

(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 3 月 6 日(06.03.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/034787 A1

(51) 国際特許分類:

A61M 1/18 (2006.01) B01D 69/10 (2006.01)
B01D 61/28 (2006.01) B01D 71/16 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01) B01D 71/26 (2006.01)
B01D 69/00 (2006.01) B01D 71/38 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01) B01D 71/40 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/073165

(22) 国際出願日: 2013 年 8 月 29 日(29.08.2013)

(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 2012-191516 2012 年 8 月 31 日(31.08.2012) JP
特願 2013-072528 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013) JP

(71) 出願人: D I C 株式会社 (DIC CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1748520 東京都板橋区坂下三丁目 3 5
番 5 8 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 三浦 博(MIURA Hiroshi); 〒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). 横田 一郎(YOKOTA
Ichirou); 〒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). 吉川
典孝(YOSHIKAWA Noritaka); 〒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). 松田 智昌(MATSUDA
Toshiaki); 〒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).
藤枝 重昭(FUJIEDA Shigeaki); 〒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). 一色 綾子(ISSHIKI Ayako);
〒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).

(74) 代理人: 河野 通洋(KONO Michihiro); 〒1010063
東京都千代田区神田淡路町二丁目 1 0 1 番地
ワテラストワー D I C 株式会社内 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, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
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:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: DIALYZER CAPABLE OF REMOVING VIRUSES

(54) 発明の名称: ウイルス除去可能な透析装置

(57) Abstract: The present invention relates to a dialyzer capable of removing viruses, which is composed of at least a dialysis machine and a virus removal machine utilizing a polymer base material for virus removal use, said dialyzer being characterized in that the polymer base material for virus removal use comprises a polymer support (A) onto which a sugar is immobilized. The present invention also relates to a dialyzer capable of removing viruses as mentioned above, wherein the polymer base material for virus removal use is produced by binding a polymer support (A) of which the surface is treated with a polymer material having a hydroxy group to a compound (B) having a group capable of reacting with a hydroxy group to form a covalent bond, wherein a sugar is immobilized onto the polymer base material through a compound (C) having an amino group.

(57) 要約: 本発明は、少なくとも透析機器とウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器から構成されるウイルス除去可能な透析装置であって、該ウイルス除去用高分子基材が、糖類が固定化された高分子支持体 (A) から構成されるウイルス除去用高分子基材であることを特徴とするウイルス除去可能な透析装置に関する。また、該ウイルス除去用高分子基材が、水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体 (A) と、水酸基と反応して共有結合を形成しうる基を有する化合物 (B) が結合し、更にアミノ基を有する化合物 (C) を介して糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材であるウイルス除去可能な透析装置に関する。



WO 2014/034787 A1

明 細 書

発明の名称： ウイルス除去可能な透析装置

技術分野

[0001] 本発明は、ウイルス除去可能な透析装置に関する。

背景技術

[0002] 国内の慢性血液透析患者は30万人弱（2011年）、年々増加しており2011年は前年に比し約6千人増加している。血液透析導入した患者の原疾患は、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎が全体の60%強を占め、糖尿病性腎症が原疾患の1位となっている。透析患者の死亡原因は、心不全、脳血管障害、感染症、悪性腫瘍等で脳血管障害や心疾患での死亡が減少しつつあるが、感染症が増加傾向にある。透析期間は5年未満が約50%占める一方で透析歴が15年を超える患者も約15%存在する（非特許文献1）。

[0003] 透析膜の開発は薄膜化、大孔径化、中・大分子溶質分離能化が進み、ハイパフォーマンスメンブレンの登場によりその性能は飛躍的に向上した。透析膜としては大別してセルロース系膜と合成高分子膜に分類される。前者は一過性の白血球減少、補体の活性化が見られ生体適合性が低いことから改質されたセルロース膜（再生セルロース膜：セルロースジアセテート、セルローストリアセテート）が開発された。

[0004] 用いられる合成高分子膜としては、ポリスルホン（PS）、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、エチレン・ビニルアルコール（EVAL）、ポリエステル系ポリマーアロイ（PEPA）、ポリエーテルスルホン（PES）、ポリアクリロニトリル（PAN）があり、この中ではPS膜が最も使用されている。

[0005] PS膜は、ポリアリルエーテルとポリビニルピロリドンからなる合成材料であり、非対称膜構造になっていることから、小分子から大分子かけて広範囲の尿毒症物質を除去できる性能を有し、殊に $\beta 2$ ミクログロブリンに対して高い除去性能を持つことから長期透析患者の関節痛等の軽減化に貢献して

いる。

[0006] 一方、血液透析患者のC型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性者は9.8%（2007年）であり、HCV抗体陽性化率（2006年から2007年への推移）は1.04%と非透析患者の0.002%に比べ極めて高い。HCV抗体陽性者の内75%（約2万人）はHCV-RNAが陽性である。HCV抗体陽性者の内、インターフェロン等の薬剤による治療施行率は、2%のみで殆どの患者が無治療の状態透析を受けている。

[0007] 一般の慢性C型肝炎患者の治療は、ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（抗ウイルス薬）の併用が一般的であるが、腎機能が低下している透析患者では、リバビリンは禁忌であることから、PEG-IFNを用いた単独療法が第一選択肢となる。一般慢性肝炎患者のPEG-IFN単独療法の治療終了後24週での血中HCV-RNA陰性化度（SVR）は、ジェノタイプ1b、高ウイルス量で大凡20%程であり、PEG-IFN・リバビリン併用療法（SVR：約50%）より低い。

