

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年6月9日 (09.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/051460 A1

- (51) 国際特許分類: A61M 1/18, B01D 69/08, 71/68 Osaka (JP). 野瀬 克彦 (NOSE, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007990
- (22) 国際出願日: 2004年6月2日 (02.06.2004) (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (30) 優先権データ:  
特願 2003-396408  
2003年11月26日 (26.11.2003) JP (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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東洋紡績株式会社 (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 馬淵 公洋 (MABUCHI, Kimihiro) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 玉村 憲幸 (TAMAMURA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内 Osaka (JP). 櫻井 秀彦 (SAKURAI, Hidehiko) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 加藤 典昭 (KATO, Noriaki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 柴野 博史 (SHIBANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYSULFONE-BASED HOLLOW-FIBER MEMBRANE WITH SELECTIVE PERMEABILITY

(54) 発明の名称: ポリスルホン系選択透過性中空糸膜

(57) Abstract: A polysulfone-based hollow-fiber membrane which is highly safe, has high performance stability and excellent suitability for module assembly, and is suitable for use in a blood purifier which is highly permeable to water and is usable for treatments especially for chronic renal failure. The polysulfone-based hollow-fiber membrane with selective permeability comprises a polysulfone resin and a hydrophilic polymer as main components, and is characterized in that (A) the content of the hydrophilic polymer in an outermost layer in a surface of the blood contact side of the polysulfone-based hollow-fiber membrane is at least 1.1 time the content of the hydrophilic polymer in a layer located close to that surface of the blood contact side and (B) the content of the hydrophilic polymer in an outermost layer in a surface of the side opposite to the blood contact side of the polysulfone-based hollow-fiber membrane is at least 1.1 time the content of the hydrophilic polymer in the outermost layer in the surface of the blood contact side.

(57) 要約: 本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に慢性腎不全の治療に使用可能な高透水性能を有する血液浄化器用として好適であるポリスルホン系中空糸膜を提供するものである。本発明は、ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜であって、(A) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量は、該血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上であり、(B) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量は、血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上である、ことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜に関する。

WO 2005/051460 A1

## 明 細 書

## ポリスルホン系選択透過性中空糸膜

5 本特許出願は日本国特許出願第2003-396408号について優先権を主張するものであり、ここに引用することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

## 技術分野

10 本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜、その血液浄化器としての用法およびその製造方法に関する。

## 背景技術

15 腎不全治療などにおける血液浄化療法においては、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材としてはセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらに  
20 モジュール生産時の生産性などの利点から、透析器分野での重要度が高い。

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして、透水性能の高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いる  
25 ことはできない。

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合して製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特開昭61-232860号公報、特開昭58-114702号公報を参照）。

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特公平5-54373号公報、特公平6-75667号公報を参照）。

5 上記した方法により上記した課題は解決される。しかしながら、親水性高分子を配合することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面および反対側の膜外面に存在する親水性高分子の濃度により中空糸膜の膜性能が大きく影響するため、その最適化が重要となる。例えば、膜内面の親水性高分子濃度を高めることにより血液適合性を確保できるが、該表面濃度が高くなりすぎると該親水性高分子の血液への溶出量が増加し、この溶出する親水性高分子の蓄積により長期透析時の副作用や合併症が起こるので好ましくない。

10 一方、反対側の膜外面に存在する親水性高分子の濃度が高すぎると、透析液に含まれる親水性の高いエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する可能性が高まる。その結果、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がったり、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士がくっつき（固着し）、モジュール組み立て性が悪化する等の新たな課題が引き起こされる。

15 逆に、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことである。しかし、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際に、湿潤させるために用いる生理食塩水と外表面との馴染みが低くなる。その結果、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下するという好ましくない課題が発生することがある。

20 上記した課題解決の方策として、中空糸膜の内表面の緻密層に存在する親水性高分子の濃度を特定範囲とし、かつ内表面の上記緻密層に存在する親水性高分子の質量比率を外表面層に存在する親水性高分子の質量比率の、少なくとも1.1倍にする方法が開示されている（特開平6-165926号公報参照）。すなわち、上記技術は、内表面の緻密層表面に存在する親水性高分子の質量比率を高めて血液適合性を改善し、逆に外表面に存在する親水性高分子の質量比率を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着を抑える技術思想である。該技術思想により、該課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題も改善される。しかし、外表面に

存在する親水性高分子の質量比率が低く過ぎるためにプライミング性の低下が発生する、という前記したもう一つの課題が残されており、その改善が必要である。

また、均一膜構造の中空糸膜に関しては、赤外線吸収法で定量された表面近傍層における親水性高分子の、中空糸膜の内表面、外表面および膜中間部における含有量を特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている（例えば、特開2001-38170号公報参照）。該技術により上記課題の一つは改善されるが、例えば、前記技術と同様に、プライミング性が低下するという課題は解決されないし、また、中空糸膜外表面の開孔径が大きいため、耐圧性が不足するなどの課題がある。このため、特に血液透析ろ過等の従来よりも流体圧力を高める治療に用いた場合、中空糸膜が破損する心配がある。

さらに、中空糸膜の内表面における親水性高分子の含有量を特定化することにより、血液適合性と親水性高分子の血液への溶出量を改善する方法が開示されている（例えば、特開平6-296686号公報、特開平11-309355号公報、特開2000-157852号公報を参照）。

上記いずれの文献にも、中空糸膜の血液接触側と反対側の外表面における親水性高分子の存在比率に関しては全く言及されておらず、前記した外表面における親水性高分子の存在比率に基づく課題の全てを改善できてはいない。

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した解決方法が開示されている（例えば、特開2000-254222号公報参照）。すなわち、その方法は、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5～25%にすることに関するものである。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄により除去する必要があるため、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間ずつ掛けて行われている。

膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くする方法は、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましい。しかし、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後、組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態へ戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなる。そのため、この方法は、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下するという課題の発生に繋がるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特開2001-190934号公報、特許第3193262号公報を参照）。しかし、該方法では、親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすい。そのため、モジュールの保存安定性等に悪影響を及ぼす等の課題に繋がる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜束をモジュールに固定する時に、接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

上記したもう一つの課題である中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている（例えば、特開2001-38170号公報および特開7-289863号公報を参照）。確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましい方法である。しかし、開孔率が高いために膜強度が低くなり血液リーク等の課題に繋がるという問題を有している。

一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した方法が開示されている（例えば、特開2000-140589号公報参照）。

## 20 発明の開示

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜を提供することにある。

本発明は、上記技術課題を解決するために鋭意検討した結果、ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜であって、

(A) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量は、該血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上であり、

(B) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対側の表面の最表層に

における親水性高分子の含有量は、血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上である、

ことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜とすることにより、上記課題を解決することができたものである。

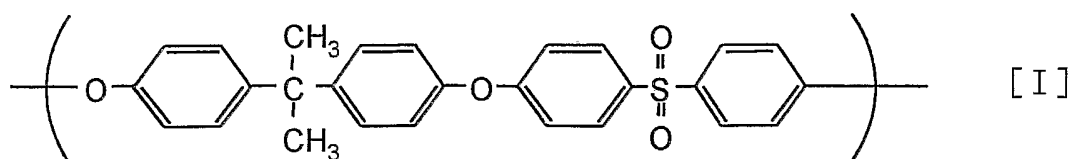
- 5 本発明の一つの実施態様では、該血液接触側表面最表層における親水性高分子の含有量は、通常5～60質量%が好ましく、より好ましくは10～50質量%、さらに好ましくは20～40質量%である。そのような最表層と隣接する表面近傍層における親水性高分子の含有量の範囲は、通常約2～37質量%程度であり、最適には5～20質量%程度である。さらに、血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量を、血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量に対して、1.1倍以上とするためには、中空糸膜の外表面における親水性高分子の含有量が25～50質量%程度であれば足りる。これら各層の中における親水性高分子の適切な含有量の配分は、中空糸膜からの親水性高分子の溶出を10ppm以下にするという点も考慮して決めることができる。

