

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4917896号
(P4917896)

(45) 発行日 平成24年4月18日(2012.4.18)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 M 1/18 (2006.01)	A 6 1 M 1/18 5 0 0
A 6 1 B 19/02 (2006.01)	A 6 1 B 19/02 5 0 5
B 6 5 B 55/16 (2006.01)	B 6 5 B 55/16
B 6 5 D 81/26 (2006.01)	B 6 5 D 81/26 S
B 0 1 D 65/00 (2006.01)	B 0 1 D 65/00

請求項の数 6 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-548992 (P2006-548992)	(73) 特許権者	000003160
(86) (22) 出願日	平成17年12月20日(2005.12.20)		東洋紡績株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/023337		大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
(87) 国際公開番号	W02006/068124	(73) 特許権者	000135036
(87) 国際公開日	平成18年6月29日(2006.6.29)		ニプロ株式会社
審査請求日	平成20年6月17日(2008.6.17)		大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号
(31) 優先権主張番号	特願2004-371542 (P2004-371542)	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成16年12月22日(2004.12.22)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100083356
			弁理士 柴田 康夫
		(74) 代理人	100104592
			弁理士 森住 憲一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液浄化器包装体およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器が包装された血液浄化器包装体であって、選択透過性分離膜はポリビニルピロリドンを含むポリエーテルスルホンを含んでなり、選択透過性分離膜の含水率が1.0質量%以上であって2.5質量%以下であり、該血液浄化器が、脱酸素剤と共に25における相対湿度が40%RH超であって95%RH以下の状態で外気および水蒸気を遮断する包装材料によって密封包装されたことを特徴とする血液浄化器包装体。

【請求項 2】

包装材料の酸素透過度が $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (20, 90%RH) 以下であることを特徴とする請求項1に記載の血液浄化器包装体。 10

【請求項 3】

包装材料の水蒸気透過度が $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (40, 90%RH) 以下であることを特徴とする請求項1または2に記載の血液浄化器包装体。

【請求項 4】

請求項1に記載の血液浄化器包装体の製造方法であって、該血液浄化器を、包装体内の25における相対湿度40%RH超であって95%RH以下の雰囲気下で、脱酸素剤と共に包装体に密封した状態で滅菌処理することを含んでなる方法。

【請求項 5】

包装材料の酸素透過度が $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (20, 90%RH) 20

以下であることを特徴とする請求項4に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

【請求項6】

包装材料の水蒸気透過度が $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (40, 90%RH) 以下であることを特徴とする請求項4または5に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、日本国特許出願第2004-371542号について優先権を主張するものであり、ここに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

本発明は、血液浄化器包装体およびその製造方法に関する。詳しくは、血液浄化器を構成する選択透過性分離膜素材の変質による溶出物の発生量が少なく、血液浄化療法に用いる場合に安全性の高い血液浄化器包装体およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またそ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、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などの血液浄化器が広く使用されている。特に中空系型を選択透過性分離膜を分離材として用いた血液浄化器は、体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【0003】

該血液浄化器を人工腎臓用透析器に使用する場合、使用前に完全な滅菌処理を施す必要がある。該滅菌処理には、ホルマリン、エチレンオキサイドガス、高圧蒸気滅菌あるいは線等の放射線あるいは電子線照射滅菌法等が用いられ、それぞれ特有の効果を発揮している。このうち、放射線や電子線照射による滅菌法は、被処理物を包装状態のまま処理できるとともに、滅菌効果が優れていることもあり、好ましい滅菌方法として採用されている。

【0004】

しかしながら、血液浄化器に使用されている選択透過性分離膜や該選択透過性分離膜の固定に使用されている接着剤等は、放射線や電子線の照射により劣化することが知られており、劣化を防止しつつ滅菌する方法が提案されている。例えば、中空系膜を湿潤状態とすることにより、線照射により中空系膜の劣化を抑える方法が開示されている(例えば、特許文献1参照)。しかしながら、該方法は中空系膜を湿潤状態に保持する必要があるため、血液浄化器の重量は当然大きくなり、輸送や取り扱いが不便であるとか、寒冷地では厳寒期に湿潤のために用いた水が凍結し中空系膜の破裂や損傷を与える等の問題を有する。さらに、多量の滅菌水の準備など高コスト化の要因を有している。しかも、中空系膜をわざわざバクテリアが繁殖しやすい湿潤状態にするため、包装後、滅菌するまでの僅かな時間の間にもバクテリアが繁殖することが考えられる。その結果、このようにして製造された血液浄化器は、完全な滅菌状態を得るまでに長時間を有し、更に高コスト化あるいは安全性の問題が内在するため好ましくない。

【0005】

上記の湿潤状態を回避し、かつ放射線照射による劣化を抑制する方法として、中空系膜にグリセリン、ポリエチレングリコール等の滅菌保護剤を含有させ、乾燥状態で線照射する方法が開示されている(例えば、特許文献2参照)。しかしながら、該方法では中空系膜が保護剤を含有するため、中空系膜の含水率を低く抑えることが難しく、また保護剤が線照射により劣化する問題や、保護剤を使用直前に洗浄、除去する必要がある等の問題があった。

