

(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
2016年6月30日(30.06.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/104596 A1

- (51) 国際特許分類:
C08F 214/18 (2006.01) *A61L 33/00* (2006.01)
A61J 1/05 (2006.01) *C08F 218/04* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/086016
- (22) 国際出願日: 2015年12月24日(24.12.2015)
- (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 2014-264445 2014年12月26日(26.12.2014) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NARA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒6300192 奈良県生駒市高山町8916-5 Nara (JP). ダイキン工業株式会社(DAIKIN INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西二丁目4番12号 梅田センタービル Osaka (JP).
- (72) 発明者: 谷原 正夫(TANIHARA Masao); 〒6300192 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学内 Nara (JP). 安藤 剛(ANDO Tsuyoshi); 〒6300192 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学内 Nara (JP). 戸谷 匡康(TOTANI Masayasu); 〒6300192 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学内 Nara (JP). 毛利 晴彦(MOHRI

Haruhiko). 田中 義人(TANAKA Yoshito). 神原 将(KANBARA Tadashi). 三木 淳(MIKI Jun).

(74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所(YASUTOMI & ASSOCIATES); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原3丁目5番36号 Osaka (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: LOW PROTEIN ADSORPTION MATERIAL, LOW PROTEIN ADSORPTION ARTICLE, LOW CELL ADHESION MATERIAL, AND LOW CELL ADHESION ARTICLE

(54) 発明の名称: 低タンパク質吸着性材料、低タンパク質吸着性物品、低細胞付着性材料および低細胞付着性物品

(57) Abstract: Provided is a novel low protein adsorption material that resists protein adsorption and has excellent heat resistance, alkali resistance, and molding processability. The low protein adsorption material is characterized by comprising a fluorine-containing copolymer having fluorine-containing olefin units and vinyl alcohol units.

(57) 要約: タンパク質が吸着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れた新規な低タンパク質吸着性材料を提供する。含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素共重合体からなることを特徴とする低タンパク質吸着性材料である。



WO 2016/104596 A1

明 細 書

発明の名称：

低タンパク質吸着性材料、低タンパク質吸着性物品、低細胞付着性材料および低細胞付着性物品

技術分野

[0001] 本発明は、低タンパク質吸着性材料、低タンパク質吸着性物品、低細胞付着性材料および低細胞付着性物品に関する。

背景技術

[0002] 血液を保管するための器具、細胞を培養するための器具等を構成する材料として、高分子材料が使用されている。用途によって、高分子材料への血液の吸着を抑制したいとの要求があったり、高分子材料に細胞を吸着させたいとの要求があったりする。これらの要求に応えるために、血液や細胞の高分子材料に対する吸着性を制御する試みがなされてきた。

[0003] 特許文献 1 には、表面の少なくとも一部が疎水性弗素樹脂と親水性弗素樹脂とから構成されていることを特徴とする生体親和性基材が記載されている。

[0004] 特許文献 2 には、医療用物品であって、埋め込み型医療用具の少なくとも一部に配置されるコーティングを含み、前記コーティングが（a）フッ素化ポリマー、及び（b）生体有益性のポリマーを含む医療用物品が記載されている。

[0005] 特許文献 3 には、水処理用や医療用に用いられる膜として、テトラフルオロエチレン（T F E）と酢酸ビニル（V A c）との共重合体又は該共重合体に含まれるアセテート基の少なくとも一部をケン化した共重合体からなり、該共重合体中に含まれるテトラフルオロエチレン含有率が 1 ～ 7 0 モル％であることを特徴とする含フッ素共重合体膜が記載されている。

[0006] 特許文献 4 には、水系液体の分離膜に用いられる親水化材料として、テトラフルオロエチレンと α -ブチルビニルエーテル又は酢酸ビニルとの共重合体を脱保護して得られる共重合体が記載されている。

- [0007] 特許文献5には、支持層表面に低タンパク質吸着層を有する成形物であって、該低タンパク質吸着層が両親媒性の重合体からなり、支持層に共有結合で結合して層を形成していることを特徴とする低タンパク質吸着性成形物が記載されている。
- [0008] 特許文献6には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン重合体及び／又は2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン含有成分の共重合体を含むタンパク質吸着防止剤が記載されている。
- [0009] 特許文献7には、水溶性（メタ）アクリル酸エステル重合体中に、水膨潤性粘土鉱物が微分散している高分子複合体を用いた細胞培養基材が記載されている。
- [0010] 特許文献8には、ウエル内表面がポリメタクリレートにて構成されており、足場非依存性細胞の増殖が容易である細胞培養ウエルプレートが記載されている。
- [0011] 特許文献9には、水溶性樹脂を用いた細胞低接着化処理または細胞非接着化処理にて形成されることを特徴とする胚様体形成用培養容器が記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0012] 特許文献1：特開平4-336072号公報
特許文献2：特表2007-515208号公報
特許文献3：特開平5-261256号公報
特許文献4：国際公開第2012/165503号
特許文献5：特開2004-277652号公報
特許文献6：特開平7-83923号公報
特許文献7：特開2013-176402号公報
特許文献8：特開平8-322593号公報
特許文献9：特開2012-210166号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0013] 本発明は、タンパク質が吸着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れた新規な低タンパク質吸着性材料および細胞が付着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れた新規な低細胞付着性材料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

- [0014] 本発明は、含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素共重合体からなることを特徴とする低タンパク質吸着性材料である。
- [0015] 本発明の低タンパク質吸着性材料において含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位の含有率が60～100モル%であることが好ましい。
- [0016] 本発明の低タンパク質吸着性材料において含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率が1～75%であることが好ましい。
- [0017] 本発明の低タンパク質吸着性材料において含フッ素オレフィンは、テトラフルオロエチレン、クロロトリフルオロエチレン及びヘキサフルオロプロピレンからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。
- [0018] 本発明の低タンパク質吸着性材料において含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有することが好ましい。
- [0019] 上記低タンパク質吸着性材料は、コーティング膜であることが好ましい。
- [0020] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料を含むことを特徴とするコーティング用組成物でもある。
- [0021] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料から形成されることを特徴とするコーティング層でもある。
- [0022] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料、上述のコーティング組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品でもある。

- [0023] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料、上述のコーティング組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バイオ医薬用バッグ、バイオ医薬用シート、バイオ医薬用フィルム、バイオ医薬用バイアル瓶、バイオ医薬用シャーレ、又は、バイオ医薬用フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品でもある。
- [0024] 本発明は、含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素共重合体からなることを特徴とする低細胞付着性材料でもある。
- [0025] 本発明の低細胞付着性材料において含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位の含有率が60～100モル%であることが好ましい。
- [0026] 本発明の低細胞付着性材料において含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率が1～75%であることが好ましい。
- [0027] 本発明の低細胞付着性材料において含フッ素オレフィンは、テトラフルオロエチレン、クロロトリフルオロエチレン及びヘキサフルオロプロピレンからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。
- [0028] 本発明の低細胞付着性材料において含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有することが好ましい。
- [0029] 上記低細胞付着性材料は、コーティング膜であることが好ましい。
- [0030] 本発明は、上述の低細胞付着性材料を含むことを特徴とするコーティング用組成物でもある。
- [0031] 本発明は、上述の低細胞付着性材料から形成されることを特徴とするコーティング層でもある。
- [0032] 本発明は、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。
- [0033] 本発明は、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、

上述のコーティング層からなり、細胞培養用バッグ、細胞培養用シート、細胞培養用フィルム、細胞培養用バイアル瓶、細胞培養用シャーレ、又は、細胞培養用フラスコであることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。

[0034] 本発明は、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなり、胚様体形成用培養容器であることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。

発明の効果

[0035] 本発明の低タンパク質吸着性材料は、タンパク質が吸着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れている。本発明の低タンパク質吸着性材料からは、タンパク質が吸着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れた物品を得ることができる。また、本発明の低細胞付着性材料は、細胞が付着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れている。本発明の低細胞付着性材料からは、細胞が付着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れた物品を得ることができる。

[0036] 本発明の低タンパク質吸着性物品は、表面にタンパク質が吸着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れている。また、本発明の低細胞付着性物品は、表面に細胞が付着しにくく、耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性にも優れている。

