

明細書

発明の名称： 吸着剤および吸着剤の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを有する吸着剤、および、かかる吸着剤を製造する吸着剤の製造方法に関する。

背景技術

〔0002〕 近年、ハイドロキシアパタイトは、例えば、生体適合性が高く安全性に優れる等の理由から、抗体、ワクチンのようなバイオ系医薬品等を精製・単離する際に用いられる、クロマトグラフィーの固定層用材料すなわち吸着剤として、広く使用されている。

[0003] このようにクロマトグラフィーの固定層用材料として使用されるハイドロキシアパタイト（HAP）は、例えば、次のようにして製造される。

[0004] すなわち、水酸化カルシウムを含有する第1の液とリン酸を含有する第2の液とを、攪拌しつつ反応させることによりハイドロキシアパタイトの一次粒子を得、この一次粒子およびその凝集体を含有するスラリーを乾燥して、これらを造粒することにより、ハイドロキシアパタイトを、その二次粒子（粉体）として得る。

[0005] そして、この粉体（乾燥粉体）を焼成することにより、焼結された焼結粉体が得られ、未焼成の粉体または焼結粉体を、カラム（吸着装置）等に充填して、固定層用材料（吸着剤）として使用される（例えば、特許文献１参照）。

[0006] ところで、以上のような吸着装置において、吸着剤として焼結粉体を用いる場合、吸着剤すなわち焼結粉体の耐久性、および、精製・単離すべき前記バイオ医薬品すなわち吸着物質の吸着能に、バラツキを有しているのが実情であった。したがって、これらのバラツキに起因して、吸着物質を精製・単離する均一なカラム性能を、この吸着剤を備える吸着装置に付与することができなかつたり、吸着剤の耐久性に不均一性を招くと言った問題が生じる。

本発明者は、このような問題があることを発見した。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2011-68539号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを有する吸着剤、および、かかる吸着剤を製造することができる吸着剤の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] このような目的は、下記(1)～(19)に記載の本発明により達成される。

(1) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成される吸着剤であって、

前記粉体は、細孔を備える多孔質体で構成され、

前記粉体の平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、

前記粉体の平均圧縮粒子強度が 7.4MPa 以上 8.9MPa 以下であり

、

前記粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤。

[0010] これにより、焼結粉体は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮する。

[0011] (2) 前記粉体の比表面積が $41\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $51\text{m}^2/\text{g}$ 以下である上記(1)に記載の吸着剤。

[0012] これにより、単離物(吸着物質)が抗体(抗体分子)のような比較的大き

いタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させるのに必要な表面積を、焼結粉体が有していると言うことができる。したがって、焼結粉体を、吸着物質のより向上した吸着能を備えるものとすることができる。

[0013] (3) 前記カラム 1 mL 当たりの前記粉体の表面積が $25.3 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下である上記 (1) に記載の吸着剤。

[0014] これにより、単離物（吸着物質）が抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させるのに必要な表面積を、焼結粉体が有していると言うことができる。したがって、焼結粉体を、吸着物質のより向上した吸着能を備えるものとすることができる。

[0015] (4) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された焼結粉体で構成された吸着剤であって、

前記焼結粉体の平均粒径が $10 \mu\text{m}$ 以上 $90 \mu\text{m}$ 以下であり、

前記焼結粉体の比表面積が $41 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $51 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下であり、

前記焼結粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0 nm 以上 60.0 nm 以下であることを特徴とする吸着剤。

[0016] これにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体に確実に吸着させ得ることができる。また、単離物（吸着物質）が抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させるのに必要な表面積を、焼結粉体が有していると言うことができる。したがって、焼結粉体を、吸着物質のより向上した吸着能を備えるものとすることができる。

[0017] (5) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体の平均粒径が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $90\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、
前記カラム 1 mL 当たりの前記粉体の表面積が $25.3\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であり、
前記粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0 nm 以上 60.0 nm 以下であることを特徴とする吸着剤。

[0018] これにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体に確実に吸着させ得ることができる。また、単離物（吸着物質）が抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させるのに必要な表面積を、焼結粉体が有していると言うことができる。したがって、焼結粉体を、吸着物質のより向上した吸着能を備えるものとすることができる。

[0019] （６） 前記最頻細孔径の頻度が 21.0% 以上 60.0% 以下である上記（１）、（３）又は（５）のいずれかに記載の吸着剤。

[0020] これにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体により確実に吸着させ得ることができる。

[0021] （７） 前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径付近の山型波形の半値幅が 1.0 nm 以上 10.0 nm 以下である上記（１）、（３）又は（５）に記載の吸着剤。

[0022] これにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体により確実に吸着させ得ることができる。

[0023] （８） 前記細孔の平均細孔径が、 37.0 nm 以上 75.0 nm 以下である上記（１）、（３）又は（５）に記載の吸着剤。

[0024] これにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体により確実に吸着させ得ることができる。

[0025] (9) 前記粉体は、480℃以上645℃以下で焼成された焼結粉体である上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の吸着剤。

[0026] これにより、生成された焼結粉体を、比較的容易に、平均圧縮粒子強度が7.4MPa以上8.9MPa以下であることを満足し、かつ、焼結粉体が備える細孔の細孔径分布における最頻細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを満足するものとし得ことから、この焼結粉体は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮する。

[0027] (10) 表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により調製された前記粒子を480℃以上645℃以下の範囲内の温度Tで焼成することで前記粒子の焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が10μm以上90μm以下であり、平均圧縮粒子強度が7.4MPa以上8.9MPa以下であり、かつ細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを特徴とする吸着剤の製造方法。

[0028] これにより、得られた焼結粉体は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮する。

[0029] (11) 表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により得られた前記粒子を480℃以上645℃以下の範囲内の温度Tで焼成して前記粒子が焼成された焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が10μm以上90μm以下であり、比表面積が41m²/g以上51m²/g以下であり、かつ細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを特徴とする吸着剤の

製造方法。

これにより、得られた焼結粉体は、吸着物質の向上した吸着能を発揮する

。

[0030] (12) 表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により得られた前記粒子を480℃以上645℃以下の範囲内の温度Tで焼成して前記粒子が焼成された焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が10μm以上90μm以下であり、カラムに充填した際の前記カラム1mL当たりの前記焼結粉体の表面積が25.3m²/mL以上36.0m²/mL以下であり、かつ細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを特徴とする吸着剤の製造方法。

これにより、得られた焼結粉体は、吸着物質の向上した吸着能を発揮する

。

[0031] (13) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来するγ-グロブリンが1.0mg/mLとなるように10mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.5)で溶解することで調製された試料液を、前記カラム(φ6.0×35m)へ、流速150cm/hおよび流速300cm/hで供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値X(波長280nm)と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値Y(波長280nm)とを測定し、吸光度値Y(波長280nm)が吸光度値X(波長280nm)の10%となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する

前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、 A (mg/mL) および D (mg/mL) としたとき、 $A \geq 31$ mg/mL 以上かつ $0.60 \leq D/A \leq 1.00$ であること、および、 $0.60 \leq D/A \leq 0.92$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[0032] これにより、焼結粉体は、このものに対する抗体の吸着量が、抗体を含む試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速非依存性を示すことができる。よって、焼結粉体を吸着剤として備える吸着装置を用いた抗体の単離・精製時において、吸着装置に対して抗体を含む試料液を供給する際に、一定の速度で試料液を供給することができず、その初期段階や、最終段階においてバラツキが生じたとしても、一定領域の吸着量で焼結粉体に対して抗体を確実に吸着させることができる。

[0033] (14) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリンが 1.0 mg/mL となるように 10 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5) で溶解することで調製された試料液を、前記カラム ($\phi 6.0 \times 35$ mm) へ、流速 200 cm/h および流速 300 cm/h で供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値 X (波長 280 nm) と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値 Y (波長 280 nm) とを測定し、吸光度値 Y (波長 280 nm) が吸光度値 X (波長 280 nm) の 10% となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、 B (mg/mL) および D (mg/mL) としたとき、 $B \geq 30$ mg/mL 以上かつ $0.75 \leq D/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.75 \leq D/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[0034] これにより、焼結粉体は、このものに対する抗体の吸着量が、抗体を含む

試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速非依存性を示すことができる。よって、焼結粉体を吸着剤として備える吸着装置を用いた抗体の単離・精製時において、吸着装置に対して抗体を含む試料液を供給する際に、一定の速度で試料液を供給することができず、その初期段階や、最終段階においてバラツキが生じたとしても、一定領域の吸着量で焼結粉体に対して抗体を確実に吸着させることができる。

