

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

使用の制限あり

2026年4月作成（第1版）

再生医療等製品 医薬品インタビューフォーム  
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に独自に作成

ヒト体性幹細胞加工製品  
ニバドストロセル

指定再生医療等製品

# アロステム<sup>®</sup>シート

最適使用推進ガイドライン対象品目

剤	形	貼付剤
区	分	指定再生医療等製品
規 格 ・ 含 量		本品は主成分としてヒト（同種）脂肪細胞由来間葉系幹細胞の特性を持つニバドストロセルを1枚当たり0.5～1.5×10 <sup>6</sup> 個の用量で含有するフィブリンハイドロゲルシート製剤である。
一 般 名		和名：ニバドストロセル 洋名：Nivadstrocel
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日：2026年4月3日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売元：イシンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		イシンファーマ株式会社 医療従事者向けお問い合わせ窓口 E-mail：info@ishinpharma.co.jp ※お急ぎの場合はお電話にてご連絡ください（0120-055-140） 受付時間：9:00-17:30（土、日、祝日及び会社休業日を除く） 医療関係者向け情報サイト <a href="https://www.ishinpharma.co.jp/">https://www.ishinpharma.co.jp/</a>

本 IF は 2026 年 4 月 作成（第 1 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、  
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには  
十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは  
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正  
使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オ  
ブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承  
認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うこ  
とは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自ら  
がI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得ら  
れる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは  
薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	10. 特定の背景を有する患者	46
1. 開発の経緯	1	11. その他	46
2. 製品の治療学的特性	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	47
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 警告内容とその理由	47
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	2. 禁忌・禁止内容とその理由	47
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由	47
6. RMP の概要	3	4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	47
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	4	5. 重要な基本的注意とその理由	48
1. 販売名	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
2. 一般名	4	7. 相互作用	50
3. 構造式又は示性式	4	8. 副作用・不具合	50
4. 分子式及び分子量	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
5. 化学名（命名法）又は本質	4	10. 過量投与	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	11. 適用上の注意	51
<b>III. 主成分に関する項目</b> .....	5	12. その他の注意	51
1. 物理化学的性質	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	52
2. 主成分の各種条件下における安定性	5	1. 薬理試験	52
3. 主成分の確認試験法、定量法	5	2. 毒性試験	52
<b>IV. 製品に関する項目</b> .....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	56
1. 剤形	6	1. 区分	56
2. 製品の組成	7	2. 有効期間	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 包装状態での貯法	56
4. 力価	7	4. 取扱い上の注意	56
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 患者向け資材	56
6. 製品の各種条件下における安定性	8	6. 同一成分・同効薬	56
7. 調製法及び解凍後の安定性	8	7. 国際誕生年月日	56
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	56
9. 溶出性	8	9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	56
10. 容器・包装	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11. 別途提供される資材類	8	11. 再審査期間	56
12. その他	8	12. 投薬期間制限に関する情報	56
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9	13. 各種コード	57
1. 効能、効果又は性能	9	14. 保険給付上の注意	57
2. 効能、効果又は性能に関連する注意	9	<b>XI. 文献</b> .....	58
3. 用法及び用量又は使用方法	9	1. 引用文献	58
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意	10	2. その他の参考文献	58
5. 臨床成績	11	<b>XII. 参考資料</b> .....	59
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	30	1. 主な外国での発売状況	59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30	2. 海外における臨床支援情報	59
2. 薬理作用	30	<b>XIII. 備考</b> .....	59
<b>VII. 体内動態に関する項目</b> .....	42	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	59
1. 血中濃度の推移	42	2. その他の関連資料	59
2. 速度論的パラメータ	42		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42		
4. 吸収	42		
5. 分布	43		
6. 代謝	46		
7. 排泄	46		
8. トランスポーターに関する情報	46		
9. 透析等による除去率	46		



## 略語表

略語	英語 (省略なし)	日本語
ALLO-ASC	Allogenic adipose tissue-derived mesenchymal stem cell	ヒト (同種) 同種脂肪組織由来間葉系幹細胞
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANGPT1	Angiopoietin-1	アンジオポエチン1
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
ASC	Adipose-derived mesenchymal stem cell	脂肪組織由来間葉系幹細胞
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCL	C-C motif chemokine ligand	C-Cモチーフケモカインリガンド
CEA	Carcinoembryonic Antigen	癌胎児性抗原
CM	Conditioned Medium	培養上清
CREA	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
C <sub>T</sub>	Threshold cycles	閾値サイクル
CXCL-8/IL-8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8/ Interleukin-8	C-X-Cモチーフケモカインリガンド8/ インターロイキン8
DKK-3	Dickkopf-related protein 3	ディックコップ関連蛋白質3
DLQI/CDLQI	Dermatology Life Quality Index/ Children's Dermatology Life Quality Index	成人を対象とした皮膚疾患のQOL評価尺度/ 小児皮膚疾患のQOL評価尺度
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	ダルベッコ改変イーグル培地
DPPIV	Dipeptidyl Peptidase IV	ジペプチジルペプチダーゼ4
ENA-78	Epithelial Neutrophil-Activating peptide 78	上皮性好中球活性化ペプチド78
EdU	5-ethynyl-2'-deoxyuridine	5-エチニル-2'-デオキシウリジン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FBS	Fetal Bovine Serum	ウシ胎仔血清
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FG	Fibrin Gel	フィブリンゲル
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2	塩基性線維芽細胞増殖因子
FLT4	Fms-like tyrosine kinase 4	Fms様チロシンキナーゼ4
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素
HB-EGF	Heparin-Binding Epidermal Growth Factor- like Growth Factor	ヘパリン結合性表皮成長因子様成長因子
HBs	hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HF	human fibroblast	ヒト線維芽細胞
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	単球走化性蛋白質1
MEM	Minimum Essential Medium	最小必須培地
MIP3b	Macrophage Inflammatory Protein-3 beta	マクロファージ炎症性蛋白質3β
MMP	Matrix Metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MRC-5	Medical Research Council cell strain 5	ヒト胎児二倍体線維芽細胞
NHDF	Normal Human Dermal Fibroblasts	ヒト新生児皮膚線維芽細胞

略語	英語 (省略なし)	日本語
P. I. I.	Primary Irritation Index	主要刺激指標
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor type 1	プラスミノゲン活性化抑制因子1
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核細胞
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
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	フィトヘマグルチニン
rhHGF	Recombinant human HGF	遺伝子組み換えヒト肝細胞増殖因子
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Standard Deviation	標準偏差
siRNA	Small Interfering RNA	低分子干渉RNA
SPF	Specific Pathogen Free	特定病原体フリー
SVF-MCB	Stromal Vascular Fraction-Master cell bank	間質性血管分画-マスターセルバンク
TGF- $\beta$ 2/TNF- $\alpha$	Transforming Growth Factor- $\beta$ 2/Tumor necrosis factor- $\alpha$	形質転換増殖因子 $\beta$ 2/腫瘍壊死因子- $\alpha$
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase	組織メタロプロテアーゼ阻害物質
UN	urea nitrogen	尿素窒素
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
qPCR	Quantitative real-time polymerase chain reaction	定量リアルタイムPCR
tBOOH	tert-Butyl hydroperoxide	tert-ブチルヒドロペルオキシド
uPA	Urokinase-type Plasminogen Activator	ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アロステムシートは、健康成人の皮下脂肪組織に由来するヒト（同種）間葉系幹細胞（allogenic adipose tissue-derived mesenchymal stem cell）をフィブリンを支持体としてシート状に培養して製造した再生医療等製品である。韓国の Anterogen Co.,Ltd. により開発製造され、イシンファーマ株式会社が日本人患者を対象に本品を開発した。

アロステムシートは、HGF 等の成長因子、細胞外マトリックス蛋白質等を分泌<sup>1-3)</sup>することにより、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・遊走促進作用を示すと考えられる<sup>4-8)</sup>。これらの作用により、皮膚損傷の治癒及び皮膚組織再生を誘導することが期待される<sup>9-11)</sup>。また、栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症に対しては、本品が産生するそれぞれの疾患の原因遺伝子変異により欠損あるいは機能低下した7型コラーゲン及びラミニン332の補充による創傷治癒の促進作用も期待される<sup>12-14)</sup>。

表皮水疱症は遺伝性水疱性皮膚難病であり、厚生労働省の指定難病である。表皮水疱症の病型は水疱初発部位により、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）、顕性（優性）・潜性（劣性）・孤発性栄養障害型（水疱初発部位が真皮内）、キンドライ症候群〔皮膚基底膜周辺の様々な部位（表皮内、表皮・基底膜間、真皮内）で水疱が生じる場合〕に大別される<sup>15-17)</sup>。

表皮水疱症は、通常、乳幼児期に確定診断され、病型によっては生涯にわたり皮膚の水疱、びらん・潰瘍症状の発生と治癒が継続的に繰り返される難治性の慢性疾患であり、長期にわたる反復的な治療が必要である。また、持続的な強い疼痛及びそう痒を伴い、皮膚病変部の感染症及び種々の合併症のリスクが懸念されることから、早期に重症化を防ぎ、症状を改善させることが重要と考えられる。したがって、患者への身体的負担が少なく、直ちに治療を開始することができる新たな治療法が必要とされている<sup>17, 18)</sup>。

アロステムシートは、-85～-75℃で凍結保存する、患者自身の皮膚組織を必要としない非侵襲的な製品である。国内第Ⅰ/Ⅱ相（ISN001-EB-01）及び国内第Ⅲ相試験（ISN001-EB-02）を基に製造販売承認申請を行い、2026年4月に「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※」の効能、効果又は性能で承認を取得した世界初のヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞の再生医療等製品である。

※：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。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) アロステムシートは「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※」の効能、効果又は性能で承認を取得した世界初のヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞の再生医療等製品である。

※：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。

（「V. 1. 効能、効果又は性能」の項参照）

- (2) 以下の薬理作用が確認されている。

- ・ 創傷治癒に寄与する HGF や VEGF 等の種々の成長因子の産生・分泌作用 (*in vitro*)<sup>1, 2)</sup>
- ・ 7 型コラーゲン及びラミニン 332 などの細胞外マトリックス蛋白質の産生・分泌作用 (*in vitro*)<sup>3, 12-14)</sup>
- ・ 線維芽細胞の酸化ストレス条件下での保護作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>
- ・ 血管新生の促進作用（血管内皮細胞の増殖と管腔形成促進）(*in vitro*)<sup>5)</sup>
- ・ 免疫調節作用<sup>8)</sup> 及び皮膚組織の再生と創傷治癒の促進作用 (*in vitro* 及びマウス)<sup>9-11)</sup>

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ISN001-EB-02）において、有効性が認められた。

治療前観察期間（貼付前 4 週、2 週及び貼付直前）の平均潰瘍面積に対する評価期間 1（最終貼付 1、3 及び 5 週後）の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は-54.242±13.3863%であり、統計学的に有意な潰瘍面積の縮小が認められ（ $p=0.0098$ 、1 標本 t 検定）、有効性達成基準を満たした。治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 2（最終貼付 21、23 及び 25 週後）の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は-29.853±18.8147%であった（主要評価項目、検証的解析結果）。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- (4) ISN001-EB-01 試験、ISN001-EB-02 試験の結果より、副作用は全 12 例中 1 例：CRP 上昇が報告されている。

（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) アロステムシートは-85~-75℃で凍結保存する、患者自身の皮膚組織を必要としない非侵襲的な製品である。

（「X. 3. 包装状態での貯法」の項参照）

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
適正使用推進のために作成されている資材	有	医療従事者向け：アロステムシート適正使用ガイド 患者向け：アロステムシートによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ
最適使用推進ガイドライン	作成中	最適使用推進ガイドライン ニバドストロセル（販売名：アロステムシート）～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～（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品の情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	無	-

(2026年4月時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

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。

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。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

施設要件、医師要件については、最新の最適使用推進ガイドラインを参照すること（2026年4月現在、作成中）。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品の情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html>

#### 6. RMPの概要

該当せず

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アロステムシート

(2) 洋名

Allostem Sheet

(3) 名称の由来

本品の主成分はヒト（同種）脂肪細胞由来間葉系幹細胞（英名:Allogeneic Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells:ASC）の特性を持つニバドストロセルであることより、同種“allo”、幹“stem”より命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニバドストロセル

(2) 洋名（命名法）

Nivadstrocel

(3) ステム

-cel

### 3. 構造式又は示性式

該当せず

### 4. 分子式及び分子量

該当せず

### 5. 化学名（命名法）又は本質

本質：本製品は健康成人の皮下脂肪組織に由来するヒト（同種）間葉系幹細胞（Allogeneic Mesenchymal Stem Cells）をフィブリンを支持体としてシート状に培養して製した細胞加工製品である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALLO-ASC

### III. 主成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

- ①二次包装から一次包装を取り出した性状は、ポリエチレン（PE）袋に充填・凍結された薄い黄色の液である。
- ②解凍した本品は、黄色の保存培地とともに、角型トレイ上にのった白色透明なシートで片面に無色のフィルムが付着している。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

本品の有効成分であるヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞（ALLO-ASC）は、間葉系幹細胞の同定に用いられる細胞表面マーカーの特徴を有する。

陽性マーカー：CD90陽性（ $\geq 85\%$ ）、CD73陽性（ $\geq 85\%$ ）

陰性マーカー：CD45陰性（ $\geq 85\%$ ）

#### 2. 主成分の各種条件下における安定性

製剤のみ安定性試験を実施した（「IV. 6. 製品の各種条件下における安定性」の項参照）。

#### 3. 主成分の確認試験法、定量法

確認試験方法：フローサイトメトリー（FACS）、顕微鏡写真（100 ×）/細胞形態の観察

定量法：血球計算盤測定

## IV. 製品に関する項目

### 1. 剤形

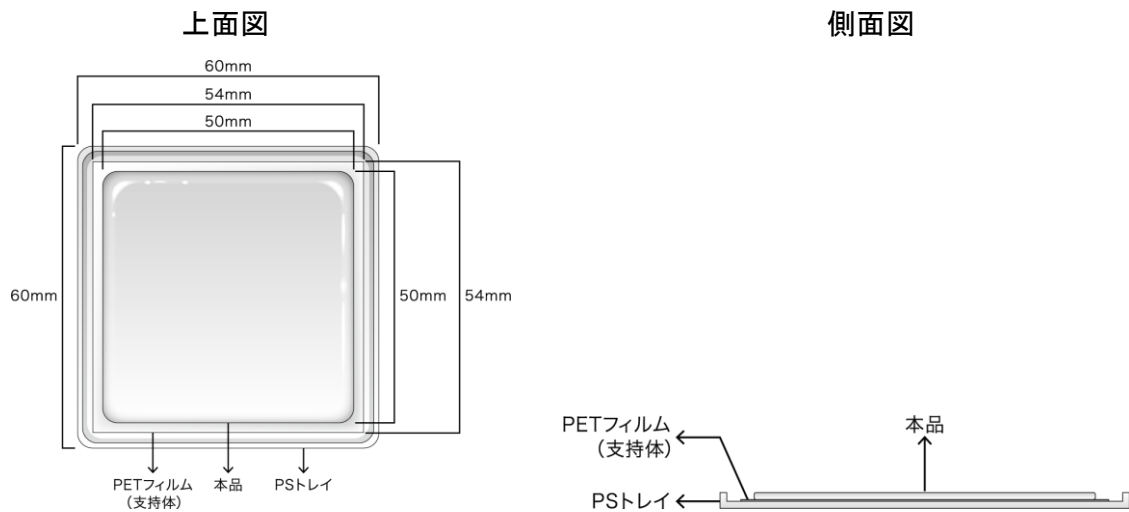
#### (1) 剤形の区別

貼付剤

#### (2) 製品の的外観及び性状

本品は、皮下脂肪組織に由来する間質性血管分画から単離・培養した脂肪組織由来間葉系幹細胞（ $0.5\sim 1.5\times 10^6$ 細胞）をフィブリンゲルを支持体としてシート化し、保存液と共に容器に充てんした製品である。

<構造図>



<シートの寸法>

1 辺	面積
5cm	25cm <sup>2</sup>

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製品の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製品の組成

### (1) 構成成分の含量

成分		含量	
構成体	脂肪組織由来間葉系幹細胞含有フィブリンゲルシート	1枚	
副成分	製品保存液	5%ヒト血清アルブミン	18mL
		ジメチルスルホキシド (DMSO)	2mL
器具	ポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム	1枚	
	ポリスチレン製トレイ	1個	

### <ヒト・動物由来の成分>

原材料	由来・使用部位
ヒト (同種) 脂肪組織由来間葉系幹細胞	ヒト・脂肪組織 (採取国：韓国)
ヒトフィブリノーゲン	ヒト・血液 (採取国：米国、ドイツ、オーストリア、 採血方法：非献血)
ヒトトロンビン	ヒト・血液 (採取国：米国、ドイツ、オーストリア、 採血方法：非献血)
ヒト血液凝固第Ⅷ因子	ヒト・血液 (採取国：米国、ドイツ、オーストリア、 採血方法：非献血)
ウシアプロチニン	ウシ・肺
ヒト血清アルブミン	ヒト・血液 (採取国：米国、ドイツ、オーストリア、 採血方法：非献血 並びに採取国：米国、 採血方法：献血)
ウシ胎仔血清 (FBS)	ウシ・血液
0.25%トリプシン-ハンクス平衡塩溶液 (HBSS) Ca(-), Mg(-)	ブタ・脾臓
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 (アムホテリシンB製造に使用)

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

## 6. 製品の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-85 ~ -75℃	製品包装	24 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、総細胞数等

## 7. 調製法及び解凍後の安定性

-80±5℃で凍結された滅菌ポリエチレン袋（一次包装）を37℃程度で解凍し、本品が入ったポリスチレン製トレイを取り出す。その後、生理食塩水で10秒程度静置し、洗浄を行い、解凍後、60分以内に貼付を行う（一度解凍した本品を再凍結しないこと）。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

二次包装の中に、内袋として本品が充填された一次包装が入っている。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装：PETフィルム、ポリスチレン製トレイ、ポリエチレン袋

二次包装：アルミコーティングポリエチレン袋

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能、効果又は性能

#### 4. 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。

<解説>

本品の「効能、効果又は性能」は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ISN001-EB-01試験）及び国内第Ⅲ相試験（ISN001-EB-02試験）の成績に基づき設定した。ISN001-EB-01試験（対象：栄養障害型表皮水疱症）及びISN001-EB-02試験（対象：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）で登録された症例は、栄養障害型表皮水疱症のみの計12例であり、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本品の効果は検討することができなかった。しかし、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症の患者における皮膚潰瘍は一般的に極めて重症であり、有効な治療剤がないことから、メディカルニーズの高い疾患である。本品には、皮膚創傷治癒促進作用、疾患修飾作用、表皮水疱症の炎症に対する作用が認められており、表皮水疱症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。このことから、栄養障害型表皮水疱症に加え、接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症についても効能、効果又は性能に設定された。

### 2. 効能、効果又は性能に関連する注意

#### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

既存の創傷治療で効果不十分であり、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に対して適用すること。

<解説>

ISN001-EB-01試験及びISN001-EB-02試験における「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対象にしたため設定した。なお、既存の創傷治療とは、創部の洗浄・必要時の消毒及び創傷被覆材等による一般的な創傷に対する治療を指す。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

#### (1) 用法及び用量又は使用方法の解説

#### 6. 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。

#### (2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

ISN001-EB-01試験及びISN001-EB-02試験を参考に設定した。なお、ISN001-EB-02試験では、週1回の貼付を3回繰り返しても十分な潰瘍面積の縮小効果が認められない症例には週2回の貼付を可能としたが、週2回の貼付を受けた症例はなく、週1回の貼付で本品による皮膚潰瘍面積の縮小効果を確認することが可能であった。

