

# アロフィセル注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 Cx601 の開発の科学的背景・根拠 .....	2
1.5.2.1 クロウン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の病態.....	2
1.5.2.2 クロウン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療の現状及び問題点 .....	3
1.5.2.3 本品を開発する意義.....	3
1.5.3 開発の経緯.....	4
1.5.3.1 品質.....	4
1.5.3.2 非臨床試験 .....	4
1.5.3.2.1 薬理試験.....	4
1.5.3.2.2 薬物動態試験 .....	5
1.5.3.2.3 毒性試験.....	5
1.5.3.3 臨床試験.....	6
1.5.3.3.1 海外における臨床開発計画 .....	6
1.5.3.3.2 国内における臨床開発計画 .....	8
1.5.4 予定する効能、効能又は性能、用法及び用量又は使用方法 .....	12
1.5.5 その他の進行中の臨床開発 .....	12
1.5.6 治験相談等の経緯 .....	12
1.5.7 本品の特徴及び有用性 .....	12
1.5.8 参考文献.....	13

表

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床） .....	10
表 1.5.3-2 開発の経緯（臨床） .....	11
表 1.5.4-1 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法 .....	12

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

Cx601（以下、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・培養して得られたヒト（同種）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り、ベルギーの TiGenix 社（現：武田薬品工業株式会社）によって創製された。本品は、ヒト体性幹細胞加工製品に類別され、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療製品として開発を進めている。本品に含まれる eASC は炎症部位において、炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  によるインドールアミン-2,3-ジオキシングナーゼの発現誘導により活性化され、リンパ球の増殖を阻害することで炎症性サイトカインの放出を抑制する。さらに、過剰な免疫反応を抑制する制御性 T 細胞を誘導する。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。

### 1.5.2 Cx601 の開発の科学的背景・根拠

#### 1.5.2.1 クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の病態

クローン病は、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や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。なお、本邦ではクローン病は難病指定されている。

クローン病に特徴的な合併症の一つとして、肛門周囲病変が挙げられ、疼痛、出血、膿汁排出、発熱、隆起物（突起物）触知等の症状が訴えられる[1]。肛門周囲病変は診断後 10 年の累積発症率が 74%~80%と報告されており、日本では、痔瘻（肛門周囲瘻孔）及び肛門周囲膿瘍の頻度が特に高い[2]。痔瘻は直腸又は肛門と肛門周囲の皮膚との間に交通をきたした状態であり、主な症状として肛門周囲の腫脹、膿瘍形成による熱感、及び開口部からの持続的な排膿、排便や下血だけでなく、慢性活動期の肛門周囲疾患が長期に持続することで肛門括約筋を侵襲し、便失禁を引き起こし得る[3][4]。他にも、疾患の治療に対する不安、悪臭を伴う排泄による身体像障害[5]及び性機能障害などの心理的な障害[6][7]や、一般的ではないが、慢性的な肛門周囲複雑瘻孔のさらなる長期化による肛門癌（扁平上皮癌又は腺癌）[8]など、クローン病に伴う痔瘻はさまざまな面から患者の QOL を著しく低下させ、社会的、性的及び労働的な制約となる[5]。

一般的に、痔瘻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[9]。瘻孔の一次口が歯状線より下側にあり、かつ二次口が 1 つのみで、肛門周囲膿瘍の存在を示唆する疼痛や変動がなく、直腸腔瘻や肛門直腸狭窄がみられない場合は単純瘻孔に分類される。一方、一次口が歯状線よりも上側にある場合、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、直腸腔瘻がみられる場合、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。単純瘻孔は既存治療で改善することが多いが、複雑瘻孔は治癒率が低く[10]、外科治療の繰り返しにより便失禁に至るリスクがある。

### 1.5.2.2 クロウン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療の現状及び問題点

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、生物学的製剤）及び外科治療が用いられる。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が投与される。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推奨される。単純瘻孔の場合には痔瘻根治術も選択肢の1つになるが、痔瘻根治術は再発率が高いことから複雑瘻孔や再発を繰り返す場合には適応を控えることとされている。また、薬物治療（免疫調節薬、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することとされている。上記の治療で日常生活を制限するほどの高度症状（重症例）が制御できない場合には人工肛門造設術が考慮される。

クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔は QOL を著しく低下させ、患者にとって多大な負担となる。国内外のガイドラインでは、患者の QOL 改善に向け、症状に応じた治療法を推奨しているが、既存治療では無効及び／又は不耐の患者もおり、適切な治療とならない場合がある。抗 TNF 製剤のインフリキシマブの場合、日本では 2002 年に外瘻を有するクローン病に対する適応を取得しており日本人患者にも使用されているが、肛門病変に対する寛解維持効果の調査（ACCENT II）における 54 週後の外瘻閉鎖率は 36%<sup>[11]</sup>であり、多くの患者にとって有効な治療とはなっていない。さらに、抗 TNF 製剤や免疫調節薬には全身的な免疫抑制に伴う副作用の問題も存在する。一方、外科治療には肛門括約筋の侵襲リスクがあり、外科治療を繰り返すことで人工肛門造設を余儀なくされる場合もある。また、シートン法ドレナージの場合は、1 年以上のドレナージを要することも多く、患者の QOL が低くなるという問題点もある。

以上から、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療には有効性及び安全性上の課題が残されており、それを克服する新たな治療選択肢が必要とされている。

### 1.5.2.3 本品を開発する意義

前述のとおり、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の既存治療は、有効性を示す患者割合、有効性の持続期間及び安全性におけるアンメットニーズが存在する。本品は既存治療とは異なる新たな作用機序により、局所的に作用して瘻孔を治癒すると考えられる。その上、他の外科治療に比べ侵襲性が低く、単回投与で長期的に有効性を示すと考えられる。以上から、本品は既存治療に比べ安全性が高く、多くの患者にとって有用な選択肢となると考えられ、医療上のアンメットニーズを満たすことが期待されている。

本品は、少なくとも 1 剤の既存治療又は生物学的製剤による治療を実施したにもかかわらず効果不十分な肛門周囲複雑瘻孔を有するクローン病成人患者を対象とした海外第 3 相プラセボ対照試験（Cx601-0302 試験）において、有効かつ安全であることが示されており、有効性及び安全性が少なくとも 1 年以上持続することが確認されている。また、本品は海外で既に承認されており、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（Evidence Level 2）と記載されている<sup>[12]</sup>。

### 1.5.3 開発の経緯

本品の開発の経緯を表 1.5.3-1 及び表 1.5.3-2 に示す。

#### 1.5.3.1 品質

本品の品質を確認し、安全性と有効性を確保するために、規格におけるパラメーター及び限度値を設定した。規格及び試験方法は、製剤開発、工程能力、試験実績、ロット分析、並びに安定性データの結果に基づいている。なお、試験方法は、適用可能な限り日本薬局方又は欧州薬局法の試験法を用い、設定した試験方法については、バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。

本品の製剤の安定性試験結果より、本品は 15～22°C で保存するとき、有効期間は 72 時間とした。

#### 1.5.3.2 非臨床試験

##### 1.5.3.2.1 薬理試験

非臨床薬理試験において、eASC が免疫調節機能を有することを示した。活性化末梢血単核球 (PBMC) を eASC と共培養すると、PBMC の増殖が用量依存的に減少する。接触及びトランスウェル条件 (ASC:PBMC を透過バリアで別々に培養) 下でも同様の結果が得られ、細胞間接触と可溶性因子の両方が eASC の免疫抑制作用の機序に関与していることが示唆された。また、eASC と PBMC の共培養により、炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  及び TNF- $\alpha$  の産生が減少していた。

TNBS (2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸) 誘発マウス大腸炎モデルにおいて eASC の抗炎症作用が確認され、eASC の単回腹腔内投与により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  及び IL-12、ケモカインである RANTES 及び MIP-2 の結腸内濃度が無処置大腸炎マウスと比較して低下していたが、抗炎症性サイトカインである IL-10 濃度は亢進していた。また、eASC 投与マウスでは病態が軽減し、大腸炎からの回復も非投与群と比べて速やかであった。PBMC との共培養における eASC の刺激機序には、IFN- $\gamma$  の関与が示された。In vitro において、活性化 PBMC から産生される IFN- $\gamma$  刺激により、eASC では IDO (インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ) の発現が増強され、この IDO によって培地中にトリプトファン代謝物であるキヌレニンが蓄積し炎症性の T 細胞の増殖が抑制されることが示唆された。

eASC との共培養により活性化 PBMC の増殖が抑制されるが、重要な点として、eASC により T 細胞プロファイルが変化し、免疫を負に制御する制御性 T 細胞 (CD4 陽性 CD25 陽性) の発現頻度が増加することが示された。In vitro での検討から、eASC は IDO 発現に依存した機序で PBMC の制御性 T 細胞への分化を誘導することが示唆された。制御性 T 細胞は免疫抑制機能と関連しており、免疫寛容の維持及び免疫応答の調節に重要であることが明らかになっている。

なお、肛門周囲瘻孔に対する薬効を適切に評価できるモデルがないため、eASC の用量設定や臨床効果の可能性を動物モデルを用いてヒトに外挿することができない。しかし、TNBS 誘発マウス大腸炎モデルにおいて、eASC 投与と全生存期間及び体重減少の改善や炎症性細

胞の直腸への浸潤抑制が eASC 投与と関連していた事実は、炎症状態における本品の臨床的ベネフィットの可能性を示している。

#### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

無胸腺ヌードラットを用いた生体内分布試験において、肛門周囲+直腸内投与、静脈内投与又は腔内投与において Cx601 の生体内分布を評価した。臨床投与経路である肛門周囲+直腸内投与後に細胞は注射部位の近傍に分布し、比較的持続期間が短かった（約 14 日）。

肛門周囲+直腸内投与、静脈内投与又は腔内投与のいずれの投与経路を用いた場合も、Cx601 の持続期間は短く（約 14 日）、局所的な分布を示した。静脈内投与時は血管が豊富な器官に広く分布したが、主に、肺に局在した。また、腔内投与では、肛門周囲+直腸内投与時と同様、投与部位局所で細胞は滞留し、卵巣への分布は認められなかった。

#### 1.5.3.2.3 毒性試験

Cx601 の安全性評価のために、広範な毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 造腫瘍性試験並びに免疫原性に関するその他の毒性試験）を実施した。

無胸腺ヌードラットを用いた肛門周囲+直腸内単回投与生体内分布試験及び肛門周囲反復投与毒性試験において、 $5 \times 10^6$  細胞/ラットまでの用量において本品の忍容性は良好であった。これら試験における主な所見は、単回投与後の直腸漿膜/周囲脂肪組織及び粘膜下組織における細胞浸潤及び出血並びに反復投与後の直腸粘膜下組織/外膜における肉芽組織形成などの直腸局所病変のみであった。従って、Cx601 は肛門周囲瘻孔治療時において、局所でのみ作用し、その影響も投与部位局所における異物反応に限定されることが考えられた。なお、Cx601 の肛門周囲+直腸内投与後、投与部位局所で検出された細胞は経時的に減少し、91 日目までに消失することから、臨床的に意味のある濃度の可溶性メディアーターに全身曝露される可能性も低いと考えられる。

無胸腺ヌードラットを用いた静脈内及び腔内投与による単回投与生体内分布試験並びに静脈内及び皮下単回あるいは反復投与毒性試験においても、静脈内投与時にみられた、Cx601 の細胞サイズがラットの肺血管と比して大きかったことによる肺塞栓症を除き、毒性所見は認められず、本品の安全性が示されている。なお、腔内投与を含むいずれの投与経路を用いた生体内分布試験においても、卵巣への分布が認められなかったことは、本品の生殖発生毒性のリスクが低いことを支持する結果と考えられる。

造腫瘍性を評価するために、*in vitro* 及び *in vivo* 造腫瘍性試験が実施された。*In vitro* 造腫瘍性試験では、核型解析において、クローン性の染色体異常は確認されず、軟寒天コロニー形成法試験では、PD32-43 などの長期培養した条件においても、Cx601 に足場非依存性増殖能の獲得は認められなかった。また、悪性形質転換及び細胞老化回避のマーカー（それぞれ c-Myc 及びテロメラーゼ）の発現も認められず、増殖動態及び細胞老化に関しては、PD25 以降、細胞老化が認められ、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。ヌードマウスを用いた *in vivo* 皮下投与造腫瘍性試験では、いずれの動物においても、造腫瘍性を示唆する変化は認められず、これら *in vitro* 及び *in vivo* 造腫瘍性試験成績から、Cx601 の造腫瘍性リスクは低いと判断された。

