世界知的所有権機関
国 際 事 務 局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5		(11) 国際公開番号	WO 94/09831
A61L 15/32	A1	(43) 国際公開日	1994年5月11日(11.05.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01587
(22) 国際出願日 1993年11月2日(02. 11. 93)

(30) 優先権データ
特願平4/294273 1992年11月2日(02. 11. 92) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
日本ハム株式会社(NIPPON MEAT PACKERS, INC.)〔JP/JP〕
〒541 大阪府大阪市中央区南本町三丁目6番14号 Osaka, (JP)
三菱レイヨン株式会社(MITSUBISHI RAYON CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒104 東京都中央区京橋二丁目3番19号 Tokyo, (JP)
(71) 出願人;および
(72) 発明者
清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)〔JP/JP〕
〒611 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
夏目 徹(NATSUME, Toru)〔JP/JP〕
牧原俊和(MAKIHARA, Toshikazu)〔JP/JP〕
〒300-26 茨城県つくば市緑ヶ原3丁目3番
日本ハム株式会社 中央研究所内 Ibaraki, (JP)
赤坂昌紀(AKASAKA, Masanori)〔JP/JP〕
〒461 愛知県名古屋市東区砂田橋四丁目1番60号
三菱レイヨン株式会社 商品開発研究所内 Aichi, (JP)
榊原巨規(SAKAKIBARA, Hiroki)〔JP/JP〕
〒104 東京都中央区京橋二丁目3番19号
三菱レイヨン株式会社内 Tokyo, (JP)
(74) 代理人
弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime)
〒107 東京都港区赤坂2丁目10番8号 第一信和ビル
Tokyo, (JP)

(81) 指定国
US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : TOPICALLY ABSORBENT HEMOSTATIC MATERIAL

(54) 発明の名称 局所吸収性止血材

(57) Abstract

A hemostatic material which is a cotton like material comprising the fibers of an atherocollagen prepared by regenerating a solubilized collagen, wherein the diameters of the collagen fibers range from 10 to 70 mm, the lengths of the fibers range from 3 to 70 mm, and at least part of the collagen molecules that constitute the fibers have been thermally cross-linked. Because this material comprises an assembly of the fibers having suitable lengths and diameters and at least part of the collagen molecules have been thermally cross-linked, it is improved in the effect of stopping bleeding as the first stage of hemostasis and has a sufficient hemostatic activity without detriment to the hemostatic effect inherent in collagen. In addtion, it has such an appropriate specific volum that it can readily be fabricated in accordance with the shape of the bleeding site, can rapidly be applied in effecting hemostasis, and can be brought into tight contact with the bleeding surface, thus having a high hemostatic effect.

(57) 要約

本発明は、可溶化コラーゲンを再生したアテロコラーゲンの繊維からなる綿状物であって、該コラーゲン繊維の直径が１０～７０μｍ、繊維の長さが３～７０ｍｍであり、該繊維を構成するコラーゲン分子の少なくとも一部を熱により架橋させたことを特徴とする。本発明の止血材は、適当な長さと繊維径を持つ繊維集合体であり、それを構成するコラーゲン分子の少なくとも一部を熱により架橋したので、止血の第１段階である出血液に対する抑止効果が向上し、コラーゲン本来の止血作用を損なうことなく充分な止血能を有する。しかも、適当な比容積を持つことから、出血部位の形状に合わせて容易に加工でき、止血に際して迅速に使用することができると共に、出血面に対する密着性が良く止血効果が高い。

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

明　細　書

局所吸収性止血材

「技術分野」

本発明は、外科領域において使用されるコラーゲン繊維の綿状物からなる局所吸収性止血材に関するものであって、特に、実質臓器からの出血や毛細血管性出血に対して迅速かつ有効に適応され得る局所吸収性止血材に関する。

「背景技術」

外科手術時の止血法としては、圧迫法、結紮法、電気凝固法や、トロンビンやフィブリン糊等の生理活性物質の応用等がある。出血点のはっきりしている動脈性出血に対しては、一般に結紮法や電気凝固法が用いられ、静脈性の出血であれば圧迫だけでも充分であり、止血は容易である。しかしながら、実質臓器からの出血や毛細血管性出血に対してはこれらの止血法が無効である場合があり、肝不全や心臓血管外科領域で出血傾向にある場合には特に止血に困難をきたす。このような場合、出血面に接触させるだけで血液凝固反応を促進し、速やかに血栓を形成し出血を阻止する局所吸収性止血材が、手術時間を短縮するのみならず術後の再出血をも防止し、安全な術後管理にも貢献するので効果的である。この目的で、酸化セルロースを材料とする種々の局所止血材が開発され臨床応用されてきたが、安価であり操作性に優れるという長所を有するものの、生体由来の材料でないため、生体内での吸収が遅く強い溶血反応と異物反応を惹起するという難点が

