

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3980143号

(P3980143)

(45) 発行日 平成19年9月26日(2007.9.26)

(24) 登録日 平成19年7月6日(2007.7.6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 37/00 (2006.01)

A 6 1 M 37/00

A 6 1 B 18/20 (2006.01)

A 6 1 B 17/36 3 5 0

請求項の数 5 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願平10-478	(73) 特許権者	597027855
(22) 出願日	平成10年1月5日(1998.1.5)		イクリプス サージカル テクノロジーズ
(65) 公開番号	特開平10-192414		インコーポレイテッド
(43) 公開日	平成10年7月28日(1998.7.28)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
審査請求日	平成17年1月5日(2005.1.5)		089 サニーヴェイル キール コート
(31) 優先権主張番号	08/773430		1049
(32) 優先日	平成8年12月27日(1996.12.27)	(74) 代理人	100059959
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 中村 稔
(31) 優先権主張番号	08/773872	(74) 代理人	100067013
(32) 優先日	平成8年12月27日(1996.12.27)		弁理士 大塚 文昭
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一
		(74) 代理人	100096194
			弁理士 竹内 英人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レーザ補助による薬剤のデリバリー装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

レーザエネルギーを送出するとともに、一以上のリザーバからの一以上の薬剤を、人体内の一以上のターゲット領域に分配し且つ到達させる薬剤デリバリー装置であって、

レーザ源から一以上のターゲット領域に、レーザエネルギーを伝達するレーザデリバリー手段であって、近接端と、遠隔端と、レーザ導波路を囲繞する外被とを有するレーザデリバリー手段と、

一以上のリザーバからレーザデリバリー手段に、一以上の薬剤を運ぶコネクタと、

コネクタとレーザデリバリー手段の遠隔端との間を延びて、一以上の薬剤を通す少なくとも一つの薬剤導管であって、レーザデリバリー手段の近傍に一以上の薬剤を分配するための薬剤導管とを備え、

少なくとも一つの前記薬剤導管が、レーザ導波路の外被と導波路自体との間に形成された輪状の空隙であって、前記薬剤導管から一以上のレーザ処置されたターゲット領域に、薬剤或いは他の物質を通す輪状の空隙を有することを特徴とする薬剤デリバリー装置。

【請求項2】

レーザデリバリー導波路が、独立した複数の光学ファイバを有し、少なくとも一つの薬剤導管が、レーザ導波路の外被と独立した複数の光学ファイバとの間に形成された輪状の空隙であって、薬剤導管から一以上のレーザ処置されたターゲット領域に薬剤或いは他の材料を通す輪状の空隙を有することを特徴とする請求項1に記載の薬剤デリバリー装置。

【請求項3】

レーザデリバリー導波路が、独立した複数の光学ファイバを有し、少なくとも一つの薬剤導管が、独立した複数の光学ファイバの内側に形成され、当該光学ファイバの軸方向に延びる中空の開口であって、薬剤導管から一以上のレーザ処置されたターゲット領域に薬剤或いは他の材料を通す中空の開口を有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤デリバリー装置。

【請求項 4】

レーザデリバリー導波路が、独立した複数の光学ファイバを有し、少なくとも一つの薬剤導管が、独立した複数の光学ファイバ内に配置された中空開口の内側の管状部材であって、薬剤導管から一以上のレーザ処置されたターゲット領域に薬剤或いは他の材料を通す管状部材を有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤デリバリー装置。

10

【請求項 5】

少なくとも一つの薬剤導管が、レーザデリバリー手段の遠隔端の近傍で、その外被に少なくとも一つのパーフォレーションであって、薬剤導管から一以上のレーザ処置されたターゲット領域に薬剤或いは他の材料を通すパーフォレーションを有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤デリバリー装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、全般的には、レーザのエネルギーの助けにより、身体の部分に、所定の処方および所定量の薬剤や他の材料を到達させる装置および方法に関する。より詳細には、本発明は、心筋貫通血管再形成術(TransMyocardial Revascularization : TMR)処置など、外科的および/または経皮的処置に関して、組織の選択された部分に、所定の処方および量の薬剤、医薬品或いは他の材料を到達させる装置および方法に関する。

20

【0002】

【従来の技術】

心臓疾患の処置において、心筋の血液供給を改善する方法を、心臓の心筋内に通路を作ること、すなわち、血管貫通血管再形成術(TMR)と称している。外科的な「心筋の鍼術」の形態をなす、針を用いた処置は、1960年代より、臨床にて用いられてきた(Deckelbaum, L.I.の「レーザテクノロジーの心臓血管への応用(外科および内科におけるレーザ15:第315頁~341頁(1994年))」。この技術は、血液が心室から経路(チャンネル)を経て、直接、経路と連通した他の血管まで、或いは、心筋の微少循環に連結した心筋の洞様血管まで通過できることにより、虚血を和らげると信じられている。

30

多くの外科的TMR研究がなされてきた。これには、心筋の鍼術をなすために針を用いたり、組織を機械的に置換および/または除去するためのボーリングなど初期の研究を含んでいる。このような研究は、外科的に心臓を露出し、続いて針を挿入して、心外膜、心筋および心内膜を通った通路を形成し、心室からの血液を灌流できるようにすることを含んでいる。針を用いた初期の研究は、新たに生成された経路が急性の血栓に晒され、その後、経路の閉鎖を招く組織および繊維症の凝固が生じることを示している。このような経路が開いたまま維持されないという知識により、針を用いたTMRが衰えたことは興味深い。しかしながら、TMRの経路を生成するために用いられる医療レーザの出現により、TMR処置が、再浮上したことも興味深い。組織学上の開放性の証拠である、レーザにて生成された経路中の内皮に裏打ちされた区域は、レーザ経路の管腔が、血液適合性(hemocompatible)を持つことができ、かつ、開放性を維持している。心臓血管の組織への光学的照射による、既知の温度効果により、レーザ生成された経路の周囲に、焼け焦げた薄い領域が生じる。さらに、最近の組織学的な証拠には、心筋貫通経路(transmyocardial channel)をふさぐ膠原質の近傍の新しい血管形成の可能性が示され、これにより、開放性を維持する経路が形成され、或いは、これらが形成されていないTMRからの利益が示唆されている。

40

【0003】

レーザエネルギーを用いた外科的なTMR処置は先行技術に記載されている。1987年4月

50

21日にHardyに付与された米国特許第4,658,817号は、ハンドピースが取り付けられ、接合されたアームに連結されたCO<sub>2</sub>レーザーを用いた外科的TMRのための装置および方法を教示している。ハンドピースは、単一のアパーチャからレーザーエネルギーを発生し、かつ、心臓の表面の周囲を移動して、所望の数の経路を生成する。1995年1月10日にAita他に付与された米国特許第5,380,316号は、外科的処置において開かれた胸部のキャビティに挿入された可撓性のレーザー装置を使用することの教示を表明している。可撓性の装置の遠隔端にあるレンズが、レーザーエネルギーの焦点をあわせるために用いられ、装置は、所望の数の経路を生成するために心臓の表面の周囲を移動する。

【0004】

1995年2月14日にAita他に付与された米国特許第5,389,096号は、制御ラインと、その遠隔端にフォーカスレンズ構造を備えた細長い可撓性のレーザー装置を用いた経皮的TMR法の教示を表明している。この方法では、圧力を用いて、心臓の壁に抗して装置を安定させる試みが記載されている。引用したTMRの先行技術の参照には、TMR装置で薬剤を到達させる点につき示唆がなされていない。

薬剤のデリバリーの分野において、現在のところ、人体に薬剤や他の材料を到達させるための多くの手法が存在する。これらは他のものも含むが、経口投与、筋肉内注射(intramuscular injection)などによる人体の組織への直接注射、化合物を患者の血管に直接注射する皮膚貫通注射(transcutaneous injection)、或いは、局所投与を含む。一般的或いは直接的な、典型的で体系的な薬剤の投与により、多くの状況では、満足のいく処置がなされるが、患者の身体を選択された部分に局地的に薬剤を到達させ或いは投与するための能力により、促進および/または改良され得る非常に多くの処置が存在する。

【0005】

最近の特許である1996年3月12日にShapland他に付与された米国特許第5,498,238号は、動脈の局地的な領域での脈管形成および薬剤のデリバリーを同時に成す方法を開示している。この特許は、拡張可能なバルーン端部をもつタイプのカテーテルの使用を教示している。このカテーテルには、薬剤を含有した流体を満たすことができ、かつ、バルーンの先端の半透膜を介して薬剤を浸透させることができ、これにより、狭窄した動脈の動脈硬化症の傷害面に直接到達する。しかしながら、この特許は、いかなるタイプのレーザー処置に関しても、薬剤のデリバリーを教示していないし、そのようなデリバリーを、レーザーエネルギーにて行うことを教示していない。また、この特許は、直接アクセスできない身体の部分に位置する組織に、直接薬剤或いは他の材料を到達させることを教示していない。

【0006】

Sterzerに付与された米国特許第5,386,837号は、化学療法が加えられた後に高強度の電磁場の場(レーザーを含む)が加えられるような、腫瘍を処置するための「電気化学療法(electrochemotherapeutic)」の技術を開示している。これは、表面的に着座した腫瘍の傷害の個々の細胞に、大きな一時的な細孔を生成することを意図している。上記細胞は、別個に配置されたセラミックホーンの触角の間に配置され、細胞に、高周波パルス波のエネルギーの力場の衝撃の指向性の高いビームが、健康な組織を害さないように与えられ、これにより、薬剤が細胞内に導入される。しかしながら、この特許は、処置すべき身体の部分に、薬剤或いは医薬品を充てるための装置或いは方法を開示しておらず、その代わりに、化学療法的な薬剤のデリバリーに依拠している。この特許からは、心臓の心筋或いは他の内部器官を選択された場所に薬剤を到達させることを想起することができないが、この特許は、胸部の癌および前立腺癌、或いは、良性の隆起した過形成(BPH)を処置するための付加的な化学療法に向けられている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従来技術のシステムによっては生じない多くの重要な問題点が存在する。同様に処置すべき組織に薬剤を投与して、必要な薬剤、特に、高価な薬剤の量を最小限にし、かつ、毒薬の投与に関してより重要であるが、関心のある組織や身体の特定の部分に薬剤を制限することについて、先行技術は何ら教示していない。これら問題は、レーザーエネルギーのデリ

10

20

30

40

50

バリーと協働して、或いは、この助けにより、心臓など内部器官の組織に薬剤を到達させることにより生じる。特に、TMR処置に関して、患者に投与される処置を促進し且つ最適化するために、レーザーエネルギーのシステム用は、心臓病の医薬品の最新の開発技術と、TMR処置の最新の技術とが組み合わされている。

【0008】

本発明は、全般的には、人体内の器官や他の組織を含む構造にレーザーにより作られた開口の中、近傍或いはそのまわりの任意の形状に薬剤を到達させるためのシステムを提供することを目的とする。より詳細には、本発明は、身体のターゲット領域に形成された経路に薬剤を直接到達させるためのシステムを提供することを目的とする。

経路は、基本的には、任意の医療用のレーザーシステム、特に、TMR処置にて用いられるレーザーシステムを用いることにより作り出される。TMR処置が、心臓の血管再形成術(revascularization)に向けられているが、装置の原理および本発明の使用法は、身体その他の領域にも適用可能である。したがって、明細書の意味において、ターゲット領域、ターゲット区域或いはターゲット表面という語句は、患者の心臓のほか、本発明を実施可能な他の任意の部分を含む。この部分には、限定する意図はないが、他の通常の組織、異常な組織、腫瘍、器官、骨および筋肉が含まれる。

【0009】

したがって、本発明は、レーザーにて処置された組織にあらゆる形態の薬剤を到達させることができるという利点を有している。

さらに、本発明は、レーザーにより作られた人体内または組織表面の経路或いは開口、たとえば、外科的或いは経皮的なTMR箇所、に、薬剤を到達させる装置および方法を提供することが可能となる。

さらに、本発明は、心臓など身体の局地的なターゲット領域に、医薬品を直接到達させることができ、これにより、効果的でコスト効果のある薬剤処置が可能となり、特に猛毒の薬剤の場合には、健康な組織に損傷を与えることを減少させることができる。

さらに、多くの場合にこのような処置の成功は、医薬品が短期間で組織に到達できることに依拠しているため、本発明は、医薬品が到達するために要する時間を減少させ、組織に医薬品を与えるシステムを提供することが可能となる。

【0010】

このようなシステムの他の利点は、所定のデリバリー時間或いはデリバリー率にてターゲット組織或いはターゲット領域に直接医薬品を投与することができる点にある。

このようなシステムの他の利点は、所定のデリバリー時間或いはデリバリー速度にてターゲット組織或いはターゲット領域に直接塩類の溶液やフラッシング溶液を投与することができる点にある。

さらに、このようなシステムによれば、デリバリー速度のみならず、制御プロトコルにしたがって、薬剤や他の物質の溶液の化合物を制御することができる。これには、パルスレート、血圧或いは体温など患者のパラメータの生命に関する尺度に基づき、薬剤の投与を変更できることが含まれる。

【0011】

さらに、このようなシステムによれば、心臓の一部、或いは、レーザーエネルギーを用いて薬剤にて処置すべき他の組織、たとえば、心筋の一部の近傍に、外科的装置つまりカテーテル装置をしっかりと位置決めすることができる。

さらに、本発明は、身体内の選択されたターゲット表面にある、一以上のレーザーにより作られた開口或いは経路の生成前、生成中、生成後に、薬剤を即座に且つ安全に到達させることができる装置を提供することができる。