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

##### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 皮膚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。
- 7.3 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。

##### <解説>

- 7.1 ISN001-EB-02試験の治療期間は最大12週間であり、12週を超える貼付の経験はない。しかし、実臨床では12週時点で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、12週を超えて使用が継続されると考えられるため設定した。ただし、効果が認められない患者に漫然と本品を使用することは適切ではないため、12週貼付しても皮膚潰瘍の状態が改善しない場合、使用を中止すること。
- 7.2 本品を漫然と使用することを避けるため設定した。皮膚潰瘍が閉鎖（上皮化）した後は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。
- 7.3 ISN001-EB-02試験の1回あたりの最大使用枚数は16枚であったため、1回あたり16枚を超える貼付は臨床試験で検討されていない。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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

資料区分	試験番号 試験の目的	試験デザイン	対象患者数	用法及び用量
評価資料 国内試験	ISN001-EB-01 有効性、安全性、忍容性	第 I / II 相 非盲検 単一治療群 多施設共同	栄養障害型表皮水疱症患者 6例	貼付領域（治療前4週間の潰瘍面積変化率が±50%以内であることを確認後）に、皮膚潰瘍と潰瘍境界部をその周辺を含め十分に覆うように、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する。治療期間中は、貼付枚数を変更しない。皮膚潰瘍部の表皮化（完全閉鎖）を認め、更なる貼付を不要と治験責任医師又は治験分担医師が判断するまで、最大8回貼付可能とする。
評価資料 国内試験	ISN001-EB-02 有効性、安全性	第III相 非盲検 単一治療群 ベースライン 対照 多施設共同	表皮水疱症患者 6例 [栄養障害型6例、 接合部型0例、 単純型（重症汎発型に限る）0例]	貼付領域（治療前4週間の潰瘍面積変化率が±20%以内であることを確認後）に、皮膚潰瘍とその周辺を含め十分に覆うように、原則週1回の頻度で、1回当たり16枚以内、最大12回貼付する。ただし、治療開始から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 <sup>a)</sup> 、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）の貼付とするが、患者の週2回の来院が困難な場合は週1回のスケジュールを変更しない。 治療期間中は、初回貼付時に使用した貼付枚数を変更せず、1回当たりの使用枚数を固定する。ただし、治療期間中に潰瘍面積測定領域を超えて潰瘍が拡大・移動した場合でかつ、潰瘍の一部が潰瘍面積測定領域内に留まっている場合は、貼付枚数を16枚以内で本品を追加して貼付を行う。

a) 初回貼付から計3回の貼付を繰り返したが、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、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責任医師又は治験分担医師が判断した場合とする。

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

該当資料なし

#### 2) 薬力学的試験

該当資料なし

#### 3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

①国内第 I / II 相試験 (ISN001-EB-01) <sup>19)</sup>

目 的	栄養障害型表皮水疱症患者を対象に、ヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞（ALLO-ASC）シートの有効性及び安全性・忍容性を検討する。
試 験 デザイン	多施設共同、非盲検、単群、国内第 I / II 相試験
対 象	免疫染色検査により栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者 FAS：4例 <sup>a)</sup> 安全性解析対象集団：6例  a) 6例に本品が貼付されたが、2例は「組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者」に該当したため、2例を除いた4例をFASの対象とした。
主 な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫染色検査により栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者</li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) 及び治療開始日 (Visit3) において、下記を満たす栄養障害型表皮水疱症による皮膚潰瘍を有する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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。</li> <li>2) 病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10cm<sup>2</sup>～250cm<sup>2</sup> であること（病変領域が複数ある場合においては、少なくとも各病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10cm<sup>2</sup> 以上であり、かつ全体を 10 枚以内で覆えること）。</li> </ol> </li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) に対する治療開始日 (Visit3) 時点での貼付予定領域において、皮膚潰瘍面積の合計の変化率が±50%以内の皮膚潰瘍を有する患者</li> <li>・ 貼付予定の患部（貼付予定領域）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患者</li> <li>・ 同意取得日の年齢が 6 歳から 70 歳の患者</li> </ul>
主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以下の既往がある患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 扁平上皮癌</li> <li>2) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）</li> <li>3) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症</li> <li>4) 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</li> <li>5) 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> </ol> </li> <li>・ 肝、心、肺等に入院を必要とする高度な障害を有する患者。ただし、腎臓透析を受けている患者は、腎アミロイドーシスを合併する場合もあるので、治験責任医師又は治験分担医師は、治験に適するか否かを慎重に判断する。</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             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 副腎皮質ステロイド 0.5mg<sup>a)</sup> /kg/日以上を 2 週間投与された 18 歳未満の患者</li> <li>2) 副腎皮質ステロイド 20mg<sup>a)</sup> /日以上を 2 週間投与された 18 歳以上の患者</li> <li>3) 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、貼付（予定）領域以外はこの限りでない。</li> <li>4) 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>5) 放射線療法や免疫抑制剤による治療を受けた患者</li> </ol> </li> <li>・ 観察開始日に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清 UN あるいは血清 CREA 値 &gt; 基準値上限 2 倍</li> <li>2) 血清 AST、ALT、ALP、総ビリルビンあるいは総蛋白値 &gt; 基準値上限 2 倍</li> <li>3) 血中アルブミン濃度 &lt; 2.0g/dL</li> <li>4) 血中ヘモグロビン濃度 &lt; 6.0g/dL</li> </ol> </li> <li>・ 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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療開始日 (Visit3) において、貼付予定領域と非貼付部位に跨る皮膚潰瘍を有する患者</li> </ul> <p>a) 副腎皮質ステロイドの量はプレドニゾン換算とする。</p>																																																											
方 法	<p>治療前観察期間 (28日間)、治療期間 (4週間～最大8週間)、後観察期間 (4週間)、及び追跡観察期間 (16週間) で構成され、本登録から追跡観察期間終了までの期間は最大28週間であった。本品を治療期間中 [治療開始日 (Visit3)、Visit4-1～4-7]、週1回の頻度で、皮膚潰瘍と潰瘍境界部をその周辺を含め十分に覆うように必要な枚数 (10枚以内) を、貼付枚数を変更せずに4回連続して患部に貼付した。表皮化 (完全閉鎖) に至らない場合は最大8回貼付できることとした。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">治療前観察期間</th> <th colspan="4">治療期間</th> <th colspan="3">後観察期間</th> <th colspan="4">追跡観察期間</th> </tr> <tr> <th>Visit</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4-1<sup>a)</sup></th> <th></th> <th>4-7<sup>a)</sup></th> <th>5<sup>a)</sup></th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>観察開始日</td> <td>2週後</td> <td>治療開始日</td> <td>1週後</td> <td>~</td> <td>7週後</td> <td colspan="8">最終貼付日からの期間</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1週後</td> <td>3週後</td> <td>5週後</td> <td>9週後</td> <td>13週後</td> <td>17週後</td> <td>21週後</td> <td>25週後</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Visit4は、各患者の貼付回数により異なり、4-1 (2回貼付) から最大4-7 (8回貼付) とした。Visit5の来院は、同一患者における最終貼付1週後の日とした。同一患者において複数の貼付領域に貼付する場合は、すべての領域に対する貼付が終了するまで、表皮化を認めた貼付領域も含め継続して貼付を行った。</p>		治療前観察期間		治療期間				後観察期間			追跡観察期間				Visit	1	2	3	4-1 <sup>a)</sup>		4-7 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	6	7	8	9	10	11	12		観察開始日	2週後	治療開始日	1週後	~	7週後	最終貼付日からの期間															1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	25週後
	治療前観察期間		治療期間				後観察期間			追跡観察期間																																																		
Visit	1	2	3	4-1 <sup>a)</sup>		4-7 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	6	7	8	9	10	11	12																																														
	観察開始日	2週後	治療開始日	1週後	~	7週後	最終貼付日からの期間																																																					
							1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	25週後																																														
評価項目	<p><b>【有効性】</b>          主要評価項目：最終貼付 5 週後 (Visit7) における治療開始日 (Visit3) からの皮膚潰瘍面積の変化率          副次評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 各評価時期における貼付領域に存在する全皮膚潰瘍面積の変化率 (経時的な推移)</li> <li>・ 表皮化 (完全閉鎖) が認められた症例数及び貼付領域数、初回貼付から表皮化までの期間及び表皮化が維持された期間 (再発までの期間)</li> <li>・ 最終貼付後の皮膚病変部における皮膚潰瘍縮小効果の持続</li> <li>・ 臨床的有効性の総合評価 等</li> </ul> <b>【安全性】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 副作用</li> </ul> </p>																																																											
解析計画	<p>&lt;有効性&gt;          主たる解析対象集団はFASとした。主要評価項目について、本品の貼付領域に存在する全皮膚潰瘍面積の治療開始日 (Visit3) に対する最終貼付5週後 (Visit7) の評価日における変化率及び変化率の95%信頼区間を算出した。主要評価項目の達成基準は「治療開始日 (Visit3) から50%以上の皮膚潰瘍面積の縮小」とした。副次評価項目については、データに応じて要約統計量 [ (例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、95%信頼区間) 、又は (例数、中央値、四分位範囲) ] を算出した。</p> <p>&lt;安全性&gt;          安全性解析対象集団を対象として解析を行った。有害事象の要約として、MedDRA/J Version 21.1を用いて読み替えた有害事象について、器官別大分類と基本語で定義された事象別の発現頻度を集計した。</p>																																																											

結 果

**【患者背景（安全性解析対象集団）】**

		栄養障害型 (n=6)
性別、例数 (%)	男性	3 (50.0)
	女性	3 (50.0)
年齢、歳	平均値±標準偏差	19.0±14.3
	中央値 (最小値～最大値)	16 (7～46)
栄養障害型表皮水疱症の 区分、例数 (%)	顕性 (優性)	0 (0.0)
	潜性 (劣性) 重症汎発型	1 (16.7)
	潜性 (劣性)、その他の汎発型	5 (83.3)
罹病期間、年	平均値±標準偏差	19.56±14.12
	中央値 (最小値～最大値)	16.7 (7.6～46.2)
皮膚潰瘍面積、cm <sup>2</sup>	平均値±標準偏差	45.50±32.28
	中央値 (最小値～最大値)	34.6 (15.9～102.4)
既往歴の有無、例数 (%)	無	5 (83.3)
	有	1 (16.7)
合併症の有無、例数 (%)	有	6 (100.0)

**【有効性】**

**最終貼付 5 週後 (Visit7) における治療開始日 (Visit3) からの皮膚潰瘍面積の変化率 (FAS) 【主要評価項目】**

最終貼付 5 週後において、主要評価項目の達成基準 (治療開始日から 50%以上の皮膚潰瘍面積の縮小) を満たした患者は 4 例中 2 例に認められた。

全体の治療開始日の皮膚潰瘍面積 (平均値±標準偏差) は 35.344±20.980cm<sup>2</sup> であり、最終貼付 5 週後では 23.938±21.853cm<sup>2</sup> であった。また、主要評価項目である全体の皮膚潰瘍面積の治療開始日からの変化率 (平均値±標準偏差) は-43.373±31.328%であった。

**最終貼付 5 週後 (Visit7) における治療開始日 (Visit3) からの  
皮膚潰瘍面積の変化率 (FAS)**

	貼付 回数	治療開始日 (Visit3) 面積 (cm <sup>2</sup> )	最終貼付 5 週後 (Visit7) 面積 (cm <sup>2</sup> )	変化率 (%)
症例 1	8	22.625	5.875	-74.033
症例 2	8	15.875	5.375	-66.142
症例 3	8	62.875	49.000	-22.068
症例 4	8	40.000	35.500	-11.250
平均値± 標準偏差	-	35.344±20.980	23.938±21.853	-43.373±31.328
中央値 (最小値～ 最大値)	-	31.313 (15.875～62.875)	20.688 (5.375～49.000)	-44.105 (-74.033～-11.250)

**各評価時期における貼付領域に存在する全皮膚潰瘍面積の変化率 (経時的な推移)**

**【副次評価項目】**

各評価時期における貼付領域に存在する全皮膚潰瘍面積の治療開始日からの変化率は以下の通りであった。貼付部位の皮膚潰瘍面積の変化率 (平均値±標準偏差) は、治療開始 2 週後 (Visit4-2) には-51.094±11.146%であり、最終貼付 1 週後 (Visit5) では-55.309±26.256%であった。

治療・後観察期間における変化率（FAS）

		治療開始からの期間							
		開始日 <sup>a)</sup>	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	7週後
症例 1	面積、cm <sup>2</sup>	22.625	11.375	9.250	8.625	9.625	8.875	10.000	5.875
	変化率、%	-	-49.724	-59.116	-61.878	-57.459	-60.773	-55.801	-74.033
症例 2	面積、cm <sup>2</sup>	15.875	9.125	6.000	19.750	9.125	10.500	11.750	3.875
	変化率、%	-	-42.520	-62.205	24.409	-42.520	-33.858	-25.984	-75.591
症例 3	面積、cm <sup>2</sup>	62.875	39.375	37.375	51.250	59.625	58.375	46.000	50.375
	変化率、%	-	-37.376	-40.557	-18.489	-5.169	-7.157	-26.839	-19.881
症例 4	面積、cm <sup>2</sup>	40.000	25.375	23.000	24.500	21.125	7.875	26.375	32.750
	変化率、%	-	-36.563	-42.500	-38.750	-47.188	-80.313	-34.063	-18.125
例数		4	4	4	4	4	4	4	4
平均値±標準偏差		35.344 ±20.980	-41.545 ±6.057	-51.094 ±11.146	-23.677 ±36.632	-38.084 ±22.813	-45.525 ±31.890	-35.672 ±13.900	-46.907 ±32.236
中央値		31.313	-39.948	-50.808	-28.620	-44.854	-47.316	-30.451	-46.957
最小値		15.875	-49.724	-62.205	-61.878	-57.459	-80.313	-55.801	-75.591
最大値		62.875	-36.563	-40.557	24.409	-5.169	-7.157	-25.984	-18.125

		最終貼付からの期間							
		1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	25週後
症例 1	面積、cm <sup>2</sup>	-	-	5.875	10.375	23.125	10.125	13.250	10.125
	変化率、%	-	-	-74.033	-54.144	2.210	-55.249	-41.436	-55.249
症例 2	面積、cm <sup>2</sup>	5.250	6.125	5.375	3.250	4.625	4.625	0.500	4.250
	変化率、%	-66.929	-61.417	-66.142	-79.528	-70.866	-70.866	-96.850	-73.228
症例 3	面積、cm <sup>2</sup>	47.000	47.250	49.000	48.125	44.625	36.000	28.500	22.625
	変化率、%	-25.249	-24.851	-22.068	-23.459	-29.026	-42.744	-54.672	-64.016
症例 4	面積、cm <sup>2</sup>	10.500	32.750	35.500	19.250	36.375	32.125	24.500	22.875
	変化率、%	-73.750	-18.125	-11.250	-51.875	-9.063	-19.688	-38.750	-42.813
例数		3	3	4	4	4	4	4	4
平均値±標準偏差		-55.309 ±26.256	-34.798 ±23.297	-43.373 ±31.328	-52.251 ±22.925	-26.686 ±32.161	-47.136 ±21.615	-57.927 ±26.866	-58.826 ±12.956
中央値		-66.929	-24.851	-44.105	-53.009	-19.044	-48.996	-48.054	-59.632
最小値		-73.750	-61.417	-74.033	-79.528	-70.866	-70.866	-96.850	-73.228
最大値		-25.249	-18.125	-11.250	-23.459	2.210	-19.688	-38.750	-42.813

a) 治療開始時（本登録）

**表皮化（完全閉鎖）が認められた症例数及び貼付領域数、初回貼付から表皮化までの期間及び表皮化が維持された期間（再発までの期間）【副次評価項目】**

貼付領域に存在する個々の皮膚潰瘍には表皮化が認められたものもあるが、表皮化していない皮膚潰瘍や新たに発生した皮膚潰瘍がある場合もあり、貼付領域全体としては表皮化が認められた症例はなかった。

**最終貼付後の皮膚病変部における皮膚潰瘍縮小効果の持続【副次評価項目】**

最終貼付5週後（Visit7）及び治療開始以降の皮膚潰瘍縮小効果の持続時間は以下の通りであった。

最終貼付5週後（Visit7）の皮膚潰瘍縮小効果の持続時間（FAS）  
（有効性達成基準を満たした後、再発と判定されるまで）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
再発までの日数	37	140	-	-	88.5	72.8	37	88.5	140

治療開始以降の皮膚潰瘍縮小効果の持続時間（FAS）  
（縮小率50%以上を示した後、再発と判定されるまで）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
再発までの日数	161	175	28	175	134.8	71.5	28	168.0	175

最終貼付5週後（Visit7）の皮膚潰瘍縮小効果の持続時間（FAS）  
（縮小率50%以上を示した後、各縮小率を下回るまで）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	累計日数								
縮小率 0%以上	86	140	140	119	121.3	25.5	86	129.5	140
縮小率 25%以上	86	140	91	14	82.8	51.9	14	88.5	140
縮小率 50%以上	37	140	28	0	51.3	61.2	0	32.5	140

治療開始以降の皮膚潰瘍縮小効果の持続時間（FAS）  
（縮小率50%以上を示した後、各縮小率を下回るまで）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	累計日数								
縮小率 0%以上	130	203	217	203	188.3	39.4	130	203.0	217
縮小率 25%以上	130	203	98	49	120.0	64.6	49	114.0	203
縮小率 50%以上	74	175	28	0	69.3	76.8	0	51.0	175

**臨床的有効性の総合評価【副次評価項目】**

治療開始前の臨床所見や経過、貼付後の臨床症状や QOL の改善等の総合的な評価及びその臨床的意義について、治験担当医師の見解を症例ごとに収集し個別評価を行った。いずれの症例の治験担当医師も「貼付早期に皮膚潰瘍面積が縮小している。」との見解であった。

**【安全性】**

**有害事象（安全性解析対象集団）**

有害事象は 83.3%（5/6 例）に認められ、その内訳は上咽頭炎 2 例、下痢、皮膚感染、口腔咽頭痛、過小食、過剰肉芽組織、汗疹各 1 例であった。  
重篤な有害事象は過小食 1 例に認められた（なお、補液の投与により回復した）。  
貼付中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

**副作用（安全性解析対象集団）**

本試験の 6 例において、副作用は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (ISN001-EB-02) <sup>20)</sup>

