

# 逆転の発想： 敗血症に対する免疫制御血液浄化システム(IMBPS) の着想から臨床使用実現へ

2025年

3月14日(金) 12:50~13:50

福岡国際会議場 2F 「201」 現地開催のみ

座長

垣花 泰之先生

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
救急・集中治療医学分野

演者

西田 修先生

藤田医科大学医学部  
麻酔・侵襲制御医学講座

我々は、敗血症の新定義(Sepsis-3:2016年)以前から、制御不能の好中球などを中心とした過剰な免疫反応が病態に深く関与していると考え、2010年頃より、免疫そのものを制御する血液浄化システム(IMBPS)の基礎的研究を進めてきた。血液浄化回路に、好中球の攻撃標的となるカラムをDECOY organ(おとり臓器)として組み込み、炎症の首座を体内から体外に移動させ好中球をトラップする逆転の発想である。ex vivo実験系としてブタ新鮮血のviabilityを長時間保つことができる閉鎖式血液循環還流システムを構築し、この系に、潰瘍性大腸炎などの治療に用いられる顆粒球単球吸着カラム(アダカラム®)を組み入れた。LPSで血液を刺激し、好中球の貪食能、接着能、細胞数の変化、回路内のサイトカイン濃度など調べた。その後、ブタでの生体実験を行うとともに、倫理委員会を通しての臨床使用を行った。2020年3月、(株)JIMROによる治験として、多施設共同試験を開始し、2024年11月薬事承認を得た。

治験<sup>1)</sup>の概要を示す。【方法】APACHE IIスコア17-34点の敗血症患者を対象に、アダカラム®を用いた直接血液還流法(G1-DHP)を最大合計5回施行した。主要評価項目は登録から7日後までのSOFAスコアの変化量とした。【結果】82例の患者にG1-DHPが施行された。SOFAスコア中央値(IQR)は、7日後に10点(8-11)から4点(3-7)に減少した(n=70;p<0.01\*)。主に好中球が吸着され、好中球/リンパ球数比は有意に改善した(n=63;p<0.01\*)。循環と腎のSOFAスコアは、顕著な改善が見られた。死亡率を評価した77人の患者のAPACHE IIスコアは27点であり、28日死亡率は7.8%であった。重篤な有害事象は10例(12.2%)に報告され、このうちG1-DHPと関連性が否定できない有害事象は、肺炎、急性胆嚢炎、アナフィラキシー反応の3例(3.7%)であった。

1)Nishida O, et al. Granulocyte and Monocyte Adsorption Therapy in Patients With Sepsis: A Feasibility Study. Artif Organs. 2025 Jan 17. [Epub ahead of print]

\*Wilcoxon signed rank test

アダカラム®の禁忌・禁止を含む使用上の注意につきましては裏面をご参照ください。

※教育セミナー(ランチョン)のお弁当は事前申込制となります。

共催：第52回日本集中治療医学会学術集会

株式会社 JIMRO

【禁忌・禁止】  
〈使用方法〉  
●再使用禁止

### 使用目的又は効果

本品は、体外循環による血液中から白血球(主に顆粒球)を吸着除去する血球細胞除去用浄化器であり、炎症反応を鎮静化して臨床症状を改善するために、以下の適応に対して使用する。適応:

- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入(ただし、中等症は難治性患者に限る)、並びに既存の薬物治療が無効、効果不十分または適用できない難治性患者の寛解維持
- 栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の寛解促進
- 全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善
- 複数の生物学的製剤等の既存の全身治療が無効、効果不十分又は適用できない乾癬性関節炎の臨床症状の改善
- 敗血症と診断され、集学的な治療が必要な患者に対して病態の改善を図る

### 使用上の注意

〈使用注意(次の患者には慎重に適用すること)〉

(各適応に共通)

