(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
2020年10月8日(08.10.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/203926 A1

(51) 国際特許分類:
B01J 20/06 (2006.01)　*B01J 20/30* (2006.01)
B01J 20/08 (2006.01)　*A61M 1/02* (2006.01)
B01J 20/10 (2006.01)　*A61M 1/36* (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2020/014383

(22) 国際出願日：　2020年3月27日(27.03.2020)

(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 2019-068818　2019年3月29日(29.03.2019)　JP

(71) 出願人: 旭化成メディカル株式会社 (**ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP).

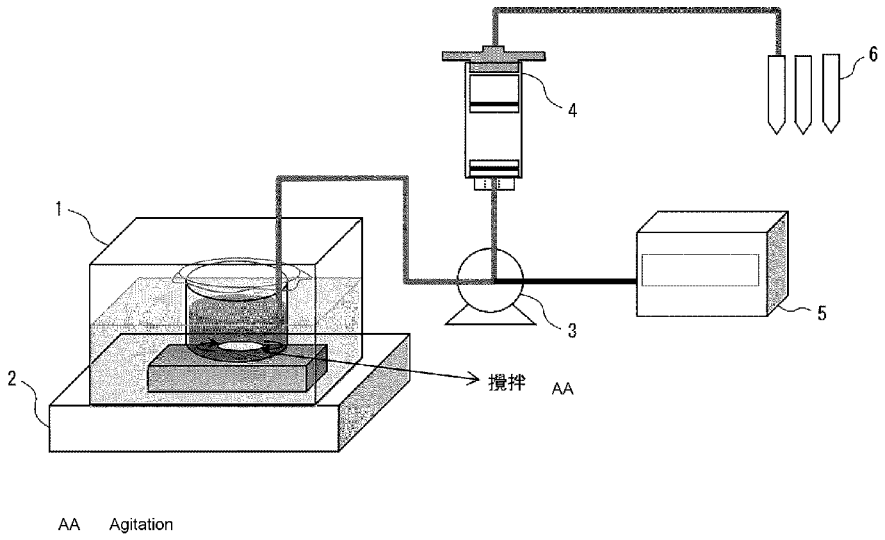
(72) 発明者: 大石 輝彦(**OISHI, Teruhiko**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 時水 勇輔(**TOKIMIZU, Yusuke**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 松山 慶太朗(**MATSUYAMA, Keitaro**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 森田 直喜(**MORITA, Naoki**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 青木 篤, 外 (**AOKI, Atsushi** et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5

(54) **Title:** BLOOD PURIFIER AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称： 血液浄化器及びその製法

図1



(57) **Abstract:** Provided is a blood purifier which has a porous molded body with good phosphorus adsorption, which has good cytokine adsorption performance, no hemolysis, and can be used safely. The blood purifier has a porous molded body having a low-melting-point moisture content per gram of dry weight of 0.12 g or more and 1.35 g or less. After three and six months from sealing of a saline solution for injection into the blood purifier, the number of microparticles greater than or equal to 10 μm is 25 or less and the number of microparticles greater than or equal to 25 μm is three or less

WO 2020/203926 A1

[続葉有]

番１号 虎ノ門３７森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (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, 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, JP, 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, 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, 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：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

in 1 mL of the saline solution for injection.

(57) 要約：リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、安全に使用可能な多孔性成形体を有する血液浄化器を提供する。血液浄化器は、乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が０．１２ｇ以上１．３５ｇ以下である多孔性成形体を有する。血液浄化器中に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における該注射用生理食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下であり、かつ、２５μｍ以上の微粒子数が３個以下である。

明　細　書

発明の名称 ： 血液浄化器及びその製法

技術分野

[0001] 本発明は、多孔性成形体を有する血液浄化器及びその製法に関する。より詳しくは、本発明は、リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、安全に使用可能な、多孔性成形体を有する血液浄化器及びその製法に関する。

背景技術

[0002] 正常に腎臓が機能している健常成人であれば、体内の過剰なリンは、主に尿として体外に排出される。他方、慢性腎不全患者等の腎機能に障害を有している腎疾患患者等は、過剰なリンを体外に適切に排出できないため、徐々に体内にリンが蓄積され、高リン血症等の疾患を引き起こす。高リン血症が持続すると、二次性副甲状腺機能亢進症が引き起こされ、骨が痛む、脆くなる、変形する、骨折しやすい等の症状を特徴とする腎性骨症となり、これに高カルシウム血症を合併した場合は、心血管系の石灰化による心不全発症のリスクが高くなる。心血管系の石灰化は慢性腎不全等の最も深刻な合併症の１つであるので、慢性腎不全患者において、高リン血症を防ぐために体内のリンの量を適切にコントロールすることは非常に重要である。

[0003] 血液透析患者においては、高リン血症に至らないよう、血液透析、血液ろ過透析及び血液ろ過等の透析療法により、体内に蓄積したリンを定期的に除去し、調節している。透析療法においては、一般に、週３回、１回４時間の治療時間を要する。しかしながら、健常成人が１日に摂取する１０００ｍｇのリンを、血液透析患者が摂取した場合、通常、腎臓から排出されるはずのリン（６５０ｍｇ）が体内に蓄積し、１週間で４５５０ｍｇも蓄積する。通常の血液透析では、１回の透析で８００～１０００ｍｇ程度のリンの除去が可能であり、週３回の透析で約３０００ｍｇのリンを除去することが可能となる。透析療法で除去できるリンの量（３０００ｍｇ）は、１週間で蓄積さ

れたリンの量（４５５０ｍｇ）に至らないため、結果として体内にリンが蓄積される。また、中でも、慢性腎不全患者である維持透析患者は、リンの主排泄経路の腎機能を失っているため、尿中へのリンの排出機能はほぼ失われている。透析療法において、透析液中にリンが含まれていないため、透析液への拡散現象によりリンを体外に除去することができるが、現状の透析時間及び透析条件では十分な排出ができないのが実情である。以上のように、透析療法のみではリン除去効果が不十分であるため、リンをコントロールするために、透析療法に加え、食事療法とリン吸着剤の飲用による薬物療法とが挙げられるが、重要なのは、患者の栄養状態を評価して低栄養状態でないことを確認後、リン摂取量の制限を行うことである。

[0004] リンのコントロールとして、ＣＫＤ－ＭＢＤ（慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常）ガイドラインにおいては、血清リン値は３．５～６．０ｍｇ／ｄＬとされている。血清リン値が、３．５ｍｇ／ｄＬ以下になると低リン血症で、くる病や骨軟化症の原因となり、６．０ｍｇ／ｄＬ以上になると高リン血症となり心血管系の石灰化の原因となる。リンの摂取量を抑える食事療法については、患者の栄養状態との兼ね合いもあり、また患者自体の嗜好も考えなければならないため、食事療法での体内のリン濃度を管理することは難しい。また、薬物療法においては、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸塩を形成し、腸管からのリンの吸収を抑制するリン吸着剤経口薬を毎食事前又は食事中に服用することで、リン濃度の管理が行われる。しかしながら、薬物療法においては、毎食事時のリン吸着剤の飲用量は相当多くなる。そのため、リン吸着剤の服用時の副作用として、嘔吐、膨満感、便秘、体内への薬剤の蓄積等が高い確率で起こるため、それらに起因する服用コンプライアンスが非常に低く（５０％以下だとも言われている）、リン濃度を薬剤により管理するのはドクターにとっても患者にとっても困難な状態にある。

[0005] 以下の特許文献１には、血液透析治療時の透析液の中にリン吸着剤を含む透析組成物を循環させることにより、リン吸着剤を血液と直接接触させない

で血液中のリンを効率的に除去することが開示されている。

[0006] また、以下の特許文献２には体外血液回路に血液中に蓄積されたリンを除去する、ポリカチオンポリマーからなるリン吸着剤を、血液透析器とは別に、配設した血液透析システムが開示されている。

[0007] また、以下の特許文献３には、リン等を高速に吸着除去できる吸着剤に適した多孔性成形体が開示されている。

[0008] しかしながら、今日まで、リンの吸着能が高く、溶血が無く、かつ、安全に使用可能な、多孔性形成体を有する血液浄化器は提供されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２０１１／１２５７５８号

特許文献2：特開２００２－１０２３３５号公報

特許文献3：特許第４６７１４１９号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Shigeaki Morita, Masaru Tanaka 及び Yukihiro Ozaki, 「Time-Resolved In Situ ATR-IR Observations of the Process of Sorption of Water into a Poly(2-methoxyethyl acrylate) Film」, Langmuir, 2007, 23 (7), 公開日（ウェブ）2007年3月3日, pp.3750-3761

非特許文献2：T. Tsuruta, J. Biomater.等, 「The roles of water molecules in the interfaces between biological systems and polymers」, Sci. Polvm. Ed., 21, 2010, pp.1827-1920

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 前記した従来技術の問題点に鑑み、本発明が解決しようとする課題は、リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、かつ、安全に使用可能な多孔性成形体を有する血液浄化器を提供することである。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討し実験を重ねた結果、多孔性成形体にリン吸着能が高い無機イオン吸着体を含有させつつ、溶血が無く、超臨界流体又は亜臨界流体で洗浄し該多孔性成形体を有する血液浄化器から発生する微粒子を完全に除去することで、リンのクリアランス値が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、かつ、安全に使用可能な血液浄化器とすることができることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

以下、本発明の実施形態の例を列記する。

［１］乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が０．１２ｇ以上１．３５ｇ以下である多孔性成形体を有する血液浄化器であって、前記血液浄化器中に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における該注射用生理食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下であり、かつ、２５μｍ以上の微粒子数が３個以下である、ことを特徴とする血液浄化器。

［２］前記多孔性成形体の接触変化率が０以上０．２以下である、前記［１］に記載の血液浄化器。

［３］前記多孔性成形体は、多孔性成形体形成ポリマーと親水性ポリマーと無機イオン吸着体から構成される、前記［１］に記載の血液浄化器。

［４］前記親水性ポリマーは、生体適合性ポリマーである、前記［３］に記載の血液浄化器。

［５］前記生体適合性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーである、前記［４］に記載の血液浄化器。

［６］前記多孔性成形体は、生体適合性ポリマーにより被覆されている、前記［１］～［５］のいずれかに記載の血液浄化器。

［７］前記無機イオン吸着体が、下記式（１）：

$$MN_xO_n \cdot mH_2O \quad \cdots (1)$$

{式中、ｘは、０～３であり、ｎは、１～４であり、ｍは、０～６であり、そしてＭとＮは、Ｔｉ、Ｚｒ、Ｓｎ、Ｓｃ、Ｙ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、Ｌｕ、Ａｌ、Ｓｉ、Ｃｒ、Ｃｏ、Ｇａ、Ｆｅ、Ｍｎ、Ｎｉ、Ｖ、Ｇｅ、Ｎｂ、及びＴａから

なる群から選ばれる金属元素であり、互いに異なる。｝で表される少なくとも一種の金属酸化物を含有する、前記［３］～［６］のいずれかに記載の血液浄化器。

［８］前記金属酸化物が、下記（ａ）～（ｃ）群：

（ａ）水和酸化チタン、水和酸化ジルコニウム、水和酸化スズ、水和酸化セリウム、水和酸化ランタン、及び水和酸化イットリウム；

（ｂ）チタン、ジルコニウム、スズ、セリウム、ランタン、及びイットリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素と、アルミニウム、珪素、及び鉄からなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素との複合金属酸化物；

（ｃ）活性アルミナ

から選ばれる、前記［７］に記載の血液浄化器。

［９］リン吸着量が１．５（ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎ）以上である、前記［１］に記載の血液浄化器。

［１０］サイトカインであるＩＬ－１ｂ、ＩＬ－６、ＩＬ－８、及びＩＬ－１０の吸着率が５０％以上である、前記［１］に記載の血液浄化器。

［１１］サイトカインであるＴＮＦ－αの吸着率が３０％以上である、前記［１］に記載の血液浄化器。

［１２］アラーミンであるＨＭＧＢ－１の吸着率が５０％以上である、前記［１］に記載の血液浄化器。

発明の効果

[0013] 本発明に係る血液浄化器は、リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、かつ、安全に使用可能である。

[0014] 具体的には、本発明の血液浄化器は、体外循環治療時の高い血液流速の場合であっても、血液中のリンの選択性、吸着性に優れており、血液中の他の成分に影響を及ぼすことなく、血液中のリンを必要量排除することができる。また、血液中のリンを体外循環によって有効に除去できるため、副作用のあるリン吸着剤経口薬等を飲用することなく、血液中のリン濃度を適切に管

理することができる。

[0015] したがって、本発明の血液浄化器を用いることで、透析患者が、リン吸着剤経口薬を服用しないか、少量の服用（補助的な使用）に留めても、透析患者の副作用を起こさずに、体内血液中のリン濃度を適切に管理することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図１は、本実施形態の血液浄化器の、リン吸着量のカラムフロー試験装置の概要図である。

[図2]図２は、多孔性成形体をＤＳＣ測定結果の一例である。

[図3]図３は、ＰＭＥＡコート溶液の溶媒による、ＰＭＥＡ溶解性を示す図である。

[図4]図４は、ＰＭＥＡコート後のＰＥＳ及びＭＯＸを含む多孔性成形体の、ＡＴＲ／ＦＴ－ＩＲ分析の一例である。

[図5]図５は、ＰＭＥＡコート溶液の溶媒による、ＰＭＥＡコート量の違いを説明するグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

本実施形態の血液浄化器は、乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が０．１２ｇ以上１．３５ｇ以下である多孔性成形体を有する血液浄化器であって、該血液浄化器中に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における該注射用生理食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下であり、かつ、２５μｍ以上の微粒子数が３個以下である、ことを特徴とする血液浄化器である。

[0018] ［低融点水分量］

本実施形態の血液浄化器の製造においては、リン吸着能が高く、かつ、溶血が無い、血液浄化器を得るために、多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が０．１２ｇ以上１．３５ｇ以下の範囲に調節することが必要である。この範囲から外れる多孔性成形体は、溶血が有るか、又は血中のリ

ン吸着量が目的とする性能よりも低い性能となる。

[0019] 多孔性成形体を構成するポリマー表面に存在する中間水が多い程、血液適合性に優れることが知られている（例えば、非特許文献１）。多孔性成形体を構成するポリマー表面に吸着した水は、ポリマーと強く相互作用している「不凍水」と、相互作用のない「自由水」と、弱く相互作用している「中間水」とに分類される。中間水は通常の０℃で凍る水とはバイオ界面に与える影響が全く異なり、血液適合性に優れた材料は、中間水の存在が重要であると考えられている。一般的に、「中間水」とは、０℃未満で凍る水として定義されている（例えば、非特許文献２）。これに対して、本発明者等は、多孔性成形体中に含まれる水を詳細に解析した結果、血液適合性に重要な影響を及ぼす水は、０．１８℃未満で凍る水であることを解明した。そこで、本願明細書において、０．１８℃未満で凍る水を「低融点水」と定義する。

[0020] 従来、バイオ界面に影響を及ぼすのはポリマー表面に存在する水の「中間水」の割合であると考えられてきたため、多孔性成形体を構成するポリマー表面の水の解析において、通常の０℃で凍る水に対する「中間水」の割合にのみ着目してきた。本発明者等は、０．１８℃未満で凍る水である「低融点水」の量が、血液適合性だけでなく、溶血の防止、サイトカイン吸着率及びリン吸着量等に影響を及ぼすことを初めて見出した。

[0021] ［積算細孔容量］

多孔性成形体の１００ｎｍ以上２００ｎｍ以下の細孔直径の積算細孔容量は、好ましくは０．２５ｃｍ^3／ｇ以下、より好ましくは０．２２ｃｍ^3／ｇ以下、更に好ましくは０．２０ｃｍ^3／ｇ以下である。該積算細孔容量が上記範囲内である場合、多孔性成形体は疎水性蛋白質分子の吸着に適したサイズの細孔を多く有し、その結果、より吸着性に優れた多孔性成形体を得ることができるため好ましい。積算細孔容量は凍結乾燥した多孔性成形体を窒素ガス吸着法により測定し、ＢＪＨ法によって算出されるものである。

