

明 細 書

発明の名称：

凝集物除去フィルター材、凝集物除去方法、白血球除去フィルター及び血液製剤のろ過方法

技術分野

[0001] 本発明は、凝集物除去フィルター材、凝集物除去方法、白血球除去フィルター及び血液製剤のろ過方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、輸血分野においては、血液製剤中に含まれる混入白血球を除去して輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、及び非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者によっては深刻な影響を受け得るアロ抗原感作、ウィルス感染、及び輸血後GVHD（Graft Versus Host Disease）などの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかになったためである。

[0003] 血液製剤から白血球を除去する方法は、大別して血球成分の比重差を利用して遠心分離機を用いて白血球を分離除去する遠心分離法と、不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などからなるフィルター材を用いて白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法との2種類がある。このうち、白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法は、操作が簡便であり、及びコストが安い等の利点を有するため、広く普及している。

[0004] 現在市販されている白血球を除去するための多くのフィルター装置は、複数種類のフィルター材から構成されており、血液の導入口に近い上流部には、血液製剤の凝集物を除去するための目の粗い凝集物除去フィルター材が配置されている。また、導出口側の下流部には、白血球を除去するための目の細かい白血球除去フィルター材が配置されている。凝集物は、赤血球、白血

球、血小板、フィブリン、フィブリノゲン、その他の変性タンパク質、脂肪球等が凝集してできたものである。

[0005] 凝集物は、小さいものでは白血球と同等程度のものから、大きいものでは 1 mm を超えるものまで存在し、且つ、粘着性に富んでいる。また、凝集物は、血液製剤の保存時間が長いほど、及び／又は保存温度が低いほどその数が増し、大きさも増していく傾向にある。このため、凝集物除去フィルター材を用いずに、白血球除去フィルター材だけで血液製剤を処理すると、凝集物によって白血球除去フィルター材が目詰まりしてしまい、期待する流量を維持することが困難となる場合がある。

[0006] また、血液製剤品質向上のため、採血当日或いは翌日に白血球除去を行う保存前白血球除去が主流となっている。近年、白血球除去を効率よく行うために、除去を行う施設の数が減り、1つの施設において処理する血液製剤の数が増加している。施設には遠方からの血液製剤も集められてくるため、1日冷蔵保存した後にろ過を行う血液の数が増加するため、凝集物発生血の数も増加する。これにより、ろ過の際に流れ不良が起こり、ろ過がストップしてしまうと血液製剤を廃棄するため、貴重な血液製剤が無駄になってしまう。したがって、凝集物除去フィルター材を導入したフィルターのニーズが高まっている。

[0007] このような問題に対応するため、例えば特許文献1には、白血球を除去するためのフィルター材の上流に、不織布、織布及び編布からなる群から選ばれた、 $0.1 \sim 1.0 \text{ g/cm}^3$ の範囲にある嵩密度の異なる2種以上の凝集物除去用のフィルター材を配置し、下流側になるにつれて凝集物除去フィルター材の嵩密度を高くした構造のフィルター装置が開示されている。

[0008] 特許文献2には、複数種の繊維状物からなり、繊維の平均繊維直径 X と平均繊維間隔 Y との XY で規定したフィルター装置が開示されている。このフィルター装置では、その上流に $XY > 50$ のフィルター材を配置して大きめの凝集物を捕捉し、その下流に $50 \geq XY > 7$ のフィルター材を配置して比較的小さめの凝集物を捕捉し、更にその下流に $7 \geq XY$ のフィルター材を配

置して白血球を除去する構造を有している。

[0009] 特許文献3には、個々の孔径が500 μ m以上の孔群Aと個々の孔径が150～500 μ mの孔群Bとの少なくとも2種類の孔群を有し、孔群Aの平均孔径が600～1500 μ m、孔群Bの平均孔径が200～450 μ m、開孔率が40%以上の凝集物除去用フィルター材が開示されている。

[0010] 特許文献4には、第1～第3素子を含み、第1素子はゲル（これは比較的大きな凝集物と同意語）を除去するフィルター材とし、第2素子は微小凝集物を除去するフィルター材とし、第3素子は白血球を除去するフィルター材としたフィルター装置が開示されている。

[0011] 特許文献5には、短繊維を使用したспанレース不織布からなる凝集物除去フィルター材が開示されている。また、特許文献6には、長繊維の基布と短繊維を使用した凝集物除去フィルター材が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特開平3－173824号公報

特許文献2：特開平1－236064号公報

特許文献3：特開平7－67958号公報

特許文献4：特表平3－502094号公報

特許文献5：特開2010－213820号公報

特許文献6：国際公開WO2009／128435号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 上述した特許文献1～3に開示されている凝集物除去フィルター材は、比較的少量の凝集物を含む血液製剤をろ過する際には問題なく使用することができる。しかしながら、保存日数が長期に渡った血液製剤、4℃を下回るような低温で保存された血液製剤、或いは抗凝固剤と血液との採血後の混和が不十分なまま調整された血液製剤等では、大きな凝集物を比較的多く含むと推

定される血液製剤を処理した場合には、目詰まりによりろ過流量が著しく低下する。また、ろ過が終了せずに停止してしまうことも多々生じるといった問題があった。ろ過時間が大幅に延長された場合には、有効な白血球除去エリアが減少してしまい、白血球除去性能が低下するおそれもある。

[0014] このように大型の凝集物の除去に課題が残っているのは、特許文献1～3で使われている繊維状の凝集物除去フィルター材は、緻密な構造をしており、嵩密度が大きいと推察される。このようなフィルター材は、数十 μm 以上の大型の凝集物よりも孔径が小さい。そのため、大型の凝集物を含む血液をろ過すると、凝集物がフィルター材の表面近傍に留まり、目詰まりを起こすと考えられる。

