

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
LLT	Lowest Level Term : 下層語
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version : ICH国際医薬品用語集日本語版
PT	Preferred Term : 基本語
SOC	System Organ Class : 器官別大分類

1. 製造販売後調査全般

ジャック（以下、「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することにより得られた自家培養軟骨である。

本品は、平成24年7月27日に外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）を適応対象として製造販売承認され、以下の承認条件が付された。承認条件2に基づき、有効性及び安全性に関する情報の収集を目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が再審査期間（7年）中の全例を対象に実施された。1症例あたりの調査期間は本品移植後104週目までとされた。重点調査項目は、Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score（以下、「KOOS」）、Lysholm Knee Score、有害事象及び不具合¹の発現とされた。なお、有害事象のうち、製造販売後において今後も情報収集が必要とされた移植片離層、関節液貯留（関節滲出液）、移植部肥大、関節可動域低下及び移植片骨化の発現割合、並びに本品がヒト・動物由来の原料等を用いることに由来するアレルギー症状の発現及び未知の感染症の発現については、重要な有害事象として調査が行われた。

<承認条件>

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎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、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じること。

2. 使用成績調査の概要

各症例の調査期間は、症例登録日（アテロコラーゲン皮内テスト実施日）²から本品移植後104週目までとされた。平成24年7月27日～令和元年7月26日の期間に1,038例が登録された。本品移植後104週目もしくは52週目の調査を完了又は調査を中止した121施設・診療科の462例が報告症例とされ、そのうち本品の使用患者数（移植患者数）は344例であった。

安全性は、症例登録日から本品移植時まで（以下、「観察期」）と本品移植から移植後104週目まで（以下、「治療期」）の期間に分けて評価された。462例が観察期安全性解析対象集団とされ、観察期安全性解析対象集団から本品の移植が行われなかった118例を除く344例が治療期安全性解析対象集団とされた。また、本品の移植が行われた344例から本品移植前又は移植後26週目のLysholm Knee Scoreの評価が適切に実施されなかった112例を除く232例が有効性解析対象集団とされた。なお、344例中、治療期中止症例は、死亡1例を含む38例（11.0%）であった。

各解析対象集団及び解析対象不採用症例の不採用理由は図1のとおりである。

¹ 本品との因果関係が否定できない有害事象。観察期においては、軟骨組織の採取に関連する有害事象を含む。

² 術前検査として、ウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するための牛肉アレルギー検査と、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用アテロコラーゲンをういた皮内テストが実施される。

