

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年10月3日(03.10.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/188663 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 17/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/011706
- (22) 国際出願日: 2019年3月20日(20.03.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2018-063998 2018年3月29日(29.03.2018) JP
- (71) 出願人:テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 伊藤 祐貴 (ITO, Yuki); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 生野 恵理 (IKUNO, Eri); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 千葉剛宏, 外(CHIBA Yoshihiro et al.); 〒1510053 東京都渋谷区代々木 2 丁目 1 番 1 号 新宿マインズタワー 1 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, 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, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) Title: EMBOLIC MATERIAL AND METHOD OF MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称: 塞栓材及びその製造方法

FIG. 5A

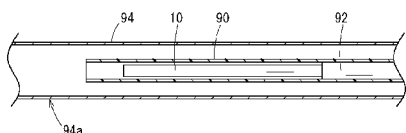


FIG. 5B

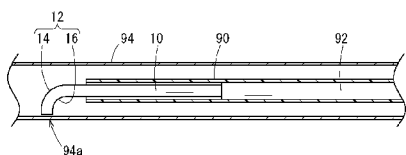
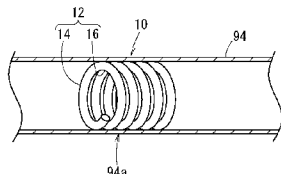
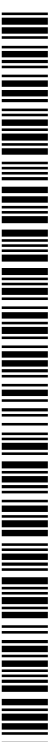


FIG. 5C



(57) Abstract: An embolic material (10) which prevents flow of a biological fluid by being placed in a body lumen via a catheter (90), the embolic material (10) comprising a material that swells by contacting the biological fluid. The embolic material (10) includes a long filler (12) that is formed smaller than an inner diameter of the catheter (90). The filler (12) prevents the flow of the biological fluid by bending when brought into contact with the biological fluid due to the difference in swelling characteristics between a first side portion (14) and a second side portion (16) that extend in parallel in a longitudinal direction.

(57) 要約: カテーテル (90) を介して生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材 (10) であって、生体液に接すると膨潤する材料よりなり、カテーテル (90) の内径よりも細く形成された長尺な充填体 (12) を備え、その充填体 (12) は長尺方向に並列して伸びた第1の側部 (14) と第2の側部 (16) との間で膨潤特性に差を有することにより生体液と接した際に湾曲することで生体液の流れを阻止する。



WO 2019/188663 A1

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称 : 塞栓材及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、生体管腔内に留置されて生体液の流れを阻止する塞栓材及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来より、生体管腔の生体液（例えば、血液）の流れを阻止するべく、生体管腔内に塞栓材を留置する処置が行われている。具体的には、生体液と接すると凝固する液体状の塞栓材を生体管腔内に注入する方法や、ビーズ状又は糸状に形成された塞栓材をカテーテル等を介して留置する方法がある。

[0003] 特表2002-539853号公報、特表2004-537353号公報、特表2011-507637号公報、及び特表2013-505791号公報は、塞栓材の留置方法を開示する。

[0004] また、” A Novel and Simple Technique for Embolization of Type 2 Endoleaks Through Direct Sac Access From the Distal Stent-graft Landing Zone” , G. Coppi et-al., European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Volume 47 Issue 4 p.394-401, April/2014には、液体塞栓材を注入する方法が記載されている。

発明の概要

[0005] しかしながら、液体状の塞栓材を生体管腔内に留置する方法では、凝固する前の塞栓材が生体液の流れに流されて所望の位置から移動してしまい、意図しない場所を塞栓してしまうことにより、新たな合併症を生じるおそれがある。また、ビーズ状又は糸状に成形された塞栓材も液体塞栓材と同様に、生体液の流れによって所望の位置から移動してしまうおそれがある。

[0006] 本発明は、生体液の流れによって移動することなく所望の位置で生体液の流れを阻止できる塞栓材及びその製造方法を提供することを目的とする。

[0007] [1] 前記の目的を達成するために、本発明の一観点に係る塞栓材は、生

体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材であって、生体液に接すると膨潤する材料よりなる長尺な充填体を備え、前記充填体は、前記充填体の径方向において第1の側部と第2の側部とを有し、前記第1の側部と前記第2の側部は、膨潤特性に差を有することを特徴とする。

[0008] 上記の塞栓材によれば、長尺な充填体はその膨潤特性の差によって湾曲するため、湾曲した部分が生体管腔に引っ掛かることにより、生体液の流れによって移動するのを防止できる。その結果、所望の位置に留まって膨潤して生体液の流れを阻止できる。

[0009] [2] 上記の塞栓材において、前記膨潤特性の差は、膨潤速度の差であってもよい。このように、第1の側部と第2の側部との間に膨潤速度の差がある場合には、充填体が膨潤する過程において、第1の側部と第2の側部との間に長さの差を生じて湾曲した構造が形成される。これにより、塞栓材の生体液の流れによる移動を防ぐことができる。

[0010] [3] 上記の塞栓材において、前記膨潤特性の差は、平衡膨潤率の差であってもよい。このように、第1の側部と第2の側部との間に平衡膨潤率の差がある場合には、充填体が膨潤しきった状態において、第1の側部と第2の側部との間に長さの差が維持されるため、膨潤後も湾曲した状態が維持される。これにより、塞栓材の生体液の流れによる移動を防ぐことができる。

[0011] [4] 上記の塞栓材において、前記第1の側部の表面積を前記第2の側部の表面積よりも大きくしてもよい。これにより、第1の側部への水分の浸入速度が第2の側部への水分の浸入速度よりも速くなるため、第1の側部の膨潤速度が相対的に早くなる。その結果、塞栓材の膨潤過程において湾曲が形成され、塞栓材の生体液の流れによる移動を防ぐことができる。

[0012] [5] 上記の塞栓材において、前記第1の側部の多孔密度の密度を前記第2の側部の多孔密度よりも大きくしてもよい。この場合には、第1の側部の表面積が大きくなるため、第1の側部の膨潤速度が第2の側部の膨潤速度よりも速くなる。

[0013] [6] この場合において、前記充填体の前記第1の側部側に前記生体液に

接触することで溶脱して多孔質を形成する造孔剤が含まれていてもよい。

[0014] [7] 上記の塞栓材において、前記充填体の前記第2の側部側に前記生体液に溶解しない不溶性粒子が含まれていてもよい。このような不溶性粒子は、充填体への水分の浸入を妨げることにより、第2の側部の膨潤速度を遅くすることができる。すなわち、第1の側部の膨潤速度が第2の側部の膨潤速度よりも速くなり、塞栓材に湾曲を形成できる。

[0015] [8] 上記の塞栓材において、前記充填体の前記第2の側部側に前記充填体よりも平衡膨潤率の低い材料よりなる糸状の構造物が含まれていてもよい。糸状の構造物が含まれている第2の側部は、充填体の膨潤率が小さくなることで、湾曲を生じる。

[0016] [9] 上記の塞栓材において、第2の側部を防水膜で覆ってもよい。これにより、第2の側部が水と接する面積が減少するため、第2の側部の膨潤速度を遅くすることができる。すなわち、第1の側部の膨潤速度が第2の側部の膨潤速度よりも速くなり、塞栓材に湾曲を形成できる。

[0017] [10] 上記の塞栓材において、前記第1の側部のイオン強度を前記第2の側部のイオン強度よりも高くしてもよい。イオン強度が高い部分は水の浸入速度が速くなるため、第1の側部の膨潤速度を第2の側部の膨潤速度よりも速くすることができる。

[0018] [11] また、本発明の別の観点に係る塞栓材の製造方法は、生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、複数の組成物を含むヒドロゲルの原料溶液を調製する工程と、前記原料溶液の一部に前記組成物の一部を偏在化させる工程と、前記原料溶液を重合させてヒドロゲルを形成して前記組成物の一部の偏在化を固定する工程と、を有することを特徴とする。

[0019] [12] 上記の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は、添加剤として水溶性の粒子又は非水溶性の粒子を含み、前記添加剤を沈殿させることにより前記添加剤を偏在化させてもよい。

[0020] [13] 上記の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は、添加剤とし

て表面電位を有する粒子を含み、前記原料溶液に電場を印加することにより前記添加剤を偏在化させてもよい。

[0021] [14] 上記の塞栓材の製造方法において、前記ヒドロゲルの形成後に前記添加剤を溶出させることで、前記ヒドロゲルの一部に多孔質部分を形成してもよい。

[0022] [15] 上記の塞栓材の製造方法において、前記原料溶液は高分子電解質を含み、前記原料溶液に電場を印加することにより前記高分子電解質を偏在化させてもよい。

[0023] 上記観点に係る塞栓材によれば、生体液の流れによって移動することなく所望の位置で生体液の流れを阻止できる。また本発明に係る塞栓材の製造方法によれば、生体液の流れによって移動することなく所望の位置で生体液の流れを阻止できる塞栓材が得られる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]図1Aは本発明の第1の実施形態に係る塞栓材の斜視図であり、図1Bは図1AのI B-I B線に沿った断面図である。

[図2]図2A、図2B及び図2Cは図1Aの塞栓材の製造方法を工程順に示す斜視図である。

[図3]図3Aは、図1Aの塞栓材の長尺方向に切れ込みを入れる例を示す斜視図であり、図3Bは幅方向に切れ込みを入れる例を示す斜視図であり、図3Cは格子状に切れ込みを入れる例を示す斜視図であり、図3Dは溝状の切れ込みを入れる例を示す斜視図である。

[図4]図4Aは、第1の実施形態の塞栓材の別の製造方法に用いるチューブを示す端面斜視図であり、図4Bは図4Aのチューブを用いて作製した塞栓材の斜視図である。

[図5]図5Aは、カテーテルを塞栓材の留置位置に移動させる工程を示す模式図であり、図5Bはカテーテルから塞栓材を押し出す工程を示す模式図であり、図5Cは塞栓材で生体液の流れを阻止した状態を示す模式図である。

[図6]図1Aの塞栓材を大動脈瘤の治療に用いた例を示す模式図である。

[図7]図7 A、図7 B、及び図7 Cは第2の実施形態に係る塞栓材の製造方法を工程順に示す断面図である。

[図8]図8 Aは、第3の実施形態に係る塞栓材の製造方法を示す断面図であり、図8 Bは、第3の実施形態に係る塞栓材の断面図である。

[図9]第4の実施形態に係る塞栓材の断面図である。

[図10]図10 Aは、第5の実施形態に係る塞栓材の断面図であり、図10 Bは第5の実施形態に係る塞栓材の製造方法を示す模式図である。

[図11]図11 Aは、第5の実施形態の変形例1に係る塞栓材の製造に使用するチューブの斜視図であり、図11 Bは第5の実施形態の変形例1に係る塞栓材の製造に使用するマスクの斜視断面図である。

[図12]第5の実施形態の変形例2に係る塞栓材の製造方法を示す模式図である。

[図13]図13 A、図13 B及び図13 Cは、第5の実施形態の変形例3に係る塞栓材の製造方法を工程順に示す断面図である。

[図14]図14 Aは、第6の実施形態に係る塞栓材の断面図であり、図14 Bは第6の実施形態に係る塞栓材の製造方法を示す模式図である。

[図15]図15 Aは、第7の実施形態に係る塞栓材の断面図であり、図15 Bは第7の実施形態に係る塞栓材の製造方法を示す模式図である。

[図16]第8の実施形態に係る塞栓材の断面図である。

発明を実施するための形態

[0025] 以下、本発明の好適な実施形態を挙げ、添付の図面を参照して詳細に説明する。

[0026] (第1の実施形態)

本実施形態に係る塞栓材10は、図1 Aに示すように、長尺な充填体12を有している。この充填体12は、カテーテル90(図5 A~図5 C参照)を介して生体の血管内に注入されるものであり、膨潤する前の状態(乾燥状態)において、その幅Wは、使用するカテーテル90の内径よりも小さく形成されている。幅Wは例えば、0.2 mm~2 mm程度に形成される。また

、充填体12の長さLは、乾燥状態において0.5cm~100cmの長さに形成される。このような充填体12は、長さLと幅Wとの比率(L/W)が、少なくとも2以上の長尺状に形成される。充填体12の断面形状は図示のような矩形に限定されるものではなく、円形、楕円形又は多角形等の形状に形成してもよい。また、充填体12は、中心部に中空部が設けられた管状に形成されたものであってもよい。

