

アロフィセル注

適正使用指針

2021 年 9 月

一般社団法人日本大腸肛門病学会

Table of contents

| | |
|---------------------------------------|----|
| Table of contents | 1 |
| 1. 基本情報 | 2 |
| 1.1 本品の名称及び一般名 | 2 |
| 1.2 効能、効果又は性能 | 2 |
| 1.3 用法及び用量又は使用方法 | 2 |
| 2. 本品の特徴と作用機序 | 2 |
| 3. 本品の承認状況と臨床成績 | 3 |
| 3.1 海外での承認状況及びガイドラインへの掲載 | 3 |
| 3.2 臨床成績 | 3 |
| 3.3 試験デザイン | 3 |
| 3.3.1 国内第Ⅲ相試験 (Darvadstrocel-3002 試験) | 3 |
| 3.3.2 海外第Ⅲ相試験 (Cx601-0302 試験) | 4 |
| 3.4 有効性 | 6 |
| 3.4.1 国内第Ⅲ相試験 (Darvadstrocel-3002 試験) | 6 |
| 3.4.2 海外第Ⅲ相試験 (Cx601-0302 試験) | 7 |
| 3.5 安全性 | 8 |
| 3.5.1 国内第Ⅲ相試験 (Darvadstrocel-3002 試験) | 8 |
| 3.5.2 海外第Ⅲ相試験 (Cx601-0302 試験) | 9 |
| 4. 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の条件 | 11 |
| 4.1 実施施設基準 | 11 |
| 4.1.1 実施施設基準策定の考え方 | 11 |
| 4.1.2 設備機器条件 | 12 |
| 4.2 実施医基準 | 12 |
| 4.2.1 実施医基準策定の考え方 | 12 |
| 4.2.2 資格 | 13 |
| 4.2.3 実施医の研修義務及び要件 | 13 |
| 4.3 投与対象となる患者 | 13 |
| 5. 本品の投与に際して留意すべき事項 | 14 |
| 5.1 本品の導入時における治療上の位置づけ | 14 |
| 5.2 本品の投与に伴う主な副作用等のマネジメントについて | 14 |

1. 基本情報

1.1 本品の名称及び一般名

製品名

アロフィセル注

国際一般名称(International Nonproprietary Name)

darvadstrocel

一般的名称

ダルバドストロセル

1.2 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。

<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。

1.3 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(24 mL)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、搔爬等の投与前の処置を行った後に投与する。

2. 本品の特徴と作用機序

本品は、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・培養して得たヒト(同種)の増殖させた脂肪組織由来幹細胞から構成され、医薬品と同様に薬理作用による治療効果を期待して複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)の原発口周辺及び瘻管壁内に直接局所投与する再生医療等製品である。

脂肪組織由来幹細胞は、炎症部位において、炎症性サイトカインの放出抑制、T細胞増殖抑制、制御性T細胞の誘導等の免疫調節作用を発揮することが示唆されており、本品はクローン病による複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)に対して有効性を発揮することが期待される。

3. 本品の承認状況と臨床成績

3.1 海外での承認状況及びガイドラインへの掲載

本品は、ベルギーの TiGenix 社(現:武田薬品工業株式会社)によって開発され、2009 年にスペインでクローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する患者を対象とした第 I / II a 相非盲検非対照試験(Cx601-0101 試験)が開始された。その後、2012 年から欧州においてクローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(Cx601-0302 試験)が実施された。欧州ではこれらの試験成績に基づき、2018 年 3 月に、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(肛門周囲複雑瘻孔)(既存治療又は生物学的製剤による治療にもかかわらず効果不十分な場合)の治療製品として承認された。その後、スイス、イスラエル及びセルビアでも承認され、2021 年 8 月時点では 17 カ国で販売されている。

また、2019 年の European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)のガイドラインには、複雑な痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有するクローン病患者に対する治療として有効で安全であることが記載されている。