[0022] ［アルブミン吸着量］

多孔性成形体のアルブミン吸着量は、好ましくは１３ｍｇ／ｍＬ以上９０

ｍｇ／ｍＬ以下、より好ましくは３０ｍｇ／ｍＬ以上９０ｍｇ／ｍＬ以下、更に好ましくは４５ｍｇ／ｍＬ以上６４ｍｇ／ｍＬ以下である。アルブミン吸着量が１３ｍｇ／ｍＬ以上であることにより、多孔性成形体のサイトカインの吸着性能が向上し、アルブミン吸着量が９０ｍｇ／ｍＬ以下であることにより、人体に有用なアルブミン量の低下を抑制することができる。

[0023] ［サイトカイン吸着率］

多孔性成形体のＴＮＦ－αを除くサイトカイン吸着率は５０％以上、好ましくは６０％以上、より好ましくは７０％以上であり、これらは、多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量を０．１２ｇ以上にすることで達成可能である。ＴＮＦ－α吸着率は３０％以上、好ましくは６０％以上であり、これらは、多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量を０．１２ｇ以上にすることで達成可能である。

[0024] 無機イオン吸着体を含む多孔性成形体は、上述したサイトカインを吸着するのみでなくアラーミンであるハイモビリティグループボックス１（ＨＭＧＢ１）の吸着率を大きく向上することが可能である。一実施形態において、特定の無機イオン吸着体と特定の親水性ポリマー、好ましくはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーを含む多孔性成形体は、５ｎｍ以上１００ｎｍ以下の細孔直径の積算細孔容量を低くすることが可能であり、その結果、人体に有用であるアルブミン吸着量を吸着し難くすることが可能である。さらに、特定の無機イオン吸着体と特定の親水性ポリマー、好ましくはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーを含む多孔性成形体は、ＨＭＧＢ１の吸着率を９０％以上にすることが可能である。

[0025] アラーミンであるハイモビリティグループボックス１（ＨＭＧＢ１）の吸着率は６０％以上、好ましくは６５％以上、より好ましくは９０％以上であり、これらは、多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量を０．１２ｇ以上２．００ｇ以下にすることで達成可能である。多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が２．００ｇを超えると、ＨＭＧＢ１吸着率は６０％未満になる傾向にあることから好ましくない。好ましくは、特定の

無機イオン吸着体を多孔性成形体に含有させることで、アラーミンであるハイモビリティグループボックス１（ＨＭＧＢ１）の吸着率を９０％以上にすることが可能である。

[0026] ［接触変化率］

本実施形態の多孔性成形体の接触変化率は、好ましくは０％以上０．２％以下、より好ましくは０％以上０．１％以下、さらに好ましくは０％である。接触変化率とは、多孔性成形体を撹拌し互いに接触させたときに、その一部が破損し微粒子となって減少する質量の変化率であり、多孔性成形体を多孔性成形体の強度又は脆さを示す指標である。これまで、多孔性成形体の強度又は脆さを的確に示す指標が存在しなかったところ、本願発明者らは、当該接触変化率が０．２％より高いと、輸送時及び使用時の吸着材の磨耗が大きくなり、発生した微粒子が生体に悪影響を与えることを見いだした。接触変化率が０％以上０．２％以下の範囲内にあることにより、微粒子の発生を抑えられ、より安全性に優れた血液浄化器を提供することができる。

[0027] 接触変化率を０％以上０．２％以下の範囲内に調整するためには、多孔性成形体に親水性ポリマーをコーティングすることにより得られる多孔性成形体の場合、親水性ポリマーをコーティングする前の多孔性成形体が疎水性ポリマーからなることが好ましい。無機イオン吸着体を含む多孔性成形体の場合、多孔性成形体の成形用スラリー溶液中に、水不溶性の（高分子量で架橋構造を含む。水に溶け難い）親水性ポリマーを含有することが好ましい。成形用スラリー溶液は、ポリビニルピロリドンを含んでもよい。ポリビニルピロリドンは水溶性であるが、疎水性ポリマーとの親和性が高いため、得られた多孔性成形体中に多くのポリビニルピロリドンが残存する傾向にある。ポリビニルピロリドンとしては、例えば、ポリビニルピロリドンＫ９０（ＢＡＳＦ社製、重量平均分子量１，２００，０００）が挙げられる。さらに、多孔性成形体を親水性ポリマーでコーティングすることがより好ましい。

[0028] ［細孔体積］

窒素ガス吸着法により測定される多孔性成形体の細孔体積は、主に多孔性

成形体に含まれる無機イオン吸着体の細孔体積が反映された値となるため、その値が大きいほど無機イオン吸着体内部へのイオンの拡散効率が高くなり、吸着容量が高くなることを意味する。無機イオン吸着体の単位質量当たりの細孔体積の総和が０．０５ｃｍ^3／ｇより小さいと、無機イオン吸着体の細孔体積が小さく、吸着容量が著しく低下する。他方、この値が０．７ｃｍ^3／ｇより大きいと、無機イオン吸着体の嵩密度が高く、原液スラリーの粘度上昇が起こり、造粒が困難となる。

[0029] ［比表面積］

本実施形態において、窒素ガス吸着法により測定した多孔性成形体の比表面積は、好ましくは５０ｍ^2／ｇ～４００ｍ^2／ｇ、より好ましくは７０ｍ^2／ｇ～３５０ｍ^2／ｇ、さらに好ましくは１００ｍ^2／ｇ～３００ｍ^2／ｇである。比表面積は凍結乾燥した多孔性成形体を窒素ガス吸着法により測定し、ＢＥＴ法によって算出されるものである。窒素ガス吸着法により測定される多孔性成形体の比表面積は、主に多孔性成形体に含まれる無機イオン吸着体の比表面積が反映された値となるため、その値が大きいほどイオンの吸着サイトが増加して、吸着容量が高くなることを意味する。多孔性成形体の比表面積が５０ｍ^2／ｇより小さいと、無機イオン吸着体の吸着サイトが少なく、吸着容量が著しく低下する。他方、この値が４００ｍ^2／ｇより大きいと、無機イオン吸着体の嵩密度が高く、原液スラリーの粘度上昇が起こり、造粒が困難となる。

[0030] ［無機イオン吸着体の担持量］

本実施形態において、多孔性成形体に含まれる無機イオン吸着体の担持量は、好ましくは３０質量％～９５質量％、より好ましくは４０質量％～９０質量％、さらに好ましくは５０質量％～８０質量％である。かかる担持量が３０質量％未満であると、イオンの吸着対象物質と吸着基質である無機イオン吸着体との接触頻度が不十分となりやすく、他方、９５質量％を超えると、多孔性成形体の強度が不足しやすい。

[0031] ［平均粒径］

本実施形態の多孔性成形体は、平均粒径が１００μｍ～２５００μｍであり、かつ、実質的に球状粒子の形態にあることが好ましく、平均粒形は、１５０μｍ～２０００μｍであることがより好ましく、２００μｍ～１５００μｍであることがさらに好ましく、３００μｍ～１０００μｍであることがよりさらに好ましい。本実施形態の多孔性成形体は、球状粒子の形態であることが好ましく、球状粒子としては、真球状のみならず、楕円球状であってもよい。本実施形態において、平均粒径は、多孔性成形体を球状とみなして、レーザー光による回折の散乱光強度の角度分布から求めた球相当径のメディアン径を意味する。平均粒径が１００μｍ以上であれば、多孔性成形体をカラムやタンクになどの容器へ充填した際に圧力損失が小さいため高速通水処理に適する。他方、平均粒径が２５００μｍ以下であれば、カラムやタンクに充填したときの多孔性成形体の表面積を大きくすることができ、高速で通液処理してもイオンを確実に吸着することができる。

[0032] ［無機イオン吸着体］

本実施形態における多孔性成形体は、無機イオン吸着体を含んでもよい。本願明細書において、「無機イオン吸着体」とは、イオン吸着現象又はイオン交換現象を示す無機物質を意味する。天然物系の無機イオン吸着体としては、例えば、ゼオライト、モンモリロナイト等の各種の鉱物性物質等が挙げられる。各種の鉱物性物質の具体例としては、アルミノケイ酸塩で単一層格子をもつカオリン鉱物、２層格子構造の白雲母、海緑石、鹿沼土、パイロフィライト、タルク、３次元骨組み構造の長石、ゼオライト、モンモリロナイト等が挙げられる。合成物系の無機イオン吸着体としては、例えば、金属酸化物、多価金属の塩及び不溶性の含水酸化物等が挙げられる。金属酸化物としては、複合金属酸化物、複合金属水酸化物及び金属の含水酸化物等を含む。

[0033] 無機イオン吸着体は、吸着対象物、中でも、リンの吸着性能の観点で、下記式（１）：

$$MN_xO_n \cdot mH_2O \quad \cdots (1)$$

｛式中、ｘは、０～３であり、ｎは、１～４であり、ｍは、０～６であり、そしてＭとＮは、Ｔｉ、Ｚｒ、Ｓｎ、Ｓｃ、Ｙ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、Ｌｕ、Ａｌ、Ｓｉ、Ｃｒ、Ｃｏ、Ｇａ、Ｆｅ、Ｍｎ、Ｎｉ、Ｖ、Ｇｅ、Ｎｂ、及びＴａからなる群から選ばれる金属元素であり、互いに異なる。｝で表される少なくとも一種の金属酸化物を含有することが好ましい。

[0034] 金属酸化物は、上記式（１）中のｍが０である未含水（未水和）の金属酸化物であってもよいし、ｍが０以外の数値である金属の含水酸化物（水和金属酸化物）であってもよい。上記式（１）中のｘが０以外の数値である場合の金属酸化物は、含有される各金属元素が規則性を持って酸化物全体に均一に分布し、金属酸化物に含有される各金属元素の組成比が一定に定まった化学式で表される複合金属酸化物である。具体的には、ペロブスカイト構造、スピネル構造等を形成し、ニッケルフェライト（$NiFe_2O_4$）、ジルコニウムの含水亜鉄酸塩（$Zr \cdot Fe_2O_4 \cdot mH_2O$、ここで、ｍは０．５～６である。）等が挙げられる。無機イオン吸着体は、上記式（１）で表される金属酸化物を複数種含有していてもよい。

[0035] 無機イオン吸着体としての金属酸化物は、吸着対象物、中でも、リンの吸着性能に優れているという観点から、下記（ａ）～（ｃ）群：

（ａ）水和酸化チタン、水和酸化ジルコニウム、水和酸化スズ、水和酸化セリウム、水和酸化ランタン及び水和酸化イットリウム

（ｂ）チタン、ジルコニウム、スズ、セリウム、ランタン及びイットリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素と、アルミニウム、珪素及び鉄からなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素との複合金属酸化物

（ｃ）活性アルミナ

から選ばれることが好ましい。

[0036] （ａ）～（ｃ）群のいずれかの群から選択される材料であってもよく、（ａ）～（ｃ）群のいずれかの群から選択される材料を組み合わせて用いても

よく、（ａ）～（ｃ）群のそれぞれにおける材料を組み合わせて用いてもよい。組み合わせて用いる場合には、（ａ）～（ｃ）群のいずれかの群から選ばれる２種以上の材料の混合物であってもよく、（ａ）～（ｃ）群の２つ以上の群から選ばれる２種以上の材料の混合物であってもよい。

[0037] 無機イオン吸着体は、安価で吸着性が高いという観点から、硫酸アルミニウム添着活性アルミナを含有してもよい。

[0038] 無機イオン吸着体としては、上記式（１）で表される金属酸化物に加え、上記Ｍ及びＮ以外の金属元素がさらに固溶したものは、無機イオンの吸着性や製造コストの観点から、より好ましい。例えば、$ZrO_2 \cdot mH_2O$（ｍが０以外の数値である。）で表される水和酸化ジルコニウムに、鉄が固溶したものが挙げられる。

[0039] 多価金属の塩としては、例えば、下記式（２）：

$$M^{2+}{}_{(1-p)}M^{3+}{}_{p}(OH^{-})_{(2+p-q)}(A^{n-})_{q/r} \quad \cdots (2)$$

{式中、M^{2+}は、Mg^{2+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}、Ca^{2+}、及びCu^{2+}からなる群から選ばれる少なくとも一種の二価の金属イオンであり、M^{3+}は、Al^{3+}及びFe^{3+}からなる群から選ばれる少なくとも一種の三価の金属イオンであり、A^{n-}は、ｎ価のアニオンであり、０．１≦ｐ≦０．５であり、０．１≦ｑ≦０．５であり、そしてｒは、１又は２である。}で表されるハイドロタルサイト系化合物が挙げられる。上記式（２）で表されるハイドロタルサイト系化合物は、無機イオン吸着体として原料が安価であり、吸着性が高いことから好ましい。

[0040] 不溶性の含水酸化物としては、例えば、不溶性のヘテロポリ酸塩及び不溶性ヘキサシアノ鉄酸塩等が挙げられる。無機イオン吸着体として、金属炭酸塩は吸着性能の観点で優れた性能を有するが、溶出の観点からは炭酸塩を用いる場合は用途の検討が必要である。金属炭酸塩としては、炭酸イオンとのイオン交換反応が期待できるという観点から、下記式（３）：

$$QyRz(CO_3)s \cdot tH_2O \quad \ldots (3)$$

{式中、ｙは、１～２であり、ｚは、０～１であり、ｓは、１～３であり、

ｔは、０～８であり、そして、ＱとＲは、Ｍｇ、Ｃａ、Ｓｒ、Ｂａ、Ｓｃ、Ｍｎ、Ｆｅ、Ｃｏ、Ｎｉ、Ａｇ、Ｚｎ、Ｙ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、及びＬｕからなる群から選ばれる金属元素であり、互いに異なる。｝で表される少なくとも一種の金属炭酸塩を含有することができる。金属炭酸塩は、上記式（３）中のｔが０である未含水（未水和）の金属炭酸塩であってもよいし、ｔが０以外の数値である水和物であってもよい。

[0041] 無機イオン吸着体としては、溶出が少なく、リン、ホウ素、フッ素及び／又はヒ素の吸着性能に優れているという観点から、下記（ｄ）群：

（ｄ）炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、炭酸スカンジウム、炭酸マンガン、炭酸鉄、炭酸コバルト、炭酸ニッケル、炭酸銀、炭酸亜鉛、炭酸イットリウム、炭酸ランタン、炭酸セリウム、炭酸プラセオジム、炭酸ネオジム、炭酸サマリウム、炭酸ユウロピウム、炭酸ガドリニウム、炭酸テルビウム、炭酸ジスプロシウム、炭酸ホルミウム、炭酸エルビウム、炭酸ツリウム、炭酸イッテルビウム、及び炭酸ルテチウム；

から選ばれることが好ましい。

[0042] 金属炭酸塩の無機イオン吸着機構としては、金属炭酸塩の溶出、金属炭酸塩上での無機イオンと金属イオンの再結晶化が予想されるため、金属炭酸塩の溶解度が高いものほど無機イオン吸着量は高く、優れた吸着性能を期待できる。同時に、無機イオン吸着体からの金属溶出が懸念されるため、金属溶出が問題となる用途での使用においては充分な検討が必要となる。

[0043] 本実施形態における多孔性成形体を構成する無機イオン吸着体は、その製造方法等に起因して混入する不純物元素を、多孔性成形体の機能を阻害しない範囲で含有していてもよい。混入する可能性がある不純物元素としては、例えば、窒素（硝酸態、亜硝酸態、アンモニウム態）、ナトリウム、マグネシウム、イオウ、塩素、カリウム、カルシウム、銅、亜鉛、臭素、バリウム及びハフニウム等が挙げられる。

[0044] 有機液体への置換方法は、特に限定されるものではなく、有機液体に水を含んだ無機イオン吸着体を分散させた後に遠心分離、濾過をしてもよいし、フィルタープレス等でろ過を行った後に有機液体を通液してもよい。置換率を高くするためには、有機液体へ無機イオン吸着体を分散後に濾過する方法を繰り返すことが好ましい。

[0045] 製造時に含有される水分の有機液体への置換率は、５０質量％～１００質量％であればよく、好ましくは７０質量％～１００質量％、より好ましくは８０質量％～１００質量％であればよい。有機液体の置換率とは、有機液体への置換率をＳｂ（質量％）、水を含んだ無機イオン吸着体を有機液体で処理後の濾液の水分率をＷｃ（質量％）とするとき下記式（４）：

$$Sb = 100 - Wc \quad \cdots (4)$$

で表される値をいう。

有機液体で処理後の濾液の水分率は、カールフィッシャー法で測定することで求められる。

[0046] 無機イオン吸着体に含まれる水分を有機液体に置換した後に乾燥を行うことで、乾燥時の凝集を抑制することができ、無機イオン吸着体の細孔体積を増加させることができ、その吸着容量を増加させることができる。有機液体の置換率が５０質量％未満であると、乾燥時の凝集抑制効果が低くなり無機イオン吸着体の細孔体積が増加しない。

