(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
2014 年 8 月 28 日(28.08.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/129617 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 33/44 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 39/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/054264

(22) 国際出願日: 2014 年 2 月 24 日(24.02.2014)

(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 2013-033618 2013 年 2 月 22 日(22.02.2013) 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: 若穂囲 尚志(WAKAHOI Takashi); 〒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). 秋田 恭弘(AKITA Takahiro); 〒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). 園部 直弘(SONOBE Naohiro); 〒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). 桑原 三恵子(KUWAHARA Mieko); 〒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: 森田 憲一, 外(MORITA Kenichi et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目６７番８号 板橋中央ビル５階 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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)）

WO 2014/129617 A1

(54) **Title**: ORALLY ADMINISTERED ADSORBENT, THERAPEUTIC AGENT FOR RENAL DISEASE, AND THERAPEUTIC AGENT FOR LIVER DISEASE

(54) 発明の名称 : 経口投与用吸着剤並びに腎疾患治療剤及び肝疾患治療剤

(57) **Abstract**: The purpose of the present invention is to provide spherical active carbon exhibiting excellent adsorption capacity with respect to uremic substances in the body, and particularly with respect to β-aminoisobutyric acid. Accordingly, provided is an orally administered adsorbent characterized by including spherical active carbon which includes at least 0.5 wt% of nitrogen, which has a specific surface area obtained using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) method of 700-3000 m^2/g, and which has an average particle size of 0.01-1 mm.

(57) 要約: 本発明の目的は、生体内の尿毒症性物質、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能が優れた球状活性炭を提供することである。 前記課題は、窒素原子を０．５重量%以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００m^2／ｇ～３０００m^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭を含むことを特徴とする経口投与用吸着剤によって解決することができる。

明　細　書

発明の名称 ：

経口投与用吸着剤並びに腎疾患治療剤及び肝疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は窒素原子を０．５重量％以上含有する球状活性炭を含む経口投与用吸着剤に関する。また、本発明は、前記の経口投与用吸着剤を有効成分とする腎疾患治療又は予防剤、及び肝疾患治療又は予防剤に関する。

本発明による経口投与用吸着剤は、生体内の尿毒症性物質、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能が優れている。

背景技術

[0002] 腎機能や肝機能の欠損患者らは、それらの臓器機能障害に伴って、血液中等の体内に有害な毒性物質が蓄積したり生成したりするので、尿毒症や意識障害等の脳症をひきおこす。これらの患者数は年々増加する傾向を示しているため、これら欠損臓器に代わって毒性物質を体外へ除去する機能をもつ臓器代用機器あるいは治療薬の開発が重要な課題となっている。現在、人工腎臓としては、血液透析による有毒物質の除去方式が最も普及している。しかしながら、このような血液透析型人工腎臓では、特殊な装置を用いるために、安全管理上から専門技術者を必要とし、また血液の体外取出しによる患者の肉体的、精神的及び経済的負担が高いなどの欠点を有していて、必ずしも満足すべきものではない。

[0003] これらの欠点を解決する手段として、経口的な服用が可能で、腎臓や肝臓の機能障害を治療することができる経口吸着剤が開発され、利用されている（特許文献１）。その経口吸着剤は、特定の官能基を有する多孔性の球形炭素質物質（すなわち、球状活性炭）からなり、生体に対する安全性や安定性が高く、同時に腸内での胆汁酸の存在下でも有毒物質（すなわち、β－アミノイソ酪酸、γ－アミノ－ｎ－酪酸、ジメチルアミン、及びオクトパミン）の吸着性に優れ、しかも、消化酵素等の腸内有益成分の吸着が少ないという

有益な選択吸着性を有し、また、便秘等の副作用の少ない経口治療薬として、例えば、肝腎機能障害患者に対して広く臨床的に利用されている。なお、前記特許文献１に記載の吸着剤は、石油ピッチなどのピッチ類を炭素源とし、球状活性炭を調製した後、酸化処理、及び還元処理を行うことにより製造されており、この酸化及び還元処理を行った球状活性炭は、表面改質球状活性炭と称されていた。

[0004] 更に、特許文献２には、平均粒子径が５０μｍ～２００μｍの表面改質球状活性炭が、初期吸着能の点で優れていることが開示されている。すなわち、経口投与用吸着剤を摂取後の、一般的な上部小腸管内滞留期間内（３時間以内）において、生体内の有毒な毒性物質（特には、β－アミノイソ酪酸）を極めて迅速に吸着することができた。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特公昭６２－１１６１１号公報

特許文献2：特開２００５－３１４４１６号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 前記の特許文献１及び２に記載の表面改質球状活性炭は、生体内の尿毒症性物質に対する吸着能、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能が、優れていた。しかしながら、特許文献１及び２に記載の表面改質球状活性炭の尿毒症性物質に対する吸着能も十分なものではなく、更なる改良が期待されていた。

本発明の目的は、生体内の尿毒症性物質、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能が優れた球状活性炭を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、生体内の尿毒症性物質に対する吸着能の優れた球状活性炭について、鋭意研究した結果、驚くべきことに、窒素原子を０．５重量％以上

含有する球状活性炭が、優れた尿毒症性物質に対する吸着能、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能を示すことを見出した。窒素原子量の増加に伴う球状活性炭のβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能の増加は著しいものであり、球状活性炭の窒素原子が尿毒症性物質に対する吸着能に関連していることは、驚くべきことである。

本発明は、こうした知見に基づくものである。

従って、本発明は、

［１］窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭を含むことを特徴とする経口投与用吸着剤、

［２］前記球状活性炭の平均粒子径が５０～２００μｍである、［１］に記載の経口投与用吸着剤、

［３］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［１］又は［２］に記載の経口投与用吸着剤、

［４］前記熱可塑性樹脂又はイオン交換樹脂が、アクリロニトリル、エチルアクリロニトリル、メチルアクリロニトリル、ジフェニルアクリロニトリル、及びクロロアクリロニトリルからなる群から選択されるモノマーを含む、［３］に記載の経口投与用吸着剤、

［５前記熱硬化性樹脂が、メラミン及び尿素からなる群から選択されるモノマーを含む、［３］に記載の経口投与用吸着剤、

［６］［１］～［５］のいずれかに記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする腎疾患治療又は予防剤、及び

［７］［１］～［５］のいずれかに記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする肝疾患治療又は予防剤

に関する。

更に、本明細書は、

［８］［１］～［５］のいずれかに記載の経口投与用吸着剤を、腎疾患又は肝疾患の治療対象に有効量で投与する、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療方法、

［９］腎疾患又は肝疾患の治療（方法）における使用のための、

窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００m^2／ｇ～３０００m^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭、

［１０］前記球状活性炭の平均粒子径が５０～２００μｍである、［９］に記載の球状活性炭、

［１１］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［９］又は［１０］に記載の球状活性炭、

［１２］前記熱可塑性樹脂又はイオン交換樹脂が、アクリロニトリル、エチルアクリロニトリル、メチルアクリロニトリル、ジフェニルアクリロニトリル、及びクロロアクリロニトリルからなる群から選択されるモノマーを含む、［１１］に記載の球状活性炭、

［１３］前記熱硬化性樹脂が、メラミン及び尿素からなる群から選択されるモノマーを含む［１１］に記載の球状活性炭、

［１４］腎疾患又は肝疾患の予防又は治療用医薬の製造のための、

窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００m^2／ｇ～３０００m^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭の使用、

［１５］前記球状活性炭の平均粒子径が５０～２００μｍである、［１４］に記載の球状活性炭の使用、

［１６］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［１４］又は［１５］に記載の球状活性炭の使用、

［１７］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、

又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［１６］に記載の球状活性炭の使用、

［１８］前記熱硬化性樹脂が、メラミン及び尿素からなる群から選択されるモノマーを含む、［１６］に記載の球状活性炭の使用、

［１９］腎疾患又は肝疾患の予防又は治療のための、

窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００m^2／ｇ～３０００m^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭の使用、

［２０］前記球状活性炭の平均粒子径が５０～２００μｍである、［１９］に記載の球状活性炭の使用、

［２１］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［１９］又は［２０］に記載の球状活性炭の使用、

［２２］前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、［２１］に記載の球状活性炭の使用、

［２３］前記熱硬化性樹脂が、メラミン及び尿素からなる群から選択されるモノマーを含む、［２１］に記載の球状活性炭の使用、

を開示する。

発明の効果

[0008] 本発明の経口投与用吸着剤によれば、尿毒症性物質に対する吸着能、特にβ－アミノイソ酪酸に対する吸着能が顕著に優れているため、少量の経口投与用吸着剤により、有毒な毒性物質を大量に吸着することができる。従って、従来の経口投与用吸着剤と同量の服用にてより高い薬効を得ることができる。又は、従来と同様の薬効を得るための服用量を従来の経口投与用吸着剤よりも減少させることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例及び比較例で得られた経口投与用吸着剤のβ－アミノイソ酪酸吸

着量（２４時間）を示したグラフである。

[図2]ＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の実施例（実施例２、３、４、５、及び６）及びＢＥＴ比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の実施例（実施例１、７、８、９、１３、１６、及び１７）ごとに、窒素含有量とβ－アミノイソ酪酸吸着量（２４時間）との関連を示したグラフである。

[図3]実施例及び比較例で得られた経口投与用吸着剤のＢＥＴ比表面積とβ－アミノイソ酪酸吸着量（２４時間）との関連を示したグラフである。

[図4]ＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の実施例（実施例４、２０、２１、２２、及び２３）及びＢＥＴ比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の実施例（実施例１７、２４、２５、２６、２７）ごとに、平均粒子径とβ－アミノイソ酪酸吸着量（３時間）との関連を示したグラフである。

