ジャックに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリングにあります。

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング

類別：ヒト細胞加工製品　01　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

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料概要

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング

略号一覧表

本資料概要中に用いた略号及び略称は次のとおりである。

略号又は略称	内容
ACC-01	申請品目の開発番号
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BMP	骨形成タンパク質
BSA	ウシ血清アルブミン
BSE	牛海綿状脳症
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DPBS	ダルベッコリン酸緩衝液
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
FBS	ウシ胎児血清
FGF	線維芽細胞増殖因子
GAG	グリコサミノグリカン
[redacted]	[redacted]
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
ICRS	国際軟骨修復学会
IGF-I	インスリン様増殖因子-I
MEM	改変イーグル培地
PDGF	血小板由来増殖因子
T-Cho	総コレステロール
TGF-β	トランスフォーミング増殖因子 β
TSE	伝達性海綿状脳症
α2-glb	α2-グロブリン
GCP	Good Clinical Practice：再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HA	Hyaluronic Acid：ヒアルロン酸ナトリウム
MRI	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index：膝の痛みを評価するアンケート
MOCART	Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue：再生軟骨や周囲組織の構造的評価を主眼とした包括的 MRI 評価法
EDC	Electronic Data Capture

品目の概要

(製造)・~~輸入~~

1	類別		ヒト細胞加工製品　01　ヒト体細胞加工製品
2	名称	一般的名称	ヒト（自己）軟骨由来組織
		販売名	ジャック
3	申請者名		株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
4	形状、構造、成分、分量又は本質		軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を緩和する。
5	効能、効果又は性能		1. 外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎 膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4 cm^2 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。 2. 変形性膝関節症 変形性膝関節症に対する臨床症状の改善。ただし、運動療法等の保存療法により臨床症状が改善せず、かつ軟骨欠損面積が 2 cm^2 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。
6	用法及び用量又は使用方法		軟骨欠損部周囲の変性軟骨を取り除き、固定膜軟骨欠損部を覆い、培養軟骨を欠損部の形に合わせてトリミングした後、軟骨欠損部とジャック用コラーゲン膜等の間に挿入し、ジャック用コラーゲン膜等を周囲軟骨と縫合する。
7	備考		一部変更承認申請日：令和 6 年 6 月 17 日 新効能再生医療等製品である。

