

(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
2014 年 1 月 23 日(23.01.2014)



(10) 国際公開番号

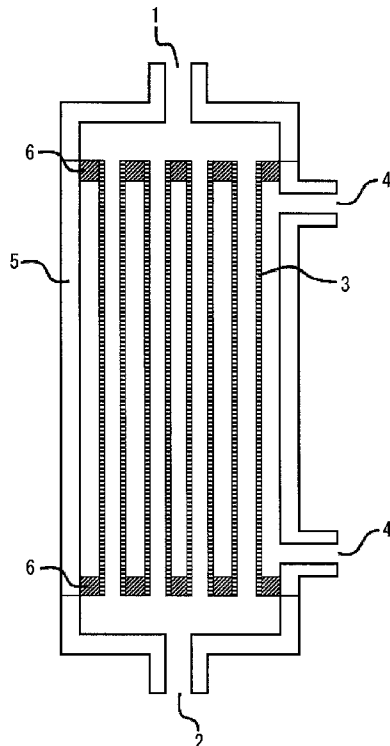
WO 2014/014089 A1

- (51) 国際特許分類:
C08F 8/08 (2006.01) B01D 71/82 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01) C08F 8/32 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/069661
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 19 日(19.07.2013)
- (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 2012-161536 2012 年 7 月 20 日(20.07.2012) JP
特願 2013-082066 2013 年 4 月 10 日(10.04.2013) JP
- (71) 出願人: D I C 株式会社(DIC CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1748520 東京都板橋区坂下 3 丁目 3 5
番 5 8 号 Tokyo (JP). 国立大学法人浜松医科大学
(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HAMA-
MATSU UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE)
[JP/JP]; 〒4313192 静岡県浜松市東区半田山一丁
目 2 0 番 1 号 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者: 中熊 大英(NAKAGUMA Hirohide); 〒
2858668 千葉県佐倉市坂戸 6 3 1 番地 D I C
株式会社 総合研究所内 Chiba (JP). 櫻井 直人
(SAKURAI Naoto); 〒2858668 千葉県佐倉市坂戸 6
3 1 番地 D I C 株式会社 総合研究所内
Chiba (JP). 生島 直也(IKUSHIMA Naoya); 〒
2858668 千葉県佐倉市坂戸 6 3 1 番地 D I C
株式会社 総合研究所内 Chiba (JP). 鈴木 哲朗
(SUZUKI Tetsuro); 〒4313192 静岡県浜松市東区半
田山一丁目 2 0 番 1 号 国立大学法人浜松医科
大学内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外(SHIGA Masatake et al.); 〒
1006620 東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号
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,

[続葉有]

(54) Title: HYDROPHILIC RESIN COMPOUND CONTAINING AMINO GROUP, POLYMER SUBSTRATE FOR VIRUS RE-
MOVAL, AND GAS BARRIER MATERIAL

(54) 発明の名称: アミノ基含有親水性樹脂化合物、ウイルス除去用高分子基材、及びガスバリア材



(57) Abstract: In the present invention, a substrate, a tool, a gas barrier materi-
al, and the like that are capable of efficiently removing a virus from a body flu-
id are obtained by: reacting a compound (B) comprising an epoxy group with a
hydrophilic resin (A), then reacting the product with a compound (C) compris-
ing an amino group in order to obtain a hydrophilic resin that contains an
amino group; applying this resin on a polymer support body; and affixing a
sugar chain that adsorbs a virus to the applied resin.

(57) 要約: 親水性樹脂 (A) にエポキシ基を有する化合物
(B) を反応させた後、アミノ基を有する化合物 (C) を反応
させ、アミノ基含有親水性樹脂を得た後、さらにこの樹脂を高
分子支持体上に塗工し、ウイルスを吸着する糖鎖を固定化させ
ることにより、効率的に体液中のウイルスを除去することが可
能な基材、器具、ガスバリア材等が得られる。



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), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

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))

明 細 書

発明の名称：

アミノ基含有親水性樹脂化合物、ウイルス除去用高分子基材、及びガスバリア材

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ基含有親水性樹脂化合物、及びウイルス除去用高分子基材、ウイルス除去装置、ウイルス除去装置の作動方法、及びガスバリア材に関する。

背景技術

[0002] アミノ基含有親水性樹脂化合物としては、カチオン性基を有する水溶性ビニルエステル系樹脂化合物（特許文献１）や、ビニルアルコールとビニルアミンの共重合体（特許文献２）が開示されている。しかし、これらはいずれも水溶性の樹脂であって、表面処理剤あるいは成形材として用いる際には耐水性が不足するという課題が存在した。

[0003] 一方で、Ｃ型肝炎はＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の慢性的感染が原因であり、薬剤による治療法としてペグインターフェロン、リバビリンの併用療法が一般的である。ジェノタイプ１ｂかつ血液中のウイルス量の多い患者では、治療成績は５０％程度であり、肝硬変や肝がんへの移行割合が高いことから、より有効な治療法、薬剤の開発が望まれている（非特許文献１）。一般的に薬剤による治療では、血中のウイルス量が低い場合に治療成績が高いことが知られており、血中のＨＣＶを多孔性のフィルターで除去し、薬剤との併用療法を行うと、治療成績が向上するとの報告がある（非特許文献２）。即ち、体内のウイルス量を下げることによって、治療成績が向上したものと推定される。

[0004] また、特許文献３には、血液入口、上流側血液回路、血漿分離手段、下流側血液回路がこの順に接続され、さらに血漿分離手段の血漿出口、上流側血漿回路、血漿浄化手段、下流側血漿回路がこの順に接続され、下流側血漿回

路の末端は下流側血液回路の途中に設けられた血液血漿混合手段に接続されている血液処理装置であって、下流側血液回路の血液血漿混合手段の下流側に少なくともウイルス及びウイルス感染細胞を除去する水不溶性担体からなる血球処理手段が設けられ血漿浄化手段が最大孔径20nm以上50nm以下の多孔性濾過膜からなる装置が記載されている。

[0005] しかしながら、上記フィルターで除去する方法は、一旦血球と血漿を分離した後、血漿成分からウイルスを除去することから、回路構成は複雑で、より簡便に血中からウイルスを除去する方法が望まれている。

[0006] リガンド等を固定化したC型肝炎ウイルス用の血液浄化用吸着材としては、特許文献4に、免疫グロブリン等と親和性のあるペプチドを水不溶性ゲルに固定化し、免疫複合体型C型肝炎ウイルスを効率良く除去する方法が報告されている。

[0007] 一方、HCVに結合するリガンドとしてヘパリンが有効なことが知られている（非特許文献3）。よって、血球と血漿を分離することなく全血を通過させることのできる中空糸等の高分子支持体にヘパリンが固定化された基材や血球血漿分離膜の細孔内などにヘパリンを固定化した基材であればより簡便にHCVを除去できる可能性があり、患者への負担の少ないHCV除去モジュール等を提供できることが期待される。

[0008] ヘパリンが固定化された基材の形態にはビーズや多孔質中空糸が挙げられる。多孔質中空糸を用いた内部循環型やろ過型の体外循環モジュールは、粒子状ヘパリン固定化基材の充填された体外循環モジュールと比較して血液の滞留部分が少ないことから、構成上血栓の形成が少ない利点を有する。多孔質中空糸にヘパリンを固定化する際、表面官能基の種類や固定化密度は基材材質によって異なり、各基材によって最適な方法を見出す必要がある。

[0009] 一方、糖類を有するウイルス吸着剤として、ヒト免疫不全ウイルス（以下HIV）に吸着作用を有する基材の報告がある。例えば、特許文献5には、主鎖にメチレン基を有する高分子基材に、エチレン性不飽和結合と糖鎖を有する重合性化合物、又は該重合性化合物を含む重合性組成物を接触させ、電

離性放射線を照射するか、又は、前記高分子基材に電離放射線を照射した後、前記重合性化合物、又は該重合性化合物を含む重合性組成物を接触させて得られる、糖鎖を有するH I V吸着用高分子基材が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特開昭56－141825

