

ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品 メラノサイト含有ヒト(自己)表皮由来細胞シート

指定再生医療等製品 **ジャスミン**

再使用禁止

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞を使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査により、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するマウスの胚由来の細胞に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

1. 外科的治療を含む白斑治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、外科的治療を含む白斑の治療に係る体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ使用すること。[適正使用を確認するため]
2. 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、移植部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。[最終製品の無菌試験の結果は移植後に得られる。]

【禁忌・禁止】

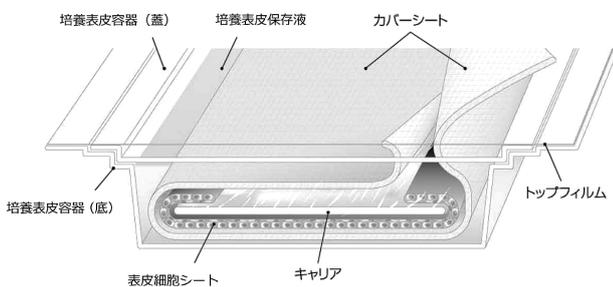
1. 再使用禁止
2. 本品中の表皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる皮膚組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。[免疫反応により、表皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。]
3. 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

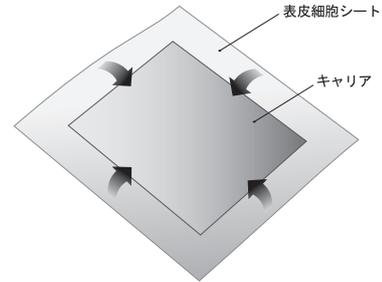
1. 本品

本品は、表皮細胞シートを含む1.1培養表皮パッケージを主構成体、1.2組織運搬セットを副構成体とする。主構成体は、患者自身より採取した皮膚組織から分離した細胞をシート状に培養して製したメラノサイト含有表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した皮膚組織を運搬するための組織運搬用チューブからなる組織運搬セットである。

1.1 培養表皮パッケージ



〈表皮細胞シートの構造図〉



〈側面図〉



培養表皮パッケージは、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	表皮細胞シート	1枚
副成分	フェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地	98% (v/v)
副成分	L-グルタミン	0.004 mol/L

表皮細胞シートが上記副成分からなる培養表皮保存液(63 mL)を充填した培養表皮容器に封入された状態を培養表皮パッケージとする。

〈表皮細胞シートの寸法〉

短辺 cm × 長辺 cm	有効面積
8 × 10	80 cm ²

〈表皮細胞シートの製造工程で使用される動物由来の成分及び抗生物質〉

患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

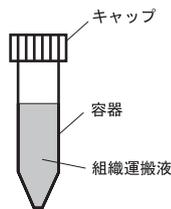
動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清 仔ウシ血清又はウシ血清	ウシ・血液
トリプシン	ブタ・臓臓

また、抗生物質として、アムホテリシンB、ベンジルペニシリンカリウム、カナマイシン硫酸塩及びストレプトマイシン硫酸塩を使用している。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

1.2 組織運搬セット

組織運搬セットは、下図に示す組織運搬用チューブ2本からなる。



組織運搬用チューブは、1製品中に下記成分を含有する組織運搬液（30 mL）が充填されている。

成分	含量
ダルベッコ改変イーグル培地	85% (v/v)
ウシ胎児血清	10% (v/v)
アムホテリシンB	1.25 µg/mL
カナマイシン硫酸塩	0.5 mg/mL
ベンジルペニシリンカリウム	500 U/mL
ストレプトマイシン硫酸塩	0.5 mg/mL

