(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
2013 年 9 月 6 日(06.09.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/129384 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 1/36 (2006.01)
B01D 63/00 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)
B01D 69/02 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01)
B01D 71/26 (2006.01)
B01D 71/28 (2006.01)
B01D 71/42 (2006.01)
B01D 71/68 (2006.01)
B01J 20/26 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)
D01F 6/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/054936

(22) 国際出願日: 2013 年 2 月 26 日(26.02.2013)

(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 2012-046246 2012 年 3 月 2 日(02.03.2012) 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: 上野良之(UENO, Yoshiyuki); 〒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). 藤枝洋暁(FUJIDEA, Hiroaki); 〒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). 田中和実(TANAKA, Kazumi); 〒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).

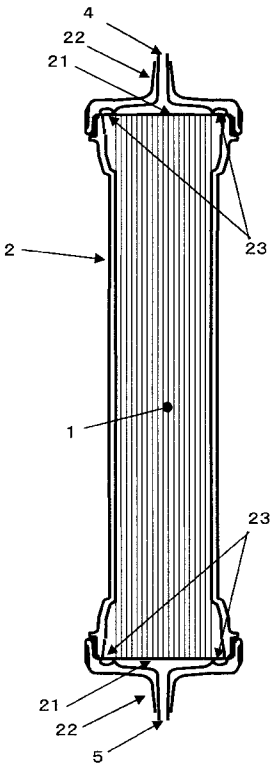
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

[続葉有]

(54) **Title**: ADSORPTION COLUMN

(54) 発明の名称 : 吸着カラム

[図1]



(57) **Abstract**: The present invention addresses the problem of providing an adsorption column wherein it is possible to improve the adsorption properties of a substance to be adsorbed by allowing a treatment solution to flow inside and outside a membrane by using a hollow fiber membrane. In order to solve said problem, the present invention provides an adsorption column in which a hollow fiber membrane bundle is embedded in a case and a treatment solution introduction unit and a treatment solution extraction unit are provided to both ends of the case, the adsorption column having a structure in which the treatment solution flowing in from the treatment solution introduction unit directly comes into contact with the inner surface and the outer surface of the hollow fiber membranes, wherein the hollow fiber membranes have a porous structure, and the equation $0.15<\beta/\alpha<2$ is satisfied when $\alpha=A\times L/(N\times R_i^4)$ and $\beta=A\times\{L\times(R+N\times R_o)^2/(R^2-N\times R_o^2)^3+1/(n\times R_P^4)\}$. (In the equations, R_i represents the inner diameter of the hollow fiber membranes, R_o represents the outer diameter, L represents the length, N represents the number of hollow fiber membranes, R represents the inner diameter of the case, l represents the thickness of a partition wall partitioning the hollow fiber membranes and a header section, R_P represents the average diameter of a hole for external circulation, n represents the number of holes for external circulation, α represents the pressure loss within the hollow fiber membranes, and β represents the pressure loss on the outside of the hollow fiber membranes.)

(57) 要約: 本発明の課題は、中空糸膜を用いて、膜の内外の両方に処理液を流すことにより被吸着物質の吸着性能を向上させることの可能な吸着カラムを提供することにある。

[続葉有]

WO 2013/129384 A1

(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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

そして、解決手段は、中空糸膜束がケースに内蔵され、ケースの両端のそれぞれに処理液導入部と処理液導出部を備えた吸着カラムであって、 前記処理液導入部から流入する処理液が前記中空糸膜の内表面及び外表面に直接接触する構造を有し、 前記中空糸膜は多孔質構造を有しており、 前記中空糸膜内径をR_i、外径をR_o、長さをL、前記中空糸膜本数をN、ケース内径をR、空糸膜とヘッダー部分を区画する隔壁の厚みをl、外部流通用孔の平均直径をR_P、外部流通用孔の数をn、前記中空糸膜内部の圧力損失をα、前記中空糸膜外部の圧力損失をβとして、$\alpha = A \times L / (N \times R_i^4)$、$\beta = A \times \{L \times (R + N \times R_o)^2 / (R^2 - N \times R_o^2)^3 + l / (n \times R_P^4)\}$ としたときに、$0.15 < \beta/\alpha < 2$であることを特徴とする吸着カラム。

明　細　書

発明の名称 ： 吸着カラム

技術分野

[0001] 本発明は、血液や血液成分等の処理液から被吸着物質を吸着する用途に好適に用いられる吸着カラムに関する。この吸着カラムは特定の被吸着物質を除去しなければならない疾患、例えば、タンパク質であるβ_2－ミクログロブリンや、サイトカイン、自己免疫抗体、脂質・タンパク質複合体である低密度リポタンパク質などを除去するための体外循環カラムに好適に用いられる。

背景技術

[0002] 血液等の処理液を体外に取り出し、処理液中の病因物質などを吸着カラムによって除去し、浄化してから戻す治療としては、人工透析以外に、アフェレシスと呼ばれる血液浄化療法が普及している。アフェレシス療法としては主に単純血漿交換療法、二重濾過血漿交換療法、血液から血漿を分離した後で血漿の有害物質を除去する血漿吸着療法、ならびに全血のまま有害物質を除去する血液吸着療法がある。

[0003] 血漿吸着療法や血液吸着療法において、特定の物質を吸着除去するために、特定の物質と相互作用するリガンドを吸着担体に固定化する試みが行われてきた（特許文献１～６）。

[0004] 実際に、血漿吸着療法においては、自己抗体を吸着除去する「イムソーバ」（登録商標）（旭化成クラレメディカル株式会社）や、低密度リポ蛋白質を吸着除去する「リポソーバ」（登録商標）（株式会社カネカ）などの吸着カラムが実用化されている。血液吸着療法においては、エンドトキシンを吸着除去する「トレミキシン」（登録商標）（東レ株式会社）や、β_2－ミクログロブリン（以下、β_2－ＭＧ）を吸着除去する「リクセル」（登録商標）（株式会社カネカ）などの吸着カラムが実用化されている。これらの何れも除去対象物質と相互作用するリガンドが吸着担体に固定されたものである。

[0005] また、吸着担体の形態として「トレミキシン」が通常の糸を編み地として用いていることを除けば、上記すべての製品においてビーズが用いられている。ビーズが用いられる理由としては、ビーズ形状の吸着担体は、吸着カラム内に均一に充填できるため、血液流れの偏りが少なく、カラム設計をしやすい利点を有することが挙げられる。

[0006] 一方で、吸着カラムにおける被吸着物質の吸着性能を向上させようとすると、一般的には吸着カラムの容積を増やし、吸着担体量を増やすことが考えられる。しかし、体外循環処理される液量も増え、処理液が血液の場合は血圧低下や貧血などの副作用を惹起することになり、必ずしも好ましい解決手段ではない。吸着性能向上のための他の手段としては、吸着担体の体積あたりの表面積を増やすことが挙げられる。しかし、吸着担体がビーズ状である場合は、ビーズ径を小さくすると、各ビーズ間の隙間が狭くなり、流路抵抗が高くなって圧力損失の増加により、処理液を流すことが困難になる。

[0007] また、ビーズ以外の吸着担体の形態として、編み地や中空糸膜などが挙げられる。編み地の場合は、流路抵抗を抑えた設計にすることはできるが、繊維に吸着孔を設けるための多孔質化が製造上容易でない。

[0008] 中空糸膜の場合は、特許文献７に、血液透析膜の用途において、中空糸膜の細孔半径を制御することでβ_2－ＭＧの除去性能を向上させることが記載されている。しかしながら、血液透析治療においては中空糸内側から外側に向けて濾過をかけており、濾過と拡散を合わせた効果により血液から水を除去し、尿毒素物質の除去効率も高めていることから、細孔径は濾過をかけることを前提とした設計となる。しかしながら、血液透析器ではない吸着カラムでは濾過をかけることもないので、被吸着物質の中空糸膜表面から中空糸膜内部への移動は拡散のみに支配される。血液透析器においては、中空糸膜の外側を透析液が効率的に流れるように中空糸の配置やケース形状が設計される。一方、透析液を流すことのない吸着カラムの設計において、これらの設計思想で設計した場合では、β_2－ＭＧを含めたタンパク質等の被吸着物質を効率的に吸着することができない。

[0009] また、特許文献８には、血球除去用吸着体に関し、中空糸についても記載され、ケーシングに装填した中空糸束の両端をメッシュで押さえてヘッダーを取り付け、血液が中空糸の内外両方に流れる構造としたものが記載されている。しかしながら、ここでは単に中空糸の表面に白血球および血小板を吸着させることを目的として表面の凹凸を制御することが記載されたのみである。当該文献の実施例では中空糸膜の製造段階においてあえて相分離が生じない工夫がされている。当該文献の発明では、本発明のように中空糸内部の相分離によって孔を形成をしたものの使用についての思想はない。さらに、被吸着物質を中空糸内部、外部の両方に効率的に吸着させるためには、本発明が開示するように中空糸膜の内側および外側に流れる血液流量の分配比についての設計が重要となるが、それらの思想は当該文献には記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：日本国特開昭５９－１７３５５号公報

特許文献2：日本国特開昭６１－１１４７３４号公報

特許文献3：日本国特開平０１－２７７５７０号公報

特許文献4：日本国特開平０１－２８０４６９号公報

特許文献5：日本国特開２００２－１０２３４０号公報

特許文献6：日本国特開２００４－１２９９７５号公報

特許文献7：日本国特開昭６３－１０９８７１号公報

特許文献8：日本国特開２００９－２５４６９５公報

非特許文献

[0011] 非特許文献1：透析会誌36 (2): 117～123, 2003

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の目的は、従来技術の欠点を改良し、被吸着物質の吸着性能を向上

