

(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
2019年9月6日(06.09.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/167441 A1

(51) 国際特許分類:

A61M 1/36 (2006.01) *B01J 20/20* (2006.01)
B01D 15/00 (2006.01) *B01J 20/28* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/000595

(22) 国際出願日: 2019年1月10日(10.01.2019)

(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 2018-036930 2018年3月1日(01.03.2018) JP

(71) 出願人: 株式会社クレハ (KUREHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 Tokyo (JP).

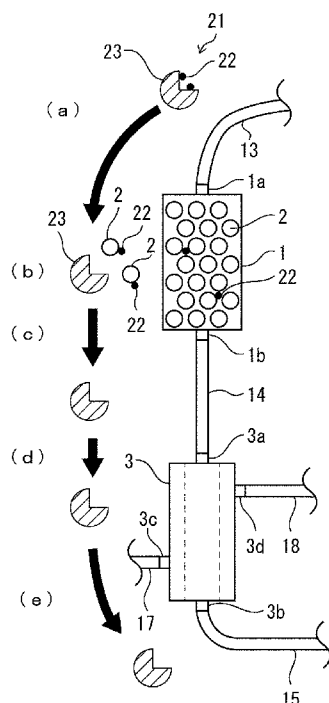
(72) 発明者: 今治 誠(IMAJI, Makoto); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 菊地 香織(KIKUCHI, Kaori); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 伊藤 義治(ITO, Yoshiharu); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADE MARK (HARAKENZO WORLD PATENT & TRADE MARK); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋2丁目北2番6号 大和南森町ビル Osaka (JP).

(54) Title: TOXIN SEPARATOR

(54) 発明の名称: 毒素分離器具

図 2



(57) Abstract: Provided is a toxin separator or the like that is to be used for a toxin bound to a protein and present in an organism-derived liquid and that is capable of selectively separating the toxin from between the toxin and the protein. The toxin separator according to the present invention includes an activated charcoal in which the volume of pores, of which the diameters measured by a nitrogen adsorption method are 1.4-35 nm, is not less than 0.06 cm³/g.

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

(57) 要約: タンパク質と結合して生体由来液中に存在している毒素について、当該毒素と当該タンパク質とのうち当該毒素を選択的に分離することができる毒素分離器具等を提供する。本発明の毒素分離器具は、窒素吸着法によって測定した細孔直径が $1.4 \sim 35 \text{ nm}$ の細孔の細孔容積が $0.06 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上である活性炭を備える。

明 細 書

発明の名称：毒素分離器具

技術分野

[0001] 本発明は、生体由来液から毒素を分離する毒素分離器具等に関する。

背景技術

[0002] 腎疾患患者などの血液中に含まれる毒素を除去する目的で、患者の体外に血液循環路を形成し、患者の血液を体内から体外へ取り出し、体外での浄化処理を実施してから、再び患者体内へ血液を戻す治療方法が行われている。このような血液浄化の代表的手段として、従来から、ポリスルホン製透析膜等の多孔質分離膜が利用されてきた。具体的な例として、ポリスルホン製の中空糸膜（多孔質分離膜）をハウジングに充填した中空糸型ダイアライザーが挙げられる。一般的な中空糸型ダイアライザーでは、中空糸の内側に血液を流し、中空糸の外側に透析液を流す。従来の多孔質分離膜は、細孔径が調整されており、血液側から透析液側への濾過および拡散によって、尿素およびクレアチンなどの低分子量の毒素を除去する一方、血液中の血球、血小板、アルブミンおよび補体などの有用なタンパク質は通過しないようになっている。そのため、比較的分子量の大きい溶質は、血液から除去することが困難である。

[0003] そこで、比較的分子量の大きい毒素を除去するために、活性炭を用いる方法が知られている。例えば、特許文献1には、直径が0.1～1mmであり、 H/C が0.14以下であり、そして細孔直径5～1000nmの細孔の細孔容積が0.25～0.55mL/gである、血液の直接灌流用球状活性炭が記載されている。この直接灌流用球状活性炭は、分子量約100～1000の毒性物質に対する吸着能は従来の球状活性炭と少なくとも同程度であるが、分子量約1000～10000の毒性物質に対する吸着能が従来の球状活性炭よりも向上することが記載されている。

[0004] 一方、血液中には、タンパク質と結合している毒素も存在する。例えば、

毒素であるインドキシル硫酸は、腎疾患患者の血液中ではアルブミン（分子量約66000）と結合して顕著に蓄積していることが知られている。さらに、インドキシル硫酸が腎疾患患者（特に血液透析患者）の種々の病態（掻痒感および心血管疾患など）に関与していることも報告されている。しかしながら、これらのタンパク質と結合している毒素は、従来の多孔質分離膜を用いた透析では、ほとんど除去することができない。そこでインドキシル硫酸の蓄積を低減するための解決法として、球状活性炭を含む経口吸着剤を用いて、インドキシル硫酸の前駆体であるインドールを消化管内で吸着し、インドキシル硫酸の生成を抑制する方法がある。例えば、特許文献2には、インドールを大量に吸着することができる経口投与用吸着剤として、（細孔直径3 nm未満の細孔の細孔容積）／（細孔直径3～50 nmの細孔の細孔容積）が3.0以上である球状活性炭を含む経口投与用吸着剤が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：日本国公開特許公報 特開2004-256324号

特許文献2：国際公開第WO2016/031908号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献1では、タンパク質と結合している毒素は吸着対象として言及されてはいない。また、特許文献1に記載の球状活性炭では、毒素だけでなく当該タンパク質も除去される虞がある。

[0007] 特許文献2に記載されているような球状活性炭を含む経口吸着剤では、既に血液中に存在しているインドキシル硫酸等の毒素を直接吸着することにより低減させることはできない。また、実質的には透析患者での使用は適応外であり、血液透析への導入を遅らせることを目的として、保存期慢性腎不全患者での使用に限られているのが現状である。

[0008] したがって、本発明の一実施形態の目的は、タンパク質と結合して生体由来液中に存在している毒素について、当該毒素と当該タンパク質とのうち当該毒素を選択的に分離することができる毒素分離器具等を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 前記の課題を解決するために、本発明の一実施形態に係る毒素分離器具は、生体由来液から毒素を分離する毒素分離器具であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である活性炭を備える。

[0010] 本発明の一実施形態はまた、前記毒素分離器具と、ダイアライザーとを備える、血液浄化システムを提供する。

[0011] 本発明の一実施形態はまた、生体由来液から毒素を分離する方法であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、前記毒素分離器具に前記生体由来液を通液する工程を含む、毒素分離方法を提供する。

[0012] 本発明の一実施形態はまた、生体由来液から毒素を分離するための活性炭であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である、毒素分離用活性炭を提供する。

発明の効果

[0013] 本発明の一実施形態によれば、タンパク質と結合して生体由来液中に存在している毒素について、当該毒素と当該タンパク質とのうち当該毒素を選択的に分離することができる。したがって、有用なタンパク質を生体由来液中に残したまま、有害な毒性を効率的に生体由来液中から除去することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明の一実施形態に係る血液浄化システムの一例を示す模式図である

。

[図2]本発明の一実施形態に係る血液浄化システムの使用時におけるタンパク質結合性毒素の分離を説明する模式図である。

[図3]本発明の実施例の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明の一実施形態について説明する。なお、本明細書において「～」とはその前後に記載される数値を下限値および上限値として含む意味で使用される。

〔1. 毒素分離器具〕

本発明の一実施形態に係る毒素分離器具は、生体由来液から毒素を分離する毒素分離器具であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である活性炭を備える。

