

令和7年6月2日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 医療用品4 整形用品
[一般的名称] 吸収性軟骨再生用材料
[販 売 名] 軟骨修復材 モチジェル
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申 請 日] 令和5年5月29日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和7年6月2日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

令和7年5月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] : (新設予定)
[販 売 名] : 軟骨修復材 モチジェル
[申 請 者] : 持田製薬株式会社
[申請年月日] : 令和5年5月29日
[審査担当部] : 医療機器審査第二部

調整中のマスクング箇所を含む。

審査結果

令和7年5月12日

[類 別] : 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] : (新設予定)
[販 売 名] : 軟骨修復材 モチジェル
[申 請 者] : 持田製薬株式会社
[申請年月日] : 令和5年5月29日

審査結果

「軟骨修復材 モチジェル」(以下「本品」という。)は、膝又は肘の関節軟骨損傷の修復補助及び修復された軟骨による臨床症状の緩和を目的に使用する液状の医療機器である。本品は、アルギン酸ナトリウム溶液を充填したプレフィルドシリンジと塩化カルシウム溶液を充填したバイアルから構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、使用方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、膝又は肘の関節軟骨損傷患者を対象として、本品の有効性及び安全性を探索的に評価した国内単群治験(以下「パイロット試験」という。)並びに本品の有効性及び安全性の検証を目的とした国内単群治験(以下「検証的治験」という。)の成績が提出された。



ⁱ IKDC スコア (患者評価) : 膝の痛みや腫れの症状、運動機能等を患者自身が評価するスコア (0~100)。
ⁱⁱ Timmerman/Andrews Elbow スコア : 肘の痛みや腫れの症状、運動機能等を評価するスコア (20~200)。
ⁱⁱⁱ ICRS II スコア : 組織形態や細胞形態、表面構造等から再生された軟骨組織を評価するスコア (0~100%)。

本品の安全性については、パイロット試験及び検証的治験において有害事象が評価され、治験機器に関連した有害事象は認められず、その長期成績にも懸念は認められなかった。

本品を併用するマイクロフラクチャー単独では、線維軟骨組織により修復されるため、荷重への耐久性が低く、長期的には消耗するとされている。硝子様軟骨による修復の利点である耐久性及び長期成績の向上は現時点では確認されていないものの、マイクロフラクチャーに本品を併用しても、その症状改善には悪影響はなく、ICRS II スコアによる組織診断等の結果、当該方法のみでは困難とされていた硝子様軟骨組織による修復が確認されたことから、関節軟骨損傷の修復材としての本品の有効性と安全性は受け入れ可能であり、関節軟骨損傷症例に対する治療の選択肢の一つとして、本品を医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。

本品は、マイクロフラクチャーに簡便に併用可能であり、マイクロフラクチャー法も臨床に十分に確立された治療法であることから、当該治療法を含めた関節軟骨損傷に関する治療を実施している医師及び医療機関であれば、本品を用いた治療を行うことは可能であり、本品の検証試験等でもその安全性に大きな懸念は認められなかったことから、本品に関する適正使用指針や使用成績調査は不要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

本品は、膝の 3 cm² 以下又は肘の 1.5 cm² 以下の軟骨欠損面積を有する関節軟骨損傷（外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎。ただし、変形性関節症を除く）の修復の補助及び修復された軟骨による臨床症状の緩和を目的とする。

以 上

審査報告

令和7年5月12日

審議品目

- [類 別] : 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] : (新設予定)
[販売名] : 軟骨修復材 モチジェル
[申請者] : 持田製薬株式会社
[申請年月日] : 令和5年5月29日
[申請時の使用目的] : 本品は、膝又は肘の関節軟骨損傷の修復及び臨床症状の緩和を目的とする。

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	6
イ.開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	7
ロ.設計及び開発に関する資料	9
ハ.法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料.....	20
ニ.リスクマネジメントに関する資料.....	21
ホ.製造方法に関する資料	21
ヘ.臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	21
ト.医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	50
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	50
4. 総合評価	51

[略語等一覧]

略号	英語	日本語
ACL	Anterior Cruciate Ligament	前十字靭帯
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICRS	International Cartilage Repair Society	国際軟骨修復学会
IKDC	International Knee Documentation Committee	国際膝記録委員会
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
JOA	The Japanese Orthopaedic Association	日本整形外科学会
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome score	膝関節損傷と変形性膝関節症転帰スコア
KSS	Knee Society Score	膝関節学会スコア
LOCF	Last Observation Carried Forward	時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること
MEPS	Mayo Elbow Performance Score	メイヨー肘機能スコア
MF	Microfracture	骨髄刺激法、マイクロフラクチャー
MOCART	Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue	軟骨修復組織の核磁気共鳴観察
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDS	Safety Data Sheet	安全データシート

1. 審議品目の概要

「軟骨修復材 モチジェル」(以下「本品」という。)は、損傷した関節軟骨の修復補助及び修復された軟骨による臨床症状の緩和を目的として使用するゲル状の吸収性軟骨再生用材料である。本品は、2%アルギン酸ナトリウム溶液を充填したプレフィルドシリンジ及び塩化カルシウム溶液を充填したバイアルから構成される(図1)。

アルギン酸ナトリウムは、海藻より抽出された多糖類で、D-マンヌロン酸ナトリウムとL-グルロン酸ナトリウムが直鎖状に重合したヘテロポリマーである。アルギン酸ナトリウムを構成する2種類のウロン酸は、1ユニットに1つずつカルボキシル基を有しており、マイナス電荷を帯びたカルボキシル基が陽イオンと結びついて塩を作る性質がある。特に2価のカチオンであるカルシウムイオンとの親和性が高く、イオン結合により架橋を形成することでゲル化する性質を有している。

使用手順として、損傷した関節軟骨に対して、切開下又は関節鏡下で標的部位にアクセスし、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。その後、針により軟骨下骨に複数の穴を開け、骨髄液を滲出させる骨髄刺激法を行う(血液が滲出する場合は必須とはしない)。その上からアルギン酸ナトリウム溶液を注入し、さらに塩化カルシウム溶液をゆっくりと添加することにより、アルギン酸ナトリウム溶液をゲル化させる。その後、生理食塩液で塩化カルシウム溶液を洗い流し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

関節軟骨は疎な軟骨細胞と無構造の豊富な軟骨基質からなり、無構造な軟骨基質が硝子骨のようであることから、組織学的に硝子軟骨と呼ばれている。硝子軟骨の構成成分は、II型コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸である。一方、硝子様軟骨とは、欠損した軟骨が元の硝子軟骨と類似した成分で再生した軟骨のことを指しており、II型コラーゲンやプロテオグリカンが硝子軟骨に近い含有量を有している¹。

本品は、骨髄液から滲出した骨髄間葉系幹細胞が軟骨細胞へ分化するために適した3次元足場(scaffold)となり、最終的に関節軟骨に類似した硝子様軟骨による修復を目的として開発された。

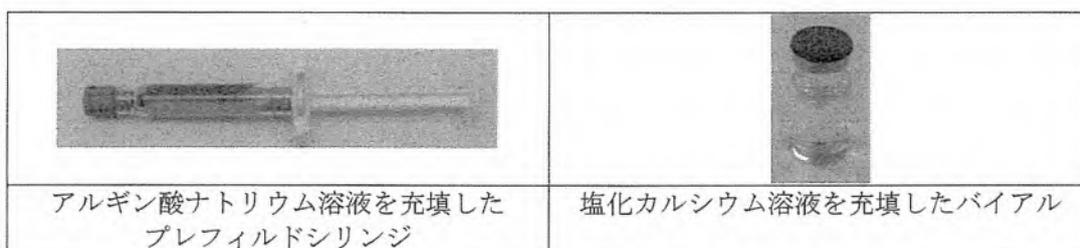


図1 本品の構成品と外観図

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)第3章第5節に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

外傷性軟骨欠損症は、交通事故等の外的な力により生じる軟骨損傷であり、膝蓋大腿関節部や大腿骨顆部に好発する。患者数は約4,000例/年とされている²。離断性骨軟骨炎は、関節軟骨への剪断応力が繰り返し加わった結果、関節軟骨の下にある骨(軟骨下骨)が骨壊死を起こし、正常骨の母床から離断する病態であり、スポーツ障害として発症する。患者数は約3,000例/年とされている²。軟骨組織には血液の供給がなく、軟骨損傷の自然治癒はきわめて困難である。外傷性軟骨欠損症や離断性骨軟骨炎の進行とともに関節痛の発現及び関節機能の喪失をもたらす、最終的には変形性関節症へと移行する。さらに重度の変形性関節症に進行すると、軟骨損傷及び障害に対する現在唯一の根治的治療法である人工関節への置換を行う以外に方法がない。そのため、進行を抑制し、人工関節置換を回避するためには、外傷性軟骨欠損症や離断性骨軟骨炎は、早期段階での有効な外科的治療を考慮することが重要となる。

外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎の主な既存治療として、骨髄刺激法(マイクロフラクチャー)、自家骨軟骨柱移植術(モザイクプラスチック)及び再生医療等製品「ジャック」(一般的名称:ヒト(自己)軟骨由来組織。承認番号:22400FZX00266001)による治療が行われている(表1)。

マイクロフラクチャーは、手技が簡便である利点があるが、線維軟骨¹による修復となり、荷重への耐久性が低いため、長期的には消耗すると考えられている³。また、対象となる軟骨損傷面積は、膝においては4cm²未満、肘においては1cm²とされている^{4,5}。

モザイクプラスチックは、患者自身の硝子軟骨を移植する方法であることから、耐久性に優れていることが利点である。一方、移植面積と同じ大きさのドナー部位が必要となるため、対象となる軟骨損傷面積は肘・膝ともに1cm²以上4cm²未満とされ、移植片採取によるドナー部位の傷害等が欠点である。

再生医療等製品「ジャック」は、他に治療法のない4cm²以上の大きな軟骨欠損が対象となるが⁶、患者自身の軟骨細胞の採取時と、培養軟骨の移植時の計2回の手術が必要となることから、治療の負担が大きい。

¹ 椎間板や、半月板、恥骨結合等を構成する軟骨である。I型コラーゲンが豊富であり線維性の組織が確認される。

表 1 既存治療の比較

	骨髄刺激法 (マイクロフラクチャー)	自家骨軟骨柱移植術 (モザイクプラスティ)	ヒト(自己)軟骨由来組織 を用いた治療(ジャック)
特徴	4 cm ² までの軟骨欠損が対象。ただし膝において推奨される欠損面積は 2 cm ² 以下であり、肘においては 1 cm ² 以下である。損傷部の骨に複数の穴を開けて、骨髄間葉系細胞を滲出させる。	1 cm ² 以上 4 cm ² 以下の膝又肘の関節軟骨損傷又は骨軟骨障害が対象。比較的荷重の少ない正常軟骨部位から移植用軟骨柱を採取し、軟骨欠損部位に移植して、軟骨修復を促す治療法。	他に治療法がない 4 cm ² を超える大きな軟骨欠損を対象とする。患者の軟骨を採取・培養し、損傷部に移植する。
利点	手術回数が 1 回で済む。 手技が簡便。	手術回数が 1 回で済む。 硝子軟骨を移植するため、 耐久性が高い。	4 cm ² 以上の大きな軟骨欠損へ適応できる。
欠点	修復軟骨は線維軟骨となる(耐久性が低い)。	ドナー部位に侵襲がある。	軟骨細胞の採取時と、培養軟骨移植時の 2 回にわたり手術が必要。

既存療法の実状を踏まえ、本品は、手術回数が 1 回、自己関節からの移植も不要で、耐久性が期待できる硝子様軟骨による修復が可能な軟骨修復材として設計された。

マイクロフラクチャーにより、軟骨欠損部の軟骨下骨から滲出した骨髄液を本品のゲルにより欠損部に滞留させることで、骨髄液に含まれる間葉系幹細胞から硝子様軟骨組織の形成を促せる可能性があると考えられた。そこで、マイクロフラクチャーの簡便性を備えながら、より耐久性の高い軟骨修復が可能となる製品として本品が開発された。



表 2 凍結乾燥体と着色液材の比較



(2) 外国における使用状況

本品は、外国において認可（承認）されていないため、使用実績はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>



<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する評価として行われた[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を性能に関する規格として設定する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。



総合機構は、エンドトキシンの規格値である 300 EU/device が、本品の規格値として妥当であるか、申請者の見解を求めた。



総合機構は、各規格試験の試験目的を踏まえ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の規定を不要とする申請者の説明は妥当と考える。また、エンドトキシンの規格値については、実測値を基に修正する申請者の説明は妥当と考える。以上を踏まえ、本品の規格設定に特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>



