

(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
2023年10月12日(12.10.2023)



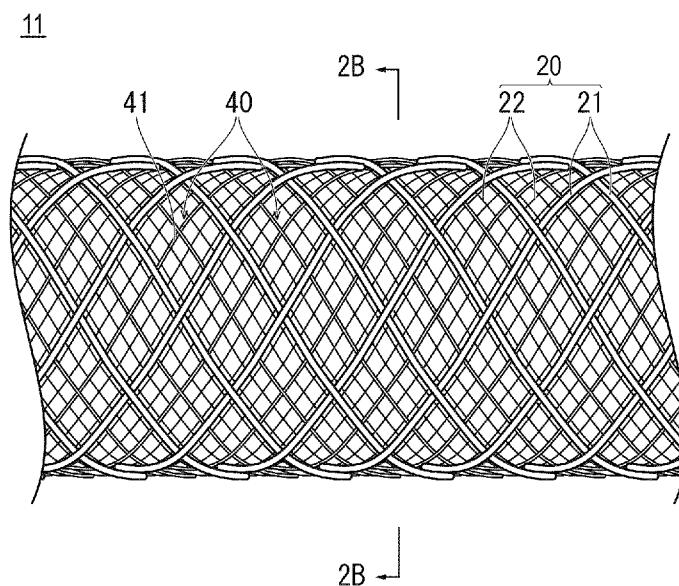
(10) 国際公開番号

WO 2023/195039 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 17/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/017024
- (22) 国際出願日: 2022年4月4日(04.04.2022)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (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番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 安齊 崇王(ANZAI, Takao); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: IBC 一番町弁理士法人(IBC); 〒1020082 東京都千代田区一番町10番地2 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, IT, JM, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,

(54) Title: INDWELLING MEDICAL OBJECT

(54) 発明の名称: 医療用留置物



(57) Abstract: [Problem] To provide an indwelling medical object that can shorten the period until complete occlusion of an aneurysm (100) or endothelialization of an aneurysm (100) entry point is reached. [Solution] A flow diverter stent (11) as an indwelling medical object is placed within a lumen of a living organism. The flow diverter stent has a body portion (20) and a filament (40) that comprises a non-biodegradable material combined with the body portion. The filament comprises a porous body in which a plurality of pores (41) having a diameter in the range of 20-40 μm , with all of the pore diameters ranging within ± 10 percent of one another, are disposed in rows and each pore communicates with at least three other pores.

[続葉有]



WO 2023/195039 A1

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)）

(57) 要約：【課題】動脈瘤（100）の完全閉塞、動脈瘤（100）の入口部の内皮化に至るまでの期間を短縮することが可能な医療用留置物を提供する。【解決手段】医療用留置物としてのフローダイバーターステント（11）は、生体管腔内に留置される。フローダイバーターステントは、本体部（20）と、本体部に組み合わされる非生分解性材料からなるフィラメント（40）と、を有する。フィラメントは、直径が20～40 μm の範囲内の多数の細孔（41）であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まる細孔が並べて配置され、細孔のそれぞれが少なくとも他の3つの細孔と連通している多孔質体からなる。

明 細 書

発明の名称：医療用留置物

技術分野

[0001] 本発明は、生体管腔内に留置される医療用留置物に関する。

背景技術

[0002] 脳動脈瘤、肺動脈瘤、腎動脈瘤などの血管疾患に対し、金属コイルを充填し閉塞することによって瘤の破裂を防ぐ手技が幅広く行われている。一方で、新たな手技として、金属線（特にニッケルチタン）を編み込んで管形状としたもの（フローダイバーターステント）を、瘤の母血管に留置し、瘤内への血流を遮断、停滞させ瘤内の血液を血栓化、器質化させる方法が行われている。また、金属線を編み込んで籠形状としたものを、瘤内に留置し、同様に器質化を促す方法も行われている。

[0003] 下記特許文献1に係る血管グラフトは、血管系を閉塞するよう構成されている。この血管グラフトは、その内部に毛管効果が創り出され、その結果、血液が血管グラフトを通して運ばれ、血管グラフト内で血液が凝固することを可能としている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2018-502657号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、特許文献1の血管グラフトは、血液成分を吸収すること、細胞が入り込むことを考慮しているにすぎず、単に血栓形成や炎症反応を助長するだけの可能性もある。

[0006] 血管内に留置される医療用留置物においては、この留置物を留置した患者は、長期間に渡って抗血小板薬や抗凝固薬を服用する必要がある。留置物表面が血栓形成の起点となるリスクがあるためである。それゆえ、留置物の表

面が血管内皮細胞によって覆われた状態を早期に獲得すること、すなわち早期内皮化が求められている。

[0007] 本発明は、上記従来技術に伴う課題を解決するためになされたものであり、動脈瘤の完全閉塞、動脈瘤の入口部の内皮化に至るまでの期間を短縮することが可能な医療用留置物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 上記目的を達成する本発明は、生体管腔内に留置される医療用留置物であって、本体部と、前記本体部に組み合わせられる非生分解性材料からなるフィラメントと、を有する。前記フィラメントは、直径が20～40 μ mの範囲内の多数の細孔であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まる前記細孔が並べて配置され、前記細孔のそれぞれが少なくとも他の3つの前記細孔と連通している多孔質体である。

発明の効果

[0009] 本発明に係る医療用留置物によれば、フィラメントの細孔構造によって、フィラメント内方部分が血液中のマクロファージのうちM1マクロファージ（炎症反応促進性）を多く含む作用を発揮し、その結果、フィラメントの周囲の血液はM2マクロファージ（治癒促進性）の比率が比較的高い状態になる。このようなマクロファージの極性化によって、動脈瘤の完全閉塞や動脈瘤の入口部の内皮化に至るまでの期間が短縮される。しかも、フィラメントは非生分解性材料からなるため、材料が分解剥離して血管内に流出し末梢を閉塞する虞もない。よって、動脈瘤の完全閉塞、動脈瘤の入口部の内皮化に至るまでの期間を短縮することが可能な医療用留置物を提供できる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]医療用留置物としてのフローダイバーターステントを、母血管と瘤との間に留置した状態を模式的に示す図である。

[図2A]フローダイバーターステントの要部を示す側面図である。

[図2B]図2Aの2B-2B線に沿う端面図であって、本体部とフィラメントとの組み合わせ形態を模式的に示す図である。

[図3]フローダイバーターステントのフィラメントを模式的に示す斜視図である。

[図4]図3の符号4によって囲まれる部分を拡大し、フィラメントの細孔構造を示す図である。

[図5]フィラメントの製造法を模式的に示す図である。

[図6A]図5の6A-6A線に沿う断面の一部分を拡大して模式的に示す断面図である。

[図6B]図5の6B-6B線に沿う断面の一部分を拡大して模式的に示す断面図である。

[図7]医療用留置物としての塞栓材を、瘤の中に留置した状態を模式的に示す図である。

[図8]塞栓材の要部を示す拡大図である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、添付した図面を参照しながら、本発明の実施形態およびその変形例を説明する。なお、以下の記載は特許請求の範囲に記載される技術的範囲や用語の意義を限定するものではない。また、図面の寸法比率は説明の都合上誇張されており、実際の比率とは異なる場合がある。

