

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-515010

(P2022-515010A)

(43)公表日 令和4年2月17日(2022.2.17)

(51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)
 A 6 1 B 17/221 (2006.01) A 6 1 B 17/221 4 C 1 6 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全42頁)

(21)出願番号	特願2021-525077(P2021-525077)	(71)出願人	319016253
(86)(22)出願日	令和1年11月12日(2019.11.12)		アナコンダ バイオメド エス エル
(85)翻訳文提出日	令和3年7月2日(2021.7.2)		スペイン 0 8 1 7 4 サン クガ デル
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/080993		パリエス アベニーダ アルカルデ パル
(87)国際公開番号	WO2020/099386		ニルス 6 4 - 6 8
(87)国際公開日	令和2年5月22日(2020.5.22)	(74)代理人	100081053
(31)優先権主張番号	18382800.3		弁理士 三俣 弘文
(32)優先日	平成30年11月13日(2018.11.13)	(72)発明者	アラド・ハダ・オフィー
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		スペイン, 0 8 1 9 7 パルセロナ, サ
(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	(72)発明者	ガルベ・ムリリオ・イナーキ
			スペイン, 0 8 0 1 2 パルセロナ, カ レノリヨベルタート, 1 0 - 1 2
		F ターム(参考)	4C160 EE22 MM36

(54)【発明の名称】 血栓摘出システムと、患者の血管内の血栓部位から血栓を抽出する方法

(57)【要約】

【課題】

血管から血栓を取り出す操作性の良いシステムを提供する。

【解決手段】 本発明のシステムは、前記吸引ファネル(1)、吸引カテーテル(2)、配送カテーテル(3)、血塊捕捉要素(4)、マイクロ・カテーテル(5)とを有する。これらは、同軸状に相互に移動可能に配置されている。配送カテーテル(3)は血管内の血栓部位まで前進する。吸引カテーテル(2)は、その先端にある拡張可能な吸引ファネル(1)に吸引力を与える。血塊捕捉要素(4)は、前記吸引ファネル(1)内に捕捉された血栓を前記吸引ファネル(1)内に引き込む。マイクロ・カテーテル(5)は、前記血塊捕捉要素(4)を血栓部位に運ぶ。

【選択図】 図5

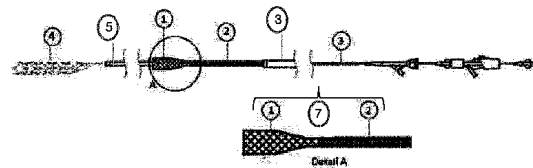


Fig. 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血栓摘出システムにおいて、

(A) 患者の血管系を通して血管内の血栓部位に前進する配送カテーテル(3)と、
(B) 拡張可能な吸引ファネル(1)を遠位端に有しそれに吸引力を与える吸引カテーテル(2)と、

前記吸引ファネル(1)は、第1の区画(20)と第2の区画(30)を有し、前記第2の区画(30)は第1の区画(20)に隣接しており、前記第2の区画(30)の直径は徐々に小さくなり、前記吸引ファネル(1)は、収縮状態時には、前記配送カテーテル(3)内に移動可能に配置され、拡張状態時には、少なくとも部分的に配送カテーテル(3)の外にあり、前記吸引ファネル(1)は、非透過性のカバリングを含み、前記吸引ファネル(1)の遠位端の直径は、収縮状態時よりも拡張状態時のほうが大きく、

(C) 血栓を捕捉する血塊捕捉要素(4)と、

前記血塊捕捉要素(4)は、捕獲した血栓と共に前記吸引ファネル(1)内に少なくとも部分的に引き込まれ、

(D) 前記血塊捕捉要素(4)を血栓部位に運ぶマイクロ・カテーテル(5)と、
を有し、

前記吸引ファネル(1)は、網目構造(13)で形成され、前記網目構造(13)は、それぞれ反対方向に回転し絡み合っているらせん状フィラメントからなる複数の組から形成され、

前記第1の区画(20)のらせん状フィラメントの編組角度は、前記第2の区画(30)よりも大きい外向きの半径方向の力を提供し、

前記吸引ファネル(1)は、その形状と長さが血管の内壁に当たるよう構成され、前記吸引ファネル(1)の第1の区画(20)は、血管の内壁に当たり、血管内の血流を減らし

、前記吸引ファネル(1)は、血栓をその中に保持する為に細くなると、長さが伸び、

前記血塊捕捉要素(4)は、収縮状態で、前記マイクロ・カテーテル(5)内に移動可能に配置され、

前記マイクロ・カテーテル(5)は、前記吸引ファネル(1)内に移動可能に配置されることを特徴とする血栓摘出システム。

【請求項 2】

前記吸引ファネル(1)、配送カテーテル(3)、血塊捕捉要素(4)、マイクロ・カテーテル(5)は、それらの長手方向が同軸方向になるよう、互いに移動可能に配置されることを特徴とする請求項1記載の血栓摘出システム。