<総合機構における審査の概要>



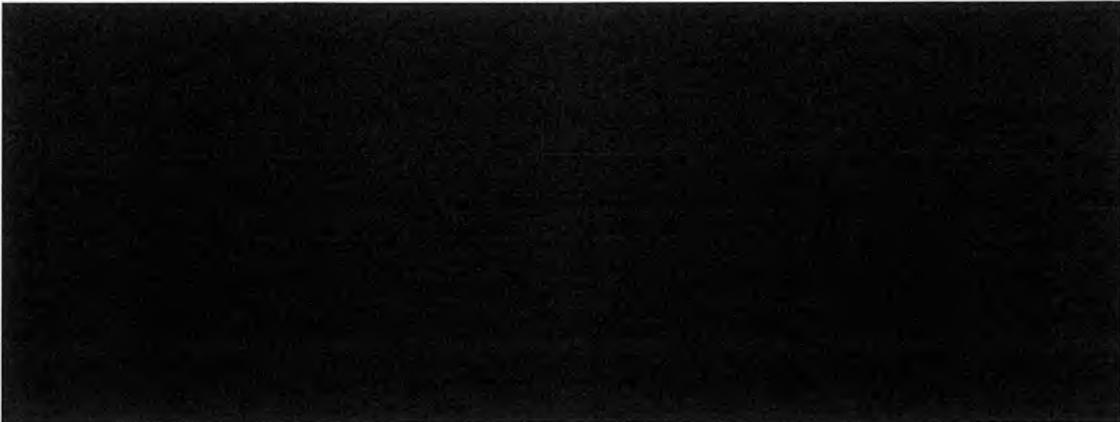
申請者は、以下のとおり説明した。

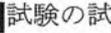


総合機構は、試験及び試験の試験条件について、どのような状況を模擬した試験であるかについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。



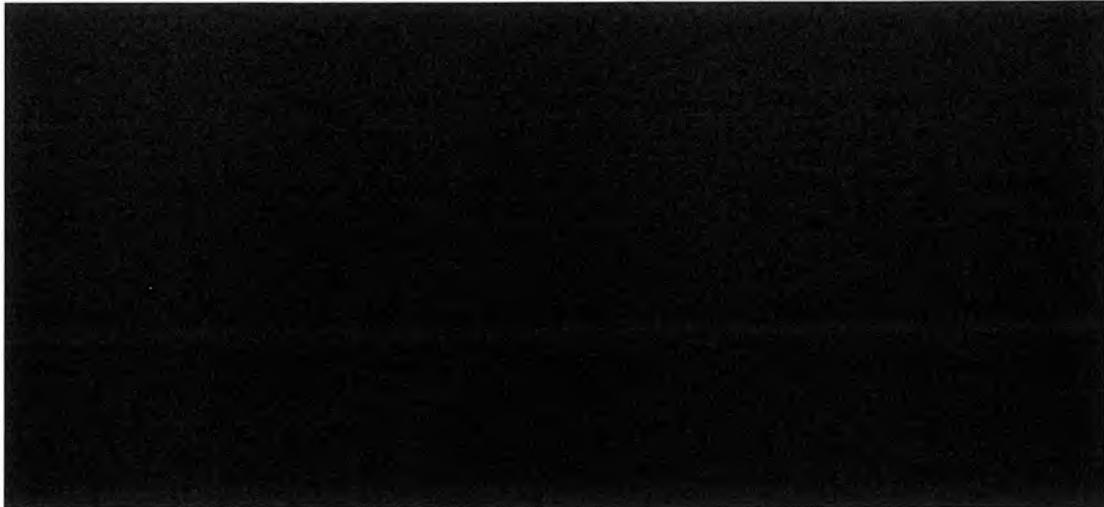


総合機構は、試験、試験及び試験の試験目的を踏まえ、申請者の説明は妥当であると判断した。以上も踏まえ、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>





＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、アルギン酸を使用した機器において発がん性の報告がないことについて説明を求め、申請者は下記のとおり説明した。

がん原性を示す国際がん研究機関、アルギン酸に関して原料供給元の発行する SDS 及び文献情報からアルギン酸のがん原性に関する報告の有無を確認したところ、いずれもがん原性を示す情報はなかった。加えて、医療機器「リフタルK」（一般的名称：内視鏡用粘膜下注入材。承認番号：23000BZX00356000）及び「カルトスタット」（一般的名称：二次治癒親水性ゲル化創傷被覆・保護材。承認番号：20400BZY01037000）においてもアルギン酸が使用されており、接触部位及び期間について本品との同等性は確認できていないが、いずれもがん原性に関する注意喚起はされていない。また、全身毒性試験及び遺伝毒性試験においていずれも陰性であった。

総合機構は、凍結乾燥体の発熱性試験において陽性所見が認められている点に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。





総合機構は、がん原性試験の省略について、復帰突然変異試験及び染色体異常試験にて陰性であること、並びに申請者が説明したがん原性を示す文献情報はないこと及び既承認品の情報を踏まえ、試験省略は妥当と考える。また、陽性所見が認められた発熱性試験に関しては、本品は着色液材を塩化カルシウム溶液と反応させゲル化した状態にて臨床使用されるがゲル化した本品を用いた発熱性試験では陰性であること並びに埋植試験及び全身毒性試験では陰性であることを踏まえ、申請者の説明は妥当と考える。

以上も踏まえ、生物学的安全性試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

2%アルギン酸ナトリウム溶液シリンジ及び塩化カルシウム溶液の安定性に関する資料として、実時間 24 か月までの採取容量、性状、外観、pH 及び濃度の試験成績書が提出され、2 年間保存可能であることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

