

(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
2015 年 7 月 2 日(02.07.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/098904 A1

- (51) 国際特許分類:
A61N 5/10 (2006.01) A61L 31/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/084029
- (22) 国際出願日: 2014 年 12 月 24 日(24.12.2014)
- (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 2013-266214 2013 年 12 月 25 日(25.12.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人神戸大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 Hyogo (JP). アルフレッサファーマ株式会社(ALFRESA PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5408575 大阪府大阪市中央区石町二丁目二番九号 Osaka (JP). 金井重要工業株式会社(KANAI JUYO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6640025 兵庫県伊丹市奥畑 4 丁目 1 番地 Hyogo (JP).
- (72) 発明者: 福本 巧(FUKUMOTO, Takumi); 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 佐々木 良平(SASAKI, Ryohei); 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 森原 努(MORIHARA, Tsutomu); 〒2700216 千葉県野田市西高野 2 7 8 番地の 5 アルフレッサファーマ株式会社千葉工場内 Chiba (JP). 笹井 恭男(SASAI, Yoshio); 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 6 番 2 号 アルフレッサファーマ株式会社東京第一支店内 Tokyo (JP). 古田 佳久(FURUTA, Yoshihisa); 〒2700216 千葉県野田市西高野 2 7 8 番地の 5 アルフレッサファーマ株式会社千葉工場内 Chiba (JP). 小畑 勉(OBATA,

Tsutomu); 〒6640025 兵庫県伊丹市奥畑 4 丁目 1 番地 金井重要工業株式会社内 Hyogo (JP). 田上 佳孝(TAGAMI, Yoshitaka); 〒6640025 兵庫県伊丹市奥畑 4 丁目 1 番地 金井重要工業株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 早坂 巧(HAYASAKA, Takumi); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 9 番 1 4 号北ビル 3 号館 5 階 早坂・神谷国際特許事務所 Osaka (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, 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).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: RADIOTHERAPY SPACER

(54) 発明の名称: 放射線治療用スペーサー

(57) Abstract: Disclosed is a radiotherapy spacer achieving both flexibility for excellent covering along organs having a variety of shapes, and pressure resistance for maintaining the shape without being crushed even if inter-organ pressure is applied and thus continuing to secure a therapy space. The spacer is characterized by comprising a fiber assembly of a nonwoven fabric or the like resulting from a biocompatible fiber that may be bioabsorbable being entangled, and the density of the fiber assembly being 0.05-0.2 g/cm³.

(57) 要約: 様々な形状の臓器に沿って優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持して治療スペースを確保し続けるための耐圧性とを両立させた放射線治療用スペーサーが開示されている。当該スペーサーは、生体吸収性であってよい生体適合性の繊維が交絡した不織布等の繊維集合体を含んでなり、繊維集合体の密度が 0.05 g/cm³~0.2 g/cm³であることを特徴とする。



WO 2015/098904 A1

明 細 書

発明の名称：放射線治療用スペーサー

技術分野

[0001] 本発明は、放射線治療用スペーサーに関する。

背景技術

[0002] 癌は日本人の死因のトップであり、癌による死亡者の半数以上が75歳以上の高齢者である。高齢者では、身体への侵襲の大きい膵臓癌、肝臓癌、胆管癌などの根治手術を行うことが困難な場合が多いため、侵襲が小さく手術に匹敵するような根治治療の開発が望まれる。

[0003] 癌の低侵襲治療として粒子線治療や組織内照射を含めた放射線治療が挙げられるが、腫瘍の周辺に正常組織がある場合、正常組織の放射線障害を考慮すると、腫瘍に対し根治的線量の放射線を照射することが困難である。そこで、外科治療と放射線治療とを融合し、腫瘍と周辺の正常組織との間に外科的にスペースを確保し、腫瘍に対し根治線量の放射線を照射しつつ、そのような治療スペースにより腫瘍周辺の正常組織を被曝から保護するという治療法が普及しつつある。このような治療法において、腫瘍と周辺の正常組織との間の治療スペースを確保するための医療用部材は「スペーサー」と呼ばれている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：WO2011/055670

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 現在、日本国内及び海外において、粒子線治療を含めた放射線治療用のスペーサーは製品化されていない。そのため、医療現場の現状では、人工血管や心膜用のシート、ティッシュエキスパンダー（シリコン製のバッグ）、コラーゲンのスポンジ等の既存の医療用部材を代替的にスペーサーとして用い