【請求項 3】

前記吸引ファネル(1)は、自己拡張可能であることを特徴とする請求項1-2のいずれかに記載の血栓摘出システム。

【請求項 4】

前記血塊捕捉要素(4)は、ステント・リトリバー装置であることを特徴とする請求項1-3のいずれかに記載の血栓摘出システム。

【請求項 5】

前記ステント・リトリバー装置は、閉鎖された孔と連続的骨格を有することを特徴とする請求項4記載の血栓摘出システム。

【請求項 6】

第1の区画(20)は、前記遠位端(11)に、ばねとして機能する閉ループ(23)を含み、

前記第1の区画(20)の両端部の半径方向の力は、その中間部分のそれよりも大きいことを特徴とする請求項1-5のいずれかに記載の血栓摘出システム。

【請求項 7】

前記第2の区画(30)は、第1の副区画(31)と第2の副区画(32)とを有し、

10

20

30

40

50

前記第 1 の副区画 (3 1) は、遠位端から近位端に向かって直径が徐々に減少し、血栓収納用の空間を形成し、

前記第 2 の副区画 (3 2) は、均一な直径の管状であり、前記吸引カテーテル (2) との連結を提供する

ことを特徴とする請求項 1 - 6 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 8】

前記第 1 の副区画 (3 1) は、円錐台形である

ことを特徴とする請求項 7 記載の血栓抽出システム。

【請求項 9】

前記らせん状フィラメントからなる 2 つの組は、前記吸引ファネル (1) が細く長くなるにつれて、縦方向に整列する 10

ことを特徴とする請求項 1 - 8 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 10】

前記らせん状フィラメントは、金属、金属合金、ニチノール又はニチノール / 白金を含む複合材料のいずれかで形成されている

ことを特徴とする請求項 1 - 9 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 11】

前記ニチノール / 白金を含む複合材料内の白金の割合は、10% - 40% の範囲内にあることを特徴とする請求項 10 記載の血栓抽出システム。

【請求項 12】

前記らせん状フィラメントの本数は、24 - 48 本の範囲内にあり、

前記らせん状フィラメントの断面は、40 - 60 μm の範囲内にあり、

前記らせん状フィラメントの前記吸引ファネル (1) の縦方向軸に対する角度は、

前記第 1 の区画 (2 0) では、50 - 65 $^{\circ}$ の範囲内にあり、

前記第 2 の副区画 (3 2) では、15 - 50 $^{\circ}$ の範囲内にある

ことを特徴とする請求項 7 - 11 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 13】

前記第 1 の区画 (2 0) の長さは、4 - 40 mm の範囲内にあり、

前記第 2 の副区画 (3 2) の長さは、1 - 10 mm の範囲内にあり、

前記第 1 の区画 (2 0) の外径は、3.5 - 6 mm の範囲内にあり、 30

前記第 2 の副区画 (3 2) の外径は、1 - 2 mm の範囲内にあり、

前記第 1 の副区画 (3 1) の形状は、前記吸引ファネル (1) の長手方向軸に対し 15 - 45 $^{\circ}$ の間の角度で傾斜する母線を有する

ことを特徴とする請求項 7 - 12 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 14】

前記カバリングは、シリコン又はポリウレタンを含むポリマー製である

ことを特徴とする請求項 1 - 13 のいずれかに記載の血栓抽出システム。

【請求項 15】

請求項 1 記載の血栓抽出システムを血管内に自動挿入するシステムにおいて、

前記血栓抽出システム (6 0 0) を展開するためのガイド・システムを提供する自動化された近位装置 (6 0 1) と、 40

少なくとも血栓の位置を表示する画像化装置 (6 0 2) と、

前記システムを構成する装置の間で通信を行う通信チャネル (6 0 3) と、

前記血栓抽出システム (6 0 0) の展開をガイドする制御モジュール (6 0 4) と、

前記制御モジュール (6 0 4) を制御するコンピュータ支援コントローラ (6 0 6) と

前記システムを構成する装置のデータを記憶するデータ記憶装置 (6 0 5) と、

を有する

ことを特徴とする請求項 1 記載の血栓抽出システムを血管内に自動挿入するシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、一般に、医療機器の分野に関する。特に、本発明は、血管レベルでの血栓の除去を可能にする血栓摘出システムに関する。本発明はまた、患者の血管内の血栓部位から血栓を抽出する方法に関する。本発明の一実施形態は、血栓摘出システムは、吸引カテーテルと血塊捕捉要素との組み合わせを含む。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

急性虚血性脳卒中は、罹患と死亡の主な原因であり、年間発生率は人口10万人当たり118例、死亡率は10万人/年当たり29例である。これらの数字は、虚血性脳卒中を、心血管疾患や癌と共に、先進国の主な死因原因の1つとして位置付けている。この病気に関連する合併症を予防し又は軽減し、虚血性脳卒中患者の予後を改善するために、最短期間で適切な再灌流（再疎通）戦略を確立するための臨床診断が必要である。2015年まで、脳卒中の治療として選択されていたのは、症状発現後4.5時間以内に静脈内に組換え組織プラスミノゲン活性化因子（rtPA）を投与することであった。ただし、この薬は治療域が狭く、常に再疎通できるとは限らなかった。その結果、機械的な血栓摘出術としての動脈内再疎通療法は、さまざまな装置（MerciR、PenumbraRなど）を使用して実施されている。本発明の目的は、吸引、破壊、捕捉/抽出によって血栓を除去することである。これは、rtPAの候補ではない患者、又はrtPAが失敗した患者に対する治療オプションと見なされている。これらの装置で達成される臨床結果を改善する目的で、ステント・レトリバー（Solitaire（商標）、TrevoRとRevive）は、この技術をより広く使用させている。

【 0 0 0 3 】

脳卒中の血管内治療は1990年代から行われている。治療を受ける患者数の増加は遅いが一定している。その普及の主な障害は、さまざまなレベルで調整された医療システムの必要性である。即ち、患者が症状の発症から6-8時間以内に、これらの非常に複雑な治療が可能な医療センターに行くことが、できることである。

【 0 0 0 4 】

脳卒中の血管内治療のための初期の戦略は、血塊を溶解するために、カテーテルを介して血栓に直接線維素溶解剤（fibrinolytic agent）の局所灌流をすることであった。2000年代以降、動脈内での線維素溶解よりも効果的であると思われる装置が登場した。それは、血栓の周りに展開又は開放される（unfolded）らせん構造（MERCIR回収システム）であり、血栓の抽出を容易にしたものである。

【 0 0 0 5 】

2006年から、新規なシステムが普及した。大きなゲージのカテーテルが、血栓まで前進するように設計されていた。このカテーテル（PenumbraSystemR）を連続的吸引ポンプに接続して、血栓を吸引していた。

【 特許文献 1 】 US 2 0 1 8 / 1 3 2 8 7 6

【 特許文献 2 】 WO 2 0 1 5 / 0 0 6 7 8 2

【 特許文献 3 】 US 2 0 1 7 / 1 1 9 4 0 8

【 特許文献 4 】 WO 2 0 1 6 / 1 1 3 0 4 7

【 非特許文献 1 】 Fennell VS, et al. "What to do fibrin rich 'tough clots' ? Comparing the Solitaire stent retriever with a novel geometric clot extraction in an in vitro model", J NeuroInterv Surg 2018;0:1-4 doi:10.1136/Neurintsurg-2017-013507

【 非特許文献 2 】 Duffy S, Farrell M, McArdle K, Thornton J, Vale D, Rainford E, Morris L, Liebeskind DS, MacCarthy E, Gilvarry M. Novel methodology to replicate clot analogs with diverse composition in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg. 2017 May;9(5):486-491.

【 非特許文献 3 】 Mokin M, Setlur Nagesh SV, Ionita CN, Mocco J, Siddiqui AH. Stent retriever thrombectomy with the Cover accessory device vers

10

20

30

40

50

us proximal protection with a balloon guide catheter: in vitro stroke model comparison. J Neurointerv Surg. 2016 Apr;8(4):413-7.

