

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-507061

(P2018-507061A)

(43) 公表日 平成30年3月15日 (2018.3.15)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
A 6 1 B 17/22 (2006.01) A 6 1 B 17/22 5 2 8 4 C 1 6 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2017-546151 (P2017-546151)	(71) 出願人	517241628
(86) (22) 出願日	平成28年3月2日 (2016.3.2)		アキュレイト メディカル セラピューテ
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月18日 (2017.10.18)		イクス リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/051186		イスラエル国, 6 9 7 1 0 2 9 テルーア
(87) 国際公開番号	W02016/139606		ビブ, ハバルゼル ストリート 2 1
(87) 国際公開日	平成28年9月9日 (2016.9.9)	(74) 代理人	100114775
(31) 優先権主張番号	62/127, 036		弁理士 高岡 亮一
(32) 優先日	平成27年3月2日 (2015.3.2)	(74) 代理人	100121511
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非標的塞栓の予防

(57) 【要約】

血管を介して微小粒子（例えば、塞栓材料）を標的身体部分に送達すると共に、非標的微小粒子滞留および塞栓を予防または低減するデバイス、方法およびキット。右心房内に侵入した微小粒子を封入するのに適用可能である。封入デバイスは、フィルターと；フィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に配置されるサイズであり、対象の外側から作動可能な基端を有するフィルター縮小メカニズム (filter collapsing mechanism) と、を含む。右心房内に配置されるように、そして自己拡張して右心房の流入口を覆うように構成され、拡張すると、標的臓器に送達されて右心房に排出される標的臓器の流出血管の中に侵入した塞栓性材料を回収するように構成されたフィルター。縮小するように構成され、フィルター内にポケットを形成して回収された塞栓性材料を封入するように操縦され、フィルターをポケット内の回収された塞栓性材料と共にフィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に引き込むように構成されたフィルター縮小メカニズム。

【選択図】 図 3 C

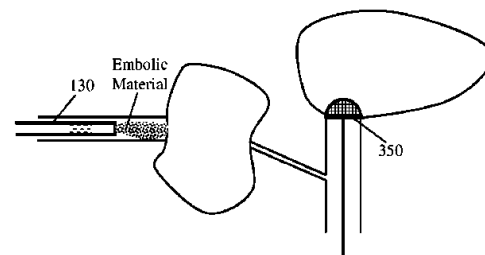


FIG. 3C

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の標的臓器に栄養供給する血管における塞栓療法に続く塞栓性材料の非標的滞留を予防または低減する封入デバイスであって、

フィルターと、

フィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に配置されるサイズであり、前記対象の外側から作動可能な基端を有するフィルター縮小メカニズム (filter collapsing mechanism) と、
を含み、

前記フィルターが、右心房の流入口を介して前記右心房内に配置されるように、そして自己拡張し、前記右心房内から前記右心房の流入口を覆うように構成されており、前記フィルターが拡張すると、前記標的臓器に送達されて前記右心房に排出する前記標的臓器の流出血管の中に侵入した (infiltreated) 前記塞栓性材料を回収するようなサイズおよび構成であり、

前記フィルター縮小メカニズムが、前記回収された塞栓性材料をポケット内に封入するために、縮小して操縦により前記フィルター内で前記ポケットを形成するように構成され、そして前記ポケット内の前記回収された塞栓性材料と共に前記フィルターを前記フィルター送達カテーテルの前記カテーテルルーメン内に引き込むように構成されている、封入デバイス。

【請求項 2】

前記フィルター縮小メカニズムが、

前記フィルターの先端と連結可能な細長い管状本体と、

前記フィルターの開口した近位周囲から前記対象の外側まで延在可能な引きひもと、
を含み、

前記引きひもが、前記細長い管状本体の中を通過可能であり、

前記フィルター縮小メカニズムが、前記引きひもを前記細長い管状本体に対して前記フィルターから離れるように引張ることにより縮小および操縦するように構成されている、請求項 1 に記載の封入デバイス。

【請求項 3】

前記フィルターが、前記右心房の前記流入口を密封するようなサイズおよび構成のキャップ形構造を有する、請求項 1 または請求項 2 に記載の封入デバイス。

【請求項 4】

前記フィルターの近位に開口した周囲に連結されていて、前記フィルターの前記近位に開口した周囲で前記引きひもを収容するように構成された、中空の周辺スリーブをさらに含む、前記請求項のいずれかに記載の封入デバイス。

【請求項 5】

前記フィルター送達カテーテルが、前記封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されている、請求項 1 ～請求項 3 のいずれか 1 項に記載の封入デバイス。

【請求項 6】

前記フィルターが、約 200 マイクロメートル以下、または場合により特に約 100 マイクロメートル以下の厚さの糸を有するファインメッシュを含む、請求項 1 ～請求項 4 のいずれか 1 項に記載の封入デバイス。

【請求項 7】

前記フィルターが、前記塞栓性材料の通過を遮断し、続いて起こる血流を通過させるように構成された細孔を含む、請求項 1 ～請求項 6 のいずれか 1 項に記載の封入デバイス。

【請求項 8】

前記塞栓性材料が、所定のサイズ以上の直径を有する、請求項 1 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の封入デバイス。

【請求項 9】

前記所定のサイズが、約 20 マイクロメートル～約 60 マイクロメートルの範囲内であ

10

20

30

40

50

る、請求項 8 に記載の封入デバイス。

【請求項 10】

ビーズ、フォーム、またはゲルの形態の前記塞栓性材料を回収するように構成されている、請求項 1～請求項 9 のいずれか 1 項に記載の封入デバイス。

【請求項 11】

前記ビーズが、放射線薬または化学療法薬と共に負荷される、請求項 10 に記載の封入デバイス。

【請求項 12】

対象における微小粒子の非標的塞栓または／および非標的滞留からの多層防御を適用する方法であって、

血流からの前記微小粒子をろ過して前記微小粒子を封入するように構成された封入デバイスを、標的臓器に対して下流の第一の解剖学的位置に配置すること、

前記標的臓器に対して上流の第二の解剖学的位置において、マイクロカテーテルの遠位出口を設置すること、

前記第二の解剖学的位置にある前記遠位出口を介して前記微小粒子を含む輸液懸濁剤を前記標的臓器に対して上流へ、そして前記標的臓器に向かって送達しながら、前記第二の解剖学的位置の流れ攪乱メカニズムを前記マイクロカテーテル遠位出口より近位に適用し、それにより前記標的臓器に対して上流を流動可能な前記微小粒子の逆方向の流れを抑制するように血流内の局所攪乱を生じることによって、前記標的臓器に向かって下流の、そして前記標的臓器から離れる連続の血流を可能にすること、および

前記流れ攪乱メカニズムを通して上流へ、または／そして前記標的臓器に対して下流へ侵入可能な侵入する微細子を前記封入デバイスに封入させるのに十分な、前記送達の停止後の選択された時間に続いて前記封入デバイスを前記対象から抜去すること、を含む、方法。

【請求項 13】

前記微小粒子が、塞栓性材料を含むか、または前記塞栓性材料に含まれ、塞栓を形成するように構成されている、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記選択された時間が追加的に、前記標的臓器に栄養供給する標的血管の中で前記微小粒子に塞栓を形成させるのに十分であり、前記塞栓が、前記標的血管を閉塞させるサイズである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

対象の標的臓器に栄養供給する血管において局所塞栓を実施する方法であって、

血流から塞栓性材料をろ過して前記塞栓性材料を封入するように構成された封入デバイスを、右心房の流入口を介して前記右心房内に配置すること、

前記封入デバイスを展開し、それにより前記右心房内から前記右心房の流入口を覆うこと、

前記標的臓器に栄養供給する前記血管内にマイクロカテーテルの遠位出口を設置すること、

前記血管内の前記遠位出口を介して前記塞栓性材料を前記標的臓器に向かって送達すること、および

前記右心房内に侵入可能な前記塞栓性材料を前記封入デバイスに封入させるのに十分な、前記送達の停止後の選択された時間に続いて、前記対象から前記封入デバイスを抜去すること、を含む、方法。

【請求項 16】

前記血管において前記マイクロカテーテルの前記遠位出口を前記設置することが、前記血管における前記封入デバイスの前記配置と同時に、その後、またはその前に実施される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記封入デバイスを前記配置することが、

10

20

30

40

50

基端と、先端と、それらの端部の間に延在するルーメンとを、を有し、前記封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されたカテーテルを準備すること、および

前記右心房内へ前記カテーテルを挿入すること、を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

塞栓性材料の非標的滞留を予防するキットであって、標的臓器または非標的臓器に対して下流の血管内で前記塞栓性材料を捕捉するように構成された封入デバイスと、身体臓器に栄養供給する前記血管の中に前記塞栓性材料を送達するように構成されたマイクロカテーテルと、を含む、キット。

【請求項 19】

前記封入デバイスが、縮小可能なフィルターと、先端が前記フィルターに連結されていて、前記対象の身体の外側から、基端によって作動可能な細長い管状本体と、前記フィルターの開口した近位周囲から延在して前記細長い管状本体の内部ルーメンの中を連続してねじ込まれた引きひもと、を含む、

前記フィルターが、前記右心房の流入口を介して前記右心房の中に配置するように、そして自己拡張し、前記右心房の中から前記右心房の流入口を覆うように構成されており、前記標的臓器に送達されて前記右心房に排出する前記標的臓器の流出血管の中に侵入した前記塞栓性材料を回収するようなサイズおよび構成であり、

前記引きひもが、前記引きひもを近位方向に引張ることにより前記フィルターを再度収縮させてポケットを形成して、前記回収された塞栓性材料を前記ポケットに封入し、

前記細長い管状本体が、前記ポケット内の前記塞栓性材料と共に前記フィルターをカテーテルのルーメン内に引き込むように構成されている、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 20】

前記フィルターが、前記右心房の前記流入口を密封するように構成されたキャップ形構造を有する、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 21】

前記フィルターの近位に開口した周囲に連結されていて、前記フィルターの近位に開口した周囲で前記引きひもを収容するように構成された、中空の周辺スリーブをさらに含む、請求項 19 または請求項 20 に記載のキット。

【請求項 22】

前記カテーテルが、前記封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されている、請求項 19 ～請求項 21 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 23】

前記フィルターが、200 マイクロメートル以下の厚さの糸を有するファインメッシュを含む、請求項 19 ～請求項 22 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 24】

前記フィルターが、塞栓性材料の通過を遮断し、続いて起こる血液の流れを通過させるように構成された細孔を含む、請求項 19 ～請求項 23 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 25】

前記塞栓性材料が、20 マイクロメートル～60 マイクロメートルの範囲内である所定のサイズ以上の直径を有する、請求項 19 ～請求項 24 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 26】

ビーズ、フォーム、およびゲルの形態の塞栓性材料を回収するための、請求項 19 ～請求項 25 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 27】

前記カテーテルが、対象における連続送達の際に、前記塞栓性材料の還流を低減するように構成された塞栓マイクロカテーテルである、請求項 26 に記載のキット。

【請求項 28】

前記塞栓マイクロカテーテルが、

10

20

30

40

50

近位壁端部と、遠位壁端部と、それらの壁端部の間に延在するルーメンと、を有する管状壁を含み、前記ルーメンが、前記遠位壁端部の遠位出口で、そして前記遠位出口より近位の前記管状壁の区分の周辺または／および前記区分に沿って分布された複数の側部開口で開口しており、

前記塞栓マイクロカテーテルが、輸液中の前記塞栓性材料の輸液懸濁剤を、前記ルーメンを介して前記遠位出口に送達するように構成されており、

前記遠位出口が、前記輸液および前記塞栓性材料の前記輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、前記側部開口のそれぞれは、前記塞栓性材料を含まない前記輸液を通過させ、前記塞栓性材料の通過を遮断するような形状または／およびサイズである、請求項 27 に記載のキット。

10

【請求項 29】

前記側部開口の少なくとも 1 つが、前記塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する空隙を備えたスリットを含む、請求項 28 に記載のキット。

【請求項 30】

前記側部開口の少なくとも 1 つが、前記塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する細孔を含む、請求項 28 に記載のキット。

【請求項 31】

前記塞栓性材料を含むバイアルをさらに含む、請求項 19 ～請求項 30 のいずれか 1 項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法 35 USC 119 (e) の下、内容が全体として参照により本明細書に組み入れられる、表題「Embolization Microcatheter And Uses Thereof」の 2015 年 3 月 2 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 127, 036 号の優先権の利益を主張するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、幾つかの実施形態において、血管を介して微小粒子（例えば、塞栓材料）を標的身体部分に送達すると共に、非標的微小粒子滞留および塞栓を予防または低減するデバイス、方法、およびキットに関する。本発明の幾つかの実施形態は、右心房内へ侵入した (infiltreated) 微小粒子を封入するデバイスおよび方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