[0008] 血液透析患者の血中HCV量は非透析患者よりも比較的低く、肝硬変、肝がんに移行する割合が低いと報告されている（非特許文献2、4）。また透析前後で血中HCV量が一過性に低下し、透析膜の種類（再生セルロース、PMMA、PS等）により差異が見られること（非特許文献7）、また透析を継続することで体内（血中）のHCV量が低下するとの報告がある（非特許文献3、4、6）。低下の要因としては、ウイルスが透析膜上で破壊、吸着あるいは宿主の免疫側の変化によるものと推察されている。

[0009] このような背景から透析回路にウイルス除去器を組み込み、積極的に血中からHCVを除去することができれば慢性血液透析患者のHCV駆除に貢献できる医療器具の開発に繋がると考えられる。具体的には、血液透析膜とウイルス除去器を連結して体外循環（血液浄化）を行い、透析とウイルス除去を同時に施行する。これらの2つの操作（動作）を併行化してできれば患者への負担が大きく軽減化されるものと考えられる。

[0010] 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8）。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。

[0011] ヘパリンが固定化された基材の形態には多孔質中空糸、不織布、ビーズが挙げられる。多孔質中空糸を用いた内部または外部循環型や不織布及びビーズの形態を最適化することで血液の滞留を抑え構成上血栓の形成が少ないモジュールを開発することが可能である。多孔質中空糸、不織布、ビーズ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。

[0012] また、糖鎖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1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HIV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

[0013] 特許文献1：特開2010-68910号公報

[0014] 非特許文献1：図説わが国の慢性透析療法の現状 日本透析医学会（2011）

非特許文献2：Okuda, K. et al. Lancet, 347, 909 (1996)

非特許文献3：Furusyo, N. et al., Am. J. Gastroenterol., 95, 490 (2000)

非特許文献4：Okuda, K. et al, W. J. Gastroentero

I. , 10, 2209(2004)

非特許文献5: Ishida, H. et al, Artif. Organs, 28, 316, (2004)

非特許文献6: 平嶋昇, 他. 肝臓, 48, 112 (2007)

非特許文献7: 小寺宏尚, 他. 透析会誌, 43, 55(2010)

非特許文献8: 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

- [0015] 本発明の課題は、上記背景技術を鑑み、肝炎慢性血液透析患者に対して透析とウイルス除去を同時に施行することができ、高率に体内（血中）のウイルスを除去することが可能な装置を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0016] 上記課題を解決するために、本発明者らは、透析機器と糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材とを組み合わせたウイルス除去可能な透析装置について詳細に検討を行った結果、本発明を完成させるに至った。
- [0017] 即ち、本発明は、少なくとも透析機器とウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器から構成されるウイルス除去可能な透析装置であって、該ウイルス除去用高分子基材が、糖類が固定化された高分子支持体（A）から構成されるウイルス除去用高分子基材であることを特徴とするウイルス除去可能な透析装置に関する。

発明の効果

- [0018] 本発明によれば、肝炎慢性血液透析患者に対して透析とウイルス除去を同時に施行することができ、高率に体内（血中）のウイルスを除去することが可能な装置を提供することができる。

発明を実施するための形態

- [0019] 即ち、本発明は、

1. 少なくとも透析機器とウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器から構成されるウイルス除去可能な透析装置であって、
該ウイルス除去用高分子基材が、糖類が固定化された高分子支持体（A）から構成されるウイルス除去用高分子基材であることを特徴とするウイルス除去可能な透析装置、
2. ウイルス除去用高分子基材が、水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体（A）と、水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）が結合し、更にアミノ基を有する化合物（C）を介して糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材であることを特徴とする1に記載のウイルス除去可能な透析装置、
3. 水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体（A）が、エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体、エチレンー酢酸ビニル共重合体の部分けん化物、ビニルアルコールー酢酸ビニル共重合体、ヒドロキシメタクリレート共重合体、酢酸セルロースの部分けん化物又はグリセリン誘導体で表面処理された中空糸である2に記載のウイルス除去可能な透析装置、
4. 中空糸が、多孔性中空糸である3に記載のウイルス除去可能な透析装置、
5. 中空糸が、ポリエチレン、ポリプロピレン又はポリー4－メチルペンテンを基質とするものである4に記載のウイルス除去可能な透析装置、
6. 多孔性中空糸の平均流量孔径が50～500nmの範囲である4又は5に記載のウイルス除去可能な透析装置、
7. 多孔性中空糸の内径が150～500 μ mの範囲である4～6の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、
8. 多孔性中空糸の膜厚が30～100 μ mの範囲である4～7の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、
9. 多孔性中空糸の糖類の固定化量が1～100 μ g/cm²の範囲である4～8の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、

10. 水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）が、エピクロロヒドリン、カルボン酸無水物、ジカルボン酸化合物、ジカルボン酸塩化物、ジイソシアネート、ジエポキシ化合物、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレート又は（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネートである1～9の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、

11. アミノ基を有する化合物（C）が、ポリアリルアミン、アンモニア、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、又はポリエチレンジアミンである1～10の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、

12. 糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材が、
重合性化合物のグラフト重合反応により高分子支持体が表面処理されたウイルス除去用高分子基材であって、
重合性化合物が、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物、少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物及びアンモニアからなる群から選ばれるいずれか一種と反応し得る官能基を有する化合物であり、且つ、
糖類が、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物、少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物及びアンモニアからなる群から選ばれるいずれか一種との反応により形成される共有結合を介して重合性化合物により形成されるグラフト重合鎖と結合されたことを特徴とする1に記載のウイルス除去可能な透析装置、