【0006】

このシステムは、血栓の近くに誘導操作できる大きな直径のカテーテルを実現することを目指して、長年にわたって進化してきた。

【0007】

2009年に、ステント・レトリバーの使用が開始された。それらの使用は、マイクロ・カテーテルと血栓を交差させることからなる。その後、内部人工器官（endoprosthese）がマイクロ・カテーテルを通して進められる。マイクロ・カテーテルの遠位端が血栓の遠位部分に到達すると、内部人工器官（ステント・レトリバー）が、シースから外され、自己拡張し、血栓を通り血栓を捕捉する。血栓が適切に係合できるように、内部人工器官を拡張した状態で数分維持することが勧奨される。次に、拡張したステントを引き抜いて、血栓をカテーテルに向かって引きずり、血管から取り出す。この最後のステップは、カテーテルを通して吸引しながら、血管内の血流を逆流させ、血栓を回収する可能性を高めるために行う。更に、ステント・レトリバーを使用する場合、ガイドバルーン・カテーテル（GBC）がよく使用される。このGBCのみが、頭蓋外頸動脈（頭蓋内動脈にある血栓から離れた場所にある）に進む。

10

【0008】

ステント・レトリバーは、その高い有効性と速度故に、上記の第1世代の装置に完全に取って代わった。いくつかの将来性のある無作為の試行によれば、近位大血管閉塞症状を呈する患者の急性虚血性脳卒中の血管再生（再疎通）の為には、標準的な静脈内組織プラスミノゲン活性化因子（IV tPA）による血栓崩壊措置単独よりも、それ（IV tPA）と組み合わせたステント・レトリバー支援による機械的血栓摘出法のほうが、著しく優れていることを最近示した。

20

【0009】

他方で、ステント・レトリバーを使用すると、さまざまな未解決な課題が発生する。

1．血栓の断片化。ステント・レトリバーは、新しい領域（以前は未閉塞血管）で遠位血栓形成（distal embolization）を引き起こす血塊の断片化を誘発することがある。現在の吸引カテーテルもこの制限/限界を克服していない。それは、大口径カテーテルの直径は時に血塊の寸法よりも小さいことがあるからである。

30

2．血管再生時間の長期化。血管再生時間の長期化は血塊の断片化を引き起こし、複数回の再疎通試行を必要とする。

3．細く曲がりくねった血管の操作性（navigability）の問題。

4．長距離では、ほとんどの血塊を、保護せずに閉塞部位からバルーンガイド・カテーテル（BGC）まで引きずらなければならない。BGCでは、血栓を内部に絞り込む必要がある。これにより、血塊が失われたり、破片が分離したりすることがある。

5．血塊が閉塞部位から取り除かれると、血流が回復し、回収の動きとは反対方向にある未保護の血塊に当たって流れるため、血塊断片又は血塊自体は分離していると、新規の閉塞が生成される。これを二次血栓形成と称する。

6．血流を阻止する現在のシステム（主にバルーンカテーテル）は、血栓部位の神経血管系の深部ではなく、血栓のはるか上流に配置しなければならない。つまり、血流巡回は、梗塞ゾーンだけでなくより広い脳領域で制限する必要がある。このことは、血塊自体の影響を受けない脳の部分の血流の停止につながる。

40

【0010】

更に、急性虚血性脳卒中として現れる大血管閉塞のための血管再生（再疎通）ツールの進歩にもかかわらず、血塊の大きなサブセットは、現在の戦略に対して依然として扱いにくいままである。フィブリン・リッチの血栓が関与する閉塞は、再疎通がより困難であり、多くの場合、この装置では、赤血球含有量が高い血栓よりも多くの試行を必要とする（非特許文献1）。例えば、石灰化した血栓は、ステント・レトリバー又は吸引アプローチのいずれかを使用しても、軟らかい心原性血栓よりも、除去が難しく困難である。石灰

50

化した病変は、ステントの収縮運動に抵抗する。石灰化した血栓は、吸引法による除去も困難である。その理由は、石灰化した血栓は、粘稠度（consistency）が高く、血管内に密に詰まっている傾向があるからである。この為、吸引に必要な真空を維持するために、カテーテルの先端を石灰化した血栓内に配置することが難しくなる。

【0011】

この分野にはいくつかの特許出願が知られている。例えば、特許文献1は、血管から血栓を除去するシステムを開示する。このシステムは、ステント・レトリバー、カテーテル、シース（又はケース）、ワイヤーを含む。カテーテルは、折りたたまれた構成のステント・レトリバーを受け入れるように構成されている。ステント・レトリバーは、カテーテルに対して移動可能である。シースは、管状体で遠位開口部と近位開口部を形成する。ワイヤは、ステント・レトリバーを配置するためにステント・レトリバーに結合されている。ワイヤーは、シースの近位開口部と遠位開口部を通して伸びる。ステント・レトリバーはシースに対して移動可能である。シースの遠位開口部は、ステント・レトリバーを実質的に圧縮することなく、ステント・レトリバーをシース内に引き込むことができるようなサイズになっている。

10

【0012】

特許文献2は、塞栓症の血管内治療のための装置と方法を開示する。この装置は、血栓治療装置と複数の血栓係合部材とを含む。血栓治療装置は、配送カテーテルを通して延びるように構成された支持部材を含む。複数の血栓係合部材は、支持部材の遠位部分の周囲に配置される。血栓係合部材は、弓状の経路に沿って血栓材料を貫通し、機械的に血栓を柔らかくし、配送カテーテルに再収納された時に、塞栓粒子を放出するように構成されている。

20

【0013】

特許文献3は、血栓除去装置を開示する。この血栓除去装置は、拡張可能な治療部材、配送ワイヤー、血流制限器を有する。拡張可能な治療部材は、遠位先端と近位端を有する。配送ワイヤーは、拡張可能な治療部材の近位端に結合された遠位端を有する。血流制限器は、拡張可能な治療部材から離れて近位にある場所で配送ワイヤーに沿って搭載される。血流制限器は、遠位区画と近位区画を備えた本体を有する。遠位区画は覆われ、近位区画は覆われていない。拡張可能な治療部材は、血流制限器に対して移動可能であり、遠位区画内に引っ込めることができる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明が解決しようとする問題は、現在使用されている血栓捕捉要素、特にステント・レトリバーの有効性を改善することである。これは、フィブリン・リッチの血栓などの硬い血栓の捕捉にとって特に有効である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

