

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-551425
(P2022-551425A)

(43)公表日 令和4年12月9日(2022.12.9)

(51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)
A 6 1 F 2/24 (2006.01) A 6 1 F 2/24 4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全19頁)

(21)出願番号	特願2022-519015(P2022-519015)	(71)出願人	518416975 カーディアック・インプランツ・エルエルシー
(86)(22)出願日	令和2年9月24日(2020.9.24)		
(85)翻訳文提出日	令和4年5月24日(2022.5.24)		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/052438		アメリカ合衆国・ニューヨーク・105 91・タリータウン・レイク・テラス・ 25
(87)国際公開番号	WO2021/061945	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87)国際公開日	令和3年4月1日(2021.4.1)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(31)優先権主張番号	62/905,780	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(32)優先日	令和1年9月25日(2019.9.25)	(72)発明者	デイヴィッド・ノイマルク イスラエル・3094418・ジフロン ・ヤアコヴ・ルーヴェン・ストリート・ 最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 心臓弁輪縮小システム

(57)【要約】

拡張した心臓弁輪は、アンカーのセットにより弁輪に対して取り付けられるコードを使用することにより直径を縮小させることが可能である。ノットまたは固定ループが、コードの第1の端部に配設され、コードの本体が、ノットまたは固定ループを通ることにより、(a)ノットまたは固定ループを越えて遠位側に位置決めされたループ部分と、(b)ノットまたは固定ループと第2の端部との間に延在する第2の部分とを形成する。コードの本体は、ノットまたは固定ループに対して摺動し得る。アンカーが植え込まれ、アンカーと弁輪との間の結合が十分な強度になった後に、ノットまたは固定ループを定位置に保持しつつ第2の部分を近位方向に引くことにより、弁輪の周長が縮小される。

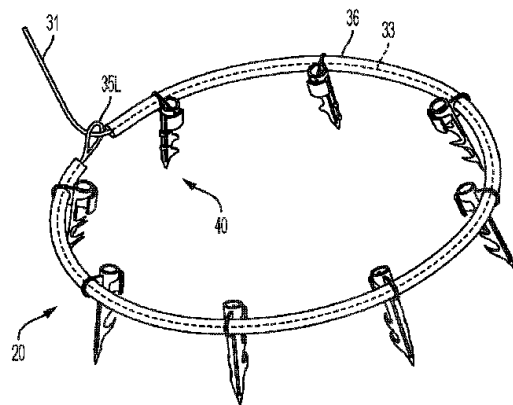


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

初期周長を有する心臓弁の弁輪をサイズ変更するための装置であって、

コードであって、前記コードは、第 1 の端部、第 2 の端部、前記第 1 の端部と前記第 2 の端部との間に延在する本体、および前記コードの前記第 1 の端部に配設されたノットまたは固定ループを有し、前記コードの前記本体は、前記ノットまたは前記固定ループを通ることにより、(a) 前記ノットまたは前記固定ループを越えて遠位側に位置決めされるループ部分、および(b) 前記ノットまたは前記固定ループと前記第 2 の端部との間に延在する第 2 の部分を形成し、前記ノットまたは前記固定ループは、前記コードの前記本体が前記ノットまたは前記固定ループに対して摺動可能になるように構成される、コードと

10

前記ループ部分の周囲に分散された少なくとも 4 個のアンカーであって、前記少なくとも 4 個のアンカーのそれぞれが、前記弁輪または隣接する組織の中に植え込まれることにより、植込み直後から前記ループ部分の各部分を前記弁輪に隣接して保持するように構成され、また、前記少なくとも 4 個のアンカーのそれぞれが、(a) 植込み直後から抜けに抵抗するように、および(b) 前記ノットまたは前記固定ループを定位置に保持しつつ前記第 2 の部分を近位方向に引くことにより前記弁輪の周長が縮小されるようになるために十分な強度を有する前記弁輪または前記隣接する組織との結合を、時間の経過とともに発展させるように構成される、少なくとも 4 個のアンカーと、

を備える、装置。

20

【請求項 2】

前記ループ部分上に配設された、組織内部成長を許容する材料スリーブをさらに備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記少なくとも 4 個のアンカーのそれぞれが、前記弁輪に対して前記材料スリーブの対応する部分を保持することにより、前記弁輪に隣接するように前記ループ部分の各部分を保持する、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記少なくとも 4 個のアンカーは、少なくとも 8 個のアンカーである、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 5】

前記ノットまたは前記固定ループは、外科医のループノットにより固定された固定ループを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記ノットまたは前記固定ループは、ヌースノットを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記少なくとも 4 個のアンカーのそれぞれが、先鋭な前方端部および後方端部、ならびに前後方向に延在するスロットを備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記スロットは直線状スロットである、請求項 7 に記載の装置。

40

【請求項 9】

前記弁輪の前記周長の縮小後に前記ノットまたは前記固定ループに隣接する前記第 2 の部分に対して取り付けられるクリップをさらに備え、前記クリップは、前記コードの前記ループ部分が拡張するのを防止するように位置決めされる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

初期周長を有する三尖弁の弁輪をサイズ変更するための方法であって、

前記弁輪の近傍にコードおよび少なくとも 6 個のアンカーを送達するステップであって、前記コードは、第 1 の端部、第 2 の端部、前記第 1 の端部と前記第 2 の端部との間に延在する本体、および前記コードの前記第 1 の端部に配設されたノットまたは固定ループを有し、前記コードの前記本体は、前記ノットまたは前記固定ループを通ることにより、(

50

a) 前記弁輪の輪郭をたどり前記ノットまたは前記固定ループを越えて遠位側に位置決めされるループ部分、および(b)前記ノットまたは前記固定ループと前記第2の端部との間に延在する第2の部分形成し、前記ノットまたは前記固定ループは、前記コードの前記本体が前記ノットまたは前記固定ループに対して摺動可能になるように構成され、前記少なくとも6個のアンカーは、前記ループ部分の周囲に分散される、ステップと、

前記弁輪または隣接する組織中に前記少なくとも6個のアンカーを植え込むステップであって、それにより植込み直後から、前記アンカーのそれぞれが、前記ループ部分の各部分を前記弁輪に隣接して保持する、ステップと、

を含む、方法。

【請求項11】

前記少なくとも6個のアンカーと前記弁輪または前記隣接する組織との間に結合が進展するのを待つステップと、

前記結合の前記発展後に、前記弁輪の周長を縮小させるために、前記ノットまたは前記固定ループを定位置に保持しつつ前記第2部分を近位方向に引くステップと、

前記引くステップの後に、前記弁輪が拡張するのを防ぐために前記コードを固定するステップと、

をさらに含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記三尖弁は、中隔弁尖、前尖、および後尖を有し、

