

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6780637号  
(P6780637)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月19日(2020.10.19)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 B 17/12 (2006.01) A 6 1 B 17/12

請求項の数 15 (全 18 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-503714 (P2017-503714)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成28年3月3日 (2016.3.3)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/JP2016/056617</p> <p>(87) 国際公開番号 W02016/140313</p> <p>(87) 国際公開日 平成28年9月9日 (2016.9.9)</p> <p>審査請求日 平成31年1月28日 (2019.1.28)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2015-41624 (P2015-41624)</p> <p>(32) 優先日 平成27年3月3日 (2015.3.3)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 394003265 株式会社カネカメディックス 大阪府大阪市北区中之島二丁目3番18号</p> <p>(74) 代理人 100074561 弁理士 柳野 隆生</p> <p>(74) 代理人 100124925 弁理士 森岡 則夫</p> <p>(74) 代理人 100141874 弁理士 関口 久由</p> <p>(74) 代理人 100163577 弁理士 中川 正人</p> <p>(72) 発明者 小笹 均 日本国大阪府摂津市鳥飼西5-1-1</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管塞栓用具、およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 次形状のコイル内に伸張防止線を有する血管塞栓用具であって、前記伸張防止線が、コア層と、1 種以上の樹脂組成物および生化学的活性物質を含有する外層とを少なくとも 1 層有する多層線であって、コア層が外層よりも引張試験機により測定される引っ張り破断力が高い材料からなり、前記外層が 2 層以上の多層となっており、前記樹脂組成物がエチレン - 酢酸ビニル共重合体を含有している血管塞栓用具。

【請求項 2】

前記血管塞栓用具が 1 次形状のコイルが、更に巻回されて 2 次形状が形成された構造からなる請求項 1 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 3】

前記エチレン - 酢酸ビニル共重合体の酢酸ビニル単位の重量%が 10 ~ 50 % である請求項 1 または 2 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 4】

前記伸張防止線の太さが 0.01 ~ 0.10 mm である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 5】

前記伸張防止線 1 本の前記引っ張り破断力が 0.05 N 以上である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 6】

前記伸張防止線に波形状または螺旋形状が付与されている請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 7】

前記伸張防止線の自然長がコイルの自然長よりも 5 % 以上長い請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 8】

前記伸張防止線のコア層の材質が金属である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 9】

前記伸張防止線のコア層の材質が樹脂である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の血管塞栓用具。 10

【請求項 10】

前記伸張防止線のコア層の材質が金、プラチナ、イリジウム、タングステン、タンタル、チタン、ニッケル、銅、鉄、またはこれらの任意の組み合わせよりなる合金である請求項 8 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 11】

前記伸張防止線のコア層の材質がポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル、ポリジオキサノン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、絹、または、これらからの任意の組み合わせよりなる複合材料である請求項 9 に記載の血管塞栓用具。 20

【請求項 12】

最も外側の前記外層が生化学的活性物質を含有している請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 13】

生化学的活性物質がスタチンを含む請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の血管塞栓用具。

【請求項 14】

前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンのいずれか、またはそれらの組みあわせである請求項 13 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 15】

下記 3 工程を含む 請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の血管塞栓用具の製造方法。 30

(a) 前記コア層用材料の表面上に、生化学的活性物質および樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする工程

(b) 前記溶液を乾燥させて 1 種以上の樹脂組成物を含有する外層を形成して伸張防止線を作製する工程

(c) 前記伸張防止線をコイル内腔に挿入して血管塞栓用具を作製する工程

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管内の所定部位に留置されて当該血管を塞栓する血管塞栓用具に関する。

【背景技術】 40

【0002】

動脈瘤などに対する侵襲性の少ない治療法として、塞栓用具を瘤内に留置する血管塞栓術が広く行われてきている（特許文献 1、2）。この血管塞栓術において、動脈瘤内に留置された塞栓用具は、血液流に対する物理的な障害となるとともに、当該塞栓用具のまわりに血栓が形成されることによって、動脈瘤破裂の危険性を減少させることができる。動脈瘤などの血管中の所定部位に留置される塞栓用具として、金属コイルからなる塞栓用具（以下、「塞栓コイル」ともいう。）が知られている（特許文献 3 ~ 5）。かかる塞栓コイルは、その端部に離脱可能に接続されている押出手段（誘導子）により、適宜のカテーテルを介して動脈瘤内に導入される。

【0003】 50

しかし、塞栓コイルが留置される適用部位（症例）によっては、当該適用部位に対して生化学的活性物質を投与することが必要となる場合がある。

【0004】

例えば、生化学的活性物質を投与しないと、動脈瘤内に留置された塞栓コイルのまわりの生体組織の形成が不十分で、動脈瘤内に血液が入り込み、再び瘤が大きくなる再開通を起こす恐れがある。そこで、動脈瘤内に留置された塞栓コイルのまわりの生体組織の形成を促進するために、当該動脈瘤内に器質化促進物質を投与することが望ましい。

【0005】

特許文献6には、生化学的活性物質や薬剤を投与可能な塞栓用具として、生化学的活性物質や薬剤を含有している樹脂線材を金属コイル内全体に有する塞栓用具が記載されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第4884579号公報

【特許文献2】米国特許第4739768号公報

【特許文献3】特表平5-500322号公報

【特許文献4】特表平8-501015号公報

【特許文献5】特表平7-502674号公報

【特許文献6】特開平11-76249号公報

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、樹脂線材に生化学的活性物質を含有させると柔軟性が不十分となり、血管に挿入する血管血栓用具としての取り扱い易さの点で改善の余地があった。

本発明の目的は、生化学的活性物質を投与する機能を有し、かつ、優れた柔軟性を有する血管塞栓用具を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、前述の課題解決のために鋭意検討を行なった結果、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は、下記[1]～[10]の血管塞栓用具および下記[11]の血栓用具の製造方法を提供する。

30

【0009】

[1] 1次形状のコイル内に伸張防止線を有する血管塞栓用具であって、前記伸張防止線が、コア層と、1種以上の樹脂組成物および生化学的活性物質を含有する外層とを少なくとも1層有する多層線であって、コア層が外層よりも引張試験機により測定される引っ張り破断力が高い材料からなり、前記外層が2層以上の多層となっており、前記樹脂組成物がエチレン-酢酸ビニル共重合体を含有している血管塞栓用具。