て対応している。しかし、それら代替的医療用部材は、生体に吸収されず、感染や再手術のリスクが高い。また、もともとスペーサーとしての使用を考慮したものではないため、放射線等遮蔽力も不足しており、加工も困難で高コストという不都合を有する。

[0006] 上記不都合を解決すべく、生体吸収性の合成高分子材料からなる繊維を三次元的に交絡させた繊維集合体を含む放射線治療用スペーサーが提案されている（特許文献1）。この放射線治療用スペーサーは、繊維集合体に保持される水分を以て放射線を効果的に遮蔽して周辺正常組織を保護すると共に、生体吸収性の材料を用いていることから除去のために再手術をする必要がないという優れた効果を奏する。

[0007] ここで外科の観点からは、体内に留置するスペーサーには、臓器に沿って優しくフィットしつつ、そのフィットした形状を維持する性質が必須である。即ち、スペーサーには、様々な形状の臓器を優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とが必要となる。しかしながら、特許文献1に記載のスペーサーにおいて柔軟性を求めると、繊維を細くしなければならず耐圧性が低下する。一方で、耐圧性を求めると繊維を太くしなければならず、柔軟性が低下する。特許文献1には、このようなスペーサーの柔軟性と耐圧性との両立についての記載はなされていない。つまり、様々な形状の臓器を優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とをバランス良く兼ね備える放射線治療用スペーサーは未だ提供されていない。また、特許文献1に記載のスペーサーでは、空隙が潰れると含水状態が低下するため、放射線遮蔽効果が不十分となる。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、繊維集合体の密度を調整することでスペーサーの柔軟性と耐圧性とのバランス良い両立を達成し、上記問題点を解決し得ることを見出した。

- [0009] その結果、上記課題を解決するためになされた発明は、
生体適合性の繊維を交絡した繊維集合体を含む放射線治療用スペーサーであって、
上記繊維集合体の密度が $0.05\text{ g/cm}^3 \sim 0.2\text{ g/cm}^3$ であることを特徴とする放射線治療用スペーサーである。
- [0010] 当該放射線治療用スペーサーは、繊維集合体の密度を $0.05\text{ g/cm}^3 \sim 0.2\text{ g/cm}^3$ とすることで、繊維集合体に柔軟性と耐圧性とを両立させることができる空隙と繊維を最適なバランスで構築することができる。その結果、当該放射線治療用スペーサーは、繊維集合体を構成する繊維を細くすることなく柔軟性を発揮しつつ、繊維を太くすることなく耐圧性をも発揮する。これにより、当該放射線治療用スペーサーは、様々な形状の臓器に沿って優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とをバランスよく具備することができる。
- [0011] 上記繊維集合体は、不織布であるとよい。繊維集合体を不織布とすることで、当該放射線治療用スペーサーは、繊維集合体を構成する繊維がランダムかつ三次元的に交絡し、繊維集合体内に様々な大きさの空隙が形成され、密度や厚さを容易に調整することができ、柔軟性と耐圧性の両立をより効率的かつ効果的に発揮することができる。
- [0012] 上記生体適合性の繊維は、生体吸収性であるとよい。上記繊維集合体を構成する生体適合性の繊維を生体吸収性とすることで、当該放射線治療用スペーサーは、がん患者の体内に留置した後に徐々に体内に吸収され、放射線治療終了後には消失することから、留置したスペーサー除去のための再手術が不要となり、がん患者のQOL (Quality Of Life) を向上させることができる。
- [0013] 上記繊維集合体の厚さは、 $5\text{ mm} \sim 15\text{ mm}$ であるとよい。繊維集合体の厚さを上記範囲とすることで、当該放射線治療用スペーサーは、上述した柔軟性と耐圧性とを両立でき、腫瘍と周辺の正常組織との間に治療スペースを

確保し、腫瘍に対し根治線量の放射線の照射を阻害することなく、腫瘍周辺の正常組織を被曝から保護するというスペーサー本来の機能を確実に達成することができる。

[0014] (定義)

「スペーサー治療法」とは、腫瘍と周辺の正常組織との間に治療スペースを確保し、腫瘍に対し根治線量の放射線を照射しつつ治療スペースにより腫瘍周辺の正常組織を被曝から保護するという治療法を意味する。「スペーサー」とは、スペーサー治療法において腫瘍と周辺の正常組織との間のスペースを確保するための医療用部材を意味する。「生体適合性」とは、生体に影響を与えず、また生体からも影響を受けずに良くなじむ性質を意味する。