第1の態様による本発明は、血栓摘出システムを提供する。提案された血栓摘出システムは、以下を含む。

40

(A) 患者の血管系を通して血管内の血栓部位に前進するように構成された配送カテーテル。

(B) 吸引カテーテルの遠位端から延び拡張可能な吸引ファネルに吸引力を与える吸引カテーテル。

この吸引ファネルは、圧縮状態の収縮状態（「配送状態」とも称する）時には、配送カテーテル内に移動可能に配置され、拡張状態（「展開状態」とも称する）時には、少なくとも1部は配送カテーテルの外にある。吸引ファネルは、非透過性のカバリングを含み、吸引ファネルの遠位端の直径は、収縮状態時よりも拡張状態時のほうが大きい。吸引ファネルは、その形状と長さを血管の内壁に適合させるように構成されている。その結果吸引ファネルは、血流を減少させ、吸引ファネル内に血栓を保持する為に細くなって、その長さ

50

が伸びる。

(C) 血栓を捕捉し、捕捉された血栓と共に吸引ファネル内に少なくとも一部は引き込まれるように構成された血塊捕捉要素。

(D) 血塊捕捉要素を血栓部位に運ぶように適合されたマイクロ・カテーテル。

【0016】

本発明によれば、特に、血塊捕捉要素は、格納状態でマイクロ・カテーテル内に移動可能に配置される。同様にマイクロ・カテーテルは、吸引カテーテル内に移動可能に配置される。更に、血栓摘出システムのさまざまな要素を、一緒に又は別々に移動させることもできる。一実施形態では、これら要素間の相互接続は、止血弁 (hemostatic valve) を介して行われる。

【0017】

本発明の目的で使用するのに適した血栓摘出装置は、特許文献4に開示されている。

特定の実施形態では、配送カテーテル、吸引ファネル、マイクロ・カテーテル、血塊捕捉要素の長手方向は、同一方向に配向され、同軸に構成され、互いに独立して移動可能である。

特定の実施形態では、吸引ファネルは自己拡張可能である。

【0018】

本発明の血栓摘出システム(装置)は、神経血管系又は末梢血管系で使用することができる。特に、所望の場所にナビゲートし、それが最も必要とされる場所に具体的なシーリングを提供するのに、特に適している。かくして二次血栓の発生を回避することができる。この設計により、血塊移動装置として機能する回収装置の導入が可能となり、ファネルの開口に血栓を引き込むことで、血栓を除去する。本発明のアプローチは、血栓摘出装置を血栓に近い位置に誘導し、機械的作用と組み合わせた吸引によって、血栓を回収することにある。吸引ファネルは、自己拡張可能なカバリング付きステントであり、そのナビゲーションと位置決めを可能にするカテーテル(例、ガイド・カテーテル)を使用して操作される。更に、カテーテルは、そのカテーテルの近位端から遠位端の血栓の近くまで、真空を維持することを企図している。真空は、介入物(シリンジ/注射器で)により生成される。

【0019】

覆われた吸引ファネルは、収縮状態又は拡張状態を採ることができ、吸引ファネルの直径は、収縮状態時よりも拡張状態時の方が大きい。更に、吸引ファネルは頭蓋内動脈 (intracranial artery) 又は末梢動脈 (peripheral artery) に損傷を与えないように設計されている。その設計は、動脈の直径に合わせて調整すること、その結果、血流を制限することを目的にしている。血流を制限することは、遠位塞栓症 (distal embolism) を予防する上記システムの最も重要な特性の1つである。遠位塞栓症は、ステント・レトリバーが血塊を横切る時又は抽出プロセス中における、典型的な臨床的合併症である。

【0020】

一実施形態では、吸引ファネルの膨張(拡張)挙動は、その製造材料であるニチノール材料に起因する。これは、その材料の形状記憶特性と超弾性を利用する。形状記憶特性とは、変形させその後材料を「変形温度」以上に加熱することによって、元の形状に戻る特性を意味する。ニチノールは、超弾性と組み合わせて、血管のさまざまな直径と形状に合わせて配置するための適切な特性を示す。

【0021】

更に、血栓摘出システムの利点は次のように要約できる。吸引ファネル、ポリマー材料のフィルムで密封された自己拡張型ステント(例、ニチノール製)は、展開時に、拡張し血管の大きさに適合する。有利なことに、ファネルの大きな開口は、血塊捕捉要素と共に、血栓を断片化することなく血栓全体を吸引でき、除去手順中に血塊を完全に配置できる。血塊の喪失も防止される。血塊の喪失の原因は、閉塞部位から出口までの距離が長いこと、また血塊のサイズが大きいこと(血塊捕捉要素によって捕らえにくい)による。このシステムは、血管内の血流を制限することができ、システムの吸引力を高め、更に臨床的な

10

20

30

40

50

副次的合併症（主に遠位塞栓症）を軽減できる。このシステムのもう1つの重要な特徴は、血流を頸動脈レベルではなく血栓部位で直接止めるため、大脳半球全体ではなく特定の動脈枝のみが影響を受け、手順全体の安全性が向上する。要約すると、本発明の血栓摘出システムは、他の市販されている又は市販予定の装置に対して、明らかな利点を提供する。

【0022】

本明細書における血塊捕捉要素は、血塊を捕捉し、血流からそれを回収するために血塊と相互作用する装置である。この定義による血塊捕捉要素は、これに限定されることなく、図32のリストに示す。

【0023】

特定の実施形態では、血塊捕捉要素はステント・レトリバー装置である。具体的には、ステント・レトリバー装置は、閉鎖した孔（closed cell）と、連続的骨格（continuous scaffold）を備えている。後者の一例は、Solitaire（商標）血管再生装置又はTrevor Stentriever（商標）ある。

【0024】

一実施形態では、吸引ファネルは、遠位端と近位端を規定するセグメントを含み、らせん状フィラメント（又はワイヤ）の複数の組からなる網目構造によって形成される。この複数の組のらせん状フィラメントは、それぞれ反対方向に回転し絡み合っている。それらは同一でも異なってよい。網目構造は、第1の管状区画と第2の管状区画とを含む。第1の管状区画は、特に均一な直径を有する。第2の管状区画は、第1の管状区画に隣接し、第1の管状区画の直径よりも小さい直径を有する。以下、「第1の管状区画」と「第2の管状区画」は、それぞれ「第1の区画」と「第2の区画」と略称する（即ち「管状」を省いた）。

