

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年1月2日(02.01.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/005232 A1

(51) 国際特許分類:
A61L 27/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/023482

(22) 国際出願日: 2024年6月28日(28.06.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-108093 2023年6月30日(30.06.2023) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 古川 泰祐 (KOGAWA Taisuke); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP).
門脇 功治 (KADOWAKI Koji); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: IMPLANT MEDICAL DEVICE FOR SOFT TISSUE REPAIR AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称: 軟組織修復用のインプラント医療機器及びその製造方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide an implant medical device having excellent strength and flexibility. The present invention provides an implant medical device for soft tissue repair, the device having a polyester copolymer comprising a polyhydroxycarboxylic acid in which two types of hydroxycarboxylic acid monomers are main constituent units, and having a thickness of 1.0 mm to 20.0 mm inclusive and a bulk density of 0.40 g/cm³ to 1.50 g/cm³ inclusive.

(57) 要約: 本発明は、強度と柔軟性に優れた、インプラント医療機器を提供すること。本発明は、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有し、厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器を提供する。



WO 2025/005232 A1

明 細 書

発明の名称：

軟組織修復用のインプラント医療機器及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、軟組織修復用のインプラント医療機器及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 腱、腱が集合し板状となった腱板、及び靱帯は、筋肉と骨又は骨と骨を結合する組織であり、肩、肘、膝、手首、足首等の関節を円滑に可動するために重要な役割を果たしている。加齢による変性、外傷又はスポーツ等によるオーバーユースによって腱、腱板や靱帯が損傷、断裂することがあり、日常動作に支障を来し、運動時だけでなく安静時や夜間にも痛みを生じる。

[0003] 腱、腱板や靱帯のような軟組織を損傷した場合の治療として、断裂した腱、腱板や靱帯と、骨とを物理的に結合する外科的手術が行われてきたが、例えば肩の回旋腱板修復手術の場合には40%以上の割合で再断裂が発生するとの報告があり、広範囲の断裂の再建の場合には90%以上で再断裂が発生するとの報告もある。

[0004] 再断裂は、外科的に結合した腱、腱板や靱帯の組織が修復する過程において力学的強度が保持できていないことが原因で発生するとの考え方から、腱、腱板や靱帯と骨の結合部位にシート状の再建用材料で補強して力学的強度の保持や生物学的治癒促進を図る治療法が盛んに行われつつある。特に、修復した後に体内に残らないという点から生分解性の再建用材料が注目され、生物由来又は合成ポリマー由来の生分解性材料が本用途に使用されている。

[0005] 合成ポリマーからなるインプラント医療機器として、ポリ乳酸の繊維からなり、縦糸と横糸の本数が制御されたメッシュやポリ乳酸からなるフォームであり、アニーリングしたあと急冷することで有機溶媒に対する耐溶解性を向上させたメッシュで補強されたフォームが開示されている（特許文献1及

び2)。

[0006] また、柔軟性を有する合成ポリマーとして、乳酸とカプロラクトンからなる生分解性ポリエステルが記載されており（特許文献3）、特許文献3に記載の生分解性ポリエステルを用いた医療用成型体として、生体内に留置することを想定し、留置箇所周辺に硬組織がない場合にその成形体のヤング率を低く制御して軟組織と同様に扱うようにすることを可能とした医療用成型体が開示されている（特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特表2008-529749号

特許文献2：特許4937496号

特許文献3：国際公開第2019/035357号

特許文献4：国際公開第2020/122096号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら特許文献1及び2に記載のインプラント医療機器は、硬い合成ポリマーであるポリ乳酸を使用しているため、強度に優れるものの、柔軟性が不足しており、軟組織への追従性という観点で課題が残る。また、このような硬い合成ポリマーを使用した場合でも、厚みや密度を非常に小さくすることで柔軟性を付与できる可能性があるが、ポリマーが分解されやすいため軟組織の修復が完了する前に分解、吸収されてしまう。

[0009] 一方、特許文献3には、乳酸とカプロラクトンからなる生分解性ポリエステルの記載はあるが、軟組織修復用のインプラント機器に適用するための具体的な記載はない。また、特許文献4には、特許文献3記載の生分解性ポリエステルを用いた医療用成型体、医療機器、神経再生誘導チューブが記載しているが、軟組織修復用のインプラント機器に適用するための具体的な記載はなく、例えば特許文献1及び2に記載の形状（特に厚みや嵩密度）とした

場合、強度が不足してしまう。そのため、特許文献3及び4に記載されている柔らかい合成ポリマーを用いた場合であっても、軟組織修復用のインプラント機器に適用するためには厚みや嵩密度を適切な範囲に制御する必要がある。

[0010] そこで本発明は、柔らかい合成ポリマーである2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含む生分解性のポリエステルコポリマーを用い、かつ、厚みと嵩密度を適切な範囲に制御することで、強度と柔軟性に優れた、軟組織修復用のインプラント医療機器を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、以下の(1)～(19)の発明を見出した。

(1) 2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有し、厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器。

(2) 第一層及び第二層を有し、上記第一層の嵩密度が0.20 g/cm³以上0.95 g/cm³以下である、(1)記載のインプラント医療機器。

(3) 第一層及び第二層を有し、該第一層と該第二層の嵩密度は異なり、厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、全体の嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器。

(4) 2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有する、(3)記載のインプラント医療機器。

(5) 上記第一層の嵩密度が0.20 g/cm³以上0.95 g/cm³以下である、(3)又は(4)記載のインプラント医療機器。

(6) 上記第一層の嵩密度と上記第二層の嵩密度の差は、0.10 g/cm³以下である、(3)又は(4)記載のインプラント医療機器。

m^3 以上 $0.90\text{ g}/\text{cm}^3$ 以下である、(2)～(5)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(7) 上記第二層の嵩密度が $0.95\text{ g}/\text{cm}^3$ より大きく $2.00\text{ g}/\text{cm}^3$ 以下である、(2)～(6)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(8) 上記インプラント医療機器の厚みに対する上記第二層の厚みの比率が5%以上40%以下である、(2)～(7)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(9) 上記第一層と第二層が同じ成分で構成される、(2)～(8)のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

(10) 引張最大負荷が 20 N 以上 $2,000\text{ N}$ 以下である、(1)～(9)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(11) 引張弾性率が 0.01 MPa 以上 100 MPa 以下である、(1)～(10)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(12) 生分解性である、(1)～(11)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(13) 上記2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーをそれぞれ「モノマーA」、「モノマーB」とした場合に、上記ポリヒドロキシカルボン酸の下記の式1で表されるR値が 0.25 以上 0.99 以下である、(1)、(2)、(4)～(12)のいずれか記載のインプラント医療機器。

$$\text{R値} = [\text{AB}] / (2 [\text{A}] [\text{B}]) \times 100 \quad \cdots \text{式1}$$

[A] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基のモル分率 (%)

[B] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーB残基のモル分率 (%)

[AB] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB残基が隣り合った構造 (A-B、及びB-A) のモル分率 (%)

(14) 上記モノマーAは、乳酸、グリコール酸、ジラクチド及びグリコリドからなる群から選択されるモノマーであり、上記モノマーBは、ヒドロ

キシ吉草酸、ヒドロキシカプロン酸、バレロラクトン及びカプロラクトンからなる群から選択されるモノマーである、(13)記載のインプラント医療機器。

(15) ポリエステルコポリマーのみからなる、(1)～(14)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(16) 上記軟組織は、腱、腱板又は靱帯である、(1)～(15)のいずれか記載のインプラント医療機器。

(17) 筋肉と骨、又は、骨と骨に固定化して使用される、(1)～(16)のいずれか記載の断裂した軟組織の修復用のインプラント医療機器。

(18) (1)～(17)のいずれか記載のインプラント医療機器を筋肉と骨又は骨と骨に固定化する固定工程を有する、断裂した腱、腱板又は靱帯を修復する方法。

(19) (1)～(17)のいずれか記載のインプラント医療機器の製造方法。

[0012] さらに、本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、以下の(20)～(23)の発明を見出した。

(20) 2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有し、厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器。

(21) 第一層及び第二層を有し、上記第一層の嵩密度が0.20 g/cm³以上0.95 g/cm³以下である、(20)記載のインプラント医療機器。

(22) 上記2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーをそれぞれ「モノマーA」、「モノマーB」とした場合に、上記ポリヒドロキシカルボン酸の下記の式1で表されるR値が0.25以上0.99以下である、(20)又は(21)記載のインプラント医療機器。

$$R \text{ 値} = [AB] / (2[A][B]) \times 100 \quad \cdots \text{式1}$$

[A] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基のモル分率 (%)

[B] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーB残基のモル分率 (%)