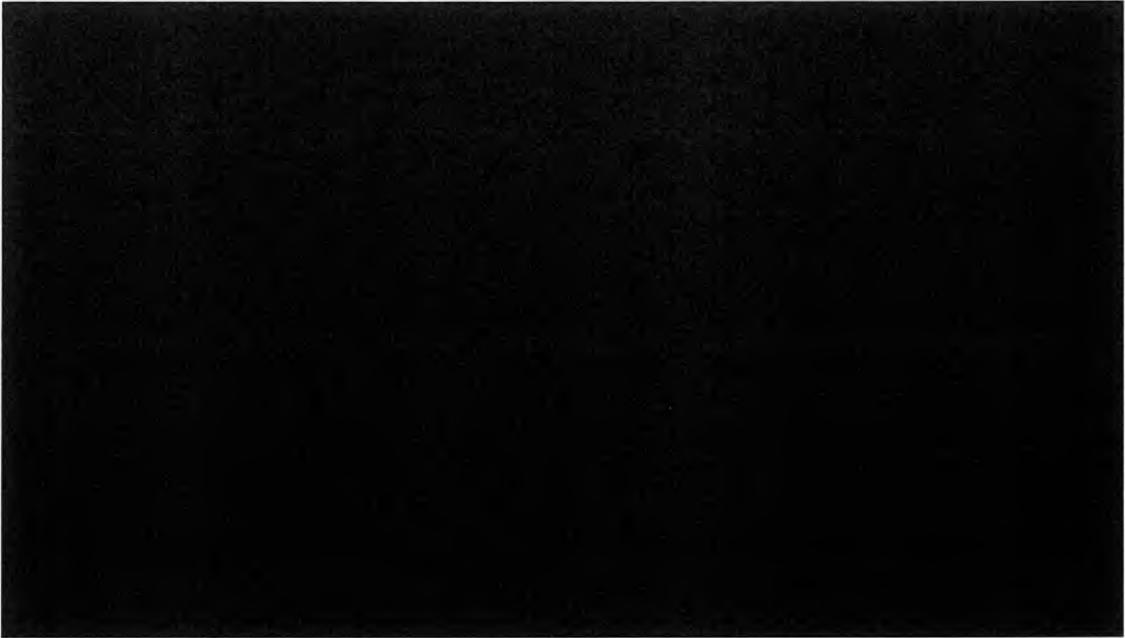
(5) 性能

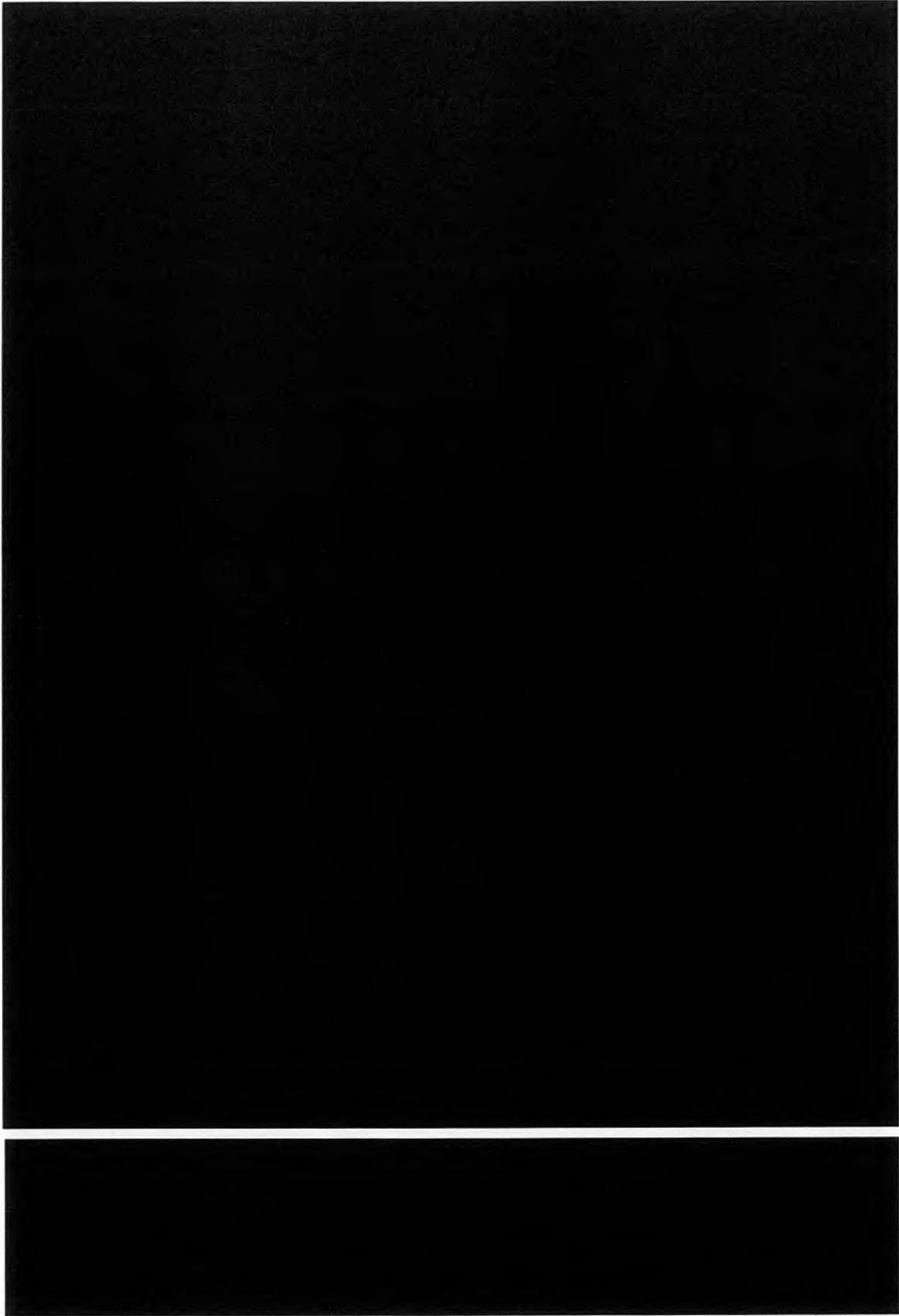
<提出された資料の概略>

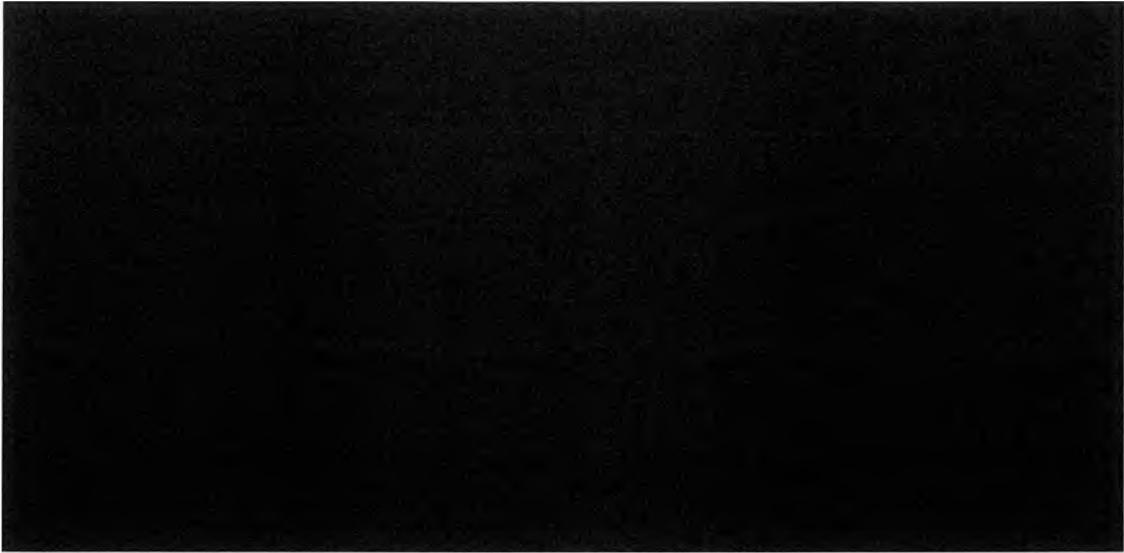


1) アルギン酸ナトリウムの作用機序を裏付ける試験









<総合機構における審査の概要>

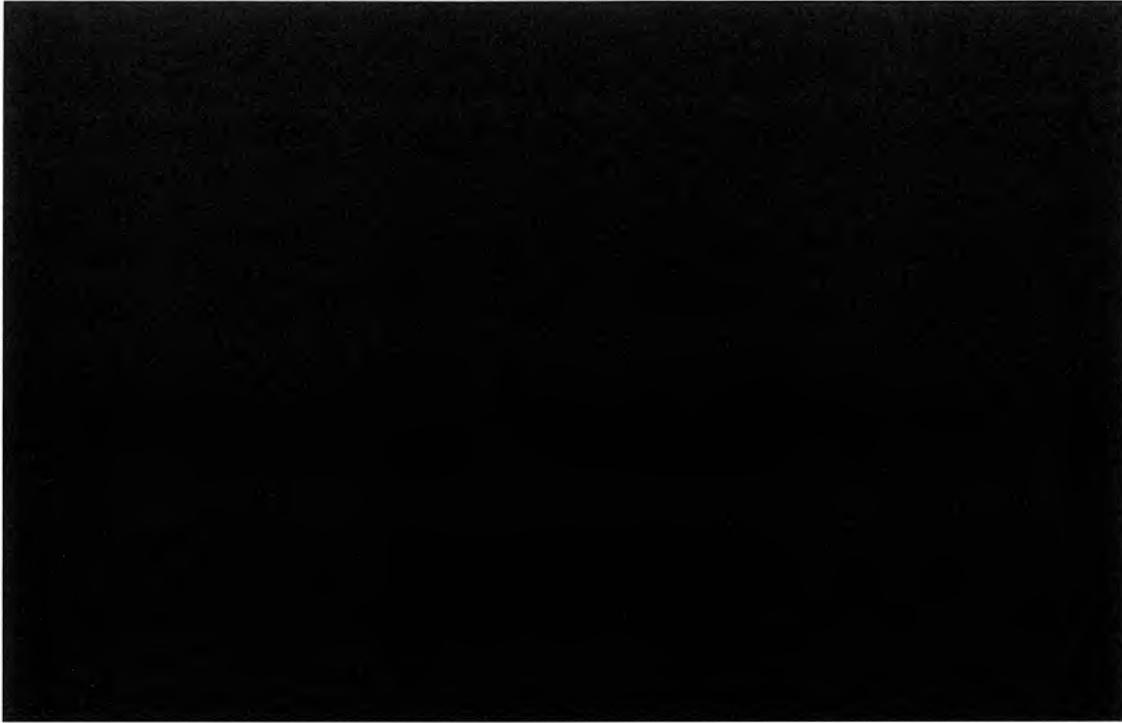


申請者は、以下のとおり説明した。

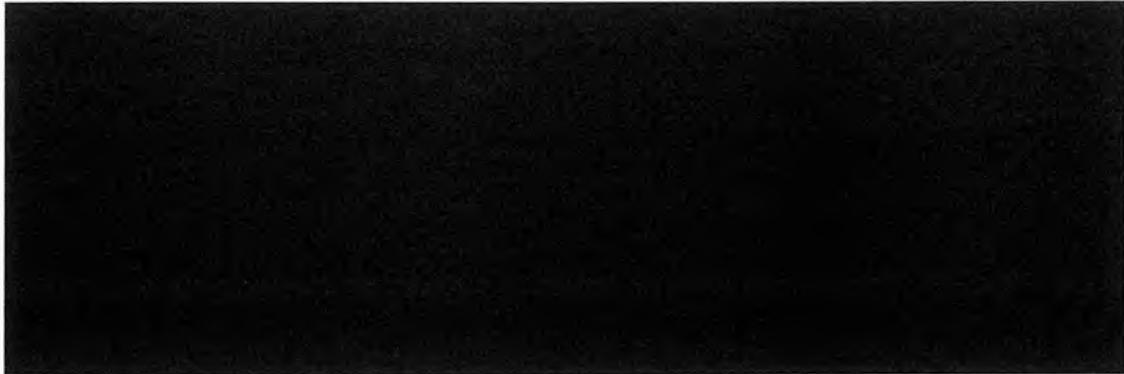


表 7 免疫組織染色（再染色）の結果

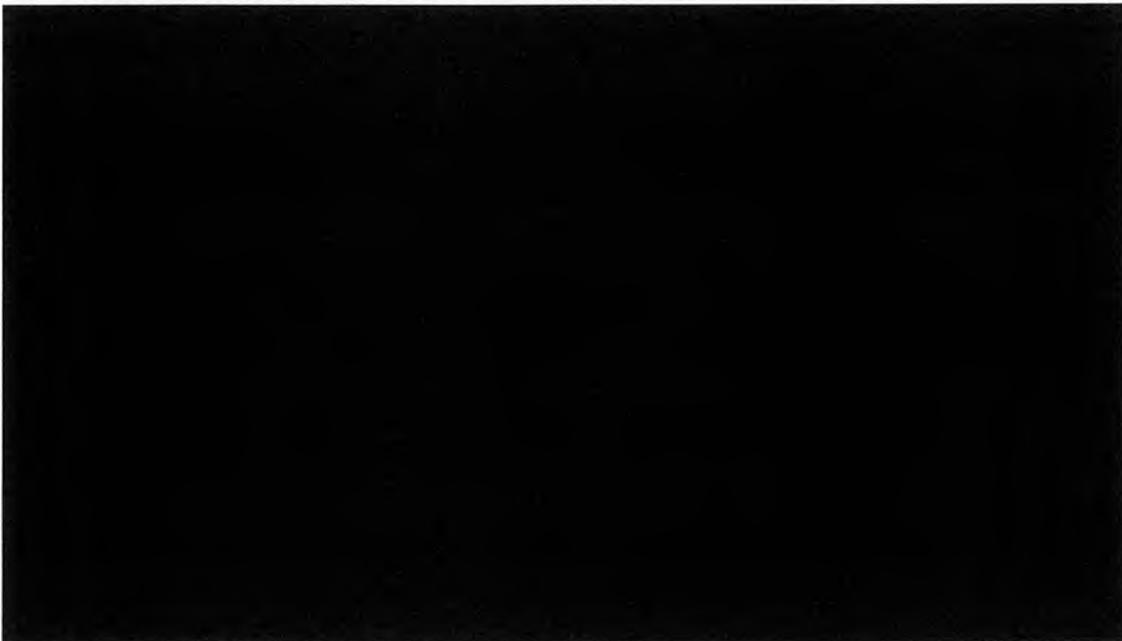
試験検体群	
コントロール群（欠損面積■mm×■mm）（I群）	■ %
本品群（欠損面積■mm×■mm）（II群）	■ %
コントロール群（欠損面積■mm×■mm）（III群）	■ %
本品群（欠損面積■mm×■mm）（IV群）	■ %（■ vs III群）



申請者は、以下のとおり説明した。



総合機構は、性能評価について、以下のように考える。



(6) 使用方法

<提出された資料の概略>

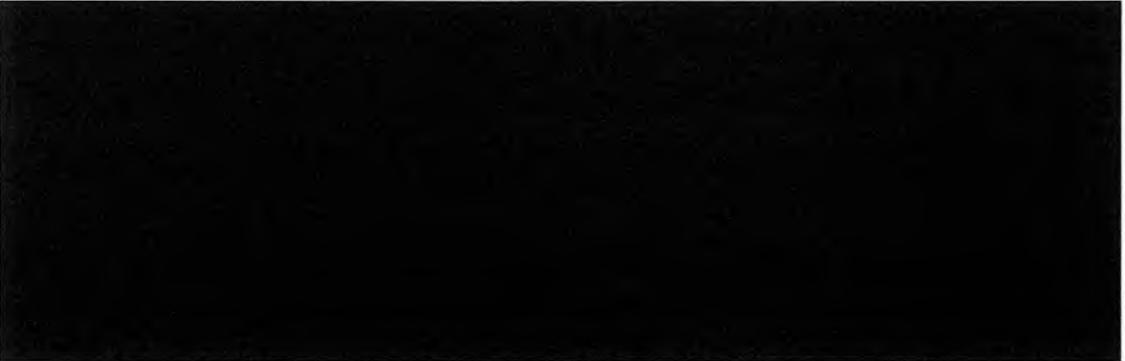
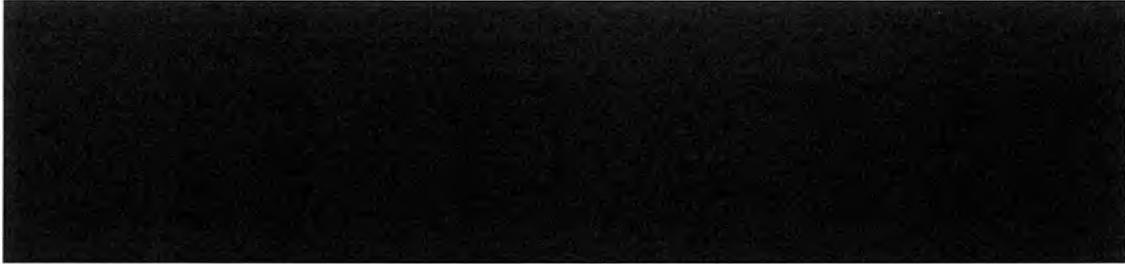
本品の使用方法について、既存治療であるマイクロフラクチャーと類似していることから、使用方法に関する試験成績は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、マイクロフラクチャーに類似しており、使用方法も含めて本品を模擬的に使用した動物試験成績も提出されていることを踏まえ、使用方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(7) 体内動態

<提出された資料の概略>



in vitro による分解機序の検証試験の成績から、 mol/L の過酸化水素存在下及び pH  の低 pH 条件下において、アルギン酸ナトリウムが低分子量化することが確認された。

<総合機構における審査の概要>



以上も踏まえ、体内動態に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、一般的に関節軟骨損傷に関する適切な診断及び治療が可能な医師や施設で使用される場合には、問題なく本品を用いた治療を行うことは可能と考えるため、医師に対する要件や訓練を課さずとも本品を有効かつ安全に使用することは可能であり、本品に係る適正使用指針を新たに設ける必要はないと判断した。

- (2) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性を定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、提出された試験から関節軟骨損傷症例に対する本品を用いた軟骨修復補助及び修復された軟骨による臨床症状の改善に一定の臨床的意義があることが示されたと判断した。

- (3) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、前述したロ項の(4) 安定性及び耐久性の<総合機構における審査の概要>で述べたように、2%アルギン酸ナトリウム溶液等の構成品に関する評価を審査した結果、製造過程を経ても有効性及び安全性は担保されると判断した。

- (4) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項の(3) 生物学的安全性の<総合機構における審査の概要>で述べたように、発がん性及び発熱性に関して追加評価することにより、本品の生物学的安全性評価について妥当性が示されたと判断した。

以上より、総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO 14971: 2019 を参照し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述した八項（法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料）で述べた事項も踏まえて、総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

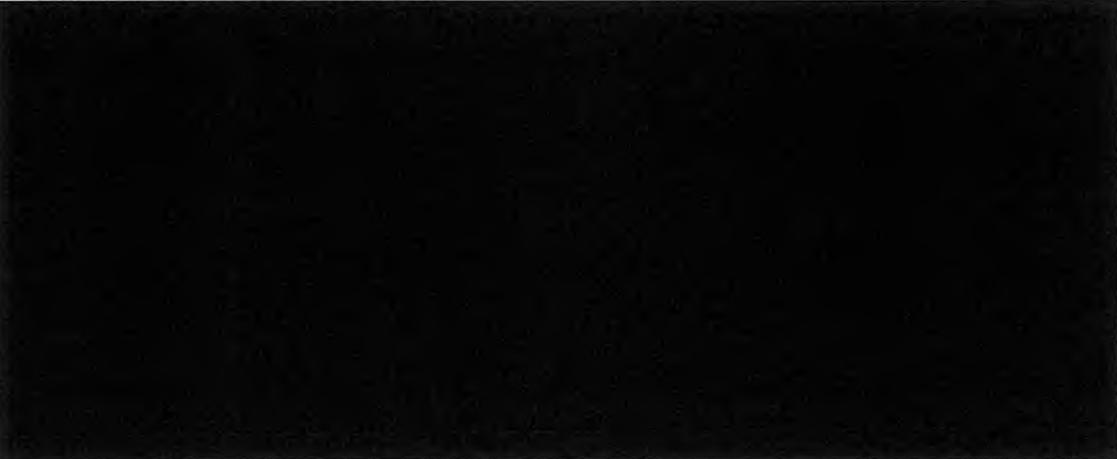
<提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する情報として、製造工程及び製造所に関する資料が提出された。また、品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>



