令　和　３　年　９　月　６　日
医　薬　・　生　活　衛　生　局
医　療　機　器　審　査　管　理　課

審議結果報告書

［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ダルバドストロセル
［販　売　名］　アロフィセル注
［申　請　者］　武田薬品工業株式会社
［申　請　日］　令和３年２月 10 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和３年９月６日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

１．　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。

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。

審査報告書

令和 3 年 8 月 23 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　アロフィセル注
［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ダルバドストロセル
［申　請　者］　武田薬品工業株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 2 月 10 日
［形状、構造、成分、分量又は本質］
本品は、成人の皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を単離・培養したヒト（同種）体性幹細胞加工製品である。

［申 請 区 分］（1 の 1）新再生医療等製品
［特 記 事 項］　希少疾病用再生医療等製品（指定番号：（31 再）第 10 号、平成 31 年 3 月 13 日付け薬生機審発 0313 第 1 号）
［審査担当部］　再生医療製品等審査部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

［効能、効果又は性能］
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（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、掻爬等の処置を行った後に投与する。

［承 認 条 件］

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。
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。

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 7 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　アロフィセル注
［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ダルバドストロセル
［申　請　者］　武田薬品工業株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 2 月 10 日
［形状、構造、成分、分量又は本質］
本品は、成人の皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞を単離・培養したヒト（同種）体性幹細胞加工製品である。

［申請時の効能、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肛門周囲複雑瘻孔の治療

［申請時の用法及び用量又は使用方法］
通常、成人には 1 回量として 120×10^6 個の細胞を含む細胞懸濁液 24mL（4 バイアル）全量を、投与前の処置を行った瘻孔に局所投与する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
4. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略.....10
5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略.....12
6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....13
7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略.....38
8. 審査報告（1）作成時における総合評価.....39

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1　申請品目の概要

本品は、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）eASC 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肛門周囲複雑瘻孔の瘻管内壁に直接局所投与する再生医療等製品である。

ASC 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。

なお、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、平成 31 年 3 月 13 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号 :（31 再）第 10 号）。

1.2　開発の経緯等

クローン病は、小腸・大腸を中心に炎症や潰瘍が生じ、腸管狭窄、瘻孔等の特徴的な病態を形成する原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、本邦では難病指定されている。病変は口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位で発生する可能性があり、消化管以外にも血液、関節、皮膚、眼、栄養代謝等に関連した種々の合併症を伴うが、特徴的な合併症の一つである肛門周囲病変では、肛門周囲膿瘍や痔瘻（肛門周囲瘻孔）の症状として疼痛、出血、膿汁排出、発熱、隆起物触知等がみられる。

一般的に、痔瘻（肛門周囲瘻孔）は瘻管の数や瘻管の走行によって単純瘻孔又は複雑瘻孔に分類される（Gastroenterology 2003; 125: 1508-30）。原発口が歯状線よりも高位にある場合、複数の二次口が存在する場合、肛門周囲膿瘍の存在を示唆する疼痛や変動を伴う場合、直腸膣瘻がみられる場合、肛門直腸狭窄がみられる場合、又は内視鏡で活動性の直腸疾患がみられる場合は複雑瘻孔に分類される。

本邦におけるクローン病肛門部病変に対する治療指針では、痔瘻・膿瘍に対する治療は病態別に行うこととされており、軽症（日常生活に支障のない程度の自覚症状）の場合では痔瘻の切開排膿とともに抗菌薬の投与が行われ、中等症（持続性の疼痛、排膿）以上の場合ではまずシートン法ドレナージと呼ばれるドレナージ術が行われる。また、薬物治療（免疫調節薬、抗TNF製剤のインフリキシマブ等の生物学的製剤）を導入する場合は、ドレナージ術によって局所の感染巣を制御した後に開始される。さらに、複雑瘻孔等、上記の治療により重度の症状が制御できない場合には人工肛門造設術が考慮される（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針.令和元年度分担研究報告書2020）。

しかしながら、本邦でクローン病に伴う肛門部病変に対して承認されている治療薬は外瘻を有するクローン病の適応を取得しているインフリキシマブのみであり、その他の既存治療の多くはエビデンスが十分ではないこと（J Crohns Colitis 2020; 14: 4-22、J Crohns Colitis 2020; 14: 155-168等）、インフリキシマブについても効果が限定的との報告もあること（N Engl J Med 2004; 350: 876-85）、シートン法ドレナージには長期間の治療期間を要すること、人工肛門造設では患者のQOLが低下すること等から、クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔に対する新たな治療法の開発が望まれている。

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肛門周囲複雑瘻孔を有する患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱa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、2020年12月時点では16カ国で販売されている。

本邦では、申請者により、2019年3月から肛門周囲複雑瘻孔を有する日本人クローン病患者を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験（Darvadstrocel-3002試験）が実施された。

今般、Darvadstrocel-3002試験及び海外試験（Cx601-0302試験及びCx601-0101試験）を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品の構成細胞は、ヒト皮下脂肪組織に由来する間葉系幹細胞である ASC を単離し、培養して得られた eASC である。

2.1 原薬

2.1.1 製造方法

原薬の製造工程は、ヒト皮下脂肪組織の受入れ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、ASC の[redacted]、MCS の凍結・保管・試験、MCS の融解、eASC の[redacted]、原薬の凍結・保管・試験工程からなる。

重要工程は、すべての工程とされている。

重要中間体は MCS とされ、[redacted]で凍結保存される。MCS は必要に応じて更新され、[redacted]作製される。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.2 外来性感染性物質の安全性評価

2.1.2.1 ヒト皮下脂肪組織

原薬の原料となるヒト皮下脂肪組織は、スペインにおいて健康成人女性ドナーより採取されたものであり、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）のヒト細胞組織原料基準における採取方法、記録等に係る要件に適合するものである。問診（医師による健康状態の評価、既往歴、感染症歴、渡航歴等）に加え、血清学的検査又は核酸増幅検査による感染症検査（HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、CMV、EBV、WNV、ジカウイルス、パルボウイルス B19、SARS-CoV-2、マラリア原虫、トキソプラズマ、梅毒トレポネーマ及びトリパノソーマ）が実施されている。

2.1.2.2 ヒト皮下脂肪組織以外の生物由来原料等

原薬の製造工程で使用するヒト皮下脂肪組織以外の生物由来原料等は表 1 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）への適合が確認されている。

表 1　原薬の製造に使用するヒト皮下脂肪組織以外の生物由来原料等

原料名	由来	使用部位	使用工程
ペプトン	ウシ	皮、骨（頭蓋骨及び脊柱を含まない）及び骨格筋	[redacted]
カゼイン	ウシ	乳	[redacted]
FBS	ウシ	血液	[redacted]、[redacted]
トリプシン	ブタ	膵臓	[redacted]、[redacted]

2.1.3　製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりであり、非臨床試験及び臨床試験に用いられた製品の原薬の製法は表 2 のとおりである。

- 製法 A から製法 B：[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更
- 製法 B から製法 C：[redacted]、[redacted]の変更
- 製法 C から製法 D：[redacted]の変更、[redacted]の設定、[redacted]の設定、[redacted]の変更、[redacted]の変更
- 製法 D から製法 E：[redacted]の変更
- 製法 E から製法 F（市販製法）：[redacted]の変更

これらの製法変更に伴い、変更前後における原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

表 2　各非臨床試験及び臨床試験に用いられた製品の原薬の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法 A	非臨床試験
製法 B	Cx601-0101 試験
製法 C	Cx601-0101 試験
製法 D	Cx601-0302 試験
製法 E	Cx601-0302 試験及び Darvadstrocel-3002 試験
製法 F（市販製法）	-

2.1.4　特性

2.1.4.1　構造及び特性

実施された特性解析は表3に示すとおりである。

表 3　構成細胞の特性解析における評価項目

構造及び細胞学的特性	細胞形態（顕微鏡観察）
	[redacted]の発現（[redacted]）
	[redacted]の発現の欠如（[redacted]）
生物学的及び機能的特性	増殖動態
	細胞生存率
	分化能（分化誘導：[redacted]）
	免疫調節（[redacted]）
	免疫関連タンパク質（[redacted]）
	再生及び修復活性関連タンパク質

2.1.4.2　製造工程由来不純物の除去について

抗生物質（ペニシリンG、硫酸ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、　不純物A*　、トリプシン、不純物B*及びFBSが製造工程由来不純物とされた。トリプシン、FBS及び不純物B*を除く不純物については、原薬の製造工程で十分に除去されることが確認されている。トリプシン、FBS及び不純物B*の残留量は製品において評価され、製造工程で十分に除去されることが確認されている（2.2.5.1参照）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.5　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（[redacted]、[redacted]）、純度試験（[redacted]）、エンドトキシン、無菌、[redacted]、[redacted]、細胞生存率、マイコプラズマ否定試験及び力価（[redacted]）が設定されている。また、各ドナー由来の MCS ロットから製造された最初の原薬ロットについては、[redacted]及び[redacted]も実施される。

2.1.6 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 4 のとおりである。

表 4　原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	F	4	[redacted]（[redacted]℃[redacted]）	[redacted]カ月	[redacted]製 凍結保存バイアル

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は [redacted]製凍結保存バイアルを用いて [redacted]℃[redacted]）で保存するとき、[redacted]カ月と設定された。

2.2 製品

2.2.1　製品及び処方並びに製品設計

製品は、1 バイアル（液量 6mL）あたり、eASC を 30×10^6 個含有する細胞懸濁液である（一回投与量は 4 バイアル（120×10^6 個））。製品には、DMEM 及び 20%HSA が副成分として含まれる。

2.2.2　製造方法

製品の製造工程は、原薬の融解、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、充填・試験及び二次包装工程からなる。

重要工程は、原薬の融解から二次包装工程までのすべての工程とされている。

製品の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　外来性感染性物質の安全性評価

2.2.3.1　原薬以外の生物由来原料等

製品の製造工程で使用する原薬に由来する原料以外の生物由来原料はHSAである。

HSAは、米国において適格性が確認された提供者から採取された血漿に由来し、血漿及びプール血漿に対して血清学的検査又は核酸増幅検査による感染症検査（[redacted]、HBV、HCV、HIV-1、HIV-2及び[redacted]）が実施されている。HSAの製造工程において、[redacted]及び[redacted]によるウイルス等の不活化又は除去が行われ、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）への適合が確認されている。

なお、HSA の製造工程の初期にヘパリンが添加される場合があるが、当該成分は健康なブタの腸粘膜に由来し、その製造工程において[redacted]及び[redacted]によるウイルス不活化が行われている。

2.2.4　製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりであり、各臨床試験に用いられた製品の製法は表 5 のとおりである。

- 製法 1 から製法 2 : [redacted]の変更、[redacted]の追加、[redacted]の変更、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 製法 2 から製法 3 : [redacted]の変更、[redacted]の変更、[redacted]の変更 [redacted]の変更
- 製法 3 から製法 4（市販製法）: [redacted]の変更