10

20

30

40

50

【0006】

上記した課題を解決する方法として、中空系膜の含水率が5%以下、かつ中空系膜周辺付近の相対湿度が40%RH以下の状態で、放射線を照射して滅菌する方法が開示されている(例えば、特許文献3参照)。該方法では上記した課題は解決され、かつ透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた試験において中空系膜から得た抽出液のUV吸光度(波長220~350nm)0.1未満の基準をクリアしている。しかし、該特許文献には、中空系膜(中空系膜モジュール)の保存中に中空系膜の周辺環境(酸素、水)の影響により、中空系膜構成材料が劣化(酸化分解)すること、中空系膜構成材料の劣化による経時的なUV吸光度(溶出物量)の増加に関しては記載も示唆もない。

【0007】

また、中空系膜の水分率が10wt%以下の状態で線照射を行うことにより、膜素材の不溶化成分10wt%以下を達成する方法が開示されている(例えば、特許文献4参照)。該特許文献には、40%エタノール水溶液で抽出される膜の被処理液接触側面積1m²あたりの親水性高分子量2.0mg/m²以下を達成できることが言及されている。

【0008】

本発明者等によれば、上記した放射線や電子線照射による滅菌方法のさらなる改善について鋭意検討を進めた結果、放射線や電子線照射による滅菌処理により従来公知の上記紫外線吸収測定では検出されない過酸化水素の発生が起こっており、その結果、上記抽出法により親水性高分子が抽出されることが判明した。該過酸化水素の生成メカニズムは不明であるが、該過酸化水素により選択透過性分離膜基材の劣化が引き起こされ、放射線や電子線照射後の経時により、上記した紫外線吸収で測定される溶出物を増大させる効果を有すると共に、該過酸化水素量も経時により増加し、更に劣化を促進させ、従来公知の抽出物量をも増加させるものと推定される。従って、該放射線や電子線の照射時およびその後の保存の状態についても厳密な制御をしないと血液浄化器としての安全性が確保できないことが判った。

一方、前記した特許文献3や特許文献4では、中空系膜および中空系膜モジュールの保存における過酸化水素の発生や線照射後の経時による吸光度の増加(溶出物量の増加)や40%エタノール水溶液抽出における親水性高分子(ポリビニルピロリドン)の溶出量の増大については何ら言及されていない。また、特許文献4には、中空系膜周辺の湿度が中空系膜構成材料の劣化に与える影響に関して何ら言及されていない。

【0009】

また、酸素による医療用具の基材の劣化を回避する方法として、酸素不透過の材料からなる包装材料で医療用具を脱酸素剤と共に密封し放射線を照射する方法が知られており、血液浄化器についても開示されている(例えば、特許文献5、6、7参照)。

【0010】

上記した脱酸素剤を用いた放射線照射における劣化に関しては、特許文献5には臭気の発生が、特許文献6には基材の強度や透析性能の低下が、特許文献7には基材の強度低下やアルデヒド類の発生が記述されているが、前記した抽出物量の増大に言及するものはない。また、放射線照射時の包装袋内の酸素濃度に関しては記述されているが、選択透過性分離膜中の水分や雰囲気湿度の重要性に関しては言及されていない。

【0011】

さらに、上記の脱酸素剤を用いた系で放射線滅菌する方法に用いられる包装袋の素材に関しては、ガス、特に酸素の不透過性の重要性は記述されているが、湿度の透過性に関しては言及されていない。

【0012】

特許文献8、9には、中空系膜モジュール内を不活性ガス雰囲気とすることによる、親水性高分子の溶出が少ない充填液を用いない中空系膜モジュールが開示されている。しかしながら、滅菌時の酸素濃度が高いため、放射線照射時の中空系膜構成材料の劣化・分解を完全に抑えきれず、溶出物量を低減することができないし、放射線照射により該構成材料が架橋するため生体適合性に劣る問題がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

特許文献 10 には、液体分離膜モジュールを包装袋に入れて保存する際に、液体分離膜モジュール内および包装袋内に脱気水を充填して、該包装袋が空気を遮断する材料からなる包装袋で密封する技術が開示されている。そして、そのことにより液体分離膜の保管中に温度変化などの影響を受けて気化した空気が液体分離膜を部分的に乾燥させることを防止することを目的としている。しかし、該技術においては、包装体の重量増による輸送コストの増大や保管中の雑菌の増殖に対する配慮がなされていない。

【 0 0 1 4 】

【特許文献 1】特公昭 55 - 23620 号公報

【特許文献 2】特開平 8 - 168524 号公報

【特許文献 3】特開 2000 - 288085 号公報

【特許文献 4】特開 2001 - 205057 号公報

【特許文献 5】特開昭 62 - 74364 号公報

【特許文献 6】特開昭 62 - 204754 号公報

【特許文献 7】W O 98 / 58842 号公報

【特許文献 8】特開 2001 - 170167 号公報

【特許文献 9】特開 2003 - 245526 号公報

【特許文献 10】特開 2004 - 195380 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 5 】

本発明の課題は、血液浄化器、特に選択透過性分離膜素材の放射線および/または電子線照射後の経時における変質による溶出物量の増加が少なく、血液浄化療法に用いる場合の安全性の高い血液浄化器包装体およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 6 】

