



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61D 1/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/14716</p> <p>(43) 国際公開日 1993年8月5日 (05.08.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00077 (22) 国際出願日 1993年1月21日(21. 01. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/8829 1992年1月22日(22. 01. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンファイブ株式会社 (SUNFIVE CORPORATION) [JP/JP] 〒680 鳥取県鳥取市湖山町東五丁目133番地 Tottori, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 重政好弘 (SHIGEMASA, Yoshihiro) [JP/JP] 〒689-02 鳥取県鳥取市美萩野一丁目48番地 Tottori, (JP) 松橋 皓 (MATSUHASHI, Akira) [JP/JP] 〒680 鳥取県鳥取市湖山町西一丁目357 鳥取大学白浜宿舍 RA-12 Tottori, (JP) 南 三郎 (MINAMI, Saburo) [JP/JP] 〒680 鳥取県鳥取市湖山町北三丁目251 合同宿舍湖山住宅 RCK3-401 Tottori, (JP) 谷岡真一郎 (TANIOKA, Shin-ichiro) [JP/JP] 〒680 鳥取県鳥取市湖山町東五丁目133番地 サンファイブ株式会社内 Tottori, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外 (HAGINO, Taira et al.) 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目8番1号 虎の門三井ビル14階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NZ, PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>	

(54) Title: INSERT FOR PAPILLARY DUCT

(54) 発明の名称 乳頭管挿入材

(57) Abstract

A rodlike insert for papillary ducts made by molding chitin or its derivative, or by coating or impregnating a base material with chitin or its derivative. It is used for treating papillary duct structure or for postoperative treatment of the opening merely by inserting it into a papillary duct.

(57) 要約

本発明は、棒状の挿入材を乳頭管に挿入するという簡単な処理で、乳頭管狭窄及び乳頭管狭窄の管口部の術後の治療を行うことを目的とするキチン若しくはキチン誘導体を成型してなる乳頭管挿入材、又は、キチン若しくはキチン誘導体を支持体に被覆或は含浸してなる乳頭管挿入材。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュー・ジーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャド
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェッコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ヴェトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

明 細 書
乳 頭 管 挿 入 材

技術分野

- 5 本発明は、乳頭管挿入材に関するものである。

背景技術

- 10 乳牛の蹄による踏創、導乳管の使用失宜、ミルカーの不適正使用、テートカップライナーの刺激等により、乳頭管口あるいは乳頭管内壁の肥厚又は狭窄、乳頭括約筋の損傷による乳漏等の搾乳障害を引き起こすことがある。

- 従来から、この様な場合、例えば直径約3 mm、長さ約7 cmの捻糸棒であって、先端部が斜めに切断されており、かつ、後端部が幅約5 mmの帯により捻糸を束ね、更にこれに抗生物質を含浸せさ、次いでバインダーで固めた所謂桿状の捻糸棒（テートプラグーB
15 : デンカ製薬株式会社製造、テーターポイント：日本榮研株式会社製造）等を乳頭管に挿入して乳頭管の拡張や乳漏を防止する等の対策が取られている。

- これら捻糸棒を乳頭管治療材として使用した場合にも、乳頭管狭窄が治癒する例はほんの初期の乳房炎あるいは乳頭管損傷を除けば
20 皆無に近いものであり、一旦、乳頭管狭窄症となると1回の搾乳すら改善することはできず、搾乳時には導乳管の併用が必要となり、このことで乳頭の損傷はさらに進行することとなる。そしてそのような場合には乳頭管が高度に肥厚し搾乳が不可能となり、その結果乳頭口の切開や開大という処理が必要となる。また、切開後に感染す
25 る乳頭炎は従来の治療材では防止できず、ほとんどの症例で乳頭炎

から乳房炎への進展が認められるという結果となる。

また、従来のこれら乳頭管狭窄の治療材は乳頭管挿入部分に抗生物質が塗られてはいるが、搾乳から搾乳までの間、持続的に挿入されるため、抗生物質が乳汁によって希釈されるにしたがって殺菌力を失うと共に乳汁の抗生物質による汚染を生じ、逆に基材自身の毛細管現象により、外界より雑菌の進入を助長し、かつ長期間使用による本剤に対する耐性菌の出現等、結果として医原性の乳房炎を惹起する原因として問題視されてきた。

