

血球細胞除去用浄化器 イムノピュア

*1日機装株式会社メディカル工場製造技術部第四グループ

*2日機装株式会社メディカル事業本部事業推進部

中尾 通治*1, 佐々木 寧音*2, 富沢 成美*2

Michiharu NAKAO, Nene SASAKI, Narumi TOMISAWA



1. 目的

本邦における血球細胞除去療法で用いられる吸着カラムにおいて、白血球および血小板の両方をターゲットとするカラムは不織布タイプのカラムのみであった。潰瘍性大腸炎におけるアフレスシス治療では、脱水傾向のある患者から静脈血を脱血するため、カラムへの血流量確保するために補液を行うなど手技が煩雑となることもある。そこで、ビーズタイプでありながら、白血球および血小板の両方を吸着する血球細胞除去用浄化器の開発を目的とした。

2. 方法

1) カラム(ビーズ)作製

当社は、透析治療の分野でオリジナル素材であるポリエステル系ポリマーアロイ膜(PEPA膜)を用いた透析器(FLシリーズ, FDシリーズ)を製造販売している。PEPA膜は疎水性素材であり、白血球や血小板が吸着しやすいという性質があることが以前から分かっていた¹⁾。そのため、開発の初期段階ではPEPA素材をビーズ状に成形する試みを行った。PEPA膜ではポリエーテルスルホン(PES)樹脂とポリアリレート(PAR)樹脂を、有機溶媒に溶解したドープと呼ばれる粘性のある液体を凝固浴に導き入れることで膜を形成する「相分離」という技術を利用している。製品開発では開発、製造コストを考慮することが非常に重要であるため、中空糸製造に用いる既存インフラを利用可能と判断し、アフレスシスカラムに用いるビーズの成形にも同じ

相分離技術を用いることにした。PES樹脂とPAR樹脂を混合したドープを溶剤に滴下することで、ビーズ状のポリマー成形物を得ることができたものの、成形状態を安定化させることは困難であった。その後、ポリマーのブレンド比を変更する等様々な検討を行い、最終的にPES樹脂は使用せずPAR樹脂単体であれば量産スケールでも安定的に成形物を得られることを突き止めた。

以上の検討から、相分離技術を用いることでビーズ状の成形物を得ることができた。しかし、単にドープを凝固浴に滴下しただけではビーズの粒径は制御できないため、製造条件を確立できたとはいえない。そこで、最適な粒径を得るために造粒時のノズル形状を工夫し、エアーを用いて滴下状態をコントロールすることで、求める粒径を得る技術も確立した。

2) 吸着試験

PAR樹脂も疎水性素材であり、むしろPES樹脂よりも疎水性が強く、高い血球吸着性能が期待できると考えた。PAR樹脂ビーズを充填したミニカラムを作製し、ヒト血液を用いた血球吸着実験を行った。本実験では、ビーズの粒径による吸着量の違いをみるために、直径の異なる3種類(1.8, 1.0, 0.7 mm)のPAR樹脂ビーズを使用した。実験では、ヒト血液を用いて血液容量250 ml(ヘパリン化1 IU/ml全血)、血流量7.5 ml/min、再循環時間30分、恒温槽温度37°Cの条件で行い、0, 5, 15, 30分後の各血球数を計測した(図1)。

3) 結果

PAR樹脂ビーズは、市販の顆粒球吸着カラムのビーズよりも高い白血球吸着能を示し、同時に高い血小板吸着能も示した。また、粒径の小さいビーズでの吸着能が高く、これはビーズ粒径が小さいほど血液との接触表面積が大きくなるためと考えられた(図1)。

■ 著者連絡先

日機装株式会社メディカル事業本部
(〒150-6022 東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー 22F)
E-mail: N.Tomisawa@nikkiso.co.jp

