

令和8年4月20日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）滑膜由来間葉系幹細胞
[販 売 名] セイビスカス注
[申 請 者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申 請 日] 令和7年5月13日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和8年4月20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。条件及び期限付承認に該当せず、8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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 半月板損傷の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、半月板損傷の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、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。

審査報告書

令和8年4月7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] セイビスカス注

[類別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト（自己）滑膜由来間葉系幹細胞

[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社

[申請年月日] 令和7年5月13日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、自己滑膜由来間葉系幹細胞懸濁液を主構成体、滑膜組織運搬セット及び血液採取キットを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、患者自身の滑膜組織より採取した間葉系幹細胞を培養して製した細胞懸濁液である。また、副構成体は、医療機関において採取した滑膜組織を運搬するための滑膜組織運搬用チューブからなる滑膜組織運搬セット、及び採血した全血を運搬するための血液成分分離バッグからなる血液採取キットである。

[申請区分] (1の1) 新再生医療等製品

[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、本品目の半月板切除術が適応となる半月板損傷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]

半月板切除術が適応となる半月板損傷

[用法及び用量又は使用方法]

医療機関での全血採取～製造施設への輸送

1. 全血

- ・血液採取キットを用いて十分量の全血を採取する。

2. 全血の保存

- ・採取後、速やかに1～20℃で保存する。

3. 全血の輸送

- ・血液採取キットに入った全血を本品製造施設へ輸送する。

医療機関での滑膜採取～製造施設への輸送

4. 滑膜組織

- ・十分量の滑膜組織を膝関節から採取し、滑膜組織運搬セットに入れる。

5. 滑膜組織の保存

- ・採取後、速やかに10～22℃で保存する。

6. 滑膜組織の輸送

- ・滑膜組織運搬セットに入った滑膜組織を本品製造施設へ輸送する。

前処置

7. 形成的修復

- ・患者の状態を考慮の上、本品投与直前までに半月板損傷部を形成的に修復する。

医療機関での受入れ～投与

8. 本品の受領及び保存

- ・凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで-80℃以下で冷凍保存する。

9. 本品の投与

- ・投与直前に本品を融解し、関節鏡視下で $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個投与する。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 半月板損傷の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、半月板損傷の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、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。

審査報告(1)

令和8年2月18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] セイビスカス注

[類別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト(自己)滑膜由来間葉系幹細胞

[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社

[申請年月日] 令和7年5月13日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、自己滑膜由来間葉系幹細胞懸濁液を主構成体、滑膜組織運搬セット及び血液採取キットを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、患者自身の滑膜組織より採取した間葉系幹細胞を培養して製した細胞懸濁液である。また、副構成体は、医療機関において採取した滑膜組織を運搬するための滑膜組織運搬用チューブからなる滑膜組織運搬セット、及び採血した全血を運搬するための血液成分分離バッグからなる血液採取キットである。

[申請時の効能、効果又は性能]

半月板切除術が適応となる半月板損傷

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

医療機関での全血採取～製造施設への輸送

1. 全血

- 血液採取キットを用いて十分量の全血を採取する。

2. 全血の保存

- 採取後、速やかに1～20℃で保存する。

3. 全血の輸送

- 血液採取キットに入った全血を本品製造施設へ輸送する。

医療機関での滑膜採取～製造施設への輸送

4. 滑膜組織

- 十分量の滑膜組織を膝関節から採取し、滑膜組織運搬セットに入れる。

5. 滑膜組織の保存

- 採取後、速やかに10～22℃で保存する。

6. 滑膜組織の輸送

- 滑膜組織運搬セットに入った滑膜組織を本品製造施設へ輸送する。

前処置

7. 形成的修復

- 患者の状態を考慮の上、本品投与直前までに半月板損傷部を形成的に修復する。

医療機関での受入れ～投与

8. 本品の受領及び保存

- 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで -80°C 以下で冷凍保存する。

9. 本品の投与

- 投与直前に本品を融解し、関節鏡視下で $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個投与する。

[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	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.....	7
4.	体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	9
5.	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	10
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.....	12
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	36
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.....	37
9.	審査報告（1）作成時における総合評価	37

[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、患者自身の滑膜組織から分離し培養した MSC を、患者自身の血清及び DMSO からなる凍結保存液に懸濁し凍結保存したものを主構成体とし、医療機関において患者から採取した滑膜組織及び採血した全血を製造所へ運搬するために用いる容器及び組織運搬液、並びに血液成分分離バッグを副構成体とする再生医療等製品たるコンビネーション製品である。本品は、断裂を縫合にて形式的に修復した半月板部位に投与することにより、本品の軟骨基質の産生、損傷部位への内在性の MSC の誘導による半月板損傷部位の修復作用を介した半月板の機能改善が期待される。

1.2 開発の経緯等

半月板損傷は、スポーツ等の過度な荷重負荷による外傷や加齢変性によって発生し、半月板の機能が損なわれることで、膝関節の疼痛、ひっかかり感、腫脹及び可動域制限を呈する疾患である。半月板の損傷形態は、縦断裂、放射状断裂、水平断裂、フラップ断裂等に分類される。また、半月板損傷が生じると長期的には OA に至るリスクが高くなることが知られている。

半月板の3分の1を構成する外縁部は血行野、それ以外を構成する内縁部及び中央部は無血行野であることから、半月板損傷に対する治療法は部位によって異なる。半月板損傷に対する既存治療としては保存療法、又は手術療法である半月板縫合術及び半月板切除術が挙げられる。半月板損傷に対する現在の治療では、症状緩和を目的とする保存療法（膝関節周辺の筋力訓練及び減量による膝関節への物理的負荷の軽減、消炎鎮痛剤の内服及び貼付、HA やステロイドの関節内注射等）が第一選択肢となっている。保存療法で症状が改善しない又は改善が見込めない場合に、手術療法による治療が検討される。半月板縫合術は原則として血行野である外縁部における縦断裂が適応とされ、半月板切除術は無血行野である半月板の修復が期待できない内縁部及び中央部の損傷が主な適応とされるが、いずれも根治療法ではない。また、半月板切除術については、膝関節の疼痛やひっかかり感等の症状の一過性の改善が認められるものの、半月板の部分切除により荷重伝達の機能が低下することから、長期的には OA が進行するリスクが高くなることが報告されており（Medicina 2024; 60: 569、Br J Sports Med 2020; 54: 1332-9 等）、現在は可能な限り半月板を温存するべきであると考えられている。

本品については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療実用化研究事業の支援を受け、東京科学大学病院の関矢らにより半月板損傷患者を対象とした医師主導第Ⅱ相試験（MCCT-B2-01 試験）が2017年8月から実施された。その後、申請者により半月板損傷患者を対象とした多施設共同第Ⅲ相試験（JP301 試験）が2023年1月から実施され、今般、JP301 試験を主要な試験成績として本品の承認申請が行われた。

本品は、2026年2月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品の主構成体は、患者自身の滑膜組織から分離し培養して得られる MSC を、患者自身の血清及び DMSO からなる凍結保存液に懸濁後、クライオチューブに充填し凍結したものである。

本品の副構成体は、医療機関において採取した滑膜組織を運搬するための滑膜組織運搬液が充填された滑膜組織運搬用チューブからなる滑膜組織運搬セット、並びに患者の全血の採取及び製造所への運搬

時に用いる血液成分分離バッグ（セルエイド（医療機器認証番号：223AABZX00034000））からなる血液採取キットである。滑膜組織運搬液にはαMEM、アムホテリシン B、及びゲンタマイシン硫酸塩が含まれる。

2.1 製造方法

2.1.1 製造工程

本品の製造工程は、主構成体及び副構成体の製造からなる。

2.1.1.1 主構成体の製造方法

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液の製造工程は、

、表示・充填、包装・保管・試験、表示、最終包装・試験（表示）の各工程からなる。

重要工程は、

の工程とされている。

2.1.1.2 副構成体の製造方法

副構成体である滑膜組織運搬セットの製造工程は、混合、充填、保管・試験、表示、及び包装・試験の各工程からなる。

副構成体である血液採取キットの製造工程は、包装・試験の工程からなる。

2.1.2 工程内管理試験

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液及び副構成体である滑膜組織運搬セットの製造工程における工程内管理試験は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりである。

表 1 自己滑膜由来 MSC 懸濁液の製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目

表 2 滑膜組織運搬セットの製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目

2.2 外来性感染性物質の安全性評価

本品の製造で使用される生物由来原料等は滑膜組織及び全血であり、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合性が確認されている。

2.3 製造工程の開発の経緯

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液、及び副構成体である滑膜組織運搬セットに含まれる滑膜組織運搬液の製造方法について、非臨床試験及び医師主導第Ⅱ相試験（MCCT-B2-01 試験）時の製法 A から、第Ⅲ相試験（JP301 試験）時において使用された申請製法である製法 B への変更が行われた。主な変更点は、以下のとおりである。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

製法 A から製法 B への製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後での本品の同等性/同質性が確認されている。

2.4 特性

2.4.1 構造及び特性

本品の特性解析として [REDACTED]、骨芽細胞分化能、脂肪細胞分化能、軟骨細胞分化能、及び表面抗原（ [REDACTED] ）の陽性細胞含有率が測定された。

2.4.2 製造工程由来不純物

不純物 A、不純物 B、不純物 C、不純物 D、不純物 E 及び不純物 F が本品の製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、最終製品における推定残存量から算出された推定曝露量に基づく評価から、ヒトでの安全性上の懸念は低いことが確認されている。

2.5 製品の管理

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液、副構成体である滑膜組織運搬セット及び血液採取セットの規格及び試験方法は、表 3～5 のとおりである。

表 3 自己滑膜由来 MSC 懸濁液の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
表示	目視
生細胞数及び生細胞率測定試験	細胞計測法
[REDACTED]	[REDACTED]
無菌試験*	微生物迅速試験法（ガス測定法）
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ否定試験（核酸増幅法）
エンドトキシン試験	エンドトキシン試験（比色法）

* : [REDACTED]

表4 滑膜組織運搬セットの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
表示	目視
性状	目視

表5 血液採取キットの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観	目視

2.6 安定性

2.6.1 主構成体の安定性

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液の安定性試験の概略は、表6のとおりである。

表6 自己滑膜由来 MSC 懸濁液の安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	製法 B (申請製法)	-80±10℃	8 カ月	ポリプロピレン製クライオチューブ 1.8 mL

長期保存試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。以上より、主構成体の有効期間は、ポリプロピレン製クライオチューブ 1.8 mL を用いて、-80℃以下で保存するとき、6 カ月とされた。

2.6.2 副構成体の安定性

副構成体である滑膜組織運搬セットの安定性試験の概略は、表7のとおりである。

表7 滑膜組織運搬セットの安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	製法 B (申請製法)	10±2℃	28 日間	ポリプロピレン製遠沈管 50 mL
長期保存試験	3	製法 B (申請製法)	17±2℃	28 日間	ポリプロピレン製遠沈管 50 mL

長期保存試験において、10±2℃又は17±2℃のいずれの保存条件においても、実施期間を通じてそれぞれ設定された規格に適合したが、XXXXXXXXXX。

以上より、滑膜組織運搬セットの有効期間は、ポリプロピレン製遠沈管 50 mL を用いて、8~19℃で保存するとき、28 日間とされた。

2.7 ベリフィケーション

主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液の製造工程に関して、目的の品質の製品を一貫して製造できることを予測的にプロセスバリデーションで担保することが困難であることから、市販後の製造で継続的に、以下の項目により構成されるベリフィケーションを実施することで、ロットごとに目的の品質の製品が製造できたことを確認する計画とされている。

- 製造工程パラメータ
- 工程内管理試験（表 1）
- 主構成体の規格及び試験方法（表 3）
- 特性解析試験（XXXXXXXXXX）

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

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

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の成績が提出された。

3.1 *in vitro* 試験

in vitro 試験として実施された試験のうち、主な結果を表 8 に示した。

表 8 効力を裏付ける主な *in vitro* 試験（参考資料）

試験の概要	主な結果	資料番号
半月板損傷部におけるヒト滑膜由来 MSC の接着能評価	ヒト滑膜由来 MSC を、損傷を施したブタの半月板上に播種し、播種直後、10 分、60 分、6 時間、又は 24 時間が経過後に洗浄した。半月板上の接着は、洗浄にて回収した細胞数の測定結果から計算した。その結果、洗浄にて回収した細胞数は経過時間が長くなるほど減少傾向が認められた。また、顕微鏡により半月板上の細胞の接着の有無が観察された。以上より、ヒト滑膜由来 MSC の半月板への接着が確認された。	CTD 4.3.2
PDGFR を介したヒト滑膜由来 MSC の軟骨分化及び軟骨基質の産生能評価	ヒト滑膜由来 MSC の軟骨スフェロイド形成能を評価した結果、PDGFR のリガンドである PDGF-AA 及び PDGF-BB を添加した条件下で培養した場合は、添加しなかった場合と比較して軟骨スフェロイドペレットの湿重量が増加した。また、ヒト滑膜由来 MSC から形成される軟骨スフェロイドを組織学的に評価した結果、PDGFR 経路の下流に位置する PI3K の阻害剤を添加した条件下ではグルコサミノグリカン（比色法）及び II 型コラーゲン（免疫組織染色法）が減少した。これらの結果から、ヒト滑膜由来 MSC は、PDGFR 経路の下流に位置する PI3K-PKB/Akt 経路を介し、軟骨分化及び軟骨基質の産生を促進することが示唆された。	CTD 4.3.7