[0027] このような充填体12は、生体液中の水分と接することにより膨張するヒドロゲルによって構成される。ヒドロゲルは、水分を吸収することで膨潤するポリマー材料であり、立体的な網目状に架橋されたポリマー鎖を有する。乾燥状態において、ポリマー鎖は絡み合った状態となっている。このポリマー鎖に水分子が拡散すると、ポリマー鎖がほどけて網目構造が水分子を含んで膨らむことにより膨潤する。

[0028] ヒドロゲルには、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート及びそれらの誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等のポリオールの架橋重合体、又は多糖系のヒドロゲル等を用いることができる。

[0029] この充填体12は、図1Bの断面図において、充填体12の長尺方向に伸びた第1の側部14と、これに平行に伸びる第2の側部16との間で膨潤特性に差異が設けられている。本実施形態においては、ヒドロゲルの膨潤特性の一つとして、膨潤速度に着目し、第1の側部14の付近と第2の側部16の付近とでヒドロゲルの膨潤速度を変えている。

[0030] 具体的には、第1の側部14には所定の深さの切れ込みが複数設けられており、第1の側部14の表面積が、第2の側部16の表面積よりも大きくなるように形成されている。このように構成することにより、第1の側部14からの水分の浸入速度が、第2の側部16からの水分の浸入速度よりも速くなる。ヒドロゲルの膨潤速度は、水分の浸入速度が速くなるほど増加する。そのため、充填体12が膨潤する過程において、過渡的に第1の側部14が第2の側部16よりも長くなることで、湾曲を生じる。

- [0031] このような塞栓材 10 は、図 2 A ~ 図 2 C に示す工程により作製される。まず、図 2 A に示すように、薄板状のヒドロゲル 12 a を形成する。このヒドロゲル 12 a は、例えば、エチレン性不飽和モノマーを放射線、熱、酸化還元剤、又は求核試薬等により架橋結合させることで作製できる。その原料溶液には、エチレン性不飽和モノマーと、架橋構造を形成する架橋剤と、適当な溶媒が含まれていてよい。このような原料溶液を型に流し込む。
- [0032] ここでは、エチレン性不飽和モノマーとして、例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、t-ブチルアクリルアミド、N、N'-メチレンビスアクリルアミド、N-ビニルピロリジノン、N-イソプロピルアクリルアミド、アクリル酸、並びに、水酸基、硫酸基、その塩、アミノ基、又は/及びアンモニウム基を有するエチレン性不飽和カルボン酸等を用いることができる。
- [0033] 架橋剤は、少なくとも2つの官能基を有する分岐した分子を含む化合物であり、例えば、エステル、カーボネート、チオエステル、カルバメート、オキサレート、チオエステル、N、N'-メチレンビスアクリルアミド及びエチレングリコールジメタクリレート等を用いることができる。
- [0034] 原料溶液中のエチレン性不飽和モノマーの重合は、電離放射線、紫外光、又は熱などの刺激により重合してヒドロゲルを形成するが、必要に応じてフリーラジカルを発生させて反応を開示させる重合開始剤を含んでいてもよい。重合開始剤としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 又はその誘導体等を用いることができる。
- [0035] 上記の原料溶液には、塞栓材 10 の血管 94 内での留置位置 94 a の確認や、留置後の状態を確認するために、可視化剤が含まれていてもよい。可視化剤としては、硫酸バリウム、ビスマス、タンタル、白金、金などの放射線を透過しにくい元素を含んだ固体粒子をヒドロゲル中に分散させる方法で導入することができる。また、塩素、臭素、及びヨウ素等の原子番号が大きな原子を含む有機化合物を、ポリマーに重合させる方法で導入してもよい。
- [0036] 溶媒は、例えば、イソプロピルアルコール、ジクロロメタン、アセトン、

水、エタノール等、若しくはこれらの組み合わせを用いることができる。

[0037] 原料溶液は、型に流し込まれた後、熱水（100℃）などの熱媒体により数時間加熱する方法、電離放射線又は紫外線を照射する方法などで、原料溶液を重合させることにより、図2Aに示す薄板状のヒドロゲル12aが形成される。

[0038] 次に、図2Bに示すように、薄板状のヒドロゲル12aの表面に切れ込み18を入れる。この切れ込み18は、ナイフ刃やレーザー光などでヒドロゲル12aの表面側の一部を切ることで形成される。この切れ込み18のパターンとしては、例えば図3Aに示すように充填体12の長尺方向に伸びた切れ込み18を入れてもよい。また、図3Bに示すように、充填体12の長尺方向と交差する向きの切れ込み18aを入れてもよい。或いは、図3Cに示すような格子状の切れ込み18、18aや、図3Dのような、充填体12の長尺方向に伸びる溝状の切れ込み17を入れてもよい。

[0039] 次に、図2Cに示すように、切れ込み18が形成されたヒドロゲル12aを洗浄及び乾燥させた後、ナイフ刃又はレーザー加工機等で細長く糸状に切断する。これにより細長く長尺に成形された充填体12を有する塞栓材10が完成する。

[0040] 上記のような層状にヒドロゲルを形成した後切断して塞栓材10を作製する方法以外にも、所定の断面形状を有するチューブ内でヒドロゲルを重合させて塞栓材10を形成してもよい。以下、本実施形態の塞栓材10の別の製造方法について説明する。

[0041] この製造方法では、図4Aに示すチューブ19を用いてヒドロゲルの重合反応を行う。このチューブ19は、内周部19aの一部に複数の凸部19bが形成されている。これらの凸部19bは、チューブ19の軸方向に沿って伸びており、周方向の一部分に集中して形成されている。これらの凸部19bと対向する部分は、平滑な内周部19aで形成されている。このようなチューブ19としては、例えば、デュポン社製のHYTREL（登録商標）から製造されたチューブを用いることができる。このようなチューブ19は、

所定の溶媒中で溶解させることができ、チューブ19からの充填体12の取り出しが容易になる。

[0042] このチューブ19内にヒドロゲルの原料溶液を充填する。その後、チューブ19内で原料溶液の重合反応（架橋反応）を行わせてヒドロゲルを形成する。重合反応は、チューブ19を熱水（100℃）などの熱媒体により数時間加熱する方法、若しくは、電離放射線又は紫外線をチューブ19に照射する方法などで、原料溶液を重合させる。

[0043] その後、チューブ19を所定の溶媒に溶解させることにより除去することにより、図4Bに示す充填体12Aを得る。この充填体12Aは、長手方向の一方の側部（第1の側部14）において、チューブ19の凸部19bを反映した複数の溝18Aを有している。これらの溝18Aが形成された第1の側部14は、平滑な周面よりなる他方の側部（第2の側部16）よりも表面積が大きく、その分膨潤速度が速くなっている。その後、充填体12を洗浄及び乾燥させることで、本実施形態の塞栓材10が得られる。以上のようにして作製された塞栓材10は、以下のように作用する。

[0044] 図5Aに示すように、乾燥状態の塞栓材10は、カテーテル90内に挿入される。カテーテル90は、生体管腔として例えば血管94に挿入される。そのカテーテル90の先端は、血管94内の留置位置94aに到達するまで患者の血管94内を進められる。カテーテル90が留置位置94aに到達すると、図5Bに示すように、塞栓材10がプッシャー92によって押し出される。押し出された塞栓材10は、血液と接触することによって、膨潤を開始する。

[0045] 塞栓材10の充填体12は、第1の側部14の膨潤速度が第2の側部16の膨潤速度よりも速いため、第1の側部14側の方が長く伸び、第2の側部16の方が短い状態となり、この長さの差によって湾曲を生じる。図5Cに示すように、血管94内に押し出された塞栓材10は湾曲して円環状又はコイル状（らせん状）の立体構造物を形成する。この立体構造物は、血管94の内径よりも大きいため、塞栓材10は、生体液の流れによって押し流され

ることなく、血管94の留置位置94aに詰まる。図示の例に限らず、塞栓材10は、必要に応じて複数本留置される。

[0046] その後、留置位置94aに留置された塞栓材10が膨潤することにより、血管94の留置位置94aを隙間なく満たして塞栓が完了する。なお、図示のような塞栓材10のコイル状（らせん状）の湾曲は、生体管腔（血管）内の移動防止に対して必須のものではない。塞栓材10は、必ずしもコイル状（らせん状）に湾曲する必要はなく、血管94の内壁に湾曲した状態で接して、変形による応力を発揮しながら血管94の内壁に接するだけでも、生体液の流れに対する抵抗力を発揮する。すなわち、血管94の内径よりも塞栓材10の直径が僅かに小さく、円環状に湾曲できるスペースがない場合であっても、生体液の流れによって移動することなく、塞栓材10が血管94内を塞栓することができる。

[0047] また、塞栓材10は、血管94の塞栓だけでなく、図6に示すように、大動脈瘤96の治療に用いることもできる。大動脈瘤96の治療には、患者への侵襲が少なく、負担が小さなステントグラフト治療が行われている。このステントグラフト治療は、大動脈瘤96に人工血管（ステントグラフト102）を設置することで、大動脈瘤96への血液の流入を阻止する治療である。

[0048] ところが、ステントグラフト治療では、幾つかの合併症を起こすことが知られている。その一つとして、タイプ2エンドリーク（Type2 endoleaks）がある。タイプ2エンドリークは、大動脈瘤96から末端の血管（分枝血管98）に向けて順行性に抜けていた血流がステントグラフト102を設置することによって、分枝血管98側から大動脈瘤96内に逆行し、大動脈瘤96内に血液が溜まる合併症である。これを長期間放置すると、逆流した血液により大動脈瘤96が拡大してしまうこともある。このような、タイプ2エンドリークは、長期的な期間で見ると、ステントグラフト治療を行った患者の2～3割程度に発生するとされる。

[0049] そこで、図示のように、本実施形態の塞栓材10を大動脈瘤96に留置し

て大動脈瘤 96 を塞栓することで、タイプ 2 エンドリークを治療することができる。この場合には、大動脈瘤 96 につながる分枝血管 98 若しくは、ステントグラフト 102 と腸骨動脈 97（又は大動脈 95）との間からカテーテル 100 を大動脈瘤 96 内に挿入し、そのカテーテル 100 を通じて塞栓材 10 を大動脈瘤 96 内に留置する。この塞栓材 10 は、大動脈瘤 96 内で膨潤することで、大動脈瘤 96 を塞栓し、大動脈瘤 96 への血液の流入を阻止する。

[0050] 塞栓材 10 は、充填体 12 が膨潤特性の差によって湾曲してコイル状の構造物を形成し、大動脈瘤 96 につながる分枝血管 98 の直径よりも大きく広がる。そのため、塞栓材 10 は、従来の液体塞栓材やビーズ状の塞栓材とは異なり、分枝血管 98 に進入することはない。したがって、塞栓材 10 によれば、分枝血管 98 を介した遠位塞栓による合併症を起こすことなく、安全に大動脈瘤 96 を塞栓できる。このように、本実施形態の塞栓材 10 は、タイプ 2 エンドリークの治療にも好適である。

[0051] 以上のように、本実施形態の塞栓材 10 によれば、長尺な充填体 12 がその膨潤特性の差によって湾曲するため、湾曲した部分が生体管腔に引っ掛かることにより、生体液の流れによって移動するのを防止できる。その結果、所望の位置に留まって膨潤して血流を阻止できる。

[0052]（第 2 の実施形態）

第 2 実施形態に係る塞栓材 20 は、図 7C に示すように、多孔質の充填体 22 よりなる。その充填体 22 の多孔密度（孔の密度）は、第 1 の側部 14 の多孔密度の方が第 2 の側部 16 の多孔密度よりも多くなっている。これにより、第 1 の側部 14 の方が第 2 の側部 16 よりも表面積が大きくなっており、膨潤速度も第 1 の側部 14 の方が大きくなっている。このような充填体 22 は、以下のようにして作製される。

[0053] まず、図 7A に示すように、充填体 22 の原料溶液 22a を調製し、これを型の中に入れる。本実施形態の原料溶液 22a には、エチレン性不飽和モノマーと、架橋剤と、重合開始剤と、溶媒とに加えて、造孔剤 24 が含まれ

ている。エチレン性不飽和モノマー、架橋剤、重合開始剤及び溶媒については、第1の実施形態と同様のものを使用できる。

[0054] 造孔剤24は、原料溶液22aに対して溶けきれない過飽和の状態とした可溶性の物質、又は原料溶液22aに対して不溶性であって洗浄液に対して可溶性の物質からなる。また、造孔剤24に水溶性の粒子を用いる場合には、原料溶液22aに適宜有機溶媒を混和させて溶媒の極性を落としておくことで、造孔剤24の溶解を防ぐようにしてもよい。造孔剤24は、具体的には、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、氷、スクロース及び重炭酸ナトリウムなどを用いることができる。また、造孔剤24は、原料溶液22aよりも比重が大きく、原料溶液22a中に沈殿する物質、又は原料溶液22aよりも比重が小さくて原料溶液22a中で浮上する物質を用いることが好ましい。この造孔剤24は、原料溶液22a中で例えば500 μ m以下の径の粒子として分散している。

