

(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2013-530986
(P2013-530986A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/14 (2006.01)	A 6 1 K 35/14	Z 4 C 0 8 7
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-516783 (P2013-516783)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月24日 (2011.6.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年2月20日 (2013.2.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/041714
 (87) 国際公開番号 WO2011/163533
 (87) 国際公開日 平成23年12月29日 (2011.12.29)
 (31) 優先権主張番号 12/803,400
 (32) 優先日 平成22年6月25日 (2010.6.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

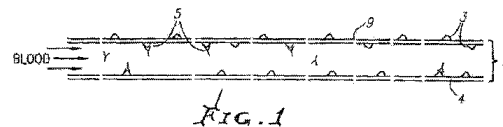
(71) 出願人 512330879
 アドバンスド・エクストラバスキュラー・システム・インコーポレイテッド
 ADVANCED EXTRAVASCULAR SYSTEM, INC.
 アメリカ合衆国、91403 カリフォルニア州、シャーマン・オークス、キャマリロ・ストリート、15430
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所
 (72) 発明者 ブリストウ、デューク・ケイ
 アメリカ合衆国、91403 カリフォルニア州、シャーマン・オークス、キャマリロ・ストリート、15430

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体液および組織からの選択された分子の一段階除去

(57) 【要約】

被験体の血液中の選択された抗体の数を減らすための方法であって、被験体から血液を取ることと、囲まれた通路に沿って血液を通過させることを備え、通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された抗体に特異的な抗原とを備え、さらに、処理済み血液を被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗体の数が減っている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被験体の血液中の選択された抗体の数を減らすための方法であって、

a) 被験体から血液を取ることと、

b) 囲まれた通路に沿って血液を通過させることを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された抗体に特異的な抗原とを備え、さらに

c) 処理済み血液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗体の数が減っている、方法。

10

【請求項 2】

囲まれた通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリ(ビニルアルコール-エチレンコポリマー)、およびそれらの組合せからなる群から選択された材料からなる、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

1つ以上の半透過性中空ファイバは、1つ以上の中空ファイバ内の血液の混合を強めるために、少なくとも部分的にくぼみが設けられ、またはねじられ、これにより固定された抗原との血液の接触を増す、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

囲まれた通路に血液を通過させるステップは、囲まれた通路を通る血液の連続的なまたは一時的に中断した通過を備える、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 5】

選択された抗体に特異的な抗原は、半透過性中空ファイバの壁にさらに固定される、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

複数の膜は半透過性中空ファイバ内に設けられ、これにより、中空ファイバの長さを3つ以上の連続セクションに分割する、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

囲まれた通路は、2つの膜によって規定される連続セクション内に捕えられる透過性担体球体をさらに備え、球体の直径は中空ファイバの直径よりも小さく、選択された抗体に特異的な抗原は球体にさらに固定される、請求項6に記載の方法。

30

【請求項 8】

選択された抗体は、血液中に存在する過剰な抗体によって特徴付けられる疾患状態と関連付けられる抗体である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

選択された抗体は、抗A血液タンパク抗体、抗B血液タンパク抗体、抗プロテインA抗体、抗プロテインG抗体、および大部分の組織適合複合分子に対する抗体からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

選択された抗体は抗A血液タンパク抗体または抗B血液タンパク抗体である、請求項9に記載の方法。

40

【請求項 11】

抗原は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの利用からなる群から選択されるプロセスによって1つ以上の膜に付着される、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換された塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩からなる群か

50

ら選択された化合物で処理することによってなされる、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

抗原はビオチンリンカーのアビジンによって 1 つ以上の膜に付着される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

被験体の血液中の選択された抗原の数を減らすための方法であって、

a) 被験体から血液を取ることと、

b) 囲まれた通路に沿って血液を通過させることによって前記血液を処理することとを備え、前記通路は、表面が 1 つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた 1 つ以上の膜を有する 1 つ以上の半透過性中空ファイバと、1 つ以上の膜に固定された選択された抗原に特異的な抗体とを備え、通路に沿って血液を通過させることにより、選択された抗原は固定された抗体によって分離され、さらに

c) 処理済み血液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗原の数が減っている、方法。

【請求項 1 5】

囲まれた通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリ(ビニルアルコール-エチレンコポリマー)、およびそれらの組合せからなる群から選択された材料からなる、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

1 つ以上の半透過性中空ファイバは、1 つ以上の中空ファイバ内の血液の混合を強めるために、少なくとも部分的にくぼみが設けられ、またはねじられ、これにより固定された抗体との血液の接触を増す、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

囲まれた通路に血液を通過させるステップは、囲まれた通路を通る血液の連続的なまたは一時的に中断した通過を備える、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

好ましくない抗原に特異的な抗体は、半透過性中空ファイバの壁にさらに固定される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

複数の膜は半透過性中空ファイバ内に設けられ、これにより、中空ファイバの長さを 3 つ以上の連続セクションに分割する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 0】

囲まれた通路は、2 つの膜によって規定される連続セクション内に捕えられる透過性担体球体をさらに備え、球体の直径は中空ファイバの直径よりも小さく、選択された抗原に特異的な抗体は球体にさらに固定される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

抗体は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの利用からなる群から選択されるプロセスによって 1 つ以上の膜に付着される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 2】

化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1, 4 - ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換された塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩からなる群から選択された化合物で処理することによってなされる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

抗体はアビジンまたはビオチンリンカーによって 1 つ以上の膜に付着される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 4】

被験体の体液中の選択された分子の数を減らすための方法であって、

10

20

30

40

50

- a) 被験体から体液を取ることと、
- b) 囲まれた通路に沿って体液を通過させることとを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された選択された分子に特異的な結合部位とを備え、通路に沿って体液を通過させることにより、選択された分子は固定された結合部位によって分離され、これにより体液を処理し、さらに
- c) 処理済み体液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み体液は、処理前と比較して、選択された分子の数が減っている、方法。

【請求項25】

- a) 鎌状赤血球症：鎌状発症の際の鎌状赤血球の減量、 10
- b) 重症活動性SLEの治療：ANA、またaPL Abs、dsDNA、ならびに活性化されたBおよびT細胞の除去、
- c) HLA Absを除去して、クロスHLA心臓、肺、および他の臓器移植を支援、
- d) 骨髄移植(BMT)、抗CD34または抗HLA抗体を介したより多数のPBPCの効率的な除去、
- e) タイレノールまたは他の薬剤過量後の緊急解毒、
- f) Ped.肝臓移植のためのEBVの減量、
- g) たとえば薬剤不応患者におけるHIVの治療のためのHIV感染T4細胞およびウイルスおよび遊離gp120の除去、
- h) RA、脳卒中、敗血症のためのTNF α を含むサイトカインの除去、 20
- i) 充実性腫瘍の治療としての脈管形成因子の除去、
- j) 動脈疾患の治療としての抗脈管形成因子の除去、
- k) 子供のIDDの予防のためのベータ細胞に対するautoAbsの除去、
- l) たとえば抗敗血症治療としてのバクテリアの減量、
- m) A型、B型、C型、およびD型肝炎の減量、
- n) CD20陽性、B細胞非ホジキンリンパ腫の減量、
- o) 薬剤不応超高コレステロールの治療、
- p) クリオグロブリン血症の治療、
- q) 血液による転移の除去、
- r) 異種移植を可能にするための抗体の除去、 30
- s) HIV(EBV、A型/B型/C型/D型肝炎)検出における超高感度診断として、
- t) 薬剤過量の除去：ジゴキシン、ヘパリン、コカイン、モルヒネなど、
- u) 再狭窄を予防するための肥満細胞および泡沫細胞の除去、
- v) APSの治療に対する抗リン脂質抗体またはインターロイキンの除去、
- w) 抗体媒介血栓症の治療(脳卒中、MI、胎児消失、心臓血管手術後、深部静脈血栓症を治療するためのanticardiolipid Absの除去)、
- x) グッドパスチュア症候群の治療、
- y) Rh新生児溶血性疾患の治療、
- z) 重症筋無力症(神経筋受容体抗原に対するautoAbsの除去)、 40
- aa) 研究および療法または診断の理由のための、IL-Xと略される(Xは1から少なくとも35であることが分かっている)インターロイキンを含むサイトカインの制御または測定、
- bb) 研究および療法または診断の理由のための因子II、VII、VIII、IX、Xなどのさまざまな因子の制御または測定、
- cc) たとえば研究および療法または診断の理由のための補体Y(Y=C1からの制御または測定、
- dd) 細菌または化学戦攻撃(炭疽、ボツツ病など)後の超高感度診断および解毒、
- ee) 超高用量薬物療法(ケモ、パンコシンなど)のためのプラットフォーム、
- ff) (高リスク、毒性、または致命的)免疫処置のための抗原プラットフォーム、 50

