

アロフィセルによる 治療を受けられる患者さんへ

監修：牧田総合病院 肛門病センター長 佐原 力三郎 先生



はじめに

アロフィセルは、クローン病に伴う複雑痔瘻^{じろう}を治療する製品です。

本冊子では、アロフィセルによる治療を受けられる患者さんとそのご家族に、クローン病とそれに伴う痔瘻がどのような病気であるか、アロフィセルによる治療や副作用、治療を受けるうえでの注意点などについて解説しています。

アロフィセルがどのような製品か正しくご理解いただき、日々の治療にお役立てください。また、治療をするにあたり少しでもわからないことや心配なことがあれば、医師、薬剤師、看護師にお尋ねください。

目 次

クローン病と痔瘻

クローン病について	p3
クローン病でみられる肛門部病変	p4
クローン病に伴う痔瘻について	p5
痔瘻の治療について	p6

アロフィセルとは

アロフィセルについて	p8
アロフィセルによる治療を受ける前に知っておいていただきたいこと	p10
アロフィセルの作用機序	p11

アロフィセルによる治療について

アロフィセルによる治療対象となる方	p12
アロフィセルによる治療を受けることができない方 / 注意が必要な方	p12
アロフィセルによる治療までの流れ	p13
投与決定～治療前の過ごし方	p14
アロフィセル投与の流れ	p15
治療後の過ごし方	p16
アロフィセルの副作用	p17

医療費助成制度

医療費の助成について	p18
------------------	-----

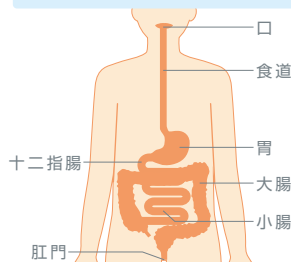
クローン病について

クローン病は、消化管粘膜に原因不明の炎症が起こる病気です。炎症は主に小腸や大腸で起こりやすいのですが、口、食道、胃、十二指腸など消化管のあらゆる部位にみられます。

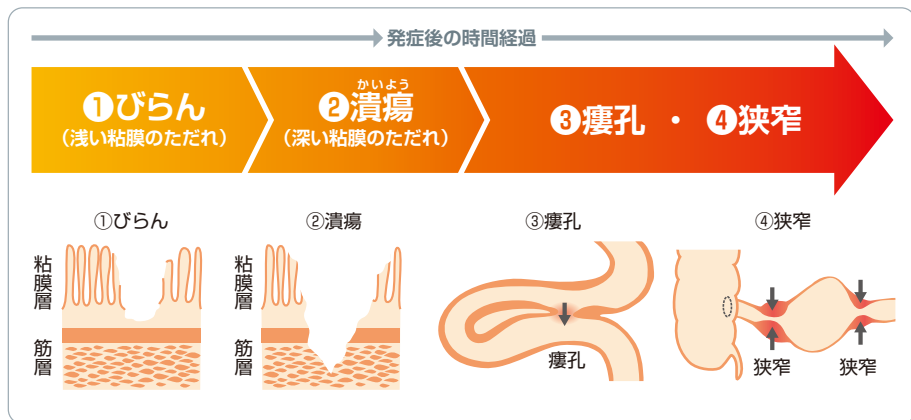
クローン病では主に腹痛、下痢、体重減少、発熱などの症状がみられ、良くなったり(寛解期^{かんかいき})、悪化したり(活動期^{かどうき})をくり返すことが特徴です。

また、炎症をくり返すうちに消化管のダメージが蓄積^{ちくせき}し、腸管に穴が開いて腸管どうしがつながったり(瘻孔形成^{ろうこう})、腸管が硬く狭くなったり(狭窄^{きょうさく})することがあり、手術を行うこともあります。

クローン病で炎症が起こる場所



■ 病変の特徴



難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)
「クローン病の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識」p6, 2020年3月改訂.(許可により改変)

