

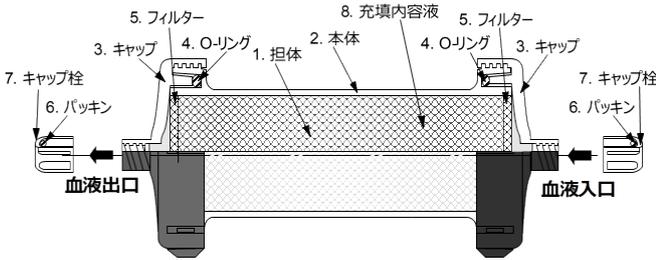
再使用禁止

アダカラム

【禁忌・禁止】
 <使用方法>
 ・再使用禁止

**【形状・構造及び原理等】

<形状・構造>



<原材料>

- 担体: 酢酸セルロース
- 本体/キャップ: ポリカーボネート
- Oリング: シリコンゴム
- フィルター: ポリプロピレン及びポリエチレンテレフタレート

<原理>

本品は、血液から白血球(主に顆粒球)を吸着除去する目的で用いられる。体外循環によって、患者血液を吸着担体が充填されたカラムに通過させ、一部の白血球が吸着・除去された血液を再び患者の体内へ返す。

*【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症に対して使用する。

適応:

1. 潰瘍性大腸炎の活動期における寛解促進(ただし、重症度による分類が重症の患者)、*並びに寛解期における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
2. 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
3. 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、中等症以上の膿毒性乾癬の臨床症状の改善
4. 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関節症性乾癬の臨床症状の改善

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

関節症性乾癬では、本品を使用する前に作用機序の異なる生物学的製剤の切替え等、既存の全身治療適用の可能性が残されていないか十分検討し、他の治療選択肢がない場合に使用すること。また、関節症性乾癬の知識・治療経験を持つ皮膚科医とリウマチ科医が十分な連携をとり、本品での治療による有益性が期待できる患者のみに使用すること。

**【使用方法等】

本品の標準的な使用方法を以下に示す。

1. 準備

- ・本品 1本
- ・生理食塩液(本品洗浄時) 1,500mL
- ・抗凝固剤添加生理食塩液 500mL
- ・生理食塩液(血液回収時) 100mL~300mL
- ・**血液浄化用装置(圧力計付血液ポンプ) 1台
- ・持続注入ポンプ 1台
- ・血液回路 1セット
- ・抗凝固剤 必要量
- ・留置針 2本
- ・鉗子 必要量

2. 洗浄およびプライミング

- (1) 生理食塩液回路のローラークランプと脱血側血液回路のクランプ①を閉じる。
- (2) ポンプチューブを血液ポンプに取り付ける。
- (3) 生理食塩液ラインのミニチャンバーを生理食塩液で満たし、ローラークランプを開放する。
- (4) 脱血側回路のクランプ①を開放し、洗浄・空気抜きを行い、クランプを閉じる。(図.1)

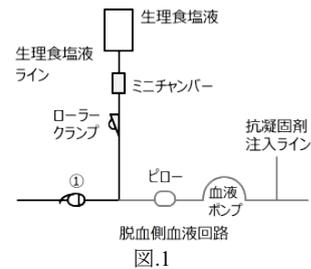


図.1

- (5) 血液ポンプを回転させ血液回路内を生理食塩液で満たす。(図.2)