- 15 本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適であるという利点がある。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

- 20 本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると下記式[I]または式[II]で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。





の較差で親水性高分子を存在させることが好ましい。実際には、その倍率は中空糸膜の性能を考慮して任意に決めることができる。例えば、表面近傍層における親水性高分子の含有量を最下値の5質量%とすると、その最表層における親水性高分子の含有量は4～8倍に相当する適量の20～40質量%の範囲内で取り得るといふことにもなる。

本発明において、上記のように、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量は、血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上である(B)。その際、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における含有量は25～50質量%であるのが好ましい。外表面の親水性高分子の含有量が低すぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。逆に、外表面の親水性高分子の含有量が高すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着しモジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。

本発明におけるポリスルホン系樹脂に対する親水性高分子の膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であれば特に限定されず任意に設定することができるが、ポリスルホン系樹脂80～99質量%に対する親水性高分子の質量割合は1～20質量%が好ましく、ポリスルホン系樹脂85～97質量%に対し3～15質量%であることがより好ましい。親水性高分子の質量割合が1質量%未満では、膜の親水性付与効果が不足する可能性がある。一方、親水性高分子の質量割合が20質量%を超えると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大し、後述のように溶出量が10ppmを超える可能性がある。

前記した本発明の好ましい態様について、技術的特性に基づいて詳細に説明する。すなわち、本発明の好ましい態様では、下記特性を同時に満足することを特徴とする、親水性高分子を含有するポリスルホン系選択透過性中空糸膜が得られる。



(1) 上記親水性高分子の中空糸膜からの溶出が10ppm以下である。

(2) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量が20～40質量%である。

5 (3) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量が5～20質量%である。

(4) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層における親水性高分子の含有量の1.1倍以上である。

10 本発明においては、前記のとおり、親水性高分子の中空糸膜からの溶出量が10ppm以下であることが好ましい(特性1)。該溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出する親水性高分子によって長期透析の過程で副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させるためには、例えば、各層において疎水性高分子に対する親水性高分子の存在量を上記の範囲に制御したり、中空糸膜の製膜条件を最適化することにより達成できる。

15 本発明においては、前記のとおり、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量は20～40質量%であることが好ましい(特性2)。前記のように親水性高分子の含有量、較差を制御する限り、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量を5～60質量%の範囲、例えば10～50質量%のように広範囲に任意に設定できる。しかし、本発明の効果を有利に達成するためには、内表面の最表層の主成分を、ポリスルホン系樹脂60～80質量%および親水性高分子20～40質量%を主成分とすることが好ましい。20質量%未満の場合、血液と接触する中空糸膜表面の親水性が低いため血液適合性が悪化し、中空糸膜表面で血液の凝固が発生しやすくなる。該凝固した血栓は中空糸膜の閉塞を引き起こし、  
25 その結果、中空糸膜の分離性能が低下したり、血液透析に使用した後の残血が増えたりすることがある。中空糸膜内表面の最表層における親水性高分子の含有量は、21重量%以上がより好ましく、22質量%以上がさらに好ましく、23質量%以上がよりさらに好ましい。一方、親水性高分子の含有量が40質量%を越える場合は、血液中に溶出する親水性高分子量が増大し、該溶出した親水性高

子は長期透析の間に副作用や合併症を引き起こす可能性がある。中空糸膜内表面の最表層における親水性高分子の含有量は39質量%以下がより好ましく、38質量%以下がさらに好ましく、37質量%以下がよりさらに好ましい。

5 本発明においては、前記のとおり、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量は5～20質量%であることが好ましい（特性3）。本発明の上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の主成分は、ポリスルホン系樹脂60～99質量%および親水性高分子1～40質量%の範囲で任意に設定できるが、親水性高分子の含有量は5～20質量%であることが好ましく、通常7～18質量%がより好ましい。

10 上記のとおり、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量は、血液適合性の点より高い方が好ましいが、該含有量が増加すると血液への親水性高分子の溶出量が増大するという二律背反の現象が存在するため、その適切な範囲を考慮して20～40質量%程度に決めることになる。

15 中空糸膜内表面近傍層における親水性高分子の含有量は、1～40質量%という比較的広範囲であってよい。しかし、その含有量が最表層より多いと（例えば最表層30質量%、表面近傍層35質量%）、表面近傍層から最表層への親水性高分子の拡散移動が活発となり、その結果、最表層における親水性高分子の含有量が、所定の設計値より多く蓄積することになるため好ましくない。要するに、

20 最表層における親水性高分子の消耗分だけ拡散移動などにより供給するという機構を考えれば、表面近傍層における親水性高分子の含有量は最表面層より比較的低い値であって、例えば19質量%以下がより好ましく、18質量%以下がさらに好ましい。また、中空糸膜内表面近傍層における親水性高分子の含有量が低すぎると最表層への親水性高分子の供給が行われなため、溶質除去性能や血液適合性の経時安定性が低下する可能性がある。したがって、中空糸膜内表面近傍層

25 における親水性高分子の含有量は、最適値として6質量%以上がより好ましく、7質量%以上がさらに好ましい。この表面近傍層における親水性高分子の含有量は、本発明の中空糸膜を構成するポリスルホン系高分子80～99質量%と親水性高分子1～20質量%からなる主成分における親水性高分子の平均含有量より

やや高いのが一般的である。

この特性3は、上記した二律背反の現象を打破し上記現象の最適化を従来技術で到達できなかった高度なレベルで達成するための要因であり、本発明の新規な特徴の一つである。すなわち、血液適合性を支配する中空系膜の最表層における親水性高分子の含有量を、血液適合性が発現できる最低のレベルに設定した。た  
5 だし、最表層における該含有量では、初期の血液適合性は満足できるが、長期透析をすると該最表層に存在する親水性高分子が少しずつであるが血液中へ溶出していき、透析の経過とともに段々と血液適合性が低下していくという課題が発生する。この血液適合性の持続性を、上記ポリスルホン系中空系膜における血液接  
10 触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量を特定化することにより改善した。表面近傍層における親水性高分子の含有量を特定化することにより、透析の進行に伴う血液中への最表層における親水性高分子の溶出による最表層における親水性高分子の含有量の低下、並びにこれによる血液適合性が経時的に悪化する  
15 という課題を、表面近傍層に存在する親水性高分子の最表層への移動により確保するという技術思想により解決したものである。従って、血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量が5質量%未満では血液適合性の持続性低下を抑えることが不十分となる可能性がある。一方、20質量%を超えた場合は、血液中へ溶出する親水性高分子の量が増大することにより、長期透析の間に副作用や合併症が起こる可能性がある。従来、この中空系膜の表面最表層、表  
20 面近傍層における親水性高分子の適切な含有量およびその構造に基づく血液適合性や選択透過の経時安定性を解明した例はなく、これらの解明は本件発明者等のまさに新規な知見に基づくものである。

本発明においては、前記のとおり(4)ポリスルホン系中空系膜における血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量が25~50質  
25 量%であり、かつ内表面の最表層における親水性高分子の含有量の1.1倍以上であるのが好ましい(特性4)。外表面の親水性高分子の含有量が低すぎると、中空系膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。また乾燥膜の場合、プライミング性が悪化することがある。外表面はポリスルホン系樹脂90~40質量%および親水性高分