特許文献2：特開2006－176758

特許文献3：特開2005－230165

特許文献4：特開平10－323387

特許文献5：特開2010－68910

非特許文献

[0011] 非特許文献1：ウイルス性肝炎－基礎・臨床研究の進歩－日本臨床69巻増刊号4（2011）

非特許文献2：A. K. Fujiwara et al. Hepatol. Res. , 37, 701（2007）

非特許文献3：Zahn, J. P. Allain, J. Gen. Virol. , 86, 677（2005）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の課題は、従来技術を鑑み、耐水性を改善したアミノ基を含有する親水性表面処理樹脂を提供すること、及び耐水性血栓等の生成による目詰まりを起こすことなく、血液等の体液を流すことができ、効率的に体液中のウイルスを除去することが可能な基材、器具を提供することにある。

また、当該樹脂を用いたガスバリア材の提供を課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 上記課題を解決するために、本発明者らは親水性樹脂（A）にエポキシ基を有する化合物（B）を反応させた後、アミノ基を有する化合物（C）を反

応させ、アミノ基含有親水性樹脂を得た。さらにこの樹脂を高分子支持体上に塗工し、ウイルスを吸着する糖鎖を固定化させることにより、前記課題を解決できることを見出した。

[0014] 即ち、本発明は、エチレンービニルアルコール共重合体、及びエチレンーアクリル酸共重合体、エチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体からなる群から選ばれる親水性樹脂（Ａ）と、エポキシ基を有する化合物（Ｂ）を反応させた後に、アミノ基を有する化合物（Ｃ）を反応させて得られる樹脂化合物に関する。

また、前記アミノ基含有樹脂化合物を高分子支持体上に塗工した後、前記アミノ基と反応させて糖鎖を固定化してなることを特徴とするウイルス除去用高分子基材に関する。

また、前記ウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去装置に関する。

また、前記ウイルス除去装置の作動方法において、ウイルスを含む液を多孔性中空糸に通じることにより、中空糸の有する孔を通過した液と、孔を通過しなかった液とを混合する工程を有する、ウイルス除去装置の作動方法に関する。

また、前記樹脂化合物を用いたガスバリア材に関する。

また、前記樹脂化合物を用いたガスバリア性フィルムに関する。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、耐水性が改善されたアミノ基含有樹脂化合物が得られる。更に、前記アミノ基含有樹脂化合物は、親水性と高い生体適合性を有している樹脂にアミノ基を導入しているため、塗工後に、煩雑な操作を経ることなく、簡便に糖類が固定化出来ると共に、除去が好ましくない血液成分を吸着・除去することなく、ウイルスを選択的に除去できる機能を有する高分子基材、及びそれを用いた医療器具、及びガスバリア材を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の高分子基材を備えてなる医療器具の一例を示す概略断面図である。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、

(1) エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンーアクリル酸共重合体、及びエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体からなる群から選ばれる親水性樹脂(A)と、エポキシ基を有する化合物(B)を反応させた後に、アミノ基を有する化合物(C)を反応させて得られる樹脂化合物、

(2) 前記エポキシ基を有する化合物(B)が、エピクロロヒドリン、又はジエポキシ化合物である前記(1)項に記載の樹脂化合物、

(3) 前記アミノ基を有する化合物(C)が、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、ブチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン、3,3'-ジアミノジプロピルアミン、ジエチレントリアミン、フェニレンジアミン、ポリアリルアミン、又はポリエチレンジアミンである、前記(1)又は(2)項に記載の樹脂化合物、

(4) 前記親水性樹脂(A)が、モル換算で、エチレンとビニルアルコールの比率が、エチレン/ビニルアルコール=0.5~1.0の範囲である、エチレンービニルアルコール共重合体又はエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体である前記(1)~(3)項の何れか一項に記載の樹脂化合物、

(5) 前記(1)~(4)項の何れか一項に記載の樹脂化合物を表面に塗工した後、前記アミノ基と反応させて糖鎖を固定化してなるウイルス除去用高分子基材、

(6) ウイルスが、肝炎ウイルスである前記(5)項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(7) 前記高分子基材が、多孔性中空糸、不織布、又は透析膜である前記(5)又は(6)項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(8) 前記高分子基材が、多孔性中空糸である前記(7)項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(9) 前記多孔性中空糸の平均流量孔径が50～500nmの範囲である前記(8)項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(10) 前記多孔性中空糸の内径が150～500 μ mの範囲である前記(8)又は(9)項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(11) 前記多孔性中空糸の膜厚が30～100 μ mの範囲である前記(8)～(10)項の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材、

(12) 前記(5)～(7)項の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去装置、

(13) 前記(8)～(11)項の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去装置、

(14) 前記(13)項に記載のウイルス除去装置の作動方法において、
ウイルスを含む液を多孔性中空糸に通じることにより、中空糸の有する孔を通過した液と、孔を通過しなかった液とを混合する工程を有する、ウイルス除去装置の作動方法、

(15) ウイルスを含む液が、ウイルスを含む血液である前記(14)項に記載のウイルス除去装置の作動方法、

(16) 前記(1)～(4)項の何れか一項に記載の樹脂化合物を用いたガスバリア材、及び

(17) 前記(1)～(4)項の何れか一項に記載の樹脂化合物を用いたガスバリア性フィルム、
に関する。

[0018] 以下、詳細に本発明を説明する。

・親水性樹脂(A)

本発明に用いる親水性樹脂(A)は、エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンーアクリル酸共重合体、及びエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体からなる群から選ばれる。これらの中で好ましいものとし

ては、エチレンービニルアルコール共重合体、又はエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体が挙げられる。これらの樹脂化合物は血液適合性が高く、好ましい。エチレンービニルアルコール共重合体、又はエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体を用いる場合のエチレンとビニルアルコールのモル比としては、0.5～1.0の範囲にあることが好ましい。エチレンとビニルアルコールのモル比が0.5以上であると、樹脂の耐水性が向上する。また、該モル比が1.0以下であると、樹脂の親水性が向上するため、アミノ基含有樹脂の表面親水化効果が向上するため好ましい。

親水性樹脂（A）の分子量分布としては、重量平均分子量として、10000～300000が好ましい。重量平均分子量が10000以上であると、樹脂の耐水性が向上する。また、重量平均分子量が300000以下であると、溶剤への溶解性が向上する。本明細書において、重量平均分子量は、ゲルパミエーションクロマトグラフィ（GPC）により測定された標準ポリスチレン換算重量平均分子量を意味する。

[0019] ・エポキシ基を有する化合物（B）

本発明に用いるエポキシ基を有する化合物（B）は、前記した親水性樹脂（A）と後述するアミノ基を有する化合物（C）とを架橋するために用いられる。そのため、前記した親水性化合物（A）と反応した後に、アミノ基と反応する官能基を持つことが必要である。このような化合物としては、エピクロロヒドリン、ジエポキシ化合物、又はポリエポキシ化合物等が挙げられる。この中で、エピクロロヒドリン又はジエポキシ化合物が好ましく、エピクロロヒドリンがより好ましい。

[0020] ・アミノ基を有する化合物（C）

本発明に用いるアミノ基を有する化合物（C）は、前記した親水性樹脂（A）とエポキシ基を有する化合物（B）との反応物にアミノ基を導入するために用いられる。このような化合物としては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、ブチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、1,2-ビス（2-アミノエトキシ）エタン

、3, 3'-ジアミノジプロピルアミン、ジエチレントリアミン、フェニレンジアミン、ポリアリルアミン、又はポリエチレンジアミン等が挙げられる。多価アミノ化合物は樹脂のゲル化を引き起こし易いため、この中で好ましいものとして、ゲル化を引き起こし難いアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、2-アミノエタノール等が挙げられる。

[0021] 親水性樹脂 (A) とエポキシ基を有する化合物 (B) との反応、及び親水性樹脂 (A) と化合物 (B) との反応生成物とアミノ基を有する化合物 (C) との反応は公知各種の反応条件で行うことができる。その中でも好ましい条件としては、反応基質を溶解する溶媒中で、均一反応によって反応させることが好ましい。このような条件で反応を行うことによって、アミノ基含有樹脂に導入されるアミノ基の量を適切に制御することが可能となる。アミノ基含有樹脂に導入されるアミノ基の量としては、アミン価が15～150 mg KOH/g の範囲にあることが好ましく、30～80 mg KOH/g の範囲にあることがさらに好ましい。

