

新発売

# Immuno.Pure®

イムノピュア



# 開発の想い

## 日機装独自の技術とノウハウで、 潰瘍性大腸炎治療の選択肢を増やし、 患者様のQOL向上に貢献します

### 潰瘍性大腸炎の寛解導入療法について

2020年現在、潰瘍性大腸炎(UC:Ulcerative Colitis)治療には「多くの薬剤」が用いられています。

寛解導入を目指す一歩として「5-アミノサリチル酸製剤」が用いられ、改善が認められなければ、次に「ステロイド製剤」が使用されます。ステロイド依存や抵抗により効果が認められない場合には、「免疫調整剤」などへ移行し、重症となればTNF- $\alpha$ 阻害薬などの「生物学的製剤」での寛解導入を目指すこととなります。<sup>1,2)</sup>

それらの薬剤には、経口投与、座薬、静脈注射、および皮下注射など投与方法が様々であり、それら薬物療法も日々飛躍的に進歩し続けています。

### 薬物療法における副作用の課題

しかしながら、すべての薬剤が万能ではなく、効果がみられない場合やみられたとしても再燃・寛解を繰り返すうちに、薬剤抵抗など難治例となることが避けられない場合もあります。

薬物療法はその効果の反面、副作用を有することも知られており、比較的若年層での発症が特徴である潰瘍性大腸炎<sup>1,2)</sup>において、薬剤の副作用とどのように向き合っていくかが、多くの患者様のQOL維持にとって重要な課題となっています。

### 血球成分除去療法の提案

これら薬剤の副作用の一例として、成長阻害や感染症および腎臓、肝臓障害が挙げられ、潰瘍性大腸炎寛解導入後の患者様のQOLに大きく影響を及ぼします。

一方、寛解導入を目指す治療の一つとして血液中の活性化された白血球や血小板などを除去する、血球成分除去療法があります。

薬物療法は潰瘍性大腸炎に対する一般的治療であるのに対し、血球成分除去療法はよく知られた治療法ですが、導入に対し、ハードルを感じられるのではないでしょうか？

長年血液透析装置メーカーとしての役割を世界で担ってきた日機装が、温故知新的精神で潰瘍性大腸炎に対し、改めて血球成分除去療法を提案します。

血球成分除去療法を広め、薬剤の副作用や難治例に悩む患者様に治療の選択肢を増やし、「寛解の希望を持ってもらいたい」、「穏やかな日常生活を送ってもらいたい」。

それが、日機装の「イムノピュア」開発の想いです。

#### 参考文献

- 1) 日本消化器病学会. 炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2016. 南江堂, 2016, 126.
- 2) 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班). 潰瘍性大腸炎・クロhn病 診断基準・治療指針. 令和元年度分担研究調査報告書, 令和2年3月作成.

