

ヒト体細胞加工製品
ヒト（自己）軟骨由来組織

再生医療等製品 **ジャック®**
JACC®

1. 警告

- 1.1 本品は、日本整形外科学会の定める「ジャック®使用の施設基準および実施医基準」及び適正使用指針を遵守し、膝関節軟骨の採取、移植等の診療に必要な設備を有する医療施設において、膝関節軟骨の欠損症の治療に対して十分な知識・技術・経験を持ち、講習受講により本品の性能を熟知し、取扱いを習得した医師のもとで使用すること。
- 1.2 本品の使用に際しては、「自家培養軟骨『ジャック®』医療従事者向け手引書」、患者に対する説明資料及び添付文書等の本品の関連資料、並びに日本整形外科学会の定める「ジャック®使用の施設基準および実施医基準」及び適正使用指針を熟読し、本品の使用が必要不可欠と判断された症例のみに使用すること。
- 1.3 本品は動物由来の原料（ウシ真皮由来アテロコラーゲン、ウシ血清、ブタ膀胱由来トリプシン及びブタ由来アテロコラーゲン）を使用して製造されている。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、動物由来の原料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないことから、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 1.4 移植した培養軟骨が生着し軟骨組織を形成するデータは得られていないことを含めた本品の正確な情報について、文書により患者又はその家族への説明を行い、文書同意を取得した上で使用すること。
- 1.5 本品はゲンタマイシン、アムホテリシンB、動物由来の原料（ウシ真皮由来アテロコラーゲン、ウシ血清、ブタ膀胱由来トリプシン及びブタ由来アテロコラーゲン）、コラゲナーゼ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状を起こす可能性があるため、移植後のアナフィラキシー反応等を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 1.6 最終製品の無菌試験の結果は、移植後に得られる。汚染が確認された場合は、ただちに担当医師に連絡される。担当医師は患者の健康状態等を確認した上で適切な処置を行うこと。

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 適用対象（患者）
 - 2.2.1 本品中の培養軟骨は自家移植用である。原材料となる軟骨組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。細胞が生着しない可能性があること、また患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。
 - 2.2.2 本品中の培養軟骨の製造工程においてゲンタマイシン、アムホテリシンBを使用している。これらに対して過敏症の既往歴がある患者及びアミノグリコシド系抗生物質に過敏症の既往歴がある患者には適用しないこと。
 - 2.2.3 ウシ真皮由来アテロコラーゲンの皮内テスト又は牛肉アレルギー検査陽性の患者には適用しないこと。
 - 2.2.4 動物（ウシ、ブタ）に対して過敏症の既往歴がある患者には適用しないこと。

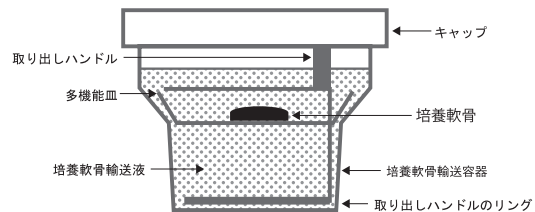
- 2.2.5 関節リウマチ、乾癬関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、自己免疫性甲状腺疾患、多発性動脈炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患を持つ患者、又はその既往歴のある患者には適用しないこと。原材料であるアテロコラーゲンは自己免疫疾患の既往のある患者に禁忌である。
- 2.2.6 アナフィラキシー反応の既往歴を持つ患者には適用しないこと。
- 2.2.7 アテロコラーゲンに対し過敏症の既往歴を持つ患者には適用しないこと。
- 2.3 使用方法
 - 2.3.1 本品が医療機関に到着した際、断熱輸送容器の封印が完全であることを確認すること。封印が損なわれている場合は本品を使用しないこと。本品の品質が低下し十分な効果が期待できない恐れがある。
 - 2.3.2 本品を冷蔵、冷凍又はインキュベートしないこと。本品の貯蔵条件を逸脱する行為は品質を著しく劣化させる。

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 本品

本品は、3.1.1 培養軟骨パッケージ、3.1.2 皮内テスト用アテロコラーゲン、3.1.3 組織運搬セット、3.1.4 ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜からなる。

3.1.1 培養軟骨パッケージ



培養軟骨は、患者から採取した軟骨組織より分離した軟骨細胞を、アテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、患者自身に適用する自家培養軟骨である。

培養軟骨は、医療機関において採取された軟骨組織を原材料として、株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング（以下、J-TEC）において製造される。

