

(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.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 J 1/10 (2006.01)	A 6 1 J 1/00 3 3 1 C	4 C 0 4 7
	A 6 1 J 1/00 3 3 1 B	
	A 6 1 J 1/00 3 3 0 B	

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 W02014/011499 (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 ビーシーティール、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, C o l o r a d o 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

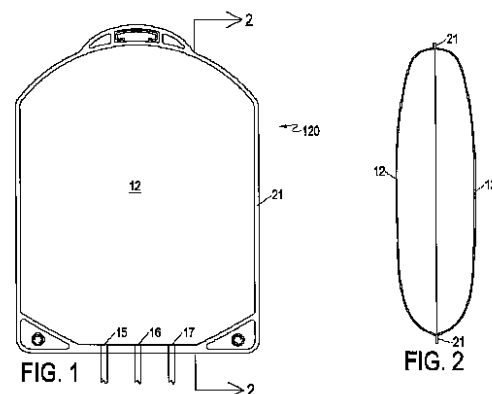
(54) 【発明の名称】 ハイブリッド血液成分保存バッグ及びその作製方法

(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 (1 2) と、
第 2 の材料を有する第 2 面 (1 3) と、
を備えるハイブリッド血液成分保存バッグ (1 2 0) 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 (1 2) 及び前記第 2 面 (1 3) 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 (3 2 、 3 3) 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 (3 2 、 3 3) を設ける工程と、
前記第 1 のシート (3 2 、 3 3) を前記第 2 のシート (3 2 、 3 3) に溶着して、血液成分保存用のバッグ (1 2 0) 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 (1 2 0) 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 1 0 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 (3 2、3 3) と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2、3 3) と、
を備える血液成分保存バッグ (1 2 0) であって、
前記第 1 のシート (3 2、3 3) は、前記第 2 のシート (3 2、3 3) 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 (3 2、3 3) と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2、3 3) と、
を備える血液成分保存バッグ (1 2 0) であって、
前記第 1 のシート (3 2、3 3) は、前記第 2 のシート (3 2、3 3) 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 (3 2、3 3) を設ける工程と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2、3 3) を設ける工程と、
前記第 1 のシート (3 2、3 3) を前記第 2 のシート (3 2、3 3) に溶着して、血液
成分保存用のバッグ (1 2 0) 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 (3 2、3 3) 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 (3 2、3 3) 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。

10

【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。

20

【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 - 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】

30

【0001】

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】

【0002】

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。アフエ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 (i n t e r i m p l a t e l e t u n i t) 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) と組み合わせられて、輸血可能量に構成される。

40

【0003】

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

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

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。

【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。

20

【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見ら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ト系可塑剤としては、クエン酸n-ブチル-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-ブチル、クエン酸アセチル-トリ-n-ブチル、及びそれらの組み合わせが挙げられる

50

。

【 0 0 1 8 】

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、SEBS（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。

【 0 0 1 9 】

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）（DEHP）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。

【 0 0 2 0 】

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）（TOTM）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。

【 0 0 2 1 】

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。

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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、TOTM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。TOTM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。TOTM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、TOTMは、シート材料の約３８重量％である。DEHP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。DEHP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、DEHP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。

【 0 0 2 5 】

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、シトレート系可塑剤を含むPVCから形成される。シート３３は、TOTM可塑剤を含むPVCから形成されてもよいし、他の実施形態では、DEHP可塑剤を用いてもよい。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。参照符号 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ト系可塑剤は、クエン酸 n - ブチル - 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、それらシトレートの組み合わせを含むシトレート系可塑剤の 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 $\text{ml}/\text{m}^2/\text{日}$		
	O_2	CO_2	CO_2/O_2
PVC/DEHP	450	3500	7.8
PVC/TOTM	750	5100	6.8
PVC/シトレート系	2260	20181	8.9

30

【0031】

40

一方の面を PVC/DEHP 又は PVC/TOTM で、他方の面を PVC/シトレート系で形成したハイブリッドバッグは、一面 (PVC/シトレート系の面) の透過度比他面 (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 CO_2 を保持しながら、同時に、透過度の高い面 (PVC/シトレート系の面) によって O_2 の導入及び供給が可能となる。

【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。

10

【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。

20

【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、 $50 \sim 185 \times 10^9$ / IPUの範囲だった。

30

【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。

40

【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

50

料で形成されている（DEHP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DEHP」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／TOTMバッグである。第1面がTOTM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材料で形成されている（TOTM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TOTM」バッグとして示されている。