あり、近年は、抗原性が低く生体に安全に吸収されるためアレルギー反応と異物反応を最小限にとどめ得るとして生体由来の蛋白質であるコラーゲンを用いた局所止血材が、それ自身の生理活性作用（血小板を粘着凝集させ、凝集した血小板より放出される血小板第III 因子により血液凝固系を促進し血栓を形成させる作用）を有する（従って、止血効果も高い）こともあって盛んに臨床応用されるようになった。

現在実用化されているコラーゲン製の局所止血材には、コラーゲンの微細繊維をフレーク状にしたものやコラーゲンスポンジを平板状にしたものがあるが、前者については、コラーゲンの抗原性決定基であるテロペプタイドが残存しているため生体内で抗原性を示すので使用後に取り除く必要があるとともにフレーク状であるが故に血液に流され飛び散るため止血効果があまり期待できないし、静電気を帯びやすく使用の際に手やピンセットに付着しやすいという操作面での難点があり、一方、後者については、テロペプタイドを取り除いたアテロコラーゲンからなるものもあるが、平板状であることから複雑な形状の創面に対する密着性が充分でなく、圧迫止血もできなくなるので、前者と同様止血効果があまり期待できない。

前記の欠点を改善するものとして、アテロコラーゲンからなる綿状の局所止血材が発表されている。例えば、豚皮由来のアテロコラーゲンを紡糸し乾燥して綿状にしたもの（清水他、人工臓器１９（３）、１２３５（１９９０））や、紡糸したコラーゲンを

架橋剤により処理した後、洗浄、凍結乾燥して綿状にすると共に表面に微細なひび割れ状の亀裂を生じさせたもの（特開平４－６１８６２号公報）等があるが、前者は、可溶性であるアテロコラーゲンをそのまま使用していることから止血に用いた場合、血液を吸収して繊維の強度が著しく低下し血流を阻止することが困難なため充分な止血効果が期待できない。一方、後者では、凍結乾燥に先立ち架橋剤による架橋処理をしていることからコラーゲンの持つ止血作用が損なわれてしまうし、安全性の面から未反応架橋剤を完全に除去するための洗浄操作を必要とするなどの問題点があった。

「発明の開示」

本発明は、上記従来のコラーゲン製止血材の課題を解決する止血材を提供する、すなわち充分な止血能を有するとともに使用後に生体内で安全かつ速やかに分解吸収され、しかも操作性のよいコラーゲン製局所止血材を提供することを目的としている。

かかる目的のため検討を重ねた結果、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、可溶化コラーゲンを再生したアテロコラーゲンの繊維からなる綿状物であって、該繊維の直径が１０～７０μｍ、繊維の長さが３～７０ｍｍであり、それを構成するコラーゲン分子の少なくとも一部を熱により架橋させたものであることを特徴とする。

本発明において可溶化コラーゲンとは、蛋白質分解酵素による可溶化処理、あるいはアルカリによる可溶化処理を行い、可溶化

と同時にコラーゲンの抗原決定基であるテロペプタイドの除去操作を施したコラーゲンのことである。本発明の原料として使用されるコラーゲンの由来は特に限定されないが、一般には、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ネズミ等）の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などから得られるコラーゲンを用いる。また、鳥類、魚類などから得たコラーゲン様蛋白質を用いることもできる。

一般的に、蛋白質分解酵素による可溶化処理を行ったコラーゲンは、アルカリによる可溶化処理を行ったものに比べ血小板に対する活性が高いため蛋白質分解酵素による可溶化処理を行ったコラーゲンを用いることが好ましい。

コラーゲン止血材による止血は、先ず湧出する血液が物理的に抑止され、次いでコラーゲン自身の止血作用が発揮されることによってなされるので、充分な止血効果を発揮させるためには止血材を構成する繊維の強度が重要な因子となる。繊維の強度は、構成繊維の直径が太いほうが大きくなるが、あまり太いものでは繊維が剛直化してしまい形状加工しにくくなるため、１０～７０μｍがよく、好ましくは１５～４５μｍである。