発明の効果

[0015] 以上説明したように、本発明の放射線治療用スペーサーは、繊維集合体の密度を $0.05\text{ g/cm}^3 \sim 0.2\text{ g/cm}^3$ とすることで、腫瘍と周辺の正常組織との間に治療スペースを確保し、繊維集合体に保持される水分により放射線を効果的に遮蔽し周辺正常組織を保護するというスペーサーに求められる機能を達成しつつ、さらには様々な形状の臓器に沿って優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とをバランス良く両立でき、粒子線治療や組織内照射も含めた全ての放射線治療に適応可能なものである。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の実施の形態を詳説する。なお、本発明は、これらの実施形態に限定されるものではない。

[0017] 1. 放射線治療用スペーサー

当該放射線治療用スペーサーは、生体適合性の繊維を交絡した繊維集合体を含むものである。この繊維集合体全体には、生体適合性の繊維同士が三次元的に交絡して形成されることで繊維間に無数の連通した空隙が存在し、当該空隙に水分を保持することで放射線を遮蔽できるようにすると共に、当該放射線治療用スペーサー全体に軽さと柔軟性を付与している。

[0018] 当該放射線治療用スパーサーを構成する繊維集合体の密度は、 $0.05 \text{ g} / \text{cm}^3 \sim 0.2 \text{ g} / \text{cm}^3$ である。当該放射線治療用スパーサーは、繊維集合体の密度を上記範囲とすることで、様々な形状の臓器を優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とを、いずれの効果も損なうことなく両立して発揮することができる。詳説すると、当該放射線治療用スパーサーを構成する繊維集合体の密度を上記範囲とすることで、繊維集合体内に存在する無数の連通する空隙が上記柔軟性と耐圧性とを両立して最適に付与させるよう繊維集合体全体に配置され、その結果、繊維集合体を構成する繊維を細くすることなく柔軟性を発揮しつつ、繊維を太くすることなく耐圧性をも発揮することができる。また、当該放射線治療用スパーサーを構成する繊維集合体の密度が上記範囲であれば、腫瘍と周辺の正常組織との間にスペースを確保し繊維集合体に保持される水分により放射線を効果的に遮蔽し周辺正常組織を保護するというスパーサー本来の機能を十分に達成することができる。

[0019] なお、上記密度が $0.05 \text{ g} / \text{cm}^3$ 未満であると、当該放射線治療用スパーサーは体内に留置した際の臓器間圧力により潰れやすくなり、形状を維持し治療スペースを確保し続けることが困難となると共に、放射線を遮蔽するために必要な水分を十分に保持できない可能性がある。また、上記密度が $0.2 \text{ g} / \text{cm}^3$ を超えると、当該放射線治療用スパーサーは柔軟性が低下し、体内に留置した場合に様々な形状の臓器に優しくフィットすることができず、スパーサー治療を効果的に実施することができない可能性がある。

[0020] 当該放射線治療用スパーサーを構成する繊維集合体の構造としては、繊維集合体に水分を保持し放射線を遮蔽することができるよう繊維間に無数の連通した空隙が存在することが必要であり、例えば三次元構造の織物、三次元構造の編物、不織布等が挙げられる。

[0021] 中でも、上記繊維集合体は不織布であるとよい。このように、繊維集合体の構造が不織布であることで、当該放射線治療用スパーサーは、繊維集合体を構成する繊維がランダムかつ三次元的に交絡し、繊維集合体内に様々な大

きさの空隙が連通して形成され、密度や厚さを具体的かつ容易に調整することができる。その結果、当該放射線治療用スパーサーでは、柔軟性と耐圧性とのバランス良い両立を、より効率的かつ効果的に達成することができる。また、不織布であれば少量の繊維から嵩高な繊維構造体を形成させることができるため、当該放射線治療用スパーサーを低コストで製造することができる。

[0022] 当該放射線治療用スパーサーを構成する繊維集合体は、生体適合性の繊維を交絡したものである。それら生体適合性の繊維は、医療用デバイスとして使用可能であり、生体組織や細胞に対して毒性を持たず感染症の恐れがない材料であれば良い。

[0023] 上記生体適合性の繊維は、生体吸収性であるとよい。このように、生体適合性の繊維が生体吸収性であることで、当該放射線治療用スパーサーは、スパーサー治療の際にがん患者の体内に留置してから徐々に分解し体内に吸収され、放射線治療を開始し、放射線治療が終了した後に体内から完全に消失する。即ち、当該放射線治療用スパーサーは、生体吸収性の生体適合性繊維を用いることで、体内に留置したスパーサーを除去するための再手術が不要となり、感染症のリスクを大幅に軽減することができると共に、がん患者のQOLの向上に貢献することができる。