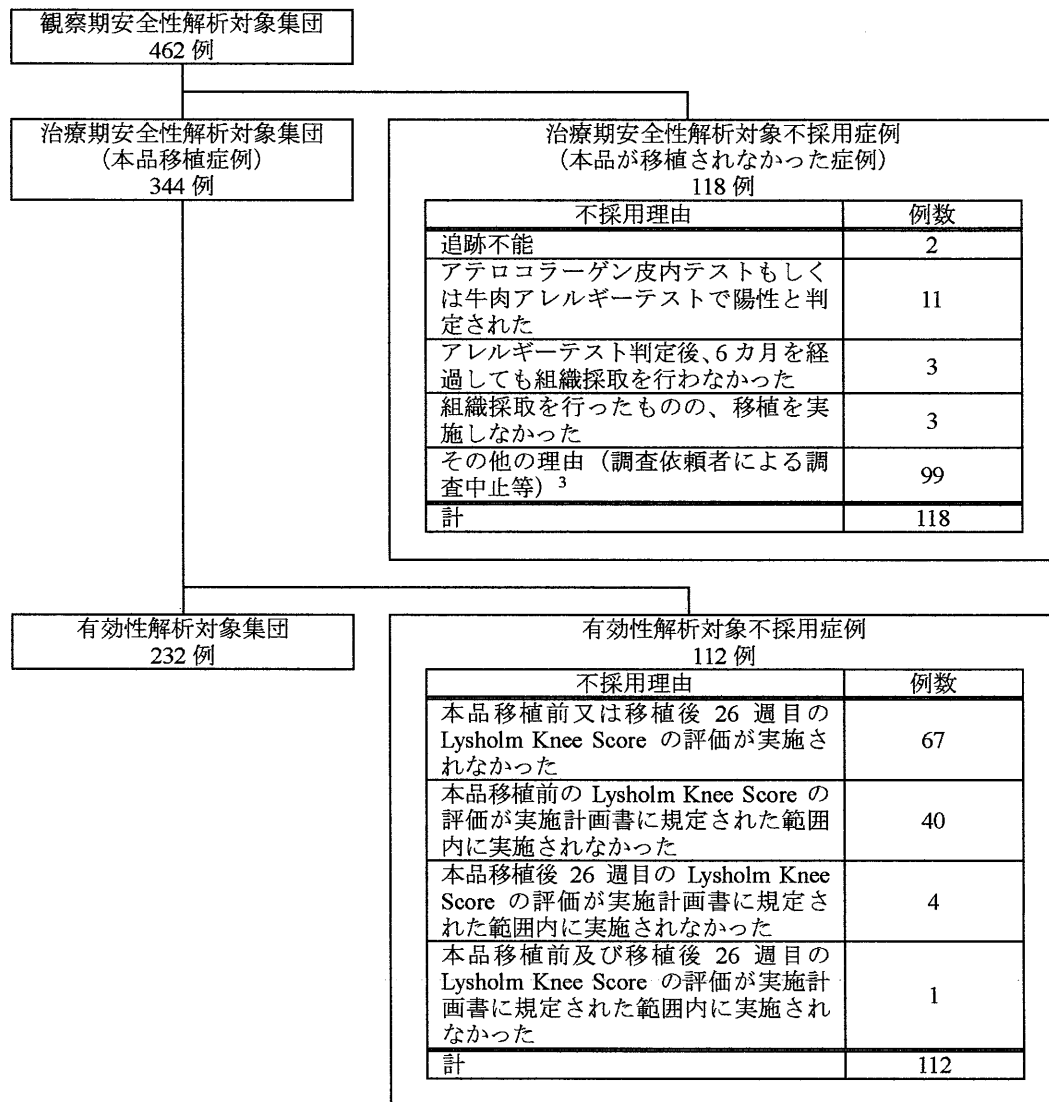


図 1 使用成績調査 (解析対象集団)

2.1. 患者背景

本調査における解析対象症例の患者背景は表 1 のとおりであった。

³ その他の理由 (調査依頼者による調査中止等) : 「皮内テスト前の所見で適応と判断したが、関節鏡の結果、適応でないと判断したため」53例、「手術方法変更のため、ジャック使用を中止することになったため」23例、「患者都合のため」及び「適応基準を満たさなかったため (OA)」各6例、「手術中止あるいは他の治療を優先したため」3例、「適用基準を満たさなかったため (原疾患にSLE あり)」2例、「自然治癒のため」、「欠損部位が大きすぎたため」、「ジャックが移植基準に達しなかったため」、「HTO後感染のため」、「手術部位の接触性皮膚炎のため」及び「患者来院が無い」各1例。

表 1 各解析対象集団の患者背景

項目	観察期安全性 解析対象集団	治療期安全性 解析対象集団	有効性 解析対象集団
症例数	462	344	232
年齢			
平均±標準偏差	39.4±15.32	40.6±15.02	40.9±15.04
中央値（最小、最大）	42.0（10,74）	43.0（11,74）	44.0（12,74）
性別			
男性	261	193	126
女性	201	151	106
原疾患（例（%））			
外傷性軟骨欠損症	389（84.2）	294（85.5）	198（85.3）
離断性骨軟骨炎	73（15.8）	50（14.5）	34（14.7）
軟骨欠損面積（cm ² ）			
4未満	2	1	1
4以上5未満	286	186	123
5以上6未満	59	53	39
6以上7未満	43	39	26
7以上8未満	17	17	13
8以上9未満	16	14	7
9以上10未満	8	7	5
10以上	28	27	18
不明	3	0	0
平均±標準偏差	5.28±2.306	5.61±2.513	5.60±2.428
最小適用面積	1.0	3.0	3.0
最大適用面積	25.0	25.0	17.6

2.2. 本品の使用状況

本品が移植された 344 例において、患者あたりの本品の移植個数は、1 個：204 例、2 個：112 例、3 個：27 例、4 個：1 例であり、患者あたりの平均移植個数は 1.49 個であった。

移植部位あたりの本品の移植個数は、0.5 個：1 例、1 個：350 例、1.5 個：1 例、2 個：73 例、3 個：5 例であり、移植部位あたりの平均移植個数は 1.19 個であった。

2.3. 安全性

2.3.1. 観察期に認められた有害事象

観察期では、副構成体の「皮内テスト用アテロコラーゲン」を用いた皮内テスト及び製造開始における軟骨組織の採取に関連する有害事象を収集した。

術前検査である牛肉アレルギー検査で陽性が 462 例中 1 例（0.2%）に認められた。アテロコラーゲン皮内テスト陽性反応は 462 例中 10 例（2.2%）に認められた。

軟骨組織を採取した症例は 462 例中 351 例であった。有害事象（アテロコラーゲン皮内テスト陽性反応を除く）は 462 例中 5 例（1.1%）に認められ、各事象の発現割合は表 2 のとおりであった。不具合は 462 例中 2 例（0.4%）に認められ、重篤な不具合として血栓症が 1 例（0.2%）に認められ、非重篤な不具合は、関節滲出液、滑膜炎、関節可動域低下及び関節癒着がそれぞれ 1 例（0.2%）に認められた。

