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

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。

本品の有効性については、検証的治験において、「膝における術前と比較した術後72週時のIKDCスコア[i]変化量」（以下「主要評価項目1」という。）は、37.56（95%信頼区間28.49～46.62）であり、事前に設定された達成目標である17を上回り、「肘における術後72週時のTimmerman/Andrews Elbowスコア[ii]」（以下「主要評価項目2」という。）は、199.4（95%信頼区間197.9～200.9）で設定された達成目標である160を上回った。主要評価項目について、マイクロフラクチャーの治療成績に関する文献とも比較がされ、文献での成績は主要評価項目1で28.0、主要評価項目2で193であり、検証試験と同様の傾向が確認された。また、修復された軟骨の組織評価としてICRS IIスコア[iii]による評価が実施され、硝子様軟骨の再生を報告している海外の文献3報の結果55.11～74.2%と比較して、本品の95%信頼区

[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%）。

間の下限は66.5%と同等であったことから、本品を使用することで修復された組織は、硝子様軟骨である可能性が確認された。

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上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 cm^2以下又は肘の1.5 cm^2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次元的足場（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。

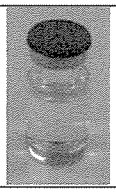
	
アルギン酸ナトリウム溶液を充填したプレフィルドシリンジ	塩化カルシウム溶液を充填したバイアル

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し、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（モザイクプラスティ）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[i]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 4 cm^2 未満、肘においては 1 cm^2 とされている[4,5]。

モザイクプラスティは、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 1 cm^2 以上 4 cm^2 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 4 cm^2 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。

---

[i] 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。

既存療法の現状を踏まえ、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。

本品は、当初 2%アルギン酸ナトリウムを凍結乾燥させたもの（以下「凍結乾燥体」という。）として開発され、これが治験機器として使用された。しかしながら、凍結乾燥体は医療現場で調製する際の[redacted]、凍結乾燥させずに、青色に着色した溶液（以下「着色液材」という。）としてプレフィルドシリンジに封入する製品変更がなされた（表 2）。

表2　凍結乾燥体と着色液材の比較

	凍結乾燥体（治験機器）	着色液材（本品）
製造方法	1. アルギン酸ナトリウム溶解液調製 2. ろ過滅菌 3. バイアル充填 4. 凍結乾燥 5. 打栓 6. 包装	1. アルギン酸ナトリウム溶解液調製 2. ろ過滅菌 3. [redacted] 4. シリンジ充填・打栓 5. 包装 6. シリンジ外装滅菌
医療現場での調製	1. 注射用水 5 mL を添加し、凍結乾燥体を復水 2. [redacted]時間以上静置して溶解 3. 溶解後の液をシリンジにとる 4. アルギン酸ナトリウム溶液を軟骨欠損部に注入	調製不要で、そのまま軟骨欠損部への注入が可能

（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＞

性能に関する規格として、着色液材については採取容量、[redacted]、性状、外観、pH及び濃度が設定された。0.1 mol/L 塩化カルシウム溶液バイアルについては、性状、確認試験、pH、不溶性異物、不溶性微粒子及び定量が設定された。ゲル化した着色液材については、[redacted]及び[redacted]が設定された。安全性に関する規格として、生物学的安全性及びエンドトキシンが設定された。

＜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。

[redacted]について、規格試験項目である[redacted]の値によらず、[redacted]が確保されれば、本品を軟骨欠損部に使用する上で必要な[redacted]を満たすことが明らかになっている。したがって、[redacted]を管理することにより本項目は管理可能である。

[redacted]及び[redacted]については、アルギン酸ナトリウムの[redacted]において管理されている項目である。[redacted]と[redacted]の規格を設定して試験を実施し、最終製品において[redacted]と同等の結果が得られていることから、[redacted]で管理される[redacted]をもって最終製品の品質を管理することは可能である。

[redacted]及び[redacted]については、着色液材と凍結乾燥体との[redacted]のみを目的に実施した試験であり、臨床使用上の状況を模擬した試験ではないことから、規格設定には適さない。

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。

申請者は、実測値が 1.4 EU/device であったことを踏まえ、規格値を 20 EU/device に修正する旨を回答した。

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＞

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、着色液材に関する採取容量、[redacted]、性状、外観、pH、濃度、エンドトキシン及び[redacted]の試験成績書が提出された。0.1 mol/L 塩化カルシウム溶液バイアルに関しては、性状、確認試験、pH、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子及び定量の試験成績書が提出された。ゲル化した着色液材については、[redacted]の試験成績書が提出された。いずれの試験も設定された判定基準に適合する結果であった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、[redacted]試験における試験条件について、[redacted]及び[redacted]を加えて混ぜることで[redacted]しているが、これらは本品に含まれていないため、どのような状況を模擬した試験であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

[redacted]試験は、アルギン酸ナトリウムの[redacted]が品質規格として実施している試験方法を準用して試験を実施した。アルギン酸ナトリウムは構成単位であるマンヌロン酸とグルロン酸の組成比により、[redacted]の物性が変化する。アルギン酸ナトリウム原料の[redacted]では[redacted]ために当該試験が実施されている。アルギン酸ナトリウム溶液と塩化カルシウム溶液の混合のみでは[redacted]、品質規格試験に適した[redacted]作製することができない。一方で[redacted]は難溶性であり[redacted]により徐々に溶解して[redacted]が電離するため、[redacted]を制御して[redacted]作製することが可能である。以上により当該試験では[redacted]及び[redacted]を添加する試験条件を設定した。

総合機構は、[redacted]試験及び[redacted]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。

[redacted]試験は、臨床上の状況を模擬した試験ではなく、非臨床試験及び臨床試験機材である凍結乾燥体と比較するために、形成したゲルの物理化学的評価として[redacted]に対する[redacted]を確認した試験である。本試験検体の合格基準については社内報告書（試験報告書番号[redacted]）において、非臨床試験機材である凍結乾燥体の[redacted]試験結果が[redacted] g であったことから、非臨床試験機材の[redacted]下限値として考えられる[redacted]g を引用し、小数点以下を繰り上げ、[redacted]g 以上を合格基準として設定した。上限値については[redacted]に伴うゲル剥離のリスクは低いと考えられることから設定は不要とした。

[redacted]試験は、臨床上の状況を模擬した試験ではなく、非臨床試験及び臨床試験機材で

ある凍結乾燥体と比較するために、形成したゲルの物理化学的評価として[redacted]の[redacted]を確認した試験である。本試験検体の合格基準については社内報告書（試験報告書番号[redacted]）において、非臨床試験機材である凍結乾燥体の[redacted]試験結果が[redacted]を貼付した条件で[redacted]g、[redacted]を貼付した条件で[redacted]g、[redacted]を貼付していない条件で[redacted]gであったことから、それぞれの下限値として考えられる[redacted]g、[redacted]g、[redacted]gを引用し、小数点以下を繰り上げ、[redacted]を貼付した条件：[redacted]g[redacted]、[redacted]を貼付した条件：[redacted]g[redacted]、[redacted]を貼付していない条件：[redacted]g以上を合格基準として設定した。上限値については[redacted]のリスクは低いと考えられることから設定は不要とした。

総合機構は、[redacted]試験、[redacted]試験及び[redacted]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＞

凍結乾燥体の生物学的安全性に関する資料として、細胞毒性試験、感作性試験、発熱性試験、急性全身毒性試験、亜慢性全身毒性試験、埋植試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験及びエンドトキシン試験の試験成績書が提出された。また、凍結乾燥体を復水し、塩化カルシウム溶液と反応させて生成したゲルを試験検体とした細胞毒性試験、感作性試験、発熱性試験、急性全身毒性試験、亜慢性全身毒性試験、埋植試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の試験成績書が提出された。加えて、着色液材の生物学的安全性に関する資料として、細胞毒性試験、刺激性／皮内反応試験、亜慢性全身毒性試験、埋植試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の試験成績書が提出された。着色液材を塩化カルシウム溶液と反応させて生成したゲルを試験検体とした細胞毒性試験、刺激性／皮内反応試験、亜慢性全身毒性試験、埋植試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の試験成績書が提出された（表3）。なお、埋植試験と亜慢性全身毒性試験、慢性全身毒性試験は同一試験内で実施された。亜急性全身毒性については、より長期で実施された亜慢性全身毒性評価に含まれるため、試験の実施は省略された。また、慢性全身毒性は、埋植試験において術後26週におけるゲルの残存量は術後4週と比較して減少したこと及び体内動態試験において膝軟骨欠損部に投与後8週までに約50%が体外に排出されたことを踏まえ、体内濃度が最大となると予想される亜急性期から亜慢性期であっても全身性の毒性は示さないため慢性期においても全身毒性を示さないことが説明され、試験の実施は省略された。本品には発がん性を有する化学物質の含有が想定されず、がん原性のリスクは低いことから、がん原性試験は省略された。凍結乾燥体を用いた発熱性試験において、陽性所見が認められた。それ以外の試験については、問題となる所見は認められなかった。

表 3　試験を実施した生物学的安全性評価項目及び各試験に用いた検体

試験検体	生物学的安全性評価項目												
	細胞毒性	感作性	刺激性／皮内反応	発熱性	エンドトキシン	急性全身毒性	亜急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植	復帰突然変異試験	染色体異常試験	がん原性
凍結乾燥体	○	○		○	○	○		○		○	○	○	
凍結乾燥体を復水し、塩化カルシウム溶液と反応させて生成したゲル	○	○		○		○		○		○	○	○	
着色液材	○		○					○		○	○	○	
着色液材を塩化カルシウム溶液と反応させて生成したゲル	○		○					○		○	○	○	

＜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かった。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。

発熱性物質試験では陽性と判定されたが、第 1 試験（3 例）及び第 2 試験（3 例）では体温上昇は陰性基準を満たさなかったものの陽性基準を超える値ではなく、第 3 試験の基準値を超えた程度（9 例の累積と陽性基準の差）は 0.6°C であった。なお、本治験は最大 1.3 mg/kg（面積 4 cm^2、深さ 1 cm の軟骨欠損部位に凍結乾燥体 4 mL を埋植、体重 60 kg として算出）のアルギン酸ナトリウムが埋植されるため、ウサギ発熱性物質試験の投与量である 50 mg/kg とは約 40 倍の乖離がある。また、臨床使用時には、ウサギ発熱性物質試験のように、凍結乾燥体を直接静脈内投与することはなく、軟骨局所に埋植後に塩化カルシウム溶液を添加してゲル化させることから、埋植部位から血流へ移行する発熱性物質の量は微量であると考えられる。加えて、塩化カルシウム溶液と反応させゲル化した状態の製品の抽出液を