【0025】

第1の区画の網目構造は、編組角度（ ）を有するらせん状フィラメントを有する。編組角度（ ）は、第2の区画よりも高い外向き半径方向の力（即ち圧力）を提供する。その結果、第1の区画は、血管の内壁に対してより良く並置又は重なり合うようになる。第1の区画は、遠位端に閉ループを含み、これがばねとして機能する。その結果、第1の区画の両端部の半径方向の力は、中間部分よりも高くなる。

【0026】

吸引ファネルの第1の区画の直線形状は、吸引された血栓を収容する空間を作り出す。第1の区画は血管の形状に適応可能であり、その外面は血管の内壁と重なる。

【0027】

特に、第2の区画は、2つの副区画即ち第1の副区画と第2の副区画を含む。第1の副区画は円錐台形（即ちファネル形）をしており、その近位端と遠位端の間で変化する編組角度（ ）を含み、円錐台形を維持し、血栓の除去の間、近位端方向への血流を減少させる。第2の副区画は、管状の均一な直径を有し、吸引カテーテルへの接続を提供する。

【0028】

本発明の装置は、様々な大きさで製造される。一実施例では、第1の区画は第2の区画よりも長い。一実施例では、第1の区画は、4 - 40 mmの範囲の長さで3 . 5 - 6 mmの範囲の外径を含む。第2の副区画は、1 - 10 mmの範囲の長さで1 - 2 mmの範囲の外径を含む。第1の副区画の編組角度（ ）は、装置の長手方向軸に対し15 - 45度の間である。この角度により、より大きな半径方向の力を形成でき、血流を停止できる。血管をシール（封止）しながら、装置が圧縮される。

【0029】

別の実施例では、吸引ファネルの非透過性カバリングは、シリコーン又はポリウレタンなどのポリマーを含む。

【0030】

網目構造のらせん状フィラメントは、金属、金属合金、特にニチノール又はニチノール/プラチナ、Niti# 1-DFTR（Drawn Filled Tube）を含む複合材料製であり、プラチ

10

20

30

40

50

ナの含有割合は10 - 40%の間であり、特に20%プラチナ(Niti#1-DFTR-20%Pt)である。らせん状フィラメントは、吸引ファネルが細く長くなるにつれて、縦方向に整列する。

【0031】

一実施例では、らせん状フィラメントは、12 - 48本のフィラメント、特に18 - 24本のフィラメントを含む。この場合、このフィラメントは、40 - 60 μ mの範囲の断面、特に50 μ mの断面を有する。この吸引ファネルの縦方向軸に対するらせん状フィラメントの編粗角度()は、第1の区画では50 - 65°の範囲であり、第2の副区画では15 - 50度の範囲である。

【0032】

吸引ファネルは、センサーを含むかセンサーが取り付けられ、センサーから情報を提供する。このセンサーの一例は、光学センサーである、吸引ファネルが配送カテーテル3内で格納状態にあるか拡張形状にあるかに関する情報を提供する。センサーは、吸引ファネルが十分に拡張しているか否か、血栓の有無、血栓の組成、血管に対する吸引ファネルの位置等についての情報も提供する。あるいは、センサーは圧電センサーを含む。この圧電センサーは、吸引ファネルの様々な区画又は副区画における半径方向の力に関する情報を提供する。センサーは、血塊閉塞と頭蓋内アテローム性動脈硬化症とを区別する情報も提供する。

【0033】

好ましくは、吸引ファネルは、その遠位端又は網目構造の他の戦略的ポイントに、放射線不透過性マーカを含む。これにより、医師は、蛍光透視鏡を使用しながら、吸引ファネルの正確な位置を知ることができる。

【0034】

本発明の別の態様は、患者の血管内の血栓部位から血栓を抽出する方法に関する。この方法は、以下のステップ(A) - (J)を含む。

(A) 血管系を通過して血栓部位に向かって配送カテーテルを前進させるステップ。

(B) 血管内の血栓の近位に配送カテーテルの遠位端を配置するステップ。

(C) 吸引カテーテルを配送カテーテル内で前進させるステップ。吸引ファネルが吸引カテーテルから遠位方向に延びる。

(D) 吸引カテーテルと配送カテーテルを互いに対して動かす。この吸引ファネルを配送カテーテルの外側で血栓の近位に配置するステップ。

(E) 吸引ファネルを拡張して血管の内壁と接触させるステップ。これにより吸引ファネルを通過する血流が減少する。

(F) 血塊捕捉要素を吸引ファネルを通過して血栓に向かって遠位方向に前進させるステップ。

(G) 血塊を捕捉するために血塊捕捉要素を展開するステップ。

(H) 血塊捕捉要素と血栓を吸引ファネルに向かって近位方向に移動させるステップ。

(I) 吸引カテーテルを介して吸引ファネルに吸引を適用するステップ。これにより、血栓を少なくとも部分的に吸引ファネル内に吸引するステップ。

(J) 吸引ファネルと血栓を血管系内で近位方向に動かす。吸引ファネルは、血栓を吸引ファネル内に保持するために細くなるにつれて長くなることによって、その形状と長さを周囲の血管に適合させるステップ。

【0035】

提案された方法のステップは、任意の順序で実行可能である。特にステップ(I)は、ステップ(J)の前又は後に実行してもよい。

【0036】

選択的事項として、この方法は、(X)吸引カテーテル内にマイクロ・カテーテルを前進させてもよい。この場合血塊捕捉要素は、マイクロ・カテーテル内に配置されている。更に、この方法は、(Y)マイクロ・カテーテルと血塊捕捉要素を互いに対して移動させて、血塊捕捉要素をマイクロ・カテーテルの外側に配置してもよい。更に(Z)血塊捕捉装

10

20

30

40

50

置を拡張してもよい。

【0037】

一実施形態では、ステップ(G)は、血塊捕捉要素を自己拡張型にしてもよい。

一実施形態では、ステップ(X)は、マイクロ・カテーテルの遠位端を血栓を通して前進させてもよい。

選択的事項として、この方法は、血塊捕捉要素を少なくとも部分的に吸引ファネル内で近位方向に移動させてもよい。

一実施形態では、ステップ(E)は、吸引ファネルが自己拡張することを可能にすることを含む。

【0038】

一実施形態では、吸引ファネルは網目構造を含む。この網目構造は、絡み合ったらせん状フィラメントからなる少なくとも2つの組(以下「複数の組」と称する)が、それぞれ反対方向に回転して形成される。この方法は、吸引ファネルが長くなり細くなるにつれて、2組のらせん状フィラメントをより縦方向に整列した位置に移動させることを更に含む。