表2 観察期に認められた有害事象

事象名 (基本語)	例数 (%)	重篤度
血栓症	1 (0.2)	重篤
術後創感染	1 (0.2)	非重篤
接触皮膚炎	1 (0.2)	非重篤
関節滲出液	1 (0.2)	非重篤
滑膜炎	1 (0.2)	非重篤
関節可動域低下	1 (0.2)	非重篤
関節癒着	1 (0.2)	非重篤
アレルギー検査陽性	1 (0.2)	—

MedDRA/J Ver 22.0

2.3.2. 治療期に認められた有害事象

有害事象発現の有無を調査するための画像評価は、344 例中 285 例 (82.8%) で行われ、実施の内訳は表3 のとおりであった。

表3 有害事象判断のための画像評価の実施状況

MRI	CT	X線
284 (82.6)	3 (0.9)	62 (18.0)

例数 (%)

治療期において、有害事象は344 例中 121 例 (35.2%) に認められた⁴。

不具合は344 例中 92 例 (26.7%) に認められ、各事象の発現割合及び重篤度は表4 のとおりであった。治療期に認められた不具合の発現割合について、小児で有害事象及び不具合の発現率がやや高い傾向が認められるものの、性別及び合併症の有無による大きな差異は認められなかった。

表4 治療期に認められた不具合

事象名 (基本語)	例数 (%)	重篤度
関節滲出液	38 (11.0)	重篤 (2 例)、非重篤 (36 例)
移植片離層	37 (10.8)	重篤 (16 例)、非重篤 (21 例)
移植片合併症	26 (7.6)	重篤 (4 例)、非重篤 (22 例)
関節可動域低下	20 (5.8)	重篤 (5 例)、非重篤 (15 例)
骨外性骨化	9 (2.6)	重篤 (3 例)、非重篤 (6 例)
術後創感染	3 (0.9)	重篤 (2 例)、非重篤 (1 例)
関節内遊離体	3 (0.9)	重篤 (1 例)、非重篤 (2 例)
軟骨損傷	3 (0.9)	重篤 (1 例)、非重篤 (2 例)
関節雑音	2 (0.6)	重篤 (1 例)、非重篤 (1 例)
処置による疼痛	2 (0.6)	重篤 (0 例)、非重篤 (2 例)
処置後蜂巣炎	1 (0.3)	重篤 (1 例)、非重篤 (0 例)
肺塞栓症	1 (0.3)	重篤 (1 例)、非重篤 (0 例)
関節拘縮	1 (0.3)	重篤 (0 例)、非重篤 (1 例)
骨壊死	1 (0.3)	重篤 (1 例)、非重篤 (0 例)
滑膜炎	1 (0.3)	重篤 (0 例)、非重篤 (1 例)
関節癒着	1 (0.3)	重篤 (0 例)、非重篤 (1 例)
軟骨萎縮	1 (0.3)	重篤 (0 例)、非重篤 (1 例)
移植片過成長	1 (0.3)	重篤 (1 例)、非重篤 (0 例)

MedDRA/J Ver 22.0

⁴ 調査報告 (令和元年 7 月 26 日) 時点で本品移植後 104 週の調査終了及び調査中止となり調査カードを回収・データ固定した症例は 260 例、本品移植後 52 週でいったん調査カードを回収・データ固定した症例は 84 例である。

治療期に認められた不具合の発現時期別の発現割合は、表 5 のとおりであった。

表 5 発現時期別の不具合の発現状況

SOC	事象名（基本語）	移植～26 週目	移植 27～52 週	移植 53～104 週	移植 105 週～
調査対象例 ⁵		344	344	344	260
例数（%）		46 (13.4)	24 (7.0)	32 (9.3)	3 (1.2)
感染症および寄生虫症	術後創感染	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	処置後蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	関節拘縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節滲出液	24 (7)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (0.4)
	関節内遊離体	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)
	骨壊死	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	滑膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節可動域低下	10 (2.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	0 (0)
	関節癒着	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	軟骨萎縮	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
	関節雑音	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
	傷害、中毒および処置合併症	軟骨損傷	0 (0)	1 (0.3)	3 (0.9)
骨外性骨化		6 (1.7)	0 (0)	3 (0.9)	0 (0)
移植片過成長		0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
移植片合併症		10 (2.9)	9 (2.6)	7 (2.0)	0 (0)
移植片離層		8 (2.3)	7 (2.0)	15 (4.4)	2 (0.8)
処置による疼痛		0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)

