

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5538390号  
(P5538390)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.Cl.

A 6 1 M 1/02 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 1/02 5 7 5  
A 6 1 M 1/02 5 2 0

請求項の数 18 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2011-523014 (P2011-523014)  
 (86) (22) 出願日 平成21年6月22日 (2009.6.22)  
 (65) 公表番号 特表2011-530384 (P2011-530384A)  
 (43) 公表日 平成23年12月22日 (2011.12.22)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/048087  
 (87) 國際公開番号 WO2010/019317  
 (87) 國際公開日 平成22年2月18日 (2010.2.18)  
 審査請求日 平成24年6月19日 (2012.6.19)  
 (31) 優先権主張番号 61/088,154  
 (32) 優先日 平成20年8月12日 (2008.8.12)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/093,892  
 (32) 優先日 平成20年9月3日 (2008.9.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 507145514  
 テルモ ビーシーティー、インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 80215 コロラド、  
 レイクウッド、ウエスト コリンズ アベ  
 ニュー 10811  
 (74) 代理人 110000855  
 特許業務法人浅村特許事務所  
 (74) 代理人 100066692  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人 100072040  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人 100114719  
 弁理士 金森 久司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】分離した血液成分から血漿タンパク質画分を採取するためのシステム及び方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

分離容器352を回転させるステップと、  
 該回転している分離容器352内で全血中の血漿と他の血液成分とを分離するステップと、  
 該分離した血漿を、該回転している分離容器352から血漿分離器205に供給するステップと、

該血漿を、血漿分離器205を使用して血漿タンパク質を含む少なくとも1つの画分に分離するステップと、

該少なくとも1つの画分を採取するステップと  
 を含む、全血から血漿画分を採取する方法であって、

前記採取するステップにおける前記少なくとも1つの画分の量(volume)に対する、前記供給するステップにおいて前記血漿分離器に供給された分離血漿の量(volume)の比率を求めて、量比(volume ratio)を決定するステップと、

該量比から、前記少なくとも1つの画分中の血漿タンパク質の濃縮率を予測するステップとさらに含む、方法。

## 【請求項2】

前記量比を決定するステップが、

特定の時間の間に前記血漿分離器に入る分離血漿の量を測定するステップと、

該特定の時間の間に、前記採取するステップにおいて前記血漿分離器から出る量を測定

10

20

するステップとを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記血漿分離器に入る分離血漿の量を測定するステップが、前記血漿分離器に入った血漿の流速(flow rate)を測定するステップを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記血漿分離器から出る量を測定するステップが、

採取される血漿タンパク質から分離された前記血漿及び血漿タンパク質の量を測定するステップを含み、該ステップが、

前記血漿分離器から出る残留血漿及び残留血漿タンパク質の流速を決定するステップ及び

10

該残留血漿及び該残留血漿タンパク質の量を使用して、該分離された血漿タンパク質の濃度を予測するステップを含む、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項 5】

更に、採取される所望のタンパク質濃度を選択し、前記流入量及び前記流出量の比率を変更して、前記選択された濃度を達成するステップを含む、請求項1から4の何れか1項に記載の方法。

【請求項 6】

前記流出量に対する流入量の比率が、出口での流速に対して相対的に、入口での流速を変えることにより変更される、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記血漿分離器は、前記血漿を分離するステップが血漿及び採取すべきでない任意の血漿タンパク質がそれを通過するステップを含むように選択される中空糸膜を備える、請求項1から6の何れか1項に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記通過ステップが、血漿及び任意の低分子量の血漿タンパク質が前記膜を通過するステップを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

血漿を前記血漿分離器中にポンプで移送するステップをさらに含む、請求項1から8の何れか1項に記載の方法。

【請求項 10】

30

前記少なくとも1つの画分中の所望のタンパク質をさらに濃縮するために、血漿分画プロセスにおいて該少なくとも1つの採取した画分を分画するステップをさらに含む、請求項1から9の何れか1項に記載の方法。

【請求項 11】

ローター568と、

該ローター568に取り付けられ、該ローターと共に回転する分離容器352であって、該ローター568の回転中に血液がその中で血漿及び他の成分に分離される分離容器352と、

該分離容器352に流路として(f l u i d l y)接続されて、該回転している分離容器352から、該分離血漿を受ける血漿分離器205と、

40

該血漿分離器205内に中空糸膜212を有し、少なくともいくつかの血漿タンパク質を該分離血漿から分離することができる膜212と、

該血漿分離器205から、該分離した血漿タンパク質を採取するための、該血漿分離器205に流路として接続されている採取容器94と

該血漿分離器205に供給された分離血漿の量を決定する手段1066と、

該採取された血漿タンパク質画分の量を決定する手段1040、1040aと、

該採取された血漿タンパク質画分の量に対する、該血漿分離器205に供給された分離血漿の量の比を調整し、これにより該血漿分離器205での血漿タンパク質の濃縮率を調整する手段6、1066、1040、1040aとを備える、アフェレーシス血漿分離システム。

50

**【請求項 1 2】**

任意の採取しない血漿又は血漿タンパク質を献血者に返送するために、前記血漿分離器に流路として接続されている返送アセンブリをさらに含む、請求項1 1に記載のシステム。

**【請求項 1 3】**

前記膜は、採取しない血漿及び低分子量のタンパク質が、前記膜を通過して前記血漿分離器から返送アセンブリに移動するような孔径を有する、請求項1 1又は1 2に記載のシステム。

**【請求項 1 4】**

前記膜は、採取しない血漿及び任意の血漿タンパク質が前記膜を通過するためのカットオフが、50から1300kDaの範囲になるような孔径を有する、請求項1 3に記載のシステム。

10

**【請求項 1 5】**

前記分離した血漿を前記分離容器から前記血漿分離器に移送するためのポンプをさらに含む、請求項1 1から1 4の何れか1項に記載のシステム。

**【請求項 1 6】**

前記血漿タンパク質画分の量に対する前記分離血漿の量の比が、特定の時間の間に前記血漿分離器の出口を通過して採取された血漿タンパク質画分の量に対する、前記血漿分離器の入口を通過した分離血漿の量の比である、請求項1 1から1 5の何れか1項に記載のシステム。

20

**【請求項 1 7】**

前記分離した血漿タンパク質画分を前記血漿分離容器から前記採取容器に移送するためのポンプをさらに含む、請求項1 1から1 6の何れか1項に記載のシステム。

**【請求項 1 8】**

前記ポンプが、過大の圧力の場合に圧力除去バルブとしての機能を果たす、請求項1 7に記載のシステム。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本出願は、2008年8月12日出願の米国仮特許出願第61/088154号、2008年9月3日出願の米国仮特許出願第61/093892号、2008年9月17日出願の米国仮特許出願第61/097598号及び2008年12月8日出願の米国仮特許出願第61/120763号についての米国特許法第119条(e)による利益を主張する。

30

**【0 0 0 2】**

本出願は、2009年4月24日出願の米国特許出願第12/429325号に関連する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

血液及び血液成分の輸血のため、1人の献血者からの全血は、通常、血漿、赤血球及び血小板の3つの成分に分離される。それぞれの成分は、多様な特定の状態及び病状を治療するのに使用することができる。例えば、赤血球成分は、貧血を治療し、出血による赤血球喪失を補充するために使用することができ、濃縮した血小板成分は、出血を制御するために使用することができ、血漿成分は、血液量を増加させるために患者に与えることができ、又は採取した後、オフラインで、フィブリノーゲン、フォンウイルブランド因子、第VII因子、第IX因子、アンチトロンビンIII、フィブリンのり(Fibrin sealant)、トロンビン、アルファI及びIVIGなどの個々の血漿タンパク質に分離することができる。複数の献血者からの血漿は、採取して一緒に混合又は一緒に貯留することもでき、この混合された血漿液の貯留液は、所望の血漿タンパク質に分画することもできる。

