

再使用禁止

セルソーバE

【禁忌・禁止】

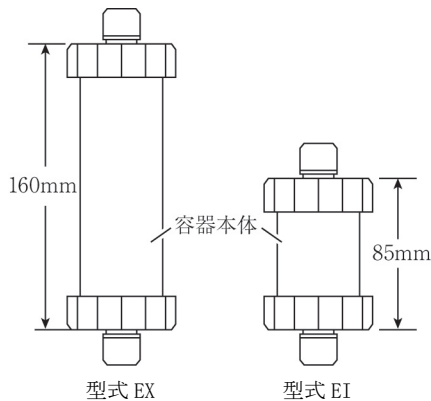
1. アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤を服用中の患者〔ショックを起こすことがある（「相互作用」の項参照）。〕
2. 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

* 1. 構造

本製品は血液の出入口2か所を有し、内部にポリエステル不織布を充填したものである。

* 2. 外観図



| 部品名 | 原材料名 |
|-------|-----------------------|
| 不織布 | ポリエチレンテレフタレート |
| 支持網 | ポリエチレン樹脂 |
| 支持体 | |
| 容器本体 | ポリカーボネート樹脂 |
| 容器ノズル | |
| ヘッダー | |
| 接着剤 | ポリウレタン樹脂 |
| Oリング | シリコーン樹脂 |
| 充填液 | ピロ亜硫酸ナトリウム・炭酸ナトリウム水溶液 |

* 3. 原理

本製品は、白血球除去療法において、血液から白血球を除去する目的に用いられる。血液入口部より患者血液を流入させ、ポリエステル不織布の中を通し血液出口部から流出させる。この不織布を血液が通過する時に白血球が吸着除去される。

* 【使用目的又は効果】

潰瘍性大腸炎患者の活動期における寛解導入を目的として白血球除去療法に使用（但し、ステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とする）

ステロイド治療抵抗性の患者の定義：

厚生労働省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の潰瘍性大腸炎治療指針に基づいたステロイド治療で効果が得られない患者

* 【使用方法等】

1. 型式の選択

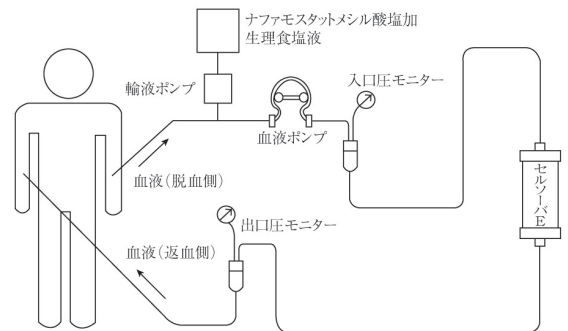
治療を開始する前に、患者の全身状態、体重、本製品と血液回路を合わせた体外循環血液量等を考慮して型式を選択すること。なお、体重に応じた使い分けをする場合は下表を目安とする。

| 体重 | 型式 EX | 型式 EI |
|-----------------|-------|-------|
| 40kg 以上 | ○ | — |
| 30kg 以上 40kg 未満 | ○ | ○ |
| 20kg 以上 30kg 未満 | — | ○ |

○：推奨する型式

2. 血液流路図

治療における標準的な血液流路図を下に示す。



* 3. 前準備

- 血球細胞除去用浄化器「セルソーバE」…………… 1セット
 - 血液回路…………… 1セット
 - 洗浄・充填用生理食塩液…………… 1,000mL 以上
 - 洗浄・充填用ナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液…………… 500mL 以上
 - ・ナファモスタットメシル酸塩…………… 20mg
 - ・5%ブドウ糖液…………… 4mL
 - ・生理食塩液…………… 500mL
 - 体外循環用ナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液…………… 500mL 以上
 - ・ナファモスタットメシル酸塩…………… 50mg
 - ・5%ブドウ糖液…………… 10mL
 - ・生理食塩液…………… 500mL
 - 返血用生理食塩液…………… 300mL 以上
 - その他（鉗子、注射器、滅菌済み手袋など）… 必要量
- (1) 洗浄・充填用ナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液を準備する。
- ①ナファモスタットメシル酸塩 20mg を 5%ブドウ糖液 4mL で溶かす。
 - ② (1) -①のナファモスタットメシル酸塩溶液を生

