

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4471959号
(P4471959)

(45) 発行日 平成22年6月2日(2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月12日(2010.3.12)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 33/44 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C O 1 B 31/10 (2006.01)

A 6 1 K 33/44

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

C O 1 B 31/10

請求項の数 7 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2006-233573 (P2006-233573)	(73) 特許権者	000001100
(22) 出願日	平成18年8月30日 (2006. 8. 30)		株式会社クレハ
(62) 分割の表示	特願2005-342671 (P2005-342671) の分割		東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号
原出願日	平成15年10月31日 (2003.10.31)	(74) 代理人	100090251
(65) 公開番号	特開2006-328085 (P2006-328085A)		弁理士 森田 憲一
(43) 公開日	平成18年12月7日 (2006.12.7)	(74) 代理人	100139594
審査請求日	平成18年10月13日 (2006.10.13)		弁理士 山口 健次郎
(31) 優先権主張番号	特願2002-320253 (P2002-320253)	(72) 発明者	園部 直弘
(32) 優先日	平成14年11月1日 (2002.11.1)		福島県いわき市錦町落合16番地 呉羽化
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		学工業株式会社 錦総合研究所内
早期審査対象出願		(72) 発明者	森本 進
			東京都新宿区百人町3-25-1 呉羽化
			学工業株式会社 医薬品開発部内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用吸着剤、並びに腎疾患治療又は予防剤、及び肝疾患治療又は予防剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

フェノール樹脂を炭素源として製造され、直径が0.01～1mmであり、そしてラングミュアの吸着式により求められる比表面積が1000m²/g以上である球状活性炭からなることを特徴とする、経口投与用吸着剤。

【請求項2】

全塩基性基が0.40meq/g以上の球状活性炭からなる、請求項1に記載の経口投与用吸着剤。

【請求項3】

非酸化性ガス雰囲気中800℃での熱処理による炭素化収率が40重量%以上のフェノール樹脂を炭素源として製造される球状活性炭からなる、請求項1又は2に記載の経口投与用吸着剤。

【請求項4】

フェノール樹脂を炭素源として製造され、直径が0.01～1mmであり、ラングミュアの吸着式により求められる比表面積が1000m²/g以上であり、全酸性基が0.40～1.00meq/gであり、そして全塩基性基が0.40～1.10meq/gである表面改質球状活性炭からなることを特徴とする、経口投与用吸着剤。

【請求項5】

非酸化性ガス雰囲気中800℃での熱処理による炭素化収率が40重量%以上のフェノール樹脂を炭素源として製造される表面改質球状活性炭からなる、請求項4に記載の経口

10

20

投与用吸着剤。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする、腎疾患治療又は予防剤。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする、肝疾患治療又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特異な細孔構造を有する球状活性炭からなる経口投与用吸着剤、及び前記球状活性炭を更に酸化処理及び還元処理することによって製造され、同様の特異な細孔構造を有する表面改質球状活性炭からなる経口投与用吸着剤に関する。更に、本発明は、前記の経口投与用吸着剤を有効成分とする腎疾患治療又は予防剤、及び肝疾患治療又は予防剤に関する。

本発明による経口投与用吸着剤は、消化酵素等の体内の有益成分の吸着性が少ないにもかかわらず、有毒な毒性物質 (Toxin) の吸着性能が多いという選択吸着特性を有し、更に、特異な細孔構造を有するので、従来の経口投与用吸着剤と比較すると、前記の選択吸着特性が著しく向上する。従って、特に、肝腎疾患患者用の経口投与用吸着剤として有効である。

【背景技術】

【0002】

腎機能や肝機能の欠損患者らは、それらの臓器機能障害に伴って、血液中等の体内に有害な毒性物質が蓄積したり生成したりするので、尿毒症や意識障害等の脳症をひき起こす。これらの患者数は年々増加する傾向を示しているため、これら欠損臓器に代わって毒性物質を体外へ除去する機能をもつ臓器代用機器あるいは治療薬の開発が重要な課題となっている。現在、人工腎臓としては、血液透析による有毒物質の除去方式が最も普及している。しかしながら、このような血液透析型人工腎臓では、特殊な装置を用いるために、安全管理上から専門技術者を必要とし、また血液の体外取出しによる患者の肉体的、精神的及び経済的負担が高いなどの欠点を有していて、必ずしも満足すべきものではない。

【0003】

近年、これらの欠点を解決する手段として、経口的な服用が可能で、腎臓や肝臓の機能障害を治療することができる経口吸着剤が注目されている。具体的には、特公昭 62 - 11611 号公報に記載の吸着剤は、特定の官能基を有する多孔性の球形炭素質物質 (以後、表面改質球状活性炭とよぶ) からなり、生体に対する安全性や安定性が高く、同時に腸内での胆汁酸の存在下でも有毒物質の吸着性に優れ、しかも、消化酵素等の腸内有益成分の吸着が少ないという有益な選択吸着性を有し、また、便秘等の副作用の少ない経口治療薬として、例えば、肝腎機能障害患者に対して広く臨床的に利用されている。なお、前記特公昭 62 - 11611 号公報に記載の吸着剤は、石油ピッチなどのピッチ類を炭素源とし、球状活性炭を調製した後、酸化処理、及び還元処理を行うことにより製造されていた。

【特許文献 1】特公昭 62 - 11611 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者は、ピッチ類から球状活性炭を調製し、酸化還元することにより得られる従来の多孔性球状炭素質物質からなる経口吸着剤よりも一層優れた選択的吸着性を示す経口投与用吸着剤の探求を進めていたところ、驚くべきことに、熱硬化性樹脂を炭素源として調製した球状活性炭は、酸化処理及び還元処理を実施する前の状態であるにもかかわらず、生体内の尿毒症性物質のひとつと考えられる - アミノイソ酪酸の吸着性に優れており、

10

20

30

40

50

しかも有益物質である消化酵素（例えば、 α -アミラーゼ）等に対する吸着性が少ないという有益な選択吸着性を有することを見出し、更に、その選択吸着性の程度が、前記特公昭62-11611号公報に記載の吸着剤よりも優れていることを見出した。熱硬化性樹脂を炭素源として調製した前記球状活性炭は、 α -アミノイソ酪酸に対して優れた吸着性を示すので、同様の分子サイズを有する他の毒性物質、例えば、オクトパミンや α -アミノ酪酸、更に腎臓病での毒性物質及びその前駆体であるジメチルアミン、アスパラギン酸、あるいはアルギニン等の水溶性の塩基性及び両性物質に対しても優れた吸着性を示すものと考えられる。