40

50

**【0004】**

採取した血漿成分をタンパク質又は血漿の様々な成分又は画分に分離することは、血漿分画と呼ばれる。このような分画は、通常、多くの献血者からの血漿を混合して、冷アルコール分画（コーン分画としても知られている）及びクロマトグラフィーの公知技法を使用することにより個々の血漿タンパク質を濃縮する、大型の分画器によって実施する。

**【0005】**

1人の献血者から分離した血液成分を得るには伝統的に2つの方法がある。1つの方法は、献血者から全血を採取し、全血を採取してからしばらく時間が経った後全血を各成分に分離することである。この方法を利用すると、全血は、発熱物質がなく滅菌されており、採取される血液の量にとって十分な抗凝固剤を含有する認可済み容器内に採取される。この方法で採取された全血は、実験室で技術者によって各成分に分離されるが、分離は通常、米国では採取から約2時間から8時間後に、欧洲では約2時間から24時間後に行われる。

10

**【0006】**

全血を各成分に分離するための別のある方法は、アフェレーシス装置（apheresis device）を使用することによるものである。このアフェレーシス装置は、オンラインでこの装置に接続された1人の献血者からの全血を自動的に各成分に分離し、採取しない不要な任意の血液成分は採取手順の間に献血者に返送される。

**【0007】**

アフェレーシス装置を使用して、献血された血液の細胞成分から血漿成分を分離することができる。アフェレーシス装置は、採取しない成分を返送するため、1人の献血者による献血回数の増加が可能になる。

20

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】****【0008】**

本発明は、分離容器を回転させるステップと、回転している分離容器内で血漿を他の血液成分から分離するステップと、分離した血漿を回転している分離容器から血漿分離器に供給するステップと、血漿分離器を使用して血漿を血漿タンパク質に分離するステップと、少なくとも一部の血漿タンパク質を採取するステップとを含む、血漿画分を採取する方法を含むことができる。

30

**【0009】**

本発明のさらなる態様は、ローターと、ローターに取り付けられてローターと共に回転する分離容器であって、ローターの回転中に血液がその中で血漿及び他の成分に分離される分離容器と、分離容器に流路として（fluidity）接続されて、回転している分離容器から分離した血漿を受ける血漿分離器と、血漿分離器内にある中空糸を有する膜であって、分離した血漿から少なくともいくつかの血漿タンパク質を分離することができる膜と、血漿分離器から分離した血漿タンパク質を採取するための、血漿分離器に流路として接続されている採取容器とを含む、アフェレーシス血漿分離システムである。

**【0010】**

本発明の別の態様は、ある時間の間に血漿分離器に入る液体の量を決定するステップと、この時間の間に、血漿分離器内で血漿から分離され、血漿分離器から出る血漿タンパク質の量を測定するステップと、当該流出量に対する流入量の比率を求めることにより、血漿分離器から出る血漿タンパク質の濃度を予測するステップとを含む、血漿分離器を使用して採取されるタンパク質の濃度を予測する方法を含む。

40

**【0011】**

本発明のさらなる態様は、回転している分離容器内で、血漿を他の血液成分から分離するステップと、回転している分離容器からの血漿を血漿タンパク質に分離するステップと、さらに任意選択で血漿分画プロセスにおいて所望の血漿タンパク質を濃縮するステップとを含む、方法によって生成される、血漿タンパク質生成物に関する。

**【0012】**

50

本発明の追加の態様は、取出 / 返送アセンブリと、取出 / 返送アセンブリに流路として接続されている分離容器と、分離容器に流路として接続されている膜型血漿分離器を含む血漿採取アセンブリと、膜型血漿分離器に流路として接続されている採取容器とを含む、予め接続された使い捨てセットに関する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】アフェレーシスシステムの概略図である。

【図2】図1のシステムのための血液分離器 / 血漿分離チューブセットの概略図である。

【図3】図2のチューブセットの詳細を示す概略図である。

【図4】図1から3の血漿分離ユニットの概略図である。

10

【図5】図1のシステムから抜粋した詳細に関する概略図である。

【図6】低分子量の画分を採取するための血漿分離ユニットの代替の接続部の概略図である。

【図7】採取されたアフェレーシス血漿タンパク質を使用してさらに分画するプロセスを例示したブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

類似の要素は、類似の数を用いて表していることに留意されたい。本発明を、TRIM A (登録商標) 自動採取システム (製造販売: Cardian BCT社、Lakewood、コロラド州、米国) を参照しながら説明するが、Cardian BCT社が製造販売するCOBE (登録商標) SPECTRAシステム、SPECTRA OPTIMA (登録商標) システム及びTRIMA ACCEL (登録商標) 自動採取システムなど (但し、これらに限定されない) の任意のアフェレーシスシステムを、本発明の精神及び範囲を逸脱しない範囲で使用することができることに留意されたい。

20

【0015】

本発明は、Fenwal社 (Lake Zurich、イリノイ州、米国) 製造のAutophereis Cシステム又はHaemonetics社 (Bainbridge、マサチューセッツ州) 製造のPCSシステムなど、他の製造会社のアフェレーシスシステムで使用することもできる。

【0016】

30

血液のアフェレーシスシステム2を図1に例示するが、これは連続した血液成分の分離プロセスを可能にする。一般的に、連続システムにおいて、全血が献血者 / 患者4から採血されて血液成分分離装置6に供給され、ここで血液は個々の血液成分に分離され、装置6から、これらの血液成分の少なくとも1つの成分が取り出され、他の成分は献血者に返送される。連続システム2は、血漿をさらに血漿タンパク質に分離又は濃縮して採取することも提供する。

【0017】

血液のアフェレーシスシステム2において、血液は、献血者 / 患者4から採血され、体外チューブ回路10、血液処理容器352及び血漿分離器又は濃縮器205を含む、予め接続された使い捨てセット8を経て導かれ、これによって、完全に閉鎖され滅菌されたシステムが画定される。使い捨てセット8は、体外チューブ回路10と連結するためのポンプ / バルブ / センサのアセンブリ1000、及び使い捨て血液処理容器352と連結するためのチャンネルアセンブリ200を含む、血液成分分離装置6上に取り付けられる。

40

【0018】

チャンネルアセンブリ200は、血液をその様々なタイプの血液成分に遠心分離により分離するのに必要な遠心力を与える遠心分離機の回転可能なローターアセンブリ568に回転自在に相互接続される、チャンネル収容部 (channel housing) 204を含む。血液処理容器352は、チャンネル収容部内の溝又はチャンネルに適合するようチャンネル収容部204内に嵌め込まれている。血液は、こうして献血者 / 患者4から、体外チューブ回路10を通って、回転している血液処理容器352へと流れる。血液

50

処理容器 352 内の血液は様々なタイプの血液成分に分離され、これらの血液成分タイプ（例えば血漿、赤血球）の少なくとも 1 つが、血液処理容器 352 から、連続的に取り出される。次いで、血漿成分はさらに血漿タンパク質に濃縮又は分離することができる。また、採取のため又は治療上の処置における使用のために保持しない血液成分は、血液処理容器 352 から取り出されて、体外チューブ回路 10 を介して献血者 / 患者 4 に返送される。血液処理容器 352 は、任意選択で、血小板の採取にも使用することができるが、このような採取については説明しない。

#### 【 0019 】

血液成分分離装置 6 の操作は、1 つ又は複数のプロセッサによって制御されるが、これは図示していない。アフェレーシスシステム 2 の操作者をその操作の様々な面で助けるために、血液成分分離装置 6 は、タッチスクリーンの入力 / 出力装置 664 付きグラフィカルインターフェース 660 を含む。

