

自家培養軟骨「ジャック」の臨床評価等の概要

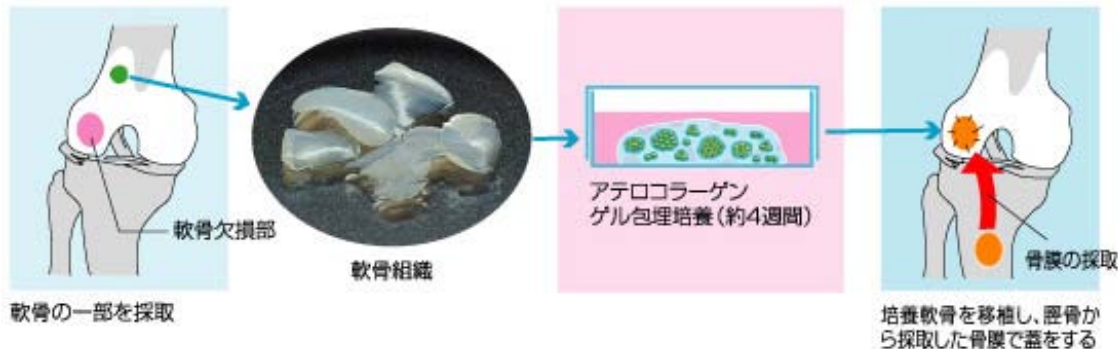


本資料は、審査の概要を理解しやすくするために作成したものの抜粋です。
PMDAの公式の評価・見解は、審査報告書でご確認ください。

- 類別 機械器具07 内臓機能代用器
- 一般的名称 ヒト自家移植組織
- 販売名 ジャック
- 申請者 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
- 申請年月日 平成21年8月24日

品目の概要

- 患者自身の軟骨組織から分離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲル中で三次元培養し、「自家培養軟骨細胞ーコラーゲンゲル複合体」として製品化
- 製品中の培養軟骨細胞が産生する軟骨基質により形成される軟骨様組織によって、欠損部位を補綴・修復することで、疼痛や関節機能を改善することを目的として開発されたもの
- 本邦では初めての整形外科領域に用いる細胞・組織加工製品
- 本品は、膝関節の軟骨全層欠損部位に植込まれ、脛骨近位前内側面等から採取した骨膜を、本品を覆うように縫着、固定し、創を閉鎖して使用される



J-TEC社ウェブサイトより

コラーゲンゲル中で患者自身の軟骨細胞を培養



承認申請時の使用目的と評価結果

1. 適応となる患者及び疾患名

膝関節の全層軟骨欠損の患者を対象とする。

軟骨欠損の患者すべてを対象とすることは不適當
(変形性膝関節症は除外すべき)

2. 使用が想定される状況

事故等の一過性の外力や、スポーツ等の反復的な外力により軟骨の欠損をきたした上記疾患を有する症例。

ただし、移植部位に関連するアライメントの異常、軟骨下骨の欠損又は壊死がある場合や、骨折、靭帯損傷及び半月板損傷等の合併症のある場合は、合併症に対する治療を行い、本品を適用する。

3. 期待される結果

補綴するとまでの裏付けは得られていない
(非臨床試験では、長期的にはゲルは消失することが示唆されている)

軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルにより欠損部を補綴する。また、本品中の軟骨細胞及び軟骨細胞が産生する軟骨基質により、軟骨組織が修復される。

軟骨組織が修復するとの裏付けは得られていない
(画像・形態評価のみで、組織学的な確認等が行われていない)

4. 効能又は効果

膝関節軟骨欠損の補綴・修復及び関節機能の改善。

補綴・修復の裏付けは得られていない

関節機能の評価としては十分ではない

審査結果

【使用目的、効能又は効果】

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症を除く)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4cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

【承認条件】

1. 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。
2. 製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じること。

臨床試験の概要

- 実施された臨床試験

- 他施設共同非盲検非対照試験

- 移植を行った被験者

- 32例

- 20例: 外傷性軟骨欠損症

- 6例: 離断性骨軟骨炎 (うち肘 2例)