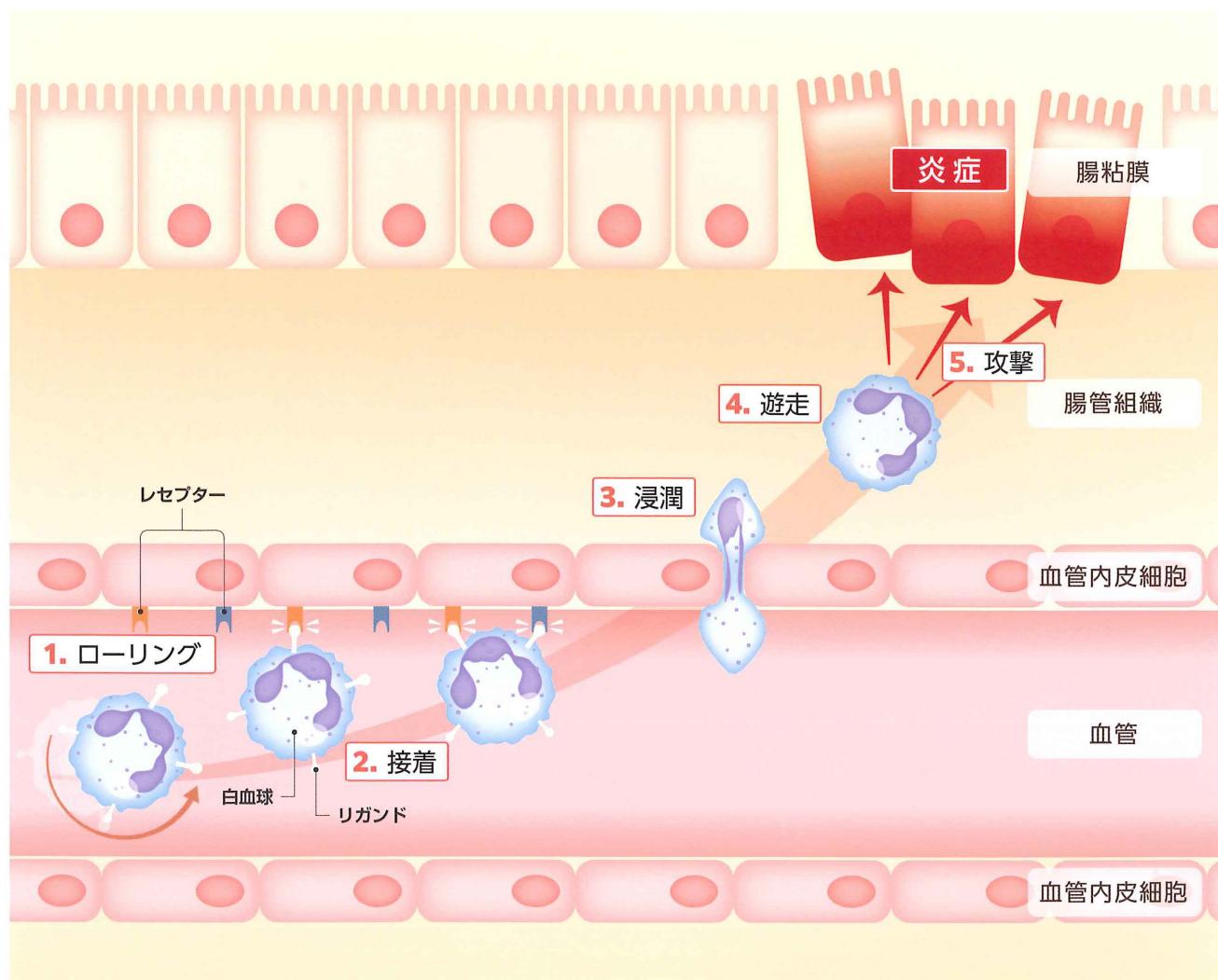


# 潰瘍性大腸炎と治療方法

## Ⅰ 潰瘍性大腸炎とは

潰瘍性大腸炎とは、**大腸の粘膜にびらん**（ただれ）や**潰瘍**ができる、大腸の炎症性疾患です。症状としては、**下痢や粘血便**（血液、粘液、膿の混ざった軟らかい便）、**腹痛、発熱や体重減少**などがあります。炎症は直腸から始まり、ほどくになると大腸全体に広がります。潰瘍性大腸炎において、腸粘膜に活性化した白血球が集まっており、これらの白血球が大腸の粘膜を攻撃し、炎症を惹き起こしていると考えられています。<sup>1)</sup>

### ■ 炎症が起こるしくみ：浸潤した白血球が腸粘膜を攻撃



## 血球成分除去療法とは

血球成分除去療法とは、患者様の血液から活性化した(活動が活発になった)白血球などを取り除く治療法です。<sup>1)</sup>活性化した白血球は、炎症の悪化や、症状の改善がみられない状態が続く原因の一つです。この治療で患者様の血液から白血球を取り除くために使用する機器を「血球細胞除去用浄化器」といいます。

### ■ 寛解導入療法



潰瘍性大腸炎の治療には、薬剤による内科的治療、血液体外循環による血球成分除去療法、および手術による外科的治療があります。

その中で薬物療法が主流である一方、薬剤で効果がみられない場合や副作用に耐えられない場合もあります。

治療の選択肢の一つとして、中等症以上の症例に対し、薬剤と併用しながら血球成分除去療法を施術することもできます。

**血球成分除去療法は20年以上の臨床実績を有しています。<sup>1)</sup>**

### 参考文献

- 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する血球成分吸着除去療法. 日本内科学会雑誌. 2009, 98, 61-67.
- 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班). 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 令和元年度分担研究調査報告書, 令和2年3月作成.