【0005】

従来の多孔性球状炭素質物質、すなわち、前記特公昭62-11611号公報に記載の吸着剤で用いる表面改質球状活性炭では、ピッチ類から調製される球状活性炭を更に酸化処理及び還元処理して官能基を導入することによって、前記の選択吸着性が発現されることになると考えられていたので、酸化処理及び還元処理を実施する前の球状活性炭の状態で選択的吸着能を発現すること、及びその吸着能が従来の経口投与用吸着剤よりも優れているという本発明者による前記の発見は、驚くべきことである。

【0006】

また、本発明者は、前記の球状活性炭を更に酸化処理及び還元処理することによって調製した表面改質球状活性炭は、生体内の尿毒症性物質のひとつと考えられる α -アミノイソ酪酸の吸着性に優れており、しかも有益物質である消化酵素（例えば、 α -アミラーゼ）等に対する吸着性が少ないという前記の有益な選択吸着性が、前記特公昭62-11611号公報に記載の吸着剤よりも一層向上することを見出した。従って、 α -アミノイソ酪酸と同様の分子サイズを有する他の毒性物質、例えば、オクトパミンや α -アミノ酪酸、更に腎臓病での毒性物質及びその前駆体であるジメチルアミン、アスパラギン酸、あるいはアルギニン等の水溶性の塩基性及び両性物質に関しても一層優れた選択吸着性を示すものと考えられる。

本発明はこうした知見に基づくものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

従って、本発明は、熱硬化性樹脂を炭素源として製造され、直径が0.01～1mmであり、そしてラングミュアの吸着式により求められる比表面積が1000 m^2/g 以上である球状活性炭からなることを特徴とする、経口投与用吸着剤に関する。

また、本発明は、熱硬化性樹脂を炭素源として製造され、直径が0.01～1mmであり、ラングミュアの吸着式により求められる比表面積が1000 m^2/g 以上であり、全酸性基が0.40～1.00 meq/g であり、そして全塩基性基が0.40～1.10 meq/g である表面改質球状活性炭からなることを特徴とする、経口投与用吸着剤にも関する。

更に、本発明は、前記の経口投与用吸着剤を有効成分とする腎疾患治療又は予防剤、及び肝疾患治療又は予防剤にも関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭は、前記のとおり、従来の経口投与用吸着剤の炭素源として用いられてきたピッチ類に代えて、炭素源として熱硬化性樹脂を用いる点を特徴としており、それ以外の点では、ピッチ類を用いる従来の製造方法と実質的に同様の操作を利用して調製することができる。

【0009】

本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

【0010】

最初に、熱硬化性樹脂からなる球状体を、炭素と反応性を有する気流（例えば、スチーム又は炭酸ガス）中で、700～1000の温度で賦活処理すると、本発明の経口投与

10

20

30

40

50

用吸着剤として用いる球状活性炭を得ることができる。ここで、球状「活性炭」とは、球状の熱硬化性樹脂などの炭素前駆体を熱処理した後に、賦活処理を行うことによって得られる多孔質体であり、球状で比表面積が $100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるものを意味する。本発明においては $1000\text{ m}^2/\text{g}$ 以上が好ましい。

【0011】

なお、熱硬化性樹脂からなる前記球状体が、熱処理により軟化して形状が非球形に変形するか、あるいは球状体同士が融着する場合には、前記の賦活処理の前に、不融化处理として、酸素を含有する雰囲気にて、 $150 \sim 400$ で酸化処理を行うことにより軟化を抑制することができる。

また、前記の熱硬化性樹脂球状体を熱処理すると、多くの熱分解ガスなどが発生する場合には、賦活操作を行う前に適宜予備焼成を行い、予め熱分解生成物を除去してもよい。

【0012】

本発明者が見出したところによると、本発明による前記の球状活性炭において、全塩基性基が 0.4 meq/g 以上であると、更に優れた吸着性能を得ることができる。また、全塩基性基は、より好ましくは 0.6 meq/g 以上、最も好ましくは 0.7 meq/g 以上である。

【0013】

本発明による前記の球状活性炭の選択吸着性を一層向上させるには、こうして得られた球状活性炭を、続いて、酸素含有量 $0.1 \sim 50\text{ vol}\%$ (好ましくは $1 \sim 30\text{ vol}\%$ 、特に好ましくは $3 \sim 20\text{ vol}\%$) の雰囲気下、 $300 \sim 800$ (好ましくは $320 \sim 600$) の温度で酸化処理し、更に $800 \sim 1200$ (好ましくは $800 \sim 1000$) の温度下、非酸化性ガス雰囲気下で加熱反応による還元処理をすることにより、本発明の経口投与用吸着剤として用いる表面改質球状活性炭を得ることができる。ここで、表面改質球状活性炭とは、前記の球状活性炭を、前記の酸化処理及び還元処理して得られる多孔質体であり、球状活性の表面に酸性点と塩基性点とをバランスよく付加することにより腸管内の有毒物質の吸着特性を向上させたものである。

【0014】

出発材料として用いる前記の熱硬化性樹脂球状体は、粒径が約 $0.02 \sim 1.5\text{ mm}$ であることが好ましい。

【0015】

出発材料として用いる前記の熱硬化性樹脂としては、球状体を成形することが可能な樹脂であり、 500 以下の熱処理においては溶融又は軟化せずに、形状変形も起こさないことが重要である。また、酸化処理などのいわゆる不融化处理により、溶融酸化を回避することのできる熱硬化性樹脂であれば使用することができる。

【0016】

出発材料として用いる前記の熱硬化性樹脂としては、熱処理による炭素化収率が高いことが望ましい。炭素化収率が低いと、球状活性炭としての強度が弱くなる。また、不必要な細孔が形成されるため、球状活性炭の嵩密度が低下して、体積あたりの比表面積が低下するので、投与体積が増加し、経口投与が困難になるという問題を引き起こす。従って、熱硬化性樹脂の炭素化収率は高いほど好ましく、非酸化性ガス雰囲気中 800 の熱処理による収率の好ましい値は 40 重量%以上、更に好ましくは 45 重量%以上である。

