

明 細 書

発明の名称：経口投与用吸着剤

技術分野

[0001] 本発明は、経口投与用吸着剤に関し、特に、活性炭素繊維（以下、「ACF」という場合がある。）を有効成分とする経口投与用尿毒素吸着剤に関する。

背景技術

[0002] 一般に腎疾患には急性期と慢性期の病態があるが、特に慢性腎臓病には成人の約11%が罹患しているともいわれており、その数は年々増加傾向にある（非特許文献1）。慢性腎臓病では、腎機能の低下に伴って血液中等に本来体外に排泄されるべき有害な毒性物質（尿毒素）が蓄積してくるため、尿毒症と呼ばれる病態に陥る。尿毒症では、不眠、頭痛、口臭、食欲低下のほか、筋力低下や知覚異常、更には高血圧や貧血、心肥大等が引き起こされるが、尿毒症そのものが更なる腎臓機能の障害を惹起し、慢性腎臓病の進展そのものも促しているとも考えられている（非特許文献2）。

[0003] 体内より尿毒素を除去し、腎臓や肝臓の機能障害を治療することができるものとして、経口で服用する吸着剤が注目されている。具体的には、特許文献1に記載の吸着剤は、特定の官能基を有する多孔性の球形炭素物質（以下、「球状活性炭」という場合がある。）からなり、生体内に蓄積する尿毒素及びその前駆体（例えばインドール酢酸）を腸管内で吸着し、糞便中に排泄させることができ、それにより、血液中の尿毒素（例えばインドキシル硫酸）を低下させることができる。このような目的を達成するものとして、これまでいくつかの球状活性炭からなる経口投与用吸着剤が開発され、それらの服用により、腎への傷害を抑制し、透析導入期を遅延できることが報告されている（特許文献2、特許文献3、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、及び非特許文献7）。

[0004] しかしながら、球状活性炭からなる経口投与用吸着剤は吸着性能が不十分

なため、1日当たりの服用量を多くしなければならず、その服用により便秘、食欲不振等の消化器系症状が発現すること等の欠点が指摘されている。特に、慢性腎臓病患者は水分の摂取量を制限されているため、1日当たり6gの大量の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤を少量の水分により嚥下しなければならず、患者にとって大きな負担となっている。

[0005] 一方、腎機能が廃絶した慢性腎臓病患者も、現在では人工透析を受けることにより、長期の生存が可能となり、透析療法は多くの患者に大きな福音をもたらした。しかし、透析療法は腎移植を行わない限り、一生継続しなければならない治療法であり、慢性的に掻痒や貧血等の合併症があり、患者にとって精神的、肉体的に多大な負担となっている。透析合併症の発症には尿毒症物質の体内への蓄積が関わっているとの報告が多数あり（非特許文献8）、透析によっても除去されない、又は透析による除去が充分ではない有害物質を如何に多くかつ迅速に体内から除去するかが課題となっている。

[0006] また、経口で服用する吸着剤として他に薬用炭（以下、「粉末状活性炭」という場合がある。）が知られており、意図的又は不慮の事故等により、殺虫剤、除草剤等の農薬、鎮痛・催眠薬等を短時間に大量に服用した場合等を原因として意識障害や呼吸器及び／又は循環器系の障害、もしくは腎臓や肝臓等の臓器障害をきたす病態である急性薬物中毒の治療手段の一つとして、薬用炭の服用により消化管内に存在する毒物を吸着又は沈殿させることによって体内への吸収を抑制させることができるが、その服用量は大人の場合で40～60g、幼小児の場合でも1g/kgが必要とされており（非特許文献9）、尿毒素吸着剤としての吸着性能は不明である。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特公昭62-11611号公報

特許文献2：特公昭62-29368号公報

特許文献3：特公昭63-60009号公報

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：CKD診療ガイド 日本腎臓学会 東京医学社 2009年
非特許文献2：Niwa T. Semin Nephrol. 16(3) 1996年
非特許文献3：越川昭三ほか 腎と透析 23(2) 1987年
非特許文献4：小出桂三ほか 臨床評価 15(3) 1998年
非特許文献5：秋澤忠男ほか 腎と透析 45(3) 1998年
非特許文献6：Hayashino Y. et al. Diabetes Res Clin Pract. 90(2)2010年
非特許文献7：Nakamura T. et al. Metabolism. 60(2) 2011年
非特許文献8：Goto S. et al. Ther Apher Dial. 15(2) 2011年
非特許文献9：急性薬物中毒の指針 日本総合病院精神医学会 治療戦略検討委員会 星和書店 2008年
非特許文献10：腎臓の最新医療 荒川正昭ほか 先端医療技術研究所 2001年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明は、生体内の毒性物質を大量かつ迅速に吸着又は除去し、高い吸着性能又は除去性能を有するACFを含む経口投与用吸着剤を提供することを目的とする。
- [0010] また、本発明は、ACFを含む腎疾患の治療又は予防薬、あるいは透析合併症の治療又は予防薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0011] 本発明者らは、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤よりも一層優れた吸着性能を示す経口投与用吸着剤の探求に鋭意研究を重ねた結果、有効成分としてACFを用いることにより、優れた吸着性能及び／又は初期吸着速度を示す経口投与用吸着剤が得られることを見出した。
- [0012] すなわち、本発明は下記である。
- (1) 活性炭素繊維を有効成分として含有する、経口投与用尿毒素吸着剤。
 - (2) 活性炭素繊維が、ミクロポア容積が0.1～2.0 mL/gである(1)に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。