させ、かつ血液を被処理液とした場合、残血が少ない吸着カラムを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは上記課題を達成するため鋭意検討を進めた結果、被吸着物質の吸着性能を向上させた吸着カラムは、下記の構成によって達成されることを見出した。

中空糸膜の束がケースに内蔵され、

ケースの一方の端に処理液導入部、他方の端に処理液導出部を備え、

ヘッダーの一方の端に処理液導入部、他方のヘッダーの端に処理液導出部を備え、

（１）前記処理液導入部から流入する処理液が前記中空糸膜の内表面及び外表面に直接接触しうる構造を有し、

（２）前記中空糸膜は多孔質構造を有しており、

（３）前記中空糸膜の内径をR_i、外径をR_o、長さをＬ、束を構成する中空糸膜の本数をＮ、ケース内径をＲ、隔壁の厚みをｌ、外部流通用孔の平均直径をR_P、外部流通用孔の数をｎ、前記中空糸膜内部の圧力損失をα、前記中空糸膜外部の圧力損失をβとして、$\alpha = A \times L / (N \times R_i^4)$、$\beta = A \times \{ L \times (R + N \times R_o)^2 / (R^2 - N \times R_o^2)^3 + l / (n \times R_P^4) \}$としたときに、$0.15 < \beta / \alpha < 2$であることを特徴とする吸着カラム。

発明の効果

[0014] 本発明の吸着カラムは、処理液を体外に取り出し、効率的に病因タンパク質を吸着、除去し、処理液を浄化してから体内に戻すことができ、治療後の吸着カラムに残る血液も少なくすることができる。β_2－ＭＧを除去する吸着カラムであれば透析アミロイド治療に好適に用いることができる。また、抗体を吸着するカラムであれば、自己免疫疾患治療に好適に用いることができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明の吸着カラムの一例の断面図。

[図2]β_2－ＭＧクリアランス測定用の回路。

[図3]人工腎臓モジュールでのβ_2－ＭＧクリアランス測定用の回路。

[図4]比較例３および４で用いた血液透析器のモジュールの断面図。

[図5]隔壁がメッシュである吸着カラムの上方部の断面図。

[図6]隔壁がポッティング材である吸着カラムの製造工程を示す断面図。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明は、上記、課題を解決するための手段の欄に記載したとおりの構成からなる。

[0017] ここで、課題を解決するための手段の欄に記載した（１）の特徴は、カラムの入口から流入した血液や血液成分などの処理液が中空糸膜内部、外部の両方に流れ、導出部から出るという、本発明に係る吸着カラムの基本構成を評点している。

[0018] また、課題を解決するための手段の欄に記載した（２）の特徴は、吸着カラムにおける吸着担体として、多孔質を有する中空糸膜が有用であることを見出したものである。処理液から中空糸膜に吸着される被吸着物質が拡散現象により中空糸膜に効率的に吸着されるためのカラムの構造上の条件であり、主に生物の体液、特に血液に含まれるタンパク質、中でもβ_2－ＭＧの効率的な除去が図られる。その他、サイトカイン、自己抗体なども効率的に除去できる。

[0019] さらに、課題を解決するための手段の欄に示した（３）の特徴は、中空糸膜内外の両方に処理液を流す構造として、中空糸膜の内外の構造およびカラム内の処理液の流れに着目したものである。中空糸膜内部と外部のそれぞれの圧力損失の比は、中空糸膜内外における処理液の流量の分配比に影響を及ぼす。かかる中空糸膜内部の圧力損失は中空糸膜の内径、長さおよびケース内での中空糸膜の充填率などを調整することで制御できる。

[0020] 本発明の吸着カラムは、中空糸の束がケースに内蔵されている。通常はケースの両端にヘッダーを有し、そしてヘッダーの一方の端に処理液導入部、他方のヘッダーの端に処理液導出部を備えている。以下、本発明では、血液

などの体液を処理する場合には、前者を血液側入口（Ｂｉ）、後者を血液側出口（Ｂｏ)と言うことがある。そして、通常は、ひとつのヘッダーと中空糸膜の束との間、別のヘッダーと中空糸膜の束との間は、それぞれ隔壁によって区画されている。そして隔壁は処理液の一部を中空糸膜の内部に通じさせる複数の孔および処理液の残りを中空糸膜の外部に通じさせる複数の孔を有している。ひとつの孔に注目した場合、この孔が処理液を中空糸膜の内部および外部両方に通じさせる構造であってもいい。

[0021] 中空糸膜の束はケースに直接または間接に固定されていることが好ましく、さらに前記隔壁を介してケースに間接に固定されていることが好ましい。

[0022] 次に、本発明の多孔質を有する中空糸膜について説明する。中空糸膜が多孔質となっていることは、被吸着物質の吸着に影響を及ぼす要素である。特に、平均細孔径が小さいと、被吸着物質が孔に入らないため、吸着効率が低下する傾向がある。一方で細孔径が大きすぎても、空隙部分に被吸着物質が吸着されないため、逆に吸着効率が低下する傾向がある。一般的には、中空糸膜の平均細孔径（半径）を７～５０ｎｍとすれば低分子物質や、タンパク質、低密度リポ蛋白質などのタンパク質・脂質集合体等の物質の吸着が可能となり、好ましくは１０ｎｍ以上がよく、一方で４０ｎｍ以下が好ましい。特にβ_2－ＭＧ等のタンパク質吸着のためには２０ｎｍ以下が好ましい。なお、除去対象がβ_2－ＭＧよりも小さい分子の場合は、孔径はさらに小さいほうが好ましく、β_2－ＭＧよりも大きい分子の場合は、孔径は大きいほうが好ましい。中空糸膜の繊維方向と垂直の断面構造としては、吸着効率の観点から、均一な構造が好適である。β_2－ＭＧの吸着性能の測定方法については後述するが、血液流速が２００ｍＬ／ｍｉｎのときの循環１時間後のクリアランスは５０以上が好ましく、７０以上がより好ましく、さらには９０以上が好ましい。

[0023] 中空糸膜の平均細孔径についての測定方法の詳細は後述するが、示差走査熱量（ＤＳＣ）測定により、細孔内の水の毛管凝集による氷点降下度を測ることで細孔径（半径）を求めることができる。（参考文献１：Ishikiriyama,

K.,Todoki M., Morimura, M., J. Colloid Interface Sci., 171, 92-102, 1995、 参考文献２：Ishikiriyama, K.,Todoki, M., J. Colloid Interface Sci., 171, 103-111,1995）。

[0024] また、中空糸膜の膜厚が大きいと吸着容量が大きくなるが、被吸着物質の膜内での拡散抵抗も大きくなるために、十分に吸着性能が発揮できないことがある。一方で、膜厚が小さいと吸着容量が小さくなり、処理液を中空糸膜の内外両方から接触させる効果が小さくなる傾向にある。このため、中空糸の膜厚は２５μｍ以上が好ましく、３０μｍ以上がより好ましく、さらには３５μｍ以上が好ましく、一方で１００μｍ以下が好ましく、７０μｍ以下がより好ましく、さらには６０μｍ以下が好ましい。

[0025] また、中空糸膜の表面構造は、膜内部への被吸着物質の拡散に影響を及ぼすため、重要な因子である。さらに、中空糸膜の内側と外側の両方に処理液が接触し、両側から被吸着物質が中空糸膜内部に拡散することになるので、血液透析膜のように、中空糸膜の内側の構造だけでなく、外側の表面の構造も意識すべきである。すなわち、膜表面の開孔率が小さいと、タンパク質は膜内部に拡散しにくい傾向にある。一方で開孔率が大きすぎると、中空糸膜強度が低下する傾向にある。したがって、膜内の表面および外の表面の開孔率（表面を観察したとき、孔が存在している面積の割合）は１％以上が好ましく、２％以上がより好ましく、さらには４％以上が好ましく、一方で４０％以下が好ましく、３０％以下がより好ましく、さらには２０％以下が好ましい。

[0026] 開孔率についての測定方法の詳細は後述するが、中空糸膜表面の電子顕微鏡像を撮影し、画像処理を行い、算出することができる。

[0027] また、中空糸膜は、構成成分として疎水性ポリマーを有していることが好ましい。疎水性相互作用によりタンパク質等の疎水性物質の吸着効果を期待できるためである。ただし疎水性が強すぎると、タンパク質が膜内部に拡散せずに、膜表面に吸着、堆積し、細孔を塞いでしまうことがある。したがって、ポリマーをフィルムに成形した際に、水の接触角が４０°以上が好まし

く、５０°以上がより好ましく、さらには６０°以上が好ましく、一方で１２０°以下が好ましく、また１１０°以下が好ましく、１００°以下がより好ましく、さらには９０°以下であることが好ましい。疎水性ポリマーとしては、ポリスルホン系ポリマー、ポリアリレート、ポリカーボネート、ポリメチルメタクリレートや酢酸セルロース系ポリマーなどのエステル基含有ポリマー、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリアクリロニトリルが挙げられる。ポリスルホン系ポリマーとしてはポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリルエーテルがあり、エステル基含有ポリマーとしてはポリメチルメタクリレート、酢酸セルロース系ポリマーなどが挙げられ、酢酸セルロース系ポリマーとしてはセルロースの誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテートがある。また、繰り返しモノマーあたり、１０ｍｏｌ％以下、さらには５ｍｏｌ％以下ならば、他の共重合成分が混在している誘導体であっても構わない。特にイオン性基や親水性基は、中空糸膜に適度な親水性を付与し、膜表面への付着による細孔を塞ぐことを防ぐ効果がある。