[0022] 前記反応基質を溶解する溶媒を具体的に例示するならば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、といった非プロトン性極性溶媒や、エタノールと水、n-プロパノールと水、メタノールと水、イソプロピルアルコールと水、といったアルコールと水との混合溶媒、ピリジン、フェノール、クレゾールなどが挙げられる。反応条件としては、40～100℃で10分～20時間反応させることで生成物を得ることができる。

[0023] また、親水性樹脂 (A) としてエチレンービニルアルコール共重合体または、エチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体を用いる場合、親水性樹脂 (A) とエポキシ基を有する化合物 (B) との反応における溶媒は、溶解性が高い点と副反応が起こりにくい点から、ジメチルスルホキシドを用いることが好ましい。この場合、反応を促進させるために、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムといった塩基触媒を添加することが好ましく、添加する量としては、親水性樹脂 (A) 1 g 当り、0.38～3.8 mmol の範囲が好ましく、0.75～2.0 mmol の範囲がさらに好ましい。これらの

範囲で塩基触媒を添加することで、前記した好ましいアミン価の範囲のアミノ基含有樹脂を得ることができる。

[0024] 次に、親水性樹脂（A）とエポキシ基を有する化合物（B）との反応生成物とアミノ基を有する化合物（C）との反応に用いる溶媒は、沸点が低く、塗工後の乾燥が容易である点から、アルコールと水との混合溶媒を用いることが好ましい。

[0025] 本発明のウイルス除去用高分子基材は、前記樹脂化合物を高分子基材表面に塗工した後、前記樹脂化合物のアミノ基と糖鎖とを反応させて糖鎖を固定化して得られる。

[0026] 本発明に用いる高分子基材は公知種々のものを用いることができるが、例えば、オレフィン系樹脂、スチレン系樹脂、スルホン系樹脂、アクリル系樹脂、ウレタン系樹脂、エステル系樹脂、エーテル系樹脂又はセルロース混合エステル等が挙げられ、より具体的には、高密度ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリメチルメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアクリロニトリル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-4-メチルペンテン、トリアセチルセルロース、又は再生セルロース等を例示できる。

[0027] 高分子基材には特に限定はなく、多孔性中空糸、ビーズ、不織布、透析膜など種々の形態のものを用いることができる。これらの中でも、多孔性中空糸、不織布、又は、透析膜であることが好ましい。

[0028] 高分子基材表面に本発明のアミノ基含有樹脂化合物を塗工する方法としては、公知各種の方法を用いることができる。例えば高分子支持体（高分子支持材）を本発明のアミノ基含有樹脂化合物の溶液中に浸漬し、引き上げた後乾燥する等を好ましい方法として挙げることができる。もしくは、予めポリオレフィン等（高分子支持材）と本発明のアミノ基含有樹脂とを混合させたものを多孔化する手法を用いることも可能である。もしくは、本発明のアミノ基含有樹脂化合物を公知各種の方法で成形して、多孔性中空糸、ビーズ、不織布などの形態とする手法を用いることも可能である。

[0029] 本発明のウイルス除去用高分子基材が多孔性中空糸である場合は、使用目的に応じて、多孔性中空糸を公知慣用の方法で製造すれば良い。ポリオレフィン中空糸の場合は、紡出糸をアニール処理、冷延伸、熱延伸、熱固定を行うことでさまざまな細孔径、孔径分布を有したものが調製可能である。

本発明のウイルス除去用高分子基材が多孔性中空糸である場合には、ウイルスを含む液を中空糸の有する孔内を通じることにより、効率的にウイルスを除去することができる。体外循環時に血液を処理する場合、全血を孔内で処理出来ることが簡便で望ましいが、滞留や細孔内に直接血球が接するために要求される高い生体適合性に鑑みて、血球と血漿成分を分離し、血漿成分だけを孔内に通過させ、血漿からウイルスを除去する方法がより望ましい。その場合は多孔性中空糸の有する孔を通過した液と孔を通過しなかった液とが生成する。ウイルスを含む液中のウイルスの除去率の検討から、多孔性中空糸の孔を通過した液中のウイルスの除去率は好成績であり、また、血液中の有用な成分であるアルブミンは除去しないことが明らかとなっている。また、多孔性中空糸の孔を通過した液中のウイルス除去率は、多孔性中空糸の孔を通過しなかった液すなわち多孔性の表面や表面近傍の細孔のみに接触した液中のウイルス除去率よりも高く、ウイルス除去の多くは、多孔性中空糸の孔を通過する際に起こっていることが示唆されている。

ここで、孔を通過するとは、多孔性中空糸の内表面から外表面側に、もしくは外表面から内表面側に液が通り抜ける状態をさす。

[0030] 多孔性中空糸の細孔は必ずしも直状の管として膜を貫通している必要はなく、膜の内部で屈曲していても良い。また、幾つかの孔が膜内部で融合していたり、逆に一つの孔が枝分かれしていても良く、これらが混在していても良い。

[0031] 本発明のウイルス除去用高分子基材が多孔性中空糸である場合の多孔性中空糸の細孔径は、上記のウイルスを効率的に除去させうる孔径のものであれば、特に制限はない。例えば、体外循環で血漿中からウイルスを効率的に除去する場合は、以下のように設計することが好ましい。血球と血漿を分離し

、血漿中からウイルスを除去する場合、血漿分離膜としての機能を有する必要がある。したがって、血球成分や血小板が細孔内に入らないように平均流量孔径が500nm以下であることが望ましい。さらに、血漿中のタンパク成分の透過性が落ちないように、平均流量孔径が50nm以上であることが望ましい。血漿分離膜としての機能の観点から、平均流量孔径は50～500nmであることが好ましい。これらの中でも、除去対象となるウイルスの大きさによって、適宜、多孔性中空系の細孔径が設定される。C型肝炎ウイルスの場合を例に挙げると、好ましい細孔径（平均流量孔径）は80～250nm、さらに好ましくは100～180nmとなる。また、比較的大きいヒト免疫不全ウイルスの場合などは、好ましい細孔径（平均流量孔径）が100～250nm、さらに好ましくは120～200nmとなる。

[0032] 本発明のウイルス除去用高分子基材が多孔性中空系である場合の多孔性中空系の内径は、上記のウイルスを効率的に除去させうる内径のものであれば、特に制限はない。例えば、体外循環で用いられる場合は、以下のように設計されることが好ましい。

ヒトから取り出して循環させられる血液量は限られているため、循環モジュール等のサイズは過度に大きくすることはできない。内径が過度に大きい場合は、モジュールに入れられる糸の本数が少なくなるため接触面積が減少してしまうことや線速が劣って血液が滞留してしまう恐れがある。

一方、内径が過度に小さい場合は、血球成分が詰まりやすくなることが考えられる。それらの点を考慮した場合、内径は150～500 μ mが好ましく、より好ましくは160～400 μ m、さらに好ましくは170～350 μ mとなる。ここで、前記内径とは、光学顕微鏡または電子顕微鏡による観察で測定される。

[0033] 本発明のウイルス除去用高分子基材が多孔性中空系である場合の多孔性中空系の膜厚は、上記のウイルスを効率的に除去させうる膜厚のものであれば、特に制限はない。例えば、体外循環で血漿中からウイルスを効率的に除去する場合などは血漿分離性能、接触面積、中空系の機械強度等を考慮して、

30～100 μm が好ましく、より好ましくは35～80 μm 、さらに好ましくは40～60 μm となる。ここで、前記膜厚とは、光学顕微鏡または電子顕微鏡による観察で測定される。

[0034] 本発明のウイルス除去用高分子基材は、更に、多孔性中空糸外部に、ウイルスを捕捉し除去させる機能を有する他の基材を組み合わせた構成とすることができる。このような構成とすることで、ウイルスの除去率の向上を図ることも可能である。このような他の基材としては、ウイルスを捕捉し除去させる機能を有するものであれば特に制限はないが、例えば、糖鎖固定化ゲルや糖鎖固定化不織布等を挙げることができる。