[0012] (第1実施形態(フローダイバーターステント11))

第1実施形態は、本発明の医療用留置物を、母血管101と瘤100との間における血流を遮断するフローダイバーターステント11(ステント11)に適用している。母血管101や瘤100が生体管腔に相当する。図1は、医療用留置物としてのフローダイバーターステント11を、母血管101と瘤100との間に留置した状態を模式的に示す図である。なお、図2Aにおいては、フローダイバーターステント11のメッシュ形状の把握を容易にするために、隙間部分を大きく誇張して表現している。

[0013] 図1に示すように、フローダイバーターステント11は、母血管101と瘤100との間に留置され、母血管101と瘤100の間における血流を遮断するために用いられる。フローダイバーターステント11は、自己拡張

性を備えるステントである。フローダイバーターステント 11 は、図示しない自己拡張型ステントデリバリーシステムによって母血管 101 の目的部位まで挿入され、留置される。

[0014] 図 2 A は、フローダイバーターステント 11 の要部を示す側面図、図 2 B は、図 2 A の 2 B - 2 B 線に沿う端面図であって、本体部 20 とフィラメント 40 との組み合わせ形態を模式的に示す図である。図 3 は、フローダイバーターステント 11 のフィラメント 40 を模式的に示す斜視図、図 4 は、図 3 の符号 4 によって囲まれる部分を拡大し、フィラメント 40 の細孔構造を示す図である。

[0015] 図 2 A、図 3、および図 4 に示すように、フローダイバーターステント 11 は、生体管腔内に留置される医療用留置物の一つであり、本体部 20 と、本体部 20 に組み合わされる非生分解性材料からなるフィラメント 40 と、を有する。フィラメント 40 は、直径が 20 ~ 40 μm の範囲内の多数の細孔 41 であって、すべての直径が ± 10 パーセント以内に収まるような実質的に均一の内径を有する細孔 41 が並べて配置され、細孔 41 のそれぞれが少なくとも他の 3 つの細孔 41 と連通している多孔質体からなる。以下、フローダイバーターステント 11 の構成を詳述する。

[0016] (本体部 20)

図 2 A に示すように本体部 20 は、自己拡張性を備えるステントであり、金属製の第 1 ワイヤ 21 から構成されている。第 1 ワイヤ 21 は、メッシュ形状に編組され、管状のステントストラットを構成する。第 1 ワイヤ 21 に使用される金属としては、生体適合性を有する金属が好ましく、例えば、ステンレス鋼、タンタルもしくはタンタル合金、プラチナもしくはプラチナ合金、金もしくは金合金、コバルトクロム合金等のコバルトベース合金、ニッケルチタン合金等が挙げられる。この中でも、自己拡張性を実現するために、超弾性を有する材料であるニッケルチタン合金が最も好ましい。また、ステントの形状を作製した後に、X線造影性を付与するための貴金属メッキ（金、プラチナ）が施されてもよい。第 1 ワイヤ 21 の直径は、特に限定され

ないが、例えば、 $100\mu\text{m}$ （マイクロメートル）である。このように比較的太い金属線の第1ワイヤ21からなる管状体は、自己拡張ステントとしての骨格を構成する。

[0017] 本体部20は、第1ワイヤ21に、第1ワイヤ21よりも直径が細い金属製の第2ワイヤ22がさらに組み合わされている。第2ワイヤ22は、第1ワイヤ21同士の間隙を塞ぐように、第1ワイヤ21のメッシュよりも細かいピッチで編組され、第1ワイヤ21の管状のメッシュの内側に配置されている。このように構成すれば、第1ワイヤ21間の微小な隙間を第2ワイヤ22によって塞いで、母血管101側から動脈瘤100側への血流を遮断（極小化）できる。第2ワイヤ22に使用される金属は、上記の第1ワイヤ21に使用される金属と同様の金属を使用できる。第2ワイヤ22の直径は、特に限定されないが、例えば、 $25\sim 30\mu\text{m}$ である。第1ワイヤ21からなる管状体と第2ワイヤ22からなる管状体は、図示しない第3ワイヤによって固定される。第3ワイヤとしては、例えばX線造影性を有する金属が用いられ、特にタングステンが好適である。第3ワイヤは、第1ワイヤ21からなる管状体と第2ワイヤ22からなる管状体を軸方向に縫い合わせるように複数本設けられる。

[0018] （フィラメント40）

フィラメント40は、本体部20の内面側、外面側、または本体部20の中に組み合わせることができる。図2Aおよび図2Bに示すように第1実施形態のフローダイバーステント11では、フィラメント40は、第2ワイヤ22からなる管状体の中に第2ワイヤを複数本置き換える形で組み込まれて（編み込まれて）いる。

[0019] このように、フィラメント40は、本体部20の中に組み合わせることができる。ここに、「本体部20の中に組み合わせる」とは、第2ワイヤ22をメッシュ状に編み込むときに同時にフィラメント40を編み込んだり、本体部20の開口部分に後からフィラメント40を挿通したりして、断面で見ると本体部20の第2ワイヤ22とフィラメント40とが実質的に同一面に

存在するような形態をいう。

- [0020] 本体部20は、上記したように、第1ワイヤ21に第2ワイヤ22がさらに組み合わされている。このため、フィラメント40を本体部20の中に組み合わせる場合には、第2ワイヤ22の一部をフィラメント40に置換する。置換する割合は、適宜設定できる。
- [0021] なお、変形例として、フィラメント40が本体部20とは別個にメッシュ状に編まれ、本体部20の内腔に収納されている形態としても良い。メッシュ状のフィラメント40は、本体部20の自己拡張性を阻害しないように、適宜の位置において本体部20に固定される。固定方法は問わないが、例えば、X線造影性を有するタングステンワイヤによってフィラメント40を本体部20の第1ワイヤ21に巻き付け固定される。
- [0022] また、第2変形例として、メッシュ状に形成したフィラメント40が、本体部20の外周側に組み合わせられたものとすることもできる。この形態では、フィラメント40は、本体部20とは別個にメッシュ状に編まれ、本体部20の外周面を覆うように被せられる。メッシュ状のフィラメント40は、本体部20の自己拡張性を阻害しないように、適宜の位置において本体部20に固定される。固定方法は問わないが、上記と同様に、X線造影性を有するタングステンワイヤによってフィラメント40を本体部20の第1ワイヤ21に巻き付け固定される。
- [0023] フィラメント40を構成する材料は、非生分解性材料であって、柔軟な材料であることが好ましい。フィラメント40の構成材料は、金属または樹脂材料を適用できるが、後述する細孔構造を製造する観点からは樹脂材料であることが好ましい。樹脂材料の材質は、生体内では分解されない材料とすることが必要である。具体的には、フィラメント40を構成する樹脂組成物は、ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリオレフィンエラストマー、エチレン-オクテンコポリマー、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ナイロン、アミドベースのポリマー、ブロックコポリマー、ポリエーテルブロックアミド共重合体（例えば、アルケマ社製のPEBAX（登録商標））、ポリプ