その他、免疫原性について *in vitro* にて評価を実施したが、MHC 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 細胞の傷害性亢進及びエフェクター細胞への成熟促進のいずれの可能性も低いことが示唆された。

### 1.5.3.3 臨床試験

#### 1.5.3.3.1 海外における臨床開発計画

本品は、最初の臨床試験として、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海外第 1/2a 相非盲検非対照試験 (Cx601-0101 試験) を開始し、その後、2012 年からは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海外第 3 相プラセボ対照試験 (Cx601-0302 試験) を実施した。これらの試験の結果、本品の良好な成績が得られたことから、2016 年 3 月に欧州医薬品庁 (EMA) に本品の販売許可申請を行い、2018 年 3 月に非活動期又は軽症の活動期クローン病を有する患者におけるクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔 (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) の治療製品として販売許可を取得した。なお、本品は欧州では 2009 年 10 月、スイスでは 2016 年 9 月に「肛門瘻孔の治療 (Treatment of anal fistula)」に対して、米国では 2017 年 10 月に「クローン病の肛門瘻孔の治療 (Treatment of fistulizing Crohn's disease)」に対してオーファン指定を受けている。

その後、本品はスイス、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。現在は米国での販売承認を目指し、欧州、イスラエル及び北米 (米国・カナダ) において追加の検証的 3 相試験 (Cx601-0303 試験) 及び長期継続試験 (Darvadstrocel-3003 試験) を実施中である。

以下に、海外第 1/2a 相非盲検非対照試験 (Cx601-0101 試験) 及び海外第 3 相プラセボ対照試験 (Cx601-0302 試験) の結果概要について記載した。

#### (1) 海外第 3 相プラセボ対照試験 (Cx601-0302 試験)

Cx601-0302 試験は、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者における本品の有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験の対象は、肛門周囲複雑瘻孔を有する非活動期又は軽度のクローン病

[Crohn's disease activity index (CDAI) が 220 以下と定義] 患者で、かつ抗菌薬、免疫調節薬又は抗 TNF 製剤のいずれか少なくとも 1 剤で抵抗性を示した者とした。なお、本試験はクローン病に対する基礎治療 (免疫調節薬、抗 TNF 製剤等) を一定条件下で許容する上乗せ試験として実施した。

有効性について、主要評価項目である 24 週後時点の複合寛解率 (95% CI) は、Cx601 群で 49.5% ([40.1, 59.0]%)、プラセボ群で 34.3% ([25.2, 43.4]%) であった。投与群間差 (97.5% CI) は 15.2% ([0.2, 30.3]%) であり、Cx601 群はプラセボ群を統計学的に有意に上回っていた

( $p=0.024$ )。24 週後時点の臨床寛解率 (95% CI) は、Cx601 群で 53.3% ([43.8, 62.7]%)、プラセボ群で 41.0% ([31.5, 50.4]%) であった。投与群間差 (95% CI) は 12.3% ([-1.0, 25.7]%) であり、統計学的に有意ではなかったものの、Cx601 群はプラセボ群を上回っていた

( $p=0.064$ )。24 週後時点の改善率 (95% CI) は、Cx601 群で 66.4% ([57.4, 75.3]%)、プラセボ群で 53.3% ([43.8, 62.9]%) であった。投与群間差 (95% CI) は 13.0% ([-0.1, 26.1]%) で

あり、統計学的に有意ではなかったものの、Cx601 群はプラセボ群を上回っていた ( $p=0.054$ )。52 週後時点の複合寛解率 (95% CI) は、Cx601 群で 54.2% ([44.8, 63.6]%)、プラセボ群で 37.1% ([27.9, 46.4]%) であった。投与群間差 (95% CI) は 17.1% ([3.9, 30.3]%) であり、Cx601 群はプラセボ群を統計学的に有意に上回っていた ( $p=0.012$ )。52 週後時点の臨床寛解率は、Cx601 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、Cx601 群はプラセボ群を統計学的に有意に上回っていた ( $p=0.016$ )。52 週後時点の改善率は、Cx601 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、統計学的に有意ではなかったものの、Cx601 群はプラセボ群を上回っていた ( $p=0.145$ )。

安全性について、Cx601 群とプラセボ群で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 Cx601 群 68 例 (66.0%) 及びプラセボ群 66 例 (64.7%) にみられた。Cx601 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は肛門周囲痛 (Cx601 群 12.6% 及びプラセボ群 10.8%、以下同順) 及び肛門膿瘍 (11.7%及び 12.7%) であり、これらの有害事象の発現頻度は Cx601 群とプラセボ群で同程度であった。

また、投与 52 週後までに有害事象は Cx601 群 79 例 (76.7%) 及びプラセボ群 74 例 (72.5%) にみられた。Cx601 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は肛門膿瘍 (Cx601 群 19.4% 及びプラセボ群 13.7%、以下同順)、肛門周囲痛 (14.6%及び 11.8%)、上咽頭炎 (10.7%及び 4.9%) 及び痔瘻 (10.7%及び 7.8%) であり、これらの発現頻度はいずれも Cx601 群がプラセボ群を上回っていた。しかし、全体的には投与群間で大きな違いはみられなかった。投与 24 週後までに重篤な有害事象は Cx601 群 18 例 (17.5%) 及びプラセボ群 14 例 (13.7%) にみられた。Cx601 群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は、肛門膿瘍 [Cx601 群 9 例 (8.7%) 及びプラセボ群 7 例 (6.9%)] のみであった。また、投与 52 週後までに重篤な有害事象は Cx601 群 25 例 (24.3%) 及びプラセボ群 21 例 (20.6%) にみられた。Cx601 群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は、肛門膿瘍 [Cx601 群 14 例 (13.6%) 及びプラセボ群 8 例 (7.8%)、以下同順] 及び痔瘻 [4 例 (3.9%) 及び 1 例 (1.0%)] であった。

## (2) 海外第 1/2a 相非盲検非対照試験 (Cx601-0101 試験)

Cx601-0101 試験は、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本品の安全性及び有効性を検討する、第 1/2a 相、多施設共同、非盲検、非対照試験である。

本試験の対象は、持続的に活動性を示す肛門周囲複雑瘻孔を有する非活動期のクローン病 (CDAI が 200 以下と定義) 患者とした。

本試験は、クローン病に対する基礎治療 (インフリキシマブ及び他の抗 TNF 製剤、タクロリムス、並びにシクロスポリンは除く) の継続を許容する上乗せ試験として実施した。

本試験では、治験製品投与前の 3 週間 (最短 1 週間) をスクリーニング期とし、被験者の適格性を判定した。適格と判定された被験者に対し、治験製品投与日に  $20 \times 10^6$  cells の eASC を含む細胞懸濁液を投与し、12 週後に瘻孔評価を行った。瘻孔が完全に閉鎖しなかった被験者に対しては、追加で  $40 \times 10^6$  cells の eASC を含む細胞懸濁液を投与した。

スクリーニング検査を受けた 34 例のうち、24 例が治験に組入れられ、治験製品の投与を受けた。そのうち 15 例が追加の治験製品投与を受けた。

有効性について、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。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%に増加した。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。瘻孔治癒に関するMRI評価については、12及び24週後時点で2cmを超える膿瘍は認められなかった。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。

安全性について、投与24週後までに有害事象は13例(54.2%)にみられた。発現頻度が10%以上であった有害事象は、発熱4例(16.7%)、肛門膿瘍4例(16.7%)、C-反応性蛋白増加3例(12.5%)及び不安3例(12.5%)であった。重篤な有害事象は全体で2例(8.3%)にみられた。発現した重篤な有害事象は、肛門膿瘍1例(4.2%)及び発熱1例(4.2%)であった。

#### 1.5.3.3.2 国内における臨床開発計画

国内では、2019年3月から第3相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002試験)を開始した。

Darvadstrocel-3002試験では、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本品を投与したときの有効性及び安全性について、非盲検、非対照試験により検討した。本品の治療対象となる日本人患者はごく少数であったため、実施可能性を勘案して20例での小規模な試験とした。統計学的な検証が可能な規模の試験は計画困難であったことから、本試験と海外第3相プラセボ対照試験(Cx601-0302試験)成績を比較した。その結果、日本人患者に対する本品の有効性について海外第3相試験成績と類似していたこと、安全性上の大きな問題がみられなかったことから、2試験の成績を合わせて総合的に日本人におけるCx601の有効性及び安全性を評価可能と考えている。臨床データパッケージとしては、国内第3相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002試験)に加え、上述の海外で実施した第3相プラセボ対照試験(Cx601-0302試験)及び第1/2a相非盲検非対照試験(Cx601-0101試験)の計3試験を評価資料として用いた。

以下に国内第3相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002試験)の結果概要について記載した。

#### 国内第3相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002試験)

Darvadstrocel-3002試験は、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おける本品の有効性及び安全性を検討する、第3相、多施設共同、非盲検、非対照試験である。

本試験の対象は、肛門周囲複雑瘻孔を有する非活動期又は軽度のクローン病(CDAIが220以下と定義)患者で、過去に肛門周囲複雑瘻孔の治療を受け、かつ抗菌薬、免疫調節薬又は生物学的製剤のいずれか少なくとも1剤で抵抗性(効果不十分、効果減弱又は不耐)を示した者とした。なお、本試験は、クローン病に対する基礎治療(免疫調節薬、生物学的製剤等)を一定条件下で許容する上乗せ試験として実施した。

有効性について、主要評価項目である24週後時点の複合寛解率(90%CI)(95%CI)は、59.1%([41.8, 76.3]%)([38.5, 79.6]%)であった。24週後時点の臨床寛解率(95%CI)及び改善率(95%CI)は、それぞれ59.1%([38.5, 79.6]%)及び81.8%([65.7, 97.9]%)であった。52週後時点の複合寛解率(95%CI)は、68.2%([48.7, 87.6]%)であった。52週後時点の臨

床寛解率 (95% CI) 及び改善率 (95% CI) は、それぞれ 72.7% ([54.1, 91.3]%) 及び 90.9% ([78.9, 100.0]%) であった。

安全性について、投与 24 週後時点における安全性に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。発現頻度が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛 (27.3%)、上咽頭炎 (18.2%) 及び痔瘻 (13.6%) であった。投与 24 週後までに重篤な有害事象は 3 例 (13.6%) にみられた。内訳は、クローン病、腸閉塞及び腸管吻合合併症が各 1 例 (4.5%) であった。また、投与 52 週後までに有害事象は 20 例 (90.9%) にみられた。発現頻度が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛 (27.3%)、上咽頭炎 (22.7%)、及び痔瘻 (18.2%) であった。投与 52 週後までに重篤な有害事象は 4 例 (18.2%) にみられた。内訳は、クローン病、腸閉塞、腸管吻合合併症、尿路結石及び尿細管間質性腎炎が各 1 例 (4.5%) であった。

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床）

試験項目			
品質	製造	原薬	[Redacted]
		製剤	
	管理 (又は規格及び試験方法)	原薬	
		製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	
薬理	効力を裏付ける試験		
	安全性薬理試験		
動態	薬物動態試験		
毒性	単回投与毒性試験		
	反復投与毒性試験		
	がん原性試験		
	その他の毒性試験		



#### 1.5.4 予定する効能、効能又は性能、用法及び用量又は使用方法

臨床試験成績を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法を設定した。

表 1.5.4-1 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法

販売名	アロフィセル注
申請区分	(1の1) 新再生医療等製品の承認申請
適応症(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 $120 \times 10^6$ 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、搔把等の処置を行った後に投与する。

#### 1.5.5 その他の進行中の臨床開発

その他の進行中の臨床開発として、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する小児患者を対象とした国際共同第3相試験(Darvadstrocel-3004試験)を欧州、イスラエル及び日本で実施中である。

#### 1.5.6 治験相談等の経緯

本品の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) [redacted] 相談(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日:受付番号#[redacted])  
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]  
[redacted]こと、[redacted] [redacted]  
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]  
[redacted]こと、並びに [redacted] [redacted]  
[redacted]について確認するとともに、総合機構の助言を得た。
- (2) [redacted] 相談(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日:受付番号#[redacted] [redacted]、  
#[redacted] [redacted])、[redacted] 相談(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日:受付番号#[redacted] [redacted])  
[redacted] [redacted]の実施に先立ち、[redacted]に  
ついて総合機構の助言を得た。

#### 1.5.7 本品の特徴及び有用性

本品は既存治療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3相プラセボ対照試験(Cx601-0302試験)において、24週後時点の複合寛解率がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高いことが示され、その有効性が投与後約1年間にわたって持続することが示唆された。Cx601-0302試験と同様の患者集団を対象とした日本人に対する国内第3相非盲検非対照試験(Darvadstrocel-3002試験)では、Cx601-0302試験と類似した結果が得られたことから、本品は日本人患者においても有効な新規治療選択肢になると考えられる。一方、重要な潜在的リスクとしては造腫瘍性、異所性組織形成、過敏症、感染

因子伝播、免疫原性／同種免疫反応、肛門膿瘍、肛門周囲瘻孔の発現又は再発、及び投与過誤が考えられるが、添付文書等での注意喚起によりこれらのリスクは許容可能と考えられた。以上から本品のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えている。

クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔は、クローン病患者における罹患率が高く、患者を社会的、性的及び労働的に制限し得る疾患である。しかしながら既存治療では有効性を示す患者割合が高くないうえに再発する患者が多い。薬物治療及び外科治療による治療を受けても治癒しない又は既存治療薬に耐性がない患者の場合、治療選択肢が限られるうえに治癒が難しく、複数回治療を行うなど患者負担も大きい。本品は他の外科治療に比べ侵襲性が低く、単回投与で長期的に有効性を示すと考えられることから、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者にとって、安全かつ有効な治療選択肢になり得ると考えられる。

### 1.5.8 参考文献

- [1] 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）. クローン病 肛門部病変のすべて—診断から治療まで—. 平成30年度分担研究報告書 別冊. 2019.
- [2] 前田憲男. クローン病の合併症 1.腸管合併症. クローン病—新しい診断と治療—. 診断と治療社. 2011. p.162-70.
- [3] Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, Veenendaal RA, van der Meulen-de Jong AE. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(3):505-18.
- [4] Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1394-403.
- [5] Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut.* 2002;49(Suppl IV):iv2-iv10.
- [6] Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(1):27-32.
- [7] Riss S, Schwameis K, Mittlböck M, Pones M, Vogelsang H, Reinisch W, et al. Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2013;17(1):89-94.
- [8] Ingle SB, Loftus Jr EV. The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):963-9.
- [9] Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1508-30.
- [10] Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-80.
- [11] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.

