

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-521946

(P2015-521946A)

(43) 公表日 平成27年8月3日(2015.8.3)

(51) Int.Cl.

A 61 J 1/10 (2006.01)

F 1

A 61 J 1/00 3 3 1 C  
A 61 J 1/00 3 3 1 B  
A 61 J 1/00 3 3 0 B

テーマコード(参考)

4 C 0 4 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2015-521671 (P2015-521671)  
 (86) (22) 出願日 平成25年7月5日 (2013.7.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年1月7日 (2015.1.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/049438  
 (87) 国際公開番号 WO2014/011499  
 (87) 国際公開日 平成26年1月16日 (2014.1.16)  
 (31) 優先権主張番号 61/670,643  
 (32) 優先日 平成24年7月12日 (2012.7.12)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/670,928  
 (32) 優先日 平成24年7月12日 (2012.7.12)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 507114521  
 テルモ ビーシーティー、インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国、コロラド州 80215  
 、レイクウッド、ウエスト・コリンズ・アベニュー 10811  
 10811 West Collins Avenue, Lakewood, Colorado 80215, U. S. A.  
 (74) 代理人 100077665  
 弁理士 千葉 剛宏  
 (74) 代理人 100116676  
 弁理士 宮寺 利幸

最終頁に続く

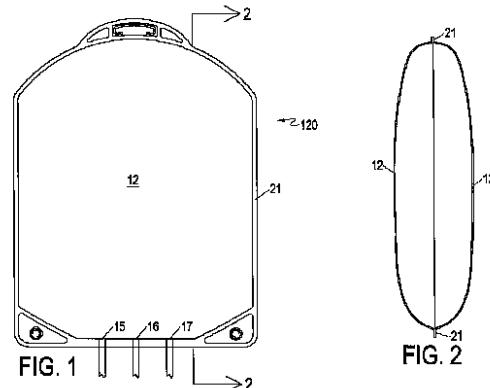
(54) 【発明の名称】ハイブリッド血液成分保存バッグ及びその作製方法

## (57) 【要約】

## 【課題】

【解決手段】ハイブリッド血液成分保存バッグ(120)において、該バッグの一方の面の透過度は、他方の面よりも大きい。さらに、そのようなバッグの作製方法が提供される。

## 【選択図】図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

第1の材料を有する第1面(12)と、  
第2の材料を有する第2面(13)と、  
を備えるハイブリッド血液成分保存バッグ(120)であって、  
前記第1の材料は、ポリマーと第1の可塑剤とで構成され、第1の透過度を有し、  
前記第2の材料は、ポリマーと第2の可塑剤とで構成され、第2の透過度を有し、  
前記第1面(12)及び前記第2面(13)のうちの一方の透過度は、他方の透過度よりも大きいことを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 2】**

請求項1記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記ポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 3】**

請求項1又は2記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 4】**

請求項1～3のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 5】**

請求項1～4のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第2の可塑剤は、シトレーントであることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 6】**

請求項1～5のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第2の可塑剤は、クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された少なくとも1つの可塑剤であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 7】**

請求項1～6のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)であり、前記第2の可塑剤は、クエン酸エステルであり、

前記第2面は、前記第1面よりも、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも1つに対して大きい透過度を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 8】**

請求項1～7のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)であり、前記第2の可塑剤は、クエン酸エステルであり、

前記第2面は、前記第1面よりも、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも1つに対して大きい透過度を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項 9】**

第1の可塑剤と混合されたポリマーの第1のシート(32、33)を設ける工程と、  
第2の可塑剤と混合されたポリマーの第2のシート(32、33)を設ける工程と、  
前記第1のシート(32、33)を前記第2のシート(32、33)に溶着して、血液成分保存用のバッグ(120)を形成する工程と、

を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ(120)の作製方法。

**【請求項 10】**

請求項9記載の方法において、前記第1のシート及び前記第2のシートのうちの一方は、他方よりも、二酸化炭素に対する透過度が小さいことを特徴とする方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 1】**

請求項 9 又は 10 記載の方法において、前記第 1 のシート及び前記第 2 のシートのうちの他方は、他方よりも、酸素に対する透過度が大きいことを特徴とする方法。

**【請求項 1 2】**

第 1 のポリマーの第 1 のシート (32、33) と、  
第 2 のポリマーの第 2 のシート (32、33) と、  
を備える血液成分保存バッグ (120) であって、  
前記第 1 のシート (32、33) は、前記第 2 のシート (32、33) と異なる酸素透過度を有することを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 3】**

第 1 のポリマーの第 1 のシート (32、33) と、  
第 2 のポリマーの第 2 のシート (32、33) と、  
を備える血液成分保存バッグ (120) であって、  
前記第 1 のシート (32、33) は、前記第 2 のシート (32、33) と異なる二酸化炭素透過度を有することを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 4】**

請求項 1 2 又は 1 3 記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマーは、前記第 2 のポリマーと同じであることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のシートは、前記第 2 のシートよりも厚いことを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル) を有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) を有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 1 9】**

請求項 1 2 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、シトレーントを有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 2 0】**

請求項 1 2 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、クエン酸 n - ブチリル - トリ - n - ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル - トリ - n - ブチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

**【請求項 2 1】**

第 1 のポリマーの第 1 のシート (32、33) を設ける工程と、  
第 2 のポリマーの第 2 のシート (32、33) を設ける工程と、  
前記第 1 のシート (32、33) を前記第 2 のシート (32、33) に溶着して、血液成分保存用のバッグ (120) を形成する工程と、  
を有する血液成分保存バッグの作製方法であって、  
前記第 2 のシート (32、33) は、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも 1 つに対する透過度が、前記第 1 のシート (32、33) とは異なることを特徴とする血液成分保

10

20

30

40

50

存バッグの作製方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 記載の方法において、前記第 1 のポリマーは、前記第 2 のポリマーと同じであることを特徴とする方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 又は 2 2 記載の方法において、前記第 1 のシートは、前記第 2 のシートよりも厚いことを特徴とする方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記第 1 のポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とする方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、トリメリット酸トリス (2 - エチルヘキシル) を有する可塑剤を備えることを特徴とする方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、フタル酸ジ (2 - エチルヘキシル) を有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項 2 7】

請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、シトレーントを有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項 2 8】