子10～60質量%を主成分とするものからなっており、実際には、外表面における親水性高分子の含有量は27質量%以上がより好ましく、29質量%以上がさらに好ましい。逆に、外表面の親水性高分子の含有量が高すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する可能性が高まり、その結果、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在して中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。中空糸膜外表面における親水性高分子の含有量は43質量%以下がより好ましく、40質量%以下がさらに好ましい。

また、特性4の1つとして、外表面最表層における親水性高分子の含有量は、内表面最表層における親水性高分子の含有量の1.1倍以上であることが好ましい。親水性高分子の含有量は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、親水性高分子の含有量が高くなるに従い、中空糸膜の収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層における親水性高分子の含有量が外表面最表層における親水性高分子の含有量よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロな皺が寄ったり、中空糸膜が破断することがある。内表面側に皺が入ると、例えば、中空糸膜を血液透析に使用した場合、血液を流したときに血中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題に繋がる可能性がある。このような理由から、外表面側の親水性高分子の含有量を高くするのが好ましい。

さらに、本発明の中空糸膜は、内表面に緻密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を有している。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。そのような影響も加味すると、外表面最表層における親水性高分子の含有量は、内表面最表層における親水性高分子の含有量の1.1倍以上であることが好ましく、より好ましくは1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層における親水性高分子の含有量は高い方が好ましいが、2.0倍を超えるとポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の含量が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキ

シンの逆流、親水性高分子溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

5 さらに、親水性高分子を架橋することにより不溶化することが好ましい実施態様である。架橋方法や架橋度合い等の限定無く任意である。例えば、架橋方法としては、 $\gamma$ 線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 $\gamma$ 線や電子線による架橋が好ましい。

10 本発明における不溶化とは、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性に関するものである。すなわち、不溶化は、架橋後の膜1.0gを取り、100mLのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察し判定される。モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500mL/分で5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/分で5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するよう

15 200mL/分の純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールから中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不溶成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

20 内表面最表層と内表面近傍層は、親水性高分子の濃度差に基づく二層構造を有している。中空糸膜は一般に、内表面の緻密層から外表面に向かうに従い孔径が拡大する傾向にあるから、最表層部分と表面近傍層部分で密度差のある二層構造となることもある。この各層の厚みおよびその境界線は、中空糸膜の製造条件により任意に変わるものであり、又、その層の構造は膜の性能にも多少なりとも影響する。従って、中空糸膜の凝固による製造工程から推測しても、最表層と表面

25 近傍層がほとんど同時に、しかも両層が隣接して形成されている事情からすれば、一応二層が存在することは認識できても、その境界は鮮明に線引きできるようなものではない。二層にまたがる親水性高分子の含有量の分布曲線をみるなら、連続線でつながるような場合が多く、親水性高分子の含有量の違いに起因する二層に濃度差がありうる。一般には、二層の境界において親水性高分子の含有量の分

布曲線に断層ができるため、材料挙動の違う不連続な2つの層ができると仮定することは技術的に無理があろう。親水性高分子の含有量を最表層で20～40質量%、表面近傍層で5～20質量%とすることが最適だが、親水性高分子が表面近傍層から最表層へ拡散移動する機構からすれば、例えば最表層が40質量%で表面近傍層が5質量%というような設計では機能上十分に作用しないこともあり得る。要するに、二層に存在する単純な親水性高分子の含有量の較差に着目して設計することも重要である。適切な較差値としては、例えば、最表面と表面近傍層における親水性高分子の含有量(質量%)の較差(1.1倍以上)を、二層間の親水性高分子の含有量の質量%の差に換算すると、各層における親水性高分子の含有量の単純な差を好ましくは1～35質量%程度に、最適には5～25質量%程度とすれば、親水性高分子の表面近傍層から最表層への拡散移動が円滑となり得る。例えば、最表層における含有量を32質量%とする場合、表面近傍層における含有量は、7～27質量%程度の範囲となり、これは1.1～1.0倍程度という好ましい条件を満たすことになる。

なお、上記した親水性高分子の中空糸膜の最表層における含有量は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、中空糸膜の最表層部分(表層からの深さ数Å～数十Å)における含有量の絶対値を求めたものである。通常、ESCA法(最表層ESCA)によって血液接触表面から深さ10nm(100Å)程度までの親水性高分子(例えばポリビニルピロリドン(PVP))含量の測定が可能である。

また、表面近傍層における親水性高分子の含有量は、数百nmに相当する深度までの範囲に存在する割合の絶対値を評価したものであり、ATR法(表面近傍層ATR)によれば血液接触表面から深さ1000～1500nm(1～1.5μm)程度までの親水性高分子含有量が測定可能である。

内表面および外表面における親水性高分子の含有量は、親水性高分子の分子量にも関係することがある。例えば、高い分子量(分子量120万程度)のポリビニルピロリドンを使用した場合に比べ、低い分子量(分子量45万程度)のポリビニルピロリドンを使用する場合、凝固において、ポリビニルピロリドンの溶解

性や溶出量が大きいことや、拡散移動が大きい等の理由から、ポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の平均質量割合（1～20質量%）に比較して、最表層部分20～40質量%および表面近傍層部分5～20質量%というように、相対的に高い親水性高分子の濃度を有する膜が製造できる傾向にある。例えば、ポリスルホン系樹脂80質量%に、分子量90万のポリビニルピロリドン15質量%および分子量4.5万程度のポリビニルピロリドン5質量%という分子量の異なるものを併用して製造する中空糸膜も、その二層のポリビニルピロリドンの含有量および性能に影響することもある。この観点から中空糸膜を設計することも本発明の範疇に属する。

本発明における上記特性2、3および4を達成する方法としては、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等がある。具体的には、中空糸膜内表面側に形成される緻密層において、最表層部分と表面近傍層部分に密度差のある2層構造とするのが好ましい。すなわち、詳細な理由はわからないが、紡糸原液中のポリスルホン系高分子と親水性高分子の質量割合および内部凝固液濃度と温度を後述するような範囲にすることにより、中空糸膜内表面の最表層部分と表面近傍層部分の凝固速度および/または相分離速度に差が生じること、またポリスルホン系高分子と親水性高分子の溶媒/水への溶解性の違いが特性2および3のような特性を発現するのではないかと考えられる。

また、特性4に対しては乾燥条件の適正化が重要なポイントである。すなわち、湿潤状態の中空糸膜を乾燥する際、水に溶解している親水性高分子は水の移動に伴って、中空糸膜内部から表面側に移動する。ここで、後述するような乾燥条件を用いることにより、水の移動にある程度の速度を持たせ、かつ中空糸膜全体で移動速度を均一にすることができ、中空糸膜内部の親水性高分子は斑なく速やかに両表面側に移動する。膜面からの水の蒸発は、中空糸膜内表面側よりも外表面側からの方がより多くなるので、したがって外表面側に移動する親水性高分子の量が多くなり、本発明の中空糸膜の特徴である特性4を達成できるものと推測される。

ドープ中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量比は0.1～0.