【0042】

4．バッグ4は、DEHP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、このバッグは、「DEHPバッグ」として示されている。

【0043】

図5は、異なる血小板収量を含む異なるIPU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、6.2～7.6pHの範囲と考えられている。3日目では、ハイブリッドTOTMバッグ、ハイブリッドDEHPバッグ、ELPバッグの間においては、ほとんど違いはなかった。第5日目では、ハイブリッドTOTMバッグ及びハイブリッドDEHPバッグの両方において、pHは、 181×10^9 血小板数のユニットを除く（ただし、165、173及び 184×10^9 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。ELPバッグは、 95×10^9 血小板数／IPU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TOTMバッグとハイブリッドDEHPバッグとの間には、違いは見られなかった。

【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（swirl）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（高い数値、高いスワーリングを示す）や1～3（高い数値、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、DEHP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TOTMバッグ及びハイブリッドDEHP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TOTMバッグとハイブリッドDEHPバッグの間では、スワーリングにおける顕著な違いは検知されなかった。

【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MPVを示す。ハイブリッドDEHPバッグ及びハイブリッドTOTMバッグでは、全てのMPVは、5日目まで、7～10fL（フェムトリットル）の許容範囲に保たれている。ELPバッグは、 95×10^9 血小板数／IPUからそれ以上では、劣った性質を示す。ハイブリッドTOTMバッグとハイブリッドDEHPバッグの間では、違いは見られなかった。

【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DEHPバッグ及びハイブリッドTOTM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。ELPバッグは、カリウムのわずかな増加を示す。

【0047】

10

20

30

40

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、 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{mol} / 10^9 \text{ 血小板数} / \text{日}$ ($\mu\text{mol} / 10^9 \text{ plt} / \text{day}$) 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。

【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		腕 2		腕 3	
	目標 50ml		目標 30ml		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 ($E3/\mu l$)	1271	1796	1730	2625	2793	3723
5日目IPUの血小板濃度 最小値 ($E3/\mu l$)	685	1279	334	1824	1566	1583
5日目IPUの血小板濃度 最大値 ($E3/\mu l$)	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

10

20

30

【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】

40

【表 3】

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

10

20

【0056】

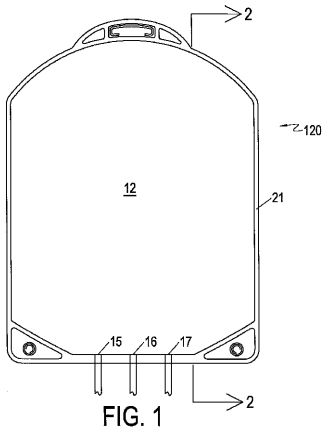
上記検討結果によって、シトレート系 / T O T M バッグでは、5 日目まで、血小板容積及び血小板濃度の幅広い組合せにおいて、良好に保存されることが示される。

【0057】

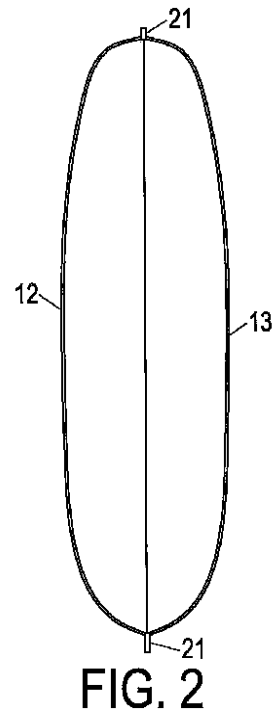
本発明の方法及び構造は、本発明の範囲から逸脱することなく、種々の変形や変更が可能なことは当業者であれば理解できよう。従って、本発明は上述した実施例によって限定されないと理解されるべきである。むしろ、以下の請求項及びそれらと等価なものの範囲内にある変形及び変更は本発明に含まれるものである。当業者にとって明らかな種々の変形及び変更は、本発明の範囲から逸脱することなく、ここに開示された本発明の方法及びシステムの構成、動作及び詳細において行うことができる。