培養軟骨が培養軟骨輸送液を充てんした培養軟骨輸送容器に封入された状態を培養軟骨パッケージとする。培養軟骨は培養軟骨パッケージの状態で医療機関に供給される。

〈培養軟骨の寸法〉

有効径（許容範囲）	厚さ	有効面積
25 mm（25～30 mm）	1.4～2.4 mm	4.9 cm ²

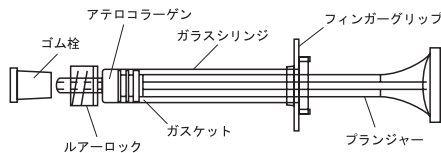
〈動物由来原材料〉

培養軟骨の製造工程で使用される患者由来の自己細胞以外の動物由来の原材料は、以下のとおりである。

原材料	動物種・使用部位
ウシ胎児血清	ウシ・血液
トリプシン	ブタ・脾臓
アテロコラーゲン	ウシ・真皮

3.1.2 皮内テスト用アテロコラーゲン

皮内テスト用アテロコラーゲンは、下図に示す容器にアテロコラーゲンが0.1 mL充てんされたものである。



〈動物由来原材料〉

当該構成体の動物由来の原材料は、以下のとおりである。

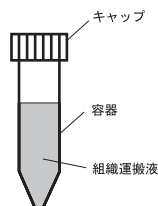
原材料	動物種・使用部位
アテロコラーゲン	ウシ・真皮

3.1.3 組織運搬セット

組織運搬用チューブ2本と血液保管用チューブ1本を包装し、組織運搬セットとする。

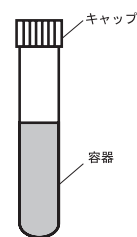
(1) 組織運搬用チューブ

組織運搬用チューブには、下図に示す容器に組織運搬液が充てんされている。



(2) 血液保管用チューブ

血液保管用チューブは、下図に示す容器である。



3.1.4 ジャック用プレート及びジャック用コラーゲン膜

ジャック用プレートは、低密度ポリエチレンでコーティングし、放射線滅菌されたアルミニウムシートであり、ジャック用コラーゲン膜は、二層構造をし放射線滅菌されたブタ由来のコラーゲン膜である。

〈動物由来原材料〉

当該構成体の動物由来の原材料は、以下のとおりである。

原材料	動物種
アテロコラーゲン	ブタ

4. 効能、効果又は性能

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm^2 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する臨床症状の改善。ただし、運動療法等の保存療法により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm^2 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

〈外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎〉

- 標準的に受け入れられている外科的治療法の適応となる患者に対して本品は適用されるべきではないこと。本品は、他に治療法がない場合の選択肢の一つであること。
- 本品を使用せずとも処置が可能であるか十分に検討し、17. 臨床成績等の項を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の使用を慎重に検討すること。[17.1.1、17.2.1 参照]
- 移植した培養軟骨が生着し軟骨組織を形成するデータは得られていないこと。
- 固定膜を縫合可能な軟骨が欠損部周囲に存在することが関節鏡等で確認された患者に対して適用すること。

〈変形性膝関節症〉

17. 臨床成績等の項を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の使用を慎重に検討すること。[17.1.2 参照]
- 保存療法（例えば、運動療法、薬物療法等）の実施後も臨床症状を有する変形性膝関節症患者に対して本品の使用を慎重に検討すること。
- 固定膜を縫合可能な軟骨が欠損部周囲に存在することが関節鏡等で確認された患者に対して適用すること。
- 治験における患者集団（Kellgren-Lawrence分類がGrade2又はGrade3の患者。かつ膝の内反又は外反の変形が正常値（FTA175°）に対して5°未満の患者。）を参考に、本品の適応患者を選択すること。

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 移植計画の策定

- 担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者から所定の様式が担当医師に送付される。
- 担当医師は、術前検査として、あらかじめウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するため牛肉アレルギー検査を、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するため皮内テスト用アテロコラーゲンを用いて皮内テストを実施する。なお、皮内テストは、培養軟骨の移植の4週間以上前に実施する（6.2 皮内テストの実施 参照）。牛肉アレルギー検査又は皮内テストが陽性の場合、培養軟骨を使用できないことから、その患者には培養軟骨を移植しない。〔皮内テストの判定基準等〕テスト部位を4週間にわたって慎重に観察するとともに、この4週間で認められた異常な反応はいかなるものであっても報告するよう患者に指示する。腫脹、発赤、掻痒感、硬結、発熱等の有害事象又は予測できない未知の異常反応が発現した場合には、皮内テスト陽性と判断する。
- 担当医師は、所定の様式を用いて培養軟骨の必要個数、組織採取予定日、移植予定日、その他必要な情報を記載し、製造を依頼する。