さらに、より特別な利点は、心筋を通して延びるTMR経路、心筋内を延びるがこれを貫通しない行き止まりの経路、心筋内の刺激ポケット、脈管形成を刺激するためにレーザーエネルギーを用いて作られた他の刺激領域をレーザーにて生成する前、生成中、生成した後に、薬剤を到達させることができる点にある。

【0012】

10

20

30

40

50

**【課題を解決するための手段】**

本発明の好ましい実施態様においては、装置は、レーザデリバリー手段と薬剤を送出する一以上の導管とを有し、レーザデリバリー手段および一以上の導管はマニフォールド手段において一緒になって、同時に或いは択一的に、ターゲット領域に向けられる。薬剤を送出する導管は、レーザデリバリー手段から独立し、これら双方は、針或いは管状のマニフォールドの分岐でガイドされる。使用において、レーザデリバリー手段は、マニフォールドの第1の分岐および共通チューブを介して、ターゲット表面まで延ばされ、レーザエネルギーが到達して、経路や開口を形成し、或いは、そこに作用する。開口或いは経路の形成に先立って、形成中、或いは、形成後に、薬剤が第2の経路および共通チューブを介して送出される。先端の尖ったチューブを、レーザデリバリー手段の遠隔端に配置しても良く、或いは、レーザデリバリー手段が、レーザビームを照射するのに先立ってターゲット表面を穿孔する先の尖った先端を有していても良い。

10

**【0013】**

本発明の第2の実施態様においては、導管は、光学ファイバケーブルの外被と、光学ファイバや光学ファイババンドルとの間に、当該光学ファイバケーブルに沿った空隙と、ケーブルの端部にアパーチャまたはアパーチャのアレイとを有している。薬剤は、アパーチャやアパーチャのアレイを介して、ターゲット領域或いはターゲット面に新たに形成された経路或いは他の開口に、或いは、このまわりに漏れ出す。この単一或いは複数のアパーチャは、半透膜、透過膜、濾過器、一連の濾過穴などと置換することができる。他の実施態様において、導管は、そのファイババンドルに収容された少なくとも一つの薬剤チューブであり、薬剤は、ケーブルのターゲット端面から出る。さらにターゲットの実施態様において、導管は、光学ファイバデリバリー手段と外被との間の一以上のチューブである。穿孔デバイスは、レーザデリバリー手段のターゲット端部に取り付けられる。或いは、レーザビームを印可するのに先立ってターゲット領域を穿孔する尖った先端をそなた光学ファイバを用いても良い。或いは、レーザデリバリー手段の遠隔端が、穿孔機構をもつ或いはもたない吸引カップを有していても良い。

20

**【0014】**

好ましい実施態様において、たとえば、装置の構造は、手動にて或いは自動的に制御される薬剤のマガジンを持った一以上のシリンジを収容するハウジングを有することができる。薬剤の送出の制御は、操作者が起動装置を押して、薬剤を導管に到達させること、および、ハウジングを通して延びる関連する従来のレーザデリバリー手段により実行される。本発明の他の実施態様において、レーザデリバリーシステムは、直線状の薬剤デリバリー装置と物理的に分離している。その従来のレーザデリバリー手段は、ターゲット組織へのデリバリーのための薬剤を従来のレーザデリバリー手段に食われるために、直線状の薬剤デリバリー装置を通っている。この実施態様において、レーザデリバリー手段のデリバリー端部は、必ずしも必要ではないが、ハウジング或いはハンドピースを備えていても良い。

30

**【0015】**

レーザエネルギーにより補助された薬剤デリバリーを実現するための方法は、機構的手段或いはレーザエネルギーによりターゲット面に穿孔し、レーザエネルギーを用いて開口を生成する前、生成中、或いは、生成後に薬剤を到達させることを含む。

40

本発明にかかる好ましい方法において、レーザデリバリー手段の端部からのレーザビームは、ターゲット領域にTMR経路或いは他の開口を生成する。第2のステップは、第1のステップに先立って或いはこれと同時に実行され得る。この第2のステップにおいて、薬剤が、導管を介して、TMR経路或いは他の開口に直接送出される。オプションのステップが、第1および/または第2のステップに先立って、或いは、これと同時に実行され得る。このステップにおいては、心外膜、心内膜などのターゲット面が、機構的な穿孔手段により穿孔され、心筋などの組織のターゲット領域への初期的なアクセスを提供する。もちろん、薬物のデリバリーは、経路或いは開口の生成の後に実現され得る。さらに、ターゲット面で吸引をなして、薬剤のデリバリーおよび/またはレーザ装置を安定化させても

50

良い。

#### 【0016】

本発明の数多くの他の利点や特徴は、以下の、本発明の詳細な説明および実施例や、特許請求の範囲並びに添付図面から明らかになるであろう。

#### 【0017】

##### 【発明の実施の形態】

以下、添付図面を参照して、本発明の実施の形態につき詳細に説明を加える。薬剤デリバリーの範囲

薬剤デリバリーのコンセプトには、薬剤や他の物質がレーザ処置の領域に到達するようないかなる応用例が含まれる。本発明は、全般的には、レーザデリバリー装置による薬剤デリバリーの話題に関しており、より詳細には、たとえば、抗不整脈薬剤、成長因子或いは他の薬剤や化合物がTMR処置中に心臓に到達できるような、TMRに関する薬剤のデリバリーに関連している。

本発明およびその開示のために、「薬剤」という語句は、ここに記載するような意味で用いることができる任意のかつ全ての薬剤を含む。これには、限定する意図はないが、以下の表に名前を挙げた化合物、他の医薬品、抗生物質、ワクチン、ファンクションレギュレータ(function regulator)、フラッシング、冷却、他の応答の刺激、検知、分析、モニター、視覚化、制御などを含む機能を実現するための他の材料が含まれる。前記溶液には、水や塩類など、固体材料、半固体材料、および、カプセル、細粒、インプラントを含む任意の形態が含まれる。

#### 【0018】

本発明は、液体、固体或いは半固体、タイムリリースフォーミュレーション(time release formulation)などのデリバリーを含む。特に固体を溶解させて生物的に利用可能とするときに、到達させるべき特定の薬剤或いは他の材料が、完全に溶解せず或いは固まって、受け入れられない局地的な高い集中を避けるのに十分にゆっくりと溶解しない限り、薬剤を大きく局地的に集中させることは、流れ或いは組織を生じさせる。移植、トランスダーマル(transdermal)の応用など意図する処置の領域から、固体の材料が漂流したり漂ったりするのを防止するための注意が必要である。

レーザカテーテルを経た薬剤のデリバリーの好ましいパラメータは、単一或いは複数の急性、或いは、慢性の薬剤の投与を提供し、治療状の効果をなす。さらに、ある薬剤システムのために、薬剤の半減期は、薬剤が導入される環境にあらわれるクリアランスメカニズムと一致すべきである。長期間にわたって幾度も繰り返し投与することが必要な薬剤は、繰り返しの入院や通院を要する場合がある。この例外は、癌の化学療法であり、患者は、通常は、きまりきった処置の間の薬剤投与のために病院に行くことになる。血液の循環により経路内或いはその近傍に到達された任意の治療が即座に除去されるTMRによる薬剤の投与の場合に、薬剤が除かれる前に効果が得られるように十分に速く、薬剤が効果を表わすことが求められる。

#### 【0019】

レーザ処置に関する薬剤デリバリーの一組の応用例には、抗体治療が含まれる。ここで、比較的高価な試薬をできるだけ局地的に集中させるために、抗体が治療を意図する領域を標的とすることが望ましい。たとえば、ある癌の治療の研究の下で、酵素にリンクした抗体療法において、ある腫瘍に固有の抗体にリンクした酵素が腫瘍の細胞に到達して、腫瘍の細胞を隠すことが可能となる。

したがって、現在のところ、レーザ補助により薬剤を到達させる二つの主たる応用例が有利である。これらの一つは、(1)TMRに関する血管由来の要因のデリバリーであり、もう一つは、(2)レーザを用いて腫瘍を除去した後の、固体の腫瘍への化学療法のデリバリーである。プロドラッグに変更されることにより体系的に無毒になるドキソルビチン(doxorubicin)或いはタキソール(taxol)など、通常は毒性の化学療法の薬剤が、腫瘍に注射される。プロドラッグが活性化した薬剤に変換されるように抗体にリンクされた酵素と出会うまで、薬剤は無毒であり続ける。このように、体系的な毒性が制限要因となるような従

10

20

30

40

50

来の化学療法で可能であるのと比べて、薬剤をより局地的な集中を、腫瘍のより近くに作り出すことが可能となる。

#### 薬剤治療の範囲

レーザ/カテーテルデバイスを介して到達させるのに有利な治療は、大きく、4つの重なり合う治療学上のカテゴリーに分けることができる。

#### 【0020】

- 1) 血液凝固カスケード(blood clot cascade)に作用する薬剤(agent)
- 2) 炎症或いは細胞癒着/認識プロセスを成立させる薬剤
- 3) 心臓血管系に効果をなす薬剤
- 4) 癌治療にて用いられる薬剤

これらカテゴリーは広汎に重なり合っており、多くの薬剤が一以上のカテゴリーに含まれる。たとえば、抗体の薬剤は、4つの全てのカテゴリーにあらわれるであろう。ある成長反応抑制剤は、抗癌治療のほか、他の疾病の治療プロセスのために用いられ得る。以下のチャートに名を挙げた薬剤は、例示的なものであり、治療学上のカテゴリーに有用な全ての薬剤の完全なリストを意味していない。あるカテゴリー中に例として表わした薬剤は、他の治療学上のカテゴリーにて使用され得る。

#### 【0021】

有用となり得る付加的なカテゴリー、たとえば、骨に向けられる薬剤、半透性の嚢に移植する薬剤、ラジオアイソトープ、将来の遺伝子治療などが存在することが理解できよう。光力学治療は、他の重要なデリバリー法および服用法である。ある治療上有効な、或いは、他の活性または機能を持つ薬剤或いは他の化合物を、このような手法を用いて規定することができる。光活性或いは光適応性のある化合物は、その活性或いは機能が光エネルギーにより制御されるようなものである。感光薬剤、或いは、局所的に与えられる処方において薬剤または他の化合物のブロックアクティビティに対する保護グループの使用が知られている一方、このような保護グループを、血管由来の目的で到達される薬剤やTMRに関して使用することは知られていない。

#### 【0022】

「籠の("caged")」化合物は、化合物本来の特性を覆い隠す感光性の試薬を有する化合物である。したがって、これら檻に入れられた光適応性化合物或いは他の光適応性化合物は、薬理学上不活性な形態でターゲット組織およびターゲット領域に到達することができる。レーザエネルギーの照射或いはターゲットの作動可能な電磁照射の際に、保護グループを不活性にして、これにより、治療を活性化させる。これら感光性の保護グループ或いは「籠の」分子は、本質的には、猛毒の薬剤やマーカ物質に関連して有用である。たとえば、化学療法の薬剤は、特に毒性があり、したがって、これらの毒性は、最も効果的且つ安全にしようされるような身体の正確な領域に薬剤を到達されるまで、除去される。適当な波長、周波数および期間の光エネルギーの光適応性化合物の照射は、薬剤或いは光適応性の薬剤を活性状態に保持することができる。

#### 服用

体系的に与えられた活性の化合物は、体重のキログラムに対する薬剤のミリグラムとして表わされる通常の治療上のウィンドウを有している。局地的に薬剤を投与したときに、治療上受け入れられる薬剤の量は、薬剤の作用の毒性およびメカニズムの考慮にしたがって最適化された、ターゲット処置領域のキログラム(たとえば、器官の重量)に対する薬剤のミリグラムとして近似することができる。

#### 【0023】

特定の箇所に到達する薬剤は、デリバリーポイントで局地的な集中を達成することができる。最適な薬剤の服用は、薬剤を体系的ではなく局地的に投与したときに、異なる尺度となる。したがって、治療上の効果を達成するために到達させるべき所定量の薬剤を、(局地的および体系的な)毒性のレベル、薬剤の作用のメカニズム、薬剤のクリアランスのメカニズムおよび薬剤の拡散レベルの考慮にしたがって最適化しなければならない。

カテゴリー1 - 血液凝固カスケードに作用する薬剤

これら薬剤は、血液凝固カスケードの通路を促進し或いは抑制することにより働く。これら薬剤は、実際の血液凝固カスケードの仲間であり、実際の血液凝固カスケードの仲間、或いは、酵素として作用する薬剤や、血液凝固カスケードと関連して酵素を抑制する薬剤を真似ている。このカテゴリーに含まれる薬剤の一例は表 1 に示す通りである。

【 0 0 2 4 】

【表 1】

カテゴリー	薬剤名	製造業者	適用	適用経路
抗凝結薬アンタゴニスト	硫酸プロタミン	イーライリリー	ヘパリン過量投与時の処置	I V
抗凝結薬	ヘパリン	ワイエス・エルスト (Weth-Ayerst)	静脈血栓症の予防及び治療；術後の深在性静脈血栓症及び肺塞栓症の予防；動脈及び心臓手術における凝血の予防；抹消動脈塞栓症の予防及び治療	I V
抗線維素溶解酵素薬	アミカー (Amicar) (アミノカプロン酸)	イムネックス (Immunex)	出血が線維素溶解による場合の止血の強化	I V / 経口投与
抗血小板薬	レオプロ (ReoPro) (アブシキシマブ (abciximab))	イーライリリー	治療冠血管の突発閉塞のハイリスク患者における急性虚血性心疾患併発症予防のための経皮的冠動脈内腔拡張術 (angioplasty or atherectomy) (PTCA) の補助；	I V
血栓溶解薬	アクチベース (Activase) (アルテプラゼ, TPA)	ジェネンティック	成人急性心筋梗塞の制御、成人急性塊状 (massive) 肺塞栓症の制御	I V