[0035] また、本発明のウイルス除去用高分子基材が透析膜である場合にも、前記と同様にして本発明の樹脂化合物を透析膜表面に塗工した後、前記アミノ基と反応させて糖鎖を固定化して得ることができる。ここで、使用される透析膜は、公知慣用のものを挙げることができ、好ましい材質としては、ポリスルホン、トリアセチルセルロース、又は再生セルロース等を挙げることができる。

本発明のウイルス除去用高分子基材が透析膜である場合、透析を行うと同時に血液中のウイルスの除去を行うことができ、特に有用である。

[0036] ・糖類

本発明で使用される糖類は、ウイルスを吸着等の作用によって効率的に捕捉し、ウイルスを含む液からウイルスを除去することのできるものであれば、特に制限はない。このような糖類としては、例えば、ヘパリン、ヘパリンの1級又は2級水酸基を硫酸エステル化したヘパリン誘導体、ヘパリンのN-アセチル基のアセチル基脱離体をN-硫酸エステル化したヘパリン誘導体、ヘパリンのN-硫酸基の硫酸基脱離体をN-アセチル化したヘパリン誘導体、低分子量ヘパリン、デキストラン硫酸（イオウ含量3～6重量%）、デキストラン硫酸（イオウ含量15～20重量%）、フコイダン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマタン硫酸、ヘパリン類似物質、ヘパラン硫酸、ラムナン硫酸、ケタラン硫酸、アルギン酸、ヒアルロン酸、

カルボキシメチルセルロース等を挙げることができる。

[0037] ヘパリンは、通常公知のものを制限なく使用することができる。ヘパリンは、小腸、筋肉、肺、脾や肥満細胞など体内で幅広く存在し、化学的にはグリコサミノグリカンであるヘパラン硫酸の一種であり、 β -D-グルクロン酸、或いは α -L-イイズロン酸とD-グルコサミンが1, 4-結合により重合した高分子であって、ヘパラン硫酸と比べて硫酸化の度合いが特に高いという特徴を有する。

また、ヘパリンの重量平均分子量についても特に制限はないが、重量平均分子量が大きい場合には化合物(C)との反応性が低くなる為、ヘパリンの固定化の効率が悪いと考えられる。従って、ヘパリンの重量平均分子量は、概ね、500から500,000ダルトン、より好ましくは1,200から50,000ダルトン、更に好ましくは5,000~30,000ダルトンであることが好ましい。

[0038] 本発明で用いられるヘパリン誘導体としては、上記ヘパリンの1級又は2級水酸基を硫酸エステル化したヘパリン誘導体、上記ヘパリンのN-アセチル基のアセチル基脱離体をN-硫酸エステル化したヘパリン誘導体、又はヘパリンのN-硫酸基の硫酸基脱離体をN-アセチル化したヘパリン誘導体を好ましく用いることができる。

[0039] ヘパリンの1級又は2級水酸基を硫酸エステル化したヘパリン誘導体を合成する場合には、例えば、上記ヘパリンのアルカリ塩類をイオン交換樹脂(H^+)等に通じ、アミン類と処理することによりヘパリンアミン塩を調製する。その後に、硫酸化剤で処理して目的とするヘパリン誘導体とすることができる。硫酸化剤としては、公知慣用の $SO_3 \cdot$ ピリジン等が好ましい。

ヘパリンのN-アセチル基のアセチル基脱離体をN-硫酸エステル化したヘパリン誘導体を合成する場合には、例えば、ヘパリンのN-アセチル基をヒドラジン等で脱アセチル化した後に、硫酸化剤で処理して目的とするヘパリン誘導体とすることができる。硫酸化剤としては、公知慣用の $SO_3 \cdot NMe_3$ 等が好ましい。

ヘパリンのN-硫酸基の硫酸基脱離体をN-アセチル化したヘパリン誘導体を合成する場合には、例えば、ヘパリンのピリジニウム塩を調製後、窒素原子上の硫酸基のみを脱硫酸化し、公知慣用の方法でN-アセチル化すればよい。

[0040] また、低分子量ヘパリン、デキストラン硫酸（イオウ含量3～6重量%）、デキストラン硫酸（イオウ含量15～20重量%）、フコイダン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマタン硫酸、ヘパリン類似物質、ヘパラン硫酸、ラムナン硫酸、ケタラン硫酸、アルギン酸、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロースは公知慣用の化合物を用いることができる。

デキストラン硫酸の硫酸化度は、高硫酸化度（イオウ含量15～20重量%）であっても、低硫酸化度（イオウ含量3～6重量%）であっても良く、公知慣用の方法で得られるものであれば、特に硫酸化度に制限はない。

ヘパリン類似物質は、一般に日本薬局方外医薬品成分規格等に収載されている硫酸化多糖類を指すものである。しかし、公知慣用の抽出方法や調製方法で得られるものであれば、日本薬局方外医薬品成分規格に収載されているものに限定されるものではない。

[0041] アミノ基を有する化合物（C）を介して糖類が固定化されるためには、化合物（C）と糖類が共有結合により結合されることが必要である。このような結合は公知慣用の反応を適宜行うことにより形成することができる。

糖類の固定化に好ましい反応として、アミド化反応もしくは還元アミノ化反応を挙げることができる。アミド化方法は、例えば、活性エステルによるアミド化、縮合剤によるアミド化、これらの併用、混合酸無水物法、アジド法、酸化還元法、DPPA法、ウッドワード法など、ペプチド合成などで用いられている公知慣用のアミド化反応を適宜行えばよい。還元アミノ化反応は、化合物（C）のアミノ基と糖類の還元末端を反応させる公知慣用の方法を用いればよい。

[0042] 活性エステルによるアミド化としては、例えば、NHS（N-ヒドロキシ

スクシンイミド)、ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、DMA P (4-ジメチルアミノピリジン)、HOB T (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOAT (ヒドロキシアザベンゾトリアゾール)等を用いて、脱離能の高い基をカルボキシ基と一旦縮合させた活性エステルを形成させておき、これにアミノ基を反応させる方法が挙げられる。縮合剤によるアミド化は、それ単独で用いても良いが、上記活性エステルと併用することができる。縮合剤としては、EDC (1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド)、HONB (エンド-N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミド)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、BOP (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、HBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、TBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOObt (3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシー-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン)、ジ-*p*-トリオイルカルボジイミド、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、BDP (1-ベンゾトリアゾールジエチルホスフェート-1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリニルエチル)カルボジイミド)、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、TFFH (テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスホスフェート)、DPPA (ジフェニルホスホラジデート)、TSTU (O-(N-スクシニミジル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、HATU (N-[(ジメチルアミノ)-1-*H*-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5, 6]-ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウム・ヘキサフルオロホスフェート・N-オキシド)、BOP-CI (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィンクロライド)、PyBOP ((1-*H*-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(

ピロリジノ) ホスホニウム・テトラフルオロホスフェート)、BrOP (ブ
ロモトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート
)、DEPBT (3- (ジエトキシホスホリルオキシ) -1, 2, 3-ベン
ゾトリアジン-4 (3H) -オン)、PyBrOP (ブロモトリス (ピロリ
ジノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート) などが挙げられる。

[0043] これらのアミド化方法において利用できる溶媒としては、水及びペプチド
合成に用いられる有機溶媒を使用することができ、例えばジメチルホルムア
ミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサホスホロアミ
ド、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル等、更にはこ
れらの混合溶媒やこれらを含む水溶液が挙げられる。

還元アミノ化反応に用いられる還元剤の例としては、ソディウムボロシア
ノトリハイドライドや、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド、ピリ
ジンボラン、ピコリンボラン等の還元剤が挙げられる。

[0044] また、本発明のウイルス除去用高分子基材における糖類の固定化量は、ウ
イルスを効率的に除去出来れば特に制限はない。ただし、体外循環時は、生
体適合性が重要になるため、血漿タンパクの吸着や補体の活性化などが起き
ないように調整する必要がある。その際には、アミノ基を有する化合物 (C)
の導入量を調整する方法や糖類を固定化する反応条件を変える方法等で固定
化量を調整することが可能である。検討した結果、糖類の固定化量は、好ま
しくは $1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、より好ましくは $2 \sim 80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、よりさ
らに好ましくは $3 \sim 70 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。