繊維の長さは、該繊維が可溶性コラーゲンを再生することによって得られるため任意の長さのものを得ることができるが、あまり長いものでは綿状にする際に充分分散させることが難しくなり、短すぎると繊維同士が絡みにくく止血材の適用の際に散らばってしまうし血圧に抗する強度も得られなくなるため、３～

７０ｍｍがよく、好ましくは、５～５０ｍｍである。

本発明の局所吸収性止血材は、血液を含むと膨潤し全体の容積が増加する。その結果、適用部位周囲組織への圧迫止血効果を発現する。その圧迫止血効果は、止血材にある程度の強度があってこそ発現される。可溶化コラーゲンから得られた繊維はその膨潤の程度が著しく、膨潤にともない強度が低下するため、本発明では該繊維を構成するコラーゲン分子の少なくとも１部を熱により架橋することにより、コラーゲンが本来有する止血作用を保持させつつ、止血材としての適度な膨潤性（該繊維は、緻密な表面構造を有しているが、血液を速やかに吸収して体積膨張を起こし、出血部位に対する圧迫止血効果をもたらす）と強度（血流を完全に阻止して早期に止血を達成させる作用）を付与させることにした。

従来、コラーゲンを架橋する場合アルデヒド類、ジエポキシド類等の架橋剤を用いる方法が用いられているが、架橋剤にて処理されたコラーゲンでは、コラーゲンの血小板に対する活性が失われてしまうため止血能の向上が期待できない（熱処理では、コラーゲンの血小板に対する反応性が失活しにくい）。また、架橋剤を用いる方法は、止血材として適当な膨潤度を残した架橋の程度で反応を止めることができないし、用いられる架橋剤は、毒性を持つことが多いことから未反応の架橋剤の除去のための洗浄操作が必要とされるなど問題点が多い。

熱による架橋処理は、５０～２００℃の範囲で行うのがよい。

５０℃より低いと架橋が不充分又は架橋が行われなくなってしまうし、一方、２００℃を越えるとコラーゲンの変性が顕著であり膨潤性と生理活性作用が損なわれてしまうからである。製造と品質の両要因を考慮すると、更に好ましくは６０～１８０℃、特に好ましくは、９５～１５０℃である。

局所吸収性止血材として有すべきその他の物理的特性としては、止血材の取扱性と創傷部位への密着性という点において、コラーゲン繊維の綿状物の比容積も重要である。繊維の比容積は、適用の際の形状加工のしやすさ（さまざまな形状をした創傷部位に合わせて止血材の形を変え、均一に密着させることにより止血効果を最大限に発揮させることができる）からは高いほうが良いが、繊維同士が適度に絡み合うためにはおのずとその限界があるし、あまり高いと繊維が飛散したり適用の際に隙間ができてしまい完全に止血することが困難になるため、２０～８０ｃｍ^3／ｇがよく、好ましくは４０～７０ｃｍ^3／ｇ程度である。

ここで、比容積は、次のようにして求めたものである（以下、コラーゲン繊維の綿状物を基準として記載したが、フレーク状物も同様にして計測する）。

① 得られたコラーゲン繊維の綿状物を標準状態（２０℃，６５％ＲＨ）下で約１ｇを採り、正確に秤量する（計測重量：Ｗｇ）。

② 標準状態下で、内径３５ｍｍの透明なプラスチック円筒内に均一に充填する。

③ 次に、直径３０ｍｍ，重さ５．０ｇの平円板を、②で準備された綿状物の上に乗せ、更にその上に５０ｇの分銅を３０秒間載せた後該分銅を取り除き３０秒間放置する。この操作を３回繰り返し、次いで充填された綿状物の高さを周方向３ヶ所にて計測する（平均値をＨｍｍとする）。