13. 重合性化合物が、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレート又は（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネートである12に記載のウイルス除去可能な透析装置、

14. 高分子支持体が不織布である1に記載のウイルス除去可能な透析装置、

15. 高分子支持体がビーズである1に記載のウイルス除去可能な透析装置

、

16. 糖類が、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、デキストラン硫酸、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、又はカルボキシメチルセルロースである1～15の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、

17. ウイルスが、B型又はC型肝炎ウイルスである1～16の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置、

18. 不織布に糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材、

19. ビーズに糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材、

20. 糖類が、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、デキストラン硫酸、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、又はカルボキシメチルセルロースである18又は19に記載のウイルス除去用高分子基材、

21. ウイルスが、B型又はC型肝炎ウイルスである18～20の何れかに記載のウイルス除去用高分子基材。

[0020] 以下、詳細に本発明を説明する。

・透析機器

本発明で用いられる透析機器は公知慣用の透析機器を制限なく用いることができ、好ましい透析機器としては、腎臓の機能を人工的に代替することが可能な通常用いられる血液透析療法に用いられる機器を挙げることができる

。これらの機器は、腎不全に陥った患者が尿毒症になるのを防止するために、外的手段で血液の老廃物除去、電荷質維持、水分量維持を行うために用いられるものであり、血液透析、腹膜透析、血液ろ過、血液透析ろ過、アフェレーシス等の療法に用いられる機器を挙げることができる。

[0021] ・高分子支持体（A）

本発明に用いる高分子支持体（A）は、血液適合性の高いものであれば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、ポリプロピレン又はポリ－４－メチルペンテン等で構成されるものを挙げることができる。

本発明では、水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体を好ましく用いることができ、公知の方法で水酸基を有する高分子材で表面処理したものや水酸基を含有する樹脂を公知の方法で予め混練された樹脂を挙げることができる。

[0022] 高分子支持体（A）の形状には特に限定はなく、中空糸、不織布、ビーズなど種々の形態のものとして用いることができる。体外循環への適用時には形状を最適化させることで滞留部において血栓の発生が少ない基材、器具の作製が可能である。

[0023] このような高分子支持体（A）として多孔性中空糸を用いる場合は、その原料として、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、ポリプロピレン又はポリ－４－メチルペンテン等で構成されるものを公知の方法で水酸基を有する高分子材で

表面処理したものや水酸基を含有する樹脂を公知の方法で予め混練された樹脂を例示できる。

[0024] 多孔性中空糸は、使用目的に応じて、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。

多孔性中空糸を用いた場合には、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を考えると、全血を孔内で処理出来ることが簡便で望ましいが、滞留の問題や細孔内に直接血球が接するために高い生体適合性を要求されることが課題として挙げられる。

[0025] 一方、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挙げられる。その場合は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、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た。また、中空糸の孔を通過しなかった液すなわち内表面や内表面近傍の細孔のみに接触した液中のウイルス除去率は、中空糸の孔を通過した液中のウイルス除去率よりも低く、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た。

ここで、孔を通過するとは、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。

[0026] 用いられる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必要がある。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として500nm以下があることが望ましい。更に、

血漿中のタンパク成分の透過性が落ちないように設計する必要があるために、平均流量孔径として50nm以上が望ましい。

[0027] したがって、血漿分離膜としての機能を有するためには、平均流量孔径としては50～500nmに設計する必要がある。本発明では、血液から分離した血漿中から効率的にウイルスを除去する特徴を有するため、ウイルスの除去を想定した場合、ウイルスの大きさによって最適な細孔径が異なる。C型肝炎ウイルスの場合を例に挙げると、好ましい細孔径は80～250nm、更に好ましくは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、好ましい細孔径が100～250nm、更に好ましくは120～200nmとなる。

[0028] 用いられる多孔性中空糸の内径は、上記のウイルスを効率的に除去させる内径のものであれば、特に制限はない。例えば、体外循環で中空糸を用いる場合は、以下のように設計する必要がある。

人間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。

[0029] 一方、内径が小さくなりすぎる場合は、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、更に好ましくは160～400 μ m、更に好ましくは170～350 μ mとなる。

用いられる多孔性中空糸の膜厚は、上記のウイルスを効率的に除去させ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、中空糸の機械強度等を考慮して、30～100 μ mが好ましく、更に好ましくは35～80 μ m、更に好ましくは40～60 μ mとなる。

[0030] 更に、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。

[0031] 高分子支持体（A）として不織布を用いる場合は、血液適合性の高いものであれば種々のものを原料として用いることが出来る。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る。より具体的にはポリエチレンテレフタレート、ポリスチレン、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、ポリビニルアルコール、ポリエチレン、無水マレイン酸重合体、ポリプロピレン又はポリ－４－メチルペンテン等で構成されるものを挙げることができる。

[0032] また、これらの樹脂は単独でも良いが、数種類混合されたものを用いることもできる。これらの樹脂を公知慣用の方法で水酸基を有する高分子材で処理したものやグラフト重合等により処理したものを例示できる。また、樹脂原料にすでに水酸基を有している場合は処理することなくそのまま使用することも可能である。さらに、原料、処理用高分子材や重合性化合物に水酸基以外の官能基（たとえばカルボキシル基やエポキシ基）を有している場合は、それらの官能基を使って糖類を固定化することも可能である。