[0024] 上記生体吸収性の生体適合性繊維の種類としては、特に限定されないが、生体組織や細胞に対して炎症反応・免疫反応・血栓形成反応を起こしにくい、動物由来ではなく化学合成により製造された高分子材料が好ましい。そのような生体吸収性の合成高分子材料としては、例えばポリ（エステルエーテル）、ポリ（エステルカーボネート）、ポリ（酸無水物）、ポリカーボネート、ポリ（アミドエステル）、ポリアクリル酸エステル及び無機高分子等が挙げられる。より具体的には、ポリ（グリコール酸）、ポリ（L-乳酸）、ポリ（DL-乳酸）、ポリグラクチン（D/L=9/1）、ポリジオキサノン、グリコリド/トリメチレンカーボネート（9/1）、ポリカプロラクトン、ラクチド（D, L, DL体）、グリコリド-ラクチド（D, L, DL

体) 共重合体, グリコリド- ϵ -カプロラクトン共重合体, ラクチド (D, L, DL 体) - ϵ -カプロラクトン共重合体, ポリ (p-ジオキサノン), グリコリド-ラクチド (D, L, DL 体) - ϵ -カプロラクトンラクチド (D, L, DL 体) から選択される少なくとも 1 種が挙げられる。

[0025] 上記生体適合性の繊維は生体非吸収性の合成高分子材料であることもできる。生体非吸収性の合成高分子材料としては、例えばポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアミド、ポリビニリデンフルオライド、ポリウレタン、ビニリデンフルオライド・ヘキサフルオロプロピレンから選択される少なくとも 1 種が挙げられる。

[0026] 当該放射線治療用スペーサーを構成する繊維集合体の厚さは、5 mm～15 mm であるとよい。繊維集合体の厚さを上記範囲とすることで、当該放射線治療用スペーサーは、上述した様々な形状の臓器に沿って優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とをバランス良く両立し、スペーサー治療に必要な放射線を遮蔽するための水分の十分な保持と、周辺の正常臓器を放射線から保護するための十分な治療スペースの確保を実現することができる。繊維集合体の厚さが 5 mm 未満であると、当該放射線治療用スペーサーは水分を十分保持することが困難となり、放射線遮蔽の効果が低下する可能性がある。また、厚さが 15 mm を超えると、当該放射線治療用スペーサーをがん患者の体内に留置した場合に、治療用スペースが過度に大きくなり周辺の正常臓器を圧迫し、生体に過度の負担を与える可能性がある。なお、複数枚のスペーサーを重ね合わせ、上記繊維集合体の厚さを 5 mm～15 mm に調整することもできる。

[0027] 2. 放射線治療用スペーサーの製造方法

次いで、当該放射線治療用スペーサーの製造方法を説明する。当該放射線治療用スペーサーを構成する繊維集合体の構造が三次元の織物、三次元の編物、不織布のいずれの場合であっても、公知の手段で製造することができる。

。特に上記繊維集合体の構造が不織布の場合、当該放射線治療用スパーサーは、ニードルパンチ法、ケミカルボンド法、サーマルボンド法、スパンレース法等により製造することができる。

[0028] 当該放射線治療用スパーサーの製造工程は、がん患者への使用を考慮し、スパーサーの滅菌工程を含むと良い。当該滅菌工程としては、無菌室でスパーサーを製造すること、あるいはスパーサーの製造後に滅菌することが挙げられる。滅菌方法としては、例えばオートクレーブ滅菌、EOG滅菌、 γ 線滅菌、電子線滅菌、プラズマ滅菌法等が挙げられる。

[0029] 3. 放射線治療用スパーサーの使用法

次いで、当該放射線治療用スパーサーの使用法を説明する。滅菌した当該放射線治療用スパーサーを、外科的手術によりがん患者の治療対象部位である腫瘍周辺に配設し、腫瘍と周辺臓器との間に治療用のスペースを確保するよう留置する。この留置手術において、当該放射線治療用スパーサーは、癌の種類や留置部位に応じて密度、厚さ、大きさ、形状を任意に調整することができる。また、当該放射線治療用スパーサーを複数重ねて使うこともできる。

[0030] 当該放射線治療用スパーサーを体内に留置する際、繊維集合体に水分を保持させることができる。この場合の当該放射線治療用スパーサーの含水率は、放射線を十分に遮蔽できる程度に繊維集合体に水分を保持することができる。特に限定されない。