10

#### 【 0020 】

下記のアフェレーシスシステムを、赤血球の採取及び血漿タンパク質の採取に関して説明する。しかし、必要であれば血漿の採取のみも可能であることは理解される。血漿の採取のみが望まれ、続けて血漿タンパク質の分離又は採取を伴うのであれば、下記に記載したシステムを簡略化してもよい。例えば、赤血球の採取センブリ 950 を削除してもよい。通気バッグチューブサブセンブリ (vent bag tubing subassembly) 100 及び置換液センブリ (replacement fluid assembly) 960 も任意選択としてもよい。赤血球を採取せずに血漿タンパク質のみを採取するのであれば簡略化した閉鎖システムにすることができる。

20

#### 【 0021 】

図 2 に例示するように、血液に適合可能な (blood - primable) 予め接続された体外チューブ回路 10 は、カセットセンブリ 110 及びいくつかのチューブセンブリ 20、50、60、950、90、100、並びに任意選択でこれらに相互接続される 960 を含む。一般的に、血液取出 / 返送チューブセンブリ 20 は、献血者 / 患者 4 とカセットセンブリ 110 の間に単一のニードル連結部 (interface) を与え、血液取込み / 血液成分移送サブセンブリ (blood inlet/blood component tubing subassembly) 60 は、カセットセンブリ 110 と血液処理容器 352 の間に連結部 (interface) を与える。抗凝固剤チューブセンブリ 50、血漿又は血漿タンパク質の採取チューブセンブリ 90、赤血球の採取センブリ 950 及び通気バッグチューブサブセンブリ 100 は、カセットセンブリ 110 とも相互接続されている。さらに血小板の採取を望むのであれば、血小板の採取チューブセンブリを含んでもよい。任意選択で、置換液サブセンブリ 960 を含んでもよい。上記のセンブリ又はサブ - センブリを含む体外チューブ回路 10 及び血液処理容器 352 は相互接続されており、単回の使用のための、閉鎖された使い捨てシステム又は予め接続された使い捨てシステムが得られる。

30

#### 【 0022 】

血液の取出 / 返送チューブセンブリ 20 は、共通の多岐管 (manifold) 28 を介して血液取出チューブ 22、血液返送チューブ 24 及び抗凝固剤チューブ 26 と相互接続されたニードルサブセンブリ 30 を含む。ニードルサブセンブリ 30 は、保護ニードルスリーブ 34 及びニードルキャップ 36 を有するニードル 32、並びにニードル 32 と多岐管 28 の間にある相互接続チューブ 38 を含む。ニードルサブセンブリ 30 は、さらに D スリーブ 40 及び相互接続チューブ 38 の周りに配置されたチューブクランプ 42 を含む。血液取出チューブ 22 に、血液サンプリングサブセンブリ 46 と相互接続された Y 型コネクタ 44 を付けてもよい。

40

#### 【 0023 】

血液取出 / 返送センブリは、貯蔵部 150 の底部に接続された第 1 の一体型の流路 190a、チューブループ 192、並びにチューブループ 192 及び血液返送チューブ 24 に相互接続された第 2 の一体型の液体流路を含む。

50

## 【0024】

カセットアセンブリ110は、熱溶接で接合される前と後ろの成形プラスチックプレート(図示せず)を含み、一体型の液体流路を有する長方形のカセット部材115を画定する。カセットアセンブリ110は、様々な一体型の流路を相互接続させる、下記に記載するいくつかの外に延在するチューブループをさらに含む。一体型の流路は様々なチューブアセンブリとも相互接続されている。

## 【0025】

図3に示されるように、カセットアセンブリ110は、血液の取出／返送チューブアセンブリ20の抗凝固剤チューブ26と相互接続されている第1の一体型抗凝固剤流路120aを含む。カセットアセンブリ110は、第2の一体型抗凝固剤流路120b、並びに第1及び第2の一体型抗凝固剤流路120aと120bの間にポンプが係合している抗凝固剤チューブループ122をさらに含む。第2の一体型抗凝固剤流路120bは、抗凝固剤チューブアセンブリ50に相互接続されている。抗凝固剤チューブアセンブリ50は、抗凝固剤源に接続できる点滴チャンバー(spike drip chamber)52(図2)、抗凝固剤送液チューブ54及び滅菌バリアフィルター56を含む。使用の間、抗凝固剤チューブアセンブリ50は、抗凝固剤を献血者／患者4から取り出した血液に与えて、体外チューブ回路10における任意の凝固を減らす又は妨げる。

10

## 【0026】

カセットアセンブリ110は、血液取出／返送チューブアセンブリ20の血液取出チューブ22と相互接続された、第1の一体型血液取込み流路130aをも含む。カセットアセンブリ110は、第2の一体型血液取込み流路130b及び第1及び第2の一体型血液取込み流路130a及び130bの間にポンプが係合している血液取込みチューブループ132をさらに含む。第1の一体型血液取込み流路130aは、第1の圧力センサモジュール134及び入口フィルター136を含み、第2の一体型血液取込み流路130bは、第2の圧力センサモジュール138を含む。第2の一体型血液取込み流路130bは、血液取込み／血液成分移送アセンブリ60の血液取込みチューブ62と相互接続されている。

20

## 【0027】

血液取込みチューブ62は、血液処理容器352の入力ポート392とも相互接続されており、全血を血液処理容器へ供給して処理させる。分離血液成分をカセットアセンブリ110に戻すために、血液取込み／血液成分移送アセンブリ60は、出口ポート520付きの赤血球(RBC)取出しチューブ64及び出口ポート456付きの血漿取出しチューブ68をさらに含む。連結部を制御するための制御ポートは61で示す。

30

## 【0028】

血液取込みチューブ62、RBC取出しチューブ64及び血漿取出しチューブ68はすべて第1及び第2の歪み緩和部材72及び74並びにその間にある編まれた軸受け部材76を通過する。これは、米国特許第4425112号に教示されるように、継ぎ目のない相互接続を可能にする利点がある。図示されているように、多管コネクタ78を様々なチューブラインにおいて使用することができる。

40

## 【0029】

任意選択の置換液移送アセンブリ960は、生理食塩溶液などの置換液(又は、例えば置換／交換RBC若しくは血漿)を献血者／患者4に送液するために設けることができる。図示されたように、置換液アセンブリ960は、内部の置換液流路140aと流路として連通されてカセット110に取り付けられている少なくとも1つの置換液入口チューブライン962を含み、流路140aが次に置換液移送ループ142に接続され、それがカセット110及び内部の置換液流路140bに接続し戻される。別の2つの内部流路又はスパー(spur)144a及び144b並びにチューブループ146も図示されている。内部流路144bは、その中を又はそれを通って液体が全く流れないように遮断される。出口のチューブラインはこれに接続されないことが好ましく、また流路144bを省いてもよい。

50

## 【0030】

置換液アセンブリ960は、好ましくは、図示されるようにY型コネクタ969を介してチューブライン962に接続することができる、任意選択で付設された滅菌バリア装置966a～966b及びチューブ接続ライン968a～968bを持つ1つ又は複数のスパイクアセンブリ964a～964bをさらに含む。1つ又は複数のスライドクランプ970も含めてよい。使用の前に血漿タンパク質を凍結させてもよいので、滅菌バリア装置966a～966bは任意選択である。

## 【0031】

置換液アセンブリはこのような液体を140a及びチューブループ142を介して導入されているように図示されているが、これらは例示のためのものである。言い換えると、この液体は、チューブループ162などの返送のための他のチューブループを介して導入することができ、又はこのような液体をチューブを介してシステム内に吸引することでさえ可能である。

