

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年12月19日(19.12.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/187396 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 1/18 (2006.01) *B01D 71/44* (2006.01)
B01D 69/02 (2006.01) *B01D 71/68* (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01) *D01D 5/24* (2006.01)
B01D 69/12 (2006.01) *A61K 35/14* (2006.01)
B01D 71/08 (2006.01) *A61P 7/08* (2006.01)
B01D 71/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/066053
- (22) 国際出願日: 2013年6月11日(11.06.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-132275 2012年6月11日(11.06.2012) JP
- (71) 出願人: 旭化成メディカル株式会社(ASAHI KA-SEI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 一 貴浩(ICHI, Takahiro); 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 小泉 智徳(KOIZUMI, Toshinori); 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 服部 真貴子(HATTORI, Makiko); 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 坂部 輝御(SAKABE, Terumi); 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外(INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: SEPARATION MEMBRANE FOR BLOOD TREATMENT AND BLOOD TREATMENT DEVICE HAVING SAME MEMBRANE INCORPORATED THEREIN

(54) 発明の名称: 血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a separation membrane for blood treatment with which, even when subjected to radioactive sterilization in a dry state, blood compatibility is excellent and elution of nitric acid ions from the inside surface is reduced, and a blood treatment device in which the same membrane is incorporated. The present invention is a separation membrane for a blood treatment device formed from at least a polysulfone-based resin and polyvinyl pyrrolidone, wherein intermediate water accounts for at least 40% of the water that is present at the separating surface when the separation membrane in a dry state is hydrated to the water content saturation point; the water content of the separation membrane for blood treatment is 10% or less; and the separation membrane has been subjected to radioactive sterilization.

(57) 要約: 本願の目的は、乾燥状態で放射線滅菌しても血液適合性が優れ、内表面からの硝酸イオンの溶出が低減された血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器を提供することである。本発明は、少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜であって、乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であり、水分含有率が10%以下であり、分離膜が放射線滅菌された、血液処理用分離膜を提供する。



WO 2013/187396 A1

明 細 書

発明の名称：

血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器

技術分野

[0001] 本発明は、血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器に関する。

従来技術

[0002] 体外循環療法においては、選択的分離膜を用いた中空糸膜型血液処理器が広く使用されている。例えば、慢性腎不全患者に対する維持療法としての血液透析において、急性腎不全や敗血症等の重篤な病態の患者に対する急性血液浄化療法としての持続血液ろ過、持続血液ろ過透析、持続血液透析等において、また、開心手術中の血液への酸素付与又は血漿分離等において、中空糸膜型血液処理器が用いられている。

これらの用途においては、中空糸膜として、機械的強度や化学的安定性に優れ、また、透過性能の制御が容易なだけでなく、溶出物が少なく、生体成分との相互作用が少なく、生体に対して安全であることが求められている。

[0003] 近年、機械的強度や化学的安定性、透過性能の制御性の観点から、ポリスルホン系樹脂からなる選択的分離膜が急速に普及している。ポリスルホン系樹脂は疎水性高分子であるため、そのままでは、膜表面の親水性が著しく不足し、血液適合性が悪く、血液成分との相互作用が引き起こされ、血液の凝固等も起こりやすくなり、さらには蛋白成分の吸着により、透過性能が劣化しやすい。

[0004] そこで、これらの欠点を補うために、ポリスルホン系樹脂等の疎水性高分子に加え、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等の親水性高分子を含有させることで、血液適合性を選択的分離膜に付与する検討がなされている。例えば、疎水性高分子と親水性高分子をブレンドした紡糸原液を用いて製膜することで、膜の親水性を高め

、血液適合性を高める方法や、乾湿式製膜の工程で、親水性高分子を含む中空内液を用いて製膜し、乾燥させることや、製造された膜を、親水性高分子を含む溶液と接触させた後、乾燥させることにより、親水性高分子を被覆させ、血液適合性を付与する方法などが知られている。

[0005] 特許文献1～3には、膜表面での親水性高分子の存在量が開示されているが、親水性高分子の存在状態については言及されていない。

[0006] ところで、体外循環療法においては、血液処理器中の選択的分離膜に、血液を直接接触させて使用するため、使用前に選択的分離膜が滅菌処理されていることが必要である。

滅菌処理においては、エチレンオキサイドガス、高圧蒸気、放射線等が用いられているが、エチレンオキサイドガス滅菌や高圧蒸気滅菌では、残留ガスによるアレルギーや滅菌装置の処理能力、材料の熱変形等の問題があり、 γ 線や電子線等の放射線滅菌が主流となってきている。

一方で、取り扱い性、寒冷地保管時の凍結の問題等から、血液処理器としてドライ製品が主流となりつつあるが、放射線による滅菌工程では、発生ラジカルにより、親水性高分子の架橋反応や分解、ひいては酸化劣化等が生じ、それにより膜素材に変性が引き起こされ、血液適合性の低下や溶出物増加の原因となる。

[0007] このような膜素材の劣化を防止する方法としては、血液処理器がドライ製品でない場合、特許文献4には、膜モジュールに抗酸化剤溶液を充填して γ 線滅菌することで膜の酸化劣化を防止する方法が開示されや、特許文献5には、pH緩衝液やアルカリ水溶液を充填して滅菌することで充填液の酸化を抑制する方法が開示されている。

[0008] 一方、ドライ製品に関しては、特許文献6には、滅菌時の酸素濃度を0.001%以上0.1%以下に制御する方法が開示されている。しかしながら、特許文献6の技術においては、包装袋内を不活性ガスで置換して滅菌するか、包装袋内に脱酸素剤を封入し一定時間の経過後に滅菌する等の必要があるし、酸素濃度がわずか0.1%を超えただけでも、放射線滅菌すると、十

分な血液適合性を発現できない。

[0009] 非特許文献1には、ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)(PMEA)等の高分子材料に含ませた水の状態と生体適合性に関して、「バイオフィインターフェイスにおいて組織化された水分子の機能」が報告されている。

非特許文献1によると、一般的な高分子材料に水を含めると、高分子中の水は、(1)高分子との強い相互作用により -100°C でも凍結しない「不凍水」と、(2) 0°C で溶解するが、高分子又は不凍水と弱い相互作用をしている「自由水」とに分かれるが、生体適合性に優れる高分子においては、さらに、(3)昇温過程で 0°C より低温で凍結する水であり、高分子又は不凍水と中間的な相互作用をしている「中間水」が存在する。そして、生体適合性が劣る高分子には「中間水」が存在しない。

[0010] また、非特許文献1には、高分子中の水に「中間水」が存在すること、高分子が優れた生体適合性を発現することに、密接な関係があることを示唆する結果が開示されている。

そして、「中間水」が、高分子の生体適合性に影響を及ぼすメカニズムとしては、以下のことが考えられている。

「自由水」は高分子と相互作用していない水全般であるバルク水と自由に交換するため、高分子材料表面を被覆する役割を果たさないが、「不凍水」は高分子材料との強い相互作用により高分子材料表面を被覆するように存在している。しかしながら、「不凍水」は、血液中で水和殻を形成し安定化されているタンパク質等の生体成分の水和殻自身と相互作用することにより、水和殻の構造を破壊する。水和殻が破壊されたことにより、生体成分が高分子材料表面に吸着等する。したがって、「自由水」と「不凍水」のみが存在している一般的な高分子材料を用いると、生体成分が高分子材料表面を異物と認識し、免疫反応のきっかけとなってしまう。

「中間水」は「不凍水」との相互作用により高分子材料に結合し「不凍水」表面を覆い、そして、生体成分の水和殻を破壊するほどの特異な水素結合構造は有していないため、生体成分が高分子材料表面を異物認識できなくし

ている。したがって、「中間水」を有する高分子材料は血液適合性に優れると推察される。

- [0011] また、硝酸塩摂取に関しては健康被害との因果関係が必ずしもはっきりしたわけではないが、非特許文献2に、硝酸塩投与と実験動物等への影響や、硝酸塩はほとんど尿から排泄されることが報告されている。非特許文献2の開示内容を考慮すると、腎不全の患者ではなおさら硝酸塩の摂取は低減されるべきであり、血液処理用分離膜や血液処理器においても、硝酸イオンの溶出が低減されることが好ましいと思われる。

先行技術文献

特許文献

- [0012] 特許文献1：特許3551971号公報
特許文献2：特開2002-212333号公報
特許文献3：特開平6-296686号公報
特許文献4：特開平4-338223号公報
特許文献5：特開平7-194949号公報
特許文献6：国際公開第2006/016575号

非特許文献

- [0013] 非特許文献1：田中 賢，バイオインターフェイスにおいて組織化された水分子の機能，さきがけライブ2004，ナノテクノロジー分野合同研究報告会「組織化と機能」領域講演要旨集(研究期間：2001-2004)，2005，p.24-33，URL:<<http://jstore.jst.go.jp/PDFView.html?type=research&id=3090&property=researchReportPdfList&index=0>>，[アクセス日：2011年11月16日]
非特許文献2：清涼飲料水評価書 硝酸性窒素・亜硝酸性窒素（案），食品安全委員会 化学物質・汚染物質専門調査会，2012年5月，URL:<http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/pc1_ko_seiryu_nitrogen_240524.pdf>，[アクセス日：2013年5月2日]

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、乾燥状態で放射線滅菌しても血液適合性の優れた、内表面からの硝酸イオン溶出量の低減した血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らが、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、血液処理用分離膜に優れた血液適合性を付与し、内表面からの硝酸イオンの溶出を低減するためには、分離膜中の親水性高分子を適切な状態に維持することが重要であることが明らかになった。