申請者は、以下のとおり説明した。



ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

臨床試験成績に関する資料として、本邦で実施された臨床試験（パイロット試験及び検証的治験）の成績が添付資料として提出された。

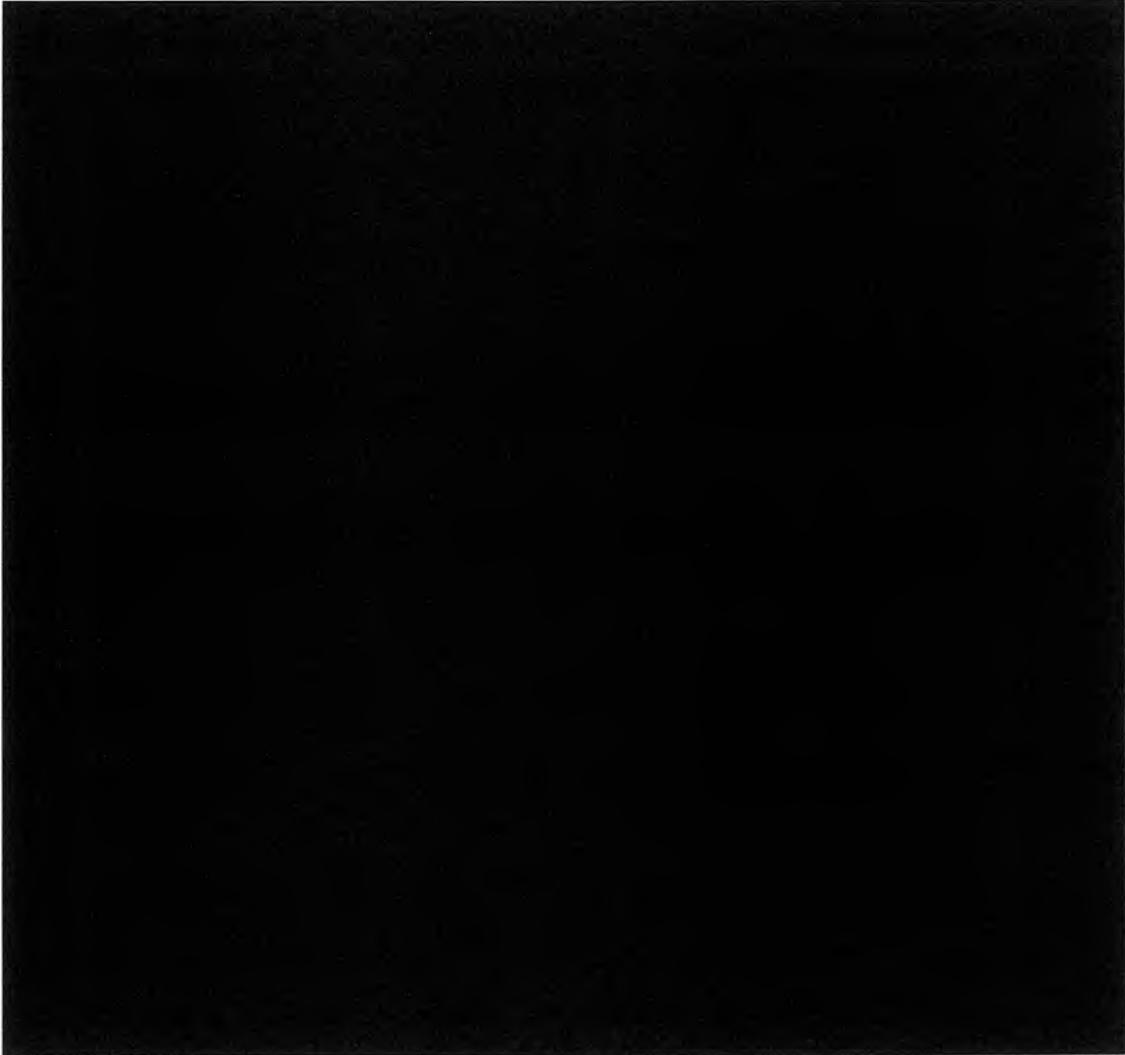


図 2 被験者の内訳

②患者背景及び損傷部位の特性



表 9 患者背景 (FAS)

表 10 損傷部位の特性 (FAS)

2) 膝における有効性評価

①主要評価項目

表 11 KOOS の術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間])

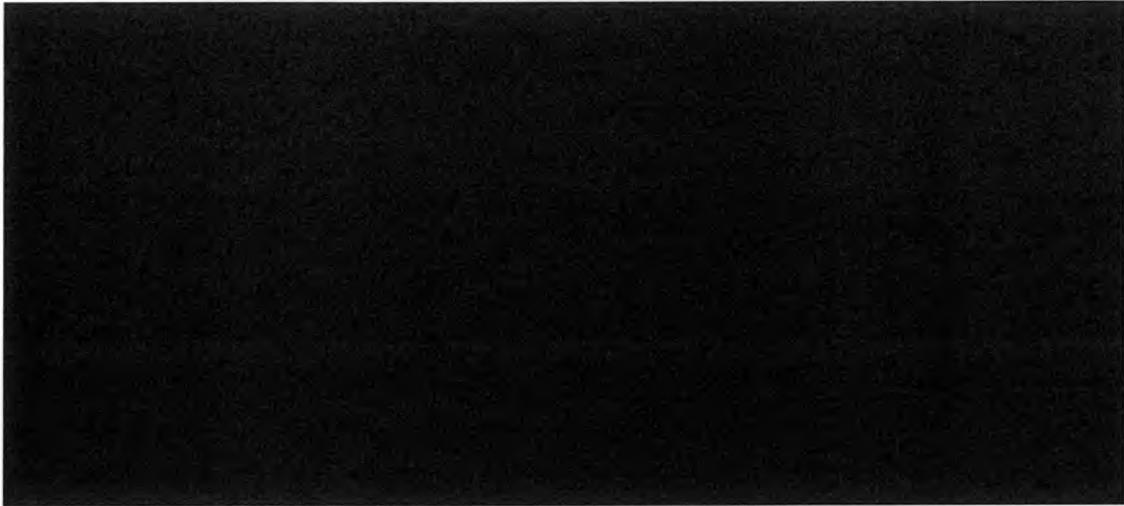
時期	例数	KOOS の変化量

②副次評価項目

- KOOS

KOOS の術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間]) は、表 11 のとおりであった。すべての評価時点において増加し、術後 72 週以降はいずれも近似の値を示した (図 3)。

ⁱ KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome score) : 自己評価により膝の痛みや機能等を評価するスコア (0~100 点)。



(平均値=両側95%信頼区間)

図3 KOOS 変化量の推移

• IKDC スコアⁱⁱ

患者自己評価による IKDC スコアの術前からの変化量(平均値 [両側 95%信頼区間])は、表 12 のとおりであった。

医師による IKDC スコアは、術前が A 評価 4 例、B 評価 1 例及び C 評価 7 例であったが、術後 12 週時で A 評価 6 例、B 評価 5 例及び C 評価 1 例であり、術後 24 週時では A 評価 11 例及び B 評価 1 例であった。術後 48 週以降は、術後 72 週時では 1 名のみ B 評価を示したが、残りの時点の全ての被験者で A 評価を示した。

表 12 IKDC スコアの術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	例数	IKDC スコアの変化量
[Redacted Table Content]		

• KSSⁱⁱⁱ

KSS (医師評価及び患者自己評価) の術後 12、24、48、72、96 及び 144 週時における術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間]) は、表 13 のとおりであった。

[Redacted Table Content]	
[Redacted Table Content]	

表 13 KSS の術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	例数	医師評価による KSS の変化量	患者自己評価による膝の状態に関する KSS の変化量
[Redacted]			

3) 肘における有効性評価

①主要評価項目

[Redacted]			
------------	--	--	--

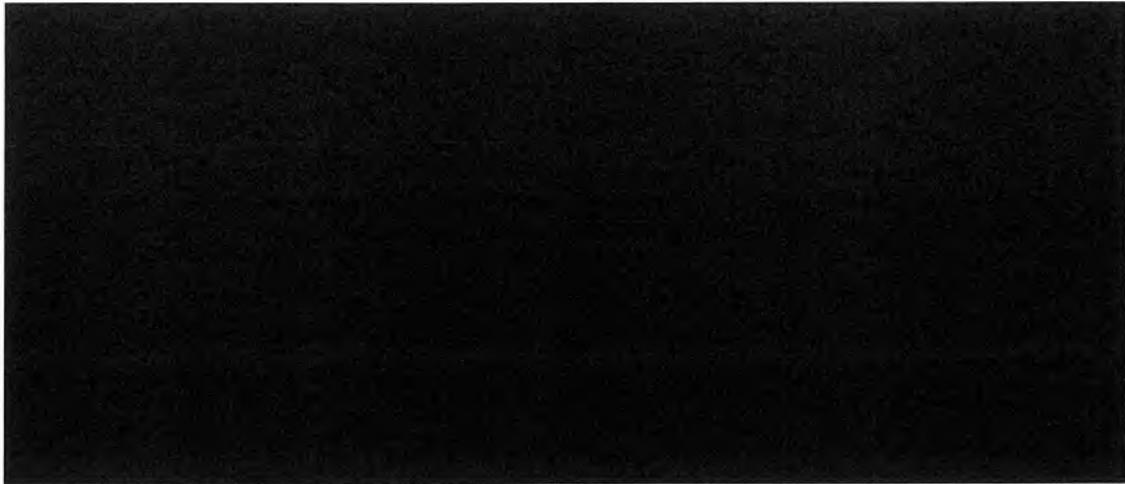
表 14 Timmerman/Andrews Elbow スコアの術前からの変化量
（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	例数	Timmerman/Andrews Elbow スコア の変化量
[Redacted]		

②副次評価項目

[Redacted]			
------------	--	--	--

¹ Timmerman/Andrews Elbow スコア：肘の痛みや腫れの症状、運動機能等を評価するスコア（20～200）。



(平均値±両側95%信頼区間)

図 4 Timmerman/Andrews Elbow スコア変化量の推移

• Mayo Elbow Performance Score (MEPS) ⁱ



表 15 MEPS の術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	例数	Mayo Elbow Performance Score の変化量
----	----	-----------------------------------



• JOA スコアⁱⁱ

JOA スコアの術後 12、24、48、72、96 及び 144 週時における術前からの変化量 [両側 95% 信頼区間] は、表 16 のとおりであった。

表 16 JOA スコアの術前からの変化量の平均値 [両側 95%信頼区間]

時期	例数	JOA スコアの変化量
----	----	-------------



ⁱ Mayo Elbow Performance Score : 肘の痛みや可動域、運動機能等を評価するスコア (5~100)。

ⁱⁱ JOA (The Japanese Orthopaedic Association)スコア : 肘の痛みや可動域、運動機能、変形等を評価するスコア (0~100)。

4) 膝及び肘における有効性評価

①主要評価項目

- 関節鏡評価



表 17 関節鏡による ICRS の分類



- MRI 評価（術後 72 週時）



②副次評価項目

- MRI 評価

術後 12、24、36、48、60、96 及び 144 週時の MOCART スコアにおける術後 4 週時からの変化量は表 18 のとおりであった。術後 4 週時と比較して、術後 24 週以降で漸増し、36 週時以降は 144 週時まで近似の値を示した。

ⁱ ICRS(International Cartilage Repair Society)分類：関節軟骨の損傷の程度を分類するスコア（Stage 0～Stage 4）。

ⁱⁱ MOCART(Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue)スコア：軟骨修復組織と周囲の構造の構成等を評価するスコア（0～100）。

表 18 MOCART スコアの 4 週時からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	膝及び肘の MOCART スコアの変化量	膝の MOCART スコアの変化量	肘の MOCART スコアの変化量

術後 4、12、24、36、48、60、96 及び 144 週時の MRI による硝子様軟骨の比は表 19 のとおりであった。なお、本 MRI 評価においては欠損部位の軟骨組織におけるプロテオグリカン濃度の比を評価しており、プロテオグリカン濃度を硝子様軟骨と表記した。

表 19 MRI による硝子様軟骨の比（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	膝及び肘の硝子様軟骨の比	膝の硝子様軟骨の比	肘の硝子様軟骨の比

• CT 評価（術後 72 週時）

術後 72 週時（15 例）での軟骨下骨の状態を含め、臨床的に問題となる所見は認められず、術後 144 週時（16 例）でも同様であった。

• 組織診断

--	--	--	--

ICRS II スコアの結果と MRI による硝子軟骨の比の結果について、明確な関連は認められなかった。

ⁱ ICRS (International Cartilage Repair Society) II スコア：組織形態や細胞形態、表面構造等から再生された軟骨組織を評価するスコア（0～100%）。

• VASⁱ

VAS の術後 12、24、48、72、96 及び 144 週時における術前からの変化量は、表 20 のとおりであった。

表 20 VAS の術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]

時期	膝及び肘の VAS の変化量	膝の VAS の変化量	肘の VAS の変化量
[Redacted data]			

5) 有害事象及び不具合の発現率

17 例全例において何らかの有害事象が認められた。

発現率が最も高かった有害事象は、創合併症で 17 例（発現率 100%）であった。2 例以上認められた有害事象は、創合併症 17 例（膝 12 例、肘 5 例）、悪心 5 例（膝 3 例、肘 2 例）、上咽頭炎 2 例（膝 1 例、肘 1 例）、頭痛 2 例（膝 2 例）、背部痛 2 例（膝 2 例）であった。重篤な有害事象として、認知障害発作 1 例が認められた。

有害事象の重症度は、創合併症及び深部静脈血栓症のそれぞれ 1 例が中等度であったが、重篤な有害事象を除きその他は全て軽度であった。発現した有害事象の転帰は、認知障害発作が軽快であり、その他は全て回復した。全ての有害事象で、治験機器との因果関係は否定できると判断された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