前記少なくとも6個のアンカーは、前記アンカーの中の最初のアンカーが前記ノットまたは前記固定ループの最も近くに位置し、前記アンカーの中の最後のアンカーが前記ノットまたは前記固定ループから最も遠くに位置するように、前記ループ部分の周囲に分散され、

前記少なくとも6個のアンカーが植え込まれるときに、(a)前記アンカーの中の前記最初のアンカーが、前記中隔弁尖中にまたは前記中隔弁尖が付着する前記弁輪の部分中に植え込まれ、(b)前記アンカーの中の前記最後のアンカーが、前記後尖中にまたは前記後尖が付着する前記弁輪の部分中に植え込まれる、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

前記少なくとも6個のアンカーは、少なくとも9個のアンカーを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項14】

前記ノットまたは前記固定ループは、外科医のループノットにより固定される固定ループを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項15】

前記ノットまたは前記固定ループは、ヌースノットを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項16】

前記少なくとも6個のアンカーのそれぞれが、先鋭な前方端部および後方端部、ならびに前後方向に延在するスロットを備える、請求項10に記載の方法。

【請求項17】

前記スロットは直線状スロットである、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記固定するステップは、前記ノットまたは前記固定ループに隣接する前記第2の部分に対してクリップを取り付けるステップを含み、前記クリップは、前記コードの前記ループ部分が拡張するのを防止するように位置決めされる、請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、2019年9月25日に出願された米国仮特許出願第62/905,780号に基づく利益を主張する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

(参照により本明細書に組み込まれる)本出願人の先行出願である特許文献1および特許文献2は、心臓弁の弁輪に対するコードの取付けと、その後の弁輪直径を縮小させるための同コードの使用とを説明している。図1は、コードがアンカー16のセットを使用して心臓弁輪(または隣接する弁尖)に対して取り付けられる先行技術のアプローチを示す。このコードは、拡大された弁輪の形状に最初に形状合致する遠位セクション14Lを備え、このコードの2つの近位セクション14Aおよび14Bが、ループセクション14Lの端部から被験者の脈管を通してアクセスポートまで延在する。アンカー16が弁輪または弁尖組織中に押し込まれ、十分な強度の結合部がこの組織とアンカーとの間に形成された後に(これは4週~8週を要し得る)、プッシュチューブが、被験者の脈管を通してこれらの2つの近位セクション14Aおよび14B上を前進され、最終的にプッシュチューブの遠位端部が、ループセクション14Lの端部に到達する。この時点において、プッシュチューブを遠位方向に押しつつ、コードの2つの近位セクション14Aおよび14Bを近位方向に引くことにより、弁輪が狭まる。(例えば特許文献3に記載されるように)次いで、2つの近位セクション14Aおよび14Bは、ループセクションの直近位置にて共に固定されて弁輪を新規の狭められた状態に保持し、次いでこの固定具の近位側に位置するセクション14Aおよび14Bの部分が、切離および除去される。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0003】

【特許文献1】国際公開第2013/088327号

【特許文献2】国際公開第2014/195786号

【特許文献3】米国特許出願公開第2019/0201198号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本出願は、心臓弁の弁輪の直径を縮小するための代替的なアプローチについて説明する。

【課題を解決するための手段】

30

【0005】

本発明の一態様は、心臓弁の弁輪をサイズ変更するための第1の装置に関する。この弁輪は、初期周長を有する。この第1の装置は、コードおよび少なくとも4個のアンカーを備える。コードは、第1の端部、第2の端部、第1の端部と第2の端部との間に延在する本体、およびコードの第1の端部に配設されたノットまたは固定ループを有する。コードの本体は、ノットまたは固定ループを通ることにより、(a)ノットまたは固定ループを越えて遠位側に位置決めされるループ部分、および(b)ノットまたは固定ループと第2の端部との間に延在する第2の部分形成する。また、ノットまたは固定ループは、コードの本体がノットまたは固定ループに対して摺動可能になるように構成される。少なくとも4個のアンカーは、ループ部分の周囲に分散され、少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、弁輪または隣接する組織の中に植え込まれることにより、植込み直後からループ部分の各部分を弁輪に隣接して保持するように構成される。好ましくは、少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、(a)植込み直後から抜けに抵抗するように、および(b)ノットまたは固定ループを定位置に保持しつつ第2部分を近位方向に引くことにより弁輪の周長が縮小されるようになるために十分な強度を有する弁輪または隣接する組織との結合を、時間の経過とともに発展させるようにも構成される。

40

【0006】

第1の装置のいくつかの実施形態は、ループ部分上に配設された、組織内部成長を許容する材料スリーブをさらに備える。任意選択で、これらの実施形態では、少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、弁輪に対してスリーブの対応する部分を保持することにより、

50

弁輪に隣接するようにループ部分の各部分を保持する。

【0007】

第1の装置のいくつかの実施形態では、少なくとも8個のアンカーが存在する。第1の装置のいくつかの実施形態では、ノットまたは固定ループは、外科医のループノットにより固定される固定ループを含む。第1の装置のいくつかの実施形態では、ノットまたは固定ループは、ヌースノットを含む。

【0008】

第1の装置のいくつかの実施形態では、少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、先鋭な前方端部および後方端部、ならびに前後方向に延在するスロットを備える。任意選択で、これらの実施形態では、スロットは直線状スロットである。

10

【0009】

第1の装置のいくつかの実施形態は、弁輪の周長の縮小後にノットまたは固定ループに隣接する第2の部分に対して取り付けられるクリップをさらに備える。このクリップは、コードのループ部分が拡張するのを防止するように位置決めされる。

【0010】

本発明の別の態様は、三尖弁の弁輪をサイズ変更するための第1の方法に関する。この弁輪は、初期周長を有する。この第1の方法は、弁輪の近傍にコードおよび少なくとも6個のアンカーを送達するステップを含む。コードは、第1の端部、第2の端部、第1の端部と第2の端部との間に延在する本体、およびコードの第1の端部に配設されたノットまたは固定ループを有する。コードの本体は、ノットまたは固定ループを通ることにより、(a) 弁輪の輪郭をたどりノットまたは固定ループを越えて遠位側に位置決めされるループ部分、および(b) ノットまたは固定ループと第2の端部との間に延在する第2の部分形成する。ノットまたは固定ループは、コードの本体がノットまたは固定ループに対して摺動可能になるように構成される。少なくとも6個のアンカーは、ループ部分の周囲に分散される。さらに、この第1の方法は、弁輪または隣接する組織中に少なくとも6個のアンカーを植え込むステップであって、それにより植込み直後から、アンカーのそれぞれが、ループ部分の各部分を弁輪に隣接して保持する、ステップを含む。