クローン病では、このような炎症によるダメージを減らして病気を進行させないことが重要となります。

炎症がある場合にはすみやかに症状を落ちつかせる治療を行い、一旦寛解状態になった後も、長期にわたり炎症をコントロールする治療が必要になります。

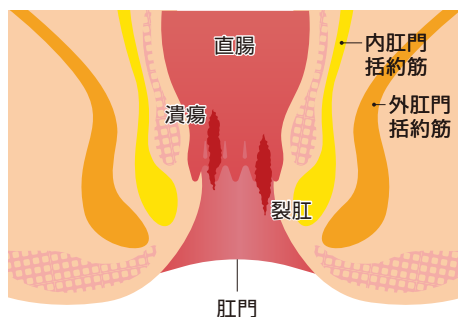
クローン病でみられる肛門部病変

クローン病では肛門に以下のような病変がしやすいことが知られています。
また、これらの肛門部病変は、再発をくり返しやすい傾向があります。

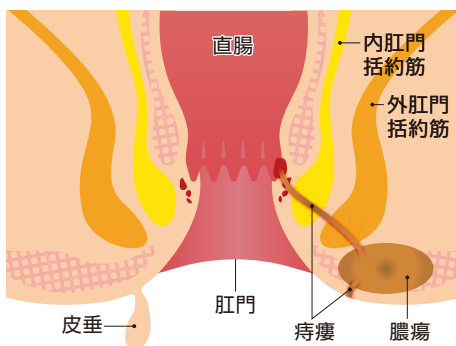
【クローン病でみられる肛門部病変】

- ① クローン病による炎症や潰瘍が肛門に発生したもの
 - **肛門潰瘍**：肛門内に潰瘍ができている状態
 - **裂肛**：れっこう肛門から近い部位にできたびらんや潰瘍、裂けた状態
- ② クローン病の症状が原因となって肛門に発生したもの
 - **痔瘻**：**瘻孔**といって、肛門内の病変から肛門の周りの皮膚までトンネル状に穴が通じている状態
 - **肛門膿瘍**：のうよう痔瘻の中に膿がたまっうみてはれている状態
 - **皮垂**：ひすい裂肛の後で皮膚のたるみができて大きくはれている状態

① 肛門潰瘍と裂肛



② 痔瘻と肛門膿瘍、皮垂

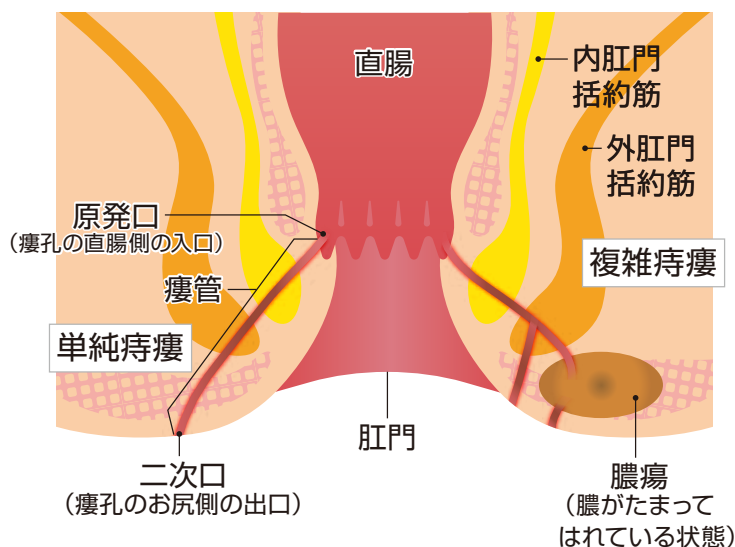


高橋賢一，羽根田祥：Medical Practice 2016; 33(5): 761-765.(改変)

