

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月24日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/106518 A1

- (51) 国際特許分類: C08F 220/10, A61M 1/02 (74) 代理人: 藤野 清也, 外(FUJINO,Seiya et al.); 〒160-0004 東京都 新宿区 四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/07687
- (22) 国際出願日: 2003年6月17日 (17.06.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (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2002-176332 2002年6月17日 (17.06.2002) JP
特願2002-176333 2002年6月17日 (17.06.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都 千代田区 神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久野 晋 (KUNO,Susumu) [JP/JP]; 〒870-0127 大分県 大分市 森町721 石崎ハイツ式番館207 Oita (JP). 小野寺 博和 (ONODERA,Hirokazu) [JP/JP]; 〒870-0267 大分県 大分市 城原2352-3 Oita (JP). 櫻井 正美 (SAKURAI,Masami) [JP/JP]; 〒870-0871 大分県 大分市 東八幡2丁目4組 Oita (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BIOCOMPATIBLE POLYMER AND FILTER FOR SELECTIVELY ELIMINATING LEUCOCYTES USING THE SAME

(54) 発明の名称: 生体適合性ポリマーおよびそれを用いた白血球選択除去フィルター材

(57) Abstract: It is intended to provide a polymer which is scarcely eluted, has a high biocompatibility and is useful in a filter for selectively eliminating leucocytes. It is also intended to provide a filter for selectively eliminating leucocytes, a filtration apparatus for selectively eliminating leucocytes and a system for selectively eliminating leucocytes, each having the above-described polymer. The above objects can be achieved by providing a polymer which comprises from 8% by mol to 45% by mol of a unit originating in a polymerizable monomer having a polyalkylene oxide chain, from 30% by mol to 90% by mol of a unit originating in a polymerizable monomer having a hydrophobic group, and from 2% by mol to 50% by mol of a unit originating in polymerizable monomer having a hydroxyl group.

(57) 要約: 本発明は、溶出性が極めて低く、生体適合性が優れた、白血球選択除去フィルターに有用なポリマーを提供することを課題とする。さらに、本発明は、該ポリマーを有する白血球選択除去フィルター材、白血球選択除去フィルター装置及び白血球選択除去システムを提供することも課題とする。本発明では、該ポリマーを、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット8モル%以上45モル%以下、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット30モル%以上90モル%以下、及び水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット2モル%以上50モル%以下から構成することによって、上記課題を解決した。

WO 03/106518 A1

明 細 書

生体適合性ポリマーおよびそれを用いた白血球選択除去フィルター材

〔技術分野〕

本発明は、生体適合性に優れたポリマーに関する。詳細には、本発明は、血小板粘着性が低く血液から白血球を選択的に除去する白血球選択除去フィルター材に用いることのできるポリマーに関する。また、本発明は、輸血や体外循環時に、血液中の白血球を選択的に除去する目的に用いられる白血球選択除去フィルター材、白血球選択除去フィルター装置、白血球選択除去システムおよびそれを用いる疾患の処置方法にも関する。

〔背景技術〕

近年、免疫学、輸血学の進歩に伴い、従来の全血輸血から種々の疾患の治療に必要な成分のみを輸血する成分輸血が行われるようになってきている。成分輸血は輸血による患者への負荷を軽減し、かつ治療効果が高まる優れた輸血療法であり、成分輸血に用いられている各種の血液製剤、即ち濃厚赤血球、濃厚血小板、乏血小板血漿等は、献血によって得られた全血を遠心分離して調製される。しかしながら、遠心分離された血液製剤中には多くの白血球が含まれており、この混入白血球が原因で輸血後副作用が誘発されることが明らかになってきた。輸血後副作用としては、頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用から、免疫障害をもつ患者に対する、輸血された白血球が受血者の皮膚、内部器官に致死的影響を与える移植片対宿主反応（GVH）の誘発や、サイトメガロウィルス感染等の白血球中に存在するウィルスによる感染、アロ抗原感作などの重篤な副作用が知られている。このような輸血後副作用を防止するためには、血液製剤に混入している白血球を除去することが有効である。

一方、全身性エリトマトーデス、慢性又は悪性関節リウマチ、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群な

どの治療、或いは移植前の免疫抑制の目的で患者末梢血液から白血球を選択的に除去する技術への要求が高まっている。また、心臓外科分野においても、冠動脈バイパス手術後に灌流する血液より白血球を除去し、活性化白血球による障害作用を軽減する試みがなされている。

血液から白血球を除去する方法としては、血液の比重差を利用した遠心分離方法と、不織布などの繊維状媒体や三次元網目状連続孔を有するスポンジ状構造物などをフィルター材としたフィルター法の2種に大別されるが、白血球除去効率が良いこと、操作が簡便なこと、コストが低いことの利点からフィルター法が広く用いられている。

しかし、これら白血球除去フィルターを構成する高分子材料は、一般的に疎水性の高いものが多く、白血球を除去すると同時に他の血液成分、特に有用な血小板も粘着してしまい、白血球除去効率と血小板回収効率のバランスをとることが困難であった。特に、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎など血小板減少が望ましくない患者に対しては、白血球を選択的に除去し、血小板は通過させる材料が切望されてきた。

血小板を含んだ血液等の水系の液体と接触した場合、材料表面の親水性が高いほど血小板が活性化しにくく、また水と材料との水素結合等により材料表面に水の層ができやすくなり、血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する利点を有するようになる。従って、材料表面を修飾する目的で様々な親水性ポリマーが開発され、グラフト重合やコーティングによって材料表面に導入することが公知の技術として知られている。特開2000-245833号公報には、赤血球、血小板は通過させるが、白血球は通過させない白血球選択除去フィルター材が開示されている。該フィルター材ではフィルターを構成する素材に親水性ポリマーをコーティングすることで解消しているが、コーティングを行った場合に懸念される問題点として、親水性ポリマーの溶出がある。このポリマーの水溶液への溶出性は極めて低いが、体外循環等の大量血液処理に使用するためには、フィルター材が血液等の水溶液中で長時間接触したときの安定性に関して、より溶出性の低いものが望まれていた。

また、特開平7-25776号公報には、疎水性部分と親水性のポリエチレ

ンオキシド鎖の両方を有するポリマーをコーティングにより導入したフィルター材が示されている。これはポリマー中に疎水性部分を導入することでポリマーの水溶液への溶解度を下げ、溶出物を抑制したフィルター材である。しかし、疎水性と親水性という相反する性質をもつ部分をポリマー分子内に有するために、フィルター材を構成するフィルター支持体と接着する疎水性部の作用が弱められ、この技術のみでは血液性能と溶出性のバランスをとることは困難であった。この度、実際に、本発明者らがメチルメタクリレートとポリエチレンオキシド鎖を有するメトキノナエチレングリコールメタクリレートからなるポリマーについて試験したところ、ポリマー溶出による水溶液の白濁を知見した。

さらに、本出願人は、特定の除去材表面がウイルスを吸着し、白血球を除去し、血小板を回収できることを見出して特許出願した（PCT/JPO2/10766、WO03/033035）。この先願明細書には、特定表面を形成するためのポリマーの一例として、本発明のポリマーと組成が等しいポリマーが記載されているが、この先願発明は、白血球と同時にウイルスも除去するためのフィルターの発明である点で本発明とは相違している。また、先願明細書に一例として記載されるポリマーは、本発明のポリマーとは重合・精製条件が異なるが、さらに本出願人がそのポリマーを特定の支持体にコーティングして溶出性を評価したところ、試験液が白濁するほどではないが僅かながら溶出が起こった。しかしながら、医療用途を考慮すれば、より一層溶出性を抑えた方が望ましいことは言うまでもない。

以上のように、白血球選択除去フィルターに用いられるポリマーとして、一段と高い安全性と優れた血液性能を共に有する高機能なポリマーは、未だ得られていないのが現状である。

〔発明の開示〕

本発明の課題は、溶出性が極めて低く、生体適合性が優れた新規なポリマーを提供することであり、各種血液、特に全血中の血小板吸着をできるだけ抑制し、かつ白血球を選択的に除去することを目的とする白血球選択除去フ

ィルターに有用なポリマーを提供することである。すなわち、血小板輸血や体外循環白血球除去に有効に用いることの可能な、生体適合性に優れ、特に血小板の粘着性が低く、かつ溶出性の低い新規ポリマーを提供することである。

また、本発明は、該ポリマーを有する白血球選択除去フィルター材、白血球選択除去フィルター装置及び白血球選択除去システムを提供することも課題とする。

前記課題を解決すべく本発明者らが鋭意検討したところ、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットと水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットを構成成分とするポリマーであって、該ポリマー中の各モノマーユニットの組成比を特定範囲とすることにより、驚くべきことに溶出性が著しく低く、生体適合性に優れ、特に血小板の粘着性が低く、白血球を選択的に除去できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット8モル%以上45モル%以下、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット30モル%以上90モル%以下、及び水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット2モル%以上50モル%以下であり、前記3種の重合性モノマーユニットの総和が100モル%である生体適合性ポリマーである。

さらに、本発明においては、該ポリマーの重量平均分子量を特定範囲、すなわち、10万以上300万以下にすればさらに溶出性に優れることを見出し、本発明に至った。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、本発明の白血球除去フィルター装置の断面構造を示す縦断面図である。

図2は、本発明の白血球選択除去システムの1例を示す模式図である。

〔発明の実施における最良の形態〕

本発明でいうポリアルキレンオキシド鎖とは、アルキル基と酸素原子が交互に結合した繰返し構造を言う。アルキル基の炭素原子数は、2から4が好ましく、例えば、ポリエチレンオキシド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、ポリブチレンオキシド鎖等が挙げられる。ポリマー中のポリアルキレンオキシド鎖は、ポリアルキレンオキシド鎖のもつ優れた血液適合性により、高い血小板粘着抑制効果を示す。

本発明に用いられるアルキレンオキシド鎖の繰返し単位数については、2から10の範囲であることが望ましい。繰返し単位数が2未満では、十分な血小板粘着抑制効果を得られにくく、繰返し単位数が10を超えると、フィルタ一支持体との接着性が低くなり、溶出しやすくなる傾向があるためである。好ましくは、繰返し単位数が2から6であり、更に好ましくは繰返し単位数が2から4である。