[0031] 当該放射線治療用スパーサーを体内に留置した後、放射線治療を開始する。このような放射線治療において、当該放射線治療用スパーサーは、がん患者の体内で周辺臓器を優しく覆うための柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるための耐圧性とをバランス良く両立して発揮し、対象となる腫瘍に対し根治線量の放射線の照射を阻害することなく、治療スペースにより腫瘍周辺の正常組織を照射から保護することができる。そして、放射線治療終了後は、体内吸収性の生体適合性繊維集合体を含む当該放射線治療用スパーサーが体内に吸収されて消失するこ

とから、摘出のための再手術の必要が無く、感染症のリスクを軽減することができる。なお、このようなスペーサー治療法において根治線量を照射する方法としては、X線治療、陽子線や炭素イオン線等の粒子線治療、イリジウムやヨード等の組織内照射を含むあらゆる放射線治療が対象となる。

[0032] 治療対象となる癌の種類としては、例えば頭頸部腫瘍、頭蓋底腫瘍、非小細胞肺癌、縦隔膜腫瘍、肝細胞がん、膵がん、胃がん、前立腺がん、直腸がん、膣がん、転移性腫瘍（単発）、骨軟部腫瘍等が挙げられる。

[0033] なお、本発明の放射線治療用スペーサーは、上記実施形態に限定されるものではない。例えば、本発明の放射線治療用スペーサーは、繊維集合体の表層に生体との癒着を防止するための部材を備えることができる。このように、繊維集合体の表層に癒着防止部材を備えることで、本発明の放射線治療用スペーサーは、スペーサー留置の手術後における繊維集合体と周辺臓器との癒着を防止し、がん患者の合併症のリスクを軽減でき、スペーサー治療をがん患者にとってより一層効果的に実施することができる。そのような癒着防止部材としては、例えば繊維集合体の表層に塗布するもの、或いは皮膜としてのフィルム状のもの等が挙げられる。

実施例

[0034] 以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に詳説する。なお、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0035] 当該放射線治療用スペーサーの体内における柔軟性と耐圧性とを検証すべく、ヒト体内に留置した場合を想定した物理的試験を実施した。

[0036] <スペーサー>

本試験で使用するスペーサー（以下「試験用スペーサー」と称する場合がある。）は、体内吸収性合成高分子であるポリグリコール酸製繊維を原料とし、公知の方法により不織布に加工して製造した。具体的には、原料となるポリグリコール酸製繊維を短繊維にカットし、ウェブ化により繊維シート状に加工した後、ニードルパンチにより不織布に加工した。このようにして製造された試験用スペーサーの形状は略直方体の板状である。なお、試験用ス

ペーサーの密度は、不織布の加工工程において調整した。後述する実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 に係る試験用スペーサーについては、使用した繊維、形状及びサイズは同じであるが、密度がそれぞれ異なる。

[0037] [実施例 1]

密度を 0.05 g/cm^3 に調整した試験用スペーサーである。

[0038] [実施例 2]

密度を 0.1 g/cm^3 に調整した試験用スペーサーである。

[0039] [実施例 3]

密度を 0.2 g/cm^3 に調整した試験用スペーサーである。

[0040] [比較例 1]

密度を 0.3 g/cm^3 に調整した試験用スペーサーである。

[0041] <方法>

試験用スペーサーをヒトの生体内に留置した場合、試験用スペーサーの板状表面に臓器の荷重がかかることとなる。このように試験用スペーサーをヒト生体内に留置した場合における柔軟性と耐圧性とを、以下の通り特定した。

[0042] (A) 柔軟性

試験用スペーサーの柔軟性は、スペーサーの板状表面の一定の面積に圧力をかけた場合の曲げ特性で特定した。具体的には、当該曲げ特性を、JIS K 7171（プラスチック曲げ特性の試験方法）に準拠し、3点曲げ試験を実施することにより測定した。縦 10 mm 、横 100 mm 、厚さ 5 mm に裁断した実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 の試験用スペーサーを各 5 サンプル用意し、試験機に設置した。圧子の開始時の位置は試験用スペーサーより 6 mm 上方、沈みは試験用スペーサーより下方に 30 mm 、試験速度 100 mm/秒 、温度 20°C 、湿度 $65\% \text{ RH}$ にて測定を実施し、各試験用スペーサーにおける最大曲げ応力を算出した。測定において 1 回目の測定はカウントせず、2 回目から 6 回目の各値（計 5 回）の最大値及び最小値を記録し、5 回の平均値を算出した。なお、圧力をかけた面積は 1.57 cm^2 とした。こ