(3) 活性炭素繊維が、繊維の長さが $15\mu\text{m}$ 以上、ミクロポア容積が $0.5\sim 1.0\text{mL/g}$ である、(1)又は(2)に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。

(4) 腎疾患の治療又は予防薬、あるいは透析合併症の治療又は予防薬である(1)～(3)のいずれかに記載の経口投与用尿毒素吸着剤。

(5) 1日当たりの投与量が $1\sim 3000\text{mg}$ である(1)～(4)のいずれかに記載の経口投与用尿毒素吸着剤。

(6) 繊維断面の直径が $5\sim 50\mu\text{m}$ であり、繊維の長さが $15\mu\text{m}$ 以上、BET法で求められる比表面積が $1400\sim 2700\text{m}^2/\text{g}$ 、全細孔容積が $0.8\sim 1.8\text{mL/g}$ 、ミクロポア容積が $0.5\sim 1.0\text{mL/g}$ である活性炭素繊維。

発明の効果

[0013] 本発明の経口投与用吸着剤は、従来の経口投与用吸着剤に比べて、吸着性が高く、又は初期の吸着速度の点で優れているので、腸管内において、生体内の有害な毒性物質を迅速に吸着し、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。また、生体に必要な酵素等の高分子量化合物の吸着性が低く、充分な選択吸着性を有する。更に、大きさが従来の経口投与用吸着剤に比べて著しく小さいので、服用が容易になる。以上のことから、本発明の経口投与用吸着剤は、従来の経口投与用吸着剤より優れた腎疾患治療又は予防薬、透析合併症の治療又は予防薬となる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]実施例における食事成分中の尿毒素吸着率を示すグラフである。

[図2]実施例における正常マウスでの血清中尿毒素低下作用を示すグラフである。

[図3]実施例2のACFの粉碎後の繊維の長さの分布を示すグラフである。

[図4]実施例10のACFの繊維の長さの分布を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0015] [ACF]

本発明におけるＡＣＦとは、アクリロニトリル系繊維、フェノール繊維、ピッチ（石油、石炭、及びコールタールなどの副生成物）を繊維状にした原料を酸化処理等の不融化処理後、賦活処理を行ったものであり、活性炭繊維又は繊維状活性炭ともいう。

[0016] ＡＣＦは、下記の特性を有している。

(a) 原料成分の不純物の精製が高レベルに行われている。

(b) 紡糸工程で、一方向に高延伸させるため、球状活性炭に比べ高配向の構造を有する。

(c) 高比表面積、かつ尿毒素等の低分子吸着に適した微細孔の容積が高い素材作製が期待できる。

(d) 球状活性炭に比べ繊維断面の直径（以下、「繊維径」という場合がある。）（サイズ）の均一性が高い。

(e) 従来の球状活性炭に比べ微細（直径が１０分の１以下）であり、吸着速度の高速化が期待できる。

[0017] 本発明におけるＡＣＦは、繊維断面の直径（平均直径）が５～５０μmが好ましく、５～３０μmがより好ましい。直径が５μm未満の場合は、吸着量及び吸着速度は高くなるが、生体内への残留や細胞内への取り込みの懸念があり、好ましくない。直径が５０μmより大きくなると、吸着速度が遅くなり、経口投与用吸着剤としての効果が低下し、好ましくない。本発明における「平均直径」とは、後述する繊維断面の直径におけるＤ_{v50}の値をいう。

[0018] 直径は、用いられる原糸の太さ及び耐炭化等中間処理工程での延伸及び／又は収縮の程度や賦活度によりコントロールすることができる。

[0019] 本発明のＡＣＦの繊維断面の形状は、真円、楕円、菊型、多角形等、用いられる原糸の断面形状に依存し、特に限定されない。

[0020] 本発明におけるＡＣＦは、繊維の長さは特に限定されないが、１０～５０００μmが好ましく、１５～３０００μmがより好ましく、さらに２０～３０００μmがより好ましく、９０～３０００μmがさらに好ましい。長