3.2 臨床成績

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験(Darvadstrocel-3002 試験:主な評価項目;有効性、安全性)、及び海外第 III 相試験(Cx601-0302 試験:主な評価項目;有効性、安全性)の成績が提出されている。

3.3 試験デザイン

3.3.1 国内第 III 相試験(Darvadstrocel-3002 試験)

クローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する日本人患者(目標登録症例数:20 例)を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 1 のとおりである。

本試験は、スクリーニング期(本品投与前 5 週間)、投与期(本品投与日)、観察期(本品投与後 52 週間)及び追跡調査期(本品投与後 52 週~156 週まで)で構成されている。スクリーニングにより適格と判断されたすべての患者に対して、前処置として治験製品投与日の 21~14 日前に麻酔下での瘻孔搔爬及びシートン留置を行うこととされた。本試験における本品の用法及び用量又は使用方法は、本品投与日の投与直前にシートンの抜去及び麻酔下での瘻孔搔爬を行った後に、本品(120×10⁶個の増

殖させた脂肪組織由来幹細胞を含む、全量 24mL)を分割して病変内に単回投与とされた。分割及び投与方法として、本品の半量を、原発口を縫合閉鎖後、その近傍に投与し、残りの半量を二次口側から瘻管に沿って瘻管壁内に数個の微小水泡(隆起)を形成しながら投与することとされた。原発口が2つある場合は各原発口近傍に6mLずつ投与され、二次口が2つ又は3つある場合は、各瘻管への投与量が均等になるように投与された。

表 1 主な選択・除外基準

| |
|--|
| <p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング期開始の6カ月以上前に、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班のクローン病診断基準(2017年1月改訂)に準じて、クローン病と診断された18歳以上の患者 肛門周囲複雑瘻孔を有しており、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。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： <ul style="list-style-type: none"> 高位(歯状線よりも上部)の括約筋間若しくは括約筋貫通瘻孔、括約筋外の瘻孔、又は括約筋上の瘻孔 二次口が2つ以上存在する 膿瘍を伴う 非活動期又は軽度のクローン病である患者(スクリーニング期間に評価したCDAIが220以下と定義する) 肛門周囲複雑瘻孔の治療を受け、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)であった患者 <ul style="list-style-type: none"> 抗菌薬(シプロフロキサシン又はメトロニダゾール)：1カ月以上の治療 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カ月以上の治療 生物学的製剤(抗TNF製剤、抗インテグリン製剤又は抗IL-12/23製剤)：14週間以上(抗IL-12/23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 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 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患者 直腸膿瘍又は直腸膀胱瘻を合併する患者 2cmを超える膿瘍がある患者 直腸若しくは肛門の狭窄、又は活動性直腸炎を有する患者(外科的手術の制約となる場合) 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患者 人工肛門を有する患者 治験製品投与前4週間以内に全身性ステロイドによる治療を受けた患者 血球成分除去療法を受けている患者 スクリーニング期間中に肛門周囲の手術を必要としている者(治験実施計画書で規定した瘻孔の前処置は除く)、又は治験製品の投与後24週間以内に肛門周囲の手術が見込まれる患者 |
|--|

本試験に組み入れられた22例がIntention to treat (ITT)集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。また22例全例に本品が投与され、安全性解析対象集団とされた。投与52週時点において治験中止例は2例で、中止理由はいずれも有効性の欠如であった。

3.3.2 海外第Ⅲ相試験(Cx601-0302 試験)

クローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する外国人患者(目標登録症例数:208例)を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が8カ国(オーストリ

ア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ及びイスラエル)の計 47 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 2 のとおりである。