[0015] また、特許文献4に開示された第1素子は、ニードル繊維ウェブと呼ばれ、針を突き刺して機械的に繊維を交絡させたニードル繊維であって、繊維長が短い短繊維を使用した不織布である。この第1素子では、繊維同士の交絡は強固ではないため、このままでは伸び変形、或いは破断等が生じ得る。そのため、特許文献4に記載の第1素子には、フィルター装置に充填する際に、熱間圧縮という前処理が行われている。この熱間圧縮によって、第1素子の形状が保持されるようになる。しかし、熱間圧縮によってフィルター材の通気抵抗が高くなり、凝集物による目詰まりに対する耐性が低下し、性能が安定しないといった問題があった。

[0016] 特許文献5に開示された凝集物除去フィルター材は、短繊維を使用しているため、強度が低いという問題がある。強度が低い場合には、フィルター作製時に不織布が延びて目詰まり耐性が低下したり、熱を加える滅菌の工程において収縮が生じて不織布の構造が密になり、目詰まり耐性が低下するといった問題がある。また、特許文献6に開示されている長繊維の基布と短繊維からなる凝集物除去フィルター材は、長繊維部分の目付を大きくすることで強度を強くすることが可能であるが、十分な強度を得るために目付を大きくしすぎると短繊維の交絡が難しくなり、凝集物耐性を発揮しないという問題がある。また、短繊維の脱落による性能低下が生じることがある。

[0017] また、特許文献4～6では短繊維を使用しているが、一般に短繊維は脱着し易いことから、短繊維を交絡させると強度が弱くなり、また、使用に伴う短繊維の脱着により性能低下が生じ、性能が安定しないという問題があった。

[0018] 上述のように、現状では、大型の凝集物による目詰まりに対する耐性が高く且つ強度が高く安定した性能を有する凝集物除去用のフィルター材は見出されていない。

[0019] 本発明は、大型の凝集物に対する目詰り耐性が高く、且つ、強度が高く安定した性能を有する凝集物除去フィルター材、及び、それを用いた凝集物除去方法、白血球除去フィルター及び血液製剤のろ過方法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

[0020] 本発明の一側面に係る凝集物除去フィルター材は、血液製剤中の凝集物を除去するための凝集物除去フィルター材であって、繊維長が100～1000mmであり、繊度が0.7～4.0dtexである繊維のみから構成されており、目付が20～100g/m²であると共に、無負荷嵩密度が0.03～0.10g/cm³である。

[0021] 一実施形態においては、繊維長が100～1000mmの繊維の含有率が70%以上であってもよい。

[0022] 一実施形態においては、繊維長が100～1000mmの繊維の含有率が92%以上であってもよい。

[0023] 一実施形態においては、繊維の繊度が1.3～2.4dtexであってもよい。

[0024] 一実施形態においては、繊維が嵩方向の成分を有していてもよい。

[0025] 一実施形態においては、繊維と平行な方向をx軸、繊維の嵩方向をy軸として、x軸とy軸とに沿ってそれぞれ250μm間隔で線を引いて連続する格子を16個作成した場合において、1つの格子において当該格子の下線若しくは上の線と繊維とが成す角度が30度以上となる繊維を有する格子が

、16個中4個以上あってもよい。

[0026] 一実施形態においては、有効ろ過面積が総面積の90～100%であつてもよい。

[0027] 一実施形態においては、繊維の一方方向の伸び率(%)をそれに垂直な方向の伸び率(%)で割った値が2以上であり、平面方向で配向性を有していてもよい。

[0028] 一実施形態においては、伸び率が最大となる方向の伸び率が2%以下であつてもよい。

[0029] 一実施形態においては、伸び率が最大となる方向に垂直な方向の伸び率が1%以下であつてもよい。

[0030] 一実施形態においては、スパンボンド加工により作製されたスパンボンド不織布であつてもよい。

[0031] 一実施形態においては、スパンレース加工により作製されたスパンレース不織布であつてもよい。

[0032] 一実施形態においては、繊維がポリエステルから形成されていてもよい。

[0033] 一実施形態においては、繊維がポリエチレンテレフタレートから形成されていてもよい。

[0034] 一実施形態においては、繊維脱落量が10万本/m²以下であつてもよい。

[0035] 一実施形態においては、460mlの血液製剤をろ過した後のろ過終了時のろ過流量が、ろ過開始時のろ過流量の50%以上確保されていてもよい。

[0036] 一実施形態においては、460mlの血液製剤のろ過終了時の圧力損失が、ろ過開始時の圧力損失(Pa)の2倍以下であつてもよい。

[0037] 本発明の一側面に係る凝集物除去方法は、上記の凝集物除去フィルター材を用いる。

[0038] 本発明の一側面に係る白血球除去フィルターは、上記の凝集物除去フィルター材と、白血球除去フィルター材と、から構成されている。

[0039] 本発明の一側面に係る血液製剤のろ過方法は、上記の白血球除去フィルターを用いる。

発明の効果

[0040] 本発明によれば、凝集物による目詰まりを防止しつつ、効率良く凝集物を除去できる。

図面の簡単な説明

[0041] [図1]図1は、一実施形態に係る凝集物除去フィルター、すなわち長繊維のみからなるспанレース不織布の断面を拡大して示す写真である。

[図2]図2は、評価結果を示す表である。

[図3]図3は、評価結果を示す表である。

[図4]図4は、長繊維と短繊維からなるспанレース不織布の断面を拡大して示す写真である。

[図5]図5は、長繊維のみからなるспанボンド不織布の断面を拡大して示す写真である。

発明を実施するための形態

[0042] 以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。図1は、一実施形態に係る凝集物除去フィルター、すなわち長繊維のみからなるспанレース不織布を拡大して示す写真である。図1に示す凝集物除去フィルター材は、血液製剤中の凝集物を除去するための凝集物除去フィルター材である。この凝集物除去フィルター材は、繊維長が100～1000mmであり、繊維度が0.7～4.0 d t e xである繊維のみから構成されており、目付が20～100 g / m²、無負荷嵩密度が0.03～0.10 g / c m³である。なお、ここで言う「血液製剤」とは、全血製剤、濃厚赤血球製剤、濃厚血小板製剤等の輸血に用いられる各種血液製剤を言う。以下、凝集物除去フィルター材について詳細に説明する。

