

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4787468号  
(P4787468)

(45) 発行日 平成23年10月5日(2011.10.5)

(24) 登録日 平成23年7月22日(2011.7.22)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 4 5
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 C
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 C

請求項の数 8 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2003-557706 (P2003-557706)	(73) 特許権者	504239294
(86) (22) 出願日	平成14年12月6日 (2002.12.6)		レナルテック インターナショナル, エルエルシー,
(65) 公表番号	特表2005-514127 (P2005-514127A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 65 アイエイチ ストリート 320, スイート 116
(43) 公表日	平成17年5月19日 (2005.5.19)	(74) 代理人	100078282
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/039072		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開番号	W02003/057356	(74) 代理人	100062409
(87) 国際公開日	平成15年7月17日 (2003.7.17)		弁理士 安村 高明
審査請求日	平成17年11月22日 (2005.11.22)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	10/038, 053		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成13年12月21日 (2001.12.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的吸着デバイスおよび選択的吸着システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

血液処理アセンブリであって、

個体から引き抜かれた血液を処理するための要素を備える第1のユニット、

身体からサイトカインを選択的吸着によって除去する材料を含む第2のユニットであって、該材料が、各々が2-ヒドロキシエチルメタクリレートおよびN-ビニルピロリジンのポリマーの群から選択される表面に曝された官能基を含むように改変された表面を有する、スチレン、エチルスチレン、アクリロニトリルおよびブチルメタクリレートの群から選択されるモノマーを有する多孔性の疎水性ジビニルベンゼンコポリマーから形成されるポリマー粒子を含み、該第2のユニットの材料は、以下の(i)~(iv)からなるプロトコールによって誘導される14を超えない生体適合性指数によって特徴付けられる第2のユニット、

(i) 吸着媒体と血液との間の接触に基づく生理学的変化を定量する血液指標を選択することであって、該血液指標が以下の(1)~(7)からなる、

(1) コールターカウンターによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての白血球細胞カウントの減少；

(2) コールターカウンターによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての赤血球細胞カウントの減少；

(3) コールターカウンターによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての血小板カウントの減少；

(4) 多形核白血球エラスターゼ濃度 (PMNエラスターゼ濃度) を測定することによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての白血球活性化;

(5) アナフィラトキシンC3a-desArg濃度を測定することによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての補体活性化;

(6) 乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の濃度を決定することによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての溶血の発生; および

(7) トロンビン-アンチトロンビン-複合体 (TAT) の濃度を測定することによって確認される、吸着媒体との接触の結果としての血餅形成の減少;

(ii) 各指標について、ベースライン値を含む、吸着媒体なくして生体適合性ハウジングを通過する、最終濃度1.0 IUヘパリン/ml血液までヘパリン処理された血液、および吸着媒体を含むハウジングを通過するヘパリン処理された血液の流れの25mlに亘る指標値間の最大の差異を確認し、そして各指標について、該ベースライン値に対し、%変化として最大の変化を表すこと;

(iii) 表1-1、表1-2および表1-3に従って、該%変化の大きさに依存して、無次元数量1、2、または3として各指標について該%変化をスコアすること; および

(iv) 1、2、または3の数量で各指標をスコアした後、すべての指標についてスコアされた数量を加え合計を得ること、該合計が生体適合性指数を含む、

ならびに

該第1のユニットおよび該第2のユニットをとともに一体に連結し、単一の一体型ユニットとしてユーザーに提供される血液処理アセンブリを形成する連結手段、を備える、血液処理アセンブリ。

#### 【請求項2】

前記連結手段が、前記第1のユニットを前記第2のユニットに対して上流の流れ方向に位置決めする、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項3】

前記連結手段が、前記第2のユニットを前記第1のユニットに対して上流の流れ方向に位置決めする、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項4】

前記第1のユニットの構成要素が、前記個体から引き抜かれた血液を受容し、そして該血液の血漿および少なくとも1つの細胞血液成分への分離を行う形態である、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項5】

前記第1のユニットの構成要素が、前記個体から引き抜かれた血液を受容し、そして該血液を酸素処理するような形態である、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項6】

前記第1のユニットの構成要素が、前記個体から引き抜かれた血液から廃棄物を除去し、そして廃棄物が枯渇した血液を前記第2のユニットに運搬するような形態である、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項7】

前記ポリマー粒子が、架橋されたポリスチレン型樹脂を含む、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【請求項8】

前記生体適合性指数が、7より大きい、請求項1に記載のアセンブリ。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

(関連出願)

本願は、米国特許出願番号09/832,159号(2001年4月10日出願)の同時係属出願の一部継続出願であって、「System for Treating Pa

10

20

30

40

50

tient with Bacterial Infections」(本明細書中で参考として援用される)との表題である。本願はまた、共有に係る米国特許出願第09/829,252の一部継続出願(2001年4月10日)であり、「Method of Treating Patient with Bacterial Infections」(本明細書中で参考として援用される)との表題である。本願は、米国特許法のもと、以下の出願の出願日の利益を主張する:共有に係る米国特許出願番号09/294,224号(1999年4月19日出願であり、そして「Method for Removing Beta-2 Microglobulin from Blood」との表題である)(これは、米国特許出願番号08/902,727号(1997年7月30日出願であって、現在、米国特許第5,904,663号である)の一部継続出願である)

10

#### 【0002】

(発明の分野)

本発明は、血液、血液産物または生理学的流体に由来する標的化されたタンパク質またはトキシン(毒素)を除去するためのデバイス、システム、および方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

動物では、細菌、外傷、トキシン(毒素)、熱または他の要因(これは、総称的に、「炎症性因子」と称され得る)によって組織が損傷されたときに、炎症反応が生じる。所定の炎症応答の性質および特徴は、様々な炎症促進性(pro-inflammatory) 20  
因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の複雑な相互作用によって調節され、これらの刺激因子または媒介因子は、組織によって合成されそして放出される。プロ炎症性または抗炎症性の刺激因子または媒介因子の既知の種としては、サイトカイン、一酸化窒素、トロンボキサン、ロイコトリエン、血小板活性化因子、プロスタグランジン、キニン、補体因子、スーパー抗原(superantigen)、モノカイン、ケモカイン、インターフェロン、フリーラジカル、プロテアーゼ、アラキドン酸代謝物、プロスタサイクリン、 $\beta$ -エンドルフィン、心筋抑制因子、アナンダミド、2-アラキドニルグリセロール、テトラヒドロピオプテリン、および化学物質(ヒスタミン、ブラジキニン、およびセロトニンを含む)が挙げられるが、これらに限定されない。新規の(すなわち、以前に認識されていない)種のプロ炎症性または抗炎症性の刺激因子または媒介 30  
因子の発見がほぼ日常的に生じる。

#### 【0004】

炎症性応答の性質および強度は、浸潤される部位および炎症性因子の特徴、ならびに関連する、炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の相互作用に依存して、異なる。

#### 【0005】

炎症性応答は、調節されそして限局化される場合に、有益なものである。しかし、調節されることなく生じる場合に、その炎症性応答は、重大な組織損傷を引起し得、そして、死に至らしめることさえもある。

#### 【0006】

例えば、サイトカインは、ウイルスまたは細菌の感染に応答して、そして、免疫応答の間のT細胞刺激に応答して、マクロファージ、単球、およびリンパ球によって産生されるタンパク質の一群である。通常、サイトカインは、血液または組織において非常に低濃度で存在する。

40

#### 【0007】

サイトカインの構造および活性は、多くの研究の対象であった。サイトカインは、広範な免疫および非免疫の活性を保持することが明らかとなった。サイトカインが、生理学的機能、例えば、細胞増殖、分化、恒常性および病態生理学的状態に悪影響を与えることも明らかとなったことが明らかである。サイトカインは、複数の生物学的活性を有しており、そして、1以上の細胞型と相互作用する。サイトカインはまた、それらの合成を刺激し 50

得ること加えて、種々の細胞型から他のサイトカインの産生することが知られている。この現象を、「サイトカインカスケード」と呼ぶ。

【0008】

サイトカインカスケードは、全身性の変化と関連し、感染および組織損傷を引起し、この状況において、これらは、無数の生物学的機能を担う。例えば、種々のサイトカインは、インターロイキン（IL）、インターフェロン（IF）、ならびに腫瘍壊死因子（TNF）として分類され、これらは、免疫応答および炎症性応答の間に産生される。これらのサイトカインは、これらの応答の種々の局面の有益な制御を行う。この状況において、このサイトカインカスケードは、通常の宿主防御応答、細胞調節、および細胞分化を媒介する。

10

【0009】

しかし、サイトカイン産生の機能は、無秩序となり得ることが観察されてきた。これによって、通常の濃度のよりも高いサイトカインの存在が生じ得る。そのサイトカインカスケードが無秩序となると、1のみまたは数個の刺激の開始が、宿主の媒介因子のスコアの最終的な放出および関与を誘引するような様式で、その意図される限局化した宿主応答の迅速な延長および増幅が存在し得る。宿主応答の多くの特徴が侵入に対する防衛（fighting off invasion）を補助するが、総じて頑強であるかまたは乏しい調節性の内因性応答が、細胞レベル、組織レベル、および全身レベルでの宿主恒常性における他の甚大な変化を生じるように迅速に加速し得る。結果として、組織または器官が細菌感染または免疫応答追加免疫に適正（legitimately）に供される場合のその身体の領域でのサイトカイン発現が、無秩序である場合に、その身体の他場所での健康な組織の所望しない破壊を生じ得る。特定のサイトカインの通常より高い濃度は、疾患および他の有害な健康上の影響（そのうちの幾つかは、致死性のものであり得る）を生じ得る。

20

【0010】

例えば、不調のサイトカインカスケード（これは、サイトカインIL-1およびTNFの存在を増大させる）は、単独または併用することで、「敗血」ショックと臨床的に同一の動物における状態を引起し得る。敗血ショックは、多くのサイトカインの個々の効果、併用した効果、および協調効果に起因して生じることが認識されている。これは、毎年、450,000を超えるアメリカ人を苦しめている状態である。サイトカイン誘導性敗血ショックは、種々の微生物（細菌だけでなくウイルス、真菌および寄生生物をも含む）による感染によって生じ得る。敗血ショックはまた、一般的には、（癌また主要な外科手術または外傷などによる）侵入に対する宿主応答によって開始され得る。敗血ショックは、致死の可能性があるサイトカイン媒介性合併症であって、この合併症に対しては、一般的に効果的な治療的なアプローチが存在しない。

30

【0011】

サイトカイン誘導性敗血ショックの最良の研究例のうちの1つは、グラム陰性細菌による感染の場合である。宿主の血流中に細菌性外毒素（例えば、リポポリサッカリド（LPS））が現れることが、LPSの毒性を直接的および間接的に媒介する多様な宿主性因子の内因性産生を生じると考えられている。これらの宿主由来の媒介因子としては、多くの現在では良く知られた免疫性サイトカイン、ならびに内分泌性ホルモン、さらに、多くの他の内因性因子（例えば、ロイコトリエンおよび血小板活性化因子）が挙げられる。サイトカインカスケードをとともに構成する相互作用因子の中で、サイトカインであるTNFは、今日までに同定された最も重要なものであると考えられている。サイトカインカスケードを確認している間に、侵入された宿主において初期に現れる媒介因子は、後ほど現れる因子の放出を誘発すると考えられている。これらのサイトカイン媒介因子の多くは、その標的化された組織において直接的な機能を発揮するのみでなく、他の局所的組織および離れた組織（ここでは、そのカスケードの間に産生された他の媒介因子に対するその後の応答が生じる）などにおいてもその機能を発揮する。抑制されない場合、結果は、多面的な病理学的な状態であり得、この状態は、多臓器不全および高い頻度で死にも至る有害な血

40

50

行動態変化および凝血障害によって最も顕著に特徴付けられ得る。

【0012】

複数の試みがなされ、そして未だ、その応答の特異的媒介因子をブロックする多くの他の試みが現在進行中である。これらの試みは、比較的 success していない。単一の媒介因子で目指される治療は、応答全体を効率的に微弱化することができない。さらに、炎症誘導性サイトカインの過剰発現の期間が長くなればなる程、その致死率が高くなる点において、結果と最もよく相関するのは、炎症の強度というよりもその期間である。全身性炎症は、炎症性応答の長期化を生じる器官損傷を生じ、したがって、より多くの器官が損傷する。

【0013】

致死性は低くなったが甚大な生理学的効果が、外因性の細菌外毒素の存在なしに、特定のサイトカインの異常産生の結果として生じ得る。1つの例として、サイトカインである TNF- $\alpha$  は抗腫瘍サイトカインであることが発見された。結果として、TNF- $\alpha$  は、抗腫瘍剤として有用であると期待される。しかし、TNF- $\alpha$  は、カケクチン（これは、悪液質誘導因子である）と同一であることが発見された。TNF- $\alpha$  の不調な産生はまた、敗血ストレスのみではなく、慢性関節リウマチ、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）の発生率、ウイルス性肝炎、心筋性虚血の重篤度、および心筋梗塞の阻害と相関があった。また、TNF- $\alpha$  は、潜在性のウイルスを保持するヒト細胞におけるヒト免疫不全症候群ウイルスの発現を開始することに関連することが近年示されてされており、特定の個体の中での潜在性 AIDS ウイルスの発現において貢献する因子であり得る。さらに、TNF- $\alpha$  の血中レベルと血圧との相関が、観察された。TNF- $\alpha$  レベルが上昇するにつれて、血圧は減少して、これによって、腎不全のような重篤な合併症を生じ得る。

【0014】

TNF- $\alpha$  はまた、他の型のサイトカイン（例えば、IL-1 など）の産生を刺激する活性を有することがまた観察された。サイトカイン IL-1 が感染および炎症に対する全身性の生物学的応答を誘導および伝達するための重要な因子であることが知られている。IL-1 は、一般的に炎症において観察される通常の所望の応答（例えば、発熱、白血球の増加、リンパ球の活性化、肝臓における急性期タンパク質の生合成の誘導）を誘導する。このサイトカインは強い抗腫瘍活性を有することがまた知られている。

【0015】

しかし、IL-1 が、非常に大きな量で作製される場合、関節リウマチのような慢性の炎症疾患の重篤度に寄与し得る。従って、インターロイキン（IL）および腫瘍壊死因子（TNF）のような種々のサイトカインの異常な活性化が、関節リウマチのような種々の炎症条件で生じる組織損傷および痛みの原因であると信じられている。関節リウマチにおいて、TNF、IL-1、IL-6 および IL-8 のレベルが劇的に増大し、骨液中で検出され得る。これらのサイトカインの発現により誘導されるサイトカインカスケードが、骨および軟骨破壊と同様に低下したりタンパク質代謝を生じる。