機器に関連した有害事象及び不具合は認められなかった。



検証的治験は、膝又は肘の関節軟骨損傷患者（外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎）において、本品がモザイクプラスティと同程度の性能を有することを検証するとともに、本品の安全性について評価するために実施された単群試験であり、本邦の医療機関 10 施設で実施された。



ⁱ VAS(Visual Analog Scale)：痛みの程度について評価するスコア（0～100）。

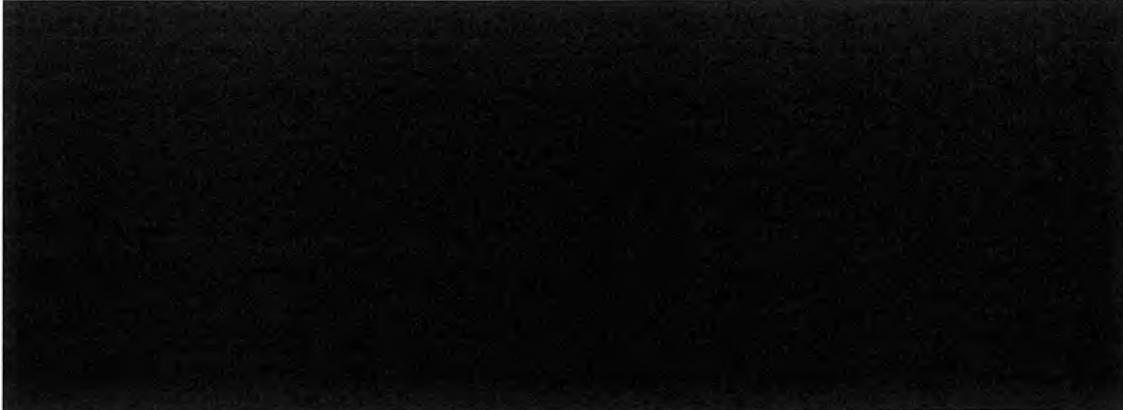
なお、計画された評価期間 144 週までのうち、72 週までのデータが申請時には提出されている。表 21 に試験の概要を示す。

表 21 検証的治験の概要

項目	内容
試験目的	膝又は肘の関節軟骨損傷患者（外傷性軟骨欠損症又は離断性軟骨炎）において本品がモザイクプラスチックと同程度の性能を有することを検証するとともに、本品の安全性について検討する。
試験の種類	単群試験
対象	膝又は肘の関節軟骨損傷患者（外傷性軟骨欠損症又は離断性軟骨炎）
症例数	31 例
治療方法	肘又は膝関節を切開し、欠損が tide mark（関節軟骨のうち、非石灰化と石灰化層の境目）を超え骨髄液が滲出する状態（軟骨損傷部位の状態に応じて、マイクロフラクチャーを行う）にした軟骨欠損部に、注射用水 5 mL で復水したアルギン酸ナトリウム凍結乾燥体（2%アルギン酸ナトリウム溶液）を軟骨欠損部に埋植する。当該部位に、0.1 mol/L 塩化カルシウム溶液を添加し、アルギン酸ナトリウムがゲル化したことを確認後、0.1 mol/L 塩化カルシウム溶液を生理食塩液で洗い流し、切開部を縫合する。なお、関節鏡下手術の検討実績がある医師に限定して、関節鏡視下術の実施も許容する。
代表施設名及び施設数	██████████ など計 10 施設
主要評価項目	<p><膝></p> <p>1) IKDC（患者自己評価）スコア：2次登録時の数値と比較した、術後72週時における変化量</p> <p><肘></p> <p>1) Timmerman/Andrews Elbowスコア：術後72週時におけるスコア</p>
副次評価項目	<p>副次エンドポイント</p> <p><膝></p> <p>1) IKDC（患者自己評価）スコア変化量：術後12、24、48、96、144週時における2次登録時からの変化量</p> <p>2) IKDC（医師評価）スコア：2次登録時、術後12、24、48、72、96、144週時におけるスコア</p> <p>3) KOOS変化量：術後12、24、48、72、96、144週時における2次登録時からの変化量</p> <p>4) 関節鏡評価：72週時におけるICRS分類を用いた評価</p> <p><肘></p> <p>1) Timmerman/Andrews Elbowスコア：2次登録時、術後12、24、48、72、96、144週時におけるスコア</p> <p>2) Timmerman/Andrews Elbowスコア変化量：術後12、24、48、72、96、144週時における2次登録時からの変化量</p> <p>3) JOAスコア変化量：術後12、24、48、72、96、144週時における2次登録時からの変化量</p> <p>4) MEPS変化量：術後12、24、48、72、96、144週時における2次登録時からの変化量</p> <p><膝及び肘></p> <p>1) VAS：2次登録時の数値と比較した、術後12、24、48、72、96、144週時における変化量</p> <p>2) MRI評価（3D-MOCART）：術後4、12、24、48、72、96、144週時における各指標</p> <p>3) MRI評価（T2マッピング）：術後4、12、24、48、72、96、144週時における再生軟骨の質評価</p> <p>探索的エンドポイント（任意）</p> <p><肘></p> <p>1) 関節鏡評価：術後72週時におけるICRS分類を用いた評価</p> <p><膝及び肘></p> <p>1) 組織診断：術後72週時におけるICRS IIスコア</p>
安全性評価	有害事象、不具合

1) 患者背景

①被験者の内訳



なお、関節鏡評価及び組織診断は、修復した軟骨の構造的評価を行うために重要な指標であるが、72 週時の肘の関節鏡評価は、手術の侵襲が大きく、組織診断に至っては修復軟骨の一部を採取するため、採取した部位の軟骨が元に戻らない可能性もある。そのため、これらを任意検査項目（膝：組織診断、肘：術後 72 週時の関節鏡検査及び組織診断）とし、治験参加の同意取得とは別に同意を取得できた症例を対象に実施された。

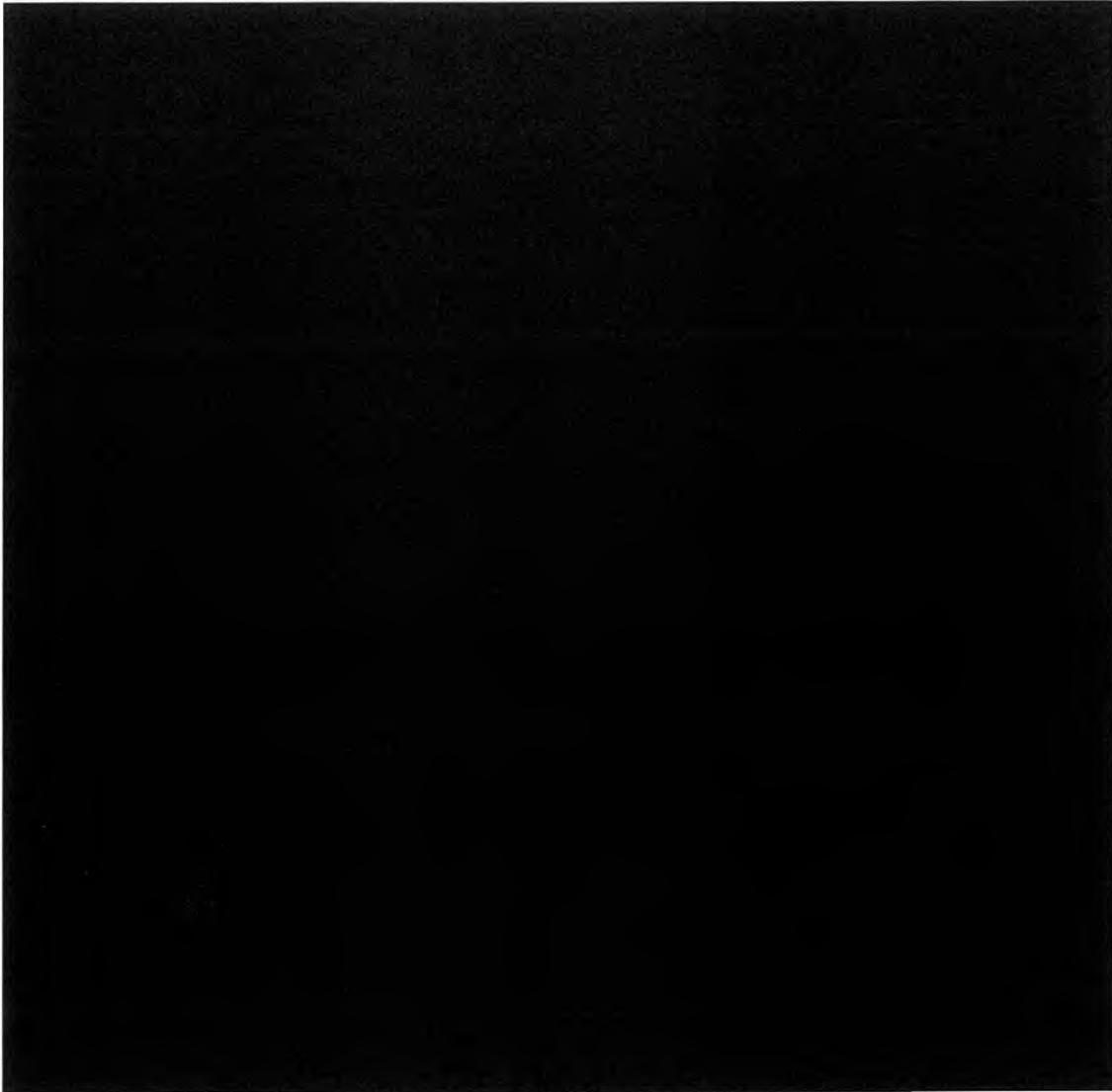


図 5 被験者の内訳

②患者背景及び損傷部位の特性



表 22 患者背景 (FAS)

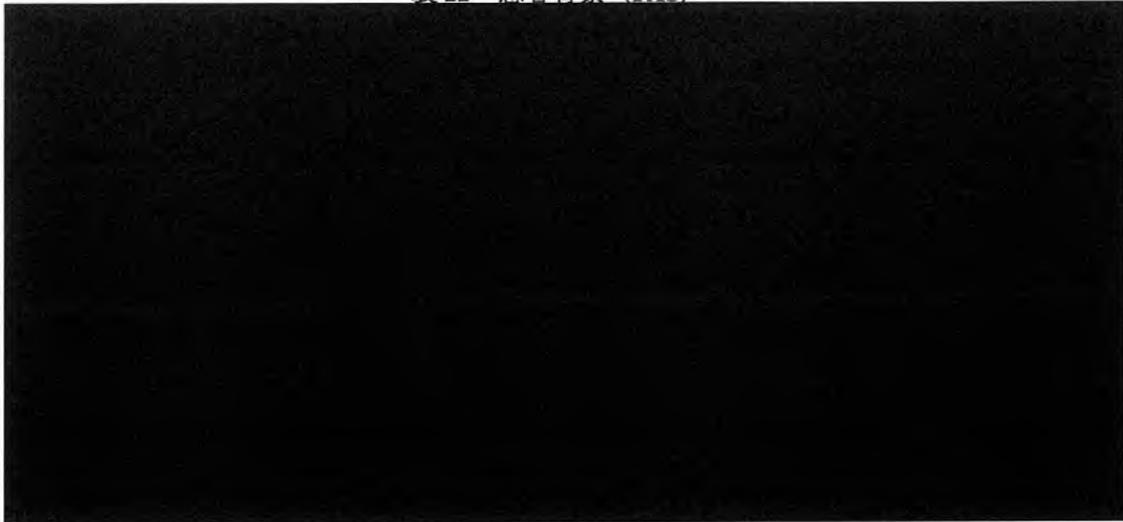
A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring the data for Table 22.A smaller rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring the data for Table 23.

表 23 損傷部位の特性 (FAS)

A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring the data for Table 23.

