

－医療機器の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください－

添付文書改訂のお知らせ

血球細胞除去用浄化器

アダカラム

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

この度、標記製品に関しまして、医療機器再審査結果通知（厚生労働省発薬生1102第79号、平成30年11月2日付）および医療機器製造販売承認事項一部変更承認（令和元年6月10日付）に基づき改訂し、併せて記載整備いたしました。

今後のご使用に際しましては、改訂後の添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

<主な改訂内容>

- ・医療機器製造販売承認事項一部変更承認に基づき、【使用目的又は効果】[効能・効果]に関節症性乾癬を追記しました。
- ・クローン病の使用成績調査および関節症性乾癬に対する臨床試験において報告された本製品との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を【使用上の注意】[不具合・有害事象]に含めました。
- ・【臨床成績】に関節症性乾癬の[承認時の臨床成績]、クローン病の[市販後の臨床成績]を追記しました。

詳細は、別紙の新旧対照表をご参照ください。

<改訂後の添付文書について>

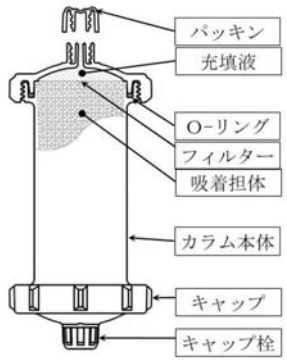
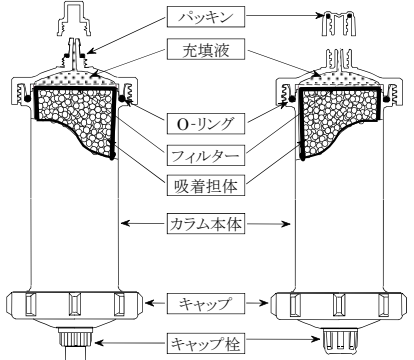
添付文書につきましては、下記、医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器総合機構ホームページ」、または弊社の「JIMRO 医療関係者向け情報サイト」にて、ご参照ください。

医薬品医療機器総合ホームページ URL : <http://www.pmda.go.jp/>

JIMRO 医療関係者向け情報サイト URL : <https://www.jimro.co.jp/medical.php>

弊社製品に関するお問合せ先
株式会社 JIMRO 営業部 サイエンスサポート
〒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 (9:00～17:30 土日祝除く)
Fax 03-3469-9352

新旧対照表

項目	変更後 (第 11 版)	変更前 (第 10 版)
全般	ナファモスタットメシル酸塩	メシル酸ナファモスタット
	寛解	緩解
作成又は改訂年月	<p>※※2019年11月改訂(第11版)</p> <p>※2018年5月改訂(第10版)</p>	<p>※※2018年5月改訂(第10版)</p> <p>※2017年8月改訂(第9版)(新記載要領に基づく改訂)</p>
<p>【形状・構造及び原理等】</p> <p>●形状・構造</p>		
<p>【使用目的又は効果】</p> <p>●効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎の活動期における寛解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（但し、重症度による分類が重症の患者） ・本品は、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に使用する ・本品は、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に使用する ・本品は、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に使用する 	<ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（但し、重症度による分類が重症の患者） ・本品は、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緩解促進に使用する ・本品は、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に使用する
<p>【使用目的又は効果】</p> <p>[使用目的又は効果に関連する使用上の注意]</p>	<p>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</p>	記載なし

	<p>択肢がない場合に使用すること。また、<u>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。</u></p>	
<p>【使用方法等】 ●操作方法</p>	<p>2.洗淨およびプライミング 注)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。 注)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。 注)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。 注)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。 注)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。 注)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。</p>	<p>2.洗淨およびプライミング 記載なし</p>
<p>【使用方法等】 [使用方法等に関連する使用上の注意]</p>	<p>削除</p>	<p>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.使用時は、流速 30mL/分で 60 分間の循環を行うこと。 3.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。 4.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。 5.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。 6.本品の操作は【使用方法等】の指示通り行うこと。また、本品及び血液回路内</p>