6.1.4 ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜は、培養軟骨の必要個数、移植箇所、移植部位の形状等を考慮して、最大でそれぞれ2枚を同梱する。

6.1.5 移植計画ごとに、患者を特定できる固有のコードを発行する。

6.2 皮内テストの実施（培養軟骨の移植4週間以上前）

6.2.1 皮内テスト用アテロコラーゲンの包装を開け、ガラスシリンジ部分を指で摘みながら取り出す。

6.2.2 ゴム栓を外し、注射針をルーアロック部にねじ込み確実に装着する。

6.2.3 針先を傷つけないよう注射針のニードルキャップをまっすぐ引き抜いて外す。

6.2.4 プランジャーをゆっくりと押して、アテロコラーゲン約0.1 mLを前腕部に皮内注入する。

6.3 組織運搬セットの送付

組織採取にあたり、製造業者から医療機関に組織運搬セットが送付される。組織運搬セットは、組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブにて構成され、組織運搬時には組織運搬用の断熱輸送容器が用いられる。

6.4 組織の採取

採取部位は膝関節の健全な軟骨組織とし、通常の関節鏡手術手技に従い関節鏡視下で大腿骨内・外側顆非荷重部等、採取後に機能障害等が生じないと担当医師が診断した部位を選択する。採取にあたっては、刃幅3～7 mmの耳手術用溝状ノミ又はリングキュレット等を用いて、軟骨組織の表層から深層までを採取する。軟骨組織採取量は0.4 gを目安とする。ただし、関節内遊離体は採取の対象から除外する。

6.5 医療機関における採取組織の保存

6.5.1 清潔な環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬用チューブの外箱を開封し、組織運搬用チューブに液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に濁りがないことを確認する。組織運搬用チューブは大きく傾けたり振ったりしない。

6.5.2 組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔な環境下で採取した軟骨組織を組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬する。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。

6.5.3 通常の手技に従って採血を行う。採取した血液は、血液保管用チューブに保管する。

6.5.4 組織運搬用チューブ、血液保管用チューブ、及び所定の様式に固有のコードを付し、取り違えを防止する。

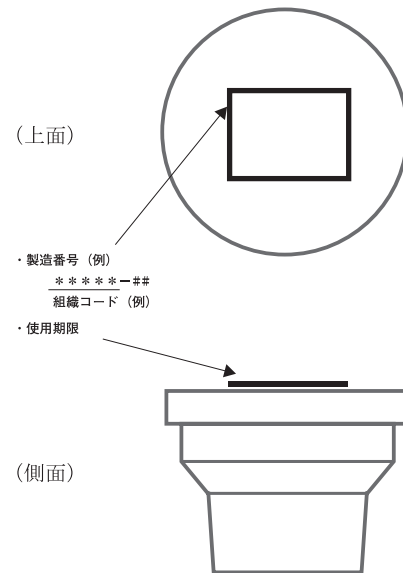
6.6 採取組織の運搬

組織運搬用チューブと採血済みの血液保管用チューブを外箱に戻し、封印シールを貼る。断熱輸送容器に入れ、封印バンドで4箇所を封印し、製造業者に返送する（輸送温度：2～20℃）。製造業者から提供される断熱輸送容器に明記されている使用期限（温度管理性能が維持される期間）を遵守すること。

6.7 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

6.7.1 培養軟骨パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送される。医療機関は、培養軟骨パッケージの納入時に断熱輸送容器が封印されていることを確認する。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。

6.7.2 断熱輸送容器の封印バンドを切断し、培養軟骨パッケージを取り出す。



6.7.3 培養軟骨輸送容器に記載されている組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合し、納入個数を確認する。

6.7.4 目視により、培養軟骨輸送容器のひび割れ、欠け、液漏れ、培養軟骨輸送液の濁り及び異物がないことを確認し、使用直前まで8～25℃の貯蔵条件で保管する。これらに問題がある場合には使用しない。

6.7.5 培養軟骨輸送容器に表示されている使用期限までに移植する。使用期限を超えた場合は使用しない。

6.8 移植前の確認

培養軟骨輸送容器から培養軟骨を載せた多機能皿を取り出し清潔区域に置く。培養軟骨輸送容器から培養軟骨を取り出す際にも培養軟骨輸送液の濁り及び異物がないことを確認する。濁りや異物が確認された場合には使用しない。