製品外観写真



（空白）

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

ア．起原又は発見の経緯に関する資料 1-1

1. 緒言 1-1

1.1 自家培養軟骨開発の発想（発見の経緯） 1-1

1.2 品目の概要 1-4

1.2.1 外観及び形状 1-4

1.2.2 本品を構成する細胞及びマトリックス 1-6

1.3 本品の特徴、期待される効能又は効果 1-6

1.3.1 増殖能 1-6

1.3.2 軟骨基質産生能 1-6

1.3.3 物理的特徴 1-6

1.4 培養軟骨の移植による軟骨欠損の修復理論 1-6

2. 本品の対象疾患、既存の治療方法及び本品を用いた治療の位置づけ 1-7

2.1 外傷性軟骨欠損症 1-7

2.1.1 原因、病態 1-7

2.1.2 臨床症状、診断 1-7

2.1.3 治療法 1-7

2.1.4 予後 1-8

2.2 離断性骨軟骨炎 1-8

2.2.1 原因、病態 1-8

2.2.2 臨床症状、診断 1-8

2.2.3 治療法 1-9

2.2.4 予後 1-10

2.3 変形性膝関節症 1-10

2.3.1 原因、病態 1-10

2.3.2 臨床症状、診断 1-11

2.3.3 治療法 1-11

2.3.4 予後 1-11

3. 既存の治療法の臨床成績及び問題点等 1-11

3.1 マイクロフラクチャー（骨穿孔法の一手技） 1-11

3.1.1 マイクロフラクチャーの臨床成績 1-11

3.1.2 マイクロフラクチャーの問題点 1-12

3.2 自家骨軟骨移植法 1-12

3.2.1 自家骨軟骨移植法の臨床成績 1-12

3.2.2 自家骨軟骨移植法の問題点 1-12

3.3 変形性膝関節症に対する手術療法（メリット及びデメリット） 1-12

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

4. 開発の経緯 1-14
4.1 ２．ウ 製造方法に関する資料 1-14
4.2 ２．エ 規格及び試験方法に関する資料 1-14
4.3 ３．ア 輸送、保存条件、有効期間の根拠に関する資料 1-14
4.4 ６．イ その他の安全性に関する資料 1-14
4.5 ４．ア 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料 1-14
4.6 ７．臨床試験等の試験成績 1-14
4.6.1 外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎 1-14
4.6.2 変形性膝関節症 1-14
5. まとめ 1-15
5.1 使用目的、効能又は効果 1-15
5.2 使用方法 1-15
[redacted] 1-16
イ．外国における使用状況に関する資料 1-17
1. 類似品の臨床使用状況 1-17
2. 外国における類似品の使用状況 1-17
3. 国内における本品の使用状況、不具合等の発生状況 1-18
Ⅰ．使用開始年 1-18
Ⅱ．年間使用概数 1-18
Ⅲ．不具合等の発生状況 1-18
ウ．類似する他の治療法との比較検討等に関する資料 1-21
1. 原理及び特性 1-21
2. 本品の有用性（リスク・ベネフィットの観点から） 1-21
2.1 患者自身の軟骨細胞を培養で増やして臨床症状の改善を目的として軟骨欠損部に適用すること 1-21
2.2 少ない組織量（0.4 g の採取）で大量の培養軟骨が得られること 1-21
2.3 臨床的位置づけ及び安全性 1-21
2.4 高い品質と高い安全性 1-22
2.5 欠損した軟骨を治療することの意義 1-22

２．製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

ア．製品の構造、構成細胞、導入遺伝子に関する資料 2-1
1. 物理的化学的性質及び各種試験に用いた検体の妥当性について 2-1
1.1 物理的化学的性質 2-1
1.2 変形性関節症患者由来の細胞を用いることについて 2-1
1.3 製品の[redacted]の違いが製品特性に影響を及ぼす可能性について 2-1
2. 特性解析 2-1
総括 2-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

2.1 はじめに 2-1
2.2 特性解析試験 2-1
2.2.1 工程検査及び有効性に関する出荷検査 2-1
2.2.2 細胞種とその含有率 2-1
2.2.3 関節軟骨組織及び培養軟骨の組織標本の観察 2-1
2.3 臨床試験時の検体を用いた解析 2-1
2.4 本品の特性に関する考察 2-1
イ．使用する原料、材料又はそれらの原材料に関する資料 2-1
総括 2-1
1. 軟骨細胞 2-1
1.1 ヒト細胞組織原料基準への適合状況 2-1
1.2 採取量 2-1
1.3 採取部位 2-1
2. 細胞以外の原料等 2-1
2.1 受け入れ検査について 2-1
2.2 生物由来原料基準への適合状況 2-1
3. 副構成体 2-1
3.1 皮内テスト用アテロコラーゲン 2-1
3.2 ジャック用テンプレート 2-1
3.3 ジャック用コラーゲン膜 2-1
3.4 [redacted]について 2-1
3.4.1 [redacted] 2-1
3.4.2 [redacted] 2-1
4. 製造工程に使用する器具、容器等 2-1
5. 保存する原料等、製品について 2-1
5.1 患者血液の保存期間及び保存量について 2-1
5.2 軟骨細胞の保存期間及び保存量について 2-1
5.3 患者血液、原料等及び軟骨細胞の保存量の妥当性について 2-1
6. 「ヒト（自己）由来細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成 20 年 2 月 8 日付薬食発第 0208003 号）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）への対応状況 2-1
6.1 「ヒト（自己）由来細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成 20 年 2 月 8 日付薬食発第 0208003 号）への対応状況 2-1
6.2「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）への対応状況 2-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