[0055] 上記の造孔剤24を含んだ原料溶液22aは、攪拌して均一に懸濁させた後、型の中に流し込む。本実施形態の型は、薄板状のヒドロゲルを形成するためのものであってもよいし、チューブであってもよい。このようなチューブとしては、例えば、デュポン社製のHYTREL（登録商標）から製造された所定の径のチューブを用いることができる。このチューブは、所定の溶媒中で溶解させることができ、チューブからの充填体22の取り出しが容易になる。

[0056] 次に、図7Bに示すように、所定の時間、原料溶液22aを静置する。これにより、原料溶液22aよりも比重が大きな造孔剤24の粒子が沈殿し、型の底部付近に造孔剤24の粒子が集まってくる。その後、造孔剤24が沈殿した原料溶液22aを加熱することにより、重合反応を開始させてヒドロゲル22bを形成する。これにより、造孔剤24の位置が固定され、底部に造孔剤24を多く含んだヒドロゲル22bが形成される。

[0057] なお、造孔剤24を原料溶液22a中で偏在させる方法は、造孔剤24を沈殿させる方法以外にも種々の方法を採用することができる。例えば、造孔剤2

4に電荷を有する粒子を用い、電場により造孔剤24を偏在させることができる。この場合には、例えば、多糖であるアルギン酸やアガロースからなる負に帯電した粒子を用いることができる。また、例えばゼラチンからなる正に帯電した粒子を用いてもよい。これらの粒子を造孔剤24として、ヒドロゲルの原料溶液22aに分散させ、電場を印加することで、造孔剤24を原料溶液22aの中で偏在させることができる。その後、原料溶液22aを重合させて造孔剤24の位置を固定させればよい。

[0058] 造孔剤24の位置がヒドロゲル22b内で固定された後は、チューブを溶解して除去することにより糸状のヒドロゲル22bを取り出す。その後、図7Cに示すように、造孔剤24を溶解可能な洗浄液でヒドロゲル22bを洗浄する。これにより、造孔剤24が洗浄液に溶解してヒドロゲル22bから除去される。このようにして造孔剤24が溶解除去されることにより、造孔剤24の粒子の形を有する孔26が形成され、多孔質なヒドロゲル22bが得られる。この孔26は、ヒドロゲル22bの底部（第1の側部14）に集中し、上部（第2の側部16）付近には僅かしか存在しない。すなわち、多孔密度の大きさに偏りが生じる。この糸状のヒドロゲル22bを乾燥させることにより、第1の側部14において多孔密度が大きく、第2の側部16において多孔密度が小さな充填体22が得られる。なお、薄板状のヒドロゲルを形成する場合には、図7Cのヒドロゲルを洗浄及び乾燥させた後、細く切断することで糸状に成形すればよい。

[0059] また、本実施形態の塞栓材20は、後に詳細に説明するように、造孔剤24を含むヒドロゲルと造孔剤24を含まないヒドロゲルとを貼り合わせる方法（図12参照）や、造孔剤24を含むヒドロゲルと造孔剤24を含まないヒドロゲルとを積み重ねるように重合させてゆく方法（図13A～図13C参照）によっても形成できる。

[0060] 本実施形態の塞栓材20は、第1の側部14において多孔密度が大きく、第2の側部16において多孔密度が小さな充填体22を備える。第1の側部14は、多数の孔26を有することにより、表面積が大きくなっており、水

分の浸入速度が第2の側部16よりも大きくなっている。その結果、第1の側部14の膨潤速度が第2の側部16の膨潤速度よりも大きくなり、膨潤する過程において湾曲を生じることができる。したがって、塞栓材20によっても、第1の実施形態の塞栓材10と同様の効果を得ることができる。

[0061] なお、本実施形態の塞栓材20は上記に限定されるものではない。例えば、図7Bに示すように、造孔剤24を含んだままのヒドロゲル22bから造孔剤24を除去しないものを塞栓材として用いてもよい。この場合には造孔剤24を溶脱させないように注意しながら洗浄し、その後乾燥させることで塞栓材を得る。ヒドロゲル22bの洗浄には、造孔剤24の成分を含む過飽和の溶液を洗浄液に用いることができる。また、有機溶媒を混和して極性を落とすことで造孔剤24を溶脱しにくくした洗浄液を用いてヒドロゲル22bを洗浄してもよい。

[0062] このような造孔剤24を含む塞栓材は、血液などの生体液と接することで造孔剤24が溶解して除去され、生体内において図7Cに示すように、第1の側部14で多孔密度が大きな塞栓材20を形成する。そして、第1の側部14が相対的に早く膨潤することにより、湾曲を生じさせることができる。この場合、造孔剤24としては、例えば、グルコースやスクロース等の糖の粒子や、食塩などの電解質の塩の粒子を用いることができる。生体内部に溶出する造孔剤24としては、低分子量の物質を用いることが好ましい。低分子量の物質は、塞栓材を構成するヒドロゲル22bの網目構造の内部を通過して拡散できるため、素早く溶脱させることが可能である。造孔剤24として、電解質を用いると、その周辺のヒドロゲル22bのイオン強度が高くなり、膨潤速度が更に早くなって好適である。

[0063] (第3の実施形態)

本実施形態に係る塞栓材30は、図8Bに示すように、充填体32の第2の側部16の付近に不溶性粒子33が偏在した構造を有している。このような塞栓材30では、第2の側部16に不溶性粒子33があるため、水分の浸入が阻害される。その結果、第2の側部16の膨潤速度が第1の側部14の

膨潤速度よりも遅くなり、塞栓材 30 は、水分と接触した際に湾曲を生じる。すなわち、本実施形態の塞栓材 30 は、第 2 の側部 16 において水分の浸入を妨げる構造を設けることで、湾曲を生じさせている。

[0064] 上記の塞栓材 30 の製造方法を、図 8 A 及び図 8 B を参照しつつ説明する。まず、図 8 A に示すように、ヒドロゲルの原料溶液 32 a に不溶性粒子 33 を分散させる。不溶性粒子 33 としては、例えば、硫酸バリウム、ビスマス、タンタル、白金、金、シリカ、ポリスチレン等の粒子を用いることができる。

[0065] その後、不溶性粒子 33 を分散させた原料溶液 32 a を、チューブ等の型に注入しその型を水平に配置して所定時間放置する。これにより、図 8 B に示すように、原料溶液 32 a と不溶性粒子 33 との比重の差によって不溶性粒子 33 が浮上又は沈殿し、水平に配置された型の側部（上側又は下側）に不溶性粒子 33 が偏在する。

[0066] なお、不溶性粒子 33 を偏在させる方法は、電場を印加する方法で行ってもよい。この場合、例えば不溶性粒子 33 には、表面電位を有する粒子を用いることができる。具体的は、例えば、シリカ粒子やポリスチレン粒子は表面電位を有しており、電場により不溶性粒子 33 を偏在させることができる。

[0067] 次に、原料溶液 32 a を加熱することにより重合させることで、不溶性粒子 33 が第 2 の側部 16 に偏在した充填体 32 を形成する。その後、型（例えば、チューブ）を取り除いて充填体 32 を取り出し、洗浄及び乾燥させることで本実施形態の塞栓材 30 が得られる。

[0068] また、本実施形態の塞栓材 30 は、不溶性粒子 33 を含まないヒドロゲルと不溶性粒子 33 を含むヒドロゲルとを貼り合わせる方法（図 12 参照）や、不溶性粒子 33 を含まないヒドロゲルと不溶性粒子 33 を含むヒドロゲルとを積み重ねるように重合させてゆく方法（図 13 A～図 13 C 参照）によっても形成できる。

[0069] 本実施形態の塞栓材 30 によれば、ヒドロゲルよりなる充填体 32 の第 2

の側部 1 6 に不溶性粒子 3 3 が偏在している。この不溶性粒子 3 3 が偏在した部分は、水分が浸透し難くなっているため、膨潤速度が遅くなる。すなわち、充填体 3 2 の第 2 の側部 1 6 の膨潤速度が第 1 の側部 1 4 の膨潤速度よりも相対的に遅くなることで、塞栓材 3 0 が膨潤する際に湾曲を生じることができる。これにより、塞栓材 3 0 によれば、生体管腔内において生体液による流出を防止できる。

[0070] なお、不溶性粒子 3 3 に代えて、塞栓材 3 0 の長手方向に伸びる糸状の構造物をヒドロゲルの原料溶液に添加してもよい。この糸状の構造物はヒドロゲルよりも伸び膨潤率（平衡膨潤率）が低いものを用いることができる。この糸状の構造物を原料溶液中で沈殿させることで第 2 の側部 1 6 に偏在させる。このような糸状の構造物を含む塞栓材 3 0 は、第 1 の側部 1 4 よりも第 2 の側部 1 6 の膨潤率が低下することにより、湾曲を生ずることができる。

[0071] （第 4 の実施形態）

本実施形態に係る塞栓材 3 0 A は、図 9 の断面図に示すように、充填体 3 2 A と防水膜 3 4 とを備えている。充填体 3 2 A は、長尺方向に伸びた側辺である第 1 の側部 1 4 とそれに平行して伸びる第 2 の側部 1 6 を含めて均一なヒドロゲルによって構成されていてよい。但し、充填体 3 2 A は、第 2 の側部 1 6 が防水膜 3 4 によって覆われている。

[0072] 防水膜 3 4 は、水の浸入を阻止する材料又は、充填体 3 2 を構成するヒドロゲルよりも水の浸入速度が遅い材料を用いることができる。このような材料としては、例えば、セルロースやポリ乳酸等の膜を用いることができる。

[0073] この防水膜 3 4 は、充填体 3 2 A を構成するヒドロゲルに防水膜 3 4 を構成する材料を塗布又は貼着して形成される。防水膜 3 4 で覆われたヒドロゲルを糸状に切断することにより、細長く長尺状に形成された充填体 3 2 A が得られる。なお、充填体 3 2 A は、チューブ内でヒドロゲルを重合させて直接、糸状に形成してもよい。この場合には、糸状の充填体 3 2 A の第 2 の側部 1 6 にのみ選択的に防水膜 3 4 を塗布することで、本実施形態の塞栓材 3 0 A を得られる。

[0074] 以上のように構成された本実施形態に係る塞栓材30Aによれば、第2の側部16が防水膜34で覆われることにより、第2の側部16から充填体32Aへの水分の浸入が阻止される。その結果、第1の側部14の方が第2の側部16よりも膨潤速度が速くなり、膨潤過程において充填体32に湾曲を生じることができる。これにより、塞栓材30Aによっても、第1の実施形態の塞栓材10と同様の効果を得ることができる。

[0075] (第5の実施形態)

本実施形態に係る塞栓材40は、図10Aに示すように、第1の側部14と第2の側部16との間でヒドロゲルのイオン強度が異なる充填体42を備えている。本実施形態においては、充填体42を構成するヒドロゲルを構成するポリマーには水酸基やアミン基等の塩基性置換基、又は、カルボキシル基や硫酸基等の酸性置換基が含まれる。このような塩基性置換基又は酸性置換基を有する高分子は、高分子電解質とも呼ばれ、各種カチオン又はアニオンと結合している。このカチオン又はアニオンと結合したイオン活性基の濃度(イオン強度)は、充填体42内において第1の側部14において高く、第2の側部16にかけて徐々にイオン強度が低下するように傾斜している。

[0076] 塩基性置換基又は酸性置換基を多く含み、イオン強度が高いヒドロゲルほど、水との親和性が高く、水分の浸入速度が速くなり、膨潤速度も速くなる。そのため、充填体42では、イオン強度の高い第1の側部14の膨潤速度が、第2の側部16の膨潤速度よりも速くなっている。

[0077] 上記の充填体42は、例えば図10Bに示すように、充填体42を構成するヒドロゲルの原料溶液42aに対して電場を印加しながら重合反応を行う。具体的には、例えばチューブ内に原料溶液42aを充填した状態で、一對の電極44a、44bの間にチューブを配置し、電極44a、44b間に電圧を印加しつつ、熱湯等の熱媒体でチューブを加熱しながら重合反応を行う。原料溶液42aには、カチオン及びアニオンのいずれか一方と結合したイオン活性基(置換基)のみが含まれている。それらの電極44a、44bに電源48から所定の電圧を印加すると、電場が発生し、原料溶液42a中に