[AB] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB残基が隣り合った構造 (A-B、及びB-A) のモル分率 (%)

(23) (20) 記載のインプラント医療機器の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明は、軟組織修復用途に適したインプラント医療機器を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]第一層及び第二層からなる外形構造が直方体のインプラント医療機器の例である。

[図2]貼付面が多角形の場合の例である。

[図3]貼付面が十字型の場合の例である。

[図4]貼付面がひょうたん型及び雲型の場合の例である。

[図5]貼付面が扇型の場合の例である。

[図6]貼付面がブローチ型の場合の例である。

[図7]貼付面がレンズ型の場合の例である。

[図8]貼付面に湾曲を持つ直方体を横から見た概略図である。

[図9]貼付面に凹凸を持つ直方体を横から見た概略図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の軟組織修復用のインプラント医療機器は、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有し、厚みが1.0mm以上20.0mm以下、かつ、嵩密度が0.40g/cm³以上1.50g/cm³以下であることを特徴とする。

[0016] また、本発明の軟組織修復用のインプラント医療機器は、第一層及び第二

層を有し、該第一層と該第二層の嵩密度は異なり、厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、全体の嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下であることを特徴とする。

[0017] 本明細書における軟組織とは、人体の構成要素のうち、骨を除いた組織のことを指すが、その中でも軟骨、腱、腱板、靱帯のことを指し、特に腱、腱板及び靱帯のことを指す。

[0018] 本発明におけるポリエステルコポリマーとは、主にエステル結合でモノマーが連結されたポリマーのうち、2種以上のモノマーからなるポリマーを指す。本明細書中においては、ウレタン結合やアミド結合等、エステル結合以外の結合でモノマーが一部連結されたポリマーもポリエステルという。

[0019] 生分解性を好適な範囲に制御するためには、モノマー連結に用いられる結合のうち、エステル結合以外の結合の数は、モノマー連結に用いられる結合の数を100%とした場合のうち、30%以下が好ましく、10%以下がより好ましく、5%以下がさらに好ましく、0%、すなわちエステル結合以外を含まない場合が、もっとも好ましい。

[0020] 本発明におけるポリエステルコポリマーは、ポリヒドロキシカルボン酸を含む。ポリヒドロキシカルボン酸とは、ヒドロキシカルボン酸から構成されるポリマーを指す。なお、ヒドロキシカルボン酸とは、同じ分子内にヒドロキシ基とカルボキシ基の両基をもつ化合物を指す。

[0021] ポリヒドロキシカルボン酸は生分解性を有するため、ポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーは、生分解性を備える。また、ポリエステルコポリマーが生分解性を有するため、ポリエステルコポリマーを含む本発明のインプラント医療機器も生分解性を備える。

[0022] 軟組織修復用途に好適に用いるためには、本発明のインプラント医療機器が生分解性を有することが好ましい。好適な生分解性を持たせるため、本発明のポリエステルコポリマーは、ポリエステルコポリマー100質量%に対して、ポリヒドロキシカルボン酸を50質量%以上含むことが好ましく、70質量%以上含むことがより好ましく、90質量%以上含むことがさらに好

ましく、100質量%含む、すなわちポリヒドロキシカルボン酸のみからなる場合がもっとも好ましい。

[0023] 本発明のインプラント医療機器が生分解性を備えるという観点から、本発明に用いるインプラント医療機器は、インプラント医療機器100質量%に対して、ポリエステルコポリマーを50質量%以上含むことが好ましく、70質量%以上含むことがより好ましく、90質量%以上含むことがさらに好ましく、100質量%含むこと、すなわちインプラント医療機器がポリエステルコポリマーのみからなることがもっとも好ましい。

[0024] 本明細書において生分解性とは、生体内や環境中で分解される性質のことを指す。より具体的には、後述の測定例1に従って求めた生分解度が60%以上であることを指す。生分解性と互換的に使用され得る用語として生体吸収性、生体適合性等が挙げられるが、これらの用語は主に生体内で分解される性質を指すことが多い。

[0025] ポリヒドロキシカルボン酸は、ヒドロキシカルボン酸の重合や、ヒドロキシカルボン酸のヒドロキシ基とカルボキシル基が分子内脱水縮合した環状化合物であるラクTONの重合、2分子のヒドロキシカルボン酸の互いのヒドロキシ基とカルボキシル基が脱水縮合した環状化合物であるラクチドの重合等で得ることができる。すなわち、ヒドロキシカルボン酸モノマーとして、ヒドロキシカルボン酸、ラクTON又はラクチドを用いることができる。

[0026] ヒドロキシカルボン酸モノマーに用いられるヒドロキシカルボン酸としては、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロシカプロン酸、ヒドロキシヘプタン酸、ヒドロシオクタン酸、ヒドロシノナン酸、ヒドロシデカン酸、ヒドロシウンデカン酸、ヒドロシドデカン酸及び(2-ヒドロシエトキシ)酢酸等が挙げられる。なかでも、乳酸、グリコール酸、ヒドロシ吉草酸又はヒドロシカプロン酸が好ましく、特に乳酸又はヒドロシカプロン酸が好ましい。

[0027] ヒドロキシカルボン酸モノマーに用いられるラクTONとしては、ブチロラクTON、バレロラクTON、カプロラクTON(以下、CL)、ジオキセパノン

、エチレンオキサラート、 α -ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、 β -プロピオラクトン又はピバロラクトン等を用いることができ、特にブチロラクトン、バレロラクトン、CL、 α -ジオキサノン又はトリメチレンカーボネートが好ましく、バレロラクトン又はCLがさらに好ましい。

[0028] ヒドロキシカルボン酸モノマーに用いられるラクチドとしては、乳酸2分子が脱水縮合したジラクチド（以下、LA）や、グリコール酸2分子が脱水縮合したグリコリド又はテトラメチルグリコリドを用いることができ、特にLA又はグリコリドが好ましい。

[0029] 本発明のポリヒドロキシカルボン酸は、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とする。ポリヒドロキシカルボン酸が、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とする、とは、当該2種類のモノマー残基数の和が、その他のモノマー残基を含めたポリヒドロキシカルボン酸全体に含まれる全てのモノマー残基数の和を100モル%とした場合に50モル%以上であり、かつ、それぞれの残基がポリヒドロキシカルボン酸全体に含まれる全てのモノマー残基数の和を100モル%とした場合に10モル%以上であることを意味する。

[0030] 本明細書においてモノマー残基とは、原則として、当該モノマーを含む2種以上のモノマーを重合して得られたポリヒドロキシカルボン酸の化学構造中における、当該モノマーに由来する化学構造の反復単位をいう。

[0031] 例えば、モノマーA残基とモノマーB残基とを主構成単位とする、とは、モノマーA残基とモノマーB残基の残基数の和が、ポリヒドロキシカルボン酸全体に含まれる全てのモノマー残基数の和を100モル%とした場合に50モル%以上であり、かつモノマーA残基が10モル%以上であり、かつモノマーB残基が10モル%以上であることを意味する。

[0032] ここで、モノマーA残基、モノマーB残基、その他の残基のモル分率（%）は、核磁気共鳴（以下「NMR」という）測定により、それぞれの残基に由来するシグナルの面積値より決定できる。例えば、モノマーA残基がLA残基、モノマーB残基がCL残基である場合には、後述する測定例2により

求めることができる。

[0033] なお、モノマーA残基、モノマーB残基及びその他の残基のモル分率（％）を計算する際は、当該モノマーに由来する化学構造の反復単位の分子量を用いて算出する。例えば、モノマーA残基がL A残基、モノマーB残基がC L残基である場合には、モノマーA残基の反復単位の分子量は144、モノマーB残基の反復単位の分子量は114となる。

[0034] モノマーA残基とモノマーB残基の和のモル分率（％）は、上述の定義から、その他のモノマー残基を含めたポリマー全体に含まれる全てのモノマー残基数の和を100モル％とした場合に50モル％以上であり、75モル％以上であることが好ましく、90モル％以上であることがより好ましい。

[0035] また、モノマーA残基及びモノマーB残基のモル分率（％）は、同じく上述の定義からそれぞれ10モル％以上であり、20モル％以上であることが好ましく、30モル％以上であることがより好ましく、40モル％以上であることがさらに好ましく、50モル％以上であることがもっとも好ましい。モノマーA残基及びモノマーB残基の和がポリマー全体の100モル％である、すなわちモノマーA及びモノマーBのみからなるポリマーは、特に好ましい態様として挙げられる。