2) 膝における有効性評価

①主要評価項目



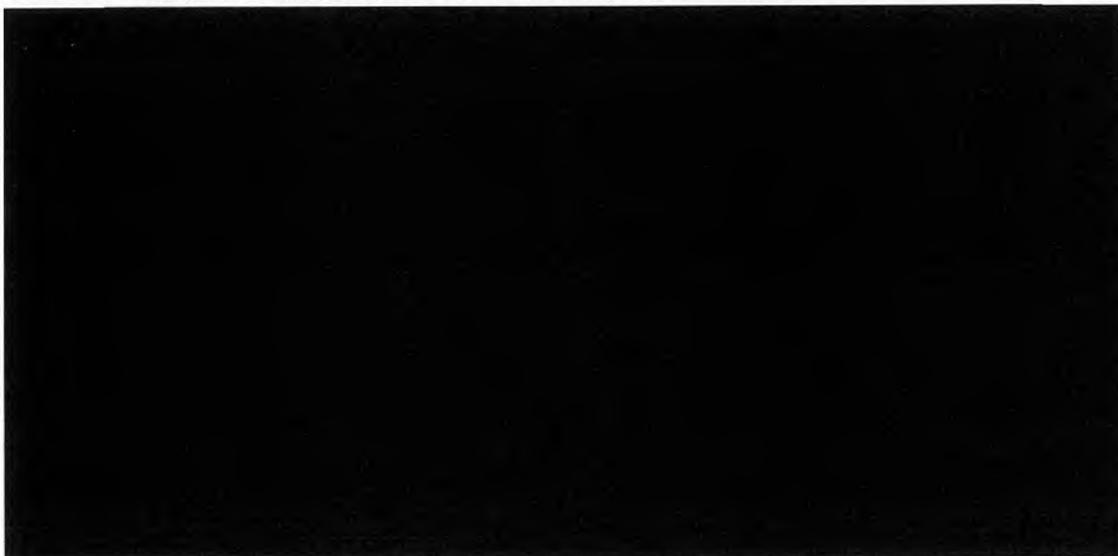
表 24 IKDC スコアの術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	例数	IKDC スコアの変化量
[Redacted]		

②副次評価項目

• IKDC（患者自己評価）スコア

IKDC（患者自己評価）スコアの術後 12、24 及び 48 週時における術前からの変化量の平均値 [両側 95%信頼区間] は、表 24 のとおりであった。術前と比較してすべての評価時点において増加し、術後 12 週以降の変化量は漸増であった（図 6）。



(平均値±両側95%信頼区間)

図 6 IKDC（患者自己評価）スコアの変化量の推移

• IKDC スコア（医師評価）

IKDC スコア（医師評価）は、術前が A 評価 12 例、B 評価 4 例及び C 評価 6 例であったが、術後 12 週時で A 評価 12 例、B 評価 8 例であり、術後 24 週時では A 評価 17 例及び B

評価 4 例であった。術後 48 週時は術後 24 週時と同様の結果が得られており、術後 72 週時及び術後 72 週時 (LOCF) では A 評価 20 例及び B 評価 1 例であった。

• KOOS

KOOS の術後 12、24 及び 48 週時における術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間]) は表 25 のとおりであった。

表 25 KOOS の術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	例数	KOOS の変化量
[Redacted data]		

• ICRS 分類を用いた関節鏡評価

手術日の膝の関節鏡評価による ICRS 分類は、Stage 3 : 10 例及び Stage 4 : 12 例 (実施例数 : 22 例) であり、術後 72 週時では、Stage 0 : 3 例、Stage 1 : 12 例及び Stage 2 : 5 例 (実施例数 : 20 例) であった。

3) 肘における有効性評価

①主要評価項目

[Redacted data]		
-----------------	--	--

表 26 Timmerman/Andrews Elbow スコア (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	例数	Timmerman/Andrews Elbow スコア
[Redacted data]		

②副次評価項目

• Timmerman/Andrews Elbow スコア

術後 12、24 及び 48 週時の Timmerman/Andrews Elbow スコアの平均値 [両側 95%信頼区間] は、表 26 のとおりであった。術前と比較して、術後いずれの時点においてもスコアは増加した (図 7)。

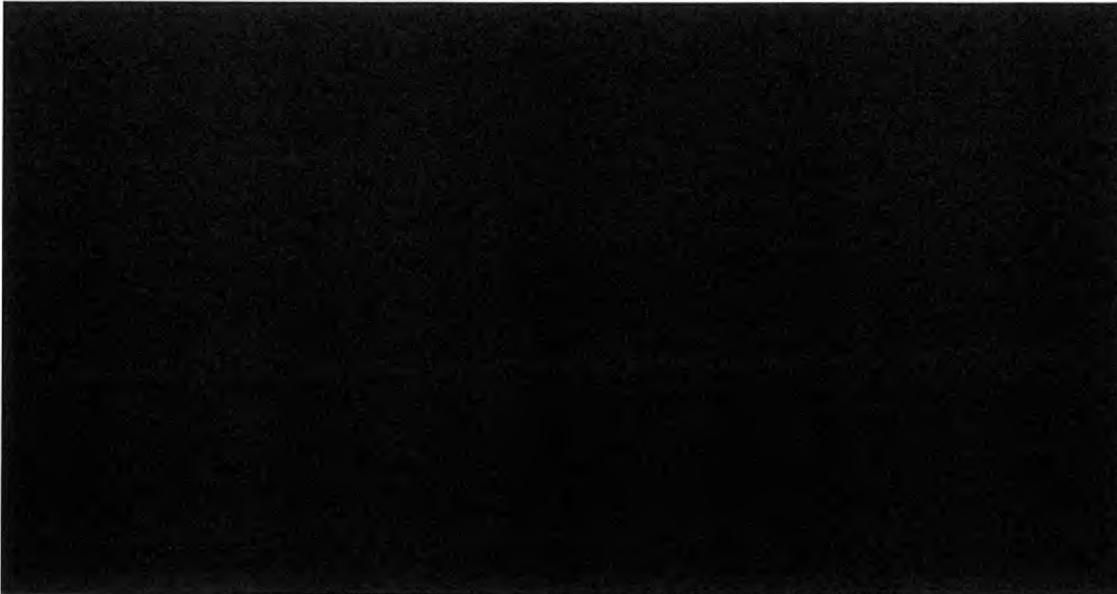


図 7 Timmerman/Andrews Elbow スコアの推移

• JOA スコア

JOA スコアの術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）は、表 27 のとおりであった。

表 27 JOA スコアの術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	例数	JOA スコアの変化量
[Redacted]		

• Mayo Elbow Performance Score (MEPS)

[Redacted]		
------------	--	--

表 28 MEPS の術前からの変化量（平均値 [両側 95%信頼区間]）

時期	例数	Mayo Elbow Performance Score の変化量
[Redacted]		

• ICRS 分類を用いた関節鏡評価

手術日（実施例数：8 例）の肘の関節鏡評価による ICRS 分類は Stage 3：4 例及び Stage 4：4 例であり、術後 72 週時（実施例数：2 例）では、Stage 0：1 例及び Stage 2：1 例であった。

4) 膝及び肘における有効性評価

①副次評価項目

• VAS

VAS の術後 12、24、48、72 及び 72 週時 (LOCF) における各部位の術前からの変化量は表 29 のとおりであった。

表 29 VAS の術前からの変化量 (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	膝及び肘の VAS の変化量	膝の VAS の変化量	肘の VAS の変化量

• MRI 評価 (3D-MOCARTⁱ)



評価時期

図 8 3D-MOCART (Defect fill)

ⁱ 3D-MOCART(Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue)：軟骨修復及び損傷充填の度合いや辺縁との癒合、修復組織の構造等について、経時的な推移を評価するスコア。MOCART に 3 次元等方性シーケンスと組み合わせたスコアであり、総合点での評価ではない。

• MRI 評価 (T2 マッピング)

MRI の T2 マッピングによる T2 index の結果は表 30 のとおりであった。T2 マッピングは、マルチエコーSE 法などでピクセルごとの T2 値を計測し、カラーコーディングしてオリジナル画像に重ね合わせる手法である。軟骨が変性すると、コラーゲン配列が不規則となって水分含有量が高くなり、T2 値が上昇する。軟骨中のコラーゲン配列と水分含有量を評価する指標である。

表 30 T2 マッピングによる T2 index (%) (平均値 [両側 95%信頼区間])

時期	膝及び肘の T2 index	膝の T2 index	肘の T2 index

• 組織診断による ICRS II スコア

術後 72 週時における各部位の組織診断による ICRS II スコアの overall assessment は以下のとおりであった。

--	--	--	--

5) 有害事象及び不具合の発現率

30 例中全例において何らかの有害事象が認められた。

有害事象の重症度は、軽度が 25 例 94 件、中等度が 15 例 23 件及び重度が 2 例 2 件であった。発現率が最も高かった有害事象は、創合併症で 23 例 (発現率 76.7%) であった。3 例以上認められた有害事象は、創合併症 23 例 (膝 15 例、肘 8 例)、胃腸炎 3 例 (膝 3 例、肘 0 例)、上咽頭炎 3 例 (膝 2 例、肘 1 例)、そう痒症 3 例 (膝 3 例、肘 0 例)、背部痛 3 例 (膝 3 例、肘 0 例)、関節腫脹 3 例 (膝 3 例、肘 0 例)、発熱 3 例 (膝 3 例、肘 0 例) であった。重篤な有害事象として、半月板損傷が 2 例、靭帯断裂及び軟骨損傷が各 1 例ずつ認められた。靭帯断裂は、手術日から 72 日目に発現し、ACL 再々建により発現日から 69 日目に回復した。半月板損傷は、手術日から 234 日目に発現し、右膝半月板縫合術を実施したものの、観察期間 72 週までに未回復であったが、その後軽快した。これらの他、重篤な有害事象として、術後 387 日目の時点において軟骨損傷及び半月板損傷を生じた 1 例が報告された。発現から 41 日目に遊離体除去、滑膜ひだ切除、外側半月板切除を実施するとともに、発現から 70 日目に骨軟骨移植を実施し、発現から 129 日目に軽快した。全ての有害事象で、治験機器との因果関係は否定できると判断された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。
機器に関連した有害事象及び不具合は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる論点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

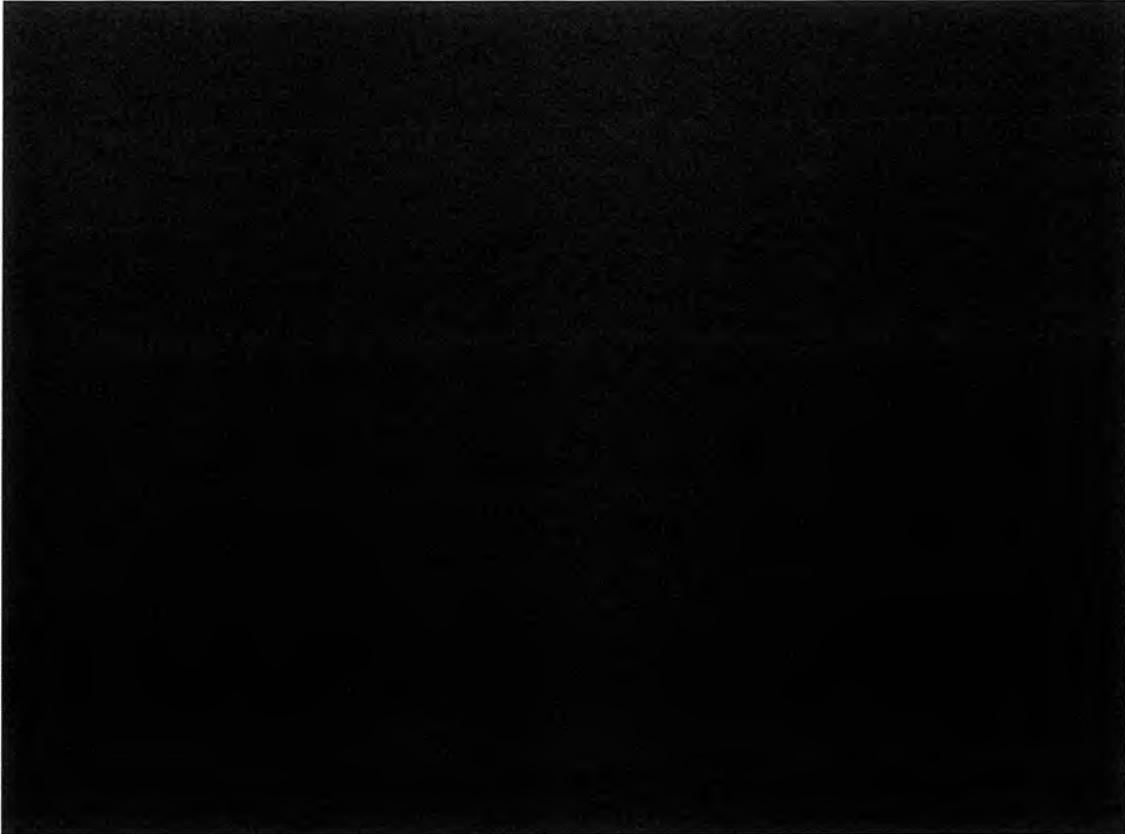
- (1) 
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 使用目的又は効果について
- (4) 製造販売後安全対策について