30

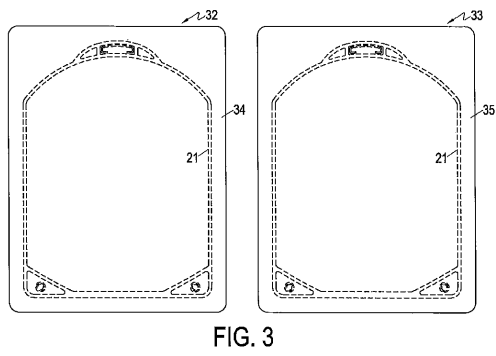
【 図 1 】



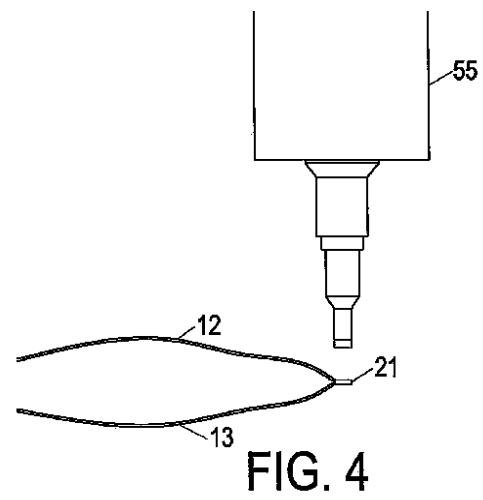
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【図 5】