[0036] さらに、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーをそれぞれ「モノマーA」、「モノマーB」とした場合に、下記の式1で表されるR値が0.25以上0.99以下である（以下、R値が0.25以上0.99以下であるポリヒドロキシカルボン酸を「ランダムポリマー」という）場合、本発明のより好ましい態様である。

$$R \text{ 値} = [AB] / (2 [A] [B]) \times 100 \quad \cdots \text{式1}$$

[A] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基のモル分率（％）

[B] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーB残基のモル分率（％）

[AB] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB

残基が隣り合った構造（A－B、及びB－A）のモル分率（％）

- [0037] ポリヒドロキシカルボン酸としてランダムポリマーを用いる、つまりポリヒドロキシカルボン酸のR値を上記範囲とすることで、柔軟なインプラント医療機器が得られるため好ましい。柔軟性の観点から、R値の下限は0.25以上が好ましく、0.45以上がより好ましい。
- [0038] 本発明に用いられるモノマーA及びモノマーBは、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシカプロン酸、ヒドロキシヘプタン酸、ヒドロキシオクタン酸、ヒドロキシノナン酸、ヒドロキシデカン酸、ヒドロキシウンデカン酸、ヒドロキシドデカン酸、（2－ヒドロキシエトキシ）酢酸、ブチロラクトン、バレロラクトン、CL、ジオキセパノン、エチレンオキサラート、p－ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、β－プロピオラクトン、ピバロラクトン、LA、グリコリド及びテトラメチルグリコリドから選択されるモノマーであることが好ましい。
- [0039] モノマーA及びモノマーBにおいて、モノマーAは、乳酸、グリコール酸、LA及びグリコリドからなる群から選択される少なくとも1つのモノマーであることが特に好ましい。また、モノマーBは、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシカプロン酸、バレロラクトン及びCLからなる群から選択される少なくとも1つのモノマーであることが特に好ましい。
- [0040] 本発明におけるポリエステルコポリマーの重量平均分子量は、測定例3に記載の方法で測定することができる。強度と生分解性を好適な範囲に制御する観点から、ポリエステルコポリマーの重量平均分子量は、50,000以上が好ましく、100,000以上がより好ましく、150,000以上がさらに好ましく、200,000以上がもっとも好ましい。重量平均分子量が大きくなるにつれて強度は高くなり、生分解に要する日数が多くなる。成形性の観点からは、ポリエステルコポリマーの重量平均分子量は、1,000,000以下が好ましく、800,000以下がより好ましく、500,000以下がさらに好ましい。
- [0041] 本発明におけるポリエステルコポリマーは、ポリエステルコポリマー同士

が連結したマルチポリエステルコポリマーであってもよい。このとき連結前のポリエステルコポリマーを便宜上「マクロマー」と表現する。本明細書ではポリエステルコポリマー 1 分子を構成するマクロマーの平均分子数を連結数と呼ぶ。連結数はポリエステルコポリマーの重量平均分子量をマクロマーの重量平均分子量で除した値を指す。

[0042] マルチポリエステルコポリマーは、ポリエステルコポリマーをそのまま連結又はリンカー分子を用いて連結することで作製することができる。マルチポリエステルコポリマーが直鎖構造をとるか、分岐構造をとるかは、ポリエステルコポリマーの構造及びリンカー分子の構造によって決定される。

[0043] ポリエステルコポリマーが分岐構造の場合、連結の仕方によらずマルチポリエステルコポリマーは分岐構造となる。ポリエステルコポリマーが直鎖構造の場合、そのまま連結又は直鎖構造のリンカー分子を用いて連結すると、マルチポリエステルコポリマーは直鎖構造となり、分岐構造のリンカー分子を用いて連結すると、マルチポリエステルコポリマーは分岐構造となる。

[0044] 直鎖構造のリンカー分子として、カルボキシル基、ヒドロキシ基及びアミノ基等の官能基を分子内に 2 つ有する化合物を用いることができ、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ドデカン二酸、エチレングリコール、プロパンジオール、ブタンジオール、ペンタンジオール、ヘキサジオール、ヘプタンジオール、オクタンジオール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール共重合体、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ブタンジアミン、ジアミノペンタン、ヘキサメチレンジアミン、ジアミノヘプタン、ジアミノオクタン、乳酸、グリコール酸、カプロン酸、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、バリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン、システイン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン及びグリシン等が挙げられる。

[0045] また、分岐構造のリンカー分子として、カルボキシル基、ヒドロキシ基及

びアミノ基等の官能基を分子内に2つ以上有する化合物を用いることができ、例えばリンゴ酸、酒石酸、クエン酸、チロシン、セリン、スレオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びリジン等が挙げられる。

[0046] 本発明のポリヒドロキシカルボン酸は、モノマーA残基又はモノマーB残基の少なくとも一方の結晶化率が14%未満であることが好ましい。当該結晶化率が14%未満であれば、インプラント医療機器の引張弾性率の上昇が抑えられ、軟組織修復用途に適したインプラント医療機器を得ることができる。モノマーA残基又はモノマーB残基の結晶化率は、10%以下であることがより好ましく、5%以下であることがさらに好ましい。なお、すべてのモノマー残基の結晶化率が低いことが好ましいが、一部のモノマー残基の結晶化率のみが低くてもよい。

[0047] 本明細書においてモノマー残基の結晶化率とは、あるモノマー残基のみからなるホモポリマーの単位重量当たりの融解熱と本発明のポリヒドロキシカルボン酸中の当該モノマー残基の重量分率の積に対する、本発明のポリヒドロキシカルボン酸中の当該モノマー残基単位重量当たりの融解熱の割合である。すなわち、モノマーA残基の結晶化率とは、モノマーAのみからなるホモポリマーの単位重量あたりの融解熱と本発明のポリヒドロキシカルボン酸中のモノマーA残基の重量分率の積に対する、ポリヒドロキシカルボン酸中のモノマーA残基単位重量当たりの融解熱の割合である。

[0048] モノマーA残基及びモノマーB残基の結晶化率は、それぞれ本発明のポリヒドロキシカルボン酸のモノマーA残基又はモノマーB残基の中で結晶構造を形成している割合を示す。

[0049] 特に、モノマーA残基がLAに由来する乳酸残基、モノマーB残基がCLに由来するカプロラクトン残基である場合には、乳酸残基の結晶化率は14%未満であることが好ましく、10%以下であることがより好ましい。結晶化率は、具体的には後述する測定例4に記載の方法で求めるものとする。

[0050] 本発明のインプラント医療機器の構造の一例を図1に示す。図1のインプラント医療機器は、それぞれの厚みと嵩密度が異なる、ポリエステルコポリ

マーからなるフィルム状の層（第一層２）とポリエステルコポリマーからなるフィルム状の層（第二層３）が重ね合わせられて形成された直方体の構造を有する。

[0051] ここで、インプラント医療機器が直方体の場合は、もっとも面積の大きい面及びその向かい合う面のうち嵩密度の低い方の層が含む面を便宜上、貼付面と呼ぶ。また、本発明のインプラント医療機器が円柱の場合は、２つの底面のうち嵩密度の低い方の層が含む底面を便宜上、貼付面と呼ぶ。図１のインプラント用医療機器であれば、直方体の構造であるため、第一層２が有する面積の大きい外面が貼付面１となる。

[0052] 本発明のインプラント医療機器の外形構造として、図１では直方体の構造を挙げたが、これに限定されない。外形構造の具体的な例として、直方体、角錐、球、円柱及び円錐等が挙げられるが、直方体又は円柱であることが好ましい。

[0053] なお、本発明において、直方体の貼付面の形状は、図１のインプラント機器が有する四角形だけでなく、例えば、図２に示すような三角形、五角形、十角形等の多角形や、図３に示す十字型の形状等も含む。

[0054] また、円柱の貼付面は、円だけでなく、例えば、楕円や、図４に示すひょうたん型及び雲型、図５に示す扇型、半月型及び涙滴型の形状、図６に示すブローチ型、図７に示すレンズ型等のような形状等も含む。また、外形構造を構成する面は図８のように一方の面が湾曲面であってもよく、図９に示すように一方の面が凹面や凸面を有する形状であってもよい。

[0055] 本発明におけるインプラント医療機器の厚みとは、インプラント医療機器が直方体及び円柱の場合は、貼付面とその向かい合う面間の距離を指す。厚みが均一でない場合は、最大厚みと最小厚みを含み、かつ面内で偏りが出ないように複数箇所厚みを測定し、その平均値をインプラント医療機器の厚みとする。また、インプラント医療機器が角錐の場合は底面の短辺の長さの半分の値を、球の場合は半径を、円錐の場合は底面の半径をインプラント医療機器の厚みとする。具体的な例として、図８の湾曲面を持つ形状であれば、