前記ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしては、例えば、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコールビニルエーテル、エトキシジエチレングリコールビニルエーテル、メトキシトリエチレングリコールビニルエーテル、エトキシトリエチレングリコールビニルエーテルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。その中で、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、

エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート等のポリエチレングリコール鎖を有する（メタ）アクリレートが、高い血小板粘着抑制効果を有することから好ましく用いられる。更に、入手が容易であること、取り扱いやすいことや重合しやすい等の理由により、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレートが最も好ましい。なお、本発明で（メタ）アクリレートというときには、アクリレート及び／またはメタクリレートのことをいう。

本発明のポリマーにおいて、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットは8モル%以上45モル%以下を占めることが必要である。8モル%未満では、ポリアルキレンオキシド鎖の血小板粘着抑制効果が十分でなく、血小板回収性能が低下することがあり好ましくない。45モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、20モル%以上40モル%以下、更に好ましくは25モル%以上35モル%以下である。

本発明でいうユニットとは、ポリマー分子中のそれぞれの重合性モノマー由来の繰り返し最小単位を意味する。ユニットについて例示するならば、二重結合が単に開いて付加重合する場合については、 $\text{CH}_2=\text{CXY}$ （X：HまたはH以外の置換基、Y：X以外の置換基）であるビニル化合物の重合性モノマーのユニットとしては繰り返し最小単位となる $-(\text{CH}_2-\text{CXY})-$ である。またポリマーを重縮合にて合成する場合を例示するならば、ポリマーの前駆体の $\text{A}-(\text{R})-\text{B}$ （R：重合にて脱離しない部分、A、B：重合にて反応し脱離する部分）から、ABが脱離して重合する際の繰り返し最小単位となる $-(\text{R})-$ をユニットとして例示することができる。

本発明でいう疎水性基を有する重合性モノマーとは、温度20℃の水における溶解度が0wt%以上50wt%未満であり、分子内にポリアルキレンオキシド鎖及び水酸基を含まない重合性モノマーである。ポリマー中の疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットは、ポリマーの水溶液への溶解性を下げ、溶出を抑制する効果があると同時に、高い白血球除去能を発揮さ

せる効果がある。

なお、溶解度の測定は、モノマーが固体の場合は、露点法、熱分析法、溶液の起電力や電導度を測定する電気的方法、ガスクロマトグラフィー分析法、トレーサー法等の公知の方法で測定でき、モノマーが液体の場合には、固体と同じ方法でも測定できるが、更に容量法、光散乱法、蒸気圧法等公知の方法によって測定することができる。また、より簡便な方法として、モノマーが水より十分に沸点が高い場合には、モノマーの飽和水溶液から水を蒸発させ、残量の重さを測定する方法により求めることもできる。

前記疎水性基を有する重合性モノマーとしては、例えば、スチレン、メチルスチレン、ブチル（メタ）アクリレート、イソブチル（メタ）アクリレート、プロピル（メタ）アクリレート、イソプロピル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、メチル（メタ）アクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、エチルヘキシル（メタ）アクリレート、酢酸ビニルなどが挙げられる。その中で、ブチル（メタ）アクリレート、イソブチル（メタ）アクリレート、プロピル（メタ）アクリレート、イソプロピル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、メチル（メタ）アクリレート等のアルキル（メタ）アクリレートが適度な疎水性を有することや、重合しやすいことから好ましく用いられる。更に、生体に対する安全性が高い点でメチル（メタ）アクリレートが最も好ましい。

本発明のポリマーにおいて、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットは、30モル%以上90モル%以下を占めることが必要である。30モル%未満では、ポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。90モル%を超えるとポリマーの疎水性が高くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。好ましくは、35モル%以上80モル%以下、更に好ましくは40モル%以上70モル%以下である。

本発明でいう水酸基を含む重合性モノマーとは、分子内に水酸基を有し、ポリアルキレンオキシド鎖を含まない重合性モノマーである。例えば、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）

アクリレート、3-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレート、4-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレートなどのアルキルヒドロキシル基を有する重合性モノマーが好ましく用いられる。

本発明のポリマーにおいて、水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットは、2モル%以上50モル%以下を占めることが必要である。2モル%未満では、ポリマーの親水性が低くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。50モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、5モル%以上40モル%以下、更に好ましくは10モル%以上30モル%以下である。

本発明のポリマーにおいて、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットに対する水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットの含量比は、0.05以上1以下が望ましい。本発明でいう含量比とは、水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットのモル含量を疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットのモル含量で除した値である。含量比が0.05未満では、水酸基の親水性付与効果を疎水性基が打ち消してしまい、ポリマーの親水性が低下するため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。含量比が1を超えると、疎水性基の溶出抑制効果を水酸基が打ち消してしまい、ポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなるため好ましくない。好ましくは、0.1以上0.9以下、更に好ましくは0.15以上0.8以下である。

本発明のポリマーにおいて、水酸基を有する重合性モノマーは、温度20℃の水における溶解度が3wt%以上50wt%未満であることが好ましい。この場合、ポリマー中の水酸基を有する重合性モノマーは適度な親水性と疎水性を有するため、ポリアルキレンオキシド鎖とともに血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する効果を発揮し、同時に強疎水性重合性モノマー由来のユ

ニットとともにポリマーの溶出を抑制することができる。水酸基を有する重合性モノマーで上記の溶解度を有するとして、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートが適度な親水性と疎水性を有する点で好ましく用いられる。さらに適度な親水性を有する点で2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートが最も好ましい。

なおポリマーの化学組成は、該ポリマーが溶解し、基材部分が溶解しない適当な溶媒を用いて抽出し、公知の核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析等の手段を用いて解析することができる。また、重合体が溶解しない場合には、上記記載の方法に加えて、X線光電子分光分析装置(ESCA)、電子線プローブX線マイクロアナライザー(EPMA)等の公知の表面分析法により解析可能である。

本発明のポリマーの重量平均分子量(Mw)の範囲としては10万以上300万以下であることが好ましい。Mwが10万未満の場合、滅菌処理、特に放射線滅菌処理を実施した際にポリマーの分子量が低下し、溶出量が増加するため好ましくない。またMwが300万を超えると、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する、また重合の際、安定して製造できないなどの懸念があり好ましくない。より好ましくは15万以上200万以下、最も好ましくは20万以上150万以下である。なお、Mwは種々の公知の方法により求められるが、本発明ではポリメチルメタクリレートを標準とするゲルパーミアエーションクロマトグラフィー(以下GPCと略す)測定による値を採用している。

本発明のポリマーはランダム共重合体、ブロック共重合体のどちらでも良いが、ブロック共重合体は、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、また溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なう傾向が見られたりするため、ランダム共重合体が好ましい。また、ポリマーの分子鎖の形状としては、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なうために、分岐状よりも直鎖状が好ましい。

本発明のポリマーは、非イオン性であることが望ましい。非イオン性とは、

血液、体液等の中性pH付近でアニオン化、カチオン化しないことを言い、分子内にカルボン酸基、スルホン酸基、リン酸基、フェノール基等の負荷電を示す官能基、あるいは第1級アミノ基、第2級アミノ基、第3級アミノ基、第4級アンモニウム基、ピリジル基、イミダゾイル基等の正荷電を示す官能基を有さないことを言う。

一般的に、負荷電を有する材料表面では血液凝固系の第XIII因子が活性化され、凝固系の連鎖反応を惹起するといわれている。また、正荷電を有する材料表面は、細胞表面の負荷電との静電的相互作用により、赤血球、血小板、白血球等の血液細胞を吸着し易くなる傾向をもつ。特公平6-51060公報には、表面を微正荷電とすることで血小板吸着を抑えたまま、白血球をより効率的に除去する技術が開示されているが、大量の血液を処理する場合には、より高い血小板回収性が必要であり、静電的相互作用はないことが望ましい。ポリマーが非イオン性の場合、体外循環等の大量血液処理に使用しても、凝固系の活性化が少なく、安定した血小板回収性を達成できる。

本発明のポリマーの合成方法としては一般的な重合法を用いれば良い。連鎖反応である付加重合（ビニル重合）等を用いても良く、異性化重合、逐次反応である脱離反応、重付加、重縮合、付加重縮合等を用いても良い。ポリマーを重合するにあたって、連鎖運伝体（chain carrier）としてはラジカル、イオン等を用いれば良い。

重合の方式として溶液重合、塊状重合、析出重合、エマルジョン重合等を例示することができ、その中で溶液重合が好ましい。以下に重合方法を例示する。重合溶媒としてエタノールを用い、窒素雰囲気下、エタノールの沸点以下の一定温度で攪拌を行いながら、各モノマーとジアゾ系開始剤を溶解したエタノール溶液を滴下して反応させる。また安定剤などを適宜加えても構わない。反応の収率はガスクロマトグラフ法などの公知の方法にて測定し確認する。

重合反応の生成物は、ポリマー中またはポリマーを含む反応液中に存在する低分子量成分及び未反応物等の不純物を除くために、一般的な化学的精製方法で精製することができる。精製方法を例示すると、不純物を溶かしポリ

マーを溶かさぬ沈殿溶媒中に注ぎ、沈殿させ濾別、デカンテーション等で沈殿を分ける方法、また必要に応じ、沈殿溶媒より溶解性のやや高い溶剤（沈殿溶媒と溶剤の混合物）にて沈殿を洗い、減圧乾燥にて沈殿を恒量になるまで乾燥し、固形状ポリマーとして得る方法を挙げることができる。

本発明のポリマーは、医療材料の表面にコーティングすることで、生体適合性を上昇することができるため、医療材料表面に良好に用いられる。例えば、人工血管、人工腎臓、人工肝臓等の人工臓器、白血球除去フィルター等の血球分離フィルター、透析膜、抗血栓材等に用いることができる。特に、血液、すなわち濃厚赤血球製剤、濃厚血小板製剤、乏血小板血漿製剤、末梢血、リンパ液、骨髓液等の白血球、血小板を含む血球浮遊液から、血小板吸着を抑制し、かつ白血球を選択的に除去できることから、血液製剤用白血球選択除去フィルターや、体外循環用白血球選択除去フィルターとして好適に使用することができる。更に、水溶液中で長時間接触しても溶出が少なく、安定であることから、血液の大量処理を目的とした体外循環用白血球選択除去装置に最も好適に使用することができる。