用いた発熱性物質試験においては陰性であった。以上から、本品の臨床使用時の発熱性リスクは低いものと考えられた。

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、[redacted] 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＞

本品の性能に関する評価として、アルギン酸ナトリウムの作用機序を裏付ける試験並びに本品の凍結乾燥体及び着色液材の違いによる軟骨組織再生への影響を評価するための試験の成績等が提出された。

1）アルギン酸ナトリウムの作用機序を裏付ける試験

[redacted]膝関節軟骨欠損モデル計[redacted]例を対象に軟骨組織再生過程が評価され、本試験の結果から本試験条件下において、2%アルギン酸ナトリウムの埋植により軟骨再生が促進されたことが確認された。

試験方法について、[redacted]例の後肢の膝関節に[redacted]か所の欠損部を間隔をあけて作製し、[redacted] 作製した欠損部位に本品群として 2%アルギン酸ナトリウム溶液を注入し、0.1 mol/L 塩化カルシウム溶液を滴下した。もう片方の後肢にも同様に欠損部位を作成し、本品を適用せず欠

損のみの状態をコントロール群とした。埋植後[redacted]、[redacted]及び[redacted]週にて写真撮影及び試料採取を行い、Niederauer score 評価の肉眼的観察及び組織学的観察による評価、並びに抗I型コラーゲン抗体及び抗 II 型コラーゲン抗体等を用いた染色面積が評価された。また、残りの[redacted]例のうち、[redacted]例は同様に欠損部を作成し、本品群とコントロール群における埋植後[redacted]週時の試料採取を行い、[redacted]となるまで圧縮し、骨強度測定を行った。残りの[redacted]例は欠損部を作成せず、同様に骨強度測定を行った。

[redacted]、埋植後[redacted]週で評価が行われた。埋植後[redacted]週での欠損面積[redacted]mm×[redacted]mm の結果について、コントロール群（III 群）と比較して、本品群（IV 群）の肉眼的観察及び組織学的観察の総スコアは統計学的に有意に高いことが示された（表 4）。本試験結果から本品群において、軟骨修復が促進されていることが確認された。また、免疫組織染色について、抗 I 型コラーゲン抗体及び抗 II 型コラーゲン抗体を用いた染色では、全ての観察期間において各群で差が認められなかった。骨強度測定試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 4　肉眼的観察及び組織学的観察（Niederauer score）の結果

観察項目	コントロール群（欠損面積：直径[redacted]mm×[redacted]mm）（I 群）	本品群（欠損面積：直径[redacted]mm×[redacted]mm）（II 群）	コントロール群（欠損面積：直径[redacted]mm×[redacted]mm）（III 群）	本品群（欠損面積：直径[redacted]mm×[redacted]mm）（IV 群）
肉眼的観察スコア*	[redacted]			
組織学的観察スコア**				

*肉眼的観察スコアの各定義

項目	状態	スコア
[redacted]		

**組織学的観察スコアの各定義

項目	状態	スコア
[redacted]		

表 5　骨強度測定の結果

群	コントロール群（欠損面積：直径■mm×■mm）（V 群）	本品群（欠損面積：直径■mm×■mm）（VI 群）	コントロール群（欠損面積：直径■mm×■mm）（VII 群）	本品群（欠損面積：直径■mm×■mm）（VIII 群）	欠損部無群（IX 群）
圧縮剛性値（N/mm）	[redacted]				

2）本品の凍結乾燥体と着色液材による軟骨組織再生への影響比較試験

[redacted]軟骨欠損モデルを用いて軟骨組織再生過程が評価され、凍結乾燥体群と着色液材群において[redacted]に有意な差を認めなかったため、軟骨組織再生性能は同等であることが確認された。

試験方法については、[redacted]に[redacted]mm、[redacted]mm、[redacted]mm の欠損を作製した。[redacted]例のうち、[redacted]例の欠損部位に凍結乾燥体から調製した 2%アルギン酸ナトリウム溶液を注入し、[redacted]例の欠損部位に着色液材を注入した。注入後に塩化カルシウム溶液でゲル化させた。埋植後[redacted]週にて採取した試料を用いて、Niederauer score による組織学的観察を実施した。

試験の結果、凍結乾燥体群及び着色液材群において、[redacted]の平均値と標準偏差は、凍結乾燥体群[redacted]、着色液材群[redacted]となり、t 検定での p 値は[redacted]で統計学的に有意な差を認められなかった（表 6）。

表 6　組織学的観察スコア（Niederauer score）の結果

観察項目	凍結乾燥体群	着色液材群
組織学的観察スコア	[redacted]	

*組織学的観察スコアの各定義は、アルギン酸ナトリウムの作用機序を裏付ける試験と同一。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、[redacted]膝関節軟骨欠損モデルを用いた動物試験の結果において、抗 I 型コラーゲン抗体及び抗 II 型コラーゲン抗体を用いた染色では、全ての観察期間において各群で差が見られなかった理由の説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本試験実施時点では正常な軟骨組織の II 型コラーゲンにおいても十分に染色がされていない部分があるため、染色が上手くされていないと判断し、外部機関にて再染色を行った。再染色の結果、正常な軟骨組織にて I 型コラーゲン及び II 型コラーゲンの染色が確認され、欠損部位の試験検体においてコントロール群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）に対して、本品群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）での染色面積割合が有意に高かった（表 7）。

表 7　免疫組織染色（再染色）の結果

試験検体群	抗 II 型コラーゲン抗体陽性面積割合
コントロール群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）（I 群）	[redacted]%
本品群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）（II 群）	[redacted]%
コントロール群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）（III 群）	[redacted]%
本品群（欠損面積[redacted]mm ×[redacted]mm）（IV 群）	[redacted]%（[redacted]vs III 群）

総合機構は、[redacted]膝関節軟骨欠損モデルを用いた動物試験における肉眼的観察及び組織学的等の観察から、本品の使用により軟骨再生を促進すると判断した理由の説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

[redacted]軟骨欠損モデルの妥当性について、ヒト関節の幅は[redacted]関節の幅の約[redacted]倍であることから、[redacted]の[redacted]mm はヒトの[redacted]cm 及び[redacted]cm、すなわち面積[redacted]cm^2 に相当すると考え、臨床試験における欠損面積と同じ設定にした。

欠損の深さについて、離断性骨軟骨炎は軟骨下骨にまで損傷が及ぶため、大腿骨滑車部位に軟骨下骨に達する欠損として深さ[redacted]mm の欠損を作成した。

[redacted]において、本試験と同条件でアルギン酸ナトリウム使用群とコントロール群にて比較評価した結果、アルギン酸ナトリウム使用群における Niederauer score 評価の肉眼的観察の総スコアは[redacted]、組織学的観察の総スコアは[redacted]であり、統計学的に有意な差をコントロール群に対して示していることからアルギン酸ナトリウムが軟骨再生を促進していると結論付けていた。本試験においても本品群（IV 群）の肉眼的観察の総スコア[redacted]、組織学的観察の総スコア[redacted]と同様の結果を示しており、コントロール群（III 群）に対して両者のスコアが有意に高値を示したことから本品により硝子様軟骨の再生を促進していると判断した。

なお、先行文献においても、II 型コラーゲンの免疫組織学的評価はあくまで染色有無の定性評価であることから、本品の評価においても II 型コラーゲンの染色面積はあくまで定性的な評価として実施しており、Niederauer score 評価において軟骨修復を評価している。また、II 型コラーゲンは硝子様軟骨で発現することが報告されていることから、マテリアル埋植による骨軟骨組織修復の評価においても II 型コラーゲンの発現について免疫組織学的に評価されているが、あくまで染色有無を定性的に評価した報告がほとんどであり、今回のような II 型コラーゲンの染色面積を定量的に評価した報告は渉猟しうる限り 1 報のみであった。ただし、この染色面積を評価した報告においても染色面積の大小のみでの評価であり、差の意義についての言及はない。そのため、本試験における II 型コラーゲンの染色面積での本品とコントロールの差の意義について文献から考察することは難しく、あくまで定性的な評価として実施している。

総合機構は、本品の凍結乾燥体と着色液材による軟骨組織再生への影響比較試験の試験結果について、凍結乾燥体と着色液材の結果に統計学的な有意差が認められなかったことに加えて、臨床上の性能における影響に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

文献 4 報 [7-10]では、本試験と同様に Niederauer score を用いてコントロール群と凍結乾燥体を埋植した群との比較を行っており、この差は 5.0、5.4、8.4 及び 8.4 であった。検証的治験において有効性が確認されている凍結乾燥体とコントロールのスコアの差のうち、最も差分が小さいものである 5.0 を Niederauer score における保守的に臨床上の性能における差とすると、本試験の凍結乾燥体と着色液材の結果はそれぞれ[redacted]であり、その平均値の差は[redacted]である。加えて、両者の平均値の差の[redacted]の絶対値は 5.0 よりも小さいことから、着色液材と凍結乾燥体の同等性を支持する結果であったと判断した。

総合機構は、性能評価について、以下のように考える。

[redacted]膝関節軟骨欠損モデルを用いた動物試験について、本試験と同条件にて実施された文献にてアルギン酸ナトリウム群が統計学的に有意な差をコントロール群に対して示している結果からアルギン酸ナトリウムが硝子様軟骨修復を誘発したと結論付けており、本試験でも同様に本品群がコントロール群に対して統計学的に有意な差を示していた。また、II 型コラーゲンの染色面積割合においても本品群（IV 群）がコントロール群（III 群）より統計学的に有意に高い結果となっており、線維軟骨組織の主成分は I 型コラーゲン、硝子様軟骨組織の主成分は II 型コラーゲンであることも踏まえると、組織学的には硝子様軟骨での修復が確認されたと考える。以上の結果より、既存のマイクロフラクチャー法に本品を併用することにより、マイクロフラクチャー法単独では困難であった硝子様軟骨による軟骨欠損の修復の可能性が動物試験において確認されたと判断した。

また、凍結乾燥体と着色液材による軟骨組織再生への影響比較試験について、凍結乾燥体と着色液材での結果の差を踏まえると、凍結乾燥体と着色液材の性能に大きな差はないことが確認されていると判断した。

以上も踏まえ、性能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。

（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＞

本品の体内動態に関する試験として、[^{125}I] Tyramine 標識検体を用いた[redacted]におけるアルギン酸ナトリウムの体内動態試験（血液中放射能濃度推移）、[^{125}I] Tyramine 標識検体を用いた[redacted]におけるアルギン酸ナトリウムの体内動態試験（組織分布及び排泄試験）、[^{125}I] Tyramine 標識検体を用いた[redacted]におけるアルギン酸ナトリウムの体内動態試験（代謝、及び排泄機序の検証）及び ^{125}I 標識アルギン酸ナトリウム製剤を用いた in vitro による分解機序の検証試験の成績が提出された。