[0028] 中空糸膜の表面構造および細孔径を制御する方法としては、紡糸時の原料であるポリマー溶液からポリマーが相分離していく現象を利用する方法が用いられる。相分離を利用した手法としては大きく分類して、誘起相分離法と非溶媒誘起分離法に分けることができ、何れの方法が好適かは、ポリマーの種類や望ましい孔径の範囲によって変わる。

[0029] 中空糸膜の製造工程の概要としては、次の方法が例示される。まず、ポリマーを溶媒に溶かした紡糸用の原液を調整する。次いで、紡糸用の原液を二重管環状スリット型口金から吐出する。その際、中空糸膜の内側には注入液体もしくは気体を入れる。口金から吐出後、一定の雰囲気に制御された空中部分（乾式部）を通した後に凝固浴に導く。ここまでの工程で、中空糸膜の膜厚および内外表面の構造は、ほぼ決定される。その後、水洗工程を経てから、巻き取って糸束を得る。水の乾燥により膜性能が変化する場合は、グリセリンなどの保湿剤を付与する工程があっても良い。

[0030] 本願発明の膜構造を達成するには、上記の疎水性ポリマーののうち、エステル結合を有するポリマーが好適に用いられ、中でもポリメチルメタクリレートが好適に用いられる。疎水性が強すぎると、タンパク質などの被吸着物質が膜内部に拡散する前に膜表面に吸着してファウリング層を形成し、膜内部を吸着のために有効に活用できないことがある。したがって、膜の素材としてはある程度の親水性も重要であり、かかる親水ー疎水バランスを膜表面に付与するためには極性基としてのエステル結合が有効である。また、ポリメチルメタクリレートのように、繰り返し単位の分子量が１１０で、エステル基を１個有するポリマーは親水性と疎水性のバランスが良く好適である。なお、エステル基としてはポリマーの主鎖よりもポリマー側鎖にあることが好ましい。ポリメチルメタクリレートを膜素材として中空糸膜を製造する場合は、ポリマー濃度が１５～３０重量%になるように、ジメチルスルホキシドなどの良溶媒に溶解する。この溶液を環状紡糸口金から吐出して、乾式部を通過させた後、凝固浴に導く。

[0031] この際、中空糸内側には、注入液体もしくは気体を入れることで、内表面構造を制御できる。注入液体としては、紡糸原液が溶解可能な溶媒、水やアルコールなどの凝固剤、これらの混合物、あるいはこれらに溶解可能な重合体やそれとの混合物の非溶媒であるような疎水性の液体、たとえば、ｎーオクタン、流動パラフィンなどの脂肪族炭化水素、ミリスチン酸イソプロピルの様な脂肪酸エステルなども使用できる。また、気体としては窒素ガスやアルゴンガスなどの不活性気体のほか、二酸化炭素や空気なども用いることができる。

[0032] また、乾式部においては、中空糸外側に外側から冷却気体を吹き付ける。この際、冷却気体は乾球温度５～２０℃、さらには８～１７℃が好ましい。また、含有水分の尺度である露点は０～２０℃、さらには５～１５℃であることが好ましい。外側の雰囲気は外表面構造に大きく影響を及ぼす。冷風は糸条に対して垂直方向から当てることが好ましい。さらに冷風流速としては、３～１０ｍ／秒、さらには６～８ｍ／秒が好ましい。

[0033] 吐出した糸が乾式部を通過する時間としては、０．０１～２秒、さらには０．１～１秒が好ましい。

[0034] 吐出時のドラフト率について、製膜原液の紡糸口金から出る速度及び生成された中空糸膜の引き取り速度の比として定義されるパラメータであるが、このドラフト率が大きいと、膜の細孔が引き延ばされて楕円状となり、球状の細孔に比べて空間あたりの表面積が小さくなる。一方でドラフト率が小さいと紡糸安定性が悪くなる。以上のことから、ドラフト率は１．５～３０、さらには３～２０が好ましい。

[0035] 次いで、吐出した糸を、水を主成分とした液体が入った凝固浴に導いて、固化、脱溶媒する。凝固浴温度を高くすることにより、細孔径を大きくすることが出来る。この機序は正確には明らかではないが、原液からの脱溶媒と凝固収縮との競争反応で、高温浴では脱溶媒が速く、収縮する前に凝固固定されるからではないかと考えられる。しかしながら、凝固浴温度が高くなりすぎると、前述のように細孔径が大きくなりすぎることから、凝固浴温度は４０℃以上が好ましく、さらには４２℃以上が好ましく、一方で５５℃以下が好ましく、さらには４８℃以下が好ましい。また、水以外にジメチルスルホキシドなどの膜形成ポリマーにとっての良溶媒を少量添加することで、細孔径の大きさを均一に制御できる。ただし、多すぎると、紡糸安定性が悪くなるので、水以外の良溶媒の濃度としては、１～４０重量％が好ましく、さらには１０～３０重量％が好ましい。糸が凝固浴に浸漬している時間が長いほうが、細孔の大きさを均一に制御できる。一方で、長すぎると紡糸安定性が悪い。以上のことから、糸が凝固浴に浸漬している時間は０．０１～２秒が好ましく、さらには０．１～１秒が好ましい。

[0036] なお、中空糸膜を紡糸後、弛まないように両端を固定化し、加温することで、膜の細孔を大きくする方法もある。

[0037] 次いで、凝固した中空糸膜に付着している溶媒を洗浄する。中空糸膜を洗浄する手段は特に限定されないが、多段の水を張った浴（水洗浴）中に中空糸膜を通過させる方法が好んで用いられる。水洗浴中の水の温度は、洗浄効

率の観点から、３０～５０℃が好適である。

[0038] また、中空糸膜の孔径を保持するために、保湿成分を付与する工程があってもよく、好適には上記水洗工程の後に行われる。保湿成分の代表例としてはグリセリンやその水溶液などがある。

[0039] また、収縮性の高い中空糸膜の寸法安定性を高めるため、中空糸膜を保湿成分の水溶液が満たされている加熱された浴の中を通過させることも可能であり、好適には上記水洗工程、保湿工程の後に行われる。熱処理浴には加熱した保湿成分の水溶液が満たされており、中空糸膜がこの熱処理浴を通過することで、熱的な作用を受けて収縮する。そうすると以後の工程で収縮しにくくなり、膜の構造を安定させることが出来る。このときの熱処理温度は、７５℃以上が好ましく、８３℃以上がより好ましい一方、９０℃以下が好ましく、８６℃以下がより好ましい温度として設定される。そして得られた中空糸を巻き取る。

[0040] 次に、中空糸膜を有する吸着カラムの製造方法の例を示す。まず、中空糸膜を必要な長さに切断し、必要本数を束ねた後、吸着カラムの構成部分であり筒形状の中空糸膜ケースに挿入する。この中空糸膜ケースは好ましくは、プラスチック製、また透明であることが好ましい。

[0041] 次に、前記処理液導入部から流入する処理液が前記中空糸膜の内表面及び外表面に直接接触しうる構造を作成する。通常は、中空糸膜ケースの両端にヘッダーをとりつけたものが、吸着カラムのケースとなる。そして、中空糸膜とヘッダー部分を区画する隔壁を設ける。その際、処理液導入部から流入する処理液を中空糸膜の内表面と外表面に直接しうる構造とするためには、以下の２つの方法が例示される。

[0042] １つめは、図５に示すように、中空糸１の束の端面部にメッシュ２１を配置し、メッシュを隔壁とする方法である。処理液は図５の矢印のように流れていく。メッシュの場合、メッシュの目開き部分の一部が外部流通用の孔に相当する。外部流通用孔の平均均直径R_Pは、目開き部分の相当直径（目開きの面積と同じ円の面積の直径）の平均値とする。また、R_Pの値は中空糸膜の

外径よりも２倍以下、好ましくは１．２倍以下であれば、処理液を通液しているときに中空糸膜が目開き部分を通してカラム外に流れる懸念は少ない。

[0043] ２つめは、ポッティング材を用いて隔壁とする方法である。この場合、中空糸膜の外側にも処理液を流すために、ポッティング部にヘッダー内と中空糸外側と連通した孔を形成させる必要がある。連通した孔としては、複数個あるほうが好ましい。製造方法を図６を用いて説明する。図６－Ａに示すように中空糸を集束する。そして図６－Ｂに示すように中空糸の束をポッティング材注入口２４を有するケースに挿入する。そして図６－Ｃに示すように、中空糸の束の両端に連通孔形成用の柱状のピン２６を複数差込み、中空糸膜ケースの両端にキャップ２５を取り付ける。そしてそれを遠心装置にとりつけ、ポッティング材注入口からポッティング材を注入し、図６－Ｄに示すように遠心により両方のキャップ端部にポッティング材を集める。ポッティング材が硬化した後、図６－Ｅに示すようにキャップとピンとを取り外す。図６－Ｆに示すように、硬化したポッティング材の端部を中空糸と共に切り落とす。そして図６－Ｇに示すようにヘッダーを取り付ける。なおポッティング材注入口は封鎖してある。その結果、ヘッダー部と中空糸膜の内側との間、およびヘッダー部と中空糸膜の外側との間に処理液流路ができている。なお、ポット層の開口部について、ヘッダー側端面の穴と中空糸側の穴で、大きさが異なる場合、小さい方の穴についての直径を下記の数式２に採用する。

