

(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
2024年8月29日(29.08.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/177096 A1

(51) 国際特許分類:

A61M 1/18 (2006.01) B01D 69/02 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01) B01D 69/08 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01) B01D 71/80 (2006.01)
B01D 67/00 (2006.01)

(TAKAHASHI Hiroshi); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP). 関谷 由美子(SEKIYA Yumiko); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/006168

(22) 国際出願日: 2024年2月21日(21.02.2024)

(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 2023-024859 2023年2月21日(21.02.2023) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 山下 恭平(YAMASHITA Kyohei); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP). 高橋 博

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

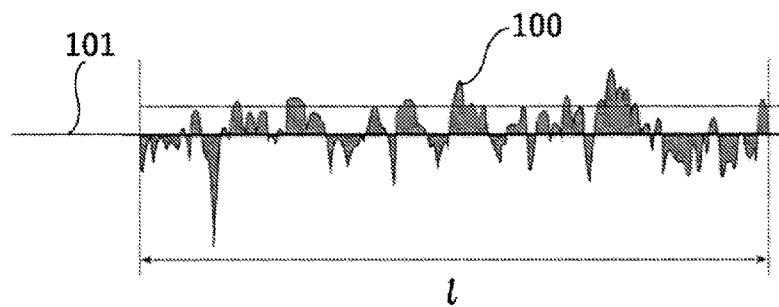
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) Title: HOLLOW FIBER MEMBRANE AND HOLLOW FIBER MEMBRANE MODULE

(54) 発明の名称: 中空糸膜及び中空糸膜モジュール

[図1]

【図1】



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a hollow fiber membrane with which it is possible to achieve both inhibition of adhesion of blood coagulation components to the membrane surface and highly efficient adsorption and removal of inflammatory cells and inflammatory cytokines. The present invention provides a hollow fiber membrane that contains an anticoagulant and that has a radial arithmetic mean roughness (Ra) of 0.10-0.80 μm on a surface that comes into contact with a liquid subject to treatment.

(57) 要約: 本発明は、膜表面における血液凝固成分の付着抑制と炎症性細胞及び炎症性サイトカイン等の高効率な吸着除去性能を両立した中空糸膜を提供することを目的とする。本発明は、抗凝固剤を含み、被処理液と接触する表面における径方向の算術平均粗さ(Ra)が0.10~0.80 μm である、中空糸膜を提供する。

[続葉有]

WO 2024/177096 A1

MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：中空糸膜及び中空糸膜モジュール

技術分野

[0001] 本発明は、中空糸膜及び中空糸膜モジュールに関する。

背景技術

[0002] 中空糸膜は、円筒形の半透膜であり、一般的にその表面に存在する微細な貫通孔を通じて選択的に物質を透過させる機能があることが知られている。そのため、中空糸膜は液体分離プロセスにおいて様々な用途、例えば、血液透析（HD）や血液濾過（HF）等の血液浄化用途に用いられている。血液透析では、血液を中空糸膜の内側に流し血液中の水分や尿毒素物質等の低分子を拡散・濾過により中空糸膜の外側へ除去する治療が行われている。

[0003] 例えば、特許文献1には、ポリエチレンイミンを含むアクリロニトリルとメタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体からなる中空糸膜を有機溶媒にて膜表面を処理することで、炎症性サイトカイン及び炎症性細胞の両方を吸着可能とした中空糸膜が開示されている。

[0004] 特許文献2には、アクリロニトリルとメタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体からなる中空糸膜表面にポリエチレンイミンを導入した後、さらにヘパリンを表面に固定化することで、膜表面での血液の凝固を抑制しつつ、炎症性サイトカインを吸着可能とした中空糸膜が開示されている。

[0005] 特許文献3には、表面をカチオン化したポリマービーズ又は中空繊維にヘパリンを含む多糖類を共有結合で固定化した吸着剤により、全血中のグラム陰性菌、グラム陽性菌及び肝炎ウイルス等を除去する方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開2021／066152号

特許文献2：特表2020－516424号公報

特許文献3：特開2022-125040号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] しかしながら、特許文献1には、抗凝固剤に関する記載はなく、全血又は抗凝固剤濃度の低い血液を通液した場合、中空糸膜表面で血液が凝固する懸念がある。
- [0008] 特許文献2の中空糸膜は、膜表面に抗凝固剤を固定化しており、膜表面における血液の凝固は抑制されているが、中空糸膜表面の算術平均粗さに関する記載はなく、炎症性細胞を吸着できないと考えられる。
- [0009] 特許文献3のポリマービーズ又は中空繊維は、表面をカチオン化しているため、炎症性サイトカインを吸着する可能性はあるが、表面の算術平均粗さに関する記載はなく、炎症性細胞を吸着できないと考えられる。
- [0010] 特許文献4の抗血栓性材料は、炎症性サイトカイン及び炎症性細胞を吸着することを目的としていない。
- [0011] そこで本発明は、膜表面における血液凝固成分の付着抑制と炎症性細胞及び炎症性サイトカイン等の高効率な吸着除去性能を両立した中空糸膜を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0012] 上記の課題を解決するための本発明の構成は以下のとおりである。
- (1) 抗凝固剤を含み、被処理液と接触する表面における径方向の算術平均粗さ(Ra)が $0.10 \sim 0.80 \mu\text{m}$ である、中空糸膜。
 - (2) 乾燥質量1g当たりの抗凝固剤量が、 $0.07 \sim 50.00 \mu\text{mol}$ である、上記(1)記載の中空糸膜。
 - (3) 乾燥質量1g当たりの抗凝固剤量が、 $0.27 \sim 30.00 \mu\text{mol}$ である、上記(1)記載の中空糸膜。
 - (4) 上記被処理液と接触する表面にアミノ基が存在する、上記(1)～(3)のいずれか記載の中空糸膜。
 - (5) 材質が、アクリロニトリル、メチルメタクリレート及びスチレンから

なる群から選択される疎水性モノマーと、メタリルスルホン酸、スチレンスルホン酸及びこれらの塩からなる群から選択される親水性モノマーの共重合体である、上記（１）～（４）のいずれか記載の中空糸膜。

（６）血液浄化用である、上記（１）～（５）いずれか記載の中空糸膜。

（７）活性化白血球及び炎症性サイトカインの吸着除去用である、上記（１）～（６）いずれか記載の中空糸膜。

（８）上記（１）～（７）いずれか記載の中空糸膜を備える、中空糸膜モジュール。

（９）血液浄化用である、上記（８）記載の中空糸膜モジュール。

発明の効果

[0013] 発明の中空糸膜は、血液凝固成分を付着抑制しつつ、炎症性細胞及び炎症性サイトカイン等を高効率に吸着除去することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]算術平均粗さの求め方を説明する図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の中空糸膜は、抗凝固剤を含み、被処理液と接触する表面における径方向の算術平均粗さ（ R_a ）が $0.10 \sim 0.80 \mu m$ であることを特徴とする。

[0016] 「抗凝固剤」とは、トロンビンに代表される血液凝固因子の活性化等で行する血液凝固を阻害する性質を有している化合物を意味する。

[0017] 抗凝固剤としては、例えば、アスピリン、アピキサバン、アルガトロバン、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸チクロピジン、エンドキサバン、オザグレレルナトリウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、クロピドグレレル硫酸塩、ジピリダモール、シロスタゾール、ダビガトラン、ダルテパリンナトリウム、デキストラン硫酸、トラピジル、パルナパリンナトリウム、ベラプロストナトリウム、プラスグレレル硫酸塩、ヘパリン（例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム若しくはヘパリンカルシウム等）、低分子ヘパリン、アセチル化ヘパリン等のヘパリン誘導体、ポリスチレン

スルホン酸、ポリビニルスルホン酸、メシル酸ナフアモスタット、リバーロキサバン、リマプロストアルファデクス、レバピリンナトリウム又はワルファリンカリウム等が挙げられる。