発明を実施するための形態

[0010] ［１］経口投与用吸着剤

[0011] 本発明の経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである。

[0012] （窒素原子量）

球状活性炭の窒素原子含有量は、０．５重量％以上であり、より好ましくは０．７重量％以上であり、更に好ましくは０．９重量％であり、更に好ましくは０．９５重量％であり、更に好ましくは１．０重量％以上である。窒素原子含有量が０．５重量％以上であると、尿毒症性物質に対する吸着能の上昇が顕著であり好ましい。窒素原子含有量の上限は、特に限定されるものではないが、２０重量％以下が好ましい。窒素含有量が０．５重量％以上であり、窒素含有量が多くなるに従って、β－アミノイソ酪酸吸着量が多くなる。

β－アミノイソ酪酸吸着量は比表面積にも影響を受ける。そのため、図２にＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭（実施例２、３、４、５、及び６）及びＢＥＴ比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭（実施例１

、７、８、９、１３、１６、及び１７）ごとに、窒素含有量とβ－アミノイソ酪酸吸着量（２４時間）との関連を示した。図２から明らかなように、窒素含有量が多くなるにつれて、β－アミノイソ酪酸吸着量が増加した。特に、窒素含有量が０．５重量％～３重量％では、窒素含有量とβ－アミノイソ酪酸吸着量の顕著な相関が見られた。

[0013] （炭素源）

球状活性炭の炭素源は、窒素原子を含むものである限り、限定されるものではないが、

熱溶融性樹脂、又は熱不融性樹脂を挙げることができる。

[0014] （熱溶融性樹脂）

熱溶融性樹脂としては、窒素原子を含むモノマーを用いて製造された窒素原子を含む熱可塑性樹脂（例えば、窒素原子を含む架橋ビニル樹脂）を挙げることができる。

窒素原子を含む架橋ビニル樹脂を製造するための、窒素原子を含むモノマーとしては、アクリロニトリル、メチルアクリロニトリル（２－メチルアクリロニトリル）、エチルアクリロニトリル（例えば、２－ヒドロキシエチル・アクリロニトリル、２－（１－ヒドロキシエチル）アクリロニトリル、２－（２－フルオロエチル）アクリロニトリル、ジフェニルアクリロニトリル（例えば、２、３－ジフェニルアクリロニトリル、３、３－ジフェニルアクリロニトリル）、又はクロロアクリロニトリル（２－クロロアクリロニトリル）を挙げることができる。これらの窒素原子を含むモノマー単独の重合体のビニル樹脂としてもよく、又は他のモノマーとの共重合体の架橋ビニル樹脂としてもよい。

[0015] 炭素源として用いる前記の架橋ビニル樹脂は、例えば、乳化重合、塊状重合、若しくは溶液重合によって得られる球状ポリマー、又は好ましくは懸濁重合によって得られる球状ポリマーを用いることができる。球状の架橋ビニル樹脂を均一に不融化するには、架橋ビニル樹脂に予め細孔形成を行うことが不可欠である。樹脂の細孔形成は、重合時にポロゲンを添加することによ

り可能となる。架橋ビニル樹脂を均一に不融化するために必要な、架橋ビニル樹脂のＢＥＴ比表面積は５ｍ^2／ｇ以上が好ましく、更に好ましくは１０ｍ^2／ｇ以上である。

例えば、架橋ビニル樹脂を懸濁重合によって調製する場合には、ビニル系モノマー、架橋剤、ポロゲン及び重合開始剤を含む有機相を、分散安定剤を含有する水系分散媒体中に添加し、攪拌混合により水相中に懸濁された多数の有機液滴を形成した後、加熱して有機液滴中のモノマーを重合させることにより、球状の架橋ビニル樹脂を調製することができる。

[0016] 前記窒素原子を含むモノマーと共重合体を形成する、他のモノマーとしては、球形に成型することができる任意のビニル系モノマーを用いることができ、例えば、芳香族ビニル系モノマー、例えば、スチレン、あるいはビニル基水素やフェニル基水素が置換されたスチレン誘導体、あるいはフェニル基のかわりに複素環式あるいは多環式化合物がビニル基に結合した化合物などを用いることができる。芳香族ビニル系モノマーとしては、より具体的には、α－あるいはβ－メチルスチレン、α－あるいはβ－エチルスチレン、メトキシスチレン、フェニルスチレン、あるいはクロロスチレンなど、あるいは、ｏ－、ｍ－、あるいはｐ－メチルスチレン、エチルスチレン、メトキシスチレン、メチルシリルスチレン、ヒドキロシスチレン、クロロスチレン、シアノスチレン、ニトロスチレン、アミノスチレン、カルボキシスチレン、あるいはスルホキシスチレン、スチレンスルホン酸ソーダなど、あるいは、ビニルピリジン、ビニルチオフェン、ビニルピロリドン、ビニルナフタレン、ビニルアントラセン、又はビニルビフェニル等を挙げることができる。また、脂肪族ビニル系モノマーも使用することができ、具体的には、例えば、エチレン、プロピレン、イソブチレン、ジイソブチレン、塩化ビニル、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、酢酸ビニルなどのビニルエステル類、ビニルメチルケトン、ビニルエチルケトンなどのビニルケトン類、アクロレイン、メタアクロレインなどのビニルアルデヒド類、あるいは、ビニルメチルエーテル、又はビニルエチルエーテルなどのビニルエーテル類を挙げ

ることができる。これらのビニル系モノマーのうちの１つ以上を用いて、窒素原子を含むモノマーとの架橋ビニル樹脂を調整することができるが、好ましくはメチルスチレン類（α－メチルスチレン、β－メチルスチレン、ｏ－メチルスチレン、ｍ－メチルスチレン、又はｐ－メチルスチレン）、エチルスチレン類（α－エチルスチレン又はβ－エチルスチレン）又はスチレンである。

[0017] また、架橋剤としては、前記のビニル系モノマーの架橋化に用いることができる任意の架橋剤を用いることができ、例えば、ジビニルベンゼン、ジビニルピリジン、ジビニルトルエン、ジビニルナフタレン、ジアリルフタラート、エチレングリコールジアクリラート、エチレングリコールジメチラート、ジビニルキシレン、ジビニルエチルベンゼン、ジビニルスルホン、グリコール又はグリセロールのポリビニル又はポリアリルエーテル類、ペンタエリトリトールのポリビニル又はポリアリルエーテル類、グリコールのモノ又はジチオ誘導体のポリビニル又はポリアリルエーテル類、あるいはレゾルシノールのポリビニル又はポリアリルエーテル類、ジビニルケトン、ジビニルスルフィド、アリルアクリラート、ジアリルマレアート、ジアリルフマラート、ジアリルスクシナート、ジアリルカルボナート、ジアリルマロナート、ジアリルオキサラート、ジアリルアジパート、ジアリルセバサート、トリアリルトリカルバリラート、トリアリルアコニタート、トリアリルシトラート、トリアリルホスファート、Ｎ、Ｎ’－メチレンジアクリルアミド、１、２－ジ（α－メチルメチレンスルホンアミド）エチレン、トリビニルベンゼン、トリビニルナフタレン、ポリビニルアントラセン、あるいはトリビニルシクロヘキサンを用いることができる。特に好ましい架橋剤の例に含まれるものは、ポリビニル芳香族炭化水素（例えば、ジビニルベンゼン）、グリコールトリメタクリラート（例えば、エチレングリコールジメタクリラート）、又はポリビニル炭化水素（例えば、トリビニルシクロヘキサン）である。ジビニルベンゼンは、その熱分解特性が優れているので、最も好ましい。

[0018] 適当なポロゲンとしては、炭素原子数４～１０のアルカノール（例えば、

ｎ－ブタノール、ｓｅｃ－ブタノール、２－エチルヘキサノール、デカノール、又は、４－メチル－２－ペンタノール）、炭素原子数が少なくとも７のアルキルエステル（例えば、ｎ－ヘキシルアセタート、２－エチルヘキシルアセタート、メチルオレアート、ジブチルセバサート、ジブチルアジパート、又はジブチルカルボナート）、炭素原子数４～１０のアルキルケトン（例えば、ジブチルケトン又はメチルイソブチルケトン）、又はアルキルカルボン酸（例えば、ヘプタン酸）、芳香族炭化水素（例えば、トルエン、キシレン、又はベンゼン）、高級飽和脂肪族炭化水素（例えば、ヘキサン、ヘプタン、又はイソオクタン）、あるいは環式脂肪族炭化水素（例えば、シクロヘキサン）を挙げることができる。

[0019] 重合開始剤としては、特に限定されず、この分野で一般に使用されているものを使用することができるが、重合性単量体に可溶性である油溶性重合開始剤が好ましい。重合開始剤としては、例えば、過酸化ジアルキル、過酸化ジアシル、パーオキシエステル、パーオキシジカーボネート、又はアゾ化合物を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルエチルパーオキサイド、ジ－ｔ－ブチルパーオキサイド、ジクミルパーオキサイドなどの過酸化ジアルキル；イソブチルパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイド、２，４－ジクロロベンゾイルパーオキサイド、３、５、５－トリメチルヘキサノイルパーオキサイドなどの過酸化ジアシル；ｔ－ブチルパーオキシピバレート、ｔ－ヘキシルパーオキシピバレート、ｔ－ブチルパーオキシネオデカノエート、ｔ－ヘキシルパーオキシネオデカノエート、１－シクロヘキシル－１－メチルエチルパーオキシネオデカノエート、１、１、３、３－テトラメチルブチルパーオキシネオデカノエート、クミルパーオキシネオデカノエート、（α、α－ビス－ネオデカノイルパーオキシ）ジイソプロピルベンゼンなどのパーオキシエステル；ビス（４－ｔ－ブチルシクロヘキシル）パーオキシジカーボネート、ジ－ｎ－プロピル－オキシジカーボネート、ジ－イソプロピルパーオキシジカーボネート、ジ（２－エチルエチルパーオキシ）ジカーボネート、ジ－メトキシブチルパーオキシジカーボネート、ジ（３