- アレルギー素因のある患者
- 抗凝固剤(ヘパリン、低分子ヘパリン、ナファモスタットメシル酸塩)に対し、過敏性の既往歴のある患者
- 赤血球減少(300万/mm<sup>3</sup>以下)、極度の脱水(赤血球600万/mm<sup>3</sup>以上)、凝固素の高度亢進(フィブリノーゲン700mg/dL以上)のある患者[増悪させるおそれがある]
- 重篤な心血管系疾患のある患者[増悪させるおそれがある]
- (潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎)
- 顆粒球数2,000/mm<sup>3</sup>以下の患者[顆粒球減少を起こすおそれがある]
- 感染症を合併している患者及び合併が疑われる患者[増悪させるおそれがある]
- 肝障害、腎障害のある患者[症状を増悪させるおそれがある]
- 体温38℃以上の患者[増悪させるおそれがある]

(敗血症)

- 白血球数4,000/mm<sup>3</sup>以下の患者[白血球減少を起こすおそれがある]

〈重要な基本的注意〉

(各適応に共通)

- 患者の状態を良く観察し、体外循環に必要な血管や血液流量を確保できることを確認してから使用すること。
- 治療効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎)
- 治療中に顆粒球数が2,000/mm<sup>3</sup>以下に減少した場合、その後の経過を注意深くモニターし、副作用が疑われる際には速やかに治療を中止すると共に適切な処置を行うこと。[顆粒球減少を悪化させるおそれがある]
- 本品は全血を直接本品に流して使用する直接血液灌流型の体外循環用カラムでありシヤントの作成は不要である。
- 膿疱性乾癬、乾癬性関節炎における再治療時の有効性・安全性は確立されていない。
- 瘻孔のあるクローン病での有効性・安全性は確認されていない。
- クローン病での本品単独治療における効果は確立されていない。
- 外科的処置が適用となる強度の狭窄のあるクローン病での有効性・安全性は確認されていない。
- クローン病に使用する場合、治療効果が得られず悪化する場合がありますので、病状に十分注意しながら使用すること。
- 限局型膿疱性乾癬での有効性・安全性は確立されていない。
- 膿疱性乾癬における生物学的製剤が無効又は適用できない患者に対する有効性・安全性は確立されていない。

(敗血症)

- 集中治療室あるいはそれに準ずる集学的治療が行える環境で使用すること。
13. 医師の判断により顆粒球吸着除去療法を行うことで敗血症病態の改善が期待できる患者に対して適用する。
  - 白血球数が高値、あるいは顆粒球が病態の悪化に関与していると疑われる患者
  - ICU等入室後、早期に循環作動薬の増量、人工呼吸器、腎代替療法のいずれかを必要とする患者
- 以下の患者については本品の適用を慎重に判断すること。[本品による十分な効果が得られない可能性がある]
  - 臓器障害が進行して病態の改善が見込めない患者
  - 人工呼吸器、腎代替療法等の医療機器を長期間継続して使用している患者
15. 治療中に白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>以下に減少した場合、その後の経過を注意深くモニターし、副作用が疑われる際には速やかに治療を中止すると共に適切な処置を行うこと。[白血球減少を悪化させるおそれがある]

〈相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関する事)〉

(併用注意) (併用に注意すること)

- 降圧剤としてアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)服薬中の患者は処置に先立って休薬すること。[ACE阻害剤服薬中の患者に体外循環を行いショックを起こしたとの報告がある]
- 抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムの使用を推奨しない。[クエン酸ナトリウムはカルシウムイオンと錯体を形成し、担体への血球細胞の吸着を阻害する可能性がある]

(不具合・有害事象)

(潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎)

承認時までの臨床試験(潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬および乾癬性関節炎)および市販後の使用成績調査(潰瘍性大腸炎、クローン病)における総症例数1,651例中、本品との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は120例(7.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛36例(2.2%)、嘔気/悪心16例(1.0%)等であった。以下、本品での副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(敗血症)

承認時までの臨床試験において、副作用は82例中16例(19.5%)に認められ、もっとも多く観察されたものは血圧低下の6例(7.3%)、次に血小板減少が3例(3.7%)、白血球減少が2例(2.4%)、ほかリンパ球数減少、筋肉内血腫、悪寒、貧血、心房細動が各1例(1.2%)であった。