6.9 移植の手順（例）

6.9.1 通常の外科的手技に従い、軟骨の欠損部を露出する。

6.9.2 欠損部の変性した軟骨等を除去し、軟骨下骨を露出させる。

6.9.3 欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形する。

6.9.4 必要に応じて、ジャック用テンプレート等を用いて移植部の形状を型取りする。

6.9.5 培養軟骨を固定するための固定膜（ジャック用コラーゲン膜又は骨膜）を次の手順で移植部に置く。

(1) ジャック用コラーゲン膜を用いる場合

型取りしたジャック用テンプレート等と同じ形状及び大きさにジャック用コラーゲン膜を切り出し、リング液又は生理食塩水等に浸して膨潤させる。ジャック用コラーゲン膜を多孔面が骨側になるよう移植部に置く。

(2) 骨膜を用いる場合

型取りしたジャック用テンプレート等より一回り大きく骨膜を脛骨近位前内側面等から採取し、骨形成層が関節面に面するように移植部に置く。

6.9.6 固定膜の約半周を周囲の軟骨に縫着する。縫着は約3mm間隔とする。

6.9.7 培養軟骨を取り出し、必要に応じて、型取りしたジャック用テンプレート等を用いて移植部の形に合わせてトリミングする。移植部と固定膜の間に培養軟骨の平らな面が骨側になるように挿入する。

6.9.8 固定膜の残りの半周を同様に縫着する。これとは別にPull-out法により固定膜の固定を行う。

6.9.9 関節を屈伸しても固定膜が剥離しないこと、培養軟骨の漏出が見られないことを確認し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 本品

- 7.1.1 培養軟骨の乾燥を防ぐため、移植直前に培養軟骨輸送容器から培養軟骨を取り出すこと。
- 7.1.2 培養軟骨は薄く脆弱なため慎重に取扱うこと。
- 7.1.3 培養軟骨が移植部位から脱落しないよう、固定膜で移植部位を覆い、周囲を縫合固定すること。
- 7.1.4 培養軟骨パッケージが出荷されない可能性があることから、そのような場合には、培養軟骨を用いる治療以外の保存的療法を含めた処置を行わざるを得ない可能性があること。
- 7.1.5 移植片と周囲の軟骨の高さが異なる場合は、移植部位の肥厚等の原因となる可能性があること。
- 7.1.6 軟骨下骨の変性や出血は、移植部位の肥厚等の原因となる可能性があること。
- 7.1.7 本品は感染が存在する部位には使用しないこと。
- 7.1.8 ジャック用テンプレートは移植しないこと。
- 7.1.9 培養軟骨を固定する固定膜が完全に縫着されていることを確認すること。
- 7.1.10 培養軟骨移植後の荷重により培養軟骨が剥離する可能性があるため、「自家培養軟骨『ジャック®』医療従事者向け手引書」を参照し、培養軟骨移植後の荷重動作に十分に注意すること。

7.2 皮内テスト用アテロコラーゲン

- 7.2.1 コラーゲンは血小板凝集を惹起させ血栓現象を引き起こすため、アテロコラーゲンを血管内に注入しないこと。
- 7.2.2 炎症反応あるいは感染が存在する部位は、それらが完全に治癒してから使用すること。
- 7.2.3 培養軟骨使用後の有害事象の発現を少なくするために、皮内テストを2回行うことを推奨する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 アナフィラキシー反応等の過敏症状を起こす可能性があるため、使用に際しては、十分な問診を行うこと。
- 8.2 培養軟骨を複数回移植した経験は限られている。複数回移植する場合には、初回移植時の感作により2回目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、移植後のアレルギ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。
- 8.3 培養軟骨について、軟骨下骨に異常が認められる部位への移植、及び同一部位への複数回の移植に関する情報は限られていること。
- 8.4 培養軟骨の移植後5年を超える有効性及び安全性に関する情報は、極めて限られていること。
- 8.5 製造した培養軟骨が規格に適合しない等の理由により、培養軟骨パッケージが出荷されない可能性があること。
- 8.6 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について、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。
 - 8.6.1 本品は感染症の伝播性に対し安全対策が講じられているものの、動物由来原料（ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ真皮由来アテロコラーゲン及びブタ由来アテロコラーゲン）が用いられていることから、これらに由来する感染症の危険性を完全に排除することはできないこと。
 - 8.6.2 移植した培養軟骨が生着し軟骨組織を形成するデータは得られていないこと。
 - 8.6.3 培養軟骨は、他に治療法がない場合の選択肢の一つであること。
 - 8.6.4 採取した軟骨組織が受け入れ時の検査に適合しない場合、製造工程中の検査や出荷時の検査に適合しない場合は、培養軟骨パッケージが製造されない、出荷個数が減る又は出荷されないことがある。その場合には、担当医師との協議の後、