3.2 *in vivo* 試験

3.2.1 マイクロミニブタ半月板縦断裂モデルを用いた有効性評価（CTD 4.2.1.1.1、CTD 4.2.1.1.2）

17～23 カ月齢の雌性半月板縦断裂モデルマイクロミニブタ（Fuji Micromini Pig）に細胞投与群としてブタ自己滑膜由来 MSC¹⁾ 2×10^7 cells（容量：100 μ L）を内側半月板縦断裂部位²⁾ に単回投与³⁾ する群、及び対照群として何も投与しない群（各群 7 例）が設定され、投与 4 週間後に剖検を行い、断裂部の修復度の肉眼的評価及び HE 染色標本を用いた組織学的評価（組織癒合、滑膜細胞による被覆、滑膜細胞増殖、炎症性細胞浸潤、肉芽組織及び線維化）が行われた。また、トルイジンブルー染色標本を用いて、軟骨基質の粘液の消褪の組織学的評価がされた。評価は盲検下で行われた。対照群と比較し、細胞投与

¹⁾ マイクロミニブタの左膝関節から滑膜組織を採取後、滑膜組織から分離した滑膜細胞を培養、回収し、ブタ自己血清に懸濁した細胞。本品（ヒト自己滑膜由来 MSC）と同様の製造方法で製造された。

²⁾ 左膝関節の内側半月板の無血管野に直径 1 mm のパンチャーで縦断裂を作製したモデル。左膝関節から滑膜組織を採取した 2 週間後にモデル作製及び投与を行った。

³⁾ 半月板断裂部の 2 カ所をポリプロピレン糸で縫合し、ブタ自己滑膜由来 MSC を投与し、10 分間静置し閉創した。

群では肉眼的評価及び組織学的評価はいずれも良好な結果であり、滑膜由来 MSC の投与により半月板損傷部位の修復を促進することが示唆された（表 9）。

表 9 半月板縦断裂モデルマイクロミニブタの半月板断裂部の修復度スコア

	細胞投与群	対照群
肉眼的評価		
修復度（近位側からの連続性領域*1）	3.0±0.0	1.2±0.4
半月板の中節部位*2の組織学的評価		
組織癒合*3	2.7±0.5	2.3±1.2
滑膜細胞による被覆*4（断裂部）	1.3±0.8	1.0±0.6
滑膜細胞増殖*5（全表面）	1.0±0.6	0.8±0.4
炎症性細胞浸潤*6	0.7±0.5	0.2±0.4
肉芽組織*6	0.0±0.0	0.2±0.4
線維化*6	0.3±0.8	1.2±1.3
軟骨基質の粘液の消褪*6	1.0±0.6	2.7±0.5

平均値±標準偏差

*1：0～20%未満の場合を 0、20～50%未満の場合を 1、50～80%未満の場合を 2、80%以上の場合を 3 とした。

*2：腱を介し脛骨と半月板が付着している近辺である半月板の前節部位及び後節部分ではなく、中節部位を主な評価部位として選択した。

*3：なしの場合を 0、40%以下の場合を 1、41%以上～80%未満の場合を 2、80%以上の場合を 3 とした。

*4：なしの場合を 0、扁平細胞が 1 層の場合を 1、立方細胞が 1～2 層の場合を 2、立方細胞が 3 層以上の場合を 3 とした。

*5：なしの場合を 0、狭い範囲に多層化がある場合を 1、1/3 以下の領域に多層化部分が広がる場合を 2、全表面の 1/3 以上多層化部分が広がる場合を 3 とした。

*6：なしの場合を 0、断裂部の一部（1/3 以下）領域の場合を 1、断裂部のほぼ全体に亘る領域の場合を 2、断裂部のみでなく広範な領域の場合を 3 とした。

また、本品は凍結保存される製品であることを踏まえ、ブタ自己滑膜由来 MSC の細胞懸濁液を凍結及び融解した場合（凍結品）でも非凍結品と同程度の性能を有するかを確認する目的で、18～21 カ月齢の雌性半月板縦断裂モデルマイクロミニブタ (Fuji Micromini Pig) 8 例を凍結品群 3 例、非凍結品群 3 例、及び何も投与しない対照群 2 例に分け、評価した結果、同様の結果であった。

3.2.2 半月板損傷部への滑膜組織の誘導 (CTD 4.3.1) (参考資料)

半月板縦断裂モデルマイクロミニブタの内側半月板縦断裂部位に、細胞投与群としてブタ自己滑膜由来 MSC を 2×10^7 cells（容量：100 μ L）を単回投与する群及び対照群として細胞を含まないプラセボ溶液を投与する群が設定され、投与 2、4 及び 12 週後に剖検を行い、HE 染色標本を用いて組織学的評価を行った。細胞投与群では、投与 2 週後に滑膜組織が断裂部位を覆い、投与 4 及び 12 週後には段階的にさらに広域に滑膜組織による被覆が確認された。対照群では、滑膜組織が断裂部位に向かって誘導されるものの、投与 2 及び 4 週後において、滑膜組織による被覆は断裂部に到達せず、投与 12 週後に断裂部位の被覆が確認された。以上から、断裂部位に投与された滑膜 MSC は、断裂部位に滑膜組織を誘導し、滑膜被覆を促すことが示唆された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の作用機序について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、ヒト滑膜由来 MSC は半月板損傷部位に投与後、損傷部位に接着すること、PDGFR 経路の下流に位置する PI3K-PKB/Akt 経路を介し、軟骨分化及び軟骨基質の産生を促進することが示唆されている。

半月板縦断裂モデルマイクロミニブタを用いた *in vivo* 試験において、ブタ自己滑膜由来 MSC を半月板断裂部位へ投与後に肉眼的・組織学的に評価を行った結果、細胞投与群は対照群と比較し断裂部位の組織癒合及び被覆スコアの増加傾向、並びに肉芽組織及び線維化スコアの低減傾向が観察された (3.2.1 参照)。また、滑膜組織による断裂部位の被覆を促すことが示唆された (3.2.2 参照)。

以上より、本品は半月板損傷部位に投与後、損傷部位に接着し、軟骨細胞へ分化し軟骨基質の産生及び損傷部へ滑膜組織を誘導することにより、半月板損傷部位の修復を促進させると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、以下に示す試験の成績等が提出された。

4.1 非臨床体内動態

4.1.1 生体内分布

4.1.1.1 ヌードラットを用いた本品の膝関節内における残存性の評価 (CTD 4.2.3.1-1)

ヌードラットの両側膝関節腔内へ本品を投与する一般毒性試験において、本品の膝関節内における残存性が抗ヒト Vimentin 抗体を用いた免疫組織化学染色法により評価された。本品投与 4 週後に膝関節を含む大腿骨を採取し評価した結果、当該抗体の陽性細胞が認められた。

4.1.1.2 トランスジェニック Lewis ラットを用いた体内動態評価 (CTD 4.3.15) (参考資料)

ルシフェラーゼ及び *LacZ* の遺伝子を導入したトランスジェニック Lewis ラットの滑膜由来 MSC を用いて、*LacZ* の RNA を対象としたリアルタイム qPCR 法により当該細胞の脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び膝滑膜組織への分布を評価した。内側半月板前方 1/2 を切除した雄 Lewis ラットの膝関節腔内にラット滑膜由来 MSC 5×10^6 個 (容量: 50 μ L) 投与し、投与 3 日後に評価した結果、膝滑膜組織を除く他の臓器への分布は認められなかった。

4.1.2 代謝及び排泄

本品の代謝及び排泄を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.2 臨床体内動態

本品の臨床体内動態評価は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品を半月板損傷患者に投与した場合の体内動態について、以下のように説明している。

膝関節の関節腔は関節包及び滑膜によって閉鎖された組織で、本品の MSC が滑膜の毛細血管を通過することは細胞のサイズから物理的に困難であり、また、投与された本品の MSC は関節内組織中のコ

ラーゲンやフィブリン等の細胞外基質と接着し遊走が制限されると考える。ヌードラットによる本品の評価結果より本品の MSC は一定期間膝関節内に生着すること、トランスジェニック Lewis ラットを用いた評価結果より膝関節以外への臓器へ分布する可能性は極めて低いことが示された。ヒト及びラットにおける膝関節の関節腔の構造は同様であることから、本品を患者の半月板損傷部に投与した場合、本品は関節内局所に留まり、関節外へ分布する可能性は極めて低いと考える。

機構は、本品の臨床体内動態評価は実施されていないものの、本品の体内動態について特段の懸念はないと判断した。

5. 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

本品の非臨床安全性に関する資料として、ヌードラットを用いた一般毒性試験、及び造腫瘍性試験（核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験）の成績が提出された。

5.1 ヌードラットを用いた本品の一般毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）

ヌードラットの両側膝関節腔内に本品 2 ロット（ロット番号：NBCM 及び QLXK）を投与し、投与 4 週後に剖検する試験が実施された。投与部位を含むいずれの臓器及び組織においても毒性所見は認められず、また造腫瘍性を示唆する所見も認められなかった（表 10）。

表 10 本品の一般毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量	主な所見
ヌードラット (雌雄)	両側膝関節腔内	4 週間	雄：1 カ所あたり 3.0×10^6 cells 雌：1 カ所あたり 2.0×10^6 cells	毒性学的変化なし

5.2 その他の安全性

5.2.1 造腫瘍性試験

in vitro 試験として核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験が実施された。

5.2.1.1 核型分析試験（CTD 3.2.S.1.2-01,02）

本品 3 ロット（ロット番号：MATV、DZIZ 及び KRYE）の核型分析試験において、G バンドによる詳細分析とモード分析が行われ、検体の一部に染色体異常が認められた（表 11）。

表 11 本品の核型分析試験

ロット番号	継代数	結果
MATV	P0	20 細胞中 4 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} が認められた。 追加解析試験において、30 細胞中 7 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} 、2 細胞で 5 番染色体トリソミー ^{*1} 、1 細胞で 7 番染色体トリソミー及び 20 番染色体の消失、1 細胞で X 染色体の消失、1 番染色体と 7 番染色体の転座及び 12 番染色体トリソミーが認められた。
	P1	20 細胞中 3 細胞で X 染色体の消失 ^{*2} 、3 細胞で 5 番染色体トリソミー ^{*1} 、2 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} 、1 細胞で 2 番染色体長腕の欠失、1 細胞で 7 番染色体と 20 番染色体の相互転座が認められた。 追加解析試験において、30 細胞中 5 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} 、2 細胞で 5 番染色体トリソミー ^{*1} 、1 細胞で X 染色体の消失及び 7 番染色体トリソミー、1 細胞で 1 番染色体長腕の一部の欠失、1 細胞で 11 番染色体短腕の一部の欠失が認められた。
DZIZ	P0	20 細胞中 2 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} 、1 細胞で 2 番染色体と 13 番染色体の転座による派生染色体、2 番染色体と 20 番染色体の転座による派生染色体、マーカー染色体の増加、1 細胞で 6 番染色体と 12 番染色体の転座による派生染色体、12 番染色体長腕の一部の欠失、1 細胞で 15 番染色体長腕の一部の欠失、17 番染色体長腕の由来不明断片の付加が認められた。
	P1	20 細胞中 3 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*1} 、1 細胞で 2 番染色体長腕の一部の欠失、1 細胞で 15 番染色体と 20 番染色体の相互転座、1 細胞で 20 番染色体長腕の一部の欠失が認められた。
KRYE	P0	20 細胞中 3 細胞で X 染色体の消失 ^{*2} 、1 細胞で X 染色体の消失、7 番染色体トリソミー、1 細胞で 7 番染色体トリソミー、1 細胞で X 染色体の腕間逆位、1 細胞で 5 番染色体トリソミーが認められた。
	P1	20 細胞中 1 細胞で X 染色体の消失、1 細胞で 5 番染色体トリソミー、1 細胞で 7 番染色体トリソミーが認められた。

*1 : ISCN2016: The International System for Human Cytogenomic nomenclature (Cytogenet Genome Res 2016; 149: 1-140) における定義 (少なくとも 2 つ以上の細胞で同一の染色体の増加又は構造の再編成が認められる場合にクローナルな増殖とみなす) を踏まえ、クローナルな増殖と判断された。

*2 : ISCN2016: The International System for Human Cytogenomic nomenclature における定義 (少なくとも 3 つ以上の細胞で同一の染色体の消失が認められる場合にクローナルな増殖とみなす) を踏まえ、クローナルな増殖と判断された。

5.2.1.2 軟寒天コロニー形成試験 (CTD 3.2.S.1.3-01,02)

本品 3 ロット (ロット番号 : MATV、DZIZ 及び KRYE) を軟寒天層に播種し、14 日間培養したところ、足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかった。

5.2.2 製造工程由来不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある不純物は、不純物 A、不純物 B、不純物 C、不純物 D、不純物 E 及び不純物 F である。本品中の残存量に基づく安全性評価の結果、ヒトに対する安全性上の懸念は低いと申請者は説明している。