20

【0011】

さらに、第1の方法のいくつかの例は、少なくとも6個のアンカーと弁輪または隣接する組織との間に結合が進展するのを待つステップを含む。結合の進展後に、弁輪の周長を縮小させるために、ノットまたは固定ループを定位置に保持しつつ第2の部分が近位方向に引かれる。引くステップの後に、弁輪が拡張するのを防ぐためにコードが固定される。

30

【0012】

第1の方法のいくつかの例では、三尖弁は、中隔弁尖、前尖、および後尖を有する。少なくとも6個のアンカーは、アンカーの中の最初のアンカーがノットまたは固定ループの最も近くに位置し、アンカーの中の最後のアンカーがノットまたは固定ループから最も遠くに位置するように、ループ部分の周囲に分散される。これらの例では、少なくとも6個のアンカーが植え込まれるときに、(a) アンカーの中の最初のアンカーが、中隔弁尖中にまたは中隔弁尖が付着する弁輪の部分中に植え込まれ、(b) アンカーの中の最後のアンカーが、後尖中にまたは後尖が付着する弁輪の部分中に植え込まれる。

40

【0013】

第1の方法のいくつかの例では、少なくとも6個のアンカーは、少なくとも9個のアンカーである。第1の方法のいくつかの例では、ノットまたは固定ループは、外科医のループノットにより固定される固定ループを含む。第1の方法のいくつかの例では、ノットまたは固定ループは、ヌースノットを含む。

【0014】

第1の方法のいくつかの例では、少なくとも6個のアンカーのそれぞれが、先鋭な前方端部および後方端部、ならびに前後方向に延在するスロットを備える。任意選択で、これらの例においては、スロットは直線状スロットである。

【0015】

50

第 1 の方法のいくつかの例では、固定するステップは、ノットまたは固定ループに隣接する第 2 の部分に対してクリップを取り付けるステップを含み、クリップは、コードのループ部分が拡張するのを防止するように位置決めされる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図 1】先行技術の弁輪引絞りインプラントを示す図である。

【図 2】心臓弁の弁輪中に植え込むように構成された弁輪引絞りインプラントの第 1 の実施形態を示す図である。

【図 3】弁輪の直径を縮小するために図 2 のインプラントを使用するための 1 つのアプローチを示す図である。

【図 4】弁輪の再拡張を防止するクリップがコードに対して取り付けられた後の図 2 のインプラントを示す図である。

【図 5】弁輪引絞りインプラントの第 2 の実施形態を示す図である。

【図 6】弁輪引絞りインプラントの第 3 の実施形態を示す図である。

【図 7】図 2 ~ 図 6 の実施形態が三尖弁輪の直径を縮小するために使用される場合にこれらの実施形態を位置決めおよび配向するための好ましい一方法を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、添付の図面を参照として、様々な実施形態を詳細に説明する。これらの図面において、同様の参照数字は同様の要素を示す。

【0018】

図 1 の実施形態は有効ではあるが、特許文献 3 に記載される固定具および切断システムは、2 つの近位セクション 14 A および 14 B を固定および切断しなければならないため比較的複雑である。対照的に、以降で説明する図 2 ~ 図 6 の各実施形態は、1 つのみの近位コードセクションを使用して動作する。これにより、複雑さのより低い固定具およびカッターの使用が可能となり、さらに以降において説明するように大幅な追加の利点を得ることが可能となる。

【0019】

図 2 は、心臓弁の弁輪（例えば僧帽弁輪または三尖弁輪）中に植え込むように設計された弁輪引絞りインプラント 20 の一実施形態を示す。インプラント 20 は、弁輪自体の中に直接的に、または隣接する組織中に（例えば心臓弁の弁尖基部付近においてこれらの弁尖中に）のいずれかに植え込まれ得る。例えば、インプラントが僧帽弁中に設置される場合には、このインプラントは、心房側からカテーテルを經由して僧帽弁輪中に直接的に、または心室側からカテーテルを經由して弁尖中に設置され得る。弁輪または隣接する組織のいずれかに対してインプラントを取り付けるためのこれらの 2 つの代替アプローチは、（異なる構造を有するインプラントに関連して）特許文献 2 において説明されている点に留意されたい。

【0020】

インプラント 20 は、第 1 の端部および第 2 の端部を有するコード 30 を備える。コード 30 の本体は、第 1 の端部と第 2 の端部との間に延在する。本明細書において、「コード」という用語は、モノフィラメントコード、マルチフィラメントコード、編組コード、ワイヤ、および他のコード形状可撓性構造体を含む点に留意されたい。このコードに適した材料としては、ステンレス鋼、ダイニーマ、超高分子重量ポリエチレン、LCP、ナイロン、PET、ダクロン、および他の高強度ポリマーが含まれ、これらはいずれも、生体適合性を有し、弁輪を引き絞るのに十分な強度を有する。いくつかの実施形態では、コード 30 の直径は、0.2 mm ~ 0.4 mm の間である。いくつかの実施形態では、コード 30 の直径は、0.2 mm ~ 0.8 mm の間である。

【0021】

固定ループ 35 L が、コード 30 の第 1 の端部に配設される。本明細書においては、固定ループは、周長が変化しない閉ループを意味する。固定ループ 35 L は、関連技術の当

10

20

30

40

50

業者には明らかな様々なアプローチのいずれかを利用して形成され得る。例えば、固定ループは、コード30の第1の端部に適切なノット（例えば外科医のループノット、パーフェクションノット等）を結んで固定ループを形成することによって形成され得る。また、コード30の第1の端部に固定ループを形成する様々な代替的なノットが使用されてもよい。マルチフィラメントコード30を使用する実施形態では、アイスプライスが、固定ループを形成するために使用され得る。他の実施形態では、別個の金属ループ（図示せず）が、コード30の第1の端部に取り付けられ得る。固定ループ35Lは、コード30の本体が過度の摩擦を生じさせることなく固定ループ35Lを通り摺動し得るのに十分な大きさを有し、固定ループ35Lの真ん中の「目」を通り（図4に関連して以降で説明される）クリップが摺脱するのを防ぐのに十分な小ささを有する。いくつかの実施形態では、固定ループ35Lにより囲まれる面積は、コード30の断面積の3倍未満または2倍未満である。