【0017】

出発材料として用いる前記の熱硬化性樹脂として、具体的には、フェノール樹脂、例えば、ノボラック型フェノール樹脂、レゾール型フェノール樹脂、ノボラック型アルキルフェノール樹脂、若しくはレゾール型アルキルフェノール樹脂を挙げることができ、その他にもフラン樹脂、ユリア樹脂、メラミン樹脂、又はエポキシ樹脂などを用いることができる。熱硬化性樹脂としては、更に、ジビニルベンゼンと、スチレン、アクリロニトリル、アクリル酸、又はメタクリル酸との共重合体を用いることができる。

【0018】

また、前記の熱硬化性樹脂として、イオン交換樹脂を用いることもできる。イオン交換

10

20

30

40

50

樹脂は、一般的に、ジビニルベンゼンと、スチレン、アクリロニトリル、アクリル酸、又はメタクリル酸との共重合体母体に、イオン交換基が結合した構造を有する。イオン交換樹脂は、イオン交換基の種類により、スルホン酸基を有する強酸性イオン交換樹脂、カルボン酸基又はスルホン酸基を有する弱酸性イオン交換樹脂、第四級アンモニウム塩を有する強塩基性イオン交換樹脂、第一級又は第三級アミンを有する弱塩基性イオン交換樹脂に大別され、このほか特殊な樹脂として、酸及び塩基両方のイオン交換基を有するいわゆるハイブリッド型イオン交換樹脂があり、本発明においては、これらのすべてのイオン交換樹脂を原料として使用することができる。本発明においては、出発材料としてフェノール樹脂を用いるのが特に好ましい。

10

【0019】

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭は、熱硬化性樹脂を原料として、例えば前記製造方法によって製造すると共に、直径が $0.01 \sim 1 \text{ mm}$ である。球状活性炭又は表面改質球状活性炭の直径が 0.01 mm 未満になると、球状活性炭又は表面改質球状活性炭の外表面積が増加し、消化酵素等の有益物質の吸着が起こり易くなるので好ましくない。また、直径が 1 mm を越えると、球状活性炭又は表面改質球状活性炭の内部への毒性物質の拡散距離が増加し、吸着速度が低下するので好ましくない。直径は、好ましくは $0.02 \sim 0.8 \text{ mm}$ である。なお、本明細書で「直径が $D_l \sim D_u$ である」という表現は、JIS K 1474に準じて作成した粒度累積線図（平均粒子径の測定方法に関連して後で説明する）において、ふるいの目開き $D_l \sim D_u$ の範囲に対応するふるい通過百分率（％）が90％以上であることを意味する。

20

【0020】

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭は、ラングミュア（Langmuir）の吸着式により求められる比表面積（以下「SSA」と省略することがある）が $1000 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上である。SSAが $1000 \text{ m}^2 / \text{g}$ より小さい球状活性炭又は表面改質球状活性炭では、毒性物質の吸着性能が低くなるので好ましくない。SSAは、好ましくは $1000 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上である。SSAの上限は特に限定されるものではないが、嵩密度及び強度の観点から、SSAは、 $3000 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以下であることが好ましい。

【0021】

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭において、特定細孔直径範囲内の細孔容積は特に限定されない。例えば、前記特公昭62-11611号公報には、細孔半径 $100 \sim 75000 \text{ \AA}$ のオングストロームの空隙容積（すなわち、細孔直径 $20 \sim 15000 \text{ nm}$ の細孔容積）が $0.1 \sim 1 \text{ mL} / \text{g}$ の表面改質球状活性炭からなる吸着剤が記載されているが、本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭においては、細孔直径 $20 \sim 15000 \text{ nm}$ の細孔容積が $0.1 \sim 1 \text{ mL} / \text{g}$ であることも、あるいは $0.1 \text{ mL} / \text{g}$ 以下であることもできる。なお、細孔直径 $20 \sim 1000 \text{ nm}$ の細孔容積が $1 \text{ mL} / \text{g}$ を越えると消化酵素等の有用物質の吸着量が増加することがあるので、細孔直径 $20 \sim 1000 \text{ nm}$ の細孔容積が $1 \text{ mL} / \text{g}$ 以下であることが好ましい。

30

40

なお、本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭においては、一層優れた選択吸着性を得る観点から、細孔直径 $7.5 \sim 15000 \text{ nm}$ の細孔容積が $0.25 \text{ mL} / \text{g}$ 未満、特に $0.2 \text{ mL} / \text{g}$ 以下であることが好ましい。

【0022】

本発明による経口投与用吸着剤として用いる表面改質球状活性炭（すなわち、前記の球状活性炭を更に酸化処理及び還元処理することによって製造される生成物）では、官能基の構成において、全酸性基が $0.40 \sim 1.00 \text{ meq} / \text{g}$ であり、全塩基性基が $0.40 \sim 1.10 \text{ meq} / \text{g}$ である。官能基の構成において、全酸性基が $0.40 \sim 1.00 \text{ meq} / \text{g}$ であり、全塩基性基が $0.40 \sim 1.00 \text{ meq} / \text{g}$ の条件を満足すると、前記の選択吸着特性が向上し、特に前記の有毒物質の吸着能が高くなるので好ましい。官能

50

基の構成において、全酸性基は $0.40 \sim 0.90 \text{ meq/g}$ であることが好ましく、全塩基性基は $0.40 \sim 1.00 \text{ meq/g}$ であることが好ましい。

【0023】

本発明の吸着剤を肝腎疾患治療薬として用いる場合、その官能基の構成は、全酸性基が $0.40 \sim 1.00 \text{ meq/g}$ 、全塩基性基が $0.40 \sim 1.10 \text{ meq/g}$ 、フェノール性水酸基が $0.20 \sim 0.70 \text{ meq/g}$ 、及びカルボキシル基が 0.15 meq/g 以下の範囲にあり、且つ全酸性基 (a) と全塩基性基 (b) との比 (a/b) が $0.40 \sim 2.5$ であり、全塩基性基 (b) とフェノール性水酸基 (c) とカルボキシル基 (d) との関係 $[(b+c)-d]$ が 0.60 以上であることが好ましい。