含まれるイオン活性基を含んだ高分子は、電場によって所定方向に引き寄せられる。その結果第1の側部14にイオン活性基を含んだ高分子が集まり、重合反応で得られたヒドロゲル内にはイオン強度の傾斜が形成される。

[0078] その後、チューブからヒドロゲルを取り出すことにより、糸状の充填体42が得られる。この充填体42を適宜洗浄及び乾燥させることで、本実施形態の塞栓材40が得られる。

[0079] なお、本実施形態においても、チューブを用いずに板状の型の内部でヒドロゲルを重合させてもよい。この場合には、重合反応で得られた板状のヒドロゲルを細く糸状に切断することにより、細長く長尺状に整形された充填体42が得られる。

[0080] (第5の実施形態の変形例1)

変形例1では、充填体42を構成するヒドロゲルそのものではなく、充填体42に含浸されている電解質の濃度によって、塞栓材40(図10A参照)にイオン強度の傾斜を持たせている。なお、変形例1においても、充填体42の内部の電解質の濃度(イオン強度)は、第1の側部14において高く、第2の側部16において電解質の濃度(イオン強度)が低い。

[0081] 充填体42に含浸させる電解質としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム等のイオンと、塩素、酢酸、クエン酸、又はリン酸等との塩を用いることができる。また、電解質として、酸性置換基又は塩基性置換基を有する高分子電解質を用いてもよい。

[0082] 本変形例の塞栓材40において、電解質濃度が高い第1の側部14と、電解質濃度が低い第2の側部16とでは、浸透圧に差があり、電解質濃度が高い第1の側部14の方がより多くの水分が引き寄せられる。その結果、電解質濃度の高い第1の側部14の膨潤速度が、第2の側部16の膨潤速度よりも速くなり、膨潤する際に湾曲を生じさせることができる。

[0083] 本実施形態の塞栓材40の製造方法は、イオン強度が均一なヒドロゲルを形成し、その片側(第1の側部14)にイオン活性基を有するモノマー又はポリマーを含む溶液を接触させることで作製できる。

[0084] 図11Aに示すように、チューブ45内にヒドロゲルの原料溶液を充填し、そのチューブ45を所定時間加熱することで、原料溶液を重合させて糸状のヒドロゲルよりなる充填体42を形成する。

[0085] その後、図11Bに示すように、充填体42の外周面に、第1の側部14の部分に開口部46aが形成されたマスク46を形成する。その後、マスク46の開口部46aに露出した充填体42の第1の側部14に、電解質を含んだ溶液を接触させることで、充填体42の第1の側部14に電解質を浸潤させる。これにより、第1の側部14と第2の側部16との間でイオン強度に傾斜を有する充填体42が得られる。なお、電解質が高分子電解質である場合には、必要に応じて、再度加熱するなどして、浸潤させた高分子電解質を、充填体42を構成するヒドロゲルと重合させてもよい。

[0086] (第5の実施形態の変形例2)

変形例2では、塞栓材40を、イオン強度が異なる複数のヒドロゲルの化学的又は物理的な接合により作製する。

[0087] 図12に示すように、イオン強度が相対的に高い第1のヒドロゲル42bと、イオン強度が相対的に低い第2のヒドロゲル42cとをそれぞれ作製する。ここでは、第1のヒドロゲル42b及び第2のヒドロゲル42cは、それぞれ断面が半円形の長尺体として形成する。これら第1、第2のヒドロゲル42b、42cは、所定の組成の原料溶液を適度な硬さに重合させた上で押し出し成形することで作製できる。

[0088] その後、第1のヒドロゲル42bと、第2のヒドロゲル42cとを貼り合わせ、適宜加熱することで、第1のヒドロゲル42bと第2のヒドロゲル42cとを重合反応により接合して充填体42とする。その後、充填体42を洗浄及び乾燥させることで、本実施形態の塞栓材40が完成する。本変形例において、イオン強度が高い第1のヒドロゲル42bよりなる部分が第1の側部14を構成し、イオン強度が低い第2のヒドロゲル42cよりなる部分が第2の側部16を構成する。このようにして、膨潤時に湾曲を生じさせる塞栓材40が得られる。

[0089] なお、本変形例では、第1のヒドロゲル42b及び第2のヒドロゲル42cを薄板状に形成して接合し、その後、細く糸状に切り分けることで充填体42を形成してもよい。

[0090] (第5の実施形態の変形例3)

変形例3では、加熱した型の中にそれぞれイオン強度の異なる原料溶液を順次注ぎ込みながら重合反応させることでイオン強度が異なるヒドロゲルを層状に積層することで充填体42を形成する。この場合において、原料溶液のイオン強度を徐々に増加又は減少させることで、積層されるヒドロゲル層にイオン強度の傾斜を設けてもよい。このようにして形成されたヒドロゲルを糸状に切り分けることで、第1の側部14と第2の側部16との間でイオン強度が傾斜した充填体42を得ることができる。

[0091] また、変形例3は、チューブを用いた製造方法にも適用できる。図13Aに示すように、チューブ45を用意し、その中に半分ほどの量の原料溶液42c1を注入する。その後、チューブ45の全長方向を水平に配置し、チューブ45内で原料溶液42c1を重合させることで、第2のヒドロゲル42cを形成する。

[0092] 次に、図13Bに示すように、第2のヒドロゲル42cが形成されたチューブ45内の残りのスペースに、原料溶液42b1を注入する。この原料溶液42b1には、第2のヒドロゲル42cよりも多くの電解質が含まれており、イオン強度が高いものとなっている。その後、原料溶液42b1を重合させる。

[0093] これにより、図13Cに示すように、第2のヒドロゲル42cの上に第1のヒドロゲル42bが積層された充填体42が得られる。その後、チューブ45を所定の溶媒で溶解して除去することで充填体42を取り出し、その充填体42を洗浄及び乾燥させることで、本実施形態の塞栓材40を得ることができる。

[0094] (第5の実施形態の変形例4)

変形例4では、充填体42を、酸性のイオン活性基を有するポリマー鎖の

ヒドロゲルで構成し、その第2の側部16を低p h溶液に接触させることで、第2の側部16付近のイオン強度を低下させる方法でイオン強度に傾斜を設けてもよい。さらに、充填体42を塩基性のイオン活性基を有するポリマー鎖のヒドロゲルで構成し、その第2の側部16を高p hの溶液に接触させることで、第2の側部16付近のイオン強度を低下させる方法でイオン強度に傾斜を設けてもよい。

[0095] また、変形例4は、チューブを用いて実施してもよい。この場合には、図11Bに示すマスク46を用いればよい。すなわち、第2の側部16に開口部46aを設けたマスク46を充填体42の外周部に形成する。その後、開口部46aに露出した第2の側部16に低p h又は高p hの溶液を接触させることで、イオン強度を低下させることで、本実施形態の塞栓材40を形成できる。

[0096] 以上の変形例1～変形例4を含む方法で作製された本実施形態の塞栓材40によれば、充填体42のイオン強度が場所によって異なっている。すなわち、充填体42において、イオン強度の高い第1の側部14の膨潤速度が、第2の側部16の膨潤速度よりも速くなっている。これにより、塞栓材40の膨潤過程において湾曲を生じることができるとは。したがって、塞栓材40によっても、第1の実施形態の塞栓材10と同様の効果を得ることができるとは。

[0097] (第6の実施形態)

本実施形態に係る塞栓材50は、図14Aに示すように、充填体52の内部に親水性の高い領域52aと親水性の低い領域52bとが設けられている。親水性の高い領域52aには、ヒドロゲルを構成するポリマー鎖の中に親水性の官能基を有する分子が多く含まれる。また、親水性の低い領域52bは、ヒドロゲルを構成するポリマー鎖の中に疎水的な分子が多くなっている。親水性の官能基としては、例えば、水酸基や硫酸基、アミノ基、カルボキシル基などがある。また疎水的な官能基としては、例えば、メチル基やベンゼン基などがある。

[0098] このような塞栓材50は、図14Bに示すように、充填体52を構成する

ヒドロゲルを重合させる際に、親水性の基板 5 8 と、疎水性（又は親油性）の基板 5 6 とで挟まれた容器 5 4 の間で重合反応を行うことで作製される。親水性の基板 5 8 としては、ポリアクリルアミドやポリエステル等よりなる基板を用いることができる。また疎水性の基板としては、例えば、ポリエチレンやポリスチレン等よりなる基板を用いることができる。

[0099] 原料溶液 5 3 には、親水性のポリマー（例えば、電荷を有するポリマーや多糖類又はポリオール類等）もしくは親水性のモノマー（例えば、アクリルアミドや糖又は親水性アミノ酸等）と、疎水的なポリマー（例えば、疎水性ポリアミノ酸やポリエステル等）もしくは疎水性のモノマー（例えば、疎水性アミノ酸等）が含まれているものを用いる。このような原料溶液 5 3 では容器 5 4 内で重合反応を行う際に、親水性のポリマー又はモノマーは、親水性の基板 5 8 側に集まり、疎水性のポリマー又はモノマーは疎水性の基板 5 6 側に集まる。

[0100] その後、原料溶液 5 3 を加熱して重合させることにより、ヒドロゲル中に親水性の領域 5 2 a と疎水性の領域 5 2 b とが形成される。このようにして作製されたヒドロゲルを乾燥させて切り分けることにより、第 1 の側部 1 4 に親水性の領域 5 2 a が形成され、第 2 の側部 1 6 に疎水性の領域 5 2 b が形成された充填体 5 2 が得られる。

[0101] また、本実施形態の塞栓材 5 0 は、親水性のヒドロゲルと疎水性のヒドロゲルとを貼り合わせる方法（図 1 2 参照）や、親水性のヒドロゲルと疎水性のヒドロゲルとを積み重ねるように重合させてゆく方法（図 1 3 A～図 1 3 C 参照）によっても形成できる。

[0102] 以上のようにして作製された塞栓材 5 0 は、親水性の領域 5 2 a の方が疎水性の領域 5 2 b よりも水分の浸入速度が速い。その結果、親水性の領域 5 2 a が形成された第 1 の側部 1 4 が第 2 の側部 1 6 よりも速く膨潤することにより、膨潤過程において湾曲を生じることができる。これにより、塞栓材 5 0 は第 1 の実施形態の塞栓材 1 0 と同様の効果を得ることができる。また、親水性の分子を多く含む第 1 の側部 1 4 は、ポリマー鎖の中により多くの

水分子を取り込めるため、平衡膨潤率も増大する。そのため、塞栓材50においては、平衡膨潤率においても第1の側部14の方が第2の側部16よりも大きくなる。したがって、塞栓材50は、完全に膨潤した状態においても、湾曲した状態を保つことができる。

[0103] (第7の実施形態)

本実施形態に係る塞栓材60は、図15Aに示すように、架橋結合密度に傾斜を有する充填体62を備えている。充填体62は、架橋結合密度が小さい第1の領域64と、架橋結合密度が大きい第2の領域66とを有している。充填体62において、第1の側部14は第1の領域64側に形成されており、第2の側部16は第2の領域66側に形成されている。

[0104] 架橋結合密度が大きい第2の領域66では、ヒドロゲルを構成するポリマー鎖の網目構造が細かくなっており、水分が網目構造の中に取り込まれにくくなっており、膨潤しにくくなっている。また、第1の領域64では、第2の領域66よりもポリマー鎖の網目構造が大きく、膨潤しやすくなっている。また、膨潤速度は、架橋結合密度が小さい第1の領域64の方が速く、架橋結合密度が大きい第2の領域66の方が遅くなる。すなわち、充填体62において第1の側部14の膨潤速度及び平衡膨潤率は、第2の側部16の膨潤速度及び平衡膨潤率よりも大きい。

[0105] このような塞栓材60は、図15Bに示す方法で作製される。すなわち、型67内で原料溶液を重合させて均一なヒドロゲル62aを形成する。次に、図示のようにヒドロゲル62aの片面(図の上面)に架橋剤を含んだ溶液68を接触させる。これにより、架橋剤がヒドロゲル62aの上面側から浸潤する。その結果、ヒドロゲル62a内において、上面に近いほど架橋剤の濃度が高くなるような濃度分布が生じる。その後、架橋剤を含んだヒドロゲル62aを加熱させて架橋剤を重合させる。架橋剤を多く含むほどポリマーが多く架橋するため、ヒドロゲル62aの上面付近と、底面付近とで、架橋結合密度に勾配を生ずることができる。その後、ヒドロゲル62aを糸状に切断し、乾燥させることにより、塞栓材60が得られる。