10

## 【0032】

血液取込み／血液成分移送アセンブリ60の血漿取出しチューブ68は、カセットアセンブリ110の第1の一体型血漿流路160aと相互接続されている。カセットアセンブリ110は、第1の一体型血漿流路160a及び第2の一体型血漿流路160bを相互接続させ、ポンプが係合している、血漿チューブループ162をさらに含む。第2の一体型血漿流路160bは、第1及び第2のスパー164a及び164bを含む。第1のスパー164aは、血漿採取チューブアセンブリ90と相互接続されている。血漿採取チューブアセンブリ90を用いて、使用中に血漿を採取することができ、これは、血漿コレクタチューブ92、分離器205、血漿コレクタチューブ93及び1つ又は複数の血漿採取バッグ、容器(container)又は貯蔵部94を含む。スライドクランプ96は、血漿コレクタチューブ93の上に置いてよい。血漿採取チューブアセンブリ90は、下記に、より詳しく記載するように血漿成分をさらに分離させるために使用することもできる。

20

## 【0033】

第2の一体型血漿流路160bの第2のスパー164bは、血漿を献血者／患者4に返送するために、血漿返送チューブループ166に相互接続されている。この目的のため、血漿返送チューブループ166は、カセットアセンブリ110の血液返送貯蔵部150の頭部と相互接続されている。

30

## 【0034】

血漿返送アセンブリはまた、血漿を分離又は濃縮させた後返送する。分離した後の返送は、チューブ962、分岐管140a及び140b並びにポンプが係合している血漿チューブループ142に接続しているチューブ963を含む。スパー144bは、血漿返送ループ又はチューブ146に接続されており、血漿をカセット貯蔵部150に送液して、最終的に献血者／患者4に送液する。同様に、このサブアセンブリを使用して、962、140a、チューブループ142、140b及び146を通して置換液を送液して、貯蔵部150に戻すことができる。置換液が必要でなければ、チューブ963との接続部の上の置換液サブアセンブリに関連するチューブ962の部分は省略してもよい。

40

## 【0035】

血漿返送アセンブリは、血漿をチューブループ142を介して返送するところが図示されているが、血漿は162のような別のポンブループ配置を介して返送することもできる。

## 【0036】

血漿採取チューブアセンブリは、中空糸膜の分離器又は濃縮器205を含む、図4に示される血漿分離サブアセンブリを含む。チューブ92は、分離器205の入口203に相互接続されている。チューブ93は、膜型分離器205の出口206に相互接続されている。血漿採取チューブアセンブリ90は、採取するべきではない血漿又はタンパク質を返送するために第2の出口208に相互接続されているチューブ963も含む。返送チューブ963を含む血漿返送アセンブリは、上記に記載のように、チューブ962及び分岐管

50

140aに接続されている。

【0037】

血漿タンパク質濃縮器又は血漿分離器205は、第1の先端キャップ214に入口203及び反対側の先端キャップ216に出口206を含む。

【0038】

中空糸膜は、2つの先端キャップ214及び216の間に配置されている。このような中空糸膜212は、纖維の中に毛細管内部空間(I C)を含み、中空糸の外側に毛細管外部空間(E C)を含む。中空糸を形成する膜の孔径は、血漿、又は任意選択で選択された分子量のタンパク質などの成分がI CとE Cの空間の間を通過できるように選択することができる。したがって、分離した血漿がチューブ92及び入口203を通ってI C空間に入ると、膜孔を通ってE C空間に通過できる血漿及び任意のタンパク質は、出口208及びチューブ963を通過することになる。

10

【0039】

下記の表1は様々なタンパク質画分及びこれらのキロダルトン単位の分子量を示している。膜の孔径は、表に示したものなどの、所望のタンパク質画分以外のすべてが膜を通過するようにカットオフ値を持つよう選択することができる。例えば、孔径は50キロダルトン未満のものすべてを通過させるようなものでもよく、或いは、孔径は、カットオフ値が50kDaから1300kDaで選択される範囲のものが、膜を通過するように選択することもできる。

【0040】

20

【表1】

表1

成分	分子量(kDa)
コレステロール	1,300
IgM	950
フィブリノーゲン	340
第VIII因子	100-340
IgE	190
IgD	175
IgA	160
IgG	150
ハプトグロビン	100
アルブミン	66
A1抗トリシン	54
第VII因子	50

30

【0041】

例えば、分子量が50kDa未満である成分のみが通過するような孔径を有する膜の場合、表1のあらゆるタンパク質は出口206で採取され、タンパク質がより少ない血漿だけが出口208から返送される。

【0042】

別の例では、分子量が150kDa未満である成分のみが返送されるような孔径を有する膜の場合、分子量が150kDaより大きい一部のタンパク質だけが採取されることになる。血漿及び分子量が150kDa未満の他の血漿タンパク質は膜を通って出口208に流れよう。

【0043】

40

50

血液取込み / 血液成分移送アセンブリ 60 の RBC 取出しチューブ 64 は、カセットアセンブリ 110 の一体型 RBC 流路 170 に相互接続されている (図 3)。一体型 RBC 流路 170 は、第 1 及び第 2 のスパー 170a 及び 170b をそれぞれ含む。第 1 のスパー 170a は、分離された RBC を献血者 / 患者 4 に返送するために RBC 収集チューブループ 172 に相互接続されている。このような目的のため、RBC 収集チューブループ 172 は、カセットアセンブリ 110 の血液返送貯蔵部 150 の頭部に相互接続されている。第 2 のスパー 170b は、赤血球を採取するべきでなければ、閉鎖してもよいし、あるいは RBC 採取チューブアセンブリ 950 に接続することもできる。

#### 【0044】

RBC 採取チューブアセンブリ 950 は、RBC コレクタチューブ 952、少なくとも 1 つの RBC 採取貯蔵部、容器又はバッグ 954、及び滅菌バリアフィルター / ドリップスパイクアセンブリ 956 を含む。1 つ又はより多くの実用的な数の RBC バッグ 954 の (図示せず) をコレクタチューブ 952 に接続してもよい。さらに、ここでは図示されていないが、1 つ又は複数の白血球 (WBC) 濾過器及び / 又は RBC 貯蔵溶液接続部及び / 又はバッグは、RBC 採取チューブアセンブリ 950 に予め接続してもよく及び / 又はその構成部品として含んでもよい。

#### 【0045】

通気バッグチューブアセンブリ 100 は、カセットアセンブリ 110 の血液返送貯蔵部 150 の頭部にも相互接続されている。通気バッグチューブアセンブリ 100 は、通気孔チューブ 102 及び通気バッグ 104 を含む。使用中、カセットアセンブリ 110 内、特に血液返送貯蔵部 150 内に包装時から存在する滅菌空気は、通気孔チューブ 102 及び通気バッグ 104 への流入及び流出を繰り返すが、これについてさらに詳しく説明する。

#### 【0046】

図 3 に例示するように、ポンプが係合している、チューブループ 122、132、142、162 及び 192 はカセット部材 115 から延在して非対称の配置をもたらし、これにより、カセットアセンブリ 110 を血液成分分離装置 6 に容易に正しく取り付けて使用することができる。

#### 【0047】

標準の操作において、全血はニードルアセンブリ 30、血液取出チューブ 22、カセットアセンブリ 110 及び血液取込みチューブ 62 を通って処理容器 352 に移動する。次いで、全血は、容器 352 において血液成分に分離される。生成物を採取する間、RBC 及び血漿は容器 352 から、対応するポート 520 及び 456 を通って流出して採取され、続いて血漿タンパク質が分離及び / 又は返送される。

#### 【0048】

カセットアセンブリにおいて、上部及び下部超音波センサ (図示せず) を有する貯蔵部 150 は、血液処理モードの間、返送血液が、それぞれの血液返送 / 交換送液サブモード中に貯蔵部 150 から取り出され、それぞれの血液取出サブモード中に蓄積されるように設けられる。採取しない血小板及び血漿 (及び恐らく、白血球も) 又は採取されなかつた赤血球及び / 又は置換液が貯蔵部 150 内に上部超音波レベルセンサ (図示せず) にまで蓄積されると、ポンブループ 192 と関連するポンプ 1090 の動作が起動し、血液又は交換成分を貯蔵部 150 から 190a、192 及び 190b を介して取り出し、これらを返送 / 送液チューブ 24 及びニードルアセンブリ 20 を介して献血者 / 患者 4 に返還する。貯蔵部 150 内の液体レベルが下部超音波レベルセンサのレベルまで低下すると、返送 / 送液蠕動ポンプ 1090 は自動的に停止し、血液取出サブモードを再起動する。次いで、血液取出サブモード及び血液返送 / 交換送液サブモードのサイクルが所定量の血小板、RBC 又は他の採取される血液成分が得られるまで続くことになる。

