

# 炎症性腸疾患の選択肢を広げる

●血球細胞除去用浄化器●

# Adacolumn®

## アダカラム® CE<sub>0123</sub>

高度管理医療機器

保険収載



**JIMRO**

株式会社 **JIMRO**

## 目 次

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| ●特徴                         | 2  |
| ●開発の経緯                      | 2  |
| ●構造・仕様                      | 3  |
| ●効能・効果                      | 3  |
| ●使用方法                       | 3  |
| ●アダカラムの抗炎症作用メカニズム           | 4  |
| ●潰瘍性大腸炎<br>臨床成績             | 5  |
| 試験プロトコール                    | 5  |
| 全般改善度                       | 5  |
| 概括安全度                       | 6  |
| 安全性                         | 6  |
| 有用度                         | 7  |
| ステロイド平均投与量                  | 8  |
| 重症・激症・難治性の定義                | 8  |
| 症例報告                        | 9  |
| ●クローン病<br>臨床成績              | 10 |
| 試験プロトコール                    | 10 |
| 有効性                         | 10 |
| 概括安全度                       | 11 |
| 安全性                         | 11 |
| 症例報告                        | 12 |
| ●治験以外の臨床成績                  | 12 |
| ●基礎試験成績                     | 13 |
| 吸着特性                        | 13 |
| 通過後の<br>顆粒球の機能変化            | 13 |
| 活性酸素の放出                     | 13 |
| 白血球の炎症性<br>サイトカイン産生能の循環中の変化 | 14 |
| 抗炎症性因子の変化                   | 14 |
| 新しい顆粒球の動員                   | 14 |

|                        |       |
|------------------------|-------|
| ●警告、禁忌・禁止<br>および使用上の注意 | 15・16 |
| ●関連情報                  | 17    |
| 作動・動作原理                | 17    |
| 包装                     | 17    |
| 貯蔵・保管方法                | 17    |
| 有効期間（耐久期間）             | 17    |
| 承認番号・承認年月日             | 17    |
| 承認条件                   | 17    |
| 保険について                 | 17    |
| 保証と責任                  | 17    |
| ●主要文献                  | 18    |
| ●資料請求先<br>および製造発売元     | 19    |



## 特 徴

- 1 アダカラムは、潰瘍性大腸炎およびクローン病の寛解を促進、症状を改善する治療用医療機器です。
- 2 アダカラムは、末梢血中の顆粒球および単球を選択的に吸着する、体外循環用カラムです。
- 3 治療時間は一般的な体外循環療法と比べて短く、60分程度です。

## 開発の経緯

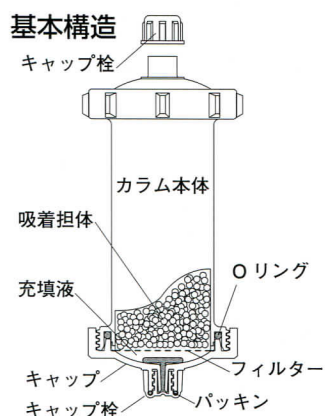
炎症組織に動員される顆粒球・単球は侵入微生物に対する生体防御に不可欠です。一方、これらの細胞が過剰に、あるいは慢性的に局所に浸潤した場合、著しい組織障害を引き起こすことがいくつかの疾患で知られています。そこで、顆粒球・単球の除去ならびにその機能の制御によってこれら疾患に対して治療を行うことを目的とした、体外循環法による白血球除去カラム（アダカラム）の開発に着手しました。

基礎実験の結果、本カラムによる治療は顆粒球・単球の量的変化だけでなく、その質的变化つまり炎症性サイトカイン産生能の低下なども導くことが明らかになりました。

そこで、大腸の粘膜にびらんや潰瘍を形成し、再燃と寛解を繰り返す炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎におけるアダカラムの有用性を検討し、製造承認取得後、平成12年4月保険収載されました。また、もうひとつの炎症性腸疾患であるクローン病に対しても、平成20年9月効能追加が認められ、平成21年1月保険適用となりました。

また、海外でも潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病、全身性エリテマトーデスに対してCEマークを取得するとともに、難病への検討を行っています。

## 構造・仕様



|       |             |
|-------|-------------|
| 吸着担体  | 酢酸セルロース製ビーズ |
| 担体量   | 220g        |
| 容器    | 材質：ポリカーボネート |
|       | 寸法：直径 60mm  |
|       | 長さ 206mm    |
| 充填液   | 生理食塩水       |
| 滅菌方法  | 高圧蒸気滅菌      |
| 血液充填量 | 約130mL      |

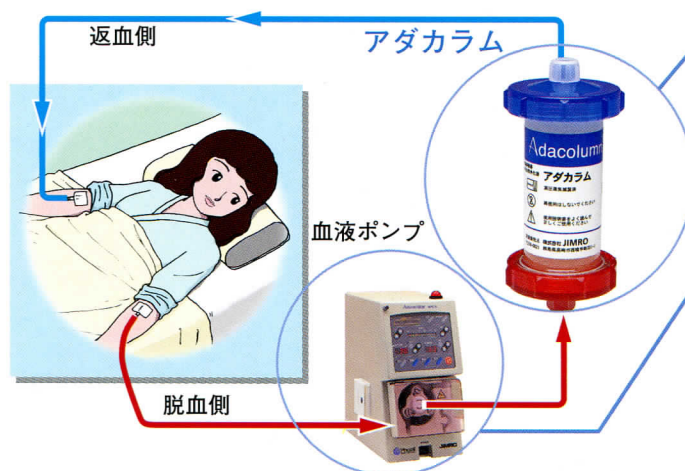
## 効能・効果

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（ただし、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。