発明を実施するための形態

[0037] 以下、本発明を具体的に説明する。

[0038] 本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位 ($-CH_2-CH(OH)-$) を有する含フッ素共重合体からなる。上記含フッ素共重合体の低タンパク質吸着性および低細胞付着性は本発明者等によって新たに見出された特性である。

[0039] 本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、耐熱性にも優れるので、高温で実施する滅菌処理にも耐え得る。例えば、 $121^{\circ}C$ で実施するオートクレーブ滅菌にも耐え得る。本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、分解温度が $121^{\circ}C$ 超であることが好ましい。

[0040] 本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、耐アルカリ性にも優れるので、次亜塩素酸を含むアルカリ性の水溶液を使用する消毒にも耐え得る。例えば、本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、0.5質量%の次亜塩素酸ナトリウム及び0.4質量%の水酸化ナトリウムを含む水溶液中に、24時間浸漬した場合でも、重量変化率が10質量%以下である。

[0041] 本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料は、成形加工性にも優れる。例えば、本発明の低タンパク質吸着性材料および低細胞付着性材料が有機溶剤を含む塗料組成物である場合、有機溶剤としてアルコール等の弱溶剤を使用することができるので、強溶剤により侵食される基材や下塗りにも適用できる。

[0042] 上記含フッ素共重合体は、上記含フッ素オレフィン単位を、上記含フッ素共重合体を構成する全単量体単位の60～10モル%含有することが好ましい。より好ましくは40～10モル%であり、更に好ましくは35～20モル%であり、より更に好ましくは35～25モル%である。上記含フッ素オレフィン単位の含有率が上記範囲内にあると、低タンパク質吸着性材料にタンパク質が更に吸着しにくく、また、上記低細胞付着性材料に細胞が更に付着しにくい。上記含フッ素オレフィン単位の含有率が10モル%未満にあると、含フッ素共重合体の水溶性が高くなり、含フッ素共重合体が水中に溶出しやすくなり機能が発現しにくくなる。上記含フッ素オレフィン単位の含有量が多い方が、上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料の耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性が優れる傾向がある。

[0043] 上記含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位が60～10モル%であり、ビニルアルコール単位が40～90モル%であることが好ましい。各モノマー単位の含有率としては、含フッ素オレフィン単位が40～10モル%であり、ビニルアルコール単位が60～90モル%であることがより好ましく、含フッ素オレフィン単位が35～20モル%であり、ビニルアルコール単位が65～80モル%であることが更に好ましく、含フッ素オレフィン単

位が35～25モル%であり、ビニルアルコール単位が65～75モル%であることがより更に好ましい。各モノマー単位の含有率がこのような範囲であることによって、低タンパク質吸着性材料にタンパク質が更に吸着しにくく、また、上記低細胞付着性材料に細胞が更に付着しにくい。上記含フッ素オレフィン単位の含有率が10モル%未満にあると、含フッ素共重合体の水溶性が高くなり、含フッ素共重合体が水中に溶出しやすくなり機能が発現しにくくなる。上記含フッ素オレフィン単位の含有量が多い方が、上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料の耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性が優れる傾向がある。

[0044] 上記含フッ素オレフィン単位とは、含フッ素オレフィンに基づく重合単位を表している。該含フッ素オレフィンは、フッ素原子を有する単量体である。

[0045] 上記含フッ素オレフィンとしては、テトラフルオロエチレン〔TFE〕、フッ化ビニリデン〔VdF〕、クロロトリフルオロエチレン〔CTFE〕、フッ化ビニル、ヘキサフルオロプロピレン〔HFP〕、ヘキサフルオロイソブテン、 $\text{CH}_2=\text{CZ}^1(\text{CF}_2)_{n1}\text{Z}^2$ （式中、 Z^1 はH、F又はCl、 Z^2 はH、F又はCl、 $n1$ は1～10の整数である。）で示される単量体、 $\text{CF}_2=\text{CF}-\text{OR}^f1$ （式中、 R^f1 は、炭素数1～8のパーフルオロアルキル基を表す。）で表されるパーフルオロ（アルキルビニルエーテル）〔PAVE〕、及び、 $\text{CF}_2=\text{CF}-\text{OCH}_2-\text{R}^f2$ （式中、 R^f2 は、炭素数1～5のパーフルオロアルキル基）で表されるアルキルパーフルオロビニルエーテル誘導体からなる群より選択される少なくとも1種の含フッ素オレフィンであることが好ましい。

[0046] 上記 $\text{CH}_2=\text{CZ}^1(\text{CF}_2)_{n1}\text{Z}^2$ で示される単量体としては、 $\text{CH}_2=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}_2=\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2=\text{CHCF}_3$ 、 $\text{CH}_2=\text{CFCHF}_2$ 、 $\text{CH}_2=\text{CClCF}_3$ 等が挙げられる。

[0047] 上記PAVEとしては、パーフルオロ（メチルビニルエーテル）〔PMVE〕、パーフルオロ（エチルビニルエーテル）〔PEVE〕、パーフルオロ（プロピルビニルエーテル）〔PPVE〕、パーフルオロ（ブチルビニルエー

テル)等が挙げられる。

[0048] 上記含フッ素オレフィンとしては、TFE、CTFE及びHFPからなる群より選択される少なくとも1種がより好ましく、TFEが更に好ましい。

[0049] 上記含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率が1～75%であることが好ましい。交互率が上記範囲内にあると、低タンパク質吸着性材料にタンパク質が更に吸着しにくく、また、上記低細胞付着性材料に細胞が更に付着しにくい。より好ましくは10～60%であり、更に好ましくは10～35%であり、特に好ましくは10～20%である。

[0050] 含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率は、重アセトン等の含フッ素共重合体が溶解する溶媒を用いて、含フッ素共重合体の¹H-NMR測定を行い、以下の式より3連鎖の交互率として算出できる。

$$\text{交互率 (\%)} = C / (A + B + C) \times 100$$

A: -V-V-V-のように2つのVと結合したVの個数

B: -V-V-T-のようにVとTとに結合したVの個数

C: -T-V-T-のように2つのTに結合したVの個数

(T: 含フッ素オレフィン単位、V: ビニルアルコール単位)

A、B、CのV単位の数、¹H-NMR測定のビニルアルコール単位(-CH₂-CH(OH)-)の3級炭素に結合する主鎖のHの強度比より算出する。¹H-NMR測定による主鎖のHの強度比の見積もりは、ケン化前の含フッ素共重合体で実施する。

[0051] 上記含フッ素共重合体は、タンパク質が更に吸着しにくく、また、細胞が更に付着しにくいことから、-CH(OH)-CXY- (式中、X及びYは、同一又は異なり、それぞれH、F又はフルオロアルキル基を表す。ただし、X及びYのうち少なくとも一つはF又はフルオロアルキル基である。)で表されるフッ素アルコール構造を有することが好ましい。また、上記含フッ素共重合体は、-CH(OH)-CF₂-で表されるフッ素アルコール構造を有することがより好ましい。

[0052] 上記含フッ素共重合体は、更に、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R})-$ （式中、Rは、水素原子又は炭素数1～17の炭化水素基を表す。）で表されるビニルエステルモノマー単位を有するものであってもよい。このように、本発明における含フッ素共重合体が、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有することもまた、本発明の好適な実施形態の1つである。そして更には、実質的に含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位のみからなる含フッ素オレフィン／ビニルアルコール／ビニルエステルモノマー共重合体であることもまた、本発明の好適な実施形態の1つである。

[0053] 上記ビニルエステルモノマー単位は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R})-$ （式中、Rは、水素原子又は炭素数1～17の炭化水素基を表す。）で表されるモノマー単位であるが、上記式中のRとしては、炭素数1～11のアルキル基が好ましく、炭素数1～5のアルキル基がより好ましい。特に好ましくは、炭素数1～3のアルキル基である。