本発明は、選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器が包装された血液浄化器包装体であって、該血液浄化器が、脱酸素剤と共に 25 における相対湿度が 40% RH 超の状態の外気および水蒸気を遮断する包装材料によって密封包装されてなることを特徴とする血液浄化器包装体に関する。

本発明はまた、選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器が包装された血液浄化器包装体の製造方法であって、該血液浄化器を、包装体内の 25 における相対湿度 40% RH 超の雰囲気下で、脱酸素剤と共に包装体に密封した状態で滅菌処理することを含んでなる方法に関する。

【発明の効果】

【 0 0 1 7 】

本発明による血液浄化器は、滅菌処理後の経時による血液浄化器素材、特に選択透過性分離膜の劣化による各種抽出物の発生が抑制されるので、血液浄化療法に用いた場合の安全性に対する信頼性が著しく向上する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 8 】

本発明における選択透過性分離膜は、親水性高分子を含有する疎水性高分子を含んで構成されていることが好ましい。本発明における疎水性高分子の素材としては、再生セルロース、セルロースアセテート、セルローストリアセテートなどのセルロース系、ポリスルホンやポリエーテルスルホンなどのポリスルホン系、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、エチレンビニルアルコール共重合体などが挙げられる。なかでも、透水性が $150 \text{ mL} / \text{m}^2 / \text{hr} / \text{mmHg}$ 以上の選択透過性分離膜を得ることの容易なセルロース系やポリスルホン系が好ましい。また、膜厚を薄くすることが容易なため、セルロース系の中でもセルロースジアセテートやセルローストリアセテートが好ましい。ポリスルホン系とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げる

10

20

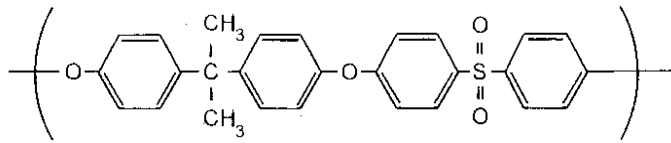
30

40

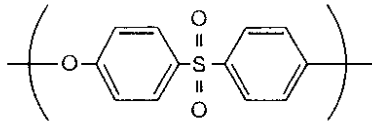
50

と

【化 1】



【化 2】



10

で示される繰り返し単位を有するポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂が、ポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

【0019】

本発明において親水性高分子としては、疎水性高分子と溶液中でミクロな相分離構造を形成するものが好ましく用いられる。このような親水性高分子には、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が含まれるが、安全性や経済性の観点から、ポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンの分子量については、高分子量のものが好ましく、分子量10,000(例えばBASF社製のK-15)から分子量1,200,000(例えばBASF社製のK-90)の範囲が好ましい。より好ましくは100,000~1,200,000、さらに好ましくは250,000~1,200,000、よりさらに好ましくは450,000~1,200,000、特に好ましくは600,000~1,200,000である。

20

【0020】

本発明における選択透過性分離膜は、平膜、中空系膜のいずれでもよいが、血液浄化器体積あたりの膜面積を大きくすることができ、高い透析効率をコンパクトな血液浄化器で発現できることから、中空系膜が好ましい。

30

【0021】

本発明における選択透過性分離膜および血液浄化器は、公知の方法を適用して製造できる。例えば、中空系膜型を選択透過性分離膜については、二重中空口金の鞘部から製膜原液を、芯部から中空形状を保つための内部注入液を吐出し、その後凝固液中へ浸漬することにより製造してよい。これらの方法で製造された中空系膜は、内径130~280 μm 、膜厚み10~70 μm であることが好ましい。

【0022】

血液浄化器については、例えば上記の中空系膜束を血液浄化器ハウジングへ挿入し、両端部にポリウレタン等のポッティング剤を注入して両端をシールした後、余分なポッティング剤を切断除去して中空系膜端面を開口させ、ヘッダーを取り付けることにより製造できる。

40

【0023】

本発明においては、上記した方法により得られた血液浄化器は、脱酸素剤と共に25における相対湿度が40%RH超の状態を外気および水蒸気を遮断する包装材料によって密封包装される。詳細な理由は不明であるが、相対湿度が高い方が、溶出物量の増加を抑制できる傾向があるため、相対湿度は45%RH以上がより好ましく、50%RH以上がさらに好ましい。相対湿度が40%RH以下では、紫外線吸光度の測定により定量される劣化物、親水性高分子成分の滅菌処理後の経時による増加が起こることがある。また、特に親水性高分子の含水率が低下すると、再湿潤時の濡れ性が低下したり溶出しやすくなることがある。従って、包装袋内の雰囲気湿度が上記範囲を満たすように包装袋内の空間

50

に調湿した気体を封入して不足した湿度を補う等の手段をとることも本発明の範囲に含まれる。包装袋内の雰囲気相対湿度は高い方が、親水性高分子の分解・劣化を抑制でき、血液浄化器の保存安定性が高まるため好ましいが、相対湿度が高すぎると包装袋内に結露が生じ品位が低下することがある。従って、相対湿度は95%RH以下がより好ましく、90%RH以下がさらに好ましい。