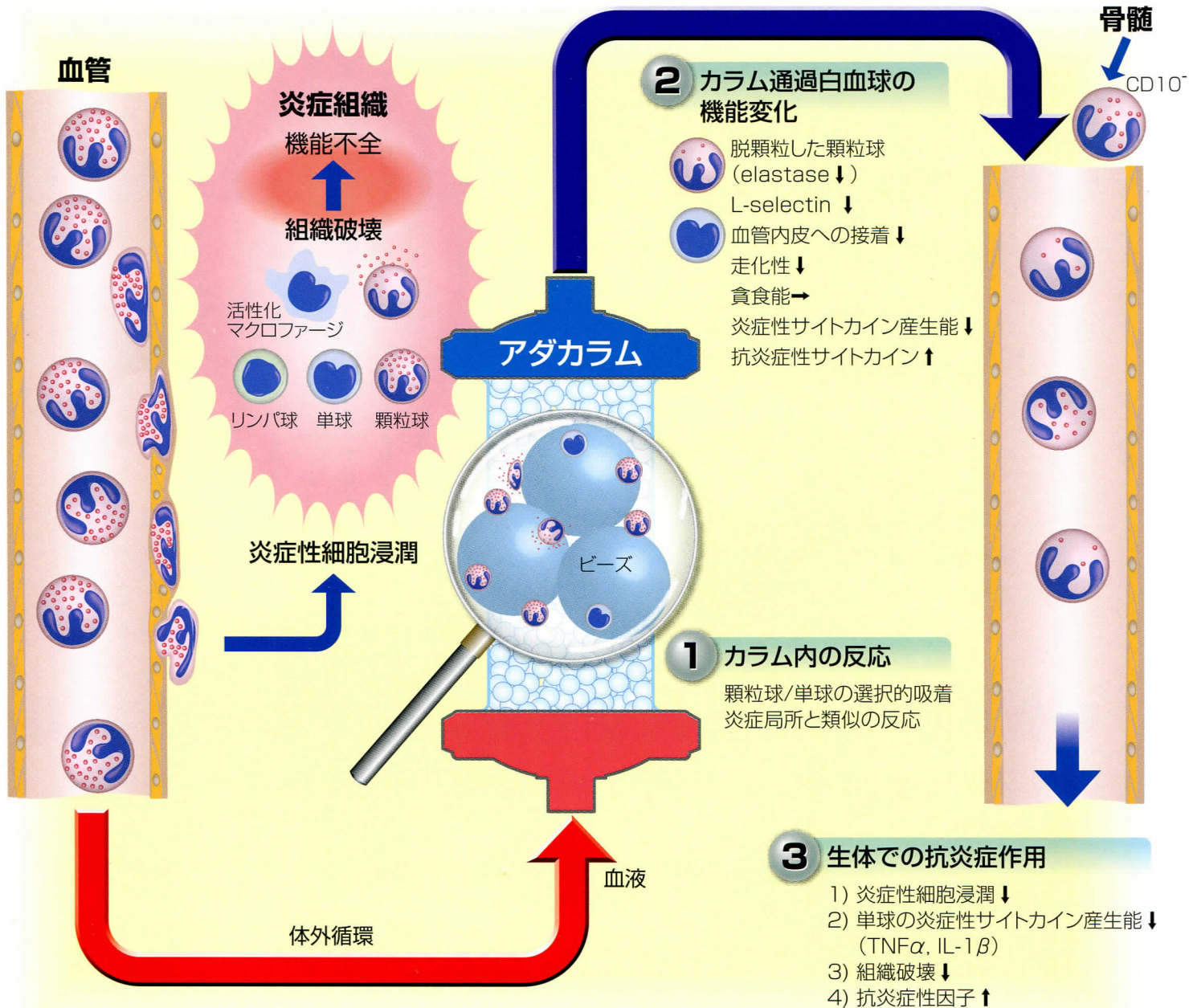
## 使用方法

1. アダカラムは、直接カラムに全血を流して使用する直接血液灌流用の体外循環用カラムです(GCAPとも呼ばれています)。**シャントの作成は不要**です。
2. 使用時は、**血液流量30mL/分で60分間**の循環を目安に行ってください。
3. 抗凝固剤はヘパリンまたはフサンを使用してください。
4. 1回限りの使い捨てで、**再使用はしない**でください。
5. 静脈から静脈へと循環します。
6. 使用にあたっては、前もって血液灌流療法の予備知識を持ち、かつ添付文書を熟読した後に使用してください。



▲ アダシステム

## アダカラムの抗炎症作用メカニズム



アダカラムの抗炎症作用のメカニズムは主に以下の3点によると考えられています。

- ①一部の白血球はアダカラムビーズに吸着し、カラム内で活性酸素の放出等の炎症局所と類似の反応をします。
- ②カラムに吸着されなかった白血球は、カラムを通過することにより、接着分子の発現低下や炎症性サイトカイン産生能の低下などの機能変化をすることが確認されています。
- ③顆粒球がカラムに吸着除去されることにより、骨髄等から未熟な顆粒球が末梢に動員されてくることが確認されていますが、これらの未熟な細胞は炎症を起こしにくい性質であることが報告されています。

① 柏木伸仁、他：活性酸素・フリーラジカル. 6: 77-92, 1995  
 ② Kashiwagi N, et al.: Ther Apher. 2: 134-141, 1998  
 Shimoyama T, et al.: J Clin Apheresis. 16: 1-9, 2001  
 ③ Takeda Y, et al.: Inflamm Res. 53: 277-283, 2004  
 柏木伸仁、他：炎症と免疫. 7: 371-377, 1999

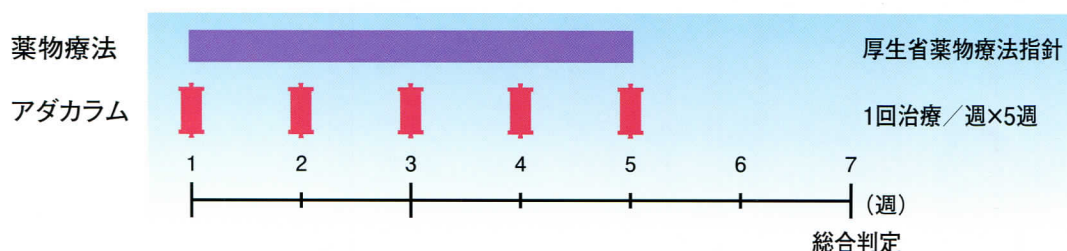
# 潰瘍性大腸炎

## 臨床成績

潰瘍性大腸炎の重症や難治例でアダカラムは高い有用度を示しました。  
また、治験中に重篤な副作用の報告はありませんでした。

## ◆試験プロトコール

対 象：活動期潰瘍性大腸炎患者 120 例（アダカラム群 60 例、薬物群 60 例）



方 法：臨床試験は旧厚生省難治性炎症性腸管障害調査研究班の施設を中心に全国 14 施設で行いました。試験は潰瘍性大腸炎活動期の中等症・重症・激症を対象とした研究班の薬物療法指針に基いた薬物療法と、アダカラム 1 回治療/週×5 週の無作為割付比較試験でした。

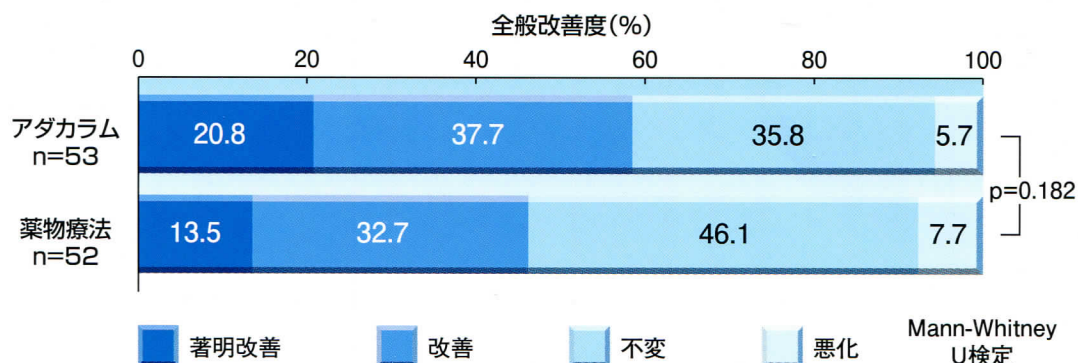
[下山 孝、他：日本アフェリシス学会雑誌 18 (1)：117-131, 1999]

## ◆全般改善度

アダカラム群の全般改善度（改善以上）は 58.5%、薬物療法群は 46.2% で両群間に有意な差は認められませんでした。

判定基準：臨床所見、内視鏡所見および炎症マーカーの 3 項目を主な判定項目として、総合的に全般改善度を以下の 4 段階で判定しました。

1. 著明改善（寛解に至った場合）
2. 改 善（改善以上が 3 項目のうち 2 項目以上であった場合）
3. 不 変（改善に至らず、また悪化もしなかった場合）
4. 悪 化（悪化が 3 項目のうち 2 項目以上であった場合）

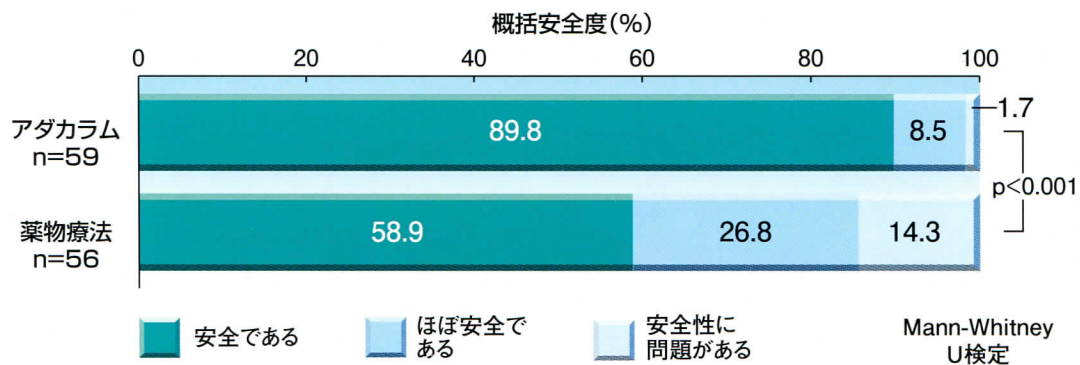


## ◆ 概括安全度

アダカラム群の概括安全度（安全である）は89.8%、薬物療法群は58.9%で両群間に有意な差（ $p<0.001$ ）が認められました。

判定基準：治験中の副作用、安全性観察項目の結果を考慮して、全般的な安全度を以下の4段階で判定しました。

1. 安全である（副作用なし）
2. ほぼ安全である（副作用はあったが治療継続可能）
3. 安全性に問題がある（副作用のため処置が必要）
4. 安全でない（副作用のため治療中止あるいは中止すべきであった）



