

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4144709号  
(P4144709)

(45) 発行日 平成20年9月3日(2008.9.3)

(24) 登録日 平成20年6月27日(2008.6.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/02 (2006.01)

A 6 1 M 1/02 5 4 0

請求項の数 3 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2004-119747 (P2004-119747)	(73) 特許権者	507365204
(22) 出願日	平成16年4月15日 (2004.4.15)		旭化成メディカル株式会社
(65) 公開番号	特開2005-296475 (P2005-296475A)		東京都千代田区神田美土代町9番地1
(43) 公開日	平成17年10月27日 (2005.10.27)	(74) 代理人	100133905
審査請求日	平成19年2月26日 (2007.2.26)		弁理士 石井 良夫
		(74) 代理人	100113837
			弁理士 吉見 京子
		(74) 代理人	100127421
			弁理士 後藤 さなえ
		(74) 代理人	100090941
			弁理士 藤野 清也
		(72) 発明者	田中 純
			大分県大分市大字里2111番地2 旭メ ディカル株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血球除去フィルター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液の入口と出口を有する可撓性容器と該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置したシート状の白血球除去フィルター材を含む白血球除去フィルターであって、該白血球除去フィルターの入口側容器材の(1)可撓性容器材とフィルター材とを溶着した部分(溶着部分(a))、(2)溶着部分(a)よりも更に外周の、入口側可撓性容器材と出口側可撓性容器材とを溶着した部分、または、入口側可撓性容器材、出口側可撓性容器材と白血球除去フィルター材を溶着した可撓性フレームとを溶着した部分(溶着部分(b))、(3)溶着部分(b)よりもさらに外側の部分(溶着部分(c))、のいずれかの部分まで到達する弾性体である膨らみ防止帯を有することを特徴とする白血球除去フィルター。

10

【請求項 2】

入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力1.7N/mm以下において40N/mm以上250N/mm以下である、請求項1記載の白血球除去フィルター。

【請求項 3】

膨らみ防止帯の幅が3mm以上である請求項1または2に記載の白血球除去フィルター。

【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、白血球含有血液から凝集物や白血球等の好ましくない成分を除去する為の白血球除去フィルターに関する。特に、可撓性容器からなる白血球除去フィルターを使用して重力落差によって白血球含有血液を濾過する場合に好適に用いられる白血球除去フィルターに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

輸血の分野においては、血液製剤中に含まれている混入白血球を除去してから血液製剤を輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは、輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者に深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、ウィルス感染、輸血後GVHDなどの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかにされたためである。白血球除去方法には、いくつかの方法があるが、そのうちフィルター法は、白血球除去能に優れていること、操作が簡便であること、及びコストが安いことなどの利点を有するため現在普及している。

10

## 【0003】

フィルター法、即ち、白血球除去フィルターによる血液製剤などの処理は、輸血操作を行う際にベッドサイドで行われることが多かったが、近年では白血球除去血液製剤の品質管理を徹底するために、血液センターにおいて濾過が行われることが一般的になりつつある。通常、血液センターで白血球除去フィルターを使用して血液を濾過する際は、濾過されるべき血液製剤が入った血液バッグを、フィルターよりも70 cmから180 cm高い位置に置き、重力の作用によって血液製剤を濾過することが一般的に行われている。このときの白血球除去フィルターの入口側（導入管側）に加わる圧力は概ね5 kPaから17 kPaの範囲で使用されることが多い。

20

## 【0004】

従来白血球除去フィルターには、不織布や多孔質体からなるフィルター要素をポリカーボネート等の硬質容器に充填したものが広く使われてきたが、

- 1) 容器が水蒸気透過性を有さないため、採血分離セットの滅菌工程として広く使われている高圧蒸気滅菌を適用し難い。
- 2) 採血分離セットに白血球除去フィルターを組み込んだ、いわゆるクローズドシステムを使用し、全血を遠心分離によって複数の血液成分に分離した後に白血球除去を行う場合には、白血球除去フィルターも採血分離セットと共に遠心されるため、この際、硬質の容器がバッグや導管にダメージを与える、あるいは硬質容器自身が遠心時のストレスに耐えられずに破損する可能性がある。

30

などの問題点を有する。そのために、これらの問題点を解消する方法として、可撓性素材を容器に用いた、可撓性容器からなる白血球除去フィルターが普及してきている。

## 【0005】

一方、近年欧米を中心に輸血の安全性を高めるために、全ての血液製剤について白血球除去化を義務付ける動きがあり、血液センターで実施される血液製剤の濾過回数が急激に増加している。これに伴い、白血球除去フィルターに対する要求として、一回の濾過に要する作業時間を短縮し、限られた時間内に、より多くの濾過を実施したいといった要求がある。

40

## 【0006】

これとは別に、近年、先進国において少子高齢化が進行しており、献血可能人口が減少しつつある。献血可能人口の減少に伴い献血者が減少し、輸血に必要な血液の不足が深刻な問題となることが懸念されている。このような背景のなかで、白血球除去フィルターを使用した濾過操作において、フィルター内部に残留して回収されず、そのまま廃棄されてしまう血液をさらに少なくすることが求められている。

## 【0007】

50

可撓性容器からなる白血球除去フィルターを使用して血液を濾過する場合、フィルター内部に残留する血液を少なくするには、フィルター上流に配置した血液バッグに貯留した血液が、重力落差によってフィルターへ流れて無くなった後、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの内部に滞留する血液が、可撓性容器の収縮力によって濾過され、血液の流入によって膨張した可撓性容器の伸びが収縮して元に戻るまで待つことで、フィルター内部に残留して回収されない血液を減らすことができる。

【 0 0 0 8 】

膨張した可撓性容器がフィルター内部に作る空間に滞留する血液量は、濾過すべき血液量の 10 % 以上あることが多い。フィルター上流に配置した血液バッグに貯留した血液がなくなった後では、重力落差による濾過推進力が得られないために、可撓性容器の収縮力が主たる濾過推進力になる。この時の流速は、重力落差が主たる濾過推進力である時に比べて相当小さくなってしまいうために、濾過に要する時間は長くなってしまふ。一回の濾過に要する作業時間を短縮し、限られた時間内に、より多くの濾過を実施することが要求されている状況下では、濾過時間が長くなることは、許容しがたい状況である。しかしながらフィルター上流に配置した血液バッグに貯留した血液がなくなった後、フィルターに滞留する血液を高流速で濾過し、全濾過時間を短縮することが困難であった。