[0043] 上記のように、凝集物除去フィルター材の繊維度は、0.7～4.0 d t e xである。繊維度が0.7 d t e x未満の場合には、目が細くなり過ぎるため、大型の凝集物の除去が困難となる傾向にある。一方、繊維度が4.0 d t e xを越える場合には、繊維同士の絡まりが低下し、強度不足になる傾向にある。凝集物除去フィルター材の繊維度は、好ましくは1.0～3.0 d t e x

x、より好ましくは1.3～2.4 d t e xである。織度が1.3 d t e x以上の場合には、繊維同士の交絡が程よく分散することで大型の凝集物も除去しやすくなるため好ましい。織度が2.4 d t e x以下の場合には、フィルターとして用いる際に十分な強度を保有できるため好ましい。

[0044] なお、本実施形態において、「織度」とは、日本工業規格JIS L0104及びJIS L1013で規定されている、繊維の長さとし、重さとしから求められる値である。また、繊維が略円柱状形状である場合には、以下の手順によって繊維径を求め、これに繊維密度(g/cm^3)を用いて織度に換算してもよい。繊維径の測定は、まず、フィルター材から任意に5ヶ所以上をサンプリングし、走査電子顕微鏡などを用い、繊維径が測定できる適度な拡大倍率で写真を撮る。次に、写真の上に格子状シートを載せ、格子点にある繊維の直径を100本以上測定する。ここで直径とは、繊維軸に対して直角方向の繊維の幅をいう。測定した繊維の直径の和を、繊維の数で割った値(平均値)を繊維径とし、この値と繊維密度を用いて「織度」を求めてもよい。

[0045] 但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰になってその幅が測定できない場合、また、複数の繊維が溶融するなどして太い繊維になっている場合、更に、著しく直径の異なる繊維が混在している場合等々の場合には、これらのデータは削除する。なお、明らかに繊維径の異なる複数種の繊維が混織している場合には、それぞれの繊維径の平均値からそれぞれの織度を求め、求めた織度が0.7～4.0 d t e xに入る場合は、本実施形態の繊維に含まれるものとする。

[0046] 凝集物除去フィルター材に使用できる繊維断面の形状としては、円形に限らず、如何なるものでも使用できる。例えば、特開平8-170221号公報、特開平8-291424号公報、特開2002-61023号公報、特開2004-225184号公報、特開2005-82939号公報等に記載されているような異形断面構造でもよい。ただし、繊維そのものの生産効率の高さの観点から、円形の断面構造である方が好ましい。

[0047] 凝集物除去フィルター材は、繊維長が100～1000mmの繊維のみか

ら構成されている。繊維長が100～1000mmの繊維のみから構成されているとは、繊維長が100～1000mmの繊維の割合（含有率）が70%以上のものを言う。繊維長が100～1000mmの繊維の割合は、好ましくは80%以上であり、より好ましくは90%以上であり、更に好ましくは92%以上である。繊維長が100～1000mmの繊維の割合が92%以上であれば、強度が非常に強いことが確認されている。繊維長が100～1000mmの繊維の割合が94%以上である場合は、繊維の切れが少なく繊維の脱落が少なくなるため更に好ましい。繊維長が100～1000mmの繊維の割合が98%以上である場合には、短い繊維をほとんど含まないため、滅菌や製造工程で短繊維が毛羽立つことにより発生する不織布の物性変化が生じず、高性能を発揮することができる。

[0048] 凝集物除去フィルター材は、繊維長が100mm未満の場合には、繊維が脱落しやすくなり、目詰まり耐性が低下する傾向にある。一方、凝集物除去フィルター材は、繊維長が1000mm以上の場合には、嵩方向の成分が少なくなり、目詰まり耐性が低下する傾向にある。なお、ここで「繊維長」とは、不織布を20cm×20cmに切り取り、その不織布中央部から繊維を任意に抜き取りサンプリングした繊維の長さを画像解析装置や定規等を利用して測定した値である。ただし抜き取りの際に切れた繊維については測定対象外とする。「繊維長が100～1000mmの繊維の割合」は、繊維長の測定を50本実施し、繊維長が100～1000mmの繊維の本数を測定本数で割り、100を掛けた値である。

[0049] 繊維長が100～1000mmの繊維のみからなる凝集物除去フィルター材は、長繊維のみからなる不織布を適当な方法で加工し、フィルター材として用いるために適当な大きさに切断することにより得ることができる。したがって、繊維長が1～80mm程度の短繊維を意図的に交絡させて製造する不織布を用いた場合、繊維長が100～1000mmより短いものの割合が増えるため、本発明の凝集物除去フィルター材を得ることはできない。

[0050] 一例として、スパンボンド加工により作製されたスパンボンド不織布を、

フィルターとして適切な大きさに切断したものを用いことができる。また、スパンボンド不織布にスパンレース法など他の加工を施したものをを用いることができる。この時、繊維長が300～1000mm、500～1000mmのものが多くなることが分かっている。

[0051] 凝集物除去フィルター材は、目付が20～100g/m²である。凝集物除去フィルター材は、目付が20g/m²未満である場合には、凝集物の除去効率の低下や強度不足が生じる傾向にある。一方、凝集物除去フィルター材は、目付が100g/m²を超える場合には、フィルター装置への充填が困難となる場合がある。また、目付が100g/m²を超える場合には、白血球除去用のフィルター材等と一緒にフィルター装置内に充填したときに、白血球除去フィルター材を圧縮し、血液製剤のろ過流量を低下させることがある。凝集物除去フィルター材の目付は、好ましくは40～90g/m²であり、より好ましくは70～90g/m²である。なお、「フィルター材の目付」は、例えば5cm×5cmといった任意の大きさで、物性が均質と思われる任意の箇所から3箇所以上をサンプリングし、各フィルター材の重さを測定して平均値を求め、これを単位平方メートル当たりの重量に換算することで求められる。