④ 次式に従って比容積をサンプル３個について求め、その平均値を採用する。

比容積（cm^3／ｇ）＝（（３５／２０）^{2} × π × Ｈ／１０）／Ｗ

「図面の簡単な説明」

第１図は、本発明の局所吸収性止血材を構成するアテロコラーゲン繊維表面の形状を示す顕微鏡写真（倍率：１０００倍）である。

第２図は、該表面を更に拡大した顕微鏡写真（倍率：７０００倍）である。

「発明を実施するための最良の形態」

（実施例１）

新鮮牛皮より得られた不溶性コラーゲンを、蛋白質分解酵素（ペプシン。以下同様）によって処理してテロペプタイドを消化すると共に可溶化したアテロコラーゲンの溶液を得た。つぎにこれをｐＨ２に調製した塩酸水溶液に溶解（コラーゲン濃度：６％）し、２０％硫酸アンモニウムを凝固液とする湿式紡糸法にてアテロコラーゲン繊維を得た。得られたアテロコラーゲン繊維

を、メタノールにて脱塩、脱水し、乾燥した後、長さ５０ｍｍに切断し、エアーブロー（３０ｍ／ｓの風速で１０分間）により繊維を分散させ、次いで１０５℃で熱処理（３時間）を行いコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、繊維長：５～５０ｍｍ，繊維直径：１５～４５μｍ，比容積：６０ｃｍ^3／ｇであった。尚、得られた綿状物の繊維表面の形状は図１及び図２（日本電子（株）製走査型電子顕微鏡：ＪＳＭ－８０４型による観察結果である）に示す通りであった。

（実施例２）

熱処理温度を６０℃（２４時間）としたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（実施例３）

熱処理を１８０℃（１０分）としたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（実施例４）

エアーブローによる繊維の分散処理を行わなかったこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、繊維長：３０～５０ｍｍ，繊維直径：１５～４５μｍ，比容積：２８ｃｍ^3／ｇであった。

（実施例５）

エアーブローによる繊維の分散処理の条件を４０ｍ／ｓの風速

で６０分間としたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、繊維長：５～５０ｍｍ，繊維直径：１５～４５μｍ，比容積：７８ｃｍ^3／ｇであった。

（実施例６）

不溶性コラーゲンの酵素処理に代えてアルカリ可溶化処理（硫酸ナトリウムと水酸化ナトリウムとモノメチルアミンの混合溶液を使用）を行ったこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（実施例７）

新鮮牛皮に代え新鮮豚皮を使用した以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（比較例１）

熱処理を行わなかったこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（比較例２）

不溶性コラーゲンの酵素処理に代えてアルカリ可溶化処理（硫酸ナトリウムと水酸化ナトリウムとモノメチルアミンの混合溶液を使用）を行ったこと及び熱処理を行わなかったこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状

物の物性値は、実施例１と同じであった。

（比較例３）

熱処理に代えてグルタール・アルデヒドにて処理したこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性値は、実施例１と同じであった。

（比較例４）

紡糸条件を変えたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性は、繊維長：５～５０ｍｍ，繊維直径：７～９μｍ，比容積：６５ｃｍ^3／ｇであった。

（比較例５）

紡糸条件を変えたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性は、繊維長：５～５０ｍｍ，繊維直径：８０～１００μｍ，比容積：３５ｃｍ^3／ｇであった。

（比較例６）

乾燥後の切断を長さ３ｍｍにしたこと以外、実施例１と同様にしてコラーゲン繊維のフレーク状物を得た。得られたフレーク状物の物性値は、繊維長：０．５～１ｍｍ，繊維直径：１５～４５μｍ，比容積：１８ｃｍ^3／ｇであった。

（比較例７）

新鮮牛皮より得られた不溶性コラーゲンを、蛋白質分解酵素によって処理してテロペプタイドを消化すると共に可溶化したアテ

ロコラーゲンの溶液を得た。つぎにこれをｐＨ２に調整した塩酸水溶液に溶解（コラーゲン濃度：３％）し、飽和硫酸ナトリウムを凝固液とする湿式紡糸法にてコラーゲン繊維を得た。次にこれを、グルタールアルデヒド溶液にて処理した後、水洗し、無機塩及び未反応のグルタルアルデヒドを除去した。次に、繊維を長さ５０ｍｍに切断し、凍結乾燥してコラーゲン繊維の綿状物を得た。得られた綿状物の物性は、繊維長：４０～５０ｍｍ，繊維直径：１０～３０μｍ，比容積：１７ｃｍ^3／ｇであった。