[2] 前記血管塞栓用具が1次形状のコイルが、更に巻回されて2次形状が形成された構造からなる前記[1]に記載の血管塞栓用具。

40

[3] 前記エチレン-酢酸ビニル共重合体の酢酸ビニル単位の重量%が10～50%である前記[1]または[2]に記載の血管塞栓用具。

[4] 前記伸張防止線の太さが0.01～0.10mmである前記[1]～[3]のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[5] 前記伸張防止線1本の前記引っ張り破断力が0.05N以上である前記[1]～[4]のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[6] 前記伸張防止線に波形状または螺旋形状が付与されている前記[1]～[5]のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[7] 前記伸張防止線の自然長がコイルの自然長よりも5%以上長い前記[1]～[6]のいずれかに記載の血管塞栓用具。

50

[ 8 ] 前記伸張防止線のコア層の材質が金属である前記 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[ 9 ] 前記伸張防止線のコア層の材質が樹脂である前記 [ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[ 10 ] 前記伸張防止線のコア層の材質が金、プラチナ、イリジウム、タングステン、タンタル、チタン、ニッケル、銅、鉄、またはこれらの任意の組み合わせよりなる合金である前記 [ 8 ] に記載の血管塞栓用具。

[ 11 ] 前記伸張防止線のコア層の材質がポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル、ポリジオキサノン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、絹、または、これらからの任意の組み合わせよりなる複合材料である前記 [ 9 ] に記載の血管塞栓用具。

10

[ 12 ] 最も外側の前記外層が生化学的活性物質を含有している前記 [ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[ 13 ] 生化学的活性物質がスタチンを含む前記 [ 1 ] ~ [ 12 ] のいずれかに記載の血管塞栓用具。

[ 14 ] 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンのいずれか、またはそれらの組みあわせである前記 [ 13 ] に記載の血管塞栓用具。

[ 15 ] 下記 3 工程を含む前記 [ 1 ] ~ [ 14 ] のいずれかに記載の血管塞栓用具の製造方法。

20

( a ) 前記コア層用材料の表面上に、生化学的活性物質および樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする工程

( b ) 前記溶液を乾燥させて 1 種以上の樹脂組成物を含有する外層を形成して伸張防止線を作製する工程

( c ) 前記伸張防止線をコイル内腔に挿入して血管塞栓用具を作製する工程

#### 【発明の効果】

##### 【 0010 】

本発明によれば、優れた柔軟性を有していることで様々な血管内の適用部位において良好な塞栓効果を発揮することができるとともに、前記適用部位に所望の生化学的活性物質を投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することができる。

30

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【 0011 】

【図 1】本発明の血管塞栓用具 1 の具体的構成の一例を示す断面図である。

【図 2】本発明の血管塞栓用具 1 を構成する伸張防止線 12 の断面を示す説明図である。

【図 3】本発明の血管塞栓用具 1 がコイル状に巻回して 2 次形状になっている一例を示す説明図である。

【図 4】本発明の血管塞栓用具 1 に押出手段 30 が接続されている状態を示す説明図である。

【図 5】本発明の血管塞栓用具 1 のヒトでの使用方法を示す説明図である。

40

【図 6】実施例 1、2 および比較例 1 で作製した血管塞栓用具のコイル柔軟性の測定方法を示す説明図である。

【図 7】実施例 1、2 および比較例 1 で作製した血管塞栓用具のコイル柔軟性の測定結果を示す図である。

【図 8】実施例 1 および比較例 1 で作製した血管塞栓用具と、市販品のコイル柔軟性の測定結果を示す図である。

【図 9】本発明の血管塞栓用具 1 の具体的構成の他の例を示す断面図である。

【図 10】本発明の血管塞栓用具 1 の具体的構成の他の例を示す断面図である。

【図 11】実施例 4 で行った薬物を担持した伸張防止線 B、C をリン酸バッファー液に浸漬して定期的に PBS 中の薬物量を定量した溶出試験の結果を示すグラフである。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

以下、本発明の血管塞栓用具の実施の1形態について図を参照して詳細に説明するが、本発明は、これに限定されない。

## 【0013】

(血管塞栓用具)

図1は、本発明の血管塞栓用具1の具体的構成の一例を示す断面図である。

この血管塞栓用具1は、1次形状のコイル10内に伸張防止線12を有する。

ここで、コイルの1次形状とは、線材がコイル状に巻回してできた形状をいう。

本発明の血管塞栓用具1では、前記伸張防止線12が、コア層14と、1種以上の樹脂組成物および生化学的活性物質を含有する外層15とを少なくとも1層有する多層線であって、コア層14が外層15よりも引っ張り破断力が高い材料からなることを特徴とする。

10

## 【0014】

(コイル)

血管塞栓用具1を構成するコイル10は、プラチナ、金、タングステン、イリジウム、パラジウム、ロジウム、インジウム、鉄、ニッケル、コバルト、クロム、マンガン、モリブデン、アルミニウム、チタン、ニオブ、シリコン、金属リン化物、硫化鋳物、ジルコニウム、銅、ステンレス鋼およびこれらの合金など、X線を透過させない金属線材から形成

20

## 【0015】

ここに、コイル10を形成する線材の直径(素線径)は、血管内に挿入または留置する観点から、0.02mm以上0.12mm以下が好ましく、0.03mm以上0.10mm以下がより好ましい。また、コイル10のコイル径としては、血管内に挿入または留置する観点から、0.1mm以上1.0mm以下が好ましく、0.2mm以上0.5mm以下がより好ましい。

## 【0016】

血管塞栓用具におけるコイル10の長さは、1mm以上1000mm以下が好ましく、1mm以上500mm以下がより好ましく、10mm以上500mm以下が特に好ましい

30

## 【0017】

(伸張防止線)

本発明における伸張防止線12は、コア層14と、1種以上の樹脂組成物を含有する外層15を少なくとも1層有する多層線であり、コア層14は、外層15よりも引っ張り破断力が高い材料で構成されている。これにより、血管塞栓用具1を生体内に留置した場合に、伸張防止線12の外層15から生化学的活性物質を放出させつつ、コイル10の伸張を防止する機能も発揮できるという効果を奏することができる。

## 【0018】

伸張防止線12の構成としては、例えば、図2(a)に示すように一本の線材からなるコア層14の表面に1種以上の樹脂組成物を含有する外層15を形成してもよいし、図2(b)に示すように2本の線材からなるコア層14の表面に1種以上の樹脂組成物を含有する外層15を形成してもよい。