[0018] 血液浄化カラム内に充填又は直接血液に添加する場合は、生体に対する安全性の観点から、アルガトロバン、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、デキストラン硫酸、ヘパリン、低分子ヘパリン若しくはアセチル化ヘパリン等のヘパリン誘導体、ポリスチレンスルホン酸、ポリビニルスルホン酸又はメシル酸ナフアモスタットが好ましい。中でも体外循環において臨床実績の多い、アルガトロバン、クエン酸三ナトリウム、ヘパリン、低分子ヘパリン又はメシル酸ナフアモスタットがより好ましい。上記の抗凝固剤は、精製されていてもよいし、ナトリウム、カリウム等と塩を形成していてもよく、血液凝固反応を阻害できるものであれば特に限定されない。

[0019] 中空糸膜に抗凝固剤を含ませる方法としては、例えば、抗凝固剤を溶解させた有機溶媒を含む溶液を中空糸膜を充填したモジュールに通液する方法又は抗凝固剤を溶解させた有機溶媒を含む溶液に中空糸膜を浸漬する方法が挙げられる。

[0020] 本発明の中空糸膜は、乾燥質量 1 g 当たり $0.07 \sim 50.00 \mu\text{mol}$ の抗凝固剤を含むことが好ましい。中空糸膜の表面における血液成分の凝固を十分に抑制する観点及び出血のリスクを抑制する観点から、乾燥質量 1 g 当たりの中空糸膜が含む抗凝固剤量は $0.17 \sim 45.00 \mu\text{mol}$ がより好ましく、 $0.21 \sim 40.00 \mu\text{mol}$ がさらに好ましく、 $0.27 \sim 30.00 \mu\text{mol}$ が特に好ましく、 $0.30 \sim 30.00 \mu\text{mol}$ が最も好ましい。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と任意に組み合わせることができる。

[0021] 中空糸膜に含まれる抗凝固剤量は、中空糸膜から抗凝固剤を抽出して得られた抽出液中の抗凝固剤の濃度を求めることで算出できる。

[0022] 乾燥質量 1 g 当たりの中空糸膜が含む抗凝固剤量は、抗凝固剤を含む溶液の有機溶媒の種類若しくは抗凝固剤の濃度又は抗凝固剤を含む溶液を中空糸

膜に含ませる際の線速度、温度若しくは時間等により制御できる。

[0023] 抽出液中の抗凝固剤濃度の測定方法は、抗凝固剤の種類に合わせて適宜選択すればよく、例えば、抗凝固剤がヘパリン又は低分子ヘパリンの場合、テストチームヘパリンS（積水メディカル株式会社製）により測定できる。また、例えば、抗凝固剤がメシル酸ナファモスタット、アルガトロバン又はクエン酸三ナトリウムの場合、液体クロマトグラフ（HPLC）により抗凝固剤濃度を測定できる。具体的には、後述する「抗凝固剤量測定」に記載の方法で測定できる。

[0024] 中空糸膜に抗凝固剤を含ませる際に用いる抗凝固剤を含む溶液の溶媒又は抗凝固剤を抽出するための抽出液の溶媒としては、例えば、有機溶媒、水、塩を含む水溶液（例えば、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、塩化アンモニウム緩衝液、水酸化ナトリウム水溶液、生理食塩水、炭酸ナトリウム水溶液若しくは炭酸水素ナトリウム水溶液）又はこれらの混合溶媒が挙げられる。中空糸膜が不溶又は難溶であり、抗凝固剤が可溶又は易溶である理由から、有機溶媒と、水又は塩を含む水溶液との混合溶媒が好ましい。

[0025] 有機溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド（以下「DMSO」という）が挙げられる。中でも、抗凝固剤との相溶性及び水との混和性が高い、DMSOが好ましい。いずれの有機溶媒を単独で用いてもよく、2種以上組み合わせて混合溶媒として用いてもよい。

[0026] 例えば、混合溶媒としてDMSOと、水又は塩を含む水溶液の混合溶媒を用いる場合は、DMSOの濃度は10～50質量%が好ましい。その他の溶媒と、水又は塩を含む水溶液の混合溶媒を用いる場合も同様である。

[0027] 中空糸膜の内側に抗凝固剤を含む溶液を通液し、中空糸膜に抗凝固剤を含ませる場合、線速度により抗凝固剤の含みやすさが変化する。そのため、中空糸膜に含まれる抗凝固剤量を適切な範囲とする観点から、線速度は1.8～35.7cm/分が好ましく、5.3～26.7cm/分がより好ましい。

。

[0028] 中空糸膜に抗凝固剤を含浸させる際の抗凝固剤を含む溶液の温度は、 $10 \sim 80^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ がより好ましく、通液時間は、5分間～8時間が好ましく、15分間～6時間が好ましい。

[0029] 「被処理液」とは、除去対象となる成分が溶解、分散又は懸濁した溶液を意味する。例えば、被処理液が血液の場合、除去対象となる成分としては、血液中の細胞や液性因子が挙げられる。

[0030] 「血液中の細胞」とは、血液に含まれる細胞を意味する。例えば、顆粒球、単球、好中球若しくは好酸球等の白血球成分、赤血球又は血小板が挙げられる。

[0031] 「炎症性細胞」とは、血液中の細胞が炎症性サイトカイン等のタンパク質によって活性化した細胞を意味する。具体的には、活性化白血球、活性化血小板、活性化白血球－活性化血小板複合体等が挙げられる。本発明の中空糸膜を炎症性疾患患者又は炎症性疾患を合併した腎疾患患者の治療を目的として使用する場合は、活性化白血球を除去対象物質とすることが好ましい。

[0032] 「血液中の液性因子」とは、血液に溶解している有機物を意味する。具体的には、尿素、 $\beta 2$ －ミクログロブリン、サイトカイン、IgE若しくはIgG等のタンパク質又はlipopolysaccharide（以下「LPS」という）等の多糖類が挙げられる。中でも、炎症性疾患患者の治療の際にはサイトカイン等のタンパク質又はLPS等の多糖類を、腎疾患患者の治療の際には尿素又は $\beta 2$ －ミクログロブリンを除去対象物質とすることが好ましい。さらに炎症性疾患患者又は炎症性疾患を合併した腎疾患患者の治療の際には、炎症性サイトカインを除去対象物質とすることがより好ましい。

[0033] 「炎症性サイトカイン」とは、感染や外傷等の刺激により、免疫担当細胞をはじめとする各種の細胞から産生され細胞外に放出されて作用する一群のタンパク質を意味する。例えば、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、インターロイキン1～インターロイキン15、腫瘍

壊死因子 α 、腫瘍壊死因子 β 、ハイモビリティーグループボックス-1、エリスロポエチン又は単球走化因子が挙げられる。

[0034] 「吸着」とは、物質が材料に付着し、容易に剥離しない状態又は吸着平衡状態を意味する。吸着の原理としては、例えば、静電相互作用、疎水性相互作用、水素結合若しくはファンデルワールス力等の分子間力によって付着した状態又は細胞の接着若しくは白血球の貪食等により物理的に付着している状態が挙げられる。

[0035] 「算術平均粗さ（以下「 R_a 」という）」とは、JIS B 0601：2001に規格されている表面の平滑性を定量化する指標であり、本明細書においては、中空糸膜の被処理液と接触する表面における径方向の凹凸状態を意味する。具体的には、レーザー共焦点光学系であり、二次元走査が可能で、線粗さ解析機能（例えば、形状解析アプリケーションVK-H1A1/VK-H2A1、キーエンス社製）を備えたレーザー顕微鏡等（例えば、超深度3D形状測定顕微鏡VK-9710、キーエンス社製）を用いて、対物レンズ50倍の倍率で中空糸膜表面を観察して得られた画像から算出できる。