[0054] 上記ビニルエステルモノマー単位としては、中でも、以下のビニルエステルに由来するモノマー単位などが例示される。

ギ酸ビニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、イソ酪酸ビニル、バレリン酸ビニル、イソバレリン酸ビニル、カプロン酸ビニル、ヘプチル酸ビニル、カプリル酸ビニル、ピバリン酸ビニル、ペラルゴン酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、ミリスチン酸ビニル、ペンタデシル酸ビニル、パルチミン酸ビニル、マルガリン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、オクチル酸ビニル、ベオバー9（昭和シェル石油（株）製）、ベオバー10（昭和シェル石油（株）製）、安息香酸ビニル、バーサチック酸ビニル。これらの中でも、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、バーサチック酸ビニルに由来するモノマー単位が好ましい。より好ましくは、酢酸ビニルモノマー単位、プロピオン酸ビニルモノマー単位であり、更に好ましくは、酢酸ビニルモノマー単位である。

[0055] 上記含フッ素共重合体が、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位

及びビニルエステルモノマー単位を有する場合の、各モノマー単位の含有率としては、含フッ素オレフィン単位が60～10モル%であり、ビニルアルコール単位が40～90モル%であり、ビニルエステルモノマー単位が0モル%より多く30モル%未満であることが好ましい。各モノマー単位の含有率が上記範囲内にあると、低タンパク質吸着性材料にタンパク質が更に吸着しにくく、また、上記低細胞付着性材料に細胞が更に付着しにくい。各モノマー単位の含有率としては、含フッ素オレフィン単位が60～10モル%であり、ビニルアルコール単位が40～90モル%であり、ビニルエステルモノマー単位が0より多く10モル%未満であることがより好ましく、含フッ素オレフィン単位が40～10モル%であり、ビニルアルコール単位が60～90モル%であり、ビニルエステルモノマー単位が0より多く1.0モル%未満であることが更に好ましく、含フッ素オレフィン単位が35～20モル%であり、ビニルアルコール単位が65～80モル%であり、ビニルエステルモノマー単位が0より多く1.0モル%未満であることがより更に好ましく、含フッ素オレフィン単位が35～25モル%であり、ビニルアルコール単位が65～75モル%であり、ビニルエステルモノマー単位が0より多く1.0モル%未満であることがより更に好ましい。上記含フッ素オレフィン単位の含有量が多い方が、上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料の耐熱性、耐アルカリ性及び成形加工性が優れる傾向がある。

[0056] 上記含フッ素共重合体が、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有する場合、含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位との交互率は、1～75%であることが好ましい。交互率が上記範囲内にあると、低タンパク質吸着性材料にタンパク質が更に吸着しにくく、また、上記低細胞付着性材料に細胞が更に付着しにくい。より好ましくは10～60%であり、更に好ましくは10～35%であり、特に好ましくは10～20%である。

[0057] 含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマ

一単位との交互率は、重アセトン等の含フッ素共重合体が溶解する溶媒を用いて、含フッ素共重合体の ^1H -NMR測定を行い、以下の式より3連鎖の交互率として算出できる。

$$\text{交互率 (\%)} = C / (A + B + C) \times 100$$

A : $-\text{V}-\text{V}-\text{V}-$ のように2つのVと結合したVの個数

B : $-\text{V}-\text{V}-\text{T}-$ のようにVとTとに結合したVの個数

C : $-\text{T}-\text{V}-\text{T}-$ のように2つのTに結合したVの個数

(T : 含フッ素オレフィン単位、V : ビニルアルコール単位又はビニルエステルモノマー単位)

A、B、CのV単位の数、 ^1H -NMR測定のビニルアルコール単位 ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$) 及びビニルエステルモノマー単位 ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R})-$) の3級炭素に結合する主鎖のHの強度比より算出する。 ^1H -NMR測定による主鎖のHの強度比の見積もりは、ケン化前の含フッ素共重合体で実施する。

[0058] 上記含フッ素共重合体は、本発明の効果を損なわない範囲で、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位以外の他の単量体単位を有していてもよい。

[0059] 上記他の単量体としては、フッ素原子を含まない単量体（但し、ビニルアルコール及びビニルエステル単量体を除く）として、例えば、エチレン、プロピレン、1-ブテン、2-ブテン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、ビニルエーテル単量体、及び、不飽和カルボン酸からなる群より選択される少なくとも1種のフッ素非含有エチレン性単量体が好ましい。

[0060] 上記他の単量体単位の合計含有率は、含フッ素共重合体の全単量体単位の0～50モル%であることが好ましく、0～40モル%であることがより好ましく、0～30モル%であることが更に好ましい。

[0061] 本明細書において、含フッ素共重合体を構成する各単量体単位の含有量は、NMR、FT-IR、元素分析を単量体の種類によって適宜組み合わせることとで算出できる。

[0062] 上記含フッ素共重合体の重量平均分子量は、特に制限されないが、10,000以上であることが好ましい。より好ましくは、12,000～2,000,000であり、更に好ましくは、12,000～1,000,000である。

上記重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）により求めることができる。

[0063] 上記含フッ素共重合体は、後述するように、含フッ素オレフィン単位及びビニルエステルモノマー単位を有する共重合体をケン化することにより製造することができる。すなわち、本発明における含フッ素共重合体が、含フッ素オレフィン単位及びビニルエステルモノマー単位を有する共重合体をケン化して得られた共重合体であることもまた、本発明の好適な実施形態の1つである。

[0064] 以下に、本発明における含フッ素共重合体の製造方法について説明する。

通常、本発明における含フッ素共重合体は、テトラフルオロエチレン等の含フッ素オレフィンと酢酸ビニル等のビニルエステルモノマーとを共重合して、その後、得られた共重合体をケン化することにより製造することができる。上記含フッ素共重合体の重合方法としては、含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマーの組成比を、ほぼ一定に保つ条件下で重合を行うことが好ましい。すなわち、上記含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマーの組成比を、ほぼ一定に保つ条件下で重合して、含フッ素オレフィン単位とビニルエステルモノマー単位とを有する共重合体を得る工程、及び、得られた共重合体をケン化して、含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する共重合体を得る工程、からなる製造方法により得られたものであることが好ましい。

[0065] 上記ビニルエステルモノマーとしては、ギ酸ビニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、イソ酪酸ビニル、バレリン酸ビニル、イソバレリン酸ビニル、カプロン酸ビニル、ヘプチル酸ビニル、カプリル酸ビニル、ピバリン酸ビニル、ペラルゴン酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリン酸ビニ

ル、ミリスチン酸ビニル、ペンタデシル酸ビニル、パルチミン酸ビニル、マルガリン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、オクチル酸ビニル、ベオバー 9（昭和シェル石油（株）製）、ベオバー 10（昭和シェル石油（株）製）、安息香酸ビニル、バーサチック酸ビニル等が挙げられるが、中でも入手が容易で安価である点から、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、バーサチック酸ビニルが好ましく用いられる。

上記ビニルエステルモノマーとしてはこれらの 1 種を用いてもよいし、2 種以上を混合して用いてもよい。

[0066] 含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマーとを共重合させる方法としては、溶液重合、塊状重合、乳化重合、懸濁重合等の重合方法を挙げることができ、工業的に実施が容易であることから乳化重合、溶液重合又は懸濁重合により製造することが好ましいが、この限りではない。

[0067] 乳化重合、溶液重合又は懸濁重合においては、重合開始剤、溶媒、連鎖移動剤、界面活性剤、分散剤等を使用することができ、それぞれ通常用いられるものを使用することができる。

[0068] 溶液重合において使用する溶媒は、含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマー、及び、合成される含フッ素共重合体を溶解することができるものが好ましく、例えば、酢酸 *n*-ブチル、酢酸 *t*-ブチル、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類；ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール、2-プロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル類；HCF₃-2,2,5等の含フッ素溶媒；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合物等が挙げられる。

乳化重合において使用する溶媒としては、例えば、水、水とアルコールとの混合溶媒等が挙げられる。

[0069] 上記重合開始剤としては、例えば、ジイソプロピルパーオキシジカーボネー

ト（IPP）、ジ-n-プロピルパーオキシジカーボネート（NPP）等のパーオキシカーボネート類やt-ブチルパーオキシピバレート（例えば日油株式会社製のパーブチルPV）等のパーオキシエステル類に代表される油溶性ラジカル重合開始剤や、例えば、過硫酸、過ホウ酸、過塩素酸、過リン酸、過炭酸のアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩等の水溶性ラジカル重合開始剤等を使用できる。特に乳化重合においては、過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウムが好ましい。