【0039】

本発明の別の態様は、患者の血管内の血栓部位から血栓を抽出する方法に関する。この方法は、以下のステップ(A1)-(I1)を含む。

(A1) 血塊捕捉要素を血管系を通して血栓部位に向かって遠位方向に前進させる。特に、血塊捕捉要素は血栓部位に向かって自己拡張するステップ。

(B1) 血管系を通して血栓部位に向かって配送カテーテルを前進させるステップ。

(C1) 血管内の血栓の近位に配送カテーテルの遠位端を配置するステップ。

(D1) 配送カテーテル内で吸引カテーテルを前進させるステップ。吸引ファネルが吸引カテーテルから遠位方向に延びる。

(E1) 吸引カテーテルと配送カテーテルを互いに対して動かす。吸引ファネルを配送カテーテルの外側で血栓の近位に配置するステップ。

(F1) 吸引ファネルを拡張して血管の内壁と接触させるステップ。これにより吸引ファネルを通過する血流が減少する。

(G1) 血塊捕捉要素と血栓を吸引ファネルに向かって近位方向に移動させるステップ。

(H1) 吸引カテーテルを介して吸引ファネルに吸引を適用するステップ。これにより、血栓を少なくとも部分的に吸引ファネルに吸引する。

(I1) 吸引ファネルと血栓を血管系内で近位方向に動かす。吸引ファネルは、血栓を吸引ファネル内に保持するために細くなるにつれて長くなることによってその形状と長さを周囲の血管に適合させるステップ。

【0040】

ステップ(A1)によって、血塊捕捉要素がアンカー要素として使用される。従って、配送カテーテルの押し込み性/操縦性が可能になる。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】本発明の実施例による、血管から血栓を抽出する吸引ファネルに含まれる様々な区画を概略的に示す。

【図2】吸引ファネルの異なる区画に含まれ、第2の区画よりも第1の区画の網目構造の密度が粗い状態を示す。

【図3】吸引ファネルの主な仕様のいくつかを概略的に示す。

【図4】吸引ファネルの理想的な圧力(P)対直径(D)の関係を示すグラフである。

【図5】本発明の血栓抽出システムのブロック図。

【図6】本発明の血栓抽出システムを用いて、患者の血管内の血栓部位から血栓を抽出する方法の第1ステップを表す図。

【図7】同方法の第2ステップを表す図。

【図8】同方法の第3ステップを表す図。

10

20

30

40

50

- 【図 9】同方法の第 4 ステップを表す図。
- 【図 10】同方法の第 5 ステップを表す図。
- 【図 11】同方法の第 6 ステップを表す図。
- 【図 12】同方法の第 7 ステップを表す図。
- 【図 13】同方法の第 8 ステップを表す図。
- 【図 14】血栓摘出システムのモデルを表す図。
- 【図 15】軟赤血塊を用いた様々なモデルにおいて 1 回の試行の後の血管再生（再疎通）率（revascularization rate）を示す。
- 【図 16】軟赤血塊を用いた様々なモデルにおいて 3 回の試行の後の血管再生率を示す。
- 【図 17】フィブリン・リッチ血塊を用いた様々なモデルにおいて 1 回の試行の後の血管再生率を示す。
- 【図 18】フィブリン・リッチ血塊を用いた様々なモデルにおいて 3 回の試行の後の血管再生率を示す。
- 【図 19】in vitro 実験（50 個のサンプル）と in vivo 実験（実施例 2）において、（ANA + SR）と（BGC + SR）のそれぞれの組み合わせにおける 1 回の試行と 3 回の試行の後の再疎通（recalibration）率を比較した図。（ANA + SR）における再疎通率は、（BGC + SR）のそれと比較して、その絶対的増加は、両方の実験において、似通っている。
- 【図 20】本発明の一実施例による自動血栓摘出装置（ANCD）を示す図である。
- 【図 21】表 1 を示す。
- 【図 22】表 2 を示す。
- 【図 23】表 3 を示す。
- 【図 24】表 4 を示す。
- 【図 25】表 5 を示す。
- 【図 26】表 6 - 1 を示す。
- 【図 27】表 6 - 2 を示す。
- 【図 28】表 7 を示す。
- 【図 29】表 8 を示す。
- 【図 30】表 9 を示す。
- 【図 31】表 10 を示す。
- 【図 32】市販されている血塊捕捉要素のリストを示す。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0042】
- 図 1, 2 は、吸引ファネル 1 の実施例を示す。吸引ファネル 1 は、血管から血栓を取り出す本発明の自動血栓摘出システム / 装置（ANCD）に含まれる。この吸引ファネル 1 はセグメント 10 を含む。このセグメント 10 は、自己拡張型であり、遠位端 11 と近位端 12 を規定し、その外形を周囲の血管に合わせ、収縮形状から拡張形状に移行できる。収縮形状においては、セグメント 10 は、配送カテーテル 3 のような搬送装置内にある。拡張形状においては、セグメント 10 は、配送カテーテル 3 から飛び出し、血管の内壁に当たって並置され、血栓 THR を受け入れて保持する。
- 【0043】
- 図 2 に示されるように、セグメント 10 は網目構造 13 を含む。この網目構造 13 は、それぞれ反対方向に回転し絡み合っているらせん状フィラメントを 2 組有する。一実施例の網目構造 13 は、ダイヤモンド型の構造又は規則的な構造である。網目構造 13 の密度はセグメント 10 の弾性を決める。表 1 に詳述されているように、長手方向に対する網目構造角度（即ち編粗角度（ θ ））は、可変である。
- 【0044】
- らせん状フィラメントは、金属（金属合金を含む）、ポリマー、ニチノール又はニチノール / プラチナを含む複合材料、又は DFTR（Drawn Filled Tube）、その他の適切な機械的特性の材料で作ることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

図 1、2に見られるように、網目構造 1 3 は、2つの区画（即ち第 1 の区画 2 0 と第 2 の区画 3 0）を規定する。特に第 2 の区画 3 0 は、更に 2つの副区画（即ち第 1 の副区画 3 1 と第 2 の副区画 3 2）を含む。