7. 供給体制 2-1
7.1 構成体の原料等に関する供給体制* 2-1

ウ．製造方法に関する資料 2-1
1. 培養軟骨パッケージの製造方法 2-1
1.1 採取された軟骨組織の受け入れ 2-1
1.1.1 受け入れ検査 2-1
1.1.2 血液の保存 2-1
1.2 培養 2-1
1.2.1 軟骨細胞の分離・培養 2-1
1.2.1.1 軟骨細胞の分離 2-1
1.2.1.2 軟骨細胞の培養 2-1
1.2.2 培養軟骨の洗浄 2-1
1.3 包装・表示・出荷 2-1
1.3.1 包装・表示 2-1
1.3.2 梱包 2-1
1.3.3 出荷 2-1
1.4 確認検査 2-1
2. 副構成体の製造工程 * 2-1
3. 製造工程フローチャート（検査工程含む） 2-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

＊ 情報公表時に詳細項目を削除した。

4. 製造方法の設定根拠 2-1
4.1 本品の製造工程、使用材料及び培地溶液に関する設定根拠 2-1
4.1.1 [redacted]に関して 2-1
4.1.2 [redacted]に関して 2-1
4.1.3 断熱輸送容器（組織運搬用）の[redacted]性に関する設定根拠 2-1
4.1.4 [redacted]の[redacted]製造日数と品質に関する検討 2-1
4.1.5 [redacted]の[redacted]に関する設定根拠 2-1
4.1.6 培養軟骨の洗浄に関する検討 2-1
4.1.7 断熱輸送容器（製品輸送用）の[redacted]性に関する設定根拠 2-1
4.2 [redacted]の[redacted]に関する設定根拠 2-1
5. 製造工程中の取り違え防止対策について 2-1
5.1 組織コードの発行 2-1
5.2 物理的隔離 2-1
5.3 [redacted]による識別管理 2-1
5.4 追跡調査 2-1
5.5 教育訓練 2-1
6. 製造工程中の汚染防止対策について 2-1
6.1 衛生管理 2-1
6.2 原材料管理 2-1
6.3 製造作業管理 2-1
エ．規格及び試験方法に関する資料 2-1
総括 2-1
1. 全工程試験の結果 2-1
【参考】臨床試験時における各種試験成績 2-1
2. 規格及び試験方法の設定根拠、及び不適合又は逸脱した際の処置 2-1
2.1 受け入れ検査 2-1
2.2 工程検査 2-1
2.3 出荷検査 2-1
2.4 確認検査 2-1
3. 規格試験のバリデーション 2-1
3.1 出荷検査(4)培養軟骨の生細胞密度確認試験
出荷検査(5)培養軟骨の生細胞率の確認
出荷検査(6)培養軟骨の[redacted]の確認 2-1
3.2 出荷検査(7)培養軟骨の[redacted]濃度確認試験 2-1
3.3 出荷検査(8)培養軟骨の[redacted]の確認試験 2-1
3.4 出荷検査(10)培養軟骨のウシ血清アルブミン残留量確認試験 2-1
3.5 出荷検査(11)エンドトキシン試験 2-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

4. 検査で不適合又は逸脱した際の医療機関への対応について 2-1
5. 規格及び試験方法として採用しなかった検査項目 2-1
5.1 培養軟骨の[redacted]変化 2-1
5.2 [redacted]中の[redacted]濃度 2-1
5.3 細胞外マトリックスの遺伝子発現 2-1
5.4 培養軟骨の硬さ測定 2-1

３．安定性に関する資料
ア．輸送、保存条件、有効期間の根拠に関する資料 3-1
総括 3-1
1. 経緯 3-1
2. 保存安定性試験 3-1
3. 輸送液の変更による有効性及び安全性への影響 3-1

４．効能、効果又は性能に関する資料
ア．効力又は性能を裏付ける試験に関する資料 4-1
総括 4-1
1. 有効性に関する動物試験 4-2
1.1 ウサギを用いた同種培養軟骨の移植試験 4-2
1.1.1 製造した ACC-01 の評価 4-2
1.1.2 移植試験の結果 4-2
1.1.2.1 死亡例及び剖検所見 4-2
1.1.2.2 Wakitani 法による評価 4-2
1.1.2.3 [redacted]染色像の所見 4-2
1.1.2.4 病理組織学的評価 4-2
1.2 イヌを用いた自家培養軟骨の移植試験 4-2
1.2.1 製造した ACC-01 の評価 4-2
1.2.2 移植試験の結果 4-2
1.2.2.1 死亡例及び剖検所見 4-2
1.2.2.2 Wakitani 法による評価 4-2
1.2.2.3 [redacted]染色像の所見 4-2
1.2.2.4 病理組織学的評価 4-2
1.3 動物試験に関する総括 4-2
1.3.1 軟骨形成に関する総括 4-2
1.3.2 ACC-01 群における軟骨形成の種差に関する考察 4-2
1.3.3 ACC-01 群における細胞浸潤に関する考察 4-2
1.3.4 欠損群における軟骨形成及び線維化に関する考察 4-2
1.4 変形性膝関節症モデルの動物試験を実施しなかった理由 4-2