これらの製法変更に伴い、変更前後における製品の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

表 5　各臨床試験に用いられた製品の製法

製法	使用された臨床試験
製法 1	Cx601-0101 試験
製法 2	Cx601-0302 試験
製法 3	Cx601-0302 試験及び Darvadstrocel-3002 試験
製法 4（市販製法）	-

2.2.5　特性

2.2.5.1　製造工程由来不純物

トリプシン、FBS及び不純物B*が製品の製造工程由来不純物とされた。製品中の残存量が評価され、いず

*新薬承認情報提供時に置き換え

れの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.2.6　製品の管理

製品の規格及び試験方法として、性状、エンドトキシン、無菌、[redacted]、細胞生存率、細胞濃度、[redacted]、マイコプラズマ否定試験が設定されている。製品の有効期間は 72 時間と限られていることから（2.2.7 参照）、無菌及びマイコプラズマ否定試験は出荷時点で結果が得られていない。マイコプラズマ否定試験は製品の投与前に結果が得られるが、無菌は製品の投与後に結果が得られる。なお、出荷時点の製品の無菌性については、工程内管理試験として実施される[redacted]及び[redacted]により管理される。

2.2.7　製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6　製品の主要な安定性試験の概略

保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	評価ポイント（時間）	保存形態
[redacted]℃	F	4	6	[redacted]時間	[redacted]製[redacted]栓及び[redacted]バイアル
[redacted]℃	F	4	1	[redacted]時間	
	F	4	3	[redacted]時間	
[redacted]℃	F	4	6	[redacted]時間	
	F	4	1	[redacted]時間	

安定性試験（[redacted]℃及び[redacted]℃）では、実施期間を通して製品の品質特性に明確な変化は認められなかった。安定性試験（[redacted]℃）では、[redacted]時間時点において[redacted]ロット中[redacted]ロットで[redacted]（[redacted]）が規格を逸脱した。

また、医療機関における使用時の安定性試験として、本品をバイアルからシリンジで抜き取り、[redacted]で[redacted]時間放置した後の[redacted]及び[redacted]が測定され、投与時の操作は本品の[redacted]及び[redacted]に影響を及ぼさないことが確認された。

以上より、製品の有効期間は、[redacted]製[redacted]栓及び[redacted]バイアルを用いて 15～22℃で保存するとき、72 時間とされた。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1　原料の TSE リスクについて

機構は、本品の出発原料であるヒト皮下脂肪組織が「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」（平成 17 年 12 月 13 日付け薬食発第 1213002 号）において vCJD 発生国とされているスペインで採取されていることから、①当該原料に起因する TSE リスク及び②本品の医療上の必要性を踏まえた当該リスクの許容可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 当該原料に起因する TSE リスク

以下の点を踏まえると、本品の TSE リスクは許容可能なレベルまで低減されていると考える。

- 脂肪組織は、WHO における BSE の「高感染性組織」「低感染性組織」「感染性のない組織」分類のうち「感染性のない組織」に分類されることから、本品の出発原料として用いる脂肪組織の使用における TSE の伝播の可能性は極めて低いと考えられること（WHO, 2006; WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies.）。
- 以下の情報から、ヒト皮下脂肪組織の採取国がスペインであることによる TSE リスクは低いと考えられること。
  - FDA の評価によると、英国、アイルランド及びフランスの vCJD リスクが最も高く、スペインのリスクは相対的に最小である（Transfusion 2017; 57: 924-32）。
  - 食物媒介による vCJD の潜伏期間は約 10 年である（ECDC, 2017; Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease）。スペインにおける直近の vCJD の報告は 2008 年であることを踏まえると（ECDC, 2019; Surveillance Atlas of Infectious Diseases）、スペインにおいて潜伏中の vCJD に感染するリスクは極めて小さいと考えられる。
- ヒト皮下脂肪組織のドナー候補に対し、将来の vCJD 発症リスクである家族の健康歴を含め、vCJD のリスクについて慎重にスクリーニングを行っており、わずかでも vCJD のリスクがある場合はドナーから除外されていること。
- 本品の投与は大腸に存在する病変内への局所投与により行うことから、脳組織等への TSE 伝播の可能性は低いと考えられること。

② 本品の医療上の必要性を踏まえた当該リスクの許容可能性

本品は既存治療薬と作用機序が異なり、外科治療に比べ侵襲性が低いこと等から、欧州のガイドラインでは、本品がクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の有効かつ安全な治療法になり得ると記載されている（J Crohns Colitis. 2020; 14: 155-68）。したがって、本邦においても欧州と同様に本品の医療上の必要性はあると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、スペインで採取されたヒト皮下脂肪組織に起因する TSE リスクは完全には否定できないものの、当面の対応としては、vCJD 発生国とされているスペインで採取された原料を使用することはやむを得ないと考える。一方で、本品の製造に使用する MCS を更新する際には、「「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」の一部改正について」（平成 17 年 12 月 13 日付け薬食発第 1213002 号）及びその関連通知において vCJD 発生国とされている国以外で組織採取を行うことについて、今後継続して検討することを指示した。

申請者は、上記の点について対応すると回答し、機構はこれを了承した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び審査の概略

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

3.1 *in vitro* 試験

in vitro 試験として、表 7 に示す試験が実施された。

表 7　本品の効力を裏付ける *in vitro* 試験

試験目的	試験方法の概要	主な結果	添付資料 CTD
リンパ球増殖阻害作用の検討	本品が活性化 PBMC と接触条件又は非接触条件下で培養され、フローサイトメトリー法によってリンパ球、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に対する増殖阻害作用が評価された。	接触条件、非接触条件ともに、本品によるリンパ球、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に対する増殖阻害が認められた。	4.2.1.1-1
リンパ球増殖阻害に関与する可溶性因子の検討	本品と活性化 PBMC が、リンパ球の増殖阻害に関与していると考えられる因子の阻害薬又は中和抗体の添加条件下で培養され、PBMC の増殖阻害、炎症性サイトカインの濃度が評価された。	本品により活性化 PBMC の増殖抑制及び炎症性サイトカインの放出抑制が認められた。IFN-γの中和条件下では、本品による活性化 PBMC の増殖阻害の抑制が認められた。	4.2.1.1-1
リンパ球増殖阻害及び炎症性サイトカインの減少における本品の作用機序の検討	本品を IFN-γ で 24 時間刺激したときの IDO の発現が RT-PCR 法及びウエスタンブロット法によって、キヌレニン濃度が HPLC 法によって、それぞれ評価された。また、抗 IFN-γ 抗体又は IDO 阻害剤である 1-MT 存在下におけるキヌレニン濃度が評価された。	本品を IFN-γ で刺激することにより、IDO 遺伝子発現の誘導、IDO タンパク質発現の増加及びキヌレニン濃度の上昇が認められた。抗 IFN-γ 抗体又は 1-MT の存在下では、キヌレニン産生の低下が認められた。	4.2.1.1-1
	本品の遺伝子操作により IDO が恒常的に発現する細胞及び IDO が発現しない細胞が作製され、IFN-γ 及び抗 IFN-γ 抗体が当該細胞の PBMC の増殖阻害に与える影響が評価された。	IDO が恒常的に発現する細胞では抗 IFN-γ 抗体による PBMC の増殖阻害の抑制は認められず、IDO が発現しない細胞では IFN-γ による PBMC の増殖阻害は認められなかった。	4.2.1.1-1
本品による Treg の誘導	本品が PBMC と接触条件又は非接養条件下で培養され、フローサイトメトリー法によって Treg の誘導能が評価された。	本品と PBMC が接触条件下で培養された場合は Treg の誘導が認められたが、非接触培養条件下では Treg の有意な誘導は認められなかった。	4.2.1.1-2 4.2.1.1-3 4.2.1.1-4 4.2.1.1-5
	本品を PBMC 又は Treg を除去した PBMC と培養したときの Treg の誘導能が評価された。	PBMC からの Treg の除去の有無にかかわらず、誘導された Treg 細胞数に大きな差は認められなかった。	
	IDO が発現しない細胞又は 1-MT 存在下で IDO が恒常的に発現する細胞と PBMC を培養したときの Treg の誘導能が評価された。	IDO が発現しない細胞及び 1-MT 存在下で IDO が恒常的に発現する細胞の双方において、Treg の誘導能が低下していた。	

3.2 *in vivo* 試験（CTD4.3-2）

in vivo 試験として、クローン病と同様に自己抗原に対する T 細胞介在性の免疫反応を起因とする TNBS 誘発大腸炎モデルマウスを用い、本品の大腸炎への有効性評価が実施された。なお、本品の肛門周囲複雑瘻孔に対する有効性評価は、肛門周囲複雑瘻孔の病態動物モデルが存在しないことから、実施されなかった。

TNBS 誘発大腸炎モデルマウスは、3 mg の TNBS を BALB/c マウスの結腸内に投与することにより作製された。TNBS 投与 12 時間後に本品 3×10^5 cells 又は 1×10^6 cells が腹腔内投与され、本品投与後 10 日間の体重の推移及び生存期間、並びに投与 3 日後の結腸の炎症性細胞浸潤並びに結腸及び血清におけ

アロフィセル注＿武田薬品工業株式会社＿審査報告書

る炎症性サイトカイン（TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-1β 及び IL-12）濃度が評価された。その結果、本品投与群では、非投与群に比して体重減少の有意な抑制及び生存期間の有意な改善が用量依存的に認められた。また、結腸における炎症性細胞浸潤及び炎症性サイトカイン濃度は、非投与群に比して本品投与群では有意に減少した。

さらに、本品投与群及び非投与群の腸管膜リンパ節から Treg を含む CD4 陽性 T 細胞又は Treg を含まない CD4 陽性 T 細胞を精製し、別の TNBS 誘発大腸炎モデルマウスに静脈内投与した結果、本品投与群由来の Treg を含む CD4 陽性 T 細胞が投与されたマウスでのみ、体重減少の抑制及び生存期間の改善が認められた。

3.R　機構における審査の概略

申請者は、本品の効果について、以下のとおり説明している。

非臨床試験の結果から、IFN-γ により活性化した本品が IDO の活性上昇を介してリンパ球の増殖を抑制することが示唆された。さらに、免疫反応を抑制する Treg を誘導することも示唆された。以上から、本品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。

機構は、効力又は性能を裏付ける試験において、本品が瘻孔閉鎖に寄与することを直接的に示した結果は示されていないものの、瘻孔に対する本品の作用機序についての申請者の説明は理解可能と判断した。

4.　非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、ヌードラットを用いた単回及び反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 造腫瘍性試験、副成分及び不純物の安全性に関する資料等が提出された。

4.1　単回投与毒性試験

4.1.1　ヌードラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD4.2.3.1-1）

雌雄ヌードラットに本品0.2×10^6 cells、1×10^6 cells、5×10^6 cells及び10×10^6 cellsが静脈内投与された。5×10^6 cellsの用量では毒性所見は認められず、忍容性は良好であった。10×10^6 cellsの用量では、肺水腫等の毒性所見及び死亡が認められた。申請者は、本品の臨床投与経路は局所投与であることを踏まえると、肺水腫等の毒性所見及び死亡について、ヒトへの外挿性はないと説明している。