[0035] (15) カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリンが1.0 mg/mLとなるように10 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 6.5)で溶解することで調製された試料液を、前記カラム($\phi 6.0 \times 35$ mm)へ、流速200 cm/hおよび流速250 cm/hで供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値X(280 nm)と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値Y(波長280 nm)とを測定し、吸光度値Y(波長280 nm)が吸光度値X(波長280 nm)の10%となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、B(mg/mL)およびC(mg/mL)としたとき、 $B \geq 30$ mg/mL以上かつ $0.89 \leq C/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.89 \leq C/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[0036] これにより、焼結粉体は、このものに対する抗体の吸着量が、抗体を含む試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速非依存性を示すことができる。よって、焼結粉体を吸着剤として備える吸着装置を用いた抗体の単離・精製時において、吸着装置に対して抗体を含む試料液を供給する際に、一定の速度で試料液を供給することができず、その初期段階や、最終段階においてバラツキが生じたとしても、一定領域の吸着量で焼結粉体に対して

抗体を確実に吸着させることができる。

- [0037] (16) 前記粉体が吸着剤として乾式充填された前記カラム ($\phi 4.0 \times 100 \text{ mm}$) に対して、下記表 1 に示すステップ No. 順に、各バッファーを送液し、そして、下記表 1 におけるステップ No. 1～5 までを 1 サイクルとして、前記カラム内の圧力が 200 psi を超えるまで、前記サイクルを繰り返して実施する前記粉体の耐久性試験を行ったとき、繰り返された前記サイクル数は、60 サイクル以上である上記 (13) ないし (15) のいずれかに記載の吸着剤。

[表1]

ステップNo.	バッファーの種類	通液量		通液時間 (h r)
		(CV)	(mL)	
1	10mM NaP pH 6.5	15	18.8	0.83
2	10mM NaP + 1M NaCl pH 6.5	10	12.6	0.42
3	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
4	3M NaOH	10	12.6	0.42
5	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
合計		55	69.1	2.30
Flow rate (mL/min)		0.50		
Linear velocity (cm/hr)		239		

- [0038] このように、焼結粉体は、この耐久性試験におけるサイクル数を、60 サイクル以上実施することができるため、向上した耐久性を発揮することができる。

- [0039] (17) 前記吸着物質は、抗体である上記 (13) ないし (15) のいずれかに記載の吸着剤。

本発明の吸着剤では、抗体が吸着物質として好適に選択される。

発明の効果

- [0040] 本発明の吸着剤は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを有する。また、本発明の吸着剤の製造方法は、そのような吸着剤を製造することができる。

図面の簡単な説明

- [0041] [図1]本発明の吸着剤を備える吸着装置の一例を示す縦断面図である。

[図2]本発明の吸着剤の製造方法を示すフローチャートである。

[図3]各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体に対するbIgGの吸着量A～Dと、試料液の流速との関係を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0042] 以下、本発明の吸着剤および吸着剤の製造方法を添付図面に示す好適実施形態に基づいて詳細に説明する。

[0043] まず、本発明の吸着剤および吸着剤の製造方法を説明するのに先立って、本発明の吸着剤を備える吸着装置（分離装置）の一例について説明する。

[0044] <吸着装置>

図1は、本発明の吸着剤を備える吸着装置の一例を示す縦断面図である。なお、以下の説明では、図1中の上側を「流入側」、下側を「流出側」と言う。

[0045] ここで、流入側とは、分離すべきバイオ医薬品等すなわちタンパク質等の単離物としての吸着物質を分離（精製）する際に、例えば、試料液（吸着物質を含む液体）、溶出液であるリン酸系緩衝液や水等の液体を、吸着装置内に供給する側のことを言い、一方、流出側とは、前記流入側と反対側、すなわち、前記液体が吸着装置内から流出する側のことを言う。

[0046] タンパク質等の単離物（吸着物質）を試料液から分離（精製）する、図1に示す吸着装置1は、カラム2と、粒状の吸着剤3（充填剤）と、2枚のフィルタ部材4、5とを有している。

[0047] カラム2は、カラム本体21と、このカラム本体21の流入側端部および流出側端部に、それぞれ装着される蓋部22（第1ポート）および蓋部23（第2ポート）とを有している。

[0048] カラム本体21は、例えば円筒状の部材で構成されている。カラム本体21を含めカラム2を構成する各部（各部材）の構成材料としては、例えば、各種ガラス材料、各種樹脂材料、各種金属材料、各種セラミックス材料等が挙げられる。

[0049] カラム本体21には、その流入側開口および流出側開口を、それぞれ塞ぐようにフィルタ部材4、5を配置した状態で、その流入側端部および流出側

端部に、それぞれ蓋部 22、23 が装着されている。

[0050] このような構成のカラム 2 では、カラム本体 21 と、各フィルタ部材 4、5 とにより、吸着剤充填空間 20 が画成されている。また、カラム本体 21 と、蓋部 22、23 とにより、吸着剤充填空間 20 における液密性が確保されている。そして、この吸着剤充填空間 20 の少なくとも一部に（本実施形態では、ほぼ満量で）、吸着剤 3 が充填されている。

[0051] 吸着剤充填空間 20 の内径（カラム内径）は、試料液の容量に応じて適宜設定され、特に限定されないが、例えば、3.0 mm 以上 70.0 mm 以下程度が好ましく、5.0 mm 以上 50.0 mm 以下程度がより好ましい。すなわち、吸着剤充填空間 20 の内径は、その下限値が、3.0 mm 以上が好ましく、5.0 mm 以上がより好ましく、また、その上限値が、70.0 mm 以下が好ましく、50.0 mm 以下がより好ましい。また、吸着剤充填空間 20 の長さ（カラム長）は、例えば、10.0 mm 以上 300.0 mm 以下程度が好ましく、20.0 mm 以上 200.0 mm 以下程度がより好ましい。すなわち、吸着剤充填空間 20 の長さ（カラム長）は、その下限値が、10.0 mm 以上が好ましく、20.0 mm 以上がより好ましく、また、その上限値が、300.0 mm 以下が好ましく、200.0 mm 以下がより好ましい。このような吸着剤充填空間 20 の寸法（内径および長さ）を有するカラム 2 を、試料液中に含まれる単離物の単離に用いることにより、単離物を優れた精度で精製することができる。

[0052] 吸着剤充填空間 20 の寸法を上記のように設定し、かつ後述する吸着剤 3 の寸法を後述のように設定することにより、試料液中から目的とする単離物を選択的に単離（精製）すること、すなわち、タンパク質のような単離物（吸着物質）と、試料液中に含まれる単離物以外の夾雑物とを確実に分離することができる。

[0053] なお、吸着剤 3 を用いて単離（精製）される単離物としては、アルブミン、抗体（抗体分子）等の酸性タンパク質、塩基性タンパク質のようなタンパク質に限定されず、例えば、酸性アミノ酸、DNA、RNA、および負電荷

リポソーム等の負帯電物質、ならびに、塩基性アミノ酸、正電荷コレステロールおよび正電荷リポソーム等の正帯電物質が挙げられ、好ましくはタンパク質が選択される。すなわち、抗体、ワクチンのようなバイオ系医薬品等の各種物質を吸着物質として、吸着剤３を用いて精製・単離することができる。

- [0054] また、カラム本体２１に各蓋部２２、２３を装着した状態とすることで、これらの間の液密性が確保されるように構成されている。
- [0055] 蓋部２２（第１ポート）および蓋部２３（第２ポート）は、それぞれ、キャップ２８およびキャップ２９と、流入管２４（第１流路）および流出管２５（第２流路）と、リッド２６およびリッド２７とを有している。
- [0056] キャップ２８、２９は、カラム本体２１の流入側端部を鉛直上方、流出側端部を鉛直下方として、カラム本体２１の流入側端部（一端部）および流出側端部（他端部）に、それぞれ、螺合により装着され、キャップ２８、２９とカラム本体２１とにより、これら同士間の液密性を確保している。
- [0057] 流入管２４および流出管２５は、前記液体が流通する管体で構成され、それぞれ、各キャップ２８、２９のほぼ中央に、液密に固着（固定）されている。また、リッド２６、２７は、フィルタ部材４、５と、キャップ２８、２９との間に配置され、流入管２４および流出管２５に連通する流路４１、５１を有している。流入管２４、リッド２６およびフィルタ部材４を介して吸着剤３に、前記液体が供給される。また、吸着剤３に供給された試料液は、吸着剤３同士の間（間隙）を通過して、フィルタ部材５、リッド２７および流出管２５を介して、カラム２外へ流出する。このとき、試料液（試料）中に含まれる単離物（吸着物質）と単離物以外の夾雑物とは、吸着剤３に対する吸着性の差異および溶出液に対する親和性の差異に基づいて分離される。
- [0058] すなわち、吸着装置１は、蓋部２２が蓋部２３よりも鉛直上方に位置するような姿勢とした状態で、前記液体を、流入管２４を経由して吸着剤充填空間２０へ供給し、吸着剤充填空間２０に充填された吸着剤３により単離物の吸着を行い、この単離物の吸着を利用して、単離物の分離を行うものである。