（実験）

実験開始前にヘパリンを１００ｕ／ｋｇ全身性に投与した雑種成犬を全身麻酔下に開腹し、脾臓の皮膜のみを１cm×１cmの大きさに正確にメスで剥離する。次に、上記の各実施例及び比較例にて得られたコラーゲン綿状物及びフレーク状物各０．１ｇを前記剥離面に当て３０秒間圧迫した後、出血量を１分間隔で計測した（１分間乾燥したガーゼを出血面に当て、その際にガーゼに吸い取られた血液によって描かれるサークルの半径をもって出血量とした。以下、この指標をBleeding Degree:BDという。BDの初期値を$BD_{t=0}$，経過時間ごとのBDを$BD_{t=t}$とし、次式に従って求めた値を止血率：HRとする。尚、ガーゼにまったく血液がしみ込まない状態をもって止血の完了とした）。

$$HR(\%) = (1 - (BD_{t=t} / BD_{t=0})) \times 100$$

各１０例を施行したときのデータを表１に示す。該表には、上記の各実施例及び比較例にて得られたコラーゲン綿状物及びフ

レーク状物０．１ｇを剥離面の形状に合わせ加工し、そして剥離面に適用するまでに要する時間（再加工時間という）の測定結果を併せ示した。

結果から、本発明による止血用コラーゲン綿状物は、止血能及び取り扱い性ともに優れていることが明らかである（本実験において止血の初期（２分後まで）に止血が完了しなかった実験例では、滲出する血液が部分的に止血材を押し分けて（止血材を構成する繊維が血圧に抗するだけの強度が保てないため）あふれ出すため止血が困難になった。すなわち、２分後までに止血が完了していることが極めて重要である）。

表1

	HR（%）					再加工時間（秒）
	1分後	2分後	3分後	4分後	5分後	
実施例1	100	←	←	←	←	2
実施例2	51	100	←	←	←	2
実施例3	53	100	←	←	←	2
実施例4	75	100	←	←	←	5
実施例5	69	100	←	←	←	3
実施例6	88	100	←	←	←	2
実施例7	100	←	←	←	←	2
比較例1	35	63	95	100	←	2
比較例2	18	24	←	←	←	2
比較例3	59	67	←	←	←	3
比較例4	31	40	59	←	←	3
比較例5	36	54	←	←	←	6
比較例6	56	86	←	←	←	不　能
比較例7	38	46	62	←	←	6

「産業上の利用可能性」

本発明によるコラーゲン繊維の綿状物は、可溶化コラーゲンを再生することにより得られる適当な長さ及び直径と比容積を持つ繊維集合体であり、該繊維を構成するコラーゲン分子の少なくとも1部を熱架橋したので、止血の第1段階である出血液に対する抑止効果が向上し、コラーゲン本来の止血作用を損なうことなく充分な止血能を発揮する。しかも、適当な比容積を持つことから、出血部位の形状に合わせて容易に加工でき、止血に際して迅速に使用することができると共に、出血面に対する密着性が良く止血効果が高い。