[0045] ・ウイルスを含む液

本発明で対象とするウイルスを含む液は、ウイルスを含む液であれば特に
制限はない。より具体的には、例えば、ヒトの体内液体成分である体液、ウ
イルスを含んだ培養液等を挙げることができる。体液のより具体的な例とし
ては、血液、唾液、汗、尿、鼻水、精液、血漿、リンパ液、組織液等を挙げ
ることができる。

[0046] 本発明の高分子基材を備えてなる医療器具 (ウイルス除去装置) の形態と

しては、前記用途に適用可能な形状であれば特に限定されるものではないが、例えば中空糸モジュールや濾過カラム、フィルターなどが挙げられる。中空糸モジュールや濾過カラムにおいて、容器の形状及び材質は特に限定されないが、体液（血液）の体外循環に適用する場合、内部容量が10～400 mLで外径が2～10 cm程度の筒状容器とすることが好ましく、内部容量が20～300 mLで外径が2.5～7 cm程度の筒状容器とすることがより好ましい。図1にその一例を挙げる。

[0047] 図1にウイルス除去装置の一例を挙げる。図1で示されるウイルス除去装置において、ウイルス除去用高分子基材（多孔性中空糸膜）3は容器5内に格納されている。隣り合う多孔性中空糸膜3、3は、並列されている。また、多孔性中空糸膜3と容器5の内壁との間、また、隣り合う多孔性中空糸膜3、3の間に、隔壁6を設けられている。前記容器5の長手方向の一端面の中央には、前記多孔性中空糸膜3の内部空間と通じるウイルス液流入口（第1の開口部）1が設けられている。一方、前記容器5の他端面の中央には、前記多孔性中空糸膜3の内部空間を介して、前記ウイルス液流入口1と通じる、孔を通過しなかった液の流出口（第2の開口部）2が設けられている。更に、前記容器5の外周面には、多孔性中空糸膜3を介して、前記ウイルス液流入口1と通じる、孔を通過した液の流出口（第3の開口部）4が設けられている。

[0048] 更に、図示されていないが、各開口部（流出口）からの流出液が混合されてなる混合液が、再度、ウイルス除去装置に投入され、多孔性中空糸膜3を介した濾過工程が繰り返されるように、ウイルス液流入口1、孔を通過しなかった液の流出口2、及び、孔を通過した液の流出口4が構成されていることが、ウイルス除去効率向上の観点から好ましい。

このような構成を有するウイルス除去装置において、ウイルスを含む液が前記ウイルス液流入口1から投入されて前記多孔性中空糸膜3の内部空間へと通される場合は、前記多孔性中空糸膜3の内表面から外表面側に通過後、前記多孔性中空糸膜3の外部空間から孔を通過した液の流出口4へ流出され

る液と、前記多孔性中空糸膜 3 の内表面や内表面近傍の細孔と接触後、前記多孔性中空糸膜 3 の内部空間から孔を通過しなかった液の流出口 2 へ流出される液とが混合され、得られた混合液が、再度、ウイルス液流入口 1 から孔をウイルス除去装置に投入される。

一方、ウイルスを含む液が前記第 3 の開口部 4, 4 の一方から投入されて前記多孔性中空糸膜 3 の外部空間へと通される場合、前記多孔性中空糸膜 3 の外表面から内表面側に通過後、前記多孔性中空糸膜 3 の内部空間から前記第 1 の開口部 1 又は前記第 2 の開口部 2 へ流出する液と、前記多孔性中空糸膜 3 の外表面や外表面近傍の細孔と接触後、前記多孔性中空糸膜 3 の外部空間からもう一方の第 3 の開口部 4 へ流出する液とが、混合され、得られた混合液が、再度、ウイルス除去装置に投入される。

[0049] 本発明の医療器具（ウイルス除去装置）の使用（作動）方法としては、上記ウイルスを含む液と接触させて該液中のウイルスを除去、分離することができればいずれの方法でもよいが、図 1 に示されるウイルス除去装置の作動方法について以下に具体的に説明する。

[0050] まず、ウイルスを含む液を前記ウイルス液流入口 1 から投入する。投入されたウイルスを含む液は、前記多孔性中空糸膜 3 の内部空間に通じた後、ウイルスを含む液が多孔性中空糸膜 3 の孔を通過する際に、当該孔にウイルスが捕獲除去される。多孔性中空糸膜 3 の内表面から外表面側に通過した液は、孔を通過した液の流出口 4 から排出され、多孔性中空糸膜 3 の内表面から外表面側に通過せず、多孔性中空糸膜 3 の内表面や内表面近傍の細孔のみに接触した液は、孔を通過しなかった液の流出口 2 から排出される。

前記ウイルスを含む液として、例えば、血液が使用される場合には、前記孔を通過しなかった液の流出口 2 から排出された液と、前記孔を通過した液の流出口 4 から排出され液とを混合し、得られた混合液を、再度、ウイルス液流入口 1 から前記多孔性中空糸膜 3 の内部空間に通し、前記多孔性中空糸膜 3 の孔にてウイルスを捕獲除去する工程を繰り返し実施することが好ましい。当該工程を反復して実施することにより、ウイルス除去効率をより向上

させることができる。

また、例えば、前記ウイルスを含む液として血漿が使用される場合には、前記孔を通過しなかった液の流出口 2 を封鎖し、前記孔を通過した液の流出口 4 から装置外に排出される液のみを、再度、ウイルス液流入口 1 から前記多孔性中空糸膜 3 に通し、前記多孔性中空糸膜 3 の孔にてウイルスを捕獲除去する工程を繰り返し実施することも好ましい。

[0051] あるいは、ウイルスを含む液を、第 3 の開口部 4、4 の一方から、多孔性中空糸膜 3 の外部空間へ通し、多孔性中空糸膜 3 の孔を通過する際に、当該孔にてウイルスを捕獲除去することもできる。この場合、多孔性中空糸膜 3 の外表面から内表面側に通過した液は、第 1 の開口部 1 又は第 2 の開口部 2 から流出され、多孔性中空糸膜 3 の外表面から内表面側に通過せず、多孔性中空糸膜 3 の外表面や外表面近傍の細孔のみに接触した液は、もう一方の第 3 の開口部 4 から流出される。

前記ウイルスを含む液として、例えば、血液が使用される場合には、前記第 1 の開口部 1 又は第 2 の開口部 2 から流出された液と、前記第 3 の開口部 4 から流出された液とを混合し、得られた混合液を、再度、前記第 3 の開口部 4 から前記多孔性中空糸膜 3 の外部空間に通し、前記多孔性中空糸膜 3 の孔にてウイルスを捕獲除去する工程を繰り返し実施することが好ましい。当該工程を反復して実施することにより、ウイルス除去効率をより向上させることができる。

また、例えば、前記ウイルスを含む液として血漿が使用される場合には、前記第 1 の開口部 1 と第 2 の開口部 2 から流出される液のみを回収し、再度、第 3 の開口部 4 から前記多孔性中空糸膜 3 の外部空間に通し、前記多孔性中空糸膜 3 の孔にてウイルスを捕獲除去する工程を繰り返し実施することも好ましい。

[0052] また、本発明のアミノ基含有樹脂化合物は、ガスバリア性材料としても好適に使用することができる。一般的に、本発明の親水性樹脂（A）は酸素バリア性を有する材料として知られているが、その性能は十分なものではない

。そこで、我々は本発明のアミノ基含有樹脂化合物をガスバリア性材料として用いたところ、この樹脂化合物が高いガスバリア性を発現することを見出した。

本発明のガスバリア材で対象とするガスは、本発明のガスバリア材がバリア性を発揮できるガスであれば、特に制限はないが、例えば、酸素、窒素、二酸化炭素、水蒸気等を挙げることができる。

[0053] 本件のアミノ基含有樹脂をガスバリア性材料として用いる場合は、フィルムや成型体、コーティング材料として好適に用いることができる。

実施例

[0054] 以下の実施例により本発明を更に詳細に説明する。

[0055] <多孔性高分子基材の孔径の測定>

A S T M F 3 1 6 - 8 6 および A S T M E 1 2 9 4 - 8 9 に準拠し、Porous Materials, Inc. 社製「パームポロメータCFP-200AEX」を用いてハーフドライ法により平均流量孔径（膜の一方から他方に向けて貫通する孔の窄み部分の平均孔径）を測定した。試液はパーフルオロポリエステル（商品名「Galwick」）を用いた。

