

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）軟骨由来組織
[販 売 名] ジャック
[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
[申 請 日] 令和 6 年 6 月 17 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 4 月 18 日の再生医療等製品・生物由来技術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。

本品目を承認して差し支えない。4 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 変形性膝関節症の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な症例を選択して用いられるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和7年3月28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再生医療等製品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

〔販 売 名〕 ジャック
〔類 別〕 ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
〔一般的名称〕 ヒト（自己）軟骨由来組織
〔申 請 者〕 株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〔申請年月日〕 令和6年6月17日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、培養軟骨パッケージを主構成体、皮内テスト用アテロコラーゲン、組織運搬セット、ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体である培養軟骨パッケージ中の培養軟骨は、患者自身から採取した軟骨組織より分離した軟骨細胞を、アテロコラーゲングルに包埋して培養した「自家培養軟骨」である。

本品の副構成体である皮内テスト用アテロコラーゲンは、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するための皮内テストに用いる。

本品の副構成体である組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブからなる組織運搬セットは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

本品の副構成体であるジャック用テンプレートは、移植部の形状の型取り並びにジャック用コラーゲン膜、骨膜及び培養軟骨のトリミングに用いる。

本品の副構成体であるジャック用コラーゲン膜は、移植した培養軟骨の固定に用いる。

〔申 請 区 分〕 (3) 新効能再生医療等製品の承認申請
〔特 記 事 項〕 なし
〔審査担当部〕 再生医療製品等審査部

〔審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の変形性膝関節症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。

ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する臨床症状の改善。

ただし、運動療法等の保存療法により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

(下線部追加)

[用法及び用量又は使用方法]

1. 移植計画の策定

- (1) 担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者から所定の様式が担当医師に送付される。
- (2) 担当医師は、術前検査として、あらかじめウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するため牛肉アレルギー検査を、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するため皮内テスト用アテロコラーゲンをを用いて皮内テストを実施する。なお、皮内テストは、培養軟骨の移植の 4 週間以上前に実施する（2. 皮内テストの実施 参照）。牛肉アレルギー検査又は皮内テストが陽性の場合、培養軟骨を使用できないことから、その患者には培養軟骨を移植しない。〔皮内テストの判定基準等〕テスト部位を 4 週間にわたって慎重に観察するとともに、この 4 週間で認められた異常な反応はいかなるものであっても報告するよう患者に指示する。腫脹、発赤、掻痒感、硬結、発熱等の有害事象又は予測できない未知の異常反応が発現した場合には、皮内テスト陽性と判断する。
- (3) 担当医師は、所定の様式を用いて培養軟骨の必要個数、組織採取予定日、移植予定日、その他必要な情報を記載し、製造を依頼する。
- (4) ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜は、培養軟骨の必要個数、移植箇所、移植部位の形状等を考慮して、最大でそれぞれ 2 枚を同梱する。
- (5) 移植計画ごとに、患者を特定できる固有のコードを発行する。

2. 皮内テストの実施（培養軟骨の移植 4 週間以上前）

- (1) 皮内テスト用アテロコラーゲンの包装を開け、ガラスシリンジ部分を指で摘みながら取り出す。
- (2) ゴム栓を外し、注射針をルアーロック部にねじ込み確実に装着する。
- (3) 針先を傷つけないよう注射針のニードルキャップをまっすぐ引き抜いて外す。
- (4) プランジャーをゆっくりと押して、アテロコラーゲン約 0.1 mL を前腕部に皮内注入する。

3. 組織運搬セットの送付

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

いられる。

4. 組織の採取

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

5. 医療機関における採取組織の保存

- (1) 清潔な環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬用チューブの外箱を開封し、組織運搬用チューブに液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に濁りがないことを確認する。組織運搬用チューブは大きく傾けたり振ったりしない。
- (2) 組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔な環境下で採取した軟骨組織を組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬する。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。
- (3) 通常の手技に従って採血を行う。採取した血液は、血液保管用チューブに保管する。
- (4) 組織運搬用チューブ、血液保管用チューブ、及び所定の様式に固有のコードを付し、取り違えを防止する。

6. 採取組織の運搬

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

7. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

- (1) 培養軟骨パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送される。医療機関は、培養軟骨パッケージの納入時に断熱輸送容器が封印されていることを確認する。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡する。
- (2) 断熱輸送容器の封印バンドを切断し、培養軟骨パッケージを取り出す。
- (3) 培養軟骨輸送容器に記載されている組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合し、納入個数を確認する。
- (4) 目視により、培養軟骨輸送容器のひび割れ、欠け、液漏れ、培養軟骨輸送液の濁り及び異物がないことを確認し、使用直前まで8～25℃の貯蔵条件で保管する。これらに問題がある場合には使用しない。
- (5) 培養軟骨輸送容器に表示されている使用期限までに移植する。使用期限を超えた場合は使用しない。

8. 移植前の確認

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

9. 移植の手順（例）

- (1) 通常の外科的手技に従い、軟骨の欠損部を露出する。
- (2) 欠損部の変性した軟骨等を除去し、軟骨下骨を露出させる。
- (3) 欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形する。
- (4) 必要に応じて、ジャック用テンプレート等を用いて移植部の形状を型取りする。
- (5) 培養軟骨を固定するための固定膜（ジャック用コラーゲン膜又は骨膜）を次の手順で移植部に置く。
 - 1) ジャック用コラーゲン膜を用いる場合
型取りしたジャック用テンプレート等と同じ形状及び大きさにジャック用コラーゲン膜を切り出し、リンゲル液又は生理食塩水等に浸して膨潤させる。ジャック用コラーゲン膜を多孔面が骨側になるよう移植部に置く。
 - 2) 骨膜を用いる場合
型取りしたジャック用テンプレート等より一回り大きく骨膜を脛骨近位前内側面等から採取し、骨形成層が関節面に面するように移植部に置く。
- (6) 固定膜の約半周を周囲の軟骨に縫着する。縫着は約 3 mm 間隔とする。
- (7) 培養軟骨を取り出し、必要に応じて、型取りしたジャック用テンプレート等を用いて移植部の形に合わせてトリミングする。移植部と固定膜の間に培養軟骨の平らな面が骨側になるように挿入する。
- (8) 固定膜の残りの半周を同様に縫着する。これとは別に Pull-out 法により固定膜の固定を行う。
- (9) 関節を屈伸しても固定膜が剥離しないこと、培養軟骨の漏出が見られないことを確認し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

（変更なし）

〔承認条件〕

1. 変形性膝関節症の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な症例を選択して用いられるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和 7 年 1 月 21 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ジャック

〔類 別〕 ヒト細胞加工製品 一、ヒト体細胞加工製品

〔一般的名称〕 ヒト（自己）軟骨由来組織

〔申 請 者〕 株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング

〔申請年月日〕 令和 6 年 6 月 17 日

〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、培養軟骨パッケージを主構成体、皮内テスト用アテロコラーゲン、組織運搬セット、ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体である培養軟骨パッケージ中の培養軟骨は、患者自身から採取した軟骨組織より分離した軟骨細胞を、アテロコラーゲングルに包埋して培養した「自家培養軟骨」である。

本品の副構成体である皮内テスト用アテロコラーゲンは、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するための皮内テストに用いる。

本品の副構成体である組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブからなる組織運搬セットは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

本品の副構成体であるジャック用テンプレートは、移植部の形状の型取り並びにジャック用コラーゲン膜、骨膜及び培養軟骨のトリミングに用いる。

本品の副構成体であるジャック用コラーゲン膜は、移植した培養軟骨の固定に用いる。

〔申請時の効能、効果又は性能〕

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。

ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する硝子軟骨様組織の修復による臨床症状の改善。

ただし、運動療法等の保存治療により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

1. 移植計画の策定

- (1) 担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者から所定の様式が担当医師に送付される。
- (2) 担当医師は、術前検査として、あらかじめウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するため牛肉アレルギー検査を、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するため皮内テスト用アテロコラーゲンを用いて皮内テストを実施する。なお、皮内テストは、培養軟骨の移植の4週間以上前に実施する（2. 皮内テストの実施 参照）。牛肉アレルギー検査又は皮内テストが陽性の場合、培養軟骨を使用できないことから、その患者には培養軟骨を移植しない。〔皮内テストの判定基準等〕テスト部位を4週間にわたって慎重に観察するとともに、この4週間で認められた異常な反応はいかなるものであっても報告するよう患者に指示する。腫脹、発赤、掻痒感、硬結、発熱等の有害事象又は予測できない未知の異常反応が発現した場合には、皮内テスト陽性と判断する。
- (3) 担当医師は、所定の様式を用いて培養軟骨の必要個数、組織採取予定日、移植予定日、その他必要な情報を記載し、製造を依頼する。
- (4) ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜は、培養軟骨の必要個数、移植箇所、移植部位の形状等を考慮して、最大でそれぞれ2枚を同梱する。
- (5) 移植計画ごとに、患者を特定できる固有のコードを発行する。

2. 皮内テストの実施（培養軟骨の移植4週間以上前）

- (1) 皮内テスト用アテロコラーゲンの包装を開け、ガラスシリンジ部分を指で摘みながら取り出す。
- (2) ゴム栓を外し、注射針をルアーロック部にねじ込み確実に装着する。
- (3) 針先を傷つけないよう注射針のニードルキャップをまっすぐ引き抜いて外す。
- (4) プランジャーをゆっくりと押して、アテロコラーゲン約0.1 mLを前腕部に皮内注入する。

3. 組織運搬セットの送付

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

4. 組織の採取

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

5. 医療機関における採取組織の保存

- (1) 清潔な環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬用チューブの外箱を開封し、組織運搬用チューブに液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に濁りがないこと

を確認する。組織運搬用チューブは大きく傾けたり振ったりしない。

- (2) 組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔な環境下で採取した軟骨組織を組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬する。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。
- (3) 通常の手技に従って採血を行う。採取した血液は、血液保管用チューブに保管する。
- (4) 組織運搬用チューブ、血液保管用チューブ、及び所定の様式に固有のコードを付し、取り違えを防止する。