[0033] 繊維径は $0.01\mu\text{m}\sim100\mu\text{m}$ の範囲で適宜最適化すれば良い。血液等を不織布に通液する場合は、血球成分が通るよう設計しなければならない。そのため、 $0.1\mu\text{m}$ 以上は必要となる。また、繊維径が過度に大きいと表面積が不足することが考えられることや血球成分の透過性を考慮した場合は、繊維径としては $0.1\mu\text{m}\sim20\mu\text{m}$ が望ましい。繊維径が細く透過性が悪い場合は、血球成分が通るような後処理を行っても良い。血液を不織布に通液させず、不織布表面に接触させる場合は、特に制限はない。

目付けは、 $1\sim200\text{g}/\text{m}^2$ の範囲であれば特に制限はない。目付けが増えるにつれ液体の透過性は悪くなることが考えられるため、目的に応じて適宜

最適化すればよい。

厚みは、10～10000 μm の間で適宜選択すればよく、装置構成や液体透過性能によって最適なものを選択すればよい。

[0034] 高分子支持体（A）としてビーズを用いる場合は、セルロース、アガロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルアガロース、デキストラン、デンプンといった水酸基を有する多糖の多孔ゲルや、水酸基を有する（メタ）アクリル系モノマーと多官能（メタ）アクリル系モノマーとの共重合物、ポリビニルアルコールといった合成高分子多孔ゲルなどの公知各種のゲルを用いることが可能である。ビーズの平均粒径としては、200 μm ～2000 μm の範囲が好ましい。

[0035] ・高分子支持体（A）に含まれる水酸基を有する高分子材

本発明で使用方法が可能な水酸基を有する高分子材としては、例えば、エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体、エチレンー酢酸ビニル共重合体の部分けん化物、ビニルアルコールー酢酸ビニル共重合体などのビニルアルコール共重合体を含んだもの、ヒドロキシメタクリレート共重合体を含んだもの、酢酸セルロースの部分けん化物又はグリセリン誘導体を例示することができる。ただし、例示したもの以外にも、水酸基を有する樹脂であれば特に制限はない。

[0036] 水酸基を有する高分子材での表面処理は、公知慣用の方法で行うことができ、例えば多孔化されたポリオレフィン、水酸基を有する高分子材を溶解させた溶液中に浸漬し、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。中でもエチレンービニルアルコール共重合体は、特開昭61-271003などにもあるように、ポリオレフィン多孔中空糸を簡便に親水化することができる点で好ましい。もしくは、予めポリオレフィン等と水酸基を有する高分子材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。

[0037] ・水酸基と反応して共有結合を形成しうる基を有する化合物（B）

本発明で使用される水酸基と反応して共有結合を形成しうる基を有する化

合物（Ｂ）は、表面処理された高分子支持体（Ａ）の表面に存在する水酸基と反応しえる基を有し、固定化後にアミノ基と容易に反応する官能基などを有していれば特に制限はない。例えば、エピクロロヒドリン、カルボン酸無水物、ジカルボン酸、ジカルボン酸塩化物、ジイソシアネート、ジエポキシ化合物等の化合物が挙げられる。基材にグラフト重合できる化合物として、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネート、無水マレイン酸等が挙げられる。

[0038] 高分子支持体（Ａ）の表面に存在する水酸基に、水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（Ｂ）を反応させて固定化する場合は、例えば公知慣用の水酸基とエポキシ基との反応、水酸基とカルボキシ基との反応、水酸基とカルボン酸無水物との反応、水酸基とイソシアネートとの反応に用いる条件等で行うことができる。

また、エチレン性不飽和基を有する化合物をグラフト重合させる場合には、水酸基を有する高分子材にラジカルを生成させることによるグラフト重合反応により、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネート、又は無水マレイン酸等を固定化することが可能である。

ラジカルを生成させる方法としては、セルロースやポリビニルアルコール等の水酸基を有する高分子材のラジカル重合開始剤に広く用いられている硝酸ニアンモニウムセリウム等の試薬を用いる方法を挙げることが出来る。

[0039] なお、高分子支持体（Ａ）の形状が中空糸であり、該中空糸へ水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（Ｂ）を固定化する場合には、実施形態に応じて糸の内面、外面のどちらか又は両方に固定化することができる。例えば中空糸内表面に血液を灌流させる時は、中空糸内表面に水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（Ｂ）を接触させて固定化すれば良く、逆に、外部灌流させる時には、中空糸外表面に水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（Ｂ）を接触させれば良い。糸の細孔内も含めて内外表面に固定化したい場合は、糸を束ねて反応溶液に浸

漬してもよいし、モジュールとして組み立ててから反応溶液を循環させる方法などが挙げられる。

[0040] ・アミノ基を有する化合物（C）

本発明で使用されるアミノ基を有する化合物（C）は、水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）と反応し、糖類を簡便に固定化できるアミノ基が残存するものであれば特に制限はない。このような化合物（C）としては、例えば、ポリアリルアミン、アンモニア、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又はポリエチレンジアミン等のアミン類を挙げることができる。化合物（C）のアミノ基は、必要に応じてアミノ基に用いられる公知慣用の保護基を有していてもよい。使用される保護基としては、例えばt-ブチルカーバメート（Boc基）、ベンジルカーバメート等を挙げることができる。脱保護も公知慣用の方法を用いればよい。

化合物（C）と水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）との反応は、公知慣用のアミノ基とエポキシ基との反応、アミノ基とカルボキシ基との反応、アミノ基とカルボン酸無水物との反応、アミノ基とイソシアネートとの反応に用いる条件で適宜行うことができる。

[0041] ・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%のものが好ましい）、デキストラン硫酸（イオウ含量15～20%のものが好ましい）、

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。

[0042] 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、ヘパリンの平均分子量についても特に制限はないが、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。