また、濾過の効率化達成を重視するために、フィルター上流に配置した血液バッグに貯留した血液が無くなってから、比較的短時間のうちに濾過を終了させてしまう場合はフィルター内に多くの血液が残留したままフィルターと共に廃棄されてしまい、回収血液量が少なくなってしまうことがある。濾過時間の短縮による濾過作業の効率化と回収血液量向上を同時に達成することは困難であった。

【 0 0 0 9 】

濾過時間の短縮による濾過作業の効率化と回収血液量向上を同時に達成することを目的に、特許文献 1 には、軟質樹脂製ハウジングが拡張し、流入側血液室に多量の被濾過物質が溜まることにより、白血球除去フィルター内の液体の落差を維持することができず、結果的に被濾過物質が濾材に押し込まれる圧力が小さくなり濾過速度が遅くなることを回避する手段として、間隔が白血球除去フィルターの厚み以上になるように向かい合う平板を配置した硬質樹脂製ホルダーが開示されている。この硬質ホルダーでは、可撓性白血球除去フィルターの入口側と出口側の両方が膨らむことを防止する構造になっている。しかしながら、可撓性白血球除去フィルターの入口側容器と出口側容器の両方が膨らむことを防止する構造になっている場合、濾過する血液を 70 cm から 180 cm の重力落差で濾過をしようすると、白血球除去フィルターの入口側室に血液が流入した時、白血球除去フィルター材の抵抗のために、血液が出口側に流出する前に白血球除去フィルター材を出口側容器材に押し付けてしまい、出口側容器材と白血球除去フィルター材との隙間が狭められてしまふ。この結果、白血球除去フィルター内の血液の流れに偏りが発生し、白血球除去フィルター材の大半が濾過に使用されず、濾過面積の減少による流速低下（濾過時間の延長）やフィルター材使用効率の低下による白血球除去性能低下を招く可能性があり、白血球除去性能を低下させることなく、濾過時間の短縮による濾過作業の効率化を達成することが困難であった。

【 0 0 1 0 】

近年、白血球除去血液製剤に求められる品質水準も高く、白血球除去血液製剤中に残留する白血球数は、欧州では  $1 \times 10^6$  個 / 単位未満 (Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 10<sup>th</sup> edition / Council of Europe Publishing)、米国では  $5 \times 10^6$  個 / 単位未満 (Standards for blood banks and transfusion services 21<sup>st</sup> edition / American association of blood banks) と高い白血球除去率を達成することが求められている。

【 0 0 1 1 】

以上のように、従来の技術では、重力落差で可撓性容器からなる白血球除去フィルターに血液を流し込む濾過方法を行った場合、白血球除去性能を低下させることなく、1) 濾過時間の短縮による濾過作業の効率化、2) 血液を高収率で回収すること、を同時に達成

することが困難であった。

【特許文献1】特開2001-149444号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の課題は、前記のような問題点を解決することにより、重力落差で可撓性容器からなる白血球除去フィルターに血液を流し込む濾過方法を行った場合、白血球除去性能を低下させることなく、1)濾過時間の短縮による濾過作業の効率化、2)血液を高収率で回収すること、を同時に達成することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者は、上記課題を解決する白血球除去フィルターを鋭意検討した結果、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側容器材の少なくとも一部を覆うように膨らみ防止帯を固定した白血球除去フィルターであれば、濾過時間の短縮化とフィルター内に残留する血液を減少させることが可能であることを見出し、本発明に至った。

すなわち、白血球除去フィルターの入口側容器の膨らみを抑制することで、白血球除去フィルターの入口側に滞留する血液量を減少させ、濾過時間の短縮と血液ロス量を減少させることができることを見出した結果、本発明に至った。

【0014】

本発明は、血液の入口と出口を有する可撓性容器と該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置したシート状の白血球除去フィルター材を含む白血球除去フィルターであって、該白血球除去フィルターの入口側容器材の(1)可撓性容器材とフィルター材とを溶着した部分(溶着部分(a))、(2)溶着部分(a)よりも更に外周の、入口側可撓性容器材と出口側可撓性容器材とを溶着した部分、または、入口側可撓性容器材、出口側可撓性容器材と白血球除去フィルター材を溶着した可撓性フレームとを溶着した部分(溶着部分(b))、(3)溶着部分(b)よりもさらに外側の部分(溶着部分(c))、のいずれかの部分まで到達する弾性体である膨らみ防止帯を有することを特徴とする白血球除去フィルターに関する。

本発明の白血球除去フィルターの膨らみ防止帯において、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力1.7N/mm以下において40N/mm以上250N/mm以下であることが好ましく、さらに、該膨らみ防止帯は、幅が3mm以上であることが好ましい。

【発明の効果】

【0015】

本発明の白血球除去フィルターの入口側容器材の少なくとも一部を覆う膨らみ防止帯を固定した、可撓性容器からなる白血球除去フィルターは、重力落差で該白血球除去フィルターに血液を流し込む濾過方法を行った場合、白血球除去性能を低下させることなく、濾過時間を短縮して濾過作業の効率化を図ると同時に、白血球除去フィルターに残留する血液を減少させ、高収率で血液を回収する効果を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

以下に、本発明について詳細に述べる。

本発明で言う白血球含有血液(以下、濾過前血液と言う)とは、白血球と赤血球とを含む血液であり、輸血を対象とする全血製剤、赤血球製剤などを指す。白血球含有血液中の白血球の混入数は、通常 $5 \times 10^6$ 個/単位以上であることが殆どである。濾過後の血液(以下、濾過後血液と言う)とは、白血球混入数が $5 \times 10^6$ 個/単位未満にまで減じられた全血製剤、赤血球製剤などの血液を指す。