。

- [0059] 各フィルタ部材4、5は、それぞれ、吸着剤充填空間20から吸着剤3が流出するのを防止する機能、すなわち、吸着剤充填空間20に吸着剤3を保持する機能を有するものである。これらのフィルタ部材4、5は、それぞれ、例えば、ポリプロピレンメッシュ、ポリエチレン粒子の焼結フィルタ、ステンレスメッシュフィルタ、ステンレス粒子の焼結フィルタで構成されている。
- [0060] 吸着装置1において、吸着剤3は、一定でない粒径を有する微粒子の集合体からなる粉体として、ハイドロキシアパタイトの一次粒子および二次粒子を含む未焼成の粉体（未焼結粉体）を焼成した焼結粉体で構成され、これにより、試料液（試料）中に含まれる単離物（吸着物質）に対する吸着能を発揮するものである。
- [0061] なお、本願明細書中においては、ハイドロキシアパタイトの一次粒子および二次粒子を含む未焼成の粉体（未焼結粉体）を「ハイドロキシアパタイト粉体（または、単に「粉体（未焼結粉体）」）と言い、焼成されたハイドロキシアパタイト粉体を「ハイドロキシアパタイト焼結粉体」（または、単に「焼結粉体」）と言うこととする。
- [0062] 吸着剤3として、ハイドロキシアパタイト焼結粉体が、カラム本体21の吸着剤充填空間20に充填されるが、本発明では、このハイドロキシアパタイト焼結粉体として、ハイドロキシアパタイト粉体を480℃以上645℃以下の焼結温度（焼成温度）で焼成されたものが用いられる。これにより、ハイドロキシアパタイト焼結粉体すなわち吸着剤3は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮する。
- [0063] 以下、この吸着剤3としてのハイドロキシアパタイト焼結粉体（焼結粉体）について詳述する。
- [0064] ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、上記の通り、ハイドロキシアパタイト粉体を、480℃以上645℃以下の焼結温度で焼成したものであり、また、このハイドロキシアパタイト粉体（粉体）は、その二次粒子、さらには

一次粒子および多次粒子を含み、主として、その二次粒子で構成された、細孔を備える多孔質体である。

[0065] ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の二次粒子、すなわち、ハイドロキシアパタイト粉体は、その一次粒子およびその凝集体を含有するスラリーを乾燥して、これらを造粒することにより得られた、主としてハイドロキシアパタイトで構成される多孔質体である。ハイドロキシアパタイトは、化学的に安定なアパタイト構造からなる。なお、ハイドロキシアパタイトは、 Ca/P 比が 1.64 以上 1.70 以下程度のものを意図する。

[0066] なお、このハイドロキシアパタイトの二次粒子は、その表面において有する、水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトの二次粒子 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}\text{F}_{2x}$ (ただし、式中、 x は $0 < x \leq 1$ である。)) で構成されていてもよい。なお、本明細書においては、上記のように、ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) が有する、水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}\text{F}_{2x}$ (ただし、式中、 x は $0 < x \leq 1$ である。)) を含めて、「ハイドロキシアパタイト」ということとする。

[0067] このハイドロキシアパタイトの二次粒子、すなわち、ハイドロキシアパタイト粉体が、本発明では、 480°C 以上 645°C 以下の焼結温度で焼成され、この焼成により得られる、細孔を備える多孔質体で構成されるハイドロキシアパタイト焼結粉体すなわち吸着剤 3 は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮するが、具体的には、以下に示す通りの構成をなすものとなっている。

[0068] すなわち、焼結粉体 (吸着剤 3) は、その平均圧縮粒子強度が 7.4 MPa 以上 8.9 MPa 以下であることを満足し、かつ、焼結粉体が備える細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0 nm 以上 60.0 nm 以下であることを満足する。

[0069] なお、焼結粉体における、平均圧縮粒子強度および最頻細孔径が前記範囲

内である場合、焼結粉体の平均粒径は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $20\mu\text{m}$ 以上 $80\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $40\mu\text{m}$ 以上 $70\mu\text{m}$ 以下の範囲内に設定される。焼結粉体の平均粒径が前記範囲内である際に、平均圧縮粒子強度および最頻細孔径を前記範囲内に設定することで、平均圧縮粒子強度および最頻細孔径を前記範囲内に設定することにより得られる効果を、より顕著に発揮させることができる。

[0070] ここで、焼結粉体の平均圧縮粒子強度は、 7.4MPa 以上 8.9MPa 以下であればよいが、 8.0MPa 以上 8.9MPa 以下であるのが好ましく、 8.2MPa 以上 8.7MPa 以下であるのがより好ましい。すなわち、焼結粉体の平均圧縮粒子強度は、その下限値が 7.4MPa 以上であればよいが、 8.0MPa 以上であるのが好ましく、 8.2MPa 以上であるのがより好ましく、その上限値が 8.9MPa 以下であればよいが、 8.9MPa 以下であるのが好ましく、 8.7MPa 以下であるのがより好ましい。これにより、焼結粉体すなわち吸着剤3を、より向上した耐久性を備えるものであるとすることができる。

[0071] また、焼結粉体（多孔質体）の細孔の細孔径分布における最頻細孔径は、 32.0nm 以上 60.0nm 以下であればよいが、 35.0nm 以上 60.0nm 以下であるのが好ましく、 42.0nm 以上 58.0nm 以下であるのがより好ましい。すなわち、最頻細孔径は、その下限値が 32.0nm 以上であればよいが、 35.0nm 以上であるのが好ましく、 42.0nm 以上であるのがより好ましく、その上限値が 60.0nm 以下であればよいが、 60.0nm 以下であるのが好ましく、 58.0nm 以下であるのがより好ましい。最頻細孔径の大きさを前記範囲内に設定することにより、抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、単離物として、焼結粉体が備える細孔内に捕捉することで、焼結粉体に確実に吸着させ得ることから、焼結粉体すなわち吸着剤3を、単離物（吸着物質）のより向上した吸着能を備えるものであるとすることができる。

[0072] 焼結粉体（多孔質体）の細孔の細孔径分布において、最頻細孔径の頻度は

、21.0%以上60.0%以下であることが好ましく、25.0%以上55.0%以下であることがより好ましい。すなわち、最頻細孔径の頻度は、その下限値が、21.0%以上であることが好ましく、25.0%以上であることがより好ましく、その上限値が、60.0%以下であることが好ましく、55.0%以下であることがより好ましい。

[0073] また、最頻細孔径付近の山型波形の半値幅（最頻細孔径の半値幅）が1.0nm以上10.0nm以下であることが好ましく、2.0nm以上10.0nm以下であることがより好ましく、3.0nm以上10.0nm以下であることがさらに好ましく、5.0nm以上10.0nm以下であることが特に好ましい。すなわち、前記半値幅は、その下限値が、1.0nm以上であることが好ましく、2.0nm以上であることがより好ましく、3.0nm以上であることがさらに好ましく、5.0nm以上以下であることが特に好ましく、その上限値が、10.0nm以下であることが好ましい。

[0074] 焼結粉体（多孔質体）の細孔の細孔径分布において、各種数値が前記範囲内に設定されることで、最頻細孔径の大きさを前記範囲内に設定することにより得られる効果をより顕著に発揮させることができる。

[0075] また、焼結粉体の細孔における平均細孔径は、37.0nm以上75.0nm以下であることが好ましく、41.0nm以上58.0nm以下であることがより好ましい。すなわち、前記平均細孔径は、その下限値が、37.0nm以上であることが好ましく、41.0nm以上であることがより好ましく、その上限値が、75.0nm以下であることが好ましく、58.0nm以下であることがより好ましい。これにより、最頻細孔径の大きさを前記範囲内に設定することにより得られる効果をより顕著に発揮させることができる。

[0076] また、焼結粉体は、その比表面積が $41\text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $51\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であればよいが、 $41\text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $49\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であることが好ましく、 $41\text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $47\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であることがより好ましい。すなわち、前記比表面積は、その下限値が $41\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、上限値が $51\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であ