－メチル－３－メトキシブチルパーオキシ）ジカーボネートなどのパーオキシジカーボネート；２，２’－アゾビスイソブチロニトリル、２，２’－アゾビス（４－メトキシ－２，４－ジメチルバレロニトリル、２，２’－アゾビス（２，４－ジメチルバレロニトリル）、１、１’－アゾビス（１－シクロヘキサンカルボニトリル）などのアゾ化合物；などを挙げることができる。

[0020]（熱不融性樹脂）

本発明に用いる熱不融性樹脂は、窒素原子を含むものである限り、限定されるものではないが、具体的には窒素原子を含む熱硬化性樹脂（例えば、メラミン樹脂、又は尿素樹脂）、又は窒素原子を含むイオン交換樹脂を挙げることができる。

[0021]（メラミン樹脂）

メラミン樹脂は、アミノ樹脂に属する熱硬化性樹脂でメラミンとホルムアルデヒドとの重縮合により製造される。具体的には、メラミン及びホルムアルデヒドをアルカリ条件下で縮合させたメチロールメラミンを原料とする。メチロールメラミンを加熱することにより、重縮合を起こし、網目状に架橋し熱硬化樹脂となる。

また、メラミン樹脂は単独のメラミン樹脂として用いることもできる。更に、メラミン樹脂と、尿素若しくはフェノールなどとの共重合体の樹脂として用いることもできる。

[0022]（尿素樹脂）

尿素樹脂は尿素とホルムアルデヒドとの重縮合により製造される。具体的には尿素とホルムアルデヒドとをアルカリ条件下、又は酸性条件下で脱水縮合反応し、縮合物を得ることができる。尿素樹脂は、単独の尿素樹脂として用いることもできる。更に、メラミン樹脂と、ポリウレタン、尿素若しくはフェノールなどとの共重合体の樹脂として用いることもできる。

[0023]（窒素原子を含むイオン交換樹脂）

窒素原子を含むイオン交換樹脂は、限定されるものではないが、前記窒素

原子を含む架橋ビニル樹脂の三次元網目骨格をもつ共重合体母体に、イオン交換基が結合した構造を有するイオン交換樹脂を用いることができる。イオン交換樹脂は、イオン交換基の種類により、スルホン酸基を有する強酸性イオン交換樹脂、カルボン酸基又はスルホン酸基を有する弱酸性イオン交換樹脂、第四級アンモニウム塩を有する強塩基性イオン交換樹脂、第一級又は第三級アミンを有する弱塩基性イオン交換樹脂に大別され、このほか特殊な樹脂として、酸及び塩基両方のイオン交換基を有するいわゆるハイブリッド型イオン交換樹脂があり、本発明においては、これらのすべての窒素原子を含むイオン交換樹脂を炭素源として使用することができる。

[0024] （直径）

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭における直径は、特に限定されるものではないが、好ましくは０．００５～１．５ｍｍであり、より好ましくは０．０１～１ｍｍであり、更に好ましくは０．０２～０．８ｍｍである。球状活性炭の直径が０．００５ｍｍ未満になると、球状活性炭の外表面積が増加し、消化酵素等の有益物質の吸着が起こり易くなるので好ましくない。また、直径が１．５ｍｍを超えると、球状活性炭の内部への毒性物質の拡散距離が増加し、吸着速度が低下するので好ましくない。

[0025] （平均粒子径）

レーザー回折式粒度分布測定装置を用い、体積基準の粒度累積線図を作成したときの、粒度累積率５０％における粒子径を平均粒子径（Ｄｖ５０）とする。

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭における平均粒子径の範囲は、０．０１～１ｍｍ（１０μｍ～１０００μｍ）であれば、特に限定されるものではない。球状活性炭の平均粒子径が０．０１ｍｍ未満になると、球状活性炭の外表面積が増加し、消化酵素等の有益物質の吸着が起こり易くなるので好ましくない。また平均粒子径が１ｍｍを超えると球状活性炭の内部への毒性物質の拡散距離が増加し、吸着速度が低下するため好ましくない。平均粒子径は好ましくは、２０μｍ～８００μｍであり、更に好ま

しくは３０μｍ～５００μｍである。特に平均粒子径が５０～２００μｍである球状活性炭は、初期吸着能に優れており、一般的な上部小腸管内滞留時間内において、生体内の有毒な毒性物質あるいはその前駆体（例えばＤＬ－β－アミノイソ酪酸）を極めて迅速に吸着することができることから最も好ましい。

図４は、ＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭（実施例４、２０、２１、２２、及び２３）及び比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭（実施例１７、２４、２５、２６、２７）ごとに、平均粒子径とβ－アミノイソ酪酸吸着量（３時間）との関連を示したものである。図４から明らかなように、平均粒子径が５０～２００μｍであると、３時間でのβ－アミノイソ酪酸吸着量が増加した。すなわち、平均粒子径が５０～２００μｍであると、生体内での初期吸着能が優れており、好ましい。

[0026]（比表面積）

球状活性炭の比表面積は、ＢＥＴ法又はラングミュア（Langmuir）法により求めることができる。本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭の比表面積は、ＢＥＴ法により求められる比表面積（以下「ＳＳＡ」と省略することがある）が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇである。ＳＳＡが７００ｍ^2／ｇより小さい球状活性炭では、毒性物質の吸着性能が低くなるので好ましくない。ＳＳＡの下限は、より好ましくは１０００ｍ^2／ｇ以上である。ＳＳＡの上限は特に限定されるものではないが、強度の観点から、ＳＳＡは、３０００ｍ^2／ｇ以下であることが好ましい。

図３にＢＥＴ比表面積と、β－アミノイソ酪酸吸着量との関連を示した。図３から分かるように、比表面積が７００ｍ^2／ｇ未満であると、窒素含有量が０．５重量％以上であってもβ－アミノイソ酪酸吸着量が低下するため、好ましくない。

[0027]（全酸性基）

本発明による経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭は、表面非改質の球状活性炭である。ここで、表面非改質球状活性炭とは、全酸性基が０．３

０ｍｅｑ／ｇ未満の球状活性炭を意味する。これに対して、表面改質球状活性炭とは、全酸性基が０．３０ｍｅｑ／ｇ以上の球状活性炭を意味する。表面非改質球状活性炭は、後述するとおり、例えば、炭素前駆体を熱処理した後に、賦活処理を行うことによって得られる多孔質体であり、その後の酸化処理及び還元処理による表面改質処理を実施していない球状活性炭、あるいは、前記賦活処理の後に非酸化性雰囲気での熱処理を実施して得られる球状活性炭である。一方、表面改質球状活性炭は、炭素前駆体を熱処理した後に、賦活処理を行い、更にその後で、酸化処理及び還元処理による表面改質処理を実施することによって得られる多孔質体であり、酸及び塩基に対して適度な相互作用を示すことができる。

本発明の経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、表面非改質球状活性炭であり、従って、全酸性基は、０．３０ｍｅｑ／ｇ未満であり、好ましくは０．２５ｍｅｑ／ｇ以下、より好ましくは０．２０ｍｅｑ／ｇ以下である。

[0028] （表面改質）

前記熱溶融性樹脂、又は熱不融性樹脂を炭素源として、得られた表面非改質球状活性炭を、酸化処理及び還元処理を行うことにより、表面改質球状活性炭を得ることができる。酸化処理は、酸素含量０．１～５０容量％、好ましくは１～３０容量％、特に好ましくは３～２０容量％の雰囲気の下、３００～８００℃、好ましくは３２０～６００℃の温度で行うことができる。還元処理は、８００～１２００℃、好ましくは８００～１０００℃の温度下、非酸化性ガス雰囲気下で行うことができる。特定の酸素含有の雰囲気は純粋な酸素、酸化窒素又は空気等を酸素源として用いることができる。また、炭素に対して不活性な雰囲気とは、窒素、アルゴン、又はヘリウム等単独、又はそれらの混合系を意味する。本明細書において、表面改質球状活性炭とは、前記の球状活性炭を前記の酸化処理及び還元処理して得られる多孔質体である。特に酸化処理及び還元処理を行うことによって、球状活性炭の表面に酸性点と塩基性点とをバランスよく付加することにより上部小腸管内の有毒物質の吸着特性を向上させたものである。例えば、前記球状活性炭を、酸化

処理及び還元処理することにより、吸着されるべき毒性物質に対する特異性を向上することができる。

しかしながら、本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭は、この後の工程として、官能基を担持させるための酸化工程及び還元工程を実施しないで、このままの状態で使用することができる。

[0029] （細孔容積）

本発明の経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭の細孔直径２０～１５００ｎｍの細孔容積は、特に限定されるものではないが、好ましくは１．００ｍＬ／ｇ以下であり、より好ましくは０．８０ｍＬ／ｇ以下である。下限は、特に限定されるものではないが、０．０１ｍＬ／ｇ以上が好ましい。

本発明の経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭の細孔直径７．５～１５００ｎｍの細孔容積は、特に限定されるものではないが、好ましくは１．００ｍＬ／ｇ以下であり、より好ましくは０．８０ｍＬ／ｇ以下である。下限は、特に限定されるものではないが、０．０１ｍＬ／ｇ以上が好ましい。

細孔容積は、水銀圧入法を用いて測定する。

[0030] （球状活性炭の製造方法）

熱溶融性樹脂（例えば、架橋ビニル樹脂）を炭素源として用いる場合には、熱溶融性樹脂からなる前記球状体が、熱処理により軟化して形状が非球形に変形するか、あるいは球状体同士が融着するので、前記の賦活処理の前に、不融化処理として、酸素を含有する雰囲気にて、１５０℃～４００℃で酸化処理を行うことにより軟化を抑制することができる。すなわち、熱溶融性樹脂は、酸化処理などのいわゆる不融化処理により、溶融酸化を回避することのできる状態に変性してから球状活性炭の製造に使用することができる。