4.1.2　ヌードラットを用いた単回皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.1-2）

雌雄ヌードラットに本品0.2×10^6 cells、1×10^6 cells及び10×10^6 cellsが皮下投与された。本品に関連する所見は認められなかった。

4.1.3　単回投与生体内分布試験における安全性評価（CTD4.2.3.1-3～5）

本品5×10^6 cellsが投与された生体内分布試験（5.1項）において、一般状態観察、血液及び血液生化学的検査、病理組織学的検査等が実施された。肛門周囲及び直腸内投与試験では、投与1日後以降、投与局所に軽度の反応性変化（炎症等）が認められた。静脈内投与試験では、本品の塞栓に起因すると考えられる所見が認められたが、死亡は認められなかった。膣内投与試験では、本品に関連する所見は認めら

れなかった。

4.2　反復投与毒性試験

4.2.1　ヌードラットを用いた肛門周囲反復投与 3 カ月毒性試験（CTD4.2.3.2-1）

ヌードラットに本品0.2×10^6 cells、1×10^6 cells及び2.5×10^6 cellsが2週間隔で2回肛門周囲に投与された。本品に関連する所見は認められなかった。

4.2.2　ヌードラットを用いた肛門周囲反復投与 6 カ月毒性試験（CTD4.2.3.2-2）

ヌードラットに本品0.2×10^6 cells、1×10^6 cells及び2.5×10^6 cellsが2週間隔で2回肛門周囲に投与された。局所刺激性を含め、毒性学的意義のある所見は認められなかった。

4.2.3　ヌードラットを用いた静脈内反復投与 6 カ月毒性試験（CTD4.2.3.2-3）

ヌードラットに本品0.2×10^6 cells、1×10^6 cells及び5×10^6 cellsが2週間隔で2回静脈内に投与された。本品投与に関連する所見は認められなかった。

4.3　造腫瘍性試験

*in vitro*試験として、核型解析、軟寒天コロニー形成法等、*in vivo*試験として、ヌードマウスを用いた皮下投与の造腫瘍性試験が2試験実施され、いずれの試験においても造腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。また、皮下投与の造腫瘍性試験2試験に加え、臨床適用経路である肛門周囲へ投与した反復投与毒性試験の結果、投与6カ月後においても、投与部位及び全身のいずれの臓器にも造腫瘍性を示唆する変化は認められなかった（4.2.2項参照）。以上より、本品投与による造腫瘍性のリスクは低いと申請者は説明している。

4.3.1　*in vitro* 造腫瘍性試験（CTD4.2.3.4.1-1）

6例のドナーから得られた本品を用いて、核型解析、軟寒天コロニー形成法による足場非依存性増殖能が評価された。核型解析では、1例のドナー由来の本品において数的異常細胞が認められたが、2細胞以上で同一の異常が認められなかったため、形質転換を示唆する所見ではないと判断された。その他、異常所見は認められなかった。軟寒天コロニー形成法では、いずれのドナー由来の本品においてもコロニーの形成は認められず、足場非依存性増殖能を獲得しないことが示唆された。

4.3.2　ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験（CTD4.2.3.4.1-2）

雌性ヌードマウスに本品10×10^6 cellsが単回皮下投与され、生死、一般状態の観察、触診が実施された。12週間の観察期間後、投与部位、肺、所属リンパ節及び肉眼病変部位の病理組織学的検査が実施され、本品の腫瘍性病変を示唆する所見は認められなかった。

4.3.3　ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験（CTD4.2.3.4.1-3）

雌雄ヌードマウスに本品10×10^6 cellsが単回皮下投与され、生死、一般状態の観察、触診が実施された。12週間の観察期間後、投与部位、肺、脾臓、腸間膜リンパ節及び肉眼病変部位の病理組織学的検査が実施された。1例で投与50日後から剖検時まで結節が認められたが、同部位の病理組織学的検査では異常は

認められなかった。その他、異常所見は認められず、本品の腫瘍性病変を示唆する所見は認められなかった。

4.4　その他の安全性

4.4.1　生殖発生毒性

本品を膣内に投与した生体内分布試験において、投与24時間後に子宮上部に本品が検出されたが、投与14日後以降、本品は検出されなかった。また、肛門周囲反復投与6カ月毒性試験において、生殖器系組織の病理組織学的検査で異常所見は認められなかった（4.2.2項参照）。以上より、本品は生殖発生に対して特段の影響はないと考える。

4.4.2　副成分の安全性評価

本品の副成分は、DMEM及び20%HSAである。申請者は、臨床投与量における本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、各副成分について、毒性試験成績、臨床使用経験等に基づく安全性評価を実施し、安全性上の懸念はないと考察している。

4.4.3　不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある不純物は、抗生物質（ペニシリン G、硫酸ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、 不純物A* 、トリプシン、不純物B* 及び FBS である。本品における残存量に基づく安全性評価の結果、これらの不純物がヒトに対し安全性上のリスクを与えるものではないと申請者は説明している。　　*新薬承認情報提供時に置き換え

4.R　機構における審査の概略

機構は、提示された資料から本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.　製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品を肛門周囲及び直腸内、膣内又は静脈内に投与した時の分布及び生着を評価するため、生体内分布試験が 3 試験実施された。

5.1　生体内分布試験

無胸腺ヌードラットに本品 5×10^6 cells が投与され、全身の器官・組織を対象としたヒト Alu 配列に対する定量的 PCR により、本品の分布が評価された（表 8）。

表 8　本品の生体内分布試験

投与 経路	用量 （cells/body）	評価時点	主な結果	添付資料 CTD
肛門周囲 及び直腸内	肛門周囲、直腸内にそれぞれ 2.5×10^6	1、14、91 及び 182 日	直腸（投与 1 及び 14 日後）及び空腸（投与 1 日後のみ）にヒト gDNA が検出された。投与 14 日後では、投与 1 日後と比較し、直腸でヒト gDNA の大幅な減少が認められた。投与 91 日後以降、いずれの組織においてもヒト gDNA は検出されなかった。	4.2.2.3-1
静脈内	5×10^6	2、14、91 及び 182 日	投与 2 及び 14 日後に、血管が豊富な臓器（肺、心臓、肝臓、腎臓、消化管）でヒト gDNA が検出された。投与 91 日後以降、いずれの組織においてもヒト gRNA は検出されなかった。	4.2.2.3-2
膣内	5×10^6	2、14、91 及び 182 日	卵巣には本品の分布は認められなかった。投与 2 日後に子宮上部にヒト gDNA が検出された。投与 14 日後以降、いずれの組織においてもヒト gDNA は検出されなかった。	4.2.2.3-3

5.2　臨床体内動態

ヒト同種 ASC は内因性細胞と区別することが技術的に困難であり、複数の組織を摘出することは倫理的に問題となることから、ヒトにおいて本品の分布は検討されなかった。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提示された資料から本品の体内動態について特段の懸念はないと判断した。

6.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅰ/Ⅱa 相試験及び海外第Ⅲ相試験各 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。

表 9　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法及び用量の概略	主な評 価項目
評価	国内	Darvadstrocel-3002	Ⅲ	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者	22	本品（120×10^6 個の eASC を含む）を病変内に単回投与。	有効性 安全性
	海外	Cx601-0101	Ⅰ/Ⅱa	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者	24	本品（20×10^6 個の eASC を含む）を、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。12 週後に瘻孔が完全に閉鎖しなかった患者に対しては追加で本品（40×10^6 個の eASC を含む）を投与。	安全性
	海外	Cx601-0302	Ⅲ	クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者	212	本品（120×10^6 個の eASC を含む）又はプラセボを病変内に単回投与。	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

6.1　評価資料

6.1.1　国内臨床試験

6.1.1.1　国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3 : Darvadstrocel-3002 試験＜2019 年 3 月～現在実施中 : 2021 年 2 月 1 日データカットオフ＞）

クローン病に伴う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 10 のとおりであった。

表 10　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 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：
  - 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
  - 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

＜除外基準＞
- 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
- 直腸膣瘻又は直腸膀胱瘻を合併する患者
- 2 cm 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掻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掻爬を行った後に、本品（120×10^6 個の eASC を含む、全量 24 mL）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 6 mL 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。

本試験に組み入れられた 22 例が 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。

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 2 cm 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 11 のとおりであった。

表 11　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。

また、主な副次評価項目の結果は表 12 のとおりであった。

表 12　主な副次評価項目の結果*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 週時点に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。

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 13 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及び下痢、血中ビリルビン増加であった。

表 13　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

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。クローン病の 1 例は本品との因果関係が否定できないと判断された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.1.2　海外臨床試験

6.1.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱa 相試験（CTD 5.3.5.2-1：Cx601-0101 試験＜2009 年 8 月～2010 年 9 月＞）

クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する外国人患者（目標登録症例数：24 例）を対象に、本品の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験がスペインの 6 施設で実施された。主な選択・除外基準は表 14 のとおりであった。

表 14　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- スクリーニング期開始の 12 カ月以上前に、臨床的、内視鏡的、解剖病理学的及び／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
- MRI 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）である患者。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（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 3 つ以下

＜除外基準＞
- 直腸膣瘻、痔瘻又は肛門周囲以外の直腸皮膚瘻を有する患者
- 膿瘍を有する患者
- 直腸 S 状結腸鏡検査により、重度の直腸炎（粘膜の明らかな脆弱性、自然出血、多発性のびらん、深部潰瘍）又は直ちに治療が必要な活動期の腸疾患を有することが確認された患者
- 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
- 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を有することが明らかとなった患者
- 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患者
- 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患者

本試験は、スクリーニング期（本品投与前 1～3 週間）、観察期（本品投与後 24 週間）から構成された。

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（20×10^6 個の eASC を含む）を病変に投与し、投与 12 週時点で瘻孔が完全に閉鎖していなかった患者に対しては、追加で 40×10^6 個の本品を投与

することとされた。分割及び投与方法として、本品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投与することとされた。

本品が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験実施計画書からの逸脱があった 2 例（抗菌薬を 4 週間以上使用した 1 例、並びにスクリーニング及び本品投与日に妊娠検査が未実施であった 1 例）を除く 22 例が PPS とされ、FAS 及び PPS がともに有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 8 例で、中止理由は有害事象が 2 例、治験実施計画書からの逸脱が 1 例、クローン病の再燃等が 5 例であった。

有効性について、主な評価項目の結果は表 15 のとおりであった。

表 15　主な有効性評価項目の結果（Cx601-0101 試験）

			PPS（22 例）	FAS（24 例）
スクリーニング時と比較した排液性瘻孔数の減少	12 週後	0	7	8
		1	10	10
		2	2	2
		欠測	3	4
	24 週後	0	4	4
		1	7	8
		2	1	1
		欠測	10	11
瘻孔閉鎖 a) の増加	12 週後	瘻孔閉鎖	5	6
		瘻孔閉鎖せず	14	15
		欠測	3	3
	24 週後	瘻孔閉鎖	5	6
		瘻孔閉鎖せず	9	9
		欠測	8	9
閉鎖した二次口 b) の数	12 週後	0	12	13
		1	7	8
		欠測	3	3
	24 週後	0	7	7
		1	8	9
		欠測	7	8