[0016] (生体由来液)

本明細書において、生体由来液とは、生体から取得された液体を指す。生体由来液としては、血液、血漿、血清、尿および腹水等の体液、ならびに細胞培養液等が挙げられる。生体由来液は、未処理であってもよいし、任意の処理が施されていてもよい。一例において、生体由来液は、血液透析を必要とする患者から取得された血液である。由来生物は特に限定されず、哺乳類、鳥類、および爬虫類等が挙げられ、好ましくは、イヌおよびネコ等のペット；ウシ、ウマおよびブタ等の家畜；ならびにヒト等を含む哺乳類である。

[0017] (毒素)

本発明の一実施形態に係る毒素分離器具によって分離される毒素は、タンパク質と結合して生体由来液中に存在している毒素（タンパク質結合性毒素（protein-bound toxin））である。そのような毒素としては、尿毒症毒素が挙げられる。タンパク質結合性の尿毒症毒素としては、インドキシル硫酸、3-カルボキシー-4-メチル-5-プロピル-2-フランプロピオン酸（CMPF）、馬尿酸、ホモシステイン、インドール-3-酢酸、N-カルボキ

シメチルリジン、p-クレジル硫酸、ペントシジン、フェニル硫酸、キノリン酸、スペルミジン、およびグリオキサール等の低分子（分子量500未満）の尿毒症毒素が挙げられる。一例において、毒素の分子量は、58以上500未満であり得る。

[0018] なお、毒素は、生体由来液中で、100%がタンパク質と結合している必要はなく、少なくとも一部（例えば、10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、95%以上、または99%以上）が結合しているものであってもよい。

[0019] 毒素が結合するタンパク質としては、アルブミン、および α 1-酸性糖たんぱく質等が挙げられる。一例において、当該タンパク質は、生体にとって有用なタンパク質である。タンパク質の分子量は、例えば、10000以上、30000以上、または60000以上であり得る。

[0020] 一実施形態に係る毒素分離器具は、1種類または複数種類のタンパク質結合性毒素について、当該毒素を生体由来液から分離する。

[0021] （活性炭）

本発明の一実施形態に係る毒素分離器具は、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔（本明細書では「メソ孔」という）の細孔容積（メソ孔容積）が0.06 cm³/g以上である活性炭を備える。メソ孔容積は、0.08 cm³/g以上であることが好ましく、0.10 cm³/g以上であることがより好ましく、0.12 cm³/g以上であることがさらに好ましい。メソ孔容積の上限は特に限定されないが、強度の観点からは、1.0 cm³/g以下であることが好ましく、0.80 cm³/g以下であることがより好ましい。窒素吸着法によるメソ孔容積の測定の具体的な方法は、後述の実施例のとおりである。

[0022] 本願発明者らは、後述の実施例で示されるように、細孔直径が0.5～1.4 nmの細孔（本明細書では「ミクロ孔」という）の細孔容積（ミクロ孔容積）および細孔直径が50～10000 nmの細孔（本明細書では「マク

口孔」という)の細孔容積(マクロ孔容積)は、分離対象である毒素の吸着率と相関がなく、メソ孔のみが分離対象である毒素の吸着率と相関していることを見出している。なお、本明細書において、ミクロ孔容積は、二酸化炭素吸着法によって測定したものを指し、マクロ孔容積は、水銀圧入法によって測定したものを指す。これらの具体的な方法は、後述の実施例のとおりである。

[0023] 本実施形態に係る毒素分離器具は、活性炭の働きによって、生体由来液から毒素を分離する。具体的には、活性炭が、前記毒素と前記タンパク質とのうち毒素を選択的に吸着する。したがって、タンパク質は、生体由来液に残される。前記タンパク質の吸着率は、前記毒素の吸着率よりも低く、一例において、前記タンパク質の吸着率は、1%未満であり、好ましくは0%である。

[0024] 活性炭は、水銀圧入法によって測定した細孔直径が50~10000nmの細孔(マクロ孔)表面積が0.10m²/g以上であることが好ましい。この場合、毒素の吸着速度(特には、初期吸着速度)が速くなる。マクロ孔表面積は、0.25m²/g以上であることがより好ましく、0.40m²/g以上であることがさらに好ましい。水銀圧入法によるマクロ孔表面積の測定の具体的な方法は、後述の実施例のとおりである。

[0025] 活性炭の嵩密度は、特に限定されないが、圧壊強力の観点で、0.30g/cm³以上であることが好ましく、0.40g/cm³以上であることがより好ましい。吸着特性の観点で、0.70g/cm³以下であることが好ましく、0.60g/cm³以下であることがより好ましい。なお、本明細書において、嵩密度は、容器に活性炭を充填したときの活性炭の乾燥重量W(g)を充填された活性炭の体積V(cm³)で除した値である。

[0026] 活性炭の圧壊強力は、特に限定されないが、微粉の発生を低減する観点から、100g/粒以上であることが好ましく、200g/粒以上であることがより好ましい。本明細書において、活性炭の圧壊強力は、後述の実施例に従い測定することができる。

- [0027] 活性炭の圧壊強度は、特に限定されないが、微粉の発生を低減する観点から、 2.0 kg/mm^3 以上であることが好ましく、 3.5 mg/mm^3 以上であることがより好ましい。本明細書において、活性炭の圧壊強度は、後述の実施例に従い測定することができる。
- [0028] 活性炭の形状は特に限定されず、例えば、球状、繊維状、粉末状、および造粒物等が挙げられる。活性炭の形状は、球状であることが好ましい。球状である場合、活性炭どうしの接触面積が小さいため、生体由来液が活性炭の間を通りやすい。また、角のない構造であるため欠けにくく、微粉が発生しにくいので、詰まりを低減することができる。そのため、生体由来液が通りやすく、また、安全性も高まる。
- [0029] 活性炭が球状である場合、平均粒子径は特に限定されないが、圧力損失の観点から、 $100 \mu\text{m}$ 以上であることが好ましく、 $200 \mu\text{m}$ 以上であることがより好ましく、 $250 \mu\text{m}$ 以上であることがさらに好ましい。また、吸着速度の観点から、 $1500 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $800 \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $600 \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。本明細書において平均粒子径とは、体積基準の粒度累積線図において粒度累積率50%における粒子径 (D_{v50}) をいう。
- [0030] 活性炭は、微粉の発生を抑えて安全性を確保する観点から、微粉状の活性炭を結着剤等で造粒させたものではなく、一塊りとして製造されたものを用いることが好ましい。
- [0031] 活性炭は、炭素源として、任意の炭素含有材料を用いることができる。炭素含有材料としては、例えば、合成樹脂またはピッチ等が挙げられる。合成樹脂としては、熱溶融性樹脂（熱硬化性樹脂）および熱不融性樹脂（熱可塑性樹脂）のいずれも用いることができる。ピッチとしては、石油ピッチおよび石炭ピッチが挙げられる。また、植物の原料とする活性炭を用いてもよく、木材、木炭、もみ殻、ヤシ殻およびパーム殻などの果実殻などが挙げられる。不純物の少なさの観点から、合成樹脂またはピッチが好ましい。
- [0032] 活性炭は、例えば、後述の実施例に従って製造することができる。

[0033] 毒素分離器具は、前記活性炭を備える。一実施形態において、毒素分離器具はカラムである。カラムにおける活性炭の量は特に限定されず、生体由来液の種類、生体由来液の量、および活性炭の形状等によって、適宜選択すればよい。一実施形態において、毒素分離器具は血液浄化用カラムであり、活性炭の量は、例えば、50～500g／カラムであることが好ましく、75～400g／カラムであることがより好ましく、100～300g／カラムであることがさらに好ましい。