クローン病に伴う痔瘻について

瘻孔の直腸側の入口を^{げんばつこう}原発口、お尻側の出口を^{にじこう}二次口といい、それらの間のトンネルを^{ろうかん}瘻管といいます。

瘻管が1本でつながっている場合は**単純痔瘻**、1つの原発口に対して複数の二次口ができている場合や膿瘍がみられる場合などは**複雑痔瘻**と呼ばれます。クローン病における瘻孔では、複数の瘻管が同時にできたり、膿瘍ができたりと複雑痔瘻を形成しやすい特徴があります。



膿瘍ができると、肛門周囲に痛みや発赤、はれが突然起こります。

特に、膿瘍の位置が深いと、小骨盤(骨盤の下の部分)の鈍痛や背中への痛みが生じ、発熱や不快感などの全身症状を伴うこともあります。

また、膿が出続けたり、肛門周囲のはれや圧痛があったり、肛門が狭くなったりするため、日常生活に支障をきたす場合もあります。



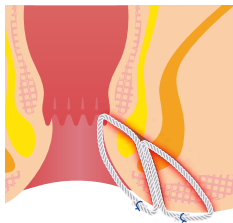
痔瘻の治療について

痔瘻の治療には、外科治療と薬物療法があり、瘻孔の状態や症状の程度、腸管の病状や再発の可能性などを考慮して治療方法を決定します。

外科治療

痛みや膿などの症状をやわらげるには、外科治療によってドレナージ(膿や滲出液^{しんしゅつえき}※などを体外へ排出すること)を行うことが効果的です。

※炎症などにより血管とその周りの組織との間で起こる水分や栄養分などの移動が進んだ結果、組織や細胞からしみ出た液体。

切開解放術	瘻孔を切り開いてたまった膿を取り除きます。単純で浅い痔瘻に対して行われることが多いです。
シートン ドレナージ	シートンとは「ひも、糸」という意味です。シートン(医療用チューブなど)を瘻孔に通して数か月留置し、内部にたまった膿を持続的に排出します。膿瘍が広範囲に多数あり、一定の深さを有する肛門部病変の場合に行われることが多いです。 
再生医療 による治療	^{かんさいぼう} ヒトの幹細胞を応用した治療(9ページ参照)で、炎症や免疫反応を抑えることで、瘻孔周囲の組織の治癒 ^{ちゆ} を促します。瘻孔にたまった膿を取り除いてから、瘻管に沿って細胞を注入します。
人工肛門 (ストーマ) 造設術	上記の治療を行っても、痛みや膿の排出が制御できない瘻孔や排便機能が低下して便失禁を伴う場合などは、日常生活に著しい支障をきたす可能性があるため、人工肛門(ストーマ)の造設が適用されます。

薬物療法

シートンドレナージなどの外科治療の後に行うことで、症状の軽減や再燃の予防が期待できます。

抗菌薬

感染症に使用されるお薬で、クローン病にも使用されることがあります。

肛門膿瘍による痛みや膿の発生を抑えます。

免疫調節薬と併用することもあります。

免疫調節薬

免疫反応を抑えるお薬で、もともとは臓器移植の際の拒絶反応を抑えるために開発されましたが、クローン病でも使用されるようになりました。

瘻孔の治癒を助ける可能性があります。

生物学的製剤

痔瘻の原因となるクローン病の治療に使用されます。

生物が作るタンパク質をもとにしたお薬で、特定の物質をターゲットとするよう設計されています。

従来の治療ではなかなか炎症を抑えられない場合に用いられる治療薬です。

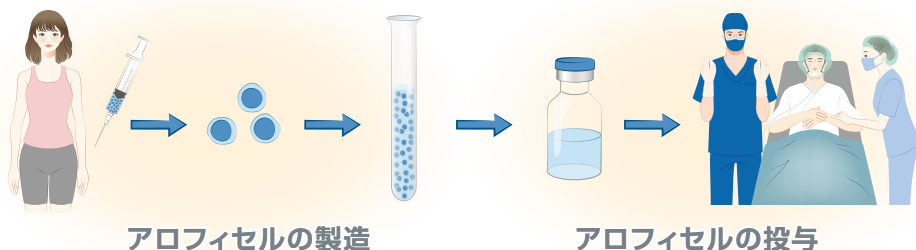
クローン病で使用される生物学的製剤には、炎症を引き起こすタンパク質(サイトカイン)のはたらきを抑えるお薬と、炎症を引き起こす細胞(リンパ球)が消化管の組織へ侵入するのを防ぐお薬があります。