6が好ましい。ドープ中PVP含量が少なすぎると、膜中PVP存在比を特性2、3、4の範囲にコントロールすることが困難な場合がある。したがって、ドープ中親水性高分子／ポリスルホン系高分子は、0.15以上がより好ましく、0.2以上がさらに好ましく、0.25以上がよりさらに好ましく、特に0.3以上が好ましい。また、ドープ中PVP含量が多すぎると、膜中PVP量も多くなるため製膜後の洗浄を強化する必要があり、コストアップに繋がる可能性がある。したがって、ドープ中PVP比は、0.57以下がより好ましく、0.55以下がさらに好ましい。

内部凝固液としては、15～70質量%のジメチルアセトアミド (DMAc) 水溶液が好ましい。内部凝固液濃度が低すぎると、内表面の凝固速度が速くなるため内表面近傍層における親水性高分子の含有量のコントロールがしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は20質量%以上がより好ましく、25質量%以上がさらに好ましく、30質量%以上がよりさらに好ましい。また内部凝固液濃度が高すぎると、内表面の凝固速度が遅くなり、最表面の親水性高分子の含有量をコントロールしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は、60質量%以下がより好ましく、55質量%以下がさらに好ましく、50質量%以下がよりさらに好ましい。さらに、内部凝固液温度を-20～30℃にコントロールするのが好ましい。内部凝固液温度が低すぎると、ノズル吐出直後に最表面が凝固してしまい内表面近傍層における親水性高分子の含有量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は、-10℃以上がより好ましく、0℃以上がさらに好ましく、10℃以上がよりさらに好ましい。また、内部凝固液温度が高すぎると、内表面最表層と表面近傍層の膜構造（疎密）の差が大きくなりすぎるため、最表面と表面近傍層における親水性高分子の含有量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は25℃以下がより好ましく、20℃以下がさらに好ましい。また、内部凝固液温度を前記範囲に設定することにより、内部凝固液をノズルより吐出した際、溶け込んでいた溶存気体が気泡となって発生するのを抑制できる。すなわち、内部凝固液中の溶存気体の気泡化を抑制することにより、ノズル直下での糸切れや、ノブの発生を抑えるという副次効果も有する。内部凝固液温度を前記範囲にコントロールする手段としては、内部



凝固液タンクからノズルまでの配管に熱交換器を設けるのが好ましい。

5 湿潤中空糸膜の乾燥方法の具体例としては、湿潤状態の中空糸膜束をマイクロ波乾燥機に入れ、20 kPa以下の減圧下で出力0.1~20 kWのマイクロ波を照射して乾燥するのが好ましい実施態様である。乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高い方が好ましいが、例えば親水性高分子を含有する中空糸膜では過乾燥や過加熱による親水性高分子の劣化・分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げ過ぎないのが好ましい。したがって、マイクロ波の出力は18 kW以下がより好ましく、16 kW以下がさらに好ましく、14 kW以下がよりさらに好ましい。また0.1 kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。マイクロ波の出力は0.15 kW以上がより好ましく、0.2 kW以上がさらに好ましい。前記出力に組み合わせる減圧度としては、乾燥前の中空糸膜束の含水率にもよるが、15 kPa以下がより好ましく、10 kPa以下がさらに好ましい。減圧度は低い方が、乾燥速度が速まるため好ましいが、系の密閉度を上げるためのコストアップを考慮すると0.1 kPaを下限とするのが好ましい。より好ましくは0.2 kPa以上、さらに好ましくは0.3 kPa以上である。マイクロ波出力および減圧度の組合せの最適値は、中空糸膜束の含水率および中空糸膜束の処理本数により異なるので、実験により適宜設定値を求めるのが好ましい。

20 例えば、本発明の乾燥条件を実施する一応の目安として、中空糸膜1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥した場合、総水分含量は50g×20本=1,000gとなり、この時のマイクロ波の出力は1.5 kW、減圧度は5 kPaが適当である。

25 マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1,000~5,000 MHzが好ましい。より好ましくは1,500~4,500 MHz、さらに好ましくは2,000~4,000 MHzである。

該マイクロ波照射による乾燥に関しては、中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波の発生時に

付随発生する反射波による不均一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が重要である。該手段は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報において開示されている、オープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

5

上記組合せにより、中空糸膜は5時間以内で乾燥することが好ましい。乾燥時間が長すぎると、中空糸膜中の水の移動速度が遅いため、水に溶解している親水性高分子の移動にも影響を与えることがある。その結果、中空糸膜中の目的とする部位（層）まで親水性高分子を移動させることができなくなったり、或いは、移動斑が生じやすくなったりすることにより、各部の親水性高分子の含有量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、中空糸膜の乾燥時間は4時間以内がより好ましく、3時間以内がさらに好ましい。また、乾燥時間は短い方が親水性高分子の移動が少なく好ましいが、発熱による親水性高分子の劣化・分解の抑制、乾燥斑の低減の観点よりマイクロ波周波数、出力、減圧度の組合わせを選択すると5分以上の乾燥時間をとることが好ましく、10分以上がより好ましく、15分以上がさらに好ましい。

10

15

また、乾燥時の中空糸膜束の最高到達温度は80℃以下が好ましい。温度が上がりすぎると、親水性高分子の劣化・分解を招くおそれがあるため、乾燥時の中空糸膜の温度は75℃以下がより好ましく、70℃以下がさらに好ましい。しかし、温度が低すぎると乾燥時間が長くなるため、先述したように中空糸膜各部の親水性高分子量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、乾燥時の温度は20℃以上が好ましく、30℃以上がより好ましく、40℃以上がさらに好ましい。

20

25

さらに、中空糸膜は絶乾しないのが好ましい。絶乾してしまうと、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、親水性高分子が吸水しにくくなるため中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。従って、乾燥後の中空糸膜の含水率は1重量%以上が好ましく、1.5重量%以上がより好ましい。中空糸膜の含水率が高すぎると、保存時菌が増殖しやすくなったり、中空糸膜の自重により糸潰れが発生したりする可能性があるため、中空糸膜の含水率は5重量%以下が好まし

く、より好ましくは4重量%以下、さらに好ましくは3重量%以下である。

また、本発明においては、中空系膜外表面の開孔率が8～25%であることや、中空系膜外表面における開孔部の平均孔面積が0.3～1.0 $\mu\text{m}^2$ であることが前記した特性を付与するために有効であり、好ましい実施態様である。開孔率が8%未満や平均孔面積は0.3 $\mu\text{m}^2$ 未満の場合には、透水率が低下する可能性  
5 がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空系膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こすことがある。そのため、開孔率は9%以上がより好ましく、10%以上がさらに好ましい。また、平均孔面積は0.4 $\mu\text{m}^2$ 以上がより好ましく、0.5 $\mu\text{m}^2$   
10 以上がさらに好ましく、0.6 $\mu\text{m}^2$ 以上がよりさらに好ましい。逆に開孔率が25%を超えたり、平均孔面積が1.0 $\mu\text{m}^2$ を超える場合には、バースト圧が低下することがある。そのため、開孔率は23%以下がより好ましく、20%以下がさらに好ましく、17%以下がよりさらに好ましく、特に好ましくは15%  
15 以下である。平均孔面積は0.95 $\mu\text{m}^2$ 以下がより好ましく、0.90 $\mu\text{m}^2$ 以下がさらに好ましい。

中空系膜の外表面における親水性高分子の含有量を上記した範囲にする方法および中空系膜外表面の開孔率を上記範囲にする方法として、先述した紡糸原液中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量割合の調整や、中空系膜の乾燥条件の最適化のほかに、製膜された中空系膜の洗浄において洗浄条件を適正  
20 化することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の温湿度調整、延伸条件、外部凝固浴の温度・組成等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効で  
25 ある。

エアギャップ部は外気を遮断するための部材で囲むのが好ましく、エアギャップ内部の湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度・組成により調整するのが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン/ポリビニルピロリドン/ジメチルアセトアミド/RO水=10～25/0.5～12.

