

(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

2022年12月22日(22.12.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/264679 A1

(51) 国際特許分類:

A61L 31/00 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01) C08K 5/053 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01) C08L 101/14 (2006.01)

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, 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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/018075

(22) 国際出願日: 2022年4月18日(18.04.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(30) 優先権データ:

特願 2021-100418 2021年6月16日(16.06.2021) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 倉本 守 (KURAMOTO, Mamoru); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人太陽国際特許事務所 (TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 Tokyo (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: SUBMUCOSAL INJECTION MATERIAL FOR ENDOSCOPY

(54) 発明の名称: 内視鏡用粘膜下注入材

(57) Abstract: A submucosal injection material for endoscopy that comprises a water-soluble resin having a weight-average molecular weight of 10,000 or more, an organic compound having two or more hydroxyl groups and a molecular weight of 400 or less and water, and that has an electrical conductivity of 500 mS/m or less and an osmotic pressure ratio to physiological saline of 0.7-1.5.

(57) 要約: 重量平均分子量10,000以上の水溶性樹脂、水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物、及び水を含み、電気伝導度が、500 mS/m以下であり、且つ生理食塩水に対する浸透圧比が、0.7~1.5である、内視鏡用粘膜下注入材。



WO 2022/264679 A1

明 細 書

発明の名称：内視鏡用粘膜下注入材

技術分野

[0001] 本開示は、内視鏡用粘膜下注入材に関する。

背景技術

[0002] 消化管ポリープ、早期胃癌、早期大腸癌に対する治療法として、内視鏡的粘膜切除術（EMR：Endoscopic Mucosal Resection）及び内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：Endoscopic Submucosal Dissection）が知られている（日本大腸肛門病会誌66：941－949、2013参照）。

また、EMR又はESDでは、切除を容易とするために、病変部の粘膜下層内に内視鏡用粘膜下注入材を注入し、病変部下の粘膜を隆起させることが行われ、内視鏡用粘膜下注入材には優れた隆起性が求められる。

[0003] 安全性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の浸透圧は調整されており、例えば、特開2003－201257号公報においては、生理食塩水に対する浸透圧比が0.7～1.4に調整された内視鏡用粘膜下注入材が開示される。

また、国際公開第2013／077357号においては、糖アルコール等の浸透圧調整剤を含む内視鏡用粘膜下注入材が開示される。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] EMR又はESDでは病変部の切除に高周波ナイフが使用されるが、使用する内視鏡用粘膜下注入材によっては、スパークが発生し、スパーク発生の反作用により意図しない方向に進んだ高周波ナイフ又は上記スパークにより、病変部ではない部分が切除されるおそれがあった。また、上記スパークにより飛んだ飛沫が内視鏡レンズに付着して、内視鏡レンズを汚染してしまうおそれがあった。

そして、本発明者は、特開 2003-201257 号公報及び国際公開第 2013/077357 号において開示される内視鏡用粘膜下注入材では、上記スパークが生じ、切除を容易に行うことができないおそれがあり、切除容易性に改善の余地があるとの知見を得た。

[0005] 本開示は、上記事情に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、安全性、切除容易性及び隆起性に優れる内視鏡用粘膜下注入材を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 課題を達成するための具体的手段は以下の通りである。

<1> 重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂、水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物、及び水を含み、電気伝導度が、500 mS/m 以下であり、且つ生理食塩水に対する浸透圧比が、0.7～1.5 である、内視鏡用粘膜下注入材。

<2> 上記有機化合物が、グリコール化合物、糖アルコール化合物、単糖化合物及び二糖化合物を含む群より選択される 1 以上の化合物を含む、上記<1>に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<3> 上記有機化合物が、プロピレングリコール、トリエチレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群より選択される 1 以上のグリコール化合物を含む、上記<1>又は<2>に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<4> 上記有機化合物が、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール及びキシリトールからなる群より選択される 1 以上の糖アルコール化合物を含む、上記<1>又は<2>に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<5> 上記有機化合物の分子量が 200 以下である、上記<1>～<4>のいずれか 1 つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<6> 上記有機化合物が、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール、グルコース、プロピレングリコール、トリエチレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群より選択される 1 以上の化合物を含む、上記<1>又は<2>に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<7> 上記有機化合物の分子量が100以下である、上記<1>～<6>のいずれか1つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<8> 内視鏡用粘膜下注入材に対する上記有機化合物の含有率が、1.9質量%～9.0質量%である、上記<1>～<7>のいずれか1つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<9> 上記水溶性樹脂が、たんぱく質化合物、多糖類及びこれらの誘導体からなる群より選択される1以上の化合物を含む、上記<1>～<8>のいずれか1つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<10> 上記水溶性樹脂が、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ローカストビーンガム、デキストラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルデキストランナトリウム、疎水化ヒドロキシアルキルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン及びカゼインからなる群より選択される1つ以上の化合物を含む、上記<1>～<9>のいずれか1つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

<11> 内視鏡用粘膜下注入材に対する上記水溶性樹脂の含有率が、0.1質量%～1.5質量%である、上記<1>～<10>のいずれか1つに記載の内視鏡用粘膜下注入材。

発明の効果

[0007] 本開示によれば、安全性、切除容易性及び隆起性に優れる内視鏡用粘膜下注入材を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0008] 本開示において「～」を用いて示された数値範囲には、「～」の前後に記載される数値がそれぞれ最小値及び最大値として含まれる。

本開示中に段階的に記載されている数値範囲において、一つの数値範囲で記載された上限値又は下限値は、他の段階的な記載の数値範囲の上限値又は下限値に置き換えてもよい。また、本開示中に記載されている数値範囲において、その数値範囲の上限値又は下限値は、実施例に示されている値に置き