5.2.3 主構成体の副成分の安全性評価

本品の主構成体である自己滑膜由来 MSC 懸濁液の副成分は、DMSO 及び自己血清である。DMSO については半月板縦断裂モデルマイクロミニブタを用いたブタ自己滑膜由来 MSC 懸濁液を投与する試験 (CTD 4.2.1.1.3) において DMSO の有無による毒性所見の差異は認められなかったこと、自己血清については患者自身に由来する生体内物質であることから、ヒトに対する安全性上の懸念は低いと申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、核型分析試験の検体の一部においてクローナルな核型異常が認められたことを踏まえ、本品の造腫瘍性リスクについて説明するよう求め、申請者は以下のように説明している。

本品の複数ロットを用いた核型解析試験においてクローナルな核型異常として7番染色体トリソミー、5番染色体トリソミー及びX染色体の消失が認められたが、本品の製造工程に起因し増加は認められなかった。なお、認められた核型異常に起因する本品の造腫瘍性リスクについて、以下の理由から低いと考える。

- 認められた核型異常はいずれも高齢のOA患者で高頻度に認められる核型異常であること (Regen Ther 2022; 21: 81-6)。
- 7番染色体トリソミーを有する自己滑膜由来MSCを患者の膝関節に投与し5年間観察した臨床研究において、腫瘍形成等の有害事象は報告されていないこと (Stem Cells Transl Med 2021; 10: 1530-43)。
- 核型異常が認められた本品ロット (ロット番号: MATV、DZIZ 及び KRYE) を用いた軟寒天コロニー形成試験において足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

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国内臨床試験2試験が、参考資料として臨床研究3試験が提出された (表12)。

表12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	相	試験名	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	II	MCCT-B2-01 試験 (UMIN000026383)	半月板切除術の適応となる半月板損傷患者	10	本品 (生細胞として 2×10^7 個以上の製造された全量) を半月板形成的修復部に単回投与	有効性 安全性
	III	JP301 (jRCT2073220083)	半月板切除術の適応となる半月板損傷患者	20	本品 (生細胞として $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個) を半月板形成的修復部に単回投与	
参考	—	臨床研究1 (UMIN000011881)	半月板切除術の適応となる半月板損傷患者	7	本品 (生細胞として 1×10^7 個を最低限とし、製造された全量) を半月板形成的修復部に単回投与	安全性
	—	臨床研究2 (UMIN000017890)	半月板切除術の適応となる逸脱を伴う半月板損傷患者	11	本品 (生細胞として $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 個) を半月板形成的修復部及び軟骨損傷部に単回投与	
	—	臨床研究3 (UMIN000030700)	MCCT-B2-01 試験未投与例*2	1	本品 (生細胞として 2×10^7 個以上) を半月板形成的修復部に単回投与	

*1: すべての試験において、患者の膝関節より滑膜組織を採取後に半月板を形成的に縫合する修復術 (形成的修復術) が実施され、その修復部等に本品が投与された。

*2: MCCT-B2-01 試験に登録されたが、治験製品が出荷規格に不適合であったため本品の投与が実施できなかった症例。

6.1 評価資料

6.1.1 国内第Ⅱ相試験（MCCT-B2-01 試験）（CTD5.3.5.2.2<2017年8月～2019年3月>）

半月板切除術が適応となる半月板損傷と診断された患者（目標症例数 10 例⁴⁾）を対象に、本品の有効性及び安全性を確認することを目的とした非盲検非対照試験（MCCT-B2-01 試験）が国内 1 施設で実施された。

主な選択・除外基準は表 13 のとおりであった。

表 13 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 半月板の血行の有無を問わず、放射状断裂、垂直フラップ断裂、水平フラップ断裂、水平断裂、複合断裂を有する患者。半月板の血行の存在しない内縁部から中央部の断裂を有する患者。半月板変性断裂を有する患者。 2) 半月板損傷の臨床症状で疼痛を有する患者。 3) 下記のいずれかの症状を 1 つ以上呈している患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 膝内の引っかかり感（膝関節の屈伸がスムーズでない症状） ・ 不安定感（日常生活や運動の際に膝の安定感を欠く症状） ・ 可動域障害 ・ 関節水腫 4) 上記 2)～3) のため、100 mm²以上の半月板切除術の適応となる患者。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 投与予定側の膝に半月板手術（切除術、縫合術）が既に行われている患者。 2) 直近 3 カ月のリハビリを含む保存治療で半月板損傷の臨床症状が改善した患者。 3) 膝のアライメントが不良な患者（大腿脛骨角 170°以下又は 180°以上）。 4) 膝靭帯損傷のある患者。 5) 同意取得前 3 カ月以内に、投与予定側の膝に対して、局所麻酔薬、副腎皮質ステロイド剤、精製 HA、HA 架橋処理ポリマー又は HA 架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体関節内注射剤の関節内注射を実施された患者、又は関節穿刺を実施された患者。 6) 悪性腫瘍既往 5 年未満の患者、又は悪性腫瘍を有する疑いのある患者。 7) 抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン、アムホテリシン B）に対して過敏症を有する患者。 8) 動物由来原料（ウシ）に対するアレルギーのある患者。 9) 血糖コントロール不良の糖尿病患者。 10) ペースメーカー使用患者。 11) 以下に示すような合併症を有し、全身状態が悪い患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の心血管系疾患 ・ 重度の肝疾患 ・ 重度の腎機能障害 ・ コントロール不良な精神疾患 ・ その他、試験参加中に症状の急変や悪化が予測される疾患

本試験では、同意取得から滑膜組織採取・半月板形成的修復術までの 6～90 日間を「スクリーニング期間」、滑膜組織採取・半月板形成的修復術から本品投与までの 2 週間を「治験療法期間」、本品投与後 50 週間を「観察期間」とされた。

用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

関節鏡視下で患者自身の膝関節より滑膜組織（約 0.5 g）を採取後に、縫合による半月板形成的修復術⁵⁾を前処置として実施した。その 2 週間後に関節鏡視下で形成的修復部に、患者の滑膜組織より製造された本品の全量（生細胞として 2×10^7 個以上）を単回投与した。

⁴⁾ 主要評価項目である形成的修復術後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量の期待値を 13.6 点、想定する標準偏差を 11.81 点と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 80%の下、対応のある t 検定において必要な症例数として 9 例と算出し、脱落率 10%を考慮して 10 例と設定した。

⁵⁾ 本試験で行われた半月板形成的修復術は、通常の縫合術のように強く締めて縫合するのではなく、損傷半月板を比較的弱い張力で縫合することにより半月板の形を整え修復する手術であり、本品投与前処置として実施された。

なお、本品の有効性評価への影響を考慮して、同意取得前3カ月から観察期間が終了するまで又は中止時までの期間は、局所麻酔薬、副腎皮質ステロイド剤、精製HA関節内注射剤、HA架橋処理ポリマー及びHA架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体関節内注射剤を、本品投与予定膝又は投与膝に使用することは禁止された。

半月板形成的修復術の実施日の翌日から可動域訓練及び大腿四頭筋収縮運動を開始し、術後4週までは免荷歩行とされた。特別ナリハビリテーションの指導は行われなかった。

同意取得した10例全例がSAFとされ、このうち出荷規格に不適合のため本品投与中止となった1例を除く9例に本品が投与された。本品投与された9例がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

FASの患者背景は、表14のとおりであった。

表14 患者背景 (MCCT-B2-01 試験、FAS)

性別	男性	8 (88.9)	
	女性	1 (11.1)	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	49.8±10.0	
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	23.2±2.8	
罹患部位	右	2 (22.2)	
	左	7 (77.8)	
1年以内のヒアルロン酸製剤の関節内への注射歴	あり	1 (11.1)	
	なし	8 (88.9)	
既往歴	あり	1 (11.1)	
	なし	8 (88.9)	
合併症	あり	4 (44.4)	
	なし	5 (55.6)	
断裂形態 ^{*1}	縦断裂	1 (11.1)	
	水平断裂	1 (11.1)	
	放射状断裂	7 (77.8)	
	フラップ断裂	6 (66.7)	
	複合断裂	4 (44.4)	
	変性断裂	8 (88.9)	
断裂部位 ^{*2}	前節	内縁	0
		中央	0
		外縁	0
	中節	内縁	6 (66.7)
		中央	6 (66.7)
		外縁	1 (11.1)
	後節	内縁	9 (100.0)
		中央	9 (100.0)
		外縁	2 (22.2)

例数 (割合%)

*1：同一患者で複数の断裂を有する場合はすべての断裂形態を集計。

*2：同一患者で複数の断裂を有する場合はすべての断裂部位を集計。

有効性の主要評価項目である、形成的修復術後52週時におけるスクリーニング時からのLysholm score⁶⁾の変化量の結果は表15のとおりであり、スクリーニング時と形成的修復術後52週時のLysholm scoreの

⁶⁾ 医師主導評価であり、跛行 (5点)、腫脹 (10点)、ひっかかり (15点)、不安定性 (25点)、疼痛 (25点)、歩行補助 (5点)、スクワット (5点)、階段昇降 (10点) の8項目からなる合計スコアである。最も状態のよい膝が100点となる。

間に統計学的に有意な差が認められた。

表 15 形成的修復術後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量 (MCCT-B2-01 試験、FAS)

	(N=9)
スクリーニング時 (平均値±標準偏差)	50.2±14.1
形成的修復術後 52 週時 (平均値±標準偏差)	91.2±5.2
形成的修復術後 52 週時におけるスクリーニング時からの 変化量 (平均値±標準偏差)	41.0±16.1
p 値*	< 0.001

* : 有意水準両側 5%、スクリーニング時からの変化なしを帰無仮説とした場合の対応のある t 検定。

安全性の結果については、以下のとおりであった。

本試験において、同意取得から観察期間終了までに認められた有害事象は 4/10 例 (40%) であり、そのうち、スクリーニング期間における有害事象は 1/10 例 (10%)、治験療法期間における有害事象は 3/10 例 (30%)、観察期間における有害事象は 2/10 例 (20%) であった。本品との因果関係が否定できない有害事象は観察期間に 1 例 (感覚鈍麻) に認められた。有害事象の重症度は重度が観察期間に 1 例 (剥離骨折) であり、それ以外はいずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.1.2 国内第Ⅲ相試験 (JP301 試験) (CTD5.3.5.2.1、5.3.5.2.1.1<2023 年 1 月~2025 年 7 月>)

半月板切除術が適応となる半月板損傷を有する患者 (目標症例数 18 例⁷⁾) を対象とし、本品の有効性及び安全性を確認することを目的とした非盲検非対照試験 (JP301 試験) が国内 4 施設で実施された。

主な選択・除外基準は表 16 のとおりであった。

⁷⁾ 主要評価項目である本品投与 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量の期待値を 41.0 点、想定する標準偏差を 16.1 点と仮定し、閾値 22 点に対する仮説検定において有意水準両側 5%、検出力 90%の下で必要な症例数を 10 例と算出した。さらに、スクリーニング時にフラップ断裂が疑われる患者のうちフラップ断裂と確定診断される割合を 70%程度と想定の上、脱落率を 10%と考慮し、18 例と設定した。

表 16 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者。 2) フラップ断裂が疑われる患者（水平断裂、縦断裂、放射状断裂の併発は不問）。 3) スクリーニング前直近 12 週のリハビリを含む保存治療で半月板損傷の臨床症状が改善しない患者。 4) 半月板損傷の臨床症状である疼痛を有する患者。 5) 以下のいずれかの症状のうち 1 つ以上を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・膝内のひっかかり感（膝関節の屈伸がスムーズでない症状） ・不安定感（日常生活や運動の際に膝の安定感を欠く症状） ・可動域障害 ・関節水腫 6) 100 mm² 以上の半月板切除術の適応となる患者。
<p>除外基準*</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 膝のアライメントが不良な患者（大腿脛骨角 170°以下又は 180°以上）（Scr）。 2) 投与予定膝に半月板手術（半月板切除術、半月板縫合術）又は Platelet Rich Plasma 療法が既に実施されている患者（Scr、BL）。 3) X 線検査で K-L 分類が Grade 3 以上と診断された患者（Scr）。 4) 投与予定膝に膝靭帯損傷のある又は既往のある患者（Scr、BL）。 5) 投与予定膝の半月板が円板状半月板である患者（Scr）。 6) 関節鏡検査で血行野縦断裂のみと診断された患者（Ope）。 7) 半月板形成的修復術が困難な断裂と診断された患者（Ope）。 8) スクリーニング前 12 週以内に、投与予定膝に対して以下に示す薬剤の関節内注射を実施された患者（Scr）。 <ul style="list-style-type: none"> ・局所麻酔薬 ・副腎皮質ステロイド剤 ・ジクロフェナクエタール HA ・HA 架橋処理ポリマー ・HA 架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 ・精製 HA 9) スクリーニング前 12 週以内に投与予定膝に対して関節穿刺を実施された患者（Scr）。 10) 活動性の感染症に罹患している患者（Scr、BL）。 11) 悪性腫瘍既往 5 年未満の患者又は悪性腫瘍を有する疑いのある患者（Scr）。 12) 抗生物質（ゲンタマイシン、アムホテリシン B）に対して過敏症又はアレルギーを有する患者、又はアミノグリコシド系抗生物質に対して過敏症の既往歴を有する患者（Scr）。 13) 動物由来原料（ウシ及びヒツジ）にアレルギーを有する患者（Scr）。 14) 血糖コントロール不良の糖尿病患者（Scr）。 15) 以下に示すような合併症を有し全身状態が悪い患者（Scr、BL）。 <ul style="list-style-type: none"> ・重度の心血管系疾患 ・重度の肝疾患 ・重度の腎機能障害 ・重度の貧血 ・コントロール不良な精神疾患 ・その他、試験参加中に症状の急変や悪化が予測される疾患 16) 過去に膝に本品（ヒト自己滑膜由来 MSC）の投与を受けた患者（Scr、BL）。