[0106] なお、本実施形態の塞栓材60の作製にチューブを用いてもよい。この場合には、図11Aに示すようなチューブ45を用いて、そのチューブ45内で、均一な糸状のヒドロゲル62aを形成する。その後、図11Bに示すように、チューブ45の側部を切り欠いて開口部46aを有するマスク46を形成する。次に、開口部46aに露出したヒドロゲル62aに架橋剤を浸潤させた後、再びヒドロゲル62aを加熱することで、架橋剤を重合させる。その後、マスク46を除去した後、ヒドロゲル62aを洗浄及び乾燥させることで、塞栓材60が得られる。

[0107] また、本実施形態の塞栓材60は、架橋結合密度が異なるヒドロゲル62aを貼り合わせる方法（図12参照）、異なる成分の原料溶液を順次、積み重ねるように重合させてゆく方法（図13A～図13C参照）によっても形成できる。

[0108] 以上のような本実施形態の塞栓材60によれば、第1の側部14の膨潤速度が、第2の側部16の膨潤速度よりも大きい充填体62よりなるため、膨潤過程において湾曲を生じることができる。これにより、第1の実施形態の塞栓材10と同様の効果が得られる。さらに、塞栓材60は、第1の側部14の平衡膨潤率が第2の側部16の平衡膨潤率よりも大きいため、膨潤しきった後も、湾曲した状態を維持できるため、生体液の流れによる移動が更に起こりにくくなり好適である。

[0109] （第8の実施形態）

本実施形態に係る塞栓材70は、図16に示すように、内部でポリマーの濃度が異なる充填体72を備えている。充填体72には低濃度領域74と高濃度領域76とが形成されている。低濃度領域74側には第1の側部14が形成され、高濃度領域76側には第2の側部16が形成されている。低濃度領域74では、ヒドロゲルの骨格を構成するポリマーの濃度が相対的に低くなっており、高濃度領域76ではヒドロゲルの骨格を構成するポリマーの濃度が相対的に高くなっている。

[0110] ポリマー濃度が高い領域では、水分の浸入速度が遅くなるため膨潤速度が

遅くなる。一方、ポリマー濃度が低い領域では、水分の浸入速度が速くなるため膨潤速度が速くなる。したがって、充填体 7 2 の低濃度領域 7 4 の第 1 の側部 1 4 の方が、高濃度領域 7 6 の第 2 の側部 1 6 よりも膨潤速度が速い。

[0111] このような低濃度領域 7 4（第 1 のヒドロゲル層）及び高濃度領域 7 6（第 2 のヒドロゲル層）は、充填体 7 2 を構成するヒドロゲルの原料溶液中の溶媒及びモノマーの比率を調節することで作り分けることができる。すなわち、溶媒が少なくモノマーが高濃度で含まれる原料溶液を重合させることで、高濃度領域 7 6 を構成するヒドロゲル層を形成する。また、モノマーが低濃度で含まれる原料溶液を流し込み、その原料溶液を重合させることで、低濃度領域 7 4 を構成するヒドロゲル層を形成する。その後、接着層 7 5 を介して第 1 のヒドロゲル層及び第 2 のヒドロゲル層を貼着することで、高濃度領域 7 6 及び低濃度領域 7 4 が積層されたヒドロゲルが得られる。

[0112] その後、高濃度領域 7 6 及び低濃度領域 7 4 が積層されたヒドロゲルを糸状に切り分けて乾燥させることにより、本実施形態の塞栓材 7 0 の作製が完了する。

[0113] また、本実施形態の塞栓材 7 0 は、ポリマー濃度の低いヒドロゲルとポリマー濃度の高いヒドロゲルとを貼り合わせる方法（図 1 2 参照）や、ポリマー濃度の低いヒドロゲルとポリマー濃度の高いヒドロゲルとを積み重ねるように重合させてゆく方法（図 1 3 A～図 1 3 C 参照）によっても形成できる。

[0114] 以上のような塞栓材 7 0 によれば、充填体 7 2 の第 1 の側部 1 4 の膨潤速度が第 2 の側部 1 6 の膨潤速度よりも速いため、膨潤過程において湾曲を生じることができる。その結果、塞栓材 7 0 によっても第 1 の実施形態の塞栓材 1 0 と同様の効果が得られる。なお、塞栓材 7 0 において、ポリマー密度が高い領域では、より多くの水分を取り込めるため、平衡膨潤率は大きくなる。したがって、塞栓材 7 0 を水分に接触させると、初めに第 1 の側部 1 4 が第 2 の側部 1 6 よりも素早く伸びて湾曲を生じるが、最終的には第 2 の側

部 1 6 の方が第 1 の側部 1 4 よりも膨潤率が大きくなる。その結果、塞栓材 7 0 が膨潤しきった状態では、第 2 の側部 1 6 の方が長く伸びることで塞栓材 7 0 が湾曲した状態に保たれる。

[0115] なお、本発明に係る塞栓材及びその製造方法は、上述の実施の形態に限らず、本発明の要旨を逸脱することなく、種々の構成を採り得ることはもちろんである。

[0116] 以上まとめると付記のようになる。

[0117] (付記 1)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材であって、生体液に接すると膨潤する材料よりなる長尺な充填体を備え、前記充填体は、前記充填体の径方向において第 1 の側部と第 2 の側部とを有し、前記第 1 の側部と前記第 2 の側部は、膨潤特性に差を有することを特徴とする塞栓材。

[0118] (付記 2)

付記 1 記載の塞栓材において、前記膨潤特性の差は、膨潤速度の差であることを特徴とする塞栓材。

[0119] (付記 3)

付記 1 記載の塞栓材において、前記膨潤特性の差は平衡膨潤率の差であることを特徴とする塞栓材。

[0120] (付記 4)

付記 2 記載の塞栓材において、前記第 1 の側部の表面積が前記第 2 の側部の表面積よりも大きいことを特徴とする塞栓材。

[0121] (付記 5)

付記 2 記載の塞栓材において、前記第 1 の側部に切れ込みが形成されていることを特徴とする塞栓材。

[0122] (付記 6)

付記 2 記載の塞栓材において、前記第 1 の側部の多孔密度の密度が前記第 2 の側部の多孔密度よりも大きいことを特徴とする塞栓材。

[0123] (付記 7)

付記 2 記載の塞栓材において、前記充填体の前記第 1 の側部側に前記生体液に接触することで溶脱して多孔質を形成する造孔剤が含まれていることを特徴とする塞栓材。

[0124] (付記 8)

付記 2 記載の塞栓材において、前記充填体の前記第 2 の側部側に前記生体液に溶解しない不溶性粒子が含まれていることを特徴とする塞栓材。

[0125] (付記 9)

付記 2 又は 3 記載の塞栓材において、前記充填体の前記第 2 の側部側に前記充填体よりも平衡膨潤率の低い材料よりなる糸状の構造物が含まれていることを特徴とする塞栓材。

[0126] (付記 10)

付記 2 記載の塞栓材において、前記第 2 の側部が防水膜で覆われていることを特徴とする塞栓材。

[0127] (付記 11)

付記 2 記載の塞栓材において、前記第 1 の側部のイオン強度が前記第 2 の側部のイオン強度よりも高いことを特徴とする塞栓材。

[0128] (付記 12)

付記 2 又は 3 記載の塞栓材において、前記第 1 の側部が前記第 2 の側部よりも親水性のポリマーを多く含むことを特徴とする塞栓材。

[0129] (付記 13)

付記 2 又は 3 記載の塞栓材において、前記第 2 の側部のポリマーの濃度が前記第 1 の側部のポリマーの濃度よりも高いことを特徴とする塞栓材。

[0130] (付記 14)

付記 3 記載の塞栓材において、前記第 2 の側部の架橋結合密度が前記第 1 の側部の架橋結合密度よりも高いことを特徴とする塞栓材。

[0131] (付記 15)

付記 1 ~ 14 に記載の塞栓材において、前記充填体はカテーテルを介して

血管の瘤部に留置されることを特徴とする塞栓材。

[0132] (付記 16)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、

ヒドロゲルの原料溶液を調製する工程と、

前記原料溶液を重合させてヒドロゲルを形成する工程と、

前記ヒドロゲルの一部の膨潤速度を増加又は減少させる工程と、

を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0133] (付記 17)

付記 16 記載の塞栓材の製造方法であって、前記膨潤速度を増加させる工程は、前記ヒドロゲルの一部に表面積を増加させる加工を施すことを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0134] (付記 18)

付記 16 記載の塞栓材の製造方法であって、前記膨潤速度を増加させる工程は、前記ヒドロゲルの一部に電解質を含んだ溶液を接触させることによりイオン強度に勾配を生じさせることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0135] (付記 19)

付記 16 記載の塞栓材の製造方法であって、前記膨潤速度を減少させる工程は、前記ヒドロゲルの一部を防水膜で覆うことで水分の浸透速度に差異を持たせることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0136] (付記 20)

付記 16 記載の塞栓材の製造方法であって、前記膨潤速度を低下させる工程は、前記ヒドロゲルの一部に架橋剤を浸潤させた後、重合反応を行うことで架橋結合密度に勾配を生じさせることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0137] (付記 21)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、

複数の組成物を含むヒドロゲルの原料溶液を調製する工程と、

前記原料溶液の一部に前記組成物の一部を偏在化させる工程と、
前記原料溶液を重合させてヒドロゲルを形成して前記組成物の一部の偏在化を固定する工程と、
を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0138] (付記 2 2)

付記 2 1 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は、添加剤として水溶性の粒子又は非水溶性の粒子を含み、前記添加剤を沈殿させることにより前記添加剤を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0139] (付記 2 3)

付記 2 1 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は、添加剤として表面電位を有する粒子を含み、前記原料溶液に電場を印加することにより前記添加剤を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0140] (付記 2 4)

付記 2 2 記載の塞栓材の製造方法であって、前記ヒドロゲルの形成後に前記添加剤を溶出させることで、前記ヒドロゲルの一部に多孔質部分を形成することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0141] (付記 2 5)

付記 2 1 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は高分子電解質を含み、前記原料溶液に電場を印加することにより前記高分子電解質を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0142] (付記 2 6)

付記 2 1 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液は、親水性のポリマー又はモノマーと疎水性のポリマー又はモノマーとを含み、前記原料溶液を親水性基板及び疎水性基板とに接触させることにより、前記親水性のポリマー又はモノマーと疎水性ポリマー又はモノマーとを偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0143] (付記 2 7)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法

であって、

ヒドロゲルの原料溶液を調製する工程と、
前記原料溶液にイオン強度若しくは親水性のポリマー又は親水性のモノマーの濃度に勾配を生じさせる工程と、
前記濃度に勾配が生じた原料溶液を重合させてヒドロゲルを形成する工程と、
を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0144] (付記 28)

付記 27 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液のイオン強度に勾配を生じさせる工程は、前記原料溶液に電場を印加することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0145] (付記 29)

付記 27 記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液に親水性のポリマー又は親水性のモノマーの濃度の勾配を生じさせる工程は、対向して配置された疎水性の基板と親水性の基板とに前記原料溶液を接触させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0146] (付記 30)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、
第 1 のヒドロゲル層を形成する工程と、
前記第 1 のヒドロゲル層の上に前記第 1 のヒドロゲル層と異なる膨潤特性を有する第 2 のヒドロゲル層を形成する工程と、
を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0147] (付記 31)

生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、
第 1 のヒドロゲルを形成する工程と、
前記第 1 のヒドロゲルと異なる膨潤特性を有する第 2 のヒドロゲルを形成

する工程と、

前記第1のヒドロゲルに、前記第2のヒドロゲルを接合させる工程と、
を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[0148] (付記32)

生体液に接すると膨潤する材料よりなる長尺な充填体を備え、前記充填体は、前記充填体の径方向において第1の側部と第2の側部とを有し、前記第1の側部と前記第2の側部は膨潤特性に差を有する塞栓材を、生体管腔内に留置することで生体液の流れを阻止することを特徴とする塞栓方法。

[0149] (付記33)

