

「メラノサイト含有ヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名ジャスミン）」適正使用に向けた指針

2024年10月1日

日本白斑学会

会長 片山 一朗

2023年3月17日に、メラノサイト含有ヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジャスミン、以下「本品」）が薬事承認されました。本品を再生医療等製品として使用するにあたり、下記の通り適正使用に向けた指針を策定いたしましたので、本内容をご確認の上で適正に使用されるよう、ご協力の程宜しくお願いいたします。なお、本指針は現時点の情報から本品の適正使用に向けた指針を示すものですが、個々の患者においては、年齢、白斑部位、白斑面積の違いなどの背景の多様性が存在することから、診療に当たる医師が患者とともに診療内容を決定すべきものであり、その内容が本指針に完全に合致することを求めるものではありません。本指針は、今後の国内での市販後調査の結果などを踏まえて随時改定を行います。

【本品の概要（添付文書より）】

一般的名称	メラノサイト含有ヒト（自己）表皮由来細胞シート
販売名	ジャスミン
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	<ul style="list-style-type: none">・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。

1. 本品の特徴、作用機序

本品は、表皮細胞シートを含む培養表皮パッケージを主構成体、組織運搬セットを副構成体とする再生医療等製品である。培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、患者自身より採取した皮膚組織から分離した細胞をメラノサイトが保持されるように培養し、シート状に形成した自家培養表皮である。本品は、非外科的治療が無効又は適応とならない白斑を適応対象とし、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使用される。移植部位の表皮相当部分をグラインダー、CO₂レーザー、超音波手術器、エルビウム・ヤグレーザー及び水圧式ナイフ等で剥削し、表皮細胞シートを移植することにより、表皮細胞とともにメラノサイトが供給され、患部が色素再生（repigmentation）する。

2. 本品の適応患者の選択

本品は、メラノサイトが存在せず（ごくわずかである状態も含む）、かつ、正常な周囲からのメラノ

サイトの進入がない病態の患部に対し、表皮剥削後に本品を移植することにより表皮細胞とともにメラノサイトが供給され、色素再生（repigmentation）することが期待される製品である。よって、本品の適応対象は白斑を呈する疾患のうち、メラノサイトの欠失、減少に起因して発症する完全脱色素斑が該当する。また、尋常性白斑に代表される後天性の完全脱色素斑については、外科的治療の前に既存の非外科的治療を行い治療抵抗性である白斑が治療対象となる。加えて、白斑の進行期に本品を移植しても再度色素脱失する可能性があることから、一定の期間（12ヶ月程度）症状が固定した病態が適応対象となる。一方、先天性の完全脱色素斑は、既存の非外科的治療は適応とならず、進行期・非進行期といった活動性もないことから、メラノサイトの欠失、減少に起因して発症する先天性の完全脱色素斑であると診断された時点で本品の適応となる。以上を踏まえ、本品は以下の基準に合致した白斑に対して使用することを推奨する。