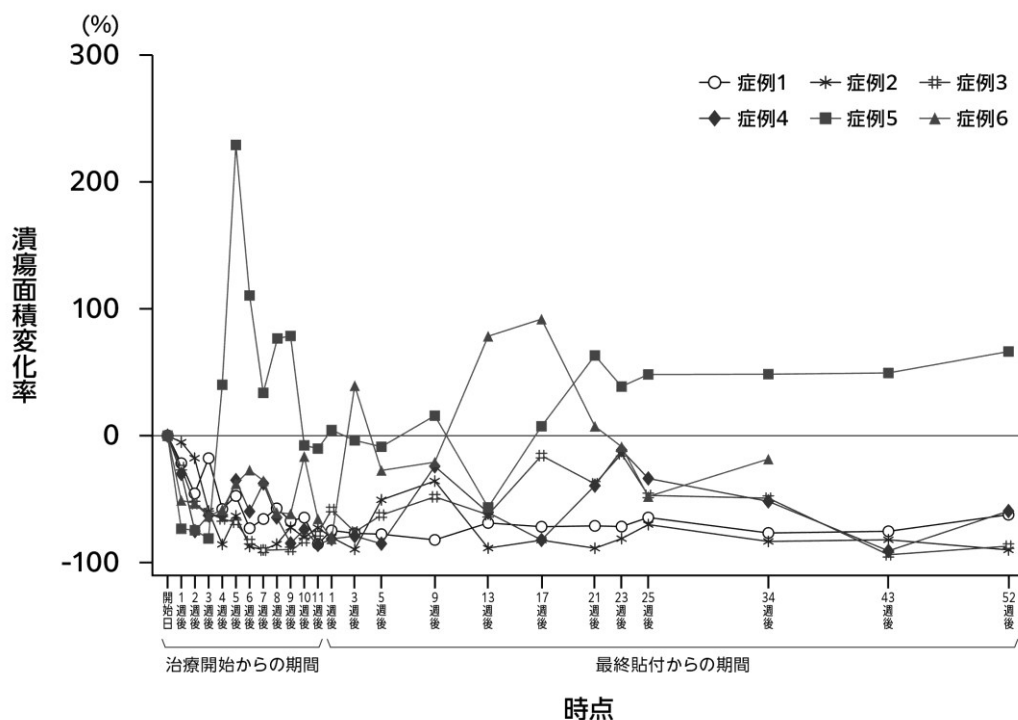
目的	表皮水疱症患者を対象に、治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する潰瘍面積平均変化率の評価によりヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞（ALLO-ASC）シートの有効性を検証し、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、国内第Ⅲ相試験
対象	厚生労働省の指定難病診断基準 <sup>21)</sup> により診断された栄養障害型表皮水疱症、接合部型表皮水疱症又は単純型表皮水疱症（重症汎発型に限る）患者 栄養障害型：6例（FAS及び安全性解析対象集団） <sup>a)</sup> それ以外の病型 [接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）]：0例  a) 1例はフォローアップ調査期間中の最終貼付34週後の評価後に患者からの申し出により試験を中止した。
主な選択基準	<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表皮水疱症、接合部型表皮水疱症又は単純型表皮水疱症（重症汎発型に限る）患者</li> <li>・ 観察開始日（Visit1）及び治療開始日（Visit3）において、下記を満たす表皮水疱症による皮膚潰瘍を有する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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。</li> <li>2) 病変領域内の皮膚潰瘍面積の合計が 10～250cm<sup>2</sup> であること（病変領域の選定は 2 か所までとし、病変領域を潰瘍周囲の癒痕領域を含め治験製品を 16 枚以内で覆えること） [あらかじめ提供される図形サンプル（長方形又は正方形が理想的）を参考にして貼付すること]</li> </ol> </li> <li>・ 観察開始日（Visit1）に対する観察開始 2 週間後（Visit2）及び観察開始 4 週間後の治療開始日（Visit3）時点でのスクリーニング領域 <sup>a)</sup> 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% 以下の皮膚潰瘍を有する患者</li> <li>・ 治験製品貼付予定の患部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患者</li> <li>・ 同意取得日の年齢が 1 歳から 70 歳の患者</li> </ul> a) スクリーニング領域：観察開始日（Visit1）に定めた潰瘍面積測定領域内に存在するすべての皮膚潰瘍を含む領域で、治験製品の貼付を予定する領域としてスクリーニング領域を設定する。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以下の既往がある患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）</li> <li>2) 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症</li> <li>3) 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</li> <li>4) 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> </ol> </li> <li>・ 悪性腫瘍を合併する患者又は観察開始日（Visit1）前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者（ただし、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>・ 肝臓、心臓、肺等に入院を必要とする高度な障害を有する患者。ただし、腎臓透析を受けている患者は、腎アミロイドーシスを合併する場合もあるので、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）は、治験に適するか否かを慎重に判断する。</li> <li>・ 観察開始日（Visit1）前 1 年間に以下に該当する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 薬物の乱用</li> <li>2) アルコール依存</li> </ol> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療開始日 (Visit3) 前の 4 ヶ月 (120 日) 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 (Visit3) 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を使用中の患者又は治療開始日 (Visit3) 前の 1 年以内にヒト (自己) 表皮由来細胞シートの最終移植を実施した患者</li> <li>・ ISN001-EB-01 試験に組み入れられ、一度でも治験製品を使用した患者</li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) 前 4 週間 (28 日) 以内に以下の治療を受けた患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 副腎皮質ステロイド 0.5mg<sup>a)</sup> /kg/日以上を 2 週間投与された 18 歳未満の患者</li> <li>2) 副腎皮質ステロイド 20mg<sup>a)</sup> /日以上を 2 週間投与された 18 歳以上の患者</li> <li>3) 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、治験製品貼付 (予定) 領域以外はこの限りでない。</li> <li>4) 生物学的製剤 (ワクチン製剤を除く) を投与された患者</li> <li>5) 放射線療法や免疫抑制剤による治療を受けた患者</li> </ol> </li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) の免疫学的検査で、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体が陽性と判定された患者</li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) に実施した臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清 UN 又は CREA 値 &gt; 基準値上限 2 倍</li> <li>2) 血清 AST、ALT、ALP、総ビリルビン又は総蛋白値 &gt; 基準値上限 2 倍</li> <li>3) 血中アルブミン濃度 &lt; 2.0g/dL</li> <li>4) 血中ヘモグロビン濃度 &lt; 6.0g/dL</li> </ol> </li> <li>・ 観察開始日 (Visit1) から治療開始日 (Visit3) の間に、スクリーニング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> </ul> <p>a) 副腎皮質ステロイドの量はプレドニゾン換算とする。</p>																																																																																													
<p>方 法</p>	<p>治療前観察期間 (4週間)、治療期間 (最大12週間)、後観察期間 (5週間)、追跡観察期間 (20週間) 及びフォローアップ調査期間 (27週間) より構成され、治験参加期間は最大68週間であった。本品を治療期間中 [治療開始日 (Visit3)、Visit4-1~4-20]、原則週1回の頻度で、皮膚潰瘍とその周辺を含め十分に覆うように必要な枚数 (16枚以内) を最大12回貼付した。ただし、治療開始から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、週2回の貼付を可能とし<sup>a)</sup>、12週で最大計21回 (1回×3週+2回×9週) の貼付とした。なお、治療期間中は初回貼付時に使用した貼付枚数を変更せず、1回あたりの使用枚数を固定した。</p> <table border="1" data-bbox="400 1559 1447 1800" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th colspan="2">治療前観察期間</th> <th colspan="4">治療期間</th> <th colspan="3">後観察期間</th> <th colspan="5">追跡観察期間</th> <th colspan="3">フォローアップ調査期間</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4-1<sup>b)</sup></th> <th rowspan="2">~</th> <th>4-20<sup>b)</sup></th> <th>5<sup>c)</sup></th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>観察開始日</td> <td>2週後</td> <td>治療開始日</td> <td>1週後</td> <td></td> <td>11週後</td> <td>1週後</td> <td>3週後</td> <td>5週後</td> <td>9週後</td> <td>13週後</td> <td>17週後</td> <td>21週後</td> <td>23週後</td> <td>25週後</td> <td>34週後</td> <td>43週後</td> <td>52週後</td> </tr> <tr> <td colspan="7"></td> <td colspan="12">最終貼付日からの期間</td> </tr> <tr> <td colspan="7"></td> <td colspan="6">評価期間1</td> <td colspan="6">評価期間2</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 本試験では週2回の貼付を行った患者はいなかった。  b) Visit4は、各患者の貼付回数により異なり、4-1 (2回貼付) から最大4-20 (21回貼付) とした。同一患者において複数の貼付領域に本品を貼付する場合は、すべての領域の貼付が終了するまで、表皮化を認めた貼付領域も含め継続して貼付を行うこととした。Visit4-2~Visit4-19ではVisit4-20と同様の調査・観察項目を実施した。  c) Visit5の来院は、同一患者における本品の最終貼付から1週後の日とした。</p>	Visit	治療前観察期間		治療期間				後観察期間			追跡観察期間					フォローアップ調査期間			1	2	3	4-1 <sup>b)</sup>	~	4-20 <sup>b)</sup>	5 <sup>c)</sup>	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		観察開始日	2週後	治療開始日	1週後		11週後	1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	23週後	25週後	34週後	43週後	52週後								最終貼付日からの期間																			評価期間1						評価期間2					
Visit	治療前観察期間		治療期間				後観察期間			追跡観察期間					フォローアップ調査期間																																																																															
	1	2	3	4-1 <sup>b)</sup>	~	4-20 <sup>b)</sup>	5 <sup>c)</sup>	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16																																																																												
	観察開始日	2週後	治療開始日	1週後			11週後	1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	23週後	25週後	34週後	43週後	52週後																																																																											
							最終貼付日からの期間																																																																																							
							評価期間1						評価期間2																																																																																	

<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  主要評価項目：  ・ 治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 1 の潰瘍面積平均変化率（検証的解析項目）  ・ 治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 2 の潰瘍面積平均変化率（検証的解析項目）</p> <p>副次評価項目：  ・ 貼付領域に存在する皮膚潰瘍の表皮化（完全閉鎖）及び潰瘍面積が最初に 50%縮小するまでの期間  ・ 貼付領域における皮膚潰瘍の縮小効果が持続する期間（累計値として）  ・ 患者（本人又は代諾者）による印象  ・ 治験担当医師の印象  ・ VAS [疼痛、そう痒感：観察開始日～最終貼付 25 週後の期間中毎日、貼付領域について計測] の変化量  ・ 痒みのアンケート調査（白取のそう痒重症度基準<sup>a)</sup>、<sup>22)</sup>）（観察開始日～最終貼付 25 週後の各観察時点）の変化量  ・ DLQI/CDLQI（治療開始日、最終貼付 1 週後、最終貼付 5～25 週後までの各観察時点）の変化量 等</p> <p><b>【安全性】</b>  ・ 有害事象  ・ 副作用</p> <p>a) 1日1回、日中及び夜間のかゆみの程度を「症状なし」をスコア0、「激的な痒み」をスコア4として、0から4までの整数で評価した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>&lt;有効性&gt;  FASを対象として解析を行った。主要評価項目について、患者ごとに治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間1（最終貼付1、3及び5週後）の潰瘍面積平均変化率（%）を算出した。栄養障害型の患者の平均値が統計学的に0と異なることについて、1標本t検定を行い、0との有意差が検出されたことをもって、本試験の有効性達成基準とした。有意水準は両側5%とした。評価期間1と同様に治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間2（最終貼付21、23及び25週後）の潰瘍面積平均変化率（%）を算出した。栄養障害型の患者において評価期間1で有意な差が認められた場合に、評価期間1と評価期間2の潰瘍面積平均変化率の平均値の差及びその95%信頼区間を算出し、評価期間1と評価期間2を比較した。副次評価項目については、データに応じて要約統計量 [例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、95%信頼区間、又は例数、中央値、四分位範囲] を算出した。</p> <p>&lt;安全性&gt;  安全性解析対象集団を対象として解析を行った。有害事象の要約として、MedDRA/J Version 27.1を用いて読み替えた有害事象を、器官別大分類と基本語で定義された事象別に発現割合を集計した。また、重篤な有害事象、本品と関連のある有害事象、重篤な本品と関連のある有害事象も事象別に発現割合を集計した。</p>

結 果	<b>【患者背景 (FAS/安全性解析対象集団)】</b>		
		栄養障害型 (n=6)	
	性別、例数 (%)	男性	2 (33.3)
		女性	4 (66.7)
	年齢、歳	平均値±標準偏差	32.2±17.50
		中央値 (最小値～最大値)	36.0 (4～52)
	罹病期間、年	平均値±標準偏差	32.2±17.50
		中央値 (最小値～最大値)	36.0 (4～52)
	既往歴の有無、例数 (%)	無	4 (66.7)
		有	2 (33.3)
	合併症の有無、例数 (%)	有	6 (100.0)
	前治療の有無、例数 (%)	有	6 (100.0)
	併用薬の有無、例数 (%)	有	6 (100.0)
	併用療法の有無、例数 (%)	無	5 (83.3)
		有	1 (16.7)
	栄養障害型の分類、例数 (%)	顕性 (優性)	1 (16.7)
		潜性 (劣性) 重症汎発型	2 (33.3)
		潜性 (劣性)、その他の汎発型	3 (50.0)
	<b>【有効性】</b>		
	治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 1 の潰瘍面積平均変化率【主要評価項目、検証的解析結果】		
治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 2 の潰瘍面積平均変化率【主要評価項目、検証的解析結果】			
治療前観察期間 (貼付前 4 週、2 週及び貼付直前) の平均潰瘍面積に対する評価期間 1 (最終貼付 1、3 及び 5 週後) の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は -54.242±13.3863% であり、統計学的に有意な潰瘍面積の縮小が認められ (p=0.0098、1 標本 t 検定)、有効性達成基準を満たした。治療前観察期間の平均潰瘍面積に対する評価期間 2 (最終貼付 21、23 及び 25 週後) の潰瘍面積平均変化率±標準誤差は -29.853±18.8147% であった。			
<b>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 (FAS)</b>			
		栄養障害型 (n=6)	
治療前観察期間に対する評価期間 1 の潰瘍面積	平均変化率、%	-54.242	
	標準誤差	13.3863	
	t 値 <sup>a)</sup>	-4.05	
	p 値 <sup>a)</sup>	0.0098	
治療前観察期間に対する評価期間 2 の潰瘍面積	平均変化率、%	-29.853	
	標準誤差	18.8147	
潰瘍面積平均変化率の差 <sup>b)</sup> 評価期間 2-評価期間 1	平均変化率の差、%	24.389	
	95%信頼区間	-2.5103～51.2888	
評価期間 1：最終貼付 1、3 及び 5 週後、評価期間 2：最終貼付 21、23 及び 25 週後			
a) 帰無仮説を「潰瘍面積平均変化率 (%) の平均が 0 である」としたときの 1 標本 t 検定			
b) 評価期間 1 において統計的に有意な差が認められた場合のみ、評価期間 2 と評価期間 1 の差に関する集計を行うこととした。			
個々の患者の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推移を以下に示す。			

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患者ごとの推移 (FAS)



貼付領域に存在する皮膚潰瘍の表皮化（完全閉鎖）及び潰瘍面積が最初に 50%縮小するまでの期間【副次評価項目】

貼付領域の皮膚潰瘍に表皮化（完全閉鎖）が認められた患者はいなかった。潰瘍面積の 50%縮小は 6 例中 6 例に認められ、潰瘍面積が最初に 50%縮小するまでの期間の中央値 (Q1~Q3) は 17.5 (15.0~22.0) 日であった。

潰瘍面積が最初に 50%縮小するまでの期間 (FAS)

		栄養障害型 (n=6)
潰瘍面積が最初に 50%縮小するまでの期間、日	中央値	17.5
	Q1, Q3	15.0, 22.0
	四分位範囲	7

貼付領域における皮膚潰瘍の縮小効果が持続する期間（累計値として）【副次評価項目】

全 6 例の皮膚潰瘍の観察期間中央値 (Q1~Q3) は、442.0 (435.0~442.0) 日であった。試験期間中、治療前観察期間からの 25%及び 50%以上の潰瘍面積の縮小は全 6 例で認められ、持続累計期間中央値 (Q1~Q3) はそれぞれ、413.5 (174.0~427.0) 日及び 298.5 (35.0~406.0) 日であった。

### 貼付領域における皮膚潰瘍の縮小効果が持続する期間 (FAS)

		栄養障害型 (n=6)
治療前観察期間の潰瘍面積平均より下回っている期間、日	中央値	432.5
	Q1, Q3	258.0, 435.0
	四分位範囲	177
25%以上縮小している期間、日 <sup>a)</sup>	中央値	413.5
	Q1, Q3	174.0, 427.0
	四分位範囲	253
50%以上縮小している期間、日 <sup>a)</sup>	中央値	298.5
	Q1, Q3	35.0, 406.0
	四分位範囲	371
皮膚潰瘍の観察期間、日	中央値	442.0
	Q1, Q3	435.0, 442.0
	四分位範囲	7

a) 治療前観察期間における潰瘍面積平均から 25%以上、50%以上縮小している期間とする。条件を満たした時点から、条件から外れたことが確認された最初の時点までを集計対象期間とする。ただし、条件を満たしている期間に未測定日が含まれる場合は、累計値には含まない。

### 患者 (本人又は代諾者) による印象【副次評価項目】

印象は「1:非常に良くなった、2:良くなった、3:少し良くなった、4:変わらなかった、5:少し悪くなった、6:悪くなった、7:非常に悪くなった」の7段階で評価した。貼付前と比較した最終貼付 52 週後までの患者 (本人又は代諾者) による印象のスコアの平均値は 2.5~3.7 の範囲であった。

### 患者 (本人又は代諾者) による印象 (FAS)

		栄養障害型 (n=6)
最終貼付からの期間	1 週後	2.5±1.22 (1.21~3.79)
	5 週後	2.8±0.75 (2.04~3.62)
	25 週後	3.7±1.21 (2.40~4.94)
	34 週後	3.2±0.41 (2.74~3.60)
	43 週後	3.6±0.89 (2.49~4.71)
	52 週後	3.4±1.14 (1.98~4.82)

平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

### 治験担当医師の印象【副次評価項目】

印象は「1:非常に良くなった、2:良くなった、3:少し良くなった、4:変わらなかった、5:少し悪くなった、6:悪くなった、7:非常に悪くなった」の7段階で評価した。貼付前と比較した最終貼付 52 週後までの治験担当医師による印象のスコアの平均値は 2.0~3.2 の範囲であった。

### 治験担当医師の印象 (FAS)

		栄養障害型 (n=6)
最終貼付からの期間	1 週後	2.0±1.10 (0.85~3.15)
	5 週後	2.7±1.03 (1.58~3.75)
	25 週後	2.8±0.75 (2.04~3.62)
	34 週後	2.8±0.75 (2.04~3.62)
	43 週後	2.4±0.89 (1.29~3.51)
	52 週後	3.2±1.10 (1.84~4.56)

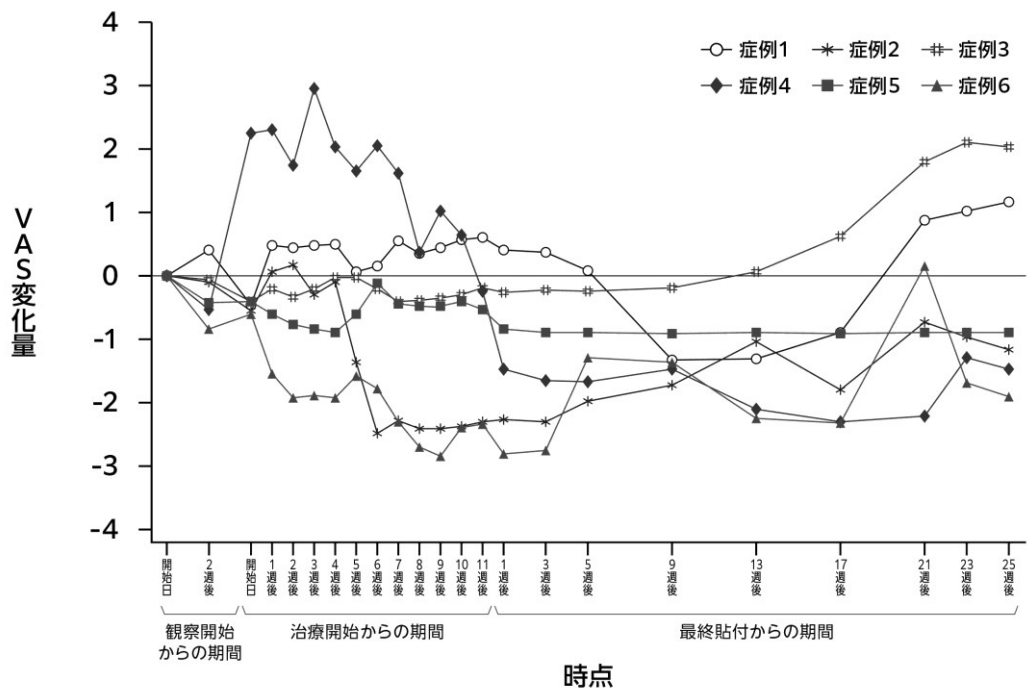
平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