アロフィセルについて

アロフィセルは、**非活動期または軽症の活動期クローン病患者さん**における**複雑痔瘻を治療する製品**です。

健康成人の皮下脂肪組織から分離した幹細胞を培養して作られた**再生医療等製品**に該当します。

瘻孔の前処置（膿の排出など）および投与前の瘻孔の処置を行った後、**原発口（瘻孔の直腸側の入口）周辺と二次口（瘻孔のお尻側の出口）側から各瘻孔の瘻管壁内に注射で投与**します。

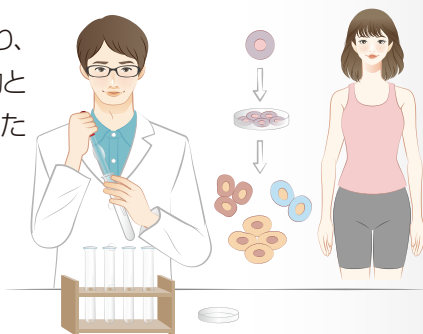


再生医療等製品とは

再生医療とは、病気やケガなどの理由によって失われた身体の組織を再生することを目指した医療技術です。

再生医療では、生きた細胞を使ったり、人工的な材料を活用したりして目的とする組織や臓器を再生し、失われた身体の機能を回復させます。

この再生医療のために、人や動物の細胞や遺伝子を加工したものを再生医療等製品といいます。

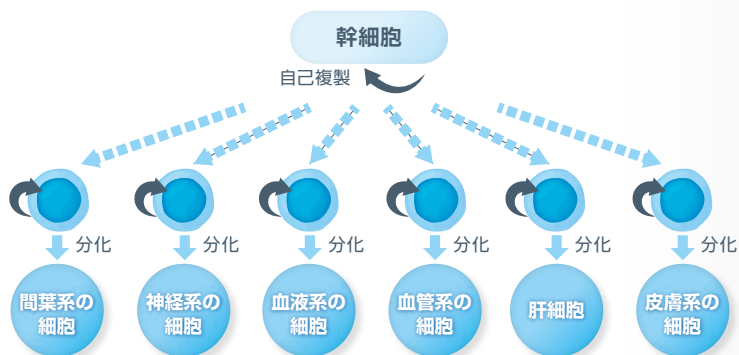


幹細胞とは

身体の組織や臓器を作るもととなる細胞を、**幹細胞**といいます。

幹細胞には、分裂して自分と同じコピーを作る**自己複製能**と、身体を作るさまざまな組織の細胞に変化する**分化能**の2つの能力があります。

アロフィセルは、さまざまな種類がある幹細胞のうち、かんようけい間葉系幹細胞と呼ばれるもので、免疫調整機能があることが知られています。



日本再生医療協会「幹細胞の種類と特徴」
https://japanrma.org/stem_cell/stem_cell2/ (2021年9月アクセス) (改変)

アロフィセルによる治療を受ける前に 知っておいていただきたいこと

● 感染症のリスクについて

アロフィセルの製造に際しては感染症の^{でんば}伝播を防止するための安全対策※1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材料としていること

✓製造工程において生物由来原材料を用いていること

による感染症伝播のリスクを完全には排除することができません。

また、

✓スペインで採取された脂肪組織を原料としていること

によ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ません。

※1：本品の原材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ます。

①健康状態、既往歴などについての問診。

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および2、ヒトT細胞白血病ウイルス1型および2型、ノルボウイルス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および微生物汚染確認を行っています（無菌試験およびマイコプラズマ否定試験の結果は出荷後に得られます）。