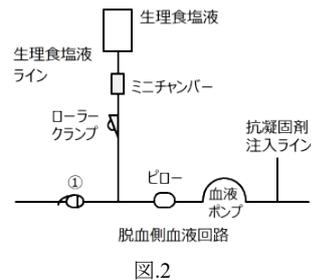


図.2

- (6) 本品を取り出し、血液入口側のキャップ栓を外し、脱血側血液回路を接続する。
- (7) 本品を反転させ、血液出口側のキャップ栓を外し、返血側血液回路を接続する。(図.3)
- (8) 血液ポンプを流速 100mL/分程度で回転させ、本品並びに回路内の洗浄及び空気抜きを行う。
- (9) ドリップチャンバーの液面を 4/5 程度に設定する。
- (10) 生理食塩液 1,500mL を流し終えたら、抗凝固剤添加生理食塩液 500mL を本品並びに回路内に流し置換する。
- (11) 血液回路を安全装置に接続する。
(ピロー→動脈陰圧検知センサー、静脈圧カライン→静脈圧計、返血側血液回路→気泡センサー)
- (12) 生理食塩液ラインのローラークランプ及び返血側血液回路のクランプ②を閉じて終了する。

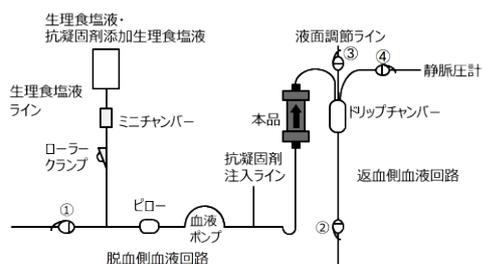


図.3

3. リークテスト

- (1) 洗浄およびプライミング操作の段階で、リークテストを行い圧力降下がないことを確認する。
- (2) 返血側血液回路のクランプ②を閉じる。
- (3) 血液ポンプを始動させ、静脈圧を**26.7kPa(200mmHg)まで加圧しポンプを停止する。
- (4) 静脈圧センサーを観察し、圧力降下がないことを確認する。
- (5) クランプ②を開放する。

4. 循環操作(図.4)

- (1) 患者に留置針など血管確保に推奨される針を用いて**バスキュラーアクセスを設ける。
- (2) 患者**バスキュラーアクセスと血液回路を接続し、①、②のクランプを外す。
- (3) 血液ポンプを回転させる。
- (4) 抗凝固剤の注入を開始する。

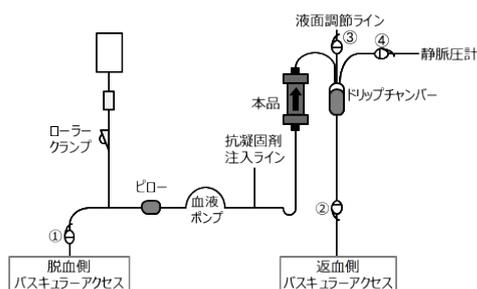


図.4

5. 終了および血液回収操作

- (1) 循環時間が経過したら血液ポンプを止める。
- (2) 脱血側血液回路①をクランプし、患者**バスキュラーアクセスから外し、返血用生理食塩液容器に接続する。
- (3) 血液を上から下に流すために本品を反転させる。
- (4) ①のクランプを外し、血液ポンプを 30mL/分程度の流速で回転させる。生理食塩液を 100mL~300mL 程度流して血液回路および本品内の血液を返血する。
- (5) 血液回収が終了したら返血側血液回路②をクランプし、患者**バスキュラーアクセスから外し、本品並びに血液回路等による汚染に注意して廃棄する。

**<使用方法等に関連する使用上の注意>

1. 循環中、カラムに矢印(血流)で示された方向に従い、循環血液が必ずカラムの下から上に流れるようにすること。
2. プライミングをする直前に袋から取出して使用すること。
3. 本品に血液回路を接続する場合、接続口を不潔(細菌汚染)にしないように注意すること。
4. 本品及び血液回路内に気泡が残っていると血液凝固等の原因となるおそれがあるので、プライミングの段階で気泡抜きを行うこと。
5. プライミング中に、漏洩等の異常が認められた場合は、直ちに新しいものに取替えること。
6. 本品の充填液を新しい生理食塩液で置換できるようにプライミングは完全に行うこと。
7. 部品の汚染を避けるため、プライミング後は速やかに使用を開始すること
8. カラム内の置換を行うため、軽くカラムを振ること。