## ◆ 安全性

薬剤群は56例中24例の副作用発現であったのに比し、アダカラム群は59例中5例と有意に低い副作用発現率であった（ $p<0.001$ ）。さらに、アダカラム群で報告された副作用（頭痛・立ちくらみ・めまい・嘔気・一過性の発熱や発赤）は、従来から他の体外循環でも報告されている体外循環時に限定された一時的かつ軽度の副作用でした。一方、薬物群は発現例数の多かったものから満月様顔貌・ステロイド性ざそう・軽度肝障害・骨粗鬆症・骨量の低下等、ステロイドの代表的な副作用症状として報告されているものがほとんどでした。

### < 副作用 >

|              |          |          |
|--------------|----------|----------|
| 安全性評価対象症例数   | 59       |          |
| 副作用発現症例数 (%) | 5 (8.5%) |          |
| 発現件数         | 8        |          |
| 副作用の種類       |          | 発現例数 (%) |
| 全身           | 発熱       | 1 (1.7%) |
| 精神神経系        | 立ちくらみ    | 1 (1.7%) |
|              | めまい      | 1 (1.7%) |
|              | 頭痛       | 1 (1.7%) |
| 循環器系         | 顔面発赤     | 1 (1.7%) |
| 消化器系         | 嘔気       | 1 (1.7%) |

### < 臨床検査値異常 >

| 安全性評価対象症例数      | 59        |           |
|-----------------|-----------|-----------|
| 臨床検査値異常発現症例数(%) | 27(45.8%) |           |
| 種 類             |           | 発現例数(%)   |
| 肝・胆道系検査         | AST (GOT) | 2(3.4%)   |
|                 | ALT (GPT) | 2(3.4%)   |
|                 | γ-GTP     | 2(3.4%)   |
|                 | ALP       | 3(5.1%)   |
|                 | LDH       | 2(3.4%)   |
| 蛋白系および生化学的検査    | 総蛋白       | 8 (13.6%) |
|                 | アルブミン     | 6(10.2%)  |
|                 | α1-グロブリン  | 16(27.1%) |
|                 | α2-グロブリン  | 12(20.3%) |
|                 | β-グロブリン   | 6(10.2%)  |
|                 | γ-グロブリン   | 2(3.4%)   |
| 腎尿路系検査          | BUN       | 2(3.4%)   |
|                 | 尿蛋白       | 2(3.4%)   |
| 脂質検査            | 総コレステロール  | 1(1.7%)   |
| 水分、電解質等検査       | ナトリウム     | 1(1.7%)   |
|                 | カリウム      | 6(10.2%)  |
|                 | カルシウム     | 1(1.7%)   |
|                 | クロル       | 2(3.4%)   |

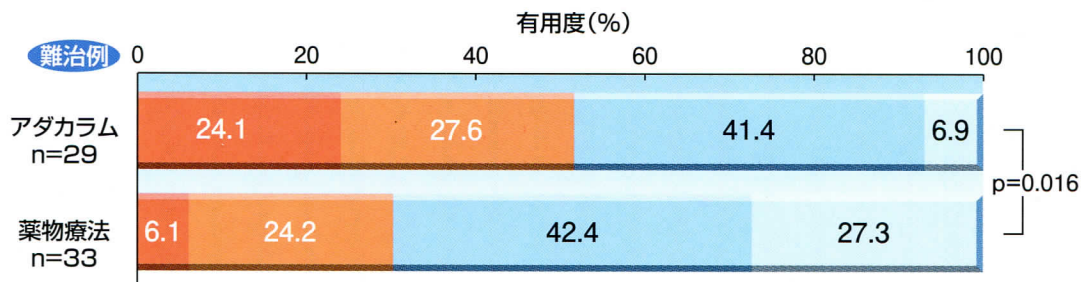
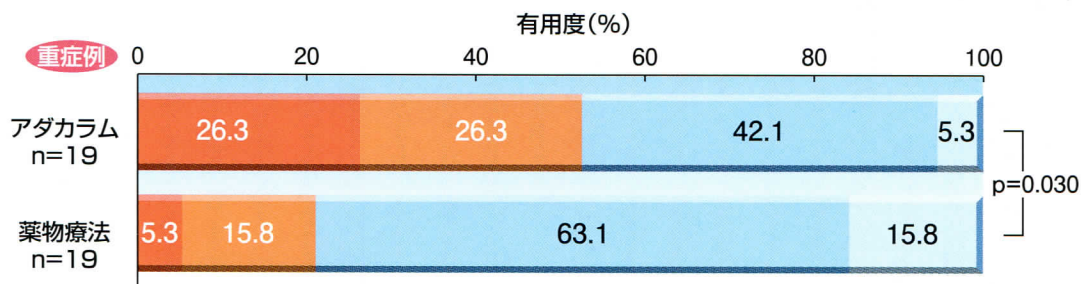
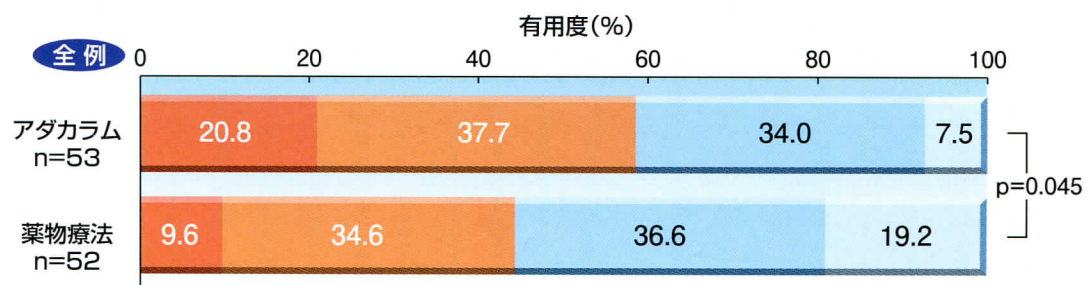
## ◆有用度

アダカラム群の有用度(有用以上)は58.5%、薬物療法群は44.2%で両群間に有意な差( $p=0.045$ )が認められました。

判定基準：全般改善度および概括安全度を考慮し、本治療の有用度を以下の4段階で判定しました。

安全度が「安全である」および「ほぼ安全である」の場合、有用度は全般改善度の判定に準拠しました。  
また安全度が「安全性に問題がある」「安全でない」の場合、その内容に応じて総合的に判断し有用度を決定しました。

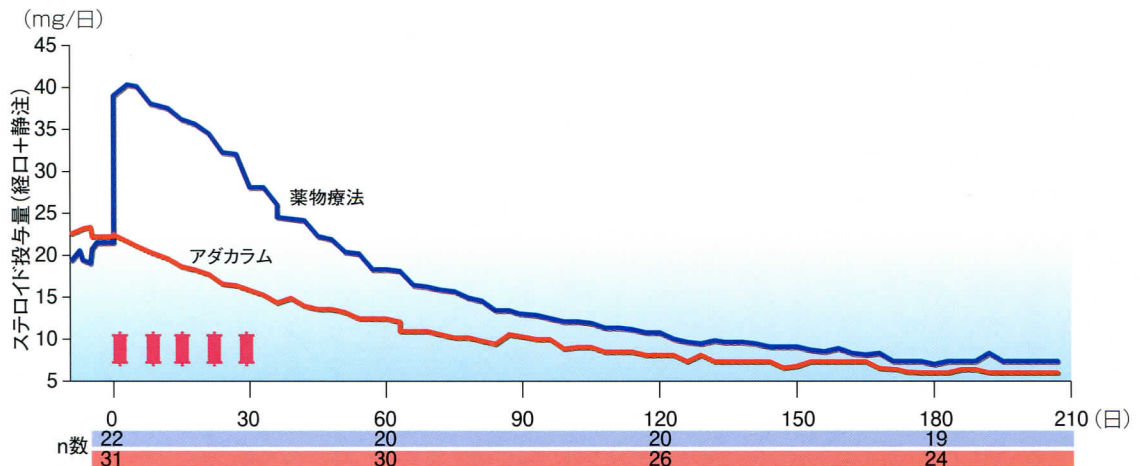
1. 極めて有用
2. 有用
3. どちらともいえない
4. 好ましくない



■ 極めて有用   
 ■ 有用   
 ■ どちらともいえない   
 ■ 好ましくない   
 Mann-Whitney U検定

## ◆ステロイド平均投与量

治験時有効例の治療開始前から治療終了後約半年間までのステロイド投与量（経口＋静注）の推移は下記の通りでした。治療開始時、薬物療法群のステロイドはプロトコルにより旧厚生省薬物療法指針に従って重症度に応じた薬剤量に調整された結果、治療開始前の2倍以上に増量されました。また、治療5週目以降の薬物療法群の平均投与量もアダカラム群の約2倍でした。