- g g) 敗血症における内毒素、リポ多糖類 (L P S) の除去、
 - h h) 自己ワクチン開発のための野生型 H I V の濃縮、
 - i i) ギランバレー症候群、および血漿搬出により非特異的に現在治療されている任意の他の疾患の治療、
 - j j) 全血からの特異的細胞の除去：H I V 感染 T 4 細胞、自己抗体産生細胞 - 糖尿病、リウマチ抗体など、
 - k k) 診断のための循環腫瘍細胞 (C T C) の除去、
 - l l) 療法効果のための循環腫瘍細胞 (C T C) の除去、
 - m m) たとえば手術前の、アスピリンクマジン、プラビックスなどの抗凝血剤、および他の抗凝血剤の除去、
 - n n) 血液中に未知の病原体を治療する複数抗生物質、殺菌剤、および抗ウイルス薬を残しながら、血液から、原因不明の発熱を伴う - たとえば黄色ブドウ球菌に感染した患者からのたとえば生きていたまたは死んだバクテリアなどの病原体の除去、これにより溶出および成功裡の培養の前に抗生物質から最適な生物を分離する、
- という手順のうち少なくとも1つのために用いられる請求項 2 4 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

この発明は、好ましくないまたは選択された分子の存在を、宿主の血液、血漿、リンパ液、髄液、または洗浄および他の技術によって取得されるものを含む他の体液から除去するための技術に関する。好ましくない分子は、疾患状態に関する分子ならびに移植臓器および組織の拒絶反応に係る分子を含む。特に、発明は、抗 A および抗 B 抗体のような好ましくないまたは選択された分子の存在を一段階の除去プロセスで減少させるための方法およびシステムを開示する。また、発明は、好ましくないまたは選択された抗体、抗原、薬剤、ウイルス、免疫複合体、細胞などの血液も実質的に開示する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

伝統的に、臓器または組織移植は、移植片の拒絶を回避するために、A B O 血液型の適合性を要件とする。一般的に、宿主の血液は、異種の血液型抗原に対する循環抗体を含有する。A B O 血液型間の移植は、最初の 2 4 時間以内に移植片の超急性拒絶反応を引き起こす (Kuby J: Immunology. New York, W. H. Freeman and Company, 1997)。循環抗体は、移植臓器または組織に見出される赤血球細胞、上皮細胞、および内皮細胞中に存在する血液抗原に結合する。これらの抗体 - 抗原複合体は、宿主の補体系を活性化させ、結果として、移植された臓器または組織への好中球が侵入する。好中球は、移植片の内皮細胞を破壊する分解酵素を放出し、血小板が付着できる傷害された組織の表面を提供する。毛細血管内部で、大量の血液ロット (blood lots) が形成し、この全体の炎症反応が血管新生を妨げる。

30

【0003】

拒絶反応を低減させる最近の治療は、移植手術の前後に複数の免疫抑制剤を投与することを含む。A B O 抗原に特異的な抗体を除去する方法について研究がなされている。これらの方法は、移植された臓器または組織の超急性拒絶反応を低減することについての有益な効果も示している。これらの方法は、ドナー / レシピエントの A B O 型適合の要件を緩和し、次いで生体ドナーと死体臓器または組織のプールとの両者を顕著に拡大できる可能性がある方法につながるかもしれないため、重要である。

40

【0004】

A B O 抗体を除去する近年の技術は、溶解性 A B O 抗原の静脈内投与と組合せた血漿交換を含む (Alexandre GPJ, et al., Neth J Med, 28:231-234, 1985)。すなわち、遠心分離または濃縮赤血球細胞を使用する免疫吸着を伴う二重ろ過血漿搬出 (double filtrat

50

ion plasmapheresis) (D F F P) による全血からの血漿の分離 (Slapak M, et al., Transplantation 31:4-7, 1981) と、シリカビーズに結合させた A 抗原および B 抗原を用いた抗 A および B 抗体のカラム免疫吸着を伴う D F P P (Tanabe K, et al. Transplantation Proceedings, 27(1) 1020-1023, 1995) とである。

【 0 0 0 5 】

これらの先行技術は、ケアの標準としての採用を妨げるという重大な問題を有する。第 1 に、感染のリスクがある。遠心分離による血漿交換は、血漿タンパク溶液の置換を必要とするため、ウイルス感染のリスクがある。さらに、これらの上述の技術は、最初に全血から血漿を分離することと、次に A B O 抗体を血漿から除去するという追加の手順とに係る。次に、分離された血漿から、シリカビーズに結合させた A B O 抗原によりカラム上で免疫吸着することにより予め存在する抗 A および B 抗体を除去することができる。

10

【 0 0 0 6 】

腎臓移植についての 1 つの研究は、1 または 2 セッションの D F P P および 3 または 4 セッションのカラム免疫吸着を受容した A B O 不適合の移植患者が、A B O 適合移植片を受容した患者と比較して、生存率に大きな差を示さないことを示している (Tanabe, supra)。さらに、突発的な A B O 不適合腎臓移植に伴う超急性拒絶反応が、赤血球細胞による免疫吸着を伴う血漿搬出によって回復した症例が報告されている (Slapak, supra)。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

20

発明の概要

この発明は、非自己臓器または組織上または内部の異種抗原の存在によって引き起こされる、これらの臓器または組織の移植による宿主の拒絶反応を低減するための方法およびシステムを提供する。これは、異種抗原に向けられる宿主の血液中の抗体の一段階除去のための方法を提供することによって達成される。例えば、A B O 間の拒絶反応は、宿主の血液から一段階で抗 A 抗体および / または抗 B 抗体を除去することによって解消され得る。これは、宿主から抽出された血液を、必要に応じて半透過性であり、通路に付着され、抗 A 抗体および抗 B 抗体に結合する抗原のような当該抗体に特異的な抗原を有する通路に沿って移動させ、血液を宿主の内部循環に戻すことによってなされる。

【 0 0 0 8 】

30

他の実施形態では、この発明は、ある疾患状態時に存在するような過剰な抗体を、宿主から抽出した血液を、必要に応じて半透過性であって、通路に固定され、好ましくない抗体に特異的な抗原または抗抗体を有する通路に沿って移動させ、この血液を宿主の内部循環に戻すことによって、宿主の血液から一段階で除去するための方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

さらに他の実施形態では、宿主から抽出した血液を、必要に応じて半透過性であって、通路に固定された抗原に特異的な抗体を有する通路を移動させ、その血液を宿主の内部循環に戻すことによって、宿主の血液から好ましくない抗原を一段階で除去する。

【 0 0 1 0 】

他の実施形態では、この発明は、抗 A 抗体および抗 B 抗体のような望ましくない分子を実質的に含まない血液を提供する。なお、A および B は血液型抗原である。望ましくない分子は、血液中に過剰な抗体を含む疾患状態に関連付けられる抗体、ウイルス、およびその他の望ましくない抗原であってもよい。

40

【 0 0 1 1 】

発明の好ましい実施態様では、中空ファイバは、血流から A および B 抗原に特異的な抗体を分離可能な A 血液型抗原および B 血液型抗原を付着している。発明の他の好ましい実施態様では、抗原を付着させた中空ファイバは、血液の透析または血漿搬出が同時に起こるようにする半透過性中空部を有している。発明のさらに好ましい実施態様では、中空ファイバは複数個の膜に結合され、この複数個の膜を、ファイバー内にその長さにならって長手方向に置くこともできる。最も好ましい実施形態では、抗原は中空ファイバの壁に沿

50

って付着される。発明のさらなる実施態様では、中空ファイバを、血液が流れるまたは通過することのできる密閉容器内の平坦な膜によって置き換えることができる。この実施形態では、オプションの半透膜は、当該膜を介して交換しようとする、抗体のような血液成分を誘導するスラリーから血流を分けるために存在している。

【0012】

発明は、移植された臓器または組織中に存在する異種抗原に特異的な抗体を宿主の血液から一段階で除去することにより、移植に利用可能な臓器または組織のプールを増大させる方法も提供する。

【0013】

発明は、血液から抗原に特異的な抗体を一段階で除去するための一段階システムも提供する。

【0014】

発明は、血液から抗原に特異的な抗体を採取するための一段階システムも提供する。

他の実施形態では、本発明は、好ましくない分子を実質的に含有しない循環血液を提供する。これらの分子は、特異的にまたは非特異的に、通路に固定可能な結合パートナーに対して結合可能である。特に、この発明は抗A血液タンパクおよび抗B血液タンパク抗体を実質的に含有しない循環血液を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明の第1の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う断面図である。