具体的には、血液適合性の観点から、実用可能な分離膜の、血液と接触する膜表面について鋭意検討した結果、乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での中間水の比率を40%以上として、中間水を分離機能表面に存在させることが可能であれば、十分な血液適合性を発現し、しかも内表面からの硝酸イオンの溶出量を低減することができることを見出し、本発明を完成した。

[0016] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

[1]

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜であって、

乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であり、水分含有率が10%以下であり、分離膜が放射線滅菌された、血液処理用分離膜。

[2]

内表面からの硝酸イオンの溶出量が0.2ppm以下である、[1]に記載の血液処理用分離膜。

[3]

ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を、少なくとも分離機能表面に有する、[1]又は[2]に記載の血液処理用分離膜

。

[4]

15～50kGyの照射線量で放射線滅菌された、[1]～[3]のいずれかに記載の血液処理用分離膜。

[5]

ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体が、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート及び多糖類のナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種である、[3]又は[4]に記載の血液処理用分離膜。

[6]

[1]～[5]のいずれかに記載の血液処理用分離膜を組み込んだ血液処理器。

[7]

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜の製造方法であって、

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、

ネバードライの膜を加熱水蒸気を用いて分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及び

上記乾燥分離膜を、放射線滅菌する工程、を含む、製造方法。

[8]

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜の製造方法であって、

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、

分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及び

ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を分離機能表面に有する分離膜を放射線滅菌する工程、を含む、製造方法。

[9]

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを含む製膜紡糸原液と、前記重合体を含む中空内液と、を吐出させて紡糸することにより前記重合体を分離機能表面に被覆する工程を含む、[8]に記載の製造方法。

[1 0]

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜に、前記重合体を含むコート液を注入することにより前記重合体を分離機能表面に被覆する工程を含む、[8]に記載の製造方法。

発明の効果

[0017] 本発明の血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器は、乾燥状態で放射線滅菌された場合であっても、良好な血液適合性を発現し、内表面からの硝酸イオンの溶出量が低減されるという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率を算出する際のIR測定のサンプルセット方法を示す。

[図2]実験スペクトル行列Aの一例を示す。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明を実施するための形態（以下、「本実施形態」という。）について以下詳細に説明する。なお、本発明は以下の実施形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

[0020] 本実施形態の血液処理用分離膜（以下、単に「分離膜」と記載する場合がある。）は、少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなり、乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であり、水分含有率が10%以下である、分離膜である。また、分離膜は放射性滅菌されている。

[0021] 本実施形態の分離膜は、ポリスルホン系樹脂を主体として含み、分離膜に

血液適合性を付与するため、親水性高分子としてポリビニルピロリドンをさらに含むものである。本実施形態においては、製膜紡糸原液中のポリスルホン系樹脂及びポリビニルピロリドン濃度を下記するような濃度範囲に調整することにより、ポリスルホン系樹脂を主体とし、少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜とすることができる。ここで、「少なくとも」とは、分離膜中に、その構成成分として、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンとが必須成分として含まれていることを意味し、その他の構成成分が含まれていてもよいということの意味する。

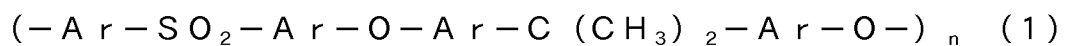
[0022] <ポリスルホン系樹脂>

ポリスルホン系樹脂とは、スルホン（ $-SO_2-$ ）基含有合成高分子であり、耐熱性や耐薬品性に優れる。

ポリスルホン系樹脂としては、ポリフェニレンスルホン、ポリスルホン、ポリアリーールエーテルスルホン、ポリエーテルスルホン、及びこれらの共重合体等が挙げられる。

ポリスルホン系樹脂としては、1種で用いてもよく、2種以上の混合物を用いてもよい。

[0023] 中でも、分画性を制御する観点で、下記式（1）又は下記式（2）で示されるポリスルホン系高分子が好ましい。



式（1）及び式（2）中、Arはベンゼン環を、nはモノマー単位の繰り返しを表す。式（1）で示されるポリスルホンは、例えばソルベイ社から「ユーデル（商標）」の名称で、ビー・エー・エス・エフ社から「ウルトラゾーン（商標）」の名称で市販されており、また、式（2）で示されるポリエーテルスルホンは住友化学株式会社から「スミカエクセル（商標）」の名称で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在するので、これらを適宜利用することができる。

[0024] <ポリビニルピロリドン>

ポリビニルピロリドンとは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の親水性高分子であり、親水化剤や孔形成剤として中空糸膜の素材として広く用いられている。

ポリビニルピロリドンは、ビー・エー・エス・エフ社から「ルビテック（商標）」の名称でそれぞれいくつかの分子量のものが市販されているので、これらを適宜利用することができる。

ポリビニルピロリドンとしては、1種で用いてもよく、2種以上の混合物を用いてもよい。

[0025] <乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率>

本実施形態の分離膜は、乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点で分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率（以下、単に「中間水の存在比率」と記載する場合がある。）が40%以上である膜である。

本実施の形態の分離膜においては、血液適合性の観点から、ポリスルホン系樹脂に加え、ネバードライで乾燥を行ったり、親水性高分子を付与した上で、さらに、実用可能な分離膜の、血液と接触する膜表面近傍の分離機能表面における中間水の存在比率を特定の範囲とすることにより、乾燥状態で放射線滅菌された場合であっても、良好な血液適合性を発現し、内表面からの硝酸イオンの溶出量が低減されるという効果を奏するものである。

[0026] 本実施形態において、中間水の存在比率は、乾燥状態の分離膜を含水させる過程において、分離膜の分離機能表面の全反射赤外吸収（ATR-IR）測定を実施し、時間変化を解析することにより算出される。

本実施形態において、「分離機能表面」とは、ATR-IRで検出される血液接触面の膜厚に相当する領域を意味する。具体的には、分離機能表面とは、ATR-IRで測定する際の検出可能領域であり、通常、膜表面から1 μ m以下の膜厚に相当する領域である。

本実施形態において、「乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到

達時点」とは、ATR-IRで測定される、ポリスルホン系樹脂のベンゼン環（ 1485 cm^{-1} 付近）のピーク強度に対し、乾燥状態の分離膜に対し含水していく過程において、水酸基由来（ $3000\sim 3700\text{ cm}^{-1}$ ）のピーク強度の増加が観察されなくなった時点を意味する。本実施形態において、「乾燥状態」とは、実施例において例示するように、平衡水分率に達している状態を意味し、「乾燥状態の分離膜を含水させる過程」とは、実施例において例示するように、乾燥状態の分離膜に水を浸透させる過程を意味する。

[0027] 本実施形態においては、分離膜に生体適合性を付与し、内表面からの硝酸イオンの溶出を低減するためには、ポリビニルピロリドンが、放射線滅菌後の状態であっても、乾燥状態から含水させるときに、その含水飽和到達時点で分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上になるように中間水を保持できる性質を保持していなければならない。

例えば、放射線を高分子に照射すると、高分子上にラジカルが発生したり、酸素ラジカルによる攻撃を受けたりするため、発生部位、攻撃部位により、高分子の主鎖の切断や架橋、側鎖の開裂等が起こりうる。血液浄化用分離膜のポリビニルピロリドンにて主鎖の切断がおこると、低分子量化によりポリビニルピロリドンが溶出しやすくなる。また、架橋や側鎖の開裂がおこるとポリビニルピロリドンによる分離膜の親水性が低下する。

これらの結果として、分離膜に生体適合性を付与するという効果が十分に発揮できなくなるし、内表面からの硝酸イオンの溶出量が増加する。

[0028] ラジカル反応は複雑であり、最終生成物は様々な形を取りうるが、分離膜の生体適合性には、ポリビニルピロリドンのわずかな状態変化が関連していると考えられる。しかし、従来の分光学的な手法によっては、一般的に医療機器に対して施される放射線滅菌強度（ 50 kGy 以下）について、ポリビニルピロリドンの血液適合性と相関する状態変化を直接検出できていなかった。

本実施形態において、分離膜表面に存在するポリビニルピロリドンの血液適合性と相関する状態変化を、含水過程における時分割のATR-IR測定

及びその解析を行うことによって、分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率の変化として検出できることが明らかになった。すなわち、中間水の存在比率が下がるほど、ポリビニルピロリドンが血液適合性を示さない状態に変化していること、また同時に内表面から溶出される硝酸イオンの量が増加することを見出した。

さらに、本発明者らが検討した結果、分離膜に優れた生体適合性を付与し、内表面から溶出される硝酸イオンの量を低減するには、乾燥状態の分離膜を含水する過程において、含水飽和到達時点で分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上になることが必要であることが明らかになった。血液適合性の観点からは、中間水の存在比率は、50%以上が好ましい。

[0029] 本実施形態において、中間水の存在比率を40%以上にするために、放射線滅菌に供する分離膜は、例えば、紡糸後、ウェット状態の膜をはじめて乾燥する、すなわちネバードライの膜を乾燥する場合に、加熱水蒸気を用いて乾燥するか、もしくは、ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を分離機能表面に被覆を行う。これらの方法によって、中間水の比率を40%以上にできた理由が判明しているわけではないが、以下の理由を推察している。乾燥時、水や重合体の水酸基といった、あたかも水が周りに存在しているような状態で乾燥・構造固定することによって、ポリビニルピロリドンの配向や立体構造が水環境下に近い状態で保持され、中間水を保持しやすく、またラジカル発生後のラジカル転移による側鎖の分解が抑えられたと考えられる。その結果、分離機能表面に存在するポリビニルピロリドンの過剰分解反応を抑制し、生体適合性を付与する効果の低下を招くことがなく、分離膜へのタンパク質の吸着や膜表面による活性化を抑制でき、血液適合性の高い分離膜とすることができると同時に内表面からの硝酸イオンの溶出を低減できたと考えられる。

