

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/063824

発行日 平成29年8月31日 (2017.8.31)

(43) 国際公開日 平成28年4月28日 (2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/04 (2006.01)	A 6 1 L 31/04 1 2 0	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 8 1
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	4 C 1 6 7
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁) 最終頁に続く

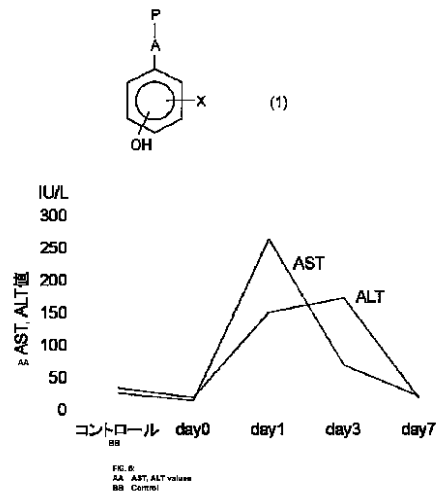
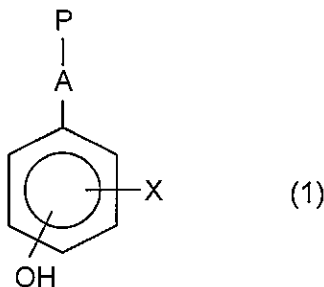
出願番号 特願2016-555208 (P2016-555208)	(71) 出願人 504258527 国立大学法人 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2015/079405	(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔
(22) 国際出願日 平成27年10月19日 (2015.10.19)	(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号 特願2014-213293 (P2014-213293)	(74) 代理人 100187481 弁理士 小原 淳史
(32) 優先日 平成26年10月20日 (2014.10.20)	(72) 発明者 玉井 努 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 武井 孝行 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塞栓形成用製剤及びマイクロカテーテル

(57) 【要約】

抗がん剤の保持及び徐放ができ、血管に注入することによって血管内を閉塞し、wash outされにくく、分解時間がコントロールされた(すなわち、組織全体が壊死しないように、しばらくの間血管を閉塞し、機能を終えた後は速やかに分解される)、生体への安全性が高い塞栓形成用製剤を提供することを目的とする。

本発明の塞栓形成用製剤は、下記式(1)：



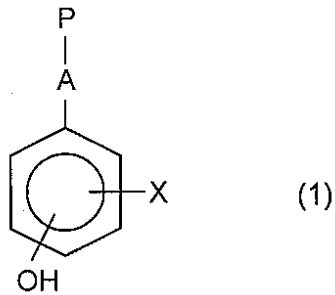
(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は -OCO-C₂~C₄-アルケニレン基、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1) :

【化 1】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む溶液と、

ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む溶液と、

過酸化水素を含む溶液と、

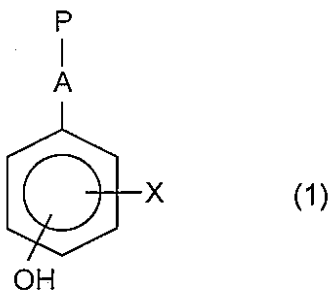
を含む塞栓形成用製剤。

20

【請求項 2】

下記式 (1) :

【化 2】



30

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液と、

過酸化水素を含む第2溶液と、

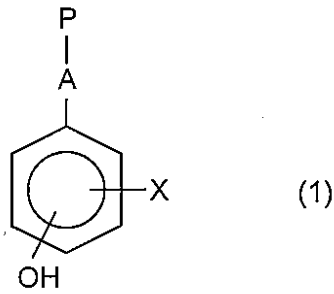
を含む塞栓形成用製剤。

40

【請求項 3】

下記式 (1) :

【化 3】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーと、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上と、グルコースオキシダーゼ、コリンオキシダーゼ、アミノ酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、ピルビン酸オキシダーゼ及びコレステロールオキシダーゼから選択される一種以上とを含む塞栓形成用製剤。

【請求項 4】

生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである請求項 1～3 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

20

【請求項 5】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する甜菜由来ペクチンである請求項 1～3 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 6】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、式(1)で表される別のフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む請求項 1～5 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

30

【請求項 7】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、アニリン又はその誘導体を含む請求項 1～5 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 8】

薬剤をさらに含む請求項 1～7 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 9】

薬剤が、抗がん剤である請求項 8 に記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 10】

遠位端において開口するチューブ状のカテーテル本体を有するマイクロカテーテルであって、

40

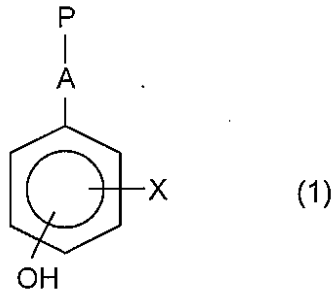
前記カテーテル本体の内部には隔壁により仕切られた同軸の内腔及び外腔が形成され、

前記内腔及び前記外腔はそれぞれ、前記カテーテル本体の遠位端側で開口するが、前記隔壁が前記カテーテル本体の遠位端よりも近位端側へ奥まって位置することにより、前記内腔の開口部と前記カテーテル本体の遠位端との間に、前記内腔及び前記外腔のそれぞれに供給される液体が混合される混合室が形成されている前記マイクロカテーテル。

【請求項 11】

前記内腔が、下記式(1)：

【化 4】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液、又は

過酸化水素を含む第2溶液のいずれか一方を供給するためのものであり、

前記外腔が、他方を供給するためのものである、請求項10に記載のマイクロカテーテル。

20

【請求項12】

生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである請求項11に記載のマイクロカテーテル。

【請求項13】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する甜菜由来ペクチンである請求項11に記載のマイクロカテーテル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、塞栓形成用製剤及びマイクロカテーテルに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、肝がん等のがん組織を縮小・消失させるため、がん組織に栄養を送る肝動脈等の血管内にカテーテルによってゼラチンスポンジ、多孔性ゼラチン粒その他の球状塞栓物質を注入し、血管を塞栓することでがん組織を阻血壊死に陥らせる肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization; TAE)が有用な治療法として知られている。また、油性造影剤が腫瘍内に停滞することを利用し、リピオドール(登録商標、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)と抗がん剤の混合液(リピオドールエマルジョン)の注入後に塞栓物質を注入する肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)が行われている。リピオドールエマルジョンを肝動脈内に注入することで、腫瘍内に停滞したエマルジョンからの抗がん剤の放出を可能にし、ドラッグデリバリーの役割を果たす。このようなTACEにおける塞栓物質として、豚コラーゲンより作製された多孔性ゼラチン粒(ジェルパート(登録商標))が知られている。

40

【0003】

また、塞栓を形成するための製剤として、(特許文献1)には、(a)約2.5重量%から約8.0重量%までの生体適合性ポリマー、(b)約10 μ m以下の平均粒子サイズを有する約10重量%から約40重量%までの水不溶性、生体適合性造影剤、及び(c)約5.2重量%から約87.5重量%までの、ジメチルスルホキシド、エタノール及びアセ

50

トンからなる群から選ばれる生体適合性溶媒を含む組成物が開示されている。さらに、(特許文献2)には、哺乳動物の血管部位に一時的に塞栓形成する方法であって、逆感熱性ポリマーを含む組成物を哺乳動物の脈管構造内に導入するステップを含み、前記逆感熱性ポリマーが、前記脈管構造内においてゲル化し、その結果、前記哺乳動物の血管部位に一時的に塞栓形成する方法が開示されている。

【0004】

ところで、従来、哺乳動物の循環器系に液体を送出するため、あるいは循環器系から液体を取り出すための、複数の管(ルーメン)を有するマイクロカテーテルが知られている。このようなマイクロカテーテルは、疾患の治療等を目的として、患者の循環器系に異なる薬物を供給したり、透析療法等において複数のルーメンにより送血及び脱血を行ったりするために用いられる。また、上記塞栓物質の注入にも用いることができる。

10

【0005】

複数のルーメンを有するマイクロカテーテルとして、例えば、(特許文献3)には、哺乳動物の体内に挿入するためのマルチルーメンカテーテルであって、近位端と遠位端とを有し、少なくとも3つの分離したルーメンを取り囲む外壁を有する細長いカテーテル本体と、第1、第2、及び第3ルーメンを備える前記少なくとも3つの分離したルーメンであって、前記第1ルーメンが前記第2及び第3ルーメンに対して中央に配置され、前記第1、第2、及び第3ルーメンのそれぞれが前記カテーテルの遠位部に位置する遠位開口部を備えるルーメンとを備え、前記第2及び第3ルーメンの遠位開口部がほぼ同じ位置にカテーテルの長手方向に沿って隣接して配置され、前記第1ルーメンの遠位開口部が、前記第2及び第3ルーメンの遠位開口部に対して遠位又は近位に前記カテーテルの長手方向に沿って配置される、マルチルーメンカテーテルが開示されている。