社内資料

## 重症・激症・難治性の定義

### 臨床的重症度\*

|          | 重 症           | 中等症           | 軽 症       |
|----------|---------------|---------------|-----------|
| 1) 排便回数  | 6 回以上         |               | 4 回以下     |
| 2) 顕 血 便 | (+++)         |               | (+) ~ (-) |
| 3) 発 熱   | 37.5℃以上       | 重症と軽症<br>との中間 | (-)       |
| 4) 頻 脈   | 90 / 分以上      |               | (-)       |
| 5) 貧 血   | Hb10g / dL 以下 |               | (-)       |
| 6) 赤 沈   | 30mm / h 以上   |               | 正常        |

注 1 重症とは 1) および 2) の他に全身症状である 3) または 4) のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。軽症は 6 項目すべてを満たすものとする。

注 2 上記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

注 3 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを激症とし、発症の経過により、急性激症型と再燃激症型に分ける。

注 4 軽症の 3)、4)、5) の (-) とは 37.5℃以上の発熱がない、90 / 分以上の頻脈がない、Hb10g / dL 以下の貧血がない、ことを示す。

### 激症の診断基準\*

- 以下の 5 項目を全て満たすものとする
- 1) 重症基準を満たしている
  - 2) 15 回/日以上血性下痢が続いている
  - 3) 38℃以上の持続する高熱がある
  - 4) 10,000 / mm<sup>3</sup> 以上の白血球増多がある
  - 5) 強い腹痛がある

### 難治性潰瘍性大腸炎の定義\*\*

- 厳密なステロイド療法下でありながら、次のいずれかの条件を満たすものとする
- 1) ステロイド抵抗性：ステロイドの適正な治療にもかかわらず、1～2 週間投与で効果がない
  - 2) ステロイド依存性：ステロイド漸減中の再燃

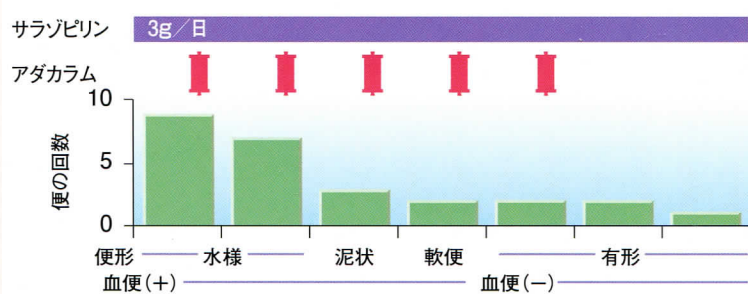
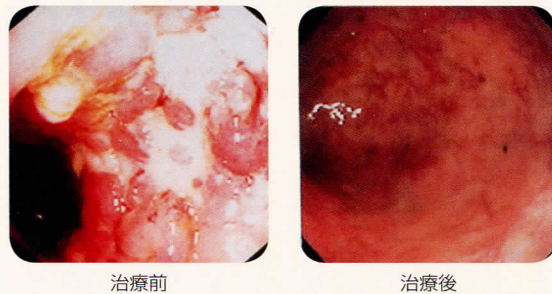
\* [厚生省特定疾患 難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 9 年度研究報告書 診断基準改訂案]

\*\* [厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 15 年度研究報告書 治療指針改訂案]

## ■症例報告①

1990年7月に発症した25歳、女性。発症後ステロイド剤での治療を継続。1995年7月、4度目の再燃時にステロイドを併用せず、アダカラムによる1回/週、5週間の治療を行いました。治療前の症状は粘血下痢便9行/日、腹痛を主訴としていましたが(写真左)、1回目治療の翌日より、腹痛の消失が認められました。5回治療後の内視鏡写真(写真右)により、潰瘍・易出血性・多発性びらん消失、血管透見出現等の所見より寛解が確認されました。

アダカラム治療前後の内視鏡像 (S状結腸)

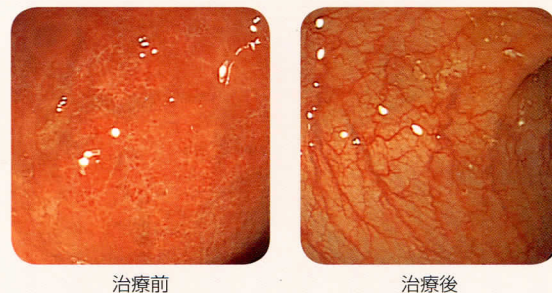


[第19回日本アフェリシス学会 千葉大学第二内科 鈴木康夫先生 発表]

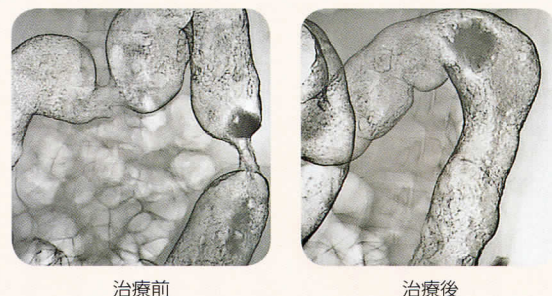
## ■症例報告②

1993年12月に発症した27歳、男性。全大腸炎型の潰瘍性大腸炎。1999年に下血を繰り返し、PSL60mg/日でコントロール。99年12月退院しましたが、PSL減量中に増悪を繰り返すため、2000年11月27日に当院を受診し、12月1日よりアダカラムによる1回/週、2クール(合計10回)の治療を行いました。治療前はPSL10mg/日、ペンタサ2,250mg/日を服用。症状は、便回数8回/日で下血もありましたが、2クール終了後は便回数が3回に減少し下血が消失しました。PSLは5mg/日に減量となりました。また、臨床症状だけでなく、内視鏡的所見、レントゲン所見も右図のように改善され、寛解となりました。PSL5mg/日、ペンタサ2,250mg/日で寛解維持ができています。

アダカラム治療前後の内視鏡像



アダカラム治療前後のレントゲン像



[社会保険中央総合病院内科 近藤健司先生 高添正和先生]

## クローン病

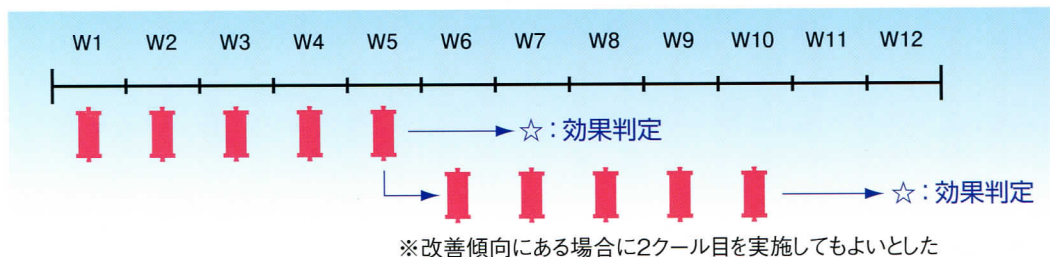
### 臨床成績

アダカラムは栄養療法および既存の薬物治療が無効または適用できない、活動期クローン病患者の寛解促進に対する効果が認められました。また、治験中に重篤な副作用の報告はありませんでした。

### ◆試験プロトコール

対 象：2～4週間の栄養療法を行っても症状が改善しない、大腸に病変があるクローン病患者21例  
( $200 \leq \text{CDAI} < 400$ )

方 法：アダカラム1回治療/週を5週連続で行い、最終治療の2週間後に判定しました。



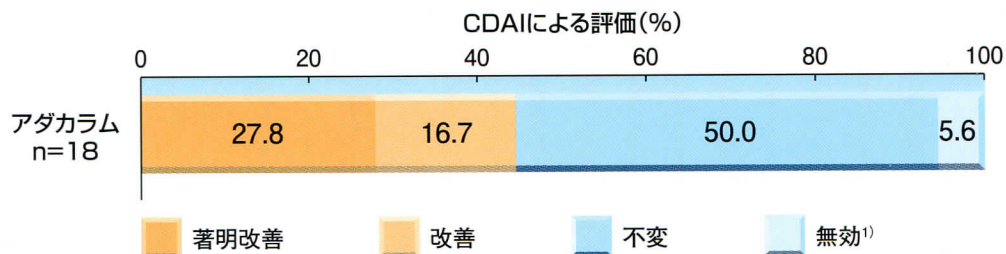
[社内資料]