発明の背景

塞栓療法の目的は、身体のあるエリアへの血流を予防することである。塞栓療法は、効果的に腫瘍を退縮させる、または動脈瘤を遮断することが可能であり、一般には血管内カテーテルを用いて実施される。問題となる臓器へのアクセスは、ガイドワイヤーおよびカテーテル（複数可）によって得られる。問題となる病理を栄養する正しい動脈または静脈の位置は、デジタルサブトラクション血管造影撮影法 (DSA) によって定置することができ、作成された画像はその後、正しい血管へのアクセスマップとして用いられる。塞栓材料としてコイル、粒子、フォーム、プラグ、マイクロスフェアまたはビーズを用いる場合、人工塞栓を形成させることができる。

40

【0004】

動脈塞栓療法、腫瘍塞栓、または肝動脈塞栓術 (TAE) は、カテーテルを介して、典型的には臓器（例えば、肝臓）などの標的身体部分に関連する腫瘍へ直接、塞栓材料（化学療法薬または／および放射線療法薬を含み得る）を投与することを含む。これらの技術は通常、健全な臓器への塞栓材料の分散を回避しながら、腫瘍を標的とするマイクロカテーテルを用いて実施される。

50

【0005】

塞栓療法に関連する問題の1つは、一般に「非標的塞栓」として知られており、塞栓性材料が標的腫瘍または領域に直接栄養供給する小血管以外的小血管を通ることである。非標的塞栓は一部が、進行したステージの癌の中に一般に形成され、血液循環を統合する既存の毛細血管床を迂回するシャントによって引き起こされる。

【0006】

例えば、塞栓肝治療は、肝動脈へのカテーテルの挿入および塞栓材料の注射に関連する手順である。塞栓材料は、動静脈シャントを通して肺などの感受性組織および臓器へも侵入し得る化学療法薬または放射線療法薬を含み得る。これは、これらのエリアの健全な組織を損傷する可能性があり、多くの場合、重篤な合併症をもたらし得る。特定の重篤な合併症および毒性は、放射線塞栓術に関連する。この技術は、健全な肝臓組織、胃、腸、および肺などの組織内のイットリウム-90 (^{90}Y) を含む塞栓性材料の非標的滞留に関連し得る。そのような非標的滞留は、例えば塞栓性材料の滞留が健全な、または機能性のある肝臓内にあれば肝疾患を、塞栓性材料の滞留が胃または腸内にあれば潰瘍を、そして塞栓性材料の滞留が肺内にあれば放射線肺臓炎 (R P) を誘発し得る。

10

【0007】

塞栓療法に関連する別の問題は、塞栓手順の間の塞栓性材料の還流または逆流である。還流は、遠位の血管床の閉塞を生じ得る潜在的合併症である。還流が示される条件としては、(1) 低流速状態、(2) 過度に活発なフラッシング、(3) 選択的な造影剤注射、および(4) 塞栓性材料の設置が過度に近位であること、が挙げられる。

20

【0008】

前述の事柄と、現行の塞栓術に関連する他の限界を考慮すれば、非標的塞栓性材料滞留および塞栓を低減または予防しながら、標的身体部分の付近に存在する小血管に塞栓材料を送達するための改善された、または／新規な技術を開発および実践することが求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

発明の概要

本発明は、幾つかの実施形態において、血管を介して微小粒子 (例えば、塞栓材料) を標的身体部分に送達すると共に、非標的微小粒子滞留および塞栓を予防または低減するデバイス、方法、およびキットに関する。本発明の幾つかの実施形態は、右心房内へ侵入した微小粒子を封入するデバイスおよび方法に関する。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

幾つかの実施形態において、本発明は、身体臓器流出物から血液循環に侵入した塞栓性材料を捕捉することによって塞栓性材料の非標的送達を低減または予防する方法、キットおよびデバイスを提供する。さらなる実施形態において、本発明は、身体臓器流出物に侵入した塞栓性材料を捕捉するために、標的身体臓器に対して下流の血管内、または非標的身体臓器内に配置するように構成された塞栓性材料封入デバイスに関する。さらなる実施形態において、本発明は、例えばシャンティング (例えば、肺シャンティング) 現象または／および還流現象に関連し得る、非標的塞栓の問題への解決策を提供し得る。

40

【0011】

本発明の幾つかの実施形態は、非標的身体臓器または血管内の塞栓性材料を封入する手段および方法を提供することによって、安全な塞栓療法を提供することができ、他の方法での塞栓療法が禁じられた、または低い治療的投与量の塞栓性材料に限定された患者集団にもこの技術を利用することができる。

【0012】

本発明の幾つかの実施形態の態様によれば、対象の標的臓器に栄養供給する血管における塞栓療法に続く塞栓性材料の非標的滞留を予防または低減する封入デバイスであって、

50

該封入デバイスが、フィルターと、フィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に配置されるサイズであり、該対象の外側から作動可能な基端を有するフィルター縮小メカニズム (filter collapsing mechanism) と、を含み、該フィルターが右心房の流入口を通して右心房内に配置されるように、そして自己拡張して右心房内から右心房の流入口を覆うように構成され、フィルターが拡張すると、該標的臓器に送達されて右心房に排出される標的臓器の流出血管の中に侵入した該塞栓性材料を回収するようなサイズおよび構成になっており、該フィルター縮小メカニズムが、回収された塞栓性材料をポケット内に封入するために、縮小して操縦により該フィルター内で該ポケットを形成するように構成され、そしてポケット内の回収された塞栓性材料と共にフィルターを該フィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に引き込むように構成されている、封入デバイスが提供される。

10

【0013】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルター縮小メカニズムは、該フィルターの先端と連結可能な細長い管状本体と、該フィルターの開口した近位周囲から対象の外側まで延在可能な引きひもと、を含み、該引きひもは、細長い管状本体の中を通過可能であり、該フィルター縮小メカニズムは、引きひもを細長い管状本体に対してフィルターから離れるように引張ることにより縮小および操縦するように構成されている。

【0014】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、右心房の流入口を密封するようなサイズおよび構成のキャップ形構造を有する。

20

【0015】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、該フィルターの近位に開口した周囲に連結されていて、該フィルターの近位に開口した周囲で引きひもを収容するように構成された、中空の周辺スリーブをさらに含む。

【0016】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルター送達カテーテルは、該封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されている。本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、約200マイクロメートル以下、または場合により特に約100マイクロメートル以下の厚さの糸を有するファインメッシュを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、塞栓性材料の通過を遮断し、続いて起こる血流を通過させるように構成された細孔を含む。

30

【0017】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該塞栓性材料は、所定のサイズ以上の直径を有する。本発明の幾つかの実施形態によれば、該所定のサイズは、約20マイクロメートル〜約60マイクロメートルの範囲内である。

【0018】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、ビーズ、フォーム、またはゲルの形態の塞栓性材料を回収するように構成されている。本発明の幾つかの実施形態によれば、該ビーズは、放射線薬または化学療法薬と共に負荷される。

【0019】

本発明の幾つかの実施形態の態様によれば、対象における微小粒子の非標的塞栓または／および非標的滞留からの多層防御を適用する方法であって、血流からの微小粒子をろ過して微小粒子を封入するように構成された封入デバイスを、標的臓器に対して下流の第一の解剖学的位置に配置すること；標的臓器に対して上流の第二の解剖学的位置において、マイクロカテーテルの遠位出口を設置すること；第二の解剖学的位置にある遠位出口を介して微小粒子を含む輸液懸濁剤を標的臓器に対して上流へ、そして標的臓器に向かって送達しながら、第二の解剖学的位置の流れ攪乱メカニズムをマイクロカテーテル遠位出口より近位に適用し、それにより標的臓器に対して上流で流動可能な微小粒子の逆方向の流れを抑制するように血流内の局所攪乱を生じることによって、標的臓器に向かって下流の、そして標的臓器から離れる連続の血流を可能にすること；および流れ攪乱メカニズムを通

40

50

して上流へ、または／そして標的臓器に対して下流へ侵入可能な侵入する微細子を封入デバイスに封入させるのに十分な、送達停止後の選択された時間に続いて封入デバイスを対象から抜去すること、を含む、方法が提供される。

【0020】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該微小粒子は、塞栓性材料を含むか、または塞栓性材料に含まれ、塞栓を形成するように構成されている。

【0021】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該選択された時間は追加的に、標的臓器に栄養供給する標的血管の中で微小粒子に塞栓を形成させるのに十分であり、該塞栓は、標的血管を閉塞させるサイズである。

10

【0022】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該標的臓器は、対象の肝臓である。本発明の幾つかの実施形態によれば、該第一の解剖学的位置は、標的臓器を非標的臓器に連結し、それらの間に血流連通を提供する非標的血管である。本発明の幾つかの実施形態によれば、該非標的血管は、対象の心臓に向かう脱酸素化された血液を運搬する静脈に標的臓器を連結する異常に形成されたシャントである。本発明の幾つかの実施形態によれば、該非標的血管は、対象の右心房など、心臓の内部の部分である。

【0023】

本発明の幾つかの実施形態によれば、第二の解剖学的位置は、標的臓器に栄養供給する標的血管である。

20

【0024】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法において、遠位出口の設置は、封入デバイスの配置と同時に、その後、またはその前に実施される。

【0025】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法において、封入デバイスの配置は、基端と、先端と、それらの端部の間に延在するルーメンとを含み、封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されたフィルター送達カテーテルを準備すること；該フィルター送達カテーテルを第一の解剖学的位置に導入すること；および該封入デバイスを展開し、それにより該配置を容易にすること、を含む。

【0026】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、フィルターと、フィルター縮小メカニズムと、を含み、該フィルター縮小メカニズムは、フィルター送達カテーテルのカテーテルルーメン内に配置されるサイズであり、該対象の外側から作動可能な基端を有し、該封入デバイスの展開は、該フィルター送達カテーテルを引き取ること、または／および該フィルター縮小メカニズムを用いてカテーテルルーメンからフィルターを抜去すること、を含む。

30

【0027】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法は、該フィルター送達カテーテルを導入する前に、標的臓器に対して下流の血管内または非標的臓器内のフィルター送達カテーテルのアクセスおよび送達を容易にするために、ガイドワイヤーを挿入すること、をさらに含む。

40

【0028】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルター縮小メカニズムは、先端がフィルターに連結された細長い管状本体と、フィルターの開口した周囲から延在していて該細長い管状本体の中を連続してねじ込まれた引きひもと、を含み、封入デバイスを展開することは、細長い管状本体を遠位に押し出し、それにより封入デバイスを外側方向に展開させることを含み、封入デバイスを抜去することは、引きひもを近位方向に引張ることによって、封入された微小粒子を含む封入デバイスを該フィルター送達カテーテル内で内側に再度縮小させることを含む。

【0029】

50

本発明の幾つかの実施形態によれば、該マイクロカテーテルは、近位壁端部と、遠位壁端部と、それらの壁端部の間に延在するルーメンと、を有する管状壁を含み、該ルーメンは、遠位壁端部の遠位出口で、そして遠位出口より近位の管状壁の区分の周辺または／および該区分に沿って分布された複数の側部開口で開口しており、該マイクロカテーテルは、輸液中に懸濁された微小粒子を含む輸液懸濁剤を、ルーメンを介して遠位出口に送達するように構成されており；該遠位出口は、輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、該側部開口のそれぞれは、微小粒子を含まない輸液を通過させ、微小粒子の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

【0030】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、微小粒子の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する空隙を備えたスリットを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、微小粒子の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する細孔を含む。

【0031】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法において、該封入デバイスを配置することは、封入デバイスを展開し、それにより標的臓器に対して下流の第一の解剖学的位置の壁を覆うことを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、第一の解剖学的位置は、肝静脈、または肝静脈の上の下大静脈の部分である。本発明の幾つかの実施形態によれば、該標的血管は、標的臓器の癌性組織に直接栄養供給する小血管である、

【0032】

本発明の幾つかの実施形態の態様によれば、対象の標的臓器に栄養供給する血管において局所塞栓を実施する方法であって、血流から塞栓性材料をろ過して塞栓性材料を封入するように構成された封入デバイスを、右心房の流入口を介して右心房内に配置すること；封入デバイスを展開し、それにより右心房内から右心房の流入口を覆うこと；標的臓器に栄養供給する血管内にマイクロカテーテルの遠位出口を設置すること；血管内の遠位出口を介して塞栓性材料を標的臓器に向かって送達すること；および右心房内に侵入可能な塞栓性材料を封入デバイスに封入させるのに十分な、送達停止後の選択された時間に続いて、対象から封入デバイスを抜去すること、を含む、方法が提供される。

【0033】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法において、血管においてマイクロカテーテルの遠位出口を設置することは、血管における封入デバイスの配置と同時に、その後に、またはその前に実施される。

【0034】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法において、封入デバイスを配置することは、基端と、先端と、それらの端部の間に延在するルーメンとを、を有し、封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されたカテーテルを準備すること；および右心房内へカテーテルを挿入すること、を含む。

【0035】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、フィルターと、先端が該フィルターに連結された細長い管状本体と、を含み、封入デバイスを展開することは、カテーテルを近位に引き取るか、または細長い管状本体を遠位に押し出し、それにより封入デバイスを外側方向に展開することを含む。