【効能、効果又は性能】

非外科的治療が無効又は適応とならない白斑

（効能、効果又は性能に関連する使用上の注意）

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

【用法及び用量又は使用方法】

＜表皮細胞シート製造前に行う事項＞

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

＜表皮細胞シート移植時に行う事項＞

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

（用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意）

＜表皮細胞シート製造前の注意事項＞

1. 製造販売業者が指定した所定の様式を用いて、組織採取日、移植予定日等の移植計画を策定すること。
2. 組織採取前に、組織運搬用チューブが患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。
3. 皮膚組織の採取及び組織運搬液への浸漬は、清潔な環境下で行うこと。
4. 培養表皮パッケージが出荷されない可能性及び移植された表皮細胞シートが生着しない可能性もあるため、再探皮又は他の治療法への変更についてあらかじめ考慮しておくこと。

＜表皮細胞シート移植時の注意事項＞

1. 培養表皮パッケージの納入時に輸送容器が封印されていることを確認すること。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡すること。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる表皮細胞シートが患者専用であることを培養表皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養表皮パッケージは、目視により包装について、トップフィルムの剥離や破れ、及び一次包装（培養表皮容器）のひび割れや欠け、又は液漏れや液の濁りが確認された場合には使用しないこと。これらに問題がないことを確認の上、使用直前まで輸送容器に入れた状態、又は10～25℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 表皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養表皮容器内で保管しておくこと。
5. 表皮細胞シートは培養表皮容器の中でキャリアの下に付着した状態であるため、裏表を間違えないよう天地を維持したまま表皮剥削面に移植すること。
6. 表皮細胞シートを移植する前に、移植部位等に応じた適切な方法にて表皮相当部位の剥削を行うこと。また、剥削で生じた痂痂を除去しておくこと。
7. 表皮細胞シートを剥削部位に移植した後、表皮細胞シートのキャリアに折り上げてある折りしろ部分を広げ、キャリアを取り除くこと。
8. 表皮細胞シートを複数枚移植する部位に関しては、少し重ねて貼り付け、隙間なく並べて静置すること。
9. 本品の1回あたりの移植枚数は最大50枚である。これを超えて移植を行わないこと。
10. 適切な創傷被覆材を用いて移植部位を保護し、必要に応じてギプスやシーネにより固定すること。
11. 表皮細胞シートは非常に薄く脆弱であり、乾燥に弱い。表皮細胞シートが生着、上皮化するまで、物理的刺激及び乾燥に注意し適用部位にずれやはがれが生じないよう適切な方法で慎重に保護し固定すること。
12. 移植創が感染した場合、表皮細胞シートが消失することがある。感染に十分に注意し取り扱うこと。創感染が確認された場合、速やかに処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

アレルギー素因のある患者〔本品の製造工程で、動物由来の成分（マウス由来細胞、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンBが用いられている。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。
 - ・マウス由来細胞は、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。
- (2) 肥厚性癬痕があらわれることがあるので、移植部位における紅斑等の症状について、観察を十分に行うこと。
- (3) 表皮細胞シートを複数回移植する場合、初回移植時の感作により2回以降の移植時にアレルギーが惹起される可能性があるため、移植後のアナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

3. 不具合・副作用¹⁾

尋常性白斑及びまだら症による安定期の白斑を有する患者を対象とした臨床試験における本品が移植された24例のうち、採取部位において組織採取に起因する副作用が4例（16.7%）に認められ、処置による疼痛であった。また、本品移植後に副作用が20例（83.3%）に認められ、主な副作用は適用部位疼痛（41.7%）、肥厚性癬痕（25.0%）、皮膚びらん（25.0%）、そう痒症（20.8%）であった。

(1) 重大な不具合・副作用

肥厚性癬痕：肥厚性癬痕（25.0%）があらわれることがあるので、移植部位の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の不具合・副作用

	20%以上	20%未満
組織採取後の採取部位	－	処置による疼痛
本品移植後の移植部位	適用部位疼痛、皮膚びらん	そう痒症、紅斑、医療機器使用部位紅斑、適用部位感染、接触皮膚炎、医療機器使用部位熱傷*
本品移植後の移植部位以外	－	悪心、そう痒症、皮膚びらん、膀胱炎、感覚鈍麻、口腔咽頭痛、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、尋常性白斑、環軸椎亜脱臼、末梢性浮腫、発熱