[0047] 無機イオン吸着体の単位質量当たりの細孔体積の総和Ｖａは、乾燥した多孔性成形体から算出された多孔性成形体の単位質量当たりの細孔体積をＶｂ（cm^3/g）、多孔性成形体の無機イオン吸着体担持量をＳａ（質量％）としたとき、下記式（７）：

$$Va = Vb / Sa \times 100 \quad \cdots (7)$$

で求められる。

多孔性成形体の無機イオン吸着体の担持量（質量％）Ｓａは、多孔性成形体の乾燥時の質量Ｗａ（ｇ）、灰分の質量Ｗｂ（ｇ）とするとき下記式（８）：

$$Sa = Wb / Wa \times 100 \quad \cdots (8)$$

で求められる。

ここで、灰分とは多孔性成形体を８００℃で２時間焼成したときの残分である。

[0048] ［微粒子の除去］

本実施形態の血液浄化器は、多孔質成形体が前記無機イオン吸着体を含有しているにも拘わらず、安全に使用可能なものである。具体的には、本実施形態の血液浄化器は、血液浄化器内に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における前記注射用生理食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下であり、かつ、２５μｍ以上の微粒子数が３個以下であり、さらに、溶出物試験液の吸光度が０．１以下であり、かつ、該試験液中に膜孔保持剤を含まない。

[0049] 本発明者らは、本実施形態の血液浄化器の製造において、多孔性成形体が無機イオン吸着体を含んでいるにも拘わらず、これを超臨界流体又は亜臨界流体で洗浄することにより血液浄化器から発生する微粒子を完全に除去することができることを見出した。

[0050] 超臨界流体とは、臨界圧力（以下、Ｐｃともいう）以上、かつ、臨界温度（以下、Ｔｃともいう）以上の条件の流体を意味する。亜臨界流体とは、超臨界状態以外の状態であって、反応時の圧力、温度をそれぞれＰ、Ｔとしたときに、０．５＜Ｐ／Ｐｃ＜１．０かつ０．５＜Ｔ／Ｔｃ、又は０．５＜Ｐ／Ｐｃかつ０．５＜Ｔ／Ｔｃ＜１．０の条件の流体を意味する。亜臨界流体の好ましい圧力、温度の範囲は、０．６＜Ｐ／Ｐｃ＜１．０かつ０．６＜Ｔ／Ｔｃ、又は０．６＜Ｐ／Ｐｃかつ０．６＜Ｔ／Ｔｃ＜１．０である。但し、流体が水である場合には、亜臨界流体となる温度、圧力の範囲は、０．５＜Ｐ／Ｐｃ＜１．０かつ０．５＜Ｔ／Ｔｃ、又は、０．５＜Ｐ／Ｐｃかつ０．５＜Ｔ／Ｔｃ＜１．０であることができる。ここで温度は摂氏を表すが、Ｔｃ又はＴのいずれかがマイナスである場合には、亜臨界状態を表す式はこの限りではない。

[0051] 超臨界流体又は亜臨界流体としては、水やアルコール等の有機媒体、二酸化炭素、窒素、酸素、ヘリウム、アルゴン、空気等の気体、又はこれらの混合流体が用いられる。二酸化炭素は、常温程度の温度下でも超臨界状態にでき、様々な物質を良く溶解することから、最も好ましい。

[0052] ［多孔性成形体形成ポリマー］

本実施形態に係る血液浄化器に用いる多孔性成形体を構成することができる多孔性成形体形成ポリマーは、特に限定されず、例えば、ポリスルホン系ポリマー、ポリフッ化ビニリデン系ポリマー、ポリ塩化ビニリデン系ポリマー、アクリロニトリル系ポリマー、ポリメタクリル酸メチル系ポリマー、ポリアミド系ポリマー、ポリイミド系ポリマー、セルロース系ポリマー、エチレンビニルアルコール共重合体系ポリマー、ポリアリールエーテルスルホン、ポリプロピレン系ポリマー、ポリスチレン系ポリマー、ポリカーボネート系ポリマー、多種類等が挙げられる。中でも芳香族ポリスルホンは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性及び機械的強度に優れるため好ましい。

[0053] 本実施形態で用いられる芳香族ポリスルホンとしては、下記式（５）：

$$-O-Ar-C(CH_3)_2-Ar-O-Ar-SO_2-Ar- \quad \cdots (5)$$

｛式中、Ａｒは、パラ位での２置換のフェニル基である。｝又は下記式（６）：

$$-O-Ar-SO_2-Ar- \quad \cdots (6)$$

｛式中、Ａｒは、パラ位での２置換のフェニル基である。｝で表される繰り返し単位を有するものが挙げられる。尚、芳香族ポリスルホンの重合度や分子量については特に限定しない。

[0054] ［親水性ポリマー］

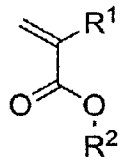
多孔性成形体に含まれる親水性ポリマーは、水中で膨潤するが、水に溶解しない生体適合性ポリマーであれば特に限定されない。本願明細書において、親水性ポリマーを「生体適合性ポリマー」ともいう。親水性ポリマーとしては、スルホン酸基、カルボキシル基、カルボニル基、エステル基、アミノ

基、アミド基、シアノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、リン酸基、オキシエチレン基、イミノ基、イミド基、イミノエーテル基、ピリジン基、ピロリドン基、イミダゾール基、４級アンモニウム基等を単独で又は複数種有するポリマーが挙げられる。

[0055] 疎水性ポリマーが芳香族ポリスルホンである場合、親水性ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーが好ましい。ポリビニルピロリドン系ポリマーとしては、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合ポリマー、ビニルピロリドン・ビニルカプロラクタム共重合ポリマー、及びビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合ポリマー等が挙げられ、親水性ポリマーは、これらのうち少なくとも１種を含んでいることが好ましい。中でも、ポリスルホン系ポリマー、ポリエーテルスルホン系ポリマーとの相溶性という観点から、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合ポリマー、ビニルピロリドン・ビニルカプロラクタム共重合ポリマーが好適に用いられる。

[0056] 親水性ポリマーは、下記化学式（１）で表されるモノマーを単量体単位として含むポリマーであることが好ましい。

[化1]



（１）

{化学式（１）中、R^1は、水素原子又はメチル基であり、R^2は、$-CH_2(CH_2)_qOC_tH_{2t+1}$又は$-CH_2C_mH_{2m+1}$であり、ｑは１～５であり、ｔは０～２であり、ｍは０～１７である。}

[0057] 化学式（１）で表されるモノマーは、２－ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ）、２－メトキシエチルメタクリレート（ＭＥＭＡ）、ｎ－ブチルメタクリレート（ＢＭＡ）、及びラウリル酸メタクリレート（ＬＭＡ）

からなる群から選択される少なくとも一つであることがより好ましく、２－メトキシエチルメタクリレート（ＭＥＭＡ）であることが更に好ましい。これらのモノマーは、多孔性成形体への過度吸着性をより高く維持しつつ、血液適合性を向上させることができるため好ましい。

[0058] 一実施形態において、多孔性成形体は、疎水性ポリマーの多孔性成形体上に親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）が担持されていることが好ましく、化学式（１）で表される生体適合性ポリマーが担持されていることがより好ましい。

[0059] 化学式（１）で表されるモノマーの含有量は、生体適合性ポリマーを構成するモノマー全体を基準として、好ましくは４０モル％以上、より好ましくは６０モル％以上である。該モノマーの含有量の上限値は限定されず、生体適合性ポリマーを構成するモノマー全体を基準として、１００モル％であってもよく、又は８０モル％以下、若しくは６０モル％以下であってもよい。

[0060] 生体適合性ポリマーは、化学式（１）で表されるモノマーと共重合可能な、電荷を有するモノマーを単量体単位として更に含むことが好ましい。本願明細書において、「電荷を有するモノマー」は、ｐＨ７．０の条件下で部分的もしくは完全に正電荷又は負電荷を帯びる官能基を有するモノマーである。生体適合性ポリマーが電荷を有するモノマーを単量体単位として更に含む場合、多孔性成形体との組み合わせにおいて、多孔性成形体上への生体適合性ポリマーの担持量が低減され、吸着性の低下を抑制できる。また、電荷を有するモノマーは高い親水性を有するため、生体適合性も向上する。その結果、より良好な吸着性及び血液適合性を有する多孔性成形体が得られる傾向にある。

[0061] 電荷を有するモノマーとしては、例えば、アミノ基（－NH_2、－NHR^3、NR^3R^4）、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、リン酸基（－OPO_3H_2）、スルホン酸基（－SO_3H）、及び両性イオン基からなる群から選択される少なくとも一つの基を有するモノマーが挙げられる。アミノ基において、R^3及びR^4は、それぞれ独立して、炭素数１～３のアルキル基であることが好ま

しく、炭素数１又は２のアルキル基であることがより好ましい。

[0062] これらの中でも、電荷を有するモノマーは、アミノ基、カルボキシル基、及び両性イオン基からなる群から選択される少なくとも一つの基を有するモノマーであることがより好ましい。電荷を有するモノマーは、アミノ基を有するカチオン性モノマー、カルボキシル基を有するアニオン性モノマー、アミノ基とカルボキシル基との両性イオン型モノマー、及びアミノ基とリン酸基との両性イオン型モノマーからなる群から選択される少なくとも一つであることが更に好ましい。電荷を有するモノマーがカルボキシル基を有する場合、多孔性成形体がCa^{2+}を吸着し、血液凝固の亢進を抑制できる点で、更に好ましい。

[0063] より具体的には、電荷を有するモノマーとしては、２－アミノエチルメタクリレート（ＡＥＭＡ）、ジメチルアミノエチルメタクリレート（ＤＭＡＥＭＡ）、ジエチルアミノエチルメタクリレート（ＤＥＡＥＭＡ）、［２－（メタクリロイルオキシ）エチル］トリメチルアンモニウム、アクリル酸（ＡＡｃ）、メタクリル酸（ＭＡｃ）、リン酸２－（メタクリロイルオキシ）エチル、Ｎ－メタクリロイルオキシエチル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウム－α－Ｎ－メチルカルボキシベタイン（ＣＭＢ）、［２－（メタクリロイルオキシ）エチル］ジメチル－（３－スルホプロピル）アンモニウムヒドロキシド（ＳＰＢ）、［３－（メタクリロイルアミノ）プロピル］ジメチル（３－スルホプロピル）アンモニウムヒドロキシド（ＳＰＢＡ）、リン酸２－（メタクリロイルオキシ）エチル２－（トリメチルアンモニオ）エチル（ＭＰＣ）、及び［３－（メタクリロイルアミノ）プロピル］ジメチル（３－スルホブチル）アンモニウムからなる群から選択される少なくとも一つであることがより好ましい。

[0064] これらの中でも、電荷を有するモノマーは、メチルアミノエチルメタクリレート（ＤＭＡＥＭＡ）、ジエチルアミノエチルメタクリレート（ＤＥＡＥＭＡ）、アクリル酸（ＡＡｃ）、Ｎ－メタクリロイルオキシエチル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウム－α－Ｎ－メチルカルボキシベタイン（ＣＭＢ）、

及びリン酸２－（メタクリロイルオキシ）エチル２－（トリメチルアンモニオ）エチル（ＭＰＣ）からなる群から選択される少なくとも一つであることがより好ましく、Ｎ－メタクリロイルオキシエチル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウム－α－Ｎ－メチルカルボキシベタイン（ＣＭＢ）であることが更に好ましい。

[0065] 電荷を有するモノマーの含有量は、生体適合性ポリマーを構成するモノマー全体を基準として、好ましくは１０モル％以上６０モル％以下、より好ましくは１５モル％以上４０モル％以下である。電荷を有するモノマーの含有量が上記範囲内である場合、多孔性成形体への含浸性及び親水性のバランスに優れ、より吸着性及び生体適合性に優れた多孔性成形体が得られる傾向にある。

[0066] 生体適合性ポリマーの重量平均分子量（Ｍｗ）は、好ましくは５，０００以上５，０００，０００以下、より好ましくは１０，０００以上１，０００，０００以下、更に好ましくは１０，０００以上３００，０００以下である。生体適合性ポリマーの重量平均分子量が上記範囲内であると、多孔性成形体への適度な含浸性、血液中への溶出の防止、及び担持量の低減等の観点から好ましい。生体適合性ポリマーの重量平均分子量（Ｍｗ）の分析方法は、例えば、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（ＧＰＣ）などにより測定することができる。

[0067] ＰＭＥＡの生体適合性（血液適合性）については、田中　賢，人工臓器の表面を生体適合化するマテリアル，ＢＩＯ　ＩＮＤＵＳＴＲＹ，Ｖｏｌ２０，Ｎｏ．１２，５９－７０　２００３に詳細に述べられている。

[0068] ＡＴＲ－ＩＲ法においては、試料に入射した波は試料に僅かにもぐり込んで反射するため、このもぐり込み深さ領域の赤外吸収を測定できることが知られているところ、本発明者らは、このＡＴＲ－ＩＲ法の測定領域が、多孔性成形体の表面に相当する「表層」の深さとほぼ等しいことも見出した。すなわち、ＡＴＲ－ＩＲ法の測定領域とほぼ等しい深さ領域における血液適合性が、多孔性成形体の血液適合性を支配し、その領域にＰＭＥＡを存在させ

ることで、一定の血液適合性を有する血液浄化器を提供できることを見出した。ＰＭＥＡを多孔性成形体の表面にコートすることで、長期保管後の血液浄化器からの微粒子の発生も抑制可能である。

[0069] ＡＴＲ－ＩＲ法による測定領域は、空気中での赤外光の波長、入射角、プリズムの屈折率、試料の屈折率等に依存し，通常、表面から１μｍ以内の領域である。

[0070] ＰＭＥＡが多孔性成形体の表面に存在することは、多孔性成形体の熱分解ガスクロマトグラフ質量分析により確認できる。ＰＭＥＡの存在は多孔性成形体の表面に対する全反射赤外吸収（ＡＴＲ－ＩＲ）測定で、赤外吸収曲線の１７３５ｃｍ$^{-1}$付近にピークが見られれば推定されるが、この付近のピークは他の物質に由来する可能性もある。そこで、熱分解ガスクロマトグラフ質量分析を行い、ＰＭＥＡ由来の２－メトキシエタノールを確認することでＰＭＥＡの存在を確認することができる。

[0071] ＰＭＥＡの溶媒に対する溶解性は特異なものがある。例えば、ＰＭＥＡは１００％エタノール溶媒、１００％メタノール溶媒には溶解しないが、水／エタノール混合溶媒、或いは水／メタノール混合溶媒には、その混合比によって溶解する領域がある。そして、その溶解する領域内の混合比では、水の量が多いほど、ＰＭＥＡ由来のピーク（１７３５ｃｍ$^{-1}$付近）のピーク強度は強くなる。メタノール：水の割合は、ＰＭＥＡの溶解性、ＰＭＥＡコート量の観点から、好ましくは８０：２０～４０：６０、より好ましくは７０：３０～４５：５５、さらに好ましくは６０：４０～４５：５５である。

[0072] 表面にＰＭＥＡを含む多孔性成形体においては、表面の細孔径の変化が小さいので、透水性能の変化があまりなく製品設計が簡単である。本実施形態においては、ＰＭＥＡを多孔性成形体の表面に有するが、例えば、ＰＭＥＡを多孔性成形体にコートした場合、ＰＭＥＡが極薄膜状に付着し、細孔をほぼ塞がない状態で多孔性成形体表面をコートしていると考えられる。特に、ＰＭＥＡは分子量が小さく、分子鎖が短いことから、被膜の構造が厚くなりにくく、多孔性成形体の構造を変化させにくいため好ましい。ＰＭＥＡは他

の物質との相溶性が高く、多孔性成形体の表面に均一に塗布することができ、血液適合性を向上させることができるため好ましい。

[0073] また、ＰＭＥＡを含む水／メタノール混合溶媒を用いて多孔性成形体の表面にＰＭＥＡを均一に塗布することにより多孔性成形体の溶血を無くすことが可能である。