[0056] <糖類の固定化量の算出>

中空糸に固定化された糖類の量は、1, 9-ジメチルメチレンブルーの色素吸着量より算出した。

検量線の作成：色素水溶液を調製し、糖類を所定量添加し、糖類と色素の複合体を形成させた。そこへ、ヘキサンを加えて色素と糖類の複合体を水相から分離し、残った水溶液中の色素量を吸光度(650nm)で測定し、糖類の添加量と吸光度を用いて検量線を作成した。

サンプル測定：色素溶液に、中空糸を所定の長さ入れ、色素の吸着量から換算して糖類の固定化量を算出した。

[0057] <HCV除去試験>

膜面積1.8cm²の中空糸モジュールを作製し、HCV患者血漿（原液）0.6mLを通液して、孔を通過した液（ろ液）0.3mL、孔を通過しな

かった液（内液）0.3 mLを得た。検体をオーソ製HCV抗原ELISAテストで測定し、

$$\text{HCV除去率 (\%)} = (1 - \text{ろ液中のHCV量} / \text{原液中のHCV量}) \times 100$$

を求めた。

[0058] <ELISA法>

検体を前処理液（SDS）で前処理し、HCVコア抗原を遊離させると同時に共存するHCV抗体を失活させ測定試料とした。測定試料をHCVコア抗原抗体固定化プレートに添加し、インキュベーションした。所定時間反応後、洗浄し、ホールラディッシュ由来ペルオキシダーゼ標識化HCVコア抗原抗体を添加し、インキュベーションした。所定時間反応後、洗浄し、オーフエニレンジアミン試薬を添加し、インキュベーションする。所定時間反応後、反応停止液を添加した。492 nmの波長で発色を測光した。標品の吸光度より、濃度を算出した。

[0059] <血漿中アルブミン透過量の算出>

検体にブロムクレゾールグリーン試薬を添加し、630 nmの波長で発色を測光した。標品の吸光度より、濃度を算出した。

$$\text{アルブミン透過率 (\%)} = (\text{ろ液中のアルブミン量} / \text{原液中のアルブミン量}) \times 100$$

[0060] （参考例1）高分子基材の調製

密度0.968 g/cm³、メルトインデックス5.5の高密度ポリエチレン（三井石油化学工業株式会社製HIZEX 2200J）を吐出口径16 mm、円環スリット幅が2.5 mm、吐出断面積が1.06 cm²の中空糸賦型用紡糸口金を用い、紡糸温度160℃で紡糸し、紡糸ドラフト1890でボビンに巻き取った。得られた未延伸中空糸の寸法は内径が324 μm、膜厚が48 μmであった。

この未延伸中空糸を115℃で24時間、定長で熱処理した。つづいて室温で7500%/minの変形速度で1.8倍延伸した後、100℃の加熱炉

中で変形速度が220%/minとなるように総延伸倍率が3.8倍になるまで熱延伸を行った、さらに125℃の加熱炉で総延伸倍率が2.3倍になるまで連続的に熱収縮を行い、延伸糸を得た。得られた多孔性中空糸膜の内径は294 μm 、膜厚は40 μm であった。

[0061] (実施例1)

エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)の調製

温度計、攪拌機、還流冷却器および窒素ガス導入管を備えた四つ口フラスコに、エチレンービニルアルコール共重合体(日本合成化学製品、エチレン含量44モル%、重量平均分子量90000)の170重量部、及びジメチルスルホキシド(和光純薬製品)の2380重量部を仕込んで90℃に昇温し、エチレンービニルアルコール共重合体を溶解させた。その後50℃まで温度を下げて、攪拌しながらエピクロロヒドリンの2550重量部を加えて溶解させた。そこに、5重量%水酸化ナトリウム水溶液を85重量部加えて、50℃にて1時間加熱攪拌した。その後、再沈殿法にて樹脂分を析出させ、濾過、洗浄、乾燥を行い、エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)を得た。エポキシ当量は2146 g/mol、重量平均分子量は126000であった。

[0062] アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)の調製

温度計、攪拌機、還流冷却器および窒素ガス導入管を備えた四つ口フラスコに、前記エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)の120重量部、及びエタノールの1602重量部、イオン交換水の678重量部を仕込んで90℃に昇温し、エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)を溶解させた後、40℃まで温度を下げた。上述のエポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)の溶液を、28重量%アンモニア水の675重量部及びエタノールの830重量部の混合溶媒物中に滴下後、40℃にて4時間加熱攪拌した。その後、蒸留によって余剰のアンモニア分を留去し、不揮発分および溶剤組成を調整して、アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)を得た。(アミン価25 mg KOH

／g、不揮発分2.5wt%、溶剤組成 エタノール79wt%、水21wt%）

[0063] (実施例2)

ヘパリン固定化多孔性中空糸の調製 前記アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)溶液を50℃に保温した浸漬槽中に、参考例1で得られた延伸糸を100秒間浸漬し、50℃のエタノール飽和蒸気下で80秒保温した後、さらに80秒かけて溶剤を乾燥させて親水化処理を行った。次いで、試験管にヘパリン150mgとシアノ水素化ホウ素ナトリウム20mgを入れ、PBS150mLに溶解し、アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(1)によって親水化処理を行った多孔性中空糸(約13cm、約150本)を浸漬して、40℃で1日間反応させた。反応終了後、水で洗浄した。次いで、0.2M AcONa水溶液26mLを入れ、氷冷しながら、無水酢酸13mLをゆっくり滴下した。氷冷下、超音波で30分反応させた後、室温に戻しながらさらに30分反応させた。反応終了後、20%NaCl、0.1M NaHCO₃水溶液、水、PBSで洗浄し、ヘパリン固定化多孔性中空糸を得た。ヘパリンの固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、13μg/cm²(内表面積換算)固定化されていた。ヘパリン固定化多孔性中空糸の平均流量孔径は140nmであった。

[0064] (実施例3)

実施例2で得られた多孔性中空糸を用いてモジュールを作製し、HCV患者血清を濾過し、ろ液中のHCVをELISA法で測定してHCVの吸着除去率(%)を算出した。その結果、HCV吸着率は54%であった。このとき、アルブミンの透過率は99%以上だった。

[0065] (実施例4)

エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体(2)の調製

温度計、攪拌機、還流冷却器および窒素ガス導入管を備えた四つ口フラスコに、エチレンービニルアルコール共重合体(日本合成化学製品、エチレン含量44mol%、重量平均分子量90000)の25重量部、及びジメチ

ルスルホキシド（和光純薬製品）の350重量部を仕込んで90℃に昇温し、エチレンービニルアルコール共重合体を溶解させた。その後50℃まで温度を下げて、攪拌しながらエピクロロヒドリンの375重量部を加えて溶解させた。そこに、5重量%水酸化ナトリウム水溶液を24重量部加えて、50℃にて1時間加熱攪拌した。その後、再沈殿法にて樹脂分を析出させ、濾過、洗浄、乾燥を行い、エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）を得た。エポキシ当量は1120 g/mol、重量平均分子量は153000であった。

[0066] アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）の調製

温度計、攪拌機、還流冷却器および窒素ガス導入管を備えた四つ口フラスコに、前記エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）の24.9重量部、及びエタノールの331重量部、イオン交換水の141重量部を仕込んで90℃に昇温し、エポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）を溶解させた後、40℃まで温度を下げた。上述のエポキシ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）の溶液を、28重量%アンモニア水の156重量部及びエタノールの218重量部の混合溶媒物中に滴下後、40℃にて4時間加熱攪拌した。その後、蒸留によって余剰のアンモニア分を留去し、不揮発分および溶剤組成を調整して、アミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）を得た。（アミン価47 mg KOH/g、不揮発分2.5 wt%、溶剤組成 エタノール79 wt%、水21 wt%）