[0034] また、カラムのハウジングの大きさも特に限定されず、目的に応じて適宜選択すればよい。

[0035] 別の一実施形態において、毒素分離器具はフィルターである。フィルターの大きさは特に限定されず、生体由来液の種類、生体由来液の量、および活性炭の形状等によって、適宜選択すればよい。

[0036] [2. 血液浄化システム]

本発明の一実施形態に係る血液浄化システムは、上述の毒素分離器具と、ダイアライザーとを備える。以下、図1を参照して血液浄化システムを説明する。図1は、本発明の一実施形態に係る血液浄化システム100の一例を示す模式図である。

[0037] 図1に示されるとおり、血液浄化システム100は、毒素分離器具1と、ダイアライザー3とを少なくとも備える。

[0038] 毒素分離器具1は、その中に多数の活性炭2を備えるカラム（血液浄化用カラム）である。毒素分離器具1は、血液を流入させるための血液流入口1aおよび浄化した血液を流出させるための血液流出口1bを有している。

[0039] ダイアライザー3は、既存のダイアライザー（例えば、中空糸型ダイアライザー）である。ダイアライザー3は、多孔質分離膜の細孔径が調整されており、血液側から透析液側への濾過および拡散によって、尿素およびクレアチンなどの低分子量の毒素を除去する一方、血液中の血球、血小板、アルブミンおよび補体などのタンパク質は通過しないようになっている。ダイアライザー3は、血液を流入させるための血液流入口3aおよび浄化した血液を

流出させるための血液流出口 3 b を有している。また、ダイアライザー 3 は、透析液を流入させるための透析液流入口 3 c および透析液を流出させるための透析液流出口 3 d を有している。透析液流入口 3 c は、透析液供給部（例えば、透析液供給装置および透析用監視装置を備える）16 とチューブ 17 を介して連結されている。透析液流出口 3 d には、チューブ 18 が接続されている。使用時において、透析液は、透析液供給部 16 から、チューブ 17、ダイアライザー 3、チューブ 18 の順番で流れ、チューブ 18 の下流にある透析液回収部（図示せず、例えば前記透析用監視装置であってもよい）等に捨てられる。

[0040] 血液浄化システム 100 では、毒素分離器具 1 は、ダイアライザー 3 の上流側に配置されており、毒素分離器具 1 の血液流出口 1 b とダイアライザー 3 の血液流入口 3 a とがチューブ 14 で連結されている。そのため、毒素分離器具 1 を通過した血液はダイアライザー 3 に流入するよう構成されている。

[0041] 毒素分離器具 1 の血液流入口 1 a には、チューブ 13 が接続されている。さらにチューブ 13 には、血液を送り出すためのポンプ 12 が接続されている。さらにポンプ 12 には、チューブ 11 が接続されている。チューブ 11 は、血液浄化システム 100 の使用時において、透析患者の血管に挿入される。

[0042] ダイアライザー 3 の血液流出口 3 b には、チューブ 15 が接続されている。チューブ 15 は、血液浄化システム 100 の使用時において、透析患者の血管に挿入される。

[0043] すなわち、血液浄化システム 100 は、従来の典型的な血液透析における構成において、ダイアライザー 3 の前（上流側）にさらに毒素分離器具 1 を配置させたものである。

[0044] なお、前記構成の説明は単純化しているため、任意の位置に他の部材が挿入されていてもよい。また、血液浄化システム 100 は、毒素分離器具 1 とダイアライザー 3 とを少なくとも備える構成であるが、それ以外の部材（例

えば上述した部材等）も任意で血液浄化システム１００に含まれ得る。

[0045] 血液浄化システム１００の使用時において、血液は、透析患者から、チューブ１１、ポンプ１２、チューブ１３、毒素分離器具１、チューブ１４、ダイライザー３、チューブ１５の順番で流れ、透析患者へと戻る。

[0046] なお、他の実施形態において、毒素分離器具１はダイライザー３の下流側に配置してもよい。

[0047] なお、本発明細書において、「浄化」とは、生体由来液中の少なくとも１種類（１種類または複数種類）のタンパク質結合性毒素の少なくとも一部の毒素が当該生体由来液から分離されることをいう。一実施形態において、生体由来液中の少なくとも１種類（１種類または複数種類）のタンパク質結合性毒素の４０％以上、好ましくは７０％以上、より好ましくは９０％以上の毒素が当該生体由来液から分離される。

[0048] 〔３．毒素分離方法〕

本発明の一実施形態に係る毒素分離方法は、生体由来液から毒素を分離する方法であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、上述の毒素分離器具に前記生体由来液を通液する工程を含む。生体由来液、毒素、およびタンパク質等の説明は、〔１．毒素分離器具〕に記載したとおりである。

[0049] 毒素分離方法の一例として、毒素分離器具１に血液を通液する工程を含む方法を、図２を参照して説明する。図２は、血液浄化システム１００の使用時におけるタンパク質結合性毒素の分離を説明する模式図である。

[0050] （ａ）まず、透析患者からの血液（生体由来液）が血液流入口１ａから毒素分離器具１内に流入する。血液中には、タンパク質結合性の毒素２２（例えば、タンパク質結合性の尿毒症毒素）がタンパク質２３と結合している毒素－タンパク質複合体２１が存在する。

[0051] （ｂ）毒素分離器具１内に流入した血液は、毒素分離器具１内の活性炭２に接触する。このとき、具体的なメカニズムは特に限定されないが、活性炭２が、毒素－タンパク質複合体２１における毒素２２を吸着する。一方、活

性炭 2 はタンパク質 2 3 を吸着しない。

[0052] (c) 次いで、血液は血液流出口 1 b から流出する。血液流出口 1 b から流出する血液では、活性炭 2 に吸着された分だけ毒素 2 2 の量が減少している。このように、毒素分離器具 1 に血液を通液することによって、血液から、タンパク質 2 3 と結合して当該血液中に存在している毒素 2 2 を分離することができる。

[0053] (d) さらに、毒素分離器具 1 から流出した血液をダイアライザー 3 に通液して、従来の透析を行う。これにより、他の毒素が除去される。このとき、血液中のタンパク質 2 3 は、上述のとおり、ダイアライザー 3 によっては除去されない。

[0054] (e) そのため、ダイアライザー 3 から流出する血液中には、アルブミンなどのタンパク質 2 3 が残されたままとなる。

[0055] このように、血液浄化システム 1 0 0 によれば、従来（すなわち、ダイアライザー 3 のみを用いる構成）と比較して、タンパク質 2 3 と結合して血液中に存在している毒素 2 2 の除去量が飛躍的に高まる。毒素分離器具 1 によって複数種類の毒素 2 2 が分離されてもよい。また、毒素分離器具 1 によってタンパク質と結合しない毒素（タンパク質結合性ではない毒素）も分離されてもよい。

[0056] なお、毒素分離方法において、前記 (d) および (e) は任意である。一実施形態において、毒素分離方法は、上述の毒素分離器具に前記生体由来液を通液する工程の前または後に、ダイアライザーに前記生体由来液を通液する工程をさらに含む。

[0057] また、この毒素分離方法によって生体由来液が浄化されるため、「毒素分離方法」は「生体由来液浄化方法」とも換言し得る。

[0058] なお、本実施形態に係る毒素分離器具は生体外で用いられるものであり、それゆえ、毒素分離方法は生体外で行われるものである。

[0059] [4. 毒素分離用活性炭]