【0024】

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭が有する各物性値、すなわち、平均粒子径、比表面積、細孔容積、全酸性基、及び全塩基性基は、以下の方法によって測定する。

【0025】

(1) 平均粒子径

球状活性炭又は表面改質球状活性炭について JIS K 1474 に準じて粒度累積線図を作成する。平均粒子径は、粒度累積線図において、横軸の 50% の点の垂直線と粒度累積線との交点から、横軸に水平線を引いて交点の示すふり目の目開き (mm) を求めて、平均粒子径とする。

【0026】

(2) 比表面積 (ラングミュアの式による比表面積の計算法)

ガス吸着法による比表面積測定器 (例えば、MICROMERITICS 社製「ASAP 2010」) を用いて、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料のガス吸着量を測定し、ラングミュアの式により比表面積を計算することができる。具体的には、試料である球状活性炭又は表面改質球状活性炭を試料管に充填し、 300°C で減圧乾燥した後、乾燥後の試料重量を測定する。次に、試料管を -196°C に冷却し、試料管に窒素を導入し球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料に窒素を吸着させ、窒素分圧と吸着量の関係 (吸着等温線) を測定する。

窒素の相対圧力を p 、その時の吸着量を $v (\text{cm}^3/\text{g STP})$ とし、ラングミュアプロットを行う。すなわち、縦軸に p/v 、横軸に p を取り、 p が $0.05 \sim 0.3$ の範囲でプロットし、そのときの傾きを $b (\text{g}/\text{cm}^3)$ とすると比表面積 S (単位 = m^2/g) は下記の式により求められる。

【数1】

$$S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times b}$$

ここで、MA は窒素分子の断面積で 0.162 nm^2 を用いた。

【0027】

(3) 水銀圧入法による細孔容積

水銀ポロシメーター (例えば、MICROMERITICS 社製「AUTOPORE 9200」) を用いて細孔容積を測定することができる。試料である球状活性炭又は表面改質球状活性炭を試料容器に入れ、 2.67 Pa 以下の圧力で 30 分間脱気する。次いで、水銀を試料容器内に導入し、徐々に加圧して水銀を球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の細孔へ圧入する (最高圧力 = 414 MPa)。このときの圧力と水銀の圧入量との関係から以下の各計算式を用いて球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の細孔容積分布を測定する。

具体的には、細孔直径 $22 \mu\text{m}$ に相当する圧力 (0.06 MPa) から最高圧力 (414 MPa : 細孔直径 3 nm 相当) までに球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料に圧入された水銀の体積を測定する。細孔直径の算出は、直径 (D) の円筒形の細孔に水銀を

10

20

30

40

50

圧力 (P) で圧入する場合、水銀の表面張力を「 γ 」とし、水銀と細孔壁との接触角を「 θ 」とすると、表面張力と細孔断面に働く圧力の釣り合いから、次式：

$$- D \cos \theta = (D / 2)^2 \cdot P$$

が成り立つ。従って

$$D = (- 4 \cos \theta) / P$$

となる。

本明細書においては、水銀の表面張力を 484 dyne/cm とし、水銀と炭素との接触角を 130° とし、圧力 P を MPa とし、そして細孔直径 D を μm で表示し、下記式：

$$D = 1.27 / P$$

により圧力 P と細孔直径 D の関係を求める。例えば、本発明における細孔直径 $20 \sim 10000 \text{ nm}$ の範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧 1.27 MPa から 63.5 MPa までに圧入された水銀の体積に相当し、細孔直径 $7.5 \sim 15000 \text{ nm}$ の範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧 0.085 MPa から 169 MPa までに圧入された水銀の体積に相当する。

【0028】

(4) 全酸性基

0.05 規定の NaOH 溶液 50 mL 中に、 200 メッシュ以下に粉碎した球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料 1 g を添加し、 48 時間振とうした後、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料をろ別し、中和滴定により求められる NaOH の消費量である。

【0029】

(5) 全塩基性基

0.05 規定の HCl 溶液 50 mL 中に、 200 メッシュ以下に粉碎した球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料 1 g を添加し、 24 時間振とうした後、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料をろ別し、中和滴定により求められる HCl の消費量である。

本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭又は表面改質球状活性炭は、後述する実施例において示すように、肝疾患憎悪因子や腎臓病での毒性物質の吸着性に優れているにもかかわらず、有益物質である消化酵素等に対する吸着性が少ないという選択吸着性に優れているので、腎疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いるか、あるいは、肝疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いることができる。

【0030】

腎疾患としては、例えば、慢性腎不全、急性腎不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行型腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎硬化症、間質性腎炎、細尿管症、リポイドネフローゼ、糖尿病性腎症、腎血管性高血圧、若しくは高血圧症候群、あるいは前記の原疾患に伴う続発性腎疾患、更に、透析前の軽度腎不全を挙げることができ、透析前の軽度腎不全の病態改善や透析中の病態改善にも用いることができる（「臨床腎臓学」朝倉書店、本田西男、小磯謙吉、黒川清、1990年版及び「腎臓病学」医学書院、尾前照雄、藤見惺編集、1981年版参照）。

【0031】

また、肝疾患としては、例えば、劇症肝炎、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変、肝癌、自己免疫性肝炎、薬剤アレルギー性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、振せん、脳症、代謝異常、又は機能異常を挙げることができる。その他、体内に存在する有害物質による病気、すなわち、精神病等の治療にも用いることができる。

【0032】

従って、本発明による経口投与用吸着剤を腎臓疾患治療薬として用いる場合には、前記の球状活性炭及び/又は表面改質球状活性炭を有効成分として含有する。本発明の経口投与用吸着剤を腎臓疾患治療薬又は肝臓疾患治療薬として用いる場合、その投与量は、投与対象がヒトであるかあるいはその他の動物であるかにより、また、年令、個人差、又は病状などに影響されるので、場合によっては下記範囲外の投与量が適当なこともあるが、一般にヒトを対象とする場合の経口投与量は1日当たり $1 \sim 20 \text{ g}$ を $3 \sim 4$ 回に分けて服用し、更に症状によって適宜増減することができる。投与形態は、散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠

10

20

30

40

50

、カプセル剤、懸濁剤、スティック剤、分包包装体、又は乳剤等であることができる。カプセル剤として服用する場合は、通常のゼラチンの他に、必要に応じて腸溶性のカプセルを用いることもできる。錠剤として用いる場合は、体内でもとの微小粒体に解錠されることが必要である。更に他の薬剤であるアルミゲルやケイキサレートなどの電解質調節剤と配合した複合剤の形態で用いることもできる。

【実施例】

【0033】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

以下の実施例において、 α -アミラーゼ吸着試験及びDL- α -アミノイソ酪酸吸着試験は以下の方法で実施し、選択吸着率は以下の方法で計算した。

【0034】

(1) α -アミラーゼ吸着試験

球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料を乾燥した後、乾燥試料0.125gを正確に量って共栓付三角フラスコにとる。一方、 α -アミラーゼ(液化型)0.100gを正確に秤量して、pH7.4のリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、正確に1000mLとした液(原液)50mLを、前記の共栓付三角フラスコに正確に加え、 37 ± 1 で3時間振り混ぜる。フラスコの内容物をろ孔0.65 μ mのメンブランフィルターで吸引ろ過し、はじめのろ液約20mLを除き、次のろ液約10mLを取って試料溶液とする。

一方、pH7.4のリン酸塩緩衝液を用いて同じ操作を行い、そのろ液を補正液とする。試料溶液及び補正液につき、pH7.4のリン酸塩緩衝液を対照とし、吸光度測定法により試験を行い、波長282nmにおける吸光度を測定する。試料溶液の吸光度と補正液の吸光度の差を試験吸光度とする。

検量線は α -アミラーゼ原液を0mL、25mL、50mL、75mL、及び100mLの量でメスフラスコに正確に分取し、pH7.4リン酸塩緩衝液で100mLにメスアップして波長282nmにおける吸光度を測定することにより作成した。

試験吸光度と検量線より、 α -アミラーゼ残存量(mg/dL)を計算した。

球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の量の依存性を測定するため、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の量を0.500gとし、上記方法と同様の方法で試験吸光度を測定し、 α -アミラーゼ残存量を計算した。

【0035】

(2) DL- α -アミノイソ酪酸吸着試験

球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料を乾燥した後、乾燥試料2.500gを正確に量って共栓付三角フラスコにとる。一方、DL- α -アミノイソ酪酸0.100gを正確に量り、pH7.4のリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、正確に1000mLとした液(原液)50mLを、前記の共栓付三角フラスコに正確に加え、 37 ± 1 で3時間振り混ぜる。フラスコの内容物をろ孔0.65 μ mのメンブランフィルターで吸引ろ過し、はじめのろ液約20mLを除き、次のろ液約10mLを取って試料溶液とする。

試料溶液0.1mLを試験管に正確に取り、pH8.0のリン酸塩緩衝液5mLを正確に加えて混合した後、フルオレスカミン0.100gを非水滴定用アセトン100mLに溶かした液1mLを正確に加えて混合した後で、15分間静置する。この液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起波長390nm、及び蛍光波長475nmで蛍光強度を測定する。

DL- α -アミノイソ酪酸原液を0mL、15mL、50mL、75mL、及び100mLの量とpH7.4リン酸塩緩衝液とで100mLにして攪拌し、ろ過し、ろ液0.1mLを試験管に正確に取り、pH8.0のリン酸塩緩衝液5mLを正確に加えて混合した後、フルオレスカミン0.100gを非水滴定用アセトン100mLに溶かした液1mLを正確に加えて混合した後で、15分間静置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起波長390nm、及び蛍光波長475nmで蛍光強度を測定し、検量線を作成する。最後にDL- α -アミノイソ酪酸の残存量(mg/dL)を上記検量線を用

10

20

30

40

50

いて計算する。

球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の量の依存性を測定するため、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の量を 0.500 g として上記方法と同様の方法で試験蛍光強度を測定し、DL- - アミノイソ酪酸の残存量を計算した。

【0036】

(3) 選択吸着率

球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の使用量が 0.500 g の場合の - アミラーゼ吸着試験における - アミラーゼ残存量、及び同様に、球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料の使用量が 0.500 g の場合の DL- - アミノイソ酪酸吸着試験における DL- - アミノイソ酪酸残存量のそれぞれのデータに基づいて、以下の計算式：

$$A = (10 - Tr) / (10 - Ur)$$

(ここで、A は選択吸着率であり、Tr は DL- - アミノイソ酪酸の残存量であり、Ur は - アミラーゼの残存量である)

から計算した。

【0037】

実施例 1

球状のフェノール樹脂 (粒子径 = 10 ~ 700 μm : 商品名「高機能真球樹脂マリリン HF500 タイプ」; 群栄化学株式会社製) を目開き 250 μm の篩で篩分し、微粉末を除去した後、微粉除去した球状のフェノール樹脂 150 g を目皿付き石英製縦型反応管に入れ、窒素ガス気流下 1.5 時間で 350 °C まで昇温し、更に 900 °C まで 6 時間で昇温した後、900 °C で 1 時間保持して、球状炭素質材料 68.1 g を得た。その後、窒素ガス (3 NL/min) と水蒸気 (2.5 NL/min) との混合ガス雰囲気中、900 °C で賦活処理を行った。球状活性炭の充填密度が 0.5 mL/g まで減少した時点で賦活処理を終了とし、球状活性炭 29.9 g (収率 19.9 wt%) を得た。

得られた球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

【0038】

実施例 2

実施例 1 で用いたフェノール樹脂 (群栄化学株式会社製) に代えて、住友ベークライト株式会社製の球状のフェノール樹脂 (平均粒径 = 700 μm : 商品名「フェノール樹脂球状硬化物 ACS シリーズ PR-ACS-2-50C」) を使用したこと以外は、実施例 1 に記載の方法を繰り返して、球状活性炭を得た。収率は 26.5 % であった。

得られた球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

【0039】

実施例 3

実施例 1 で得られた球状活性炭を更に流動床にて、酸素濃度 18.5 vol% の窒素と酸素との混合ガス雰囲気下 470 °C で 3 時間 15 分間酸化処理し、次に流動床にて窒素ガス雰囲気下 900 °C で 17 分間還元処理を行い、表面改質球状活性炭を得た。