[0031] 熱溶融性樹脂である架橋ビニル樹脂は、非酸化性ガス雰囲気中での熱処理により軟化、溶融して炭素化収率が１０％に満たないが、不融化処理として酸素を含有する雰囲気にて、１５０℃～４００℃で酸化処理を行うことにより軟化、溶融することなく、３０％以上の高い炭素化収率で球状の炭素質材料を得るができ、これを前記の熱不融性樹脂の場合と同様にして賦活処理を

行うことにより球状活性炭を得ることができる。

[0032] 本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭の調製に、炭素源として熱不融性樹脂（例えば、イオン交換樹脂）を用いる場合には、ピッチ類を用いる従来の製造方法と実質的に同様の操作を利用することができる。例えば、最初に、熱不融性樹脂からなる球状体を、炭素と反応性を有する気流（例えば、スチーム又は炭酸ガス）中で、７００～１０００℃の温度で賦活処理して、球状活性炭を得ることができる。また、不融処理後の熱溶融性樹脂や熱不融性樹脂の球状体を熱処理すると、多くの熱分解ガスなどが発生する場合には、賦活操作を行う前に適宜予備焼成を行い、予め熱分解生成物を除去することができる。

[0033] 出発材料として用いる前記の熱不融性樹脂は、球状体を成形することが可能な材料であり、５００℃以下の熱処理においては溶融又は軟化せずに、形状変形も起こさないことが重要である。

出発材料として用いる前記の熱不融性樹脂としては、熱処理による炭素化収率が高いことが望ましい。炭素化収率が低いと、球状活性炭としての強度が弱くなる。また、不必要な細孔が形成されるため、球状活性炭の嵩密度が低下して、体積あたりの比表面積が低下するので、投与体積が増加し、経口投与が困難になるという問題を引き起こす。従って、熱不融性樹脂の炭素化収率は高いほど好ましく、非酸化性ガス雰囲気中８００℃での熱処理による収率の好ましい値は３０重量％以上であり、更に好ましくは３５重量％以上である。

[0034] （球状活性炭の物性の制御）

前記の熱溶融性樹脂又は熱不融性樹脂を用いて本発明による球状活性炭を調製する場合には、球状活性炭の物性（例えば、平均粒子径、細孔容積、又は比表面積など）を、種々の方法で制御することができる。例えば、樹脂の平均粒子径は、水相中の液滴の大きさに依存し、液滴の大きさは懸濁剤の量、攪拌の回転数、攪拌羽根の形状、あるいは水相中のモノマー比（水の量とモノマー量の比）により制御することができる。例えば、懸濁剤の量を多く

すると液滴を小さくすることができ、攪拌の回転数を大きくすると、液滴を小さくすることができ、更に、水相中のモノマー量を少なくすると液滴の合一化を制御することができるだけでなく、重合熱の除熱が容易になるなどの観点で好ましいが、モノマー比が少なすぎると、１バッチ当たりのモノマー量が少なくなるため、得られる合成樹脂量が減少し、生産性の観点からは好ましくない。

また、細孔容積と比表面積は、制御する細孔直径が１０ｎｍ以上の場合には、主にポロゲンの量及び種類によって制御することができ、制御する細孔直径が１０ｎｍ以下の場合には、水蒸気による賦活条件により制御することができる。例えば、賦活反応として、炭素と反応性を有する気流（例えば、スチーム又は炭酸ガス）中で、７００～１０００℃の温度で賦活処理することで、本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭を得ることができる。比表面積は、賦活条件によって制御することができ、例えば、賦活時間を長くする、賦活温度を高くする、炭素と反応性を有する気流の濃度を増加させることによって、比表面積大きくすることが可能である。更に、それ以外に、球状活性炭としての微細組織は、樹脂の種類、架橋剤の種類と量、不融化条件、及び／又は賦活温度などにより、制御することができる。

[0035] ［２］腎疾患又は肝疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤

本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭は、肝疾患憎悪因子や腎臓病での毒性物質の吸着性に優れているので、腎疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いるか、あるいは、肝疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いることができる。

腎疾患としては、例えば、慢性腎不全、急性腎不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行型腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎硬化症、間質性腎炎、細尿管症、リポイドネフローゼ、糖尿病性腎症、腎血管性高血圧、若しくは高血圧症候群、あるいは前記の原疾患に伴う続発性腎疾患、更に、透析前の軽度腎不全を挙げることができ、透析前の軽度腎不全の病態改善や透析中の病態改善にも用いること

ができる（「臨床腎臓学」朝倉書店、本田西男、小磯謙吉、黒川清、１９９０年版及び「腎臓病学」医学書院、尾前照雄、藤見惺編集、１９８１年版参照）。

また、肝疾患としては、例えば、劇症肝炎、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変、肝癌、自己免疫性肝炎、薬剤アレルギー性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、振せん、脳症、代謝異常、又は機能異常を挙げることができる。その他、体内に存在する有害物質による病気、すなわち、精神病等の治療にも用いることができる。

[0036] 従って、本発明による経口投与用吸着剤は、腎臓疾患治療薬として用いる場合には、前記の球状活性炭を有効成分として含有する。本発明の経口投与用吸着剤を腎臓疾患治療薬又は肝臓疾患治療薬として用いる場合、その投与量は、投与対象がヒトであるかあるいはその他の動物であるかにより、また、年令、個人差、又は病状などに影響されるので、場合によっては下記範囲外の投与量が適当なこともあるが、一般にヒトを対象とする場合の経口投与量は１日当り１～２０ｇを３～４回に分けて服用し、更に症状によって適宜増減することができる。投与形態は、散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、懸濁剤、スティック剤、分包包装体、又は乳剤等であることができる。カプセル剤として服用する場合は、通常のゼラチンの他に、必要に応じて腸溶性のカプセルを用いることもできる。錠剤として用いる場合は、体内でもとの微小粒体に解錠されることが必要である。更に他の薬剤であるアルミゲルやケイキサレートなどの電解質調節剤と配合した複合剤の形態で用いることもできる。

[0037] 窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭は、従来公知の表面改質球状活性炭又は球状活性炭（すなわち、窒素原子が０．５重量％未満である球状活性炭）と混合した混合物の形で、腎疾患治療又は予防剤、あるいは肝疾患治療又は予防剤として使用することができる。

あるいは、窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭と、従来公知の表面改質球状活性炭又は球状活性炭（すなわち、窒素原子が０．５重量％未満である球状活性炭球状活性炭）とを併用して、腎疾患治療又は予防剤、あるいは肝疾患治療又は予防剤として使用することができる。

[0038] ［３］腎疾患又は肝疾患の治療方法

本発明による経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療方法に用いることができる。従って、本発明の腎疾患又は肝疾患の治療方法は、前記球状活性炭を含む経口投与用吸着剤を、腎疾患又は肝疾患の治療対象に、有効量で投与することを特徴とするものである。

前記球状活性炭の投与経路、投与量、及び投与間隔などは、病気の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、又は投与方法などに応じて適宜決定することができる。

[0039] ［４］腎疾患又は肝疾患の治療方法における使用のための球状活性炭

本発明による経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療方法において用いることができる。従って、本発明の球状活性炭は、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療方法における使用のためのものである。

前記球状活性炭の予防又は治療における使用量などは、病気の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、又は投与方法などに応じて適宜決定することができる。

[0040] ［５］腎疾患又は肝疾患の球状活性炭の治療用医薬の製造のための使用

本発明による経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療用医薬の製造のために用いることができる。従って、本発明の使用は、球状活性炭の、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療用医薬の製造のための使用である。

前記球状活性炭の予防又は治療用医薬における含有量などは、病気の種類

、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、又は投与方法などに応じて適宜決定することができる。

[0041] ［６］腎疾患又は肝疾患の治療のための球状活性炭の使用

本発明による経口投与用吸着剤に用いる球状活性炭は、腎疾患又は肝疾患の治療のために用いることができる。従って、本発明の使用は、球状活性炭の、腎疾患又は肝疾患の予防又は治療のための使用である。

前記球状活性炭の予防又は治療における使用料などは、病気の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、又は投与方法などに応じて適宜決定することができる。

実施例

[0042] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

[0043] 《実施例１》

イオン交換水４５００ｇ、亜硝酸ナトリウム０．９ｇ、及びメトローズ６０ＳＨ－１５（信越化学工業株式会社製）６．８ｇを１０Ｌの重合反応器に入れた。これにスチレン３７６ｇ、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）１０４９ｇ、アクリロニトリル７５ｇ、２，２’－アゾビス（２，４－ジメチルバレロニトリル）８．７ｇ、及びポロゲンとしてヘキサン５２５ｇを適宜加えたのち、窒素ガスで系内を置換した。この二相系を１８０ｒｐｍで攪拌しながら５５℃に加熱し、そのまま２０時間保持した。得られた樹脂を水洗及び濾過し、窒素流通下１８０℃において１６時間乾燥させ、平均粒子径１９７μｍ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を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し２４０℃で１時間保持、２４０℃から２５０℃まで３０分で昇温し２５０℃で２時間保持、２５０℃から２６０℃まで３０分で昇温し２６０℃に

３時間保持、２６０℃から３００℃まで２時間で昇温し３００℃で１時間保持を行うことにより、球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１２９０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0044] 《実施例２》

スチレン３０１ｇ及びアクリロニトリル１５０ｇとした以外は、実施例１の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１９３μｍであった。

更に、前記の球状多孔性合成樹脂を用い、ＢＥＴ比表面積が１６３０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例１の不融化処理及び賦活処理の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0045] 《実施例３》

スチレン１５１ｇ及びアクリロニトリルを３００ｇとし、二相系の攪拌回転数を１６８ｒｐｍとした以外は実施例１の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１５２μｍであった。

更に、前記の球状多孔性合成樹脂を用い、ＢＥＴ比表面積が１６２０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例１の不融化処理及び賦活処理の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0046] 《実施例４》

イオン交換水４５００ｇ、亜硝酸ナトリウム６．０ｇ、及びメトローズ６０ＳＨ－１５（信越化学工業株式会社製）６．８ｇを１０Ｌの重合反応器に入れた。これにスチレン５８２ｇ、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）３９３ｇ、アクリロニトリル５２５ｇ、２，２’－アゾビス（２，４－ジメチルバレロニトリル）８．７ｇ