*：スクリーニング時に確認すべき基準を Scr、半月板形成的修復術日に確認すべき基準を Ope、本品の投与日の前日に確認すべき基準を BL と表示した。

本試験では、スクリーニング時にフラップ断裂が疑われる患者の組入れを行った。その後、膝関節の滑膜組織の採取及び半月板形成的修復術の際に実施される関節鏡検査により、フラップ断裂の有無を確認し、フラップ断裂を有すると診断された患者はコホート 1、フラップ断裂を有しないと診断された患者はコホート 2 に組み入れられた。

本試験では、同意取得後から本品投与前日までの期間（29～90 日間）が「観察期間」、本品投与から 52 週間が「治療期間」、本品投与後 53 週から 104 週までが「長期観察期間」とされた。

用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

関節鏡視下で患者の膝関節より滑膜組織を採取後に、縫合による半月板の形成的修復術⁵⁾を前処置として実施した。その4~6週後、関節鏡視下で形成的修復部に、患者の滑膜組織より製造された本品（生細胞として $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個）を単回投与した。本品投与時に担当医師により必要と判断された場合は、修復部位の追加縫合⁸⁾の実施が可能とされた。

なお、本品の有効性評価への影響を考慮して、スクリーニング時から長期観察期間終了まで又は中止時までの間、局所麻酔薬、副腎皮質ステロイド剤、ジクロフェナクエタール HA、HA 架橋処理ポリマー、HA 架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体、精製 HA 及び他の開発中の薬剤を、本品投与予定膝又は投与膝に使用することは禁止された。半月板形成的修復術の実施日の翌日から可動域訓練、大腿四頭筋収縮運動等を開始し、本品投与後 14 日後までは免荷歩行とされた。その他、特別なリハビリテーションの指導は行われなかった。

同意取得した 20 例全例が SAF とされた。このうちスクリーニング時に除外基準（血糖コントロール不良の糖尿病患者）に該当すると判断された 1 例を除く 19 例（コホート 1：15 例、コホート 2：4 例）に本品が投与され、mITT 集団とされた。mITT 集団が主要な有効性の解析対象集団とされた。mITT 集団について、全例が試験の観察期間（52 週間）を完了し、104 週までにコホート 1 の 1 例が転居による来院困難を理由に試験を中止した。

mITT の患者背景は、表 17 のとおりであった。

⁸⁾ 縫合箇所が再度断裂し、細胞投与のための足場が失われていた場合に、断裂部位の形状を再度整えるために縫合を追加することが可能とされていた。

表 17 患者背景 (JP301 試験、mITT 集団)

		コホート 1 (N=15)	コホート 2 (N=4)	全体 (N=19)	
性別	男性	10 (66.7)	3 (75.0)	13 (68.4)	
	女性	5 (33.3)	1 (25.0)	6 (31.6)	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	54.5±10.8	43.8±9.2	52.2±11.2	
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	26.8±3.6	24.3±3.3	26.3±3.6	
半月板断裂からの期間 (日)	平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]	143.5±115.0 [1, 410]	2182.3±3437.8 [99, 7364]	572.7±1663.4 [1, 7364]	
罹患部位	右	6 (40.0)	4 (100)	10 (52.6)	
	左	9 (60.0)	0	9 (47.4)	
半月板変性	あり	12 (80.0)	3 (75.0)	15 (78.9)	
	なし	3 (20.0)	1 (25.0)	4 (21.1)	
既往歴	あり	1 (6.7)	0	1 (5.3)	
	なし	14 (93.3)	4 (100)	18 (94.7)	
合併症	あり	11 (73.3)	4 (100)	15 (78.9)	
	なし	4 (26.7)	0	4 (21.1)	
断裂形態 ^{*1}	縦断裂	1 (6.7)	3 (75.0)	4 (21.1)	
	水平断裂	10 (66.7)	2 (50.0)	12 (63.2)	
	放射状断裂	2 (13.3)	2 (50.0)	4 (21.1)	
断裂部位 ^{*2}	前節	内縁	0	0	0
		中央	0	0	0
		外縁	0	0	0
	前中節	内縁	0	0	0
		中央	0	1 (25.0)	1 (5.3)
		外縁	0	0	0
	中節	内縁	3 (20.0)	1 (25.0)	4 (21.1)
		中央	4 (26.7)	2 (50.0)	6 (31.6)
		外縁	1 (6.7)	1 (25.0)	2 (10.5)
	中後節	内縁	14 (93.3)	2 (50.0)	16 (84.2)
		中央	14 (93.3)	3 (75.0)	17 (89.5)
		外縁	6 (40.0)	1 (25.0)	7 (36.8)
	後節	内縁	6 (40.0)	3 (75.0)	9 (47.4)
		中央	6 (40.0)	3 (75.0)	9 (47.4)
		外縁	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)

例数 (割合%)

*1: 同一患者で複数の断裂を有する場合はすべての断裂形態を集計。

*2: 同一患者で複数の断裂を有する場合はすべての断裂部位を集計。

有効性の主要評価項目である、mITT 集団のコホート 1 の本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量の結果は、表 18 のとおりであった。本品投与後 52 週時における Lysholm score の変化量の 95%CI の下限が、事前に規定された閾値 22 点を上回り、閾値に対する統計学的に有意な差が認められた。なお、コホート 2 の Lysholm score (平均値±標準偏差) は、スクリーニング時では 37.8±11.7 点、本品投与後 52 週時では 95.3±2.5 点であった。

表 18 本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量 (JP301 試験のコホート 1、mITT 集団)

	コホート 1 (N=15)
スクリーニング時 (平均値±標準偏差)	38.1±8.9
本品投与後 52 週時 (平均値±標準偏差)	91.6±8.2
本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの変化量 (最小二乗平均 [95%CI] *)	53.5 [48.7, 58.2]

*: スクリーニング時の Lysholm score、年齢及び評価時期を説明変数、共分散構造に無構造を仮定した MMRM。

安全性の結果については、以下のとおりであった。

本試験において、同意取得から長期観察期間終了までに認められた有害事象は 18/20 例 (90%) であり、そのうち、治療期間における有害事象は 15/19 例 (78.9%)、長期観察期間における有害事象は 9/19 例 (47.4%) であり、いずれも本品との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例 (大腿骨頸部骨折、半月板損傷) に認められ、治療期間に 1 例 (大腿骨頸部骨折)、長期観察期間に 1 例 (半月板損傷) で認められた。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2 参考資料

6.2.1 臨床研究 1 (CTD5.3.5.2.3<2013 年 12 月～2015 年 4 月>)

半月板切除術の適応となる半月板損傷患者を対象に、本品の安全性を検討することを目的とした臨床研究が国内 1 施設で実施された。

本研究では、登録から前処置までの最大 30 日間は「前観察期間」、前処置から本品の投与日までの 14 日間は「治療期間」、本品投与後の 24 週間が「術後観察期間」とされた。

用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

関節鏡視下で患者自身の滑膜組織 (約 0.5 g) を採取時に、縫合による半月板形成的修復術を前処置として実施した。その 2 週後に関節鏡視下で形成的修復部に、患者の滑膜組織より製造された本品の全量 (1×10^7 個を最低限とする) を単回投与した。

本研究に登録された 7 例のうち、同意撤回した 1 例を除く 6 例に半月板形成的修復術が実施され、出荷規格に不適合であったため本品が投与されなかった 1 例を除く 5 例に本品が投与された。

安全性について、有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は 2 例 (CRP 高値及び関節水腫/関節熱感) に認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。死亡、重篤な有害事象及び研究の中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 臨床研究 2 (CTD5.3.5.2.4<2015 年 7 月～2016 年 5 月>)

半月板の逸脱⁹⁾を伴う半月板損傷患者を対象に、本品の安全性を評価することを目的とした臨床研究が国内 1 施設で実施された。

本試験では、登録から前処置までの最大 30 日間は「前観察期間」、前処置から本品の投与までの 14 日間は「治療期間」、本品投与後 24 週間が「術後観察期間」とされた。

用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

関節鏡視下で患者自身の膝関節より滑膜組織 (約 0.5 g) を採取時に、縫合術による半月板形成的修復術を前処置として実施した。その 2 週後、関節鏡視下で形成的修復部及び軟骨損傷部¹⁰⁾に患者の滑膜組織より製造された本品 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 個を単回投与された。

本研究に登録された 11 例のうち、出荷規格に不適合であったため本品が投与されなかった 1 例を除く 10 例に本品が投与された。

安全性について、有害事象は 11/11 例 (100%) に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は 2 例 (CRP 高値及びリンパ球高値/CRP 高値) に認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。死亡、重篤な有害事象及び研究の中止に至った有害事象は認められなかった。

⁹⁾ 半月板が本来の位置から外側半月板は外方へ、内側半月板は内方へずれた状態。

¹⁰⁾ 本臨床研究に組み入れられたすべての患者において本品投与前に軟骨損傷が認められた。

6.2.3 臨床研究3 (CTD5.3.5.2.5<2018年1月～2018年5月>)

MCCT-B2-01 試験で半月板形成的修復術が行われたが、出荷規格に不適合であったため治験製品が投与されなかった患者を対象に、凍結された本品を再培養して得られた特定細胞加工物の投与後の安全性を評価することを目的とした臨床研究が国内1施設で実施された。

本研究では、同意取得から特定細胞加工物投与までの期間(14～90日間)が「スクリーニング期間」、特定細胞加工物投与後12週間が「観察期間」とされた。

用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。

凍結された本品を再培養して得られた特定細胞加工物の全量(2×10^7 個以上)を形成的修復部に単回投与した。

本研究には1例が登録され、SAFとされた。

安全性の結果について、本研究において有害事象は発現しなかった。

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JP301試験及びMCCT-B2-01試験を中心に、本品の有効性及び安全性を評価した。また、検証的試験に位置づけられたJP301試験は非盲検非対照試験であることを考慮し、本品の有効性評価にあたっては、JP301試験のデザイン及び有効性評価項目に関する検討内容を踏まえて審査を行った。

6.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、半月板損傷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 JP301試験のデザイン及び有効性評価について

申請者は、JP301試験のデザイン及び有効性評価の適切性について、以下のように説明している。

1) 非盲検試験として実施した理由

- 本品は、患者自身の膝関節より滑膜組織を採取後に、半月板形成的修復術を前処置として実施し、本品の製造期間を経て患者に投与されるため、既存治療法とは手術回数等が異なり、患者が割付けの情報を知り得ることから盲検化は困難であること。

2) 非対照試験として実施した理由

- 対照群として偽手術群を設定することについて、対照群に偽手術として関節鏡視手術や滑膜組織の採取を実施することは倫理上の観点から問題があること。また、本品の投与のための前処置として半月板形成的修復術のみ実施することは半月板損傷の病態悪化の可能性が考えられたこと。
- 対照群として縫合による半月板形成的修復術群を設定することについて、当該手術は一般的に血行野の縦断裂のみに推奨され、本品の投与対象となる半月板切除術が適当となる半月板損傷患者に実施することは不適切と考えられたこと。
- 対照群として半月板切除術群を設定することについて、半月板切除術は臨床症状を一時的に改善するが、術後はOAに進行するリスクが高くなるため一時的な対症療法的位置付けであり、長期的な改善を目的とした本品とは治療の位置付けが異なること(Arthroscopy 2011; 27: 1275-88)、骨髄変化、軟骨損傷、骨壊死等の重篤な症状を生じることが報告されていること(Radiology 1991; 178: 851-3、

Arthroscopy 2005; 21: 1505-9、Am J Sports Med 2003; 31: 1013-16) から、対照治療としては適切ではないと考えたこと。