付記32記載の塞栓方法において、前記塞栓材は、カテーテルを用いて前記生体管腔内に留置することを特徴とする塞栓方法。

請求の範囲

- [請求項1] 生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材であって、
- 生体液に接すると膨潤する材料よりなる長尺な充填体（12、12A、22、32、32A、42、52、62、72）を備え、
- 前記充填体（12、12A、22、32、32A、42、52、62、72）は、前記充填体（12、12A、22、32、32A、42、52、62、72）の径方向において第1の側部（14）と第2の側部（16）とを有し、前記第1の側部（14）と前記第2の側部（16）は、膨潤特性に差を有することを特徴とする塞栓材。
- [請求項2] 請求項1記載の塞栓材において、前記膨潤特性の差は、膨潤速度の差であることを特徴とする塞栓材。
- [請求項3] 請求項1記載の塞栓材において、前記膨潤特性の差は平衡膨潤率の差であることを特徴とする塞栓材。
- [請求項4] 請求項2記載の塞栓材において、前記第1の側部（14）の表面積が前記第2の側部（16）の表面積よりも大きいことを特徴とする塞栓材。
- [請求項5] 請求項2記載の塞栓材において、前記第1の側部（14）の多孔密度の密度が前記第2の側部（16）の多孔密度よりも大きいことを特徴とする塞栓材。
- [請求項6] 請求項2記載の塞栓材において、前記充填体（22）の前記第1の側部（14）側に前記生体液に接触することで溶脱して多孔質を形成する造孔剤（24）が含まれていることを特徴とする塞栓材。
- [請求項7] 請求項2記載の塞栓材において、前記充填体（32）の前記第2の側部（16）側に前記生体液に溶解しない不溶性粒子（33）が含まれていることを特徴とする塞栓材。
- [請求項8] 請求項2又は3記載の塞栓材において、前記充填体（52、62、72）の前記第2の側部（16）側に前記充填体（52、62、72

) よりも平衡膨潤率の低い材料よりなる糸状の構造物が含まれていることを特徴とする塞栓材。

[請求項9] 請求項2記載の塞栓材において、前記第2の側部(16)が防水膜(34)で覆われていることを特徴とする塞栓材。

[請求項10] 請求項2記載の塞栓材において、前記第1の側部(14)のイオン強度が前記第2の側部(16)のイオン強度よりも高いことを特徴とする塞栓材。

[請求項11] 生体管腔内に留置されることで生体液の流れを阻止する塞栓材の製造方法であって、

複数の組成物を含むヒドロゲル(22b)の原料溶液(22a、32a)を調製する工程と、

前記原料溶液(22a、32a)の一部に前記組成物の一部を偏在化させる工程と、

前記原料溶液(22a、32a)を重合させてヒドロゲル(22b、32)を形成して前記組成物の一部の偏在化を固定する工程と、

を有することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[請求項12] 請求項11記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液(22a、32a)は、添加剤として水溶性の粒子又は非水溶性の粒子を含み、前記添加剤を沈殿させることにより前記添加剤を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[請求項13] 請求項11記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液(22a、32a)は、添加剤として表面電位を有する粒子を含み、前記原料溶液(22a、32a)に電場を印加することにより前記添加剤を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[請求項14] 請求項12記載の塞栓材の製造方法であって、前記ヒドロゲル(22b)の形成後に前記添加剤を溶出させることで、前記ヒドロゲル(22b)の一部に多孔質部分を形成することを特徴とする塞栓材の製造方法。

[請求項15] 請求項1 1記載の塞栓材の製造方法であって、前記原料溶液（2 2 a、3 2 a）は高分子電解質を含み、前記原料溶液（2 2 a、3 2 a）に電場を印加することにより前記高分子電解質を偏在化させることを特徴とする塞栓材の製造方法。

[図1]

FIG. 1A

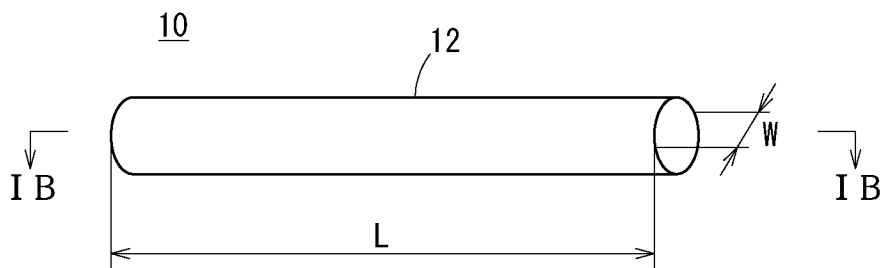
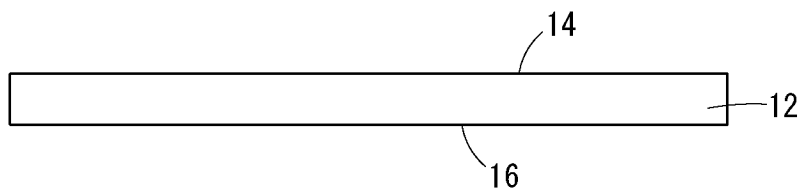


FIG. 1B



[図2]

FIG. 2A

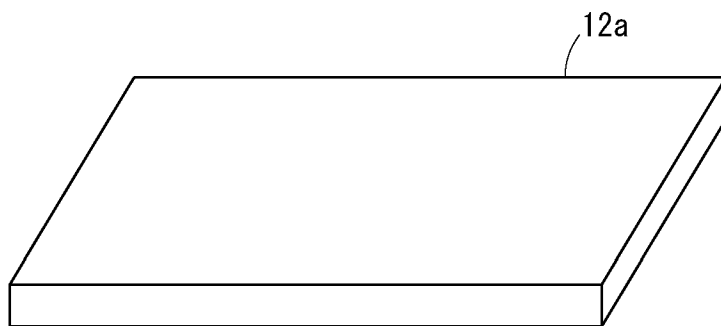


FIG. 2B

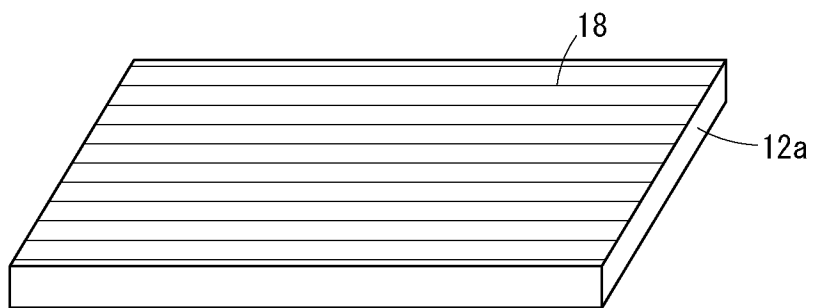
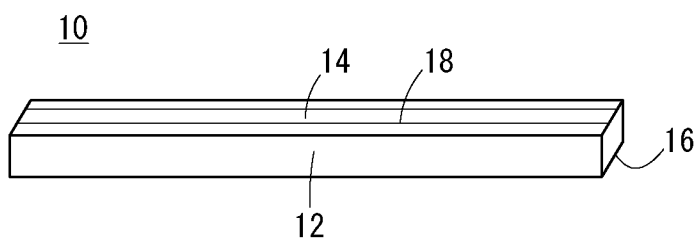


FIG. 2C



[図3]

FIG. 3A

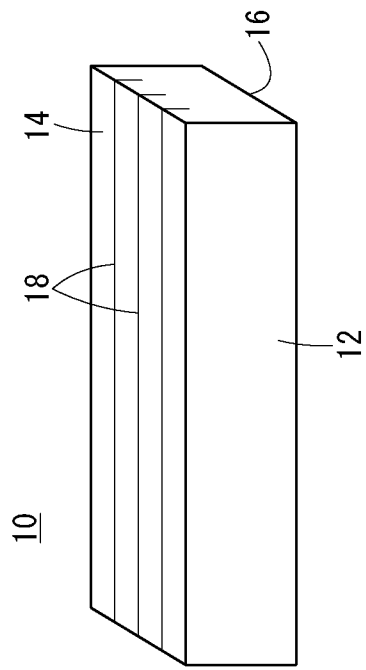


FIG. 3B

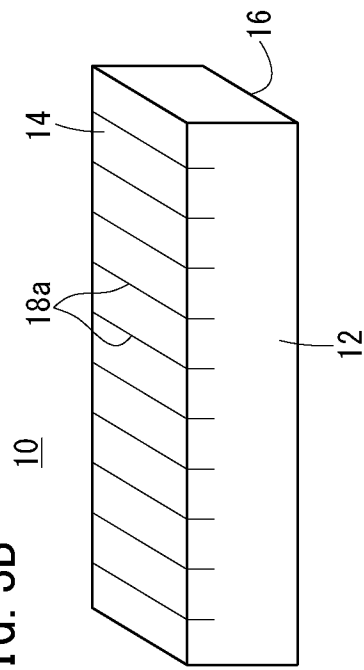


FIG. 3C

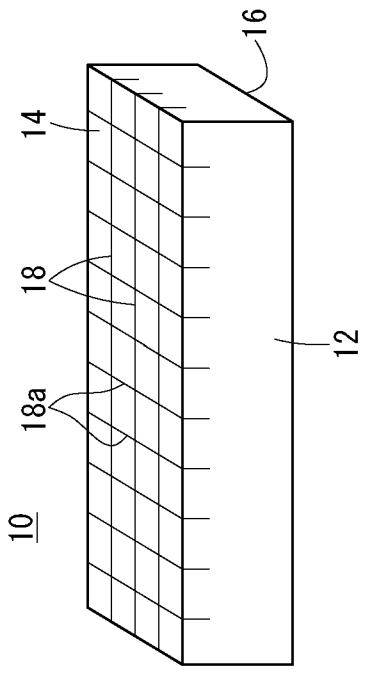
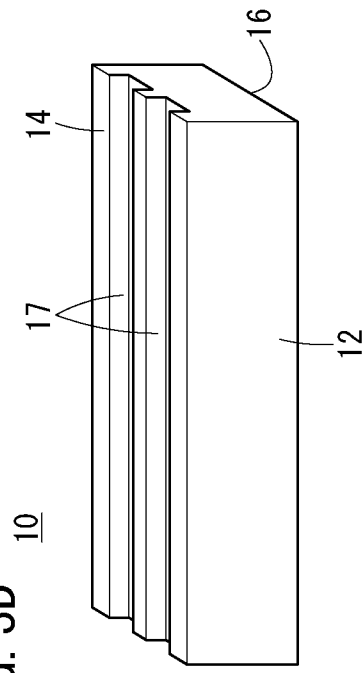


FIG. 3D



[図4]

FIG. 4A

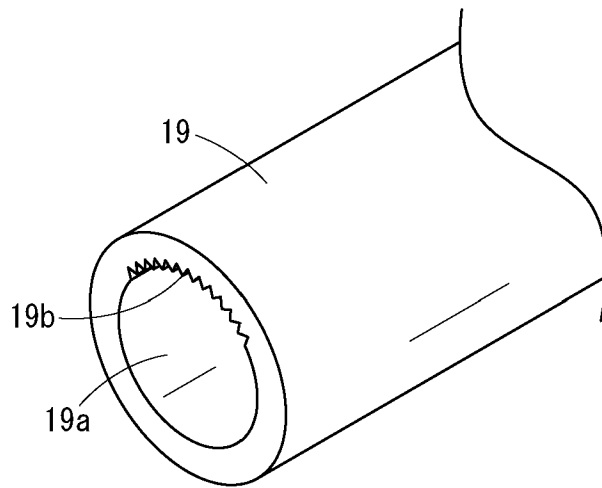
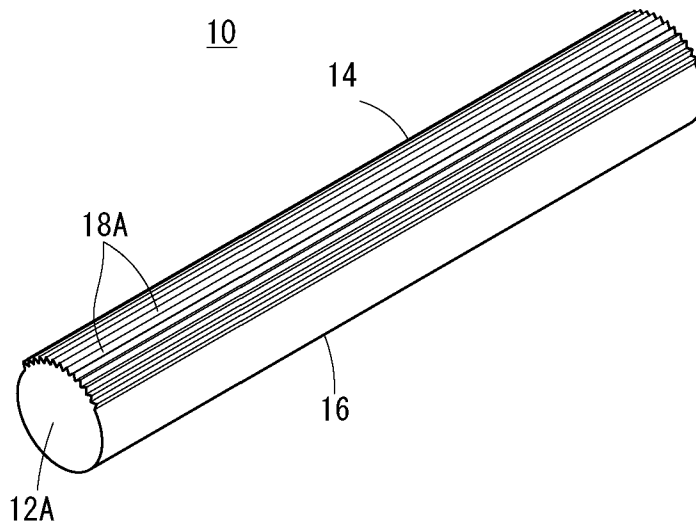


FIG. 4B



[図5]