VAS [疼痛、そう痒感：観察開始日～最終貼付 25 週後の期間中毎日、貼付領域について計測] の変化量【副次評価項目】

**疼痛**

観察開始日と比較して、本品貼付開始 1 週以降の VAS 値の変化量の平均値が 2 を超える減少はいずれの時点でも認められなかったが、最終貼付 5、9、13、17 週後に約 1 減少し、この 4 時点の変化量の平均値の 95%信頼区間の上限は 0 を下回った。

観察開始日に対する各症例の VAS 変化量の推移-疼痛 (FAS)



観察開始日に対する VAS 変化量平均値の推移-疼痛 (FAS)

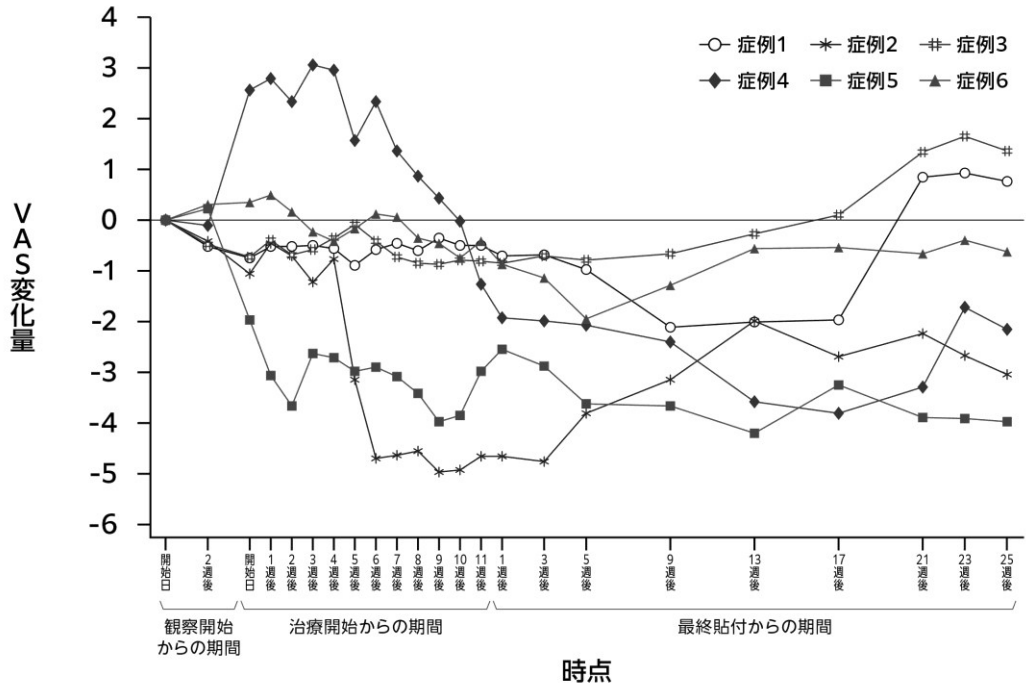
観察開始からの期間		治療開始からの期間									
開始日	2 週後	開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後	7 週後	8 週後	9 週後
-	-0.24± 0.440 (-0.700~ 0.223)	0.00± 1.124 (-1.179~ 1.179)	0.11± 1.294 (-1.250~ 1.467)	-0.09± 1.238 (-1.389~ 1.210)	0.06± 1.645 (-1.669~ 1.783)	-0.05± 1.338 (-1.453~ 1.355)	-0.28± 1.180 (-1.521~ 0.954)	-0.37± 1.605 (-2.058~ 1.310)	-0.53± 1.560 (-2.169~ 1.105)	-0.85± 1.364 (-2.286~ 0.577)	-0.75± 1.550 (-2.379~ 0.875)
治療開始からの期間		最終貼付からの期間									
10 週後	11 週後	1 週後	3 週後	5 週後	9 週後	13 週後	17 週後	21 週後	23 週後	25 週後	
-0.70± 1.374 (-2.137~ 0.747)	-0.82± 1.221 (-2.098~ 0.465)	-1.19± 1.220 (-2.467~ 0.094)	-1.23± 1.219 (-2.506~ 0.053)	-0.98± 0.809 (-1.830~ -0.131)	-1.14± 0.553 (-1.724~ -0.564)	-1.24± 0.857 (-2.143~ -0.345)	-1.25± 1.131 (-2.437~ -0.062)	-1.15± 1.432 (-1.652~ 1.353)	-0.27± 1.509 (-1.850~ 1.317)	-0.35± 1.594 (-2.026~ 1.319)	

平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

そう痒感

観察開始日と比較して、貼付開始1週以降のVAS値の変化量の平均値が2を超える減少は最終貼付3、5、9、13、17週後に認められ、これら5時点の変化量の平均値の95%信頼区間の上限は0を下回った。

観察開始日に対する各症例のVAS変化量の推移-そう痒感 (FAS)



観察開始日に対するVAS変化量平均値の推移-そう痒感 (FAS)

観察開始からの期間		治療開始からの期間									
開始日	2週後	開始日	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	7週後	8週後	9週後
-	-0.14± 0.368 (-0.530~ 0.242)	-0.24± 1.581 (-1.895~ 1.424)	-0.17± 1.902 (-2.166~ 1.826)	-0.49± 1.938 (-2.525~ 1.542)	-0.33± 1.890 (-2.315~ 1.653)	-0.28± 1.840 (-2.214~ 1.648)	-0.93± 1.838 (-2.860~ 0.999)	-1.00± 2.469 (-3.590~ 1.593)	-1.23± 2.210 (-3.550~ 1.089)	-1.47± 2.068 (-3.637~ 0.703)	-1.68± 2.224 (-4.011~ 0.656)
治療開始からの期間		最終貼付からの期間									
10週後	11週後	1週後	3週後	5週後	9週後	13週後	17週後	21週後	23週後	25週後	
-1.79± 2.059 (-3.951~ 0.371)	-1.76± 1.707 (-3.548~ 0.035)	-1.90± 1.533 (-3.512~ -0.295)	-2.01± 1.594 (-3.683~ -0.338)	-2.19± 1.281 (-3.531~ -0.842)	-2.19± 1.127 (-3.377~ -1.013)	-2.09± 1.578 (-3.742~ -0.430)	-2.01± 1.549 (-3.635~ -0.384)	-1.30± 2.184 (-3.589~ 0.996)	-0.99± 2.149 (-3.250~ 1.260)	-1.26± 2.139 (-3.502~ 0.988)	

平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

**痒みのアンケート調査 (白取のそう痒重症度基準) (観察開始日～最終貼付25週後の各観察時点) の変化量【副次評価項目】**

白取のそう痒重症度基準に基づき、日中及び夜間の貼付部位及び非貼付部位における痒みのアンケート調査を実施した。治療開始後の評価時点は貼付中11時点、貼付後9時点の計20時点とした。

日中のそう痒

貼付部位における観察開始日に対するそう痒の程度の変化量の平均値は、いずれの時点でも一貫して負の値を示した。

痒みのアンケート調査（白取のそう痒重症度基準）：日中のそう痒（FAS）

		栄養障害型 (n=6)			
		貼付部位		非貼付部位	
		各観察期間における測定値	観察開始日に対するそう痒の程度の変化量	各観察期間における測定値	観察開始日に対するそう痒の程度の変化量
観察開始からの期間	開始日	2.25±0.758 (1.454~3.046)	-	2.75±0.612 (2.107~3.393)	-
	2週後	2.08±0.917 (1.121~3.046)	-0.17±0.408 (-0.595~0.262)	2.67±0.753 (1.877~3.457)	-0.08±0.492 (-0.599~0.433)
治療開始からの期間	開始日	1.83±1.169 (0.606~3.060)	-0.42±0.801 (-1.257~0.424)	2.50±0.548 (1.925~3.075)	-0.25±0.612 (-0.893~0.393)
	1週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.801 (-1.424~0.257)	2.58±0.917 (1.621~3.546)	-0.17±0.753 (-0.957~0.623)
	2週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)	2.33±0.816 (1.476~3.190)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)
	3週後	2.00±1.095 (0.850~3.150)	-0.25±1.173 (-1.481~0.981)	2.50±0.632 (1.836~3.164)	-0.25±0.418 (-0.689~0.189)
	4週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)	2.33±0.816 (1.476~3.190)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)
	5週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)	2.42±0.665 (1.719~3.114)	-0.33±0.516 (-0.875~0.209)
	6週後	2.00±0.632 (1.336~2.664)	-0.25±0.758 (-1.046~0.546)	2.58±0.665 (1.886~3.281)	-0.17±0.408 (-0.595~0.262)
	7週後	1.83±0.983 (0.802~2.865)	-0.42±1.021 (-1.488~0.654)	2.50±0.632 (1.836~3.164)	-0.25±0.418 (-0.689~0.189)
	8週後	2.20±0.447 (1.645~2.755)	-0.10±0.742 (-1.021~0.821)	2.80±0.908 (1.672~3.928)	0.10±0.548 (-0.580~0.780)
	9週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.801 (-1.424~0.257)	2.67±0.753 (1.877~3.457)	-0.08±0.492 (-0.599~0.433)
	10週後	1.58±1.021 (0.512~2.654)	-0.67±0.816 (-1.524~0.190)	2.67±0.876 (1.748~3.586)	-0.08±0.665 (-0.781~0.614)
11週後	1.83±0.983 (0.802~2.865)	-0.42±1.021 (-1.488~0.654)	2.50±0.632 (1.836~3.164)	-0.25±0.418 (-0.689~0.189)	
最終貼付からの期間	1週後	1.83±0.983 (0.802~2.865)	-0.42±1.021 (-1.488~0.654)	2.75±0.758 (1.954~3.546)	0.00±0.707 (-0.742~0.742)
	3週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.801 (-1.424~0.257)	2.67±0.753 (1.877~3.457)	-0.08±0.492 (-0.599~0.433)
	5週後	1.42±1.021 (0.346~2.488)	-0.83±0.753 (-1.623~-0.043)	2.50±0.632 (1.836~3.164)	-0.25±0.418 (-0.689~0.189)
	9週後	1.67±0.816 (0.810~2.524)	-0.58±0.492 (-1.099~-0.067)	2.83±0.753 (2.043~3.623)	0.08±0.665 (-0.614~0.781)
	13週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.492 (-1.099~-0.067)	2.50±0.837 (1.622~3.378)	-0.25±0.418 (-0.689~0.189)
	17週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.492 (-1.099~-0.067)	2.58±0.665 (1.886~3.281)	-0.17±0.408 (-0.595~0.262)
	21週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.58±0.492 (-1.099~-0.067)	2.33±1.211 (1.062~3.604)	-0.42±0.665 (-1.114~0.281)
	23週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)	2.17±1.169 (0.940~3.394)	-0.58±0.665 (-1.281~0.114)
25週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.42±0.492 (-0.933~0.099)	2.33±1.211 (1.062~3.604)	-0.42±0.665 (-1.114~0.281)	

平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

夜間のそう痒

貼付部位における観察開始日に対するそう痒の程度の変化量の平均値は、治療開始日を除き、負の値を示した。

**痒みのアンケート調査（白取のそう痒重症度基準）：夜間のそう痒（FAS）**

		栄養障害型 (n=6)			
		貼付部位		非貼付部位	
		各観察期間における測定値	観察開始日に対するそう痒の程度の変化量	各観察期間における測定値	観察開始日に対するそう痒の程度の変化量
観察開始からの期間	開始日	2.33±0.816 (1.476~3.190)	-	2.92±0.801 (2.076~3.757)	-
	2週後	2.33±0.816 (1.476~3.190)	0.00±0.000 -	2.92±0.665 (2.219~3.614)	0.00±0.632 (-0.664~0.664)
治療開始からの期間	開始日	2.42±0.492 (1.901~2.933)	0.08±0.492 (-0.433~0.599)	3.00±0.632 (2.336~3.664)	0.08±0.204 (-0.131~0.298)
	1週後	2.08±1.357 (0.659~3.508)	-0.25±0.612 (-0.893~0.393)	2.58±1.021 (1.512~3.654)	-0.33±0.408 (-0.762~0.095)
	2週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.67±0.876 (1.748~3.586)	-0.25±0.418 (-0.689~-0.189)
	3週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.58±0.736 (1.811~3.356)	-0.33±0.408 (-0.762~0.095)
	4週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)	2.75±0.880 (1.826~3.674)	-0.17±0.408 (-0.595~0.262)
	5週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.42±0.801 (1.576~3.257)	-0.50±0.447 (-0.969~-0.031)
	6週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)	2.67±1.033 (1.583~3.751)	-0.25±0.418 (-0.689~-0.189)
	7週後	1.83±0.753 (1.043~2.623)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)	2.42±0.801 (1.576~3.257)	-0.50±0.447 (-0.969~-0.031)
	8週後	2.00±0.707 (1.122~2.878)	-0.40±0.548 (-1.080~0.280)	2.70±1.095 (1.340~4.060)	-0.20±0.274 (-0.540~-0.140)
	9週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.67±1.033 (1.583~3.751)	-0.25±0.418 (-0.689~-0.189)
	10週後	1.67±1.169 (0.440~2.894)	-0.67±0.753 (-1.457~-0.123)	2.50±1.183 (1.258~3.742)	-0.42±0.492 (-0.933~-0.099)
11週後	1.50±1.225 (0.215~2.785)	-0.83±0.753 (-1.623~-0.043)	2.50±1.183 (1.258~3.742)	-0.42±0.492 (-0.933~-0.099)	
最終貼付からの期間	1週後	1.50±1.225 (0.215~2.785)	-0.83±0.753 (-1.623~-0.043)	2.67±0.876 (1.748~3.586)	-0.25±0.418 (-0.689~-0.189)
	3週後	1.50±1.225 (0.215~2.785)	-0.83±0.753 (-1.623~-0.043)	2.50±1.378 (1.053~3.947)	-0.42±0.665 (-1.114~-0.281)
	5週後	1.17±1.211 (-0.104~2.438)	-1.17±0.683 (-1.884~-0.450)	2.58±1.021 (1.512~3.654)	-0.33±0.408 (-0.762~0.095)
	9週後	1.67±1.366 (0.233~3.100)	-0.67±0.816 (-1.524~0.190)	2.92±0.801 (2.076~3.757)	0.00±0.548 (-0.575~0.575)
	13週後	1.83±1.169 (0.606~3.060)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)	2.42±1.021 (1.346~3.488)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)
	17週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.50±0.837 (1.622~3.378)	-0.42±0.492 (-0.933~-0.099)
	21週後	1.75±1.084 (0.612~2.888)	-0.58±0.492 (-1.099~-0.067)	2.42±1.021 (1.346~3.488)	-0.50±0.548 (-1.075~0.075)
	23週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.33±1.211 (1.062~3.604)	-0.58±0.665 (-1.281~-0.114)
25週後	1.67±1.033 (0.583~2.751)	-0.67±0.516 (-1.209~-0.125)	2.33±1.211 (1.062~3.604)	-0.58±0.665 (-1.281~-0.114)	

平均値±標準偏差 (95%信頼区間)

**DLQI/CDLQI（治療開始日、最終貼付 1 週後、最終貼付 5～25 週後までの各観察時点）の変化量【副次評価項目】**

皮膚疾患の生活の質（QOL）評価尺度（DLQI）

小児 1 例（4 歳）を除く 5 例における各観察時点（治療開始日、最終貼付 1 週後、最終貼付 5～25 週後）の DLQI 合計スコア及び治療開始日に対する各観察時点の DLQI 合計スコアの変化量は以下の通りであった（DLQI スコアは値が高いほど皮膚状態が生活に影響を与えたことを示す）。

**DLQI（治療開始日、最終貼付 1 週後、最終貼付 5～25 週後までの各観察時点）の変化量（FAS）**

		栄養障害型 (n=5)	
		各観察期間における測定値	治療開始日からの変化量
治療開始日		11.0±3.54 (6.61～15.39)	-
最終貼付 からの期間	1 週後	10.2±5.40 (3.49～16.91)	-0.8±2.49 (-3.89～2.29)
	5 週後	10.0±5.05 (3.73～16.27)	-1.0±2.12 (-3.63～1.63)
	9 週後	9.2±5.07 (2.91～15.49)	-1.8±2.05 (-4.34～0.74)
	13 週後	8.8±4.76 (2.88～14.72)	-2.2±2.28 (-5.03～0.63)
	17 週後	10.6±4.93 (4.48～16.72)	-0.4±2.19 (-3.12～2.32)
	21 週後	11.0±5.96 (3.60～18.40)	0.0±4.64 (-5.76～5.76)
	23 週後	10.2±5.17 (3.78～16.62)	-0.8±2.28 (-3.63～2.03)
	25 週後	9.8±4.60 (4.08～15.52)	-1.2±2.59 (-4.41～2.01)

平均値±標準偏差（95%信頼区間）

DLQI：10 項目の質問から構成される皮膚疾患特異的 QOL 評価基準。項目の内容は、症状・感情、日常活動、レジャー、人間関係（各 2 項目）、仕事・学校/治療（各 1 項目）。各項目は患者が 0～3 点で評価し、合計スコアは 0～30 の範囲となる。各スコアは以下の通り定義される；「0 又は 1＝生活に影響なし」、「2～5＝生活に軽微な影響あり」、「6～10＝生活に中等度の影響あり」、「11～20＝生活に大きな影響あり」、「21～30＝生活に極めて大きな影響あり」

小児皮膚疾患の QOL 評価尺度（CDLQI）

4 歳の小児 1 例における CDLQI 合計スコア及び治療開始日に対する各観察時点の CDLQI 合計スコアの変化量は以下の通りであった（CDLQI スコアは値が高いほど皮膚状態が生活に影響を与えたことを示す）。治療開始日に対する貼付後の各観察時点の CDLQI 合計スコアの変化量の範囲は-2～-10 であった。

CDLQI の一覧（治療開始日、最終貼付 1 週後、最終貼付 5～25 週後までの各観察時点）(FAS)

		各観察期間における測定値 (n=1)											合計点
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7-1 <sup>a)</sup>	Q7-2	Q8	Q9	Q10	
治療開始日		2	1	1	1	1	1	1	0	1	2	1	12
最終貼付からの期間	1 週後	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	7
	5 週後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	9 週後	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3	1	7
	13 週後	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	8
	17 週後	3	1	0	0	0	0	1	0	0	3	2	10
	21 週後	2	1	0	1	0	0	1	0	1	2	2	10
	23 週後	1	1	1	1	0	0	0	0	1	2	2	9
	25 週後	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	7

		治療開始日からの変化量 (n=1)											合計点
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7-1 <sup>a)</sup>	Q7-2	Q8	Q9	Q10	
治療開始日		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
最終貼付からの期間	1 週後	0	1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-5
	5 週後	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	-1	-10
	9 週後	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	1	0	-5
	13 週後	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	1	2	-4
	17 週後	1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	1	1	-2
	21 週後	0	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	1	-2
	23 週後	-1	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	1	-3
	25 週後	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	2	-5

a) 「学校に行けなかった」に該当する場合は 0 とした

CDLQI：小児（4～16 歳）を対象として作成された QOL 評価基準で、DLQI の 10 項目が小児用に調整されている。

**【安全性】**

**有害事象（安全性解析対象集団）**

有害事象は 66.7%（4/6 例）に認められ、その内訳は上咽頭炎 50.0%（3 例）、発熱、CRP 上昇各 33.3%（2 例）等であった。

重篤な有害事象は貧血 1 例に認められた（なお、赤血球輸血により回復した）。貼付中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