のような３点曲げ試験において、最大曲げ応力が３５０ｋＰａ以下であると、当該試験用スペーサーは臓器に優しくフィットする程度の最適な柔軟性を発揮することが目視できた。従って、最大曲げ応力が３５０ｋＰａ以下の場合、当該試験用スペーサーは臓器に優しくフィットする最適な柔軟性を発揮すると判断した。

[0043] (B) 耐圧性

試験用スペーサーの耐圧性は、スペーサーの板状表面の略全面に厚さ方向から圧力をかけた場合の厚さ残存率で特定した。幅６３．５ｍｍ、奥行き４０ｍｍ、厚さ５ｍｍに裁断した実施例１～３及び比較例１の試験用スペーサーを各３サンプル用意し、試験機に設置した。なお、圧力をかけた略全面の面積は約２０．５ｃｍ^２であった。厚さ残存率（％）は、ＪＩＳ Ｌ １９１２：１９９７（医療用不織布試験方法）に準拠し、圧力０．５ｋＰａの場合の厚さを初荷重と考え、荷重を増やした際の厚さを測定し、３サンプルの平均値を算出し、次の式１の通り比率で算出した。

[0044] [数１]

$$\text{厚さ残存率（％）} = \frac{\text{荷重時の厚さ（mm）}}{0.5 \text{ kPa 荷重時の厚さ（mm）}} \times 100 \text{（％）} \cdots (1)$$

[0045] ここで膵臓癌のスペーサー治療を想定した場合、試験用スペーサーを体内に留置するとスペーサーの板状表面には主に肝臓や腸等の臓器の荷重がかかることとなる。ヒト体内の臓器の中で最も重い肝臓の平均重量である１．４ｋｇが、スペーサーの板状表面の面積１００ｃｍ^２（１０ｃｍ×１０ｃｍ）にかかる圧力Ｐを計算すると、次の式２の通り１．３７ｋＰａとなる。

[0046] [数２]

$$P = \frac{1.4 \text{ (kgf)} \times 9.80665 \text{ (N/kgf)}}{0.1 \times 0.1 \text{ (m}^2\text{)}} = 1.37 \text{ (kPa)} \cdots (2)$$

[0047] 上記１．３７ｋＰａに腸等の荷重を加えた１．５ｋＰａを、当該試験用ス

ペーサーを体内に留置した場合における臓器からの圧力と設定し、この 1.5 kPa がスペーサーの板状表面にかかった場合の厚さ残存率が 85 % 以上の場合、当該試験用スペーサーは臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適な耐圧性を発揮すると判断した。

[0048] <結果>

本試験における柔軟性及び耐圧性の測定結果を表 1 に示す。

[0049] [表1]

	密度(g/cm ³)	柔軟性 最大曲げ応力(kPa)	耐圧性		
			厚さ(mm)		残存率(%)
			0.5kPa荷重時	1.5kPa荷重時	
実施例1	0.05	26.12	4.96	4.43	89
実施例2	0.1	31.82	6.6	6.21	94
実施例3	0.2	234.23	6.43	6.1	95
比較例1	0.3	794.03	6.79	6.61	97

[0050] <評価検討>

表 1 より、実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 の厚さ残存率はいずれも 85 % を超えており、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適な耐圧性を発揮していることが示唆された。一方、実施例 1 ～ 3 の最大曲げ応力はいずれも 350 kPa 以下であり、臓器に沿って優しくフィットする最適な柔軟性を発揮することが示唆されたが、比較例 1 の最大曲げ応力は 350 kPa を大きく超える値となった。即ち、実施例 1 ～ 3 は、比較例 1 と比較して、臓器に沿って優しくフィットする最適な柔軟性と、臓器間圧力によっても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適な耐圧性とを両立して発揮することが確認された。

[0051] 上記実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 に加え、本発明の放射線治療用スペーサーが十分な柔軟性と耐圧性を有することを、生体内の環境により近い条件を設定した追加試験を実施することにより、更に確認した。

[0052] <スペーサー>

追加試験で使用するスペーサー（以下「追加試験用スペーサー」と称する場合がある。）を、上記実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 と同様の手段により加工

した。

[0053] [実施例 4]

密度を 0.05 g/cm^3 に調整した追加試験用スペーサーである。

[0054] [実施例 5]

密度を 0.1 g/cm^3 に調整した追加試験用スペーサーである。

[0055] [実施例 6]

密度を 0.2 g/cm^3 に調整した追加試験用スペーサーである。

[0056] [比較例 2]