9. 脱血側血液回路・抗凝固剤注入ライン内の置換も行うこと。
10. プライミングの操作中に空気抜きを行い、またカラム内は抗凝固剤添加生理食塩液に置換すること。
11. **プライミングに使用する生理食塩液に添加する抗凝固剤の量は生理食塩液 500mL に対し、ヘパリンの場合 2,000IU、低分子ヘパリンの場合 1,000IU、ナファモスタットメシル酸塩の場合は、20mgを予め少量の 5%ブドウ糖注射液にて溶解して使用する。
12. **推奨される血液流速及び循環時間は、30mL/分、60 分間である。循環中は、患者の状態を常に監視し、その状態に合わせて適宜調節すること。異常があれば医師の指導のもとに流速を下げるか、又は中止すること。また必要に応じて動脈圧、静脈圧、流速を監視すること。
13. 抗凝固剤の持続注入を行う場合は、抗凝固剤注入ラインに接続して使用すること。
14. 抗凝固剤の量は、患者個々の状態により異なるので、各種薬剤の添付文書等を参照し医師の判断により決定すること。循環中、抗凝固剤の過不足によると考えられる異常が生じた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
15. 抗凝固剤としてヘパリンを使用し、急激な血小板数の減少がみられ、ヘパリン起因性血小板減少症が疑われる場合はカラムの使用を中止すること。
16. 抗凝固剤としてナファモスタットメシル酸塩を使用する場合、ショック・アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、患者の状態を常に注意し、異常があれば直ちにカラムの使用を中止すること。
17. **血液浄化療法等の体外循環を意図していない中心静脈用カテーテル(末梢挿入式を含み、輸液・薬物投与、静脈圧監視等を目的とする)やその他の静脈留置用カテーテル等の代用による凝固系の活性化、血栓形成、肺塞栓症、カテーテルの詰まりなどの誘発が報告されている。
18. 血液回収の途中で患者血管内に空気をいれないように注意すること。
19. 血液回収中にカラムに振動を加えないこと。

【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)>

1. 顆粒球数 2,000/mm³以下の患者 [顆粒球減少を起こすおそれがある]
2. 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]
3. 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]
4. アレルギー素因のある患者
5. 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、過敏症の既往歴のある患者
6. 赤血球減少(300 万/mm³以下)、極度の脱水(赤血球 600 万/mm³以上)、凝固系の高度亢進(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]
7. 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]
8. 体温 38℃以上の患者 [増悪させるおそれがある]

<重要な基本的注意>

1. 本品は全血を直接カラム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ャントの作成は不要である。
2. 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。
3. 治療中に顆粒球数が 2,000/mm³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]
4. 膿毒性乾癬、関節症性乾癬における再治療時の有効性・安全性は確立されていない。
5. 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。
6. クローン病での本機器単独治療における効果は確立されていない。
7. 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。
8. 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るので、病状に十分注意しながら使用すること。
9. 限局型膿毒性乾癬での有効性、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。
- 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。

<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]

承認時までの臨床試験 (潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬および関節症性乾癬) 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。

1. 重大な有害事象

- 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)。

2. その他の有害事象

- 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
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、掻痒感、冷汗	蕁麻疹、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、Clq 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	
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

- 上記以外に体外循環による一般的な副作用としては、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させること。[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る。

[臨床成績]

[承認時の臨床成績]

<潰瘍性大腸炎>

旧厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のメンバーを中心に 14 施設で 120 症例を対象として、薬物群とアダカラム群の無作為割付二群比較試験を行った。アダカラム群は週 1 回の割合で計 5 回の治療を行い、薬物群は旧厚生省研究班の治療指針に基づいた治療を行った。両群の安全性は「安全である」が、アダカラム群: 89.8%、薬物群: 58.9%とアダカラム群が有意に ($p < 0.001$) 高い安全性を示し、全般改善度は臨床所見・内視鏡所見・炎症マーカーの 3 項目を中心に評価し、両群間に統計的有意差はないもののアダカラム群が高い改善度を示した。その結果、有用度は有用以上がアダカラム群: 58.5%、薬物群: 44.2%と、アダカラム群が有意 ($p = 0.045$) 高い有用性を示した。