【0017】

また、濾過前血液を濾過し、含有する白血球を除去するために使用する可撓性容器からなる白血球除去フィルターは、血液の入口と出口を有する可撓性容器と、該容器内部を白血球含有血液の入口側と出口側とに隔てるように配置された、シート状の白血球除去フィルター材とから構成されている。国際公開第02/03909号パンフレットに開示されている、シート状の可撓性フレームを使用することなく、シート状の白血球除去フィルター材と、血液の入口側と出口側の可撓性容器材とを直接溶着した可撓性容器からなる白血球除去フィルターや、EP0526678号公報に開示されている、シート状の白血球除去フィルター材と、シート状の可撓性フレームとを一旦溶着したものを、該可撓性フレームと血液の入口側と出口側の可撓性容器材とを溶着した、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの何れの種類のフィルターであっても本発明には適する。150mLから600mLの血液を濾過するためには、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの濾過部分の断面積は、30cm<sup>2</sup>から100cm<sup>2</sup>であることが望ましい。

10

図1には、シート状の白血球除去フィルター材と、血液の入口側と出口側の可撓性容器材とを直接溶着したタイプの白血球除去フィルターの一例を示した。血液の導入口(1)を有する可撓性入口側容器(2)と、シート状の白血球除去フィルター材(3)と、血液の導出口(4)を有する可撓性出口側容器(5)とをその順に重ね合わせ、シート状フィルター材(3)の周縁部近傍で、可撓性入口側容器材、可撓性出口側容器材とともに溶着され溶着部分(6)を形成し、さらに、その外周で、可撓性入口側容器材(2)と可撓性出口側容器材(5)とが溶着され溶着部分(7)が形成されている。

【0018】

20

可撓性容器材としては、滅菌のための高圧蒸気や電子線の透過性が良好であること、更には遠心時の負荷に耐える強靱性を有するという点で、軟質ポリ塩化ビニルや、ポリオレフィンまたはこれらを主成分とする熱可塑性エラストマーなどが使用されることが多い。

【0019】

シート状の白血球除去フィルター材としては、メルトブロー法などによって製造された不織布等の繊維構造物や、連続した細孔を有する多孔質体(スポンジ状構造物)、多孔膜などが挙げられる。

白血球除去フィルター材を形成する基材が繊維構造物である場合、その素材としては、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ポリトリフルオロエチレン、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレンなどが挙げられる。さらに、繊維構造物を基材とする場合、ほぼ均一な繊維径を有する繊維からなる基材であっても良いし、国際公開第97/23266号パンフレットに開示されているような、繊維径の異なる、複数種の繊維が混織された形態の基材であっても良い。濾過後血液に混入する白血球数を $5 \times 10^6$ 個/単位以下にまで減じるには、白血球除去フィルター材を形成する基材繊維の平均繊維径が3.0μm以下であるものが好ましい。望ましくは0.9~2.5μmである。

30

白血球除去フィルター材を構成する基材が多孔質体あるいは多孔膜である場合、その素材としては、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、セルロースアセテート、ポリビニルホルマール、ポリエステル、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリウレタンなど何れの素材であっても本発明には適する。濾過後血液に混入する白血球数を $5 \times 10^6$ 個/単位以下にまで減じるには、多孔質体あるいは多孔膜の平均孔径は2μm以上10μm未満であるものが望ましい。

40

また、白血球除去フィルター材は基材そのものから構成しても良いし、その表面を化学的あるいは物理的に改質したもので良く、何れのフィルター材も白血球除去に寄与しているシート状の白血球除去フィルター材に含まれる。

白血球除去フィルター材は、繊維構造物、多孔質体あるいは多孔膜を単層で用いても良いし、複数層組み合わせ用いても良い。

【0020】

本発明で言う膨らみ防止帯とは、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側容器材に固定した弾性体を指す。本発明の膨らみ防止帯は、白血球除去フィルターの入口側

50

容器に固定されていて、入口側可撓性容器の膨らみを抑制できれば、その形状、幅、厚み、設置箇所、本数、材質など種々の変更が可能である。図 2 には、本発明の膨らみ防止帯の形態を例示した。

#### 【 0 0 2 1 】

膨らみ防止帯は、可撓性容器材とフィルター材との溶着部分またはその溶着部分よりも更に外周に到達するように入口側可撓性容器に固定する。すなわち、図 1、図 2 に例示するように、膨らみ防止帯 (A) は、(1) 可撓性容器材とフィルター材とを溶着した部分 (溶着部分 (a))、(2) 溶着部分 (a) よりも更に外周の、入口側可撓性容器材と出口側可撓性容器材とを溶着した部分、または、入口側可撓性容器材、出口側可撓性容器材と白血球除去フィルター材を溶着した可撓性フレームとを溶着した部分 (溶着部分 (b))、(3) 溶着部分 (b) よりもさらに外側の部分 (溶着部分 (c))、のいずれかの部分まで到達する必要がある。

10

膨らみ防止帯と入口側可撓性容器とは、前記の溶着部分 (a) ~ (c) の何れかの一部において溶着あるいは接着し固定することが望ましい (図 3 参照) が、膨らみ防止帯全面を可撓性容器材と溶着あるいは接着し固定しても良い。図 3 には、膨らみ防止帯 (A) の固定を、可撓性容器材とフィルター材との溶着部分 (a) に設けた例 (図 3 a)、溶着部分 (a) よりも更に外周の入口側可撓性容器材と出口側可撓性容器材との溶着部分 (b) に設けた例 (図 3 b)、溶着部分 (b) よりもさらに外側で可撓性容器材と溶着した例 (図 3 c) を示した。図 3 a ~ 図 3 c において、斜線で示した部分 (B) が固定部分である。

20

膨らみ防止帯を、可撓性容器材とフィルター材との溶着部分に到達しないように、該濾過部分内に膨らみ防止帯を接着した場合、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側室に流入する、濾過前血液の滞留による膨張を抑制できないため適さない。可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側室に濾過前血液が流入し、入口側容器材が引き伸ばされる場合、入口側可撓性容器材とフィルター材とを溶着した部分付近が最も引き伸ばされ、濾過部分中央付近の可撓性容器材は、ほとんど引き伸ばされない。従って、入口側容器材が引き伸ばされることを抑制するためには、可撓性容器材とフィルター材とを溶着した部分またはその部分よりも更に外周に到達するように、膨らみ防止帯を固定することが望ましい。