【図2】本発明の第2の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う透視図である。

【図3】本発明の第3の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う斜視図である。

【図4】本発明の第4の実施形態に基づく抗体除去システムの長手方向に沿う斜視図である。

【図5】本発明の第5の実施形態に基づく抗体除去システムの上部斜視図である。

【図6】抗A抗体および抗B抗体を血液から除去するためのこの発明の方法を用いたアッセイ結果を示す図である。

【図7】抗Aおよび抗B抗体を血液から除去するためのこの発明の方法を用いたアッセイ結果を示し、生成物の高い能力を示す図である。

【図8】抗Aおよび抗B抗体を血液から除去するためのこの発明の方法を用いたアッセイ結果を示し、生成物の高い能力を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

好ましい実施形態の詳細な説明

この発明は、移植された臓器または組織内に存在する異種抗原に特異的な抗体を宿主の血液から一段階で除去するための方法およびシステムを提供する。これは、宿主から抽出された血液を、結合されたまたは固定された特異的抗原を有する中空ファイバまたは平板状の透析器などの囲まれた通路に沿って移動させて、その血液を宿主の内部循環に戻すことによって行なわれる。血液成分は通路の膜を通して透析される一方で、同時に、抗体は固定抗原に結合することによって血液から除去される。結合は、抗原が抗体の特異的な結合パートナーとなるように選択されている場合には特異的であり得、プロテインAまたはプロテインGのような一般的な結合分子が抗体との結合に用いられる場合には非特異的であり得る。

【0017】

このように、抗体は、望ましくない小さい分子（尿素、クレアチニン、アンモニア）とともに宿主の血液から除去される。さらに、これらの抗体をそれらの結合パートナーから解放することによって、それらを収集可能である。

10

20

30

40

50

【0018】

この技術についてさらに詳しく述べると、発明は、宿主の血液から他の好ましくないまたは選択された分子を除去するための手段も提供する。たとえば、宿主のウイルス感染によって血液中に存在するビリオンを、そのビリオンに対する、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体のいずれかである固定抗体を利用することによって除去することができる。別の例については、細胞に対する、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体のいずれかである固定抗体を利用することによって、宿主中の癌により血液中に存在する循環腫瘍細胞（CTC）を除去することができる。次に、全血液体積から捕捉されたそれらのCTCを分析して、より小さな部分的血液体積サンプルにわたって増大した感度を与えることができる。同様に、ウイルス、バクテリア、寄生生物、および毒素、ならびに自然発生および外来プロテアーゼ、ペプチド、サイトカイン、補体系成分、細胞を含むプロ

10

【0019】

材料

囲まれた通路

本発明は囲まれた通路を有する。この通路は血液の流れを許し、抗体と抗原などの結合対の結合パートナーの一方を捕える。この装置は種々の物質からなることができる。これらの物質には、限定的ではないが、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリ（ビニルアルコール-エチレンコポリマー（poly(vinylalcohol-co-ethylene)）等、およびそれらの組合せが含まれる。材料は、微小分子を通路の外へ透過させることのできる半透過性のものが好ましい。

20

【0020】

この装置を種々の形状に形成できる。その形状としては、限定的ではないが、平板状の透析器、半透膜、血漿搬出フィルタ、ならびにそれらの複合体および組合せが含まれる。

【0021】

図1に示されるような好ましい実施形態は、商業透析法のための半透過性中空ファイバ1を使用している。このファイバはそのチューブの壁4に抗原3が付着されている。チューブの壁は相互に結合しているリンカー分子、たとえば、PEG（ポリエチレングリコール）を有する場合とそうでない場合とがある。抗原が付着した透析膜を用いると、特異的抗体5の直接的な膜免疫吸着と血漿搬出とを同時に行なうことができる。

30

【0022】

これに代えて、固定された結合パートナーのための別のアンカーを単独でまたは組合せて使用できる。たとえば、中空ファイバ1は複数の平板状の膜9を有することができる。これらの膜はファイバ長さに沿って長手方向に（図3）、またはファイバに垂直に置かれる（図2）。これら複数の膜9に非拡散状に付けられる抗原3は、特異的抗体5が中空ファイバ1に沿って通過するとき、それらを血液から分離する。膜9、好ましくは高流量（hi-flux）膜は、血液の細胞および成分を透過させるため、目詰まりを発生させない。チューブそれ自体に、くぼみ、ねじり、その他の変形を付与して、病原体および抗原の混合および結合を向上させてもよい。

40

【0023】

図4は中空ファイバ1の別の実施形態を示す。この場合、抗原は複数の膜9の間に位置する自由浮動性の透過性球体11に付けられる。これらの球体は、それらの大きさのために、高流量膜の間に捕えられている。球体11上の抗原3は特異的抗体5を分離し、それによりそれらを血液から除去する。さらなる混合および結合のために、空気またはその他の無毒性ガスを微細気泡としてより低い位置から加えてもよく、そのガスはその後標準的な気泡トラップを用いてより高い位置から除去することができる（図示せず）。ガスで誘

50

起された混合はシェル側またはチューブ（管腔）側で起こり得る。

【0024】

図5は発明の別の実施形態を示す。この場合、抗原3は中空ファイバの代わりに平板状のプレート透析器15の平板状の半透膜13に付着されている。（下向きの矢印17で示されるような）血液の血漿は対流によって膜を通過するが、特異的抗体は膜に保持される。血液は、連続的にまたは一時的な中断を伴って、図の左から右へ通路に沿って移動する。

【0025】

結合対

任意の結合対とともにこの発明を使用可能である。結合対としては、限定的ではないが、抗原および抗体、受容体およびリガンド、抗抗体および抗体、またはこれらの分子の結合部分が含まれる。「結合部分」という用語は、パートナー分子に対して特異的または非特異的に結合して血液から除去されるか、または血液から結合パートナーを除去することができる分子の任意の部分の意味する。

10

【0026】

発明の好ましい実施形態では、A B O血液型の抗原は管腔面に結合され、それらに対応する抗体を血液から除去する。抗原/抗体対を逆にすることができ、その場合、抗体が管腔面に結合され、抗原が血液から除去される。主要な組織適合性複合体（MHC）分子またはこれらの分子の部分などのような他の抗体、抗抗体、および抗原を、これらの分子に対して特異的な抗体を捕えるのに使用できる。抗原/抗体対は、さらに、特異的親和性を有するであろう複数組の結合対の任意のメンバーと置き換え可能である。例としては、病原体に対する何らかの特異性を有するリガンドおよび受容体がある。

20

【0027】

物質AおよびB抗原はスイスのデイド・インターナショナル（Dade International）（現在はSiemensの一部）（商標名：Neutr-AB）から調達できる。物質AおよびB抗原のこの混合物は各種の天然供給源からのものであることができる。その供給源としては、限定的ではないが、ウシ、ブタ、ウマ、およびヒトが含まれる。これらの抗原は、それらの最大還元形態である三糖類形態で人工的に製造することもできる。抗原が抗体の産生をもたらした元の抗原に一致する場合は、その抗原に対するより高い親和性が存在する。同様に、抗原が精製されるほど、反応性は高くなる。

30

【0028】

より多くの抗原が存在し、管腔面に直接固定されたり、囲まれた通路内の結合分子によって付着されたりすると、それだけ多くの特異的抗体を流れる血液から除去可能である。同様に、コーティングされた膜の表面積が大きくなるほど、所望の抗体に結合する能力が高くなる。たとえば、中空ファイバに非拡散的に付けられた100mgの抗原は平均から高力価の300から400mlの血液の抗Aおよび抗B力価を著しく低減することができる。図6は、100mlの保存されていたヒトの血液を順次処理する、修飾された中空ファイバの能力を示す。力価は標準的な血球凝集法を用いることによって測定される。このことは、膜結合抗原が抗Aおよび抗B抗体を特異的に除去可能であることと、この除去が行なわれることを示している。これに代えて、物質AまたはBなどの1つの抗原タイプを使用することができる。

40

【0029】

図7は抗A抗体に対するA抗原で修飾されたフィルタの能力を示している。図8は抗B抗体に対するB抗原を用いた場合の同様の能力を示している。血液の連続的なサンプルは、膜が飽和状態になるまで膜に通された。その時点では、血液サンプル中の抗体の力価はもはや膜に通しても減少しなかった。抗Aコーティングされた膜は、およそ300-400mlの、平均から高力価の血液の能力を有していた。抗Bコーティングされた膜はおよそ600mlの能力を有していた。

【0030】

50

標準抗原をさらに精製することにより、抗原 1 mg 当たりの抗 A および抗 B 抗体を除去する能力は少なくとも 6 倍増大する。精製は、透析によって市販の抗原溶液から分子量が 12,000 ダルトン未満の成分を除去することによって達成される。たとえば、約 40 mg の精製抗原で修飾された透析フィルタの抗 A 抗体能力は、6 個の 150 ml の血液サンプル各々の抗 A 力価を 2 以下まで低下させた。標準的な未精製抗原修飾フィルタは最初のサンプルの抗 A 力価を 32 から 8 へ低下させたが、他の 5 つのサンプルの力価を低下させることはなかった。この結果は抗 B 抗体についても同様であった。したがって、100 mg の精製された抗原で修飾された透析フィルタは、1.8 から 2.4 L の、平均から高力価の血液の抗 A および抗 B 力価を著しく低下させるかもしれないことが予測される。