- [12] Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料..... 2

表

表 1.6-1 欧州における Cx601 の承認取得状況..... 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

Cx601（以下、本品）は欧州、スイス、イスラエル及びセルビアで承認され、2021年8月時点では17カ国で既に販売されている。欧州における本品の承認取得状況を表1.6-1に示す。また、欧州のlabeling及び企業中核シートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1 欧州における Cx601 の承認取得状況

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><b>【効能、効果】</b> 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><b>【用法及び用量】</b> 本品は1回量である4バイアル中に<math>120 \times 10^6</math>個の細胞を含み、それぞれのバイアルの懸濁液6mL中に<math>30 \times 10^6</math>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<math>120 \times 10^6</math>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>

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alofisel 5 million cells/mL suspension for injection

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

### **2.1 General description**

Darvadstrocel is expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue (expanded adipose stem cells - eASC).

### **2.2 Qualitative and quantitative composition**

Each vial contains a suspension of 30 million cells (eASC) in 6 mL solution, corresponding to a concentration of 5 million cells/mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Suspension for injection.

The suspension of cells may have settled in the bottom of the vial forming a sediment. After gentle re-suspension, the product is a white to yellowish homogeneous suspension.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Alofisel is indicated for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/mildly active luminal Crohn's disease, when fistulas have shown an inadequate response to at least one conventional or biologic therapy. Alofisel should be used only after conditioning of the fistulas (see section 4.2).

### **4.2 Posology and method of administration**

Alofisel should only be administered by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Alofisel is indicated.

#### Posology

A single dose of Alofisel consists of 120 million cells supplied in 4 vials. Each vial contains 30 million cells in 6 mL of suspension. The full content of the 4 vials must be administered for the treatment of up to two internal openings and up to three external openings. This means that with a dose of 120 million cells it is possible to treat up to three fistula tracts that open to the perianal area.

The efficacy or safety of repeat administration of Alofisel has not been established.

## Special populations

### *Elderly*

Data on the use of darvadstrocel in the elderly population are limited, however, given the cell-based nature of darvadstrocel and its local administration route it is not expected that the benefit-risk profile of darvadstrocel in elderly patients will differ from that observed in non-elderly patients. Therefore, no dose adjustment is required in elderly patients.

### *Hepatic or renal impairment*

Data on the use of darvadstrocel in patients with hepatic or renal impairment are not available, however, given the cell-based nature of darvadstrocel and its local administration route it is not expected that the benefit-risk profile of darvadstrocel in hepatically or renally impaired patients will differ from that observed in non-hepatically or non-renally impaired patients. Therefore, no dose adjustment is required in hepatically or renally impaired patients.

### *Paediatric population*

The safety and efficacy of darvadstrocel in children and adolescents aged 0 to 17 years have not yet been established. No data are available.

## Method of administration

For injection in the fistula tract tissue in a surgical environment under anaesthesia (general or regional (see section 4.4)) as described below.

In line with standards for the management of complex perianal fistulas, characterisation of the patient's fistulas is needed prior to treatment. It is recommended that at least 2 to 3 weeks before the administration day, preparatory surgery is performed comprising exploration (under anaesthesia) of fistula anatomy (number of existing fistulas and openings), topography (extent and relationship with the sphincters and other pelvic muscles), potential associated complications (such as abscesses) and whether local mucosal disease is mild or inactive. Vigorous curettage of all fistula tracts is recommended, with special emphasis in the internal openings area, using a metallic curette. In case of an abscess, incision and drainage are needed, and setons should be placed, if appropriate, in accordance with routine surgical procedures. Before scheduling Alofisel administration, the surgeon must ensure that no abscesses are present.

*Immediately prior to the administration of Alofisel, the fistula tracts should be conditioned as follows:*

- a) If setons are in place, they must be removed.
- b) Identify the location of the internal openings. For this, injection of a sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution through the external openings until it gets out through the internal openings is recommended. The injection of any other substance through the fistula tracts, such as hydrogen peroxide, methylene blue, iodine solutions or hypertonic glucose solutions is not allowed, as these agents compromise the viability of the cells to be injected (see section 4.4 and section 4.5).
- c) Perform a vigorous curettage of all fistula tracts, with special emphasis in the internal openings areas, using a metallic curette.
- d) Suture closed the internal openings.

*After conditioning of the fistula tracts, Alofisel should be administered according to the following two steps:*

1. Preparation
  - a) The expiry time: date of Alofisel should be re-confirmed; vials should then be removed from the outer packaging.
  - b) Re-suspend the cells by gently tapping the bottom of the vials until a homogeneous suspension is obtained, avoiding bubble formation. Each vial should be used immediately after re-suspension to prevent the cells from re-sedimenting.
  - c) Remove the cap from the vial, gently turn the vial upside down, and gently aspirate the whole content using a syringe with a conventional needle no thinner than 22G (see section 4.4).

- d) Replace the needle with a longer needle, also no thinner than 22G, in order to reach the intended sites of injection. For example, a needle for spinal anaesthesia measuring around 90 mm in length is required.
- e) Repeat steps (b), (c) and (d) for each of the vials in turn after the cells from one vial have been injected.

## 2. Injection

Two of the vials should be used for the internal openings and the remaining two for injection along the walls of the fistula tracts (via external openings). After inserting the needle tip into each intended injection site, perform a slight aspiration to avoid intravascular administration.

- a) Injection around the internal openings of the fistulas tracts: insert the needle through the anus and proceed as follows:
  - If there is a single internal opening, inject the content of each of the two vials (one after the other) in small deposits into the tissue surrounding the single internal opening.
  - If there are two internal openings, inject the content of the first of two vials in small deposits into the tissue around one internal opening. Then inject the content of the second vial in small deposits into the tissue around the second internal opening.
- b) Injection along the walls of the fistula tracts: insert the needle through the external openings and, from within the fistulas lumen:
  - If there is a single external opening, inject separately the content of each of the remaining two vials superficially into the tissue walls along the length of the fistula tracts, making small deposits of the cell suspension.
  - If there are two or three external openings, inject the content of the remaining two vials equally between the associated tracts.

The procedure for injection along the walls of the fistula tracts should be performed based on prior knowledge of the anatomy and topology of the fistula tracts, as determined during the fistulas characterisation. Ensure cells are not injected into the lumen of the fistula tracts to avoid leakage of cells.

Softly massage the area around the external openings for 20–30 seconds and cover the external openings with a sterile bandage.

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the product, bovine serum or any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Alofisel may contain trace amounts of either gentamicin or benzylpenicillin and streptomycin. This should be considered in patients with known hypersensitivity to these classes of antibiotics.

Local anaesthesia is not recommended due to the unknown effect of local anaesthetics on the injected cells (see section 4.2).

The injection of any substance other than sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (e.g. hydrogen peroxide, methylene blue, iodine solutions or hypertonic glucose solutions) (see section 4.2 and section 4.5) through the fistula tracts is not allowed before, during, or after the injection of Alofisel as these may compromise the viability of the cells and, therefore, may affect the effectiveness of the treatment.

Alofisel is indicated only for injection in the fistula tract tissue as described in section 4.2. Alofisel must not be administered using a needle thinner than 22G. Thinner gauge needles can cause cell disruption during injection and may compromise cell viability and, therefore, may affect efficacy of treatment.

As Alofisel is a living stem cell therapy it cannot be sterilised, and therefore could contain potentially infected biological material although the risk is considered to be low and controlled in the manufacturing. Patients should be followed up for potential signs of infection after administration.

#### Conditioning reactions

Conditioning of fistulas has been associated with proctalgia and procedural pain (see section 4.8).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No *in vivo* interaction studies have been performed.

*In vitro* interaction studies have shown that the cell viability and immunomodulatory function of Alofisel is not affected by the presence of clinically-relevant concentrations of conventional therapies for Crohn's disease (infliximab, methotrexate and azathioprine).

The injection of any substance other than sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (e.g. hydrogen peroxide, methylene blue, iodine solutions or hypertonic glucose solutions) (see section 4.2 and section 4.4) through the fistula tracts and use of local anaesthesia is not recommended due to the unknown effect on the injected cells (see section 4.4).

#### **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.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Darvadstrocel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Summary of the safety profile

The most common treatment-emergent adverse events were anal abscess (Alofisel: 19.4% patients; control group: 13.7% patients), proctalgia (Alofisel: 14.6% patients; control group: 11.8% patients) and anal fistula (Alofisel: 10.7% patients; control group: 7.8% patients).

##### Tabulated list of adverse reactions

The following listing of adverse reactions is based on the clinical trial experience and is displayed by system organ class. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1. Adverse reactions

System Organ Class	Frequency	Adverse Reactions
Infections and infestations	Common	Anal abscess
Gastrointestinal disorders	Common	Proctalgia*
	Common	Anal fistula
Injuring, poisoning and procedural complications	Common	Procedural pain*

\*Conditioning reactions occurring up to seven days after the fistula cleaning for treatment administration.

### Description of selected adverse reactions

#### Anal abscess

Up to Week 52, 20 (19.4%) and 14 (13.7%) patients developed 21 and 19 anal abscess adverse events in the Alofisel and control groups, respectively, of which 4 and 5 adverse events in respective groups (3.9% patients in both groups) were of severe intensity. Up to Week 104, 15 (14.6%) and 8 (7.8%) patients developed 15 and 9 serious adverse events of anal abscess in the Alofisel and control groups, respectively.

#### Proctalgia

Up to Week 52, 15 (14.6%) and 12 (11.8%) patients developed 20 and 17 proctalgia adverse events in the Alofisel and control groups, respectively, none of these events being serious in any group up to Week 104. There were no patients in Alofisel group with events of proctalgia of severe intensity and 3.9% patients with 4 events in the control group.

#### Anal fistula

Up to Week 52, 11 (10.7%) and 8 (7.8%) patients developed 12 and 8 anal fistula adverse events in the Alofisel and control groups, respectively, none of these being of severe intensity. Up to Week 104, 5 (4.9%) and one (< 1.0%) patients developed 5 and 1 anal fistula serious adverse events in the Alofisel and control groups, respectively.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V.**

## **4.9 Overdose**

No case of overdose has been reported.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Other immunosuppressants, ATC code: L04AX08.

#### Mechanism of action

Darvadstrocel contains expanded adipose stem cells (eASC), which exhibit immunomodulatory and anti-inflammatory effects at inflammation sites.

Anal fistulas typically present as fissures penetrating the intestinal lumen and perianal skin surface, and are characterised by local inflammation that is exacerbated by bacterial infections and faecal contamination. In the inflamed area, there is infiltration of activated lymphocytes and local release of inflammatory cytokines.

Inflammatory cytokines, in particular IFN- $\gamma$  released by activated immune cells (i.e., lymphocytes), activate eASC. Once activated, eASC impair proliferation of activated lymphocytes and reduce the release of pro-inflammatory cytokines. This immunoregulatory activity reduces inflammation, which may allow the tissues around the fistula tract to heal.