本発明は、また、本発明の生体適合性ポリマーを、フィルター支持材の少なくとも表面に存在せしめることを特徴とした白血球選択除去フィルター材を提供する。「支持材の少なくとも表面に存在せしめる」とは、支持材表面にポリマーが存在し、実質的に被覆していることを言う。フィルター表面にポリマーを存在せしめる方法は、フィルター支持体表面へのコーティングや沈殿不溶化、ポリマーとフィルター支持体を成型時に相分離させる方法等公知の方法を用いることができる。この中で、コーティングによる方法が工業的にも容易に行え、性能の安定性にも優れるため最も好ましい。

本発明の白血球選択除去フィルター材におけるポリマーは、血液等の体液と接触するため、水に対する溶解性が極めて低いことが望ましい。さらにポリマーのフィルター支持体からの剥離を抑制するために、ポリマーとフィルター支持体との接着性が高いことが望ましい。ポリマーの水に対する溶解性と、ポリマーとフィルター支持体の接着性を示す指標としては、J. H. Hilldebrand, R. L. Scott "The Solubility

of Nonelectrolytes, 3rd Ed.” (Dover Pub., New York)に記載されている溶解度因子 (Solubility Parameter) の δ 値が利用できる。一般に2つの物質の δ 値が近いとき、両者は強い接着性を示し、よく混合する。従って、本発明の白血球選択除去フィルター材におけるポリマーの δ 値は、水の δ 値 (23.3) との差が大きく、フィルター支持体の δ 値との差が小さいものが望ましい。好ましい該ポリマーの δ 値の範囲としては、10.0以上11.5以下、該フィルター支持体の δ 値の範囲としては7.0以上15.0以下であれば、水に対する溶解性が極めて低く、さらにフィルター支持体からポリマーの剥離のないフィルター材を得ることができる。より好ましくは、該ポリマーの δ 値が10.0以上10.8以下、該フィルター支持体の δ 値が7.2以上14.5以下であり、更に好ましくは、該ポリマーの δ 値が10.0以上10.5以下、該フィルター支持体の δ 値が7.5以上14.0以下である。なお、 δ 値については、前記文献に記載されている(1)式により算出できる。

$$\delta = (E/V)^{1/2} \quad \dots (1)$$

ここで、Eは凝集エネルギー (cal mol⁻¹) であり、Vはモル体積 (cm³ mol⁻¹) である。日本接着協会“接着ハンドブック 第2版”(日刊工業新聞社、東京)にはこれまでに測定された溶剤、ポリマーの δ 値が記載されているので、これらの値を利用できる。また、(1)式においてEやVが既知でない場合は、篠田耕三「溶液と溶解度」(丸善)に記載されている Fedors 法により、分子構造式から δ 値を算出することができる。Fedors 法は、化合物の構造単位ごとに Fedors により算出されている e (凝集エネルギー (cal mol⁻¹)) と v (モル体積 (cm³ mol⁻¹)) から積算して、化合物の E と V を求め、 δ を算出するもので、実測とよく近似しているものである。

本発明の白血球選択除去フィルター材を構成するフィルター支持体は、前記 δ 値の範囲にあり、血球にダメージを与えにくいものであれば特に制限はなく各種のものを用いることができる。例えば、ポリエステル、ポリオレフ

イン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリアルキル（メタ）アクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリクロロプレン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリブタジエン、ブタジエン-アクリロニトリル共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、エチレン-ビニルアルコール共重合体、セルロースジアセテート、エチルセルロース等が挙げられる。好ましくはポリエステル、ポリオレフィンで、特に好ましくはポリエステルである。

ポリマーのフィルター支持体へのコーティング方法はフィルター支持体の細孔を著しく閉塞することなく、かつフィルター支持体表面がある程度の範囲にて均一にコーティングできるものであれば特に制限はなく各種の方法を用いることができる。例えば、ポリマーを溶かした溶液にフィルター支持体を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をフィルター支持体に吹き付ける方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター支持体に塗布・転写する方法、などが挙げられるが、本発明のコーティング方法は上記例示に限定されるものではない。この中でもポリマーを溶かした溶液にフィルター支持体を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター支持体に塗布・転写する方法は、連続生産性に優れ、コストも低いことより好ましい方法である。

コーティングの際のポリマーを溶解する溶剤としては、フィルター支持体を著しく溶解させないものであれば特に限定なく種々の溶剤を用いることができる。例えば、水及び無機塩を含む水溶液、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの硫黄含有溶剤、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、及び上記の複数の溶剤の可溶性範囲での混合物などが挙げられるが、上記例示に限定されるものではない。

コーティングの際のポリマーの溶液濃度は0.001重量%以上10重

量%未満が好ましい。溶液濃度が0.001重量%未満であると表面にコーティングされるポリマーが少ないため、血小板非粘着性等の十分な生体適合性を得ることが困難となり好ましくない。一方、溶液濃度が10重量%以上の場合、溶液粘度が高くなり取り扱い性が低下するばかりでなく、医療材料の表面性状を大きく変化させる可能性があり、更には、経済的でないため好ましく用いられない。上記の観点より、更に好ましい溶液濃度は0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。また、フィルター支持体あたりのポリマー保持量は、0.001重量%以上10重量%未満であることが好ましい。保持量が0.001重量%未満の場合、表面にコーティングされるポリマーが少ないため、血小板非粘着性等の十分な生体適合性を得ることが困難となり好ましくない。一方、保持量が10重量%以上の場合、ポリマーが過剰に存在し、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなるため好ましくない。更に好ましくは、0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。

また、コーティング後の乾燥としては、機械的な圧縮、重力、あるいは空気や窒素などの気体の吹き付けなどで余剰の溶液を除去した後、乾燥気体中または減圧下で常温または加温下で処理するなどの方法を用いることができる。また、ポリマーのコーティング後に熱処理や、 γ 線、電子線などの放射線を照射する後加工を施し、フィルター支持体と該ポリマーとの接着性を更に強化することもできる。尚、コーティングはフィルター支持体を製造するときに行っても良いし、フィルター支持体の製造後行っても良い。

本発明の白血球除去フィルター材は、ポリマーによるフィルター支持体表面の被覆率が40%以上90%以下であることが望ましい。本発明でいう被覆率とは、フィルター支持体の全表面積に対して、ポリマーによって被覆された全表面積の割合を意味する。被覆率が40%未満では、表面に存在するポリマーが少ないため、血小板非粘着性等の十分な生体適合性を得ることが困難となり好ましくない。被覆率が90%を超えると、ポリマーが過剰に存在し、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなるため好ましくない。

より好ましい被覆率の範囲は、45%以上85%以下、さらに好ましくは50%以上80%以下である。

被覆率は一般に極表面を解析する際に用いられるXPS (X-ray Photoelectron Spectroscopy)、TOF-SIMS (Time Of Flight-Secondary Ion Mass Spectrometry) などの解析装置を用いて求めることができる。本発明において、複数の解析法で表面被覆率の測定が可能な場合においては、表面より数10Å (オングストローム) ~ 100Åの情報を解析することの可能なXPS等で得られる値を正しいものとする。但し、表面の特性上SIMS等でなければ被覆率の測定ができない場合においては、その値を正しいものとする。

被覆率の測定方法について具体例を用いて説明する。

ポリエチレンテレフタレート製不織布をフィルター支持体とし、メトキシジエチレングリコールメタクリレート/メチルメタクリレート/2-ヒドロキシイソブチルメタクリレートの3種類の重合性モノマーからなるポリマーをコーティングしたフィルター材の場合、以下の方法により被覆率を算出できる。

ポリマーをコーティングしたフィルター材、フィルター支持体、ポリマーについて、それぞれXPS測定装置によりC1sスペクトルを測定する。C1sスペクトル上の-C-O-成分由来のピーク(286eV)と-C-O-O-成分由来のピーク(289eV)の高さ比を求める。ここでいう高さ比とは、-C-O-成分由来のピーク高さを-C-O-O-成分由来のピーク高さで除した値である。ポリエチレンテレフタレートであれば、その分子構造上、-C-O-O-成分由来以外の-C-O-成分は有さないので、-C-O-成分由来のピーク高さとは-C-O-O-成分由来のピーク高さとは等しく、よって、高さ比は1になるが、上記ポリマーは、-C-O-O-成分由来以外の-C-O-成分を有するので、ポリマーの含有量に比例してその高さ比の値は大きくなる。そこで、被覆率は、以下の式により求められる。

$$\text{被覆率} = (A - B) / (C - B)$$

A : ポリマーをコーティングしたフィルター材の「高さ比」

B：フィルター支持体の「高さ比」

C：ポリマーの「高さ比」

本発明の白血球選択除去フィルター材の形状は、液相で血液との接触頻度を高くするため、表面積が大きいことが望ましい。例を挙げると、不織布、繊維状、綿状、糸状、束状、簾状、織布等の繊維状構造体、スポンジ等の高分子多孔質体、あるいはビーズ状、ゲル状等の構造が挙げられる。特に白血球の吸着性、分離材としての取り扱い性からみて織布、不織布が好ましく、中でも白血球との多点的な接触が可能である点で不織布が最も好ましい。

不織布などの繊維状構造体を用いる場合、繊維径が細胞吸着能力に寄与するため、有効な平均繊維径のものを用いることが重要である。繊維径が大きすぎる場合には白血球の吸着量及び吸着速度が低下し、小さすぎる場合には血小板吸着量が増加する点から、本発明におけるフィルター材の平均繊維径の範囲は、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上 $50\ \mu\text{m}$ 以下が好ましい、更に好ましくは $1\ \mu\text{m}$ 以上 $40\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $2\ \mu\text{m}$ 以上 $35\ \mu\text{m}$ 以下である。

なお、本発明における平均繊維径とは、以下の方法に従って求められる値をいう。すなわち、フィルター材を構成する1枚または複数枚の繊維体から実質的に均一と認められる部分をサンプリングし、走査電子顕微鏡などを用いて、写真に撮る。サンプリングに際しては、繊維体の有効濾過断面積部分を、1辺が $0.5\ \text{cm}$ の正方形によって区分し、その中から6ヶ所をランダムサンプリングする。ランダムサンプリングするには、例えば上記各部分に番地を指定した後、乱数表を使うなどの方法で、必要ヶ所の区分を選べば良い。またサンプリングした各区分について、3ヶ所以上好ましくは5ヶ所以上を拡大倍率2500倍で写真に撮る。サンプリングした各区分について中央部分及びその近傍の箇所の写真を撮っていき、その写真に撮られた繊維の合計本数が100本を超えるまで写真を撮る。ここで直径とは、繊維軸に対して直角方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値を平均繊維径とする。但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰になってその幅が測定できない場合、また複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維になっている場合、更に著しく直径の異なる繊維が混