湾曲面内の湾曲の頂点ともう一方の面間の距離を最小厚み4とし、湾曲面の端ともう一方の面間の距離を最大厚み5とする。また、図9に示す凹面を有する形状の場合であれば、凹面の頂点ともう一方の面間の距離を最小厚み4とし、凹凸の無い面間の距離を最大厚み5とする。これらのインプラント医療機器の厚みは、測定例5に記載の方法で測定することができる。

[0056] 本発明のインプラント医療機器の厚みは、強度と柔軟性を好適な範囲に制御する観点から1.0～20.0mmが好ましく、1.2～10.0mmがより好ましく、1.5～5.0mmがさらに好ましく、2.0～3.0mmがもっとも好ましい。

[0057] また、本明細書では厚み方向と垂直な方向を縦方向、厚み方向及び縦方向と垂直な方向を横方向とし、本発明のインプラント医療機器の縦方向の長さを縦長さ、横方向の長さを横長さとする。なお縦長さと横長さはそれぞれの和が最大になるように選択する。本発明のインプラント医療機器の縦長さ及び横長さの範囲は特に定めないが、患部に留置可能な範囲としては、50cm以下、30cm以下、15cm以下又は5cm以下の範囲を選択可能である。一方で作製可能という観点から下限は0.1cm以上である。なお上記インプラント医療機器の厚みはインプラント医療機器の縦長さ及び横長さよりも必ず小さく、横長さは縦長さと同じか縦長さよりも小さい。

[0058] 上記インプラント医療機器の嵩密度は、インプラント医療機器の重量を、細孔も内部の空隙も含めた体積で除した値を指し、測定例6に記載の方法で測定することができる。上記強度と柔軟性を好適な範囲に制御する観点から、インプラント医療機器の嵩密度は、 0.40 g/cm^3 以上 1.50 g/cm^3 以下が好ましく、 0.45 g/cm^3 以上 1.40 g/cm^3 以下がより好ましく、 0.60 g/cm^3 以上 1.30 g/cm^3 がさらに好ましく、 0.80 g/cm^3 以上 1.20 g/cm^3 以下がもっとも好ましい。一方、後述する多血小板血漿（以下、PRP）の担持能を好適な範囲に制御する観点からは、 1.10 g/cm^3 以下が好ましく、 1.00 g/cm^3 以下がより好ましく、 0.90 g/cm^3 以下がさらに好ましく、 0.80 g/cm^3 以下

がもっとも好ましい。

[0059] 本発明のインプラント医療機器は、第一層及び第二層の少なくとも二つの層を含むことが好ましい。PRP担持能に優れた第一層と高い強度を有する第二層とを含む構造とすることで、軟組織修復用途に適した機能を発揮することができる。なお、第一層及び第二層以外の層を含んでもよいが、第一層及び第二層の厚みよりも小さくしなければならない。

[0060] 第一層の嵩密度及び第二層の嵩密度は、測定例6に記載の方法で測定することができる。PRPの担持能を好適な範囲に制御する観点から、第一層の嵩密度は、 0.20 g/cm^3 以上 0.95 g/cm^3 以下が好ましく、 0.25 g/cm^3 以上 0.85 g/cm^3 以下がより好ましく、 0.30 g/cm^3 以上 0.75 g/cm^3 以下がさらに好ましく、 0.35 g/cm^3 以上 0.60 g/cm^3 以下がもっとも好ましい。

[0061] 強度及び柔軟性を好適な範囲に制御する観点から、上記第二層の嵩密度は、 0.95 g/cm^3 より大きく 2.00 g/cm^3 以下が好ましく、 1.00 g/cm^3 以上 1.80 g/cm^3 以下がより好ましく、 1.05 g/cm^3 以上 1.65 g/cm^3 以下がさらに好ましく、 1.10 g/cm^3 以上 1.50 g/cm^3 以下がもっとも好ましい。

[0062] 第一層と第二層の嵩密度の組合せは、それぞれの層の嵩密度が上記の範囲であり、かつ、インプラント医療機器の全体としての嵩密度が上記の範囲であればどのような組み合わせであってもよいが、PRPの担持能を好適な範囲に制御する観点から、第一層の嵩密度と第二層の嵩密度の差が 0.10 g/cm^3 以上 0.90 g/cm^3 以下であることが好ましく、 0.15 g/cm^3 以上 0.80 g/cm^3 以下であることがより好ましく、 0.20 g/cm^3 以上 0.75 g/cm^3 以下であることがさらに好ましい。

[0063] 第一層の嵩密度及び第二層の嵩密度を測定するための前処理としては次のような方法が挙げられる。インプラント医療機器の断面を光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡等で観察することで、第一層と第二層の間に存在する境界面を確認し、境界面に沿って、境界面よりも十分に離れた面でインプラント医療

機器を切断し、第一層及び第二層の全部又は一部を得る。得られた第一層及び第二層の全部又は一部を測定例 6 に記載の方法で測定を行う。

[0064] インプラント医療機器の全体の厚みに対する第二層の厚みの比率は、測定例 7 に記載の方法で測定できる。インプラント医療機器の嵩密度を好適な範囲に制御する観点から、インプラント医療機器の厚みに対する第二層の厚みの比率は、5 %以上 40 %以下が好ましく、7 %以上 35 %以下がより好ましく、10 %以上 30 %以下がさらに好ましい。

[0065] 第一層と第二層における縦長さ、横長さは、第一層と第二層でそれぞれの長さが異なってもよいが、第一層と第二層における縦長さ、横長さがともに同一の長さであることが好ましい。

[0066] 本発明のインプラント医療機器は、第一層と第二層が同じ成分で構成されることが好ましい。同じ成分で構成されることにより、第一層と第二層の分解速度が等しくなり、インプラント医療機器全体が均一に分解、吸収されることが期待される。一方で、第一層と第二層に異なる成分を用いることで、意図的に分解期間を変化させ、軟組織の治療効果を最大化することも可能である。また、本発明を軟組織再生用途に使用する場合、第一層を貼付面とすることが好ましい。

[0067] 本発明のインプラント医療機器の引張最大負荷は、測定例 8 に記載の方法で測定することができる。具体的には引張最大負荷はある一回の測定で観測される最大の負荷を指す。インプラント医療機器の引張最大負荷は 20 N 以上が好ましく、50 N 以上がより好ましく、70 N 以上がさらに好ましい。上限は特に定めないが、実施可能な範囲としては、2,000 N 以下、1,000 N 以下又は 500 N 以下を選択可能である。

[0068] 本発明のインプラント医療機器の引張弾性率は、測定例 8 に記載の方法で測定することができる。インプラント医療機器の引張弾性率は、100 MPa 以下が好ましく、50 MPa 以下がより好ましく、20 MPa 以下がさらに好ましく、10 MPa 以下がもっとも好ましい。下限は特に定めないが、実施可能な範囲としては、0.01 MPa 以上、0.05 MPa 以上又は 0

、10MPa以上を選択可能である。

[0069] 本発明のインプラント医療機器の収納長さは、測定例9に記載の方法で測定することができる。本発明のインプラント医療機器の収納長さは、50mm以下が好ましく、30mm以下がより好ましく、15mm以下がさらに好ましく、10mm以下がもっとも好ましい。下限は特に定めないが、実施可能な範囲としては、0.1mm以上、1mm以上又は3mm以上を選択可能である。収納長さが小さいほど内径の小さな筒に収納することが可能なため、収納長さを上記範囲とすることで、内視鏡を用いた手術の際に、患部に速やかに送達することが可能である。

[0070] 軟組織修復のための外科的治療を行った後、組織の修復を促進させる目的で多血小板血漿（PRP）を患部に注入することがある。そのため本発明のインプラント医療機器はPRP担持能を有することが好ましい。

[0071] PRP担持能はインプラント医療機器の単位重量当たりのPRPの担持量で評価することができ、測定例10に記載の方法で測定することができる。一般的な治療におけるPRPの注入量は1mLであり、注入されたPRP全量をインプラント医療機器が担持するためには、PRP担持能は0.20g/g以上必要である。そのため、本発明のインプラント医療機器のPRP担持能は、0.20g/g以上が好ましく、0.40g/g以上がより好ましく、0.60g/g以上がさらに好ましく、0.80g/g以上がもっとも好ましい。

[0072] 本発明のインプラント医療機器は、射出成型、押出成形、凍結乾燥、電界紡糸法又は3Dプリント等様々な方法で作製することが可能であるが、嵩密度を精密に制御する観点から、凍結乾燥、電界紡糸法又は3Dプリントで作製することが好ましく、3Dプリントで作製することがより好ましい。

[0073] 3Dプリンターには、例えば熱溶解積層方式（FDM方式）、光造形方式（SLA方式又はDLP方式）、インクジェット方式、粉末焼結方式（SLS方式又はSLM方式）及び粉末固着方式等の方式が挙げられるが、本発明のインプラント医療機器は、熱溶解積層方式（FDM方式）、光造形方式（