### ◆有効性

アダカラムのCDAI評価による有効率は44.4%でした。

評価基準：評価時のCDAI

1. 著明改善：150未満
2. 改 善：治験開始前と比較して50以上減少
3. 不 変：治験開始前と比較して増減が50未満
4. 悪 化：治験開始前と比較して50以上の増加



<sup>1)</sup> 治療開始後に併用禁止薬を使用したため効果はあったが「無効」とした症例

評価項目の推移

| 項目     | 症例数 | 治験開始時        | 評価時          | 検定       |
|--------|-----|--------------|--------------|----------|
| CDAI   | 17  | 277.2 ± 59.0 | 218.9 ± 97.0 | 0.0033*  |
| IOIBD  | 17  | 3.4 ± 1.5    | 2.5 ± 1.6    | 0.0466** |
| CRP    | 16  | 2.7 ± 4.3    | 3.0 ± 2.9    | 0.1788** |
| IBDQ   | 15  | 152.7 ± 20.5 | 165.0 ± 29.7 | 0.0307*  |
| 内視鏡スコア | 6   | 14.8 ± 7.4   | 10.7 ± 5.0   | 0.0945*  |

平均値 ± 標準偏差

\* Paired t 検定

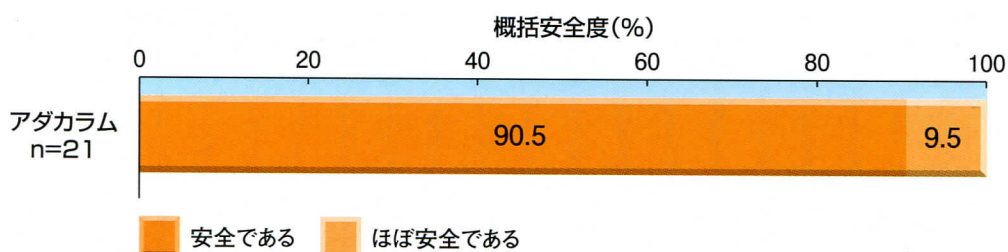
\*\* Wilcoxon signed-rank 検定

## ◆ 概括安全度

アダカラムの概括安全度は「安全である」が90.5%でした。

判定基準：治験中の副作用、安全性観察項目の結果を考慮して、全般的な安全度を以下の4段階で判定しました。

1. 安全である（副作用なし）
2. ほぼ安全である（副作用はあったが治療継続可能）
3. 安全性に問題がある（副作用のため処置が必要）
4. 安全でない（副作用のため治療中止あるいは中止すべきであった）



## ◆ 安全性

安全性評価症例21例中6例にアダカラムとの因果関係が否定出来ない副作用（頭痛、飛蚊症様眼症状、疼痛、気分不良、動悸、軽度の鼻閉、下肢皮疹）および10例に臨床検査値の異常変動が報告されました。

### <副作用>

| 安全性評価対象症例数   | 21               |
|--------------|------------------|
| 副作用発現症例数 (%) | 6 (28.6%)        |
| 発現件数         | 10               |
| 副作用の種類       | 発現例数 (%)         |
| 精神神経系        | 頭痛 3 (14.3%)     |
|              | 飛蚊症様眼症状 1 (4.8%) |
|              | 疼痛 1 (4.8%)      |
|              | 気分不良 1 (4.8%)    |
| 循環器系         | 動悸 1 (4.8%)      |
| 呼吸器系         | 鼻閉 (軽度) 1 (4.8%) |
| 皮膚           | 下肢皮疹 1 (4.8%)    |

### <臨床検査値異常>

| 安全性評価対象症例数       | 21                 |
|------------------|--------------------|
| 臨床検査値異常発現症例数 (%) | 10 (47.6%)         |
| 種 類              | 発現例数 (%)           |
| 血液学的検査           | 赤血球数 1 (4.8%)      |
|                  | ヘモグロビン 3 (14.3%)   |
|                  | ヘマトクリット 1 (4.8%)   |
|                  | 血小板数 3 (14.3%)     |
|                  | 白血球数 2 (9.5%)      |
|                  | 顆粒球 % 1 (4.8%)     |
|                  | 単球 % 4 (19.0%)     |
|                  | リンパ球 % 1 (4.8%)    |
|                  | フィブリノーゲン 2 (9.5%)  |
| 肝・胆道系検査          | AST (GOT) 1 (4.8%) |
|                  | ALT (GPT) 1 (4.8%) |
|                  | γ-GTP 1 (4.8%)     |
|                  | ALP 1 (4.8%)       |
| 蛋白系および生化学的検査     | 総蛋白 1 (4.8%)       |
|                  | アルブミン 1 (4.8%)     |
|                  | トランスフェリン 1 (4.8%)  |
| 腎尿路系検査           | クレアチニン 1 (4.8%)    |
|                  | BUN 1 (4.8%)       |
| 水分、電解質等検査        | 血清鉄 2 (9.5%)       |
| 免疫学的およびアレルギー検査   | IgG 1 (4.8%)       |
|                  | CH50 3 (14.3%)     |
|                  | C1q 2 (9.5%)       |
|                  | C3 3 (14.3%)       |
|                  | C4 1 (4.8%)        |

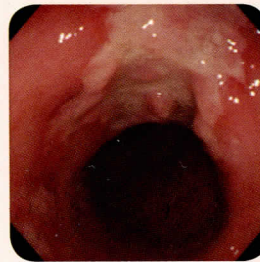
## ■ 症例報告

発症後1年11ヵ月の23歳、女性。プレドニゾロン依存性の大腸型クローン病症例に対して、アダカラム治療を5回実施しました。

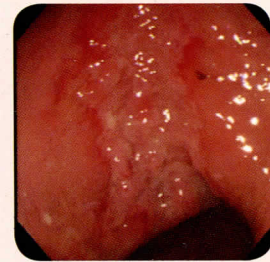
併用療法は、栄養療法（1500kcal/日）、5-ASA製剤（4000mg/日）、プレドニゾロン（5/10mg隔日）でしたが、今回の再燃ではプレドニゾロン量を据え置き、栄養療法を増量するも寛解導入困難な症例で、盲腸から横行結腸に深い縦走潰瘍や横行結腸に敷石像を認める活動性の高い症例でした。

アダカラム治療により、CDAIの減少（269.6→105.5）、成分栄養療法の減量・中止（1500kcal/日→0）ならびにプレドニゾロンの減量（5/10mg隔日→5mg/日）が可能となりました。

アダカラム治療前後の大腸内視鏡像



治療前

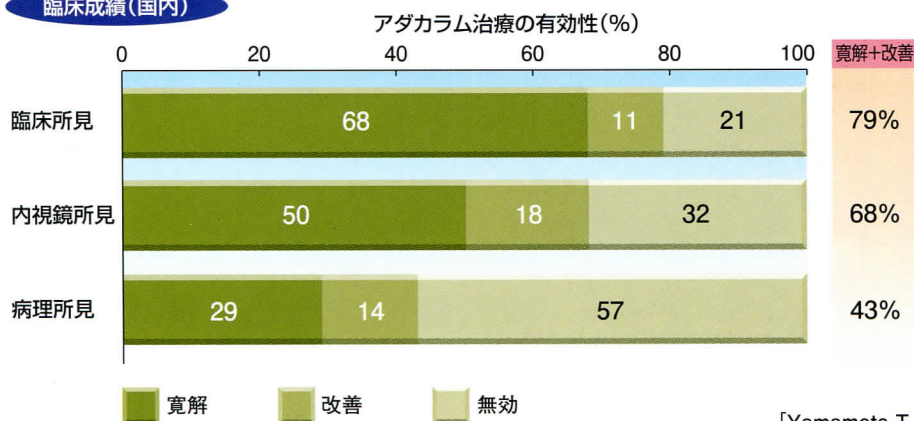


治療後

[東邦大学医療センター佐倉病院内科 鈴木康夫先生]