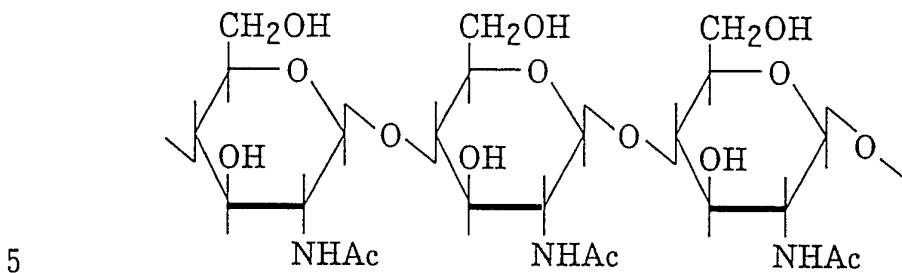
すなわち、従来使用されている桿状の捻糸棒あるいは導乳管は乳頭管狭窄、創傷を治癒させる能力や乳房炎の予防あるいは乳房炎の治療には効果が無いという欠点を有している。

本発明は、棒状の挿入材を乳頭管に挿入するという簡単な処理で、乳頭管損傷の治療と乳頭管狭窄の外科的処置後の治療を行うことを目的とする。

15 発明の開示

本発明は、キチン若しくはキチン誘導体を成型してなる乳頭管挿入材、又は、キチン若しくはキチン誘導体を支持体に被覆又は含浸してなる乳頭管挿入材、をその要旨とするものである。

本発明に使用するキチンとしてはエビ、カニ等の甲かく類、バッタ、カブトムシ等の昆虫類、イカの甲等に含まれる、N-アセチル-D-グルコサミンが β (1→4) 結合で重縮合した下記構造式であらわされる多糖であり、天然物から精製して得たものを挙げる事ができる（「第1章 キチンの調製法」キチン、キトサン研究会編、キチン、キトサン実験マニュアル、pp. 1～7、技報堂出版株式会社、1991年3月25日1版1刷発行）。



キチン誘導体としては、上記キチンを部分的に脱アセチル化して得られる種々の脱アセチル化キチン、キトサン（特に脱アセチル化度80%以上のキチン）、カルボキシメチル化キチン、ヒドロキシエチル化キチン、スルホン化キチン等の化学修飾キチン誘導体（「第2章 キトサンと部分脱アセチルキチンの調製」キチン、キトサン研究会編、キチン、キトサン実験マニュアル、pp. 9～17、技報堂出版株式会社、1991年3月25日1版1刷発行、

10 「第3章 キチン誘導体の調製」pp. 19～36、「第4章 キトサン誘導体の調製」pp. 37～47、いずれも同書）を挙げる

15 ことができる。

支持体としては、絹、コラーゲン、セルロース、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、テフロン等の生体に無害であって柔軟性のある材料を原料とする糸、スポンジ、布等を挙

20 げることができる。

本発明のキチン若しくはキチン誘導体（以下、キチン等と言う）を成型してなる乳頭管挿入材、又は、キチン等を支持体に被覆あるいは含浸してなる乳頭管挿入材は、必要に応じてデンプン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、アルギン酸、又はその塩等をバインダーとして被覆することにより硬度

25

を付与することができる。

本発明のキチン等を成型してなる乳頭管挿入材の製造方法としては、キチン等より調製した糸、スポンジ、布等を直径1～5 mm、好ましくは2～3 mmの綱又は棒状に成型した後に1～50 w/v %、好ましくは1～10 w/v %のバインダー溶液を塗布し、乾燥して直径約3 mmの棒を作製し、これを長さ1～10 cm、好ましくは3～7 cmの棒状に成形し、さらに先端を直角（直断）又は斜め（斜断）に切断して製造する方法を挙げることができる。

また、キチン等を支持体に被覆あるいは含浸してなる乳頭管挿入材の製造方法としては、支持体である棒、糸、スポンジ、布等を直径1～5 mm、好ましくは2～3 mmの綱又は棒状に成型した後、キチン及び/又はキチン誘導体の1～50 w/v %溶液又は分散液を、好ましくは1～10 w/v %を塗布又は含浸し、更にその上から1～50 w/v %、好ましくは10～30 w/v %のバインダー溶液を塗布し、乾燥して直径1～5 mm、好ましくは2～3 mmの棒を作製するか、或は、支持体にキチン等を被覆した後、綱、又は棒状に成型し、バインダー溶液を塗布後乾燥して棒を作製し、この棒を長さ1～10 cm、好ましくは3～7 cmに直断又は斜断して製造する方法を挙げることができる。なお、本発明に使用するキチン等は、キチン等の単独又は2種以上の混合物であっても良く、又、支持体の製造に当たっては、上記、絹、コラーゲン、セルロース、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、テフロン等の生体に無害であって柔軟性のある材料を原料とする糸、スポンジ、布等とキチン等より調製した糸、スポンジ、布等との混合物を使用して同様の寸法に加工しても良い。