		<p>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。</p> <p>7.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り替えること。</p> <p>8.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。</p> <p>9.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。</p>
<p>【使用上の注意】 [重要な基本的注意]</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>4.膿疱性乾癬、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。</p>	<p>2.クローン病、膿疱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。</p>
<p>【使用上の注意】 [相互作用] ●併用注意(併用に注意すること)</p>	<p>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]</p>	<p>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ことがあるとの報告がある]</p>
<p>【使用上の注意】 [不具合・有害事象]</p>	<p>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 <u>1651</u> 例中、本製品との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は <u>120</u> 例(7.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛 <u>36</u> 例(2.2%)、嘔気/悪心 <u>16</u> 例(1.0%)等であった。以下、本製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。</p>	<p>承認時までの臨床試験(潰瘍性大腸炎、クローン病、及び膿疱性乾癬)及び市販後の使用成績調査における総症例数 <u>792</u> 例中、副作用(本製品との因果関係が否定できない有害事象)は <u>68</u> 例(8.6%)に認められた。主な副作用は、頭痛 <u>16</u> 例(2.0%)、発熱 <u>9</u> 例(1.1%)、嘔気/悪心 <u>6</u> 例(0.8%)等であった。以下、本製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。</p>

<p>【使用上の注意】 [不具合・有害事象] ●重大な有害事象</p>	<p>1.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。 2.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)。 3.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)。 4.播種性血管内凝固症候群(DIC)の報告がある(頻度不明)。</p>	<p>1.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。 2.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)。 3.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)。</p>																																																																																											
<p>【使用上の注意】 [不具合・有害事象] ●その他の有害事象</p>	<p>以下の副作用が報告されている。</p> <table border="1" data-bbox="453 763 948 1563"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>頻度</th> <th>0.1%以上～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神・神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい、立ちくらみ、ふらつき、気分不良</td> <td>飛蚊症様眼症状</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>循環器系</td> <td></td> <td>動悸</td> <td>血圧低下</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td></td> <td>胸痛、胸部不快感、呼吸困難</td> <td>鼻閉、肺陰影、咳込み</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td></td> <td>嘔気/悪心、嘔吐、腹痛</td> <td>下痢、肛門周囲膿瘍、しぶり腹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>GOT 上昇、GPT 上昇、肝機能異常、Al-P の異常変動、LDH の異常変動、γ-GTP の異常変動</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>尿蛋白増加、BUN の異常変動</td> <td>クレアチニン減少</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>腰痛、関節痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮疹、発赤</td> <td>発赤、水疱性類天疱瘡の悪化、掻痒感、冷汗</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発熱、熱感、倦怠感</td> <td>悪寒、脱力感、疼痛、血管痛、感冒症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	分類	頻度	0.1%以上～5%未満	0.1%未満	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	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	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、Al-P 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	筋骨格系			腰痛、関節痛	皮膚		皮疹、発赤	発赤、水疱性類天疱瘡の悪化、掻痒感、冷汗	眼				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	その他		発熱、熱感、倦怠感	悪寒、脱力感、疼痛、血管痛、感冒症状	<p>以下の副作用が報告されている。</p> <table border="1" data-bbox="984 763 1477 1536"> <thead> <tr> <th>分類/発現頻度</th> <th>1%以上～5%未満</th> <th>0.1%以上～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>頭痛</td> <td>めまい、立ちくらみ、ふらつき、飛蚊症様眼症状、気分不良</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、白血球数減少、白血球数増加、顆粒球比率増加、単球比率増加、リンパ球比率減少、血小板数減少、血小板数増加、フィブリノーゲン上昇</td> </tr> <tr> <td>循環器系</td> <td></td> <td>動悸、血圧低下</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td></td> <td>鼻閉、肺陰影、胸痛、胸部不快感、呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td></td> <td>嘔気/悪心、嘔吐、腹痛、下痢、肛門周囲膿瘍</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>GOT 上昇、GPT 上昇</td> <td>肝機能異常、Al-P の異常変動、LDH の異常変動、γ-GTP の異常変動</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>尿蛋白増加、クレアチニン減少、BU の異常変動</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td>腰痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮疹、発赤、水疱性類天疱瘡の悪化</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>α1-グロブリン上昇、α2-グロブリン上昇、総蛋白の異常変動</td> <td>総コレステロール上昇、IgG 上昇、CH50 上昇、C3 上昇、C4 上昇、C1q 減少、カリウム減少、ナトリウム減少、クロール減少、カルシウム減少、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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>悪寒、熱感、脱力感、倦怠感、疼痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>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、血尿、蕁麻疹、流涙、浮腫が報告されている。</p>	分類/発現頻度	1%以上～5%未満	0.1%以上～1%未満	精神・神経系	頭痛	めまい、立ちくらみ、ふらつき、飛蚊症様眼症状、気分不良	血液		貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、白血球数減少、白血球数増加、顆粒球比率増加、単球比率増加、リンパ球比率減少、血小板数減少、血小板数増加、フィブリノーゲン上昇	循環器系		動悸、血圧低下	呼吸器系		鼻閉、肺陰影、胸痛、胸部不快感、呼吸困難	消化器系		嘔気/悪心、嘔吐、腹痛、下痢、肛門周囲膿瘍	肝臓	GOT 上昇、GPT 上昇	肝機能異常、Al-P 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、クレアチニン減少、BU の異常変動	筋骨格系		腰痛	皮膚		皮疹、発赤、水疱性類天疱瘡の悪化	眼			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	総コレステロール上昇、IgG 上昇、CH50 上昇、C3 上昇、C4 上昇、C1q 減少、カリウム減少、ナトリウム減少、クロール減少、カルシウム減少、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	その他	発熱	悪寒、熱感、脱力感、倦怠感、疼痛
分類	頻度	0.1%以上～5%未満	0.1%未満																																																																																										
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																																																																																										
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																																																																																										
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、Al-P 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																																																																																										
筋骨格系			腰痛、関節痛																																																																																										
皮膚		皮疹、発赤	発赤、水疱性類天疱瘡の悪化、掻痒感、冷汗																																																																																										
眼																																																																																													
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																																																																																										
その他		発熱、熱感、倦怠感	悪寒、脱力感、疼痛、血管痛、感冒症状																																																																																										
分類/発現頻度	1%以上～5%未満	0.1%以上～1%未満																																																																																											
精神・神経系	頭痛	めまい、立ちくらみ、ふらつき、飛蚊症様眼症状、気分不良																																																																																											
血液		貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、白血球数減少、白血球数増加、顆粒球比率増加、単球比率増加、リンパ球比率減少、血小板数減少、血小板数増加、フィブリノーゲン上昇																																																																																											
循環器系		動悸、血圧低下																																																																																											
呼吸器系		鼻閉、肺陰影、胸痛、胸部不快感、呼吸困難																																																																																											
消化器系		嘔気/悪心、嘔吐、腹痛、下痢、肛門周囲膿瘍																																																																																											
肝臓	GOT 上昇、GPT 上昇	肝機能異常、Al-P 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、クレアチニン減少、BU の異常変動																																																																																											
筋骨格系		腰痛																																																																																											
皮膚		皮疹、発赤、水疱性類天疱瘡の悪化																																																																																											
眼																																																																																													
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	総コレステロール上昇、IgG 上昇、CH50 上昇、C3 上昇、C4 上昇、C1q 減少、カリウム減少、ナトリウム減少、クロール減少、カルシウム減少、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																																																																																											
その他	発熱	悪寒、熱感、脱力感、倦怠感、疼痛																																																																																											
<p>【臨床成績】 [承認時の臨床成績] <クローン病></p>	<p>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</p>	<p>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</p>																																																																																											