10

【0022】

コード30の本体は、固定ループ35Lを通ることにより、(a)固定ループ35Lを越えて遠位側に位置決めされるループ部分33と、(b)固定ループ35Lと第2の端部との間に延在する第2の部分31と、を形成する。いくつかの実施形態では、インプラント20が弁輪または隣接する組織の中に最初に植え込まれたときに、ループ部分33の周長は、インプラントが装着されることとなる弁輪の周長に一致する。他の実施形態では、インプラント20が弁輪または隣接する組織の中に最初に植え込まれたときに、ループ部分33の周長は、インプラントが装着されることとなる弁輪の周長よりも若干長い。いくつかの実施形態では、インプラント20が弁輪の中に最初に植え込まれたときに、ループ部分33の周長は、125mm~220mmの間である。いくつかの実施形態では、インプラント20が弁輪の中に最初に植え込まれたときに、ループ部分33の周長は、95mm~285mmの間である。

20

【0023】

固定ループ35Lは、コード30の本体が固定ループ35Lを通り摺動し得るように構成される。図2を精査すると、コード30が固定ループ35Lを通り近位方向に摺動すると（例えば固定ループ35Lが定位置に保持されつつ、コードの第2の部分31が近位方向に引かれると）、コード30のループ部分33の周長は、より短くなり、一方でコード30の第2の部分31の長さは、同時により長くなることが明らかである。

30

【0024】

インプラント20は、コード30のループ部分33の周囲に分散された少なくとも4個のアンカー40を備える。これらの少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、弁輪または隣接する組織の中に植え込まれるように構成され、それによりアンカーは、植込み直後から、ループ部分33の各部分を弁輪に隣接するように保持する。本明細書において示す実施形態では、インプラント20は8個のアンカー40を有する。

【0025】

アンカー40は、弁輪または隣接する組織に対してインプラント20を装着するために使用される。いくつかの好ましい実施形態では、アンカー40は、米国特許第9,517,130号明細書に記載されるように構成されコード30に対して連結されてもよい。この米国特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。またこれは、図2に示すこのアプローチである。各アンカー40が、先鋭な前方端部および後方端部を有し、好ましくは前後方向に延在するスロット45を有する。このスロット45は、コードが弁輪に隣接する位置におかれた後に、アンカーがコード30に対して移動し、弁輪または隣接する組織の中に嵌入することが可能になるように構成される。好ましくは、スロット45は直線状スロットである。

40

【0026】

少なくとも4個のアンカー40のそれぞれが、弁輪または隣接する組織の中に植え込まれるように構成され、それによりアンカーは、植込み直後から、ループ部分33の各部分を弁輪に隣接するように保持する。（例えば、米国特許第10,206,776号明細書

50

の図 8 に示すように、コード 30 が各アンカー中のスロットを通過する実施形態において) アンカー 40 とループ部分 33 との間の相互連結は、直接的なものであってもよい (この米国特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。代替的には、(例えば、米国特許第 10, 206, 776 号明細書の図 56B に示すように、コード 30 がスリーブにより位置に保持され、アンカーがスリーブに対して装着される実施形態において) アンカー 40 とループ部分 33 との間の相互連結は、間接的なものであってもよい。

【0027】

展開に先立ち、インプラント 20 は、アンカー 40 の先鋭な前方端部が組織に対面する状態で、植え込まれることとなる組織に対して対面して位置決めされる。展開の最中に、アンカーローンチャのセットが、(例えばアンカー 40 ごとに 1 つのアンカーローンチャを使用して) アンカー 40 を前方へと駆動する。アンカー 40 の先鋭な前方端部は、組織中に押し込まれ、かえしが、組織中に埋設された状態になり、これによりインプラント 20 が組織に対して取り付けられる。アンカー 40 の植込みは、米国特許第 10, 206, 776 号明細書において説明されるアンカーローンチャを含むがそれに限定されない様々なアプローチを利用して実現され得る。

10

【0028】

アンカー 40 を含むインプラント 20 は、(米国特許出願公開第 2018/0071094 号明細書として公開された) 米国特許出願第 15/699, 604 号において説明される送達システムを使用して弁輪の近傍へと送達されてもよい。この米国特許出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0029】

弁輪または隣接する組織の中にインプラント 20 を植え込んだ後に、弁輪へとインプラント 20 を送達するために使用される送達システムは除去される。この段階で、アンカー 40 は、弁輪に対してコードのループ部分 33 を保持し、コード 30 の第 2 の部分 31 は、弁輪から患者の脈管を通り退出箇所 (例えば右内頸静脈) まで延在する。

【0030】

弁輪または隣接する組織の中にアンカー 40 を植え込んだ直後から、各アンカーは、ループ部分の各部分を弁輪に隣接するように保持することになるが、インプラント 20 と弁輪または隣接する組織との間の結合は、締付けに耐えるのに十分な強度を有さない場合がある。しかし、時間が経過すると (例えば植込み後 1 か月 ~ 3 か月)、アンカー 40 と弁輪または隣接する組織との間の結合は、締付けに耐えるのに十分なものとなる。理論に縛られるものではないが、時間の経過とともに高まる結合強度は、アンカー 40 が弁輪または隣接する組織の中に植え込まれるときに出現する創傷箇所に大きく左右されると考えられている。また、アンカー 40 中にスロット 45 が存在することが、強力な結合を実現するために重要な寄与因子となり得る。

30

【0031】

いくつかの場合において、アンカー 40 は、インプラントの植込み直後に、引絞りに耐えるのに十分な強度で弁輪または隣接する組織に対して装着される場合があり、この場合には、コード 30 は、インプラントの植込み直後に引き絞られてもよい。しかし、他の場合では、装着強度は引絞りに耐えるのに十分なものではない場合がある。この後者の場合には (または施術者が装着強度を認識していない場合には)、植込み直後にコード 30 を引き絞るのは危険となり得る。なぜならば、結合が十分な強度ではない場合に、引絞り動作により弁輪からインプラントが引き離される恐れがあるからである。これらの状況では、アンカー 40 と弁輪または隣接する組織との間の結合が引締めに耐えるのに (例えば創傷箇所および / または組織内部成長の作用により) 十分な強度になるまで待機することが好ましい。

40

【0032】

引締めに耐えるのに十分な強度を有する結合が、インプラント 20 と弁輪または隣接する組織との間に発展した後に、インプラントは、弁輪直径を縮小するために使用され得る状態になる。

50

【 0 0 3 3 】

いくつかの好ましい実施形態では、弁輪直径の引絞りは、カテーテルを介して患者の体外から実現され、この場合には、第2の部分31は、患者の脈管を經由して弁輪から患者の体外まで到達するのに十分な長さ（例えば25cm～100cm）を有するべきである。任意選択で、コード30の近位端部（すなわち第2の端部）は、インプラント20と弁輪との間の結合がより強靱なものへと成長していく最中に、巻き上げられて患者の皮膚の直下に植え込まれた小パウチ内に収められてもよい。