膨らみ防止帯は、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側容器材の外側、または内側何れに固定しても良い。

30

#### 【 0 0 2 2 】

また、膨らみ防止帯は、必ずしも直線状の形状でなくともよく、形状は様々な形をとることができる。

更に入口側可撓性容器材そのもの全てが膨らみ防止帯であっても良い。この場合、膨らみ防止帯を固定する場所は、可撓性容器材とフィルター材との溶着部であっても良い。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明で言う応力は、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた部分における、単位幅あたりに負荷する試験力のことを指す。

膨らみ防止帯は、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力 1 . 7 N / mm 以下において 4 0 N / mm 以上 2 5 0 N / mm 以下であることが望ましい。濾過前血液を 7 0 cm から 1 8 0 cm の重力落差で濾過する時、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力 1 . 7 N / mm 以下において 2 5 0 N / mm を超えるような膨らみ防止帯を、可撓性容器材にほぼ密着するように固定した場合、膨らみ防止帯を固定した入口側容器材は、血液の流入圧力では伸びが小さい。そのため、白血球除去フィルター入口側室において、可撓性容器材とフィルター材との隙間が、濾過前血液が偏りなく流れるのには不十分なため、白血球除去フィルター内部において偏った血液の流れを生じさせる。この結果、実質濾過断面積が小さくなり、フィルター材の活用率が低下する。これは、濾過時間の延長や白血球除去性能が不十分となるため適さない。また、このような白血球除去フィルター内部において偏った血液の流れを回避するために、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力 1 . 7 N / mm 以下において 2 5 0 N

40

50

/mmを超えるような膨らみ防止帯を、可撓性容器材との間に隙間を保持して固定した場合、膨らみ防止帯は遠心時に、遠心カップに装填した濾過前血液を充填した血液バッグなどからの強い圧迫を受け、破損してしまう危険があるので適さない。

#### 【0024】

入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力 $1.7\text{ N/mm}$ 以下において $40\text{ N/mm}$ 未満である場合、濾過前血液による流入圧力での入口側容器材の伸びが大きく、血液入口側室に滞留する濾過前血液量が多くなる。フィルター上流に配置した血液バッグに貯留した濾過すべき血液が、重力落差によってフィルターへ流れて無くなった後、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの血液入口側室内部に滞留する濾過前血液が、可撓性容器の収縮力によって濾過され、血液の流入によって膨張した可撓性容器の伸びが収縮して元に戻るまでの濾過速度は、重力落差によって濾過前血液が濾過される時の濾過速度と比較して著しく小さい。このため、所望の血液量が濾過されるまでに濾過に要する時間は長くなってしまふので適さない。

入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力 $1.7\text{ N/mm}$ 以下において $60\text{ N/mm}$ 以上 $200\text{ N/mm}$ 以下であることは、より望ましく、 $75\text{ N/mm}$ 以上 $150\text{ N/mm}$ 以下であることは、さらに望ましい。

#### 【0025】

本発明で言う膨らみ防止率は、材料が持つ弾力性を表す指標であり、可撓性容器材からなる白血球除去フィルターの入口側室に、濾過前血液が流入し圧力が加わった時の可撓性容器材の伸びを表すのに適した指標である。本発明で言う入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率は、測定対象部位から切り出した試験片に応力を加えてゆき、その時の伸びを測定することにより求めることができる。入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率の測定方法は、次に示す通りである。

膨らみ防止帯の最も細くなった部分の幅が $6\text{ mm}$ 以上あり、厚みが幅方向にほぼ均一である場合、可撓性容器材からなる白血球除去フィルターの入口側容器材から、膨らみ防止帯を含む可撓性容器材を、JIS K7113 2号型の形状に打ち抜き刃で打ち抜き試験片を切り出す。この試験片は、ダンベル様形状をしており、中央部分がくびれた形状をしている。中央部分のくびれた部位の幅は $6\text{ mm}$ であり、前記のくびれた部分の幅方向全てにわたって膨らみ防止帯を含むように試験片を切り出す。膨らみ防止帯の幅が $6\text{ mm}$ 未満である場合は、前記ダンベル様形状をした試験片中央部分を、膨らみ防止帯の幅に合わせて細く切り取り試験片を作製する。試験片の調製は、前記JIS K7113 2号型の形状に打ち抜き刃で打ち抜く方法が簡便で望ましいが、膨らみ防止帯の形状によっては、必ずしも該打ち抜き刃を使用しなくても良い。長手方向に同じ幅の試験片を調製しても良い。しかし、試験片の幅が最も細い部分において、幅方向全てにわたって膨らみ防止帯が含まれるように試験片を調製する必要がある。更に、試験片の幅が最も細い部分において、膨らみ防止帯の幅と白血球除去フィルターの入口側可撓性容器材の幅は一致させる必要がある。また、膨らみ防止帯の厚みが幅方向に不均一な場合、例えば両端部が薄くなっている場合は、試験片の幅が最も細い部分に、膨らみ防止帯の幅方向に厚みが不均一となった部分全てが含まれるように試験片を調製する(図4参照)。膨らみ防止帯が長手方向に厚みや材質が均一でない場合は、膨らみ防止帯が固定されている、前述の溶着部分(a)~(c)(図3参照)を両端とする試験片を調製する。引っ張り試験機(本発明ではオートグラフ万能試験機(島津製作所製オートグラフAG-5KNI))に、試験片を保持間隔 $L_0(\text{mm})$ が $80\text{ mm}$ となるように取り付け、 $50\text{ mm/分}$ の速度で引っ張り、負荷した引っ張り試験力 $F(\text{N})$ とその伸び $L(\text{mm})$ を計測する。試験片の中央のくびれた部分の幅を $W(\text{mm})$ とする時、応力 $T(\text{N/mm})$ を次式(1)で求め、応力 $T$ が $1.7\text{ N/mm}$ 以下で比例限界内における膨らみ防止率 $K(\text{N/mm})$ を、次式(2)で求める。