【0016】

別の実施例のように、サイトカイン IL-6 は、B 細胞中で抗体産生において重要な役割を果たす。サイトカイン IL-6 はまた、体の系（例えば、細網内皮系、神経系、および肝臓ならびに免疫系）において重要な因子である。例えば、IL-6 は、T 細胞の増殖および分化を誘導し、肝細胞上で活動することにより急性期にてタンパク質の産生を誘導し、そして骨髄において細胞の増殖を促進するのに効果的である。

【0017】

しかし、IL-6 の異常な分泌と種々の疾患状態（例えば、高ガンマグロブリン血症、慢性関節リウマチ、および全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患；ポリクローナル B 細胞の異常な状態、およびモノクローナル B 細胞の異常な状態（例えば、黒色腫；原因が不明な、リンパ節の腫瘍に伴うキャッスルマン病；一次系球体腎炎；および血管間膜細胞の増殖）の発達）との相関があることがまた、観察されてきた。

【0018】

なお別の実施例としては、細菌感染において、IL-8のようなサイトカインが、好中球のような好中球をサイトカイン発現の領域に引きつけるシグナルとして活動する。一般に、好中球による酵素およびスーパーオキシドアニオンの放出は、感染細菌を破壊するのに不可欠である。しかし、サイトカイン発現が、好中球に、例えば、肺を侵入させる場合、好中球酵素およびスーパーオキシドアニオンの放出が、致死性であり得る成人呼吸促進症候群（ARDS）の発達を生じ得る。

#### 【0019】

その多様な無数の機能にも関わらず、全てのサイトカインが、1つの共通の特徴を共有する。これらは全て、狭い大きさ内および8~28キログルトンの分子量範囲内にある。この大きさの特徴は、血液からサイトカインを排除するために、特に重要である。この範囲内で、サイトカインは、肝臓およびまた腎臓により効果的に除去され、大きさが50キログルトン以下の全てのタンパク質を除去する。サイトカイン産生とサイトカイン除去との間の不均衡が、肝臓および腎臓を損なわせ得る。

#### 【0020】

腎臓が欠損した疾患状態（しばしば敗血症性ショック）の場合、血液透析膜または血液濾過膜が、腎臓の糸球体膜のための代用として用いられる。しかし、人工の膜は、その不適切な有孔性に起因して、血液からサイトカインの除去の能力において厳しい制限がある。実際には、これらの膜が、診療においてサイトカインを除去する主な機構は、濾過ではなく、むしろ非特異的な表面吸着である（*J. Am Soc Nephrol* 1999 Apr; 10(4): 846-53, Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients, De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH）。代表的にこれらの膜は、処置の最初の30~90分内に飽和される、吸着の為に利用可能な0.5~2平方メートルの表面積を有する（*Biomaterials* 1999 Sep; 20(17): 1621-34, Adsorption of low molecular weight proteins to hemodialysis membranes: experimental results and simulations, Valette P, Thomas M, Dejardin P）。

#### 【0021】

サイトカインのような、しかし決してサイトカインに限定されない炎症促進性刺激因子あるいは媒介因子または抗炎症性刺激因子または媒介因子が、特定の炎症性応答の丈夫さおよび調節に依存して、所望される生理学的結果および所望されない生理学的結果の両方について可能性を有する。炎症促進性刺激因子あるいは媒介因子または抗炎症性刺激因子または媒介因子内で、異常なレベルまたは調節されない相互作用もしくは過剰な相互作用が、存在し、または生じると予測され得る場合、このような物質のレベルを減少させ、または他の方法で調節する直接的かつ生体適合性のデバイス、システム、および方法についての必要がある。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0022】

（本発明の要約）

例えば、初期の敗血症からの連続体において敗血症性ショックまたは虚血再灌流、同種移植拒絶、化学的/生物学的戦闘犠牲者が、局所的な炎症応答が一般化され、制御できなくなる条件として伝統的に見られてきた。免疫エフェクター細胞、特に好中球が、可能性のある細胞傷害性能力を有し、チェックされない場合、この応答は、重大な組織損傷を引き起こし得る。

#### 【0023】

しかし、伝統的な見解が本当ならば、これらの強烈な炎症応答条件はまた、免疫抑制症候群として見られ得る。免疫エフェクター細胞が、機能不全になり、もはや通常の免疫監

10

20

30

40

50

視機構であり得ない。このような条件が、再発性感染、延長された炎症および連続組織傷害への罹患率の増加を生じる。この条件は、「免疫麻痺」と呼ばれ得、容易に実証され得る。無傷の敗血症動物または敗血症患者から採取された全血のいずれかが炎症性刺激（例えば、エンドトキシン）に曝される場合、通常の宿主応答は、ひどく阻害される。

【0024】

この観点から、いくらかの炎症促進性刺激の除去を標的化することにより免疫応答を減少させるよう目的付けられた治療は、通常の免疫応答を回復させないかもしれない。従って、結果を改善しないかもしれない。その代わりに、より多くの所望される免疫調節戦略が、生体適合性の吸着媒体を用い、サイトカインを含み得るがこれに必ずしも限定されない炎症促進性刺激因子あるいは媒介因子または抗炎症性刺激因子または媒介因子のより広いスペクトルを選択的に吸着し、そしてそれにより1つまたは別の成分を無差別に阻害し、または刺激するのではなく、免疫性安定性を回復する。このような戦略は、炎症促進性分子および抗炎症性分子の幅広いアレイの数、および従って活性を減少させることにより、敗血症の免疫学的不安定性および他の強烈な炎症応答条件に対応する。このような戦略は、それ自体を「自動調節」し、その結果、応答の1つの成分が増加するほど、成分の効果もまた増加する。最後に、所望される戦略は、組織のレベル（ここでその活性が有益である）に影響するのではなく媒体の循環プールへの効果に制限されて当然である。

10

【0025】

本発明は、選択的な吸着による血液中の標的化合物の減少レベルについてのデバイスおよびシステムを提供する。

20

【0026】

本発明の1つの局面は、選択的な吸着により標的化合物を除去する静脈内カテーテルを提供する。一つの実施形態において、静脈内カテーテルは、標的化合物を除去する吸着物質を有するインラインの交換可能なハウジングを含む。

【0027】

本発明の別の局面が、選択的な吸着により標的化合物を除去する留置カテーテルを提供する。一つの実施形態において、留置カテーテルは、標的化合物を除去する吸着物質を有するインラインの交換可能なハウジングを含む。

【0028】

本発明の別の局面は、個体から取られた血液を処理するエレメントを含む第1のユニット、および選択的な吸着により血液から標的化合物を除去する物質を含む第2のユニットを含む血液処理アセンブリを提供する。第1のユニットおよび第2のユニットは、一緒に一体化して結合され、単一の統合されたユニットとしてユーザに供給される血液処置アセンブリを形成する。

30

【0029】

種々の側面のいずれかにおいて、吸着物質は、ポリマー性粒子を含み得、この粒子は、生体適合性を与えるコーティングを含み得る。

【0030】

種々の側面のいずれかにおいて、標的化合物は、サイトカインまたは血液、所望される全血、もしくは血液産物中の炎症促進性刺激因子または媒介因子の他の種、またはこのような刺激因子または媒介因子中の異常なレベルの相互作用または調節されていない相互作用または過剰な相互作用が生じる状況において、あるいはこのような刺激因子または媒介因子中で相互作用の異常な産生または調節されない相互作用または過剰な相互作用を誘導するための可能性を誘導、または有する事象の間に、生理学的流体を含み得る。炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子中の異常なレベルの相互作用または調節されない相互作用または過剰な相互作用と関連する多くの生理学的条件および疾患状態の重篤度を妨げ、制御し、減少させ、調節し、または軽減するために、これらのデバイス、システム、および方法が、役割を果たす。

40

【0031】

このような刺激因子または媒介因子中の異常なレベルの相互作用または調節されない相

50

相互作用または過剰な相互作用が、感染を経る個体または免疫応答を経る個体において存在する、急性の状況下で、これらのデバイスおよびシステムが、用いられ得る。このような状況下で、デバイスおよびシステムが、血液循環からこれらの刺激因子または媒介因子の少なくともいくらかを除去することにより、このような刺激物質または媒介物が個体により産生され、感染または侵襲を撃退するにもかかわらず、炎症応答を調節するために役に立ち得る。本発明のこの局面が、過度に頑強な内因性応答（例えば、敗血症性ショックの間に、生じるような）を妨げる役割を果たす。これらのデバイスおよびシステムが、単独でまたは細菌性感染および/または免疫応答の処置に標的化される他の処置の形態と組み合わせられて用いられ得る。

#### 【0032】

これらのデバイスおよびシステムが、例えば、熱傷または心臓条件；または器官移植もしくは再建手術、または虚血再灌流傷害を含む他のエピソードの処置のために、手術を経るまたは経ようとしている特定の「危険な状態の」個体において、このような刺激因子または媒介因子中の異常なレベルの相互作用または調節されていない相互作用または過剰な相互作用が存在するまたは存在し得る状況下において、あるいはこのような刺激因子または媒介因子中で相互作用の異常な産生または調節されていない相互作用または過剰な相互作用を誘導するための可能性を誘導、または有する事象を含む状況下において用いられ得る。このような他の条件（ここでこのような刺激因子または媒介因子中の相互作用の異常な産生または調節されていない相互作用もしくは過剰な相互作用が存在し得、またはこのような刺激因子または媒介因子中の相互作用の異常な産生または調節されていない相互作用もしくは過剰な相互作用を誘導するための可能性を誘導する、または有する事象を含む）が、熱傷や「圧挫症候群」のような障害を経験した特定の「危険な状態の」個体を含む。このような状況下において、これらのデバイスおよびシステムが、血液循環からのこのような刺激因子または媒介因子の少なくともいくつかを除去することによりこのような刺激因子または媒介因子の数を減少させるのに役立つ。本発明のこの面がまた、このような刺激因子または媒介因子が障害の手術に応答する個体により産生されるにもかかわらず、血液循環から炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の少なくともいくつかを除去することにより、炎症応答を調節するのに役立つ。本発明のこの面が、過度の内因性応答を妨げる、例えば、敗血症性ショックまたは生じ得る他の条件を妨げるのに役立つ。

#### 【0033】

これらのデバイスおよびシステムが、異常なサイトカインレベルが特定の「危険な状態の」個体（その慢性的疾患状態が、増加した炎症活性により引き起こされ、さもなければ相関する）において存在する状況において用いられ得る。このような疾患状態としては、例えば、関節リウマチ；または気腫もしくは喘息のような肺疾患；または肺不全；または成人呼吸促進症候群（ARDS）；ウイルス性肝炎；または心筋虚血；または自己免疫疾患；AIDS；または炭疽のような生物学的薬剤または化学的薬剤への偶然のまたは意図的な曝露の結果としての疾患状態が挙げられる。このような状況において、これらのデバイスおよびシステムは、血液循環からこのような刺激因子または媒介因子を減少させることにより、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の数を減少させるのに役立つ。本発明のこの局面は、サイトカイン、または疾患状態の重篤度に寄与することが公知の、もしくは疑われる、他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の異常な数を減少させることにより、所定の疾患状態を処置するのに役立つ。これらのデバイスおよびシステムが、単独でまたは疾患状態についての他の処置様式との組み合わせで用いられ得る。

#### 【0034】

これらのデバイスおよびシステムが、体外血液処置、操作または蓄積に起因するこのような刺激因子または媒介因子の産生を誘導するための可能性を誘導する、または有する他の状況において用いられ得る。これらの事象が、例えば、遠心血液分離もしくは膜血液分

10

20

30

40

50

離のために；または血液透析もしくは血液濾過のために；または酸素付加のために血液を体外処置、ポンプ輸送、または蓄積を受けることに起因する免疫システムの偶発的なまたは「不可避の」作用に導き得る。この免疫システムの不可避の作用は、それが体外の処置、操作または蓄積を経るために、サイトカインの産生、または血液中の他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の産生を活性化し得る。サイトカインまたは処置される、操作される、もしくは蓄積される血液もしくは血液産物における他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の増加した存在は、再注入において、受容者の系における偶発的な炎症応答を作製し、または少なくともサイトカインまたは受容者中の、他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の偶発的な異常なレベルに少なくとも寄与し得る。このような事象において、これらのデバイスおよびシステムは、サイトカインの数または他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の数を、処置され、操作され、または蓄積される血液または血液産物からのこのような刺激因子または媒介因子を除去することにより減少させるために役立つ。本発明のこの局面は、サイトカインの数または再注入される血液または血液産物において存在する他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の数を減少させることにより、偶発的な炎症応答条件または他の有益な血液処理、操作または蓄積の結果としての疾患状態を妨げるための役割を果たす。

10

## 【 0 0 3 5 】

本発明の特徴を具体化するこれらのデバイスおよびシステムがまた、炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の間の通常の均衡を回復させることを可能にする。例えば、サイトカインカスケードの間、炎症促進性サイトカインは、代表的に抗炎症性サイトカインに比べて多数生成される。異常なサイトカインレベルが存在する状況において、本発明に従うサイトカインの除去は、抗炎症性サイトカインよりも炎症促進性サイトカインを除去する傾向にあり、これにより、この2つの間のより通常の均衡を保つのを促進する。

20

## 【 0 0 3 6 】

これらのデバイスおよびシステムは、サイトカインまたは生理学的流体から他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するのに用いられ得る。例えば、使われた腹膜透析溶液は、サイトカインまたは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を有し得る。システムおよび方法が、使われた溶液から廃物および尿毒性毒素を除去し、ならびに電解質および緩衝化物質を使われた溶液に導入することにより、患者から回収される使われた腹膜透析溶液を再生するために存在する。このように、新鮮な腹膜透析溶液が、再生され得、袋に詰められた置き換え溶液の必要を除く、このような状況において、これらのデバイスおよびシステムが、溶液再生の前、間、または後に腹膜透析溶液からサイトカインまたは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去し得る。本発明のこの局面が、使われた腹膜透析溶液の再生された腹膜透析溶液との交換の結果としての偶発的な炎症応答状態または疾患状態を妨げる役割を果たす。

30

## 【 0 0 3 7 】

別の実施例として、移植のために収集される器官（例えば、腎臓、肝臓または心臓）が、適切な保存溶液中に移植を開始するまでの期間、代表的に貯蔵される。保存溶液中の器官の貯蔵は、保存溶液中に蓄積するサイトカインまたは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の発生を導き得る。このような状況において、これらのデバイスおよびシステムが、器官蓄積の間および/または器官の移植が行なわれる前に、保存溶液からサイトカインあるいは炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去し得る。このように、本発明は、器官移植の結果として、炎症応答条件または疾患状態を妨げる、または少なくとも改善する役割を果たす。