[0070] 上記界面活性剤としては、通常用いられる界面活性剤が使用でき、例えば、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等が使用できる。また、含フッ素系界面活性剤を用いてもよい。

[0071] 懸濁重合において用いられる上記分散剤としては、通常の懸濁重合に用いられる部分鹼化ポリ酢酸ビニル、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性セルロースエーテル、アクリル酸系重合体、ゼラチンなどの水溶性ポリマーを例示できる。懸濁重合は、水／単量体の比率が通常質量比で1.5／1～3／1である条件下で行なわれ、分散剤は単量体100質量部に対し0.01～0.1質量部が用いられる。また、必要に応じて、ポリリン酸塩のようなpH緩衝剤を用いることもできる。

[0072] 上記連鎖移動剤としては、例えば、エタン、イソペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族類；アセトン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；メチルメルカプタン等のメルカプタン類；四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、塩化メチル等のハロゲン化炭化水素等が挙げられる。

上記連鎖移動剤の添加量は用いる化合物の連鎖移動定数の大きさにより変わりうるが、通常重合溶媒に対して0.001～10質量%の範囲で使用される。

[0073] 重合温度としては、含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマーの反応中

の組成比がほぼ一定になる範囲であればよく、0～100℃であってよい。

[0074] 重合圧力としては、含フッ素オレフィンとビニルエステルモノマーの反応中の組成比がほぼ一定になる範囲であればよく、0～10MPaGであってよい。

[0075] 酢酸ビニルに由来するアセテート基のケン化は従来からよく知られており、アルコリシスや、酸やアルカリを用いた加水分解等の従来公知の方法によって行うことができる。このケン化によって、アセテート基（ $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ）は、水酸基（ $-\text{OH}$ ）に変換される。他のビニルエステルモノマーにおいても同様に、従来公知の方法によってケン化され、水酸基を得ることができる。

[0076] 含フッ素オレフィン単位とビニルエステルモノマー単位とを有する共重合体をケン化して本発明における含フッ素共重合体を得る場合のケン化度は、本発明における含フッ素共重合体の各モノマー単位の含有率が上述した範囲となるような範囲であればよく、具体的には90%以上が好ましく、95%以上がより好ましく、99%以上が更に好ましい。

[0077] 上記ケン化度は、含フッ素共重合体のIR測定又は ^1H -NMR測定により、以下の式から算出される。

$$\text{ケン化度 (\%)} = D / (D + E) \times 100$$

D：含フッ素共重合体中のビニルアルコール単位数

E：含フッ素共重合体中のビニルエステルモノマー単位数

[0078] 上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料は、本発明の効果を損なわない範囲で、上記含フッ素共重合体以外の他の成分を更に含んでもよい。

[0079] 上記他の成分としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等の親水性高分子等が挙げられる。

[0080] 上記他の成分の配合量は、上記含フッ素共重合体100質量%に対して、1～30質量%であることが好ましく、1～10質量%であることがより好ましい。

- [0081] 上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料は、表面が有機溶剤を含む水溶液により処理されていることが好ましい。この表面処理により、上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料の表面に更に水酸基構造が増加するため、タンパク質の吸着及び細胞の付着がより強く抑制される。
- [0082] 上記表面処理で 사용할ことが可能な有機溶剤としては、水に可溶で上記含フッ素共重合体を溶解する有機溶剤であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。中でもメタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフランが好ましい。
- [0083] 上記有機溶剤を含む水溶液による処理の方法としては、当該水溶液で上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料の表面を濡らす方法が挙げられる。
- [0084] 上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料は、用途に応じて種々の形状に成形されて提供される。成形方法は特に限定されず、スピンコート法、ドロップキャスト法、ディップニップ法、スプレーコート法、刷毛塗り法、浸漬法、インクジェットプリント法、静電塗装法、圧縮成形法、押出成形法、カレンダー成形法、トランスファー成形法、射出成形法、ロト成形法、ロトライニング成形法、熱誘起相分離法、非溶媒誘起相分離法等が採用できる。
- [0085] 多様な形状の物品に適用できることから、上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料は、コーティング膜であることが好ましい。上記コーティング膜とは、上記含フッ素共重合体又は上記含フッ素共重合体を含む塗料組成物を塗布することにより得られる膜をいう。コーティング膜の製膜方法としては、スピンコート法、ドロップキャスト法、ディップニップ法、スプレーコート法、刷毛塗り法、浸漬法、静電塗装法、インクジェットプリント法等が挙げられる。中でも、簡便性の点で、スピンコート法、ドロップキ

キャスト法、浸漬法が好ましい。

[0086] 上記コーティング膜は、上記含フッ素共重合体及び有機溶剤を含む塗料組成物を塗布することにより得られることが好ましい。有機溶剤としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等が使用できる。なかでも、透明で均一なコーティング膜が容易に得られる点で、2-ブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、テトラヒドロフランが好ましい。また、含フッ素共重合体の溶解性の観点からは、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0087] 上記コーティング膜は、有機溶剤としてアルコール等の弱溶剤を使用した塗料組成物からも得ることができるので、容易に製造することができる。

[0088] 上記低タンパク質吸着性材料及び上記低細胞付着性材料がコーティング膜である場合、その膜厚は0.1～50 μm であることが好ましく、0.5～30 μm であることがより好ましく、1.0～20 μm であることが更に好ましい。

[0089] 上記低タンパク質吸着性材料は、0.05 mg/mlのウシ血清アルブミン溶液と23.4℃で0.5時間接触させた場合の、ウシ血清アルブミンの吸着量を200 ng/cm²以下とすることができる。

上記低タンパク質吸着性材料は、0.05 mg/mlのウシ血漿フィブリノーゲン溶液と23.4℃で0.5時間接触させた場合の、ウシ血漿フィブリノーゲンの吸着量を500 ng/cm²以下とすることができる。

上記低タンパク質吸着性材料は、0.05 mg/mlのウシ血清由来免疫グロブリンG溶液と23.4℃で0.5時間接触させた場合の、ウシ血清由来免疫グロブリンGの吸着量を500 ng/cm²以下とすることができる。

上記タンパク質吸着性材料は、10～0.05 mg/mlのタンパク質溶液と接触させた場合でも、タンパク質がほとんど吸着しないという、驚くべき効果を奏する。すなわち、上記タンパク質吸着性材料は、10～0.05 m

g / m l のタンパク質溶液と接触させるタンパク質吸着性材料であってよい。

上記のタンパク質の吸着量は、後述する「タンパク質吸着試験」に記載の方法により測定する。

10 ~ 0.05 mg / m l のタンパク質溶液と接触する物品の少なくとも表面に、低タンパク質吸着性材料を適用することにより、上記タンパク質の吸着を防止する方法も、上記低白質吸着性材料の使用方法として好ましい。

[0090] 上記低タンパク質吸着性材料は、タンパク質の吸着性が低いことから、タンパク質の吸着を避けることが要求される種々の物品に適用できる。上記物品の形状は特に限定されず、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであってよい。

上記低タンパク質吸着性材料を上記物品に適用する工程を含むことを特徴とする、上記物品にタンパク質の吸着を防止する方法は、上記低タンパク質吸着性材料の使用方法として好ましい。上記タンパク質としては、血漿タンパク質、後述するバイオ医薬を挙げることができる。上記血漿タンパク質としては、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン等が挙げられる。上記低タンパク質吸着性材料を適用する方法は、特に限定されず、物品の少なくとも表面の一部を上記低タンパク質吸着性材料で覆うことができる方法であれば特に限定されない。例えば、上記含フッ素共重合体又は上記含フッ素共重合体を含む塗料組成物を塗布することによりコーティング膜を成膜する方法が挙げられる。上記コーティング膜の成膜方法は上述したとおりである。