[0036] 中空糸膜の外表面を測定する場合は、予め乾燥させた中空糸膜をそのまま試料台に置いて画像を取り込み、内表面を測定する場合は、予め乾燥させた中空糸膜を半筒状に切り出して内表面を露出させた画像を取り込む。得られた当該画像から位置が異なる10箇所をランダムな方向・場所で選択し、中空糸膜の径方向に基準長 l で抜き取り、抜き取った基準長 l から下記式（1）により R_a を算出できる。図1は、抜き取った基準長 l と輪郭曲線、平均線を示しており、この抜き取り部分の平均線から輪郭曲線までの偏差の絶対値を合計して平均した値が R_a である。

[0037] ここで、 $f(x)$ はレーザー顕微鏡画像における任意の位置 x における表面凹凸形状を表す関数を意味する。なお、本明細書においては、基準長 l を $20\mu m$ として、 R_a を算出する。

[0038]

[数1]

$$Ra = \frac{1}{\ell} \int_0^{\ell} |f(x)| dx \quad \dots \text{式 (1)}$$

[0039] Raを測定する際、膜表面の水和により形状が変化すること又は水分の蒸発により中空糸膜の湿潤状態が変化することで測定値にばらつきが生じることから、中空糸膜を16時間以上真空乾燥させてから測定する必要がある。

[0040] 「平均線」とは、JIS B 0601:2001で規定されている通り、輪郭曲線を最小二乗法により直線におきかえた線を意味する。

[0041] 「輪郭曲線」とは、図1に示すように、レーザー顕微鏡を用いて測定対象となる材料表面の画像を取り込んだ際の材料表面の輪郭をなぞった曲線を意味し、測定断面曲線とも言う。

[0042] 被処理液と接触する中空糸膜表面のRaは、表面に十分な凹凸を形成することで血液中の細胞が材料を認識しやすくなり、かつ、十分な比表面積を有し、血液中の液性因子を高効率に吸着除去できることから、0.10～0.80μmであり、0.20～0.70μmであることが好ましく、0.30～0.60μmがより好ましい。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と任意に組み合わせることができる。

[0043] 中空糸膜の「径方向」とは、中空糸膜の長手方向に直交する方向を意味し、円周方向とも呼ばれる。

[0044] 例えば、中空糸膜の表面に有機溶媒又は有機溶媒を含む水溶液を接触させることで、中空糸膜表面に粗さを付与することができる。また、Raは使用する有機溶媒の種類、濃度若しくは温度又は有機溶媒に接触させる際の時間若しくは流速等により制御できる。

[0045] 中空糸膜表面に粗さを付与するために用いる有機溶媒としては、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、DMSO若しくはこれらと水の混合溶媒、ジエチルエーテル、トルエン、キシレン、ニトロベン

ゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ヘキサン又はヘプタンが挙げられる。

[0046] 中でも、中空糸膜が過剰に溶解することを防止する観点から、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、DMSO又はこれらと水の混合溶媒が好ましく、DMSO又はDMSOと水の混合溶媒がより好ましく、DMSOと水の混合溶媒がさらに好ましい。有機溶媒を2種以上組み合わせて混合溶媒として用いてもよい。

[0047] 混合溶媒として、例えば、DMSOと水の混合溶媒を用いる場合は、DMSOの濃度は10～50質量%が好ましい。その他の溶媒と水の混合溶媒を用いる場合も同様である。

[0048] 中空糸膜に有機溶媒を接触させて表面に粗さを付与する場合、有機溶媒の温度は、10～80℃が好ましく、20～60℃がより好ましい。

[0049] 中空糸膜の材質によっては有機溶媒との接触時間が長すぎると中空糸膜が過剰に溶解する懸念がある。一方で、接触時間が短すぎると中空糸膜表面に十分な粗さを付与することができない懸念がある。そのため、中空糸膜を有機溶媒に接触させる時間は、30分間～5時間が好ましく、1～4時間がより好ましく、1～3時間がさらに好ましい。

[0050] 中空糸膜の内側に有機溶媒を通液し、表面に粗さを付与する場合も同様に中空糸膜の材質によっては、中空糸膜が溶解する懸念がある。中空糸膜が過剰に溶解することを防止する観点から、線速度は1.8～35.7cm/分が好ましく、5.3～26.7cm/分がより好ましい。また、通液時間は、30分間～5時間が好ましく、1～4時間がより好ましく、1～3時間がさらに好ましい。中空糸膜の外側に溶媒を通液する場合も同様である。

[0051] 中空糸膜の内側に有機溶媒を通液し、表面に粗さを付与する場合、有機溶媒の温度は10～80℃が好ましく、20～60℃がより好ましい。中空糸膜の外側を通液する場合も同様である。

[0052] 本発明の中空糸膜は、被処理液と接触する表面にアミノ基が存在すること

が好ましい。中空糸膜の被処理液と接触する表面のアミノ基は、中空糸膜の材質に由来するものでもよく、中空糸膜の表面に導入したアミノ基を含むリガンドに由来するものでもよい。

[0053] 「アミノ基」とは、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、ヘプチルアミン、オクチルアミン若しくはドデシルアミン等の1級アミン由来のアミノ基、メチルヘキシルアミン、ジフェニルメチルアミン、若しくはジメチルアミン等の2級アミン由来のアミノ基、アリルアミン等の不飽和アルキル鎖を持つアミン由来のアミノ基、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルエチルアミン、フェニルジメチルアミン若しくはジメチルヘキシルアミン等の3級アミン由来のアミノ基、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール、ピリジン-2-アミン若しくは3-スルホアニリン等の芳香環を有するアミン由来のアミノ基又はトリス(2-アミノエチル)アミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、トリエチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、ペンタエチレンヘキサミン、ヘキサエチレンヘプタミン、ヘプタエチレンオクタミン、オクタエチレンノナミン、ジプロピレントリアミン、ポリエチレンイミン、N-メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミン、N-アセチルエチレンジアミン、1,2-ビス(2-アミノエトキシエタン)等のアルキル鎖、芳香族化合物、複素環式化合物若しくは炭素環式化合物等でアミノ基を2個以上結合させた化合物(以下「ポリアミン」という)由来のアミノ基が挙げられる。

[0054] 中でも、溶媒への溶解が容易であり、構造中に中空糸膜に導入するための反応点を有し、炎症性サイトカインへの親和性が高いことから、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、トリエチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、ペンタエチレンヘキサミン、ヘキサエチレンヘプタミン、ヘプタエチレンオクタミン、オクタエチレンノナミン、ジプロピレントリアミン、ポリエチレンイミン、N-メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミン、N-アセチルエチレンジアミン又は1,2-ビス(2-アミノエトキシエタ

ン) 由来のアミノ基が好ましく、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、トリエチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、ポリエチレンイミン又はポリエチレンイミン由来のアミノ基がより好ましい。なお、上記ポリアミンは直鎖状、分岐状又は環状のいずれでもよい。

[0055] また、上記ポリアミンに含まれる塩基性窒素原子に結合する水素原子は、例えば、炭素数1～10のアルキル基、ビニル基若しくはアリル基等の不飽和アルキル基、フェニル基、ナフチル基若しくはアントラシル基等のアリール基又はイミダゾリル基、ピリジル基若しくはピペリジル基等のヘテロアリール基等の置換基で置換されていてもよく、置換基の数や置換位置に特に制限はない。

[0056] 「リガンド」とは、少なくとも中空糸膜の被処理液と接触する表面に結合している化合物を意味する。被処理液と接触する表面が中空糸膜の内表面であれば、内表面にリガンドが結合しており、被処理液と接触する表面が中空糸膜の外表面であれば、外表面にリガンドが結合しており、被処理液と接触しない表面については、リガンドの修飾の有無は問わない。なお、リガンドは被処理液と接触する表面の全体に分布していることが好ましい。