[0074] 多孔性成形体の表面にＰＭＥＡ被覆層を形成する方法としては、例えば、多孔性成形体を充填したカラム（容器）の上部からＰＭＥＡを溶解したコート液を流してコーティングする方法等が好適に用いられる。

[0075] ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーは、特に制限はないが、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）が好適に用いられる。

[0076] ［微粒子数］

透析用途の血液浄化器が透析型人工腎臓装置の製造（輸入）承認を得るためには、厚生労働省の定める人工腎臓装置承認基準を満たす必要がある。したがって、本実施形態の血液浄化器は、人工腎臓装置承認基準に記載の溶出物試験の基準を満たす必要がある。本実施形態の血液浄化器は、血液浄化器中に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における前記食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下で且つ前記食塩液１ｍＬ中の２５μｍ以上の微粒子数が３個以下であり、さらに、溶出物試験液の吸光度が０．１以下である。

[0077] 血液浄化器中に封入した注射用生理食塩液中の微粒子数の測定方法は、以下の通りである。

（１）（ウエットタイプの血液浄化器における測定方法

ウエットタイプの血液浄化器は、出荷直前に溶液（例えば、ＵＦ濾過膜水等）を封入して、溶液中で放射線滅菌を行い、そのまま出荷される。このようなウエットタイプの血液浄化器では、溶液を完全に除去した後、１０Ｌの注射用生理食塩液で血液浄化器中の多孔性成形体に通液した後（孔性成形体が中空糸膜の場合には膜内表面側から膜外表面側に濾過した後）、新たな注射用生理食塩液を封入してから２５℃±１℃に保温して３ヶ月間静置状態で保

管する。血液浄化器から食塩液のサンプリングは、血液浄化器から全ての溶液（充填液）を可能な限り取り出した後、均一に混合してから行う。例えば、３ヶ月時点の測定の為のサンプリング後、残りの食塩液を元の血液浄化器の中に入れ密封して更に３ヶ月間保管し、６ヶ月時点の測定に用いる。

[0078] （２）ドライタイプの血液浄化器における測定方法

ドライタイプの血液浄化器では放射線滅菌を溶液中で行わない場合が多く、乾燥状態で出荷されることが多い。１０Lの注射用生理食塩液で血液浄化器中の多孔性成形体に通液した後（孔性成形体が中空糸膜の場合には膜内表面側から膜外表面側に濾過した後）、新たな注射用生理食塩液を封入してから２５℃±１℃に保温して３ヶ月間静置状態で保管する。血液浄化器から食塩液のサンプリングは、血液浄化器から全ての溶液（充填液）を可能な限り取り出した後、均一に混合してから行う。例えば、３ヶ月時点の測定の為のサンプリング後、残りの食塩液を元の血液浄化器の中に入れ密封して更に３ヶ月間保管し、６ヶ月時点の測定に用いる。サンプリングした溶液（又は充填液）中の微粒子数はパーティクルカウンターにて測定可能である。

[0079] ［多孔性成形体のリン吸着性能］

本実施形態の多孔性成形体は、透析患者の血液透析におけるリン吸着に好適に用いられる。血液組成は血漿成分と血球成分に分かれ、血漿成分は水９１％、タンパク質７％、脂質成分及び無機塩類で構成されており、血液中でリンは、リン酸イオンとして血漿成分中に存在する。血球成分は赤血球９６％、白血球３％及び血小板１％で構成されており、赤血球の大きさは直径７～８μｍ、白血球の大きさは直径５～２０μｍ、血小板の大きさは直径２～３μｍである。

[0080] 水銀ポロシメーターで測定した多孔性成形体の最頻細孔径が０．０８～０．７０μｍであることにより、外表面の無機イオン吸着体の存在量が多いため、高速で通液処理してもリンイオンを確実に吸着でき、リンイオンの多孔性成形体内部への浸透拡散吸着性にも優れる。さらに、血球成分等の目詰り等による血液流れ性が低下することもない。本実施形態においては、かかる

多孔性成形体の表面に生体適合性ポリマーを有することにより、より好適な血液処理用リン吸着剤として用いることができる。

[0081] 最頻細孔径が０．０８～０．７０μｍである多孔性成形体を含有し、該多孔性成形体の表面に生体適合性ポリマーを有することにより、血液中のリンイオンを選択的に確実に吸着することで、体内に戻る血中リン濃度はほとんど０に近いものとなる。ほとんどリンを含まない血液を体内に戻すことで細胞内又は細胞外からの血中へのリンの移動が活発になりリフィリング効果が大きくなることが考えられる。また、血中のリンを補おうとするリフィリング効果を誘発することで、通常排泄できない細胞外液、細胞内に存在するリンも排泄できる可能性がある。これにより、透析患者が、リン吸着剤経口薬を服用しないか、少量の服用（補助的な使用）に留めても、透析患者の副作用を起こさずに、体内血液中のリン濃度を適切に管理することができる。

[0082] 多孔性成形体を容器（カラム）等に充填した血液浄化器を透析時のダイアライザー前後に直列、並列等に繋いで使用することができる。本実施形態の血液浄化器をリン吸着用血液浄化器として用いることができ、血中のリン濃度が低く、空間速度が速い状態でも無機リンの選択性と吸着性能に優れる。リフィリング効果を誘発しやすくなる観点から、ダイアライザーの前後に本実施形態の血液浄化器を繋いで使用することが好ましい。

[0083] リフィリング効果が期待できる観点から、リン吸着率（％）（血中のリンが吸着される割合）は、５０％以上であることが好ましく、６０％以上であることがより好ましく、７０％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上であることが好適である。

[0084] 本実施形態の血液浄化器の容器（カラム）の素材に限定はなく、例えば、ポリスチレン系ポリマー、ポリスルホン系ポリマー、ポリエチレン系ポリマー、ポリプロピレン系ポリマー、ポリカーボネート系ポリマー、スチレン・ブタジエンブロックコポリマーの様な混合樹脂等を用いることができる。素材のコストの観点からポリエチレン系ポリマー、ポリプロピレン系ポリマーが好ましく用いられる。

[0085] ［多孔性成形体の製造方法］

次に、本実施形態の多孔性成形体の製造方法を詳細に説明する。

本実施形態の多孔性成形体の製造方法は、例えば、（１）無機イオン吸着体を乾燥する工程、（２）工程（１）で得られた無機イオン吸着体を粉砕する工程、（３）工程（２）で得られた無機イオン吸着体、多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒、多孔性成形体形成ポリマー、及び場合により親水性ポリマー（水溶性高分子）を混合してスラリーを作製する工程、（４）工程（３）で得られたスラリーを成形する工程、（５）工程（４）で得られた成形品を貧溶媒中で凝固させる工程を含む。

[0086] 工程（１）：無機イオン吸着体の乾燥工程

工程（１）において、無機イオン吸着体を乾燥させて粉体を得る。このとき、乾燥時の凝集を抑制するために、製造時に含有される水分を有機液体に置換した後に乾燥されることが好ましい。有機液体としては、無機イオン吸着体の凝集を抑制される効果があれば特に限定されないが、親水性が高い液体を用いることが好ましい。例えば、アルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類等が挙げられる。

[0087] 有機液体への置換率は、５０質量％～１００質量％であればよく、好ましくは７０質量％～１００質量％、より好ましくは８０質量％～１００質量％であればよい。有機液体への置換方法は、特に限定されるものではなく、有機液体に水を含んだ無機イオン吸着体を分散させた後に遠心分離、濾過をしてもよいし、フィルタープレスなどでろ過を行った後に有機液体を通液してもよい。置換率を高くするためには、有機液体へ無機イオン吸着体を分散後に濾過する方法を繰り返すことが好ましい。有機液体への置換率は、濾液の水分率をカールフィッシャー法で測定することで求められる。

[0088] 無機イオン吸着体に含まれる水分を有機液体に置換した後に乾燥を行うことで、乾燥時の凝集を抑制することができ、無機イオン吸着体の細孔体積を増加させることができ、その吸着容量を増加させることができる。有機液体の置換率が５０質量％未満であると、乾燥時の凝集抑制効果が低くなり無機

イオン吸着体の細孔体積が増加しない。

[0089] 工程（２）：無機イオン吸着体の粉砕工程

工程（２）においては、工程（１）により得られた無機イオン吸着体の粉末を粉砕する。粉砕の方法としては、特に限定されるものではなく、乾式粉砕や湿式粉砕を用いることができる。乾式粉砕方法は、特に限定されるものではなく、ハンマーミルなどの衝撃式破砕機、ジェットミルなどの気流式粉砕機、ボールミルなどの媒体式粉砕機、ローラーミルなどの圧縮式粉砕機などを用いることができる。中でも、粉砕した無機イオン吸着体の粒子径分布をシャープにすることができることから、気流式粉砕機が好ましい。湿式粉砕方法は、無機イオン吸着体及び多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒を合わせて粉砕、混合できるものであれば、特に限定されるものではなく、加圧型破壊、機械的磨砕、超音波処理等の物理的破砕方法に用いられる手段を用いることができる。

[0090] 粉砕混合手段の具体例としては、ジェネレーターシャフト型ホモジナイザー、ワーリングブレンダー等のブレンダー、サンドミル、ボールミル、アトライタ、ビーズミル等の媒体撹拌型ミル、ジェットミル、乳鉢と乳棒、らいかい器、超音波処理器等が挙げられる。中でも、粉砕効率が高く、粘度の高いものまで粉砕できることから、媒体撹拌型ミルが好ましい。

[0091] 媒体撹拌型ミルに使用するボール径は、特に限定されるものではないが、０．１ｍｍ～１０ｍｍであることが好ましい。ボール径が０．１ｍｍ以上であれば、ボール質量が充分あるので粉砕力があり粉砕効率が高く、ボール径が１０ｍｍ以下であれば、微粉砕する能力に優れる。

[0092] 媒体撹拌型ミルに使用するボールの材質は、特に限定されるものではないが、鉄やステンレス等の金属、アルミナ、ジルコニア等の酸化物類、窒化ケイ素、炭化ケイ素等の非酸化物類の各種セラミック等が挙げられる。中でも、耐摩耗性に優れ、製品へのコンタミネーション（摩耗物の混入）が少ない点で、ジルコニアが優れている。

[0093] 粉砕後は多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒に無機イオン吸着体が十分に

分散した状態でフィルター等を用いて濾過精製することが好ましい。粉砕・精製した無機イオン吸着体の粒子径は、０．００１～１０μｍ、好ましくは０．００１～２μｍ、より好ましくは０．０１～０．１μｍである。製膜原液中で無機イオン吸着体を均一に分散させるには、粒子径が小さい程良い。０．００１μｍ未満の均一した微粒子を製造し難い傾向にある。１０μｍを超える無機イオン吸着体では、多孔性成形体を安定して製造し難い傾向にある。

[0094] 工程（３）：スラリー作製工程

工程（３）においては、工程（２）により得られた無機イオン吸着体と、多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒、多孔性成形体形成ポリマー、場合により水溶性高分子（親水性ポリマー）を混合してスラリーを作製する。工程（２）及び工程（３）に用いる多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒としては、多孔性成形体の製造条件において多孔性成形体形成ポリマーを安定に１質量％を超えて溶解するものであれば、特に限定されるものではなく、従来公知のものを使用できる。良溶媒としては、例えば、Ｎ－メチル－２ピロリドン（ＮＭＰ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）等が挙げられる。良溶媒は１種のみを用いてもよく、２種以上を混合して用いてもよい。

[0095] 工程（３）における多孔性成形体形成ポリマーの添加量は、多孔性成形体形成ポリマー／（多孔性成形体形成ポリマー＋水溶性高分子＋多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒）の割合が、３質量％～４０質量％となるようにすることが好ましく、４質量％～３０質量％であることがより好ましい。多孔性成形体形成ポリマーの含有率が３質量％以上であれば、強度の高い多孔性成形体が得られ、４０質量％以下であれば、空孔率の高い多孔性成形体が得られる。

[0096] 工程（３）において、水溶性高分子は必ずしも添加される必要は無いが、添加をすることで多孔性成形体の外表面及び内部に三次元的に連続した網目構造を形成する繊維状の構造体を含む多孔性成形体が均一に得られ、すなわ

ち、孔径制御が容易になり、高速で通液処理してもイオンを確実に吸着できる多孔性成形体が得られる。

[0097] 工程（３）に用いる水溶性高分子は、多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒と多孔性成形体形成ポリマーとに対して相溶性のあるものであれば、特に限定されるものではない。水溶性高分子としては、天然高分子、半合成高分子、及び合成高分子のいずれも使用できる。天然高分子としては、例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、カラーギナン、アラビアゴム、トラガント、ペクチン、デンプン、デキストリン、ゼラチン、カゼイン、コラーゲン等が挙げられる。半合成高分子としては、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルデンプン、メチルデンプン等が挙げられる。合成高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラエチレングリコール、トリエチレングリコール等のポリエチレングリコール類等が挙げられる。中でも、無機イオン吸着体の担持性を高める点から、合成高分子が好ましく、多孔性が向上する点から、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリエチレングリコール類がより好ましい。

[0098] ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）とポリエチレングリコール類の質量平均分子量は、４００～３５，０００，０００であることが好ましく、１，０００～１，０００，０００であることがより好ましく、２，０００～１００，０００であることがさらに好ましい。質量平均分子量が４００以上であれば、表面開口性の高い多孔性成形体が得られ、３５，０００，０００以下であれば、成形する時のスラリーの粘度が低いので成形が容易になる傾向がある。水溶性高分子の質量平均分子量は、水溶性高分子を所定の溶媒に溶解し、ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）分析により測定できる。

[0099] 水溶性高分子の添加量は、水溶性高分子／（水溶性高分子＋多孔性成形体形成ポリマー＋多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒）の割合が、０．１質量

％～４０質量％となるようにすることが好ましく、０．１質量％～３０質量％であることがより好ましく、０．１質量％～１０質量％であることがさらに好ましい。

[0100] 水溶性高分子の添加量が０．１質量％以上であれば、多孔性成形体の外表面及び内部に三次元的に連続した網目構造を形成する繊維状の構造体を含む多孔性成形体が均一に得られる。水溶性高分子の添加量が４０質量％以下であれば、外表面開口率が適当であり、多孔性成形体の外表面の無機イオン吸着体の存在量が多いため、高速で通液処理してもイオンを確実に吸着できる多孔性成形体が得られる。

[0101] 工程（４）：成形工程

工程（４）においては、工程（３）により得られたスラリー（成形用スラリー）を成形する。成形用スラリーは、多孔性成形体形成ポリマーと、多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒と、無機イオン吸着体と、必要により水溶性高分子の混合スラリーである。本実施形態の多孔性成形体の形態は、成形用スラリーを成形する方法によって、粒子状、糸状、シート状、中空糸状、円柱状、中空円柱状等の任意の形態を採ることができる。

[0102] 粒子状、例えば、球状粒子の形態に成形する方法としては、特に限定されないが、例えば、回転する容器の側面に設けたノズルから、容器中に収納されている成形用スラリーを飛散させて、液滴を形成させる回転ノズル法等が挙げられる。回転ノズル法により、粒度分布が揃った粒子状の形態に成形することができる。具体的には、１流体ノズルや２流体ノズルから、成形用スラリーを噴霧して凝固浴中で凝固する方法が挙げられる。

[0103] ノズルの径は、０．１ｍｍ～１０ｍｍであることが好ましく、０．１ｍｍ～５ｍｍであることがより好ましい。ノズルの径が０．１ｍｍ以上であれば、液滴が飛散しやすく、１０ｍｍ以下であれば、粒度分布を均一にすることができる。

[0104] 遠心力は、遠心加速度で表され、５Ｇ～１５００Ｇであることが好ましく、１０Ｇ～１０００Ｇであることがより好ましく、１０Ｇ～８００Ｇである

ことがさらに好ましい。遠心加速度が５Ｇ以上であれば、液滴の形成と飛散が容易であり、１５００Ｇ以下であえば、成形用スラリーが糸状にならずに吐出し、粒度分布が広くなるのを抑えることができる。粒度分布が狭いことにより、カラムに多孔性成形体を充填した時に水の流路が均一になるため、超高速通水処理に用いても通水初期からイオン（吸着対象物）が漏れ出す（破過する）ことが無いという利点を有している。