- (2) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性

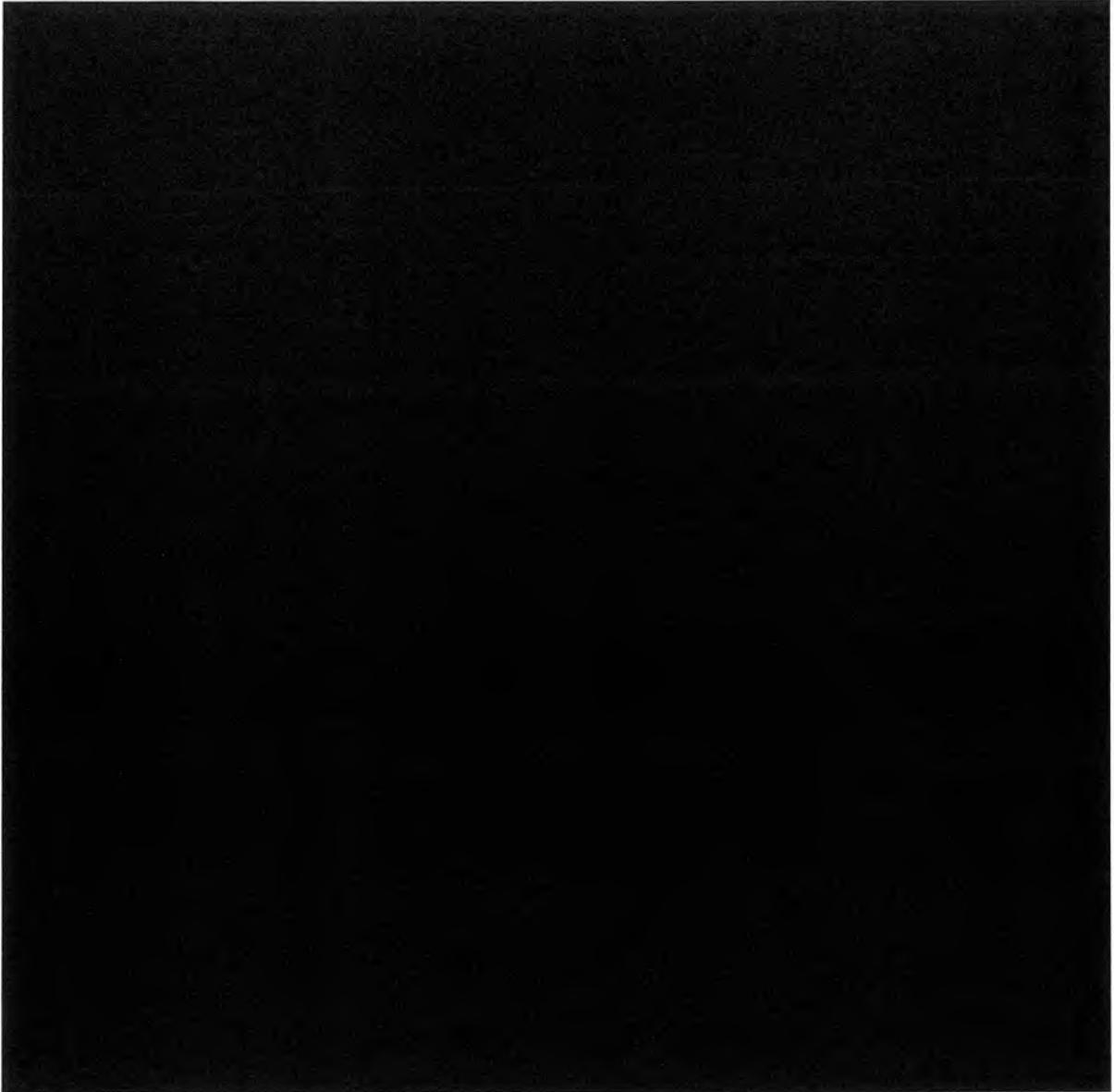


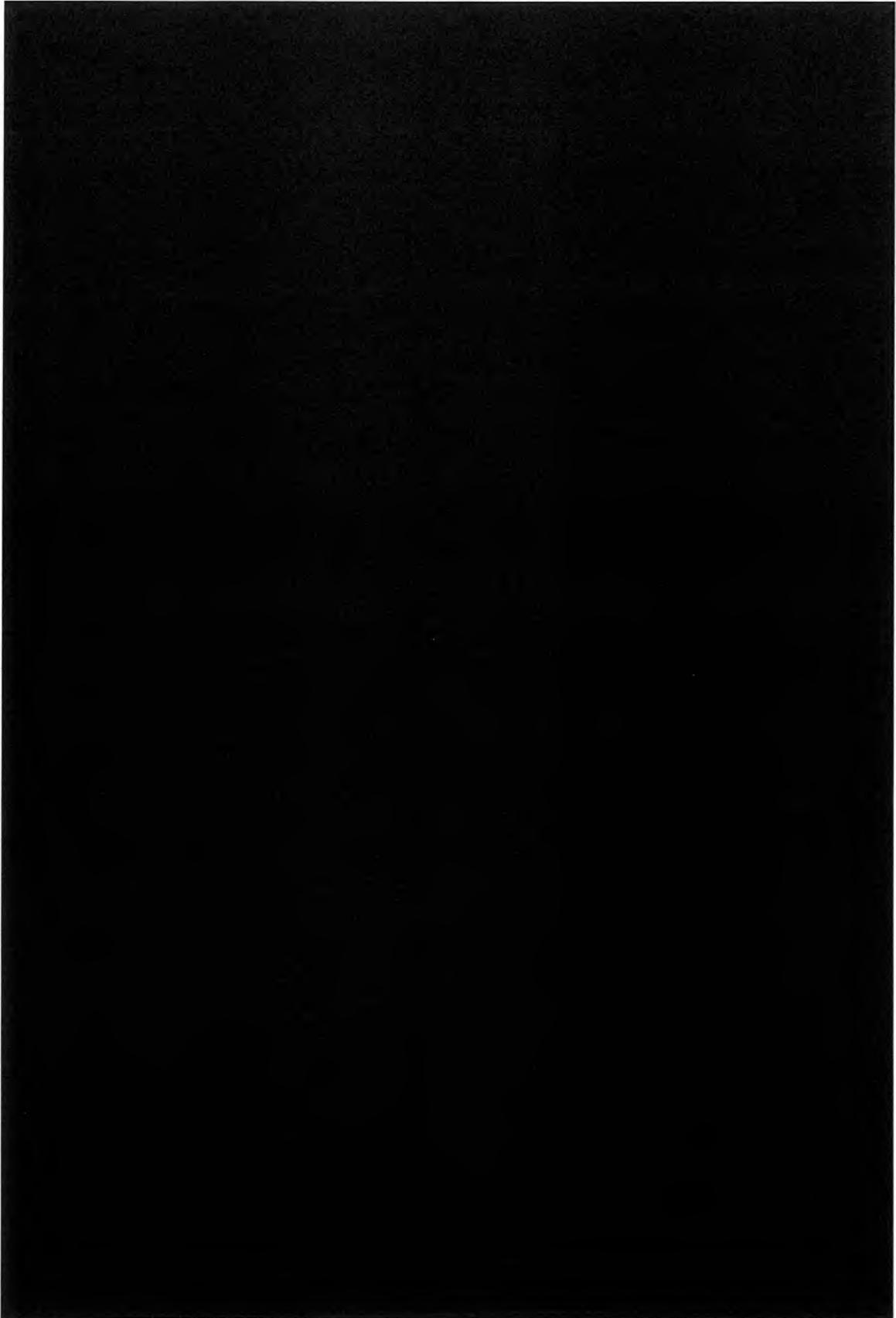


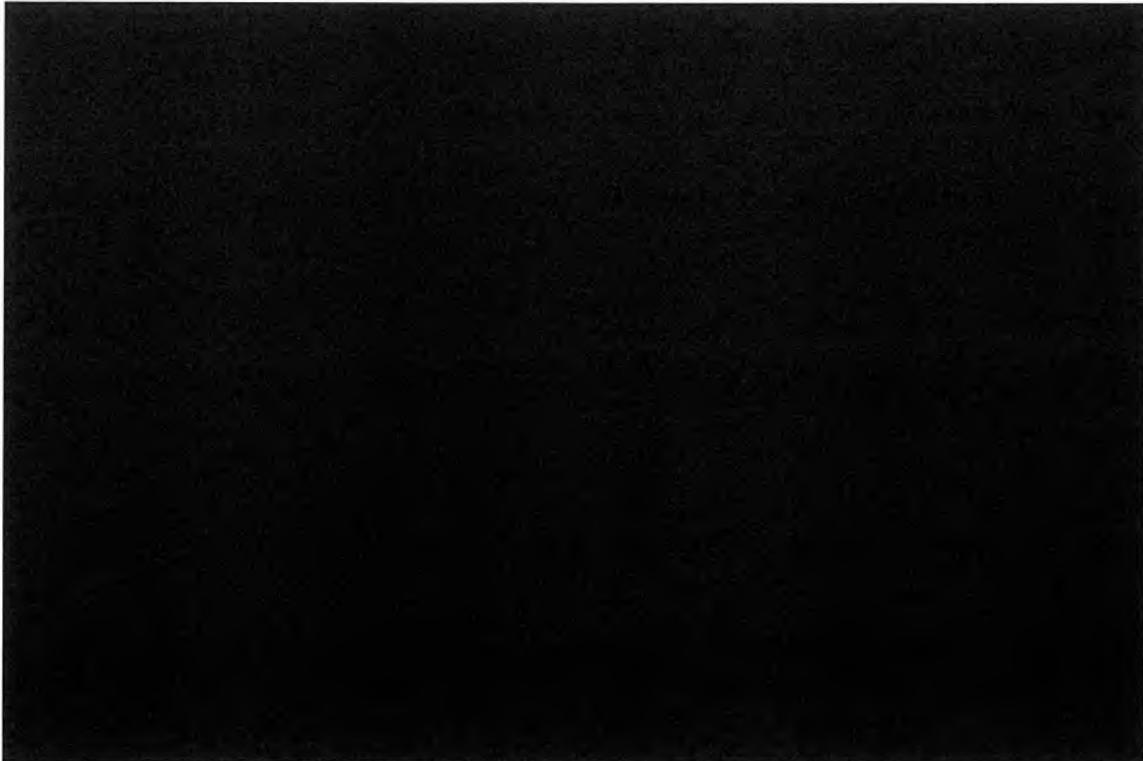
本品による治療は、マイクロフラクチャーの一連の手技において使用し、関節軟骨の修復補助を図るものである。総合機構は、本品はマイクロフラクチャーの一連の手技において使用することから、マイクロフラクチャーの臨床成績とも比較することで、本品の臨床的意義を示すことが必要であると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。







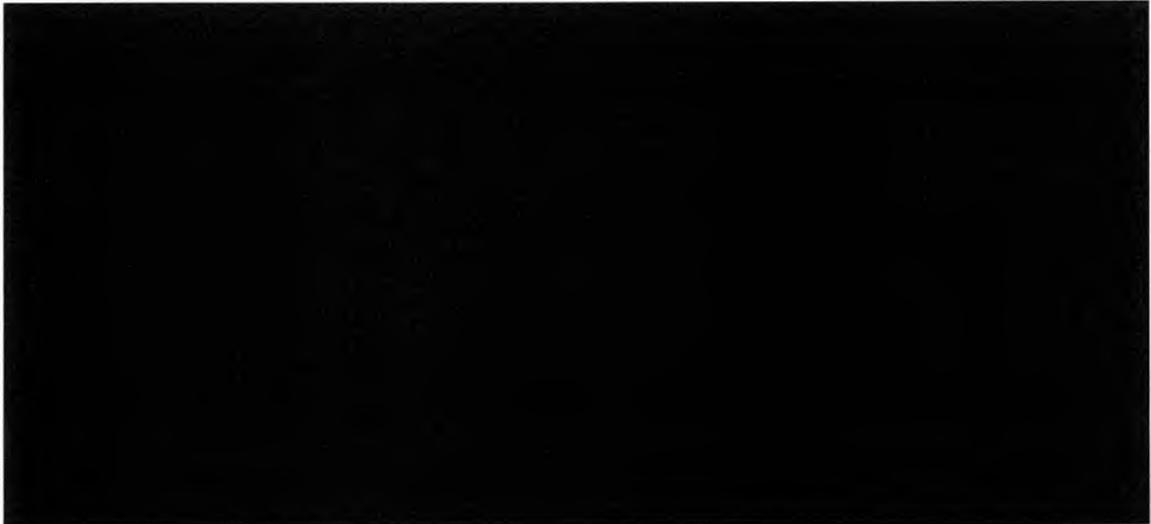
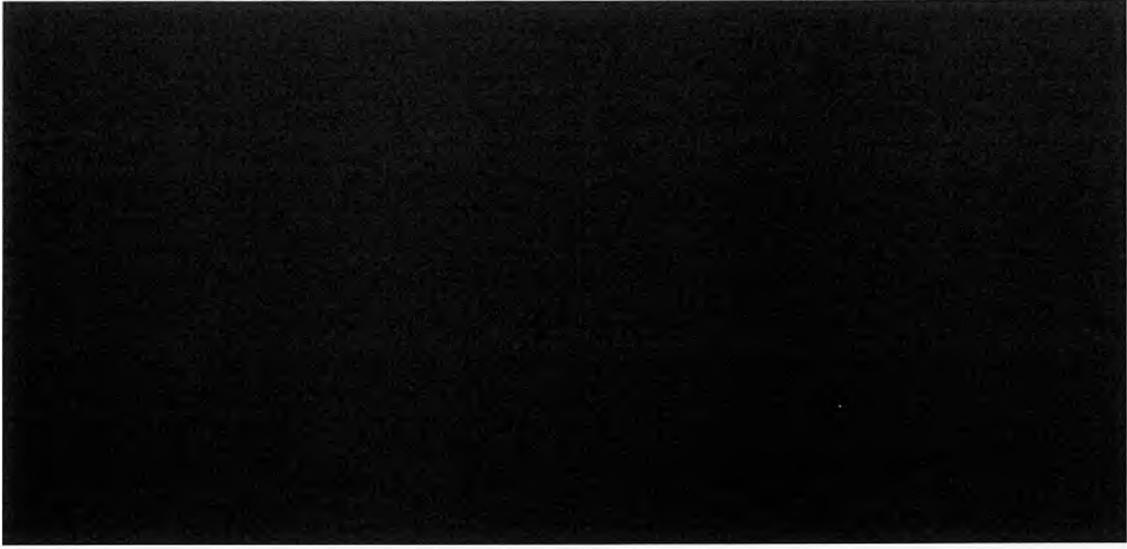