本試験は、スクリーニング期(治験製品投与前 5 週間)、投与期(治験製品投与日)、観察期(治験製品投与後 24 週間)、延長追跡調査期(治験製品投与後 24 週以降最長 104 週後まで)から構成された。スクリーニングにより適格と判断されたすべての患者に対して、前処置として治験製品投与日の 21~14 日前に麻酔下での瘻孔搔爬及び必要に応じてシートン留置を行うこととされた。本試験における用法及び用量又は使用方法は、治験製品の投与直前にシートンの抜去及び麻酔下での瘻孔搔爬を行った後、本品(120×10⁶ 個の増殖させた脂肪組織由来幹細胞を含む細胞懸濁液、全量 24mL)又はプラセボ(生理食塩水、全量 24mL)を分割して病変内に単回投与することとされた。分割及び投与方法として、細胞懸濁液の半量を原発口近傍に投与し、残りの半量を二次口側から瘻管に沿って瘻管壁内に数個の微小水泡を形成しながら投与することとされた。原発口が 2 つある場合は各原発口近傍に 6mL ずつ投与され、二次口が 2 つ又は 3 つある場合は、各瘻管への投与量が均等になるように投与された。

表 2 主な選択・除外基準

| |
|--|
| <p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング期開始の 6 カ月以上前に、臨床的、内視鏡的、組織学的及び/又は放射学的な基準に基づき、クローン病と診断された 18 歳以上の患者 • 肛門周囲複雑瘻孔を有しており、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。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 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 高位(歯状線よりも上部)の括約筋間若しくは括約筋貫通瘻孔、括約筋外の瘻孔、又は括約筋上の瘻孔 ➢ 二次口が 2 つ以上存在する ➢ 膿瘍を伴う • 非活動期又は軽度のクローン病である患者(スクリーニング期間に評価した CDAI が 220 以下と定義する) • 肛門周囲瘻孔は、抗菌薬、免疫調節薬又は抗 TNF 製剤のうち 1 つ以上に抵抗性であることとし、肛門周囲瘻孔の治療歴がない患者は不適とする <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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患者 • 直腸膿瘍を合併する患者 • 2 cm を超える膿瘍がある患者(投与前処置によって消失した場合を除く) • 直腸若しくは肛門の狭窄、又は活動性直腸炎を有する患者(外科的手術の制約となる場合) • 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患者 • 人工肛門を有する患者 • 治験製品投与前 4 週間以内に全身性ステロイドによる治療を受けた患者 • スクリーニング時に肛門周囲の手術を必要としている者(治験実施計画書で規定した瘻孔の前処置は除く)、又は治験製品投与後 24 週間以内に肛門周囲の手術が見込まれる患者 |
|--|

無作為化された患者 212 例(本品群 107 例、プラセボ群 105 例、以下同順)の全例が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。無作為化されたが治験製品が投与されず治験が中止された 7 例(4 例、3

例)を除く 205 例(103 例、102 例)が安全性解析対象集団とされた。投与 24 週時点までに治験を中止した患者は 41 例(19 例、22 例)であった。中止理由は、「自発的な中止」4 例(0 例、4 例)、「同意撤回」2 例(1 例、1 例)、「選択基準違反」2 例(0 例、2 例)、「有害事象／重篤な有害事象」13 例(7 例、6 例)、「臨床症状の著しい悪化」11 例(7 例、4 例)、「治験実施計画書からの逸脱」4 例(3 例、1 例)、「その他」5 例(本品群 1 例(内部情報の紛失)、プラセボ群 4 例(抗 TNF 製剤を導入 2 例及び来院困難 2 例))であった。24 週間の観察を完了した 171 例(88 例、83 例)のうち 7 例(4 例、3 例)を除く 164 例(84 例、80 例)が 52 週間の観察に移行した。投与 24 週時点から 52 週時点までに治験を中止した患者は 33 例(14 例、19 例)であった。中止理由は、「自発的な中止」4 例(2 例、2 例)、「有害事象／重篤な有害事象」7 例(4 例、3 例)、「瘻孔治療以外のための外科手術」1 例(0 例、1 例)、「臨床症状の著しい悪化」14 例(7 例、7 例)、「治験実施計画書からの逸脱」7 例(1 例、6 例)であった。52 週間の観察を完了した患者 131 例(70 例、61 例)のうち、91 例(45 例、46 例)を除く 40 例(25 例、15 例)が 104 週間の観察に移行した。投与 52 週時点から 104 週時点までに治験を中止した患者は 3 例(2 例、1 例)であった。中止理由は、「同意撤回」1 例(本品群)、「その他」2 例(本品群 1 例(膿瘍)、プラセボ群 1 例(瘻孔切開術))であった。