例数

a）二次口を指押ししても排膿がみられず、臨床評価により二次口の再上皮化が完了したと判断され、かつ MRI で 2 cm を超える膿瘍が認められない状態

b）臨床評価により二次口の再上皮化が完了したと判断された状態

安全性について、投与後 24 週時点までの有害事象は、本品を単回投与された患者で 5/9 例（55.6%）、2 回投与された患者で 8/15 例（53.3%）、全体で 13/24 例（54.2%）に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 16 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、本品を単回投与された患者で 2/9 例（22.2%）、本品を 2 回投与された患者で 3/15 例（20.0%）、全体で 5/24 例（20.8%）に認められた。全体で 2 例以上にみられた本品との因果関係が否定できない有害事象は、肛門膿瘍 3/24 例（12.5%）のみであり、本品を単回投与された患者で 2/9 例（22.2%）、本品を 2 回投与された患者で 1/15 例（6.7%）であった。

表 16　全体で 2 例以上に認められた有害事象（Cx601-0101 試験：安全性解析対象集団）

	本品を単回投与された患者（9 例）	本品を 2 回投与された患者（15 例）	全体（24 例）
全有害事象	5（55.6）	8（53.3）	13（54.2）
胃腸障害			
肛門周囲痛	0	2（13.3）	2（8.3）
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	0	4（26.7）	4（16.7）
感染症および寄生虫症			
肛門膿瘍	3（33.3）	1（6.7）	4（16.7）
痔瘻感染	1（11.1）	1（6.7）	2（8.3）
臨床検査			
C－反応性蛋白増加	2（22.2）	1（6.7）	3（12.5）
精神障害			
不安	1（11.1）	2（13.3）	3（12.5）

例数（%）
MedDRA/J ver.23.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は全体で 2/24 例（8.3%）に認められた。内訳は、本品を単回投与された患者での肛門膿瘍 1 例、2 回投与群の発熱 1 例であった。いずれも本品との因果関係が否定できない有害事象と判断され、転帰は回復（後遺症なし）であった。治験中止に至った有害事象は全体で 2/24 例（8.3%）にみられ、いずれも本品を単回投与された患者であった。事象の内訳は、肛門膿瘍及び肛門膿瘍/C－反応性蛋白増加/膿瘍ドレナージであった。

6.1.2.2　海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3：Cx601-0302 試験＜2012 年 7 月～2017 年 2 月＞）

クローン病に伴う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[1)]）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[2)]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 17 のとおりであった。

1) 主要評価項目である投与 24 週時点の複合寛解率について、本品群を 62.5%、プラセボ群を 37.5%と仮定し、有意水準両側 2.5%の下、検出力 80%を確保するために必要な患者数として 208 例（1 群 104 例）と算出した。

2) eASC を含む細胞懸濁液（本品）とプラセボ（生理食塩水）は視覚的に識別可能であったため、治験製品の調製及び投与を担当する治験実施施設のスタッフは治験期間中の臨床評価に参加しないことを治験実施計画書で規定することにより、本試験における評価の盲検性を担保した。

表 17　主な選択・除外基準

＜選択基準＞
- 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
  - 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

＜除外基準＞
- 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
- 直腸膣瘻を合併する患者
- 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

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掻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掻爬を行った後、本品（120×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液、全量 24 mL）又はプラセボ（生理食塩水、全量 24 mL）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 6 mL 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。

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]、3 例[4]）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[5]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

[3] 治験製品が投与されなかった理由：内部情報の紛失、同意撤回、処置に伴う有害事象 2 例（非重篤な深部静脈血栓症、重篤なクローン病の再燃）

[4] 治験製品が投与されなかった理由：同意撤回、患者の意思、不適切な無作為化、選択基準に不適合及び活動性の管腔病変

[5] 無作為化されたが治験製品投与前に治験が中止された患者 7 例（本品群 4 例、プラセボ群 3 例）を含む。

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。

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 18 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 18　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

主な副次評価項目の結果は表 19 のとおりであった。

表 19　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に割当てし直した。

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 20 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 21 のとおりであった。

表 20　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 21　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

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。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　臨床データパッケージについて

6.R.1.1　国内 Darvadstrocel-3002 試験のデザイン及び海外臨床試験データの利用の適切性について

申請者は、以下のように説明している。

日本人における本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした Darvadstrocel-3002 試験では、本品の治療対象となる日本人患者は非常に少数であることから、実施可能性を考慮して少数例の非盲検非

対照試験とした。当該試験では統計学的な検証は行わないものの、本品の有効性及び安全性を検討することを目的として海外で実施されたプラセボ対照二重盲検試験である Cx601-0302 試験の成績と合わせて、日本人における本品の有効性及び安全性を評価することとした。

日本人における本品の有効性及び安全性の評価に海外臨床試験データを利用することについて、以下の点から妥当と考える。

- 診断について、国内で公表されているクローン病肛門部病変に対する治療指針（2018 年 1 月改訂）（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針．令和元年度分担研究報告書．2020．p.38-40）における肛門部病変の診断的事項として、局所の病態の評価は、経験ある外科医、肛門科医の連携の下、必要に応じて麻酔下での検索（EUA）を行う旨、画像検査には、内視鏡検査、瘻孔撮影、CT、MRI、経肛門的超音波検査を用いる旨等が記載されている。ACG のガイドライン（Am J Gastroenterol 2018; 113: 481-517）及び ECCO のガイドライン（J Crohn's Colitis 2017; 11: 3-25）においても、肛門部病変の診断では EUA を用いた局所の病態評価、内視鏡検査及び MRI 等の画像検査が推奨されており、肛門部病変の診断方法に国内外で大きな違いはない。
- 治療について、クローン病肛門部病変に対する治療指針（2018 年 1 月改訂）における痔瘻・膿瘍の治療指針では、中等症（持続性の疼痛、排膿）以上の症状がある場合はシートン法ドレナージを推奨しており、薬物療法（免疫調節薬、生物学的製剤）を導入する場合にも、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後に開始するとされている。ECCO のガイドライン（J Crohns Colitis 2020; 14: 4-22、J Crohns Colitis 2020; 14: 155-68）では、症状別の治療指針は明記されていないが、抗 TNF 製剤のインフリキシマブの使用を強く推奨している。また、EUA 及びシートン法ドレナージといった外科治療には敗血症のコントロールという重要な役割があり、薬物療法と外科治療の併用を支持するエビデンスがあるとしている。ACG のガイドラインでは治療法の明確な序列は示されていないものの、肛門周囲瘻孔の治療法として、シートン法ドレナージ、抗菌薬、免疫抑制薬及び抗 TNF 製剤等が挙げられている。以上のことを踏まえると、痔瘻・膿瘍の治療法についても、国内外で大きな違いはないと考える。
- 内因性及び外因性要因について、Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験の患者背景は表 22 のとおりであった。原発口及び二次口の数の組合せで最も患者割合が高かったのは、Darvadstrocel-3002 試験では原発口が 1 つ及び二次口が 2 つ以上の患者であったのに対して、Cx601-0302 試験では原発口が 1 つ及び二次口が 1 つの患者であったが、それ以外は両試験で患者背景に明らかな違いはみられなかった。

表 22　ベースラインの患者背景（Darvadstrocel-3002 試験、Cx601-0302 試験、ITT 集団）

背景因子		Darvadstrocel-3002 試験	Cx601-0302 試験	
		本品群（22 例）	本品群（107 例）	プラセボ群（105 例）
年齢	65 歳以下	22/22（100）	104/107（97.2）	101/105（96.2）
	65 歳超	0	3/107（2.8）	4/105（3.8）
	平均値±標準偏差	36.4±10.36	39.0±13.11	37.6±13.12
性別	男性	14/22（63.6）	60/107（56.1）	56/105（53.3）
	女性	8/22（36.4）	47/107（43.9）	49/105（46.7）
体重（kg）	平均値±標準偏差	68.33±23.10	73.93±15.01	71.33±14.92
クローン病の罹病期間（年）	平均値±標準偏差	11.3±6.64	12.1±10.0（106 例）	11.3±8.9
PDAI スコア	平均値±標準偏差	4.8±2.15	6.77±2.48	6.55±2.92
原発口及び二次口の数	原発口なし、二次口が 1 つ	0	0	1/105（1.0）
	原発口が 1 つ、二次口が 1 つ	3/22（13.6）	55/107（51.4）	70/105（66.7）
	原発口が 1 つ、二次口が 2 つ以上	13/22（59.1）	27/107（25.2）	20/105（19.0）
	原発口が 2 つ、二次口が 1 つ	0	3/107（2.8）	2/105（1.9）
	原発口が 2 つ、二次口が 2 つ以上	6/22（27.3）	18/107（16.8）	9/105（8.6）
生物学的製剤と免疫調節薬の併用	生物学的製剤のみ	9/22（40.9）	37/107（34.6）	33/105（31.4）
	免疫調節薬のみ	2/22（9.1）	16/107（15.0）	22/105（21.0）
	生物学的製剤及び免疫調節薬	7/22（31.8）	28/107（26.2）	31/105（29.5）
	いずれも併用なし	4/22（18.2）	26/107（24.3）	19/105（18.1）

例数（%）

以上、本品は病変部に直接投与することにより瘻孔周辺組織の治癒促進を期待するものであることから、内因性民族的要因の影響を受けることは考えにくく、また、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の診断及び治療法は国内外で大きな違いはないことから、外因性民族的要因の影響を受けることはないと考えた。さらに、両試験における日本人と外国人の患者背景に大きな違いはなく、本品の有効性及び安全性の結果は類似していた（「6.R.2.2　日本人患者における本品の有効性について」、「6.R.3.1　本品の安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）。したがって、日本人の有効性及び安全性の評価に、海外臨床試験データを利用することは妥当と判断した。

機構は、Darvadstrocel-3002 試験を非盲検非対照試験として実施したこと、並びに日本人の有効性及び安全性の評価に本品に関する海外臨床試験データを利用することについて、申請者の説明は理解でき、受入れ可能と判断した。

6.R.2　有効性について

6.R.2.1　有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験では、投与 24 週時点の複合寛解率を主要評価項目とした。一般に、瘻孔閉鎖（二次口の軽い指押しにもかかわらず、排膿がみられない状態と定義）は、治療

効果判定のため臨床試験で従来用いられている指標であり（N Engl J Med 1999; 340: 1398-405）、実臨床でも広く用いられている（J Crohns Colitis 2010; 4: 63-101）。一方で、二次口からの排膿がみられなかったとしても、必ずしも瘻管の完全閉鎖を反映していない場合があり、瘻管内で炎症が残っている場合は肛門周囲膿瘍や瘻孔の再発を引き起こす可能性がある（Clin Imaging 2011; 35: 360-5）。以上を踏まえ、二次口の軽い指押し確認で排膿がみられないことに加え、MRI で 2cm 超の膿瘍がないことを確認できた場合を複合寛解と定義し、複合寛解率を主要評価項目とした。