6. 採取組織の運搬

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

7. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

- (1) 培養軟骨パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送される。医療機関は、培養軟骨パッケージの納入時に断熱輸送容器が封印されていることを確認する。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡する。
- (2) 断熱輸送容器の封印バンドを切断し、培養軟骨パッケージを取り出す。
- (3) 培養軟骨輸送容器に記載されている組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合し、納入個数を確認する。
- (4) 目視により、培養軟骨輸送容器のひび割れ、欠け、液漏れ、培養軟骨輸送液の濁り及び異物がないことを確認し、使用直前まで8～25℃の貯蔵条件で保管する。これらに問題がある場合には使用しない。
- (5) 培養軟骨輸送容器に表示されている使用期限までに移植する。使用期限を超えた場合は使用しない。

8. 移植前の確認

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

9. 移植の手順（例）

- (1) 通常の外科的手技に従い、軟骨の欠損部を露出する。
- (2) 欠損部の変性した軟骨等を除去し、軟骨下骨を露出させる。
- (3) 欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形する。
- (4) 必要に応じて、ジャック用テンプレート等を用いて移植部の形状を型取りする。
- (5) 培養軟骨を固定するための固定膜（ジャック用コラーゲン膜又は骨膜）を次の手順で移植部に置く。

1) ジャック用コラーゲン膜を用いる場合

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

2) 骨膜を用いる場合

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

- (6) 固定膜の約半周を周囲の軟骨に縫着する。縫着は約 3 mm 間隔とする。
- (7) 培養軟骨を取り出し、必要に応じて、型取りしたジャック用テンプレート等を用いて移植部の形に合わせてトリミングする。移植部と固定膜の間に培養軟骨の平らな面が骨側になるように挿入する。
- (8) 固定膜の残りの半周を同様に縫着する。これとは別に Pull-out 法により固定膜の固定を行う。
- (9) 関節を屈伸しても固定膜が剥離しないこと、培養軟骨の漏出が見られないことを確認し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	5
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	5
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	5
6.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	24
8.	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機構の判断.....	27
9.	審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、患者自身の軟骨組織から分離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養した自己培養軟骨である。本品は、軟骨基質の産生により膝関節軟骨全層欠損の欠損部位を補綴・修復すると共に、関節機能を改善することを目的として開発されたものである。本品の移植に際しては、ジャック用コラーゲン膜又は脛骨近位前内側面等から採取した骨膜を移植部位を覆うように周囲の軟骨に縫着、固定し、創を閉鎖する。

本品は、外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎を適用対象として、2012年7月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

膝 OA は、軟骨組織の変性及び摩耗、骨棘形成、膝関節の変形、膝関節可動域低下等の退行性変化により、運動時疼痛等が生じる疾患であり、遺伝や加齢に慢性的な機械的刺激が加わって発症する一次性（原発性）と、外傷や半月板切除後、あるいは炎症性・代謝異常疾患に伴って発症する二次性（続発性）に分類される。当該疾患の重度の症例では強い痛みのため歩行困難になることも多く、QOL 及び ADL の低下が顕著である。

膝 OA に対する既存の治療法としては、運動療法、NSAIDs や HA 製剤の薬物療法及び手術療法（郭清術（デブリードマン）、高位脛骨骨切術及び人工膝関節置換術）が挙げられるが、いずれも根治療法ではなく、膝 OA 患者の軟骨欠損部位を修復するための治療法もないことから、本品は、当該患者の軟骨欠損部位に本品を適用することにより、臨床症状を改善することを期待して開発された。

本品の膝 OA に対する臨床開発として、膝 OA と診断され、限局性の軟骨欠損を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（J-TEC 002-3 試験）が 20■年■月から実施され、J-TEC 002-3 試験の成績に基づき、膝 OA に関する効能、効果又は性能を追加する本品の一変申請が行われた。

2025年1月現在、本品が承認されている国は、日本のみである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請は新効能に係るものであるが、「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「製品の体内動態に関する資料」は提出されていない。

6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J-TEC 002-3	Ⅲ	膝 OA 患者	58	・本品群：本品を移植 ・対照群：精製 HA 25 mg を 1 週ごとに連続 5 回膝関節腔内に投与	有効性 安全性

6.1 国内第Ⅲ相試験（J-TEC 002-3 試験）（別添資料1<20 年 月～20 年 月>）

膝 OA と診断された患者（目標症例数：本品群 29 例、対照群 29 例、合計 58 例¹⁾）を対象とし、HA 製剤による関節内注射治療を対照とした本品の有効性及び安全性を確認することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 15 施設で実施された。J-TEC 002-3 試験では、本品群の同意取得後から本品移植前までの期間が「観察期」、本品又は HA 製剤の移植／投与開始から移植／投与開始後 52 週あるいは治療後の中止日又は有害事象の追跡調査終了日までの期間が「治療期」と規定された。

選択・除外基準は表 2 のとおりであった。

¹⁾ 主要評価項目である治療開始後 52 週の治験製品による治療前と治療後の WOMAC スコアの変化量について、本品群での期待値を -13.7、対照群を -0.3、想定する標準偏差を 16.7 と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 80%の下で必要な症例数として 1 群 26 例（合計 52 例）と算出し、脱落率 10%を考慮して目標症例数を 1 群 29 例（合計 58 例）と設定した。

表 2 選択・除外基準

選択基準	1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上で、本人からの文書同意が取得可能な患者 2) 2 cm ² 以上の限局性の軟骨欠損を有する患者 3) X 線検査で K-L 分類 ^{a)} の Grade 2 及び Grade 3 の膝 OA と診断された患者 4) 膝に疼痛の臨床症状を有する患者 5) 運動療法を含む保存治療を直近 3 カ月間実施した患者
除外基準	1) 過去に実施した治験「ACC-01 の臨床試験」に参加された患者又はこれまでにジャックを使用した経験のある患者 2) 同意取得時に 75 歳以上の患者 3) BMI が 30 以上の患者 4) 軟骨欠損が関節全面にわたり、固定膜（コラーゲン膜、骨膜）による固定が困難な患者 5) 膝の内反、又は外反の変形が正常値（FTA175°）に対して 5°以上の患者 6) 罹患関節の関節鏡検査を含む手術を 3 カ月以内に受けた患者 7) 罹患関節に治療を要する半月板損傷を合併している患者又は半月板に対する外科的治療後、3 カ月以内の患者 8) 関節リウマチ、乾癬関節炎、痛風又は偽痛風、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、自己免疫性甲状腺疾患、多発性動脈炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患をもつ患者、又はその既往歴をもつ患者 9) 悪性腫瘍を有する患者、悪性腫瘍を有する疑いのある患者、又は悪性腫瘍既往 5 年未満の患者 10) 罹患関節又は全身に合併症等を認め、治験責任医師又は治験分担医師が評価困難と判断した患者 11) ゲンタマイシン、アムホテリシン B の抗生物質に対して過敏症の既往歴がある患者。また、アミノグリコシド系抗生物質に過敏症の既往歴のある患者 12) 動物（ウシ、ブタ）に対し過敏症の既往歴がある患者 13) 血糖コントロール不良の糖尿病患者 14) アナフィラキシー反応の既往歴をもつ患者 15) アテロコラーゲンに対し過敏症の既往歴をもつ患者 16) MRI 検査が不可能な患者 17) 同意取得時に他の臨床試験に参加している患者、又は本治験参加中に他の臨床試験に参加する可能性のある患者 18) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠の希望がある患者 19) 治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

a) X 線画像所見をもとに関節の変形の程度を症状の軽いものから順に Grade 0 から 4 までの 5 段階で判断。

使用方法は以下のとおりとされた。

本品群では、患者自身の膝関節（大腿骨内・外側顆非荷重部等）から関節鏡視下で採取された健常軟骨組織（0.4 g 目安）を用いて製造された本品を、軟骨欠損部を露出し、変性した軟骨等を除去、軟骨下骨を露出させた後に 1 回移植した。対照群では、対象の膝関節腔内に国内既承認の HA 製剤（精製 HA として 1 回 25 mg）を 1 週間ごとに連続 5 回投与した。

なお、本品の有効性及び安全性評価への影響を考慮して、局所麻酔薬、副腎皮質ステロイド薬、HA 製剤の関節内注射、SNRI の併用、治療関節への外科的治療等が禁止された。

移植／投与開始後のリハビリテーションは、本品群では、移植後～7 日目は固定～軽度屈曲、8～21 日目は非荷重屈伸運動、22～35 日目は部分荷重屈曲運動、36 日目以降は全荷重屈曲運動とされた。対照群では、本品群に準じて、被験者の状態に応じて適切なリハビリテーションを実施することとされた。

同意取得症例（59 例）のうち、スクリーニング日に適格と判断された 58 例（本品群 27 例、対照群 31 例）が登録完了症例として無作為化された。皮内テストが実施された本品群 27 例が観察期安全性解析対

象集団とされた。登録完了症例のうち 3 例（本品群：組織採取後移植前の中止 1 例、対照群：初回投与前の中止 2 例）を除いた 55 例（本品群 26 例、対照群 29 例）に本品又は HA 製剤が移植／投与され、治療期安全性解析対象集団とされた。そのうち 1 例（対照群：初回投与後の中止 1 例）を除いた 54 例（本品群 26 例、対照群 28 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団の背景は、表 3 のとおりであった。また、本品の移植部位等については、表 4 のとおりであった。

表 3 被験者背景 (FAS)