在している場合、等々の場合には、これらのデータは削除する。

本発明は、また、本発明の白血球選択除去フィルター材を少なくとも入口と出口を有する容器に充填した白血球選択除去フィルター装置を提供する。容器形状としては、入口と出口を有する容器であれば特に限定はないが、例を挙げると、白血球選択除去フィルター材を積層状に充填できる容器や、円柱状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状等の角柱状容器、更に、白血球選択除去フィルター材を円筒状に巻きこれを充填できる容器、または、血液の流れが円筒の外周より入り内側へと流れ、最も内側に集まり血液流出口より出ることの特徴とする容器等が良好な形状となる。更に、断面積が入口から出口に向かうに従って、小さくなる形状を有する容器等も良好に用いられる。

本発明の白血球選択除去フィルター材の容器への充填密度は、容器中に該白血球選択除去フィルター材を充填した時の一定体積当たりの重さをいうが、該容器への該白血球選択除去フィルター材の充填密度は 0.05 g/cm^3 以上 0.5 g/cm^3 以下が好ましい。更に白血球選択除去効率を上げ、目詰まりを抑制し、圧損の上昇を防ぎ流れをスムーズにする点より好ましい充填密度は 0.075 g/cm^3 以上 0.4 g/cm^3 以下、最も好ましくは 0.1 g/cm^3 以上 0.35 g/cm^3 以下である。

以下、図面を用いて本発明の白血球選択除去フィルター装置について具体的に説明する。図1は、本発明の白血球選択除去フィルター装置の一例を示す縦断面図である。

本発明の白血球選択除去フィルター装置(1)における望ましい態様として、白血球選択除去フィルター材は、円筒状に巻かれて中空円筒状フィルター(4)を構成し、該中空円筒状フィルターの両端部(5, 5)は血液が通れないように液密に封止された状態で円筒状容器(2)に充填される。封止には血液に接触した際の適合性に優れ、且つ封止に適した液漏れしない材質のものをを用いる。具体的にはウレタンなどの公知の合成樹脂が使用できる。血液入口(3)は、両端が封止された中空円筒状フィルターの外周面または内周面に被処理血液を供給し得る位置であれば、容器の任意の位置に設けて

よい。血液出口（6）は、被処理血液が中空円筒状フィルターの外周面に供給される場合は、内周面に、被処理血液が中空円筒状フィルターの内周面に供給される場合は、外周面に連通するように設けられる。

本発明の白血球選択除去フィルター装置における中空円筒状フィルターは、血液第1接触層（4a）の濾過面積が 50 cm^2 以上 1000 cm^2 以下であることが望ましい。本発明でいう血液第1接触層とは、血液入口から供給された被処理血液がはじめに中空円筒状フィルターに接触する部分のことを言い、中空円筒状フィルターの外周面または内周面のいずれの部分であってもよい。一般に血小板は、高いずり応力が働くと、GPIIb/IIIa受容体を介するvon Willebrand因子との結合が盛んに行われ、血小板の活性化凝集が進むといわれている。従って、血小板回収率を向上させるためには、血液を低流量で血液第1接触層と穏やかに接触させることが望ましい。血液第1接触層の濾過面積が 50 cm^2 より小さい場合、単位濾過面積あたりの血液流量が大きくなり、血小板回収率が低下するため好ましくない。血液第1接触層の濾過面積が 1000 cm^2 を超えると、フィルター装置の容器サイズが大きくなりすぎるため好ましくない。より好ましくは 80 cm^2 以上 500 cm^2 以下、さらに好ましくは 100 cm^2 以上 400 cm^2 以下である。

血小板に与えるずり応力を制御する点で、血液第1接触層の体積基準比表面積を適切な範囲に規定することは好ましい態様である。本発明でいう体積基準比表面積とは、フィルター材単位体積あたりのフィルター材表面積をいい、BET法、Langmuir法等公知の方法を用いて測定することができる。フィルター材が繊維の場合、平均繊維径値及び繊維比重値等を用いて、計算により求めることも可能である。本発明の白血球除去フィルター装置における中空円筒状フィルターは、血液第1接触層の体積基準比表面積が $0.08\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $1.0\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であることが望ましい。より好ましくは $0.1\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $0.8\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下、更に好ましくは $0.2\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $0.5\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下である。

本発明の白血球選択除去フィルター装置における中空円筒状フィルターは、シート状のフィルター材とシート状のスペーサーとが積層されて反物状に巻

かれる態様も可能である。本発明でいうスペーサー層とは、白血球選択除去フィルター材よりも血液がより流れやすい層であり、目の粗い網状の金属や合成樹脂、無機繊維、合成繊維、或いは中空円筒状フィルターに使用される不織布よりも平均繊維径の大きな不織布なども用いられる。スペーサー層は中空円筒状フィルター間に血液の流れやすい部分を確保するために白血球選択除去フィルター材に積層されて反物状と一緒に巻かれるものである。その時、反物状に巻かれたスペーサー層の巻き始め及び／または巻き終わりの端部は、血液の流路を確保するために中空円筒状フィルターの外周面及び／または内周面に露出していることが望ましい。

本発明の白血球選択除去フィルター装置における中空円筒状フィルターの厚みは、0.6 mm 以上 12.0 mm 以下が望ましい。厚みが0.6 mm 未満の場合、フィルター濾過長が短く、血球成分とフィルター材との接触回数が小さくなるため白血球除去率が悪くなり好ましくない。厚みが12.0 mmより大きい場合、フィルター濾過長が長く、血球成分とフィルター材との接触回数が大きくなるため血小板回収率が低下し好ましくない。より好ましい中空円筒状フィルターの厚みの範囲は、1.0 mm以上10.0 mm以下、さらに好ましくは1.5 mm以上8.0 mm以下である。

本発明の白血球除去フィルター装置における中空円筒状フィルターは、血液第1接触層の下流側に血液第2接触層を配することも可能である。血液第2接触層は、血液第1接触層で除去できなかった白血球を除去する機能を有するため、血液第1接触層よりも体積基準比表面積の大きなものを用いる。血液第2接触層の好ましい体積基準比表面積の範囲は、 $1.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $20 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下、より好ましくは $2.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $15 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下である。

また、血液第1接触層に対する血液第2接触層の積層厚み比は0.2以上10.0以下であることが望ましい。本発明でいう積層厚み比とは、血液第1接触層の厚みを血液第2接触層の厚みで除した値であり、積層厚み比が0.2より小さくなると、血液第1接触層の濾過長が相対的に短くなるので、血液第2接触層で血小板の受けるずり応力を血液第1接触層が十分に緩和でき

ず、血小板回収率が低下するため好ましくない。反対に、積層厚み比が10.0以上の場合、血液第1接触層が非常に多くなり、容器サイズが増大化するため好ましくない。以上の観点より、積層厚み比の好ましい範囲は0.3以上8.0以下、最も好ましい範囲は0.5以上6.0以下である。

本発明の白血球選択除去フィルター装置は、照射滅菌、湿熱滅菌、薬剤滅菌、ガス滅菌、乾熱滅菌等公知の方法で滅菌できるが、プライミング操作が簡便に実施できる点より充填液でフィルター材を飽和含水率以上の湿潤状態に保持し、滅菌することが好ましい。更に好ましくは γ 線、電子線等の放射線を照射する照射滅菌または高圧蒸気滅菌等の湿熱滅菌により滅菌する。充填液は、ポリマーの劣化を起こさない液ならば何れの液体も良好に用いられるが、水または生体にとって害の少ない水溶性物質の水溶液であることが望ましい。

生体にとって害の少ない水溶性物質とは、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等の塩類、グリセリン、クエン酸ナトリウム、ゼラチン、カゼイン等の水溶性有機化合物の様に水に溶ける物質で、しかも生体にとって害の少ない物質であり、多量の場合には生体にとって有害な物質であってもプライミング操作程度の簡単な洗浄操作により、血球分離フィルター外に該物質を洗い流す事ができ、少量の残存であれば生体にとって害の少ない物質も含まれる。また、水に溶解させる事によって等張溶液を作り易い物質は特に好ましく用いられる。これらの物質は単独で用いても良く、混合して用いても良い。好ましい水溶性物質の例としては、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムであり、最も好ましくは塩化ナトリウムである。

飽和含水率以上の湿潤状態とは、フィルター材が完全に水または生体にとって害の少ない水溶性物質の水溶液に浸漬された状態でも良いし、フィルター材を前もって充分加湿し、材料自身の飽和含水量以上の湿潤状態にするだけでも良い。要は、少なくともフィルター材がフィルター材の飽和含水量と同等かそれよりも余計な水分にさらされていれば良いのであって、その程度

は問わない。

好ましい水溶性物質の濃度としては、5.0重量%以下である。濃度が5.0重量%より大きくなると、プライミング操作によって水溶性物質を除去し難くなるため好ましくない。また、濃度が0.01重量%以上のときポリマーの溶出をより抑制できることから、より好ましくは0.01重量%以上4.0重量%以下、更に好ましくは0.1重量%以上3.0重量%以下である。

本発明は、また、血液送液手段、抗凝固剤液送液手段、本発明の白血球選択除去フィルター装置を含む白血球選択除去手段からなる白血球選択除去システムを提供する。本発明の白血球選択除去システムは、1~10Lの大量の血液を処理しても、安定した白血球除去能力を維持し、かつ血小板の粘着を抑制することができる。