**副作用（安全性解析対象集団）**

副作用は 6 例中 1 例に認められ、CRP 上昇（重症度：軽度）であった。

重篤な副作用、貼付中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
 一般使用成績調査（予定）

調査目的	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 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（治療開始部位）、皮膚潰瘍スケール推移</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>

（「I.5.（1）承認条件」の項参照）

(7) その他  
 該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 原理・メカニズム

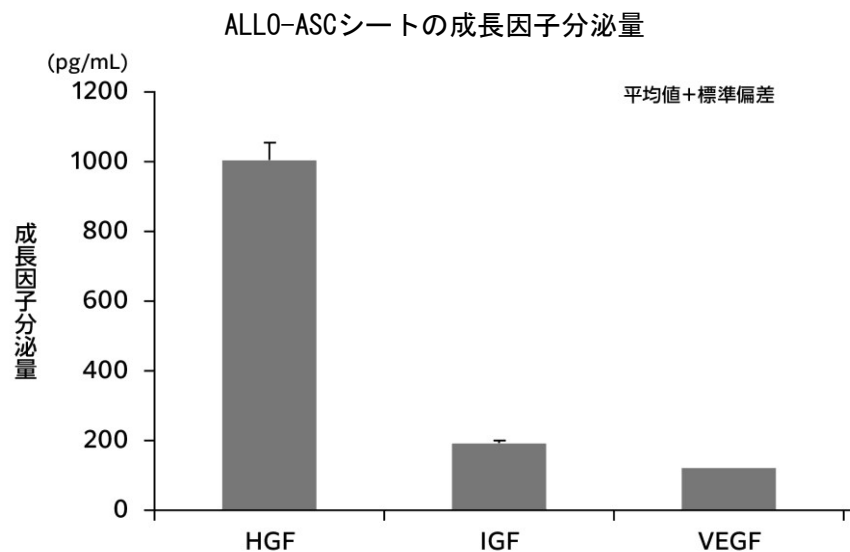
アロステムシートは、HGF等の成長因子、細胞外マトリックス蛋白質等を分泌<sup>1-3)</sup>することにより、抗炎症作用、細胞保護作用、血管新生促進作用及び細胞増殖・遊走促進作用を示すと考えられる<sup>4-8)</sup>。これらの作用により、皮膚損傷の治癒及び皮膚組織再生を誘導することが期待される<sup>9-11)</sup>。また、栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症に対しては、本品が産生するそれぞれの疾患の原因遺伝子変異により欠損あるいは機能低下した7型コラーゲン及びラミニン332の補充による創傷治癒の促進作用も期待される<sup>12-14)</sup>。

#### (2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

##### 1) 成長因子及びサイトカイン分泌活性

##### 成長因子及びサイトカイン分泌活性 (*in vitro*)<sup>1)</sup>

1cm×1cmに切断したALLO-ASCシートを1mLの培地中で72時間培養して得たCMを用いて、血管新生関連因子である54種類の蛋白質の発現パターンをイムノブロットィング法により網羅的に解析した。成長因子については、同様にして得たCM中のHGF、IGF、VEGFの濃度をELISA法により測定した。血管新生関連因子については、DPPIV/CD26、FGF-2、Serpín E1/PAI-1、TIMP-1、uPA、HGF、CXCL-8/IL-8、Serpín F1/PEDFの発現が確認された。CM中の成長因子の濃度（平均値±標準偏差）については、HGFが1006.1±51.3pg/mL、IGFが193.5±6.4pg/mL、VEGFが123.2±0.7pg/mLであった。フィブリンゲルシートのみブランクサンプルを同様に培養した上清からはいずれも検出されなかった。5cm×5cmサイズの1枚のALLO-ASCシートからはHGFが25ng/mL、IGFが4.8ng/mL、VEGFが3.1ng/mL分泌されることが推測され、損傷組織再生・修復に不可欠な血管新生と内皮細胞や上皮細胞の活性化を促進する各種成長因子をALLO-ASCが生成・分泌することが示唆された。



## ALLO-ASCシートから分泌する成長因子 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

1cm×1cmに切断したALLO-ASCシートを72時間培養後に得たCMについて、ELISA法により成長因子HGF、VEGF、IGFの発現量を測定した。ALLO-ASCシートの各成長因子の測定結果は、HGFが518.8～1038.6pg/mL、VEGFが491.1～601.7pg/mL、IGFが135.6～182.5pg/mLであった。

成長因子の発現量

成長因子	ロット	平均値 (pg/mL)	標準偏差 (pg/mL)
HGF	1	1038.6	277.2
	2	737.1	63.5
	3	518.8	10.8
VEGF	1	491.1	94.4
	2	515.1	77.3
	3	601.7	107.6
IGF	1	182.5	34.2
	2	135.6	18.2
	3	167.7	31.4

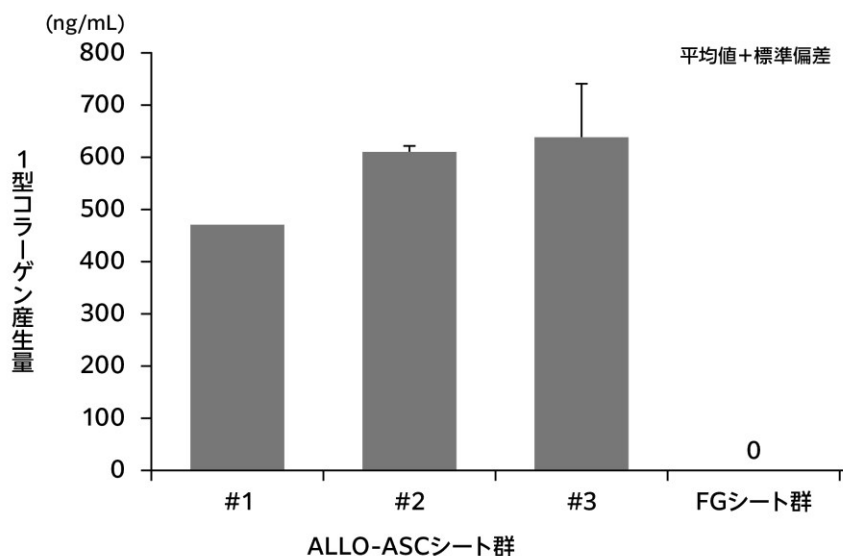
※ 製法一部変更に伴う同等性試験において、製剤間の有意差は検出されなかった。

## 2) 細胞外マトリックス蛋白質分泌活性

### 細胞外マトリックス蛋白質分泌活性 (*in vitro*)<sup>3)</sup>

1cm×1cmに切断したALLO-ASCシートを、72時間培養して得たCMについて、ELISA法により皮膚の主要コラーゲンである1型コラーゲン産生量を測定した。3ロットのALLO-ASCシート群の1型コラーゲン濃度はそれぞれ473.1±0.5ng/mL、611.8±11.4ng/mL、634.4±100.9ng/mLであった。

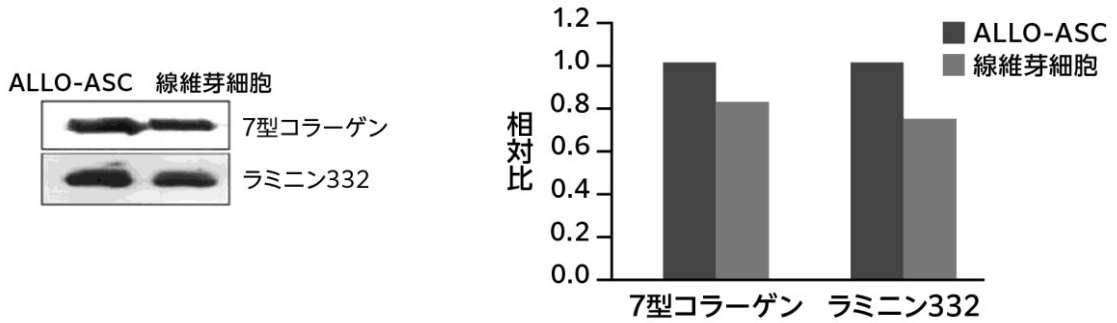
1型コラーゲン産生量



7型コラーゲン発現作用1 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

ASCの7型コラーゲンとラミニン332の発現をイムノブロッティング法で評価したところ、以下の結果が得られた。

ASC の 7 型コラーゲン及びラミニン 332 の発現



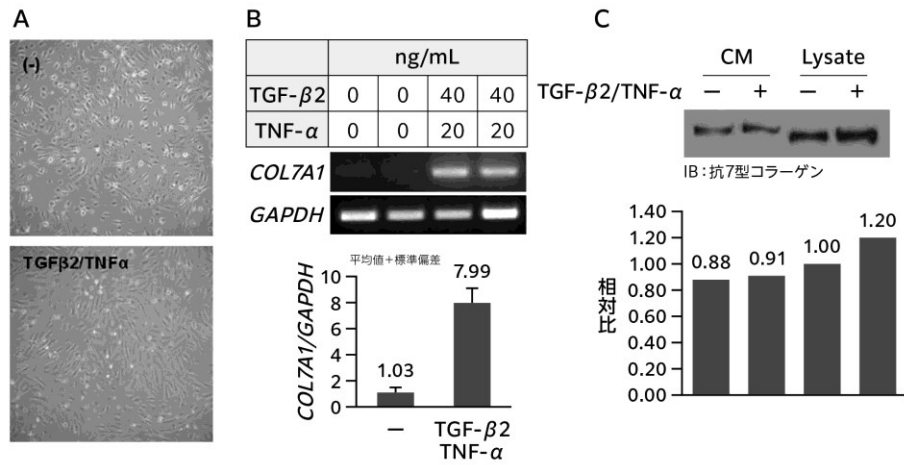
TGF-β<sub>2</sub>+TNF-α 添加培養条件下において、ALLO-ASCシートのサイトカインの分泌能を評価した結果を以下に示す。

TGF-β<sub>2</sub>+TNF-α 添加培養条件下におけるALLO-ASCシートによるサイトカイン等各種因子分泌

分類	蛋白質	With TGF-β <sub>2</sub> +TNF-α	分類	蛋白質	With TGF-β <sub>2</sub> +TNF-α
Adhesion	E-カドヘリン	-	サイトカイン	エリスロポエチン	+
dickkopf	DKK-3	+		IL-17C	-
MMP	MMP-10	+		IL-29	-
	MMP-3	+	IL-6	+	
	MMP-7	+	IL-21R	+	
	MMP-8	+	TIMP-2	-	
	TIMP-1	-	HB-EGF	+	
ペプチダーゼ	PSA Free	+	VEGF-A	+	
糖蛋白質	ANGPT1	+	FLT4 (VEGF receptor)	+	
	PAI-1	+	炎症	CRP	+
	CEA	-	プロテアーゼ	カテプシン S	+
ケモカイン	CCL21	-	その他	デコリン	+
	CCL5	+			
	CXCL1/2/3	+			
	ENA-78	+			
	MCP-1	+			
	MIP3b	-			

TGF-β<sub>2</sub>+TNF-α 添加培養条件下における7型コラーゲン産生能についてエンドポイントRT-PCR法とイムノブロッティング法により検討した結果、TGF-β<sub>2</sub>+TNF-α 添加ASC群は非添加ASC群に比べ、COL7A1のmRNA量が約8倍高いことが確認された。

TGF- $\beta$  2+TNF- $\alpha$  添加培養条件下における ALLO-ASC シートによるサイトカインの発現



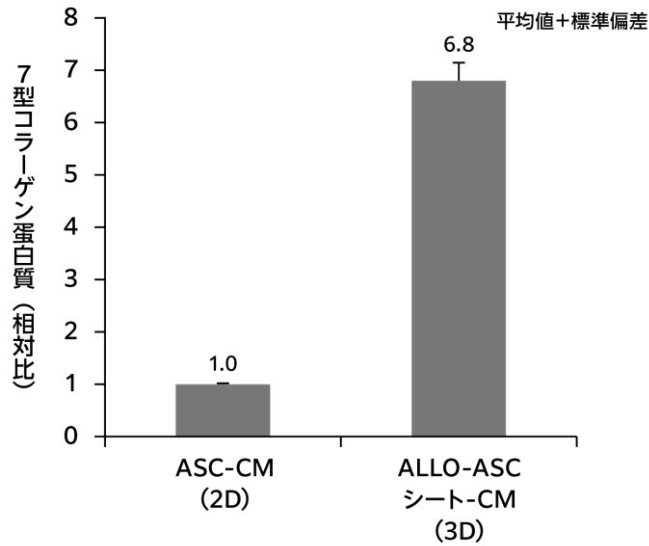
A : TGF- $\beta$  2+TNF- $\alpha$  添加培養条件下におけるALLO-ASCシートの細胞形態学的特性

B : TGF- $\beta$  2+TNF- $\alpha$  添加培養条件下におけるRT-PCRによるALLO-ASCシート及びASC培養上清中の7型コラーゲン発現量

C : TGF- $\beta$  2+TNF- $\alpha$  添加培養条件下におけるイムノブロッティング法によるASC溶解液及び培養上清中の7型コラーゲン発現比

2D培養のASCと3D培養のALLO-ASCシートから得られたCMをELISA法を用いて測定した結果、3D培養のALLO-ASCシートが、2D培養のASCに比べ7型コラーゲンを約6.8倍高く分泌していることが確認された。


ASC及びALLO-ASCシートによる7型コラーゲン発現量



### 7型コラーゲン発現作用2 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

1cm×1cmに切断したALLO-ASCシートをTGF-β2及びTNF-α添加あるいは非添加DMEM培地（抗生物質含有）で48時間培養した。培養上清を採取するとともに、ALLO-ASCシートをトリプシン溶解処理して、細胞画分を回収し界面活性剤を含む緩衝液で処理して細胞溶解液を得た。ASCについては5500個/cm<sup>2</sup>の濃度で24時間培養し、TGF-β2及び培養TNF-αを添加または非添加DMEM培地（抗生物質含有）で48時間培養した。培養上清を採取するとともに、細胞を界面活性剤を含む緩衝液で処理して細胞溶解液を調整した。それぞれの培養上清及び細胞溶解液サンプルについてイムノブロットィング法により7型コラーゲンの分泌量及び産生量を解析した。TGF-β2及びTNF-αの添加/非添加培養系において、ALLO-ASCシート及びASCの培養上清中及び細胞溶解液中の7型コラーゲンの発現量は以下の通りであった。

#### ASC及びALLO-ASCシートにおける7型コラーゲンの発現量の比較

TGF-β2+TNF-α	培養上清				細胞溶解液			
	-		+		-		+	
	2D	3D	2D	3D	2D	3D	2D	3D
								

2D：ASC二次元接着培養、3D：ALLO-ASCシート（三次元培養）

### COL7A1ノックダウン線維芽細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

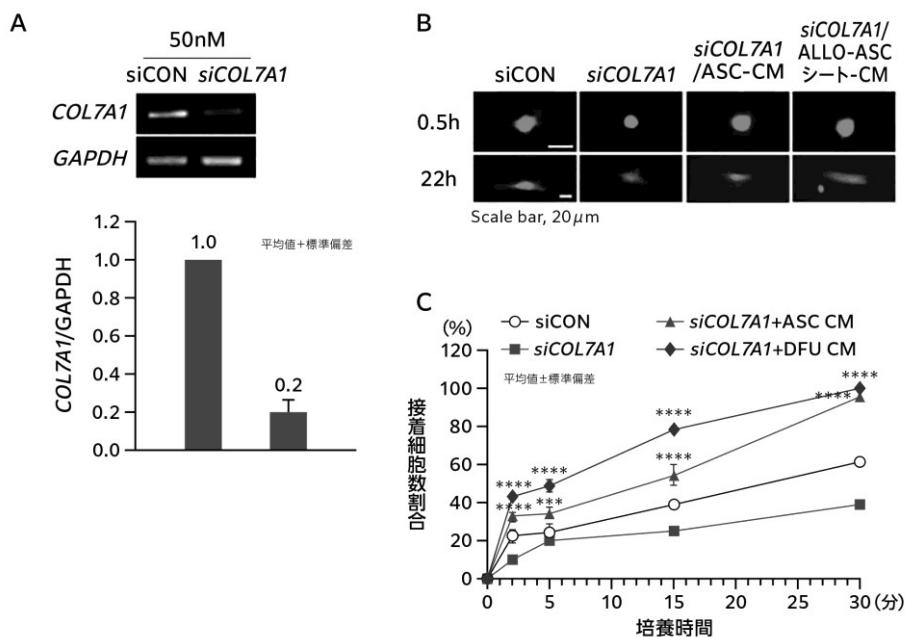
siRNA法によりCOL7A1発現をノックダウンした培養細胞及び対照細胞よりRNAを抽出して、COL7A1 mRNA量をエンドポイントRT-PCR法にて半定量的に測定した。また、ノックダウン細胞の形態及び培養器底面への細胞接着に対するCMの作用を評価した。COL7A1ノックダウン細胞の遊走能に対するCMの作用は、スクラッチ・アッセイにより評価した。siCON（対照siRNA）又はsiCOL7A1をトランスフェクトしたHF-16ヒト真皮線維芽細胞培養系において、細胞層にスクラッチを作製し、ASC又はALLO-ASCシート-CM添加/非添加条件下で培養を継続した。

siCON又はsiCOL7A1をトランスフェクトしたHF-16ヒト真皮線維芽細胞において、細胞内COL7A1 mRNAは、siCON処理対照細胞1.0に対し、siCOL7A1処理細胞（COL7A1ノックダウン細胞）は0.2であった。COL7A1ノックダウン細胞は、播種後30分では球状の形態を示し、22時間後でも培養器底面に進展する形態は認められなかった。一方、ASC-CMあるいはALLO-ASCシート-CMを添加したCOL7A1ノックダウン細胞は、培養器底面に伸展し、線維芽細胞様の紡錘状形態を回復し、対照としたsiCON処理細胞と類似の形態を示した。

COL7A1ノックダウンHF-16細胞とsiCON処理対照細胞の播種から30分後の接着細胞数割合の平均値（各n=3）はそれぞれ39.3%対61.2%であった（播種した細胞数を100%）。ASC-CMやALLO-ASCシート-CM添加培地中では、COL7A1ノックダウンHF-16細胞の接着細胞数割合の播種30分後におけるそれぞれの平均値（各n=3）は95.4%と100%であった。

これらの結果より、ASCやALLO-ASCシート-CM中に、対照HF-16細胞の産生量を上回る7型コラーゲンが含まれている、別の細胞接着増強因子が含まれている、あるいはその両方が示唆された。

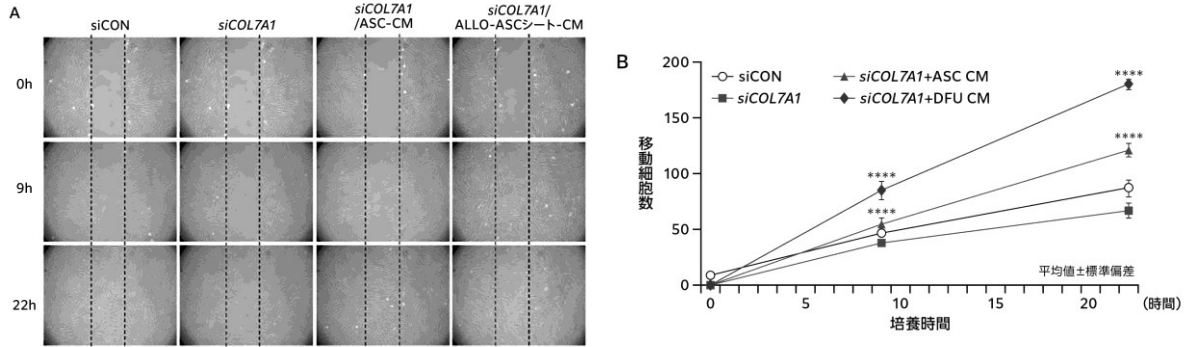
## ALLO-ASCシート-CMによるCOL7A1ノックダウン線維芽細胞の形態と接着能の回復