[0043] 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。

[0044] 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、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。

[0045] 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 $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$ 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。

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%）、デキストラン硫酸（イオウ含量15～20%）、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、又は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%）であっても、低硫酸化度（イオウ含量3～6%）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。

[0046] 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。

[0047] 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）、HOA T（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-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）、HB T U（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）、TB T U（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）、HOB t（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、HOOB t（3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-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-

オキソー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）ートリス（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romotris（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romotris（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。

[0048] 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。

[0049] 糖類は、アミノ基を有する化合物（C）を介して固定化する以外にも、水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）を介して固定化することも可能である。使用目的、反応条件や設備等に応じて適宜選択すればよい。

また、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、 $1\sim 100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、好ましくは $2\sim 80\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、更に好ましくは $3\sim 70\mu\text{g}/\text{cm}^2$ にすればよい。

[0050] 本発明のウイルス除去機器は、以下の重合性化合物のグラフト重合反応によっても作製することができる。

本発明では、前記多孔性高分子支持体に電離放射線を照射して発生させたラジカルにより、重合性化合物が有するエチレン性不飽和基を多孔性高分子支持体にグラフト重合させる。グラフト重合に際して用いる電離放射線源とし

ては、公知慣用の α 線、 β 線、 γ 線、加速電子線、X線等があげられ、実用的には γ 線、加速電子線が望ましい。

[0051] グラフト重合法は前記多孔性高分子支持体と重合性化合物とを接触させて電離放射線を照射する同時照射グラフト重合法と、多孔性高分子支持体を予め照射した後重合性化合物と接触させる前照射グラフト重合法のいずれでも可能であり、目的に合わせて選択できる。本発明では、重合性化合物は、グラフト重合反応により、多孔性高分子支持体表面上にグラフト重合鎖を形成しえる。

[0052] 本発明に用いる電離放射線を用いたグラフト重合法において、照射線量や加速電圧は多孔性高分子支持体によって異なるため一概には範囲を決めることができず、多孔性高分子支持体の素材、形態、厚み等を考慮し適宜調整することが必要である。例えば、照射量が多いと帯電による絶縁破壊が発生し、照射量が少ないと重合反応が進行しない。このため、多孔性高分子支持体の材質や形態等を考慮し、帯電による絶縁破壊が発生せず、かつ重合反応が充分に進む照射量を適宜調整すればよい。また、加速電圧は透過性に関係し、多孔性高分子支持体の厚みによって異なる。フィルム等の薄い形態の場合、加速電圧は一般には小さくて済み、多孔性高分子支持体の形態によって選択すればよい。

例えば、多孔性高分子支持体がポリエチレンからなる厚さ10 (μm) ~ 100 (μm) の中空糸の場合においては、10 (kGy) 以上、300 (kGy) 以下であり、更に望ましくは90 (kGy) 以下であればよく、加速電圧は適宜選択することができる。

[0053] 前記接触工程と前記電離放射線照射工程の順に特に限定はない。

例えば、前記多孔性高分子支持体に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た後、この状態で電離放射線を照射する工程をこの順で行っても良いし、逆に、前記多孔性高分子支持体に電離放射線を先に照射し、その後該多孔性高分子支持体に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る工程をこの順で行ってもよい。

[0054] 前記照射グラフト重合において、照射後の基材中のラジカルは温度の上昇、酸素との接触によって速やかに不活化される。従って、照射後は十分に酸素を除いた状態で低温にて貯蔵し、速やかに固定化を行うことが好ましい。また前記の理由から、固定化においては脱酸素下、又は不活性ガス下で実施することが望ましい。重合後の多孔性高分子支持体（B）は、溶媒による洗浄等の方法で未反応の重合性化合物を除去すればよい。

水酸基若しくはアミノ基を有する化合物と重合性化合物との結合反応に特に制限はなく、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物と重合性化合物とが共有結合をなし得るものであればよい。

例えば、重合性化合物として（メタ）アクリル酸を用いた場合には、（メタ）アクリル酸のカルボキシ基と結合し得る官能基であるアミノ基を有する化合物が好ましい。この結合様式の場合には、（メタ）アクリル酸と、アミノ基を有する化合物とのアミド化反応を行う。

[0055] アミド化反応の方法は、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、ウッドワード法等、ペプチド合成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。

活性エステルによるアミド化としては、例えば、上記の方法により行うことができる。

[0056] このうち、（メタ）アクリル酸のカルボキシ基を一旦、NHS化した後に、化合物（C）のアミノ基と反応させアミド化する方法が好ましい。

[0057] 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。

[0058] カルボキシ基への活性化エステル残基導入割合は、用いる活性化剤の種類や、試薬の使用量に依存する。一般的に、溶液中での反応と比較し、重合性化

合物から得られる重合体が結合されていることで、反応性が落ちる為、導入量を上げる為には反応試薬をかなり過剰量用いる必要があると考えられる。従って、多孔性高分子支持体に重合せしめた（メタ）アクリル酸のカルボキシ基に対する活性化剤と縮合剤反応試薬の量比は一概には規定できないが、カルボキシ基に活性エステル基を等量的に導入するためには、概ねモル比で、1から10程度用いることが望ましい。更に、反応試薬の過剰量を調整することで、活性エステル基の導入割合を0.01から100%の範囲で、任意に調整することが可能である。