ばよいが、その上限値が、 $49 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下であることが好ましく、 $47 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下であることがより好ましい。さらに、焼結粉体は、カラム 1 mL 当たりの焼結粉体の表面積が $25.3 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であればよいが、 $25.3 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $34.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であるのが好ましく、 $25.3 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $33.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であるのがより好ましい。すなわち、前記表面積は、その下限値が $25.3 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以上、上限値が $36.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であればよいが、その上限値が、 $34.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であるのが好ましく、 $33.0 \text{ m}^2/\text{mL}$ 以下であるのがより好ましい。焼結粉体の比表面積、および、カラム 1 mL 当たりの焼結粉体の表面積が、それぞれ、前記範囲内に設定されていれば、単離物（吸着物質）が抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させるのに必要な表面積を、焼結粉体が有していると言うことができる。したがって、焼結粉体すなわち吸着剤 3 を、単離物（吸着物質）のより向上した吸着能を備えるものとすることができる。

[0077] また、ハイドロキシアパタイト焼結粉体とするために、焼成に用いられるハイドロキシアパタイト粉体、すなわち、ハイドロキシアパタイトの二次粒子は、特に限定されないが、その嵩密度が、好ましくは 0.65 g/mL 以上、 0.70 g/mL 以上 0.95 g/mL 以下程度に設定されているのがより好ましい。すなわち、前記嵩密度は、その下限値が、好ましくは 0.65 g/mL 以上、より好ましくは 0.70 g/mL 以上に設定され、その上限値が、より好ましくは 0.95 g/mL 以下に設定される。かかる範囲内の嵩密度を有する二次粒子は、その重量が重く、粒子内における空隙が少なくなっていると考えられ、充填密度が高い粒子と言うことができるため、高い強度を発揮するものとなる。そのため、この二次粒子を含むハイドロキシアパタイト粉体を焼成することで得られるハイドロキシアパタイト粉体をも、高い強度を発揮するものとし得るため、焼結粉体の平均圧縮粒子強度を、比較的容易に前記範囲内に設定することができる。

[0078] また、ハイドロキシアパタイト粉体（ハイドロキシアパタイトの二次粒子

）の比表面積は、 $70 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上に設定されているのが好ましいが、 $75 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下程度であるのがより好ましい。すなわち、前記比表面積は、その下限値が、 $70 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上に設定されているのが好ましいが、 $75 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるのがより好ましく、その上限値が、 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下程度であるのがより好ましい。かかる範囲の高い比表面積を有するハイドロキシアパタイト粉体を焼成してハイドロキシアパタイト焼結粉体を得ることで、ハイドロキシアパタイト焼結粉体の比表面積を、比較的容易に前記範囲内に設定することができる。

[0079] また、ハイドロキシアパタイト粉体の形態（形状）は、粒状（顆粒状）のものであるのが好ましいが、その真球度が 0.95 以上 1.00 以下程度であるのがより好ましく、 0.97 以上 1.00 以下であるのがさらに好ましい。すなわち、前記真球度は、その下限値が、 0.95 以上であるのがより好ましく、 0.97 以上であるのがさらに好ましく、その上限値が、 1.00 以下であるのがより好ましい。このように、真球度が高いハイドロキシアパタイト粉体に由来する焼結粉体を、吸着剤3として適用すると、吸着剤充填空間20への吸着剤3の充填率を向上させることができる。

[0080] 上記の通り、焼結粉体（吸着剤3）は、本発明では、その平均圧縮粒子強度が 7.4 MPa 以上 8.9 MPa 以下であることを満足し、かつ、焼結粉体が備える細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0 nm 以上 60.0 nm 以下であることを満足しており、これにより、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮するが、その耐久性および吸着能として、具体的には、以下に示す通りの特性を示すものとなっている。

[0081] すなわち、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、以下に示す耐久性試験を実施したとき、かかる耐久性試験において実施されるサイクルを、 60 サイクル以上で実施することができることから、向上した耐久性を発揮すると言いうことができる。

[0082] この耐久性試験は、具体的には、ハイドロキシアパタイト焼結粉体が吸着剤として乾式充填されたカラム（ $\phi 4.0 \times 100 \text{ mm}$ ）を用意し、このカ

ラムに対して、下記表2に示すステップNo. 順に、各バッファを送液する。そして、下記表2におけるステップNo. 1～5までを1サイクルとして、カラム内の圧力が200 psi を超えるまで、前記サイクルを繰り返して実施する試験方法である。この耐久性試験を、ハイドロキシアパタイト焼結粉体（本発明の吸着剤）に対して実施したとき、繰り返されたるサイクル数を、60サイクル以上とすることができる。

[0083] [表2]

ステップNo.	バッファの種類	通液量		通液時間 (h r)
		(CV)	(mL)	
1	10mM NaP pH 6.5	15	18.8	0.63
2	10mM NaP + 1M NaCl pH 6.5	10	12.6	0.42
3	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
4	3M NaOH	10	12.6	0.42
5	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
合計		55	69.1	2.30
Flow rate (mL/min)		0.50		
Linear velocity (cm/hr)		239		

[0084] このように、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、この耐久性試験におけるサイクル数を、60サイクル以上実施することができるため、向上した耐久性を発揮する。なお、このサイクル数は、60サイクル以上であればよいが、80サイクル以上であるのが好ましく、100サイクル以上であるのがより好ましい。これにより、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、より向上した耐久性を発揮すると言えることができる。

[0085] また、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、以下に示す抗体吸着量測定試験を実施したとき、以下に示す関係を満足し、ハイドロキシアパタイト焼結粉体に対する吸着物質としての抗体の吸着量が、抗体を含む試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速（流量）非依存性を示すことから、吸着物質の向上した吸着能を発揮すると言えることができる。

[0086] この抗体吸着量測定試験は、具体的には、ハイドロキシアパタイト焼結粉体が吸着剤として乾式充填されたカラム（ $\phi 6.0 \times 35$ mm）を用意するとともに、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリンが1.0 mg/mLとなるように10 mM リン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）

で溶解することで調製された試料液を調製する。そして、このカラムに対して、調製した試料液を、流速 150 cm/h 、流速 200 cm/h 、流速 250 cm/h および流速 300 cm/h の各流速で供給したときに、流速毎に、カラムに供給する試料液における吸光度値 X (280 nm) と、カラムから溶出される溶出液における吸光度値 Y (波長 280 nm) とを測定し、吸光度値 Y (波長 280 nm) が吸光度値 X (波長 280 nm) の 10% となる時点まで送液した試料液量に基づいてハイドロキシアパタイト焼結粉体に対する吸着物質の吸着量 A (mg/mL)、 B (mg/mL)、 C (mg/mL) および D (mg/mL) をそれぞれ算出する試験方法である。かかる抗体吸着量測定試験を、ハイドロキシアパタイト焼結粉体（本発明の吸着剤）に対して実施したとき、抗体吸着量測定試験において算出される吸着物質の吸着量 $A\sim D$ (mg/mL) に基づいて、関係式 D/A 、 D/B および C/B を求めたとき、関係式 D/A は、 $A \geq 31\text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.60 \leq D/A \leq 1.00$ であること、および、 $0.60 \leq D/A \leq 0.92$ であることのうちの少なくとも一方を満足し、 D/B は、 $B \geq 30\text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.75 \leq D/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.75 \leq D/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足し、さらに、 C/B は、 $B \geq 30\text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.89 \leq C/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.89 \leq C/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足することができる。

[0087] このように、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、この抗体吸着量測定試験において算出される関係式 D/A 、 D/B および C/B を、それぞれ、前記関係を満足するものとし得る。したがって、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、このものに対する抗体（吸着物質）の吸着量が、抗体を含む試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速（流量）非依存性を示すと言うことができる。よって、ハイドロキシアパタイト焼結粉体を吸着剤 3 として備える吸着装置 1 を用いた抗体の単離・精製時において、例えば、吸着装置 1 に対して抗体を含む試料液を供給する際に、一定の速度で試料液を供給するこ

とができず、その初期段階や、最終段階においてバラツキが生じたとしても、一定領域の吸着量でハイドロキシアパタイト焼結粉体に対して抗体を確実に吸着させることができる。

[0088] なお、関係式 D/A は、 $A \geq 31 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.60 \leq D/A \leq 1.00$ であること、および、 $0.60 \leq D/A \leq 0.92$ であることのうちの少なくとも一方を満足すればよいが、 $0.61 \leq D/A \leq 0.88$ を満足することが好ましい。また、関係式 D/B は、 $B \geq 30 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.75 \leq D/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.75 \leq D/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足すればよいが、 $0.76 \leq D/B \leq 0.90$ を満足することが好ましい。さらに、関係式 C/B は、 $B \geq 30 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.89 \leq C/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.89 \leq C/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足すればよいが、 $0.89 \leq C/B \leq 0.95$ を満足することが好ましい。これにより、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、吸着物質のより向上した吸着能を発揮することができる。