本実施形態において、加熱水蒸気により乾燥する方法は、分離膜をウェットの状態のまま巻き取ったのち、束の形態でPEなどのフィルムに包装した

のち、乾燥室に入れ、加熱水蒸気を導入して乾燥する。この際、常圧でも、減圧にしてもかまわないが、乾燥時間の短時間化、熱分解抑制の観点から、加熱水蒸気の温度は、逆転温度（湿度に関係なく蒸発速度が等しくなる点）以上、200℃以下が好ましい。

[0030] <ポリビニルピロリドンの放射線照射による劣化を抑制する作用をもつ重合体>

本実施形態において、ポリビニルピロリドンの放射線照射による劣化を抑制する作用をもつ重合体（以下、単に「重合体」と記載する場合がある。）としては、放射線滅菌の際に、ポリビニルピロリドンの表面に被覆して放射線によるポリビニルピロリドンの分解や架橋を抑制することのできる重合体であれば、特に限定されるものではないが、分離機能表面のポリビニルピロリドンを被覆保護するためには、水、紡糸原液、中空内液、又はコート液に溶解する重合体であって、かつ、原因は不明であるが、重合体が水酸基を有していることが求められる。

[0031] 重合体としては、プライミング処理液への溶出を考慮すると、水への溶解性が不溶又は難溶なものか、溶出しても支障がないものが好ましい。水への溶解性が不溶又は難溶な重合体としては、ポリヒドロキシアルキルメタクリレートが好適に用いられる。内表面への被覆形成能の観点から、かかる重合体の重量平均分子量は、1万以上であることが好ましく、10万以上であることがより好ましく、30万以上であることがさらに好ましい。かかる重合体の20℃における水100gへの溶解度は、1g未満であることが好ましく、0.8g以下であることがより好ましく、0.5g以下であることがさらに好ましい。

一方、水に溶解する重合体としては多糖類のナトリウム塩が好適に用いられるが、プライミングで排出される方がより好ましいので、25℃における0.1%水溶液の粘度が100mPa・s以下の重合体が好適に用いられる。多糖類のナトリウム塩は、天然物から抽出精製されるので、粘度が高い場合には酸加水分解して用いてもよい。

重合体としては、1種で用いてもよく、2種以上の混合物を用いてもよい。

[0032] 本実施形態において、重合体の重量平均分子量は、例えば、以下の実施例に記載するように、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）などにより測定することができる。

また、本実施形態において、重合体の25℃における0.1%水溶液の粘度は、例えば、以下の実施例に記載するように、粘度計などにより測定することができる。

[0033] 重合体としては、例えば、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリヒドロキシブチルメタクリレート等のポリヒドロキシアルキルメタクリレートや、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム等の多糖類のナトリウム塩が挙げられる。ポリヒドロキシアルキルメタクリレートは、ヒドロキシアルキルメタクリレートを単量体単位として（共）重合させた合成高分子であり、側鎖に水酸基を有する化合物である。

[0034] 重合体は、分離膜のポリビニルピロリドンに対する滅菌時の保護効果を向上させるためには、多く付与することが望ましいが、透水性能等の膜の分離特性制御、強伸度等の力学物性の観点からは少量付与するほうが好ましいため、両者を相互考慮して適宜付与する量は検討することが必要である。

分離機能表面における重合体の存在量は、ポリビニルピロリドンに対する保護効果、透水性能等の膜の分離特性制御、強伸度等の力学物性の観点から、分離膜機能表面において検出されるポリビニルピロリドンの量の0.9倍から5倍が好ましく、1倍から3倍がより好ましい。

本実施形態において、分離機能表面における重合体の存在量は、以下の実施例に記載する方法により測定することができる。

[0035] 本実施形態において、分離膜基材として重合体を分離膜に付与する方法としては、重合体を分離膜製膜時の紡糸原液に混合溶解して紡糸する方法、重合体を分離膜製膜時の中空内液に混合溶解して紡糸する方法、及び重合体を

溶解したコート液を分離膜にコーティングする方法等が好適に用いられる。

これらの方法の中でも、分離膜の力学特性の観点からは、分離膜製膜時の中空内液に混合溶解して紡糸する方法又はコーティングする方法が簡便であり、重合体の使用量が少なく実施できる。

例えば、分離膜製膜時の中空内液に重合体を混合溶解して紡糸する方法としては、重合体を溶解させた中空内液と、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンと溶媒を含む製膜紡糸原液とを、同時にチューブインオリフィス型紡糸口金から吐出させることにより、重合体を分離機能表面に存在するポリビニルピロリドンに被覆させることができる。

コート液を分離膜にコーティングする方法としては、分離膜に対し、好適には、分離膜を製膜し血液処理器に組込んで成型した後、分離機能表面に対し、重合体を溶解させたコート液を通液して接触させることにより、被覆させることができる。

[0036] <水分含有率>

本実施形態において、乾燥状態で放射線滅菌しても血液適合性の優れた、内表面からの硝酸イオンの溶出量が低減された血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器が提供されるが、本実施形態において、乾燥状態とは、分離膜の水分含有率が10%以下である状態をいう。保存時の微生物やカビの発生等の観点からも分離膜の水分含有率が10%以下であることが好適である。また、分離膜の水分含有率が10%を超えると、保存中に結露等を示す場合もあり、外観上好ましくない。さらに、質量も大きくなり、施設等で纏めて運搬する際に適さない。

本実施形態においては、紡糸することにより得られた分離膜に対し、加熱水蒸気を用いて乾燥することで水分含有率を10%以下とすることができる。また、ポリビニルピロリドンの放射線照射による劣化を抑制する作用をもつ重合体が被覆された分離膜に対しては、熱風などを用いた通常の方法により乾燥することで水分含有率を10%以下とすることができる。

本実施形態において、水分含有率は、以下の実施例に記載する方法により

測定することができる。

[0037] また、本実施形態においては、ネバードライの膜を加熱水蒸気にて乾燥したのち、水分含有率10%以下の乾燥状態で放射線滅菌することや、ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を分離機能表面に被覆し、水分含有率10%以下の乾燥状態で放射線滅菌することにより、少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜において、乾燥状態から含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であり、生体適合性に優れ、内表面からの硝酸イオンの溶出量の少ない血液処理用分離膜を得ることができる。

[0038] <血液処理器>

本実施形態の血液処理器は、本実施形態の分離膜が組み込まれている血液処理器であって、血液透析、血液ろ過、血液ろ過透析、血液成分分画、酸素付与、及び血漿分離等の体外循環式の血液浄化療法に用いられる。

乾燥状態で放射線滅菌処理を施した分離膜でありながら、本実施形態の分離膜を組込んだ血液処理器で血液処理を行うと、分離膜が、乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であることにより、血液適合性が良く、内表面からの硝酸イオンの溶出量が少ない。

血液処理器としては、血液透析器、血液ろ過器、血液ろ過透析器等において好ましく用いられ、これらの持続的用途である、持続式血液透析器、持続式血液ろ過器、持続式血液ろ過透析器として用いることがより好適である。各用途に応じて、分離膜の寸法や分画性等の詳細仕様が決定される。

血液処理器に組み込む分離膜の形状としては、中空形状を有していることが好ましい。また、透過性能の観点からはクリンプが付与されていることがさらに好ましい。

[0039] <血液処理用分離膜の製造方法>

本実施形態の血液処理用分離膜の製造方法は、少なくともポリスルホン系

樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、ネバードライの膜を加熱水蒸気を用いて分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及び放射線滅菌する工程、を含む。

もしくは、本実施形態の血液処理用分離膜の製造方法は、少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及びポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を、少なくとも分離機能表面に有する分離膜を、放射線滅菌する工程、を含む。

[0040] 分離膜は、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを少なくとも含む製膜紡糸原液を用いて、通常の方法により製膜して分離膜を得る。

製膜紡糸原液としては、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを溶媒に溶解することによって調整することができる。

かかる溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、及びジオキサン等が挙げられる。

溶媒としては、1種で用いてもよく、2種以上の混合溶媒を用いてもよい。

[0041] 製膜紡糸原液中のポリスルホン系樹脂の濃度は、製膜可能で、かつ得られた膜が透過膜としての性能を有するような濃度の範囲であれば特に制限されないが、5～35質量%であることが好ましく、10～30質量%であることがより好ましい。高い透水性能を達成する場合にはポリスルホン系樹脂濃度は低い方がよく、10～25質量%であることがさらに好ましい。

製膜紡糸原液中のポリビニルピロリドン濃度は、ポリスルホン系樹脂に対するポリビニルピロリドンの混和比率が好ましくは27質量%以下、より好ましくは18～27質量%、さらに好ましくは20～27質量%となるように調整する。

ポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率が27質量%以下とすることにより、ポリビニルピロリドンの溶出量を抑制することができる

。また、好適には、18質量%以上とすることにより、分離機能表面のポリビニルピロリドン濃度を好適な範囲に制御でき、タンパク質吸着を抑制する効果を高められ、血液適合性に優れる。