- A : (上) 50nM siRNAで処理したHF-16ヒト真皮線維芽細胞のCOL7A1 mRNA発現量のエンドポイントRT-PCR解析。siCON処理対照群と、siCOL7A1処理群。(下) COL7A1 mRNA RT-PCRバンド強度の平均値+標準偏差 (GAPDH mRNAバンド強度で正規化)。
- B : ASC-CM又はALLO-ASCシート-CM添加/非添加培地で培養したsiRNA (siCON又はsiCOL7A1) 処理HF-16細胞の蛍光倒立顕微鏡による細胞形態。
- C : 播種細胞数 (総細胞数) に対する接着細胞数の割合 (各測定点n=3)。接着細胞数 (%) =  $100 \times [(\text{総細胞数}) - (\text{非接着細胞数})] / \text{総細胞数}$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$ 、\*\*\*\* :  $p < 0.0001$  vs siCOL7A1 (等分散を仮定した2標本両側t検定、多重性未調整)

COL7A1ノックダウンHF-16細胞のスクラッチ作製から培養22時間後の移動細胞数は、siCON群で  $87 \pm 7.2$  (n=7)、siCOL7A1群で  $67 \pm 6.3$  (n=8) であった。この移動細胞数はASC-CMの添加により  $121 \pm 6.0$  (n=7)、ALLO-ASCシート-CMの添加により  $180 \pm 4.3$  (n=7) となり、siCOL7A1群と比較して有意に増加した ( $p < 0.0001$ 、等分散を仮定した2標本両側t検定)。なお、スクラッチ作製22時間後には、ALLO-ASCシート-CM添加細胞においてスクラッチ部位は細胞で閉鎖された。

## ALLO-ASCシート-CMのCOL7A1ノックダウン線維芽細胞の遊走能に対する作用



A: スクラッチ作製後0、9、22時間後のスクラッチ部位の代表的な倒立顕微鏡写真像。

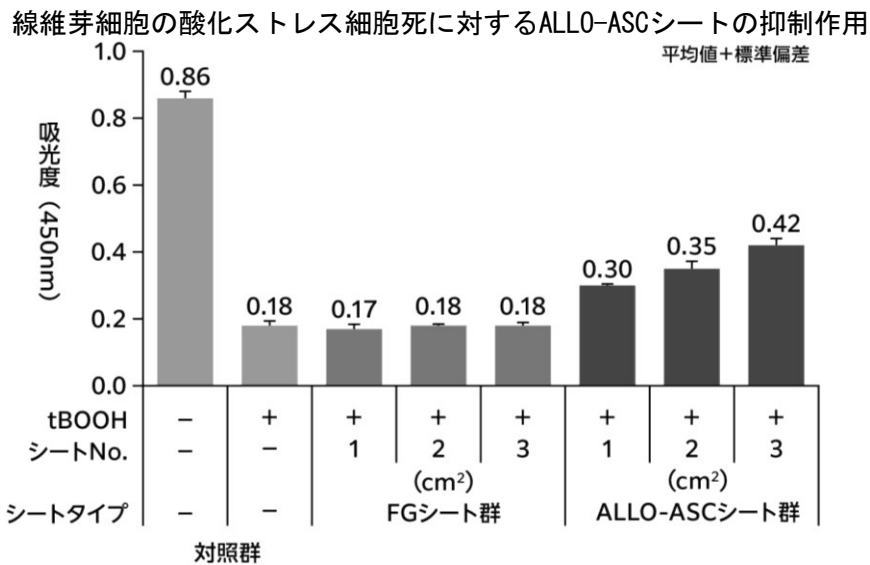
B: 移動した細胞数の経時変化 (平均値±標準偏差) \*\*\*\*:  $p < 0.0001$  vs siCOL7A1 (等分散を仮定した2標本両側t検定、多重性未調整。各測定ポイントのサンプル数の範囲はn=7~11)

### 3) 細胞保護作用

#### 線維芽細胞の酸化ストレス細胞死に対するALLO-ASCシートの抑制作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

線維芽細胞 (CCD986SK, p21) について、 $4 \sim 5 \times 10^3 / \text{cm}^2$  播種・培養して細胞を回収し、培地 (1% FBS 含有 DMEM/HG) で再懸濁後、48well plate に  $2 \times 10^4 / \text{well}$  播種し、培養した後、ALLO-ASCシートから調整した試験サンプルを加えた。その後24時間培養し、tBOOH  $200 \mu\text{L}$  を加えて更に12時間培養し、酸化ストレスによる細胞死を誘引した。シートと培地を除去し、2% WST-1 溶液  $500 \mu\text{L} / \text{well}$  を加えて3時間培養した後、 $100 \mu\text{L}$  の上清を採取し、吸光度 (450nm) を測定した。ALLO-ASCシートの試験サンプルに代えて、ASCを含まないフィブリンゲルシート群、試験サンプルを加えない無添加群を比較対照として細胞死の抑制作用を評価した。

無添加群の線維芽細胞をtBOOH処理すると、吸光度は処理しない場合の0.86から0.18に低下し、細胞死が誘引されていることが示唆された。



対照群: 無添加

フィブリンゲルシート: ASC細胞を含まないフィブリンゲルシートを1、2、又は3cm<sup>2</sup>添加

ALLO-ASCシート: 試験サンプルを1、2、又は3cm<sup>2</sup>添加

#### 4) 血管新生・細胞増殖促進作用

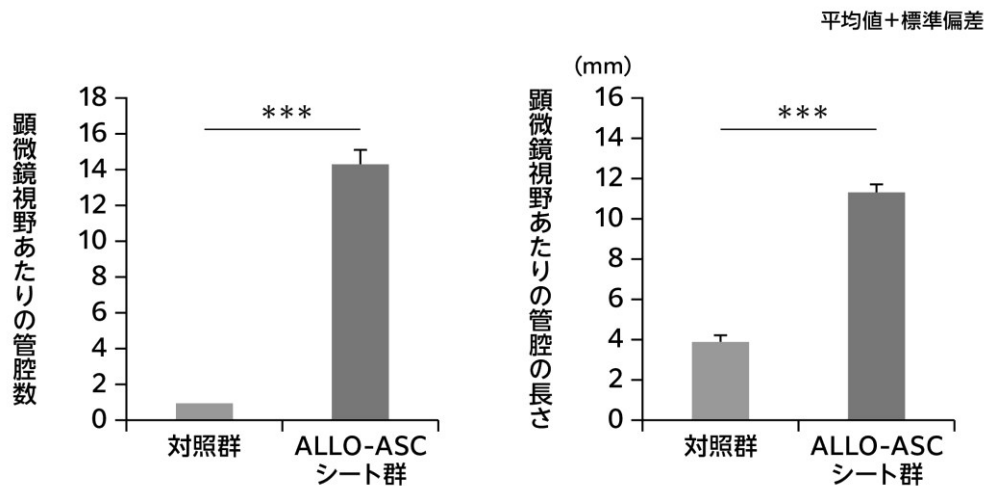
##### 血管新生促進作用 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

ALLO-ASCシートは3.7cm×0.8cm (3cm<sup>2</sup>) サイズに切断して試験サンプルを3ロット調整した。HUVECを培養後、ALLO-ASCシートから調整した試験サンプル3cm<sup>2</sup>とHUVECを共培養し、試験サンプルを添加しない無添加群を対照群とした。画像解析ソフトIMARISを用いて形成された管腔の長さや数を計測し、血管新生促進作用を評価した。なお、測定値は、平均値±標準偏差として算出し、ANOVAで有意な差が認められた場合に事後検定としてTukey検定を実施した。p<0.05を統計的に有意とした。

管腔形成数の評価では、対照群では視野あたり1.0±0.0本であったのに対して、ALLO-ASCシート群では14.3±1.0本と統計学的有意に管腔形成数の増加を確認した (p<0.001、Tukey検定)。形成された管腔の長さの評価では、対照群では視野あたり4.0±0.3mmであったのに対して、ALLO-ASCシート群では、11.3±0.7mmと統計学的有意に長い管腔形成を確認した (p<0.001、Tukey検定)。

これらの結果から、ALLO-ASCシートは血管新生促進作用を有することが示唆された。

血管新生促進作用 (管腔数及び長さ)



対照群：無添加

\*\*\* : p<0.001 (Tukey検定)

※ 製法一部変更に伴う同等性試験において、製剤間の有意差は検出されなかった。

## 5) 免疫原性及び免疫調節作用

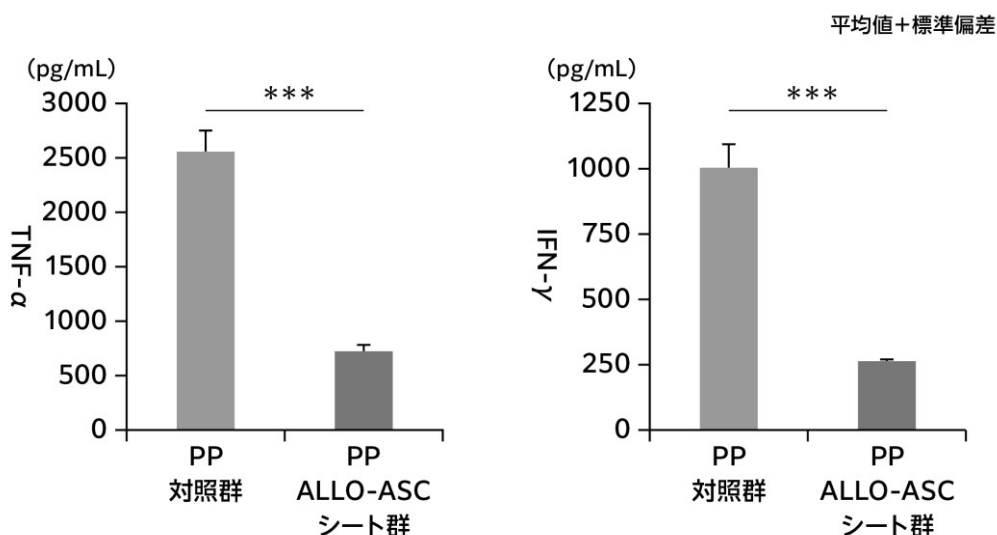
### 免疫調節作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

3ロットのALLO-ASCシートを5.0cm×0.6cm (3cm<sup>2</sup>) サイズに切断し、試験サンプルを調整した。PBMCを播種し、PHAを最終濃度2.5 μg/mLになるよう添加して48時間刺激培養後の上清を試料として採取し、ELISA法によりサイトカイン濃度を測定した。なお、測定値は、平均値±標準偏差として算出し、ANOVAで有意な差が認められた場合に事後検定としてTukey検定を実施した。p<0.05を統計的に有意とした。

PBMCにPHA刺激を加えて、試験サンプルと共培養した結果、試験サンプルを添加しない対照群では、上清中のTNF-αの濃度は2545.5±205.3pg/mLであったのに対し、ALLO-ASCシート群の上清中のTNF-αの濃度は、714.7±74.3pg/mLであり、対照群に対して有意差が認められた (p<0.001、Tukey検定)。また、対照群に対する抑制率は72%であった。

分泌されたIFN-γの濃度は、対照群では1002.9±86.1pg/mLであったのに対し、ALLO-ASCシート群の上清中のIFN-γの濃度は、260.2±17.1pg/mLであり、対照群に対して有意差が認められた (p<0.001、Tukey検定)。また、対照群に対する抑制率は74%であった。

PBMCにおけるTNF-α及びIFN-γの分泌



対照群：無添加

\*\*\* : p<0.001 (Tukey検定)

※ 製法一部変更に伴う同等性試験において、製剤間の有意差は検出されなかった。

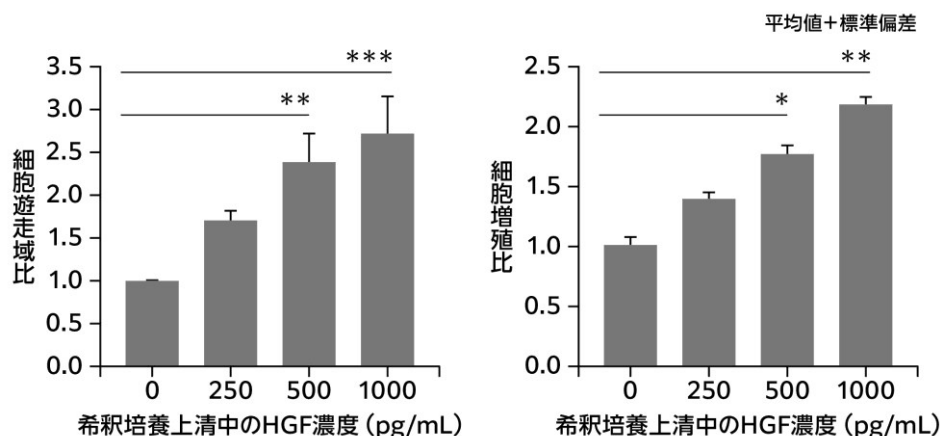
## 6) 創傷治癒作用

### シート中のHGF濃度と細胞遊走能及び増殖能 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

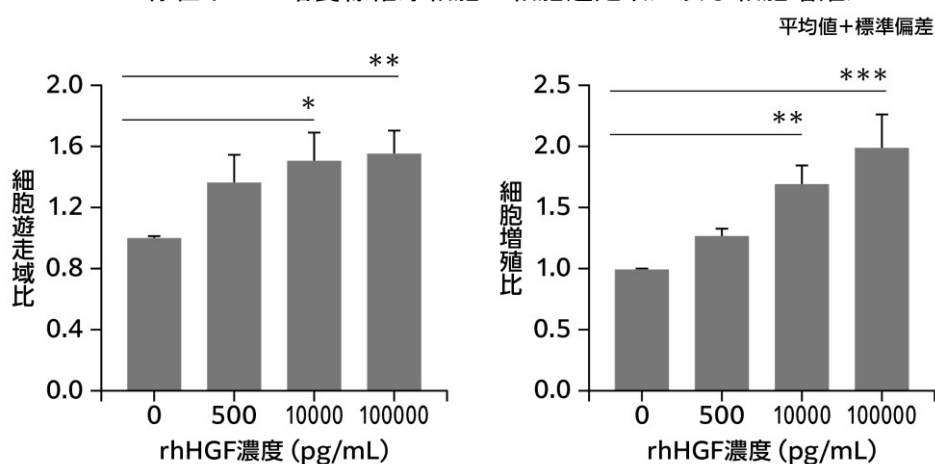
ALLO-ASCシートCMをDMEMで希釈し、含有HGF濃度が250、500、1000pg/mLとなるように調整した。また、rhHGFについて500、10000、100000pg/mL濃度のDMEM溶液を調整した。細胞遊走能の評価はスクラッチ・アッセイを用いて、細胞増殖能の評価はWST-1アッセイを用いて実施した。なお、測定値は平均値±標準偏差として算出し、ANOVAで有意な差が認められた場合に事後検定としてTukey検定を実施した。p<0.05を統計的に有意とした。

HGF濃度を500pg/mL及び1000pg/mLとなるように希釈したALLO-ASCシート培養上清添加群において、細胞遊走域比及び増殖比が対照群と比較して統計的に有意な差が認められた (Tukey検定)。rhHGFを用いて同様の試験を行った結果、10000pg/mLと100000pg/mL添加群において、対照群と比較して統計的に有意な差が認められた (Tukey検定)。

ALLO-ASC シート培養上清存在下での培養線維芽細胞の細胞遊走域比及び細胞増殖比



rhHGF 存在下での培養線維芽細胞の細胞遊走域比及び細胞増殖比



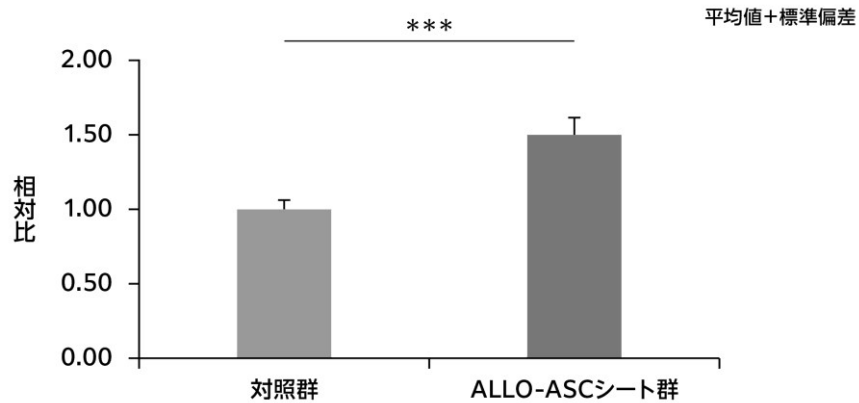
\* : p < 0.05、 \*\* : p < 0.01、 \*\*\* : p < 0.001 (Tukey検定)

線維芽細胞に対する増殖及び細胞遊走促進作用 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

3ロットのALLO-ASCシートを5.0cm×0.6cm (3cm<sup>2</sup>) サイズに切断し、試験サンプルを調整した。細胞増殖能の評価はWST-1アッセイを用いた。細胞遊走性能の評価は、NHDFによるスクラッチ・アッセイでALLO-ASC-CMの創傷治癒に対する効果を検討した。蛍光顕微鏡で得た4蛍光顕微鏡像についてHoechst (青色) 染色された細胞核に基づき生細胞数を計測し、ImageJ解析ソフトウェアを用いてAOによる緑色蛍光染色面積を測定して細胞遊走域を評価した。なお、測定値は、平均値±標準偏差として算出し、ANOVAで有意な差が認められた場合に事後検定としてTukey検定を実施した。p < 0.05を統計的に有意とした。

ALLO-ASCシートの試験サンプルを添加しなかった対照を1.00とした場合、細胞数の比は1.46 ± 0.15であり、統計学的有意差を示した (p < 0.001, Tukey検定)。

### ALLO-ASCシートによるNHDFの増殖促進作用

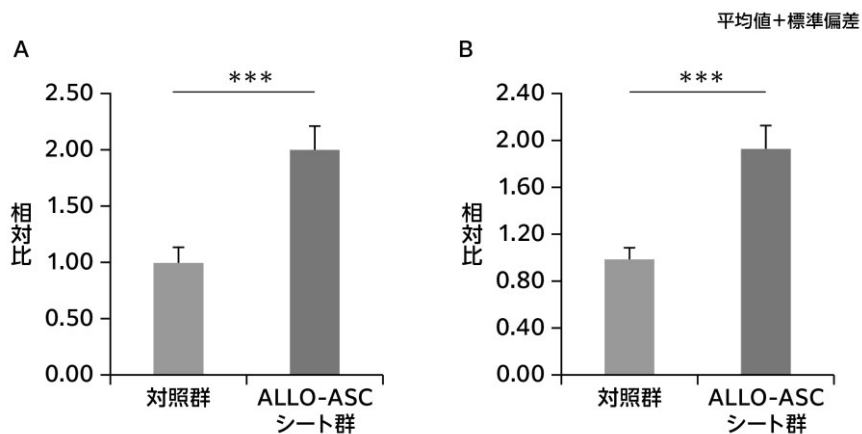


対照群：無添加 \*\*\*： $p < 0.001$  (Tukey検定)