# イムノピュアとは

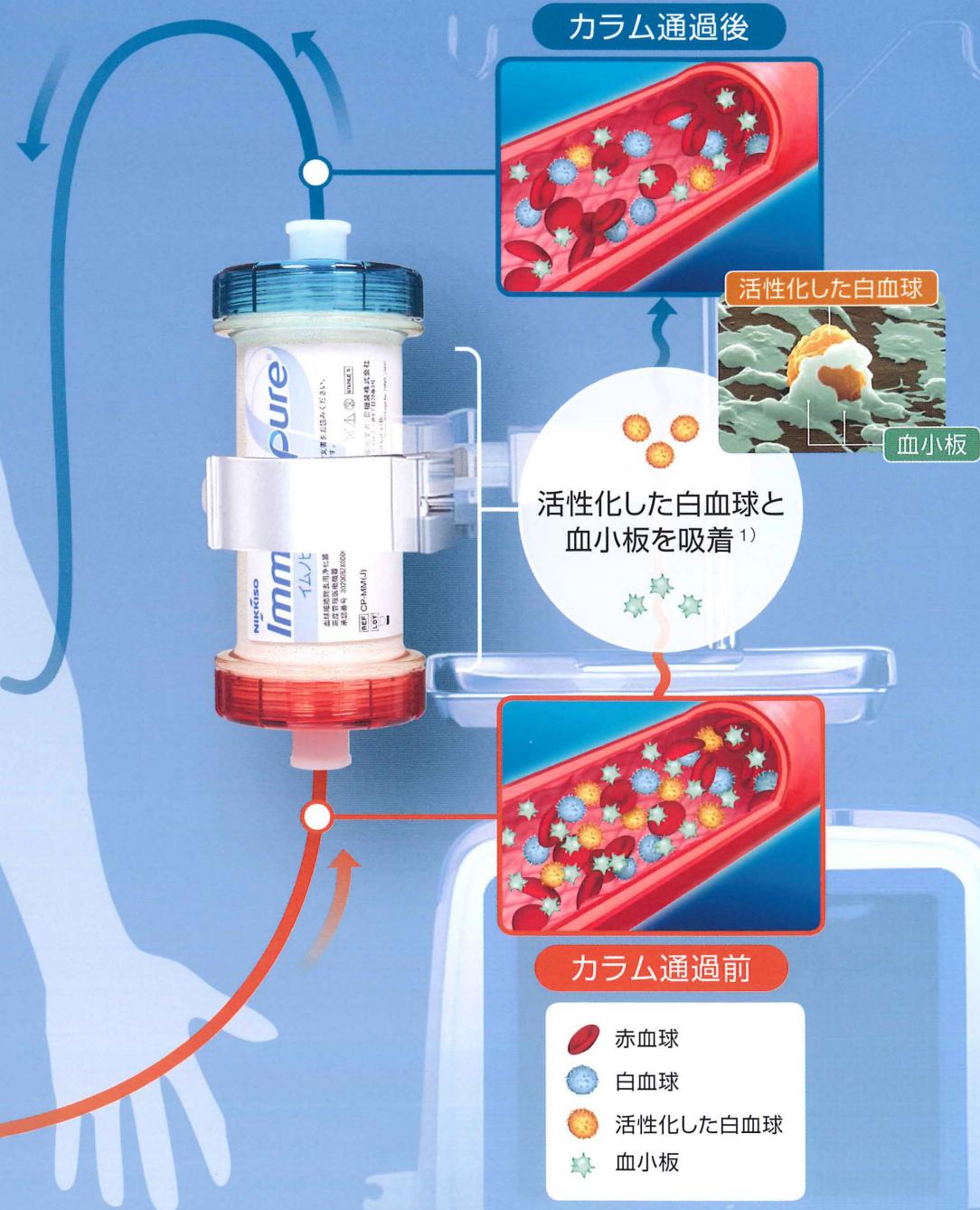
## 【治療フロー図】

イムノピュアは、

潰瘍性大腸炎の治療に用いられる血球細胞除去用浄化器です。

直接血液灌流法(DHP)による治療で用いられます。

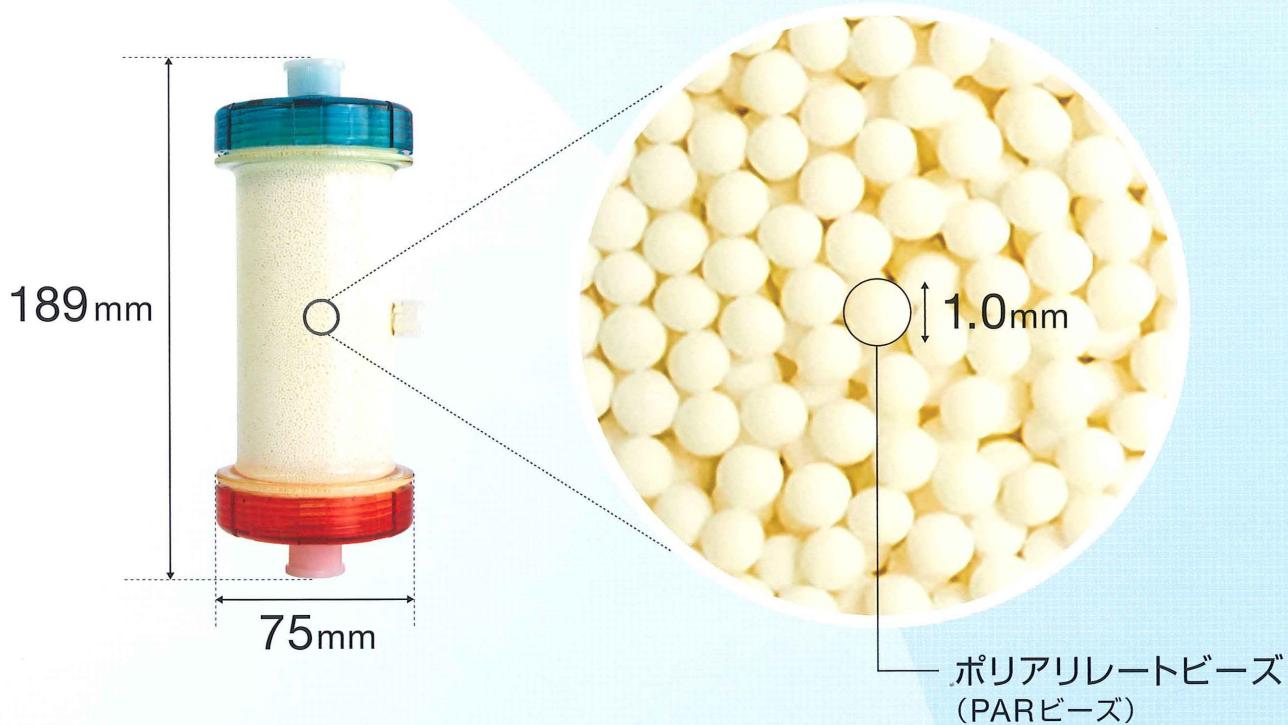
白血球を選択的に吸着除去します。



### 参考文献

- 1) Waitz, G.; Prophet, H.; Ramlow, W. "New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure". Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. Chang, T. M. S.; Endo, Y.; Nikolaev, V. G. et al., eds. World Scientific, 2017, 957-998.