#### 【0049】

カセット 110 をポンプ / バルブ / センサのアセンブリ 1000 に取り付けると、ポンプ 1040 がチューブポンブループ 142 と結び付き、ポンプ 1066 がチューブループ 162 と結び付き、ポンプ 1030 がチューブループ 132 と結び付き、ポンプ 1020

10

20

30

40

50

がチューブループ 122 と結び付き、ポンプ 1090 がチューブループ 192 と結び付く。

【0050】

チャンネルアセンブリ 200 は、回転式遠心分離ローターアセンブリ 568 上に配置され(図1)、使い捨て血液処理容器 352 を受けるチャンネル収容部 204 を含む。

【0051】

チャンネル収容部 204 には、血液が所望の態様で血液成分タイプに分離され得るように血液処理容器 352 が取り付けられる。

【0052】

これに関して、チャンネル収容部 204 は、血液処理容器 352 が配置される、概ねくぼんたチャンネル(図示せず)を含む。

10

【0053】

血液処理チャンネル容器 352 は、チャンネル収容部 204 が回転する間、血液が血液処理容器 352 に供給され、遠心分離で様々な血液成分タイプに分離され、またチャンネル収容部 204 が回転している間、血液処理容器 352 から様々な血液成分タイプが取り出せるようにチャンネル収容部 204 内に配置される。さらに、このチャンネルは、遠心分離の間、(例えば、このチャンネル内に血液処理容器 352 を保持することにより及び血液処理容器 352 の所望の輪郭を維持することにより)血液処理容器 352 と相互に作用することも望ましい。加えて、該チャンネルは、血液処理容器 352 の血液プライミング(すなわち、アフェレーシス手順で、血液を血液処理容器 352 に供給する第1の液体として使用すること)を可能にする。

20

【0054】

血液処理容器 352 は、アフェレーシス手順では、血液の流れに直接接続して、流れを受け入れるようにチャンネル収容部 204 のチャンネル内に配置される。血液処理容器 352 を使用すると、各アフェレーシス手順後のチャンネル収容部 204 を滅菌する必要性が軽減され、また容器 352 を廃棄して、使い捨てシステムを提供してもよい。血液処理容器 352 は、チャンネル内で独立して立つのに十分な剛性であるように構築されている。さらに、血液処理容器 352 はまた、上記の外形を有してチャンネル内に装着されるのに十分な剛性である。しかし、血液処理容器 352 はまた、アフェレーシス手順の間、チャンネルの形状にほぼ合致するように十分に柔軟でなければならない。血液処理容器及びアフェレーシスシステムの部品のより詳細は、米国特許第 6,514,189 B1 に記載されている。

30

【0055】

図2に示されるように、血液は取込みチューブ 62 から血液取込みポート 392 を通つて血液処理容器 352 の内部に導入される。血液取込みポート 392 は、血液処理容器 352 の内側部分に延在している。

【0056】

血液取込みポート 392 により血液処理容器 352 に供給される血液は、少なくとも RBC 及び/又は血漿に分離される。

【0057】

40

分離した血漿は、ポート 456 及びチューブ 68 を介して血液処理容器から出る。分離した赤血球は、ポート 520 及びチューブ 64 を介して血液から出る。

【0058】

アフェレーシスシステムは、図3で 1120、1110 及び 1100 で概略的に示されている、様々なバルブアセンブリを含む。これらのバルブは、ポンプ/バルブ/センサのアセンブリ 1000 の一部である。

【0059】

本明細書において記載されるアフェレーシスシステムは、連続血漿分離ステップにより、赤血球(RBC)及び/又は血漿の連続分離を提供する。例えば、連続分離は、RBC 及び血漿を両方同時に採取することにより、及び/又は RBC 又は血漿のどちらかを別々

50

に採取することにより提供することができる。さらに血漿を分離するために、血漿を RBC と共に又は血漿のみを採取してもよい。採取されなかつた成分は献血者に再輸血して返送される。パッフィコート成分、すなわち血小板及び WBC は、記載したように別に採取されないことに留意されたい。むしろ、これらの成分はこれらの手順の間ずっと、RBC と共に残留することがあり、後で濾過して取り除く。例えば WBC は、白血球削減フィルター等により濾過して取り除くか、又は RBC 生成物と共に保持するか、若しくは献血者に返送するかのいずれかを行ふことができる。血漿生成物は、乏血小板のままで、WBC を含まない（又は少なくとも公布の最低安全範囲内）ものとすることができる。

#### 【0060】

本実施形態において、RBC 及び血漿の同時採取又は血漿のみの採取に関する選択肢のみを記載するが、血小板の採取を別の選択肢としてもよい。血漿及び RBC の両方を採取すべき 1 つのアプローチでは、血液アフェレーシスシステム 2 を利用して、ある第 1 の時間の間に RBC 及び血漿を同時に採取することができ、次いで、第 2 の時間の間に血漿又は赤血球のいずれかを採取することができる。これは 2 重の赤血球生成物又は 2 重の血漿生成物を含み、この 2 重の生成物の量は使用者によって設定することができる。

10

#### 【0061】

置換液も任意選択で本発明の手順の範囲内で与えてもよい。滅菌生理食塩溶液は、本明細書で使用が考慮される置換液の選択肢の 1 つである。したがって、血漿及び / 又は RBC の多量の液体量が献血者 / 患者から採血される場合 / とき、引き換えに置換液を送液することにより、献血者 / 患者を十分に水分補給し得る。

20

#### 【0062】

血液処理が始まると、血漿は 1 つ又は複数の貯蔵部 94 内に採取され、及び / 又は赤血球は 1 つ又は複数の貯蔵部 954 内に採取される。或いは、貯蔵部 954 内への RBC の採取又は貯蔵部 94 内への血漿の採取のいずれかを、個々の手順で選択的に完了させることもできる。いずれかの採取手順の間、血液成分分離装置 6 は、好ましくは連続した血液取出及び血液返送の起動及び終了を制御する。さらに、血液成分分離装置 6 は、所定のプロトコルに従った血漿及び RBC の採取プロセスを制御するであろう。これは、好ましくはポンプ / バルブ / センサのアセンブリ 1000 のバルブアセンブリ 1100、1110 及び 1120、及び / 又は適当なポンプ 1020、1030、1040、1066 及び / 又は 1090 の制御を含む。

30

#### 【0063】

初めに、血液プライミングを実施して使い捨てシステム 10 をプライミングする。血液プライミングの間、プライミング段階であっても、成分分離が開始され、いくつかの血漿が採取されることが望ましい。従って、血漿が出口ポート 456 を通ってチューブ 68 へと流出することがある。

#### 【0064】

血液プライミング段階の後及び / 又は同時に血液分離制御装置 6 は、任意選択の交換液体ラインもプライミングされ得るようにポンプ / バルブ / センサのアセンブリ 1000 に制御信号を与える。特に、置換液バルブアセンブリ 1100 は開口され、置換液入口ポンプ 1040 のスイッチが入れられて生理食塩溶液（又は他の置換液）を置換液入口チューブ 962 及び置換液移送ループ 142a を通じて置換液導入チューブライン 146 にポンプ移送し、カセット貯蔵部 150 における最初の採取が行われるが、この最初のプライミング採取はおそらく及び好ましくは少量の置換液を構成しない。