$$\text{応力 } T(\text{N/mm}) = F / W \quad \cdots \text{式(1)}$$

$$\text{膨らみ防止率 } K(\text{N/mm}) = T / (L / L_0) \quad \cdots \text{式(2)}$$

## 【0026】

膨らみ防止帯の材質は、可撓性容器材と熱的、電気的性質が類似したものが好ましく、可撓性容器材と同一材質である、軟質ポリ塩化ビニルや、ポリオレフィンまたはこれらを主成分とする熱可塑性エラストマーなどの他、ポリウレタン、エチレン - 酢酸ビニル共重合体などが適する。また、エステルアクリレート、ウレタンアクリレート、エポキシアクリレート、メラミンアクリレート、アクリル樹脂アクリレート、不飽和ポリエステルなどのラジカル重合系オリゴマーを、可撓性容器材に塗布し、紫外線を照射することで硬化させて膨らみ防止帯を形成しても良い。紫外線硬化樹脂を使用すれば、膨らみ防止帯を固定する工程が、紫外線硬化樹脂の塗布、引き続き紫外線照射と簡素化できるため望ましい。

## 【0027】

10

膨らみ防止帯の幅は、3 mm以上あることが望ましい。膨らみ防止帯の幅が、3 mm未満の場合は、濾過前血液を濾過している時、血液の流入によって入口側容器材が膨らむが、膨らみ防止帯が細いために食い込み、入口側容器材に亀裂が入る恐れがあるので望ましくない。膨らみ防止帯は、1本固定しているだけで十分であるが、複数本固定しても構わない。生産コストを不必要に高めないためには、固定する膨らみ防止帯の数量は少ない方が望ましい。

## 【0028】

膨らみ防止帯の厚みは、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力  $1.7 \text{ N/mm}$  以下において  $40 \text{ N/mm}$  以上  $250 \text{ N/mm}$  以下であれば、特に制約はない。しかし、膨らみ防止帯の厚みを大きくすることは、滅菌のための蒸気の透過性が低下する、あるいは、滅菌のための電子線の遮蔽量が増やしてしまう。この結果、滅菌水準を適切に維持するには、滅菌時間を延長するまたは電子線の照射量を増やすなどが必要となる。このことは、フィルターの生産コストを悪化させる一方、フィルター材の物性、具体的にはフィルター材の物理構造と表面性状の変化を引き起こす可能性が高くなるので望ましくない。膨らみ防止帯の厚みは、1 mm以下であることが望ましい。

20

膨らみ防止帯の厚みを大きくすることで、膨らみ防止帯の膨らみ防止率を大きくすることができる。また、膨らみ防止帯の材質そのものを変える、構成材料の組成比や分子量、可塑剤の配合比率を変化させることで膨らみ防止帯の膨らみ防止率を調整することができる。

## 【0029】

30

次に、実施例により本発明をより詳細かつ具体的に説明するが、本発明は、これらによって範囲を限定されるものではない。

## 【実施例1】

## 【0030】

血液の入口、出口を溶着する箇所に該入口、出口の内径と同等以上の直径を有する孔を空けた厚み  $0.4 \text{ mm}$  の可撓性の軟質ポリ塩化ビニル樹脂製シートと、内径  $3.2 \text{ mm}$  の塩化ビニル樹脂を成型して作製した血液導入口及び導出口を、血液の入口側と出口側にそれぞれ高周波溶着して、血液の導入口の付いた入口側の可撓性容器、及び、血液の導出口の付いた出口側の可撓性容器を作製した。

次に、以下に記すポリエステル製不織布を積層してフィルター材として用いた。平均繊維径が  $12 \mu\text{m}$ 、厚みが  $0.21 \text{ mm}$ 、目付が  $30 \text{ g/m}^2$  のもの（不織布（1））を4枚、平均繊維径  $1.7 \mu\text{m}$ 、厚みが  $0.40 \text{ mm}$ 、目付が  $66 \text{ g/m}^2$  のもの（不織布（2））1枚、平均繊維径  $1.2 \mu\text{m}$ 、厚みが  $0.20 \text{ mm}$ 、目付が  $40 \text{ g/m}^2$  のもの（不織布（3））25枚、不織布（2）と同一のもの1枚、不織布（1）と同一のもの4枚、合計35枚を、この順に積層した。以上のようにして作製した、三種の不織布からなる積層物を  $74 \text{ mm} \times 91 \text{ mm}$ （長方形）に切断した。これらの可撓性容器と不織布の積層体とを、入口側可撓性容器、不織布の積層体、出口側可撓性容器の順に重ね合わせ、濾過部寸法が  $57 \text{ mm} \times 74 \text{ mm}$  となるように高周波溶着法を用いて、高周波溶着部分の幅が  $3.5 \text{ mm}$  となるように、可撓性容器材とフィルター材とを溶着し（高周波溶着部分（6））、更にその外側を、外周寸法が  $86 \text{ mm} \times 103 \text{ mm}$ 、高周波溶着部分の幅が  $3.5 \text{ mm}$

40

50



となるように入出口側と出口側可撓性容器材を溶着し（高周波溶着部分（7））、可撓性容器からなる白血球除去フィルターを作製した。血液入口側の導入口は、上記長方形型白血球除去フィルター血液入口側可撓性容器上の、高周波溶着部分（6）の内周の一方の短辺中央から、長辺と平行に20mm離れた点に位置するように配置し、血液出口側の導出口は、血液出口側可撓性容器上に、血液入口側の導入口と対称となる位置、すなわち高周波溶着部分（6）の内周の反対側の短辺中央から長辺と平行に20mm離れた点に配置した（図1参照）。

実験に使用した不織布（2）及び（3）は、N、N - ジメチルアミノエチルメタクリレート（以下、DMと言う）と2 - ヒドロキシエチルメタクリレート（以下、HEMAと言う）との共重合体（組成：DM / HEMA = 3 mol % / 97 mol %）を、公知の方法を使用して、コーティングしたものを使用した。コーティングした上記の共重合体の量は、不織布1gあたり約8mgであった。

#### 【0031】

上記白血球除去フィルターに、幅10mm、厚み0.4mm、長さ90mmの軟質塩化ビニル製の膨らみ防止帯の両端を、入口側の可撓性容器材側に向かい合う長辺中央間を橋かけするように高周波溶着部分（b）に高周波溶着し固定した（図3b参照）。