血液中放射能推移に関する試験の成績から、[redacted]膝軟骨の欠損部位に埋植されたアルギン酸ナトリウムは、埋植後速やかに循環血液中に移行した。埋植後[redacted]時間（t_{max}）に C_{max} =[redacted] ng eq./mL を示した後、[redacted]日で低下した。術後[redacted]日時点で埋植部位から全身循環血へ移行したアルギン酸ナトリウムの割合は約[redacted]%であった。

組織分布及び排泄試験の成績から、[redacted]膝軟骨に埋植されたアルギン酸ナトリウムは、中枢を除く全身の組織に広く分布すること、骨髄及び腎臓における濃度が他の組織より高い傾向が認められた。各組織へ移行したアルギン酸ナトリウムは緩やかに消失し、主な排泄経路は尿中排泄であり、埋植後[redacted]日までに埋植量の約[redacted]%が体外へ排泄された。

代謝及び排泄機序の検証試験の成績から、アルギン酸ナトリウムを埋植した膝軟骨欠損部位から全身循環への移行時では、埋植時の分子量分布をほぼ保っていた。全身に広く分布した後、埋植後 14 日以降は各組織中で低分子化された状態で存在していた。埋植後の尿中には[redacted]に加え、埋植後初期には埋植したアルギン酸ナトリウムの低分子画分として、それ以降ではさらに低分子化され、排泄されることが確認された。

in vitro による分解機序の検証試験の成績から、[redacted]mol/L の過酸化水素存在下及び pH[redacted]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＞

総合機構は、体内動態評価について、以下のように考える。

本品について軟骨欠損部に使用される点で新規性があるが、アルギン酸ナトリウムは医薬品や医療機器等に使用されており豊富な使用実績がある。組織分布及び排泄試験の成績並びに代謝及び排泄機序の検証試験の成績から、アルギン酸ナトリウムは全身に広く分布し、埋植後 14 日以降は各組織中で低分子化された後に排泄されることで、緩やかに消失していることが示されており、体内動態に関する特段の懸念点はないと判断した。

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。

後述するヘ項の＜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。

後述するヘ項の＜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、前述したハ項（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＞

総合機構は、2%アルギン酸ナトリウム溶液の無菌性保証水準（SAL）について 10^{-6} ではなく、10^{-3} と設定した理由及び当該基準にて本品の無菌性を十分に担保できると考えた理由について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

2%アルギン酸ナトリウム溶液の滅菌方法としてろ過滅菌法を選択しており、ろ過滅菌法では最終滅菌法のように製品上に生育可能な微生物 1 個の存在確率が理論上 10^{-6} 以下となる滅菌条件は設定できず、無菌性保証水準（SAL）の設定は適切ではないと判断した。その上で無菌性保証水準(SAL)については 10^{-3} ではなく、ISO13408-1、ISO13408-2 及び ISO13408-6 に基づく無菌製造により無菌性を保証することとした。加えて、本品の製造ラインでは医薬品注射剤の無菌製造が行われていることから、本品は無菌の注射剤と同等の無菌性を有しており、本品の無菌性は十分に担保できると判断した。

総合機構は、ろ過滅菌の特性を踏まえて、ISO13408-1、ISO13408-2 及び ISO13408-6 に基づいて無菌性を保証する申請者の説明は妥当であると判断した。以上も踏まえ、製造方法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。

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。

(1) パイロット試験（jRCT 番号：jRCT1080223051、実施期間：2015 年 12 月から 2020 年 2 月）

パイロット試験は、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）における本品の性能及び安全性を探索的に検討するために実施された単群試験であり、本邦の医療機関 3 施設で実施された。本試験は本品の性能及び安全性を探索的に検討する試験であるため仮説は設定されなかった。表 8 に試験の概要を示す。

表 8　パイロット試験の概要

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骨軟骨炎）における、本品の性能及び安全性を探索的に検討する。
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	17 例
治療方法	肘又は膝関節を切開し、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 で溶解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）を軟骨欠損部位に埋植する。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。
代表施設名及び施設数	[redacted] [redacted] など計 3 施設
主要評価項目	＜膝＞ 1）KOOS：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 ＜肘＞ 1）Timmerman/Andrews Elbow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 ＜膝及び肘＞ 1）関節鏡評価：術後72週時におけるICRS分類を用いた評価 2）MRI評価：術後72週時におけるMOCARTスコアを用いた欠損部位状態の評価及びT1ρマッピングを用いた硝子軟骨の割合による軟骨の質評価
副次評価項目	＜膝＞ 1）KOOS：2次登録時の数値と比較した、術後12、24、48、96、114週時における変化量 2）IKDCスコア、KSS：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 ＜肘＞ 1）Timmerman/Andrews Elbowスコア：2次登録時の数値と比較した、術後12、24、48、96、144週時における変化量 2）MEPS、JOAスコア：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 ＜膝及び肘＞ 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 2）MRI評価：術後4、12、24、36、48、60、96、144週時におけるMOCARTスコアを用いた欠損部位状態の評価及びT1ρマッピングを用いた硝子軟骨の割合による軟骨の質評価 3）CT評価：術後12、24、48、72、96、144週時における軟骨下骨の状態評価 4）組織診断：術後72週時におけるICRS IIスコアを用いた評価
安全性評価	有害事象、不具合

1）患者背景

①被験者の内訳

パイロット試験の登録患者の内訳を図 2 に示す。治験機器使用例 17 例（FAS）のうち、プロトコール逸脱症例 7 例を除外し、10 例を治験実施計画書に適合した患者集団（PPS）とした。有効性及び安全性評価にあたっては FAS を解析対象とした。除外された逸脱理由の内訳は、「関節鏡検査の欠測」（5 例 5 件）、「72 週時全ての検査項目の欠測」（1 例 1 件）で

あり、また併用禁止療法の実施において「強オピオイド系鎮痛薬の使用」（1 例 1 件）、「非ステロイド性消炎鎮痛剤（注射剤）の使用」（4 例 4 件）であった。なお、組織診断は、修復した軟骨の質を評価するために重要な診断であるが、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、治験参加の同意取得とは別に同意を取得できた症例が対象とされた。

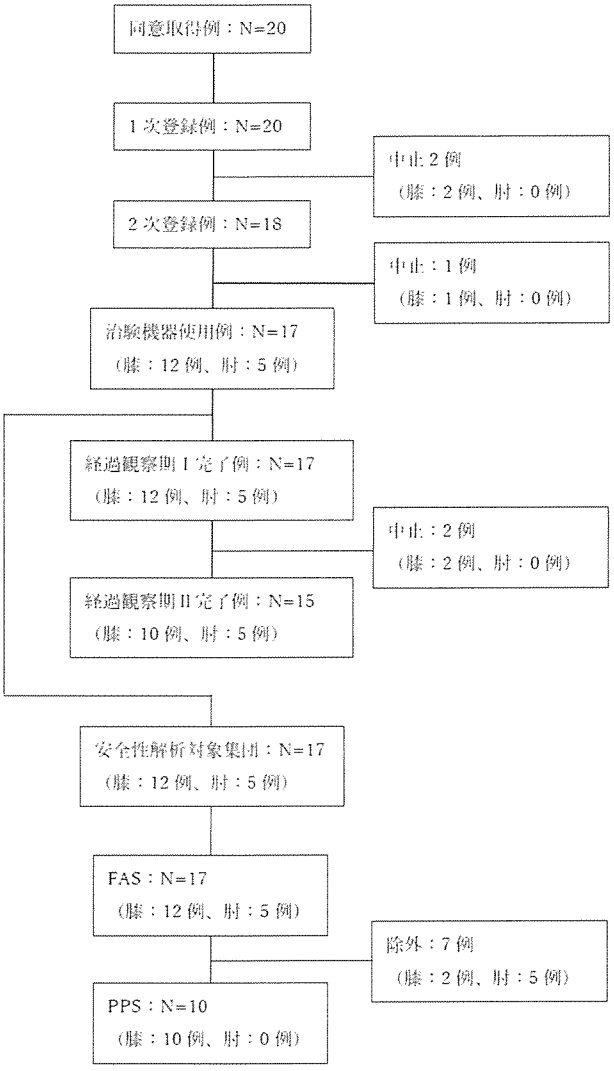


図 2　被験者の内訳

②患者背景及び損傷部位の特性

パイロット試験の FAS（17 例）の患者背景は表 9 のとおりである。患者の平均年齢は 29.1 ± 11.6 歳であり、多くは男性（76.5%）であった。

損傷部位の特性を表 10 に示す。軟骨欠損部位の面積は平均で 1.70 ± 0.65 cm^2 であり、外傷性軟骨欠損症が 10 例（膝及び肘の内訳は、それぞれ 10 例及び 0 例）、離断性骨軟骨炎が 7 例（膝及び肘の内訳は、それぞれ 2 例及び 5 例）であった。

表 9　患者背景（FAS）

特性/解析項目	FAS（N＝17）
年齢（歳）	
平均（SD）	29.1（11.6）
中央値	30.0
最小－最大	13－48
性別（%）	
男性	13（76.5%）
女性	4（23.5%）
身長（cm）	
平均（SD）	170.36（7.73）
中央値	173.50
最小－最大	152.1－177.8
体重（kg）	
平均（SD）	72.86（11.41）
中央値	71.20
最小－最大	54.7－100.0

表 10　損傷部位の特性（FAS）

特性	FAS（N＝17）
軟骨欠損の部位（例数）	
右膝	7（41.2%）
左膝	5（29.4%）
右肘	5（29.4%）
左肘	0（0%）
軟骨欠損の症状発現からの期間（月）	
平均（SD）	13.08（14.40）
中央値	9.07
最小 － 最大	0.0－56.2
軟骨欠損部位の面積（cm^2）	
平均（SD）	1.70（0.65）
中央値	1.60
最小 － 最大	1.0－2.9
診断名	
外傷性軟骨欠損症	10（58.8）
離断性骨軟骨炎	7（41.2）
合併症の有無（例数）	
なし	8（47.1%）
あり	9（52.9%）
前十字靭帯再建術実施歴（例数）	
なし	17（100%）
あり	0（0%）
前十字靭帯再建術の同時治療の有無（例数）	
なし	15（88.2%）
あり	2（11.8%）

2）膝における有効性評価

①主要評価項目

主要有効性評価項目である「KOOS[i]の術後 72 週における術前からの変化量」における平均値［両側 95%信頼区間］は、44.6［30.8～58.4］であった（表 11）。