ロピレンが好適に用いられる。

[0024] フィラメント40の直径は、特に限定されないが、細孔41のそれぞれが少なくとも他の3つの細孔41と連通している多孔質体であるから、細孔の直径(20~40 μm)との関係から、60~120 μm であることが好ましい。

[0025] 図3および図4に示すように、フィラメント40は、直径が20~40 μm の範囲内の多数の細孔41であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まるような実質的に均一の内径を有する細孔41がアレイ状に並べて配置され、細孔41のそれぞれが少なくとも他の3つの細孔41と連通している多孔質体である。図4には、上記した細孔構造を有する多孔質体のフィラメント40の軸直交断面が示される。符号41によって示される円は、直径が20~40 μm の範囲内の多数の細孔41であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まる細孔41を示している。それぞれの細孔41は最密状態にアレイ状に並べて配置された状態となっている。1つの細孔41の中に符号42によって示される3個の楕円は、隣り合う細孔41同士が接触し、接点において隣り合う細孔41同士を連通する連通孔42を示している。さらに、1つの連通孔42の中に符号42aによって示される2個の楕円は、連通孔42を通してさらに奥側に見える連通孔42aを示している。

[0026] 均一な細孔構造とするため、細孔41のすべての直径が±10パーセント以内に収まることが好ましい。

[0027] 細孔41のそれぞれは、他の3~12個の細孔41と連通する。最も好ましくは、フィラメント40の外表面に露出した細孔41を除いて、他の6個もしくは12個の細孔41と連通するものである。本実施形態においては、図4に示されるように中心より奥側に3個の細孔と連通し、手前に同様に3個の細孔と連通し、さらに側面を囲む6個の細孔と連通するため、計12個の細孔と連通している。なお、本実施形態において、実質的にすべての細孔41がそれぞれ少なくとも他の3つの細孔41と連通しているが、フィラメント40の外表面に位置する細孔41については、隣り合う他の細孔41の

数に限りがあるため、連通する他の細孔の数が3より少ない場合も許容される。

[0028] フローダイバーターステント11を留置した後の組織修復過程は、皮膚創傷の治癒過程と同様であり、炎症期→増殖期→成熟期を経て、新生内膜化して治癒が完了する。上記した細孔構造を有する本実施形態の多孔質体のフィラメント40は、炎症期→増殖期→成熟期を経て、組織修復（新生内膜化）するのに要する期間を短縮する作用がある。そのメカニズムは、フィラメント40の細孔構造によって、フィラメント40の内方部分が血中のマクロファージのうちM1マクロファージ（炎症反応促進性）を多く取り込み、その結果、フィラメント40の周囲（フローダイバーターステント11の周囲）のマクロファージはM2マクロファージ（治癒促進性）の比率が高い状態に極性化されるからであると考えられる。M1マクロファージは炎症性サイトカインを産生し、M2マクロファージは抗炎症性サイトカインを産生する。マクロファージの極性化によって、動脈瘤100の完全閉塞や動脈瘤100の入口部の治癒、内皮化が早期に完了すると考えられる。このような作用は、細孔41の直径20～40 μm の範囲において特に顕著に現れる。

[0029] なお、現在のところ、特定の細孔構造においてマクロファージの極性化が生じる詳細なメカニズムについては明確に解明するには至っていない。

[0030] 上記のように構成される本実施形態のフローダイバーターステント11は、フィラメント40の細孔構造によって、動脈瘤100の閉塞に対し、炎症反応の亢進のみならず、治癒反応の促進を促すものである。そのため、炎症反応の持続による完全閉塞までの期間が延長したり、内皮化が不全になったりする虞を軽減できる。

[0031] また、フィラメント40が治癒促進機能と柔軟性とを併せ持つことによって、フローダイバーターステント11の操作性、および血管壁への追従性を損なうことなく、母血管101に留置できる。留置した後は、多孔構造体のフィラメント40によって、治癒反応を促進し、早期内皮化を達成することができる。フィラメント40は柔軟であるため、本体部20の自己拡張性

を良好に保つことができる。

[0032] また、フィラメント40は非生分解性材料から構成されているため、材料が分解し、血流中に流れて末梢を閉塞するといった事態が生じない。

[0033] (フィラメント40の製造方法)

図5は、フィラメント40の製造法を模式的に示す図である。図6Aは、図5の6A-6A線に沿う断面図であり、図6Bは、図5の6B-6B線に沿う断面図である。いずれの断面図もフィラメント40の長手軸に直交する断面の一部分を拡大して模式的に示すものである。

[0034] 図5に示すように、フィラメント40の製造機200は、フィラメント40を構成する樹脂組成物の原料溶液201および細孔41を形成するための造孔材202を供給する供給部203と、原料溶液201と造孔材202とを混和させた混合液204を糸状に吐出するノズル205と、ノズル205から吐出された原料糸206を通過させる溶媒207を貯めたタンク208と、細孔構造が形成されたフィラメント40を巻き取る製品ローラ209と、を有する。

[0035] フィラメント40を構成する樹脂組成物は上記したとおりである。造孔材202は、直径が20~40 μm の範囲内の真球形状を有し、すべての直径が±10パーセント以内に収まることが好ましい。造孔材202は、成形時に真球状を維持できる硬度を有することが好ましい。造孔材202は、フィラメント40を構成する樹脂組成物を溶解しない溶媒207に溶解する。造孔材202は、例えば、ポリメチルメタクリレートやポリスチレンから形成することが好ましく、溶解に使用する溶媒207は、例えば、テトラヒドロフラン、クロロホルムなどが好ましい。ノズル205の吐出口形状や混合液204を吐出させる吐出圧は、原料溶液201に混和した造孔材202同士を均一に接触させるように調整されている。タンク208には、造孔材202のみを溶解させる溶媒207が充填されている。ノズル205の内径は、フィラメント40の外径を定義するが、フィラメント40内に均一に造孔材202が配置されるように、ノズル205の内径は造孔材202の外径の整

数倍とすることが望ましい。

[0036] 図6Aに示すように、ノズル205から吐出された原料糸206は、原料溶液201に混和した造孔材202同士が均一に接触している。この原料糸206をタンク208内の溶媒207中を移動させている間に、造孔材202のみが徐々に溶解し、原料糸206から除去される。図6Bに示すように、原料糸206をタンク208内の溶媒207から引き上げたときには、すべての造孔材202が溶解除去されている。これにより、複数の細孔41が相互に連通しアレイ状に配置された細孔構造を有する多孔質体のフィラメント40が得られる。

[0037] なお、上記した製造工程で可能な限り細孔41を隙間無く形成するため、フィラメント40の断面を円形ではなく、一辺が造孔材202の外径の整数倍となる正方形もしくは長方形としても良い。また、製造されたフィラメント40の外表面に造孔材202が配置されず、細孔41が形成されない場合には、吐出成形されたフィラメントの表面を研磨するもしくは切除するなどしてフィラメント40を仕上げてても良い。