20

【0006】

また、(特許文献4)には、隔壁により仕切られた返血ルーメンと脱血ルーメンを有するチューブをカテーテル本体とするダブルルーメンカテーテルにおいて、返血ルーメンの開口部である返血孔をカテーテル本体の先端部付近に設け、脱血ルーメンの開口部である脱血孔をカテーテル本体の先端部から基部側に3~11cm隔てた位置に設け、該脱血孔の開口面がカテーテル本体の長手方向に対して5~90°の角度を有しており、さらに脱血孔のある位置から先端側のカテーテル本体の形状が、断面積の小さい狭径部とそれに引続く断面積の大きい広径部とからなる構成が開示されている。さらに、(特許文献5)には、内管と外管からなるカテーテルチューブ及びバルーンにより構成され、内管は、先端が開口した第1のルーメンを有し、外管は、内部に内管を挿通し、先端が内管の先端よりやや後退した位置に設けられ、この外管の内面と内管の外面により第2のルーメンが形成され、この第2のルーメンは、その先端がバルーン内の後端部と連通し、バルーンを膨張させるための液体が流入されるバルーンカテーテルが開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開2008-086785号公報

【特許文献2】特表2006-521177号公報

【特許文献3】特表2008-504897号公報

【特許文献4】特開2001-340466号公報

【特許文献5】特開平7-328124号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

上述の抗がん剤を含む油性造影剤(リピオドール)は、抗がん剤の作用が一過性であり、徐放効果は期待できなかった。また、従来の塞栓物質あるいは塞栓形成用製剤は、性能に改善の余地があった。すなわち、抗がん剤の保持及び徐放ができ、血管を速やかに閉塞してwash outされにくく、分解時間をコントロールできる塞栓形成用製剤が望ま

50

れるが、そのような製剤は未だ開発されていない。

【0009】

そこで本発明は、上記従来状況に鑑み、抗がん剤の保持及び徐放ができ、血管に注入することによって血管内を閉塞し、wash outされにくく、分解時間がコントロールされた（すなわち、組織全体が壊死しないように、しばらくの間血管を閉塞し、機能を終えた後は速やかに分解される）、生体への安全性が高い塞栓形成用製剤を提供することを目的とする。

【0010】

また、マイクロカテーテルに関して、複数のルーメンを有する従来マイクロカテーテルは、各薬剤を個別のルーメンに供給することによって薬剤の混合を回避するものである。あるいは、複数のルーメンのうちの一つはバルーンを膨張させて血管を拡張させるために使用され、残りのルーメンとは独立して機能している。

10

【0011】

一方、複数の薬剤を投与する際に、投与前にはそれら複数の薬剤を別々に管理し、互いに混合することはできないものの、血管内等に到達する時点では混合状態となり、さらには薬剤同士を反応させることが必要になる場合がある。しかし、従来マイクロカテーテルでは、上記のような複数の薬剤を混合状態で投与する方法に対応することができなかった。

【0012】

そこで本発明は、複数の薬剤を別々に注入し、カテーテルから放出される直前で混合され、均一な混合状態で血管内等に投与することができる新規マイクロカテーテルを提供することを目的とする。このマイクロカテーテルは、特に、本発明の塞栓形成用製剤を供給するためのカテーテルとして好適に用いられる。

20

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記課題を解決するため、本発明者らが鋭意研究を行った結果、所定の構造を有するフェノール性水酸基修飾ポリマーを、ペルオキシダーゼ等により酸化的重合反応させることによって、血管を閉塞可能なゲルが形成されることを見出し、塞栓形成用製剤についての発明を完成した。

【0014】

また、マイクロカテーテルに関しては、カテーテルの先端部に、別々のルーメン（内腔及び外腔）を経て供給される薬剤を混合するための混合室を形成することにより、上記課題が解決されることを見出し、発明を完成した。

30

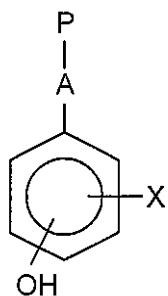
【0015】

すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

【0016】

(1) 下記式(1)：

【化1】



40

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

50

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む溶液と、

ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む溶液と、

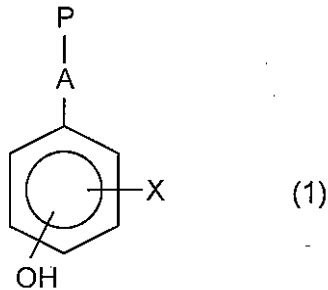
過酸化水素を含む溶液と、

を含む塞栓形成用製剤。

【0017】

(2) 下記式(1)：

【化2】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

20

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液と、

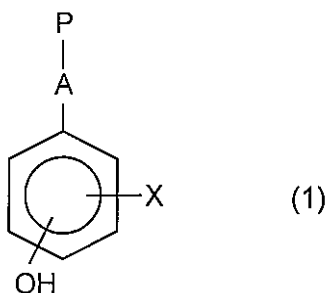
過酸化水素を含む第2溶液と、

を含む塞栓形成用製剤。

【0018】

(3) 下記式(1)：

【化3】



30

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

40

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーと、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上と、グルコースオキシダーゼ、コリンオキシダーゼ、アミノ酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、ビルビン酸オキシダーゼ及びコレステロールオキシダーゼから選択される一種以上とを含む塞栓形成用製剤。

【0019】

(4) 生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである上記(1)～(3)のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

50

【0020】

(5) 式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する甜菜由来ペクチンである上記(1)~(3)のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【0021】

(6) 式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、式(1)で表される別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む上記(1)~(5)のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【0022】

(7) 式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、アニリン又はその誘導体を含む上記(1)~(5)のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

10

【0023】

(8) 薬剤をさらに含む上記(1)~(7)のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【0024】

(9) 薬剤が、抗がん剤である上記(8)に記載の塞栓形成用製剤。

【0025】

(10) 遠位端において開口するチューブ状のカテーテル本体を有するマイクロカテーテルであって、

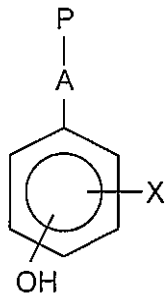
前記カテーテル本体の内部には隔壁により仕切られた同軸の内腔及び外腔が形成され、前記内腔及び前記外腔はそれぞれ、前記カテーテル本体の遠位端側で開口するが、前記隔壁が前記カテーテル本体の遠位端よりも近位端側へ奥まって位置することにより、前記内腔の開口部と前記カテーテル本体の遠位端との間に、前記内腔及び前記外腔のそれぞれに供給される液体が混合される混合室が形成されている前記マイクロカテーテル。

20

【0026】

(11) 前記内腔が、下記式(1)：

【化4】



(1)

30

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液、又は

40

過酸化水素を含む第2溶液のいずれか一方を供給するためのものであり、

前記外腔が、他方を供給するためのものである、上記(10)に記載のマイクロカテーテル。

【0027】

(12) 生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである上記(11)に記載のマイクロカテーテル。

【0028】

(13) 式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する

50

甜菜由来ペクチンである上記(11)に記載のマイクロカテーテル。

【0029】

本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2014-213293号の開示内容を包含する。

【発明の効果】

【0030】

本発明の塞栓形成用製剤は、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に速やかにゲル化する製剤(インジェクタブルゲル)である。血管内に、血管と同形状のゲルを隙間無く形成することができるため、wash outされにくい。また、ゲルの分解時間は、生体適合性ポリマーの種類や各成分の濃度等によってコントロールでき、生体への安全性が確保される。さらに、製剤に予め抗がん剤等の薬剤を含むことで、ゲルによる薬剤の保持及びゲルからの薬剤の徐放が可能となる。

10

【0031】

また、本発明のマイクロカテーテルによれば、複数の薬剤を内腔及び外腔のそれぞれに別々に注入し、カテーテルから放出される直前で混合し、均一な混合状態で血管内等に投与することができる。

【0032】

特に、本発明のマイクロカテーテルは、甜菜由来ペクチン等のフェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等を含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とを混合し、血管内への注入とともに反応して速やかにゲル化させ、血管を閉塞するための、上述のような本発明に係る塞栓形成用製剤(インジェクタブルゲル)の投与に適したカテーテルとして好適に用いられる。

20

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明の塞栓形成用製剤を門脈内投与後、Day 0における病理組織像(アルシアンブルー染色)を示す図である。