【0024】

包装袋内空間の相対湿度を40%RH超(25)とすることにより、親水性高分子(例えばポリビニルピロリドン)の劣化が抑制される理由は不明であるが、以下の如く推定している。

ポリビニルピロリドンの劣化は酸素の存在により促進される。本発明においては、包装袋内は酸化を抑制する状態、すなわち実質的な無酸素状態に保たれているが、包装袋内の酸素濃度を完全にゼロにすることは困難であり、極微量の酸素が存在している。詳細な理由はわからないが、包装袋内に存在するこの極微量酸素と中空糸膜表面に存在するポリビニルピロリドンとが接触すると、ポリビニルピロリドンの酸化反応が生ずる。また、この酸化反応は、水が存在しない系においてはラジカルの生成を伴うものと思われ、発生したラジカルがポリビニルピロリドンを攻撃し劣化させる。そして、ポリビニルピロリドンの劣化においては、さらにラジカルが生成されるため、加速度的に劣化反応が進行し、次第に中空糸膜全体にポリビニルピロリドンの劣化が広がっていくものと推測される。一方、水が存在する系では、酸素とポリビニルピロリドンの酸化反応は生ずるが、ラジカルの生成がなく、系内(包装袋内)の酸素が消費された後は、それ以上ポリビニルピロリドンの劣化が進行しないものと推測される。ポリビニルピロリドンは吸水性の高い材料であるため、系内(包装袋内)にはポリビニルピロリドンが湿潤するための最小限の水が存在すればよく、本発明においては、中空糸膜の含水率は2.5質量%程度あれば十分である。しかし、包装袋内の相対湿度が低すぎると、経時的に中空糸膜に含まれる水が蒸発してしまうため、中空糸膜に含まれる水の蒸発を防ぐ意味で包装袋内の相対湿度を40%RH超とする必要がある。

【0025】

本発明においては、血液浄化器を脱酸素剤と共に包装袋に密封し放射線および/または電子線で照射滅菌をするのが好ましい。本発明で用いる放射線または電子線としては、線、線、線、電子線などが挙げられるが、滅菌効率および取り扱い易さ等から、線又は電子線が好適に用いられる。放射線または電子線の照射線量は殺菌が可能な線量であれば特に限定はないが、一般には10~50kGyが好適である。照射線量が少なすぎると、完全な滅菌効果が得られない可能性があり、逆に照射線量が多すぎると、線量が強いために膜素材やハウジング部材、接着樹脂が劣化・分解する可能性がある。したがって、照射線量は10~30kGyがより好ましい。

【0026】

上記した実施事項は滅菌処理後に行う場合のみでなく、処理前に行う場合にも上記した効果が発現される。また、滅菌処理時に適用すると、放射線や電子線照射による劣化に基づく前記した抽出物の増加が抑制される効果を有する。従って、少なくとも滅菌処理する時点で上記した状態に保つのが好ましい実施態様である。

【0027】

本発明においては、前記した選択透過性分離膜の含水率が2.5質量%以下であることが好ましい実施態様である。含水率は2.3質量%以下がより好ましく、2.0質量%以下がさらに好ましく、1.8質量%がよりさらに好ましい。含水率が2.5質量%を超えた場合には、血液浄化器の重量が増大する、バクテリアが発生し易い等、湿潤状態での滅菌方法における従来公知の課題が発生することがある。また、中空糸膜束をウレタン系接着剤等でハウジングに固定化する際に、樹脂が発泡し接着不良を起こしたり、接着剤と水との反応により副反応物が生成し溶出物量が増加する等の問題が起こることがある。前記理由から、選択透過性分離膜の含水率は低い方が好ましいが、含水率が低すぎると、詳細な理由はよくわからないが、逆に溶出物量が増加することがある。したがって、含水率は

10

20

30

40

50

1.0質量%以上が好ましく、1.2質量%以上がより好ましい。

【0028】

本発明において、選択透過性分離膜の含水率を上記した範囲にする方法は限定されず任意である。上記した含水率の選択透過性分離膜をモジュールに組み込んで、該含水率の選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器を包装袋に密封してもよいし、0.5質量%以下に乾燥した選択透過性分離膜をモジュールに組み込んだ血液浄化器を調湿して含水率の調整を行ってもよい。後者の調湿による方法の場合は、含水率を調整後に血液浄化器を包装袋に密封してもよいし、包装袋内で調湿を行うことにより含水率の調整を行っても構わない。

【0029】

本発明において、相対湿度は、25における水蒸気分圧(p)と25における飽和水蒸気圧(P)を用いて、式：相対湿度(%RH) = $p / P \times 100$ で表される。測定は、温湿度測定器(おんどとりRH型、T&D社製)のセンサーを包装袋内に挿入シールし、連続測定により行った。

【0030】

本発明において、含水率(質量%)は、乾燥前の中空系膜の質量(a)、120の乾熱オーブンで2時間乾燥後(絶乾後)の質量(b)を測定し、下記式を用いて容易に算定することができる。

$$\text{含水率(質量\%)} = (a - b) / a \times 100$$

ここで、(a)を1~2gの範囲内とすることにより、2時間後に絶乾状態(これ以上質量変化がない状態)にすることができる。

【0031】

本発明において、包装袋内雰囲気中の25における相対湿度を40%RH超に制御する方法も、限定なく任意である。例えば、選択透過性分離膜の含水率により調整してもよいし、湿度を制御した気体を包装袋内に注入してもよい。該気体の種類は限定されないが、後述のごとく血液浄化器の酸化劣化を抑える意味で不活性ガス(窒素、アルゴンなど)を用いるのが好ましい。