本発明の、血液送液手段とは、例えば、ポンプ等を用いたあらゆる公知の手段を用いることができる。ポンプは、構造としてはチューブローラーポンプ、フィンガーポンプ等が有用に用いられるが、特に本発明では5mL/min~500mL/minの流量範囲で精度よく送液できるものが好ましい。本発明の白血球選択除去システムでは、血液送液手段による血液流量が10mL/min以上200mL/min以下であることが好ましい。血液流量が10mL/min未満の場合、白血球選択除去フィルター装置内での血液の滞留が起こりやすくなるためあまり好ましくない。一方、200mL/minより早い場合、高いずり応力が働くため血小板回収率が低下し好ましくない。以上の観点より、血液流量のより好まし範囲は15mL/min以上150mL/min以下、最も好ましくは20mL/min以上100mL/min以下である。

本発明で用いる抗凝固剤液注入手段は、抗凝固剤液を血液流量の1%以上20%以下の流量で血液回路に注入することが望ましい。抗凝固剤は、直接或いは、希釈し注入できる。この場合、血液流量に対し1%未満であると血液と混合しにくく、抗凝固作用が十分発揮できないため好ましくない。一方20%よりも大きい場合、血液が希釈されすぎるため実用上好ましくない。以上の観点より、好ましい抗凝固剤液の血液流量との注入比率は3%以上1

8%以下、最も好ましくは5%以上18%以下である。

本発明で用いる抗凝固剤液に含まれる抗凝固剤の種類としては、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム等のヘパリン、あるいは、メシル酸ナファモスタットやメシル酸ガベキサート等の蛋白分解酵素阻害剤、及びACD-A、ACD-B、CPD等のクエン酸系抗凝固剤等が好適に用いられる。更に上記抗凝固剤は、生理食塩水、ブドウ糖液等の抗凝固作用及び血液成分を変性させない緩衝液で希釈して用いた場合、より有用に用いられる。

血液1Lに対する抗凝固剤の注入量としては、例えばヘパリンや低分子量ヘパリンの場合、100単位以上2000単位以下、より好ましくは300単位以上1500単位以下である。また、メシル酸ナファモスタットの場合、2mg以上40mg以下、より好ましくは6mg以上30mg以下である。また、ACD-A、ACD-B液の場合、20mL以上160mL以下、より好ましくは30mL以上125mL以下の範囲で有効に使用できる。

抗凝固剤液注入手段には、通常用いられる定量ポンプに代表される、ローラーチューブポンプ、フィンガーポンプ、輸液ポンプ、シリンジポンプ等を用いたあらゆる手段を用いることができる。具体的には、高精度で微量注入ができるチューブローラーポンプ、フィンガーポンプ等が有用に用いられる。

本発明の白血球選択除去システムは、上記の血液送液手段、抗凝固剤液注入手段、白血球選択除去手段を、白血球選択除去手段へ血液を導入する血液回路および白血球選択除去手段から血液を導出する血液回路を用いて連続的に液密に接続し、体外循環用の回路を形成して構成できる。回路構成としては、例えば、血液を採取する手段を有する血液導入側回路の途中に血液送液手段と抗凝固剤液注入手段を取りつけ、これを白血球選択除去手段の血液入口側に接続する。一方、白血球選択除去手段の血液出口側には、血液を患者に返血する手段を有する血液導出側回路を取りつければ、体外循環に好ましく用いることができる。

図2は本発明の白血球選択除去システムの1例の模式図である。図1の白血球選択除去システムにおいては、患者から血液を採取する手段(7)と、

採取された血液に抗凝固剤液（8a）を送液する抗凝固剤液送液手段（8）と、抗凝固剤と混合された血液を10～200ml/minの流量で送液する血液送液手段（9）と、動脈圧モニター（12a）を有する微小凝集塊捕捉手段（12）と、白血球選択除去フィルター装置を含み、血液入口と血液出口を有する白血球選択除去手段（10）と、静脈圧モニター（13a）を有するドリップチャンバー（13）と、血液を患者に返血する手段（11）とが、この順序でチューブにより液密に接続されている。

本発明は更に、細胞性免疫異常疾患の処置のための使用方法を提供するので、該方法は、細胞性免疫異常疾患の患者血液を、本発明の白血球選択除去フィルター材と接触させることを特徴とする。本使用方法においては、処置済み血液を患者に戻して、疾患の治療を完了してもよく、その際、本発明の白血球選択除去システムで説明した各種手段ならびに使用条件を適用するとより好ましく実施できる。本発明でいう細胞性免疫異常疾患とは、体内の免疫担当細胞、細胞障害性T細胞、炎症細胞等が異常を呈し、これらが作り出すサイトカイン等の炎症惹起物質によって、体の組織が攻撃される疾患を言い、例えば慢性及び悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群等が含まれる。

本発明の白血球選択除去システムによる白血球除去能力については、白血球除去率が50%以上であることが望ましい。本発明でいう白血球除去率とは、白血球選択除去手段に導入される入口側血液の白血球濃度と、白血球選択除去手段から導出される出口側血液の白血球濃度より下式により求められる。

$$\text{白血球除去率 (\%)} = (1 - \text{出口側血液の白血球濃度} / \text{入口側血液の白血球濃度}) \times 100$$

白血球除去率が50%未満の場合、1回の血液処理で除去される白血球量が十分でなく、上記の細胞性免疫異常の改善効果が低下する可能性があるため好ましくない。より好ましくは白血球除去率60%以上、更に好ましくは

白血球除去率70%以上である。

一方、血小板回収能力については、血小板回収率が50%以上であることが望ましい。本発明でいう血小板回収率とは、白血球選択除去手段に導入される入口側血液の血小板濃度と、白血球選択除去手段から導出される出口側血液の血小板濃度より下式により求められる。

血小板回収率(%) = (出口側血液の血小板濃度 / 入口側血液の血小板濃度) × 100

血小板回収率が50%未満の場合、血小板数の少ない血液(例えば10万個/μL以下)を処理したときに、十分な量の血小板を回収できなくなる可能性があるため好ましくない。好ましくは血小板回収率60%以上、更に好ましくは血小板回収率70%以上である。

〔実施例〕

以下に本発明の実施例を記載するが、本発明はこれに限定されるものではない。

〔実施例1〕

(ポリマーの合成)

コーティングにより白血球選択除去フィルターを製造する場合に用いるポリマーの合成方法の1例を示す。エタノール277mlを還流装置を設置した反応容器に入れ、73℃で1時間窒素でバブリング・溶液の攪拌を行った後に窒素雰囲気を維持したまま、重合性モノマーを120分かけて系中に滴下し、並行して開始剤溶液を300分かけて系中に滴下し、開始剤溶液滴下完了後2時間さらに重合を行った。

重合性モノマーは、アルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーに該当するメトキシジエチレングリコールメタクリレート(以下MDGと略す)を4.8g(30.0mmol)、疎水性基を有する重合性モノマーに該当するメチルメタクリレート(以下MMAと略す)を4.3g(50.0mmol)、及び水酸基を有する重合性モノマーに該当する2-ヒドロキシイソブチルメタクリレート(以下HBMAと略す)を2.7g(20.0mmol)

含む液体である。つまり各重合性モノマーの仕込み量は、MDGが30mol%、MMAが50mol%、HBMAが20mol%である。開始剤溶液は、アゾビスジメチルバレロニトリル（以下V-65と略す）を0.034g含むエタノール溶液である。重合溶液を純水に滴下しポリマーを析出させ回収し、析出したポリマーを細断したものを再度純水に投入して1時間攪拌することでポリマーの洗浄を行った。次に洗浄を完了したポリマーを60℃で真空乾燥させて目的のポリマーを得た。

得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところ、ほぼ仕込み比どおりであることを確認したことから、得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.29であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 6.8×10^5 であった。

（フィルター材の作成方法）

白血球選択除去フィルター材の作成方法を次に示す。得られたポリマー1gをエタノールと純水の混合溶媒100ml（エタノール：水=70：30）に溶解させ、その溶液に、ポリエチレンテレフタレート製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で16時間乾燥させて目的のフィルター材を得た。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

（溶出物試験）

次に溶出物試験方法を記述する。容量200mLの容器に作成したフィルター材15g、充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌（照射線量25kGy）を実施した。その後実際に医療用具を保管する場合に考えられる温度範囲での溶出物を確認するために、25℃で24時間保存した後4℃で24時間保存した。保存後の充填液の外観を観察したところ無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。紫外分光光度計（日本分光株式会社V-560）を用いて波長220nm～350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.04であった。

（血液性能試験）

次に白血球除去率および血小板回収率を評価する試験方法を記述する。作

成したフィルター材を直径6.8mmの円形に切断し、入口と出口を有する容量1mLのカラムに7枚を積層した。充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌（照射線量25kGy）を実施し、性能評価用カラムを作成した。抗凝固剤としてACD-Aを添加したヒト新鮮血液（白血球数：4,500~8,400/ μ L、血小板数：150,000~440,000/ μ L、血液：ACD-A=8:1）3mLをシリンジポンプを用いて0.5mL/分の一定流速でカラム入口より流し、処理後の血液を回収した。カラム通過前後の血液中の白血球濃度及び血小板濃度を自動血球数測定装置（東亜医用電子株式会社Sysmex SF-3000）にて測定し、白血球の除去率及び血小板の回収率を算出した。

結果は、白血球除去率97.5%、血小板回収率85.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔実施例2〕

各単量体の仕込み量をMDG40.0mol%、MMA50.0mol%、HBMA10mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.04であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 8.7×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径2.7 μ m、目付90g/m²、厚み0.42mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。紫外分光光度計を用いて波長220nm~350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.05であった。また、白血球除去率97.0%、血小板回収率85.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔実施例3〕

各単量体の仕込み量をMDG 20.0 mol%、MMA 60.0 mol%、HBMA 20 mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.31であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 9.2×10^5 であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 9.2×10^5 であった。

得られたポリマー1gをエタノールと純水の混合溶媒100ml（エタノール：水＝70：30）に溶解させ、その溶液にポリプロピレン製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で16時間乾燥させてフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は7.90、フィルター材の平均繊維径2.6 μm 、目付80 g/m²、厚み0.51 mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。紫外分光光度計を用いて波長220 nm～350 nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.08であった。また、白血球除去率98.5%、血小板回収率89.4%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔実施例4〕

疎水性基を有する重合性モノマーとしてn-ブチルメタクリレート（以下BMAと略す）、水酸基を有する重合性モノマーとして2-ヒドロキシイソプロピルメタクリレート（以下HPMAと略す）を使用し、各モノマーの仕込み量をMDG 20 mol%、BMA 50 mol%、HPMA 30 mol%とした以外は実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.46であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 1.1×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作