得られた表面改質球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

【0040】

実施例 4

出発材料として、実施例 2 で得られた球状活性炭を使用したこと以外は、実施例 3 に記載の方法を繰り返して、表面改質球状活性炭を得た。

得られた表面改質球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

【0041】

参考例 1

フェノール樹脂に替えてイオン交換性樹脂 (スチレン系 ; 有効径 = 0.50 ~ 0.65 mm : 商品名「Amberlite 15 WET」; オルガノ株式会社製) を使用したこと以外は、実施例 3 に記載の方法を繰り返して、表面改質球状活性炭を得た。

得られた表面改質球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

また、得られた表面改質球状活性炭の表面構造を示す走査型電子顕微鏡写真 (50 倍)

を図 1 に示す。更に、得られた表面改質球状活性炭の断面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（200倍）を図 2 に示す。

【0042】

比較例 1

石油系ピッチ（軟化点 = 210 ; キノリン不溶分 = 1 重量%以下；H / C 原子比 = 0 . 63）68kg と、ナフタレン 32kg とを、攪拌翼のついた内容積 300L の耐圧容器に仕込み、180 で熔融混合を行った後、80 ~ 90 に冷却して押し出し、紐状成形体を得た。次いで、この紐状成形体を直径と長さの比が約 1 ~ 2 になるように破碎した。

0 . 23 重量%のポリビニルアルコール（ケン化度 = 88%）を溶解して 93 に加熱した水溶液中に、前記の破碎物を投入し、攪拌分散により球状化した後、前記のポリビニルアルコール水溶液を水で置換することにより冷却し、20 で 3 時間冷却し、ピッチの固化及びナフタレン結晶の析出を行い、球状ピッチ成形体スラリーを得た。

大部分の水をろ過により除いた後、球状ピッチ成形体の約 6 倍重量の n - ヘキサンでピッチ成形体中のナフタレンを抽出除去した。このようにして得た多孔性球状ピッチを、流動床を用いて、加熱空気を通じながら、235 まで昇温した後、235 にて 1 時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。得られた多孔性球状酸化ピッチの酸素含有率は 14 重量%であった。

続いて、多孔性球状酸化ピッチを、流動床を用い、50 vol %の水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中 900 で 170 分間賦活処理して球状活性炭を得、更にこれを流動床にて、酸素濃度 18 . 5 vol %の窒素と酸素との混合ガス雰囲気下で 470 で 3 時間 15 分間、酸化処理し、次に流動床にて窒素ガス雰囲気下 900 で 17 分間還元処理を行い、表面改質球状活性炭を得た。

得られた表面改質球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

得られた表面改質球状活性炭の表面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（50倍）を図 3 に示す。更に、得られた表面改質球状活性炭の断面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（200倍）を図 4 に示す。

【0043】

比較例 2

球状活性炭の酸化処理及び還元処理を行わないこと以外は、比較例 1 に記載の方法を繰り返して、球状活性炭を得た。

得られた球状活性炭の特性を表 1 及び表 2 に示す。

【0044】

【表 1】

原 料	SSA		Hg 細孔容積		平均粒子径 μm
	Langmuir m ² /g	BET m ² /g	20~1000nm	7.5~15000nm	
実施例 1 フェノール樹脂	2390	1860	0.0185	0.04	300
実施例 2 フェノール樹脂	2100	1720	0.0272	0.06	430
実施例 3 フェノール樹脂	2100	1670	0.0142	0.04	280
実施例 4 フェノール樹脂	1930	1560	0.0185	0.06	410
参考例 1 イオン交換樹脂	1630	1250	0.2437	0.42	350
比較例 1 ピッチ	2050	1540	0.0750	0.11	350
比較例 2 ピッチ	2100	1650	0.0850	0.15	350

【0045】

前記表 1 に記載の「細孔容積（Hg pore）」は、水銀圧入法により求めた細孔直

径 20 ~ 1000 nm の範囲の細孔容積に相当する。

前記表 1 に記載の「SSA (BET 式)」は、参考として記載した比表面積の測定値であり、以下の方法によって測定した。

ラングミュアの式による比表面積の測定と同様にして - 196 で球状活性炭試料又は表面改質球状活性炭試料に窒素を吸着させ、窒素分圧と吸着量の関係 (吸着等温線) を測定する。

窒素の相対圧力を p 、その時の吸着量を v (cm^3 / g STP) とし、BET プロットを行う。すなわち、縦軸に $p / (v(1 - p))$ 、横軸に p を取り、 p が 0.05 ~ 0.3 の範囲でプロットし、そのときの傾き b (単位 = g / cm^3)、及び切片 c (単位 = g / cm^3) から、比表面積 S (単位 = m^2 / g) は下記の式により求められる。

【数 2】

$$S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times (b + c)}$$

ここで、 MA は窒素分子の断面積で 0.162 nm^2 を用いた。

【0046】

【表 2】

	全酸性基 meq/g	全塩基性基 meq/g	α -アミラーゼ 残存量 (mg/dL)		DL- β -アミノイソ酪酸 残存量 (mg/dL)		選択 吸着率
			0.125g	0.50g	0.50g	2.50g	
実施例 1	0.27	0.82	9.1	9.1	5.9	0.1	4.6
実施例 2	0.21	0.65	9.0	9.0	7.4	1.3	2.6
実施例 3	0.67	0.72	9.1	8.9	4.8	0.2	4.7
実施例 4	0.72	0.57	9.0	8.9	5.6	0.4	4.0
参考例 1	0.65	0.59	8.9	7.2	4.1	0.1	2.1
比較例 1	0.67	0.54	8.5	7.2	5.24	0.14	1.7
比較例 2	0.18	0.58	8.6	7.7	8.46	4.3	0.7

【0047】

薬理効果確認試験 1：腎疾患の改善作用

腎臓の 3 / 4 を摘出して作製した腎不全モデルラットを用い、本発明の経口投与用吸着剤の投与による腎不全に対する薬理効果確認試験を行った。試料としては、前記実施例 1 及び実施例 3 で得られた経口投与用吸着剤を使用した。確認試験は、モデルラット作製から 6 週間経過時点で群間に偏りのないように、対照群 (6 匹；以下 C 1 群と呼ぶ)、実施例 1 の経口投与用吸着剤投与群 (6 匹；以下 P 1 群と呼ぶ) 及び実施例 3 の経口投与用吸着剤投与群 (6 匹；以下 P 2 群と呼ぶ) に分けた。