[0042] 製膜紡糸原液を用いて、通常用いられている方法により平膜や中空糸膜に製膜する。中空糸膜を例に説明すれば、チューブインオリフィス型の紡糸口金を用い、該紡糸口金のオリフィスから製膜紡糸原液を、チューブから該製膜紡糸原液を凝固させる為の中空内液と同時に空中に吐出させる。中空内液は水、又は水を主体とした液体が使用でき、一般的には製膜紡糸原液に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば、20～70質量%のジメチルアセトアミド水溶液等が用いられる。

[0043] 製膜紡糸原液吐出量と中空内液吐出量を調整することにより中空糸膜の内径と膜厚を所望の値に調整することができる。

中空糸膜の内径は、血液処理用途においては一般に170～250 μm であればよく、180～220 μm であることが好ましい。透過膜としての物質移動抵抗による低分子量物の拡散除去の効率の観点から、中空糸膜の膜厚は50 μm 以下であることが好ましい。また、強度の観点からは10 μm 以上であることが好ましい。

[0044] 紡糸口金から中空内液とともに吐出された製膜紡糸原液は、エアージャップ部を走行させ、紡糸口金下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ導入され、そして、一定時間浸漬されて凝固が完了する。このとき、製膜紡糸原液吐出線速度と引取速度の比で表されるドラフトが1以下であることが好ましい。

エアージャップとは、紡糸口金と凝固浴との間の空間を意味し、製膜紡糸原液は、紡糸口金から同時に吐出された中空内液中の水等の貧溶媒成分によって、内表面側から凝固が開始する。凝固開始時に、平滑な分離膜表面を形成し分離膜構造が安定となるため、ドラフトは1以下が好ましく、より好ましくは0.95以下である。

[0045] 次いで、熱水等による洗浄によって中空糸膜に残留している溶媒を除去し

た後、分離膜をウェット状態のまま巻き取ったのち、所望の膜面積となるように、長さとお本数を調整した束としてPEなどのフィルムに包装し、分離膜束を乾燥室に入れ、乾燥室に加熱水蒸気を導入して乾燥する。

洗浄は、不要なポリビニルピロリドンを除去するため、60℃以上の熱水にて120秒以上実施することが好ましく、70℃以上の熱水にて150秒以上洗浄することがより好ましい。

加熱水蒸気は、常圧でも、減圧にして導入してもかまわないが、乾燥時間の短時間化、熱分解抑制の観点から、逆転温度（湿度に関係なく蒸発速度が等しくなる点）以上、200℃以下が好ましい。

後工程においてウレタン樹脂で包埋するため、また、本実施の形態においては、乾燥状態で放射線滅菌を行うため、分離膜の水分含有率は、10%以下とする。

[0046] 以上の工程を経て得られた中空糸膜束は、モジュール製造工程に供される。この工程では、側面の両端部付近に2本のノズルを有する筒状容器に充填され、両端部がウレタン樹脂で包埋される。次に硬化したウレタン部分を切断して中空糸膜が開口した端部に加工する。この両端部に、液体導入（導出）用のノズルを有するヘッダーキャップを装填して血液処理器の形状に組み上げる。

[0047] 次いで、ネバードライの状態から加熱水蒸気によって乾燥して得られた中空糸分離膜を組み込んだ血液処理器に対して、放射線滅菌処理を施す。放射線滅菌法には、電子線、ガンマ線、エックス線等を用いることができ、いずれを用いてもよい。放射線の照射線量は、電子線やガンマ線の場合は、通常15～50kGyであり、20～40kGyの線量範囲で照射することが好ましい。放射線滅菌等の滅菌工程を経て、血液処理器として完成する。

[0048] 一方、本実施形態において、重合体を分離膜に対し被覆することで得られた、重合体を分離機能表面に有する中空糸分離膜の製造方法は、紡糸原液を凝固させる為の中空内液に、ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を所望の濃度で溶解させて重合体をポリビニルピロリドン

に被覆してもよい。重合体の中空内液における濃度としては、ポリヒドロキシプロピルメタクリレートやポリヒドロキシエチルメタクリレート等の合成高分子では、好適な範囲として、中空内液の0.005質量%~1質量%であればよく、0.01質量%~0.1質量%であることがより好ましい。一方、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の天然高分子では水への溶解性が上記合成高分子よりも高く被膜形成能が高いことから、好適な範囲として、中空内液0.001質量%~1質量%であればよく、0.005質量%~0.1質量%であることがより好ましい。

中空内液の粘度が高い場合には使用前に、重合体を酸加水分解等して分子量を調整して用いてもよい。

[0049] 重合体を含有する中空内液を吐出させることにより、重合体を内表面に存在するポリビニルピロリドンに被覆させることができる。

中空糸膜の内径は、血液処理用途においては一般に170~250 μm であればよく、180~220 μm であることが好ましい。透過膜としての物質移動抵抗による低分子量物の拡散除去の効率の観点から、中空糸膜の膜厚は50 μm 以下であることが好ましい。また、強度の観点からは10 μm 以上であることが好ましい。

[0050] 次いで、熱水等による洗浄によって中空糸膜に残留している溶媒を除去した後、連続的に乾燥機内に導き、熱風等により乾燥した中空糸膜を得ることができる。凝固から乾燥の工程で中空内液中に存在していた重合体が分離機能表面に存在するポリビニルピロリドンに被覆される。

洗浄は、不要なポリビニルピロリドンを除去するため、60 $^{\circ}\text{C}$ 以上の熱水にて120秒以上実施することが好ましく、70 $^{\circ}\text{C}$ 以上の熱水にて150秒以上洗浄することがより好ましい。

後工程においてウレタン樹脂で包埋するため、また、本実施の形態においては、乾燥状態で放射線滅菌を行うため、分離膜の水分含有率は、10%以下とする。

[0051] 以上の工程を得て得られた中空糸膜は、所望の膜面積となるように、長さ

と本数を調整した束としてモジュール製造工程に供され、側面の両端部付近に2本のノズルを有する筒状容器に充填され、両端部がウレタン樹脂で包埋される。次に硬化したウレタン部分を切断して中空糸膜が開口した端部に加工する。この両端部に、液体導入（導出）用のノズルを有するヘッダーキャップを装填して血液処理器の形状に組み上げる。

[0052] 一方、モジュールを組み立てた後、重合体を含むコート液を用いて中空膜内に注入することにより、分離機能表面に存在するポリビニルピロリドンに重合体を被覆することもできる。この場合は、重合体を含まない中空内液を用いて製膜する以外は、重合体を含む内液を用いて製膜した場合と同様の工程で、血液処理器の形状に組み上げる。

コート液は、ポリスルホンを溶解しない溶媒で、重合体を溶解することのできるものであれば特に限定されるものではないが、工程の安全性や、続く乾燥工程での取り扱いの良さから、水やアルコール水溶液が好ましい。沸点、毒性の観点から水およびエタノール水溶液、イソプロピルアルコール水溶液が好適に用いられる。コート液の重合体の濃度は、コート液の0.001質量%～1質量%であればよく、0.005質量%～0.1質量%であることがより好ましい。

コート液はノズルを有するヘッダーキャップより注入し、次いで、圧縮空気を用いて余分な溶液を除去する。乾燥は、その後、恒量となるまで減圧乾燥してもよいし、加熱乾燥してもよい。加熱乾燥の温度は、モジュールの部材が劣化しない温度であれば、工程の時間とのかねあいだけなので、適宜設定すればよい。

[0053] 次いで、重合体を分離膜に対し被覆することで得られた、重合体を分離機能表面に有する中空糸分離膜を組み込んだ血液処理器に対して、放射線滅菌処理を施す。放射線滅菌法には、電子線、ガンマ線、エックス線等を用いることができ、いずれを用いてもよい。放射線の照射線量は、電子線やガンマ線の場合は、通常15～50kGyであり、20～40kGyの線量範囲で照射することが好ましい。放射線滅菌等の滅菌工程を経て、血液処理器とし

て完成する。

実施例

[0054] 以下に実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、本実施例で用いた測定方法は以下のとおりである。

[0055] [乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率の算出]

当該中間水の存在比率の算出は（１）IR測定、（２）含水飽和到達時点の決定、（３）ケモトリックスによるデータ解析の手順で行った。

[0056] （１） IR測定

表1記載の条件にて時間分解IR測定を実施した。サンプリングの手順は以下の通りとした。中空形状分離膜の内表面を蒸留水で1.5 m²あたり100 mL/minで5分間洗浄したのち、中空形状分離膜の外表面を500 mL/minで2分間洗浄することにより、プライミングを行った。プライミング後の血液処理器を分解してサンプリングした中空形状分離膜（試料）はあらかじめ凍結乾燥し、温度23℃、湿度50%の恒温恒湿室に24時間以上静置し、平衡水分率に達したもの（「乾燥状態」とする。）を測定に供した。

1) 直径40 mmφのKIRIYAMAろ紙（No. 5C, 保留粒子1 μm）を1/8の扇型にカットした。

2) 試料を剃刀で開き、中空系分離機能表面を上向きにし、図1のようにろ紙の上に置いた。

3) ATR結晶を中空系分離機能表面に接触させ、扇型のろ紙の円弧側の端に、マイクロシリンジを用い、蒸留水を13~15 μL滴下し、水が中空系に浸透し、OHピークが飽和する時点以降まで、時間分解IR測定を実施した。

[0057]

[表1]

時間分解 I R 測定 の 測定 条件

装置 :	FTS-575C/UMA500 (Varian 製)
測定法 :	ATR 法 (Ge : 30 度)
分解能 :	8 cm^{-1}
時間分解能 :	0.2 sec

[0058] 測定に際しては、ATR 結晶と試料との接触状態を確認するために、ポリスルホン系樹脂由来のベンゼン環 (1485 cm^{-1} 付近) の強度が 0.1 以上であることを確認した。