FIG. 5A

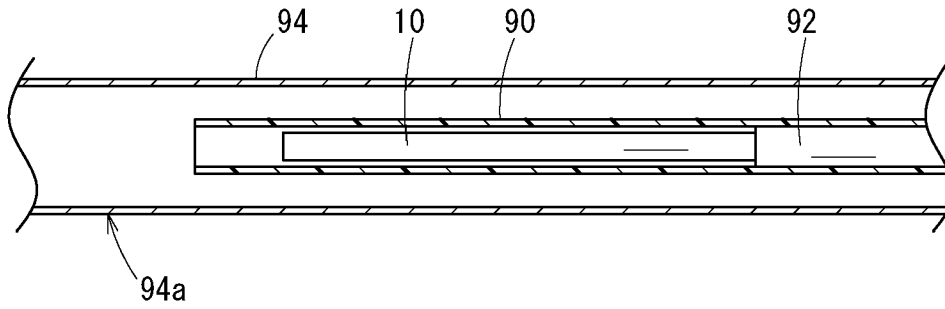


FIG. 5B

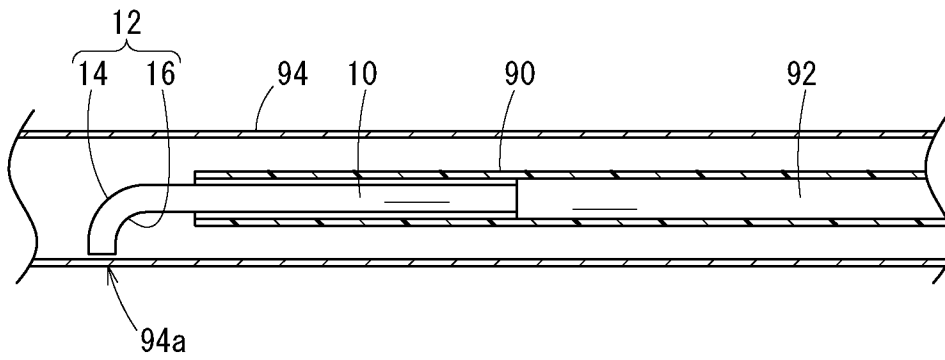
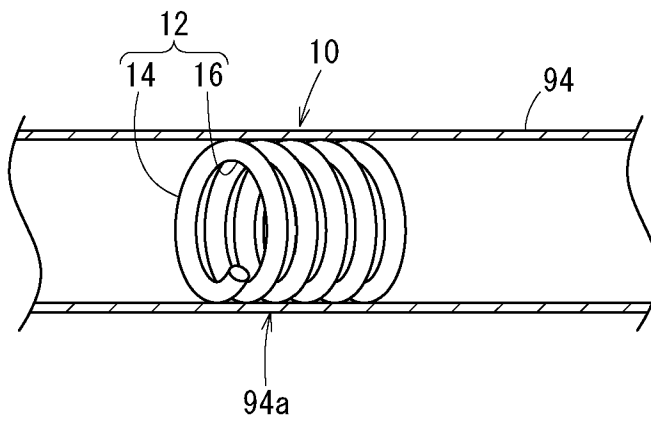
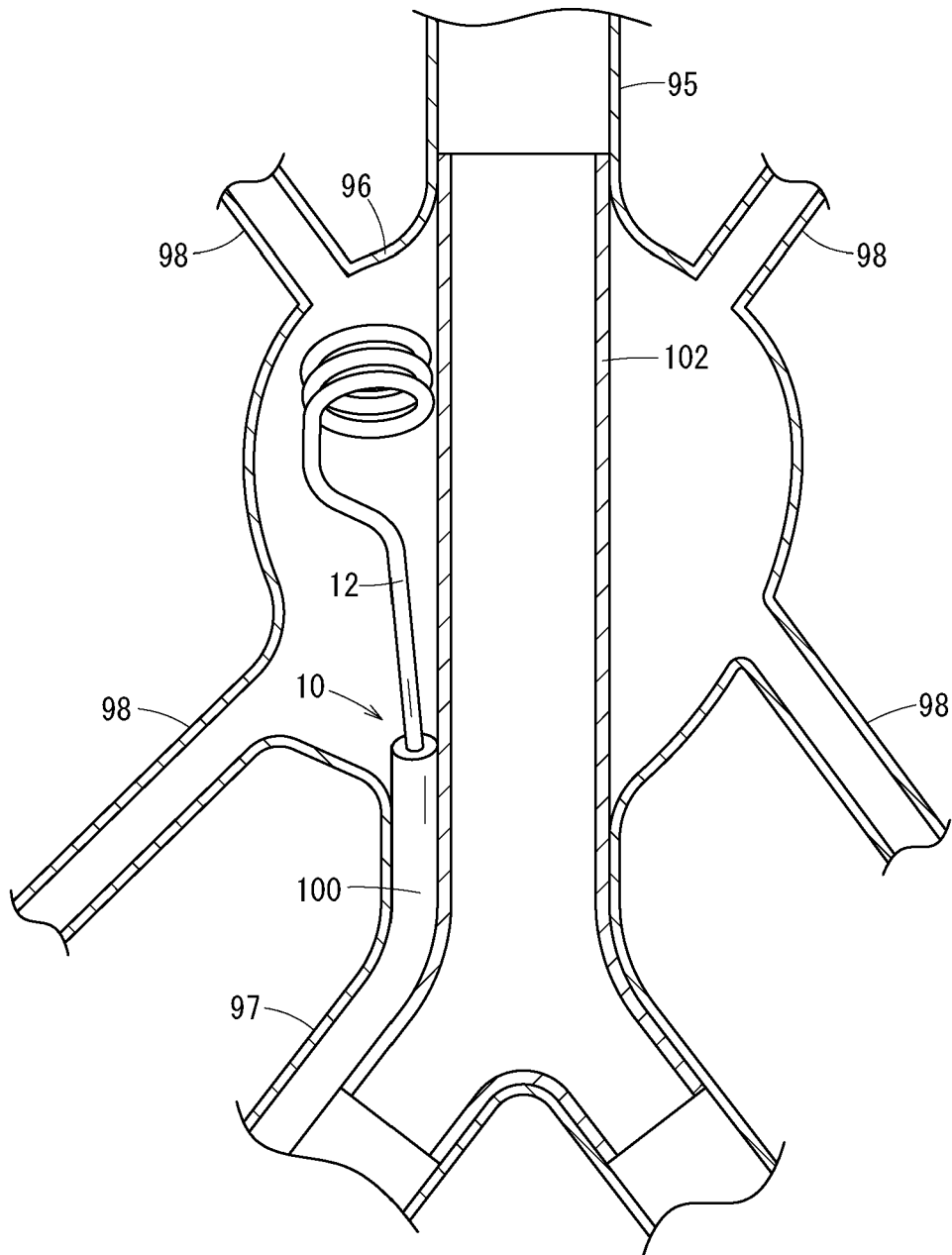


FIG. 5C



[図6]

FIG. 6



[図7]

FIG. 7A

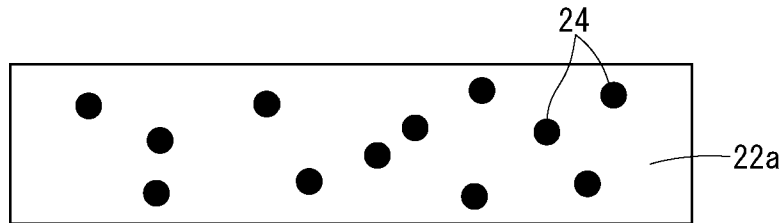


FIG. 7B

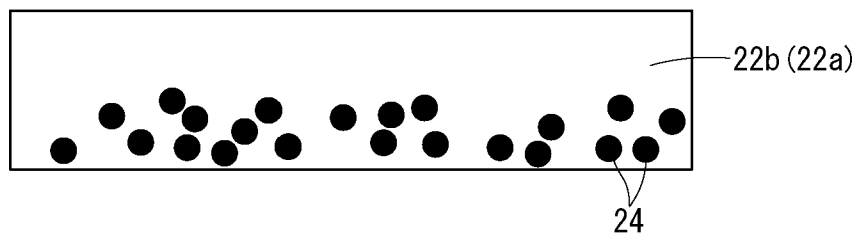
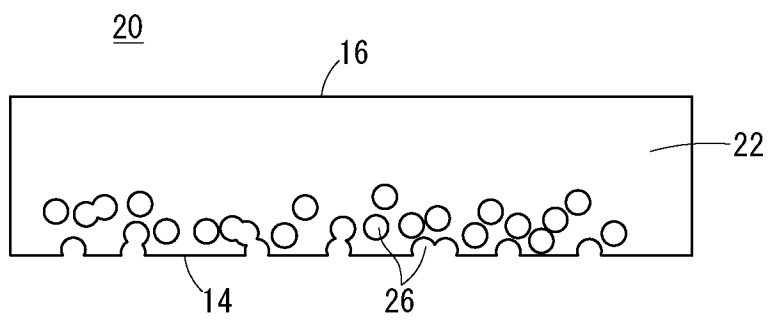


FIG. 7C



[図8]

FIG. 8A

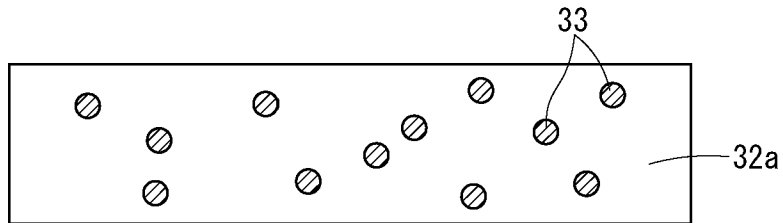
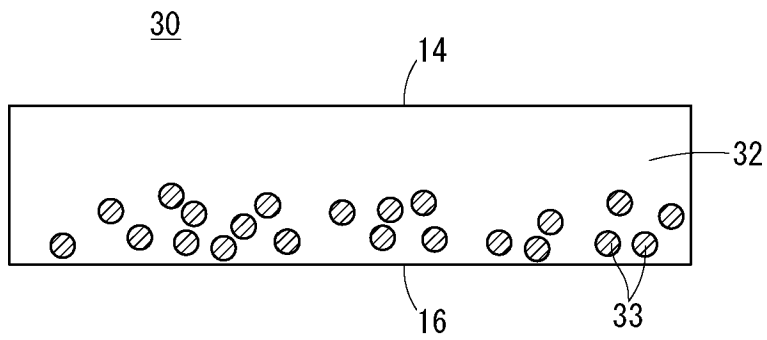
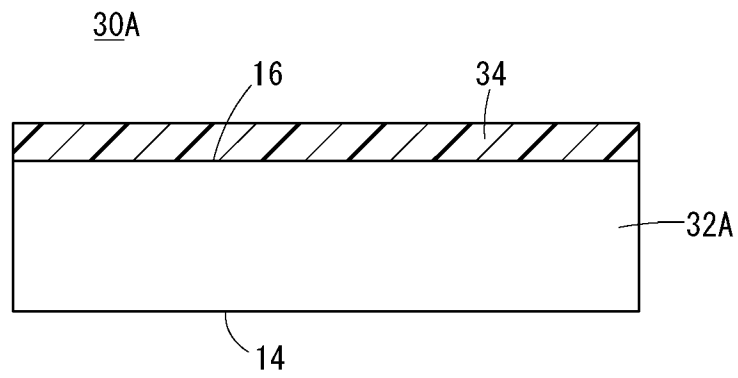


FIG. 8B



[図9]

FIG. 9

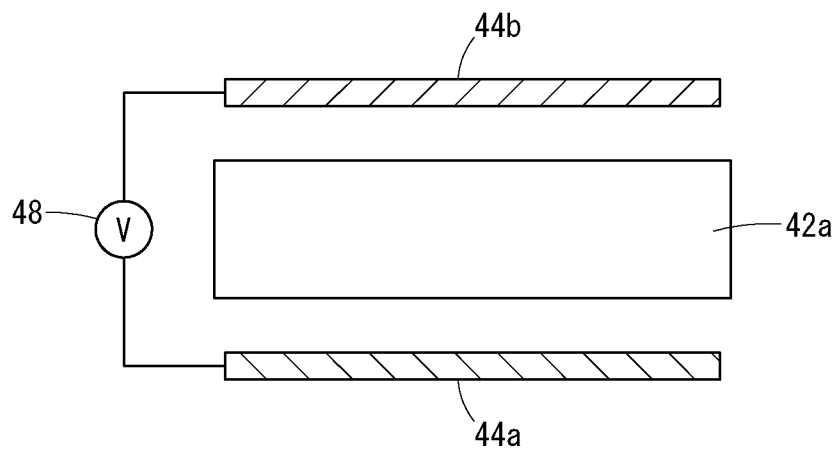


[図10]