軟骨組織を再度採取し培養軟骨を製造するか、又は培養軟骨を用いない処置への変更が行われる可能性があること。

[17.1.1、17.1.2、17.2.1 参照]

- 8.6.5 培養軟骨パッケージが製造又は出荷されない場合には、採取した軟骨組織や培養中の軟骨細胞、あるいは培養軟骨等は、オートクレープ処理により適切に廃棄処理されること。
- 8.6.6 製造された培養軟骨の一部は、品質に関するデータの取得のために利用される場合があること。同意が得られない場合は適切に廃棄されること。
- 8.6.7 感染症等が発生した際の原因究明のため、患者の血液（約3mL）、軟骨細胞の一部及び本品の製造等に関する記録が10年間保存されること。
- 8.7 本品の使用に際しては、医療従事者向け手引書を参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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使用すること。

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。

9.7 小児等

小児に対する培養軟骨の使用経験は少ない。

9.8 高齢者

65歳以上の高齢者の適用実績は限られており、高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがある^{1)~4)}ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

〈外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎〉

(1) 組織採取後の副作用

処置合併症	疼痛（3.0%）（※）
感染症	感染症（3.0%）（※）
筋骨格系および結合組織	関節可動域低下（0.2%）

(2) 培養軟骨移植後の副作用

処置合併症	処置後腫脹（6.1%）（※）、軟骨損傷（0.9%）、適用部位疼痛（0.6%）
感染症	感染症（1.2%）
筋骨格系および結合組織	移植後関節液貯留（11.0%）、関節可動域低下（5.8%）、関節拘縮（0.3%）、関節内癒着（0.3%）、滑膜炎（0.3%）、骨嚢腫（頻度不明）
一般・全身および投与部位	発赤腫脹（6.1%）（※）、適用部位熱感（3.0%）（※）、アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）、腰痛（頻度不明）

(3) 皮内テスト用アテロコラーゲンの使用によって以下の反応が起こりうるが、これらに限定されるものではない。

発赤、紅斑、硬結、腫脹、掻痒症、触痛/痛み、関節痛、発疹/蕁麻疹、発疹/関節痛、腕のむくみ、筋痛、息切れ、クルブシ腫脹、発疹、発熱、掻痒性発疹、膿疱性発疹、浮腫

表中の発現頻度は、使用成績調査の結果に基づく。
(※) 使用成績調査では認められていないが、臨床試験で認められている副作用のため、発現頻度は臨床試験の結果に基づく。

〈変形性膝関節症〉

(1) 組織採取後の副作用

処置合併症	疼痛 (25.9%)
-------	------------

(2) 培養軟骨移植後の副作用

皮膚および皮下組織障害	水疱 (3.8%)、接触皮膚炎 (3.8%)
筋骨格系および結合組織	関節線維性癒着 (7.7%)、骨嚢腫 (3.8%)、滑液包炎 (3.8%)、筋肉痛 (3.8%)
一般・全身障害及び結合組織障害	適用部位疼痛 (76.9%)、適用部位腫脹 (19.2%)、発熱 (11.5%)、適用部位嚢胞 (3.8%)
臨床検査	C－反応性蛋白増加 (3.8%)

(3) 皮内テスト用アテロコラーゲンの使用によって以下の反応が起こりうるが、これらに限定されるものではない。
発赤、紅斑、硬結、腫脹、掻痒症、触痛/痛み、関節痛、発疹/蕁麻疹、発疹/関節痛、腕のむくみ、筋痛、息切れ、クルブシ腫脹、発疹、発熱、掻痒性発疹、膿疱性発疹、浮腫

*11.4 その他の不具合

〈外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎〉

処置合併症	移植片の剥離・脱落 (移植片離層) (10.8%)、移植片の肥厚 (移植片肥大) (7.6%)、移植片骨化 (2.3%)、移植部菲薄化 (頻度不明)
筋骨格系および結合組織	関節内遊離体 (0.9%)

