

2022年3月改訂（第3版）

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）を参考に独自に作成

ヒト体性幹細胞加工製品

ダルバドストロセル

指定再生医療等製品 **アロフィセル[®]注**

剤形	注射剤（細胞懸濁液）
規制区分	指定再生医療等製品
規格・含量	バイアル4本（合計24mL）中に、構成細胞として、増殖させた脂肪組織由来幹細胞（eASC）を 120×10^6 個
一般名	和名：ダルバドストロセル 洋名：darvadstrocel (r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日 販売開始年月日：2021年11月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2021年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ「再生医療等製品に関する情報」で確認してください。

本品は一部、国内承認外の用法及び用量又は使用方法を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量又は使用方法を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3

III. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質.....	4
(1) 外観・性状.....	4
(2) 溶解性.....	4
(3) 吸湿性.....	4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4
(5) 酸塩基解離定数.....	4
(6) 分配係数.....	4
(7) その他の主な示性値.....	4
2. 構成細胞の各種条件下における安定性.....	4
3. 構成細胞の確認試験法、定量法.....	4

IV. 製品に関する項目

1. 剤形.....	5
(1) 剤形の区別.....	5
(2) 製品の性状及び性状.....	5
(3) 識別コード.....	5
(4) 製品の物性.....	5
(5) その他.....	5
2. 製品の組成.....	5
(1) 構成細胞の含量及び副成分.....	5
(2) 電解質等の濃度.....	5
(3) 熱量.....	5

3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製品の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
(2) 包装	6
(3) 予備容量	6
(4) 容器の材質	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能、効果又は性能	8
2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	8
3. 用法及び用量又は使用方法	8
(1) 用法及び用量又は使用方法の解説	8
(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	8
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	10
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	13
(4) 検証的試験	19
(5) 患者・病態別試験	44
(6) 治療的使用	44
(7) その他	44
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48
2. 薬理作用	48
(1) 原理・メカニズム	48
(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績	49
(3) 作用発現時間・持続時間	54
VII. 体内動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	55
(1) 治療上有効な血中濃度	55
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55
(3) 中毒域	55
(4) 食事・併用薬の影響	55
2. 薬物速度論的パラメータ	55
(1) 解析方法	55
(2) 吸収速度定数	55
(3) 消失速度定数	55
(4) クリアランス	55

(5) 分布容積.....	55
(6) その他.....	55
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	55
(1) 解析方法.....	55
(2) パラメータ変動要因.....	55
4. 吸収.....	55
5. 分布.....	56
(1) 血液－脳関門通過性.....	56
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	56
(3) 乳汁への移行性.....	56
(4) 髄液への移行性.....	56
(5) その他の組織への移行性.....	56
(6) 血漿蛋白結合率.....	56
6. 代謝.....	56
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	56
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	56
7. 排泄.....	57
8. トランスポーターに関する情報.....	57
9. 透析等による除去率.....	57
10. 特定の背景を有する患者.....	57
11. その他.....	57

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	58
2. 禁忌・禁止内容とその理由.....	59
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由.....	59
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由.....	59
5. 使用注意内容とその理由.....	59
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	60
7. 相互作用.....	61
(1) 併用禁忌とその理由.....	61
(2) 併用注意とその理由.....	61
8. 不具合・副作用.....	61
(1) 重大な不具合・副作用と初期症状.....	61
(2) その他の不具合・副作用.....	61
9. 高齢者への適用.....	62
10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用.....	62
11. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	62
12. 過剰使用.....	63
13. その他の注意.....	63

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	64
(1) 薬効薬理試験.....	64
(2) 安全性薬理試験.....	64
(3) その他の薬理試験.....	64

2. 毒性試験.....	64
(1) 単回投与毒性試験.....	64
(2) 反復投与毒性試験.....	64
(3) 遺伝毒性試験.....	65
(4) がん原性試験.....	65
(5) 生殖発生毒性試験.....	65
(6) 局所刺激性試験.....	65
(7) その他の特殊毒性.....	65
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	66
2. 有効期間.....	66
3. 包装状態での貯法.....	66
4. 取扱い上の注意.....	66
5. 患者向け資材.....	66
6. 同一成分・同効薬.....	66
7. 国際誕生年月日.....	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	66
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容..	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	66
11. 再審査期間.....	66
12. 投薬期間制限に関する情報.....	67
13. 各種コード.....	67
14. 保険給付上の注意.....	67
X I . 文献	
1. 引用文献.....	68
2. その他の参考文献.....	68
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	69
2. 海外における臨床支援情報.....	70
X III . 備考	
1. 投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	71
2. その他の関連資料.....	71

略語集

略語	略語内容
CDAI	Crohn's disease activity index [クローン病活動性指数]
CFSE	5 (6) -Carboxyfluorescein diacetate N-succinimidyl ester [5 (6) -カルボキシフルオセイン二酢酸 N-サクシニミジルエステル]
CI	confidence interval [信頼区間]
CT	computed tomography [コンピュータ断層撮影法]
DMEM	Dulbecco Modified Eagle's Medium [ダルベッコ改変イーグル培地]
DSA	donor-specific antibodies [ドナー特異的抗体]
eASC	expanded allogeneic adipose-derived stem cells [ヒト (同種) 脂肪組織由来幹細胞]
FACS	fluorescence activated cell sorting [蛍光活性化セルソーティング]
HLA	human leukocyte antigen [ヒト白血球抗原]
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [炎症性腸疾患質問票]
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase [インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ]
IFN γ	interferon- γ [インターフェロン γ]
IL	interleukin [インターロイキン]
ITT	intention to treat
LOCF	last observation carried forward
MRI	magnetic-resonance imaging [磁気共鳴画像法]
NK	natural killer [ナチュラルキラー]
PBMC	peripheral blood mononuclear cell [末梢血単核球]
PDAI	perianal disease activity index [肛門周囲病変活動性指数]
TNBS	2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid [2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸]
TNF	tumor necrosis factor [腫瘍壊死因子]
Treg	regulatory T cells [制御性 T 細胞]

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アロフィセル（一般名：ダルバドストロセル）（以下、本品）は、ベルギーTiGenix社（現：武田薬品工業株式会社）によって創製された健康成人の皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を単離・培養して得られたヒト（同種）脂肪組織由来幹細胞（expanded allogeneic Adipose-derived Stem Cells：eASC）を構成細胞とする再生医療等製品である。

クローン病に伴う複雑痔瘻（肛門周囲複雑瘻孔）の治療には、薬物治療及び外科治療が用いられているが、既存治療では効果不十分な患者が存在しており、新たな治療選択肢が必要とされている。このことから、本品はクローン病患者における複雑痔瘻の治療製品として開発を進めてきた。本品は、クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者を対象とした臨床試験として、2012年から欧州において海外第Ⅲ相臨床試験を実施した。国内では、2019年3月から開始した第Ⅲ相臨床試験の結果、日本人患者に対する本品の有効性について海外第Ⅲ相臨床試験と類似していたことから、「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。」の効能、効果又は性能で製造販売承認申請を行い、2021年9月に製造販売承認を取得した。

なお、本品は2019年3月に「クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔」に対して希少疾病用再生医療等製品の指定（指定番号：(31再)第10号）を受けている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療を目的として開発された、複雑痔瘻の治療製品として日本初の脂肪組織由来幹細胞（eASC）を構成細胞とする再生医療等製品である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 複雑痔瘻の瘻管壁内及び原発口周辺に直接注入することで、炎症性サイトカイン産生抑制、炎症性T細胞増殖抑制及び制御性T細胞の誘導等の免疫調節作用により局所での炎症反応を抑制し、瘻孔周囲の組織を治癒させると考えられる。（「VI. 2. (2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験」の項参照）
- (3) 海外では2018年に欧州にて販売許可を取得し、2021年8月時点では17カ国で発売されている。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (4) 既存治療薬（抗菌薬、免疫調節薬、生物学的製剤^{注）}）のうち少なくとも1剤で効果不十分な複雑痔瘻患者を対象とした国内又は海外で実施された第Ⅲ相臨床試験において有用性が示された。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (5) 不具合・副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において本品投与52週後までに、22例中2例（9.1%）に副作用が認められた。報告された副作用はクローン病（症状の悪化）、下痢及び血中ビリルビン増加が各1例（4.5%）であった。

また、海外第Ⅲ相臨床試験において本品投与52週後までに、103例中21例（20.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、肛門膿瘍8例（7.8%）、肛門周囲痛5例（4.9%）であった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「VIII. 8. (2) その他の不具合・副作用」の項参照）

注）国内第Ⅲ相臨床試験では抗TNF α 抗体製剤、抗インテグリン抗体製剤又は抗IL-12/23抗体製剤、海外第Ⅲ相臨床試験では抗TNF α 抗体製剤

3. 製品の製剤学的特性

本品は、他家脂肪組織由来幹細胞であるため、患者自身の幹細胞を摂取して培養する必要がない。また、脂肪組織由来の間葉系幹細胞であることから免疫反応が起こりにくく、脂肪組織から比較的大量採取及び大量培養が可能である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等	有無
適正使用推進のために作成されている資材	有
適正使用指針	有
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年11月24日付、保医発1124第4号・一部改正 令和4年3月4日付、保医発0304第6号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

(2022年3月時点)

本品は、「クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔」を予定される効能、効果又は性能として2019年3月13日に希少疾病用再生医療等製品の指定〔指定番号：(31再)第10号〕を受けている。

注意：本品の承認された効能、効果又は性能は、「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。」である。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- クローン病患者における複雑痔瘻に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、クローン病患者における複雑痔瘻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。
- 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し、必要に応じ適切な措置を講ずること。

(2) 流通・使用上の制限事項

関連学会の定める「アロフィセル注 適正使用指針」を遵守し、クローン病に伴う複雑痔瘻に関する十分な知識・経験を持つ医師が、武田薬品工業株式会社ジャパンメディカルオフィス主催の講習会を事前に受講し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、クローン病に伴う複雑痔瘻の治療に関する体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ使用すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アロフィセル注

(2) 洋名

ALOFISEL

(3) 名称の由来

Allogeneic (他家) + Fistula (瘻孔) + Cell (細胞)

2. 一般名

(1) 和名

ダルバドストロセル

(2) 洋名 (命名法)

darvadstrocel (r-INN)

(3) ステム (stem)

-cel : substances for cell therapies

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法) 又は本質

真皮下由来の脂肪組織から抽出し、*in vitro* で培養・増殖させたヒト同種間葉系幹細胞 (増殖させた脂肪組織由来幹細胞 (eASC)) の懸濁液を凍結保存したものである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Cx601

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

振とうにより容易に分散する沈降物を含む帯黄色の均一な懸濁液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 構成細胞の各種条件下における安定性

保存容器	保存条件	保存期間	結果
無菌の2mL凍結保存バイアルに充填・密封	液体窒素気相中-140℃以下	36ヵ月	適合

試験項目：性状、細胞生存率、力価、純度、無菌試験

3. 構成細胞の確認試験法、定量法

確認試験法

フローサイトメトリー

定量法

該当しない

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（細胞懸濁液）

(2) 製品の外観及び性状

本品は4本のバイアルからなり、それぞれのバイアルに細胞懸濁液 6mL を含む。

本品は振とうにより容易に分散する沈殿物を含む白色～帯黄色の均一な懸濁液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

バイアル4本（合計24mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	増殖させた脂肪組織由来幹細胞（eASC）	120×10 ⁶ 個	ヒト皮下脂肪組織由来 間葉系幹細胞
副成分	DMEM	75 (v/v) %	アミノ酸、ビタミン、無機 塩類、炭水化物を含む
	20%ヒト血清アルブミン	25 (v/v) %	採血国：米国 採血方法：非献血

本品の製造工程では、ウシ皮、骨（頭蓋骨及び脊椎を含まない）及び骨格筋由来のペプトン、ウシ乳由来のカゼイン、ウシ血液由来のウシ胎児血清、並びにブタ膵臓由来のトリプシンを使用している。また、ヒト血液由来の20%ヒト血清アルブミンの製造工程でブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入汚染物質：微生物汚染に起因する可能性のある不純物は、細菌、真菌、マイコプラズマ、エンドトキシン及びウイルスが含まれる。

目的物質由来不純物：目的物質由来の不純物には、死細胞、細胞断片及び間質細胞分画に存在しうる他の細胞集団が含まれる。

製造工程由来の不純物：原薬の製造工程で使用する5種類〔抗生物質（ペニシリンGと硫酸ストレプトマイシン溶液或いはゲンタマイシン溶液）、コラゲナーゼ、トリプシン、ジメチルスルホキシド、ウシ胎児血清〕の試薬が、潜在的な不純物として同定されている。

6. 製品の各種条件下における安定性

保存容器	保存条件	保存期間	結果
タイプI ガラスバイアル、クロロブチル製ゴム栓、アルミニウムキャップ（横倒し状態）	15±1℃	72時間	適合
	22±1℃	72時間	適合
	25±1℃	72時間	一部のロットについて、25℃、72時間保存時点で力価の測定結果に規格からの逸脱が確認された。

試験項目：性状、細胞生存率、力価、無菌

7. 調製法及び溶解後の安定性

本品の投与前の調製

細胞懸濁液は他の薬剤と混ぜて使用しないこと。

外箱の使用期限を確認してから、使用直前に輸送用容器からバイアルをすべて取り出すこと。

- ・バイアルの底を静かにはじき、バイアル内の細胞濃度が均一になるよう懸濁すること。この時気泡が発生しないようにすること。懸濁後速やかに、バイアルを静かに逆にし、針付きシリンジで細胞懸濁液をゆっくりと吸引すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

(2) 包装

製剤は無色の9mLのガラスバイアル4本に充填し、クロロブチル製ゴム栓で密閉し、アルミニウムキャップ（製剤非接触）で密封する。4本のバイアルは、輸送中のバイアルの保護に適した1個の紙箱に入れる。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：タイプI ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウムシール、ポリプロピレン製フリップオフキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。

2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

- (1) 適用にあたっては、既存治療薬での治療の際に、ガイドライン等に従いシートン法等の適切な排膿処置が実施されたことを確認すること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療歴、痔瘻の状態等）について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<解説>

- (1) 本品は少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に投与されることを踏まえ、既存治療薬での治療の際にガイドライン等に従い適切な排膿処置が確実に実施されたことを確認すること。
- (2) 適応患者の選択に際しては、非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療を目的とした国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）の対象患者の背景情報を確認し、有効性及び安全性を十分に理解した上で行うこと。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1回量 120×10^6 個（4バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口2つまで、二次口3つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

本品の用法及び用量又は使用法は、国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験（Cx601-0101 試験）に基づいて設定した。本品の最初の臨床試験であるCx601-0101 試験は、海外で実施した第Ⅰ/Ⅱa相非盲検試験であり、治験製品は瘻管1本のみ投与された。組み入れられたすべての被験者に 20×10^6 個のeASCを含む細胞懸濁液が局所投与され、治療した瘻管が12週間後に閉鎖していなかった場合、追加で 40×10^6 個のeASCを含む細胞懸濁液が局所投与された。有効性評価は初回投与から24週後に実施した。 20×10^6 個のeASCを含む細胞懸濁液の初回投与から12週後時点において、ベースラインに比べ排液性瘻孔の数が1つ以上減少した被験者の割合は60.0%であった。12週後時点で有効性を支持する兆候がみられたが、24例中15例の被験者で瘻孔の閉鎖が確認できなかったため、追加投与を行った。ベースラインに比べて24週後時点で排液性瘻孔の数が減少した被験者の割合は、60.0%であり、12週後時点に比べて24週後時点で排液性瘻孔の数が減少した被験者の割合は33.3%であった。24週後時点で二次口が閉鎖した被験者は41.7%であり、ベースラインに比べ閉鎖瘻孔の数が増加した被験者は18.2%であった。

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1回量 120×10^6 個（4バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口2つまで、二次口3つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する」である。

40×10⁶個の eASC を含む細胞懸濁液を追加投与され、24 週後時点で瘻孔治癒の兆候がみられた被験者の割合は、20×10⁶個 eASC を含む細胞懸濁液のみを投与され、12 週後時点で瘻孔治癒の兆候がみられた被験者割合と同程度であったことから、追加投与を受けたほとんどの被験者にとって、20×10⁶個の eASC を含む細胞懸濁液は投与量として不十分であったと考えられた。

以上より、Cx601-0101 試験では、クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者において、20×10⁶個及び 40×10⁶個の eASC を含む細胞懸濁液を投与した場合の有効性の予備的なエビデンスが得られたと考えられた。

Cx601-0101 試験では、被験者が 2 つ以上の瘻管を有していた可能性があるが、そのうち 1 つの瘻管のみを処置されたことに留意する必要があるが、未処置の瘻管の炎症／感染は処置した瘻管の治癒にも悪影響を与える可能性が考えられた。Cx601-0302 試験では、対象被験者が有する 3 つ以下の瘻管すべてを処置するため、Cx601-0101 試験で有効性の兆候がみられた 1 つの瘻管あたりの投与量 (40×10⁶個) の 3 倍量 (120×10⁶個) が投与量に設定された。また、Cx601-0302 試験では、部分的に閉鎖した可能性のある瘻管の搔爬を避けるため、単回投与が選択された。

Cx601-0302 試験は、海外で実施した第Ⅲ相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、212 例の被験者が 1 : 1 の比で無作為化され、本品又はプラセボ (生理食塩水) を単回局所投与された。対象はクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔 (原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下) を有する患者であり、すべての瘻管に治験製品全量が投与された。

主要有効性評価項目である治験製品投与から 24 週後時点の複合寛解率 (95%CI) は、本品群で 49.5% ([40.1, 59.0]%)、プラセボ群で 34.3% ([25.2, 43.4]%) であった。プラセボ群に比べ本品群で有意に高く、投与群間差は 15.2% (p=0.024) であった。24 週後時点の臨床寛解率及び改善率は、それぞれ本品群で 53.3%及び 66.4%、プラセボ群で 41.0%及び 53.3%であった。いずれもプラセボ群に比べ本品群で高く、投与群間差はそれぞれ 12.3% (p=0.064) 及び 13.0% (p=0.054) であった。24 週後時点での本品の有効性は、52 週後時点まで継続した。104 週後時点の臨床寛解率は、本品群及びプラセボ群でそれぞれ 56.0% (14/25 例) 及び 40.0% (6/15 例) であった。臨床寛解及び改善までの期間は、それぞれ本品群で 6.7 週間及び 6.3 週間、プラセボ群で 14.6 週間及び 11.7 週間であり、いずれもプラセボ群に比べ本品群で短かった。プラセボ群に対する本品群の臨床寛解又は改善のハザード比 (95%CI) は 0.57 (0.41,0.79) 及び 0.59 (0.43,0.81) であった。安全性について、本品群とプラセボ群で安全性に大きな違いは認められず、本品の安全性が示された。投与 24 週後までに有害事象は本品群 68 例 (66.0%) 及びプラセボ群 66 例 (64.7%) にみられた。

Darvadstrocel-3002 試験は、日本国内で実施した第Ⅲ相、非盲検、非対照試験である。本試験には 22 例が組み入れられ、Cx601-0302 試験と同様に、治験製品として 120×10⁶個の eASC を含む細胞懸濁液の単回局所投与が行われた。対象はクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔 (原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下) を有する日本人患者であり、すべての瘻管に治験製品全量が投与された。主要評価項目である 24 週後時点の複合寛解率は 59.1%であり、その 90%CI は[41.8, 76.3]%, 95% CI は[38.5, 79.6]%) であった。24 週後時点の臨床寛解率及び改善率はそれぞれ 59.1%及び 81.8%であり、24 週後以前の臨床寛解及び改善までの期間の中央値は、30.0 日間及び 18.0 日間であった。本品の安全性について大きな問題はみられなかった。投与 24 週後までに有害事象は 18 例 (81.8%) にみられた。

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10⁶個 (4 パリアル (24mL) 全量) を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」である。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験の主要評価項目の結果を比較すると、これらの試験間の有効性の結果は類似していた。また、副次評価項目である 24 週間時点の臨床寛解率及び改善率、並びにその他の評価項目についても、試験間で大きな違いはなく、主要評価項目である複合寛解率の類似性を支持するものであった。また、安全性について大きな問題はなく、試験間で有害事象の傾向は全体的に類似していた。

以上、日本人においても外国人と同様に、 120×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液を投与したときの有効性及び安全性が確認できたことから、用法及び用量又は使用方法を「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個 (4 バイアル (24mL) 全量) を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

1. 本品の投与を予定する前の注意事項

本品の投与の 2~3 週間前までに麻酔下検査、MRI 検査等により、以下を確認するとともに、原発口領域を特に注意しながら、すべての瘻孔を搔爬すること。また、抗菌薬を投与すること。

- ・膿瘍腔の有無を確認すること。膿瘍腔がある場合は、本品の投与前までにシートン留置等の適切な排膿処置を行うこと。
- ・原発口周辺の粘膜状態が非活動期又は軽症であること
- ・痔瘻の解剖学的情報 (瘻孔、原発口及び二次口の数)
- ・括約筋及び他の骨盤筋に対する瘻孔の位置的情報
- ・本品投与及び関連する処置への制限となりうる直腸狭窄、肛門狭窄、直腸炎、人工肛門、痔瘻癌等がないこと

2. 本品投与時の瘻孔の処置

本品の投与直前に以下に従い瘻孔の処置を実施すること。

- (1) シートンを留置している場合は、シートンを抜去すること。
- (2) 原発口の位置を特定するために、二次口から注入した生理食塩液が原発口に到達したことを確認すること。細胞の生存等に影響を与える可能性があるため、生理食塩液以外は注入しないこと。
- (3) 原発口領域を特に注意しながら、すべての瘻孔を搔爬すること。
- (4) 原発口を縫合して閉じること。

瘻孔の処置を実施後に、以下の手順に従い本品を投与すること。

3. 本品の投与前の調製

使用する針の太さは細胞の破碎を避けるため 22 ゲージ又はこれよりも太いものとする。

本品の投与にあたっては、フィルターは使用しないこと。

細胞懸濁液は他の薬剤と混ぜて使用しないこと。

外箱の使用期限を確認してから、使用直前に輸送用容器からバイアルをすべて取り出すこと。

- (1) バイアルの底を静かにはじき、バイアル内の細胞濃度が均一になるよう懸濁すること。この時気泡が発生しないようにすること。懸濁後速やかに、バイアルを静かに逆さにし、針付きシリンジで細胞懸濁液をゆっくりと吸引すること。
- (2) 投与箇所が届くように、必要に応じ適切な長さの針 (90mm 等) に付け替えること。
- (3) 1 バイアルの投与完了後に、残りの各バイアルに対して、(1) ~ (2) の手順を実施すること。

4. 本品の投与

全身麻酔又は区域麻酔下で病変内に投与すること。原発口周辺への投与に2バイアルを使用し、残り2バイアルを二次口側から各瘻孔の瘻管壁内への投与に使用すること。血管内投与を避けるために、針先を投与部位に挿入した後に、わずかに吸引を行うこと。

- (1) 原発口周辺への投与：肛門から注射針を挿入し、以下のとおり原発口周辺の組織に複数の隆起を形成するように投与すること。
 - ・原発口が1つの場合、2バイアルを順番に投与すること。
 - ・原発口が2つの場合、2バイアルのうちの最初の1バイアルを1つ目の原発口周辺の組織に、残りの1バイアルを2つ目の原発口周辺の組織に投与すること。
- (2) 瘻管壁内への投与：事前に確認した瘻孔の解剖学的及び位置的情報を基に、二次口から瘻管腔内に注射針を挿入し、以下のとおり瘻管壁表面に複数の隆起を形成するように投与すること。本品の漏れを防ぐために、瘻孔内腔には投与しないこと。
 - ・二次口が1つの場合、残りの2バイアルを順番に瘻管に沿って投与すること。
 - ・二次口が2つ又は3つの場合、残りの2バイアルを各瘻管で量が均等になるよう投与すること。
- (3) 二次口周辺を軽く20～30秒間マッサージし、二次口に絆創膏を貼付すること。
- (4) 使用後のバイアル、針付シリンジ及び残液等は各医療機関の手順に従って適切に廃棄すること。
- (5) 本品を再投与した臨床成績は得られておらず、痔瘻の状態を十分に確認した上で、再投与の可否を慎重に判断すること。

<解説>

本品を使用する際には、使用方法及び注意点について十分理解した上で適切に投与すること。

(本品の調製・投与方法については「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	相 試験番号	対象 例数*	試験 デザイン	主目的	用法及び用量	評価/ 参考
国内	第Ⅲ相 Darvadstrocel -3002	クローン病に伴う肛門 周囲複雑瘻孔を有する 患者で、抗菌薬、免疫調 節薬又は抗TNF製剤の 少なくとも1つで抵抗 性であった者 22例	多施設共同、 非盲検、 非対照	有効性及 び安全性	120×10 ⁶ 個のeASC を含む細胞懸濁液を 病変内に単回投与	評価
海外	第Ⅰ/Ⅱa相 Cx601-0101	クローン病に伴う肛門 周囲複雑瘻孔を有する 患者 24例	多施設共同、 非盲検、 非対照	安全性	20×10 ⁶ 個のeASCを 含む細胞懸濁液を病 変内に投与。投与12 週間後に瘻孔が完全 閉鎖しなかった被験 者に対しては、40× 10 ⁶ 個のeASCを含む 細胞懸濁液を追加投 与	評価
	第Ⅲ相 Cx601-0302	クローン病に伴う肛門 周囲複雑瘻孔を有する 患者で、抗菌薬、免疫調 節薬又は抗TNF製剤の 少なくとも1つで抵抗 性であった者 <u>合計212例</u> 本品群：107例 プラセボ群：105例	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	有効性	120×10 ⁶ 個のeASC を含む細胞懸濁液又 はプラセボ（生理食 塩水）を病変内に単 回投与	評価