理食塩液 500mL に加える。

(2) 体外循環用ナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液を準備する。

①ナファモスタットメシル酸塩 50mg を 5%ブドウ糖液 10mL で溶かす。

② (2) -①のナファモスタットメシル酸塩溶液を生理食塩液 500mL に加える。

なお、治療には圧力モニター（動脈圧、静脈圧）を備えた血液浄化装置を使用すること。

* 4. 洗浄・充填（プライミング）操作

(1) 本製品と血液回路を 1,000mL 以上の生理食塩液を流して洗浄する。

(2) 本製品と血液回路を 500mL 以上の洗浄・充填用ナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液で置換する。

* 5. 体外循環操作

(1) 脱血側留置針と血液回路を接続する。

(2) 本製品及び血液回路内に空気のないことを確認し、返血側留置針と血液回路を接続する。

(3) 流速や血液処理量は、下表を目安として血液浄化装置を作動させ、本製品ラベルに印字してある流れ方向に血液を流す。同時に、所定量のナファモスタットメシル酸塩加生理食塩液を注入する。なお、流速および血液処理量は患者の状態に応じて適宜増減すること。

| | 型式 EX | 型式 EI |
|-------|---------------|---------------|
| 流速 | 約 30~50mL/min | 約 15~25mL/min |
| 血液処理量 | 約 30mL/kg | |

* 6. 終了操作

(1) 目標の血液処理を終えたら、本製品と血液回路に体外循環時と同じ方向に生理食塩液を流す。返血中の流速及び生理食塩液使用量は型式に応じて下表に従い、患者の状態に応じて調節すること。

| | 型式 EX | 型式 EI |
|----------|---------------|---------------|
| 流速 | 約 30~50mL/min | 約 15~25mL/min |
| 生理食塩液使用量 | 約 300mL | 約 200mL |

(2) 返血側ドリップチャンバー内の血液がほとんどなくなり、生理食塩液と置き換わったら血液浄化装置を止める。

(3) 患者に接続されている留置針から血液回路を外す。

* <使用方法等に関連する使用上の注意>

○本製品、血液回路、留置針が確実に接続されているのを確認すること。接続が不十分の場合、血液漏れや空気混入のおそれがある。

○血液回路内に空気が残っていると、血液凝固の原因となるおそれがあるので、空気抜きを行うこと。

○本製品に血液回路を接続する場合には、脱血側と返血側を間違えないこと。

○一般的に、脱血側及び返血側のブラッドアクセスは患者の静脈に穿刺すること。

○本製品使用中あるいは使用前後に薬剤を投与する場合、薬剤の種類によっては本製品への吸着除去等の可能性があるため注意すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

○アレルギーの既往症や過敏反応の経験のある患者ある

いはそのおそれのある患者

○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

○貧血（ヘモグロビン 10g/dL 以下）の患者 [増悪させるおそれがある。]

○白血球数 3,000/mm³ 未満の患者 [白血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。]

○血小板数の少ない（10 万/mm³ 未満）患者 [血小板減少を起こすおそれがある。⁽¹⁾]

○重篤な心血管系疾患のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]

○肝臓疾患、腎臓疾患、呼吸器疾患、代謝性疾患、神経筋疾患のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]

* 2. 重要な基本的注意

○ナファモスタットメシル酸塩によるショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、予めショック発現時に救急処置をとれるよう準備をするとともに、患者の状態を十分に観察し、これらの症状があらわれた場合には直ちにナファモスタットメシル酸塩の使用を中止し、代替治療を考慮すること。

○本製品の治療中にステロイドを減量する場合は、ステロイドの減量にともなう副作用発現や症状の増悪に十分注意しながら、慎重に減量を行うこと。

○白血球数が 3,000/mm³ 未満に減少した場合、その後の経過を注意深くモニターし、副作用が疑われる場合には適切な処置を行うこと [白血球数減少を悪化させるおそれがある]。