		本品群	対照群
症例数		26 例	28 例
性別	男性	13 (50.0)	14 (50.0)
	女性	13 (50.0)	14 (50.0)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	48.7±11.0	52.5±9.3
	65 歳未満	24 (92.3)	25 (89.3)
	65 歳以上	2 (7.7)	3 (10.7)
BMI (kg/m ²)	25 未満	9 (34.6)	11 (39.3)
	25 以上	17 (65.4)	17 (60.7)
罹患部位	右膝	12 (46.2)	16 (57.1)
	左膝	14 (53.8)	12 (42.9)
罹患時期	1 年未満	10 (38.5)	10 (35.7)
	1 年以上	15 (57.7)	16 (57.1)
	不明	1 (3.8)	2 (7.1)
K-L 分類	Grade 2	14 (53.8)	19 (67.9)
	Grade 3	12 (46.2)	9 (32.1)
MRI 又は関節鏡による軟骨欠損情報	軟骨欠損箇所数	1 カ所	16 (57.1)
		2 カ所	8 (28.6)
		3 カ所	3 (10.7)
		4 カ所	1 (3.6)
	軟骨欠損部位 ^{a)}	大腿骨内側顆	22 (78.6)
		大腿骨外側顆	7 (25.0)
		大腿骨滑車部	3 (10.7)
		膝蓋骨	4 (14.3)
		その他	9 (32.1)
	軟骨欠損の大きさ (cm ²) ^{b)}	平均値±標準偏差	5.45±3.11
		4 未満	13 (46.4)
		4 以上	15 (53.6)
合併症		なし	2 (7.1)
		あり	26 (92.9)
	発現箇所	罹患関節	6 (23.1)
		その他	25 (96.2)
	重症度	Grade 1	21 (80.8)
		Grade 2	20 (76.9)
		Grade 3	2 (7.7)
		Grade 4	0 (0.0)
		Grade 5	0 (0.0)
既往症		なし	14 (50.0)
		あり	14 (50.0)
	発現箇所 ^{c)}	罹患関節	11 (78.6)
		その他	4 (28.6)
喫煙習慣		吸っている	5 (17.9)
		吸っていない	13 (46.4)
		以前吸っていた	10 (35.7)

例数 (%)

a) 同一被験者で複数の欠損領域を有する場合はすべての欠損領域を集計。

b) 同一被験者で軟骨欠損が複数ある場合、軟骨欠損の大きさは各部位の総和。

c) 既往症ありを母数とした場合の%。

表 4 本品の移植情報

症例数		26 例
移植箇所数	1 カ所	16 (61.5)
	2 カ所	8 (30.8)
	3 カ所	2 (7.7)
	4 カ所	0 (0.0)
移植部位 ^{a)}	大腿骨内側顆	15 (57.7)
	大腿骨外側顆	7 (26.9)
	大腿骨滑車部	12 (46.2)
	膝蓋骨	2 (7.7)
	その他	2 (7.7)
移植面積 (cm ²) ^{b)}	平均値±標準偏差	6.33±4.36
	4 未満	7 (26.9)
	4 以上	19 (73.1)
移植個数	1 個	9 (34.6)
	2 個	12 (46.2)
	3 個	2 (7.7)
	4 個	3 (11.5)

例数 (%)

a) 同一被験者で複数の移植部位を有する場合はすべての移植部位を集計。

b) 同一被験者で移植部位が複数ある場合、移植面積の大きさは各部位の総和。

有効性の主要評価項目は、治療開始後 52 週の「治験製品による治療前と治療後の WOMAC スコアの変化量」とされ、結果は表 5 のとおりであった。治療前の成績は、登録完了後から本品又は HA 製剤の移植／投与日までのスクリーニング日に取得された。本品群と対照群の間で統計的な有意差が認められ、本品群の対照群に対する優越性が示された。

表 5 治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量 (LOCF) (FAS)

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

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

b) Student の t 検定

安全性の結果については、以下のとおりであった。

本品群では、観察期の組織採取後における有害事象は 8/27 例 (29.6%) に認められ、治療期における有害事象は 26/26 例 (100%) に認められた。いずれの期間も、重篤な及び中止に至った有害事象は認められず、死亡も認められなかった。

対照群では、治療期における有害事象は 12/29 例 (41.4%) に認められた。また、重篤な及び中止に至った有害事象は認められず、死亡も認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 審査方針について

機構は、評価資料とされた J-TEC 002-3 試験を中心に本品の有効性及び安全性を評価した。

6.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、膝 OA の臨床症状の改善に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

6.R.2.1 J-TEC 002-3 試験のデザイン及び有効性評価項目について

申請者は、J-TEC 002-3 試験を非盲検試験として実施した理由について、以下の点から説明している。

- 本品群では 2 回の外科的手術を伴い、対照群では膝関節腔内に HA 製剤を 1 週間ごとに連続 5 回投与が必要である。本品群と対照群で前処置、移植／投与方法、移植／投与回数が異なることから二重盲検が困難であると考えたこと。
- 治療時の侵襲度及び治療開始後の膝の創部の状況について、2 つの治療法の間で明らかに異なることから、第三者の評価者を設置したとしても、評価者に対する盲検性の維持は困難と考えたこと。

また、申請者は、J-TEC 002-3 試験の対照群として、HA 製剤の関節内注射による保存的治療を行った患者と設定したことの適切性について、以下の点から説明している。

- J-TEC 002-3 試験で対象としている K-L 分類が Grade 2 及び Grade 3 の膝 OA に対する標準的な治療として、HA 製剤関節内注射、消炎鎮痛剤治療等の保存的治療法が選択されている。
- HA 製剤について、HA の物性により関節組織を保護し、疼痛を抑制して臨床症状の改善が期待できる点が、本品と類似している。

なお、HA 製剤の用法及び用量は添付文書を踏まえて、1 週間ごとに連続 5 回投与とした。

さらに、申請者は、J-TEC 002-3 試験の主要評価項目及び評価期間の適切性について次のように説明している。

- WOMAC スコアは膝 OA の評価で一般的に用いられる患者立脚型の国際的な指標であり、本試験における適切な評価指標であると考え、主要評価項目を治療開始後 52 週の「試験製品による治療前と治療後の WOMAC スコアの変化量」と設定した。
- 既承認効能の承認申請時に実施した J-TEC 002 試験では、52 週間の観察で、離断性骨軟骨炎及び外傷性軟骨欠損患者での有効性及び安全性が認められ、かつ、6 例の膝 OA 患者に対しても安全性及び有効性を示唆する結果が得られているため、J-TEC 002-3 試験において試験製品投与後 52 週で評価を行った。

試験デザイン及び主要評価項目について、機構が考察した内容は以下のとおりである。

J-TEC 002-3 試験を非盲検試験で実施したことは、本品移植手技及び対照群の治療内容から、やむを得ないと考ええる。

J-TEC 002-3 試験における対照群の適切性について、膝 OA 治療に適応を有する薬剤のうち、臨床的に広く使用されており、関節組織を保護し疼痛を抑制する HA 製剤を用いた保存的治療を行った患者を対照群として設定したことは受入れ可能である。

また、J-TEC 002-3 試験の主要評価項目を「試験製品による治療前と治療後の WOMAC スコアの変化

量」としたことについて、膝 OA の治療目標は、疼痛等の症状緩和と関節機能回復を図り、ADL 障害を改善させ QOL を向上させることであることを考慮すると、受入れ可能と考える。ただし、J-TEC 002-3 試験が非盲検試験であることから、治験関係者が割付を知り得たことで主観的な評価指標である WOMAC スコアの結果にバイアスが生じた可能性は否定できないと考える。したがって、主要評価項目の結果だけでなく、客観的指標も含む副次評価項目の結果も含め多面的な評価を行う必要があると考える。

6.R.2.2 有効性の結果について

申請者は、J-TEC 002-3 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

有効性解析対象集団における、主要評価項目である治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量について、表 5 のとおり、WOMAC スコアの変化量の群間差 [95%CI] は -15.21 [-20.99, -9.42] であり、本品群と対照群の間で統計的に有意な差が認められ、本品群の対照群に対する優越性が示された。また、スクリーニング日の WOMAC スコアにおいて、群間で不均衡が認められたことから（表 5）、スクリーニング日の WOMAC スコアと各投与群を共変量とした重回帰モデルに基づき推定した治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量の群間差 [95%CI] は -11.69 [-17.63, -5.75] であり、主解析と同様に統計的に有意な差が認められた（ $p=0.0002$ 、Wald 検定）。

なお、主要評価項目の評価に影響し得る併用薬及び併用療法について、以下の対応及び検討を行った。

- 副腎皮質ステロイド薬を使用した 5 例（いずれも本品群）については、静注又は内服であり、使用終了から WOMAC スコア評価までの日数は最短で 27 日であったことから、生物学的半減期からも、有効性評価への影響はないと考える。
- SNRI を使用した 1 例（対照群）について、使用終了から WOMAC スコア評価までの日数は 42 日であり、有効性評価への影響はないと考える。
- 関節穿刺は、13 例（本品群 9 例、対照群 4 例）で行われた。関節穿刺から WOMAC スコア評価までの日数は最短で 12 日であったが、関節穿刺の臨床症状への影響は約 1 週間の持続であること（Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014; 22: 226-32）から、有効性評価への影響はないと考える。
- 治療開始後のリハビリテーションについては、リハビリテーションに関する手順書を作成し、周術期及び術式等に特有なプログラムを除き、本品群と対照群で可能な限り共通化したリハビリテーションを実施した。実施されたリハビリテーションの内容は記録され、全例について規定された内容からの逸脱は認めなかった。

以上のことから、主要評価項目の結果への影響は最小化していると考ええる。

また、副次評価項目は以下のとおりであった。

1) 治療開始後 52 週の WOMAC サブスケール（疼痛、こわばり、身体機能）の変化量

WOMAC のサブスケール²⁾ごとの治療前と治療後の変化量について、すべてのサブスケールで本品群が対照群と比べて改善する傾向が認められた（表 6）。

²⁾ 点数が低いほど評価が高く、各項目 0～4 点で評価される。疼痛が 5 項目の合計最大 20 点、身体機能が 17 項目の合計最大 68 点、こわばりが 2 項目の合計最大 8 点で構成される。

表 6 治療開始後 52 週の WOMAC サブスケール（疼痛、こわばり、身体機能）の変化量（LOCF）（FAS）

サブスケール	治療群 (例数)	平均値±標準偏差			変化量の群間差 [95%CI]
		スクリーニング日	治療開始後 52 週	変化量	
疼痛	本品群 (26)	6.4±3.0	2.0±2.7	-4.5±2.8	-3.0
	対照群 (27) ^{a)}	5.2±2.6	3.7±3.4	-1.4±3.4	[-4.7, -1.3]
こわばり	本品群 (26)	3.0±1.6	1.2±1.4	-1.8±1.4	-1.2
	対照群 (27) ^{a)}	2.1±1.4	1.5±1.4	-0.6±1.4	[-1.9, -0.4]
身体機能	本品群 (26)	19.9±10.5	6.6±8.1	-13.3±6.8	-10.4
	対照群 (27) ^{a)}	11.5±7.8	8.6±9.3	-2.9±7.8	[-14.4, -6.4]