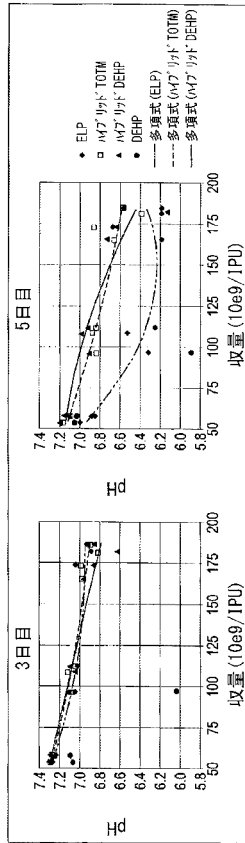


FIG. 5

【図 6】

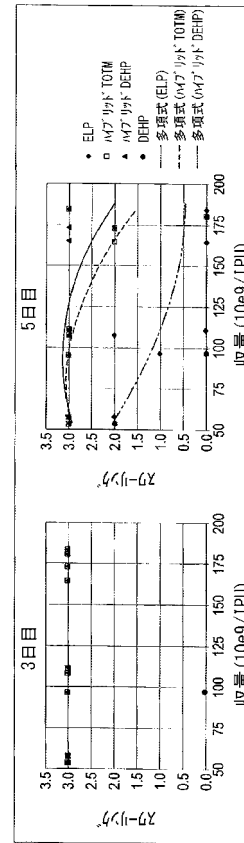


FIG. 6

【図 7】

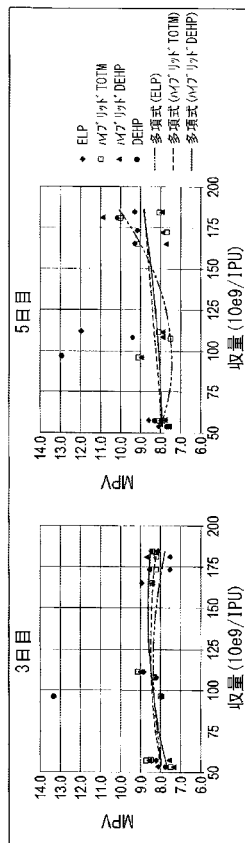


FIG. 7

【図 8】

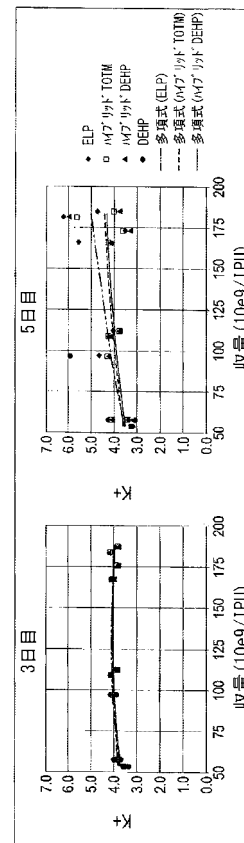


FIG. 8

【図 9】

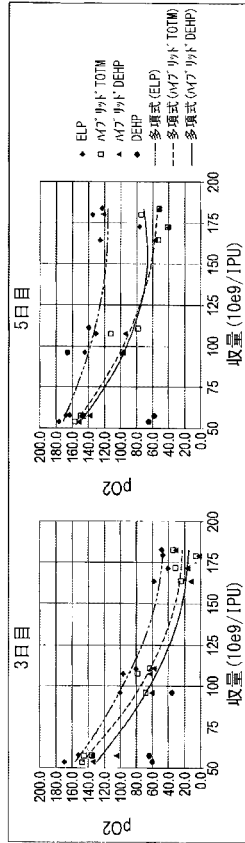


FIG. 9

【図 10】

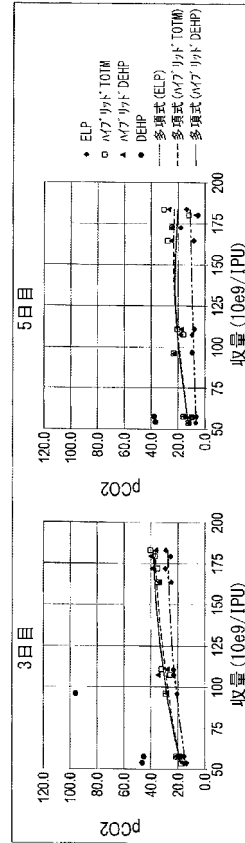


FIG. 10

【図 11】

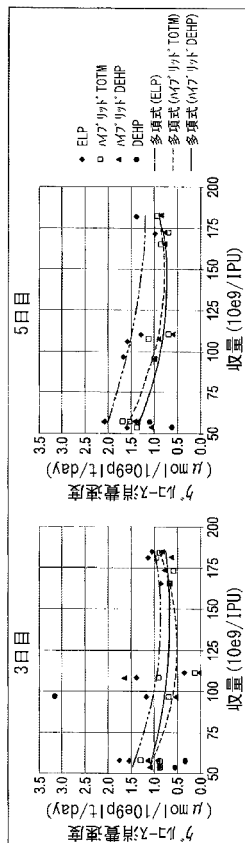


FIG. 11

【図 12】

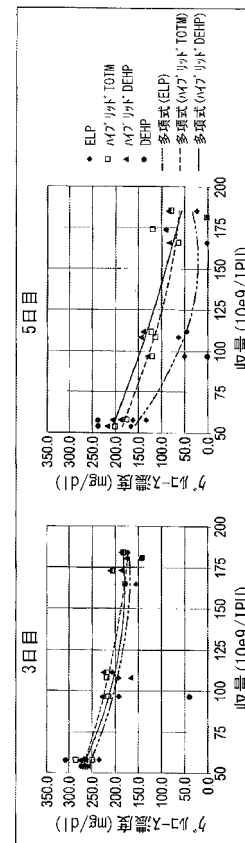


FIG. 12

【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 (1 2) と、
第 2 の材料を有する第 2 面 (1 3) と、
を備えるハイブリッド血液成分保存バッグ (1 2 0) 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 (1 2) 及び前記第 2 面 (1 3) 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 (3 2 、 3 3) 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 (3 2 、 3 3) を設ける工程と、
前記第 1 のシート (3 2 、 3 3) を前記第 2 のシート (3 2 、 3 3) に溶着して、血液
成分保存用のバッグ (1 2 0) 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 (1 2 0) の作製方法。

【請求項 1 0】

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 1 1】

請求項 9 又は 1 0 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 1 2】

第 1 のポリマーの第 1 のシート (3 2 、 3 3) と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2 、 3 3) と、
を備える血液成分保存バッグ (1 2 0) であって、
前記第 1 のシート (3 2 、 3 3) は、前記第 2 のシート (3 2 、 3 3) 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 (3 2 、 3 3) と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2 、 3 3) と、
を備える血液成分保存バッグ (1 2 0) であって、
前記第 1 のシート (3 2 、 3 3) は、前記第 2 のシート (3 2 、 3 3) 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 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 (3 2 、 3 3) を設ける工程と、
第 2 のポリマーの第 2 のシート (3 2 、 3 3) を設ける工程と、
前記第 1 のシート (3 2 、 3 3) を前記第 2 のシート (3 2 、 3 3) に溶着して、血液成分保存用のバッグ (1 2 0) 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 (3 2 、 3 3) 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 (3 2 、 3 3) 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 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 2 7】

請求項 2 1 ～ 2 6 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 2 8】

請求項 2 1 ～ 2 7 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

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61J1/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	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		1-8, 17, 19, 20, 24-28
X	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	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 : "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) "O" 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*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 138 147 A2 (MILES LAB [US]) 24 April 1985 (1985-04-24)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-8, 17, 19, 20, 24-28</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

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 2010136680 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, RS, 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, HR, 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 - 1 2 0 0 ブラッセルズ、シント - ランバーツストラット 1 3 3

(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 8 0 2 2 7、デンバー、サウス インガールス ウェイ 2 7 5 4

(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 8 0 1 1 1、エングルウッド、サウス アチソン ウェイ 6 6 0 7

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