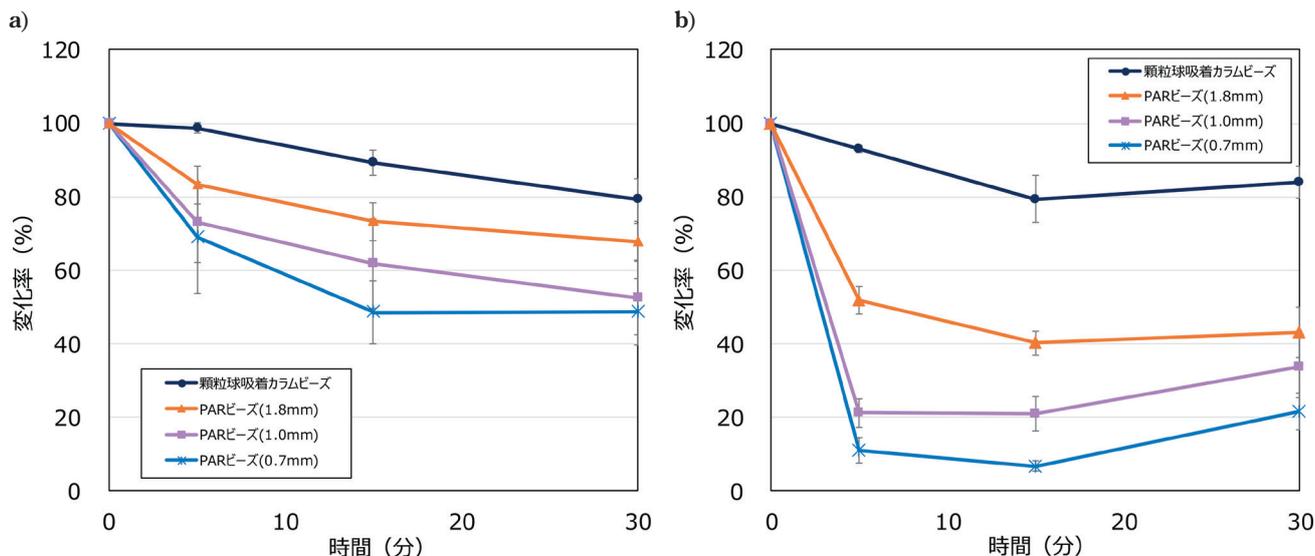


図1 白血球・血小板吸着性能(ヒト血液を用いた基礎試験)
a) 白血球, b) 血小板



図2 イムノピュア

この結果を踏まえ、ビーズの成形性、素材の安全性、製造の安定性、カラムの圧力損失などの観点から、アフレスカラムに用いるビーズを直径1mmのPAR樹脂ビーズとすることに決定した。

続いて、実際のスケールのカラム設計を行い、ブタを用いた動物実験を実施した²⁾。その結果、ミニカラムと同等の血球吸着性能を示すことが確認できたため、本カラムを用いて臨床評価に移行した。

4) 生産工程の確立と特許

イムノピュア(図2)開発においては、製品を安定的に製造するための生産工程の確立も同時並行で進めた。特にビーズをカラムに充填する技術については、エア抜きや

微生物のコントロールなど多くの課題があったが、生産技術や製造現場のスタッフの多大な協力を得て、効率的に短期間で立ち上げることができた。また、知財部門の協力も得て、ビーズの製造、充填、カラムの形状など多くの特許出願も行い、安定的に生産、販売する環境を整えることができた。

3. 臨床結果

1) 治療方法

イムノピュアの治療は、直接血液灌流法(direct hemoperfusion, DHP)対応の血液浄化装置で施行される。バスキュラーアクセスは両腕への自己静脈穿刺が主であ

り、治療時間1時間、血液流量30 ml/minで行われる。

2) 臨床評価結果

2012年の欧州臨床試験^{3), 4)}および2015年～2019年に実施された国内臨床試験⁵⁾の結果が報告されている。Ramlowら³⁾は中等症～重症の潰瘍性大腸炎患者10例を対象に、週1回、5回連続治療で臨床的寛解率80%と高い有効性を示した。Endoら⁵⁾は中等症難治例の潰瘍性大腸炎患者13例を対象に実施し、週2回、10回連続治療で臨床的寛解率は63.6%と報告している。いずれの報告において、免疫ペリアに因果関係のある有害事象は認められていない。

4. 独創性

白血球および血小板の凝集体を選択的に除去することが可能なことから、血球細胞除去用浄化器は炎症性疾患や血栓に関連する疾患に対し、応用展開できる可能性のある技術である。

謝辞

本開発の遂行にあたり、日機装株式会社の浅野拓司氏、金澤英俊氏、吉本武志氏、吉野大介氏、竹森重樹氏、吉泉玲司氏、谷田部直美氏に感謝の意を表します。また、本論文の作成にあたり、神保陽一氏、廣瀬純子氏に感謝いたします。

利益相反の開示

本稿のすべての著者は日機装株式会社の社員である。

文 献

- 1) 中村秀敏, 本田裕之, 中村定敏, 他: 疎水性PEPA膜は透析患者の活性化白血球・血小板を吸着除去している. 日透析医学会誌 **46**(Suppl.1): 642, 2013
- 2) Waitz G, Prophet H, Ramlow W: New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure. Hemoperfusion, Plasmapheresis and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents, ed by Chang TMS, Endo Y, Nikolaev VG, et al, World Scientific, Singapore, 2017, 957-98
- 3) Ramlow W, Waitz G, Sparmann G, et al: First human application of a novel adsorptive-type cytapheresis module in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* **17**: 339-47, 2013
- 4) Schneider M, Waitz G, Prophet H, et al: Adsorptive cytapheresis for ulcerative colitis with focus on removing platelets and platelet-aggregates. *Ther Apher Dial* **27**: 452-63, 2023
- 5) Endo Y, Yonekawa M, Kukita K, et al: Novel adsorptive type apheresis device Immunopure for ulcerative colitis from clinical perspectives based on clinical trials: Japan and Europe. *Ther Apher Dial* **25**: 432-6, 2021