、及びポロゲンとしてヘキサン３７５ｇを適宜加えたのち、窒素ガスで系内を置換した。この二相系を１５０ｒｐｍで攪拌しながら５５℃に加熱し、そのまま２０時間保持した。得られた樹脂を水洗及び濾過し、窒素流通下１８０℃において１６時間乾燥させた。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１７１μｍであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し２６０℃で５時間保持、２６０℃から３００℃まで２時間で昇温し３００℃で１時間保持を行うことにより、球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１６７０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0047] 《実施例５》

スチレンを４３２ｇ、及びアクリロニトリルを６７５ｇとし、二相系の攪拌回転数を１４７ｒｐｍとした以外は実施例４の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１９０μｍであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し２６０℃で５時間保持することにより、球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１６４０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0048] 《実施例６》

スチレンを２０７ｇ、アクリロニトリルを９００ｇ、及びヘキサンを４５０ｇとし、二相系の攪拌回転数を１３５ｒｐｍとした以外は実施例５の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１７２μｍであった。

更に、前記の球状多孔性合成樹脂を用い、ＢＥＴ比表面積が１６９０m^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例５の不融化処理及び賦活処理の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0049] 《実施例７》

イオン交換水４８００ｇ、亜硝酸ナトリウム１．０ｇ、及びメトローズ６０ＳＨ－１５（信越化学工業株式会社製）７．２ｇを１０Ｌの重合反応器に入れた。これにジビニルベンゼン（５７％のジビニルベンゼンと４３％のエチルビニルベンゼン）２８０ｇ、アクリロニトリル１３２０ｇ、及び２，２’－アゾビス（２，４－ジメチルバレロニトリル）１８．６ｇを適宜加えたのち、窒素ガスで系内を置換した。この二相系を１５０ｒｐｍで攪拌し、５５℃に加熱してからそのまま２０時間保持した。得られた樹脂を水洗及び濾過し、窒素流通下１８０℃において１６時間乾燥させ、平均粒子径２２１μｍ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を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１９０℃まで昇温後、１９０℃から２９０℃まで２時間３０分で昇温し２９０℃で２時間保持することにより球状の多孔性酸化樹脂を得た。この球状多孔性酸化樹脂を窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１１２０m^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0050] 《実施例８》

アクリロニトリルを１５００ｇ、スチレンを０ｇ、及びジビニルベンゼン

（５７％のジビニルベンゼンと４３％のエチルビニルベンゼン）０ｇとし、二相系の攪拌回転数を１４０ｒｐｍとした以外は実施例６の樹脂の調製の操作を繰り返し、合成樹脂を調製した。得られた合成樹脂を目開き２１２μｍの篩を用いて目開きより大きな樹脂粒子を除去し、平均粒子径１６６μｍの球状多孔性合成樹脂を得た。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し、２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し、２６０℃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。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１２１０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0051] 《実施例９》

ＢＥＴ比表面積が１０００ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例８の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0052] 《実施例１０》

弱塩基性陰イオン交換樹脂（商品名「ダイヤイオン　ＷＡ３０、ロット番号１Ｌ１０２；三菱化学株式会社製」）を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化条件は、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から３００℃まで３時間で昇温し、３００℃１時間保持した。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中において８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が７３０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0053] 《実施例１１》

原料に弱塩基性陰イオン交換樹脂（商品名「ダイヤイオン　ＷＡ２１Ｊ、

ロット番号９Ｈ１８２；三菱化学株式会社製」）を用い、ＢＥＴ比表面積が１５７０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理をしたこと以外は実施例１０の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0054] 《実施例１２》

原料に両性イオン交換樹脂（商品名「ダイヤイオン　ＡＭＰ０３、ロット番号１Ｂ１０２；三菱化学株式会社製」）を用い、ＢＥＴ比表面積が１２１０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理をしたこと以外は実施例１０の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0055] 《実施例１３》

ＢＥＴ比表面積が１２４０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例３の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0056] 《実施例１４》

ＢＥＴ比表面積が７２０ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0057] 《実施例１５》

ＢＥＴ比表面積が８９０ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0058] 《実施例１６》

ＢＥＴ比表面積が１０６０ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0059] 《実施例１７》

実施例４において、ＢＥＴ比表面積が１２８０ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0060] 《実施例１８》

ＢＥＴ比表面積が２０００ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0061] 《実施例１９》

二相系の攪拌回転数を１２０ｒｐｍとした以外は実施例５の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は２４６μｍであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し、２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し、２６０℃で５時間保持、２６０℃から３００℃まで２時間で昇温し、３００℃で１時間保持することにより球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１３２０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0062] 《実施例２０》

メチルセルロース（６０ＳＨ－１５）を１３．５ｇとし、二相系の攪拌回転数を１８６ｒｐｍとした以外は実施例４の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は１３５μｍであった。

更に、前記の球状多孔性合成樹脂を用い、ＢＥＴ比表面積が１６５０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例１の不融化処理及び賦活処理の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0063] 《実施例２１》

二相系の攪拌回転数を１２０ｒｐｍとした以外は実施例４の樹脂の調製の

操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状の多孔性合成樹脂の平均粒子径は２４９μｍであった。

前記の球状多孔性合成樹脂を用い、焼成の温度を６９０℃に代えて８５０℃とし、賦活の温度を９００℃に代えて８５０℃とし、更にＢＥＴ比表面積が１６６０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例４の不融化処理及び賦活処理の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0064] 《実施例２２》

メチルセルロース（６０ＳＨ－１５）６．８ｇに代えてメチルセルロース（ＳＭ－４００）６．８ｇとし、二相系の攪拌回転数を１１０ｒｐｍとした以外は実施例４の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は３６７μｍであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し、２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し、２６０℃で５時間４０分保持、２６０℃から３００℃まで２時間で昇温し、３００℃で１時間３０分保持することにより球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１６５０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0065] 《実施例２３》

メチルセルロース（６０ＳＨ－１５）６．８ｇに代えてメトローズ　ＳＭ－１００（信越化学工業株式会社製）３．４ｇとし、二相系の攪拌回転数を７５ｒｐｍとした以外は実施例４の樹脂の調製の操作を繰り返し、球状多孔性合成樹脂を調製した。得られた球状多孔性合成樹脂の平均粒子径は７３５μｍであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉に

て不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１８０℃まで昇温後、１８０℃から２４０℃まで３時間で昇温し、２４０℃で１時間保持、２４０℃から２６０℃まで１時間で昇温し、２６０℃で５時間４０分保持、２６０℃から３００℃まで２時間で昇温し、３００℃で１時間保持することにより球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１６８０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0066] 《実施例２４》

ＢＥＴ比表面積が１２５０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例２０の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0067] 《実施例２５》

ＢＥＴ比表面積が１２６０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例２１の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0068] 《実施例２６》

ＢＥＴ比表面積が１２５０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例２２の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0069] 《実施例２７》

ＢＥＴ比表面積が１３００ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は実施例２３の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0070] 《比較例１》

イオン交換水４８００ｇ、亜硝酸ナトリウム１．０ｇ、及びメトローズ６０ＳＨ－１５（信越化学工業株式会社製）７．２ｇを１０Ｌの重合反応器に入れた。これにスチレン４８１ｇ、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）１１１９ｇ、２，２’－アゾビス（２，４－ジメチルバレロニトリル）９．３ｇ、及びポロゲンとしてヘキサン５６０ｇを適宜加えたのち、窒素ガスで系内を置換した。この二相系を１４０ｒｐｍで攪拌しながら５５℃に加熱し、そのまま２０時間保持した。得られた樹脂を水洗、濾過し、減圧乾燥にてヘキサンを樹脂から蒸留により除去してから、９０℃において１２時間減圧乾燥させ、平均粒子径２４６μｍ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を目皿つき反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化処理として、乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、１９０℃まで昇温後、１９０℃から２９０℃まで１０℃／ｍｉｎで昇温することにより、球状の多孔性酸化樹脂を得た。これを窒素雰囲気中８５０℃で焼成した後、流動床を用い、水蒸気を含む窒素雰囲気中８５０℃で、ＢＥＴ比表面積が１７８０ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0071] 《比較例２》

比ＢＥＴ比表面積が１３００ｍ^2／ｇになるまで賦活処理を行ったこと以外は比較例１の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0072] 《比較例３》

賦活処理を行わなかったこと以外は実施例３の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0073] 《比較例４》

賦活処理を行わなかったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0074] 《比較例５》

ＢＥＴ比表面積が６００ｍ^2／ｇになるまで処理を行ったこと以外は実施例４の操作を繰り返し、球状活性炭を調製した。得られた球状活性炭の特性を表１に示す。

[0075] 〔経口吸着剤の評価方法〕

以下の表１に示す各種の特性は、以下の方法で測定した。

（１）平均粒子径（Ｄｖ５０）

レーザー回折式粒度分布測定装置〔（株）島津製作所：ＳＡＬＡＤ－３０００Ｓ〕を用い、体積基準の粒度累積線図を作成し、粒度累積率５０％における粒子径を平均粒子径（Ｄｖ５０）とした。

[0076] （２）比表面積（ＢＥＴ法による比表面積の計算法）

ガス吸着法による比表面積測定器（例えば、ＭＩＣＲＯＭＥＲＩＴＩＣＳ社製「ＡＳＡＰ２０１０」又は「ＡＳＡＰ２０２０」）を用いて、球状活性炭試料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、試料である球状活性炭を試料管に充填し、３５０℃で減圧乾燥した後、乾燥後の試料重量を測定する。次に、試料管を－１９６℃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）を測定する。

窒素の相対圧をｐ、その時の吸着量をｖ（ｃｍ^3／ｇ　ＳＴＰ）とし、ＢＥＴ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０．０５～０．２０の範囲でプロットし、そのときの傾きｂ（単位＝ｇ／ｃｍ^3）、及び切片ｃ（単位＝ｇ／ｃｍ^3）から、比表面積Ｓ（単位＝ｍ^2／ｇ）は下記の式により求められる。