表中の発現頻度は、使用成績調査の結果に基づく。

〈変形性膝関節症〉

処置合併症	移植片の剥離・脱落 (移植片離層) (3.8%)
-------	--------------------------

14. 適用上の注意

14.1 皮内テスト用アテロコラーゲン使用時の注意事項

- 14.1.1 皮内テスト用アテロコラーゲンは、医療機関からの連絡を受け、医療機関にクール便にて送付される。医療機関は、使用前まで冷蔵 (2～10℃) で保管すること。
- 14.1.2 ゴム栓が緩んだり抜けたりしている場合、又は未使用であってもゴム栓を一度でも外した場合は、無菌性が保証されていないため使用しないこと。
- 14.1.3 プランジャーは逆引き防止のため抜けやすい構造になっているため、プランジャー部分を摘んで取り出さないこと。
- 14.1.4 プランジャーが外れた場合の再接続は、ゴム栓を押さえて行うこと。
- 14.1.5 注射針がルアーロックに確実に装着されていることを確認すること。
- 14.1.6 ルアーロックとの嵌合性等を考慮し、適切な針以外の注射針を使用しないこと。
- 14.1.7 注射針が外れアテロコラーゲンが漏れ出るおそれがあるため、注入時には急激に高い圧力を加えないこと。
- 14.1.8 注射針のニードルキャップを外すとき、注射針の針先がニードルキャップに触れないようにすること。また、針部には直接手を触れないこと。

14.2 培養軟骨製造前の注意事項

14.2.1 組織運搬セットは、組織採取日に合わせて、封印された断熱輸送容器で医療機関へ送付される。医療機関は、使用前まで断熱輸送容器に入れた状態のまま保管すること。

14.3 培養軟骨移植時の注意事項

- 14.3.1 培養軟骨パッケージは、移植日に合わせて、封印された断熱輸送容器で医療機関に送付される。医療機関は、使用前まで断熱輸送容器に入れた状態のまま保管すること。培養軟骨パッケージを断熱輸送容器から取り出す場合は、8～25℃の貯蔵条件で保管すること。
- 14.3.2 取り違い防止のため、培養軟骨の適用に際しては培養軟骨輸送容器に記載された組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内の臨床研究において、移植部肥大、骨膜の剥離及び移植片骨化が見られたとの報告がある。¹⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎及び変形性膝関節症を対象とした国内治験

外傷性軟骨欠損症 (靱帯損傷合併症を含む)、離断性骨軟骨炎、変形性膝関節症を対象とした国内における非対照非盲検試験 (5施設、33例) が実施された。²⁾

組織採取を実施した33例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は1例であった。[8.6.4 参照]

本試験の被験者のうち、有効性の検討を行った被験者における成績は以下のとおりである。

(1) 被験者背景と有効性評価

表1

	原疾患	欠損部位	欠損面積 (cm ²)	Lysholm Knee Score	
				移植前	移植12ヶ月
1	離断性骨軟骨炎	左大腿骨内側顆	4.7	74	95
2	離断性骨軟骨炎	左大腿骨外側顆	1.8	44	91
3	離断性骨軟骨炎	右大腿骨内側顆	3.1	54	95
4	離断性骨軟骨炎	左大腿骨内側顆	2.4	76	100
5	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨内側顆	3.1	76	81
6	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨外側顆	1.5	31	99
7	外傷性軟骨欠損症	右膝蓋骨	1.8, 1.8	53	55
8	外傷性軟骨欠損症	左膝蓋骨	2.5	67	81
9	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨内側顆	4.9	86	100
10	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨内側顆	1.8	54	96
11	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨外側顆	3.1	79	96
12	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨内側顆	4.0	83	100
13	外傷性軟骨欠損症	左膝蓋骨	1.8	81	95
14	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨内側顆	2.9	73	91
15	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨内側顆	1.6	65	95
16	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨内側顆	1.8	58	81
17	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨内側顆	1.8	66	82
18	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨内側顆	3.9	40	80
19	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨内側顆	4.5	64	74
20	外傷性軟骨欠損症	左大腿骨外側顆	1.2	61	91
21	外傷性軟骨欠損症	左膝蓋骨	4.9	33	—
22	外傷性軟骨欠損症	右大腿骨外側顆	4.7	65	85
23	外傷性軟骨欠損症	左膝蓋骨 大腿骨滑車部	3.1, 1.5	52	91
24	外傷性軟骨欠損症	左膝蓋骨	4.9	61	100

以上の結果より、Lysholm Knee Scoreの上昇が認められ、培養軟骨が膝関節における外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎の臨床症状を緩和することが確認された。