[0091] 本発明は、上記低タンパク質吸着性材料又は上記低細胞付着性材料を含むことを特徴とするコーティング用組成物でもある。

[0092] 上記コーティング用組成物は、有機溶剤を含むものであってもよい。有機溶剤としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等が使用できる。なかでも、透明で均一なコーティング膜が容易に得られる点で、2

ーブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、テトラヒドロフランが好ましい。また、含フッ素共重合体の溶解性の観点からは、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0093] 上記コーティング組成物は、有機溶剤としてアルコール等の弱溶剤を使用することができる。従って、強溶剤により侵食される基材や下塗りにも適用できる。

[0094] 上記コーティング用組成物は、所望の基材に塗布して、コーティング膜又はコーティング層を形成することができる。塗布方法としては、スピンコート法、ドロップキャスト法、ディップニップ法、スプレーコート法、刷毛塗り法、浸漬法、静電塗装法、インクジェットプリント法等が挙げられる。中でも、簡便性の点で、スピンコート法、ドロップキャスト法、浸漬法が好ましい。

[0095] 上記コーティング用組成物から形成されたコーティング膜又はコーティング層は、膜厚が0.1～50 μm であることが好ましく、0.5～30 μm であることがより好ましく、1.0～20 μm であることが更に好ましい。

[0096] 上記コーティング用組成物は、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコに適用することができる。

[0097] 本発明は、上記低タンパク質吸着性材料又は上記低細胞付着性材料から形成されることを特徴とするコーティング層でもある。

[0098] 上記コーティング層は、上記含フッ素共重合体又は上記含フッ素共重合体を含む塗料組成物を塗布することにより得られる。塗布方法としては、スピンコート法、ドロップキャスト法、ディップニップ法、スプレーコート法、刷毛塗り法、浸漬法、静電塗装法、インクジェットプリント法等が挙げられる。中でも、簡便性の点で、スピンコート法、ドロップキャスト法、浸漬法が好ましい。

[0099] 上記コーティング層は、上記含フッ素共重合体及び有機溶剤を含む塗料組成物を塗布することにより得られることが好ましい。有機溶剤としては、メタ

ノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等が使用できる。なかでも、透明で均一なコーティング膜が容易に得られる点で、2-ブタノール、1-ブタノール、1-ヘキサノール、テトラヒドロフランが好ましい。また、含フッ素共重合体の溶解性の観点からは、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0100] 上記コーティング層は、有機溶剤としてアルコール等の弱溶剤を使用した塗料組成物からも得ることができるので、容易に製造することができる。

[0101] 上記コーティング層は、膜厚が0.1～50 μm であることが好ましく、0.5～30 μm であることがより好ましく、1.0～20 μm であることが更に好ましい。

[0102] 上記コーティング層は、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコの表面を形成するものであることが好ましい。上記コーティング層を表面に備えるバッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコは、タンパク質又は細胞が付着しにくい。

[0103] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料、上述のコーティング組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品でもある。

[0104] 本発明は、上述の低タンパク質吸着性材料、上述のコーティング組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バイオ医薬用バッグ、バイオ医薬用シート、バイオ医薬用フィルム、バイオ医薬用バイアル瓶、バイオ医薬用シャーレ、又は、バイオ医薬用フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品でもある。

[0105] バイオ医薬を保管するための器具やバイオ医薬を使用するための器具にバイオ医薬が吸着しやすいと、バイオ医薬を正確に定量できなかつたり、正確な分析が困難になったりする。また、バイオ医薬は高価であるため、経済的損

失も大きい。バイオ医薬用バッグ、バイオ医薬用シート、バイオ医薬用フィルム、バイオ医薬用バイアル瓶、バイオ医薬用シャーレ、又は、バイオ医薬用フラスコが、上述の低タンパク質吸着性材料、上述のコーティング組成物、又は、上述のコーティング層からなるものであると、バイオ医薬が吸着しにくく、バイオ医薬を高い回収率で回収することができる。

[0106] バイオ医薬としては、タンパク質医薬品、遺伝子組み換えウイルス、細胞性治療薬、核酸医薬品等を挙げることができる。

上記タンパク質医薬品としては、（１）酵素類のタンパク質：アルテラーゼ、モンテブラーゼ、イミグルセラーゼ、ベラグルセラーゼ アルファ、アガルシダーゼ アルファ、アガルシダーゼ ベータ、ラロニダーゼ、アルグルコシダーゼ アルファ、イデュルスルファーゼ、ガルスルファーゼ、ラスブリカーゼ、ドルナーゼ アルファ、（２）血液凝固線溶系因子類のタンパク質：オクトコグ アルファ、ルリオクトコグ アルファ、エプタコグ アルファ（活性型）、ノナコグアルファ、ツロクトコグ アルファ、エフトレノナコグ アルファ、トロンボモデュリン アルファ、（３）血清タンパク質類：人血清アルブミン、（４）ホルモン類のタンパク質：ヒトインスリン、インスリン リスプロ、インスリン アスパルト、インスリン グラルギン、インスリン デテムル、インスリン グルリジン、インスリン デグルデク、インスリン デグルデク及びインスリン アスパルト、ソマトロピン、ペグビソマント、メカセルミン、カルペリチド、グルカゴン、ホリトロピン アルファ、フォリトロピン ベータ、リラグルチド、テリパラチド、メトレレプチン、（５）ワクチン類のタンパク質：組換え沈降Ｂ型肝炎ワクチン（酵母由来）、乾燥細胞培養不活化Ａ型肝炎ワクチン、組換え沈降２価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）、組換え沈降４価ヒトパピローマウイルス様粒ワクチン（酵母由来）、（６）インターフェロン類のタンパク質：インターフェロン アルファ（N A M A L W A）、インターフェロン アルファ－２b、インターフェロン アルファ（B A L L－１）、インターフェロン アルファコン－１、インターフェロン

ベータ、インターフェロン ベーター 1 a、インターフェロン ベーター 1 b、インターフェロン ガンマー 1 a、ペグインターフェロン アルファ 2 a、ペグインターフェロン アルファ 2 b、(7) エリスロポエチン類のタンパク質：エポエチン アルファ、エポエチン ベータ、ダルベポエチン アルファ、エポエチン ベータ ペゴル、エポエチン カッパ、(8) サイトカイン類のタンパク質：フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチム、セルモロイキン、テセロイキン、トラフェルミン、(9) 抗体類のタンパク質：ムロモナブー C D 3、トラスツズマブ、リツキシマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、バシリキシマブ、トシリズマブ、ゲムツズマブ オゾガマイシン、ベバシズマブ、イブリツモマブ チウキセタン、アダリムマブ、セツキシマブ、ラニビズマブ、オマリズマブ、エクリズマブ、パニツムマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、モガムリズマブ、セルトリズマブ ペゴル、オフアツムマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、ナタリズマブ、ニボルマブ、アレムツズマブ、(10) 融合タンパク質類：エタネルセプト、アバタセプト、ロミプロスチム、アフリベルセプト等を挙げることができる。

[0107] また、核酸医薬品としては、アンチセンス、s i R N A、デコイ核酸、核酸アプタマー、リボザイム、m i R N A アンチセンス、m i R N A m i m i c、C p G オリゴデオキシヌクレオチドなどを挙げることができる。

[0108] 上記低細胞付着性材料は、細胞の付着性が低いことから、細胞の付着を避けることが要求される種々の物品に適用できる。上記物品の形状は特に限定されず、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであってよい。

上記低細胞付着性材料を上記物品に適用する工程を含むことを特徴とする、上記物品に細胞の付着を防止する方法は、上記低細胞付着性材料の使用方法として好ましい。上記低細胞付着性材料を適用する方法は、特に限定されず、物品の少なくとも表面の一部を上記低細胞付着性材料で覆うことができる。

方法であれば特に限定されない。例えば、上記含フッ素共重合体又は上記含フッ素共重合体を含む塗料組成物を塗布することによりコーティング膜を成膜する方法が挙げられる。上記コーティング膜の成膜方法は上述したとおりである。