なお、OH ピークが飽和する時点とはポリスルホン系樹脂のベンゼン環 (1485 cm^{-1} 付近) のピーク強度に対して、水酸基由来 ($3000 \sim 3700 \text{ cm}^{-1}$) のピーク強度の増加が観察されなくなった時点である。

[0059] (2) 含水飽和到達時点の決定

得られたスペクトルデータをポリスルホン系樹脂由来のベンゼン環 (1485 cm^{-1} 付近) の強度で規格化した。 2700 cm^{-1} と 3800 cm^{-1} でベースラインを設定し、水酸基のピーク面積を算出した。

時系列の水酸基面積強度データに対し前後各 4 点を含む 9 点のデータの平均値としてスムージング処理を実行した。スムージング処理後のデータ点に対して、そのデータ点を含めて以前のデータ 10 点の平均の傾き (増加率) が 0 以下になった点を含水飽和到達時点と決定した。

なお、傾きが 0 になった点以降、30 点 (6 s) の間に 5% 以上面積増加が認められた場合は、飽和に達していないと判断し、さらに以降のデータで、上記条件を満たす点を含水飽和到達時点と決定した。

[0060] (3) ケモトリックスによるデータ解析

解析方法の基本は、alternating least square (ALS) 法と呼ばれるケモトリックスの手法の一つを用いて、下記のソフト及び計算機を用いた。

計算に用いたソフト : Mathworks (Natick, MA) M

ATLAB ver. R2008a

計算機：富士通 FMV LIFEBOOK

具体的な手順を以下に説明する。

0. 2秒ごとに測定したスペクトルから1550~1800 cm⁻¹及び2700~3800 cm⁻¹まで波数毎の強度(3.858 cm⁻¹ごと、計351点数になる)を行に格納し、0.2秒ごとに測定したスペクトルを列に並べて実験スペクトル行列Aを作成した。一例を図2に示す。

次にこのスペクトル行列Aを、不凍水(本実施例では、分光学的に水素結合領域を検出しているため、「束縛水」として以下記載する。)、中間水、自由水の3つの化学成分、および差分スペクトルからなる4成分(純スペクトル行列K)と、それぞれに対応した濃度行列Cとに分解を行なった。その際、分解を一意的に達成できるように、行列に制限を設けた。ALS法では、純スペクトル及び濃度行列は絶対に負の要素をもたない、という非負条件を科すことで、スペクトル分解を行なった。これは、吸収スペクトルや濃度は負にはならないという根拠に基づく。妥協解計算の過程では負の値が現れたとき、強制的にこれをゼロに置き換えて回帰計算を繰り返し、すべての行列要素が非負条件を満足するように収束させることによってスペクトル解、C及びKを求めた。

$$A = CK \quad \text{式(1)}$$

1回目の測定スペクトルをA₁、2回目の測定スペクトルをA₂、・・・測定開始からの時間tのスペクトルをA_tと表し、束縛水、中間水、自由水及び差分スペクトルをK₁、K₂、K₃、K₄と置き(この時点ではK₁、K₂、K₃、K₄のどれがどの成分かは不明)、測定開始からの時間tでの4つの成分の濃度比をC_{1t}、C_{2t}、C_{3t}、C_{4t}とおくと、式(1)は下記式(2)のように表せる。

[0061]

[数1]

$$\begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \\ \vdots \\ A_t \\ \vdots \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{21} & C_{31} & C_{41} \\ C_{12} & C_{22} & C_{32} & C_{42} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ C_{1t} & C_{2t} & C_{3t} & C_{4t} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} K_1 \\ K_2 \\ K_3 \\ K_4 \end{pmatrix} \quad \text{式(2)}$$

[0062] 式(2)の行列Cに乱数を発生させ、濃度は負にはならないという非負条件より、負の値は0と置き換えた上で、スペクトル K_1 , K_2 , K_3 , K_4 を求めた。次に、スペクトルは負にならないという非負条件があるので、スペクトルKの負の値をもつ成分を0で置き換え、Cを求めた。さらに、このCから非負条件を科して、Kを求めた。KとCのすべての成分が0以上になるまで、この操作を繰り返し、解を求めた。

得られた、K, Cから、濃度がほとんどゼロになっているものが差分スペクトルであり、それ以外の3つのスペクトルのうち、 $1550 \sim 1800 \text{ cm}^{-1}$ に大きなピークを持ち、かつ、 $3100 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ にほとんどピークを持たないものを束縛水、 3400 cm^{-1} 付近にピークを持つものを中間水、 3200 、 3400 cm^{-1} にピークを持つ幅広いピークを自由水と帰属した。

飽和到達点から6秒間(30測定点)の C_{1t} , C_{2t} , C_{3t} , C_{4t} より、差分スペクトル分を差し引いて再度濃度比の計算を行い、束縛水、中間水、自由水のそれぞれの濃度の平均値を算出し、中間水の存在比率を求めた。

[0063] [水分含有率の測定]

分離膜の水分含有率は、プライミングなどの前処理なく血液処理器を分解してサンプリングした中空形状分離膜(試料)約1gをサンプリングし、正確に秤量した。その後、 $60^\circ\text{C} \times 12 \text{ hr}$ にて真空乾燥を行ったのち、秤量し、重量減量分を水分として水分含有率を算出した。乾燥前重量を W_1 、乾燥後重量を W_2 とすると、水分含有率 $W(\%)$ は、次の式(3)で表される。

[数2]

$$W(\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \quad \text{式(3)}$$

[0064] [重量平均分子量の測定]

測定する重合体に溶離液を加えて、重合体濃度が1.0 mg/mLとなるように調製し、室温にて攪拌後さらに一晩静置にて溶解させた後、0.45ミクロンフィルターでろ過し、得られたろ液を試料とした。ポリヒドロキシアルキルメタクリレートなどの合成高分子のゲルパーミエーションクロマトグラフィーの測定は以下の条件で行った。

データ処理：東ソー GPC-8020

装置：東ソー HLC-8220GPC

カラム：TSK gel SuperAWM-H (6.0 mm ID × 15 cm) 2本

オーブン：40℃

溶離液：5 mmol/L LiBr in DMF (0.6 mL/min)

試料量：40 μL × 1.0 mg/mL

検出器：RI

較正曲線：ポリスチレン (アジレント社製 EasiCal (PS-1))

[0065] [20℃における水100gへの溶解度の測定]

ポリヒドロキシアルキルメタクリレートなどの合成高分子の20℃における水100gへの溶解度は、水100gと回転子をフラスコに入れ、恒温槽で20℃にした状態で、測定する重合体を5g投入し、12時間以上攪拌した。その後、No. 5Aのろ紙を用いて濾過し、濾紙上の不溶成分を十分に水洗し、濾紙ごと恒量となるまで、60℃で乾燥し、不溶成分の重量を秤量し、投入量5gと不溶成分重量の差分を、水100gへの溶解度として、測定した。

[0066] [25℃における0.1%水溶液の粘度の測定]

多糖類のナトリウム塩などの天然物由来の高分子の25℃における0.1%水溶液の粘度は、測定する重合体0.5gを水500gにいれ、恒温槽で25℃にした状態で、12時間以上攪拌溶解した後、RION社製粘度計ビ

スコテスタ：VT-03F 4号ロータで測定した。

[0067] [分離機能表面における重合体の濃度の測定]

血液処理器から分離膜を採取し、繊維軸に沿って切り開いて分離機能表面を露出させ、X線光電子分光法により、下記条件にて分離機能表面における重合体の濃度を測定した。

測定装置 : サーモフィッシャー ESCALAB250

励起源 : 単色化AlK α 15kV \times 10mA

分析サイズ : 長径約1mmの楕円

光電子脱出角度 : 0° (分光器の軸が試料面对して垂直)

取込領域

Survey scan : 0~1, 100eV

Narrow scan : C1s, O1s, N1s, S2p, Na1s

Pass Energy

Survey scan : 100eV

Narrow scan : 20eV

分離機能表面における重合体の濃度は、ポリヒドロキシアルキルメタクリレートの場合は硫黄や窒素を含有しないので、硫黄量からポリスルホン系樹脂量由来の炭素および酸素量を計算、窒素量からポリビニルピロリドンの由来の炭素および酸素量を計算し、差分の炭素および酸素量を重合体由来として重量濃度換算した。多糖類のナトリウム塩の場合はナトリウム量から多糖類の量を計算し、構造によって窒素や硫黄量を計算して、差分の窒素や硫黄からポリビニルピロリドンおよびポリスルホン系樹脂量を算出した。X線光電子分光法では、水素は検出されないので、計算から除外した。炭素量、酸素量、窒素量、硫黄量、ナトリウム量は、C1s、O1s、N1s、S2p、Na1sの面積強度から各元素の相対感度係数(C1s : 1.00、O1s : 2.72、N1s : 1.68、S2p : 1.98、Na1s : 10.2)を用いて相対量 (atomic%) として測定した。

(分離機能表面における重合体の重量濃度) / (分子機能表面におけるポリビニルピロリドンの重量濃度) として、分離機能表面における重合体の存在量を求めた。

[0068] [乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の測定]