MedDRA/J Ver 22.0

発現時期不明：12/344 例（3.5%）

2.3.3. 追加処置

本品の移植が行われた 344 例中 58 例（16.9%）に対して追加処置が行われた。追加処置の実施時点及び内訳は表 6 のとおりであった。

⁵ 本品移植～104 週までは治療期安全性解析対象集団、本品移植後 105 週～は 104 週目のデータが固定された症例を調査対象症例としている。なお、調査期間終了時点（本品移植後 104 週）で有害事象が継続している症例については調査が継続されていた。

表 6 本品移植後の追加処置の実施時点及び処置の内容

追加処置種類	移植～ 退院日	退院日～ 移植 26 週	移植 27～ 52 週	移植 53～ 104 週	移植 105 週～	不明
本品再移植	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	—
自家骨軟骨柱移植	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	8 (2.3)	1 (0.3)	—
骨髄刺激法	0 (0)	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.5)	0 (0)	—
遊離移植片の除去	0 (0)	0 (0)	4 (1.2)	1 (0.3)	0 (0)	—
遊離軟骨片*の除去	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	—
高位脛骨骨切り術	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	—
人工膝関節置換術	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	—
移植部切除	0 (0)	0 (0)	6 (1.7)	5 (1.5)	1 (0.3)	—
移植部シェービング	0 (0)	0 (0)	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0)	—
二次縫合	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
骨膜形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	—
骨膜切除	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
授動術	1 (0.3)	0 (0)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0)	—
シェービング	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	—
関節穿刺	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	—
感染に対する搔爬術	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
滑膜切除術	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	—
異物除去	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0)	—
ブロック注射	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

例数 (%)

*移植片であるか否か不明

不具合が認められた 344 例中 92 例での追加処置の実施状況は表 7 のとおりであった。

表 7 治療期に認められた不具合毎の追加処置割合

事象名 (基本語)	例数 (%)	処置例数 (%) *
関節滲出液	38 (11.0)	11 (28.9)
移植片離層	37 (10.8)	24 (64.9)
移植片合併症	26 (7.6)	13 (50.0)
関節可動域低下	20 (5.8)	12 (60.0)
骨外性骨化	9 (2.6)	4 (44.4)
術後創感染	3 (0.9)	3 (100)
関節内遊離体	3 (0.9)	3 (100)
軟骨損傷	3 (0.9)	3 (100)
関節雑音	2 (0.6)	1 (50)
処置による疼痛	2 (0.6)	0 (0)
処置後蜂巣炎	1 (0.3)	1 (100)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (100)
関節拘縮	1 (0.3)	1 (100)
骨壊死	1 (0.3)	1 (100)
滑膜炎	1 (0.3)	1 (100)
関節癒着	1 (0.3)	1 (100)
軟骨萎縮	1 (0.3)	0 (0)
移植片過成長	1 (0.3)	1 (100)

MedDRA/J Ver 22.0

*割合は各不具合の発現症例数を分母とする。

2.3.4. 重要な有害事象

本品の移植が行われた 344 例における重要な有害事象の発現割合は表 8 のとおりであった。

表 8 重要な有害事象

重点調査事項	基本語 (PT)	下層語 (LLT)	有害事象名 (医師記載名)	発現率 (%)	重篤度*
移植片離層	移植片離層	移植片離層	移植軟骨の一部離層、移植部に一部離床、移植部の離層、移植部離層、移植片の一部消失、移植片の消失、移植片の消失(内顆)、移植片の離層、移植片一部消失、移植片一部消失(移植片離層)、移植片離層、移植辺離層、一部移植片の離層、一部移植片離層、一部離層、離層	14.5	重篤 (20 例) 非重篤 (22 例)
関節液貯留	関節滲出液	膝関節滲出液	関節液の貯留、関節液貯留、関節水腫、関節内水腫、水腫	14.2	重篤 (2 例) 非重篤 (42 例)
移植部肥大	移植片合併症	移植片肥大	移植部の肥大、移植部肥大、肥大	8.4	重篤 (4 例) 非重篤 (22 例)
関節可動域低下	関節可動域低下	関節可動域低下	可動域低下、関節可動域低下、軽度の可動域低下、伸展可動域軽度低下、癒着による関節可動域低下	7.6	重篤 (5 例) 非重篤 (20 例)
移植片骨化	骨外性骨化	骨外性骨化	移植部の骨化、移植片骨化、移植片骨化(右膝大腿骨内顆)、骨化	2.6	重篤 (3 例) 非重篤 (5 例)
移植後のアレレギー症状	—	—	—	0.0	—
未知の感染症	—	—	—	0.0	—

*転帰が確認された症例での内訳
MedDRA/J Ver 22.0

(1) 移植片離層

移植片離層は、本品移植部の移植部肥大(移植片合併症)、運動による外的圧力等が原因と考察されている。重篤と評価された20例中19例及び非重篤と評価された22例中10例に対し、離層部分の切除、遊離軟骨片の摘出、骨髄刺激法、マイクロフラクチャー等の追加処置が実施された。追加処置が実施された29例のうち、26例は回復・軽快に至っている。