S L A方式又はD L P方式)又は粉末焼結方式(S L S方式又はS L M方式)で作製することが好ましく、熱溶解積層方式(F D M方式)又は粉末焼結方式(S L S方式又はS L M方式)で作製することがより好ましい。

[0074] 3 Dプリントで作製する場合、積層していく各層の厚み(積層ピッチ)を設定できる。本発明のインプラント医療機器を作製する際は、任意の積層ピッチを選択することができ、例えば0. 0 1 m m以上1 m m以下である。

[0075] また、3 Dプリントで作製する場合、造形物の内側の充填方法(インフィルパターン)を選択することができる。インフィルパターンとしては、ライン、グリッド、トライアングル、トライヘキサゴン、キュービックサブディビジョン、オクテット、クォーターキュービック、ジグザグ、クロス、クロス3 D、スター、キュービック、ハニカム、3 Dハニカム、ジャイロイド、ヒンベルト曲線、アルキメデスコード及びオクタグラムスパイラル等が挙げられるが、本発明のインプラント医療機器を作製する際には、ライン、グリッド、トライアングル、トライヘキサゴン、ジグザグ、スター、キュービック、同心円、ハニカム、3 Dハニカム又はジャイロイドが好ましい。

[0076] 本発明のインプラント医療機器は、軟組織を修復するために用いられるが、特に断裂した軟組織を修復するために好適に用いることができる。断裂した軟組織の修復用に用いるためには、筋肉と骨又は骨と骨に固定化して使用されることが好ましい。断裂した腱、腱板又は靱帯を修復する方法においては、本発明のインプラント医療機器を筋肉と骨又は骨と骨に固定化する固定工程を有することが好ましい。

実施例

[0077] 以下、実施例及び比較例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0078] (測定例1：生分解性評価)

J I S K 6 9 5 0 (2 0 0 0) に規定される方法に準じて測定を行った。具体的には、培養びんに無機塩溶液(3 0 0 m L)、活性汚泥(9 m g)、及びポリエステルコポリマー又はインプラント医療機器(3 0 m g)を加

え、25℃で90日間攪拌した。その際、溶存酸素計を用いて、攪拌前後の溶存酸素量を求め、その差を酸素消費量とし、各材料を加えた際の酸素消費量を基に下記の式2に従って生分解度を算出した。この際、生分解度が60%以上のものを、生分解性を有する、とした。

$$\text{生分解度 (\%)} = (\text{BOD} - \text{B}) / \text{TOD} \times 100 \quad \cdots \text{式2}$$

BOD：ポリエステルコポリマー又はインプラント医療機器の酸素消費量

B：ブランクの酸素消費量

TOD：ポリエステルコポリマー又はインプラント医療機器が完全に酸化された場合に必要とされる理論的酸素消費量

[0079] (測定例2：各残基のモル分率及びR値)

精製したポリヒドロキシカルボン酸を重クロロホルムに溶解し、¹H-NMRを測定してポリヒドロキシカルボン酸中のモノマー残基のモル分率(%)を算出した。

[0080] なお、ポリヒドロキシカルボン酸が、2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とする場合、上記2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーをそれぞれ「モノマーA」、「モノマーB」とし、モノマーA残基及びモノマーB残基のモル分率(%)をそれぞれ算出した。また、必要に応じて、¹Hホモスピンドカップリング法により、モノマーA及びモノマーBのピークについて、隣り合うモノマー残基がモノマーA若しくはモノマーBに由来するシグナルで分離し、それぞれのピーク面積を定量した。それぞれのピーク面積比から、[AB]を計算し、下記式1よりR値を算出した。

$$\text{R値} = [\text{AB}] / (2 [\text{A}] [\text{B}]) \times 100 \quad \cdots \text{式1} \quad [\text{A}]$$

]: ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基のモル分率(%)

[B]: ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーB残基のモル分率(%)

[AB]: ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB残基が隣り合った構造(A-B及びB-A)のモル分率(%)

ここで、 $[AB]$ はポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB残基が隣り合った構造（ $A-B$ 、及び $B-A$ ）のモル分率（％）であり、具体的には $A-A$ 、 $A-B$ 、 $B-A$ 、 $B-B$ の総数に対する $A-B$ 、 $B-A$ の数の割合である。

[0081] 例えば、モノマーAがLA、モノマーBがCLの場合、下記の条件1で 1H ホモスピンデカップリング法を行い、LAのメチン基（5.10 ppm付近）、CLの α メチレン基（2.35 ppm付近）、 ϵ メチレン基（4.10 ppm付近）について、隣り合うモノマー残基がLA又はCLに由来するシグナルで分離し、それぞれのピーク面積を定量した。

条件1：

機器名：JNM-ECZ400R（日本電子株式会社製）

1H ホモスピンデカップリング照射位置：1.66 ppm

溶媒：重クロロホルム

測定温度：室温

[0082] （測定例3：重量平均分子量）

ポリエステルコポリマーをクロロホルムに溶解し、0.45 μm のシリンジフィルター（DISMIC-13HP；ADVANTEC社製）を通過させて不純物等を除去した後に下記の条件2にてGPC測定を行い、ポリエステルコポリマーの重量平均分子量を算出した。

条件2：

機器名：Prominence（登録商標；株式会社島津製作所製）

移動相：クロロホルム（HPLC用）（和光純薬工業株式会社製）

流速：1 mL／分

カラム：TSKgel（登録商標）GMH_{HR}-M（ $\phi 7.8 mm \times 300 mm$ ；東ソー株式会社製）

検出器：UV（254 nm）、RI

カラム、検出器温度：35℃

標準物質：ポリスチレン

[0083] (測定例4：DSC測定による結晶化率)

ポリヒドロキシカルボン酸を濃度が5質量%になるようにクロロホルムに溶解させ、その溶液をポリテトラフルオロエチレン（以下、PTFE）製シャーレ上に移して、常圧、室温下で1昼夜乾燥させた。これを50℃で一昼夜減圧乾燥させて、厚さ約100μmのフィルムを得た。

[0084] 得られたフィルム（約10mg）をアルミナPANに採取し、下記の条件3でDSC測定を行い、温度条件（D）から（E）の測定結果から、下記の式3及び式4を用いて結晶化率を算出した。

条件3：

機器名：EXSTAR 6000（セイコーインスツル株式会社製）

温度条件：（A）25℃→（B）250℃（10℃/分）→（C）250℃（5分）→（D）-70℃（10℃/分）→（E）250℃（10℃/分）→（F）250℃（5分）→（G）25℃（100℃/分）

標準物質：アルミナ

モノマーAの結晶化率 = （ポリヒドロキシカルボン酸の単位質量当たりのモノマーA残基由来の融解熱）／{（モノマーA残基のみからなるホモポリマーの単位質量当たり融解熱）×（ポリヒドロキシカルボン酸中のモノマーA残基の質量分率）} × 100 ……式3

モノマーBの結晶化率 = （ポリヒドロキシカルボン酸の単位質量当たりのモノマーB残基由来の融解熱）／{（モノマーB残基のみからなるホモポリマーの単位質量当たり融解熱）×（ポリヒドロキシカルボン酸中のモノマーB残基の質量分率）} × 100 ……式4

[0085] ここで、ホモポリマーの単位質量当たり融解熱は、次のように求めた。ホモポリマーを濃度が5質量%になるようにクロロホルムに溶解させ、その溶液をPTFE製シャーレ上に移して、常圧、室温下で一昼夜乾燥させた。これを減圧乾燥させて、フィルムを得た。得られたフィルムをアルミナPAN

に採取し、下記の条件4でDSC測定を行い、温度条件（D）から（E）の測定結果から得られる、グラフの融解ピーク面積から融解熱を読み取った。

条件4：

機器名：EXSTAR 6000（セイコーインスツル株式会社製）

温度条件：（A）25℃→（B）250℃（10℃/分）→（C）250℃（5分）→（D）-70℃（10℃/分）→（E）250℃（10℃/分）→（F）250℃（5分）→（G）25℃（100℃/分）

標準物質：アルミナ

[0086] （測定例5：インプラント医療機器の厚み）

インプラント医療機器の最大厚みと最小厚みを含み、かつ、面内で偏りが出ないように10箇所の厚みを、定圧厚さ測定器を用いて測定し、その平均値をインプラント医療機器の厚みとした。