[0038] (フローダイバーターステント11の効果)

以上説明したように、本実施形態のフローダイバーターステント11は、生体管腔内に留置される医療用留置物の一つであり、本体部20と、本体部20に組み合わされる非生分解性材料からなるフィラメント40と、を有する。フィラメント40は、直径が20~40 μ mの範囲内の多数の細孔41であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まる細孔41が並べて配置され、細孔41のそれぞれが少なくとも他の3つの細孔41と連通している多孔質体である。

[0039] このように構成したステント11によれば、フィラメント40の特徴的な細孔構造によって、フィラメント40の内方部分が血中のマクロファージのうちM1マクロファージ(炎症反応促進性)を多く取り込み、その結果、フィラメント40の外側(ステント11の周囲)の血液はM2マクロファージ(治癒促進性)の比率が高い状態になる。このようなマクロファージの極

性化によって、炎症期→増殖期→成熟期を経て、組織修復（新生内膜化）するのに要する期間を短縮する作用が発揮される。この結果、動脈瘤100の完全閉塞や動脈瘤100の入口部の内皮化に至るまでの期間が短縮される。しかも、フィラメント40は非生分解性材料からなるため、材料が分解剥離して血管内に流出し末梢を閉塞する虞もない。よって、マクロファージの表現形の制御による治癒反応の促進を図ることによって、動脈瘤100の完全閉塞、動脈瘤100の入口部の内皮化に至るまでの期間を短縮することが可能なステント11を提供できる。

[0040] 細孔41のすべては、直径が±10パーセント以内に収まるような実質的に均一の内径を有することが好ましい。このように構成すれば、フィラメント40の細孔構造が均一になり、組織修復（新生内膜化）するのに要する期間を短縮する作用を確実に発揮させることができる。

[0041] 本体部20は、金属製の第1ワイヤ21から構成され、フィラメント40は、本体部20の内面側、外面側、または本体部20の中に組み合わされている。このように構成すれば、フィラメント40が生体管腔の内壁面に接触または近接することから、組織修復（新生内膜化）するのに要する期間を短縮する作用をより確実に発揮させることができる。

[0042] 本体部20は金属製の第1ワイヤ21を含む編組体を有し、フィラメント40は本体部20の編組構造の中に編み込まれている。このように構成すれば、金属線の第1ワイヤ21によってステント11の骨格を容易に構成することができる。

[0043] 本体部20は、第1ワイヤ21に、第1ワイヤ21よりも直径が細い金属製の第2ワイヤ22がさらに組み合わされている。このように構成すれば、第1ワイヤ21間の隙間を第2ワイヤ22によって塞ぐことができ、母血管101側から動脈瘤100側への血流を遮断する。一方、ステント11内は、血流が確保されている。動脈瘤100を母血管101から遮断することによって、動脈瘤100を早期に血栓化させ、破裂を防ぐことが可能となる。

[0044] フィラメント40は、第2ワイヤ22と共に編み込まれている。このよう

に構成すれば、フィラメント40を本体部20の中に容易に組み合わせることができる。

[0045] フィラメント40を構成する樹脂組成物がポリオレフィン、ポリエチレン、ポリオレフィンエラストマー、エチレン-オクテンコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、アミドベースのポリマー、ブロックコポリマー、ポリエーテルブロックアミド共重合体、ポリプロピレンから選択されてなる。このように構成すれば、非生分解性材料からなる柔軟なフィラメント40を得ることができる。その結果、ステント11の操作性、および血管壁への追随性を損なうことなく、母血管101に留置でき、留置した後は、多孔構造体のフィラメント40によって、治癒反応を促進し、早期内皮化を達成することができる。

[0046] (第2実施形態(塞栓材12))

第2実施形態は、本発明の医療用留置物を、母血管101から瘤100への流入口を塞ぐために瘤100の中に留置される塞栓材12に適用している。図7は、医療用留置物としての塞栓材12を、瘤100の中に留置した状態を模式的に示す図、図8は、塞栓材12の要部を示す拡大図である。

[0047] 脳血管動脈瘤100の治療方法の一つとして、コイルによる塞栓が知られている。しかしながら、コイルを動脈瘤100の中に詰め込むには、動脈瘤100の容積を満たすだけの数のコイルを配置する必要があり、手術時間が長くなる。また、動脈瘤100と母血管101との間の入口が大きい場合は、動脈瘤100に配置したコイルが母血管101へこぼれ落ちる虞もある。さらに、動脈瘤100と母血管101の間には、少なからず血液の流通が起きるため、動脈瘤100の血栓化には比較的長時間を要する。動脈瘤100は、血栓化するまでは破裂する可能性があるため、動脈瘤100と母血管101との間における血流を遮断するのが望ましい。

[0048] そこで、本実施形態の医療用留置物は、内側と外側との間の血流を遮断する略球状の塞栓材12であって、圧縮された状態で動脈瘤100の中に配置され、圧縮状態から解放されることで元の略球状に戻る様に自己拡張し、動

脈瘤 100 内に留置されて母血管 101 から動脈瘤 100 への流入口を塞ぐために使用される塞栓材 12 を構成するのに適している。

[0049] 塞栓材 12 は、生体管腔内に留置される医療用留置物の一つであり、本体部 20 と、本体部 20 に組み合わされる非生分解性材料からなるフィラメント 40 と、を有する。

[0050] 本体部 20 は、上記したフローダイバーターステント 11 の本体部 20 と同様に、金属製の第 1 ワイヤ 21 を編組することにより構成され、フィラメント 40 は、本体部 20 の編組されたワイヤの一部として、本体部 20 の中に組み合わされている。このように構成すれば、フィラメント 40 が生体管腔の内壁面に接触または近接することから、組織修復（新生内膜化）するのに要する期間を短縮する作用をより確実に発揮させることができる。

[0051] また、本体部 20 は、第 1 実施形態と同様に、第 1 ワイヤ 21 に、第 1 ワイヤ 21 よりも直径が細い金属製の第 2 ワイヤ 22 がさらに組み合わされていてもよい。このように構成すれば、第 1 ワイヤ 21 間の隙間を第 2 ワイヤ 22 によって塞ぐことができ、母血管 101 側から動脈瘤 100 側への血流を遮断できる。動脈瘤 100 を母血管 101 から遮断することによって、動脈瘤 100 を早期に血栓化させ、破裂を防ぐことが可能となる。

[0052] フィラメント 40 は、第 1 実施形態のフィラメント 40 と同様である（図 3 および図 4 を参照）。フィラメント 40 は、直径が 20 ~ 40 μm の範囲内の多数の細孔 41 であって、すべての直径が ± 10 パーセント以内に収まる細孔 41 が並べて配置され、フィラメント 40 の外表面に露出した細孔を除く細孔 41 のそれぞれが、少なくとも他の 3 ~ 12 個の細孔 41 と連通している多孔質体からなる。特に好ましくは、フィラメント 40 の表面近くの細孔を除いて、他の 6 個もしくは 12 個の細孔 41 と連通するものである。