総合判定項目	アダカラム群	薬物群	U 検定
全般改善度「改善以上」	31/53 (58.5%)	24/52 (46.2%)	0.182
概括安全度「安全である」	53/59 (89.8%)	33/56 (58.9%)	<0.001
有用度「有用以上」	31/53 (58.5%)	23/52 (44.2%)	0.045

病態別の有用度では、重症例・難治例等で薬物群と比較して有意に高いアダカラムの有用性が示された。

病態分類		アダカラム群 「有用以上」	薬物群 「有用以上」	U 検定
初発・再燃	初発	8/11 (72.7%)	6/9 (66.7%)	0.744
	再燃	23/42 (54.8%)	17/43 (39.5%)	0.048
病型分類	左側大腸炎型	12/16 (75.0%)	5/15 (33.3%)	0.059
	全大腸炎型	19/37 (51.4%)	18/37 (48.6%)	0.166
重症度分類	激症	0/0	0/0	—
	重症	10/19 (52.6%)	4/19 (21.1%)	0.030
	中等度	21/34 (61.8%)	19/33 (57.6%)	0.402
内視鏡所見による分類	偽ポリポース型	6/12 (50.0%)	3/12 (25.0%)	0.118
	萎縮性大腸炎型	18/31 (58.1%)	15/28 (53.6%)	0.747
	混合型	7/10 (70.0%)	5/12 (41.7%)	0.043
臨床経過による分類	初回発作型	7/10 (70.0%)	5/7 (71.4%)	0.713
	再燃寛解型	21/39 (53.8%)	15/35 (42.9%)	0.168
	慢性持続型	3/4 (75.0%)	2/9 (22.2%)	0.079
難治性による分類	その他	0/0	1/1 (100%)	—
	非難治	10/16 (62.5%)	9/13 (69.2%)	0.846
	難治	15/29 (51.7%)	10/33 (30.3%)	0.016

<クローン病>

栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない (CDAI が 200 以上 400 未満) 大腸に活動性病変を有するクローン病患者について、希少疾病用医療機器の治験として、21 症例を対象に実施した。アダカラムは、週 1 回の割合で計 5 回もしくは 10 回の使用とした。治験の結果、有効率は「改善」以上が 44.4%、概括安全度は「安全である」が 90.5%であった。主な有効性観察項目である CDAI と IBDQ (QOL) の治療前後の変化は下記の通りであった。

項目	観察時期	例数	平均±標準偏差	paired t-test
CDAI	治療開始時	17	277.2±59.0	0.0033
	治療終了時	17	218.9±97.0	
IBDQ	治療開始時	15	152.7±20.5	0.0307
	治療終了時	15	165.0±29.7	

<膿疱性乾癬>

中等症以上の膿疱性乾癬患者を対象に希少疾病用医療機器の治験として、15症例を対象に実施した。アダカラムは、週1回の割合で計5回の使用とした。
治験の結果、有効性評価不可能であった1例を除く14例のうち12例に臨床症状の改善が認められ、有効率は85.7%であった。皮膚症状ならびにDLQI (QOL) の治験前後の変化は下記の通りであった。

項目	観察時期	例数	平均±標準偏差	Wilcoxon signed rank test
紅斑面積%	治療開始時	14	76.8±13.7	0.0042
	治療終了時	14	47.9±30.7	
膿疱面積%	治療開始時	14	24.7±12.8	0.0031
	治療終了時	14	5.2±8.1	
浮腫面積%	治療開始時	14	26.3±19.1	0.0014
	治療終了時	14	5.3±10.8	
DLQI	治療開始時	14	16.6±7.9	0.0063
	治療終了時	14	9.7±7.8	