カテゴリー 2 - 炎症或いは細胞癒着および/または細胞認識プロセスを成立させる薬剤  
これら薬剤は、細胞の合図している通路および認識プロセスに作用し、レセプター拮抗剤を含む。これら薬剤の一部は、炎症および免疫応答を媒介する。このカテゴリーに含まれる薬剤の例を表 2 に示す。

【 0 0 2 5 】

【表 2】



カテゴリー	薬剤名	製造業者	適用	適用経路
抗ヒスタミン薬	セルダグ (テルフェナジン)	マリオン・メレルダウ	季節性アレルギー性鼻炎の関連症状の軽減	経口投与
抗炎症薬	トラドール (ケトロラクトロメタミン (ketorolactromethamine))	ロシュ・ラボラトリース	短期間 (<5 日間) オピオイドレベルでの無痛覚を要求する非常に激しい急性疼痛の制御	IV/IM/経口投与
免疫抑制薬	サンディミュン (シクロスポリン)	サンド	腎臓、肝臓及び心臓の同種移植における器官拒絶反応の予防; また、他の免疫抑制剤により処置済の患者における慢性拒絶反応の治療	IV/経口投与
レセプター拮抗薬	タガメット (塩酸シメチジン)	スミスクライン・ビーチャム	潰瘍、びらん性胃食道逆流疾患の制御、危険な病状の患者における上部胃腸出血の予防、病理学上過分泌状態の治療	IV/IM/経口投与

10

### カテゴリー 3 - 心臓血管の薬剤の例

これら薬剤は、心臓血管およびこれに関する系の種々のポイントで作用する。このカテゴリーおよび癌治療のカテゴリーにおいては、血管由来の要因および抗血管由来の要因があらわれる。このカテゴリーに含まれる薬剤の例を表 3 ないし表 5 に示す。

20

【 0 0 2 6 】

【 表 3 】

カテゴリー	薬剤名	製造業者	適用	適用経路
アドレナリン遮断薬	ミニプレス (塩酸ブラゾシン)	ファイザー	高血圧の治療	経口投与
アドレナリン刺激薬	アルドメット (塩酸メチルドーパ)	メルク	高血圧発症の治療	IV
$\alpha/\beta$ アドレナリン遮断薬	ノルモジン (Normodyne) (ラベタロール)	シェーリング	重症高血圧における血圧のコントロール	IV
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	カポテン (Capoten) (カプトプリル)	ブリストル・マイヤーズスクイブ	高血圧の治療	経口投与
アンジオテンシン II レセプター拮抗薬	コザール (Cozaar) (ロサルタンカリウム (losartan potassium))	メルク	高血圧の治療	経口投与
抗不整脈薬 I 群	ノルペース (Norpac) (リン酸ジソピラミド)	シェール	立証された (documented) 心室性不整脈、例えば持続性心室性頻拍の治療	経口投与
抗不整脈薬 II 群	ブレビブロック (Brevibloc) (塩酸エスモロール)	オメダ (Ohmeda)	術中 (perioperative)、術後又は他の救急環境下 (短時間作用薬剤による心室レートの短期間制御が要求される場合) における心房細動又は心房粗動を伴う患者の心室レートのすばやい制御; 速い心拍速度が特定の介入を要求する場合の非代償性 (noncompensatory) 洞性頻拍における適用; 導入及び器官挿管中、手術中、麻酔による救急状態下及び術後期間に生じる頻拍及び高血圧の治療の示唆	IV

10

20

30

【 0 0 2 7 】

【 表 4 】

抗不整脈薬 III 群	コルダロン(塩酸アミオ ダロン)	ワイエスーエル スト ( Wyeth- Ayerst)	頻発性心室細動及び他治 療に無反応な患者におけ る血行力学上不安定な心 室性頻拍の治療及び予防	IV / 経口 投与
抗不整脈薬 IV 群	カルジゼム(塩酸ジルチ アゼム)	マリオン・メレ ルダウ	IV: 心房細動又は心房粗 動及び発作性上心室性頻 拍への適用 経口投与: 高血圧の治療 及び慢性安定狭心症及び 冠状動脈スパズムによる 狭心症の処置	IV / 経口 投与
ベータ遮断薬	インデラル(塩酸プロプ ラノロール)	ワイエスーエル スト ( Wyeth- Ayerst)	高血圧の制御、冠状アテ ローム性動脈硬化症によ る狭心症の制御、心臓性 不整脈の制御、急性心筋 梗塞の生存者であり臨床 上安定している患者にお ける心血管性死亡率減少 のための適用、一般的な 偏頭痛の予防	IV / 経口 投与
カルシウムチャネル ブロッカー	プロカルディア (ニフェ ジピン)	ブラット・ファ ーマシューティ カルズ	血管痙攣性狭心症、慢性 安定性狭心症及び高血圧 の制御	経口投与
利尿薬	ブメックス (Bumex) (ブ メタニド)	ロシュ	うっ血性心不全、肝性及 びネフローゼ症候群を含 む腎性疾患に関連する浮 腫の治療	IV / IM / 経口投与
高血圧用救急薬剤	ハイパースタット (Hyperstat) (ジアゾキ シド)	シェーリング	重症、非悪性及び悪性高 血圧の緊急血圧降下にお ける短期間の使用	IV
成長因子	血管内皮成長因子 (VEGF)(プレクリニカ ル)	ジェネンティッ ク	血管形成の促進; いまだ 実験中	プレクリ ニカル

【 0 0 2 8 】

【 表 5 】

変力剤 (Inotropic agents)	ラノキシン (ジゴキシ ン)	グラクソ・ウェ ルカム	心不全、心房細動、心房 粗動、発作性心房頻拍の 制御	IV / 経口 投与
動脈管開存症治療薬	インドシン (インドメタ シンナトリウム三水和 物)	メルク	早産児における血行力学 上重要な動脈管開存の開 塞への適用	IV
ラウオルフィア誘導 体及びコンビネーシ ョン	デュープレス (Diupres) (レセルピンクロチア ジド)	メルク	高血圧	経口投与
血管拡張薬	ニトロスタット (ニトロ グリセリン)	パーカー・ディビ ス (Parke- Davis)	狭心症患者の予防、治療 及び制御	経口投与
昇圧薬	バソキシル (塩酸メトキ サミン)	グラクソ・ウェ ルカム	麻酔中の血圧の維持、回 復又は保持	IV

10

#### カテゴリー 4 - 癌治療上の薬剤の例

癌治療は、種々の異なるラインに沿って進められ得る。これら全ては、ホストに与える損傷を最小にしつつ、癌細胞を殺し或いは癌細胞の成長を抑制するために癌細胞を探している。したがって、癌細胞の特性（たとえば、代謝、細胞表面の抗原の描写）の、健康なホストの細胞とのあらゆる相違が、利用のためのターゲットとなる。治療上の局地的な投与により、これら異なる要因を作り出すことができ、および/または、搾取することができる。たとえば、サイトトキシン (cytotoxin) 或いはターゲットの成長抑制剤の局地的投与により、体系的な投与により達成されるよりもより局地的に化合物を集中させることができる。細胞表面の認識分子の違いは、抗体療法のための場所となり得る。また、腫瘍の形態は、潜在的な干渉箇所となる。たとえば、VEGF が硬い腫瘍の内部の血管形成を遅らせるのに有用な場合があり、これにより、その成長速度を落すことができる。このカテゴリーに含まれる薬剤の例を表 6 に示す。

20

【 0 0 2 9 】

【 表 6 】

30

カテゴリー	薬剤名	製造業者	適用	適用経路
アジャクト (Ajunct)	キトリル (塩酸グラニセトロン)	スミスクライン・ピーチャム	嘔吐学的 (emetogenic) 癌腫治療関連の悪心及び嘔吐の予防であり、高用量シスプラチンを含有するもの	IV
アンドロゲン阻害薬	ルプロン (酢酸リュープロリド)	TAPファーマシューティカルズ	前立腺癌の軽減的治療	IM
抗生物質誘導体	塩酸ドキソルビシン	アストラUSA	播種性腫瘍状態及び場合に よりいくつかの固形 (solid) 腫瘍における進行作用	IV
抗エストロゲン薬	ノルバデックス (クエン酸タモキシフェン)	ゼネカファーマシューティカルズ	転移性胸部癌の治療	経口投与
代謝拮抗薬	ロフェロン-A (インターフェロンアルファ-2a)	ロシュ	ヘアリー細胞白血病及び AIDS 関連カポジ肉腫の治療	IM/SC
細胞傷害薬 (Cytotoxic Agent)	タキソール	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	卵巣の転移性癌腫の治療及び 肺がんの治療	IV
酵素阻害剤	ラス ファルネシル (Ras farnesyl) トランスフェラーゼインヒビター (プレクリニカル)	ジェネンティック	肺癌及び結腸癌の治療	プレクリニカル
ホルモン剤	デボープロベラ (酢酸メドロキシプロゲステロン)	アップジョン	手術不能性、再発性及び転移性子宮内臓又は腎性癌腫の補助的治療及び緩和治療	IV
免疫変調因子剤 (Immunomodulators)	プロロイキン (Proleukin) (アルデスロイキン (aldesleukin))	チロン (Chiron)	転移性腎臓細胞癌腫の治療	IV
ナイトロジェンマストード誘導体	アルケラン (塩酸メルファラン)	グラクソ・ウェルカム	多発性骨髄腫の治療	IV/経口投与

#### TMR および血管由来の要因

TMR は、血管が左心室から経路に直接流れ、次いで、心筋の血管の叢 (plexus) に流れるという原理に基づいている。TMR のメカニズムは、いまだに研究中であるが、経路が生成された後に、著しい期間、開放性を維持することがある程度示されている。経路に出入りする血液の洗浄および付属物の筋肉への拡散により、心筋に十分な酸素が供給されるのか否かという疑問が存在する。TMR が二次的な血管を形成するため、血管形成を引き起こすためにいかなる信号を与えても、当該信号が、薬理学的に増殖され得るという可能性がある。このタイプの、生じた血管再形成のメカニズムは、組織の損傷 (VEGF 或いはターゲットの成長因子に由来する要因、或いは、レーザにより生じる温度損傷によって作られる心臓衝撃プロテイン (heart-shock protein)) により生じる要因から引き起こされる可能性が有る。実際のメカニズムにかかわらず、TMR に関して用いられる血管由来の要因は、このテクニックの有効性を増大させ得る。

#### 【0030】

共通して有用な血管由来の要因 (たとえば、VEGF, FGF-1、FGF-2、EGF) のうちの一つが VEGF (血管内皮成長因子: vascular endothelial growth factor)

10

20

30

40

50

である。VEGFには、ウサギの虚血性ハインドリム(hindlimb)モデルにおいて、単一の丸薬の投与の後に、血管形成を改善する効果が有ることが示されている。また、VEGFは、6分間以下の血清の半減期(公表されていない)を有し、VEGFのあるアイソフォーム(isoform)は、細胞表面を固める特性を有している。すなわち、効果を表わすためにVEGFは長期間現れている必要が無い。したがって、TMR経路内或いはその近傍にVEGFを加えて、虚血性の心筋の血管再形成を増大させることが可能となる。

虚血の原因が毛細血管の床から上流への血液供給の狭窄である場合に、VEGF治療のみでは、TMRのみよりも、効果的ではないことが示されるであろう。心筋内のVEGFにより作られた血管誘導は、虚血の原因が冠状動脈の閉塞の結果である場合には、限定された効果しか奏し得ない。これは、心筋への有効な血液量を制限する。TMR/VEGFの組み合わせの治療は、TMRにて作られた壁を通った経路が、他には無効な新たに形成された心筋への血液源を提供し得るという点で有利である。

10

#### 【0031】

FGF-2としても知られている線維芽細胞(fibroblast)の成長因子(bFGF)は、他の考えられる薬剤である。VEGFおよびbFGFと一緒に使用した方が、何れかを単独で使用するよりも、より効果的であるという指標が存在する。

マニフォールドを備えたレーザ補助による薬剤デリバリー装置

明確にするために、ここに開示された発明の構造的および/または機能的に同一の要素に対応して、一致した参照番号が、添付図面を通して用いられている。図1ないし図7は、独立したレーザおよび薬剤導管を用いたレーザデリバリー装置を示している。これらレーザおよび薬剤導管は、マニフォールドにて集合し、これにより、レーザエネルギーおよび薬剤を、共通の出口を経て、独立して到達させることができる。図10ないし図21は、レーザ装置と薬剤とを組み合わせたレーザ薬剤デリバリー装置を示している。

20

#### 【0032】

図1は、本発明の好ましい実施の形態にかかるマニフォールド薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の概略図である。レーザ源100は、レーザエネルギーを与える。レーザエネルギーは、レーザデリバリー手段102を介して送出される。前記レーザデリバリー手段102は、独立した光学ファイバ、光学ファイバのバンドル、ケーブル、ロッド、導波路、関節アーム或いは当業者に既知の他のデバイスを含む任意の適当なレーザデリバリー手段であり得る。薬剤リザーバおよび分配機構104が、マニフォールド手段106に、薬剤導管108を介して、薬剤、溶液、固体および他の物質を分配する。薬剤導管108は、フラッシングおよび塩類の溶液を含む、ターゲット組織110に到達させるべき分配された薬剤を、薬剤リザーバ手段および分配機構104からマニフォールド手段106まで運ぶ。図1は、概略的でかつ象徴的なものであり、本発明は、薬剤或いは他の物質を、医療器具の任意の位置に配置されたレーザデリバリー手段と関連付けるマニフォールド手段106を介して、一以上の薬剤を到達させること含む。