請求項 2 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第 1 のポリマー又は前記第 2 のポリマーのうちの少なくとも 1 つは、クエン酸 n - プチリル - トリ - n - ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル - トリ - n - プチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、患者への輸血のための血液及び血液成分を保存するためのバッグ又は容器に関する。本発明はさらに、そのようなバッグの作製方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

血小板のような血液成分は通常、患者の輸血の前に 5 日間又は 7 日間まで保存される。そのような保存用血小板は全血から分離される。アフェレーシスシステムを用いてもよいが、全血分離機を用いて、血小板は分離されてもよい。このプロセスでは、全血が供血者から採血され、続いて ( すなわち 8 時間後 ) に、採血された全血は、暫定血小板ユニット ( interim platelet unit ) すなわち I P U と呼ばれる血小板製剤に分離される。そのような血小板製剤は、医用又は治療用としての血小板の完全な量としては十分ではない場合がある。従って、分離された血小板成分又は I P U のそれぞれは、他の血小板製剤 ( 他の供血者からのものでも可能 ) と組み合わされて、輸血可能量に構成される。

【0 0 0 3】

これまで、I P U 又は最終血小板製剤の保存のための血小板保存バッグ又は容器は、単一材料から作製されていた。そのようなバッグ又は容器は通常、ポリ塩化ビニル ( P V C ) や S E B S ( スチレン・エチレン・ブチレン・スチレン共重合体 ) のようなポリオレフィン等のポリマーから作製される。通常、これらポリマーは可塑剤と混合される。それら同じポリマー材料のプラスチックシート 2 枚を熱溶着又は高周波溶着して、バッグを形成

10

20

30

40

50

する。或いは、吹き込み成形でバッグを形成してもよい。

【0004】

PVCと混合された可塑剤によって、基材となるPVCポリマーに対して、高温及び低温における透明性、可塑性、強度、安定性が与えられる。可塑剤はまた、基材となるPVCに対して、水、酸素、二酸化炭素の透過性を与える。現在入手できる可塑剤には様々な種類があるが、血小板接触用途のような血液又は血液成分接触用途の可塑剤の選択肢としては、限定される。

【0005】

血小板保存容器用に使用される最も一般的な可塑剤は、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)である。DEHPは、PVCに透過性を付与するが、得られるPVC/DEHP材料が、必要とされる二酸化炭素透過度及び酸素透過度を得るには、ある厚みであることが必要である。

【0006】

血液成分接触用途においてPVCとの混合に適する他の可塑剤としては、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)(TOTM)があるが、そのような可塑剤は、DEHPと同じような透過度を付与するとは考えられない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

シトレーント系可塑剤(citrate plasticizers)もまた保存バッグ成分としてPVCと共に使用されてきた。クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル(BTHC)可塑剤は、血小板保存に対して効果的であるとされている。しかしながら、BTHC可塑剤は十分な酸素透過度を有するが、二酸化炭素透過度については、二酸化炭素が流出しすぎるという場合がある。従って、最適な保存のためには、そのような二酸化炭素透過度では大きすぎる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の実施形態は、上述の点やその他の点も考慮してなされた。しかしながら、上述の比較的特有の問題が、本発明の実施形態の他の問題解決に対する適用性を制限するものではない。

【0009】

本節は、本発明のいくつかの実施形態の態様を簡単な形態で記載するために設けられるものであり、請求項に係る発明の重要な構成要素や必須構成要素を特定することを意図していないし、また請求項の範囲を制限することも意図していない。

【0010】

実施形態において、血液成分保存バッグは、第1の材料を有する第1面と、第2の材料を有する第2面と、を備え前記第1の材料は、ポリマーと第1の可塑剤とで構成され、第1の透過度を有し、前記第2の材料は、ポリマーと第2の可塑剤とで構成され、第2の透過度を有し、前記第1面及び前記第2面のうちの一方の透過度は、他方の透過度よりも大きい。本出願において用いられているように、用語「血液成分」は、全血又は、全血から生じる成分を指す。該成分は、血漿、白血球、血小板、赤血球、及びそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されるものではない。

【0011】

他の実施形態において、血液成分保存バッグの作製方法は、第1の可塑剤と混合されたポリマーの第1のシートを設ける工程と、第2の可塑剤と混合されたポリマーの第2のシートを設ける工程と、前記第1のシートを前記第2のシートに溶着して、血液成分保存用のバッグを形成する工程と、を有する。

【0012】

他の実施形態において、血液成分保存バッグは、第1のポリマーの第1のシートと、第2のポリマーの第2のシートと、を備え、前記第1のシートは、酸素又は二酸化炭素のう

10

20

30

40

50

ちの少なくとも 1 つに対する透過度が前記第 2 のシートとは異なる。実施形態において、第 1 及び第 2 のシートに使用されるポリマーは同じであるが、各シートは異なる可塑剤を有してもよい。他の実施形態において、ポリマーは異なってもよい。さらに他の実施形態において、ポリマーは同じで且つ同じ可塑剤を有するが、異なる透過度となるように異なる厚さであってもよい。

【0013】

以下では、添付図を参照して、非限定的実施形態が一例として説明される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】図 1 は、ハイブリッド血小板保存バッグの上面概略図である。

10

【図 2】図 2 は、ハイブリッド血小板保存バッグの側面概略図である。

【図 3】図 3 は、ハイブリッド血小板保存バッグを作製するために使用されるシート材料の上面概略図である。

【図 4】図 4 は、ハイブリッド血小板保存バッグを形成するためにシート材料を溶着する溶着器の概略図である。

【図 5】図 5 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における IPU 保存バッグの pH レベルを示すグラフである。

【図 6】図 6 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU のスワーリングを示すグラフである。

20

【図 7】図 7 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU の平均血小板容積を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における IPU 保存バッグのカリウム値を示すグラフである。

【図 9】図 9 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU に対する IPU 保存バッグの酸素濃度を示すグラフである。

【図 10】図 10 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU に対する IPU 保存バッグの二酸化炭素濃度を示すグラフである。

【図 11】図 11 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU のグルコース消費速度を示すグラフである。

【図 12】図 12 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における保存された IPU に対する IPU 保存バッグのグルコース濃度を示すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の原理は、以下の詳細な説明及び添付図面で示される実施形態を参照することにより、さらに理解されるであろう。以下では、詳細な実施形態に対して特定の特徴が示され且つ説明されるが、本発明は、以下に記載される実施形態に限定されないと理解されるべきである。