*Cx601-0302試験は無作為化された被験者数、Cx601-0101試験は治験製品が1回以上投与された被験者数、Darvadstrocel-3002試験は投与期に移行した被験者数

注意：本品の承認された効能、効果又は性能は「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。」である。また、承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1回量 120×10⁶ 個（4 バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口2つまで、二次口3つまでの瘻孔に対して、掻爬等の処置を行った後に投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第 I / II a 相臨床試験

■試験概要

目的	主目的：クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔治療におけるアロフィセルの安全性を評価する。 副目的：クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔治療におけるアロフィセルの有効性の予備的評価及びアロフィセルによる病態関連スコアへの影響の評価を行う。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者で、以下を満たす 18 歳以上の患者 ・ MRI 検査により 3 つ以下の瘻管からなる肛門周囲複雑瘻孔が確認された患者 ・ 持続的に活動性を示す肛門周囲複雑瘻孔を有し、かつクローン病が非活動期（CDAI が 200 以下）である者 等
例数	24 例
主な選択基準	(1) MRI 検査により 3 つ以下の瘻管からなる肛門周囲複雑瘻孔が確認された者 (2) 持続的に活動性を示す肛門周囲複雑瘻孔を有し、かつクローン病が非活動期（CDAI が 200 以下）である者。肛門周囲複雑瘻孔は、次の 1 つ以上の基準にあてはまる場合と定義する： ・ 高位の瘻孔〔すなわち、高位の括約筋間（inter-sphincteric）瘻孔、高位の括約筋貫通（trans-sphincteric）瘻孔、括約筋外（extra-sphincteric）瘻孔又は括約筋上（supra-sphincteric）瘻孔〕である ・ 二次口（瘻管）が 3 つ以下である 等
主な除外基準	(1) CDAI が 200 を超える者 (2) 膿瘍を有する者（治験製品投与前に排膿が完了せず、膿瘍や他の液貯留が確認された者） (3) 治験製品投与前にシートンが除去されていない者 (4) 4 つ以上の瘻管又は二次口を有する者 (5) 直腸鏡検査又は麻酔下での診察により直腸又は肛門部の狭窄が確認された者 (6) 治験製品投与前 8 週間以内にインフリキシマブ又は他の抗 TNF 製剤による治療を受けた者 (7) 治験製品投与前 4 週間以内にタクロリムス又はシクロスポリンによる治療を受けた者 (8) 直腸腔瘻、痔瘻、又は直腸皮膚瘻（肛門周囲以外）を有する者 等
投与方法・投与量及び投与期間	20×10 ⁶ 個の eASC を含む細胞懸濁液を病変内に投与した。投与の 12 週後に瘻孔評価を行い、瘻孔が完全閉鎖しなかった被験者に対しては、40×10 ⁶ 個の eASC を含む細胞懸濁液を追加投与した。 1 回あたりの投与手順は以下のとおり： 細胞懸濁液の半量を原発口近傍に投与し、半量を二次口側から瘻管に沿って、瘻管壁内に投与した。投与は表層部に行い、2mm を超える深さには投与しなかった。
安全性評価項目	主要評価項目：治験製品との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度 その他の評価項目： ・ 治験製品の曝露状況 ・ 有害事象 ・ 重篤な有害事象 ・ 治験製品との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象 ・ 治験中止に至った有害事象 等
有効性評価項目	・ 12 及び 24 週後時点の排液性瘻孔数の減少 ・ 12 及び 24 週後時点の瘻孔閉鎖の増加 ・ 12 及び 24 週後時点の二次口の閉鎖 ・ 12 及び 24 週後時点の瘻孔治療に関する MRI 評価 ・ 12 及び 24 週後時点の消化管症状の再発 ・ PDAI スコア、CDAI スコア及び MRI による重症度スコアの経時的変化

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用方法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10⁶ 個（4 バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、掻爬等の処置を行った後に投与する。」である。

解析計画	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性データの解析対象集団／最大の解析対象集団：治験製品が1回以上投与されたすべての被験者 ・治験実施計画書に適合した対象集団：すべての選択基準を満たした上で除外基準には抵触せず、治験製品が1回以上投与され、かつ重大な治験実施計画書違反がなく試験を完了した被験者 <p>安全性</p> <p>有害事象について SOC 及び PT 別に頻度集計した。なお、有害事象は MedDRA Ver.12.1 を用いて読み替えた。</p> <p>有害事象の治験製品との因果関係は、関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、おそらく関連なし、関連なし又は評価不能のいずれかに分類した。治験製品との関連が否定できない有害事象には、関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、評価不能及び評価欠測の有害事象を含めた。</p> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排液性瘻孔数の減少： <ul style="list-style-type: none"> 12 週後時点：スクリーニング時点からの減少^{注1)} 24 週後時点：スクリーニング時点及び 12 週後時点からの減少^{注2)} ・瘻孔閉鎖の増加： <ul style="list-style-type: none"> 12 週後及び 24 週後時点で瘻孔閉鎖^{注3)}がみられた被験者数^{注4)} ・二次口の閉鎖： <ul style="list-style-type: none"> 12 週後及び 24 週後時点で二次口の閉鎖がみられた被験者の割合 ・瘻孔治癒に関する MRI 評価： <ul style="list-style-type: none"> 12 週後及び 24 週後時点で 2cm を超える膿瘍が認められない被験者の数及び割合 ・消化管症状の再発： <ul style="list-style-type: none"> 12 週後及び 24 週後時点で消化管症状の再発が認められた被験者の数及び割合 ・ PDAI スコア及び CDAI スコアの経時的変化： <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点における Visit 1（治験製品投与日）からの変化量 ・ MRI による重症度スコアの経時的変化： <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点におけるベースラインからの変化量
------	---

注 1) 12 週後時点の排液性瘻孔数は 10 週後又は 12 週後時点のいずれが多い方を用いた。

注 2) 12 週後時点の排液性瘻孔数は 10 週後又は 12 週後時点のいずれが多い方、24 週後時点の排液性瘻孔数は 22 週後又は 24 週後時点のいずれが多い方を用いた。

注 3) 治験製品を投与した瘻孔において、二次口を指押ししても排膿がみられず、二次口の再上皮化が完了したと臨床的に判断され、かつ 2cm を超える膿瘍（3 軸）が MRI 検査でみられない場合。

注 4) 24 週後時点の評価では、以下の場合を瘻孔閉鎖とみなした：

1) 治験担当医師による臨床的評価において、

・ 24 週後時点の二次口の閉口数がベースライン時点の閉口数と同じ場合

・ 24 週後時点の排液性瘻孔数が 0 の場合

2) MRI 評価において、瘻管内に 2cm を超える膿瘍が認められない場合。なお、24 週目の MRI 評価が欠測の場合は、閉鎖していないとみなした。

CDAI：クローン病活動性指数、eASC：ヒト（同種）脂肪組織由来幹細胞、PDAI：肛門周囲病変活動性指数

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個（4 バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」である。

■患者背景（最大の解析対象集団）

項目	カテゴリ	アロフィセル群 (n=24)
性別 [例数 (%)]	男性	11 (45.8)
	女性	13 (54.2)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	36±9.03
	最小値、最大値	20.71、55.76
人種 [例数 (%)]	白人	24 (100)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	71±20.21
	中央値 (最小値、最大値)	72.00 (36.00、108.00)
身長 (m)	平均値±標準偏差	2±0.11
	中央値 (最小値、最大値)	1.66 (1.50、1.90)
瘻管の数 [例数 (%)]	1つ	15 (62.5)
	2つ	6 (25.0)
	3つ	3 (12.5)
二次口の数 [例数 (%)]	1つ	18 (75.0)
	2つ	4 (16.7)
	3つ	2 (8.3)
瘻孔の分類 [例数 (%)]	inter-sphincteric (括約筋間瘻孔)	5 (20.8)
	trans-sphincteric (括約筋貫通瘻孔)	17 (70.8)
	extra-sphincteric (括約筋外瘻孔)	1 (4.2)
	supra-sphincteric (括約筋上瘻孔)	1 (4.2)
瘻孔の範囲 [例数 (%)]	データ欠測	2
	Infralevator (肛門挙筋下)	19 (86.4)
	Supralevator (肛門挙筋上)	3 (13.6)
直腸壁への浸潤 [例数 (%)]	広範囲	1 (4.2)
	中程度	5 (20.8)
	浸潤なし	18 (75.0)

安全性（安全性データの解析集団）

■ 治験製品の曝露状況

治験に組み入れた全 24 例に対して、本剤の初回投与として eASC 20×10⁶ 個が投与された。そのうち、投与 12 週後の評価で瘻孔の完全な閉鎖がみられなかった 15 例に追加投与（14 例に eASC 40×10⁶ 個、1 例に eASC 20×10⁶ 個をそれぞれ投与）が行われた。

27 週間の治験を完了した被験者は 16 例であり、早期中止した被験者は 8 例であった。被験者の試験参加期間（同意取得日～治験終了日）の中央値は 211.0 日であった。

■ 有害事象

有害事象の発現頻度は 54.2%（13/24 例）であった。有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は肛門周囲痛 1 例のみであった。治験製品との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は 20.8%（5/24 例）であった。

死亡例はなく、その他の重篤な有害事象の発現頻度は 8.3%（2/24 例）であった。重篤な有害事象はいずれも治験製品との因果関係が否定できない有害事象であった。その内訳は、肛門膿瘍 1 例（4.2%）及び発熱 1 例（4.2%）であった。

治験中止に至った有害事象は 2 例（8.3%）にみられた。そのうち 1 例は肛門膿瘍（重篤な有害事象、治験製品との因果関係が否定できない）による中止であり、もう 1 例は肛門膿瘍、C-反応性蛋白増加及び膿瘍ドレナージ（いずれも非重篤な有害事象、治験製品との因果関係なし）による中止であった。

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10⁶ 個（4 バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」である。

有効性

■ 12 週後及び 24 週後時点の排液性瘻孔数の減少

「最大の解析対象集団」において排液性瘻孔がスクリーニング時点と比べて 1 つ以上減少した被験者の割合は、12 週後時点で 60.0%、24 週後時点で 69.2%であった。

12 週後及び 24 週後時点の排液性瘻孔数の減少（最大の解析対象集団）

評価時点		アロフィセル群 (N=24)
12 週後	スクリーニング時点と比較した排液性瘻孔数の減少	
	欠測	4
	0	8 (40.0)
	1	10 (50.0)
24 週後	スクリーニング時点と比較した排液性瘻孔数の減少	
	欠測	11
	0	4 (30.8)
	1	8 (61.5)
12 週後時点と比較した排液性瘻孔数の減少	欠測	13
	-1	1 (9.1)
	0	7 (63.6)
	1	3 (27.3)

正の値は最終比較時点で排液性瘻孔数が減少したことを示す。
負の値は最終比較時点で排液性瘻孔数が増加したことを示す。

例数 (%)

■ 12 週後及び 24 週後時点の瘻孔閉鎖の増加

「最大の解析対象集団」において瘻孔閉鎖がみられた被験者の割合は、12 週後時点で 28.6%、24 週後時点で 40.0%であった。

12 週後及び 24 週後時点の瘻孔閉鎖の増加（最大の解析対象集団）

評価時点		アロフィセル群 (N=24)
12 週後	欠測	3
	瘻孔閉鎖	6 (28.6)
	瘻孔閉鎖せず	15 (71.4)
24 週後	欠測	9
	瘻孔閉鎖	6 (40.0)
	瘻孔閉鎖せず	9 (60.0)

例数 (%)

■ 12 週後及び 24 週後時点の二次口の閉鎖

「最大の解析対象集団」において二次口の閉鎖がみられた被験者の割合は、12 週後時点で 38.1%、24 週後時点で 56.3%であった。

12 週後及び 24 週後時点の二次口の閉鎖（最大の解析対象集団）

評価時点	評価時点で閉鎖した二次口の数	スクリーニング時点の二次口の開口数			合計 (N=24)
		1 つ (N=18)	2 つ (N=4)	3 つ (N=2)	
12 週後	欠測	2	1	0	3
	0	10 (62.5)	2 (66.7)	1 (50.0)	13 (61.9)
	1	6 (37.5)	1 (33.3)	1 (50.0)	8 (38.1)
24 週後	欠測	6	2	0	8
	0	5 (41.7)	0	2 (100.0)	7 (43.8)
	1	7 (58.3)	2 (100.0)	0	9 (56.3)

例数 (%)

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個 (4 バイアル (24mL) 全量) を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」である。

■ 12 週後及び 24 週後時点の瘻孔治癒に関する MRI 評価

「最大の解析対象集団」のすべての被験者において、12 週後及び 24 週後時点で 2cm を超える膿瘍は認められなかった。

■ 12 週後及び 24 週後時点の消化管症状の再発

「最大の解析対象集団」における消化管症状の再発は、12 週後時点ではみられず、24 週後時点では 5 例 (20.8%) にみられた。

12 週後及び 24 週後時点の消化管症状の再発 (最大の解析対象集団)

評価時点	消化管症状の再発	アロフィセル群 (N=24)
12 週後	欠測	—
	再発なし	24 (100.0)
	再発あり	—
24 週後	欠測	—
	再発なし	19 (79.2)
	再発あり	5 (20.8)

例数 (%)

■ PDAI スコアの経時的変化

「最大の解析対象集団」における 22 週後及び 24 週後時点の PDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は -2.53 (3.20) 及び -2.33 (2.92) であり、それぞれ統計学的に有意な減少がみられた (ウィルコクソン符号付順位検定)。

各評価時点の PDAI スコア及びベースラインからの変化量 (最大の解析対象集団)

評価時点		アロフィセル群 (N=24)	
		PDAI スコア	ベースラインからの変化量
治験製品投与日 (ベースライン)	n	22	NA
	平均値 (標準偏差)	6.27 (2.76)	NA
	p 値		NA
2 週後	n	21	19
	平均値 (標準偏差)	4.57 (3.23)	-1.58 (4.10)
	p 値		0.0684
10 週後	n	22	21
	平均値 (標準偏差)	5.45 (4.03)	-0.86 (4.00)
	p 値		0.4108
12 週後	n	22	20
	平均値 (標準偏差)	5.18 (3.85)	-0.90 (3.92)
	p 値		0.3295
追加投与日	n	13	12
	平均値 (標準偏差)	6.00 (2.80)	-1.00 (2.73)
	p 値		0.2715
16 週後	n	21	20
	平均値 (標準偏差)	4.29 (3.33)	-1.70 (3.56)
	p 値		0.0563
22 週後	n	19	17
	平均値 (標準偏差)	3.79 (2.88)	-2.53 (3.20)
	p 値		0.0081
24 週後	n	17	15
	平均値 (標準偏差)	3.88 (3.59)	-2.33 (2.92)
	p 値		0.0076

NA: 該当せず

ベースラインからの変化量 = 各評価時点の PDAI スコア - Visit 1 の PDAI スコア

注意: 本品の承認された用法及び用量又は使用方法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個 (4 バイアル (24mL) 全量) を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。」である。

■ CDAI スコアの経時的変化

「最大の解析対象集団」における各評価時点の CDAI スコアのベースラインからの変化量について、統計学的に有意な減少はみられなかった（ウィルコクソン符号付順位検定）。

各評価時点の CDAI スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

評価時点		アロフィセル群 (N=24)	
		MRI による重症度スコア	ベースラインからの変化量
治験製品投与日 (ベースライン)	n	23	NA
	平均値 (標準偏差)	71.13 (51.07)	NA
	p 値		NA
12 週後	n	22	21
	平均値 (標準偏差)	93.95 (89.66)	16.10 (73.91)
	p 値		0.8933
追加投与日	n	15	15
	平均値 (標準偏差)	70.20 (54.10)	2.60 (33.70)
	p 値		0.6288
24 週後	n	16	15
	平均値 (標準偏差)	73.63 (58.62)	4.33 (44.86)
	p 値		0.9451

NA：該当せず

ベースラインからの変化量=各評価時点の CDAI スコア - Visit 1 の CDAI スコア

■ MRI による重症度スコアの経時的変化

「最大の解析対象集団」における 12 週後時点のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は-2.09 (3.16) であり、統計学的に有意な減少がみられた。また、24 週後時点のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は-2.00 (3.86) であり、12 週後時点と同程度の変化量であったが、統計学的な有意差はみられなかった (Wilcoxon Signed-rank test)。

各評価時点の MRI による重症度スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

評価時点		アロフィセル群 (N=24)	
		MRI による重症度スコア	ベースラインからの変化量
スクリーニング (ベースライン)	n	24	NA
	平均値 (標準偏差)	11.83 (3.82)	NA
	p 値		NA
12 週後	n	23	23
	平均値 (標準偏差)	9.91 (3.79)	2.09 (3.16)
	p 値		0.0078
24 週後	n	16	16
	平均値 (標準偏差)	9.50 (4.35)	2.00 (3.86)
	p 値		0.0938

NA：該当せず

ベースラインからの変化量=各評価時点のスコア-スクリーニング時点のスコア

注意：本品の承認された用法及び用量又は使用方法は「通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個 (4 バイアル (24mL) 全量) を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、掻爬等の処置を行った後に投与する。」である。

(承認時資料：2021 年 9 月)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (Darvadstrocel-3002 試験) ¹⁾

■試験概要

目的	主目的：クローン病に伴う複雑痔瘻治療におけるアロフィセルの有効性を 24 週間にわたり検討する。 副目的：クローン病に伴う複雑痔瘻治療におけるアロフィセルの有効性を 52 週間にわたり、安全性を 156 週間にわたり検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者で、以下を満たす 18 歳以上の患者 ・非活動期又は軽症の活動期クローン病患者（スクリーニング来院から前処置来院の間に評価した CDAI が 220 以下） ・臨床的評価及び MRI により原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下であることが確認された患者（すべての二次口は原発口につながっている必要がある） ・複雑痔瘻の治療を受け、抗菌薬、免疫調節薬又は生物学的製剤（抗 TNF α 抗体製剤、抗インテグリン抗体製剤又は抗 IL-12/23 抗体製剤）のうち 1 つ以上に抵抗性（効果不十分、効果減弱又は不耐）である患者 等
例数	22 例（ITT 解析対象集団） 22 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	(1) 非活動期又は軽症の活動期クローン病である者（スクリーニング来院から前処置来院の間に評価した CDAI が 220 以下と定義する） (2) 複雑痔瘻を有しており、臨床的評価及び MRI により原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下であることが確認された者（すべての二次口は原発口につながっている必要がある）。瘻孔はスクリーニングの 6 週間以上前から排膿がみられること。複雑痔瘻は、次の 1 つ以上の基準にあてはまる場合と定義する： ・高位（歯状線よりも上部）の括約筋間（inter-sphincteric）若しくは括約筋貫通（trans-sphincteric）瘻孔、括約筋外（extra-sphincteric）の瘻孔、又は括約筋上（supra-sphincteric）の瘻孔 ・二次口が 2 つ以上存在する ・膿瘍を伴う (3) 複雑痔瘻の治療を受け、かつ以下のいずれか少なくとも 1 剤で標準用量による治療を所定期間行ったにもかかわらず効果不十分（瘻管の部分的若しくは完全な閉鎖がみられない、又は導入療法中に新たな瘻孔が発生した場合）、効果減弱（完全に閉鎖していた瘻孔が維持療法中に再発した場合、又は部分的に閉鎖していた瘻孔が維持療法中に悪化した場合）又は不耐（投与期間を問わず、忍容できない副作用のため治療を中止せざるを得ない場合）であった者。 ・抗菌薬（シプロフロキサシン又はメトロニダゾール）：1 ヶ月以上の治療 ・免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）：3 ヶ月以上の治療 ・生物学的製剤：14 週間以上（抗 IL-12/23 抗体製剤については 16 週間以上）の標準的な導入療法又は維持療法 等
主な除外基準	(1) スクリーニング来院から前処置来院の間に評価した CDAI が 220 を超える者、又は直ちに新たな治療の開始が必要な活動性のクローン病を有する者 (2) 直腸膿瘍又は直腸膀胱瘻を合併する者 (3) 3 つ以上の原発口又は 4 つ以上の二次口を有する者 (4) 治験実施計画書で規定したクローン病に伴う複雑痔瘻の治療（抗菌薬、免疫調節薬又は生物学的製剤）を受けたことがない者 (5) 2cm を超える膿瘍がある者 (6) 直腸若しくは肛門の狭窄、又は活動性直腸炎を有する者（外科的手術の制約となる場合） (7) 治療対象の瘻孔に対し、ドレナージ又はシートン留置以外の外科的手術を受けた者 (8) 人工肛門を有する者 (9) 悪性腫瘍を有する者 等

<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<ul style="list-style-type: none"> 本品投与前の約5週間をスクリーニング期とし、適格性を判定した。さらに、本品投与2週間前までに前処置（麻酔下での診察、瘻孔搔爬及びシートン留置）を行った。留置したシートンは本品投与直前に抜去した。 本品を投与する直前に瘻孔の搔爬及び原発口の縫合を行って、投与日に120×10⁶個のeASCを含む細胞懸濁液24mL（5×10⁶個/mL）を病変内に単回投与した。 その後の観察期では、投与24週後の主要評価項目の評価を含め、有効性及び安全性について52週間にわたり評価することとした。52週以降の追跡調査期では、26週ごと（6ヵ月ごと）に、156週後まで安全性のフォローアップを行うこととした^{注1)}。 <p>〈試験デザイン〉</p> <p>スクリーニング期 → 投与 → 観察期 → 追跡調査期</p> <p>スクリーニング: 適格性判定, 同意取得, ベースラインMRI 前処置: 瘻孔搔爬, シートン留置 アロフィセル投与 瘻孔の臨床的評価: MRI評価 (主要評価項目, 副次評価項目, 安全性評価項目)</p> <p>投与5週間前 ~ 投与2週間前 投与日 2 4 8 16 24 40 52 78 104 130 156 週後</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>24 週後の複合寛解^{注2)} 率</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>52 週後の複合寛解^{注2)} 率、24 週後及び 52 週後の臨床寛解^{注3)} 率、改善^{注4)} 率、再発^{注5)} 率、52 週後以前の複合寛解までの期間^{注6)}、24 週後及び 52 週後以前の臨床寛解までの期間^{注6)}、改善までの期間^{注6)}、24 週後及び 52 週後以前の再発までの期間^{注7)}、24 週後及び 52 週後までの PDAI スコア、CDAI スコア、Van Assche スコア</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、本品の不具合、診察所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）</p>
<p>その他の評価項目</p>	<p>ドナー特異的抗体の有無</p>
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目については、頻度集計を行い、割合及び両側信頼区間（信頼係数：90%及び95%）を算出した。副次評価項目である52週後の複合寛解率、24週後及び52週後の臨床寛解率、改善率については、主要評価項目と同様の解析を行った。また、ベースラインにおける生物学的製剤及び免疫調節薬の併用の有無別のサブグループ解析を行った。臨床評価又はMRIデータの欠測がある場合は、LOCFを適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。</p> <p>有害事象については、MedDRA Ver.23.0を用いて投与群別及び解析対象集団全体で要約した。バイタルサイン及び臨床検査値については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量を要約した。</p>

注1) 156週後の検討については実施中

注2) 複合寛解：ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、本品を投与した瘻孔内に2cmを超える膿瘍がないことがMRI画像の中央判定で確認された場合

注3) 臨床寛解：ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合

注4) 改善：ベースライン時に排膿があり、本品を投与した二次口のうちの50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合

注5) 再発：24週評価時は24週後より前に臨床寛解を達成した被験者、52週評価時は24週後時点で複合寛解を達成した被験者において、本品を投与した二次口のいずれかで排膿を伴う再開通が臨床的に確認された場合、又は本品を投与した瘻孔内に2cmを超える膿瘍がMRI画像の中央判定で確認された場合

注6) 複合寛解/臨床寛解/改善までの期間：本品の投与から、複合寛解/臨床寛解/改善がみられた最初の来院日までの期間

注7) 再発までの期間：24週評価時は24週後より前に臨床寛解を達成した被験者において臨床寛解がみられた最初の来院日、52週評価時は24週後時点で複合寛解を達成した被験者において複合寛解がみられた来院日から、再発*がみられた最初の来院日までの期間

*各評価時点の再発の定義に基づく。

CDAI：クローン病活動性指数、CI：信頼区間、eASC：ヒト（同種）脂肪組織由来幹細胞、LOCF：last observation carried forward、PDAI：肛門周囲病変活動性指数、TNF：腫瘍壊死因子