入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率は、応力1.7N/mm以下において80N/mmであった。

#### 【0032】

上記の白血球除去フィルターを、濾過前血液貯留バッグと濾過後血液回収バッグとの間に配置し、濾過前血液貯留バッグに接続した入口側導管の長さが55cmとなるように白血球除去フィルターの血液導入口へ、濾過後血液回収バッグに接続した出口側導管（長さが110cm）を白血球除去フィルターの血液導出口へそれぞれ接続した。また、それぞれの導管として、内径3mm、外径4.2mmの塩化ビニル製のチューブを使用した。

上流側落差（濾過前血液貯留バッグ下端とフィルターの入口側血液導管口との鉛直距離）、フィルターの入口側血液導入口と出口側血液導出口間の落差、および下流側落差とを合計した全落差を1.0mに調整し、濾過前血液貯留バッグを吊り下げた後、被濾過液体として濾過前血液を濾過前血液貯留バッグ注入し、室温にて重力を用いて流した。

濾過前血液は、次に示す方法で調製した。400mLの人全血に抗凝固剤として56mLの割合でCPD液（組成：クエン酸ナトリウム26.3g/L、クエン酸3.27g/L、リン酸二水素ナトリウム2.22g/L、グルコース25.5g/L）を加えて調製した全血456mLを遠心分離した後、血漿及びバフィーコートを除き、ヘマトクリットが約85%の赤血球浮遊液を得た。これに赤血球保存液（組成：グルコース22.00g/L、塩化ナトリウム9.00g/L、アデニン0.27g/L、マンニトール7.50g/L）を100mL加えた白血球含有赤血球浮遊液（ヘマトクリットは約62%）を調製し、濾過前血液として使用した。

#### 【0033】

上記の白血球除去フィルターに、濾過前血液300gを室温にて重力を用いて注入および濾過を行い、濾過時間を評価した。濾過前血液貯留バッグ内の濾過前血液がなくなるまで濾過前血液を白血球除去フィルターに供給し続けた。血液入口側室に滞留している濾過前血液が、入口側容器材が収縮する作用によって引き続き濾過されるまで濾過を続け、濾過速度が2g/分となった時点で濾過を終了させた。濾過前血液を白血球除去フィルターに流し込み、血液出口側導出管から濾過された濾過後血液が流出し始めた時点とを濾過開始時点とし、濾過終了までの時間を濾過時間とした。濾過時間内に回収された濾過後血液量を濾過時間で除し、平均流速を求めた。前記の通り平均流速を求めた結果、20.9g/分であった。濾過後血液量は、276g、濾過時間は、13.2分であった。濾過後血液の白血球濃度を求め、式（3）によって濾過後血液中の残存白血球数を求めた。

残存白血球数（個）＝濾過後血液の白血球濃度（個/μL）×[（濾過後血液の回収重量（g）÷1.08（濾過後血液の比重））×10<sup>3</sup>]・・・式（3）

10

20

30

40

50

濾過後血液の白血球濃度の測定は、フローサイトメトリー法で行った。フローサイトメーター（BECTON DICKINSON社製 FACSCalibur）を使用し、サンプリングした濾過後血液100 $\mu$ L中の白血球数を、ビーズ入りLeucocountキット（日本ベクトン・ディッキンソン社）を用いて計数した。濾過後血液中の残存白血球数を算出した結果、 $1.2 \times 10^5$ 個であった。

【実施例2】

【0034】

幅5mm、厚み0.8mm、長さ90mmの軟質塩化ビニル製の膨らみ防止帯を使用し、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率は、応力1.7N/mm以下において145N/mmであること以外は、実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用し、同一の操作を行った。濾過後血液量は、281g、濾過時間は、12.5分、平均流速は22.5g/分であった。

10

【実施例3】

【0035】

幅10mm、厚み0.1mm、長さ90mmの軟質塩化ビニル製の膨らみ防止帯を使用し、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力1.7N/mm以下において45N/mmであること以外は、実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用し、同一の操作を行った。濾過後血液量は、265g、濾過時間は、15.2分、平均流速は17.4g/分であった。

20

【実施例4】

【0036】

幅10mm、厚み2.2mm、長さ90mmの軟質塩化ビニル製の膨らみ防止帯を使用し、入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率が、応力1.7N/mm以下において235N/mmであること以外は、実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用した。入口側導管の長さを100cm、出口側導管の長さを50cmとし、全落差を1.4mに調整して、実施例1と同一の操作を行った。濾過後血液量は、277g、濾過時間は、17.6分、平均流速は15.7g/分であった。

【比較例1】

【0037】

膨らみ防止帯を固定しなかった以外は、実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用し、同一の操作を行った。

30

入口側容器材の、応力1.7N/mm以下における膨らみ防止率は35N/mmであった。濾過後血液量は、259g、濾過時間は、18.7分、平均流速は13.9g/分であった。濾過の様子を観察したところ、実施例1の場合と比べて、白血球除去フィルターの入口側室が滞留する血液によって膨張する度合いが大きいことが観察された。濾過前血液が無くなった後、白血球除去フィルターの入口側室に滞留する血液が、可撓性容器の収縮力によって濾過される時の流速は小さく、濾過時間が長くなることがわかった。また、濾過速度が2g/分となって濾過を終了する時点では、白血球除去フィルターの入口側室に残留して回収されない血液が多いことがわかった。

40

【比較例2】

【0038】

白血球除去フィルターの横断面外壁に密着するように、フィルター外壁と接する面を凹型に切削した、幅2.5mm、厚み3.0mm、長さ90mmのポリプロピレン樹脂製治具を作製した。これを実施例1で使用したのと同じ白血球除去フィルターの向かい合う長辺中央の高周波溶着部分(2)にヒートシールで固定した。入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた膨らみ防止率は、応力1.7N/mm以下において320N/mmであった。

入口側導管の長さを100cm、出口側導管の長さを50cmとし、全落差を1.4mに調整して、実施例1と同一の濾過操作を行った。白血球除去フィルターの入口側室に濾

50

過前血液が注入されると、該フィルターに固定した治具の部分で濾過前血液が堰き止められ、濾過前血液が偏流れていることが観察された。濾過後血液量は、210 gと血液口ス量が多く、また、濾過時間が著しく長くなった。