○治療中は、患者の状態（体温、脈拍数、呼吸数、血圧、血液の凝固時間等）を常に監視し、異常があれば血液流速を下げるか、治療を中止すること。

○本製品による体外循環中に、製品内又は血液回路内に血液凝固が発生することがある。本製品血液入口側圧力と血液出口側圧力の差圧の急激な上昇が見られることから、差圧を常時観察すること。本製品血液入口側圧力と血液出口側圧力の差圧が 20kPa（150mmHg）以上になると、返血できなくなる可能性があるため、13kPa（100mmHg）を超えた時点で返血操作を行うこと。血液凝固発生時には、体外循環を中止し、生理食塩液で洗浄・返血後再開するか、製品を交換後再開する等適切な処置を行うこと。

○治療中は、本製品血液入口側圧力、本製品血液出口側圧力、血液流速、抗凝固剤注入量等を常に監視すること。

○本製品の使用中に、万一以下に示すような異常が発見された場合は、患者の安全を確保し、治療を中断するか、製品を交換して治療を継続する等、適切な処置を講じること。

・製品からの血液漏れ、血液凝固、溶血、目詰まり等による循環圧力の上昇等の異常。

○腎機能障害等を有する場合は、本製品内及び回路内の生理食塩液は廃液し、できるだけ体内に入れないようにすること。

○本製品に薬剤がかかるとひび割れが生じるおそれがある。アルコール等の消毒剤、局所麻酔剤、脂肪乳剤等が付着しないようにすること。

○本製品の容器耐圧強度は 66kPa（500mmHg）である。

○本製品による治療 2 回施行後に判定を行い、悪化例は

手術など適切な治療を考慮すること。なお、使用成績調査では、2回治療後に「悪化」と判定された患者20例のうち4例(20%)で、5回治療後に「改善」と判定されている。患者の臨床症状を適切に把握し、治療継続の判断を行うこと。

○本製品による活動期療法において明らかな効果が得られた場合には、厚生労働省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の潰瘍性大腸炎治療指針の維持療法に準じて治療を行うことが望ましい[本製品を使用した維持療法は確立していない]。

*** 3. 相互作用 (他の医薬品・医療機器等との併用に
関すること)**

<併用禁忌> (併用しないこと)

| 医薬品/ 医療機器の名称等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ・アラセプリル (セタプリル) ・イミダプリル塩酸塩 (タナトリアル) ・エナラプリルマレイン酸塩 (レニベース) ・カプトプリル (カプトリル) ・キナプリル塩酸塩 (コナン) ・シラザプリル水和物 (インヒベース) ・テモカプリル塩酸塩 (エースコール) ・デラプリル塩酸塩 (アデカット) ・トランドラプリル (オドリック) ・ベナゼプリル塩酸塩 (チバセン) ・ペリンドプリルエルブミン (コバシル) ・リシノプリル水和物 (ロンゲス) | 臨床症状：血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。 | 本製品は陰性に荷電しているため、カリクレイン・キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更に、ACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるといふ機序が報告されている。 |

*** 4. 不具合・有害事象**

承認時まで実施された臨床試験(型式 EX)及び市販後の使用成績調査における総症例数 818 例において、重大な不具合の発生はなかった。また、小児を対象とした臨床試験(型式 EX 及び型式 EI)における総症例数 23 例において重大な不具合及び重大な副作用はなかった。

(1) その他の不具合

臨床試験・市販後の使用成績調査 (型式 EX)

| 総症例数 | 発現率 % (例) | 主な不具合 % (例) |
|-------|------------|--|
| 818 例 | 21.0 (172) | カラム入口圧異常上昇 13.4 (110) 本製品又は血液回路内の血液凝固 8.6 (70) (「重要な基本的注意」の項参照) |

小児を対象とした臨床試験 (型式 EX 及び型式 EI)

| 型式 (例数) | 発現率 % (例) | 主な不具合 % (例) |
|------------|-----------|---------------------|
| 型式 EX (12) | 16.7 (2) | カラム入口圧異常上昇 16.7 (2) |
| 型式 EI (11) | 0 (0) | — |

(2) 重大な有害事象

- アナフィラキシー様ショック (0.1%以上1%未満)。
- 白血球数減少 (頻度不明)。
- 脳梗塞、肺塞栓 (頻度不明)。
- 急性腎不全 (溶血による) (頻度不明)。