【0036】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該方法は、標的臓器に対して下流の血管内または非標的臓器内のカテーテルのアクセスおよび送達を容易にするために、カテーテルの導入前に、ガイドワイヤーを挿入することをさらに含む。

【0037】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、フィルターの開口した周囲から延在していて該管状本体の中を連続してねじ込まれた引きひもをさらに含み、該封入デバイスを抜去することは、引きひもを近位方向に引張ることによって、封入された塞栓性

10

20

30

40

50

材料と共に封入デバイスをカテーテルの内側に再度縮小させることを含む。

【0038】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該マイクロカテーテルは、近位壁端部と、遠位壁端部と、それらの壁端部の間に延在するルーメンと、を有する管状壁を含み、該ルーメンは、遠位壁端部の遠位出口で、そして遠位出口より近位の管状壁の区分の周辺または／および該区分に沿って分布された複数の側部開口で開口しており、該マイクロカテーテルは、輸液中の塞栓性材料の輸液懸濁剤を、ルーメンを介して遠位出口に送達するように構成されており；該遠位出口は、輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、該側部開口のそれぞれは、塞栓性材料を含まない輸液を通過させ、塞栓性材料の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

10

【0039】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する空隙を備えたスリットを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する細孔を含む。

【0040】

本発明の幾つかの実施形態の態様によれば、塞栓性材料の非標的滞留を予防するキットであって、標的臓器または非標的臓器に対して下流の血管内で塞栓性材料を捕捉するように構成された封入デバイスと、身体臓器に栄養供給する血管の中に塞栓性材料を送達するように構成されたマイクロカテーテルと、を含む、キットが提供される。

20

【0041】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該キットにおいて、該封入デバイスは、縮小可能なフィルターと、先端が該フィルターに連結されていて、対象の身体の外側から、基端によって作動可能な細長い管状本体と、該フィルターの開口した近位周囲から延在して該細長い管状本体の内部ルーメンの中を連続してねじ込まれた引きひもと、を含み；該フィルターは、右心房の流入口を介して右心房の中に配置するように、そして自己拡張し、右心房の中から右心房の流入口を覆うように構成されており、標的臓器に送達されて右心房に排出する標的臓器の流出血管の中に侵入した塞栓性材料を回収するようなサイズおよび構成であり；該引きひもは、該引きひもを近位方向に引張ることによりフィルターを再度収縮させてポケットを形成して、回収された塞栓性材料をポケットに封入し；該細長い管状本体は、ポケット内の塞栓性材料と共にフィルターをカテーテルのルーメン内に引き込むように構成されている。

30

【0042】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該キットにおいて、該フィルターは、右心房の流入口を密封するような構成のキャップ形構造を有する。

【0043】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該キットは、該フィルターの近位に開口した周囲に連結されていて、該フィルターの近位に開口した周囲で引きひもを収容するように構成された中空の周辺スリーブをさらに含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該カテーテルは、封入デバイスを縮小構成で収容するように構成されている。本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、200マイクロメートル以下の厚さの糸を有するファインメッシュを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、塞栓性材料の通過を遮断し、続いて起こる血液の流れを通過させるように構成された細孔を含む。

40

【0044】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該塞栓性材料は、所定のサイズ以上の直径を有する。本発明の幾つかの実施形態によれば、該所定のサイズは、20マイクロメートル～60マイクロメートルの範囲内である。

【0045】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該キットは、ビーズ、フォーム、およびゲルの形態の塞栓性材料を回収するように構成されている。本発明の幾つかの実施形態によれば、

50

該カテーテルは、対象における連続送達の際に、塞栓性材料の還流を低減するように構成された塞栓マイクロカテーテルである。

【0046】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該塞栓マイクロカテーテルは、近位壁端部と、遠位壁端部と、それらの壁端部の間に延在するルーメンと、を有する管状壁を含み、該ルーメンは、遠位壁端部の遠位出口で、そして遠位出口より近位の管状壁の区分の周辺または／および該区分に沿って分布された複数の側部開口で開口しており、該マイクロカテーテルは、輸液中の塞栓性材料の輸液懸濁剤を、ルーメンを介して遠位出口に送達するように構成されており；該遠位出口は、輸液および塞栓性材料の輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、該側部開口のそれぞれは、塞栓性材料を含まない輸液を通過させ、塞栓性材料の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

10

【0047】

本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する空隙を備えたスリットを含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該側部開口の少なくとも1つは、塞栓性材料の最小直径よりも小さな最大断面寸法を有する細孔を含む。本発明の幾つかの実施形態によれば、該キットは、塞栓性材料を含むバイアルをさらに含む。

【0048】

他に定義されなければ、本明細書で用いられる全ての技術的または／および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同一の方法および材料が、本発明の実施形態の実践または検査で用いられ得るが、模範的な方法または／および材料を以下に記載する。矛盾する場合には、定義をはじめとする本特許明細書が支配する。加えて、該材料、方法、および実施例は例示に過ぎず、必ずしも限定であることを意図するものではない。

20

【0049】

本発明の幾つかの実施形態が、例示のみとして、添付の図面を参照しながら本明細書に記載されている。ここで図面を詳細に参照するが、図示された細部が例であり、本発明の実施形態の例示的議論を目的とすることを強調しておく。これに関連して、図面を伴う記載によって、本発明の実施形態をどのようにして実践し得るかが当業者に明白になる。

【図面の簡単な説明】

30

【0050】

【図1】本発明の幾つかの実施形態による、非標的臓器内の塞栓性材料の非標的滞留を予防しながら、塞栓療法を実施する模範的方法を示す流れ図である。

【図2】A-H。本発明の幾つかの実施形態による、右心房内に封入デバイスを適用する方法の模範例実施形態を実装する可能なシナリオを表す略側面図である。

【図3】A-G。本発明の幾つかの実施形態による、逆方向の流れを攪乱する手段が設けられている標的臓器の血管内の塞栓性材料を送達するマイクロカテーテルと、非標的臓器内から展開された、該送達された塞栓性材料から侵入した微小粒子をろ過および封入する封入デバイスと、を示す略図である。

【図4】A-G。本発明の幾つかの実施形態による、逆方向の流れを攪乱する手段が設けられている標的臓器の血管内の塞栓性材料を送達するマイクロカテーテルと、標的臓器に対して下流の非標的血管で展開された、該送達された塞栓性材料から侵入した微小粒子をろ過および封入する封入デバイスと、を示す略図である。

40

【図5】A-B。本発明の幾つかの実施形態による、逆方向の流れの発生前（図5A）および発生後（図5B）の塞栓性材料の送達の際のマイクロカテーテルの模範的実施形態の略側面図である。

【図6】本発明の幾つかの実施形態による、スリットの形態の開口部を有する塞栓性材料流れ途絶区分の模範的実施形態の略上面図である。

【図7】A-B。本発明の幾つかの実施形態による、逆方向の流れの発生前（図7A）および発生後（図7B）の塞栓性材料（例えば、塞栓材料または／および造影増強材料）の

50

送達の際の、複数の突出部を含むマイクロカテーテルの模範的实施形態の略側面図である。

【図 8】A－D。本発明の幾つかの実施形態による、塞栓性材料流れ途絶区分の異なる模範的突出部の模範的实施形態の略部分側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0051】

発明の具体的実施形態の記載

本発明は、幾つかの実施形態において、血管を介して微小粒子（例えば、塞栓材料）を標的身体部分に送達すると共に、非標的微小粒子滞留および塞栓を予防するデバイス、方法およびキットに関する。本発明の幾つかの実施形態は、右心房内に侵入した微小粒子を封入するデバイスおよび方法に関する。本発明の幾つかの実施形態は、（i）小血管内の塞栓材料を標的身体部分に向かって送達すること、（i i）標的身体部分（ことによると癌性）に栄養供給する小血管において局所塞栓を実施し、それにより小血管に塞栓を形成させること、および（i i i）非標的身体臓器内、または標的臓器に対して下流の血管内に侵入した微小粒子を捕捉すること、に適用可能である。

【0052】

本明細書に記載された特定の形態学、プロトコル、および試薬などは、当業者に認識される通り変動し得るため、本発明がこれらに限定されないことは理解されよう。本明細書で用いられる用語法は、特定の実施形態のみを説明する目的で用いられており、本発明の範囲を限定する意図がないことも理解されなければならない。以下の模範的实施形態は、説明および理解を容易にするために、模範的塞栓手順の文脈で記載され得る。しかし本発明は、具体的に記載されたデバイスおよび方法に限定されず、本発明の全体的範囲を逸脱することなく様々な臨床適用に適合され得る。本発明が、方法のステップもしくは手順の任意の特別な順序への適用に、または以下の例示的記載に示されたデバイスもしくは装置の構成部品の構成もしくは／および配列の特別な詳細への適用に必ずしも限定されないことも、理解されなければならない。本発明は、他の実施形態、または様々な方法での実践もしくは実行が可能である。

【0053】

放射線塞栓術は、肝臓の新生物を処置するための一般的技術である。二重の肝血液供給を利用して、200 Gyを超える治療的放射線量が腫瘍に送達され得る。それにもかかわらず、放射性マイクロスフェアの非標的滞留によって誘発される重篤な有害作用が、現行の放射線塞栓術の実施に関連づけられている。肺における放射性微小粒子の非標的塞栓および非標的滞留が、主な問題と考えられているが、主として肝毛細血管床を迂回して血液循環へ排出する動静脈シャントの生成に関連づけられている。肺シャンティング増加の現象は、進行した肝細胞癌の患者で最も頻繁に遭遇する。このタイプの患者集団は一般に、肺シャントの割合が高いことから、処置を受けることが禁じられるであろう。

【0054】

塞栓療法に関連するさらに有害な作用は、血管内へ塞栓材料を注射する際の塞栓材料の逆方向の流れ（逆流または還流）に関する。塞栓性材料の逆流は、隣接する上流の非標的臓器または／および血管の中に侵入および蓄積して、重篤な合併症を引き起こし得る。

【0055】

本発明の幾つかの実施形態は、還流および血管シャンティングのいずれかまたは両方によって引き起こされる塞栓性材料の非標的滞留または／および非標的塞栓の現象への解決策を提供し得る。

【0056】

本発明の幾つかの実施形態の態様は、塞栓性材料（例えば、微小粒子）を封入するように構成された封入手段またはデバイス、および塞栓療法に続く塞栓性材料の非標的滞留を予防または最小化することにおけるその使用方法に関する。

【0057】

幾つかの実施形態によれば、本発明は、微小粒子封入手段またはデバイス、および肝臓

から肺への塞栓材料の侵入を予防または最小化することにおけるその使用方法に関する。

【0058】

本発明の幾つかの実施形態のさらなる態様は、i) 非標的身体臓器または血管内に微小粒子封入デバイスを配置すること；およびii) 塞栓材料の還流または逆流を低減するように適用される手段で塞栓療法を実施すること、を含む非標的塞栓性材料滞留の二層防御を含む塞栓手順に関する。このアプローチは、シャンティングおよび還流現象のいずれかまたは両方によって引き起こされる微小粒子の非標的滞留を予防することを目指す、特に安全な塞栓療法を与える。

【0059】

上記の、そして以下にさらに記載される事柄を考慮すると、本発明の幾つかの実施形態は、微小粒子の非標的滞留または／および非標的塞栓の問題への解決策を提供することができ、加えて治療効率および安全性を改善するために、放射線塞栓術などの微小粒子投与に関連する技術を実施するためのキット、デバイスおよび方法を提供することができる。

【0060】

本発明の幾つかの実施形態は、輸液懸濁剤の形態などの微小粒子を送達するように構成されたマイクロカテーテルの使用を含む、標的身体臓器に対して下流の非標的身体臓器または血管の前、あるいは該非標的身体臓器または血管の中に配置するように構成された塞栓性材料封入デバイスの使用に関係する。

【0061】

本発明は、幾つかの実施形態において、心臓の右心房の中に配置するように構成された微小粒子封入デバイスと、微小粒子および輸液を含む医薬組成物または輸液懸濁剤を送達するように構成されたマイクロカテーテルと、の使用に関係する。

【0062】

幾つかの実施形態によれば、用語「微小粒子を含む医薬組成物」および「微小粒子を含む輸液懸濁剤」は、共に用いられており、担体、賦形剤、または注射可能な輸液と一緒に提供される塞栓性材料を指す。

【0063】

本明細書で用いられる用語「塞栓材料」および「塞栓性材料」は、共に用いられており、血管を閉塞し得る材料、粒子、または微小粒子を指す。塞栓材料は、異なる形態で存在することができ、ビーズ、フォームまたはにかわを挙げることができるが、これらに限定されない。塞栓材料は、非限定的に金属または／およびポリマー、または／およびガラスをはじめとする材料から作製され得る。塞栓材料を生成するための模範的材料としては、ポリビニルアルコール (PVA)、アクリルアミドポリビニルアルコール、Polyzene Fでコーティングされたヒドロゲル、組み合わせてコポリマー（例えば、エチレンビニルアルコールコポリマー (EVOH)；Onyx）を形成する2種のモノマー、二酸化ケイ素 (SiO₂)、酸化ナトリウム (Na₂O)、炭酸ナトリウム (Na₂CO₃)、酸化カルシウム (CaO)、銀、金、パラジウム、白金、タンタル（例えば、酸化タンタル）、タングステン、イリジウム、チタン、マグネシウム、ストロンチウム、亜鉛、ランタン、バリウム（例えば、硫酸バリウム）、およびステンレス鋼が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