後天性の白斑での使用

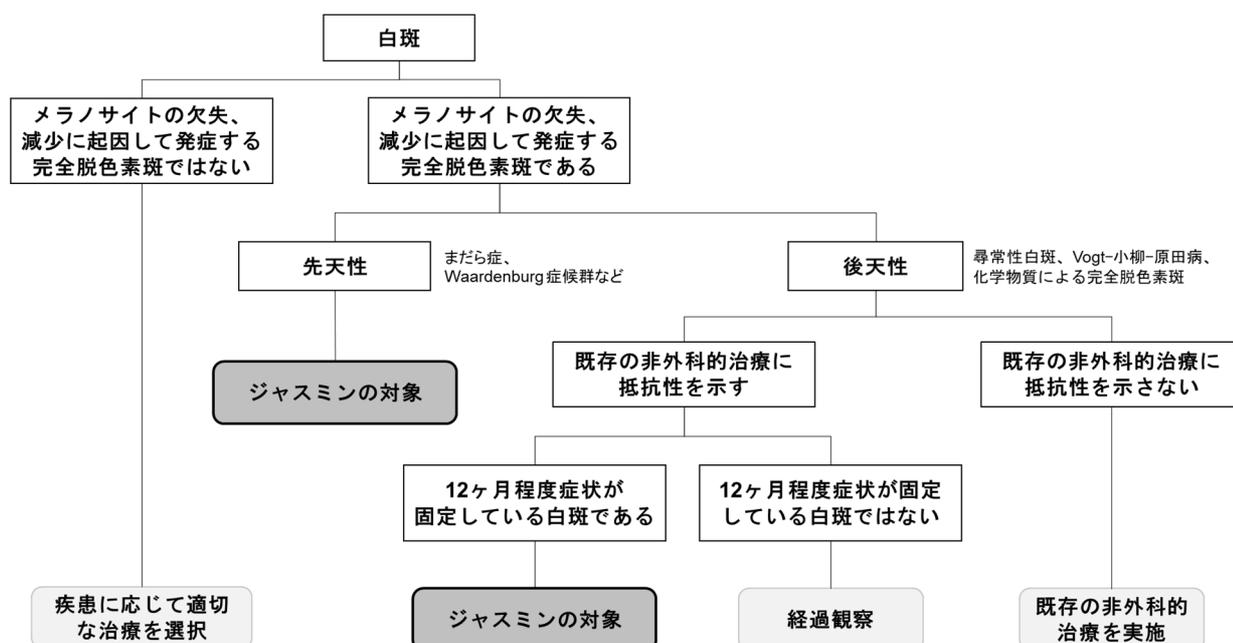
以下の基準に全て合致する白斑に対し、本品を適用する。

- ① 尋常性白斑、Vogt-小柳-原田病、化学物質による完全脱色素斑のいずれかであると診断されている。
- ② 白斑に対する既存の非外科的治療法（ステロイド・活性型ビタミン D3・タクロリムス外用療法、免疫抑制剤内服療法及び PUVA・ナローバンド UVB・エキシマレーザー / ライト照射療法等）に対し治療抵抗性を示している。
- ③ 12ヶ月程度白斑範囲の拡大がなく、症状が固定している白斑であると診断されている。

先天性の白斑での使用

- ① まだら症、Waardenburg 症候群などの先天性異常による完全脱色素斑であると診断されている。

<参考：本品の臨床的位置づけ>



3. 本品を使用する際の注意事項

(1)本品の導入時における治療上の位置づけ

非外科的治療が無効又は適応とならない白斑に対する既存治療法としては、メラノサイトを移植する外科的治療が行われている。本邦で実施されている外科的治療には、分層植皮術、吸引水疱形成術及び点状全層皮膚移植術が存在する。これらの既存治療法はいずれも自家植皮であるため、一度に治療できる面積は限られており、複数回に及ぶ治療が必要となる。また、移植部と同程度の大きさの移植片を要するため、患皮部への侵襲性も高い。さらに移植部に不完全なカラーマッチングが生じる等の問題がある。吸引水疱形成術においては移植部に円形の着色痕を、点状全層皮膚移植術においては敷石状の着色痕を形成するという問題点もある。

一方本品は、既存の外科的治療に比べ少ない面積の皮膚組織を用いて製造するため患皮部への侵襲が少なく、かつ一度に広範囲を治療することができる。また、シート状の製品のためハンドリングしやすく、患部の形状に合わせた治療も可能となる。加えて、表皮細胞シート全体にメラノサイトが分布しているため、既存の外科的治療にはない均一な色素再生が期待できる。これらの利点から、本品は非外科的治療が無効又は適応とならない白斑に対する新たな治療選択肢に位置づけられると考える。

(2)本品による治療を実施する医師の要件

【考え方】

本品を用いた治療の実施において、適応患者の選択や、原材料となる皮膚組織の採取、治療する白斑の表皮相当部分の剥削及び移植後の創管理等を行うにあたり、必要な経験と知識を取得していることが重要と考え、下記の要件を設定した。

【要件】

本品による治療を実施する医師は、下記を全て満たすものとする。

- ① 日本専門医機構認定皮膚科専門医（日本皮膚科学会認定専門医を含む）もしくは日本専門医機構認定形成外科専門医（日本形成外科学会認定専門医を含む）であること。
- ② 製造販売業者（株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング）の企画する講習会での研修を修了していること。

(3)本品による治療を実施する施設の要件

【考え方】

本品を用いた治療は、一般的な植皮術を実施できる施設であれば、その他特段の施設や設備に関する条件を定める必要はないと考える。但し、本品は再審査期間が終了するまでの間、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施する必要があるため、調査に協力できる体制が整っていることが必要である。以上の考え方から、下記の要件を設定した。

【要件】

本品による治療を実施する施設は、下記を全て満たすものとする。

- ① 植皮術を年間3件以上実施する施設であること。
- ② 全例を対象とする使用成績調査に協力できる体制が整っている施設であること。

(4)本品の製造時における皮膚組織の採取に関する注意事項

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1cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。