- 製造・流通上の問題により、製品をお届けできない場合があります。その場合には手術の予定日等が変更になる可能性がありますのでご了承ください。

● 臨床試験における安全性について

アロフィセルの臨床試験※2では、感染症伝播の発現は認められませんでした。また、国内外臨床試験および海外製造販売後の自発報告から、アロフィセルとの関連を示す明確な情報は得られていません（2021年6月現在）。

※2：国内第Ⅲ相試験（Darvadstrocel-3002試験[52週後]）および海外第Ⅲ相試験（Cx601-0302試験[104週後]）

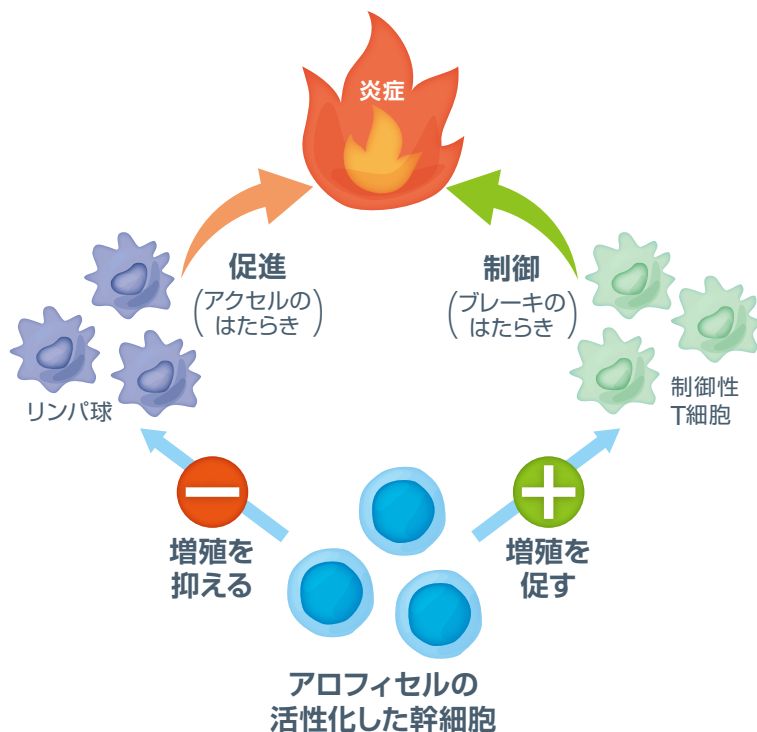
アロフィセルの作用機序

痔瘻では、細菌感染や患者さんご自身の排泄物などが付着することによって、慢性的に炎症が起きています。

アロフィセルを投与すると、アロフィセルに含まれる幹細胞が体内で活性化します。

活性化した幹細胞は、免疫細胞（リンパ球）の増殖を阻害したり、免疫を抑制する細胞（制御性T細胞）を増殖させることにより免疫反応を抑えます。

慢性的な炎症をしずめることで、瘻孔周囲における組織の治癒を促します。



アロフィセルによる治療対象となる方

アロフィセルによる治療対象となるのは、次の3つの条件にあてはまる方です。

- ✓ 複雑痔瘻がある非活動期または軽症の活動期クローン病の方
- ✓ 過去に少なくとも1つの既存治療薬による治療を受けても瘻孔への効果が不十分であった方
- ✓ アロフィセルによる治療が適切と、医師に判断された方

アロフィセルによる治療を受けることができない方 / 注意が必要な方

- 次の方はアロフィセルによる治療を受けることができません。

- ✓ アロフィセルの成分に対し過敏症^{かびんしょう}の既往歴^{きおうれき}のある方：増殖させた脂肪組織由来幹細胞(eASC)、DMEM、20%ヒト血清アルブミン、ウシ由来の成分[ウシ皮^{すがいこつ}、骨(頭蓋骨および脊柱^{せきちゅう}を含まない)、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^{たいじ}]、ブタ由来の成分(膵臓^{すいぞう}由来トリプシン、ブタ腸粘膜由来のヘパリン)など