【図2】本発明の塞栓形成用製剤を門脈内投与後、Day 1における病理組織像(アルシアンブルー染色)を示す図である。

【図3】本発明の塞栓形成用製剤を門脈内投与後、Day 3における病理組織像(アルシアンブルー染色)を示す図である。

30

【図4】本発明の塞栓形成用製剤を門脈内投与後、Day 7における病理組織像(アルシアンブルー染色)を示す図である。

【図5】本発明の塞栓形成用製剤の門脈内投与後におけるAST及びALT変化を示すグラフである。

【図6】本発明の塞栓形成用製剤の門脈内投与後におけるGTP及び総ビリルビン変化を示すグラフである。

【図7】本発明のマイクロカテーテルの一実施形態を示す図である。

【図8】マイクロカテーテルの先端部の拡大断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

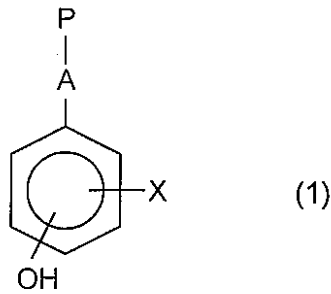
40

以下、本発明を詳細に説明する。

【0035】

本発明の塞栓形成用製剤は、下記式(1)：

【化5】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり(Pに結合する側から記載している)、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む溶液と、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む溶液と、過酸化水素を含む溶液とを含むことを特徴とする。これらの溶液を混合すると、フェノール性水酸基修飾ポリマーのフェノール部分において、過酸化水素が酸化剤として機能し、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ又は鉄ポルフィリン錯体による酸化的重合反応が起こってフェノール性水酸基修飾ポリマー同士が架橋することにより速やかにゲル化する。このような反応は生体内で起こっている反応であり、毒性がほとんどないという利点がある。本発明の塞栓形成用製剤は、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に速やかにゲル化する「インジェクタブルゲル」として使用することができる。

20

【0036】

上記式(1)において、 $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基としては、 $-OCO-CH=CH-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができる。また、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基としては、 $-CONH-CH_2-$ 基、 $-CONH-CH_2CH_2-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができ、 $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基としては、 $-HNCO-CH_2-$ 基、 $-HNCO-CH_2CH_2-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができる。さらに、OH基及びXは、ベンゼン環のいずれの部位に結合していても良く、Xに相当する $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等を挙げることができる。

30

【0037】

フェノール性水酸基修飾ポリマーと、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上(以下、「ペルオキシダーゼ等」という場合がある)に対し、過酸化酸素が接触することによって直ちにゲル化が始まるため、本発明の塞栓形成用製剤は、フェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等と過酸化水素とを分けておき、血管への注入直前に混合する必要がある。一方、フェノール性水酸基修飾ポリマーとペルオキシダーゼ等とは予め混合しておいても差し支えないため、製剤としての取り扱い性の観点から、本発明の塞栓形成用製剤は、フェノール性水酸基修飾ポリマーとペルオキシダーゼ等を含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とからなるキットとして構成することが好ましい。もっとも、これに限定されるものではなく、3液以上から構成しても良い。

40

【0038】

生体適合性ポリマーは、生体に使用した場合に、使用量においては毒性を示さず、化学的に不活性であり、非免疫性なものであれば適用可能である。好適な例として、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン等を挙げることができる。これらの生体適合性ポリマーに対し、式(1)で表されるフ

50

フェノール部分を含む側鎖を導入する方法としては、通常知られた方法により行うことができる。すなわち、一般的なカルボジイミドケミストリーと呼ばれる反応により、生体適合性ポリマーのアミノ基やカルボキシル基に、それぞれフェノール部分を含む3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸やチラミン等を反応させて導入することができる。なお、アミノ基を有する生体適合性ポリマーとしてはキトサンが挙げられ、カルボキシル基を有する生体適合性ポリマーとしてはゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン等を挙げるができる。

【0039】

特に、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーとして、甜菜由来ペクチンが好ましく用いられる。甜菜由来ペクチンは、甜菜から抽出、精製された多糖類である。具体的には、甜菜からショ糖を製造した後に残る甜菜糖粕(甜菜バルブ)や甜菜を出発原料とし、これらを水に懸濁し、pH1~7の酸性条件下、50~120の温度で酸性熱水抽出することにより製造することができるが、この製造法に限定されるものではない。

10

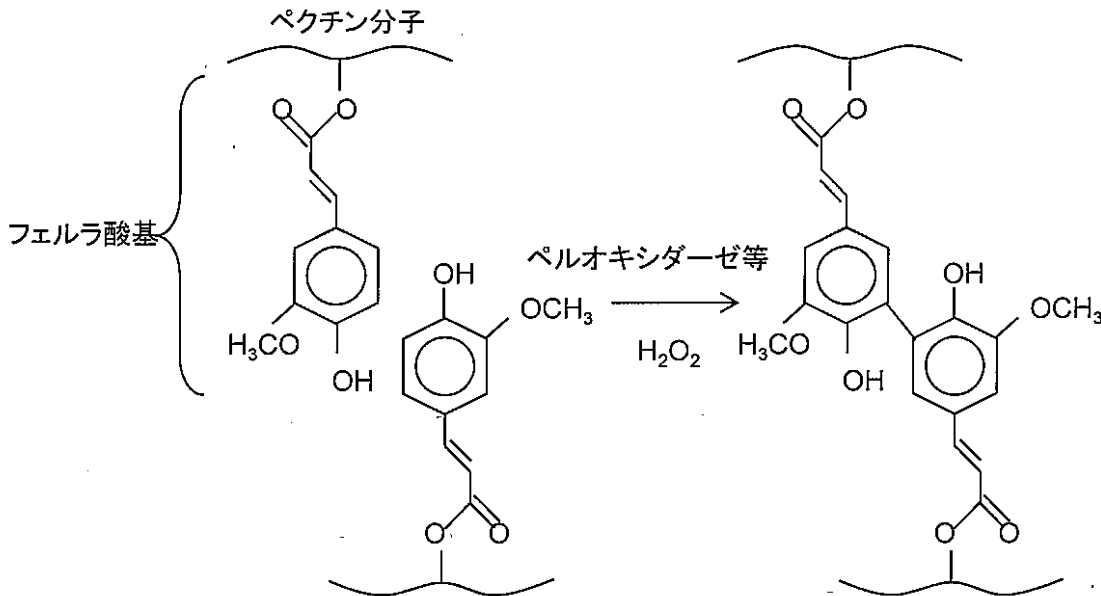
【0040】

甜菜由来ペクチンは、中性糖を有しており、下記式に示すようにフェルラ酸がその中性糖とエステル結合している。この甜菜由来ペクチンは、過酸化酸素を酸化剤として、ペルオキシダーゼ等による酸化的重合反応が起こり、フェノール部分が架橋して速やかにゲルを形成することができる。

20

【0041】

【化6】



30

【0042】

上記ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体としては、特に限定されるものではなく、天然及び合成のものを適用可能である。例えば、ペルオキシダーゼとしては、ヒト、ウシ等の動物由来のもの、西洋ワサビ等の植物由来のもの、細菌、カビ等の微生物由来のもの等を適宜選択して用いることができる。また、微生物等のペルオキシダーゼの遺伝子を大腸菌等の微生物等に組み込む遺伝子組み換え技術により調製したのもも適用可能である。

40

【0043】

フェノール性水酸基修飾ポリマー、ペルオキシダーゼ等及び過酸化水素の濃度は、それぞれの成分の具体的な種類や分子量、目標とするゲル化時間によって異なり特に限定され

50

るものではない。一例として、甜菜由来ペクチン及びペルオキシダーゼを含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とから塞栓形成用製剤を構成する場合、第1溶液中、甜菜由来ペクチンの濃度を0.5~10重量%、ペルオキシダーゼの濃度を0.5~200 unit/mlとすることが好ましい。また、第2溶液中、過酸化水素の濃度は0.1~200 mmol/lとすることが好ましい。さらに、第1溶液及び第2溶液は1:1~9:1(容量比)の比率で混合し、ゲル化させることが好ましい。なお、血管に注入する観点から、第1溶液の粘度は37で1~200 mPa·s程度であることが好ましい。なお、ペルオキシダーゼの活性とその重量の関係は210 unit/mgである。pH7.0、25において1分間に1 μmolのグアヤコールを酸化する酵素量を1 unitとしている。