[0059] 重合性化合物として、グリシジル（メタ）アクリレートを用いた場合には、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物の水酸基或いはアミノ基と、重合性化合物の有するグリシジル基と反応させることにより結合することができる。反応条件は、通常の水酸基若しくはアミノ基とグリシジル基の反応で 사용되는溶媒、反応温度、反応時間を挙げることができる。好ましい条件の一例として、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物が溶液の場合には、直接使用しても良く、溶媒を使用する場合には、多孔性高分子支持体を溶解又は膨潤させない溶媒で、より好ましくは、多孔性高分子支持体を溶解及び膨潤せずに重合性化合物の重合物を溶解できる溶媒が使用でき、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物の濃度は任意に選択することができ、好ましくは、重量濃度0.1～50%の濃度に調製して使用できる。

[0060] 反応温度は、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物や溶媒が気化しない温度から選択でき、好ましくは0～70℃、より好ましくは、20～60℃である。反応時間は、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物の種類、濃度、及び反応温度によりことになるが、反応溶液中の水酸基若しくはアミノ基を有する化合物の含有量をガスクロマトグラフ、液体クロマトグラフ、滴定等でモニターしながら、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物が消費されなくなるまで行うことが好ましい。一般的には、30分から12時間で完結することができるが、これらに限定されず、適宜選択して反応条件を設定することができる。

[0061] 重合性化合物として、（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネートを用いた場合には、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物の水酸基若しくはアミノ基と、重合性化合物の有するイソシアネート基と反応させることにより結合することができる。反応条件は、通常の水酸基若しくはアミノ基とイソシアネート基の反応で使用される溶媒、反応温度、反応時間を挙げることができる。好ましい条件の一例として、溶媒として、酢酸エチルやアセトニトリル等、多孔性高分子支持体を溶解及び膨潤せず、イソシアネートと反応しない溶媒から適宜選択することができる。反応濃度は任意に選択することが可能であり、具体的には重量濃度で0.5～15%から選択することができる。反応温度はイソシアネートとの反応が発熱反応であることから、0～50℃が好ましい。反応時間は、2～24時間を挙げることができるが、これらに限定されず、適宜選択して反応条件を設定することができる。

[0062] 本発明の透析装置で透析の対象とする試料は、ウイルス及び腎疾患により血液中に排出される尿毒症を引き起こす毒素を含む液であれば特に制限はない。より具体的には、ウイルスを含む腎疾患のヒトの血液を挙げることができる。

[0063] 本発明のウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器の形態としては、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は、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10～400mLで外径が2～10cm程度の筒状容器とすることが好ましく、内部容量が20～300mLで外径が2.5～7cm程度の筒状容器とすることがより好ましい。

また、透析機器に関しては、上記のものを使用することができる。

[0064] 本発明の透析装置は、少なくとも透析機器ウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器とから構成されることに特徴を有する。

透析機器とウイルス除去機器は、透析装置において効率的にウイルス及び毒

素を除去するために、直列的に連結させることが好ましく、連結の順序に制限はない。

実施例

[0065] 以下の実施例により本発明を更に詳細に説明する。

<多孔性高分子基材の孔径>

ASTM F316-86およびASTM E1294-89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。

[0066] 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。

[0067] <糖類の固定化量>

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る。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。

<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）0.3mL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。

[0068] <ELISA>

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する。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する。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する。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、反応停止液を添加する。492nmの波長で発色を測光する。標品の吸光度より、濃度を算出する。

[0069] <血漿中アルブミン透過量>

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

アルブミン透過率（％）＝（ろ液中のアルブミン量／原液中のアルブミン量）×100

[0070] <高分子支持体（A）の調製例>

密度0.968g/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16mm、円環スリット幅が2.5mm、吐出断面積が1.06cm²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1427で巻き取った。得られた未延伸中空糸の寸法は内径が308μm、膜厚が64μm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21400%/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330%/minとなるように総延伸倍率が4.8倍になるまで熱延伸を行った、更に125℃の加熱炉で総延伸倍率が2.8倍になるまで連続的に熱収縮を行い、延伸糸を得た。続いて、エチレン含有率が44%のエチレンービニルアルコール共重合体（EVOH）を75%エタノー

ル水溶液に加熱溶解し、濃度 2.5 重量%の溶液を得た。50℃に保温した該溶液に延伸糸を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、更に80秒かけて溶剤を乾燥した。得られたEVOH親水化処理多孔性中空糸膜の内径は287 μm 、膜厚は52 μm であった。

[0071] (製造例1)

特開平2-029260に従い、試験管にアセトン26 mL、エピクロロヒドリン21 mL、40%NaOH水溶液5 mLを入れ、そこへ内径287 μm 、膜厚52 μm 、平均孔径102 nmのEVOH親水化処理多孔性中空糸膜を浸漬した。超音波をかけながら、30~40℃で5時間反応させた。反応終了後、アセトンと水で洗浄し、エポキシ基が導入された中空糸を得た。導入されたエポキシ基量は、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液を用い、NaOHで滴定を行った結果、約0.01 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$ 導入されていることがわかった。

[0072] 次に、28%アンモニア水溶液にエポキシ基を導入した中空糸を浸漬し、室温で終夜反応させた。反応終了後は水で洗浄し、1級アミノ基が導入された中空糸を得た。導入されたアミノ基量を、HClにより滴定して約0.03 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$ 導入されていることがわかった。

[0073] 次に、試験管にヘパリン400 mgとシアノ水素化ホウ素ナトリウム50 mgを入れ、PBS 50 mLに溶解し、アミノ基が導入された中空糸を浸漬して、40℃で3日間反応させた。反応終了後、飽和食塩水と水で洗浄した。残存しているアミノ基をアセチル化するために、中空糸をメタノール50%含有のAcONa水溶液(0.2 mol/L) 36 mLに入れ、氷冷する。氷冷しながら無水酢酸18 mLを滴下し、そのまま超音波で30分反応させた。