【0039】

【表1】

膨らみ防止率、濾過後血液量、濾過時間、流速および残存白血球数

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2
膨らみ防止率 <sup>注)</sup> (N/mm)	80	145	45	235	35	320
膨らみ防止帯 の幅 (mm)	10	5	10	10	—	2.5
濾過後血液量 (g)	276	281	265	277	259	210
濾過時間 (分)	13.2	12.5	15.2	17.6	18.7	93.8
平均流速 (g/分)	20.9	22.5	17.4	15.7	13.9	2.2
残存白血球数 ( $\times 10^5$ 個)	1.2	1.2	1.5	2.2	2.3	11

注) 入口側容器材と膨らみ防止帯とを合わせた、応力1.7 N/mm以下における膨らみ防止率

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明の白血球除去フィルターにおいては、可撓性容器からなる白血球除去フィルターの入口側容器材の少なくとも一部を覆うように膨らみ防止帯を固定することにより、従来の可撓性容器からなる白血球除去フィルターに比べ、濾過時間の短縮化による濾過作業の効率化と、白血球除去フィルターに残留して廃棄される血液量の減量による、献血血液の有効利用効率向上に効果があった。輸血用血液製剤から白血球を除去する分野で好適に利用できる。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】本発明の白血球除去フィルターの一例