10

【0044】

また、別の実施形態として、本発明に係る塞栓形成用製剤は、過酸化水素に代えてグルコースオキシダーゼ、コリンオキシダーゼ、アミノ酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、ピルビン酸オキシダーゼ及びコレステロールオキシダーゼから選択される一種以上(以下、「グルコースオキシダーゼ等」という場合がある)を用い、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、ペルオキシダーゼ等及びグルコースオキシダーゼ等を含む1液の製剤とすることができる。ここで、フェノール性水酸基修飾ポリマーとしては、上記と同様のポリマーを用いることができる。この1液からなる塞栓形成用製剤を生体内に注入すると、グルコースオキシダーゼ等によって生体内に過酸化水素が生成する。例えば、グルコースオキシダーゼが生体内のグルコースと反応して過酸化水素が生成するため、この過酸化水素が酸化剤として機能し、フェノール性水酸基修飾ポリマーが架橋してゲル化することとなる。2液を混合する必要がなく、1液を生体内に注入するだけでゲル化させることができるため有利である。

20

【0045】

グルコースオキシダーゼ等としては、天然及び合成のグルコースオキシダーゼ等を特に限定されることなく用いることができる。例えば、グルコースオキシダーゼとしては、アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)、ペニシリウム・クリソゲナム(Penicillium chrysogenum)等の微生物の産生する酵素である市販のグルコースオキシダーゼ等を使用することができる。

【0046】

この実施形態において、製剤におけるフェノール性水酸基修飾ポリマー、ペルオキシダーゼ等及びグルコースオキシダーゼ等それぞれの濃度は、各成分の具体的な種類や分子量、目標とするゲル化時間によって異なり特に限定されるものではない。一例として、フェノール性水酸基修飾ポリマーとして甜菜由来ペクチンを採用し、さらにペルオキシダーゼ及びグルコースオキシダーゼを用いる場合、製剤中、甜菜由来ペクチンが0.5~5.0重量%、ペルオキシダーゼが0.5~200 unit/ml、グルコースオキシダーゼが0.5~200 unit/mlの濃度範囲とすることが好ましい。なお、グルコースオキシダーゼの活性とその重量の関係は241 unit/mgである。pH5.1、35において1分間で1 μmolのD-グルコースをD-グルコノラクトンと過酸化水素に酸化する酵素量を1 unitとしている。

30

40

【0047】

また、本発明の塞栓形成用製剤は、必要に応じて、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、式(1)で表される別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーを含んでも良い。このような別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーは、過酸化水素と別の溶液であれば、別種のフェノール性水酸基修飾ポリマー単独の溶液や、他方のフェノール性水酸基修飾ポリマーあるいはペルオキシダーゼ等、グルコースオキシダーゼ等と一緒に溶液として用いることができる。これらの別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーは、主に、ゲルの分解時間を調節するために用いられる。例えば、甜菜由来ペクチンは、生体内に甜菜由来ペクチンの分解酵素がないため、分解速度が比較的遅い。そこで、例えば、より分解しやすいゼラチンを、甜菜由来ペクチン:ゼラチン=1:9~9:1(重量

50

比)の範囲で混合することにより、甜菜由来ペクチン同士だけでなく甜菜由来ペクチンとゼラチンの間も架橋してゲルが形成される。このゲルは、ゼラチンがより早く分解することにより架橋構造が壊れ、甜菜由来ペクチン単独のゲルに比べて50~200%程度、ゲルの分解時間を早めることができる。

【0048】

さらに、本発明の塞栓形成用製剤は、必要に応じて、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、アニリン又はその誘導体を含んでも良い。アニリンの誘導体としては、アニリン骨格にアルキル基、アミノ基、シアノ基、スルホン酸基、ヒドロキシ基、カルボキシル基を有する化合物等が適用可能であり、具体的にはアミノフェノール、ジアミノベンゼン等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。アニリン又はその誘導体は、上述のペルオキシダーゼ等、並びに過酸化水素又はグルコースオキシダーゼ等の存在下で、フェノール性水酸基修飾ポリマーと酸化的重合反応により反応し、ゲルを形成することができる。フェノール性水酸基修飾ポリマーとアニリン又はその誘導体を併用する場合は、その混合比は、所望のゲル化時間となるように適宜設定することができる。例えば、フェノール性水酸基修飾ポリマー：アニリン又はその誘導体=1：9~9：1(重量比)とすることができる。

10

【0049】

本発明の塞栓形成用製剤には、さらに、抗がん剤等の種々の薬剤を含有させることができる。これらの薬剤は、血管を閉塞するゲル中に保持され、ゲルの分解に伴い徐放させることができる。したがって、ドラッグデリバリーシステム(DDS)として利用することができる。抗がん剤としては、エピルピシン、シスプラチン等の従来知られた物質を挙げることができる。なお、ここで「抗がん剤」とは、悪性腫瘍(がん)の増殖を抑えることを目的とする薬剤であれば良く、狭義の抗がん剤のみならず、いわゆる制がん剤をも含む趣旨である。また、ゲル中の薬剤の濃度は、薬剤の種類や対象疾患に応じて適宜設定することができる。

20

【0050】

さらに、必要に応じて、本発明の塞栓形成用製剤には種々の添加剤を含有させることができる。添加剤の具体例としては、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸等のpH調整剤等を挙げることができる。

【0051】

本発明の塞栓形成用製剤は、種々の哺乳動物に対して適用可能である。哺乳動物としては、血管を塞栓することにより疾患の治療が期待されるヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等を挙げることができる。塞栓形成用製剤を注入する部位についても特に限定されるものではなく、対象疾患等に応じて決定することができる。好適な例としては、肝動脈等を挙げることができ、マイクロカテーテル等を用いて製剤を注入することができる。例えば、以下に説明するような本発明に係るマイクロカテーテルは、上記の塞栓形成用製剤を注入するためのカテーテルとして好適に用いられる。

30

【0052】

次に、その本発明に係るマイクロカテーテルについて詳細に説明する。

【0053】

図7及び図8に基づき、本発明のマイクロカテーテルの一実施形態について説明する。図7に示すように、本発明のマイクロカテーテル1は、遠位端1aにおいて開口するチューブ状のカテーテル本体10を有する。

40

【0054】

カテーテル本体10は、ステンレス鋼、プラスチック等の種々の材料からなり、通常は可撓性を有する。また、血管等の標的部位と適合性があることが好ましく、必要に応じて表面に親水性や抗菌性を付与するためのコーティングを施しても良い。また、透視下でのマイクロカテーテルの視認性の向上を目的として、カテーテル本体10の先端(遠位端1aを含む先端部分)の外側あるいは内側に、X線非透過性のチップを取り付けても良い。

【0055】

50

カテーテル本体 10 の内部には、図 8 に示すように、隔壁 100 により仕切られた同軸の内腔 101 及び外腔 102 が形成されている。そして、内腔 101 及び外腔 102 はそれぞれ、カテーテル本体 10 の遠位端 1a 側で開口するが、隔壁 100 がカテーテル本体 10 の遠位端 1a よりも近位端 1b 側へ奥まって位置することにより、内腔 101 の開口部 101a とカテーテル本体 10 の遠位端 1a との間に、内腔 101 及び外腔 102 のそれぞれに供給される液体 L_1 、 L_2 が混合される混合室 103 が形成されている。

【0056】

混合室 103 の大きさは、供給される L_1 、 L_2 が遠位端 1a から放出される前に十分に混合される大きさであれば良く、特に限定されるものではない。一例として、後述するようなフェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等を含む第 1 溶液及び過酸化水素を含む第 2 溶液を、内腔 101 及び外腔 102 のそれぞれに 0.1 ml / 分 ~ 1.0 ml / 分程度の圧力で供給し、混合室 103 において均一な混合状態とするためには、混合室 103 の直径を 1.5 ~ 5.0 mm、長さを 5 ~ 10 mm 程度とすることができる。なお、上記圧力は、血管造影時には 1.5 ml / 秒程度とすることができる。

10

【0057】

液体 L_1 、 L_2 は、近位端 1b 側に位置する接続部 104、105 にシリンジ等を接続することにより、内腔 101 及び外腔 102 のそれぞれに供給される。あるいは、カテーテル内に注入される液体の量及び / 又は注入圧力を制御するため、マイクロポンプ等を接続しても良い。また、必要に応じて、カテーテル本体 10 の外側にはバルーンを設け、血管等の標的とする管をバルーンによって拡張することができる。

20

【0058】

マイクロカテーテル 1 を導入する管は、ヒト等の哺乳動物の体内又は体外に位置する任意の管である。例えば、静脈、動脈、食道、尿道、腸等を挙げることができる。また、マイクロカテーテル 1 によって処置され得る器官及び組織には、哺乳動物の任意の器官及び組織が含まれ、具体例として、肝臓、心臓、肺、脳、腎臓、膀胱、腸、胃、膵臓、卵巣、前立腺等を挙げることができる。