換えてもよい。

- [0009] 本開示において、浸透圧は、浸透圧計を使用し、第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日 厚生労働省告示第64号）の2.47浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）に準じて測定する。

浸透圧計としては、Gonotec社製のOSMOMAT300（D）又はこれと同様の装置を使用することができる。

なお、生理食塩水は、浸透圧が250mOsmol/kg～300mOsmol/kgである市販される生理食塩水を使用することができる。

市販される生理食塩水としては、例えば、大塚製薬株式会社製の大塚生食注（浸透圧288mOsmol/kg）を使用することができる。

浸透圧比は、測定される浸透圧を生理食塩水の浸透圧値で除することにより求める。

- [0010] 本開示において、電気伝導度は、内視鏡用粘膜下注入材を25℃とし、導電率計を使用することにより測定する。

導電率計としては、ペン型pH／導電率計MPC70（アズワン株式会社製）又はこれと同程度の装置を使用することができる。

- [0011] 本開示において、内視鏡用粘膜下注入材の粘度は、内視鏡用粘膜下注入材の温度を25℃とし、レオメーターを周波数100Hzの条件で使用するにより測定する。

レオメーターとしては、コーンプレート型治具（平行プレート、10mmφ）を取り付けたレオメーター（アントンパール社製、自動レオメーターMCR102）又はこれと同程度の装置を使用することができる。

- [0012] 本開示において、重量平均分子量10,000以上の水溶性樹脂の重量平均分子量（Mw）は、下記測定条件において、下記GPC測定装置を使用して測定し、標準ポリスチレンの検量線を使用して換算した値である。また、検量線の作成は、標準ポリスチレンとして5サンプルセット（「PStQuick MP-H」及び「PStQuick B」、東ソー株式会社製）を用いた。

(GPC測定装置)

・GPC装置：高速GPC装置「HCL-8320GPC」、検出器は示差屈折計又はUV、東ソー株式会社製

・カラム：TSK gel SuperHZM-H、TSK gel SuperHZ4000及びTSK gel SuperHZ200（いずれも東ソー株式会社製）をこの順番で直列に接続して用いた。

(測定条件)

・溶媒：N-メチルピロリドン（NMP）

・カラム温度：40℃

[0013] 本開示において、水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物の分子量は化合物の化学構造から求めるが、有機化合物がオリゴマー等の重合物である場合は、上記測定条件においてGPC測定装置を使用して測定する。

[0014] 本開示において、「水溶性樹脂」とは、液温22℃及びpH7.0の水100gへの溶解度が0.1g以上である樹脂を指す。

[0015] 本開示において「(メタ)アクリル」とは、アクリル及びメタクリル基の少なくとも一方を意味する。

[0016] <内視鏡用粘膜下注入材>

本開示の内視鏡用粘膜下注入材は、重量平均分子量10,000以上の水溶性樹脂、水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物、及び水を含み、電気伝導度が、500mS/m以下であり、且つ生理食塩水に対する浸透圧比が、0.7～1.5である。

[0017] 本開示の内視鏡用粘膜下注入材は、優れた切除容易性、安全性及び隆起性を有する。

なお、本開示において、優れた安全性を有する内視鏡用粘膜下注入材とは、内視鏡用粘膜下注入材を粘膜下層へ注入した際、組織細胞の脱水又は組織細胞の水分の過剰な取り込みによる細胞死を引き起こすことを抑制することができる内視鏡用粘膜下注入材を指す。

[0018] 上記効果が奏される理由は以下のように推測されるが、これに限定されない。

本開示の内視鏡用粘膜下注入材が、重量平均分子量10,000以上の水溶性樹脂及び水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物を含むことにより、内視鏡用粘膜下注入材の電気伝導度及び生理食塩水に対する浸透圧比が良好な数値となり、上記した切除容易性及び安全性が向上すると推測される。

また、上記有機化合物の分子量が400超である場合、本開示の内視鏡用粘膜下注入材の浸透圧を向上させるために、上記有機化合物の添加量を増やす必要があり、内視鏡用粘膜下注入材を注入し、隆起させた部分に段差が生じ、切除容易性が低下する傾向にある。本開示の内視鏡用粘膜下注入材に含まれる水酸基を2つ以上有する有機化合物は、分子量分子量が400以下であるため添加量を抑えることができ、上記段差に起因する切除容易性の低下を抑制できると推測される。

重量平均分子量が10,000以上の水溶性樹脂を内視鏡用粘膜下注入材が含むことにより、内視鏡用粘膜下注入材の粘度が上昇し、隆起性が向上すると推測される。

また、内視鏡用粘膜下注入材の電気伝導度が500 mS/m以下であることにより、高周波ナイフ使用時におけるスパーク（放電による火花）の発生を抑制することができ、切除容易性が向上すると推測される。

また、内視鏡用粘膜下注入材の生理食塩水に対する浸透圧比が0.7～1.5であることにより、病変部の粘膜下層内に注入した際、周囲の細胞と内視鏡用粘膜下注入材との間の水分の移動を抑制することができ、安全性が向上すると推測される。

[0019] 切除容易性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の電気伝導度は、100 mS/m以下であることが好ましく、50 mS/m以下であることがより好ましく、10 mS/m以下がさらに好ましく、1 mS/m以下が特に好ましい。

電気伝導度の下限値は特になく、低ければ低いほど良いが、例えば、 0.1 mS/m 以上とすることができる。

内視鏡用粘膜下注入材の電気伝導度は、重量平均分子量 $10,000$ 以上の水溶性樹脂及び水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物の種類及び含有率を変更することにより調整することができる。

[0020] 安全性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の生理食塩水に対する浸透圧比は、 $0.8 \sim 1.3$ であることがより好ましく、 $0.9 \sim 1.1$ であることがさらに好ましい。