3.4 有効性

3.4.1 国内第Ⅲ相試験(Darvadstrocel-3002 試験)

複合寛解率

有効性の主要評価項目である、投与 24 週時点の複合寛解(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)が認められた患者の割合(複合寛解率)の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 投与 24 週時点の複合寛解率の結果*
(Darvadstrocel-3002 試験:ITT 集団)

| 本品群 | |
|----------------|--------------|
| 複合寛解率 (% (例数)) | 59.1 (13/22) |

*: LOCF により欠測値は補完されたが、ベースライン以降のデータが全くない場合又は救済治療が実施された場合には非寛解例とされた。

副次評価項目

主な副次評価項目の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 主な副次項目の結果*1 (Darvadstrocel-3002 試験:ITT 集団)

| | 本品群 |
|--|--------------------|
| 投与 52 週時点の複合寛解率 (% (例数)) | 68.2 (15/22) |
| 投与 24 週時点の臨床寛解*2 率 (% (例数)) | 59.1 (13/22) |
| 投与 52 週時点の臨床寛解率 (% (例数)) | 72.7 (16/22) |
| 投与 24 週時点の改善*3 率 (% (例数)) | 81.8 (18/22) |
| 投与 52 週時点の改善率 (% (例数)) | 90.9 (20/22) |
| 投与 52 週時点での臨床寛解までの期間 (日) (中央値 (95% CI)) | 25.5 (14.0, 109.0) |
| 投与 52 週時点での改善までの期間 (日) (中央値 (95% CI)) | 18.0 (12.0, 30.0) |
| 投与 24 週時点で複合寛解を認めた患者における投与 52 週までの再発率 (% (例数)) | 23.1 (3/13) |
| 投与 24 週時点の PDAI スコア (平均値±標準偏差) | 2.4±2.9 |
| 投与 52 週時点の PDAI スコア*4 (平均値±標準偏差) | 2.1±2.1 |

*1: LOCF により欠測値は補完された。割合についてはベースライン以降のデータが全くない場合又は救済治療が実施された場合には無効例とされた。

*2: 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とされた。

*3: 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とされた。

*4: 20 例で評価された。

3.4.2 海外第Ⅲ相試験(Cx601-0302 試験)

複合寛解率

有効性の主要評価項目である、投与 24 週時点の複合寛解率の結果は表 5 のとおりであり、本品群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 5 投与 24 週時点の複合寛解率の結果*1 (Cx601-0302 試験:ITT 集団)

| | 本品群 | プラセボ群 |
|---------------------|------------------|---------------|
| 複合寛解率 (% (例数)) | 49.5 (53/107) | 34.3 (36/105) |
| プラセボ群との差 [97.5% CI] | 15.2 [0.2, 30.3] | |
| p 値*2 | 0.024 | |

*1: LOCF により欠測値は補完されたが、ベースライン以降のデータが全くない場合又は救済治療が実施された場合には非寛解例とされた。

*2: 有意水準両側 2.5%、抗 TNF 製剤の併用の有無及び免疫調節薬の併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

副次評価項目

主な副次評価項目の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 主な副次評価項目の結果*1 (Cx601-0302 試験:ITT 集団)