[0089] また、この抗体吸着量測定試験では、吸着物質の吸着量 $A \sim D$ は、それぞれ、 $30 \sim 31 \text{ mg/mL}$ 以上程度であることが好ましく、 34 mg/mL 以上程度であることがより好ましく、 37 mg/mL 以上 45 mg/mL 以下程度であることがさらに好ましい。すなわち、前記吸着量 $A \sim D$ は、それぞれ、その下限値が、 $30 \sim 31 \text{ mg/mL}$ 以上程度であることが好ましく、 34 mg/mL 以上程度であることがより好ましく、 37 mg/mL 以上程度であることがさらに好ましく、その上限値が、 45 mg/mL 以下程度であることがさらに好ましい。これにより、吸着剤3により単離する単離物（吸着物質）が抗体（抗体分子）のような比較的大きいタンパク質であっても、十分量の単離物を吸着させることができているとすることができる。

[0090] <ハイドロキシアパタイト焼結粉体の製造方法>

以上のような、ハイドロキシアパタイト焼結粉体すなわち吸着剤3は、例えば、次のような吸着剤の製造方法により製造される。

[0091] なお、以下では、ハイドロキシアパタイト焼結粉体を得るためのハイドロキシアパタイト粉体として、嵩密度が 0.65 g/mL 以上であり、かつ、比表面積が $70\text{ m}^2/\text{g}$ 以上となっているものを用意する場合を、一例として説明する。

[0092] 本実施形態における、粉体の製造方法は、水酸化カルシウム等のカルシウム源を含有する第1の液と、リン酸等のリン源を含有する第2の液とを攪拌しつつ反応させて、ハイドロキシアパタイトの一次粒子およびその凝集体を含むスラリーを得る工程〔S1A〕と、スラリーに含まれる凝集体を物理的に粉砕し、粉砕された凝集体をスラリー中に分散させる工程〔S2A〕と、スラリーを乾燥して、粉砕された凝集体を造粒させることにより、主としてハイドロキシアパタイトの二次粒子を含む粒子で構成されるハイドロキシアパタイト粉体を得る工程〔S3A〕と、ハイドロキシアパタイト粉体を焼成することでハイドロキシアパタイト焼結粉体を得る工程〔S4A〕と、を有する。

[0093] 以下、これらの工程について、順次説明する。

なお、以下では、カルシウム源として水酸化カルシウムを用い、リン酸源としてリン酸を用いる場合を一例に説明する。

[0094] [S1A：ハイドロキシアパタイトの凝集体を含むスラリーを得る工程]

この工程では、水酸化カルシウムを含有する水酸化カルシウム分散液（第1の液）と、リン酸を含有するリン酸溶液（第2の液）とを、攪拌しつつ、水酸化カルシウムとリン酸とを反応させ、ハイドロキシアパタイトの一次粒子と、その凝集体を含むスラリーを得る。すなわち、ハイドロキシアパタイトの一次粒子と、その凝集体を含むスラリーを調製する。

[0095] 具体的には、例えば、容器（図示せず）内で、水酸化カルシウム分散液（第1の液）を攪拌しつつ、この分散液に、リン酸溶液（第2の液）を滴下し、水酸化カルシウム分散液とリン酸溶液との混合液を混合し、この混合液中で水酸化カルシウムとリン酸とを反応させて、ハイドロキシアパタイトの一次粒子と、その凝集体を含むスラリーを得る。

- [0096] かかる方法では、リン酸を含むリン酸溶液を使用する湿式合成法が用いられる。これにより、高価な製造設備を必要とせず、より容易かつ効率よくハイドロキシアパタイト（合成物）を合成することができる。また、水酸化カルシウムとリン酸との反応では、ハイドロキシアパタイト以外の副生成物は、水のみであるため、形成される二次粒子や焼結粉体内に副生成物が残留することがなく、さらにこの反応が酸塩基反応であるため、水酸化カルシウム分散液およびリン酸溶液のpHを調整することにより、この反応を容易に制御できるという利点がある。
- [0097] なお、リン酸を含むリン酸溶液としては、リン酸水溶液の他、リン酸水溶液に、アルコールのような他の液体が若干量添加されているものであってもよい。
- [0098] また、この反応を攪拌しつつ行うことにより、水酸化カルシウムとリン酸との反応を効率よく進行させること、すなわち、それらの反応の効率を向上させることができる。
- [0099] さらに、水酸化カルシウム分散液とリン酸溶液とを含有する混合液を攪拌する攪拌力は、特に限定されないが、混合液（スラリー）1 Lに対して、0.75 W以上2.0 W以下程度の出力であるのが好ましく、0.925 W以上1.85 W以下程度の出力であるのがより好ましい。すなわち、前記攪拌力は、混合液（スラリー）1 Lに対して、その下限値が、0.75 W以上の出力であるのが好ましく、0.925 W以上の出力であるのがより好ましく、その上限値が、2.0 W以下の出力であるのが好ましく、1.85 W以下の出力であるのがより好ましい。攪拌力をこのような範囲とすることにより、水酸化カルシウムとリン酸との反応の効率を、より向上させることができる。
- [0100] 水酸化カルシウム分散液中における水酸化カルシウムの含有量は、5 wt %以上15 wt %以下程度であるのが好ましく、10 wt %以上12 wt %以下程度であるのがより好ましい。すなわち、前記水酸化カルシウムの含有量は、その下限値が、5 wt %以上であるのが好ましく、10 wt %以上で

あるのがより好ましく、その上限値が、15 wt %以下であるのが好ましく、12 wt %以下であるのがより好ましい。また、リン酸溶液中におけるリン酸の含有量は、10 wt %以上25 wt %以下程度であるのが好ましく、15 wt %以上20 wt %以下程度であるのがより好ましい。すなわち、前記リン酸の含有量は、その下限値が、10 wt %以上であるのが好ましく、15 wt %以上であるのがより好ましく、その上限値が、25 wt %以下であるのが好ましく、20 wt %以下であるのがより好ましい。水酸化カルシウムおよびリン酸の含有量を、かかる範囲内に設定することにより、水酸化カルシウム分散液を攪拌しつつ、リン酸溶液を滴下する際の水酸化カルシウムとリン酸との接触機会が増大することから、水酸化カルシウムとリン酸とを効率よく反応させることができ、ハイドロキシアパタイトを確実に合成することができる。

[0101] リン酸溶液を滴下する速度は、1 L/時間以上40 L/時間以下程度であるのが好ましく、3 L/時間以上30 L/時間以下程度であるのがより好ましい。すなわち、リン酸溶液を滴下する速度は、その下限値が、1 L/時間以上であるのが好ましく、3 L/時間以上であるのがより好ましく、その上限値が、40 L/時間以下であるのが好ましく、30 L/時間以下であるのがより好ましい。このような滴下速度でリン酸溶液を水酸化カルシウム分散液中に混合（添加）することにより、水酸化カルシウムとリン酸とを、より穏やかな条件で反応させることができる。

[0102] この場合、リン酸溶液を滴下する時間（加える時間）は、5時間以上32時間以下程度かけて行うのが好ましく、6時間以上30時間以下程度かけて行うのがより好ましい。すなわち、リン酸溶液を滴下する時間は、その下限値として、5時間以上かけて行うのが好ましく、6時間以上かけて行うのがより好ましく、その上限値として、32時間以下かけて行うのが好ましく、30時間以下かけて行うのがより好ましい。このような滴下時間で、水酸化カルシウムとリン酸とを反応させることにより、ハイドロキシアパタイトを十分に合成することができる。なお、滴下時間を上記の上限値を越えて長く

しても、水酸化カルシウムとリン酸との反応の進行は、それ以上期待できない。

[0103] ここで、水酸化カルシウムとリン酸との反応が徐々に進行すると、スラリー中には、ハイドロキシアパタイト（合成物）の微粒子（以下、単に「微粒子」と言う。）が生成する。そして、これらの微粒子同士は、一の微粒子（一次粒子）の正に帯電している部分と、他の微粒子の負に帯電している部分との間にファンデルワールス力（分子間力）が働き、それらが凝集することにより、ハイドロキシアパタイト（合成物）の凝集体（以下、単に「凝集体」と言う。）が生成する。この凝集体の生成に伴い、スラリーの粘度は、徐々に上昇する。

[0104] さらに、水酸化カルシウムとリン酸との反応が進行すると、スラリー中における正の電荷と負の電荷との割合が接近する。このとき、スラリー中では、微粒子に働く斥力が減少し、微粒子同士の凝集がさらに加速して、より粒径の大きな凝集体が形成される。

[0105] [S 2 A : 凝集体を粉碎したのち分散させる工程]

この工程では、前記工程 [S 1 A] で得られたスラリー中に含まれる、ハイドロキシアパタイトの一次粒子の凝集体を物理的に粉碎し、粉碎された凝集体をこのスラリー中に分散する。