【0031】

結合：囲まれた通路への結合の

抗原、抗体、結合対メンバー、リガンド、またはそれらの結合部分は、各種の標準的な結合技術によって、囲まれた通路に結合可能である。結合方法としては、限定的ではないが、化学的修飾、共有結合、強イオンまたは水素結合、リンカーの使用などが含まれる。好ましい方法は、標準的な臭化シアン (CNBr) 結合を用いている。この結合は、囲まれた通路を CNBr で処理した後、抗原および修飾された通路をインキュベーションすることによって始まる。抗原タンパクの N 末端は共有結合によって CNBr リンカーに付着する。囲まれた通路を処理するための別の化合物としては、限定的ではないが、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換塩化スルホニル、またはフルオロメチルピリジニウム塩、および同様の方法で適用された抗原が含まれる。アビジンおよびビオチンなどの標準的な化学リンカーも使用可能である。

【0032】

プロセス

ろ過

血液からの好ましくない分子のろ過は、一方の腕から血液を採ってそれを他方の腕に戻す標準的な腎臓透析タイプの設備を用いて達成することができる。これに代えて、患者に 2 箇所連結されて 1 箇所から血液を抜いてそれを他方に戻すいかなるポンプシステムも有効に働く。血液は、固定結合パートナーを有する囲まれた通路を通される。結合パートナーは、好ましくない分子を、それらが移動するにつれて分離する。特定の好ましくない分子を完全に除去するには、血液を通路に沿って何度も通過させることが必要であろう。

【0033】

通路を通して移動する血液の流量は凝固を防止する程度に十分高くなければならないが、血液細胞を損傷するほど高いものであってはならない。範囲の例としては、毎分血液が約 10 ~ 約 1000 ml であり、好ましくは約 50 から約 750 ml / 分の間であり、最も好ましくは、発明を用いた抗体の除去のための流量は約 100 から約 500 ml / 分の間である。凝固を防止するために血液にヘパリンを添加することもできる。宿主の血液の全量 (~ 5 L) の処理には、血液から抗体またはその他の望ましくない分子の完全な除去を達成するために、約 2.5 時間が必要であろう。

【0034】

流れは連続的であり得る。これに代えて、好ましくない分子とそれらの固定結合パートナーとの相互作用を強めるために流れを中断させることができる。同様に、固定結合パートナーを有する装置の形状は、ある程度の渦および / または逆流をもたらして好ましくない分子と固定結合パートナーとの相互作用時間を増加させるようなものであり得る。

【0035】

用途

現発明は、移植された臓器または組織に見出される外来抗原に対して特異的な抗体を除去し、そして実質的にこれらの抗体の循環血液を提供することによって、臓器または組織の移植拒絶を減少させるのに用いることができる。発明は、血液中に見出される特異的な抗体についての定量分析の一部としても用いることができる。例えば、抗 A および抗 B 抗

10

20

30

40

50

体の力価についての全体的な体分析を行うことができる。第1に、上述の過程によって血液から抗体を除去できる。第2に、結合した抗体が、自由浮遊抗原またはその他の結合を防止するための非常に低いイオン強度バッファと競合することによって解放される。第3に、解放された抗体を血球凝集分析のような方法を用いて力価測定できる。

【0036】

また、血漿瀉血の必要なく血液から特異的抗体を予め精製するのに発明を用いることができる。その工程は上述の定量分析と同様である。

【0037】

さらに、発明を、血液中に存在する過剰な量の抗体を除去するのに用いることができる。

10

【0038】

さらに、発明を、ビリオンまたはリガンドのような結合パートナーを有する他の分子を同定し、定量化し、および/または宿主の血液から除去するのに用いることができる。

【0039】

発明の方法を、以下のうち1つ以上に使用可能である：

1. 鎌状赤血球症：鎌状発症の際の鎌状赤血球の減量、
2. 重症活動性SLEの治療：ANA、またaPL Abs、dsDNA、ならびに活性化されたBおよびT細胞の除去、
3. HLA Absを除去して、クロスHLA心臓、肺、および他の臓器移植を支援、
4. 骨髄移植(BMT)、抗CD34または抗HLA抗体を介したより多数のPBPCの効率的な除去、
5. タイレノールまたは他の薬剤過量後の緊急解毒、
6. Ped. 肝臓移植のためのEBVの減量、
7. たとえば薬剤不応患者におけるHIVの治療のためのHIV感染T4細胞およびウイルスおよび遊離gp120の除去、
8. RA、脳卒中、敗血症のためのTNF α を含むサイトカインの除去、
9. 充実性腫瘍の治療としての脈管形成因子の除去、
10. 動脈疾患の治療としての抗脈管形成因子の除去、
11. 子供のIDDMの予防のためのベータ細胞に対するautoAbsの除去、
12. たとえば抗敗血症治療としてのバクテリアの減量、
13. A型、B型、C型、およびD型肝炎の減量、
14. CD20陽性、B細胞非ホジキンリンパ腫の減量、
15. 薬剤不応超高コレステロールの治療、
16. クリオグロブリン血症の治療、
17. 血液による転移の除去、
18. 異種移植を可能にするための抗体の除去、
19. HIV(EBV、A型/B型/C型/D型肝炎)検出における超高感度診断として、
20. 薬剤過量の除去：ジゴキシン、ヘパリン(heparin)、コカイン、モルヒネなど、
21. 再狭窄を予防するための肥満細胞および泡沫細胞の除去、
22. APSの治療に対する抗リン脂質抗体またはインターロイキンの除去、
23. 抗体媒介血栓症の治療(脳卒中、MI、胎児消失、心臓血管手術後、深部静脈血栓症を治療するためのanticardiolipid Absの除去)、
24. グッドパスチュア症候群の治療、
25. Rh新生児溶血性疾患の治療、
26. 重症筋無力症(神経筋受容体抗原に対するautoAbsの除去)、
27. 研究および療法または診断の理由のための、IL-Xと略される(Xは1から少なくとも35であることが分かっている)インターロイキンを含むサイトカイン(cytokine)の制御または測定、
28. 研究および療法または診断の理由のための因子II、VII、VIII、IX、Xなどのさ

20

30

40

50

さまざまな因子の制御または測定、

29.たとえば研究および療法または診断の理由のための補体 Y (Y = C 1 から C 9) の制御または測定、

30.細菌または化学戦攻撃(炭疽、ボツ病など)後の超高感度診断および解毒、

31.超高用量薬物療法(ケモ(chemo)、バンコシンなど)のためのプラットフォーム、

32.(高リスク、毒性、または致命的)免疫処置のための抗原プラットフォーム、

33.敗血症における内毒素、リポ多糖類(LPS)の除去、

34.自己ワクチン開発のための野生型 HIV の濃縮、

35.ギランバレー症候群、および血漿搬出により非特異的に現在治療されている任意の他の疾患の治療、 10

36.全血からの特異的細胞の除去: HIV 感染 T 4 細胞、自己抗体産生細胞 - 糖尿病、リウマチ抗体など、

37.診断のための循環腫瘍細胞(CTC)の除去、

38.療法効果のための循環腫瘍細胞(CTC)の除去、

39.たとえば手術前の、アスピリン、マジン、プラビックスなどの抗凝血剤、および他の抗凝血剤の除去、

40.血液中に未知の病原体を治療する複数抗生物質、殺菌剤、および抗ウイルス薬を残しながら、血液から、原因不明の発熱を伴う - たとえば黄色ブドウ球菌に感染した患者からのたとえば生きていたりまたは死んだバクテリアなどの病原体の除去、これにより溶出および成功裡の培養の前に抗生物質から最適な生物を分離する。これは、血液サンプルおよび次に培養物中に残留する抗感染療法による培養物偽陰性(false culture negative)を解消する。本発明は、一段階手順を用いた、宿主の血液からの選択された分子の濃縮のための方法と、結果的に得られる生成物とを提供する。選択された分子は、濃縮されなければ既存の方法では検出不可能な程度に低濃度であろう検体であるか、またはその濃度が望ましい血液成分のサブセットであってもよい。選択された分子は、病気を患っている宿主中に存在する循環腫瘍細胞、健常細胞、病原性抗体もしくは有益な抗体、またはビリオンであってもよい。 20

【0040】

装置は、単一の工程で血液中の何かを濃縮するのに用いることができる。一旦濃縮されると、選択された分子は、(1)化学的または生物学的方法でさらに分析される、(2)活性化される、不活性化される、改良される、ろ過される、拡張される、または何らかの他のやり方で源へのまたは別の宿主への再注入のために処理される、(3)将来的な使用のために保存される、ことができる。 30