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

2. 臨床試験検体を用いた組織学的評価 4-7
2.1 [redacted]及び[redacted]の組織染色による評価 4-7
2.2 細胞外マトリックスの発現パターンと臨床試験における有効性 4-8
2.3 J-TEC 002-3 試験における組織学的評価、及び硝子軟骨様組織による修復の有無 4-8

５．製品の体内動態に関する資料
ア．生体内分布に関する資料 5-1
イ．その他の体内動態に関する資料 5-1

６．非臨床安全性に関する資料
ア．一般毒性に関する資料 6-1
イ．その他の安全性に関する資料 6-1
総括 6-1
1. 生物学的安全性試験結果 6-1
1.1 動物を用いた試験 6-1
1.1.1 ウサギを用いた同種培養軟骨の移植試験 6-1
1.1.2 イヌを用いた自家培養軟骨の移植試験 6-1
1.2 細胞遺伝学的安定性及び造腫瘍性 6-1
1.2.1 核型分析試験 6-1
1.2.2 軟寒天コロニー形成試験 6-1
1.2.3 ヌードマウスを用いた移植試験 6-1
1.3 培養期間を超えて培養した細胞の評価 6-1
1.4 [redacted]の生物学的安全性評価 6-1
1.4.1[redacted]の[redacted] 6-1
1.4.2[redacted]の[redacted] 6-1
2. 最終製品に残留する生物由来原料、抗生物質等に関する安全性 6-1
2.1 ウシ血清アルブミン残留量確認試験 6-1
2.2 抗生物質の残留 6-1
2.2.1 抗生物質の残留量測定 6-1
2.2.2 存在許容量の設定と安全性に関する考察 6-1
2.3 製造工程で残留する可能性のあるその他の原材料の安全性評価 6-1
2.3.1 [redacted] 6-1
2.3.2 [redacted]、コラゲナーゼ、トリプシン 6-1
2.3.3 培養軟骨輸送液 6-1

７．臨床試験等の試験成績に関する資料
ア．外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎に対する臨床試験等の試験成績に関する資料 7-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

総括 7-1
1. 軟骨欠損を有する患者を対象とした非対照非盲検臨床試験 7-1
1.1 試験方法 7-1
1.1.1 非対照非盲検試験を行った理由 7-1
1.1.1.1 非対照試験を設定した根拠 7-1
1.1.1.2 非盲検試験を設定した根拠 7-1
1.1.1.3 既存治療法で奏効しなかった症例のみを対象とする試験計画としなかった根拠 7-1
1.1.2 評価方法設定の経緯 7-1
1.1.2.1 膝（肘）機能評価基準設定の根拠 7-1
1.1.2.2 関節鏡検査と MRI 撮像実施の根拠 7-1
1.1.3 観察期間の適切性 7-1
1.1.4 選択基準「②既存の治療法で改善しなかったかあるいは改善が期待できない、硝子軟骨移植を要する者」について 7-1
1.1.5 外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎及び変形性関節症の診断方法 7-1
1.1.6 外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎及び変形性関節症を対象としたことの妥当性 7-1
1.2 試験結果 7-1
1.2.1 移植後 1 年間の成績 7-1
1.2.1.1 症例の内訳 7-1
1.2.1.2 背景因子 7-1
1.2.1.3 有効性の評価 7-1
1.2.1.4 有効性評価において考慮すべき事項 7-1
1.2.1.5 安全性の評価 7-1
1.2.1.5.1 承認申請時の安全性評価 7-1
1.2.1.5.2 審査時の指摘事項をふまえた安全性評価 7-1
1.2.1.6 安全性評価において考慮すべき事項 7-1
1.2.1.7 有用性評価（総合評価） 7-1
1.3 まとめ 7-1
1.3.1 考察の前提 7-1
1.3.2 全般的結論（有効性評価） 7-1
1.3.3 全般的結論（安全性評価） 7-1
1.3.4 有効性評価、安全性評価にあたり考慮した事項 7-1
1.3.4.1 従来の指標を用いた評価について 7-1
1.3.4.2 層別解析について（移植部位別解析について） 7-1
1.3.4.3 層別解析について（疾患別解析について） 7-1
1.3.4.4 靭帯損傷の有無の影響について 7-1
1.3.4.5 移植箇所数について 7-1