【0059】

そして、マイクロカテーテル 1 によって投与される液体 L_1 、 L_2 としては、特に限定されるものではないが、本発明のマイクロカテーテルは、内腔 101 及び外腔 102 を介して別々に供給する必要があり、マイクロカテーテル 1 から放出される直前で液体 L_1 、 L_2 を混合し、場合によっては反応させることが求められるような液体について好適に用いられる。液体の例として、抗がん剤、抗炎症剤等の医薬として活性な化合物、担体、溶媒、ポリマー、タンパク質、細胞、造影剤、DNA、遺伝子 / ベクター系、抗血管形成剤、抗酸化剤、酸化剤、抗菌剤、麻酔剤等を挙げることができる。

30

【0060】

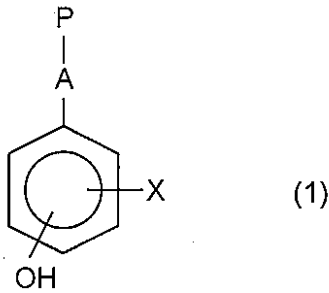
特に、本発明のマイクロカテーテルは、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に速やかにゲル化する製剤（インジェクタブルゲル）を投与するために好適に用いられる。この製剤は、血管内に、血管と同形状のゲルを隙間無く形成し、血管を閉塞する塞栓形成用製剤として用いられる。形成されたゲルは一定時間経過後に分解される。

【0061】

塞栓形成用製剤の一実施形態は、上述したような本発明の塞栓形成用製剤である。すなわち、下記式（1）：

40

【化 7】



10

(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり(Pに結合する側から記載している)、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上(以下、「ペルオキシダーゼ等」という場合がある)を含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とを含む。これらの第1溶液及び第2溶液のいずれか一方を、カテーテル本体10の内腔101に供給し、第1溶液及び第2溶液の他方を外腔102に供給し、混合室103において均一に混合した上で放出する。混合により、フェノール性水酸基修飾ポリマーのフェノール部分において、過酸化水素が酸化剤として機能し、ペルオキシダーゼ等による酸化的重合反応が起こってフェノール性水酸基修飾ポリマー同士が架橋し速やかにゲル化する。このような反応は生体内で起こっている反応であり、毒性がほとんどないという利点がある。

20

【0062】

上記式(1)において、 $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基としては、 $-OCO-CH=CH-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができる。また、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基としては、 $-CONH-CH_2-$ 基、 $-CONH-CH_2CH_2-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができ、 $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基としては、 $-HNCO-CH_2-$ 基、 $-HNCO-CH_2CH_2-$ 基等の直鎖状又は分岐状の基を挙げることができる。さらに、OH基及びXは、ベンゼン環のいずれの部位に結合していても良く、Xに相当する $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等を挙げることができる。

30

【0063】

フェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等に対し、過酸化酸素が接触することによって直ちにゲル化が始まるため、上記の塞栓形成用製剤は、フェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等と過酸化水素とを分けておき、血管への注入直前に混合する必要がある。一方、フェノール性水酸基修飾ポリマーとペルオキシダーゼ等とは予め混合しておいても差し支えないため、製剤としての取り扱い性の観点から、上記の塞栓形成用製剤は、フェノール性水酸基修飾ポリマーとペルオキシダーゼ等を含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とからなるキットとして構成されている。

40

【0064】

生体適合性ポリマーは、生体に使用した場合に、使用量においては毒性を示さず、化学的に不活性であり、非免疫性なものであれば適用可能である。好適な例として、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン等を挙げることができる。これらの生体適合性ポリマーに対し、式(1)で表されるフェノール部分を含む側鎖を導入する方法としては、通常知られた方法により行うことができる。すなわち、一般的なカルボジイミドケミストリーと呼ばれる反応により、生体適合性ポリマーのアミノ基やカルボキシル基に、それぞれフェノール部分を含む3-(p-ヒ

50

ドロキシフェニル)プロピオン酸やチラミン等を反応させて導入することができる。なお、アミノ基を有する生体適合性ポリマーとしてはキトサンが挙げられ、カルボキシル基を有する生体適合性ポリマーとしてはゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン等を挙げるができる。

【0065】

特に、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーとして、甜菜由来ペクチンが好ましく用いられる。甜菜由来ペクチンは、甜菜から抽出、精製された多糖類である。具体的には、甜菜からショ糖を製造した後に残る甜菜糖粕(甜菜パルプ)や甜菜を出発原料とし、これらを水に懸濁し、pH1~7の酸性条件下、50~120の温度で酸性熱水抽出することにより製造することができるが、この製造法に限定されるものではない。

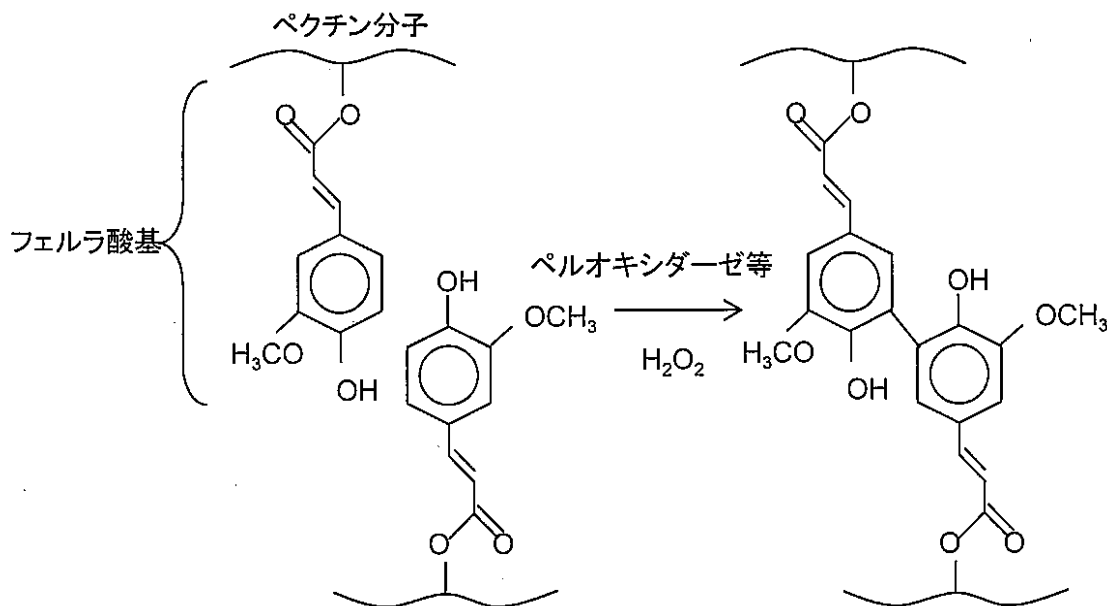
10

【0066】

甜菜由来ペクチンは、中性糖を有しており、下記式に示すようにフェルラ酸がその中性糖とエステル結合している。この甜菜由来ペクチンは、過酸化酸素を酸化剤として、ペルオキシダーゼ等による酸化的重合反応が起こり、フェノール部分が架橋して速やかにゲルを形成することができる。

【0067】

【化8】



20

30

【0068】

上記ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体としては、特に限定されるものではなく、天然及び合成のものを適用可能である。例えば、ペルオキシダーゼとしては、ヒト、ウシ等の動物由来のもの、西洋ワサビ等の植物由来のもの、細菌、カビ等の微生物由来のもの等を適宜選択して用いることができる。また、微生物等のペルオキシダーゼの遺伝子を大腸菌等の微生物等に組み込む遺伝子組み換え技術により調製したのも適用可能である。

40

【0069】

フェノール性水酸基修飾ポリマー、ペルオキシダーゼ等及び過酸化水素の濃度は、それぞれの成分の具体的な種類や分子量、目標とするゲル化時間によって異なり特に限定されるものではない。一例として、甜菜由来ペクチン及びペルオキシダーゼを含む第1溶液と、過酸化水素を含む第2溶液とから塞栓形成用製剤を構成する場合、第1溶液中、甜菜由来ペクチンの濃度を0.5~10重量%、ペルオキシダーゼの濃度を0.5~200 unit/mlとすることが好ましい。また、第2溶液中、過酸化水素の濃度は0.1~20