## I 構造・仕様



## I 使用目的・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**に使用します。  
(ただし、中等症の難治例の患者)

## I 使用方法・治療条件

**使用方法:** 直接血液灌流法  
(DHP)

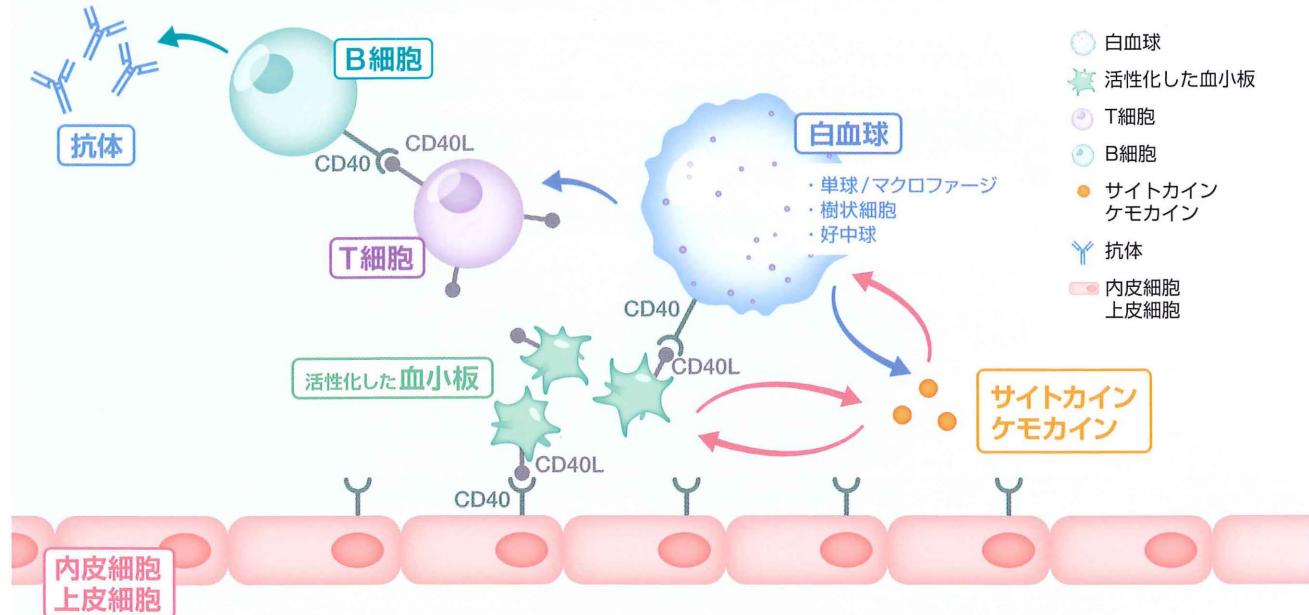
**血流量:** 30 mL/min

**治療時間:** 1 時間

**抗凝固剤:** ヘパリン

# イムノピュアの吸着メカニズム ①

図1 活性化した血小板による白血球活性経路

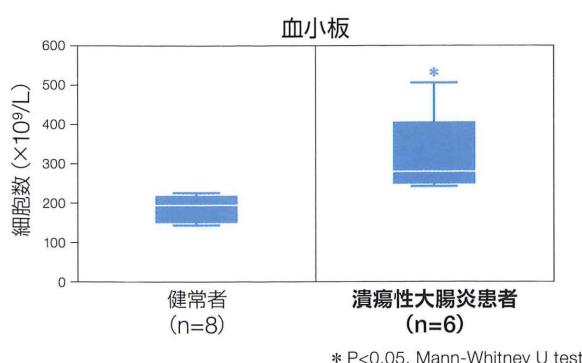


活性化した血小板はサイトカインを生成し、CD40L経路を介して白血球（単球/マクロファージ、樹状細胞、好中球）を活性化します。（図1:赤矢印）

同様に、CD40L経路を介して、白血球により活性化されたB細胞が抗体をつくります。さらに、白血球はサイトカイン、ケモカイン、活性酸素、接着分子などを产生します。（図1:青矢印）

また、血小板が互いに接着し合い、白血球との凝集体（Platelet-Leukocyte Aggregate, PLA）を形成します。<sup>1,2)</sup>

図2 血小板数の比較<sup>1)</sup>



健常者に比べて、潰瘍性大腸炎患者の血小板数が有意に多いことが確認されています。

潰瘍性大腸炎において、白血球（単球、好中球）および血小板の活性化によるPLAの増加は、炎症悪化の一因となる可能性があります。

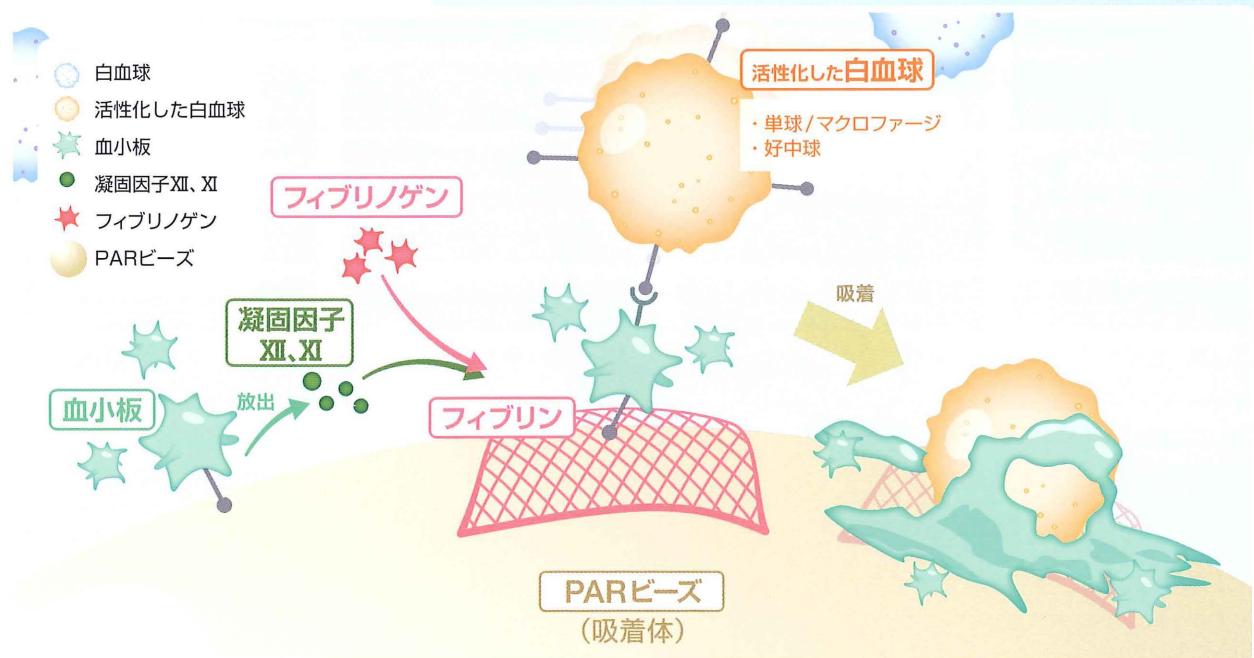
潰瘍性大腸炎の症例では、腸間膜血管系におけるPLAの増加がみられました。活性化した血管内皮がPLA形成を促進することが示唆されています。<sup>1,3)</sup>