[0105] 糸状又はシート状の形態に成形する方法としては、該当する形状の紡口、ダイスから成形用スラリーを押し出し、貧溶媒中で凝固させる方法が挙げられる。中空糸状の多孔性成形体を成形する方法としては、環状オリフィスからなる紡口を用いることで、糸状やシート状の多孔性成形体を成形する方法と同様にして成形できる。

[0106] 円柱状又は中空円柱状の多孔性成形体を成形する方法としては、紡口から成形用スラリーを押し出す際、切断しながら貧溶媒中で凝固させてもよいし、糸状に凝固させてから後に切断しても構わない。

[0107] 工程（５）：凝固工程

工程（５）においては、工程（４）で得られた凝固が促進された成形品を貧溶媒中で凝固させて、多孔性成形体を得る。工程（５）における貧溶媒としては、工程（５）の条件において多孔性成形体形成ポリマーの溶解度が１質量％以下の溶媒を使用することができ、例えば、水、メタノール及びエタノール等のアルコール類、エーテル類、ｎ－ヘキサン及びｎ－ヘプタン等の脂肪族炭化水素類等が挙げられる。中でも、貧溶媒としては、水が好ましい。

[0108] 工程（５）では、先行する工程から良溶媒が持ち込まれ、良溶媒の濃度が、凝固工程開始時と終点で、変化してしまう。そのため、予め良溶媒を加えた貧溶媒としてもよく、初期の濃度を維持するように水等を別途加えながら濃度を管理して凝固工程を行うことが好ましい。良溶媒の濃度を調整することで、多孔性成形体の構造（外表面開口率及び粒子形状）を制御できる。

[0109] 貧溶媒が水又は多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒と水の混合物の場合、

凝固工程において、水に対する多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒の含有量は、０～８０質量％であることが好ましく、０～６０質量％であることがより好ましい。多孔性成形体形成ポリマーの良溶媒の含有量が８０質量％以下であれば、多孔性成形体の形状が良好になる効果が得られる。

[0110] 貧溶媒の温度は、以下に説明する液滴を遠心力で飛散させる回転容器における空間部の温度と湿度を制御する観点から、４０～１００℃であることが好ましく、５０～１００℃であることがより好ましく、６０～１００℃であることがさらに好ましい。

[0111] ［多孔性成形体の製造装置］

本実施形態における多孔性成形体が粒子状の形態である場合、その製造装置は、液滴を遠心力で飛散させる回転容器と、凝固液を貯留する凝固槽と、を備え、回転容器と凝固槽の間の空間部分を覆うカバーを具備し、空間部の温度と湿度を制御する制御手段を備えたものであることができる。

[0112] 液滴を遠心力で飛散させる回転容器は、成形用スラリーを球状の液滴にして遠心力で飛散する機能があれば、特定の構造からなるものに限定されず、例えば、周知の回転ディスク及び回転ノズル等が挙げられる。回転ディスクは、成形用スラリーが回転するディスクの中心に供給され、回転するディスクの表面に沿って成形用スラリーが均一な厚みでフィルム状に展開し、ディスクの周縁から遠心力で滴状に分裂して微小液滴を飛散させるものである。回転ノズルは、中空円盤型の回転容器の周壁に多数の貫通孔を形成するか、または周壁に貫通させてノズルを取付け、回転容器内に成形用スラリーを供給すると共に回転容器を回転させ、その際に貫通孔又はノズルから遠心力により成形用スラリーを吐出させて液滴を形成するものである。

[0113] 凝固液を貯留する凝固槽は、凝固液を貯留できる機能があれば、特定の構造からなるものに限定されず、例えば、周知の上面開口の凝固槽や、回転容器を囲むように配置した筒体の内面に沿って凝固液を重力により自然流下させる構造の凝固槽等が挙げられる。上面開口の凝固槽は、回転容器から水平方向に飛散した液滴を自然落下させ、上面が開口した凝固槽に貯留した凝固

液の水面で液滴を捕捉する装置である。回転容器を囲むように配置した筒体の内面に沿って凝固液を重力により自然流下させる構造の凝固槽は、凝固液を筒体の内面に沿わせて周方向にほぼ均等な流量で流出させ、内面に沿って自然流下する凝固液流中に液滴を捕捉して凝固させる装置である。

[0114] 空間部の温度と湿度の制御手段は、回転容器と凝固槽の間の空間部を覆うカバーを具備し、空間部の温度と湿度を制御する手段である。空間部を覆うカバーは、空間部を外部の環境から隔離して、空間部の温度及び湿度を現実的に制御し易くする機能があれば、特定の構造からなるものに限定されず、例えば箱状、筒状及び傘状の形状とすることができる。

[0115] カバーの材質は、例えば、金属のステンレス鋼やプラスチック等が挙げられる。外部環境と隔離する点で、公知の断熱剤で覆うこともできる。カバーには、一部開口部を設けて、温度及び湿度を調整してもよい。

[0116] 空間部の温度及び湿度の制御手段は、空間部の温度と湿度を制御する機能があればよく、特定の手段に限定されず、例えば、電気ヒーター及びスチームヒーター等の加熱機、超音波式加湿器、加熱式加湿器等の加湿器が挙げられる。構造が簡便であるという点で、凝固槽に貯留した凝固液を加温して、凝固液から発生する蒸気を利用して空間部の温度と湿度を制御する手段が好ましい。

[0117] 以下、多孔性成形体の表面に生体適合性ポリマーの被覆層を形成する方法について説明する。本実施形態においては、多孔性成形体の表面に、例えば、ＰＭＥＡ又はＰＶＰ系ポリマーを含むコート液を塗布することによって、被膜を形成することができる。この際、例えば、ＰＭＥＡコート液は多孔性成形体に形成された細孔内に浸入し、多孔質な成形体表面の細孔径を大きく変化させずに、多孔性成形体の細孔表面全体にＰＭＥＡが含ませることもできる。

[0118] ＰＭＥＡコート液の溶媒としては、多孔性成形体を構成する多孔性成形体形成ポリマーや水溶性高分子といった高分子を溶解せず、ＰＭＥＡを溶解する又は分散させることができる溶媒であれば特に限定されるものではないが

、工程の安全性や、続く乾燥工程での取り扱いの良さから、水やアルコール水溶液が好ましい。沸点、毒性の観点から、水、エタノール水溶液、メタノール水溶液、イソプロピルアルコール水溶液、水／エタノール混合溶媒、水／メタノール混合溶媒になどが好適に用いられる。コート液の溶媒の種類、溶媒の組成については、多孔性成形体を構成する高分子との関係で、適宜設定する。

[0119] ＰＭＥＡコート液のＰＭＥＡの濃度に限定はないが、例えば、コート液の０．００１質量％～１質量％とすることができ、０．００５質量％～０．２質量％であることがより好ましい。

[0120] コート液の塗布方法に限定はないが、例えば、多孔性成形体を適当なカラム（容器）に充填し、上部からＰＭＥＡを含んだコート液を流し、次いで、圧縮空気を用いて余分な溶液を除去する方法を採用することができる。その後、蒸留水などで洗浄を行い残った不要な溶媒を置換除去した後、滅菌をすることで医療用具として用いることができる。

実施例

[0121] 以下、実施例、比較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。多孔性成形体の物性、血液浄化器の性能等の測定は、以下のように実施した。本発明の範囲は以下の実施例等のみに限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

[0122] 《評価及び測定方法》

［低融点水分量］

多孔性成形体の「乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量」を下記の手順で測定した。

＜手順＞

１．空パンの重量を量る。

２．パンに含水させた多孔性成形体を入れて密閉し、パンの重量を量る。

３．ＤＳＣ測定を行う。

４．ＤＳＣ測定後に密封パンに小さな穴を開け、８０℃にて８時間以上真空乾燥する。

５．前記４に記載の真空乾燥後のパンの重量を量る。

６．前記５に記載の真空乾燥後のパンの重量から前記１に記載の空パンの重量を引くことにより、「多孔性成形体の乾燥重量」を算出する。

７．前記２に記載のパンの重量から前記５に記載の真空乾燥後のパンの重量を引くことにより、多孔性成形体の全水分量を算出する。

８．ＤＳＣ測定後のヒートフロー（グラフの縦軸）を全水分量で規格化する。

９．ＤＳＣ測定の吸収（吸熱）ピーク面積のうち（図２参照）、０．１８℃以上をバルク水の融解熱量（全融解熱量）、０．１８℃未満を低融点水の融解熱量（低融点水融解熱量）と定義する。

１０．全水分量にＤＳＣにて得られる低融点水分率（低融点水融解熱量／全融解熱量）をかけることにより、「低融点水分量」を算出する。

１１．「低融点水分量」を「多孔性成形体の乾燥重量」で割ることにより、「乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量」を算出する。

＜使用機器＞

装置：TAインスツルメント製DSC Q2000又は同等機

雰囲気：窒素(流量50mL/min.)

温度校正：シクロヘキサン ６．７１℃

熱量校正：シクロヘキサン ３１．９Ｊ／ｇ

測定セル：Tzero Harmetic AI Pan(密閉パン)

リファレンス:空のTzero Harmetic Al Pan（空パン）

測定温度：－４０℃～５℃

昇温速度：０．３℃／分(－３０℃ までの降温速度は－３℃／分)

サンプルの秤量:メトラートレド製ウルトラミクロ天秤

[0123] ［接触変化率］

湿潤状態にある多孔性成形体を、メスシリンダーに投入した。メスシリン

ダーを最低２０回以上機械的にタップし、体積変化が見られなくなった時点での、見かけ容積１０ｍＬの多孔性成形体を、メスシリンダーの目盛りによって測定した。当該１０ｍＬの多孔性成形体を６０℃で３時間乾燥し、乾燥重量を測定した。さらに、別の１０ｍＬの多孔性成形体を準備し、これを吸引ろ過した。吸引ろ過には、アスピレーター（ＵＬＶＡＣ社製　ＭＤＡ－０１５にて、０．０１ＭＰａで５分間吸引）、及びろ紙（Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社製　ＰＨＷＰ０４７００　Ｍｉｘｅｄ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　Ｅｓｔｅｒ）を用いた。吸引ろ過した多孔性成形体の全量を、漏斗を用いて２００ｍＬの三口フラスコに入れた。ホールピペットにて測りとった大塚製薬製注射用水１００ｍＬを三口フラスコに加えた。スタンドにスリーワンモーター、クランプ、撹拌シャフト、撹拌羽を取り付けてフラスコにセットした。撹拌羽は、ＰＴＦＥ製、横幅５２ｍｍ、縦幅１４ｍｍ、厚み３．２ｍｍのスクエア型、アズワンカタログ１－７７３３－０１を用いた。撹拌シャフトは三口フラスコ内の中心に設置し、撹拌羽は、水面から３ｍｍだけ出るように設置した。その後、スリーワンモーターにて４００ｒｐｍ、１時間撹拌した。予め、吸引ろ過にて１００ｍＬの注射用水をろ過したろ紙を２枚用意し、これら２枚のろ紙を６０℃、３時間にて乾燥させ、その重量を３回測り取り平均値を算出した。重量測定にはＳＨＩＭＡＤＵ製ＡＵＷ１２０Ｄの精密天秤を用いた。上記実験が終了した撹拌後の液を、用意した２枚のろ紙を用いてろ過した。この際、三口フラスコ内の多孔性成形体が流れ出さないように注意した。その後、５０ｍＬ×４の注射用水で壁全体を濡らしながらフラスコを２回、漏斗を２回洗浄した。上記ろ紙を８０℃で３時間乾燥させ、その重量を３回測定し、平均値を算出した。この重量からろ紙の重量分を差し引いた重量を、接触変化重量とした。下記式から導かれる値を接触変化率（％）とした。

接触変化率（％）＝｛接触変化重量／（見かけ容積１０ｍＬの多孔性成形体の乾燥重量）｝×１００

上記の測定を１０回測行い、最大値と最小値を除いた８点の値の平均値を

用いた。

[0124] ［多孔性成形体の平均粒径及び無機イオン吸着体の平均粒径］

多孔性成形体の平均粒径及び無機イオン吸着体の平均粒径は、レーザー回折／散乱式粒度分布測定装置（ＨＯＲＩＢＡ社製のＬＡ-９５０（商品名））で測定した。分散媒体は水を用いた。無機イオン吸着体に水和酸化セリウムを使用したサンプルの測定時は、屈折率に酸化セリウムの値を使用して測定した。同様に、無機イオン吸着体に水和酸化ジルコニウムを使用したサンプルを測定する時は、屈折率に酸化ジルコニウムの値を使用して測定した。

[0125] ［牛血漿でのリン吸着量］

図１に示す装置を用いて、牛血漿を使用した低リン濃度血清によるカラムフロー試験により、リン吸着量を測定した。低リン濃度（０．７ｍｇ／ｄＬ）程度に調整した牛血漿を用いて、一般的な透析条件（空間速度ＳＶ＝１２０，４時間透析）と同等な条件でカラム（容器）に充填した多孔性成形体のリン吸着量（ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎ（多孔性成形体））を測定した。

リン酸イオン濃度は、モリブデン酸直接法にて測定した。

通液速度がＳＶ１２０の時のリン吸着量が、１．５（ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎ）以上であれば、吸着容量が大きく、リン吸着剤として良好であると判断した。

[0126] ［微粒子量］

微粒子計測器（リオン社製　ＫＬ－０４）を用いて、それぞれの評価用サンプルを測定した。測定値は１回目の測定値を廃棄し、２回目以降３回測定し、その平均値を正式な値とした。

[0127] ［溶血の有無］

図１に示す装置を用いて、人血液を用いたカラムフロー試験により、リン吸着量を測定した。

メスシリンダーを用いてタッピングを繰り返して秤量した多孔性成形体８ｍＬを、カラム（内径１０ｍｍ）に充填して、人血液（抗凝固剤を添加した採血後３時間以内の人新鮮血、ヘマトクリット値４０～４６％）を９６０ｍ

Ｌ／ｈｒ（ＳＶ１２０ｈｒ－１）の速度で、ワンパスで通液した。

カラムからの流出血（処理血液）を２分毎に３回サンプリングした。３回サンプリングした流出血を以下の方法で溶血試験して、1つでも溶血が有れば、溶血有りとした。

（溶血試験方法）

濾過前後の人血液を３０００回転／分（１７００×ｇ）１５分間遠心分離した後、白い紙等を背景にして、上清部分の着色を濾過前後で観察比較し、以下の評価基準で評価した：

溶血有り：（ｉ）濾過前の血液製剤の上清と比べて濾過後の血液製剤の上清の赤色が明らかに濃いもの、又は（ｉｉ）濾過前の血液製剤の上清と比べて濾過後の血液製剤の上清に赤色着色が見られるもの；

溶血無し：（ｉｉｉ）濾過前の血液製剤の上清と比べて濾過後の血液製剤の上清に赤色着色が認められないもの。

[0128] 《実施例１》

［無機イオン吸着体の製造］

硫酸セリウム４水和物（和光純薬（株））２０００ｇを５０Ｌの純水中に投入し、撹拌羽を用いて溶解させた後、８Ｍ苛性ソーダ（和光純薬（株））３Ｌを２０ｍｌ／ｍｉｎの速度で滴下し、水和酸化セリウムの沈殿物を得た。得られた沈殿物をフィルタープレスにてろ過した後、純水５００Ｌを通液して洗浄し、さらにエタノール（和光純薬（株））８０Ｌを通液して水和酸化セリウムに含まれる水分をエタノールに置換した。このとき、濾過終了時の濾液１０ｍｌを採取し、カールフィッシャー水分率計（（株）三菱ケミカルアナリテック社製のＣＡ－２００（商品名））にて水分率の測定を行ったところ、水分率は５質量％であり、有機液体の置換率は９５質量％であった。得られた有機液体を含む水和酸化セリウムを風乾し、乾燥した水和酸化セリウムを得た。