[0074] 更に、水浴(10~25℃)にて、30分反応させた。反応終了後、水で洗浄を行い、再度同様のアセチル化処理を行った。反応終了後、飽和食塩水、水およびPBSで洗浄を行い、ヘパリン固定化中空糸を得た。固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (内表面積換算)固定化されていた。

[0075] 上記のヘパリン固定化中空糸膜を用いて得られるモジュールで、HCV患者の血漿をろ過したところ、HCVが76%除去された。このとき、アルブミンの透過率は99%以上だった。

[0076] (製造例2) ビーズのヘパリン固定化

平均粒径400 μ mのセルロース製ビーズを用いて、製造例1と同様の操作で中空糸の代わりにビーズにヘパリンを固定化した。固定化量をメチレンブルーの吸着量で測定したところ、10mg/mL固定化されていた。

上記のヘパリン固定化ビーズを用いて、HCV患者の血漿に浸漬したところ、HCVが90%除去された。

[0077] <モジュールの作製例>

(モジュール1) 透析機器

アクリル樹脂製ハウジングパイプに内径200 μ m、膜厚40 μ m、クレアチニンクリアランス能200mL/分の透析機器用ポリエーテルスルホン製中空糸を挿入し、両端部をエポキシ樹脂系接着剤でハウジングパイプに固定した。更に両端部に血液流入出用コネクターを取り付けて、有効長15cm、有効ろ過面積285cm²の中空糸モジュールを得た。

[0078] (モジュール2) ろ過型中空糸用

アクリル樹脂製ハウジングパイプに製造例1で作製したヘパリン固定化中空糸を挿入し、両端部をエポキシ樹脂系接着剤でハウジングパイプに固定した。更に両端部に血液流入出用コネクターを取り付けて、有効長15cm、有効ろ過面積285cm²の中空糸モジュールを作製した。

[0079] (モジュール3) 外部循環型中空糸用

側面に穴を開けたアクリル樹脂製パイプに製造例1で作製したヘパリン固定化中空糸を巻きつけ、外側をアクリル樹脂製ハウジングで密閉した。なお、パイプの一方に血液流入用コネクターを取り付け、もう一方側は血液が漏れないようエポキシ樹脂系接着剤で埋めた。ハウジングの側面に一箇所穴を開け、血液流出用コネクターを取り付けて、外表積面積285cm²の中空糸モジュールを作製した。

[0080] (モジュール4) 外部循環型中空糸用

製造例1で作製したヘパリン固定化中空糸を簾に編んだものを折りたたみ、アクリル樹脂製ハウジング入れ、4方をエポキシ樹脂系接着剤でハウジングに固定した。なお、ハウジングの上下に1箇所ずつ穴を開け、更に血液流入出用コネクターを取り付けて、外表積面積 285 cm^2 の中空糸モジュールを作製した。

[0081] (モジュール5) ビーズ用

アクリル樹脂製ハウジングパイプに製造例2で作製したヘパリンビーズを 10 mL の円筒形のカラムに詰め、両端部に血液流入出用コネクターを取り付けたモジュールを作製した。

[0082] (実施例1) ろ過型

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。モジュール1と2は直列に透析回路に繋いだ。HCV入り血液 150 mL をリザーバーに入れて 37°C に加熱し、血液流量 $5.7\text{ mL}/\text{分}$ で血液を循環させた。その際、モジュール2における血漿ろ過流量を $1.7\text{ mL}/\text{分}$ に調整して血漿分離を行った。240分後、リザーバー中のウイルス量を測定したところ、90%除去されていた。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と透析機器を直列に接続することで、透析を行い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。

[0083] (実施例2) 外部循環型

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。モジュール1と3は直列に透析回路に繋いだ。HCV入り血液 150 mL をリザーバーに入れて 37°C に加熱し、血液流量 $5.7\text{ mL}/\text{分}$ で血液を循環させた。240分後、リザーバ

一中のウイルス量を測定したところ、85%除去されていた。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と透析機器を直列に接続することで、透析を行い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。

[0084] (実施例3) 外部循環型

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。モジュール1と4は直列に透析回路に繋いだ。HCV入り血液150mLをリザーバーに入れて37℃に加熱し、血液流量5.7mL/分で血液を循環させた。240分後、リザーバー中のウイルス量を測定したところ、85%除去されていた。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と透析機器を直列に接続することで、透析を行い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。

[0085] (実施例4) 外部循環型

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。モジュール1と5は直列に透析回路に繋いだ。HCV入り血液150mLをリザーバーに入れて37℃に加熱し、血液流量5.7mL/分で血液を循環させた。240分後、リザーバー中のウイルス量を測定したところ、90%除去されていた。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ビーズモジュールと透析機器を直列に接続することで、透析を行い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。