【図2】膨らみ防止帯を白血球除去フィルターに固定した形態の例示

【図3】膨らみ防止帯を白血球除去フィルターに固定する部分の例示

【図4】膨らみ防止率測定のための試験片の例示

【符号の説明】

【0042】

1：血液導入口

2：入口側容器

3：フィルター材

4：血液導出口

5：出口側容器

6：高周波溶着部分

7：高周波溶着部分

A：膨らみ防止帯

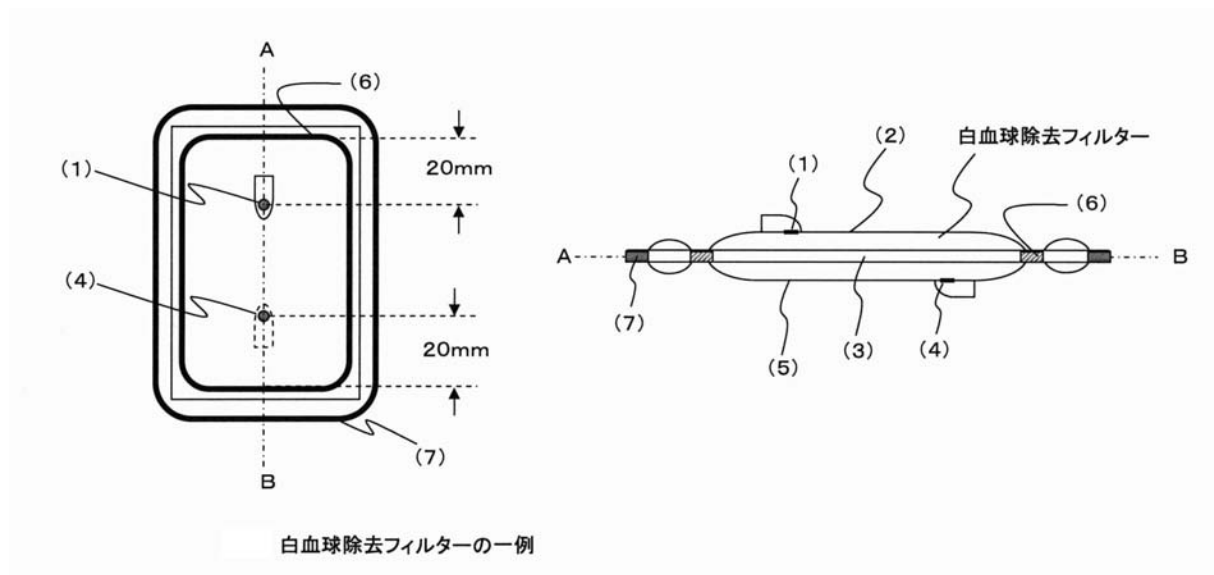
B：固定部分

a：可撓性容器材とフィルター材との溶着部分

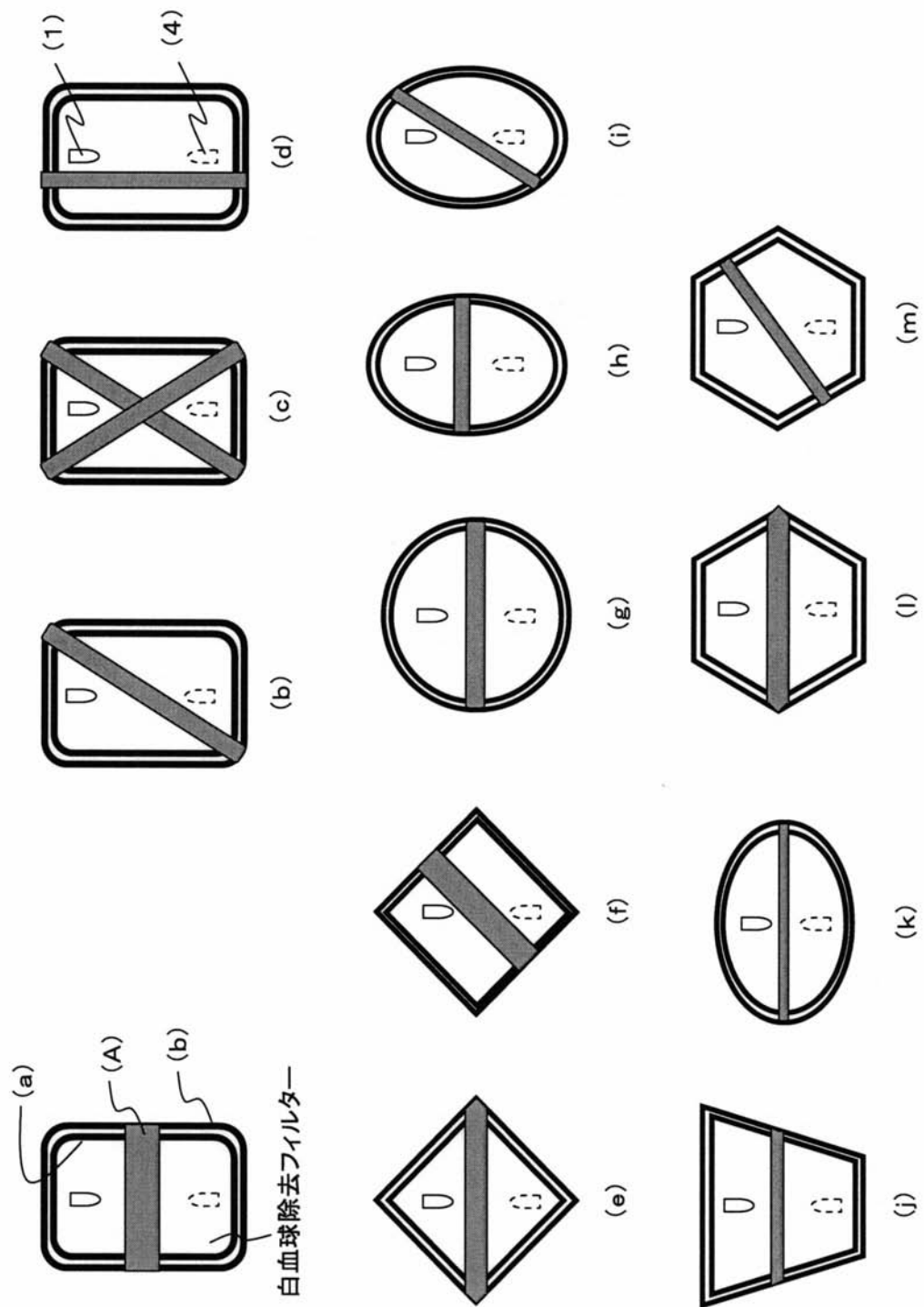
b : 可撓性容器材同士の溶着部分

c : 可撓性容器材同士の溶着部分よりさらに外側の部分

【図 1】

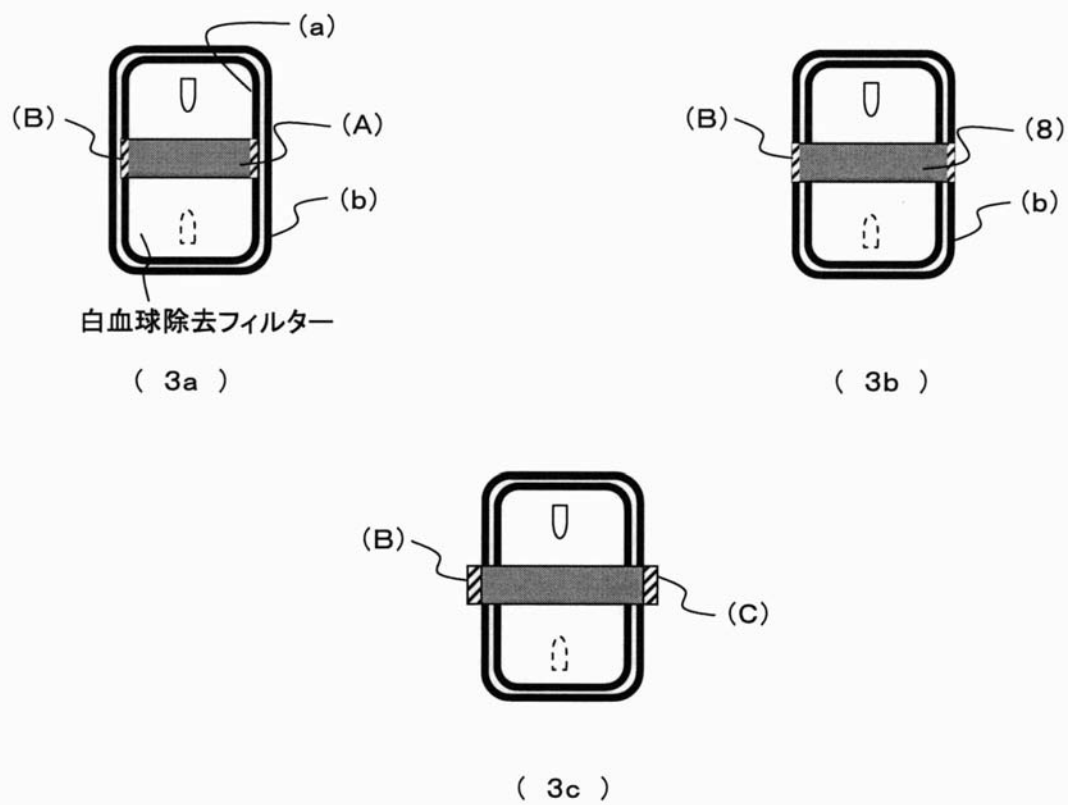


【図 2】



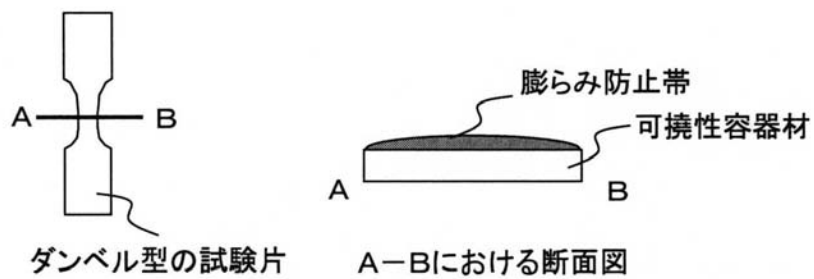
膨らみ防止帯を白血球除去フィルターに固定した形態の例示

【図 3】



膨らみ防止帯を白血球除去フィルターに固定する部分の例示

【図 4】



歪み率測定のための試験片の例示

---

フロントページの続き

審査官 川端 修

(56)参考文献 特開 2 0 0 3 - 5 2 8 0 8 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 M 1 / 0 2