[0109] 本発明は、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。

[0110] 本発明は、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなり、細胞培養用バッグ、細胞培養用シート、細胞培養用フィルム、細胞培養用バイアル瓶、細胞培養用シャーレ、又は、細胞培養用フラスコであることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。

[0111] 本発明は、また、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなり、胚様体形成用培養容器であることを特徴とする低細胞付着性物品でもある。上記胚様体形成用培養容器は、2個以上のウェルを有することが好ましい。各ウェルの形状は特に限定されないが、垂直方向における断面が略U字形状の底部、及び、略円形の開口部を有することが好ましい。更に、上記底部内面の曲率半径 (R') が、1.0 mm以上、3.5 mm以下であることが好ましく、3.0 mm以下とすることがより好ましい。上記開口部の直径は4.0～11.0 mmとすることが好ましい。各ウェルの容量は80～500 μ Lとすることができる。上記胚様体形成用培養容器は、少なくともウェルの内面が上記低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなるものであることが好ましい。

[0112] 細胞を培養するために使用する器具に細胞が付着しやすいと、培養した細胞の回収率が低下したり、細胞が増殖している形状のまま回収できなかったり、細胞の性質が変化してしまったりする。細胞培養用バッグ、細胞培養用シート、細胞培養用フィルム、細胞培養用バイアル瓶、細胞培養用シャーレ又

は細胞培養用フラスコが、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなるものであると、細胞が付着しにくく、培養により得られた細胞を高い回収率で、かつ細胞の形状や性質を好ましい状態で回収することができる。

[0113] 上記細胞としては、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系肝細胞、中胚葉系幹細胞、肝幹細胞、膵幹細胞、胚性幹細胞等の幹細胞や、幹細胞を目的の細胞に分化させた細胞、あるいは免疫系細胞、血球系細胞、神経細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞、上皮細胞、角化細胞、角膜細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、表皮細胞、肝細胞、膵 β 細胞、心筋細胞、骨髓細胞、羊膜細胞、臍帯血細胞などの生体由来の細胞、あるいはN I H 3 T 3（エヌアイエイチスリーティースリー）細胞、3 T 3 - L 1（スリーティースリーエルワン）細胞、3 T 3 - E 1（スリーティースリーイーワン）細胞、H e l a（ヒーラ）細胞、P C - 1 2（ピーシーツェルブ）細胞、P 1 9（ピーナインティーン）細胞、C H O（チャイニーズハムスター卵母）細胞、C O S（シーオーエス）細胞、H E K（エッチイーケー）細胞、H e p - G 2（ヘップジーツー）細胞、L 9 2 9（エルナインツーナイン）細胞、C 2 C 1 2（シーツーシーツェルブ）細胞、D a u d i（ダウディ）細胞、J u r k a t（ジャーカット）細胞、K G - 1 a（ケージーワンエー）細胞、C T L L - 2（シーティールエルツー）細胞、N S - 1（エヌエスワン）細胞、M O L T - 4（エムオーエルティーフォー）細胞、H U T 7 8（エッチユーティースェブンティエイト）細胞、M T - 4（エムティーフォー）細胞などの株化細胞、あるいは抗体産生細胞である各種ハイブリドーマ細胞株、あるいはこれら細胞を遺伝子工学的に改変した細胞などが挙げられる。

[0114] 特に高分子材料に付着しやすい細胞である接着性細胞を培養する場合であっても、本発明の低細胞付着性物品であれば、培養した細胞の付着を抑制することができる。

[0115] 上記細胞としては、胚性幹細胞（E S細胞）や人工多能性幹細胞（i P S細胞）などの胚様体（e m b r y o i d b o d y : E B）も挙げられる。

[0116] 胚様体形成は、E S細胞をはじめとする多能性幹細胞を *in vitro* で分化誘導する際に有効であるため、広く採用されている手法である。胚様体形成はE S細胞やi P S細胞を培養容器に接着させない浮遊状態で培養することが重要であり、通常の培養容器を使用した接着培養では胚様体は形成されにくい。上記胚様体形成用培養器が、上述の低細胞付着性材料、上述のコーティング用組成物、又は、上述のコーティング層からなるものであると、均一で、効率よく、質の高い胚様体を形成することができる。

実施例

[0117] つぎに本発明を実施例をあげて説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

[0118] 実施例の各数値は以下の方法により測定した。

[0119] 〔フッ素含有率による含フッ素オレフィン単位の含有率の測定〕

酸素フラスコ燃焼法により試料10mgを燃焼し、分解ガスを脱イオン水20mlに吸収させ、吸収液中のフッ素イオン濃度をフッ素選択電極法で測定することにより求めた（質量％）。ポリマー中の含フッ素オレフィン単位の含有率（モル％）は、ケン化前のポリマーのフッ素含有率から計算した。

[0120] 〔NMR（核磁気共鳴法）による交互率の測定〕

^1H -NMR測定条件：400MHz（テトラメチルシラン＝0ppm）

[0121] 〔分子量及び分子量分布〕

ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）により、溶媒としてテトラヒドロフラン（THF）を流速1ml／分で流して測定したデータより、平均分子量を算出した。

検出器にはRI、検量線サンプルはポリスチレン標準サンプルを使用し、流速1ml／分、サンプル打込量200 μL で測定を行った。

[0122] 〔IR分析によるケン化度の測定〕

フーリエ変換赤外分光光度計で室温にて測定した。

[0123] 〔融点（ T_m ）〕

DSC（示差走査熱量計）を用いて、10 $^{\circ}\text{C}$ ／分の条件で昇温（セカンドラ

ン) したときの融解熱曲線における極大値に対応する温度を T_m (°C) とした。

[0124] 〔分解温度〕

分解温度は、TGA (熱量測定装置) の測定における熱分解曲線において大きく重量減少を示す変曲点の温度とした。具体的には、TGA 曲線において、大きな重量減少の前後で補助線を引いて交点を求める方法 (交点法) により分解温度を求めた。

[0125] 〔水晶発振子マイクロバランス法 (QCM-D) 〕

QCM-D (メイワフォーシス社製 QCM-D 300) を用いて、P-1 ~ 4 のコーティング膜上に吸着したタンパク質量を求めた。QCM チップは、q sense 社製のもの (Q SX 301、Au) を使用した。この QCM チップにまず PET をコートした後、P-1 ~ 4 をコートしたものを測定に用いた。QCM チップへの PET コーティング方法については、比較例 1 に詳細を示している。

[0126] P-1 ~ 4 のコーティング膜に吸着したタンパク質量の求め方は、実験から得られた吸着時間 30 分後の周波数を解析ソフト QTools に導入されている Sauerbrey の式から $Areal\ mass [ng/cm^2]$ の解析を行い算出した。実験の詳細については、実施例 1 に記す。

[0127] 実施例で使用したポリマーを表 1 に示す。

[表1]

ポリマー	組成(モル比)		ケン化度 (%)	交互率(%)	重量平均 分子量 ($\times 10^4$)	Mw/Mn	分解温度 (°C)	融点(°C)
P-1	TFE/(酢酸ビニル+ビニルアルコール)	54/46	98	73	1.8	2.40	390	206
P-2	TFE/(酢酸ビニル+ビニルアルコール)	48/52	99以上	54	7.1	1.77	385	205
P-3	TFE/(酢酸ビニル+ビニルアルコール)	39/61	99以上	30	12.4	2.02	370	197
P-4	TFE/(酢酸ビニル+ビニルアルコール)	32/68	99以上	14	17.4	2.08	336	197

[0128] 耐アルカリ性の評価

ポリマーP-2が13質量%、メタノールが87質量%からなるポリマー溶液2.3gを調製し、直径約58mmのシャーレ上に展開した後乾燥させてポリマーフィルムを得た。該ポリマーフィルムを100mg、0.5質量%の次亜塩素酸ナトリウム及び0.4質量%の水酸化ナトリウムを含む水溶液に浸漬し、24時間室温にて保持した。重量変化率を測定した結果、約1%しか減少しておらず、十分な耐アルカリ性が確認できた。また、目視による、外観の変化もなかった。