3) 主要評価項目の適切性

- 主要評価項目について、Lysholm score の評価項目は各項目が症状に従い段階的に点数化されており、半月板の機能や症状の評価に適していると考えられ、国際的に広く半月板治療の有効性評価指標として採用されている (Orthop J Sports Med 2020; 8: 2325967120962078) ことから設定した。また、評価期間について、半月板縫合後に自己滑膜由来 MSC を投与した臨床研究 (Cell Transplant 2019; 28: 1445-54) において、Lysholm score による治療効果は 52 週でほぼ頭打ちとなっていること、MCCT-B2-01 試験の結果、半月板形成的修復術後 52 週の有効性が確認されたことを踏まえ、本品投与後 52 週と設定した。
- 閾値について、半月板切除術、半月板縫合術又は保存療法を実施した患者の Lysholm score の変化量に関する以下の文献で報告された変化量の平均値より高い 22 点を上回る場合には臨床的に意義があると考え、Lysholm score の変化量 22 点を設定した。
 - 半月板切除術では術後 52 週で 19.5 点 (Am J Sports Med 2013; 41: 1565-70) 及び 21.7 点 (N Engl J Med 2013; 369: 2515-24)
 - 半月板縫合術では最終観察時(術後平均 35.4 カ月)で 21.4 点 (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2020; 28: 3474-80)
 - 保存治療では治療開始後 52 週で 18.9 点 (Am J Sports Med 2013;41:1565-70)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP301 試験を非盲検非対照試験として実施した理由について、本品の投与手技及び半月板損傷に対する既存の治療内容を考慮すると、やむを得ないとする。

また、JP301 試験の主要評価項目を「本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量」としたことについて、半月板損傷の治療目的は疼痛等の症状緩和、半月板機能の改善、並びに QOL 向上であることを考慮すると、受入れ可能とする。

閾値について、JP301 試験の対象患者である半月板切除術の Lysholm score の変化量に関する情報が限られていることを踏まえると、閾値を 22 点と設定したことは許容可能とするが、半月板切除術を検討した研究報告 (N Engl J Med 2013; 369: 2515-24) での術後 52 週の変化量 (平均値 [95%CI]) 21.7 点 [17.6, 25.8] も考慮して JP301 試験の結果を評価することが適切と考える。また、JP301 試験は非盲検試験であり、主観的指標である Lysholm score 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ため、主要評価項目の結果だけでなく、画像評価を含む副次評価項目の結果も合わせて、本品の有効性を総合的に評価することが適切と考える。

6.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、半月板切除術の適応となる半月板損傷患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

JP301 試験の主要評価項目である、mITT 集団のコホート 1 (フラップ断裂を有すると診断された集団) の、本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量 [95%CI] は 53.5 点 [48.7, 58.2] であり、95%CI の下限値が事前に規定した閾値 22 点を上回った (表 18)。

また、mITT 集団におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量の推移は、表 19 のとおりであった。コホート 1 及びコホート 2 (フラップ断裂を有しないと診断された集団) のいずれにおいても、スクリーニング時から投与後 52 週までに Lysholm score は改善し、投与後 104 週まで維持する傾向が認められた。

表 19 スクリーニング時からの Lysholm score の変化量の推移 (JP301 試験、mITT)

	スクリーニング時からの変化量 (最小二乗平均 [95%CI] *1)		
	コホート 1 (N=15) *2	コホート 2 (N=4)	全体 (N=19) *3
投与前日	-4.1 [-10.2, 2.0]	1.8 [-42.7, 46.2]	-2.8 [-9.2, 3.5]
投与後 4 週	6.3 [-1.7, 14.3]	11.3 [-24.7, 47.2]	7.4 [0.1, 14.7]
投与後 12 週	26.1 [17.2, 35.1]	29.8 [-12.7, 72.2]	26.9 [19.1, 34.7]
投与後 24 週	38.7 [31.0, 46.5]	46.3 [-11.3, 103.8]	40.3 [33.7, 46.9]
投与後 52 週	53.5 [48.9, 58.1]	57.5 [0.1, 114.9]	54.4 [50.8, 57.9]
投与後 78 週	55.4 [51.2, 59.7]	59.3 [0.0, 118.5]	56.3 [52.9, 59.6]
投与後 104 週	57.8 [54.4, 61.2]	60.5 [1.3, 119.7]	58.4 [55.7, 61.1]

*1 : スクリーニング時の Lysholm score、年齢、及び評価時期を説明変数、コホート 1 及び全体は共分散構造に無構造を仮定した MMRM、コホート 2 は非同次の一次の自己回帰を仮定した MMRM。

*2 : 投与後 78 及び 104 週は、N=14。

*3 : 投与後 78 及び 104 週は、N=18。

JP301 試験において、主要評価項目の評価に影響し得る併用薬及び併用療法、本品投与時に実施が許容された追加縫合について、以下の検討を行った結果、主要評価項目への影響は最小化されていると考える。

- JP301 試験で認められた併用薬・併用療法違反について、併用制限薬の逸脱は 2 例に認められた。いずれも、併用制限薬の最終服薬から主要評価時点までに生物学的半減期の 5 倍以上の時間が経過していることから、有効性の評価に影響はないと考える。併用制限療法の逸脱は 1 例に認められ、感染症の有無を判断することを目的にして実施された関節穿刺であった。関節穿刺では症状の改善を認めるが、炎症反応が続く限り関節液が再貯留するため効果は一時的であり、長期にわたって有効性の評価に影響することはないと考える。
- JP301 試験では滑膜組織採取後に半月板損傷に対する形成的修復術を行い、本品投与時に担当医師により必要と判断された場合は修復部位の追加縫合の実施が可能とされていた。追加縫合が実施された 10 例の患者では、追加縫合の必要がなかった 9 例の患者と比べて本品投与後 52 週までの Lysholm score の推移に大きな差はなかったことから (図 1)、追加縫合の有無は有効性評価へ影響はないと考える。

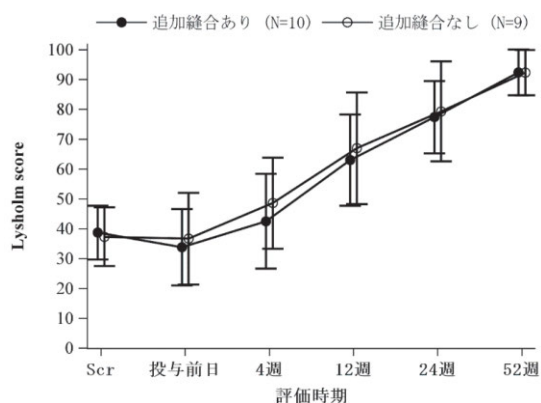


図1 追加縫合の有無別の Lysholm score の推移 (JP301 試験、mITT 集団)

MCCT-B2-01 試験において、FAS における Lysholm score (平均値±標準偏差) は、スクリーニング時の 50.2 ± 14.1 点から形成的修復術後 52 週時では 91.2 ± 5.2 点へと有意な改善を示した ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定) (表 15)。MCCT-B2-01 試験で本品が投与された 9 例のうち、フラップ断裂を有する患者は 6 例、フラップ断裂を有さない患者は 3 例であった。フラップ断裂を有する患者 (6 例) 及びフラップ断裂を有さない患者 (3 例) の、形成的修復術後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量 [95%CI] は、それぞれ 46.5 点 [39.1, 53.9] 及び 30.0 点 [-63.4, 123.4] であった。

JP301 試験の副次評価項目の結果について、症状に関する評価である NRS¹¹⁾ 及び KOOS¹²⁾ の結果は、それぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。コホート 1 及びコホート 2 において、すべてのサブスケールでスクリーニング時と比べて本品投与後 52 週までに改善し、104 週まで維持する傾向が認められた。

¹¹⁾ 質問表を用いて、平地を歩く時、じっとしている時、朝の動き出しの時、階段を歩く時、及びスポーツ時の痛みに対して 0 (痛みが全くない) から 10 (我慢できないほど痛い) の 11 段階での評価が、階段を歩く時の不安定感に対して 0 (不安定感が全くない) から 10 (非常に強くある) の 11 段階での評価が実施された。

¹²⁾ KOOS 質問表を用いて、症状 [こわばり (2 項目) を含む 7 項目]、痛み (9 項目)、機能 (日常生活 ; 17 項目)、機能 (スポーツ・レクリエーション活動 ; 5 項目)、生活の質 (4 項目) の 5 サブスケールをそれぞれ 5 段階で膝関節機能を総合的に評価した。5 段階の評価結果は 0、25、50、75 及び 100 (0 は膝に非常に問題があること、100 は全く問題がないことを意味する) で点数化された。

表 20 NRS のスクリーニング時からの変化量の推移 (JP301 試験、mITT 集団)

時点		スクリーニング時からの変化量 (最小二乗平均 [95%CI] *1)		
		コホート 1 (N=15) *2	コホート 2 (N=4)	全体 (N=19) *4
平地を歩く時の痛み	投与前日	-0.7 [-2.5, 1.0]	0.0 [-4.3, 4.3]	-0.6 [-2.1, 1.0]
	投与後 4 週	-2.5 [-3.3, -1.7]	-3.0 [-7.3, 1.3]	-2.6 [-3.2, -2.0]
	投与後 12 週	-2.9 [-3.7, -2.1]	-3.8 [-8.1, 0.6]	-3.1 [-3.7, -2.5]
	投与後 24 週	-3.5 [-4.2, -2.9]	-4.5 [-8.8, -0.2]	-3.7 [-4.3, -3.2]
	投与後 52 週	-4.3 [-4.7, -3.9]	-5.3 [-9.6, -0.9]	-4.5 [-4.8, -4.3]
	投与後 78 週	-4.5 [-4.9, -4.0]	-5.0 [-9.3, -0.7]	-4.6 [-4.9, -4.2]
	投与後 104 週	-4.7 [-5.0, -4.3]	-5.3 [-9.6, -0.9]	-4.8 [-4.9, -4.6]
じっとしている時の痛み	投与前日	-1.1 [-1.6, -0.7]	0.3 [-2.1, 2.6]	-0.8 [-1.4, -0.3]
	投与後 4 週	-1.9 [-2.4, -1.5]	-2.0 [-4.3, 0.3]	-1.9 [-2.5, -1.4]
	投与後 12 週	-2.1 [-2.5, -1.6]	-3.3 [-5.6, -0.9]	-2.3 [-2.8, -1.8]
	投与後 24 週	-2.5 [-2.9, -2.0]	-4.3 [-6.6, -1.9]	-2.8 [-3.4, -2.3]
	投与後 52 週	-2.7 [-3.1, -2.2]	-4.0 [-6.3, -1.7]	-2.9 [-3.5, -2.4]
	投与後 78 週	-2.7 [-3.1, -2.2]	-3.8 [-6.1, -1.4]	-2.9 [-3.4, -2.3]
	投与後 104 週	-2.7 [-3.2, -2.2]	-4.3 [-6.6, -1.9]	-3.1 [-3.6, -2.5]
朝の動き出しの時の痛み	投与前日	0.0 [-1.4, 1.3]	-0.5 [-4.5, 3.5]	-0.1 [-1.5, 1.2]
	投与後 4 週	-0.9 [-2.1, 0.3]	-3.5 [-7.5, 0.5]	-1.5 [-2.4, -0.5]
	投与後 12 週	-2.0 [-2.8, -1.1]	-4.3 [-8.2, -0.3]	-2.5 [-3.1, -1.8]
	投与後 24 週	-2.5 [-3.3, -1.7]	-5.3 [-9.2, -1.3]	-3.1 [-3.7, -2.5]
	投与後 52 週	-3.6 [-3.9, -3.2]	-5.5 [-9.5, -1.5]	-4.0 [-4.3, -3.7]
	投与後 78 週	-3.3 [-4.0, -2.6]	-5.8 [-9.7, -1.8]	-3.8 [-4.3, -3.3]
	投与後 104 週	-3.7 [-4.1, -3.3]	-6.3 [-10.2, -2.3]	-4.2 [-4.5, -4.0]
階段を歩く時の痛み	投与前日	-1.2 [-3.2, 0.8]	-1.8 [-8.4, 4.9]	-1.3 [-3.0, 0.4]
	投与後 4 週	-2.6 [-3.6, -1.6]	-5.0 [-5.5, -4.5]	-3.1 [-3.9, -2.3]
	投与後 12 週	-3.5 [-4.3, -2.8]	-5.0 [-8.3, -1.7]	-3.8 [-4.6, -3.1]
	投与後 24 週	-3.7 [-4.3, -3.0]	-5.8 [-7.8, -3.7]	-4.1 [-4.6, -3.6]
	投与後 52 週	-3.9 [-5.0, -2.9]	-6.8 [-8.9, -4.6]	-4.5 [-5.4, -3.6]
	投与後 78 週	-4.6 [-5.5, -3.8]	-6.8 [-8.9, -4.6]	-5.1 [-5.8, -4.4]
	投与後 104 週	-4.7 [-5.7, -3.7]	-7.3 [-8.2, -6.3]	-5.3 [-6.0, -4.5]
スポーツ時の痛み*3	-	-	-	-
階段を歩く時の不安定感	投与前日	-0.1 [-2.4, 2.2]	-3.3 [-10.4, 3.9]	-0.8 [-2.6, 1.1]
	投与後 4 週	-1.3 [-2.9, 0.3]	-4.0 [-7.2, -0.8]	-1.8 [-3.2, -0.5]
	投与後 12 週	-2.9 [-4.2, -1.6]	-6.5 [-9.2, -3.8]	-3.7 [-4.7, -2.7]
	投与後 24 週	-2.5 [-4.2, -0.8]	-7.3 [-9.9, -4.6]	-3.5 [-4.8, -2.3]
	投与後 52 週	-3.8 [-5.2, -2.4]	-8.3 [-8.8, -7.7]	-4.7 [-5.8, -3.6]
	投与後 78 週	-4.2 [-5.4, -2.9]	-8.8 [-10.8, -6.7]	-5.2 [-6.1, -4.2]
	投与後 104 週	-3.8 [-5.2, -2.4]	-9.0 [-9.8, -8.2]	-5.0 [-6.2, -3.7]