| | 本品群 | プラセボ群 |
|---|-----------------|-------------------|
| 投与 52 週時点の複合寛解率 (% (例数)) | 54.2 (58/107) | 37.1 (39/105) |
| 投与 24 週時点の臨床寛解率 (% (例数)) | 53.3 (57/107) | 41.0 (43/105) |
| 投与 52 週時点の臨床寛解率 (% (例数)) | 57.0 (61/107) | 40.0 (42/105) |
| 投与 104 週時点の臨床寛解率 (% (例数)) | 56.0 (14/25) | 40.0 (6/15) |
| 投与 24 週時点の改善率 (% (例数)) | 66.4 (71/107) | 53.3 (56/105) |
| 投与 52 週時点の改善率 (% (例数)) | 63.6 (68/107) | 53.3 (56/105) |
| 投与 52 週時点での臨床寛解までの期間 (週) (中央値 (95%CI)) | 6.7 (6.4, 11.9) | 14.6 (11.9, 22.9) |
| 投与 52 週時点での改善までの期間 (週) (中央値 (95%CI)) | 6.3 (6.0, 6.6) | 11.7 (6.7, 12.9) |
| 投与 24 週時点で複合寛解を認めた患者における投与 52 週までの再発率 (% (例数)) | 25.0 (13/52) | 44.1 (15/34) |
| 投与 52 週時点で複合寛解を認めた患者における投与 104 週までの再発率 (% (例数)) | 31.6 (6/19) | 33.3 (2/6) |
| 投与 24 週時点の PDAI スコア*2 (平均値±標準偏差) | 4.37±3.59 | 5.11±3.92 |
| 投与 52 週時点の PDAI スコア*2 (平均値±標準偏差) | 4.44±3.78 | 5.02±4.03 |

*1: LOCF により欠測値は補完された。割合についてはベースライン以降のデータが全くない場合又は救済治療が実施された場合には無効例とされた。

*2: 本品群 103 例、プラセボ群 99 例で評価された。治験製品投与後に早期中止来院を行った患者のデータは、投与後の日数に基づく適切な来院時点で割当てし直した。

3.5 安全性

3.5.1 国内第Ⅲ相試験(Darvadstrocel-3002 試験)

安全性について、投与 52 週時点までに、有害事象は 20/22 例(90.9%)に認められた。2 例以上に発現した有害事象は表 7 のとおりであった。本品との因果関係が否定できない有害事象は 2/22 例(9.1%)に認められ、事象の内訳はクローン病の悪化及び下痢、血中ビリルビン値の増加であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4/22 例(18.2%)に認められ、事象の内訳は腸閉塞、腸管吻合部合併症、尿路結石及びクローン病／尿細管間質性腎炎であった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 7 2 例以上に発現した有害事象

(Darvadstrocel-3002 試験、投与 52 週時点:安全性解析対象集団)

| | 本品群 (22 例) |
|--------------------------------|------------|
| 全有害事象 | 20 (90.9) |
| 胃腸障害 | |
| 肛門周囲痛 | 6 (27.3) |
| 痔瘻 | 4 (18.2) |
| クローン病 | 2 (9.1) |
| 悪心 | 2 (9.1) |
| 感染症および寄生虫症 | |
| 上咽頭炎 | 5 (22.7) |
| 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) | |
| アクロコルドン | 2 (9.1) |
| 発現例数 (%) | |
| MedDRA/J ver. 23.0 | |

3.5.2 海外第Ⅲ相試験(Cx601-0302 試験)

安全性について、投与 52 週時点までに、有害事象は本品群で 79/103 例(76.7%)、プラセボ群で 74/102 例(72.5%)に認められた。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。治験製品との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 21/103 例(20.4%)、プラセボ群で 27/102 例(26.5%)に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験製品との因果関係が否定できない有害事象は表 9 のとおりであった。

投与 52 週時点から投与 104 週時点までの観察期間では重篤な有害事象のみ収集された。投与 104 週時点までに、有害事象は本品群で 81/103 例(78.6%)、プラセボ群で 76/102 例(74.5%)に認められた。

