーマ         |
| TGFβ2       | transforming growth factor β2                   | 形質転換増殖因子β2          |
| TIMP-1      | tissue inhibitor of metalloproteinases-1        | メタロプロテイナーゼ組織阻害因子 1  |
| TNF-α       | tumor necrosis factor α                         | 腫瘍壊死因子-α            |
| TSE         | transmissible spongiform encephalopathy         | 伝達性海綿状脳症            |
| uPA         | urokinase-type plasminogen activator            | ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 |
| VEGF        | vascular endothelial growth factor              | 血管内皮細胞増殖因子          |
| Vero 細胞     | —   | アフリカミドリザル腎細胞株       |
| WCB         | working cell bank                               | ワーキングセルバンク          |
| WST-1 assay | —   | テトラゾリウム塩細胞増殖定量法     |
| WNV         | west nile virus                                 | ウエストナイルウイルス         |
| 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          | —   | アロステムシート            |