成した。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径2.7 μ m、目付90g/m²、厚み0.42mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。紫外分光光度計を用いて波長220nm~350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.08であった。また、白血球除去率93.8%、血小板回収率83.7%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔実施例5〕

各モノマーの仕込み量をMDG15mol%、MMA40mol%、HBMA45mol%とした以外は実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedorov法により算出したところ10.86であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 2.1×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径2.7 μ m、目付90g/m²、厚み0.42mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。紫外分光光度計を用いて波長220nm~350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.15であった。また、白血球除去率82.2%、血小板回収率80.2%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔比較例1〕

各モノマーの仕込み量をMDG5.0mol%、MMA5.0mol%、HPMA90.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ

値を F e d o r s 法により算出したところ 12.39 であった。また、GPC 測定による重量平均分子量は 3.2×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は 10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。紫外分光光度計を用いて波長 $220 \text{ nm} \sim 350 \text{ nm}$ における充填液の最大吸光度を測定したところ 2.4 であった。また、白血球除去率 93.3%、血小板回収率 3.1% であり、血小板回収率が低値を示した。

〔比較例 2〕

ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしてメトキシノナエチレングリコールメタクリレート（以下 MNG と略す）を使用し、各モノマーの仕込み量を MNG 65.0 mol%、MMA 35.0 mol% とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析を NMR 測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値を F e d o r s 法により算出したところ 9.64 であった。また、GPC 測定による重量平均分子量は 2.2×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は 10.30、フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。紫外分光光度計を用いて波長 $220 \text{ nm} \sim 350 \text{ nm}$ における充填液の最大吸光度を測定したところ 5.0 以上であった。また、白血球除去率 99.5%、血小板回収率 52.0% であった。

〔比較例 3〕

各モノマーの仕込み量をMDG 5.0 mol%、MMA 50.0 mol%、HBMA 45.0 mol%とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.89であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 1.2×10^5 であった。

得られたポリマー1gをエタノールと純水の混合溶媒100ml（エタノール：水=70：30）に溶解させ、その溶液にセルロース製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で16時間乾燥させてフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は15.65、フィルター材の平均繊維径4.1 μ m、目付18g/m²、厚み0.1mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。紫外分光光度計を用いて波長220nm~350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ5.0以上であった。

作成したフィルター材を直径6.8mmの円形に切断し、入口と出口を有する容量1mLのカラムに28枚を積層した以外は、実施例 1 と同様の方法で血液性能試験を実施した。白血球除去率85.1%、血小板回収率45.4%であり、血小板通過率がやや低値を示した。

〔比較例 4〕

各単量体の仕込み量をMDG 90.0 mol%、MMA 10.0 mol%とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ9.70であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 3.5×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径

2.7 μm 、目付90 g/m^2 、厚み0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。紫外分光光度計を用いて波長220 nm ～350 nm における充填液の最大吸光度を測定したところ5.0以上であった。血液性能は、白血球除去率97.0%、血小板回収率78.0%であった。

〔比較例5〕

各単量体の仕込み量をMDG40.0 $\text{mol}\%$ 、MMA25.0 $\text{mol}\%$ 、HBMA35.0 $\text{mol}\%$ とした以外は、実施例1と同様な方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.58であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 4.2×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様な方法によりフィルター材を作成した。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維径2.7 μm 、目付90 g/m^2 、厚み0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。紫外分光光度計を用いて波長220 nm ～350 nm における充填液の最大吸光度を測定したところ2.3であった。血液性能は、白血球除去率85.8%、血小板回収率72.7%であった。

〔実施例6〕

エタノール300 ml に対し、MDGを2.3 g (12 mmol)、MMAとを2.0 g (20 mmol)、及びHBMAを1.3 g (8 mmol) (モル比/MDG:MMA:HBMA=30:50:20)、V-65を0.1 g 存在下、70 $^{\circ}\text{C}$ で6時間重合を行った。得られた重合溶液は、水10 L 中に攪拌しながら滴下し、ポリマーを析出させて水不溶分を回収した。得ら

れたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。得られたポリマーの δ 値をFedor's法により算出したところ10.29であった。また、GPC測定による重量平均分子量は 4.0×10^4 であった。

得られたポリマー1gを70%エタノール水溶液99gに溶解し、1%コーティング液を得た。ポリエチレンテレフタレート製不織布1gを1%コーティング液10mlに浸した後、25℃で12時間乾燥し、フィルター材を得た。フィルター支持体の δ 値は10.30、フィルター材の平均繊維直径2.9 μ m、目付90g/m²、厚み0.40mmであった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であった。しかし紫外分光光度計を用いて波長220nm~350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.41であり、ポリマーの溶出が僅かに認められた。血液性能は、白血球除去率95.1%、血小板回収率74.3%であった。

以上の結果を表1にまとめた。

表 1

項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	実施例 6
ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性単量体含量 (モル%)	30	40	20	20	15	5	65	5	90	40	30
疎水性基を有する重合性単量体含量 (モル%)	50	50	60	50	40	5	35	50	10	25	50
水酸基を有する重合性単量体含量 (モル%)	20	10	20	30	45	90	0	45	0	35	20
ポリマーの重量平均分子量	6.8×10^5	8.7×10^5	9.2×10^5	1.1×10^5	7.2×10^5	3.2×10^5	2.2×10^5	1.2×10^5	3.5×10^5	4.2×10^5	4.0×10^4
ポリマーの δ 値	10.29	10.04	10.31	10.46	10.86	12.39	9.64	10.89	9.70	10.58	10.29
フィリター支持体の δ 値	10.30	10.30	7.90	10.30	10.30	10.30	10.30	15.65	10.30	10.30	10.30
溶出物試験の充填液外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁	無色透明
UV _{MAX} (250-350nm)	0.04	0.05	0.08	0.08	0.15	2.4	>5.0	>5.0	>5.0	>2.3	0.41
血液性能試験の白血球除去率 (%)	97.5	97.0	98.5	93.8	82.2	93.3	99.5	85.1	97.0	85.8	95.1
血小板回収率 (%)	85.0	85.0	89.4	83.7	80.2	3.1	52.0	45.4	78.0	72.7	74.3

表1から明らかなように、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットと水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットを構成成分とするポリマーであって、該ポリマー中の各モノマーユニットの組成比を特定範囲としたポリマーを用いたフィルター材は、溶出物が少なく、選択的な白血球除去が可能であったのに対し、その条件を満たさないポリマーを用いたフィルター材は、溶出物試験、血液性能試験いずれかが満足できない結果であった。さらに、該ポリマーの重量平均分子量が10万以上のポリマーを用いた場合、溶出物試験において、さらに優れていることが分かった。

〔実施例7〕

ポリマー10gをエタノールと純水の混合溶媒100ml（エタノール：水＝70：30）に溶解させたこと以外は、実施例1と同様な方法によりフィルター材を作成した。得られたフィルター材のポリマー保持量を測定したところ、実施例1のフィルター材は2重量%であったのに対し、20重量%であった。なお、ポリマー保持量については、コーティング前後のフィルター材重量変化を測定することにより算出した。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であった。紫外分光光度計を用いて波長220nm～350nmにおける充填液の最大吸光度を測定したところ0.21であった。血液性能は、白血球除去率92.3%、血小板回収率82.1%であり選択的な白血球除去が可能であった。

〔実施例8〕

（白血球選択除去フィルター装置の作成方法）

白血球選択除去手段に用いる白血球選択除去フィルター装置の作成方法の一例を示す。実施例1のポリマー4.0gをエタノールと純水の混合溶媒500ml（エタノール：水＝70：30）に溶解させ、その溶液に、平均繊維径2.7 μ m、目付90g/m²、厚み0.42mmのポリエチレンテレフタレート製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後に室温で16時間乾燥

させてフィルター材（A）を得た。次に実施例1のポリマー0.5gをエタノールと純水の混合溶媒500ml（エタノール：水＝70：30）に溶解させ、その溶液に、平均繊維径12 μ m、目付30g/m²、厚み0.20mmのポリエチレンテレフタレート製不織布を浸漬させ、余分な液を除去した後、室温で16時間乾燥させてフィルター材（B）を得た。

フィルター材（A）を幅150mm、長さ250mmに切断し、直径28mmのポリエチレン製円筒状メッシュの周囲に巻きつけた。その外側に幅150mm、長さ1660mmのフィルター材（B）を巻きつけて積層した。更に外側に幅150mm、長さ130mmのポリエチレン製のメッシュを巻き、中空円筒状フィルターを得た。この円筒の両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液の入口と出口を有する内径41mmの円筒状ポリカーボネート容器に、円筒の外周面が容器の血液入口に、内周面が血液の出口にそれぞれ通じるように納めた。容器内に生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌（照射線量25kGy）を実施し、白血球選択除去フィルター装置とした。該白血球選択除去フィルター装置における、フィルター材の充填密度は0.157g/cm³、血液第1接触層の濾過面積は174cm²、血液第1接触層の体積基準比表面積は0.33m²/mL、血液第2接触層の体積基準比表面積は1.5m²/mL、血液第2接触層に対する血液第1接触層の積層厚み比は4.0、中空円筒状フィルターの厚みは4.5mmであった。

（白血球選択除去システムによる体外循環方法）

潰瘍性大腸炎の患者血液の血液処理のために図2に示すような白血球選択除去システムを作成した。前記白血球選択除去フィルター装置を用いた白血球選択除去システムを用いて、1症例につき、流速50ml/minで1時間の体外循環を週1回の頻度で5回行った。抗凝固剤液としてはヘパリン3000単位を生理食塩液500mLに混合し、流速8mL/minで持続注入した。

体外循環開始30分時に白血球選択除去手段前後でサンプリングした血液中の白血球濃度及び血小板濃度を自動血球数測定装置にて測定し、白血球除

去率及び血小板回収率を算出した。結果は、白血球除去率は82%、血小板回収率は65%であり、高い血小板回収率が得られた。5回治療後の患者の下痢回数が11回/日から4回/日に低減し、症状の改善が認められた

〔実施例9〕

慢性関節リウマチの患者血液の血液処理のために図2に示すような白血球選択除去システムを作成した。実施例8の白血球選択除去フィルター装置を用いた白血球選択除去システムを用いて、1症例につき、流速50ml/分で1時間の体外循環を週1回の頻度で7回行った。抗凝固剤液としてはACD-A液250mLを生理食塩液250mLに混合し、流速8mL/分で持続注入した。