[0067] （実施例5）

試験管にヘパリン150 mgとシアノ水素化ホウ素ナトリウム20 mgを入れ、PBS 150 mLに溶解し、実施例2と同様にアミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）によって親水化処理を行った多孔性中空糸（参考例1、約13 cm、約150本）を浸漬して、40℃で1日間反応させた。反応終了後、水で洗浄した。次いで、0.2 M AcONa水溶液26 mLを入れ、氷冷しながら、無水酢酸13 mLをゆっくり滴下した。氷冷

下、超音波で30分反応させた後、室温に戻しながらさらに30分反応させた。反応終了後、20%NaCl、0.1M NaHCO₃水溶液、水、PBSで洗浄し、ヘパリン固定化多孔性中空糸を得た。ヘパリンの固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、13 μg/cm²（内表面積換算）固定化されていた。ヘパリン固定化多孔性中空糸の平均流量孔径は139 nmであった。

[0068]（実施例6）

実施例5で得られた多孔性中空糸を用いてモジュールを作製し、HCV患者血清を濾過し、ろ液中のHCVをELISA法で測定してHCVの吸着除去率（%）を算出した。その結果、HCV吸着率は62%であった。このとき、アルブミンの透過率は99%以上だった。

[0069]（実施例7）

試験管にヘパリン30 mgとシアノ水素化ホウ素ナトリウム15 mgを入れ、PBS 150 mLに溶解し、実施例2と同様にアミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）によって親水化処理を行った多孔性中空糸（参考例1、約13 cm、約150本）を浸漬して、40℃で1日間反応させた。反応終了後、水で洗浄した。次いで、0.2M AcONa水溶液26 mLを入れ、氷冷しながら、無水酢酸13 mLをゆっくり滴下した。氷冷下、超音波で30分反応させた後、室温に戻しながらさらに30分反応させた。反応終了後、20%NaCl、0.1M NaHCO₃水溶液、水、PBSで洗浄し、ヘパリン固定化中空糸を得た。ヘパリンの固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、8 μg/cm²（内表面積換算）固定化されていた。ヘパリン固定化多孔性中空糸の平均流量孔径は143 nmであった。

[0070]（実施例8）

実施例7で得られた中空糸を用いてモジュールを作製し、HCV患者血清を濾過し、ろ液中のHCVをELISA法で測定してHCVの吸着除去率（%）を算出した。その結果、HCV吸着率は62%であった。このとき、ア

ルブミンの透過率は99%以上だった。

[0071] (実施例9)

中空糸モジュール用ハウジングパイプ（内径3mm×外径5mm、全長225mm）の両端側面に血漿取り出し用のニードル（15ゲージ2条ネジプラスチックニードル、武蔵エンジニアリング(株)製）を取り付け、実施例5で調製した多孔質中空糸膜を37本挿入し、両端部を5分型エポキシ樹脂系接着剤（ボンドクイックセット、コニシ(株)）を用いてハウジングパイプに固定した。さらに両端部に血液流入出用コネクター（ルアーフィッティング、アイシス製）を取り付けて、有効長15cm、有効ろ過面積50cm²の中空糸モジュールを得た。健常なボランティアから採血し、血液保存液（CPD液、クエン酸リン酸ブドウ糖液）を混合して抗凝固した血液を調製し、そこにHCV患者血漿を添加してウイルス除去能評価用の血液とした。HCV入り血液16mLをリザーバーに入れて37℃に加温し、中空糸モジュールに血液流量0.33mL/分で血液を流入させ、血漿ろ過流量0.1mL/分で血漿分離を行った。30分後、分離された血漿側のウイルス量を測定したところ、70%除去されていた。このとき、アルブミンは99%以上、LDLは89%透過しており、有用な血漿成分を除去せずに効率的にウイルスを除去出来ることがわかった。試験中には、目詰まりによるTMP等の上昇や目だった溶血もみられなかった。このことから、リガンドを固定化した中空糸膜モジュールを使用することで、簡便かつ継続的に血漿分離をしながら同時にウイルスを除去できることが明らかとなった。

[0072] (実施例10)

実施例4で得られたアミノ基導入エチレンービニルアルコール共重合体（2）をフィルム状に成型し、厚さ20μmのガスバリアフィルム（1）を得た。ガスバリアフィルム（1）の酸素バリア性をJIS K7126（プラスチックフィルム及びシートの気体透過度試験方法）に従い測定したところ、0.2cc/m²・24hrs・atmであった。（温度20℃、dry）

[0073] (比較例1)

参考例 1 で得られた多孔性中空糸を、実施例 2 と同様にエチレンービニルアルコール共重合体（日本合成化学製品、エチレン含量 44 モル%、重量平均分子量 90000）2.5 wt % エタノール／水混合溶液によって親水化処理を行った。このようにして得られた多孔性中空糸（約 13 cm、約 150 本）を、アセトン 20 mL、エピクロロヒドリン 16 mL、40% NaOH 水溶液 4 mL を入れた試験管中に浸漬した。超音波をかけながら、30～40℃で 5 時間反応させ、反応終了後、アセトンと水で洗浄し、真空乾燥し、エポキシ基が導入された多孔性中空糸を得た。

[0074] 28 重量%アンモニア水にエポキシ基を導入した多孔性中空糸を浸漬し、40℃で 2 時間反応させた。反応終了後は水で洗浄し、1 級アミノ基が導入された多孔性中空糸を得た。試験管にヘパリン 150 mg とシアノ水素化ホウ素ナトリウム 20 mg を入れ、PBS 150 mL に溶解し、中空糸を浸漬して、40℃で 1 日間反応させた。反応終了後、水で洗浄した。0.2 M AcONa 水溶液 26 mL を入れ、氷冷した。氷冷しながら、無水酢酸 13 mL をゆっくり滴下した。氷冷しながら、超音波で 30 分反応させた。さらに、室温に戻しながら 30 分反応させた。反応終了後、20% NaCl、0.1 M NaHCO₃ 水溶液、水、PBS で洗浄し、ヘパリン固定化中空糸を得た。ヘパリンの固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、7 μ g / cm²（内表面積換算）固定化されていた。中空糸の平均流量孔径は 155 nm であった。

[0075]（比較例 2）

比較例 1 で得られた多孔性中空糸を用いてモジュールを作製し、HCV 患者血清を濾過し、ろ液中の HCV を ELISA 法で測定して HCV の吸着除去率（%）を算出した。その結果、HCV 吸着率は 49% であった。このとき、アルブミンの透過率は 99% 以上だった。

[0076]（比較例 3）

参考例 1 で得られた多孔性中空糸を、実施例 2 と同様にエチレンービニルアルコール共重合体（日本合成化学製品、エチレン含量 44 モル%、重量平

均分子量 90000) 2.5 wt % エタノール／水混合溶液によって親水化処理を行った。この中空糸膜の平均流量孔径は 139 nm であった。この多孔性中空糸を用いてモジュールを作製し、HCV 患者血清を濾過し、ろ液中の HCV を ELISA 法で測定して HCV の吸着除去率 (%) を算出した。その結果、HCV 吸着率は 29 % であった。このとき、アルブミンの透過率は 99 % 以上だった。

[0077] (比較例 4)

エチレンービニルアルコール共重合体 (日本合成化学製品、エチレン含量 44 モル%、重量平均分子量 90000) を厚さ 20 μ m のフィルム状に加工した後、実施例 10 と同様に酸素バリア性を測定したところ、1.0 cc / m² · 24 hrs · atm であった。

産業上の利用可能性

[0078] 本発明の高分子基材は、ウイルス除去器具への利用が可能であり、当該器具はウイルスの除去に利用が可能である。

また、本発明の樹脂化合物を用いた材料は、ガスバリア材としての利用が可能である。

符号の説明

[0079] 1 : ウイルス液流入口 (第 1 の開口部)

2 : 孔を通過しなかった液の流出口 (第 2 の開口部)

3 : 多孔性中空糸膜

4 : 孔を通過した液の流出口 (第 3 の開口部)