場合により、特定の物質を微小粒子または塞栓材料に添加して、治療効果を増強することができる。例としては、医薬品（例えば、化学療法薬）および放射線薬（例えば、イットリウム90）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

本明細書で用いられる用語「封入デバイス」は、用語「封入手段（複数可）」と互換性があり、10 μm～1,500 μm、10 μm～1,000 μm、10 μm～500 μm、10 μm～100 μm、20 μm～80 μm、または20 μm～60 μmの範囲内の特定の直径を有する塞栓性材料を封入、捕捉または／およびろ過する手段に関する。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。

10

20

30

40

50

【0066】

本明細書で用いられる用語「予防する」は、塞栓性材料の全体的な阻止に加えて、塞栓性材料の非標的滞留を低減、最小化、減少、消失または抑制することを指す。幾つかの実施形態において、塞栓性材料の非標的滞留は、完全に消失または予防される。幾つかの実施形態において、塞栓性材料の非標的滞留は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%減少される。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。

【0067】

本明細書で用いられる用語「標的臓器」または「標的身体臓器」は、処置に選択された、または／および塞栓療法を含む治療によって処置され得る疾患もしくは病気に罹患した、任意の身体臓器または組織に関する。該用語は具体的には、塞栓療法から利益を受け得る疾患または病気に罹患した身体臓器を指す。模範的疾患としては、癌、出血および動静脈奇形（AVM）が挙げられるが、これらに限定されない。模範的身体臓器としては、肝臓、腎臓、子宮、脳および前立腺が挙げられるが、これらに限定されない。反対に、用語「非標的臓器」または「非標的身体臓器」は、本明細書では、塞栓療法による、または／および医療実施者によって特別な防御に選択された、塞栓性材料の侵入を受け易い臓器を指す。

10

【0068】

模範の実施形態において、封入すること、捕捉すること、または／およびろ過することは、場合により塞栓療法手順の終了まで、非標的身体臓器もしくは血管から微小粒子封入デバイスを引き取るまで、または塞栓性材料の送達を停止した後の選択された時間に続く、一時的であり得る。幾つかの実施形態によれば、選択された時間は、封入デバイスに侵入する塞栓性材料を封入させるのに十分である。

20

【0069】

本明細書で用いられる用語「選択された時間」は、実施者が塞栓性材料の送達を停止した後の任意の時間であり得る。幾つかの実施形態によれば、選択された時間は、1分間～20分間、1分間～10分間、または1分間～5分間の範囲内である。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。

【0070】

幾つかの実施形態によれば、本発明は、塞栓性材料による任意の標的臓器の処置に続いて、例えば該臓器から右心房に向かって、または右心房内へ、侵入した微小粒子（例えば、塞栓性材料の）をろ過または封入するために適用可能である。本発明の封入デバイスは、塞栓手順に続いて、臓器の血液流出物から血液循環（即ち、下大静脈または上大静脈）に侵入した塞栓性材料を捕捉するのに最も有用である。塞栓療法により処置され得る模範的疾患としては、他の箇所の原発腫瘍から肝臓へ伝播（転移）した癌（例えば、大腸癌、乳癌、肺癌および神経内分泌腫瘍）、肝臓を起点とする癌（肝細胞癌および胆管細胞癌）、腎臓腫瘍（良性および悪性）、子宮内の腫瘍（例えば、子宮筋腫）、脳癌（例えば、髄膜腫）、前立腺癌および大腸癌が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0071】

模範的処置部位としては、動静脈シャントを介した肺への塞栓材料侵入により塞栓性材料の滞留または塞栓が起こり得る肝臓を挙げることができる。

40

【0072】

本明細書で用いられる用語「標的臓器に対して下流の血管」は、用語「非標的血管」と互換性があり、標的身体臓器から、または標的身体臓器の流出血管から血液を排出する血管を指す。標的臓器に対して下流の血管は、臓器の流出血管、非標的臓器の入口、または2つ以上の臓器流出血管の合流点から選択される。

【0073】

臓器の流出血管は、幾つかの実施形態によれば、肝静脈または下大静脈であり得る。非標的臓器の入口は、幾つかの実施形態によれば、右心房の流入口であり得る。2つ以上の

50

臓器の流出血管の合流点は、幾つかの実施形態によれば、下大静脈と肝静脈の間の合流点であり得る。

【0074】

ここで、非標的臓器内の塞栓性材料の非標的滞留を予防しながら、塞栓療法を実施する模範的方法を示した流れ図である図1を参照する。図1に示される通り、非限定的手法において、そして幾つかの実施形態において、該方法は、以下の模範的ステップ（手順／工程）を含む。

【0075】

模範的ステップ100では、封入デバイスを（例えば、以下に例示的に記載される通り）、非標的臓器内、または標的臓器に対して下流の血管内に挿入および局在させる。模範的ステップ102では、内部に含まれる封入デバイスまたは／およびフィルターを拡張構成に拡張または展開する。模範的ステップ104では、塞栓材料を送達するマイクロカテーテルを、標的身体臓器に栄養供給する血管に挿入する。模範的ステップ106では、微小粒子を含む懸濁液を、血管を通して身体臓器に向かってマイクロカテーテルを介して注射し、それにより血管閉塞を容易にする。模範の実施形態において、ステップ100と102のそれぞれまたは両方は、ステップ104および106のそれぞれまたは両方と共に（前に、同時に、または後に）行われ得る。模範的ステップ108では、微小粒子は、処置された（標的）身体臓器から心臓に栄養供給する血液循環へ侵入すると、その後、場合によりフィルターで形成されたポケットの中で、封入デバイスによってろ過、回収、または／および捕捉される。

【0076】

塞栓材料を身体臓器へ注入すること（ステップ106）、および血管から体外へマイクロカテーテルを引き取ること（ステップ110）のうちの少なくとも1つの完了後に、封入デバイスを縮小させ、送達シースまたは／およびカテーテル内に引き戻して、捕捉された塞栓性デブリと共に標的臓器に対して下流の身体臓器または血管から抜去する（ステップ112）。

【0077】

非標的臓器内の塞栓性材料の非標的滞留を予防しながら塞栓療法を実施する方法の追加的詳細および特色を、以下に示された塞栓性材料（例えば、粒子）封入デバイスの模範の実施形態の説明に従って提供する。

【0078】

本発明の態様によれば、標的臓器に栄養供給する血管に塞栓性材料を送達した後、血流に侵入した該塞栓性材料を封入する封入デバイスが提供され、該封入デバイスは、塞栓性材料をろ過および封入するように構成されたフィルターを含む。

【0079】

幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、非標的身体臓器または血管の中に配置され得る。該封入デバイスは、右心房の流入口を覆うように配置され得る。本明細書で用いられる用語「右心房の流入口」は、i) 下大静脈が右心房に入る位置、およびii) 上大静脈が右心房に入る位置、のうちの一方であり得る。それらの実施形態によれば、該封入デバイスは、RAのそのような流入口を覆うように構成されている。

【0080】

幾つかの実施形態によれば、該封入デバイスは、標的臓器に対して下流の血管内で使用、配置および展開され得る。

【0081】

図2A～図2Hは、フィルター308と、フィルター送達カテーテル304のカテーテルルーメン内に配置するようなサイズのフィルター縮小メカニズム305と、を含む封入デバイス300を示す。フィルター縮小メカニズム305は、その基端を用いて対象の身体の外側から作動可能である。幾つかの実施形態によれば、封入デバイス300は、適切な送達システムを用いて非標的身体臓器または非標的血管の中で使用、配置および展開され得る。

【0082】

該送達システムは、フィルター送達カテーテル304、送達シース302、およびガイドワイヤー306のうちの少なくとも1つを含み得る。送達シース302およびカテーテル304は、基端と、先端と、それらの端部の間に延在して基端および先端で開口しているルーメンと、を含み得る。ガイドワイヤー306は、ひもの形態であり得る。幾つかの実施形態によれば、送達シース302およびカテーテル304の少なくとも一方は、圧縮または／および縮小構成の場合に、封入デバイス300を収容するように構成されている。

【0083】

幾つかの実施形態によれば、該フィルター縮小メカニズム305は、送達シース302またはカテーテル304の長手方向軸を、そしてそれを越えて摺動自在に通過するように構成された細長い本体314を含む。細長い本体314は、棒または管であり得、遠位でフィルター308に取り付けられ得る。幾つかの実施形態によれば、ガイドワイヤー306は、右心房または大静脈または任意の他の非標的血管もしくは身体臓器に向う、そしてその中への送達シース302または／およびカテーテル304のアクセスおよび送達を容易にする。

【0084】

幾つかの実施形態によれば、フィルター送達カテーテル304は、約3mm以下の外径、場合により0.5mm～2mmの外径である。幾つかの実施形態によれば、該カテーテルは、約150cm長である

【0085】

幾つかの実施形態によれば、封入デバイス300は、縮小可能である。幾つかの実施形態によれば、封入デバイスは、細長い本体を利用して送達シース302およびカテーテル304の中に圧縮される。この実施形態によれば、封入デバイス300は、圧縮可能な、または／および縮小可能な、または／および自己拡張可能な幾何学的形状を有する。幾つかの実施形態によれば、封入デバイス300は、一般にはカテーテルの中心長手方向軸に沿って、そしてその周囲で弾性および可撓性である。幾つかの実施形態によれば、封入デバイス300は、非標的身体臓器または血管（例えば、右心房の内壁または開口部）を密封するように自動で展開可能である。幾つかの実施形態によれば、封入デバイスは、塞栓材料のろ過という主な目的のために非標的身体臓器または血管（例えば、右心房の内壁または開口部）と密着するように構成されるが、血液を通過させることができる。

【0086】

幾つかの実施形態によれば、フィルター縮小メカニズム305は、フィルター308の開口した周囲に近位方向に取り付けられた周辺中空スリーブ310をさらに含む。幾つかの実施形態によれば、該スリーブ310は、フィルターの展開および使用に続いてフィルターの形状および外形を強制的に縮小、または延長、または減少させる際に使用される引きひも312を含み得る。

【0087】

幾つかの実施形態によれば、フィルター308は通常、非制限の場合、本来の非圧迫形状に戻る。幾つかの実施形態によれば、該デバイスは、カテーテル304または送達シース302の中から出現する時のフィルター308の自己拡張に適している。

【0088】

幾つかの実施形態によれば、フィルター308は、拡張するように構成され、追加的にフィルターの立体構造に応答して異なるサイズの外周に縮小するように構成されている。

【0089】

幾つかの実施形態によれば、フィルター308は、1つまたは複数のメッシュまたは織物のろ過層を含む。幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、200マイクロメートル以下、150マイクロメートル以下、100マイクロメートル以下、50マイクロメートル以下、25マイクロメートル以下、10マイクロメートル以下、または5マイクロメートル以下の厚さの糸を有するファインメッシュを含む。各可能性は、本発明の別の実施

形態を表す。幾つかの実施形態によれば、フィルター308は、所定のサイズ以上の直径を有する塞栓性材料を封入するように構成された細孔を含む。幾つかの実施形態によれば、該所定のサイズは、20マイクロメートル以上であるか、または30マイクロメートルを超える。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。

【0090】

幾つかの実施形態によれば、フィルター308の形状は、半円、円錐、キャップ形、または鉢形を示す。幾つかの実施形態によれば、フィルター308は、傘またはパラシュート様の形状に開口している。幾つかの実施形態によれば、フィルター308の最大直径は、開口構成の場合には、10mm~50mmである。幾つかの実施形態によれば、該フィルターは、約500マイクロメートル以下、約400マイクロメートル以下、約300マイクロメートル以下、約200マイクロメートル以下、約100マイクロメートル以下、約80マイクロメートル以下、約70マイクロメートル以下、約60マイクロメートル以下、約50マイクロメートル以下、約45マイクロメートル以下、約40マイクロメートル以下、約35マイクロメートル以下、約30マイクロメートル以下、または約25マイクロメートル以下の孔径の細孔を含む。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。幾つかの実施形態によれば、該フィルター308は、10マイクロメートル~500マイクロメートル、10マイクロメートル~400マイクロメートル、10マイクロメートル~300マイクロメートル、10マイクロメートル~200マイクロメートル、10マイクロメートル~100マイクロメートル、15マイクロメートル~80マイクロメートル、15マイクロメートル~60マイクロメートル、15マイクロメートル~50マイクロメートル、15マイクロメートル~40マイクロメートル、または15マイクロメートル~30マイクロメートルの範囲内の孔径の細孔を含む。各可能性は、本発明の別の実施形態を表す。