さが5000 μ mより大きくなると、繊維同士が収束し、毛玉になりやすいため、好ましくない。これを改善する処理として、繊維を短くすることが有効である。繊維を短くするには、一般的な粉砕機を用いればよく、例えばボールミルやジェットミル、又は機械回転式の粉砕機により、粉砕することができる。また、粉砕により、繊維形状が破壊された場合は吸着能が低下するため、ふるい分けや分級機で繊維形状が破壊された粒子を取り除いても良い。長さの調整は、長繊維の切断加工や長繊維、フェルト又は織物状のACFを粉砕処理（ミルド加工）することによって行われる。均一化のためにふるい分け等の処理を行ってもよい。

- [0021] 本発明におけるACFは、比表面積が250～4000 m^2/g が好ましく、800～4000 m^2/g がより好ましく、600～3500 m^2/g がさらに好ましい。比表面積が250 m^2/g 未満の場合、尿毒素の吸着量が低下し、好ましくない。比表面積が4000 m^2/g より大きくなると、細孔が拡大し、尿毒素等の低分子量物質の吸着量が減少、酵素等の有益な高分子量物質の吸着量が増加するため、尿毒素への選択吸着性が低下し、好ましくない。比表面積は900～3000 m^2/g が、さらに1000～3000 m^2/g がより好ましく、1400～2700 m^2/g がさらに、1400～2500 m^2/g がより、1400～2200 m^2/g がさらに好ましい。
- [0022] 本発明におけるACFは、全細孔容積が0.2～3.0 mL/g が好ましく、0.4～2.0 mL/g がより好ましい。全細孔容積が0.2 mL/g 未満の場合、尿毒素の吸着量が低下し、好ましくない。全細孔容積が3.0 mL/g より大きくなると細孔が拡大し、尿毒素等の低分子量物質の吸着量が減少し、酵素等の有益な高分子量物質の吸着量が増加するため、尿毒素への選択吸着性が低下し、好ましくない。全細孔容積はさらに0.5～1.8 mL/g が、0.8～1.8 mL/g がより好ましく、1.0～1.7 mL/g がさらに好ましい。
- [0023] 本発明におけるACFは、ミクロポア容積が0.1～2.0 mL/g が好ましく、0.3～1.5 mL/g がより好ましい。ミクロポア容積が0.1

フエノールノボツク纖維を賦活することによつて得ることが出来る。フ

エノール系 ACF の場合、あらかじめ液相系や気相系にて不融化（酸化）してあれば、ポリアクリロニトリル系 ACF では必要な酸化処理が不要であり、賦活処理のみを行ってもよい。

《ピッチ系 ACF》

石油系又は石炭系の等方性ピッチ原料の繊維を酸化処理した後、賦活することによって得ることができる。

《レーヨン系 ACF》

レーヨンを空气中で酸化処理後、賦活することによって得ることができる。

[0028] 本発明における ACF は、2 種類以上の ACF、又は従来公知の球状活性炭（例えばクレメジン（登録商標））と混合した混合物の形で、又は併用して、腎疾患の治療又は予防薬、もしくは透析合併症の治療又は予防薬として使用することもできる。

[再賦活]

本発明における ACF は、ACF を原料として、改めて賦活（再賦活）してもよい。原料の ACF は、種類は限定されないが、例えば PAN 系、フェノール系、ピッチ系、レーヨン系等の ACF が用いられる。再賦活する ACF の比表面積としては、 $300 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $500 \sim 2500 \text{ m}^2/\text{g}$ の ACF が用いられる。比表面積が $2500 \text{ m}^2/\text{g}$ より大きい場合、再賦活速度が速くなり、賦活条件の制御が難しくなり、灰化したりして、賦活収率の低下を招くことがある。賦活条件（賦活ガス種類、温度、時間等）は、原料の ACF を製造する場合と同様の条件が用いられる。

[表面脱離]

本発明における ACF は、ACF 中の表面官能基を減少させることを目的として ACF の賦活工程の後半及び賦活終了後に、不活性ガス中で $400 \sim 1200^\circ\text{C}$ にて、熱処理し、表面脱離を行ってもよい。熱処理温度は、 1200°C より高い場合では、細孔の収縮により、比表面積が減少し好ましくなく、 1200°C 以下が好ましい。熱処理に用いられる ACF の比表面積は特

に限定されないが $800 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上が好ましい。

[0029] 不活性ガスとしては、特に限定されないが、窒素ガス、アルゴンガス、ヘリウムガス等が用いられる。また、水素ガス等の還元性ガスにより常温～ 500°C にて熱処理してもよい。

[0030] [投与剤としての形態]