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
12 週	12	17.8［2.9～32.7］
24 週	12	28.5［12.6～44.4］
48 週	12	36.6［20.4～52.8］
72 週	11	44.6［30.8～58.4］
96 週	12	47.5［34.2～60.8］
144 週	10	48.9［33.9～63.9］

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）。

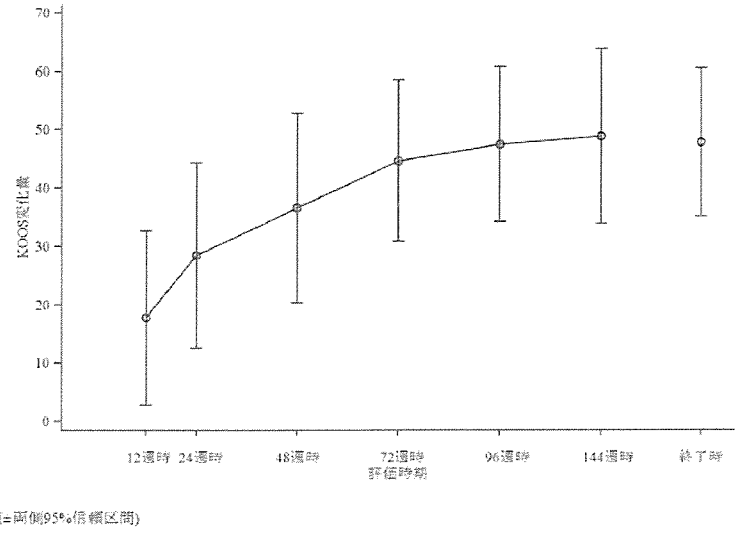


図 3　KOOS 変化量の推移

- IKDC スコア[i,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
12 週	12	17.34［5.85～28.83］
24 週	12	28.08［14.94～41.21］
48 週	12	37.65［26.55～48.75］
72 週	11	42.45［31.01～53.88］
96 週	12	48.86［39.12～58.59］
144 週	10	53.24［41.93～64.55］

- KSS[iii]

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。

また、患者自己評価による手術に対する期待に関する KSS は術後 72 週時点のみデータを

---

[i] IKDC (International Knee Documentation Committee)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] IKDC スコア（医師評価）：膝の痛みや腫れの症状、運動機能等を医師が評価するスコア（A 正常～D 極めて異常）。

[iii] KSS (Knee Society Score)：膝の客観的状態、満足度、期待度、活動性を評価するスコア（0～255）。

取得し、術前からの変化量（平均値［両側 95%信頼区間］）は-4.7［-7.3～-2.1］であった。

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	患者自己評価による満足度に関する KSS の変化量	患者自己評価による術後の活動性に関する KSS の変化量	患者自己評価による手術に対する期待に関する KSS の変化量
12 週	12	0.8［-2.3～3.8］	6.8［3.2～10.5］	6.8［-2.8～16.4］	17.9［8.3～27.5］	N/A
24 週	12	2.3［-1.2～5.7］	8.4［4.3～12.6］	9.0［1.2～16.8］	29.5［18.4～40.6］	N/A
48 週	12	2.8［-0.8～6.3］	10.2［6.3～14.0］	12.7［5.1～20.3］	37.0［24.5～49.5］	N/A
72 週	11	3.2［-1.0～7.4］	10.7［6.6～14.9］	17.5［10.3～24.6］	42.3［28.9～55.7］	-4.7［-7.3～-2.1］
96 週	12	2.9［-0.9～6.7］	12.3［8.8～15.7］	18.0［11.5～24.5］	46.1［34.9～57.3］	N/A
144 週	10	3.5［-1.1～8.1］	12.4［8.2～16.6］	20.0［13.4～26.6］	48.8［37.1～60.5］	N/A

3）肘における有効性評価

①主要評価項目

主要有効性評価項目である「Timmerman/Andrews Elbow スコア[i]の術後 72 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、96.0［79.3～112.7］であった（表 14）。

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
12 週	5	84.0［64.7～103.3］
24 週	5	96.0［79.3～112.7］
48 週	5	96.0［79.3～112.7］
72 週	5	96.0［79.3～112.7］
96 週	5	94.0［74.7～113.3］
144 週	5	92.0［71.1～112.9］

②副次評価項目

- Timmerman/Andrews Elbow スコア

Timmerman/Andrews Elbow 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の平均値［両側 95%信頼区間］は、表 14 のとおりであった。術後 24 週時から 72 週時までの間で 5 例中 4 例、72 週時以降は 5 例中 3 例で満点のスコアを示した（図 4）。

[i] 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）。

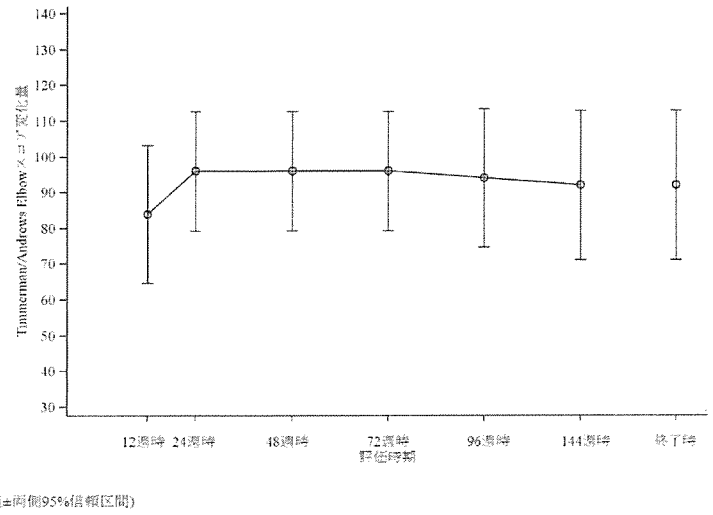


図 4　Timmerman/Andrews Elbow スコア変化量の推移

- Mayo Elbow Performance Score（MEPS）[i]

MEPS 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 15 のとおりであった。術前は 64.0［55.9～72.1］であったが、術後 12 週時以降、すべての被験者で満点のスコアを示した。

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
12 週	5	36.0［27.9～44.1］
24 週	5	36.0［27.9～44.1］
48 週	5	36.0［27.9～44.1］
72 週	5	36.0［27.9～44.1］
96 週	5	36.0［27.9～44.1］
144 週	5	36.0［27.9～44.1］

- 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
12 週	5	46.0［38.7～53.3］
24 週	5	50.8［43.3～58.3］
48 週	5	52.8［45.9～59.7］
72 週	5	53.6［46.3～60.9］
96 週	5	52.8［45.9～59.7］
144 週	5	52.8［45.9～59.7］

[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

膝及び肘の関節鏡による ICRS 分類[i]の集計を表 17 に示す。関節鏡による ICRS 分類は、術前が Stage 3：10 例及び Stage 4：6 例であり、術後 72 週時で、Stage 1：6 例、Stage 2：4 例及び Stage 3：1 例であった。

表 17　関節鏡による ICRS の分類

評価時期	関節鏡による ICRS 分類	膝（12 例） 例数（%）	肘（5 例） 例数（%）	膝及び膝（17 例） 例数（%）
手術日	Stage 0	0（0）	0（0）	0（0）
	Stage 1	0（0）	0（0）	0（0）
	Stage 2	0（0）	0（0）	0（0）
	Stage 3	8（66.7）	2（40.0）	10（58.8）
	Stage 4	4（33.3）	2（40.0）	6（35.3）
72 週時	Stage 0	0（0）	0（0）	0（0）
	Stage 1	6（50.0）	0（0）	6（35.3）
	Stage 2	3（25.0）	1（20.0）	4（23.5）
	Stage 3	1（8.3）	0（0）	1（5.9）
	Stage 4	0（0）	0（0）	0（0）

• MRI 評価（術後 72 週時）

72 週時点における MRI による MOCART スコア[ii]の変化量（平均値［両側 95%信頼区間］）は、膝及び肘（16 例）で 37.8［28.1～47.5］、膝（11 例）で 34.1［21.3～46.9］、肘（5 例）で 46.0［28.2～63.8］であった。72 週時点における MRI による硝子軟骨の比（平均値［両側 95%信頼区間］）は、膝及び肘（11 例）で 1.056［0.812～1.301］、膝（8 例）で 1.156［0.839～1.474］、肘（3 例）で 0.790［0.513～1.067］であった。

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
12 週	9.4［0.2～18.6］（17 例）	4.6［-1.7～10.9］（12 例）	21.0［-13.4～55.4］（5 例）
24 週	31.2［19.1～43.2］（17 例）	24.6［9.7～39.5］（12 例）	47.0［27.6～66.4］（5 例）
36 週	33.8［23.8～43.8］（17 例）	28.8［16.5～41.0］（12 例）	46.0［27.2～64.8］（5 例）
48 週	37.1［27.3～46.8］（17 例）	32.5［20.3～44.7］（12 例）	48.0［30.1～65.9］（5 例）
60 週	33.8［22.3～45.3］（17 例）	29.2［14.2～44.1］（12 例）	45.0［25.4～64.6］（5 例）
96 週	42.9［32.7～53.2］（17 例）	41.7［28.2～55.2］（12 例）	46.0［23.0～69.0］（5 例）
144 週	44.7［33.8～55.6］（16 例）	42.7［27.8～57.6］（11 例）	49.0［27.3～70.7］（5 例）

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
4 週	2.696［-0.588～5.981］（11 例）	3.263［-1.525～8.050］（8 例）	1.187［0.814～1.560］（3 例）
12 週	1.269［1.096～1.441］（15 例）	1.310［1.057～1.563］（10 例）	1.186［0.918～1.454］（5 例）
24 週	1.058［0.913～1.202］（14 例）	1.084［0.875～1.294］（9 例）	1.010［0.732～1.288］（5 例）
36 週	1.093［0.939～1.248］（12 例）	1.190［1.000～1.380］（8 例）	0.900［0.666～1.134］（4 例）
48 週	1.067［0.891～1.244］（11 例）	1.041［0.837～1.246］（7 例）	1.113［0.544～1.681］（4 例）
60 週	1.022［0.894～1.150］（13 例）	1.088［0.941～1.234］（8 例）	0.918［0.618～1.218］（5 例）
96 週	0.982［0.873～1.092］（13 例）	0.990［0.846～1.134］（9 例）	0.965［0.657～1.273］（4 例）
144 週	1.046［0.899～1.193］（15 例）	1.056［0.913～1.199］（10 例）	1.026［0.534～1.518］（5 例）

- 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

膝及び肘における組織診断による ICRS II スコア[i]の overall assessment の平均値［両側 95%信頼区間］は、術後 72 週時で 66.4%［55.8～76.9］であった。