[0087] （測定例6：インプラント医療機器の嵩密度、第一層の嵩密度、第二層の嵩密度）

本明細書では以下のように単語を定義する。

開気孔：物質表面に存在する、外気と接続された空隙。

閉気孔：物質内部に孤立している、外気と接続されていない空隙。

乾燥質量：物質のみの質量。W1と表す。

液中質量：物質を液体に浸した際の質量。W2と表す。

湿潤質量：物質と開気孔に満たされた液体の質量の和。W3と表す。

[0088] インプラント医療機器、第一層又は第二層（以下サンプルと呼ぶ）の嵩密度は次の手順で測定を行った。なおサンプルを乾燥させるために、常温で真空乾燥を行ってもよいが、その他の前処理は不要である。

[0089] 手順1：乾燥状態のサンプルの質量を、電子天秤を用いて測定し、このとき表示された値をW1とした。

手順2：電子天秤の上に水の入った容器を準備し、サンプル全体が浸るようにかつサンプルが底に接触しないように水中に沈め、このとき表示された値をW1-W2とした。また、手順1で求めたW1の値とW1-W2の値か

らW2の値を求めた。

手順3：水中からサンプルを取り出し、湿潤状態のサンプルの質量を、電子天秤を用いて測定し、このとき表示された値をW3とした。

[0090] 手順1～3で得られたW1、W2、W3の値と下記の式5を用いてサンプルの嵩密度を求めた。なお、サンプルが水に溶解してしまう場合は、水の代わりに密度が既知の液体を用いて上述の手順1～3を実施することで嵩密度を求めることができる。

$$\text{嵩密度} = (W1 \times \rho) / (W3 - W2) \quad \cdots \text{式5}$$

ρ ：手順1～3で用いた液体の密度。

ρ の値について、上述の通り水を用いた場合は $\rho = 1$ である。

[0091] (測定例7：全体の厚みに対する第二層の厚みの比率)

インプラント医療機器を厚み方向に切断した断面を電子顕微鏡にて観察し、得られた画像をもとに、インプラント医療機器の第二層の厚みを、視野を変えて3回測定した。さらに切断面を変えて前述の測定を3回行った。得られた9つの値の平均値をインプラント医療機器の第二層の厚みとし、下記の式6を用いて、全体の厚みに対する第二層の厚みの比率を求めた。

$$\text{第二層の厚み比率 (\%)} = \text{第二層の厚み} / \text{インプラント医療機器の厚み} \quad \cdots \text{式6}$$

[0092] (測定例8：引張最大負荷、引張弾性率)

インプラント医療機器をJIS K7161(2014)に規定される方法に準じ、下記の条件5に基づく引張試験を行い、引張最大負荷及び引張弾性率を測定した。各3回測定し、その数平均値を算出することにより、インプラント医療機器の引張最大負荷、引張弾性率を求めた。なお、引張最大負荷及び引張弾性率は小数点第2位を四捨五入した値を用いた。

条件5：

機器名：EZ-LX(株式会社島津製作所製)

初期長：10mm

引張速度：25mm/分

ロードセル：1 k N

[0093] (測定例 9：収納長さ)

インプラント医療機器を丸め、デジタルノギスを用いて直径を測定した。
なお直径又は厚みは、長さ方向と垂直な方向で測定を行った。

[0094] (測定例 10：PRP 担持能)

以下の手順で PRP を調製した。牛全血 25 mL を 50 mL 遠沈管に入れ、下記の条件 (1) で遠心分離を行った後、上澄みを採取した。続いて残った液体について下記の条件 (2) で遠心分離を行い、上澄みを採取し、先ほどの上澄みと混合し、PRP を調製した。

条件 (1)：140×g、10分、4℃→200×g、10分、4℃→300×g、10分、4℃

条件 (2)：3000 rpm、10分、4℃

[0095] 乾燥状態のインプラント医療機器の重量を測定し、これを W_i とした。続いてポリスチレン容器に PRP 15 mL を入れ、インプラント医療機器を浸し5分間静置した。その後インプラント医療機器を引き上げ、インプラント医療機器の重量を測定した。PRP 浸漬前後のインプラント医療機器の重量差からインプラント医療機器に担持されている PRP の重量を算出し、これを W_p とした。PRP 担持能は下記の式 7 から求めた。

$$\text{PRP 担持能} = W_p / W_i \cdots \text{式 7}$$

[0096] (合成例 1)

50.0 g の L, L-ジラクチド (PURASORB (登録商標) L; PURAC 社製) と、39.6 g の ϵ -カプロラクトン (富士フィルム和光純薬工業株式会社製) とを、モノマーとして、0.45 g のヒドロキシピバル酸を開始剤として、セパラブルフラスコに採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、37.4 mL のキシレン (富士フィルム和光純薬工業株式会社製) を添加し、2.0 mL のキシレン (富士フィルム和光純薬工業株式会社製) に溶解した触媒である 0.28 g のオクチル酸スズ (I I) (富士フィルム和光純薬工業株式会社製) を加え、130℃で15時間反応させ、粗コ

ポリマーを得た。得られた粗コポリマーを260 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある3000 mLのヘキサンに滴下して、沈殿物を得た。沈殿物を50℃で減圧乾燥してマクロマー1を得た。

[0097] マクロマー1を50 gと、触媒である1.3 gのp-トルエンスルホン酸4,4-ジメチルアミノピリジニウム（合成品）と、0.52 gの4,4-ジメチルアミノピリジン（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）を採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、184 mLのジクロロメタン（脱水）（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）に溶解し、縮合剤である0.56 mLのジイソプロピルカルボジイミド（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）を添加し、室温で2終夜縮合重合させた。

[0098] 反応混合物を240 mLのクロロホルムで希釈し、10.0 gのD,L-乳酸（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）を加え、30分間攪拌した。次に500 mLの0.5 M塩酸を添加した後20分間攪拌し、デカンテーションで水層を除去した。その後500 mLのイオン交換水を加え、10分間攪拌し、デカンテーションで水層を除去する工程を除去した水層のpHが7になるまで繰り返した。残った有機層を、攪拌状態にある3000 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この沈殿物を50℃で減圧乾燥し、ポリエステルコポリマー1を得た。

[0099] （合成例2）

50.0 gのL-ラクチド（PURASORB（登録商標） L ; PURAC社製）と、38.5 mLのε-カプロラクトン（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）とを、モノマーとしてセパラブルフラスコに採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、14.5 mLのトルエン（超脱水）（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）に溶解した触媒である0.81 gのオクチル酸スズ（I I）（富士フィルム和光純薬工業株式会社製）、助開始剤としてイオン交換水を、モノマー／助開始剤比が285.7となるよう添加し、90℃で1時間助触媒反応を行ったあと、150℃で12時間共重合反応させて、粗コポリマーを得た。

[0100] 得られた粗コポリマーを100 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある1400 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この操作を3回繰り返し、沈殿物を70℃で減圧乾燥してマクロマー2を得た。

[0101] マクロマー2を30 gと、触媒である1.12 gのp-トルエンスルホン酸4,4-ジメチルアミノピリジニウム（合成品）と、0.40 gの4,4-ジメチルアミノピリジン（富士フイルム和光純薬工業株式会社製）を採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、20%の濃度となるようジクロロメタン（脱水）（富士フイルム和光純薬工業株式会社製）に溶解し、20 mLのジクロロメタンに溶解した縮合剤である5.52 gのジシクロヘキシルカルボジイミド（シグマアルドリッチ社製）を添加し、室温で2日間縮合重合させた。

[0102] 反応混合物に120 mLのクロロホルムを添加し、攪拌状態にある2000 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この沈殿物を200 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある2000 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この操作を2回繰り返し、得た沈殿物を50℃で減圧乾燥し、ポリエステルコポリマー2を得た。

[0103] （合成例3）

50.0 gのL-ラクチド（PURASORB（登録商標）L；PURAC社製）と、38.5 mLのε-カプロラクトン（富士フイルム和光純薬工業株式会社製）とを、モノマーとしてセパラブルフラスコに採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、14.5 mLのトルエン（超脱水）（富士フイルム和光純薬工業株式会社製）に溶解した触媒である0.81 gのオクチル酸スズ（I）（富士フイルム和光純薬工業株式会社製）を添加し、150℃で6時間共重合反応させて、粗コポリマーを得た。

[0104] 得られた粗コポリマーを100 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある1400 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この操作を3回繰り返し、得た沈殿物を50℃で減圧乾燥し、ポリエステルコポリマー3を得た。

[0105] (合成例4)

50.0 gのL-ラクチド(PURASORB(登録商標) L; PURAC社製)をモノマーとしてセパラブルフラスコに採取した。これをアルゴン雰囲気下とし、14.5 mLのトルエン(超脱水)(富士フィルム和光純薬工業株式会社製)に溶解した触媒である0.81 gのオクチル酸スズ(11)(富士フィルム和光純薬工業株式会社製)、助開始剤としてイオン交換水を142.9のモノマー／助開始剤比となるよう添加し、90℃で1時間助触媒反応を行ったあと、150℃で3時間重合反応させた。