[0129] 実施例1

ポリマーP-1の0.1質量%メタノール溶液を室温でPETコーティング済みQCMチップ（円盤状：直径1.4cm）の片側反応面へスピンコートした。具体的には、上記溶液30 μ LをQCMチップ上に滴下し、60秒間、2000rpm回転させた。その後、室温にて3時間、ロータリー真空ポンプにて減圧乾燥し、コーティング膜（QCMチップ）を得た。

[0130] 得られたコーティング膜をQCM-Dに組み込み、以下の方法でコーティング膜上のタンパク質吸着試験（ウシ血清アルブミンとフィブリノーゲン ウシ血漿由来）を評価した。実験の結果を表2に示す。

[0131] [タンパク質吸着試験]

上記の方法でPETコーティング済みQCMチップに重ねてP-1をコーティングしたQCMチップをQCM-Dに装着させ、23.4℃環境下のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中で安定化を行った。

周波数のベースラインが平行であることを確認した上、タンパク質を含むリン酸緩衝生理食塩水溶液（タンパク質の濃度0.05mg/mL）を0.5mL注入し、吸着時間30分間の周波数の変化量を測定した。タンパク質としては、ウシ血清アルブミン（BSA）またはウシ血漿フィブリノーゲン（BPF）を使用した。

[0132] コーティング膜に吸着したタンパク質量は、実験から得られた吸着時間30分後の周波数を解析ソフトQToolsに導入されているSauerbre

yの式から $A_{real\ mass} [ng/cm^2]$ の解析を行い算出した。

[0133] 実施例 2～4

実施例 1 と同様の方法でポリマー P-2 から P-4 のコーティング膜を得た。得られたコーティング膜について実施例 1 と同様の方法でタンパク質吸着試験を実施した。

[0134] 比較例 1 (PET)

ポリエチレンテレフタレート (PET) の 1.0 質量%溶液 (トリフルオロ酢酸、ジクロロメタンと 1, 1, 2, 2 テトラクロロエタンの混合溶剤 (混合比 1/4/45) に溶解させたもの) を室温で QCM チップ (円盤状: 直径 1.4 cm) の片側反応面へスピンコートした。具体的には、上記溶液 30 μ L を QCM チップ上に滴下し、60 秒間、2000 rpm 回転させた。その後、50℃にて3時間、ロータリー真空ポンプにて減圧乾燥し、コーティング膜を得た。

得られたコーティング膜について実施例 1 と同様にタンパク質の吸着試験を実施した。

[0135] [表2]

実施例/比較例	ポリマー	ポリマー物性	結果:タンパク質吸着性	
		溶剤溶解性(メタノール)	BSA (比較例1の吸着量を100とする)	BPF (比較例1の吸着量を100とする)
実施例1	P-1	良好	89±15	71±2
実施例2	P-2	良好	84±7	67±2
実施例3	P-3	良好	83±6	58±6
実施例4	P-4	良好	37±6	44±5
比較例1	PET	不溶	100	100

[0136] 実施例 5

ポリマー P-1 の 0.1 質量%メタノール溶液を室温で PET フィルム (1.0 cm×1.0 cm) 上へスピンコートした。具体的には、上記溶液 30

μL をPETフィルム上に滴下し、60秒間、2000rpm回転させた。その後、室温にて3時間、ロータリー真空ポンプにて減圧乾燥し、コーティング膜を得た。

得られたコーティング膜について、以下の方法で細胞の接着試験を評価した。結果を表3に示す。

[0137] [細胞接着試験]

PETフィルム(1.0cm×1.0cm)上にP-1をスピンコートしたコーティング膜を24穴の細胞培養プレートの底に少量のシリコン接着剤で固定した。超純水で3回洗浄した後に37℃環境下のPBS中で12時間浸漬させた。

[0138] マウス繊維芽細胞(NIH3T3)を5%CO₂、37℃環境下で10%ウシ胎児血清(FCS)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(FCS含有DMEM)中で培養した。培養したNIH3T3細胞を滅菌PBSで一回洗浄し、1mLの0.02%エチレンジアミン四酢酸(EDTA)溶液と1mLの0.25%トリプシン溶液を加え細胞培養プレートから剥がした。その細胞懸濁液を遠心してNIH3T3細胞を回収した後、FCS含有DMEMで再懸濁し61.2×10⁴個/mLの溶液を得た。

[0139] 細胞懸濁液は、コーティング膜を固定した細胞培養プレートの各ウェルに対して1×10⁴個/cm²に培地で調製し、コーティング膜上に播種した。5%CO₂、37℃環境下で1時間培養した後、コーティング膜をPBSで3回洗浄し、4%パラホルムアルデヒドPBS溶液を用いてコーティング膜上の接着細胞を固定化した。超純水で3回洗浄した後、ロータリー真空ポンプにて減圧乾燥した。1質量%濃度のクリスタルバイオレットPBS染色液で接着細胞を染色し、光学顕微鏡を用いて3視野任意に観察を行い接着細胞の数を数えた。

[0140] 実施例6～8

実施例5と同様の方法でポリマーP-2からP-4のコーティング膜を得た。得られたコーティング膜について実施例5と同様の方法で細胞接着試験を

実施した。

[0141] 比較例 2 (PET)

PETフィルム (1.0 cm × 1.0 cm) を用いて実施例 5 と同様に細胞の接着試験を実施した。

[0142] [表3]

実施例/比較例	ポリマー	ポリマー物性	結果:細胞付着性
		溶剤溶解性(メタノール)	(比較例2の結果を100とする)
実施例5	P-1	良好	39±21
実施例6	P-2	良好	40±11
実施例7	P-3	良好	19±5
実施例8	P-4	良好	7±3
比較例2	PET	不溶	100

[0143] 実施例 9 ～ 12 及び比較例 3

タンパク質としてウシ血清由来免疫グロブリン G (IgG) を使用したこと以外は実施例 1 ～ 4 及び比較例 1 と同様にして、タンパク質吸着試験を実施した。結果を表 4 に示す。

[0144] [表4]

実施例/比較例	ポリマー	ポリマー物性	結果:タンパク質吸着性
		溶剤溶解性(メタノール)	IgG (比較例3の吸着量を100とする)
実施例9	P-1	良好	70±3
実施例10	P-2	良好	65±4
実施例11	P-3	良好	57±3
実施例12	P-4	良好	25±10
比較例3	PET	不溶	100

請求の範囲

- [請求項1] 含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素共重合体からなることを特徴とする低タンパク質吸着性材料。
- [請求項2] 前記含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位の含有率が60～10モル%である請求項1記載の低タンパク質吸着性材料。
- [請求項3] 前記含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率が1～75%である請求項1又は2記載の低タンパク質吸着性材料。
- [請求項4] 前記含フッ素オレフィンは、テトラフルオロエチレン、クロロトリフルオロエチレン及びヘキサフルオロプロピレンからなる群より選択される少なくとも1種である請求項1、2又は3記載の低タンパク質吸着性材料。
- [請求項5] 前記含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有する請求項1、2、3又は4記載の低タンパク質吸着性材料。
- [請求項6] コーティング膜である請求項1、2、3、4又は5記載の低タンパク質吸着性材料。
- [請求項7] 請求項1、2、3、4又は5記載の低タンパク質吸着性材料を含むことを特徴とするコーティング用組成物。
- [請求項8] 請求項1、2、3、4又は5記載の低タンパク質吸着性材料から形成されることを特徴とするコーティング層。
- [請求項9] 請求項1、2、3、4、5若しくは6記載の低タンパク質吸着性材料、請求項7記載のコーティング組成物、又は、請求項8記載のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品。
- [請求項10] 請求項1、2、3、4、5若しくは6記載の低タンパク質吸着性材料、請求項7記載のコーティング組成物、又は、請求項8記載のコーテ

ィング層からなり、バイオ医薬用バッグ、バイオ医薬用シート、バイオ医薬用フィルム、バイオ医薬用バイアル瓶、バイオ医薬用シャーレ、又は、バイオ医薬用フラスコであることを特徴とする低タンパク質吸着性物品。