- 次の方はアロフィセルによる治療を受けるにあたり注意が必要になります。

- ✓ 妊娠または妊娠している可能性のある方、授乳中の方は、事前に医師にご相談ください。

アロフィセルによる治療までの流れ

投与2～3週間前まで

- 瘻孔の状態や合併症について、麻酔を使った検査やMRI検査などで確認します。
- 瘻孔の処置、抗菌薬の投与をし、必要に応じてシートン留置などの適切な排膿^{はいのう}処置を行います。



投与当日

- 全身麻酔または区域麻酔を行い、アロフィセルによる治療を開始します。

投与決定～治療前の過ごし方

- クローン病の症状が悪化してしまった場合、瘻孔の状態が悪化してしまった場合は投与ができません。
- アロフィセルによる治療前に体調が悪くなってしまった場合は、ただちに医師へご連絡ください。
- アロフィセルの投与日が決まった患者さんは、ストレスや食事など、以下に注意してお過ごしください。
 - ✓ ストレスをさける
 - ✓ 食事に気をつける
 - ✓ 喫煙をさける
 - ✓ 大量の飲酒をさける



アロフィセル投与の流れ

アロフィセル投与は以下のような流れで行われます。

1. 前処置

(アロフィセル投与2～3週間前まで)

瘻孔の状態や合併症について、麻酔を使った検査やMRI検査などで確認します。瘻孔の処置、抗菌薬の投与をし、必要に応じてシートン留置を行います。

2. 麻酔薬を投与

(アロフィセル投与当日)

患者さんに適した麻酔の方法を選択し、麻酔薬を投与します。

3. 瘻孔の処置

(アロフィセル投与当日)

シートンが留置されている場合は抜き取り、瘻孔の処置、原発口の縫合を行います。

4. アロフィセルの投与

肛門と二次口からそれぞれ注射針を挿入して、アロフィセルを投与します。



治療後の過ごし方

- 治療後もストレスや大量の飲酒をさけるなど生活習慣に気をつけてお過ごしください。



- 治療前から投与しているお薬がある場合は、瘻孔の再発を防ぐためにも、医師の指示どおりに投与を続けてください。
- 普段と異なることがありましたら、医師にご連絡ください。



アロフィセルの副作用

アロフィセルによる治療後には、次のような副作用があらわれることがあります。

このような症状があらわれた場合は、医師にご連絡ください。

- ✓ 肛門膿瘍
- ✓ 肛門周囲痛
- ✓ 痔瘻
- ✓ クローン病(症状の悪化)
- ✓ 下痢



このほかに、血中のビリルビンの増加があらわれることがあります。

医療費の助成について

クローン病と診断されると、難病医療費助成制度を活用できます。
詳細は医師や病院のソーシャルワーカーにご相談ください。

■ 医療費助成における自己負担上限額（月額）

（単位：円）

階層区分	階層区分の基準 (()内の数字は、夫婦2人世帯の場合における年収の目安)		自己負担限度額(患者負担割合:2割、外来+入院)		
			原則		
			一般	高額かつ長期※	人工呼吸器等装着者
生活保護	—		0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	(本人年収～80万円)	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		(本人年収80万円超～)	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満 (約160万円～約370万円)		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満 (約370万円～約810万円)		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税 25.1万円以上 (約810万円～)		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者
（例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上）。

厚生労働省 健康局 難病対策課「難病対策の概要」p21
<https://www.mhlw.go.jp/content/000527525.pdf>（2021年9月アクセス）

アロフィセルの総合情報サイト



アロフィセル.jp

<https://www.alofisel.jp/patient/index.html>

おしりや肛門の病気に関する総合情報サイト



おしりオンライン

<https://www.oshiri.online>

医療機関名



武田薬品工業株式会社