【0091】

該フィルターは、非限定的にポリプロピレン（PP）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリアミド（ナイロン）、ポリウレタン、ポリエステル、テトラフタル酸ポリエチレン、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルブロックアミド（PEBA）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、またはそれらの任意の混合物、ブレンドもしくは組み合わせをはじめとするポリマー材料で形成され得る。代わりまたは追加として、該フィルターは、非限定的にステンレス鋼、ニッケルチタン合金（ニチノール）、白金またはコバルトクロムをはじめとする金属または金属合金から形成され得る。

【0092】

再度、非標的臓器内の塞栓性材料の非標的滞留を予防しながら塞栓療法を実施する模範的方法を示した流れ図の図1を参照する。

【0093】

該方法は、本明細書に開示された封入デバイスを、非標的臓器内（例えば、右心房内）または標的臓器に対して下流の血管内（例えば、下大静脈内、肝静脈の上、または下大静脈と肝静脈の合流点）に挿入および局在させる、模範的ステップ100を含む。模範的実施形態によれば、該封入デバイスを、RAに挿入し、そこに局在させる。それらの実施形態によれば、該封入デバイスを、頸静脈に、その後、上大静脈に導入し、その後RA内に局在させるカテーテル送達システムで提供すると、RA内に挿入および局在させ得る。あるいは該封入デバイスを、最初、大腿静脈に、その後、下大静脈に導入し、その後RA内に局在させる送達システム内で提供する場合、RAに導入させ得る。以下により詳細に説明される通り、送達システムは、非標的臓器内または標的臓器に対して下流の血管内での封入デバイスの安全で効率的な送達を案内し、容易にするために、送達シース、ガイドワイヤーおよびカテーテルのうちの少なくとも1つを含み得る。場合により、または追加として、造影増強材料の送達が、例えば正しい解剖学的構造および配置を検証するために、カテーテルが導入されるべき血管内に注射される。その後、適切な位置に局在させるまで、カテーテルは、体内のガイドワイヤー通路をたどる。

【0094】

該方法は、封入デバイスまたは／およびその内部に含まれるフィルターを拡張構成まで拡張または展開する模範的ステップ102をさらに含む。封入デバイスは、カテーテルを近位方向に引き取り、封入デバイスを露出させた後に展開され得、またはカテーテルから遠位方向に押し出され得る。封入デバイスまたは／およびフィルターは、こうして自動で外側方向の拡張状態になるか、またはそのように自己展開する。そのような拡張は、フィルターを、非標的臓器血管の入口または標的臓器に対して下流の血管の壁と接触させる。封入デバイスが、RA内で用いられる場合、該フィルターは、右心房の内部を通り右心房の入口を覆うように配置される。RAの入口は、上大静脈または下大静脈の入口であり得る。該フィルターが、開口構成にある場合、封入デバイスは、一般的ろ過工程に組み込まれ、それにより塞栓材料は、標的臓器から侵入後にRAに向かって、または／およびRAの中へ流れれば回収され得る。

10

【0095】

該方法は、塞栓材料を送達するマイクロカテーテルを、標的身体臓器に栄養供給する血管に挿入する模範的ステップ104をさらに含む。場合により、または追加として、造影増強材料の送達が、正しい解剖学的構造および配置を検証するために、標的血管に注射される。幾つかの実施形態によれば、そして肝臓に栄養供給する血管を処置する場合には、マイクロカテーテルを、大腿動脈から肝動脈を通り、標的血管へ挿入する。

【0096】

模範的ステップ106では、微小粒子を含む懸濁液を、血管を通して身体臓器に向かってマイクロカテーテルを介して注射し、それにより血管閉塞を容易にする。ステップ100および102のそれぞれまたは両方が、ステップ104および106のそれぞれまたは両方と共に（前に、同時にまたは後に）行われ得ることが留意されなければならない。

20

【0097】

模範的ステップ108では、微小粒子は、処置された（標的）身体臓器から心臓に栄養供給する血液循環へ侵入すると、その後、場合によりフィルターで形成されたポケットの中で、封入デバイスによってろ過、回収、または／および捕捉される。

【0098】

塞栓材料を身体臓器へ注入すること（ステップ106）、および血管から体外へマイクロカテーテルを引き取ること（ステップ110）のうちの少なくとも1つの完了後に、封入デバイスを縮小させ、送達シースまたは／およびカテーテル内に引き戻して、捕捉された塞栓性デブリと共に標的臓器に対して下流の身体臓器または血管から抜去する（ステップ112）。デバイスの縮小は、封入された微小粒子の全量を覆って行われ、選択的に送達シースもしくは／およびルーメンの外側で、またはデバイスを送達シースもしくは／およびルーメンに押し込むことにより、実施される。この実施形態によれば、封入デバイスは、塞栓材料を封入した後、本来の構成に再形成される。ステップ110がステップ112の後、それと同時に、またはその前に実施され得ることが、留意されなければならない。

30

【0099】

ここで、塞栓材料の非標的塞栓または／および滞留を予防するために右心房内で封入手段を適用する方法の模範的实施形態を実装する可能なシナリオを表した略側面図を示した図2A～図2Hを参照する。図は、封入デバイス300と、送達シース302、カテーテル304およびガイドワイヤー306のうちの少なくとも1つを含む送達システムと、の使用を表す。封入デバイス300は、血流を通過させながら、所定のサイズを超える微小粒子を封入するフィルター308を含む。封入デバイスは、フィルター308の開口した周囲に取り付けられた周辺中空スリーブ310をさらに含み得る。周辺中空スリーブ310は、封入デバイス300の展開、閉鎖、または縮小のうちの少なくとも1つを容易にするように構成された、少なくとも1つの引きひも312を収容するように構成されている。

40

【0100】

場合により、追加として、または代わりに、封入デバイス300は、フィルター308または周辺中空スリーブ310に遠位方向に取り付けられた細長い部材314を含む。細

50

長い部材 3 1 4 は、内部ルーメンの中に引きひも 3 1 2 を収容するように構成されている。封入デバイス 3 0 0 は、カテーテル 3 0 4 もしくは／および送達シース 3 0 2 の近位での引き取りに続いて、または／ならびにカテーテル 3 0 4 もしくは／および送達シース 3 0 2 からの細長い部材 3 1 4 の遠位での押し出しに続いて、自己展開し、R A の流入口の中でのその拡張および局在を行う。

【0101】

封入デバイス 3 0 0 は、傘、パラシュート様構造、キャップ形または円錐形に適応するようなサイズおよび形状である。図 2 A は、標的塞栓処置を肝臓へ適用する前に、心臓内の右心房 R A 内のガイドワイヤー 3 0 6 の先端を配置するステップを示す。図 2 B は、ガイドワイヤー 3 0 6 に沿って通過した後に、右心房 R A の中に送達シース 3 0 2 の遠位開口部を配置するステップを示す。ガイドワイヤー 3 0 6 はその後、引き取られ、送達シース 3 0 2 を適所に残留させ得る。カテーテル 3 0 4 はその後、送達シース 3 0 2 のルーメン内に導入され得、送達シース 3 0 2 は、適所に留置されるか、または引き取られ、カテーテル 3 0 4 を適所に残留させ得る（図 1 C に示す）。

【0102】

あるいは封入デバイス 3 0 0 は、送達シース 3 0 2（図示しない）内に独立して挿入され得る。図 1 D は、カテーテル 3 0 4 もしくは／および送達シース 3 0 2 を引き取り、または／ならびにカテーテル 3 0 4 もしくは／および送達シース 3 0 2 のルーメンおよび遠位開口部を通して細長い本体 3 1 4 を右心房 R A 内へ遠位方向に押し出し、それにより封入デバイス 3 0 0 が自己拡張した結果を示す。図 1 E は、右心房の流入口の上で封入デバイス 3 0 0 を展開し、それを全体的に覆って、それにより所定の閾値サイズを超える塞栓ビーズが侵入できなくなるステップ（メッシュ開口部のサイズによる）を示す。幾つかの実施形態において、場合により本明細書に記載されたマイクロカテーテルのいずれかまたは／および方法論のいずれかを用いて封入デバイス 3 0 0 が展開されると、肝臓における塞栓処置が開始され得る。図 2 F は、R A 内に侵入した塞栓材料 E M を封入デバイス 3 0 0 でろ過または封入することを示す。図 1 G は、引きひも 3 1 2 を近位方向に引張り、それにより E M が封入されたポケットを形成させることによる、封入された塞栓性材料 E M を覆うフィルター 3 0 8 の閉鎖を示す。微小粒子を覆うフィルター 3 0 8 の閉鎖に続いて、封入デバイス 3 0 0 は、細長い部材 3 1 4 または／および引きひも 3 1 2 の後方へ近位方向に引張ることにより、カテーテル 3 0 4 または／および送達シース 3 0 2 のルーメンの中へ強制的に引き込まれて再度縮小される。

【0103】

図 2 H は、右心房 R A からのカテーテル 3 0 4 または／および送達シース 3 0 2 と封入デバイス 3 0 0 の引き取りを示す。

【0104】

本発明の態様によれば、以下のステップ：

- > 血流から塞栓性材料をろ過するように、そして塞栓性材料を封入するように構成された封入デバイスを、標的血管に対して下流の血管内に配置するステップ；
 - > 標的臓器に栄養供給する血管内にカテーテルの遠位出口を設置するステップ；
 - > 塞栓性材料を、血管内の遠位出口から標的臓器に向かって送達するステップ；
 - > 血流の局所攪乱を生成し、それにより近位方向へ流動可能な粒子の逆方向の流れを抑制するための、血管内流れ攪乱メカニズムを遠位出口より近位に適用するステップ；および
 - > 標的臓器に対して下流の血管内に侵入可能な侵入する塞栓性材料を封入デバイスに封入させるのに十分な、送達停止後の選択された時間に続いて、対象の身体から封入デバイスを抜去するステップ、
- の少なくとも 1 つを含む、対象の体内の標的臓器に栄養供給する血管に粒子を送達する方法が提供される（必ずしも同じ順序ではない）。

【0105】

本発明の別の態様によれば、以下のステップ：

> 血流から微小粒子をろ過するように、そして微小粒子を封入するように構成された封入デバイスを、標的臓器に対して下流の第一の解剖学的位置に配置するステップ；

> 標的臓器に対して上流の第二の解剖学的位置にマイクロカテーテルの遠位出口を設置するステップ；

> 微小粒子を含む輸液懸濁剤を、第二の解剖学的位置の遠位出口を介して標的臓器に対して上流へ、そして標的臓器に向かって送達するステップ；

> 標的臓器に向かって下流の、そして標的臓器から離れる、連続の血流を可能にすることにより、第二の解剖学的位置の流れ攪乱メカニズムを遠位出口より近位に適用し、それにより標的臓器に対して上流で流動可能な微小粒子の逆方向の流れを抑制するための血流の局所攪乱を生成するステップ；および

> 流れ攪乱メカニズムを通して上流に、または／および標的臓器に対して下流に侵入可能な侵入する微小粒子を封入デバイスに封入させるのに十分な、送達停止後の選択された時間に続いて、対象の身体から封入デバイスを抜去するステップ、

の少なくとも1つを含む、対象の身体における微小粒子の非標的塞栓または／および非標的滞留からの多層防御を適用する方法が提供される（必ずしも同じ順序ではない）。図3A～図3Gおよび図4A～図4Gは、本発明の方法、特に対象の体内の微小粒子の非標的塞栓または／および非標的滞留からの多層防御を適用する方法を用いる可能な連続ステップを示した略図である。図3A～図3Gに記載された実施形態は、これまで開示された封入デバイス300と設計および構成が類似している、または同一であり、血流からの微小粒子をろ過してこれらの微小粒子を封入するように構成された、封入デバイス350を参照しながら提供されている。図3Aおよび図4Aは、本発明の実施形態による「下流」および「上流」の血流を概略的に示している。本明細書で用いられる用語「下流」は、一般的な／正常な血流方向の適応、幾つかの例では「標的臓器」から「非標的臓器」までを指し、用語「上流」は、血流と反対の方向を指す。特定の例において、動脈の「下流」は、酸素付加された血液が一般には酸素を受ける臓器に向かう正常な流れの方向に対応するが、同じ動脈の「上流」は、この自然な流れの逆（即ち、異常な逆方向の流れの場合）を意味する。動脈系を静脈と直接連結させる異常なシャントの存在下では（肝臓の血管を大静脈に連結するシャントの場合など）、「下流」は、血流における「標的臓器」から「非標的臓器」に向かう方向を指すこともでき、「上流」は、その反対を意味する。これらの図はさらに、「標的臓器」が塞栓療法を適用されるべき臓器であること、および用語「非標的臓器」が塞栓性材料の非標的滞留を受け易い任意の他の臓器であることを示している。