内視鏡用粘膜下注入材の生理食塩水に対する浸透圧比は、重量平均分子量 $10,000$ 以上の水溶性樹脂及び水酸基を 2 つ以上有し、且つ重量平均分子量 400 以下の有機化合物の種類及び含有率を変更することにより調整することができる。

[0021] 安全性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材におけるエンドトキシン量は、少なければ少ないほど好ましく、具体的には 50 EU/mL 以下であることが好ましい。

なお、本開示において、エンドトキシン量は、第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日 厚生労働省告示第 64 号）のゲル化法に従い測定する。エンドトキシン測定試薬としてリムルスカラー K Y テストワコーを、エンドトキシン標準品として日本薬局方エンドトキシン標準品を使用する。

[0022] 隆起性及び易注入性の観点から、 25°C における内視鏡用粘膜下注入材の粘度は、 $10 \text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 500 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ であることが好ましく、 $50 \text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 200 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ であることがより好ましい。

[0023] （重量平均分子量 $10,000$ 以上の水溶性樹脂）

本開示の内視鏡用粘膜下注入材は、重量平均分子量 $10,000$ 以上の水溶性樹脂（以下、特定水溶性樹脂ともいう）を含む。

隆起性の観点から、特定水溶性樹脂の重量平均分子量は、 $10,000$ 以上であることが好ましく、 $100,000$ 以上であることがより好ましい。

特定水溶性樹脂の重量平均分子量の上限値は、特に限定されるものではな

いが、易注入性の観点から、10,000,000以下であることが好ましく、5,000,000以下であることがより好ましく、2,000,000以下であることがさらに好ましい。

[0024] 切除容易性、安全性及び隆起性の観点から、特定水溶性樹脂は、たんぱく質化合物、多糖類及びこれらの誘導体からなる群より選択される1以上の化合物を含むことが好ましい。なお、誘導体とは、化合物の基本骨格を保持したまま構造の一部を改変（置換基の変更、置換基の導入等）した化合物を意味する。

[0025] たんぱく質化合物としては、カゼイン、アルブミン、メチル化コラーゲン、加水分解コラーゲン、水溶性コラーゲン、ゼラチン、合成ペプチド等が挙げられる。

[0026] 多糖類としては、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ローカストビーンガム、デキストラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシアルキルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、カルボキシメチルデキストランナトリウム、疎水化ヒドロキシアルキルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アラビアガム、トラガカントガム、カラヤガム、タマリンドガム、グアーガム、ジェランガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム等が挙げられる。

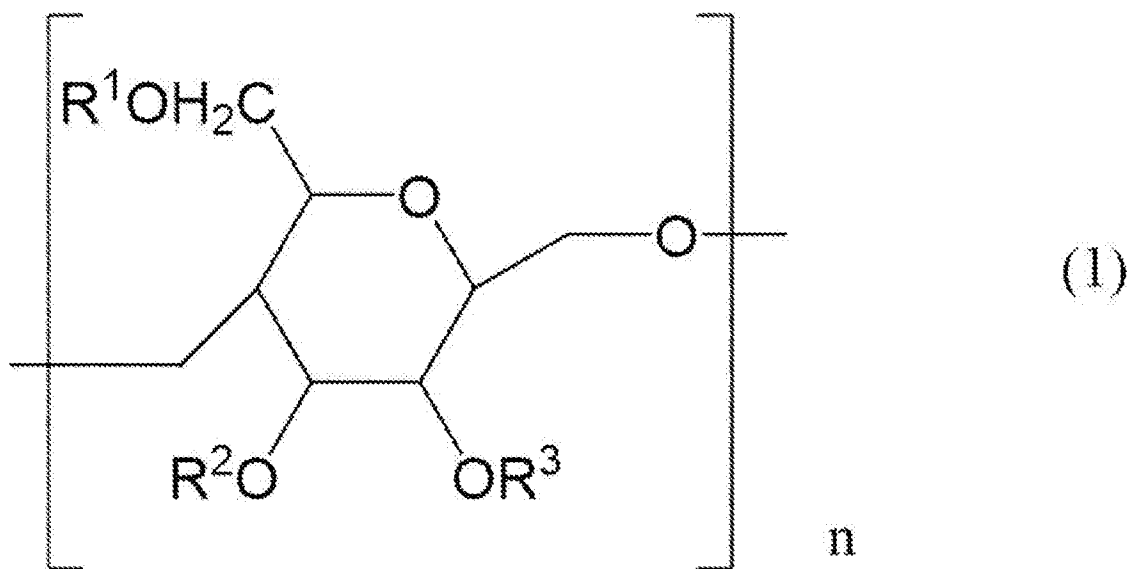
[0027] 切除容易性、安全性及び隆起性の観点から、上記した中でも、特定水溶性樹脂は、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ローカストビーンガム、デキストラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルデキストランナトリウム、疎水化ヒドロキシアルキルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン及びカゼインからなる群より選択される1つ以上の化合物を含むことが好ましく、キサンタンガム、ローカストビーンガム、疎水化ヒドロキシアルキルセルロース及びポリ（メタ）アクリル酸ナトリウムからなる群より選択される1つ以上の

化合物を含むことがより好ましく、疎水化ヒドロキシアルキルセルロースを含むことがさらに好ましい。

なお、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウムは、架橋構造を有するものであっても、架橋構造を有しないものであってもよい。

[0028] 切除容易性、安全性、隆起性、隆起維持性、易注入性等の観点から、上記疎水化ヒドロキシアルキルセルロースは、下記一般式（１）で表されることが好ましい。

[0029] [化1]



[0030] 一般式（１）中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数１～４のアルキル基、 $-[CH_2CH_{2-k}(CH_3)_kO]_mH$ 、又は $-CH_2CHH(OH)CH_2OC_jH_{2j+1}$ を示す。