(5)本品の移植部位に行う前処置に関する注意事項

本品の移植部位の表皮相当部分のみを、グラインダー、CO₂レーザー、超音波手術器、エルビウム・ヤグレーザー及び水圧式ナイフ等で、点状出血を認める程度の深さで剥削する。移植部位や年齢により表皮及び真皮の厚みが異なるため^{参考1)}、CO₂レーザー等強度の変更が可能な機器を使用する場合は、最初に低出力で表皮剥削を行い、剥削部位の状態を見ながら慎重に出力を設定する。剥削深度については、浅すぎる場合には白斑部の表皮が残存し色素再生しない可能性が、深すぎる場合には肥厚性瘢痕を生じる可能性がそれぞれ否定できないため、患者ごとに慎重に判断する必要がある。

【参考：部位毎の皮膚の厚さ】^{参考1)}

Table 4. Sexual differences of thickness of epidermis, dermis and skin

Region	Epidermis (µm)		Dermis (µm)		E + D (µm)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Forehead	95.9	90.4	822.5	735.8	900.9	835.7
Eyelid	57.7	49.9*	516.3	400.5**	569.4	473.0*
Cheek	115.4	85.0**	1,197.3	909.4**	1,237.4	1,044.4**
Chin	84.4	81.5	813.9	663.7	891.4	746.8
Postauricular r.	69.3	64.5	697.7	575.2	766.7	657.1
Neck (anterior)	89.3	91.9	1,471.8	1,162.5	1,561.1	1,255.4
Supraclavicular r.	76.3	63.1	888.4	525.3	958.6	558.8*
Axilla	85.8	54.6**	891.9	988.6	981.6	1,040.5
Chest	88.1	101.0	1,297.9	1,377.8	1,390.3	1,486.2
Abdomen	80.4	79.9	1,363.4	1,146.6	1,437.9	1,225.3*
Back	88.1	59.6*	2,180.1	1,783.0**	2,277.9	1,470.7**
Inguinal r.	73.7	72.1	429.3	423.5	503.1	495.6
Buttock	147.8	127.5	1,531.1	1,639.9	1,678.9	1,728.4
Penis	31.2	n/a	514.8	n/a	546.0	n/a
Front of arm	72.8	65.5	1,094.3	794.4**	1,192.6	828.7**
Back of arm	101.2	72.5	1,252.0	925.8*	1,000.4	1,351.3
Front of forearm	67.8	80.3	1,104.2	790.5**	1,171.9	871.4**
Back of forearm	112.7	97.1	1,099.4	1,097.4	1,212.1	1,194.5
Dorsum of hand	246.8	132.2*	1,003.4	862.3*	1,254.2	993.7**
Palm	557.3	647.4	718.0	785.4	1,271.4	1,427.4
Front of thigh	1403.7	89.3	1,012.1	986.9	1,162.7	1,077.1
Lateral thigh	110.7	92.6	1,239.0	1,026.4	1,349.7	1,128.6*
Back of thigh	92.4	88.1	1,126.7	934.0	1,219.1	1,023.3**
Anterior leg	100.6	78.3**	887.2	896.2	987.8	974.6
Lateral leg	109.5	111.1	1,127.8	898.9	1,239.8	1,007.7
Back of leg	124.4	116.2	1,073.2	931.3	1,197.6	1,047.5
Dorsum of foot	180.1	175.3	1,228.8	888.3*	1,409.0	1,051.4**
Sole	792.8	478.1**	1,253.4	610.3**	2,049.4	1,088.1**

n/a, not applicable

*P<0.05 (significant difference between values for men and women)

**P<0.01 (significant difference between values for men and women)

*韓国の成人を対象とした調査

(6)本品の移植に関する注意事項

本品が対象とする非外科的治療が無効又は適応とならない白斑は、その疾患の特性上、患部が複数部位且つ広範にわたる場合がある。本品の有用性のひとつに、患皮部への侵襲が少なく、かつ一度に広範

囲を治療することができるという点があるが、治療部位によっては手術体位が異なる等の理由で手術可能な範囲が限定され、一度に移植できない場合がある（例えば、胸部・腹部の治療を実施する場合、背部への治療を同時に実施することはできない等）。このような場合は、医師の判断により治療計画を複数回に分けるとともに、本品の移植後に物理的な刺激によって本品が脱落するのを防止するという観点などから、初回の治療を実施した後、本品が生着し移植部位が安定するまで期間を空けて、2回目以降の治療を実施することが想定される。

また、初回の移植時に感染等の理由で本品が生着しなかった場合などには、医師の判断により同一部位への再移植を実施することが想定される。

(7)本品移植後の経過観察に際しての注意事項

① 本品移植 1～2 週目：

本品は非常に薄く脆弱であり、乾燥に弱い。本品が生着、上皮化するまで、物理的刺戟及び乾燥に注意し、適用部位にずれや剥がれが生じないように適切な方法で慎重に保護し固定する。また、移植創が感染すると本品が消失する可能性があるため、創感染の発現に注意し、感染が確認された場合は速やかに処置を行う。