FIG. 10A



FIG. 10B



[図11]

FIG. 11A

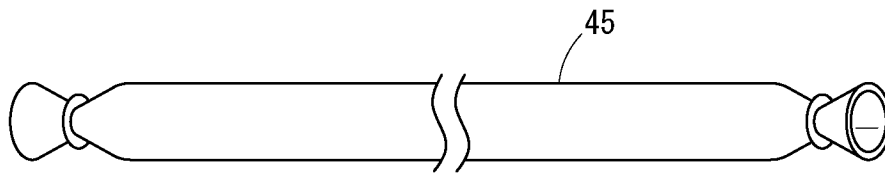
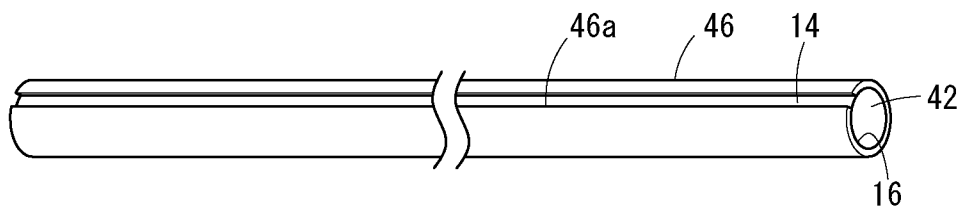


FIG. 11B



[圖12]

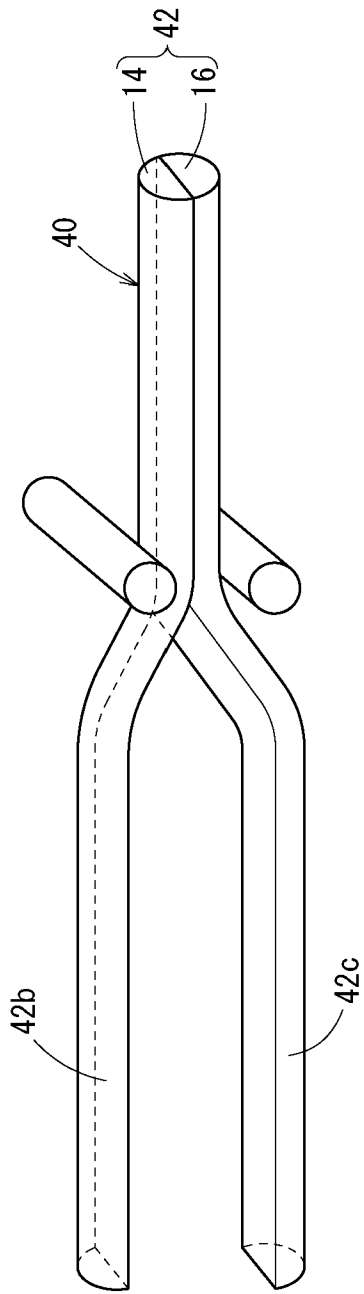


FIG. 12

[図13]

FIG. 13A

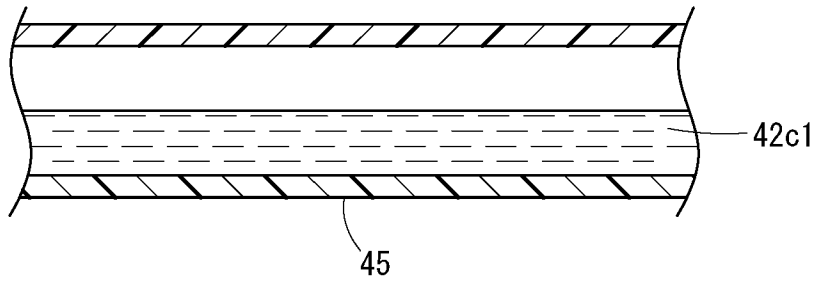


FIG. 13B

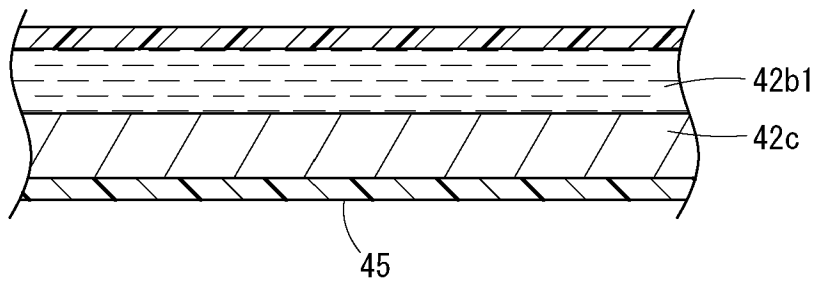
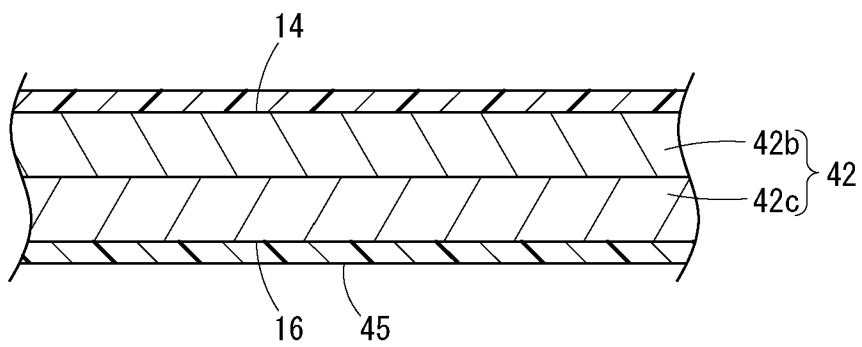


FIG. 13C



[図14]

FIG. 14A

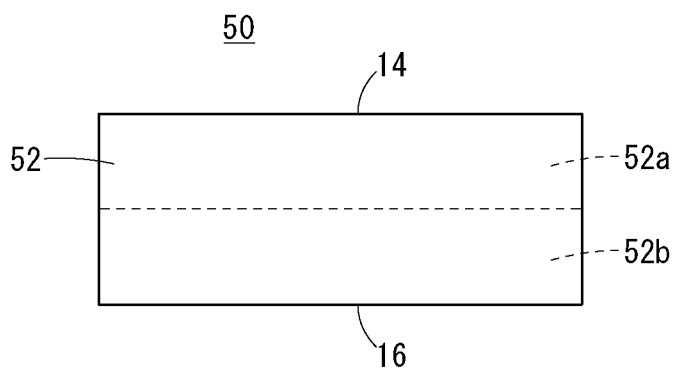
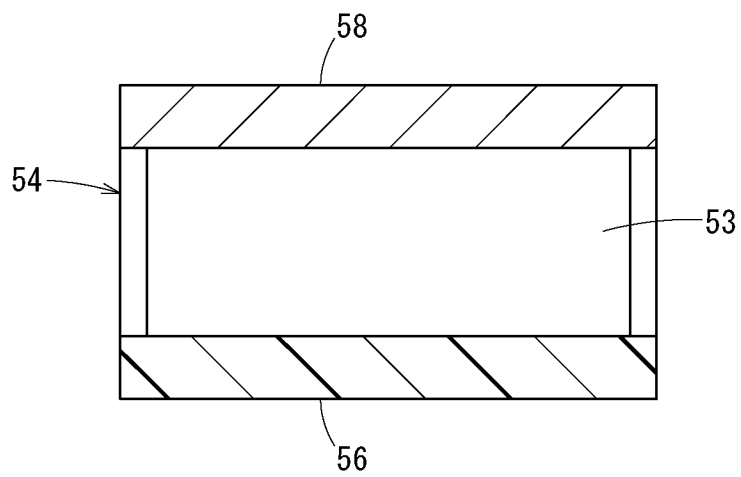


FIG. 14B



[図15]

FIG. 15A

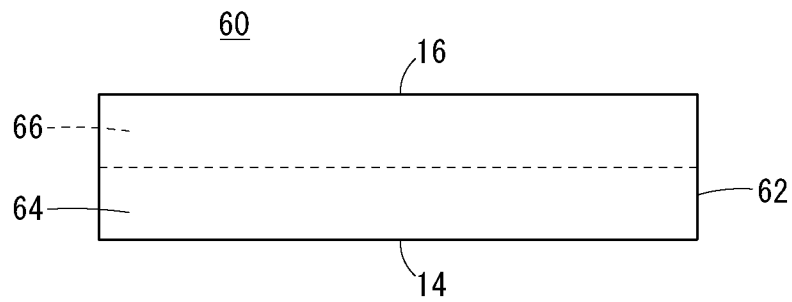
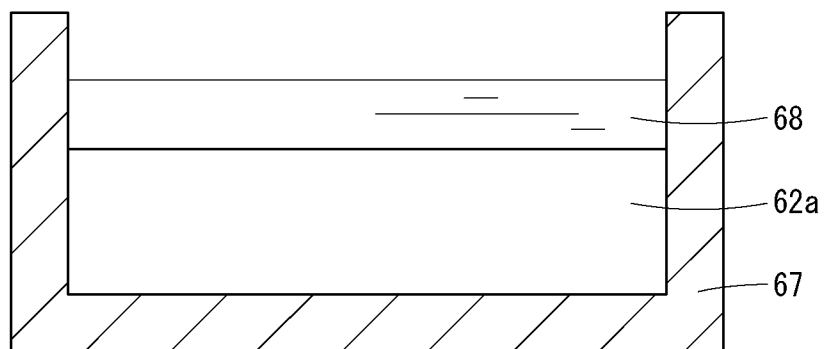
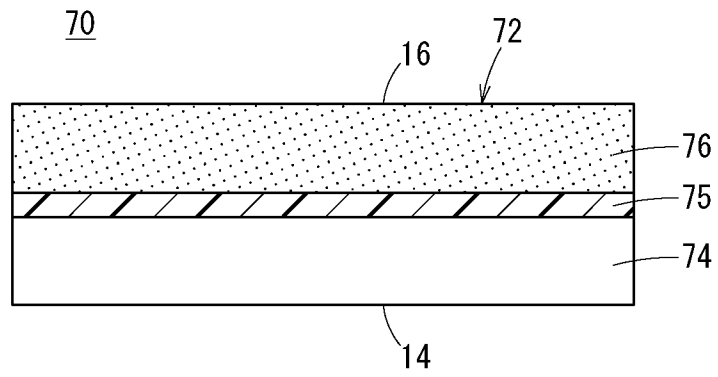


FIG. 15B



[図16]

FIG. 16



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/011706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl. A61B17/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl. A61B17/12

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/122971 A1 (TERUMO CORP.) 08 October 2009, entire text, all drawings & US 2011/0015613 A1, entire text, all drawings & EP 2260768 A1 & CN 101938943 A	1-15
A	JP 2010-500917 A (MICROVENTION, INC.) 14 January 2010, entire text, all drawings & US 2007/0299464 A1, entire text, all drawings & WO 2007/147145 A2 & KR 10-2009-0018962 A & CN 101500623 A	1-15
A	US 2012/0101519 A1 (BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC.) 26 April 2012, entire text, all drawings (Family: none)	1-15
A	US 2014/0135812 A1 (COVIDIEN LP) 15 May 2014, entire text, all drawings & WO 2014/078458 A2 & KR 10-2015-0084959 A & CN 104918565 A	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 03 June 2019 (03.06.2019)	Date of mailing of the international search report 11 June 2019 (11.06.2019)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B17/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B17/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/122971 A1 (テルモ株式会社) 2009.10.08, 全文, 全図 & US 2011/0015613 A1, 全文, 全図 & EP 2260768 A1 & CN 101938943 A	1-15
A	JP 2010-500917 A (マイクロベンション, インコーポレイテッド) 2010.01.14, 全文, 全図 & US 2007/0299464 A1, 全文, 全図 & WO 2007/147145 A2 & KR 10-2009-0018962 A & CN 101500623 A	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.06.2019

国際調査報告の発送日

11.06.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉川 直也

電話番号 03-3581-1101 内線 3386

31

7875

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	US 2012/0101519 A1 (BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC.) 2012.04.26, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-15
A	US 2014/0135812 A1 (COVIDIEN LP) 2014.05.15, 全文, 全図 & WO 2014/078458 A2 & KR 10-2015-0084959 A & CN 104918565 A	1-15