[0044] この後、処理液導入部を有するヘッダー、処理液導出部を有するヘッダーをケースの両端にを取り付けて吸着カラムを得ることができる。

[0045] 本発明では、中空糸膜の内側もしくは外側のどちらかに処理液が優先的に流れると、被吸着物質の中空糸膜への吸着効率が低下することに着目している。中空糸膜の内側、外側への処理液の流れは、ケースに内蔵させる中空糸膜の内径、外径および本数と中空糸膜ケースの内径に依存する。円管の圧力損失はハーゲン・ポアズイユの式から算出することができる。ここで、中空糸膜の内径をR_i（ｃｍ）、中空糸膜の外径をR_o（ｃｍ）、中空糸膜の長さ

をＬ（ｃｍ）、中空糸膜本数をＮ、中空糸膜ケース内径をＲ（ｃｍ）、隔壁の厚みをｌ（ｃｍ）、外部流通用孔の平均直径をR_P（ｃｍ）、外部流通用孔の数をｎとすると、中空糸膜内側の圧力損失（単位Ｐａ）は下記の数式１で与えられる。

$\alpha = A \times L / (N \times R_i^4)$ ・・・数式１

ここで、Ａ（Ｐａ・ｍＬ）は入口部の処理液の流速、処理液粘度に依存する係数である。また、中空糸膜外側の圧力損失（単位Ｐａ）は、下記数式２で与えられる。

$\beta = A \times \{L \times (R + N \times R_o)^2 / (R^2 - N \times R_o^2)^3 + l / (n \times R_P^4)\}$ ・・・数式２

なお、メッシュが中空糸端部と接着していない場合は、中空糸束の端部とメッシュで隙間が生じるので、中空糸膜内側および外側の圧力損失には影響を及ぼさない。すなわち、数式２における$l / (n \times R_P^4)$項は無視できる。一方で、メッシュが中空糸端部と接着している場合で、ＲｐがＲｉよりも小さい場合は、メッシュの目開きが中空糸内側、外側に、ほぼ均等に配置されることになり、数式２の$l / (n \times R_P^4)$項は無視できる。メッシュが中空糸端部と接着している場合で、ＲｐがＲｉよりも大きい場合は、数式２の$l / (n \times R_P^4)$項を計算する。

αは中空糸膜内側の圧力損失に関するパラメータであり、βは中空糸膜外側の圧力損失に関するパラメータである。したがって、αがβよりも大きい場合は、中空糸膜の外側を処理液が流れやすい。逆にαがβよりも小さい場合は、中空糸膜の内側を処理液が流れやすい。この流量比が吸着には重要であることがわかった。すなわちβ / αは０．１５より大きく、さらには０．２より大きいことが好ましく、一方でβ / αは２より小さく、好ましくは１．８より小さく、さらには１．５より小さいことが好ましい。処理液流れの観点からは理想的にはβ / αが１に近い方がよい。本発明では被吸着物質がβ_2－ＭＧの場合に０．２より大きく０．６より小さい範囲でも十分な吸着除去性を有することを見出している。

[0046] 体外循環治療後に生理食塩液を用いて、カラムや回路内の血液を体内に戻す返血という操作を行った際、カラム内に血液が残る現象を残血と呼ぶ。残血の起きる原因としては、生理食塩液のカラム内の流れが悪いため血液が残る場合がある。また血液の凝固系が活性化し、血液粘度が上昇して血液が残る場合がある。本発明の吸着カラムは中空糸膜の外側の返血性についても考慮する必要がある。血液が中空糸膜の内側と外側のどちらかが流れすい場合には、タンパク質の吸着効率が低くなるだけでなく、残血も多くなる。このような観点からも、β／αは０．１５以上、１．５以下が好ましい。また、中空糸膜の外側は、紡糸時や巻き取り時、糸束挿入時に傷がついてしまうことが多い。中空糸膜の外側に傷がついて、表面に凹凸がある場合には、血小板や白血球が刺激されることで、血液の凝固系が活性化され、血球成分がその部位に付着し、残血の原因となりうる。すなわち、糸を導くためのローラーやガイドなど、糸と接触する部位の粗度を小さくすることが好ましい。

[0047] また、中空糸の束をケースに挿入する際に、外周部の糸が捻れることがあり、そのような場合は、中空糸膜内側は、あまり影響を受けないが、中空糸膜の束の外周部の返血性は悪くなる。以上のことから、カラム長手方向を０°とした場合、カラム長手方向に対して、中空糸膜の挿入角度が１０°以上の糸が外周部の糸の本数の１０％以下、さらには５％以下が好ましい。ここでいう、外周部の糸とは、カラムの側面から目視で存在を確認できる糸のことを指す。また、一方、余りに中空糸表面の平坦であれば、中空糸表面の素材と血球成分との接触面積が大きくなり、血小板や白血球の付着が多くなる。したがって、表面の凹凸として、表面の中心線平均粗さ（Ｒａ）は０．１μｍ以上が好ましく、さらには０．２μｍ以上が好ましく、一方で５μｍ以下が好ましく、さらには２μｍ以下が好ましい。

実施例

[0048] 以下実施例と比較例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

１．吸着カラムの作製

重量平均分子量が５１万のアイソタクチックポリメチルメタクリレート（ｉｓｏ－ＰＭＭＡ）３．５重量部と、重量平均分子量が８９万のシンジオタクチックポリメチルメタクリレート（ｓｙｎ－ＰＭＭＡ）１３．３重量部と、パラスチレンスルホン酸ソーダを１．５ｍｏｌ％含む重量平均分子量３０万の共重合シンジオタクチックポリメチルメタクリレート（ｓｙｎ－ＰＭＭＡ）４．２重量部をジメチルスルホキシド７９重量部と混合し、１１０℃で８時間撹拌し紡糸原液を調製した。

[0049] 得られた紡糸原液を９６℃に保温された環状スリット部分の外径／内径＝２．１／１．９５ｍｍφの二重管中空糸膜用口金から、空気中に吐出した。中空糸内径、外径、凝固浴温度は表１に記載した各種条件で紡糸した。

[0050] ここで、同時に二重管の内管部分には窒素ガスを注入し、５０ｃｍに設定した乾式部を走行させた後、凝固浴に導いた。乾式部および凝固浴の通過時間はそれぞれ０．５秒、２秒とした。乾式部では、温度１５℃、露点１２℃の冷風を７ｍ／秒の速度で中空糸の糸条に対して垂直に当てた。また、凝固浴には水８５重量％、ジメチルスルホキシド１５重量％の混合水溶液を入れ、浴温は後述の各実施例、比較例に示す通り４０℃～４７℃の各種条件とした。

[0051] 凝固浴を経た後、水洗浴に導き、保湿剤としてグリセリンを６３重量％水溶液として付与し、８３℃の熱処理工程を経た後、余分のグリセリンをスクレーパーで除去し、巻き取り、中空糸膜を得た。

[0052] 得られた中空糸膜について、さらに孔径を大きくする場合には、両端を固定し、加熱する処理を行った。ＰＭＭＡ中空糸膜は熱により収縮するが、両端が固定されることで、張力がかかり、孔径が大きくなる。具体的には以下の方法である。中空糸膜の束をケースに組み込み、ポッティング材で両端を固定化する。中空糸膜の束を水で洗浄し、水に浸漬した状態で、４０℃で２週間保管する。

[0053] この後、中空糸膜を切り出し、束ねて、図１に示す中空糸ケース２に挿入し、目開き２４７μｍ、線径（厚み）７１μｍの格子状のメッシュ２１、ヘ

ッダー２２を付け吸着カラムを作成した。なお、メッシュと中空糸膜とは接着させなかった。カラムの密閉を確実にするために、中空糸膜ケース２とヘッダー２２との間にはＯリング２３を介在させている。中空糸の長さＬは２１ｃｍとした。中空糸にグリセリンが残っている場合、グリセリンを水で洗浄した、そしてカラム内に処理液導入部から水を導入し、水を充填した後、２５ｋＧｙのγ線で滅菌した。

２．測定方法

（１）表面の開孔率測定

中空糸膜の内表面に関しては、中空糸膜を片刃で半円筒状にそぎ切り、内表面を露出させ、外表面に関しては、そのままで、スパッタリングを行い、Ｐｔ－Ｐｄの薄膜を中空糸膜表面に形成させて、試料とした。この中空糸膜の内・外表面をフィールドエミッション型走査型電子顕微鏡（日立社製Ｓ８００）にて倍率１０００倍で観察した。このとき、画像の明るさ、コントラストは装置の自動機能を用いた。次に、Microsoft（登録商標） Paint（Microsoft Ltd.）を用いて、孔の部分を黒く塗りつぶした。二値化した後、Matrox Inspector2.2（Matrox Electronic Systems Ltd.）を用いて、孔の部分を白く、それ以外の部分を黒く反転させる画像処理を行い、白い孔の個数及び白い孔の部分の総開孔面積を求め、開孔率を算出した。また、孔の全体が写っておらず、端が切れている場合でも、画像に写っている箇所については、算出対象とした。これらの測定作業を、中空糸３本につきそれぞれランダムに５箇所ずつ、計１５枚の画像についての平均値を得た。

孔の形が円でない場合は、その孔の面積と同面積の円に相当する直径を算出して孔径とし、孔径が０．２μｍ未満のものはノイズとみなし、計数しなかった。

（２）平均細孔径の測定

中空糸膜の平均細孔径は示差走査熱量（ＤＳＣ）測定によって求めた。ナノメートルサイズの細孔に閉じ込められた氷の融点は、通常のバルク氷（融点：0℃）に比べて低下する。この現象を利用して、ＤＳＣ曲線の融点の分布

からLaplaceの式とGibbs-Duhemの式を組み合わせることで、細孔径分布が算出され、平均細孔径を求めることができる。

[0054] 測定方法としては、水中に浸漬してあった中空糸膜試料の内外表面の付着水を除いた後、約５ｍｍの長さにしたもの約３０本を密閉パンにつめて秤量し、ＤＳＣにかけた。試料は－５５℃に冷却してから、０．３℃／ｍｉｎの昇温速度で加温して測定した。ＤＳＣの装置としてTA Instruments 社製 DSC Q100を用いた。