分離膜の血液適合性は膜表面への血小板の付着性で評価し、膜に付着した血小板に含まれる乳酸脱水素酵素の活性を指標として定量化した。

生理食塩水 (大塚生食注、大塚製薬株式会社) にて中空形状分離膜の内表面を蒸留水で 1.5 m^2 あたり $100 \text{ mL} / \text{min}$ で5分間洗浄したのち、中空形状分離膜の外表面を $500 \text{ mL} / \text{min}$ で2分間洗浄することにより、プライミングを行った。プライミング後の血液処理器を分解して採取した分離膜を有効長 15 cm 、膜内表面の面積が $5 \times 10^{-3} \text{ m}^2$ となるように両端をエポキシ樹脂で加工し、ミニモジュールを作成した。このミニモジュールに対し、生理食塩水 10 mL を中空糸内側に流し洗浄した。その後、ヘパリン加入血 15 mL (ヘパリン $1000 \text{ IU} / \text{L}$) を $1.3 \text{ mL} / \text{min}$ の流速で上記作製したミニモジュールに 37°C で4時間循環させた。生理食塩水によりミニモジュールの内側を 10 mL 、外側を 10 mL でそれぞれ洗浄した。洗浄したミニモジュールから長さ 7 cm の中空糸膜を全体の半数本採取後、これを細断してLDH測定用のスピッツ管に入れたものを測定用試料とした。

次に、燐酸緩衝溶液 (PBS) (和光純薬工業株式会社) に Triton X-100 (ナカライテスク株式会社) を溶解して得た 0.5 容量% の Triton X-100 / PBS 溶液を LDH 測定用のスピッツ管に 0.5 mL 添加後、超音波処理を60分行って分離膜に付着した細胞 (主に血小板) を破壊し、細胞中のLDHを抽出した。この抽出液を 0.05 mL 分取し、さらに 0.6 mM のピルビン酸ナトリウム溶液 2.7 mL 、 $1.277 \text{ mg} / \text{mL}$ のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) 溶液 0.3 mL を加えて反応させ、直ちにその 0.5 mL を分取して 340 nm の吸光度を測定した。残液をさらに 37°C で1時間反応させた後に 340 nm の吸光度

を測定し、反応直後からの吸光度の減少を測定した。同様に血液と反応させていない分離膜（ブランク）についても吸光度を測定し、下記式（４）により吸光度の差を算出した。本方法では、この減少幅が大きいほどLDH活性が高い、すなわち膜表面への血小板の付着量が多いことを意味する。尚、測定は3回行い、平均値として記載した。

$$\Delta_{340nm} = (\text{サンプルの反応直後吸光度} - \text{サンプルの60分後吸光度}) - (\text{ブランクの反応直後吸光度} - \text{ブランクの60分後吸光度}) \quad \text{式(4)}$$

血液適合性が優れる分離膜としては、LDH活性が40以下のものが好ましい。

[0069] [内表面から溶出した硝酸イオン濃度の測定]

プライミングなどの前処理なく血液処理器を分解してサンプリングした中空形状分離膜を有効長15cm、膜内表面の面積が $12.2 \times 10^{-3} \text{m}^2$ となるように両端をエポキシ樹脂で加工し、ミニモジュールを作成した。このミニモジュールに対し、37℃の注射用蒸留水（大塚製薬）を3ml/minの速度で流れ方向が上から下になるようにミニモジュールをセットして中空系内側に流し、出てきた液をPS透明スピッチ（滅菌済：アズワン株式会社コード：2-466-01）に5mlサンプリングした。この溶液中の硝酸イオン濃度を表2記載の条件でイオンクロマトにより定量した。

[0070] [表2]

イオンクロマト測定条件

装置：	東ソー IC-2001
カラム：	TSKgel Super IC-AZ
溶離液：	6.3mM NaHCO ₃ + 1.7mM Na ₂ CO ₃
流速：	0.8mL/min.
圧力：	9.0mPa

非特許文献2によると、硝酸性窒素としての無毒性量（NOAEL）は1.5mg/kg体重/日であるが、これは経口摂取であり、安全係数を1000倍として、体重60kgの人が週3回透析したと仮定すると、透析1回

あたりの許容量は $0.21 \text{ mg} / \text{session}$ となる。 2.5 m^2 の膜面積をもつ血液浄化器を用いた場合は、本測定での硝酸イオン濃度の許容濃度は 0.21 ppm と計算される。

[0071] [実施例1]

製膜紡糸原液は、ジメチルアセトアミド（キシダ化学社製、試薬特級）79質量部に、ポリスルホン（ソルベイ社製、P-1700）17質量部及びポリビニルピロリドン（ビーエーエスエフ社製、K-90）4質量部を溶解して作成した。

中空内液は、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液を用いた。

チューブインオリフィス型の紡糸口金から、製膜紡糸原液及び中空内液を吐出させた。吐出時の製膜紡糸原液の温度は 40°C とした。吐出した製膜紡糸原液をフードで覆った落下部を経て水よりなる 60°C の凝固浴に浸漬して凝固させた。紡糸速度は $30 \text{ m} / \text{分}$ とした。

凝固後、水洗を行い、モジュールに組み上げたときの有効膜面積が 1.5 m^2 になるように束にして、PEフィルムに包装後、乾燥室に入れ、 180°C の加熱水蒸気を導入し、乾燥を行って中空形状分離膜を得た。水洗温度は 90°C 、水洗時間は180秒とした。

なお、乾燥後の膜厚が $35 \mu\text{m}$ 、内径が $185 \mu\text{m}$ となるように製膜紡糸原液及び中空内液の吐出量を調整した。

得られた分離膜から有効膜面積 1.5 m^2 のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、 25 kGy で電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は41%、水分含有率は2.9%であった。LDH活性は $25 [\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2]$ 、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は 0.12 ppm であり、良好な結果であった。

[0072] [実施例2]

製膜紡糸原液は、ジメチルアセトアミド（キシダ化学社製、試薬特級）79質量部に、ポリスルホン（ソルベイ社製、P-1700）17質量部及びポリビニルピロリドン（ビーエーエスエフ社製、K-90）4質量部を溶解

して作成した。

中空内液は、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート（アルドリッチ社製、重量平均分子量330,000、溶解度0.1g未満）を0.03質量%となるように溶解して作成した。

チューブインオリフィス型の紡糸口金から、製膜紡糸原液及び中空内液を吐出させた。吐出時の製膜紡糸原液の温度は40℃とした。吐出した製膜紡糸原液をフードで覆った落下部を経て水よりなる60℃の凝固浴に浸漬して凝固させた。紡糸速度は30m/分とした。

凝固後、水洗、乾燥を行って中空形状分離膜を得た。水洗温度は90℃、水洗時間は180秒とした。

なお、乾燥後の膜厚が35μm、内径が185μmとなるように製膜紡糸原液及び中空内液の吐出量を調整した。

得られた分離膜から有効膜面積1.5m²のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、20kGyで電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は53%、水分含有率は0.6%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.2倍であった。LDH活性は12[Δabs/hr/m²]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.08ppmであり、良好な結果であった。

[0073] [実施例3]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシエチルメタクリレート（Scientific Polymer Products, Inc社製、重量平均分子量350,000、溶解度0.1g未満）を0.1質量%となるように溶解して作成したものをを用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5m²のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、50kGyの電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は45%、水分含有率は1.0%、重合体の存在量はポ

リビニルピロリドンの2.9倍であった。LDH活性は17 [Δ abs/hr/ m^2]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.18 ppmであり、良好な結果であった。

[0074] [実施例4]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート（アルドリッチ社製、重量平均分子量330,000、溶解度0.1g未満）を0.01質量%となるように溶解して作成したものをを用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5 m^2 のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、25kGyのガンマ線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は61%、水分含有率は0.8%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの1.3倍であった。LDH活性は6 [Δ abs/hr/ m^2]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.07 ppmであり、良好な結果であった。

[0075] [実施例5]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5 m^2 のモジュールを組み上げた。

コート液は、イソプロピルアルコール60質量%水溶液に、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート（アルドリッチ社製、重量平均分子量330,000、溶解度0.1g未満）を0.05質量%となるように溶解して作成した。

コート液100mLを、200mL/分で液体導入（導出）用のノズルを有するヘッダーキャップより注入し、次いで、圧縮空気を用いて余分な溶液を除去した。

その後、恒量となるまで減圧乾燥した。乾燥終了後、大気雰囲気下、25kGyで電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は48%、水分含有率は1.1%、重合体の存在量はポ

リビニルピロリドンの1.7倍であった。LDH活性は15 [Δ abs/hr/ m^2]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.09 ppmであり、良好な結果であった。

[0076] [実施例6]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5 m^2 のモジュールを組み上げた。

コート液は、水に、アルギン酸ナトリウム（キミカ社製、0.1%の粘度3 mPa·s）を0.006質量%となるように溶解して作成した。

コート液100 mLを、200 mL/分で液体導入（導出）用のノズルを有するヘッダーキャップより注入し、次いで、圧縮空気を用いて余分な溶液を除去した。

その後、恒量となるまで減圧乾燥した。乾燥終了後、大気雰囲気下、25 kGyで電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は40%、水分含有率は3.0%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.2倍であった。LDH活性は37 [Δ abs/hr/ m^2]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.15 ppmであり、良好な結果であった。

[0077] [実施例7]

製膜紡糸原液として、ジメチルアセトアミド（キシダ化学社製、試薬特級）79質量部に、ポリエーテルスルホン（住友化学社製、スミカエクセル4800P）17質量部及びポリビニルピロリドン（ビーエーエスエフ社製、K-90）4質量部を溶解して作成したものをを用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5 m^2 のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、25 kGyで電子線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は42%、水分含有率は0.7%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.3倍であった。LDH活性は19 [Δ abs/hr/ m^2]

r/m²]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.13ppmであり、良好な結果であった。

[0078] [実施例8]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシエチルメタクリレート (Scientific Polymer Products, Inc社製、重量平均分子量505,000、溶解度0.1g未満) を0.2質量%となるように溶解して作成したものをを用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5m²のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、25kGyのγ線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は55%、水分含有率は1.3%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.2倍であった。LDH活性は8 [Δabs/hr/m²]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.08ppmであり、良好な結果であった。