なお、一般式（１）で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースは、 $-CH_2CHH(OH)CH_2OC_jH_{2j+1}$ を少なくとも１つ有する。

また、 n が２以上である場合、２以上の R^1 等は、それぞれ同一であってもよく、異なってもよい。

[0031] 炭素数１～４のアルキル基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。炭素数１～４のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基等が挙げら

れる。

- [0032] 一般式(1)で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースの質量に対する炭素数1～4のアルキル基の含有率は、10質量%～50質量%であることが好ましい。
- [0033] $-[\text{CH}_2\text{CH}_{2-k}(\text{CH}_3)_k\text{O}]_m\text{H}$ 中の k は、0又は1を示す。また、 m は、1～10の整数を示し、1～5の整数を示すことが好ましく、1であることがより好ましい。
- [0034] 一般式(1)で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースの質量に対する $-[\text{CH}_2\text{CH}_{2-k}(\text{CH}_3)_k\text{O}]_m\text{H}$ の含有率は、3質量%～20質量%であることが好ましい。
- [0035] $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OC}_j\text{H}_{2j+1}$ 中の j は、6～26の整数を示し、切除容易性、安全性、隆起性、隆起維持性、易注入性等の観点からは、10～20の整数を示すことが好ましく、15～18の整数を示すことがより好ましい。
- [0036] 切除容易性、安全性、隆起性、隆起維持性、易注入性等の観点から、一般式(1)で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースの質量に対する $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OC}_j\text{H}_{2j+1}$ の含有率は、0.1質量%～10質量%であることが好ましく、0.2質量%～1.0質量%であることがより好ましく、0.3質量%～0.6質量%であることがさらに好ましい。
- [0037] 一般式(1)中、 n は、100～100,000の整数を示し、100～10,000の整数を示すことが好ましく、2,000～4,000の整数を示すことがより好ましい。
- [0038] 一般式(1)で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースの M_w は、10,000～10,000,000であることが好ましく、50,000～5,000,000であることがより好ましく、100,000～1,000,000であることがさらに好ましい。
- [0039] 一般式(1)を満たす疎水化ヒドロキシアルキルセルロースとしては、パルミトイル化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルガリル化ヒドロキ

シプロピルメチルセルロース、ステアリル化ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

切除容易性、安全性、隆起性、隆起維持性、易注入性等の観点から、一般式（１）を満たす疎水化ヒドロキシアルキルセルロースは、ステアリル化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むことが好ましい。

[0040] 一般式（１）で表される疎水化ヒドロキシアルキルセルロースは、従来公知の方法によって、製造されたものであってもよく、市販されるものであってもよい。

市販品としては、大同化成工業株式会社のサンジェロース（登録商標）９０Ｌ、サンジェロース（登録商標）６０Ｌ等が挙げられる。

[0041] 切除容易性、安全性及び隆起性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の質量に対する特定水溶性樹脂の含有率は、０．１質量％～１．５質量％であることが好ましく、０．３質量％～１．３質量％であることがより好ましい。

[0042] 特定水溶性樹脂が疎水化ヒドロキシアルキルセルロースを含む場合、切除容易性、安全性及び隆起性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の質量に対する疎水化ヒドロキシアルキルセルロースの含有率は、０．１質量％～０．５質量％であることが好ましく、０．２質量％～０．４質量％であることがより好ましい。

特定水溶性樹脂が、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ローカストビーンガム、アルギン酸ナトリウム及びカルボキシメチルデキストランナトリウムからなる群より選択される１以上の化合物を含む場合、切除容易性、安全性及び隆起性の観点から、内視鏡用粘膜下注入材の質量に対するこれらの含有率の和は、０．１質量％～０．９質量％であることが好ましく、０．１質量％～０．６質量％であることがより好ましい。

特定水溶性樹脂が、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン及びカゼインからなる群より選択される１以上の化合物を含む場合、切除容易性、安全性及び隆起性の観点

から、内視鏡用粘膜下注入材の質量に対するこれらの含有率の和は、0.5質量%～1.5質量%であることが好ましく、0.8質量%～1.3質量%であることがより好ましい。

[0043] (水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物)

本開示の内視鏡用粘膜下注入材は、水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物（以下、特定有機化合物ともいう）を含む。

切除容易性の観点から、特定有機化合物の分子量は、200以下であることが好ましく、100以下であることがより好ましい。

特定水溶性樹脂の分子量の上限値は、特に限定されるものではないが、例えば、50以上とすることができる。

[0044] 切除容易性及び安全性の観点から、特定有機化合物は、グリコール化合物、糖アルコール化合物、単糖化合物及び二糖化合物を含む群より選択される1以上の化合物を含むことが好ましい。

グリコール化合物としては、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

糖アルコール化合物としては、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。

単糖化合物としては、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース等が挙げられる。

二糖化合物としては、スクロース、ラクトース、ラクツロース、マルトース、トレハロース等が挙げられる。

[0045] 切除容易性及び安全性の観点から、特定有機化合物は、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール、グルコース、プロピレングリコール、トリエチレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群より選択される1以上の化合物を含むことが好ましい。

[0046] 内視鏡用粘膜下注入材の質量に対する特定有機化合物の含有率は、1.9質量%～9.0質量%であることが好ましく、2.1質量%～5.7質量%であることがより好ましい。

特定有機化合物の含有率を上記数値範囲内とすることにより、切除容易性及び安全性をより向上することができる。

[0047] (水)

水としては、イオン交換水、純水、精製水等が挙げられ、これらの中でも内視鏡用粘膜下注入材への適用性から純水又は精製水が好ましい。

また、塩化ナトリウム、有機化合物等を分散又は溶解させた精製水等を使用してもよい。

[0048] 内視鏡用粘膜下注入材の質量に対する水の含有率は、特に限定されるものではないが、例えば、80質量%～99.9質量%とすることができる。

[0049] (その他)