■患者背景

項目	カテゴリ	アロフィセル群 (n=22)
性別 [例数 (%)]	男性	14 (63.6)
	女性	8 (36.4)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	36.4±10.36
	最小値、最大値	19、62
年齢 (歳) [例数 (%)]	≤65	22 (100.0)
	>65	0
体重 (kg)	平均値±標準偏差	68.33±23.102
	中央値 (最小値、最大値)	65.30 (42.7、143.7)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	166.0±8.28
	中央値 (最小値、最大値)	168.5 (149、178)
ベースラインにおける生物学的製剤及び免疫調節薬併用 [例数 (%)]	生物学的製剤のみ併用	9 (40.9)
	免疫調節薬のみ併用	2 (9.1)
	生物学的製剤+免疫調節薬併用	7 (31.8)
	いずれも併用なし	4 (18.2)
クローン病の罹病期間 (年) 注1)	例数	22
	平均値±標準偏差	11.3±6.64
	最小値、最大値	1、21
ベースラインにおける PDAI スコア注2)	例数	22
	平均値±標準偏差	4.8±2.15
	最小値、最大値	2、13
ベースラインにおける CDAI スコア注3)	例数	22
	平均値±標準偏差	113.55±64.705
	最小値、最大値	-10.0、206.4
ベースラインにおける Van Assche スコア注3)	例数	18
	平均値±標準偏差	14.5±3.99
	最小値、最大値	6、22
原発口の数 [例数 (%)]	1つ	16 (72.7)
	2つ	6 (27.3)
二次口の数 [例数 (%)]	1つ	3 (13.6)
	2つ	14 (63.6)
	3つ	5 (22.7)
原発口及び二次口の数 [例数 (%)]	原発口が1つ、二次口が1つ	3 (13.6)
	原発口が1つ、二次口が2つ	11 (50.0)
	原発口が1つ、二次口が3つ	2 (9.1)
	原発口が2つ、二次口が1つ	0
	原発口が2つ、二次口が2つ	3 (13.6)
	原発口が2つ、二次口が3つ	3 (13.6)

注1) (同意取得日-診断日) /365.25により算出した。

注2) 0週時点のデータを示した。

注3) スクリーニング時のデータを示した。

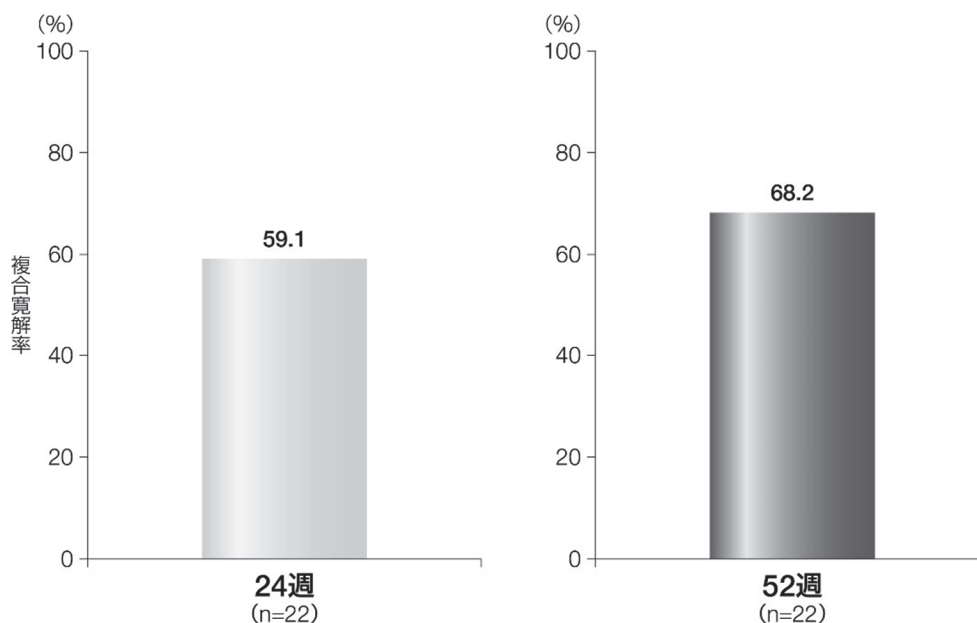
有効性

■ 24 週後の複合寛解率（主要評価項目）及び 52 週後の複合寛解率（副次評価項目）

24 週後の複合寛解率は、59.1%（13/22 例） [90%CI：41.8, 76.3、95%CI：38.5,79.6] であった。

52 週後の複合寛解率は、68.2%（15/22 例） [90%CI：51.8, 84.5、95%CI：48.5,87.6] であった。

24 週後及び 52 週後の複合寛解率（ITT 解析対象集団）



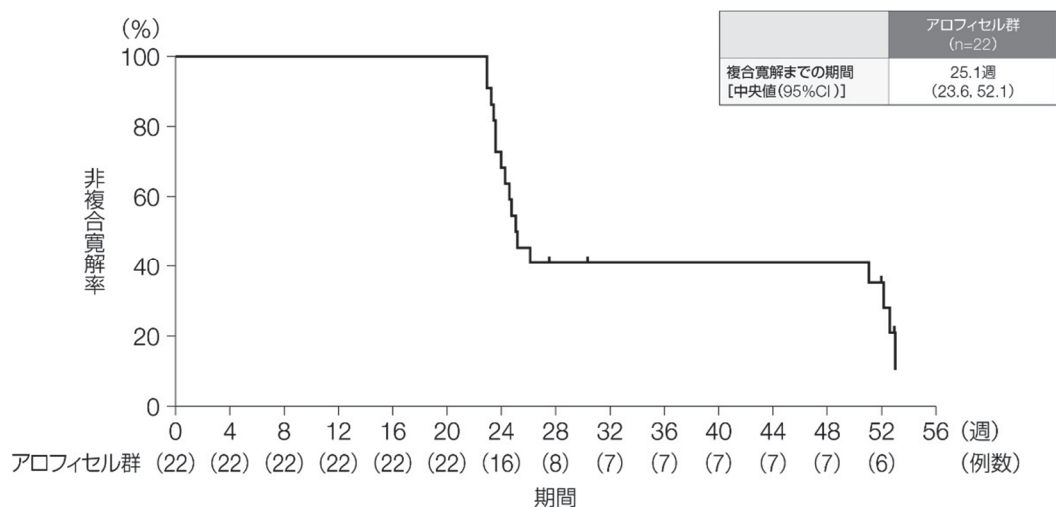
臨床評価又は MRI データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。

【複合寛解】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、本品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定で確認された場合。

■ 52 週後以前の複合寛解までの期間（副次評価項目）

52 週後以前の複合寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、25.1 週 [23.6, 52.1] であった。

52 週後以前の複合寛解までの期間（ITT 解析対象集団）

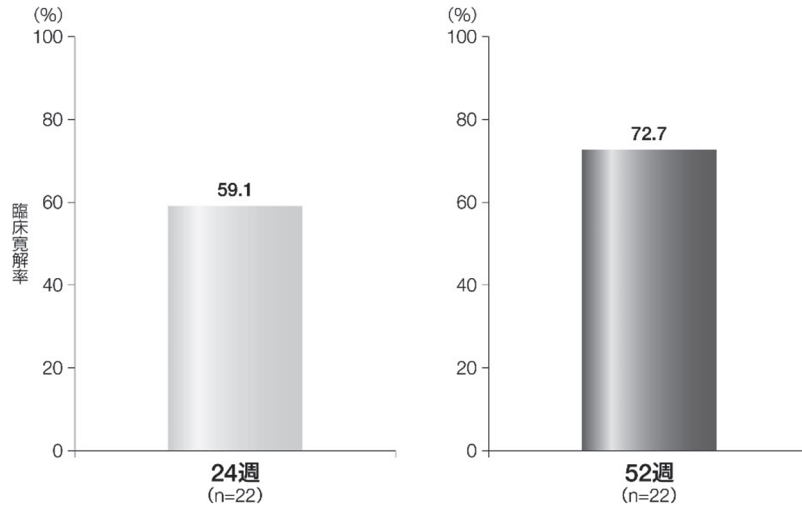


【複合寛解までの期間】 本品の投与から、複合寛解がみられた最初の来院日までの期間。

■ 24 週後及び 52 週後の臨床寛解率（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の臨床寛解率は、59.1% [90%CI : 41.8, 76.3, 95%CI : 38.5, 79.6] 及び 72.7% [90%CI : 57.1, 88.3, 95%CI : 54.1, 91.3] であった。

24 週後及び 52 週後の臨床寛解率（ITT 解析対象集団）



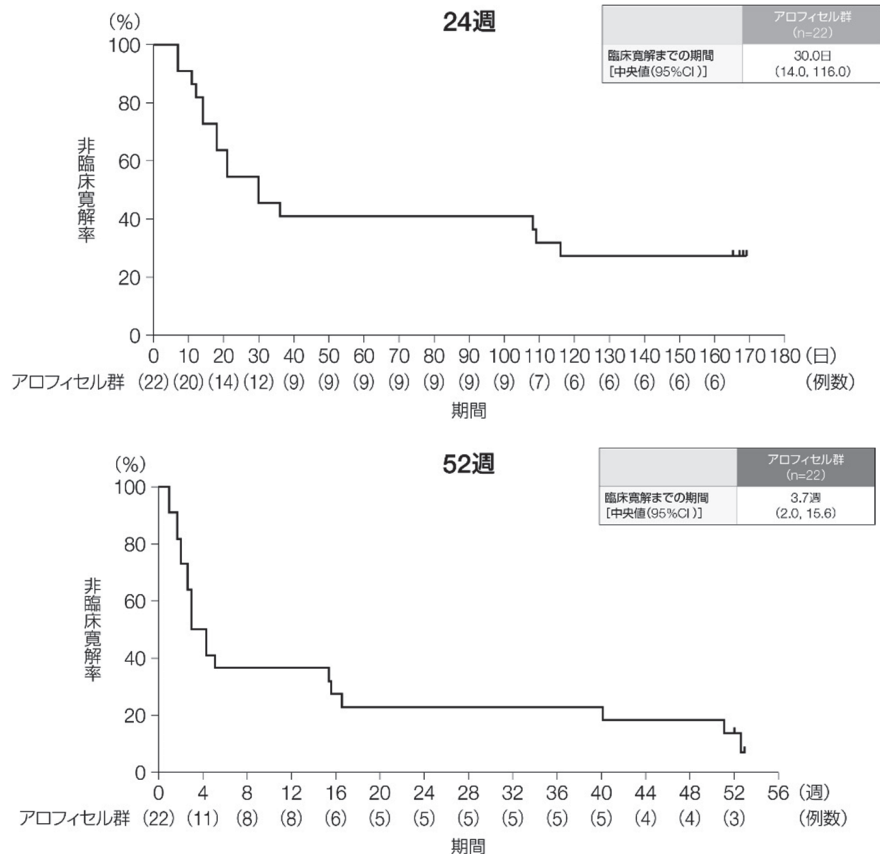
臨床評価データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。

【臨床寛解】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後以前の臨床寛解までの期間（副次評価項目）

24 週後以前の臨床寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、30.0 日 [14.0, 116.0] であった。
52 週後以前の臨床寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、3.7 週 [2.0, 15.6] であった。

24 週後及び 52 週後以前の臨床寛解までの期間（ITT 解析対象集団）

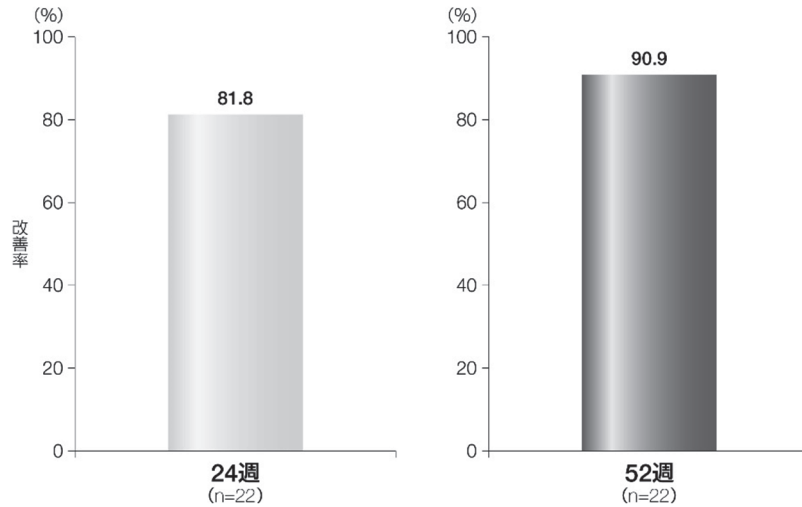


【臨床寛解までの期間】 本品の投与から、臨床寛解がみられた最初の来院日までの期間。

■ 24 週後及び 52 週後の改善率（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の改善率は、81.8% [90%CI : 68.3, 95.3、95%CI : 65.7, 97.9] 及び 90.9% [90% CI : 80.8, 100.0、95%CI : 78.9, 100.0] であった。

24 週後及び 52 週後の改善率（ITT 解析対象集団）



臨床評価データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。

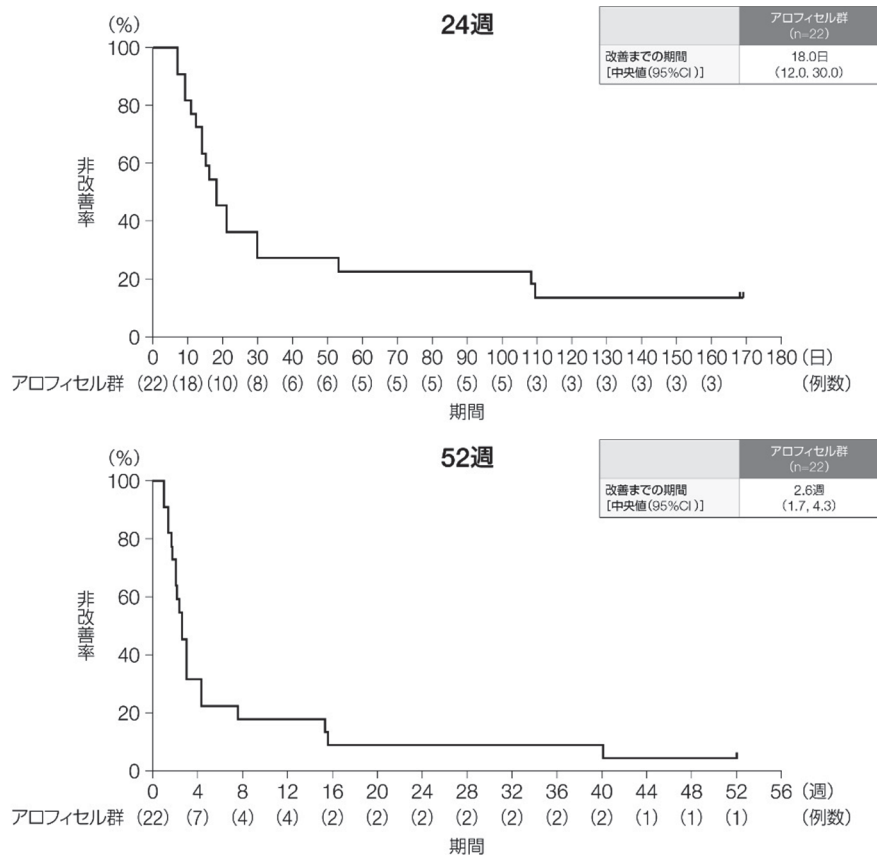
【改善】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与した二次口のうちの 50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後以前の改善までの期間（副次評価項目）

24 週後以前の改善までの期間の中央値 [95%CI] は、18.0 日 [12.0, 30.0] であった。

52 週後以前の改善までの期間の中央値 [95%CI] は、2.6 週 [1.7, 4.3] であった。

24 週後及び 52 週後以前の改善までの期間（ITT 解析対象集団）



【改善までの期間】 本品の投与から、改善がみられた最初の来院日までの期間。

■ 生物学的製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の複合寛解

(主要評価項目のサブグループ解析)

■ 生物学的製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の臨床寛解及び改善

(副次評価項目のサブグループ解析)

生物学的製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後に複合寛解、臨床寛解及び改善に至った被験者数は以下のとおりであった。

生物学的製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の複合寛解、臨床寛解及び改善

(ITT 解析対象集団、サブグループ解析)

併用薬	複合寛解 例数	臨床寛解 例数	改善 例数
生物学的製剤のみ (n=9)	4	4	6
免疫調節薬のみ (n=2)	1	1	2
生物学的製剤+免疫調節薬 (n=7)	6	6	7
いずれも併用なし (n=4)	2	2	3

臨床評価又は MRI データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。

【複合寛解】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、本品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定で確認された場合。

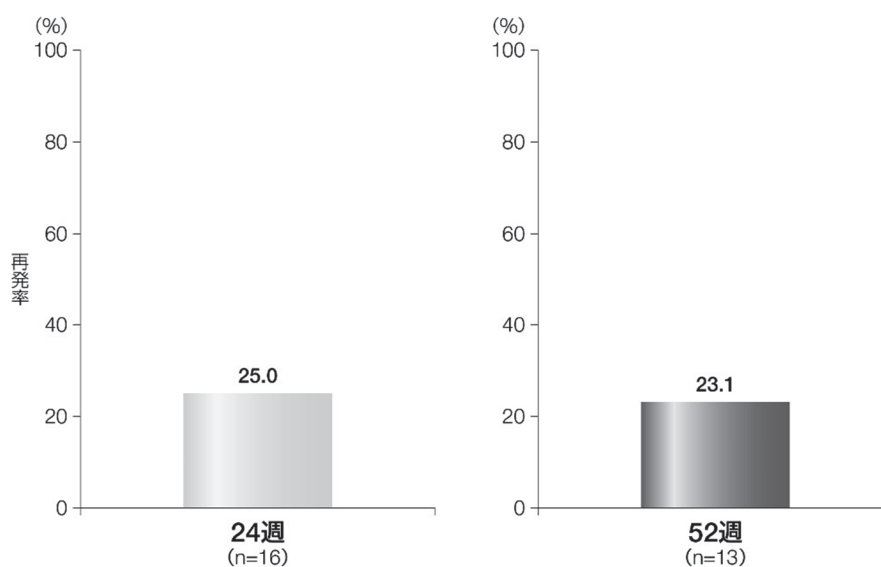
【臨床寛解】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

【改善】 ベースライン時に排膿があり、本品を投与した二次口のうちの 50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後の再発率 (副次評価項目)

24 週後及び 52 週後の再発率は、25.0% [90%CI : 7.2, 42.8、95%CI : 3.8, 46.2] 及び 23.1% [90%CI : 3.9, 42.3、95%CI : 0.2, 46.0] であった。

24 週後及び 52 週後の再発率 (ITT 解析対象集団)

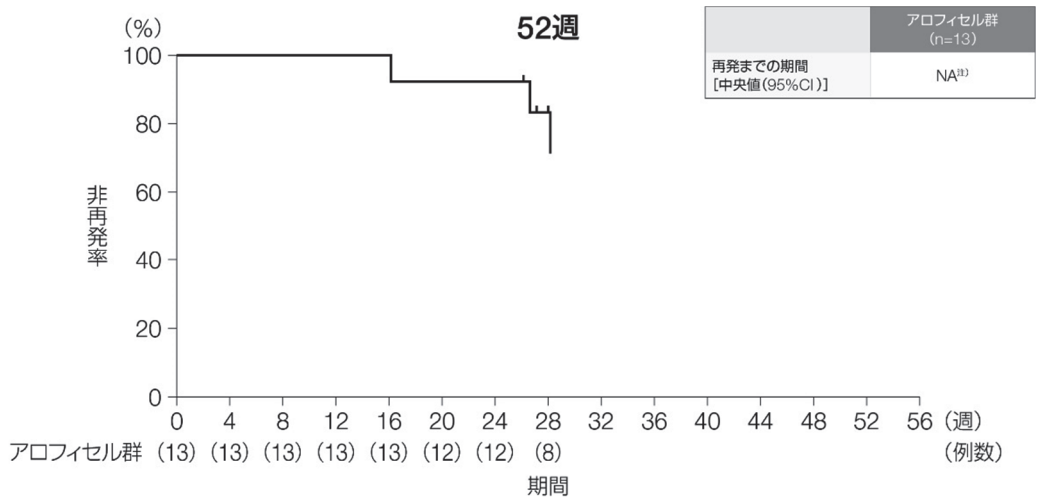
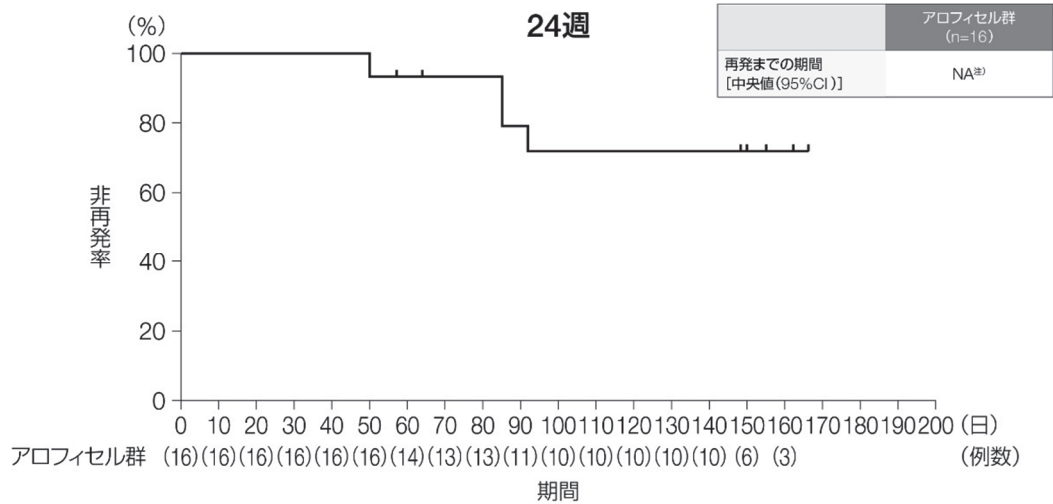


【再発】 24 週評価時は 24 週より前に臨床寛解を達成した被験者、52 週評価時は 24 週時点時点で複合寛解を達成した被験者において、本品を投与した二次口のいずれかで排膿を伴う再開通が臨床的に確認された場合、又は本品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍が MRI 画像の中央判定で確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後以前の再発までの期間（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後以前に再発に至った被験者が少なかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。

24 週後及び 52 週後以前の再発までの期間（ITT 解析対象集団）



注) 再発に至った被験者が少なかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。

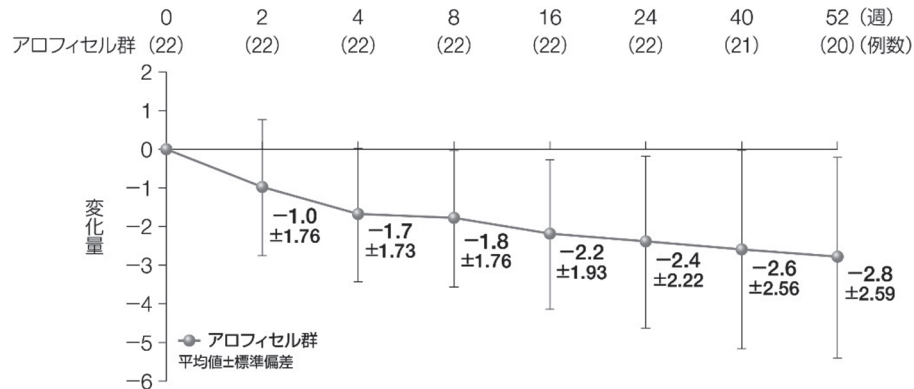
【再発までの期間】 24 週後より前に臨床寛解を達成した被験者において臨床寛解がみられた最初の来院日から、再発がみられた最初の来院日までの期間。

NA : Not available

■ 24 週後及び 52 週後までの PDAI スコア（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の PDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、 -2.4 ± 2.22 及び -2.8 ± 2.59 であった。

24 週後及び 52 週後までの PDAI スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

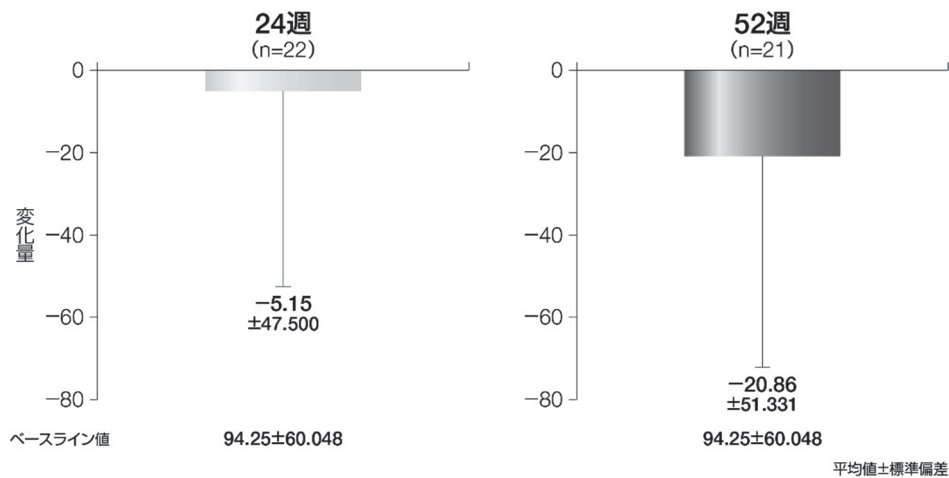


【PDAI】 肛門周囲病変活動性指数。5 項目（①排出、②痛み/活動制限、③性活動の制限、④肛門病変のタイプ、⑤硬化の程度）を、0~4 の 5 段階で評価する。点数が高いほど重症度が高い。²⁾