【0032】

本発明に用いられる前記した脱酸素剤は、脱酸素機能を有するものであれば限定されない。例えば、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、亜二チオン酸塩、ヒドロキノン、カテコール、レゾルシン、ピロガロール、没食子酸、ロンガリット、アスコビン酸および/またはその塩、ソルボース、グルコース、リグニン、ジブチルヒドロキシトルエン、ジブチルヒドロキシアニソール、第一鉄塩、鉄粉等の金属粉等を酸素吸収主剤とする脱酸素剤が挙げられ、適宜選択される。また、金属紛主剤の脱酸素剤には、酸化触媒として、必要に応じて塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、塩化第一鉄、塩化第二鉄、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化マグネシウム、臭化カルシウム、臭化鉄、臭化ニッケル、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化マグネシウム、ヨウ化カルシウム、ヨウ化鉄等の金属ハロゲン化合物等の1種または2種以上を加えてもよい。また、脱臭、消臭剤、その他の機能性フィラーを加えることも何ら制限を受けない。また、脱酸素剤の形状は特に限定されず、例えば、粉状、粒状、塊状、シート状等の何れでもよく、また、各種の酸素吸収剤組成物を熱可塑性樹脂に分散させたシート状またはフィルム状脱酸素剤であってもよい。

【0033】

本発明において用いられる上記した包装体は、密封された雰囲気中の湿度や酸素濃度が前記範囲内に長期に渡って保持されることにより照射前後の経時による血液浄化器部材の劣化を抑え抽出物の増加を抑えることができることから、酸素や水蒸気の不透過性の素材から構成されることが好ましい。従って、包装袋の材質は、酸素透過度が $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (20、90%RH)以下であることが好ましく、水蒸気透過度が $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (40、90%RH)以下であることが好ましい。

包装袋の酸素透過度は、より好ましくは $0.9 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (2

10

20

30

40

50

0、90%RH)以下、さらに好ましくは $0.8\text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24\text{ h} \cdot \text{atm})$ (20、90%RH)以下、特に好ましくは $0.7\text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24\text{ h} \cdot \text{atm})$ (20、90%RH)以下である。また、包装袋の水蒸気透過度は $4\text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24\text{ h} \cdot \text{atm})$ (40、90%RH)以下がより好ましく、 $3\text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24\text{ h} \cdot \text{atm})$ (40、90%RH)以下がさらに好ましく、 $2\text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24\text{ h} \cdot \text{atm})$ (40、90%RH)以下が特に好ましい。

【0034】

本発明において用いられる上記包装袋の素材や構成は、上記した特性を有する限り特に限定されず任意である。例えば、アルミ箔、アルミ蒸着フィルム、シリカおよび/またはアルミナ等の無機酸化物蒸着フィルム、塩化ビニリデン系ポリマー複合フィルム等のような、酸素ガスと水蒸気の両方の不透過性素材を構成材とするのが好ましい実施態様である。また、包装袋による密封方法も何ら制限はなく任意であり、例えばヒートシール法、インパルスシール法、溶断シール法、フレイムシール法、超音波シール法、高周波シール法等が挙げられ、シール性を有するフィルム素材と前記した不透過性素材とを複合した構成の複合素材が好適である。特に、酸素ガスおよび水蒸気をほぼ実質的に遮断できるアルミ箔を構成層とした、外層がポリエステルフィルム、中間層がアルミ箔、内層がポリエチレンフィルムからなる、不透過性とヒートシール性の両方の機能を有するラミネートシートを適用するのが好適である。

【0035】

本発明においては、包装袋内に存在する酸素が脱酸素剤により吸収されることにより包装袋内の雰囲気酸素濃度が低減され、放射線や電子線の照射やその前後における経時による血液浄化器を構成する選択透過性分離膜、接着剤および容器等の素材の酸化劣化が抑制され、照射時および経時による前記した抽出物の増加が抑えられる。従って、少なくとも放射線や電子線を照射する際は、包装袋内の酸素濃度が十分に低減された状態で行うのが好ましい実施態様である。放射線や電子線を照射する際の酸素濃度は5%以下が好ましく、3%以下がより好ましく、1%以下がさらに好ましく、0.5%以下がよりさらに好ましく、0.1%未満が特に好ましい。使用する脱酸素剤の性能によっても異なるが、例えば、雰囲気ガスの場合、一般には包装袋を密封し48時間も経過すれば包装袋内の雰囲気酸素濃度は0.1%以下となるので、密封後2日を経過した時点以降に照射するのが好ましい実施態様である。ただし、密封後滅菌処理までの時間が長すぎると雑菌が増殖することがあるので、密封後10日以内に滅菌処理を行うのが好ましい。より好ましくは7日以内、さらに好ましくは5日以内である。