【0106】

図3Bは、（a）標的臓器（この例では肝臓）に対して下流の第一の解剖学的位置（この例では右心房）に封入デバイス350を配置することを、（b）第二の解剖学的位置（この例では標的臓器に対して上流に存在する栄養供給する（血）管）にマイクロカテーテル130の遠位出口131を設置すること、と共に（その前、その間、または／およびその後）示している。封入デバイス350は、標的臓器に対して下流の非標的臓器（心臓、右心房）内で拡張されている場合には、示された通りキャップ様形状を有する。図4Bは、標的臓器に対して上流の血管でのマイクロカテーテル140の導入、および標的臓器に対して下流の血管での封入デバイス400を示している。幾つかの実施形態によれば、そして以下に説明される通り、マイクロカテーテル130および140のそれぞれは、血流の局所攪乱を生成し、それにより近位方向で流動可能な塞栓性材料の逆方向の流れを抑制することにより還流（逆流）を低減または予防するように構成された、側部開口の形態で流れ攪乱メカニズム（それぞれ132および142）を含む。図3Cおよび図4Cは、マイクロカテーテル130および140（それぞれ）を介して、標的臓器に栄養供給する血管に塞栓性材料を導入することを示している。図3Dおよび図4Dは、微小粒子の逆方向の流れの出現を考慮して、マイクロカテーテル100の側部開口104から流出する流体によって生じる血流攪乱（それぞれ134および144）を表している。図3Eおよび図4Eは、塞栓手順に続いて標的臓器に栄養供給する血管の中の塞栓、および血管シャントを介して侵入した塞栓性材料を示している。図3Fおよび図4Fは、非標的臓器内（図

10

20

30

40

50

3 F)、または標的臓器に対して下流の血管内(図4 F)に侵入した塞栓性材料の封入を示している。封入された塞栓性材料を含む封入デバイス300はその後、身体から引き取られる(図3 Hおよび図4 H)。

【0107】

本明細書に詳述および記載された通り、本発明の方法は、塞栓材料を送達するマイクロカテーテルの使用を仮定している。

【0108】

幾つかの実施形態によれば、用いられたマイクロカテーテルは、塞栓材料の還流もしくは逆流によって、またはシャントによって、引き起こされる非標的微小粒子滞留を低減または最小化するように構成されている。

10

【0109】

幾つかの実施形態によれば、該マイクロカテーテルは、近位壁端部と、遠位壁端部と、それらの壁端部の間に延在するルーメンと、を有する管状壁を含み、該ルーメンは、遠位壁端部の遠位出口で、そして遠位出口より近位の管状壁の区分の周辺または／および該区分に沿って分布された複数の側部開口で開口しており；

該塞栓マイクロカテーテルは、輸液中の該粒子の輸液懸濁剤を、ルーメンを介して遠位出口に送達するように構成されており；

該遠位出口は、輸液と粒子の輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、該側部開口のそれぞれは、輸液を通過させて該粒子の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

20

【0110】

図5 A～図5 Bは、逆方向の流れの発生前(図5 A)および発生後(図5 B)の塞栓性材料31の送達の際の模範的マイクロカテーテル30の模範的实施形態の側面図を概略的に示している。マイクロカテーテル30は、小血管内の塞栓性材料31を標的身体部分32に向かって送達するようなサイズおよび構成である。マイクロカテーテル30は、外径を有する管状壁34によって取り囲まれ、両端が開口した、単一ルーメン33を含む。幾つかの実施形態において、管状壁34は、腹腔動脈または肝動脈などの小血管に滑らかに挿入されるようなサイズである。幾つかの実施形態において、マイクロカテーテル30の外径は、約2 mm以下、または約1 mm以下である。幾つかの実施形態において、マイクロカテーテル30は、2.1フレンチカテーテル、2.7フレンチカテーテル、または2.9フレンチカテーテルなどの市販されるマイクロカテーテルの直径と等しい外径を有する。

30

【0111】

管状壁34の近位部分は、圧力供給源と、塞栓性材料31の輸液懸濁剤を含有するように構成されたりザーバーと、に連結可能である。

【0112】

管状壁の遠位部分は、遠位出口36を囲むチップ35で終結している。管状壁34の遠位部分は、リザーバーからチップ35まで、そして遠位出口36から外への塞栓性材料31の連続送達の際に、管状壁34の周辺の塞栓性材料の続いて起こる逆方向の(一般的な遠位方向の)流れ38の通過を途絶するように構成された塞栓性材料流れ途絶区分37を含む。図5 Bに示された通り、流れ途絶区分37は、続いて起こる塞栓性材料31の逆方向の流れ38を低減または遮断するように構成され、例えばそれにより局所圧力を上昇させる、または／および局所乱流もしくは渦を生成させる。幾つかの実施形態において、該乱流または渦は、例えば塞栓性材料31が輸液から一部または完全にろ過される、マイクロカテーテルから注射、または他の方法で吐出された輸液によって生じる。

40

【0113】

流れ途絶区分37は、その周辺で、または／およびそれに沿って分布された複数の開口部39を含み、各開口部は、輸液(粘性液など)40を通過させて、塞栓性材料31の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。模範的实施形態において、輸液40は、例えば生理食塩水などで特定の度合いに希釈された、造影増強材料(剤)を含む。

50

【0114】

1つまたは複数の開口部39は、塞栓性材料、例えば塞栓材料の最小直径（例えば、ビーズ径）よりも小さな断面寸法を有する細孔を含む。そのような断面寸法は、例えば約500ミクロン（ μm ）未満、または約100ミクロン（ μm ）以下、または約40ミクロン（ μm ）以下である。模範的实施形態において、該断面寸法は、約20ミクロン（ μm ）～約30ミクロン（ μm ）の範囲内、例えば約28ミクロン（ μm ）である。例えば図示される通り、各細孔は、ルーメン33の長手方向軸に対して、または／および隣接する断面の放射軸に対して傾斜した（角度が約0°～約90°の模範的範囲内である）溝の端部に存在する。模範的实施形態において、少なくとも2つの細孔は、異なる方向に傾斜して存在し、そのため第一の細孔の直ぐそばの輸液懸濁剤の第一の流れは、少なくとも一部が第二の細孔の直ぐそばの輸液懸濁液の第二の流れと交差している。開口部39または細孔は、任意の可能な形態であり得、例えば円形もしくは長方形の断面、または破裂したスリット（即ち、選択された圧力または力だけによる開口）、または一定した開口のスリットを有し得る。そのような模範的实施形態において、該開口部39または細孔は、塞栓性材料（例えば、塞栓材料（例えば、ビーズの形態））の最小直径よりも小さい最小断面寸法を有する。

10

【0115】

幾つかの実施形態において、ルーメン33は、例えばビーズの形態の、輸液40と塞栓性材料31との懸濁液を送達するように構成されている。幾つかの実施形態において、遠位出口36は、輸液40と塞栓性材料（ビーズ）31との輸液懸濁剤を通過させるような形状または／およびサイズであり、少なくとも1つの側部開口39は、例えば各開口部の細孔の断面寸法が塞栓性材料（ビーズ）の最小寸法よりも小さければ、輸液40を通過させ、塞栓性材料（ビーズ）31の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

20

【0116】

幾つかの実施形態において、少なくとも1つの側部開口39は、遠位出口36を通る輸液懸濁剤の流れの間、輸液40を通過させ、塞栓性材料（ビーズ）31の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。幾つかの実施形態において、少なくとも1つの側部開口39は、輸液懸濁剤の遠位出口36からの流れが遮断または妨害される状態の間、輸液40を通過させ、塞栓性材料（ビーズ）31の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

30

【0117】

幾つかの実施形態において、全ての開口部39の開口断面積の合計は、ルーメン33および遠位出口36の最小断面積以上である。

【0118】

幾つかの実施形態において、最も遠位の側部開口39は、遠位出口36から近位に約0mm～約20mmの範囲内、または約0mm～約10mmの範囲内、または約0mm～約5mmの範囲内に存在する。

【0119】

図6は、スリットの形態の開口部を有する塞栓性材料流れ途絶区分55（模範的マイクロカテーテル50に含まれる）の模範的实施形態の上面図を概略的に示している。マイクロカテーテル50は、例えば小血管内の塞栓材料（例えば、ビーズの形態）をはじめとする、塞栓性材料を、標的身体部分に向かって送達するようなサイズおよび構成である。マイクロカテーテル50は、遠位出口54を囲むチップ53で終結した遠位部分を有する管状壁52を含む。管状壁52の遠位部分は、例えば遠位出口54を通る塞栓性材料の連続送達の間、塞栓性材料の続いて起こる逆方向の流れの通過を途絶するように構成された塞栓性材料流れ途絶区分55を含む。流れ途絶区分55は、塞栓性材料の続いて起こる逆方向の流れにおいて乱流を遮断または／および誘発し、それにより周辺の局所圧力を上昇させるような構成である。

40

【0120】

50

流れ途絶区分 5 5 は、その周辺に、または／およびそれに沿って分布された複数の開口部 5 6 を含み、各開口部は、塞栓性材料の最小直径よりも小さな断面寸法（例えば、幅）を有する空隙を有するスリットを含む。模範的实施形態において、この空隙の別の断面寸法（例えば、長さ）は、塞栓性材料の最小直径よりも実質的に大きい。幾つかの実施形態において、各開口部は、輸液を通過させ、塞栓性材料の通過を遮断するような形状または／およびサイズである。

【0121】

幾つかの実施形態において、流れ途絶区分 5 5 は、管状壁 5 2 の遠位部分の他の区分の材料よりも硬質の材料を含む。模範的实施形態において、流れ途絶区分 5 5 は、金属材料、硬いポリマー材料、またはそれらの組み合わせで作製されている。模範的实施形態において、流れ途絶区分 5 5 は、親水性コーティングのように放射線不透過性材料でコーティングされている。模範的实施形態において、流れ途絶区分 5 5 は、金属コイルで構築されており、例えば固形構造で含浸されて、または／および固形構造の層に取り付けられている。

【0122】

図 7 A ～ 図 7 B は、逆方向の流れの発生前（図 7 A）および発生後（図 7 B）の塞栓性材料（例えば、塞栓材料）の送達の間、複数の突出部を含むマイクロカテーテル 6 0 の模範的实施形態の側面図を概略的に示している。マイクロカテーテル 6 0 は、小血管内の塞栓性材料、例えば塞栓材料（例えば、ビーズの形態）を標的身体部分に向かって送達するようなサイズおよび構成である。マイクロカテーテル 6 0 は、遠位出口 6 3 を囲むチップ 6 2 で終結した遠位部分を有する管状壁 6 1 を含む。幾つかの実施形態において、管状壁 6 1 は、腹腔動脈または肝動脈などの小血管に滑らかに挿入されるようなサイズである。

【0123】

管状壁 6 1 の遠位部分は、遠位出口 6 3 を通る塞栓性材料の連続送達の間、塞栓性材料の続いて起こる逆方向の流れの通過を途絶するように構成された塞栓性材料流れ途絶区分 6 4 を含む。流れ途絶区分 6 4 は、隣接する管状壁 6 1 の遠位部分で、遠位方向にある塞栓性材料の続いて起こる逆方向の流れにおいて乱流または渦を低減、遮断、または／および誘発し、場合により周辺の局所圧力を上昇させるように構成されている。

【0124】

流れ途絶区分 6 4 は、そこから分岐し、そしてその周辺に、または／そしてそれに沿って分布された複数の突出部 6 5 を含む。模範的实施形態において、突出部 6 5 は、可撓性であり、または／そして流れ途絶区分 6 4 が、密接に嵌合した外部管の中を遠位方向に通過すると、管状壁 6 1 の遠位部分に沿って真っすぐな形態に近位方向に屈曲するように構成されている。模範的实施形態において、突出部 6 5 は、逆方向の流れが存在しないなど、緩んだ構成にある場合、チップ 6 2 に向かって遠位方向に湾曲している。

【0125】

図 8 A ～ 図 8 D は、塞栓性材料流れ途絶区分の異なる模範的突出部の模範的实施形態の部分側面図を概略的に示している。図 8 A は、少なくとも緩んだ構成にある場合に、遠位方向に傾斜したねじ山の形態である突出部 6 6 を示し、図 8 B は、少なくとも緩んだ構成にある場合に、近位方向に傾斜したねじ山の形態である突出部 6 7 を示し、図 8 C は、尖った先端の形態の突出部 6 8 を示し、図 8 D は、例えば低途絶区分に巻き付けられたコイルの結果として、バルジの形態の突出部 6 9 を示している。

【0126】

本明細書で用いられる単数の文法的形態：「a」、「an」および「the」で記載された以下の用語のそれぞれは、「少なくとも 1 つ」、または「1 つまたは複数」を意味する。本明細書における語句「1 つまたは複数」の使用は、「a」、「an」および「the」のこの意図する意味を改変しない。したがって本明細書で用いられる用語「a」、「an」および「the」はまた、本明細書に他に具体的に定義または言及されない限り、または他に明確に指示されない限り、複数の言及された物体または物質を指し、それらを包含することができる。例えば、本明細書で用いられる語句「ユニット」、「デバイス」