(3) その他の有害事象

臨床試験・市販後の使用成績調査 (型式 EX)

| 総症例数 | 発現率 % (例) | 主な副作用 (本製品との因果関係が否定できない有害事象) % (例) |
|-------|------------|---|
| 818 例 | 18.6 (152) | 頭痛 4.2 (34) 悪心 3.8 (31) 貧血 2.6 (21) 発熱 2.1 (17) 注射部位疼痛 2.1 (17) |

小児を対象とした臨床試験 (型式 EX 及び型式 EI)

| 型式 (例数) | 発現率 % (例) | 主な副作用 % (例) |
|------------|-----------|---|
| 型式 EX (12) | 75.0 (9) | 注射部位疼痛 25.0 (3) ヘマトクリット減少 41.7 (5) ヘモグロビン減少 41.7 (5) 赤血球数減少 16.7 (2) |
| 型式 EI (11) | 45.5 (5) | 注射部位疼痛 18.2 (2) ヘマトクリット減少 9.1 (1) ヘモグロビン減少 9.1 (1) 赤血球数減少 9.1 (1) |

なお、以下の有害事象は上記の試験、調査あるいは自発報告等に基づくものである。

| 分類 | 頻度 | | 頻度不明 |
|--------|--------------|---|------------------------------|
| | 1%以上 5%未満 | 0.1%以上 1%未満 | |
| 精神・神経系 | 頭痛 | 感覚鈍麻、意識レベルの低下、傾眠、浮動性めまい | 精神神経の不安定症状 |
| 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、血小板数減少、白血球数減少、血中カリウム低下、低蛋白血症、好酸球数増加 | 溶血、播種性血管内凝固 |
| 循環器 | 潮紅 | ほてり、動悸、血圧低下、蒼白、血圧上昇、頻脈、出血性ショック | 末梢性虚血 (四肢冷感、しびれ、皮膚の蒼白化)、血管拡張 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、胸部不快感、過換気、胸膜炎 | 咽頭痛、サチュレーション低下、胸痛、咳嗽 |
| 消化器 | 悪心 | 腹痛、嘔吐、口の感覚鈍麻、口渇、下腹部痛、腹部不快感、上腹部痛、心窩部不快感 | 急性膵炎 |
| 肝臓 | | 肝障害 | |
| 腎臓 | | 血尿、急性腎盂腎炎、腎盂腎炎 | 腎浮腫 |
| 筋・骨格系 | | 背部痛 | 筋痙攣 |
| 投与部位 | 注射部位疼痛 | 注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位反応 | |
| 皮膚 | | そう痒症、蕁麻疹、紅斑、冷汗、全身紅斑、全身性皮膚疹 | |
| 眼 | | 強膜炎 | 眼瞼浮腫、流涙 |
| 感覚器 | | | 耳鳴、鼻閉 |
| その他 | 発熱、倦怠感 | 末梢性浮腫、尿中ウロビリリン陽性、悪寒、無力症、静脈瘤 | 唇の浮腫、歯茎の腫れ、敗血症 |

5. 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十分に行うこと。

*** 6. 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への適用**

- 妊婦、産婦、授乳婦には、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 [当該患者に対する安全性は確立していない]。
- 小児には、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。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本製品による体外循環中に、末梢血液中の白血球数が一過性に減少し、体外循環終了後 15 分程度で回復することが報告されている。(2)

*** 8. その他の注意**

○本製品はプラスチック製品なので、運搬、使用時には振動や衝撃を避けること。

【臨床成績】

<承認時の臨床成績（型式 EX）> (3)

ステロイド治療抵抗性の重症又は中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の潰瘍性大腸炎の患者に対し、本試験前より投与されているプレドニゾロン（以下 PSL と呼ぶ）等の併用薬剤用量を変更せずに開始する白血球除去療法（以下 LCAP と呼ぶ、型式 EX を使用）群と、ステロイド投与量を厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の潰瘍性大腸炎治療指針の規定用量（中等症は PSL 30～40mg/日、重症は PSL 40～80mg/日）に増量して治療する薬剤群との多施設共同無作為割付比較試験を実施した。