[0079] [実施例9]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシエチルメタクリレート (Scientific Polymer Products, Inc社製、重量平均分子量1,300,000、溶解度0.1g未満) を0.2質量%となるように溶解して作成したものをを用いた以外は、実施例2と同様にして、中空形状分離膜を得た。

得られた分離膜から有効膜面積1.5m²のモジュールを組み上げ、大気雰囲気下、25kGyのγ線滅菌を実施し血液処理器を得た。

中間水の存在比率は52%、水分含有率は1.5%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.1倍であった。LDH活性は9 [Δabs/hr/m²]、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.11ppmであり、良好な結果であった。

[0080] [比較例1]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液を用いた以外は

、実施例2と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は12%、水分含有率は0.7%であった。比較例1においては、中空内液にポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を含まず、コート液を用いてかかる重合体を被膜してもいないため、分離機能表面の中間水量が低く、LDH活性は398 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり劣悪な血小板付着を認めた。また、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.33 ppmと多かった。

[0081] [比較例2]

ポリスルホン（ソルベイ社製、P-1700）17質量部、ジメチルアセトアミド（キシダ化学、試薬特級）83質量部からなる製膜紡糸原液と、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液にポリヒドロキシプロピルメタクリレート（アルドリッチ社製、重量平均分子量330,000、溶解度0.1g未満）を0.1質量%となるように溶解して作成した中空内液を用いた以外は、実施例2と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は1.4%、硝酸イオン濃度は0.5 ppm未満、水分含有率は0.5%であった。比較例2においては、製膜紡糸原液にポリビニルピロリドンを含まず、LDH活性は393 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり劣悪な血小板付着を認めた。ただし、ポリビニルピロリドンを含まないため内表面からは硝酸イオンの溶出は検出されなかった。

[0082] [比較例3]

電子線照射線量を100 kGyとする以外は、実施例2と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は15%、水分含有率は0.6%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの2.2倍であった。LDH活性は72 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり血小板付着を認めた。また、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.45 ppmと多かった。

[0083] [比較例4]

コート液として、水に、グリセリンを1質量%になるように溶解して作成

したものを用いた以外は、実施例6と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は4.9%、水分含有率は11%であった。LDH活性は398 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり劣悪な血小板付着を認めた。一方、硝酸イオンはグリセリンの大量の溶出により検出できなかった。

[0084] [比較例5]

中空内液として、ジメチルアセトアミド60質量%水溶液に、ポリヒドロキシエチルアクリレート（サイエンティフィックポリマープロダクト社製、重量平均分子量260,000）を0.1質量%となるように溶解して作成した中空内液を用い、電子線照射線量を25kGyとした以外は、実施例2と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は13%、水分含有率は0.9%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの1.3倍であった。比較例5においては、ポリヒドロキシエチルアクリレートがポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもたないため、分離機能表面の中間水量が低く、LDH活性は375 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり劣悪な血小板付着を認めた。また、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.31ppmと多かった。

[0085] [比較例6]

重合体として、ポリ（ビニルピロリドン-ビニルアセテート）（和光純薬工業社製）を使用した。水100gへの溶解度は2.1g、重量平均分子量は51,000であった。

ジメチルアセトアミド60質量%水溶液にポリ（ビニルピロリドン-ビニルアセテート）を0.01質量%となるように溶解して作成した中空内液を用いた以外は、実施例3と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は15%、水分含有率は1.1%、重合体存在量は0.9倍であった。分離機能表面の中間水量が低く、LDH活性は135 [$\Delta \text{abs} / \text{hr} / \text{m}^2$]であり血小板の付着を認めた。また、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.25ppmであった。

[0086] [比較例7]

中空内液のポリヒドロキシプロピルメタクリレートの濃度が0.003%であること以外は、実施例2と同様にして、血液処理器を得た。

中間水の存在比率は18%、水分含有率は0.6%、重合体の存在量はポリビニルピロリドンの0.3倍であった。LDH活性は65 [Δ abs/hr/m²]であり血小板付着を認めた。また、内表面から溶出された硝酸イオン濃度は0.22ppmと多かった。

[0087]

[表3]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
ポリスルホン系樹脂	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PES	PS	PS
ポリビニルピロリドン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
乾燥	加熱水蒸気	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風
重合体	なし	ポリヒドロキシエチル メタクリレート PHPMA	ポリヒドロキシエチル メタクリレート PHEMA	ポリヒドロキシプロピル メタクリレート PHPMA	ポリヒドロキシプロピル メタクリレート PHPMA	アルギン酸Na	ポリヒドロキシプロピル メタクリレート PHPMA	ポリヒドロキシエチル メタクリレート PHEMA	ポリヒドロキシエチル メタクリレート PHEMA
重量平均分子量	—	330,000	350,000	330,000	330,000	—	330,000	505,000	1,300,000
粘度(0.1%)	—	—	—	—	—	3mPa·s	—	—	—
中間水の存在比率	41	53	45	61	48	40	42	55	52
水分含有率	2.9	0.6	1.0	0.8	1.1	3.0	0.7	1.3	1.5
内表面から溶出された 硝酸イオン濃度	0.12	0.08	0.18	0.07	0.09	0.15	0.13	0.08	0.11
添加剤	なし	中空内液	中空内液	中空内液	コート液	コート液	中空内液	中空内液	中空内液
添加濃度	なし	0.03質量% (300ppm)	0.1質量% (100ppm)	0.01質量% (10ppm)	0.05質量% (50ppm)	0.008質量% (80ppm)	0.03質量% (300ppm)	0.02質量% (20ppm)	0.02質量% (20ppm)
減菌	EB-25	EB-20	EB-50	γ-25	EB-25	EB-25	EB-25	γ-25	γ-25
LDH活性	25	12	17	6	15	37	19	8	9
重合体/PVP	0	2.2	2.9	1.3	1.7	2.2	2.3	2.2	2.1

[0088] [表4]

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
ポリスルホン系樹脂	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
ポリビニルピロリドン	○	—	○	○	○	○	○
乾燥	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風
重合体	—	ポリビドロキシプロピルメタクリレート PHPMA	ポリビドロキシプロピルメタクリレート PHPMA	グリセリン	ポリビドロキシエチル アクリレート PHEA	ポリ(ビニルピロリドン- ビニルアセテート)	ポリビドロキシプロピル メタクリレート PHPMA
重量平均分子量	—	330,000	330,000	—	92	260,000	51,000
粘度	—	—	—	—	—	*水溶解度2.1g	—
中間水の存在比率	12	1.4	15	4.9	13	15	18
水分含有率	0.7	0.5	0.6	11	0.9	1.1	0.6
内表面から溶出された 硝酸イオン濃度	0.33	N.D.	0.45	検出できず	0.31	0.25	0.22
添加先	—	中空内液	中空内液	コート液	中空内液	中空内液	中空内液
添加濃度	—	0.1質量% (1000ppm)	0.03質量% (300ppm)	1質量%	0.1質量% (1000ppm)	0.01質量% (100ppm)	0.003質量% (30ppm)
滅菌	EB-20	EB-20	EB-100	EB-25	EB-25	EB-50	EB-20
LDH活性	398	398	72	398	375	135	65
重合体/PVP	0	PVPなし	2.2	0	1.3	0.9	0.3

[0089] 本出願は、2012年06月11日出願の日本特許出願（特願2012-132275号）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

産業上の利用可能性

[0090] 本発明の血液処理用分離膜及びその膜を組み込んだ血液処理器は、乾燥状態で放射線滅菌され、乾燥状態で供される血液処理用分離膜でありながら、良好な血液適合性を発現し、内表面からの硝酸イオンの溶出を低減するという効果を奏し、血液透析、血液ろ過、血液ろ過透析、血液成分分画、酸素付与、及び血漿分離等の体外循環療法において好適に用いることができる。

請求の範囲

- [請求項1] 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜であって、
- 乾燥状態の分離膜を含水させるときの含水飽和到達時点での分離機能表面に存在する水に占める中間水の存在比率が40%以上であり、水分含有率が10%以下であり、分離膜が放射線滅菌された、血液処理用分離膜。
- [請求項2] 内表面からの硝酸イオンの溶出量が0.2ppm以下である、請求項1に記載の血液処理用分離膜。
- [請求項3] ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を、少なくとも分離機能表面に有する、請求項1又は2に記載の血液処理用分離膜。
- [請求項4] 15～50kGyの照射線量で放射線滅菌された、請求項1～3のいずれか1項に記載の血液処理用分離膜。
- [請求項5] ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体が、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート及び多糖類のナトリウム塩からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項3又は4に記載の血液処理用分離膜。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか1項に記載の血液処理用分離膜を組み込んだ血液処理器。
- [請求項7] 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血液処理用分離膜の製造方法であって、
- 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、
- ネバードライの膜を加熱水蒸気を用いて分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及び
- 上記乾燥分離膜を、放射線滅菌する工程、を含む、製造方法。
- [請求項8] 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる血