本発明の一実施形態に係る毒素分離用活性炭は、生体由来液から毒素を分

離するための活性炭であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である。

[0060] 生体由来液、毒素、およびタンパク質等の説明、ならびに、活性炭の具体的な説明は、〔1. 毒素分離器具〕に記載したとおりである。

[0061] 〔5. その他〕

本発明はまた、上述の毒素分離器具または上述の血液浄化システムを用いる透析方法を提供する。

[0062] 本発明はまた、上述の毒素分離器具または上述の血液浄化システムを用いる尿毒症の治療または予防方法を提供する。当該方法では、特に、タンパク質結合性の尿毒症毒素によって引き起こされる尿毒症が治療または予防される。

[0063] 本発明はまた、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔容積が0.06 cm³/g以上である活性炭を提供する。

[0064] 本発明はまた、生体由来液から毒素を分離するカラムに充填するためのカラム充填剤であって、前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である活性炭からなる、カラム充填剤を提供する。

[0065] 以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、本発明は以下の実施例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることはいうまでもない。さらに、本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、それぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された文献の全てが参考として援用される。

実施例

[0066] <各種測定方法>

[平均粒子径]

球状炭素炭について J I S K 1 4 7 4 に準じて粒度累積線図を作成した。平均粒子径は、粒度累積線図において、横軸の 5 0 % の点の垂直線と粒度累積線との交点から、横軸に水平線を引いて交点の示すふるいの目開き (m m) を求めて、平均粒子径とした。

[0067] [嵩密度]

メスシリンダーに活性炭を充填した後、嵩が変化しなくなるまで、繰り返しタップした。この時の活性炭の乾燥重量 W (g) を活性炭の体積 V (cm^3) で除すことにより嵩密度を算出した。

[0068] [圧壊強力]

平均粒子径と同等径の篩に挟まった球状活性炭一粒に力を加えていき、球状活性炭が割れた時の力を $N = 30$ で計測し、その平均を圧壊強力とした。

[0069] [圧壊強度]

上記圧壊強力を平均粒子径から算出した体積で除すことによって、圧壊強度を算出した。

[0070] [比表面積]

J I S Z 8 8 3 0 に定められた方法に準拠し、比表面積 (S S A) を測定した。すなわち、ガス吸着法による比表面積測定器 (例えば、M I C R O M E R I T I C S 社製「A S A P 2 0 1 0」) を用いて、活性炭のガス吸着量を測定し、下記の式により比表面積を計算することができる。具体的には、試料である活性炭を試料管に充填し、3 0 0 ° C で減圧乾燥した後、乾燥後の試料重量を測定した。次に、試料管を - 1 9 6 ° C に冷却し、試料管に窒素を導入し球状活性炭試料に窒素を吸着させ、窒素分圧と吸着量の関係 (吸着等温線) を測定した。

[0071] 窒素の相対圧を p 、その時の吸着量を v ($\text{cm}^3 / \text{g STP}$) とし、B E T プロットを行う。すなわち、縦軸に $p / (v (1 - p))$ 、横軸に p を取り、 p が 0 . 0 2 ~ 0 . 2 0 の範囲でプロットし、そのときの傾き b (単位 = g / cm^3) および切片 c (単位 = g / cm^3) から、比表面積 S (単位 =

m^2/g) を下記の式により求めた。

[数1]

$$S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times (b + c)}$$

ここで、MAは窒素分子の断面積であり、 0.162 nm^2 を代入した。

[0072] [ミクロ孔容積]

カンタクローム・インスツルメンツ社製「Autosorb（登録商標）-iQ」を用いて測定した。まず、試料を試料管内に充填し、 200°C で12時間減圧加熱乾燥を行って、試料における細孔内の水分などの不純物を除去する前処理を行った。次いで、減圧しながら、ドライアイスエタノールを用いて、試料温度を -78°C に低下させた。ここで、二酸化炭素の圧力を変えながら段階的に導入し、各圧力における試料の二酸化炭素の吸着量を測定した。得られた圧力と二酸化炭素吸着量との関係から、非局在化密度汎関数法（NLDFT）を用いて細孔径 $0.4 \sim 1.5 \text{ nm}$ の細孔の容積（ cm^3/g ）を測定した。

[0073] [メソ孔容積]

カンタクローム・インスツルメンツ社製「Autosorb（登録商標）-iQ」を用いて細孔容積を測定した。まず、試料を試料管内に充填し、 200°C で12時間減圧加熱乾燥を行って、試料における細孔内の水分などの不純物を除去する前処理を行った。次いで、減圧しながら、液体窒素を用いて、試料温度を -196°C に低下させた。ここで、窒素の圧力を変えながら段階的に導入し、各圧力における試料の窒素の吸着量を測定した。得られた圧力と窒素吸着量との関係から、Barrett Joyner Hallenda法を用いて細孔径 $1.5 \sim 35 \text{ nm}$ の細孔の容積（ cm^3/g ）を測定した。

[0074] [マクロ孔容積]

水銀ポロシメーター（例えば、MICROMERITICS社製「AUTOPORE IV 9500」）を用いて細孔容積を測定した。まず、試料を試

料容器に入れ、 2.67 Pa 以下の圧力で30分間脱気した。次いで、水銀を試料容器内に導入し、徐々に加圧して水銀を圧入した（最高圧力 $=414 \text{ MPa}$ ）。このときの圧力と水銀の圧入量との関係から以下の各計算式を用いて細孔容積分布を測定した。具体的には、細孔直径 $89 \mu\text{m}$ に相当する圧力（ 0.01 MPa ）から最高圧力（ 414 MPa ：細孔直径 3 nm 相当）までに試料に圧入された水銀の体積を測定した。細孔直径の算出は、直径（ D ）の円筒形の細孔に水銀を圧力（ P ）で圧入する場合、水銀の表面張力を「 γ 」とし、水銀と細孔壁との接触角を「 θ 」とすると、表面張力と細孔断面に働く圧力の釣り合いから、次式： $-\pi D \gamma \cos \theta = \pi (D/2)^2 \cdot P$ が成り立つ。従って、 $D = (-4 \gamma \cos \theta) / P$ となる。

[0075] 本明細書においては、水銀の表面張力を 484 dyne/cm とし、水銀と炭素との接触角を 130 度とし、圧力 P を MPa とし、そして細孔直径 D を μm で表示し、下記式： $D = 1.27 / P$ により圧力 P と細孔直径 D の関係を求めた。例えば、本発明における細孔直径 $50 \text{ nm} \sim 300 \text{ nm}$ の範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧 4.2 MPa から 25.4 MPa までに圧入された水銀の体積 V に相当する。

[0076] [マクロ孔表面積]

細孔の形状を円筒形と仮定すると、体積は $V = \pi D^2 L / 4$ 、側面積 $A = \pi D L$ となり $D = 4V / A$ と表せる。ある測定区間（細孔径区間）での体積増加 dV が、あるひとつの平均細孔径を有する円筒細孔によるものと仮定すれば、その区間で増加した比表面積は $dA = 4 dV / D_{av}$ （ D_{av} は平均細孔径）と求められる。平均細孔径が $50 \sim 10000 \text{ nm}$ における積算比表面積 ΣA を計算することで細孔表面積を求めた。

[0077] [圧力損失]

活性炭試料を流体が通過する際の圧力損失（透過抵抗）を測定した。流体を流入させるための流入口と流出させるための流出口を有した容器（例えば

モビテック社製「モビコール・ポリプロピレンカラム」)に活性炭試料200mgを充填してミニモジュールを作成した。ペリスタポンプを用いて水を通液させ、ミニモジュールの入口側の圧力(P1)およびミニモジュールの出口側の圧力(P2)を測定し、ミニモジュール前後の圧力降下($\Delta P = P_1 - P_2$)を求めた。