【0036】

本発明の血液浄化器は、透析に使用する時点で以下の抽出量を満足することが好ましい。

- (1) 透析型人工腎臓装置製造承認基準によるUV(220 - 350nm)吸光度が0.10未満であること。
- (2) 40%エタノール水溶液で抽出される膜の被処理液接触側膜面積 1.0 m^2 あたりの親水性高分子の量が $2.0\text{ mg} / \text{m}^2$ 以下であること。

【0037】

上記した抽出量の内(1)および(2)項に関しては、滅菌処理直後の値については公知技術においても注目されているが、公知技術では滅菌処理後、経時的に該抽出量が増大することに関しては全く注目されていない。これらの新規な現象の解明を取り入れた本発明により、血液浄化器としての安全性に対する信頼性が著しく向上したと言える。

【0038】

以下、本発明の主たる態様および好ましい態様を列記する。

(1) 選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器が包装された血液浄化器包装体であって、該血液浄化器が、脱酸素剤と共に25における相対湿度が40%RH超の状態を外気および水蒸気を遮断する包装材料によって密封包装されたことを特徴とする血液浄化器包装体。

10

20

30

40

50

〔 2 〕 選択透過性分離膜の含水率が 2 . 5 質量 % 以下であることを特徴とする上記〔 1 〕に記載の血液浄化器包装体。

〔 3 〕 選択透過性分離膜が、親水性高分子を含有する疎水性高分子を含んでなることを特徴とする上記〔 1 〕または〔 2 〕に記載の血液浄化器包装体。

〔 4 〕 疎水性高分子がポリスルホン系高分子である上記〔 3 〕に記載の血液浄化器包装体。

〔 5 〕 親水性高分子がポリビニルピロリドンである上記〔 3 〕または〔 4 〕に記載の血液浄化器包装体。

〔 6 〕 包装材料の酸素透過度が $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (20 , 90 % RH) 以下であることを特徴とする上記〔 1 〕 ~ 〔 5 〕のいずれかに記載の血液浄化器包装体。

10

〔 7 〕 包装材料の水蒸気透過度が $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (40 , 90 % RH) 以下であることを特徴とする上記〔 1 〕 ~ 〔 6 〕のいずれかに記載の血液浄化器包装体。

〔 8 〕 選択透過性分離膜を主要部とする血液浄化器が包装された血液浄化器包装体の製造方法であって、該血液浄化器を、包装体内の 25 における相対湿度 40 % RH 超の雰囲気下で、脱酸素剤と共に包装体に密封した状態で滅菌処理することを含んでなる方法。

〔 9 〕 選択透過性分離膜の含水率が 2 . 5 質量 % 以下であることを特徴とする上記〔 8 〕に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

〔 10 〕 選択透過性分離膜が、親水性高分子を含有する疎水性高分子を含んでなることを特徴とする上記〔 8 〕または〔 9 〕に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

20

〔 11 〕 疎水性高分子がポリスルホン系高分子である上記〔 10 〕に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

〔 12 〕 親水性高分子がポリビニルピロリドンである上記〔 10 〕または〔 11 〕に記載の血液浄化器包装体の製造方法。

〔 13 〕 包装材料の酸素透過度が $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (20 , 90 % RH) 以下であることを特徴とする上記〔 8 〕 ~ 〔 12 〕のいずれかに記載の血液浄化器包装体の製造方法。

〔 14 〕 包装材料の水蒸気透過度が $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ (40 , 90 % RH) 以下であることを特徴とする上記〔 8 〕 ~ 〔 13 〕のいずれかに記載の血液浄化器包装体の製造方法。

30

【実施例】

【 0039 】

以下、本発明の有効性を、実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、下記実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

【 0040 】

1 . 膜面積の計算

透析器の膜面積は、中空系の内径基準として求めた。

$$A (\text{m}^2) = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、n は透析器内の中空系本数、 π は円周率、d は中空系の内径 (m)、L は透析器内の中空系の有効長 (m) である。

40

【 0041 】

2 . 透析型人工腎臓装置製造承認基準による UV (220 - 350 nm) 吸光度

透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた方法で抽出し測定した。すなわち、中空系膜 1 g に純水 100 ml を加え、70 で 1 時間抽出し試験液とした。この試験液の波長 220 ~ 350 nm における紫外線吸光度を測定した。なお、前記基準では最大吸光度を 0 . 1 未満としている。

【 0042 】

3 . 40 % エタノール水溶液で抽出される親水性高分子量

親水性高分子がポリビニルピロリドン (PVP) である場合について例示する。

50

モジュールの透析液側流路を閉じた状態でシリコンチューブ回路に接続し、モジュール血液側に純水を流し、モジュール、回路とも純水で満たされた状態とした後、モジュール血液側に40 v/v%エタノールを150 ml/minの流速で流し、回路出口から100 ml廃棄する。血液側入口部および出口部を鉗子で閉じ、引き続き透析液側に40 v/v%エタノールを満たし再び透析液側を閉じる。40 v/v%エタノール、回路、モジュール全てを40 にコントロールし150 ml/minの流速で循環する。60分後、回路、モジュール内の液を全て排出し循環液とともに回収し体積を測定する。透析液側の液も別途回収し体積を測定する。それぞれの液についてPVP含量を測定する。PVP含量測定手順は次の通りである。サンプル2.5 mlに0.2 mol/Lクエン酸を1.25 ml加え攪拌後、0.006規定ヨウ素を500 μL加え攪拌、室温で10分静置後、470 nmの吸光度を測定する。PVP含量が高い場合は原液を10倍もしくは100倍に希釈して測定する。同条件で作成した検量線よりサンプル中のPVP量を算出し、モジュール(1.0 m²)あたりのPVP溶出量(mg/m²)を計算する。