→ 血小板-白血球凝集体の形成増加は、多くの慢性炎症性疾患の症例で観察され、潰瘍性大腸炎で重要な役割を果たしている可能性があります。

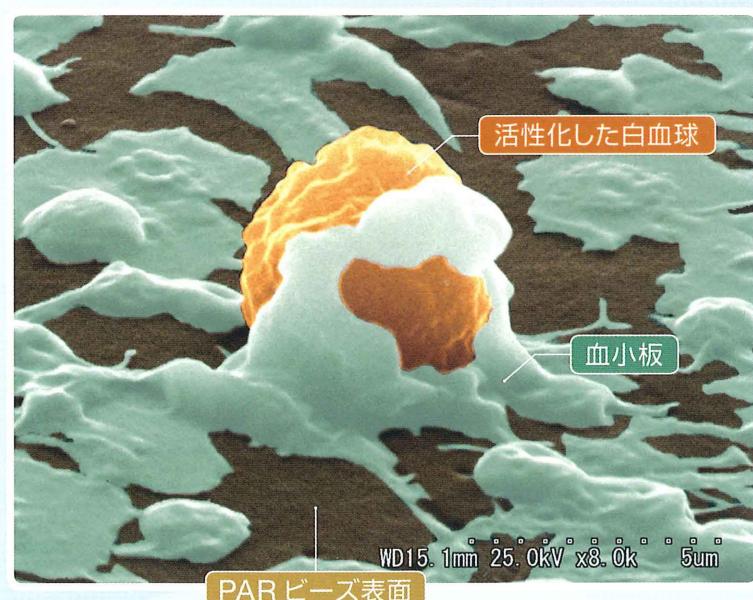
## 参考文献

- 1) Waitz, G.; Prophet, H.; Ramlow, W. "New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure". Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. Chang, T. M. S.; Endo, Y.; Nikolaev, V. G. et al., eds. World Scientific, 2017, 957-998.
- 2) Danese, S.; Sans, M.; Fiocchi, C. The CD40/CD40L Costimulatory Pathway in Inflammatory Bowel Disease. Gut. 2004, 53, 1035-1043.
- 3) Pamuk, G. E.; Vural, O.; Turgut, B. et al. Increased Circulating Platelet-Neutrophil, Platelet-Monocyte Complexes, and Platelet Activation in Patients with Ulcerative Colitis: A Comparative Study. Am J Hematol. 2006, 81, 753-759.

図3 白血球および血小板がポリアリレートビーズに吸着する想定メカニズム



PARビーズ表面上にフィブリンが形成され、そこに血小板が吸着されると、活性化した白血球と血小板が結合し、凝集体を形成すると推定されています。<sup>1)</sup>

図4 電子顕微鏡により観察されたポリアリレートビーズ表面<sup>1)</sup>

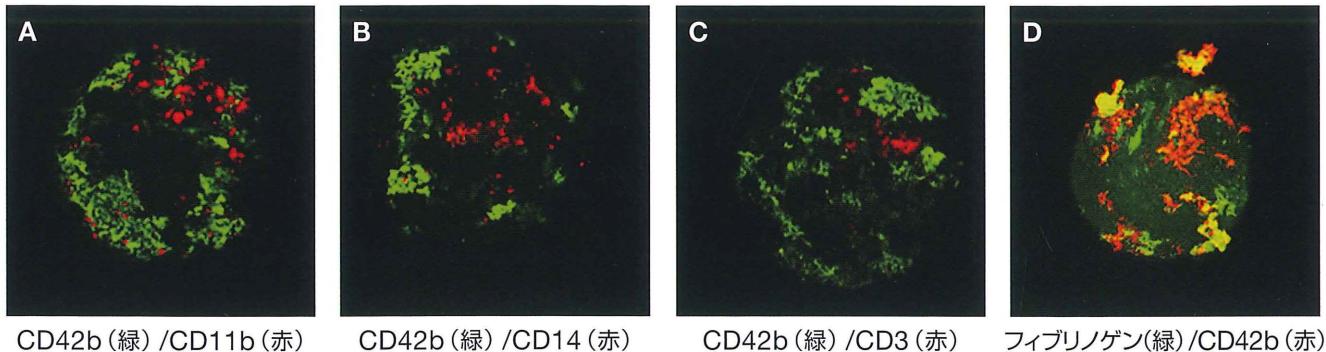
PARビーズの表面に活性化した白血球と血小板からなる凝集体が吸着している様子が観察されました。

## 参考文献

- 1) 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. Chang, T. M. S.; Endo, Y.; Nikolaev, V. G. et al., eds. World Scientific, 2017, 957-998.

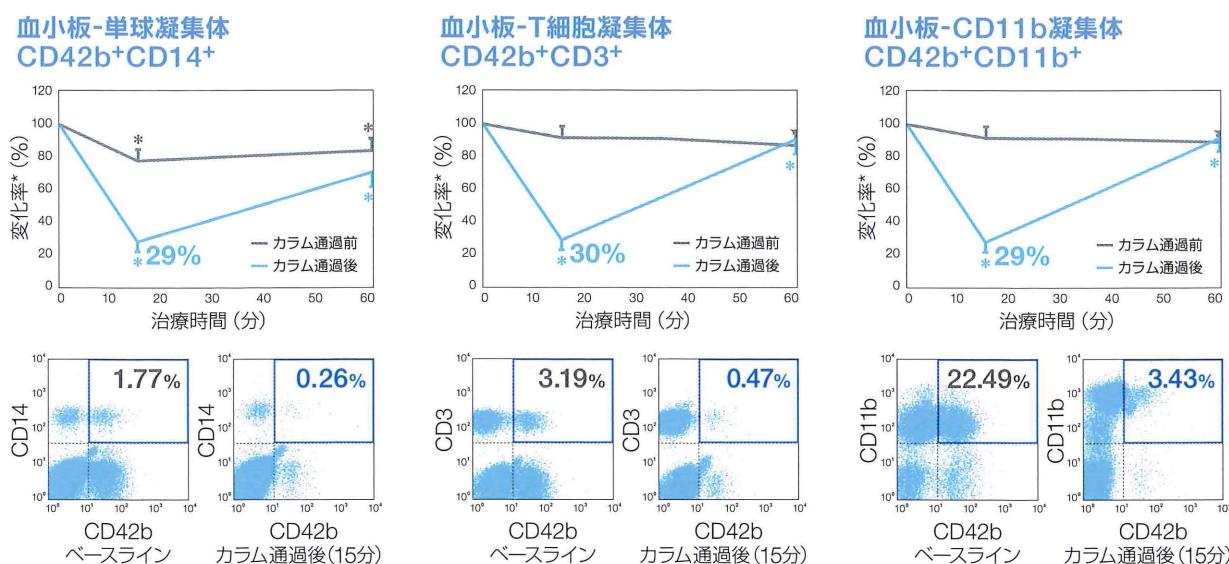
# イムノピュアの吸着メカニズム ②

図1 免疫蛍光染色により観察されたポリアリレートビーズ<sup>1)</sup>



治療後のイムノピュアから取り出したPARビーズを共焦点レーザー顕微鏡により観察したところ、血球細胞に発現するCD11b、CD14、CD3、またはフィブリノゲンと、血小板マーカーであるCD42bが共にPARビーズ上に存在している様子が観察されました。

図2 CD42b 血小板マーカーによるフローサイトメトリー分析<sup>1)</sup>



\*ベースライン値に対する血球数の変化率(患者6人、治療1、3、5回目の平均/標準誤差) (\* P<0.05, Wilcoxon test)

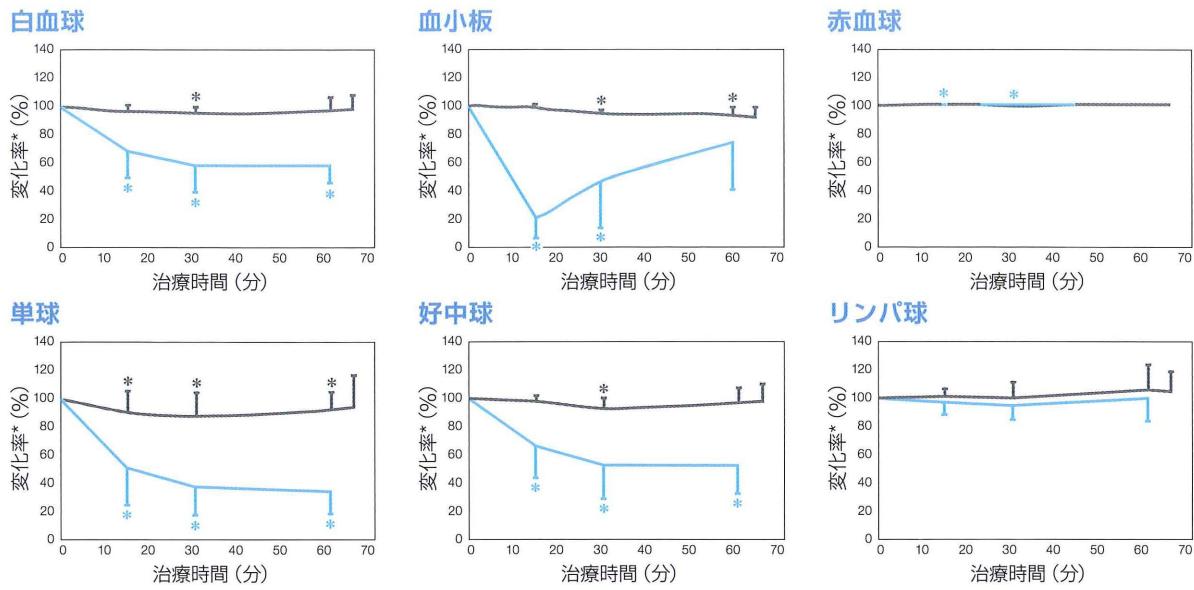
CD14が発現している単球(CD14<sup>+</sup>単球)、CD3が発現しているT細胞(CD3<sup>+</sup>T細胞)、およびCD11bが発現している細胞(CD11b<sup>+</sup>細胞)と血小板を含むPLAは、治療15分後において減少しました。

さらに、CD42b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup> 単球、CD42b<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> T細胞、およびCD42b<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 細胞の割合は、それぞれ1.77%から0.26%、3.19%から0.47%、22.49%から3.43%に減少していることが確認されました。

## 引用文献

- 1) Waitz, G.; Prophet, H.; Ramlow, W. "New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure". Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. Chang, T. M. S.; Endo, Y.; Nikolaev, V. G. et al., eds. World Scientific, 2017, 957-998.

図3 血球細胞の除去率<sup>1)</sup> — カラム通過前 — カラム通過後

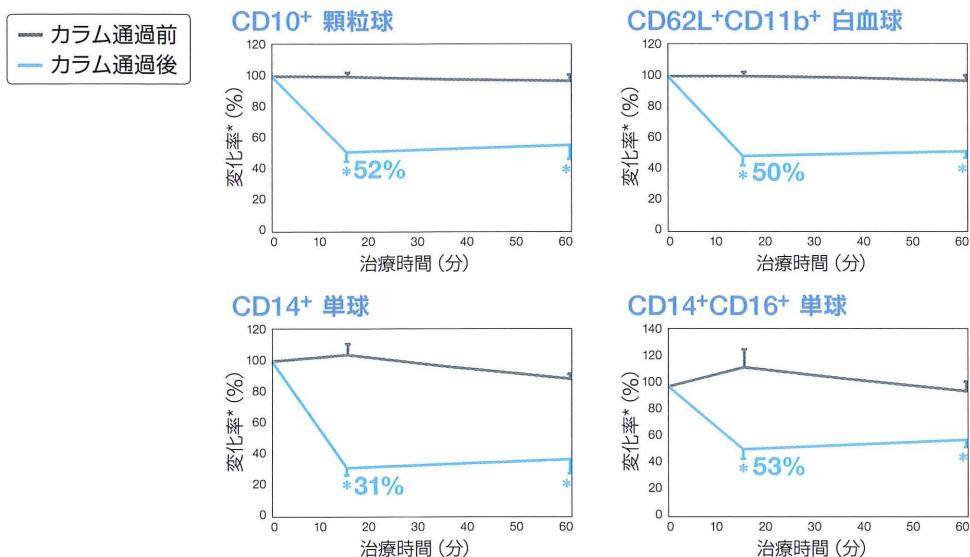


\*ベースライン値に対する血球数の変化率(患者10人、治療50回の平均士標準偏差) (\* P<0.05, Wilcoxon test)

治療中、白血球(単球、好中球)および血小板は、イムノピュアにより減少しました。

除去された活性化白血球を補おうと、白血球の産生が促進されるため<sup>2)</sup>、治療中、カラム通過前の変化率は、ほぼ一定でした。

図4 白血球、単球、および顆粒球マーカーによるフローサイトメトリー分析<sup>3)</sup>



\*ベースライン値に対する血球数の変化率(患者6人、治療1、3、5回目の平均/標準誤差) (\* P<0.05, Wilcoxon test)

CD10<sup>+</sup>顆粒球が最大52%、細胞接着タンパク質CD11b<sup>+</sup>およびL-セレクチンを発現する白血球が最大50%、CD14<sup>+</sup>単球/マクロファージが最大31%、炎症性CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>単球が最大53%に減少することが確認されました。

**イムノピュアは、活性化された単球、マクロファージ、および血小板からなる血小板-白血球凝集体を吸着することが示唆されます。**

#### 参考文献

- 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.* 2013, 17(3), 339-347.
- 鈴木康夫. 濃瘍性大腸炎に対する血球成分吸着除去療法. 日本内科学会雑誌. 2009, 98, 61-67.
- Waitz, G.; Prophet, H.; Ramlow, W. "New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure". Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. Chang, T. M. S.; Endo, Y.; Nikolaev, V. G. et al., eds. World Scientific, 2017, 957-998.

# 欧洲における臨床試験結果



対象

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者 10例  
(プレドニゾロン30 mg/日を超える患者は除外)



方法

研究機関

Apheresis Center Rostock  
(Germany)

表1 評価の方法<sup>1)</sup>

	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9	W10
血球成分除去療法										
血液検査	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
バイタル検査	✓	✓	✓	✓	✓					
CAI評価						✓				✓
内視鏡検査										✓

引用文献

- 1) 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. 2013, 17(3), 339-347.