40

なお、コア層14を構成する線材の本数としては、前記コイル10の内腔に挿入可能であれば、3本以上でもよい。また、外層15を構成する樹脂の数としては、前記コイル10の内腔に挿入可能であれば、2種以上でもよい。前記外層15の数についても、前記コイル10の内腔に挿入可能であれば、2層以上でもよい。

また、コア層14を構成する線材の直径、外層15の厚みについても、前記コイル10の内腔に挿入可能であればよく、特に限定はない。

50

また、外層 15 が、樹脂組成物の相違する 2 層以上の多層で形成されている場合、生化学的活性物質を含む層の位置や含有量を調整することで、生化学的活性物質の放出時間を調整することができる。例えば、生化学的活性物質を含む層の外側に、樹脂のみ、または生化学的活性物質の含有量を減少させた樹脂組成物層を形成することで、生化学的活性物質の放出速度を抑えて、より長期間にわたって継続的な放出を行うことができる。

#### 【0019】

伸張防止線 12 は、コイル 10 の内腔に先端で折り返して二重に挿入されていることが好ましい。伸張防止線の太さは、コイル 10 の内腔に挿入できる大きさであり、特に制限されないが、伸張防止性や柔軟性などの特性バランスから 0.01 mm 以上 0.10 mm 以下が好ましく、0.01 mm 以上 0.06 mm 以下がより好ましい。

10

#### 【0020】

前記伸張防止線 12 の引っ張り破断力は、コイル 10 の伸張を防止する観点から、1 本あたり、0.05 N 以上であることが好ましく、0.10 N 以上であることがより好ましい。

なお、前記引っ張り破断力は、引張試験機により測定することができる。

#### 【0021】

また、前記伸張防止線 12 は、図 1 に示すように直線状であればよいが、その一部または全体にわたって、波形状または螺旋形状が付与されていてもよい。

前記伸張防止線 12 の一部または全体にわたって波形状または螺旋形状が付与されることで、ストレートニング(コイル 10 を小さく折りたたんで体内に留置すると、伸張防止線 12 の長さが足りなくなり、コイル 10 の末端が突っ張る現象)の発生を抑えて、体内の状況にあわせてより多様な留置形態をとることが可能になる。また、波形状または螺旋形状の伸張防止線 12 は、直線状に比べて、伸張防止線 12 の全長が長くなるため、より多くの生化学的活性物質を前記コイル 10 内に含有させることができる。

20

前記波形状としては、略正弦波形状、略矩形波形状などが挙げられる。例えば、図 9 に示す血管塞栓用具 1 のように、前記伸張防止線 12 の全体にわたって、略正弦波形状が付与されていることが挙げられる。また、図 10 に示す血管塞栓用具 1 は、チップ 11 にリング部 13 を有しておらず、接続部 50 にリング部 23 を備えている以外は、図 9 に示す血管塞栓用具 1 と実質的に同じ構成を有する。

30

また、前記螺旋形状としては、弦巻線状であって、前記コイル 10 の内腔に収まる大きさであればよい。

#### 【0022】

また、前記コイル 10 が柔軟に変形しながら、過度な伸張を防止する観点から、前記伸張防止線 12 の自然長は、コイル 10 の自然長よりも 5 % 以上長く調整されていることが好ましく、10 % 以上長く調整されていることがより好ましい。

なお、伸張防止線 12 の自然長は、伸張防止線 12 の長手方向の長さであり、例えば、図 1 に示すように、リング部 13 と接続部 50 との間にある伸張防止線 12 の長さをいう。

#### 【0023】

本発明におけるコア層 14 に用いることのできる材料としては、金属または樹脂組成物で構成されていけばよい。例えば、プラチナ、金、タングステン、タンタル、イリジウム、パラジウム、ロジウム、インジウム、鉄、ニッケル、コバルト、クロム、マンガン、モリブデン、アルミニウム、チタン、ニオブ、シリコン、金属リン化合物、硫化鉱物、ジルコニウム、銅、ステンレス鋼およびこれらの合金などの金属や、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸 グリコール酸)共重合体、ポリヒドロキシ酪酸、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、3-ヒドロキシ酪酸と 3-ヒドロキシヘキサ酸の共重合ポリエステルなどのポリマーおよびセルロース、ポリジオキサノン、タンパク、ビニルポリマーなどの生分解高分子由来のポリマー等々が挙げられ、伸張防止機能の点で金属が好ましく、コイ

40

50

ルと同成分の金属が特に好ましい。

【0024】

中でも、生体適合性の観点から、前記伸張防止線12の材質が金属である場合には、金、プラチナ、イリジウム、タンゲステン、タンタル、チタン、ニッケル、銅、鉄、またはこれらの任意の組み合わせよりなる合金が好ましい。また、前記金属の場合と同じ理由から、前記伸張防止線12の材質が樹脂である場合には、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル、ポリジオキサノン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、絹、または、これらからの任意の組み合わせよりなる複合材料であることが好ましい。

【0025】

伸張防止線12の外層15を構成する樹脂組成物としては、生体に悪影響を与えないものの中から選択することが好ましい。

例えば、前記樹脂組成物としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸-グリコール酸)共重合体、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリアミノ酸、セルロース、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、3-ヒドロキシ酪酸と3-ヒドロキシヘキサンの共重合ポリエステル、およびポリオルトエステルなどの生分解性樹脂、あるいは、エチレン-酢酸ビニル共重合体、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロック共重合体などの柔軟な合成高分子物質などを用いることができる。

【0026】

これらのうち、樹脂としては、必要十分な量の生化学的活性物質を確実に保持し、血液と接触させることによって当該生化学的活性物質を適切に放出することができる観点から、生分解性樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体が好ましく、ポリ(乳酸-グリコール酸)共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体がより好ましい。

樹脂組成物として前記生分解性樹脂を用いる場合は、樹脂の機械的特性と溶媒への溶解性のバランスに優れる点で、樹脂の重量平均分子量は、1000以上20000以下が好ましく、2500以上10000以下がより好ましく、5000以上24000以下であることが特に好ましい。

また、樹脂組成物として前記エチレン-酢酸ビニル共重合体を用いる場合は、有機溶媒への溶解性の点で、共重合体における酢酸ビニル単位の重量%が10重量%以上50重量%以下であることが好ましく、30重量%以上50重量%以下がより好ましい。