[0052] 凝集物除去フィルター材は、無負荷嵩密度が0.03～0.10g/cm³である。より好ましくは0.04～0.10g/cm³、さらに好ましくは0.06～0.10g/cm³である。凝集物除去フィルター材は、無負荷嵩密度が0.03g/cm³未満の場合には、不織布の強度が不足したり、凝集物除去性能が安定しない。一方、凝集物除去フィルター材は、無負荷嵩密度が0.10g/cm³以上の場合には、不織布は緻密な構造となり、凝集物除去性能を有しない。なお、無負荷嵩密度は、目付を無負荷嵩で割ることで求められる。無負荷嵩は、顕微鏡や電子顕微鏡により大気圧下で不織布の断面を観察して測定した不織布の嵩であり、加重せずに厚みを測定している。具体的には、下記方法により測定を実施した。まず、不織布を5cm×5cmにはさみなどで不織布に圧をなるべくかけないように切断し、不織布の3辺を

治具で固定した。そして、固定されていない1辺を断面の垂直方向からデジタル顕微鏡（型式VHX-900、KEYENCE製）により観察し、任意の箇所から3箇所以上の不織布の厚みを測定して、平均値を求めた。

[0053] また、一旦成形されたフィルターに内蔵された凝集物除去フィルター材について、無負荷嵩を測定して、無負荷嵩密度を求めることもできる。この際、フィルターを解体して取り出した凝集物除去フィルター材を1時間程度放置し、フィルター成形時にリブ等が当接していない箇所（変形した履歴がない箇所）の厚みを上記と同じ方法で測定して、無負荷嵩とする。なお、フィルター内部のリブ等の構造によって凝集物除去フィルター材の一部が押圧されて厚みが変わることがあるが、変形した履歴がない箇所のフィルター成形前後の厚みの変化は、3%程度であることがわかっている。また、フィルター解体後に、1時間以上放置したとしても、厚みに変化がほとんど生じないことを確認している。さらに、目付を算出する際に不織布の体積が必要になるが、この時不織布の面積に上記の方法で測定した無負荷嵩をかけたものを体積として、単位体積当たりの重量（目付）を算出することができる。

[0054] 成形後のフィルター内の凝集物除去フィルター材の無負荷嵩密度は、0.03～0.10 g/cm³である。より好ましくは0.04～0.10 g/cm³、さらに好ましくは0.06～0.10 g/cm³である。

[0055] 上記凝集物除去フィルター材の製造方法の一例について詳細に説明する。まず、原料となる樹脂のチップを加熱して溶融し、一定の径を有するノズルから溶融樹脂をノズルから押し出して直接紡糸する。次に、切れることなく連続的に紡糸された長繊維をベルトコンベア上で所定本数で重ねて不織布を形成する。この状態の不織布は、長繊維が重なり合った状態であり、強度が不十分である。そのため、不織布をспанレース法、若しくはニードルパンチ法により加工することで、強度の強い不織布を製造することができる。

[0056] spanレース法は、合成高分子の長繊維を高圧水流で交絡させる方法であり、嵩高で且つ強度が非常に強い不織布を製造することができる。また、ニードルパンチ法は、繊維を絡ませるためのバーブと呼ばれる切欠きをもった

針を上下から挿すことにより繊維を交絡させる方法であり、嵩高で且つ強度が強い不織布を製造することができる。

[0057] また、спанレース法やニードルパンチ法によって不織布を加工する際に、紡糸直後の長繊維に加工をする方法とは別に、予めспанボンド加工した不織布を一度ロールに巻取り、その後спанレース法やニードルパンチ法によって加工してもよい。この方法について、詳細に説明する。

[0058] まず、原料となる樹脂のチップを加熱して熔融し、一定の径を有するノズルから熔融樹脂を押し出して直接紡糸する。その後、切れることなく連続的に紡糸された長繊維をベルトコンベア上で所定本数で重ねて不織布を形成する。次に、カレンダーロールと呼ばれるロールに、不織布を接着させてспанボンド不織布として巻き取る。詳細には、パターンを有するカレンダーロールを $120^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ に加熱し、カレンダーロールに不織布を接着させる。このとき、カレンダーロールに加える熱や圧力は、通常のспанボンド不織布よりも弱くしておくことが好ましい。これにより、水流交絡や針による交絡を効率よく行える。このように作製したспанボンド不織布に、спанレース法又はニードルパンチ法を施すことにより、嵩高で且つ強度の強い不織布を製造することができる。

[0059] 上記方法により作製した凝集物除去フィルターは、サーマルボンド法、ケミカルボンド法等の繊維同士を結合させる製法に比べて、嵩密度の低い不織布を作ることができるため好ましい。本実施形態のспанレース法やニードルパンチ法を用いた上記加工方法により作製した不織布は、長繊維のみからなるспанボンド不織布に比べて嵩高にすることが可能である。

[0060] 上記のспанレース法について詳細に説明する。спанレース法では、水流交絡加工をする前に不織布に水をかけてなじませることで、水流交絡時に繊維が水をはじく量が減るため、水流交絡の効率が向上する。加工の条件は、加工時の処理速度を $3\sim 20\text{ m/min}$ 、水の圧力を $40\sim 200\text{ kgf/cm}^2$ 、水を噴出するノズル径を $80\sim 150\text{ }\mu\text{m}$ 、ノズルピッチを $0.5\sim 2.0\text{ mm}$ とすることにより、所望のフィルター材を得ることができる。