[数1]

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

ここで、ＭＡは窒素分子の断面積で０．１６２ｎｍ^{2}を用いた。

[0077] （３）比表面積（ラングミュアの式による比表面積の計算法）

ガス吸着法による比表面積測定器（例えば、ＭＩＣＲＯＭＥＲＩＴＩＣＳ社製「ＡＳＡＰ２０１０」又は「ＡＳＡＰ２０２０」）を用いて、球状活性炭試料のガス吸着量を測定し、ラングミュア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、試料である球状活性炭を試料管に充填し、３５０℃で減圧乾燥した後、乾燥後の試料重量を測定する。次に、試料管を－１９６℃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）を測定する。

窒素の相対圧力をｐ、その時の吸着量をｖ（ｃｍ^3／ｇ　ＳＴＰ）とし、ラングミュアプロットを行う。すなわち、縦軸にｐ／ｖ、横軸にｐを取り、ｐが０．０５～０．２０の範囲でプロットし、そのときの傾きをｂ（ｇ／ｃｍ^3）とすると比表面積Ｓ（単位＝ｍ^2／ｇ）は下記の式により求められる。

[数2]

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

ここで、ＭＡは窒素分子の断面積で０．１６２ｎｍ^{2}を用いた。

[0078] （４）元素分析（炭素、水素、炭素及び酸素原子含有量）

有機元素分析装置（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製「２４００ＳＥＲＩＥＳ　ＩＩ　ＣＨＮＳ／Ｏ」）を用いて球状活性炭試料の有機元素組成を求めることができる。具体的には、試料を１．７ｍｇ正確に秤量して錫製のカプセルに包み、有機元素分析装置に搭載の９７５℃の燃焼管において試料を完全に燃焼させ、発生ガス中の二酸化炭素、水、二酸化窒素量を測定することで、試料中の炭素、水素及び窒素原子含有量（ｗｔ％）を決定した。また、その試料の炭素、水素及び窒素原子の含有量（ｗｔ％）総和を１００ｗｔ％から減じた計算値を酸素含有量（ｗｔ％）とした。

[0079] （５）水銀圧入法による細孔容積

水銀ポロシメーター（例えば、ＭＩＣＲＯＭＥＲＩＴＩＣＳ社製「ＡＵＴＯＰＯＲＥ　９２００」）を用いて細孔容積を測定することができる。試料である球状活性炭を試料容器に入れ、２．６７Ｐａ以下の圧力で３０分間脱気する。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球状活性炭試料の細孔へ圧入する（最高圧力＝４１４ＭＰａ）。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球状活性炭試料の細孔容積分布を測定する。

具体的には、細孔直径２１μｍに相当する圧力（０．０６ＭＰａ）から最高圧力（４１４ＭＰａ：細孔直径３ｎｍ相当）までに球状活性炭試料に圧入された水銀の体積を測定する。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。

本明細書においては、水銀の表面張力を４８４ｄｙｎｅ／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：

$D=1.24/P$

により圧力Ｐと細孔直径Ｄの関係を求める。例えば、細孔直径２０～１５０００ｎｍの範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧０．１２４ＭＰａから１６５ＭＰａまでに圧入された水銀の体積に相当する。また、細孔直径７．５～１５０００ｎｍの範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧０．０８３ＭＰａから１６５ＭＰａまでに圧入された水銀の体積に相当する。

[0080] なお、本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭は、その粒子径が非常に小さいので、試料容器内に充填された試料粒子間の空隙も小さくなる。従って、前記の水銀圧入法による細孔容積の測定操作においては、その粒子間空隙に水銀が圧入される段階が存在し、その圧入段階では、あたかも細孔直径８０００～１５０００ｎｍの細孔が存在するかのような挙動を示す。本発明の経口投与用吸着剤として用いる球状活性炭に、細孔直径８０００～１５０００ｎｍの細孔が存在しないことは、例えば、電子顕微鏡による観

察で確認することができる。従って、本明細書において「細孔直径２０～１５０００ｎｍの範囲の細孔容積」又は「細孔直径７．５～１５０００ｎｍの範囲の細孔容積」には、前記の粒子間空隙に圧入される水銀量も含まれる。

[0081] （６）全酸性基

０．０５規定のＮａＯＨ溶液５０ｍＬ中に、球状活性炭試料１ｇを添加し、８の字振とう器（タイテック（株）製「ＴＲＩＰＬＥ　ＳＨＡＫＥＲ　ＮＲ－８０」）を用いて、８の字振とう、振幅３ｃｍ、７６サイクル／ｍｉｎにより３７℃で４８時間振とうした後、球状活性炭試料をろ別し、中和滴定により求められるＮａＯＨの消費量を全酸性基とした。

[0082] （７）ＤＬ－β－アミノイソ酪酸吸着量試験

球状活性炭試料を乾燥させたのち、その０．１００ｇを正確に量り、予めＤＬ－β－アミノイソ酪酸０．１００ｇを正確に量り、ｐＨ７．４のリン酸塩緩衝液を加えて溶かして正確に１０００ｍＬとした液（原液）５０ｍＬを正確に量りとって入れた、容積５０ｍＬのねじ口バイアル瓶に加え、ミックスローター（アズワン（株）製「ミックスローターバリアブルＶＭＲ－５Ｒ」）を用いて１０ｒｐｍ、３７℃で３時間、又は２４時間振盪した。振盪を終えたねじ口バイアル瓶内容物を、ろ孔０．８０μｍのメンブランフィルターで吸引ろ過し、試料溶液とした。

一方、標準試料として、原液、原液とｐＨ７．４のリン酸塩緩衝液を１：１の割合で混合したもの、及びｐＨ７．４のリン酸塩緩衝液をそれぞれ容積５０ｍＬのねじ口バイアル瓶に５０ｍＬずつ入れ、ミックスローターを用いて３０ｒｐｍ、３７℃で３時間、又は２４時間振盪した。振盪を終えたねじ口バイアル瓶内容物をろ孔０．８０μｍのメンブランフィルターで吸引ろ過し、標準試料溶液とした。

試料溶液、標準試料溶液につき、全有機炭素計（島津製作所製「ＴＯＣ－Ｌ　ＣＰＮ」）により有機体炭素量を測定した。標準試料溶液の有機体炭素量に対する、ＤＬ－β－アミノイソ酪酸の理論濃度からＤＬ－β－アミノイソ酪酸の検量線を作成し、それを用いて試料溶液のＤＬ－β－アミノイソ酪

酸濃度Ｃｔ（ｍｇ／Ｌ）を決定した。

球状活性炭のＤＬ－β－アミノイソ酪酸吸着量は次式により求めた。

ＤＬ－β－アミノイソ酪酸吸着量（ｍｇ／ｇ）＝（Ｃ０－Ｃｔ）×Ｖ／Ｍｔ

但し、Ｃ０：原液のＤＬ－β－アミノイソ酪酸濃度（ｍｇ／Ｌ）、Ｃｔ：試料溶液のＤＬ－β－アミノイソ酪酸濃度（ｍｇ／Ｌ）、Ｖ：試料溶液初期量（Ｌ）、Ｍｔ：球状活性炭量（ｇ）

結果を表１に示す。

[0083]

[表1]

	平均粒子径 [μm]	比表面積		元素分析				官能基量	β-AIBA吸着量		細孔容積	
		Langmuir [m²/g]	BET [m²/g]	炭素 [wt%]	水素 [wt%]	窒素 [wt%]	酸素 [wt%]	全酸性基 [meq/g]	24時間 [mg/g]	3時間 [mg/g]	20-15000nm [mL/g]	7.5-15000nm [mL/g]
実施例1	116	1758	1290	95.7	0.6	0.5	3.2	0.13	5.74	—	0.04	0.10
実施例2	110	2247	1630	96.2	0.6	0.7	2.6	0.21	5.35	—	0.14	0.30
実施例3	119	2202	1620	95.8	0.7	1.1	2.4	0.21	7.88	—	0.49	0.55
実施例4	102	2293	1670	95.8	0.5	1.4	2.3	0.21	7.36	4.86	0.09	0.13
実施例5	103	2242	1640	94.1	0.8	1.7	3.4	0.24	7.95	—	0.33	0.39
実施例6	92	2314	1690	93.6	0.8	1.9	3.8	0.27	6.62	—	0.69	0.73
実施例7	99	1520	1120	88.2	1.0	4.4	6.4	0.31	9.30	—	0.19	0.28
実施例8	95	1631	1210	88.9	1.3	4.8	5.0	0.20	9.77	—	0.54	0.56
実施例9	107	1362	1000	89.5	1.0	6.6	2.9	0.17	8.89	—	0.50	0.51
実施例10	416	973	730	95.6	0.6	1.5	2.2	0.14	9.25	—	0.30	0.30
実施例11	347	2147	1570	95.0	0.5	1.6	2.9	0.24	9.20	—	0.37	0.41
実施例12	118	1662	1210	94.5	0.6	1.5	3.5	0.23	11.05	—	0.02	0.04
実施例13	122	1705	1240	94.1	0.7	1.4	3.8	0.15	8.18	—	0.40	0.43
実施例14	118	965	720	91.2	0.9	3.5	4.5	0.11	5.46	—	0.04	0.05
実施例15	112	1172	890	91.8	0.7	3.2	4.3	0.13	7.16	—	0.05	0.07
実施例16	102	1444	1060	93.4	0.6	2.5	3.4	0.17	9.02	—	0.06	0.08
実施例17	107	1731	1280	95.1	0.3	1.8	2.8	0.18	8.44	4.56	0.06	0.08
実施例18	90	2749	2000	94.7	0.6	1.3	3.4	0.26	8.51	—	0.12	0.19
実施例19	140	1820	1320	92.9	0.8	2.5	3.9	0.18	8.20	—	0.25	0.29
実施例20	81	2255	1650	95.1	0.5	1.5	2.9	0.21	8.60	5.28	0.14	0.18
実施例21	135	2272	1660	93.0	0.5	1.6	4.8	0.23	7.47	3.29	0.09	0.14
実施例22	208	2249	1650	94.3	0.7	1.7	3.3	0.21	5.80	2.68	0.06	0.12
実施例23	449	2309	1680	94.5	0.6	1.9	3.0	0.20	6.62	0.58	0.07	0.18
実施例24	88	1625	1250	93.6	0.7	2.1	3.6	0.15	7.13	4.07	0.09	0.11
実施例25	147	1730	1260	92.4	0.9	2.1	4.5	0.18	7.49	4.15	0.07	0.10
実施例26	217	1714	1250	94.3	0.7	2.2	2.9	0.21	7.75	4.22	0.05	0.08
実施例27	417	1782	1300	93.6	0.7	2.6	3.1	0.13	6.46	1.34	0.07	0.14
比較例1	127	2310	1780	94.7	0.2	0.0	5.2	0.21	2.25	—	0.03	0.08
比較例2	127	1640	1300	93.4	0.3	0.0	6.4	0.11	2.01	—	0.02	0.04
比較例3	123	675	510	93.6	0.7	2.6	3.2	0.14	1.81	—	0.27	0.28
比較例4	114	508	400	90.1	1.2	5.2	3.5	0.05	0.00	—	0.03	0.04
比較例5	119	850	600	91.2	1.1	3.8	3.8	0.10	1.90	—	0.04	0.05