[0078] [微粉発生量]

活性炭試料に水を加え、付着しているダストを超音波洗浄によってふるい落とし、この懸濁液をメンブランフィルターでろ過し、乾燥後の重量増加分をカーボンダスト量とした。具体的には、最初に、100mLの三角フラスコに活性炭試料5.0gをとり、精密化学天秤で0.1mgまで秤量した。前記三角フラスコに純水100mLを加え、超音波洗浄機に3分間かけ、懸濁液を目開き105 μ mのふるいでろ過し、懸濁ろ過液と活性炭とを分離した。一方、メンブランフィルターを110℃で1時間乾燥した後、デシケーター中で放冷し、精密化学天秤で0.1mgまで秤量した。こうして秤量したメンブランフィルターをミリポアフィルター吸引装置にセットし、前記の懸濁ろ過液をろ過した。前記のふるい上に残った活性炭を三角フラスコに戻し、水道水100mLを加え、超音波洗浄および懸濁ろ過液と活性炭との分離の操作を計3回繰り返した。

[0079] ろ過処理後のメンブランフィルターを110℃で1時間乾燥した後、デシケーターの中で30分間放冷し、精密化学天秤で0.1mgまで秤量した。

カーボンダスト量(D)は次の式：

$$D(\text{ppm}) = [(B - A) / S] \times 10^6$$

によって算出した。前記式で、Aは、最初のろ過前のメンブランフィルターの質量(g)であり、Bは、3回目のろ過後のメンブランフィルターの質量(g)であり、Sは、最初に三角フラスコに投入した活性炭試料の質量(g)である。

[0080] [吸着試験1(浸漬法)]

活性炭試料に関して、インドキシル硫酸およびアルブミン吸着実験を以下

の方法で実施した。ヘパリン添加（10 U/mL）により抗凝固化した牛血に、5 mg/mLに調製したインドキシル硫酸（カリウム塩、Sigma-Aldrich社製）水溶液を加え試験溶液とした。2.0 mL容量のポリプロピレン（PP）製の丸底チューブに活性炭試料50 mg（表1）または10 mg（表2）を量りとり、生理食塩水0.1 mLを添加して混和した後、試験溶液0.9 mLを添加し、室温でチューブローターを用いて転倒混和（10回転/分）させた。その後（5、30、60分）、遠心機を用いて3000 gで10分間遠心し、上清を処理後血漿サンプルとして取得した。取得した処理後血漿サンプルを用いて、活性炭試料のインドキシル硫酸吸着率を算出した。吸着率算出式を以下に示す。血漿中のインドキシル硫酸濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析を用いて測定した。

$$\text{インドキシル硫酸吸着率 (\%)} = (C_0 - C) / C_0 \times 100$$

C_0 : 処理前インドキシル硫酸初期濃度

C : 処理後インドキシル硫酸残存濃度

処理前インドキシル硫酸初期濃度 C_0 は、ポリプロピレン（PP）製の丸底チューブに生理食塩水0.1 mLを添加して混和した後、試験溶液0.9 mLを添加後、直ちに遠心機を用いて3000 gで10分間遠心し、上清を処理前血漿サンプルとして取得した。このときの牛血中インドキシル硫酸濃度は3.5～3.8 mg/dLであった。

[0081] 同様の試料についてアルブミン初期濃度および残存濃度を生化学自動分析装置（例えば、ベックマン・コールター社製「ユニセルDxC600クリニカルシステム」）を用いて測定し、前述の吸着率算出式を用いてアルブミン吸着率を算出した。

[0082] インドキシル硫酸の初期吸着速度は、5分後のインドキシル硫酸吸着量を時間（5分）で除すことにより算出した。

[0083] [吸着試験2（浸漬法）]

活性炭試料に関して、インドール-3-酢酸、フェニル硫酸、p-クレジル硫酸、および馬尿酸の吸着実験を以下の方法で実施した。インドキシル硫

酸水溶液を加える代わりに前述の4成分を足した5成分混合溶液を加える以外は吸着試験1と同様の方法で処理後血漿サンプルを取得した。取得した処理後血漿サンプルを用いて、インドキシル硫酸と同様の方法で吸着率を算出した。

[0084] [吸着試験3（通液法）]

流体を流入させるための流入口と流出させるための流出口を有した容器（例えばモビテック社製「モビコール・ポリプロピレンカラム」）に活性炭試料200mgを充填してミニモジュールを作製した。ヘパリン添加（10U/mL）により抗凝固化した牛血に、5mg/mLに調製したインドキシル硫酸（カリウム塩、Sigma-Aldrich社製）水溶液を加え、試験溶液とした。ペリスタポンプを用いてミニモジュールに試験溶液を通液させ、出口より流出する試験溶液を30分後に採取し、遠心機を用いて3000gで10分間遠心し、上清を処理後血漿サンプルとして取得した。取得した処理後血漿サンプルを用いて、吸着試験1と同様の方法でインドキシル硫酸吸着率を算出した。

[0085] <活性炭の調製>

[実施例1]

軟化点205℃、H/C原子比0.65の石油ピッチ70kgと、ナフタレン30kgとを、攪拌翼および出口ノズルのついた内容積300リットルの耐圧容器に仕込み、190℃で加熱溶融混合を行った後、80～90℃に冷却し、耐圧容器内を窒素ガスにより加圧して、内容物を出口ノズルから押し出し、直径約500μmの紐状成型体を得た。次いで、この紐状成型体を直径（D）と長さ（L）の比（L/D）が約1.5になるように粉砕し、得られた破砕物を93℃に加熱した0.53質量%のポリビニルアルコール（ケン化度88%）を溶解した水溶液中に投入し、攪拌分散し、冷却して球状ピッチ成型体スラリーを得た。大部分の水をろ過により取り除いた後、球状ピッチ成型体の約6倍量の質量のn-ヘキサンでピッチ成型体中のナフタレンを抽出除去した。このようにして得た多孔性球状ピッチを、流動床を用いて

、加熱空気を通じながら、260℃まで昇温し、260℃に2時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。

[0086] 次に多孔性球状酸化ピッチ100gを直径50mmの縦型管状炉に入れ、窒素ガス流通下、850℃まで200℃/hで昇温し、850℃で1時間保持して予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気50vol%を含む窒素ガス中、嵩密度が0.46g/cm³になるまで、850℃で賦活処理を実施し、球状活性炭1を得た。

[0087] [実施例2]

実施例1と同様の多孔性球状ピッチを、流動床を用いて、加熱空気を通じながら、240℃まで昇温し、240℃に2時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。次に多孔性球状酸化ピッチ40gを管状炉に入れ、窒素ガス流通下、1350℃まで250℃/hで昇温し、1350℃で4時間保持して予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気50vol%を含む窒素ガス中、嵩密度が0.47g/cm³になるまで、900℃で賦活処理を実施し、球状活性炭2を得た。

[0088] [実施例3]

嵩密度が0.60g/cm³になるまで賦活処理をしたこと以外は実施例1と同様の方法で球状活性炭3を得た。

[0089] [実施例4]

実施例1と同様の多孔性球状ピッチを、流動床を用いて、加熱空気を通じながら、210℃まで昇温し、210℃に2時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。100gを直径50mmの縦型管状炉に入れ、窒素ガス流通下、850℃まで200℃/hで昇温し、850℃で1時間保持して予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気50vol%を含む窒素ガス中、嵩密度が0.60g/cm³になるまで、850℃で賦活処理を実施し、球状活性炭4を得た。

[0090] [実施例5]