[0057] アミノ基を含んでいればリガンドの化学構造は特に制限されない。リガンドを中空糸膜の表面に結合する方法としては、例えば、中空糸膜の表面とリガンドとの静電相互作用により結合する方法（例えば、スルホン酸基等のアニオン性官能基とポリアミン等のカチオン性官能基による静電相互作用）、中空糸膜の表面に存在する所定の官能基とリガンドとを共有結合若しくは水素結合等により直接結合する方法又は中空糸膜の表面に存在する所定の官能基とリガンドとをスペーサーを介して結合する方法が挙げられる。

[0058] スペーサーの構造としては、例えば、スルホン酸基、アミド基、カルボキシル基、スルホンアミド基、ウレイド基又はエーテル基が挙げられる。中空糸膜を構成する成分としてアニオン性官能基（例えば、スルホン酸基）を含む場合、簡便に表面にリガンドを導入できることから、静電相互作用により結合する方法が好ましい。

- [0059] 中空糸膜の表面にリガンドを結合する方法としては、例えば、アミノ基を含む化合物を溶解させた溶液に中空糸膜を浸漬する方法又は中空糸膜の内側にアミノ基を含む化合物を溶解させた溶液を通液する方法が挙げられる。
- [0060] アミノ基を含む化合物を溶解させる溶媒としては、例えば、水、塩を含む水溶液（例えば、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、塩化アンモニウム緩衝液、水酸化ナトリウム水溶液、食塩水、炭酸ナトリウム水溶液若しくは炭酸水素ナトリウム水溶液）又はこれらの混合溶媒が挙げられるが、中空糸膜への導入反応を妨げないことから水が好ましい。
- [0061] アミノ基を含む化合物を溶解させた溶液のpHは7～12が好ましく、溶液中のアミノ基を含む化合物の濃度は、0.04～20g/Lが好ましい。
- [0062] アミノ基を含む化合物を溶解させた溶液に中空糸膜を浸漬する際の溶液温度は、10～80℃が好ましく、20～60℃がより好ましく、浸漬時間は、30分間～24時間が好ましく、1～8時間が好ましい。
- [0063] 本発明の中空糸膜の被処理液と接触する表面のアミノ基量に特に制限はないが、血液成分等の電荷を有する有機物に対して十分な吸着性能を付与する観点及び血液のpH変化を抑制する観点から、中空糸膜の乾燥質量1g当たり0.05～1.00mmol以下が好ましく、0.10～0.50mmolがより好ましく、0.10～0.30mmolがさらに好ましい。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と任意に組み合わせることができる。
- [0064] 本発明の中空糸膜の材質としては、例えば、血液浄化に用いられる公知の材質を採用することができる。水に可溶性成分だけでは血液中の水分により中空糸膜が膨潤し、微細な孔が塞がる可能性がある。また、リガンド導入が容易であることから、中空糸膜の材質は、疎水性モノマーと親水性モノマーの共重合体であることが好ましい。
- [0065] 「疎水性モノマー」とは、重合することで水に対して不溶性を示すポリマーが得られるモノマーを意味する。
- [0066] 「水に対して不溶性を示す」とは、ポリマーを水に入れる前後の乾燥質量

変化が1%以下であることを意味する。乾燥質量変化はポリマーを乾燥質量の9倍量の37℃の水に1時間浸漬した後にピンセット等で引き上げ、残った水を50℃以下で真空乾燥させた後に残った固形分の乾燥質量の、浸漬前のポリマーの乾燥質量に対する割合である。

[0067] 「親水性モノマー」とは、水に対して可溶性を示すポリマーが得られるモノマーを意味する。

[0068] 「水に対して可溶性を示す」とは、ポリマーを乾燥質量の9倍量の37℃の水に1時間浸漬した後にピンセット等で引き上げ、残った水を50℃以下で真空乾燥させた後に残った固形分の、乾燥質量の浸漬前のポリマーの乾燥質量変化が50%以上であることを意味する。

[0069] 中空糸膜の材質としては、例えば、エチレン、プロピレン、アクリロニトリル、メチルアクリレートやエチルアクリレート等のアクリレート、メチルメタクリレートやエチルメタクリレート等のメタクリレート及びスチレンからなる群から選択される疎水性モノマーの重合体若しくは共重合体、ビニルピロリドン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ビニルアルコール、メタリルスルホン酸、スチレンスルホン酸及びこれらの塩からなる群から選択される親水性モノマーの重合体若しくは共重合体、上記疎水性モノマーと上記親水性モノマーの共重合体、ポリスルホン若しくはポリエーテルスルホン等の芳香族ポリエーテルスルホン、ポリエーテルケトン若しくはポリエーテルエーテルケトン等の芳香族ポリエーテルケトン、スルホン化ポリスルホン若しくはスルホン化ポリエーテルスルホン等のスルホン化芳香族ポリエーテルスルホン、ポリアミドイミド、ナイロン6若しくはナイロン6, 6等のポリアミド、ポリウレタン、ポリエステル又は酢酸セルロースが挙げられる。

[0070] 親水性ポリマーとの共重合性及びアミノ基を含むリガンド導入の容易性の観点から、中空糸膜の材質は、アクリロニトリル、メチルメタクリレート及びスチレンからなる群から選択される疎水性モノマーと、メタリルスルホン酸、スチレンスルホン酸及びこれらの塩からなる群から選択される親水性モ

ノマーとの共重合体が好ましく、アクリロニトリルと、メタリルスルホン酸又はこれらの塩との共重合体がより好ましい。なお、本発明の効果を妨げない範囲で、他のモノマーと共重合をしてもよく、側鎖に官能基が導入されていてもよい。

[0071] 本発明の実施形態の一例として、アクリロニトリル／メタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体を構成成分とする中空糸膜の製造方法について詳細に説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

[0072] アクリロニトリルとメタリルスルホン酸ナトリウムを添加し、 $[\eta] = 3.2$ の重合体をDMSO中で重合し、さらに希釈して全体濃度13.0質量%の紡糸原液を得る。次に、内径0.25mm、スリット幅0.1mmの芯鞘型中空糸膜用口金を用いて鞘部よりこの紡糸原液を1.4mL/分の速度で吐出し、芯部よりDMSO80質量%水溶液を凝固液として吐出する。そして、口金温度50℃で吐出した糸条をいったん空气中（室温）で80mm通過させた後、30℃の水からなる凝固浴中へ導き凝固させ、35℃の水中で洗浄した後に巻きとることで、中空糸膜を得ることができる。

[0073] 製糸性及び糸強度を向上する観点から、上記紡糸原液を作製する場合におけるアクリロニトリルの比率は60～95mol%が好ましい。一方で、除去対象物質を十分に吸着除去するためのリガンドを表面に結合する観点から、メタリルスルホン酸ナトリウムの比率は5～40mol%が好ましい。

[0074] 中空糸膜の膜厚は、使用用途に合わせて適宜決めればよい。例えば、体外循環に使用する場合、中空糸膜の膜厚は、20～80μmが好ましく、30～70μmがより好ましく、40～60μmがさらに好ましい。

[0075] 中空糸膜の内径は、中空糸膜の膜厚と外径に合わせて適宜決めればよい。例えば、体外循環に使用する場合、中空糸膜の内径は、150～400μmが好ましく、200～300μmがより好ましい。

[0076] 膜分離による対象物質の除去においては、中空糸膜表面の孔径は除去対象物質のサイズよりも大きな孔径にする必要がある。そのため、対象物質のサイズにもよるが、一般的に中空糸膜表面の孔径は0.1～50nmが好まし

く、1～30nmがより好ましい。

[0077] 被処理液と接触する中空糸膜の表面は、中空糸膜の内表面又は外表面のいずれでもよい。中でも、被処理液の流路がより均一でデッドスペースが少ないことから、被処理液と接触する表面は、中空糸膜の内表面であることが好ましい。