■ 24 週後及び 52 週後までの CDAI スコア（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の CDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、 -5.15 ± 47.500 及び -20.86 ± 51.331 であった。

24 週後及び 52 週後の CDAI スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

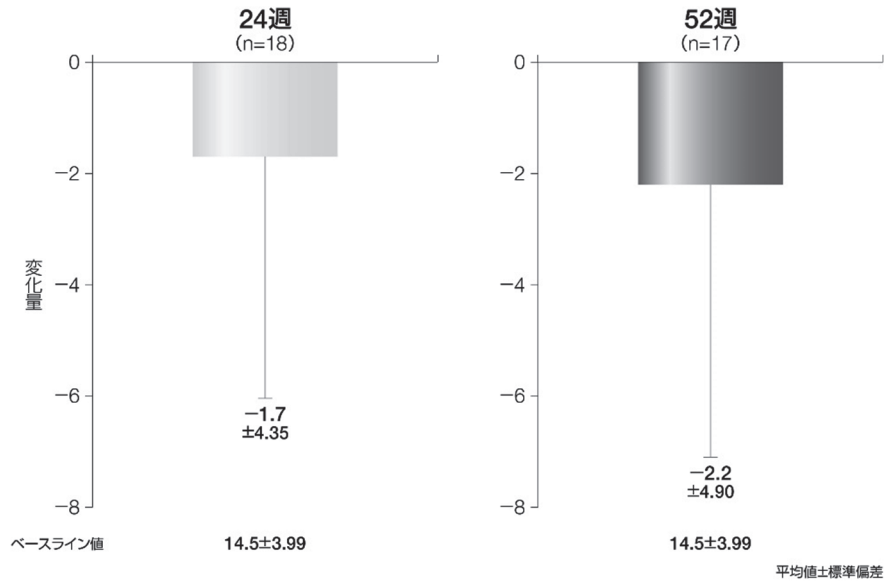


【CDAI】 クロウン病活動性指数。8 項目（軟便・下痢の回数、腹痛、一般状態、関節炎等の有無、下痢に対する服用薬の有無、腹部腫瘤、ヘマトクリット値、体重）について、点数化する。点数が高いほど重症度が高い。³⁾

■ 24 週後及び 52 週後までの Van Assche スコア（副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の Van Assche スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、 -1.7 ± 4.35 及び -2.2 ± 4.90 であった。

24 週後及び 52 週後の Van Assche スコア及びベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）



【Van Assche スコア】クローン病に伴う肛門周囲病変の重症度の指標。MRI 画像に基づき、6 項目（瘻管の本数、瘻管の位置、瘻管の伸長、T2 強調画像の高信号域、膿瘍の有無、直腸壁の病変）で評価する。点数が高いほど重症度が高い。⁴⁾

安全性

■ 24 週後

投与 24 週後までに認められた副作用の発現頻度は、4.5%（1/22 例）であった。その内訳は、クローン病（症状の悪化）及び下痢が各 1 例であった。

重篤な副作用の発現頻度は、4.5%（1/22 例）であった。その内訳は、クローン病（症状の悪化）が 1 例であった。

治験中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

■ 52 週後

投与 52 週後までに認められた副作用の発現頻度は、9.1%（2/22 例）であった。その内訳は、クローン病（症状の悪化）、下痢及び血中ビリルビン増加が各 1 例であった。

重篤な副作用の発現頻度は、4.5%（1/22 例）であった。その内訳は、クローン病（症状の悪化）が 1 例であった。

治験中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

24 週後及び 52 週後までの副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	24 週 (n=22)	52 週 (n=22)
副作用発現例数	1 (4.5)	2 (9.1)
胃腸障害	1 (4.5)	1 (4.5)
クローン病	1 (4.5)	1 (4.5)
下痢	1 (4.5)	1 (4.5)
臨床検査	0	1 (4.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.5)

MedDRA/J ver23.0

例数 (%)

■試験概要

目的	クローン病患者の複雑痔瘻治療におけるアロフィセルの有効性及び安全性を 24 週間及び最長 104 週間の延長追跡調査期間にわたりプラセボと比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験
対象	クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者で、以下を満たす 18 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・非活動期又は軽症の活動期クローン病患者（CDAI が 220 以下） ・臨床的評価及び MRI により原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下であることが確認された患者 ・抗菌薬、免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体製剤のうち 1 つ以上に抵抗性である患者 等
例数	212 例（アロフィセル群 107 例、プラセボ群 105 例）（ITT 解析対象集団） 205 例（アロフィセル群 103 例、プラセボ群 102 例）（安全性解析対象集団）
主な選択基準	(1) 複雑痔瘻を有しており、臨床的評価及び MRI により原発口が 2 つ以下、二次口が 3 つ以下であることが確認された者。瘻孔は組入れの 6 週間以上前から排膿がみられること。複雑痔瘻は、次の 1 つ以上の基準にあてはまる場合と定義する： <ul style="list-style-type: none"> ・高位の括約筋間（inter-sphincteric）若しくは括約筋貫通（trans-sphincteric）瘻孔、括約筋外（extra-sphincteric）の瘻孔、又は括約筋上（supra-sphincteric）の瘻孔 ・二次口が 2 つ以上存在する ・膿瘍を伴う (2) 非活動期又は軽症の活動期クローン病を有する者（CDAI が 220 以下と定義する） 等
主な除外基準	(1) 直ちに治療が必要な活動期のクローン病を有する者 (2) 直腸膿瘍を合併する者 (3) 痔瘻の治療（抗菌薬、免疫調節薬又は抗 TNF α 抗体製剤）を受けたことがない者 (4) 2cm を超える膿瘍又は液貯留がある者〔前処置によって消失した場合を除く〕 (5) 直腸若しくは肛門の狭窄、又は活動性直腸炎を有する者（外科的手術の妨げとなる場合） (6) 治療対象の瘻孔に対し、ドレナージ又はシートン留置以外の外科的手術を受けた者 (7) 人工肛門を有する者 (8) 悪性腫瘍を有する者 等
投与方法・投与量及び投与期間	<p>・ 治験製品投与前の約 5 週間をスクリーニング期とし、適格性を判定した。さらに、投与 2 週間前までに前処置（麻酔下での診察及び瘻孔搔爬、臨床的に必要とされた場合にはシートン留置）を行った。シートン留置を行った場合、投与直前に抜去した。</p> <p>・ 対象患者をアロフィセル群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為割付し、本品を投与する直前に瘻孔の搔爬及び原発口の縫合を行って、120×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液 24mL (5×10^6 個/mL) 又はプラセボ（生理食塩液）を病変内に単回投与した。なお、本試験では前治療（抗 TNFα 抗体製剤、免疫調節薬等）の継続を許容しており、投与群間で前治療の併用状況のバランスをとるため、抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬の併用の有無による層別割付を実施した。投与 24 週後に主要評価項目を評価し、その後、同意した被験者については、52 週、104 週までの延長追跡調査を実施し、有効性及び安全性の評価を行った。</p> <p>〈試験デザイン〉</p> <p>スクリーニング期 → 投与 → 観察期 → 延長追跡調査期</p> <p>スクリーニング：適格性判定、同意取得 前処置：瘻孔搔爬、シートン留置、無作為化割付 投与：アロフィセル投与 又は プラセボ投与 瘻孔の臨床的評価 MRI 評価：主要評価項目、副次評価項目、安全性評価項目 MRI 評価：副次評価項目、安全性評価項目</p> <p>投与 5 週間前 ~ 投与 2 週間前 投与日 6 週後 12 週後 18 週後 24 週後 36 週後 52 週後 104 週後</p>

主要評価項目	24 週後の複合寛解 ^{注1)} 率
副次評価項目	<p>〈重要な副次評価項目〉</p> <p>24 週後の臨床寛解^{注2)} 率、改善^{注3)} 率</p> <p>〈その他の副次評価項目〉</p> <p>52 週後の複合寛解^{注1)} 率、改善^{注3)} 率、52 週後及び 104 週後の臨床寛解^{注2)} 率、24 週後及び 52 週後以前の複合寛解までの期間^{注5)}、臨床寛解までの期間^{注5)}、改善までの期間^{注5)}、24 週後、52 週後及び 104 週後の再発^{注4)} 率、24 週後、52 週後及び 104 週後以前の再発までの期間^{注6)}、24 週後、52 週後及び 104 週後までの PDAI スコア、CDAI スコア、IBDQ スコアによる QoL 評価、24 週後及び 52 週後までの Van Assche スコア</p>
安全性評価項目	有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、診察所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）
解析計画	<p>主要評価項目については、投与群別に集計し、有意水準を両側 0.025 として、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。また、ベースラインにおける抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬の併用の有無別のサブグループ解析を行った。臨床評価又は MRI データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。</p> <p>有害事象については、MedDRA Ver.17.0（24 週後）又は Ver.18.0（52 週後、104 週後）を用いて投与群別及び解析対象集団全体で要約した。バイタルサインについては、観測値及びベースラインからの変化量を投与群別及び評価時点別に要約した。臨床検査値については、各パラメータの結果を投与群別及び評価時点別に要約した。</p>

注 1) 複合寛解：ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、治験製品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定^{*1}で確認された場合

注 2) 臨床寛解：ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合

注 3) 改善：ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与した二次口のうちの 50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合

注 4) 再発：24 週評価時は 24 週後より前に臨床寛解を達成した被験者、52 週評価時及び 104 週評価時は 24 週後及び 52 週後時点で複合寛解を達成した被験者において、治験製品を投与した二次口のいずれかで排膿を伴う再開通が臨床的に確認された場合、又は治験製品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍が MRI 画像の中央判定^{*1}で確認された場合

注 5) 複合寛解/臨床寛解/改善までの期間：治験製品の投与から、複合寛解/臨床寛解/改善がみられた最初の来院日までの期間

注 6) 再発までの期間：24 週評価時は 24 週後より前に臨床寛解を達成した被験者において臨床寛解がみられた最初の来院日、52 週評価時及び 104 週評価時はそれぞれ 24 週後及び 52 週後時点で複合寛解を達成した被験者において複合寛解がみられた来院日から、再発^{*2}がみられた最初の来院日までの期間

*1 本試験では、盲検化のため投与群及び撮影時点を示さない状態で判定した。

*2 各評価時点の再発の定義に基づく。

CDAI：クローン病活動性指数、CI：信頼区間、eASC：ヒト（同種）脂肪組織由来幹細胞、IBDQ：炎症性腸疾患質問票、LOCF：last observation carried forward、PDAI：肛門周囲病変活動性指数、TNF：腫瘍壊死因子

■患者背景

項目	カテゴリ	アロフィセル群 (n=107)	プラセボ群 (n=105)	合計 (n=212)
性別 [例数 (%)]	男性	60 (56.1)	56 (53.3)	116 (54.7)
	女性	47 (43.9)	49 (46.7)	96 (45.3)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	39.0±13.11	37.6±13.12	38.3±13.10
	最小値、最大値	18.0、74.0	19.0、73.0	18.0、74.0
年齢 (歳) [例数 (%)]	≤65	104 (97.2)	101 (96.2)	205 (96.7)
	66-75	3 (2.8)	4 (3.8)	7 (3.3)
	76-85	0	0	0
	≥85	0	0	0
人種 [例数 (%)]	白人	100 (93.5)	96 (91.4)	196 (92.5)
	黒人	4 (3.7)	1 (1.0)	5 (2.4)
	アジア人	0	0	0
	その他	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	報告なし	3 (2.8)	7 (6.7)	10 (4.7)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	73.93±15.006	71.33±14.922	72.64±14.985
ベースラインにおける 抗 TNFα 抗体製剤及び 免疫調節薬併用 [例数 (%)]	抗 TNFα 抗体製剤のみ併用	37 (34.6)	33 (31.4)	70 (33.0)
	免疫調節薬のみ併用	16 (15.0)	22 (21.0)	38 (17.9)
	抗 TNFα 抗体製剤+免疫調節薬併用	28 (26.2)	31 (29.5)	59 (27.8)
	いずれも併用なし	26 (24.3)	19 (18.1)	45 (21.2)
クローン病の 罹病期間 (年) 注1)	例数	106	105	211
	平均値±標準偏差	12.1±10.0	11.3±8.9	11.7±9.5
	最小値、最大値	0.5、48.8	0.5、36.4	0.5、48.8
クローン病の前治療歴 (過去6ヵ月以内) [例数 (%)]	あり	98 (91.6)	99 (94.3)	197 (92.9)
	抗菌薬治療歴あり注2)	82 (76.6)	74 (70.5)	156 (73.6)
	免疫調節薬治療歴あり注3)	89 (83.2)	77 (73.3)	166 (78.3)
	抗 TNFα 抗体製剤治療歴あり注4)	83 (77.6)	84 (80.0)	167 (78.8)
ベースラインにおける PDAI スコア注5)	平均値±標準偏差	6.77±2.475	6.55±2.919	-
	最小値、最大値	0、16.0	2.0、14.0	-
ベースラインにおける CDAI スコア注5)	平均値±標準偏差	88.74±48.835	94.21±58.695	-
	最小値、最大値	17.0、219.0	11.0、304.0	-
ベースラインにおける Van Assche スコア注5)	平均値±標準偏差	9.02±3.558	9.20±3.657	-
	最小値、最大値	3.0、20.0	3.0、18.0	-
ベースラインにおける IBDQ スコア注5)	平均値±標準偏差	174.06±31.151	169.05±36.688	-
	最小値、最大値	99.0、219.0	52.0、219.0	-
原発口の数 [例数 (%)]	なし	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	1つ	82 (76.6)	90 (85.7)	172 (81.1)
	2つ	21 (19.6)	11 (10.5)	32 (15.1)
二次口の数 [例数 (%)]	1つ	58 (54.2)	73 (69.5)	131 (61.8)
	2つ	37 (34.6)	25 (23.8)	62 (29.2)
	3つ以上	8 (7.5)	4 (3.8)	12 (5.7)
原発口及び二次口の数 [例数 (%)]	原発口なし、二次口が1つ	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	原発口が1つ、二次口が1つ	55 (51.4)	70 (66.7)	125 (59.0)
	原発口が1つ、二次口が2つ	23 (21.5)	17 (16.2)	40 (18.9)
	原発口が1つ、二次口が3つ	4 (3.7)	3 (2.9)	7 (3.3)
	原発口が2つ、二次口が1つ	3 (2.8)	2 (1.9)	5 (2.4)
	原発口が2つ、二次口が2つ	14 (13.1)	8 (7.6)	22 (10.4)
	原発口が2つ、二次口が3つ	4 (3.7)	1 (1.0)	5 (2.4)

注1) (同意取得日一診断日)/365.25 により算出した。

注2) 抗菌薬の全身性投与 (経口投与、静脈内注射又は筋肉内注射)。

注3) アザチオプリンは2~2.5mg/kg、6-メルカプトプリンは1~1.5mg/kg の用量での投与。

注4) 一定用量での抗 TNFα 抗体製剤の投与。

注5) ベースラインは治験製品投与前の最終時点の値と定義した。

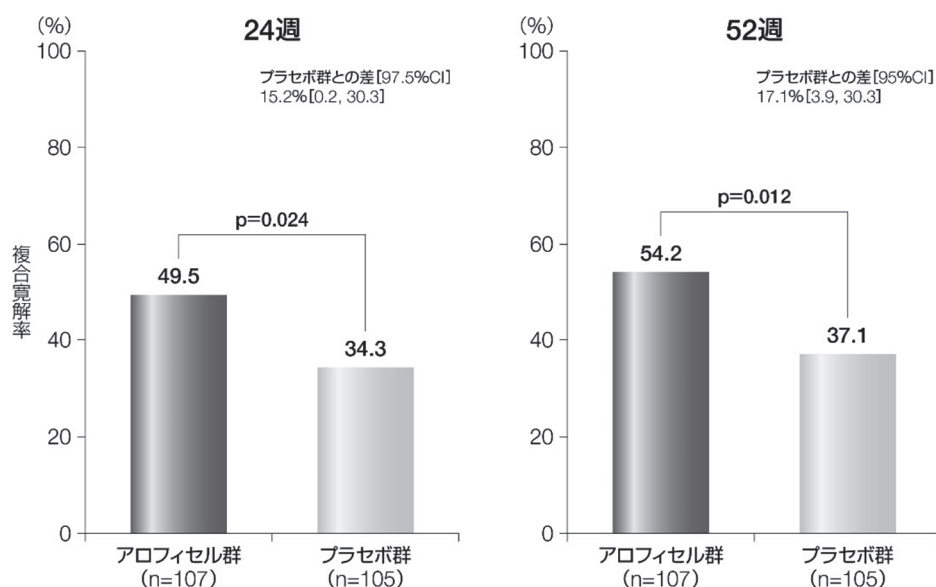
有効性

■ 24 週後の複合寛解率（主要評価項目）及び 52 週後の複合寛解率（その他の副次評価項目）

24 週後の複合寛解率は、アロフィセル群で 49.5% (53/107 例)、プラセボ群で 34.3% (36/105 例) であった。投与群間差 [97.5%CI] は 15.2% [0.2, 30.3]、投与群間差の p 値は 0.024 であり、アロフィセル群のプラセボ群に対する優越性が検証された（無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

また、52 週後の複合寛解率は、アロフィセル群で 54.2% (58/107 例)、プラセボ群で 37.1% (39/105 例) であった。投与群間差 [95%CI] は 17.1% [3.9, 30.3] であり、統計学的に有意な差がみられた (p=0.012、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

24 週後及び 52 週後の複合寛解率（ITT 解析対象集団）



無作為化時の層別因子（抗 TNF α 抗体製剤又は免疫調節薬の併用の有無）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

【複合寛解】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、治験製品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定で確認された場合。

■ 24 週後以前の複合寛解までの期間（その他の副次評価項目）

24 週後以前の複合寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 25.0 週 [24.7, 26.1]、プラセボ群で 28.1 週 [24.7, 36.0] であった。

24 週後以前の複合寛解までの期間（ITT 解析対象集団）

	アロフィセル群 (n=107)	プラセボ群 (n=105)
24 週後で複合寛解 [例数 (%)]	53 (49.5)	36 (34.3)
24 週後までに臨床寛解が得られず打ち切り [例数 (%)]	54 (50.5)	69 (65.7)
Kaplan-Meier 法による臨床寛解までの期間 ^{注)}		
中央値 [95%CI] (週)	25.0 [24.7, 26.1]	28.1 [24.7, 36.0]

注) 投与されなかった被験者は時間 0 での打ち切りとした。

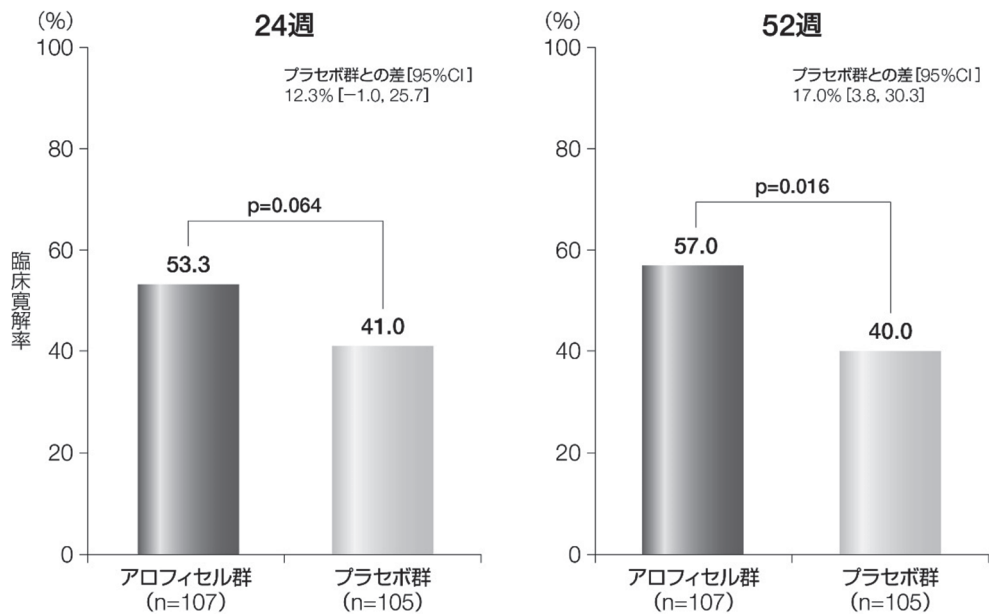
【複合寛解までの期間】 治験製品の投与から、複合寛解がみられた最初の来院日までの期間。

■ 24 週後の臨床寛解率（重要な副次評価項目）及び 52 週後の臨床寛解率（その他の副次評価項目）

24 週後の臨床寛解率は、アロフィセル群で 53.3%、プラセボ群で 41.0%であった。投与群間差 [95%CI] は 12.3% [-1.0, 25.7] であり、統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.064、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

また、52 週後の臨床寛解率は、アロフィセル群で 57.0%、プラセボ群で 40.0%であった。投与群間差 [95%CI] は 17.0% [3.8, 30.3] であり、統計学的に有意な差がみられた (p=0.016、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

24 週後及び 52 週後の臨床寛解率（ITT 解析対象集団）



無作為化時の層別因子（抗 TNF α 抗体製剤又は免疫調節薬の併用の有無）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

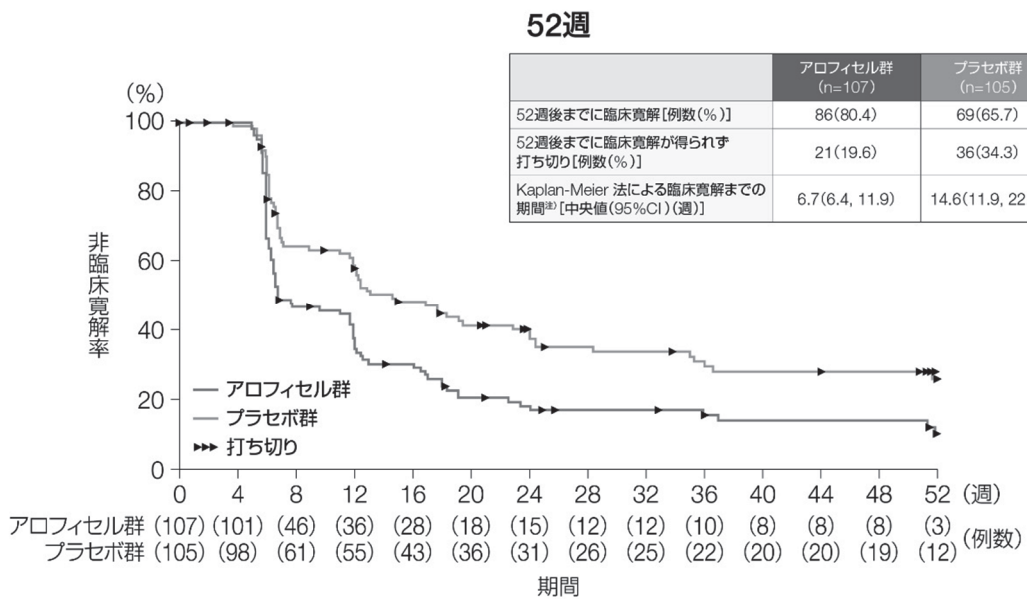
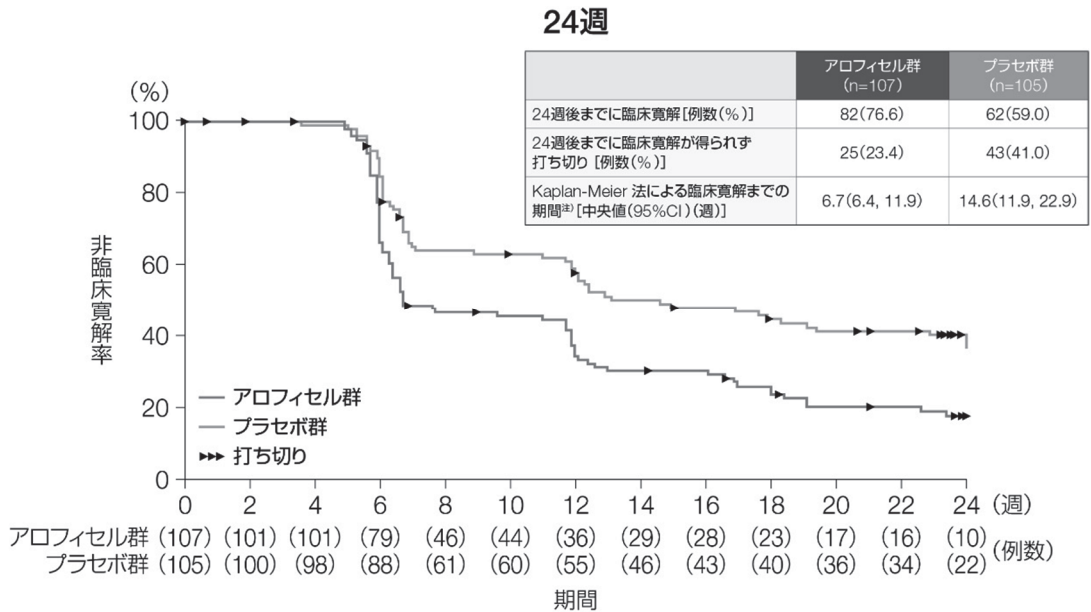
【臨床寛解】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後以前の臨床寛解までの期間（その他の副次評価項目）