実施例4と同様の多孔性球状酸化ピッチ40gを管状炉に入れ、窒素ガス流通下、1200℃まで250℃/hで昇温し、1200℃で4時間保持して予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気50vol%を含む窒素ガス中、嵩密度が0.45g/cm³になるまで、900℃で賦活処理を実施し、球状活性炭5を得た。

[0091] [実施例6]

活性炭として球状白鷺（大阪ガスケミカル社製）を用いた。なお、この活性炭は、一塊として製造されたものではなく、微粉状の活性炭を結着剤で造粒させたものである。

[0092] [比較例1]

実施例4と同様の多孔性球状酸化ピッチ40gを管状炉に入れ、窒素ガス流通下、1350℃まで250℃/hで昇温し、1350℃で4時間保持して予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気50vol%を含む窒素ガス中、嵩密度が0.45g/cm³になるまで、900℃で賦活処理を実施し、球状活性炭6を得た。

[0093] [比較例2]

嵩密度が0.84g/cm³になるまで賦活処理をしたこと以外は実施例1と同様の方法で球状活性炭7を得た。

[0094] [実施例7]

石油ピッチとSiO₂とを、25:75の重量比で互いに均質に混合した後、300℃で加熱しながら攪拌した後、室温まで冷却することによりSiO₂が分散した複合ピッチ材料を調製した。得られた複合ピッチをハンマーミルにより粗粉碎した後に、ジェットミル（ホソカワミクロン株式会社/100-AFG）により粉碎し、微粉碎複合ピッチを得た。次いで、微粉碎複合ピッチを、空気雰囲気260℃まで昇温し、260℃で1時間保持することにより不融化処理を実施した。得られた不融性の微粉碎複合ピッチを650℃で1時間保持後、フッ化水素酸水溶液で処理することによりSiO₂を除去し、多孔質炭素材料を得た。この多孔質炭素材料30gを坩堝に入れ、縦型管

状炉で窒素ガス流通下、 850°C で1時間保持した後、水蒸気 $50\text{ vol}\%$ を含む窒素ガス中、嵩密度が $0.16\text{ g}/\text{cm}^3$ になるまで、 850°C で賦活処理を実施し、粉末状活性炭1を得た。

[0095] [実施例8]

嵩密度が $0.20\text{ g}/\text{cm}^3$ になるまで賦活処理をしたこと以外は実施例7と同様の方法で粉末状活性炭2を得た。

[0096] [実施例9]

フェノール樹脂（旭有機材：BEAPS） 30 g を坩堝に入れ、縦型管状炉で窒素ガス流通下、 850°C で1時間保持し予備焼成を実施し、炭素前駆体を得た。次に、得られた炭素前駆体を、水蒸気 $50\text{ vol}\%$ を含む窒素ガス中、嵩密度が $0.51\text{ g}/\text{cm}^3$ になるまで、 850°C で賦活処理を実施し、球状活性炭8を得た。

[0097] [実施例10]

球状活性炭に代わって活性炭素繊維（ソーエン社）を用いた。

[0098] [実施例11]

脱イオン交換水 220 g およびメチルセルロース 58 g を 1 L のセパラブルフラスコに入れ、これにスチレン 105 g 、純度 57% ジビニルベンゼン（ 57% のジビニルベンゼンと 43% のエチルビニルベンゼン） 184 g 、 $2,2'$ -アゾビス（ $2,4$ -ジメチルバレロニトリル） 1.68 g 、およびポロゲンとして1-ブタノール 63 g を適宜加えた。次いで、窒素ガスで系内を置換し、この二相系を 150 rpm で攪拌し、 55°C に加熱してからそのまま20時間保持した。得られた樹脂を濾過し、ロータリーエバポレーターで乾燥させた後、減圧乾燥機にて1-ブタノールを樹脂から蒸留により除去してから、 90°C において12時間乾燥させ、平均粒子径 $180\mu\text{m}$ の球状の多孔性合成樹脂を得た。得られた球状の多孔性合成樹脂 100 g を目皿付き反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化条件は、 $3\text{ L}/\text{min}$ で乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、 $5^{\circ}\text{C}/\text{h}$ で 260°C まで昇温した後、 260°C で4時間保持することにより球状の多

孔性酸化樹脂を得た。球状の多孔性酸化樹脂を窒素雰囲気中600℃で1時間熱処理したのち、流動床を用い、64.5 vol %の水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中、820℃で嵩密度が0.50 g/cm³になるまで賦活処理を行い、球状活性炭9を得た。

[0099] [比較例3]

賦活処理を行わなかったこと以外は実施例7と同様にして粉末状活性炭3を得た。

[0100] <結果>

各実施例および比較例のインドキシル硫酸についての結果を、表1～2および図3に示す。図3におけるインドキシル硫酸吸着割合は30分後における値である。

[0101]

[表1]

	粒径 [μm]	嵩密度 [g/cm^3]	圧壊強力 [$\text{g}/\text{粒}$]	圧壊強度 [kg/mm^3]	比表面積 [m^2/g]	ミクロ孔容積 [cm^3/g]	メソ孔容積 [cm^3/g]	マクロ孔容積 [cm^3/g]	インドキシル硫酸 吸着割合 [%]	アルガミン 吸着割合 60min 後 [%]	微粉発生量 [ppm]	圧力損失 [MPa]	マクロ孔 表面積 [m^2/g]	インドキシル硫酸 吸着割合 [%]	インドキシル硫酸 初期吸着速 [$\mu\text{g}/\text{min}$]
実施例 1	500	0.46	454	6.9	1913	0.21	0.36	0.07	92	0	222	0.019			
実施例 2	500	0.47	276	4.2	1370	0.28	0.51	0.12	98	0	265	0.017			
実施例 3	500	0.60	838	12.8	1239	0.33	0.11	0.06	76	0	123	0.019	0.33	8	0.6
実施例 4	500	0.60	774	11.8	924	0.25	0.09	0.09	75	0	135	0.018			
実施例 5	500	0.45	280	4.3	664	0.18	0.42	0.11	97	0	270				
実施例 6	1500	0.51	541	0.3	770	0.24	0.08	0.25	73	0	2340				
比較例 1	500	0.45	92	1.4	9.9	0.01	0.02	0.87	13	0	1202				
比較例 2	500	0.84	1487	22.7	476	0.19	0.04	0.03	7	0	78	0.020			

[0102]

[表2]

	粒径 [μm]	高密度 [g/cm^3]	比表面積 [m^2/g]	ミクロ孔容積 [cm^3/g]	メソ孔容積 [cm^3/g]	マクロ孔 表面積 [m^2/g]	インドキシル硫 酸 吸着割合 [%]	インドキシル硫 酸 吸着割合 [%]	インドキシル硫 酸 初期吸着速度 [$\mu\text{g}/\text{min}$]	アルブミン 吸着割合 60min 後 [%]	圧力損失 [MPa]
実施例 7	2.7	0.16	472	0.15	0.17	29.2	95	99	7.2	0	測定不可
実施例 8	2.9	0.20	168	0.10	0.10	28.2	50	60	3.8	0	測定不可
実施例 9	8.7	0.51	1560	0.58	0.13	5.3	98	100	7.4	0	測定不可
実施例 10	—	0.04	1200	0.29	0.24	0.80	31	60	2.3	0	測定不可
実施例 11	111	0.50	1763	0.23	0.32	0.46	51	83	3.9	0	測定不可
比較例 3	5.2	0.23	42	0.02	0.050	27.6	2	3	0.1	0	測定不可

[0103] 表 1～2 および図 3 に示すとおり、インドキシル硫酸の吸着割合は、ミクロ孔容積およびマクロ孔容積とは相関していない一方、メソ孔容積と非常に相関していることが明らかとなった。また、各実施例では、さらに時間が経