- [請求項11] 含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素共重合体からなることを特徴とする低細胞付着性材料。
- [請求項12] 前記含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位の含有率が60～10モル%である請求項11記載の低細胞付着性材料。
- [請求項13] 前記含フッ素共重合体における含フッ素オレフィン単位とビニルアルコール単位との交互率が1～75%である請求項11又は12記載の低細胞付着性材料。
- [請求項14] 前記含フッ素オレフィン、テトラフルオロエチレン、クロロトリフルオロエチレン及びヘキサフルオロプロピレンからなる群より選択される少なくとも1種である請求項11、12又は13記載の低細胞付着性材料。
- [請求項15] 前記含フッ素共重合体は、含フッ素オレフィン単位、ビニルアルコール単位及びビニルエステルモノマー単位を有する請求項11、12、13又は14記載の低細胞付着性材料。
- [請求項16] コーティング膜である請求項11、12、13、14又は15記載の低細胞付着性材料。
- [請求項17] 請求項11、12、13、14又は15記載の低細胞付着性材料を含むことを特徴とするコーティング用組成物。
- [請求項18] 請求項11、12、13、14又は15記載の低細胞付着性材料から形成されることを特徴とするコーティング層。
- [請求項19] 請求項11、12、13、14、15若しくは16記載の低細胞付着性材料、請求項17記載のコーティング用組成物、又は、請求項18記載のコーティング層からなり、バッグ、シート、フィルム、バイアル瓶、シャーレ、又は、フラスコであることを特徴とする低細胞付着

性物品。

[請求項20] 請求項11、12、13、14、15若しくは16記載の低細胞付着性材料、請求項17記載のコーティング用組成物、又は、請求項18記載のコーティング層からなり、細胞培養用バッグ、細胞培養用シート、細胞培養用フィルム、細胞培養用バイアル瓶、細胞培養用シャーレ、又は、細胞培養用フラスコであることを特徴とする低細胞付着性物品。

[請求項21] 請求項11、12、13、14、15若しくは16記載の低細胞付着性材料、請求項17記載のコーティング用組成物、又は、請求項18記載のコーティング層からなり、胚様体形成用培養容器であることを特徴とする低細胞付着性物品。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F214/18(2006.01)i, A61J1/05(2006.01)i, A61L33/00(2006.01)i, C08F218/04(2006.01)i

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)

C08F214/18, A61J1/05, A61L33/00, C08F218/04

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 1996-2016

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-336072 A (Japan Gore-Tex Inc.), 24 November 1992 (24.11.1992), claims; paragraphs [0002] to [0008]; examples; paragraph [0018] (Family: none)	1-21
X	JP 4-325160 A (Japan Gore-Tex Inc.), 13 November 1992 (13.11.1992), claims; paragraphs [0005] to [0007]; examples; paragraph [0016] (Family: none)	1-21
X	JP 5-261256 A (Japan Gore-Tex Inc.), 12 October 1993 (12.10.1993), claims; paragraphs [0005], [0006]; examples; paragraph [0019] (Family: none)	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

20 January 2016 (20.01.16)

Date of mailing of the international search report

22 March 2016 (22.03.16)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086016

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 51-125978 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 02 November 1976 (02.11.1976), claims; examples (Family: none)	1-21
X	JP 2011-225659 A (Asahi Glass Co., Ltd.), 10 November 2011 (10.11.2011), claims; paragraphs [0004], [0007]; example 6 (Family: none)	1-21
X	WO 2014/084356 A1 (Asahi Glass Co., Ltd.), 05 June 2014 (05.06.2014), claims; paragraph [0009]; examples; paragraph [0090] (Family: none)	1-21
X	WO 2013/099966 A1 (Daikin Industries, Ltd.), 04 July 2013 (04.07.2013), claims; paragraphs [0006], [0007]; examples; paragraph [0122] (Family: none)	1-21
X	JP 2008-511733 A (Advanced Cardiovascular Systems, Inc.), 17 April 2008 (17.04.2008), claims; paragraph [0004]; examples & US 2006/0269586 A1 claims; paragraph [0007]; examples & US 2007/0228345 A1 & WO 2006/026521 A1 & EP 1784434 A1	1-21
X	Toshiaki TAKAMATSU et al., "Hoshasen ni yoru Takoshitsu polytetrafluoroethylene Graft Kyojugotai no Kyususei to Ko Kessensei", Japanese Journal of Polymer Science and Technology, 1980, 37(12), pages 781 to 787	1-21
A	JP 5-023557 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 02 February 1993 (02.02.1993), (Family: none)	1-21
P,X	WO 2014/208592 A1 (Daikin Industries, Ltd.), 31 December 2014 (31.12.2014), claims; paragraphs [0010], [0026]; examples; paragraph [0224] & TW 201518373 A	1-21
P,X	WO 2015/087966 A1 (Nara Institute of Science and Technology), 18 June 2015 (18.06.2015), claims; paragraph [0002]; examples (Family: none)	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086016

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Invention 1) claims 1-10

(Invention 2) claims 11-21

Claims 11 to 21 share a common technical feature "a material comprising a fluorinated polymer having a fluorinated olefin unit and a vinyl alcohol unit" with claims 1 to 10 which are classified into Invention 1.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-9 (see Box No. V in the written opinion).

(Continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086016

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C08F214/18(2006.01)i, A61J1/05(2006.01)i, A61L33/00(2006.01)i, C08F218/04(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. C08F214/18, A61J1/05, A61L33/00, C08F218/04

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

国際調査で利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）

CAplus/REGISTRY (STN)

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	JP 4-336072 A（ジャパングアテックス株式会社）1992. 11. 24, 特許請求の範囲、[0002]-[0008]、実施例、[0018] （ファミリーなし）	1 - 2 1
X	JP 4-325160 A（ジャパングアテックス株式会社）1992. 11. 13, 特許請求の範囲、[0005]-[0007]、実施例、[0016] （ファミリーなし）	1 - 2 1

☒ 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

2 0 . 0 1 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 2 . 0 3 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

安田 周史

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 7

4 J

3 4 4 5

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
X	JP 5-261256 A (ジャパングアテックス株式会社) 1993. 10. 12, 特許請求の範囲、[0005]、[0006]、実施例、[0019] (ファミリーなし)	1 - 2 1
X	JP 51-125978 A (理化学研究所) 1976. 11. 02, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1 - 2 1
X	JP 2011-225659 A (旭硝子株式会社) 2011. 11. 10, 特許請求の範囲、[0004]、[0007]、実施例 6 (ファミリーなし)	1 - 2 1
X	WO 2014/084356 A1 (旭硝子株式会社) 2014. 06. 05, 特許請求の範囲、[0009]、実施例、[0090] (ファミリーなし)	1 - 2 1
X	WO 2013/099966 A1 (ダイキン工業株式会社) 2013. 07. 04, 特許請求の範囲、[0006]、[0007]、実施例、[0122] (ファミリーなし)	1 - 2 1
X	JP 2008-511733 A (アドヴァンスト カーディオグラフィック システムズ, インコーポレイテッド) 2008. 04. 17, 特許請求の範囲、[0004]、実施例 & US 2006/0269586 A1, claims、[0007]、examples & US 2007/0228345 A1 & WO 2006/026521 A1 & EP 1784434 A1	1 - 2 1
X	高松 俊昭 et al., 放射線による多孔質ポリテトラフルオロエチレングラフト共重合体の の吸水性と抗血栓性, 高分子論文集, 1980, 37(12), p. 781-787	1 - 2 1
A	JP 5-023557 A (旭化成工業株式会社) 1993. 02. 02, (ファミリーなし)	1 - 2 1
P, X	WO 2014/208592 A1 (ダイキン工業株式会社) 2014. 12. 31, 特許請求の範囲、[0010]、[0026]、実施例、[0224] & TW 201518373 A	1 - 2 1
P, X	WO 2015/087966 A1 (国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学) 2015. 06. 18, 特許請求の範囲、[0002]、実施例 (ファミリーなし)	1 - 2 1

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1－10

（発明2）請求項11－21

請求項11－21は、発明1に区分された請求項1－10と、[含フッ素オレフィン単位及びビニルアルコール単位を有する含フッ素重合体からなる材料]という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1－9（見解書の第Ⅴ欄参照）の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。