(2) 関節液貯留(関節滲出液)

関節液貯留(関節滲出液)は本品移植後の治療過程で発現が予測される事象の1つとされている。重篤と評価された2例全例及び非重篤と評価された42例中6例に対し、追加処置が実施された。追加処置が実施された8例のうち、6例は回復・軽快に至っている。

(3) 移植部肥大(移植片合併症)

移植部肥大(移植片合併症)は本品移植部を被覆する骨膜の肥大が原因である可能性があるものの、原因は明らかではないとされている。重篤と評価された4例全例及び非重篤と評価された23例中10例に対し、肥大部分の切除等の追加処置が実施された。追加処置が実施された14例全例は、回復・軽快に至っている。

(4) 関節可動域低下

関節可動域低下は、関節部の切開術や併用手術、もしくは移植後の後療法過程において発現が知られている事象の1つとされている。重篤と評価された5例全例及び非重篤と評価された20例中7例に対し、リハビリテーション、関節鏡視下授動術、又は発現の原因と考えられる移植片離層等に対する追加処置が実施された。追加処置が実施された12例のうち、10例は回復・軽快に至っている。

(5) 移植片骨化(骨外性骨化)

本品は移植時、移植部位を被覆するために骨膜が用いられる。本事象の発現原因は明らかではないが、骨に接する側の骨膜の骨形成層には多分化能を有する間葉系幹細胞が存在しており、その細胞が骨芽細胞へ分化した、もしくは骨膜下の骨組織を骨膜採取の際に同時に採取し移植した等、骨膜が何らかの作用機序により骨化した可能性があるとしてされている。重篤と評価された3例全例及び非重篤と評価された5例中1例に対し、骨化部分の切除等の追加処置が実施された。追加処置が実施された4例全例、回復・軽快に至っている。

2.3.R

申請者は本品の安全性について、以下のとおり説明した。

本調査期間中に集積された以下の不具合については、注意喚起のため、すでに表9のとおり添付文書の不具合・副作用欄に追加記載されている。

表9 添付文書の改訂（下線部追記）

改訂年月	3.1 不具合	3.2 副作用
2019年1月 (第4版)	移植片の剥離・脱落（移植片離層）、移植片の肥厚（移植片肥大）、移植片骨化、 <u>関節内遊離体</u>	(2) 培養軟骨移植後の副作用：適用部位疼痛、関節可動域低下、処置後腫脹、発赤腫脹、適用部位熱感、移植後関節液貯留、アナフィラキシー等の過敏症、感染症、腰痛、 <u>軟骨損傷、関節拘縮</u>
2019年3月 (第5版)		(2) 培養軟骨移植後の副作用：適用部位疼痛、関節可動域低下、処置後腫脹、発赤腫脹、適用部位熱感、移植後関節液貯留、アナフィラキシー等の過敏症、感染症、腰痛、軟骨損傷、 <u>関節拘縮、関節内癒着</u>

承認審査において、製造販売後に情報収集が必要とされた重要な有害事象である、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症は観察されなかった。その他に認められた不具合及び有害事象は、安全性について大きな問題となるものではなく、製造販売承認時までと使用成績調査時とで有害事象の発現状況に異なる傾向が認められたものはないことから、新たな対応は不要であると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本品の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2.4. 有効性

2.4.1. Lysholm Knee Score⁶

有効性解析対象集団232例を対象に、本品移植前（登録日から組織採取までの間）と本品移植後26週目、52週目及び104週目に評価が行われた。各評価時点のLysholm Knee Scoreの合計評点は表10に示すとおりであった。52週目及び104週目に欠測値がある場合は、LOCF法にて補完された。欠測値補完の有無に関わらず、本品移植後評価時点毎のLysholm Knee Score 合計評点は、登録時（移植前）から104週目まで経時的に増加する傾向が認められた。また、製造販売承認時までと使用成績調査時とで、移植前から26週目及び52週目のLysholm Knee Score 合計評点の差に異なる

⁶ 医師が診察時に患者の症状から評点を決定する客観的評価である。合計評点が100は問題がないことを意味し、合計評点が高いほど良好であることを示す。

傾向は認められなかった。

表 10 Lysholm Knee Score の合計評点

合計評点 (LOCF 法にて値を補完の有無)	移植前	移植後 26 週目	移植後 52 週目	移植後 104 週目
あり	59.0±19.27 (232)	79.6±16.11 (232)	85.1±14.14 (232)	87.5±12.21 (232)
なし			85.5±13.72 (209)	88.4±10.21 (118)

平均値±標準偏差 (例数)