【0027】

前記樹脂組成物に保持されて伸張防止線12の外層15を構成する生化学的活性物質としては、所望の目的に応じて、器質化促進物質、血液凝固促進物質、抗がん剤などの薬剤を挙げることができる。

例えば、器質化促進物質を前記樹脂組成物に含有させて伸張防止線12を構成することにより、得られる血管塞栓用具1によって塞栓される動脈瘤内において生体組織の形成を促進させることができる。かかる器質化促進物質としては、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、などのスタチン類を好ましく用いることができ、特に、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンのいずれかまたはそれらの組み合わせを好ましく用いることができる。

【0028】

また、血液凝固促進物質を前記樹脂組成物に含有させて伸張防止線12を構成することにより、得られる血管塞栓用具1によって塞栓される血管において血管閉塞を促進させることができる。かかる血液凝固促進物質としては、フィトナジオン、プロタミン硫酸塩、ヘモコアグラゼ、メナテトレノンなどの凝固促進薬類、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、酸化セルロースなどの外用止血薬類、エプタコグアルファ、オクトコグアルファ、ツロクトコグアルファ、デスモプレシン酢酸塩水和物、トロンピン、ルリオクトコグアルフ

10

20

30

40

50

アなどの血液凝固因子製剤類、オレイン酸ノモエタノールアミン、ポリドカノールなどの食道静脈瘤硬化薬類、トラネキサム酸などの抗プラスミン薬類、アスコルビン酸、カルバゾクロム、フィトナジオン、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、メシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジンなどの血管強化薬類などを例示することができる。

【0029】

また、抗がん剤を前記樹脂組成物に含有させて伸張防止線12を構成することにより、得られる血管塞栓用具1によって塞栓される血管周辺のがん組織の退縮、さらには、消失を促進させることができる。かかる抗がん剤としては、パクリタキセル、サイトカラシン、ドセタキセル、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ピノレルピン、エトポシド、テニボシド、ミスプラチン、ピンデシン、イリノテカンなどのアルカロイド類、マイトマイシン、アドリアマイシン、ドキシソルピシン、アクチノマイシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン、アクリラルピシン、ピラルピシン、エピルピシン、ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、ジノスタチンスチマラマーなどの抗生物質類、ナイトロジェンマスタード、メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、チオテパ、メチルメラニン、ブスルファン、カルムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、プロカルバジン、カルボコン、ニムスチン、ラニムスチン、ミトブロニトール、テモゾロミドなどのアルキル化剤類、メトトレキサート、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラピン、メルカプトプリン、チオグアニン、メントスタチン、クロロデオキシシアデノシン、ヒドロキシカルバミド、スタラシドオクホスファート、エノシタピン、フルダラピン、ゲムシタピン、ドキシフルリジン、テガフル、テガフル・ウラシル、レボホリナート、カルモフル、メトトレキサート、ティーエスワン（登録商標）、カペシタピンなどの代謝拮抗剤類、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンなどの白金系類、リュープロレリン、ゴセレリン、メドロキシプロゲステロン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、ファドロゾール、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム、フルタミド、ピカルタミドなどのホルモン系類、トレチノインなどのレチノイド類、その他にイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、ホリナート、モザバプタン、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、ラパチニブ、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ゾタロリムス、エベロリムス、バイオリムスA9、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピン、カルシポトリオール、グスペリムス、ムロモナブCD3、サリドマイド、レナリドミド、ピカルタミド、アセグラトン、オクトレオチド、ベントスタチン、ソブゾキサソ、ポルフィマーナトリウム、トラニラスト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、ロベンザリット、ブシラミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、リシノプリル、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、塩酸テモカプリル、塩酸キナプリル、トランドラプリル、塩酸デラプリル、ペリンドプリルエルブミン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、コルヒチンなどを例示することができる。

【0030】

伸張防止線12の外層15中における生化学的活性物質の含有量としては、外層15を構成する樹脂組成物100重量部あたり1重量部以上99重量部以下が好ましく、1重量部以上60重量部以下がより好ましく、1重量部以上50重量部以下が特に好ましい。

【0031】

ここに、本発明において、「生化学的活性物質を含有する伸張防止線」には、(1)外層15を構成する樹脂組成物中に生化学的活性物質が均一に溶解・分散されてなる伸張防止線、(2)外層の樹脂組成物の表面近傍に生化学的活性物質が偏在する伸張防止線(例えば、樹脂組成物の表面に生化学的活性物質が塗布されてなるもの)、(3)樹脂組成物の内側に生化学的活性物質が偏在する伸張防止線(例えば、生化学的活性物質(内部)が樹脂被膜(外部)によって包含されてなるもの)などが包含される。

【0032】

なお、図1には、直線状に伸びた1次形状の血管塞栓用具1が示されているが、この形

10

20

30

40

50

態は、例えばカテーテル内を移動しているときの形態であり、カテーテルの管壁などによって拘束されていないときには、図3に示すように、コイル10が更に巻回された2次コイル状を呈している。コイル10の後端にはコイル切断用の樹脂線材を含む接続部50が接続固定されている。

ここに、2次コイル径としては、適用部位（例えば動脈瘤）の内径に応じて適宜選択されるが、1mm以上40mm以下が好ましく、1.5mm以上20mm以下がより好ましい。

#### 【0033】

（チップ）

本発明の血管塞栓用具1において、先端での伸張防止線を固定する観点から、前記コイル10の先端部には、チップ11が設けられていることが好ましい。

ここに、1次形状のコイル10の内腔に挿入されている前記伸張防止線12は、コイル10を血管内の適用部位に留置する際に、コイル10が伸張するのを防止する観点から、前記コイル10の先端に固定されたチップ11と、コイル10の後端部との少なくとも2箇所固定されていることが好ましい。

#### 【0034】

前記チップ11は、図1に示すように、コイル10の内腔側に、伸張防止線12を固定するためのリング部13を有している。

また、チップ11の外面は、血管内の適用部位の損傷を防止する観点から、滑らかな球状または半球状に形成されていることが好ましい。

チップ11は、前記コイル10の先端部の線材を溶融させて所望の形状になるように成形してもよいし、コイル10とは別のチップ形成用の部材をコイル10と接着剤を用いた接着または加熱による溶着などにより固定してもよい。

#### 【0035】

なお、本発明の血管塞栓用具1では、前記リング部13を設けずに、図10に示すように伸張防止線12をチップ11に固定してもよい。この場合には、コイル10後端側にある接続部50にリング部23を設け、このリング部23に伸張防止線12をかけるようにすればよい。