本開示の内視鏡用粘膜下注入材は、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等の浸透圧調整剤、着色剤、造影剤、充填材、癌治療剤、ホルモン剤、抗炎症剤、抗生剤、鎮痛剤、抗菌剤、pH調整剤などを含んでいてもよい。

[0050] (治療方法)

本開示の治療方法は、病変部の粘膜下層内に内視鏡用粘膜下注入材を注入し、病変部下の粘膜を隆起させ、前記病変部を切除する。

[0051] 病変部の粘膜下層内に内視鏡用粘膜下注入材を注入は、EMR又はESDにおいて使用される従来公知の方法により行うことができ、例えば、内視鏡用穿刺針を使用することにより行うことができる。

内視鏡用穿刺針としては、株式会社トップ製のスーパグリッパ等が挙げられる。

[0052] 病変部の切除は、EMR又はESDにおいて使用される従来公知の方法により行うことができ、例えば、高周波ナイフを使用することにより行うことができる。

高周波ナイフとしては、富士フィルム株式会社製のディスポーザブル高周波ナイフ Flush Knife BT-S DK2620J等が挙げられる。

上記高周波ナイフへは高周波装置により振動を加えることができ、高周波装置としては、AMCO社製のERBE ICC200等が挙げられる。

実施例

[0053] 以下、上記実施形態を実施例により具体的に説明するが、上記実施形態はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0054] (実施例1～実施例37)

重量平均分子量10,000以上の水溶性樹脂（表中では、特定水溶性樹脂と記載）、水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物（表中では、特定有機化合物と記載）、純水等を表1～表3に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

実施例10において調製した内視鏡用粘膜下注入材に対し、第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日 厚生労働省告示第64号）のゲル化法に従い、エンドトキシン測定試薬としてリムスカラーKYテストワコーを、エンドトキシン標準品として日本薬局方エンドトキシン標準品を使用し、エンドトキシン量を測定したところ、0.0005 EU/mL以下（検出限界以下）であった。

実施例1及び実施例10の内視鏡用粘膜下注入材の粘度を内視鏡用粘膜下注入材の温度を25℃とし、レオメーターを周波数100Hzの条件で使用するにより測定したところ、それぞれ、49 mPa・s、95 mPa・sであった。

なお、レオメーターとしては、コーンプレート型冶具（平行プレート、10mmφ）を取り付けたレオメーター（アントンパール社製、自動レオメーターMCR102）を使用した。

[0055] (比較例1及び比較例2)

塩化ナトリウム及び純水を、表4に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。比較例1の内視鏡用粘膜下注入材の粘度を内視鏡用粘膜下注入材の温度を25℃とし、レオメーターを周波数100Hzの条件で使用するにより測定したところ、1 mPa・sであった。

[0056] (比較例 3)

水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物を使用しなかった以外は、実施例 1 と同様に、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0057] (比較例 4)

水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物及び純水を、表 4 に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0058] (比較例 5)

重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂、水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物及び純水を表 4 に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0059] (比較例 6)

重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂、水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 超の有機化合物及び純水を表 4 に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0060] (比較例 7)

重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及び純水を表 4 に記載の組成で配合し、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0061] (比較例 8)

重量平均分子量が 10,000 以上の水溶性樹脂を使用しなかった以外は、実施例 1 と同様に、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

比較例 8 の内視鏡用粘膜下注入材の粘度を内視鏡用粘膜下注入材の温度を 25℃とし、レオメーターを周波数 100 Hz の条件で使用するにより測定したところ、10 mPa・s であった。

[0062] (比較例 9)

重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂であるヒアルロン酸ナトリウム A (富士フィルム和光純薬株式会社製、Mw 1,000,000) を、重量平均分子量 10,000 未満の水溶性樹脂であるヒアルロン酸ナトリウム

B（キューピー株式会社製、ヒアロナノ（登録商標）、Mw 2, 000）に変更した以外は、実施例 1 と同様にして、内視鏡用粘膜下注入材を調製した。

[0063] 表 1 ～表 4 に記載の各種材料の詳細は以下の通りである。

<重量平均分子量 10, 000 以上の水溶性樹脂>

- ・ヒアルロン酸ナトリウム A：富士フィルム和光純薬株式会社製、Mw 1, 000, 000
- ・キサンタンガム：富士フィルム和光純薬株式会社製
- ・カルボキシメチルセルロースナトリウム：シグマアルドリッチ社製、Mw 250, 000
- ・ローカストビーンガム：富士フィルム和光純薬株式会社製、MW> 10, 000
- ・デキストラン：富士フィルム和光純薬株式会社製、デキストラン 150, 000、Mw 150, 000
- ・デキストリン：富士フィルム和光純薬株式会社製、デキストリン水和物、MW> 10, 000
- ・アルギン酸ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、アルギン酸ナトリウム 300～400、Mw 63, 000
- ・ヒドロキシプロピルメチルセルロース：シグマアルドリッチ社製、Mw 120, 000
- ・カルボキシメチルデキストランナトリウム：名糖産業株式会社製、CMD-500、Mw 500, 000
- ・ステアリル化ヒドロキシプロピルメチルセルロース：大同化成工業株式会社製、サンジェローズ（登録商標）90L、上記一般式（1）を満たす疎水化ヒドロキシアルキルセルロース、Mw 700, 000～900, 000、 $-CH_2CH(OH)CH_2OC_jH_{2j+1}$ の含有率 0.3 質量%～0.6 質量%
- ・ポリアクリル酸ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、重合度 2

2,000~70,000

・架橋ポリアクリル酸ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、ハイビスワコー104、MW>10,000