- [0061] スパンレース法では、加工時の処理速度が 3 m/min よりも遅いと、生産効率が低くなる。一方、スパンレース法では、処理速度が 20 m/min よりも早くなると、十分な水流交絡強度を得られない。スパンレース法では、処理速度を 20 m/min よりも早くする場合には、ノズル本数を上下各2本～3本に増やす必要がある。スパンレース法におけるより好ましい処理速度は、 $4\sim15\text{ m/min}$ である。
- [0062] スパンレース法では、水の圧力が 40 kgf/cm^2 よりも低いと交絡が十分に進まず、必要な強度が得られない。一方、スパンレース法では、水の圧力が 200 kgf/cm^2 よりも高くすると、繊維の切れが発生することや交絡が進みすぎて嵩が低下する恐れがある。スパンレース法におけるより好ましい水の圧力は、 $50\sim150\text{ kgf/cm}^2$ である。
- [0063] スパンレース法では、ノズル径が $80\text{ }\mu\text{m}$ よりも小さくなると、ノズル部での圧力損失が大きくなり、必要な圧力が高くなり過ぎるために加工が困難となる。一方、スパンレース法では、ノズル径が $150\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きくなると圧力が低くなるため、繊維を交絡するために必要な圧力を確保できない。スパンレース法におけるより好ましいノズル径は、 $90\sim140\text{ }\mu\text{m}$ である。
- [0064] スパンレース法では、ノズルピッチが 0.5 mm 以下の場合には、ノズルとノズルとの間の距離が短いため、加工が難しい。一方、スパンレース法では、ノズルピッチが 2.0 mm よりも大きいと、水流交絡部が減少してしまい、十分な嵩高や強度を得られなくなる。スパンレース法におけるより好ましいノズルピッチは、 $0.7\sim1.8\text{ mm}$ であり、更に好ましくは $0.9\sim1.5\text{ mm}$ である。
- [0065] なお、繊維長が $100\sim1000\text{ mm}$ の繊維の含有割合が 92% 以上の不織布は、上記のスパンレース加工を用いる製造方法によって製造することができる。スパンレース加工において、製造条件を圧力 $40\sim150\text{ kgf/cm}^2$ 、ノズル径 $90\sim150\text{ }\mu\text{m}$ 、ピッチ $0.7\text{ mm}\sim2.0\text{ mm}$ となるように制御する。これにより、水の強さが繊維を切断する強さとはならないた

め、繊維が製造工程で切れにくく、繊維長が100～1000mmの繊維の含有割合が高い不織布を製造することができる。

- [0066] ニードルパンチ法について詳細に説明する。ニードルパンチ法では、処理速度を3～50m/minとすると共に、直径が0.5～2.0mmの針を使用する。ニードルパンチ法では、針の断面が三角形、星形のものを使用し、各辺のバンプ数を1～3個、単位面積当たりの針刺し数を30～500穴/cm²、針刺し深度を5～15mmとすることにより、所望のフィルター材を得ることができる。
- [0067] ニードルパンチ法では、処理速度が3m/minよりも遅いと、生産効率が低くなる。一方、ニードルパンチ法では、処理速度が50m/minよりも速いと、単位面積当たりの針刺し数を上記範囲に保つために、複数のニードルパンチ加工機が必要になる。そのため、ニードルパンチ法では、処理速度を50m/minよりも速くすることは好ましくない。ニードルパンチ法におけるより好ましい処理速度は、5～30m/minである。
- [0068] ニードルパンチ法では、直径が0.5mmよりも細い針を使用すると、針折れのリスクが増大するため好ましくない。一方、ニードルパンチ法では、直径が2.0mmよりも太い針では針刺し後に不織布に針穴が残る。これにより、凝集物が針穴を通して下の不織布に流れて、下の不織布が凝集物により閉塞してしまう恐れがある。ニードルパンチ法におけるより好ましい針の直径は、0.55～1.8mmである。
- [0069] ニードルパンチ法では、各辺のバンプが0個の場合、針刺しにより繊維が交絡せず、強度が不足する。一方、ニードルパンチ法では、各辺のバンプが4個以上になると針強度が低下し、針折れのリスクが増大する。ニードルパンチ法におけるより好ましい各辺のバンプの数は、2～3である。
- [0070] ニードルパンチ法では、単位面積当たりの針刺し数を30穴/cm²よりも少なくすると、交絡強度が不足するため、繊維としての強度が不十分となる。一方、ニードルパンチ法では、単位面積当たりの針刺し数を500穴/cm²よりも多くすると、針刺し数が多すぎて長繊維が切断されてしまい、強度

が低下すると共に切断された繊維が脱落するリスクが増大する。ニードルパンチ法におけるより好ましい単位面積当たりの針刺し数は、 $40 \sim 350$ 穴/ cm^2 であり、更に好ましくは $60 \sim 250$ 穴/ cm^2 である。

[0071] ニードルパンチ法では、針刺し深度が 5 mm よりも浅いと、交絡が進まず、繊維として十分な強度を得られない。一方、ニードルパンチ法では、針刺し深度が 15 mm よりも深いと、バンプにより交絡される繊維が切断され、強度が低下すると共に切断された繊維が脱落するリスクが増大する。ニードルパンチ法におけるより好ましい針刺し深度は、 $6 \text{ mm} \sim 13 \text{ mm}$ であり、更に好ましくは $7 \text{ mm} \sim 12 \text{ mm}$ である。

[0072] 凝集物除去フィルター材の説明に戻る。凝集物除去フィルター材の繊維は、嵩方向の成分を有している。嵩方向の成分を有しているとは、嵩方向に交絡している繊維を有している状態を言い、спанレース法やニードルパンチ法によって製造された繊維は嵩方向の成分を有しているものが多い。一方で、メルトブロー法によって製造された繊維は面方向の繊維のみからなることが多く、嵩方向の成分を有しているとはいえない。嵩方向の成分の有無について、下記の方法で定量的に調べることができる。まず、不織布の断面を不織布断面の垂直方向から顕微鏡で観察し、不織布と平行な方向を x 軸、不織布の嵩方向を y 軸とする。そして、 x 軸と y 軸とに沿ってそれぞれ $250 \mu\text{m}$ 間隔で線を引き、格子を作製する。連続する格子を 16 個選択し、 1 つの格子において格子の下線若しくは上の線と繊維との成す角度が 30 度以上の繊維を持つ格子が 16 個中 4 個以上あることが好ましい。また、 16 個中 7 個以上あることがより好ましい。ここで、спанレース法やニードルパンチ法によって製造された不織布は、 16 個中 4 個以上の格子を有するものが多いが、メルトブロー法によって製造された不織布は、嵩方向の成分を有せず、格子の数が 4 個よりも少なくなる可能性が高い。