24 週後以前の臨床寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 6.7 週 [6.4, 11.9]、プラセボ群で 14.6 週間 [11.9, 22.9] であった。

また、52 週後以前の臨床寛解までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 6.7 週 [6.4, 11.9]、プラセボ群で 14.6 週 [11.9, 22.9] であった。

24 週後及び 52 週後以前の臨床寛解までの期間（ITT 解析対象集団）



注) 投与されなかった被験者は時間 0 での打ち切りとした。

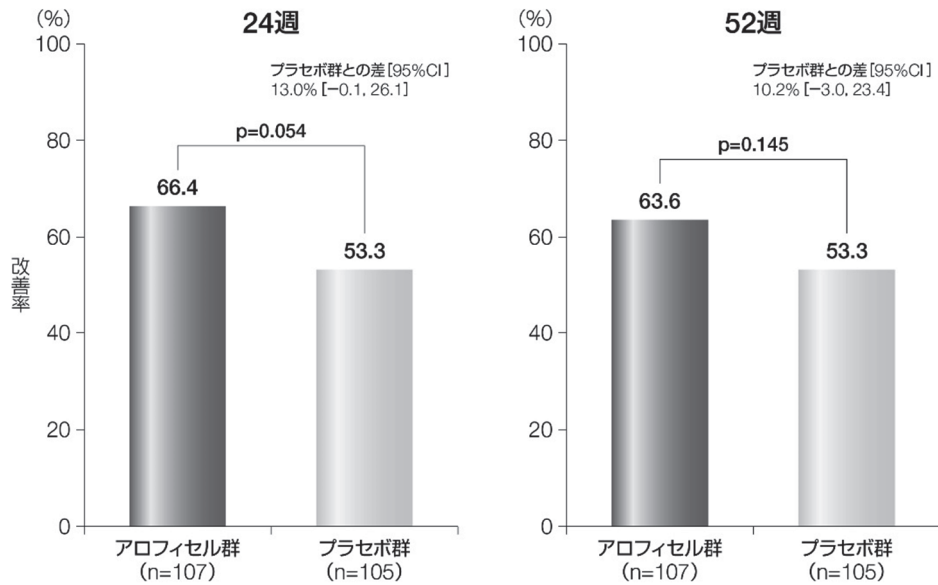
【臨床寛解までの期間】 治験製品の投与から、臨床寛解がみられた最初の来院日までの期間。

■ 24 週後の改善率（重要な副次評価項目）及び 52 週後の改善率（その他の副次評価項目）

24 週後の改善率は、アロフィセル群で 66.4%、プラセボ群で 53.3%であった。投与群間差 [95% CI] は 13.0% [-0.1, 26.1] であり、統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.054、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

また、52 週後の改善率は、アロフィセル群で 63.6%、プラセボ群で 53.3%であった。投与群間差 [95%CI] は 10.2% [-3.0, 23.4] であり、統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.145、無作為化時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

24 週後及び 52 週後の改善率 (ITT 解析対象集団)



無作為化時の層別因子（抗 TNF α 抗体製剤又は免疫調節薬の併用の有無）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

【改善】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与した二次口のうちの 50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

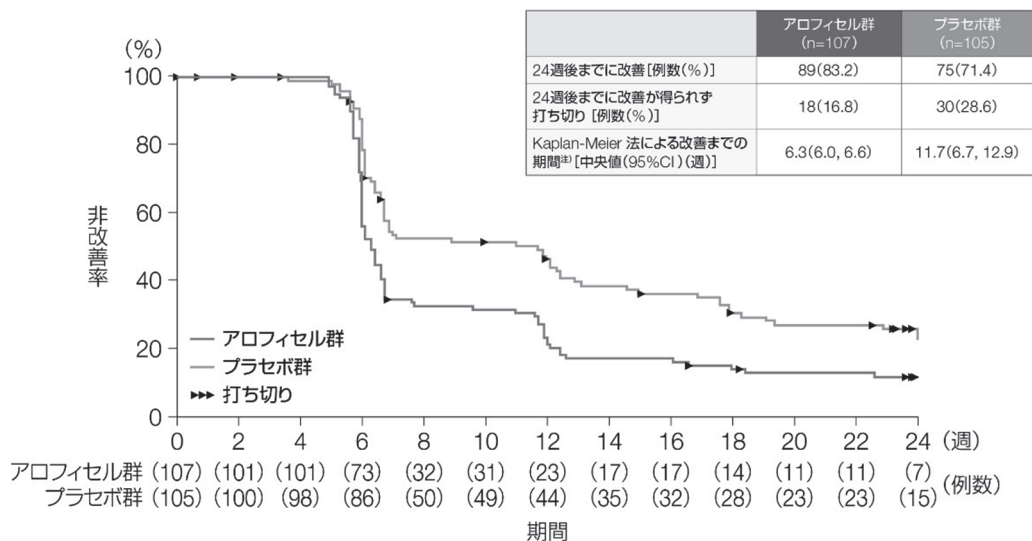
■ 24 週後及び 52 週後以前の改善までの期間（その他の副次評価項目）

24 週後以前の改善までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 6.3 週 [6.0, 6.6]、プラセボ群で 11.7 週 [6.7, 12.9] であった。

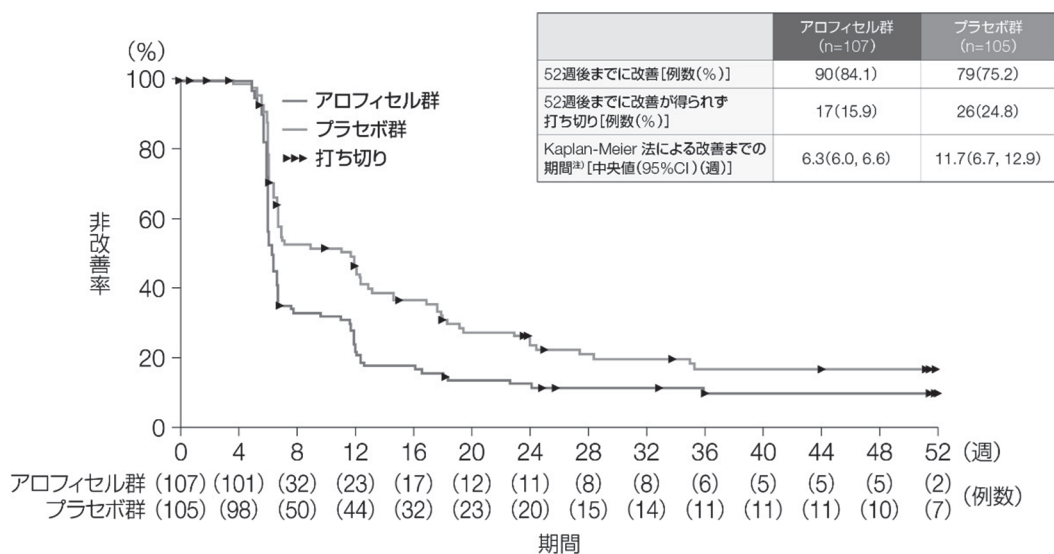
また、52 週後以前の改善までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 6.3 週 [6.0, 6.6]、プラセボ群で 11.7 週 [6.7, 12.9] であった。

24 週後及び 52 週後以前の改善までの期間（ITT 解析対象集団）

24 週



52 週



注) 投与されなかった被験者は時間 0 での打ち切りとした。

【改善までの期間】 治験製品の投与から、改善がみられた最初の来院日までの期間。

■ 抗 TNF α 抗体製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の複合寛解率

(主要評価項目のサブグループ解析)

■ 抗 TNF α 抗体製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の臨床寛解率及び改善率

(重要な副次評価項目のサブグループ解析)

抗 TNF α 抗体製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の複合寛解率、臨床寛解率及び改善率は以下のとおりであった。

抗 TNF α 抗体製剤及び免疫調節薬併用状況別の 24 週後の複合寛解率、臨床寛解率及び改善率
(ITT 解析対象集団、サブグループ解析)

アロフィセル群

無作為化来院時の併用薬	複合寛解 例数 (%)	臨床寛解 例数 (%)	改善 例数 (%)
抗 TNF α 抗体製剤のみ (n=37)	17 (45.9)	18 (48.6)	24 (64.9)
免疫調節薬のみ (n=16)	5 (31.3)	6 (37.5)	8 (50.0)
抗 TNF α 抗体製剤+免疫調節薬 (n=28)	18 (64.3)	19 (67.9)	21 (75.0)
いずれも併用なし (n=26)	13 (50.0)	14 (53.8)	18 (69.2)

プラセボ群

無作為化来院時の併用薬	複合寛解 例数 (%)	臨床寛解 例数 (%)	改善 例数 (%)
抗 TNF α 抗体製剤のみ (n=33)	12 (36.4)	13 (39.4)	17 (51.5)
免疫調節薬のみ (n=22)	6 (27.3)	7 (31.8)	11 (50.0)
抗 TNF α 抗体製剤+免疫調節薬 (n=31)	14 (45.2)	18 (58.1)	20 (64.5)
いずれも併用なし (n=19)	4 (21.1)	5 (26.3)	8 (42.1)

臨床評価又は MRI データの欠測がある場合は、LOCF を適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した。

【複合寛解】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、治験製品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定で確認された場合。

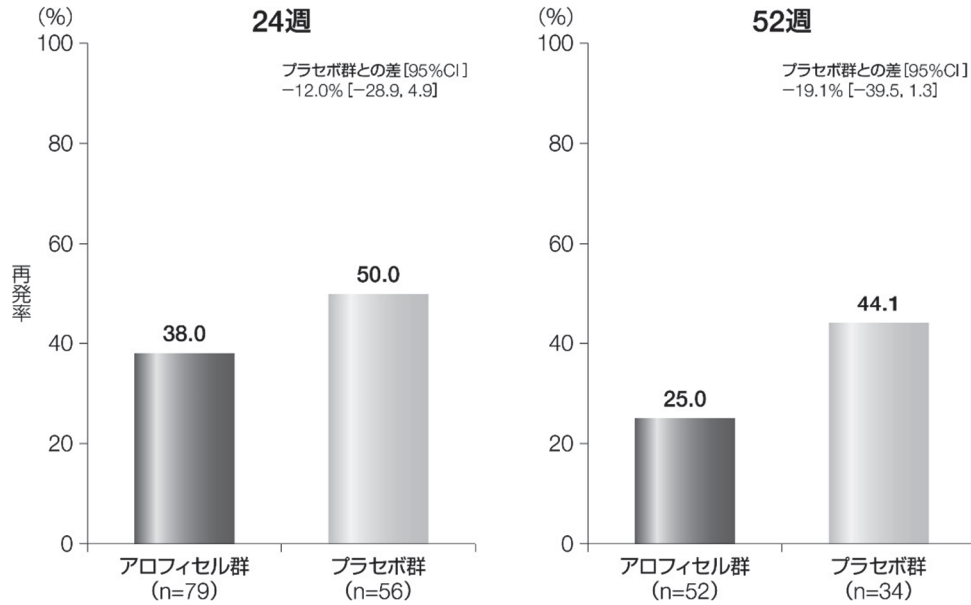
【臨床寛解】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

【改善】 ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与した二次口のうちの 50%以上が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後の再発率（その他の副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の再発率は、アロフィセル群でそれぞれ 38.0%及び 25.0%、プラセボ群でそれぞれ 50.0%及び 44.1%であり、投与群間差 [95%CI] はそれぞれ-12.0% [-28.9, 4.9] 及び-19.1% [-39.5, 1.3] であった。

24 週後及び 52 週後の再発率（ITT 解析対象集団）



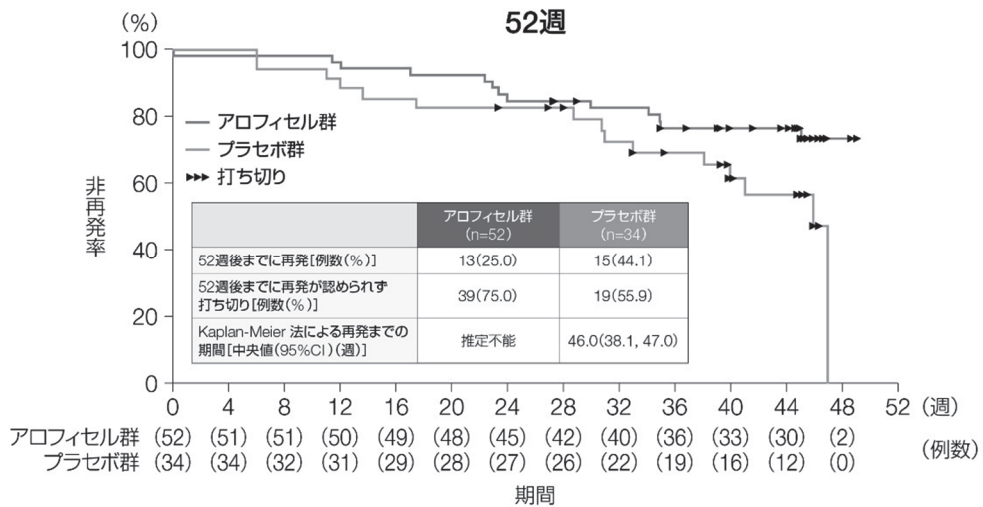
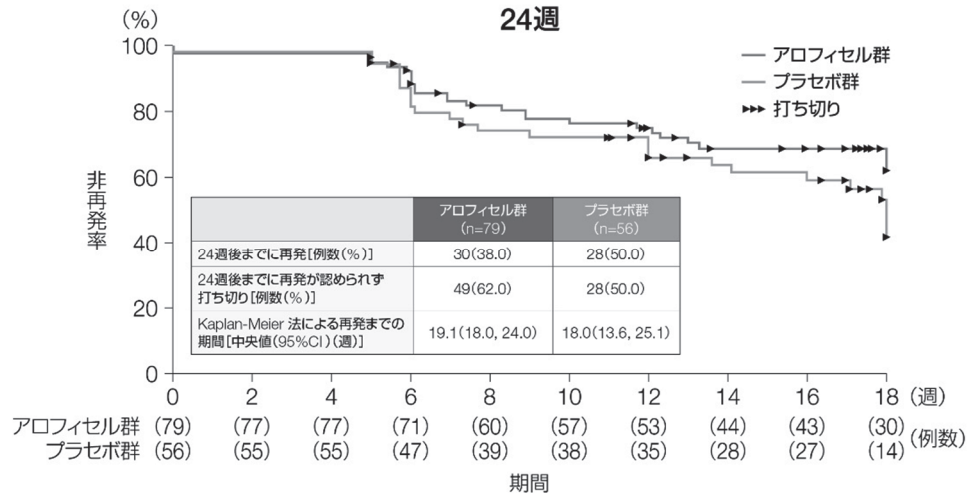
【再発】 24 週評価時は 24 週より前に臨床寛解を達成した被験者、52 週評価時は 24 週時点で複合寛解を達成した被験者において、治験製品を投与した二次口のいずれかで排膿を伴う再開通が臨床的に確認された場合、又は治験製品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍が MRI 画像の中央判定で確認された場合。

■ 24 週後及び 52 週後以前の再発までの期間（その他の副次評価項目）

24 週後以前の再発までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で 19.1 週 [18.0, 24.0]、プラセボ群で 18.0 週 [13.6, 25.1] であった。

また、52 週後以前の再発までの期間の中央値 [95%CI] は、アロフィセル群で推定不能、プラセボ群で 46.0 週 [38.1, 47.0] であった。

24 週後及び 52 週後以前の再発までの期間（ITT 解析対象集団）

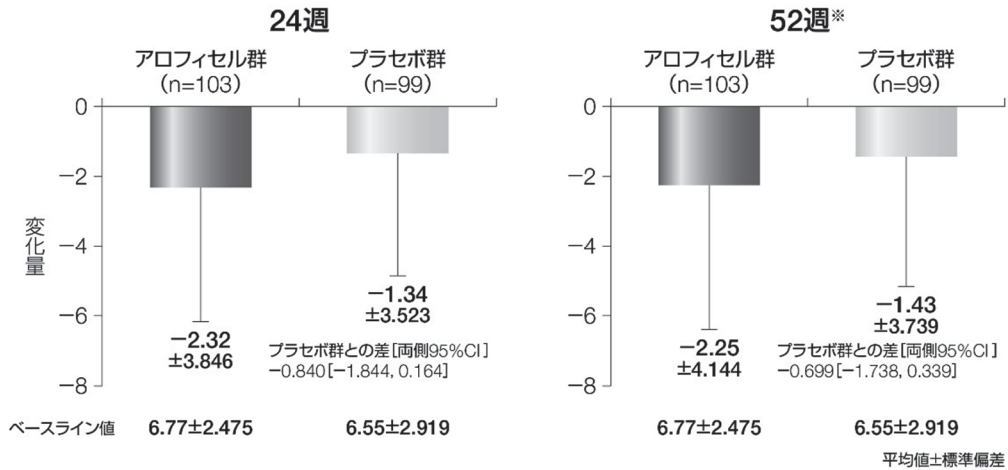


【再発までの期間】 24 週評価時は 24 週後より前に臨床寛解を達成した被験者において臨床寛解がみられた最初の来院日、52 週評価時は 24 週後時点で複合寛解を達成した被験者において複合寛解がみられた来院日から、再発がみられた最初の来院日までの期間。

■ 24 週後及び 52 週後の PDAI スコア（その他の副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の PDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、アロフィセル群でそれぞれ-2.32±3.846 及び-2.25±4.144、プラセボ群でそれぞれ-1.34±3.523 及び-1.43±3.739 であった。

24 週後及び 52 週後の PDAI スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）



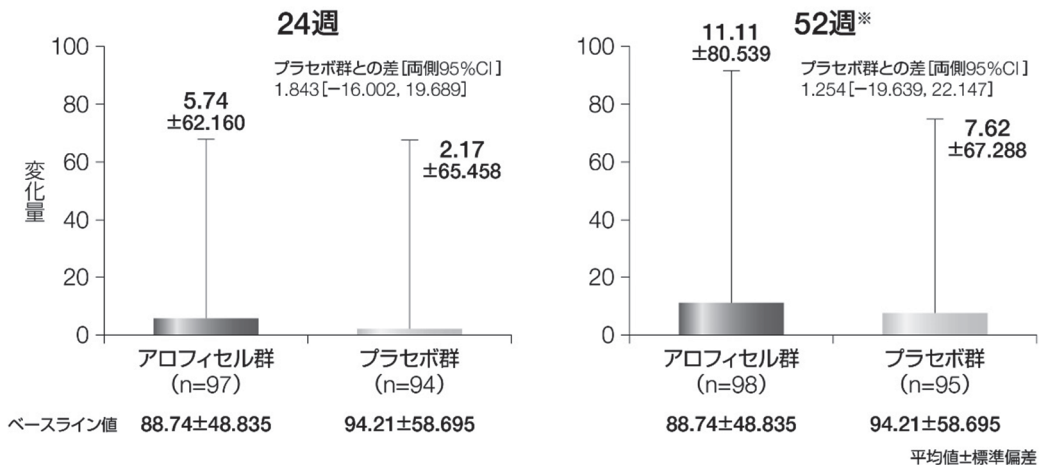
*臨床評価又はMRIデータの欠測がある場合は、LOCFを適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した

【PDAI】 肛門周囲病変活動性指数。5 項目（①排出、②痛み/活動制限、③性活動の制限、④肛門病変のタイプ、⑤硬化の程度）を、0～4 の 5 段階で評価する。点数が高いほど重症度が高い。²⁾

■ 24 週後及び 52 週後の CDAI スコア（その他の副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の CDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、アロフィセル群でそれぞれ 5.74±62.160 及び 11.11±80.539、プラセボ群でそれぞれ 2.17±65.458 及び 7.62±67.288 であった。

24 週後及び 52 週後の CDAI スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）



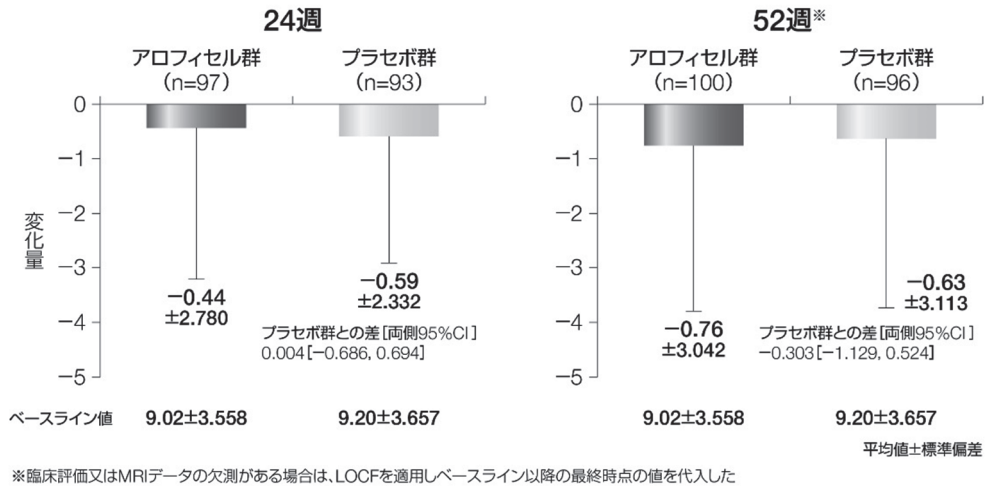
*臨床評価又はMRIデータの欠測がある場合は、LOCFを適用しベースライン以降の最終時点の値を代入した

【CDAI】 クロウン病活動性指数。8 項目（軟便・下痢の回数、腹痛、一般状態、関節炎等の有無、下痢に対する服用薬の有無、腹部腫瘍、ヘマトクリット値、体重）について、点数化する。点数が高いほど重症度が高い。³⁾

■ 24 週後及び 52 週後の Van Assche スコア（その他の副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の Van Assche スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、アロフィセル群でそれぞれ-0.44±2.780 及び-0.76±3.042、プラセボ群でそれぞれ-0.59±2.332 及び-0.63±3.113 であった。

24 週後及び 52 週後の Van Assche スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

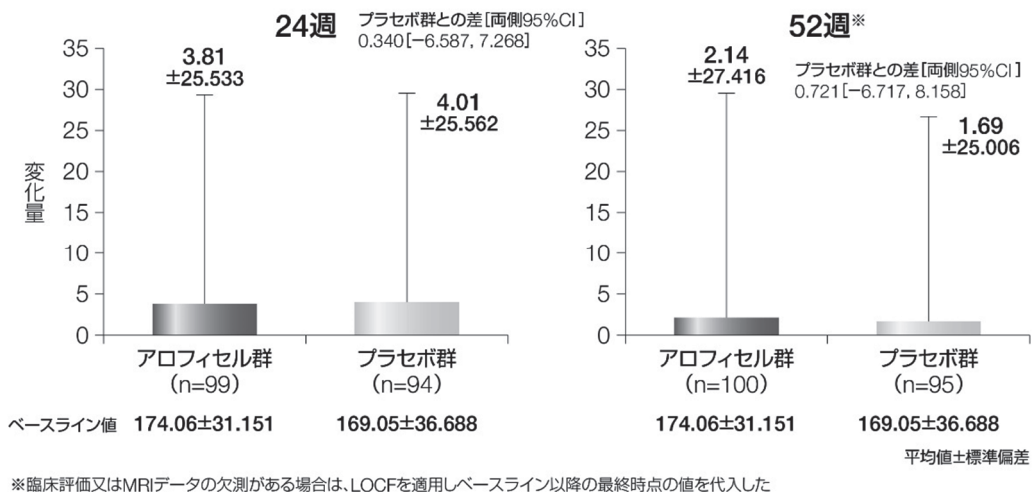


【Van Assche スコア】クローン病に伴う肛門周囲病変の重症度の指標。MRI 画像に基づき、6 項目（瘻管の本数、瘻管の位置、瘻管の伸長、T2 強調画像の高信号域、膿瘍の有無、直腸壁の病変）で評価する。点数が高いほど重症度が高い。⁴⁾

■ [参考情報] 24 週後及び 52 週後の IBDQ スコア（その他の副次評価項目）

24 週後及び 52 週後の IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、アロフィセル群でそれぞれ 3.81±25.533 及び 2.14±27.416、プラセボ群でそれぞれ 4.01±25.562 及び 1.69±25.006 であった。