（３）β_2－ＭＧ　クリアランス（β_2－ＭＧ　ＣＬ）測定

吸着カラムの性能評価として、β_2－ＭＧのクリアランスを測定した。β_2－ＭＧは、長期透析合併症である透析アミロイドーシスの原因タンパク質であることが知られている。

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを添加した牛血液について、ヘマトクリットが３０±３％、総タンパク量が６．５±０．５ｇ／ｄＬとなるように牛血漿と生理食塩水を添加し、調製した。

[0055] 次に、該牛血液にβ_2－ＭＧ濃度が１ｍｇ／ｌになるように加え、撹拌した。かかる牛血液について、その２Ｌを循環用に、１．５Ｌをクリアランス測定用として分けた。

[0056] 回路を図２のように設定した。

[0057] 調製した牛血液２Ｌ（３７℃）の入ったビーカー内に入れ、循環用牛血液１４とした。流速を２００ｍＬ／ｍｉｎとしてＢｉポンプ１１をスタートし、Ｂｉ回路１６、そして中空糸膜モジュール１０、そしてＢｏ回路１７を通じて出てくる液体を９０秒間廃棄用容器１３に廃棄した。ただちにＢｏ回路１７を通じて流れてくる液体を循環用ビーカー１４に入れて、Ｂｏ回路１７からＢｉ回路１６、そして中空糸膜モジュール１０へ液体が通じる状態として、循環を行った。

[0058] 循環を１時間行った後Ｂｉポンプ１１を停止した。

[0059] 次に、調整したクリアランス測定用牛血液１５からＢｉ回路１６に通じるようにして、中空糸膜モジュール１０、そしてＢｏ回路１７を通じて出てく

る液体を廃棄用容器１３に廃棄した。

[0060] 流速は２００ｍＬ／ｍｉｎとして、Ｂｉポンプ１１をスタートしてから２分経過後、３７℃のクリアランス測定用牛血液１５からサンプルを１０ｍｌ採取し、Ｂｉ液とした。スタートから４分３０秒経過後に、Ｂｏ回路１７のから流れ出た液体を１０ｍｌ採取し、Ｂｏ液とした。これらのサンプルはー２０℃以下の冷凍庫で保存した。

[0061] 各液のβ_2－ＭＧの濃度からクリアランスを下記数式３によって算出した。牛血液のロットによって測定値が異なる場合があるので、実施例、比較例には全て同一ロットの牛血液を使用した。

[0062] $$Co（ml／min）＝（CBi－CBo）\times Q_B／CBi \quad 数式3$$

数式３において、C_Oはβ_2－ＭＧクリアランス（ｍｌ／ｍｉｎ）、ＣＢｉはＢｉに入る牛血液のβ_2－ＭＧ濃度（ｍｇ／ｍＬ）、CB_oはＢｏから出る牛血液のβ_2－ＭＧ濃度（ｍｇ／ｍＬ）、Q_BはＢｉポンプ流量（ｍｌ／ｍｉｎ）である。

[0063] なお、人工腎臓モジュールにおけるβ_2－ＭＧクリアランスの測定方法は以下のとおりである。

[0064] 上記吸着カラムの性能評価時と同様の牛血液を調製した。図３のように回路を組立て、モジュールをセットした。評価装置としては、東レメディカル株式会社製　ＴＲ２０００Ｓを用いた。ＴＲ２０００Ｓは、図３のうち、Ｂｉポンプ１１、Ｆポンプ１２、および透析装置９を有する装置である。

[0065] 透析装置９に、透析液（キンダリー液ＡＦ２号　扶桑薬品工業株式会社製）Ａ液およびＢ液をセットした。透析液側から血液側に向けて逆浸透膜を通した水（ＲＯ水）を流した。透析液濃度１３～１５ｍＳ／ｃｍ、温度３７℃、透析液側流量（Q_D）を５００ｍＬ／ｍｉｎに設定した。

[0066] 透水装置の除水速度（Q_F）を１０ｍＬ／（ｍｉｎ・m^2）に設定した。３７℃の牛血液２Ｌを入ったビーカーに入れ、循環用牛血液１４とした。Ｂｉポンプ１１をスタートし、Ｂｏ回路１６を通じて出てくる液体９０秒間分を廃棄用容器に蓄積し、それを廃棄した。

ただちにＢｏ１７回路を通じる液体を循環用ビーカー１４に入れて、Ｂｏ回路１７からＢｉ回路１６、Ｂｉポンプ１１そして中空糸膜モジュール１０へ液体が通じる状態として、循環を行った。

[0067] 血液側流量（Q_B）は２００ｍＬ／ｍｉｎとした。

[0068] 続いて透析装置のＦポンプ１２を動かし、循環を１時間行った（Q_B２００ｍＬ／ｍｉｎ、Q_D０ｍＬ／ｍｉｎ、Q_F１０ｍＬ／（ｍｉｎ・m^2））。その後、Ｂｉポンプ１１およびＦポンプ１２を停止した。

[0069] 調整したクリアランス測定用牛血液１５からＢｉ回路１６、Ｂｉポンプ１１そして中空糸膜モジュール１０、Ｂｏ回路１７を通じるようにして、Ｂｉポンプ１１を起動し、Ｂｏ回路１７から出てくる液体を廃棄用容器１３に入れ、液体を廃棄した。

[0070] 透析液流量Q_Dを制御するＤｉポンプ（透析装置９に内蔵されており、図示していない。）をスタートした（Q_B２００ｍＬ／ｍｉｎ、Q_D５００ｍＬ／ｍｉｎ、Q_F１０ｍＬ／（ｍｉｎ・m^2））。

[0071] Ｂｉ液、Ｂｏのサンプリング、これらのサンプルの保存も上記吸着カラムの性能評価時と同様とした。クリアランスも同様に数式３によって算出した。

（４）残血性試験

吸着カラムを、生理食塩水を、吸着カラムの下にある血液側出口から上に流速２００ｍＬ／ｍｉｎで７００ｍＬ流して洗浄した。このとき、吸着カラムに振動を与えるなどの泡抜き操作は実施しなかった。

[0072] その後、牛血液を流速２００ｍＬ／ｍｉｎで、吸着カラムの下にある血液側出口から導入した。牛血液にはヘパリンを添加し、ヘマトクリットが３０％、総タンパク量が６．５ｇ／ｄＬとなるように調整したものを用いた。牛血液が中空糸膜を通って上側のヘッダー内に流出たことを確認してから牛血液の供給を停止した。吸着カラムを上下反転させ、血液が上から下に流れるようにした。この状態で１時間循環させた。

[0073] 返血は生理食塩水を用いて上から下に流速１００ｍＬ／ｍｉｎで５００ｍ

Ｌ流して洗浄した。その後、吸着カラムに残っている残血糸の本数を側面の外観から計数した。５０本以上の残血糸がある場合に残血性が不良であると判断した。

[0074] 人工腎臓モジュールについては、透析液側のノズルに栓をして、上記吸着カラムの場合と同様に残血性試験を行った。

（実施例１）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４５℃とした。中空糸膜両端を固定しての加熱処理は行わなかった。中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（実施例２）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４７℃とした。中空糸膜両端を固定して４０℃で２週間加熱処理を行った。

中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（実施例３）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４７℃とした。中空糸膜両端を固定して４０℃で２週間加熱処理を行った。

[0075] 中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（実施例４）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は３５℃とした。中空糸膜両端を固定しての加熱処理は行わなかった。中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおりであり、平均細孔径が小さいためにβ_2－ＭＧクリアランスは実施例１よりも低かった。しかし、同じ中空糸膜を用いて人工腎臓モジュールとした比較例４に比べると高い値を示した。なお、このような孔径は、β_2－ＭＧよりも小さい蛋白質の除去に適していることがわかる。残血特性は良好であった。

（実施例５）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜は実施例１のものを使用した。中空糸膜を用いて、表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（実施例６）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜は実施例１のものを使用した。中空糸膜を用いて、表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（実施例７）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜は実施例１のものを使用した。中空糸膜を用いて、表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、高いβ_2－ＭＧクリアランスと良好な残血特性が得られた。

（比較例１）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４５℃とした。中空糸膜両端を固定して４０℃で２週間加熱処理を行った。中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、β/αが０．１５よりも小さく、β_2－ＭＧクリアランスは良好であったが、残血特性は悪かった。

（比較例２）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４５℃とした。中空糸膜両端を固定しての加熱処理は行わなかった。中空糸膜の表面の開孔率、平均細孔径を測定した。表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、β/αが２よりも大きく、β_2－ＭＧクリアランスは良好であったが、残血特性は不良であった。

（比較例３）

上述の「１．吸着カラムの作製」にしたがって吸着カラムを作成した。中空糸膜の製造における凝固浴温度は４５℃とした。中空糸膜両端を固定しての加熱処理は行わなかった。この中空糸膜を用いて人工腎臓モジュールを作製した。すなわち、当該中空糸膜１５２００本を内径４ｃｍ、長さ２２ｃｍの透析液ノズルを２カ所有する円筒ケースに挿入した。その後両端に仮のキャップをし、遠心機でモジュールを回転させながら透析液ノズルを通じてポッティング剤を入れた。ポッティング剤が固化した後、中空糸膜の両端が開口するように両端部を切断した。ポッティング端面にヘッダーを取り付け、図４に示す人工腎臓モジュールを得た。中空糸膜の両側を十分に水洗し、グリセリンを除去した。その後、モジュールに水を充填した状態で、２５ｋＧｙのγ線で滅菌した。