- 6例: 変形性膝関節症

- 有効性判定基準

- 主要評価項目

- 「膝(肘)機能評価改善度判定基準」と「関節鏡評価判定基準」のマトリックス指標

- 副次的評価項目

- Lysholm Knee Score

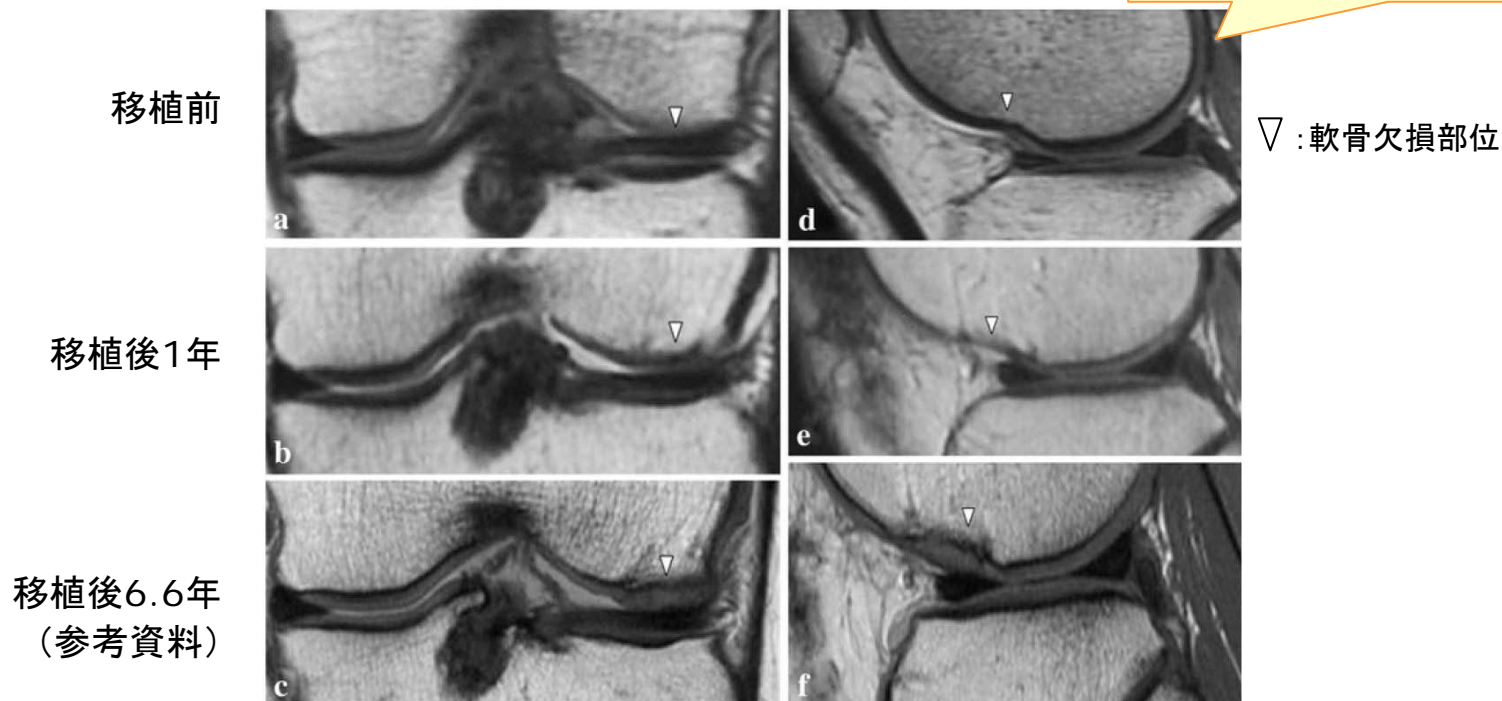
- 関節鏡評価

- MRIによる画像評価 等

MRI検査による画像評価

- 申請者：
 - 移植部位では、周辺の正常軟骨と同じ信号強度が観察され、軟骨が修復している。
- PMDA及び専門委員：
 - 各時期の撮影部位・撮像条件が同じであるかどうか確認できず、評価は困難。
 - 移植部位の基底部分で不明瞭な像が観察されており、画像のみからは、移植部位で硝子軟骨が形成されているとは言い難い。
 - 正常軟骨様の画像が得られているのは1例のみである。