50

0 mmol/l とすることが好ましい。さらに、第1溶液及び第2溶液は1:1~9:1 (容量比)の比率で混合し、ゲル化させることが好ましい。なお、血管に注入する観点から、第1溶液の粘度は37 で1~200 mPa·s 程度であることが好ましい。なお、ペルオキシダーゼの活性とその重量の関係は210 unit/mg である。pH 7.0、25 において1分間に1 μmol のグアヤコールを酸化する酵素量を1 unit としている。

【0070】

さらに、塞栓形成用製剤は、必要に応じて、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、式(1)で表される別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーを含んでいても良い。このような別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーは、過酸化水素と別の溶液であれば、他方のフェノール性水酸基修飾ポリマー及びペルオキシダーゼ等と一緒に溶液として用いることができる。これらの別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーは、主に、ゲルの分解時間を調節するために用いられる。例えば、甜菜由来ペクチンは、生体内に甜菜由来ペクチンの分解酵素がないため、分解速度が比較的遅い。そこで、例えば、より分解しやすいゼラチンを、甜菜由来ペクチン:ゼラチン=1:9~9:1 (重量比)の範囲で混合することにより、甜菜由来ペクチン同士だけでなく甜菜由来ペクチンとゼラチンの間も架橋してゲルが形成される。このゲルは、ゼラチンがより早く分解することにより架橋構造が壊れ、甜菜由来ペクチン単独のゲルに比べて50~200%程度、ゲルの分解時間を早めることができる。

10

【0071】

さらに、塞栓形成用製剤は、必要に応じて、式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、アニリン又はその誘導体を含んでいても良い。アニリンの誘導体としては、アニリン骨格にアルキル基、アミノ基、シアノ基、スルホン酸基、ヒドロキシ基、カルボキシル基を有する化合物等が適用可能であり、具体的にはアミノフェノール、ジアミノベンゼン等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。アニリン又はその誘導体は、上述のペルオキシダーゼ等、並びに過酸化水素の存在下で、フェノール性水酸基修飾ポリマーと酸化的重合反応により反応し、ゲルを形成することができる。フェノール性水酸基修飾ポリマーとアニリン又はその誘導体を併用する場合は、その混合比は、所望のゲル化時間となるように適宜設定することができ、例えば、フェノール性水酸基修飾ポリマー:アニリン又はその誘導体=1:9~9:1 (重量比)とすることができる。

20

30

【0072】

塞栓形成用製剤には、さらに、抗がん剤、抗炎症剤等の医薬として活性な化合物、担体、溶媒、ポリマー、タンパク質、細胞、造影剤、DNA、遺伝子ノベクター系、抗血管形成剤、抗酸化剤、酸化剤、抗菌剤、麻酔剤等、種々の薬剤を含有させることができる。これらの薬剤は、血管を閉塞するゲル中に保持され、ゲルの分解に伴い徐放させることができる。したがって、ドラッグデリバリーシステム(DDS)として利用することができる。抗がん剤としては、エピルピシン、シスプラチン等の従来知られた物質を挙げることができる。なお、ここで「抗がん剤」とは、悪性腫瘍(がん)の増殖を抑えることを目的とする薬剤であれば良く、狭義の抗がん剤のみならず、いわゆる制がん剤をも含む趣旨である。また、ゲル中の薬剤の濃度は、薬剤の種類や対象疾患に応じて適宜設定することができる。

40

【0073】

さらに、必要に応じて、塞栓形成用製剤には種々の添加剤を含有させることができる。添加剤の具体例としては、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸等のpH調整剤等を挙げることができる。

【実施例】

【0074】

次に、実施例及び比較例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

50

【 0 0 7 5 】

(実施例 1)

甜菜由来ペクチン及びペルオキシダーゼを溶解した水溶液 0.9 ml と過酸化水素水溶液 0.1 ml の 2 液を混合した後、迅速にゲル化する各物質の濃度を調べた。その結果、それぞれの濃度が 3.0 (w/v) % (甜菜由来ペクチン濃度)、10 unit/ml (ペルオキシダーゼ濃度)、1 mmol/l (過酸化水素濃度) の時に、迅速に (10 秒以内) にゲル化することが分かった。

【 0 0 7 6 】

(実施例 2)

次に、血管内投与を想定して、血圧・脈拍・湿度の調整が可能な血管モデルを用いて、ゲル化の確認を行った。血管モデルは閉鎖回路であり、その途中には、アクリル板にて毛細血管を想定し 1.5 mm よりさらに細径の管まで作製されており、流れる液体内におけるゲル化の確認に有用なモデルである。この血管モデルに、蒸留水を 125 mmHg の圧力で循環させた。

10

【 0 0 7 7 】

次に、図 7 及び図 8 に示すようなマイクロカテーテルを作製した。このマイクロカテーテルは、遠位端 1 a の開口部の直径が 3 mm であり、内腔 1 0 1 の開口部の直径が 0.43 mm であり、混合室 1 0 3 の長さ (遠位端 1 a から隔壁 1 0 0 までの距離) が 5 mm である。なお、上記マイクロカテーテルは、既存の先端バルーン型カテーテル (内側の流路が 2 層構造のもの) を加工して作製したものである。作製したマイクロカテーテルは、内腔と外腔がそれぞれ独立しており、カテーテル先端において、内腔と外腔のそれぞれを通る第 1 溶液及び第 2 溶液が一緒になり、混合された状態でカテーテル先端から外部に放出されるように構成されている。

20

【 0 0 7 8 】

上記マイクロカテーテルの内腔に、甜菜由来ペクチン (濃度: 3.3 重量%)、ペルオキシダーゼ (濃度: 11.1 unit/ml) を含む水溶液 (第 1 溶液) を 0.9 ml / 分の速度で流し、他方の外腔には、過酸化水素 (濃度 10 mmol/l) を含む水溶液 (第 2 溶液) を 0.1 ml / 分の速度で流し、カテーテルの先端から第 1 溶液及び第 2 溶液の混合液 1.0 ml を血管モデル中に注入した。注入後、混合液は血管モデル中の細管に流れ、数秒後に細管を閉塞してゲル化した。

30

【 0 0 7 9 】

(実施例 3)

まず、甜菜由来ペクチン (濃度: 3.3 重量%)、ペルオキシダーゼ (濃度: 11.1 unit/ml、及び抗がん剤としてエピルピシン (濃度: 5 mg/ml) を含む水溶液 (第 1 溶液) と、過酸化水素 (濃度 10 mmol/l) を含む水溶液 (第 2 溶液) を調製した。次に、実施例 2 と同じマイクロカテーテルの内腔に、第 1 溶液を 0.9 ml / 分の速度で流し、他方の外腔には、第 2 溶液を 0.1 ml / 分の速度で流し、カテーテルの先端から第 1 溶液及び第 2 溶液の混合液 1.0 ml を外部へ放出した。放出後、混合液は数秒でゲル化した。エピルピシンを添加しない場合に比べて、ゲル化時間が延長する傾向はなく、ほぼ瞬時にゲル化し、ゲルに薬剤が保持されることが確認された。また、エピルピシンに代えて、抗がん剤であるシスプラチンを用いて同様の実験を行ったところ、エピルピシンの場合と同様にゲル化時間が延長する傾向はみられなかった。

40

【 0 0 8 0 】

(実施例 4)

まず、甜菜由来ペクチン (濃度: 3.6 重量%) 及び L929 線維芽細胞 (濃度: 1.5×10^5 cells/ml) を含む水溶液 1.0 ml と、ペルオキシダーゼ (濃度: 12 unit/ml) を含む水溶液 0.1 ml と、過酸化水素 (濃度 1.2 mmol/l) を含む水溶液 0.1 ml を調製した。次に、上記の甜菜由来ペクチン及び L929 線維芽細胞の水溶液に対し、ペルオキシダーゼ水溶液及び過酸化水素水溶液を加えて混合した。混合液は 10 秒後にゲル化し、厚さが 100 μ m 未満のゲル薄膜が形成された。このゲル

50

薄膜について、Cellstain（登録商標、細胞二重染色キット）を用いて生細胞及び死細胞を同時に染色し、蛍光顕微鏡にて観察した。観察の結果、ゲル化プロセスにおいて包括細胞はほとんど障害を受けず、生体に対する本発明の塞栓形成用製剤及びその製剤から形成するゲルの安全性は高いことが確認された。