膝における組織診断による ICRS II スコアの overall assessment の平均値［両側 95%信頼区間］は、10 例の結果として、術後 72 週時で 70.0%［62.5～77.5］であった。

肘における組織診断による ICRS II スコアの overall assessment の平均値［両側 95%信頼区間］は、1 例のみの結果として、術後 72 週時で 30.0%であった。

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%）。

• VAS[i]

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
12 週	-22.61［-36.32～-8.90］（17 例）	-21.33［-39.38～-3.27］（12 例）	-25.70［-56.31～4.91］（5 例）
24 週	-30.29［-46.33～-14.25］（17 例）	-31.54［-53.44～-9.64］（12 例）	-27.30［-57.96～3.36］（5 例）
48 週	-33.72［-47.83～-19.61］（17 例）	-35.73［-54.51～-16.96］（12 例）	-28.90［-58.54～0.74］（5 例）
72 週	-35.53［-50.65～-20.40］（16 例）	-38.72［-59.28～-18.15］（11 例）	-28.50［-58.67～1.67］（5 例）
96 週	-35.20［-51.24～-19.16］（17 例）	-38.08［-59.78～-16.37］（12 例）	-28.30［-58.74～2.14］（5 例）
144 週	-35.50［-52.74～-18.26］（15 例）	-39.40［-63.90～-14.90］（10 例）	-27.70［-59.03～3.63］（5 例）

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。

（2）検証的治験（jRCT 番号：jRCT1080224716、実施期間：2019 年 9 月から 2024 年 4 月）

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。

本試験は、パイロット試験の結果を踏まえて、本治療法の治療効果がモザイクプラスティと同程度であると想定した。膝については、本治験の主要エンドポイントである術後 72 週時の IKDC（患者自己評価）スコア変化量を 34、パイロット試験の結果及び Cartipath®[11]の臨床試験文献を参照し、標準偏差を 17 と仮定した。この仮定の下、主要エンドポイントの平均値の両側 95%信頼区間の下限が閾値 17 を上回る確率を 80%以上確保するために必要な被験者数として、10 例と算出した。肘については、本治験の主要エンドポイントである術後 72 週時の Timmerman/Andrews Elbow スコアを 180、パイロット試験の結果及びモザイクプ

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

ラスティの文献を参照し[12,13]、標準偏差を 17 と仮定した。この仮定の下、主要エンドポイントの平均値の両側 95%信頼区間の下限が閾値 160 を上回る確率を 80%以上確保するために必要な被験者数として、8 例と算出した。安全性の観点から、発現率 10%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 件検出できる被験者数は 29 例であったことから、膝と肘の合計で 29 例確保できる被験者数として、膝を 21 例、肘を 8 例と設定した。また、同側の膝関節における合併症の同時治療なしの被験者を少なくとも 10 例と設定した。

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）を軟骨欠損部位に埋植する。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	[redacted] [redacted] など計 10 施設
主要評価項目	＜膝＞ 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 ＜肘＞ 1）Timmerman/Andrews Elbowスコア：術後72週時におけるスコア
副次評価項目	副次エンドポイント ＜膝＞ 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 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 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 4）関節鏡評価：72週時におけるICRS分類を用いた評価 ＜肘＞ 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 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 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 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 ＜膝及び肘＞ 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 2）MRI評価（3D-MOCART）：術後4、12、24、48、72、96、144週時における各指標 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 探索的エンドポイント（任意） ＜肘＞ 1）関節鏡評価：術後72週時におけるICRS分類を用いた評価 ＜膝及び肘＞ 1）組織診断：術後72週時におけるICRS IIスコア
安全性評価	有害事象、不具合

1）患者背景

①被験者の内訳

検証的治験の患者の内訳を図5に示す。治験機器使用例30例（FAS）のうち、プロトコール逸脱症例5例を除外し、25例を治験実施計画書に適合した患者集団（PPS）とした。有効性及び安全性評価にあたってはFASを解析対象とし、有効性評価時の補完方法はLOCF（Last Observation Carried Forward）とした。除外理由の内訳は、「外科的治療の実施又は併用禁止薬の投与」（4例）、「経過観察期I（72週時）の採用データなし」（1例）であった。除外理由の詳細は、外科的治療の実施又は併用禁止薬の投与においては「強オピオイド系鎮痛剤の使用」（2例6件）、「ステロイド関節内注射」（1例1件）及び「弱オピオイド系鎮痛剤の使用」（1例1件）であり、経過観察期I（72週時）の採用データなしにおいては「72週時全ての検査項目の欠測」（1例1件）であった。

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。

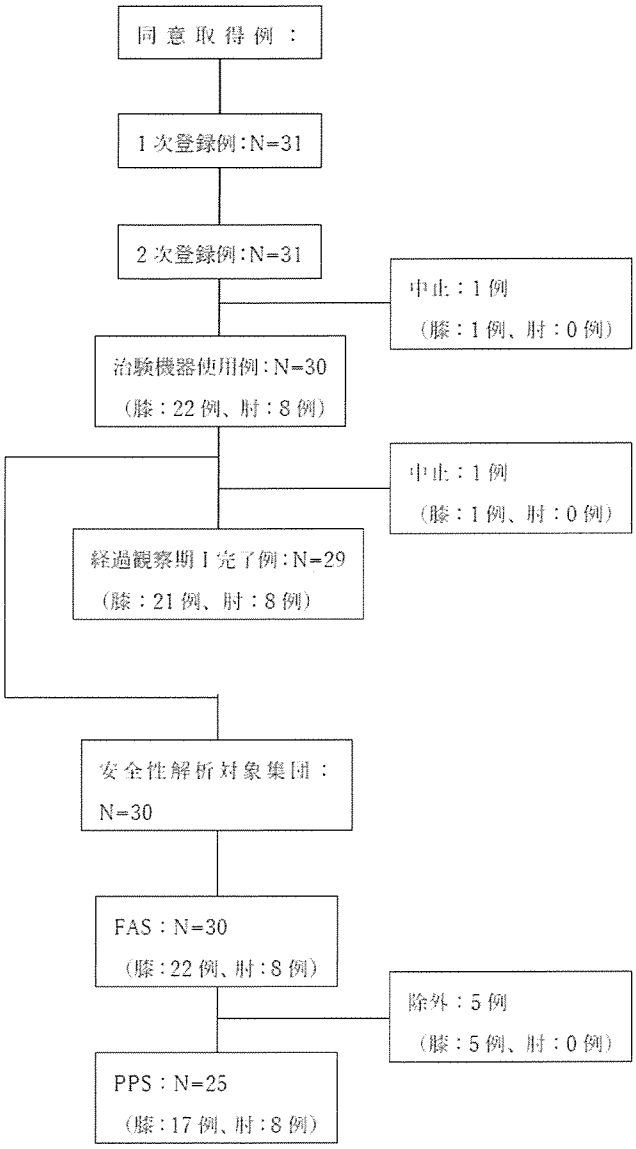


図5　被験者の内訳

②患者背景及び損傷部位の特性

検証的治験のFAS（30例）の患者背景は表22のとおりである。患者の平均年齢は32.9±16.3歳であり、多くは男性（66.7%）であった。

表 22　患者背景（FAS）

特性/解析項目	FAS（N＝30）
年齢（歳）	
平均（SD）	32.9（16.3）
中央値	39.5
最小 － 最大	13－59
性別（%）	
男性	20（66.7%）
女性	10（33.3%）
身長（cm）	
平均（SD）	167.66（8.27）
中央値	165.40
最小 － 最大	158.0－189.3
体重（kg）	
平均（SD）	65.99（13.79）
中央値	62.25
最小 － 最大	45.4－94.1

損傷部位の特性を表 23 に示す。軟骨欠損部位の面積は平均で 1.60 ± 0.57 cm^2 であり、外傷性軟骨欠損症が 19 例（膝及び肘の内訳は、それぞれ 19 例及び 0 例）、離断性骨軟骨炎が 11 例（膝及び肘の内訳は、それぞれ 3 例及び 8 例）であった。

表 23　損傷部位の特性（FAS）

特性	FAS（N＝30）
軟骨欠損の部位（例数）	
右膝	9（30.0%）
左膝	13（43.3%）
右肘	7（23.3%）
左肘	1（3.3%）
軟骨欠損の症状発現からの期間（月）	
平均（SD）	4.04（3.08）
中央値	3.03
最小 － 最大	0.0－12.1
軟骨欠損部位の面積（cm^2）	
平均（SD）	1.60（0.57）
中央値	1.50
最小 － 最大	1.0－3.0
診断名	
外傷性軟骨欠損症	19（63.3%）
離断性骨軟骨炎	11（36.7%）
合併症の有無（例数）	
なし	7（23.3%）
あり	23（76.7%）
前十字靭帯再建術実施歴（例数）	
なし	30（100%）
あり	0（0%）

2）膝における有効性評価

①主要評価項目

主要有効性評価項目である「IKDC（患者自己評価）スコアの術後 72 週時における術前からの変化量」における平均値［両側 95%信頼区間］は、37.56［28.49～46.62］であった（表 24）。信頼区間の下限値は、モザイクプラスティの成績に基づき事前に設定した値である 17 を上回ったため、本治療法はモザイクプラスティと同程度の有効性が確認された。

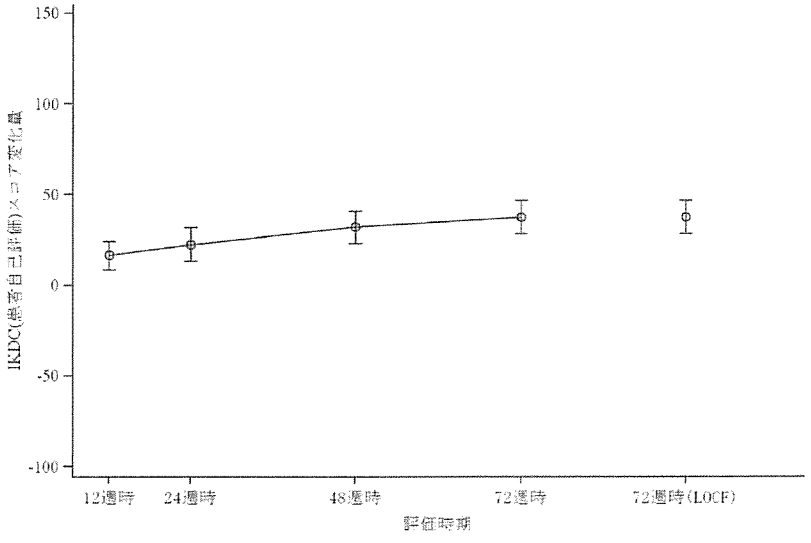
表 24　IKDC スコアの術前からの変化量（平均値［両側 95%信頼区間］）

時期	例数	IKDC スコアの変化量
12 週	20	16.44［8.60～24.28］
24 週	21	22.50［13.28～31.71］
48 週	21	32.25［23.30～41.20］
72 週 72 週（LOCF）	21	37.56［28.49～46.62］