密度を 0.03 g/cm^3 に調整した追加試験用スペーサーである。

[0057] [比較例 3]

密度を 0.25 g/cm^3 に調整した追加試験用スペーサーである。

[0058] (A A) 柔軟性の追加試験 (含水時)

追加試験用スペーサーの柔軟性は、スペーサーに水を十分含浸させた状態で、スペーサーの板状表面の一定の面積に圧力をかけた場合の曲げ特性で特定した。具体的には、当該曲げ特性を、J I S K 7 1 7 1 (プラスチック曲げ特性の試験方法) に準拠し、3 点曲げ試験を実施することにより測定した。縦 10 mm 、横 100 mm 、厚さ 5 mm に裁断した実施例 4 ~ 6 及び比較例 2 ~ 3 の追加試験用スペーサーを各 2 サンプル用意し、全てのサンプルに水を十分含浸させた状態で試験機に設置した。圧子の開始時の位置は追加試験用スペーサーより 6 mm 上方、沈みは追加試験用スペーサーより下方に 30 mm 、試験速度 100 mm/秒 、温度 20°C 、湿度 $65\% \text{ RH}$ にて測定を実施し、各追加試験用スペーサーにおける最大曲げ応力を算出した。測定において 1 回目の測定はカウントせず、2 回目から 6 回目の各値 (計 5 回) の最大値及び最小値を記録し、5 回の平均値を算出した。なお、圧力をかけた面積は 1.57 cm^2 とした。このような 3 点曲げ試験において、上述の (A) 柔軟性の試験と同様に最大曲げ応力が 350 kPa 以下であると、当該追加試験用スペーサーは臓器に沿って優しくフィットする程度の最適な柔軟性を発揮することが目視できた。従って、最大曲げ応力が 350 kPa

以下の場合、当該追加試験用スペーサーは臓器に沿って優しくフィットする最適な柔軟性を発揮すると判断した。

[0059] (B B) 耐圧性の追加試験（ラットへの埋植による）

追加試験用スペーサーの耐圧性は、次のように、ラットの腹腔内への埋植試験による厚さ残存率で特定した。即ち、縦約30mm、横約40mm、厚さ約4～6mmに裁断した実施例4～6及び比較例2～3の追加試験用スペーサーを各3サンプル用意し、エチレンオキサイドガスにより滅菌した。C D（S D）系統の8週齢の雄性ラットを用意し、滅菌済みの乾燥状態の実施例4～6及び比較例2～3の追加試験用スペーサーを、全身麻酔下でラットの腹部中央に埋植した。埋植時点から計測して24時間後にラットを開腹し、実施例4～6及び比較例2～3の追加試験用スペーサーを摘出し、厚さを測定した。厚さ残存率（％）は、埋植後の追加試験用スペーサーの厚さを埋植前の厚さで除して算出した。上記（B）耐圧性の試験に準拠し、厚さ残存率が85％以上の場合、当該試験用スペーサーは生体内において臓器間圧力によっても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適の耐圧性を発揮すると判断すると共に、生体内において厚さ残存率が60％以上あれば、耐圧性は臨床上の観点から十分であるとした。

[0060] <結果>

本追加試験における柔軟性及び耐圧性の測定結果を表2に示す。

[0061] [表2]

	密度(g/cm ³)	柔軟性			耐圧性		
		厚さ(mm)		含水時の 最大曲げ応力(kPa)	厚さ(mm)		残存率(%)
		乾燥時	含水時		埋植前	埋植後	
比較例2	0.03	5	1.71	61.95	5.03	1.57	31%
実施例4	0.05	5	3.06	31.09	4.74	3.04	64%
実施例5	0.1	5	4.89	40.22	5.14	4.58	89%
実施例6	0.2	5	5.19	317.11	5.28	5.24	99%
比較例3	0.25	5	5.07	594.34	5.40	5.35	99%

[0062] <評価検討>

1. 柔軟性（含水時）

表2より、比較例2及び実施例4～6では、含水時の最大曲げ応力がいずれも350kPa未満であり、臓器に優しくフィットする最適な柔軟性を発揮することが示された。これに対し比較例3では、含水時の最大曲げ応力が350kPaを遥かに超えており（約594kPa）、柔軟性に欠け使用に適さないことが判明した。