移植前後の鎮痛剤の使用について、Lysholm Knee Score 評価時の鎮痛剤の使用の有無が不明であった症例を除いた使用状況は表 11 のとおりであった。

表 11 移植前後の Lysholm Knee Score 評価時の鎮痛剤の使用状況

		移植後 26 週目 (229 例*)		移植後 52 週目 (206 例*)		移植後 104 週目 (116 例*)	
鎮痛剤の使用		なし	あり	なし	あり	なし	あり
登録時	なし	195 (85.2%)	8 (3.5%)	173 (84.0%)	9 (4.4%)	97 (83.6%)	6 (5.2%)
	あり	19 (8.3%)	7 (3.1%)	20 (9.7%)	4 (1.9%)	12 (10.3%)	1 (0.9%)

*有効性解析対象集団 232 例との差は、鎮痛剤の使用成績の欠測を示す。

2.4.2. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) ⁷

有効性解析対象集団 232 例を対象に、本品移植前（登録日から組織採取までの間）と本品移植後 26 週目、52 週目及び 104 週目に評価が行われた。各評価時点の KOOS 評点は表 12 に示すとおりであった。「スポーツ及びレクリエーション活動」以外の領域は、52 週目及び 104 週目に欠測値がある場合は、LOCF 法にて補完された。

⁷ KOOS は、調査対象者のアンケートにより、痛み、症状、日常生活、スポーツおよびレクリエーション活動、生活の質の 5 つの領域に分けて評点 (スコア) を集計し、算出を行うものである。評点 100 は問題がないことを、評点 0 は極度の問題があることを意味する。

表 12 KOOS の評点

領域	補完	移植前	移植後 26 週目	移植後 52 週目	移植後 104 週目
痛み	あり	63.3±20.98 (197)	77.7±16.46 (192)	82.4±16.38 (202)	84.6±16.11 (206)
	なし			82.7±16.14 (185)	85.7±15.49 (104)
症状	あり	61.3±22.05 (198)	74.4±17.10 (193)	78.5±17.55 (201)	80.5±16.54 (205)
	なし			78.9±17.50 (185)	81.7±15.43 (104)
日常生活	あり	75.7±18.64 (197)	83.1±14.25 (191)	87.7±12.78 (201)	88.8±12.59 (206)
	なし			87.9±12.76 (185)	89.4±11.74 (103)
スポーツ及びレクリエーション活動	あり	36.2±26.01 (198)	41.3±28.55 (189)	54.7±28.89 (181)	64.1±28.94 (104)
	なし				
生活の質	あり	34.6±22.15 (198)	49.9±23.55 (193)	57.9±24.62 (201)	61.9±24.71 (206)
	なし			58.5±24.67 (185)	65.5±24.10 (104)

平均値±標準偏差 (症例数)

2.4.R.

機構は、本品の有効性について、本品移植後の Lysholm Knee Score の合計評点及び KOOS の評点が本品の移植前と比較して改善する傾向が確認されており、引き続き適正使用に関する注意喚起を継続することで、そのほか特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

2.5. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児及び高齢者）が本調査で集積された症例より抽出され、それぞれの安全性及び有効性について検討が行われた。

2.5.1. 小児及び高齢者の安全性

小児（15 歳未満）の安全性は、観察期安全性解析対象集団 462 例中 26 例（5.6%）、治療期安全性解析対象集団 344 例中 14 例（4.1%）で評価された。術前検査である牛肉アレルギー検査での陽性は認められなかった。アテロコラーゲン皮内テスト陽性反応は 26 例中 1 例（3.8%）に認められた。

高齢者（65 歳以上）の安全性は、観察期安全性解析対象集団 462 例中 16 例（3.5%）、治療期安全性解析対象集団 344 例中 14 例（4.1%）で評価された。術前検査であるアテロコラーゲン皮内テストもしくは牛肉アレルギーテストでの陽性は認められなかった。

観察期及び治療期における有害事象及び不具合の発現状況は、表 13 のとおりであった。治療期に認められた小児及び高齢者の不具合については、表 14 のとおりであった。

表 13 年代別の有害事象及び不具合の発現状況*

	15歳未満	15歳以上 65歳未満	65歳以上	全体
有害事象				
観察期	0 (0)	5 (1.2)	0 (0)	5 (1.1)
治療期	11 (78.6)	104 (32.9)	6 (42.9)	121 (35.2)
不具合				
観察期	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)	2 (0.4)
治療期	8 (57.1)	80 (25.3)	4 (28.6)	92 (26.7)

例数 (%)