本発明の経口投与用吸着剤は、腎疾患の治療又は予防薬、もしくは透析合併症の治療又は予防薬として、前記のACFを有効成分として含有する。その投与形態は、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、ゼリー剤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、体内で元の繊維状体に解錠されることが必要である。更に他の薬剤である炭酸ランタンや塩酸セベラマー、カリメイトやケイキサレート等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。

[0031] 本発明の経口投与用吸着剤は、固形製剤、半固形製剤、及び液状製剤等のいずれの剤形であっても使用することができる。

[0032] 本発明の製剤は、通常製剤化に用いられる添加剤を用いて調製される。それら添加剤としては、固形製剤の場合、乳糖、白糖、ブドウ糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、及びリン酸水素カルシウム等の賦形剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリビニルピロリドン等の結合剤；デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、及びカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤；タルク、及びステアリン酸類等の滑沢剤；ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びエチルセルロース等のコーティング剤；着色剤；半固形製剤の場合、白色ワセリン等の基剤、液

状製剤の場合、エタノール等の溶剤、エタノール等の溶解補助剤、パラオキシ安息香酸エステル類等の保存剤、ブドウ糖等の等張化剤、クエン酸類等の緩衝剤、L-アスコルビン酸等の抗酸化剤、EDTA等のキレート剤、及びポリソルベート80等の懸濁化剤・乳化剤、等を挙げることができる。

[0033] 本発明の経口投与用吸着剤における有効成分の投与量は、通常1～3000mg/日程度であり、1～1000mg/日程度がより好ましく、投与回数は通常1～3回/日である。なお、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤の場合は、通常6000mg/日程度である。

[食品および食品添加物としての形態]

本発明の経口投与用吸着剤は、医薬としての尿毒素吸着剤の他に、それを飲食物又は食品添加物に含有させた形態、すなわち尿毒素吸着性の飲食物又は食品添加物としての用途に応用することもできる。本発明の経口投与用吸着剤を配合した飲食物又は食品添加物を得るには、基礎となる飲食物又は食品添加物の種類もしくは形態にあわせて、粉末状又は液状で適量配合すればよい。飲食物としては、例えば通常の固形食品（例えばビスケット、パン、麺）、液状食品（例えば清涼飲料、ドリンク剤）及び半流動食品（例えばカスタードプディング、ゼリー）への配合が挙げられ、食品添加物としては、例えば通常の保存料、酸化防止剤、甘味料、着色料、乳化剤、調味料、香辛料、及び酸味料等が挙げられる。

[適用疾患]

腎疾患としては、例えば、慢性腎臓病、急性腎不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性糸球体腎炎、急性進行型腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎硬化症、間質性腎炎、糖尿病性腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、多発性のう胞性腎症候群、腎血管性高血圧、及び高血圧症候群、並びに前記の原疾患に伴う続発性腎疾患、等を挙げることができる（非特許文献10）。また、慢性腎臓病に付随する高リン血症、高カリウム血症、高尿酸血症、及び高ナトリウム血症等も広義の腎疾患として挙げられる。

[0034] 透析合併症としては、例えば、掻痒症、貧血、レストレッグ症候群、心不

全、動脈硬化、透析アミロイドーシス、高リン血症、高カリウム血症、及び肺水腫等が挙げられる。

[0035] 本発明の活性炭素繊維は、生体内の尿毒素であるインドキシル硫酸、インドール、インドール酢酸、グアニジノ酢酸、パラクレゾール、馬尿酸、フランジカルボン酸、及びホモシステイン等、並びにこれらの前駆体等の低分子量物質の吸着性に優れている。更に、活性炭素繊維は、生体にとって有益物質である消化酵素（例えば、アミラーゼ、トリプシン、リパーゼ）等の吸着性が低いという有益な選択吸着性を有している。

[0036] 本発明における「尿毒素」とは尿毒症の原因である有害な毒性物質の尿毒素の意味であり、尿毒素そのものの他、これらの前駆体も含む意味である。

[0037] 本発明の経口投与用吸着剤は、多量の服用によってもたらされる便秘等の副作用を引き起こしにくく、尿毒症等の原因物質である低分子量の有機化合物の吸着に優れ、少ない服用量で十分な吸着性能を発揮し、かつ生体に必要な酵素等の高分子量化合物の吸着を抑えることが可能である。

[0038] 従って、特に、慢性腎臓病等体内に毒素が蓄積する病態を呈する患者に対し、経口投与用吸着剤として有効となる剤である。

[0039] 本願における物性の測定方法は以下である。

(A) 繊維断面の直径

繊維断面の直径（繊維径）は、以下の方法で算出した。画像解析式の粒度・形状分布測定器であるP I T A - I I（（株）セイシン企業製）を用い、レンズの倍率は4倍を使用し、複数回の測定を繰り返して、合計で4000～8000個の繊維形状を測定した。