5 : 容器

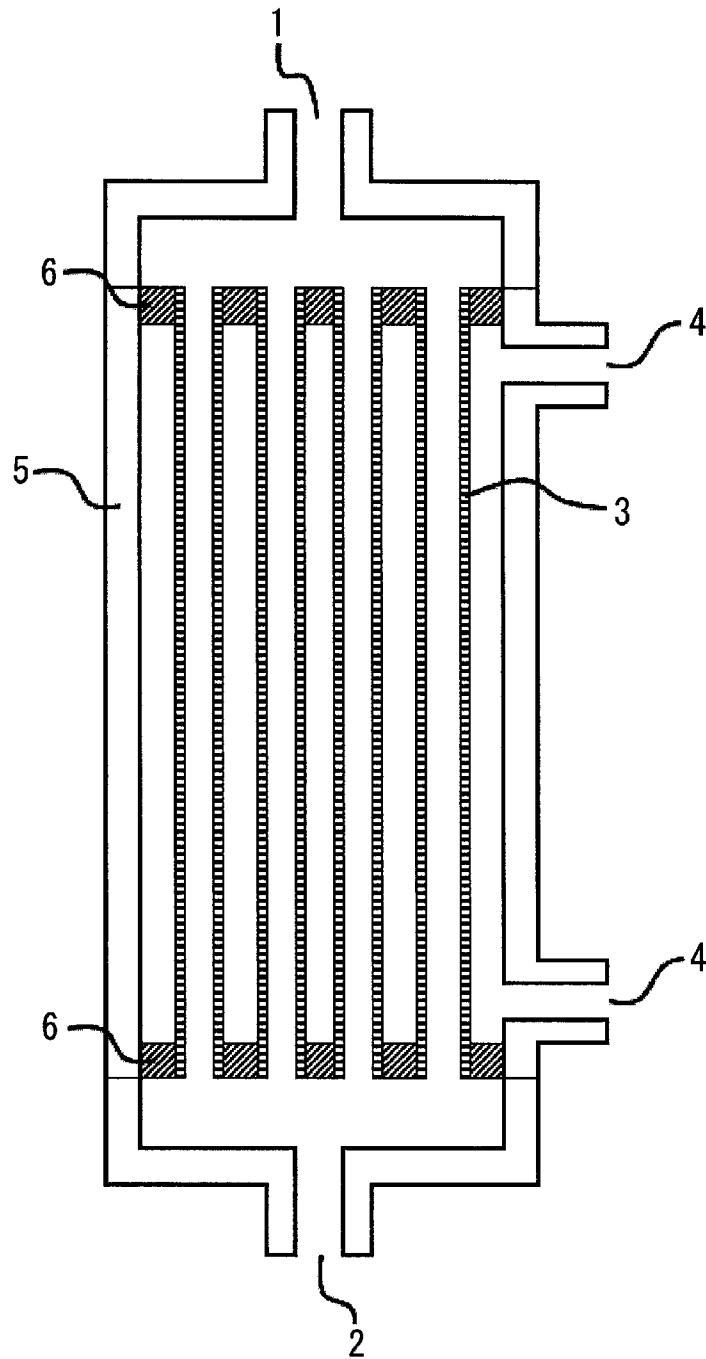
6 : 隔壁

請求の範囲

- [請求項1] エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンーアクリル酸共重合体、及びエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体からなる群から選ばれる親水性樹脂（A）と、エポキシ基を有する化合物（B）を反応させた後に、アミノ基を有する化合物（C）を反応させて得られる樹脂化合物。
- [請求項2] 前記エポキシ基を有する化合物（B）が、エピクロロヒドリン、又はジエポキシ化合物である請求項1に記載の樹脂化合物。
- [請求項3] 前記アミノ基を有する化合物（C）が、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、ブチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、1, 2-ビス（2-アミノエトキシ）エタン、3, 3'-ジアミノジプロピルアミン、ジエチレントリアミン、フェニレンジアミン、ポリアリルアミン、又はポリエチレンイミンである、請求項1又は2に記載の樹脂化合物。
- [請求項4] 前記親水性樹脂（A）が、モル換算で、エチレンとビニルアルコールの比率が、エチレン／ビニルアルコール＝0.5～1.0の範囲である、エチレンービニルアルコール共重合体又はエチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体である請求項1～3の何れか一項に記載の樹脂化合物。
- [請求項5] 請求項1～4の何れか一項に記載の樹脂化合物を表面に塗工した後、前記アミノ基と反応させて糖鎖を固定化してなるウイルス除去用高分子基材。
- [請求項6] ウイルスが、肝炎ウイルスである請求項5に記載のウイルス除去用高分子基材。
- [請求項7] 前記高分子基材が、多孔性中空糸、不織布、又は透析膜である請求項5又は6に記載のウイルス除去用高分子基材。
- [請求項8] 前記高分子基材が、多孔性中空糸である請求項7に記載のウイルス除去用高分子基材。

- [請求項9] 前記多孔性中空糸の平均流量孔径が50～500 nmの範囲である請求項8に記載のウイルス除去用高分子基材。
- [請求項10] 前記多孔性中空糸の内径が150～500 μ mの範囲である請求項8又は9に記載のウイルス除去用高分子基材。
- [請求項11] 前記多孔性中空糸の膜厚が30～100 μ mの範囲である請求項8～10の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材。
- [請求項12] 請求項5～7の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去装置。
- [請求項13] 請求項8～11の何れか一項に記載のウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去装置。
- [請求項14] 請求項13に記載のウイルス除去装置の作動方法において、
ウイルスを含む液を多孔性中空糸に通じることにより、中空糸の有する孔を通過した液と、孔を通過しなかった液とを混合する工程を有する、ウイルス除去装置の作動方法。
- [請求項15] ウイルスを含む液が、ウイルスを含む血液である請求項14に記載のウイルス除去装置の作動方法。
- [請求項16] 請求項1～4の何れか一項に記載の樹脂化合物を用いたガスバリア材。
- [請求項17] 請求項1～4の何れか一項に記載の樹脂化合物を用いたガスバリア性フィルム。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F8/08(2006.01)i, A61M1/36(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i, B01D71/82(2006.01)i, C08F8/32(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)

C08F8/08, A61M1/36, B01D63/02, B01D71/82, C08F8/32

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 A	JP 48-3554 B1 (Rhone-Poulenc S.A.), 31 January 1973 (31.01.1973), claims; examples (Family: none)	1-4, 16, 17 5-15
X A	JP 2007-159874 A (Asahi Kasei Corp.), 28 June 2007 (28.06.2007), claims; paragraphs [0038] to [0059] (Family: none)	1-4, 16, 17 5-15
X A	JP 2-29260 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 31 January 1990 (31.01.1990), examples & US 5286449 A & EP 341413 A2	1, 2, 4, 16, 17 3, 5-15

☒ 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
05 August, 2013 (05.08.13)

Date of mailing of the international search report
20 August, 2013 (20.08.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069661

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-189334 A (DIC Corp.), 29 September 2011 (29.09.2011), the entire specification (Family: none)	1-17
P, X	JP 5140211 B2 (DIC Corp.), 06 February 2013 (06.02.2013), claims; examples & WO 2012/121073 A1	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08F8/08(2006.01)i, A61M1/36(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i, B01D71/82(2006.01)i,
C08F8/32(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. C08F8/08, A61M1/36, B01D63/02, B01D71/82, C08F8/32

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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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 A	JP 48-3554 B1 (ローン・プーラン・エス・ア) 1973.01.31, 特許請求の範囲、実施例 ファミリーなし	1-4, 16, 17 5-15
X A	JP 2007-159874 A (旭化成株式会社) 2007.06.28 特許請求の範囲、[0038]~[0059] ファミリーなし	1-4, 16, 17 5-15

☒ 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

0 5 . 0 8 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 0 . 0 8 . 2 0 1 3

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)

繁田 えい子

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

4 J

9 3 4 2

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 A	JP 2-29260 A (旭メディカル株式会社) 1990.01.31, 実施例 & US 5286449 A & EP 341413 A2	1, 2, 4, 16, 17 3, 5-15
A	JP 2011-189334 A (D I C株式会社) 2011.09.29, 明細書全体 ファミリーなし	1-17
PX	JP 5140211 B2 (D I C株式会社) 2013.02.06, 特許請求の範囲、実施例 & WO 2012/121073 A1	1-17