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
12 週	20	14.9［5.2～24.5］
24 週	21	20.4［10.2～30.6］
48 週	21	26.3［15.9～36.8］
72 週 72 週（LOCF）	21	33.1［22.7～43.5］

• 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

主要評価項目である「術後 72 週時及び術後 72 週時（LOCF）の Timmerman/Andrews Elbow スコア」の平均値［両側 95%信頼区間］は、199.4［197.9～200.9］であった（表 26）。信頼区間の下限値は、モザイクプラスティの成績に基づき事前に設定した値である 160 を上回った。

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
12 週	8	184.4［171.3～197.5］
24 週	8	190.0［177.8～202.2］
48 週	8	195.6［190.0～201.3］
72 週 72 週（LOCF）	8	199.4［197.9～200.9］

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）。

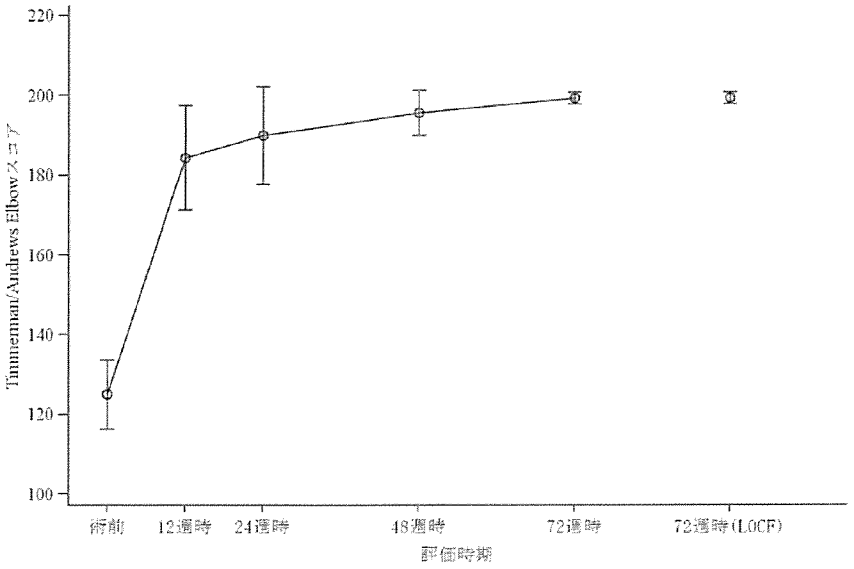


図 7　Timmerman/Andrews Elbow スコアの推移

- 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
12 週	8	29.1［13.7～44.5］
24 週	8	39.0［27.5～50.5］
48 週	8	52.8［49.6～55.9］
72 週 72 週（LOCF）	8	54.5［48.7～60.3］

- Mayo Elbow Performance Score（MEPS）

MEPS の術前からの変化量（平均値［両側 95%信頼区間］）は、表 28 のとおりであった。術後 24 週以降はすべての時点で 31.9［27.4～36.3］であった。

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
12 週	8	28.1［20.1～36.2］
24 週	8	31.9［27.4～36.3］
48 週	8	31.9［27.4～36.3］
72 週 72 週（LOCF）	8	31.9［27.4～36.3］

- 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
12 週	-25.6［-38.2～-13.1］(28 例)	-30.5［-46.8～-14.1］(20 例)	-13.5［-31.9～4.9］(8 例)
24 週	-23.3［-36.1～-10.6］(29 例)	-26.9［-43.4～-10.4］(21 例)	-14.0［-34.3～-6.3］(8 例)
48 週	-30.6［-42.7～-18.4］(29 例)	-36.1［-51.6～-20.6］(21 例)	-16.0［-33.6～1.6］(8 例)
72 週	-35.1［-47.1～-23.1］(29 例)	-42.2［-57.0～-27.5］(21 例)	-16.5［-34.2～1.2］(8 例)
72 週（LOCF）	-35.1［-47.1～-23.1］(29 例)	-42.2［-57.0～-27.5］(21 例)	-16.5［-34.2～1.2］(8 例)

• MRI 評価（3D-MOCART[i]）

MRI による 3D-MOCART（Defect fill）の帯グラフを図 8 に示す。

膝及び肘（30 例）の 3D-MOCART（Defect fill）において 100%であった被験者の割合は、術後 4、12、24、48 週時でそれぞれ 3.3%、6.7%、30.0%、33.0%であり、72 週時及び 72 週時（LOCF）では 43.3%であった。

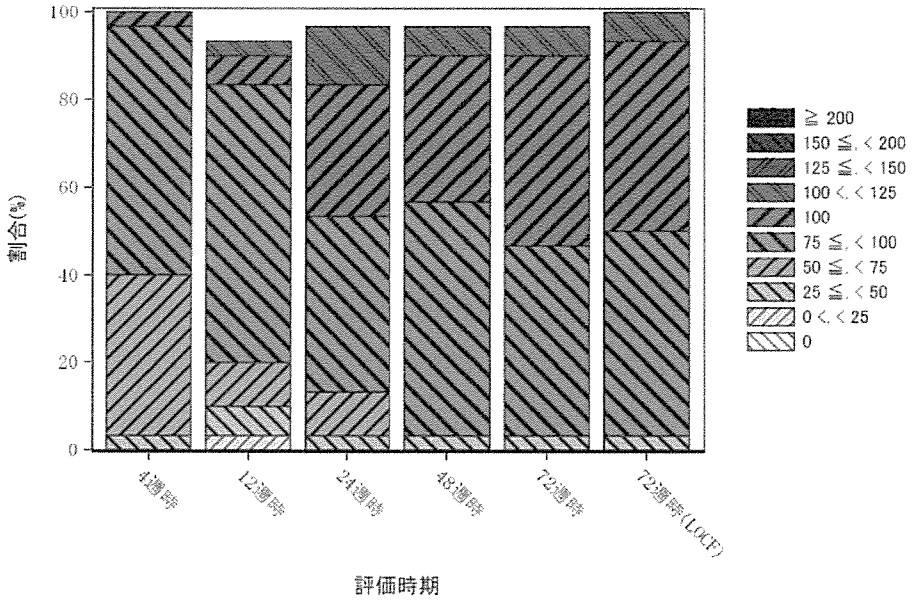


図 8　3D-MOCART（Defect fill）

[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
4 週	228.28［151.59～304.97］（30 例）	253.80［149.68～357.91］（22 例）	158.10［124.26～191.95］（8 例）
12 週	169.04［121.45～216.62］（28 例）	186.77［120.75～252.79］（20 例）	124.70［99.23～150.18］（8 例）
24 週	150.16［114.49～185.84］（29 例）	162.98［114.39～211.58］（21 例）	116.51［92.43～140.59］（8 例）
48 週	121.4［114.06～128.75］（29 例）	124.68［114.86～134.50］（21 例）	112.79［107.22～118.36］（8 例）
72 週	110.28［104.32～116.25］（29 例）	112.28［106.04～118.53］（21 例）	105.04［88.30～121.77］（8 例）
72 週（LOCF）	113.24［104.90～121.58］（30 例）	116.22［106.11～126.33］（22 例）	105.04［88.30～121.77］（8 例）

• 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。

膝及び肘（平均値［両側 95%信頼区間］、膝 12 例、肘 2 例）：74.8%［66.5%～83.0%］

膝（平均値［両側 95%信頼区間］、10 例）：72.2%［63.7%～80.7%］

肘（平均値［両側 95%信頼区間］、2 例）：90.5%［-4.8%～185.8%］

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) 凍結乾燥体を用いた試験成績の外挿性について
(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

(1) 凍結乾燥体を用いた試験成績の外挿性について

申請者は、以下のとおり説明した。

ロ項「(5) 性能」の 2) に記載した軟骨組織再生への影響比較試験の結果から、着色液材は凍結乾燥体と同等の軟骨再生能力を示すことが確認された。そのため、2 つの臨床試験の結果から示された凍結乾燥体における安全性及び性能は着色液材に外挿できるものと考えられた。

総合機構は、凍結乾燥体を用いた試験成績の外挿性について以下のように考える。

着色液材と凍結乾燥体は製造方法や現場での調整作業に一部差分がある。一方で、ゲル化させた着色液材を用いた[redacted]のベンチテストにおいて、ゲル化させた凍結乾燥体と同等以上の結果が得られたことから、ゲル化させた着色液材と凍結乾燥体は同等の物理的特性を有すると考える。加えて、ロ項「(5) 性能」の 2) に記載した軟骨組織再生への影響比較試験の結果から、凍結乾燥体と着色液材に臨床上の性能における差はないことが確認されていると考える。以上から、凍結乾燥体を用いた試験成績から、着色液材の有効性及び安全性を検討することは差し支えないと判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性

総合機構は、主要評価項目の達成基準値について、膝において IKDC（患者自己評価）スコアの術後 72 週時の変化量を 17 と設定した根拠、及び肘において術後 72 週時の Timmerman/Andrews Elbow スコアを 160 と設定した根拠の説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

膝について、公表文献 4 報[14~17]より、IKDC スコアの 12 か月時の変化量を加重平均した値である 34.05 がモザイクプラスティの治療効果として算出された。モザイクプラスティの術後 72 週時における IKDC スコアの変化量（エフェクトサイズ）を 34.05 と仮定すると、エフェクトサイズの約半分となる値として 17 と設定した。次に、エフェクトサイズに基づ

いて設定した値 17 の臨床的意義を検討した。Irrgang らの文献では、膝関節に疾患を有する患者 207 名より得られた平均 19 か月間の IKDC スコアを用いて臨床的意義のある変化量を算出した結果を 11.5～20.5 と報告している[18]。また、Greco らの文献では、デブリドマン、ドリリング、軟骨細胞移植等の手術が実施された 73 名の軟骨損傷患者より得られた平均 12 か月の IKDC スコアを用いて最小有意変化量を算出した結果を 16.7 と報告している[19]。これらの文献情報を踏まえると、IKDC スコアの臨床的意義のある変化量は 20.5 が最も保守的な設定となるが、Irrgang らの文献では軟骨の手術を実施した患者は 18 名と少なく、膝関節関連の疾患を広く解析して得られた変化量である。加えて、Greco らにより報告された IKDC スコアの最小有意変化量 16.7 は、軟骨損傷患者 73 名に限定して行われた検討であり、対象患者が本治療法の目指す症例に近いことを考慮し、IKDC スコアの臨床的意義のある変化量は、Greco らにより報告された最小有意変化量である 16.7 と設定することが妥当と考えた。以上の検討より、エフェクトサイズに基づいて設定した値 17 は、IKDC スコアの最小有意変化量 16.7 を上回る基準となることから妥当と考え、モザイクプラスティに期待される最小の治療効果の閾値として 17 を設定した。