［0076］ 人工腎臓モジュールから中空糸膜を切り出し、中空糸膜の表面の開孔率、

平均細孔径を測定した。人工腎臓モジュールとしてβ_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、β／αが２よりも大きいが、人工腎臓モジュールでは、中空糸膜内側にしか血液が流れないため、残血特性に問題はなかった。一方で、透析液を流し、濾過をかけているにも関わらず、中空糸膜の内側しか血液が流れていないため、β_2－ＭＧクリアランスは、低い値となった。

（比較例４）

実施例４の中空糸膜１２８００本を用いて比較例３と同様に人工腎臓モジュールを作製し、水洗後、２５ｋＧｙのγ線で滅菌した。人工腎臓モジュールでは、血液が中空糸膜内側のみに流れるため、中空糸膜外側における残血特性の問題はなかった。しかし一方で、透析液を流して濾過をかけているにも関わらず、中空糸膜の外側を血液が流れていないため、β_2－ＭＧクリアランスは、実施例４と比べて低い値となった。

（比較例５）

１の吸着カラムの作製において、実施例１と同様の中空糸膜を用いて、表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示す条件で吸着カラムを組み立て、β_2－ＭＧクリアランス、残血性について試験を行った。結果は表１に示したとおり、β／αが０．１５よりも小さく、β_2－ＭＧクリアランスは良好であったが、残血特性は不良であった。

実施例１，５および６、比較例１，２および５の結果を表２にまとめた。実施例１，５，６および比較例２，５は同一の中空糸膜を用いているが、β／αが０．１５より小さい場合の比較例５およびβ／αが２より大きい場合の比較例２では、残血糸が多く、β_2－ＭＧクリアランスも低かった。また、比較例１は比較例２に比べて、細孔径および中空糸膜外表面開孔率が高い糸を用いているため、β_2－ＭＧクリアランスは高い値を示した。しかしながら、比較例１のβ／αは比較例２と同じ値であり、残血糸は同程度に多かった。

[0077] 実施例２，３および７の結果を表３にまとめた。中空糸内径、膜厚、中空

糸本数、内・外表面開孔率、細孔径などが異なっているが、いずれもβ／αが０．１５以上、２以下であり、高いβ$_2$－ＭＧクリアランス、少ない残血糸という特性を有していた。

[0078] 実施例４，５および比較例２，３，４の結果について表４にまとめた。実施例５と比較例２，３は同一の中空糸膜を用いている。比較例３は血液透析器として使用しており、血液は中空糸膜内側しか流れない。一方で、比較例２は吸着カラムとして使用しており、血液は中空糸膜の内側と外側の両方に流れる。このため、比較例２のほうが、β$_2$－ＭＧクリアランスは高かった。しかしながら、比較例２は、β／αが０．１５より小さいため、残血糸が多かった。なお、比較例３では血液は中空糸膜内側しか流れていないため、残血糸が少ないと考えられる。実施例５では、β／αを１．７５にしたことで、比較例２、３よりも高いβ$_2$－ＭＧクリアランスを達成し、残血糸本数を低減することができたと考えられる。また、実施例４と比較例４について、同一の中空糸膜で、中空糸膜ケース内に同一の中空糸膜本数である。この場合も少ない残血糸で血液透析器よりも高いβ$_2$－ＭＧクリアランスを達成した。

[0079]

[表1]

【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
凝固浴温度	45℃	47℃	47℃	35℃	45℃	45℃	47℃	45℃	45℃	45℃	35℃	45℃
加熱	なし	40℃、2週間	40℃、2週間	なし	なし	なし	40℃、2週間	40℃、2週間	なし	なし	なし	なし
形態	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	血液透析器	血液透析器	吸着カラム
中空糸内側	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液
中空糸外側	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	血液	透析液	透析液	血液
内径 R_i (μm)	200	160	140	200	200	200	160	200	200	200	200	200
外径 R_o (μm)	260	260	220	260	260	260	260	240	260	260	260	260
膜厚 (μm)	30	50	40	30	30	30	50	20	30	30	30	30
ケース内径 R (mm)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
中空糸本数 N (本)	12800	13500	17280	12800	14900	11500	16200	10500	15200	15200	12800	9500
内表面開孔率 (%)	4	4	2	2	4	4	4	4	4	4	2	4
外表面開孔率 (%)	2	4	3	2	2	2	4	5	2	2	2	2
平均細孔径 (nm)	12	15	14	6	12	12	15	16	12	12	6	12
α	488	1130	1506	488	419	543	1130	595	411	－(411)	－(488)	658
β	286	388	331	286	736	165	388	66	849	－(849)	－(286)	72
β/α	0.59	0.34	0.22	0.59	1.75	0.30	1.49	0.11	2.07	－(2.07)	－(0.59)	0.11
β2MG クリアランス (mL／min)	75	95	105	50	85	68	115	85	78	53	31	48
残血糸本数 (本)	10	7	8	10	20	25	11	60	70	10	10	62

[0080] [表2]

【表2】

	実施例6	実施例1	実施例5	比較例5	比較例2	比較例1
形態	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム
内径 R_i (μm)	200	200	200	200	200	200
外径 R_o (μm)	260	260	260	260	260	240
膜厚 (μm)	30	30	30	30	30	20
中空糸本数 N (本)	11500	12800	14900	9500	15200	10500
内表面開孔率 (%)	4	4	4	4	4	4
外表面開孔率 (%)	2	2	2	2	2	5
平均細孔径 (nm)	12	12	12	12	12	16
β/α	0.30	0.59	1.75	0.11	2.07	0.11
β_2MG クリアランス (mL/min)	68	75	85	48	78	85
残血糸本数 (本)	25	10	20	62	70	60

[0081]

[表3]

【表3】

	実施例2	実施例7	実施例3
形態	吸着カラム	吸着カラム	吸着カラム
内径 R_i (μm)	160	160	140
外径 R_o (μm)	260	260	220
膜厚 (μm)	50	50	40
中空糸本数 N (本)	13500	16200	17280
内表面開孔率 (%)	4	4	2
外表面開孔率 (%)	4	4	3
平均細孔径 (nm)	15	15	14
β/α	0.34	1.49	0.22
β_2MG クリアランス (mL/min)	95	115	105
残血糸本数 (本)	7	11	8

[0082]

[表4]

【表4】

	実施例5	比較例2	比較例3	実施例4	比較例4
形態	吸着カラム	吸着カラム	血液透析器	吸着カラム	血液透析器
内径 R_i (μm)	200	200	200	200	200
外径 R_o (μm)	260	260	260	260	260
膜厚 (μm)	30	30	30	30	30
中空糸本数 N (本)	14900	15200	15200	12800	12800
内表面開孔率 (%)	4	4	4	2	2
外表面開孔率 (%)	2	2	2	2	2
平均細孔径 (nm)	12	12	12	6	6
β/α	1.75	2.07	– (2.07)	0.59	– (0.59)
β_2MG クリアランス (mL/min)	85	78	53	50	31
残血糸本数 (本)	20	70	10	10	10

産業上の利用可能性

[0083] 本発明に係る吸着カラムは、処理液として血液を用いてβ_2－ＭＧ等のタンパク質を吸着除去する用途に好適に用いることができ、血液に限らず、生体の体液、排液に含まれるタンパク質の吸着除去用途に用いることも可能である。また、中空糸膜の平均細孔径を適宜設計することで、タンパク質の吸着除去に限らず、広く被吸着物質の吸着除去に用いることが可能である。

符号の説明

[0084] １：中空糸膜

２：中空糸膜ケース

３：ポッティング剤

４：血液側入口（Ｂｉ）

５：血液側出口（Ｄｏ）

６：透析液側入口（Ｄｉ）

７：透析液側出口（Ｄｏ）

８：基準線

９：透析装置

１０：中空糸膜モジュール

１１：Ｂｉポンプ

１２：Ｆポンプ

１３：廃棄用容器

１４：循環用牛血液

１５：クリアランス測定用牛血液

１６：Ｂｉ回路

１７：Ｂｏ回路

１８：Ｄｉ回路

１９：Ｄｏ回路

２０：温水槽

２１：メッシュ

２２：ヘッダー

２３：Ｏリング

２４：ポッティング材注入口

２５：キャップ

２６：ピン

２７：ポッティング材

請求の範囲

[請求項1] 中空糸膜の束がケースに内蔵され、

ケースの一方の端に処理液導入部、他方の端に処理液導出部を備え、前記処理液導入部から流入する処理液が前記中空糸膜の内表面及び外表面に直接接触しうる構造を有し、

前記中空糸膜は多孔質構造を有しており、

前記中空糸膜の内径をR_i、外径をR_o、長さをL、束を構成する中空糸膜の本数をN、ケース内径をR、隔壁の厚みをl、外部流通用孔の平均直径をR_P、外部流通用孔の数をn、前記中空糸膜内部の圧力損失をα、前記中空糸膜外部の圧力損失をβとして、$\alpha = A \times L / (N \times R_i^4)$、$\beta = A \times \{L \times (R + N \times R_o)^2 / (R^2 - N \times R_o^2)^3 + l / (n \times R_P^4)\}$としたときに、$0.15 < \beta / \alpha < 2$であることを特徴とする吸着カラム。