【 0 0 4 6 】

図 2 に示すように、この特定の実施例では、遠位端 1 1 にある第 1 の区画 2 0 の端部は、閉ループ 2 3 を含み、配送カテーテル 3 から出た後のセグメント 1 0 の拡張を容易にする。更に、これらの閉ループ 2 3 は、ばね又は固定点として機能する。これは、らせん状フィラメント間の動きを制限し、外向きの半径方向の力を増加させることによって行う。閉ループ 2 3 は、滑らかな遠位端を提供し、血管損傷を低減し、血管内における吸引ファネル 1 の操作性（ナビゲート性）を改善する。第 1 の区画 2 0 の残りの部分は、空間を形成する。この空間は、血栓 T H R が吸引された後血栓 T H R を収容する。第 1 の区画 2 0 は、血管の形状に適応可能である。その理由は、その構成（例えば、直径と編組角度）のために、第 2 の区画 3 0 よりも大きい外向きの半径方向の力を提供するからである。その結果、セグメント 1 0 は、血管の内壁に適切に当たることができる。第 1 の区画 2 0 の両端部の半径方向の力は、その中間部分よりも大きい。その理由は、例えば、閉ループ 2 3 のばね作用のためである。あるいは、第 1 の区画 2 0 の半径方向の力は、その全ての母線に沿って均一に分散していてもよい。

10

【 0 0 4 7 】

第 1 の副区画 3 1（即ち、第 1 の区画 2 0 に隣接する第 2 の区画 3 0 の一部）は、円錐台形又はファネル（じょうご）形である。この形状故に、この第 1 の副区画 3 1 は、つぶれることなく、血圧に耐えられる特徴を有する。図示した実施例では、第 1 の副区画 3 1 の近位端から遠位端への編組角度（ ）の変化は、円錐台形状を維持する半径方向の強度を提供する。この第 1 の副区画 3 1 の遠位端での編組角度（ ）は、閉ループ 2 3 と共働して、第 1 の区画 2 0 を開位置に維持し、血栓 T H R 用の空間を作り出す。第 1 の副区画 3 1 のカバリングは、血栓を捕捉しその血栓除去中に血流を停止し、セグメント 1 0 の配送カテーテル 3 内への引き込み中に、捕捉された血栓を保護する。この第 1 の副区画 3 1 は、第 1 の区画 2 0 の大きな直径から第 2 の副区画 3 2 の小さな直径への移行部である。第 2 の副区画 3 2 は、吸引カテーテル 2（図 5）又は下流側チューブへの接続用である。

20

【 0 0 4 8 】

第 2 の副区画 3 2（即ち、近位端 1 2 に隣接する第 2 の区画 3 0 の一部）は、均一な直径の管状体であり、吸引カテーテル 2 への接続を提供する。一実施例では、吸引カテーテル 2 は、外側ジャケットで覆われ、P T F E で裏打ちされた編組カテーテルである。吸引カテーテル 2 のブレードとライナーは、外側ジャケットから遠位方向に伸びる。ポリマー材料の層を、突出した編組とライナーの周りに配置し、マンドレルを編組とライナー内に配置する。その後、セグメント 1 0 の第 2 の副区画 3 2 を、このポリマー材料の層の上に配置する。又はポリマー材料の別の層を第 2 の副区画 3 2 の網目構造の上に配置してもよい。次に、ポリマー材料の外側層が溶融されて、ポリマーが網目構造 1 3 の孔（セル）を流れて、マンドレルが除去され、滑らかな表面が、吸引カテーテル 2 全体に残る。この取り付けアプローチは、構造と剛性を、吸引カテーテル 2 の取り付け区画に追加する。このため、取り付け区画は、可能な限り短くして、セグメント 1 0 を吸引カテーテル 2 へ取り付け付けた際の完全性を損なうことがないようにする。

30

40

【 0 0 4 9 】

セグメント 1 0 を吸引カテーテル 2 に接続するには他の技術を使用することもできる。例えば、他の実施例では、吸引カテーテル 2 が金属製下流側チューブの場合、第 2 の副区画 3 2 の網目構造 1 3 は、ニチノール製リングに溶接される。このニチノール製リングは下流側チューブに直接溶接されている。あるいは、ステンレス製リングを第 2 の副区画 3 2 の網目構造 1 3 に接着し、次に、このステンレス製リングを下流側チューブに溶接してもよい。別のオプションは、フィラメントが穴を通過するように、穴あきリング上でセグメント 1 0 に直接網目構造を形成することである。

50

【 0 0 5 0 】

セグメント 1 0 が配送カテーテル 3 内に圧縮されると、セグメント 1 0 は伸びて、らせん状フィラメントを縦方向に整列するよう移動させ、ばね効果を低減し、配送カテーテル 3 内へのセグメント 1 0 の移動を容易にする。これは、摩擦効果を低減し押し込み性を高めることによって行われる。配送カテーテル 3 内へのセグメント 1 0 の押し込み性は、動脈内のセグメント 1 0 の操作性に関連している。

【 0 0 5 1 】

網目構造角度即ち編組角度 () は、網目構造 1 3 を血管の湾曲に適合させ、ねじれ (又は座屈) を回避し、網目構造内に自由空間を作り出し、血栓の吸引の妨げにならないようにする。

【 0 0 5 2 】

図 3 を参照すると、一実施例による吸引ファネル 1 の主な仕様のいくつかが示されている。表 1 に、吸引ファネル 1 の主な仕様を示す。表 2 は、このようなパラメータの計算に使用される測定方法を示す。

【 0 0 5 3 】

表 1 は、特定の実施例のパラメータを示す。一実施例では、吸引ファネル 1 のパラメータは、例えば、直径 4 . 5 mm の大血管で表 1 (Big Ref.) に示されている。大血管の一例は、頸動脈の最後の部分又は頸動脈サイフォンなどである。別の実施例では、吸引ファネル 1 のパラメータは、直径 2 . 5 mm の小血管で表 1 (Small Ref.) に示されている。小血管の一例は、内頸動脈 (I C A) や中大脳動脈 (M C A) などである。

【 0 0 5 4 】

表 2 は、さまざまなパラメータの計算に使用される測定方法を示す。前述したように、吸引ファネル 1 は 2 つの状態 (収縮状態と拡張 (展開) 状態) を採る。収縮状態においては、吸引ファネル 1 は、血栓部位に接近している間配送カテーテル 3 内にある。拡張 (展開) 状態においては、吸引ファネル 1 は、配送カテーテル 3 又は血管との相互作用がない場合である。ここで指定されたパラメータは、自然な (リラックスした) 形状即ち拡張形状にある本発明の装置に関連している。