- : 欠測

*1 : スクリーニング時の NRS、年齢、及び評価時期を説明変数、コホート 1 及び全体は共分散構造に無構造又は一次の自己回帰を仮定した MMRM、コホート 2 は共分散構造に非同次の一次の自己回帰又は一次の自己回帰を仮定した MMRM。

*2 : 投与後 78 及び 104 週は、N=14。

*3 : スポーツをしないと回答した場合は評価不能とされ、スクリーニング時からの推移を評価可能な患者はいなかった。

*4 : 投与後 78 及び 104 週は、N=18。

表 21 KOOS サブスケールのスクリーニング時からの変化量の推移 (JP301 試験、mITT 集団)

時点		スクリーニング時からの変化量 (最小二乗平均 [95%CI] *1)		
		コホート 1 (N=15) *2	コホート 2 (N=4)	全体 (N=19) *3
症状	投与前日	0.2 [-9.5, 9.9]	0.3 [-83.0, 83.5]	0.3 [-9.1, 9.6]
	投与後 4 週	0.9 [-7.3, 9.0]	10.8 [-33.3, 54.8]	3.0 [-4.2, 10.2]
	投与後 12 週	12.9 [5.0, 20.7]	22.3 [0.6, 43.9]	14.9 [8.3, 21.5]
	投与後 24 週	22.4 [15.1, 29.6]	34.0 [17.3, 50.7]	24.9 [19.2, 30.6]
	投与後 52 週	27.9 [21.1, 34.6]	40.3 [36.6, 43.9]	30.5 [25.0, 36.1]
	投与後 78 週	28.8 [23.2, 34.3]	44.8 [35.9, 53.6]	32.4 [27.1, 37.6]
	投与後 104 週	31.0 [25.2, 36.7]	47.5 [40.8, 54.2]	34.8 [30.0, 39.6]
痛み	投与前日	2.2 [-8.7, 13.1]	2.0 [-78.3, 82.3]	2.3 [-7.0, 11.6]
	投与後 4 週	12.9 [3.7, 22.2]	21.5 [-3.6, 46.6]	14.9 [8.4, 21.4]
	投与後 12 週	20.9 [11.1, 30.6]	34.0 [24.9, 43.1]	23.8 [17.5, 30.0]
	投与後 24 週	27.9 [21.2, 34.7]	38.3 [28.9, 47.6]	30.2 [25.6, 34.9]
	投与後 52 週	35.8 [28.1, 43.5]	49.3 [45.9, 52.6]	38.8 [34.6, 42.9]
	投与後 78 週	36.7 [30.0, 43.5]	45.0 [27.6, 62.4]	38.5 [33.7, 43.4]
	投与後 104 週	39.4 [32.1, 46.7]	52.8 [46.9, 58.6]	42.4 [37.8, 46.9]
機能 (日常生活)	投与前日	-10.4 [-19.5, -1.4]	-21.0 [-52.4, 10.4]	-12.6 [-20.5, -4.8]
	投与後 4 週	6.2 [-0.3, 12.8]	14.0 [-23.4, 51.4]	7.9 [2.0, 13.7]
	投与後 12 週	15.8 [9.1, 22.5]	30.8 [13.7, 47.8]	18.9 [12.9, 25.0]
	投与後 24 週	21.5 [15.5, 27.5]	35.3 [24.3, 46.2]	24.4 [19.3, 29.6]
	投与後 52 週	27.4 [20.9, 33.9]	40.8 [34.2, 47.3]	30.3 [24.9, 35.6]
	投与後 78 週	32.2 [28.7, 35.8]	37.8 [25.2, 50.3]	33.5 [30.3, 36.8]
	投与後 104 週	32.2 [28.8, 35.7]	43.3 [37.3, 49.2]	34.5 [31.5, 37.6]
機能 (スポーツ・レクリエーション活動)	投与前日	-22.6 [-27.0, -18.3]	-16.3 [-38.4, 5.9]	-21.3 [-25.1, -17.4]
	投与後 4 週	-18.0 [-25.4, -10.5]	3.8 [-28.0, 35.5]	-13.4 [-20.8, -6.0]
	投与後 12 週	3.7 [-9.0, 16.4]	23.8 [3.2, 44.3]	8.0 [-3.1, 19.0]
	投与後 24 週	12.0 [-2.2, 26.2]	31.3 [5.1, 57.4]	16.1 [3.6, 28.6]
	投与後 52 週	28.0 [11.7, 44.4]	57.5 [40.2, 74.8]	34.3 [20.3, 48.2]
	投与後 78 週	32.3 [15.5, 49.2]	65.0 [44.9, 85.1]	39.9 [25.5, 54.3]
	投与後 104 週	38.5 [19.5, 57.4]	73.8 [58.3, 89.2]	45.0 [31.3, 58.7]
生活の質	投与前日	-6.9 [-14.7, 0.9]	-7.8 [-26.3, 10.8]	-7.0 [-13.8, -0.1]
	投与後 4 週	7.8 [-5.0, 20.6]	9.5 [-29.9, 48.9]	8.2 [-2.5, 18.9]
	投与後 12 週	19.0 [6.9, 31.2]	31.5 [10.3, 52.7]	21.8 [12.0, 31.5]
	投与後 24 週	27.4 [14.8, 40.0]	45.3 [32.4, 58.1]	31.2 [20.6, 41.9]
	投与後 52 週	40.6 [22.0, 59.2]	55.0 [36.0, 74.0]	43.7 [29.8, 57.6]
	投与後 78 週	48.1 [36.9, 59.4]	69.0 [46.9, 91.1]	52.3 [41.6, 63.0]
	投与後 104 週	50.5 [33.2, 67.7]	78.3 [64.5, 92.0]	54.9 [41.2, 68.6]

*1: スクリーニング時のKOOSサブスケール、年齢、及び評価時期を説明変数、コホート1及び全体は共分散構造に無構造を仮定したMMRM、コホート2は非同次の一次の自己回帰を仮定したMMRM。

*2: 投与後78及び104週は、N=14。

*3: 投与後78及び104週は、N=18。

MCCT-B2-01 試験における NRS 及び KOOS の結果はそれぞれ表 22 及び表 23 のとおりであり、スクリーニング時と比べて形成的修復術後 52 週に改善する傾向が認められた。

表 22 NRS のスクリーニング時からの変化量の推移 (MCCT-B2-01 試験、FAS)

	時点*	対象例数	スクリーニング時からの変化量 (平均 [95%CI])
平地を歩く時の痛み	投与前日	9	0.8 [-1.8, 3.3]
	術後 4 週	9	-1.0 [-2.4, 0.4]
	術後 12 週	9	-1.4 [-3.0, 0.1]
	術後 24 週	9	-1.4 [-2.8, -0.1]
	術後 52 週	9	-1.9 [-3.4, -0.4]
じっとしている時の痛み	投与前日	9	1.1 [-0.7, 2.9]
	術後 4 週	9	0.4 [-0.2, 1.1]
	術後 12 週	9	-0.2 [-1.4, 0.9]
	術後 24 週	9	-0.6 [-1.5, 0.4]
	術後 52 週	9	-0.7 [-1.9, 0.5]
朝の動き出しの時の痛み	投与前日	9	0.4 [-1.0, 1.9]
	術後 4 週	9	0.1 [-1.0, 1.2]
	術後 12 週	9	-0.2 [-1.2, 0.8]
	術後 24 週	9	-0.3 [-2.0, 1.3]
	術後 52 週	9	-1.1 [-2.6, 0.3]
階段を歩く時の痛み	投与前日	9	1.0 [-1.7, 3.7]
	術後 4 週	9	0.0 [-2.6, 2.6]
	術後 12 週	9	-0.7 [-2.1, 0.8]
	術後 24 週	9	-0.4 [-1.7, 0.8]
	術後 52 週	9	-1.0 [-2.3, 0.3]
スポーツ時の痛み	投与前日	0	—
	術後 4 週	0	—
	術後 12 週	0	—
	術後 24 週	1	-4.0
	術後 52 週	2	-3.5 [-22.6, 15.6]
階段を歩く時の不安定感	投与前日	9	2.4 [0.4, 4.5]
	術後 4 週	9	1.9 [-0.4, 4.2]
	術後 12 週	9	-0.4 [-2.4, 1.5]
	術後 24 週	9	-0.1 [-2.3, 2.1]
	術後 52 週	9	-0.9 [-2.6, 0.8]

— : 欠測

* : 術後は形成的修復術後を意味する。

表 23 KOOS のサブスケールのスクリーニング時からの変化量 (MCCT-B2-01 試験、FAS)

	時点*	対象例数	スクリーニング時からの変化量 (平均 [95%CI])
症状	投与前日	9	-25.1 [-41.8, -8.5]
	術後 4 週	9	-19.9 [-31.7, -8.1]
	術後 12 週	9	-12.8 [-24.6, -0.9]
	術後 24 週	9	-1.7 [-11.5, 8.2]
	術後 52 週	9	3.2 [-11.6, 18.1]
痛み	投与前日	9	-23.1 [-38.3, -7.9]
	術後 4 週	9	-11.0 [-22.1, 0.1]
	術後 12 週	9	-7.9 [-19.7, 3.9]
	術後 24 週	9	4.3 [-6.9, 15.5]
	術後 52 週	9	9.3 [0.4, 18.2]
機能 (日常生活)	投与前日	9	-38.8 [-51.6, -26.0]
	術後 4 週	9	-34.4 [-47.0, -21.9]
	術後 12 週	9	-12.4 [-29.4, 4.5]
	術後 24 週	9	0.3 [-9.3, 10.0]
	術後 52 週	9	4.0 [-5.3, 13.3]
機能 (スポーツ・レクリエーション活動)	投与前日	9	-38.9 [-60.4, -17.3]
	術後 4 週	9	-43.3 [-64.8, -21.8]
	術後 12 週	9	-22.2 [-43.7, -0.7]
	術後 24 週	9	-10.0 [-34.4, 14.4]
	術後 52 週	9	4.4 [-17.8, 26.6]
生活の質	投与前日	9	-11.8 [-19.2, -4.3]
	術後 4 週	9	-11.7 [-20.4, -2.9]
	術後 12 週	9	4.2 [-7.8, 16.3]
	術後 24 週	9	15.2 [2.9, 27.6]
	術後 52 週	9	20.8 [11.3, 30.2]

* : 術後は形成的修復術後を意味する。

JP301 試験の副次評価項目のうち、画像評価の結果は以下のとおりであった。

関節鏡画像 (動画及び静止画) による形成的修復術時と本品投与後 52 週時における半月板中央部 (図 2) の断裂部位について、独立した効果判定委員会が表 24 に示す「半月板の有無」及び「半月板の安定性」の指標に基づき「半月板中央部の完全癒合¹³⁾」を評価した。半月板損傷部が癒合するためには血液の供給が必須であり、無血行野である半月板中央部は縫合術では癒合しないと考えられている (Am J Sports Med 1983; 11: 131-41、J Bone Joint Surg Br 2004; 86: 1082-7 等)。

本品投与後 52 週時に「半月板中央部の完全癒合」が認められた患者の割合は、コホート 1 では 35.7% (5/14 例¹⁴⁾)、コホート 2 では 75.0% (3/4 例)、全体では 44.4% (8/18 例) であった。

¹³⁾ 半月板中央部の断裂部のすべての区画で、本品投与後 52 週時に「半月板の有無」のスコアが 1 以上であり、かつ形成的修復術日から本品投与後 52 週時に「半月板の安定性」のスコアが 1 以上改善した患者。

¹⁴⁾ コホート 1 の 1 例は、有害事象の発現により本品投与後 52 週時の関節鏡検査が未実施であった。

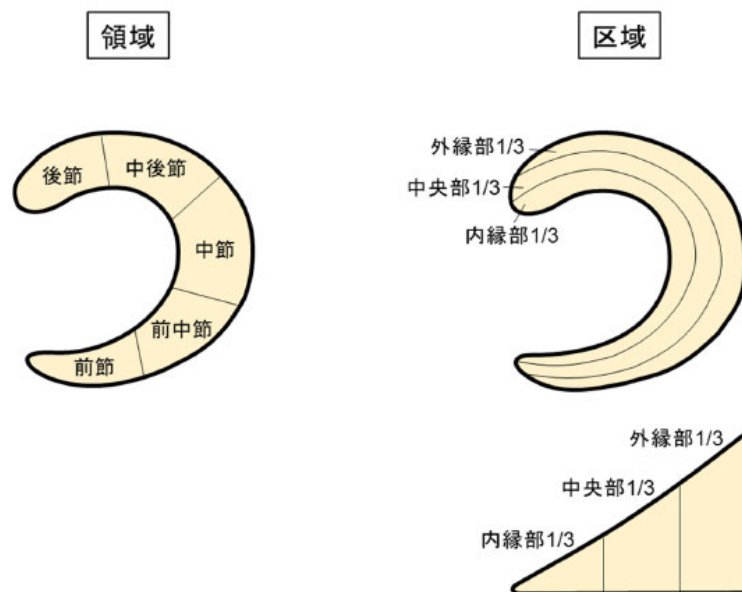


図2 関節鏡検査時の半月板の領域・区域

表24 半月板断裂に対する関節鏡スコア (JP301 試験)