各群に粉末飼料を与えた。各群に対する給餌量は C 1 群の 2 ~ 3 日間の平均摂餌量を基準にして決めた。P 1 群及び P 2 群に対しては、前記 C 1 群と同様の粉末飼料に、経口投与用吸着剤 5 重量% を追加混合して与えた。経口投与用吸着剤の投与を開始してから 8 週目に、血清中のクレアチニン、尿素窒素、尿中のクレアチニン、クレアチニン・クリアランス、及び蛋白排泄量を測定した。なお、腎臓を摘出していない正常ラット (6 匹) についても同様の試験を行った (正常群)。

結果を図 5 ~ 図 8 に示す。血清中のクレアチニン (図 5) 及び尿素窒素 (図 6) は、C 1 群に比して P 1 群及び P 2 群において、投与開始から 8 週間経過時でそれぞれ有意に低

値を示した。腎機能の指標であるクレアチニン・クリアランス（図7）は、C1群において低下が認められ、P1群及びP2群においては、C1群で認められた低下に対して有意な抑制が認められた。一方、尿細管機能の指標となる蛋白排泄量（図8）は、C1群で増加が認められたが、P1群及びP2群においては、その増加を有意に抑制することが認められた。なお、尿中のクレアチニンについても同様の結果が得られた。

以上の結果から、本発明の経口投与用吸着剤は、慢性腎不全の進行を抑制、あるいは改善し、腎機能の低下を防止及び維持することができることが明らかとなった。

【0048】

薬理効果確認試験2：肝疾患の改善作用

四塩化炭素誘発肝疾患モデルラットを用い、本発明の経口投与用吸着剤の投与による肝疾患に対する薬理効果確認試験を行った。試料としては、前記実施例1及び実施例3で得られた経口投与用吸着剤を用いた。

具体的には、Sprague-Dawleyラット（日本クレア製；雄性7週齢）を用い、四塩化炭素を12mg/kgの量で、週2回の割合にて、本薬理効果確認試験の終了時まで（約4ヵ月間）皮下投与を継続した。四塩化炭素の投与を開始してから2ヶ月後に、肝機能の低下が確認されたので、病態が群間に偏りのないように、対照群（6匹；以下C2群と呼ぶ）、実施例1の経口投与用吸着剤投与群（6匹；以下Q1群と呼ぶ）及び実施例3の経口投与用吸着剤投与群（6匹；以下Q2群と呼ぶ）に分けた。

各群に粉末飼料を与えた。各群に対する給餌量はC2群の2～3日間の平均摂餌量を基準にして決めた。Q1群及びQ2群に対しては、前記C2群と同様の粉末飼料に、経口投与用吸着剤5重量%を追加混合して、群分け後2ヶ月間投与した。四塩化炭素を投与しない正常ラットについても同様の実験を行った（正常群）。

経口投与用吸着剤投与を開始してから投与実験が完了するまでの約2ヶ月間にわたり、ICG（Indocyanine green：インドシアニングリーン）、GOT（glutamic-oxaloacetic transaminase；グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）、及びGPT（glutamic-pyruvic transaminase；グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ）を測定した。経口投与用吸着剤の投与開始から2ヶ月後の結果を図9（ICG）、図10（GOT）、及び図11（GPT）に示す。肝実質機能を反映するICGテストを比較すると、C2群に比して、Q1群及びQ2群は、いずれも有意に低値を示した。更に、逸脱酵素であるGOT及びGPTでも、C2群に比して、Q1群及びQ2群は、いずれも有意に低値を示した。

以上の結果から、本発明の経口投与用吸着剤は、肝機能の低下を改善することができることが明らかとなった。

【産業上の利用可能性】

【0049】

本発明による経口投与用吸着剤は、熱硬化性樹脂を炭素源として製造され、特異な細孔構造を有しているので、経口服用した場合に、消化酵素等の体内の有益成分の吸着性が少ないにもかかわらず、有毒な毒性物質（Toxin）の消化器系内における吸着性能が優れるという選択吸着特性を有し、従来の経口投与用吸着剤と比較すると、前記の選択吸着特性が著しく向上する。

本発明の経口投与用吸着剤は、腎疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いるか、あるいは、肝疾患の治療用又は予防用吸着剤として用いることができる。

腎疾患としては、例えば、慢性腎不全、急性腎不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行型腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎硬化症、間質性腎炎、細尿管症、リポイドネフローゼ、糖尿病性腎症、腎血管性高血圧、若しくは高血圧症候群、あるいは前記の原疾患に伴う続発性腎疾患、更に、透析前の軽度腎不全を挙げることができ、透析前の軽度腎不全の病態改善や透析中の病態改善にも用いることができる（「臨床腎臓学」朝倉書店、本田西男、小磯謙吉、黒川清、1990年版及び「腎臓病学」医学書院、尾前照雄、藤見惺編集、1981年版参照）。

また、肝疾患としては、例えば、劇症肝炎、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変、肝癌、自己免疫性肝炎、薬剤アレルギー性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、振せん、脳症、代謝異常、又は機能異常を挙げることができる。その他、体内に存在する有害物質による病気、すなわち、精神病等の治療にも用いることができる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 0 】

【図 1】図 1 は、本発明による表面改質球状活性炭の表面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（50 倍）である。

10

【図 2】図 2 は、本発明による表面改質球状活性炭の断面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（200 倍）である。

【図 3】図 3 は、従来法による表面改質球状活性炭の表面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（50 倍）である。

【図 4】図 4 は、従来法による表面改質球状活性炭の断面構造を示す走査型電子顕微鏡写真（200 倍）である。

【図 5】図 5 は、本発明の経口投与用吸着剤による血清クレアチニンへの効果を調べた結果を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、本発明の経口投与用吸着剤による血中尿素窒素への効果を調べた結果を示すグラフである。

20

【図 7】図 7 は、本発明の経口投与用吸着剤によるクレアチニン・クリアランスへの効果を調べた結果を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、本発明の経口投与用吸着剤による尿蛋白排泄量への効果を調べた結果を示すグラフである。