、「アセンブリ」、「メカニズム」、「構成部品」、「要素」、および「ステップまたは手順」もまた、それぞれ複数のユニット、複数のデバイス、複数のアセンブリ、複数のメカニズム、複数の構成部品、複数の要素、および複数のステップまたは手順を指し、それらを包含することができる。

【0127】

本明細書で用いられる以下の用語「包含する」、「包含すること」、「有する」、「有すること」、「含む」、および「含むこと」、ならびにそれらの言語的／文法的変形、派生語、または／および活用は、非限定的に、言及された構成部品（複数可）、特色（複数可）、特徴（複数可）、パラメーター（複数可）、整数（複数可）、またはステップ（複数可）を「包含するがそれらに限定されないこと」を意味し、それらを指定するものと捉えられるべきであり、1つまたは複数の追加的構成部品（複数可）、特色（複数可）、特徴（複数可）、パラメーター（複数可）、整数（複数可）、ステップ（複数可）、またはそれらの群の追加を排除するものではない。これらの用語のそれぞれは、語句「本質的に～からなる」の意味と同一と見なされる。

【0128】

本明細書で用いられる語句「～からなっている」および「～からなる」は、「～を含んでおり～に限定される」を意味する。

【0129】

本明細書で用いられる語句「本質的に～からなる」は、開示された発明の模範的实施形態の全体もしくは一部である、または／および開示された発明の模範的实施形態を実践するために用いられる、言及された物体または事項（システム、システムユニット、システムサブユニット、デバイス、アセンブリ、サブアセンブリ、メカニズム、構造、構成部品、要素、または周辺機器、ユーティリティ、付属部品、または材料、方法もしくは工程、ステップもしくは手順、サブステップもしくは部分的手順）が、システムユニット、システムサブユニット、デバイス、アセンブリ、サブアセンブリ、メカニズム、構造、構成部品、または要素、または周辺機器、ユーティリティ、付属部品、または材料、ステップもしくは手順、サブステップもしくは部分的手順という少なくとも1つの追加的「特色または特徴」を含むことができるが、但し、そのような追加的「特色または特徴」のそれぞれが、請求された物体または事項の基本的で新規かつ発明的な特徴または特別な技術的特色を実質的に改変しない場合に限る。

【0130】

本明細書で用いられる用語「方法」は、非限定的に、開示された発明の関連分野（複数可）の実践者に知られている、または該実践者によって既知のステップ、手順、手法、手段、または／および技術から即座に開発される、それらのステップ、手順、手法、手段、または／および技術を含む所与の職務を遂行するためのステップ、手順、手法、手段、または／および技術を指す。

【0131】

本開示全体で、パラメーター、特色、特徴、物質、または寸法の数値は、数値範囲の形式で言及または記載され得る。本明細書で用いられるそのような数値範囲形式は、本発明の幾つかの模範的实施形態の実践を示しており、本発明の模範的实施形態の範囲を確固として限定するものではない。したがって言及または記載された数値範囲は、言及または記載された数値範囲内の全ての可能な部分範囲および個々の数値を指し、それらを包含する（この場合の数値は、全数、整数または分数として表され得る）。例えば、言及または記載された数値範囲「1～6」はまた、「1～6」という言及または記載された数値範囲内の1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの全ての可能な部分範囲、ならびに「1」、「1.3」、「2」、「2.8」、「3」、「3.5」、「4」、「4.6」、「5」、「5.2」、および「6」などの個々の数値を指し、それらを包含する。これは、言及または記載された数値範囲の数値的幅、程度またはサイズにかかわらず適用される。

【0132】

その上、数値範囲を言及または記載する場合、語句「約（第一の数値）～約（第二の数値）の範囲内」は、語句「約（第一の数値）から約（第二の数値）までの範囲内」と同一であると見なされ、同じ意味であり、したがってこの2つの同一意味の語句は互換的に用いられ得る。

【0133】

本明細書で用いられる用語「約」は、言及された数値の±10%を指す。

【0134】

明瞭にするために、複数の別個の実施形態の文脈または形式で例示的に記載および表現された本発明の特定の態様、特徴および特色もまた、単一の実施形態の文脈または形式における任意の適切な組み合わせまたは部分的組み合わせで例示的に記載および表現され得ることが、全て理解されなければならない。反対に、単一の実施形態の文脈または形式における任意の適切な組み合わせまたは部分的組み合わせで例示的に記載および表現された本発明の様々な態様、特徴および特色もまた、複数の別個の実施形態の文脈または形式で例示的に記載および表現され得る。

10

【0135】

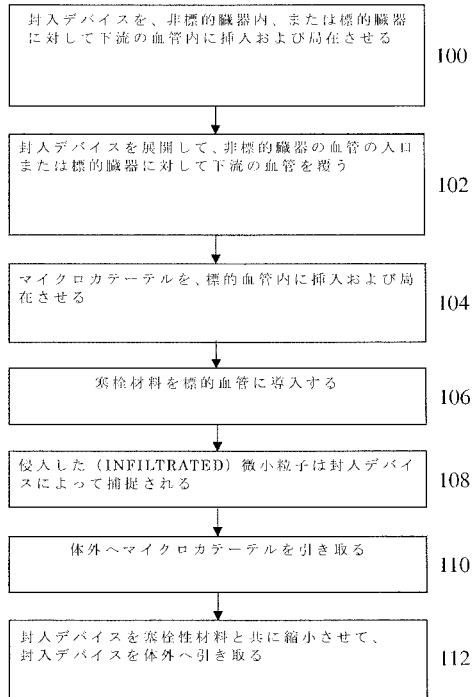
本発明を、その具体的実施形態と合わせて記載したが、多くの改変、修正および変更が当業者に明白になることは、明らかである。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲の主旨および広い範囲に含まれるそのような改変、修正および変更の全てを包含するものとする。

【0136】

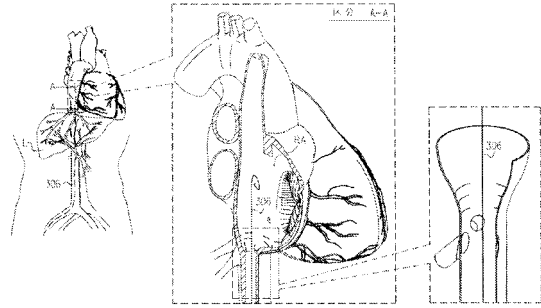
本明細書で言及された全ての発行物、特許および特許出願は、個々の発行物、特許および特許出願が参照により本明細書に具体的かつ個別に組み入れられるのと同じ程度に、全体として参照により本明細書に組み入れられる。加えて、本出願における任意の参考資料の引用または確認は、そのような参考資料が本発明の先行技術として利用可能であることの承認であると見なすべきではない。見出しが用いられる限りにおいて、それらは必ずしも限定と見なすべきではない。