【0041】

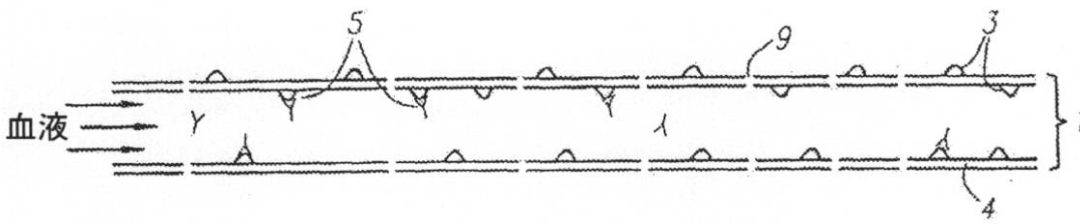
一例では、現在、7.5 ml の血液中に1個の細胞を見出すことができる。標準的な男性は5,000 cc の血液を有するため、人は平均で血液系中に667個の細胞を有することになる。そのことは、667よりも低濃度では、1回の採血に基づくDxは細胞を取り損ねて偽陰性を与えてしまうかもしれないことを意味する。人が転移性疾患を有しても発見されない。発明を用いると、5,000 cc の血液供給すべてをサンプリングして、667個すべての細胞を捕捉して、(1)さらなる特徴付け、(2)薬物感度のための培養、および当然ながら(3)破壊のために細胞の大きなセットを提供することができる。重要なことに、人が67個の細胞を有するならば、発明は67個すべて(またはその大部分)を捕捉して、検出を10倍向上させて真陽性の判定を可能にするであろう。 40

【0042】

化学療法後の使用のために循環幹細胞を採取するのに装置を用いることができる。現在の検出方法よりも低い濃度レベルで、または既存の抗生物質治療によって予防され得る数を増大するための培養を要件とする現在の検出方法よりも早期に、HIV、大腸菌、黄色ブドウ球菌、CMV、C、D型肝炎、炭疽を検出するのに装置を用いることができる。