【 0 0 3 4 】

図3は、弁輪の直径を縮小するための好ましい1つのアプローチを示す。このアプローチでは、施術者は、プッシュチューブ50の遠位端部がコード30の固定ループ35Lに到達するまで、コード30の第2の部分31上でプッシュチューブ50を摺動させる。第2の部分31が、インプラント20と退出箇所との間で患者の脈管を通り延在することにより、第2の部分31は、ガイドワイヤとしての役割を果たすことができ、プッシュチューブ50は、このガイドワイヤ上で目的地まで案内され得る。プッシュチューブ50がこの位置にあり、遠位方向（矢印Dで示される）に押されると、プッシュチューブ50は、固定ループ35Lを定位置に保持する。次いで、コード30の第2の部分31が近位方向（矢印Pで示される）に引かれる。次いで、コード30が、ループ部分33の周長がさらに短くなされる方向へと、固定ループ35Lを通り摺動される。また、コード30の第2の部分31がアンカー40により弁輪または隣接する組織に対して強力で装着されることにより、ループ部分33の周長が縮小されることによって、弁輪の直径が縮小される。

【 0 0 3 5 】

弁輪の直径が縮小された後には、ループ部分33の周長が拡張できないようにコード30を固定することにより、以降における弁輪直径の再拡張が防止されなければならない。これを実現するための1つのアプローチは、図4に示すように、固定ループ35Lに隣接するコードの第2の部分31に対してクリップ60を取り付けることである。この目的に適したクリップおよびそれらのクリップを取り付けるためのアプローチの例は、（特許文献3として公開された）米国特許出願第16/234,804号において説明されており、この米国特許出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。（また、この米国特許出願第16/234,804号は、図3に示すプッシュチューブ50および図4に示すクリップ60の機能を組み合わせた方法およびシステムについても説明している。）このアプローチが利用される場合に、クリップは、固定ループ35Lの真ん中の「目」を通りクリップが摺脱することが不可能となるのに十分な大きさを有するべきである。クリップ60が固定ループ35Lに隣接するコードの第2の部分31に対して装着された後に、クリップ60に対して近位に位置するコードの部分を切り捨てることが可能である。また、弁輪の再拡張を防止するために、この「目」を通り摺脱できない大きさを有する他の構造物を固定ループに隣接するコードの第2の部分31に対して装着すること、およびノットを使用して固定ループ35Lに対してコードの第2の部分31を結び付けること等を含むがそれらに限定されない、様々な代替アプローチを利用することができる。

【 0 0 3 6 】

図5の実施形態は、図2の実施形態と同様であるが、追加の構成要素が加えられる。より具体的には、図5の実施形態では、ループ部分33はスリーブ36により囲まれる。このスリーブ36は、組織内部成長を許容する材料から作製されてもよく、例えばPET編組、ナイロン編組、羊毛、絹、または不織ポリマーなどである。結果として、インプラント20が弁輪または隣接する組織の中に植え込まれた後に、インプラント20と接触状態になる組織は、スリーブ36内へとゆっくりと内部成長する。この内部成長により、インプラント20と弁輪または隣接する組織との間の結合が強化され得る。図5に示す実施形態では、スリーブ36は、連続的なチューブ状のものであり、ループ部分33の全長にわたり延在する。代替的な実施形態では（図示せず）、2つ以上の個別のスリーブ片が、1つの連続スリーブの代わりに使用され得る。例えば、N個のアンカー40を有するシステムでは、チューブ状スリーブ片が、個別のN個のアンカー40のそれぞれの間に位置決め

10

20

30

40

50

されてもよく、この場合には、N - 1 個の個別のスリーブ片が使用されることになる。代替的な実施形態では、チューブ状スリーブが使用されなくてもよい。

【0037】

任意選択で、組織内部成長を阻止するライニング（図示せず）が、スリーブ36の内部表面上に設けられてもよい。この内部成長防止ライニングは、最終的に引絞りが実施された場合に、ループ部分33がスリーブ36内において自由に摺動するのを補助し、組織内部成長に起因して周辺組織によりループ部分33が定位置にロックされた状態になるのを防止するのを補助する。スリーブ36の内部表面上の内部成長防止ライニングに適した材料としては、テフロン（登録商標）およびe P T F Eが挙げられる。

【0038】

任意選択で、ループ部分33は、組織内部成長を阻止するコーティング（図示せず）で被覆されてもよい。ループ部分33上のこのコーティングは、インプラント内へと成長する組織がループ部分33に対して付着するのを防ぎ、それによりループ部分33は、最終的に引絞りが実施された場合に、スリーブ36内において自由に摺動することが可能となる。またこのコーティングは、内部成長に起因して周辺組織によりループ部分33が定位置にロックされた状態になるのを防止する。このコーティングに適した材料としては、テフロンおよびe P T F Eが挙げられる。

【0039】

図5の実施形態における弁輪直径の縮小は、図3に関連して上述したものと同一のアプローチを利用して実現され得る。さらに具体的には、同様のプッシュチューブ50が、固定ループ35Lを定位置に保持するために、コードの第2の部分31上で前進された場合に、コード30の第2の部分31を近位方向に引くことにより、ループ部分33の周長がより短くなされ、これにより弁輪直径が縮小される。

【0040】

図5の実施形態におけるコード30の固定は、図4に関連して上述したアプローチのいずれかを利用して実現され得る。

【0041】

図6は、心臓弁の弁輪または隣接する組織中に植え込まれるように設計された弁輪引絞りインプラント20の他の実施形態を示す。この実施形態は、図6の実施形態ではノット35Kが図2の実施形態に関連して上述した固定ループ35Lの代わりに使用されるとい
う点を除いては、あらゆる点において図2の実施形態と同様である。

【0042】

インプラント20は、第1の端部および第2の端部を有するコード30を備える。コード30の本体は、第1の端部と第2の端部との間に延在する。ノット35Kが、コード30の第1の端部に配設される。このノットは、コード30の本体が過度の摩擦を生じさせることなくノット35Kを通り摺動し得るように構成される。この目的に適したノットの一例は、ヌースノット（図6に示す）であり、関連技術の当業者には理解されるように様々な代替のノットが使用されてもよい。