[0078] 本発明の中空糸膜をモジュールに充填する場合、該中空糸膜は複数の中空糸膜で構成される中空糸膜束でもよい。特に、炎症性疾患患者の治療を目的として体外循環を行う場合、本発明の中空糸膜は活性化白血球及び／又は炎症性サイトカインの吸着除去用の担体として好適に用いられる。中空糸膜モジュールを血液浄化療法に用いる場合、体外に導出した血液を直接モジュールに通してもよいし、血漿分離膜等と組み合わせて使用してもよい。

[0079] 「炎症性疾患」とは、体内で炎症反応が惹起される疾患全体を意味する。例えば、全身性エリテマトーデス、悪性関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、薬剤性肝炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎若しくはE型肝炎、敗血症（例えば、グラム陰性菌由来の敗血症、グラム陽性菌由来の敗血症、培養陰性敗血症、真菌性敗血症）、インフルエンザ、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome; ARDS、急性呼吸促迫症候群、急性呼吸促進症候群とも表記される。）、急性肺傷害（acute lung injury; ALI）、肺炎、特発性間質性肺炎（Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF）、炎症性腸炎（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病）、血液製剤の輸血、臓器移植、臓器移植後の再灌流障害、胆嚢炎、胆管炎又は新生児血液型不適合等が挙げられる。炎症性疾患の中でも、血液中に原因物質が放出され、血液浄化による治療効果が特に期待できる疾患としては、薬剤性肝炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎若しくはE型肝炎、敗血症（例えば、グラム陰性菌由来の敗血症、グラム陽性菌由来の敗血症、培養陰性敗血症、真菌性敗血症）、インフルエンザ、急性呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、

肺炎又は特発性間質性肺炎が挙げられる。

[0080] 本発明において、容器に充填する中空糸膜の本数が100～200本以上の場合、活性化白血球をより多く除去でき、膜の面積が増えることで透水性も高くなる一方で、中空糸膜中に保持される血液量が多くなる。充填する中空糸膜の本数が10～100本にすることで、保持される血液量の観点から、より臨床に近い条件で評価することができる。

[0081] 本発明における中空糸膜の血液浄化性能の評価方法としては、例えば、IL-8吸着率を測定する方法が挙げられる。IL-8は血液成分中に含まれる炎症性サイトカインの一種であり、炎症性疾患患者において、特に細気管支炎やウイルス感染により発症した疾患の血液成分に顕著に高値となることが知られていることから、血液浄化性能評価用の血液成分として好適である。IL-8の吸着率が高いほど、中空糸膜の血液浄化性能が高いと判断できる。

[0082] また、本発明における中空糸膜の血液浄化性能の別の評価方法としては、活性化白血球の除去率を評価する方法が挙げられる。活性化白血球の除去率の算出方法としては、例えば、入口及び出口を有する容器に中空糸膜を充填し、活性化白血球を含む液体を通液させて、入口及び出口でのそれらの濃度の変化からそれらの除去率をそれぞれ算出する方法が挙げられる。

[0083] 活性化白血球は細胞であり除去率の測定ばらつきを含むという観点から、容器に充填する中空糸膜の本数が100～200本以上の場合、活性化白血球の除去率が6%以上であれば、有意に除去されていると判定できる。しかし、中空糸膜の細孔に活性化白血球が過剰に吸着すると目詰まりを起こし、透水性が低下する懸念があることから、活性化白血球の除去率は80%以下が好ましい。充填する中空糸膜の本数が10～100本の場合、活性化白血球の除去率は2.5%以上が好ましく、30%以下が好ましい。

[0084] 「透水性」とは、中空糸膜の表面に存在する貫通孔を通して透過する水の通液量を示している。孔径が大きいほど又は孔の数が多いほど、水の流路が増えるため、中空糸膜の透水性は高くなる。透水性としては、容器に充填す

る中空糸膜の本数が100～200本以上の場合、 $0.5 \sim 5.0 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ が好ましく、 $1.0 \sim 3.0 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ がより好ましく、 $1.0 \sim 1.5 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ がさらに好ましい。充填する中空糸膜の本数が10～100本の場合、 $0.016 \sim 0.100 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ が好ましく、 $0.022 \sim 0.050 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ がより好ましく、 $0.025 \sim 0.030 \text{ L/h/m}^2/\text{mmHg}$ がさらに好ましい。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と任意に組み合わせることができる。

[0085] 透水性に寄与する中空糸膜表面に存在する貫通孔の孔径又は孔の数は、紡糸原液の組成又は製膜時の紡糸条件により制御できる。

[0086] 「透水性維持率」とは、中空糸膜の表面に被処理液を接触させる前後における、透水性の変化率を算出することで求められる。被処理液を接触させた後においても、中空糸膜の透水性に変化が無ければ、透水性維持率は高い値となる。一方で、被処理液を接触させることで透水性が低下した場合、透水性維持率は低い値となる。透水性維持率としては、20%以上が好ましく、30%以上がより好ましく、50%以上がさらに好ましく、60%以上が最も好ましい。

[0087] 透水性維持率は、血液を通液した際に中空糸膜の表面に血液凝固成分が付着することにより低下する。すなわち、中空糸膜が含む抗凝固剤量を適切な量にすることで、中空糸膜表面に付着する血液凝固成分を抑制し、透水性を維持できる。

[0088] 本発明の中空糸膜モジュールは、本発明の中空糸膜が容器に充填されていること、すなわち本発明の中空糸膜を備えることを特徴とする。

[0089] 本発明の中空糸膜モジュールは、血液成分等を含んだ液体から目的とする血液成分を精製又は除去する血液浄化用途に用いることができ、例えば、特定の血液成分の分離等に用いることができる。血液成分の中でも、血液中の細胞や血液中の液性因子を吸着除去する用途として好適に用いられ、中でも活性化白血球及び／又は炎症性サイトカインの吸着除去用の中空糸膜モジュ

ールとして特に好適に用いられる。

[0090] 中空糸膜モジュールの容器形状としては、血液成分等を含む液体の入口部及び出口部、透析液の入口部及び出口部、ケース部を有する容器で、当該ケース部内に中空糸膜を充填できる形状であればよい。一実施形態としては、中空糸膜を必要な長さに切断し、必要本数を束ねた後、筒状のケースに入れる。その後、両端に仮のキャップをし、中空糸膜両端部にポッティング材を入れる。ポッティング材が固化した後、中空糸膜の両端が開口するように両端部を切断する。ケースの両端にヘッダーを取り付け、ヘッダー及びケースのノズル部分に栓をすることで中空糸膜モジュールを得る。十分な量の透析液が均一に流れるようにする観点及び活性化白血球及び／又は炎症性サイトカインの吸着除去性能を維持する観点から、中空糸膜の充填率（ケース部の長手方向の断面積に対する充填された中空糸膜の長手方向の総断面積）は、20～80%が好ましく、30～70%がさらに好ましい。

[0091] 中空糸膜モジュール内には、中空糸膜を単独で充填してもよいし、他の中空糸膜又は各種充填材を組み合わせで充填してもよい。充填材としては、例えば、編地、織物、不織布等のシート形状にした繊維、膜、粒子又はハイドロゲル等が挙げられる。

実施例

[0092] 以下、本発明の中空糸膜について実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

[0093] <算術平均粗さ測定>

中空糸膜を5cmの長さに切り出し、さらに半筒状に切り出して内表面を露出させ、25℃、16時間真空乾燥した。乾燥させた該中空糸膜の内表面を、レーザー顕微鏡（キーエンス社製；超深度3D形状測定顕微鏡VK-9710）を用いて対物レンズ50倍の倍率で画像を撮影した。得られた画像の中空糸膜1本の輪郭曲線から基準長 l を20 μm として、ランダムな位置で10箇所を抜き取り、VK-9710搭載の解析ソフトを用いて、線粗さモードにより解析することで、内表面における径方向の R_a を測定した（J

