

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30300FZX00005000 |
| 販売開始 | 2021年11月 |

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**

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。

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。

2. 禁忌・禁止

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

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 成分

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。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 採取国：スペイン |
| 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（頭蓋骨及び脊柱を含まない）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、並びにブタ臓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。

3.2 形状

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。

4. 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。

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 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。

- 5.2 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、「17.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。[17.1.1、17.1.2参照]

6. 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120×10⁶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。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 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、痔瘻瘻等がないこと
- 7.2 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。
- 7.2.1 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。
- 7.2.2 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。
- 7.2.3 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。
- 7.2.4 原発口を縫合して閉じること。
- 7.3 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。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。
- 7.3.1 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。
- 7.3.2 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。

7.3.3 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。

7.4 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、再投与の要否を慎重に判断すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 1～10%未満 |
|-----|----------|
| 感染症 | 肛門膿瘍 |
| 消化器 | 肛門周囲痛、痔瘻 |

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 細胞懸濁液は他の薬剤と混ぜて使用しないこと。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 1バイアルの投与完了後に、残りの各バイアルに対して、14.1.4及び14.1.5の手順を実施すること。

14.2 投与時の注意

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すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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¹⁾。

16. 体内動態

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、非臨床試験において、ヒトeASCを無胸腺ヌードラットの肛門周囲及び直腸内に投与したところ、eASCは注射部位の近傍である直腸及び空腸に14日間存在していたが、3ヵ月後には検出されなかった。投与3～6ヵ月後にはいずれの組織にもeASCは残存していなかった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

非活動期又は軽症の活動期クローン病に伴う複雑痔瘻を有する国内の18歳以上の患者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を実施した。非活動期又は軽症の活動期クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者のうち、既存治療薬（抗菌薬、免疫調節薬、抗TNF製剤、抗インテグリン製剤又は抗IL-12/23製剤）のうち少なくとも1剤で効果不十分、効果減弱又は不耐である患者を対象とした。本品投与5週間前のスクリーニング時において、複雑痔瘻の原発口が2つ以下及び二次口が3つ以下であり、スクリーニングの6週間以上前から排膿が認められており、2cmを超える膿瘍腔がないこと、外科的手術の制約となる直腸又は肛門の狭窄、活動性直腸炎がないこと、及び人工肛門、悪性腫瘍、直腸膿瘍又は直腸膀胱瘻を有していないことが確認された。本品を投与する2～3週間前に麻酔下で瘻孔搔爬、シートン留置等を実施し、本品を投与する直前にシートン抜去、瘻孔の搔爬、原発口の縫合を行った後に本品（eASC：120×10⁶個）を投与した。なお、クローン病に対する基礎治療として免疫調節薬、生物学的製剤等の一定用量での併用投与を許容した。主要評価項目である投与24週後の複合寛解率及び副次評価項目である投与52週後の複合寛解率は下表のとおりである。

本品投与24週後、52週後の複合寛解率

| | | 本品 |
|---------------------|------|-------------------|
| 複合寛解率 ^{注)} | 24週後 | 59.1% (13/22例) |
| | 52週後 | 68.2% (15/22例) |

注) 複合寛解：臨床的な瘻孔の閉鎖（本品を投与した瘻孔のすべての二次口に用手圧迫を行っても排膿がみられない）及び膿瘍腔がないこと（MRI画像の中央判定で瘻孔内に2cm超の膿瘍腔がみられない）が確認された状態

投与52週後の副作用の発現頻度は、9.1%（2/22例）であった。報告された副作用はクローン病、下痢及び血中ビリルビン増加が各4.5%（1/22例）であった³⁾。[5.2参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

非活動期又は軽症の活動期クローン病に伴う複雑痔瘻を有する海外の18歳以上の患者を対象に本品の有効性及び安全性の検討を目的とした二重盲検比較試験を実施した。非活動期又は軽症の活動期クローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者のうち、既存治療薬（抗菌薬、免疫調節薬又は抗TNF製剤）のうち少なくとも1剤に抵抗性の患者を対象とした。本品投与5週間前のスクリーニング時において、複雑痔瘻の原発口が2つ以下及び二次口が3つ以下であり、組入れの6週間以上前から排膿が認められており、2cmを超える膿瘍腔がないこと（本品を投与する2～3週間前に実施する瘻孔搔爬等により排膿された場合を除く）、外科的手術の制約となる直腸又は肛門の狭窄、活動性直腸炎がないこと、及び人工肛門、悪性腫瘍、直腸膿瘍を有していないことが確認された。本品を投与する2～3週間前に麻酔下で瘻孔搔爬、シートン留置等を実施し、本品を投与する直前にシートン抜去、瘻孔の搔爬、原発口の縫合を行った後に本品（eASC：120×10⁶個）又はプラセボを投与した。なお、クローン病に対する基礎治療として免疫調節薬、生物学的製剤等の一定用量での併用投与を許容した。主要評価項目である投与24週後の複合寛解率は下表のとおりであり、本品群はプラセボ群と比較して統計的に有意に高い複合寛解率を示した。また、副次評価項目である投与52週後の複合寛解率は下表のとおりである。

本品又はプラセボ投与24週後、52週後の複合寛解率

| | | 本品 | プラセボ | p値 ^{注2)} |
|----------------------|------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 複合寛解率 ^{注1)} | 24週後 | 49.5% (53/107例) | 34.3% (36/105例) | 0.024 |
| | 52週後 | 54.2% (58/107例) | 37.1% (39/105例) | - |

注1) 複合寛解：臨床的な瘻孔の閉鎖（本品を投与した瘻孔のすべての二次口に用手指圧迫を行っても排膿がみられない）及び膿瘍腔がないこと（MRI画像の中央判定で瘻孔内に2cm超の膿瘍腔がみられない）が確認された状態

注2) 有意水準両側2.5%、無作為化時の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週後の副作用の発現頻度は、20.4%（21/103例）であった。主な副作用は、肛門膿瘍7.8%（8/103例）、肛門周囲痛が4.9%（5/103例）であった⁴⁾。[5.2参照]

18. 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IFN- γ 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⁵⁾。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⁶⁾。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。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 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。

19.2 有効期間

72時間

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

21. 承認条件及び期限

21.1 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。

21.2 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。

22. 主要文献

- 1) Tsai KS, et al.: Gastroenterology. 2011; 141 (3) : 1046-1056.
- 2) 非臨床生体内分布試験成績（2021年9月27日承認：CTD 2.6.4.4）
- 3) クロー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：CTD 2.7.6.5、2.7.6.6）
- 4) クロー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：CTD 2.7.6.1、2.7.6.2）
- 5) DelaRosa O, et al.: Tissue Eng Part A. 2009; 15 (10) : 2795-2806.
- 6) Gonzalez M, et al.: Gastroenterology. 2009; 136 (3) : 978-989.

23. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
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）

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号