*アテロコラーゲン皮内テスト陽性反応を除く

表 14 年代別の治療期に認められた不具合

	15歳未満	15歳以上 65歳未満	65歳以上	全体
例数	14	316	14	344
関節滲出液	4 (28.6)	31 (9.8)	3 (21.4)	38 (11.0)
移植片離層	2 (14.3)	33 (10.4)	2 (14.3)	37 (10.8)
移植片合併症	4 (28.6)	22 (7.0)	0 (0)	26 (7.6)
関節可動域低下	1 (7.1)	18 (5.7)	1 (7.1)	20 (5.8)
骨外性骨化	5 (35.7)	4 (1.3)	0 (0)	9 (2.6)
術後創感染	1 (7.1)	2 (0.6)	0 (0)	3 (0.9)
関節内遊離体	0 (0)	2 (0.6)	1 (7.1)	3 (0.9)
軟骨損傷	0 (0)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)
関節雑音	0 (0)	1 (0.3)	1 (7.1)	2 (0.6)
処置による疼痛	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)
処置後蜂巣炎	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
肺塞栓症	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
関節拘縮	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
骨壊死	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
滑膜炎	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
関節癒着	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
軟骨萎縮	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
移植片過成長	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)

MedDRA/J Ver 22.0

例数 (%)

治療期において、小児での有害事象及び不具合の発現率がそれ以外の集団と比較して高い傾向が認められた。小児で関節滲出液、移植片離層及び移植片合併症の発現率が高くなった原因としては、学生で活動性が高いこと等が考えられるとされた。骨外性骨化の原因としては、10代の骨膜には分化能を有する間葉系幹細胞が多く、その細胞が骨芽細胞へ分化し、移植部骨化した可能性があると考えられている。平成28年に、10代でのみ移植部骨化が4例集積されたことから、医療機関に対し、10代の患者に対する移植部骨化に関して、骨膜採取時及び骨化が認められた場合の注意点が資材により喚起された。当該情報提供以降は、再審査期間中に報告された10代の骨外性骨化は1例であったことから、申請者は、引き続き情報収集に努めるとしている。高齢者とそれ以外の集団では、有害事象及び不具合の発現率に差異は認められなかった。

2.5.2. 小児及び高齢者の有効性

有効性解析対象集団232例のうち、小児（15歳未満）及び高齢者（65歳以上）はそれぞれ9例（3.9%）であった。各評価時点のLysholm Knee Scoreの合計評点は表15に示すとおりであり、小

児の集団では、高齢者及びそれ以外の集団と比較して、各領域の登録前の合計評点が高い傾向が認められたが、小児、高齢者及びそれ以外の集団の全てにおいて経時的に改善する傾向が認められた。なお、52 週目及び 104 週目に欠測値がある場合は、LOCF 法にて補完された。

表 15 年代別の Lysholm Knee Score の合計評点

年齢	補完	移植前	移植後 26 週目	移植後 52 週目	移植後 104 週目
15 歳未満	あり	82.4±10.10 (9)	95.4±6.11 (9)	93.0±7.14 (9)	95.1±6.35 (9)
	なし			94.4±6.40 (7)	95.8±6.52 (6)
15 歳以上 65 歳未満	あり	58.6±18.61 (214)	78.9±16.18 (214)	84.5±14.43 (214)	86.9±12.45 (214)
	なし			84.9±13.98 (193)	87.9±10.33 (108)
65 歳以上	あり	45.3±23.88 (9)	82.3±13.28 (9)	92.1±6.57 (9)	92.7±6.12 (9)
	なし			92.1±6.57 (9)	90.8±8.14 (4)
全体	あり	59.0±19.27 (232)	79.6±16.11 (232)	85.1±14.14 (232)	87.5±12.21 (232)
	なし			85.5±13.72 (209)	88.4±10.21 (118)

平均値±標準偏差 (例数)

また、各評価時点の KOOS 評点についても、Lysholm Knee Score と同様に、小児の集団では高齢者及びそれ以外の集団と比較して各領域の登録前の合計評点が高い傾向が認められたが、小児、高齢者及びそれ以外の集団全てにおいて経時的に改善する傾向が認められた。

2.5.R.

機構は、以上の小児及び高齢者の評価結果を踏まえ、現時点で小児及び高齢者に対する新たな対応は不要であると判断した。

3. 不具合及び感染症

再審査期間において、本品による感染症の発現はなかった。

再審査期間に、重篤な不具合は、治療期に 159 件報告された。製造販売承認時に未知であった重篤な不具合は、観察期に 1 件、治療期に 9 件認められ、転帰については表 16 のとおりであった。

表 16 製造販売承認時に未知であった重篤な不具合

発現時期	事象名	件数	処置	転帰
観察期	血栓症	1	抗凝固療法	回復
治療期	骨壊死	2	・ 骨壊死部の郭清及び 骨軟骨柱移植術 ・ 骨穿孔術	回復
	関節雑音（礫音）	1	骨膜のトリミング	回復
	肺塞栓症	1	救命措置	死亡
	移植片過成長（骨膜組織の過形成）	1	骨膜組織の除去	軽快
	滑膜炎	1	滑膜切除	回復
	関節ロック（引っ掛かり）	1	遊離体の除去	軽快
	骨格損傷（骨欠損）	1	処置なし	軽快
適用部位嚢胞（骨嚢胞）	1	処置なし	未回復*	