IS B 0601:2001 準拠)。上記の操作を異なる3枚の画像で実施し、各画像で得られた合計30箇所の値の平均値を求め、中空糸膜の内表面における径方向のRaを算出した。なお、小数点第3位を四捨五入した値を用いた。

[0094] <抗凝固剤量測定>

ガラス製スクリー管に乾燥した中空糸膜を15mg入れ、DMSO、5mL、生理食塩水1.5mLを添加し、40℃で16時間静置することで、中空糸膜の抽出液を得た。後述する中空糸膜1~3、中空糸膜13~17及び中空糸膜27~28から得られた抽出液は、テストチームヘパリンS（積水メディカル社）の添付文書記載の操作手順に従って反応させ、マイクロプレートリーダー（モレキュラーデバイスジャパン株式会社製；型式：SpectraMax M5）を用いて405nmの吸光度を測定し、抽出液中のヘパリン濃度を求めた。また、後述する中空糸膜4~11及び中空糸膜18~26から得られた抽出液は、液体クロマトグラフ（HPLC）を用いて、以下の条件で測定を行い、抽出液中の抗凝固剤濃度を求めた。

[0095] 装置：Prominence（島津製作所製）

カラム：Agilent Zorbax Eclipse XDB C18（4.6mm×75mm×3.5μm）

カラム温度：40℃

測定時間：30分間

注入量：10μL

メシル酸ナファモスタット測定波長：241nm

アルガトロバン測定波長：260nm

クエン酸三ナトリウム測定波長：217nm

流速：1.0mL／分

送液条件：移動相A；アセトニトリル、移動相B；蒸留水 グラジエント方式

[0096] 検量線は、メシル酸ナファモスタット、アルガトロバン又はクエン酸三ナ

トリウムを生理食塩水に溶解した溶液を用いて算出した。各測定は $N = 3$ で行い、得られた値の平均値を抽出液中の抗凝固剤濃度とした。中空糸膜 1 ～ 3、中空糸膜 13 ～ 17 及び中空糸膜 27 ～ 28 は下記式 (2) から、中空糸膜 4 ～ 11 及び中空糸膜 18 ～ 26 は下記式 (3) から、中空糸膜の乾燥質量 1 g 当たりの抗凝固剤量を算出した。

[0097] 中空糸膜の乾燥質量 1 g 当たりの抗凝固剤量 ($\mu\text{mol/g}$) = (抽出液中のヘパリン濃度 (IU/mL) $\times$ 抽出液量 (mL) $\times$ 8 ($\mu\text{g/IU}$) / ヘパリンの分子量 (g/mol)) / 中空糸膜質量 (g) $\cdots$ 式 (2)

[0098] 中空糸膜の乾燥質量 1 g 当たりの抗凝固剤量 ($\mu\text{mol/g}$) = (抽出液中の抗凝固剤濃度 ($\mu\text{mol/mL}$) $\times$ 抽出液量 (mL) / 中空糸膜質量 (g)) $\cdots$ 式 (3)

[0099] なお、ヘパリンナトリウム 1 単位当たりの質量は $8 \mu\text{g/IU}$ 、ヘパリンの分子量は 12,000 g/mol とした。また、中空糸膜の乾燥質量 1 g 当たりの抗凝固剤量は小数点第 3 位を四捨五入した値を用いた。

[0100] <IL-8 吸着率測定>

ポリプロピレン製の容器に中空糸膜を $4 \text{ cm} \times 38$ 本を入れた。この容器に、IL-8 濃度を 2000 pg/mL となるように調製したウシ胎児血清 (以下「FBS」という) を、 1 cm^3 の中空糸膜に対して 88 mL となるように添加し、 37°C のインキュベータ内で 1 時間転倒混和した後、Quantikine ELISA Human IL-8/CXCL8 (R&D SYSTEMS、Catalog No. D8000C) を用いて FBS 中の IL-8 濃度を測定した。転倒混和前及び転倒混和後の IL-8 濃度から下記式 (4) により IL-8 吸着率を算出した。

[0101] IL-8 吸着率 (%) = {転倒混和前の IL-8 濃度 (pg/mL) - 転倒混和後の IL-8 濃度 (pg/mL)} / 転倒混和前の IL-8 濃度 (pg/mL) $\times 100 \cdots$ 式 (4)

なお、IL-8 吸着率は小数点第 1 位を四捨五入した値を用いた。

[0102] <第 1 の条件の活性化白血球除去率測定>

L P S を 70 EU/mL となるよう添加した健常ヒトボランティア血液を 37°C 、 30 分間、 65 rpm で振とうして活性化させた。活性化させた血液を中空糸膜モジュールに流量 0.63 mL/分 で通液し、中空糸膜モジュール入口及び出口で血液サンプル採取を行った。中空糸膜モジュール出口のサンプルは中空糸膜モジュール内に血液が流入した時点を 0 分とし、 6.5 分間通液したものを採取した。採取したサンプルを多項目自動血球分析装置で測定し、下記式 (5) を用いて、中空糸膜の第 1 の条件の活性化白血球除去率を測定した。

[0103] 第 1 の条件の活性化白血球除去率 (%) = (中空糸膜モジュール出口の血液中の活性化白血球濃度 ($\text{cells}/\mu\text{L}$)) / (中空糸膜モジュール入口の血液中の活性化白血球濃度 ($\text{cells}/\mu\text{L}$)) $\cdots$ 式 (5)

なお、活性化白血球除去率は小数点第 1 位を四捨五入した値を用いた。

[0104] <第 1 の条件の透水性測定>

中空糸膜モジュールの中空糸膜内部を水で満たし、中空糸膜内側に 15 分間にわたり水圧 100 mmHg をかけ、中空糸膜外側に流出してくる単位時間当たりの濾過量を測定し、下記式 (6) から第 1 の条件の透水性を算出した。

[0105] 第 1 の条件の透水性 ($\text{L/h/m}^2/\text{mmHg}$) = 濾過量 (L) / 時間 (h) / 中空糸膜の内表面積 (m^2) / 水圧 (mmHg) $\cdots$ 式 (6)

[0106] <牛新鮮血通液後の透水性測定及び第 1 の条件の透水性維持率算出>

上述の「第 1 の条件の透水性の測定」で用いた中空糸膜モジュールを用いて、牛新鮮血 (ヘマトクリット 30% 、総タンパク質濃度 6.0 g/dL) を用いた血液通液試験を行った。中空糸膜モジュールの入口及び出口にそれぞれ回路を接続し、 37°C の水浴で保温した牛新鮮血を 100 mL/分 で 2 時間通液した。通液を停止後、生理食塩水を 100 mL/分 で 5 分間通液して中空糸膜モジュール内を洗浄した。続いて、上述の「第 1 の条件の透水性測定」と同様の方法で牛新鮮血通液後の透水性を測定し、下記式 (7) から第 1 の条件の透水性維持率を算出した。

[0107] 第1の条件の透水性維持率(%) = 牛新鮮血通液後の透水性 (L/h/m² / mmHg) / 第1の条件の透水性 (L/h/m² / mmHg) × 100 . . . 式(7)

なお、第1の条件の透水性維持率は小数点第1位を四捨五入した値を用いた。

[0108] [実施例1]

アクリロニトリル／メタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体で構成され、表面にポリエチレンイミンを有する中空糸膜である“sepXiris”（登録商標：バクスター株式会社製）をパイプカッターにより解体した。取り出した中空糸膜を124本束ね、直径約5mm、長さ10cmのハウジングに充填し、両端をエポキシ樹脂系化学反応形接着剤“クイックメンダー”（登録商標：コニシ株式会社製）でハウジングに固定化した。接着剤が硬化した後に、端面をカットして開口することにより、中空糸膜モジュールを作製した。次いで、該モジュールの中空糸膜内側に30℃の50質量%DMSO水溶液を流量0.6mL/分で1.5時間、ヘパリンナトリウム（エイワファーマ株式会社製）を濃度0.1mg/mLとなるように溶解した50質量%DMSO生理食塩水を流量0.6mL/分で30分間、ヘパリンナトリウム濃度を0.1mg/mLとなるように溶解した生理食塩水を流量0.6mL/分で30分間、生理食塩水を流量0.6mL/分で5分間の順に通液することで、中空糸膜モジュール1及び中空糸膜1を得た。