・ポリビニルアルコール：富士フィルム和光純薬株式会社製、けん化度78mol%~82mol%、MW>10,000

・ゼラチン：富士フィルム和光純薬株式会社製、MW>10,000

・カゼイン：富士フィルム和光純薬株式会社製、乳由来、MW>10,000

[0064] <水酸基を2つ以上有し、且つ分子量400以下の有機化合物>

・グリセロール：富士フィルム和光純薬株式会社製、試薬特級、分子量92

・エリスリトール：富士フィルム和光純薬株式会社製。meso-エリスリトール、和光一級、分子量122

・ソルビトール：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（-）ソルビトール、和光一級、分子量182

・キシリトール：富士フィルム和光純薬株式会社製、和光特級、分子量152

・プロピレングリコール：富士フィルム和光純薬株式会社製、試薬特級、分子量76

・トリエチレングリコール：富士フィルム和光純薬株式会社製、分子量150

・ポリエチレングリコール200：富士フィルム和光純薬株式会社製、和光一級、Mw200（オリゴマーであり、GPC測定装置により、重量平均分子量を測定）

・グルコース：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（+）グルコース、試薬特級、分子量180

・マンノース：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（+）マンノース、試薬特級、分子量180

・ガラクトース：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（+）ガラクトース

、試薬特級、分子量 180

・フルクトース：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（－）フルクトース

、試薬特級、分子量 180

・スクロース：富士フィルム和光純薬株式会社製、試薬特級、分子量 342

・ラクトース：富士フィルム和光純薬株式会社製、ラクトース水和物、試薬特級、分子量 342

・マルトース：富士フィルム和光純薬株式会社製、マルトース水和物、試薬特級、分子量 342

・トレハロース：富士フィルム和光純薬株式会社製、試薬特級、分子量 342

・マンニトール：富士フィルム和光純薬株式会社製、D（－）マンニトール、試薬特級、分子量 342

[0065] ＜その他＞

・ポリエチレングリコール 600：富士フィルム和光純薬株式会社製、和光一級、Mw 600

・リン酸二水素ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、和光特級

・リン酸水素二ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、和光特級

・塩化ナトリウム：富士フィルム和光純薬株式会社製、試薬特級

・ヒアルロン酸ナトリウム B：キューピー株式会社製、ヒアロナノ（登録商標）、Mw 2,000

[0066] ＜伝導度測定＞

上記実施例及び比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材を 25℃とし、ペン型 pH／導電率計 MPC70（アズワン株式会社製）を用いて測定した。測定結果を表 1～表 4 にまとめた。

[0067] ＜生理食塩水に対する浸透圧比の測定＞

上記実施例及び比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材の浸透圧を、浸透圧計（Gonotec 社製、OSMOMAT300（D））を使用し、第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日 厚生労働省告示第 64 号）の

2. 47 浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）に準じて測定した。測定された浸透圧を大塚生食注の浸透圧値で除し、浸透圧比を求めた。測定結果を表1～表4にまとめた。

なお、生理食塩水は、大塚生食注（大塚製薬株式会社製、浸透圧288 mOsmol/kg）を使用した。

[0068] <切除容易性評価>

摘出された豚の胃の上部（全長を3等分したときの上部）を5cm角にカットし、試験片を作製した。

試験片の粘膜下層に、内視鏡用穿刺針（株式会社トップ製、スーパーグリップ、針径23G）を用いて、実施例及び比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材を、それぞれ2mL注入し、粘膜層を隆起させた。

隆起させた粘膜層を、高周波切開具（富士フィルム株式会社製、ディスポーザブル高周波ナイフ Flush Knife BT-S DK2620J）により切除した。

粘膜層の切除の際、高周波切開具には、「Swift Coagulation, effect 4, 40W}」に設定した高周波装置（AMCO社製、ERBE ICC200）により、振動を加えた。

粘膜層の切除に要した一方向への切除操作（スイング）回数を測定し、下記評価基準に基づいて、評価した。評価結果を表1～表4にまとめた。

（評価基準）

A：スパークが発生せず、切除操作回数が4回以下であった。

B：スパークが少し発生したが、切除操作回数が4回超、7回以下であった。

C：スパークが発生したが、切除操作回数が7回超、9回以下であり、実用上問題のない範囲であった。

D：スパークが発生し、切除操作回数が9回超、15回以下であり、実用上問題があった。

E：スパークが発生し、切除操作回数が15回超であった。

[0069] <安全性評価>

摘出された豚の小腸を切り開き、生理食塩水により洗浄し、余剰な水分を除去し、3 cm × 3 cm × 1 mmの試験片を作製した。

実施例及び比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材を50 mLずつ用意し、25℃において上記試験片を内視鏡用粘膜下注入材中に24時間浸漬させた。

浸漬後、余剰な溶液を軽くふき取り、試験片質量を測定し、試験片の質量変化率（浸漬後の試験片の質量／浸漬前の試験片の質量×100）を算出し、表1～表4にまとめた。

質量変化率が85%未満である内視鏡用粘膜下注入材を、粘膜下層へ注入すると、組織細胞の脱水が生じるおそれがあり、安全性に懸念がある。

また、質量変化率が120%超である内視鏡用粘膜下注入材を、粘膜下層へ注入すると、組織細胞による水分の過剰に取り込みにより細胞死に繋がるおそれがあり、安全性に懸念がある。

よって、安全性の観点からは、質量変化率が85%～120%である内視鏡用粘膜下注入材が好ましい。

[0070] <隆起性評価>

摘出された豚の胃の上部（全長を3等分したときの上部）を5 cm角にカットし、試験片を作製した。

試験片の粘膜下層に、内視鏡用穿刺針（株式会社トップ製、スーパーグリップ、針径23 G）を用いて、実施例及び比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材を、それぞれ2 mL注入した。