40

## 【 0 0 3 8 】

50

さらに別の実施例として、所定の処置様式の間、体から除去され、続いて体に戻って再生利用される体液は、サイトカインあるいは炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子、あるいはこのような処置様式の結果として生成され得る、サイトカインあるいは炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を有し得る。処置システムおよび方法が、このような流体（例えば、リンパ性流体、滑液、髄液、または脳脊髄液）を除去し、再生するために存在する。本発明のこの局面を具体化するこれらのデバイスおよびシステムが、第1の処置の前、間、または後に体液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するために、このような処置様式と関連して用いられ得る。

10

## 【0039】

所望される場合、選択的な吸着物質は、生体適合性の指標により特徴付けられ、この指標は、媒体に曝露される結果としての血液中のサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の無視出来るほどの産生を反映する。従って、吸着媒体（これは、血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子もしくは媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子もしくは媒介因子を除去する役割を有利に果たす）は、それ自体、さらなるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を生成する相殺する結果を作り出さない。

## 【0040】

本発明の他の特徴および利点が、本明細書中の以下および添付された図面に示される。

20

## 【0041】

本発明は、その思想または本質的な特徴から逸脱することなく、いくつかの形態で具体化され得る。本発明の範囲は、それらに先立つ詳細な説明よりむしろ、添付された請求項において規定される。従って、請求項の等価な意味および範囲内にある全ての実施形態は、請求項によって包含されることを意図する。

## 【0042】

（好ましい実施形態の説明）

（I. 血液からサイトカインを除去するためのシステムおよび方法）

サイトカインおよび他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、血液中に存在する低分子量タンパク質である。代表的には、それらは、ウイルス感染または細菌感染に対する応答および免疫応答への応答で体によって生成される。サイトカインはまた、それら自身の合成、ならびに様々な型の細胞から他のサイトカインの生成を刺激可能なことが公知である。サイトカインは、通常、組織中に非常に低濃度で存在するが、過剰に頑健であって、かつ非調節のサイトカインカスケードまたは他の理由に起因して、サイトカインは、異常な濃度で存在し得る。異常な濃度において、サイトカインは、疾患または敗血症性ショックを引き起こし得る。

30

## 【0043】

本明細書において使用される場合、本明細書で使用されるような用語「サイトカイン」は、他の細胞の機能に影響する任意の分泌ポリペプチドを意味し、そして免疫または炎症性応答において細胞間の相互作用を調節する分子である。サイトカインは、可溶性タンパク質およびペプチドの体液性調節物である。1型サイトカインは、1型ヘルパー細胞（例えば、IL2、IFN- $\gamma$ 、IL12およびTNF- $\alpha$ ）によって産生され、そして2型サイトカインは、2型ヘルパー細胞（例えば、IL4、IL5、IL6、IL10、およびIL13）によって作製される。これらは、前炎症性または抗炎症性、化学走性、パラクリン、内分泌性、ジャクスタクリン、オートクライン、およびレトロクラインであり得る。これらはまた、増殖因子およびアポトーシス因子として機能し、炎症、敗血症性ショック、全身性炎症応答症候群（SIRS）、急性相反応に関与し、治癒および神経免疫ネットワークを治癒する。他としては、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\delta$ 、IL2-9、GCSF、MCSF、GMCSF、PGDF、IL-1- $\alpha$ 、IL-1-

40

50

、TNF- $\alpha$ 、FGF、IL8、IP10、PF4、GRO、9E3および組換えサイトカイン、ムテイン、およびタンパク質模倣物が挙げられる。サイトカインはまた、B-細胞分化因子(BCDF)、B細胞増殖因子(BCGF)、マイトジェンサイトカイン、化学走性サイトカイン(ケモカイン)、コロニー刺激因子(CSF)、血管新生因子、t-細胞置換因子(TRF)、ヘパリン結合性増殖因子(HBGF)、物質p(タキキニン)、ならびにキニンを含む。

【0044】

(A. 急性のまたは「危険な」条件)

図1は、血液14から、そして好ましくは全血液からサイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子(図1において円形のCによってほぼ識別される)を除去するためシステム10を一般的に示す。示された実施形態において、血液14は、血液供給源16から出る。図1に示される実施形態において、血液供給源16が、個別の循環システムを備えることが、企図される。

10

【0045】

図1において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子が、異常なレベルで血液中に存在すること、または少なくとも、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の個々のレベルが、異常になり得るという可能性(すなわち、通常の生理学的レベルより上のレベルに到達するか、またはそうでなければ調節されないか、もしくは過剰な炎症性応答相互作用を生成する)が存在することもまた、企図される。従って、図1に示されるように、システム10は、血液14中で運ばれたサイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の集団の少なくとも一部分を除去する目的のため、供給源16から循環される血液14が通るデバイス18を備える。血液14からのサイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の除去は、異常なサイトカインレベルまたは調節されないか、もしくは過剰な炎症性応答に関連する、多くの生理学的条件および疾患状態の重篤度を制御、減少、または軽減するために供される。図1に示されるように、サイトカイン枯渇血液20は、個々の血液供給源16に戻される。

20

【0046】

サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、種々の理由のために、異常なレベルで血液14中に存在し得るか、または存在する可能性を有し得る。例えば、個体は、急性状態にあり得、感染または免疫応答を体験し得る。この状態において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、個体によって産生されて感染または浸潤と闘う。サイトカイン12あるいは他の種の他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、デバイス18による即時性の除去は、炎症性応答を調節して、例えば、敗血症から敗血症性ショックまで連続する状態の発症、または体内の他の場所の組織の損傷を防ぐ。あるいは、個体は、敗血症から敗血症性ショックまでの連続する状態を経験し得る。この状態において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、デバイス18による即時性の除去は、炎症性応答を調節して、敗血症性ショックにより引き起こされる有毒性の血流力学変化および凝固障害を終結し、器官の機能不全および死を防ぐ。いずれかの状態(一方は予防、他方は処置)において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、デバイス18による除去は、非常に頑強でかつ致死の可能性を有する内因性応答を防ぐことを目的とする。

30

40

【0047】

デバイス18は、単独でかあるいは細菌感染および/または免疫応答および/または敗血症性ショックの処置に標的化された他の形態の処置と組み合わせて使用され得る。デバイ

50

ス18と組み合わせて使用され得る他の形態の処置の例としては、抗生物質、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬および特定の化合物（例えば、活性化されたプロテインC）が挙げられる。

【0048】

別の実施形態において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、異常なレベルで存在し得る。なぜならば、個体は、増大した生理的なサイトカイン活性もしくは無秩序な炎症性応答によるかあるいはさもなればこれらに関連する急性または慢性の疾患状態の「危険性」を有するからである。このような疾患状態としては、例えば、慢性関節リウマチ；または肺疾患（例えば、気腫または喘息）；または肺不全；または成人呼吸促進症候群（ARDS）；ウイルス性肝炎；または心筋虚血；または自己免疫疾患；AIDS；または生物学的薬剤もしくは化学薬品（例えば、炭疽）への曝露の結果として生じるものが挙げられる。サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、デバイス18による除去は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の集団を減少させて疾患状態の重篤性を処置する。システム10を用いる個体の処置は、急性状態（重篤な症状の存在に起因する）下であり得る。システム10を用いる処置はまた、疾患状態の予定された定期的な処置の一部として、慢性状態下であり得る。

10

【0049】

いずれかの状態において、デバイス18は、単独でかまたは疾患状態に有益な他の処置様式と組み合わせて使用され得る。デバイス18と組み合わせて使用され得る処置の他の形態の処置の例としては、抗生物質、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬および特定の化合物（例えば、活性化されたプロテインC）が挙げられる。

20

【0050】

別の実施形態において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、異常なレベルで存在し得るか、または異常なレベルに上昇する可能性を有し得る。なぜならば、個体は、現在の手術または企図される手術（例えば、火傷または心臓状態の処置のための；または臓器移植もしくは再建手術、あるいは虚血再灌流障害を含む他の発症のための）に起因する「危険性」にあるからである。あるいは、個体は、外傷（例えば、火傷）または矯正手術があってもなくてもよい「圧挫症候群」に起因する、「危険性」を有し得る。このような状態において、サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、身体への傷害および外傷に起因して、個体によりすでに生成されている傾向にあり、そして、結果として生じる矯正手術は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の生成を維持するかまたは増加しさえする傾向にある。サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、手術前か、手術の間かもしくは手術後かまたはこれらの組み合わせのいずれかの、外傷の後のデバイス18による除去は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の集団を減少し、炎症性応答を調節する。サイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、デバイス18による除去は、非常に頑強でかつ致死の可能性を有する内因性の応答を防ぎ、例えば、敗血症性ショックまたは、生じ得る他の無秩序もしくは過度の炎症性応答状態を防ぐことを指向する。システム10を用いる処置は、急性状態下（すなわち、外科的手順または他の外傷の処置の補助として）および/または慢性状態下（外傷または手術の後に予定されたりハビリテーションスケジュールの一部として）で生じ得る。

30

40

【0051】

いずれの状態においても、デバイス18は、単独でかまたは傷害および外科的手順に有用な他の処置様式と組み合わせて使用され得る。デバイス18と組み合わせて使用され得る処

50

置の他の形態の例としては、抗生物質、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬および特定の化合物（例えば、活性化されたプロテインC）が挙げられる。

【0052】

（B．体外の血液処理）

図2は、血液14からサイトカイン12あるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を取り除く血液処理システム20を示し、この血液は、体外処理を経る。使用に際して、システム20は、血液供給源22（代表的にはドナーまたは患者の循環系）から体外の（extracorporeal）血液処理アセンブリ24へ血液を運搬するために意図される。処理後、血液の全てまたは部分が、個々のドナーもしくは患者の循環系に戻されるか、または貯蔵およびそれに続く同じドナーもしくは患者への、または別の患レシピエントへの、あるいはその組み合わせへの輸血のために保持される。

10

【0053】

代表的には、血液処理アセンブリ24の機能要素は、血液注入ライン26、血液プロセッサ28、および血液排出ライン27である。ドナーまたは患者からの血液は、血液注入ライン26により、所望の処理のためにプロセッサ28に運搬される。処理後、この血液は、血液排出ライン27によってプロセッサ28から運搬される。システム20は、代表的には1つ以上の蠕動ポンプ（図2においてPと示される）を用いて、血液処理アセンブリ24へ、そして血液処理アセンブリ24から血液を、連続的または断続的に運搬し得る。

20

【0054】

処理の目的に依存して、血液排出ライン27は、ドナーまたは患者に直接連結され得、その結果、処理された血液が直接その個体に戻される。他の処理機構において、処理された血液の全てまたは一部は、貯蔵のために維持され、ドナーまたは患者には戻されない。この処理において、血液排出ライン27はまた、血液貯蔵コンテナ32と連絡する。

【0055】

血液処理アセンブリ24は、種々の方法で構築され得、異なる処理機能を実施し得る。

【0056】

（1．血液分離）

血液処理アセンブリ24は、全血を血漿および細胞性血液成分（すなわち、血液製剤）、代表的には赤血球および血小板に分離するのに役立ち得る。この処理において、血液処理アセンブリ24は、全血をその成分に分離する遠心分離器またはメンブランを備え得る。

30

デバイスの目的に依存して、成分の全てまたは部分は、貯蔵そして後の輸血のために回収される。回収されない成分は、代表的には血液ドナーに戻される。

【0057】

例えば、血漿瀉血と呼ばれるプロセスにおいて、血漿は、後の分画のために体外の回路で回収され、治療的血漿タンパク質（例えば、第V I I I因子）を収集し得る。残存する細胞成分（赤血球および血小板、白血球を伴う）は、血液ドナーに戻される。

【0058】

または、血漿交換と呼ばれるプロセスにおいて、血漿は、体外の回路で回収され得る。この血漿は処分され、細胞成分（赤血球、白血球および血小板）が、血漿交換流体とともに血液ドナーに戻される。あるいは、血漿自体が、免疫吸着により処理され、望ましくない物質（例えば、抗体）を取り除いて、細胞成分と共に個体に戻され得る。

40

【0059】

別の例として、血小板フェレーシスと呼ばれるプロセスにおいて、血液は、遠心分離器を通る体外の経路を通じて循環し、この遠心分離器は、遠心分離し、そして、後の輸血のために濃縮された血小板を回収する。残存する細胞成分および血漿は、ドナーに戻される。あるいは、ある容積の赤血球もしくは血漿、またはその両方が、貯蔵およびその後の血液成分治療を受けているレシピエントへの輸血のために保持され得る。

50

## 【 0 0 6 0 】

血小板フェレーシスに加え、多くの他の型の血球収集手順が存在し、ここで、標的化される血球は、例えば、ロイコフェレーシスによって回収される。一般に、多くの他の型の血液処理手順（例えば、フォトフェレーシス（ウイルス病原体の不活化のための）または低体温）がまた存在し、これらは、血液を体外の経路に循環させて、所望の治療目的または診断目的を達成する。

## 【 0 0 6 1 】

これまでの実施例は、血液をオンラインで処理する。すなわち、ドナーは、システムに繋がれたままである。別の配置において、これは手動回収と呼ばれ、一単位の全血が、プラスチック血液回収バッグに引き込まれ、これに、1つ以上のプラスチック付属バッグが、一体的に接続されている。一体的に接続されたバッグのこれらの配置は、複数血液バッグシステムと呼ばれる。単位全血が引き込まれた後、ドナーは外される。次いで、全血は、血液回収バッグにある間は、オフライン遠心分離に供される。遠心分離により、全血は赤血球と血漿の層、そして白血球の中間層に分離される。この血漿は、適用される遠心力に依存して、血小板が豊富であるか、または乏しいかのいずれかであり得る。血漿成分は、付属バッグに移され、赤血球（および白血球）は血液回収バッグに残されている。血小板が豊富な場合、血漿成分は、さらに、付属バッグにおいて遠心分離で分離され、遠心分離された血小板を得ることができる。これらの成分は、個々のプラスチックバッグに保存され、後に、血液成分治療を受けるレシピエントに輸血される。

## 【 0 0 6 2 】

（ 2 . 血液透析または血液濾過 ）

血液処理アセンブリ 2 4 はまた、血液透析または血液濾過と呼ばれる処理を実行し得、これは、腎臓機能が損なわれているか、または欠如している個体の正常腎臓活性を代行する。