### Pharmacodynamic effect

In the ADMIRE-CD study, 63/103 of the eASC-treated patient population were analysed for the presence of donor-specific antibodies (DSA) at baseline and Week 12. At Week 12, 23/63 (36%) showed anti-donor antibody production. Of patients with DSA at Week 12, 7/23 (30%) had cleared DSA by Week 52. Lack of *de novo* DSA generation was observed between Week 12 and Week 52. No association between DSA results and safety or efficacy up to Week 52 was seen in the subset tested.

### Clinical efficacy

The efficacy of Alofisel was assessed in the ADMIRE-CD study. This was a randomised, double blind, parallel group, placebo-controlled, multicentre clinical trial to assess efficacy and safety of Alofisel for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease patients.

A total of 212 patients were randomised, and 205 patients received a local injection of either Alofisel 120 million cells or placebo in a 1:1 design. Patients had draining complex perianal fistulas with an inadequate response to at least one of the following treatments: antibiotics, immunosuppressants or anti-TNFs. Concomitant use of stable doses of immunosuppressants (18% of patients) or anti-TNFs (33%) or both (28%) was allowed during the study.

The primary endpoint was the combined remission at Week 24 after study treatment, defined as clinical closure of all treated fistulas (absence of draining despite gentle finger compression) and absence of collection (> 2 cm) confirmed by blinded central MRI. The key secondary endpoints were defined as clinical remission (clinical closure of all treated fistula) and response (clinical closure of at least 50% of all treated fistulas) at Week 24. In addition, a long-term follow-up was conducted up to Week 52.

	Alofisel group (Alofisel+standard of care*) N=103	Control group (Placebo+standard of care*) N=102	P value
Combined remission at Week 24 (% patients)	52	35	0.019
Combined remission at Week 52 (% patients)	56	38	0.009

\* Including abscess drainage, seton placement/removal, curettage, suture of internal openings and medical treatments

Results of the key secondary endpoints show that the proportion of patients with clinical remission at Week 24 was 55% in the Alofisel group and 42% in the control group ( $p = 0.052$ ) and the corresponding figures for response were 69% and 55% ( $p = 0.039$ ).

The proportion of patients with clinical remission at Week 52 was 59% in the Alofisel group and 41% in the control group ( $p = 0.012$ ) and corresponding figures for response were 66% and 55% ( $p = 0.114$ ). In a limited number of patients followed up to Week 104, clinical remission at Week 104 was 56% in the Alofisel group and 40% in the control group.

In Alofisel group, the number of patients who had combined remission at Week 24 and subsequently developed anal abscess/anal fistula by Week 52 was 2.9% (3/103), whereas the number of patients without combined remission at Week 24 who subsequently developed anal abscess/anal fistula by Week 52 was 9.7% (10/103).

In control group, the number of patients who had combined remission at Week 24 who developed anal abscess/anal fistula by Week 52 was 4.9% (5/102), whereas the number of patients without combined remission at Week 24 who developed anal abscess/anal fistula by Week 52 was 2.9% (3/102).

## Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Alofisel in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of anal fistula (see section 4.2 for information on paediatric use).

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

The product is intended for local injection.

The nature and intended clinical use of darvadstrocel are such that conventional studies of pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and elimination) are not applicable. Biodistribution studies in preclinical models were conducted with the objective of evaluating the persistence of eASC at the site of injection and their potential migration into other tissues or organ systems. After perianal and intrarectal injection of human eASC in athymic rats, cells were present in the rectum and jejunum at the site of injection for at least 14 days and were undetectable after 3 months. eASC were not present in any of the tissues analysed after 3 months or 6 months.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity.

Reproductive and developmental toxicity studies have not been performed for darvadstrocel because preclinical biodistribution studies indicated no migration and integration of eASC into reproductive organs following administration of eASC via different routes.

The effect of *ex vivo* expansion on the genetic stability of cells has been assessed *in vitro* without any indication of carcinogenic potential.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (containing amino acids, vitamins, salts and carbohydrates).

Human albumin.

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

72 hours.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store between 15°C and 25°C.

Keep the product within the outer carton and inside the shipping container at all times until its administration, to maintain the required temperature.

Preserve the container away from heat and direct light sources and do not refrigerate or freeze.

Do not irradiate or otherwise sterilise.

## **6.5 Nature and contents of container and special equipment for use, administration or implantation**

Alofisel is supplied as one treatment dose contained in 4 Type I glass vials. Each vial contains 6 mL of eASC suspension and is closed with a rubber stopper and a flip-off seal. The vials are placed inside a cardboard box.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Alofisel must not be filtered or administered using a needle thinner than 22G (see section 4.4). Immediately before use, Alofisel must be re-suspended by gently tapping the bottom of the vial until a homogeneous suspension is obtained, avoiding bubble formation. For further information on the use of Alofisel see section 4.2.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denmark

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/17/1261/001

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 23 March 2018

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR  
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY  
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE  
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO  
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL  
PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

### Name and address of the manufacturer of the biological active substance

TIGENIX, S.A.U.  
C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain

### Name and address of the manufacturer responsible for batch release

TIGENIX, S.A.U.  
C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Alofisel in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority. The aim of the educational programme is to provide information on how to correctly administer the product in order to minimise the risk of medication errors and to increase awareness about the potential transmission of infectious agents.

The MAH shall ensure that in each Member State where Alofisel is marketed, all healthcare professionals who are expected to handle and administer Alofisel have access to the educational package for health professionals.

- **The educational material for health professionals** should contain:
  - The Summary of Product Characteristics
  - Guide for pharmacists with instructions on the appropriate reception and storage of Alofisel.
  - Guide in form of a video for surgeons and other health professionals involved in the preparation and administration of Alofisel.
  - Guide for surgeons and other health professionals describing the method of administration
  - Guide for health professionals providing information on potential for microbial information and advice on steps to follow in case a positive culture is identified.
  
- These shall contain the following key elements:
  - Relevant information on the risk of medication errors and the potential for transmission of infectious agents and details on how to minimise these, including reception, storage and administration instructions (i.e. fistula conditioning, preparation and injection).
  - Instructions how to handle medication errors and transmission of infectious agents
  
- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

<b>Description</b>	<b>Due date</b>
In order to follow-up on the efficacy of Alofisel, the MAH should submit the results of a Phase III randomised double-blind, placebo-controlled study Cx601-0303 investigating a single administration of Cx601 for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease patients.	Final Report to EMA: 2Q/3Q 2022

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ALOFISEL 5 million cells/mL suspension for injection  
darvadstrocel

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

This medicine contains cells of human origin. Each vial contains 6 mL of a suspension of 30 million of darvadstrocel.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) and Human albumin.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Suspension for injection

1 dose consists of 4 vials of 6 mL (in total 24 mL)

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Injection

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP {XX-XXX-XXXX at XX:XX CET}

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store between 15 °C and 25 °C.  
Do not refrigerate or freeze.  
Keep the product within the outer carton.  
Do not irradiate or otherwise sterilise.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denmark

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/17/1261/001

**13. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES**

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

Not applicable.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

Not applicable.

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**GLASS VIAL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

ALOFISEL 5 million cells/mL suspension for injection  
darvadstrocel  
Injection

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

**3. EXPIRY DATE**

EXP {XX-XXX-XXXX at XX:XX CET}

**4. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>**

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

6 mL  
30 million cells

**6. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the patient

### Alofisel 5 million cells/mL suspension for injection darvadstrocel

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of Section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or surgeon.
- If you get any side effects, talk to your surgeon or doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### What is in this leaflet

1. What Alofisel is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Alofisel
3. How Alofisel is given
4. Possible side effects
5. How to store Alofisel
6. Contents of the pack and other information

#### 1. What Alofisel is and what it is used for

Alofisel is a medicine used for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease (a disease causing inflammation of the gut) when the other symptoms of the disease are controlled or have a mild intensity. Perianal fistulas are abnormal channels that connect parts of the lower bowel (rectum and anus) and the skin near the anus, so that one or more openings appear near the anus. Perianal fistulas are described as complex if they have multiple channels and openings, if they penetrate deep inside your body or if they are associated with other complications such as collections of pus (infected liquid also called abscesses). Perianal fistulas can cause pain, irritation and discharge of pus through the openings to the skin.

Alofisel is used when the fistulas have not responded sufficiently well to previous treatment. When injected close to the perianal fistulas, Alofisel reduces their inflammation, increasing the likelihood of the fistulas healing.

Alofisel will be used after adequate preparation of the fistula, see section 3.

The active ingredient of Alofisel is darvadstrocel which consists of stem cells which are taken from the fat tissue of a healthy adult donor (so-called allogenic stem cells) and then grown in a laboratory. Adult stem cells are a special type of cells found in many adult tissues, whose primary role is the repair of the tissue in which they are found.

#### 2. What you need to know before you are given Alofisel

##### You must not be given Alofisel

- if you are allergic to Alofisel, bovine serum or to any of the ingredients of this medicine (listed in section 6).

#### Warnings and precautions

Talk to your doctor or surgeon before you are given Alofisel.

Alofisel may contain traces of either gentamicin or benzylpenicillin and streptomycin (antibiotics). This should be considered if you are allergic to these antibiotics, as these antibiotics are used in the manufacturing process of this medicine.

Alofisel is a living cell therapy and, therefore, the final product cannot be sterilised. The product is checked at different stages during its manufacture to ensure that it is free of infection. Because the final check takes place just before Alofisel is sent to the hospital, the results of this last check are not known when it is given to you. In the unlikely event that the results detected an infection, your treatment team will be informed who will tell you if you need any laboratory tests of treatment for the infection. If after the procedure you feel ill or have fever, please inform your physician as soon as you can.

### **Children and adolescents**

Do not give this medicine to children and adolescents (i.e. aged under 18 years) because the potential benefits and risks are unknown.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor/surgeon for advice before you are given this medicine. Treatment with Alofisel is not recommended during pregnancy or while breast-feeding. Women of childbearing age should use effective contraception during treatment with Alofisel.

### **Driving and using machines**

Alofisel is not likely to affect your ability to drive or use tools or machines.

### **Traceability**

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

## **3. How Alofisel is given**

You may have had an initial consultation with the Surgeon 2 to 3 weeks prior to Alofisel administration. The following information is related to the day when Alofisel is administered.

Alofisel is injected by a surgeon in the fistula tract tissue.

The recommended dose is 120 million cells.

Before treatment with Alofisel, you will be given an anaesthetic.

Once you have been anaesthetised (general or regional anaesthesia), your surgeon will:

- clean the fistulas with salt water and remove any scar tissue.
- stitch up the inner openings of the fistulas.
- inject Alofisel. Half of the dose will be injected into the tissue around the inner openings of the fistulas, and half of the dose in the tissue walls along the fistulas.
- massage softly for 20 to 30 seconds the area where the fistula opens on to the skin near your anus.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or surgeon.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some side effects of Alofisel treatment are related to the process of cleaning your fistulas. In general, these side effects are quite mild and disappear in the days following the fistula procedure.

**Common side effects** (may affect up to 1 to 10 patients):

- anal abscess
- anal fistula
- proctalgia (pain in the rectum or anus).
- procedural pain (pain after fistula cleaning)

### **Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or surgeon. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly [via the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **5. How to store Alofisel**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label.

Do not store above 25 °C or below 15 °C.

Do not refrigerate or freeze.

Keep the medicine inside the cardboard box.

Alofisel must not be irradiated or otherwise sterilised.

As this medicine will be used during surgery, the hospital staff is responsible for the correct storage of the medicine before and during its use, as well as for its correct disposal.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Alofisel contains**

- The active ingredient of Alofisel is darvadstrocel which consists of human stem cells obtained from the fat tissue of a healthy adult donor that are subsequently grown (expanded) in the laboratory and provided at a concentration of 5 million cells per millilitre in vials which each contain 6 millilitres, i.e. 30 million cells per vial.
- There are two excipients used for storage of the cells: one is a liquid called Dulbecco's Modified Eagle's Medium containing nutrients for the cells (amino acids, vitamins, salts and carbohydrates), and the other is human albumin, which is a natural protein found in the human body.

### **What Alofisel looks like and contents of the pack**

Alofisel is a suspension for injection. During shipment, the cells may have settled in the bottom of the vials forming a sediment and will need to be resuspended. After the cells have been resuspended (by gentle manual tapping), Alofisel is a white to yellowish homogenous suspension.

Alofisel is supplied on an individual patient basis. An individual dose of Alofisel comprises 4 glass vials each containing 6 millilitres of Alofisel contained within a cardboard box.