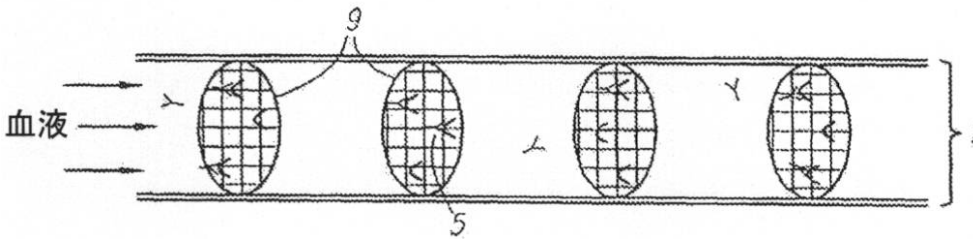
【图 1】

FIG. 1



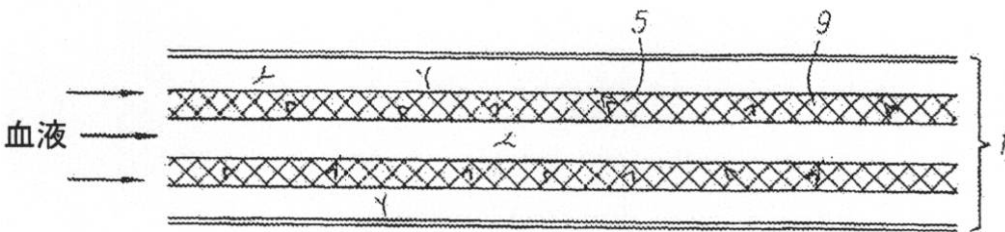
【图 2】

FIG. 2



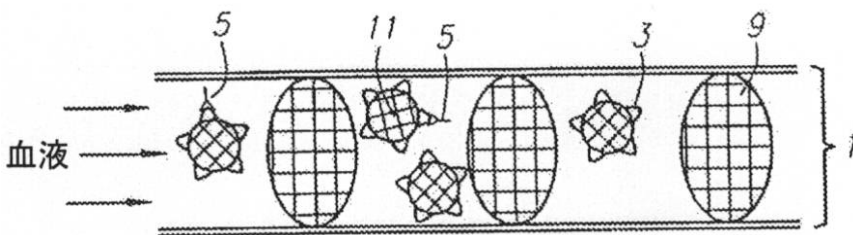
【图 3】

FIG. 3



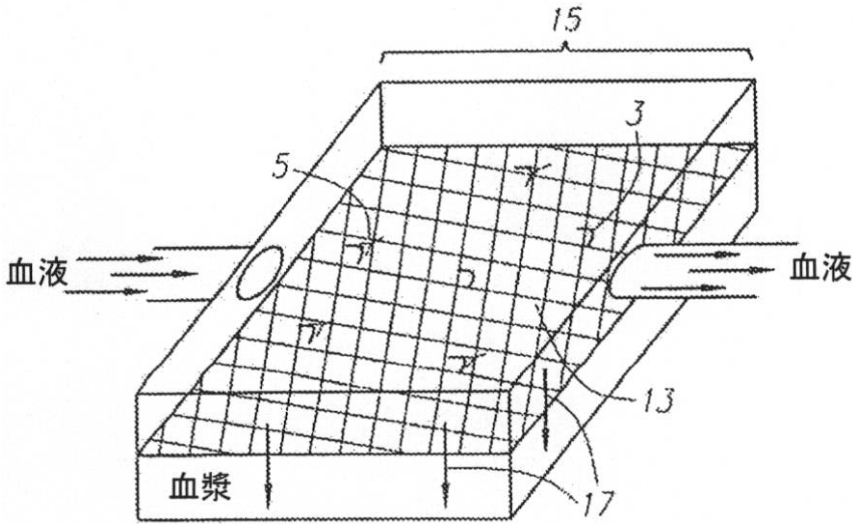
【图 4】

FIG. 4



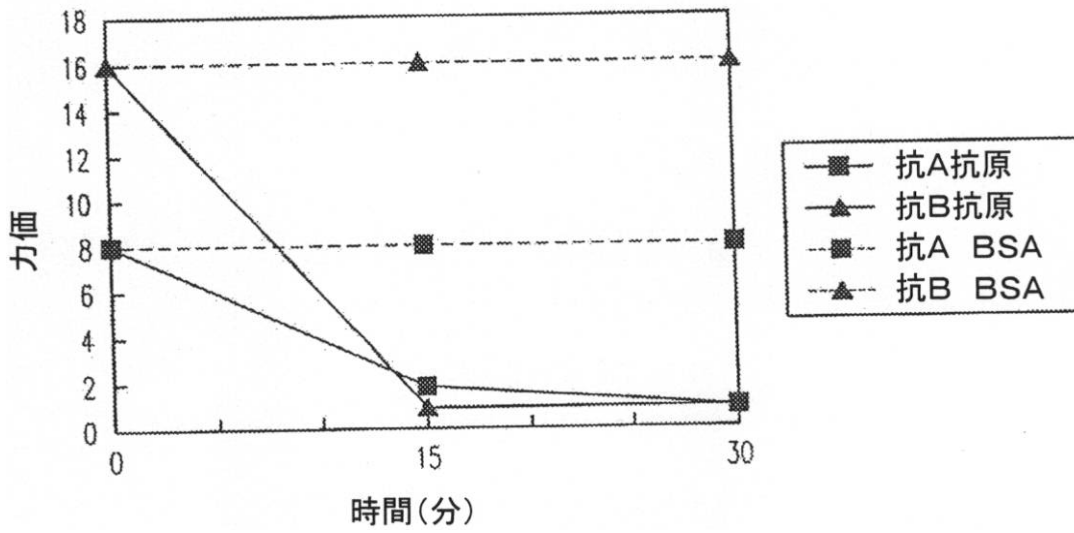
【 図 5 】

FIG. 5



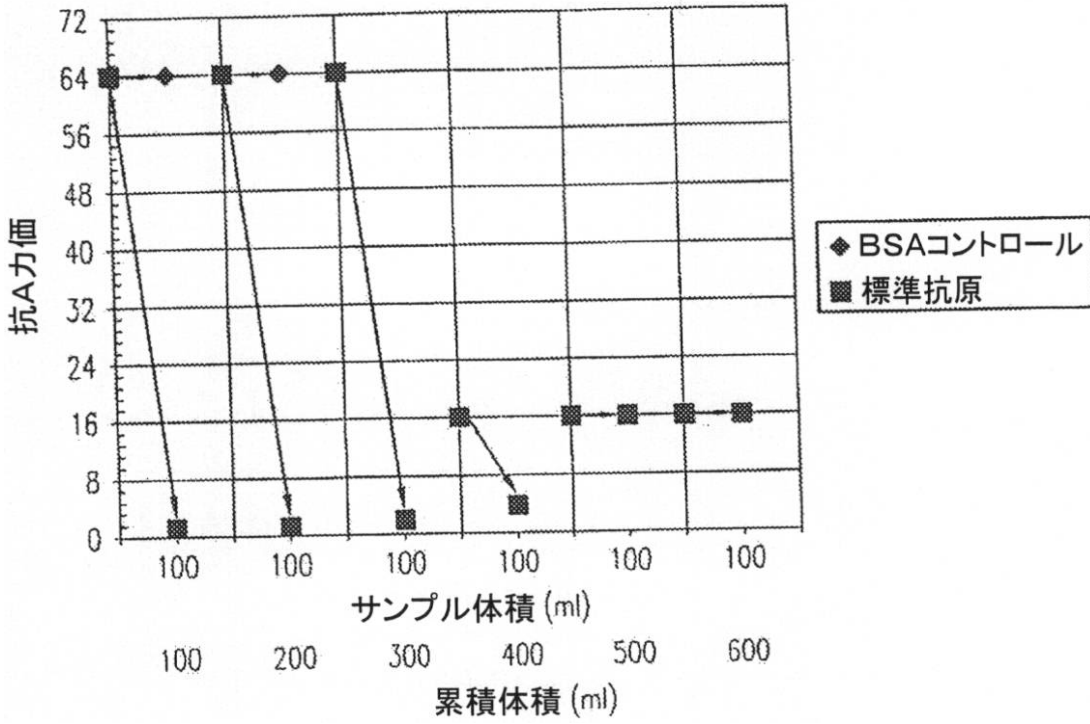
【 図 6 】

FIG. 6



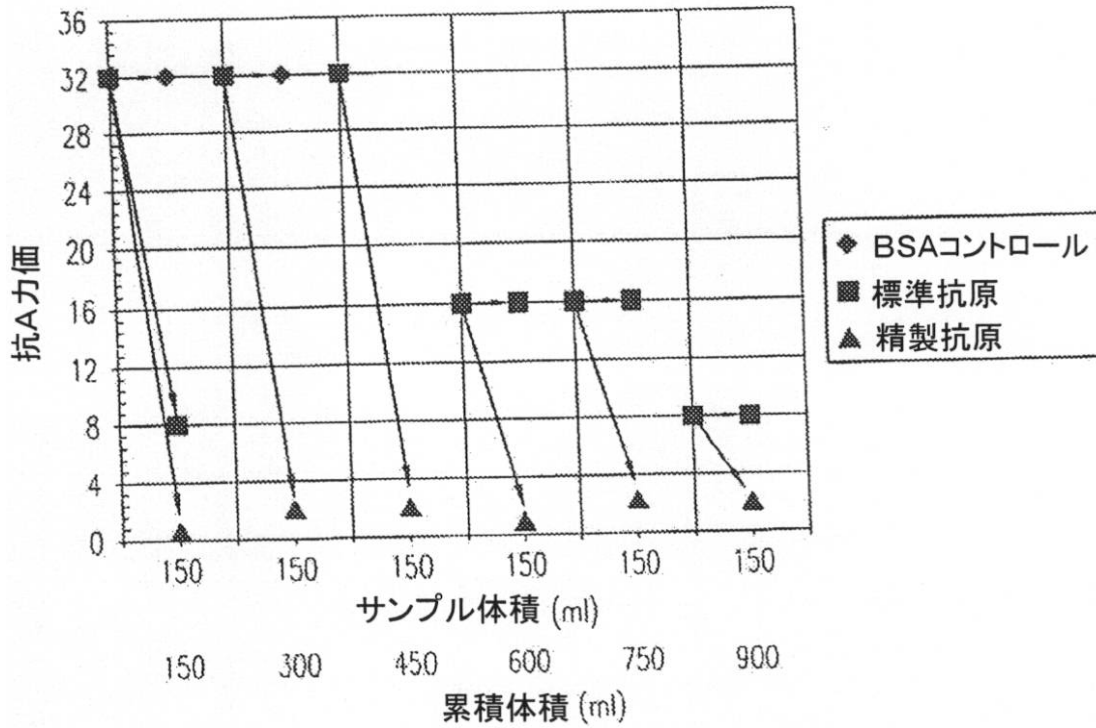
【図7】

FIG. 7



【図 8】

FIG. 8



【手続補正書】

【提出日】平成24年2月29日(2012.2.29)

【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】

被験体の血液中の選択された抗体の数を減らすための方法であって、

a) 被験体から血液を取ることと、

b) 囲まれた通路に沿って血液を通過させることを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された抗体に特異的な抗原とを備え、さらに

c) 処理済み血液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗体の数が減っており、方法は

a) 鎌状赤血球症：鎌状発症の際の鎌状赤血球の減量、

b) 重症活動性SLEの治療：ANA、またaPL Abs、dsDNA、ならびに活性化されたBおよびT細胞の除去、

c) HLA Absを除去して、クロスHLA心臓、肺、および他の臓器移植を支援、

d) 骨髄移植(BMT)、抗CD34または抗HLA抗体を介したより多数のPBPCの効率的な除去、

e) タイレノールまたは他の薬剤過量後の緊急解毒、

f) Ped.肝臓移植のためのEBVの減量、

- g) たとえば薬剤不応患者におけるH I Vの治療のためのH I V感染T 4細胞およびウイルスおよび遊離gp 1 2 0の除去、
- h) R A、脳卒中、敗血症のためのT N F aを含むサイトカインの除去、
- i) 充実性腫瘍の治療としての脈管形成因子の除去、
- j) 動脈疾患の治療としての抗脈管形成因子の除去、
- k) 子供のI D D Mの予防のためのベータ細胞に対するautoAbsの除去、
- l) たとえば抗敗血症治療としてのバクテリアの減量、
- m) A型、B型、C型、およびD型肝炎の減量、
- n) C D 2 0陽性、B細胞非ホジキンリンパ腫の減量、
- o) 薬剤不応超高コレステロールの治療、
- p) クリオグロブリン血症の治療、
- q) 血液による転移の除去、
- r) 異種移植を可能にするための抗体の除去、
- s) H I V (E B V、A型 / B型 / C型 / D型肝炎) 検出における超高感度診断として、
- t) 薬剤過量の除去：ジゴキシン、ヘパリン、コカイン、モルヒネなど、
- u) 再狭窄を予防するための肥満細胞および泡沫細胞の除去、
- v) A P Sの治療に対する抗リン脂質抗体またはインターロイキンの除去、
- w) 抗体媒介血栓症の治療（脳卒中、M I、胎児消失、心臓血管手術後、深部静脈血栓症を治療するためのanticardiolipid Absの除去）、
- x) グッドパスチュア症候群の治療、
- y) R h新生児溶血性疾患の治療、
- z) 重症筋無力症（神経筋受容体抗原に対するautoAbsの除去）、
- a a) 研究および療法または診断の理由のための、I L - Xと略される（Xは1から少なくとも3 5であることが分かっている）インターロイキンを含むサイトカインの制御または測定、
- b b) 研究および療法または診断の理由のための因子II、VII、VIII、IX、Xなどのさまざまな因子の制御または測定、
- c c) たとえば研究および療法または診断の理由のための補体Y（Y = C 9からの制御または測定、
- d d) 細菌または化学戦攻撃（炭疽、ボツ病など）後の超高感度診断および解毒、
- e e) 超高用量薬物療法（ケモ、パンコシンなど）のためのプラットフォーム、
- f f) （高リスク、毒性、または致命的）免疫処置のための抗原プラットフォーム、
- g g) 敗血症における内毒素、リポ多糖類（L P S）の除去、
- h h) 自己ワクチン開発のための野生型H I Vの濃縮、
- i i) ギランバレー症候群、および血漿搬出により非特異的に現在治療されている任意の他の疾患の治療、
- j j) 全血からの特異的細胞の除去：H I V感染T 4細胞、自己抗体産生細胞 - 糖尿病、リウマチ抗体など、
- k k) 診断のための循環腫瘍細胞（C T C）の除去、
- l l) 療法効果のための循環腫瘍細胞（C T C）の除去、
- m m) たとえば手術前の、アスピリン、マジン、プラビックスなどの抗凝血剤、および他の抗凝血剤の除去、
- n n) 血液中に未知の病原体を治療する複数抗生物質、殺菌剤、および抗ウイルス薬を残しながら、血液から、原因不明の発熱を伴う - たとえば黄色ブドウ球菌に感染した患者からのたとえば生きていたまたは死んだバクテリアなどの病原体の除去、これにより溶出および成功裡の培養の前に抗生物質から最適な生物を分離する、
- という手順のうち少なくとも1つのために用いられる、方法。