【0016】

添付図面に示され、以下で記載される実施形態が以下では詳細に説明される。可能な場合は、同一又は同様の部材については、図面及び説明において同一の参照符号が使用される。

40

【0017】

実施形態に記載されるシトレーント系可塑剤 (citrate plasticizer) は、クエン酸のアルコールエステルのようなクエン酸エステルを指す。該クエン酸エステルをポリ塩化ビニルのようなポリマー材料に加えることにより、透過性、可塑性、柔軟性、伸展性、耐衝撃性又はそれらの組み合わせ等を含む、所望の機械的、物理的、化学的及び光学的特性を実現する。保存バッグに有用なシトレーント系可塑剤は、非毒性クエン酸エステルである。そのようなシトレーント系可塑剤としては、クエン酸 n - プチリル - トリ - n - ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリ - n - プチル、クエン酸アセチル - トリ - n - プチル、及びそれらの組み合わせが挙げられる

50

。

## 【0018】

本実施形態において記載されるポリマーは、複数の繰り返し化学基（一般にはモノマーと呼ばれる）を有する分子を指す。ポリマーは、可塑剤を加えることにより、より可塑的になる。可塑剤はまた、種々の特性のうちの透過性を基材ポリマーに付与する。実施形態において使用されるポリマーの非限定的な例として、ポリ塩化ビニルや、S E B S（スチレン-エチレン-ブチレン-スチレン共重合体）のようなポリオレフィンが挙げられる。

## 【0019】

本実施形態において記載されるフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（D E H P）は、ポリマーに対する可塑剤として使用されるフタル酸エステルである。これを用いることによって、透過性、可塑性、柔軟性、伸展性、耐衝撃性又はそれらの組み合わせを含む、所望の特性が付与される。

## 【0020】

本実施形態において記載されるトリメリット酸トリス（2-エチルヘキシル）（T O T M）は、ポリマーに対する可塑剤として使用される低揮発性可塑剤である。これを用いることによって、透過性、可塑性、柔軟性、伸展性、耐衝撃性、又はそれらの組み合わせである可塑剤の特徴が付与される。

## 【0021】

図1及び図2は、血小板を保存するための容器又はバッグ120の一例を示す概略図である。図2は、図1の線2-2における断面図である。図1に示されるように、該容器は、シートレート系可塑剤によって可塑化されたポリ塩化ビニルシート材料から形成された第1面12を有する。一実施形態において、シートレート系可塑剤は、シート材料に、約38%の重量パーセントで含まれる。他の実施形態では、この量は、約25重量%～約55重量%でもよい。

## 【0022】

該容器には、複数のポート15、16、17が示されている。これらポートの数及び位置は種々の値、種々の位置をとってよいことはもちろんである。ポート15によって、血小板のような流体が容器120に流入可能である。ポート16によって、血小板のような流体が容器120から流出可能である。第3ポート17は、容器120の内容物からサンプリングするために使用される。これらポートの使用目的は変更可能であることは理解されよう。

## 【0023】

以下で詳細に説明されるように、図1に示される容器120は、外観を構成する面12の周囲に溶着シール部21を有する。実施形態において、周囲の溶着シール部における開口部は、ポート15、16、17に関連付けられた箇所のみである。

## 【0024】

図2は、容器120の断面概略図において両方の面12、13を示す。本実施形態における第2面又は他の面13は、T O T M可塑剤によって可塑化されたポリ塩化ビニルシートフィルムから形成されてよい。T O T Mはまた、容器120の第2面を構成するシート材料に含まれる。T O T Mは、約25重量%～約50重量%の範囲で含まれてよい。一実施形態では、T O T Mは、シート材料の約38重量%である。D E H Pを、第2面13のシート材料における可塑剤として使用することもできる。D E H Pは、約25重量%～約50重量%の範囲で含まれてよい。一実施形態では、D E H Pは、シート材料の約38重量%である。図2の断面図は、周囲の溶着部21によって第1面12と第2面13とが接続される実施形態を示している。

## 【0025】

図3は、可塑剤を含むポリマー材料からなる2枚のシートを示す。実施形態において、シート32は、シートレート系可塑剤を含むP V Cから形成される。シート33は、T O T M可塑剤を含むP V Cから形成されてもよいし、他の実施形態では、D E H P可塑剤を用いてよい。指定された溶着ライン21が、シート32、33上に点線で示されている。

10

20

30

40

50

この溶着ラインに沿ってシート32、33がシールされて、容器120が形成される。参考符号34、35で示される溶着ラインの外側の余分なシート材料は、削除されてもよい。

【0026】

ポート15、16、17は、種々の材料から形成される。一例として、ポートを可塑化されたPVCで形成し、シート材料に高周波(RF)溶着してもよい。ポートをシート32、33間の所望の位置に挿入し、溶着部21によって、ポート近辺及びポートとシートをシールしてもよい。ポートをシート材料に溶着した後、異なるポリマー材料で作製された部品をポートに付け加えてもよい。例えば、ポートにポリカーボネート部品を挿入することによって、ポート内に破断可能部を形成してもよい。

10

【0027】

溶着部21は、高周波溶着法又は他の公知の溶着法で形成される。図5は、シート32をシート33に周端部において溶着する溶着器55の一実施形態を概略的に示す。

【0028】

実施形態において、第1面12を形成するシート32のPVC材料に対するシトレーント系可塑剤は、クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、それらシトレーントの組み合わせを含むシトレーント系可塑剤の1群から選択することができる。

【0029】

ハイブリッドバッグの実施形態を構成するために使用される材料の透過度を以下の表に示す。

20

【0030】

【表1】

材料	透過度 $\text{ml}/\text{m}^2/\text{日}$		
	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	$\text{CO}_2/\text{O}_2$
PVC/DEHP	450	3500	7.8
PVC/TOTM	750	5100	6.8
PVC/シトレーント系	2260	20181	8.9

30

【0031】

一方の面をPVC/DEHP又はPVC/TOTMで、他方の面をPVC/シトレーント系で形成したハイブリッドバッグは、一面(PVC/シトレーント系の面)の透過度が他面(PVC/DEHP又はPVC/TOTMの面)の透過度よりも大きいバッグを提供するであろう。この実施形態において、透過度の低い一方の面(PVC/DEHP又はPVC/TOTMの面)によって $\text{CO}_2$ を保持しながら、同時に、透過度の高い面(PVC/シトレーント系の面)によって $\text{O}_2$ の導入及び供給が可能となる。