【0043】

コード30の本体は、ノット35Kを通ることにより、(a)ノット35Kを越えて遠位側に位置決めされるループ部分33と、(b)ノット35Kと第2の端部との間に延在する第2の部分31と、を形成する。図6を精査すると、コード30がノット35Kを通り近位方向に摺動すると（例えばノット35Kが定位置に保持されつつ、コードの第2の部分31が近位方向に引かれると）、コード30のループ部分33の周長は、より短くなり、一方でコード30の第2の部分31の長さは、同時により長くなることが明らかである。

【0044】

インプラント20は、コード30のループ部分33の周囲に分散された少なくとも4個のアンカー40を備え、これらの少なくとも4個のアンカーのそれぞれが、ループ部分33の各部分を弁輪に隣接するように保持するように構成される。アンカー40、アンカー

10

20

30

40

50

40とループ部分33との間の相互連結、ならびにアンカー40の送達、展開、および植込みは、いずれも図2～図5の実施形態に関連して上述されている。

【0045】

締付けに耐えるのに十分な強度を有する結合が、インプラントアンカー40と弁輪または隣接する組織との間に発展した後に、インプラント20は、弁輪直径を縮小するために使用され得る状態になり、図3に関連して上述したものと同一のプッシュチューブアプローチは、図6の実施形態を締め付けるために使用され得る。さらに具体的には、施術者は、プッシュチューブの遠位端部がコード30のノット35Kに到達するまで、コード30の第2の部分31上でプッシュチューブを摺動させる。次いで、コード30の第2の部分31が、近位方向に引かれる。次いで、コード30が、ループ部分33の周長がさらに短くなされる方向へと、ノット35Kを通り摺動される。また、コード30のループ部分33がアンカー40により弁輪または隣接する組織に対して強力的に装着されることにより、ループ部分33の周長が縮小されることによって、弁輪の直径が縮小される。

10

【0046】

弁輪の直径が縮小された後には、図2～図5に関連して上述したアプローチのいずれかを利用して、以降における弁輪直径の再拡張が防止される。また、図5に示すオプションのスリーブ36は、図6の実施形態においても使用されてもよい。

【0047】

図2～図6に示す各実施形態は、8個のアンカー40を有するが、異なる個数のアンカー40を使用してもよい。いくつかの好ましい実施形態では、さらに多数の小型アンカーが使用される。例えば、4mm～8mmの長さを有する20個のアンカーが使用されてもよい。他の代替的な実施形態では、16個以上（例えば16個～24個）のアンカーが使用され、他の代替的な実施形態では、8個以上のアンカーが使用される。後者の場合には、アンカーは、より大きなもの（例えば6mm～12mmの長さ）であってもよい。弁輪上にインプラント20を効果的に取り付けるためには、最小で4個のアンカーが必要とされることが予想される。

20

【0048】

図7は、図2～図6に関連して上述した実施形態のいずれかが三尖弁輪の直径を縮小するために使用される場合における、好ましい位置決めおよび配向の（右心房側から見た場合の）平面図を示す。

30

【0049】

三尖弁輪が初期周長を有すると仮定する。コードおよび少なくとも6個のアンカー40A～40Iが、弁輪の近傍まで送達される。図2～図6に関連して上述したアンカーと同様のアンカーが使用され得る。例えば、各アンカーが、先鋭な前方端部および後方端部と、前後方向に延在するスロット（例えば直線状スロット）とを備え得る。

【0050】

コードは、第1の端部、第2の端部、第1の端部と第2の端部との間に延在する本体、およびコードの第1の端部に配設されたノットまたは固定ループ35Lを有する。コードの本体は、ノットまたは固定ループを通ることにより、（a）弁輪の輪郭をたどり、ノットまたは固定ループ35Lを越えて遠位側に位置決めされるループ部分33と、（b）ノットまたは固定ループと第2の端部との間に延在する第2の部分31と、を形成する。ノットまたは固定ループ35Lは、コードの本体がノットまたは固定ループ35Lに対して摺動することが可能になるように構成され、アンカーは、ループ部分33の周囲に分散される。

40

【0051】

コード31/33および固定ループ35Lは、図2～図6に関連して上述されるように構成され得る。例えば、固定ループは、外科医のループノットにより固定されることが可能である。代替的な実施形態では、図7に示す固定ループ35Lは、図6に関連して上述したノット35Kのようなノット（例えばヌースノット、図示せず）と置換されてもよい。図2～図6に関連して上述したように、アンカーは、植込み直後から、各アンカーがル

50

ープ部分の各部分を弁輪に隣接するように保持するように、弁輪または隣接する組織の中に植え込まれる。図7に示す実施形態は9個のアンカー40A~40Iを有するが、異なる個数(例えば6個~24個の間など)のアンカーが使用されてもよい。

【0052】

アンカーの植込み後に、アンカーと弁輪または隣接する組織との間における結合が発展するのを待つ。これは、例えば4週間~8週間を要し得る。(例えば図3に関連して上述したように)結合が発展した後に、ノットまたは固定ループ35Lが定位置に保持された状態で、コードの第2の部分31が近位方向に引かれ、それにより弁輪の周長が縮小される。(例えば図4に関連して上述したように)この引っ張り後に、コード31/33は、弁輪の拡張を防止するために固定される。この固定は、例えばノットまたは固定ループに隣接する第2の部分に対してクリップを取り付けることなどにより実現されてもよく、この場合にクリップは、コードのループ部分が拡張するのを防止するように位置決めされる。

10

【0053】

三尖弁は、中隔弁尖、前尖、および後尖を有する。アンカー40A~40Iは、第1のアンカー40Aがノットまたは固定ループの最も近くに位置し、第9のアンカー40Iがノットまたは固定ループから最も遠くに位置するように、図7に示すようにループ部分の周囲に分散され得る。本明細書において、「最も近い」および「最も遠い」は、コードの長手方向に沿って計測されたものである点に留意されたい。したがって、図7の実施形態では、アンカー40Aは、固定ループ35Lに対して最も近くに位置するアンカーであり、アンカー40Bは、固定ループ35Lに対して2番目に近くに位置するアンカーであり、アンカー40Cは、固定ループ35Lに対して3番目に近くに位置するアンカーであり、等々となる。最終的に、アンカー40Iは、固定ループ35Lに対して9番目に近くに位置するアンカーであり、これは、固定ループ35Lから最も遠くに位置することを意味する。アンカー40A~40Iが植え込まれるときに、第1のアンカー40Aは、中隔弁尖中または中隔弁が付着する弁輪の部分中に植え込まれ、第9のアンカー40Iは、後尖中または後尖が付着する弁輪の部分中に植え込まれる。