② 本品移植 4 週目：

本品移植 4 週目時点で紅斑が残存し、軽度の肥厚性癬痕を認めた場合は、ステロイド軟膏やトラニラスト内服による治療を検討する。

③ 本品移植 12 週目以降：

- ・本品移植 12 週目時点においても肥厚性癬痕が確認された場合は、「形成外科診療ガイドライン 3. 創傷疾患 第Ⅲ編 ケロイド・肥厚性癬痕診療ガイドライン^{参考 2)}」に準じた治療を行う。なお、本品の臨床試験では認めていないものの、ケロイドを生じる可能性を完全には否定できないことにも留意して観察を行う。
- ・色素再生を認めたが、色素再生のパターンやカラーマッチングが不十分であるなど患者からの申し出があった場合等は、光線療法の併用を検討しても差し支えない。光線療法の併用開始時期については、本品の臨床試験において併用の実績はないため、市販後に実績を蓄積するまでは、色素再生が安定化するまで併用せずに経過観察し、移植部の状態に応じて併用開始を検討することが望ましい。参考として、本品の技術開発元であるイタリアのグループでは、本品の類似品を移植後、2～3ヶ月後に日光浴又は光線療法を実施して色素再生を得た成績が報告されている^{参考 3,4)}。なお、過剰な色素再生が生じる可能性があるため、併用期間は移植部位の状態を踏まえて慎重に判断する必要がある。

(8)その他注意事項

- ① 本品の使用にあたっては、以下の点を患者に説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努める。
 - ・疾病の治療における本品の必要性
 - ・本品の有効性、安全性、及びその他本品の適正使用のために必要な事項
 - ・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

※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 本品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反応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。
- ③ 本品の腫瘍発生リスクについて、造腫瘍性を示唆する臨床試験成績及び非臨床試験成績はないが、製造販売後調査において慎重に情報収集する。なお、本品と同様に Green 型自家培養表皮を尋常性白斑またはまだら症患者に使用した実績において、最長 4 年間の経過観察においても造腫瘍性を示唆する報告はない^{参考 3~6}。

4. 本品の主な副作用のマネジメント

・肥厚性瘢痕

本品の移植後には肥厚性瘢痕を生じることがあるため、紅斑や肥厚等の症状について移植部位の観察を十分に行う。本品移植 4 週目時点で紅斑が残存し、軽度の肥厚性瘢痕を認めた場合は、ステロイド軟膏やトラニラスト内服による治療を検討する。本品移植 12 週目時点でも肥厚性瘢痕を認める場合は、「形成外科診療ガイドライン 3. 創傷疾患 第三編 ケロイド・肥厚性瘢痕診療ガイドライン^{参考 2)}」に準じた治療を行う。また、四肢など圧迫できる部位であれば圧迫療法を併用し経過観察する。その際、本品の移植後初期は上皮化後も脆弱であるためサージカルテープの貼付は避けたほうが良い。

・皮膚びらん

本品の移植後には皮膚びらんを生じることがある。皮膚びらん発生時には、既存の皮膚外科治療時と同様に、外用薬や創傷被覆材などで処置を行う。

以上

参考文献

- 1) Lee Y, Hwang K : Skin thickness of Korean adults. *Surg Radiol Anat* **24** : 183-189 (2002)
- 2) 小川令他 : 第三編 ケロイド・肥厚性瘢痕診療ガイドライン. 形成外科診療ガイドライン 3 2021年版 創傷疾患, 第2版 (日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編) 金原出版, 東京, pp.133-180 (2021)
- 3) Guerra L, Primavera G, Raskovic D *et al* : Erbium:YAG laser and cultured epidermis in the surgical therapy of stable vitiligo. *Arch Dermatol* **139** : 1303-1310 (2003)
- 4) Guerra L, Primavera G, Raskovic D *et al* : Permanent repigmentation of piebaldism by erbium:YAG laser and autologous cultured epidermis. *Br J Dermatol* **150** : 715-721 (2004)
- 5) Toriyama K, Kamei Y, Kazeto T *et al* : Combination of short-pulsed CO₂ laser resurfacing and cultured epidermal sheet autografting in the treatment of vitiligo: A preliminary report. *Ann Plast Surg* **53** : 178-180 (2004)
- 6) 鳥山和宏 : 各論 II 培養表皮移植による白斑治療. 再生医療と美容, 第1版 (上田実編集) 南山堂, 東京, pp.53-61 (2007)