[請求項2] 前記処理液より前記中空糸膜に吸着される物質がタンパク質であることを特徴とする請求項１に記載の吸着カラム。

[請求項3] 前記処理液が血液または血液成分であることを特徴とする請求項１または２に記載の吸着カラム。

[請求項4] 前記中空糸膜の平均細孔径が７～５０ｎｍであることを特徴とする請求項１～３のいずれかに記載の吸着カラム。

[請求項5] 前記中空糸膜内表面および外表面の開孔率が１～４０％であることを特徴とする請求項１～４のいずれかに記載の吸着カラム。

[請求項6] 前記中空糸膜の膜厚が２５～１００μｍであることを特徴とする請求項１～５のいずれかに記載の吸着カラム。

[請求項7] 前記中空糸膜の断面が均一な構造を有することを特徴とする請求項１～６のいずれかに記載の吸着カラム。

[請求項8] 前記中空糸膜の構成成分に疎水性ポリマーを含有していることを特徴とする請求項１～７のいずれかに記載の吸着カラム。

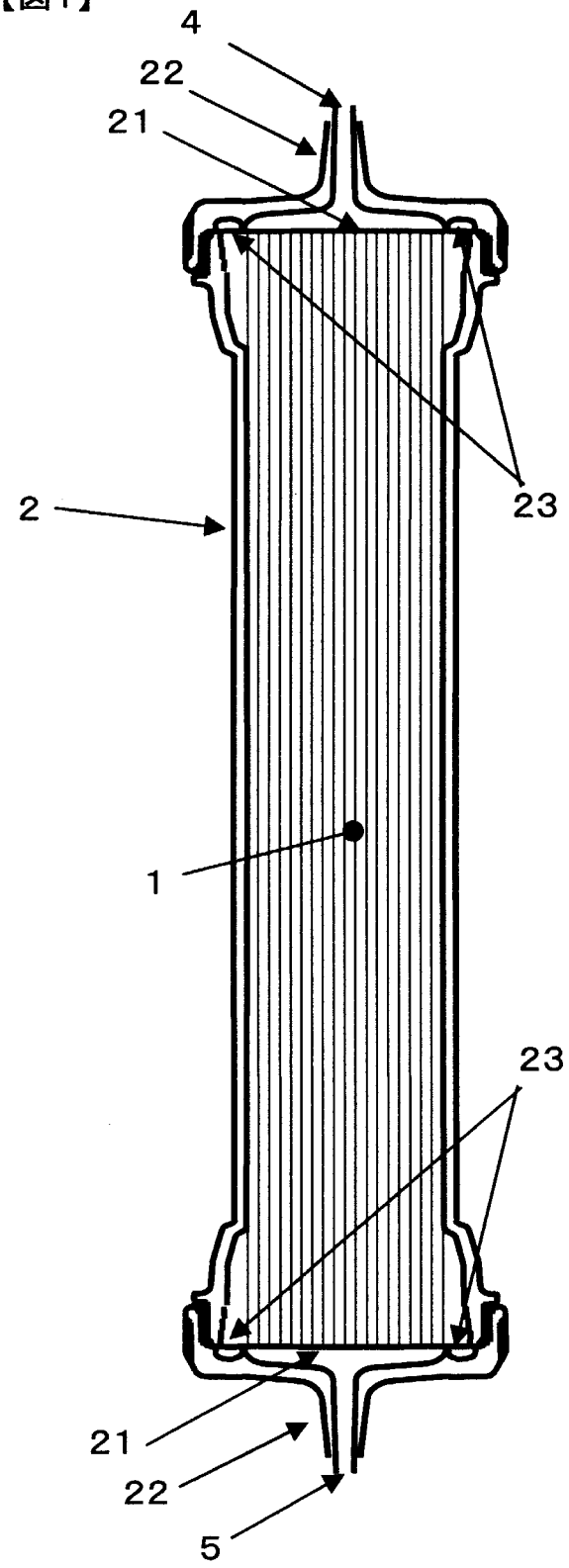
[請求項9] 前記疎水性ポリマーに対する水の接触角が４０°～１２０°である

ことを特徴とする請求項８に記載の吸着カラム。

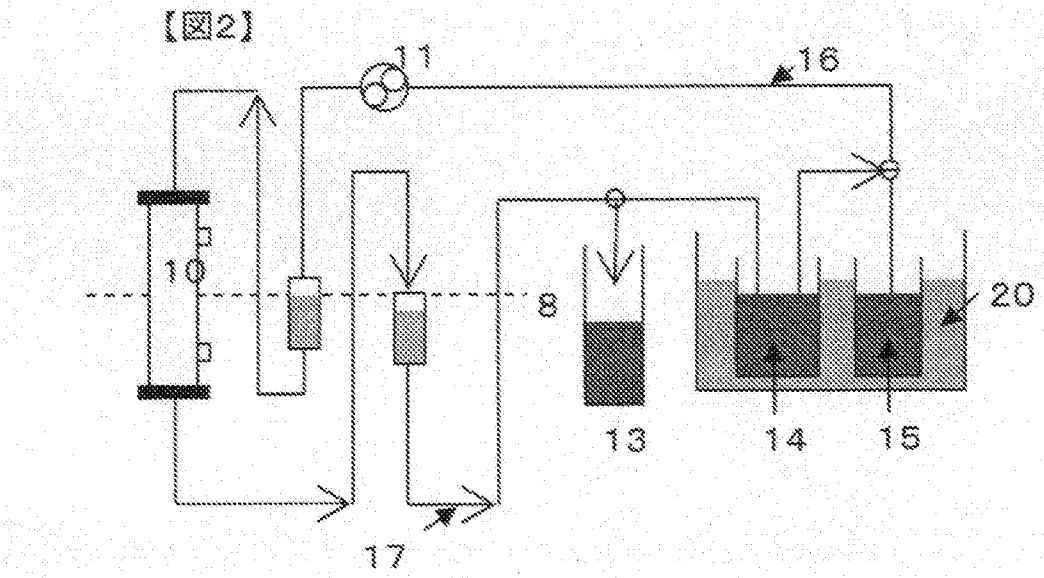
［請求項10］ 前記疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマー、エステル基含有ポリマー、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリアクリロニトリルおよびこれらの誘導体から選ばれることを特徴とする請求項８または９に記載の吸着カラム。

[図1]

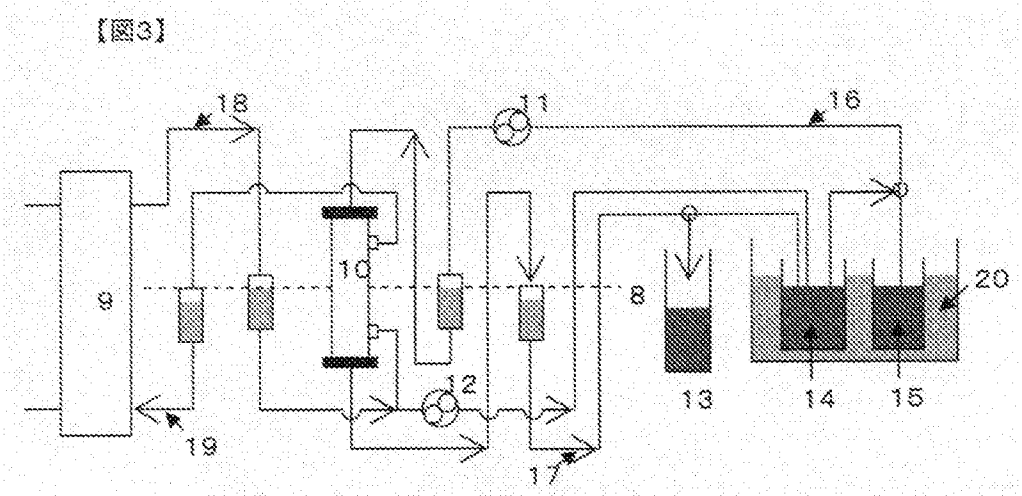
【図1】



[図2]

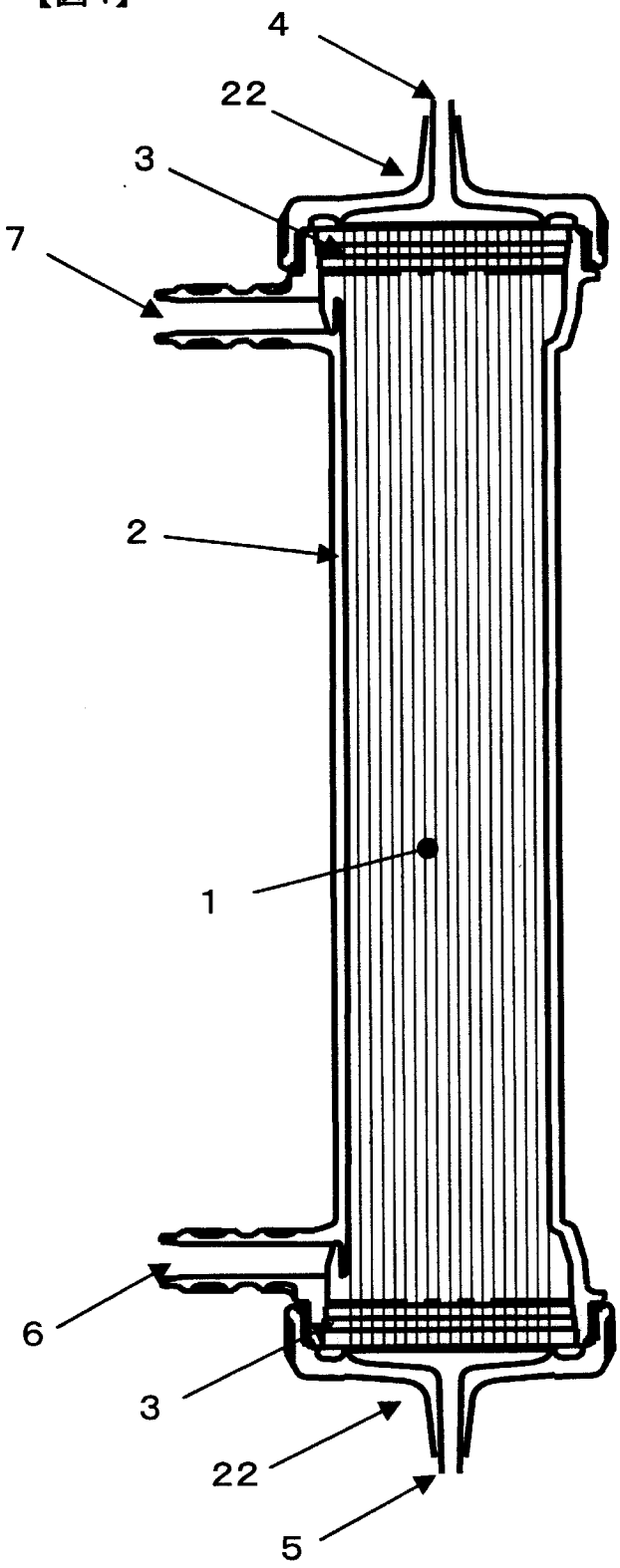


[図3]