[0129] ［多孔性成形体の製造］

得られた乾燥水和酸化セリウムを、ジェットミル装置（日清エンジニアリ

ング（株）社製のＳＪ－１００（商品名））を用いて、圧気圧力０．８ＭＰａ、原料フィード速度１００ｇ／ｈｒの条件で粉砕し、粒子径平均１．２μｍの水和酸化セリウム粉末を得た。ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、関東化学社製）２２０ｇと、粉砕した水和酸化セリウム粉末（ＭＯＸ）１２０ｇ、ポリ（メタクリル酸メチル）（ＰＭＭＡ、三菱化学社製　商品名：ダイヤナールＢＲ-７７）２８ｇ、親水性ポリマー（水溶性高分子）としてポリビニルピロリドン（ＰＶＰ、ＢＡＳＦ社製Ｋ９０）３２ｇを加えて、溶解槽中にて、６０℃に加温して撹拌羽根を用いて撹拌・溶解し、均一な成形用スラリー溶液を得た。得られた成形用スラリーを側面に直径４ｍｍのノズルを開けた円筒状回転容器の内部に供給し、この容器を回転させ、遠心力（１５Ｇ）によりノズルから液滴を形成させた。水に対するＮＭＰの含有量が５０質量％の凝固液を６０℃に加温して貯留した、上面開口の凝固槽中に液滴を着水させ、成形用スラリーを凝固させた。さらに、エタノール置換後にアルカリ洗浄、分級を行い、球状の多孔性成形体を得た。多孔性成形体の粒径は５３７μｍであった。

[0130] ［超臨界流体による洗浄］

得られた多孔性成形体を二酸化炭素からなる超臨界流体（臨界温度３０４．１Ｋ、臨界圧力７．３８ＭＰａ、株式会社アイテック社製機器）にて１時間洗浄した。

[0131] ［ＰＭＥＡコーティング］

得られた多孔性成形体１ｍＬを円筒型容器（底面にガラスフィルター設置したもの、Ｌ（長さ）/Ｄ（円筒直径）は１．５）に充填した。次いで、ＰＭＥＡ（Ｍｎ２０，０００，Ｍｗ／Ｍｎ２．４）０．２ｇをメタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液（１００ｇ）中に溶解させ、コート液を作製した。多孔性成形体を充填した容器を垂直に把持しその上部からコート液を流速１００ｍＬ／ｍｉｎで流し多孔性成形体にコート液を接触させ、その後、純水で洗浄した。純水洗浄後、０．１ＫＭｐａのエアーで容器内のコート液を吹き飛ばし、真空乾燥機内にモジュールを入れて３５℃で１５時間真空乾燥させ、

大気雰囲気下、２５Ｋｇｙでガンマ線滅菌を実施して血液浄化器を作製した。

[0132] ［牛血漿を使用した低リン濃度血清によるカラムフロー試験］

透析治療時にダイアライザーの後にリン吸着器を使用する場合を考えて、透析治療時のダイアライザー出口の血中無機リン濃度０．２～１．０ｍｇ／ｄＬでのリン吸着量を測定することにした。そのため、試験血漿液のリン濃度の調整を行った。市販品の牛血清を遠心分離（３５００ｒｐｍ、５ｍｉｎ）してその上澄み液である血漿を２０００ｍＬ作製した。血漿中のリン濃度は１０．８ｍｇ／ｄＬであった。得られた血漿の半分（１０００ｍＬ）に実施例１で得られた多孔性成形体を加え、室温で２時間攪拌処理を行い、遠心分離（３５００ｒｐｍ、５ｍｉｎ）をしてリン濃度０の血漿約９５０ｍＬを得た。リン濃度１０．８ｍｇ／ｄＬの血漿３５ｍＬとリン濃度０の血漿４６５ｍＬを混合し遠心分離（３５００ｒｐｍ、５ｍｉｎ）をかけて上澄み液としてリン濃度０．８ｍｇ／ｄＬ、４９５ｍＬの血漿を得た。

[0133] 図１に示すように、実施例１で得られた多孔性成形体を用いて血液浄化器を組み込み、得られた血漿４５０ｍＬを２ｍＬ／ｍｉｎの流速で通液し、１フラクション目は１０ｍＬでそれ以降は１サンプルあたり２０ｍＬずつ採取した。通常、平均的な透析条件は流速Ｑｂ＝２００ｍＬ／ｍｉｎで４時間透析を行うことから、２００ｍＬ×４時間＝４８０００ｍＬ／ｍｉｎの全血流量となり、血球成分をＨｔ＝３０％とすると血漿としては３３６００ｍＬ／ｍｉｎの流量となる。今回は１／１００スケールでの実験としたので３４０ｍＬ／ｍｉｎの通液を目安とした。

[0134] 血漿フロー量３５０ｍＬ／ｍｉｎでの多孔性成形体のリン吸着量は１．５４ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は０．６２ｇであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0135]《実施例２》

［多孔性成形体の製造］において、有機高分子樹脂の良溶媒としてＮ－メチル－２ピロリドン（ＮＭＰ、三菱化学（株）製）２１７．６ｇ、親水性ポリマー（水溶性高分子）としてポリビニルピロリドン（ＰＶＰ、ＢＡＳＦ社製Ｋ９０）３１．６ｇ、ＭＯＸの代わりに酸化ランタン（ナカライテスク社製）１１９．２ｇ、有機高分子樹脂としてポリエーテルスルホン（ＰＥＳ、住友化学（株）製）３１．６ｇを加えて、実施例１と同様操作を行い球状の多孔性成形体を得た。多孔性成形体の粒径は５３３μｍであった。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は０．１４ｇであった。また、リン吸着量は９．８８ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0136]《実施例３》

［ＰＭＥＡコーティング］において、ＰＭＥＡ１．０ｇをメタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液（１００ｇ）中に溶解させ、コート液を作製した以外は、実施例１と同様操作を行い球状の多孔性成形体を得た。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．３０ｇであった。また、リン吸着量は１．５５ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0137]《比較例１》

ＰＭＥＡコートを行わなかった以外は、実施例２と同様操作を行い球状の多孔性成形体を得た。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は０．１０ｇであった。低融点水分量が低く、多孔性成形体に溶血がある結果となった。

[0138] 《比較例２》

［ＰＭＥＡコーティング］において、ＰＭＥＡ１．２ｇをメタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液（１００ｇ）中に溶解させ、コート液を作製した以外は実施例１と同様操作を行い球状の多孔性成形体を得た。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．４０ｇであった。また、リン吸着量は１．４５ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。低融点水分量が高すぎるため、リン吸着量が低い結果となった。

[0139] 《比較例３》

超臨界流体による洗浄を行わなかった以外は、実施例１と同様に血液浄化器を作製した。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。微粒子数が多い結果となった。

[0140] 《実施例４》

［親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）の合成］

２－メトキシエチルメタクリレート（ＭＥＭＡ）とＮ－メタクリロイルオキシエチル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウム－α－Ｎ－メチルカルボキシベタイン（ＣＭＢ）との共重合体を通常の溶液重合によって合成した。重合条件は、エタノール溶液中、開始剤としてアゾイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ）０．００２５モル／Ｌ存在下、各モノマー濃度を１モル／Ｌとし、反応温度６０℃にて８時間重合反応を行い、ポリマー重合液を得た。得られたポリマー重合液をジエチルエーテルに滴下し、析出したポリマーを回収した。回収したポリマーを、ジエチルエーテルを用いて再沈殿操作を行うことで精製した。その後、得られたポリマーを減圧条件下で２４時間乾燥して親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）を得た。

[0141] 親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）中のＨＥＭＡモノマー単位とＣＭＢモノマー単位とのモル比は以下のように測定した。得られた親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）をジメチルスルホキシドへ溶解した後、^{1}Ｈ－ＮＭＲ測定を行うことにより算出したチャートにおける４．３２ｐｐｍ（ＣＭＢ

に固有のＨ原子由来）のピークと０．６５から２．１５ｐｐｍ（全体のＨ原子量）の面積比から次の式により算出した。

ＣＭＢモノマーのモル比＝（“４．３２ｐｐｍ領域の面積比”／２）／（“０．６５－２．１５ｐｐｍ領域の面積比”／５）×１００

ＨＥＭＡモノマーのモル比＝１００－ＣＭＢモノマーのモル比

親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）におけるＨＥＭＡモノマー単位とＣＭＢモノマー単位とのモル比は、６５対３５と算出された。

[0142] ［コーティング溶液の調製］

上記親水性ポリマー（生体適合性ポリマー）を７０Ｗ／Ｗ％のエチルアルコールへ添加した後、１２時間撹拌し、コーティングポリマー濃度が０．１重量％のコーティング液を調整した。

[0143] 上記コーティング溶液を用いて［ＰＭＥＡコーティング］欄で記載した方法により血液浄化器を作製した以外は、実施例２と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は９．８６ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0144] 《実施例５》

［多孔性成形体の製造］において、有機高分子樹脂としてポリエーテルイミド（ＰＥＩ、ＧＥＮＥＲＡＬ ＥＬＥＣＴＲＩＣ Ｃｏ．Ｕｌｔｅｍ１０１０）を用いた以外は、実施例４と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は９．８４ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった

。

[0145] 《実施例６》

［多孔性成形体の製造］において、酸化ランタン１１９．２ｇの代わりに水和酸化ジルコニウム（第一稀元素社製　商品名：Ｒ水酸化ジルコニウム）２４０ｇを用いた以外は、実施例５と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は１．５０ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0146] 《実施例７》

［多孔性成形体の製造］において、有機高分子樹脂としてアクリロニトリル９１．５重量％、アクリル酸メチル８．０重量％、メタクリルスルホン酸ソーダ０．５重量％、からなる極限粘度[η]＝１．２の共重合体（有機高分子樹脂、ＰＡＮ）、有機高分子樹脂の良溶媒としてＤＭＳＯを用いた以外は、実施例６と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は１．５２ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0147] 《実施例８》

［多孔性成形体の製造］において、水和酸化ジルコニウムの代わりに炭酸ネオジム（富士フィルムワコーケミカル社製　商品名：炭酸ネオジム八水和物）を用いた以外は、実施例７と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は９．２２ｍｇ

－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0148] 《実施例９》

［多孔性成形体の製造］において、酸化ランタンの代わりに炭酸ネオジム（富士フィルムワコーケミカル社製　商品名：炭酸ネオジム八水和物）を用いた以外は、実施例４と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は９．２５ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0149] 《実施例１０》

［多孔性成形体の製造］において、有機高分子樹脂としてポリスルホン（Ａｍｏｃｏ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ社製 Ｐ－１７００）を用いた以外は、実施例９と同様な操作を行った。得られた血液浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は９．２６ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0150] 《実施例１１》

［多孔性成形体の製造］において、有機高分子樹脂としてエチレンビニルアルコール共重合体（ＥＶＯＨ、日本合成化学社製　商品名：ソアノールＥ３８０３）を用いた以外は、実施例３と同様な操作を行った。得られた血液

浄化器の各種特性を以下の表１に示す。得られた多孔性成形体の乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量は１．２０ｇであった。また、リン吸着量は１．５５ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎであった。得られた血液浄化器の性能を以下の表１に示す。リン吸着能が高く、良好なサイトカイン吸着性能を有し、溶血が無く、微粒子数が人工腎臓装置承認基準を満たす安全に使用可能な血液浄化器であった。

[0151] 《比較例４》

［多孔性成形体の作製］

Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ、三菱化学（株））１１０ｇと、平均粒径３０μｍの水和酸化セリウム粉末（高南無機（株））１５０ｇを、直径５ｍｍφのステンレス製ボール１．５ｋｇを充填した容積１Ｌのステンレス製ボールミルポットに投入し、７５ｒｐｍの回転数で１５０分間粉砕・混合処理を行い黄色のスラリーを得た。得られたスラリーに、ポリエーテルスルホン（住友化学（株）、スミカエクセル５００３ＰＳ（商品名）、ＯＨ末端グレード、末端水酸基組成９０（モル％））１５ｇ、水溶性高分子であるポリエチレングリコール（ＰＥＧ３５，０００、メルク（株））２ｇを加えて、溶解槽中にて、６０℃に加温して撹拌羽根を用いて撹拌・溶解し、均一な成形用スラリー溶液を得た。

[0152] 得られた成形用スラリー溶液を６０℃に加温し、側面に直径５ｍｍのノズルを開けた円筒状回転容器の内部に供給し、この容器を回転させ、遠心力（１５Ｇ）によりノズルから液滴を形成させた。続いて、回転容器と凝固槽の間の空間部をポリプロピレン製のカバーで覆って空間部の温度を５０℃、相対湿度を１００％に制御した空間部を飛行させ、凝固液としての水を８０℃に加温して貯留した、上面開口の凝固槽中に着水させ、成形用スラリーを凝固させた。さらに、洗浄、分級を行い、球状の多孔性成形体を得た。

[0153] ［多孔性成形体へのＰＭＥＡコーティング］

得られた多孔性成形体５０ｍＬを円筒型カラム（底面にガラスフィルター設置したもの）に充填した。次いでＰＭＥＡ（Ｍｎ２０，０００，Ｍｗ／Ｍ

ｎ２．４）０．２ｇをエタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液（１００ｇ）中に溶解させ、コート液を作製した。多孔性成形体を充填したカラムを垂直に把持しその上部からコート液を流速１００ｍＬ／ｍｉｎで流し多孔性成形体にコート液を接触させ、その後、純水で洗浄した。純水洗浄後、０．１ＫＭｐａのエアーでモジュール内のコート液を吹き飛ばし、真空乾燥機内にモジュールを入れて３５℃１５時間真空乾燥させ、大気雰囲気下、２５Ｋｇｙでガンマ線滅菌を実施した。

[0154] 得られた多孔性成形体の低融点水分量及び接触変化率を測定した結果、低融点水分量が０．０１ｇ、接触変化率が０．４％であった。多孔性成形体の成形用スラリー溶液中に用いられたポリエチレングリコール（ＰＥＧ３５，０００、メルク（株））が水溶性であるため、多孔性成形体中に残存していなかった。多孔性成形体の中のＰＭＥＡ量をＡＴＲ－ＩＲで確認した結果、多孔性成形体の中のＰＭＥＡ量は本願実施例１の２５％程度であることを確認した。

[0155] 《比較例５》

ＮＭＰを１４７ｇとし、水和酸化セリウム粉末（高南無機（株））を８０．５ｇとし、粉砕・混合処理を２００分間行い、得られたスラリーに、ポリエーテルスルホン（住友化学（株）、スミカエクセル５００３ＰＳ（商品名）、ＯＨ末端グレード、末端水酸基組成９０（モル％））２１．３ｇ、水溶性高分子としてポリエチレングリコールの代わりにポリビニルピロリドン（ＰＶＰ、ＢＡＳＦジャパン（株）、Ｌｕｖｉｔｅｃ Ｋ３０ Ｐｏｗｄｅｒ（商品名））２１．３ｇを加えたこと以外は、比較例４に記載の方法と同様にして、球状の多孔性成形体を得た。

[0156] 得られた多孔性成形体の低融点水分量及び接触変化率を測定した結果、低融点水分量が０．０１ｇ、接触変化率が０．４％であった。多孔性成形体の成形用スラリー溶液中に用いられたポリビニルピロリドン（ＰＶＰ、ＢＡＳＦジャパン（株）、Ｌｕｖｉｔｅｃ Ｋ３０ Ｐｏｗｄｅｒ（商品名）；実施例２に記載）が水溶性であるため、多孔性成形体中に残存していなかった。

多孔性成形体の中のＰＭＥＡ量をＡＴＲ－ＩＲで確認した結果、多孔性成形体の中のＰＭＥＡ量は本願実施例１の２５％程度であることを確認した。

[0157] 《ＰＭＥＡコート液における溶媒の影響》

上記比較例４及び５では、ＰＭＥＡコート溶液として、エタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液を用いている。これに対して、本願実施例１～３及び１１では、メタノール４０ｇ／水６０ｇの水溶液を用いている。図３は、ＰＭＥＡコート溶液の溶媒による、ＰＭＥＡ溶解性を示す図である。図４は、ＰＭＥＡコート後のポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）及びＭＯＸを含む多孔性成形体の、ＡＴＲ／ＦＴ－ＩＲ分析の一例である。図４中、Ｃ１は、ＰＥＳのＣ＝Ｃ結合に由来するピークであり、Ｃ２は、ＰＭＥＡのＣ＝Ｏ結合に由来するピークを示す。図５は、ＰＭＥＡコート溶液の溶媒による、ＰＭＥＡコート量の違いを示す。同程度のＰＭＥＡ濃度であっても、用いる溶媒の種類によって、コート量に大幅な違い（４倍にも及ぶ）があることが分かる。なお、ＵＶ計測定によるコート量とＡＴＲのＣ２／Ｃ１比は同じ傾向が見られた。そのため、ＰＭＥＡのコート溶液の溶媒としては、メタノール／水の混合溶媒を用いることが好ましく、メタノール：水の割合は、好ましくは８０：２０～４０：６０、より好ましくは７０：３０～４５：５５、さらに好ましくは６０：４０～４５：５５である。