※ 製法一部変更に伴う同等性試験において、製剤間の有意差は検出されなかった。

遊走細胞数は対照群の値を1.00とした場合 $1.98 \pm 0.24$ であり、統計学的有意差を示す遊走細胞数比の増加を示した ( $p < 0.001$ 、Tukey検定)。細胞遊走域は、対照群の値を1.00とした場合 $1.94 \pm 0.18$ であり、統計学的有意差を示す細胞遊走域比の増加を示した ( $p < 0.001$ 、Tukey検定)。

### ALLO-ASCシートによるNHDFの細胞遊走性の比較



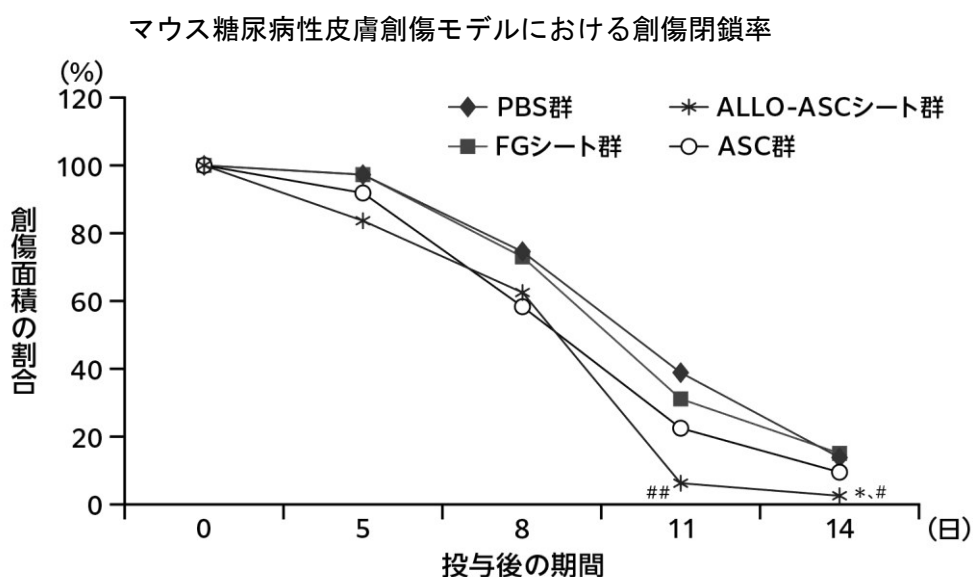
A：遊走細胞数比 B：細胞遊走域比

対照群：無添加 \*\*\*： $p < 0.001$  (Tukey検定)

※ 製法一部変更に伴う同等性試験において、製剤間の有意差は検出されなかった。

### 糖尿病性皮膚創傷モデルでの創傷治癒作用（マウス）<sup>11)</sup>

マウス（C57BLKS/J-*db/db*）の後背両側部に剃毛後直径8mmのパンチで皮膚創傷を作製し、8mmのシリコン片を傷の上のせて6か所手術糸で固定した。ALLO-ASCシート群には直径8mmのパンチで切り抜いたALLO-ASCシートを貼付し、ASC投与群はStem Cell Conditioned Medium（ヒト幹細胞培養上清）で懸濁し、10 $\mu$ Lずつ創傷周辺5か所に皮下注射した。対照群には、それぞれ直径8mmのフィブリンゲルシート貼付及び50 $\mu$ LのPBSを同様の方法で投与した。創傷面積はDay0（初回投与日）及び以後3日毎に同じ位置から写真撮影し、画像解析ソフトウェアImageJにより欠損傷部位面積を評価した。なお、測定値は、平均値±標準偏差として算出し、ANOVAで有意な差が認められた場合に事後検定としてScheffe検定を実施した。創傷面積について、Day0を100%として未治癒や残存創傷面積の割合を算出した結果、各群の創傷閉鎖率は以下の通りであり、PBS群と比較してそれぞれ有意差が認められた（Day11： $p < 0.01$ 、Day14： $p < 0.05$ 、Scheffe検定）。



	創傷閉鎖率 (%)				
	Day0	Day5	Day8	Day11	Day14
FGシート群	100.0	97.3	72.0	31.9	15.6
ALLO-ASCシート群	100.0	83.9	62.8	6.8 <sup>##</sup>	2.5 <sup>*,#</sup>
PBS群	100.0	97.1	74.1	39.5	14.4
ASC群	100.0	92.0	58.5	22.9	9.6

vs FGシート群 \* :  $p < 0.05$  (Scheffe検定)

vs PBS群 # :  $p < 0.05$ 、## :  $p < 0.01$  (Scheffe検定)

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 体内動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (3) 中毒域  
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

### 2. 速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

- 該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 単回筋肉内投与毒性試験における組織分布評価（マウス）<sup>23)</sup>

各群10例（雌雄各5例）のBALB/c *S1c-nu*マウスに、ASC懸濁液を0.1mL（低用量： $5 \times 10^5$ 個、高用量： $2 \times 10^7$ 個）、対照群にはDMEMを0.1mL、それぞれ左後足に筋肉内単回投与した。4週間観察後、最終剖検で採取した心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣・精巣上体（雄）、子宮・卵巣（雌）について、半定量的なエンドポイントPCR法によりヒト由来DNA (*Alu*) を測定し、各臓器への分布を評価した。ヒト*Alu* DNAは、評価した主要臓器の心臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣・精巣上体（雄）、子宮（雌）では検出されなかった。

#### 単回皮下投与毒性試験における組織分布評価（マウス）<sup>24)</sup>

各群10例（雌雄各5例）のBALB/c *S1c-nu*マウスに、フィブリン糊とともにASC懸濁液を0.4mL（低用量： $1 \times 10^6$ 個、高用量： $4 \times 10^7$ 個）腹部に単回皮下投与し、対照群には、DMEMをフィブリン糊とともに同様に単回皮下投与した。4週間観察後、最終剖検で採取した心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣・精巣上体（雄）、子宮・卵巣（雌）について、エンドポイントPCR法によりヒト由来DNA (*Alu*) を測定した。

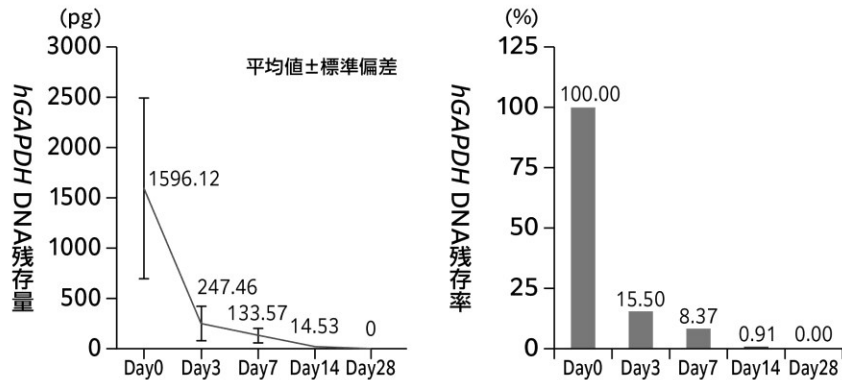
ヒト*Alu* DNAは評価した主要臓器の心臓、肺、肝臓、脾臓、脳、精巣・精巣上体（雄）、子宮（雌）では検出されなかった。

#### 創傷マウス単回貼付後の投与部位での残存性評価（マウス）<sup>25)</sup>

ALLO-ASCシート群15例、対照群5例のSPFマウスに1cm×1cmの皮膚創傷を2か所/個体作製し、創傷部にALLO-ASCシート（1cm×1cm）を貼付し、止血綿で覆って伸縮性包帯で固定した。対照群にはフィブリンゲルシートを同様の方法で貼付した。なお、作製当日から抗生物質（30mg/kg Cefradine）を1日1回投与した。Day0（初回投与日）、Day3、7、14、28に剖検で採取したALLO-ASCシート群の各3例、対照群の皮膚組織（貼付したALLO-ASCシートを含む）、皮下組織、腹膜、筋層を含む投与部位組織（2検体/個体）を採取して、qPCR法により組織中のヒト由来*hGAPDH* DNA量を定量し、ALLO-ASCの残存性を評価した。

ALLO-ASCシート群で測定されたヒトDNA量（投与初日を100%とした時の変化%）は、Day0に1596.12±908.95pg（100%）、Day3に247.46±184.97pg（15.50±11.59%）、Day7に133.57±76.63pg（8.37±4.80%）、Day14に14.53±12.75pg（0.91±0.80%）の*hGAPDH* DNAがそれぞれ検出され、Day28にはいずれの個体でも検出されなかった。

マウス単回投与後 28 日間の創傷貼付部位での分布の経時的変化



創傷マウス単回・反復投与と全身残存性評価 (マウス)<sup>26)</sup>

SPFマウスに1.5cm×1.5cm (2.25cm<sup>2</sup>) の皮膚創傷を1か所/個体作製し、作製当日から抗生物質 (30mg/kg Cefradine) を1日1回投与した。創傷部位に対して、単回投与群は投与日 (創傷作製日: Day0) に、反復投与群は投与日及び7日後に、ALLO-ASCシート (1.5cm×1.5cm) を貼付し、止血綿で覆って伸縮性包帯で固定した。対照群は無処置とした。単回投与群及び対照群については、Day0、1、3、Week1 (初回投与後1週間)、2、4、12に、反復投与群についてはDay0 (単回投与群と共通)、Week1、4、12に動物を安楽死させ、投与部位及び全身の組織・臓器を摘出・採取して、それぞれに含まれるヒト由来 *hGAPDH* DNA量を定量し、ALLO-ASCの残存性を評価した。採取した組織・臓器は皮膚組織 (貼付したALLO-ASCシートを含む)、皮下組織、腹膜及び筋層を含む投与部位組織、血液、並びに各種臓器 (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 (雄)、卵巣 (雌)) であった。各測定ポイントの被験動物数として、単回投与群及び反復投与群では各10例 (雌雄各5例)、対照群では各4例 (雌雄各2例) を用いた。

対照群では測定したすべての時点で、いずれの組織・臓器中においても、*hGAPDH* DNAは検出されなかった。単回投与群において、Day1、3では雌雄各5例、Week1では雄4例/雌5例、Week2では雄2例/雌4例、Week4では雄3例/雌1例にヒトDNAを検出し、Week12では雌雄全例でヒトDNAは検出されなかった。これら各時点の *hGAPDH* DNA量の投与日に対するDay1、3、Week1、2、4における残存割合は、雄でそれぞれ36.6%、8.4%、3.5%、10.7%、0.1%、雌でそれぞれ45.3%、33.1%、17.2%、2.2%、3.6%であった。反復投与群の投与部位では、Week1で雌雄全例 (各5例)、Week4で雄1例/雌2例で *hGAPDH* DNAが検出され、Week12では雌雄全例で検出されなかった。Day0に対するWeek1及びWeek2の *hGAPDH* DNAの残存割合は雄でそれぞれ2.8%及び0.1%、雌でそれぞれ10.4%及び0.9%であった。

マウス投与部位でのヒト DNA 検出結果

	Day0	Day1	Day3	Week1	Week2	Week4	Week12
対照群	雄 1	ND	-	-	-	-	-
	雄 2	ND	-	-	-	-	-
	計	ND	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
	雌 1	ND	-	-	-	-	-
	雌 2	ND	-	-	-	-	-
	計	ND	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
単回投与群	雄 1	+	+	+	-	-	-
	雄 2	+	+	+	+	+	-
	雄 3	+	+	+	+	-	+
	雄 4	+	+	+	+	-	-
	雄 5	+	+	+	+	+	+
	計	5/5	5/5	5/5	4/5	2/5	3/5
	C <sub>T</sub> value±SD	29.44±0.67	31.59±1.37	32.03±0.78	36.72±1.55	36.72±3.56	37.69±1.77
	<i>hGAPDH</i> DNA, pg	755.9	276.6	63.8	26.3	80.9	1.0
	hDNA 残留率, %	100	36.6	8.4	3.5	10.7	0.1
	雌 1	+	+	+	+	-	-
	雌 2	+	+	+	+	+	-
	雌 3	+	+	+	+	+	-
	雌 4	+	+	+	+	+	+
	雌 5	+	+	+	+	+	-
計	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	1/5	
C <sub>T</sub> value±SD	30.10±1.11	31.82±0.58	30.57±0.81	30.60±0.72	35.26±2.38	38.55±3.06	
<i>hGAPDH</i> DNA, pg	470.5	213.1	155.6	80.7	10.5	16.8	
hDNA 残留率, %	100	45.3	33.1	17.2	2.2	3.6	
反復投与群	雄 1	+	-	-	+	-	-
	雄 2	+	-	-	+	-	+
	雄 3	+	-	-	-	-	+
	雄 4	+	-	-	ND	-	ND
	雄 5	+	-	-	ND	-	ND
	計	5/5	-	-	2/3	-	2/3
	C <sub>T</sub> value±SD <sup>a)</sup>	29.44±0.67	-	-	33.93±1.17	-	38.84±1.44
	<i>hGAPDH</i> DNA, pg	755.9	-	-	21.2	-	0.6
	hDNA 残留率, %	100	-	-	2.8	-	0.1
	雌 1	+	-	-	+	-	+
	雌 2	+	-	-	+	-	-
	雌 3	+	-	-	+	-	-
	雌 4	+	-	-	+	-	+
	雌 5	+	-	-	+	-	-
計	5/5	-	-	5/5	-	2/5	
C <sub>T</sub> value±SD <sup>a)</sup>	30.10±1.11	-	-	32.60±1.12	-	38.40±2.24	
<i>hGAPDH</i> DNA, pg <sup>b)</sup>	470.5	-	-	48.8	-	4.5	
hDNA 残留率, %	100	-	-	10.4	-	0.9	

a) C<sub>T</sub> : 40

b) 検出限界 : 5pg

+: C<sub>T</sub>38.0未満、-: C<sub>T</sub>38.0以上、C<sub>T</sub>: 閾値サイクル、ND: No data

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率  
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本品は、ヒト皮下脂肪組織由来の細胞を使用しており、原材料となった皮下脂肪組織を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、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、ヒト皮下脂肪組織を原材料としていることによ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検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

##### 1. 警告

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、製造販売業者が実施する講習会を修了し、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、本品が適切と判断される症例に対して、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本品を使用すること。

<解説>

承認条件により使用に際しての実施設や使用する医療従事者の基準等が求められたため、警告欄へ記載した。

#### 2. 禁忌・禁止内容とその理由

##### 2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 本品は再凍結できないことから再使用禁止とした。

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある患者は、本品の投与によって過敏症が発現する可能性があるため、安全性の観点から禁忌とした。

#### 3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能、効果又は性能に関連する注意」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の製造に際しては、適格性が確認されたドナーから採取する皮下脂肪組織から分離されたヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いて製造されており、製造工程において、ウシ及びブタ並びにヒト血液由来原料を用いて製造されている。安全確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト及び動物由来原材料を使用していることに起因する感染症の危険性を完全に排除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。
- ・本品の原料である脂肪組織の採取にあたっては、以下の適格性を確認している。
- ①健康状態、既往歴、渡航歴等に係る問診。
  - ②ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトT細胞白血球ウイルス、サイトメガロウイルス、クロイツフェルト・ヤコブ病又は変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を含む伝達性海綿状脳症、ヒトパルボウイルスB19、Epstein-Barrウイルス、ウエストナイルウイルス、クルーズトリパノソーマ、梅毒、淋菌、クラミジア・トラコマチス、結核、敗血症、病原微生物が陰性であること。
- ・製造工程において、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行っている。
- 8.2 本品は、ヒト由来の原料（脂肪組織由来間葉系幹細胞、血清アルブミン、フィブリノーゲン、トロンビン）及び動物由来の原料（ウシ血清、ウシ胆汁酸、ブタ膵臓由来トリプシン）を用いて製造されている。これらに対してアナフィラキシー反応等の過敏症を起こすおそれがあるため、貼付後のアレルギー、アナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.3 本品の使用にあたっては、製品保存液を十分に洗浄し、除去すること [15.2 参照]。
- 8.4 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。副成分のDMSOによる眼毒性のおそれがある [15.2 参照]。
- 8.5 治療後、同一治療部位への本品の再貼付にあたっては、既に行われた本品貼付後の皮膚の状態（潰瘍面積の推移等）を確認し、本品に対する治療反応性を確認した上で、再貼付の必要性を検討すること。
- 8.6 本品の使用に際しては、製造販売業者が提供する適正使用ガイドを参照すること。

### <解説>

- 8.1 本品は、ヒト由来の原料（脂肪組織由来間葉系幹細胞、血清アルブミン、フィブリノーゲン、トロンビン）及び動物由来の原料（ウシ血清、ウシ胆汁酸、ブタ膵臓由来トリプシン）を用いて製造している。安全確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト及び動物由来の原料を使用していることに起因する感染症の危険性を完全に排除できないため設定した。
- 8.2 本品は、ヒト由来の原料（脂肪組織由来間葉系幹細胞、血清アルブミン、フィブリノーゲン、トロンビン）及び動物由来の原料（ウシ血清、ウシ胆汁酸、ブタ膵臓由来トリプシン）を用いて製造されている。これらの原材料に対してアナフィラキシー反応等の過敏症を起こす可能性が完全に否定できないことから、貼付後のアレルギー、アナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行う必要があるため設定した。
- 8.3 本品の製品保存液に含まれるDMSOによる影響を排除するため、本品貼付前の凍結保護培地の廃棄、洗浄除去は重要な手順であり、適正使用徹底のため設定した。
- 8.4 DMSOによる眼毒性は非霊長類でのみ観察されており、霊長類やヒトでは認められていない。8.3において製品保存液の洗浄を徹底するものの、DMSOが残留するおそれがある。市販後に本品が長期に使用される可能性を考慮すると、DMSOによる毒性を完全に排除できないため設定した。

- 8.5 本品は皮膚潰瘍部位に貼付することで効果を発揮するため、再貼付の際には、皮膚の状態を確認し、前回治療における反応性に鑑み、本品の再治療による有効性が期待できることを判断する必要があるため設定した。
- 8.6 本品の使用に関する具体的手順及び留意事項等の詳細が記載されているため設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー反応）のある患者 本品の貼付により重篤なアレルギーを起こすおそれがある。</p> <p>9.1.2 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症のある患者 本品は貼付剤であり、皮膚過敏症を起こすおそれがある。</p> <p>9.1.3 皮膚悪性腫瘍の患者 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。</p> <p>9.1.4 接合部型表皮水疱症及び単純型表皮水疱症の患者 臨床試験において、これらの患者への本品の使用経験はない[17.1.1 参照]。</p>
---

#### <解説>

- 9.1.1 本品は、ヒト由来の原料（脂肪組織由来間葉系幹細胞、血清アルブミン、フィブリノーゲン、トロンビン）及び動物由来の原料（ウシ血清、ウシ胆汁酸、ブタ膵臓由来トリプシン）を用いて製造されており、これらの原材料に対してアナフィラキシー反応等の過敏症を起こす可能性が完全に否定できないことから設定した。
- 9.1.2 本品は貼付剤であり、皮膚過敏症を起こす可能性が否定できないため設定した。
- 9.1.3 表皮水疱症患者で好発する皮膚悪性腫瘍を有する患者に対する使用経験がなく、本品の悪性腫瘍に対する影響が明らかでないため設定した。
- 9.1.4 接合部型及び単純型（重症汎発型に限る）表皮水疱症患者は臨床試験に組み入れられなかったため設定した。
- (2) 腎機能障害患者  
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない
- (5) 妊婦

<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ貼付すること。臨床試験において妊婦への本品の使用経験はない。</p>
--

#### <解説>

非臨床試験成績がなく、妊婦を臨床試験に組み入れていない。妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であるため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

<解説>

非臨床試験のデータがなく、ヒトでの哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

臨床試験において4歳未満の小児への本品の使用経験はない。

<解説>

4歳未満の小児患者は本品の臨床試験に組み入れられなかったため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用・不具合