<関節症性乾癬>

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活動期の関節症性乾癬の患者20症例を対象に治験を実施した。アダカラムは、週1回の割合で計5回もしくは10回の使用とした。
ACR 基準評価による ACR20 達成率は 65.0% (13/20 例) であった。ACR コアセットのうち CRP は不変であったが、患者による疼痛評価の 20%改善率は 85.0% (17/20 例) であり、身体機能障害の改善を HAQ スコアで評価した結果、0.750 点から 0.438 点 (中央値) へと有意に低下した (p=0.0074)。
医師全般評価 (sPGA) による皮膚症状は、3 点から 2 点 (中央値) へと有意に低下した (p=0.0313)。
本品使用後 8 週目、20 週目の ACR20 維持率はそれぞれ 35.0% (7/20 例)、25.0% (5/20 例) であった。

[市販後の臨床成績]

<潰瘍性大腸炎>

活動期の潰瘍性大腸炎患者 697 例を対象とした市販後の使用成績調査を実施した。副作用発現率は 7.7% であり、主な副作用は頭痛 1.6%、発熱 (悪寒) 1.3%、嘔気・嘔吐 0.9%、臨床検査値異常として GOT、GPT 上昇が 1.0% であった。いずれも軽度から中等度のもので重篤なものはない。
有効性評価対象 656 例における医師総合評価による改善率は 77.3% であった。治療後に臨床所見 (CAI)、内視鏡所見 (Matts の分類)、白血球数、CRP は有意な改善を認め、ステロイドの併用量は有意に減量した。

<クローン病>

中等症以上かつ大腸に病変を有するクローン病患者 839 例 (再治療例含む) を対象とした市販後の使用成績調査を実施した。副作用発現率は 6.2% であり、主な副作用は頭痛 2.4%、嘔気 1.2% であった。いずれも軽度から中程度のもので重篤なものはない。
有効性評価対象 802 例における医師総合評価による有効率は 55.7% であった。クローン病の病態活動性指標である IOIBD、CDAI、IBDQ、CRP および ESR については、いずれも治療後に有意に改善した。

【保管方法及び有効期間等】

1) 保管方法:

直射日光の当たる場所、高温となる場所、振動の激しい場所及び凍結する可能性のある場所を避け清潔な室内で保管する。

2) 有効期間

本体および外箱に記載。[自己認証 (自社データ) による]

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

1. 下山孝、他：潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—。日本アフェレンス学会雑誌。18: 117-131. 1999
2. 柏木伸仁、他：顆粒球除去療法の開発と臨床応用。炎症と免疫。7(4): 371-377. 1999
3. Shimoyama T, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. J. Clin. Apher. 16: 1-9. 2001
4. Hanai H, et al: Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. Dig. Dis. Sci. 47: 2349-53, 2002
5. Kashiwagi N, et al: Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption as a treatment for patients with ulcerative colitis. Dig. Dis. Sci. 27: 1334-41, 2002
6. Fukuda Y, et al: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. J Gastroenterol 39: 1158 -1164, 2004
7. 松井敏幸、他：白血球系細胞除去療法による Crohn 病の治療。胃と腸。39(2): 200-215. 2004
8. Ljung T, et al: Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease. The first 100 patients treated in Scandinavia. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 42(2): 221-7. 2007
9. Kanekura T, et al: Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis (GCAP) for Refractory Skin Diseases Caused by Activated Neutrophils and Psoriatic Arthritis: Evidence that GCAP Removes Mac-1-Expressing Neutrophils. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10(3): 247-256. 2006
10. Ikeda S, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. J Am Acad Dermatol, 68(4): 609-617. 2013
11. Kanekura T, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. J Dermatol, 44(12):1353-1359.2017

<文献請求先>

株式会社 JIMRO 東京事務所
〒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 (フリーダイヤル)
Fax 03-3469-9352

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

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
Tel: 0120-677-170 (フリーダイヤル)