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

2) 治療開始後 52 週の LKS の変化量

医師主導評価である LKS について、本品群の方が対照群に比べて改善する傾向が認められた（表 7）。

表 7 治療開始後 52 週の LKS の変化量（LOCF）（FAS）

治療群（例数）	平均値±標準偏差			変化量の群間差 [95%CI]
	スクリーニング日	治療開始後 52 週	変化量	
本品群 (26)	59.8±14.9	87.4±14.1	27.6±19.8	17.9
対照群 (27) ^{a)}	63.8±13.7	73.4±18.0	9.6±20.1	[7.0, 28.9]

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

3) MRI T2 値評価

周囲健常部位と同様の硝子軟骨様組織を形成していることを評価するために、治療開始後 52 週における周囲健常部と修復部の T2 値の比を評価した。本品群では移植部位によらず、いずれの部位においても 1 に近づく顕著な改善傾向を示したが、対照群ではやや改善する傾向を示した（表 8）。

表 8 治療開始後 52 週の MRI T2 値評価（FAS）

治療群		スクリーニング日	治療開始後 52 週 (欠測値補完なし) ^{a)}	治療開始後 52 週 (欠測値補完あり) ^{b)}
本品群	移植部位数	38	37	38
	比の平均値（標準偏差）	2.719 (±2.227)	1.390 (±0.814)	1.386 (±0.803)
対照群	軟骨欠損部位数	43 ^{c)}	28	43
	比の平均値（標準偏差）	2.985 (±3.252)	2.159 (±1.131)	2.620 (±2.207)

a) 本品群の 1 例（移植部位数 1 カ所）及び対照群の 10 例（軟骨欠損部位数 15 カ所）は、52 週時の評価がされていない。

b) 治療開始後 52 週及び中止日の値が欠測値である場合、最終評価時の値はスクリーニング日と同じ値とした。

c) 対照群については、1 例（軟骨欠損部位数 2 カ所）、評価の欠測が生じた。

4) 治療開始後 52 週の 3D MOCART スコア（MRI 評価）

修復部全層の状態を周囲健常軟骨と定性的に比較及び評価するため、治療開始後 52 週における 3D MOCART スコア（Invest Radiol 2009; 44 :603-12）を評価した。Defect fill、Cartilage interface、Bone interface、Surface、Signal intensity、Subchondral lamina 及び Subchondral bone については、治療開始後 52 週に本品群は対照群に対して、より健常軟骨に近づく改善傾向を示した。一方、Structure、Chondral Osteophytes、Bone marrow edema 及び Effusion については、両群間で明らかな差は認められなかった（表 9）。なお、中止症例を含めた解析でも同様の傾向が認められた。

表 9 治療開始後 52 週の 3D MOCART スコア (MRI 評価) (FAS)

項目		治療開始後 52 週 (LOCF での補完なし) ^{a)}		治療開始後 52 週 (LOCF での補完あり) ^{b)、c)}	
		本品群	対照群	本品群	対照群
移植／軟骨欠損部位数		37	28	38	43
Defect fill	0%	1 (2.7)	6 (21.4)	1 (2.6)	9 (20.9)
	0～25%	3 (8.1)	13 (46.4)	3 (7.9)	20 (46.5)
	25～50%	3 (8.1)	6 (21.4)	3 (7.9)	10 (23.3)
	50～75%	2 (5.4)	3 (10.7)	2 (5.3)	4 (9.3)
	75～100%	19 (51.4)	0 (0.0)	20 (52.6)	0 (0.0)
	100%	6 (16.2)	0 (0.0)	6 (15.8)	0 (0.0)
	100～125%	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)
	125～150%	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
	150～200%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>200%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Cartilage interface (Sagittal)	Complete	6 (16.2)	0 (0.0)	6 (15.8)	1 (2.3)
	Demarcating border visible (split－like)	23 (62.2)	3 (10.7)	24 (63.2)	6 (14.0)
	Defect visible< 50%	5 (13.5)	4 (14.3)	5 (13.2)	6 (14.0)
	Defect visible> 50%	3 (8.1)	21 (75.0)	3 (7.9)	30 (69.8)
Cartilage interface (Coronal/Axial)	Complete	6 (16.2)	0 (0.0)	6 (15.8)	1 (2.3)
	Demarcating border visible (split－like)	23 (62.2)	3 (10.7)	24 (63.2)	6 (14.0)
	Defect visible< 50%	5 (13.5)	4 (14.3)	5 (13.2)	6 (14.0)
	Defect visible> 50%	3 (8.1)	21 (75.0)	3 (7.9)	30 (69.8)
Bone interface	Complete	34 (91.9)	17 (60.7)	35 (92.1)	30 (69.8)
	Partial delamination	2 (5.4)	1 (3.6)	2 (5.3)	3 (7.0)
	Complete delamination	1 (2.7)	10 (35.7)	1 (2.6)	10 (23.3)
	Delamination of periosteal flap	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surface	Surface intact	12 (32.4)	0 (0.0)	12 (31.6)	1 (2.3)
	Surface damaged< 50% of depth	20 (54.1)	3 (10.7)	21 (53.3)	4 (9.3)
	Surface damaged> 50% of depth	5 (13.5)	25 (89.3)	5 (13.2)	38 (88.4)
	Adhesions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Structure	Homogeneous	6 (16.2)	2 (7.1)	6 (15.8)	2 (4.7)
	Inhomogeneous or cleft formation	31 (83.8)	26 (92.9)	32 (84.2)	41 (95.3)
Signal intensity	Normal	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
	Nearly normal	31 (83.8)	11 (39.3)	31 (84.2)	12 (27.9)
	Abnormal	5 (13.5)	17 (60.7)	5 (13.2)	31 (72.1)
Subchondral lamina	Intact	18 (48.6)	6 (21.4)	19 (50.0)	16 (37.2)
	Not intact	19 (51.4)	22 (78.6)	19 (50.0)	27 (62.8)
Chondral Osteophytes	Absent	36 (97.3)	26 (92.9)	37 (97.4)	37 (86.0)
	Osteophytes< 50% of the thickness of the cartilage transplant	1 (2.7)	1 (3.6)	1 (2.6)	4 (9.3)
	Osteophytes> 50% of the thickness of the cartilage	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (4.7)
Bone marrow edema	Absent	24 (64.9)	12 (42.9)	25 (65.8)	22 (51.2)
	Small (< 1 cm)	8 (21.6)	12 (42.9)	8 (21.1)	14 (32.6)
	Medium (< 2 cm)	5 (13.5)	4 (14.3)	5 (13.2)	7 (16.3)
	Large (< 4 cm)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Diffuse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subchondral bone	Infact	22 (59.5)	11 (39.3)	23 (60.5)	20 (46.5)
	Granulation tissue	11 (29.7)	5 (17.9)	11 (28.9)	7 (16.3)
	Cyst	4 (10.8)	2 (7.1)	4 (10.5)	2 (4.7)
	Sclerosis	0 (0.0)	10 (35.7)	0 (0.0)	14 (32.6)

項目		治療開始後 52 週 (LOCF での補完なし) ^{a)}		治療開始後 52 週 (LOCF での補完あり) ^{b), c)}	
		本品群	対照群	本品群	対照群
項目		治療開始後 52 週 (LOCF での補完なし) ^{a)}		治療開始後 52 週 (LOCF での補完あり) ^{b), c)}	
		本品群	対照群	本品群	対照群
Effusion	Absent	20 (54.1)	11 (39.3)	21 (55.3)	15 (34.9)
	Small	15 (40.5)	12 (42.9)	15 (39.5)	20 (46.5)
	Medium	2 (5.4)	5 (17.9)	2 (5.3)	7 (16.3)
	Large	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

例数 (%)

- a) 本品群の 1 例（移植部位数 1 カ所）及び対照群の 10 例（軟骨欠損部位数 15 カ所）は、52 週時の評価がされていない。
b) 対照群については、1 例（軟骨欠損部位数 2 カ所）、評価の欠測が生じた。
c) 中止症例については、中止日の値で補完した。治療開始後 52 週及び中止日の値が欠測値である場合、最終評価時の値は欠測とした。

5) ICRS スコア（関節鏡評価）

膝関節の状態を直接観察及び評価するために、治験の同意とは別に、侵襲的な関節鏡検査の同意が得られた本品群の 16 例の移植部位 23 カ所及び対照群の 1 例の軟骨欠損部位 1 カ所を対象に、治療開始後 52 週又は中止日における関節鏡を用いた ICRS スコア ³⁾ による検査を実施した。

本品群の ICRS スコアの平均値（標準偏差）は、修復度 3.4 (±0.8)、境界 2.8 (±1.1) 及び表面 3.0 (±0.9) であった。一方、対照群は 1 例のみの結果であるが、表面 1 (－) でその他の項目は 0 であった（表 10）。

表 10 治療開始後 52 週の ICRS スコア（関節鏡評価）（FAS）

	治療群	移植／軟骨欠損部位数	平均値（標準偏差）
修復度	本品群	23	3.4 (±0.8)
	対照群	1	0 (－)
境界	本品群	23	2.8 (±1.1)
	対照群	1	0 (－)
表面	本品群	23	3.0 (±0.9)
	対照群	1	1 (－)
合計	本品群	23	9.1 (±2.5)
	対照群	1	1 (－)

6) 組織学的評価

組織学的評価について、生検の同意が得られた本品群の 12 例に対して治験開始後 52 週に実施した。12 例の移植部位数は 18 カ所であった。ファストグリーン＋サフラニン-O 染色及びⅡ型コラーゲン免疫染色が実施され、大腿骨内側顆は評価した 6 カ所すべてで陽性となった。大腿骨外側顆について、4 カ所の評価を行い、3 カ所は陽性、1 カ所は陰性であった。大腿骨滑車部について、6 カ所の評価を行い、5 カ所は陽性及び 1 カ所は陰性であった。脛骨外側顆について、評価した 2 カ所すべてで陽性となった。