[0084] 表１及び図１から明らかなように、窒素含有量が０．５重量％以上である実施例１～２７の球状活性炭は、窒素含有量が０重量％である比較例１及び

２と比較して、２４時間のβ－アミノイソ酪酸吸着量が顕著に優れていた。

また、図２にＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭及びＢＥＴ比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭ごとに、窒素含有量とβ－アミノイソ酪酸吸着量（２４時間）との関連を示したが、窒素含有量が多くなるにつれて、β－アミノイソ酪酸吸着量が増加した。特に、窒素含有量が比較的低い０．５重量％～３重量％では、窒素含有量とβ－アミノイソ酪酸吸着量が相関しており、窒素の含有量がβ－アミノイソ酪酸吸着量に影響を与えていることが分かる

図３には、ＢＥＴ比表面積と、β－アミノイソ酪酸吸着量との関連を示した。図３から明らかなように、ＢＥＴ比表面積が７００ｍ^2／ｇ以上であると、β－アミノイソ酪酸吸着量の増加が著しい。

図４は、ＢＥＴ比表面積１６００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭及びＢＥＴ比表面積１２００ｍ^2／ｇ程度の球状活性炭ごとに、平均粒子径とβ－アミノイソ酪酸吸着量（３時間）との関連を示したものであるが、図４から明らかなように、平均粒子径が５０～２００μｍであると、３時間でのβ－アミノイソ酪酸吸着量が増加した。すなわち、生体内の初期吸着能が優れていると考えられる。

産業上の利用可能性

[0085] 本発明の経口投与用吸着剤は、腎疾患の治療用又は予防用経口投与用吸着剤として用いるか、あるいは、肝疾患の治療用又は予防用吸着剤として用いることができる。

腎疾患としては、例えば、慢性腎不全、急性腎不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行型腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎硬化症、間質性腎炎、細尿管症、リポイドネフローゼ、糖尿病性腎症、腎血管性高血圧、若しくは高血圧症候群、あるいは前記の原疾患に伴う続発性腎疾患、更に、透析前の軽度腎不全を挙げることができ、透析前の軽度腎不全の病態改善や透析中の病態改善にも用いることができる（「臨床腎臓学」朝倉書店、本田西男、小磯謙吉、黒川清、１９９

０年版及び「腎臓病学」医学書院、尾前照雄、藤見惺編集、１９８１年版参照）。

また、肝疾患としては、例えば、劇症肝炎、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変、肝癌、自己免疫性肝炎、薬剤アレルギー性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、振せん、脳症、代謝異常、又は機能異常を挙げることができる。その他、体内に存在する有害物質による病気、すなわち、精神病等の治療にも用いることができる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

請求の範囲

[請求項1] 窒素原子を０．５重量％以上含有し、ＢＥＴ法により求められる比表面積が７００ｍ^2／ｇ～３０００ｍ^2／ｇであり、そして平均粒子径が０．０１ｍｍ～１ｍｍである球状活性炭を含むことを特徴とする経口投与用吸着剤。

[請求項2] 前記球状活性炭の平均粒子径が５０～２００μｍである、請求項１に記載の経口投与用吸着剤。

[請求項3] 前記球状活性炭が、窒素原子を含む熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、又はイオン交換樹脂を炭素源として調製される、請求項１又は２に記載の経口投与用吸着剤。

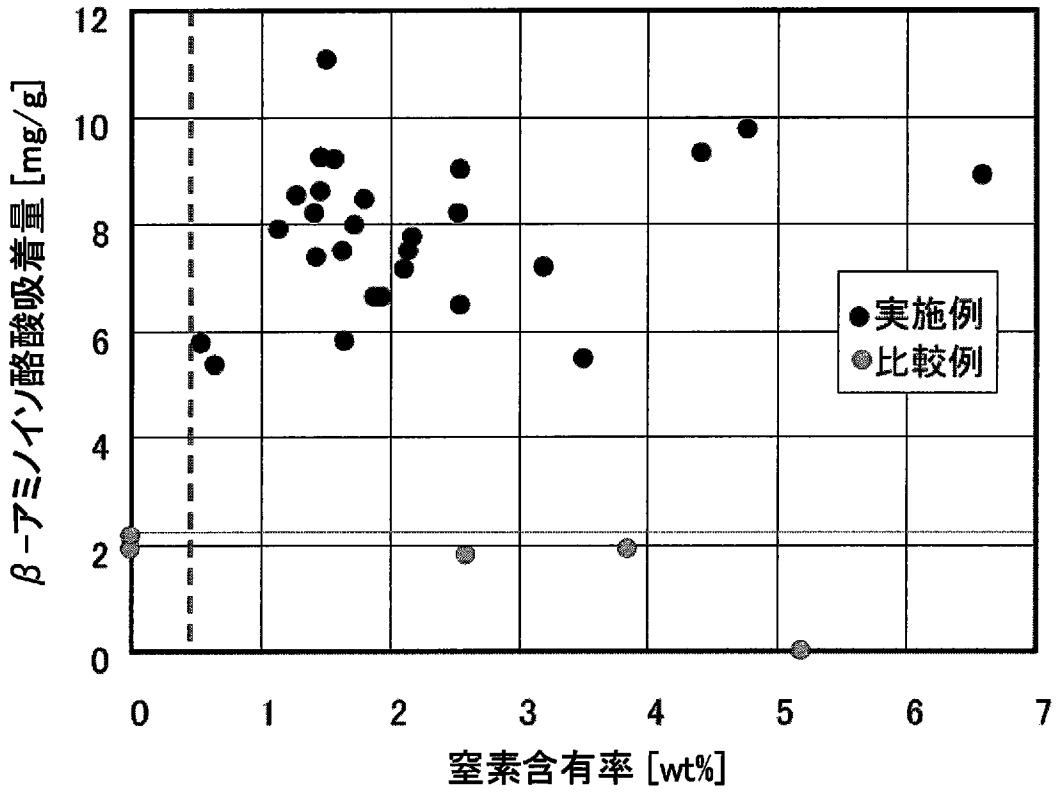
[請求項4] 前記熱可塑性樹脂又はイオン交換樹脂が、アクリロニトリル、エチルアクリロニトリル、メチルアクリロニトリル、ジフェニルアクリロニトリル、及びクロロアクリロニトリルからなる群から選択されるモノマーを含む、請求項３に記載の経口投与用吸着剤。

[請求項5] 前記熱硬化性樹脂が、メラミン及び尿素からなる群から選択されるモノマーを含む、請求項３に記載の経口投与用吸着剤。

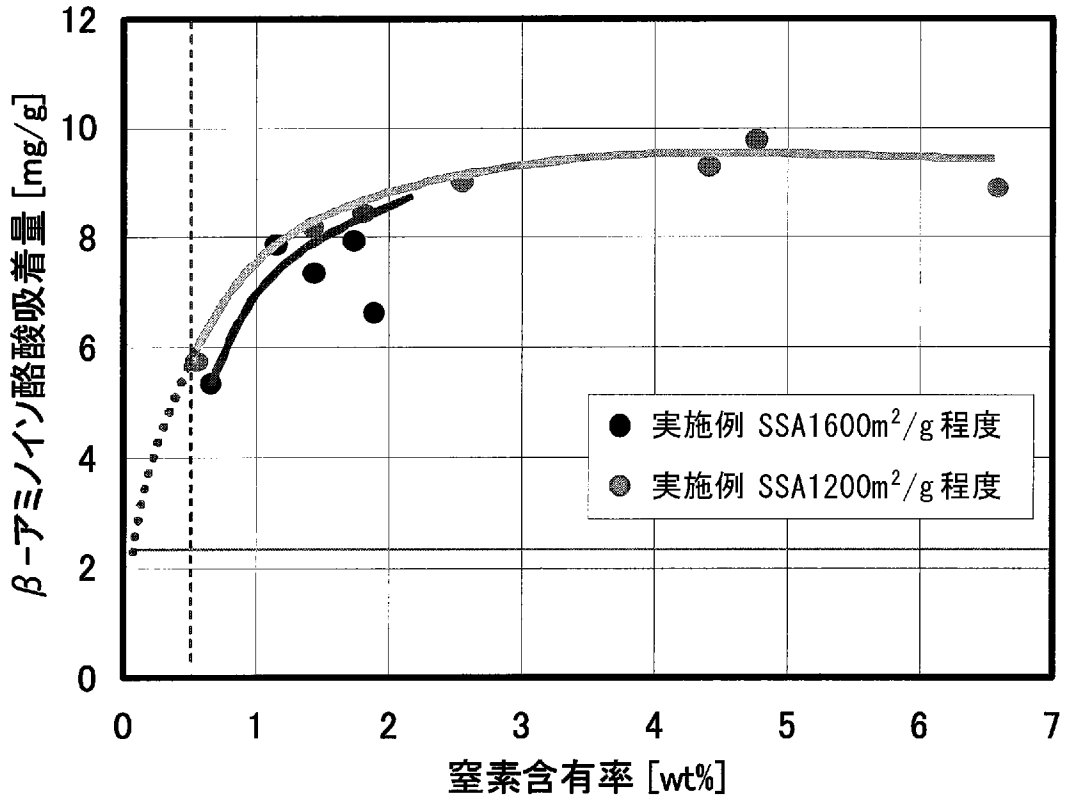
[請求項6] 請求項１～５のいずれか一項に記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする腎疾患治療又は予防剤。