[0053] このように構成した第 2 実施形態の塞栓材 12 は、第 1 実施形態のフローダイバーターステント 11 と同様の作用効果を奏する。つまり、塞栓材 12 によれば、フィラメント 40 の特徴的な細孔構造によって、フィラメント 40 の内方部分が血中のマクロファージのうちの M1 マクロファージ（炎症反

応促進性)を多く取り込み、その結果、フィラメント40の外側(塞栓材12の周囲)の血液はM2マクロファージ(治癒促進性)の比率が高い状態になる。このようなマクロファージの極性化によって、炎症期→増殖期→成熟期を経て、組織修復(新生内膜化)するのに要する期間を短縮する作用が発揮される。この結果、動脈瘤100の完全閉塞や動脈瘤100の入口部の内皮化に至るまでの期間が短縮される。しかも、フィラメント40は非生分解性材料からなるため、材料が分解剥離して血管内に流出し末梢を閉塞する虞もない。よって、マクロファージの表現形の制御による治癒反応の促進を図ることによって、動脈瘤100の完全閉塞、動脈瘤100の入口部の内皮化に至るまでの期間を短縮することが可能な塞栓材12を提供できる。

[0054] 以上、第1実施形態および第2実施形態を通じて本発明に係る医療用留置物を説明したが、本発明はこれらの場合に限定されるものではなく、特許請求の範囲の記載に基づいて適宜変更することが可能である。

[0055] 本体部20に多孔構造体のフィラメント40のみを組み合わせる形態について説明したが、本発明はこの場合に限定されない。例えば、フィラメント40と他の樹脂製または金属製の糸状体とを撚って撚り線とし、この撚り線を本体部20に組み合わせて医療用留置物を形成することができる。

[0056] さらに、次のように改変できる。大動脈瘤100の治療方法の一つとして、ステントグラフト留置術が知られている。ステントグラフト留置術は、血管壁を内側から補強するグラフトをステントによって支持して留置し、動脈瘤100の破裂を防ぐ手段である。グラフトは、撥水性の繊維を編み込んだ人工血管である。第1実施形態のフローダイバーターステント11は、内側と外側との間での液体の流通を阻止できることから、ステントグラフトとして使用することができる。この場合は、繊維層であるグラフトが不要となるので、小径かつ柔軟性の高いステントグラフトを得ることができる。その結果、ステントグラフトは、細い血管でも使用できる。

符号の説明

[0057] 11 フローダイバーターステント(ステント、医療用留置物)

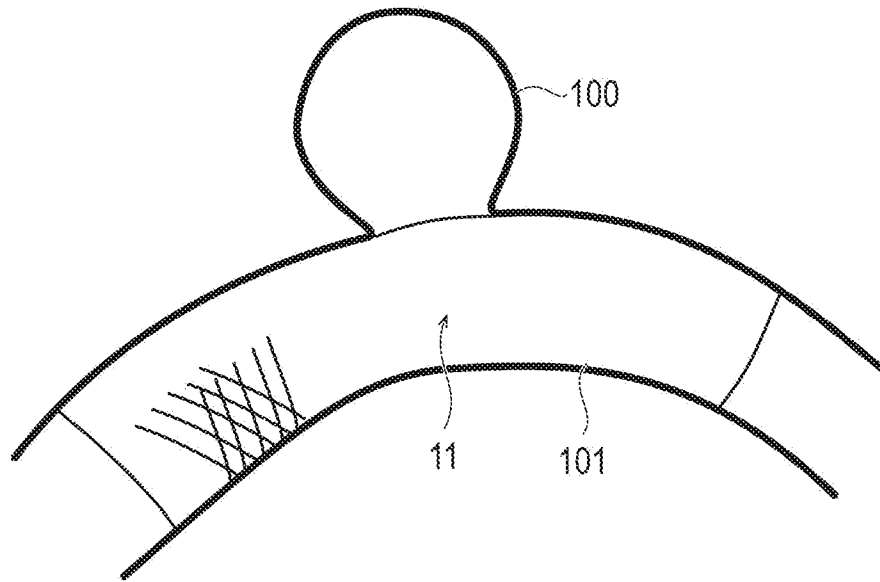
- 1 2 塞栓材（医療用留置物）
- 2 0 本体部
- 2 1 第1ワイヤ
- 2 2 第2ワイヤ
- 4 0 フィラメント
- 4 1 細孔
- 4 2 連通孔
- 4 2 a 連通孔
- 1 0 0 瘤、動脈瘤（生体管腔）
- 1 0 1 母血管（生体管腔）
- 2 0 0 製造機
- 2 0 1 原料溶液
- 2 0 2 造孔材
- 2 0 3 供給部
- 2 0 4 混合液
- 2 0 5 ノズル
- 2 0 6 原料糸
- 2 0 7 造孔材のみを溶解する溶媒
- 2 0 8 タンク
- 2 0 9 製品ローラ