## 【 0 0 6 3 】

血液透析の間、個体からの血液は、膜の一方の側に沿って、体外経路に運ばれる。透析物は、膜の他方の側に沿って循環し、膜を横切って濃度差を形成する。血液に保持されている液体および尿毒症毒素は、濃度差によって膜を横切って血液から引き出される。

## 【 0 0 6 4 】

血液濾過の間、個体からの血液は、半透膜に沿って体外経路に運ばれ、この半透膜を横切って、圧力差（膜貫通圧（transmembrane pressure）と呼ばれる）が存在する。膜孔は、血液中に保持される液体および尿毒症毒素を通過させ得る分子量遮断を有する。

## 【 0 0 6 5 】

血液透析および血液濾過の両方において、膜孔は、形成された細胞血液エレメントおよび血漿タンパク質を通過させない。これらの成分は、保持され、置換流体とともに毒素減少血液により個体に戻される。置換流体は、正常生理学的流体および血液に対する電解質バランスを少なくとも部分的に回復する。血液透析および血液濾過は、独立した処理としてか、または組み合わせて実行され得る。

## 【 0 0 6 6 】

血液透析の形態をまた使用して、不十分な肝機能または肝不全によって引き起こされる黄疸に罹患する個体を処置する。この適用において、血液は、異常なレベルのビリルビン（肝臓によって正常に除去されたヘモグロビンの分解産物）を保持する。血液は、透析膜の一方の側に沿って通過される。健常肝細胞は、膜の反対側に位置する。健常肝細胞は、処理された血液からビリルビンを除去する。この処理において、透析を受ける前に、血液は吸着デバイス（代表的に、活性炭を含む）を通して、肝細胞に致死性の特定の血液物質を除去する。

## 【 0 0 6 7 】

（ 3 . 酸素付加（心肺バイパス） ）

血液処理アセンブリ 2 4 は、酸素付加と呼ばれる処理を交互に実行し得る。酸素付加は

10

20

30

40

50

、心肺バイパスの間に実行され、心臓外科手術が行われている間、血液は、心臓と肺の外側で循環される。酸素付加の間、個体から運ばれた血液は、酸素濃度差が存在する膜に沿って体外経路に輸送される。膜の反対側からの酸素は、膜の反対側の血液に輸送され、肺機能を代行する。

【 0 0 6 8 】

( 4 . サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の除去 )

システム 2 0 における血液の体外処理は、血液によって運ばれる免疫系の成分の付随的または「不可避」の活性化を誘発し得る。この付随的活性化の根源としては、入口ライン 2 6 および戻りライン 2 8 か、または血液処理アセンブリ 2 4 自体における生体物質への暴露が挙げられ得る。血液の外部ポンピングはまた、付随的な免疫応答を誘発し得る。膜に沿った通過によって発生する遠心力または剪断力はまた、付随的な免疫応答を誘発し得る。

【 0 0 6 9 】

血液処理の間に生じた免疫系の付随的な活性化は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の付随的な生成をもたらし得る。これらのサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、それらが、血液処理の結果として付随的に生成される程度まで、処理の間にドナーまたはレシピエントに戻される血液によって、または輸血の間にレシピエントに送達される保存血液によって輸送される。ドナーまたは他のレシピエントの循環系に入ると、これらの付随的なサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、ドナーまたはレシピエントにおけるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子のレベルを上昇させるように作用し得、さらなるカスケードまたは炎症性応答の生成をもたらし得、その間、さらなるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子および免疫系活性化のさらなる副生成物が、生成される。従って、1つの点において有利な結果を提供する処理は、別の点において、付随的な、潜在的な有害な結果をもたらし得る。

【 0 0 7 0 】

それゆえに、血液処理システム 2 0 は、処理された血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するデバイス 3 0 を備える。

【 0 0 7 1 】

オンライン血液処理システム - - 例えば、ドナーまたは患者の循環システムは、処理の間に処理機 2 4 に接続されたままであるシステム - - において、デバイス 3 0 は、処理機 2 4 の上流または下流のいずれかにインラインで接続され得る ( 図 2 において、デバイス 3 0 は、説明の目的のために戻りライン 2 8 に配置されていることが示される ) 。この配置において、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、血液の循環の間、体外回路を介して除去され、それによって、血液中のサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子がドナーまたは患者に戻るレベルが減少する。

【 0 0 7 2 】

オフライン血液処理システム - 例えば、回収システムからドナーを離脱させた後に、血液が処理される - または、後のレシピエントへの輸血のために血液成分を回収するシステム ( 図 2 に示されるようなシステム ) - において、血液成分保存バッグの上流 ( 図 2 における想像線において示されるような ) ( それにより、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、血液処理後かつ血液成分の保存前に除去される ) か、または付随血液成分保存バッグに接続された輸血セット ( それにより、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因

10

20

30

40

50

子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、処理された血液成分の輸血の動作の間に除去される)のいずれかに、デバイス30を配置することが望ましい。

【0073】

デバイス30は、処理された血液、取り扱われた血液、または保存された血液から、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去することにより、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の集団を減少させるのに役立つ。それにより、デバイス30は、戻された血液または再注入された血液に存在するサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の集団を減少させることにより、別の有益な血液処理、取り扱いまたは保存の結果として、付随的なサイトカイン誘導性または炎症性の応答状態または疾患状態を予防するように機能する。体外血液処理の結果として生じるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子のデバイス30による除去は、血液処理を受ける個体または保存血液のレシピエントの免疫系における状態に相当する状態を維持するのに役立つ。

10

【0074】

(II. サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を血液から除去するためのデバイス)

サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、低分子量であり、電気的に中性のタンパク質であり、約8000~約28,000ダルトンの大きさの範囲である。サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、種々の機構によって(例えば、選択的吸着によって、またはイオン交換によって、あるいは、透析膜に対する非特異的吸着によって)血液から除去され得る。血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのデバイス18または30は、それゆえに、選択される除去機構に依存して、様々に構築され得る。

20

【0075】

示された実施形態において、吸着による選択的除去が、選択された機構である。

【0076】

(A. 単一型体外デバイス)

デバイス18または30のいずれかは、使用時に血液チュービングにインラインで連結され得る、独立型または単一型の体外構成要素を備え得る。

30

【0077】

この配置(図3を参照のこと)において、デバイス18または30のいずれかは、その最も基本的な形態において、ハウジング32を備える。ハウジング32は、吸着によって、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する、媒体34を含む。

【0078】

ハウジング32は、吸着媒体34との接触のために、ハウジング32へと血液を運搬するための、入口33を備える。ハウジング32はまた、吸着媒体34との接触後にハウジングから血液を運搬するための出口36を備え、この接触の間に、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、全てまたは一部が除去される。

40

【0079】

吸着媒体34の所望の特徴は、後により詳細に記載される。

【0080】

ハウジング32中の吸着媒体34を介した血液の輸送は、デバイス18または30が使用される環境に大部分依存して、種々の方法で達成され得る。記載される急性または慢性の適用(これは、デバイス18の使用を含む)において、外部ポンプが、ハウジング32

50

に血液を通して、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するために、使用され得る。あるいは、ハウジング32の入口33に接続された血液チュービングは、動脈への適切な血液アクセスを介して連結され得、一方で、ハウジング32の出口36に接続された血液チュービングは、静脈への適切な血液アクセスを介して連結され得、それによって、生理学的な圧力を使用して、ハウジング32を介して血液を運搬して、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する。

#### 【0081】

血液処理システム（これは、デバイス30の使用を含む）と共に使用する場合、外部ポンプ（図2においてPとして特定される）は、代表的に、血液処理アセンブリ24を介して血液を運搬するために存在する。この配置において、血液処理アセンブリとして働く外部ポンプPは、ハウジング32を介して血液を運搬するための圧力を同時に提供して、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去し得る。

10

#### 【0082】

図4Aおよび4Bに示される代替的实施形態において、ハウジング32は、例えば、集中治療ユニットにおいて広範に使用される型の、従来の静脈内血液アクセスカテーテル40に取り外し可能に連結され得る交換可能な構成要素38を備えるように、構成され得る。交換可能な構成要素38は、上記のような急性または慢性のいずれかの適応症における使用を特に容易にする。なぜなら、このような状況にある個体は、代表的に、他の目的のために、静脈内血液アクセスカテーテルを既に取り付けられているからである。しかし、交換可能な構成要素38はまた、体外血液処理の設定において使用を容易にする。なぜなら、静脈内血液チュービングは、処理機28に供給する血液入口ライン26または血液出口ライン27を備えるので、構成要素38の迅速な交換を適応させるためのフィッティングを備えるように、容易に改変され得るからである。

20

#### 【0083】

この配置において、図4Aおよび4Bが実証するように、交換可能な構成要素38の入口33および36ならびにカテーテル40（または入口ライン26および出口ライン27）は、例えば、従来の嵌合ルーフィッティング42を備えて、処理機28に供給する静脈内血液アクセスカテーテル40または静脈内血液ライン26/27における、インラインでの迅速な装着および取り外しを可能にする。

30

#### 【0084】

図5に示される別の代替的实施形態において、静脈内カテーテル44の壁の全てまたは一部は、吸着媒体34で含浸され得る。この配置において、カテーテル44を介した血液の輸送は、サイトカインまたは他の種の炎症促進性もしくは抗炎症性の刺激因子もしくは媒介因子の除去のために、媒体34へと血液を曝露する。あるいは（図6に示されるように）、静脈内カテーテル46は、一体形成チャンバ48を備え得、このチャンバにおいて、吸着媒体34が収容される。従って、カテーテル44を介した血液の輸送は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の除去のために、媒体34へと血液を曝露する。図5および6に示される実施形態において、デバイス18または30は、血液輸送路の統合された部分を形成し、その結果、別個のハウジング32自体は、吸着媒体34を含む必要がない。

40

#### 【0085】

（B．外来適用）

図7に示されるように、デバイス18または30のいずれかは、処置を受けている個体に外科的に取り付けられた留置カテーテル52に連結されることが意図される、構成要素50を備え得る。カテーテル52は、個体の循環系（例えば、動脈と静脈との間）に外科的に装着されて、血液が継続的に循環するループを形成する。この配置において、構成要素50は、カテーテル52を行き来する個体の血液から、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する

50

ように働く吸着媒体 34 を保有する。留置血液循環ループの一部として、構成要素 50 は、一日基準で、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する。なぜなら、個体は、処置施設の外側で歩き回り、そして生活活動を行うからである。

【0086】

構成要素 50 は、図 4 A および 4 B に一般に示される様式で、例えば、ルアーフィッティング 42 の使用によって、留置カテーテル 52 に取り外し可能に連結され得る、外部または内部の交換可能なデバイスであるように、構成され得る。あるいは、留置カテーテル 52 の壁は、図 5 に一般に示されるように、吸着媒体 34 にそれ自体含浸され得る。

【0087】

構成要素 50 は、留置カテーテル 52 と合わせて、連続的な外来処置が、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去することを可能にする。この処置様式は、その疾患状態が、慢性の生理学的サイトカイン活性の増大または他の炎症応答状態によって引き起こされるか、またはそうでなければこれらと相関する、「危険性のある」個体について特定の適用を有する。構成要素 50 は、慢性関節リウマチ；または肺疾患（例えば、気腫または喘息）；または成人呼吸促進症候群（ARDS）；または自己免疫疾患；または AIDS についての、外来処置の新規形態を提供する。構成要素 50 は、血液循環から、サイトカインまたは他の種の炎症促進性もしくは抗炎症性の刺激因子もしくは媒介因子を連続的に除去することによって、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の減少した集団を維持するために働く。構成要素 50 は、単独でかまたは疾患状態についての他の処置様式と組み合わせて、使用され得る。

【0088】

(C. 統合型複合デバイス)

図 8 および 9 は、血液処理機 28 へと、中間チュービング 43 によって一体的に連結された、図 3 に示される型の吸着デバイス 30 を示す。一緒に、デバイス 30、処理機 28 および連結チュービング 43 は、統合型ユニットとして使用者に提供される複合血液処理モジュール 54 を形成する。

【0089】

この複合モジュール 54 は、吸着デバイス 30 が、（図 8 に示されるように）血液処理機 28 に対して下流のフロー方向で一体的に連結されるか、あるいは、（図 9 に示されるように）血液処理機 28 に対して上流のフロー方向で配置されるように、配置され得る。なお別の配置において、吸着デバイス 30 は、血液処理機 28 の上流および下流の両方に配置され得る。

【0090】

モジュール 54 は、血液処理機 28 の作動能力に依存して、血液吸着機能と共に、異なる血液処理機能（例えば、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する）を実施し得る。処理機 28 は、多様な機能（例えば、血液透析または血液濾過（hemofiltration）または全血からの血漿の膜分離または血液濾過（blood filtering）（例えば、白血球を除去するための）またはイオン交換など、あるいはこれらの組み合わせを実施するように、構成され得る。

【0091】

図 10 A および 10 B が示すように、吸着デバイス 30 は、中間チュービング 43 を使用せずに、血液処理機 28 により緊密に装着されて、モジュール 54 を形成し得る。この配置（図 10 A を参照のこと）において、吸着デバイス 30 および処理機 28 の両方が、別個のユニットとして製造される。吸着デバイス 30 および処理機 28 は、例えば、処理機 28 において雌フィッティング 58 と嵌合する、デバイス 30 上の管状雄フィッティング 56 を用いて、構成される。フィッティング 56 および 58 は、図 10 B が示すように、流体フロー連絡して、デバイス 30 と処理機 28 とを一緒に連結する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 2 】

もちろん、フィッティング 5 6 および 5 8 の嵌合構成は、デバイス 3 0 が雌フィッティング 5 8 を備え、そして処理機 2 8 が雄フィッティング 5 6 を備えるように、逆転され得る。さらに、他の装着構成（例えば、ネジばめ、鍵つきフィッティングなど）が、使用され得る。嵌合安定化支柱 6 0 もまた、デバイス 3 0 および処理機 2 8 を一緒にさらにロックするために、提供され得る。

## 【 0 0 9 3 】

吸着デバイス 3 0 および処理機 2 8 を別々に製造し、次いでこれらを一緒に接合して統合型モジュール 5 4 を形成することによって、異なる滅菌プロセスが使用され得る。例えば、デバイス 3 0 および吸着媒体 3 4 は、最初滅菌プロセス（例えば、熱水または蒸気または外部照射）によって滅菌され得、一方で、処理機 2 8 は、第二の異なる滅菌プロセス（例えば、E t O 滅菌）によって、滅菌され得る。このモジュラー配置は、それによって、吸着媒体 3 4 およびその特定の機能的欠点について最も適した異なる物理的特性を有する処理機 2 8 の機能的構成要素についての生体材料の選択に対応し、そして類似の滅菌要件によって拘束されない。図 8 および 9 に示される配置もまた、デバイス 3 0 および処理機 2 8 を、チューピング 4 3 を用いて接合する前に、異なる滅菌技術に対応する。