40

【0032】

上述のように、実施形態は、異なる透過度を有するシート材料で形成される。一実施形態において、透過度の相違は、少なくとも部分的には、厚みの違いに基づいてよい。例えば、一実施形態において、バッグを同一のポリマー/可塑剤で作製し、第1面を第1の厚

50

さで且つ第2面を第2の厚さで形成してもよい。他の実施形態において、透過度の相違は、バッグの各面に対する異なるポリマー／可塑剤及び異なる厚さの組み合わせに基づいてもよい。

#### 【0033】

##### 実施例1

以下の実施例では、ハイブリッドバッグ120の実施形態の特性が、バッグ全体に対して同一の可塑剤を加えたPVCから形成されたバッグとの比較において、詳細に説明される。

#### 【0034】

以下の実施例では、全血から分離された暫定血小板ユニット(*interim platelet unit*) (IPU)を構成する血小板を5日間保存した場合を示す。IPUは、標準的な血液銀行の条件の下で、約20から約24の範囲で5日間保存される。

#### 【0035】

実施例において、IPUをプールして(1プール当たり3～10IPU)、以下で記載するように、4つの異なるタイプのテストバッグに分割する。1IPU当たりの目標血漿含有量は45～55mlである。プール容積が小さすぎて、目標血漿含有量に至らない場合、血液型が一致する又はABO型が一致する血漿を加えて、容積を目標範囲内にする。プールされた血小板をバッグに分離する際、全ての空気を除去して、如何なるテストバッグにも空気が存在しないようにする。これは、少量の空気が存在する状態で保存される通常の血小板製剤とは若干異なるバッグ条件を提供する。保存バッグ又は容器に通常は存在している空気の存在は、提供される酸素に起因して、通常は、保存に対して幾分かのプラスの効果を与えている可能性がある。

#### 【0036】

アメリカ合衆国コロラド州レイクウッド所在のテルモBCT社によって製造されたアトレウス全血分離システム(*Atreus Whole Blood Separation System*)で一昼夜の全血処理した後の第1日目に、10個のプールを準備した。IPUがプールされるまでには約6時間だった。プールは、3日目と5日目(の午前中)にサンプリングされた。アメリカ合衆国イリノイ州アボットパーク所在のアボット研究所から販売されている小型のフリースタイルライト血糖値測定器(*FreeStyle Lite* (登録商標) *glucose meter*)を用いて、グルコースは測定された。アメリカ合衆国ニューヨーク州タリータウン所在のシーメンスヘルスケアから販売されているシーメンスラピッドラボ348血液ガス分析装置(*Siemens RapidLab* (登録商標) *348 blood gas analyzer*)を用いて、37にて血液ガス及びpHは測定された。アメリカ合衆国カリフォルニア州ブレア所在のベックマンコールターから販売されているコールターLG(*Coulter LG*)を用いて、血小板数、白血球(WBC)数及び平均血小板容積(MPV)は測定された。試験されたバッグにおける血小板収量は、50～185×10e9/IPUの範囲だった。

#### 【0037】

図5～図12のグラフ上のラインは、2次多項式回帰線である。

#### 【0038】

この例では、4つの異なるタイプのバッグが使用された。各バッグは、同一形状且つ同一サイズである。各バッグは、加圧又は蒸気滅菌処理によって滅菌された。全てのバッグは同じラベルを有する。

#### 【0039】

1. バッグ1は、シトレート系可塑剤と混合されたPVCの単一材料で形成されている。図5～図12において、バッグ1は「ELP」バッグとして示されている。

#### 【0040】

2. バッグ2は、ハイブリッドシトレート系/DEHPバッグである。第1面がDEHP可塑剤を加えたPVC材料で形成され、第2面がシトレート系可塑剤を加えたPVC材

10

20

30

30

40

50

料で形成されている（D E H P の面にラベル）。図 5～図 12において、このバッグは、「ハイブリッド D E H P」バッグとして示されている。

【0041】

3. バッグ 3 は、ハイブリッドシトレート系 / T O T M バッグである。第 1 面が T O T M 可塑剤を加えた P V C 材料で形成され、第 2 面がシトレート系可塑剤を加えた P V C 材料で形成されている（T O T M の面にラベル）。図 5～図 12において、このバッグは、「ハイブリッド T O T M」バッグとして示されている。

【0042】

4. バッグ 4 は、D E H P 可塑剤と混合された P V C の単一材料で形成されている。図 5～図 12において、このバッグは、「D E H P バッグ」として示されている。

10

【0043】

図 5 は、異なる血小板収量を含む異なる I P U ユニットの保存 3 日目と保存 5 日目における pH レベルを示す。血小板保存のための許容 pH は、6.2～7.6 pH の範囲と考えられている。3 日目では、ハイブリッド T O T M バッグ、ハイブリッド D E H P バッグ、E L P バッグの間ににおいては、ほとんど違いはなかった。第 5 日目では、ハイブリッド T O T M バッグ及びハイブリッド D E H P バッグの両方において、pH は、 $181 \times 10 e 9$  血小板数のユニットを除く（ただし、165、173 及び  $184 \times 10 e 9$  血小板数においては許容可能である）、全てのユニットにおいて許容可能である。E L P バッグは、 $95 \times 10 e 9$  血小板数 / I P U 付近の収量からそれ以上において、かなり下がっている。全体として、ハイブリッド T O T M バッグとハイブリッド D E H P バッグとの間には、違いは見られなかった。

20

【0044】

図 6 は、保存 3 日目及び保存 5 日目における血小板のスワーリング（s w i r l）を示す。当業者であれば理解されるように、スワーリングは、血小板の質を評価するためになされる定性検査である。これは、懸濁された血小板は、血小板の円盤形状に起因して起こる「スワーリング」現象を示すことに基づく目視検査である。評価点としては、最低から最良を割り当てる。評価段階の例としては、0～3（高い数程、高いスワーリングを示す）や 1～3（高い数程、高いスワーリングを示す）等がある。健康な血小板は円盤形状であり、容易にスワーリングを示すので、評価点は 3 となる。不健康な又はストレスがかかった血小板は、円盤形状ではなくなり、スワーリングを示さない。従って、評価点は 3 未満となる。血小板のスワーリングの欠如は、血小板の生存率が低下していることを示す。3 日目では、スワーリングは、D E H P バッグを除く全ての試験バッグにおいて許容可能である。5 日目では、ハイブリッド T O T M バッグ及びハイブリッド D E H P バッグの両方が、他のバッグに比べて、血小板スワーリングをより強く示す。ハイブリッド T O T M バッグとハイブリッド D E H P バッグとの間では、スワーリングにおける顕著な違いは検知されなかった。