公表論文にMRI画像が掲載されているが、専門委員評価では、この画像では正常軟骨様とも言い切れない、との評価



「軟骨の再生」に関する評価

- 非臨床試験の結果からは、「硝子軟骨形成を伴い全層軟骨欠損が修復された」と結論を導くことは困難である。
- 臨床試験の結果からは、移植部位で硝子軟骨組織が形成されているとは言い難い。
 - なお、
米国で1997年に承認されたCarticel®では、組織切片や関節鏡による評価
欧州で2009年に承認されたChondroCelect™では、生検による組織形態評価
により硝子軟骨様の像が確認され、「軟骨欠損の修復」に関する適応が認められている。

提出された非臨床試験及び臨床試験の資料から、軟骨欠損部位の補綴と軟骨基質の産生による軟骨組織の修復に関する成績は示されていない。

臨床に係る評価結果

- 有効性については、他に治療法のない患者に対して新たな治療機会を提供する観点から、標準的な外科的治療法がない軟骨欠損面積が4cm²以上の外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎に限って本品の臨床的意義はある。
 - 個々の被験者における本品の有効性について、臨床的観点から個別に評価した結果、本品の寄与の程度は不明確な部分があるものの、移植後12カ月時点においては外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状が改善する傾向は認められた。
 - 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を適用するためのエビデンスは現時点では得られておらず、他に治療法の選択肢がある患者に本品を適用すべきではない。
- 安全性については、生物由来製品として感染症リスク等はあるものの、少なくとも移植後12カ月までは本品の安全性について忍容可能である。
- 本品を製造販売するにあたっては、本品は整形外科領域において本邦初の細胞・組織加工製品であること、現時点において有効性を示す情報が限られていること、また、本品に関する有効性及び安全性に関する知見の収集は、本品の適正使用に資するだけでなく、今後の同分野の製品開発等に貴重かつ有用となると考えられることを踏まえ、以下の対応が必要と考える。
 - 使用する医師及び医療機関の限定
 - 患者又はその家族への十分な説明・情報提供
 - 製造販売後の一定期間、全症例を対象とした使用成績調査の実施
 - 本品の品質特性に関する詳細なデータ及び科学的知見の情報の継続的な収集

海外での類似製品の承認状況

● 米国

● Carticel® (Genzyme Tissue Repair社)

- 自家培養軟骨細胞懸濁液
 - 患者軟骨細胞を培養後、患部に細胞浮遊液として移植し、骨膜にて被覆
- 非盲検単群試験(153例)を実施
- 1997年に米国でBiologicsとして承認
- 2012年5月時点で14,000例以上の使用経験
- 【適応】関節鏡又は外科的処置不応の、急性又は反復外傷性症候性大腿顆部軟骨欠損の修復

● 欧州

● ChondroCelect™ (ベルギーTiGenix社)

- 自家培養軟骨細胞浮遊液
 - 患部に移植、コラーゲンメンブレン又は脛骨由来骨膜フラップにて被覆
- 評価者盲検ランダム化試験(118例)及び非盲検単群試験(20例)を実施
- 2009年10月にAdvanced Therapy Medicinal Productsとして承認
- 2012年5月時点で約700例の使用経験
- 【適応】成人の膝大腿骨顆の単一症候性軟骨欠損(ICRSグレードⅢ、またはICRSグレードⅣ)の修復

● 韓国

● Chondron™ (Cellontech社)

- 2001年にbio-pharmaceutical productとして承認
- 詳細は不明