[請求項7] 請求項１～５のいずれか一項に記載の経口投与用吸着剤を有効成分とする肝疾患治療又は予防剤。

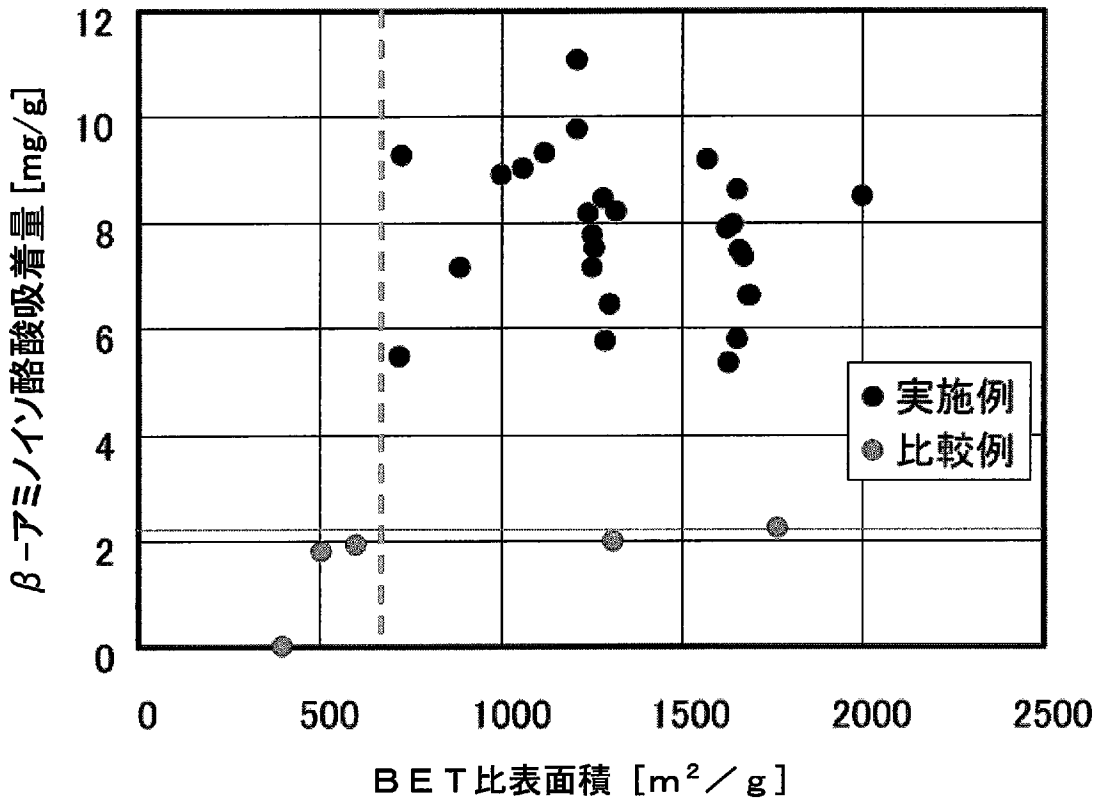
[図1]


β-アミノイソ酪酸吸着量 [mg/g]
窒素含有率 [wt%]
●実施例
●比較例
0
2
4
6
8
10
12
0
1
2
3
4
5
6
7

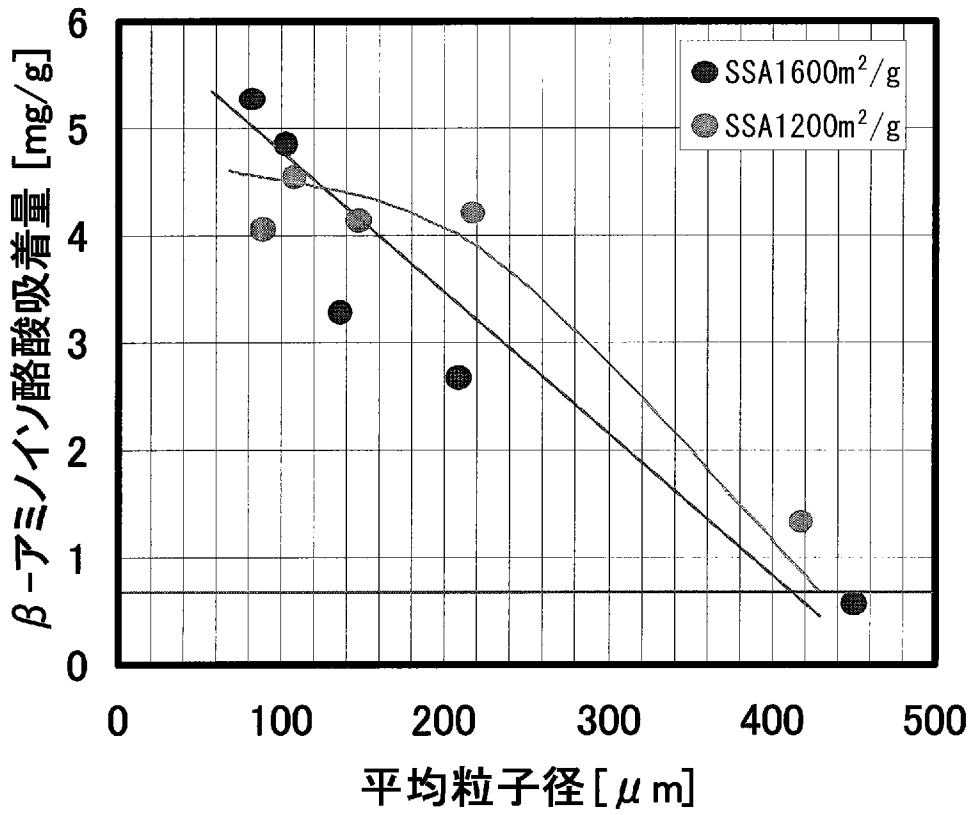
[図2]


β-アミノイソ酪酸吸着量 [mg/g]
窒素含有率 [wt%]
● 実施例 SSA1600m²/g程度
● 実施例 SSA1200m²/g程度
0
2
4
6
8
10
12
0
1
2
3
4
5
6
7

[図3]


β-アミノイソ酪酸吸着量 [mg/g]
12
10
8
6
4
2
0
0
500
1000
1500
2000
2500
BET比表面積 [m²／g]
実施例
比較例

[図4]


β-アミノイソ酪酸吸着量 [mg/g]
6
5
4
3
2
1
0
0
100
200
300
400
500
平均粒子径 [μm]
SSA1600m²/g
SSA1200m²/g

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/054264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K33/44(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i, *A61P39/02*(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)
A61K33/44, A61P1/16, A61P13/12, A61P39/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/094844 A1 (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 13 October 2005 (13.10.2005), claims 1 to 3; paragraphs [0027], [0028], [0043]; tables 1, 2 & US 2008/0044477 A1 & EP 1745792 A1	1-7
Y	JP 2004-168587 A (Toyota Central Research and Development Laboratories, Inc.), 17 June 2004 (17.06.2004), tables 2, 3 (Family: none)	1-7
Y	BOKI, K., Removal by Adsorption of Hydrogen Sulfide by a New Type of Activated Carbon Containing Nitrogen, Japanese Journal of Hygiene, 1983, Vol.38, No.5, p.877-882	1-7

☒ 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 April, 2014 (04.04.14)	Date of mailing of the international search report 15 April, 2014 (15.04.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/054264

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-56449 A (Kabushiki Kaisha Eiko), 19 March 2009 (19.03.2009), claims 1 to 3; examples 1 to 6; tables 1 to 6 (Family: none)	1-7
Y	JP 2009-269765 A (The Kansai Coke and Chemicals Co., Ltd.), 19 November 2009 (19.11.2009), claims 1 to 5; paragraph [0014] (Family: none)	3-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０５４２６４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K33/44(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P39/02(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.　A61K33/44, A61P1/16, A61P13/12, A61P39/02

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	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2005/094844 A1 (呉羽化学工業株式会社) 2005.10.13 請求項 1-3, [0027], [0028], [0043], 表 1, 2 & US 2008/0044477 A1 & EP 1745792 A1	1-7
Y	JP 2004-168587 A (株式会社豊田中央研究所) 2004.06.17 表 2, 3 (ファミリーなし)	1-7

☑　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 ０４．０４．２０１４	国際調査報告の発送日 １５．０４．２０１４
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　４４９８ 高橋　樹理 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

C（続き）．　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	BOKI, K., Removal by Adsorption of Hydrogen Sulfide by a New Type of Activated Carbon Containing Nitrogen, Japanese Journal of Hygiene, 1983, Vol.38, No.5, p.877-882	1-7
Y	JP 2009-56449 A（株式会社　永光）2009.03.19 請求項1-3, 実施例1-6, 表1-6 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 2009-269765 A（関西熱化学株式会社）2009.11.19 請求項1-5, [0014] (ファミリーなし)	3-7