30

【0045】

図 7 は、3 日目及び 5 日目における平均血小板容積すなわち M P V を示す。ハイブリッド D E H P バッグ及びハイブリッド T O T M バッグでは、全ての M P V は、5 日目まで、 $7 \sim 10 f l$ （フェムトリットル）の許容範囲に保たれている。E L P バッグは、 $95 \times 10 e 9$  血小板数 / I P U からそれ以上では、劣った性質を示す。ハイブリッド T O T M バッグとハイブリッド D E H P バッグとの間では、違いは見られなかった。

40

【0046】

図 8 は、3 日目及び 5 日目における 4 つのバッグの血小板のカリウム（K +）値を示す。カリウムの維持は、良好な血小板生存率を表す。バッグ内におけるカリウムの全体的な増加によって示される、血小板によるカリウムの放出は、血小板の損傷又は破壊を示している可能性がある。ハイブリッド D E H P バッグ及びハイブリッド T O T M バッグでは、5 日目まででは、高収量においてカリウム値がわずかに増加するだけである。E L P バッグは、カリウムのわずかな増加を示す。

【0047】

50

図9及び図10は、3日目及び5日目におけるバッグの酸素濃度及び二酸化炭素濃度を示す。良好な血小板保存には透過度が必要となるが、酸素( $pO_2$ )は血小板寿命を増加させ、二酸化炭素( $CO_2$ 又は $pCO_2$ )の過度な損失は血小板の生存率の低下の兆候となる。3日目では、ELPバッグの酸素濃度( $pO_2$ )は、ハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの酸素濃度よりも高く、ELPバッグの $CO_2$ 濃度は、ハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの $CO_2$ 濃度よりも低い。DEHPのみのバッグは、より低い $pO_2$ 及びより高い $pCO_2$ を示す。

#### 【0048】

ELPバッグを除いた大部分のバッグにおいて、5日目の $pO_2$ プロファイル及び $pCO_2$ プロファイルは、全ての範囲にわたって、好気性代謝があることを示唆している。ハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの $pCO_2$ レベルは、ELPバッグの $pCO_2$ レベルの約2倍である。2つのハイブリッドバッグは $pCO_2$ に関して非常に似たプロファイルを示すが、ハイブリッドTOTMバッグの $pO_2$ レベルは、ハイブリッドDEHPバッグの $pO_2$ レベルよりもわずかに高いという兆候が見られる。

10

#### 【0049】

図11及び図12は、保存3日目及び保存5日目におけるグルコース消費速度(図11)及びグルコース濃度(図12)をそれぞれ示す。図11に示されるように、ハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの両方において、グルコース消費速度は、 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{mol}/10\text{e}9$ 血小板数/日( $\mu\text{mol}/10\text{e}9\text{plt/day}$ )の範囲にあり、IPU収量が低い範囲では、通常のように消費速度は高い。ELPバッグは、50%のオーダーで、より高いグルコース消費速度を示している。同様に、5日目において、ELPバッグのグルコース消費速度は、低いグルコース濃度に対応して、より高くなっている。

20

#### 【0050】

上述の図及びデータは、IPUを5日間保存した際のハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの性能を示す。該データによって、ハイブリッドTOTMバッグは、ハイブリッドDEHPバッグと同様に働き、同等な血小板生存率を持って、ハイブリッドDEHPバッグと代替可能であることが確認される。さらに、該データは、バッグ内の $CO_2$ の維持ひいては $pCO_2$ レベルが嫌気性代謝(解糖)の重要な影響であることを示唆している。さらに、以上の検討は、十分な酸素を供給しながら過度に $CO_2$ を損失させないことが重要であることを示唆している。

30

#### 【0051】

##### 実施例2

5日間血小板を保存することによって、ハイブリッドバッグをテストした。ハイブリッドバッグは、2つの異なる可塑剤を用いたPVCから作製された。バッグの一方の面は、シトレーント系可塑剤を用いたPVCから作製された。バッグの他方の面は、TOTMを可塑剤として用いたPVCから作製された。

30

#### 【0052】

ここでの検討は、3つの腕に対して行われ、各腕はそれぞれ異なった体積でテストされた。3つの腕に対する検討条件及び検討結果が以下の表にまとめられている。

40

#### 【0053】

【表2】

	腕1 目標50ml		腕2 目標30ml		腕3 目標20ml	
	新鮮	一昼夜	新鮮	一昼夜	新鮮	一昼夜
5日目サンプリング前 製剤容積平均値 (ml)	49.7	48.7	35.1	33.3	23.2	26.6
5日目サンプリング前 製剤容積最小値 (ml)	43.4	44.1	30.6	31.7	20.1	25.0
5日目サンプリング前 製剤容積最大値 (ml)	53.3	53.8	39.7	38.1	26.2	28.7
5日目IPUの血小板濃度 平均値 (E3/μl)	1271	1796	1730	2625	2793	3723
5日目IPUの血小板濃度 最小値 (E3/μl)	685	1279	334	1824	1566	1583
5日目IPUの血小板濃度 最大値 (E3/μl)	1671	2321	4795	4638	4010	6421
5日目製造後 (in Post Product) における全血小板数平均値 (E9)	63.1	87.3	61.4	87.1	65.5	97.5
5日目製造後における 全血小板数最大値 (E9)	80.6	115.5	164.7	147.3	86.5	162.3
5日目製造後における 全血小板数最小値 (E9)	34.1	64.5	10.3	61.0	31.4	42.4

## 【0054】

以下は、検討した各腕に対するIPU数をまとめた表である。

## 【0055】

10

20

30

40

【表3】

目標カテゴリー内に保存された IPU数			
	新鮮	一昼夜	目標
5日目 低IPU容積 $x < 30.0$	7	7	各条件に従って 6
5日目 IPU容積範囲 31~40	17	14	各条件に従って 10
5日目 IPU容積範囲 41以上	11	11	各条件に従って 10