[0106] これに、38.5 mLのε-カプロラクトン(富士フィルム和光純薬工業株式会社製)を添加し、さらに150℃で6時間重合反応させ、粗コポリマーを得た。

[0107] 得られた粗コポリマーを100 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある1400 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この操作を3回繰り返し、沈殿物を70℃で減圧乾燥してマクロマー3を得た。

[0108] マクロマー3を7.5 gと、触媒である0.28 gのp-トルエンスルホン酸4,4-ジメチルアミノピリジニウム(合成品)と、0.10 gの4,4-ジメチルアミノピリジン(富士フィルム和光純薬工業株式会社製)を採取した。これらをアルゴン雰囲気下とし、27%の濃度となるようジクロロメタン(脱水)(富士フィルム和光純薬工業株式会社製)に溶解し、5 mLのジクロロメタンに溶解した縮合剤である1.38 gのジシクロヘキシルカルボジイミド(シグマアルドリッチ社製)を添加し、室温で2日間縮合重合させた。

[0109] 反応混合物に30 mLのクロロホルムを添加し、攪拌状態にある500 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この沈殿物を50 mLのクロロホルムに溶解し、攪拌状態にある500 mLのメタノールに滴下して、沈殿物を得た。この操作を2回繰り返し、得た沈殿物を50℃で減圧乾燥し、ポリエステルコポリマー4を得た。

[0110] 得られたポリエステルコポリマー1～4について、測定例1～4に記載の

測定を行った。結果を表 1 に示す。

[0111] [表1]

【表 1】

	モノマー		[A] (%)	[B] (%)	R	重量平均分子量		連結数	結晶化率 (%)	
	A	B				マクロマー	ポリエステル		A	B
ポリエステル コポリマー 1	LA	CL	49.1	50.9	0.54	58,437	261,158	4.5	0.0	0.0
ポリエステル コポリマー 2	LA	CL	49.5	50.5	0.99	32,833	262,666	8.0	0.0	0.0
ポリエステル コポリマー 3	LA	CL	49.6	50.4	0.47	-	41,618	-	16.2	0.0
ポリエステル コポリマー 4	LA	CL	50.7	49.3	0.30	57,167	169,166	3.0	42.2	0.0

[0112] (実施例 1)

ポリエステルコポリマー 1 を用いて、縦長さ及び横長さが 35 mm、厚みが 2 mm、第一層の嵩密度が 0.55 g/cm³、第二層の嵩密度が 1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が 30% になるように 3D プリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式 (FDM 方式) の 3D プリンターを用い、積層ピッチを 0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0113] (実施例 2)

ポリエステルコポリマー 1 を用いて、縦長さ及び横長さが 35 mm、厚みが 2 mm、第一層の嵩密度が 0.35 g/cm³、第二層の嵩密度が 1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が 10% になるように 3D プリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式 (FDM 方式) の 3D プリンターを用い、積層ピッチを 0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0114] (実施例 3)

ポリエステルコポリマー 1 を用いて、縦長さ及び横長さが 35 mm、厚みが 2 mm、第一層の嵩密度が 0.85 g/cm³、第二層の嵩密度が 1.00 g/cm³、第二層の厚み比率が 10% になるように 3D プリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式 (FDM 方式) の 3D プリン

ターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0115] (実施例4)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが2 mm、嵩密度が1.10 g/cm³になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリンターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0116] (実施例5)

ポリエステルコポリマー2を用いて、実施例1と同様の方法でインプラント医療機器を作製した。

[0117] (実施例6)

ポリエステルコポリマー3を用いて、実施例1と同様の方法でインプラント医療機器を作製した。

[0118] (実施例7)

ポリエステルコポリマー4を用いて、実施例1と同様の方法でインプラント医療機器を作製した。

[0119] (比較例1)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが0.4 mm、第一層嵩密度が0.55 g/cm³、第二層嵩密度が1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が50%になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリンターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0120] (比較例2)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが2 mm、嵩密度が0.35 g/cm³になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリン

ターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

(実施例8)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが20 mm、第一層の嵩密度が0.55 g/cm³、第二層の嵩密度が1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が30%になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリンターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

(実施例9)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが2 mm、第一層の嵩密度が0.20 g/cm³、第二層の嵩密度が1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が30%になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリンターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

(実施例10)

ポリエステルコポリマー1を用いて、縦長さ及び横長さが35 mm、厚みが2 mm、第一層の嵩密度が0.15 g/cm³、第二層の嵩密度が1.10 g/cm³、第二層の厚み比率が10%になるように3Dプリントでインプラント医療機器を作製した。なお熱溶解積層方式(FDM方式)の3Dプリンターを用い、積層ピッチを0.2 mm、インフィルパターンをグリッドに設定し、作製した。

[0121] 実施例1～10及び比較例1～2で得られたインプラント医療機器について、測定例5～10に記載の測定を行った。結果を表2に示す。

[0122]

[表2]

【表 2】

	ポリマー	厚み (mm)	層数	嵩密度 (g/cm ³)	第一層 嵩密度 (g/cm ³)	第二層 嵩密度 (g/cm ³)	第一層と 第二層の 嵩密度差 (g/cm ³)	第二層の 厚み 比率(%)	引張 弾性率 (MPa)	引張 最大 負荷(N)	PRP 担持能 (g/g)	収納 長さ (mm)
実施例1	ポリエステル コポリマー1	2.0	2	0.72	0.56	1.08	0.52	30%	2.4	59.8	0.91	9
実施例2	ポリエステル コポリマー1	2.0	2	0.43	0.36	1.08	0.72	10%	1.1	33.8	0.87	7
実施例3	ポリエステル コポリマー1	2.0	2	0.87	0.86	0.99	0.13	10%	4.8	73.5	0.41	11
実施例4	ポリエステル コポリマー1	2.0	1	1.08	-	-	-	-	6.1	182.1	0.14	13
実施例5	ポリエステル コポリマー2	2.0	2	0.72	0.56	1.08	0.52	30%	2.1	52.3	0.90	9
実施例6	ポリエステル コポリマー3	2.0	2	0.72	0.56	1.08	0.52	30%	22.7	18.4	0.87	9
実施例7	ポリエステル コポリマー4	2.0	2	0.72	0.56	1.08	0.52	30%	116.3	40.0	0.83	9
比較例1	ポリエステル コポリマー1	0.4	2	0.82	0.56	1.08	0.52	50%	0.2	5.7	-	3
比較例2	ポリエステル コポリマー1	2.0	1	0.36	-	-	-	-	1.5	9.3	0.18	7
実施例8	ポリエステル コポリマー1	20.0	2	0.72	0.56	1.08	0.52	30%	3.1	>200	0.90	45
実施例9	ポリエステル コポリマー1	2.0	2	0.49	0.23	1.08	0.85	30%	2.2	55.1	0.46	9
実施例10	ポリエステル コポリマー1	2.0	2	0.43	0.15	1.08	0.93	30%	1.8	55.3	0.19	9

[0123] 実施例1及び比較例1の結果から、インプラント医療機器の厚みを1.0mm以上とすることで、軟組織修復用途として好適な引張最大負荷が得られることが明らかとなった。また、実施例1及び比較例2の結果から、インプラント医療機器の嵩密度を0.40g/cm³以上とすることで、軟組織の修復用途として好適な引張最大負荷が得られることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0124] 本発明のインプラント医療機器は、軟組織の修復用途として用いることができ、その中でも特に軟骨、腱、腱板、靱帯の修復材料としての利用が挙げられる。

符号の説明

[0125] 1・・・貼付面、2・・・第一層、3・・・第二層、4・・・最大厚み、5・・・最小厚み

請求の範囲

- [請求項1] 2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有し、
厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器。
- [請求項2] 第一層及び第二層を有し、前記第一層の嵩密度が0.20 g/cm³以上0.95 g/cm³以下である、請求項1記載のインプラント医療機器。
- [請求項3] 第一層及び第二層を有し、該第一層と該第二層の嵩密度は異なり、
厚みが1.0 mm以上20.0 mm以下、かつ、全体の嵩密度が0.40 g/cm³以上1.50 g/cm³以下である、軟組織修復用のインプラント医療機器。
- [請求項4] 2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーを主構成単位とするポリヒドロキシカルボン酸を含むポリエステルコポリマーを有する、請求項3記載のインプラント医療機器。
- [請求項5] 前記第一層の嵩密度が0.20 g/cm³以上0.95 g/cm³以下である、請求項3又は4記載のインプラント医療機器。
- [請求項6] 前記第一層の嵩密度と前記第二層の嵩密度の差は、0.10 g/cm³以上0.90 g/cm³以下である、請求項2～5のいずれか一項記載のインプラント医療機器。
- [請求項7] 前記第二層の嵩密度が0.95 g/cm³より大きく2.00 g/cm³以下である、請求項2～6のいずれか一項記載のインプラント医療機器。
- [請求項8] 前記インプラント医療機器の厚みに対する前記第二層の厚みの比率が5%以上40%以下である、請求項2～7のいずれか一項記載のインプラント医療機器。
- [請求項9] 前記第一層と第二層が同じ成分で構成される、請求項2～8のいづ