	<p>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。</p>	<p>の治験として、21 症例を対象に実施した。アダカラムの使用法は潰瘍性大腸炎治療時と同様とした。</p>
<p>【臨床成績】 [承認時の臨床成績] ＜膿胞性乾癬＞</p>	<p>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。</p>	<p>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。アダカラムの使用法は潰瘍性大腸炎およびクローン病治療時と同様とした。</p>
<p>【臨床成績】 [承認時の臨床成績] ＜関節症性乾癬＞</p>	<p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p>	<p>記載なし</p>
<p>【臨床成績】 [市販後の臨床成績] ＜クローン病＞</p>	<p>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かった。</p> <p>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。</p> <p>クローン病の病態活動性指標である</p>	<p>記載なし</p>

	<p><u>IOIBD、CDAI、IBDQ、CRP および ESR</u> <u>については、いずれも治療後に有意に改</u> <u>善した。</u></p>	
<p>【主要文献及び文献 請求先】 ●主要文献</p>	<p>11. Kanekura T, et al: <u>Therapeutic depletion of myeloid</u> <u>lineage leukocytes by adsorptive</u> <u>apheresis for psoriatic arthritis:</u> <u>Efficacy of a non-drug intervention for</u> <u>patients refractory to pharmacologics.</u> <u>J Dermatol, 44(12):1353-1359.2017</u></p>	<p>記載なし</p>