Cx601-0302 試験において、主要評価項目の複合寛解率の期待値は、Cx601-0101 試験及びクローン病の肛門周囲瘻孔の治療に関する公表論文の結果から、プラセボ群では 13～19%、本品群では 53.3～56.3%と設定し、プラセボ群と本品群の群間差を 25%と設定した。その結果、投与 24 週時点の複合寛解率は、本品群で 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］であり、本品群はプラセボ群を統計学的に有意に上回っていた（p=0.024）。プラセボ群と本品群の群間差が期待値よりも小さかった理由として、本品群における複合寛解率は想定と大きく異ならなかったものの、治験製品投与前の処置として両群ともに受けた瘻孔の掻爬、必要に応じたシートン留置及び原発口の縫合等が、想定よりもプラセボ群の複合寛解率を高めた可能性が考えられた。

Cx601-0302 試験で認められた複合寛解率の群間差の臨床的意義について、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔に特化して臨床的意義を定義する一般化されたカットオフ値は存在しない。一方で、国際炎症性腸疾患研究会議（International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases：IOIBD）において、IBD（Inflammatory Bowel Diseases）領域の臨床試験での臨床的寛解のエンドポイントとして、実薬群とプラセボ群の群間差が 15%であれば臨床的意義があると見なされている（Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 773-83）。また、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療にはアンメットメディカルニーズが存在しており、既存の治療で効果が不十分であり治療困難な患者を対象とする Cx601-0302 試験において示された本品の有効性には臨床的意義があると考える。

さらに、投与 52 週時点の複合寛解率は、本品群で 54.2%（58/107 例）、プラセボ群で 37.1%（39/105 例）、投与群間差［95% CI］は 17.1%［3.9, 30.3］であり、投与 52 週時点においても本品の有効性が示された。

背景因子別の本品の有効性について、Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験における背景因子別（年齢、原発口の数、二次口の数、併用薬の種類）の有効性（投与 24 週時点の複合寛解率、臨床寛解率及び改善率）の結果は、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであった。

Darvadstrocel-3002 試験について、複合寛解率及び臨床寛解率が、性別では男性、原発口では 2 つの層、二次口の数では 3 つの層、原発口及び二次口の数の組合せでは、原発口が 2 つ、二次口が 1 つ以上の層で低い傾向が認められ、無作為化来院時の併用薬では、生物学的製剤及び免疫調節薬を両方併用している層で高い傾向が認められた。全体的に例数が少なく、各層の例数にばらつきがあるため、結果の解釈には限界があるが、いずれの層でも複合寛解、臨床寛解又は改善を達成した患者が一定程度認められたことを考慮すると、患者背景による有効性への明らかな影響はないと考えられた。年齢に関しては、全例が 65 歳以下であったため、有効性に及ぼす影響については評価できなかった。

Cx601-0302 試験において、性別、原発口及び二次口の数、並びに無作為化来院時の併用薬については、いずれの層もプラセボ群と比較して本品群で寛解又は改善した患者の割合が高かった。各層において、有効性の結果に投与群間差のばらつきがみられたが、これは各層の例数が少なかったことが影響し

ていると考えられた。年齢に関しては、65 歳超が 9 例と少数であったため、有効性に及ぼす影響は評価できなかった。

以上を考慮すると、患者背景による有効性への明らかな影響はないと考えられた。

表 23　背景因子別の有効性の結果（Darvadstrocel-3002 試験：投与 24 週時点、ITT 集団）

背景因子		例数	複合寛解率*	臨床寛解率*	改善率*
性別	男性	14	42.9（6）	42.9（6）	78.6（11）
	女性	8	87.5（7）	87.5（7）	87.5（7）
原発口及び二次口の数	原発口が 1 つ、二次口が 1 つ	3	66.7（2）	66.7（2）	66.7（2）
	原発口が 1 つ、二次口が 2 つ以上	13	69.2（9）	69.2（9）	92.3（12）
	原発口が 2 つ、二次口が 1 つ以上	6	33.3（2）	33.3（2）	66.7（4）
併用薬	生物学的製剤のみ	9	44.4（4）	44.4（4）	66.7（6）
	免疫調節薬のみ	2	50.0（1）	50.0（1）	100（2）
	生物学的製剤及び免疫調節薬	7	85.7（6）	85.7（6）	100（7）
	いずれも併用なし	4	50.0（2）	50.0（2）	75.0（3）

*：%（例数）
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。

表 24　背景因子別の有効性の結果（Cx601-0302 試験：投与 24 週時点、ITT 集団）

背景因子		例数		複合寛解率		臨床寛解率		改善率	
		本品群	プラセボ群	本品群	プラセボ群	本品群	プラセボ群	本品群	プラセボ群
性別	男性	60	56	55.0（33）	30.4（17）	58.3（35）	37.5（21）	68.3（41）	51.8（29）
	女性	47	49	42.6（20）	38.8（19）	46.8（22）	44.9（22）	63.8（30）	55.1（27）
原発口及び二次口の数	原発口が 1 つ a)、二次口が 1 つ	55	71	49.1（27）	38.0（27）	54.5（30）	47.9（34）	54.5（30）	49.3（35）
	原発口が 1 つ、二次口が 2 つ以上	27	20	55.6（15）	30.0（6）	59.3（16）	30.0（6）	92.6（25）	60.0（12）
	原発口が 2 つ、二次口が 1 つ以上	21	11	52.4（11）	27.3（3）	52.4（11）	27.3（3）	76.2（16）	81.8（9）
併用薬	生物学的製剤のみ	37	33	45.9（17）	36.4（12）	48.6（18）	39.4（13）	64.9（24）	51.5（17）
	免疫調節薬のみ	16	22	31.3（5）	27.3（6）	37.5（6）	31.8（7）	50.0（8）	50.0（11）
	生物学的製剤及び免疫調節薬	28	31	64.3（18）	45.2（14）	67.9（19）	58.1（18）	75.0（21）	64.5（20）
	いずれも併用なし	26	19	50.0（13）	21.1（4）	53.8（14）	26.3（5）	69.2（18）	42.1（8）

%（例数）
a）プラセボ群にはベースライン時に原発口を特定されなかった患者 1 例が含まれる。
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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目を投与 24 週時点の複合寛解率とすることについて、申請者の説明は理解できるものの、その他の副次評価項目も含めて総合的に有効性を評価することが適切と考える。

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についてプラセボ群に対して統計的に有意な差が認められており、群間差［97.5% CI］は 15.2%［0.2, 30.3］と事前に設定した期待群間差 25%より低かったものの、治療選択肢が限られる当該疾患においては臨床的意義があるとする申請者の説明は理解できる。また、副次評価項目について、投与 52 週時点の複合寛解率はプラセボ群に比較して本品群で高い傾向が認められ、複合寛解が認められた患者における再発率が低い傾向が認められたこと等を踏まえると、本品の一定の有効性は示されていると考える。

6.R.2.2　日本人患者における本品の有効性について

日本人患者における本品の有効性について、申請者は以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験の結果を比較すると、Darvadstrocel-3002 試験と Cx601-0302 試験の本品群における投与 24 週時点の複合寛解率の結果は類似していた。また、副次評価項目である投与 24 週時点の臨床寛解率及び改善率、投与 52 週時点の複合寛解率、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、有効性の結果の類似性を支持するものであった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を対象とした Darvadstrocel-3002 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は Cx601-0302 試験の結果と類似しており、副次評価項目についても両試験で類似した結果であったとする申請者の説明は理解可能であり、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する日本人患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断できると考える。

6.R.3　安全性について

6.R.3.1　本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験における安全性の概要は、表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25　安全性の概要（Darvadstrocel-3002 試験：安全性解析対象集団）

	投与 24 週時点まで	投与 52 週時点まで
	本品群（22 例）	本品群（22 例）
全有害事象	18（81.8）	20（90.9）
本品との因果関係が否定できない有害事象	1（4.5）	2（9.1）
高度の有害事象	2（9.1）	2（9.1）
重篤な有害事象	3（13.6）	4（18.2）
死亡に至った有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0

例数（%）

表 26　安全性の概要（Cx601-0302 試験：安全性解析対象集団）

	投与 24 週時点まで		投与 52 週時点まで		投与 104 週時点まで*	
	本品群（103 例）	プラセボ群（102 例）	本品群（103 例）	プラセボ群（102 例）	本品群（103 例）	プラセボ群（102 例）
全有害事象	68（66.0）	66（64.7）	79（76.7）	74（72.5）	81（78.6）	76（74.5）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	18（17.5）	30（29.4）	21（20.4）	27（26.5）	20（19.4）	27（26.5）
高度の有害事象	10（9.7）	10（9.8）	10（9.7）	12（11.8）	10（9.7）	13（12.7）
重篤な有害事象	18（17.5）	14（13.7）	25（24.3）	21（20.6）	28（27.2）	22（21.6）
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	5（4.9）	6（5.9）	9（8.7）	9（8.8）	9（8.7）	9（8.8）

例数（%）
*：52 週以降 104 週においては、重篤な有害事象のみ収集された。

本品投与時に多く認められた有害事象について、Darvadstrocel-3002 試験において投与 24 週時点までの発現割合が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛 6 例（27.3%）、上咽頭炎 4 例（18.2%）及び痔瘻 3 例（13.6%）であった。また、投与 52 週時点までの発現割合が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛 6 例（27.3%）、上咽頭炎 5 例（22.7%）及び痔瘻 4 例（18.2%）であった。

Cx601-0302 試験において、投与 24 週時点までに本品群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛 13 例（12.6%）及び肛門膿瘍 12 例（11.7%）であり、これらの発現割合はプラセボ群と同程度であった。また、投与 52 週時点までに本品群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、肛門膿瘍 20 例（19.4%）、肛門周囲痛 15 例（14.6%）、上咽頭炎 11 例（10.7%）及び痔瘻 11 例（10.7%）であり、これらの発現割合はいずれもプラセボ群を上回っていた。しかしながら、全体的には投与群間で大きな違いは認められなかった。

申請者は、本品の安全性の国内外の比較について、以下のように説明している。

投与 24 週時点及び投与 52 週時点までの日本人患者対象の Darvadstrocel-3002 試験と外国人患者対象 Cx601-0302 試験の本品群の有害事象の発現状況を比較した結果、Darvadstrocel-3002 試験では肛門膿瘍が認められなかったものの、それ以外の有害事象の傾向に大きな違いはみられなかった。

さらに、申請者は、患者背景別の本品の安全性について、以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験における患者背景別の安全性の概要を表 27 及び表 28 に示す。いずれの試験においても層別することで例数が限られ、一部の結果の解釈には限界があるが、検討した層間で有害事象の発現状況に明確な違いは認められなかった。

表 27　患者背景別の安全性の概要（Darvadstrocel-3002 試験　安全性解析対象集団、投与 52 週時点）

	性別		二次口数	
	男性	女性	1 つ	2 つ以上
	本品群 （14 例）	本品群 （8 例）	本品群 （3 例）	本品群 （19 例）
全有害事象	12（85.7）	8（100）	3（100）	17（89.5）
本品との因果関係が否定できない有害事象	2（14.3）	0	0	2（10.5）
高度の有害事象	2（14.3）	0	0	2（10.5）
重篤な有害事象	4（28.6）	0	1（33.3）	3（15.8）
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0