10

## 【 0 0 9 4 】

図 8 および 9 に示される実施形態のように、フィッティング 5 6 および 5 8 は、血液処理機 2 8 に向かう上流の方向においてか、または（図 1 0 B に示されるように）血液処理機 2 8 に向かう下流の方向においてか、あるいは、血液処理機 2 8 の上流末端および下流末端の両方で、デバイス 3 0 と結合するように構成され得る。

20

## 【 0 0 9 5 】

デバイス 3 0 は、製造の間、処理機 2 8 に一体的に結合され得、そして、統合モジュール 5 4（図 1 0 B に示されるような）として、顧客に提供され得る。あるいは、デバイス 3 0 および処理機 2 8 は、（図 1 0 A に示される様式で）顧客に分けて供給され得、顧客は、使用時に、フィッティング 5 6 および 5 8 を互いに接続することによって、吸着デバイス 3 0 を処理機 2 8 に結合するように指示される。

## 【 0 0 9 6 】

図 1 1 に示されるように、吸着デバイス 3 0 は、単一のハウジング 6 2 の領域内に、処理機 2 8 およびデバイス 3 0 を配置することにより、血液処理機とさらに密接に連結され得る。単一のハウジング 6 2 は、入口 6 8 および出口 7 0 を有する。この配置において、ハウジング 6 2 内の内部仕切り壁 7 2 は、ハウジング 6 2 を、第 1 の区画 6 4（入口 6 8 に通じる）および第 2 の区画 6 6（出口 7 0 に通じる）に区切る。内部壁 7 2 の 1 つ以上の開口部 7 4 は、第 1 の区画 6 4 と第 2 の区画 6 6 との間の流動伝達（flow communication）を開く。

30

## 【 0 0 9 7 】

各区画 6 4 および 6 6 は、処理機 2 8 の機能的部品または吸着媒体 3 4 の機能的部品のいずれかを含み得る。図 1 1 に示される実施形態において、処理機 2 8 の機能的部品は、第 1 の区画 6 4 に含まれ、そして吸着媒体 3 4 は、第 2 の区画 6 6 に含まれる。もちろん、区画 6 4 および 6 6 に含まれる材料の配置は、逆にされ得る。ハウジングはまた、分割され、血液処理機 2 8 の入口側および出口側の両方で、その間に血液処理機 2 8 の機能的部品をはさむように、吸着媒体 3 4 を配置し得る。

40

## 【 0 0 9 8 】

この配置は、同様の滅菌プロセス（例えば、熱湯滅菌）を供給する処理機 2 8 および吸着媒体 3 4 の材料の選択を必要とする。

## 【 0 0 9 9 】

種々の複合構造 5 4（吸着デバイス 3 0 を、血液処理機 2 8 と結合することが、まさに議論される）は、吸着デバイス 3 0 に関する特定の吸着機能に制限されないことが、理解されるべきである。すなわち、吸着デバイス 3 0 は、本出願においてサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子

50

を除去する文脈で、以前に記載されているが、吸着デバイス 30 は、処理機 28 と結合して、他の機能同様に実行され得る。例えば、処理機 28 が血液透析器の形態をとる場合、吸着デバイス 30 は、従来の血液透析膜が、効果的に除去しない、中間分子量タンパク質（例えば、 $\alpha$ -2 マクログロブリン）を選択的に吸着する機能を利用し得る。

#### 【0100】

（D．吸着媒体）

吸着媒体 34 は、多様に構築され得る。例示的な実施例（例えば、図 3 を参照のこと）において、所望の吸着媒体 34 は、多孔性の重合性粒子 76 の群を含み、ここでこの粒子は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を選択的に保持するように形成される。サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の物理的比率を考慮して、媒体 34 の重合性粒子 76 は、主にメソ多孔性であり、2 ~ 70 nm、そして好ましくは、5 ~ 50 nm の範囲の孔の大きさを有する。

10

#### 【0101】

図 12 に最もよく示されるように、各重合粒子 76 は、望ましくは、多孔性疎水性コア 78 を有する。この孔は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子と、孔の疎水性表面との間に密接な接触を提供するような大きさである。

#### 【0102】

疎水性粒子 76 の表面は、親水性コーティング 80 を提供するように改変され得、この親水性コーティング 80 は、人体（特に、血液）との高程度の生体適合性を与える。生体適合性は、以下により詳細に記載されるように、生体適合性指標に関して示され得る。親水性コーティング 80 は、望ましくは薄くかつ、浸透性であり、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の、粒子 76 の疎水性多孔性コア 78 への浸透を可能にする。

20

#### 【0103】

粒子 76 の疎水性コア 78 は、例えば、以下のモノマーの重合または共重合により調製された架橋重合性材料から構成され得る：スチレン、エチルスチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、ジニビルベンゼン、ジイソプロピニルベンゼン、トリビニルベンゼン、メチルメタクリレートのようなアルキルメタクリレート、ブチルメタクリレート。粒子 76 の親水性生体適合性コーティング 80 は、例えば、以下の材料から構成され得る：ポリビニルピロリドン、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、カルボキシメチルセルロース、ポリウレタン。

30

#### 【0104】

図 3 に示される型のデバイスにおいて、粒子 76 は、デバイスのサイズを考慮して、デバイスを通る所望の流速を得るような大きさである。一例として、400 ml のデバイスの大きさと仮定すると、粒子 76 は、直径 300  $\mu$ m より大きな大きさであり、使用される吸着媒体 34 の約 500  $m^2$  / グラム血液に対して、有効な表面領域を示す。

#### 【0105】

記載される特徴を有する粒子 76 はまた、スーパー抗原を選択的に吸着する。スーパー抗原は、毒性の、低分子量タンパク質である。スーパー抗原は、生物により生成され、そして免疫系およびサイトカイン産生の強力な活性因子である。従って、スーパー抗原の存在はまた、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の増加したレベルに寄与し得る。サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子およびスーパー抗原の両方の粒子による同時除去は、吸着媒体 34 の全体の治療機能を高める。

40

#### 【0106】

（代表的な吸着媒体）

（例 1）

50

一つの代表的な実施形態において、吸着媒体 34 は、ハイパー架橋ポリスチレン型樹脂から形成される粒子またはビーズを含み得る。ビーズの表面は、大きなタンパク質および血小板の吸着を防ぎ、そして小さなサイズの分子および中間サイズの分子に対するビーズの内部吸着空間の著しい接触性に影響することなく、血液補充系の活性化を最小にするよう、望ましくは改変される。粒子またはビーズは、例えば、二官能性架橋剤（例えば、モノクロロジメチルエーテルまたは p - キシリレンジクロライド）を用いて膨張した状態において、大規模な架橋に供されるスチレンビニルベンゼンコポリマーを含み得る。あるいは、粒子またはビーズは、クロロメチル化および後架橋に供されるスチレン - ジビニルベンゼンコポリマーを含み得る。あるいは、物質は、多孔性の疎水性アクリルポリマーまたは中程度の多孔性エチルスチレン - ジビニルベンゼンコポリマーを含み得る。

10

## 【0107】

表面改変法は、例えば、以下の種々の方法で達成され得る：(i) 有機溶媒中でビーズをホスファゼンの溶液により粒子を処理し、溶媒を蒸発することにより、粒子またはビーズの表面上に、高分子量ポリ(N - トリフルオロアルコキシ)ホスファゼンを堆積する方法；または(ii) アミン（例えば、2 - エタノールアミン）を用いる反応を介して、クロロメチル基が、アミノ官能性により置換されるビーズ上に、その水溶液に由来するヘパリンを静電的に結合する方法；(iii) 2 - エタノールアミンリガンドで、ビーズの表面上のクロロメチル基を置換し、そして、物質（例えば、グルタルジアルデヒド部分およびヘキサメチレンジイソシアネート部分）を介してリガンドにヘパリンを共有結合し、そして過剰なペンダントアルデヒド基およびイソシアネート基からなる基と L - アスパラギン酸とをカップリングする方法；または(iv) 物質（例えば、2 - エタノールアミンリガンドおよびエチレングリコールリガンド）で、クロロメチル基を置換し、そのリガンドを物質（例えば、グルタルジアルデヒドおよびヘキサメチレンジイソシアネート）を用いて活性化し、そして親水性ポリエチレングリコール鎖を共有結合する方法；または(v) ポリスチレンクロロメチル基と、後者のナトリウムアルコラートの反応を介して、疎水性ポリエチレングリコール鎖を共有結合する方法；または(vi) ポリスチレンクロロメチル基と後者のアミノ基の反応を介して、キトサンの親水鎖を共有結合する方法；または(vii) リガンド（例えば、2 - エタノールアミンリガンドまたはエチレングリコールリガンド）でクロロメチル基を置換し、リンオキシクロリドを用いて、リガンドを活性化し、そして親水性部分（例えば、クロリン、セリンおよび 2 - エタノールアミン）を共有結合する方法。

20

30

## 【0108】

この型の粒子またはビーズの組成物に関するさらなる詳細は、米国特許第 5,904,663 号（これは、参考として本明細書中に援用される）において、見出され得る。

## 【0109】

（代表的な吸着媒体）

（例 2）

別の代表的な実施形態において、吸着媒体 34 は、スチレン、エチルスチレン、アクリロニトリル、およびブチルメタクリレートの群から選択されるモノマーを有する多孔性の疎水性ジビニルベンゼンコポリマーから形成される、粒子またはビーズを含み得る。このような粒子またはビーズは、表面に曝されたビニル基を最初に有し、このビニル基は、改善した生体適合性を与えるように化学的に改変され、表面に曝された異なる官能基（例えば、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、N - ビニルピロリジン、N - ビニルカプロラクタム、または N - アクリルアミドのポリマー）を形成する。表面に曝された官能基は、ビニル基のエポキシ基への酸化、それに引き続く、水、エチレングリコール、第 1 級アミンまたは第 2 級アミン、および 2 - ヒドロキシエチルアミンの群から選択される極性化合物の付加の生成物であり得る。あるいは、表面に曝された官能基は、ビニル基のエポキシ基への酸化、およびそれに引き続く第 1 級アミンまたは第 2 級アミンあるいは 2 - ヒドロキシエチルアミンの付加、および高分子量ポリ(トリフルオロエトキシ)ホスファゼンの堆積の生成物であり得る。

40

50

## 【0110】

この型の粒子またはビーズの組成物に関するさらなる詳細は、米国特許第6,114,466号(これは、参考として本明細書中に援用される)において、見出され得る。

## 【0111】

(代表的な吸着媒体)

(例3)

別の代表的な実施形態では、上記吸着媒体34は、-溶媒の性質に近い性質をもつポロゲン(porogen)またはポロゲンの混合物の存在下、p-ジビニルベンゼンもしくはm-ジビニルベンゼンもしくはそれらの混合物のような芳香族ジビニル化合物の重合、またはスチレン、メチルスチレン、エチルビニルベンゼンおよびビニルベンジルクロライドのような、芳香族モノビニル化合物との、それらの共重合によって形成された粒子またはビーズを含み得る。これらのポロゲンは、例えば、シクロヘキサン、シクロヘキサノンおよびその他のポリスチレンのための-溶媒を含み得る。あるいは、これらのポロゲンは、トルエン、ベンゼン、エチレンジクロライド、プロピレンジクロライド、テトラクロロエテン、ジオキサンおよびメチレンクロライドのようなポリスチレンのために良好な溶媒と、脂肪族炭化水素、脂肪族アルコールおよび脂肪族酸のようなポリスチレンのための非溶媒との混合物で構成される-溶媒を含み得る。

10

## 【0112】

このような超架橋ポリマー性吸着剤は、マイクロポア、メソポアおよびマクロポアの組合せを示す。これら吸着剤は、それらの生体適合性を増加するために、さらに官能化され得る。

20

## 【0113】

このタイプの粒子またはビーズの組成に関するさらなる詳細は、本明細書中に参考として援用される、「生物の生理学的液体の精製のための超架橋ポリマー性材料、この材料を生成するための方法」と題する、1998年8月28日に出願された米国特許出願番号第09/143,407号中に見出され得る。

## 【0114】

(1. 生体適合性指数)

望ましくは、上記吸着媒体34は、この媒体に曝される結果として、血液中のサイトカイン類、またはその他の種類の炎症促進性もしくは抗炎症性の刺激因子もしくは媒介因子の生理学的に無視できる生成を示す生体適合性によって特徴付けられる。従って、この吸着媒体34は、血液から、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するために有益に作用し、それ自身、さらなるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を生成する相殺結果を生成しない。

30

## 【0115】

この生体適合性指数は、無次元の数字の量として表され得、これは、血液と吸着媒体との間の接触の結果として、所定の一連の血液特徴が変化する程度を反映する。

## 【0116】

この生体適合性指数が包含する所定の一連の血液特徴は、いくつかの選択された血液指標に依存し、これは、血液と所定の吸着媒体との間の接触に基づき、(i)細胞性の血液成分(赤血球細胞、白血球細胞、および血小板)の数が減少する程度；(ii)白血球が活性化される程度；(iii)補体活性化が生じる程度；(iv)溶血が生じる程度；および(v)血餅形成が誘導される程度を定量する。

40

## 【0117】

指標(i)は、赤血球細胞、白血球細胞、および血小板についてコールターカウンター(Coulter Counter)によって確認される(この指標は、3つの別個の指標を含む)。

## 【0118】

指標(ii)は、標準的な実験室技法(例えば、PMN Elastase, Merc

50

k Immunoassay、Merk KGaA、Darmstadt、Germany)を用いて多形核白血球エラスターゼ(PMNエラスターゼ)濃度を測定することにより確認される。

【0119】

指標(iii)は、標準的な実験室技法(例えば、Elisa、Progen、Biotechnik、GmbH、Heidelberg、Germany)を用いてアナフィラトキシンC3a-desArg濃度を測定することにより確認される。

【0120】

指標(iv)は、臨床化学の標準的な方法により、ラクテートデヒドロゲナーゼ(LDH)の濃度を決定することにより確認される。

10

【0121】

指標(v)は、標準的な実験室技法(例えば、Enzygnost-TAT micro Elisa、Dade Behring Marburg GmbH、Marburg、Germany)を用いてトロンピン-抗トロンピン-複合体(TAT)の濃度を測定することにより確認される。