7) NSAIDs の使用日数

³⁾ 麻酔下に皮膚切開を行った後、関節内に関節鏡を挿入し、膝関節の状態を「関節鏡観察による軟骨修復度（ICRS）」を用いて評価する方法。修復度、境界、表面の各項目に対し、0 点から最高 4 点で評価が行われる。点数が高いほど膝関節の状態に対する評価が高い。

NSAIDsの使用日数について、治療開始後の各期間において、患者日誌をもとに併用禁止期間(WOMACの評価前1週間)を除いたアローアンス期間(治療開始後6週では35~49日、12週では70~98日、24週では147~189日、52週では336~392日)における1週間平均使用日数の平均値(標準偏差)を算出及び評価した。治療開始前におけるNSAIDsの使用日数についてデータは収集しなかった。患者日誌への記載欠測及び治験中止の場合は、当該期間を除いて算出した。

評価時期毎のNSAIDsの1週間平均使用日数の平均値(標準偏差)について、本品群では治療開始後6週が2.22(±3.08)、治療開始後12週が2.63(±2.93)、治療開始後24週が1.73(±2.56)、治療開始後52週が0.31(±0.85)であり、治療開始後12週までは増加したものの、治療開始後24週以降は減少した。対照群では治療開始後6週が0.89(±2.32)、治療開始後12週が0.91(±2.11)、治療開始後24週が0.90(±1.97)、及び治療開始後52週が0.65(±1.54)であり、経過によらず、ほぼ一定であった(表11)。

表11 治療開始後のNSAIDsの使用日数(FAS)

治療群	評価期間 ^{a)}	6週	12週	24週	52週
本品群	対象例数 ^{b)}	18	26	26	14
	平均値(標準偏差)	2.22(±3.08)	2.63(±2.93)	1.73(±2.56)	0.31(±0.85)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0.0, 7.0)	1.60 (0.0, 7.0)	0.25 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 3.0)
	対象例数 ^{b)}	9	23	21	13
対照群	平均値(標準偏差)	0.89(±2.32)	0.91(±2.11)	0.90(±1.97)	0.65(±1.54)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 4.5)
	対象例数 ^{b)}	9	23	21	13
	平均値(標準偏差)	0.89(±2.32)	0.91(±2.11)	0.90(±1.97)	0.65(±1.54)

a) 各評価時期のアローアンス期間。ただし、WOMACの評価前1週間は除外。

b) NSAIDsが使用された症例数。

8) 硝子軟骨様組織による修復の有無

硝子軟骨様組織による修復の有無は、治験実施医療機関及び治験依頼者から独立した効果判定委員会⁴⁾にて、本品群26例及び評価の欠測が生じた1例(軟骨欠損部位数2カ所)を除いた対照群27例の治療開始後52週のMRI、ICRS(関節鏡評価)及び組織学的評価をもとに複合的に評価した。

本品群の移植部位数は38カ所であり、硝子軟骨様組織による修復ありが37/38カ所(97.4%)、25例であった。一方、硝子軟骨様組織による修復なしは1/38カ所(2.6%)、1例であった。対照群の軟骨欠損部位数は43カ所であり、すべての部位で硝子軟骨様組織による修復は認められなかった。

以上より、申請者は、医師主導型のLKSの変化量と患者立脚型のWOMACスコアの変化量で同様の傾向が示され、主要評価項目のWOMACスコアの変化量は適切に評価されたと考えること、また、硝子軟骨様組織による修復が効果判定委員会によって認められたことから、本品の有効性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J-TEC 002-3試験のWOMACスコア、WOMACサブスケール及びLKSの結果について、スクリーニン

⁴⁾ 有効性に関する評価項目のうちMRI_T2値、硝子軟骨様組織による修復の有無等の評価を、治験実施医療機関及び治験依頼者から独立して行うことを目的として設置された。効果判定委員会による評価は、症例番号等の被験者情報をあらかじめマスクして行われ、評価結果は治験責任医師及び治験分担医師に提示された。

グ日のスコアの群間の不均衡が認められたものの、主要評価項目の主解析である治療前と治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量において統計的な有意差が認められており（表 5）、また、スクリーニング日の WOMAC スコアと各投与群を共変量とした重回帰モデルにおいても主解析と同様に統計的な有意差が認められている。さらに、副次評価項目である治療前と治療開始後 52 週の WOMAC サブスケール及び LKS の変化量（表 6 及び表 7）において、対照群に対して本品群の臨床症状の改善が認められていること、また、MRI_T2 評価、MRI 評価、関節鏡評価及び組織学的評価において改善を示唆する所見が認められていることから、本品の膝 OA に対する臨床症状の改善に関する一定の有効性は示されたと考える。

長期的な有効性については、J-TEC 002-3 試験では 52 週までの結果しか得られていないことから、製造販売後において、膝 OA における 53 週以降の成績についても情報収集が必要と考える。

6.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、J-TEC 002-3 試験で認められた有害事象等に関して資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、膝 OA の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることにより、本品の移植に伴うリスクは許容可能と考える。

6.R.3.1 J-TEC 002-3 試験における有害事象の発現状況について

申請者は本品の安全性について以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験の本品群の「観察期」、「治療期」及び対照群の「治療期」における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象は本品群の治療期における適用部位疼痛で 1/26 例（3.8%）認められ、因果関係は否定されなかった。

表 12 J-TEC 002-3 試験において認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）

	本品群		対照群
	観察期 ^{a)} 27 例	治療期 26 例	治療期 29 例
全有害事象	8 (29.6)	26 (100)	12 (41.4)
重篤な有害事象	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (3.8)	1 (3.4)
本品群「観察期」 ^{a)} 、本品群「治療期」及び対照群「治療期」いずれかで 5%以上に発現した有害事象			
適用部位疼痛	0	20 (76.9)	0
処置による疼痛	7 (25.9)	0	0
発熱	0	5 (19.2)	0
適用部位腫脹	0	5 (19.2)	0
四肢静脈血栓症	0	5 (19.2)	0
関節痛	1 (3.7)	4 (15.4)	1 (3.4)
関節滲出液	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.4)
そう痒症	0	2 (7.7)	0
関節線維性癒着	0	2 (7.7)	0
関節腫脹	0	2 (7.7)	0
上咽頭炎	0	1 (3.8)	2 (6.9)
注射部位疼痛	0	0	2 (6.9)
靱帯捻挫	0	0	2 (6.9)

発現例数（発現割合（%））

MedDRA/J Ver26.1

a) 観察期のうち、組織採取後から本品移植前まで。

J-TEC 002-3 試験において発生した有害事象について、申請者は以下のように説明している。

本品群の観察期の組織採取後に発現した有害事象は 8/27 例（29.6%）であった。そのうち因果関係の否定できない有害事象は 7/27 例（25.9%）であり、いずれも組織採取手技との因果関係の否定できない有害事象であり、「処置による疼痛」であった。

本品群の治療期に発現した有害事象は 26/26 例（100%）であった。そのうち因果関係の否定できない有害事象は 24/26 例（92.3%）38 件であり、組織採取手技との因果関係の否定できない有害事象は 1/26 例（3.8%）、移植手技との因果関係の否定できない有害事象は 24/26 例（92.3%）、本品との因果関係の否定できない有害事象は 3/26 例（11.5%）であった。組織採取手技との因果関係の否定できない有害事象の内訳は、「関節線維性癒着」が 1/26 例（3.8%）であった。移植手技との因果関係の否定できない有害事象の内訳は、「適用部位疼痛」が 20/26 例（76.9%）、「適用部位腫脹」が 5/26 例（19.2%）、「発熱」が 3/26 例（11.5%）、「関節線維性癒着」が 2/26 例（7.7%）、「水疱」、「接触皮膚炎」、「骨嚢腫」、「滑液包炎」、「筋肉痛」、「適用部位嚢胞」及び「C-反応性蛋白増加」が各 1/26 例（3.8%）であった。本品との因果関係の否定できない有害事象の内訳は、「適用部位疼痛」が 2/26 例（7.7%）、「C-反応性蛋白増加」及び「移植片離層」が 1/26 例（3.8%）であった。

対照群の治療期に発現した有害事象は 12/29 例（41.4%）であった。そのうち因果関係の否定できない有害事象は 1/29 例（3.4%）であった。当該有害事象は手技との因果関係の否定できない有害事象であり、「注射部位疼痛」であった。

本品移植後に因果関係の否定できない「アレルギー症状」及び「未知の感染症」は発現せず、原料採取後に製品が適切に製造できなかった症例は認めなかった。

また、J-TEC 002-3 試験で認めたすべての有害事象について、発現時期別に評価を行った。治療開始日から治療開始後 6 週では、因果関係の否定できない有害事象は、本品群の「適用部位疼痛」が 20/26 例

(76.9%)、「適用部位腫脹」が 5/26 例 (19.2%)、「発熱」が 3/26 例 (11.5%)、「水疱」、「接触皮膚炎」、「滑液包炎」、「筋肉痛」及び「C-反応性蛋白増加」が各 1/26 例 (3.8%)、対照群の「注射部位疼痛」が 1/29 例 (3.4%) であった。治療開始後 7～12 週では、因果関係の否定できない有害事象は両群とも認めなかった。治療開始後 12～24 週では、因果関係の否定できない有害事象は、本品群の「骨嚢腫」が 1/26 例 (3.8%) のみだった。治療開始後 25 週以降では、因果関係の否定できない有害事象は、本品群の「筋線維性癒着」が 2/26 例 (7.7%)、「適用部位嚢胞」、「移植片離層」が各 1/26 例 (3.8%) で、対照群では認められなかった。

以上より、J-TEC 002-3 試験の結果から、問題のある有害事象は認められなかったと考える。

機構は、本品使用の安全性について、移植片離層、適用部位疼痛及び四肢静脈血栓症に着目し、以下の検討を行った。

6.R.3.2 事象別の安全性について

6.R.3.2.1 移植片離層

申請者は、本品移植後の移植片離層について、以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験における移植片離層の発現は、1/26 例 (3.8%) で認めた。42 歳男性で、移植後 50 週で認められ、転帰は未回復であった。原因として移植部の肥厚や荷重等、多様な発症原因が考えられた。移植片離層に伴う臨床症状は認めず、追加処置は不要とされた。