## 治験以外の臨床成績

### 臨床成績(国内)

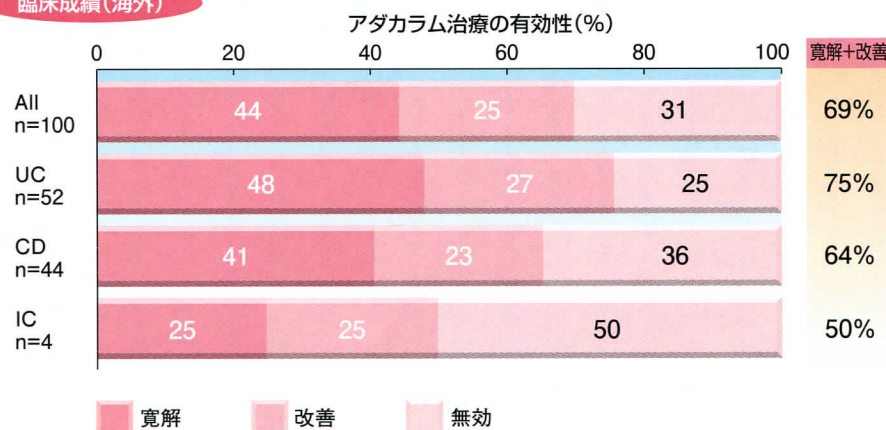


対 象：中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者28例

方 法：アダカラム週1回治療を5週間(1クール)実施し、臨床スコアと内視鏡スコアはDAI(Sutherland)を、病理所見のスコアはSaverymttuらのもを用いました。

[Yamamoto T, et al.: Inflamm Bowel Dis. 12: 719-726, 2006]

### 臨床成績(海外)



対 象：IBD(炎症性腸疾患)患者の連続100症例。UC(潰瘍性大腸炎)52例、CD(クローン病)44例、IC(分類不能大腸炎)4例

方 法：治療スケジュールは症状と治療反応性に基づいて各主治医が決定し、1患者あたり平均5回アダカラム治療を実施しました。効果判定は最終治療の1ヵ月後に行いました。

寛解：ステロイド増量せず臨床症状が消失またはほぼ消失  
改善：ステロイド増量せず臨床症状が改善  
無効：ステロイド増量、臨床症状悪化または不変

[Ljung T, et al.: Scand J Gastroenterol. 42: 221-227, 2007]

## 基礎試験成績

### ◆吸着特性

アダカラムは顆粒球と単球を選択的に吸着します。

対象：活動期潰瘍性大腸炎患者 56 例  
クローン病患者 20 例

方法：吸着数は血液循環開始前後のカラムの流入側、流出側の血液について血球数を測定し、その積分値を算出しました。

細胞吸着効率 (%)

白血球

|      | 潰瘍性大腸炎患者 (56例) * | クローン病患者 (20例) ** |
|------|------------------|------------------|
| 顆粒球  | 24.9 ± 1.90      | 32.9 ± 2.96      |
| 単球   | 19.5 ± 2.47      | 14.3 ± 3.69      |
| リンパ球 | 6.6 ± 1.27       | 5.9 ± 1.63       |

その他の血球成分

|     | 潰瘍性大腸炎患者 (56例) ** | クローン病患者 (20例) ** |
|-----|-------------------|------------------|
| 赤血球 | 0.54 ± 0.15       | 0.56 ± 0.17      |
| 血小板 | 5.67 ± 1.35       | 11.59 ± 2.94     |

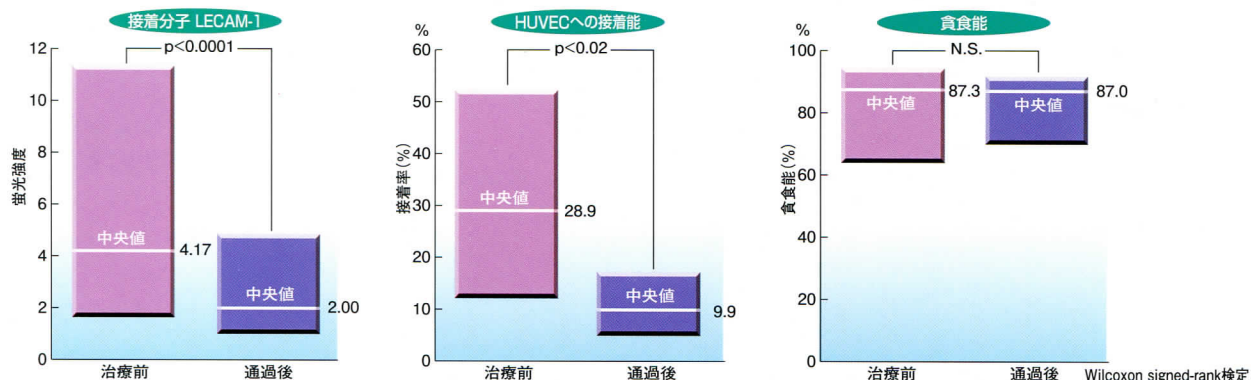
平均値 ± 標準誤差

[\* 下山孝、他：日本アフェレシス学会雑誌、18：117-131、1999]

[\*\* 社内資料]

### ◆通過後の顆粒球の機能変化

アダカラム通過顆粒球においては LECAM-1 の発現低下がみられ、接着分子の発現変化に伴い、IL-1 $\beta$  で刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) への接着能の低下が認められました。顆粒球の貪食能には変化はみられませんでした。



方法：アダカラム治療を行った関節リウマチ患者の治療前と 1 時間循環後のアダカラム流出部の血液についてフローサイトメトリーおよび in vitro による解析を行いました。

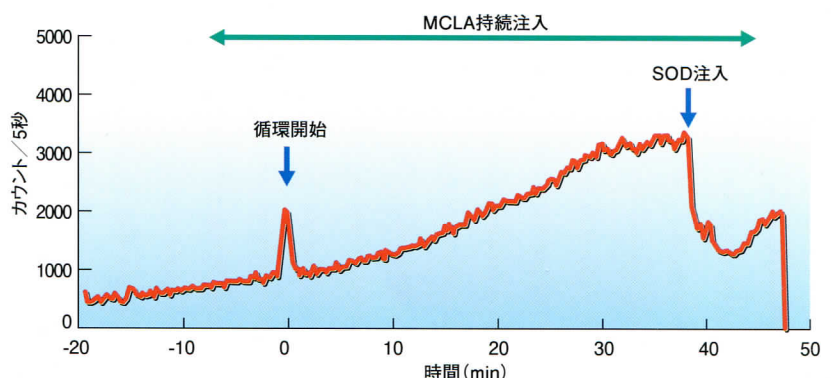
[Kashiwagi N, et al.: Therapeutic Apheresis. 2: 134-141, 1998 より改変]

### ◆活性酸素の放出

アダカラム中で酢酸セルロースビーズに接触した顆粒球・単球は活性酸素を放出するなど、炎症局所と類似の反応が起きます。

方法：アダカラム循環中における顆粒球・単球からのスーパーオキシド ( $O_2^-$ ; 活性酸素の一種) 産生の有無を検討しました。暗室にて家兎にアダカラム体外循環を行い、活性酸素の産生をルシフェリン誘導体の発光により測定しました。

なお、アダカラム内で  $O_2^-$  が産生されても、血中のビタミン A、C、E 等消去物質により瞬時に消去されるため、産生された  $O_2^-$  が体内に流入することはありません。



MCLA (ウミホタル・ルシフェリン誘導体):  $O_2^-$  と反応し発光する物質

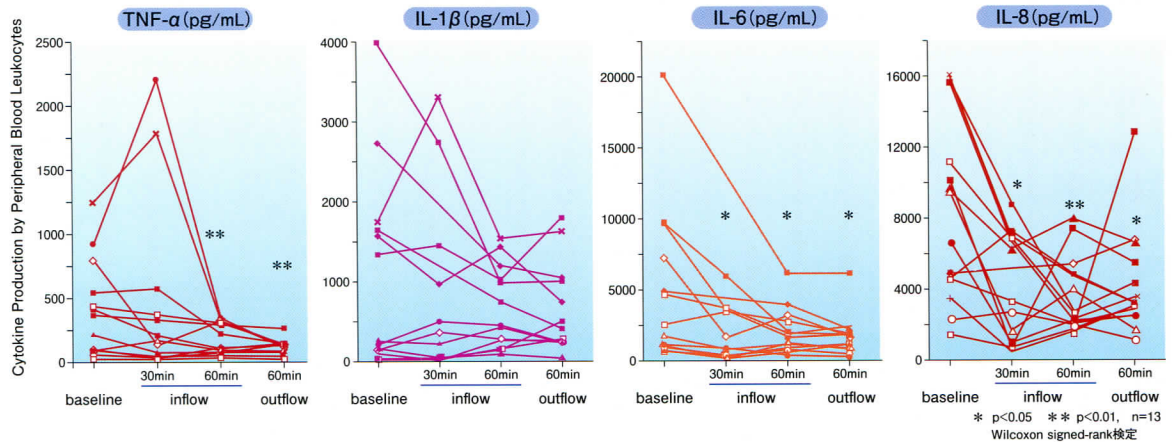
SOD (スーパーオキシド・ディスムターゼ):  $O_2^-$  を酸素と過酸化水素にする酵素