請求の範囲

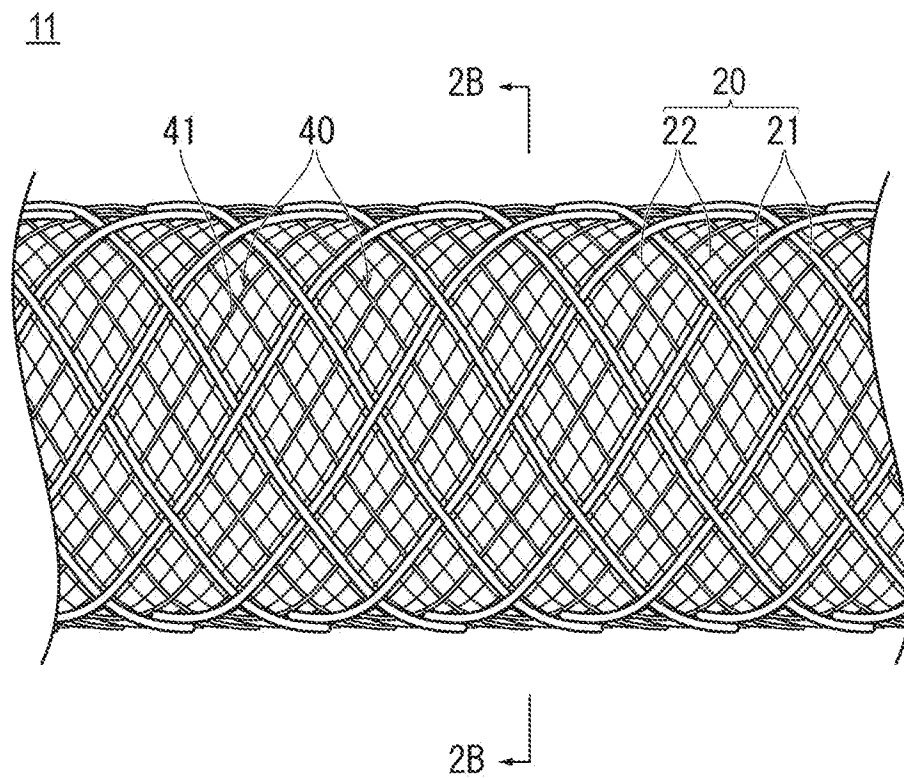
- [請求項1] 生体管腔内に留置される医療用留置物であって、
本体部と、
前記本体部に組み合わされる非生分解性材料からなるフィラメントと、を有し、
前記フィラメントは、
直径が20～40 μ mの範囲内の多数の細孔であって、すべての直径が±10パーセント以内に収まる前記細孔が並べて配置され、前記細孔のそれぞれが少なくとも他の3つの前記細孔と連通している多孔質体である、医療用留置物。
- [請求項2] 前記本体部は、金属製の第1ワイヤから構成され、
前記フィラメントは、前記本体部の内面側、外面側、または前記本体部の中に組み合わされてなる、請求項1に記載の医療用留置物。
- [請求項3] 前記本体部は金属製の第1ワイヤを含む編組体を有し、
前記フィラメントは、前記本体部の編組構造の中に編み込まれてなる、請求項1に記載の医療用留置物。
- [請求項4] 前記本体部は、前記第1ワイヤに、前記第1ワイヤよりも直径が細かい金属製の第2ワイヤがさらに組み合わされてなる、請求項2または3に記載の医療用留置物。
- [請求項5] 前記フィラメントは、前記第2ワイヤと共に編み込まれてなる、請求項4に記載の医療用留置物。
- [請求項6] 前記フィラメントを構成する樹脂組成物がポリオレフィン、ポリエチレン、ポリオレフィンエラストマー、エチレン-オクテンコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、アミドベースのポリマー、ブロックコポリマー、ポリエーテルブロックアミド共重合体、ポリプロピレンから選択されてなる、請求項1に記載の医療用留置物。
- [請求項7] 母血管と瘤との間における血流を遮断するフローダイバーターステンントを構成してなる、請求項1に記載の医療用留置物。

[請求項8] 母血管から瘤への流入口を塞ぐために瘤の中に留置される塞栓材を構成してなる、請求項 1 に記載の医療用留置物。

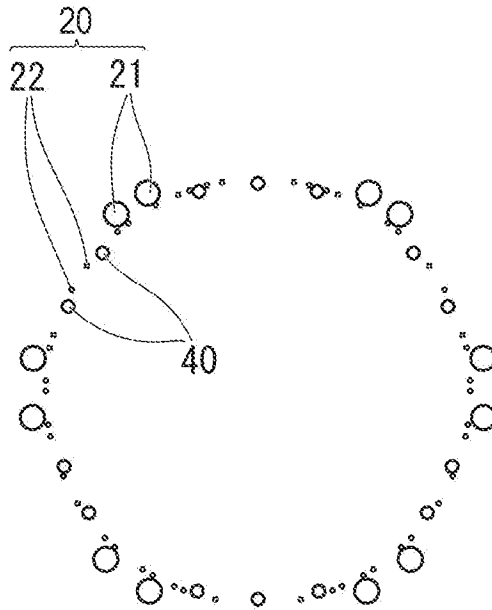
[図1]



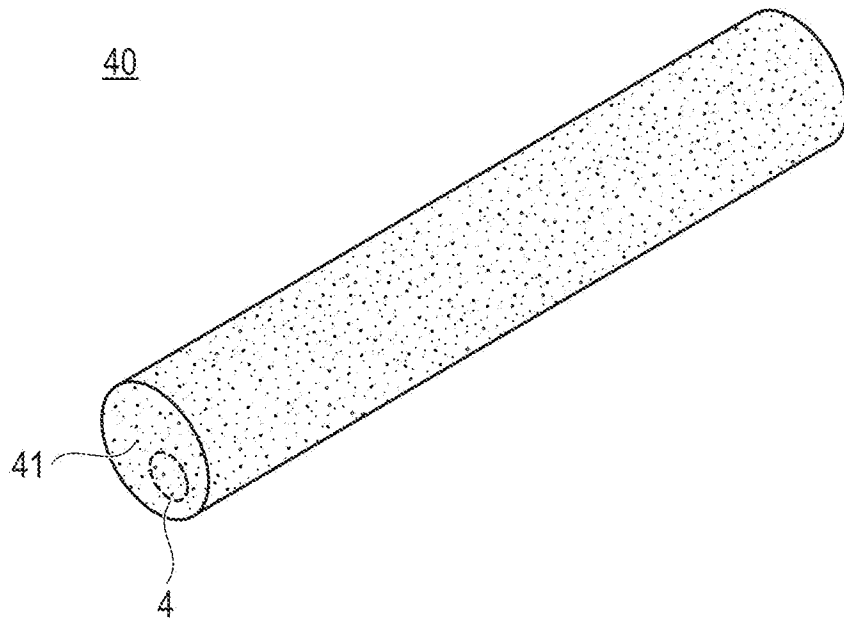
[図2A]



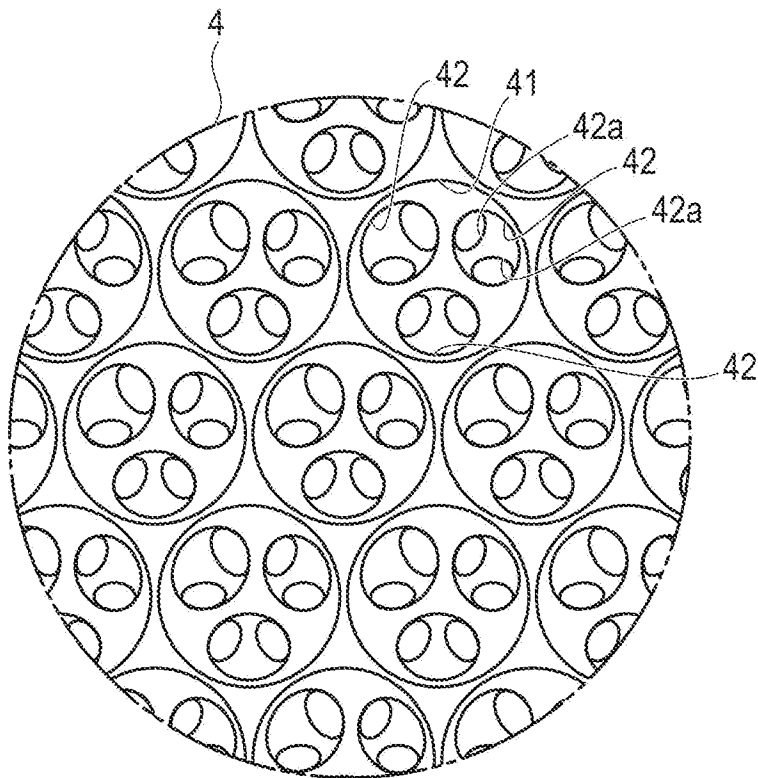
[図2B]