【0122】

従って、上記生体適合性指数には、一連の指標内のいくつかの指標の合計:(1)白血球細胞カウント;(2)赤血球細胞カウント;(3)血小板カウント;(4)PMNエラスターゼ濃度;(5)LDH濃度;(6)C3a-desArg濃度;および(7)TATが存在する。これらの指標を、以下の表1に列挙する。

20

【0123】

この生体適合性指標を誘導することで、技術者は、従来の医療グレードのプラスチック(例えば、ポリビニルクロライド、ポリウレタン、ポリエステルなど)またはガラスに匹敵し得る生体適合性を所有する受容可能な生体適合性材料から作製される、媒体のためのハウジングを選択する。この技術者は、血液を空の状態のハウジング(すなわち、吸着媒体を含まないハウジング)を通して通過させた後、一連の指標に従って血液を特徴付ける。

【0124】

技術者は、最終濃度1.0 IUヘパリン/ml血液のヘパリンを用いて血液を抗凝固処理する。ナファモサットのような、その他のタイプの抗凝固剤が用いられ得る。しかし、クエン酸抗凝固剤は、単独、または生体適合性指数を誘導することで所定量のヘパリンと組み合わせて用いることはできない。なぜなら、クエン酸の存在は、媒体との接触に起因して生じ得、それによって偽結果に至り得る、血栓形成性および補体活性化における変化をマスクするからである。

30

【0125】

図23は、ヘパリンのみを用いるか、またはヘパリンとクエン酸との混合物を用いるかのいずれかで抗凝固処理された血液との接触を基に、ポリアクリレートゲル吸着剤材料(低密度リボタンパク質の選択的吸着のため)のBoschらによって実施された血液適合性試験の結果を要約している(Boschら、Artif Organ 17(7)640~52 1993)。図23は、血栓形成性および補体活性化指標--PMNエラスターゼ(白血球が活性化される程度を示す);トロンピン-抗トロンピン-複合体 TAT(血餅形成が誘導される程度を示す);およびアナフィラトキシンC3a-desArg(補体活性化が起こる程度を示す)--各指標のレベルは、ヘパリン抗凝固剤のみが用いられるとき高く読み取られる(血栓形成性および補体活性化を意味する)ことを示す。クエン酸のヘパリンとの混合物は、有意な様式で実際の指標レベルをマスクする。図23は、結合性カルシウム(多くの血液適合性反応における重要なコファクター)によって、クエン酸の存在が、指標レベルを低下させ、その結果、それらがもはや所定の媒体との接触に起因して生じる血栓形成性および補体活性化における実際の変化を反映しないことを示す。

40

【0126】

50

先行するプロトコールは、ハウジング内の所定の吸着媒体の存在に起因する変化の大きさが確認およびスコアされ得る、バックグラウンドサンプルまたはベースラインサンプルを提供する。

【0127】

生体適合性指数を誘導することにおいて、技術者はまた、吸着媒体を含む選択されたハウジングを通して通過した後の一連の指標に従って血液を特徴付ける。先のように、技術者は、ヘパリンを用い、最終濃度  $1.0 \text{ IUヘパリン/ml}$  血液で血液を抗凝固処理する。上記に述べた理由により、クエン酸抗凝固剤は、単独または所定量のヘパリンと組み合わせ、生体適合性指数を誘導することで用いることができない。

【0128】

丁度記載した工程を実施することで、技術者は、図16に示されるような試験システム300をアSEMBLする。この試験システム300は、yコネクター306によって血液ライン308に連結される2つの平行チャンネル302および304を備える。ハウジング310および312は、各チャンネル302および304にそれぞれ連結されている。ハウジング310は空（すなわち、吸着媒体がない）であり、そしてハウジング312は、吸着媒体を含む。血液ライン308は、例えば、健常ボランティアの肘前静脈に連結され得る。望ましくは、接近システムは、挿入されたカニューレまたはニードルの先端において連続的なヘパリン処理を可能にし、全身的ヘパリン処理を避ける。チャンネル302および304中のペリスタポンプP1およびP2（またはシングル、またはダブルチューブペリスタポンプ）が、血液を、ハウジング310および314を通して運搬する。注入ポンプP3は、ヘパリンを計測し、 $1.0 \text{ IU/ml}$ の最終ヘパリン濃度を達成する。

【0129】

ポンプP1、P2、およびP3は、同時に開始される。2つのチャンネル302および304のオンライン血液灌流は、各ハウジング310および312を通して維持される。ポンプP1およびP2の速度は、各ハウジング310および312を通して $10 \text{ mL/分}$ に調節される。血液サンプルは、各チャンネル302および304の出口で、5分、10分、15分、および25分の灌流後、氷上に置かれた特異的に調製されたポリプロピレンバイアルVに直接回収される。血液サンプルは、選択された指標について直接分析される。血液計測は、ヘパリンの添加に起因して血液希釈について訂正される。

【0130】

細胞計測の指標は、以下の式： $X_{c o r r} = X \times (h c t_{p r e} / h c t_t)$ 、ここで、 $X_{c o r r}$ は訂正されたパラメーターであり、 $X$ は時間点 $t$ でのパラメーターの測定値であり、 $h c t_{p r e}$ はヘマトクリット前値（ $t = 0$ ）であり、そして $h c t_t$ は時間点 $t$ でのヘマトクリットである）によって訂正される。

【0131】

PMNエラスターゼ濃度、LDH濃度、C3a-desArg濃度、およびTAT濃度についての血漿指標は、以下の式： $X_{c o r r} = X \times (1 - h c t_t / 1 - h c t_{p r e})$ 、ここで、 $X_{c o r r}$ は訂正された血漿パラメーターであり、 $X$ は時間点 $t$ での血漿パラメーターの測定値であり、 $h c t_{p r e}$ はヘマトクリット前値（ $t = 0$ ）であり、そして $h c t_t$ は時間点 $t$ でのヘマトクリットである）によって訂正される。

【0132】

技術者は、各指標については、ハウジング310（媒体ベースラインなしに）を通過した血液の $25 \text{ ml}$ の血液フローを超えた指標値と媒体314を含むハウジング312を通過した血液の間の最大の差異確認するための集められた指標を総論する。各指標について、技術者はベースライン値と比較して、パーセンテージとして最大変化を表す。

【0133】

次いで、技術者は、パーセンテージ変化の大きさに依存して各指標についてのパーセンテージ変化を大きさのない数量1、2または3として、表1に従って評点する。表1において、所定の指標についての処方された最小値と等価または未満のパーセンテージ変化を1として評点した（最も望ましい程度の生体適合性を意味する）。表1において、所定の

10

20

30

40

50

指標として処方された最大値より大きいパーセンテージ変化を3として評点した（最も望ましくない程度の生体適合性を意味する）。表1において、所定の指標として処方された最小値と最大値の間のパーセンテージ変化を2として評点した（最も望ましい程度でないにもかかわらず、受容可能な程度の生体適合性を意味する）。

【0134】

【表1-1】

表1：生体適合性指数スコア表

数値スコア →	1 (最も望ましい程度の生体適合性の意味する)	2 (受容可能な程度の生体適合性の意味する)	3 (最底の望ましい程度の生体適合性の意味する)
血液指標			
白血球の消失	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 ≤15%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >15% ≤20%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >20%
赤血球の消失	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 ≤15%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >15% ≤20%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >20%
血小板の消失	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 ≤15%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >15% ≤20%	ベースラインと培体（2.5 ml）の間の最大の差異 >20%

10

20

【0135】

【表 1 - 2】

数値スコア→	1 (最も望ましい程度の 生体適合性の意味す る)	2 (受容可能な程度の生体 適合性の意味する)	3 (最低の望ましい程度の 生体適合性の意味する)
血液指標			
PMN エラスター ゼ 濃度	ベースラインと培体 (2.5 ml) の間の最 大の差異 ≤15%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >15% ≤20%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >20%
LDH 濃度	ベースラインと培体 (2.5 ml) の間の最 大の差異 ≤15%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >15% ≤20%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >20%
C3a-desArg 濃度	ベースラインと培体 (2.5 ml) の間の最 大の差異 ≤20%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >20% ≤25%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >25%

10

20

30

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 3】

数値スコア →	1 (最も望ましい程度の 生体適合性の意味す る)	2 (受容可能な程度の生体 適合性の意味する)	3 (最低の望ましい程度の 生体適合性の意味する)
血液指標			
TAT 濃度	ベースラインと培体 (2.5 ml) の間の最 大の差異 ≤15%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >15% ≤20%	ベースラインと培体 (2 5 ml) の間の最大の差 異 >20%

40

数量 1、2、または 3 で各指標を評点した後、技術者は、合計を得るために全ての指標について評点した数量を合わせる。合計は、所定の吸着媒体についての生体適合性指数を構成する。

50

## 【 0 1 3 7 】

所定の物質についての生体適合性指数は、血液適合性の信頼できる指標である。直前で記載された方法に由来する生体適合性指数値と、細胞性成分の有意な破損と溶血および有意な凝固形成（すなわち、低トロンボゲン形成）なしに所定の物質が標的タンパク質を血液から選択的に除去する能力の間に、強固な相互関係がある。14と等価または未満の生体適合性指数によって、および最も好ましくは7より小さい生体適合性指数によって特徴付けられる物質は、血液細胞の有意な消失、有意な溶血、白血球または単球の有意な活性化を伴わず、そして唯一の抗凝固薬としてヘパリンを使用する際でさえ、せいぜい非常に穏やかな補体の活性化のみを伴う血液と接触する。そのような物質は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の生成を誘導しそうにないので、それらは使用のために十分に適合し、血液、血液産生物、または生理的流体からサイトカインを除去する。

10

## 【 0 1 3 8 】

一方で、14より大きい生体適合性指数によって特徴付けられる物質は、有意な血液細胞消失、または有意な溶血、または有意な白血球の活性化、または有意な補体活性化、またはそれらの組み合わせの点で有害な効果を有する血液と接触する。それゆえ、そのような物質は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の生成を誘導しそうであり、そして使用のために受容されず、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する。

20

## 【 0 1 3 9 】

（ E . 複数の機能性 ）

以前に記載されるように、デバイス、システム、および方法は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の異常なレベルが生じる状況において、またはそのような物質の異常な産生を誘導するか、または誘導する可能性を有する事象の間における、血液中のそのような物質のレベルを減少させるために、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の除去に指向される。この点で、このデバイス、システム、および方法は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の異常なレベルに関連する多くの生理学的状態および疾患状態の重症度を制御するか、減少するか、または軽くするように作用する。

30

## 【 0 1 4 0 】

このデバイス、システム、および方法は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の除去と相互作用する他の機能も実行するために適合され得ることが理解されるべきである。

## 【 0 1 4 1 】

図13は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子および他の物質の両方または血液からの物質の吸着を提供することが以前に考察されたシステムおよび方法と関連して使用され得るデバイス82を示す。このデバイス82は第1の区分84を含み、これは、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するための吸着媒体34（以前に記載された）を含む。デバイス82は第2の区分86を含み、これは、別の型の物質を血液から除去するための、吸着媒体またはイオン交換媒体を含み得る異なる媒体88を含む。デバイス82における仕切り90（例えば、流体フローを適応させるために網状物質で作られる）は、第1の区分84を第2の区分から分離する。使用の際、血液は、入口92を通過してデバイス82へ運ばれる。血液は、吸着媒体34および異なる第2の媒体88を首尾よく通過する。血液は、出口94を通過してデバイス82を出る。通過の間、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、吸着媒体34によって血液から除去され、そして他の物質は異なる第2の媒体88によって血液から除去される。媒体34および

40

50

88を通過する順序は、指定され得る。

【0142】

吸着媒体88は、除去が意図される物質に依存して種々に構築され得る。

【0143】

(1. LPS内毒素の除去)

例えば、吸着媒体88は、LPS内毒素を除去するために構築され得、グラム陰性細菌感染に苦しむ個体の血液中に放出される。血液中で、サイズが300,000~1,000,000ダルトンの範囲にあるLPS内毒素は、小胞に癒着する。LPS内毒素内に含まれるホスホリル基は、LPS内毒素に負の電荷を生理的pHで供与する。LPSの血液中への放出は、発熱、低血圧、および臓器不全を引き起こし得る。

10

【0144】

以前に考察されたように、LPS内毒素の存在はまた、サイトカインあるいは他の種の炎症誘導性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の分泌を刺激する。それゆえ、LPS内毒素の存在は、サイトカインあるいは他の種の炎症誘導性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の増加したレベルおよび敗血症性ショックエピソードの開始にさえに寄与し得る。

【0145】

例証された実施例において(図13を参照のこと)、吸着媒体88は、LPS内毒素に結合する疎水性の多孔性核を含むポリマー粒子96の群を含む。内毒素とポリマー核の間の確かな相互作用を提供するために、ポリマー粒子は対応する大きなサイズの孔を有する。例えば、孔のサイズは、20nm~150nmの範囲内であり、そして好ましくは30nmと100nmの間である。従って、ポリマー粒子96は、大部分はマクロ孔質性である。

20

【0146】

粒子96の核のためのポリマーは、以前に記載されたように、吸着媒体34の粒子76の核78のためのポリマーと同じ物質群から選択され得る。

【0147】

第1の吸着媒体34の粒子76のように、所望の吸着媒体88の粒子96は、好ましくは生物適合性を提供するために疎水性のコーティングまたは外皮を含み、これはまた、好ましくは高度な生物適合性指数によって特徴付けられる。粒子96のためのコーティング物質は、第1の吸着媒体34の粒子76のためのコーティング80と同じ物質群から選択され得る。

30

【0148】

さらに、ポリマー粒子96はまた、イオン性相互作用を介して内毒素をさらに引き寄せるために疎水孔の表面上に正荷電した官能基を所有し得る。これらの正に荷電した群の量は、望ましくは低く、好ましくは1meq/ml未満である。従って、ポリマー粒子の核の全体的な疎水性の性質は損うことなく、そのため疎水の相互作用はなお、LPS内毒素の吸着の主要な機構を保存したままである。ポリマー粒子96の孔の表面に共有結合した正に荷電した官能基は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エタノールアミノ基、ジエタノールアミノ基、ポリエチレンイミノ基、イミダゾール、ヒスタミン、またはリジン、アルギニン、ヒスチジンのような塩基アミノ酸から構成される群から選択され得る。

40

【0149】

(2. 他の物質の除去)

吸着媒体88はまた、損傷(injury)または外傷(trauma)の結果として血液中に放出され得る他の標的タンパク質またはトキシン(例えば、挫傷損傷の間に放出され得るミオグロビン)を選択的に吸着するように構成され得る。吸着媒体88はまた、損傷または外傷の結果として血液中に放出され得る標的の化学部分(例えば、挫傷損傷の間にミオグロビンと共に放出され得るカリウム)を選択的に吸着するように構成され得る。