	併用療法別			
	抗 TNF 製剤のみ併用	免疫調節薬のみ併用	両方併用	両方併用なし
	本品群 （9 例）	本品群 （2 例）	本品群 （7 例）	本品群 （4 例）
全有害事象	7（77.8）	2（100）	7（100）	4（100）
本品との因果関係が否定できない有害事象	1（11.1）	0	1（14.3）	0
高度の有害事象	1（11.1）	1（50.0）	0	0
重篤な有害事象	3（33.3）	1（50.0）	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0

例数（%）

アロフィセル注＿武田薬品工業株式会社＿審査報告書

表 28　患者背景別の安全性の概要（Cx601-0302 試験　安全性解析対象集団、投与 52 週時点）

	男性		女性	
	本品群（57 例）	プラセボ群（54 例）	本品群（46 例）	プラセボ群（48 例）
全有害事象	40（70.2）	36（66.7）	39（84.8）	38（79.2）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	11（19.3）	12（22.2）	10（21.7）	15（31.3）
高度の有害事象	5（8.8）	7（13.0）	5（10.9）	5（10.4）
重篤な有害事象	12（21.1）	10（18.5）	13（28.3）	11（22.9）
治験中止に至った有害事象	4（7.0）	2（3.7）	5（10.9）	7（14.6）
	年齢別			
	65 歳未満		65 歳以上	
	本品群（98 例）	プラセボ群（98 例）	本品群（5 例）	プラセボ群（4 例）
全有害事象	75（76.5）	70（71.4）	4（80.0）	4（100）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	21（21.4）	27（27.6）	0	0
高度の有害事象	9（9.2）	12（12.2）	1（20.0）	0
重篤な有害事象	22（22.4）	20（20.4）	3（60.0）	1（25.0）
治験中止に至った有害事象	9（9.2）	9（9.2）	0	0
	二次口の数別			
	二次口が 1 つ		二次口が 2 つ以上	
	本品群（58 例）	プラセボ群（73 例）	本品群（45 例）	プラセボ群（29 例）
全有害事象	49（84.5）	53（72.6）	30（66.7）	21（72.4）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	15（25.9）	19（26.0）	6（13.3）	8（27.6）
高度の有害事象	8（13.8）	7（9.6）	2（4.4）	5（17.2）
重篤な有害事象	17（29.3）	14（19.2）	8（17.8）	7（24.1）
治験中止に至った有害事象	6（10.3）	7（9.6）	3（6.7）	2（6.9）
	併用薬別			
	抗 TNF 製剤のみ併用		免疫調節薬のみ併用	
	本品群（36 例）	プラセボ群（32 例）	本品群（16 例）	プラセボ群（21 例）
全有害事象	33（91.7）	26（81.3）	10（62.5）	14（66.7）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	9（25.0）	13（40.6）	4（25.0）	5（23.8）
高度の有害事象	5（13.9）	4（12.5）	1（6.3）	3（14.3）
重篤な有害事象	12（33.3）	11（34.4）	3（18.8）	2（9.5）
治験中止に至った有害事象	5（13.9）	4（12.5）	1（6.3）	2（9.5）
	両方併用あり		両方併用なし	
	本品群（27 例）	プラセボ群（30 例）	本品群（24 例）	プラセボ群（19 例）
全有害事象	20（74.1）	28（93.3）	16（66.7）	6（31.6）
治験製品との因果関係が否定できない有害事象	3（11.1）	7（23.3）	5（20.8）	2（10.5）
高度の有害事象	2（7.4）	5（16.7）	2（8.3）	0
重篤な有害事象	7（25.9）	8（26.7）	3（12.5）	0
治験中止に至った有害事象	1（3.7）	3（10.0）	2（8.3）	0

例数（%）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験において、大部分の事象の程度は軽度又は中等度であり、本品投与時に発現が特に懸念される有害事象は認められていないこと、Cx601-0302 試験において、有害事象の発現状況にプラセボ群と比較して大きな違いは認められていないことから、本品の安全性プロフ

アロフィセル注＿武田薬品工業株式会社＿審査報告書

ァイルに特段の懸念はないと判断した。一方、臨床試験における日本人症例数が極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3.2　本品の安全性プロファイルの個別の事象について

さらに機構は、以下の項において、本品の作用機序等から想定される事象に着目して検討を行った。

6.R.3.2.1　過敏症及び同種免疫反応

申請者は、以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験において、過敏症関連有害事象（MedDRA 標準検索式「過敏症（狭域）」に該当する有害事象、並びに PT「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」に該当する有害事象）及び同種免疫反応関連有害事象（MedDRA 標準検索式「過敏症（狭域）」に該当する有害事象、並びに PT「上咽頭炎」、「インフルエンザ様疾患」、「末梢性浮腫」、「発熱」、「高体温症」、「腫脹」及び「自己免疫障害」に該当する有害事象）について検討した。

過敏症関連有害事象について、Darvadstrocel-3002 試験では、投与 52 週時点までに 2 例（薬疹、そう痒症）に認められた。いずれの事象も程度は軽度であり、治験製品との因果関係は否定された。Cx601-0302 試験の投与 104 週時点までの発現割合は、本品群 10 例（9.7%）及びプラセボ群 9 例（8.8%）で、本品群とプラセボ群で同程度であった。本品群で 2 例以上に発現した事象は、末梢性浮腫（本品群 2 例（1.9%）及びプラセボ群 3 例（2.9%））、湿疹（本品群 2 例（1.9%）及びプラセボ群 2 例（2.0%））であった。程度はいずれの事象も軽度又は中等度であり、プラセボ群の湿疹 1 例を除き、治験製品との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。

同種免疫反応関連有害事象について、Darvadstrocel-3002 試験では、投与 52 週時点までに 7 例（上咽頭炎 5 例（22.7%）、薬疹 1 例（4.5%）及び発熱 1 例（4.5%））認められた。これらの事象はいずれも程度は軽度又は中等度、非重篤であり、治験製品との因果関係は否定された。また、いずれの有害事象も治験中止には至らず、転帰は回復であった。Cx601-0302 試験の投与 104 週時点までの発現割合は、本品群 24 例（23.3%）及びプラセボ群 15 例（14.7%）であった。本品群でプラセボ群より多く発現した同種免疫反応関連有害事象は、上咽頭炎（本品群 11 例（10.7%）及びプラセボ群 5 例（4.9%））及び発熱（本品群 7 例（6.8%）及びプラセボ群 5 例（4.9%））であった。程度は大部分の事象で軽度又は中等度であった。プラセボ群の上咽頭炎、発熱、湿疹及び高体温症各 1 例を除き、治験製品との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本品群のインフルエンザ様疾患及び発熱各 1 例であり、いずれも治験製品との因果関係は否定され、転帰は回復（後遺症なし）であった。治験中止に至った有害事象はなかった。

同種免疫反応関連有害事象と DSA 産生との関連について、Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験で検討を行った結果、これらの間に明らかな関連はみられなかった。

Cx601-0101 試験では、免疫原性のデータが得られた 18 例のうち、DSA 陽性となった患者は 10/18 例（56%）であった。内訳は、治験製品を 1 回投与された患者 1 例、治験製品を 2 回投与された患者 9 例であった。DSA 陽性の患者のうち治験製品を 2 回投与された患者 1 例では、2 回目の治験製品投与後に発熱がみられた。当該事象は、程度は中等度、重篤、治験製品との因果関係は関連あるかもしれないと判断され、転帰は回復（後遺症なし）であった。全体的に、治験製品の投与回数にかかわらず、DSA 産生と有害事象との間に明らかな関連はみられなかった。

海外の定期的ベネフィット・リスク評価報告のデータ（2020 年 9 月 22 日カットオフ）において、過敏症は報告されなかった。

なお、現在進行中の海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（Cx601-0303 試験）において、アナフィラキシーショックが 1 例報告された。当該事象は治験製品投与後 25 分に発現し、人工呼吸管理等の集中治療を必要としたが、転帰は回復であった。当該患者にはデクスケトプロフェンに対するアレルギー反応の既往歴があり、現時点で治験製品との因果関係は否定されていないが、主な要因として治験製品投与後に静脈内投与されたデクスケトプロフェンの影響が考えられた。

以上、臨床試験及び市販後報告の結果から、本品投与と過敏症及び同種免疫反応の発現に明確な関連は認められなかった。一方、本品の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 FBS、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ている。また、副成分として HSA を含有しており、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が使用されている。したがって、本品の成分（原料等を含む）に対する過敏症が発現する可能性が否定できないことから、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は慎重に適用する旨を添付文書において注意喚起するとともに、引き続き製造販売後において発現状況を確認する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び市販後報告の結果から、本品投与と過敏症及び同種免疫反応の発現に明確な関連は認められていないとする申請者の説明を了承した。一方で、本品の投与経験は限られていることから、製造販売後において過敏症の発現状況を確認することが適切と考える。

6.R.3.2.2　免疫原性

申請者は、本品投与による免疫原性について、以下のように説明している。

Darvadstrocel-3002 試験において、DSA 産生は本品が投与された 22 例全例で評価された。ベースライン時に抗 HLA 抗体の有無についてスクリーニング検査を行い、投与 2、4、8、16、24 及び 52 週時点又は早期中止時点で抗 HLA 抗体の有無を再検査し、陽性患者に対して DSA の測定を行った。

ベースライン時に抗 HLA 抗体が認められた患者（前感作例）は 16/22 例（72.7 %）であった。前感作例 16 例のうち、投与 24 週時点までのいずれかの時点で DSA 陽性であった患者は 9 例（56.3%）であり、うち 3 例は投与 52 週時点でも DSA 陽性であった。ベースライン時に抗 HLA 抗体が認められなかった患者（未感作例）は 6/22 例（27.3 %）であった。未感作例 6 例のうち、投与 24 週時点までのいずれかの時点で DSA 陽性であった患者は 3 例（50.0%）であり、うち 1 例は投与 52 週時点でも DSA 陽性であった。ベースライン時における抗 HLA 抗体の有無にかかわらず、投与 24 週時点までのすべての時点で DSA 陰性であった患者 10 例は、投与 52 週時点においても全例 DSA 陰性であった。

Cx601-0302 試験において、DSA 産生は、本品群の 63 例及びプラセボ群の 60 例で評価された。ベースライン時に抗 HLA 抗体の有無についてスクリーニング検査を行い、投与 12 週時点及び投与 52 週時点又は早期中止時点で抗 HLA 抗体の有無を再検査し、陽性患者に対して DSA の測定を行った。

ベースライン時に抗 HLA 抗体が認められた患者（前感作例）は、本品群で 10/63 例（15.9%）、プラセボ群で 9/60 例（15.0%）であった。本品群の前感作例 10 例のうち、投与 12 週時点で DSA 陽性は 6 例（60.0%）であり、投与 52 週時点では、投与 12 週時点での DSA 陽性患者のうち 4 例は DSA 陽性、1 例は陰性であった。1 例で検体が得られず、投与 52 週時点での DSA が評価不能であった。なお、プラセ