### **Marketing Authorisation Holder**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denmark

**Manufacturer**

TiGenix S.A.U.  
C/Marconi 1  
Parque Tecnológico de Madrid  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Spain

**This leaflet was last revised in <month YYYY>**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

**Traceability**

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われた際は必ず報告するよう求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

## 1. 販売名

アロフィセル 5×10<sup>6</sup>細胞/mL 注射用懸濁液

## 2. 組成・性状

### 2.1 一般的な性状

Darvadstrocelは、脂肪組織由来ヒト同種間葉系成体幹細胞である（増殖させた脂肪組織由来幹細胞-eASC）。

### 2.2 組成・性状

各バイアルは 30×10<sup>6</sup>個の細胞（eASC）を含む 6mL の懸濁液を含み、これは 5×10<sup>6</sup>細胞/mL の濃度に相当する。

全添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

## 3. 形状

注射用懸濁液

細胞懸濁液がバイアルの底に沈降して沈殿物を形成している可能性がある。穏やかに再懸濁した後、本品は白色～帯黄色の均一な懸濁液になる。

## 4. 臨床的特性

### 4.1 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（4.2 項参照）。

### 4.2 用法・用量

本品を投与する場合には、本品の適応となる症状の診断及び治療に十分な経験を持つ専門医のもとで投与すること。

#### 用量

本品は 1 回量である 4 バイアル中に 120×10<sup>6</sup>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<sup>6</sup>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<sup>6</sup>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。

### 特別な患者集団

#### 高齢者

高齢者集団における本品の使用に関するデータは限られているが、本品は細胞に基づく性質を有し、局所投与経路を介して投与することから、高齢患者における本品のベネフィット・リスクプロファイルは、非高齢患者で認められるプロファイルと異なるとは考えられない。したがって、高齢患者に対する用量調節は不要である。

#### 肝機能障害又は腎機能障害

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における本品の使用に関するデータは得られていないが、本品は細胞に基づく性質を有し、局所投与経路を介して投与することから、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における本品のベネフィット・リスクプロファイルは、肝機能障害又は腎機能障害を有さない患者で認められるプロファイルと異なるとは考えられない。したがって、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

#### 小児集団

0歳から17歳の小児及び若年者における本品の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

### 用法

麻酔下での外科的処置を伴う瘻管組織への注射方法について、以下に説明する（全身麻酔又は局所麻酔については4.4項参照）。

肛門周囲複雑瘻孔に対する一般的な診療手順に従い、治療前に患者の瘻孔の特徴を明らかにする。本品の投与日の少なくとも2～3週間前に瘻孔の解剖学的構造（瘻孔、原発口及び二次口の数）、位置的情報（大きさ並びに括約筋及び他の骨盤筋との位置的關係）、関連する合併症（膿瘍など）、及び局所粘膜疾患が軽症又は非活動期であるかの確認を含む前処置（麻酔下）を行うことが望ましい。原発口領域を特に注意しながら、金属製キュレットを用いてすべての瘻管の十分な搔爬を行うことが望ましい。膿瘍がある場合は、排膿を実施すること。また、必要に応じて、通常の外科的手順に従ってシートン留置を行うこと。本品の投与を予定する前に、膿瘍がないことを確認すること。

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。

- a) シートンが設置されている場合は、取り外すこと。
- b) 原発口の位置を特定するために、生理食塩液9mg/mL (0.9%) を二次口から注入し、原発口から放出されるまで注入することが望ましい。過酸化水素、メチレンブルー、ヨウ素溶液又は高張ブドウ糖溶液などの他の物質の瘻管への注入は、これらの物質が本品の細胞の生存率に影響を与えるため許容されない（4.4項及び4.5項参照）。
- c) 原発口領域を特に注意しながら、金属製キュレットを用いてすべての瘻管の十分な搔爬を行うこと。
- d) 原発口を縫合閉鎖する。

瘻管の投与前の処置を実施後に、以下の2段階に従い本品を投与すること。

1. 調製
  - a) 使用期限：本品の使用期限日を再度確認後、外箱からバイアルを取り出すこと。
  - b) バイアルの底を静かにはじき、内容物が均一になるまで、懸濁させること。この時気泡が発生しないようにすること。懸濁後は細胞の再沈殿を防ぐため、速やかに使用すること。
  - c) バイアルからキャップを外し、バイアルをゆっくりと逆さにし、針付シリンジ

で全量をゆっくりと吸引すること。ただし針の太さは22ゲージ又はそれより太いものを使用すること（4.4項参照）。

- d) 投与箇所が届くように、長針（針の太さは22ゲージ又はそれより太いもの）に付け替えること。例えば、約90mm長の脊髄麻酔用針が必要である。
- e) 1つのバイアルの投与完了後に、各バイアルに対して、(b)、(c)、(d)の手順を繰り返すこと。

## 2. 投与

原発口に 2 バイアルを使用し、残り 2 バイアルを二次口側から瘻管壁内に投与すること。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。

- a) 瘻管の原発口周辺への投与：肛門から注射針を挿入し、以下の手順に従うこと。
  - 原発口が1つの場合、2バイアルを順番に、それぞれ原発口周辺の組織に複数の水泡を形成するように投与すること。
  - 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、もう1バイアルを2つ目の原発口周辺の組織に複数の水泡を形成するようそれぞれ投与すること。
- b) 瘻管壁内への投与：二次口から、瘻孔内腔に投与針を挿入すること。
  - 二次口が1つの場合、残りの2バイアルをそれぞれ瘻管の全長にわたり瘻管壁表面に複数の水泡を形成するように投与すること。
  - 二次口が2つ又は3つの場合、残りの2バイアルを関連する瘻管で量が均等になるよう投与すること。前処置にて瘻孔の状態を確認した際の瘻管の解剖学的及び位置的情報を基に、瘻管壁内に投与すること。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。

## 4.3 禁忌

本品、ウシ胎児血清、及び6.1項に一覧表示した添加物に対する過敏症のある患者

## 4.4 警告及び使用上の注意

### トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるために、投与した製品名とロット番号を明確に記録する必要がある。

本品は微量のペニシリン及びストレプトマイシンを含む可能性がある。これらのクラスの抗菌薬に対する過敏症の既往歴のある患者に対する使用は考慮すること。

注入した細胞に対する局所麻酔薬の影響が不明であるため、局所麻酔は用いないことが望ましい（4.2 項参照）。

生理食塩液 9mg/mL (0.9%) 以外の物質（例：過酸化水素、メチレンブルー、ヨウ素溶液、高張ブドウ糖溶液）（4.2 項及び 4.5 項を参照）の瘻管への本品の投与前、投与中、投与後の注入は、細胞の生存率に影響を与える可能性があり、本品の有効性に影響を与える可能性があるため許容されない。

本品は4.2項で説明するように、瘻管組織への注射にのみ適応する。本品は22ゲージより細い針を使用して投与しないこと。22ゲージより細い針を使用すると細胞が破碎され、本品の細胞の生存率に影響を与える可能性があり、そのため治療の有効性に影響を与える可能性がある。

本品は幹細胞を用いた治療であるため滅菌できないことから、感染の可能性のある生物学的物質を含む可能性はあるものの、製造工程において管理されており、そのリスクは低いと考えられる。本品の投与後には感染症の徴候がないか患者を観察すること。

## 投与前の瘻孔の処置による副作用

投与前の瘻孔の処置には肛門周囲痛及び処置による疼痛が伴う（4.8項参照）。

### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vivo 相互作用試験は実施していない。

In vitro 相互作用試験では、クローン病に対する適切な臨床使用量の既存治療薬（インフリキシマブ、メトトレキサート及びアザチオプリン）が本品の細胞生存率および免疫調節機能に影響を及ぼさないことが示された。

生理食塩液 9mg/mL (0.9%) 以外の物質（例：過酸化水素、メチレンブルー、ヨウ素溶液、高張ブドウ糖溶液）（4.2 項及び 4.4 項参照）の瘻管への注入及び局所麻酔は、本品に対する影響が不明であるため、実施しないことが望ましい（4.4 項参照）。

### 4.6 受胎能、妊娠及び授乳

#### 妊娠

妊婦における本品の使用についてのデータはない。

生殖毒性に関する動物実験は実施されていない（5.3 項参照）。

本品は妊婦又は妊娠の可能性のある女性で避妊を行っていない患者に対しては投与しないことが望ましい。

#### 授乳

予防措置として、授乳中の女性には投与しないことが望ましい。

#### 受胎能

データは得られていない。

### 4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

本品は自動車の運転及び機械の操作に影響を及ぼさないか、又はほとんど影響を及ぼさない。

### 4.8 好ましくない作用

#### 安全性プロファイルの概要

発現頻度が高かった有害事象は、肛門膿瘍（本品群：19.4%、対照群：13.7%）、肛門周囲痛（本品群：14.6%、対照群：11.8%）及び痔瘻（本品群：10.7%、対照群：7.8%）であった。

#### 副作用の一覧表

以下の副作用の一覧は臨床試験の経験に基づいており、器官別大分類ごとに表示している。副作用の発現頻度は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（得られたデータからは推定できない）と定義する。

表 1 副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	高頻度	肛門膿瘍
胃腸障害	高頻度	肛門周囲痛*
	高頻度	痔瘻
傷害、中毒および処置合併症	高頻度	処置による疼痛*

\*治療投与のための瘻孔洗浄後 7 日以内に発現した投与前の瘻孔の処置による副作用。

### 特定の副作用の説明

#### 肛門膿瘍

投与 52 週後までに、本品群及び対照群のそれぞれ 20 例 (19.4%) 及び 14 例 (13.7%) に 21 件及び 19 件の肛門膿瘍の有害事象が発現し、そのうち 4 件及び 5 件 (両群とも患者の 3.9%) の有害事象が重度であった。投与 104 週後までに、本品群及び対照群のそれぞれ 15 例 (14.6%) 及び 8 例 (7.8%) に 15 件及び 9 件の重篤な肛門膿瘍の有害事象が発現した。

#### 肛門周囲痛

投与 52 週後までに、本品群及び対照群のそれぞれ 15 例 (14.6%) 及び 12 例 (11.8%) に 20 件及び 17 件の肛門周囲痛の有害事象が発現したが、いずれの群においても投与 104 週後までに重篤なものはない。重度の肛門周囲痛の事象の発現は本品群ではなかったが、対照群では 3.9% の患者に 4 件発現した。

#### 痔瘻

投与 52 週後までに、本品群及び対照群のそれぞれ 11 例 (10.7%) 及び 8 例 (7.8%) に 12 件及び 8 件の痔瘻の有害事象が発現したが、いずれも重度ではなかった。投与 104 週後までに、本品群及び対照群のそれぞれ 5 例 (4.9%) 及び 1 例 (1.0%未満) に、5 件及び 1 件の重篤な痔瘻の有害事象が発現した。

### 副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録Vに記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類： {Immunosuppressants, Other immunosuppressants} 、  
ATC コード： {L04AX08} 。

#### 作用機序

本品に含まれる増殖させた脂肪組織由来幹細胞 (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。

痔瘻は通常、腸管腔及び肛門周囲の皮膚表面を貫通する裂肛として存在し、細菌感染及び糞便汚

染によって悪化する局所炎症を特徴とする。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の局所放出がみられる。

炎症性サイトカイン、特に活性化された免疫細胞（すなわちリンパ球）から放出される IFN- $\gamma$  は、eASC を活性化する。活性化した eASC は活性化リンパ球の増殖を阻害し、炎症誘発性サイトカインの放出を減少させる。このような免疫調節作用により炎症が軽減され、瘻管周辺の組織が治癒すると考えられる。

### 薬力学的作用

ADMIRE-CD 試験では、本品を投与された 103 例のうち 63 例の患者に対して、ベースライン時及び投与 12 週後にドナー特異的抗体 (DSA) の有無について解析した。投与 12 週後に、63 例のうち 23 例 (36%) に DSA が認められた。投与 12 週後に DSA が認められた 23 例の患者のうち、7 例 (30%) は投与 52 週後までに DSA が消失した。投与 12 週後から 52 週後の間に新たに DSA 産生が認められた患者はいなかった。検討した部分集団では、DSA の結果と投与 52 週後までの安全性又は有効性との間に関連は認められなかった。

### 臨床的有效性

本品の有効性は ADMIRE-CD 試験で評価した。本試験は、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者の治療におけるアロフィセルの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。

合計 212 例の患者を無作為化し、205 例に本品  $120 \times 10^6$  個の細胞又はプラセボのいずれかを 1:1 のデザインで局所注射した。患者は、抗菌薬、免疫調節薬、又は抗 TNF 製剤の治療のうち少なくとも 1 剤で効果不十分な排膿がみられる肛門周囲複雑瘻孔を有していた。試験期間中、一定用量の免疫調節薬 (患者の 18%) 又は抗 TNF 製剤 (33%) 又はその両方 (28%) の併用を許容した。