(2) 安全性評価

安全性解析対象集団は培養軟骨を移植した32例と、軟骨採取のみで移植を実施しなかった1例の計33例とした。有害事象は、22/33例（66.7%）66件、副作用及び不具合は6/33例（18.2%）16件であり、重篤な有害事象は15.2%（5/33例）12件（適用部位疼痛3件、移植片離層2件、関節可動域低下2件、処置後腫脹2件、移植片肥大1件、自殺企図1件、抑うつ症状1件）であった。このうち、培養軟骨の不具合は60.0%（3/5例）10件（適用部位疼痛3件、移植片離層2件、関節可動域低下2件、処置後腫脹2件、移植片肥大1件）であった。軟骨組織採取との因果関係を否定できない有害事象は2/33例（6.1%）3件（丹毒1件、関節可動域低下1件、疼痛1件）であった。

本試験で報告された培養軟骨移植後の副作用及び不具合を表2に示す。

表2 培養軟骨移植後の副作用及び不具合の内訳

事象名（重篤度）	症例数・発生件数
適用部位疼痛（重篤）	3例3件
移植片離層（重篤）	2例2件
関節可動域低下（重篤）	2例2件
処置後腫脹（重篤）	2例2件
腕の発赤腫脹（非重篤）	2例2件
移植片肥大（重篤）	1例1件
適用部位熱感（非重篤）	1例1件

臨床成績に関して、詳細はジャック審査報告書を参照すること。

培養軟骨の臨床試験における最大適用面積は、変形性膝関節症に対する11.3 cm²であり、それ以上の使用経験はない。[5.1.2 参照]

17.1.2 変形性膝関節症を対象とした国内治療

変形性膝関節症を対象とした国内における培養軟骨のヒアルロン酸ナトリウム製剤による関節内注射治療（HA）群との多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験（15施設、58例）が実施された。³⁾ 本試験の被験者のうち、有効性の評価を行った被験者における成績は以下のとおりである。

治療開始後52週のWOMACスコアの変化量は以下のとおりであった。

表3 治療開始後52週のWOMACスコアの変化量

治療群（例数）		本品群（26）	対照群（27） ^{a)}
平均値±標準偏差	スクリーニング日	30.49±14.37	19.57±9.89
	治療開始後52週	10.10±12.06	14.39±13.46
	変化量	-20.39±10.09	-5.19±10.85
変化量の群間差 [95%CI]		-15.21 [-20.99, -9.42]	
p値 ^{a), b)}		<0.0001	

a) 対照群1例について、スクリーニング日には有効性評価がされたが、治療開始後6週に中止した。中止日にNSAIDsを服薬していたため、当該症例のWOMACのデータは不採用となり、LOCFによる欠測値の補完は出来なかった。

b) Studentのt検定

培養軟骨群がHA群に対して統計的に有意に改善することが示された。

MRI評価、関節鏡評価及び組織学的評価の結果を踏まえて判定された硝子軟骨様組織による修復の有無は以下のとおりであった。

表4 硝子軟骨様組織による修復の有無

治療群	軟骨欠損部位数	硝子軟骨様組織による修復 件数（%）	
		あり	なし
培養軟骨群	38	37（97.4）	1（2.6）
HA群	43	0（0.0）	43（100.0）

以上の結果より、培養軟骨移植によって変形性膝関節症の軟骨欠損部が硝子軟骨様組織で修復され、変形性膝関節症の臨床症状が改善したことが確認された。

培養軟骨群については、培養軟骨製造のための組織採取が27例に実施され、そのうち26例に培養軟骨が移植された。

組織採取を実施した27例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。[8.6.4 参照]

組織採取手技との因果関係が否定できない有害事象は、組織採取後に7例（25.9%）に発現し、いずれも「処置による疼痛」であった。また、培養軟骨移植後には1例（3.8%）に発現し、「関節線維性癒着」であった。

移植手技との因果関係が否定できない有害事象は、24例（92.3%）に発現し、「適用部位疼痛」が20例（76.9%）、「適用部位腫脹」が5例（19.2%）、「発熱」が3例（11.5%）、「関節線維性癒着」が2例（7.7%）、「水疱」、「接触皮膚炎」、「骨嚢腫」、「滑液包炎」、「筋肉痛」、「適用部位嚢胞」及び「C-反応性蛋白増加」が1例（3.8%）であった。培養軟骨との因果関係が否定できない有害事象は、3例（11.5%）に発現し、「適用部位疼痛」が2例（7.7%）、「C-反応性蛋白増加」及び「移植片離層」が1例（3.8%）であった。

本試験における移植面積は、最大20.0 cm²（2箇所の欠損に対し、それぞれ10.0 cm²を移植）であり、それ以上の使用実績はない。[5.2.1 参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 膝関節における外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎を対象とした国内における使用成績調査