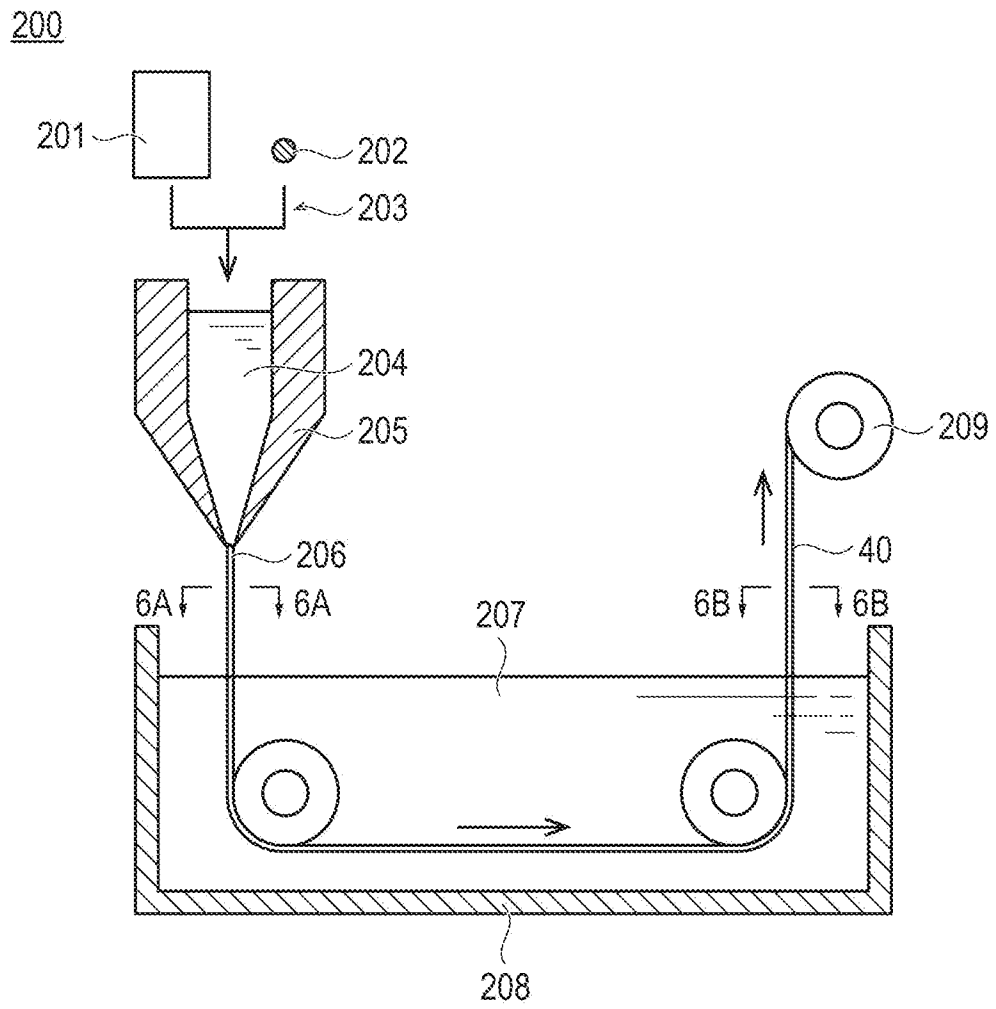
[図3]



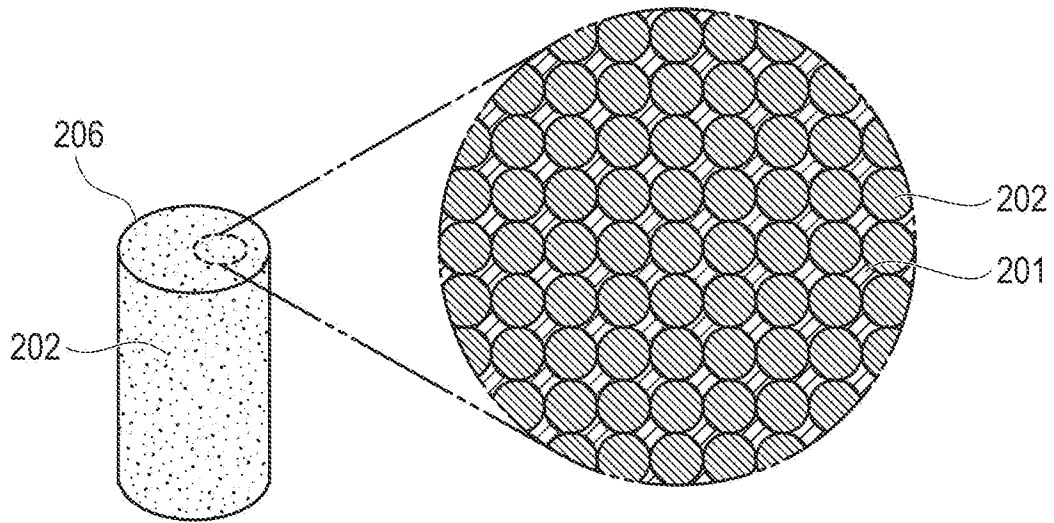
[図4]



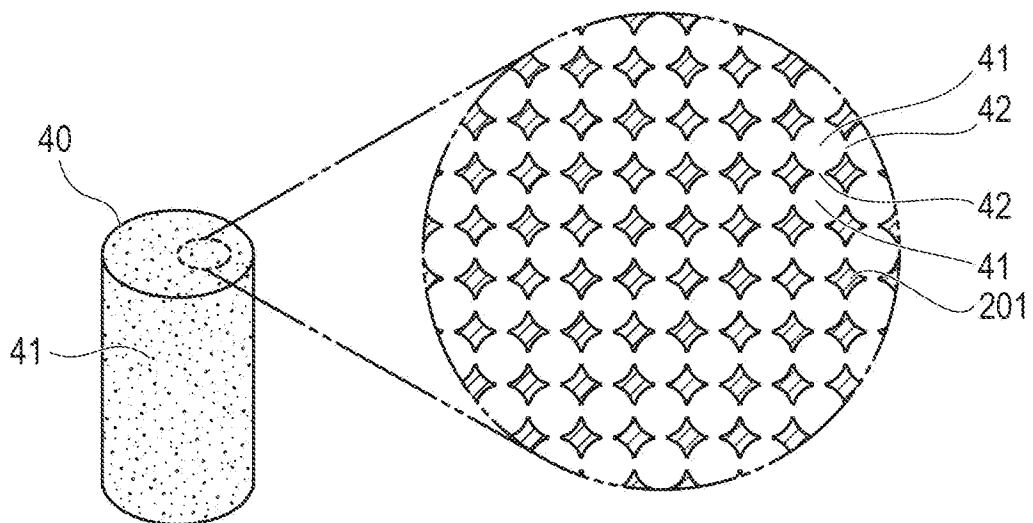
[図5]