【請求項2】

囲まれた通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラス

チック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリ(ビニルアルコール-エチレンコポリマー)、およびそれらの組合せからなる群から選択された材料からなる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

1つ以上の半透過性中空ファイバは、1つ以上の中空ファイバ内の血液の混合を強めるために、少なくとも部分的にくぼみが設けられ、またはねじられ、これにより固定された抗原との血液の接触を増す、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

囲まれた通路に血液を通過させるステップは、囲まれた通路を通る血液の連続的なまたは一時的に中断した通過を備える、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

選択された抗体に特異的な抗原は、半透過性中空ファイバの壁にさらに固定される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

複数の膜は半透過性中空ファイバ内に設けられ、これにより、中空ファイバの長さを3つ以上の連続セクションに分割する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

囲まれた通路は、2つの膜によって規定される連続セクション内に捕えられる透過性担体球体をさらに備え、球体の直径は中空ファイバの直径よりも小さく、選択された抗体に特異的な抗原は球体にさらに固定される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

選択された抗体は、血液中に存在する過剰な抗体によって特徴付けられる疾患状態と関連付けられる抗体である、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

選択された抗体は、抗A血液タンパク抗体、抗B血液タンパク抗体、抗プロテインA抗体、抗プロテインG抗体、および大部分の組織適合複合分子に対する抗体からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

選択された抗体は抗A血液タンパク抗体または抗B血液タンパク抗体である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

抗原は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの利用からなる群から選択されるプロセスによって1つ以上の膜に付着される、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換された塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩からなる群から選択された化合物で処理することによってなされる、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

抗原はビオチンリンカーのアビジンによって1つ以上の膜に付着される、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

被験体の血液中の選択された抗原の数を減らすための方法であって、

a) 被験体から血液を取ることと、

b) 囲まれた通路に沿って血液を通過させることによって前記血液を処理することとを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された選択された抗原に特異的な抗体とを備え、通路に沿って血液を通過させることにより、選択された抗原は固定された抗体によって分離され、さらに

c) 処理済み血液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗原の数が減っており、抗体は、化学的修飾、共有結合、強イオン結合、水素結合、およびリンカーの利用からなる群から選択されるプロセスによって1つ以上の膜に付着される、方法。

【請求項15】

囲まれた通路の少なくとも一部は、ニトロセルロース、セルロース、ナイロン、プラスチック、ゴム、ポリアクリルアミド、アガロース、ポリ(ビニルアルコール-エチレンコポリマー)、およびそれらの組合せからなる群から選択された材料からなる、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

1つ以上の半透過性中空ファイバは、1つ以上の中空ファイバ内の血液の混合を強めるために、少なくとも部分的にくぼみが設けられ、またはねじられ、これにより固定された抗体との血液の接触を増す、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

囲まれた通路に血液を通過させるステップは、囲まれた通路を通る血液の連続的なまたは一時的に中断した通過を備える、請求項14に記載の方法。

【請求項18】

好ましくない抗原に特異的な抗体は、半透過性中空ファイバの壁にさらに固定される、請求項14に記載の方法。

【請求項19】

複数の膜は半透過性中空ファイバ内に設けられ、これにより、中空ファイバの長さを3つ以上の連続セクションに分割する、請求項14に記載の方法。

【請求項20】

囲まれた通路は、2つの膜によって規定される連続セクション内に捕えられる透過性担体球体をさらに備え、球体の直径は中空ファイバの直径よりも小さく、選択された抗原に特異的な抗体は球体にさらに固定される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

化学的修飾は、臭化シアン、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、エピクロロヒドリン、1,4-ブタンジオールジグリシドールエーテル、塩化シアヌル、カルボニルジイミダゾール、置換された塩化スルホニル、およびフルオロメチルピリジニウム塩からなる群から選択された化合物で処理することによってなされる、請求項14に記載の方法。

【請求項22】

抗体はアビジンまたはビオチンリンカーによって1つ以上の膜に付着される、請求項14に記載の方法。

【請求項23】

被験体の体液中の選択された分子の数を減らすための方法であって、

a) 被験体から体液を取ることと、

b) 囲まれた通路に沿って体液を通過させることを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された選択された分子に特異的な結合部位とを備え、通路に沿って体液を通過させることにより、選択された分子は固定された結合部位によって分離され、これにより体液を処理し、さらに

c) 処理済み体液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み体液は、処理前と比較して、選択された分子の数が減っており、前記方法は、

a) 鎌状赤血球症：鎌状発症の際の鎌状赤血球の減量、

b) 重症活動性SLEの治療：ANA、またaPL A b s、d s D N A、ならびに活性化されたBおよびT細胞の除去、

c) H L A A b sを除去して、クロスH L A心臓、肺、および他の臓器移植を支援、

d) 骨髄移植(B M T)、抗C D 3 4または抗H L A抗体を介したより多数のP B P Cの効率的な除去、

- e) タイレノールまたは他の薬剤過量後の緊急解毒、
- f) Ped. 肝臓移植のための E B V の減量、
- g) たとえば薬剤不応患者における H I V の治療のための H I V 感染 T 4 細胞およびウ
イルスおよび遊離 g p 1 2 0 の除去、
- h) R A、脳卒中、敗血症のための T N F a を含むサイトカインの除去、
- i) 充実性腫瘍の治療としての脈管形成因子の除去、
- j) 動脈疾患の治療としての抗脈管形成因子の除去、
- k) 子供の I D D M の予防のためのベータ細胞に対する autoAbs の除去、
- l) たとえば抗敗血症治療としてのバクテリアの減量、
- m) A 型、B 型、C 型、および D 型肝炎の減量、
- n) C D 2 0 陽性、B 細胞非ホジキンリンパ腫の減量、
- o) 薬剤不応超高コレステロールの治療、
- p) クリオグロブリン血症の治療、
- q) 血液による転移の除去、
- r) 異種移植を可能にするための抗体の除去、
- s) H I V (E B V、A 型 / B 型 / C 型 / D 型肝炎) 検出における超高感度診断として
、
- t) 薬剤過量の除去：ジゴキシン、ヘパリン、コカイン、モルヒネなど、
- u) 再狭窄を予防するための肥満細胞および泡沫細胞の除去、
- v) A P S の治療に対する抗リン脂質抗体またはインターロイキンの除去、
- w) 抗体媒介血栓症の治療（脳卒中、M I、胎児消失、心臓血管手術後、深部静脈血栓
症を治療するための anticardiolipid Abs の除去）、
- x) グッドパスチュア症候群の治療、
- y) R h 新生児溶血性疾患の治療、
- z) 重症筋無力症（神経筋受容体抗原に対する autoAbs の除去）、
- a a) 研究および療法または診断の理由のための、I L - X と略される（X は 1 から少
なくとも 3 5 であることが分かっている）インターロイキンを含むサイトカインの制御ま
たは測定、
- b b) 研究および療法または診断の理由のための因子 II、VII、VIII、IX、X などのさ
まざまな因子の制御または測定、
- c c) たとえば研究および療法または診断の理由のための補体 Y（Y = C 1 からの制御
または測定、
- d d) 細菌または化学戦攻撃（炭疽、ボツツ病など）後の超高感度診断および解毒、
- e e) 超高用量薬物療法（ケモ、バンコシンなど）のためのプラットフォーム、
- f f)（高リスク、毒性、または致命的）免疫処置のための抗原プラットフォーム、
- g g) 敗血症における内毒素、リポ多糖類（L P S）の除去、
- h h) 自己ワクチン開発のための野生型 H I V の濃縮、
- i i) ギランバレー症候群、および血漿搬出により非特異的に現在治療されている任意
の他の疾患の治療、
- j j) 全血からの特異的細胞の除去：H I V 感染 T 4 細胞、自己抗体産生細胞 - 糖尿病
、リウマチ抗体など、
- k k) 診断のための循環腫瘍細胞（C T C）の除去、
- l l) 療法効果のための循環腫瘍細胞（C T C）の除去、
- m m) たとえば手術前の、アスピリンクマジン、プラビックスなどの抗凝血剤、および
他の抗凝血剤の除去、
- n n) 血液中に未知の病原体を治療する複数抗生物質、殺菌剤、および抗ウイルス薬を
残しながら、血液から、原因不明の発熱を伴う - たとえば黄色ブドウ球菌に感染した患者
からのたとえば生きているまたは死んだバクテリアなどの病原体の除去、これにより溶出
および成功裡の培養の前に抗生物質から最適な生物を分離する、
という手順のうち少なくとも 1 つのために用いられる、方法。