24 週後及び 52 週後の IBDQ スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）



【IBDQ】炎症性腸疾患質問票。クローン病の QOL 評価。4 つの下位尺度（腹部症状、全身症状、情緒、社会活動 計 32 項目）について、過去 2 週間の状態を「何もない」から「いつも」までの 7 段階のリッカート尺度を用いて患者が回答する。点数が高いほど QOL がよいとされる。⁸⁾

安全性

■ 24 週後

投与 24 週後までに認められた副作用の発現頻度は、アロフィセル群 17.5% (18/103 例) 及びプラセボ群 29.4% (30/102 例) であった。主な副作用^{*}は、肛門膿瘍 [アロフィセル群 5.8% (6 例)、プラセボ群 8.8% (9 例)]、肛門周囲痛 [アロフィセル群 4.9% (5 例)、プラセボ群 8.8% (9 例)] であった。

重篤な副作用の発現頻度は、アロフィセル群 4.9% (5/103 例) 及びプラセボ群 6.9% (7/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 5 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 5 例、肛門周囲痛、肛門の炎症、肝膿瘍が各 1 例であった。

治験中止に至った副作用の発現頻度は、アロフィセル群 2.9% (3/103 例) 及びプラセボ群 4.9% (5/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 3 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 4 例、肛門周囲痛が 1 例であった。

死亡例は認められなかった。

■ 52 週後

投与 52 週後までに認められた副作用の発現頻度は、アロフィセル群 20.4% (21/103 例) 及びプラセボ群 26.5% (27/102 例) であった。主な副作用^{*}は、肛門膿瘍 [アロフィセル群 7.8% (8 例)、プラセボ群 8.8% (9 例)]、肛門周囲痛 [アロフィセル群 4.9% (5 例)、プラセボ群 7.8% (8 例)] であった。

重篤な副作用の発現頻度は、アロフィセル群 6.8% (7/103 例) 及びプラセボ群 6.9% (7/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 7 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 5 例、肛門周囲痛、肛門の炎症、肝膿瘍が各 1 例であった。

治験中止に至った副作用の発現頻度は、アロフィセル群 3.9% (4/103 例) 及びプラセボ群 4.9% (5/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 3 例、肛門周囲痛が 1 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 4 例、肛門周囲痛が 1 例であった。

死亡例は認められなかった。

■ 104 週後

投与 104 週後までに認められた副作用の発現頻度は、アロフィセル群 19.4% (20/103 例) 及びプラセボ群 26.5% (27/102 例) であった。主な副作用^{*}は、肛門膿瘍 [アロフィセル群 7.8% (8 例)、プラセボ群 8.8% (9 例)]、肛門周囲痛 [アロフィセル群 4.9% (5 例)、プラセボ群 7.8% (8 例)]、痔瘻 [アロフィセル群 2.9% (3 例)、プラセボ群 3.9% (4 例)] であった。

重篤な副作用の発現頻度は、アロフィセル群 6.8% (7/103 例) 及びプラセボ群 6.9% (7/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 7 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 5 例、肛門周囲痛、肛門の炎症、肝膿瘍が各 1 例であった。

治験中止に至った副作用の発現頻度は、アロフィセル群 3.9% (4/103 例) 及びプラセボ群 4.9% (5/102 例) であった。その内訳は、アロフィセル群で肛門膿瘍が 3 例、肛門周囲痛が 1 例、プラセボ群で肛門膿瘍が 4 例、肛門周囲痛が 1 例であった。

死亡例は認められなかった。

^{*}主な副作用は、アロフィセル群又はプラセボ群のいずれかの群で発現頻度が 3%以上であった副作用とした。

24 週後、52 週後及び 104 週後までの副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	24 週後		52 週後		104 週後	
	アロフィ セル群 (n=103)	プラセボ 群 (n=102)	アロフィ セル群 (n=103)	プラセボ 群 (n=102)	アロフィ セル群 (n=103)	プラセボ 群 (n=102)
副作用発現例数	18 (17.5)	30 (29.4)	21 (20.4)	27 (26.5)	20 (19.4)	27 (26.5)
胃腸障害	8 (7.8)	14 (13.7)	9 (8.7)	13 (12.7)	9 (8.7)	14 (13.7)
肛門周囲痛	5 (4.9)	9 (8.8)	5 (4.9)	8 (7.8)	5 (4.9)	8 (7.8)
肛門の炎症	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
クローン病	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
痔瘻	2 (1.9)	1 (<1.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	4 (3.9)
痔核	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0
血便排泄	0	1 (<1.0)	0	0	0	0
直腸炎	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	0	5 (2.9)	0	4 (3.9)	0	4 (3.9)
倦怠感	0	1 (<1.0)	0	0	0	0
高熱	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
発熱	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
硬結	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)
感染症および寄生虫症	8 (7.8)	13 (12.7)	11 (10.7)	14 (13.7)	11 (10.7)	14 (13.7)
肛門膿瘍	6 (5.8)	9 (8.8)	8 (7.8)	9 (8.8)	8 (7.8)	9 (8.8)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
腔膿瘍	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
肝膿瘍	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
膿瘍	0	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0
感染性瘻孔	2 (1.9)	1 (<1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.0)
鼻咽頭炎	1 (<1.0)	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
尿路感染	0	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0
傷害、中毒および 処置合併症	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)
処置による疼痛	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)
臨床検査	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0
筋骨格系および結合組 織障害	1 (<1.0)	3 (2.9)	1 (<1.0)	3 (2.9)	1 (<1.0)	2 (2.0)
瘻孔	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	0
瘻孔分泌物	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)	1 (<1.0)	2 (2.0)
生殖系および乳房障害	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
呼吸困難	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
胸水	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1.0)	1 (<1.0)	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
湿疹	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
紅斑	0	0	1 (<1.0)	0	0	0

MedDRA Ver17.0 (24 週後)、Ver18.0 (52 週後、104 週後)

例数 (%)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件により、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。

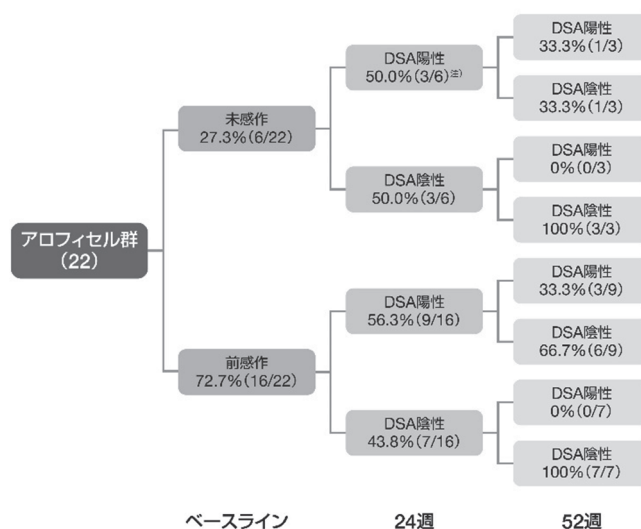
(7) その他

ドナー特異的抗体産生とその影響

①国内第Ⅲ相臨床試験

非活動期又は軽症のクローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者に eASC 120×10^6 個を含む細胞懸濁液を病変内に単回投与した。本品を投与された 22 例を対象に、ベースライン時に抗ヒト白血球抗原（HLA）抗体検査、投与 2、4、8、16、24 及び 52 週時にドナー特異的抗体（DSA）検査を行ったとき、ベースライン時に抗 HLA 抗体が認められた被験者（前感作例）は 72.7%（16/22 例）であった。前感作の有無にかかわらず投与 24 週後までのいずれかの時点で DSA 陽性であった被験者は 54.5%（12/22 例、未感作例 3 例及び前感作例 9 例）であった。そのうち、4 例は投与 52 週後でも DSA 陽性、7 例は投与 52 週後までに DSA 陰性、1 例は欠測であった。投与 24 週後から 52 週後に新たに抗体産生が認められた被験者はいなかった。

ベースライン時における抗 HLA 抗体並びに投与 24 週後及び 52 週後における DSA の産生状況



(例数)

注) 未感作例で 24 週後までのいずれかの時点で DSA 陽性であった 3 例のうち、1 例は 52 週後時点の結果が欠測であった。

投与 24 週後及び 52 週後の DSA 産生状況別の複合寛解及び臨床寛解は以下のとおりであった。

投与 24 週後及び 52 週後の DSA 産生状況別の複合寛解

複合寛解 ^{注 1,2)} n (%)	未感作 N=6		前感作 N=16		全体 N=22
	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陽性 N=3	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陰性 N=3	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陽性 N=9	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陰性 N=7	
24 週後	1	2	5	5	13 (59.1)
52 週後	1	2	7	5	15 (68.2)

投与 24 週後及び 52 週後の DSA 産生状況別の臨床寛解

臨床寛解 ^{注 3,4)} n (%)	未感作 N=6		前感作 N=16		全体 N=22
	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陽性 N=3	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陰性 N=3	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陽性 N=9	24 週後又は 52 週後時点までに DSA 陰性 N=7	
24 週後	1	2	5	5	13 (59.1)
52 週後	1	2	7	6	16 (72.7)

ベースライン時の抗 HLA 抗体の産生状況（未感作又は前感作）、投与 24 週後あるいは 52 週後時点までの DSA の産生状況（24 週後あるいは 52 週後までのいずれかの時点で陽性又は陰性）に基づき、解析を行った。

n：観察例数、N：解析対象集団の被験者数

注 1) 来院時の臨床評価が欠測の場合は LOCF を適用し、ベースライン以降の最終時点（来院以前の早期中止時を含む）の値を代入した。同様に、来院時の MRI データが欠測の場合は LOCF を適用し、来院以前の早期中止時における値が存在する場合はこれを代入した。ベースライン以降の臨床評価がない場合、又は来院以前の MRI データがない場合は、非寛解とした。

注 2) 10 例未満の場合は、例数のみ表記した。

注 3) 来院時の臨床評価が欠測の場合は LOCF を適用し、ベースライン以降の最終時点（来院以前の早期中止時を含む）の値を代入した。ベースライン以降の臨床評価がない場合は、非寛解とした。

注 4) 10 例未満の場合は、例数のみ表記した。

【複合寛解】ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認され、かつ、本品を投与した瘻孔内に 2cm を超える膿瘍がないことが MRI 画像の中央判定で確認された場合。

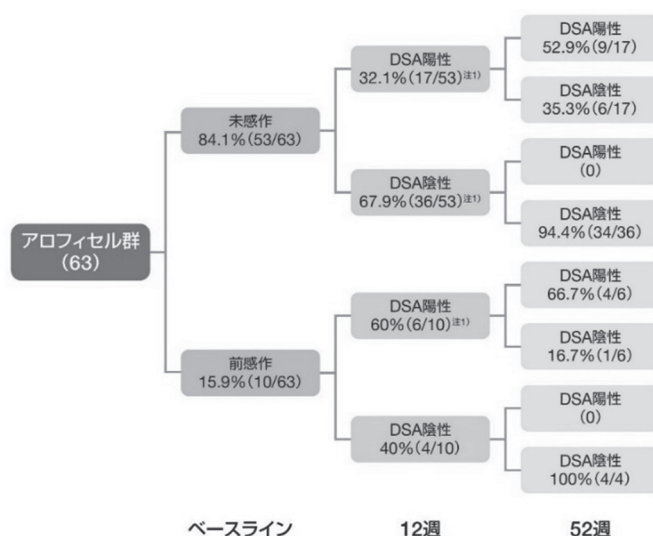
【臨床寛解】ベースライン時に排膿があり、本品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

(承認時資料：2021 年 9 月)

②海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）

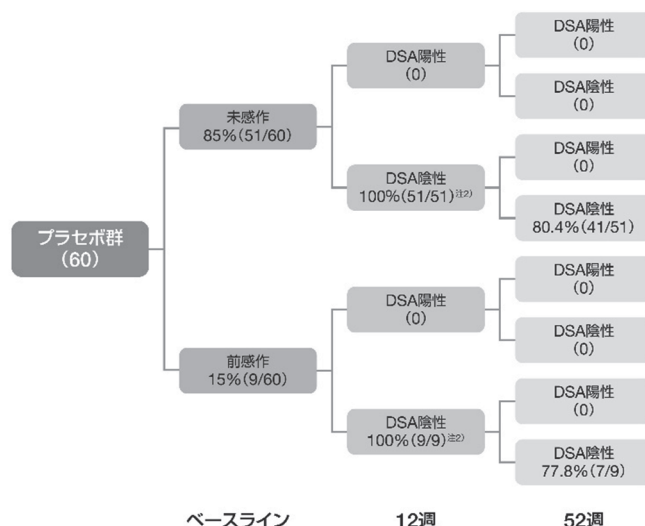
非活動期又は軽症のクローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者に eASC 120×10⁶ 個を含む細胞懸濁液又はプラセボ（生理食塩液）を病変内に単回投与した。アロフィセル群 63 例、プラセボ群 60 例を対象にベースライン時に抗ヒト白血球抗原（HLA）抗体検査、投与 12 週時及び 52 週時にドナー特異的抗体（DSA）検査を行ったとき、前感作例はアロフィセル群で 15.9%（10/63 例）、プラセボ群で 15.0%（9/60 例）であった。前感作の有無にかかわらず投与 12 週後時点で DSA 陽性であった被験者はアロフィセル群で 36.5%（23/63 例、未感作例 17 例及び前感作例 6 例）、プラセボ群で 0 例であった。そのうち、13 例は投与 52 週後でも DSA 陽性、7 例は投与 52 週後時点までに DSA 陰性、3 例は欠測であった。投与 12 週後から 52 週後に新たに抗体産生が認められた被験者はいなかった。

ベースラインにおける抗 HLA 抗体並びに投与 12 週後及び 52 週後における DSA の産生状況



(例数)

注 1) アロフィセル群において、未感作例で 12 週後に DSA 陽性であった 17 例のうち 2 例、12 週後に DSA 陰性であった 36 例のうち 2 例は 52 週後時点の結果が欠測であった。また、前感作例で 12 週後に DSA 陽性であった 6 例のうち、1 例は 52 週後時点の結果が欠測であった。



(例数)

注 2) プラセボ群において、未感作例で 12 週後に DSA 陰性であった 51 例のうち 10 例は 52 週後時点の結果が欠測であった。また、前感作例で 12 週後に DSA 陰性であった 9 例のうち、2 例は 52 週後時点の結果が欠測であった。

投与 12 週後の DSA 産生状況別、投与 12 週後及び 52 週後の DSA 産生状況別の臨床寛解率は以下のとおりであった。

投与 12 週後の DSA 産生状況別の臨床寛解率

アロフィセル群

臨床寛解率 ^{注1,2)} n (%)	未感作 (N=53)		前感作 (N=10)		全体 N=63
	12 週後時点で DSA 陽性 N=17	12 週後時点で DSA 陰性 N=36	12 週後時点で DSA 陽性 N=6	12 週後時点で DSA 陰性 N=4	
12 週後	10 (58.8)	24 (66.7)	2	4	40 (63.5)
24 週後	12 (70.6)	22 (61.1)	1	2	37 (58.7)
52 週後	8	17 (47.2)	1	1	27 (42.9)

プラセボ群

臨床寛解率 ^{注1,2)} n (%)	未感作 (N=51)		前感作 (N=9)		全体 N=60
	12 週後時点で DSA 陽性 N=0	12 週後時点で DSA 陰性 N=51	12 週後時点で DSA 陽性 N=0	12 週後時点で DSA 陰性 N=9	
12 週後	NC	24 (47.1)	NC	2	26 (43.3)
24 週後	NC	24 (47.1)	NC	3	27 (45.0)
52 週後	NC	13 (25.5)	NC	3	16 (26.7)

投与 12 週後及び 52 週後の DSA 産生状況別の臨床寛解率

アロフィセル群

臨床寛解率 ^{注1,2)} n (%)	未感作 (N=49)			前感作 (N=9)			全体 N=58
	12 週後時点 でのみ DSA 陽性 N=6	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陽性 N=9	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陰性 N=34	12 週後時点 でのみ DSA 陽性 N=1	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陽性 N=4	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陰性 N=4	
12 週後	4	6	23 (67.6)	0	1	4	38 (65.5)
24 週後	5	6	21 (61.8)	0	1	2	35 (60.3)
52 週後	3	5	17 (50.0)	0	1	1	27 (46.6)

プラセボ群

臨床寛解率 ^{注1,2)} n (%)	未感作 (N=41)			前感作 (N=7)			全体 N=48
	12 週後時点 でのみ DSA 陽性 N=0	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陽性 N=0	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陰性 N=41	12 週後時点 でのみ DSA 陽性 N=0	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陽性 N=0	12 週後及び 52 週後時点 で DSA 陰性 N=7	
12 週後	NC	NC	20 (48.8)	NC	NC	1	21 (43.8)
24 週後	NC	NC	22 (53.7)	NC	NC	2	24 (50.0)
52 週後	NC	NC	13 (31.7)	NC	NC	2	15 (31.3)

ベースライン時の抗 HLA 抗体の産生状況 (未感作又は前感作)、投与 12 週後時点のみ、投与 12 週後及び 52 週後時点の DSA の産生状況 (陽性又は陰性) に基づき、解析を行った。

n : 観察例数、N : 解析対象集団の被験者数、NC : Not Calculated

注 1) 来院時に臨床寛解が確認され、LOCF を適用していない被験者。臨床寛解が欠測の場合は、非寛解とした。

注 2) 10 例未満の場合は、例数のみ表記した。

【臨床寛解】ベースライン時に排膿があり、治験製品を投与したすべての二次口が軽い指押しを行っても排膿がみられず閉鎖したと臨床的に確認された場合。

(承認時資料 : 2021 年 9 月)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

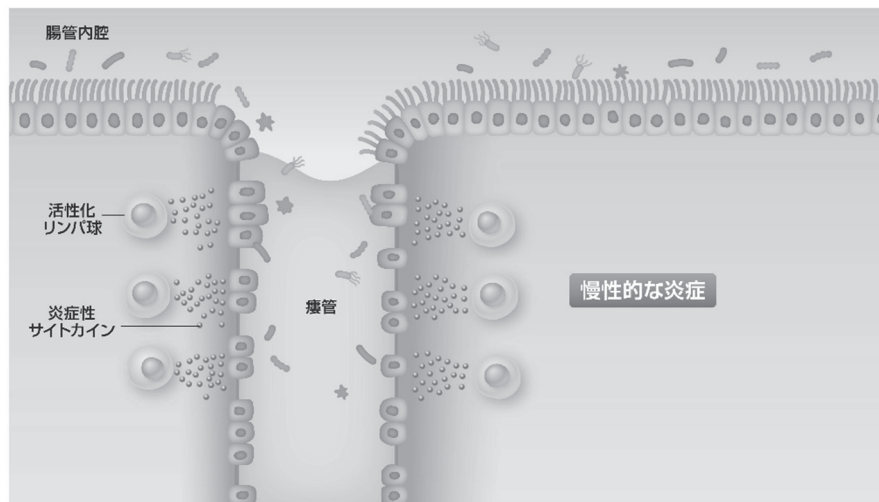
該当資料なし

2. 薬理作用

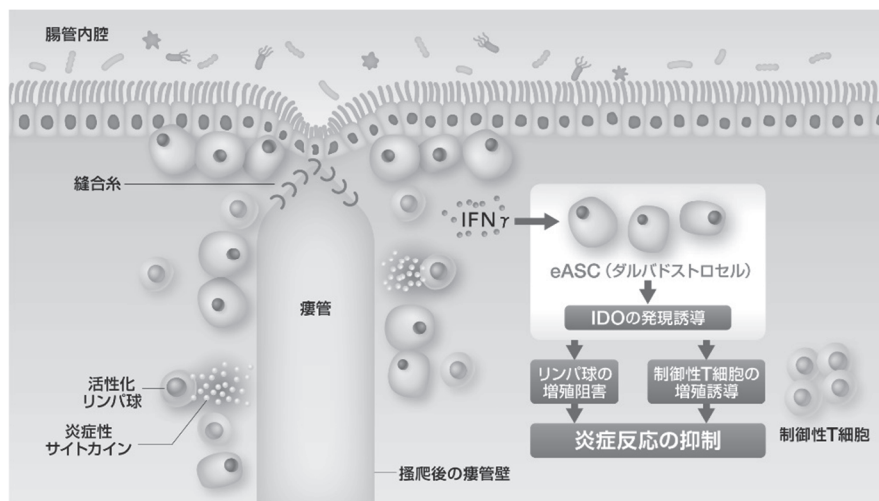
(1) 原理・メカニズム

本品に含まれる eASC は炎症部位において、免疫調節作用及び抗炎症作用を示す。痔瘻は、細菌感染や自身の排泄物等の付着により局所の炎症反応が慢性的に亢進している。炎症部位では、活性化リンパ球が浸潤し、炎症性サイトカインが放出されている。炎症部位において eASC は、炎症性サイトカインである $\text{IFN}\gamma$ により活性化される。活性化した eASC はインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ発現を介してリンパ球の増殖を阻害する⁹⁾。また、eASC は免疫反応を抑制する制御性 T 細胞の増殖を誘導する¹⁰⁾。本品はこのような免疫調節作用により局所での炎症反応を抑制し、瘻孔周囲の組織を治癒させると考えられる。

痔瘻における慢性的な炎症



eASC (ダルバドストロセル) による抗炎症作用

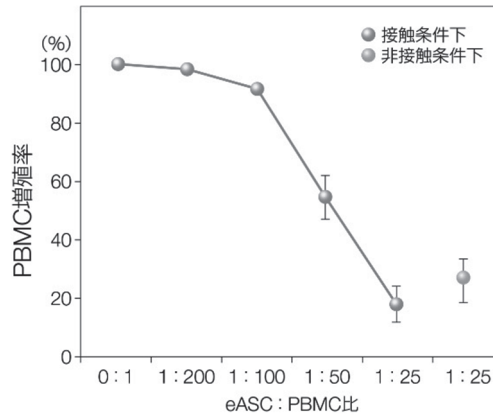


(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

■リンパ球増殖阻害作用 (*in vitro*)

eASC は、細胞接触条件下において活性化 PBMC の増殖を用量依存的に阻害した。細胞非接触条件下においても、約 80%の活性化 PBMC 増殖阻害が認められた。

eASC による活性化 PBMC 増殖阻害作用



実験回数 : 6 回
 平均値 ± 標準偏差

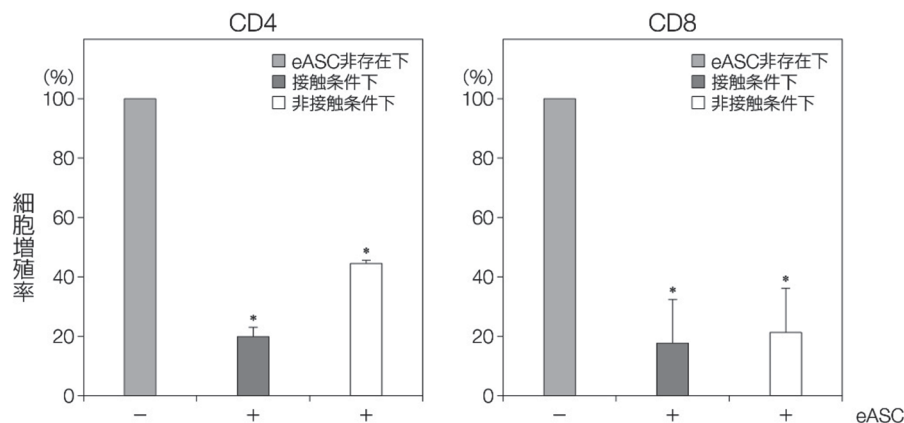
[試験方法]

密度勾配遠心によりドナー血液から分離した CFSE 標識 PBMC を、抗 CD2、抗 CD3 及び抗 CD28 (Pan T 細胞活性化キット) を添加したマイクロビーズにより活性化し、細胞接触又は非接触条件下、eASC 存在 (eASC:PBMC=1:25~1:200) 及び非存在条件下で 5 日間培養した後、FACS 解析により CFSE の蛍光を評価することで PBMC の増殖を測定した。

(承認時資料 : 2021 年 9 月)

eASC は、接触条件下及び非接触条件下において、活性化 CD4 陽性及び CD8 陽性 T リンパ球の増殖を阻害した。

eASC による活性化 CD4 陽性及び CD8 陽性 T リンパ球増殖阻害作用



実験回数 : 6 回
 平均値 ± 標準偏差
 *p<0.05 (Student t 検定)

[試験方法]

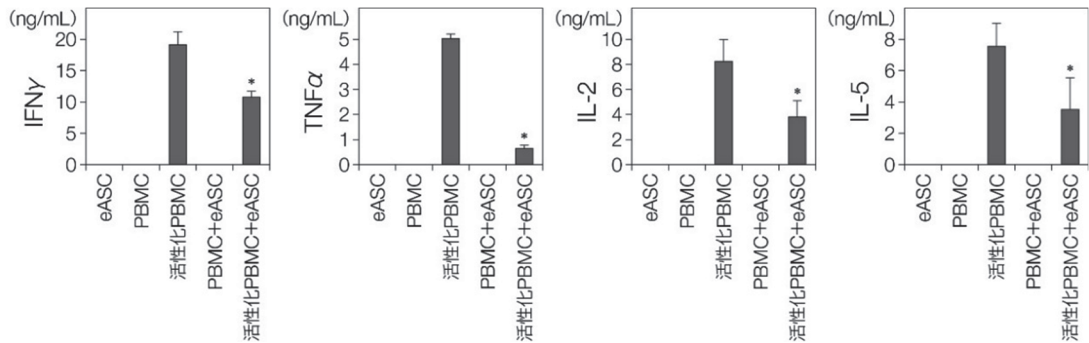
CFSE 標識した活性化 PBMC を eASC 存在下 (eASC:PBMC=1:25) 及び非存在条件下で 5 日間培養した後、単離した CD4 及び CD8 細胞を CFSE で標識し、細胞接触及び非接触条件下で eASC と培養した後、細胞分裂を測定した。