過すると、吸着割合は上昇して１００％に近づいた。一方、比較例では、さらに時間が経過しても、吸着割合はほとんど上昇せず、低いままであった。また、各実施例および比較例において、アルブミンは全く吸着されなかった。

[0104] また、メソ孔容積に近い実施例３と実施例８とを比較すると、マクロ孔表面積が大きい実施例８の方が、吸着速度（初期吸着速度）が速いことがわかった。

[0105] インドール-３-酢酸、フェニル硫酸、p-クレジル硫酸、および馬尿酸についての結果を表３に示す。ここでは代表して実施例５、実施例１１、比較例１および比較例２の３０分後における結果を示している。

[0106] [表３]

	吸着割合 30min 後 [%]				
	インドキシル硫酸	インドール-3-酢酸	フェニル硫酸	p-クレジル硫酸	馬尿酸
実施例 5	97	98	98	93	100
実施例 11	100	100	100	99	100
比較例 1	13	0	0	0	7
比較例 2	7	0	1	0	2

[0107] 表３から明らかなとおり、インドール-３-酢酸、フェニル硫酸、p-クレジル硫酸、および馬尿酸においても、インドキシル硫酸と同等の吸着が示された。なお、他の実施例および比較例でも、インドキシル硫酸の場合と同様の結果が得られた。また、アルブミン吸着割合は、インドール-３-酢酸、フェニル硫酸、p-クレジル硫酸、および馬尿酸を用いた実験でも０％であった。

[0108] さらに、通液法による結果を、表４に示す。ここでは代表して実施例１の３０分後における結果を示している。

[0109] [表４]

	評価方法	インドキシル硫酸 [%]
実施例 1	浸漬法	92
	通液法	87

[0110] 表４から明らかなとおり、通液法による場合にも、浸漬法と同様に、良好

なインドキシル硫酸の吸着割合を示した。また、さらに時間が経過すると、吸着割合は上昇して100%に近づいた。なお、他の実施例および比較例でも、通液法による場合において浸漬法と同様の結果が得られた。また、アルブミン吸着割合は、通液法でも0%であった。

産業上の利用可能性

[0111] 本発明は、血液透析などに利用することができる。

符号の説明

- [0112]
- 1 毒素分離器具
 - 1 a 血液流入口
 - 1 b 血液流出口
 - 2 活性炭
 - 3 ダイアライザー
 - 3 a 血液流入口
 - 3 b 血液流出口
 - 3 c 透析液流入口
 - 3 d 透析液流出口
 - 1 1 チューブ
 - 1 2 ポンプ
 - 1 3 チューブ
 - 1 4 チューブ
 - 1 5 チューブ
 - 1 6 透析液供給部
 - 1 7 チューブ
 - 1 8 チューブ
 - 1 0 0 血液浄化システム

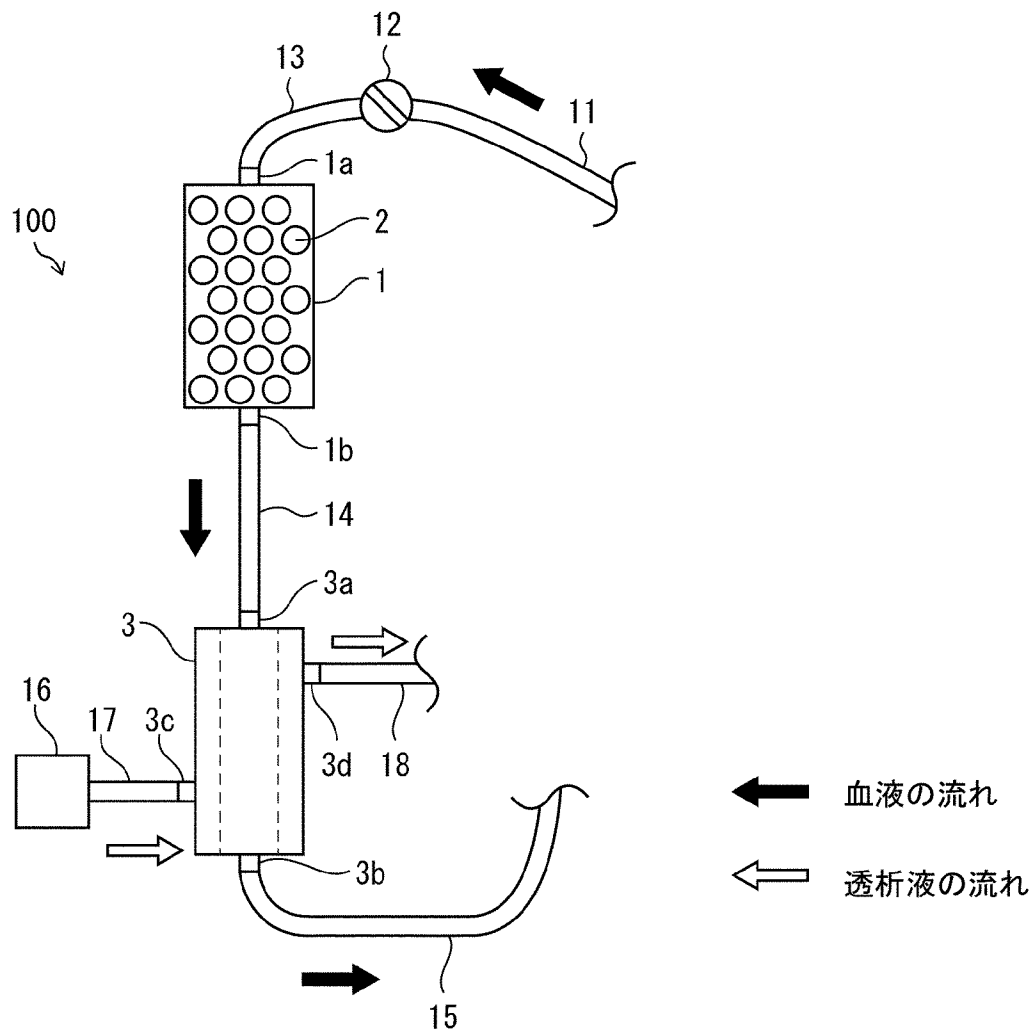
請求の範囲

- [請求項1] 生体由来液から毒素を分離する毒素分離器具であって、
前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、
窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の細孔容積が0.06 cm³/g以上である活性炭を備える、毒素分離器具。
- [請求項2] 前記毒素は尿毒症毒素である、請求項1に記載の毒素分離器具。
- [請求項3] 前記活性炭は水銀圧入法によって測定した細孔直径が50～1000 nmの細孔の細孔表面積が0.10 m²/g以上である、請求項1または2に記載の毒素分離器具。
- [請求項4] 前記活性炭は球状である、請求項1～3のいずれか1項に記載の毒素分離器具。
- [請求項5] 前記生体由来液は血液である、請求項1～4のいずれか1項に記載の毒素分離器具。
- [請求項6] 血液浄化用カラムである、請求項1～5のいずれか1項に記載の毒素分離器具。
- [請求項7] 請求項1～6のいずれか1項に記載の毒素分離器具と、ダイアライザーとを備える、血液浄化システム。
- [請求項8] 生体由来液から毒素を分離する方法であって、
前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、
請求項1～6のいずれか1項に記載の毒素分離器具に前記生体由来液を通液する工程を含む、毒素分離方法。
- [請求項9] 生体由来液から毒素を分離するための活性炭であって、
前記毒素はタンパク質と結合して前記生体由来液中に存在しており、
窒素吸着法によって測定した細孔直径が1.4～35 nmの細孔の