【請求項 2 4】

被験体の血液中の選択された抗体の数を減らすための方法であって、

- a) 被験体から血液を取ることと、
- b) 囲まれた通路に沿って血液を通過させることを備え、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された抗体に特異的な抗原とを備え、さらに
- c) 処理済み血液を前記被験体の内部循環に戻すことを備え、戻された処理済み血液は、処理前と比較して、選択された抗体の数が減っており、前記方法は、ビリオン、腫瘍細胞、ウィルス、バクテリア、痛点、毒素、プロテアーゼ、ペプチド、プロ蛋白、およびサイトカイン、補体系成分を含むタンパク質のうち1つの、血液からの除去のために用いられる、方法。

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月28日(2013.3.28)

【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】

被験体の体液中の選択された分子の数を減らすための方法であって、

- a) 被験体から体液を取ることと、
- b) 囲まれた通路に沿って体液を通過させる体液に接近可能な囲まれた通路を提供し、前記通路は、表面が1つ以上の中空ファイバの長さに対して実質的に垂直に位置決めされた1つ以上の膜を有する1つ以上の半透過性中空ファイバと、1つ以上の膜に固定された特異的な結合部位を有する分子とを備え、ここにおいて、通路に沿って体液を通過させることにより選択された分子が固定された結合部位により分離され、それにより体液を処理し、
- c) ここにおいて、処理された体液は、処理前と比較して、減少した数の選択された分子を有する、方法。

【請求項 2】

- a) 鎌状赤血球症：鎌状発症の際の鎌状赤血球の減量、
- b) 重症活動性全身性エリテマトーデス(SLE)、抗核抗体(ANA)、抗リン脂質抗体(aPL) Ab、dsDNA、ならびに活性化されたBおよびT細胞の治療、
- c) クロスHLA心臓、肺、および他の臓器移植を支援するためのHLA Absの除去、
- d) 骨髄移植(BMT)、抗CD34または抗HLA抗体を介した末梢血前駆細胞(PBPCs)の効率的な除去、
- e) アセトアミノフェンまたは他の薬剤過量後の緊急解毒、
- f) Ped. 肝臓移植のためのエプスタイン・バーウイルス(EBV)の減量、
- g) HIV感染T4細胞およびウィルス、生きているおよび死んだ、遊離gp120の除去、
- h) TNF α を含むサイトカインの除去、
- i) 充実性腫瘍の治療としての脈管形成因子の除去、
- j) 動脈疾患の治療としての抗脈管形成因子の除去、
- k) 子供のIDDの予防のためのベータ細胞に対するauto Absの除去、
- l) バクテリアの減量、
- m) A型、B型、C型、およびD型肝炎の減量、
- n) CD20陽性 B細胞の減量、

- o) コレステロールの除去、
 - p) クリオグロブリンの除去、
 - q) 循環腫瘍細胞 (CTCs) の除去、
 - r) 異種移植臓器に対する抗体の除去、
 - s) 弱まった HIV、EBV、A 型 / B 型 / C 型 / D 型肝炎の除去、
 - t) ジゴキシン、ヘパリン、クロピドグレル、ワルファリン、コカイン、モルヒネ、ヒドロコドン、オキシコドン、アルプラゾラム、メタドン、ジアゼパム、シタロプラム、クエチアピン、カリソプロドールおよびクロナゼパムの除去、
 - u) 再狭窄を予防するための肥満細胞および泡沫細胞の除去、
 - v) 抗リン脂質抗体またはインターロイキンの除去、
 - w) 血栓症を引き起こす抗体の除去、
 - x) 糸状体基底膜 (GBM) 抗原に対する抗体の除去、
 - y) RH 新生児溶血性疾患用の抗 - A 抗体および抗 - B 抗体の除去、
 - z) 神経筋受容体抗原に対する auto Abs の除去、
 - aa) 研究および療法および診断の理由のための、インターロイキンを含むサイトカインの制御または測定、
 - bb) 研究および療法および診断の理由のための血小板、凝血因子、補助因子および制御因子の制御または測定、
 - cc) 研究および療法および診断の理由のための、補体、オプソニン、マンノース結合レクチン (MBL) およびフィコリンの制御または測定、
 - dd) 炭疽菌、天然痘、出血熱ウイルス (HFVs) *Francisella tularensis*、*Bacillus anthracis*、*Brucella spp.*、*Burholderia mallei*、*Burkholderia pseudo mallei* の制御または測定、
 - ee) 表面部分の接触による超高用量薬物療法のためのプラットフォーム、
 - ff) 表面部分の接触による (高リスク、毒性または致命的) 免疫処置のための抗原プラットフォーム、
 - gg) 敗血症における内毒素、リポ多糖類 (LPS) の除去、
 - hh) 自己ワクチン開発のための野生型 HIV の濃縮、
 - ii) ミエリンに対する抗体の除去、
 - jj) 自己抗体産生 B 細胞の除去、
 - kk) 診断のための循環腫瘍細胞 (CTCs) の除去、
 - ll) 療法効果のための循環腫瘍細胞 (CTCs) の除去、
 - mm) 抗凝血剤の除去、
 - nn) 血液中に未知の病原体を処置する複数抗生物質、殺菌剤、および抗ウイルス薬を残しながら、血液から、原因不明の発熱を伴う患者からの生きているまたは死んだ病原体、バクテリア、内毒素、菌、ウイルス、プリオンの除去、これによる溶出および成功裡の培養の前の抗生物質からの最適な生物の分離、
- から選ばれる少なくともいずれかの手順のために用いられる、請求項 1 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/41714
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 35/14 (2011.01) USPC - 424/529 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) USPC: 424/529 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/529 (keyword limited; terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patents/Scholar Search Terms Used: Blood filter, antibody, anti-A, pathogen, sickle, TNFa, anti-CD34, tylenol detoxification, stroke, removal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0161736 A1 (Bristow) 19 August 2004 (19.08.2004) para [0008], [0012], [0027], [0029], [0031]-[0033], [0037], [0043], [0047], Fig. 1, 2, 4, 6	1-24
Y		25
Y	US 2004/0182764 A1 (Walker et al.) 23 September 2004 (23.09.2004) para [0011], [0048]-[0050]	25
A	US 5,211,850 A (Shettigar et al.) 18 May 1993 (18.05.1993) whole doc.	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 24 December 2011 (24.12.2011)		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">04 JAN 2012</div>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	G 0 1 N 33/53	N

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C087 AA01 AA05 BB34 DA04 DA05 DA06 DA07 DA08 MA16 MA66
 NA06 NA07 ZA36 ZA45 ZA51 ZA70 ZA75 ZA94 ZB26 ZB33
 ZB35

专利名称(译)	从体液和组织中一步去除选定的分子		
公开(公告)号	JP2013530986A	公开(公告)日	2013-08-01
申请号	JP2013516783	申请日	2011-06-24
[标]申请(专利权)人(译)	先进额外血管系统公司 高级血管外SYST		
申请(专利权)人(译)	先进额外血管系统公司		
[标]发明人	ブリストウデュークケイ		
发明人	ブリストウ,デューク・ケイ		
IPC分类号	A61K35/14 A61P7/00 A61P7/08 A61P35/00 A61P31/12 A61P31/20 A61P31/18 A61P9/00 A61P31/04 A61P1/16 A61P3/04 A61P21/04 A61P9/10 G01N33/53		
CPC分类号	A61M1/3475 A61M1/3493 A61M1/3679 A61P1/16 A61P3/04 A61P21/04 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/18 A61P31/20 B01D63/026 B01D63/027 B01D67/0093 B01D69/08 B01D69/144 B01J20/28033 B01J20/28038 B01J20/321 B01J20/3212 B01J20/3217 B01J20/3219 B01J20/3248 B01J20/3255 B01J20/3274 A61M1/14		
FI分类号	A61K35/14.Z A61P7/00 A61P7/08 A61P35/00 A61P31/12 A61P31/20 A61P31/18 A61P9/00 A61P31/04 A61P1/16 A61P3/04 A61P21/04 A61P9/10 G01N33/53.N		
F-TERM分类号	4C087/AA01 4C087/AA05 4C087/BB34 4C087/DA04 4C087/DA05 4C087/DA06 4C087/DA07 4C087/DA08 4C087/MA16 4C087/MA66 4C087/NA06 4C087/NA07 4C087/ZA36 4C087/ZA45 4C087/ZA51 4C087/ZA70 4C087/ZA75 4C087/ZA94 4C087/ZB26 4C087/ZB33 4C087/ZB35		
优先权	12/803400 2010-06-25 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于减少受试者血液中所选抗体数量的方法，该方法包括从受试者移除血液，使血液沿封闭路径传递，其中所述路径包括一个或多个具有一个或多个具有表面的膜的半透性中空纤维基本上垂直于一种或多种中空纤维的长度和对固定在一个或多个膜上的抗体特异的抗原定位，使处理过的血液返回到受试者的内部循环，其中返回的处理过的血液具有减少的选定数量抗体与治疗前相比。