[0073] 具体的には、不織布の嵩方向の成分の観察は、下記方法により実施した。不織布を $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ に切断し、不織布の 3 辺を治具で固定して、固定されていない 1 辺を不織布断面の垂直方向からデジタル顕微鏡（型式VHX-900、

KEYENCE製)により観察した。その後、x軸、y軸ともに250 μ m間隔で線を引いて格子を作製し、連続する16個の格子を選び出し各格子において繊維の観察を行った。

[0074] また、一旦フィルターに成形された凝集物除去フィルター材についても、嵩方向の成分の有無を確認することができる。このとき、断面を垂直方向からデジタル顕微鏡により観察し、成形によって変形していない箇所において16個の格子を選出する。

[0075] 凝集物除去フィルター材は、有効ろ過面積が不織布総面積の90～100%である。有効ろ過面積が90%未満の場合では、液体の流れる面積が減ってしまい、十分な凝集物耐性が発揮できない。なお、有効ろ過面積は、不織布を5cm×5cmに切断し、その不織布が十分つかる位の朱墨に浸して、10分後に不織布を確認して色のついた部分の面積である。

[0076] 凝集物除去フィルター材の繊維は、平面方向で配向性を有している。平面方向の配向性を有しているとは、不織布のロールの長手方向と幅方向との2方向を考えた場合に、幅方向の伸び率(%)を長手方向の伸び率(%)で割った値が2以上の場合を示している。すなわち、長手方向に繊維が配列していることを意味する。繊維が配列している場合には、スパンレース法やニードルパンチ法での加工時において不織布のロールの長手方向に動かしながら加工をする際に、水流や針により捉えられる繊維の量が増加する。そのため、繊維同士の交絡が進みやすく、配向性の少ない不織布に比べて高い凝集物除去性能を有するようになる。

[0077] 凝集物除去フィルター材の繊維が平面方向で配向性を有していることは、繊維の一方向とそれに垂直な方向との2方向を考えた場合に、一方向の伸び率(%)をそれに垂直な方向の伸び率(%)で割った値が2以上であることによって、確認することができる。なお、凝集物除去フィルター材の伸び率が最大になる方向の伸び率が2%以下である事が好ましく、伸び率が最大になる方向に垂直な方向の伸び率が1%以下である事が好ましい。

[0078] フィルター材の伸び率の測定は、作製したフィルター材を幅5cm、長さ

30 cmに切断したものを3つ準備し、これをオートグラフ万能試験機（型式AG-1、島津製作所製）に装着した。そして、チャック間距離を20 cmに設定し、長さ方向に徐々にフィルター材を引張り、2 Nの力（0.4 N/cm）で引っ張ったあとのチャック間距離を測定し、平均値を求め、以下の式（1）より伸び率（%）を求めた。

$$\left(\frac{\text{（荷重負荷後チャック間距離平均値} - 10 \text{）}}{10} - 1 \right) \times 100 \text{（\%）}$$

…（1）

伸び率は、2 %以下であることが好ましい。伸び率が2 %よりも高い場合には、繊維としての強度が足りず、工程でのハンドリングが困難であり安定して凝集物耐性を発揮できない。

[0079] 凝集物除去フィルター材に用いられる繊維は、合成高分子を素材とし、血液に対して影響がなければ特に限定なく如何なるものでも使用できる。例を挙げるならば、ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリウレタン、ポリビニルホルマール、ポリビニルアセタール、ポリトリフルオロクロロエチレン、ポリ（メタ）アクリレート、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、セルロースアセテート等が挙げられる。この中でも特に汎用性が高く、ニードルパンチ、スパンレース法による繊維同士の交絡も行いやすいポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステルが好ましい。

[0080] 以上のような構成を有する凝集物除去フィルター材は、比較的大きな凝集物を多く含む血液製剤であっても、凝集物による目詰まりを防止でき、且つ、効率良く凝集物を除去することができる。また、短繊維を含む従来の凝集物除去フィルター材で問題となる低い強度を改善することができる。これは、本用途に適した繊維度と繊維長を持つ繊維を使用することで、十分な強度を付与するためである。この結果、本実施形態の凝集物除去フィルター材を、水洗処理や熱処理等の様々な製造工程で処理しても、物性変化が生じず、安定した生産を実現することが可能となる。また、物性変化が小さいため、凝集物の捕捉性能を安定化することも可能となる。

[0081] 更に、本実施形態に係る凝集物除去フィルター材は、繊維の脱落が少なく、フィルター生産工程で性能の低下を抑制できる。凝集物フィルターは、 1 m^2 あたり1億本～3億本の繊維があり、繊維の脱落量が $10\text{万本}/\text{m}^2$ 以上であると構造が変化して、凝集物除去性能が低下する。そのため、凝集物除去フィルターの生産工程における繊維脱落量は、 $10\text{万本}/\text{m}^2$ 以下であることがよく、 $2\text{万本}/\text{m}^2$ 以下であることが好ましい。スパンレース法で加工した凝集物フィルター材は、通常、繊維の脱落量が少なく構造が安定しているため、凝集物除去性能の低下が起きにくい。一方で、ニードルパンチ法によって加工した凝集物除去フィルター材は、繊維の脱落量が多く、構造が不安定なため、凝集物除去性能が低下しやすい。

[0082] なお、「凝集物による目詰まり耐性に優れる」とは、例えば、凝集物を含む血液製剤をフィルターでろ過したときに、ろ過開始時の流量 ($\text{mL}/\text{分}$) と、血液製剤のほぼ全量のろ過終了時のろ過流量 ($\text{mL}/\text{分}$) とに大幅な差がないことである。より具体的には、 460 mL の血液製剤をろ過した後のろ過終了時のろ過流量が、ろ過開始時のろ過流量の 50% 以上を確保できている場合を言う。好ましくは 70% 以上であることが好ましく、更に好ましくは 80% 以上であるとしろ過速度の低下を抑制できる。