れか一項記載のインプラント医療機器。

[請求項10] 引張最大負荷が20N以上2,000N以下である、請求項1～9のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

[請求項11] 引張弾性率が0.01MPa以上100MPa以下である、請求項1～10のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

[請求項12] 生分解性である、請求項1～11のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

[請求項13] 前記2種類のヒドロキシカルボン酸モノマーをそれぞれ「モノマーA」、「モノマーB」とした場合に、前記ポリヒドロキシカルボン酸の下記の式1で表されるR値が0.25以上0.99以下である、請求項1、2、4～12のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

$$R \text{ 値} = [AB] / (2[A][B]) \times 100 \quad \cdots \text{式1}$$

[A] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基のモル分率 (%)

[B] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーB残基のモル分率 (%)

[AB] : ポリヒドロキシカルボン酸中の、モノマーA残基とモノマーB残基が隣り合った構造 (A-B、及びB-A) のモル分率 (%)

[請求項14] 前記モノマーAは、乳酸、グリコール酸、ジラクチド及びグリコリドからなる群から選択されるモノマーであり、

前記モノマーBは、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシカプロン酸、バレロラクトン及びカプロラクトンからなる群から選択されるモノマーである、請求項13記載のインプラント医療機器。

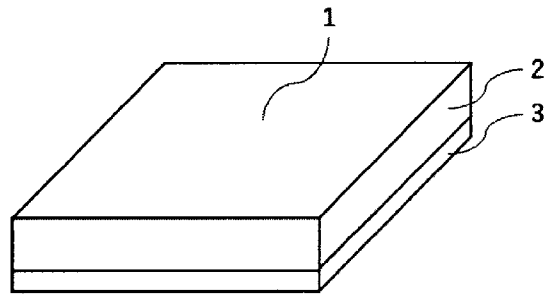
[請求項15] ポリエステルコポリマーのみからなる、請求項1～14のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

[請求項16] 前記軟組織は、腱、腱板又は靱帯である、請求項1～15のいずれか一項記載のインプラント医療機器。

- [請求項17] 筋肉と骨、又は、骨と骨に固定化して使用される、請求項1～16のいずれか一項記載の断裂した軟組織の修復用のインプラント医療機器。
- [請求項18] 請求項1～17のいずれか一項記載のインプラント医療機器を筋肉と骨又は骨と骨に固定化する固定工程を有する、断裂した腱、腱板又は靱帯を修復する方法。
- [請求項19] 請求項1～17のいずれか一項記載のインプラント医療機器の製造方法。

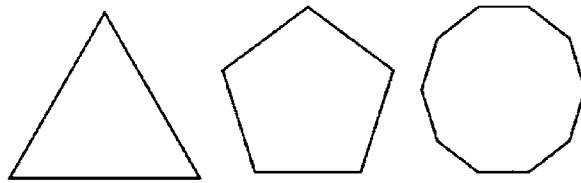
[図1]

【図 1】



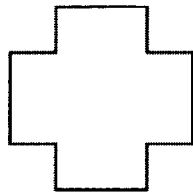
[図2]

【図 2】



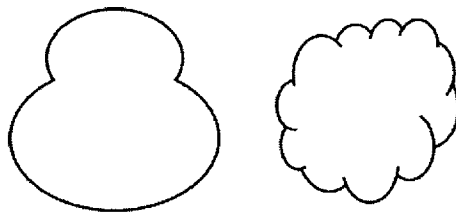
[図3]

【図 3】



[図4]

【図 4】



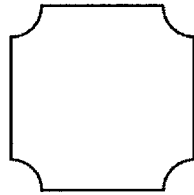
[図5]

【図 5】



[図6]

【図 6】



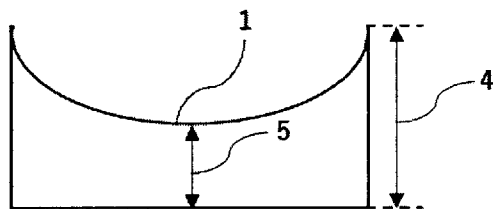
[図7]

【図 7】



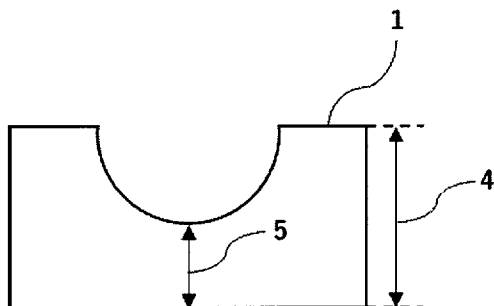
[図8]

【図 8】



[図9]

【図 9】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L 27/18 (2006.01)i FI: A61L27/18 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) A61L27/18 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2017-527341 A (OSSIO, LTD.) 21 September 2017 (2017-09-21) entire text, all drawings	1-19
A	WO 2006/028244 A1 (TEIJIN LIMITED) 16 March 2006 (2006-03-16) entire text, all drawings	1-19
A	JP 2009-506811 A (POLYMEDICS INNOVATIONS GMBH) 19 February 2009 (2009-02-19) entire text, all drawings	1-19
A	JP 8-206191 A (ETHICON INCORPORATED) 13 August 1996 (1996-08-13) entire text, all drawings	1-19
A	CN 1396192 A (ZHEJIANG UNIV) 12 February 2003 (2003-02-12) entire text, all drawings	1-19
A	CN 1396193 A (ZHEJIANG UNIV) 12 February 2003 (2003-02-12) entire text, all drawings	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “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 14 August 2024		Date of mailing of the international search report 27 August 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/023482

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2017-527341	A	21 September 2017	US 2017/0246355 A1 entire text, all drawings WO 2016/035088 A1 EP 3188693 A1 CN 106659522 A	
WO	2006/028244	A1	16 March 2006	TW 200612877 A	
JP	2009-506811	A	19 February 2009	US 2009/0220577 A1 entire text, all drawings WO 2007/025729 A2 EP 1919528 A2	
JP	8-206191	A	13 August 1996	US 5599852 A entire text, all drawings WO 1997/032614 A1 EP 711548 A1	
CN	1396192	A	12 February 2003	(Family: none)	
CN	1396193	A	12 February 2003	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61L 27/18(2006.01)i
FI: A61L27/18

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））
A61L27/18

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 - 2024年
日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年
日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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）
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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
A	JP 2017-527341 A（オッシオ リミテッド） 21.09.2017（2017 - 09 - 21） 全文，全図	1-19
A	WO 2006/028244 A1（帝人株式会社） 16.03.2006（2006 - 03 - 16） 全文，全図	1-19
A	JP 2009-506811 A（ポリメディクス イノベーション ゲームベーパー） 19.02.2009 （2009 - 02 - 19） 全文，全図	1-19
A	JP 8-206191 A（エチコン・インコーポレーテッド） 13.08.1996（1996 - 08 - 13） 全文，全図	1-19
A	CN 1396192 A（ZHEJIANG UNIV） 12.02.2003（2003 - 02 - 12） 全文，全図	1-19
A	CN 1396193 A（ZHEJIANG UNIV） 12.02.2003（2003 - 02 - 12） 全文，全図	1-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ 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、一般的技术水準を示すもの

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“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抵触するものではなく、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

14. 08. 2024

国際調査報告の発送日

27. 08. 2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

工藤 友紀 4C 1153

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/023482

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-527341	A	21.09.2017	US	2017/0246355	A1	
				全文, 全図			
				WO	2016/035088	A1	
				EP	3188693	A1	
				CN	106659522	A	
WO	2006/028244	A1	16.03.2006	TW	200612877	A	
JP	2009-506811	A	19.02.2009	US	2009/0220577	A1	
				全文, 全図			
				WO	2007/025729	A2	
				EP	1919528	A2	
JP	8-206191	A	13.08.1996	US	5599852	A	
				全文, 全図			
				WO	1997/032614	A1	
				EP	711548	A1	
CN	1396192	A	12.02.2003	(ファミリーなし)			
CN	1396193	A	12.02.2003	(ファミリーなし)			