40

#### 【0065】

プライミングが完了した後、まだなお準備段階中であるが、血液成分分離装置 6 は、処理容器 352 から流出したすべての分離した血液成分が先ず返送 / 送液 / 貯蔵部 150 に移動するようにポンプ / バルブ / センサのアセンブリ 1000 に適当な制御信号を与えることができる。任意選択で、採取の前に、すべての血液成分の分離及び献血者への返送の 1 つ又は複数サイクルを行ってもよい。また、血液成分分離装置 6 は、1 つ又は複数のこれらの最初の血液成分返送サブモードの間、ポンプループ 132 に関連付けられている血

50

液取込みポンプアセンブリ 1030 の動作を継続してもよい。

【0066】

所望の A C 比率を確立するため、血液成分分離装置 6 は、所定の速度で取込んだ血液流の中に抗凝固剤を導入するように抗凝固剤蠕動ポンプ 1020 に適当な制御信号を与える。抗凝固処理された血液の血液処理容器 352 への取込み流速は、献血者 / 患者 4 に対する所定の抗凝固剤最大許容注入速度 ( A C I R ) により制限し得る。

【0067】

採取が開始されると、血液成分分離装置 6 は、血漿迂回バルブアセンブリ 1110 を切り替えて、容器 352 からポンプ移送された、分離血漿の流れを血漿取出しチューブ 68 及び血漿チューブループ 162 を通じて、血漿コレクタチューブ 92 へと向け、膜型分離器 205 の入口 203 へと通すように制御信号を与える。アフェレーシスシステムの簡略図を示す図 5 を参照されたい。加えて、血漿だけを採取すべきであれば、赤血球は容器 352 から取出しチューブ 64 を通って返送チューブループ 172 を経て血液返送貯蔵部 150 へと流れ続ける。しかし、RBC を血漿と同時に採取すべきであれば、赤血球バルブ 1120 が切り替えられて、チューブ 64 から流出する分離 RBC の流れは、( カセット 110 の ) スパー 170b に向けられ、そしてこれを介してチューブライン 952 に、そしてこれを介して 1 つ又は複数の RBC 採取貯蔵部 954 に向けられる。

【0068】

採取プロセスのいずれかの間に、1 つ又は複数の置換液を献血者 / 患者 4 に送液してもよい。したがって、分離装置 6 が返送モードよりもむしろ採取モード内にある時はいつでも、置換液入口バルブアセンブリ 1100 は開口することもでき、置換液ポンプ 1040 は、置換液を、液体源 ( 図示せず ) から、チューブライン 962 、カセット流路 140a 及び 140b 、並びにチューブループ 142 及び 146 を通じて貯蔵部 150 へ送液するのを開始する。

【0069】

分離及び採取の間、チャンネル収容部 204 は、通常、約 3000 rpm の回転速度で駆動され、準備及び成分採取段階の両方の間、所望のヘマトクリットを達成することができる。これに対して、容器 352 への血液取込みの流速は、約 64.7 ml / 分未満に設定することができる。所望のヘマトクリットは、RBC 及び / 又は血漿の採取段階を開始する前に、容器 352 のおよそ 2 つの量の全血量を容器 352 を通過させることにより確実に固定化することができる。

【0070】

RBC 採取段階を開始するために、血液成分分離装置 6 は、血液処理容器 352 から取り出された RBC の流れを RBC 採取貯蔵部 954 に向かわせるように RBC 迂回バルブアセンブリ 1120 に適当な制御信号を与える。RBC の採取が開始するとすぐに及び / 又はそれと同時に、置換液バルブアセンブリ 1100 は切り替えられて、任意選択で置換液の流れが貯蔵部 150 にも供給される。

【0071】

分離した RBC は、分離後、採取のために容器 352 からライン 64 を経てポンプ移送されないが、その代わりに、容器 352 に対する血液取込みの流れの相対的圧力によって、容器 352 から体外チューブ回路 10 を経て移動される ( これは、血漿出口ポート 456 による血漿出口の圧力により変更することができるようにしてよい ) 。その結果として、分離及び採取した RBC の損傷が最小になる。

【0072】

赤血球の採取とは別に又はそれと連続して行い得る、血漿の採取に関して、分離した血漿は、ポンプ 1066 によって、血漿採取ライン 92 を通りフィルター分離器又は濃縮器 205 を通ってライン 93 を経て血漿成分採取バッグ 94 へとポンプ移送される。

【0073】

分離した血漿は、ローター 352 から、チューブ 162 がその周りに延在するポンプ 1066 によって、ポート 456 、ライン 68 、流路 160a 、チューブ 162 、流路 16

10

20

30

40

50

0 b を通って、移送され、血漿採取ライン 9 2 を介してフィルター又は分離器 2 0 5 内に流れる。フィルター膜を通って I C 側から E C 側に移動しない血漿タンパク質の画分は貯蔵バッグ 9 4 中に流入する。E C 側に移動する残留の血漿及び / 又はタンパク質は、フィルター 2 0 5 から、出口 2 0 8 、チューブ 9 6 3 、 9 6 2 、流路 1 4 0 a 、チューブループ 1 4 2 、流路 1 4 0 b 、チューブ 1 4 6 を通って貯蔵部 1 5 0 に流入し献血者 4 に返送される。濃縮された血漿生成物は、所望のタンパク質の標準量の数倍の量又は高い濃度を含有することがあるが、単により多くの血漿をフィルター、濃縮器又は分離器 2 0 5 で処理することによって生成することができる。

【 0 0 7 4 】

所望量の赤血球を採取し、血漿タンパク質を分離及び採取した後、及び血液分離装置 6 が迂回アセンブリ 1 1 1 0 及び 1 1 2 0 に、それぞれ分離した血漿及び分離した R B C の流れを貯蔵部 1 5 0 に向けるように制御信号を与えた後、さらなる血液処理を望まないのであれば、次に濯ぎ戻し ( r i n s e b a c k ) 手順を完了させてよい。血漿ポンプ 1 0 6 6 を返送 / 送液ポンプ 1 0 9 0 の速度と同じ血漿最大速度に設定して濯ぎ戻しを行う。

【 0 0 7 5 】

手順の最後に、血漿バッグ 9 4 及び赤血球貯蔵部、もしあれば 9 5 4 を、体外チューブ回路 1 からその接続を切断してもよい。

【 0 0 7 6 】

フィルター 2 0 5 の孔径は、すべてのタンパク質が容器 9 4 内に採取される又は分子量が十分に大きいタンパク質だけを採取されるかを決める。

【 0 0 7 7 】

概略図 5 は別の選択肢も示している。図 5 に示されるように、血漿分離器 2 0 5 に入る血漿は、ポンプ 1 0 6 6 により入口側 2 0 3 に移送され、またポンプ 1 0 4 0 により出口 ( E C ) 側 2 0 8 に移送される。しかし、ポンプの位置は変えてもよい。例えば、図 5 に示されるように、I C の出口側にポンプがあってもよい ( 極細線が 1 0 4 0 a を示している ) 。このポンプは入口ポンプ 1 0 6 6 のみと共に使用してもよく ( 1 0 4 0 を経て E C 側にポンプ移送しない ) 又はポンプ 1 0 4 0 のみと共に使用してもよい ( 1 0 6 6 を経て入口すなわち I C 側にポンプで汲み上げない ) 。このように、2 つのポンプを利用するがこのようなポンプの正確な位置は変更してもよい。

【 0 0 7 8 】

ポンプ 1 0 4 0 a で 2 0 6 から I C 側に移送することで、I C 側に対する陽圧による膜を通した流れが与えられ、こうして、E C 側に陰圧を与えるポンプ 1 0 6 6 及び 1 0 4 0 を使用すると生じるおそれがある、液体の脱気を回避させる。膜 2 1 2 が、ポンプ 1 0 4 0 a の使用時に遮断されると、ポンプ 1 0 4 0 a のローラーの圧縮力は、ローラーが十分に持ち上がり、過大な量又は圧力に対する閉塞が少なくなる状態になり得る。こうして、ポンプ 1 0 4 0 a は圧力除去バルブとして機能することができる。