主要評価項目は投与 24 週後の複合寛解率とし、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軽い指押しを行っても排膿がみられない) 及び膿瘍がないこと (MRI 画像の中央判定で瘻孔内に 2cm 超の膿瘍がみられない) が確認された状態と定義した。主な副次評価項目は投与 24 週後の臨床的寛解 (すべての瘻孔の臨床的な閉鎖) 及び改善 (本品を投与したすべての瘻孔のうち少なくとも 50% の臨床的閉鎖) と定義した。さらに投与 52 週後までの長期追跡調査を実施した。

	本品群 (本品+標準治療*) N=103	対照群 (プラセボ+標準治療*) N=102	p 値
投与 24 週後の複合寛解率 (患者の割合 (%))	52	35	0.019
投与 52 週後の複合寛解率 (患者の割合 (%))	56	38	0.009

\* 排膿、シートン留置/抜去、瘻孔の搔爬、原発口の縫合、医学的処置を含む

主な副次評価項目の結果、投与 24 週後の臨床的寛解率は本品群 55%、対照群 42% であり (p=0.052)、改善率はそれぞれ 69%、55% であった (p=0.039)。

投与 52 週後の臨床的寛解率は、本品群 59%、対照群 41% であり (p=0.012)、改善率はそれぞれ 66%、55% であった (p=0.114)。投与 104 週後まで追跡調査した限られた症例数において、投与 104 週後の臨床的寛解率は本品群で 56%、対照群で 40% であった。

本品群において、投与 24 週後に複合寛解が得られ、投与 52 週後までに肛門膿瘍/痔瘻が発現した患者は 2.9% (3/103 例) であったのに対し、投与 24 週後に複合寛解が得られず、投与 52 週後までに肛門膿瘍/痔瘻が発現した患者は 9.7% (10/103 例) であった。

対照群では、投与 24 週後に複合寛解が得られ、投与 52 週後までに肛門膿瘍/痔瘻が発現した患者

は 4.9% (5/102 例) であったのに対し、投与 24 週後に複合寛解が得られず、投与 52 週後までに肛門膿瘍/痔瘻が発現した患者は 2.9% (3/102 例) であった。

## 小児集団

欧州医薬品庁は、小児集団の 1 つまたは複数の部分集団を対象とした本品の試験結果の提出義務を猶予している（小児への投与については 4.2 項参照）。

### 5.2 薬物動態特性

本品は局所注射剤である。

本品の性質及び目的とする臨床的用途から、従来の薬物動態試験（吸収、分布、代謝及び排泄）は該当しない。

非臨床モデルを用いた生体内分布試験は、投与部位における eASC の残存性及び他の組織又は器官系への移行性を評価することを目的として実施した。ヒト eASC を無胸腺ラットの肛門周囲及び直腸内に投与したところ、投与部位である直腸及び空腸に 14 日以上存在していたが、3 ヶ月後には検出されなかった。3 ヶ月後及び 6 ヶ月後にどの組織にも eASC は存在していなかった。

### 5.3 非臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験及び反復投与毒性試験に基づく非臨床データからは、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

非臨床生体内分布試験では、異なる投与経路で eASC を投与しても、eASC の生殖器への移行や結合は認められなかったため、本品の生殖発生毒性試験は実施していない。

細胞の遺伝的安定性に対する ex vivo での増殖の影響は、in vitro で評価されており、がん原性は示されていない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加剤一覧

ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) (アミノ酸、ビタミン、塩類、炭水化物を含む)  
ヒト血清アルブミン

### 6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本品を他の医薬品と混合してはならない。

### 6.3 有効期間

72 時間。

### 6.4 保存に関する特別な注意

15～25℃で保管する。

必要な温度を維持するため、投与するまで常に輸送用容器内にて外箱のまま保管すること。

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。

照射またはその他の方法で滅菌しないこと。

## 6.5 容器及び使用・投与・移植のための特別な機器の種類及び内容

本品は Type I ガラス製バイアルに充填しており、4 バイアルを 1 用量として供給する。各バイアルは eASC 懸濁液 6 mL を含有し、ゴム栓及びフリップオフシールで施栓している。バイアルは段ボール箱に梱包している。

## 6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本品はろ過してはならず、また 22 ゲージより細い針を使用して投与しないこと（4.4 項参照）。使用直前に、バイアルの底を静かにはじき、内容物が均一になるまで、懸濁させること。この時気泡が発生しないようにすること。本品の使用に関する詳細情報については 4.2 項を参照のこと。未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

## 7. 製造販売業者

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek StrandDenmark

## 8. 製造販売承認番号

EU/1/17/1261/001

## 9. 初回承認取得日／承認更新日

初回承認取得日：2018 年 3 月 23 日

## 10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手可能である。



Company Core Data Sheet (CCDS)  
Darvadstrocel (expanded adipose stem cells (eASC))



**Company Core Data Sheet**  
**Darvadstrocel (expanded adipose stem cells (eASC))**



目次

1.7 同種同効品一覧表 ..... 2

1.7 同種同効品一覧表

Cx601（以下、本品）の効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、薬理作用からみて、本品に類似していると考えられる同種同効品はない。

目次

1.8 添付文書（案） .....	2
1.8.1 添付文書（案） .....	2
1.8.2 効能、効果又は性能（案）及びその設定根拠 .....	6
1.8.2.1 効能、効果又は性能（案） .....	6
1.8.2.2 効能、効果又は性能の設定根拠 .....	6
1.8.3 用法及び用量又は使用方法（案）及びその設定根拠 .....	8
1.8.3.1 用法及び用量又は使用方法（案） .....	8
1.8.3.2 用法及び用量又は使用方法の設定根拠 .....	8
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	11
1.8.4.1 警告 .....	11
1.8.4.2 禁忌・禁止 .....	11
1.8.4.3 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意 .....	11
1.8.4.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 .....	12
1.8.4.5 使用注意 .....	13
1.8.4.6 重要な基本的注意 .....	14
1.8.4.7 不具合・副作用 .....	15
1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用 .....	15
1.8.4.9 その他の注意 .....	15

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

# 最新の添付文書を参照すること

## 添付文書案

202X年X月作成(第1版)

ヒト体性幹細胞加工製品  
ダルバドストロセル

承認番号:

再使用禁止

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（【使用上の注意】の項参照）。

### 【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。]

### 【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

### 【形状、構造、成分、分量又は本質】

#### 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 <sup>6</sup> 個	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系幹細胞
	DMEM	75(v/v)%	アミノ酸、ビタミン、無機塩類、炭水化物を含む
副成分	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. 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。

### 【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定。

#### <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。

### 【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<sup>6</sup>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。

#### <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、再投与の要否を慎重に判断すること。

#### 【使用上の注意】

##### 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。〕

##### 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のみに投与すること。

#### 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)

##### 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

#### 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。

#### 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。

#### 【臨床成績】

##### 1. 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>

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、直腸腫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: 120×10<sup>6</sup>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 <sup>注)</sup>	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

## 2. 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>

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、直腸腔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: 120×10<sup>6</sup>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学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 <sup>注2)</sup>
複合寛解率 <sup>注1)</sup>	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

### 【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- $\gamma$ 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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。

### 【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<sup>6)</sup>。

### 【貯蔵方法及び有効期間等】

<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。

<有効期間>

72時間(表示された使用期限内に使用すること)

### 【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。

### 【承認条件及び期限】

- 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、必要に応じた適切な措置を講ずること。

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- Tsai KS, et al.: Gastroenterology.2011;141(3):1046-1056.
- 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(20XX年X月X日承認:CTD 2.7.6.5, 2.7.6.6)(社内資料)
- 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(20XX年X月X日承認:CTD 2.7.6.1, 2.7.6.2)(社内資料)
- DelaRosa O, et al.:Tissue Eng Part A.2009;15(10):2795-2806.
- Gonzalez M, et al.:Gastroenterology.2009;136(3):978-989.
- 非臨床生体内分布試験成績(20XX年X月X日承認:CTD 2.6.4.4)(社内資料)

#### 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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)

### 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者: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  
電話番号:0120-566-587

## 1.8.2 効能、効果又は性能（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能、効果又は性能（案）

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。

### 1.8.2.2 効能、効果又は性能の設定根拠

Cx601（以下、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・培養して得られたヒト（同種）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。本品は、ヒト体性幹細胞加工製品に類別され、クローン病患者における肛門周囲複雑瘻孔の治療製品として開発を進めている。

本品に含まれる eASC は炎症部位において、炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  によるインドールアミン-2,3-ジオキシングナーゼの発現誘導により活性化され、リンパ球の増殖を阻害することで炎症性サイトカインの放出を抑制する。さらに、過剰な免疫反応を抑制する制御性 T 細胞の増殖を誘導する。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。

本品は既存治療とは異なる新たな作用機序により、局所的に作用して瘻孔を治癒すると考えられる。その上、他の外科治療に比べ侵襲性が低く、単回投与で長期的に有効性を示すと考えられる。

本品の効能、効果又は性能（案）を裏付ける主な臨床試験として、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国内第3相試験（Darvadstrocel-3002 試験）及び海外第3相試験（Cx601-0302 試験）の成績の要約を以下に示した。

#### (1) 国内第3相試験（Darvadstrocel-3002 試験）

Darvadstrocel-3002 試験は、国内で実施した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おける本品の有効性及び安全性を検討する、第3相、多施設共同、非盲検、非対照試験である。本試験は海外第3相試験である Cx601-0302 試験と結果を比較することを目的として実施され、その対象は、肛門周囲複雑瘻孔を有する非活動期又は軽度のクローン病〔Crohn's disease activity index (CDAI) が 220 以下と定義〕患者で、過去に肛門周囲複雑瘻孔の治療を受け、かつ抗菌薬、免疫抑制薬又は生物学的製剤のいずれか少なくとも1剤で抵抗性（効果不十分、効果減弱又は不耐）を示した者とした。

有効性の主要評価項目である 24 週後時点の複合寛解率 (90% CI) は、59.1% ([41.8, 76.3]%) 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。

#### (2) 海外第3相試験（Cx601-0302 試験）

Cx601-0302 試験は、海外で実施したクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者における本品の有効性及び安全性を検討する、第3相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験の対象は、肛門周囲複雑瘻孔を有する非活動期又は軽度のクローン病（CDAI が 220 以下と定義）であり、かつ抗菌薬、免疫抑制薬又は抗 TNF 製剤のいずれか少なくとも1剤で抵抗性を示した者とした。

有効性の主要評価項目である 24 週後時点の複合寛解率 (95% CI) は、Cx601 群で 49.5% ([40.1, 59.0]%)、プラセボ群で 34.3% ([25.2, 43.4]%) であった。投与群間差 (97.5% CI) は 15.2% ([0.2, 30.3]%) であり、Cx601 群はプラセボ群を統計学的に有意に上回っていた ( $p=0.024$ )。本品の安全性について、Cx601 群とプラセボ群で大きな違いはみられず、本品の安全性が示された。

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 試験の有効性の結果は類似していたことが確認された。また、Darvadstrocel-3002 試験と Cx601-0302 試験における有害事象の傾向は全体的に類似していた。

以上の臨床試験結果から、日本人においても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本品の有効性及び安全性が確認されたため、本品の効能、効果又は性能（案）を「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。」と設定した。

### 1.8.3 用法及び用量又は使用方法（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法及び用量又は使用方法（案）

通常、成人にはヒト間葉系幹細胞として、1回量  $120 \times 10^6$  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。

#### 1.8.3.2 用法及び用量又は使用方法の設定根拠

本品の用法及び用量又は使用法は、国内第 3 相試験（Darvadstrocel-3002 試験）、海外第 3 相試験（Cx601-0302 試験）及び海外第 1/2a 相試験（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 1/2a 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  $20 \times 10^6$  cells 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  $40 \times 10^6$  cells 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。

主な結果を以下に示した。

$20 \times 10^6$  cells の eASC を含む細胞懸濁液の初回投与から 12 週間時点において、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 週間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 週間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 週間時点に比べて 24 週間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 週間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。

$40 \times 10^6$  cells の eASC を含む細胞懸濁液を追加投与され、24 週間時点で瘻孔治癒の兆候がみられた被験者の割合は、 $20 \times 10^6$  cells eASC を含む細胞懸濁液のみを投与され、12 週間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、 $20 \times 10^6$  cells 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、クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔を有する患者において、 $20 \times 10^6$  cells 及び  $40 \times 10^6$  cells 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る。