10

20

30

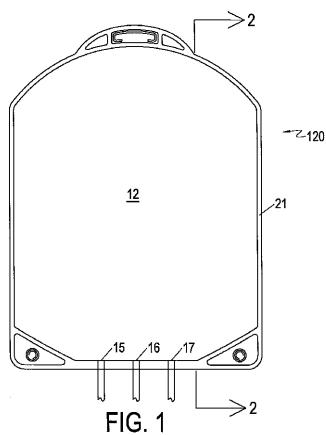
## 【0056】

上記検討結果によって、シートレート系 / TOTM バッグでは、5日目まで、血小板容積及び血小板濃度の幅広い組合せにおいて、良好に保存されることが示される。

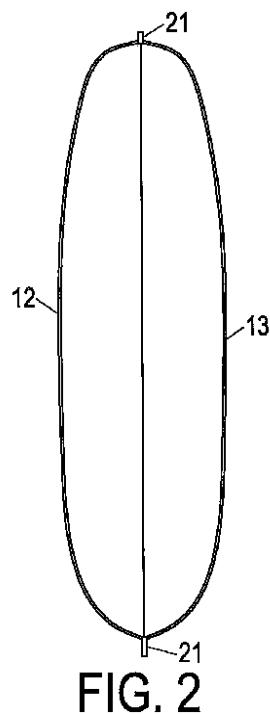
## 【0057】

本発明の方法及び構造は、本発明の範囲から逸脱することなく、種々の変形や変更が可能なことは当業者であれば理解できよう。従って、本発明は上述した実施例によって限定されないと理解されるべきである。むしろ、以下の請求項及びそれらと等価なものの範囲内にある変形及び変更は本発明に含まれるものである。当業者にとって明らかな種々の変形及び変更は、本発明の範囲から逸脱することなく、ここに開示された本発明の方法及びシステムの構成、動作及び詳細において行うことができる。

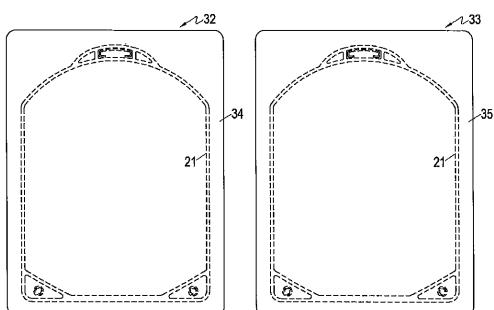
【図 1】



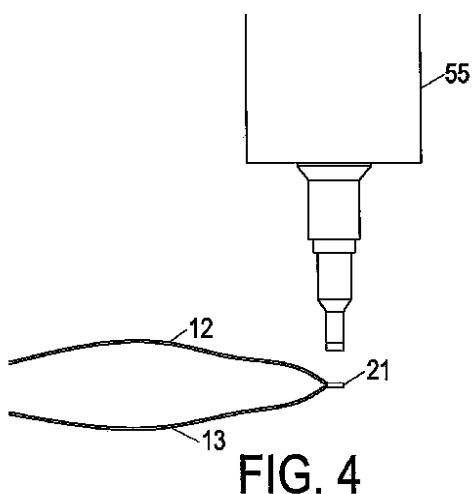
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図5】