- 本発明の乳頭管挿入材を使用することにより、乳頭管狭窄あるいは乳頭管狭窄の外科的処置後の乳頭管損傷を治癒させ、乳房炎を予防する理由に付いては今のところ詳細には判明していないが、本発明の乳頭管挿入材を乳頭管に挿入することにより創傷治癒に関わる
- 5 種々の細胞を遊走し、組織反応を誘発せず、極めて優れた血管新生、肉芽組織増生作用を有すると共に、抗菌性をも具備することから、乳頭管狭窄の外科的処置後の治癒に直接的な促進効果を示すと共に、上皮の再生を促進し、且つ雑菌の進入を防ぐと考えられる。

発明を実施するための最良の形態

- 10 以下実施例を挙げて更に詳しく説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

実施例 1

- キトサン（脱アセチル化 83% のキチン、フローナック C : (株) 共和テクノス製造、商品名) 200 g を 4.2 v/v % 酢酸水溶液
- 15 1800 ml に溶解し、加圧濾過 ($1 \sim 2 \text{ kg/cm}^2$) 後 20 時間放置した。この原液を、エチレングリコール 10 リットル、氷 1.5 kg、水酸化カリウム 1.8 kg を混合した長さ 1.5 m の第一凝固浴に 0.1 mm × 500 ホールのノズルより押し出すこと
- 20 によって紡糸し、50 v/v % メタノール水溶液の長さ 0.9 m の第二凝固浴を速度 12 m/s で通過させて更に凝固を進行させ、空气中で 1.17 倍延伸しボビンに巻取った。糸を巻き取ったボビンを流水で 12 時間水洗し、更に 70 ~ 80 °C の熱水に 4 時間浸漬した後、エタノールに 24 時間浸漬し、かせ掛け機に巻取り自然乾燥した。この糸を水で湿潤させ、その 18 本をより合わせて直径 5 m
- 25 m の糸に捻糸した。この捻糸にポリビニルアルコール(和光純薬工

業（株）、重合度約1500）の濃度7w/v%水溶液に浸漬して、1ml/10cmにポリビニルアルコールが塗布された捻糸を製造し、次いで減圧乾燥した。得られた直径3mmの捻糸棒を6.5cmの長さに、そして該先端を長さ方向に約45度に斜断または直断し、得られた捻糸棒の後端に直径5mm、幅5mmのシリコーンチューブを填めて、本発明の乳頭管挿入材（A）を作製した。

実施例2

実施例1においてポリビニルアルコールの代わりに、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩（ナカライテスク（株）製造、一級試薬）の2w/v%水溶液に浸漬して、0.5ml/10cmにカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩が塗布された以外は実施例1と同様の方法で直径3mm、長さ6.5cmの乳頭管挿入材（B）を作製した。

実施例3

15 キトサン（フローナックC：（株）共和テクノス製造）15gを5v/v%酢酸水溶液300mlに溶解し、減圧濾過し均一なキトサンの溶液を調製した。この溶液にレーヨン製不織布（旭化成製造ベンリーゼJF601、目付け60g/m²、幅9cm、長さ30cm）を30分浸漬した。滴が落ちない程度に軽く絞り、8w/v%水酸化ナトリウム水溶液中に1時間浸漬した後、流水で1時間洗浄後、70～80℃の熱水に30分間浸漬し、自然乾燥することにより布1g当たり0.2gのキトサンを含浸したキトサン含浸ベンリーゼを調整した。このキトサン含浸ベンリーゼを水に湿潤させた後、幅方向に4つ折りにして長さ方向に捻り、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩（ナカライテスク（株）製造、一級試薬）

20

25

の2w/v%水溶液を、2.0ml/10cmで塗布し、次いで減圧乾燥した。得られた直径3mmの棒を6.5cmの長さに、該先端を斜断（長さ方向に約45度）または直断し、得られた捻糸棒の後端に直径5mm、幅5mmのシリコンチューブを填めて、本発明の乳頭管挿入材（C）を作製した。

上記により作製した本発明の乳頭管挿入材を、乳頭管狭窄を伴う搾乳牛、あるいは乳頭管狭窄の管口部の開大手術後の搾乳牛（いずれもホルスタイン種）の乳頭管に挿入した。搾乳は1日2回行い、搾乳後その都度新しい本発明の乳頭管挿入材を挿入し、乳頭の変化を毎日観察した。その転帰及び乳房炎の状況を表1に示した。