10

【0043】

4. 包装袋内の酸素濃度の測定

測定はガスクロマトグラフィーにて行った。カラムとしてモレキュラーシーヴ(GLサイエンス製 モレキュラーシーヴ 13X-S メッシュ60/80)を充填したものを使用し、キャリアガスはアルゴンガスを、検出器は熱伝導方式を用い、カラム温度60で分析した。包装袋内ガスはシリンジのニードルを直接未開封の包装袋に突き刺して採取した。

20

【0044】

5. 包装袋材質の酸素透過度の測定

酸素透過率測定装置(モダンコントロールズ社製 OX-TORAN100)を用いて20、90%RHの条件で測定した。

【0045】

6. 包装袋材質の水蒸気透過度の測定

水蒸気透過度測定装置(モダンコントロールズ社製 PARMATRAN-W)を用いて40、90%RHの条件で測定した。

【0046】

7. 中空糸膜の含水率

中空糸膜の含水率(質量%)は、乾燥前の中空糸膜の質量(a)、120の乾熱オーブンで2時間乾燥後(絶乾後)の質量(b)を測定し、下記式を用いて算定した。

$$\text{含水率(質量\%)} = (a - b) / a \times 100$$

ここで、(a)を1~2gの範囲内とすることで、2時間後に絶乾状態(これ以上質量変化がない状態)にすることができる。

【0047】

(実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製 5200P)を18.0質量%、親水化剤としてポリビニルピロリドン(BASF社製 コリドンK-90)を4.2質量%、非溶媒として水1.8質量%、トリエチレングリコール(TEG)(三井化学社製)30.4質量%、溶媒としてジメチルアセトアミド(DMAc)(三菱ガス化学製)45.6質量%からなる紡糸原液を、45 に保った二重紡糸口金の外側から、内液として水を二重紡糸口金の内側から、吐出し、長さ600mmのエアギャップ部を紡速60m/分で通過させた後、70の凝固浴(DMAc:TEG:水=12:8:80)へと導き凝固させた。その後、45のRO水にて60秒、80のRO水にて90秒洗浄し、カセへ巻き取り、内径200.3 μm、膜厚28.0 μmの中空糸膜を得た。

30

40

【0048】

得られた中空糸膜約10,000本の束をポリエチレン製パイプに挿入し、所定の長さに切断したものを湿潤バンドルとした。得られた湿潤バンドルを40の温風乾燥器中で選択透過性分離膜の含水率が2.1質量%になるまで乾燥させ、乾燥バンドルを得た。

50

【0049】

上記バンドルをハウジングケースに挿入し、端部をウレタン樹脂で接着固化した後、端部を切断し選択透過性分離膜の両端が開口した血液浄化器を作製した。この血液浄化器を汎用タイプの脱酸素剤（王子タック株式会社製 タモツ（登録商標））2個とともに外層がポリエステルフィルム、中間層がアルミ箔、内層がポリエチレンフィルムからなる酸素透過率、および水蒸気透過率がそれぞれ $0.5 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ 、 $0.5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ のアルミラミネートシートからなる包装袋に入れて密封した。また、該密封の際、包装袋内を湿度70%RHに調湿した空気で置換して密封した。密封後、室温で48時間保存し系内を脱酸素した後、20kGyの線照射して滅菌処理を行った。滅菌処理後、室温（25℃）、湿度30%RHの倉庫内で保存し1日後、1ヶ月後、3ヶ月後の包装袋内の湿度と酸素濃度、選択透過性分離膜の含水率および溶出物試験によるUV吸収値の測定、エタノール抽出量の定量を実施した。得られた結果を表1～3に示す。

10

【0050】

(比較例1)

実施例1と同様の方法にて中空糸膜および乾燥バンドルを得た。

【0051】

得られた乾燥バンドルを用いて実施例1と同様にして血液浄化器を作製した。該血液浄化器を包装袋に入れる際、調湿処理をしない以外は、実施例1と同様の方法で血液浄化器包装体を得、実施例1と同条件にて保存した。選択透過性分離膜の経時の評価結果を表1～3に示す。包装袋内を調湿処理しなかったため、保存中に中空糸膜の乾燥が進行して親水性高分子と疎水性高分子の絡み合いが低下し、溶出物量が増えたものと思われる。

20

【0052】

(比較例2)

実施例1の方法において、湿潤バンドルの乾燥を強化し、乾燥直後の選択透過性分離膜の含水率を0.6質量%としたバンドルを得た。

【0053】

得られた選択透過性分離膜を用いて実施例1と同様にして血液浄化器を組立てた。該血液浄化器を包装袋に入れる際、脱酸素剤を用いない以外は、実施例1と同様の方法で血液浄化器の包装体を得、実施例1と同条件にて保存した。得られた血液浄化器の経時の評価結果を表1および2に示す。系に含まれる酸素の影響および線照射との相乗効果により親水性高分子の酸化分解が進行し、経時的に溶出物量が増えたものと思われる。