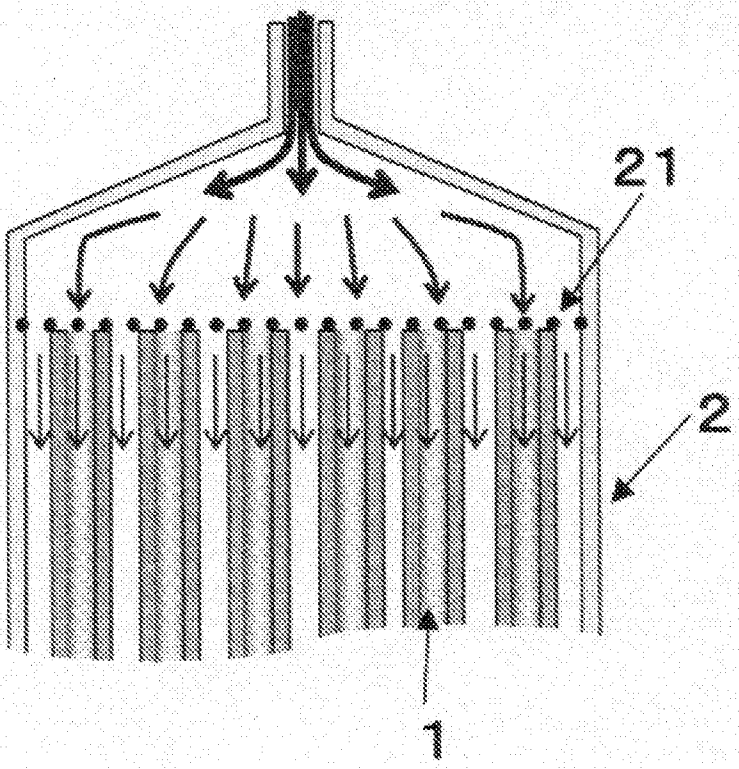
[図4]

【図4】

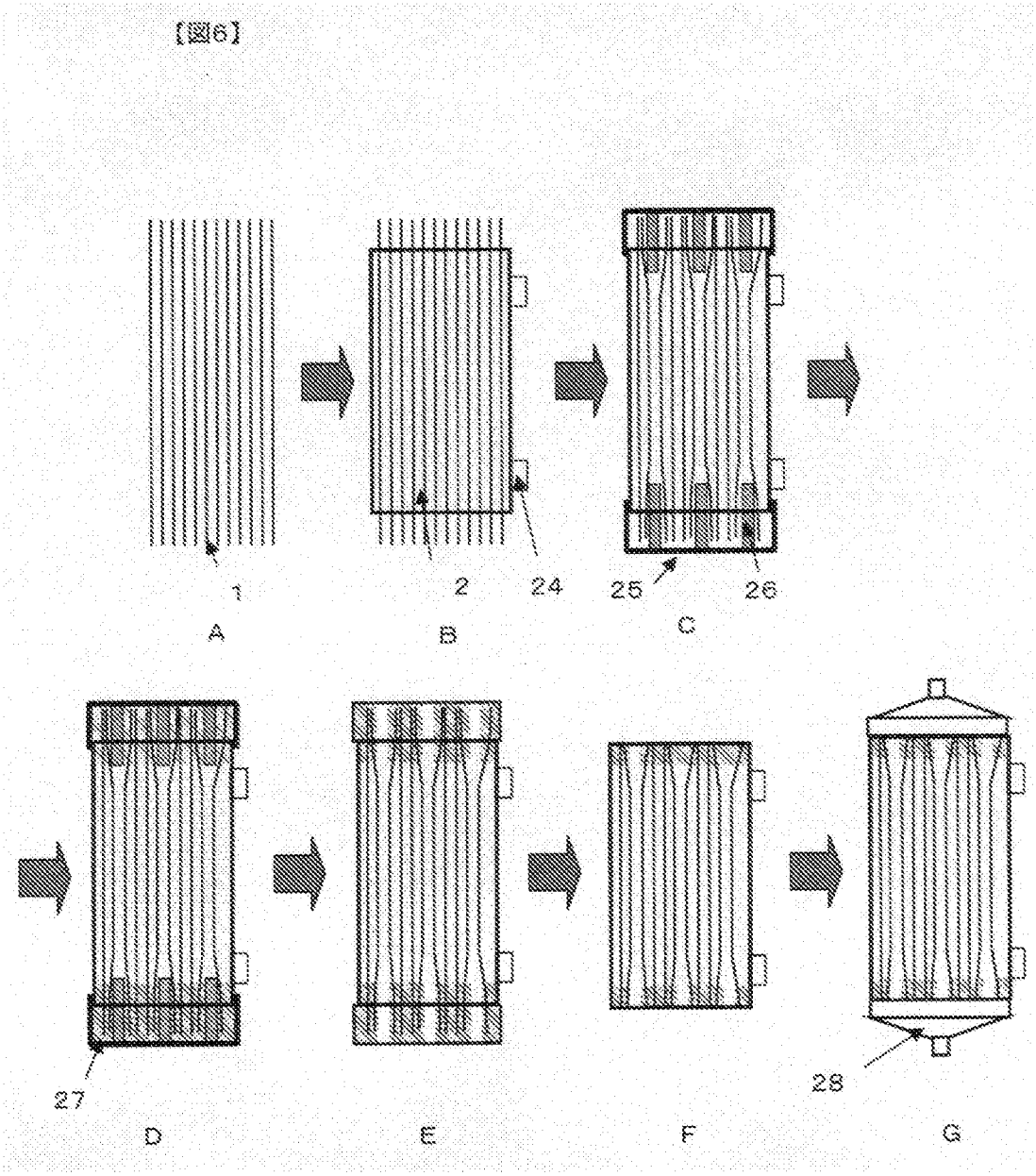


[図5]

【図5】



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/054936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61M1/36(2006.01)i, *B01D63/00*(2006.01)i, *B01D63/02*(2006.01)i, *B01D69/02*(2006.01)i, *B01D69/08*(2006.01)i, *B01D71/26*(2006.01)i, *B01D71/28*(2006.01)i, *B01D71/42*(2006.01)i, *B01D71/68*(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)
A61M1/36, B01D63/00, B01D63/02, B01D69/02, B01D69/08, B01D71/26, B01D71/28, B01D71/42, B01D71/68, B01J20/26, B01J20/28, D01F6/00

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.
A	WO 2009/128564 A1 (Nikkiso Co., Ltd.), 22 October 2009 (22.10.2009), entire text; all drawings & JP 2009-254695 A & JP 2009-297229 A & JP 2010-148851 A & US 2011/0033704 A1 & EP 2266642 A1 & CA 2720665 A1 & CN 102006899 A	1-10
A	JP 6-14996 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 25 January 1994 (25.01.1994), entire text; all drawings (Family: none)	1-10
A	JP 2002-504020 A (Akzo Nobel N.V.), 05 February 2002 (05.02.2002), entire text; all drawings & US 6270674 B1 & WO 1998/057733 A1	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 April, 2013 (11.04.13)	23 April, 2013 (23.04.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/054936

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

B01J20/26(2006.01)i, *B01J20/28*(2006.01)i, *D01F6/00*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０５４９３６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61M1/36(2006.01)i, B01D63/00(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i, B01D69/02(2006.01)i, B01D69/08(2006.01)i, B01D71/26(2006.01)i, B01D71/28(2006.01)i, B01D71/42(2006.01)i, B01D71/68(2006.01)i, B01J20/26(2006.01)i, B01J20/28(2006.01)i, D01F6/00(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61M1/36, B01D63/00, B01D63/02, B01D69/02, B01D69/08, B01D71/26, B01D71/28, B01D71/42, B01D71/68, B01J20/26, B01J20/28, D01F6/00

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	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３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
A	WO 2009/128564 A1 (日機装株式会社) 2009.10.22, 全文, 全図 & JP 2009-254695 A & JP 2009-297229 A & JP 2010-148851 A & US 2011/0033704 A1 & EP 2266642 A1 & CA 2720665 A1 & CN 102006899 A	1-10
A	JP 6-14996 A (川澄化学工業株式会社) 1994.01.25, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 2002-504020 A (アクゾ　ノーベル　ナムローゼ　フェンノートシャップ) 2002.02.05, 全文,全図 & US 6270674 B1 & WO 1998/057733 A1	1-10

☐　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 １１．０４．２０１３	国際調査報告の発送日 ２３．０４．２０１３
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）　３Ｉ　９６２３ 寺澤　忠司 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３３４６