[0109] [実施例2]

ヘパリンを溶解した50質量%DMSO生理食塩水及び生理食塩水のヘパリンナトリウム濃度を0.5mg/mLに変更した以外は、実施例1と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール2及び中空糸膜2を得た。

[0110] [実施例3]

ヘパリンを溶解した50質量%DMSO生理食塩水及び生理食塩水のヘパリンナトリウム濃度を0.04mg/mLに変更した以外は、実施例1と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール3及び中空糸膜3を得た。

[0111] [実施例 4]

ヘパリンナトリウムの代わりにメシル酸ナファモスタット（日医工社製）を濃度 10 mg/mL となるように溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 4 及び中空糸膜 4 を得た。

[0112] [実施例 5]

メシル酸ナファモスタットを溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水のメシル酸ナファモスタット濃度を 50 mg/mL に変更した以外は、実施例 4 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 5 及び中空糸膜 5 を得た。

[0113] [実施例 6]

メシル酸ナファモスタットを溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水のメシル酸ナファモスタット濃度を 5 mg/mL に変更した以外は、実施例 4 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 6 及び中空糸膜 6 を得た。

[0114] [実施例 7]

ヘパリンナトリウムの代わりにアルガトロバン（日医工社製）を濃度 50 mg/mL となるように溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 7 及び中空糸膜 7 を得た。

[0115] [実施例 8]

アルガトロバンを溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水のアルガトロバン濃度を 100 mg/mL に変更した以外は、実施例 7 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 8 及び中空糸膜 8 を得た。

[0116] [実施例 9]

ヘパリンナトリウムの代わりにクエン酸三ナトリウム（富士フィルム和光純薬製）濃度を 0.04 mg/mL となるように溶解した $50 \text{ 質量\% DMSO}$ 生理食塩水及び生理食塩水を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行い

、中空糸膜モジュール 9 及び中空糸膜 9 を得た。

[0117] [実施例 10]

クエン酸三ナトリウムを溶解した 50 質量% DMSO 生理食塩水及び生理食塩水のクエン酸三ナトリウム濃度を 0.1 mg/mL に変更した以外は、実施例 9 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 10 及び中空糸膜 10 を得た。

[0118] [実施例 11]

クエン酸を溶解した 50 質量% DMSO 生理食塩水及び生理食塩水のクエン酸濃度を 0.01 mg/mL に変更した以外は、実施例 9 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 11 及び中空糸膜 11 を得た。

[0119] [比較例 1]

中空糸膜モジュールに、50 質量% DMSO 水溶液、ヘパリンナトリウムを濃度 0.1 mg/mL となるように溶解した 50 質量% DMSO 生理食塩水、ヘパリンナトリウム濃度を 0.1 mg/mL となるように溶解した生理食塩水及び生理食塩水を通液しないこと以外は、実施例 1 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 12 及び中空糸膜 12 を得た。

[0120] [比較例 2]

50 質量% DMSO 水溶液及びヘパリンナトリウムを濃度 0.1 mg/mL となるように溶解した 50 質量% DMSO 生理食塩水を通液しないこと以外は、実施例 3 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 13 及び中空糸膜 13 を得た。

[0121] [比較例 3]

生理食塩水のヘパリンナトリウム濃度を 1.0 mg/mL に変更した以外は、比較例 2 と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール 14 及び中空糸膜 14 を得た。

[0122] 得られた中空糸膜モジュール 1～14 及び中空糸膜 1～14 を用いて、算術平均粗さ (Ra)、抗凝固剤量、IL-8 吸着率、第 1 の条件の活性化白血球除去率、第 1 の条件の透水性、牛新鮮血通液後の透水性及び第 1 の条件

の透水性維持率を測定した結果を表 1 に示す。

[0123] [表1]

【表 1】

実施例	算術平均 粗さ (Ra) [μm]	抗凝固剤	抗凝固剤 量 [μmol/g]	IL-8 吸着率 [%]	第1の条件の 活性化白血 球除去率 [%]	第1の条件 の透水性 [L/h/ m ² /mmHg]	牛新鮮血通液 後の透水性 [L/h/ m ² /mmHg]	第1の条件 の透水性維 持率 [%]
実施例1	0.55	ヘパリン	0.30	80	40	1.3	1.1	89
実施例2	0.51		0.60	65	38	1.4	1.3	95
実施例3	0.54		0.20	79	41	1.4	1.0	71
実施例4	0.55	メシル酸	2.00	75	45	1.3	0.9	70
実施例5	0.54	ナファモ	6.80	71	46	1.2	0.9	78
実施例6	0.51	スタット	1.37	78	40	1.3	0.8	60
実施例7	0.57	アルガトロ	11.00	70	43	1.4	1.1	76
実施例8	0.49	バン	40.00	62	39	1.2	1.0	83
実施例9	0.53	クエン酸	0.17	77	42	1.3	0.9	70
実施例10	0.49		0.40	75	38	1.3	1.3	100
実施例11	0.54		0.07	75	39	1.3	0.6	45
比較例1	0.50	なし	0.00	78	40	1.3	0.2	15
比較例2	0.03	ヘパリン	0.09	85	3	1.5	0.7	45
比較例3	0.02		0.16	80	10	1.4	0.6	43

[0124] <第2の条件の活性化白血球除去率測定>

血液通液時間を、中空糸膜モジュール内に血液が流入した時点を0分とし、3分間通液に変更した以外は、第1の条件の活性化白血球除去率測定と同様の操作を行い、下記式(8)を用いて第2の条件の活性化白血球除去率を算出した。

[0125] 第2の条件の活性化白血球除去率(%) = (中空糸膜モジュール出口の血液中の活性化白血球濃度(cells/μL)) / (中空糸膜モジュール入口の血液中の活性化白血球濃度(cells/μL)) ……式(8)

[0126] <第2の条件の透水性測定>

濾過時間を6分、水圧を120mmHgに変更した以外は、第1の条件の透水性測定と同様の操作を行い、下記式(9)を用いて第2の条件の透水性を算出した。

[0127] 第2の条件の透水性(L/h/m²/mmHg) = 濾過量(L) / 時間(h) / 中空糸膜の内表面積(m²) / 水圧(mmHg) ……式(9)

[0128] <活性化白血球除去率測定後の透水性測定及び第2の条件の透水性維持率の算出>

上述の「第2の条件の活性化白血球除去率測定」で用いた中空糸膜モジュールを用いて、血液通液後、生理食塩水を0.63 mL/分で10分間洗浄した後、2.5%グルタルアルデヒド/2%パラホルムアルデヒドのPBS溶液を中空糸膜モジュール内に充填して一晩静置した。続いて、上述の「第2の条件の透水性測定」と同様の方法で活性化白血球除去率測定後の透水性を測定し、下記式(10)から第2の条件の透水性維持率を算出した。

[0129] 第2の条件の透水性維持率(%) = 活性化白血球除去率測定後の透水性 (L/h/m²/mmHg) / 第2の条件の透水性 (L/h/m²/mmHg) × 100 ……式(10)

なお、第2の条件の透水性維持率は小数点第1位を四捨五入した値を用いた

[0130] [実施例12]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12 cmに変更した以外は、実施例1と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール15及び中空糸膜15を得た。

[0131] [実施例13]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12 cmに変更した以外は、実施例2と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール16及び中空糸膜16を得た。

[0132] [実施例14]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12 cmに変更した以外は、実施例3と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール17及び中空糸膜17を得た。

[0133] [実施例15]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12 cmに変更した以外は、実施例4と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール18及び中空糸膜1