体外循環開始30分時に白血球選択除去手段前後でサンプリングした血液中の白血球濃度及び血小板濃度を自動血球数測定装置にて測定し、白血球除去率及び血小板回収率を算出した。結果は、白血球除去率は75%、血小板回収率は82%であり、高い血小板回収率が得られた。7回治療後の患者のリッチーインデックス(Ritchie Index、関節リウマチ患者の病状を評価する指標、Ritchieら、Quarterly Journal of Medicine, New Series XXXVII, No. 147, p. 393-406, July 1968を参照)が15点から8点に低減し、症状の改善が認められた。

〔実施例10〕

実施例8のフィルター材Bを幅150mm、長さ1500mmに切断し、直径31mmのポリエチレン製円筒状メッシュの周囲に巻きつけた。更に外側に幅150mm、長さ130mmのポリエチレン製のメッシュを巻き、中空円筒状フィルターを得た。以降は実施例8と同様な方法により、白血球選択除去フィルター装置を作成した。該白血球選択除去フィルター装置における、フィルター材の充填密度は 0.145 g/cm^3 、血液第1接触層の濾過面積は 174 cm^2 、血液第1接触層の体積基準比表面積は $0.33\text{ m}^2/\text{ mL}$ 、中空円筒状フィルターの厚みは3.0mmであった。

全身性炎症反応症候群の患者血液の血液処理のために図2に示すような白血球選択除去システムを作成した。前記白血球選択除去フィルター装置を用

いた白血球選択除去システムを用いて、流速50ml/minで1時間の体外循環を実施した。抗凝固剤液としてはヘパリン3000単位を生理食塩液500mLに混合し、流速8mL/minで持続注入した。

体外循環開始30分時に白血球選択除去手段前後でサンプリングした血液中の白血球濃度及び血小板濃度を自動血球数測定装置にて測定し、白血球除去率及び血小板回収率を算出した。結果は、白血球除去率は58%、血小板回収率は92%であり、高い血小板回収率が得られた。また、治療前後の患者末梢血中の単核球培養上清由来のTNF- α 産生能を測定した。方法としては、血液をConray-Ficoll液で単核球層分離し、 1×10^6 個の単核球に対し、最終濃度7mg/mLのConcanavarin A (Con A)で刺激して24時間培養し、上清中のTNF- α 濃度を測定した。結果は、治療前濃度9100pg/mLに対し、治療後4800pg/mLと抑制されていた。TNF- α は白血球(好中球)を活性化させ、組織障害を引き起こす作用を有することから、炎症症状の改善につながるものと考えられた。

[産業上の利用の可能性]

上記から明らかなおり、本発明によれば、生体適合性に優れ、特に血小板の粘着性が低く、かつ溶出性の低いポリマーを提供することができる。また、上記生体適合性ポリマーを用いた白血球選択除去フィルター材、白血球選択除去フィルター装置及び白血球選択除去システムは、各種血液、特に全血中の血小板吸着をできるだけ抑制し、かつ白血球を選択的に除去することが可能であることから、血小板輸血用や体外循環白血球除去用として有用に用いられる。

請 求 の 範 囲

1. ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット8モル%以上45モル%以下、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット30モル%以上90モル%以下、及び水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット2モル%以上50モル%以下から構成される生体適合性ポリマー。
2. ポリマーの重量平均分子量が10万以上300万以下である請求項1に記載のポリマー。
3. 疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットに対する水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットの含量比が、0.05以上1.0以下である請求項1または2に記載のポリマー。
4. ポリマーが非イオン性である請求項1から3の何れか1項に記載のポリマー。
5. 水酸基を有する重合性モノマーが、温度20℃の水における溶解度3wt%以上50wt%未満である請求項1から4の何れか1項に記載のポリマー。
6. 水酸基を有する重合性モノマーが2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートである請求項5に記載のポリマー。
7. フィルター支持体の少なくとも表面に請求項1から6の何れか1項に記載のポリマーを存在せしめてなる白血球選択除去フィルター材。
8. ポリマーの溶解度因子(δ 値)が10.0以上11.5以下であり、かつフィルター支持体の δ 値が7.0以上15.0以下であることを特徴とする請求項7記載の白血球選択除去フィルター材。
9. フィルター支持体あたりのポリマー保持量が、0.001重量%以上10重量%未満である請求項7または8に記載のフィルター材。
10. フィルター支持体表面に存在するポリマーの被覆率が、40%以上90%以下である請求項7から9の何れか1項に記載のフィルター材。
11. フィルター材の形状が、織布または不織布であることを特徴とする請求項7から10の何れか1項に記載のフィルター材。

12. 織布または不織布の平均繊維直径が、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上 $50\ \mu\text{m}$ 以下、充填密度が $0.05\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以上 $0.5\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以下である請求項11記載のフィルター材。

13. 細胞性免疫異常疾患の患者から採取した血液から白血球を選択除去するために用いる請求項7から12の何れか1項記載の白血球選択除去フィルター材。

14. 疾患が慢性又は悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群、の何れかである請求項13記載の白血球選択除去フィルター材。

15. 請求項7から12の何れか1項に記載のフィルター材を、少なくとも血液入口と血液出口とを有する容器に充填してなる白血球選択除去フィルター装置。

16. フィルター材が円筒形状に巻かれてなる中空円筒状フィルターが、その両端面を封止された状態で容器に充填され、円筒状フィルター材の外周面または内周面のいずれかに血液入口または血液出口のいずれかが連通していることを特徴とする請求項15記載の白血球選択除去フィルター装置。

17. 中空円筒状フィルターが、シート状フィルター材と血液の流通が可能なシート状スペーサー層とが積層され反物状に巻かれた構造を有し、スペーサー層の巻き始め及び/または巻き終わりの端部は、血液の流路を確保するために中空円筒状フィルターの外周面及び/または内周面に露出していることを特徴とする請求項16に記載の白血球選択除去フィルター装置。

18. 中空円筒状フィルターの血液第1接触層の濾過面積が、 $50\ \text{cm}^2$ 以上 $1000\ \text{cm}^2$ 以下である請求項16または17記載の白血球選択除去フィルター装置。

19. 血液第1接触層における体積基準比表面積が、 $0.08\ \text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $1.0\ \text{m}^2/\text{mL}$ 未満である請求項18記載の白血球選択除去フィルター装置。

20. 中空円筒状フィルターが、体積基準比表面積 $1.0\ \text{m}^2/\text{mL}$ 以上 20

m²/mL未満の血液第2接触層を有することを特徴とする請求項19記載の白血球選択除去フィルター装置。

21. 血液第1接触層に対する血液第2接触層の積層厚み比が、0.2以上10.0以下である請求項20記載の白血球選択除去フィルター装置。

22. 中空円筒状フィルターの厚みが、0.6mm以上12.0mm以下である請求項16から21の何れか1項に記載の白血球選択除去フィルター装置。

23. 水または生体にとって害の少ない水溶性物質の水溶液で飽和含水率以上の湿潤状態に保持され、かつ滅菌されている請求項15から22の何れか1項に記載の白血球選択除去フィルター装置。

24. 水溶液中の水溶性物質の濃度が、5重量%以下の範囲である請求項23記載の白血球選択除去フィルター装置。

25. 水溶性物質が塩化ナトリウムである請求項23または24に記載の白血球選択除去フィルター装置。

26. 細胞性免疫異常疾患の患者から採取した血液から白血球を選択除去するために用いる請求項15から25の何れか1項に記載の白血球選択除去フィルター装置。

27. 疾患が慢性又は悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群、の何れかである請求項26記載の白血球選択除去フィルター装置。

28. 血液送液手段、抗凝固剤液注入手段、白血球選択除去手段からなる血液より白血球を選択的に除去するためのシステムにおいて、白血球選択除去手段が、請求項15から25の何れか1項に記載の白血球選択除去フィルター装置を含むことを特徴とする白血球選択除去システム。

29. 血液送液手段が1L以上10L以下の血液を10mL/分以上200mL/分以下の流量で送液することを含む請求項28記載の白血球選択除去システム。

30. 血液流量に対して1%以上20%以下の流量で抗凝固剤液を注入する

ことを含む請求項 28 または 29 記載の白血球選択除去システム。

31. 抗凝固剤液注入手段から注入される抗凝固剤液が、ヘパリンまたは低分子ヘパリンを含む請求項 28 から 30 の何れか 1 項に記載の白血球選択除去システム。

32. 抗凝固剤液注入手段から注入される抗凝固剤液が、蛋白分解酵素阻害剤を含む請求項 28 から 30 の何れか 1 項に記載の白血球選択除去システム。

33. 抗凝固剤液注入手段から注入される抗凝固剤液が、ACD-A 液または ACD-B 液を含む請求項 28 から 30 の何れか 1 項に記載の白血球選択除去システム。

34. 血液 1 L あたりの抗凝固剤注入量が、100 単位以上 2000 単位以下である請求項 31 に記載の白血球選択除去システム。

35. 血液 1 L あたりの抗凝固剤注入量が、2 mg 以上 40 mg 以下である請求項 32 に記載の白血球選択除去システム。

36. 血液 1 L あたりの抗凝固剤注入量が、20 mL 以上 160 mL 以下である請求項 33 に記載の白血球選択除去システム。

37. 細胞性免疫異常疾患の患者から採取した血液から白血球を選択除去するために用いる請求項 28 から 36 の何れか 1 項に記載の白血球選択除去システム。

38. 疾患が慢性又は悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群、の何れかである請求項 37 記載の白血球選択除去システム。

39. 患者の血液を請求項 7 から 12 の何れか 1 項に記載の白血球選択除去フィルター材と接触させる工程を含むことを特徴とする細胞性免疫異常疾患の処置方法。

40. 疾患が慢性又は悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、急速進行性糸球体腎炎、全身性炎症反応症候群、のいずれかである請求項 39 記載の処置方法。