[0106] このようにスラリー中に含まれる凝集体を破碎する構成とすると、スラリー中に含まれる凝集体の粒径が小さくなり、これに起因して、後工程 [S 3 A] において得られるハイドロキシアパタイトの二次粒子を、その嵩密度が 0.65 g/mL 以上であり、かつ、比表面積が $70 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上のものに設定することができる。

[0107] ハイドロキシアパタイトの一次粒子の凝集体を物理的に粉碎する方法としては、特に限定されず、例えば、高圧力で噴霧したスラリーの液滴同士を衝突させる湿式ジェットミル法、ジルコニアのようなセラミックスで構成される球体との共存下でスラリーを密閉容器内に収納し、この密閉容器を回転させるボールミル法等が挙げられるが、これらの中でも、湿式ジェットミル法

を用いるのが好ましい。

[0108] ここで、湿式ジェットミル法は、ハイドロキシアパタイトの一次粒子の凝集体が分散したスラリーに高圧力を加え、このスラリーを噴霧することにより液滴の状態で、対向衝突チャンバー、ボール衝突チャンバーまたはシングルノズルチャンバーに導入することで、これら同士が衝突して凝集体が粉碎する方法である。

[0109] かかる方法によれば、ハイドロキシアパタイトの一次粒子の凝集体を、確実に粉碎することができる。そのため、後工程 [S 3 A] において得られるハイドロキシアパタイトの二次粒子を、その嵩密度が 0.65 g/mL 以上であるものに設定することができる。

[0110] また、粉碎された凝集体の平均粒径は、 $1 \mu\text{m}$ 以下であるのが好ましく、 $0.1 \mu\text{m}$ 以上 $0.6 \mu\text{m}$ 以下程度であるのがより好ましい。粉碎された凝集体の平均粒径をかかる範囲内とすることにより、後工程 [S 3 A] において得られるハイドロキシアパタイトの二次粒子の嵩密度および比表面積を前記範囲内のものに設定することができる。

[0111] なお、本実施形態のように、後工程 [S 3 A] において得られるハイドロキシアパタイトの二次粒子を、その嵩密度が 0.65 g/mL 以上であり、かつ、比表面積が $70 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるものに設定しない場合には、本工程 [S 2 A] における、前記凝集体の物理的な粉碎を、省略することができる。ただし、前記凝集体を物理的に粉碎して二次粒子の嵩密度を 0.65 g/mL 以上かつ、比表面積を $70 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上に設定することで、後工程 [S 4 A] において、ハイドロキシアパタイト粉体を、 480°C 以上 645°C 以下程度の焼結温度で焼成することにより、得られるハイドロキシアパタイト焼結粉体を、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能との双方を確実に発揮するものとすることができる。すなわち、ハイドロキシアパタイト焼結粉体を、その平均圧縮粒子強度が 7.4 MPa 以上 8.9 MPa 以下であることを満足し、また、前記最頻細孔径が 32.0 nm 以上 60.0 nm 以下であることを満足するものとすることができる。

[0112] [S 3 A : スラリーを乾燥してハイドロキシアパタイト粉体を得る工程]

この工程では、前記工程[S 2 A]を経た、粉碎された凝集体を含有するスラリーを乾燥することにより、粉碎された凝集体を造粒させて、主としてハイドロキシアパタイトの二次粒子で構成される未焼結粉体（乾燥粉体）、すなわち、ハイドロキシアパタイト粉体を生成する。

[0113] 前記工程[S 2 A]において、本実施形態では、ハイドロキシアパタイトの一次粒子が凝集した凝集体が粉碎されて、凝集体の大きさが小さいものとなっている。そのため、本工程[S 3 A]において得られるハイドロキシアパタイト粉体を、その嵩密度が 0.65 g/mL 以上であり、かつ、比表面積が $70\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることを満足するものとし得る。

[0114] スラリーを乾燥する方法としては、特に限定されないが、噴霧乾燥法が好適に使用される。かかる方法によれば、粉碎された凝集体を造粒させて、所望の粒径の粉体を、より確実かつ短時間で得ることができる。

[0115] また、スラリーを乾燥する際の乾燥温度は、 75°C 以上 250°C 以下程度であるのが好ましく、 95°C 以上 220°C 以下程度であるのがより好ましい。すなわち、前記乾燥温度は、その下限値が、 75°C 以上であるのが好ましく、 95°C 以上であるのがより好ましく、その上限値が、 250°C 以下であるのが好ましく、 220°C 以下であるのがより好ましい。かかる範囲内に設定することにより、嵩密度が高く、かつ比表面積が広い二次粒子を得ることができる。

[0116] 以上のような工程[S 1 A]～[S 3 A]により、ハイドロキシアパタイト粉体を調製する第1工程が構成される。

[0117] なお、本実施形態のように、後工程[S 3 A]において得られるハイドロキシアパタイトの二次粒子を、その嵩密度が 0.65 g/mL 以上であり、かつ、かつ、比表面積が $70\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるものに設定しない場合には、ハイドロキシアパタイト粉体は、以上のような工程[S 1 A]～[S 3 A]により、調整する必要はなく、例えば、特公平7-88205の明細書等に記載の方法にしたがって調製されたものであってもよい。

[0118] [S 4 A : ハイドロキシアパタイト粉体を焼成してハイドロキシアパタイト焼結粉体を得る工程]

この工程では、前記工程[S 3 A]を経ることで生成された、ハイドロキシアパタイト粉体を焼成することにより焼結させて、ハイドロキシアパタイトの二次粒子で構成される焼結粉体、すなわち、ハイドロキシアパタイト焼結粉体を生成する（第2工程）。

[0119] この場合、粉体を焼成する焼結温度は、480℃以上645℃以下程度に設定されていれば良いが、500℃以上630℃以下程度であるのが好ましく、550℃以上610℃以下であるのがより好ましい。すなわち、前記焼結温度は、その下限値が、480℃以上に設定されていれば良いが、500℃以上であるのが好ましく、550℃以上であるのがより好ましく、その上限値が、645℃以下に設定されていれば良いが、630℃以下であるのが好ましく、610℃以下であるのがより好ましい。

[0120] また、粉体を焼成する焼結温度を保持する保持時間は、特に限定されないが、60分以上230分以下程度であることが好ましく、90分以上180分以下程度であることがより好ましい。すなわち、保持時間は、その下限値が、60分以上であることが好ましく、90分以上であることがより好ましく、その上限値が、230分以下であることが好ましく、180分以下であることがより好ましい。

[0121] 粉体を焼成する際の条件を前記範囲内に設定することにより、生成されたハイドロキシアパタイト焼結粉体（吸着剤3）を、比較的容易に、平均圧縮粒子強度が7.4MPa以上8.9MPa以下であることを満足し、かつ、焼結粉体が備える細孔の細孔径分布における最頻細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを満足するものとし得る。

[0122] 以上のような工程を経て、主としてハイドロキシアパタイトの二次粒子を含む粒子の焼結体で構成される焼結粉体、すなわち、ハイドロキシアパタイト焼結粉体が得られる。

[0123] このハイドロキシアパタイト焼結粉体を吸着剤3として、カラム2が備え

る吸着剤充填空間 20 に充填することにより、吸着装置 1 を得ることができ
るが、充填されるハイドロキシアパタイト焼結粉体を、分級されたものとする
場合、ハイドロキシアパタイト焼結粉体は、例えば、粒径 $20 \pm 4 \mu\text{m}$ 、
粒径 $40 \pm 4 \mu\text{m}$ 、粒径 $60 \pm 4 \mu\text{m}$ および粒径 $80 \pm 4 \mu\text{m}$ 等の平均粒径
ならびに粒度分布を有するものであってもよい。

[0124] 以上、本発明の吸着剤および吸着剤の製造方法について説明したが、本発
明は、これに限定されるものではない。

[0125] 例えば、本発明の吸着剤において、各構成は、同様の機能を発揮し得る任
意のものと置換することができ、あるいは、任意の構成のものを付加するこ
とができる。また、本発明の吸着剤の製造方法では、任意の目的で、1 以上
の工程を追加することができる。

実施例

[0126] 次に、本発明の具体的実施例について説明する。

なお、本発明はこれらの実施例の記載に何ら限定されるものではない。

[0127] 1. ハイドロキシアパタイト焼結粉体の製造

(実施例 1)

[1A] まず、水酸化カルシウム 2400 g を純水 60 L に分散させ、
この水酸化カルシウム分散液をタンクに入れて攪拌しつつ、このものにリン
酸水溶液(リン酸濃度 85 wt %) 4 L を 1 L / 時間の速度で滴下した。これ
により、10 wt % のハイドロキシアパタイトの一次粒子が凝集した凝集体
を含有するスラリーを得た。