30

#### 【0033】

図2は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置のマニフォールド手段106の略側面図である。図面およびこの開示から明らかなように、人体のターゲット領域に到達させるべき薬剤は、薬剤導管108から、本発明のかかるマニフォールド手段106の薬剤入口114に流れる。レーザデリバリー手段の遠隔端112は、レーザ入口116に入っている。流体シール200は、薬剤、溶液或いは他の物質がレーザ入口116を介して逆流するのを防止する。

40

好ましくは、マニフォールド手段106は、管状の共通チューブ117で終端している。共通チューブ117は、アパーチャ、或いは、光学的に中空の斜めにカットされた外科用または他の針の先端118を有している。この先端118は、マニフォールド用に用いられるのと同じ材料から形成でき、或いは、一般にタンタル、ステンレス鋼、ガラスなどを含むがこれらに限定されないような他の材料からも形成できる。経皮的なアプローチ或いは外科的なアプローチにて用いるときに、レーザデリバリー手段102の遠隔端112で、先端118は、初期的に、ターゲット領域の表面に穿孔するために用いられ得る。TMR

50

処置のために、これは、心外膜からの出血を最小限にし、領域の可視性を改善し、かつ、心外膜の表面と心膜の嚢(sac)との間の癒着の発生を減少させる。さらに、血管のアプローチにて使用されるカテーテルアセンブリにおいて、このような穿孔は、たとえば、心臓表面上で、或いは、心室内からデバイスを安定させる。穿孔機構は、傾斜したファイバであっても良く、かつ、穿孔機構の有無によらず、ターゲット表面で、吸引を使用しても良い。

図示した共通チューブ 117 は、単一の管腔を画定するが、当業者は、一以上の管腔を含むことができ、かつ、共通チューブがレーザエネルギーのデリバリー箇所にて薬剤を分配するようにデリバリー在されることを理解できるであろう。

#### 【0034】

次いで、穿孔用先端 118 とともに、或いは、これ無しに、ファイバつまりレーザデリバリー手段を、心筋などの組織に所定の距離だけ前進させると、到達したレーザエネルギーは、薬剤を到達させるための TMR 経路などの開口や他の処置箇所を生成する。以下に述べるように、レトロレージング(retrolasing)が、本発明にかかる方法および装置により実行され得る。さらに、二股或いはそれ以上に分岐した針としてここに記述した実施例のマニフォールド手段 106 は、本発明の範囲に含まれると考えられる可能性のある種々のデバイスの例示に過ぎない。たとえば、限定するように解釈すべきものではないが、針の形状には、ワイ(“Y”)型或いはブイ(“V”)型などを含む。

図 3 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の略等角図である。これら実施の形態において、レーザ補助による薬剤デリバリー装置は、細長いハウジング 132 を有している。装置のハウジング 132 は、ハンドル部分 120 およびネック部分 122 を画定する。ハウジング 132 は、一以上のリザーバ手段 134 内の収容された薬剤を、所望の正確な量だけ、制御して分配するための手段を有している。好ましい実施の形態にかかる装置は、さらに、レーザデリバリー手段進行手段 166 を有している。図示するように、このような物質を制御して分配するための手段は、この場合にシリンジタイプの薬剤リザーバ 134 を有している。ピストン、プランジャ或いはペレットのディスペンサ 136 は、リードアーム 138 により軸方向に、リードスクリー 140 に駆動されて、移動する。バッテリーなどの電源 142 は、小さいモータ 144 を駆動し、このモータは、ギヤヘッド 146 によりリードスクリー 140 に連結されている。好ましい実施の形態においては、ステッピングモータが用いられている。モータ 144 は、たとえば、印刷回路基板に配置された電子回路などのコントローラ 148 により生成され、受理された信号により駆動される。図 4 に示すように、分配ボタン 150 は、手動にて押されたときに、少なくとも一つのアリコート(aliquot)の薬剤を分配する。コントローラおよびその論理がプログラムされて、一連の回数分の分別された薬剤を、所定の間隔或いは他のパラメータにしたがって、薬剤導管 108 からマニフォールド手段 106 に分配しても良い。

#### 【0035】

図 4(a) ないし図 4(d) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるマガジンタイプのマニフォールドを備えた分配装置の概略図である。薬剤ユニット、ペレット、カプセル或いは他の固体または半固体 210 は、薬剤入口 114 に貯蔵されている。薬剤ユニット或いは他の薬剤固体 210 のスタックは、スプリング部材 212 により前方に付勢されている。ブロック部材 214 により、レーザデリバリー手段 102 の遠隔先端 112 がマニフォールド手段 106 を通って延びていないときに、最前の薬剤ユニット 210 が共通チューブ 117 および先端 118 に入るのが防止される。

したがって、図 4(a) ないし図 4(d) に示すように、レーザデリバリー手段 102 の遠隔先端 112 は、マニフォールド 106 を通り、かつ、共通チューブ 118 および先端 118 を通って延びることができる。レーザデリバリー手段の遠隔先端 112 を D 方向に進めることにより、TMR 経路、或いは、他のレーザによりおよび/または機械的に生成された開口 172 を組織に形成することができる。その後、レーザデリバリー手段を引き抜くことができ、これにより、最前の薬剤ユニット 210 がマニフォールド手段 106 内に装

10

20

30

40

50

填することができ、薬剤ユニット210は、ブロック部材214により所定の位置に保持される。このような薬剤ユニットを分配するための図示した機構的装置を、光学センサ、ステップモータなどを有するように変更し得ること、および、これが本発明の範囲に含まれることが理解できよう。図4(c)および図4(d)に示すように、レーザデリバリー手段が再度前進するのにしたがって、レーザデリバリー手段の遠隔端112が、プッシュロッドとして機能し、これにより、薬剤ユニット210が、先端118を介して分配され、開口172内に配置される。次いで、この開口は、自然に或いは他の手法でシール216される。

#### 【0036】

図5(a)および図5(b)は、本発明の好ましい実施の形態にかかるマガジンタイプのマニフォールドを備えたディスペンサ装置の概略図である。各々が小さな端部218を有する薬剤ユニット210が用いられる。このような薬剤ユニット210は、プランジャ220により押されて、共通チューブ117および先端118に向かう。プランジャ220、プッシュロッド、スプリング機構、光学スイッチなどが単独で、或いは、他の装置と協働して、最前のつまり最も遠隔端に近い薬剤ユニットを所定の位置に進める。次いで、ひとたびレーザデリバリー手段102が進められると、遠隔端112は、薬剤ユニット210の端部218と係合して、図5(b)に示すように、薬剤ユニット210を進める。上述したように、薬剤ユニット210は、所望のように、たとえば、行き止まりつまり行き詰まりのTMR経路や開口端の経路などに分配されて配置される。薬剤ユニット進行機構の他の多くの実施例が可能であり、かつ、これらが本発明にかかる方法および装置の範囲内であることが理解できよう。

#### 【0037】

TMRの分野における最近の進歩を考えると、種々のTMR手段が知られている。このようなTMR手段には、限定の意図はないが、フィンガーチップデバイス、ガイドブロックデバイス或いは種々のハンドピースが含まれ、かつ、これらには、限定する意図はないが、ファイバ進行手段、深さ停止調整手段、回転制御手段などが設けられ、単一の開口から二つ以上の経路を形成する。

図3などを参照すると、外科的および最も組織を破壊することのない外科的(MIS: Minimally Invasive Surgical)処置に用いるための本発明の好ましい実施の形態は、血管再形成術(revascularize)或いは他の処置を施すべき心臓の外部に抗して或いはこれに隣接して配置されるヘッド部164を有している。レーザデリバリー手段102は、ハウジング132の後部124に入り、図示するように、B方向に移動可能である。また、レーザデリバリー手段102を、反対の方向に引き込むこともできる。サムホイール(thumb wheel)或いは他のレーザ進行手段166は、レーザデリバリー手段102の遠隔端112を自動的に進行させて、複数のTMR経路を形成するために用いられる。これらTMR経路には、前記形成に先立ち、同時に、および/または、これに引き続いて薬剤が配置される。

#### 【0038】

作動において、薬剤リザーバに、上述したような薬剤、或いは、TMR経路などレーザにて作られた開口をフラッシングし、冷却し或いは他の処置を施すための塩類の溶液や他のフラッシング溶液が、ひとたびチャージされると、図示するように、ピストン136が延長位置に配置される。作動のときに、ピストン136がC方向に駆動される。計量された量の薬剤の流れは、薬剤導管108を介して、マニフォールド手段106の薬剤入口114に進む。ここから、薬剤の流れは、選択118を介して、直接開口172に、或いは、レーザデリバリー手段102を囲繞して(図7参照)開口172に流れる。

好ましい実施例にかかる薬剤デリバリー装置104は、任意の広汎な薬剤リザーバを備えることができる。典型的なりザーバ134の量は、1、2および/または3ミリリットルである。完全なピストンストロークの分数としてのアリコート(aliquot)は、リザーバの全体量の1/30、1/50、1/100および1/300である。このアリコートは、ボタンやスイッチの起動により、少なくとも薬剤が流れ始め、ボタンの開放或いは不活性

10

20

30

40

50



化により流れつづけるような自動的な分配のためのものである。特定のリザーバの量を選択することにより、ある量の制御された、前記薬剤リザーバに集中する薬剤や他の物質、特に、本質的に予め選択された分量或いは他の分量の薬剤や他の物質が、正確に分配される。ハウジング 132 に任意に配置されるセレクトスイッチ（図示せず）などのセクタ手段を、ユーザにより設定される選択をなすために設けても良い。このようなセクタ手段を被覆する透明のプラスチックドアは、装置の操作者に、現在の設定に関する直接の情報を提供して、所望でないおよび／または意図していないパラメータ調整を防止するために役立つ。

#### 【0039】

本発明の他の有益な特徴は、フラッシングやクーリングのために装置を使用できることにある。塩類の溶液および血液や、薬剤または他の特定の化合物を含む溶液は、本発明にかかる装置を介して、制御されて分配され得る。

したがって、図 1 に関して、薬剤リザーバが搭載されていないものとともに、搭載されているようなシステムを、本発明にかかる方法および装置が含み得ることが、当業者にとって明らかになるであろう。薬剤、フラッシング或いはクーリングの溶液などを収容したリザーバを、本発明にかかる装置と管などにより連結されて、処置器具内の便利な場所に保持することができる。また、図示したように一以上のリザーバを装置に搭載するものとともに、装置の外部の一以上のリザーバと連結された装置を提供することも便利である。

#### 【0040】

図 6 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の電気的なブロックダイヤグラムである。以下は、本発明の実施の形態の一つであり、多数の好ましい実施の形態をなし得ることが明らかであり、それらが本発明の範囲に含まれることが理解できよう。

ファイバ進行駆動手段は、サムホイール 166 などのスイッチ手段 190 を有している。スイッチ手段 190 は、電源 142 からファイバ進行機構 192 に電力をスイッチし、ファイバ進行機構 192 により B 方向に、レーザデリバリー手段 102 を前進させる。サムホイール 166 や他のファイバ進行手段は、所定の角度範囲、たとえば 60° ~ 15° にわたって作動可能である。また、好ましい実施の形態において、スイッチ手段 190 は、警報機など可視インジケータを備え、操作者にファイバの一を指示する。たとえば、第 1 の警報または第 1 の警報の組が、引き込まれた位置を示し、他の警報または警報の組が、完全に進みきった位置、ハードストップの 5 ミリ前或いは後ろなどを含むような他の位置を示す。

#### 【0041】

電源 142 により、複数のインジケータのうちの、一以上のインジケータを照明することができる。このインジケータには、アリコートサイズのインジケータ 152 が含まれる。アリコートサイズ選択手段 154、典型的には、トグルボタンまたはプッシュボタンのタイプのスイッチにより、ユーザは、分配すべきアリコートのサイズを修正しおよび／または選択することができる。

上述したことに基づくと、本発明の好ましい実施の形態においては、トグルボタンやプッシュボタン、メイク/ブレイクスイッチなど分配起動手段 150 の手動操作により、薬剤のデリバリーが開始されることが理解できよう。このような分配起動手段 150 は、コントローラ 148 に直接信号を送信し、所定の時間間隔で、一以上のアリコートを分配する。コントローラ 148 は、モータ 144 を駆動し、リードスクリュウ 140 を回転させる。リードスクリュウ 140 と同じに回転するように形成された付加的なフラグ 156 により、センサ 158 によるリードスクリュウ 140 の回転方向の検出が可能となる。このようなセンサには、赤外線 LED センサ、モーションセンサなどが含まれる。回転が生じると、ピストン 136 が、C 方向に薬剤リザーバ 134 に向かって駆動され、これにより、所定量の薬剤や薬剤溶液が、A 方向に、薬剤導管 108 を介してマニフォールド手段 106 に向けて分配される。分配サイクル、すなわち、一以上の個々のアリコートの分配が完了すると、これが、サイクル完了インジケータ手段 160 により聴取可能に表示される。こ

10

20

30

40

50

のサイクル完了インジケータ手段 160 は、警報機からなり、警報音や一連の警報音または他の視聴可能な音声を生成し、或いは、インジケータ光などを駆動する。また、このサイクル完了インジケータ手段 160 は、薬剤リザーバが空であることや、他の一時的或いは設定された作動パラメータ、装置診断などを表示するために形作られ、これらの指示のために駆動されても良い。