5 / 52.5 ~ 89.5 / 0 ~ 10.0 からなる紡糸原液を 30 ~ 60 °C のノズルから吐出し、100 ~ 1000 mm のエアギャップを通過し、濃度 0 ~ 70 質量%、温度 50 ~ 80 °C の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は 0.01 ~ 0.3 kg / kg 乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのよう  
5 な範囲に調整することにより、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子の含有率を適切な範囲にコントロールすることが可能となる。

外部凝固液は 0 ~ 50 質量% の DMAc 水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドトキシンの血液側への逆流の増大を起こす可能性がある。  
10 したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは 40 質量% 以下、さらに好ましくは 30 質量% 以下、よりさらに好ましくは 25 質量% 以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限はより好ましくは 5 質量% 以上である。

15 本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸をかけないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度 / 凝固浴第一ローラー速度比 (ドラフト比) は 0.7 ~ 1.8 が好ましい範囲である。前記比が 0.7 未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じることがあり生産性の低下に繋がり、1.8 を超える場合には中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。より好ましくは 0.85 ~ 1.7、さらに好ましくは 0.9 ~ 1.6、特に好ましくは 1.0 ~ 1.5 である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより  
20 細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

25 水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま繻に巻き取り、3,000 ~ 20,000 本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70 ~ 130 °C の熱水、または室温 ~ 50 °C、10 ~ 40 vol% のエタノールまたはイソ

プロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰のRO水に浸漬し70～90℃で15～60分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作をRO水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

5 (2) 加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜束を121℃で2時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

10 (4) 遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から40℃～90℃の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら30分～5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法を2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がることもある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、  
15 逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面親水性高分子の存在率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

本発明においては、上記した特性1～4を同時に満たすことが重要である。該特性の同時達成により前記した特性の全てを満足することができるようになる。

20 本発明の中空糸膜束は、前記したごとく特性を有しているため血液浄化器用に用いるのが好ましい実施態様である。

上記した血液浄化器用として用いる場合は、バースト圧が0.5MPa以上の中空糸膜よりなる血液浄化器であって、該血液浄化器の透水率が150mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以上であることが好ましい。

25 本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標で、中空糸内側を空気で加圧し、加圧圧力を徐々に上げたときの、中空糸が内部圧に耐えられずに破裂（バースト）する圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生に繋がる潜在欠陥が少ないため、0.5MPa以上が好ましく、0.7MPa以上がさらに好ましく、1.

0 MP a以上が特に好ましい。バースト圧が0.5 MP a未満では後述するような血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなる可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼を置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなる

5 ことがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0 MP a未満が好ましい。より好ましくは、1.7 MP a未満、さらに好ましくは1.5 MP a未満、特に好ましくは1.3 MP a未満である。

また、透水率が150 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg未満では溶質透過性が低下することがある。溶質透過性を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を

10 増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし本発明の好ましい中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗の低減と膜強度の向上をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は200 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以上、さらに好ましくは300 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg

15 以上、よりさらに好ましくは400 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以上、特に好ましくは500 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、2000 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以下が好ましい。より好ましくは1800 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以下、さらに好ましくは1500 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以下、よりさらに好ましくは1300 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以下、特に好ましくは1000 mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg以下である。

通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは、欠陥を修復する作業がなされる。このリーク

25 テストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧（通常500 mmHg）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現

場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空系の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークするトラブルの元になるので改善が必要である。該トラブルはバースト圧を前記特性にすることで回避ができる。

5       また、中空系膜の偏肉度が、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効である。中空系膜の偏肉度は、中空系膜モジュール中の100本の中空系膜断面を観察した際の膜厚の偏りであり、最大値と最小値の比で示す偏肉度が小さいことが好ましい実施態様である。100本あたりの中空系膜の偏肉度は0.6以上であるのが好ましい。100本の中空系膜中に1本でも偏肉度0.6未満の中空系  
10       膜が含まれると、その中空系膜が臨床使用時のリーク原因となる潜在欠点を形成し易くなることがあるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、中空系膜100本中の最小値を表す。偏肉度は高い方が、膜の均一性が増し、潜在欠陥の発生が抑えられバースト圧が向上するので、さらに好ましくは0.7以上である。偏肉度が0.6未満では、潜在欠陥が発生しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液  
15       リークの原因に繋がる可能性がある。

      該偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空系膜の紡糸ノズルとしては、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空を形成するための内液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する環状部の幅をさす。このスリット幅のバラツキを小さくすることにより、紡糸された中空系膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比を1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10 $\mu$ m以下とすることが好ましい。最大値と最小値の差を5 $\mu$ m以下とすることがより好ましい。また、ノズル温度を最適化する、製膜  
20       時の内部凝固液の吐出斑を低減する、延伸倍率を最適化する等の方法も有効である。  
25       る。

      さらに、バースト圧を高くする方策として、中空系膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減することも有効である。傷発生を低減させる方法としては、中空系膜の製造工程におけるローラーやガイドの材質や表面

粗度を最適化したり、モジュールを組み立てる際、中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をすること等が有効である。本発明では、使用するローラーは、中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものであることが好ましい。また、使用するガイドは、中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避けるため、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものであることが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が、例えば、梨地加工されたフィルムを巻いた中空糸膜束をモジュール容器に挿入し、そのフィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる方法や、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径を有するフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましい。具体的には均一溶解した紡糸原液を、溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10～50 $\mu\text{m}$ の焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えばよいが、ろ過処理を何段階かに分けて行う場合は、後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのが、ろ過効率およびフィルター寿命を延ばすために好ましい。フィルターの孔径は10～45 $\mu\text{m}$ がより好ましく、10～40 $\mu\text{m}$ がさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。

また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。具体的には、溶解タンク内を-100～-760mmHgに減圧した後、タンク内を密閉し5分～30分間静置する。この操作を数回繰り返し脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分～5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が劣化・分解する



ことがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

#### 実施例

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

##### 1. 透水率の測定

透析器の血液出口部回路（圧力測定点よりも出口側）を鉗子により封止した。37°Cに保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37°Cの恒温槽内で保温した透析器の血液流路へ純水を送り、透析液流路側から流出したろ液質量を測定した。膜間圧力差（TMP）は、

$$\text{TMP} = (\text{P}_i + \text{P}_o) / 2$$

[ここで、 $\text{P}_i$ は透析器入口側圧力、 $\text{P}_o$ は透析器出口側圧力である。] で表される。TMPを4点変化させて濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透析器の透水性（ $\text{mL/hr/mmHg}$ ）を算出した。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出した。

$$\text{UFR (H)} = \text{UFR (D)} / A$$

[ここでUFR (H) は中空糸膜の透水性（ $\text{mL/m}^2/\text{hr/mmHg}$ ）、UFR (D) は透析器の透水性（ $\text{mL/hr/mmHg}$ ）、Aは透析器の膜面積（ $\text{m}^2$ ）である]。

##### 2. 膜面積の計算

透析器の膜面積は、中空糸の内径を基準として下記式により求めた。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

[ここで、nは透析器内の中空糸本数、 $\pi$ は円周率、dは中空糸の内径（m）、Lは透析器内の中空糸の有効長（m）である。]

##### 3. バースト圧

約10,000本の中空糸膜からなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をした。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧した。中空糸膜が加圧空気によって破裂（バースト）し、透析液側に満

たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とした。

#### 4. 偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察した。一視野中、最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