注入から30分後の粘膜層の隆起高さを測定し、下記評価基準に基づいて、評価した。評価結果を表1にまとめた。

なお、隆起高さの測定は、株式会社キーエンス製のカメラ内蔵レーザ変位センサIX-150を用いて行い、隆起の最大高さを計測した。

（評価基準）

A：隆起高さが、10 mm以上であった。

B : 隆起高さが、8 m 以上、1 0 m m 未満であった。

C : 隆起高さが、5 m m 以上、8 m m 未満であった。

D : 隆起高さが、2 m m 以上、5 m m 未満であった。

E : 隆起高さが、2 m m 未満であった。

[0071]

[表1]

[illegible]

[0072] [表2]

[illegible]

[0073] [表3]

試験項目	試験項目27	実効例28	実効例29	実効例30	実効例31	実効例32	実効例33	実効例34	実効例35	実効例37
細胞 (真核 類)	スクリン化、FRET、ミセル化、アロース	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	トリスリンガロール	3.0	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,2,2-トリフルオロエタノール	-	5.6	-	-	-	-	-	-	-
	グリセロール	-	-	5.1	-	-	-	-	-	-
	メタノール	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ジメチルスルホキシド	-	-	5.1	-	-	-	-	-	-
	2,2,2-トリフルオロエタノール	-	-	-	-	5.1	-	-	-	-
	メタノール	-	-	-	-	-	9.7	-	-	-
	ジメチルスルホキシド	-	-	-	-	-	-	9.7	-	-
	トリスリンガロール	-	-	-	-	-	-	-	9.7	-
物性値	純水	95	95	95	95	95	90	90	90	90
	電気伝導率 (mS/cm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6
	生理食塩水に対する溶解性	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	溶解性評価値	A	A	A	A	A	B	B	B	A
評価	安全性評価 (変異変換率)	100%	99%	100%	99%	100%	99%	100%	103%	103%
	毒性評価値	A	A	A	A	A	A	A	A	A

[0074]

[表4]

		比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9
組成 (臓器部)	特定水溶性樹脂	-	-	0.4	-	0.2	0.2	0.4	-	-
	特定有機化合物	-	-	-	4.2	10	-	-	2.6	2.6
	水溶性樹脂A	-	-	-	-	-	17	-	-	-
	塩化ナトリウム	0.9	0.5	-	-	0.45	-	0.8	-	-
	リン酸二水素ナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.035	-	-
	リン酸水素二ナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.103	-	-
	ヒアルロン酸ナトリウムB	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4
物性値	純水	99	99	95	95	95	80	95	95	95
	電気伝導度 (mS/m)	1520	810	95	0.5	820	50	1550	0.5	95
	生理食塩水に対する浸透圧比	1	0.55	0.1	1.6	4.3	1	1	1	1
評価	細胞毒性評価	E	D	A	A	D	D	E	A	A
	安全性評価 (細胞変異率)	100%	125%	128%	83%	82%	98%	102%	104%	102%
	安全性評価 (細胞変異率)	E	E	C	C	D	D	C	E	E

[0075] 表 1 ～表 4 から、実施例において調製した内視鏡用粘膜下注入材は、比較例において調製した内視鏡用粘膜下注入材と比べ、切除容易性、安全性及び隆起性に優れることがわかる。

また、実施例 33 ～ 36 において使用した特定有機化合物は、分子量が他の実施例において使用した特定有機化合物に比べて高く、浸透圧調整のために、内視鏡用粘膜下注入材への添加量が多い。上記特定樹有機化合物の添加量の増大により、隆起させた部分に段差が生じたため、実施例 1 等に比べて、切除容易性が劣る。

[0076] 2021 年 6 月 16 日に出願された日本国特許出願 2021-100418 号の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。本明細書に記載された全ての文献、特許出願、及び技術規格は、個々の文献、特許出願、及び技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記載された場合と同程度に、本明細書に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] 重量平均分子量 10,000 以上の水溶性樹脂、水酸基を 2 つ以上有し、且つ分子量 400 以下の有機化合物、及び水を含み、電気伝導度が、500 mS/m 以下であり、且つ生理食塩水に対する浸透圧比が、0.7～1.5 である、内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項2] 前記有機化合物が、グリコール化合物、糖アルコール化合物、単糖化合物及び二糖化合物を含む群より選択される 1 以上の化合物を含む、請求項 1 に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項3] 前記有機化合物が、プロピレングリコール、トリエチレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群より選択される 1 以上のグリコール化合物を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項4] 前記有機化合物が、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール及びキシリトールからなる群より選択される 1 以上の糖アルコール化合物を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項5] 前記有機化合物の分子量が 200 以下である、請求項 1～請求項 4 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項6] 前記有機化合物が、エリスリトール、グリセロール、ソルビトール、グルコース、プロピレングリコール、トリエチレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群より選択される 1 以上の化合物を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項7] 前記有機化合物の分子量が 100 以下である、請求項 1～請求項 6 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項8] 内視鏡用粘膜下注入材に対する前記有機化合物の含有率が、1.9 質量%～9.0 質量%である、請求項 1～請求項 7 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。
- [請求項9] 前記水溶性樹脂が、たんぱく質化合物、多糖類及びこれらの誘導体

からなる群より選択される 1 以上の化合物を含む、請求項 1 ～請求項 8 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

[請求項10] 前記水溶性樹脂が、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ローカストビーンガム、デキストラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルデキストランナトリウム、疎水化ヒドロキシアルキルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン及びカゼインからなる群より選択される 1 つ以上の化合物を含む、請求項 1 ～請求項 9 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

[請求項11] 内視鏡用粘膜下注入材に対する前記水溶性樹脂の含有率が、0.1 質量％～1.5 質量％である、請求項 1 ～請求項 10 のいずれか一項に記載の内視鏡用粘膜下注入材。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/018075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 31/00(2006.01)i; **A61L 31/04**(2006.01)i; **A61L 31/12**(2006.01)i; **A61L 31/14**(2006.01)i; **C08K 5/053**(2006.01)i; **C08L 101/14**(2006.01)i