また、本発明では、例えば、螺旋形状の伸張防止線12を、コイル10内腔に通す場合、前記リング部13、23を共に設けてもよい（図示せず）。

#### 【0036】

（押し出し手段）

コイル10の後端部は、図4に示すように、接続部50を介して押し出し手段30に取り付けられる。

前記接続部50には図1に示すように、前記コイル10および伸張防止線12が固定される。

なお、伸張防止線12の前記接続部50における固定位置は、特に限定はなく、表面でもよいし、内部でもよい。

#### 【0037】

また、前記接続部50は、それから先にある血管塞栓用具1を離脱することを可能にする構成を有する。

前記血管塞栓用具1を離脱する方法としては、様々な手段が考えられる。代表的な離脱手段としては、接続部50の樹脂線材を熱による溶解により離脱したり、接続部50の金属線材を電気分解により離脱したり、水圧により押し出して離脱したり、機械的なロックを外すことにより離脱したりすることなどが挙げられる。この中でも、接続部の線材を溶解することによりコイル10を離脱する方法が好ましく用いられ、コイル切断用の樹脂線材を構成する樹脂の具体例としては、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA架橋重合体、PVA吸水ゲル凍結解凍エラストマー、エチレンビニルアルコール共重合体などのポリビニルアルコール系の重合体などの合成高分子物質の親水性樹脂を例示することができる。

10

20

30

40

50

これらのうち、水と接触させることによって一定の強度を保持しつつ膨潤して、生体に損傷を起こさない程度の加熱で溶かせることができる観点から、ポリビニルアルコール系の重合体が好ましい。

【0038】

図4は、本発明の血管塞栓用具1（図1に示したような構成の血管塞栓用具1）に誘導子である押出手段30が接続されている状態を示している。図4に示す押出手段30は、コアワイヤーの外周面上に樹脂被覆層が形成されたワイヤー部分31と、これに続く先端造影部分32とを有してなり、この先端造影部分32が、コイル10の後端部10Bに固定された接続部50を構成する樹脂線材の後端部50Bに接続固定されることにより、当該押出手段30が血管塞栓用具1に接続される。ここで、コイル10の後端部10Bと、コイル切断用の接続部50を構成する樹脂線材の先端部50Aとの固定手段、および、押出手段30の先端造影部分32と、接続部50を構成する樹脂線材の後端部50Bとの固定手段は特に限定されるものではなく、例えば接着剤による固着、溶接、物理的力による連結、その他の手段を利用することができる。

10

【0039】

押出手段30の外径は、0.1mm以上2.0mm以下が好ましい。また、押出手段30の長さは、0.1m以上2.0m以下が好ましい。

押出手段30を構成するコアワイヤーとしては、ステンレス鋼などの導電性材料で構成されるワイヤーを好適に用いることができる。

【0040】

押出手段30のワイヤー部分31における樹脂被覆層は、例えばフッ素樹脂、親水性樹脂などをコアワイヤーの外周面上にコートすることにより形成することができる。この樹脂被覆層がフッ素樹脂または親水性樹脂よりなる場合には、表面の摩擦係数を小さくすることができる点で好ましい。

20

ワイヤー部分31の外端部には、コアワイヤーが露出された端子部分33が形成されており、この端子部分33を介して、電気コネクタ、プラグ、クリップなどの適宜の導電部材を介して電力を供給することができる。この端子部分33の長さは1cm以上3cm以下程度であれば十分である。

【0041】

押出手段30の先端造影部分32は、コアワイヤーの外周面上に、更に巻回ワイヤーをコイル状に巻回して2次形状を有した構成とされている。先端造影部分32を構成する巻回ワイヤーとしては、プラチナ、銀、金、タングステン、ステンレス鋼などの金属よりなる線材を用いることができる。

30

【0042】

図4に示す押出手段30が接続された本発明の血管塞栓用具1は、適宜のカテーテルを介して生体内の適用部位に導入される。

具体的には、図5に示すように、生体41の適用部位Pに先端開口が位置するように先行して挿入されたカテーテル42内に、血管塞栓用具1を先頭として、手元操作部43から挿入される。これにより、血管塞栓用具1は、押出手段30に押圧されながら直線状に伸びた状態でカテーテル42内を移動し、カテーテル42の先端開口から適用部位P内に押し出される。そして、カテーテル42の先端開口に接続部50が到達した時点で、生体41の適宜の皮膚面にアース電極44を装着した上、押出手段の端子部分33に高周波電源装置45を接続し、例えばモノポーラ高周波電流を押出手段30に供給する。

40

この結果、血管塞栓用具1と押出手段30との接続部50を構成する樹脂線材の後端部50Bが、高周波電流によって発熱して溶融・切断されて、血管塞栓用具1と押出手段30とが分離され、適用部位Pでの血管塞栓用具1の留置が達成される。

【0043】

このように、接続部50を構成する樹脂線材の構成樹脂として、融点が100以下であるものを選定することにより、当該樹脂線材の後端部50Bを、高周波電流の供給によって短時間の内に加熱して切断することが可能となる。

50

具体的には、接続部 50 を構成する樹脂線材を構成する親水性樹脂がポリビニルアルコール系の重合体よりなるものである場合には、3 秒間以内という極めて短時間の高周波電流の供給により、樹脂線材の後端部 50 B を溶融切断させることができる。

従って、術者のみでなく施術される生体に対する負担が非常に軽くなり、留置操作において生体に不測の事態が生ずる可能性を大幅に減少させることができる。

【0044】

以上のような構成を有する血管塞栓用具は、良好なコイルデリバリー性と、良好な塞栓機能と、ドラッグデリバリー機能とにより、優れた治療効果を奏することができる。

【0045】

以下に、本発明の血管塞栓用具の製造方法について説明するが、本発明はこれに限定されない。

【0046】

本発明の血管塞栓用具の製造方法は、下記 (a)、(b)、(c) の 3 工程を含む。

(a) 前記コア層用材料の表面上に、生化学的活性物質および樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする工程

(b) 前記溶液を乾燥させて 1 種以上の樹脂組成物を含有する外層を形成して伸張防止線を作製する工程

(c) 前記伸張防止線をコイル内腔に挿入して血管塞栓用具を作製する工程

【0047】

前記 (a) から (c) 工程の詳細は、血管塞栓用具の構成に準じて適宜調整すればよい。

例えば、図 1、4 に示す血管塞栓用具 1 は以下の工程で作製することができる。

(a1) コア 14 となる線材を撻り線化する、撻り線加工工程

(a2) 撻り線の表面上に、生化学的活性物質と樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする、コーティング工程