(承認時資料 : 2021 年 9 月)

■リンパ球増殖阻害における可溶性因子 (*in vitro*)⁹⁾

eASC は、活性化 PBMC の炎症性サイトカイン (IFN γ 、TNF α 、IL-2 及び IL-5) 分泌を抑制した。

各培養条件における eASC の炎症性サイトカインに対する影響



実験回数：3回

平均値±標準偏差

*p<0.01 (Student t 検定)

[試験方法]

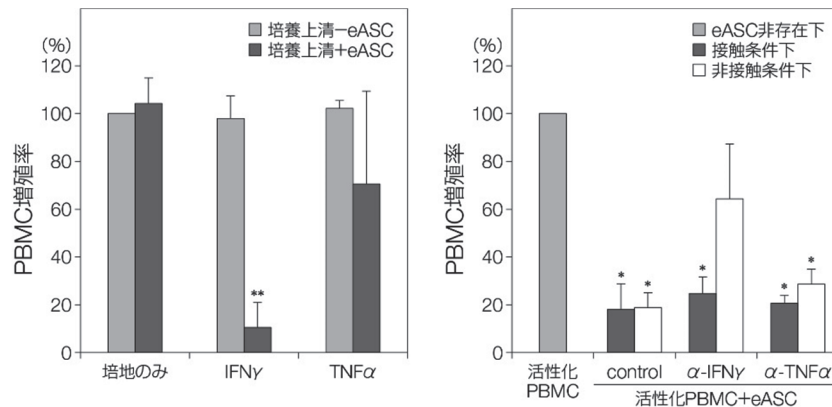
各培養条件下 [eASC 細胞単独、非活性化 PBMC 単独、活性化 PBMC (抗 CD3/CD2/CD28 ビーズ刺激) 単独、非活性化又は活性化 PBMC と eASC の共培養 (eASC:PBMC=1:25)] で 5 日間培養し、回収した培養上清を用いて炎症性サイトカイン (IFN γ 、TNF α 、IL-2 及び IL-5) を定量した。

IFN γ 存在下で培養した eASC の培養上清は、PBMC の増殖を阻害した。また、抗 IFN γ 抗体存在下において eASC による PBMC の増殖阻害作用は解除された。eASC を活性化して PBMC 増殖を阻害する可溶性因子産生を誘導するのは IFN γ であることが示された^{注)}。

注) 図では IFN γ 、TNF α のみを示す。IL-10、TGF β 及び HGF に対する中和抗体、プロスタグランジン E2 阻害薬 (インドメタシン) についても同様の検討を行ったが、eASC による PBMC の増殖阻害作用は解除されなかった。

(承認時資料：2021 年 9 月)

eASC のリンパ球増殖阻害作用に対する IFN γ 及び TNF α の影響



実験回数：3回以上
平均値±標準偏差

実験回数：6回
平均値±標準偏差

**p<0.01、*p<0.05 (Student t 検定)

[試験方法]

左: 各培養条件下 [eASC 細胞単独、非活性化 PBMC 又は活性化 PBMC と eASC の共培養 (eASC:PBMC=1:25)、IFN γ 又は TNF α を添加した eASC 及びそれぞれの対照として eASC 添加なし] で 72 時間培養し、採取した培養上清で CFSE 標識 PBMC を 72 時間まで培養した後、FACS 解析により PBMC の増殖を測定した。

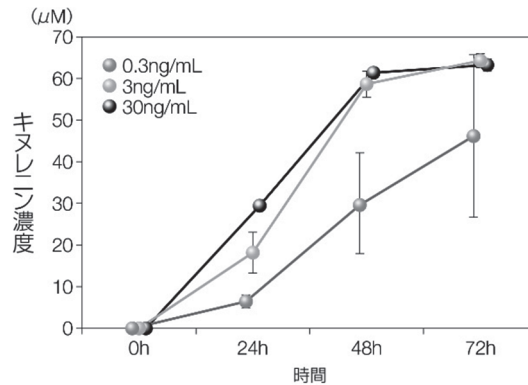
右: TNF α 又は IFN γ に対する中和抗体を添加し、細胞接触又は非接触条件下で eASC と CFSE 標識した活性化 PBMC の共培養を実施し、PBMC の増殖を測定した。

(承認時資料：2021 年 9 月)

■リンパ球増殖阻害作用における免疫調節酵素※の役割 (*in vitro*)

IFN γ 刺激により eASC 細胞内のインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) の発現が誘導された。IDO 活性と IFN γ 刺激時間及び IFN γ 濃度との関係は以下のとおりであった。

eASC における IFN γ 刺激による IDO 活性誘導時間及び用量依存性



実験回数：3回
 平均値±標準偏差

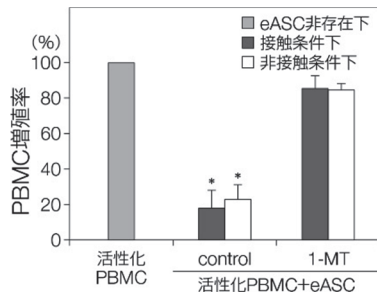
[試験方法]

複数の濃度 (0.3~30ng/mL) の IFN γ で eASC を刺激し、異なる時点での IDO による代謝産物であるキヌレニンの濃度を HPLC により測定した。

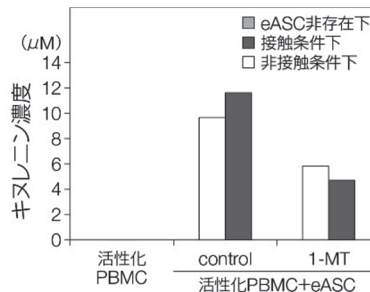
(承認時資料：2021年9月)

IDO 阻害剤の添加により、eASC の活性化 PBMC 増殖阻害作用は解除され、キヌレニン濃度は低下し、IFN γ 刺激による eASC の PBMC 増殖阻害作用は減弱した。

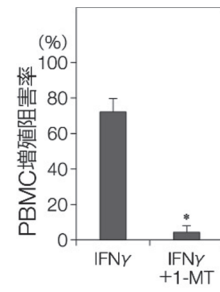
eASC による活性化リンパ球増殖阻害における IDO 活性の役割



実験回数：6回
 平均値±標準偏差



実験回数：1回



実験回数：3回
 平均値±標準偏差

*p<0.05 (Student t 検定)

[試験方法]

IDO 阻害剤 [1-メチル-L-トリプトファン (1-MT)] 存在下又は非存在下の培地において、細胞接触及び非接触条件下で eASC と活性化 PBMC を 5 日間共培養し、PBMC の増殖、キヌレニンの濃度を測定した。また、1-MT の存在下又は非存在下で IFN γ で eASC を刺激して得た培養上清を用いて、PBMC 増殖阻害率を測定した。

※インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) :

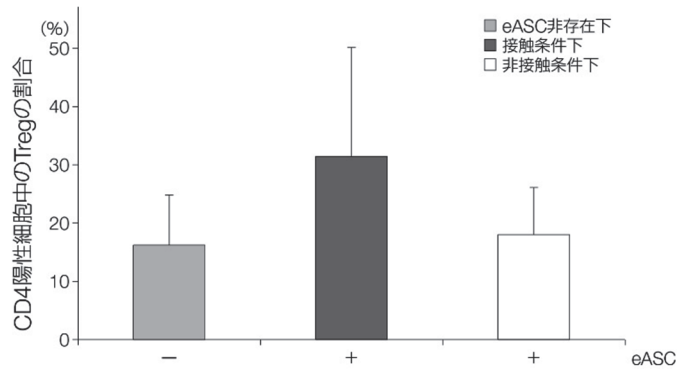
トリプトファンの異化作用により T 細胞の活性化及び増殖を阻害することで末梢免疫寛容を促進する免疫調節酵素である。局所的なトリプトファン濃度の低下と免疫調節性代謝物 (キヌレニンなど) の生成の両方が IDO の免疫抑制活性に寄与していると考えられている¹¹⁾。

(承認時資料：2021年9月)

■制御性 T 細胞の産生 (in vitro)

eASC と活性化 PBMC を細胞接触及び非接触条件下で共培養したとき、CD4 陽性細胞中の Treg の割合は以下のとおりであった。

細胞接触及び非接触条件下における eASC による Treg の誘導



実験回数：9回
 平均値±標準偏差

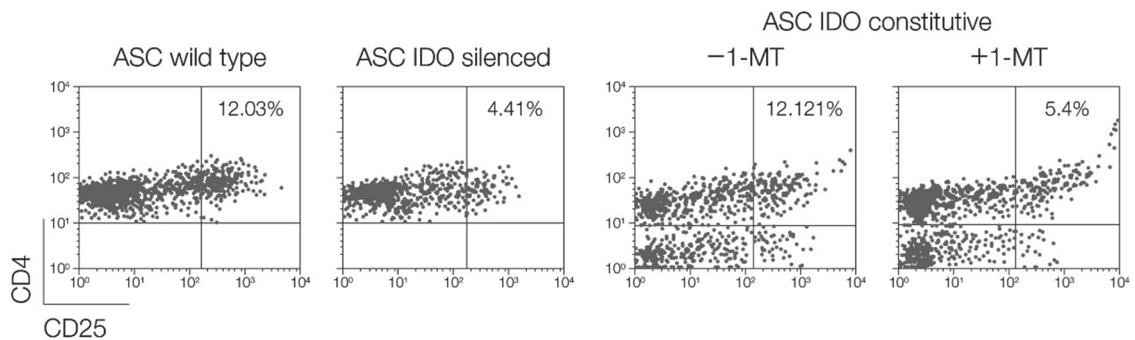
[試験方法]

細胞接触及び非接触条件下で eASC と活性化 PBMC を 14 日間共培養し、Treg の含有率を CD4 及び CD25 発現に基づいて算出した。

(承認時資料：2021年9月)

IDO をノックアウトした ASC IDO silenced と活性化 PBMC との共培養、あるいは IDO を恒常的に発現している ASC IDO constitutive と活性化 PBMC との共培養に IDO 阻害剤を添加したとき、Treg 誘導能が低下した。eASC は IDO 依存的な機序を介して Treg を誘導することが示された。

eASC を介した Treg 誘導における IDO の役割



[試験方法]

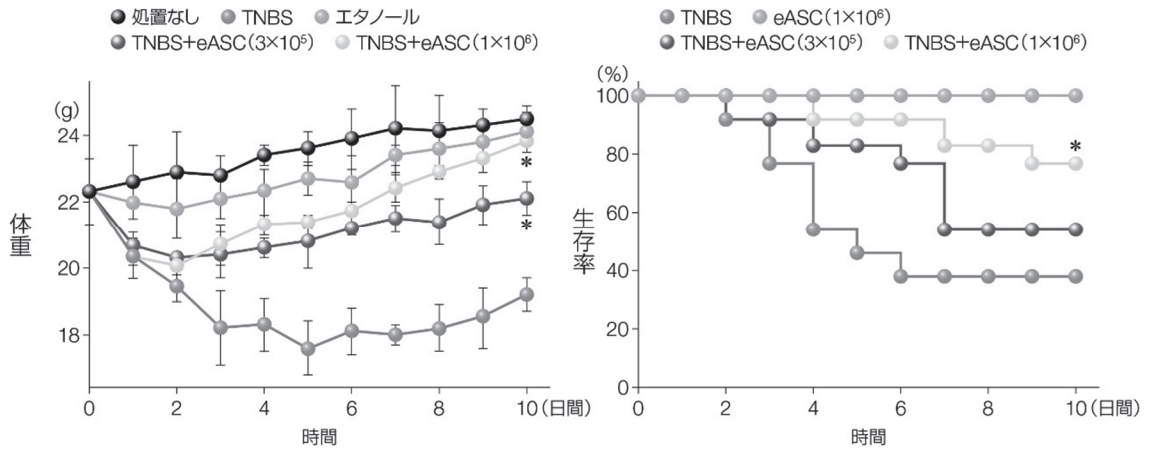
eASC 野生型クローン (ASC wild type) 及び IDO をノックアウトした eASC クローン (ASC IDO silenced) と活性化 PBMC との共培養、IDO を恒常的に発現させた eASC クローン (ASC IDO constitutive) に IDO 阻害剤 (1-MT) 存在下又は非存在下で活性化 PBMC との共培養をそれぞれ 7 日間実施した後、Treg 細胞集団を FACS 解析した。

(承認時資料：2021年9月)

■ TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおける体重及び生存率への影響 (マウス) ¹⁰⁾

TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおいて、eASC 投与後の体重及び生存率は以下のとおりであった。

TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおける体重の変化及び生存率



平均値±標準偏差

左: * $p < 0.001$ (TNBS 群 vs. TNBS+eASC 3×10^5 又は 1×10^6 群、Mann-Whitney U 検定)

右: * $p < 0.001$ (TNBS 群 vs. TNBS+eASC 3×10^5 又は 1×10^6 群、log-rank 検定)

[試験方法]

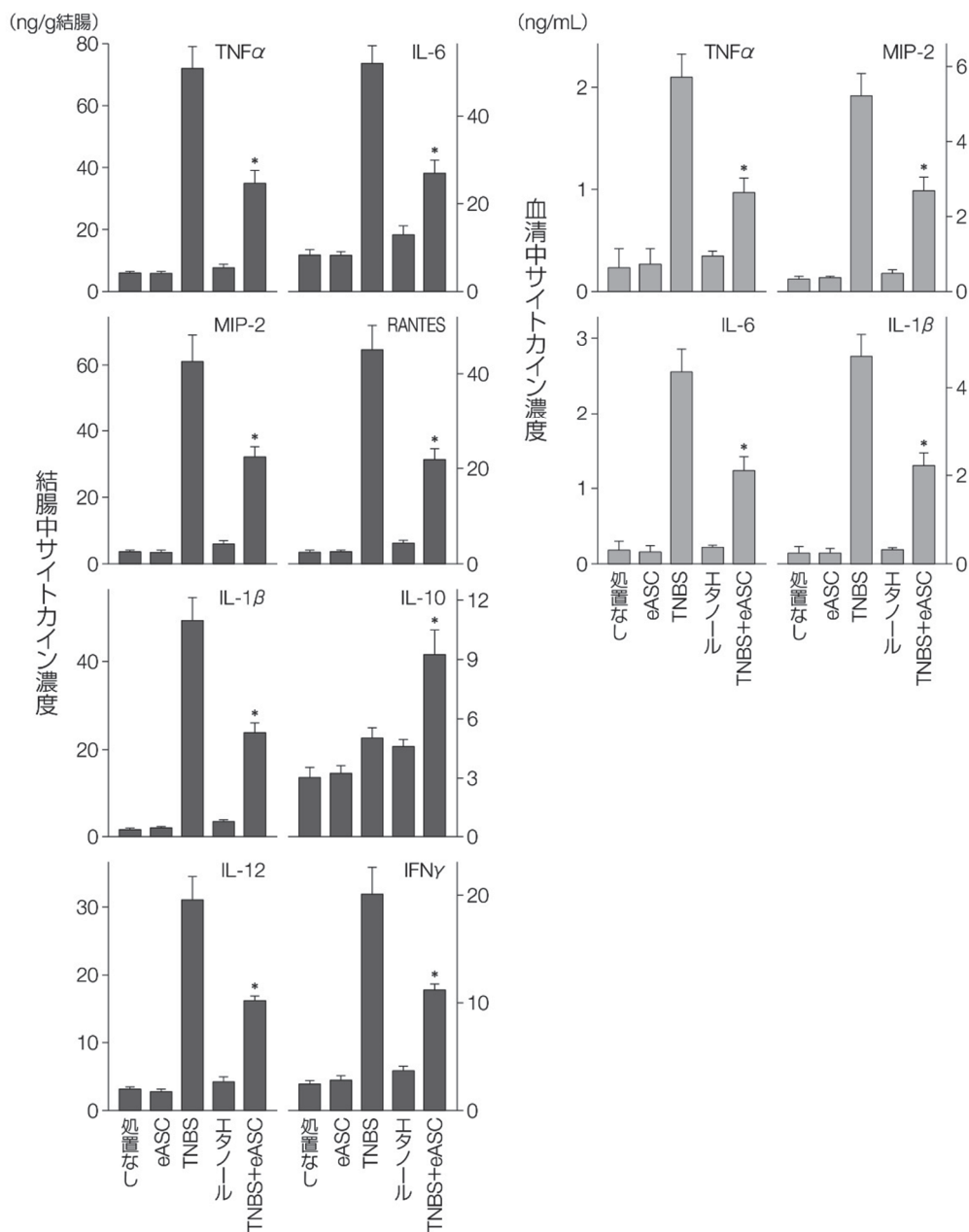
マウスに TNBS 3mg (50%エタノールに溶解) を結腸内投与したのち 12 時間後に eASC 3×10^5 又は 1×10^6 個を腹腔内投与した。対照群には 50%エタノール又は eASC 1×10^6 個を単独投与した。体重の変化及び生存率を測定した (n=5~8/群)。

(承認時資料: 2021 年 9 月)

■ TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおけるサイトカイン産生への影響（マウス）¹⁰⁾

TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおいて、eASC 投与後の結腸及び血清におけるサイトカイン産生は以下のとおりであった。

TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおける結腸及び血清でのサイトカイン産生



平均値±標準偏差

*p<0.001 (TNBS 群 vs. TNBS+eASC 群、Mann-Whitney U 検定)

[試験方法]

マウスに TNBS 3mg (50%エタノールに溶解) を結腸内投与したのち 12 時間後に eASC1×10⁶ 個を腹腔内投与した。対照群には 50%エタノール又は eASC 1×10⁶ 個を単独投与した。結腸及び血清中のサイトカイン/ケモカイン含量を測定した (n=5~6/群)。

(承認時資料：2021 年 9 月)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考：ラット)

本品は体内動態を評価する臨床試験を実施していない。投与部位と他の組織及び臓器への分布を評価するために、雌雄無胸腺ヌードラットを用いた非臨床試験を3試験実施した。

ヒト eASC を無胸腺ヌードラット（雌雄各 n=5/群）の肛門周囲及び直腸内にそれぞれ eASC 2.5×10^6 個を単回投与したところ、eASC は注射部位の近傍である直腸及び空腸に投与 14 日後にも検出されたが、3 ヶ月後には検出されなかった。投与 3～6 ヶ月後にはいずれの組織にも eASC は残存していなかった¹²⁾。

ヒト eASC を無胸腺ヌードラット（雌雄各 22 例）に静脈内投与したところ、eASC は投与 14 日後にも検出されたが、3 ヶ月後には検出されなかった。eASC は肺で他の組織より多く存在し、他の組織では微量であった。投与 3～6 ヶ月後にはいずれの組織にも eASC は残存していなかった。

また、ヒト eASC を無胸腺ヌードラット（雌 22 例）に経膈投与したところ、eASC は 2 日後に子宮上部において検出されたが、投与 14 日後～6 ヶ月後にはいずれの組織にも残存していなかった。

(承認時資料：2021 年 9 月)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本品は、健康成人の皮下脂肪組織由来の細胞を原料とし、原料となった皮下脂肪組織を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。また、スペインで採取された皮下脂肪組織を原料としていることから、本品の使用による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いと考えられるものの、完全には否定できない。これらのリスクを考慮し、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること（【使用上の注意】の項参照）。

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、クローン病に伴う複雑痔瘻に関する十分な知識・経験を持つ医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、クローン病に伴う複雑痔瘻の治療に関する体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。[適正使用を確保するため。]
2. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、本品の投与を中止すること。投与後の場合は、投与部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。[無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の結果は出荷後に得られる。]

<解説>

1. 本品の使用にあたっては、クローン病に伴う複雑痔瘻の診断及び治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要がある。
適正使用については、日本大腸肛門病学会により「アロフィセル注 適正使用指針」が定められているので、本品を使用する際には遵守すること。
適正使用指針については日本大腸肛門病学会のウェブサイトを参照のこと。
日本大腸肛門病学会「クローン病の複雑痔瘻に対するアロフィセル適正使用指針」
https://www.coloproctology.gr.jp/modules/others/index.php?content_id=2
また、本品の使用にあたっては、本品の概要や手技に関する講習会を事前に受講する必要がある。
2. 本品の製造工程において、ウイルス検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験及び微生物汚染確認を行っている。このうち、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の最終結果は出荷後に得られることから、出荷後に不適合が判明するリスクについては理論的に否定できない。もしも不適合だった場合、投与前であれば本品の投与を中止すること。投与後の場合は、投与部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

2. 禁忌・禁止内容とその理由

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止 [1回量として全量を投与する。]
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

1. 再生医療等製品の添付文書の記載要領（細則）に従い、一般的注意事項として設定した。本品は1回の使用量として全量（4バイアル×6mL=24mL）を投与する必要があるため、再使用は禁止である。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
本品の組成・性状は「IV. 1. (2) 製品の外観及び性状」及び「IV. 2. 製品の組成」の項参照。

3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を参照すること。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を参照すること。

5. 使用注意内容とその理由

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

薬物過敏症の既往歴のある患者又はアレルギー素因のある患者 [原料として健康成人の皮下脂肪組織を、製造工程においてウシ及びブタ由来の原材料、ペニシリン及びストレプトマイシン、又はゲンタマイシンを使用し、また、副成分としてヒト血清アルブミンを含有している。]

<解説>

本品は原料として健康成人の皮下脂肪組織を、製造工程でウシ及びブタ由来の原材料、ペニシリン及びストレプトマイシン、又はゲンタマイシンが用いられており、また、副成分としてヒト血清アルブミンを含んでいることから、薬物過敏症の既往歴のある患者又はアレルギー素因のある患者に対する投与は慎重に判断すること。

国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）では、過敏症関連有害事象 [MedDRA SMQ「過敏症」の狭域に含まれる事象並びに MedDRA 基本語「引っかき傷」、「腫脹」、「末梢性浮腫」、「そう痒症」、「急性呼吸不全」、「気管支閉塞」、「悪寒」、「潮紅」、「低血圧」、「上気道性喘鳴」及び「咽喉絞扼感」（以下、同様）] の発現頻度は9.1%（2/22例）であった（52週後）。

海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）では、過敏症関連有害事象の発現頻度はアロフィセル群で9.7%（10/103例）、プラセボ群で8.8%（9/102例）であった（104週後）。

国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告から、アロフィセルとの関連を示唆する明確な情報は得られていない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策を実施しているものの、健康成人から採取された脂肪組織を原料としていること及び製造工程において生物由来原材料を用いていることに起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないこと、並びにスペインで採取された脂肪組織を原料としていることに起因する伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播リスクは理論的に極めて低いと考えられるものの完全には否定できないことを、患者に対して説明し、同意を得て本品を使用するよう努めること。本品の投与後には感染症の臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。
- ・本品の原料である脂肪組織の採取にあたっては、以下の適格性を確認している。
 - ①健康状態、既往歴等に係る問診。
 - ②サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1及び2、ヒトT細胞白血病ウイルス1型及び2型、パルボウイルスB19、SARS-CoV-2、ウエストナイルウイルス、ジカウイルス、マラリア原虫、トキソプラズマ、梅毒トレポネーマ、トリパノソーマが陰性であること。
 - ・製造工程において、ウイルス検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験及び微生物汚染確認を行っている。
- (2) 間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため、投与が適切と判断される患者にのみに投与すること。

<解説>

- (1) 「薬機法第68条の4」において、「再生医療等製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者又はその家族に説明を行い、その理解を得るように努めることが求められている。

本品は、健康成人から採取された脂肪組織を原料としていること及び製造工程において生物由来原材料を用いているため、感染症伝播のリスクを完全には排除できない。また、スペインで採取された脂肪組織を原料としているため、リスクは極めて低いと考えられるものの、伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播のリスクを完全には否定できない。

本品を使用する際には、患者に対して説明し、同意を得た上で使用するよう努めること。また、本品の投与後には感染症の臨床症状を確認するなど、観察を十分に行うこと。

国内第Ⅲ相臨床試験 (Darvadstrocel-3002 試験、52 週後) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (Cx601-0302 試験、104 週後) では、感染因子伝播 [MedDRA 基本語「製品を介する感染因子の伝播」] の発現は認められなかった。

国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告から、アロフィセルとの関連を示唆する明確な情報は得られていない。

なお、感染症伝播に対する注意喚起として、添付文書冒頭に以下のように記載されている。

本品は、健康成人の皮下脂肪組織由来の細胞を原料とし、原料となった皮下脂肪組織を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。また、スペインで採取された皮下脂肪組織を原料としていることから、本品の使用による伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播のリスクは理論的に極めて低いと考えられるものの、完全には否定できない。これらのリスクを考慮し、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること (【使用上の注意】の項参照)。