[0040] 測定器にて撮像された繊維の「面積」を「骨格長」（得られた画像を細線化処理して得られる長さ）で除した数値をその繊維の繊維径とした。

[0041] 繊維の体積を、繊維の体積をV、繊維径をA、繊維の長さをBとして、 $V = \pi (A/2)^2 \times B$ の式により算出した。個々の繊維のデータを繊維径の順に並べ、小さい方から1つ1つ繊維の体積の和を取り、全体積の10%、50%、90%に到達したポイントの繊維径をそれぞれ累積10%、50%、

90%の繊維径（以下、D_{v10}、D_{v50}、D_{v90}）とした。算出されたD_{v50}の値を繊維断面の直径（平均直径）とした。

[0042] また、市販のACFについては、その製品の仕様として、メーカーが公表している繊維径を記載した。

（B）繊維の長さ

繊維の長さは、以下の方法で算出した。画像解析式の粒度及び形状分布測定器であるPITA-11（（株）セイシン企業製）を用い、レンズの倍率は4倍を使用し、複数回の測定を繰り返して、合計で4000～8000個の繊維形状を測定した。

[0043] 測定器にて撮像された繊維の「最大長」をその繊維の長さとした。

[0044] 繊維の体積を、繊維の体積をV、繊維径をA、繊維の長さをBとして、 $V = \pi (A/2)^2 \times B$ の式により算出した。個々の繊維のデータを繊維の長さの順に並べ、小さい方から1つ1つ繊維の体積の和を取り、全体積の10%、50%、90%に到達したポイントの繊維の長さをそれぞれ累積10%、50%、90%の繊維の長さ（以下、D_{v10}、D_{v50}、D_{v90}）とした。算出されたD_{v50}の値を繊維の長さ（平均長）とした。

（C）比表面積（BET法）

比表面積／細孔分布測定装置（Quantachrome社製AUTOSORB-1）を用いて、ACFのガス吸着量を測定し、BET式により比表面積を求めた。具体的には、試料であるACFに、-196℃で窒素を吸着させ、窒素分圧と吸着量の関係（吸着等温線）を測定した。

式1

$$[0045] \quad \frac{1}{W \cdot ((P_0/P)-1)} = \frac{1}{W_m \cdot C} + \frac{C-1}{W_m \cdot C} \left(\frac{P}{P_0} \right) \quad \text{BET式(1)}$$

[0046] W： 相対圧力（P／P₀）での窒素吸着量（g）

W_m： 単分子層で覆った時の窒素吸着量（g）

C： BET定数

BET式(1)に従い、相対圧力(P/P_0)が0.05~0.35の範囲の吸着等温線のデータを用い P/P_0 と $1/W(P_0/P-1)$ をプロット(BETプロット)し、単分子層吸着量(W_m (g))をBETプロットの傾き(s)と切片(i)より計算した。

[0047]

$$\text{BET式(1)より} \quad S = (C-1) / (W_m C) \quad \dots (2)$$

$$i = 1 / (W_m C) \quad \dots (3)$$

$$(2) \text{と}(3) \text{より} \quad W_m = 1 / (s + i) \quad \dots (4)$$

$$\text{全表面積} \quad S_t \text{ (m}^2\text{)} = W_m N A_{cs} / M \quad \dots (5)$$

N : アボガドロ数 ($6.023 \times 10^{23} / \text{mol}$)

M : 窒素の分子量

A_{cs} : 窒素分子断面積 ($16.2 \text{ \AA}$)

(D) 細孔容積

比表面積測定法と同様に窒素の吸着等温線より密度汎関数法で求めた。

全細孔容積: 細孔が液体窒素により充填されていると仮定し、相対圧力が1付近で吸着したガスの全量より求めた。

ミクロポア容積: 細孔直径が $20 \text{ \AA}$ 以下の細孔をミクロポアと定義し、吸着等温線より得られる細孔径と累積細孔容積曲線から、 $20 \text{ \AA}$ 以下の細孔容積を算出した。

メソポア容積: 細孔直径が $20 \sim 100 \text{ \AA}$ の細孔をメソポアと定義し、吸着等温線より得られる細孔径と累積細孔容積曲線から、細孔容積を算出した。

マクロポア容積: 全細孔容積よりミクロポア容積とメソポア容積を差し引き求めた。

実施例

[0048] 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。得られた実施例のACFの物性測定及び吸着性

能評価は、繊維の長さが長い繊維を除去して、測定作業又は動物への投与を容易にする目的で、粉碎後、 $150\mu\text{m}$ 、 $75\mu\text{m}$ 、 $38\mu\text{m}$ 及び $20\mu\text{m}$ の目開きのふるいにかけて、 $75\mu\text{m}$ 、 $38\mu\text{m}$ 及び $20\mu\text{m}$ の各ふるい上に残ったものを回収し使用した。