なお、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。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る。したがって、その後に実施した 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（ $40 \times 10^6$  cells）の 3 倍量（ $120 \times 10^6$  cells）が投与量に設定された。さらに、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 3 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、Cx601 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。主要有効性評価は治験製品投与から24週後時点であるが、104週後時点までの有効性データが得られている。主な結果を以下に示した。

24週後時点の複合寛解率（95% CI）は、Cx601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Cx601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Cx601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Cx601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Cx601の有効性は、52週後時点まで継続した。なお、52週後時点以降は、被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、104週後時点の臨床寛解率は、Cx601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）であり、プラセボ群に比べCx601群で高かった。臨床寛解及び改善までの期間は、それぞれCx601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Cx601群で短かった。プラセボ群に対するCx601群の臨床寛解又は改善の非達成のリスクは、-43%〔ハザード比（95% CI）は0.57（[0.41, 0.79]）〕及び-41%〔ハザード比（95% CI）は0.59（[0.43, 0.81]）〕であった。

安全性について、Cx601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Cx601群68例（66.0%）及びプラセボ群66例（64.7%）にみられた。Cx601群で発現頻度が10%以上であった有害事象は肛門周囲痛（Cx601群12.6%及びプラセボ群10.8%、以下同順）及び肛門膿瘍（11.7%及び12.7%）であり、これらの有害事象の発現頻度はCx601群とプラセボ群で同程度であった。

また、投与52週後までに有害事象はCx601群79例（76.7%）及びプラセボ群74例（72.5%）にみられた。Cx601群で発現頻度が10%以上であった有害事象は肛門膿瘍（Cx601群19.4%及びプラセボ群13.7%、以下同順）、肛門周囲痛（14.6%及び11.8%）、上咽頭炎（10.7%及び4.9%）及び痔瘻（10.7%及び7.8%）であり、これらの発現頻度はいずれもCx601群がプラセボ群を上回っていた。しかし、全体的には投与群間で大きな違いはみられなかった。投与24週後までに重篤な有害事象はCx601群18例（17.5%）及びプラセボ群14例（13.7%）にみられた。Cx601群で2例以上にみられた重篤な有害事象は、肛門膿瘍〔Cx601群9例（8.7%）及びプラセボ群7例（6.9%）〕のみであった。また、投与52週後までに重篤な有害事象はCx601群25例（24.3%）及びプラセボ群21例（20.6%）にみられた。Cx601群で2例以上にみられた重篤な有害事象は、肛門膿瘍〔Cx601群14例（13.6%）及びプラセボ群8例（7.8%）、以下同順〕及び痔瘻〔4例（3.9%）及び1例（1.0%）〕であった。

Darvadstrocel-3002試験は、日本国内で実施した第3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 $120 \times 10^6$  cells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。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。

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。発現頻度が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛（27.3%）、上咽頭炎（18.2%）及び痔瘻（13.6%）であった。また、投与 52 週後までに有害事象は 20 例（90.9%）にみられた。発現頻度が 10%以上であった有害事象は、肛門周囲痛（27.3%）、上咽頭炎（22.7%）、及び痔瘻（18.2%）であった。投与 24 週後までに重篤な有害事象は 3 例（13.6%）にみられた。内訳は、クローン病、腸閉塞及び腸管吻合合併症が各 1 例（4.5%）であった。また、投与 52 週後までに重篤な有害事象は 4 例（18.2%）にみられた。内訳は、クローン病、腸閉塞、腸管吻合合併症、尿路結石及び尿細管間質性腎炎が各 1 例（4.5%）であった。

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 週後時点の臨床寛解率及び改善率、52 週後時点の複合寛解率、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。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、 $120 \times 10^6$  cells 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、海外と同様の用法及び用量又は使用方法（案）を設定した。

#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

##### 1.8.4.1 警告

###### 1.8.4.1.1 警告（案）

###### 【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。]

###### 1.8.4.1.2 警告の設定根拠

1. 本品は、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ことから設定した。
2. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の結果が出荷後に得られることから、試験結果が不適合だった場合の対応について特に注意喚起する必要があると考え設定した。

##### 1.8.4.2 禁忌・禁止

###### 1.8.4.2.1 禁忌・禁止（案）

###### 【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

###### 1.8.4.2.2 禁忌・禁止の設定根拠

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投与する必要があることから、再使用禁止とした。
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すべきでないと考え設定した。

##### 1.8.4.3 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

###### 1.8.4.3.1 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意（案）

###### 〈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。

#### 1.8.4.3.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意の設定根拠

- (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ることが重要と考え設定した。
- (2) 適応患者の選択に際し、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 Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験の対象患者の背景情報、本品の有効性及び安全性を理解することが重要と考え設定した。

#### 1.8.4.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

##### 1.8.4.4.1 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）

###### 〈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。

#### 1.8.4.4.2 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意の設定根拠

- 1～4. 本品使用時の注意点について十分理解した上で適切に投与する必要があることから、企業中核データシートに基づき設定した。

#### 1.8.4.5 使用注意

##### 1.8.4.5.1 使用注意（案）

#### 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。〕

#### 1.8.4.5.2 使用注意の設定根拠

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、これら、ペニシリン系又はアミノグリコシド系抗生物質を含む薬物に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必要があると考え、設定した。

#### 1.8.4.6 重要な基本的注意

##### 1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案）

#### 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。

##### 1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (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こと、また、TSEを含む感染症伝播のリスクを完全には排除できないことから、感染症の伝播を防止するために実施している安全対策に関する情報提供として設定した。
- (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ものの、間葉系幹細胞一般に対する注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.7 不具合・副作用

##### 1.8.4.7.1 不具合・副作用（案）

### 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 週間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）

#### 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

##### 1.8.4.7.2 不具合・副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績に基づき設定した。実施した臨床試験（Darvadstrocel-3002 試験及び Cx601-0302 試験）において、本品を投与された 22 例及び 103 例において発現した副作用の頻度を示した。

その他の不具合・副作用：国内外の臨床試験成績に基づき設定した。

#### 1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

##### 1.8.4.8.1 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）

### 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。

##### 1.8.4.8.2 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用の設定根拠

- (1) 妊婦における安全性は確立していないことから設定した。
- (2) 授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。
- (3) 小児等における臨床試験は実施していないことから設定した。

#### 1.8.4.9 その他の注意

##### 1.8.4.9.1 その他の注意（案）

### 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<sup>1)</sup>。

#### 1.8.4.9.2 その他の注意の設定根拠

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ため設定した。(参考文献: Tsai KS, Yang SH, Lei YP, Tsai CC, Chen HW, Hsu CY, Chen LL, Wang HW, Miller SA, Chiou SH, Hung MC, Hung SC. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141(3):1046-56.)

目次

1.9 一般的名称に係る文書 ..... 2

### 1.9 一般的名称に係る文書

平成 26 年 8 月 12 日付薬食機参発 0812 第 5 号「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」の記第 2 の 4 (1) に基づき、審査の過程で一般的名称を「ダルバドストロセル」とされた。なお、Cx601 は WHO Drug Information, Vol.32, No.1, 2018, Recommended INN: List79 において、「darvadstrocel」とされている。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ..... 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

該当資料なし。

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	general-properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	ds-manufacturers	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	manuf-process-and-controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	control-of-materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	control-of-material-att2_Trypsin-EDTA	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	control-of-materials_FBS	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	Alofisel - coop agrmnt-bio samples_J-trans	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	controls-critical-steps-intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	process-validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	manuf-process-development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	manuf-process-development-att1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	manuf-process-development-att2	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	elucidation-of-structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	ds-specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	analytical-procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	analytical-procedure-appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	analytical-procedure-cell-viability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	analytical-procedures-accumulated-pd	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-5	analytical-procedure-identity	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	analytical-procedures- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	analytical-procedure-potency	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	analytical-procedure-purity	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	analytical-procedure-sterility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-10	analytical-procedure-mycoplasmas	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-11	analytical-procedure-BET	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-12	analytical-procedure- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-13	analytical-procedure-adventitious-agents	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション</b>							
3.2.S.4.3-1	val-analyt-proc	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	val-analyt-proc-appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	val-analyt-proc-cell-viability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	val-analyt-proc-pd	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	val-analyt-proc-identity	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-6	val-analyt-proc- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	val-analyt-proc-potency	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	val-analyt-proc-purity	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	val-analyt-proc-sterility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	val-analyt-proc-mycoplasmas	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	val-analyt-proc-bact-endotoxins	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	val-analyt-proc- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-13	val-analyt-proc-advent-agents	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.4.4 ロット分析</b>							
3.2.S.4.4-1	batch-analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性</b>							
3.2.S.4.5-1	justification-of-specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.5 標準品又は標準物質</b>							
3.2.S.5-1	reference-standards	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.6 容器及び施栓系</b>							
3.2.S.6-1	container-closure-system	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	stability-summary	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	postapproval-stability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	stability-data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	description-and-composition	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1.1-1	pd-components-drug-product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2.1-1	pharm-development-drug-product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	pd-manufacturing-process	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	REC_000040429_FOR_PRINT	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	pd-container-closure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	pd-microbiological	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	pd-compatibility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	manufacturers	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	batch-formula	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	manuf-process-and-controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	control-critical-steps	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	process-validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	specifications-dmem	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	specifications-hsa	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	analytical-procedure-dmem	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	analytical-procedures-hsa	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
<b>3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション</b>							
3.2.P.4.3-1	validation-analyt-procedures-dmem	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	validation-analyt-procedures-hsa	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性</b>							
3.2.P.4.4-1	justification-of-specifications-dmem	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	justification-of-specifications-hsa	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤</b>							
3.2.P.4.5-1	excipients-human-animal-hsa	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.4.6 新規添加剤</b>							
3.2.P.4.6-1	novel-excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.5 製剤の管理</b>							
<b>3.2.P.5.1 規格及び試験方法</b>							
3.2.P.5.1-1	dp-specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
<b>3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）</b>							
3.2.P.5.2-1	analyt-proc-intro	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	analyt-proc-appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	analyt-proc-cell-conc	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	analyt-proc-cell-viability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	analyt-proc-pd	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.2-6	analyt-proc-volume	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	analyt-proc-sterility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	analyt-proc-mycoplasmas	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-9	analyt-proc-bact-endotoxins	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	val-analyt-proc-intro	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	val-analyt-proc-appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	val-analyt-proc-cell-conc	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	val-analyt-proc-cell-viability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	val-analyt-proc-pd	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	val-analyt-proc-volume	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	val-analyt-proc-sterility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	val-analyt-proc-mycoplasmas	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	val-analyt-proc-bac-endotoxins	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	Addendum_AO-V018-01-01_val-BET	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.3-11	AO-V018-01-01_val-BET	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	AO-V022-01-01_val-mycoplasmas	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	batch-analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	characterisation-impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	justification-of-specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	reference-standards	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	container-closure-system	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	dp-stability-summary	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	postapproval-stability	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	dp-stability-data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability report_Alofisel-01 Ver. 02 (R)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価

## 第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-3	Investigation Report_TS-Cx601-009	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
<b>3.2.A その他</b>							
<b>3.2.A.1 製造施設及び設備</b>							
3.2.A.1-1	facilities-and-equipment_JPN	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.A.1-2	facilities-and-equipment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価</b>							
3.2.A.2-1	adventitious-agents	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-2	adventitious-agents-att1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-3	REG627e_(incl Addenda 1-3)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-4	REG632e	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-5	REG638e	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-6	REG640e_pages 1-187_(incl Addendum)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.A.3 添加剤</b>							
3.2.A.3-1	excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.R 各極の要求資料</b>							
該当なし							
<b>3.3 参考文献</b>							
該当なし							

## 第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
<b>4.2 試験報告書</b>							
<b>4.2.1 薬理試験</b>							
<b>4.2.1.1 効力を裏付ける試験</b>							
4.2.1.1-1	Mechanism of action of expanded adipose-derived stem cells (eASCs).		20 年 月	CELLERIX	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	hASC induce the generation of regulatory/suppressive T cells		20 年 月	CELLERIX	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	ASC mediated Treg generation: Treg Phenotype		20 年 月	CELLERIX	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	ACS mediated Treg induction: origin of Treg		20 年 月	CELLERIX	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	ACS long term effect: IDO and regulatory T cells		20 年 月	CELLERIX	海外	社内資料	評価
<b>4.2.1.2 副次的薬理試験</b>							
該当なし							
<b>4.2.1.3 安全性薬理試験</b>							
4.2.1.3-1	28 AND 196 DAYS INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN THE RAT (rmu)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
<b>4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験</b>							
該当なし							
<b>4.2.2 薬物動態試験</b>							
<b>4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書</b>							
4.2.2.1-1	Development of a qPCR Assay for the Detection of Cellerix's Human DNA		~20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	Validation of Assay Sensitivity and Spiking Study in Rat Tissues for Cellerix: (GLP)		~20 年 月		海外	社内資料	参考
<b>4.2.2.2 吸収</b>							
該当なし							
<b>4.2.2.3 分布</b>							
4.2.2.3-1	Biodistribution of a Human Adipose Derived Cell Line in Athymic Rats Intra-Rectal and Peri-Anal Administration		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Biodistribution of a Human Adipose Derived Cell Line in Athymic Rats Intra-Venous Administration		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	BIODISTRIBUTION OF A HUMAN ADIPOSE DERIVED CELL LINE IN ATHYMIC RATS INTRA-VAGINAL ADMINISTRATION		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価