MedDRA/J Ver 22.0

*医療機関において「追加処置を要する症状ではない」と判断され、使用成績調査が終了されている。

申請者は、再審査期間に報告のあった重篤な不具合について、以下のとおり説明した。

認められた死亡 1 例は 50 歳女性で、本品移植から 22 日後に容態が急変し、救命処置が施行されたものの、同日、死亡に至った。肺塞栓症が疑われ、本品移植後の膝の固定で血栓リスクが高まった可能性が考えられることから、本品移植術との因果関係を完全には否定できないとした。

治療期に発現した事象 9 件及び観察期に発現した事象 1 件（表 16）については、事象ごとの発現件数は最大 2 件であり、現時点において添付文書における注意喚起等の対応は不要であるが、今後、同事象の情報が集積された際には、添付文書における注意喚起等を検討すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本品の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 本品の品質及び製造に関する事項

本調査期間内である平成 24 年 7 月 27 日～令和元年 7 月 26 日の期間に出荷した構成体及び令和元年 7 月 26 日以降に使用成績調査対象症例に対して出荷した構成体の不具合の発現状況は表 17 のとおりである。患者組織に起因する増殖不良が原因の培養軟骨の規格不適合が 3 件発生しているものの、軟骨組織の採取方法については添付文書等において情報提供されており、本品の品質管理において現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないことを確認した。

表 17 製品の不具合の発現状況

構成体	出荷数	発現件数 (%)	不具合 (内容を記載)	原因分析	対処・経過
皮内テスト用アロコラーゲン	●本	● (0.04)	皮内テスト用アロコラーゲンシリンジ内の気泡	製造元より品質不良ではないことを確認	対応不要と判断。以降品質不良は認められていない。
組織運搬セット (組織運搬用チューブ)	●セット ¹⁾	0 (0)	—	—	—
組織運搬セット (血液保管用チューブ)	●本	0 (0)	—	—	—
培養軟骨パッケージ	●セット (●個) ²⁾	● (0.34) ³⁾	規格不適合 (培養軟骨の● ●濃度確認試験) : 2件 規格不適合 (培養軟骨の●、培養軟骨の● 濃度確認試験) : 1件	患者組織に起因する増殖不良	患者組織起因のため、製造に対する対応は不要と判断。
ジャック用テンプレート	●枚 ⁴⁾ ●枚 ⁵⁾	0 (0) 0 (0)	— —	— —	— —
ジャック用コラーゲン膜	●枚 ⁵⁾	0 (0)	—	—	—

1) 2本1セット

2) 患者により、最大4個出荷

3) 出荷数(セット)と発現件数の合計を分母として算出

4) 平成27年5月22日～平成31年1月30日出荷分

5) 平成31年1月31日以降出荷分

5. 研究報告

再審査期間において、本品に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

令和4年4月現在、本邦以外で本品が承認、販売されている国はない。再審査期間中、国内における回収、出荷停止等の措置はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の2項目の承認条件が付されている。

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎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、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じること。

承認時に付された承認条件1及び2への対応として、以下が実施された。

承認条件1について、本品を使用する医療機関は大学病院等の教育・研究施設又は関節軟骨修復術(骨穿孔術又は自家骨軟骨柱移植術)を含む骨切り術、関節鏡視下靭帯再建、半月

手術、人工膝関節手術などの膝関節手術を年間 100 例以上行っている施設であり、軟骨（骨軟骨）欠損の術前の診断が的確に行え、術後の移植軟骨の状態を評価できるような MRI、CT 及び関節鏡の機器の設備を有していること、膝関節外科の十分な知識、技術及び経験を有する医師がいること、アナフィラキシー、感染等合併症に的確、迅速に対応できるスタッフがいること及び術後のリハビリテーションが円滑かつ適切に行える設備と常勤の理学療法士（複数）がいることが施設要件として定められている。また、本品の移植を行う医師は、関節軟骨修復術（骨穿孔術又は自家骨軟骨柱移植）10 例を含めて関節鏡視下手術（靭帯再建、半月手術）や骨切り術など膝関節手術 100 例以上の経験を有する日本整形外科学会専門医であり、申請者の実施する研修を修了していることが求められている。

承認条件 2 については、本報告書 2 項に示す使用成績調査が実施された。

機構は、承認条件に対する申請者の対応及び説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、承認条件 1 については引き続き適切に対応することが適切であると機構は判断した。

8. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。継続される承認条件は以下の 1 つである。

承認条件：

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎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、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること。

以上