[実施例 1]

ポリアクリロニトリル系 ACF（繊維径 $9\mu\text{m}$ ：商品名「ファインガード：FW-510」東邦化工建設社製）を使用した。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 2]

フェノール系 ACF（繊維径 $15\mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を使用した。その ACF の特性を表 1 に、繊維の長さの測定結果を表 2 に、繊維の長さの分布を図 3 に示す。

[実施例 3]

フェノールノボラック繊維（繊維径 $17\mu\text{m}$ ：商品名「カインール」群栄化学社製）を、水蒸気にて 950°C で 120 分かけて賦活し、本発明の ACF を得た。得られた ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 4]

ピッチ系 ACF（繊維径 $15\mu\text{m}$ ：商品名「A-15」アドール社製）を使用した。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 5]

ポリアクリロニトリル系酸化繊維（繊維径 $14\mu\text{m}$ ：商品名「パイロメックス」東邦テナックス社製）を水蒸気にて 950°C で 60 分かけて賦活し、本発明の ACF を得た。得られた ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 6]

フェノール系 ACF（繊維径 $15\mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を窒素気流下で 900°C まで昇温させた後、水蒸気に切り替え、60 分かけて賦活を行った。賦活終了後の降温工程では再び窒素気流下で反応を停止させ、本発明の ACF を得た。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 7]

フェノール系 ACF（繊維径 $15\ \mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を窒素気流下で 900°C まで昇温させた後、 120 分かけて表面脱離を行った。設定温度からの降温工程では、そのまま窒素ガスを導入し続け反応を停止させ、本発明の ACF を得た。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 8]

フェノール系 ACF（繊維径 $15\ \mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を窒素気流下で 800°C まで昇温させた後、 30 分かけて表面脱離を行った。設定温度からの降温工程では、そのまま窒素ガスを導入し続け反応を停止させ、本発明の ACF を得た。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 9]

ポリアクリロニトリル系酸化繊維（繊維径 $14\ \mu\text{m}$ ：商品名「パイロメックス」東邦テナックス社製）を水蒸気にて 950°C で 70 分かけて賦活し、本発明の ACF を得た。得られた ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 10]

実施例 2 の ACF について、粉碎後、旋回気流式ふるい分け測定装置を用い、目開き $10\ \mu\text{m}$ のふるいを使って分級を行い、ふるいを通過したものを回収することにより繊維の長さの短い ACF を得た。その ACF の特性を表 1 に、繊維の長さの測定結果を表 2 に、繊維の長さの分布を図 4 に示す。

[実施例 11]

フェノール系 ACF（繊維径 $16\ \mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を使用した。その ACF の特性を表 1 に示す。

[実施例 12]

フェノールノボラック繊維（繊維径 $12\ \mu\text{m}$ ：商品名「カイノール」群栄化学社製）を、水蒸気にて、 900°C で 50 分間賦活し、本発明の ACF を得た。その ACF の特性を表 1 に、繊維断面の直径の測定結果を表 3 に示す。

。

[実施例 1 3]

フェノールノボラック繊維（繊維径 $38\ \mu\text{m}$ ：商品名「カインール」群栄化学社製）を、水蒸気にて、 900°C で50分間賦活し、本発明のACFを得た。そのACFの特性を表1に、繊維断面の直径の測定結果を表3に示す。

。

[実施例 1 4]

フェノールノボラック繊維（繊維径 $17\ \mu\text{m}$ ：商品名「カインール」群栄化学社製）を、水蒸気にて、 500°C で10分間賦活し、本発明のACFを得た。そのACFの比表面積は $600\ \text{m}^2/\text{g}$ 未満であった。

[実施例 1 5]

ピッチ系ACF（繊維径 $15\ \mu\text{m}$ ：商品名「A-20」アドール社製）を使用した。そのACFの特性を表1に示す。

[実施例 1 6]

レーヨン繊維（繊維径 $31\ \mu\text{m}$ ）をリン酸アンモニウム水溶液で処理後、 270°C で、空气中2時間酸化処理した後、水蒸気にて、 900°C で50分間賦活し、本発明のACFを得た。そのACFの特性を表1に示す。

[実施例 1 7]

フェノール系ACF（繊維径 $15\ \mu\text{m}$ ：商品名「クラクティブ」クラレケミカル社製）を窒素気流下で、 900°C まで昇温させた後、水蒸気に切り替え、120分かけ賦活を行った。賦活終了後の降温工程では、再び窒素気流下で反応を停止させ、本発明のACFを得た。そのACFの特性を表1に示す。

[実施例 1 8]