[柏木伸仁、他：活性酸素・フリーラジカル、6: 77-92, 1995]

## ◆白血球の炎症性サイトカイン産生能の循環中の変化

潰瘍性大腸炎患者を対象とした体外循環の前後で、末梢血白血球のサイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8) 産生能の低下が認められました。

方法：潰瘍性大腸炎患者のアダカラム治療の前後に末梢血を採取し、Chofflonらの方法<sup>1)</sup>に従い、100  $\mu$ Lの血液をLPSを含有する培地1mLに加え、37℃で18時間培養し、上清中の各種サイトカイン濃度を測定しました。

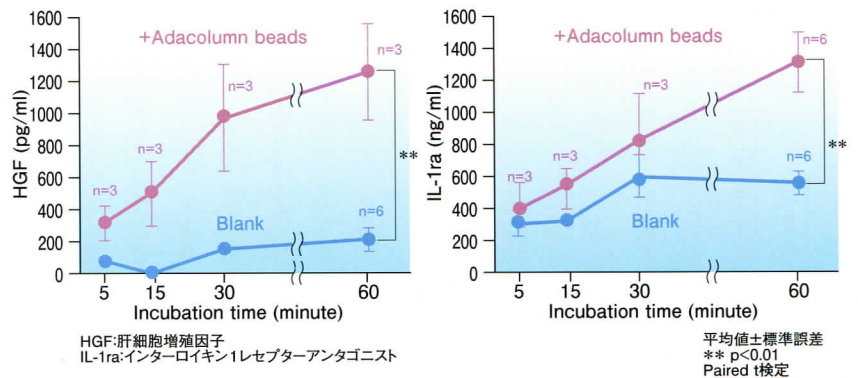


[Shimoyama T, et al.: J Clin Apheresis. 16: 1-9, 2001]

## ◆抗炎症性因子の変化

アダカラムの吸着担体である酢酸セルロースビーズに接触した白血球より組織修復因子であるHGFや、炎症性サイトカインであるIL-1の拮抗物質で抗炎症性物質であるIL-1raが放出されてくることが認められました。

方法：血漿で前処理したアダカラムビーズとRPMI1640培地中に浮遊させた健康人末梢血細胞を、37℃でインキュベーションし、上清中のHGF、IL-1raの濃度を測定しました。

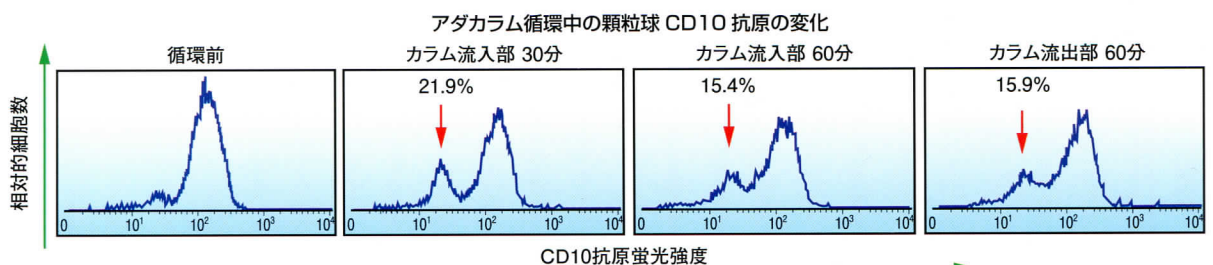


[Takeda Y, et al.: Inflamm Res. 53: 277-283, 2004]

## ◆新しい顆粒球の動員

顆粒球が除去されることにより、患者末梢血中には新しい顆粒球 (CD10 抗原陰性の未熟な顆粒球 [↓]) が骨髄より動員されます。

方法：体外循環直前および循環開始後、30分および60分目のカラム流入部、流出部より顆粒球を回収してフローサイトメトリーによりCD10抗原の変化を測定しました。



[柏木伸仁、他：炎症と免疫. 7: 371-377, 1999]

## 警告、禁忌・禁止および使用上の注意

### 【警告】

患者によっては治療中に重篤な症状が現れることがあるので【使用上の注意】に特に注意すること。

### 【禁忌・禁止】

- 再使用禁止
- 顆粒球数 2000/mm<sup>3</sup> 以下の患者 [顆粒球減少を起こすおそれがあります]
- 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ります]

## 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. 肝障害、腎障害のある患者 [症状を増悪させるおそれがあります]
2. アレルギー素因のある患者
3. 抗凝固剤(ヘパリン、低分子ヘパリン、メシル酸ナフアモスタット)に対し、過敏症の既往歴のある患者
4. 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ります]
5. 重篤な心血管系疾患のある患者 [増悪させるおそれがあります]
6. 体温38℃以上の患者 [増悪させるおそれがあります]

### 【重要な基本的注意】

1. 患者の状態に精通した医師が使用の可否を判断してください。
2. 使用にあたっては、前もって血液灌流療法の予備知識を持ち、かつ本文を熟読した後に使用してください。
3. 治療中に顆粒球数が2000/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ってください。[顆粒球減少を悪化させるおそれがあります]

4. 治療中は患者の状態(体温、血圧、脈拍、呼吸数、血液の凝固時間等)を監視し、異常を認めた場合は直ちに治療を中止するか、患者の状態に応じた適切な処置を行ってください。
5. クロウン病における再治療時の有効性・安全性は確立されていません。
6. 瘻孔のあるクロウン病での有効性・安全性は確認されていません。
7. クロウン病での本機器単独治療における効果は確立されていません。
8. 外科的処置が適用となる強度の狭窄のあるクロウン病での有効性・安全性は確認されていません。
9. クロウ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してください。

### 【相互作用】

#### ●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してください。[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ります]

### 【不具合・有害事象】

#### ●有害事象

治験時、臨床検査値異常を含む以下の副作用が報告されています。

#### <治験時の副作用>

| 全身    | 発熱                           |
|-------|------------------------------|
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、飛蚊症様眼症状、立ちくらみ、疼痛、気分不良 |
| 循環器系  | 動悸、顔面発赤                      |
| 消化器系  | 嘔気                           |
| 呼吸器系  | 鼻閉(軽度)                       |
| 皮膚    | 下肢皮疹                         |

## <治験時の臨床検査値異常>

|                |   |
|----------------|---|
| 血液学的検査         | 顆粒球%・単球%の増加、フィブリノーゲンの上昇、リンパ球%・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、血小板数・白血球数の異常変動                               |
| 肝・胆道系検査        | AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、<br>Al-P・LDH・ $\gamma$ -GTPの異常変動   |
| 蛋白系および生化学的検査   | $\alpha$ 1-グロブリン・ $\alpha$ 2-グロブリンの上昇、アルブミン・トランスフェリンの減少、 $\beta$ -グロブリン・ $\gamma$ -グロブリン・総蛋白の異常変動 |
| 腎尿路系検査         | 尿蛋白・クレアチニンの減少、BUNの異常変動  |
| 脂質検査           | 総コレステロールの上昇   |
| 免疫学的およびアレルギー検査 | IgG・CH50・C3・C4・C1qの上昇   |
| 水分、電解質等検査      | カリウム・ナトリウム・クロル・カルシウム・血清鉄の減少   |

上記以外に体外循環による一般的な副作用としては、脱力感、倦怠感、嘔吐、血圧低下・上昇、溶血、血尿、腹痛、胸痛、咳込み、蕁麻疹、腰痛、背部痛、呼吸困難、悪寒、灼熱感、知覚異常、筋痙攣、流涙、掻痒感、穿刺部周辺発赤、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が報告されています。(観察を充分に行い、異常が認められた場合には治療を中止するなど適切な処置を行ってください)