ボ群の前感作例 9 例では投与後に DSA 陽性となった患者はいなかった。本品群のベースライン時に抗 HLA 抗体が認められなかった患者（未感作例）53 例について、投与 12 週時点で DSA 陽性であった患者は 17 例（32.1%）であり、投与 52 週時点では、うち 9 例は DSA 陽性、6 例は DSA 陰性であった。投与 12 週時点で DSA 陰性であった 36 例のうち、投与 52 週時点で新たに DSA 陽性となった患者はみられなかった。投与 12 週時点で DSA 陽性及び DSA 陰性のそれぞれ 2 例で投与 52 週時点の検体が得られず、評価不能であった。

DSA 産生が本品の安全性に影響を及ぼす可能性を検討するため、Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験において、DSA 評価が可能であった患者を対象に、DSA 産生の有無と有害事象（同種免疫反応関連有害事象を含む）の発現状況との関連を検討した（表 29 及び表 30）。

Darvadstrocel-3002 試験において、投与 52 週時点までの有害事象、重篤な有害事象及び同種免疫反応関連有害事象の発現割合は、投与 24 週時点まで及び 52 週時点での DSA の産生状況で大きな違いはみられなかった。

Cx601-0302 試験において、本品群の未感作例における投与 52 週時点までの有害事象、重篤な有害事象及び同種免疫反応関連有害事象の発現割合は、投与 12 週時点及び投与 52 週時点までの DSA の産生状況で大きな違いはみられなかった。本品群の前感作例は少数であったため、DSA の産生状況による安全性への影響を評価することはできなかった。

表 29　DSA 産生の状況別の有害事象の発現状況（Darvadstrocel-3002 試験、投与 52 週時点）

	ベースライン時の抗 HLA 抗体陰性（6 例）		ベースライン時の抗 HLA 抗体陽性（16 例）	
	投与 24 週時点まで又は投与 52 週時点で DSA 陽性（3 例）	投与 24 週時点まで及び投与 52 週時点で DSA 陰性（3 例）	投与 24 週時点まで又は投与 52 週時点で DSA 陽性（9 例）	投与 24 週時点まで及び投与 52 週時点で DSA 陰性（7 例）
全有害事象	3（100）	3（100）	7（77.8）	7（100）
重篤な有害事象	0	1（33.3）	3（33.3）	0
同種免疫反応関連有害事象	1（33.3）	0	4（44.4）	2（28.6）

例数（%）

表 30　DSA 産生の状況別の有害事象の発現状況（Cx601-0302 試験の本品群、投与 52 週時点）

	ベースライン時の抗 HLA 抗体陰性（53 例）		ベースライン時の抗 HLA 抗体陽性（10 例）	
	投与 12 週時点又は投与 52 週時点で DSA 陽性（17 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陰性（36 例）	投与 12 週時点又は投与 52 週時点で DSA 陽性（6 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陰性（4 例）
全有害事象	15（88.2）	29（80.6）	5（83.3）	4（100）
重篤な有害事象	5（29.4）	6（16.7）	2（33.3）	2（50.0）
同種免疫反応関連有害事象	5（29.4）	9（25.0）	0	2（50.0）

例数（%）

また、Cx601-0101 試験では、24 例のうち 18 例を対象に、ベースライン時の抗 HLA 抗体の有無及び本品投与後の DSA 産生の有無が評価された。その結果、いずれかの時点で DSA 陽性であった患者は 18 例中 10 例で、そのうち 1 例が単回投与、9 例が 2 回投与で、大部分が 2 回投与を受けた患者であった。本品との因果関係が否定できない同種免疫反応関連有害事象がみられた患者は、DSA 陽性の 1 例（発熱）のみであった。

さらに、DSA 産生が本品の有効性に影響を及ぼす可能性について、以下のように検討した。

ベースライン時の抗 HLA 抗体の有無（前感作例又は未感作例）並びに投与 24 週時点まで及び投与 52 週時点までの DSA 産生状況別の有効性（複合寛解率及び臨床寛解率）の結果を表 31 に示す。少数例での検討であったため、結果の解釈には限界があるものの、前感作の有無、又は DSA 産生の有無にかかわらず複合寛解や臨床寛解が認められており、前感作例及び未感作例のいずれにおいても、投与 24 週時点までの DSA 産生状況による投与 24 週時点の複合寛解率及び複合寛解率への明らかな影響は認められなかった。また、投与 52 週時点の複合寛解率及び臨床寛解率についても、前感作例及び未感作例にかかわらず、投与 52 週時点までの DSA 産生状況による明らかな影響は認められなかった。

表 31　DSA 産生の状況別の有効性（Darvadstrocel-3002 試験）

	ベースライン時の抗 HLA 抗体陰性（6 例）		ベースライン時の抗 HLA 抗体陽性（16 例）	
投与 24 週時点	投与 24 週時点までに DSA 陽性（3 例）	投与 24 週時点までに DSA 陰性（3 例）	投与 24 週時点までに DSA 陽性（9 例）	投与 24 週時点までに DSA 陰性（7 例）
複合寛解率	33.3（1）	66.7（2）	55.6（5）	71.4（5）
臨床寛解率	33.3（1）	66.7（2）	55.6（5）	71.4（5）
投与 52 週時点	投与 52 週時点までに DSA 陽性（3 例）	投与 52 週時点までに DSA 陰性（3 例）	投与 52 週時点までに DSA 陽性（9 例）	投与 52 週時点までに DSA 陰性（7 例）
複合寛解率	33.3（1）	66.7（2）	77.8（7）	71.4（5）
臨床寛解率	33.3（1）	66.7（2）	77.8（7）	85.7（6）

%（例数）

Cx601-0302 試験における投与 12 週時点及び投与 52 週時点での DSA の産生状況別の、投与 24 週時点及び投与 52 週時点の有効性（複合寛解率及び臨床寛解率）を表 32 に示す。本品群の未感作例において、投与投与 12 週時点及び投与 52 週時点での DSA 産生が投与 24 週時点又は投与 52 週時点の有効性に及ぼす明らかな影響は認められなかった。なお、本品群の前感作例は少数であり、DSA の産生状況が有効性に及ぼす影響は評価できなかった。

表 32　DSA 産生の状況別の本品投与群の有効性（Cx601-0302 試験）

		ベースライン時の抗 HLA 抗体陰性（49 例）			ベースライン時の抗 HLA 抗体陽性（9 例）		
		投与 12 週時点のみ DSA 陽性（6 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陽性（9 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陰性（34 例）	投与 12 週時点のみ DSA 陽性（1 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陽性（4 例）	投与 12 週時点及び投与 52 週時点で DSA 陰性（4 例）
投与 24 週時点	複合寛解率	83.3（5）	66.7（6）	55.9（19）	0	25.0（1）	50.0（2）
	臨床寛解率	83.3（5）	66.7（6）	61.8（21）	0	25.0（1）	50.0（2）
投与 52 週時点	複合寛解率	66.7（4）	66.7（6）	70.6（24）	0	25.0（1）	25.0（1）
	臨床寛解率	50.0（3）	55.6（5）	50.0（17）	0	25.0（1）	25.0（1）

%（例数）

Cx601-0101 試験では、評価対象 18 例のうち、投与 12 週時点で二次口の閉鎖が認められた患者は、DSA 陽性で 3 例、DSA 陰性で 2 例であった。

以上、臨床試験において、DSA 産生が安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した結果、DSA 産生による明確な影響は認められなかったが、影響を完全に否定することはできないことから、引き続き製造販売後において情報収集する。

機構は、臨床試験において、本品投与後に DSA 産生が認められるが、DSA 産生による本品の安全性及び有効性への明確な影響は認められていないとする申請者の説明を了承した。

6.R.3.2.3　痔瘻の癌化、造腫瘍性及び異所性組織形成

申請者は、以下のように説明している。

本品投与局所における痔瘻の癌化リスク、造腫瘍性及び異所性組織形成のリスクについて、臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験、Cx601-0302 試験の本品群及び現在実施中の Cx601-0303 試験（二重盲検試験））及び海外市販後報告（2020 年 9 月 22 日カットオフ）から以下のように事象を抽出し、検討した。

- 痔瘻の癌化リスク：痔瘻の癌化に関する事象については、抽出のための特定の定義がないことから、より広範な事象（MedDRA/J（Ver.23.1）SOC「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）」、HLGT「良性消化管新生物」、SMQ「悪性疾患（広域）」）に含まれる事象から抽出した。
- 造腫瘍性及び異所性組織形成のリスク：造腫瘍性及び異所性組織形成に関する事象については、MedDRA 標準検索式「悪性疾患（広域）」に含まれる事象から抽出した。

検討の結果、海外市販後報告から 1 例（偽ポリープ）のみが抽出された。当該事象はデータカットオフ時点では「直腸ポリープ」として報告され、本品投与約 1 年 10 カ月後に発現した。原疾患であるクローン病の影響が考えられ、報告医師によって本品との関連は否定された。Darvadstrocel-3002 試験において 2 例に認められたアクロコルドンは、非重篤の事象であり発現部位が不明であった。本品投与局所に発現していた可能性があるが、治験担当医師により本品との因果関係は否定された。

以上、本品の臨床試験及び海外市販後報告から、本品投与と痔瘻の癌化、造腫瘍性及び異所性組織形成との関連を示唆する明確な情報は得られていない。しかしながら、本品はヒト細胞加工製品であり、本品から分泌される炎症メディエーターの作用等（Gastroenterology 2011; 141: 1046-56、Cancer Cell Int 2015; 15: 42 等）により、投与局所に潜在的に存在するがん細胞の形態学的及び機能的変化を引き起こす可能性が考えられることから、痔瘻の癌化に着目する必要がある。また、本品は様々な組織への分化能を有していることから、本品の造腫瘍性及び異所性組織形成のリスクは否定できない。したがって、痔瘻の癌化、造腫瘍性及び異所性組織形成について、製造販売後において引き続き情報収集を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外市販後報告から、本品投与と痔瘻の癌化、造腫瘍性及び異所性組織形成に明確な関連は認められていないとする申請者の説明を了承した。クローン病の肛門部病変は発癌リスクが高いこと等から、本品の製造販売後において引き続き情報収集を行うことが適切と考える。

6.R.4　本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療には、薬物治療（抗菌薬、免疫調節薬及び生物学的製剤）及び外科治療が行われ、病態別に治療法が選択される。しかしながら、本邦でクローン病に伴う肛門部病変に対して承認されている治療薬は外瘻を有するクローン病の適応を取得しているインフリキシマブのみであり、その他の既存治療の多くはエビデンスが十分ではなく（J Crohns Colitis 2020; 14: 4-2、J Crohns Colitis 2020; 14: 155-168 等）、特に既存治療を行ったにもかかわらず肛門周囲複雑瘻孔が再発した場合の治療に関するエビデンスは乏しい。さらに、抗 TNF 製剤や免疫調節薬には全身性の免疫抑制作用があることから長期使用による副作用のリスクがある。また、外科治療は、術式にもよるが再発リスクが高い又は肛門括約筋の侵襲リスクがあり、繰り返すことで便失禁の原因になり得る。