フェノールノボラック繊維（繊維径 $17\ \mu\text{m}$ ：商品名「カインール」群栄化学社製）を、水蒸気にて、 900°C で10分間賦活し、本発明のACFを得た。そのACFの特性を表1に示す。

[比較例 1]

クレメジン（登録商標、株式会社クレハ「クレメジン細粒」）を使用した

[0049] 得られた実施例 1～13、15～18 の ACF、及び比較例 1 の球状活性炭について、それらの物性値、すなわち比表面積、及び細孔容積（全細孔容積、ミクロポア容積、メソポア容積、及びマクロポア容積）を測定した。こ

れらの結果を表 1 に示す。

[0050] [表1]

	比表面積 (m ² /g)	全細孔容積 (mL/g)	ミクロポア 容積 (mL/g)	メソポア容 積 (mL/g)	マクロポア 容積 (mL/g)
比較例 1	1400	0.83	0.51	0.25	0.07
実施例 1	1315	0.84	0.43	0.36	0.05
実施例 2	1394	0.99	0.61	0.27	0.12
実施例 3	2190	1.45	0.79	0.45	0.21
実施例 4	1411	0.84	0.56	0.23	0.06
実施例 5	1294	0.84	0.44	0.30	0.10
実施例 6	1739	1.16	0.69	0.33	0.14
実施例 7	1467	1.01	0.62	0.24	0.15
実施例 8	1520	1.00	0.64	0.24	0.11
実施例 9	2098	1.38	0.63	0.66	0.10
実施例 10	1132	0.81	0.48	0.19	0.14
実施例 11	843	0.61	0.37	0.18	0.06
実施例 12	1483	1.05	0.63	0.26	0.16
実施例 13	1362	0.91	0.59	0.24	0.09
実施例 15	1887	1.11	0.57	0.46	0.08
実施例 16	1164	0.76	0.49	0.19	0.08
実施例 17	2642	1.62	0.72	0.74	0.15
実施例 18	658	0.49	0.32	0.12	0.05

[0051] [表2]

繊維の長さ (μm)			
	Dv10	Dv50	Dv90
実施例 2	90.4	190.1	336.4
実施例 10	7.1	12.0	17.7

[0052]

[表3]

	繊維断面の直径 (μm)		
	Dv10	DV50	Dv90
実施例 1 2	9.8	11.2	13.1
実施例 1 3	23.5	29.8	37.0

[0053] 得られた実施例の ACF について、従来の経口投与用吸着剤と吸着性能を比較するため、以下の吸着性能評価を行った。

[食事成分中での尿毒素吸着性能評価]

吸着剤の活性発揮部位として想定される消化管内の食物が存在する状態を反映した条件下で、本発明の経口投与用吸着剤の尿毒素吸着性能を測定し、従来の経口投与用吸着剤と吸着性能を比較するため、経腸栄養剤（半消化態栄養剤）であるエンシュアリキッド中での本発明の経口投与用吸着剤の吸着性能を測定した。比較例 1 として球状活性炭からなる慢性腎不全治療薬であるクレメジン（登録商標、株式会社クレハ「クレメジン細粒」）を使用し、以下の方法により、インドール酢酸に対する吸着性能を経時的に測定した。

[0054] 実施例 1 ～ 10 の ACF 及び比較例 1 の球状活性炭を 115℃、4 時間乾燥させ、25 mg を精密に量り、ポリプロピレンチューブに取った。尿毒素（インドール酢酸）をエンシュアリキッド（アボット社製）に溶解し、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調整し、10 mL を前記のポリプロピレンチューブに添加した後、37℃で振とうし、1、3、5、24 時間後に上清を一部回収した。その後、アセトニトリルを用い、除タンパク（アセトニトリル沈殿）を行い、除タンパク後の溶液の尿毒素の濃度を、液体クロマトグラフ質量分析（LC-MS）により求めた。吸着率は、吸着剤を使用しないときの尿毒素の濃度である場合を吸着率 0%、溶液中に尿毒素が存在しない場合の吸着率を 100% とし、液体クロマトグラフ質量分析で求めた尿毒素の濃度から算出した。吸着速度は、24 時間後の吸着量を 100% とし、50% 吸着するために必要な時間（h）で示した。これらの結果を表 4 及び図 1 に示す。

[0055]

[表4]

	吸着速度 (h)	吸着率 (%)
比較例 1	11.18	63.4
実施例 1	1.51	88.1
実施例 2	1.35	86.4
実施例 3	1.03	86.0
実施例 4	1.55	88.3
実施例 5	0.73	98.8
実施例 6	0.46	83.8
実施例 7	0.43	81.8
実施例 8	0.66	70.3
実施例 9	1.22	98.7
実施例 10	7.7	55.6