5 偏肉度 = 最薄部厚さ / 最厚部厚さ

なお、偏肉度 = 1 のとき、膜厚が完璧に均一となる。

#### 5. 親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

<乾燥中空糸膜モジュール>

10 モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/分で5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/分に通液した。その後血液側から透析液側に200mL/分でろ過をかけながら生理食塩水を3分間通液した。

<湿潤中空糸膜モジュール>

15 モジュール充填液を抜き出した後、乾燥中空糸膜モジュールと同じ処理操作を行った。

上記プライミング処理を行った中空糸膜モジュールを用いて、透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた方法で抽出を行い、抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

20 すなわち、中空糸膜1gに純水100mLを加え、70°Cで1時間抽出した。得られた抽出液2.5mL、0.2モルのクエン酸水溶液1.25mL、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mLをよく混合し、室温で10分間放置した後、470nmでの吸光度を測定した。定量は、標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定することによって求めた検量線を用いて行った。

#### 6. 親水性高分子の内外表面の最表層における含有量

25 親水性高分子の含有量は、X線光電子分光法（ESCA法）で求めた。親水性高分子としてポリビニルピロリドン（PVP）を用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本（内表面の一部が露出するようにカミソリの刃を用いて斜めに切断したもの）を試料台にはりつけてESCAで測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置：アルバック・ファイ E S C A 5 8 0 0

励起X線：M g K  $\alpha$ 線

X線出力：1 4 k V, 2 5 m A

光電子脱出角度：4 5 °

5 分析径：4 0 0  $\mu$  m  $\phi$

パスエネルギー：2 9 . 3 5 e V

分解能：0 . 1 2 5 e V / s t e p

真空度：約  $1 0^{-7}$  P a 以下

10 窒素の測定値 (N) と硫黄の測定値 (S) から、次の式により表面でのPVP含有量を算出した。

<PVP添加PES (ポリエーテルスルホン) 膜の場合>

PVP含有量 (H p v p) [質量%]

$$= 1 0 0 \times (N \times 1 1 1) / (N \times 1 1 1 + S \times 2 3 2)$$

<PVP添加PSf (ポリスルホン) 膜の場合>

15 PVP含有量 (H p v p) [質量%]

$$= 1 0 0 \times (N \times 1 1 1) / (N \times 1 1 1 + S \times 4 4 2)$$

7. 中空系膜全体での親水性高分子含有率の測定方法

15 親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。サンプルを、真空乾燥器を用いて、80°Cで48時間乾燥させ、その10mgをCHNコーダー (ヤナコ分析工業社製、MT-6型) で分析し、窒素含有量からPVPの質量割合を下記式で計算し求めた。

$$\text{PVPの質量割合 (質量\%)} = \text{窒素含有量 (質量\%)} \times 1 1 1 / 1 4$$

8. 中空系膜の血液接触面の表面近傍層における親水性高分子の含有量

25 親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。測定は赤外線吸収法分析により行った。前記6と同様の方法で準備した測定サンプルを使用し、表面近傍層の測定はATR法、膜全体の測定は透過法により行った。ATR法は、内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用した方法により赤外吸収スペクトルを測定した。測定にはSPECTRA TECH社製IR $\mu$ s/SIRMを使用した。赤外吸収スペクトルにおける1675 cm<sup>-1</sup>付近のPVPのC

=0に由来するピークの吸収強度 $A_p$ と $1580\text{ cm}^{-1}$ 付近のポリスルホン系高分子に由来するピークの吸収強度 $A_s$ の比 $A_p/A_s$ を求めた。ATR法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正值としてポリスルホン系高分子のピーク位置 $\nu_s$ およびPVPのピーク位置 $\nu_p$  (波数)の比 $\nu_p/\nu_s$ を実測値にかけた。次の式で、血液接触表面近傍層のPVPの含有量を算出した。

$$\text{表面近傍層における親水性高分子の含有量 (質量\%)} = C_{av} \times (A_p/A_s) \times (\nu_p/\nu_s)$$

ここで、 $C_{av}$ は前記「中空糸膜全体での親水性高分子含有率の測定方法」で求めたPVP質量割合である。

## 9. 中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真 (SEM写真) を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して、中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトとしては、例えばImage PRO Plus (Media Cybernetics, Inc.) を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように、強調およびフィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積 (A)、および測定範囲内の孔の面積の累計 (B) を求めて開孔率 (%) =  $(B/A) \times 100$ を計算した。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

## 10. 中空糸膜外表面の開孔部における平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施し、すべての孔面積の平均を求めた。

## 11. 血液リークテスト

クエン酸を添加することにより、凝固を抑制した $37^\circ\text{C}$ の牛血液を、血液浄化器に $200\text{ mL}/\text{分}$ で送液し、 $20\text{ mL}/\text{分}$ の割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器中のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を、各実施例、比較例において、30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べる

ことにより行った。

## 12. 中空糸膜の固着性

中空糸約10,000本を束ね、30mmφ～35mmφのモジュールケースに装てんし、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準5本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良に起因してリーク発生となったモジュールの本数をカウントした。

## 13. 中空糸膜の残血性

膜面積1.5m<sup>2</sup>のモジュールの透析液側を生理食塩水で満たし、健康人から採取したヘパリン加血200mLを血液バッグに詰め、血液バッグとモジュールをチューブで連結し、37℃で血液流速100mL/分にて1時間循環した。循環開始前と循環開始60分後の血液をサンプリングし、白血球数、血小板数を測定した。測定した値はヘマトクリットの値で補正した。

補正值＝測定値(60分)×ヘマトクリット(0分)／ヘマトクリット(60分)

補正值から白血球と血小板の変化率を算出した。

変化率＝補正值(60分)／循環開始前値×100

60分循環終了後、生理食塩水で返血し、残血している糸の本数を数えた。残血している糸の本数が10本以下を○、11本以上30本以下を△、31本以上を×とした。

## 14. プライミング性

透析液側ポートに蓋をした状態で血液側入口ポートから200mL/分で注射液用蒸留水を流し、出口側ポートに注射液用蒸留水が到達した時点から10秒間、カンシで5回モジュールケースを軽くたたいて脱泡した。その後、1分間の気泡の通過個数を目視にてカウントした。以下の基準で判定した。

10個/分以下： ○

11～30個： △

30個以上： ×

(実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル®4800

P) 17.6質量%、ポリビニルピロリドン (BASF社製コリドン®K-90) 4.8質量%、ジメチルアセトアミド (DMAc) 74.6質量%、RO水3質量%を50°Cで均一に溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-500 mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化することのないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を30 μm、15 μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、65°Cに加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出した。これと同時に、内部凝固液として予め-700 mmHgで60分間脱気処理した15°Cの45質量%DMAc水溶液を内液吐出孔から吐出し、紡糸管により外気と遮断された450 mmの乾式部を通過後、60°CのDMAc 20質量%水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま繻に巻き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μmであり、最大61 μm最小59 μm、スリット幅の最大値と最小値の比は1.03、製膜溶液のドラフト比は1.06であった。

15 得られた中空糸膜約10,000本の束の周りに、中空糸束側表面が梨地加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、27 cmの長さに切断しバンドルとした。このバンドルを80°C熱水中で30分間×4回洗浄した。得られた湿潤バンドルを600 rpmで5分間遠心脱液し、乾燥装置内の回転テーブルに12本×2段に中空糸膜束をセットし、オープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波発生装置により初期1.5 kWのマイクロ波を照射するとともに、真空ポンプにより前記乾燥装置内を7 kPaに減圧し、28分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力0.5 kW、減圧度7 kPaにて12分間乾燥処理を行った。さらにマイクロ波出力を0.2 kWに落として同様に8分間乾燥処理を行い、終了した。また、同時に遠赤外線照射を併用した。