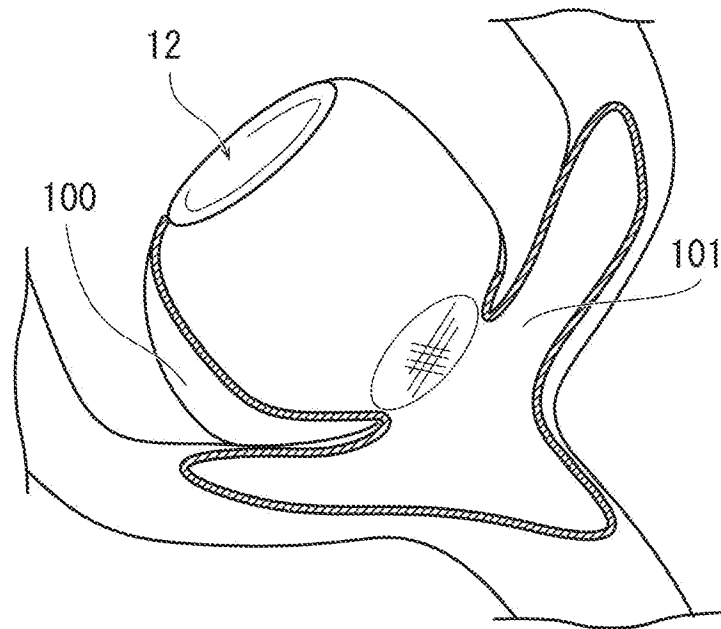
[図6A]



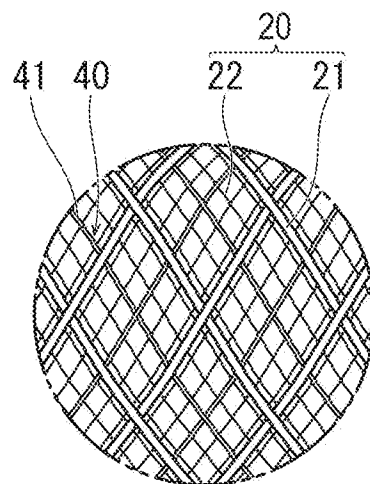
[図6B]



[図7]



[図8]

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/017024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61B 17/00(2006.01)i FI: A61B17/00 500		
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) A61B17/00, 17/12, A61F2/01, 2/04-2/07, 2/82-2/945, A61L27/56, 31/14		
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 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
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	JP 2017-60751 A (COVIDIEN LP) 30 March 2017 (2017-03-30)	1-8
A	JP 2021-522896 A (CONFORMAL MEDICAL, INC) 02 September 2021 (2021-09-02)	1-8
A	US 2001/0002444 A1 (MEDTRONIC, INC.) 31 May 2001 (2001-05-31)	1-8
A	JP 2012-130761 A (BIOMERIX CORP) 12 July 2012 (2012-07-12)	1-8
A	JP 10-295824 A (ADVANCED CARDEOVASCULAR SYST INC) 10 November 1998 (1998-11-10)	1-8
A	JP 2009-183740 A (TERUMO CORP) 20 August 2009 (2009-08-20)	1-8
A	US 2009/0192592 A1 (CINVENTION AG) 30 July 2009 (2009-07-30)	1-8
A	中山 泰秀, 松田 武久, "多孔質基材への細胞侵入モデルの作製", 人工臓器, 1995, vol. 24, no. 1, pp. 33-37 in particular, pp. 35-37, (NAKAYAMA, Yasuhide. MATSUDA, Takehisa. In vitro model of tissue ingrowth: Preparation of micropores by an excimer laser ablation technique and a quantitative assay of endothelialization through micropores. Jinko Zoki.)	1-8
<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 09 June 2022		Date of mailing of the international search report 21 June 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/017024

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2017-60751	A	30 March 2017	US	2017/0079662	A1	
				EP	3153114	A1	
				CA	2941941	A1	
				CN	106539605	A	
				KR	10-2017-0035813	A	
JP	2021-522896	A	02 September 2021	US	2018/0250014	A1	
				WO	2019/212894	A1	
				CN	112367929	A	
US	2001/0002444	A1	31 May 2001	WO	2001/005333	A1	
JP	2012-130761	A	12 July 2012	US	2005/0043585	A1	
				WO	2004/062531	A1	
				CA	2512072	A1	
				CN	1756515	A	
JP	10-295824	A	10 November 1998	US	6240616	B1	
				EP	875217	A2	
JP	2009-183740	A	20 August 2009	(Family: none)			
US	2009/0192592	A1	30 July 2009	WO	2008/098923	A2	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61B 17/00(2006.01)i FI: A61B17/00 500		
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）） A61B17/00, 17/12, A61F2/01, 2/04-2/07, 2/82-2/945, A61L27/56, 31/14 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 - 2022年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2022年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2022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	JP 2017-60751 A (コヴィディエン リミテッド パートナーシップ) 30.03.2017 (2017 - 03 - 30)	1-8
A	JP 2021-522896 A (コンフォーマル・メディカル・インコーポレイテッド) 02.09.2021 (2021 - 09 - 02)	1-8
A	US 2001/0002444 A1 (MEDTRONIC, INC.) 31.05.2001 (2001 - 05 - 31)	1-8
A	JP 2012-130761 A (バイオメリックス コーポレイション) 12.07.2012 (2012 - 07 - 12)	1-8
A	JP 10-295824 A (アドヴァンスド カーディオヴァスキュラー システムズ インコーポレーテッド) 10.11.1998 (1998 - 11 - 10)	1-8
A	JP 2009-183740 A (テルモ株式会社) 20.08.2009 (2009 - 08 - 20)	1-8
A	US 2009/0192592 A1 (CINVENTION AG) 30.07.2009 (2009 - 07 - 30)	1-8
A	中山 泰秀, 松田 武久, "多孔質基材への細胞侵入モデルの作製", 人工臓器, 1995, 24巻1号, 33-37ページ 特に、35-37ページ	1-8
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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抵触するものではなく、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	
"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		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
09.06.2022	21.06.2022	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 北村 龍平 31 3323 電話番号 03-3581-1101 内線 3386	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/017024

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-60751	A	30.03.2017	US	2017/0079662	A1	
				EP	3153114	A1	
				CA	2941941	A1	
				CN	106539605	A	
				KR	10-2017-0035813	A	
JP	2021-522896	A	02.09.2021	US	2018/0250014	A1	
				WO	2019/212894	A1	
				CN	112367929	A	
US	2001/0002444	A1	31.05.2001	WO	2001/005333	A1	
JP	2012-130761	A	12.07.2012	US	2005/0043585	A1	
				WO	2004/062531	A1	
				CA	2512072	A1	
				CN	1756515	A	
JP	10-295824	A	10.11.1998	US	6240616	B1	
				EP	875217	A2	
JP	2009-183740	A	20.08.2009	(ファミリーなし)			
US	2009/0192592	A1	30.07.2009	WO	2008/098923	A2	