分類	点数	基準
半月板の有無	2	断裂部に半月板欠損がない
	1	断裂部に幅 1 mm 未満の半月板欠損がある
	0	断裂部に幅 1 mm 以上の半月板欠損がある
半月板の安定性	2	安定
	1	断裂部にプローベの先端が入るが、プロービングで転位しない
	0	プロービングで転位する (若しくは欠損)

MRI による半月板修復部の状態の経時的評価について、独立した MRI 評価者による判定が行われた結果、スクリーニング時と比べて本品投与後 52 週時に改善が認められた患者は 73.7% (14/19 例) であった。本品投与後 104 週時又は中止時に、投与後 52 週時と比較して断裂が縮小した患者の割合は 68.4% (13/19 例)、変化がなかった患者は 26.3% (5/19 例)、新たな断裂が拡大した患者は 5.3% (1/19 例) であった。

X 線による K-L 分類の Grade 評価について、スクリーニング時から Grade が悪化しなかった患者の割合は表 25 のとおりであり、コホート 1 及び全体において、本品投与後 24 週、52 週及び 104 週で大きな変化は認められなかった。

表 25 K-L 分類の Grade が悪化しなかった患者*の割合 (JP301 試験、mITT 集団)

評価時点	コホート 1	コホート 2	全体
投与後 24 週	73.3% (11/15)	100% (4/4)	78.9% (15/19)
投与後 52 週	60.0% (9/15)	100% (4/4)	68.4% (13/19)
投与後 104 週	57.1% (8/14)	100% (4/4)	66.7% (12/18)

* : スクリーニング時から Grade が不変又は 1 以上改善した患者

長期の有効性について、以下の結果を踏まえると、本品投与後に長期間にわたり、臨床症状が維持できることが示唆されたと考える。

- JP301 試験において、主要評価項目を含む症状の評価について、本品投与後 52 週での結果が 104 週でも悪化せず、維持する傾向が認められた。また、本品投与後 104 週までに投与後の半月板再断裂により再手術した患者はいなかった。
- MCCT-B2-01 試験の追跡調査（2024 年 12 月 20 日時点）の結果、形成的修復術後 6 年以上経過している 6 例及び約 4 年経過している 1 例において、Lysholm score は 89～100 点と高値で維持していた。
- 臨床研究 1 の結果、形成的修復術後 2 年以上経過した 5 例（うち 9 年、10 年経過が各 1 例）において、Lysholm score は 83～100 点と高値で維持していた。

以上、JP301 試験の結果、半月板損傷の中でも重症とされるフラップ断裂を有する患者（コホート 1）において、本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量 [95%CI] は 53.5 点 [48.7, 58.2] であり、95%CI の下限値が事前に規定した閾値 22 点を上回ったこと、副次評価項目の症状に関する NRS 及び KOOS も同様に改善を認めたこと、効果判定委員会の判定による関節鏡を用いた評価で、自然修復の期待できない無血行野である半月板中央部の損傷が改善した患者が認められたこと、MCCT-B2-01 試験においても臨床症状の改善が認められたことから、半月板損傷を有する患者に対する本品の有効性が示されたと考える。なお、本品の臨床試験での有効性に関する検討が限られていることから、製造販売後に、さらに多くの患者を対象に有効性に関する情報を収集する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP301 試験における以下の結果を踏まえ、半月板切除術が適応となる半月板損傷に対する本品の一定の有効性は示されたと考える。

- 主要評価項目である、コホート 1 での本品投与後 52 週時におけるスクリーニング時からの Lysholm score の変化量について、95%CI の下限値が 48.7 点と閾値である 22 点を上回り、有効性の達成基準を満たした。なお、認められた Lysholm score の変化量は、半月板切除術を検討した研究報告（N Engl J Med 2013; 369: 2515-24）での術後 52 週の変化量（平均値 [95%CI]）21.7 点 [17.6, 25.8] の 95% CI の上限を上回っていた。
- 副次評価項目の NRS 及び KOOS についても改善する傾向が認められていること。
- 半月板断裂部の状態について、効果判定委員会による関節鏡所見の評価の結果、自然治癒が期待できない無血行野である半月板中央部の完全癒合が認められた患者の割合は、フラップ断裂を有する患者では 35.7%（5/14 例）、全体では 44.4%（8/18 例）であったこと。

ただし、JP301 試験での X 線による K-L 分類の Grade 評価の結果については、一部の患者において本品投与後に進行が認められており、OA への移行の懸念がある。現時点で得られている本品の有効性に関する情報は非常に限られていることから、OA への移行及び半月板切除術の実施状況について、製造販売後において情報収集することが適切と考える。

6.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、MCCT-B2-01 試験及び JP301 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、半月板損傷の治療に

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、本品の投与に伴うリスクは許容可能と考える。

6.R.3.1 JP301 試験及び MCCT-B2-01 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。

JP301 試験における安全性の概要は表 26 のとおりであり、有害事象の発現割合は 18/20 例 (90.0%) で、本品との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。最も多く発現した有害事象は「処置による疼痛」で、17/20 例 (85.0%) に認められた。重篤な有害事象は 2 例に発現し、内訳は偶発的な転倒による「大腿骨頸部骨折」及び本品非投与膝の「半月板損傷」で、重症度はいずれも Grade 3 であった。死亡は認められなかった。

表 26 安全性の概要 (JP301 試験、SAF)

	全体 (N=20)
全有害事象	18 (90.0)
重篤な有害事象	2 (10.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (10.0)
全体で 2 例以上に発現した有害事象	
処置による疼痛	17 (85.0)
便秘	6 (30.0)
COVID-19	4 (20.0)
悪心	3 (15.0)
上咽頭炎	3 (15.0)
口腔咽頭痛	3 (15.0)
半月板損傷	3 (15.0)
転倒	2 (10.0)
靭帯捻挫	2 (10.0)
関節痛	2 (10.0)
不眠症	2 (10.0)
尿路結石	2 (10.0)

発現例数 (発現割合 (%))

MedDRA/J ver27.1

MCCT-B2-01 試験における安全性の概要は表 27 のとおりであり、有害事象の発現割合は 4/10 例 (40.0%) で、本品との因果関係が否定できない有害事象は 1 例 (「感覚鈍麻」) に認められた。因果関係が否定できない理由は「手技によるもの」であり、治験終了前に回復した。有害事象の重症度は、「剥離骨折」の 1 例が重度であった以外はいずれも軽度であった。「剥離骨折」は本品投与後に発現し、転帰は未回復であったが、本品との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

表 27 安全性の概要 (MCCT-B2-01 試験、SAF)

	全体 (N=10)
全有害事象	4 (40.0)
重篤な有害事象	0
重症度が重度の有害事象	1 (10.0)
全有害事象	
感覚鈍麻	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (10.0)
咳嗽	1 (10.0)
剥離骨折	1 (10.0)
薬物過敏症	1 (10.0)

発現例数 (発現割合 (%))

MedDRA/J ver27.1

以上より、臨床試験の結果から、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、JP301 試験及び MCCT-B2-01 試験の結果、本品との因果関係が否定できない重大な有害事象は認められていないことを確認した。

以下の項では、本品投与に際し注意が必要と考えられる有害事象について、アレルギー反応、JP301 試験において多く認められた「処置による疼痛」及び MCCT-B2-01 試験において本品との因果関係が否定できない事象とされた「感覚鈍麻」に着目し、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 アレルギー反応

申請者は、本品投与後のアレルギー反応について、以下のように説明している。

ヒト細胞加工製品で懸念される一般的なリスクとして、免疫反応が挙げられる。また、本品には副成分として DMSO が含まれ、製造工程でゲンタマイシン及びアムホテリシン B が使用されていること、また、滑膜組織運搬セットにはゲンタマイシンとアムホテリシン B が含まれているため、これらに起因するアナフィラキシーショック等のリスクが存在する。非臨床安全性試験において免疫反応に該当する所見は認められておらず、臨床試験でアレルギー症状は発現していないが、添付文書等で注意喚起するとともに、製造販売後に情報収集する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与後のアレルギー反応について、臨床試験において発現していないものの、検討が限られていることから、添付文書等において注意喚起をするとともに、製造販売後に引き続き情報収集することが適切と考える。

6.R.3.2.2 処置による疼痛

申請者は、処置による疼痛について、以下のように説明している。

JP301 試験では、処置による疼痛が 17/20 例 (85.0%) で認められ、最も多く発現した有害事象であった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であり、全例が軽快又は回復した。本品との因果関係は否定され、

投与手技に起因すると判断された。発現時期については、全例が本品投与後 6 週までに発現し、JP301 試験での発現時期別の有害事象の発現割合は、本品投与前で 16/20 例 (80.0%)、本品投与後～投与後 6 週で 11/19 例 (57.9%) と、本品投与前で最も高かった。臨床研究 1 及び 2 においても、処置による疼痛がそれぞれ 6/6 例 (100%) 及び 10/11 例 (90.9%) と多く認められた。なお、MCCT-B2-01 試験及び臨床研究 3 では関節鏡視下手術に伴う膝の痛みを有害事象として取り扱わなかったため、膝の痛みに関連する有害事象は認められなかった。

以上、臨床試験の結果から、安全性上の大きな懸念はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

処置による疼痛が臨床試験で多く発現したが、発現した事象はいずれも投与手技によると判断され、重篤な事象はなく、本品投与後早期に発現し回復していることを確認した。本品投与の際には、外科処置時の侵襲は避けられないが、半月板損傷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許容可能なリスクであると考え。臨床試験での検討が限られていることから、製造販売後に、処置による疼痛の発現状況を引き続き情報収集するとともに、医療従事者向け手引き書等の資料を用いて情報提供を行い、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と考える。

6.R.3.2.3 感覚鈍麻

申請者は、本品投与後の感覚鈍麻について、以下のように説明している。

JP301 試験では感覚鈍麻は 1/20 例 (5.0%) に認められ、投与後 164 日目での発現であった。本品及び投与手技との因果関係は否定された。重症度は Grade 1 であり、転帰は軽快であった。MCCT-B2-01 試験では、感覚鈍麻は 1/10 例 (10.0%) に認められ、「投与手技によるもの」として本品との因果関係は否定できないと判断された。重症度は軽度であり、転帰は処置なしで回復であった。臨床研究 1～3 では認められなかった。

本品の投与の際に実施する関節鏡視下手術に伴う一般的なリスクとして、神経損傷及び麻酔による合併症等があり、これらのリスクは医療機関向けの資料で情報提供を行うことで低減が可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与後の感覚鈍麻について、臨床試験において発現例数は少なく、本品投与に関連するリスクとしては許容可能と考えるが、医療従事者向け手引き書等の資料を用いて情報提供を行い、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と考える。

6.R.3.3 長期安全性

申請者は、本品投与後の長期安全性について、以下のように説明している。

JP301 試験では、本品投与後 52 週より後に発現した有害事象は、9/19 例 (47.4%) であり、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 1/19 例 (5.3%) に認められ、本品非投与膝の半月板損傷であった。Grade 4 及び 5 の有害事象は発現せず、Grade 3 の有害事象は 1/19 例 (5.3%) に認められ、本品非投与膝の半月板損傷であった。

MCCT-B2-01 試験、臨床研究 1、臨床研究 2 及び臨床研究 3 において、試験終了から 2024 年 12 月 20

日時点までに本品に関係する有害事象及び本品投与膝での半月板損傷は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与後の長期安全性について、本品投与後 52 週より後に発現した有害事象では本品との因果関係があると判断されたものは認められていないことを確認した。一方で、本品の使用経験は非常に限られており、本品投与後の再断裂に対するリスクは不明であることから、製造販売後に情報収集し、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られる。

6.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本品の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

半月板損傷に対する現在の治療では、症状緩和を目的とする保存療法（膝関節周辺の筋力訓練及び減量による膝関節への物理的負荷の軽減、消炎鎮痛剤の内服及び貼付、HA やステロイドの関節内注射等）が第一選択肢となっている。保存療法で症状を抑制できない場合、半月板機能の改善を期待する半月板縫合術や半月板切除術が行われる（標準整形外科学. 第 13 版. 東京: 医学書院; 2017. p. 654-6）。半月板縫合術は、適応が血行野である外縁部の縦断裂に限定されており、血流が存在せず自然修復力が乏しい無血行野である内縁部及び中央部（Front Cell Dev Biol 2021; 9: 758217, Am J Sports Med 1982; 10: 90-5）の損傷は適応とされていない。また、半月板縫合術後の再手術率は術後 4 年以内で 16.5%、4～10 年以内で 30.1%と報告されており（Arthroscopy 2011; 27: 1275-88）、半月板を修復する治療として限界がある。半月板切除術は主に無血行野である内縁部及び中央部の断裂に対して適応とされ、症状の主な原因である不安定な損傷部を取り除くことで一時的に症状が改善するが、部分的に半月板が存在しない領域が生じるために半月板機能が損なわれ、長期的には OA 進行のリスクが高まると報告されている（Br J Sports Med 2020; 54: 1332-9）。以上のとおり、半月板切除術が適応となる患者に対して半月板を修復させる治療法が望まれているが、修復効果を期待できる治療法はない。