ここで追加試験用スペーサーのうち比較例2、実施例4～5は、含水により厚さが減少したが、これは比較的密度の小さいスペーサーを含水させると、繊維間に水が浸入することで水の張力により繊維と繊維が引き寄せられ、その結果スペーサーの厚みが縮むためと考えられる。実施例4～6及び比較例3と比較して密度の特に低い比較例2では、含水により厚さが1.71mmまで著しく減少して含水前の約1/3となっており、臓器間に距離を設けるためのスペーサーとしての機能を十分には発揮できない。これに対し、実施例4～6は、スペーサーとして十分に機能できる。即ち、これらの結果は、実施例4～6は、比較例2～3と比べて、臓器間に距離を設けるためのスペーサーの機能も発揮しつつ、しかも臓器に優しくフィットする最適な柔軟性をも同時に発揮するものであることを示している。

[0063] 2. 耐圧性（ラットへの埋植による）

表2より、実施例5～6及び比較例3では、ラット生体内への埋植後における厚さ残存率がいずれも85%を超えており、臓器間圧力によっても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適な耐圧性を発揮していた。また、実施例4の埋植後の厚さ残存率は85%を下回る（64%）が、ラットの生体内では体液や臓器間圧力の影響により密度の低いスペーサーが相対的に潰れやすいためと考えられる。しかしながら臨床の観点からすると、実際の生体内でスペーサーの厚さ残存率が60%以上であれば治療スペースを確保でき、実施例4も、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続けるに十分な耐圧性を有している。一方、比較例2では、埋植後の厚さ残存率は31%と極めて低い値であり、これは、比較例2が臓器間に距離を設けるためのスペーサーとしての機能を十分果し得ないこと

を示している。比較例 2 では、最も低密度である当該スパーサーが、埋植前乾燥状態からラットの体内に埋植された後、体液と臓器間圧力によって潰れてしまったためと考えられる。

[0064] 3. 柔軟性と耐圧性

以上の追加試験の結果から、実施例 4 ～ 6 は、比較例 2 及び 3 と比較して、臓器に沿って優しくフィットする最適の柔軟性と、臓器間圧力が負荷されても潰れず形状を維持し治療スペースを確保し続ける最適の耐圧性とを、同時に発揮することが確認された。

産業上の利用可能性

[0065] 以上のように、本発明は、X線治療、ガンマ線治療、陽子線治療、重粒子線治療等の放射線治療に使用され得る。

請求の範囲

- [請求項1] 生体適合性の繊維を交絡した繊維集合体を含む放射線治療用スパーサーであって、
上記繊維集合体の密度が $0.05\text{ g/cm}^3 \sim 0.2\text{ g/cm}^3$ であることを特徴とする放射線治療用スパーサー。
- [請求項2] 上記繊維集合体の不織布である請求項1に記載の放射線治療用スパーサー。
- [請求項3] 上記生体適合性の繊維が生体吸収性である請求項1又は請求項2に記載の放射線治療用スパーサー。
- [請求項4] 上記繊維集合体の厚さが $5\text{ mm} \sim 15\text{ mm}$ である請求項1～3のいずれか1項に記載の放射線治療用スパーサー。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/084029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N5/10(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i

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)

A61N5/10, A61L31/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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.
X	WO 2011/055670 A1 (Kobe University), 12 May 2011 (12.05.2011), paragraph [0031]; fig. 1 to 3 & JP 2014-64940 A & US 2012/0271093 A1 & EP 2497534 A1 & CN 102596317 A & KR 10-2012-0095917 A	1-4
A	WO 2006/107388 A1 (BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC.), 12 October 2006 (12.10.2006), entire text; all drawings & US 2006/0224034 A1	1-4
A	WO 2013/125720 A1 (Toppan Printing Co., Ltd.), 29 August 2013 (29.08.2013), entire text; all drawings & JP 2013-174458 A	1-4

☐ 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
13 February 2015 (13.02.15)

Date of mailing of the international search report
24 February 2015 (24.02.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61N5/10(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61N5/10, A61L31/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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 請求項の番号
X	WO 2011/055670 A1（国立大学法人神戸大学）2011.05.12, 段落 [0031], 図1-3 & JP 2014-64940 A & US 2012/0271093 A1 & EP 2497534 A1 & CN 102596317 A & KR 10-2012-0095917 A	1 - 4
A	WO 2006/107388 A1（BOSTON SCIENTIFIC SCI MED, INC.）2006.10.12, 全文, 全図 & US 2006/0224034 A1	1 - 4

☒ 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」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

1 3 . 0 2 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 2 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
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）

毛利 大輔

3 I

4 1 3 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3386

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 請求項の番号
A	WO 2013/125720 A1 (凸版印刷株式会社) 2013. 08. 29, 全文, 全図 & JP 2013-174458 A	1 - 4