#### 【0042】

図7は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の分岐マニフォールド手段 188 の概略図である。複数の薬剤入口分岐 194 や、レーザデリバリー手段 102 の入口分岐 196 が、分岐マニフォールド手段 188 を形成する。分岐マニフォールド手段 188 は図示的なものであり、このような分岐マニフォールド手段の多数の実施の形態があり得ることが理解できよう。本発明にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置は、複数の薬剤リザーバを含むことができる。こららには、装置、TMR経路或いはレーザにより生成された他の開口をフラッシングするための塩類の溶液が含まれ、或いは、これらに、一以上の異なる薬剤の溶液や他の物質を収容することもできる。また、この装置は、各々が本発明にかかる装置の主ハウジングに隣接或いは離間して配置された複数の薬剤リザーバ 198 を収容することができる。これらの各々は、対応する薬剤入口経路 194 を備えている。また、この装置は、複数の独立した分配起動ボタンやこれに関連するピストンなど、或いは、このような複数の薬剤の溶液、塩類のフラッシュ、吸引溶液または他の物質を選択的に分配可能な他の内部構造を備えていてもよい。

直線状の薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段

明確にするために、ここに開示された発明の構造的および/または機能的に同一の要素に対応して、一致した参照番号が、添付図面を通して用いられている。

#### 【0043】

図10は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の使用法を示す図である。レーザ源 100 はレーザエネルギーを提供する。レーザエネルギーは、レーザデリバリー手段 502 を介して送出される。前記レーザデリバリー手段 502 は、独立した光学ファイバ、光学ファイバのバンドル、ケーブル、ロッド、導波路、関節アーム或いは当業者に既知の他のデバイスを含む任意の適当なレーザデリバリー手段であり得ることが理解できよう。薬剤デリバリー装置 504 に適用されるレーザデリバリー手段は、図15(a)に示すように、塩類、フラッシング溶液、冷却溶液など一以上の薬剤、薬剤溶液、固体または他の物質を、薬剤リザーバ 534 からコネクタ 506 を介して薬剤導管 508 に分配する。薬剤導管 508 は、レーザデリバリー手段 502 と協働してターゲット組織 110 に到達させるべき薬剤を収容する。好ましい実施の形態において、以下に詳述するように、薬剤導管 508 は、濾過チューブや端部チューブ、或いは、好ましくはレーザデリバリー手段 502 の遠隔端 512 の領域で薬剤デリバリー装置 504 に適用可能なレーザデリバリー手段により分配される薬剤を分配するための他の手段を備えている。図10は、概略的で例示的なものであり、本発明は、薬剤や他の物質を、医師用の器具中の任意の場所に配置されたレーザデリバリー手段と関連付けるコネクタを介して一以上の薬剤および/または他の物質を到達させることを含む。

#### 【0044】

図11(a)ないし図11(d)は、本発明の実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の斜視図、略側面図、略横断面図である。好ましくは、レーザデリバリー手段 502 の遠隔端 512 は、コネクタ 506 に離間する薬剤導管 508 中に配置されている。薬剤導管 508 の近接端 520 は、コネクタ 506 に隣接して配置されている。薬剤は薬剤デリバリー装置 504 から連通して、薬剤導管 508 に入る。本発明にかかる薬剤導管 508 の部分は、これに限定されるものではないが、高密度のポリプロピレンである「クリスタル-フレックス(crystal-flex)」タイプのチューブを含む任意の適当な材料から作られ得る。その製造および直径は、使用されるレーザデリバリー手段 502 のタイプ、すなわち、単一のファイバ、ファイババンドル、導波路、ロッド、或いは、関節アーム中に支持されたロッドまたは導波路などに依拠している。

## 【 0 0 4 5 】

タンタルのバンド 2 0 0 や他のマーキングデバイスを、レーザデリバリー手段 4 0 2 の遠隔端 5 1 2 に隣接して、装置の端部に配置しても良い。タンタルのバンド 2 0 0 は、レーザデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 4 1 2 を、可視のために電波を透過させない状態 (radio opaque) にするのに役立つことが知られている。他の種々の可視を促進する構造の付属装置や材料を種々の手法にて称することができ、これらも本発明の範囲に含まれると考えられる。

薬剤は、薬剤経路 5 1 8 を介して流れ或いは伝達される。薬剤経路 5 1 8 は、薬剤導管 5 0 8 の内壁面とレーザデリバリーケーブル 5 0 2 との間の空隙に形成され、薬剤は、薬剤導管 5 0 8 の遠隔端 5 2 2 を介して、レーザにて生成された開口へ、或いは、そのまわり

10

## 【 0 0 4 6 】

図 1 2 ( a ) ないし図 1 2 ( d ) は、本発明の実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の濾過チューブの概略図、略断面図および詳細図である。レーザデリバリー手段 5 0 2 は、薬剤導管 5 0 8 中に配置されている。薬剤導管 5 0 8 の遠隔端 5 2 2 は、濾過チューブ、すなわち、複数 ( 一以上 ) の薬剤導管 5 0 8 の壁を通して形成されたパーフォレーション 5 2 4 を形成している。これらパーフォレーション 5 2 4 により、空隙 5 1 8 内の薬剤が、薬剤導管 5 0 8 を通って流出することができ、或いは、伝達され得る。

レーザデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 は、薬剤導管 5 0 8 の遠隔端 5 2 2 を過ぎて延びているのが好ましい。図示するように、好ましいタイプのレーザデリバリー手段 5 0 2 は、ここの光学ファイバ 5 1 4 のバンドルからなる。単一のファイババンドルの場合に、その外被 5 1 6 は、ファイババンドルを「捕える」ためのエポキシや高分子物質或いは他の適当な材料を含む。この捕らえる材料は、ファイバを、互いに対しておよび外被 5 1 6 に対して所定の位置に保持ために役立つ。

20

## 【 0 0 4 7 】

薄いプラスチックの管材料などの外被 5 1 6 は、個々のファイバ 5 1 4 のバンドルを囲繞し、作動する配置にてこれらを保持するために役立つ。また、外被 5 1 6 は、ファイバからファイバに戻る光の漏れ、或いは、レーザデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 から少なくとも外の光の漏れを反射するために役立つ。したがって、外被 5 1 6 および薬剤導管 5 0 8 の組み合わせは、隙間のある薬剤経路 5 1 8 を画定し、薬剤が、薬剤経路 5 1 8 を通って、コネクタ 5 0 6 から導管 5 0 8 を介して、複数のパーフォレーション 5 2 4 の外に運ばれる。外被 5 1 6 が随意的なものであり、省略され得ることが理解できるであろう。この場合に、導管 5 0 8 中に取り付けられた単一のファイバを使用することにより、上述したものと本質的には同じように、複数のパーフォレーション 5 2 4 から薬剤が送出される。しかしながら、外被 5 1 6 のないファイバのバンドルの場合には、薬剤の溶液或いは他の物質は、バンドル中の個々のファイバ 5 1 4 の各々のまわりでコネクタ 5 0 6 を通って流れ、したがって、パーフォレーションおよび / またはファイバのバンドルの遠隔端 5 1 2 で、薬剤導管 5 0 8 からの薬剤が浸透する。

30

## 【 0 0 4 8 】

図示した実施の形態において、個々のパーフォレーション 5 2 4 は、外被 5 1 6 まわりに離間して配置されている。より多くの或いはより少ないパーフォレーションを使用することができ、かつ、パーフォレーションが、薬剤導管 5 0 8 の遠隔端 5 2 2 に隣接して配置された種々の軸方向の位置に配置されていても良い。パーフォレーション 5 2 4 を、透過性或いは半透性の材料の部分に置換して、そこからの薬剤の溶液や他の材料の流出を制御することもできる。

40

図 1 3 ( a ) は、本発明の他の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される、濾過チューブおよびレーザデリバリー手段の略平面図である。この実施の形態において、レーザデリバリー手段 5 0 2 は、個々の光学ファイバ 5 1 4 を備え、各々が密着し或いは互いに隣接して位置し、かつ、傾きを持って切断された鋭い先端

50

５２６が形成された遠隔端５１２を有している。この鋭い先端５２６には、一体として薬剤導管５０８が形成されていても良いし、或いは、先端５２６は、レーザデリバリー手段５０２の遠隔端５１２で外被５１６および／またはマーキングバンド２００により形成されていても良い。この鋭い先端５２６は、薬剤導管５０８或いはファイバ外被５１６に用いられるのと同じ材料から形成され得る。経皮的アプローチ或いは外科的アプローチに用いる場合に、レーザデリバリー手段５０２の遠隔端５１２で、鋭い先端５２６を、まず、ターゲット領域の表面を穿孔するために用いることができる。外科的ＴＭＲの場合に、これは、心外膜からの出血を最小限にし、組織内のデバイスを安定化し、領域の可視性を改善し、かつ、心外膜の表面と心膜の嚢(sac)との間の癒着の発生を減少させる。さらに、形成術のアプローチにて用いられるカテーテルアセンブリにおいて、随意的な穿孔デバイスつまり穿孔手段がデバイスを安定させる。次いで、レーザエネルギーの到達により薬剤を到達させるためのＴＭＲ経路や他の処置箇所などの開口が生成されつつ、ファイバ或いは他のレーザデリバリー手段を、心筋の内外に所定の距離だけ前後させる。

10

#### 【００４９】

図１３（ｂ）は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の濾過チューブと協働するコネクタ５０６を示す略断面図である。このコネクタ５０６の略断面図には、光学ファイババンドル或いは他のレーザデリバリー手段５０２が示されている。薬剤は、一以上の薬剤ポート５２８を介してコネクタ５０６に導入される。レーザデリバリー手段５０２は、レーザデリバリー手段のポート５３０でコネクタに入っている。前記ポートの双方とも、薬剤導管５０８の近接端５２０に位置している。薬剤経路５１８は、薬剤導管５０８の近接端５２０から、導管５０８の遠隔端５２２まで延びている。シール手段６０２により、薬剤、溶液或いは他の物質が導管手段５０８から逆流するのが防止される。

20

#### 【００５０】

図１３（ｃ）は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される浸出チューブ６０４をもつレーザデリバリー手段の略横断面図である。この実施例において、浸出チューブ６０４は、薬剤および他の物質と適合性のある材料、たとえば、テフロンから作られた適切なサイズのチューブである。浸出チューブ６０４は、その近接端（図示せず）を介して、送るべき薬剤を受理するコネクタ５０６（図示せず）から、レーザデリバリー手段５０２の遠隔端５１２或いはその付近にある遠隔端６０６まで延びている。さらに、随意的な導管５０８の複数の導管５０８により、随意的な濾過穴(leach holes)を介して薬剤経路５１８から薬剤が浸出することができ、或いは、必要であれば、レーザデリバリー手段５０２の個々のファイバ５１４の遠隔端で薬剤が浸出することができる。浸出チューブ６０４の遠隔端が、レーザデリバリー手段５０２の個々のファイバ５１４の遠隔端面により画定される平面と同一の平面にて本質的に終端しているのが好ましい。

30

#### 【００５１】

図１４（ａ）は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される浸出経路６０６をもつレーザデリバリー手段の略横断面図である。この実施の形態において、上に定義したような随意的な導管経路５１８を設けられることが理解できよう。

40

図１４（ｂ）は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される複数の管腔薬剤導管をもつレーザデリバリー手段の略断面図である。複数の管腔６１２は、薬剤導管５０８の近接端５２０から、薬剤導管の長さに沿って遠隔端５２２まで延びている。これら複数の管腔６１２は、レーザデリバリー手段５０２内に配置され、或いは、レーザデリバリー手段５０２に隣接して配置された独立した細長いチューブとすることができる。好ましい実施の形態において、複数の管腔６１２は、薬剤を連通させる一以上の個々の薬剤経路５１８を提供する。

#### 【００５２】

図１４（ｃ）は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー

50

装置に適用される拡散ストリップをもつレーザーデリバリー手段の斜視図である。この実施の形態において、薬剤或いは他の物質 6 1 4 は、レーザーデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 に直接固定されている。薬剤或いは他の物質 6 1 4 は、固体或いは接着剤に裏打ちされて配置された他の材料であり、当該薬剤或いは他の物質 6 1 4 をレーザーデリバリー手段の遠隔端に固定できるようになっていることが理解できよう。この実施の形態において、薬剤或いは他の物質 6 1 4 のデリバリーは、レーザーデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 によりターゲット組織に開口を生成し、薬剤と接触する圍繞した組織に薬剤或いは他の物質 6 1 4 を拡散させることにより達成される。

#### 【 0 0 5 3 】

図 1 4 ( d ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザー補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザーデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 を示す図である。中空の開口つまり薬剤経路 5 1 8 は、バンドルや他の手法にて構成された複数の独立した光学ファイバ 5 1 4 により形成される。数学的には、手奥定の光学ファイバ、特定の直径などを用いて切除の範囲、深さ、時間などを決定することができる。限定を意図するものではないが、たとえば、全体で 1 ミリメートルのファイバが、パルスエネルギー（パルスごとに約 2 . 5 ジュール）あたり、1 ミリメートルの深さで切除すると考える。たとえば、ある傾斜角 7 0 0、たとえば、1 1 ° ないし 1 4 ° を与えると、レーザーデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 からのある距離 7 0 4 で切除をなす直径 7 0 2 の作動範囲を所望のように計算することができる。