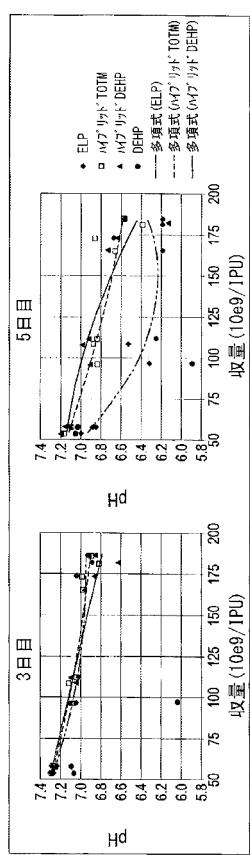


FIG. 5

【図6】

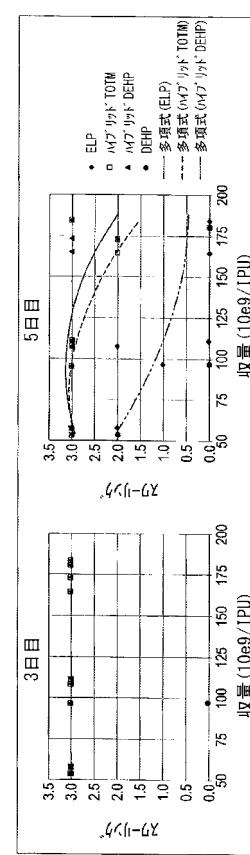


FIG. 6

【図7】

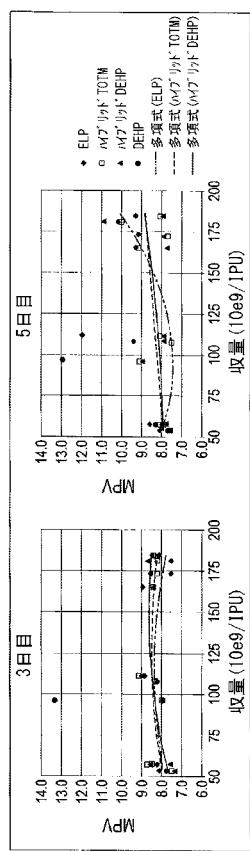


FIG. 7

【図8】

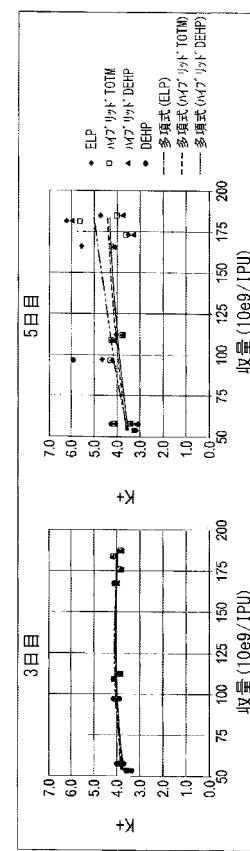


FIG. 8

【図 9】

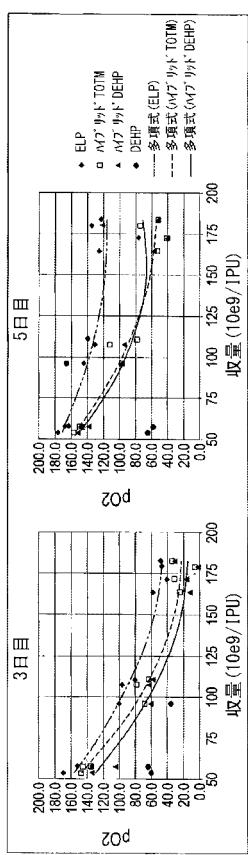


FIG. 9

【図 10】

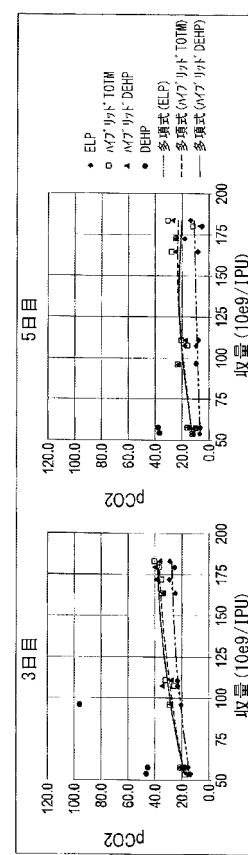


FIG. 10

【図 11】

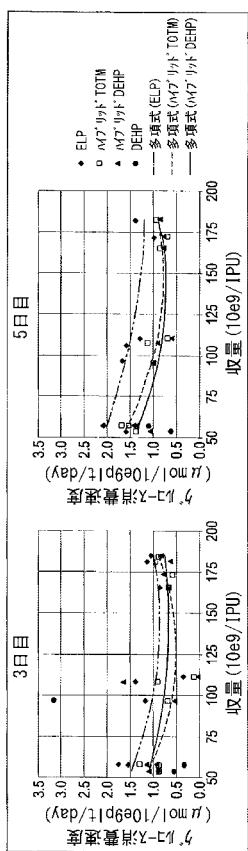


FIG. 11

【図 12】

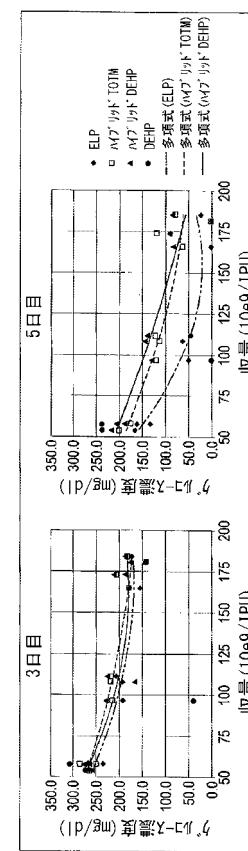


FIG. 12

**【手続補正書】**

【提出日】平成27年1月14日(2015.1.14)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】**

【特許請求の範囲】

**【請求項1】**

第1の材料を有する第1面(12)と、

第2の材料を有する第2面(13)と、

を備えるハイブリッド血液成分保存バッグ(120)であって、

前記第1の材料は、ポリマーと第1の可塑剤とで構成され、第1の透過度を有し、

前記第2の材料は、ポリマーと第2の可塑剤とで構成され、第2の透過度を有し、

前記第1面(12)及び前記第2面(13)のうちの一方の透過度は、他方の透過度よりも大きいことを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項2】**

請求項1記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記ポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項3】**

請求項1又は2記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項4】**

請求項1～3のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項5】**

請求項1～4のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第2の可塑剤は、シトレーントであることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項6】**

請求項1～5のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第2の可塑剤は、クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された少なくとも1つの可塑剤であることを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項7】**

請求項1～6のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)であり、前記第2の可塑剤は、クエン酸エステルであり、

前記第2面は、前記第1面よりも、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも1つに対して大きい透過度を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項8】**

請求項1～7のいずれか1項に記載のハイブリッド血液成分保存バッグにおいて、前記第1の可塑剤は、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)であり、前記第2の可塑剤は、クエン酸エステルであり、

前記第2面は、前記第1面よりも、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも1つに対して大きい透過度を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ。

**【請求項9】**

第1の可塑剤と混合されたポリマーの第1のシート(32、33)を設ける工程と、

第2の可塑剤と混合されたポリマーの第2のシート(32、33)を設ける工程と、前記第1のシート(32、33)を前記第2のシート(32、33)に溶着して、血液成分保存用のバッグ(120)を形成する工程と、

を有することを特徴とするハイブリッド血液成分保存バッグ(120)の作製方法。

【請求項10】

請求項9記載の方法において、前記第1のシート及び前記第2のシートのうちの一方は、他方よりも、二酸化炭素に対する透過度が小さいことを特徴とする方法。

【請求項11】

請求項9又は10記載の方法において、前記第1のシート及び前記第2のシートのうちの一方は、他方よりも、酸素に対する透過度が大きいことを特徴とする方法。

【請求項12】

第1のポリマーの第1のシート(32、33)と、  
第2のポリマーの第2のシート(32、33)と、  
を備える血液成分保存バッグ(120)であって、  
前記第1のシート(32、33)は、前記第2のシート(32、33)と異なる酸素透過度を有することを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項13】

第1のポリマーの第1のシート(32、33)と、  
第2のポリマーの第2のシート(32、33)と、  
を備える血液成分保存バッグ(120)であって、  
前記第1のシート(32、33)は、前記第2のシート(32、33)と異なる二酸化炭素透過度を有することを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項14】

請求項12又は13記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマーは、前記第2のポリマーと同じであることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項15】

請求項12～14のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のシートは、前記第2のシートよりも厚いことを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項16】

請求項12～15のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項17】

請求項12～16のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)を有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項18】

請求項12～16のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)を有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項19】

請求項12～18のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、シトレーント有する可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項20】

請求項12～19のいずれか1項に記載の血液成分保存バッグにおいて、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された可塑剤を備えることを特徴とする血液成分保存バッグ。