## 第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute toxicity of the test item: Human Adipose Derived Stem Cells (ASCs) in immunologically non-competent rats (CrI:NIH-Foxn1 <sup>tmu</sup> ) after intravenous administration		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	ACUTE TOXICITY STUDY OF HUMAN ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS IN ATHYMIC (ROWETT NUDE) RATS (Subcutaneous Administration)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	Biodistribution of a Human Adipose Derived Cell Line in Athymic Rats, Intra-Rectal and Peri-Anal Administration		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	Biodistribution of a Human Adipose Derived Cell Line in Athymic Rats, Intra-Venous Administration		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	BIODISTRIBUTION OF A HUMAN ADIPOSE DERIVED CELL LINE IN ATHYMIC RATS, INTRA-VAGINAL ADMINISTRATION		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Subchronic toxicity study in athymic (CrI:NIH-Foxn1 <sup>tmu</sup> ) rats after perianal administration with termination on Day 28 and Day 98 (GLP)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	Chronic toxicity study in athymic (CrI:NIH-Foxn1 <sup>tmu</sup> ) rats after perianal administration with termination four weeks and twenty-six weeks after first administration (GLP)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	28 AND 196 DAYS INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN THE RAT (rmu)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
該当なし							

Cx601

## 第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.2 In vivo試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験（造腫瘍性試験）							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験（造腫瘍性試験）							
4.2.3.4.1-1	In vitro safety studies for eASCs	■■■■■	～20■■年■月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-2	12 Week Tumorigenicity Assay in Nude Mice	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-3	Twelve weeks tumorigenicity of human adipose derived stem cells (ASC's) in immunodeficient mice	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							

## 第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Mechanism of action of expanded adipose-derived stem cells (eASCs).		~20 年 月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Advantages of hASC over BM-MSC: NK cell crosstalk		~20 年 月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	Phenotypic and functional characterization of ASC: modulation of NK cell activity		~20 年 月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	Long term study with ASCs: Stages of immunological memory		~20 年 月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	Rejection Study of Human Adipose derived Stem Cells (ASCs)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-6	In vitro safety studies for eASCs		~20 年 月	CELLERIX (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Tryptophan concentration is the main mediator of the capacity of adipose mesenchymal stromal cells to inhibit T-lymphocyte proliferation in vitro	Ramon Menta	—	—	—	Cytotherapy	参考
4.3-2	Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses	Manuel A. González	—	—	—	Gastroenterology	参考
4.3-3	Requirement of IFN- $\gamma$ -mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells	Olga de la Rosa	—	—	—	Tissue Engineering	参考
4.3-4	Adipose mesenchymal stromal cell function is not affected by methotrexate and azathioprine	Plabo Mancheño-Corvo	—	—	—	BioResearch Open Access	参考

Cx601

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
該当なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
該当なし								
5.3.1.3 In vitro—In vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当なし								
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当なし								
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	Cx601-0302	A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks (CSR - Week 24)	TiGenix SAU	2012年7月～ 2015年7月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	Cx601-0302	A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks (CSR - Week 52)	TiGenix SAU	2012年7月～ 2016年2月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価

## Cx601

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-3	Cx601-0302	A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks (CSR - Week 104)	TiGenix SAU	2012年7月～2017年2月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>								
5.3.5.2-1	Cx601-0101	Cx601-0101 - Multicenter phase I/IIa study to assess the safety and efficacy of allogeneic expanded adipose-derived stem cells (eASCs) (Cx601), for treatment of complex perianal fistulas in perianal Crohn's disease	Cellerix (currently TiGenix)	2009年8月～2010年9月	スペイン	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	Darvadstrocel-3002	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cx601 in the Treatment of Complex Perianal Fistulas in Adult Patients with Crohn's Disease (CSR - Week 24)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2020年7月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	Darvadstrocel-3002	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cx601 in the Treatment of Complex Perianal Fistulas in Adult Patients with Crohn's Disease (CSR - Week 52)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2021年2月	日本	国内	社内資料	評価
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>								
5.3.5.3-1	—	Integrated summary of safety	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	—	—	参考
5.3.5.3-2	—	Integrated summary of safety-Week 52	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	—	—	参考
<b>5.3.5.4 その他の試験報告書</b>								
5.3.5.4-1	Cx601-0302	Anti-HLA Antibodies in Local Administration of Expanded Adipose-Derived Stem Cells	TiGenix SAU	—	—	—	—	参考
5.3.5.4-2	Cx601-0302	CX-RD-FSR-1419-Biological activity in eASC in ADMIRE CD 1	TiGenix SAU	—	—	—	—	参考
5.3.5.4-3	Cx601-0101	Cx601-0101_Analysis of Immunological Data	TiGenix SAU	—	—	—	—	参考
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>								
5.3.6-1	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For DARVADSTROCEL (Darvadstrocel-6M- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> , 09 November 2020)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	—	—	参考
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>								
<b>5.3.7.1 症例一覧表</b>								
5.3.7.1-1	Cx601-0302	症例一覧表 (24週データ)	TiGenix SAU	2012年7月～2015年7月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価

Cx601

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-2	Cx601-0302	症例一覧表 (52週データ)	TiGenix SAU	2012年7月～2016年2月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-3	Cx601-0302	症例一覧表 (104週データ)	TiGenix SAU	2012年7月～2017年2月	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ及びスペイン	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-4	Cx601-0101	症例一覧表	Cellerix (currently TiGenix)	2009年8月～2010年9月	スペイン	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-5	Darvadstrocel-3002	症例一覧表 (24週データ)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2020年7月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-6	Darvadstrocel-3002	症例一覧表 (52週データ)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2021年2月	日本	国内	社内資料	評価
<b>5.3.7.2 臨床検査値変動図</b>								
5.3.7.2-1	Darvadstrocel-3002	臨床検査値変動図 (24週データ)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2020年7月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	Darvadstrocel-3002	臨床検査値変動図 (52週データ)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2019年3月～2021年2月	日本	国内	社内資料	評価
<b>5.4 参考文献</b>								
5.4-1	—	First-in-human case study: Pregnancy in women with Crohn's perianal fistula treated with adipose-derived stem cells: A safety study.	Sanz-Baro R, García-Arranz M, Guadalajara H, de la Quintana P, Herreros MD, García-Olmo D	—	—	—	Stem Cells Transl Med. 2015;4(6):598-602.	参考
5.4-2	—	Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses.	Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al	—	—	—	Gastroenterol 2009;136:978-89.	参考
5.4-3	—	Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities.	Pei R, Lee JH, Shih NJ, et al.	—	—	—	Transplantation 2003; 75: 43-49.	参考
5.4-4	—	Distinctive pattern of cytokine production and adhesion molecule expression in peripheral blood memory CD4 <sup>+</sup> T cells from patients with active Crohn's disease.	García de Tena J, Manzano L, Leal JC, et al.	—	—	—	J Clin Immunol. 2006;26(3):233-42.	参考
5.4-5	—	Active Crohn's disease patients show a distinctive expansion of circulating memory CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> CD28 <sup>null</sup> T cells.	García de Tena J, Manzano L, Leal JC, et al.	—	—	—	J Clin Immunol. 2004;24(2):185-96.	参考
5.4-6	—	Expanded CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> phenotype and defective proliferative response in T lymphocytes from patients with Crohn's disease.	Roman LI, Manzano L, De La Hera A, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 1996;110(4):1008-19.	参考

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-7	—	Expression of CD45RO on circulating CD19 <sup>+</sup> B-cells in Crohn's disease.	Yacyshyn BR, Pilarski LM.	—	—	—	Gut. 1993;34(12):1698-704.	参考
5.4-8	—	クローン病 肛門部病変のすべて—診断から治療まで—	「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)	—	—	—	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 平成30年度分担研究報告書 別冊. 2019.	参考
5.4-9	—	クローン病の合併症 1.腸管合併症. クローン病—新しい診断と治療—	前田憲男	—	—	—	診断と治療社. 2011. p.162-70	参考
5.4-10	—	Improving the outcome of fistulising Crohn's disease	Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, Veenendaal RA, van der Meulen-de Jong AE	—	—	—	Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(3):505-18.	参考
5.4-11	—	Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review	Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocchi G, Armuzzi A, et al.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2015;21(5):1394-403.	参考
5.4-12	—	The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review	Falconi M, Pederzoli P	—	—	—	Gut. 2002;49(Suppl IV):iv2-iv10.	参考
5.4-13	—	Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index	Irvine EJ	—	—	—	J Clin Gastroenterol. 1995;20(1):27-32	参考
5.4-14	—	Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease	Riss S, Schwameis K, Mittlböck M, Pones M, Vogelsang H, Reinisch W, et al.	—	—	—	Tech Coloproctol. 2013;17(1):89-94.	参考
5.4-15	—	The natural history of perianal Crohn's disease	Ingle SB, Loftus Jr EV	—	—	—	Dig Liver Dis. 2007;39(10):963-9.	参考
5.4-16	—	AGA technical review on perianal Crohn's disease	Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee	—	—	—	Gastroenterology. 2003;125(5):1508-30.	参考
5.4-17	—	The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota	Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 2002;122(4):875-80.	参考

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-18	—	The clinical course of fistulating Crohn's disease	Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA	—	—	—	Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(9):1145-51.	参考
5.4-19	—	The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort	Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA	—	—	—	Dis Colon Rectum. 2012;55(7):773-7.	参考
5.4-20	—	Endoscopic ultrasound for perianal Crohn's disease: disease and fistula characteristics, and impact on therapy	Lahat A, Assulin Y, Beer-Gabel M, Chowers Y	—	—	—	J Crohns Colitis. 2012;6(3):311-6.	参考
5.4-21	—	Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula	Molendijk I, Nuij VJAA, Van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ	—	—	—	Inflamm Bowel Dis. 2014;20(11):2022-8.	参考
5.4-22	—	炎症性腸疾患の外科的治療 クロウン病肛門病変の治療	二見喜太郎、東大二郎、永川祐二、石橋由紀子、前川隆文	—	—	—	日本臨牀. 2012;70(増刊号1):437-42.	参考
5.4-23	—	クローン病肛門部病変に対する治療指針（2018年1月改訂）	「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）	—	—	—	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 令和元年度分担研究報告書. 2020. p.38-9.	参考
5.4-24	—	Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease	Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2004;350(9):876-85.	参考
5.4-25	—	Crohn病の難治性直腸肛門部病変に対する人工肛門造設術の効果と問題点	小金井一隆、木村英明、荒井勝彦、杉田昭、福島恒男	—	—	—	日本消化器外科学会雑誌. 2005;38(10):1543-8.	参考
5.4-26	—	ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment	Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al.	—	—	—	J Crohns Colitis. 2020;14(2):155-68.	参考
5.4-27	—	ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults	Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.	参考
5.4-28	—	3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management	Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al	—	—	—	J Crohn's Colitis. 2017;11(1):3-25.	参考
5.4-29	—	ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment	Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al.	—	—	—	J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.	参考

Cx601

## 第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-30	—	Placebo response rate in clinical trials of fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis.	Ford AC, Luthra P, Hanauer SB, Travis SP, Harris MS, Reinisch W.	—	—	—	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(12):1981-90.	参考
5.4-31	—	Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN.	Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al.	—	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(5):818-35.	参考
5.4-32	—	Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice.	Tsai KS, Yang SH, Lei YP, Tsai CC, Chen HW, Hsu CY, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 2011;141(3):1046-56.	参考
5.4-33	—	Paracrine factors from adipose-mesenchymal stem cells enhance metastatic capacity through Wnt signaling pathway in a colon cancer cell co-culture model.	Chen D, Liu S, Ma H, Liang X, Ma H, Yan X, et al.	—	—	—	Cancer Cell Int. 2015;15:42.	参考
5.4-34	—	Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development.	Papaccio F, Paino F, Regad T, Papaccio G, Desiderio V, Tirino V.	—	—	—	Stem Cells Transl Med. 2017;6(12):2115-2125.	参考