#### 直線状の薬剤デリバリー装置

図 1 5 ( a ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかる、薬剤を上記した導管に分配するための直線状の薬剤デリバリー装置の斜視図であり、レーザーデリバリーケーブルが、薬剤デリバリー装置自体を通っている。図 1 5 ( b ) は、好ましい実施の形態にかかるコネクタの部分拡大図である。図 1 6 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置の分解図である。これら実施の形態の全てでは、レーザーデリバリー手段 5 0 2 により多数の異なる手法をもって（図 1 1 ( a ) ないし図 1 4 ( b ) 参照）、リザーバ手段 5 3 4 からの薬剤が、コネクタ 5 0 6 を介して薬剤導管 5 0 8 に通じることができるようにすることが意図されている。その後、レーザーデリバリー手段は、フィンガーチップデバイス、ガイドブロックデバイス、J - グリップデバイスなどを含む、複数のレーザーデリバリー手段のハンドピース装置の何れかに向けられる。このような構成を備えたハンドピースは、限定を意図してはいないが、ファイバ進行手段、深さ停止調整手段、回転制御手段を含む。さらに、レーザーのデリバリーは、ハンドピースなしにターゲット組織に与えても良く、また、導波路や関節アームを介して向けても良い。

#### 【 0 0 5 4 】

図 1 5 ( a ) ないし図 1 6 を参照すると、直線状の薬剤デリバリー装置 5 0 4 に適用されるレーザーデリバリー手段は、細長いハウジング 5 3 2 を備えている。ハウジング 5 3 2 は、当該ハウジング 5 3 2 内に収容された薬剤を、所望な正確な量だけ制御して分配するための手段を備えている。図示するように、物質を制御して分配する手段は、一以上の薬剤リザーバ 5 3 4、この場合にはシリンジタイプのものを有している。ピストンつまりプランジャ 5 3 6 は、リードスクリュウ 5 4 0 により駆動されたリードアーム 5 3 8 によって、軸方向に動かされる。バッテリーなどの電源 5 4 2 は、ギヤヘッド 5 4 6 によりリードスクリュウ 5 4 0 に連結されている。好ましい実施の形態において、ステッピングモータにより、小さな丸薬を正確に繰り返し提供することができる。モータは、コントローラ 5 4 8、たとえば、プリント基板に取り付けられた電子回路により生成されて受理された信号により駆動される。また、レーザーデリバリー手段 5 0 2 は、ハウジング 5 3 2 内の固定された動かない場所に取り付けられ、ハウジング 5 3 2 を通って、ターゲット面と作動可能な関係を持って位置したハンドピース或いは他の遠隔先端装置（図示せず）まで延びている。

#### 【 0 0 5 5 】

作動において、ひとたび薬剤リザーバが充填されると、ピストン 5 3 6 が図示するように

10

20

30

40

50

延長位置に配置される。起動の際に、ピストン 536 は、C 方向に駆動される。その結果、所定量の薬剤が、一以上の薬剤ポート 528 を介してコネクタ 506 に流れる。ここから、薬剤は、レーザデリバリー手段 502 を圍繞する薬剤経路 518 を介して、薬剤導管 508 の近接端 520 から遠隔端 522 まで流れる。

好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置 504 は、種々のタイプの薬剤リザーバ 534 を備えることができ、また、幾つかの異なる薬剤をそこから分配するための一以上のリザーバを備えても良い。典型的なリザーバの体積は 1、2 および / または 3 ミリリットルである。

#### 【0056】

自動的、すなわち、あるボタンやスイッチの起動の際に分配するための、完全なピストンストロークの分数としてのアリコートは、リザーバの全体量の 1 / 30、1 / 50、1 / 100 および 1 / 300 である。ボタンやスイッチの駆動により薬剤が流れ始め、開放され或いは不活性にされるまで流れ続け、或いは、所定時間或いは所定量だけ流れ続ける。特定のリザーバの量を選択することにより、ある量の制御された、前記薬剤リザーバに集中する薬剤や他の物質、特に、本質的に予め選択された分量或いは他の分量の薬剤や他の物質が、正確に分配される。ハウジング 132 の一部で当該ハウジングの内側に任意に配置されるセレクトスイッチ（図示せず）などのセクタ手段を、ユーザにより設定される選択をなすために設けても良い。このようなセクタ手段を被覆する透明のプラスチックドアは、装置の操作者に、現在の設定に関する直接の情報を提供して、所望でないおよび / または意図していないパラメータ調整を防止するために役立つ。分配ボタン 550 が手動にて押されたときに、当該分配ボタン 550 は、少なくとも一回分だけ分配する。コントローラおよびその論理がプログラムされて、一連のアリコートの分別された薬剤を、所定の間隔或いは他のパラメータにしたがって、薬剤導管 508 により画定される薬剤経路 518 に分配しても良い。

#### 【0057】

図 17 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の電氣的なブロックダイヤグラムである。以下は、本発明の実施の形態の一つであり、多数の好ましい実施の形態をなし得ることが明らかであり、それらが本発明の範囲に含まれることが理解できよう。電源 542 により、複数のアリコートサイズのインジケータライト 552 のうちの一つ或いはそれ以上を照明することができる。アリコートサイズ選択手段 554、典型的には、トグルボタンまたはプッシュボタンのタイプのスイッチにより、ユーザは、分配すべきアリコートのサイズを修正しおよび / または選択することができる。

上述したことに基づく、本発明の好ましい実施の形態においては、トグルボタンやプッシュボタン、メイク/ブレイクスイッチなど分配起動手段 550 の手動操作により、薬剤のデリバリーが開始されることが理解できよう。このような分配起動手段 550 は、コントローラ 548 に直接信号を送信し、所定の時間間隔で、一以上のアリコートを分配する。コントローラ 548 は、モータ 544 を駆動し、リードスクリュウ 540 を回転させる。リードスクリュウ 540 と同じに回転するように形成された付加的なフラグ 556 により、センサ 558 によるリードスクリュウ 540 の回転方向の検出が可能となる。このようなセンサには、赤外線 LED センサ、モーションセンサなどが含まれる。回転が生じると、ピストン 536 が、C 方向に薬剤リザーバ 534 に向かって駆動され、これにより、所定量の薬剤や薬剤溶液が、A 方向に、一以上の薬剤ポート 528、薬剤導管 508 およびパーフォレーション 524 を介してを分配される。或いは、上述したように、小型のステッピングモータが、所定量の薬剤のアリコートを、個々に連続して提供する。分配サイクル、すなわち、一以上の個々のアリコートの分配が完了すると、これが、サイクル完了インジケータ手段 560 により聴取可能に表示される。このサイクル完了インジケータ手段 560 は、警報機からなり、警報音や一連の警報音または他の聴取可能な音声を生成し、或いは、インジケータ光などを駆動する。また、このサイクル完了インジケータ手段 560 は、薬剤リザーバが空であることや、他の一時的或いは設定された作動パラメータ、

10

20

30

40

50

装置診断などを表示するために形作られ、これらの指示のために駆動されても良い。

【 0 0 5 8 】

図 1 8 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置 5 0 4 に適用される、手持ち型のレーザハンドピース 5 6 2 と協働するレーザデリバリー手段の斜視図である。図 1 9 ( a ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザハンドピース 5 6 2 の略横断面図である。図 1 9 ( b ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザハンドピース 5 6 2 の詳細図である。

T M R の分野における最近の進歩を考えると、医学レーザテクノロジーの分野において、種々のレーザハンドピース 5 6 2 が知られている。このようなハンドピースには、限定の意図はないが、手持ち型のデバイスが含まれ、これらデバイスには、ファイバ進行機構、ファイバ回転機構、種々の吸引タイプのデバイスの任意のものなど、心臓の特定のポイント或いは心室内に T M R ヘッドを固定するための機構、心臓に接近する血管用のカテーテルデバイス、内冠状動脈 T M R デバイス、正確に一以上の T M R 経路を配置するための前もって形成された、或いは、形成可能なデバイスが含まれる。或いは、ハンドピースなしにファイバを使用することができ、或いは、レーザエネルギーを導波路を持って或いは導波路なしに関節アームを介して到達させても良い。図示したレーザハンドピース 5 6 2 は、手持ち型で棒状であり、血管再形成術或いは他の処置を施すべき心筋に対して或いは心筋に隣接して配置されるヘッド部 5 6 4 を有している。T M R 経路など複数のレーザにより作られた開口を形成するために、サムホイール 5 6 6 が用いられ、レーザデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 を、送出すべき薬剤を収容した薬剤導管 5 0 8 の遠隔端 5 2 2 内に進める。

【 0 0 5 9 】

図 1 9 ( b ) に示す詳細図において、針 6 1 6 が、レーザハンドピース 5 6 2 のヘッド 5 6 4 に隣接して配置される。中空の針 6 1 6 が使用されて、レーザにて作られる開口を作り出すために、ターゲット組織の表面に穴が空けられる。機械的な穿孔に先立ち、同時に、或いは、これに引き続いて、本発明にかかる直線上の薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段 5 0 2 は、針 6 1 6 を通って延びることができる。上述したように、経皮的或いは外科的なアプローチを用いるときに、レーザデリバリー手段 5 0 2 の遠隔端 5 1 2 で、穿孔針 6 1 6 は、まず、ターゲット領域の表面を穿孔するために用いられる。これは、心外膜からの出血を最小限にし、領域の可視性を改善し、かつ、心外膜の表面と心膜の囊との間の癒着の発生を減少させる。さらに、血管のアプローチにて使用されるカテーテルアセンブリにおいて、このような穿孔は、たとえば、心臓表面上で、或いは、心室内からデバイスを安定させる。次いで、レーザエネルギーの到達により薬剤を到達させるための T M R 経路や他の処置箇所などの開口を生成しつつ、ファイバ或いは他のレーザデリバリー手段を、心筋の内外に所定の距離だけ前後させる。

【 0 0 6 0 】

図 2 0 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される進行手段を備えた手持ち型のレーザデリバリー手段の部分図である。図示するように、レーザデリバリー手段 5 0 2 は、D 方向に前後され、したがって、薬剤ポート 5 2 8 も、動く状態となる。したがって、薬剤経路 5 1 8 に薬剤が供給される薬剤ポート 5 2 8 の間での相対移動を可能にするために、可撓性のチューブ材料 7 1 0 が、薬剤リザーバ 5 3 4 と薬剤導管 5 0 8 の近接端 5 2 0 との間を連結している。これにより、レーザデリバリー手段 5 0 2 が前進している間でも、リザーバ 5 3 4 と薬剤導管 5 0 8 との間の連通が維持される。図 2 1 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される進行手段を備えた手持ち型のレーザデリバリー手段の部分図である。この部分図において、図 1 5 ( b ) に示したようなものと同じタイプのアパーチャコネクタ 5 0 6 が使用されていることが理解できよう。A 方向の薬剤の流れにより、薬剤は、外被 5 1 6 と、レーザデリバリー手段 5 0 2 の個々のファイバ 5 1 4 との間を流れる。その後、矢印 D 方向に横向きにファイバが前進および後退することにより、外被の開口が、コネクタ 5 0 6 内に動く。しかしながら、レーザデリバリー手段 5 0 2 の動きが図示した距離に制限されている限り

、流体シール 720 により、たとえば、薬剤導管を介してレーザーデリバリー手段 502 の近接端に向かって正しくない方向に流れるような、システムの漏れや他の薬剤のロスを防止することができる。

図 1 ~ 7 の実施の形態の使用法

図 8 は、本発明にかかるレーザー補助による薬剤デリバリー装置の使用法のステップを示す図である。ステップ 1 は、マニフォールド手段 106 の先端 118 が、第 1 面 168 に挿入されていることを示す。第 1 面は、心外膜の表面、心内膜の表面、或いは、薬剤を到達させるべき人体内の他の構造であり得ることが理解できよう。流体シール 200 を、薬剤入口 114 内或いはこれに隣接して、および / または、レーザー入口 116 内或いはこれに隣接して配置することができる。典型的に、このような流体シール 200 は、圧縮可能なラバーや、他の材料のガasket 或いはストッパーの構成を含む。ガイドヘッド 202、或いは、ヘッド 164 のような他のヘッドは、吸引が有っても無くても、表面 168 に対して、デバイスおよびマニフォールド手段を、静止したまま維持するのに役立つ。

ステップ 2 において、レーザーデリバリー手段 102 の遠隔端 112 を、マニフォールド手段 106 のレーザー入口 116 および先端 118 を介して延びることにより、TMR 経路或いは他のレーザーにより作られた開口 172 が形成される。TMR 経路或いは他のレーザーにより作られた開口 172 は、心筋内のある位置で終端していても良いし、或いは、構造および第 2 面 174 を貫通しても良い。第 2 面 174 は、同様に、心内膜の表面或いは人体内の表面を画定する他の構造であり得る。このステップの間、すなわち、開口 172 を形成するときに、薬剤がレーザーデリバリー手段 102 の遠隔端 112 のまわりに、および / または、これを囲繞して流れる場合に、開口 172 中に配置するために第 1 の入口経路 114 を介して薬剤を分配することができる。

【0061】

ステップ 3 において、レーザーデリバリー手段 102 が開口 172 から後退する。その前に、この位置で、開口 172 中に配置するためにマニフォールド手段 106 の薬剤入口 114 を介して薬剤を分配しても良い。ステップ 4 において、先端 118 およびガイドブロックが除去され、典型的には分配された薬剤の溶液や他の物質を収容する TMR 経路や他のレーザーにより作られた開口 172 が後に残される。

図 10 ~ 21 の実施の形態の使用法

図 8 を参照すると、ステップ 1 において穿孔手段を有し或いは有していないレーザーデリバリー手段の遠隔端が、第 1 面 168 を介してターゲット領域 170 に挿入されることが理解できよう。

【0062】

ステップ 2 において、TMR 経路或いは他のレーザーにより作られた開口 172 中のある位置に、薬剤導管が配置される。或いは、直線状の薬剤のデリバリーに適したレーザーデリバリー手段をわずかに後退させることにより、開口 172 内のパーフォレーションを正確に且つ作動可能に配置する。