肘について、公表文献 5 報 [12,13,20～22]におけるモザイクプラスティの Timmerman/Andrews Elbow の術後スコアの平均値は 180 以上であり、Good 又は Excellent の臨床効果が期待できる治療法である。そのため、Good に相当するスコアである 160 がモザイクプラスティに期待される最小の治療効果と考えられたため、閾値を 160 と設定した。

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。

本治験と文献に記載されている年齢及び損傷面積の平均値±標準偏差、又は最大値、最小値が治験の選択基準である年齢「13～65 歳」、損傷面積「1～4 cm^2 未満」に包含されている文献を抽出し、最も症状の改善が認められた文献を保守的に既存治療の治療効果として比較を行った（表 31、表 32）。

表 31　海外文献の検索式

【MEDLINE】		
No.	検索内容	検索式
1	mosaicplasty *（Knee OR Elbow)	S Mosaicplasty AND （Knee OR Elbow)
2	osteochondral autograft transplantation * （Knee OR Elbow)	S ((osteochondral （W) (autograft? OR autotransplant? OR auto-transplant?)) OR （Autologous (S) osteochondral (S) transplant?) OR OAT OR OATS) AND （Knee OR Elbow)
3	microfracture* （ Knee OR Elbow)	S （microfracture) AND （Knee OR Elbow)
4	術式＊部位　合計	S L1 OR L2 OR L3
5	IKDC * L4	S （International Knee Documentation Committee OR IKDC) AND L4
6	KOOS * L4	S （Knee Injury （1W) Osteoarthritis Outcome Score OR KOOS) AND L4
7	VAS * L4	S （Visual analog scale OR VAS) AND L4
8	MOCART * L4	S （magnetic resonance observation （1W) cartilage repair tissue OR MOCART) AND L4
9	T2 mapping * L4	S （T2 mapping OR T2 map OR T2 maps) AND L4
10	ICRS * L4	S （International Cartilage Repair Society OR ICRS) AND L4
11	Timmerman/Andrews Elbow スコア * L4	S （Timmerman （1W) Andrews) AND L4
12	JOA * L4	S （Japanese Orthopaedic Association OR JOA) AND L4
13	MEPS*L4	S （Mayo Elbow Performance Score OR MEPS) AND L4
14	合計 ※microfracture	S L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10 OR L11 OR L12 OR L13
15	臨床試験 or 比較研究/文献種類	S L14 AND （Clinical Trial/DT OR Comparative Study/DT)
16	治療結果、コホート研究/統制語	S L14 AND （ Treatment Outcome/CT OR Cohort Studies+NT/CT)
17	合計	S L15 OR L16

表 32　国内文献の検索式

【JDreamIII（JSTPLUS、JMEDPLUS）】		
No.	検索内容	検索式
1	mosaicplasty * （Knee OR Elbow）	（モザイクプラスティ OR モザイク形成 OR mosaicplasty）/ALE AND（膝 OR 肘）/AL AND（JAPAN/CY OR JAPANESE/LA）
2	osteochondral autograft transplantation * （Knee OR Elbow）	((自家|自己)（S）骨軟骨（S）移植 OR 骨軟骨移植）/AL AND （膝 OR 肘）/AL AND （JAPAN/CY OR JAPANESE/LA）
3	microfracture* （Knee OR Elbow）	（マイクロフラクチャ OR 骨髄刺激法 OR 骨穿孔術 OR ドリリング OR microfracture）/ALE AND（膝 OR 肘）/AL AND （JAPAN/CY OR JAPANESE/LA）
4	術式＊部位　合計	L1 OR L2 OR L3
5	IKDC * L4	((国際膝ドキュメンテーション委員会 OR 国際膝記録委員会）/AL OR （International Knee Documentation Committee）/ALE OR IKDC/ALE） AND L4
6	KOOS * L4	（変形性膝関節症転帰スコア/AL OR （Knee Injury （1W） Osteoarthritis Outcome Score）/ALE OR KOOS/ALE） AND L4
7	VAS * L4	((ビジュアルアナログスケール OR 視覚アナログスケール OR 視覚アナログ尺度）/AL OR （Visual analog scale）/ALE OR VAS/ALE） AND L4
8	MOCART * L4	（軟骨修復組織の磁気共鳴観察/AL OR （magnetic resonance observation （1W） cartilage repair tissue）/ALE OR MOCART/ALE） AND L4
9	T2 mapping * L4	((T2 マッピング OR T2 マップ）/AL OR （T2 mapping OR T2 map OR T2 maps）/ALE） AND L4
10	ICRS * L4	（国際軟骨修復学会/AL OR （International Cartilage Repair Society）/ALE OR ICRS/ALE） AND L4
11	Timmerman/Andrews Elbow スコア * L4	（Timmerman （1W） Andrews）/ALE AND L4
12	JOA * L4	（日本整形外科学会/AL OR JOA/ALE） AND L4
13	MEPS*L4	((Mayo Elbow Performance Score OR 肘性能スコア）/ALE OR MEPS/ALE） AND L4
14	合計 ※microfracture（狭）	L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10 OR L11 OR L12 OR L13
15	＊臨床試験 or 比較研究 or コホート研究	L14 AND （臨床試験 OR 比較試験 OR コホート研究）/AL

抽出された文献のうち、最も症状の改善が認められた文献と本品との比較結果は表 33 のとおりである。

膝について、マイクロフラクチャーで最も改善が認められた、すなわち IKDC スコアの変化量が最も大きかった文献[23]での IKDC スコアの変化量は 72 週時点で 28.0 であり、本品の 95%信頼区間の下限である 28.5 を下回っていた。そのため、主要評価項目である IKDC スコアの変化量において、本品はマイクロフラクチャーの臨床成績に対しては同等以上の治療による改善が認められると考えられる。

肘について、マイクロフラクチャーの文献[24]の結果は 72 週のデータがなく 168 週時点で

の Timmerman/Andrews Elbow スコアは 193 であった。本品は 72 週時点で 199.4 であり、95%信頼区間の下限は 197.9 であったことから、マイクロフラクチャーの臨床成績と比較して、本品の改善度が同等以上であると考えられる。

表 33　主要評価項目に関する既存治療との比較結果

指標		面積 (cm^2)	年齢 (歳)	BMI (kg/m^2)	術前	12 週	24 週	48 週	72 週	96 週	144 週
IKDC	本品使用時の変化量	1.73 ± 0.61	39.9 ± 13.2	24.3 ± 4.24	—	16.44	22.50	32.25	37.56	34.3	42.2
	95%信頼区間：下限-上限				—	8.6-24.28	13.28-31.71	23.30-41.20	28.49-46.62	22.48-42.03	32.85-50.57
	マイクロフラクチャーでの変化量	3.5 ± 0.1	33.0 ± 10.1	26.3 ± 3.3	—	—	22.9	23.2	28.0	25.9	—
TAE	本品	1.24 ± 0.18	13.8 ± 1.2	20.9 ± 2.59	125.0	184.4	190.0	195.6	199.4	199.4	200
	95%信頼区間：下限-上限				—	171.3-197.5	177.8-202.2	190.0-201.3	197.9-200.9	197.9-200.85	—
	マイクロフラクチャー	0.98	13.9	—	116	—	—	—	—	—	193 (168 週)

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、総合的に判断したスコアである。このため、ICRS II の各評価項目、総スコアを用いて軟骨形成を評価した。特にサブスコア 2. 基質染色、3. 細胞形態学、加えて 1. 組織形態の数値が高いことにより硝子様軟骨の形成を評価できる。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、具体的には組織像から II 型コラーゲンやプロテオグリカンが含まれていることが確認できる軟骨組織である。なお、線維軟骨には、サフラニン O・コラーゲンタイプ II やプロテオグリカン、II 型コラーゲンは含まれていない。参考文献[25]において、ICRS II は軟骨再生を様々な側面から行うことができ、ヒトでの臨床試験にも使用されていることが報告されている。また、「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」（平成 28 年 6 月 30 日付け薬生機審発 0630 第 1 号）の別紙 1「ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」においても、関節軟骨の再生評価を行う評価法として、ヒトでの結果として既に報告のある ICRS II を使用することを考慮すべきとある。本通知での対象は「ヒト（自己又は同種）軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品のうち特に関節軟骨損傷の治療を目的として適用される再生医療等製品」と定められており再生医療等製品を対象とした通知であるが、対象疾患は本通知、及び本製品ともに関節軟骨損傷であり、使用目的も共に関節軟骨損傷の治療である。そのた

め、医療機器である本製品においても、対象疾患や使用目的が本通知の対象と同じであることから、本通知は参照可能であると考えられる。以上の理由より、ICRS II は軟骨再生を行う評価であると判断した。

海外承認品（日本未承認）の文献及び前向き臨床試験の文献を抽出し、本品の検証的治験での成績と比較した（表 34）。背景情報の一部が本品と一致していないが、あくまでスコアの位置づけを示す目的のため、いずれも比較に含めた。海外治療成績に関する 3 文献[26~28]での ICRS II スコアの総スコアは 55.11～74.2%であり、当該海外治療成績に関する文献ではこの結果をもって硝子様軟骨が再生していると主張している（表 35）。それに対する本品の ICRS II スコアの総スコアは 74.8%であり、95%信頼区間は 66.5～83.0%であることから、海外治療成績の ICRS II スコアの総スコアと同等以上である。加えて、ICRS II サブスコアにおいてもスコア区間をいずれも下回らないことから、参考文献と同様に本品の使用により硝子様軟骨での軟骨修復を促進したと判断した。

表 34　ICRS II スコアにおける本品と海外治療成績との比較

硝子様軟骨の評価 (ICRS II スコア)	本品の 臨床試験 [95%信頼区間]	海外治療成績			
		ChondroCelect	BST-CarGel	ADSC	参考文献での スコア区間
サフラニン O、II 型コラーゲンでの 組織染色が見られること	有	-	-	-	-
組織形態（偏光下で観察） 0%：全層コラーゲン線維 100%：正常な軟骨複屈折	70.0 [61.2～78.8]	53	52	72.4	52～72.4
基質染色（異染症） 0%：No staining 染色なし 100%：Full metachromasia 染色あり	75.7 [64.0～87.4]	51.5	60	65.4	51.5～65.4
細胞形態学 0%：円形又は楕円形細胞ではない 100%：ほぼ円形又は楕円形細胞	76.1 [67.0～85.1]	57	53.5	72.2	54～72.2
総合評価 100%：良い（硝子軟骨）	74.8 [66.5～83.0]	55.11	56	74.2	55.11～82.8