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	1%以上～10%未満
その他	CRP 上昇

<解説>

本品の臨床試験での副作用は、CRP上昇1例のみで、1/12（8.3%）であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 調製時の注意

- 14.1.1 本品の解凍は、貼付直前に実施し、本品の解凍完了後、60分以内を目途に貼付を終えること。
- 14.1.2 医療機関において-80℃で保存されている本品を、貼付直前に恒温槽などを用いて解凍後、滅菌手袋を装着し、本品が入ったポリスチレン製トレイを滅菌鑷子等を取り出し、恒温槽等で体温程度にあらかじめ保温しておいた生理食塩水が入ったバット等に入れ、10秒以上静置し、洗浄すること。

#### 14.2 貼付時の注意

- 14.2.1 ワセリンなどの撥水性外用薬が使用されている場合、貼付前に撥水性外用薬を洗浄した後に本品を貼付し、本品と貼付患部との間に撥水性外用薬を介在させないこと。
- 14.2.2 強力な吸湿性能を有する創傷被覆・保護材と本品を直接接触させるような使用法を避けること。
- 14.2.3 本品を貼付したのち少なくとも48時間は本品及び非固着性ガーゼは除去せず、入浴又は貼付部位への直接シャワー等を実施しないこと。48時間を経過し貼付箇所を洗浄した以降、次の貼付までの期間については、通常治療時と同様に入浴または直接のシャワー等を行い、一般的な処置（ワセリン、被覆保護等）を行うこと。

<解説>

本品の保存条件、有用性の発揮を踏まえた適切な貼付を行うために設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本品の製品保存液に含まれるDMSOについて、イヌ（1,100mg/kg/day以上、経口、2年間又は1,100mg/kg/day以上、経皮、118日間）、ウサギ（1,650mg/kg/day以上、経皮、26週間）、ブタ（1,650mg/kg/day以上、経皮、58週間）にDMSOを反復投与した試験において水晶体屈折率の変化、混濁等の水晶体への影響が認められた旨の報告があり<sup>27、28</sup>、無毒性量が得られていない。DMSOをマウスの膀胱内に投与する二段階発がん性試験において、膀胱癌の発生頻度増加が認められ、発がんプロモーション作用がある旨の報告がある<sup>29</sup>。本品においては本品又はDMSOを動物に投与する毒性試験は実施されていない。

<解説>

「8. 重要な基本的注意（8.4）」の本品の製品保存液に含まれるDMSOの毒性に関連する非臨床試験の情報を示すために設定した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験  
「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験（体内分布試験を含む）

##### 単回筋肉内投与毒性試験（マウス）<sup>23)</sup>

各群10例（雌雄各5例）のBALB/c-*nu* Slcマウスに、DMEMを用いて0.1mL（ASCとして低用量： $5 \times 10^5$ 細胞/マウス、高用量： $2 \times 10^7$ 細胞/マウス）としたASC群、対照群はDMEMを0.1mLとし、それぞれ左後肢筋肉内に単回投与した。4週後、主要組織を摘出し、投与部位及び目視検査で異常が認められた臓器組織は病理組織学的検査の試料とした。

ASC投与に関連する毒性は認められず、主な臓器へのASCの移行も確認されなかった。本試験におけるASCの無毒性量は $2.0 \times 10^7$ 細胞/マウスと判断された。

##### 単回皮下投与毒性試験（マウス）<sup>24)</sup>

各群10例（雌雄各5例）のBALB/c-*nu* Slcマウスに、ASC群にはDMEMに懸濁したASCをフィブリン糊として0.4mL（ASC低用量群： $1 \times 10^6$ 細胞/マウス、高用量群： $4 \times 10^7$ 細胞/マウス）マウス背部の皮下に単回投与した。対照群はDMEMを用いフィブリン糊とともに同様に皮下に単回投与した。4週後、主要組織を摘出し、投与部位及び目視検査で異常が認められた臓器組織は病理組織学的検査の試料とした。

ASC投与に起因する毒性は認められず、主な臓器におけるASCの分布は確認されなかった。本試験におけるASCの無毒性量は $4.0 \times 10^7$ 細胞/マウスと判断された。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 反復筋肉内投与毒性試験1（マウス）<sup>30)</sup>

各群30例（雌雄各15例）のBALB/c-*nu* Slcマウスに、DMEMを用いて0.1mL（低用量： $3.5 \times 10^5$ 細胞/回、高用量： $3.5 \times 10^6$ 細胞/回）をASC群とし、Day0（初回投与日）、Week2（初回投与後2週間）、4、8に合計4回、左後肢大腿部に筋肉内投与した。陽性対照群及び陰性対照群には、それぞれA-375及びMRC-5を0.1mL（ $1.0 \times 10^7$ 細胞/回）、そしてDMEM 0.1mLを同様に筋肉内投与し、投与後26週間が経過するまで観察期間とした。投与部位を含む主要組織を摘出し、病理標本作製した。

ASC投与に起因する毒性及び造腫瘍性は認められなかった。

##### 反復筋肉内投与毒性試験2（マウス）<sup>31)</sup>

各群26例（雌雄各13例）のBALB/c Slc-*nu/nu*マウスに、DMEMを用いて0.1mL（低用量： $1.0 \times 10^6$ 細胞/回、高用量： $1.0 \times 10^7$ 細胞/回）をASC群とし、対照群としてDMEMを0.1mL、2週間間隔で合計4回、右後肢大腿部に筋肉内投与した。陽性及び陰性対照として、DMEMを用いて調整したA-375群及びMRC-5群を0.1mL（ $1.0 \times 10^7$ 細胞）1回投与し、26週間経過するまでの合計32週間を観察期間とした。投与部位を含む主要組織を摘出し、病理標本作製した。

ASC投与に起因する顕著な毒性は認められないと判断した。また、造腫瘍性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

皮膚刺激性試験 (ウサギ) <sup>32)</sup>

投与24時間前にNew Zealand White Rabbit 6例の背部を剃毛し、左右に出血及び真皮に損傷がない表皮擦傷部位と無傷部位を作製し、ALLO-ASCシート、ASC不含フィブリンハイドロゲルシート (フィブリンゲルシート) を2.5cm×2.5cmのサイズで貼付した。投与24時間後、シートを除去し、その30分後及び投与72時間後に目視により、投与部位の紅斑、浮腫、出血、カルス形成を観察し、Draize評価基準<sup>33)</sup> で評価した。

ALLO-ASCシートに起因する一般状態の変化は認められなかった。投与24時間後の観察で、フィブリンゲルシート群の2例の擦傷皮膚でスコア1の紅斑がみられたが、投与72時間後では全ての部位で変化は認められなかった。浮腫についても、観察時期及び投与部位に関係なく変化は報告されなかった。P. I. I. はALLO-ASCシート群が0、フィブリンゲルシート群は0.08であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 造腫瘍性試験

軟寒天コロニー形成試験 (*in vitro*) <sup>34)</sup>

MEM液体培地にFBSを10%、L-Glutamineとピルビン酸ナトリウムをそれぞれ1%添加してMPM培地とする。9mLのMPM培地に5%寒天溶液5gを1mL添加・攪拌し、シャーレに3mL分注して軟寒天支持層とした。ASC用培養液8mLに5%寒天溶液を0.6mL添加し、ASC懸濁液 ( $1 \times 10^5$ /mL) を0.36mL添加し、軟寒天支持層に2.5mL重層 (播種数:  $1 \times 10^4$ /プレート) し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで21日間培養した結果形成されたコロニー数を計測した。また、ASC用培養液4.5mLをシャーレに分注し、ASC懸濁液 ( $1 \times 10^2$ /mL) を1.0mL (播種数:  $1 \times 10^2$ /プレート) 添加し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで12日間培養した培地を、メタノール固定及び1vol%ローダミンB染色して、コロニー数を計測した。

液体培地を用いたASC接着培養でのコロニー形成率は30.0~38.0%であったが、軟寒天培地でのコロニー数及び形成率は全てのロットで、それぞれ0/10000及び0%であった。ALLO-ASCシートに含まれるALLO-ASCの原料となるSVF-MCBを4継代培養後に得るASC (第2継代細胞)、第7継代まで過剰培養して得たASC (第7継代細胞) に、軟寒天培地中におけるコロニー形成能はなく、造腫瘍性は陰性であった。

### 単回皮下投与造腫瘍性試験（マウス）<sup>35)</sup>

ASC又は対照物質を各群10例の雌性SPFヌードマウスCAnN.Cg-Foxn1<sup>nu</sup>/Cr1Cr1jに0.2mL（細胞数：1.0×10<sup>7</sup>細胞）右腹側部に単回皮下投与した。投与部位の皮下小結節の有無を観察し、サイズを測定した。ASC群は16週間の観察期間終了後、対照群（HeLaS3）は4週後に、投与部位の小結節（小結節がない場合は投与部位）、主要組織を採取し、病理組織学的検査のため標本作製した。対照群では、結節部位の一部について、HeLa細胞の存在を病理組織学的検査で確認した。

本試験の成績を下表に示す。ALLO-ASCシートの有効成分であるSVF-MCSから得られる第4継代ASC並びに過剰に継代した第7継代ASCのいずれについても、造腫瘍性は陰性であると判定された。

#### 単回皮下投与造腫瘍性試験結果

ロット	継代	投与部位の小結節サイズ（容積 mm <sup>3</sup> ）		異常例数/剖検評価例数		
		ASC 群（Day28/Day112）	対照群（Day28）	ASC 群		標準偏差（pg/mL）
				Day28	Day112	
1	P4	68.67±30.75/2.25±7.13	3191.51±1039.88	0/0	1/10 （皮下小結節）	10/10
	P7	39.77±11.59/0.00±0.00	2176.76±754.09	0/0	1/10 （左側腎臓の嚢胞）	10/10
2	P4	30.66±11.81/0.00±0.00	2350.56±1359.21	0/0	0/10	10/10
	P7	19.18±7.25/0.00±0.00	1408.98±354.43	0/0	0/10	10/10
3	P4	46.69±23.17/0.00±0.00	1662.52±629.74	0/0	0/10	10/10
	P7	35.15±31.07/0.00±0.00	1260.72±249.02	0/0	0/10	10/10

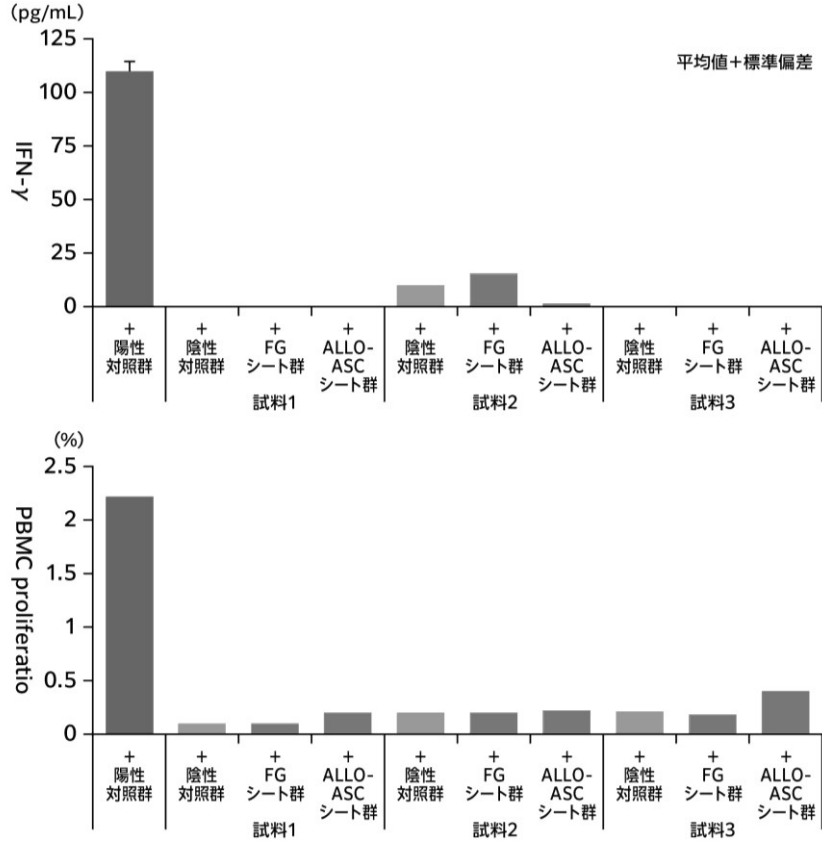
小結節サイズ：平均値±標準偏差

### 2) 免疫毒性試験（*in vitro*）<sup>36)</sup>

ALLO-ASCシートは、1cm×1cmの大きさに切断して試験サンプルとした。PBMCを播種し、ALLO-ASCシートあるいはフィブリンゲルシートを添加後、培養した後の上清を試料として採取し、ELISA法でIFN-γを測定した。ALLO-ASCシートに代えて、異なるドナー由来のPBMCを添加し、陽性対照群とした。ALLO-ASCシートの免疫原性を陽性対照群及び無添加対照群と比較評価した。残りのPBMC懸濁液に100 μg/mL 5-ethynyl-2'-deoxyuridine（EdU：蛍光標識デオキシヌクレオシド誘導体）溶液を10 μg/mL加えインキュベーション後、細胞を回収し、フローサイトメトリーでEdU取り込み細胞を測定した。

PBMC に対する試験サンプルの免疫原性は以下の通りであった。

PBMC を用いた免疫原性評価 (IFN- $\gamma$  産生及び PBMC 増殖を指標)



陽性対照：異なるドナー由来PBMC、陰性対照：無添加

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 区分

製品：指定再生医療等製品  
有効成分：

### 2. 有効期間

24ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

凍結保存（ $-80\pm 5^{\circ}\text{C}$ ）

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

##### 20.1 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20年間保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：アロステムシートによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ

### 6. 同一成分・同効薬

該当なし

### 7. 国際誕生年月日

2026年4月3日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アロステム <sup>®</sup> シート	2026年4月3日	30800FZX00003000	薬価基準未収載	

### 9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

2026年4月3日～2036年4月3日（10年間）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アロステム®シート	薬価基準未収載	薬価基準未収載	1970142010101	薬価基準未収載

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 試験番号 13EP038 成長因子及びサイトカイン遊離活性作用 社内資料
- 2) 試験番号 20EP019 成長因子遊離活性作用 社内資料
- 3) 試験番号 14EP018 細胞外マトリックス蛋白質遊離活性作用 社内資料
- 4) 試験番号 14EP009 細胞保護作用 社内資料
- 5) 試験番号 20EP025 血管新生形成促進作用 社内資料
- 6) 試験番号 14EP005 血管新生形成作用と血管内皮細胞増殖促進作用 社内資料
- 7) 試験番号 14EP017 免疫原性及び免疫調節作用 社内資料
- 8) 試験番号 20EP026 免疫調節作用 社内資料
- 9) 試験番号 18EP020 創傷治癒促進作用 社内資料
- 10) 試験番号 20EP024 創傷治癒促進作用 社内資料
- 11) 試験番号 13AS010 糖尿病性皮膚潰瘍モデル創傷治癒確認試験 社内資料
- 12) 試験番号 16EP014 7型コラーゲン発現作用 社内資料
- 13) 試験番号 17EP029 7型コラーゲン発現作用 社内資料
- 14) 試験番号 16EP014-1 *COL7A1* ノックダウン線維芽細胞に対する効果 社内資料
- 15) 清水 宏 著 あたらしい皮膚科学 (第3版), 237-246, 2018.
- 16) 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 表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果 (臨床疫学像) 2021
- 17) 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター, 診断の手引きアトラス集 III 表皮水疱症 [https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload\\_files/hyouhi3.pdf](https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/hyouhi3.pdf)
- 18) 日本小児皮膚科学会, 表皮水疱症診療ガイドライン, 2024 [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240130\\_GL052.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240130_GL052.pdf)
- 19) 承認時評価資料: 国内第I/II相試験 (ISN001-EB-01) 社内資料
- 20) 承認時評価資料: 国内第III相試験 (ISN001-EB-02) 社内資料
- 21) 厚生労働省. 指定難病一覧 (令和7年4月1日施行). 表皮水疱症 (指定難病36)
- 22) 白取 昭 他. 西日皮膚. 45: 432-443, 1983
- 23) 試験番号 08MA174 筋肉内投与試験 社内資料
- 24) 試験番号 08MA173 皮下投与試験 社内資料
- 25) 試験番号 14AS002b 単回貼付投与試験 社内資料
- 26) 試験番号 15AS001 単回・反復貼付投与試験 社内資料
- 27) Smith ER. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 170 (2) : 364-370, 1969
- 28) Noel PR. et al. : Toxicology. 3 (2) : 143-169, 1975
- 29) 大谷 幹伸 他. 日泌尿会誌. 83: 1423-1428, 1992
- 30) 試験番号 08-MR-539 : 反復筋肉内投与毒性試験 1 社内資料
- 31) 試験番号 12-MC-522 : 反復筋肉内投与毒性試験 2 社内資料
- 32) ウサギ皮膚刺激性試験 社内資料
- 33) Draize JH. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 82 (3) : 377-390, 1944
- 34) 軟寒天コロニー形成試験 社内資料
- 35) マウス単回皮下投与造腫瘍性試験 社内資料
- 36) 試験番号 14EP007-1 : 免疫毒性試験 社内資料

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当なし

## **XIII. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当しない

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

本IFは、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領2018(2019年更新版)」を参考に、独自に作成した。本品ではIFの作成にあたり、上記記載要領(2019年更新版)から以下の項目変更を行った。

章	本IF	IF記載要領2018 (2019年更新版)
表紙	区分	規制区分
Ⅲ.	<u>主成分</u> に関する項目	有効成分に関する項目
Ⅲ. 2.	<u>主成分</u> の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
Ⅲ. 3.	<u>主成分</u> の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
Ⅳ.	<u>製品</u> に関する項目	製剤に関する項目
Ⅳ. 1.	(2) <u>製品</u> の外観及び性状	(2) 製剤の外観及び性状
	(4) <u>製品</u> の物性	(4) 製剤の物性
Ⅳ. 2.	<u>製品</u> の組成	製剤の組成
	(1) <u>構成成分</u> の含量	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤
Ⅳ. 6.	<u>製品</u> の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
Ⅳ. 7.	調製法及び <u>解凍</u> 後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
Ⅴ. 1.	効能、 <u>効果</u> 又は性能	効能又は効果
Ⅴ. 2.	効能、 <u>効果</u> 又は性能に関連する注意	効能又は効果に関連する注意
Ⅴ. 3.	用法及び用量又は <u>使用方法</u>	用法及び用量
	(1) 用法及び用量又は <u>使用方法</u> の解説	(1) 用法及び用量の解説
	(2) 用法及び用量又は <u>使用方法</u> の設定経緯・根拠	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
Ⅴ. 4.	用法及び用量又は <u>使用方法</u> に関連する注意	用法及び用量に関連する注意
Ⅵ. 2.	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1) 作用部位・作用機序
	(2) <u>効能、効果</u> 又は性能を裏付ける試験成績	(2) 薬効を裏付ける試験成績
Ⅶ.	<u>体内動態</u> に関する項目	薬物動態に関する項目
Ⅶ. 2	速度論的パラメータ	薬物速度論的パラメータ
Ⅷ. 2.	禁忌・ <u>禁止</u> 内容とその理由	禁忌内容とその理由
Ⅷ. 3.	効能、 <u>効果</u> 又は性能に関連する注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
Ⅷ. 4.	用法及び用量又は <u>使用方法</u> に関連する注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
Ⅷ. 8.	副作用・ <u>不具合</u>	副作用
X. 1.	区分	規制区分
X. 9.	効能、 <u>効果</u> 又は性能追加、用法及び用量又は <u>使用方法</u> 変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