液処理用分離膜の製造方法であって、

少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜を製膜する工程、

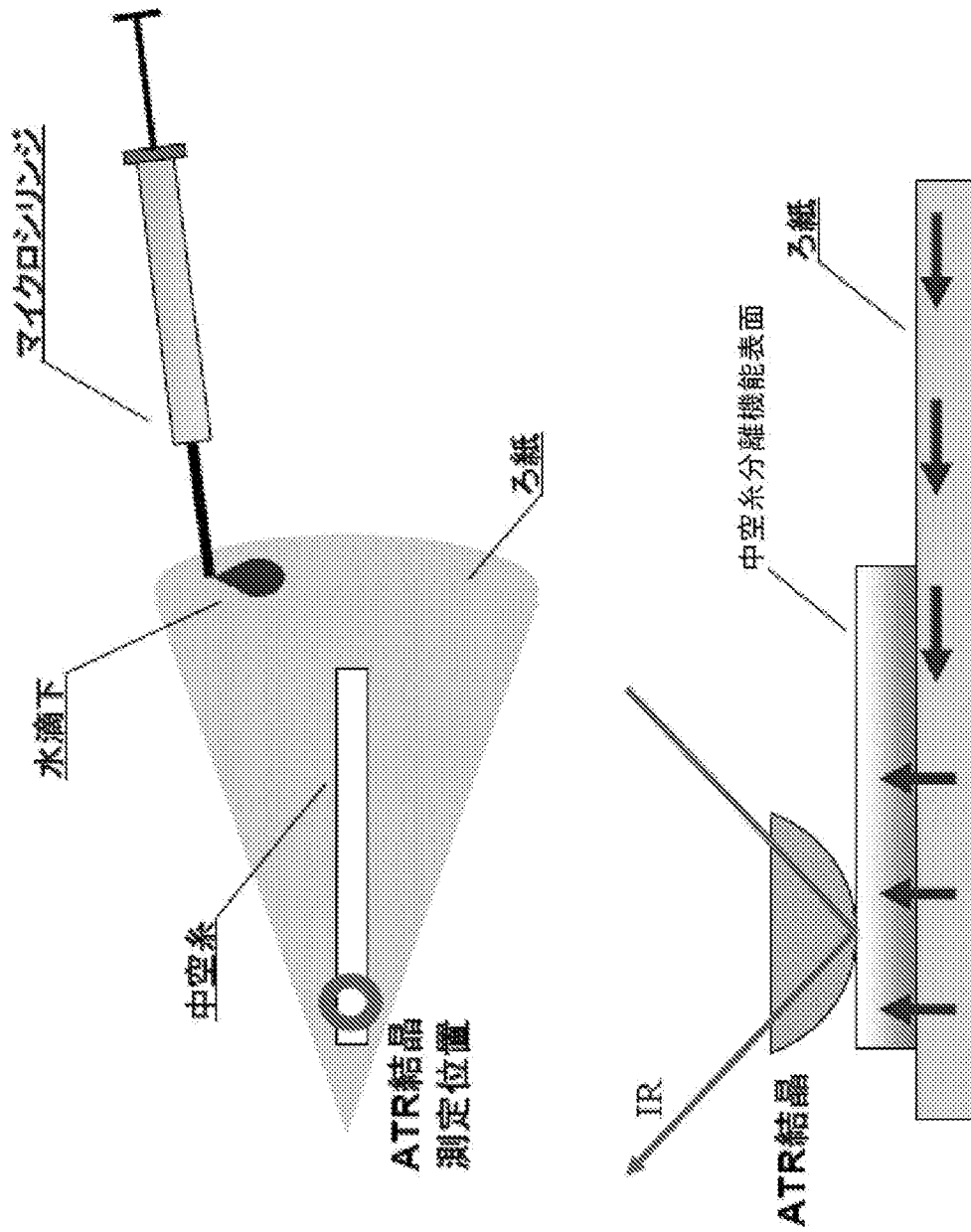
分離膜の水分含有率を10%以下に乾燥する工程、及び

ポリビニルピロリドンの放射線劣化を抑制する作用をもつ重合体を分離機能表面に有する分離膜を放射線滅菌する工程、を含む、製造方法。

[請求項9] 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンを含む製膜紡糸原液と、前記重合体を含む中空内液と、を吐出させて紡糸することにより前記重合体を分離機能表面に被覆する工程を含む、請求項8に記載の製造方法。

[請求項10] 少なくともポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリドンからなる分離膜に、前記重合体を含むコート液を注入することにより前記重合体を分離機能表面に被覆する工程を含む、請求項8に記載の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61M1/18(2006.01)i, B01D69/02(2006.01)i, B01D69/08(2006.01)i, B01D69/12(2006.01)i, B01D71/08(2006.01)i, B01D71/38(2006.01)i, B01D71/44(2006.01)i, B01D71/68(2006.01)i, D01D5/24(2006.01)i, A61K35/14(2006.01)n, 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) A61M1/18, B01D69/02, B01D69/08, B01D69/12, B01D71/08, B01D71/38, B01D71/44, B01D71/68, D01D5/24, A61K35/14, A61P7/08		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-87945 A (Toray Industries, Inc.), 07 April 2005 (07.04.2005), paragraphs [0015], [0027] (Family: none)	7 1-2, 4, 6
X Y	JP 2010-233980 A (Asahi Kasei Kuraray Medical Co., Ltd.), 21 October 2010 (21.10.2010), paragraphs [0055] to [0058], [0069] to [0070] (Family: none)	8, 10 1-6, 9
Y	JP 2006-288942 A (Toyobo Co., Ltd.), 26 October 2006 (26.10.2006), claim 8; paragraphs [0037], [0082], [0102] to [0106] (Family: none)	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 10 September, 2013 (10.09.13)		Date of mailing of the international search report 17 September, 2013 (17.09.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-254222 A (Terumo Corp.), 19 September 2000 (19.09.2000), paragraph [0045] (Family: none)	1-6
Y	WO 2006/104117 A1 (Toray Industries, Inc.), 05 October 2006 (05.10.2006), paragraph [0024] & US 2009/0242477 A1 paragraph [0036] & JP 2012-254350 A & EP 1894965 A1 & CN 101151303 A & KR 10-2007-0118148 A	1-6
Y	JP 9-66225 A (Terumo Corp.), 11 March 1997 (11.03.1997), claim 1; paragraph [0042] & EP 749775 A1 page 5, lines 49 to 51	9
Y	WO 2002/09857 A1 (Asahi Medical Co., Ltd., NOF Corp.), 07 February 2002 (07.02.2002), page 9, lines 28 to 30; page 11, lines 17 to 21 & US 2004/0045897 A1 paragraphs [0048], [0039] & EP 1306121 A1	9
P,X	WO 2013/015046 A1 (Asahi Kasei Medical Co., Ltd.), 31 January 2013 (31.01.2013), paragraphs [0036], [0063] (Family: none)	1-6,8,10
P,X	WO 2013/065819 A1 (Asahi Kasei Medical Co., Ltd.), 10 May 2013 (10.05.2013), paragraphs [0010], [0019] to [0020], [0036], [0046] to [0058] (Family: none)	1-6,8,9
A	JP 11-332980 A (Toray Industries, Inc.), 07 December 1999 (07.12.1999), entire text; all drawings (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066053

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P7/08(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M1/18(2006.01)i, B01D69/02(2006.01)i, B01D69/08(2006.01)i, B01D69/12(2006.01)i, B01D71/08(2006.01)i, B01D71/38(2006.01)i, B01D71/44(2006.01)i, B01D71/68(2006.01)i, D01D5/24(2006.01)i, A61K35/14(2006.01)n, A61P7/08(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M1/18, B01D69/02, B01D69/08, B01D69/12, B01D71/08, B01D71/38, B01D71/44, B01D71/68, D01D5/24, A61K35/14, A61P7/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2013年
日本国実用新案登録公報	1996-2013年
日本国登録実用新案公報	1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2005-87945 A (東レ株式会社) 2005.04.07, 段落【0015】, 【0027】 (ファミリーなし)	7 1-2, 4, 6
X Y	JP 2010-233980 A (旭化成クラレメディカル株式会社) 2010.10.21, 段落【0055】 - 【0058】, 【0069】 - 【0070】 (ファミリーなし)	8, 10 1-6, 9
Y	JP 2006-288942 A (東洋紡績株式会社)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.09.2013

国際調査報告の発送日

17.09.2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川島 徹

3 I

4 1 3 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3346

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	2006. 10. 26, 請求項 8, 段落【0037】, 【0082】, 【0102】 - 【0106】 (ファミリーなし)	
Y	JP 2000-254222 A (テルモ株式会社) 2000. 09. 19, 段落【0045】 (ファミリーなし)	1-6
Y	WO 2006/104117 A1 (東レ株式会社) 2006. 10. 05, 段落[0024] & US 2009/0242477 A1, 段落[0036] & JP 2012-254350 A & EP 1894965 A1 & CN 101151303 A & KR 10-2007-0118148 A	1-6
Y	JP 9-66225 A (テルモ株式会社) 1997. 03. 11, 請求項 1, 段落【0042】 & EP 749775 A1, 第 5 頁 49-51 行	9
Y	WO 2002/09857 A1 (旭メディカル株式会社, 日本油脂株式会社) 2002. 02. 07, 第 9 頁 28-30 行, 第 11 頁 17-21 行 & US 2004/0045897 A1, 段落[0048], [0039] & EP 1306121 A1	9
P, X	WO 2013/015046 A1 (旭化成メディカル株式会社) 2013. 01. 31, 段落[0036], [0063] (ファミリーなし)	1-6, 8, 10
P, X	WO 2013/065819 A1 (旭化成メディカル株式会社) 2013. 05. 10, 段落[0010], [0019]-[0020], [0036], [0046]-[0058] (ファミリーなし)	1-6, 8, 9
A	JP 11-332980 A (東レ株式会社) 1999. 12. 07, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-7