(b) 前記溶液を乾燥させてコア 14 上に生化学的活性物質含有層 (外層 15) を形成する、乾燥工程

(c) 生化学的活性物質含有層を形成した伸張防止線 12 をコイル 10 内腔に挿入する、組立工程

(d) コイル 10 先端部に先端チップ 11 を形成する、チップ作製工程

(e) コイル切断用の樹脂線材 (接続部 50) をコイル 10 基端部と押出手段 30 のワイヤー先端部に接着する、接着工程

(f) コイル 10 基端部から余分に出ている伸張防止線 12 をカットする、トリミング工程

【0048】

また、上記 (a1)、(a2) の代わりに、

(a3) コア 14 となる線材に波形状または螺旋形状を付ける波線または弦巻線加工工程

(a4) 波線または弦巻線の表面上に、生化学的活性物質と樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする、コーティング工程

を行った後、上記 (b)、(c)、(d)、(e)、(f) 工程を行う方法もある。

【0049】

以下、各工程について詳細に説明する。

(a1) 撻り線加工工程

撻り線機で所望の直径の線材を巻いたポピン 2 個を回転させながら伸張防止線 12 のコア 14 となる線材を引き出して作製した撻り線を別のポピンに巻き取る。

(a2) コーティング工程

X ステージとディスペンサー、ダイス、スプレーなどで直線状にセットした撻り線の表面上に、生化学的活性物質と樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする。

(b) 乾燥工程

10

20

30

40

50

真空加熱オーブンで40～80、1～24時間、減圧乾燥して、生化学的活性物質含有層（外層15）を備えた波状の伸張防止線12を得る。。

（c）組立工程

顕微鏡観察下、生化学的活性物質含有層を形成した伸張防止線12をコイル10内腔に挿入する。

（d1）チップ作製工程

YAGレーザー照射装置でコイル10先端に焦点を当ててレーザー照射してチップ11を作製する。

また、コイル10の内腔側にはリング部13を形成する。このリング部13には伸張防止線12を通し、伸張防止線12を折り返す。

10

（e1）接着工程

顕微鏡観察下、ディスペンサーでコイル10基端部にコイル切断用樹脂線材50を挿入し、両者を瞬間接着剤で接着する。同時に、コイル切断用樹脂線材50の表面に伸張防止線12も接着する。接着剤硬化後、同様にコイル10から出たコイル切断用樹脂線材50と押出手段30のワイヤー先端部を瞬間接着剤で接着する。

（f）トリミング工程

顕微鏡観察下、コイル10基端部から余分に出ている伸張防止線12をカットする。

【0050】

（a3）波線または弦巻線加工工程

伸張防止線12のコア14となる線材を波形状の金型で挟んで波形状を付けてポピンに巻き取る。

20

また、伸張防止線12のコア14となる線材を、直線状または曲線状の芯材の表面に巻き付けることで、形成することができる。

（a4）コーティング工程

Xステージとディスペンサー、ダイス、スプレーなどで直線状にセットした波線の表面上に、生化学的活性物質と樹脂組成物を含有する溶液をコーティングする。

（b）乾燥工程

真空加熱オーブンで40～80、1～24時間、減圧乾燥して、生化学的活性物質含有層（外層15）を備えた波状の伸張防止線12を得る。

（c）組立工程

生化学的活性物質含有層を備えた波状の伸張防止線12をコイル10内腔に挿入する。

30

（d2）チップ作製工程

顕微鏡観察下、生化学的活性物質含有層を備えた波状の伸張防止線12をコイル10の先端から所定の長さになるように出し、接着剤を塗布して伸張防止線12とコイル10を接着したチップ11を形成させる。

（e2）接着工程

顕微鏡観察下、ディスペンサーでコイル10の基端部にコイル切断用樹脂線材50を挿入し、両者を接着剤で接着する。接着剤硬化後、同様にコイル10から出たコイル切断用樹脂線材50と押出手段30のワイヤー先端部を瞬間接着剤で接着する。

【0051】

40

なお、前記工程で使用する縶り線機、Xステージ、ディスペンサー、ダイス、スプレー、真空加熱オーブン、顕微鏡、YAGレーザー照射装置、瞬間接着剤などは、医療機器の製造に使用できるものであればよく、特に限定はない。

【実施例】

【0052】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。なお、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0053】

<実施例1>

白金92% - タングステン8%の直径0.01mmの素線2本の縶り線を作製し、0.

50

30 gのアトルバスタチン(AV)と0.30 gのポリ(乳酸50%-グリコール酸50%)共重合体(PLGA)(重量平均分子量10000、溶融粘度0.122~0.143 g/dl)を、1.8 mLのアセトンに溶解して得られた溶液を前記縫り線表面に室温でコーティングし、加熱減圧乾燥してアセトンを蒸発させ、薬物を担持した樹脂組成物の外層を有する伸張防止線A(アトルバスタチン含有量0.56 µg/mm)を作製した。

【0054】

作製した伸張防止線Aの側面をデジタルマイクروسコープで観察し、基材の線材(コア層)表面に厚さ約0.01 mmの薬物含有層(最外層)が形成されていることが確認された。また、伸張防止線Aの1本の引っ張り破断力を引張試験機で測定したところ、0.5 Nであった。

10

【0055】

素線径0.045 mm、コイル一次径0.30 mm、コイル二次径4 mmの金属コイルの内腔に、伸張防止線Aを挿入し、前記(c)工程、(d)工程、(e)工程および(f)工程を実施して図1、4に示す構造を有する血管塞栓用具1を作製した。

【0056】

得られた血管塞栓用具1について、コイル柔軟性の評価を行った。評価は、試験するコイルの二次径と同じ直径4 mmのループを形成した状態で固定し、コイルループの上頂点から所定の距離を押し込んだときの荷重を測定することにより行った(図6)。その結果を図7に示した。

20

【0057】

<実施例2>

アトルバスタチン含有量を1.32 µg/mmに変えた以外は、実施例1と同様の方法で、伸張防止線を有する血管塞栓用具を作製し、コイル柔軟性の評価を行った。その結果を図7に示した。