【0081】

（実施例5）

次に、上記のマイクロカテーテルを用いて、本発明の塞栓形成用製剤を動脈内に投与した場合の副作用について動物モデルで確認した。

【0082】

まず、ウサギに全身麻酔施行後、開腹して盲腸を露出させ、門脈を穿刺し、透視下に門脈内に実施例2と同じマイクロカテーテルを留置した。甜菜由来ペクチン（濃度：3.3重量%）及びペルオキシダーゼ（濃度11.1unit/ml）を溶解させた水溶液（第1溶液）と、過酸化水素（濃度10mmol/l）を含む水溶液（第2溶液）をそれぞれマイクロカテーテルに接続し、シリンジポンプ（圧入器）を用いて、過酸化水素水溶液は0.1ml/分、甜菜由来ペクチン及びペルオキシダーゼを溶解した水溶液は0.9ml/分の速度で、マイクロカテーテル先端から混合液の血管内投与を行った。投与量は甜菜由来ペクチンが5mlとなるように設定した。門脈内投与後のウサギは、投与直後（30分）、1日後、3日後、そして7日後に採血し、肝臓を摘出し、血液生化学検査及び病理組織学的検討を行った。

【0083】

塞栓形成用製剤を門脈内投与後、Day3の肝臓の肉眼所見では、右側肝葉に赤褐色の色調変化と、形成されたゲルあるいはそれに付随する炎症によると考えられる点状の白色調変化を認めた。経時的な病理組織像（アルシアンブルー染色）を図1～4に示す。塞栓形成用製剤を注入後Day0（図1）、Day1（図2）、Day3（図3）、Day7（図4）では、それぞれ門脈内に注入され、塞栓物質として門脈内に残存したゲルが青く染色されていた（図1～4、灰色矢印）。塞栓形成用製剤は注入直後より、末梢の門脈内まで流入が認められ、Day1ではより末梢側の門脈内までゲルを同定可能であった。また、Day3では中枢側から末梢側へと押し流されるような像も観察され、特にDay3では塞栓に伴う肝障害が著明であった（図3、白矢印）。しかし、Day7では門脈内にゲルの残存を認めるものの、炎症は改善していた。Day0からDay7の病理組織において、肝動脈内へのゲルの流出は認めず、また、門脈内投与に関連したウサギの死亡は認められなかった。

【0084】

門脈内塞栓による肝臓への影響を血液生化学検査でも確認した。図5に示す通り、ASTはDay1、またALTはDay3をピークに最大で300IU/L弱の肝障害を認めたが、Day7ではいずれもコントロール群と同程度に改善していた。これらの変化はGTPでも同様であり（図6）、総ビリルビンはDay7においてもわずかに高い値であるが、肝不全の兆候を示すような著明な増加ではなかった。以上の通り、本発明の塞栓形成用製剤について、血管内でのゲル化と塞栓効果が確認された。また、本発明のマイクロカテーテルを用いた塞栓形成用製剤の投与により、血管内でのゲル化と塞栓効果が確認された。塞栓形成用製剤の血管内投与による副作用として、塞栓による肝障害が認められたが、いずれも一過性であり、7日目にはいずれも改善傾向を示すことが分かった。

【0085】

なお、本発明は上記した実施形態に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、実施形態の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

【符号の説明】

【0086】

- 1 マイクロカテーテル
- 1a 遠位端

10

20

30

40

50

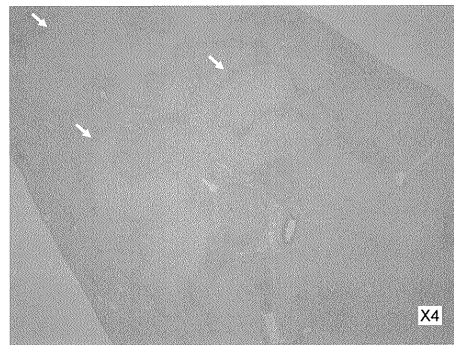
- 1 b 近位端
- 1 0 カテーテル本体
- 1 0 0 隔壁
- 1 0 1 内腔
- 1 0 2 外腔
- 1 0 3 混合室
- 1 0 4 接続部
- 1 0 5 接続部
- L₁、L₂ 液体
- 【 0 0 8 7 】

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

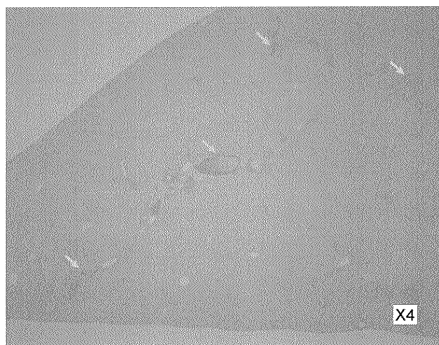
【 図 1 】



【 図 3 】



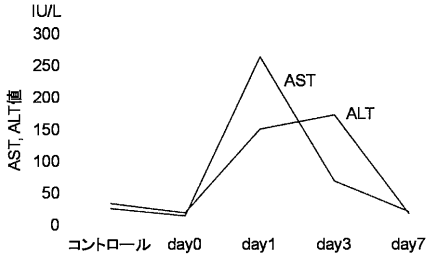
【 図 2 】



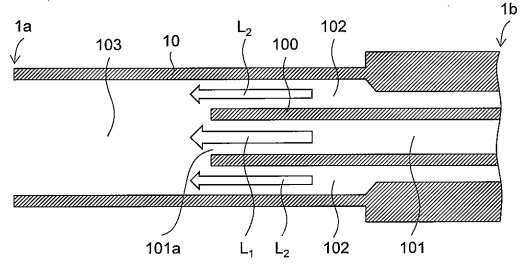
【 図 4 】



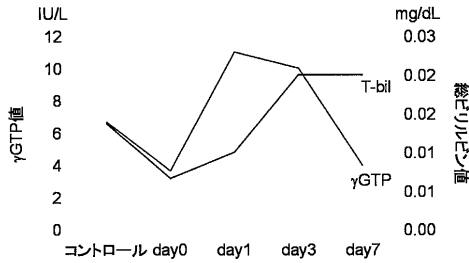
【 図 5 】



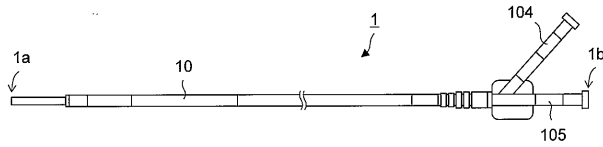
【 図 8 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成28年8月1日 (2016.8.1)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

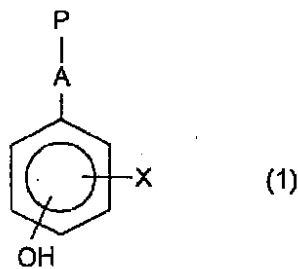
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

下記式 (1) :

【 化 1 】



(式中、 P は生体適合性ポリマーであり、 A は単結合であるか、又は - O C O - C₂ ~ C₄ - アルケニレン基、 - C O N H - C₁ ~ C₄ - アルキレン基もしくは - H N C O - C₁ ~ C₄ - アルキレン基であり、 X は水素又は C₁ ~ C₃ - アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む溶液と、

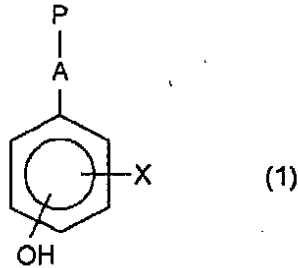
ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む溶液と、

過酸化水素を含む溶液と、
を含む、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に架橋反応によってゲル化する塞栓形成用製剤。

【請求項 2】

下記式 (1) :

【化 2】



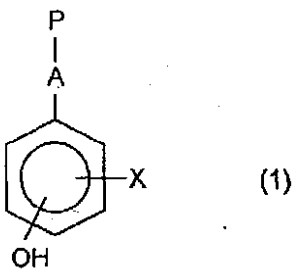
(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は -OCO-C₂~C₄-アルケニレン基、-CONH-C₁~C₄-アルキレン基もしくは -HNCO-C₁~C₄-アルキレン基であり、Xは水素又はC₁~C₃-アルコキシ基である)
で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液と、

過酸化水素を含む第2溶液と、
を含む、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に架橋反応によってゲル化する塞栓形成用製剤。

【請求項 3】

下記式 (1) :

【化 3】



(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は -OCO-C₂~C₄-アルケニレン基、-CONH-C₁~C₄-アルキレン基もしくは -HNCO-C₁~C₄-アルキレン基であり、Xは水素又はC₁~C₃-アルコキシ基である)
で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーと、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上と、グルコースオキシダーゼ、コリンオキシダーゼ、アミノ酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、ピルビン酸オキシダーゼ及びコレステロールオキシダーゼから選択される一種以上とを含む、生体に注入する前は液体であるが、生体への注入後に架橋反応によってゲル化する塞栓形成用製剤。