※白斑の表皮剝削時（本品移植前）に発現

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
- (2) 授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

【臨床成績】¹⁾

尋常性白斑及びまだら症による安定期の白斑を有する患者（※）を対象に本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

（※）12ヶ月以上拡大あるいは縮小を認めない白斑（尋常性白斑については既存の非外科的治療を用いて6ヶ月以上治療しても縮小を認めない白斑）を有し、12ヶ月以上明らかなケブネル現象及び新たな白斑の発症を認めない患者。

表皮細胞シートが移植された24例について、主要評価項目とされた表皮細胞シート移植52週目の色素再生率（平均値±標準偏差）は68.0±35.3%（両側95%信頼区間53.1～82.9%）であり、事前に設定された閾値50%に対して統計的に有意な差が認められた（p=0.0201、有意水準両側5%、1標本t検定）。また、移植後の色素再生率のカテゴリー別症例数、色素再生パターン、カラーマッチングの程度は以下のとおりであった。

	移植12週目	移植26週目	移植39週目	移植52週目
色素再生率（%）				
50未満	10 (52.6%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)	6 (25.0%)
50以上	2 (10.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	4 (16.7%)
75未満	7 (36.8%)	11 (50.0%)	13 (59.1%)	14 (58.3%)
75以上	7 (36.8%)	11 (50.0%)	13 (59.1%)	14 (58.3%)
平均値±標準偏差	41.1±40.9	59.5±35.9	64.5±35.7	68.0±35.3
中央値 (最小値、最大値)	28.7 (0、98.2)	64.4 (0、100.0)	77.7 (0、100.0)	86.3 (0、100.0)
色素再生パターン*				
均一	4 (25.0%)	5 (23.8%)	5 (23.8%)	9 (42.9%)
不均一	12 (75.0%)	16 (76.2%)	16 (76.2%)	12 (57.1%)
カラーマッチングの程度（治験責任医師等の評価）**				
暗い	1 (6.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)
同等	6 (37.5%)	7 (33.3%)	10 (47.6%)	10 (47.6%)
明るい	9 (56.3%)	12 (57.1%)	10 (47.6%)	8 (38.1%)
カラーマッチングの程度（被験者の評価）**				
暗い	1 (6.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	4 (19.0%)
同等	7 (43.8%)	7 (33.3%)	9 (42.9%)	8 (38.1%)
明るい	8 (50.0%)	12 (57.1%)	11 (52.4%)	9 (42.9%)

*治験責任医師等が目視にて均一か不均一か評価した。

**目視にて、周囲の正常皮膚と本品移植部位の色調を比較し、本品移植部位が暗い、同等、明るい3つの基準から評価した。

【原理・メカニズム】

白斑の表皮層剝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。

【体内動態】

ヌードマウスの皮下に本品由来の細胞を移植したところ、移植21日後のリンパ節及び肺において本品由来のメラノサイトは認められなかった。

【貯蔵方法及び有効期間等】

1. 培養表皮パッケージ

〈貯蔵方法〉

- (1) 輸送容器内で保管すること。容器内の温度は10～25℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。
- (2) 培養表皮パッケージが梱包された輸送容器を傾けたり上下を逆にしないこと。振動をさげ、使用まで常に水平を保つこと。

〈有効期間〉

一次包装完了より60時間。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

2. 組織運搬用チューブ

〈貯蔵方法〉

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は2～25℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

〈有効期間〉

組織運搬セットの出荷より96時間。

【取扱い上の注意】

〈記録の保存〉

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも30年間保存すること。

【承認条件及び期限】

1. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
2. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 臨床試験成績（社内資料）

2. 文献請求先

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号：0533-66-2129（営業部）
FAX：0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TECのホームページ
(<https://www.jppte.co.jp/>) に掲載されている。

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号：0533-66-2020（代表）
FAX：0533-66-2019
<https://www.jppte.co.jp/>

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい