

Baxter

SepXiris
CONTINUOUS HEMOFILTER

高度管理医療機器
持続緩徐式血液濾過器
医療機器承認番号 22500BZX00401000

AN 69 **ST**
membrane
セプザイリス

sepXiris®

*AN69ST membrane, uniquely combining diffusion, convection & adsorption.

【警告】

1. 治療中は、患者について常に十分な観察を行うこと。[患者によっては治療中に血圧低下等の重篤なショック症状が現れる事がある。また長時間抗凝固剤を使用して治療を行うことから出血又は凝固傾向が生じることがある。]

【禁忌・禁止】

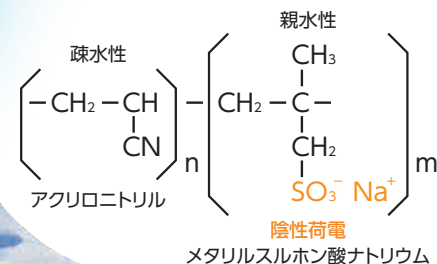
1. 再使用禁止



sepXiris[®] AN69ST Membrane

陰性荷電と高い親水性を持つAN69 緻密ハイドロゲル膜

AN69膜は、疎水性のアクリロニトリルと親水性のメタリルスルホン酸ナトリウムとの共重合体により構成されます。特有の製法により70%の水分含有率を実現し、その親水性により高い拡散透過性能を発揮します。



■ AN69膜の性質

拡散
(透析)

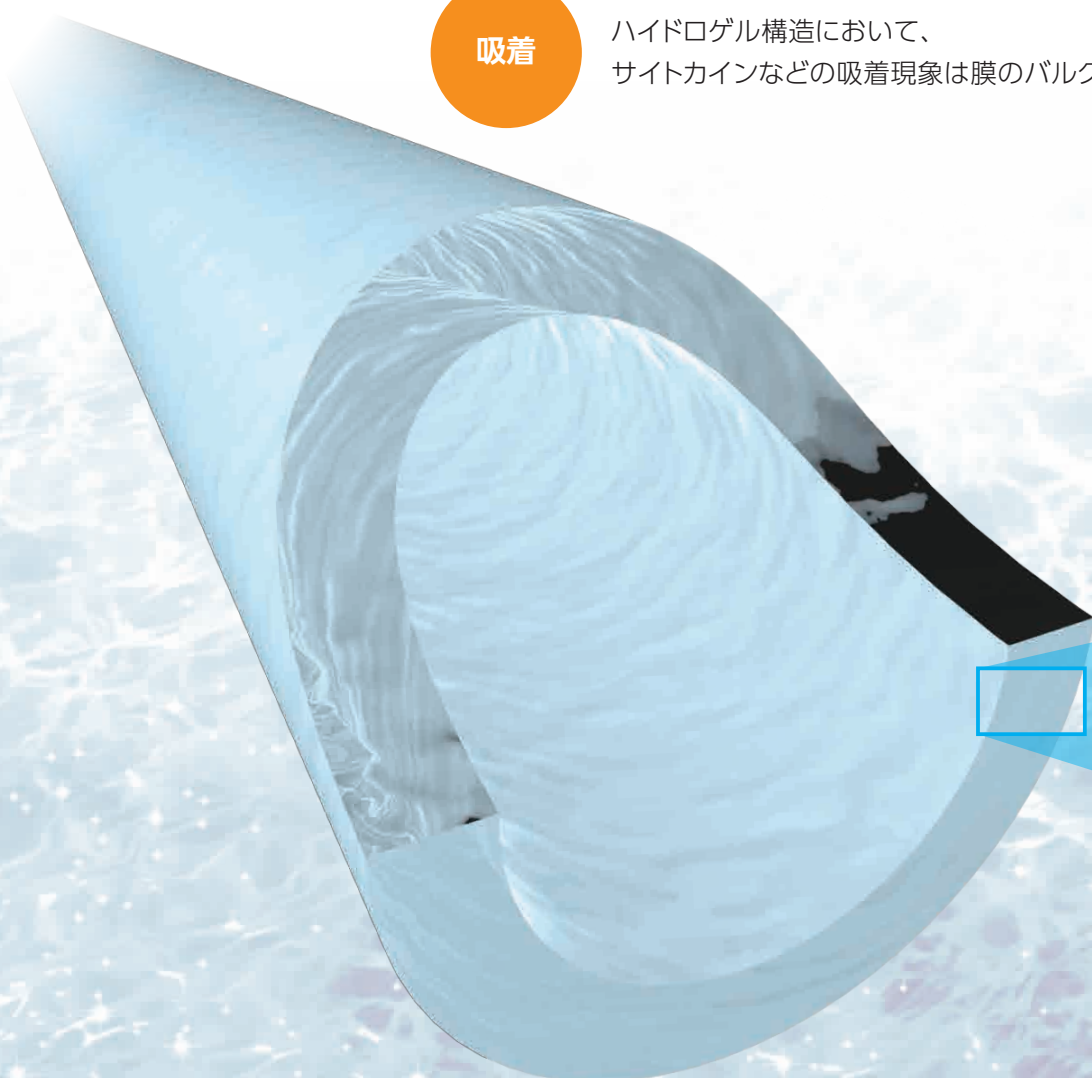
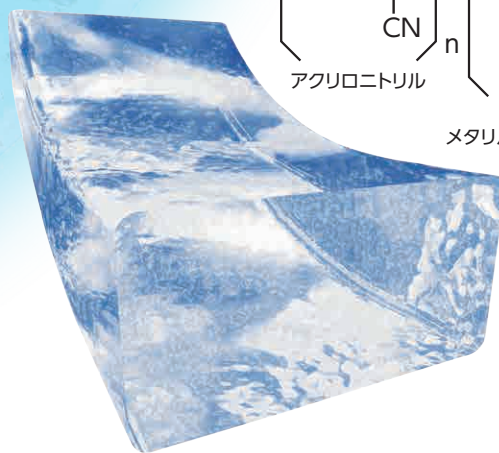
親水基による高い拡散特性を有します¹⁾。

対流
(濾過)

低ファウリング特性 (アルブミン吸着量が少ない) を持つため高い透水性を有します¹⁾。

吸着

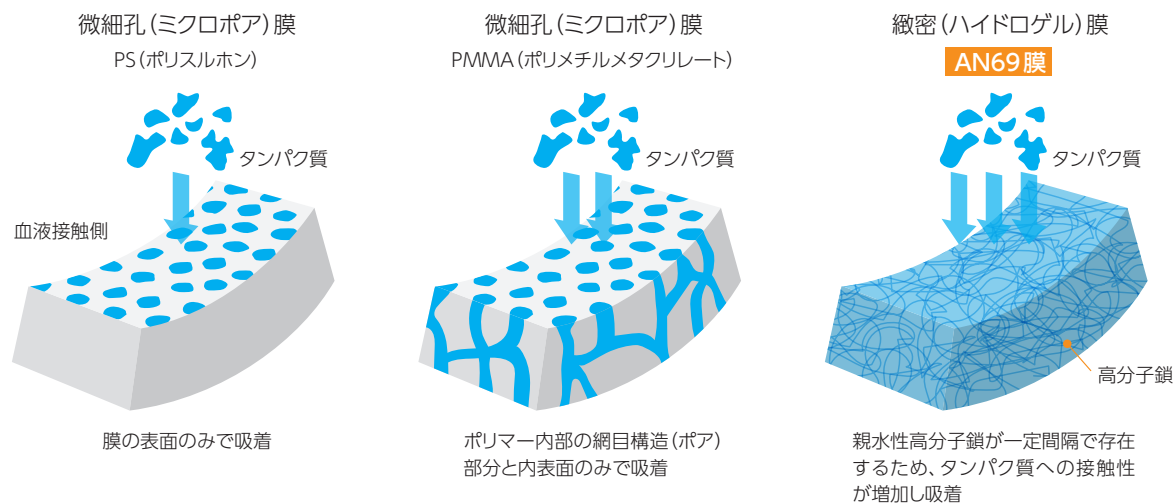
ハイドロゲル構造において、サイトカインなどの吸着現象は膜のバルク層で起こります¹⁾。



X AN69 膜は膜全体でタンパクを吸着する

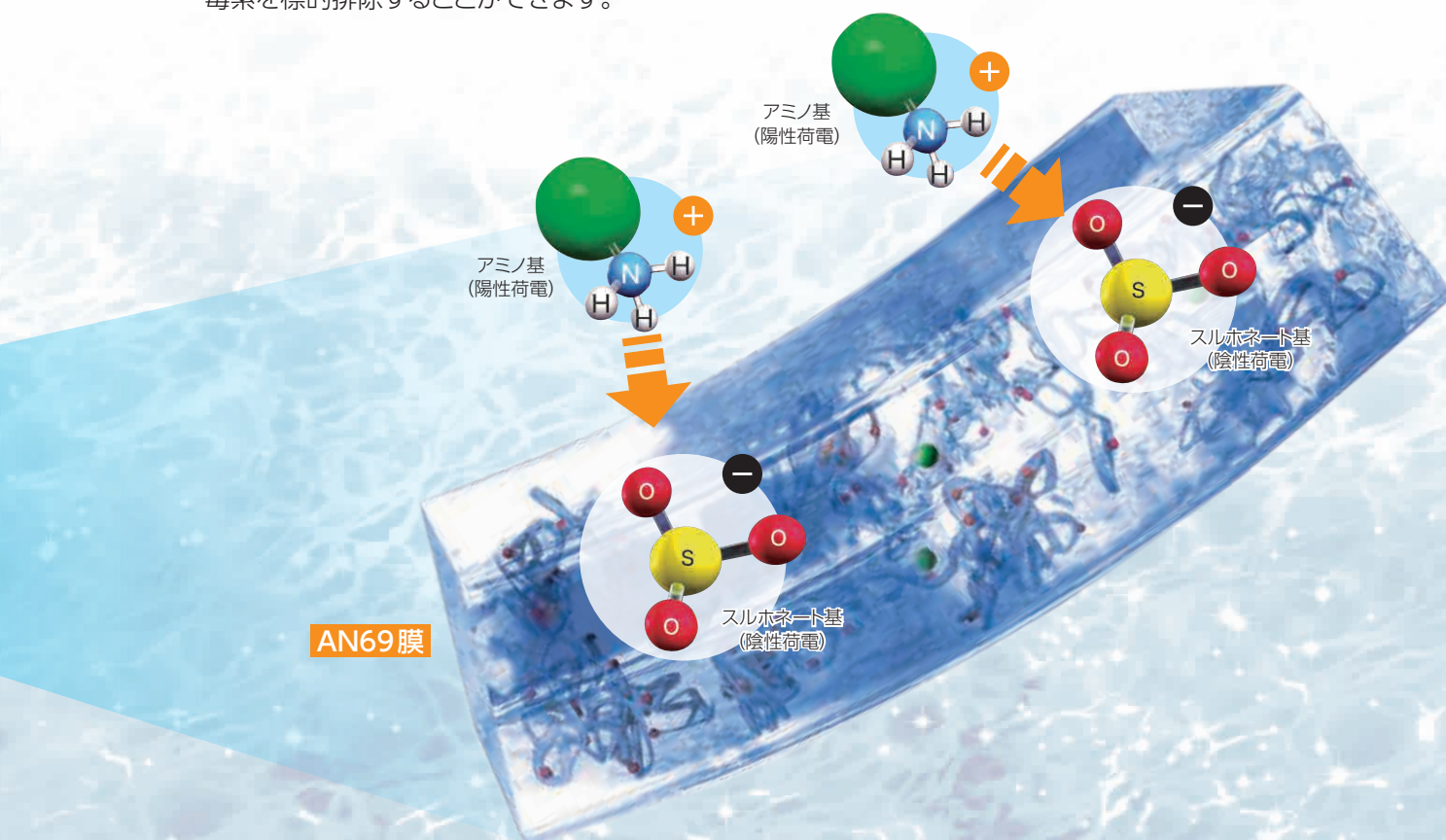
AN69 膜はハイドロゲル構造を持つ親水性高分子鎖の作用で、膜表面のみならず膜全体 (バルク層) で吸着が行われます¹⁾。

各種血液濾過膜の膜構造とタンパク質吸着部位



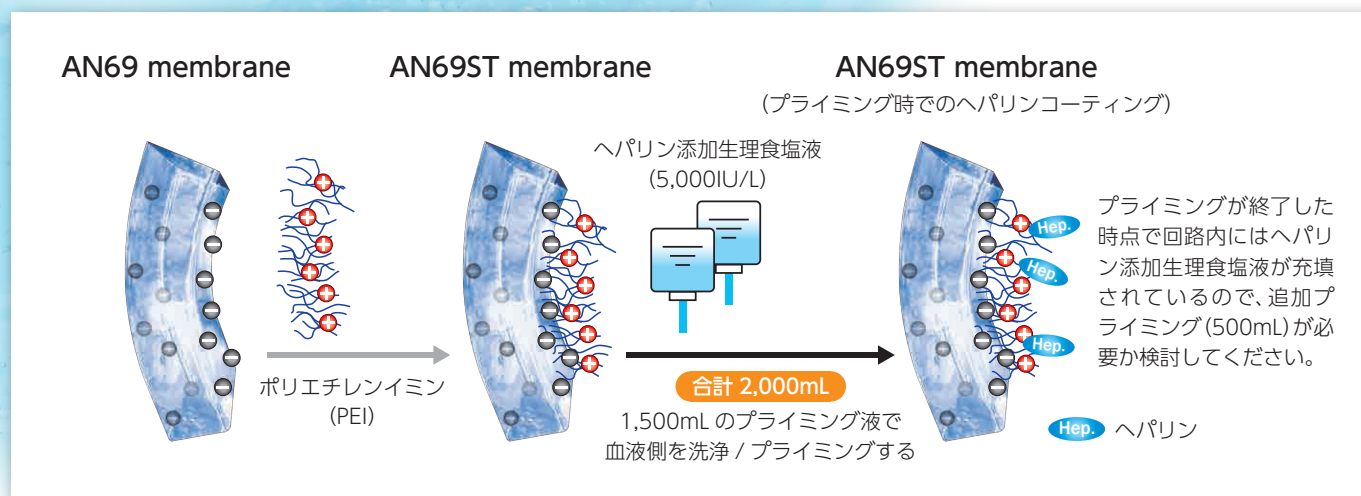
X AN69 膜はサイトカインのアミノ基とイオン結合する

AN69 膜のバルク層では、強い陰性荷電のスルホネート基がサイトカインのアミノ基 (陽性荷電) をイオン結合により吸着します。この特異的相互作用により、膜性能や患者のタンパク性状に悪影響を与えることなく、病因毒素を標的排除することができます。



X プライミングによるヘパリンコーティング

- ヘパリン添加生理食塩液 (5,000IU/L) を 2,000mL 用いてプライミングしてください。
- ヘパリン添加生理食塩液のうち、1,500mL を血液側プライミングにお使いください。
- 必要に応じ、500mL の生理食塩液で追加プライミングしてください。

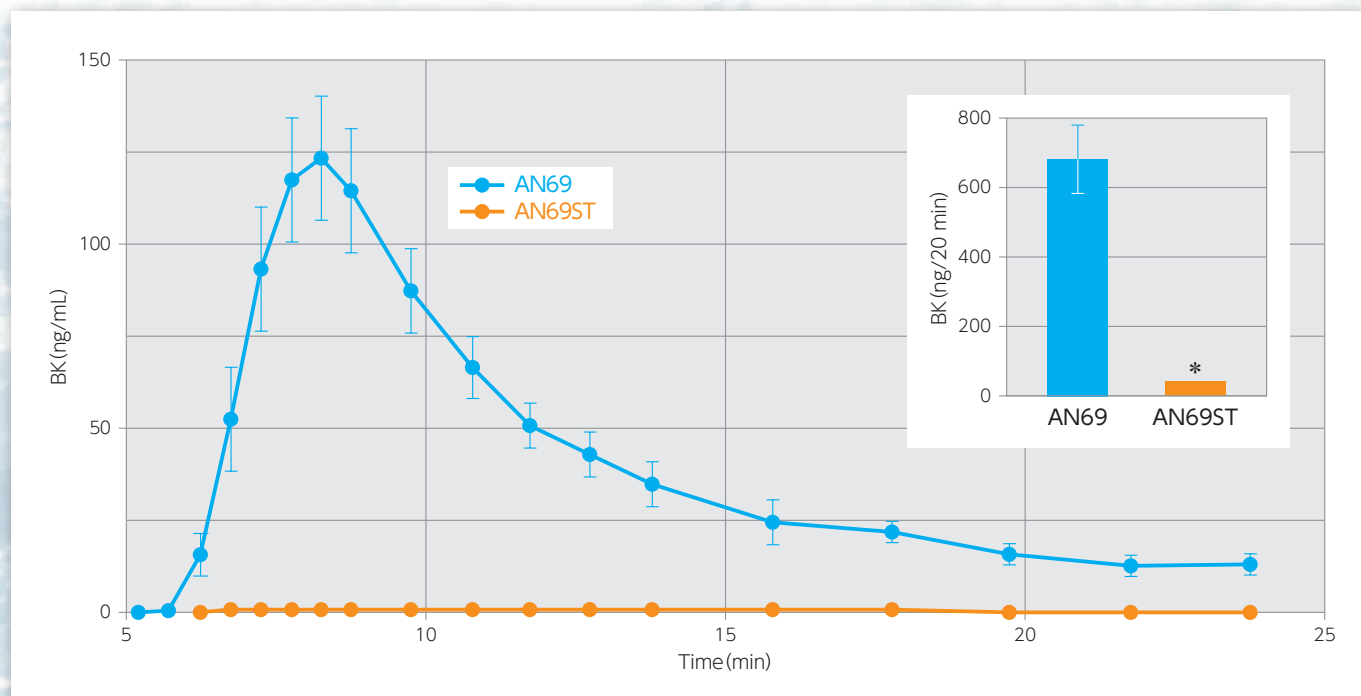


X 表面電位の中性化によるブラジキニン産生抑制

【方法】 販売製品と同じ製品規格の AN69、AN69ST ミニモジュール (1/10 サイズ) を作成し、ACE 阻害剤添加人血漿 (37℃) を QS=1.0mL/min で濾過しました²⁾。(n=18)

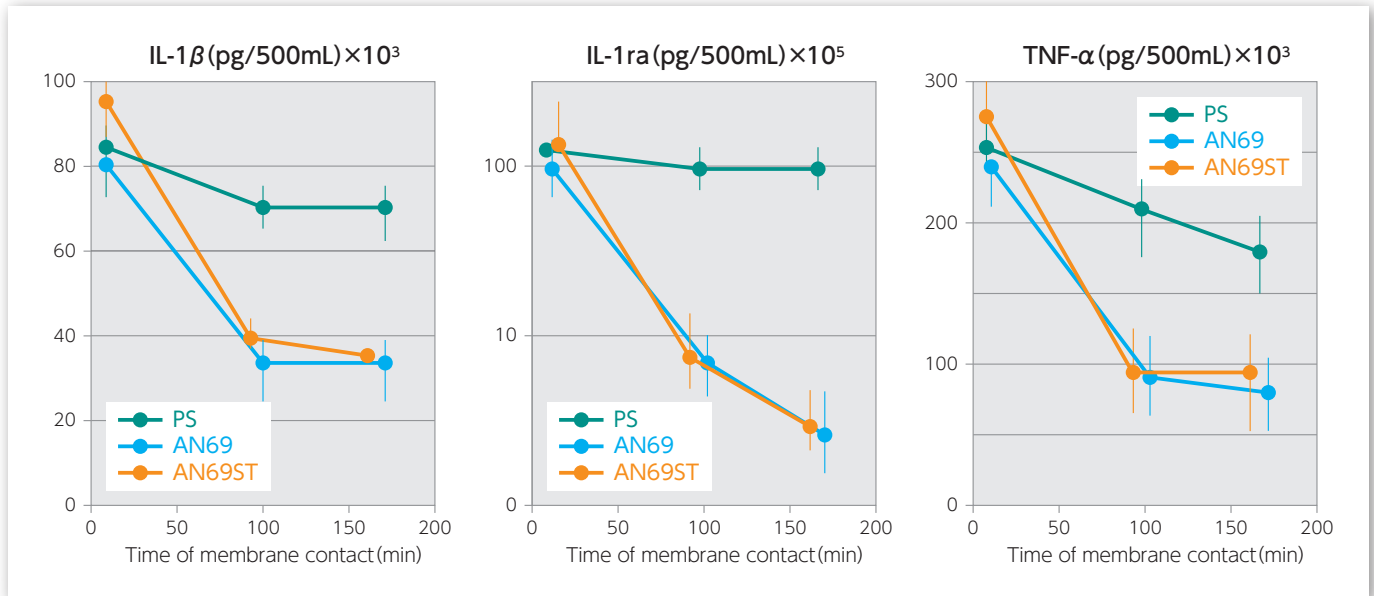
【結果】 AN69 膜では 8 分後にブラジキニン (BK) の最高濃度 (123.0±65.4ng/mL) を示しましたが、AN69ST 膜では、BK の産生は認められませんでした²⁾。0 分から 20 分までの時間曲線下面積 (AUC) は、AN69 膜は (699±363.9ng/20min)、AN69ST 膜 (7.5±6.1ng/20min) より有意に高値を示しました (p<0.001)。

【考察】 AN69ST 膜は (ゼータ電位 -5 から -15mV) AN69 膜 (ゼータ電位 -70mV) と比較してゼータ電位が中性化されています。そのため AN69ST 膜では、ブラジキニンの放出が抑制され初期 20 分間のキニン産生量は、AN69 膜に比較して有意に低い結果でした。



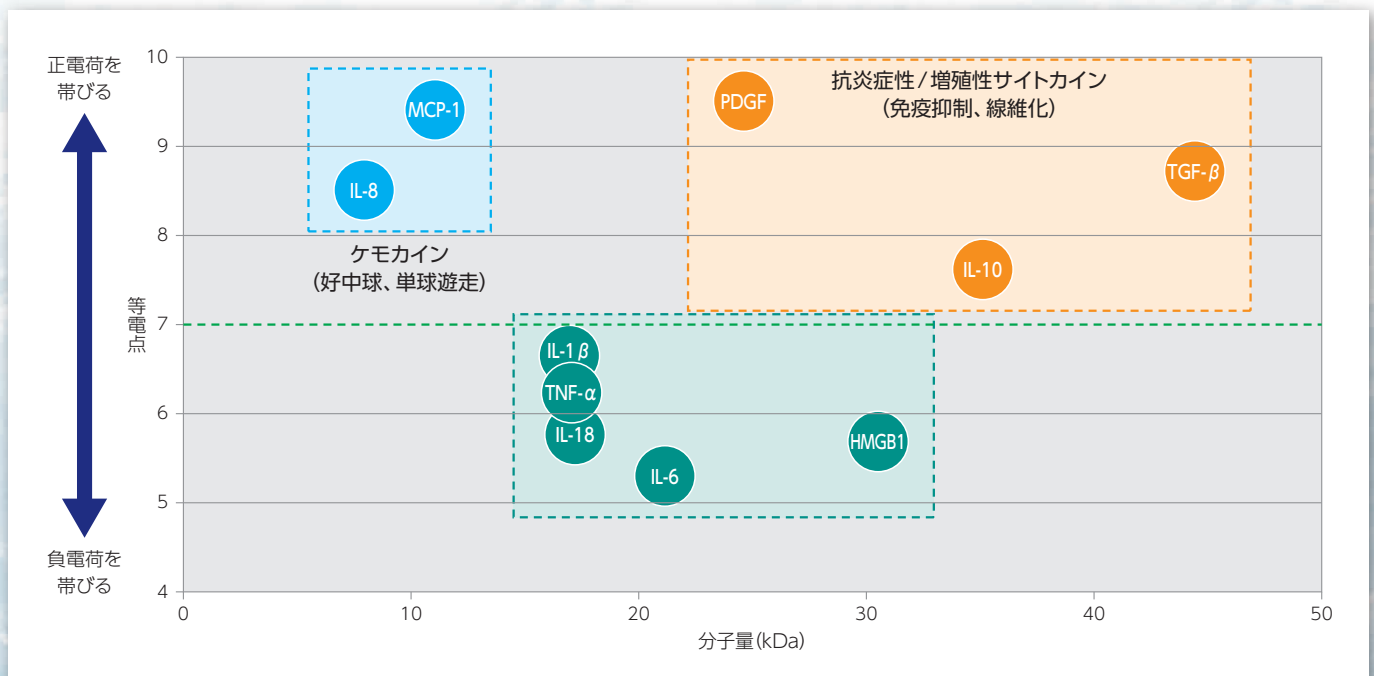
サイトカイン吸着はバルク層で起こる

羊の動物モデルにて、頸動脈血管にカテーテルを挿入しヘパリン添加生理食塩液 (5,000IU/L) 2L を用いてプライミング後、血流量は 300mL/分、インターロイキン (IL) -1 β 、IL-1ra、および腫瘍壊死因子 (TNF- α) を AN69、AN69ST、およびポリスルホン (PS) 膜で検討しました。AN69膜、AN69ST膜及びPS膜のサイトカイン吸着能力を比較すると吸着はバルク層で起こるためにPS膜と比較しAN69膜とAN69ST膜ではサイトカインを減少させました³⁾。



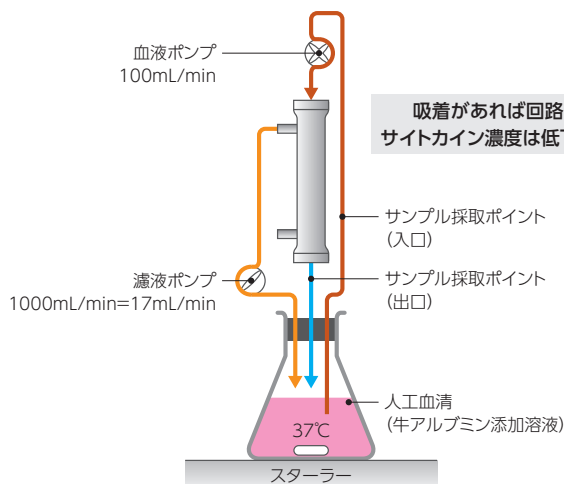
サイトカインの分子量と等電点

理論的には、ケモカインである IL-8、monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) や増殖性サイトカインである transforming growth factor (TGF) - β 、platelet-derived growth factor (PDGF) は、正電荷 (陽性荷電) のサイトカインであり、AN69ST 膜に理論的に吸着されやすいと考えられます⁴⁾。実際、正電荷 (陽性荷電) の線維芽細胞増殖因子である fibroblast growth factor (FGF) -23 の vitro での吸着性能⁵⁾、MCP-1 の臨床での吸着性能⁶⁾ が報告されてます。



X In vitro 閉鎖循環系によるサイトカイン吸着特性の評価

【方法】 牛アルブミン加試験液にサイトカイン (TNF- α 、IL-6、IL-8) を添加し、閉鎖循環系回路 (hemofilter にサイトカインが吸着した場合のみ、試験液のサイトカイン濃度が低下する) にて濾過 (試験液流量 100mL/min、濾過流量 1,000mL/h) を施行しました。回路内の試験液濃度を均一にするため3分間試験液を循環させた時点をタイム0とし30分後の試験液のサイトカイン濃度を測定することによりサイトカイン吸着率を算出しました (図)。また、循環10分後のクリアランスを測定しました (図)。hemofilter はすべて膜面積 1.0m² のものを選択し、TNF- α 、IL-6、IL-8 は、ELISA 法により測定しました。平均値の差は t 検定を用い、有意水準を 5% 以下とし両側検定にて行いました。



クリアランスの式

測定項目: TNF- α 、IL-6、IL-8

サンプル測定時間と部位: 10分後 フィルター入口・出口

●クリアランス (mL/min) の計算

$$CL = (C_{bi} - C_{bo}) / C_{bi} \times (Q_b - Q_f) + Q_f$$

C_{bi}: 入口側溶質濃度 C_{bo}: 出口側溶質濃度

Q_b: 血流量 (試験液流量) Q_f: 濾過液流量

【結果1】 TNF- α 、IL-6、IL-8の吸着率

血液回路のみの循環では、TNF- α 、IL-6、IL-8は吸着されていませんでしたが、AN69ST膜hemofilterではTNF- α 、IL-6、IL-8の吸着率は、79 $\pm$ 3%、44 $\pm$ 3%、96 $\pm$ 2%でした。

TNF- α 、IL-6、IL-8の吸着率 (血液濾過開始0~30分)

平均値 (%) $\pm$ 標準偏差, n=4

サイトカイン (分子量、等電点)	回路のみ	PS	PMMA	AN69ST
TNF-α (17,000、6.7)	-5 $\pm$ 5	4 $\pm$ 10	50 $\pm$ 19	79 $\pm$ 3
IL-6 (21,000、5.6)	-3 $\pm$ 4	2 $\pm$ 2	72 $\pm$ 6	44 $\pm$ 3
IL-8 (8,000、8.5)	-3 $\pm$ 4	9 $\pm$ 5	67 $\pm$ 3	96 $\pm$ 2

TNF- α は3量体をとる場合は分子量が51,000となる

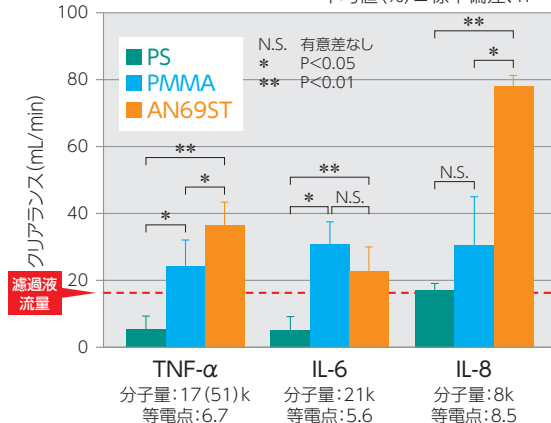
【結果2】 TNF- α 、IL-6、IL-8のクリアランス

ポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜 hemofilter、AN69ST 膜 hemofilter とも、3種のサイトカインのクリアランスは、濾過の機序の理論上の限界である濾過液流量 (17mL/分) 以上の高いクリアランスを示しました。AN69ST膜hemofilterでは、等電点の高い順 (IL-8、TNF- α 、IL-6 順) に、78 $\pm$ 3、38 $\pm$ 6、23 $\pm$ 7 (mL/min) のクリアランスを示しました。AN69ST膜による吸着機序はイオン結合であると推察されます⁷⁾。

同様の閉鎖循環系実験にて測定したhigh-mobility group box-1 (HMGB1) のクリアランスはAN69STの60.8 $\pm$ 5.0 mL/minでした。PMMAは25.8 $\pm$ 4.8mL/min、PSは7.0 $\pm$ 9.0 mL/minでした⁸⁾。分子量30kDのHMGB1の除去には吸着機序が重要であると考えられています。

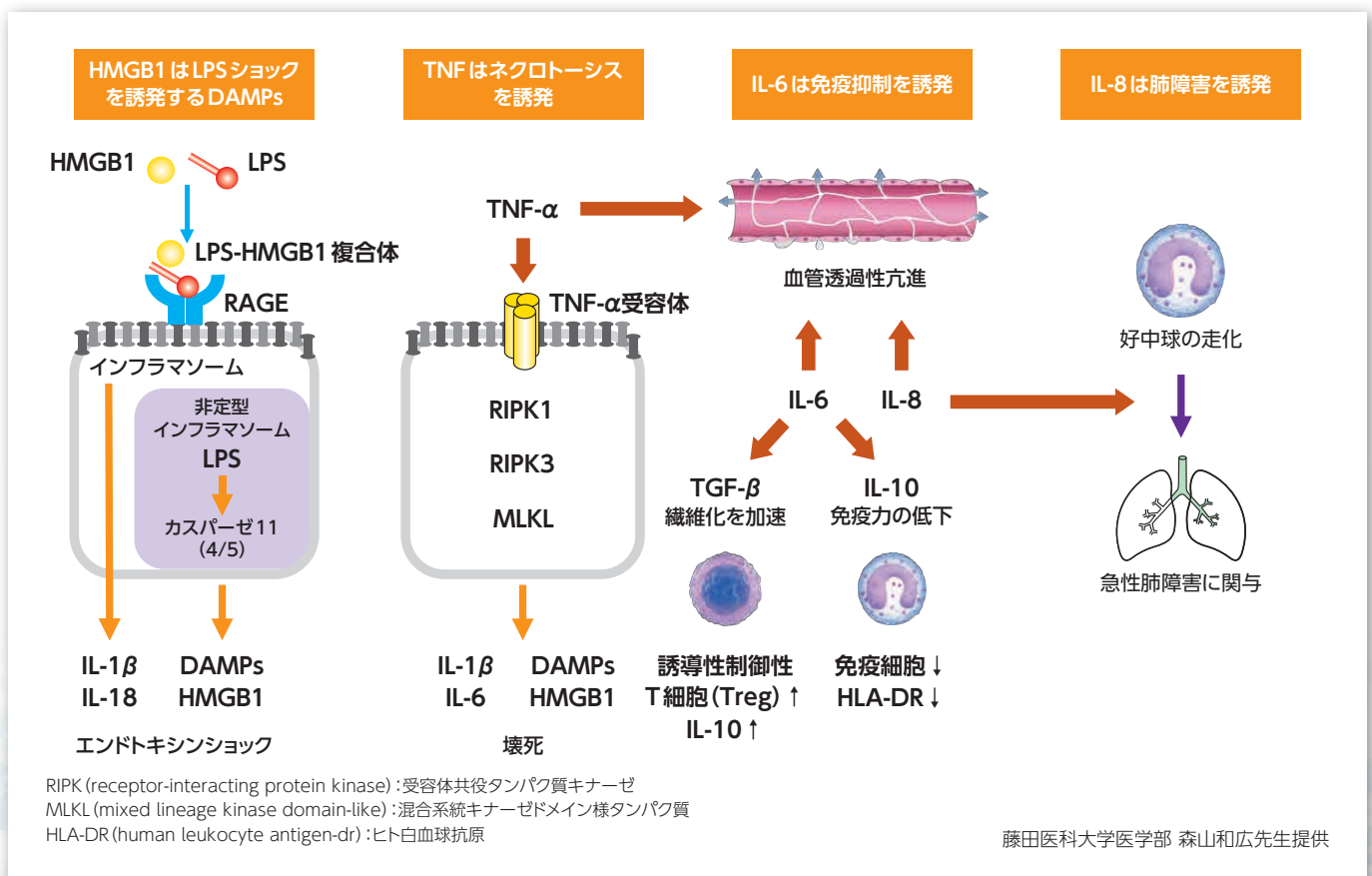
TNF- α 、IL-6、IL-8のクリアランス (血液濾過開始10分時点)

平均値 (%) $\pm$ 標準偏差, n=4



敗血症の病態生理とサイトカイン

敗血症のような過大侵襲の状態では、TNF- α はネクローシス（プログラムされたネクローシス）を誘導することが知られています⁹⁾。ネクローシスによる死細胞から細胞障害性に流出されたHMGB1などのダメージ関連分子パターン（DAMPs: damage-associated molecular patterns）は、再び、マクロファージのパターン認識受容体に認識され二次的な炎症性サイトカインの持続的な応答を誘発するといわれています¹⁰⁾。エンドトキシンショックの場合は、細胞内リポ多糖（LPS）センサー（カスパーゼ11）の活性化で誘導されるパイロトーシスとよばれるプログラム細胞死によりDAMPsを放出します¹¹⁾。これまで、LPSの細胞内取り込み機構は不明でしたが、最近では、LPSはHMGB1により細胞内に取り込まれることが明らかになりました¹²⁾。さらにLPSは免疫細胞のみならず、肺血管内皮細胞に直接取り込まれて血管透過性亢進型肺水腫を誘導することも報告されています¹³⁾。その他IL-6がIL-10を誘導することにより免疫抑制を誘発することやIL-8が肺障害に関与していることが知られています¹⁴⁾。



参考文献

- 1) 森山 和広, 小野塚 紀子, 綱島 英人. Cytokine-adsorbing hemofilter: パフスターセプザイリス (AN69ST膜 hemofilter). 人工臓器. 2014;43:232-236.
- 2) Desormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, et al. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. Biomaterials. 2008;29:1139-1146.
- 3) Chanard J, Lavaud S, Paris B, et al. Assessment of heparin binding to the AN69ST hemodialysis membrane: I. preclinical studies. ASAIO J. 2005;51:342-347.
- 4) 森山 和広, 西田 修. サイトカイン除去療法. 腎と透析. 2017;83:409-414.
- 5) Minematsu Y, Yamato M, Ikemiya Y, et al. The superiority of AN69ST membrane in the adsorption of fibroblast growth factor-23. Clin Lab. 2016;62:219-225.
- 6) Michikoshi J, Matsumoto S, Miyawaki H, et al. Evaluation of proteins and cells that adsorb to dialysis membranes used in continuous hemodiafiltration: comparison of AN69ST, polymethylmethacrylate, and polysulfone membranes. Blood Purif. 2019;48:358-367.
- 7) 森山 和広, 加藤 由布, 長谷川 大祐他. Cytokine-adsorbing hemofilterによるサイトカイン吸着特性の検討. 日急性血浄化会誌. 2019;10:5-9.
- 8) Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, et al. In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. Ther Apher Dial. 2011;15:385-393.
- 9) Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. Nature. 2015;517:311-320.
- 10) Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. Immunity. 2011;35:908-918.
- 11) Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. Science. 2013;341:1246-1249.
- 12) Deng M, Tang Y, Li W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. Immunity. 2018;49:740-753.
- 13) Cheng KT, Xiong S, Ye Z, et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury. J Clin Invest. 2017;127:4124-4135.
- 14) Allen TC, Kurdowska A. Interleukin 8 and acute lung injury. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:266-269.

セプザイリス

販売名	和 名	セプザイリス	一般名称	持続緩徐式血液濾過器	医療機器承認番号	22500BZX00401000
	洋 名	sepXiris	特定保険医療材料請求区分	040 (4) 持続緩徐式血液濾過器②特殊型	クラス分類	高度管理医療機器 (クラスⅢ)

【警告】

1. 治療中は、患者について常に十分な観察を行うこと。[患者によっては治療中に血圧低下等の重篤なショック症状が現れる事がある。また長時間抗凝固剤を使用して治療を行うことから出血又は凝固傾向が生じることがある。]

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止

【仕 様】				
タイプ	sepXiris			
	60	100	150	
有効膜面積 (m ²)	0.6	1.0	1.5	
中空糸 内径 / 膜厚 (μm)	240 / 50			
血液側容量 (mL)	47	69	107	
最高使用圧 (mmHg/kPa) TMP (膜間圧力差) フィルタ入口圧	450 / 60 500 / 66.6			
滅菌方法	エチレンオキサイドガス滅菌			
限外濾過性能 ¹⁾ (mL/min)	最大 39	最大 45	最大 52	
クリアランス ²⁾ (mL/min)				
尿素	17	17	17	
ビタミンB ₁₂	15	16	17	
イヌリン	13	15	16	
ふるい係数				
尿素		1 ³⁾		
ビタミンB ₁₂		1 ³⁾		
イヌリン		0.96 ³⁾		
ミオグロビン		0.58 ³⁾ 、0.70 ⁴⁾		
アルブミン		<0.01 ³⁾ 、<0.0045 ⁴⁾		
サイトカイン (IL-6) 吸着能 ⁵⁾ (%)	50	71	73	
1) 牛血 (Ht 32%、TP 60g/L)、温度 37℃、血流量 100mL/min 2) 水系 試験液流量 100 (sepXiris60)、150 (sepXiris100)、200 (sepXiris150) mL/min、透析液流量 17mL/min、濾過流量 0mL/min 3) 牛血漿 (TP 60g/L)、温度 37℃、血漿流量 100mL/min、濾過流量 20mL/min 4) 人血漿 (TP 60g/L)、温度 37℃、血漿流量 100mL/min、濾過流量 20mL/min (参考情報) 5) 循環開始 120 分後の IL-6 吸着除去率 初期濃度 1,000pg/mL (理論値)、人血漿 (TP 60g/L)、温度 37℃、血漿流量 150mL/min、濾過流量 0mL/min				
【使用目的又は効果】				
下記の適応患者に対して、数時間ないし数日間にわたり持続的に血液濾過を行うことにより、血液中の尿毒物質、その他の有害物質の除去、及び血液中の水分、電解質を緩徐に除去・調整、さらにサイトカインを吸着除去し、病態の改善をはかることを目的とする。 (1) 重症敗血症及び敗血症性ショックの患者 (2) 敗血症、多臓器不全、急性肝不全、急性呼吸不全、急性循環不全、急性肺炎、熱傷、外傷、術後等の疾患又は病態を伴う急性腎障害の患者、あるいはこれらの病態に伴い循環動態が不安定になった慢性腎不全の患者				
【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) 1) 特に次の患者には低血液流量、低除水流量で開始し、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[治療時に血圧低下、不均衡症候群などが起こることがある。] ①低体重・低栄養・導入期の患者、循環器合併症患者といった急激な血液濃度の変化や急激な除水に耐えられない患者 体外循環血液量に関しては特別の注意を払うことが望まれる。 sepXiris60の使用は、体重が11kg以上、sepXiris100及びsepXiris150は体重が30kg以上の患者に使用すること。 ②本品を使用する前に血液透析を行っていた患者 ③低血圧及びショック状態といった循環動態が不安定な患者				
④本品を使用する前により小膜面積のヘモフィルタ、膜材質又は性能の異なるヘモフィルタを使用していた患者 ⑤短時間に急激な除水を必要とする患者 2) 次の患者については治療中、常に十分な観察を行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[血圧低下等の症状が起こることがある。] ①本品を初めて使用する患者 ②アレルギー反応、過敏症の既往症のある患者 ③これまでに血液浄化療法により血圧低下を経験したことのある患者 ④炎症反応、アレルギー反応、過敏症、又は感染症等により免疫機能が亢進している患者 ⑤降圧剤 (アンジオテンシン変換酵素阻害剤、Ca 拮抗剤等) を使用している患者				
2. 重要な基本的注意				
1) 治療中の異常な症状、症候の発生を避けるため、血液流量、濾過流量、補充液流量及び除水速度を患者の状態に合わせて設定すること。 2) 補充液量の制御・監視が可能な装置を用い、除水管理には制御装置を使用すること。治療中の除水過多や水分過剰による異常な症状の発生を避けるため、治療中に補充液量、濾過量及び除水量の正確な監視をすること。 3) 本品は最高膜間圧力差 60kPa (450mmHg) 及び血液側入口圧 66.6kPa (500mmHg) 以下の圧力で使用し、血液濾過中は血液回路内圧を監視すること。 4) 包装は使用直前に開封し、洗浄・プライミング終了後は速やかに治療を開始すること。治療をすぐに開始できなかった場合、患者と接続する前に最低 500mL のプライミング液で洗浄すること。この場合には、新しいプライミング液バッグを使用すること。[開封後速やかに使用しないと感染に至るおそれがある。] 5) プライミングが終了した時点で、回路内にはヘパリン添加生理食塩液が充填されている。医師は患者の出血リスクを考慮したうえ、ヘパリン無添加生理食塩液による追加プライミング (500mL) が必要か検討すること。 6) 本品及び血液回路内に空気を混入させないように十分注意すること。[空気が混入していると血液凝固、空気塞栓症等の原因になることがある。] 7) 本品の使用中は、定期的に接続部の緩み、気泡の発生・混入、リーク、血液凝固、溶血、破損、血液漏れ、濾液漏れ、空気混入及び詰まり等を確認すること。また、異常が認められた場合には、一時治療を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 使用条件 (血流量、濾過流量、治療時間の延長やその他の要因) によって、血液回路内での凝固の可能性が高くなることがある。血液の凝固に関連して起こりうる医療上のリスクに十分注意を払うこと。[最小血流量: sepXiris60 50mL/min、sepXiris100 75mL/min、sepXiris150 100mL/min] 9) 本体容器や中空糸など製品が破損するリスクがあるので、本製品の運搬、操作時には振動や衝撃を避けること。 10) 本品を金属製の鉗子等で叩かないこと。[本体容器、ヘッダー、中空糸が破損するおそれがある。] 11) 血液ポートの栓がなかったり、緩いもしくは外れている場合は使用しないこと。 12) 本品にアルコール等の有機溶剤製品を含む薬剤が付着しないように十分注意すること。[変形や亀裂が発生する可能性がある。] 13) 返血を行うときには生理食塩液による置換返血法を用いること。 14) 返血を行う前に、血液凝固の兆候の有無を常に確認すること。血液凝固を認めた場合は、患者に返血しないこと。 15) 治療中の患者の体温低下に注意すること。大量の置換液量 / 透析液量を設定する時は特に注意を払わなければならない。体温低下を防ぐため、必要により患者を暖めること。				
【保管方法及び有効期間等】				
1. 保管方法 ・濡れに注意し、直射日光、高温多湿及び凍結を避けること。 ・保管温度: 0℃～30℃。 2. 使用期限等 ・製造日から2年間 (自己認証による) ・使用期限は包装に記載。				