図 1

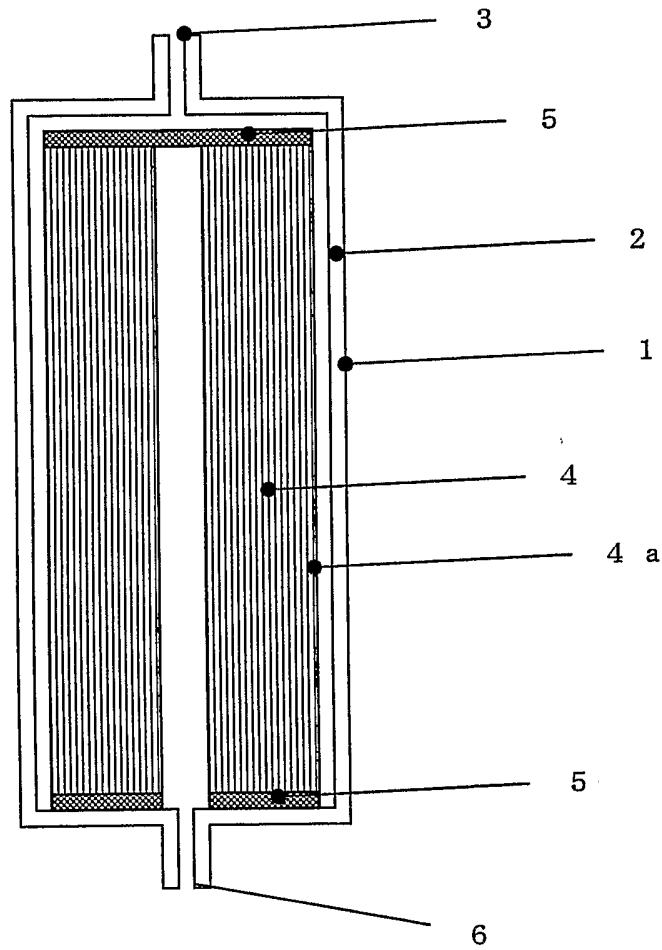
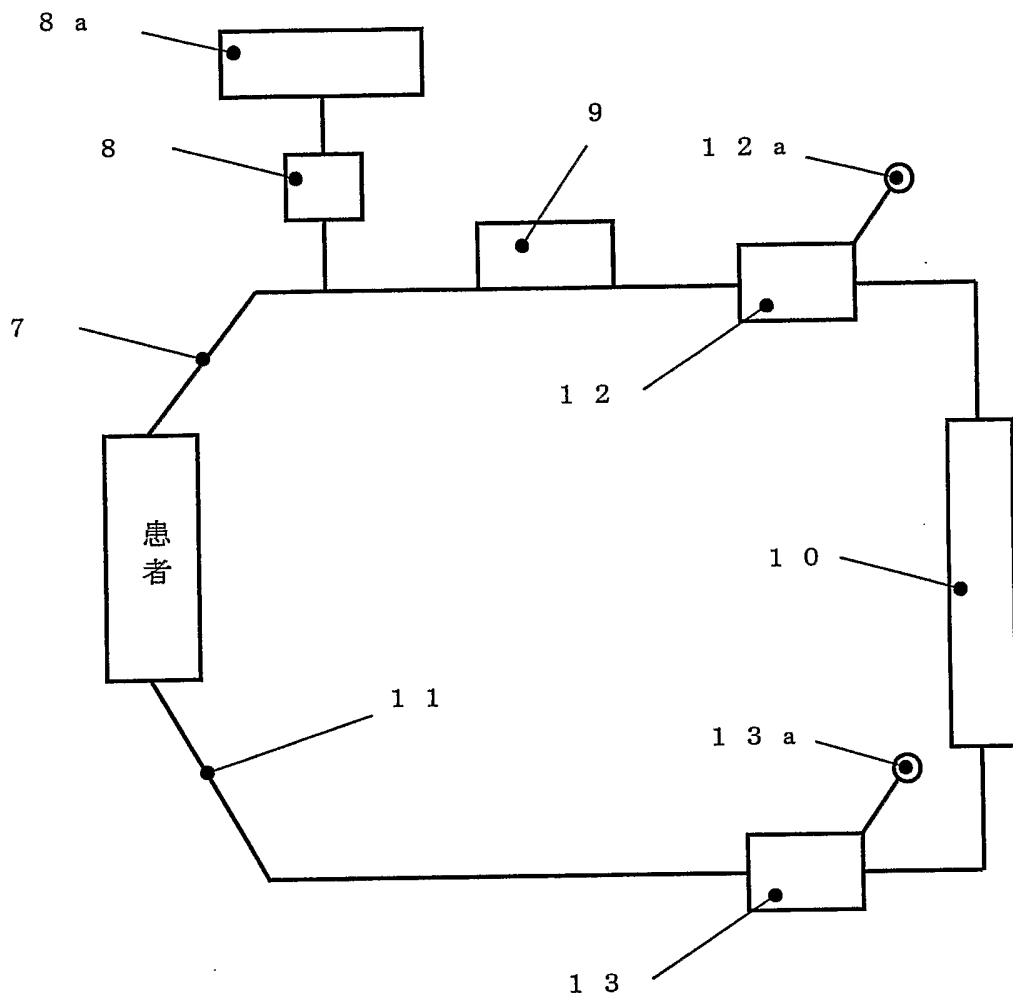


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C08F220/10, A61M1/02

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)
Int.Cl⁷ C08F220/10-220/50, A61M1/00-1/36

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 1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Torkou Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 03/033053. A1 (Asahi Medical Co., Ltd.), 24 April, 2003 (24.04.03), Full text (Family: none)	1-9, 11, 12, 15, 28 10, 13, 14, 16-27, 29-38
X A	JP 56-168623 A (Toyo Contact Lens Kabushiki Kaisha), 24 December, 1981 (24.12.81), Claim 1 (Family: none)	1, 3-5 2, 6
X A	JP 6-184508 A (Soken Chemical & Engineering Co., Ltd.), 05 July, 1994 (05.07.94), Claim 1; page 3, left column, lines 1 to 37 (Family: none)	1, 3-6 2

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 document 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 07 July, 2003 (07.07.03)	Date of mailing of the international search report 22 July, 2003 (22.07.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07687

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 2001-316422 A (Pola Chemical Industries Inc.), 13 November, 2001 (13.11.01), Claims 1 to 3; page 3, left column, line 30 to page 4, left column, line 33; page 5, left column, line 19 to page 6, right column, line 36 (Family: none)	1-6
X	JP 6-72759 A (Lion Corp.), 15 March, 1994 (15.03.94), Claim 1; page 3, right column, lines 13 to 17; page 4, left column, lines 12 to 14 (Family: none)	1-6
A	JP 7-25776 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 27 January, 1995 (27.01.95), Full text (Family: none)	1-14
A	JP 2000-245833 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 12 September, 2000 (12.09.00), Full text (Family: none)	1-14
A	JP 2001-300221 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 30 October, 2001 (30.10.01), Full text (Family: none)	1-14
A	JP 2000-185094 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 04 July, 2000 (04.07.00), Full text (Family: none)	15-27
A	JP 10-230014 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 02 September, 1998 (02.09.98), Claim 1; Figs. 1, 2 (Family: none)	28-38
A	JP 1-256971 A (Kuraray Co., Ltd.), 13 October, 1989 (13.10.89), Fig. 2 (Family: none)	28-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07687

Box I 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.: 39, 40

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 39 and 40 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

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 II 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:

As the results of the search, it is clarified that the "biocompatible polymers" as set forth in claims 1 to 6 are not novel because of having been disclosed in the document cited in Box C. Accordingly, there is no matter considered as "special technical features" in the meaning as described in the second sentence of PCT Rule 13.2 between claims 1 to 6 and claims 7 to 38.

Such being the case, claims 1 to 38 do not fulfill the requirement of unity of invention.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C08F220/10, A61M 1/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C08F220/10-220/50, A61M 1/00- 1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

- 日本国実用新案公報 1922-1996年
- 日本国公開実用新案公報 1971-2003年
- 日本国実用新案登録公報 1996-2003年
- 日本国登録実用新案公報 1994-2003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)

CA (STN)
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 請求の範囲の番号
PX PA	WO 03/033053 A1 (旭メディカル株式会社) 2003.04.24 全文 (ファミリーなし)	1-9, 11, 12, 15, 28 10, 13, 14, 16-27, 29-38
X A	JP 56-168623 A (東洋コンタクトレンズ株式会社) 1981.12.24 特許請求の範囲1 (ファミリーなし)	1, 3-5 2, 6
X A	JP 6-184508 A (綜研化学株式会社) 1994.07.05 請求項1, 第3頁左欄第1-37行 (ファミリーなし)	1, 3-6 2

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 07.07.03

国際調査報告の発送日 22.07.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
關 政 立 
4 J 3130
電話番号 03-3581-1101 内線 3455

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 請求の範囲の番号
X	JP 2001-316422 A (ポーラ化成工業株式会社) 2001. 11. 13 請求項1-3, 第3頁左欄第30行-第4頁左欄第33行, 第5頁左欄第19行- 第6頁右欄第36行 (ファミリーなし)	1-6
X	JP 6-72759 A (ライオン株式会社) 1994. 03. 15 請求項1, 第3頁右欄第13-17行, 第4頁左欄第12-14行 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 7-25776 A (旭メディカル株式会社) 1995. 01. 27 全文 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2000-245833 A (旭メディカル株式会社) 2000. 09. 12 全文 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2001-300221 A (旭メディカル株式会社) 2001. 10. 30 全文 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2000-185094 A (旭メディカル株式会社) 2000. 07. 04 全文 (ファミリーなし)	15-27
A	JP 10-230014 A (旭メディカル株式会社) 1998. 09. 02 請求項1, 図1, 2 (ファミリーなし)	28-38
A	JP 1-256971 A (株式会社クラレ) 1989. 10. 13 第2図 (ファミリーなし)	28-38

第I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 (PCT 17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. 請求の範囲 39, 40 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲39, 40は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ 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. 請求の範囲 _____ 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II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。

調査の結果、請求の範囲1-6に記載の「生体適合性ポリマー」は、C欄に記載の文献に開示されているから、新規でないことが明らかとなった。したがって、請求の範囲1-6と7-38との間にPCT規則13.2の第2文の意味における「特別な技術的特徴」と考えられる同一又は対応する事項が存在しない。
したがって、請求の範囲1-38は、発明の単一性を満たしていない。

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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

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なかった。