本品移植時に使用する固定膜は、既承認効能、効果又は性能が承認された 2012 年から患者本人の骨膜を用いていたが、2019 年に副構成体にコラーゲン膜が追加（平成 31 年 1 月 31 日付け一部変更承認）され、本試験でも使用された。コラーゲン膜の導入前後の安全性への影響を確認するため、既承認効能、効果又は性能で、移植後 53 週以降の発現した有害事象について、既承認効能、効果又は性能における使用成績調査で収集された情報に基づき、本品又は移植手技との因果関係が否定できない移植片離層の発現時期及び固定膜別発現割合を調査した。固定膜の内訳は、コラーゲン膜が 108 例、骨膜が 645 例、不明が 2 例である。結果、本品又は移植手技との因果関係が否定できない移植片離層の発現割合について、コラーゲン膜では移植後 52 週までは 3/108 例 (2.8%)、移植後 53 週以降は 2/108 例 (1.9%) であった。骨膜では移植後 52 週までは 26/645 例 (4.0%)、移植後 53 週以降は 44/645 例 (6.8%) であった。また、固定膜の種類が不明であった 2 例に関して、移植片離層は発現しなかった。したがって、固定膜としてコラーゲン膜を使用することで移植片離層が発現するリスクは低減すると考える。

ただし、治験結果から得られる情報には限界があることを踏まえ、製造販売後は使用成績調査において、重要な有害事象として情報収集していく予定である。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

J-TEC 002-3 試験において、移植片離層は本品との因果関係が否定できない有害事象として認められている。また、既承認効能、効果又は性能の使用成績調査において移植後 53 週以降にも発現していることから、移植片離層は本品移植にあたって特に注意を要する有害事象であり、製造販売後も引き続き情報収集が必要であると考えられる。

6.R.3.2.2 適用部位疼痛

申請者は、本品移植後の適用部位疼痛について、以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験において、適用部位疼痛は本品群の治療期に 20/26 例（76.9%）で認められ、発現した 20 例はすべて因果関係が否定できない有害事象であった。因果関係が否定できない有害事象の内訳として、「移植手技との因果関係が否定できない有害事象」が 20/26 例（76.9%）、「本品との因果関係が否定できない有害事象」が 2/26 例（7.7%）であった。重症度は Grade 1 が 1/26 例（3.8%）、Grade 2 が 18/26 例（69.2%）、Grade 3 が 1/26 例（3.8%）であった。20 例すべてが移植後 2 日以内に発現し、19 例に鎮痛薬投与、1 例に関節穿刺が実施された。12 例が 10 日以内に回復又は軽快、5 例が 11～30 日で回復、1 例が移植後 90 日に回復し、1 例が移植後 282 日に回復し、1 例が未回復であった。重篤度は全例が非重篤であった。

本品の移植の際には、外科手術が伴うことから術時の侵襲に伴う疼痛の発現は避けられないと考える。重篤度等を考慮して、許容可能な範囲のリスクと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植後の適用部位疼痛について、ほぼすべての症例において重症度は低くかつ短期間で回復していることから、本品移植に伴う疼痛のリスクは許容可能と考える。医療従事者向け手引き書等の資料を用いて引き続き情報提供を行い、必要に応じて対処できるようにすることが重要と考える。

6.R.3.2.3 四肢静脈血栓症

申請者は、本品移植後の四肢静脈血栓症について、以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験において、5/26 例（19.2%）で四肢静脈血栓症が認められた。5 例とも血栓が発現した部位は、本品移植側の下腿であり、移植から発現までの期間は 4 例で 8 日、1 例で 9 日であった。いずれも臨床症状は認めず、院内規定による手術後のエコー検査にて血栓の所見を認めた。全例で経口抗凝固薬が投与され、転帰は回復及び軽快であった。原因はいずれも免荷のためとされ、また、肺塞栓は認めなかった。

血栓症のリスクに関して、本品使用時の手術侵襲は膝関節鏡視下手術と類似点が多く、リスクについても類似することが推定される。膝関節鏡視下手術の 1 つである鏡視下前十字靱帯再建術における血栓症の発生頻度については、DVT 発生割合は 21.2%という報告がある（日本整形外科学会 症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン 2017.2017: 51-3）ことから、本試験における血栓症発現頻度は高くないと考える。また、J-TEC 002-3 試験で認めた術後の血栓症については、いずれも軽度、かつ一過性の事象であり、リスクは許容可能と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植後の四肢静脈血栓症について、他の下肢手術と比較した際の発現割合や重篤度から、本品移植に伴う血栓のリスクは許容可能と考えるが、下肢手術後の血栓予防は重要であり、医療従事者向けの資料を用いて引き続き情報提供を行うことが有用と考える。

6.R.3.3 長期安全性

申請者は、本品移植後の長期安全性について以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験では治験実施計画書に従い、治療開始後 52 週までの有効性及び安全性を評価しており、治療開始後 53 週以降の有効性及び安全性に関する追跡データは取得していない。

本品移植後 53 週以降に発現する有害事象のリスクが高くなる可能性を考察するために、既承認効能、効果又は性能での製造販売後の情報から、移植後 53 週以降に発現した有害事象を調査した。移植後 53 週以降に発現した有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 既承認効能、効果又は性能で、移植後 53 週以降に発現した有害事象

対象例数	755 例
全有害事象	112 (14.8)
1%以上に発現した有害事象	
移植片離層	54 (7.2)
関節滲出液	24 (3.2)
移植片合併症	21 (2.8)
軟骨損傷	8 (1.1)

発現例数（発現割合 (%)）

MedDRA/J Ver27.0

既承認効能、効果又は性能で、膝関節で発現した有害事象のうち、移植後 52 週までの発現割合に対し、移植後 53 週以降に発現割合が 1%以上の本品との因果関係が否定できない有害事象、術式との因果関係が否定できない有害事象は共に、「移植片離層」のみであった。膝 OA は、既承認の適応である外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎と欠損の状態は発症の原因は異なっているものの、欠損の状態は類似しており、本品による治療過程は同様と考えるため、安全性プロファイルに著しい差異は生じないものと推測する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植後の長期安全性について、既承認効能、効果又は性能での移植後 53 週以降に発現した有害事象を踏まえて、移植片離層に注意することは重要と考える。一方で、膝 OA における本品の長期安全性については治験成績がないことから、既承認効能、効果又は性能における製造販売後の調査期間と同様に本品使用後 2 年間、製造販売後に適切に情報収集し、問題となる事象が確認された場合は、速やかに臨床現場に注意喚起を行うことが重要であると考ええる。

6.R.4 効能、効果又は性能について

申請時の「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」は以下のよう

に設定されていた。

「効能、効果又は性能」（下線部追加）

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。

ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する硝子軟骨様組織の修復による臨床症状の改善。

ただし、運動療法等の保存治療により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

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

機構は、提示された〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞について、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」の項をもとに、以下に示す点から、申請者に再考を求めた。

- ・ 臨床症状の変化が、硝子軟骨様組織の修復によるものであるか確認できていないこと。
- ・ 「固定膜を縫合可能な軟骨が欠損部周囲に存在すること」は、膝 OA に限った適用条件ではないこと。
- ・ 本品の適用対象となる患者は J-TEC 002-3 試験で有効性及び安全性が確認された集団であると考えするため、K-L 分類及びアライメントに関して適切に規定する必要があること。

申請者は、〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞について再考し、以下の変更案が提出された。

〔効能、効果又は性能〕（下線部追加、取消線部削除）

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。

ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する硝子軟骨様組織の修復による臨床症状の改善。

ただし、運動療法等の保存治療により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞（変更箇所：下線部）

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

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

2. 変形性膝関節症

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

機構は、申請者から提出された「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の変更案は受入れ可能と判断した。

6.R.5 臨床的位置づけ及び治療対象について

本品の臨床的位置づけに関して、申請者は以下のように説明している。

膝 OA に対して、現在、通常診療で用いられている薬物療法として、HA 製剤及び NSAIDs による対症療法が挙げられる。また、手術療法として、比較的軽度の膝 OA に対して関節鏡視下での郭清術（デブリードマン）が行われるが根治療法ではない。更に病態が進行すると、高位脛骨骨切術や人工膝関節置換術が行われる（理学療法科学 2005; 20: 235-40）が、高位脛骨骨切術は変性が及んでいない軟骨面を利用するため、新たな荷重面となった軟骨面の軟骨組織が経時的に変性する可能性がある。人工膝関節置換術は、強い負荷がかかると破損等のおそれがあり、運動の制限が必要になる。以上のとおり、膝 OA の治療はいずれも根治療法ではないため、新たな治療方法が必要である。

本品について、J-TEC 002-3 試験の結果より、本品群の HA 製剤に対する WOMAC スコアの変化量の優越性が示された（6.R.2）。また、既承認効能の承認申請時に実施した J-TEC 002 試験後に、当該治験参加症例の長期経過後の評価を目的とした「ACC-01（自家培養軟骨）の関節軟骨欠損に対する臨床試験追加調査」が行われ、膝 OA の症例が 3 例含まれた。当該症例では、移植後 5 年以上の時点でも MRI 画像検査や機能評価において良好な状態であった。

以上のことから、本品は、既存の対症療法や手術療法とは異なる作用機序を有し、臨床症状を改善し、長期にわたり効果が期待される新たな治療法として位置づけられると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

膝 OA を対象とした J-TEC 002-3 試験の結果から、本品の移植対象となる膝 OA 患者の病態進行を長期にわたり抑制できるかは不明であるものの、本品の有効性について、現行治療が行われた対照群に対する WOMAC スコアに関する優越性が示されたこと、組織学的評価による改善が認められたこと等から、本品を膝 OA に対する新たな治療選択肢として位置づけることは可能と考える。

6.R.6 用法及び用量又は使用方法について

J-TEC 002-3 試験における用法用量は、既承認用法用量と同一とされ、申請時用法用量も同様に設定された。

申請者は、本品の「[用法及び用量又は使用方法]」の設定根拠について、以下のように説明している。

J-TEC 002-3 試験は、既承認の「[用法及び用量又は使用方法]」で実施され、本品の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに原疾患に依らず本品の製造は可能であることから、膝 OA に対しても、既承認と同一の「[用法及び用量又は使用方法]」を設定することとした。