25 この時の中空糸膜束表面の最高到達温度は65°Cで、乾燥後の中空糸膜の水分率は平均2質量%であった。得られた中空糸膜の内径は199.1 μm、膜厚は28.5 μmであった。紡糸工程中、中空糸膜が接触するローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテス

トを行った。その結果、中空系同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

5 該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射することにより架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器から中空系膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は4ppmであり問題ないレベルであった。また、血液浄化器から取り出した中空系膜の外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。

10 また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/分、ろ過速度10mL/分で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空系外側から中空系内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

(比較例1)

15 紡糸原液をポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン®K-90)2.4質量%、DMAc77質量%に変更し、乾式部長さを700mmに変更した以外は実施例1と同様にして湿潤中空系膜を得た。得られた中空系膜は実施例1と同様にして洗浄処理を行い、60°Cの温風乾燥器中で乾燥処理を行った。得られた中空系膜の含水率は3.4質量%、内径は199.5μm、膜厚は29.8μmであった。得られた中空系膜束および血液浄化器の特性を表1に示す。比較例1の中空系膜は残血性が悪かったが、これは内表面の表面近傍層におけるPVPの含有量が低い

20 ためと推測する。

(比較例2)

25 実施例1において、PVP(BASF社製コリドン®K-90)の仕込み量を12.0質量%、DMAcを67.4質量%とした以外は実施例1と同様にして紡糸原液を得た。また、中空形成剤の温度コントロールを行わなかったこと、洗浄処理を行わなかったこと、中空系膜束の乾燥処理を比較例1と同様にしたこと以外は、実施例1と同様にして中空系膜束および血液浄化器を得た。得られた中空系膜束および血液浄化器の特性を表1に示す。本比較例で得られた中空系膜は、内表面の最表層のPVP含有量が高くPVPの溶出量が高かった。また、中空系膜外表面の親水性高分子含量が多いためエンドトキシンの血液側への透過がみられ

た。

(比較例3)

比較例2において、熱水洗浄回数を6hrに変更する以外は、比較例2と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1に示す。本比較例で得られた中空糸膜束は、外表面の最表層のPVPの含有量が低く、外表面の親水性が低いためプライミング性が劣っていた。

(実施例2)

ポリエテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル®4800P)18.8質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン®K-90)5.2質量%、DMAc71.0質量%、水5質量%を50°Cで溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、70°Cに加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出した。これと同時に、内部凝固液として予め-700mmHgで2時間脱気処理した10°Cの55質量%DMAc水溶液を内液吐出孔から吐出し、紡糸管により外気と遮断された330mmのエアギャップ部を通過後、60°Cの水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5、最小44.5μm、スリット幅の最大値と最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.12kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30°Cの40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、この水溶液を水に置換した。

得られた湿潤状態の中空糸膜束を600rpmで5分間遠心脱液を行い、乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、初期7kWのマイクロ波を照射するとともに、乾燥装置内を5kPaに減圧し、65分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力3.5kW、減圧度5kPaにて50分間乾燥処理を行った。



さらにマイクロ波出力を2.5 kWに落として同様に10分間乾燥処理を行い、終了した。乾燥処理中の中空糸膜束表面の最高到達温度は65°Cで、含水率は平均2.8質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。

5 得られた中空糸膜の内径は200.5 μm、膜厚は28.2 μmであった。

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

10 該血液浄化器は親水性高分子の架橋処理を行わずに以降の分析に供した。γ線未照射の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7 ppmと良好であった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。

15 牛血液を用いた血液リークテストでは、血球リークはみられなかった。また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

(比較例4)

20 ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル®7800P)23質量%、PVP(BASF社製コリドン®K-30)7質量%、DMAc67質量%、水3質量%を50°Cで溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-500 mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化することのないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を2回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30 μm、30 μmの2段のフィルターに通した後、50°Cに加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出した。これと同時に、チューブインオリフィスノズルの内液吐出孔から内部凝固液として予め減圧脱気した50°Cの50質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された350 mmのエアギャップ部を通過後、50°C水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45 μmであり、最大45.5 μm、最小44.5 μm、スリット

幅の最大値と最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。得られた10,000本の中空糸膜束は洗浄を行わず、そのまま60℃で18時間乾燥した。乾燥後の中空糸膜束には固着が観察された。血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来なかった。分析結果を表1に示した。

(比較例5)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製スミカエクスセル®4800P)20質量%、トリエチレングリコール(三井化学社製)40質量%、及びN-メチル2-ピロリドン(三菱化学社製)40質量%を混合、攪拌して均一透明な製膜溶液を調製した。この製膜溶液と、中空形成材としてN-メチル2-ピロリドン/トリエチレングリコール/水=5/5/90を使用したこと以外は実施例2と同様にして中空糸膜を得た。中空糸膜の内径は195 $\mu$ m、膜厚は51.5 $\mu$ mであった。含水率は0.4質量%、親水性高分子の質量割合は0質量%であった。

親水性高分子の溶出量、中空糸膜の固着、エンドトキシン逆流などの問題はなかったが、血液透析膜として使用することはできなかった。中空糸膜中に親水性高分子を含まないため疎水性が強く、血中タンパク等が細孔内に目詰まり、および膜面に堆積したことが原因と思われる。

(実施例3)

ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18.5質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)9質量%、DMAc67.5質量%、水5質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-300mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化することのないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 $\mu$ m、15 $\mu$ mの2段のフィルターに通した後、40℃に加熱したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出した。これと同時に、中空形成剤として予め減圧脱気した0℃、35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔から吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエア

ギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値と最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.06kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。得られた中空糸膜10,500本の束を純水に浸漬し、121℃で1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例1と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.3μm、膜厚は44.2μmであった。

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

15 該血液浄化器内にRO水を充填し、25kGyの吸収線量でγ線を照射することにより架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は8ppmであり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。

クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/分、ろ過速度10mL/分で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

#### (実施例4)

ポリスルホン（アモコ社製P-1700）17質量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製K-60）4.8質量%、DMAc73.2質量%、水5質量%を50℃で溶解した。ついて真空ポンプを用いて系内を-400mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化することのないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリ

フィスノズルの外側スリットから吐出した。これと同時に、内部凝固液として減圧脱気された0°Cの35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔から吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50°Cの水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 $\mu$ mであり、最大61 $\mu$ m、最小59 $\mu$ m、スリット幅の最大値と最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。該中空糸膜10,700本の束を純水に浸漬し、121°C $\times$ 1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例2と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.2 $\mu$ m、膜厚は43.8 $\mu$ mであった。

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射することにより架橋処理を行った。

$\gamma$ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量4ppmであり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。

クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/分、ろ過速度10mL/分で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

#### 産業上の利用の可能性

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する中空糸型血液浄化器用として好適であり産業界に寄与することが大である。