ステップ 3 において、薬剤が、薬剤導管のパーフォレーション 524 を介して分配され、開口 172 に入る。ステップ 4 において、レーザーデリバリー手段 502 を備えた薬剤導管が、開口 172 から後退し、分配された薬剤が残存し、或いは、心内膜や他の表面を通った経路や他のレーザーにより作られた開口を持つ TMR タイプの処置のための経路を介して薬剤が流れ出す。上述したステップには、薬剤デリバリーの方法が含まれる。他のステップには、穿孔に引き続き、或いは、付加的なレーザー照射の前の部分的な経路の生成に引き続き、薬物を到達させることが含まれ得る。

【0063】

図 9 (a) ないし図 9 (f) は、本発明の好ましい実施の形態にかかる、任意のレーザー補助による薬剤デリバリー装置にてなすことができる薬剤デリバリーの領域および経路を示すダイアグラムである。前述したように、本発明により、単一の TMR 経路或いは他のレーザーにより作られた開口 172 を形成することができる。このような開口は、本質的には人体内の任意の構造である第 1 面 168 から始まっている。“Y”型の TMR 経路或いは

10

20

30

40

50



他のレーザにより作られた開口 176 を作ることができる。この場合には、“Y”型の開口 176 の枝 178 に、或いは、この近くに、薬剤を配置するのが特に効果的である。実際には、“Y”型の開口 176 中の任意の位置に薬剤を配置することができることが理解できよう。同様に、“V”型の TMR 経路或いは他のレーザにより作られた開口 180 の場合に、この中の任意の位置に、薬剤の溶液或いは他の物質を配置することができる。

#### 【0064】

図 9 (a)、(e) および (f) が、行き止まりつまり行き詰まりの経路を示していることに留意すべきである。前述したことから明らかなように、これらのタイプの経路は、本質的には、薬剤のデリバリー、特に、薬剤の固体、ペレット、タイムリリースフォーミュレーション (time release formulation) に関して適している。このような経路のパターンは、しばしば、単一の開口を表面に作り、第 1 の経路を第 1 の所定の角度にて作り、レーザデリバリー手段を後退させてレーザファイバまたはデバイスの向きを変え、続いて、互いに異なる角度の一以上の経路を形成することにより作成され得る。図 9 (f) は、組織の表面から少しの距離だけ下側で、かつ、本質的には当該表面に平行に作られた TMR 経路を示している。このような、表面の毛細血管の 1 ~ 3 ミリメートルの境界層の下での血管再形成術 (revascularization) は、典型的には、筋肉、より深い心筋或いは組織の他の部分に向かって下向きにこれら毛細血管が成長することを促進する。

#### 【0065】

TMR 処置を実行するためのものとして本発明を説明したが、ここに記載した装置および方法を、保管場所へのアクセスを得るためにレーザエネルギーを用いて身体の部分に薬剤を配置すべき任意の適当な処置においても、同様に使用する意図があることが理解できよう。たとえば、「刺激」として知られる他の処置が、レーザエネルギーを用いて領域つまりポケット 182 を作成することにより実現される。この処置においては、随意的に、少なくとも初期的に、ブラッドボーン成長 (blood born growth) 因子および治癒因子を導入するために、組織が除去されて相互連結経路 184 が相互連結され、レーザ照射された領域つまりポケットを囲繞する毛細血管の成長が刺激されて、組織の酸素供給を増大させ、したがって、心筋或いは他の身体組織に新たな活性を与える。薬剤、溶液或いは他の物質を、これら領域つまりポケットに配置することができる。

#### 【0066】

或いは、本発明にかかる装置および方法を用いて、レトロレージングを実現することができる。この新規な使用には、好ましくは先端を持ったファイバ或いは他のレーザデリバリー手段を、所定の距離だけ心筋中を進行させて、次いで、ファイバ、レーザデリバリー手段或いは他の機能的デバイスを後退させつつ、レーザエネルギーを送出して、TMR 経路或いは他の治療場所を作り出す。したがって、TMR に関して、レーザエネルギーが、ファイバの後退中のみに送み出されるので、ファイバを進めすぎて、心外膜を通過してレーザ照射がなされる可能性がなくなり、限定する意図はないが、心臓病用のタンポンの挿入 (tamponade) (心膜の嚢における過度の液体たとえば血液の蓄積) や癒着の増殖を含む心外膜のパフォーマンスの結果合併症が生じる。しかしながら、薬剤のデリバリーに関して、穿孔中、穿孔後、レトロレージング中、或いは、その後のある時点で、処置中の基本的には任意のときに、薬剤の溶液或いは他の物質を配置することができる。

#### 【0067】

適当な血液シール手段、クランプなどの深さ停止手段、可視手段、マーカー手段、他のハードウェアや手法などの付属品の使用も本発明の範囲に含まれるものと考えられる。視覚化は、超音波により、或いは、構造に対して電波を透過させない材料、金属や他の材料のホイルやバンドを、光学ファイバの遠隔端或いはその近傍にて使用すること、若しくは、これらを薬剤の溶液の所望自体の一部として使用することにより促進される。これは、実務家にとって、X線透視法や他の視覚化手法において、装置を正確に位置決めして、薬剤の溶液或いは他の物質を配置するために役立つであろう。さらに、視覚化は、医師にとっても、薬剤到達プロセスおよび/または経路やポケット中の薬剤の実効性を観察するために有用であろう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 8 】

本発明は、医療用レーザとともに使用することが意図される。特に、Holmiumレーザ或いはexcimerレーザが、本発明に特に適している。しかしながら、パルスやその他の任意の適当なレーザ源が、本発明にかかる方法を実現するために本発明にかかるレーザデリバリー手段にレーザエネルギーを提供することができる。同様に、本発明にて引用され、今日或いは将来に医療や他の学問の分野にて知られ且つ使用されたカテーテルや医療機器が、この開示の範囲に含まれるであろう。このようなレーザデリバリー手段には、限定する意図はないが、個々の光学ファイバやファイバのバンドル、穿孔先端の有るものや無いもの、点火する先端の有るものや無いもの、形成されたつまり形作られた端面を有するもの、レーザビームやエネルギーデリバリー手段を選択的に分岐させるもの、ロッド、ケーブル、関節アーム、ミラー構造、および、フォーカスレンズの有る他のレーザデリバリー手段やフォーカスレンズの無い他のレーザデリバリー手段などが含まれる。また、ここに記載したような本発明にかかる装置および方法は、新規な組み合わせ或いは任意の従来の機構とともに使用することを含み、これらも本発明の範囲に含まれる。

10

## 【 0 0 6 9 】

本発明は、以上の実施の形態に限定されることなく、特許請求の範囲に記載された発明の範囲内で、種々の変更が可能であり、それらも本発明の範囲内に包含されるものであることは言うまでもない。

## 【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の概略図である。

20

【 図 2 】 図 2 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置のマニフォールド手段の略側面図である。

【 図 3 】 図 3 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の略等角図である。

【 図 4 】 図 4 ( a ) ないし ( d ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるマガジントップのマニフォールドを備えたディスペンサ装置の概略図である。

【 図 5 】 図 5 ( a ) および ( b ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるマガジントップのマニフォールドを備えたディスペンサ装置の概略図である。

【 図 6 】 図 6 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の電氣的なブロックダイヤグラムである。

30

【 図 7 】 図 7 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の分岐したマニフォールド手段の概略図である。

【 図 8 】 図 8 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の使用法のステップを示す図である。

【 図 9 】 図 9 ( a ) ないし ( f ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置にてなすことができる薬剤デリバリーの領域および経路を示すダイヤグラムである。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置の使用法を示す図である。

40

【 図 1 1 】 図 1 1 ( a ) ないし ( c ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の斜視図、略側面図および略横断面図である。

【 図 1 2 】 図 1 2 ( a ) ないし ( d ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の濾過チューブの例を示す斜視図、略側面図、略断面図および詳細図である。

【 図 1 3 】 図 1 3 ( a ) は、本発明の他の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される、濾過チューブおよびレーザデリバリー手段の例を示す略平面図、図 1 3 ( b ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の濾過チューブの例と協働するコネ

50

クタを示す略断面図、図 1 3 ( c ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される浸出経路をもつレーザデリバリー手段の例を示す略横断面図である。

【図 1 4】 図 1 4 ( a ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される浸出経路をもつレーザデリバリー手段の例を示す略横断面図、図 1 4 ( b ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される、複数の管腔薬剤導管をもつレーザデリバリー手段の例を示す略横断面図、図 1 4 ( c ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用される拡散ストリップをもつレーザデリバリー手段の例を示す斜視図、図 1 4 ( d ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザ補助による薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の遠隔端を示す図である。

10

【図 1 5】 図 1 5 ( a ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかるレーザデリバリー手段のケーブルに薬剤を加えるような直線状の薬剤デリバリー装置の略等角図であり、当該ケーブルが薬剤デリバリー装置を通して延びており、図 1 5 ( b ) は、薬剤リザーバおよびコネクタの詳細図であり、薬剤リザーバからの薬剤をファイバケーブルに加えることを示している。

【図 1 6】 図 1 6 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置の分解図である。

【図 1 7】 図 1 7 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用されるレーザデリバリー手段の電氣的なブロックダイアグラムである。

20

【図 1 8】 図 1 8 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる直線状の薬剤デリバリー装置に適用される手持ち型の T M R 手段の斜視図である。

【図 1 9】 図 1 9 ( a ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される手持ち型のレーザデリバリー手段の略横断面図であり、図 1 9 ( b ) は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される手持ち型のレーザデリバリー手段の遠隔側先端の詳細図である。

【図 2 0】 図 2 0 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される進行手段を備えた手持ち型のレーザデリバリー手段の部分図である。

【図 2 1】 図 2 1 は、本発明の好ましい実施の形態にかかる薬剤デリバリー装置に適用される進行手段を備えた手持ち型のレーザデリバリー手段の部分図である。

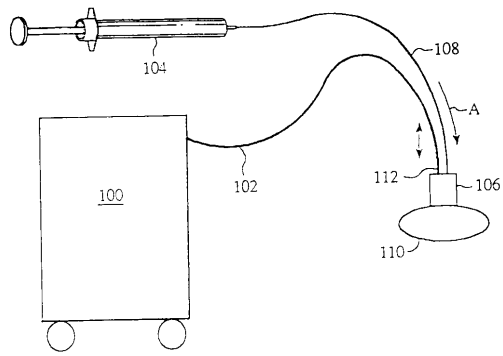
30

【符号の説明】

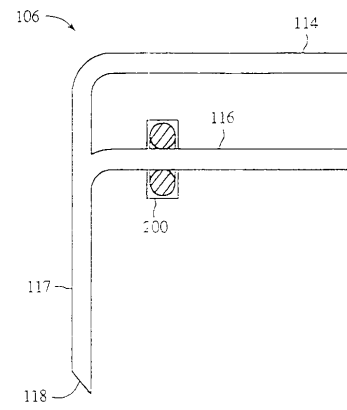
1 0 0	レーザ源
1 0 2	レーザデリバリー手段
1 0 4	分配機構
1 0 6	マニフォールド手段
1 0 8	薬剤導管
1 1 0	ターゲット組織
1 1 2	遠隔端
1 1 4	薬剤入口
1 1 6	レーザ入口
1 1 7	共通チューブ
1 1 8	先端