投与 104 週時点までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本品群で 28/103 例(27.2%)、プラセボ群で 22/102 例(21.6%)に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肛門膿瘍 23 例(本品群 15 例、プラセボ群 8 例)、痔瘻 6 例(本品群 5 例、プラセボ群 1 例)及びクローン病 3 例(プラセボ群)であった。治験製品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本品群で 7/103 例(6.8%)、プラセボ群で 7/102 例(6.9%)に認められた。事象の内訳は、肛門膿瘍 12 例(本品群 7 例、プラセボ群 5 例)、肛門周囲痛 1 例(プラセボ群)、肛門の炎症 1 例(プラセボ群)及び肝膿瘍 1 例(プラセボ群)であった。治験製品との因果関係が否定できない本品群の肛門膿瘍 7 例の転帰はいずれも回復であった。投与 52 週時点以降投与 104 週時点までに報告された重篤な有害事象は、本品群 3 例(肛門膿瘍、痔瘻、瘻孔分泌物)、プラセボ群 1 例(瘻孔分泌物)に認められたが、いずれも治験製品との因果関係は否定された。投与 104 週時点までに治験中止に至った有害事象は、本品群で 9/103 例(8.7%)、プラセボ群で 9/102 例(8.8%)に発現した。

表 8 いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象 (Cx601-0302 試験、投与 52 週時点:安全性解析対象集団)

| | 本品群 (103 例) | プラセボ群 (102 例) |
|-------------------|----------------|------------------|
| 全有害事象 | 79 (76.7) | 74 (72.5) |
| 胃腸障害 | | |
| 肛門周囲痛 | 15 (14.6) | 12 (11.8) |
| 痔瘻 | 11 (10.7) | 8 (7.8) |
| 下痢 | 9 (8.7) | 3 (2.9) |
| 腹痛 | 5 (4.9) | 7 (6.9) |
| クローン病 | 4 (3.9) | 8 (7.8) |
| 肛門周囲紅斑 | 3 (2.9) | 2 (2.0) |
| 嘔吐 | 3 (2.9) | 2 (2.0) |
| 悪心 | 3 (2.9) | 0 |
| 痔核 | 3 (2.9) | 0 |
| 便秘 | 2 (1.9) | 3 (2.9) |
| 肛門出血 | 0 | 3 (2.9) |
| 裂肛 | 0 | 3 (2.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| 発熱 | 6 (5.8) | 5 (4.9) |
| 無力症 | 3 (2.9) | 3 (2.9) |
| 末梢性浮腫 | 2 (1.9) | 3 (2.9) |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 肛門膿瘍 | 20 (19.4) | 14 (13.7) |
| 上咽頭炎 | 11 (10.7) | 5 (4.9) |
| 感染性瘻孔 | 4 (3.9) | 4 (3.9) |
| 気管支炎 | 3 (2.9) | 4 (3.9) |
| 尿路感染 | 3 (2.9) | 3 (2.9) |
| 胃腸炎 | 1 (1.0) | 3 (2.9) |
| 扁桃炎 | 0 | 4 (3.9) |
| インフルエンザ | 0 | 3 (2.9) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 3 (2.9) |
| 臨床検査 | | |
| C-反応性蛋白増加 | 2 (1.9) | 4 (3.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 関節痛 | 6 (5.8) | 4 (3.9) |
| 瘻孔分泌物 | 3 (2.9) | 2 (2.0) |
| 瘻孔 | 2 (1.9) | 5 (4.9) |
| 神経系障害 | | |
| 頭痛 | 1 (1.0) | 4 (3.9) |
| 血管障害 | | |
| 高血圧 | 4 (3.9) | 0 |

例数 (%)
MedDRA/J ver.23.0

表9 いずれかの投与群で2例以上に認められた治験製品との因果関係が否定できない有害事象(Cx601-0302 試験、投与 52 週時点:安全性解析対象集団)

| | 本品群 (103 例) | プラセボ群 (102 例) |
|-----------------------|----------------|------------------|
| 治験製品との因果関係が否定できない有害事象 | 21 (20.4) | 27 (26.5) |
| 胃腸障害 | | |
| 肛門周囲痛 | 5 (4.9) | 8 (7.8) |
| 痔瘻 | 3 (2.9) | 3 (2.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| 硬結 | 0 | 2 (2.0) |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 肛門膿瘍 | 8 (7.8) | 9 (8.8) |
| 感染性瘻孔 | 2 (1.9) | 2 (2.0) |
| 障害、中毒および処置合併症 | | |
| 処置による疼痛 | 1 (1.0) | 2 (2.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 瘻孔分泌物 | 1 (1.0) | 2 (2.0) |
| 発現例数 (%) | | |
| MedDRA/J ver.23.0 | | |