(表 1)

|                                       | 実施<br>例 1 | 実施<br>例 2 | 実施<br>例 3 | 実施<br>例 4 | 比較<br>例 1 | 比較<br>例 2 | 比較<br>例 3 | 比較<br>例 4 | 比較<br>例 5 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 透水率<br>(ml/m <sup>2</sup> /hr/mmHg)   | 589       | 383       | 622       | 416       | 565       | 337       | 367       | —         | 1210      |
| バースト圧<br>(MPa)                        | 0.6       | 0.7       | 1.1       | 0.9       | 0.6       | 0.6       | 0.6       | —         | 0.7       |
| 偏肉度<br>(比)                            | 0.75      | 0.90      | 0.83      | 0.87      | 0.76      | 0.73      | 0.71      | —         | 0.88      |
| 血液リーク<br>(本)                          | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | —         | 0         |
| PVP 溶出量<br>(ppm)                      | 4         | 7         | 8         | 4         | 6         | 21        | 11        | 14        | —         |
| 内表面最表層<br>PVP の含有量<br>[A]<br>(質量%)    | 25        | 22        | 35        | 30        | 18        | 45        | 39        | 28        | —         |
| 内表面の表面近傍層<br>PVP の含有量<br>[C]<br>(質量%) | 11        | 12        | 17        | 18        | 4         | 26        | 21        | 9         | —         |
| [A] / [C]                             | 2.27      | 1.83      | 2.06      | 1.67      | 4.5       | 1.73      | 1.86      | 3.11      | —         |
| 外表面の最表層<br>PVP の含有量<br>[B]<br>(質量%)   | 36        | 27        | 39        | 40        | 19        | 41        | 23        | 57        | —         |
| [B] / [A]                             | 1.44      | 1.23      | 1.11      | 1.33      | 1.06      | 0.91      | 0.59      | 2.04      | —         |
| 膜中PVP/PSf                             | 4.3       | 3.9       | 7.6       | 3.9       | 2.5       | 13.2      | 8.8       | 10.5      | —         |
| 外表面平均孔面積<br>(μm <sup>2</sup> )        | 0.6       | 0.5       | 0.8       | 0.6       | 0.4       | 0.3       | 0.4       | 0.2       | 0.1       |
| 外表面開孔率<br>(%)                         | 18        | 19        | 13        | 22        | 20        | 11        | 12        | 5         | 9         |
| 含水率<br>(質量%)                          | 2.0       | 2.8       | 1.7       | 1.7       | 3.4       | 4.5       | 2.6       | 1.9       | 0.5       |
| ドープ中PVP/PSf                           | 0.27      | 0.28      | 0.49      | 0.28      | 0.27      | 0.68      | 0.68      | 0.30      | —         |
| 固着数<br>(本)                            | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 17        | 0         | 30        | 0         |
| エンドトキシン透過                             | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        | 有         | ND        | —         | ND        |
| 不溶成分                                  | 有         | 無         | 有         | 有         | 有         | 有         | 有         | 無         | 無         |
| 残血性                                   | ○         | ○         | ○         | ○         | ×         | ○         | ○         | —         | ×         |
| プライミング性                               | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×         | —         | ×         |

## 請求の範囲

1. ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜であって、

5 (A) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量は、該血液接触側表面の表面近傍層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上であり、

(B) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対側の表面の最表層における親水性高分子の含有量は、血液接触側表面の最表層における親水性高分子の含有量に対して1.1倍以上である、

10 ことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

2. ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層は血液接触表面と該表面から深さ10nmの位置との間の層であり、表面近傍層は血液接触表面と該表面から深さ1000~1500nm(1~1.5 $\mu$ m)の位置との間の層であることを特徴とする請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

15

3. ポリスルホン系中空糸膜における親水性高分子の含有量が、血液接触側表面の最表層では20~40質量%、表面近傍層では5~20質量%、および血液接触側と反対側の表面の最表層では25~50質量%であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

20

4. ポリスルホン系樹脂99~80質量%および親水性高分子1~20質量%を主成分としてなることを特徴とする請求項1~3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

5. 親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1~4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

25

6. 親水性高分子の中空糸膜からの溶出量が10ppm以下であることを特徴とする請求項1~5いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

7. 中空糸膜外表面の開孔率が8%以上25%未満であることを特徴とする請求項1~6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

8. 前記親水性高分子は架橋され水に不溶化していることを特徴とする請求項1

～7のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

9. 血液浄化器用に用いることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007990

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68

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.<sup>7</sup> A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2004 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2004 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2004 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP 2001-38170 A (Toyobo Co., Ltd.),<br>13 February, 2001 (13.02.01),<br>Full text<br>(Family: none)                          | 1-9                   |
| A         | JP 6-165926 A (Kuraray Co., Ltd.),<br>14 June, 1994 (14.06.94),<br>Full text<br>& EP 0568045 A1 & US 5340480 A               | 1-9                   |
| A         | JP 2001-170171 A (Toray Industries, Inc.),<br>26 June, 2001 (26.06.01),<br>Full text<br>& EP 1110563 A2 & US 2001/0004976 A1 | 1-9                   |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 September, 2004 (06.09.04)Date of mailing of the international search report  
21 September, 2004 (21.09.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007990

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP 5-54373 B2 (Fresenius AG.),<br>12 August, 1993 (12.08.93),<br>Full text<br>& EP 0168783 A1  | 1-9                   |
| A         | JP 11-309355 A (Asahi Medical Co., Ltd.),<br>09 November, 1999 (09.11.99),<br>Full text<br>& WO 98/52683 A1 & EP 0997182 A1<br>& US 6432309 B1 | 1-9                   |
| A         | JP 3150717 B2 (Asahi Kasei Corp.),<br>26 March, 2001 (26.03.01),<br>Full text<br>(Family: none)  | 1-9                   |
| A         | JP 10-243999 A (Asahi Medical Co., Ltd.),<br>14 September, 1998 (14.09.98),<br>Full text<br>(Family: none)                                     | 1-9                   |
| A         | JP 6-296686 A (Asahi Chemical Industry<br>Co., Ltd.),<br>25 October, 1994 (25.10.94),<br>Full text<br>(Family: none)                           | 1-9                   |

|  |   |                  |
|--|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  |   |                  |
| Int. Cl. 7 A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68  |   |                  |
| 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. 7 A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68  |   |                  |
| 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<br>日本国公開実用新案公報 1971-2004年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2004年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2004年   |   |                  |
| 国際調査で使用了電子データベース (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<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A  | J P 2001-38170 A (東洋紡績株式会社)、2001.02.13、全文 (ファミリーなし)                         | 1-9              |
| A  | J P 6-165926 A (株式会社クラレ)、1994.06.14、全文<br>& EP 0568045 A1<br>& US 5340480 A | 1-9              |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日   | 06.09.2004  | 国際調査報告の発送日       |
|  |   | 21.9.2004        |
| 国際調査機関の名称及びあて先   | 特許庁審査官 (権限のある職員)  | 3E 9141          |
| 日本国特許庁 (ISA/J P)   | 稲村 正義   |                  |
| 郵便番号100-8915   | 電話番号 03-3581-1101   | 内線 3344          |
| 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  |   |                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | JP 2001-170171 A (東レ株式会社)、2001.<br>06. 26、全文<br>& EP 1110563 A2<br>& US 2001/0004976 A1                   | 1-9              |
| A                     | JP 5-54373 B2 (フレゼニウス アクチエンゲゼルシ<br>ャフト)、1993. 08. 12、全文<br>& EP 0168783 A1                                | 1-9              |
| A                     | JP 11-309355 A (旭メディカル株式会社)、199<br>9. 11. 09、全文<br>& WO 98/52683 A1<br>& EP 0997182 A1<br>& US 6432309 B1 | 1-9              |
| A                     | JP 3150717 B2 (旭化成株式会社)、2001. 0<br>3. 26、全文 (ファミリーなし)   | 1-9              |
| A                     | JP 10-243999 A (旭メディカル株式会社)、199<br>8. 09. 14、全文 (ファミリーなし)   | 1-9              |
| A                     | JP 6-296686 A (旭化成工業株式会社)、1994.<br>10. 25、全文 (ファミリーなし)  | 1-9              |