[0128] なお、滴下中の雰囲気温度は、常温 (25℃) とした。

また、前記分散液にリン酸水溶液を滴下した混合液を攪拌する攪拌力は、
混合液 (スラリー) 1 L に対して 1.7 W の出力とした。

[0129] [2A] 次に、得られたスラリーに含まれる凝集体を、湿式ジェットミ
ル装置 (スギノマシン社製、「スターバースト」) を用いて、245 MPa
の高圧力をかけて粉砕することにより、粉砕された凝集体として平均粒子径
が $1.3 \mu\text{m}$ であるものを含有するスラリーを得た。

[0130] なお、粉碎した後のスラリーに含まれる凝集体の平均粒子径は、粒度分布測定装置（マイクロトラック社製、「MT3300」）を用いて測定した。

[0131] [3A] 次に、粉碎（分散）された凝集体を含有するスラリーを、噴霧乾燥機（マツボー社製、「MAD-6737R」）を用いて、210℃で噴霧乾燥することにより、スラリー中に含まれるハイドロキシアパタイトを造粒させて球状の二次粒子（乾燥粉体）を得た。得られた乾燥粉体すなわちハイドロキシアパタイト粉体を、超音波篩いで分級することで平均粒径約40 μm のハイドロキシアパタイト粉体、より具体的には、40 $\mu\text{m} \pm 4.0 \mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイト粉体を分取した。

[0132] なお、粉体（二次粒子）がハイドロキシアパタイトであることを粉末X線回折法により確認した。

[0133] [4A] 次に、分級されたハイドロキシアパタイト粉体を、500℃の焼結温度で焼成することで実施例1のハイドロキシアパタイト焼結粉体を得た。

[0134] （実施例2）

前記工程[4A]において、ハイドロキシアパタイト粉体を、焼成する際の焼結温度を600℃に変更したこと以外は、前記実施例1と同様にして、実施例2のハイドロキシアパタイト焼結粉体を得た。

[0135] （比較例1）

前記工程[4A]において、ハイドロキシアパタイト粉体を、焼成する際の焼結温度を400℃に変更したこと以外は、前記実施例1と同様にして、比較例1のハイドロキシアパタイト焼結粉体を得た。

[0136] （比較例2）

前記工程[4A]において、ハイドロキシアパタイト粉体を、焼成する際の焼結温度を700℃に変更したこと以外は、前記実施例1と同様にして、比較例2のハイドロキシアパタイト焼結粉体を得た。

[0137] 2. ハイドロキシアパタイト焼結粉体の評価

2-1. 平均圧縮粒子強度の評価

各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体について、それぞれ、微小圧縮試験機（島津製作所社製、「MCT-W200-J」）を用いて、その平均圧縮粒子強度を求めた。

[0138] なお、各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体の平均圧縮粒子強度は、各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体について、それぞれ、圧縮粒子強度を10回測定し、これらの平均値を算出することにより求めた。その算出結果を表3に示す。

[0139] [表3]

	焼結温度 (°C)	平均圧縮粒子強度 (MPa)
比較例1	400	6.180
実施例1	500	7.611
実施例2	600	8.570
比較例2	700	9.827

[0140] 表3から明らかなように、各実施例および各比較例の焼結粉体について、ハイドロキシアパタイト粉体の焼結温度を高く設定することで、優れた圧縮粒子強度を示すハイドロキシアパタイト焼結粉体が得られる結果を示した。

[0141] 2-2. 細孔径の評価

各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体について、それぞれ、細孔分布測定装置（島津製作所社製、「マイクロメリティックスオートポア9200」）を用いて水銀圧入法により、これらの表面における細孔の細孔径分布を測定し、この細孔径分布より、最頻細孔径、最頻細孔径の頻度、および最頻細孔径付近の山型波形の半値幅（最頻細孔径の半値幅）、ならびに、細孔の平均細孔径を求めた。その算出結果を表4に示す。

[0142] [表4]

	焼結温度 (°C)	最頻細孔径 (nm)	最頻細孔径の頻度 (%)	最頻細孔径の半値幅 (nm)	平均細孔径 (nm)
比較例1	400	41.4	16.0	11.0	36.8
実施例1	500	41.4	19.2	10.2	42.6
実施例2	600	54.2	32.7	8.6	56.5
比較例2	700	71.0	38.5	10.7	75.6

[0143] 表4から明らかなように、各実施例および各比較例の焼結粉体について、

ハイドロキシアパタイト粉体の焼結温度を高く設定することで、より大きい細孔径を有するハイドロキシアパタイト焼結粉体を得られる結果を示した。

[0144] 2-3. 比表面積の評価

各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体について、それぞれ、全自動BET比表面積測定装置（マウンテック社製、「Mac sorb HM1201」）を用いて、これらの比表面積（平均比表面積）を求めた。その測定結果を表5に示す。

[0145] [表5]

	焼結温度 (°C)	平均比表面積 (m ² /g)
比較例1	400	51.66
実施例1	500	42.41
実施例2	600	29.69
比較例2	700	20.75

[0146] 表5から明らかなように、各実施例および各比較例の焼結粉体について、ハイドロキシアパタイト粉体の焼結温度を高く設定することで、比表面積が小さくなる傾向を示す結果が得られた。

[0147] 2-4. カラム1mL当たりの焼結粉体の表面積の評価

前記比表面積の評価から得られたデータから、各実施例および各比較例の焼結粉体におけるカラム1mL当たりの表面積を求めた。

その測定結果を表6に示す。

[0148] [表6]

	焼結温度 (°C)	カラム1mL当たりの 表面積 (m ² /mL)
比較例1	400	35.51
実施例1	500	29.37
実施例2	600	20.91
比較例2	700	14.73

[0149] 表6から明らかなように、各実施例および各比較例の焼結粉体について、ハイドロキシアパタイト粉体の焼結温度を高く設定することで、カラム1mL当たりの表面積についても、比表面積と同様に、その表面積が小さくなる

傾向を示す結果が得られた。

[0150] 2-5. 抗体吸着量の評価

各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体を吸着剤として備えるカラムについて、それぞれ、抗体を含む試料液を、150、200、250、300 cm/hrの流速でカラムに供給した際の吸着剤に対する抗体吸着量を、以下に示すような手法にて測定した。

[0151] すなわち、まず、ウシの血液に由来する γ -グロブリン (γ -Globulins from bovine blood: bIgG) を1.0mg/mLとなるように10mM NaP (リン酸ナトリウム緩衝液) pH6.5で溶解することで試料液 (bIgG溶液) を調製した。

[0152] 次に、各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体が吸着剤として乾式充填されたカラム ($\phi 6.0 \times 35$ mm) を用意し、これらのカラムに対して、それぞれ、調製した試料液を、クロマト装置のポンプから送液し、150、200、250、300 cm/hrの各流速でカラムに供給した。そして、カラムに供給する試料液における吸光度値X (波長280 nm) と、カラムから溶出される溶出液における吸光度値Y (波長280 nm) とを測定し、吸光度値Y (波長280 nm) が吸光度値X (波長280 nm) の10%となる時点まで送液した。

[0153] 試料液量に基づいて、各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体に対するbIgGの吸着量A~D (mg/mL) を算出した。また、算出された吸着量A~D (mg/mL) に基づいて、吸着量の比D/A、D/BおよびC/Bを求めた。

その算出結果を表7および図3に示す。

[0154] [表7]

	焼結温度 (°C)	各流速における抗体吸着量 (mg/mL)				抗体吸着量から求められる関係式		
		流速150cm/hr での吸着量A	流速200cm/hr での吸着量B	流速250cm/hr での吸着量C	流速300cm/hr での吸着量D	D/A	D/B	C/B
比較例1	400	38	29	26	22	0.58	0.76	0.90
実施例1	500	45	37	33	28	0.62	0.76	0.89
実施例2	600	39	38	36	34	0.87	0.89	0.95
比較例2	700	30	29	28	28	0.93	0.97	0.97

[0155] 表7から明らかなように、各実施例の焼結粉体について、各比較例の焼結粉体と比較して、抗体を含む試験液のカラムに供給する流速に依存しない流速（流量）非依存性を示す結果が得られた。

[0156] 2-6. 耐久性の評価

各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体を吸着剤として備えるカラムについて、それぞれ、カラムにおける吸着剤の耐久性を、以下に示すような手法にて評価した。

[0157] すなわち、まず、各実施例および各比較例のハイドロキシアパタイト焼結粉体が吸着剤として乾式充填されたカラム（ $\phi 4.0 \times 100\text{mm}$ ）を用意した。ここで、乾式充填とは、乾燥したハイドロキシアパタイト焼結粉体をカラムに流し込み、人間の手によって120回タップすることにより、該焼結粉体を破壊しない程度に密に充填することを意味する。