●重大な有害事象

(潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎)

- 凝固能が高度に亢進している患者の場合、脳梗塞を偶発することがあるので注意すること。
- クインケ浮腫などの神経血管性浮腫、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、肺塞栓症の報告がある(頻度不明)。
- ショックアナフィラキシー様症状等の兆候あるいは症状の報告がある(頻度不明)。
- 播種性血管内凝固症候群(DIC)の報告がある(頻度不明)。

(敗血症)

5. 肺炎の悪化

6. 急性胆嚢炎

7. アナフィラキシー

●その他の有害事象

(潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎)

以下の副作用が報告されている

分類	頻度	0.1%以上~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、めまい、立ちくらみ、ふらつき、気分不良	飛蚊症様眼症状		知覚異常、振戦
血液	貧血、ヘモグロビン減少、白血球数減少、単球比率増加、血小板数減少、血小板数増加、フィブリノーゲン上昇	白血球数増加、顆粒球比率増加、リンパ球比率減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少	—	—
循環器系	動悸	血圧低下	血圧上昇、頻脈	
呼吸器系	胸痛、胸部不快感、呼吸困難	鼻閉、肺陰影、咳込み		
消化器系	嘔気/悪心、嘔吐、腹痛	下痢、肛門周囲膿瘍、しぶり腹	—	
肝臓	GOT上昇、GPT上昇、肝機能異常、ALPの異常変動、LDHの異常変動、γ-GTPの異常変動	—	—	
腎臓	尿蛋白増加、BUNの異常変動	クレアチニン減少	血尿	
筋骨格系	—	腰痛、関節痛	背部痛、筋痙攣	
皮膚	皮疹、発赤	水疱性類天疱瘡の悪化、痒痒感、冷汗	尋麻疹、発汗	
眼	—	—	眼充血	
臨床検査	α1-グロブリン上昇、α2-グロブリン上昇、総蛋白の異常変動、CH50上昇、C3上昇、C1q上昇、アルブミン減少、カリウム減少、クロール減少、血清鉄減少、β-グロブリンの異常変動、γ-グロブリンの異常変動	トランスフェリン減少、総コレステロール上昇、IgG上昇、C4上昇、ナトリウム減少、カルシウム減少	リン値低下	
その他	発熱、熱感、倦怠感	悪寒、脱力感、疼痛、血管痛、感冒症状	灼熱感、アレルギー、浮腫	

(敗血症)

以下の副作用は承認時までの臨床試験に基づくものである。

分類	頻度	5%以上	2%以上~5%未満	2%未満
血液	—	白血球数減少 血小板数減少	リンパ球数減少 貧血増悪	
循環器系	血圧低下	—	—	心房細動
筋骨格系	—	—	—	筋肉内血腫
その他	—	—	—	悪寒

上記以外に体外循環による一般的な副作用及び不具合としては、穿刺部周辺発赤、穿刺部痛、血管迷走神経性反応、溶血、流涙、血液凝固が報告されている。

【高齢者への適用】

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、使用にあたっては観察を充分に行うこと。[高齢者への使用に関する安全性は確立していない]

【妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない]
- やむを得ず授乳婦に使用する場合には授乳を避けること。[授乳婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していない]
- 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

【臨床検査結果に及ぼす影響】

本品を用いた体外循環中あるいは循環直後に、一過性に顆粒球/単球が減少する場合があります。

2024年11月改訂の電子化された添付文書(電子添文)に基づき作成

その他、製品の詳細等については電子添文をご参照ください。  
また、電子添文の改訂にご留意ください。

製造販売業者

株式会社 JIMRO

〒370-0021 群馬県高崎市西横手町351-1

資料請求先

株式会社 JIMRO

〒151-0063 東京都渋谷区富ヶ谷 2-41-12 富ヶ谷小川ビル

TEL 0120-677-170 (月~金 9:00~17:30)

FAX 03-3469-9352

AD20250203VaWC

AD24L231

2025年2月作成