全例対象の使用成績調査では、皮内テスト用アテロコラーゲンをを用いた皮内テストを462例に実施し、351例に組織採取を実施した。そのうち、本調査で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は1例であった。[8.6.4 参照]

344例に培養軟骨が移植され、結果は以下のとおりであった。⁴⁾

(1) 有効性評価（評価症例数：232例）

Lysholm Knee Scoreにおいて、移植前後の評価時点毎のLysholm Knee Score合計評点は以下のとおりであった。

表5 Lysholm Knee Scoreの合計評点

合計評点 (LOCF 法 にて値を補 完の有無)	移植前	移植後 26週目	移植後 52週目	移植後 104週目
あり	59.0±19.27 (232)	79.6±16.11 (232)	85.1±14.14 (232)	87.5±12.21 (232)
なし			85.5±13.72 (209)	88.4±10.21 (118)

平均値±標準偏差（例数）

KOOSにおいて、移植前後の評価時点毎のKOOS評点は以下のとおりであった。

表6 KOOSの評点

領域	補完	移植前	移植後 26週目	移植後 52週目	移植後 104週目
痛み	あり	63.3±20.98 (197)	77.7±16.46 (192)	82.4±16.38 (202)	84.6±16.11 (206)
	なし			82.7±16.14 (185)	85.7±15.49 (104)
症状	あり	61.3±22.05 (198)	74.4±17.10 (193)	78.5±17.55 (201)	80.5±16.54 (205)
	なし			78.9±17.50 (185)	81.7±15.43 (104)
日常生活	あり	75.7±18.64 (197)	83.1±14.25 (191)	87.7±12.78 (201)	88.8±12.59 (206)
	なし			87.9±12.76 (185)	89.4±11.74 (103)
スポーツ 及びレクリ エーション 活動	あり	-	-	-	-
	なし				
生活の質	あり	34.6±22.15 (198)	49.9±23.55 (193)	57.9±24.62 (201)	61.9±24.71 (206)
	なし			58.5±24.67 (185)	65.5±24.10 (104)

平均値±標準偏差（例数）

(2) 安全性評価（評価症例数：344例）

皮内テスト用アテロコラーゲンをを用いた皮内テストを実施した462例のうち、組織採取が351例に行われ、組織採取との因果関係が否定できない事象は1例（0.2%）報告された。培養軟骨が移植された344例のうち92例（26.7%）に副作用・不具合が報告された。

安全性の重点調査事項（移植部肥大の発現、移植片離層の発現、移植片骨化の発現、関節液貯留の発現、関節可動域低下の発現、移植後のアレルギー症状の発現、未知の感染症の発現）について、培養軟骨が移植された344例のうち、「移植片離層」で14.5%、「関節液貯留」で14.2%、「移植部肥大」で8.4%、「関節可動域低下」で7.6%、「移植片骨化」で2.6%の発現が確認された。「移植後のアレルギー症状」及び「未知の感染症」の発現は認められなかった。
[5.1.2 参照]

18. 原理・メカニズム

軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、外傷性軟骨欠損症若しくは離断性骨軟骨炎の臨床症状を緩和、又は変形性膝関節症の臨床症状を改善する。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

19.1.1 培養軟骨パッケージ

- (1) 断熱輸送容器内で保管すること。容器内の温度は8～25℃とし、容器の水ぬれに注意し、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) 容器を傾けたり上下を逆にしないこと。振動を避け、使用まで常に水平を保つこと。

19.1.2 皮内テスト用アテロコラーゲン

2～10℃で保存し、凍結しないこと。

19.1.3 ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜

15～25℃で保存すること。

19.2 有効期間

19.2.1 培養軟骨パッケージ

培養軟骨輸送容器への封入完了より80時間。

19.2.2 皮内テスト用アテロコラーゲン

3年間（表示された使用期限内に使用すること）。

19.2.3 ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜

表示された使用期限内に使用すること。

20. 取扱い上の注意

本品を取り扱う際、及び廃棄する場合は感染性物質と同様に扱い、適切な方法で行うこと。

21. 承認条件及び期限

21.1 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

本品の有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること。

21.2 変形性膝関節症

- 21.2.1 変形性膝関節症の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な症例を選択して用いられるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
- 21.2.2 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。

22. 主要文献

- 1) Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, et al. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84-B:571-575.
- 2) 審査報告書
- 3) 臨床試験成績（社内資料）
- 4) 再審査申請資料

23. 文献請求先及び問い合わせ先

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.jp-tec.co.jp/>）に掲載されている。

24. 製造販売業者等

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