[0083] また、「凝集物による目詰まり耐性に優れる」とは、一定流量でろ過することを想定した場合、血液製剤のほぼ全量のろ過終了時の圧力損失が、ろ過開始時の圧力損失に比べて、大幅に増加しないことである。より具体的には、 460 mL の血液製剤のろ過終了時の圧力損失が、ろ過開始時の圧力損失 (Pa) の2倍以下である場合を言う。好ましくは1.5倍以下である。但し、血液製剤は非常に個体差が大きく、かつ自然落差でろ過する際のその高さや一定流量とする場合の流量、更には血液製剤の温度によつてろ過流量やろ過圧力が左右されるため、目詰まり耐性を示す目安としてここに例示するものである。

[0084] 本実施形態の凝集物除去フィルター材を白血球除去フィルター等の血液ろ過装置の最上流側に配置すると、大型の凝集物による目詰まりが防止され、

良好な流量を維持しつつ血液製剤をろ過することが可能となる。一般的に、ろ過が終了しない血液製剤は廃棄せざるを得ないが、本実施形態の凝集物除去フィルター材は、目詰まり耐性に優れるため、これまでは廃棄対象となった凝集物の多い血液製剤をも救済できるようになる。その結果、貴重な血液製剤の有効利用に大きく貢献でき、社会的にも極めて有用となる。

実施例

[0085] 以下、実施例により本実施形態をより詳細に説明するが、本実施形態はこれらによってその範囲を限定されるものではない。

[0086] (実施例 1～8、比較例 1～4)

ポリエチレンテレフタレート (PET) からなる長繊維のспанボンド不織布を上述の方法で作製した。具体的には、PET のチップを加熱して熔融し、一定の径を有するノズルから熔融樹脂を押し出して直接紡糸する。その後、切れることなく連続的に紡糸された長繊維を、ベルトコンベア上で重ねて不織布を形成する。その後、長繊維に一定の張力を与えた状態で、上下各 1 本のノズルから圧力 100 kgf/cm^2 の水を噴射し、処理速度 10 m/min で繊維同士を交絡させ、目付、無負荷嵩密度の異なる様々なспанレース不織布を作製した (実施例 1～8、比較例 1～4)。ノズルのノズル径は、 $90\text{ }\mu\text{m}$ であり、ノズルのピッチは、 1.0 mm とした。これらのサンプルに対して、上述した伸びの測定、脱落繊維の本数、及び血液試験により評価を行った。

[0087] [脱落繊維の本数のカウント]

脱落繊維の本数は、最初に、 $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ に切断したフィルター材を 500 mL の水に静置させた。そして、5 分後にフィルター材を取り出し、フィルター材を付けておいた水をメンブランフィルター (黒) でろ過した。その後、ろ過後のメンブランフィルターを顕微鏡等で観察して脱落繊維数をカウントした。その値を 400 倍することで、 1 m^2 あたりの脱落繊維本数とした。

[0088] [血液試験]

血液試験は下記手順にて試験を行い、流量変化率で評価を行った。作製したスパンレース不織布を凝集物除去フィルター材として1枚用意し、その下に織度が1.4 d t e xで目付が30 g / m²のポリエチレンテレフタレート製スパンボンド不織布を3枚積層した。更に、その下に織度が0.03 d t e xで目付が60 g / m²のメルトブロー不織布を2枚と、織度が0.016 d t e xで目付が40 g / m²のメルトブロー不織布とを30枚積層した。このようにして作製したものを、血液製剤の導入口と導出口を有し、有効ろ過断面積が45 c m² (6.7 c m × 6.7 c m)であるポリカーボネート製容器に充填して、超音波溶着を行うことで白血球除去フィルター装置を作製した。血液の導入口側には、凝集物除去用のフィルター材を配置し、導出口側には、白血球除去用のフィルター材を配置した。

[0089] また、C P D (56 m L)が入った血液バッグに400 m Lの血液を採血することで全血製剤を得て、この製剤を2℃の冷蔵庫内で、目視で凝集物が確認できるまで保存した。このようにして調製した凝集物を含む全血製剤に、クランプを有する血液回路を介してフィルターと接続し、更にその下流にろ過した血液製剤を回収する回収バッグを取り付けた。回収バッグを天秤の上に置き、22 ± 2℃の室温下にて落差140 c mでろ過を行った。凝集物による目詰まり耐性として、ろ過開始段階の流量とろ過終了段階の流量の比率（流量変化率）を計算した。

[0090] [流量変化率]

採血した血液バッグの血液をフィルターに通し、回収バッグに血液製剤が到達した後、天秤が50 gを示すまでに要した時間を計測し、これをろ過初速流量（g / 分）とした。更にろ過を続け、回収バッグの血液製剤が350 gから400 gまで増える時に要した時間を計測し、これをろ過終速流量（g / 分）とした。ろ過初速流量で、ろ過終速流量を除いた値を流量変化率として算出した。

[0091] 実施例1～8及び比較例1～4で用いた凝集物除去フィルター材の特性値、凝集物目詰まり耐性（流量変化率）の評価結果を図2及び図3に示す。全

ての実験において、ろ過後の血液製剤に凝集物は認められなかった。

[0092] (実施例 9、比較例 5)

ポリエチレンテレフタレート (PET) からなる長繊維のспанボンド不織布を実施例 1～8、比較例 1～4 と同じ方法で作製した。その後、長繊維に一定の張力を与えた状態で、処理速度 5 m/min でニードルパンチ加工を施して繊維同士を交絡させ、織度 2 dtex 、無負荷嵩密度の異なるニードルパンチ不織布を作製した。ニードルパンチ加工では、直径 0.5 mm で且つ断面が三角形、各辺のバンプ数 2 個の針を使用し、単位面積当たりの針刺し数を実施例 9 では 100 穴/cm^2 、比較例 5 では 600 穴/cm^2 とし、針刺し深度を 10 mm とした。このニードルパンチ不織布を用いて実施例 1 と同じ構成の白血球除去フィルター装置を作製し、血液製剤のろ過を行った。その結果、流量変化率は図 2 及び図 3 に示す結果となった。また、ろ過後の回収バック内に凝集物は観察されなかった。