4. 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

アロフィセル注は、ヒトの同種脂肪由来幹細胞を構成細胞とするヒト体性幹細胞加工製品であり、「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。」を効能、効果又は性能とする指定再生医療等製品である。

アロフィセル注の使用にあたっては、その有効性及び安全性を十分に理解し、難治性の複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有するクローン病患者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が義務付けられている。

このため、日本大腸肛門病学会が、“アロフィセル注使用の実施施設基準及び実施医基準”を策定した。アロフィセル注は本基準に基づいて使用されなければならないので、ここにその考え方と基準を示す。

4.1 実施施設基準

4.1.1. 実施施設基準策定の考え方

本邦のクローン病患者においては、肛門部は回盲部と同様に罹患頻度の高い部位であり、その病変は再発を繰り返し、難治化することから、長

期的に QOL を維持するためにも管理が重要となる。治療に際しては、局所の病態を的確に診断するだけでなく、腸病変の活動性も評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には肛門病変の制御とともに肛門機能を温存する配慮も必要である。

また、本邦のクローン病患者の特徴として直腸肛門病変は癌合併頻度の高い部位であり、長期経過例に対しては臨床症状の変化に留意し、癌を疑う場合には積極的に画像診断や組織学的検査を行い、悪性所見がないことを使用前に確認しなければならない。そのため、本品の使用にあたっては十分な肛門病変の評価ができるだけでなく、腸管病変の評価も可能な施設での使用が望ましいと考えられる。以上の観点から実施施設の基準を以下のとおり定める。

4.1.2 設備機器条件

- 1) 複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)及び直腸肛門周囲膿瘍の適切な画像診断が行えるように MRI あるいは経肛門的超音波検査の設備を有していること。または施行可能な施設と連携することができる施設であること。
- 2) 投与前の準備、投与時に必要な全身麻酔又は区域麻酔(腰椎麻酔など)を安全に行うことのできる入院設備を有していること。
- 3) 投与後のアナフィラキシーなどの副作用の迅速診断や局所の感染徴候を早期に診断する必要があるため、クローン病に対する十分な知識、技術及び経験だけでなく、急変時の救急対応及び感染症等の合併症に的確かつ迅速に診断及び治療が可能な医師が常勤している病院であること。
- 4) クローン病の腸管病変の評価も必要であるため、消化管内視鏡検査、経肛門的超音波検査、造影検査、CT 検査などを施行することができる、または前記の検査が施行可能な施設と連携することが可能な施設であること。また、日本消化器病学会専門医、日本大腸肛門病学会専門医、日本外科学会専門医、日本消化器外科学会専門医、日本消化器内視鏡学会専門医のいずれかが常勤医として勤務していること。

4.2 実施医基準

4.2.1 実施医基準策定の考え方

クローン病は肛門病変だけでなくすべての消化管に病変が出現し、消化管病変と肛門病変を切り離して考えることは困難であるため、施設内

には、クローン病に対して前述したような十分な知識を有した関連学会の専門医が必要である。また施行に関しては、肛門周囲の解剖学だけでなく、クローン病に特徴的な肛門病変である複雑痔瘻（肛門周囲複雑瘻孔）、直腸肛門周囲膿瘍、肛門潰瘍、慢性裂肛などについて、また本邦の患者に多い直腸肛門病変の発癌症例に対する十分な知識と経験を有する医師でなければならない。以上の観点から実施医基準を下記のとおり定める。

4.2.2 資格

日本大腸肛門病学会専門医であること。

4.2.3 実施医の研修義務及び要件

実施医は製品販売業者の企画する講習会の受講を修了していること。なお、この講習会では、投与前の準備（前処置）、術前の瘻孔の処置、本品の調製、投与方法、及び術後の評価につき研修を行わなければならない。