【請求項21】

第1のポリマーの第1のシート(32、33)を設ける工程と、  
第2のポリマーの第2のシート(32、33)を設ける工程と、  
前記第1のシート(32、33)を前記第2のシート(32、33)に溶着して、血液  
成分保存用のバッグ(120)を形成する工程と、  
を有する血液成分保存バッグの作製方法であって、  
前記第2のシート(32、33)は、酸素又は二酸化炭素のうちの少なくとも1つに対する透過度が、前記第1のシート(32、33)とは異なることを特徴とする血液成分保存バッグの作製方法。

【請求項22】

請求項21記載の方法において、前記第1のポリマーは、前記第2のポリマーと同じであることを特徴とする方法。

【請求項23】

請求項21又は22記載の方法において、前記第1のシートは、前記第2のシートよりも厚いことを特徴とする方法。

【請求項24】

請求項21～23のいずれか1項に記載の方法において、前記第1のポリマーは、ポリ塩化ビニルであることを特徴とする方法。

【請求項25】

請求項21～24のいずれか1項に記載の方法において、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)を有する可塑剤を備えることを特徴とする方法。

【請求項26】

請求項21～25のいずれか1項に記載の方法において、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)を有する可塑剤を備えることを特徴とする方法。

【請求項27】

請求項21～26のいずれか1項に記載の方法において、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、シトレーントを有する可塑剤を備えることを特徴とする方法。

【請求項28】

請求項21～27のいずれか1項に記載の方法において、前記第1のポリマー又は前記第2のポリマーのうちの少なくとも1つは、クエン酸n-ブチリル-トリ-n-ヘキシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、及びそれらシトレーントの組み合わせからなる群から選択された可塑剤を備えることを特徴とする方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2013/049438																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61J1/10 ADD.																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61J A61L																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category<sup>a</sup></th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2011/097563 A1 (SANDFORD CRAIG [US] ET AL) 28 April 2011 (2011-04-28) paragraphs [0009], [0010], [0013], [0014], [0027] - [0031], [0041] - [0043]; figure 2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">9-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 2 055 767 A1 (TAKARA BIO INC [JP]) 6 May 2009 (2009-05-06) paragraphs [0021], [0022], [0050] - [0052]; figures 1, 2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">12-15, 21-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">GB 2 035 093 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 18 June 1980 (1980-06-18) page 2, line 20 - line 44; claims 15, 23; figure 1</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8,17, 19,20, 24-28</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">----- ----- ----- -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">12-14, 16,18</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2011/097563 A1 (SANDFORD CRAIG [US] ET AL) 28 April 2011 (2011-04-28) paragraphs [0009], [0010], [0013], [0014], [0027] - [0031], [0041] - [0043]; figure 2	9-11	X	EP 2 055 767 A1 (TAKARA BIO INC [JP]) 6 May 2009 (2009-05-06) paragraphs [0021], [0022], [0050] - [0052]; figures 1, 2	12-15, 21-23	Y	GB 2 035 093 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 18 June 1980 (1980-06-18) page 2, line 20 - line 44; claims 15, 23; figure 1	1-8,17, 19,20, 24-28	X	----- ----- ----- -----	12-14, 16,18		-/-	
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 2011/097563 A1 (SANDFORD CRAIG [US] ET AL) 28 April 2011 (2011-04-28) paragraphs [0009], [0010], [0013], [0014], [0027] - [0031], [0041] - [0043]; figure 2	9-11																		
X	EP 2 055 767 A1 (TAKARA BIO INC [JP]) 6 May 2009 (2009-05-06) paragraphs [0021], [0022], [0050] - [0052]; figures 1, 2	12-15, 21-23																		
Y	GB 2 035 093 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 18 June 1980 (1980-06-18) page 2, line 20 - line 44; claims 15, 23; figure 1	1-8,17, 19,20, 24-28																		
X	----- ----- ----- -----	12-14, 16,18																		
	-/-																			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																		
* Special categories of cited documents : * <sup>a</sup> A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																		
1 October 2013		21/10/2013																		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Sommer, Jean																		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/049438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 138 147 A2 (MILES LAB [US]) 24 April 1985 (1985-04-24)  the whole document -----	1-8,17, 19,20, 24-28
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/US2013/049438	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 2011097563	A1	28-04-2011		NONE	
EP 2055767	A1	06-05-2009	CN 101528910 A	09-09-2009	
			EP 2055767 A1	06-05-2009	
			JP 2008048651 A	06-03-2008	
			KR 20090048505 A	13-05-2009	
			US 20101366680 A1	03-06-2010	
			WO 2008023770 A1	28-02-2008	
GB 2035093	A	18-06-1980	AU 5210079 A	01-05-1980	
			BE 879626 A1	25-04-1980	
			CA 1140287 A1	25-01-1983	
			DE 2943179 A1	08-05-1980	
			DK 450879 A	27-04-1980	
			FI 793324 A	27-04-1980	
			FR 2439588 A1	23-05-1980	
			GB 2035093 A	18-06-1980	
			IL 58551 A	31-03-1982	
			IT 1166913 B	06-05-1987	
			NO 793417 A	29-04-1980	
			SE 7908861 A	27-04-1980	
			US 4286597 A	01-09-1981	
			US 4300559 A	17-11-1981	
			ZA 7905700 A	26-11-1980	
EP 0138147	A2	24-04-1985	AU 569544 B2	04-02-1988	
			AU 3356784 A	18-04-1985	
			CA 1280248 C	12-02-1991	
			DE 3486128 D1	19-05-1993	
			DE 3486128 T2	29-07-1993	
			DK 491184 A	15-04-1985	
			EP 0138147 A2	24-04-1985	
			GR 80630 A1	12-02-1985	
			IE 59706 B1	23-03-1994	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100149261

弁理士 大内 秀治

(74)代理人 100136548

弁理士 仲宗根 康晴

(74)代理人 100136641

弁理士 坂井 志郎

(72)発明者 ヴァン ウェーグ、ギールト

ベルギー国、ビー-1200 ブラッセルズ、シント-ランバーツストラット 133

(72)発明者 エドリック、リチャード アラン

アメリカ合衆国、コロラド州 80227、デンバー、サウス インガーリス ウェイ 2754

(72)発明者 ドルセク、ヴィクター ディー.

アメリカ合衆国、コロラド州 80111、エングルウッド、サウス アチソン ウェイ 660

7

F ターム(参考) 4C047 AA11 BB22 BB29 BB32 CC01 FF01 GG04