[0056] 表4及び図1に示すとおり、本発明のACFは、原料が異なる多様なACFにおいて、比較例1の球状活性炭に比べて、吸着速度が非常に速く、吸着率が高い。すなわち、本発明のACFは、消化管内の食物が存在する状態に類似させた有機溶液内において、尿毒素であるインドール酢酸を迅速、大量、かつ持続的に吸着することができる。

[0057] このことから、本発明のACFを含む経口投与用吸着剤は、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤より、非常に優れた尿毒素吸着性能を有する。

[0058] また、表2、表4、図3及び図4に示すとおり、実施例2のACFのうち、繊維の長さの短いものを集めた実施例10のACFでは、尿毒素吸着性能が実施例2のACFより大きく低下した。このことから、繊維の特徴である、繊維断面の直径に対し、繊維の長さが長い形状であることが、高い吸着性能を示すために重要であると考えられる。活性炭素繊維を含む経口投与用吸着剤は、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤より、優れた吸着性能を有する経口投与用吸着剤である。

[正常マウスを用いた血清中尿毒素低下作用評価]

得られた実施例2、3、6、7、11～18のACF、及び比較例1の球状活性炭について、マウスへの経口投与による血清中尿毒素濃度の低下作用を評価した。8～9週齢の雄性ICRマウス（日本チャールス・リバー、日

本 S L C) を群間に偏りのないよう、体重により群分けを行い、媒体投与群と、比較例又は実施例投与群に分けた (n = 6 ~ 7)。比較例投与群については 1 日 1 回 5 m g、1 5 m g 又は 3 0 m g、実施例投与群については 1 日 1 回 5 m g を強制経口投与し、投与 1 週間後、麻酔下で腹部大動脈より採血を実施した。回収した血清の除タンパクを 8 5 % アセトニトリルにて行った後、L C - M S / M S (A P I 4 0 0 0 L C - M S / M S) にて血清中のインドキシル硫酸の測定を行った。比較例と実施例の活性強弱を明確にするため、各群と媒体投与群の血清中インドキシル硫酸値との平均値の差を媒体投与群の血清中インドキシル硫酸値の平均値で割り算し、低下率 (%) を計算した。これらの結果を表 5 及び図 2 に示す。

[0059] [表5]

	投与量 (mg/head)	低下率 (%)
比較例 1	5	1.4
比較例 1	15	14.2
比較例 1	30	35.5
実施例 2	5	44.0
実施例 3	5	56.8
実施例 6	5	61.0
実施例 7	5	48.3
実施例 1 1	5	26.5
実施例 1 2	5	51.7
実施例 1 3	5	49.5
実施例 1 4	5	36.2
実施例 1 5	5	59.3
実施例 1 6	5	56.5
実施例 1 7	5	19.4
実施例 1 8	5	16.6

[0060] 表 5 及び図 2 に示すとおり、本発明の A C F と比較例 1 の球状活性炭を比較すると、本発明の A C F は、原料が異なる多様な A C F において、比較例 1 の球状活性炭ではほとんど作用が見られない 5 m g の投与量で、高い血清中インドキシル硫酸低下作用を示した。また、本発明の A C F は、5 m g の投与量で、実施例 1 1、1 7 及び 1 8 の A C F は比較例 1 の球状活性炭を 1 5 m g 投与した場合、その他の A C F は比較例 1 の球状活性炭を 3 0 m g 投与した場合の血清中インドキシル硫酸低下作用を上回る血清中インドキシル

硫酸低下作用を示した。このことから、本発明の A C F を含む経口投与用吸着剤は、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤に比べて、非常に優れた尿毒素吸着活性を有し、さらに、従来の球状活性炭からなる経口投与用吸着剤が有する服用量が多いという問題点を改善し得る、非常に優れた経口投与用尿毒素吸着剤である。

産業上の利用可能性

[0061] 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、もしくは透析合併症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。

請求の範囲

- [請求項1] 活性炭素繊維を有効成分として含有する、経口投与用尿毒素吸着剤。
- [請求項2] 活性炭素繊維が、ミクロポア容積が0.1～2.0 mL/gである請求項1に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。
- [請求項3] 活性炭素繊維が、繊維の長さが15 μ m以上、ミクロポア容積が0.5～1.0 mL/gである、請求項1又は2に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。
- [請求項4] 腎疾患の治療又は予防薬、あるいは透析合併症の治療又は予防薬である請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。
- [請求項5] 1日当たりの投与量が1～3000 mgである請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の経口投与用尿毒素吸着剤。
- [請求項6] 繊維断面の直径が5～50 μ mであり、繊維の長さが15 μ m以上、BET法で求められる比表面積が1400～2700 m²/g、全細孔容積が0.8～1.8 mL/g、ミクロポア容積が0.5～1.0 mL/gである活性炭素繊維。