FI: A61L31/00; C08K5/053; C08L101/14; A61L31/12 100; A61L31/04 120; A61L31/14; A61L31/04 110

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)

A61L31/00-31/18; A61L27/00-27/60; A61K9/00-9/72; A61K47/00-47/69; C08K5/053; C08L101/14

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 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/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.
X	WO 2013/077357 A1 (NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 May 2013 (2013-05-30) claims 1, 2, 4, paragraphs [0008]-[0014], [0022], [0029], [0041], [0046], [0056], [0058]-[0062], [0068]	1-11
Y		1-11
Y	JP 2020-189215 A (BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC.) 26 November 2020 (2020-11-26) paragraphs [0053], [0054]	1-11
Y	JP 2019-076391 A (MORITA MFG) 23 May 2019 (2019-05-23) paragraph [0003]	1-11
Y	WO 2013/133413 A1 (3-D MATRIX, LTD.) 12 September 2013 (2013-09-12) paragraphs [0002]-[0005]	1-11
Y	WO 2017/057504 A1 (UNIV JICHI MEDICAL) 06 April 2017 (2017-04-06) paragraphs [0031], [0032]	1-11

☒ 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
“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

03 June 2022

Date of mailing of the international search report

21 June 2022

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

International application No.

PCT/JP2022/018075

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	谷内田達夫ほか, "大腸腫瘍性病変に対するD-ソルビトール溶液浸水下内視 治療手技の可能性", 第111回日本消化器病学会四国支部例会プログラム・抄録集, 2019, Abstract No. S1-09 lines 1-4, (YACHIDA, Tatsuo et al.), non-official translation (Possibility of endoscopic treatment of under immersion in D-sorbitol solution for colorectal neoplastic lesions. Programs and abstracts of the 111th Shikoku division regular conference of the Japanese Society of Gastroenterology.)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/018075

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2013/077357	A1	30 May 2013	EP 2783709 A1 claims 1, 2, 4, paragraphs [0014]-[0024], [0035]-[0037], [0045], [0058], [0062], [0077], [0081]-[0090], [0101] CN 103957954 A claims 1, 2, 4, paragraphs [0029]-[0039], [0053]-[0055], [0063], [0099], [0112], [0141], [0147]-[0162], [0181]	
JP	2020-189215	A	26 November 2020	US 2018/0021252 A1 paragraphs [0062], [0063] CN 109789219 A paragraphs [0062], [0063]	
JP	2019-076391	A	23 May 2019	(Family: none)	
WO	2013/133413	A1	12 September 2013	US 2015/0105336 A1 paragraphs [0002]-[0005]	
WO	2017/057504	A1	06 April 2017	US 2018/0280587 A1 paragraph [0066], table 1 CN 108136077 A paragraphs [0076], [0081]	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 31/00(2006.01)i; A61L 31/04(2006.01)i; A61L 31/12(2006.01)i; A61L 31/14(2006.01)i; C08K 5/053(2006.01)i; C08L 101/14(2006.01)i FI: A61L31/00; C08K5/053; C08L101/14; A61L31/12 100; A61L31/04 120; A61L31/14; A61L31/04 110		
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）） A61L31/00-31/18; A61L27/00-27/60; A61K9/00-9/72; A61K47/00-47/69; C08K5/053; C08L101/14		
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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で利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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/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
X	WO 2013/077357 A1 (日本製薬株式会社) 30.05.2013 (2013-05-30) Claims 1, 2, 4, Paragraphs [0008]-[0014], [0022], [0029], [0041], [0046], [0056], [0058]-[0062], [0068]	1-11
Y		1-11
Y	JP 2020-189215 A (ボストン サイエントフィック サイムド, インコーポレイテッド) 26.11.2020 (2020-11-26) Paragraphs [0053], [0054]	1-11
Y	JP 2019-076391 A (株式会社モリタ製作所) 23.05.2019 (2019-05-23) Paragraph [0003]	1-11
Y	WO 2013/133413 A1 (株式会社スリー・ディー・マトリックス) 12.09.2013 (2013-09-12) Paragraphs [0002]-[0005]	1-11
Y	WO 2017/057504 A1 (学校法人自治医科大学) 06.04.2017 (2017-04-06) Paragraphs [0031], [0032]	1-11
☒ 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、一般的な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 03.06.2022		国際調査報告の発送日 21.06.2022
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） 新熊 忠信 4C 6113 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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	谷内田達夫ほか，”大腸腫瘍性病変に対するD-ソルビトール溶液浸水下内視鏡治療手技の可能性”，第111回日本消化器病学会四国支部例会プログラム・抄録集，2019，Abstract No.S1-09 Lines 1-4	1-11

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/JP2022/018075

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2013/077357	A1	30.05.2013	EP 2783709 A1 Claims 1, 2, 4, Paragraphs [0014]- [0024], [0035]-[0037], [0045], [0058], [0062], [0077], [0081]-[0090], [0101] CN 103957954 A Claims 1, 2, 4, Paragraphs [0029]- [0039], [0053]-[0055], [0063], [0099], [0112], [0141], [0147]-[0162], [0181]	
JP	2020-189215	A	26.11.2020	US 2018/0021252 A1 Paragraphs [0062], [0063] CN 109789219 A Paragraphs [0062], [0063]	
JP	2019-076391	A	23.05.2019	(ファミリーなし)	
WO	2013/133413	A1	12.09.2013	US 2015/0105336 A1 Paragraphs [0002]-[0005]	
WO	2017/057504	A1	06.04.2017	US 2018/0280587 A1 Paragraph [0066], Table 1 CN 108136077 A Paragraphs [0076], [0081]	