8を得た。

[0134] [実施例 16]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例5と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール19及び中空糸膜19を得た。

[0135] [実施例 17]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例6と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール20及び中空糸膜20を得た。

[0136] [実施例 18]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例7と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール21及び中空糸膜21を得た。

[0137] [実施例 19]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例8と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール22及び中空糸膜22を得た。

[0138] [実施例 20]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例9と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール23及び中空糸膜23を得た。

[0139] [実施例 21]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例10と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール24及び中空糸膜24を得た。

[0140] [実施例 22]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、実施例11と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール25及び中空糸膜

25を得た。

[0141] [比較例4]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、比較例1と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール26及び中空糸膜26を得た

[0142] [比較例5]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、比較例2と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール27及び中空糸膜27を得た

[0143] [比較例6]

ハウジングに充填する中空糸膜を40本、長さを12cmに変更した以外は、比較例3と同様の操作を行い、中空糸膜モジュール28及び中空糸膜28を得た。

[0144] 得られた中空糸膜モジュール15～28及び中空糸膜15～28を用いて、第2の条件の活性化白血球除去率、第2の条件の透水性、活性化白血球除去率測定後の透水性及び第2の条件の透水性維持率を測定した結果を表2に示す。

[0145]

[表2]

【表 2】

実施例	抗凝固剤	第2の条件の 活性化白血球除去率 [%]	第2の条件の 透水性 [L/h/m ² /mmHg]	活性化白血球除去率 測定後の透水性 [L/h/m ² /mmHg]	第2の条件の 透水性維持率 [%]
実施例12	ヘパリン	3.2	0.029	0.025	86
実施例13		2.6	0.029	0.027	93
実施例14		5.9	0.029	0.025	86
実施例15	メシル酸 ナファモスタット	4.1	0.030	0.024	80
実施例16		5.2	0.028	0.023	82
実施例17		3.8	0.029	0.024	83
実施例18	アルガトロバン	4.5	0.030	0.026	87
実施例19		3.7	0.028	0.022	79
実施例20	クエン酸	4.4	0.029	0.023	79
実施例21		3.6	0.030	0.029	97
実施例22		3.7	0.029	0.025	86
比較例4	なし	2.5	0.027	0.013	48
比較例5	ヘパリン	0.2	0.029	0.015	52
比較例6		0.7	0.028	0.013	46

符号の説明

[0146] 1 0 0 輪郭曲線

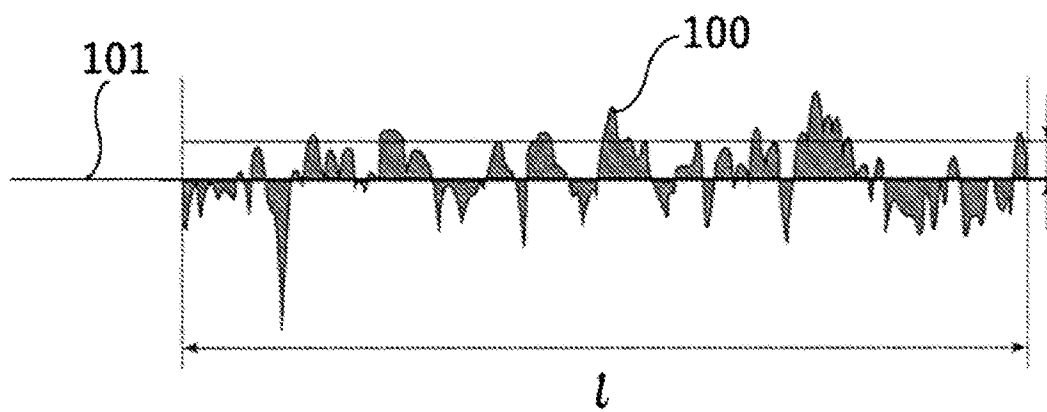
1 0 1 平均線

請求の範囲

- [請求項1] 抗凝固剤を含み、
被処理液と接触する表面における径方向の算術平均粗さ（ R_a ）が
0.10～0.80 μm である、中空糸膜。
- [請求項2] 乾燥質量1 g当たりの抗凝固剤量が、0.07～50.00 μm o
lである、請求項1記載の中空糸膜。
- [請求項3] 乾燥質量1 g当たりの抗凝固剤量が、0.27～30.00 μm o
lである、請求項1記載の中空糸膜。
- [請求項4] 前記被処理液と接触する表面にアミノ基が存在する、請求項1又は
2記載の中空糸膜。
- [請求項5] 材質が、アクリロニトリル、メチルメタクリレート及びスチレンか
らなる群から選択される疎水性モノマーと、メタリルスルホン酸、ス
チレンスルホン酸及びこれらの塩からなる群から選択される親水性モ
ノマーの共重合体である、請求項1又は2記載の中空糸膜。
- [請求項6] 血液浄化用である、請求項1又は2記載の中空糸膜。
- [請求項7] 活性化白血球及び炎症性サイトカインの吸着除去用である、請求項
1又は2記載の中空糸膜。
- [請求項8] 請求項1又は2記載の中空糸膜を備える、中空糸膜モジュール。
- [請求項9] 血液浄化用である、請求項8記載の中空糸膜モジュール。

[図1]

【図 1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/006168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61M 1/18 (2006.01)i; A61M 1/36 (2006.01)i; B01D 63/02 (2006.01)i; B01D 67/00 (2006.01)i; B01D 69/02 (2006.01)i; B01D 69/08 (2006.01)i; B01D 71/80 (2006.01)i FI: A61M1/18 500; A61M1/36 165; A61M1/36 153; B01D63/02; B01D69/02; B01D69/08; B01D67/00; B01D71/80 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; A61M1/36; B01D63/02; B01D67/00; B01D69/02; B01D69/08; B01D71/80 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024 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.
Y	WO 2019/049961 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 14 March 2019 (2019-03-14) paragraphs [0001], [0013]-[0129]	1-9
Y	WO 2022/220292 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 20 October 2022 (2022-10-20) paragraphs [0015]-[0126]	1-9
☐ 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 “D” document cited by the applicant in the international application “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 19 March 2024		Date of mailing of the international search report 02 April 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/006168

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2019/049961	A1	14 March 2019	US 2020/0246776 A1 paragraphs [0001], [0035]- [0154] EP 3679966 A1 CN 111065425 A KR 10-2020-0051586 A CA 3073500 A1	
WO	2022/220292	A1	20 October 2022	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61M 1/18(2006.01)i; A61M 1/36(2006.01)i; B01D 63/02(2006.01)i; B01D 67/00(2006.01)i;
B01D 69/02(2006.01)i; B01D 69/08(2006.01)i; B01D 71/80(2006.01)i
FI: A61M1/18 500; A61M1/36 165; A61M1/36 153; B01D63/02; B01D69/02; B01D69/08; B01D67/00; B01D71/80

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））

A61M1/18; A61M1/36; B01D63/02; B01D67/00; B01D69/02; B01D69/08; B01D71/80

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 - 2024年
日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年
日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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
Y	WO 2019/049961 A1（東レ株式会社）14.03.2019（2019 - 03 - 14） [0001], [0013]-[0129]	1-9
Y	WO 2022/220292 A1（東レ株式会社）20.10.2022（2022 - 10 - 20） [0015]-[0126]	1-9

☐ 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、一般的技术水準を示すもの

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“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抵触するものではなく、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
19.03.2024

国際調査報告の発送日
02.04.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

岡▲さき▼ 潤 3S 3330

電話番号 03-3581-1101 内線 3398

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/006168

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2019/049961	A1	14.03.2019	US 2020/0246776 A1 [0001],[0035]-[0154] EP 3679966 A1 CN 111065425 A KR 10-2020-0051586 A CA 3073500 A1	

WO	2022/220292	A1	20.10.2022	(ファミリーなし)	