20

【0054】

コード31/33、固定ループ35L、およびアンカー40A~40Iが、前段落において説明されたように(例えば図7に示すように)構成され、(ノットまたは固定ループ35Lを定位置に保持しながら)コードの第2の部分31が、近位方向に引かれ、それにより弁輪の周長が縮小される場合に、各アンカー40A~40Iに対して印加される力の量は、均一ではなくなる。対照的に、投げ輪のような引き構成が非対称的であることにより、図7の右側のいくつかのアンカー(例えば40E~40H)に対して印加される力は、図7の左上1/4側のアンカー(例えば40Bおよび40C)に対して印加される力よりも大きくなる。

30

【0055】

最初はこれが問題を有するようと思われるが、解剖学的構造体における局所的な差異により、前尖と後尖との間の境界部のより近くにおいて弁輪中に押し込まれるアンカー(例えばアンカー40E~40H)は、中隔弁尖の上半分の近くにおいて弁輪中に押し込まれるアンカー(例えばアンカー40Bおよび40C)に比べて、弁輪に対してより強固な連結をしばしば実現することが判明している。また、より強固な連結を伴うアンカーがより大きな力を被り、一方でより脆弱な連結を伴うアンカーがより小さな力を被るため、この解剖学的差異が、上述のアンカーのそれぞれが被る力における差異と良好に合致する。

40

【0056】

さらに、心臓の右側の拡張は、典型的には一方向的であり、心臓の右側壁は外側に移動するが、隔壁は比較的不变状態にとどまる。したがって、心臓の右側に対してより高い引張力を印加することにより、心臓の右側(図7に示す前尖および後尖に対応する)をその元の位置に向かって移動させて戻すことが有利となる。これは、図7に関連して上述した構成が有利であるさらにもう1つの理由となる。

50

【 0 0 5 7 】

さらに、先行技術の図 1 の構成は、弁輪の締付けを実現するためにループ部分から延在するコードの 2 つのセクションに依拠するが、図 2 ~ 図 7 に関連して上述した実施形態はいずれも、弁輪を締め付けるためにループ部分から延在するコードの 1 つのみのセクションを必要とする。この 2 セクションから 1 セクションへの縮小により、コードを直径縮小状態に固定する固定具の設計を単純化することが可能となり、コードの固定後にコードを切断するための機構の設計を単純化することが可能となり、患者内にデバイスを設置するために使用されるカテーテルの直径を縮小することが可能となるため有利である。さらに、図 2 ~ 図 7 に関連して上述した実施形態はいずれも、単一のコードが調節箇所から延在する閉ループを有する。この構成により、（コードの近位セクション 1 4 A および 1 4 B の一方を強く引くことにより、近位セクションに対して最も近くに位置するアンカー 1 6 が引き抜かれる恐れのある、先行技術の図 1 の構成と比較して）コードの第 2 の部分を引いた場合に各アンカーを引き抜いてしまうリスクが劇的に軽減される。

10

【 0 0 5 8 】

心臓弁（例えば僧帽弁または三尖弁）の弁輪上にまたは隣接する組織中にインプラントを設置する状況において図 2 ~ 図 6 の実施形態を上述したが、同装置は、（関係する解剖学的構造体により決定されるようなサイズへのスケージングのための適切な修正を伴いながら）他の解剖学的通路または他の解剖学的環状部を引き絞るために使用されることも可能である点に留意されたい。これらの他の解剖学的状況では、アンカーは、解剖学的通路中にまたは解剖学的通路に隣接する組織中に植え込まれる場合がある。創傷箇所および / または組織治癒によりインプラントと組織との間の結合が強固になるのを待った後に、（例えばプッシュチューブを使用して）固定ループ 3 5 L またはノット 3 5 K を定位置に保持しつつコード 3 0 の第 2 の部分 3 1 を引くことにより、解剖学的通路の直径が縮小される。

20

【 0 0 5 9 】

特定の実施形態を参照として本発明を開示したが、添付の特許請求の範囲に定義されるような本発明の範囲から逸脱することなく、説明された実施形態に対する多数の修正、代替、および変更が可能である。したがって、本発明は、説明した実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲の文言により定義される全範囲およびその均等物を含むように意図される。

30

【 符号の説明 】

【 0 0 6 0 】

- 1 4 A コードの近位セクション
- 1 4 B コードの近位セクション
- 1 4 L コードの遠位セクション、ループセクション
- 1 6 アンカー
- 2 0 弁輪引絞りインプラント
- 3 0 コード
- 3 1 コードの第 2 の部分
- 3 3 コードのループ部分
- 3 5 K ノット
- 3 5 L 固定ループ
- 3 6 スリーブ
- 4 0 アンカー
- 4 0 A アンカー
- 4 0 B アンカー
- 4 0 C アンカー
- 4 0 D アンカー
- 4 0 E アンカー
- 4 0 F アンカー