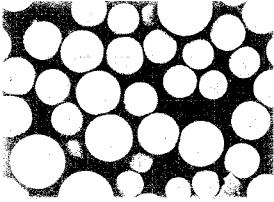
【図 9】図 9 は、本発明の経口投与用吸着剤による I C G (I n d o c y a n i n e g r e e n : インドシアニングリーン) への効果を調べた結果を示すグラフである。

【図 10】図 10 は、本発明の経口投与用吸着剤による G O T (g l u t a m i c - o x a l o a c e t i c t r a n s a m i n a s e ; グルタミン酸 - オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) への効果を調べた結果を示すグラフである。

【図 11】図 11 は、本発明の経口投与用吸着剤による G P T (g l u t a m i c - p y r u v i c t r a n s a m i n a s e ; グルタミン酸 - ピルビン酸トランスアミナーゼ) への効果を調べた結果を示すグラフである。

30

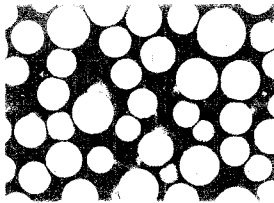
【図 1】



【図 2】



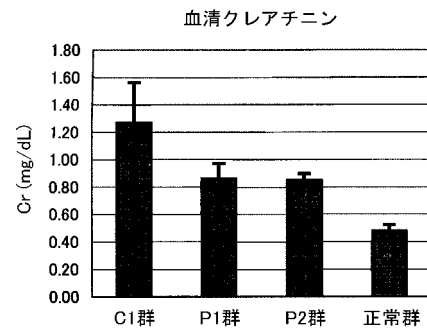
【図 3】



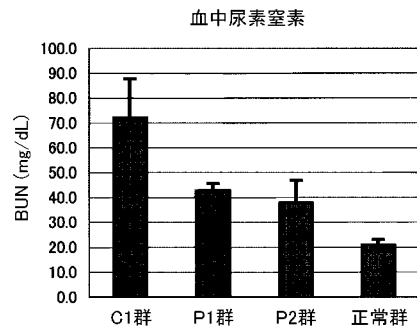
【図 4】



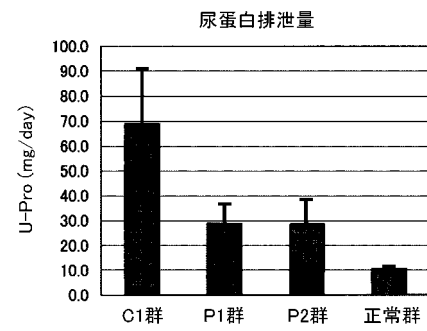
【図 5】



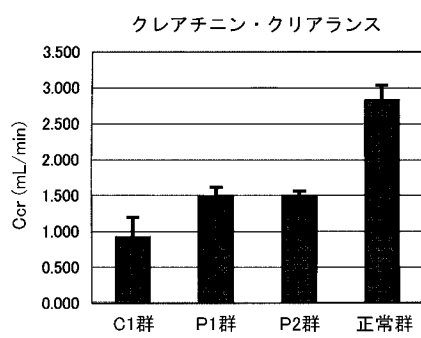
【図 6】



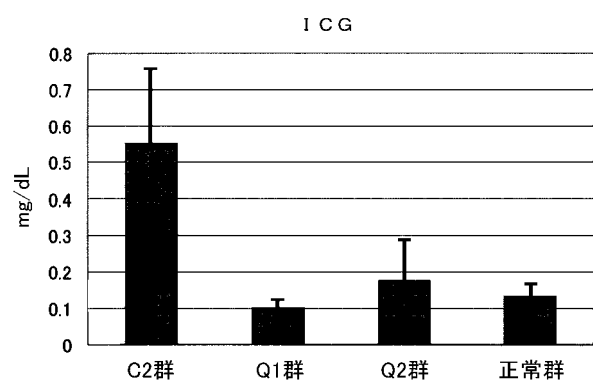
【図 8】



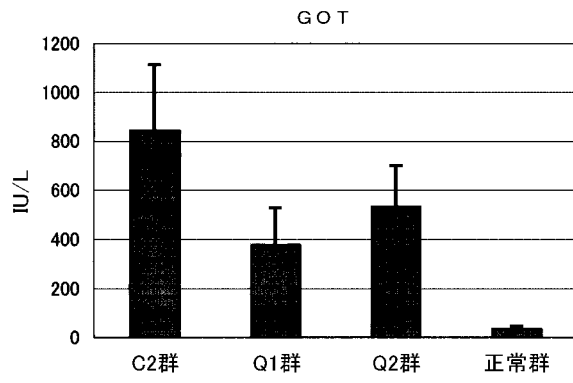
【図 7】



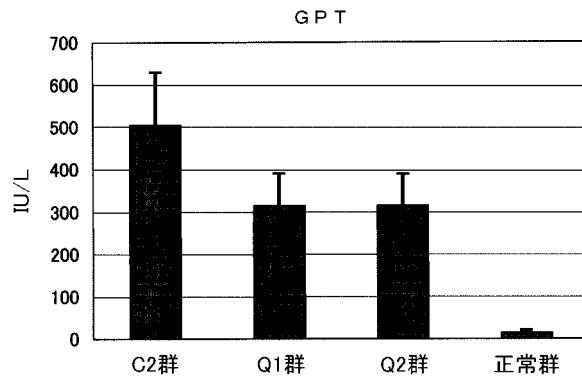
【図 9】



【図 1 0】



【図 1 1】



フロントページの続き

- (72)発明者 吉原 秀行
東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号 呉羽化学工業株式会社 炭素製品部内
- (72)発明者 花塚 浩之
福島県いわき市錦町落合16番地 呉羽化学工業株式会社 錦工場内
- (72)発明者 荒川 信
福島県いわき市錦町落合16番地 呉羽化学工業株式会社 錦工場内

審査官 大宅 郁治

- (56)参考文献 特開2002-308785(JP, A)
特開昭56-028766(JP, A)
特開昭57-136455(JP, A)
特開昭58-213613(JP, A)
特開平11-292770(JP, A)
特許第3672200(JP, B2)
特許第3835698(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 33/44
C01B 31/08~14