以下余白

表 1

No.	使用治療材料及び先端の形状	年齢	疾病	乳房炎の有無	*) CMT	治療日数	転帰	乳房炎の状況	*) CMT
1	A 斜断	5	乳頭管狭窄	無	-	10	改善	無	-
2	A 斜断	5	乳頭管狭窄	有	+++	7	改善の兆を認めた	治癒	-
3	A 直断	6	乳頭管狭窄	無	-	14	改善	無	-
4	B 斜断	6	乳頭管狭窄	無	-	14	改善	無	-
5	B 直断	5	乳頭管狭窄	無	-	14	改善	無	-
6	A 斜断	5	開大手術	無	-	14	改善	無	-
7	市販品	5	乳頭管狭窄	無	-	7	変化無し	感染	+++
8	市販品	5	開大手術	無	-	7	変化無し	感染	+++

*) カリフォルニア乳房炎試験

(- : 乳房炎を認めず、± : 擬陽性、+ : 乳房炎を認める～

++++ : 乳房炎を強度に認める)

産業上の利用可能性

- 本発明の乳頭管挿入材を乳頭管狭窄及び乳頭管狭窄の管口部の開大手術後の乳頭に使用したところ6例中5例で改善がみられた。
- No. 2では乳頭管狭窄に改善の兆しを認めたが、治療日数が少なかったため、その後の効果を見ることができなかった。ただし乳房炎については7日間の本材の使用で治癒がみられた。また他分房への影響（同一検体内正常分房の乳汁変化）は全くみとめられなかった。更に乳頭管挿入材の使用による乳房炎への移行はみられなかった。
- 5
- 10 乳頭管挿入材（A）の使用に置いては、乳頭の腫脹及び疼痛が軽度であったが、治療操作や搾乳には影響は見られなかった。
- 乳頭管挿入材（B）の使用に置いては乳頭の腫脹及び疼痛等の副作用は認められなかった。
- 先端の形状としては、直断した物は、斜断したものよりやや挿入に困難であったが、乳頭管への刺激が少なく、軽度な狭窄例に対しては特に不都合を感じなかった。
- 15
- 20 比較のために、従来から市販されている乳頭管治療剤（テーターポイント）を乳房炎に感染していない乳頭管狭窄の乳頭管（表1、No. 7）及び乳頭管狭窄の管口部の開大手術後の乳頭管（同、No. 8）に使用した。7日間の使用で乳房炎を発症し乳頭管狭窄も改善されなかったので実験を中止した。

請 求 の 範 囲

1. キチン若しくはキチン誘導体を成型してなる乳頭管挿入材。
2. キチン若しくはキチン誘導体を支持体に被覆又は含浸してなる
5 乳頭管挿入材。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ A61D1/02 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) Int. Cl ⁵ A61D1/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1993 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1993 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, Y1, 35-31046 (Gendai Seiyaku K.K.), November 18, 1960 (18. 11. 60), (Family: none)	1, 2
A	JP, Y1, 40-867 (Toshiba Seiyaku K.K.), January 12, 1965 (12. 01. 65), (Family: none)	1, 2
A	JP, Y1, 40-35735 (Shigeru Terakado), December 16, 1965 (16. 12. 65), (Family: none)	1, 2
A	JP, Y1, 44-9492 (Shigeru Terakado), April 17, 1969 (17. 04. 69), (Family: none)	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search May 6, 1993 (06. 05. 93)		Date of mailing of the international search report May 25, 1993 (25. 05. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A 61D1/02		
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. A 61D1/02		
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 1926-1993年 日本国公開実用新案公報 1971-1993年		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
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 請求の範囲の番号
A	JP, Y1, 35-31046 (現代製薬株式会社), 18. 11月. 1960 (18. 11. 60) (ファミリーなし)	1, 2
A	JP, Y1, 40-867 (東芝製薬株式会社), 12. 1月. 1965 (12. 01. 65) (ファミリーなし)	1, 2
A	JP, Y1, 40-35735 (寺門 賀) 16. 12月. 1965 (16. 12. 65) (ファミリーなし)	1, 2
<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」 先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日	
06. 05. 93	25.05.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 鈴木 寛 治	4 C 7 1 0 8
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 2

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 請求の範囲の番号
A	JP, Y1, 44-9492 (寺門 賀) 17. 4月. 1969 (17. 04. 69) (ファミリーなし)	1, 2