産業上の利用可能性

[0086] 本発明の高分子基材は、透析機能を備えたウイルス除去器具への利用が可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 少なくとも透析機器とウイルス除去用高分子基材を用いたウイルス除去機器から構成されるウイルス除去可能な透析装置であって、
該ウイルス除去用高分子基材が、糖類が固定化された高分子支持体（A）から構成されるウイルス除去用高分子基材であることを特徴とするウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項2] ウイルス除去用高分子基材が、水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体（A）と、水酸基と反応して共有結合を形成しうる基を有する化合物（B）が結合し、更にアミノ基を有する化合物（C）を介して糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材であることを特徴とする請求項1に記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項3] 水酸基を有する高分子材で表面処理された高分子支持体（A）が、エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンービニルアルコールー酢酸ビニル共重合体、エチレンー酢酸ビニル共重合体の部分けん化物、ビニルアルコールー酢酸ビニル共重合体、ヒドロキシメタクリレート共重合体、酢酸セルロースの部分けん化物又はグリセリン誘導体で表面処理された中空糸である請求項2に記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項4] 中空糸が、多孔性中空糸である請求項3に記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項5] 中空糸が、ポリエチレン、ポリプロピレン又はポリー４ーメチルペンテンを基質とするものである請求項4に記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項6] 多孔性中空糸の平均流量孔径が50～500nmの範囲である請求項4又は5に記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項7] 多孔性中空糸の内径が150～500 μ mの範囲である請求項4～6の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。
- [請求項8] 多孔性中空糸の膜厚が30～100 μ mの範囲である請求項4～7の

何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項9] 多孔性中空糸の糖類の固定化量が $1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の範囲である請求項4～8の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項10] 水酸基と反応して共有結合を形成しえる基を有する化合物（B）が、エピクロロヒドリン、カルボン酸無水物、ジカルボン酸化合物、ジカルボン酸塩化物、ジイソシアネート、ジエポキシ化合物、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレート又は（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネートである請求項1～9の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項11] アミノ基を有する化合物（C）が、ポリアリルアミン、アンモニア、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、又はポリエチレンジアミンである請求項1～10の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項12] 糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材が、
重合性化合物のグラフト重合反応により高分子支持体が表面処理されたウイルス除去用高分子基材であって、
重合性化合物が、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物、少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物及びアンモニアからなる群から選ばれるいずれか一種と反応し得る官能基を有する化合物であり、且つ、
糖類が、水酸基若しくはアミノ基を有する化合物、少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物及びアンモニアからなる群から選ばれるいずれか一種との反応により形成される共有結合を介して重合性化合物により形成されるグラフト重合鎖と結合されたことを特徴とする請求項1に記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項13] 重合性化合物が、（メタ）アクリル酸、グリシジル（メタ）アクリレ

ート又は（メタ）アクリロイルオキシアルキルイソシアネートである請求項 12 に記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項14] 高分子支持体が不織布である請求項 1 に記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項15] 高分子支持体がビーズである請求項 1 に記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項16] 糖類が、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、デキストラン硫酸、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、又はカルボキシメチルセルロースである請求項 1 ～ 15 の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項17] ウイルスが、B 型又は C 型肝炎ウイルスである請求項 1 ～ 16 の何れかに記載のウイルス除去可能な透析装置。

[請求項18] 不織布に糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材。

[請求項19] ビーズに糖類が固定化されたウイルス除去用高分子基材。

[請求項20] 糖類が、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、デキストラン硫酸、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、又はカルボキシメチルセルロースである請求項 18 又は 19 に記載のウイルス除去用高分子基材。

[請求項21] ウイルスが、B型又はC型肝炎ウイルスである請求項18～20の何れかに記載のウイルス除去用高分子基材。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M1/18(2006.01)i, B01D61/28(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i, B01D69/00(2006.01)i, B01D69/08(2006.01)i, B01D69/10(2006.01)i, B01D71/16(2006.01)i, B01D71/26(2006.01)i, B01D71/38(2006.01)i, B01D71/40(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)

A61M1/18, B01D61/28, B01D63/02, B01D69/00, B01D69/08, B01D69/10, B01D71/16, B01D71/26, B01D71/38, B01D71/40

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 2003-135596 A (The Foundation for the Promotion of Industrial Science), 13 May 2003 (13.05.2003), entire text; all drawings (Family: none)	1, 16 2-15, 17
X Y	JP 2011-245267 A (DIC Corp.), 08 December 2011 (08.12.2011), entire text; all drawings (Family: none)	18-21 2-15, 17
Y	JP 61-271003 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 01 December 1986 (01.12.1986), entire text; all drawings & US 5084173 A & EP 203459 A2 & DE 3672898 D	2-15, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
25 September, 2013 (25.09.13)

Date of mailing of the international search report
08 October, 2013 (08.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073165

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2012/121073 A1 (DIC Corp., Hamamatsu University School of Medicine), 13 September 2012 (13.09.2012), entire text; all drawings (Family: none)	1-21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61M1/18(2006.01)i, B01D61/28(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i, B01D69/00(2006.01)i,
B01D69/08(2006.01)i, B01D69/10(2006.01)i, B01D71/16(2006.01)i, B01D71/26(2006.01)i,
B01D71/38(2006.01)i, B01D71/40(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. A61M1/18, B01D61/28, B01D63/02, B01D69/00, B01D69/08, B01D69/10, B01D71/16, B01D71/26, B01D71/38,
B01D71/40

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 Y	JP 2003-135596 A（財団法人生産技術研究奨励会）2003.05.13, 全文, 全図（ファミリーなし）	1, 16 2-15, 17
X Y	JP 2011-245267 A（D I C株式会社）2011.12.08, 全文, 全図（ファミリーなし）	18-21 2-15, 17
Y	JP 61-271003 A（旭メデイカル株式会社）1986.12.01, 全文, 全図 & US 5084173 A & EP 203459 A2 & DE 3672898 D	2-15, 17

☒ 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 5 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 8 . 1 0 . 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）

沼田 規好

3 I

3 9 3 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 3 4 6

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
PX	WO 2012/121073 A1 (D I C株式会社, 国立大学法人浜松医科大学) 2012.09.13, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-21