機構は、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」における検討も踏まえ、膝 OA に対する本品の「[用法及び用量又は使用方法]」を既承認用法用量及び J-TEC 002-3 試験と同様に、上記のように設定することは妥当であると考えた。なお、本品の移植手順及び移植手技に関しては、適切に臨床現場に情報提供することが重要と考える。

6.R.6.1 本品の複数回移植について

機構は、本品を複数回移植する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本品を同一患者に対し複数回移植する可能性については、同側膝関節の同一部位への再移植、同側膝関節の異なる部位への移植、又は対側膝関節への移植等が想定される。

複数回移植の安全性については、本品に残留する成分によるアレルギー惹起のリスク増加の可能性は完全には否定できないと考える。本品の複数回移植が行われた経験は限られているため、当該リスクについては、添付文書の【使用上の注意】に記載し、注意喚起を行っている。

機構は、本品を複数回移植することについて、以下のように考える。

本品を複数回移植した場合の有効性及び安全性については、J-TEC 002-3 試験での評価は行われておらず、現時点では不明と考える。したがって、本品の複数回移植時の有効性及び安全性が不明である旨は、引き続き【使用上の注意】等で適切に情報提供し、製造販売後に複数回の移植が行われた場合は適切に情報収集を行うことが必要と考える。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後の使用成績調査計画について、以下のように説明している。

本品が使用されたすべての患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性

を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。安全性の評価項目のうち重要な有害事象として「移植片離層」を設定する。また、申請者が実施した市場調査の結果から、本品の予想使用患者数は年間約■■■人が見込まれるが、販売開始直後から再審査期間終了の 108 週前までの間に契約可能な施設においては約300 症例の登録が見込まれると想定し、調査予定症例数は300 例になると推測している。なお、安全性について、移植片離層の発現割合を本試験と同等の3.8% (1/26 例) と仮定すると、症例数 300 例の場合、両側 95%信頼区間幅として 5%未満の推定精度で移植片離層の発現割合を推定可能である。

申請者は、観察期間について、以下に示す理由から本品移植後 52 週までと設定した。

- 既承認効能の承認申請時に実施した J-TEC 002 試験では、52 週間の観察で、離断性骨軟骨炎及び外傷性軟骨欠損症患者に対する有効性及び安全性が認められ、膝 OA 患者に対しても有効性及び安全性を示唆する結果が得られていること。
- J-TEC 002-3 試験において、52 週間の観察で、HA 製剤に対する治療効果の優越性が検証され、効果判定委員会による判定の結果、治療開始後 52 週目に硝子軟骨様組織による修復が認められたこと。また、安全性についても問題となる有害事象は認められなかったこと。

表 14 製造販売後調査計画（案）

調査の目的	製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討すること。
調査を予定する症例数	登録期間中に調査対象となる疾患を対象として皮内テストを実施した全症例
調査の対象となる疾患	膝 OA
調査を予定する施設数	本品を使用する全医療機関
調査の方法	全例調査方式
調査の実施期間	＜登録期間＞ 再審査期間終了の 108 週前まで ＜観察期間＞ 登録日から培養軟骨移植後 52 週目まで
評価項目	安全性 ① 有害事象発現割合 ② 不具合発現割合 ③ 重要な有害事象発現割合 ④ 重要な副作用発現割合 重要な有害事象 ① 移植片離層 重要な副作用 ① 培養軟骨との因果関係が否定できないアレルギー症状 ② 培養軟骨との因果関係が否定できない原因不明の未知の感染症 有効性 主要評価項目： 自家培養軟骨ジャックによる治療前と治療後の LKS の変化量 副次評価項目： ① LKS ② KOOS ③ ICRS 分類 その他 ① 併用薬剤、併用療法 ② K-L 分類 ③ 下肢アライメント a) ④ 中止理由 ⑤ 総合評価

a) 対象膝の立位正面 X 線により%MA にて評価を実施する。

申請者は、製造販売後調査における有効性主要評価項目について、膝 OA の膝症状評価法のうち、患者立脚型評価の WOMAC ではなく、通常診療下で確実に実施可能と考える医師主導評価の LKS を設定した。

製造販売後調査計画について、機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の膝 OA に対する使用経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には皮内テストを実施した全症例を対象とした使用成績調査を実施する方針は妥当と考える。評価項目について、治験で得られた有効性の成績との比較検討が可能な項目を設定することが重要と考える。また、観察期間について、既承認効能、効果又は性能における使用成績調査では移植後 53 週以降にも移植片離層等の有害事象が認められたこと及び本品移植後の長期にわたる有効性及び安全性の評価は重要と考えられることから、本品移植後 104 週までとすることが望ましいと考える。さらに、本品の複数回移植が実施された症例があれば、複数回移植に至った経過も含め当該症例の情報を適切に収集した上で評価する必要があると考える。製造販売後調査の計画については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

8. 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機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の膝 OA に対する臨床症状の改善に関する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、当該膝 OA の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 3 月 28 日

申請品目

[販 売 名] ジャック
[一般的名称] ヒト（自己）軟骨由来組織
[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.2 有効性について」の項における検討の結果、膝 OA に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。一方で、長期的な有効性については、J-TEC 002-3 試験では 52 週までの結果しか得られていないことから、製造販売後において、膝 OA における 53 週以降の成績についても情報収集が必要であると判断した。

専門協議において、専門委員から、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

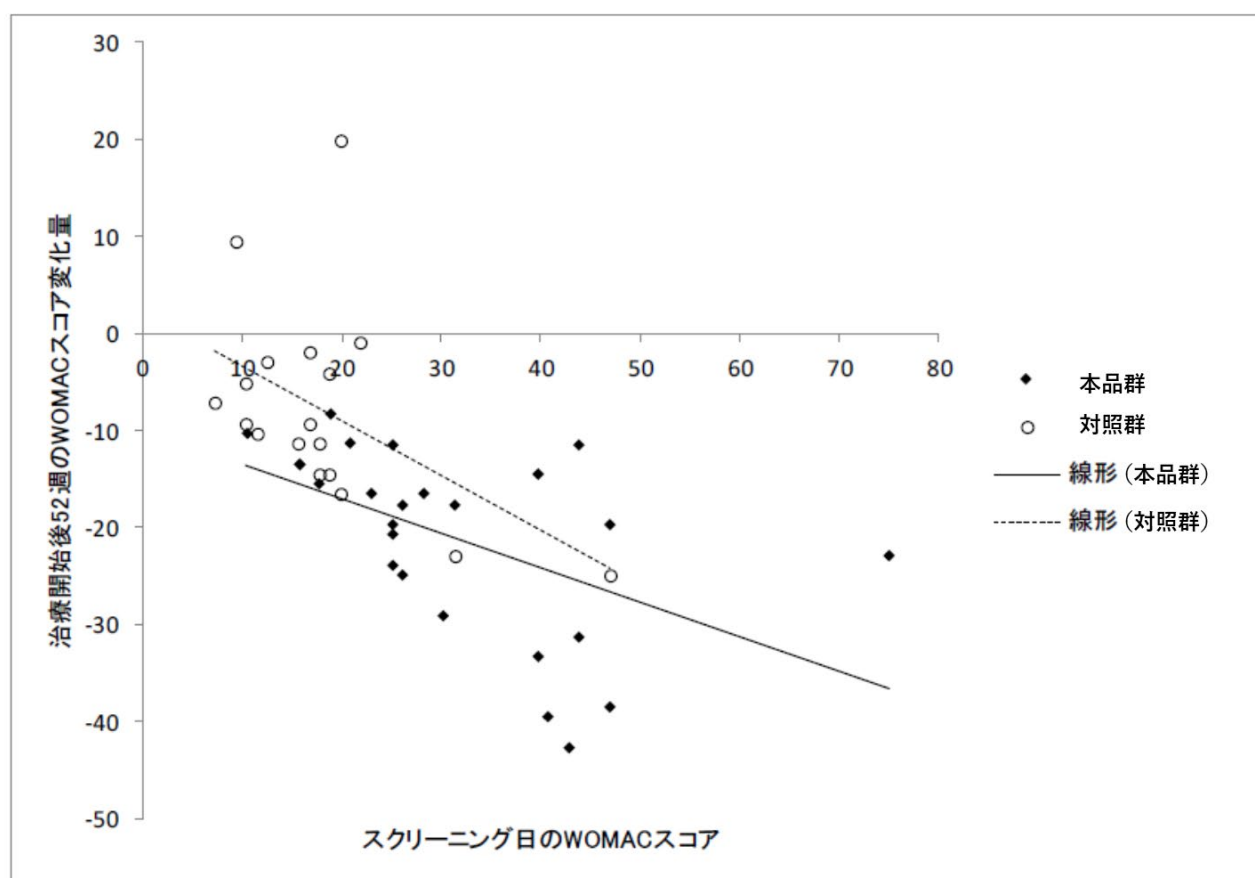
- J-TEC 002-3 試験ではスクリーニング日の WOMAC スコアの平均値（標準偏差）は本品群 30.49（±14.37）と対照群 19.57（±9.89）よりも大きかった。スクリーニング日の WOMAC スコアが大きいほど、治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量が大きい可能性があり、本品の有効性が過大評価された可能性があると考える。

機構は、図 1 の散布図のとおり、スクリーニング日の WOMAC スコアの差が、変化量に影響した可能性は否定できないと考える。一方で、当該群間差が存在しても、以下の点から、J-TEC 002-3 試験における本品の有効性の結果を否定することにはならないと考える。

- 6.R.2.2 項で示したとおりスクリーニング日の WOMAC スコアと各投与群を共変量とした重回帰モデルに基づき推定した治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量の群間差 [95%CI] は -11.69 [-17.63, -5.75] であり、主解析と同様に統計的に有意な差が認められたこと ($p=0.0002$ 、Wald 検定)。

- スクリーニング日の WOMAC スコアに基づくサブグループ解析⁵⁾の結果、いずれのサブグループの区分でも本品群で対照群を上回る WOMAC スコアの改善の傾向が認められていること。

図1 スクリーニング日の WOMAC スコアと治療開始後 52 週の WOMAC スコアの変化量の散布図 (FAS)