【0058】

<比較例1>

薬物を担持した樹脂組成物の外層を形成しない以外は、実施例1と同様の方法で、塞栓コイルを作製し、コイル柔軟性の評価を行った。その結果を図7に示した。

【0059】

コイル柔軟性は、同じ押し込み距離で比較して、押し込み荷重が大きい程、コイルの剛性が高く、柔軟性が低いことを表す。

30

図7に示す実施例1および2、比較例1の測定結果から、実施例1および2の血管塞栓用具は、薬物および樹脂を担持していない比較例1の塞栓コイルと同等の柔軟性を有しており、血管中の所望の適用部位に安全に留置することができることがわかる。また、実施例1および2の血管塞栓用具には、コイル内に配置した伸張防止線の表面に設けた生分解性樹脂層中にアトルバスタチンを含有させていることで、血管内に留置させた状態で生分解性樹脂層からアトルバスタチンが徐放されるため、良好な塞栓効果を有するものとなっている。

【0060】

<試験例>

実施例1で作製した血管塞栓用具、比較例1で作製した塞栓コイルおよび一般的な市販の塞栓コイル(Target<sup>TM</sup> HELICAL ULTRA、Cat.No.543408)の柔軟性の評価を前記と同様に行った。その結果を図8に示す。なお、図中、市販品を「比較例2」として示す。

40

図8に示す結果から、実施例1で作製した血管塞栓用具は、市販の塞栓コイルよりも柔軟性を有しており、より安全に留置などの施術が可能であることがわかる。

また、実施例1で作製した血管塞栓用具は、薬物および樹脂組成物のコーティングを施していない比較例1の塞栓コイルとほぼ同等の柔軟性を有していることがわかる。

【0061】

50

## &lt;実施例 3&gt;

直径0.03mmのポリプロピレン（PP）素線に波長0.3mm、振幅0.05mmの波形状を形成し、アトルバスタチン（AV）とエチレン-酢酸ビニル共重合体（EVA）（酢酸ビニル（AV）含量40重量%：/EVA28重量、平均分子量180000）を4：6の割合で、テトラヒドロフラン（THF）に溶解して得られた溶液を前記波形状付きPP素線表面に室温でスプレーにより塗布し、加熱減圧乾燥してTHFを蒸発させ、薬物を担持した樹脂組成物の外層を有する波形状の伸張防止線B（アトルバスタチン含有量20.0μg/cm）を作製した。

## 【0062】

作製した伸張防止線Bの側面をデジタルマイクروسコープで観察し、基材の線材（コア層）表面に厚さ約0.015mmの薬物含有層（外層）が形成されていることが確認された。

また、伸張防止線Bの1本の引っ張り破断力を引張試験機で測定したところ、0.4Nであった。

## 【0063】

素線径0.035mm、コイル一次径0.25mm、コイル2次径2mmの金属コイルの内腔に、伸張防止線Bを挿入し、前記（c）工程に次いで、（g）コイル先端部固定処理工程、（h）先端部接着工程、（i）コイル基端部固定処理工程、前記（e）工程を順次実施して、図9に示す構造を有する血管塞栓用具を作製した。なお、前記ヘッドのコイル内腔側に設けたリング部には9-0PP縫合糸を用いた。

実施例3で作製された血管塞栓用具は、実施例1で作製された血管塞栓用具とコイルの長さはほぼ同じであるのに対して、コイル内腔に配置されている伸張防止線Bの自然長は10cmであることから、実施例1の血管塞栓用具における伸張防止線Aの自然長11.2cmに比べると、10%以上長くなっている。

したがって、実施例3の血管塞栓用具は、伸張防止線に含有される薬剤の量が、実施例1の血管塞栓用具に比べて、より多くなっていることがわかる。

また、実施例3で作製された血管塞栓用具についても、前記試験例に記載の方法にしたがって、コイルの柔軟性を調べたところ、実施例1の血管塞栓用具とほぼ同等の柔軟性を有していることがわかった。

## 【0064】

## &lt;実施例 4&gt;

実施例3でPP素線にAVとEVAの混合溶液（溶媒：THF）を塗布した後、同じEVAのTHF溶液だけを室温でスプレーにより塗布し、加熱減圧乾燥してTHFを蒸発させ、薬物を担持した樹脂組成物の外層を有する波形状の伸張防止線C（アトルバスタチン含有量20.0μg/cm）を作製した。

作製した伸張防止線Cの側面をデジタルマイクروسコープで観察し、伸張防止線B表面に厚さ約0.005mmのEVA層が形成されていることが確認された

薬物を担持した伸張防止線B、Cを37℃のリン酸バッファー液（PBS）に浸漬して定期的にPBS中の薬物量を定量した溶出試験を実施したところ、図11に示す結果より、最外層にEVA層を有する伸張防止線Cは伸張防止線Bより薬物放出速度が遅いことがわかった。

## 【符号の説明】

## 【0065】

- 10 コイル
- 11 チップ
- 12 伸張防止線
- 13 リング部
- 14 コア層
- 15 外層
- 23 リング部

10

20

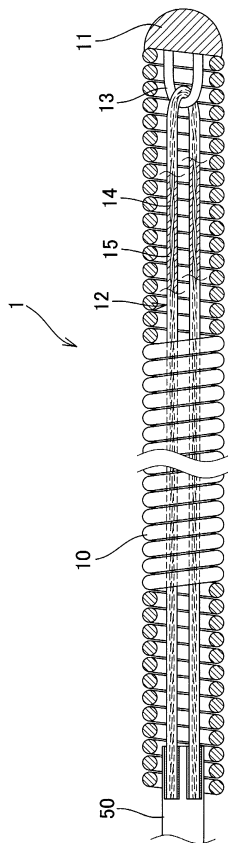
30

40

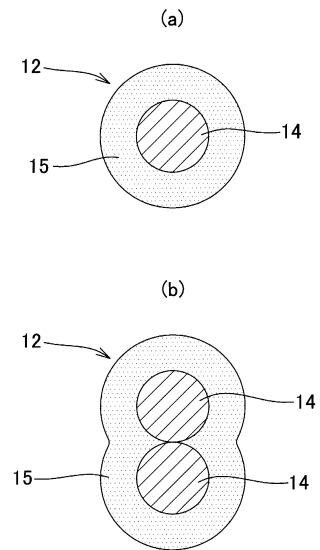
50

- 3 0 押出手段
- 3 1 ワイヤー部分
- 3 2 先端造影部分
- 3 3 端子部分
- 4 1 生体
- 4 2 カテーテル
- 4 3 手元操作部
- 4 4 アース電極
- 4 5 高周波電源装置
- 5 0 接続部