[0158]

[表1-1]

表１－１

		実施例１	実施例２	実施例３	比較例１	比較例２	比較例３	実施例４
多孔性成形体形成ポリマー/重量(wt%)		PMMA/7.0	PES/7.9	PMMA/7.0	PES/7.9	PMMA/7.0	PMMA/7.0	PES/7.9
水溶性高分子/重量(wt%)		PVP/8.0	PVP / 7.9	PVP/8.0	PVP / 7.9	PVP/8.0	PVP/8.0	PVP / 7.9
無機イオン吸着体/重量(wt%)		Ce/30.0	La/29.8	Ce/30.0	La/29.8	Ce/30.0	Ce/30.0	La/29.8
溶媒/重量(wt%)		DMSO/55.0	NMP/54.4	DMSO/55.0	NMP/54.4	DMSO/55.0	DMSO/55.0	NMP/54.4
コート液中のポリマー/濃度（wt%）		PMEA/0.2	PMEA/0.2	PMEA/1	－	PMEA/1.2	PMEA/0.2	MEMA,CMB /0.1
無機イオン吸着体の粒子径（μm）		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
多孔性成形体の粒径（μm）		537	533	537	533	536	537	533
低融点水分量 （g）		0.62	0.14	1.30	0.10	1.40	0.62	1.20
接触変化率 （%）		0.2	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.2
血中のリン吸着量 （mg/ml-Resin）		1.54	9.88	1.55	9.88	1.45	1.55	9.86
5nm以上100nm以下の細孔直径の積算細孔容量（cm^3/g）		0.5	0.55	0.5	0.55	0.5	0.5	0.5
100nm以上200nm以下の細孔直径の積算細孔容量（cm^3/g）		0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.020	0.020
アルブミン吸着量（mg/mL）		21	20	21	20	21	21	53
ＩＬ－１ｂ吸着率 （%）		88	96	87	80	88	88	100
ＩＬ－６ 吸着率 （%）		67	77	65	58	66	67	94
ＩＬ－８ 吸着率 （%）		83	96	88	77	85	85	100
ＩＬ－１０ 吸着率 （%）		64	71	66	60	65	67	96
TNF－α吸着率 （%）		30	38	31	30	31	30	87
HMGB1 吸着率 （%）		94	95	96	90	97	95	100
溶血の有無		無し	無し	無し	有り	無し	無し	無し
１週間経過時点での微粒子数	１０μm以上[個]	6	8	5	8	3	12	7
	２５μm以下[個]	1	2	1	2	0	2	2
３ヶ月経過時点での微粒子数	１０μm以上[個]	8	9	8	10	7	29	8
	２５μm以下[個]	1	3	1	3	0	6	3
６ヶ月経過時点での微粒子数	１０μm以上[個]	9	10	8	10	8	64	11
	２５μm以下[個]	1	3	1	3	1	11	3

[表1-2]

表1-2

		実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
多孔性成形体形成ポリマー/重量(wt%)		PEI/7.9	PEI/8.1	PAN/8.1	PAN/7.9	PES/7.9	PSF/7.9	EVOH/7.9
水溶性高分子/重量(wt%)		PVP/7.9	PVP/8.1	PVP/8.1	PVP/7.9	PVP / 7.9	PVP / 7.9	PVP/7.9
無機イオン吸着体/重量(wt%)		La/29.8	Zr/48.1	Zr/48.1	Nd/29.9	Nd/29.8	Nd/29.8	Ce/29.8
溶媒/重量(wt%)		NMP/54.4	NMP/41.8	DMSO/41.8	DMSO/54.4	NMP/54.4	NMF/54.4	DMSO/54.4
コート液中のポリマー/濃度 (wt%)		MEMA,CMB /0.1	MEMA,CMB /0.1	MEMA,CMB /0.1	MEMA,CMB /0.1	MEMA,CMB /0.1	MEMA,CMB /0.1	PMEA/1
無機イオン吸着体の粒子径 (μm)		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
多孔性成形体の粒径 (μm)		536	536	532	533	535	536	530
低融点水分量 (g)		1.20	1.20	1.22	1.22	1.20	1.20	1.23
接触変化率 (%)		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0
血中のリン吸着量 (mg/ml-Resin)		9.84	1.50	1.52	9.22	9.25	9.26	1.55
5nm以上100nm以下の細孔直径の積算細孔容量 (cm^3/g)		0.5	0.89	0.89	0.45	0.5	0.5	0.4
100nm以上200nm以下の細孔直径の積算細孔容量 (cm^3/g)		0.020	0.021	0.015	0.015	0.020	0.020	0.010
アルブミン吸着量 (mg/mL)		53	88	84	37	55	57	25
IL-1b 吸着率 (%)		100	100	100	100	100	100	88
IL-6 吸着率 (%)		95	87	86	95	95	96	67
IL-8 吸着率 (%)		100	90	91	100	100	100	88
IL-10 吸着率 (%)		95	88	87	96	97	98	67
TNF-α吸着率 (%)		88	70	69	86	86	88	30
HMGB1 吸着率 (%)		100	100	100	100	100	100	95
溶血の有無		無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し
1週間経過時点での微粒子数	10μm以上[個]	7	9	9	7	7	8	5
	25μm以下[個]	1	1	1	1	2	2	1
3ヶ月経過時点での微粒子数	10μm以上[個]	8	14	13	9	9	10	7
	25μm以下[個]	2	2	2	2	2	2	2
6ヶ月経過時点での微粒子数	10μm以上[個]	10	17	17	11	11	11	9
	25μm以下[個]	2	3	3	2	3	3	2

産業上の利用可能性

[0159] 本発明に係る血液浄化器は、リン吸着能が高く、溶血が無く、かつ、安全に使用可能であるため、体内に蓄積したリンを定期的に除去するための療法に好適に利用可能である。

符号の説明

[0160] 1 恒温槽

2 実験台

3 ポンプ

4 多孔性吸収体（リン吸収剤）入りカラム

5 圧力計

6 サンプリング

請求の範囲

[請求項1] 乾燥重量１ｇあたりの低融点水分量が０．１２ｇ以上１．３５ｇ以下である多孔性成形体を有する血液浄化器であって、該血液浄化器中に注射用生理食塩液を封入してから３月後及び６月後における該注射用生理食塩液１ｍＬ中の１０μｍ以上の微粒子数が２５個以下であり、かつ、２５μｍ以上の微粒子数が３個以下である、ことを特徴とする血液浄化器。

[請求項2] 前記多孔性成形体の接触変化率が０以上０．２以下である、請求項１に記載の血液浄化器。

[請求項3] 前記多孔性成形体は、多孔性成形体形成ポリマーと親水性ポリマーと無機イオン吸着体から構成される、請求項１に記載の血液浄化器。

[請求項4] 前記親水性ポリマーは、生体適合性ポリマーである、請求項３に記載の血液浄化器。

[請求項5] 前記生体適合性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）系ポリマーである、請求項４に記載の血液浄化器。

[請求項6] 前記多孔性成形体は、生体適合性ポリマーにより被覆されている、請求項１～５のいずれか１項に記載の血液浄化器。

[請求項7] 前記無機イオン吸着体が、下記式（１）：

$$MN_xO_n \cdot mH_2O \quad \cdots (1)$$

{式中、ｘは、０～３であり、ｎは、１～４であり、ｍは、０～６であり、そしてＭとＮは、Ｔｉ、Ｚｒ、Ｓｎ、Ｓｃ、Ｙ、Ｌａ、Ｃｅ、Ｐｒ、Ｎｄ、Ｓｍ、Ｅｕ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｄｙ、Ｈｏ、Ｅｒ、Ｔｍ、Ｙｂ、Ｌｕ、Ａｌ、Ｓｉ、Ｃｒ、Ｃｏ、Ｇａ、Ｆｅ、Ｍｎ、Ｎｉ、Ｖ、Ｇｅ、Ｎｂ、及びＴａからなる群から選ばれる金属元素であり、互いに異なる。}で表される少なくとも一種の金属酸化物を含有する、請求項３～６のいずれか１項に記載の血液浄化器。

[請求項8] 前記金属酸化物が、下記（ａ）～（ｃ）群：

（ａ）水和酸化チタン、水和酸化ジルコニウム、水和酸化スズ、水

和酸化セリウム、水和酸化ランタン、及び水和酸化イットリウム；

（ｂ）チタン、ジルコニウム、スズ、セリウム、ランタン、及びイットリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素と、アルミニウム、珪素、及び鉄からなる群から選ばれる少なくとも一種の金属元素との複合金属酸化物；

（ｃ）活性アルミナ

から選ばれる、請求項７に記載の血液浄化器。

[請求項9] リン吸着量が１．５（ｍｇ－Ｐ／ｍＬ－Ｒｅｓｉｎ）以上である、請求項１に記載の血液浄化器。

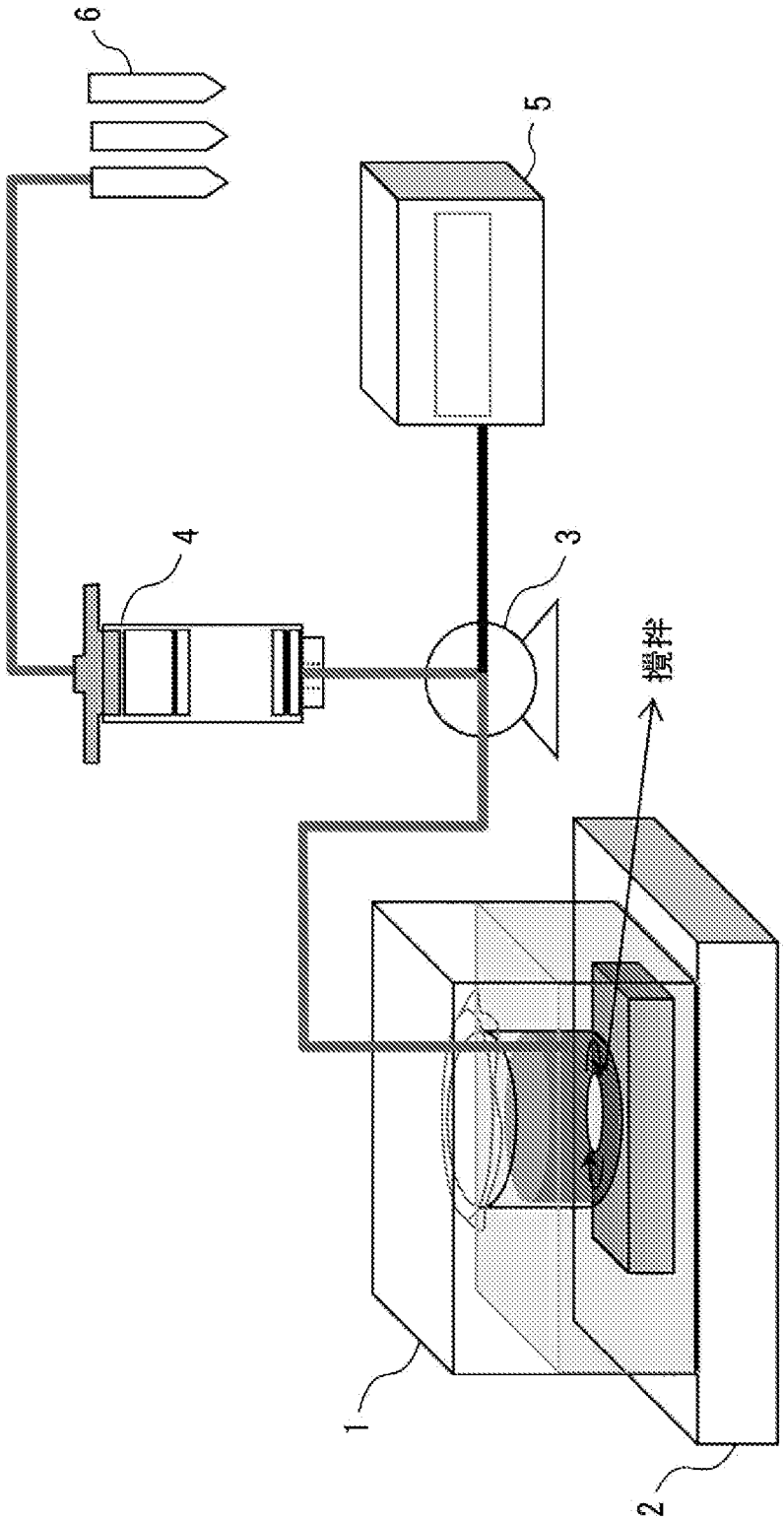
[請求項10] サイトカインであるＩＬ－１ｂ、ＩＬ－６、ＩＬ－８、及びＩＬ－１０の吸着率が５０％以上である、請求項１に記載の血液浄化器。

[請求項11] サイトカインであるＴＮＦ－αの吸着率が３０％以上である、請求項１に記載の血液浄化器。

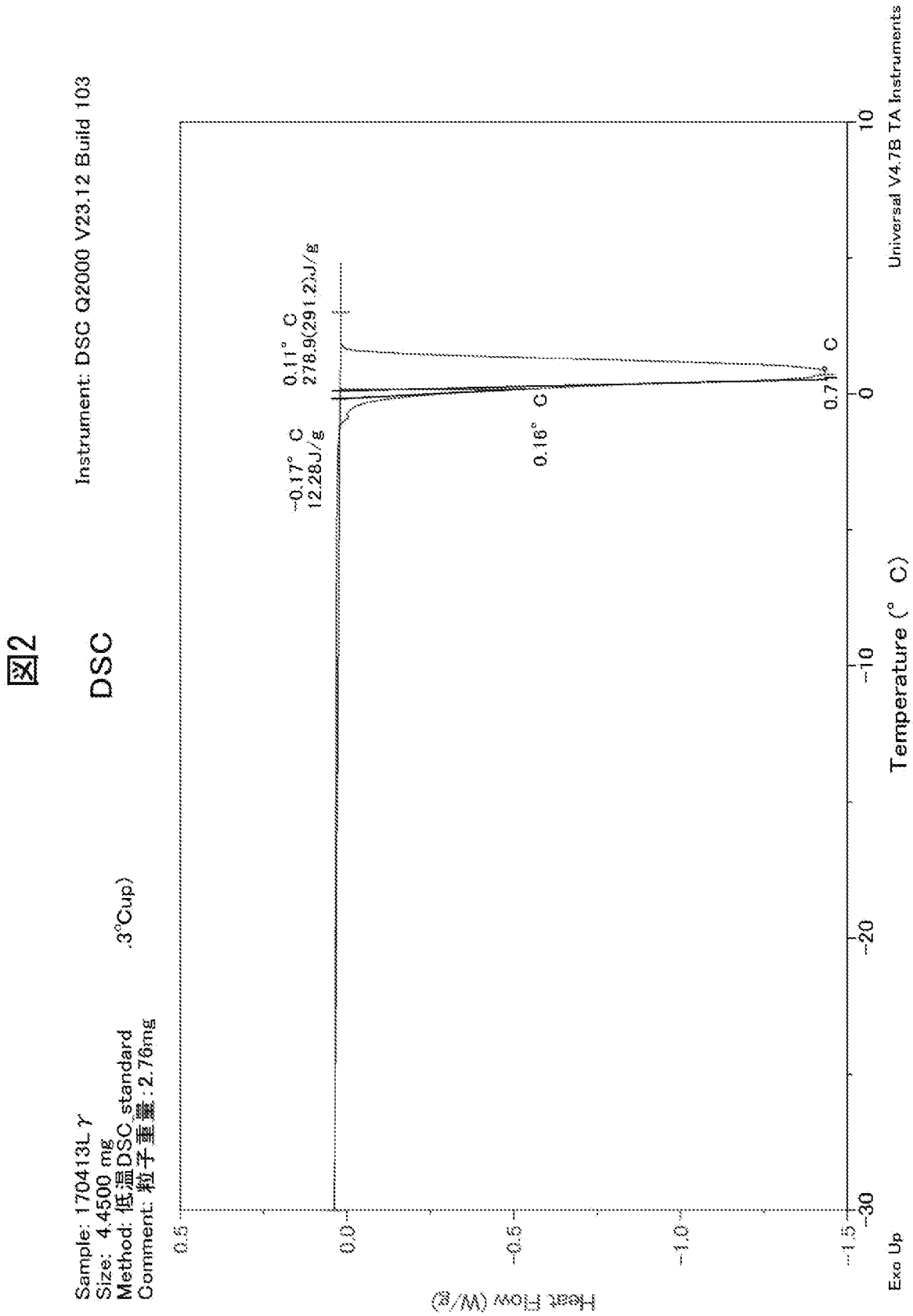
[請求項12] アラーミンであるＨＭＧＢ－１の吸着率が５０％以上である、請求項１に記載の血液浄化器。