なお、クインケ浮腫などの神経血管性浮腫、深部血栓症、血栓性静脈炎、肺塞栓症が報告されており、また高度の末梢静脈塞栓症を合併している患者の場合、脳梗塞、肺塞栓症を偶発することがありますのでご注意ください。

### [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ので、使用にあたっては観察を充分に行ってください。

### [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してください。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していません]

- やむを得ず授乳婦に使用する場合には授乳を避けさせてください。

[授乳婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していません]

- 小児等に対する安全性は確立していません。

[使用経験が少ないです]

### [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。

### [その他の基本的な注意]

- 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す。
- 使用時は、流速30mL/分で60分間の循環を行ってください。
- 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してください。



2008年11月28日改定

## 関連情報

### 作動・動作原理

本品は、血液から顆粒球・単球を吸着除去する目的で用いられます。

体外循環によって、患者血液を酢酸セルロース製ビーズが充填されたカラムに通過させ、一部の顆粒球・単球が吸着・除去された血液を再び患者の体内へ返します。

### 包装

最小梱包単位：1本/箱

輸送包装単位：5本/箱

### 貯蔵・保管方法

本品は、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してください。

### 有効期間(耐久期間)

本体および外箱に使用期限が記載されています(滅菌後1年)。

### 承認番号・承認年月日

21100BZZ00687000 平成11年10月29日

### 承認条件

＜潰瘍性大腸炎＞再審査期間：承認のあった日から起算して7年、2006年10月29日まで

＜クローン病＞再審査期間：承認のあった日から起算して7年、2015年9月2日まで(全例調査)

### 保険について

#### 特定保険医療材料価格および処置料

材料価格：049白血球吸着用材料(アダカラム) 122,000円/本

次のいずれにも該当すること。

- (1) 薬事法承認又は認証上、類別が「機械器具(7) 内臓機能代用器」であって、一般的名称が「血球細胞除去用浄化器」であること。
- (2) 次のいずれかに該当すること。
  - ① 活動期の潰瘍性大腸炎の緩解導入を目的に、体外循環した末梢血から顆粒球を除去する吸着器(回路を含む。)であること。
  - ③ 栄養療法及び既存の薬物療法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導入を目的に、体外循環した末梢血から顆粒球を除去する吸着器(回路を含む。)であること。

処置料：J041-2 血球成分除去療法(1日につき) 2,000点

- (1) 血球成分除去療法(アダカラム)は、潰瘍性大腸炎又はクローン病患者に対して次のア又はウのとおり実施した場合に算定できる。
  - ア 潰瘍性大腸炎の重症・劇症患者及び難治性患者(厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の診断基準)に対しては、活動期の病態の改善及び緩解導入を目的として行った場合に限り、一連の治療につき2クールを限度として算定できる。  
なお、当該療法の実施回数は、1クールにつき週1回を限度として、5週間に限って算定する。ただし、劇症患者については、第1週目に限り週2回を限度として算定できる。
  - ウ 栄養療法及び既存の薬物療法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に対しては、緩解導入を目的として行った場合に限り、一連の治療につき2クールを限度として算定できる。  
なお、当該療法の実施回数は、1クールにつき週1回を限度として、5週間に限って算定する。
- (2) 本療法を実施した場合は、診療報酬明細書の摘要欄に一連の当該療法の初回実施日及び初回からの通算実施回数(当該月に実施されたものも含む。)を記載する。
- (3) 血球成分除去療法を夜間に開始した場合とは、午後6時以降に開始した場合をいい、終了した時間が午前0時以降であっても、1日として算定する。ただし、夜間に血球成分除去療法を開始し、12時間以上継続して行った場合は、2日として算定する。

### 保証と責任

アダカラムはGMP(Good Manufacturing Practice)に従って製造、滅菌、包装、品質管理がなされていることを保証します。万一、その製造上あるいは包装上の不良品(破損、破袋等)があった場合には無償でお取り換えします。

なお、使用にあたって人的被害・物的損害が万一発生した場合、当社の過失が明らかに認められない限り、当社は責任を負いかねますのでご了承ください。また、再使用した場合や潰瘍性大腸炎およびクローン病以外の疾患にご使用になり、物的または人的損害が発生した場合には、当社は責任を負いかねますのでご了承ください。

株式会社 JIMRO は ISO13485 を取得しております。

## 主要文献

- 1) Chofflon M, et al.: Tumor necrosis factor  $\alpha$  production as a possible predictor of relapse in patients with multiple sclerosis. *Eur. Cytokine. Netw.* 3: 523-531, 1992
- 2) 柏木伸仁、他: 顆粒球・活性酸素と炎症反応の調節. *活性酸素フリーラジカル*. 6: 77 - 92, 1995
- 3) 柏川禮司、他: 顆粒球除去器(G-1)の慢性関節リウマチに対する臨床的検討 - 多施設共同による臨床試験 -. *17: 57 - 80, 1997*
- 4) Allison MC, et al.: Chapter 4. Pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. Mosby. :15-22, 1998
- 5) Kashiwagi N, et al.: A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher.* 2: 134 - 141, 1998
- 6) 下山 孝、他: 潰瘍性大腸炎の最近の進歩 - 体外循環を応用する白血球除去療法 - 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 -. *日本アフェレシス学会*. 18: 117 - 131, 1999
- 7) 澤田康史、他: 顆粒球吸着による潰瘍性大腸炎治療機器(アダカラム). *臨床消化器内科*. 15: 1803-1806, 2000
- 8) 鈴木康夫、他: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の有効性について. *日本アフェレシス学会雑誌*. 19: 17-23, 2000
- 9) Shimoyama T, et al.: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis; a multicenter study. *J Clin Apheresis*. 16: 1-9, 2001
- 10) 鈴木康夫、他: 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察. *日本アフェレシス学会雑誌*. 20: 17-26, 2001
- 11) Kashiwagi N, et al.: Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 47: 1334-1341, 2002
- 12) Tsukada Y, et al.: Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol*. 97: 2820-2828, 2002
- 13) Hanai H, et al.: Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1: 28-35, 2003
- 14) Tomomasa T, et al.: Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 48: 750-754, 2003
- 15) Naganuma M, et al.: Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 10: 251-257, 2004
- 16) Yamamoto T, et al.: Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis : a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 20:783-792,2004
- 17) Kanke K, et al.: Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* . 36: 811-817, 2004
- 18) 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: 200-215, 2004
- 19) 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
- 20) Suzuki Y, et al.: Selective granulocyte and monocyte adsorptive as a first -line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci*. 49: 565-571, 2004
- 21) Takeda Y, et al.: Adhesion dependent release of hepatocyte growth factor and interleukin-1 receptor antagonist from human blood granulocytes and monocytes: evidence for the involvement of plasma IgG, complement C3 and  $\beta 2$  integrin. *Inflamm Res*. 53: 277-283, 2004
- 22) Hanai H, et al.: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion*. 70: 36-44, 2004
- 23) Muratov V, et al.: Down-regulation of interferon- $\gamma$  parallels clinical response to selective leukocyte apheresis in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month follow-up study. *Int J Colorectal Dis*. 21: 493-504, 2006
- 24) Yamamoto T, et al.: Impact of Selective Leukocytapheresis on Mucosal Inflammation and Ulcerative Colitis: Cytokine Profiles and Endoscopic Findings. *Inflamm Bowel Dis*. 12: 719-726, 2006
- 25) Ljung T, et al.: Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for IBD. The first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 42: 221-227, 2007
- 26) Hanai H, et al.: Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: An unblinded randomized multi-centre controlled study. *Dig Liver Dis*. 40: 433-440, 2008
- 27) Tanaka T, et al.: In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impacts mucosal levels of neutrophils and clinically is most effective in steroid naïve patients. *Dig Liver Dis*. 40: 731-735, 2008
- 28) Sakuraba A, et al.: A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 43: 51-56, 2008



---

資料請求先：

---

株式会社 **JIMRO** 学術部

〒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  
URL <http://www.jimro.co.jp>

---

製造発売元：

---

株式会社 **JIMRO**

〒370-0021 群馬県高崎市西横手町 351-1  
TEL 027-353-1411  
FAX 027-353-1770

AD200905KKCS  
2009年5月作成