20

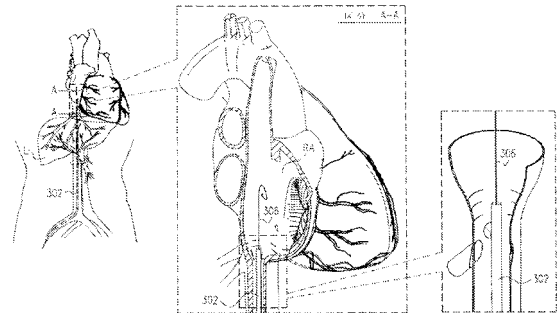
【図 1】



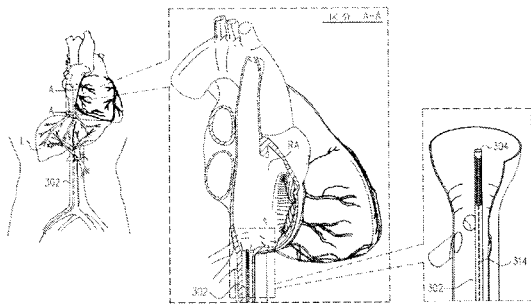
【図 2 A】



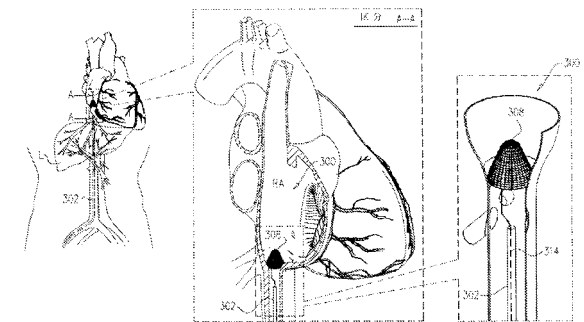
【図 2 B】



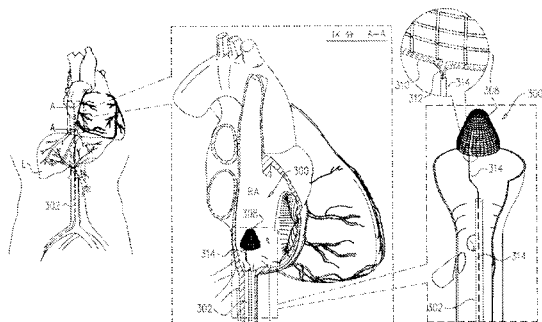
【図 2 C】



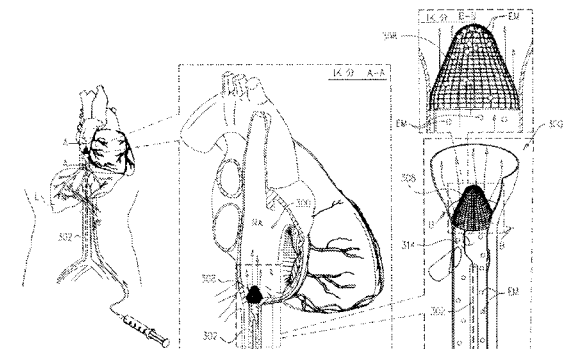
【図 2 E】



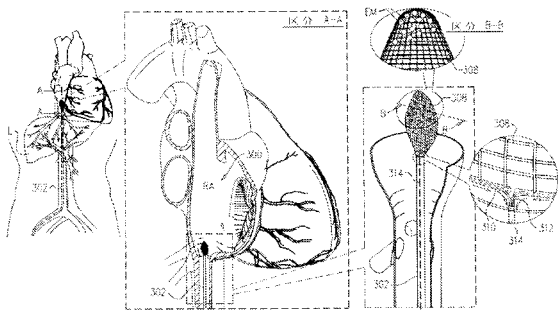
【図 2 D】



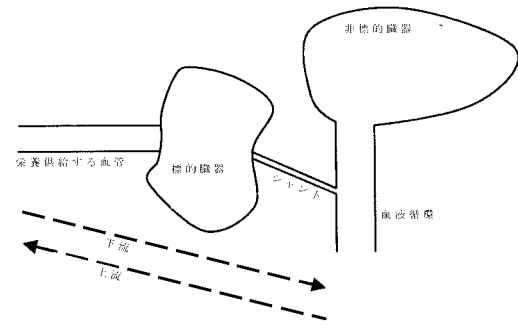
【図 2 F】



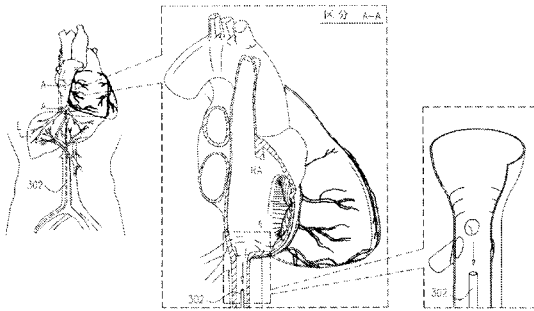
【図 2 G】



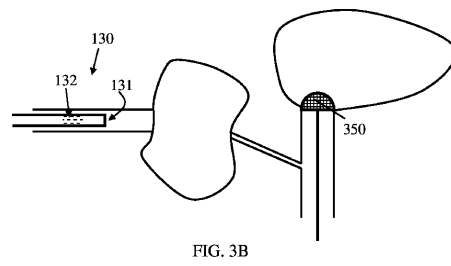
【図 3 A】



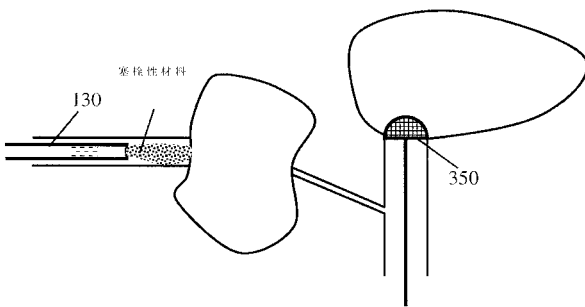
【図 2 H】



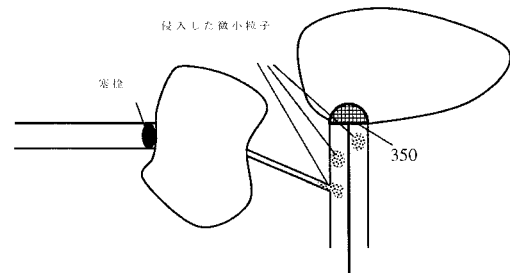
【図 3 B】



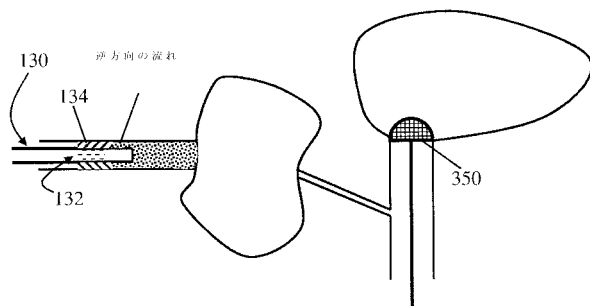
【図 3 C】



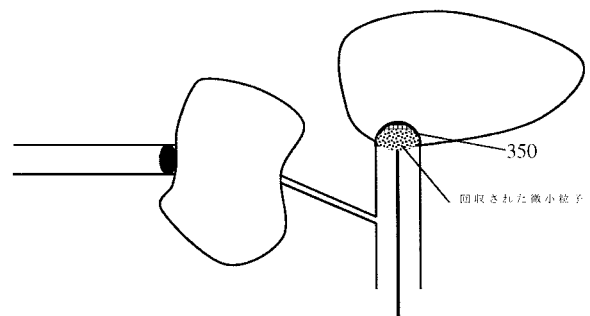
【図 3 E】



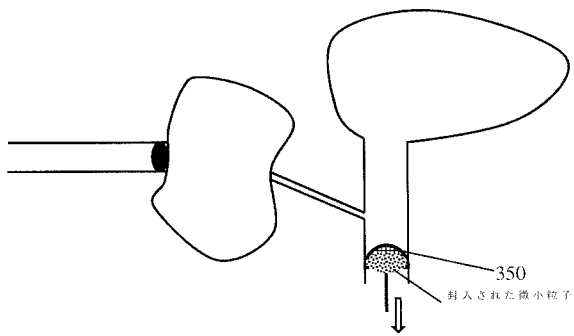
【図 3 D】



【図 3 F】



【図 3 G】



【図 4 B】

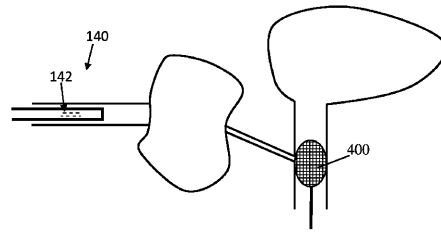
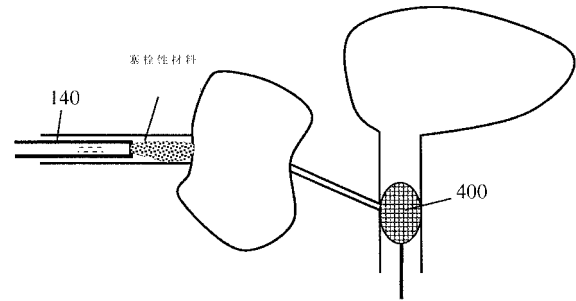
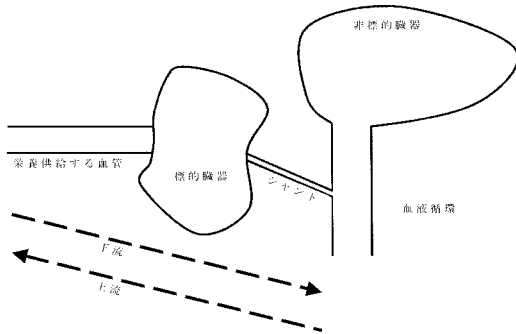


FIG. 4B

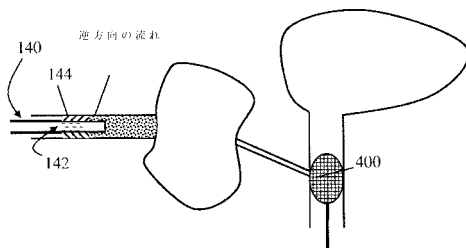
【図 4 C】



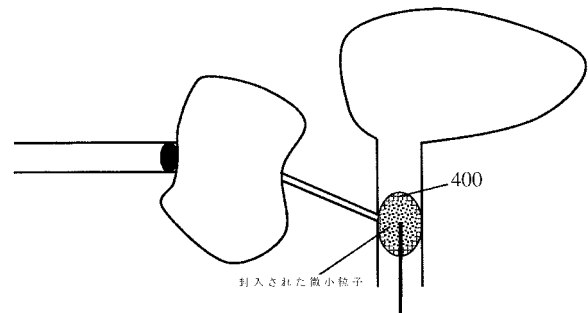
【図 4 A】



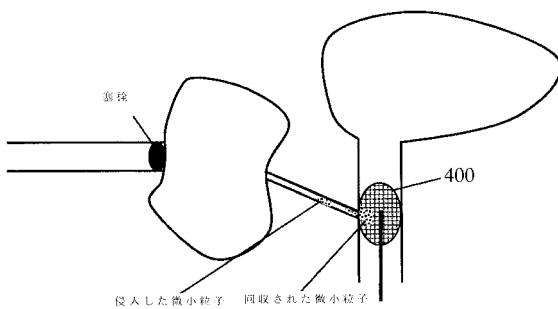
【図 4 D】



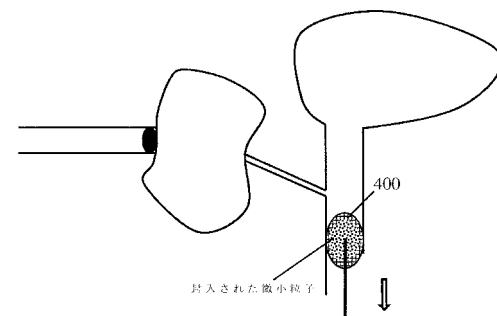
【図 4 F】



【図 4 E】



【図 4 G】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2016/051186
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2016.01) A61F 2/01, A61M 25/00 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) IPC (2016.01) A61F, A61M Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: Google Scholar, FamPat database, PatBase		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0095171 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 18 Jul 2002 (2002/07/18) Abstract; paragraphs [0007], [0015], [0075]-[0080], [0089]; figures 4A-J, 5A-D, 8	1-11, 18-27, 31
X	US 2006/0229660 A1 (PAL ET AL.) 12 Oct 2006 (2006/10/12) Abstract; paragraphs [0003], [0026]-[0031], [0052]-[0054]; figures 1, 7-9	1, 3, 5-11
X	US 2001/0041909 A1 (EMBOL-X, INC.) 15 Nov 2001 (2001/11/15) paragraphs [0002], [0033], [0072]-[0075]; figures 1, 7, 21	18
A	US 2014/0364835 A1 (ALLEN ET AL.) 11 Dec 2014 (2014/12/11) the whole document	12-31
A	US 2010/0049165 A1 (MICRO THERAPEUTICS, INC.) 25 Feb 2010 (2010/02/25) the whole document	12-31
☐ 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 05 Jul 2016		Date of mailing of the international search report 11 Jul 2016
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg. 5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer SEGAL Liviu Telephone No. 972-2-5651782

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/051186

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2016/051186

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 2002/0095171 A1	18 Jul 2002	US 2002095171 A1	18 Jul 2002
		US 6936059 B2	30 Aug 2005
		AT 334640 T	15 Aug 2006
		AU 2002255477 A1	24 Jul 2002
		CA 2436707 A1	18 Jul 2002
		CA 2436707 C	23 Mar 2010
		DE 60213556 D1	14 Sep 2006
		DE 60213556 T2	26 Jul 2007
		EP 1351622 A2	15 Oct 2003
		EP 1351622 B1	02 Aug 2006
		JP 2004535843 A	02 Dec 2004
		US 2005159774 A1	21 Jul 2005
		US 7479153 B2	20 Jan 2009
		WO 02054984 A2	18 Jul 2002
		WO 02054984 A3	27 Feb 2003
		WO 02054984 A8	10 Apr 2003
		WO 02054984 A9	06 Nov 2003
US 2006/0229660 A1	12 Oct 2006	US 2006229660 A1	12 Oct 2006
		US 8221446 B2	17 Jul 2012
US 2001/0041909 A1	15 Nov 2001	US 2001041909 A1	15 Nov 2001
		US 6537297 B2	25 Mar 2003
		AT 274967 T	15 Sep 2004
		AT 420693 T	15 Jan 2009
		AU 741291 B2	29 Nov 2001
		AU 7174598 A	27 Nov 1998
		CA 2289797 A1	12 Nov 1998
		CA 2289797 C	05 Apr 2005
		DE 980278 T1	17 Aug 2000
		DE 29824844 U1	05 Dec 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2016/051186

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
	DE 29824846	U1	05 Dec 2002
	DE 69825985	D1	07 Oct 2004
	DE 69825985	T2	01 Sep 2005
	DE 69840485	D1	05 Mar 2009
	DK 0980278	T3	17 Jan 2005
	EP 0980278	A1	23 Feb 2000
	EP 0980278	A4	20 Sep 2000
	EP 0980278	B1	01 Sep 2004
	EP 1400257	A2	24 Mar 2004
	EP 1400257	A3	12 May 2004
	EP 1400257	B1	14 Jan 2009
	EP 2057967	A1	13 May 2009
	EP 2057967	B1	09 Jan 2013
	ES 2320642	T3	27 May 2009
	JP 2001524008	A	27 Nov 2001
	JP 4162052	B2	08 Oct 2008
	JP 2007222658	A	06 Sep 2007
	JP 4465366	B2	19 May 2010
	US 5910154	A	08 Jun 1999
	US 5911734	A	15 Jun 1999
	US 6027520	A	22 Feb 2000
	US 6042598	A	28 Mar 2000
	US 6165200	A	26 Dec 2000
	US 6270513	B1	07 Aug 2001
	US 6371969	B1	16 Apr 2002
	US 6676682	B1	13 Jan 2004
	US 2003187475	A1	02 Oct 2003
	US 6964673	B2	15 Nov 2005
	US 2006015140	A1	19 Jan 2006
	US 7691123	B2	06 Apr 2010
	US 2003065356	A1	03 Apr 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2016/051186

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 2006129180 A1	15 Jun 2006
		US 2010160955 A1	24 Jun 2010
		US 2011224716 A1	15 Sep 2011
		WO 9850103 A1	12 Nov 1998
US 2014/0364835 A1	11 Dec 2014	US 2014364835 A1	11 Dec 2014
		US 9205226 B2	08 Dec 2015
		CN 105530986 A	27 Apr 2016
		EP 2994188 A2	16 Mar 2016
		JP 2016517778 A	20 Jun 2016
		US 2014371709 A1	18 Dec 2014
		US 9174020 B2	03 Nov 2015
		US 2016158439 A1	09 Jun 2016
		WO 2014182959 A2	13 Nov 2014
		WO 2014182959 A9	15 Jan 2015
		WO 2014182959 A3	05 Mar 2015
US 2010/0049165 A1	25 Feb 2010	US 2010049165 A1	25 Feb 2010
		AU 2009282868 A1	25 Feb 2010
		AU 2009282868 B2	05 Sep 2013
		CA 2730980 A1	25 Feb 2010
		CA 2730980 C	15 May 2012
		CA 2756573 A1	25 Feb 2010
		CN 102186526 A	14 Sep 2011
		CN 102186526 B	30 Oct 2013
		CN 103263718 A	28 Aug 2013
		CN 103263718 B	24 Feb 2016
		EP 2349431 A1	03 Aug 2011
		EP 2349431 B1	21 Jan 2015
		EP 2444116 A1	25 Apr 2012
		EP 2444116 B1	06 Jan 2016

International application No.
PCT/IB2016/051186

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		JP 2012500102 A	05 Jan 2012
		JP 5424430 B2	26 Feb 2014
		JP 2014028301 A	13 Feb 2014
		KR 20110046539 A	04 May 2011
		US 2014135737 A1	15 May 2014
		WO 2010022180 A1	25 Feb 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/051186

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet):

* This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- | | | |
|---------------|---|---------------|
| Invention/s 1 | an entrapping device for preventing or reducing non-target deposition of embolic material following embolization therapy in a blood vessel feeding a target organ in a subject, comprising a filter and a filter collapsing mechanism. | Claim/s 1-11 |
| Invention/s 2 | methods and kit for performing local embolization in a blood vessel feeding a target organ and preventing non-target deposition of embolic material comprising an entrapping device configured for capturing embolic material and a microcatheter configured for delivering the embolic material into the blood vessel. | Claim/s 12-31 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(72)発明者 タール, マイケル ガブリエル

イスラエル国, 5 6 5 2 5 サヴヨン, 1 7 ハホレッシュ ストリート

(72)発明者 ミラー, エラン

イスラエル国, モシャヴ ベイト エラザリ, 5 4 6 ハティーナ ストリート

Fターム(参考) 4C160 DD03 DD54 EE22 GG19 MM37