[0093] (比較例 6)

ポリエチレンテレフタレートからなる目付 15 g/m^2 の長繊維からなるспанボンド不織布を作製した。このспанボンド不織布は、カレンダーロールの温度及びロール間距離を、実施例 1～8、比較例 1～4 と異ならせた。その後、基布をネットに載せ、織度 1.7 dtex 、繊維長 51 mm の短繊維を 25 g/m^2 その上に載せて、処理速度 5 m/min で上下のノズルから圧力 100 kgf/cm^2 の水を噴射することで繊維同士を交絡させてспанレース不織布を作製した。ノズルのノズル径は、 $90 \mu\text{m}$ であり、ノズルのピッチは、 1.0 mm とした。

[0094] このようにして作製した長繊維と短繊維からなるспанレース不織布 (凝集物フィルター材) を図 4 に示す。図 4 は、長繊維と短繊維からなるспанレース不織布の断面を拡大して示す写真である。この長繊維と短繊維からなるспанレース不織布を用いて実施例 1 と同じ構成の白血球除去フィルター装置を作製し、血液製剤のろ過を行った。その結果、流量変化率は図 3 に示す結果となり、良好だった。ろ過後の回収バック中に凝集物は観察されな

った。しかし、短繊維の脱落量が10万2千本と多かった。

[0095] (比較例7)

ポリエチレンテレフタレートからなる繊維度1.7 d t e x、繊維長51 mmの短繊維を40 g / m²均一にネットに載せて、処理速度5 m / m i nで上下のノズルから圧力100 k g f / c m²の水を噴射することで繊維同士を交絡させてспанレース不織布を作製した。ノズルのノズル径は、90 μ mであり、ノズルのピッチは、1.0 mmとした。このспанレース不織布を用いて実施例1と同じ構成の白血球除去フィルター装置を作製し、血液製剤のろ過を行った。その結果、流量変化率は図3に示す結果のようになり、良好だった。ろ過後の回収バック中に凝集物は観察されなかった。しかし、長手方向、幅方向の伸びがともに40 mmであった。また、短繊維の脱落量が20万本と多かった。

[0096] (比較例8)

ポリエチレンテレフタレートからなる長繊維のспанボンド不織布を作製した。спанボンド不織布は、熔融樹脂の押し出しにより長繊維を紡糸し、ベルトコンベアを100 m / m i nで移動させて、30 g / m²の目付とし、その後130℃のカレンダーロールにより繊維の一部を熔融接着させて作製した。このようにして作製した長繊維からなるспанボンド不織布（凝集物フィルター材）を図5に示す。図5は、長繊維からなるспанボンド不織布の断面を拡大して示す写真である。この長繊維からなるспанボンド不織布を用いて実施例1と同じ構成の白血球除去フィルター装置を作製し、血液製剤のろ過を行った。その結果、流量変化率は図3に示すように30%となり、十分な凝集物耐性を発揮しなかった。ろ過後の回収バック中に凝集物は観察されなかった。短繊維の脱落量は4千本と少なかった。

産業上の利用可能性

[0097] 本実施形態に係る凝集物除去用フィルター材は、医療産業、製薬産業、及び美容産業等で利用可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 血液製剤中の凝集物を除去するための凝集物除去フィルター材であって、
繊維長が100～1000mmであり、織度が0.7～4.0 d t e xである繊維のみから構成されており、
目付が20～100 g / m²であると共に、無負荷嵩密度が0.03～0.10 g / c m³である、凝集物除去フィルター材。
- [請求項2] 繊維長が100～1000mmである繊維の含有率が70%以上である、請求項1に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項3] 繊維長が100～1000mmである繊維の含有率が92%以上である、請求項1又は2に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項4] 前記繊維の織度が1.3～2.4 d t e xである、請求項1～3のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項5] 前記繊維が嵩方向の成分を有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項6] 前記繊維と平行な方向をx軸、前記繊維の嵩方向をy軸として、前記x軸と前記y軸とに沿ってそれぞれ250 μ m間隔で線を引いて連続する格子を16個作成した場合において、
1つの前記格子において当該格子の下線若しくは上線と前記繊維とが成す角度が30度以上となる前記繊維を有する前記格子が、16個中4個以上ある、請求項5に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項7] 有効ろ過面積が総面積の90～100%である、請求項1～6のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項8] 前記繊維の一方向の伸び率(%)をそれに垂直な方向の伸び率(%)で割った値が2以上であり、平面方向で配向性を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項9] 伸び率が最大になる方向の伸び率が2%以下である、請求項1～8のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。

- [請求項10] 伸び率が最大になる方向と垂直な方向の伸び率が1%以下である、請求項1～9のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項11] スパンボンド加工により作製されたスパンボンド不織布である、請求項1～10のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項12] スパンレース加工により作製されたスパンレース不織布である、請求項1～11のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項13] 前記繊維がポリエステルから形成されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項14] 前記繊維がポリエチレンテレフタレートから形成されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項15] 繊維脱落量が10万本/m²以下である、請求項1～14のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項16] 460mlの血液製剤をろ過した後のろ過終了時のろ過流量が、ろ過開始時のろ過流量の50%以上確保されている、請求項1～15のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項17] 460mlの血液製剤のろ過終了時の圧力損失が、ろ過開始時の圧力損失(Pa)の2倍以下である、請求項1～16のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材。
- [請求項18] 請求項1～17のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材を用いる、凝集物除去方法。
- [請求項19] 請求項1～17のいずれか一項に記載の凝集物除去フィルター材と、
白血球除去フィルター材と、から構成されている、白血球除去フィルター。
- [請求項20] 請求項19に記載の白血球除去フィルターを用いる、血液製剤のろ過方法。