ChondroCelect は欧州で、BST-CarGel は欧州、カナダ及び豪州で承認されている。いずれの製品も日本では未承認である。ADSC（脂肪由来幹細胞）においては、前向き臨床試験の文献であり、エビデンスが担保されたデータと考える。

表 35　海外治療成績に関する文献概要

製品	ICRS II スコア					試験方法	結果（スコア）概要	結果から硝子様軟骨の再生と判断した理由
	群	組織形態	基質染色	細胞形態	総スコア			
Chondro Celect	Chondro Celect	53.0	51.5	57.0	55.1	・多施設共同試験 ・大腿骨顆部のグレードIII、IVの症状のある単一の軟骨欠損を有する患者対象 ・ChondroCelect (n=57) と MF (n=61) を比較	ICRS II：ChondroCelect の方が MF より有意に高かった。	ChondroCelect の ICRS II の方が MF より有意に高かったことから ChondroCelect では硝子様軟骨の再生が示唆された。
	MF	33.6	33.4	36.0	43.2			
ADSC	ADSC	72.4	65.4	72.2	74.2	・大腿骨顆部のグレードIII、IVの症状のある単一の軟骨欠損を有する患者対象 ・ADSC（n=40）と MF（n=40）を比較	ICRS II：ADSC の方が MF よりも有意に大きかった。	ADSC の ICRS II の方が MF よりも有意に高かった。また、ADSC の方が MF よりもサフラニン O と II 型コラーゲンの染色がやや強くなった。以上より、ADSC では硝子様軟骨の再生が示唆された。
	MF	66.7	50.1	62.2	59.8			
BST-CarGel	BST-CarGel	52	60.0	53.5	56.1	・多施設 RCT ・大腿骨顆部の VAS 4 cm 以上の痛みのある単一の軟骨欠損を有する患者対象 ・BST-CarGel（n=21）と MF (n=17) を比較	ICRS II：BST-CarGel ではパラメータが大幅に改善。MF では大幅に改善されたパラメータはなかった。	BST-CarGel の ICRS II の方が MF よりも大幅に改善した。また、BST-CarGel の方が MF よりもサフラニン O 染色が良好で、修復組織と軟骨下骨が整っており、関節面が滑らかだった。以上より、BST-CarGel では硝子様軟骨の再生が示唆された。
	MF	48.9	54.1	40.4	42.4			

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。

本治験の探索的評価項目である ICRS II スコアについて、軟骨組織の採取等の侵襲性を伴う評価であり、全症例での同意取得及び評価は困難であることから、全症例 31 例に対して一部の症例（膝 12 例、肘 2 例）に対する評価となったことは致し方ないと考える。また、膝及び肘の関節軟骨における軟骨修復の機序や軟骨組織自体に差分はないと考えられるため、膝及び肘の成績にて海外承認品「ChondroCelect」及び「BST-CarGel」並びに ADSC（脂肪由来幹細胞）を用いた治療の成績と比較することは可能と考える。硝子様軟骨が再生していると主張している海外治療成績に関する文献での結果は 55.11～74.2%であり、本品の

ICRS II スコアの総合評価の 95%信頼区間の下限は 66.5%であることから、本品の治療成績は海外治療成績の ICRS II スコアの総スコアと同等以上である。加えて、ICRS II サブスコアにおいても海外治療成績の最小スコアをいずれも下回らないことから、仮説設計による統計学的な検証ではなく、一部の症例データに限られるが、参考文献と同様に本品の使用により硝子様軟骨での軟骨修復がされていると考えられる。また、ロ項「(5) 性能」の 1) の[redacted]膝関節軟骨欠損モデルを用いた性能試験においても、コントロール群と比較してアルギン酸ナトリウム群の肉眼的及び組織学的観察スコアが統計学的に有意に高く、本品が軟骨修復に寄与することが確認されている。以上から、硝子様軟骨組織による欠損修復の利点である耐久性については、長期的観察等が必要となるため、現時点においては示すことは難しいものの、既存のマイクロフラクチャー法単独では認められない硝子様軟骨組織による関節軟骨損傷の修復が確認されたと判断した。

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 cm^2 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ティが挙げられるが、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。モザイクプラスティは、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ティ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ると、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

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る。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 cm^2、肘は 1.5 cm^2 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 cm^2 以下又は肘の 1.5 cm^2 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。」とすることが適当と判断した。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、以下のように考える。

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、本品の使用方法、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取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る。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

本品の有効性について、ベンチテストや[redacted]の軟骨欠損モデルを用いた試験において、本品が足場材となることにより軟骨修復の補助に寄与していることが確認された。また、検証的治験において、マイクロフラクチャー法に本品を併用することにより、モザイクプラスティと同程度の臨床症状の改善が示され、肉眼的及び組織学的評価により硝子様軟骨による関節軟骨の修復が確認された。本品の安全性については、長期成績も含め、パイロット試験や検証的治験に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は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技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 cm^2 以下又は肘の 1.5 cm^2 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

[1] Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. Cartilage. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartikage lesions: results at 2-year filloe-up. Acta Orthop. Belg. 2011;2(3):286-299

[2] レセプトデータ（JMDC claims Data Base）2015 年～2019 年

[3] Bexkens R, Ogink PT, Doornberg JN, Kerkhoffs GMMJ, Eygendaal D, Oh LS, et al. Donor-site morbidity after osteochondral autologous transplantation for osteochondritis dissecans of the capitellum: a systematic review and meta-analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(7):2237-46

[4] 岩本幸英, 黒坂昌弘. 整形外科 Knack & Pitfalls 膝関節外科の要点と盲点 2005. 文光堂

[5] 岩本幸英, 金谷文則. 整形外科 Knack & Pitfalls 肘関節外科の要点と盲点 2005. 文光堂

[6] 「ジャック」（承認番号：22400FZX00266001）添付文書

[7] Rikiya Baba et al. Bone Marrow Stimulation Technique Augmented by an Ultrapurified Alginate Gel Enhances Cartilage Repair in a Canine Model. The American Journal of Sports Medicine. 2018;46(8):1970-9

[8] Tatsuya Igarashi et al. A cellular implantation system using an injectable ultra-purified alginate gel for repair of osteochondral defects in a rabbit model. J Biomed Mater Res A. 2010;94(3):844-855

[9] Rikiya Baba et al. A Novel Bone Marrow Stimulation Technique Augmented by Administration of Ultrapurified Alginate Gel Enhances Osteochondral Repair in a Rabbit Model. TISSUE ENGINEERING: Part C. 2015;21(12):1263-1273

[10] Tatsuya Igarashi et al. Repair of articular cartilage defects with a novel injectable in situ forming material in a canine model. J Biomed Mater Res A. 2012;100(1):180-7

[11] Arnaud Clave et al, Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation Versus Mosaicplasty for Knee Cartilage Injury: 2-Year Randomized Trial. J Orthop Res. 2016;34(4):658-65

[12] Tadanao Funakoshi et al. Autologous Osteochondral Mosaicplasty for Centrally and Lateally Located, Advanced Capitellar Osteochondritis Dissecans in Teenage Athletes. The American Jounal of Sports Medicine. 2018:1-9

[13] Norimasa Iwasaki et al. Autologous Osteochondral Mosaicplasty for Capitellar Osteochondritis Dissecans in Teenaged Patients. The American Jounal of Sports Medicine. 2006;34(8):1233-9

[14] R Gudas et al, Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosac. 2006;14:834-842

[15] Aaron J. Krych et al. Activity Levels Are Higher After Osteochondral Autograft Transfer Mosaicplasty Than After Microfracture for Articular Cartilage Defects of the Knee. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:971-8

[16] Jose M.H. Smolders et al. Osteochondral autograft transplantation for osteochondritis dissecans of the knee Preliminary results of a prospective. Acta Orthop. Belg. 2010;76:208-218

[17] R Gudas et al. A Prospective, Randomized Clinical Study of Osteochondral Autologous Transplantation Versus Microfracture for Treatment of Osteochondritis Dissecans in the Knee Joint in Children. J Peditor Orthop. 2009;29(7):741-8

[18] Irrgang et al. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form. Am J Sports Med. 2006;34(10):1567-1573

[19] Greco et al. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form in Comparison to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, Modified Cincinnati Knee Rating System, and Short Form 36 in Patients With Focal Articular Cartilage Defects. Am J Sports Med. 2010;38(5):891-902

[20] Maruyama M, Takahara M, Harada M, Satake H, Takagi M. Outcomes of an open autologous osteochondral plug graft for capitellar osteochondritis dissecans: time to return to sports. Am J Sports Med. 2014;42(9):2122-7

[21] 丸山真博ら. 上腕骨小頭離断性骨軟骨炎に対する骨軟骨柱移植術の治療成績. 日本肘関節学会雑誌. 2012;19(2):91-7

[22] Shimada K, Tanaka H, Matsumoto T, Miyake J, Higuchi H, Gamo K, et al. Cylindrical costal osteochondral autograft for reconstruction of large defects of the capitellum due to osteochondritis dissecans. J Bone Joint Surg Am. 2012;94(11):992-1002

[23] Brian J. Cole et al. Outcomes After a Single-Stage Procedure for Cell-Based Cartilage Repair: A Prospective Clinical Safety Trial With 2-Year Follow-up. The American Journal of Sports Medicine. 2011;39(6):1170-9.

[24] Corey A. Wulf, Magnetic Response Imaging After Arthroscopic Microfracture of Capitellar Osteochondritis Dissecans. The American Journal of Sports Medicine. 2002;40(11):2549-2556

[25] M. Rutgers et al. Evaluation of histological scoring systems for tissue-engineered, repaired and osteoarthritic cartilage. Osteoarthritis and Cartilage. 2010;18:12-23

[26] Daniel B. F. Saris et al. Characterized Chondrocyte Implantation Results in Better Structural Repair When Treating Symptomatic Cartilage Defects of the Knee in a Randomized Controlled Trial Versus Microfracture. The American Journal of Sports Medicine. 2008;36(2):235-246

[27] Stéphane Méthot et al. Osteochondral Biopsy Analysis Demonstrates That BST-CarGel Treatment Improves Structural and Cellular Characteristics of Cartilage Repair Tissue Compared With Microfracture. Cartilage. 2016;7(1):16–28

[28] Yong-Gon Koh et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 2016;32(1):97-109