(2) 間葉系幹細胞では異所性組織形成のリスクが知られており、本品との関連を示唆する明確な情報は得られていないが、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため、投与が適切と判断される患者にのみに投与すること。

国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）では、異所性組織形成関連有害事象 [MedDRA 高位グループ語（HLGT）「良性消化管新生物」に含まれる事象（以下、同様）] の発現は認められなかった（52 週後）。

海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）では、異所性組織形成関連有害事象の発現頻度は本品群で 0%（0/103 例）、プラセボ群で 1.0%（1/102 例）であった（104 週後）。

国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告から、アロフィセルとの関連を示唆する明確な情報は得られていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 不具合・副作用

3. 不具合・副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、本品が投与された 22 例中 2 例（9.1%）に副作用が認められた。報告された副作用はクローン病（症状の悪化）、下痢及び血中ビリルビン増加が各 1 例（4.5%）であった。

また、海外第Ⅲ相臨床試験において、本品が投与された 103 例中 21 例（20.4%）に 52 週後までの間に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、肛門膿瘍 8 例（7.8%）、肛門周囲痛 5 例（4.9%）であった。

（承認時）

(1) 重大な不具合・副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の不具合・副作用

	1～10%未満
感染症	肛門膿瘍
消化器	肛門周囲痛、痔瘻

<解説>

国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）では、52 週後までに 22 例中 2 例（9.1%）にクローン病（症状の悪化）、下痢及び血中ビリルビン増加の副作用が認められた。

また、海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）では、52 週後までに 103 例中 21 例（20.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、肛門膿瘍 8 例（7.8%）、肛門周囲痛 5 例（4.9%）であった。

（各臨床試験の副作用発現状況については「Ⅷ. 8. ■副作用一覧」を参照のこと）

■副作用一覧

国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）

解析対象例数	22
副作用発現例数	2
副作用発現頻度（%）	9.1

副作用の種類	発現例数（%）
胃腸障害	1（4.5）
クローン病	1（4.5）
下痢	1（4.5）

副作用の種類	発現例数（%）
臨床検査	1（4.5）
血中ビリルビン増加	1（4.5）

MedDRA/J ver. 23.0

（承認時集計：2021年9月）

海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）

解析対象例数	103
副作用発現例数	21
副作用発現頻度（%）	20.4

副作用の種類	発現例数（%）
胃腸障害	9（8.7）
肛門周囲痛	5（4.9）
痔瘻	3（2.9）
痔核	1（<1.0）
感染症および寄生虫症	11（10.7）
肛門膿瘍	8（7.8）
膿瘍	1（<1.0）
感染性瘻孔	2（1.9）
尿路感染	1（<1.0）

副作用の種類	発現例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	1（<1.0）
処置による疼痛	1（<1.0）
臨床検査	1（<1.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（<1.0）
筋骨格系および結合組織障害	1（<1.0）
瘻孔分泌物	1（<1.0）
皮膚および皮下組織障害	1（<1.0）
紅斑	1（<1.0）

MedDRA ver. 18.0

（承認時集計：2021年9月）

9. 高齢者への適用

設定されていない

10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

- (1) 妊婦における安全性は確立していない。
- (2) 授乳婦における安全性は確立していない。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

12. 過剰使用

設定されていない

13. その他の注意

5. その他の注意

本品とは異なる間葉系幹細胞を大腸がん細胞とともにマウスに皮下投与した場合に、間葉系幹細胞が分泌する炎症メディエーターが発がんに関与する可能性があるとの報告がある¹³⁾。

<解説>

本品との関連を示唆する明確な情報は得られていないものの、非臨床研究において、本品とは異なる間葉系幹細胞が分泌する炎症メディエーターが発がんに関与する可能性があるとの報告がある。

国内第Ⅲ相臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（Cx601-0302 試験）では、痔瘻の癌化に関連する有害事象〔MedDRA 器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、MedDRA HLGT「良性消化管新生物」、MedDRA SMQ「悪性疾患（広域）」に含まれる事象のうち、痔瘻の癌化の発現を示唆する事象〕の発現は認められなかった（52 週後）。

国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告から、アロフィセルとの関連を示唆する明確な情報は得られていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種 (性別・例数)	投与経路/ 投与期間	投与量 ($\times 10^6$ 個)	観察期間	結果
中枢神経系 (FOB 検査: 自発運動 量、行動パラメータ、協 調性及び反射反応)	無胸腺ヌード ラット (雌雄各 20/群)	静脈内/ 2 週間間隔で 2 回	0.2、1、5	26 週間	影響は認めら れなかった。

FOB: 機能観察総合評価

(承認時資料: 2021 年 9 月)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (性別・例数)	投与経路	投与量 ($\times 10^6$ 個)	観察期間*	無毒性量/ 概略致死量	結果
無胸腺ヌード ラット (雌雄各 5/群)	静脈内	0.2、1、5、10	14 日間	雌雄 5×10^6 個/ 雌雄 10×10^6 個	10×10^6 個: 死亡、呼 吸窮迫、痙攣、血尿、 衰弱、疲労、肺水腫、 腸発赤
無胸腺ヌード ラット (雌雄各 5/群)	皮下	0.2、1、10	14 日間	雌雄 10×10^6 個/ 雌雄 10×10^6 個以上	投与に起因する毒性 所見なし

*: 最終投与後の観察期間

(承認時資料: 2021 年 9 月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性別・例数)	投与経路/ 投与期間	投与量 ($\times 10^6$ 個)	観察期間*	無毒性量	結果
無胸腺ヌード ラット (雌雄各 15/群)	肛門周囲/ 2 週間間隔 で 2 回	0.2、1、2.5	12 週間	雌雄 2.5×10^6 個	投与に起因する毒性 所見なし
無胸腺ヌード ラット (雌雄各 20/群)	肛門周囲/ 2 週間間隔 で 2 回	0.2、1、2.5	24 週間	雌雄 2.5×10^6 個	投与に起因する毒性 所見なし
無胸腺ヌード ラット (雌雄各 20/群)	静脈内/ 2 週間間隔 で 2 回	0.2、1、5	26 週間	雌雄 5×10^6 個	投与に起因する毒性 所見なし

*: 最終投与後の観察期間

(承認時資料: 2021 年 9 月)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 造腫瘍性試験

①造腫瘍性試験 (*in vitro*)

ドナー6例（男性及び女性各3例）から得られた eASC を用いて、核型解析、増殖動態・細胞老化、テロメラーゼ活性、c-Myc 発現及び足場非依存性増殖について評価した。その結果、核型解析において、クローン性の染色体異常は確認されなかった。また、細胞数の計数及び酸性β-ガラクトシダーゼ染色による評価において、細胞老化が認められるまでは正常な線形の増殖動態を示すことが確認された。テロメラーゼ活性の上昇は認められず、ウェスタンブロット法で c-Myc の発現増加は認められなかった。軟寒天コロニー形成法試験では、長期培養した条件においても足場非依存性増殖能を獲得しないことが示された。

（承認時資料：2021年9月）

②造腫瘍性試験（マウス）

雌性ヌードマウス（n=20）又は雌雄ヌードマウス（各 n=10）を用いて、マウスあたり eASC 10×10⁶個を単回皮下投与した造腫瘍性試験（観察期間：12週間）において、造腫瘍性は示されなかった。

（承認時資料：2021年9月）

2) 免疫原性 (*in vitro*)

eASC の免疫原性リスクを評価するため、T細胞及びNK細胞を介した免疫反応への影響について検討した。その結果、主要組織適合性複合体を介したT細胞による免疫原性、NK細胞との相互作用を介したNK細胞の細胞傷害性亢進、エフェクター細胞への成熟促進の可能性は低いことが示された。

（承認時資料：2021年9月）

3) 分化能 (*in vitro*)

ドナー3例から得られた eASC を用いて、骨細胞又は脂肪細胞への分化能について評価した。その結果、継代初期に骨細胞及び脂肪細胞への分化能を有するものの、継代数の増加とともにその分化能は低下することが示された。

（承認時資料：2021年9月）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

指定再生医療等製品

2. 有効期間

<有効期間>

72 時間（表示された使用期限内に使用すること）

3. 包装状態での貯法

<貯蔵方法>

15～22℃で保存するため、本品専用の輸送用容器内に保管すること。また、輸送用容器は高温、直射日光のあたる場所を避けて保管し、冷蔵及び冷凍をしないこと。

4. 取扱い上の注意

【取扱い上の注意】

<記録の保存>

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

5. 患者向け資料

「アロフィセルによる治療を受けられる患者さんへ」

（最新情報・資料は「アロフィセル.jp」<https://www.alofisel.jp/> 参照）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018 年 3 月 23 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アロフィセル注	2021 年 9 月 27 日	30300FZX00005000	2021 年 11 月 25 日	2021 年 11 月 30 日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2021 年 9 月 27 日～2031 年 9 月 26 日（希少疾病用再生医療等製品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
アロフィセル注	4900408X1028	4900408X1028	197009801	629700901

14. 保険給付上の注意

①アロフィセル注については、日本大腸肛門病学会の「アロフィセル注 適正使用指針」に従い使用するとともに、当該指針の施設要件等に準拠した、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な医療機関で使用するよう十分留意すること。

②本製品の効能、効果又は性能において、「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。」及び用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意において、「本品を再投与した臨床成績は得られておらず、痔瘻の状態を十分に確認した上で、再投与の可否を慎重に判断すること。」とされていることから、このような場合に限り算定できるものであり、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 本製品の投与が適切と判断した理由

イ 既存治療薬による治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間

ウ 本製品の投与回数（1回目又は2回目と記載する）

③本製品を患者に使用した場合は、医科点数表区分番号「K746-3」痔瘻手術（注入療法）を算定できるものであること。

（令和3年11月24日付、保医発1124第4号・一部改正 令和4年3月4日付、保医発0304第6号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) クロウン病に伴う複雑痔瘻を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績（2021年9月27日承認：CTD2.7.6.5, 2.7.6.6）（社内資料）
- 2) クロウン病肛門部病変のすべて－診断から治療まで－（第二版）「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成30年度 分担研究報告書別冊, 2019；40
- 3) Best WR, et al. : Gastroenterology. 1976；70（3）：439-444. (PMID: 1248701)
- 4) Van Assche G, et al. : Am J Gastroenterol. 2003；98（2）：332-339. (PMID: 12591051)
- 5) クロウン病に伴う複雑痔瘻を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績（2021年9月27日承認：CTD2.7.6.1, 2.7.6.2）（社内資料）
- 6) Panés J, et al. : Lancet. 2016；388(10051)：1281-1290.(PMID: 27477896)
- 7) Panés J, et al. : Gastroenterology. 2018；154(5)：1334-1342.(PMID: 29277560)
- 8) Hashimoto H, et al. : J Gastroenterol. 2003；38(12)：1138-1143. (PMID: 14714250)
- 9) DelaRosa O, et al. : Tissue Eng Part A. 2009；15（10）：2795-2806. (PMID: 19231921)
- 10) Gonzalez M, et al. : Gastroenterology. 2009；136（3）：978-989. (PMID: 19135996)
- 11) Mellor AL, et al. : Nat Rev Immunol. 2004；4（10）：762-774. (PMID: 15459668)
- 12) 非臨床生体内分布試験成績（2021年9月27日承認：CTD2.6.4.4）（社内資料）
- 13) Tsai KS, et al. : Gastroenterology. 2011；141(3)：1046-1056. (PMID: 21699785)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本品は海外では 2018 年に欧州にて販売許可を取得し、2021 年 8 月時点では 17 ヶ国で発売されている。

なお、本邦における【効能、効果又は性能】【用法及び用量又は使用方法】の記載は以下の通りである。

【効能、効果又は性能】

非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも 1 つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分な場合に限る。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量 120×10^6 個（4 バイアル（24mL）全量）を、最大で原発口 2 つまで、二次口 3 つまでの瘻孔に対して、搔爬等の処置を行った後に投与する。

■外国における承認状況（2021 年 9 月現在）

国名	販売名	承認年月日	形状	効能、効果 用法及び用量
欧州	Alofisel 5 million cells/mL suspension for injection	2018 年 3 月 23 日	注射用懸濁液	<p>【効能、効果】 本品は、非活動期又は軽症の活動期クローン病成人患者における肛門周囲複雑瘻孔の治療に適応であり、過去に少なくとも 1 つの既存治療薬又は生物学的製剤による治療を行っても瘻孔への効果が不十分な場合に投与する。本品は、必ず投与前の処置を行ってから瘻孔に使用する。</p> <p>【用法及び用量】 本品は 1 回量である 4 バイアル中に 120×10^6 個の細胞を含み、それぞれのバイアルの懸濁液 6mL 中に 30×10^6 個の細胞を含む。原発口 2 つ以下、二次口 3 つ以下の治療として、4 バイアル全量を投与する。すなわち 120×10^6 個の細胞により、肛門周囲領域に開口した瘻管 3 本までの治療が可能である。 本品の再投与における有効性及び安全性は確立していない。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本品の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の記載は以下の通りである。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

■SmPC：欧州製品概要（2021年6月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of darvadstrocel in pregnant women.

Animal studies are not available with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Darvadstrocel is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

As a precautionary measure, darvadstrocel is not recommended for administration during breast-feeding.

Fertility

No data are available.

(2) 小児等に関する記載

本邦における本品の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の記載は以下の通りである。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）

- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
SmPC 欧州製品概要 (2021年6月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of darvadstrocel in children and adolescents aged 0 to 17 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、その可否を示すものではない。

(1) 保存温度上限超過時の安定性

上限超過 30℃3 時間の保存条件においていずれの試験項目についても基準を満たした。

■保存条件：20±1℃72 時間のうち、48～72 時間の間の 3 時間を 30±1℃で保存。

アロフィセル注 [Lot No. : AL2106]

試験項目	結果
性状	適合
細胞生存率	適合
力価	適合

(社内資料)

注意：本品の承認された有効期間及び包装状態での貯法は以下のとおりである。

<有効期間>

72 時間（表示された使用期限内に使用すること）

<貯蔵方法>

15～22℃で保存するため、本品専用の輸送用容器内に保管すること。また、輸送用容器は高温、直射日光のあたる場所を避けて保管し、冷蔵及び冷凍をしないこと。

「IV. 6. 製品の各種条件下における安定性」の項参照。

2. その他の関連資料

(1) 患者向け資料

・アロフィセルによる治療を受けられる患者さんへ

（最新情報・資料は「アロフィセル.jp」<https://www.alofisel.jp/> 参照）

(2) アロフィセルの調製・投与方法

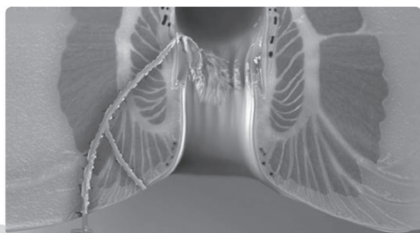
STEP1 投与を予定する前の注意事項

投与2～3週間前までに患者さんに対して麻酔下検査、MRI検査等を行い、以下を確認するとともに、原発口領域を特に注意しながら、すべての瘻孔を搔爬してください。また、抗菌薬を投与してください。

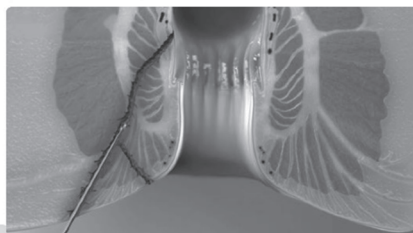
- 膿瘍腔の有無。膿瘍腔がある場合は、投与前までにシートン留置等の適切な排膿処置を行ってください。
- 原発口周辺の粘膜状態が非活動期又は軽症であること
- 痔瘻の解剖学的情報(瘻孔、原発口及び二次口の数)
- 括約筋及び他の骨盤筋に対する瘻孔の位置的信息
- 本品投与及び関連する処置への制限となりうる直腸狭窄、肛門狭窄、直腸炎、人工肛門、痔瘻癌等がないこと

STEP2 投与時の瘻孔の処置

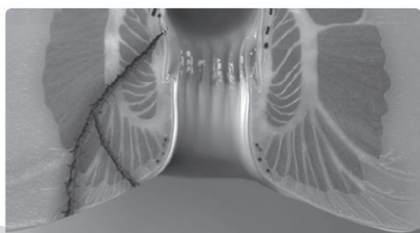
- アロフィセルの投与直前に以下に従い瘻孔の処置を実施してください。
- シートンを留置している場合は、シートンを抜去してください。



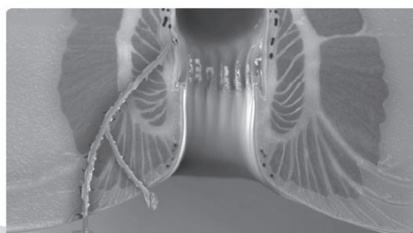
- 1** 原発口の位置を特定するために、二次口から注入した生理食塩液が原発口に到達したことを確認してください。



- 2** 原発口領域を特に注意しながら、すべての瘻孔を搔爬してください。



- 3** 原発口を縫合して閉じてください。



- 4** 二次口から生理食塩液を注入して、原発口が閉鎖されていることを確認してください。生理食塩液が漏れてくる場合、原発口の縫合を再度行ってください。

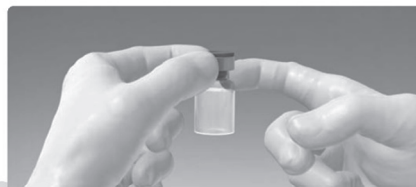
注意! アロフィセルの細胞の生存等に影響を与える可能性があるため、生理食塩液以外は注入しないでください。

STEP3 投与前の調製

- アロフィセルは使用する直前まで輸送用容器内に入れた状態で保管してください。
- 開封前に温度管理(15～22℃)の適切性及び外箱の使用期限を確認してください。
- 使用する針の太さは細胞の破碎を避けるため22ゲージ又はこれよりも太いものを使用してください。



1 温度管理(15～22℃)の適切性及び外箱の使用期限を確認後、使用するすべてのバイアルを取り出してください。



2 バイアルの底を静かにはじき、バイアル内の細胞濃度が均一になるよう懸濁してください。この時気泡が発生しないようにしてください。

懸濁後は再沈殿を防ぐため、速やかに使用してください。



3 バイアルからキャップを外し、バイアルを静かに逆さにし、針付シリンジで細胞懸濁液をゆっくりと吸引してください。



4 投与箇所が届くように、必要に応じ適切な長さの針(90mm等)に付け替えてください。

注意!

- アロフィセルの投与にあたっては、フィルターは使用しないでください。
- 他の薬剤と混ぜて使用しないでください。
- 1つのバイアルの投与完了後に、残りの各バイアルに対して、2～4の手順を実施してください。

STEP4 投与

- 全身麻酔又は区域麻酔下で病変内に投与してください。
- 最大で原発口2つまで、二次口3つまでの瘻孔に対して4バイアル全量を1回量として投与します。
- 原発口周辺への投与に2バイアルを使用し、残り2バイアルを二次口側から各瘻孔の瘻管壁内に投与してください。

1

原発口周辺への投与(2バイアルを使用) :

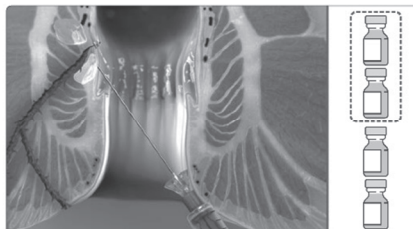
肛門から注射針を挿入し、原発口周辺の組織に複数の隆起を形成するように投与してください。

【原発口が1つの場合】

2バイアルを順番に投与してください。

【原発口が2つの場合】

2バイアルのうち最初の1バイアルを1つ目の原発口周辺の組織に、残りの1バイアルを2つ目の原発口周辺の組織に投与してください。



2

瘻管壁内への投与(2バイアルを使用) :

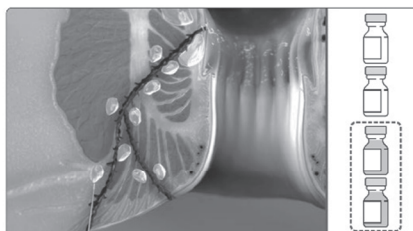
事前に確認した瘻孔の解剖学的及び位置的情報を基に、二次口から瘻管腔内に注射針を挿入し、瘻管壁表面に複数の隆起を形成するように投与してください。

【二次口が1つの場合】

残りの2バイアルを順番に瘻管に沿って投与してください。

【二次口が2つ又は3つの場合】

残りの2バイアルを各瘻管で量が均等になるよう投与してください。



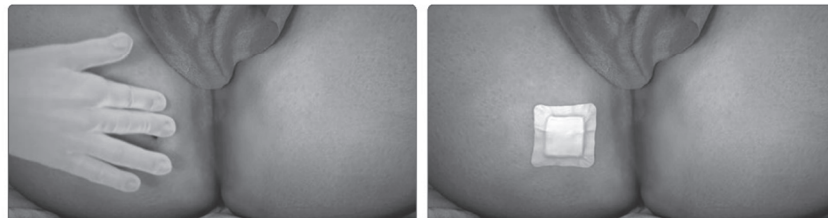
注意!

- 血管内投与を避けるために、針先を投与部位に挿入した後に、わずかに吸引を行ってください。
- 本品の漏れを防ぐために、瘻孔内腔には投与しないでください。
- 本品は1回量として全量を投与する必要があり、再使用は禁止となります。

3

投与終了

二次口周辺を軽く20～30秒間マッサージし、二次口に絆創膏を貼付してください。



注意!

- 使用後のバイアル、針付シリンジ及び残液等は、各医療機関の手順に従って適切に廃棄してください。
- アロフィセルを再投与した臨床成績は得られておらず、痔瘻の状態を十分に確認した上で、再投与の可否を慎重に判断してください。

(3) その他

本 IF は、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018 (2019 年更新版)」を参考に、独自に作成した。本品では IF の作成にあたり、上記記載要領 (2019 年更新版) から以下の項目変更を行った。

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
Ⅱ. 2.	(1) 和名	(1) 和名 <u>(命名法)</u>
Ⅲ.	<u>構成細胞</u> に関する項目	有効成分に関する項目
Ⅲ. 2.	<u>構成細胞</u> の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
Ⅲ. 3.	<u>構成細胞</u> の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
Ⅳ.	<u>製品</u> に関する項目	製剤に関する項目

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
IV. 1.	(2) <u>製品の</u> 外観及び性状	(2) 製剤の外観及び性状
IV. 1.	(4) <u>製品の</u> 物性	(4) 製剤の物性
IV. 2.	<u>製品の</u> 組成	製剤の組成
IV. 2.	(1) <u>構成細胞</u> の含量及び副成分	(1) 有効成分活性成分の含量及び添加剤
IV. 6.	<u>製品の</u> 各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
V. 1.	<u>効能、効果又は性能</u>	効能又は効果
V. 2.	<u>効能、効果又は性能</u> に関連する使用上の注意	効能又は効果に関連する注意
V. 3.	<u>用法及び用量又は使用方法</u>	用法及び用量
V. 3.	(1) <u>用法及び用量又は使用方法</u> の解説	(1) 用法及び用量の解説
V. 3.	(2) <u>用法及び用量又は使用方法</u> の設定経緯・根拠	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
V. 4.	<u>用法及び用量又は使用方法</u> に関連する使用上の注意	用法及び用量に関連する注意
VI. 2.	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1) 作用部位・作用機序
VI. 2.	(2) <u>効能、効果又は性能</u> を裏付ける試験成績	(2) 薬効を裏付ける試験成績
VII.	<u>体内動態</u> に関する項目	薬物動態に関する項目
VIII. 2.	<u>禁忌・禁止</u> 内容とその理由	禁忌内容とその理由
VIII. 3.	<u>効能、効果又は性能</u> に関連する使用上の注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII. 4.	<u>用法及び用量又は使用方法</u> に関連する使用上の注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII. 5.	<u>使用注意</u> 内容とその理由	重要な基本的注意とその理由
VIII. 6.	<u>重要な基本的注意とその理由及び処置方法</u>	特定の背景を有する患者に関する注意
		(1) 合併症・既往歴等のある患者
		(2) 腎機能障害患者
		(3) 肝機能障害患者
		(4) 生殖能を有する者
		(5) 妊婦
		(6) 授乳婦
		(7) 小児等
		(8) 高齢者
VIII. 8.	<u>不具合・副作用</u>	副作用
VIII. 8.	<u>重大な不具合・副作用</u> と初期症状	重大な副作用と初期症状
VIII. 8.	<u>その他の不具合・副作用</u>	その他の副作用
VIII. 9.	<u>高齢者への適用</u>	臨床検査結果に及ぼす影響
VIII. 10.	<u>妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用</u>	過量投与
VIII. 11.	<u>臨床検査結果に及ぼす影響</u>	適用上の注意
VIII. 12.	<u>過剰使用</u>	その他の注意
		(1) 臨床使用に基づく情報
		(2) 非臨床試験に基づく情報
VIII. 13.	<u>その他の注意</u>	項目設定なし
X. 9.	<u>効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容</u>	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
XIII. 1.	<u>投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報</u>	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
	(1) <u>保存温度上限超過時の安定性</u>	(1) 粉砕
		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