40

50

- 40 G アンカー
- 40 H アンカー
- 40 I アンカー
- 45 スロット
- 50 プッシュチューブ
- 60 クリップ

【図面】

【図 1】

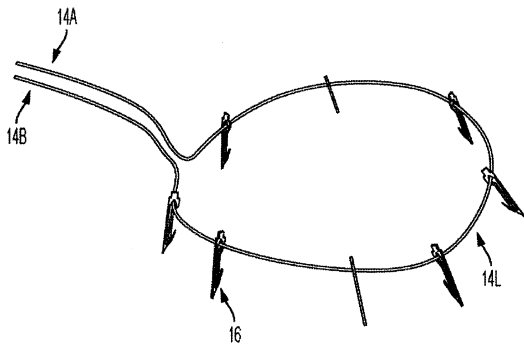


FIG. 1
先行技術

【図 2】

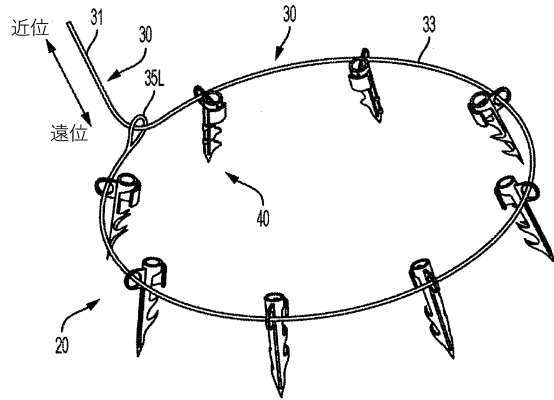


FIG. 2

10

20

【図 3】

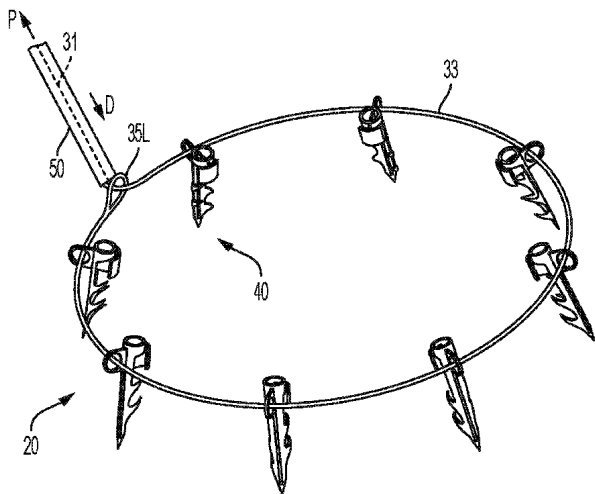


FIG. 3

【図 4】

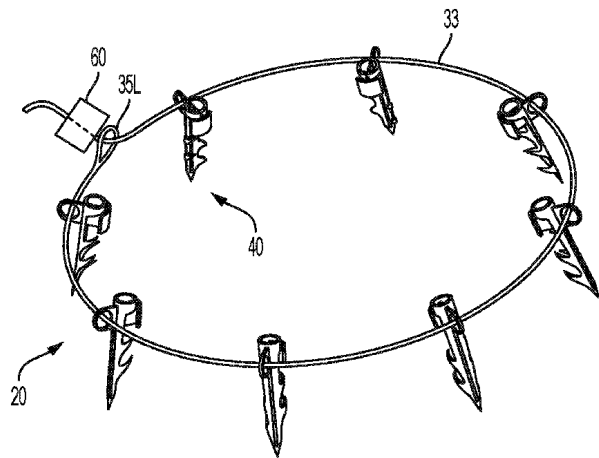


FIG. 4

30

40

50

【 図 5 】

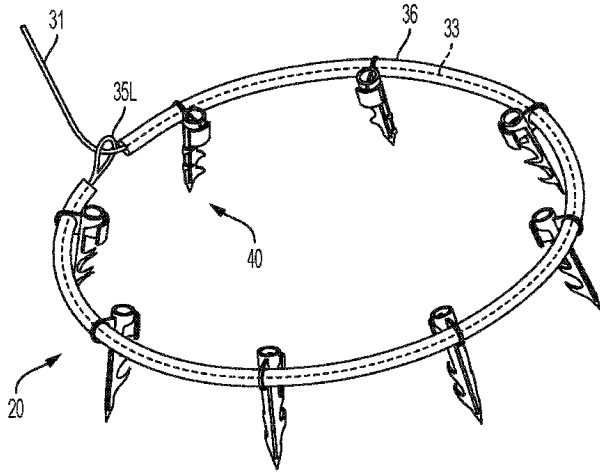


FIG. 5

【 図 6 】

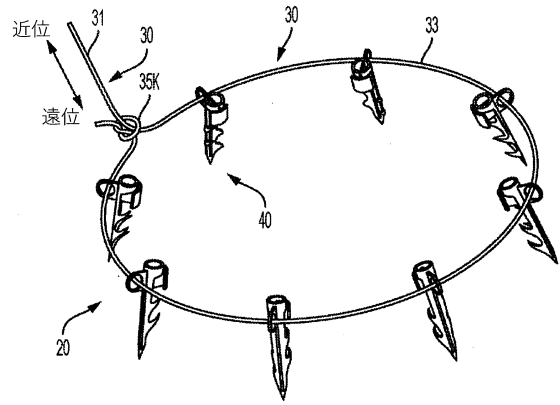


FIG. 6

10

【 図 7 】

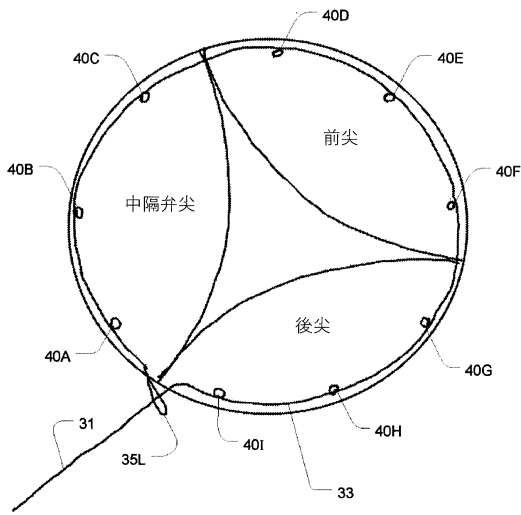


FIG. 7

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/052438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61F2/24 ADD.		
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) A61F		
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) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/046488 A2 (MEDTRONIC VASCULAR INC [US]; DOUK NAREAK [US] ET AL.) 26 May 2005 (2005-05-26)	1, 2, 5, 6, 9
Y	paragraph [0045] - paragraph [0054]; figures 4, 5	3, 4, 7, 8
Y	----- WO 2017/204848 A1 (CARDIAC IMPLANTS LLC [US]) 30 November 2017 (2017-11-30) paragraph [0055] - paragraph [0067]; figures 2-4	3, 4, 7, 8
A	----- US 10 398 555 B2 (CARDIAC IMPLANTS LLC [US]) 3 September 2019 (2019-09-03) column 3, line 38 - column 6, line 61; figures 1-9	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 18 December 2020		Date of mailing of the international search report 12/01/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Varone, Anna

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/052438

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: 10-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-18 are considered a method for treatment of the human or animal body by surgery (Rule 39.1(iv) PCT) as involving the insertion and implantation of an implant to an implantation site in the heart.
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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:

- 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 an 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.:

30

40

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/US2020/052438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005046488 A2	26-05-2005	EP 1689329 A2	16-08-2006
		JP 2007510525 A	26-04-2007
		US 2007051377 A1	08-03-2007
		WO 2005046488 A2	26-05-2005

WO 2017204848 A1	30-11-2017	CA 3024628 A1	30-11-2017
		CN 109310496 A	05-02-2019
		EP 3463191 A1	10-04-2019
		JP 6560466 B2	14-08-2019
		JP 2019516523 A	20-06-2019
		KR 20180132928 A	12-12-2018
		US 9517130 B1	13-12-2016
		WO 2017204848 A1	30-11-2017

US 10398555 B2	03-09-2019	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

1 8

(72)発明者 ニムロッド・メラ

イスラエル・3 6 5 8 2・クファル・イエホシュア・シムタット・ハガニム・1

Fターム(参考) 4C097 AA27 BB01 BB09 CC05 CC12 CC18 SB09