4.3 投与対象となる患者

以下の条件をすべて満たす患者が投与対象となる。

- 1) 肛門周囲に複雑痔瘻（肛門周囲複雑瘻孔）を有する、非活動期または軽症の活動期のクローン病患者。CDAI が 220 以下の症例。
- 2) 術前の MRI 検査や臨床所見で、瘻孔の原発口が 2 つ以下、二次口が 3 以下であることが確認されている症例。
- 3) 原発口の縫合閉鎖が可能な症例。
- 4) 肛門周囲膿瘍の合併がない症例。また、ドレナージ後である場合は炎症反応が軽快し、画像診断で、遺残の膿瘍がないことを確認することが必要である。
- 5) 過去に Seton 法などのドレナージ術を施行後、生物学的製剤の投与を一定期間（16 週程度）行っても瘻孔閉鎖が困難であった症例。
- 6) アロフィセルの成分に対し過敏症の既往歴のない症例。
- 7) 直腸肛門病変に癌の合併がないことが確認されている症例。投与の 2～3 週間前までに瘻孔の前処置（瘻孔の搔把、Seton 法など）が行われるが、その際に得た検体の病理検査で、癌の合併がないことが確認されていなければならない。
- 8) クローン病に伴う複雑痔瘻（肛門周囲複雑瘻孔）の診断及び治療に十分な知識及び経験を持つ医師により、アロフィセル注の投与が適

切と判断された患者。

- 9) 再投与に関しては、前回投与後に重篤な副作用がなく、寛解が得られていた症例。
- 10) 再投与時も病的に癌の合併がないことが確認されていること。
- 11) 再投与回数に関しては1症例1回までとし、初回投与から12ヵ月以上経過観察を行った症例。

5. 本品の投与に際して留意すべき事項

5.1 本品の導入時における治療上の位置づけ

本品は、少なくとも1つの既存治療薬で効果不十分なクローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する患者を対象にした海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験(Cx601-0302 試験)において、主要評価項目である投与24週時点の複合寛解率で、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高い結果を示した。また、副次評価項目である、24週時点の臨床寛解率、24週時点の改善率、52週時点の複合寛解率、52週時点の臨床寛解率などにおいても、プラセボ群に比べ本品群で高い傾向が認められた。また、少なくとも1つの既存治療薬で効果不十分なクローン病に伴う複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)を有する日本人患者を対象にした国内第Ⅲ相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002 試験)では、主要評価項目である投与24週時点の複合寛解率がCx601-0302試験と類似しており、副次評価項目及びその他の評価項目についてもCx601-0302試験と大きな違いがなかったことから、本品は日本人患者においても有効性が期待できると考えられる。

5.2 本品の投与に伴う主な副作用等のマネジメントについて

主な副作用として下記のもの挙げられる。

1) 投与時のアレルギー反応

アナフィラキシー等の症状が出現した場合には日本アレルギー学会監修アナフィラキシーガイドラインに従い適切な処置を行うこと。

2) 肛門周囲膿瘍及び複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)の再発

局所の発赤、硬結など、局所の感染症兆候が認められる場合には、抗生剤を適切に投与するとともに、肛門周囲膿瘍形成が疑われる場合は、経肛門的超音波検査やCT検査等を行う。検査にて膿瘍が確認され、ドレナージが可能な場合はドレナージを行うこと。複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)が再発した場合は、肛門機能を温存するSeton法などによる複雑痔瘻(肛門周囲複雑瘻孔)の治療を考慮すること。

また、術後に生物学的製剤を投与する場合は、膿瘍が軽快していることを確認すること。

3) クローン病の症状の増悪

腹痛の増強や、下痢症状の増悪など、クローン病の症状悪化が考えられる場合は、専門の消化器内科医に相談し、クローン病の腸管病変に対する適切な検査及び治療を行うこと。

[お問い合わせ先]

一般社団法人 日本大腸肛門病学会
〒108-0074 東京都港区高輪 3-20-9
mail:info@coloproctology.gr.jp