【 0 0 7 9 】

この連続アフェレーシス手順は、献血者から所望のタンパク質を採取及び取出し、血漿タンパク質の残留物を献血者に返送することを可能とする。これにより、1 回の献血血液中に含まれる少量の所望のタンパク質に代えて所望のタンパク質の最大限の採取及び濃縮が可能になる。

【 0 0 8 0 】

この手順を使用して、血漿タンパク質画分を他の細胞成分と同時に採取することができる。具体的には、所望の血漿タンパク質を 1 人の献血者から採取することができ、一方、不要な成分は献血者に返送することができる。これにより、1 人の献血者から取り出された液体の量は害をもたらさないので、献血者へのリスクを高めずに 1 人の献血者からより多量の所望の血漿タンパク質を採取することが可能になる。より多くの血漿を処理することができ、その結果、より多量の血漿タンパク質が採取できることになる。しかし、献血者の観点から、通常の血漿の採取と同じ量を取り出してに、より多量のタンパク質を採取

10

20

30

40

50

することができる。

【0081】

タンパク質濃縮生成物の最終の濃度は、フィルターに入る血漿の流れとフィルターから出る血漿の流れの比率を調節することによって調節することができる。これは、ポンプ1066、1040又は1040aのポンプ速度を調節することによって行うことができる。例えば、仮に膜がすべてのタンパク質を取り除き、フィルターを通るその流れの速度がフィルターへの血漿の流れの速度の半分であれば、結果生成されるタンパク質の濃度は、標準の献血者の血漿の濃度の2倍となる。

【0082】

高分子量のタンパク質を採取する必要があれば、フィルター／円筒205は、アルブミン及び他の低分子量のタンパク質を連続的に分離し、これらを献血者に返送し、その一方でフィブリノーゲン、1gG、フォンウイルブランド因子及び第VIII因子などのより高い分子量の画分を採取することができる。

【0083】

フィルター濃縮器の代替の配置は、図6に示すように設けることもできよう。より低い分子量のタンパク質が必要であれば、膜を通るタンパク質を返送するのではなく、採取するようにチューブを変更することによって、より高い分子量のタンパク質を献血者に返送し、その一方で、より低い分子量のタンパク質を採取することができる。この構成において、出口208はチューブ93に接続され、出口206は献血者への返送のためにチューブ963に接続される。

10

20

【0084】

また、上記は、膜のIC側に入る分離した血漿に關し説明するものであるが、このような血漿はEC側に入ることができ、低分子の成分はこの膜を通ってIC側に移動できよう。低分子の画分が所望であれば、ポート206を介して採取し、より高い分子量の画分を採取するのであれば、ポート208を介して採取されよう。

【0085】

上記に説明したように、このような分離の特異性は、所望のタンパク質の分子量に対応する孔径を有する膜を選択することによって達成することができる。

【0086】

採取した高濃度のタンパク質を使用して治療の目的のために患者の血漿を濃縮することができる。この高濃度の生成物は、下記に説明するように、そのタンパク質の収率が標準の血漿に比べてよりはるかに高く、そのため、より多量のタンパク質濃縮生成物を生成する追加の分画のために使用することもできる。

30

【0087】

図7は、ブロック図の形で、献血者11から全血を採血し(全血)、上記に説明したようにアフェレーシス装置12を使用して濃縮タンパク質画分を採取するプロセスを例示している。アフェレーシスプロセスからの血漿タンパク質13は、任意選択で、血漿分画センター14に供給してもよく、また任意選択で他の採取物と共に貯留し、冷アルコール分画16(コーン分画としても知られている)又はクロマトグラフィー15などの公知の血漿分画プロセスを利用して、このような生成物をさらに分画又は濃縮することができる。その他の公知の分画プロセスを使用してもよい。このプロセスを使用してIVIG又は凝固因子などの高濃度の血漿タンパク質の輸液製品17を提供することができる。冷アルコール分画は、採取したアフェレーシスタンパク質生成物にこのタンパク質生成品を冷却しながらそれと同時にアルコールを添加することを含む。これによって、選別された血漿タンパク質が、任意の残留血漿又は他の選別されなかったタンパク質から沈殿する。クロマトグラフィーは、アフェレーシス血漿タンパク質を、固定相に通過させて、他のタンパク質及び残留している血漿と必要なタンパク質をさらに分離する方法を含む。これらのプロセスにより、さらに濃縮された、所望のタンパク質の生成物が生成される。このような生成品は、輸液製品として必要とされるまで凍結することができる。

40

【実施例】

50

【0088】

【表2】

表2

		血漿アッセイ結果		
テスト運転: サンプルID:		RC6 総タンパク質 g/dl	アルブミン g/dl	IgG mg/dl
流入血漿 1		5.8	3.2	970
流入血漿 2		5.7	3.2	995
運転 1	HMW1	11	6.4	2105
	LMW1	<1	<1	<200
運転 2	HMW2	10.7	6.4	2072
	LMW2	<1	<1	<200
	LMW3	<1	<1	<200

【0089】

表2は、図4に関して上述したものと同様の、血漿濃縮器又は分離器205を持つ、アフェレーシスシステムにおける2回の運転のアッセイ結果を示す。HMW、すなわち高分子量は、出口206において分離器205から出る総タンパク質、アルブミン、又は1gG免疫グロブリンの量を示す。LMW、すなわち低分子量は、出口208においてアッセイされたタンパク質、アルブミン又は1gGの総量を示す。

【0090】

【表3】

表3

入口 (装置)	血漿	LMW		HMW		TMP	ポンプ 比率	体積 比率	測定濃度比率				濃度 比率/ 体積 比率	
		(ml/ 分)	(ml/ 分)	(ml/ 分)	(g)				(ml/ 分)	(g)	(mmHg)	コマンド 速度	体積 測定値	
運転 1	50	20	13	53.6	7	51.1	190	2.86	2.10	1.91	2.00	2.14	2.02	-4%
運転 2	50	20	13	46.4	7	44.6	212	2.86	2.09	1.86	2.00	2.11	1.99	-5%

【0091】

表3は、図4に示された、血漿分離器を備えたアフェレーシスシステムにおける容量を基にしたタンパク質の予測値を示す。各運転ごとに、入口ポンプ1030の流速(入口)は示されている。また、203における流速に相当する、血漿採取ポンプ1066により決定される血漿流速も表に載せている。ライン93又は出口206における、HMW速度と称した流速も示されている。ポンプ1040で移送される導管又はライン963内の低分子の流速はLMWで示す。中空糸212の膜などの膜の全体にわたる圧力即ちトランスマッピングも示されている。ポンプ比率は、HMWの流速(ここでは、高分子量のタンパク質が採取される。)に対する血漿採取の流速の比率である。量比率は、ある特定の時間の間に206を出る量に対する入口203に入る量である。この量は、単位時間に対する流速から容易に決定することができる。

【0092】

総タンパク質、アルブミン、1gGの測定濃度及びその平均値は、採取バッグ94から

10

20

30

40

50

決定された際の値である。

【0093】

濃度比率及び量比率はほとんど一致を示している。実施例で示されるように、その違いは5%以下である。このデータから、タンパク質の濃度は量比率によって予測できることが理解し得る。

【0094】

タンパク質濃度を予測する方法は、ある時間の間に入口203を通過する量を測定するステップ、同じ時間の間に出口206での量を決定するステップを含むことができる。流入量は、ポンプ1066の回転数又は流速によって決定することができる。流出量は、バッグ94内にあるものの量の測定又はポンプ1040の回転数若しくは流速によって測定することができる。流出量に対する流入量を測定することによって、容量の比率が得られる。この比率は、バッグ94内に採取されるタンパク質の平均濃度比率として使用することができる。