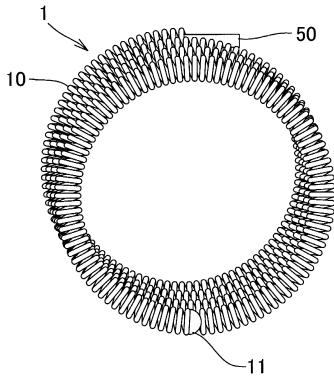
【図1】



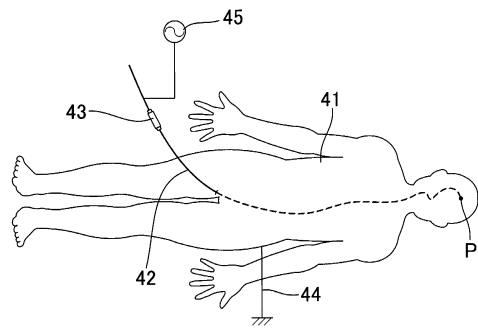
【図2】



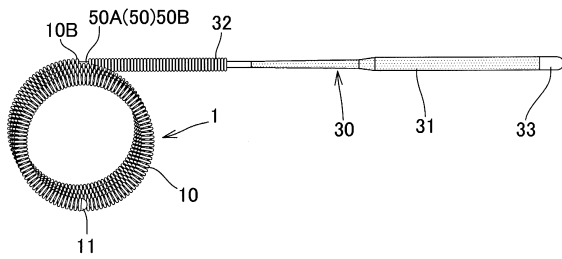
【図3】



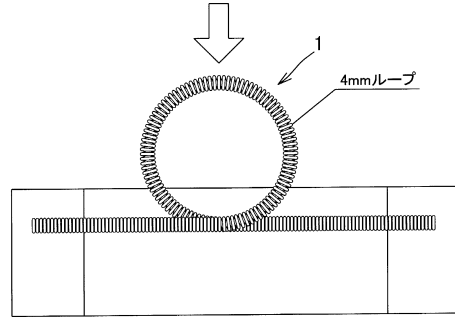
【図5】



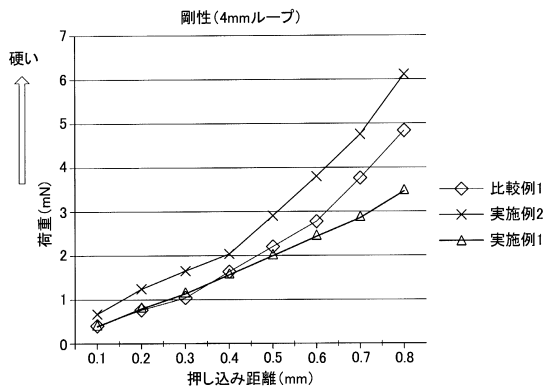
【図4】



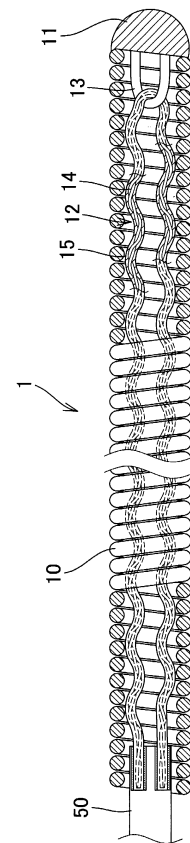
【図6】



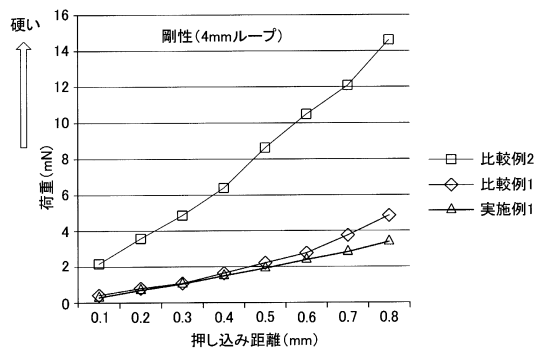
【図7】



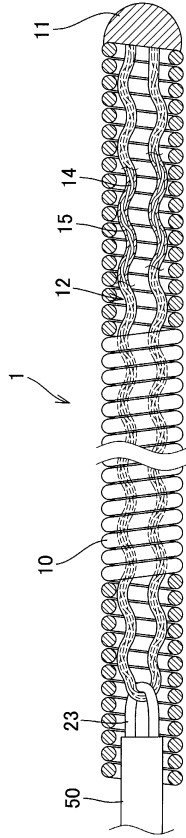
【図9】



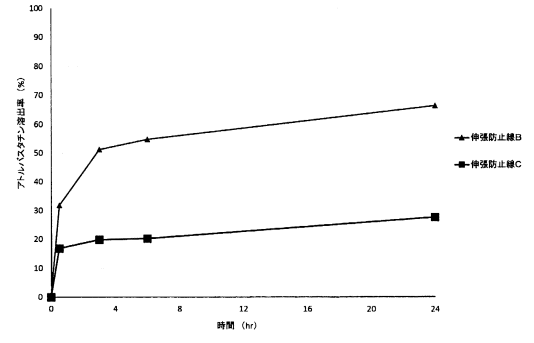
【図8】



【図10】



【図11】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 小川 篤志  
日本国東京都品川区東品川 2 - 5 - 8 天王洲パークサイドビル
- (72)発明者 山中 康嗣  
日本国大阪府摂津市鳥飼西 5 - 1 - 1
- (72)発明者 岩田 博夫  
日本国大阪府三島郡島本町若山台 1 - 5 - 8 - 2 0 3
- (72)発明者 児玉 智信  
日本国東京都江東区豊洲 6 - 2 - 3 1 - 1 9 1 0

審査官 高松 大

- (56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 3 0 5 5 ( J P , A )  
特開平 1 1 - 0 7 6 2 4 9 ( J P , A )  
特表 2 0 0 9 - 5 1 1 1 9 0 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 3 9 2 6 7 ( U S , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 3 5 2 8 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 3 - 5 3 7 0 4 6 ( J P , A )  
特表 2 0 1 5 - 5 0 1 7 0 2 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A 6 1 B 1 7 / 1 2