[図1]

図1

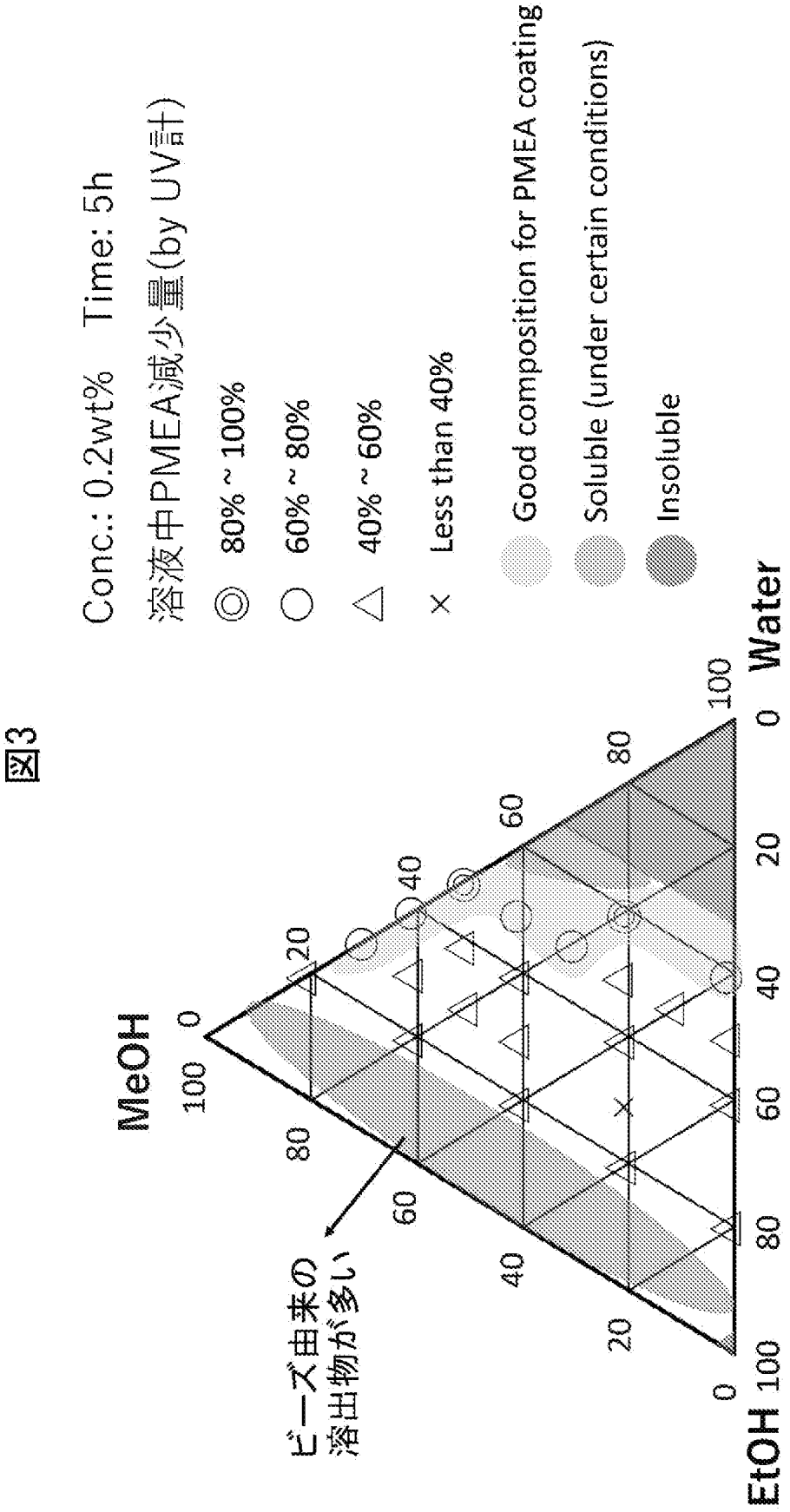


[図2]


図2
DSC
Instrument: DSC Q2000 V23.12 Build 103
Sample: 170413L γ
Size: 4.4500 mg
Method: 低温DSC standard
Comment: 粒子重量:2.76mg
.3°Cup)
−0.17° C
12.28J/g
0.11° C
278.9(291.2)J/g
0.16° C
0.71° C
Heat Flow (W/g)
Exo Up
Temperature (° C)
Universal V4.7B TA Instruments

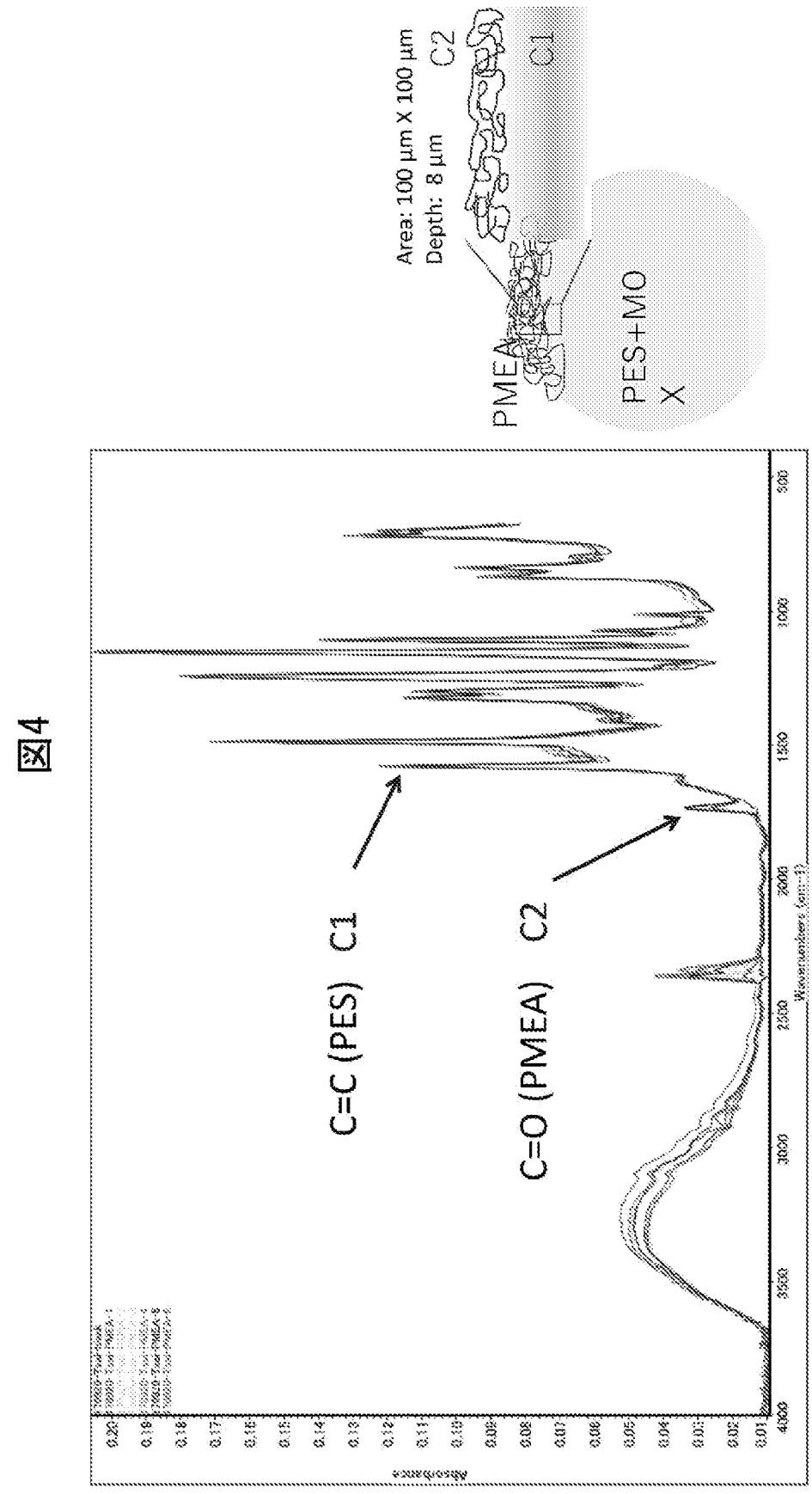
[図3]

図3


Conc.: 0.2wt% Time: 5h
溶液中PMEA減少量(by UV計)
◎ 80% ~ 100%
○ 60% ~ 80%
△ 40% ~ 60%
× Less than 40%
Good composition for PMEA coating
Soluble (under certain conditions)
Insoluble
MeOH
EtOH
Water
ビーズ由来の
溶出物が多い

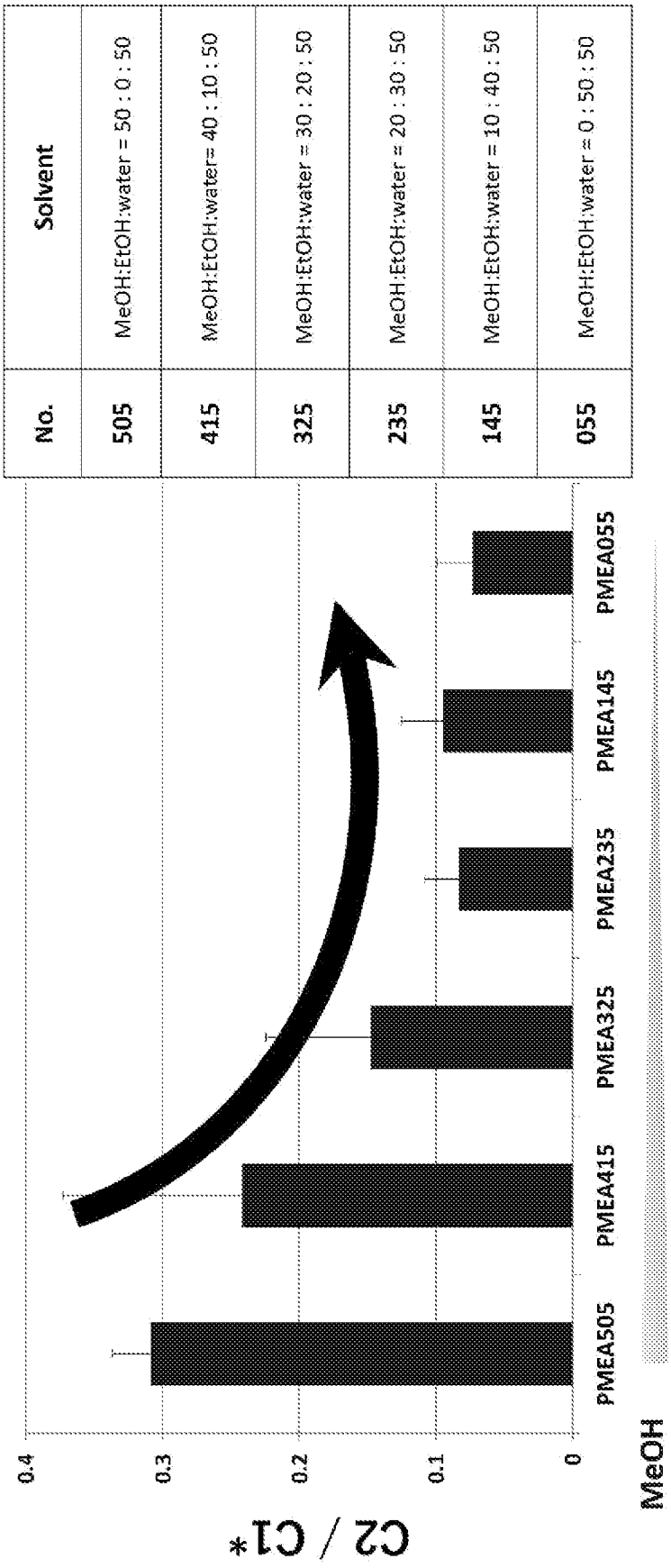
[図4]

図4


Area: 100 µm X 100 µm
Depth: 8 µm
C2
C1
PMEA
PES+MO
X
C=C (PES) C1
C=O (PMEA) C2
Wavenumber (cm-1)

[図5]

図5



No.	Solvent
505	MeOH:EtOH:water = 50 : 0 : 50
415	MeOH:EtOH:water= 40 : 10 : 50
325	MeOH:EtOH:water = 30 : 20 : 50
235	MeOH:EtOH:water = 20 : 30 : 50
145	MeOH:EtOH:water = 10 : 40 : 50
055	MeOH:EtOH:water = 0 : 50 : 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/014383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. B01J20/06(2006.01)i, B01J20/08(2006.01)i, B01J20/10(2006.01)i, B01J20/28(2006.01)i, B01J20/30(2006.01)i, A61M1/02(2006.01)i, A61M1/36(2006.01)i
FI: A61M1/36165, A61M1/02130, B01J20/08C, B01J20/10C, B01J20/28Z, B01J20/30, B01J20/06B
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. B01J20/06, B01J20/08, B01J20/10, B01J20/28, B01J20/30, A61M1/02, A61M1/36

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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.
X Y	JP 2017-86563 A (ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.) 25.05.2017 (2017-05-25), paragraphs [0029]-[0035], [0037], [0041], [0042], [0050], [0072], [0073]	1-5, 7-12 6
Y	JP 2010-233999 A (ASAHI KASEI KURARAY MEDICAL CO., LTD.) 21.10.2010 (2010-10-21), paragraph [0058]	6
Y	JP 2016-77570 A (ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.) 16.05.2016 (2016-05-16), paragraphs [0047]-[0050]	6
A	JP 2015-116212 A (ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.) 25.06.2015 (2015-06-25)	1-12
A	JP 2015-116214 A (ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.) 25.06.2015 (2015-06-25)	1-12

☐ 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
08.06.2020	16.06.2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

JP 2017-86563 A	25.05.2017	(Family: none)
JP 2010-233999 A	21.10.2010	(Family: none)
JP 2016-77570 A	16.05.2016	(Family: none)
JP 2015-116212 A	25.06.2015	(Family: none)
JP 2015-116214 A	25.06.2015	(Family: none)

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/014383

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

B01J 20/06(2006.01)i; B01J 20/08(2006.01)i; B01J 20/10(2006.01)i; B01J 20/28(2006.01)i; B01J 20/30(2006.01)i; A61M 1/02(2006.01)i; A61M 1/36(2006.01)i
FI: A61M1/36 165; A61M1/02 130; B01J20/08 C; B01J20/10 C; B01J20/28 Z; B01J20/30; B01J20/06 B

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））

B01J20/06; B01J20/08; B01J20/10; B01J20/28; B01J20/30; A61M1/02; A61M1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０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
X	JP 2017-86563 A (旭化成メディカル株式会社) 25.05.2017 (2017-05-25) [0029]-[0035],[0037],[0041]-[0042],[0050],[0072]-[0073]	1-5,7-12
Y		6
Y	JP 2010-233999 A (旭化成クラレメディカル株式会社) 21.10.2010 (2010-10-21) [0058]	6
Y	JP 2016-77570 A (旭化成メディカル株式会社) 16.05.2016 (2016-05-16) [0047]-[0050]	6
A	JP 2015-116212 A (旭化成メディカル株式会社) 25.06.2015 (2015-06-25)	1-12
A	JP 2015-116214 A (旭化成メディカル株式会社) 25.06.2015 (2015-06-25)	1-12

☐ 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	国際調査報告の発送日
08.06.2020	16.06.2020

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）
細川　翔多 3S 5271

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/JP2020/014383

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2017-86563 A	25.05.2017	（ファミリーなし）	
JP 2010-233999 A	21.10.2010	（ファミリーなし）	
JP 2016-77570 A	16.05.2016	（ファミリーなし）	
JP 2015-116212 A	25.06.2015	（ファミリーなし）	
JP 2015-116214 A	25.06.2015	（ファミリーなし）	