【0095】

例えば、上記に示した主要値を使用して、

流入量 - 未採取量 = 流出量

流入量 / 流出量 = 流入量 / 流入量 - 流出量 = 量比率

決定した量比率は濃度比率に近似している。

【0096】

前述のように、量比率は、単位時間に対する流速と関係している。出口206、208を通る流速と比較した、濃縮器205内への流速を含む、流速を選択し、これを使用して、最終の採取生成品のための特定のタンパク質濃度を選択することができる。

【0097】

本発明の範囲から逸脱することなく本発明の方法及び構造に様々な変更及び改変を加えることができることは当業者には理解されよう。したがって、本発明は、示されている特定の実施例に限定されるものではないことを理解されたい。それどころか、本発明は、改変及び変更が以下の特許請求項の範囲及びそれらと同等の範囲内である限りこれらの変更及び改変を含めるものである。

【 図 1 】

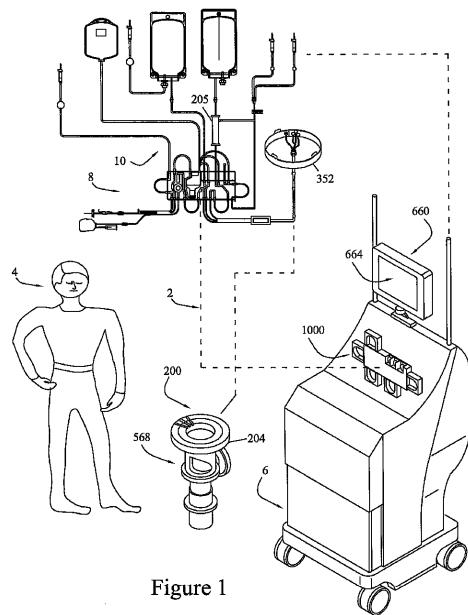


Figure 1

【 図 2 】

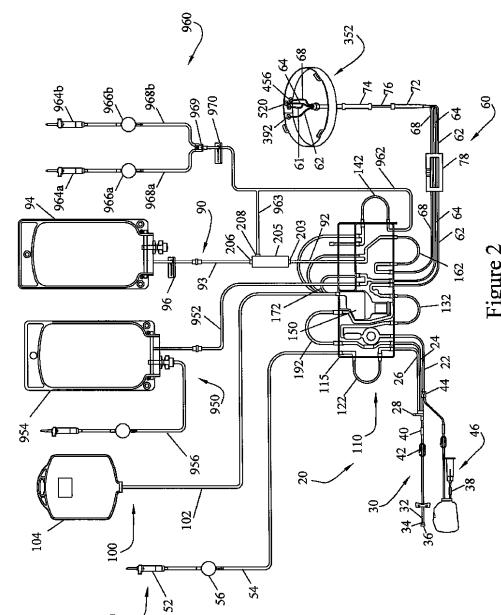


Figure 2

【 四 3 】

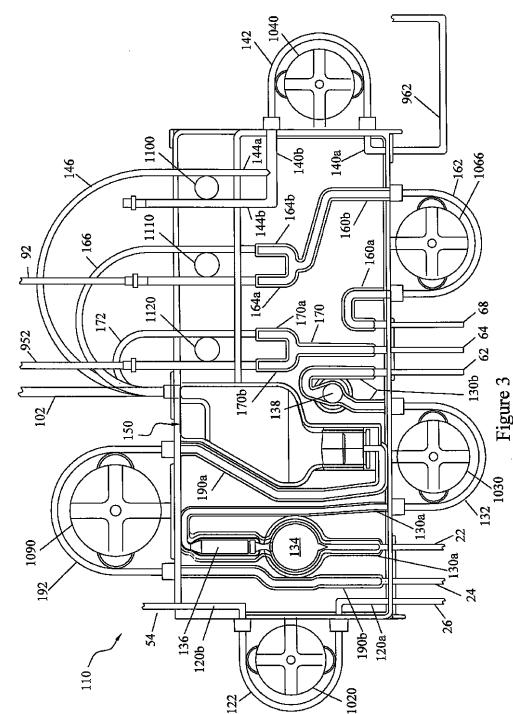


Figure 3

【図4】

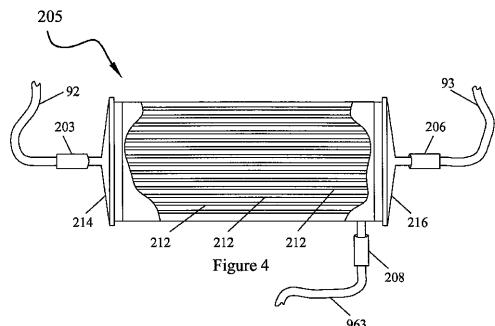
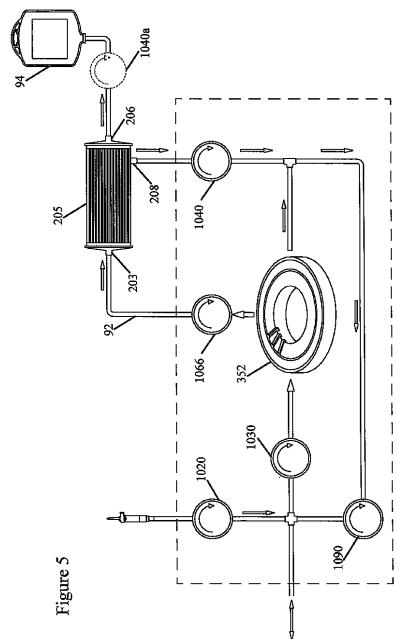
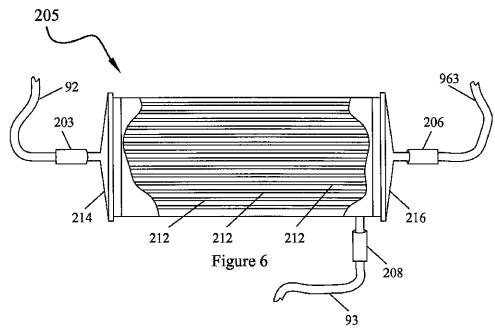


Figure 4

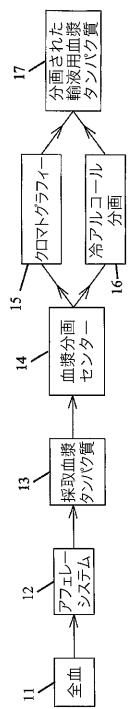
【図5】



【図6】



【図7】



---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/097,598  
(32)優先日 平成20年9月17日(2008.9.17)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/120,763  
(32)優先日 平成20年12月8日(2008.12.8)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 12/429,266  
(32)優先日 平成21年4月24日(2009.4.24)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100088926  
弁理士 長沼 暉夫  
(74)代理人 100102897  
弁理士 池田 幸弘  
(74)代理人 100097870  
弁理士 梶原 斎子  
(74)代理人 100140556  
弁理士 新村 守男  
(74)代理人 100143258  
弁理士 長瀬 裕子  
(74)代理人 100124969  
弁理士 井上 洋一  
(74)代理人 100132492  
弁理士 弓削 麻理  
(74)代理人 100163485  
弁理士 渡邊 義敬  
(74)代理人 100112243  
弁理士 下村 克彦  
(72)発明者 フェルト、トーマス、ジェイ .  
アメリカ合衆国、コロラド、ボルダー、ジュリアード ストリート 2745  
(72)発明者 コルビン、フランク  
アメリカ合衆国、コロラド、リトルトン、ウェスト ドラド ドライブ 6700  
(72)発明者 ウルダール、スティーブン、ゲージ  
アメリカ合衆国、コロラド、ゴールデン、トゥウェンティフォース ストリート 1102

審査官 石田 宏之

(56)参考文献 特開昭62-258672(JP, A)  
特表2003-516175(JP, A)  
特公平4-75765(JP, B2)  
特許第4307714(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 M 1 / 0 2