1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.3 安全性について」の項における検討の結果、J-TEC 002-3 試験で認められた有害事象等に関して資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、膝 OA の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることにより、本品の移植に伴うリスクは許容可能と判断した。

一方で、膝 OA における本品の長期的な安全性については、J-TEC 002-3 試験では 52 週までの結果しか得られていないことから、既承認効能、効果又は性能(外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎)において 53 週以降に発現した有害事象があることを踏まえて、本品移植後 53 週以降の長期にわたる成績を製造販売後に適切に情報収集し、問題となる事象が確認された場合は、速やかに臨床現場に注意喚起を行うことが重要であると判断した。

⁵⁾ スクリーニング日の WOMAC スコアが 30 未満/30 以上の 2 区分のサブグループ解析の結果、30 未満の治療開始後 52 週の変化量の平均値(標準偏差)は、本品群 $-15.26 (\pm 5.75)$ 、対照群 $-4.59 (\pm 9.64)$ 、30 以上の治療開始後 52 週の変化量の平均値(標準偏差)は本品群 $-27.39 (\pm 10.72)$ 、対照群は $-8.63 (\pm 17.90)$ であった。スクリーニング日の WOMAC スコアが 20 未満/20 以上の 2 区分のサブグループ解析の結果、20 未満の治療開始後 52 週の変化量の平均値(標準偏差)は、本品群 $-10.92 (\pm 4.20)$ 、対照群 $-4.51 (\pm 9.86)$ 、20 以上の治療開始後 52 週の変化量の平均値(標準偏差)は本品群 $-23.24 (\pm 9.61)$ 、対照群は $-6.80 (\pm 13.55)$ であった。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能及び臨床的位置づけについて

機構は、審査報告（1）の「6.R.4 効能、効果又は性能について」及び「6.R.5 臨床的位置づけ及び治療対象について」の項における検討の結果、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、本品の「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を規定する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「6.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の「用法及び用量又は使用方法」として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。また、本品を複数回移植した場合の有効性及び安全性については、J-TEC 002-3 試験での評価は行われておらず、現時点では不明であることから、膝 OA 患者に対する本品の複数回移植時の有効性及び安全性が不明である旨は、引き続き【使用上の注意】等で適切に情報提供し、製造販売後に複数回の移植が行われた場合は適切に情報収集を行うことが必要であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査について、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認することを目的として、本品が使用された全例を対象とし、観察期間を本品移植後 52 週までとする製造販売後調査の計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、観察期間について、既承認効能、効果又は性能における再審査調査では移植後 53 週以降にも移植片離層等の有害事象が認められたこと及び本品の膝 OA 患者に対する長期の有効性及び安全性の評価は重要と考えられることから、本品移植後 104 週までと設定することが望ましいと考えた。

専門協議において、機構の判断は概ね支持されたが、専門委員から以下の意見が出された。

- 本品については長期成績が重要であるため、症例毎の観察期間を一律に本品移植後 104 週までとするのではなく、初期に登録された症例については、より長期のデータが取得可能となるよう、特定の時点でデータをカットオフする方法等も検討する必要がある。
- 有効性の主要評価項目は、LKS ではなく、患者立脚型の臨床機能スコアを設定することが適切である。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、調査期間及び有効性の主要評価項目について申請者に追加検討を求めたところ、表 15 に示す製造販売後調査計画（案）が提示された。変更後案について機構は適切と判

断した。

表 15 製造販売後調査計画（案）

調査の目的	製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討すること。
調査を予定する症例数	登録期間中に調査対象となる疾患を対象として皮内テストを実施した全症例
調査の対象となる疾患	膝 OA
調査を予定する施設数	本品を使用する全医療機関
調査の方法	全例調査方式
調査の実施期間	<登録期間> 承認日から 23 カ月目まで <観察期間> 登録日から再審査のデータカットオフ日まで カットオフ日：承認日から 36 カ月目
評価項目	安全性 ① 有害事象発現割合 ② 不具合発現割合 ③ 重要な有害事象発現割合 ④ 重要な副作用発現割合 重要な有害事象 ① 移植片離層 重要な副作用 ① 培養軟骨との因果関係が否定できないアレルギー症状 ② 培養軟骨との因果関係が否定できない原因不明の未知の感染症 有効性 主要評価項目： 自家培養軟骨ジャックによる治療前と移植後 52 週目の KOOS の変化量 副次評価項目： ① KOOS ② LKS ③ ICRS 分類 その他 ① 併用薬剤、併用療法 ② K-L 分類 ③ 下肢アライメント a) ④ 中止理由 ⑤ 総合評価

a) 対象膝の立位正面 X 線により%MA にて評価を実施する。

2. 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機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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適合性書面調査を実施した。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機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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（添付資料 1）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機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、既承認再生医療等製品に対し追加する効能、効果又は性能のみが異なることから、本申請に係る効能、効果又は性能についての再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。

ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が4 cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

2. 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する臨床症状の改善。

ただし、運動療法等の保存療法により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が2 cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

(下線部追加)

[用法及び用量又は使用方法]

1. 移植計画の策定

- (1) 担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者から所定の様式が担当医師に送付される。
- (2) 担当医師は、術前検査として、あらかじめウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するため牛肉アレルギー検査を、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するため皮内テスト用アテロコラーゲンを用いて皮内テストを実施する。なお、皮内テストは、培養軟骨の移植の4週間以上前に実施する(2. 皮内テストの実施 参照)。牛肉アレルギー検査又は皮内テストが陽性の場合、培養軟骨を使用できないことから、その患者には培養軟骨を移植しない。〔皮内テストの判定基準等〕テスト部位を4週間にわたって慎重に観察するとともに、この4週間で認められた異常な反応はいかなるものであっても報告するよう患者に指示する。腫脹、発赤、掻痒感、硬結、発熱等の有害事象又は予測できない未知の異常反応が発現した場合には、皮内テスト陽性と判断する。
- (3) 担当医師は、所定の様式を用いて培養軟骨の必要個数、組織採取予定日、移植予定日、その他必要な情報を記載し、製造を依頼する。
- (4) ジャック用テンプレート及びジャック用コラーゲン膜は、培養軟骨の必要個数、移植箇所、移植部位の形状等を考慮して、最大でそれぞれ2枚を同梱する。
- (5) 移植計画ごとに、患者を特定できる固有のコードを発行する。

2. 皮内テストの実施(培養軟骨の移植4週間以上前)

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

- (2) ゴム栓を外し、注射針をルアーロック部にねじ込み確実に装着する。
- (3) 針先を傷つけないよう注射針のニードルキャップをまっすぐ引き抜いて外す。
- (4) プランジャーをゆっくりと押して、アテロコラーゲン約 0.1 mL を前腕部に皮内注入する。

3. 組織運搬セットの送付

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

4. 組織の採取

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

5. 医療機関における採取組織の保存

- (1) 清潔な環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬用チューブの外箱を開封し、組織運搬用チューブに液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に濁りがないことを確認する。組織運搬用チューブは大きく傾けたり振ったりしない。
- (2) 組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔な環境下で採取した軟骨組織を組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬する。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。
- (3) 通常の手技に従って採血を行う。採取した血液は、血液保管用チューブに保管する。
- (4) 組織運搬用チューブ、血液保管用チューブ、及び所定の様式に固有のコードを付し、取り違えを防止する。

6. 採取組織の運搬

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

7. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

- (1) 培養軟骨パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送される。医療機関は、培養軟骨パッケージの納入時に断熱輸送容器が封印されていることを確認する。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡する。
- (2) 断熱輸送容器の封印バンドを切断し、培養軟骨パッケージを取り出す。
- (3) 培養軟骨輸送容器に記載されている組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合し、納入個数を確認する。

- (4) 目視により、培養軟骨輸送容器のひび割れ、欠け、液漏れ、培養軟骨輸送液の濁り及び異物がないことを確認し、使用直前まで 8～25℃の貯蔵条件で保管する。これらに問題がある場合には使用しない。
- (5) 培養軟骨輸送容器に表示されている使用期限までに移植する。使用期限を超えた場合は使用しない。

8. 移植前の確認

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

9. 移植の手順（例）

- (1) 通常の外科的手技に従い、軟骨の欠損部を露出する。
- (2) 欠損部の変性した軟骨等を除去し、軟骨下骨を露出させる。
- (3) 欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形する。
- (4) 必要に応じて、ジャック用テンプレート等を用いて移植部の形状を型取りする。
- (5) 培養軟骨を固定するための固定膜（ジャック用コラーゲン膜又は骨膜）を次の手順で移植部に置く。
 - 1) ジャック用コラーゲン膜を用いる場合
型取りしたジャック用テンプレート等と同じ形状及び大きさにジャック用コラーゲン膜を切り出し、リンゲル液又は生理食塩水等に浸して膨潤させる。ジャック用コラーゲン膜を多孔面が骨側になるよう移植部に置く。
 - 2) 骨膜を用いる場合
型取りしたジャック用テンプレート等より一回り大きく骨膜を脛骨近位前内側面等から採取し、骨形成層が関節面に面するように移植部に置く。
- (6) 固定膜の約半周を周囲の軟骨に縫着する。縫着は約 3 mm 間隔とする。
- (7) 培養軟骨を取り出し、必要に応じて、型取りしたジャック用テンプレート等を用いて移植部の形に合わせてトリミングする。移植部と固定膜の間に培養軟骨の平らな面が骨側になるように挿入する。
- (8) 固定膜の残りの半周を同様に縫着する。これとは別に Pull-out 法により固定膜の固定を行う。
- (9) 関節を屈伸しても固定膜が剥離しないこと、培養軟骨の漏出が見られないことを確認し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

（変更なし）

〔承認条件〕

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

2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADL	Activities of daily living	日常生活活動度
BMI	Body mass index	—
CI	Confidence interval	信頼区間
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTA	Femoro-tibial angle	大腿脛骨角
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
ICRS	International Cartilage Repair Society	—
K-L	Kellgren-Lawrence	—
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score	—
LKS	Lysholm Knee Score	—
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MA	Mechanical Axis	下肢機能軸
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MOCART	Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue	—
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
QOL	Quality of life	生活の質
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index	—
膝 OA	—	変形性膝関節症
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		ジャック