30

【0054】

(比較例3)

実施例1の方法において、調湿処理をしないことと脱酸素剤を用いない以外は、実施例1と同様にして血液浄化器包装体を得、実施例1と同条件にて保存した。得られた血液浄化器の経時の評価結果を表1～3に示す。比較例2と同様、系に含まれる酸素の影響により親水性高分子の酸化分解が進行し、経時的に溶出物量が増えたものと思われる。

【0055】

(実施例2)

実施例1の方法において、線に代え加速電圧が5000KVである電子線照射機を用いるように変更する以外は、実施例1と同様にして血液浄化器の包装体を得た。得られた血液浄化器の経時の評価結果を表1～3に示す。

40

【0056】

(比較例4)

実施例1の方法において、血液浄化器を酸素透過性および水蒸気透過性を有する包装袋に入れた以外は、実施例1と同様にして血液浄化器包装体を得、実施例1と同条件にて保存した。得られた血液浄化器の経時の評価結果を表1～3に示す。包装袋の酸素透過度が高いために外気中の酸素が包装袋内に浸入し、また包装袋の水蒸気透過度が高いために中空糸膜の乾燥が進行し、その結果、親水性高分子の酸化分解が進行し、経時的に溶出物量

50

が増えたものと思われる。

【 0 0 5 7 】

【表 1】

	含水率 (質量%)	包装袋内 相対湿度 (%RH)	脱酸素剤	包装袋の酸素透過度 ($\text{cm}^2/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm})$)	包装袋の水蒸気透過度 ($\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm})$)
実施例 1	2.1	70	あり	0.5	0.5
実施例 2	2.1	70	あり	0.5	0.5
比較例 1	2.1	30	あり	0.5	0.5
比較例 2	0.6	70	なし	0.5	0.5
比較例 3	2.1	30	なし	0.5	0.5
比較例 4	2.1	70	あり	600	10

10

【 0 0 5 8 】

【表 2】

	滅菌直後			滅菌1ヵ月後			滅菌3ヵ月後		
	含水率 (質量%)	相対 湿度 (%RH)	酸素 濃度 (%)	含水率 (質量%)	相対 湿度 (%RH)	酸素 濃度 (%)	含水率 (質量%)	相対 湿度 (%RH)	酸素 濃度 (%)
実施例 1	2.1	70	ND	2.0	68	ND	2.1	72	ND
実施例 2	1.8	69	ND	2.0	70	ND	1.9	68	ND
比較例 1	2.1	35	ND	1.7	36	ND	1.1	35	ND
比較例 2	0.6	71	20	0.7	70	21	0.7	69	21
比較例 3	2.1	37	21	2.1	37	21	2.1	24	20
比較例 4	2.3	70	21	1.1	31	21	0.8	30	21

20

【 0 0 5 9 】

【表 3】

	滅菌直後		滅菌1ヵ月後		滅菌3ヵ月後	
	UV 吸光度	エタノール 抽出量 (mg/m^2)	UV 吸光度	エタノール 抽出量 (mg/m^2)	UV 吸光度	エタノール 抽出量 (mg/m^2)
実施例 1	0.03	1.3	0.04	1.3	0.04	1.4
実施例 2	0.05	1.4	0.04	1.4	0.04	1.4
比較例 1	0.07	1.8	0.15	2.5	0.15	2.8
比較例 2	0.05	1.5	0.16	2.8	0.27	3.3
比較例 3	0.04	1.3	0.22	3.0	0.36	4.2
比較例 4	0.04	1.3	0.09	2.1	0.33	4.1

30

40

【産業上の利用可能性】

【 0 0 6 0 】

本発明の血液浄化器は、滅菌処理後の経時による血液浄化器素材、特に選択透過性分離膜の劣化による各種抽出量の発生が抑制されるので、血液浄化療法に用いた場合の安全性に対する信頼性が著しく向上し、産業界に寄与することが大である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
B 0 1 D 65/02	(2006.01)	B 0 1 D 65/02	5 0 0
B 0 1 D 71/68	(2006.01)	B 0 1 D 71/68	
B 0 1 D 71/44	(2006.01)	B 0 1 D 71/44	
C 0 8 L 81/06	(2006.01)	C 0 8 L 81/06	
C 0 8 L 39/06	(2006.01)	C 0 8 L 39/06	

- (72)発明者 馬淵 公洋
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内
- (72)発明者 門田 典子
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内
- (72)発明者 加藤 典昭
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内
- (72)発明者 畠山 雄樹
大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
- (72)発明者 春原 隆司
大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
- (72)発明者 増田 利明
大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内

審査官 小原 深美子

- (56)参考文献 特開昭62-204754(JP,A)
特開平10-309427(JP,A)
特開昭62-074364(JP,A)
特開2001-170167(JP,A)
特開昭63-111878(JP,A)
特開平04-300636(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/18
A61B 19/02
B01D 65/00
B01D 65/02
B01D 71/44
B01D 71/68
B65B 55/16
B65D 81/26
C08L 39/06
C08L 81/06