総合機構は、本品の使用により線維軟骨ではなく硝子様軟骨が再生されると判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

ICRS II スコアは修復された軟骨の評価を行う。総合スコアはこれらの評価内容を含め、



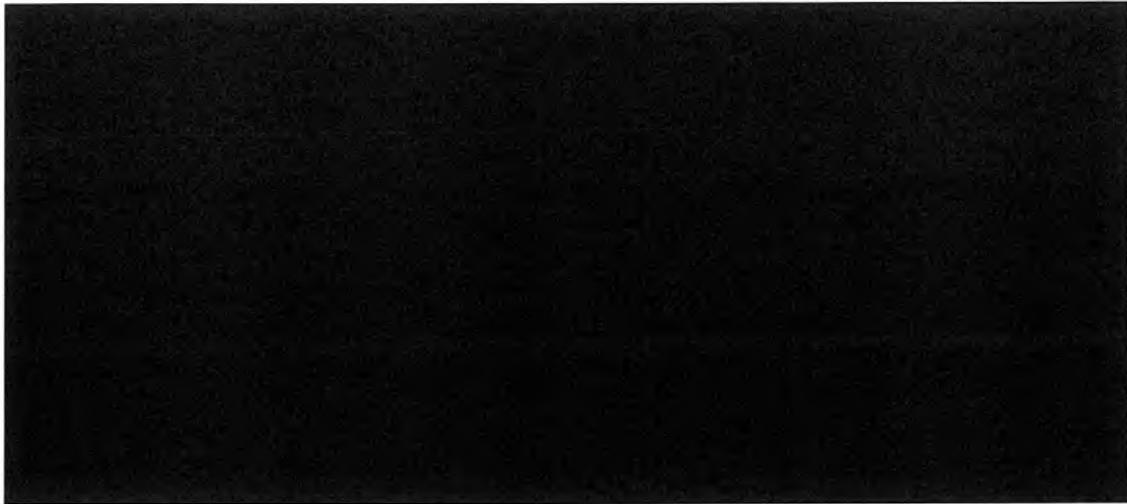




総合機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

本治験における膝での主要評価項目である IKDC（患者自己評価）スコア及び肘での主要評価項目である Timmerman/Andrews Elbow スコアについて、モザイクプラスティの治療成績の文献を基に設定した達成基準を満たしており、また事後解析ではあるがマイクロフラクチャーの治療成績の文献と比較して同等以上の結果であることが示された。IKDC（患者自己評価）スコア及び Timmerman/Andrews Elbow スコアは、それぞれ膝及び肘における痛みや腫れの症状、運動機能等を評価するスコアであることから、本品を使用した臨床症状の改善について、既存療法であるモザイクプラスティやマイクロフラクチャーと比較して同程度の改善が示されていると判断した。





以上より、専門協議の議論も踏まえ、本品の有効性として、マイクロフラクチャーの一連の術式中に本品を使用することで硝子様軟骨の再生による関節軟骨損傷修復の補助が示されていると判断した。

2) 安全性

総合機構は、吸収性材料の移植手術においては生体内で分解吸収過程にて異物反応が生じる可能性があると考え、検証的治験にて有害事象として認められた滑膜炎や関節炎について本品埋植による異物反応である可能性について見解を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

滑膜炎は「外科的手術実施時に伴い発現する症状であると判断し、治験機器との関連なし」、関節炎は「治験手技から1年以上経過していること及び外的要因により生じた一時的な症状であると考えられるため治験機器との因果関係は関連なし」とそれぞれ治験責任医師により判断されている。また、炎症所見に関連のある白血球数、CRP 値及びIgE の検査値を確認した結果、いずれも特筆すべき異常値は認められなかった。これら以外の臨床検査値においてもいずれも特筆すべき異常値は認められていない。上記背景情報を基に、医学専門家にも確認した結果、治験責任医師により本品との因果関係はないと判断されていること、臨床検査値に当該有害事象に伴う異常が認められなかったことから、滑膜炎や関節炎は本品埋植による異物反応ではないと考える。

総合機構は、検証的治験について申請時は72週間の観察までの結果が得られていた一方で、その後144週まで観察が完了となったことから、72週より後において本品との因果関係が否定できない有害事象及び不具合の発生有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、検証的治験の144週までの観察期間においても、懸念となる本品との因果関係が否定できない有害事象は特段確認されなかったことを説明した。

総合機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考え、専門協議の議論も踏まえ、本品の安全性に関しては大きな懸念はないと判断した。

3) 臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて以下のとおり説明した。

マイクロフラクチャーでは軟骨欠損部から骨髄液が滲出したままの状態であり、修復される主な組織が線維軟骨となる課題がある。本品は、骨髄液から滲出した骨髄間葉系幹細胞が軟骨細胞へ分化するために適した3次元的足場(scaffold)となることで、分化した軟骨細胞から硝子様軟骨による修復が可能となる利点がある。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように考える。

外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎による4.0 cm²未満の関節軟骨損傷症例の治療選択肢としては、マイクロフラクチャー及びモザイクプラスチックが挙げられるが、それぞれに課題が存在する。マイクロフラクチャーは、手技が簡便であることが利点であるが、修復軟骨は線維軟骨となるため、長期的な耐久性が課題とされている。モザイクプラスチックは、患者自身の硝子軟骨を移植する方法であることから耐久性に優れていることが利点であるが、移植面積と同じ大きさのドナー部位が必要となるため、移植片採取によるドナー部位の欠損、採取面積及び回数の限界等の課題がある。

本品の有効性について、検証的治験にてモザイクプラスチックと同程度の臨床症状の改善が示されており、また本品を使用することで最終的に硝子様軟骨の再生による関節軟骨の損傷が修復されることが確認された。本品の安全性についても、パイロット試験や検証的治験で大きな懸念点は認められなかった。

一般的に、マイクロフラクチャーを用いた線維軟骨組織による修復は荷重への耐久性が低く、長期的には消耗すると考えられている。硝子様軟骨による修復の利点である耐久性を長期成績の向上は現時点では確認されていないものの、マイクロフラクチャーに本品を併用してもその症状改善には影響はなく、ICRS II スコアによる組織診断等の結果、当該方法では困難とされていた硝子様軟骨組織による修復が確認されたことから、本品の臨床的有効性は期待でき、関節軟骨損傷症例に対する治療の選択肢の一つとして、本品を医療現場へ提供する臨床的意義はありと、専門協議の議論も踏まえ、総合機構は判断した。

(3) 使用目的又は効果について

申請時の使用目的又は効果は、「本品は、膝又は肘の関節軟骨損傷の修復及び臨床症状の緩和を目的とする。」であった。総合機構は、本品の特性及び検証的治験の被験者集団を踏まえて、以下の点を論点とした。

- 1) 軟骨損傷治療において本品は、骨髄液から滲出した骨髄間葉系幹細胞を損傷部位に留め、硝子様軟骨組織の形成を補助する吸収性の足場材となることである。臨床症状の緩和に

については、本品と骨髄間葉系幹細胞により修復された軟骨によるものと考え。そのため、本品が関節軟骨損傷の修復の「補助」の位置づけであることを明記することが適切と判断した。

- 2) 一般的に欠損面積に比して軟骨修復や治療の難易度も高くなることから、本品の適応となる軟骨欠損面積については、検証的治験によって本品の有効性及び安全性が確認された軟骨欠損の最大面積、膝は 3.0 cm²、肘は 1.5 cm² に制限することが適切と判断した。
- 3) 変形性関節症は、加齢や過度の負荷により関節軟骨がすり減ることで症状が発症する。関節軟骨の質的低下も生じているとされ、検証的試験の対象となった外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎とは、発症機序や関節軟骨欠損の程度、標準的治療方法も大きく異なる疾患である。検証的治験でも変形性関節症を合併している症例は除外されており、変形性関節症に対する本品の有効性及び安全性については別途検証する必要があることから、本申請の適応から変形性関節症を除くことが適切と判断した。

以上より、総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、本品の使用目的又は効果を「本品は、膝の 3 cm² 以下又は肘の 1.5 cm² 以下の軟骨欠損面積を有する関節軟骨損傷（外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎。ただし、変形性関節症を除く）の修復の補助及び修復された軟骨による臨床症状の緩和を目的とする。」とすることが適切と判断した。総合機構は「使用目的又は効果」の記載を修正するよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。

(4) 製造販売後安全対策について

総合機構は、既存の手技であるマイクロフラクチャーと比較した本品の位置づけ及び本品を使用するに当たり医療環境が変わる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本品は、マイクロフラクチャーにアルギン酸ナトリウム溶液の注入及びゲル化の手技を追加する位置づけの医療機器であり、対象患者は大きく変わらない。加えて、マイクロフラクチャーの手技を行う上で既に構築されている医療環境や医療体制を大きく変えることなく本品を使用することが可能である。

総合機構は、製造販売後安全対策について、以下のよう考える。

本品の基本的な操作方法は、マイクロフラクチャーの一連の術式中で欠損部へ、本品の構成成分であるアルギン酸ナトリウム溶液を注入及び塩化カルシウムを添加することであり、マイクロフラクチャーの手技と大きく異ならず、軟骨修復を補助する補填材である。

総合機構は、本品の使用目的、医療環境及び医療体制は、既存療法として確立しているマイクロフラクチャーと大きく異ならない。また対象患者についてもマイクロフラクチャー

と同じであることを踏まえ、現在、マイクロフラクチャーの手技を行っているような、一般的に関節軟骨損傷に関する適切な診断及び治療が可能な医師や施設で使用される場合には、問題なく本品を用いた治療を行うことは可能と考える。そのため、製造販売後のリスク低減措置として、医師及び医療機関に対する要件や訓練を課さずとも本品を有効かつ安全に使用することは可能と判断した。

以上より、専門協議の議論も踏まえ、本品に係る患者選択の指針や医師及び施設の基準を新たに設ける必要はないと判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、本品に関する使用成績調査を不要とする理由を次のように説明した。

本品は、パイロット試験として17例の患者に対して使用され144週間の観察期間を経て、有効性及び安全性が確認されている。検証的治験においても30例の患者に対して使用され72週間の観察期間を経て、同様に有効性及び安全性が確認できている。検証的治験においても144週まで観察期間を継続しており、さらなる経過を観察できると考える。また、治験中又は販売後においても不具合及び有害事象に対する情報収集の体制が整っている。以上から、本品使用時に重大な不具合等が生じる可能性は低く、製造販売後の使用成績調査等は不要と考える。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、臨床的に確立しているマイクロフラクチャーと比較した本品に係る安全性上の懸念は、軟骨欠損部に留置された本品がその後分解吸収される点であると考え。本品の安全性については、パイロット試験及び検証的治験においても本品との因果関係が否定できない有害事象は確認されていない。体内動態試験等の結果を踏まえると、治験の観察期間である144週までに本品の代謝・排泄は完了していると考えられ、アルギン酸ナトリウムや塩化カルシウムは医薬品等にも使用されていることを考慮すると、本品の分解吸収過程に安全性上大きな懸念は想定されないと判断した。

以上より、総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

<GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断>

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、損傷した関節軟骨の修復補助を行うことを目的として使用する、アルギン酸ナトリウム溶液及び塩化カルシウム溶液からなる吸収性軟骨再生用材料である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について及び (2) 製造販売後安全対策についてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について



一般的に、マイクロフラクチャーを用いた線維軟骨組織による修復は荷重への耐久性が低く、長期的には消耗すると考えられている。硝子様軟骨による修復の利点である耐久性を長期成績の向上は現時点では確認されていないものの、マイクロフラクチャーに本品を併用しても、その症状改善には悪影響はなく、当該方法のみでは困難とされていた硝子様軟骨組織による修復が確認された。

以上から、膝及び肘の関節軟骨損傷の修復材として本品の有効性と安全性はあり、関節軟骨損傷症例に対する治療の選択肢の一つとして、本品を医療現場へ提供する臨床的意義があると総合機構は判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本品の基本的な操作方法は、マイクロフラクチャーの一連の術式中で欠損部へアルギン酸ナトリウム溶液を注入及び塩化カルシウムを添加することであり、マイクロフラクチャーの手法と異なるものではない。マイクロフラクチャーは既に確立された治療法であることから、当該法を含め、関節軟骨損傷に関する適切な診断及び治療が可能な医師及び医療機関で使用される場合には、問題なく本品を用いた治療を行うことは可能と考える。以上から、製造販売後のリスク低減措置として、医師に対する要件や訓練を課さずとも本品を有効かつ安全に使用することは可能であり、本品に関する適正使用指針を新たに設ける必要はないと判断した。

加えて、パイロット試験及び検証的治験において、144 週までの観察期間にて本品との因果関係が否定できない有害事象等は確認されず、市販後の長期成績において本品に起因する安全性上の懸念は大きくないことから、本品について製造販売後の使用成績評価を課す必要はないと判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、膝の 3 cm² 以下又は肘の 1.5 cm² 以下の軟骨欠損面積を有する関節軟骨損傷（外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎。ただし、変形性関節症を除く）の修復の補助及び修復された軟骨による臨床症状の緩和を目的とする。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以 上

引用文献