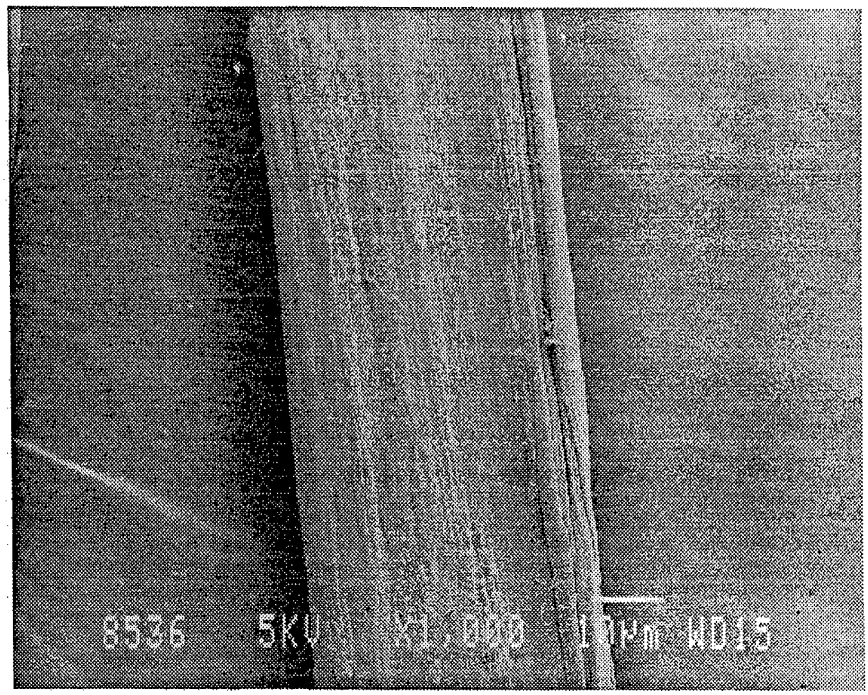
請求の範囲

１．可溶化コラーゲンを再生したアテロコラーゲンの繊維からなる綿状物であって、該コラーゲン繊維の直径が１０～７０μｍ、繊維の長さが３～７０ｍｍであり、該繊維を構成するコラーゲン分子の少なくとも１部を熱により架橋させたものであることを特徴とする局所吸収性止血材。

２．熱による架橋が、５０～２００℃にて行われたものである請求項１に記載の局所吸収性止血材。

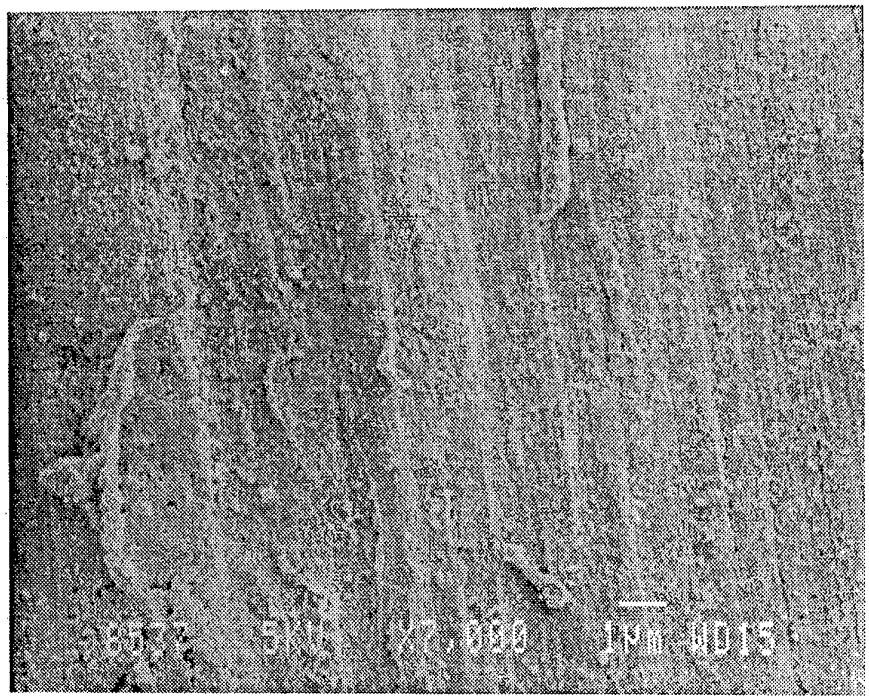
３．綿状物の比容積が２０～８０ｃｍ^3／ｇである請求項１又は２に記載の局所吸収性止血材。

第１図



倍率：１０００倍

第２図



倍率：７０００倍

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 A61L15/32

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 A61L15/00-15/64, 33/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1994
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1994

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, A, 4-61862 (Koken K.K.), February 27, 1992 (27. 02. 92) & EP, A, 463887	1-3
A	JP, A, 3-295561 (Koken K.K.), December 26, 1991 (26. 12. 91), (Family: none)	1-3
A	JP, A, 2-182259 (Ube Industries, Ltd.), July 16, 1990 (16. 07. 90), (Family: none)	1-3

☐ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
January 17, 1994 (17. 01. 94)	February 8, 1994 (08. 02. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/01587

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁵ A61L15/32

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. Cl⁵ A61L15/00-15/64, 33/00

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 1926-1994年
日本国公開実用新案公報 1971-1994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）

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, A, 4-61862（株式会社 高研）, 27. 2月. 1992（27. 02. 92）&EP, A, 463887	1-3
A	JP, A, 3-295561（株式会社 高研）, 26. 12月. 1991（26. 12. 91）（ファミリーなし）	1-3
A	JP, A, 2-182259（宇部興産株式会社）, 16. 7月. 1990（16. 07. 90）（ファミリーなし）	1-3

☐ 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
17. 01. 94

国際調査報告の発送日
08.02.94

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 印
4C 7108

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）