【0150】

50

デバイス 18 または 30 はまた、血液から物質を選択的吸着以外で除去する他のデバイス（例えば、イオン交換効果によって）との組み合わせで使用され得る。

【0151】

（III. サイトカインあるいは他の種の前炎症性または抗炎症性の刺激物質または媒介物質を、生理的流体から除去するためのシステムおよび方法）

図 14 は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を、生理的流体から除去するためのシステム 100 の実施形態を示す。この実施形態において、生理的流体は、消費された腹膜透析溶液から再生された新鮮な腹膜透析溶液を含む。

【0152】

図 14 において示されるように、このシステム 100 は、自動腹膜透析の形態を実行するために設定される。システム 100 は、代表的には患者が眠っている夜に、患者の腹膜腔 120 におよび患者の腹膜腔から自動で腹膜透析溶液を浸出させ、貯留し、そして排出するようにサイクラー 114 を含む。

【0153】

システム 100 は、システム 100 と患者の腹膜腔 120 の間の連結を確立する腹膜透析溶液フローセット 112 を含む。サイクラー 114 は、腹膜透析溶液を患者の腹膜腔 120 内へ注入しそして汲み出すように、処方された浸出、休止、および排出サイクルにおいてこのフローセット 112 と相互作用する。

【0154】

フローセット 112 は、直列再生モジュール 122 を含む。サイクラー 114 は、患者の腹膜腔 120 から除去された腹膜透析溶液をモジュール 122 へ循環させる。サイクラー 114 はまた、例えば、電解質および/または緩衝物質を含む再生溶液を、供給源 115 からモジュール 122 に循環させる。

【0155】

モジュール 122 は、例えば、不用のトキシンおよび尿毒性トキシンを、消費された腹膜透析溶液から再生溶液に輸送する一方で、再生溶液 115 から腹膜透析溶液に電解質および緩衝物質も輸送する構成要素（例えば、膜）を含む。代表的に、トキシンを有しそして電解質および緩衝液が取り除かれた再生流体は、消費するために送られる。

【0156】

そのため、モジュール 122 は、腹膜透析溶液のオンライン再生を実行する。再生に関して、サイクラー 114 は、腹膜透析溶液を再循環し患者の腹膜腔 120 に戻す。

【0157】

消費された腹膜透析溶液は、溶液が患者の腹膜腔内で留まっている間に生成されるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を運搬し得る。サイクラー 114 により消費された溶液の体外操作はまた、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子のさらなる産生の引き金となり得る。

【0158】

それゆえ、そのシステム 100 は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を、これが患者の腹膜腔 120 に戻る前に生理的腹膜透析溶液から除去するデバイス 130 を含む。デバイス 130 は、再生モジュール 122 の上流または下流のいずれかで、システム 100 に結合され得る。この配置において、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、再生前または再生後のいずれか、および再生された溶液を患者の腹膜腔 120 に戻す前に、腹膜透析溶液から除去される。これは、腹膜透析される患者におけるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の全体的に減少したレベルを導く。

【0159】

腹膜透析溶液の再生が実行される場合、デバイス 122 が他の腹膜透析様式において使

10

20

30

40

50

用され得ることが理解されるべきである。

【0160】

所定の処置様式の間、生体から取り出され、そして生体に再循環される生体流体はまた、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を運搬し得る、すなわち、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、そのような処置様式の結果として生成され得る。処置システムおよび方法は、そのような流体（例えば、リンパ流体、滑液流体、脊髄流体、または脳脊髄流体）を除去しそして再生するために存在する。腹膜透析の状況においてまさに考察されるように本発明のこの局面を包含するデバイス、システム、および方法は、他の形態の初期処置前、初期処置の間、または初期処置の後に、生体流体からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するために、同様にそのような処置様式と関連して使用され得る。

10

【0161】

図15は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を生理的流体から除去するためのシステム200の別の実施形態を示す。この実施形態において、生理的流体は、移植を待つ回収された器官202のための保存溶液206を含む。

【0162】

図15において示されるように、システム200は、器官202を保管するバス204を含む。保存溶液206は、供給源208からバス204および器官202を通過して循環される。図15は、回収された腎臓を示すが、この器官は、移植のために回収された任意の固形器官であり得る。

20

【0163】

器官202は、バス204中に浸されている間、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を生成し得る。サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、器官202と接触し、そして灌流する保存溶液206に次々と進入する。保存溶液の循環はまた、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子のさらなる産生の引き金となる。

30

【0164】

それゆえ、システム200は、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を保存溶液から除去するデバイス230を含む。デバイス230は、バス204の上流または下流のいずれかでシステム200に結合され得る。この配列において、サイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子は、保存溶液から除去され、その結果、器官202が移植前に曝露されるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の全集団は、最小化される。これは、器官移植を受け入れる患者におけるサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子の全体的に減少したレベルを導く。

40

【0165】

デバイス120または230のいずれかは、デバイス18または30に関して既に記載された一般的に同じ様式で構築され得る。

【実施例】

【0166】

(実施例1 免疫学的安定性を回復するための、吸着媒体を使用する血液精製)

生体適合性吸着媒体が血液からサイトカイン(TNF、IL-6、およびIL-10)を選択的に吸着する能力を証明する研究を実行した。媒体は、薄い浸透性の生体適合性親水性ポリビニルピロリドン物質で被膜した、疎水性の架橋した多孔性のジビニルベンゼン

50

物質の核から形成される粒子を含む（概して図12において示される）。粒子の核物質は、約16nmの平均孔サイズを所有した。粒子をハウジング内に置き（概して図3において示される）、そして表面領域を約650sq.mgの血液の流れに呈示した。媒体をRenalTech International、New York、New York (BetaSorb™ Adsorption Medium)から得た。

【0167】

媒体を、18時間前に盲腸の連結および穿刺（CLP）を受けた3頭の動物において使用する実験において試験した。これらの動物は、媒体を用いる処置に困難なく耐えた。サイトカイン応答を、処置の4時間にわたって特徴付けた（図17を参照のこと）。

【0168】

結果は、この媒体が全ての3つのサイトカインを血液から除去したことを証明している。図17が示すように、TNF、IL-6およびIL-10の濃度（目盛りを同じにするために、図17におけるTNFについての単位はpg/ml、IL-6についてはng/dlであり、そしてIL-10についてはpg/clである）において、横ばいになるか、または下降する傾向にさえあった。このモデルを用いた以前の実験は、同様の時間にわたるIL-6およびIL-10の前進的な増加、ならびにより持続的なTNFシグナルを示した。

【0169】

（実施例2 吸着媒体の生物適合性指数）

実施例1において使用した吸着媒体を、上述された生物適合性指数の試験プロトコルの下で処方されたバッテリーの試験に供した。6人の個々の健康なドナーから抜いた血液を試験プロトコルに供し、そして試験結果を平均化した。

【0170】

図18A、18B、および18Cは、それぞれ、媒体を含む処置デバイスを通る25mlの血液の通過の間に増加する、赤血球、白血球、および血小板の血液カウントにおける平均変動を示す。赤血球、白血球、および血小板に関連して、ベースライン（ラインS.K./A）と媒体（ラインS.K./B）との間の最大の差異は、15%未満であった。

【0171】

図19は、媒体を含む処置デバイスを通る25mlの血液の通過の間に増加する、PMNエラスターゼ濃度（白血球活性化の指標）における平均変動を示す。ベースライン（ラインS.K./A）と媒体（ラインS.K./B）との間の最大の差異は、15%未満であった。

【0172】

図20は、媒体を含む処置デバイスを通る25mlの血液の通過の間に増加する、LDH濃度（溶血の指標）における平均変動を示す。ベースライン（ラインS.K./A）と媒体（ラインS.K./B）との間の最大の差異は、15%未満であった。

【0173】

図21は、媒体を含む処置デバイスを通る25mlの血液の通過の間に増加する、C3a-desArg濃度（補体活性化の指標）における平均変動を示す。1人のドナーは、試験システムにおける凝固に起因して、C3a-desArgレベルにおける急速な増加（86~822µg/Lまで）を経験した。他の5人のドナーは（試験システムにおいて凝固を経験しなかった）は、113~392µg/Lの平均増加を有するより穏やかな増加を経験した。ベースライン（ラインS.K./A）と媒体（ラインS.K./B）との間の最大の差異は、25%未満であった。

【0174】

図22は、媒体を含む処置デバイスを通る25mlの血液の通過の間に増加する、TAT濃度（凝固の指標）における平均変動を示す。ベースライン（ラインS.K./A）と媒体（ラインS.K./B）との間の最大の差異は、15%未満であった。

【0175】

10

20

30

40

50

以下の表は、指数の結果のスコアリングを、無次元量 1、2、および 3 として列挙する。

【 0 1 7 6 】

【表 2 - 1】

数字 スコア →	1 (最も望ましい 程度の生体 適合性を意 味する)	2 (受容可能な 程度の生体 適合性を意 味する)	3 (最も望まれ ない程度の 生体適合性 を意味する)
血液指標			
白血球の消失	1		
赤血球の消失	1		

10

20

【 0 1 7 7 】

【表 2 - 2】

数字 スコア →	1 (最も望まし い程度の生 体適合性を 意味する)	2 (受容可能な 程度の生体 適合性を意 味する)	3 (最も望まし くない程度 の生体適合 性を意味す る)
血液指標			
血小板の消失	1		
PMNエラス ターゼ濃度	1		
LDH濃度	1		
C3a-desArg 濃度			3
TAT 濃度	1		

30

40

媒体についての生物適合性指数は 9 であり、これは、この媒体が、血液細胞の有意な消失を伴わず、有意な溶解を伴わず、白血球または単球の有意な活性化を伴わず、そして唯

50

一の抗凝固剤としてヘパリンを使用する際でさえ、せいぜい、緩やかな補体活性化のみを伴って、血液と接触し得ることを示す。このような物質は、サイトカインの生成を誘導しそうでないので、これらは、血液、血液製品、または生理学的流体からサイトカインを除去するための使用に十分に適合している。

【0178】

本発明の種々の特徴は、添付の請求項に提示されている。

【図面の簡単な説明】

【0179】

【図1】図1は、急性のまたは慢性のあるいは他の「危険な状態の」状況での血液からサイトカインまたは前炎症性もしくは抗炎症性の刺激物質もしくは媒介物を除去するためのシステムの概略図である。 10

【図2】図2は、体外血液処置手順（例えば、血液分離、透析、血液濾過、または体外酸素付加）の間、血液からサイトカインまたは前炎症性もしくは抗炎症性の刺激物質もしくは媒介物の他の種を除去するためのシステムの概略図である。

【図3】図3は、血液からサイトカインまたは前炎症性もしくは抗炎症性の刺激物質もしくは媒介物を除去するための吸着媒体を含む単一の、体外デバイスの側面断面図である。

【図4A】図4Aは、血液からサイトカインまたは前炎症性もしくは抗炎症性刺激物質もしくは媒介物の他の種を除去する目的のための従来の静脈内血液アクセスカテーテルに結合し得る交換可能なデバイスの側面図である。

【図4B】図4Bは、血液からサイトカインまたは前炎症性もしくは抗炎症性の刺激物質もしくは媒介物の別の種を除去する目的のための従来の静脈内血液アクセスカテーテルに結合している後の図4Aに示される交換可能なデバイスの側面図である。 20

【図5】図5は、血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する吸着物質で含浸されている壁を有する静脈内カテーテルの側面図である。

【図6】図6は、血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去する吸着媒体を備える一体形成されたチャンバを有する静脈内カテーテルの側面図である。

【図7】図7は、移動処理レジメンを可能にする、血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するための吸着媒体を備えるインラインデバイスを有する留置カテーテルの側面図である。 30

【図8】図8は、血液プロセッサとともに血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのデバイスを組み込む複合処理モジュールの側面図であり、この除去デバイスは、血液プロセッサから下流で中間管材によって接続されて示されている。

【図9】図9は、血液プロセッサとともに血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのデバイスを組み込む複合処理モジュールの側面図であり、この除去デバイスは、血液プロセッサから上流で中間管材によって接続されて示されている。

【図10A】図10Aは、血液プロセッサとともに血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのデバイスを組み込む複合処理モジュールの側面図であり、この除去デバイスおよびこの血液プロセッサは、使用のためにともに結合されるように適応された分離ユニットを備える。 40

【図10B】図10Bは、使用のためにともに結合された後の、図10Bに示された複合処理モジュールである

【図11】図11は、血液プロセッサとともに血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのデバイスを組み込む複合処理モジュールの側面図であり、このモジュールは、2つのチャンバ中に区画化された共通のハウジングを備え、1つのチャンバは、血液処理成分 50

を備え、そして他のチャンバは、処理される血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するための吸着媒体を備える。

【図12】図12は、血液から選択的に吸着するサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子について図1および2に示されるシステムと組み合わせて使用され得る吸着粒子の側面図である。

【図13】図13は、血液からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子、および他の標的タンパク質または毒素の両方を除去するため図1および2に示されるシステムと組み合わせて使用可能であるデバイスの側面図である。

10

【図14】図14は、再発生した腹膜透析溶液の形態をとる、生理学的流体からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのシステムの概略図である。

【図15】図15は、移植を待つ器官についての保存溶液の形態をとる、生理学的流体からサイトカインあるいは他の種の炎症促進性刺激因子または媒介因子あるいは抗炎症性刺激因子または媒介因子を除去するためのシステムの概略図である。

【図16】図16は、所定の吸着媒体の生物適合性指標を特徴付けるために使用される試験システムの概略図である。

【図17】図17は、生物適合性吸着媒体を使用する処理の結果として、敗血症動物モデルの血液におけるサイトカイン応答をプロットするグラフである。

20

【図18A】図18Aは、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間の、赤血球、白血球、および血小板のそれぞれについて血液細胞カウントにおける変動を示すグラフである。

【図18B】図18Bは、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間の、赤血球、白血球、および血小板のそれぞれについて血液細胞カウントにおける変動を示すグラフである。

【図18C】図18Cは、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間の、赤血球、白血球、および血小板のそれぞれについて血液細胞カウントにおける変動を示すグラフである。

【図19】図19は、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間、PMNエラスターゼ濃度（白血球活性化の指標）における変動を示すグラフである。

30

【図20】図20は、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間、LDH濃度（溶血の指標）における変動を示すグラフである。