細孔容積が $0.06 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上である、毒素分離用活性炭。

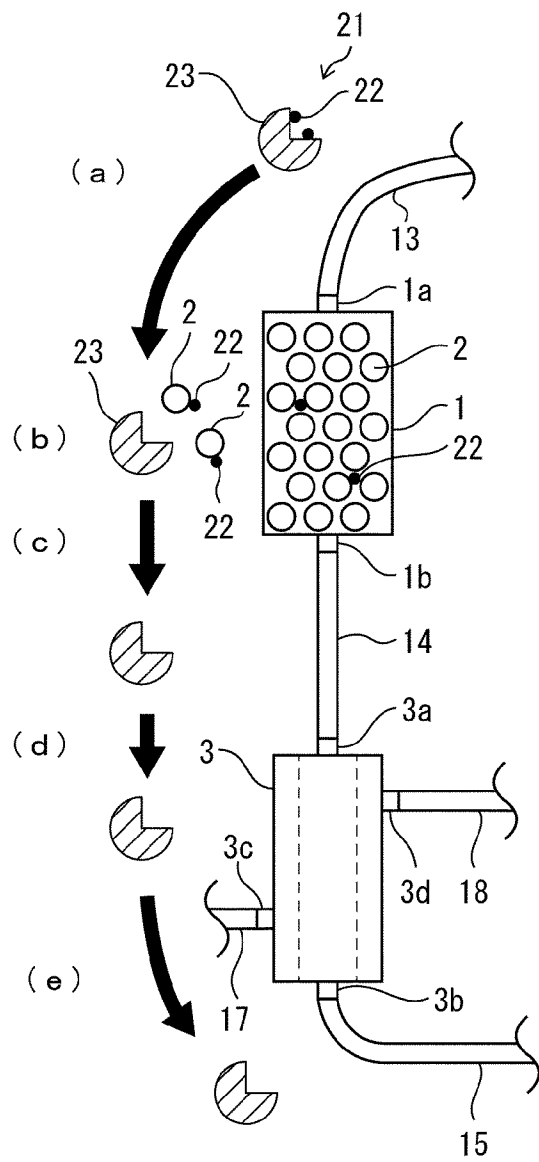
[図1]

図 1



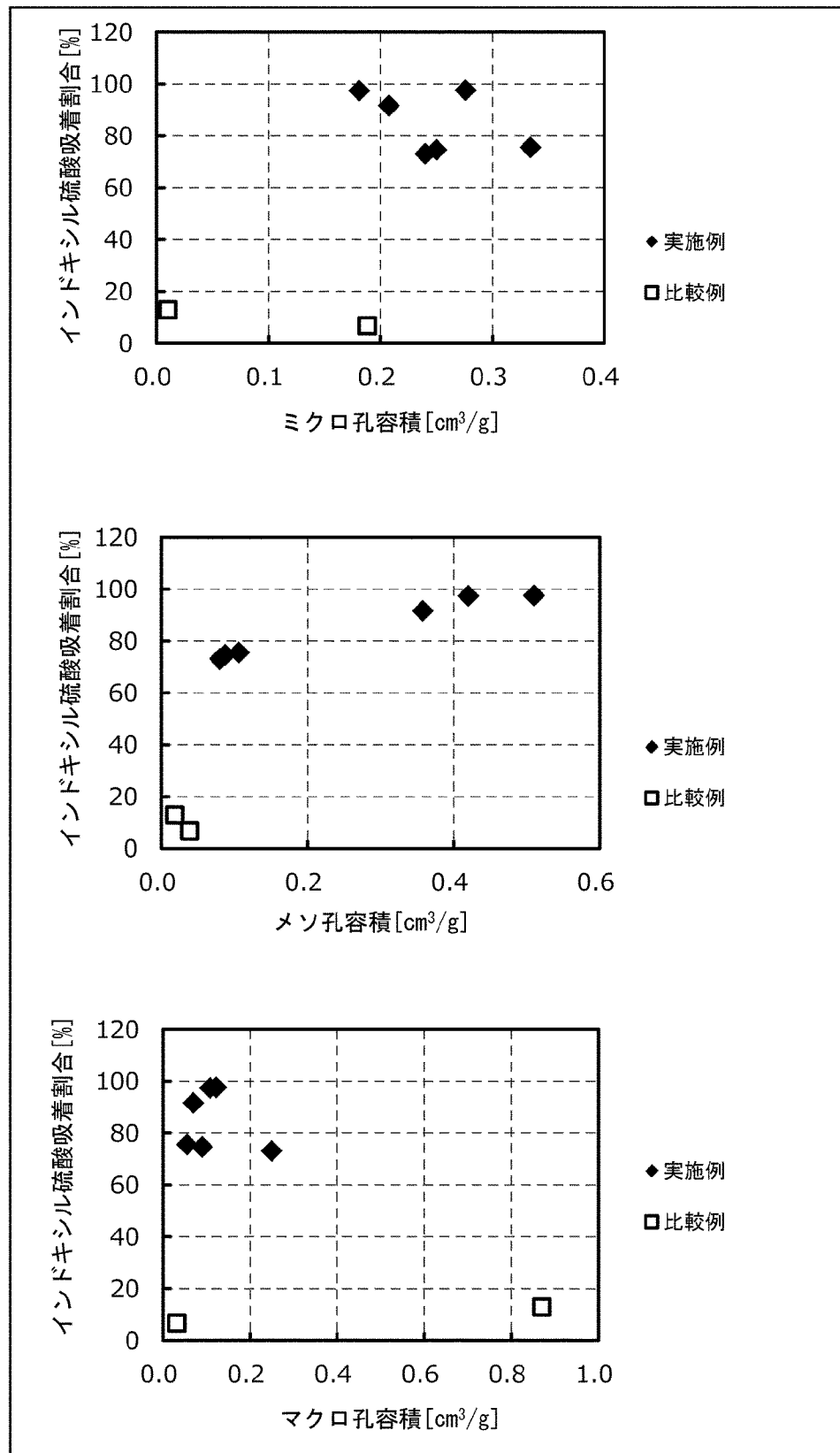
[図2]

図 2



[図3]

図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/000595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61M1/36(2006.01)i, B01D15/00(2006.01)i, B01J20/20(2006.01)i, B01J20/28(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)

Int.Cl. A61M1/36, B01D15/00, B01J20/20, B01J20/28

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 1971-2019

Registered utility model specifications of Japan 1996-2019

Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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	JP 2008-303193 A (TEIKOKU MEDIX KK) 18 December 2008, paragraphs [0001]-[0034], [0063] & WO 2008/152994 A1 & TW 200911276 A	1-9
Y	JP 2016-117650 A (KUREHA CORPORATION) 30 June 2016, paragraphs [0007]-[0017], [0118] & WO 2014/129616 A1 & TW 201440817 A	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

"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
04.03.2019

Date of mailing of the international search report
19.03.2019

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

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, B01D15/00(2006.01)i, B01J20/20(2006.01)i, B01J20/28(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, B01D15/00, B01J20/20, B01J20/28

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	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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	JP 2008-303193 A (テイコクメディックス株式会社) 2008.12.18, [0001]-[0034], [0063] & WO 2008/152994 A1 & TW 200911276 A	1-9
Y	JP 2016-117650 A (株式会社クレハ) 2016.06.30, 段落 [0007]-[0017], [0118] & WO 2014/129616 A1 & TW 201440817 A	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

04.03.2019

国際調査報告の発送日

19.03.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

寺澤 忠司

31

9623

電話番号 03-3581-1101 内線 3386