【請求項 4】

生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである請求項 1~3 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 5】

式 (1) で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する甜菜由

来ペクチンである請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 6】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、式(1)で表される別種のフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 7】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーに加えて、アニリン又はその誘導体を含む請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 8】

薬剤をさらに含む請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の塞栓形成用製剤。

【請求項 9】

薬剤が、抗がん剤である請求項 8 に記載の塞栓形成用製剤。

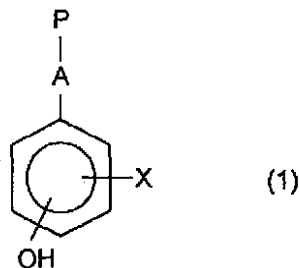
【請求項 10】

遠位端において開口するチューブ状のカテーテル本体を有するマイクロカテーテルであって、

前記カテーテル本体の内部には隔壁により仕切られた同軸の内腔及び外腔が形成され、前記内腔及び前記外腔はそれぞれ、前記カテーテル本体の遠位端側で開口するが、前記隔壁が前記カテーテル本体の遠位端よりも近位端側へ奥まって位置することにより、前記内腔の開口部と前記カテーテル本体の遠位端との間に、前記内腔及び前記外腔のそれぞれに供給される液体が混合される混合室が形成され、

前記内腔が、下記式(1)：

【化 4】



(式中、Pは生体適合性ポリマーであり、Aは単結合であるか、又は $-OCO-C_2 \sim C_4$ -アルケニレン基、 $-CONH-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基もしくは $-HNCO-C_1 \sim C_4$ -アルキレン基であり、Xは水素又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基である)

で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマー、並びに、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む第1溶液、又は

過酸化水素を含む第2溶液のいずれか一方を供給するためのものであり、

前記外腔が、他方を供給するためのものである、前記マイクロカテーテル。

【請求項 11】

(削除)

【請求項 12】

生体適合性ポリマーが、ゼラチン、ペクチン、アルブミン、ヒアルロン酸、アミロペクチン、キトサン、アルギン酸、カルボキシル基を有する変性ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース又はコラーゲンである請求項 10 に記載のマイクロカテーテル。

【請求項 13】

式(1)で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーが、フェルラ酸基を有する甜菜由来ペクチンである請求項 10 に記載のマイクロカテーテル。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2015/079405
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L31/00(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L31/00, A61K45/00, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/22, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P35/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 00/04053 A1 (E.I.DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 27 January 2000 (27.01.2000), claims; page 2, lines 30 to 31; page 11, lines 8 to 11, 17 to 21 & GB 9815200 A & EP 1098911 A1 & AU 4990199 A & CA 2335642 A & CN 1309667 A & ZA 200100094 A	1-9 10-13
Y A	JP 2012-162621 A (Osaka University), 30 August 2012 (30.08.2012), claims 1, 2, 5; paragraph [0049] (Family: none)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 December 2015 (21.12.15)		Date of mailing of the international search report 12 January 2016 (12.01.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/079405

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2012-050343 A (Osaka University), 15 March 2012 (15.03.2012), claims 1, 2; paragraph [0069] (Family: none)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 07-502057 A (GB R&D, C Ltd.), 02 March 1995 (02.03.1995), claims 1, 17; page 6, lower right column, lines 9 to 22 & US 5530112 A claims 1, 5; column 5, lines 20 to 33 & GB 9124427 A & WO 1993/010158 A1 & EP 612326 A1 & DE 69230690 T & NO 941813 A & FI 942245 A & BG 98769 A & HU 67479 A & ZA 9208825 A	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 2008-174510 A (Kyushu University), 31 July 2008 (31.07.2008), claims; paragraph [0064] (Family: none)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 2003-252936 A (Centmed Inc.), 10 September 2003 (10.09.2003), claims 1, 11 (Family: none)	1-7 8-13
Y A	JP 2005-103319 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 April 2005 (21.04.2005), claims; paragraph [0033] & WO 1998/003203 A1 & AU 3461597 A	1-9 10-13
Y A	WO 01/030411 A1 (Yasuhiko TABATA, Toru MIYAMOTO, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 May 2001 (03.05.2001), claims & US 7476648 B1 claims & WO 2001/030411 A1 & AU 7957800 A & CA 2389056 A	1-7 8-13
X A	JP 2001-520085 A (Micro Therapeutics, Inc.), 30 October 2001 (30.10.2001), claims; fig. 7 & US 6146373 A claims; fig. 7 & WO 1999/020326 A1 & EP 1030703 A1 & DE 69820105 D & AU 1697799 A & CA 2306992 A & AT 254937 T & ES 2210851 T	10 1-9, 11-13

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 7 9 4 0 5	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L31/00, A61K45/00, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/22, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P35/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
Y A	WO 00/04053 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 2000.01.27, 請求項、第2頁30-31行、第11頁8-11行、17-21行 & GB 9815200 A & EP 1098911 A1 & AU 4990199 A & CA 2335642 A & CN 1309667 A & ZA 200100094 A	1-9 10-13	
Y A	JP 2012-162621 A (国立大学法人大阪大学) 2012.08.30, 【請求項 1】、【請求項2】、【請求項5】、段落【0049】 (ファミリーなし)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13	
<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 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 21.12.2015		国際調査報告の発送日 12.01.2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 牧野 晃久	4C 4438 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2015/079405
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2012-050343 A (国立大学大阪大学) 2012. 03. 15, 【請求項 1】、 【請求項 2】、段落【0069】 (ファミリーなし)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 07-502057 A (ジーピー・アールアンドディ・シー・リミテッド) 1995. 03. 02, 請求項 1、請求項 17、第 6 頁右下欄 9-22 行 & US 5530112 A, 請求項 1、5、第 5 カラム 20-33 行 & GB 9124427 A & WO 1993/010158 A1 & EP 612326 A1 & DE 69230690 T & NO 941813 A & FI 942245 A & BG 98769 A & HU 67479 A & ZA 9208825 A	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 2008-174510 A (国立大学法人九州大学) 2008. 07. 31, 【特許請 求の範囲】、段落【0064】 (ファミリーなし)	1-4, 6, 8, 9 5, 7, 10-13
Y A	JP 2003-252936 A (株式会社セントメド) 2003. 09. 10, 【請求項 1】、 【請求項 11】 (ファミリーなし)	1-7 8-13
Y A	JP 2005-103319 A (山之内製薬株式会社) 2005. 04. 21, 【特許請求 の範囲】、段落【0033】 & WO 1998/003203 A1 & AU 3461597 A	1-9 10-13
Y A	WO 01/030411 A1 (田畑 恭彦、宮本 亨、科研製薬株式会社) 2001. 05. 03, 【特許請求の範囲】 & US 7476648 B1, 請求の範囲 & WO 2001/030411 A1 & AU 7957800 A & CA 2389056 A	1-7 8-13
X A	JP 2001-520085 A (マイクロ・セラピューティクス・インコーポレ ーテッド) 2001. 10. 30, 【特許請求の範囲】、図 7 & US 6146373 A, 請求の範囲、図 7 & WO 1999/020326 A1 & EP 1030703 A1 & DE 69820105 D & AU 1697799 A & CA 2306992 A & AT 254937 T & ES 2210851 T	10 1-9, 11-13

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 L 31/14 (2006.01)	A 6 1 L 31/14	3 0 0
A 6 1 M 25/14 (2006.01)	A 6 1 M 25/14	5 1 4
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00	5 2 0
A 6 1 L 31/16 (2006.01)	A 6 1 L 31/04	1 1 0
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 L 31/16	
	A 6 1 K 47/38	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 井戸 章雄

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内

(72) 発明者 吉田 昌弘

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内

(72) 発明者 境 慎司

大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB12 CC27 DD60 EE06 EE30 EE32 EE36 EE37 EE41
 EE42 EE43
 4C081 AA14 AC10 BA11 BB09 CD021 CD031 CD041 CD081 CD091 CE02
 DA12 DA15
 4C084 AA17 MA16 ZB261 ZB262
 4C167 AA02 BB02 BB10 BB26 CC08 EE07

【要約の続き】

- CONH - C₁ ~ C₄ - アルキレン基もしくは - HNC O - C₁ ~ C₄ - アルキレン基であり、Xは水素又はC₁ ~ C₃ - アルコキシ基である) で表されるフェノール性水酸基修飾ポリマーを含む溶液と、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼ、チロシナーゼ、カタラーゼ及び鉄ポルフィリン錯体から選択される一種以上を含む溶液と、過酸化水素を含む溶液と、を含むことを特徴とする。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。