LCAP を週 1 回の頻度で計 5 回施行し、2 回施行後の 3 週目と 5 回施行後の 7 週目に内視鏡検査を含む効果判定を実施した。

活動期における有効性評価可能症例 76 例（LCAP 群 39 例、薬剤群 37 例）の評価において、5 回施行後の 7 週目の LCAP 群の奏効率（改善以上率）は 74%、薬剤群の奏効率は 38%であり、両群間に有意差が認められた。

活動期における効果判定結果

| | LCAP 群（型式 EX） | | 薬剤群 | | U 検定 p 値 | |
|------|---------------|-----|------|-----|----------|-------|
| 著明改善 | 9 例 | 奏効率 | 6 例 | 奏効率 | | 0.005 |
| 改善 | 20 例 | 74% | 8 例 | 38% | | |
| 不変 | 8 例 | | 14 例 | | | |
| 悪化 | 2 例 | | 9 例 | | | |

*** <小児を対象とした臨床成績（型式 EX 及び型式 EI）> (4)**

ステロイド治療抵抗性の重症又は中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の小児患者に対し、一般臨床試験を実施した際の有効性評価可能症例 23 例の評価において、臨床的改善率（寛解・改善）は型式 EI が 82%、型式 EX が 84%であった。

小児を対象とした臨床試験結果

| | 型式 EI（11 例） | | 型式 EX（12 例） | |
|----|-------------|------------|-------------|------------|
| 寛解 | 6 例 | 改善率 82% | 3 例 | 改善率 84% |
| 改善 | 3 例 | | 7 例 | |
| 不変 | 1 例 | | 1 例 | |
| 増悪 | 1 例 | | 1 例 | |

*** <市販後の使用成績調査（型式 EX）>**

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした市販後の使用成績調査を実施した。

安全性評価対象 776 例における副作用発現症例率は 18.3%であり、主な副作用は、頭痛 3.9%、悪心 3.6%、返血時の返血部位症状 3.0%であった。副作用の発現時期に関して、5 回治療後までの副作用発現率は 16.4%（127/776 例）、6 回目以降の副作用発現率は 6.0%（20/332 例）であった。また、6 回目以降に発現した副作用で臨床問題となるものは認められなかった。

有効性評価対象 751 例における本製品の 2 回治療後および 5 回治療後の改善率はそれぞれ 60.5%、80.4%であった。

なお、有効性評価対象症例全体における治療終了時までの寛解率は 41.9%（315 例/751 例）であった。

副作用発現状況（時期別）

| 例数 | 776 例 | 776 例 | 332 例 |
|----------|-------|--------|--------|
| 副作用発現時期 | 全期間 | 1～5 回目 | 6 回目以降 |
| 副作用発現症例数 | 142 例 | 127 例 | 20 例 |
| 副作用発現件数 | 334 件 | 290 件 | 44 件 |
| 副作用発現症例率 | 18.3% | 16.4% | 6.0% |

2 回治療後及び 5 回治療後の有効性

| | 症例数 | 改善 | 不変 | 悪化 | 不明・未記載 |
|--------|-------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| 2 回治療後 | 751 例 | 60.5% (454 例) | 34.6% (260 例) | 2.7% (20 例) | 2.3% (17 例) |
| 5 回治療後 | 751 例 | 80.4% (604 例) | 16.5% (124 例) | 3.1% (23 例) | — |

*** 【保管方法及び有効期間等】**

1. 保管の条件

- 本製品は 4～30℃の清潔な場所に保管すること。
- 本製品は直射日光のあたる場所、湿度の高い場所、凍結する可能性のある場所を避けて保管すること。
- 充填液の凍結は避けること。

2. 有効期間

3 年

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- (1) 杉憲作：潰瘍性大腸炎治療に期待されるフィルター法白血球除去療法。Bio Clinica 12(5)：339-342, 1997
- (2) K.Yamaji et al.：Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. Therapeutic Apheresis 6(6)：402-412, 2002
- (3) K. Sawada et al.：Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. Curr Pharm Des 9：307-321, 2003
- (4) T. Tomomasa et al.：Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 53：34-9, 2011

2. 文献請求先

旭化成メディカル株式会社

** TEL：03-6699-3771

*** 【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〕

旭化成メディカル株式会社

** TEL：03-6699-3771

〔製造業者〕

旭化成メディカル MT 株式会社