40

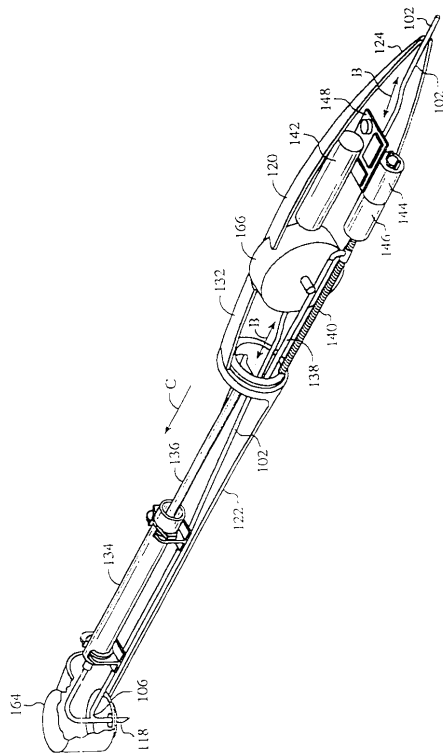
【図 1】



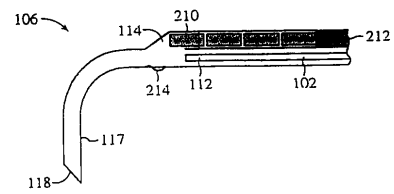
【図 2】



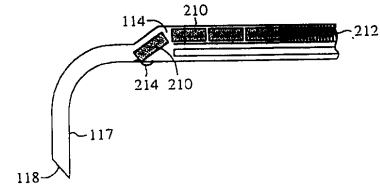
【図 3】



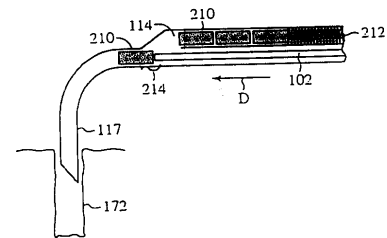
【図 4 a】



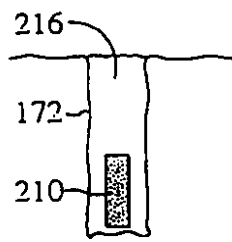
【図 4 b】



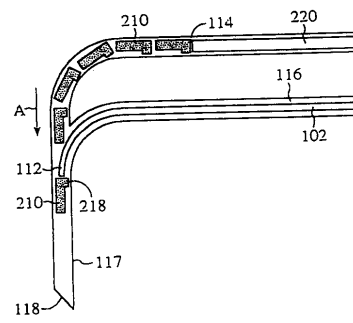
【図 4 c】



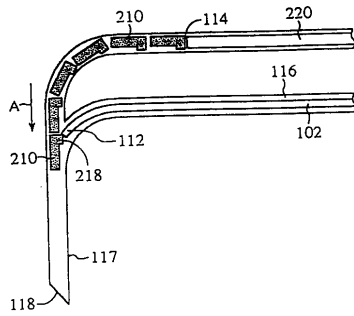
【図 4 d】



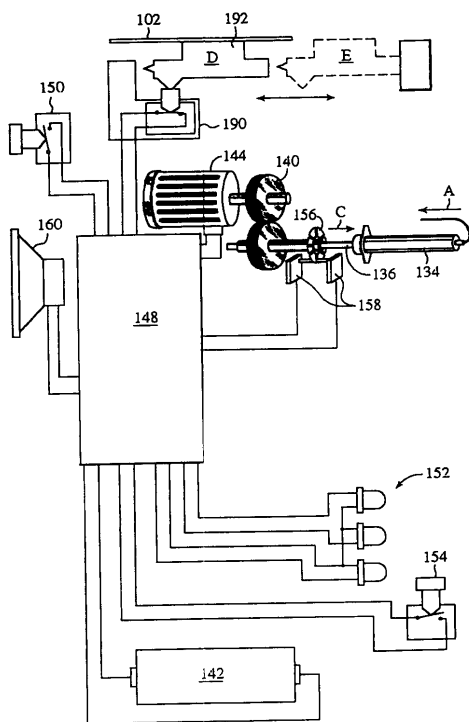
【図 5 b】



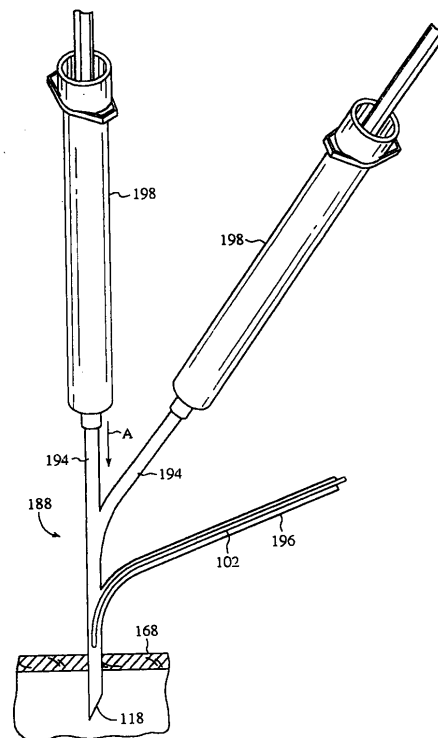
【図 5 a】



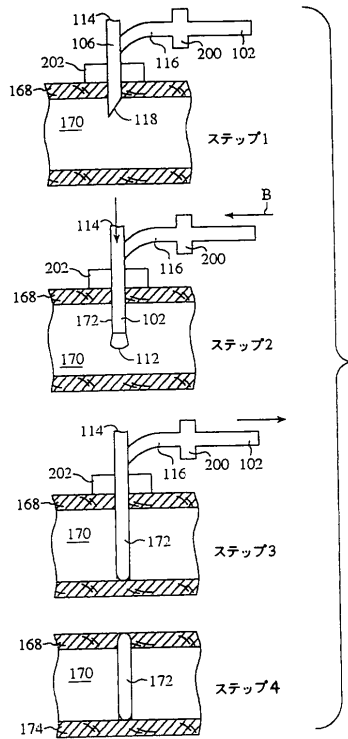
【図 6】



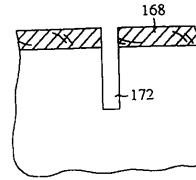
【図 7】



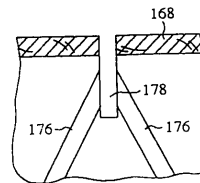
【図 8】



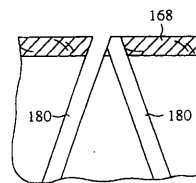
【図 9 a】



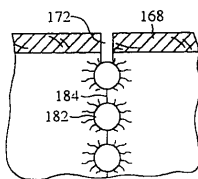
【図 9 b】



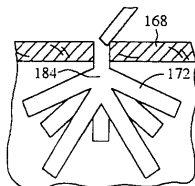
【図 9 c】



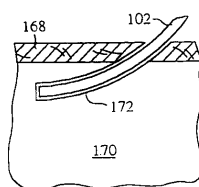
【図 9 d】



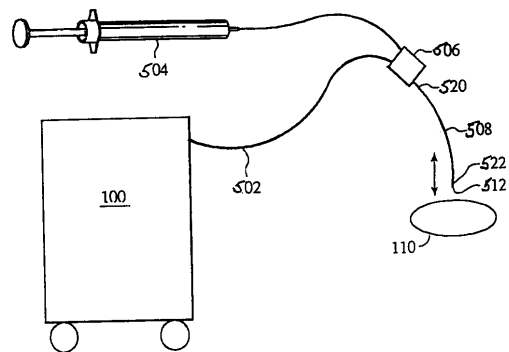
【図 9 e】



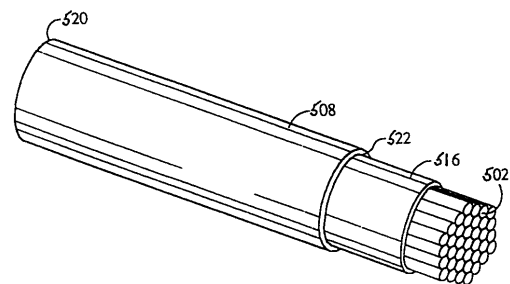
【図 9 f】



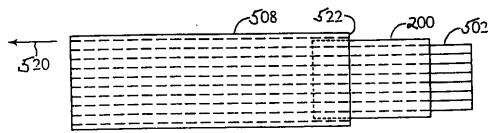
【図 10】



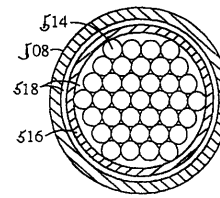
【図 11 a】



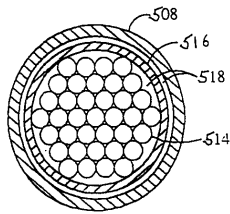
【図 1 1 b】



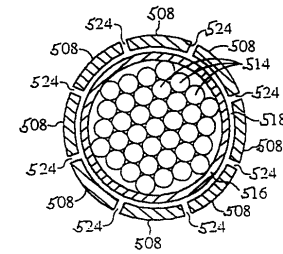
【図 1 2 b】



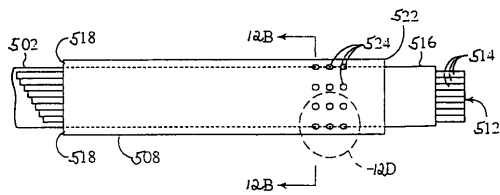
【図 1 1 c】



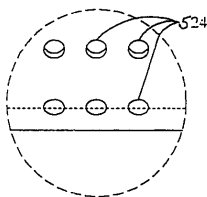
【図 1 2 c】



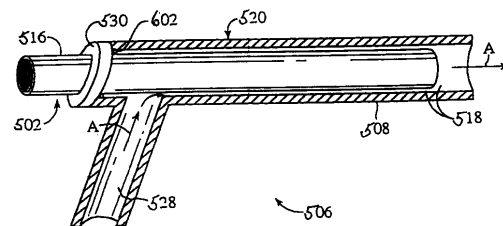
【図 1 2 a】



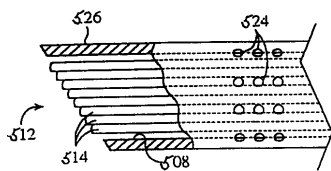
【図 1 2 d】



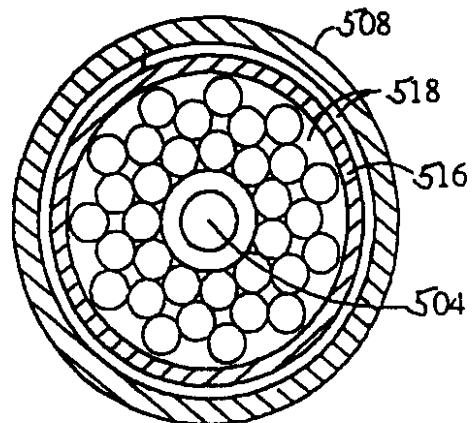
【図 1 3 b】



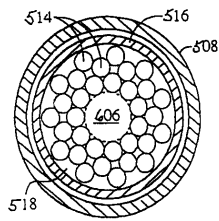
【図 1 3 a】



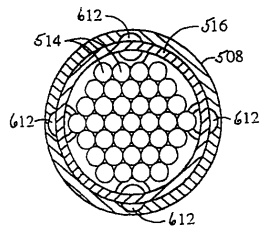
【図 1 3 c】



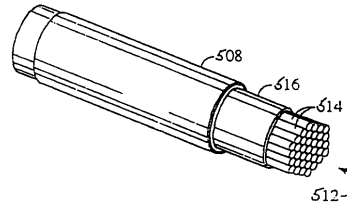
【図 14 a】



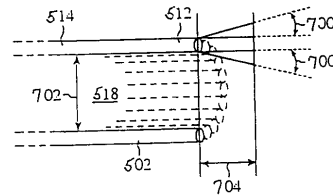
【図 14 b】



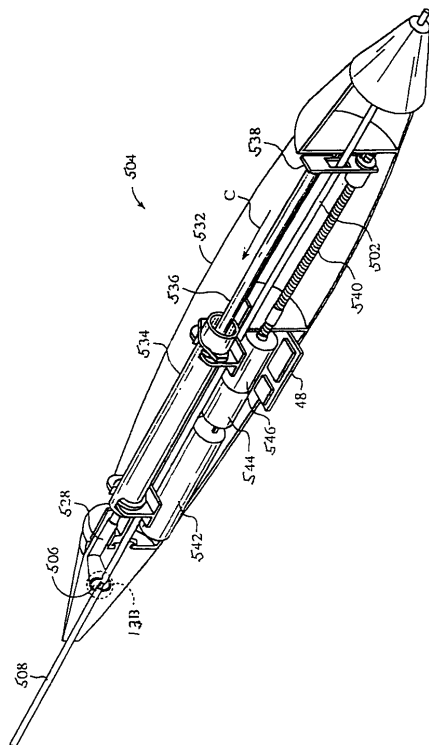
【図 14 c】



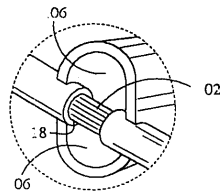
【図 14 d】



【図 15 a】



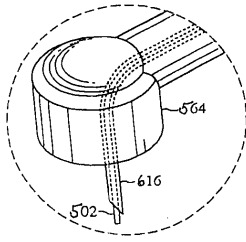
【図 15 b】



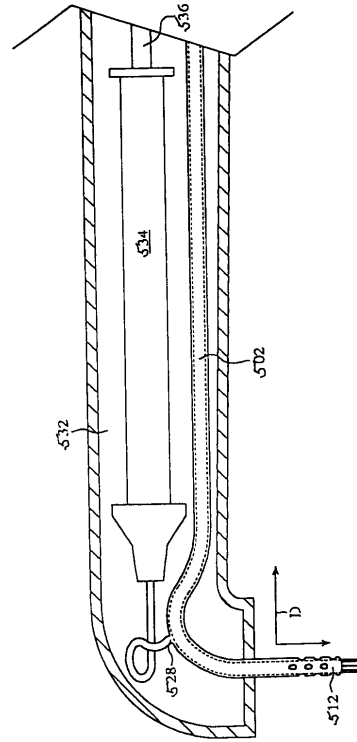




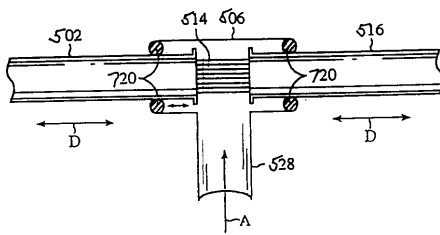
【図 19 b】



【図 20】



【図 21】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100074228  
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009  
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821  
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100078031  
弁理士 大石 皓一
- (72)発明者 ダグラス マーフィー チュトリアン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 9 サニーヴェイル ウェッデル ドライヴ 5 5  
9
- (72)発明者 リチャード エル ミュエラー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 9 サニーヴェイル ウェッデル ドライヴ 5 5  
9
- (72)発明者 スチュアート ディー ハーマン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 9 サニーヴェイル ウェッデル ドライヴ 5 5  
9
- (72)発明者 ラリー ウィーサム  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 3 0 6 パロ アルト ピーオーボックス 6 0 8 0 1
- (72)発明者 ロバート リンカーン ラースロップ ザ サード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 2 8 サン ホセ サウス ウィンチェスター ブー  
ルヴァード 1 1 0 1
- (72)発明者 ブルース ジェイ リチャードソン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 2 8 サン ホセ サウス ウィンチェスター ブー  
ルヴァード 1 1 0 1
- (72)発明者 スティーヴン エイ ダニエル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 9 サニーヴェイル ウェッデル ドライヴ 5 5  
9

審査官 長屋 陽二郎

- (56)参考文献 国際公開第95/026777(WO, A1)  
国際公開第96/035469(WO, A1)  
特開平02-144077(JP, A)  
特開平05-300946(JP, A)  
特開平02-144050(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 37/00  
A61B 18/20