[0158] 次いで、これらのカラムに対して、それぞれ、表8に示すステップNo. 順に、各バッファーを送液した。そして、ステップNo. 1～5までを1サイクルとして、カラム内の圧力が200psiを超えるまで繰り返して実施した。

その繰り返し結果を表9に示す。

[0159] [表8]

ステップNo.	バッファーの種類	通液量		通液時間
		(CV)	(mL)	(hr)
1	10mM NaP pH 6.5	15	18.8	0.63
2	10mM NaP + 1M NaCl pH 6.5	10	12.6	0.42
3	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
4	3M NaOH	10	12.6	0.42
5	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
合計		55	69.1	2.30
Flow rate (mL/min)		0.50		
Linear velocity (cm/hr)		238		

[0160] [表9]

	焼結温度 (°C)	吸着剤の耐久性 (cycle)
比較例1	400	50
実施例1	500	62
実施例2	600	103
比較例2	700	153

[0161] 表 9 から明らかなように、各実施例の焼結粉体について、各比較例の焼結粉体と比較して、より向上した耐久性を示す結果が得られた。

[0162] 2-7. まとめ

以上のように、前記工程 [4 A] において、ハイドロキシアパタイト粉体を、焼結することで焼結粉体とする際の焼結温度を、480℃以上645℃以下の範囲内に設定することにより、得られる焼結粉体として、その平均圧縮粒子強度が7.4MPa以上であり、かつ、焼結粉体の細孔の細孔径分布における最頻細孔径が32.0nm以上60.0nm以下であることを満足するものが得られることが判った。

[0163] また、焼結粉体として、その平均圧縮粒子強度および前記最頻細孔径が、それぞれ、前記範囲内であることを満足するものを、吸着装置1が備える吸着剤3として用いることにより、吸着装置1において、吸着剤3は、向上した耐久性と、吸着物質の向上した吸着能とを発揮することが明らかとなった。

符号の説明

[0164]	1	吸着装置
	2	カラム
	3	吸着剤
	4	フィルタ部材
	5	フィルタ部材
	20	吸着剤充填空間
	21	カラム本体
	22	蓋部
	23	蓋部
	24	流入管
	25	流出管
	26	リッド
	27	リッド

2 8	キャップ
2 9	キャップ
4 1	流路
5 1	流路

請求の範囲

- [請求項1] カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成される吸着剤であって、
- 前記粉体は、細孔を備える多孔質体で構成され、
- 前記粉体の平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、
- 前記粉体の平均圧縮粒子強度が 7.4MPa 以上 8.9MPa 以下であり、
- 前記粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤。
- [請求項2] 前記粉体の比表面積が $41\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $51\text{m}^2/\text{g}$ 以下である請求項1に記載の吸着剤。
- [請求項3] 前記カラム 1mL 当たりの前記粉体の表面積が $25.3\text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以下である請求項1に記載の吸着剤。
- [請求項4] カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された焼結粉体で構成された吸着剤であって、
- 前記焼結粉体の平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、
- 前記焼結粉体の比表面積が $41\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $51\text{m}^2/\text{g}$ 以下であり、
- 前記焼結粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤。
- [請求項5] カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体の平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、

前記カラム 1mL 当たりの前記粉体の表面積が $25.3\text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以下であり、

前記粉体の前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤。

[請求項6] 前記最頻細孔径の頻度が 21.0% 以上 60.0% 以下である請求項1、3又は5のいずれか1項に記載の吸着剤。

[請求項7] 前記細孔の細孔径分布における最頻細孔径付近の山型波形の半値幅が 1.0nm 以上 10.0nm 以下である請求項1、3又は5に記載の吸着剤。

[請求項8] 前記細孔の平均細孔径が、 37.0nm 以上 75.0nm 以下である請求項1、3又は5に記載の吸着剤。

[請求項9] 前記粉体は、 480°C 以上 645°C 以下で焼成された焼結粉体である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の吸着剤。

[請求項10] 表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により調製された前記粒子を 480°C 以上 645°C 以下の範囲内の温度 T で焼成することで前記粒子の焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、平均圧縮粒子強度が 7.4MPa 以上 8.9MPa 以下であり、かつ細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤の製造方法。

[請求項11] 表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により得られた前記粒子を 480°C 以上 645°C 以下

の範囲内の温度 T で焼成して前記粒子が焼成された焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、比表面積が $41\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $51\text{m}^2/\text{g}$ 以下であり、かつ細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤の製造方法。

[請求項12]

表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を調製する第1工程と、

前記第1工程により得られた前記粒子を 480°C 以上 645°C 以下の範囲内の温度 T で焼成して前記粒子が焼成された焼結粉体を得る第2工程とを有し、

前記第2工程で得られた前記焼結粉体は、平均粒径が $10\mu\text{m}$ 以上 $90\mu\text{m}$ 以下であり、カラムに充填した際の前記カラム 1mL 当たりの前記焼結粉体の表面積が $25.3\text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $36.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以下であり、かつ細孔径が 32.0nm 以上 60.0nm 以下であることを特徴とする吸着剤の製造方法。

[請求項13]

カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子を含む粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリンが $1.0\text{mg}/\text{mL}$ となるように 10mM リン酸ナトリウム緩衝液($\text{pH}6.5$)で溶解することで調製された試料液を、前記カラム($\phi 6.0 \times 35\text{mm}$)へ、流速 $150\text{cm}/\text{h}$ および流速 $300\text{cm}/\text{h}$ で供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値 X (280nm)と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値 Y (波長 280nm)とを測定し、吸光度値 Y (波長 280

n m) が吸光度値 X (波長 280 nm) の 10% となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、 A (mg/mL) および D (mg/mL) としたとき、 $A \geq 31 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.60 \leq D/A \leq 1.00$ であること、および、 $0.60 \leq D/A \leq 0.92$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[請求項14]

カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリンが 1.0 mg/mL となるように 10 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5) で溶解することで調製された試料液を、前記カラム ($\phi 6.0 \times 35 \text{ mm}$) へ、流速 200 cm/h および流速 300 cm/h で供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値 X (280 nm) と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値 Y (波長 280 nm) とを測定し、吸光度値 Y (波長 280 nm) が吸光度値 X (波長 280 nm) の 10% となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、 B (mg/mL) および D (mg/mL) としたとき、 $B \geq 30 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.75 \leq D/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.75 \leq D/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[請求項15]

カラム内に充填して使用され、表面がハイドロキシアパタイト又はハイドロキシアパタイトが有する水酸基の少なくとも一部がフッ素原子で置換されたフッ素アパタイトで構成された粒子が焼成された粉体で構成された吸着剤であって、

前記粉体は、吸着物質としてのウシの血液に由来する γ -グロブリン

ンが1.0mg/mLとなるように10mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH6.5）で溶解することで調製された試料液を、前記カラム（φ6.0×35mm）へ、流速200cm/hおよび流速250cm/hで供給したときに、前記カラムに供給する試料液における吸光度値X（280nm）と、前記カラムから溶出される溶出液における吸光度値Y（波長280nm）とを測定し、吸光度値Y（波長280nm）が吸光度値X（波長280nm）の10%となる時点まで送液した試料液量に基づいて算出される前記粉体に対する前記吸着物質の吸着量を、それぞれ、B（mg/mL）およびC（mg/mL）としたとき、 $B \geq 30 \text{ mg/mL}$ 以上かつ $0.89 \leq C/B \leq 1.00$ であること、および、 $0.89 \leq C/B \leq 0.96$ であることのうちの少なくとも一方を満足することを特徴とする吸着剤。

[請求項16] 前記粉体が吸着剤として乾式充填された前記カラム（φ4.0×100mm）に対して、下記表1に示すステップNo.順に、各バッファを送液し、そして、下記表1におけるステップNo.1～5までを1サイクルとして、前記カラム内の圧力が200psiを超えるまで、前記サイクルを繰り返して実施する前記粉体の耐久性試験を行ったとき、繰り返された前記サイクル数は、60サイクル以上である請求項13ないし15のいずれか1項に記載の吸着剤。

[表1]

ステップNo.	バッファの種類	通液量		通液時間 (hr)
		(CV)	(mL)	
1	10mM NaP pH 6.5	15	18.8	0.63
2	10mM NaP + 1M NaCl pH 6.5	10	12.6	0.42
3	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
4	3M NaOH	10	12.6	0.42
5	0.4M NaP pH 6.5	10	12.6	0.42
合計		55	69.1	2.30
Flow rate (mL/min)		0.50		
Linear velocity (cm/hr)		239		

[請求項17] 前記吸着物質は、抗体である請求項13ないし15のいずれか1項に記載の吸着剤。