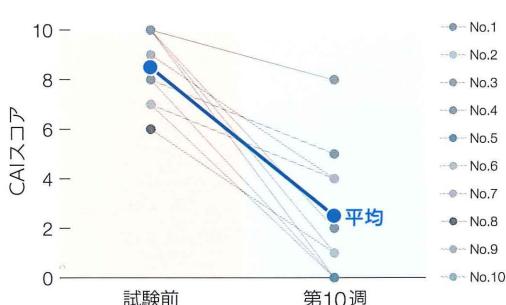


## 有効性

表2 患者背景と臨床評価<sup>1)</sup>

患者No.	性別	年齢	病変の拡がりによる病型分類	併用薬	CAI 試験前	CAI 第10週	EI 試験前	EI 第10週
1	男	54	左側大腸炎	ステロイド	10	2	6	2
2	男	32	左側大腸炎	ステロイド、5-ASA	10	1	6	2
3	男	44	左側大腸炎	ステロイド、タクロリムス 5-ASA	10	8	7	7
4	男	55	左側大腸炎	ステロイド、5-ASA	8	5	8	10
5	女	55	全大腸炎	ステロイド、5-ASA	10	0	7	6
6	男	57	全大腸炎	5-ASA、アザチオプリン	7	0	-	-
7	男	72	左側大腸炎	ステロイド	7	4	10	8
8	女	42	左側大腸炎	5-ASA、アザチオプリン	6	1	7	2
9	女	24	全大腸炎	ステロイド、5-ASA タクロリムス	9	4	10	8
10	女	28	全大腸炎	ステロイド、5-ASA アザチオプリン	8	0	6	2
		平均			8.5	2.5	7.4	5.2

図1 有効性評価 (Rachmilewitzスコア)<sup>1)</sup>



- 有効性は、Rachmilewitzの臨床活性指数 (clinical activity index, CAI) を用いて評価しました。
- CAI≤4を臨床的寛解、CAIの低下≥3またはCAI≤4を臨床的改善としました。
- 試験開始前と第10週のCAIスコアを比較したところ、第10週では10人中8人(80%)で臨床的寛解、10人中9人(90%)で臨床的改善がみられました。
- 内視鏡検査に同意した9人のうち4人(44%)において、内視鏡指数 (endoscopic index, EI) の低下 (EI < 4) を伴う臨床的寛解がみられました。



## 安全性

### 有害事象

本試験の全症例10例で有害事象の発生はありませんでした。

### バイタルサイン

安全性上の問題となるバイタルサインの異常は認められませんでした。

### 引用文献

1) 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. 2013, 17(3), 339-347.

# イムノピュアは潰瘍性大腸炎の治療に用いられる血球細胞除去用浄化器です。 白血球を選択的に吸着除去します。

## 【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する。  
(ただし、中等症の難治例の患者)

## 【禁忌・禁止】

(1) 再使用禁止

一般的名称： 血球細胞除去用浄化器  
クラス分類： 高度管理医療機器（クラスIII）  
承認番号： 30200BZX00069000

## 仕様

吸着材	材質	ポリアリレート
ケース	材質	ポリカーボネート
長さ		189 mm
直径		75 mm
血液充填量		135 mL
滅菌方法		ガンマ線

## J041-2 血球成分除去療法

特定保険医療材料名称	材料価格	処置料
白血球吸着用材料 (1) 一般用	125,000円 (回路含む)	血球成分除去療法 (1日につき) 2,000点

(厚生労働省告示第六十一号・令和2年3月5日) (厚生労働省告示第五十七号・令和2年3月5日)

診療報酬の算定方法 (厚生労働省告示第五十七号・令和2年3月5日)

### J041-2 血球成分除去療法 (1日につき)

注 血球成分除去療法を夜間に開始し、午前0時以降に終了した場合は、1日として算定する。

診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について<sup>\*1</sup>  
(保医発0305第1号・令和2年3月5日)

### J041-2 血球成分除去療法 (一部抜粋)

(1) 血球成分除去療法(吸着式及び遠心分離式を含む。)は、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ(吸着式のみ)、クローン病、膿疱性乾癬又は関節症性乾癬患者に対して次のアからオまで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算定できる。なお、当該療法の実施回数は、一連につき10回を限度として算定する。ただし、劇症患者については、11回を限度として算定できる。  
※イ、ウ、エ及びオについては省略

(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。

\*1 イムノピュアは、関節リウマチ、クローン病、膿疱性乾癬、関節症性乾癬に対しては適用がありません。

\*2 イムノピュアには、低体重者・小児用はありません。

特定保険医療材料の定義について<sup>\*1,2</sup> (保医発0305第12号・令和2年3月5日)

### 049 白血球吸着用材料 (一部抜粋)

(1) 定義

次のいずれにも該当すること。  
① 薬事承認又は認証上、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。  
ア 活動期の潰瘍性大腸炎の寛解導入を目的に、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。  
※イ、ウ、エ及びオについては省略

(2) 機能区分の考え方

構造及び使用目的により、一般用及び低体重者・小児用の合計2区分に区分する。

(3) 機能区分の定義

① 一般用  
② に該当しないこと。  
② 低体重者・小児用  
低体重者・小児等への適応拡大のための加工等が施されているものであって、その趣旨が薬事承認又は認証事項に明記されていること。

特定保険医療材料の材料価格算定に関する留意事項について

(保医発0305第9号・令和2年3月5日)

### 049 白血球吸着用材料

(1) 回路は別に算定できない。  
(2) 1日につき1個を限度として算定する。

・外観・仕様は予告なしに変更することがあります。

・このカタログの商品写真は印刷物のため、実際のものと異なることがあります。

・商品写真の比率は実際のものと同比率ではありません。

お問い合わせ・ご用命は

製造販売業者

日機装株式会社

東京都渋谷区恵比寿4丁目20番3号  
<https://www.nikkiso.co.jp>

資料請求先

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丁目20番3号  
☎ (03)3443-3751

Catalog No.799  
2020.07 (F)