本品は、少なくとも 1 つ以上の既存治療薬で効果不十分なクローン病に伴う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、副次評価項目についても、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 つ以上の既存治療薬で効果不十分なクローン病に伴う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。なお本品は、海外では 2020 年 12 月時点で欧州をはじめとする 16 カ国において承認され、実臨床で使用されている。ECCO のガイドラインでは、本品がクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の有効かつ安全な治療法になり得る（Evidence Level 2）と記載されている。

以上から、本品は、1 つ以上の既存治療薬で効果不十分なクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者において単回投与で有効性を示し、安全性が高い治療法になると期待される。

機構は申請者の説明を了承した。

6.R.5　効能、効果又は性能について

本品の申請時の【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肛門周囲複雑瘻孔の治療」と設定されていた。

機構は、「6.R.2 有効性について」、「6.R.3 安全性について」及び「6.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項での検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】について、臨床試験に基づき設定することは概ね可能であるが、本品の投与が推奨される患者の前治療については、本品投与には全身麻酔又は区域麻酔が必要となることの侵襲性を考慮すると、未治療の患者に本品が投与されることがないように、過去に少なくとも 1 つの既存治療薬（生物学的製剤を含む）による治療を行っても瘻孔への効果が不十分な場合に本品を投与する旨を【効能、効果又は性能】に記載することが適切であると考える。

【効能、効果又は性能】（下線部追加）

非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔の治療。<u>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瘻孔への効果が不十分な場合に限る。</u>

6.R.6　用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】は、以下のように設定されていた。

通常、成人には 1 回量として 120×10^6 個の細胞を含む細胞懸濁液 24 mL（4 バイアル）全量を、投与前の処置を行った瘻孔に局所投与する。

申請者は、本品の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

本品の用法及び用量又は使用方法は、Cx601-0101 試験、Cx601-0302 試験及び Darvadstrocel-3002 試験に基づいて設定した。

Cx601-0101 試験では、治験製品は瘻管 1 本のみに投与された。組み入れられたすべての患者に 20×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液が局所投与され、治療した瘻管が投与 12 週時点で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。また、本品投与直前には瘻孔掻爬等の処置が行われた。有効性評価の結果、40×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液を追加投与され、投与 24 週時点で瘻孔治癒の兆候がみられた患者割合は、20×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液のみを投与され、投与 12 週時点で瘻孔治癒の兆候がみられた患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患者にとって、20×10^6 個は投与量として不十分であったと考えられた。Cx601-0101 試験では、1 つの瘻管のみ処置されており、未処置の瘻管の炎症及び感染が、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。そのため Cx601-0302 試験以降では、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（40×10^6 個）の 3 倍量の 120×10^6 個と設定された。さらに、部分的に閉鎖した可能性のある瘻管の掻爬を避けるため、単回投与が選択された。また、本品投与直前の瘻孔に対する処置としてシートンの抜去及び麻酔下での瘻孔掻爬が行われた。

その結果、Cx601-0302 試験で有効性及び安全性が確認され、Darvadstrocel-3002 試験より日本人においても同様に 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、設定した用法及び用量又は使用方法は適切と考える。

再投与については、120×10^6 個の eASC を含む細胞懸濁液の再投与は Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験で検討されておらず、海外市販後報告（2020 年 9 月 22 日カットオフ）でも、本品の再投与に関する報告はなかった。Cx601-0101 試験では、15 例に対して 20×10^6 個の eASC を含むを含む細胞懸濁液の投与 12 週後に、追加投与（14 例に eASC 40×10^6 個投与、1 例に eASC 20×10^6 個を投与）が行われた。2 回投与された患者において、初回投与 24 週時点でベースラインと比較して排液性瘻孔数の減少が認められた患者の割合は 60.0%（6/10 例）、初回投与 24 週時点で 12 週時点と比較して排液性瘻孔数の減少が認められた患者の割合は 33.3%（3/9 例）であった。また、本品を 2 回投与された患者では単回投与された患者と比較して、安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった（表 16）。

以上、再投与に関する情報は非常に限られているが、再投与が行われた Cx601-0101 試験では、申請投与量と異なりまた少数例の検討であることから結果の解釈には限界があるものの、2 回投与された患者で単回投与された患者と比較して安全性に関して特段の懸念は認められておらず、有効性が確認された症例も認められた。したがって、本品の再投与は積極的に推奨されないが、実臨床において、担当医師により本品の再投与のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合は、本品が再投与される可能性はあると考える。したがって、添付文書において、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旨を注意喚起した上で、製造販売後調査において再投与の情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験では、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に対し 120×10^6 個の eASC が投与されていることから、本品 1 回量（120×10^6 個の eASC）の投与対象となる瘻孔の原発口及び二次口の数は重要な情報と考え、【用法及び用量又は使用方法】に記載し、以下のように設定することが適切であると判断した。

【用法及び用量又は使用方法】（下線部変更、取消し線部削除）

通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1 回量~~として~~120×10^6 個~~の細胞を含む~~（細胞懸濁液 24 mL）~~（4 バイアル）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~~投与前の~~処置を行った後に~~瘻孔に局所~~投与する。

再投与について、本疾患の臨床経過は長期間にわたることから、臨床現場において再投与の必要性は一定程度あると考えるが、臨床試験における再投与の経験が限られていることから、製造販売後に再投与時の安全性等について情報収集するとともに、得られた情報については医療現場に適切に情報提供することが必要と考える。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与されたクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者を対象とする製造販売後調査を計画している。

本調査の安全性の検討事項については、Cx601-0302 試験及び国内 Darvadstrocel-3002 試験において認められた有害事象の発現状況等から、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「過敏症」、「感

染因子伝播」、「肛門膿瘍、肛門周囲瘻孔の発現又は再発」及び「投与過誤」を、加えて本品の不足している情報として「長期間の安全性」及び「再投与時の有効性及び安全性」を設定する。

調査予定症例数については、安全性の検討事項に設定した「肛門膿瘍及び肛門周囲瘻孔の発現又は再発」の Cx601-0302 試験における発現割合を考慮し、275 例と設定した。

観察期間については、長期間の安全性等を評価するために 36 カ月とする。また、本品の再投与を受けた患者については、再投与後にさらに 36 カ月にわたってデータ収集を継続する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後に本品が投与された全ての患者を対象とする調査を実施し、情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と考える。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 3 年 8 月 23 日

申請品目

［販　売　名］　　アロフィセル注
［一　般　名］　　ダルバドストロセル
［申　請　者］　　武田薬品工業株式会社
［申請年月日］　　令和 3 年 2 月 10 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「6.R.2　有効性について」の項における検討の結果、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔に対する本品の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。なお、本品の治療対象となる病態を考慮すると、対象とする疾患名は「複雑痔瘻」とすることが適切との意見が専門委員より出された（「1.3　臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項参照）。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「6.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本品の安全性プロファイルに特段の懸念はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的意義づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「6.R.4 臨床的位置づけ」及び「6.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、既存治療薬による治療を行っても瘻孔への効果が不十分な場合を対象とする旨を明記することが適切と考えた。その上で、添付文書の臨床成績の項に Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験に組み入れられた患

者の詳細等を記載し、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項で、臨床成績の項の内容を熟知し適応患者の選択を行う必要があることを記載することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは以下の意見が出された。

- 機構の判断は概ね支持できるが、申請時の効能、効果又は性能で提示された「瘻孔」は状態を示す用語であり、疾患名としては「肛門周囲複雑瘻孔」ではなく「複雑痔瘻」と表現することが適切と考える。
- クローン病患者における複雑痔瘻に対する治療として、通常はまずドレナージ等の外科的処置の適応が検討されること及び本品の使用を検討するためには局所の感染管理や炎症のコントロールが行われていることが必要であることから、本品の使用前には複雑痔瘻に対する外科的処置が必要であることを明記する必要があると考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を以下のように整備した上で設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答したため、機構はこれを了承した。

【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＞

- 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。
- 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。

1.4　用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「6.R.6　用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、投与対象となる痔瘻の状態を具体的に設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、記載を以下のように整備した上で【用法及び用量又は使用方法】を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【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、掻爬等の処置を行った後に投与する。

1.5　製造販売後調査計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項に提示したとおり、本品が投与された全ての患者を対象とした製造販売後調査を実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、本品が投与された全ての患者を対象とした製造販売後調査の実施を申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答したため、機構はこれを了承し、表 33 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

表 33　製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討する
調査方法	全例調査方式
観察期間	36 カ月 （本品の再投与を受けた患者については、再投与後にさらに 36 カ月にわたってデータ収集を継続する）
対象患者	本品が投与されたクローン病に伴う複雑痔瘻を有する患者
主な調査項目	＜重点調査項目＞ 過敏症、感染因子伝播、肛門膿瘍、痔瘻の発現又は再発、投与過誤、長期間の安全性、再投与時の安全性

1.6　その他

1.6.1　指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、本品は同種に由来する細胞を原料として用いる再生医療等製品であることから、本品を指定再生医療等製品に指定することが適切と判断した。

2.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

［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（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、掻爬等の処置を行った後に投与する。

［承 認 条 件］

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。
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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACG	American Gastroenterological Association	米国消化器病医会
ASC	Adipose stem cells	脂肪組織由来幹細胞
BSE	Bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
CD	Cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CDAI	Crohn’s disease activity index	クローン病活動性指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DMEM	Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium	ダルベッコ改変イーグル培地
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSA	Donor-specific antibodies	ドナー特異的抗体
eASC	expanded Adipose Stem Cells	増殖させた脂肪組織由来幹細胞
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタインバーウイルス
ECCO	European Crohn’s and Colitis Organisation	欧州クローン病・大腸炎会議
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EUA	Examination under anesthesia	麻酔下での診察
FAS	Full analysis set	—
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gDNA	Genome DNA	ゲノム DNA
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IBD	Inflammatory Bowel Diseases	炎症性腸疾患
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-1β	Interleukin-1beta	インターロイキン 1β
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン 6
IL-12	Interleukin-12	インターロイキン 12
IL-23	Interleukin-23	インターロイキン 23
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases	国際炎症性腸疾患研究会議
ITT	Intention to treat	—
LOCF	Last observation carried forward	—
1-MT	1-Methyl-L-tryptophan	メチルトリプトファン
MCS	Master cell stock	マスターセルストック
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory	ICH 国際医薬品用語集日本語版

アロフィセル注＿武田薬品工業株式会社＿審査報告書

	Activities Japanese version	
MRI	Magnetic-resonance imaging	磁気共鳴画像法
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PDAI	Perianal disease activity index	肛門周囲病変活動性指数
PPS	Per protocol set	—
QOL	Quality of life	生活の質
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
SVF	Stromal Vascular Fraction	間質細胞分画
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
TSE	Transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WNV	West Nile Virus	ウエストナイルウイルス
インフリキシマブ	Infliximab（genetical recombination）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
構成細胞		製品の構成要素となる細胞
承認申請		製造販売承認申請
本品		アロフィセル注