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

2. 軟骨欠損を有する患者を対象とした臨床研究 7-1
2.1 試験方法 7-1
2.2 試験結果 7-1
2.2.1 臨床評価 7-1
2.2.2 関節鏡評価 7-1
2.2.3 有害事象 7-1
2.2.4 組織学的検討 7-1
2.3 まとめ 7-1
3. 移植 1 年後の MRI 又は X 線画像評価 7-1
4. 長期安全性の評価 7-1
4.1 安全性評価解析対象症例 7-1
4.2 有害事象 7-1
5. 移植後 5 年以上経過した症例の有効性の確認 7-1
5.1 症例の内訳 7-1
5.2 背景因子 7-1
5.3 有効性評価 7-1
5.4 本品と既存治療法との文献比較（特に治療効果の持続性について） 7-1
[redacted] 7-1
イ．変形性膝関節症に対する臨床試験等の試験成績に関する資料 7-1
総括 7-1
1. 変形性膝関節症と診断された患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験（J-TEC 002-3 試験）資料 7-8
1.1 試験方法 7-8
1.2 選択基準・除外基準、及び評価項目等の設定経緯 7-17
1.3 試験結果 7-25
1.3.1 被験者の内訳 7-25
1.3.2 治験実施計画書からの逸脱 7-29
1.3.3 有効性の評価 7-33
1.3.3.1 解析したデータセット 7-33
1.3.3.2 併用薬剤使用例及び併用療法実施例の詳細 7-38
1.3.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 7-44
1.3.3.4 主要評価項目 7-51
1.3.3.5 副次評価項目 7-62
1.3.4 安全性の評価 7-124
1.3.4.1 治験製品が使用された症例数及び使用量 7-124
1.3.4.2 有害事象の因果関係 7-124
1.3.4.3 有害事象の重症度及び重篤度 7-127
1.3.4.4 製品不具合 7-137

※変更箇所を含む項目を下線で示す。

1.3.5 J-TEC 002-3 試験の結論 7-138
参考資料 7-146
2. 移植後 5 年以上経過した症例の有効性の確認 7-146
2.1 症例の内訳 7-149
2.2 背景因子 7-150
2.3 有効性評価 7-151
2.4 ACC-01 と既存治療法との文献比較（特に治療効果の持続性について） 7-167
（別表）症例一覧表

８．リスク分析に関する資料

ア．リスク対策計画に関する資料 8-1
1. リスクマネジメントの組織体制及びリスク分析の実施状況 8-1
1.1 リスクマネジメントの組織体制 8-1
1.2 リスクマネジメントの実施状況 8-1
2. 重大なハザード 8-2
2.1 厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザード 8-2
2.2 重大なハザードに対するリスク分析及びリスク低減措置の結果 8-2
イ．製造販売後使用成績調査計画に関する資料 8-9
（１）外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎 8-9
（２）変形性膝関節症 8-9
ウ．実施予定の臨床試験計画に関する資料 8-13

９．法第６５条の３第１項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

ア．添付文書案 9-1
イ．効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意（案）等及びその設定根拠に関する資料 9-9
1. 性能・使用目的・効能又は効果及びその設定根拠 9-9
2. 用法及び用量又は使用方法並びにその設定根拠 9-11
3. 「警告」「禁忌・禁止」「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の内容、及びその設定根拠 9-15

※変更箇所を含む項目を下線で示す。