本品について、半月板切除術が適応となる患者に対して本品投与を行った JP301 試験及び MCCT-B2-01 試験の結果、本品投与後の Lysholm score の改善が認められ、画像評価において半月板の修復が確認された（6.R.2 項参照）。さらに JP301 試験の結果、本品投与後 104 週にわたり改善効果が維持された。

以上のことから、本品は半月板切除術が適応となる患者に対する新たな治療法として位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

半月板切除術が適応となる半月板損傷患者を対象とした JP301 試験及び MCCT-B2-01 試験の結果、本品投与後に Lysholm score の改善が示されたこと、画像評価において半月板の修復が認められたことから、本品を半月板切除術が適応となる半月板損傷に対する新たな治療選択肢として位置付けることは可能と考える。

6.R.5 効能、効果又は性能について

申請時の「効能、効果又は性能」は「半月板切除術が適応となる半月板損傷」と設定され、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は設定されていなかった。

機構は、「6.R.2 有効性について」、「6.R.3 安全性について」及び「6.R.4 臨床的位置付けについて」の項に示す検討の結果、本品の〔効能、効果又は性能〕は申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞については、本品は半月板切除術の対象となる患者に適切に使用される必要があり、本品の適用対象となる患者は JP301 試験及び MCCT-B2-01 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、臨床試験での K-L 分類及びアライメントに関する組入れ基準を条件とすることが重要であり、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞

- (1) 「17. 臨床成績」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) 治験における患者集団（Kellgren-Lawrence 分類が Grade 2 以下の患者。かつ膝の内反又は外反の変形が正常値（FTA 175°）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。

〔効能、効果又は性能〕及び＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の適切性については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

6.R.6 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の〔用法及び用量又は使用方法〕は、JP301 試験に基づき以下のように設定されていた。

〔用法及び用量又は使用方法〕

医療機関での全血採取～製造施設への輸送

1. 全血
 - 血液採取キットを用いて十分量の全血を採取する。
2. 全血の保存
 - 採取後、速やかに 1～20℃で保存する。
3. 全血の輸送
 - 血液採取キットに入った全血を本品製造施設へ輸送する。

医療機関での滑膜採取～製造施設への輸送

4. 滑膜組織
 - 十分量の滑膜組織を膝関節から採取し、滑膜組織運搬セットに入れる。
5. 滑膜組織の保存
 - 採取後、速やかに 10～22℃で保存する。
6. 滑膜組織の輸送
 - 滑膜組織運搬セットに入った滑膜組織を本品製造施設へ輸送する。

前処置

7. 形成的修復
 - 患者の状態を考慮の上、本品投与直前までに半月板損傷部を形成的に修復する。

医療機関での受入れ～投与

8. 本品の受領及び保存

- 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで -80°C 以下で冷凍保存する。

9. 本品の投与

- 投与直前に本品を融解し、関節鏡視下で $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個投与する。

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。

JP301 試験では、MCCT-B2-01 試験において本品の有効性及び安全性が確認された生細胞数 $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個の範囲で投与された結果、有効性が示され、かつ安全性に問題がないと考えられたことから、申請時の用法及び用量又は使用方法は、JP301 試験の結果に基づき設定した。

「4.滑膜組織」における滑膜組織の採取について、JP301 試験及び MCCT-B2-01 試験では膝関節を対象として関節鏡視下で実施した。一方、臨床現場ではエコーガイド下で膝関節からの滑膜組織の採取も実施され、MSC の増殖が確認されている (Arthrosc Tech 2021; 10: e1723-7)。エコーガイド下での滑膜組織の採取は低侵襲であり、外来で実施可能であることから、入院で実施する関節鏡視下での滑膜採取と比べて患者への負担が少ない。以上より、エコーガイド下での滑膜組織の採取が可能となるように、滑膜組織の採取方法を関節鏡視下に限定しないことが適切と考える。

「7.形成的修復」について、以下に示す検討の結果、本品投与直前までに実施することとした。

- JP301 試験では滑膜組織採取後に縫合による半月板形成的修復術が実施され、本品投与時に修復部位が再断裂している場合は、必要に応じて追加縫合が実施された。半月板形成的修復術が滑膜採取時に実施されず、本品投与直前のみを実施された場合には、JP301 試験と異なる使用方法となるが、以下の 1) 及び 2) の理由から、有効性及び安全性に対して影響はないと考える。
 - 1) 半月板形成的修復術における縫合の目的は本品投与時の足場の形状を整える程度であり、本品投与直前までに断裂部が形成的に修復されていれば、本品による薬理作用が発揮され有効性が期待できると考えられることから、滑膜採取時から本品投与までの期間において、半月板形成的修復時期が有効性に影響を及ぼすとは考えられないこと。
 - 2) 本品投与までの半月板形成的修復術の実施回数について、JP301 試験において、本品投与直前の追加縫合実施の有無による有効性の影響を評価したところ、追加縫合の有無で Lysholm score の推移が大きく異なる傾向は認めなかったこと (図 1)。安全性について、追加縫合の有無別の有害事象の発現割合は、追加縫合なしでは 5/9 例 (55.6%)、追加縫合ありでは 8/10 例 (80.0%) と、追加縫合なしと比べて追加縫合ありで高かったが、偶発的に発現した感染症や便秘等による差が原因であり、投与手技に関連する「処置による疼痛」の発現割合は、追加縫合なしでは 5/9 例 (55.6%)、追加縫合ありでは 6/10 例 (60.0%) と、追加縫合の有無による差は認められなかったこと。

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」における検討並びに上記の申請者の説明も踏まえ、半月板切除術が適応となる半月板損傷に対する本品の〔用法及び用量又は使用方法〕を、上記のように設定することは妥当であると考ええる。なお、本品の投与手順及び投与手技に関しては、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 本品の複数回投与について

機構は、本品を複数回投与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。

半月板切除術が適応となる半月板損傷患者に対して、半月板の修復効果を期待できる他の治療法がないことから、本品が同一患者に対して複数回投与が検討される可能性はあると考える。初回投与後に、投与した内側半月板若しくは外側半月板と異なる半月板、又は反対側膝に新規の半月板損傷が認められた場合、初回投与と同一の半月板に新規断裂若しくは修復部位の再損傷が認められた場合に本品の複数回投与が想定される。複数回投与の際には、初回投与時の形成的修復や本品投与を含む治癒等による半月板損傷部の状態、初回投与時以降の有害事象の発現状況を考慮した判断が必要と考える。初回投与と同一の半月板に投与される場合には、同一半月板の複数箇所形成的修復を実施することになるが、形成的修復が困難と考えられる場合には本品の適応とはならないと考える。

複数回投与の安全性に関して、ラット膝 OA モデルに対するラット他家滑膜幹細胞の複数回投与において、膝の腫脹や組織肥厚は溶媒群と滑膜幹細胞複数回投与群で同程度であったという報告 (PLoS One 2025; 20: e0333117) がある。また、自己滑膜由来 MSC を 8 例の OA 患者に対し 15 週間隔で 2 回膝関節内投与した前向き介入研究 (Sci Rep 2021; 11: 13832) では、30 週間の観察期間において 8 例に有害事象が認められたがいずれも軽度であり、当該自己滑膜由来 MSC 投与に関連した 2 例の有害事象はいずれも初回投与後に発現した結果が報告されている。

以上より、本品が同一患者に対して複数回投与が検討される可能性はあると考えられるが、半月板損傷の治療に十分な知識及び経験を持つ医師による適切な判断がなされることで、安全性上の懸念はないと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、他の治療法がない半月板切除術が適応となる半月板損傷患者に対して、本品の複数回投与の選択肢を提供することは許容可能と考える。ただし、現時点で、本品の複数回投与時の有効性及び安全性に関する情報はないため、本品の複数回投与時の有効性及び安全性は不明である旨を添付文書等で注意喚起し、製造販売後に本品の複数回投与が行われた場合の有効性及び安全性に関する情報について収集することが適切と考える。

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、本品の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、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を目的に、本品が投与されたすべての患者を対象とする使用成績調査を計画している。

安全性の検討事項については、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「アレルギー反応 (アナフィラキシーショック等)」及び「製造工程由来の未知の感染症」を設定する。有効性の検討事項については、患者立脚型評価である「KOOS」及び医師主導評価である「Lysholm score」並びに「OA への移行」及び「半月板切除術の実施」を設定する。

調査予定症例数については、発現率 0.5% の有害事象を 95% の確率で 1 例以上確認するためには 598 例が必要であるため、製造販売後の本品の予想使用患者数を考慮し、600 例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品投与後 52 週間を予定している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与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本品が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項、有効性の検討事項、調査予定症例数及び観察期間については受入れ可能と考える。使用成績調査の詳細については、専門協議での議論等も踏まえた上で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

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。

8.2 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（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.1.1）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。

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「半月板切除術が適応となる半月板損傷」に対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、半月板切除術が適応となる半月板損傷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。

本品の有効性及び安全性について、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 8 年 4 月 6 日

申請品目

[販 売 名] セイビスカス注
[一般的名称] ヒト（自己）滑膜由来間葉系幹細胞
[申 請 者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 13 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、半月板切除術が適応となる半月板損傷に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

ただし、JP301 試験における K-L 分類の Grade 評価結果から、一部の患者において本品投与後に Grade の悪化が認められており、OA への移行の懸念があること、また、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は非常に限られていることから、OA への移行及び半月板切除術の実施状況について、製造販売後において情報収集することが適切と判断した。

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。

1.2 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、MCCT-B2-01試験及び JP301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、半月板損傷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、本品の投与に伴うリスクは許容可能と判断した。

ただし、本品の使用経験は非常に限られていることから、製造販売後に本品の安全性情報を引き続き収集し、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。

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、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の[効能、効果又は性能]は申請どおり設定することが適切であると判断した。＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞

- (1) 「17. 臨床成績」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) 治験における患者集団（Kellgren-Lawrence 分類が Grade 2 以下の患者。かつ膝の内反又は外反の変形が正常値（FTA 175°）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。

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。

機構は、上記のように＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の項を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

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]の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

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 製造販売後調査等の計画（案）について

製造販売後調査等の計画について、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検討することを目的とした、表 28 に示す使用成績調査の骨子（案）が提示された。

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、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、申請者の提案する使用成績調査の骨子（案）は受入れ可能と判断した。

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。

表 28 使用成績調査の骨子（案）

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の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本品投与のため滑膜組織を採取したすべての患者
予定症例数	600 例（本品が投与された患者数として）
観察期間	滑膜組織採取時～本品投与後 52 週まで
調査項目	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用の発現割合 ・安全性検討事項に関連する副作用の発現割合 ・重篤な有害事象の発現割合 <p>安全性検討事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー反応（アナフィラキシーショック等） ・製造工程由来の未知の感染症 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・KOOS ・Lysholm score ・OA への移行 ・半月板切除術の実施

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、本品の製造に用いられるヒト・動物由来原料等は患者由来の滑膜組織及び全血のみであることから、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

2. 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、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、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。本品は新再生医療等製品であることから再審査期間は 8 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

[効能、効果又は性能]

半月板切除術が適応となる半月板損傷

[用法及び用量又は使用方法]

医療機関での全血採取～製造施設への輸送

1. 全血

- ・血液採取キットを用いて十分量の全血を採取する。

2. 全血の保存

- ・採取後、速やかに 1～20℃で保存する。

3. 全血の輸送

- ・血液採取キットに入った全血を本品製造施設へ輸送する。

医療機関での滑膜採取～製造施設への輸送

4. 滑膜組織

- 十分量の滑膜組織を膝関節から採取し、滑膜組織運搬セットに入れる。

5. 滑膜組織の保存

- 採取後、速やかに 10～22℃で保存する。

6. 滑膜組織の輸送

- 滑膜組織運搬セットに入った滑膜組織を本品製造施設へ輸送する。

前処置

7. 形成的修復

- 患者の状態を考慮の上、本品投与直前までに半月板損傷部を形成的に修復する。

医療機関での受入れ～投与

8. 本品の受領及び保存

- 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで－80℃以下で冷凍保存する。

9. 本品の投与

- 投与直前に本品を融解し、関節鏡視下で $1.5 \times 10^7 \sim 9.0 \times 10^7$ 個投与する。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。
2. 半月板損傷の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、半月板損傷の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	body mass index	—
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPBS	dulbecco's phosphate buffered saline	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HA	sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
HE	hematoxylin-eosin	ヘマトキシリン・エオジン
K-L	Kellgren-Lawrence	—
KOOS	knee injury and osteoarthritis outcome score	—
<i>LacZ</i>	β -galactosidase gene	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEM	minimum essential medium	最小必須培地
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
NRS	numerical rating scale	数値的評価スケール
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PDGF-AA	platelet-derived growth factor-AA	血小板由来増殖因子受容体 A 二量体
PDGF-BB	platelet-derived growth factor-BB	血小板由来増殖因子受容体 B 二量体
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	—
PKB/Akt	protein kinase B	—
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
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	—	セイビスカス注