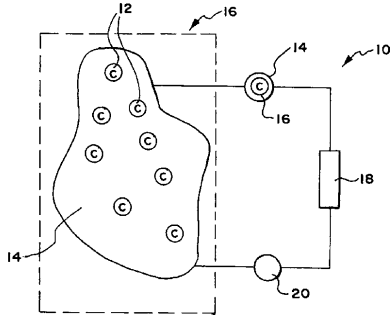
【図21】図21は、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間、C3a-de s A r g濃度（補体活性化の指標）における変動を示すグラフである。

【図22】図22は、血液からサイトカインを除去するために有用な吸着媒体を備える処理デバイスを25mlの血液が通過する間、TAT濃度（凝固の指標）における変動を示すグラフである。

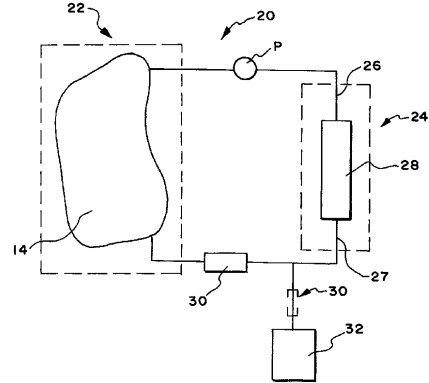
40

【図23】図23は、ヘパリンのみをのまたはヘパリンとクエン酸塩との混合物を用いるいずれかで、抗凝固処理された血液との接触に基づき、ポリアクリレートゲル吸着物質（低密度リボタンパク質の選択的吸着について）のBoschらによって実施されたヘモ適合性試験の結果を要約するチャートである。

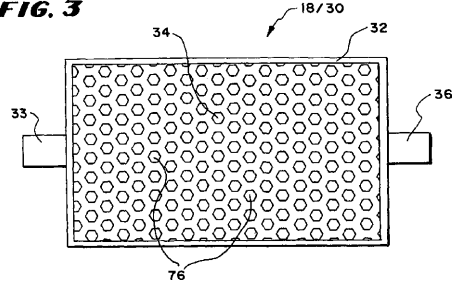
【図1】  
FIG. 1



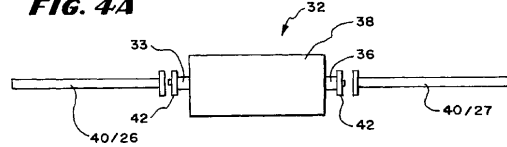
【図2】  
FIG. 2



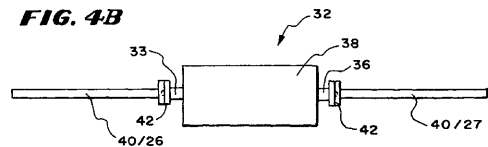
【図3】  
FIG. 3



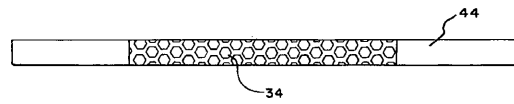
【図4A】  
FIG. 4A



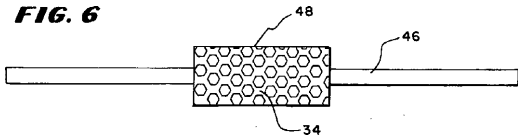
【図4B】  
FIG. 4B



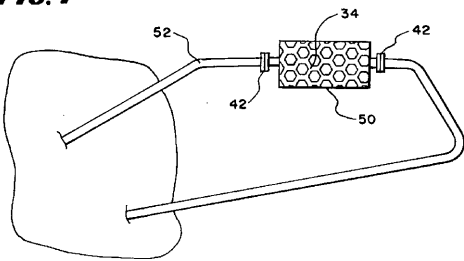
【図5】  
FIG. 5



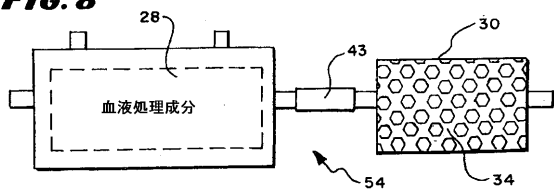
【図6】  
FIG. 6



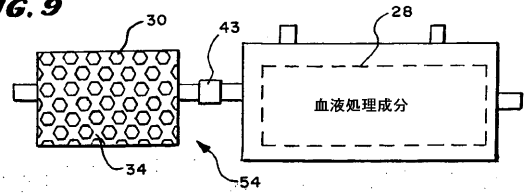
【図7】  
FIG. 7



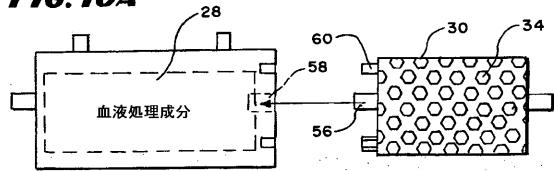
【図8】  
FIG. 8



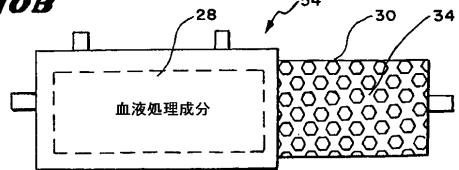
【図9】  
FIG. 9



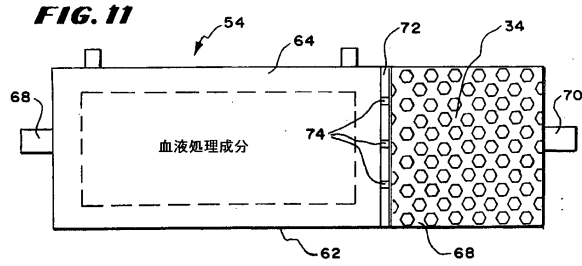
【図10A】  
FIG. 10A



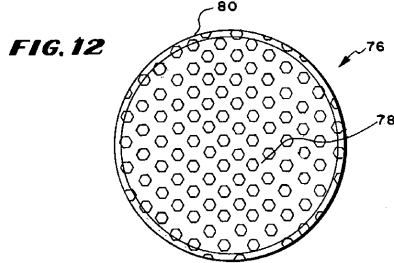
【図10B】  
FIG. 10B



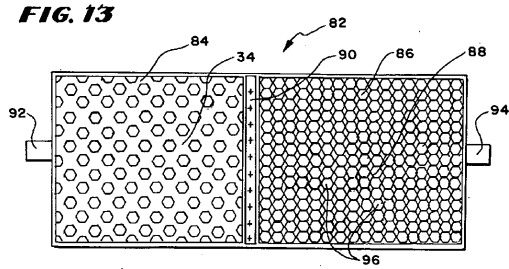
【図11】



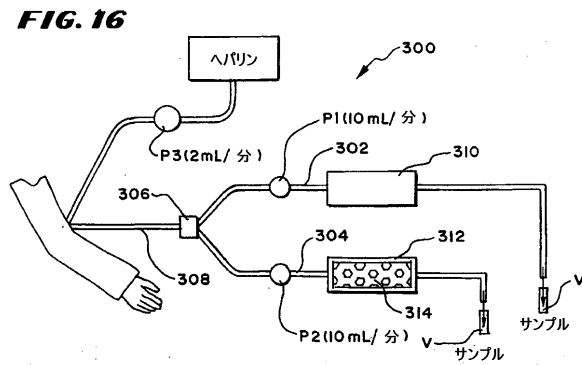
【図12】



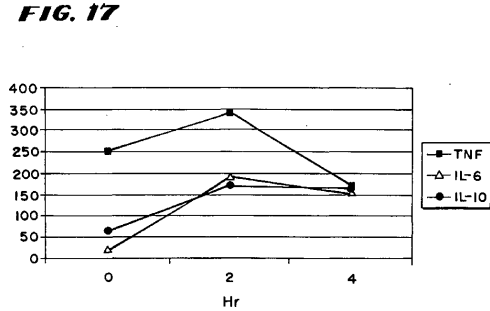
【図13】



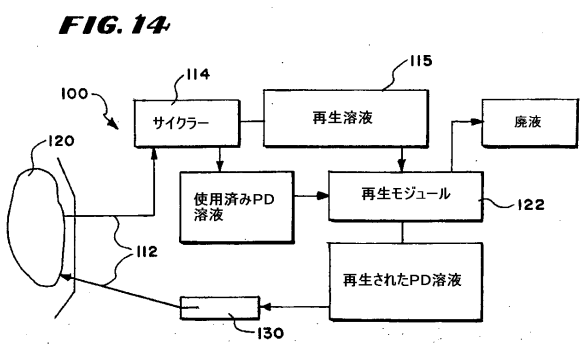
【図16】



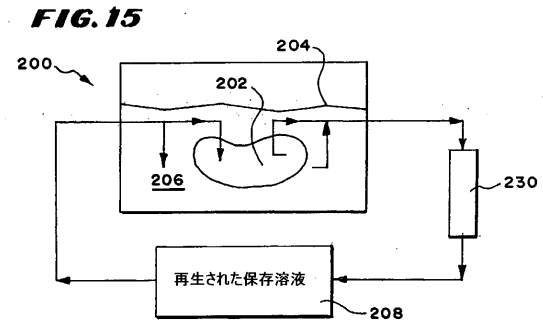
【図17】



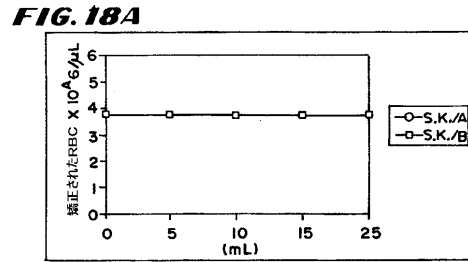
【図14】



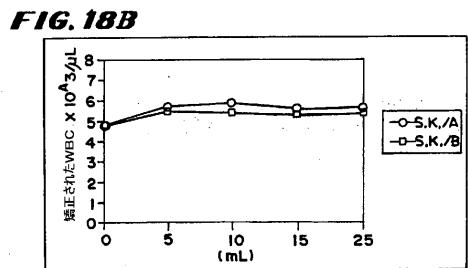
【図15】



【図18A】

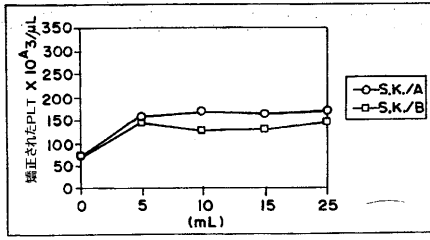


【図18B】



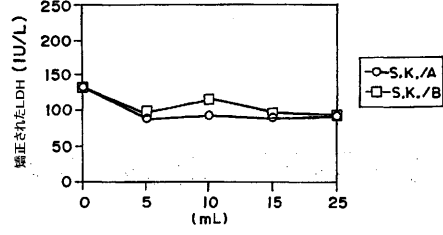
【 図 18 C 】

FIG. 18C



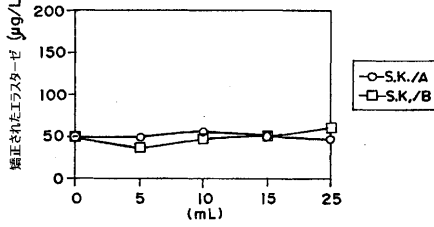
【 図 20 】

FIG. 20



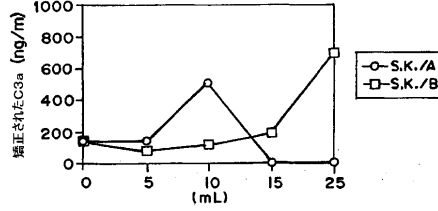
【 図 19 】

FIG. 19



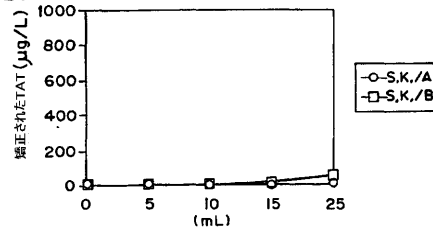
【 図 21 】

FIG. 21



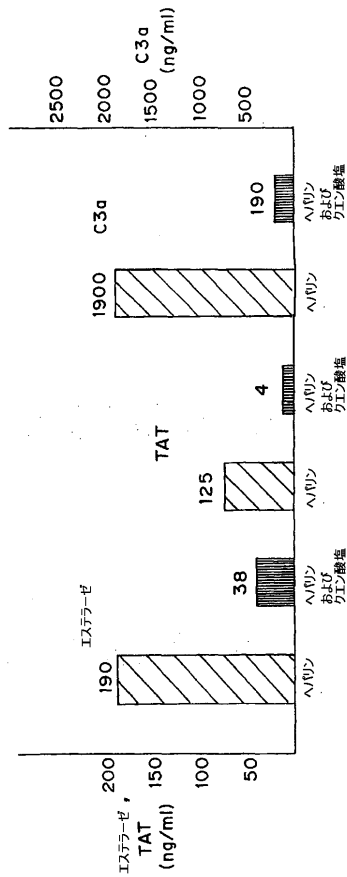
【 図 22 】

FIG. 22



【 図 23 】

FIG. 23



## フロントページの続き

- (72)発明者 ブラディー、 ジェームス エー。  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 11968, サウス ハンプトン, サンフォード プレイス  
80
- (72)発明者 ウィンチェスター, ジェームス エフ。  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 64ティーエイチ  
ストリート 200 ナンバー 16ビー
- (72)発明者 ブダバンホフ, パディム  
ロシア国 125445, モスクワ, レニングラードスコイエ ショッセ 112/1,  
カー.3 カーヴェー.825
- (72)発明者 ツヨルバ, マリア  
ロシア国 109072, モスクワ, セラフィモビチャ 2-230
- (72)発明者 パプロバ, ルドミラ  
ロシア国 103064, モスクワ, ゼムリャノイ バット 2/50-64
- (72)発明者 ノリス, フランク エム。  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 64ティーエイチ  
ストリート 325 ナンバー507
- (72)発明者 クアータラロ, ピーター ジェイ. ジュニア  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 65ティーエイチ  
ストリート 320 ナンバー321
- (72)発明者 サルスバーグ, ジェイミー エー。  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10016, ニューヨーク, イースト 34ティーエイチ  
ストリート 401 ナンバーエス6ケー

審査官 北村 龍平

- (56)参考文献 国際公開第01/070302(WO, A1)  
特開平06-312017(JP, A)  
実開昭63-022935(JP, U)  
国際公開第00/062836(WO, A1)  
特表平03-501333(JP, A)  
特表2004-500154(JP, A)  
特表平09-501066(JP, A)  
特開平08-257115(JP, A)  
特開平08-281101(JP, A)  
特開平10-147518(JP, A)  
特開平11-137672(JP, A)  
特開平03-080871(JP, A)  
特開昭59-118162(JP, A)  
特開平08-052208(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/00 - 1/36