【 0 0 5 5 】

セグメント 1 0 は、その遠位端 1 1 又は網目構造 1 3 内の他の所定の点に、放射線不透過性マーカを含む。放射線不透過性材料の一例は、白金、タングステン、バリウム誘導体、金、イリジウムである。これにより、医師は、蛍光透視鏡を使用して、吸引ファネル 1 の正確な位置を知ることができる。放射線不透過性材料は、製造後のらせん状フィラメント上に堆積することもできる、又は吸引ファネル 1 上にコーティングがある場合、放射線不透過性材料はコーティングの表面に分散させることもできる。セグメント 1 0 に放射線不透過性を与えるための代替手段は、異なる材料 (例えば、ニチノールとプラチナ) で不透明度グレードのらせん状フィラメントを使用することである。特定の実施例では、プラチナコアを備えたニチノール製ワイヤが使用される。同様に、配送カテーテル 3 も、放射線不透過性マーカを含み得る。

【 0 0 5 6 】

更に、セグメント 1 0 は、コーティングを有する。このコーティングは、第 1 の区画 2 0 のみを覆うか、又はセグメント 1 0 全体を覆う。図 1 と 2 の実施例では、図示していないが、コーティングは、閉ループ 2 3 から第 2 の副区画 3 2 まで伸びる。一実施例では、コーティングは、吸引カテーテル 2 へのセグメント 1 0 の取り付け部についても適用される。これは、セグメント 1 0 を液体ポリマーに浸漬しポリマーを固化させることにより、行う。選択的事項として、マンドレルを、セグメント 1 0 をポリマー・コーティング材料に浸漬する時に、セグメント 1 0 の網目構造 1 3 の内側に配置してもよい。あるいは、コーティング材料を網目構造 1 3 に噴霧してもよい。他の代替の実施例では、コーティングは、セグメント 1 0 を吸引カテーテル 2 に取り付けの前に適用してもよい。この実施例では、コーティングは、第 2 の副区画 3 2 の近位端 1 2 に到達しないが、らせん状フィラメント間に未コーティングの空間があり、それらをそのまま残し、吸引カテーテル 2 と組み立

10

20

30

40

50

ててもよい。

【0057】

コーティングは、動脈への損傷を防ぎ、動脈とらせん状フィラメントとの直接接触を防ぐ。更に、コーティングは水密の仕切り室を提供し、血栓除去中に、その中に血栓THRを吸い込んで保護することができる。一実施例では、コーティングを適用するために、網目構造13を配送カテーテル3に取り付け、次いでコーティングを適用してもよい。

【0058】

内部又は外部の上塗り(glaze)をコーティングに適用して、その特性を改善することもできる。親水性又は疎水性のコーティングを、セグメント10の外面に適用することにより、セグメント10をより容易に配送カテーテル3内と血管内を通して移動させることができる。これは摩擦係数が低減したことに起因する。同様に、セグメント10の内面にこの処理を適用することにより、血栓THRが内部に入ると、血栓THRを保持する接着効果も達成できる。

10

【0059】

コーティングは、弾力性のある素材で作られている。一実施例では、吸引ファネル1のコーティングはシリコンである。あるいは、ポリウレタン又は他のタイプのプラスチック材料を使用することもできる。ポリウレタンとシリコンの混合物も使用できる。

【0060】

コーティングの二重の挙動(セグメント10の外表面は滑らかだが、内表面は粘着性又は粗い状態)を実現するために、コーティングは、上記した材料を追加することによって処理するか、網目構造13の構造自体によってそのような構成的特徴を持たすこともできる。

20

【0061】

コーティングは、穴を有し、セグメント10のつぶれを回避してもよい。この穴は、コーティングが適用された後、コーティングに穴開けすることによって形成してもよい。

【0062】

セグメント10の寸法は、血管の寸法に依存する。血管内の血栓THRを捕捉するために、セグメント10が使用される。セグメント10の副区画の寸法と網目構造の編組角度は、セグメント10が、配送カテーテル3内に圧縮され縮んでいる時には、弱い半径方向外向きの力を提供し、拡張された時に、十分な半径方向外向きの力を提供し、血圧によるつぶれを回避するのを助ける。図4は、セグメント10の一実施例の可能な作業曲線を示す。Y軸はセグメント10の圧力(mmHg)を表し、X軸は動脈の直径(mm)を表す。水平の点線は血圧限界を示す。一実施例において、本発明の吸引ファネル1が使用可能な動脈の直径の範囲は、2 - 5 mmである。セグメント10は、2 - 5 mmの標準範囲で動作し、動脈によって妨げられることなく、拡張でき、200 mmHgを超える血圧に対処できるように設計される。図4に示されるように、この特定の実施例では、セグメント10は、2 mm未満の直径に圧縮されるよう企図されてはいない。セグメント10を配送カテーテル3内に圧縮すると、配送カテーテル3内で吸引ファネル1の前進を妨げるのに十分に大きな半径方向外向きの力をもたらすことがある。

30

【0063】

本発明のいくつかの実施例は、自動化され、従来の環境(病院)と最近の環境(介護ホーム、介護施設)で使用できる。この自動化された装置は、A N C Dの大きな展開と使用を可能にし、血栓を短時間に除去し、患者の病状を大幅に改善できる。例えば、血流を、非常に短い時間で、脳の重要な領域に取り戻すことが可能となる。そのような自動化された装置の一例が、特許文献4に開示されている。

40

【0064】

使用中、セグメント10(吸引ファネル1の一部)とそれが取り付けられている吸引カテーテル2は、配送カテーテル3を通して患者の血管内の血栓部位に進められる。配送カテーテル3の前進中、セグメント10は、配送状態にある。この配送状態においては、らせん状フィラメントの第1と第2の組が、互いに対して遠位方向に向いた第1の角度を形成する。セグメント10が配送カテーテル3から出ると、展開状態へと自己拡張を開始する

50

。網目構造 13 がセグメント 10 の遠位端で閉ループ 23 を形成する実施例では、らせん状フィラメントの閉ループ 23 のばね作用は、第 1 の区画 20 を拡張して、血栓部位に近接する血管と並置するのを助ける。展開状態では、らせん状フィラメントの第 1 と第 2 の組は、遠位方向に向いた第 2 の角度を形成する。第 2 の角度 > 第 1 の角度である。つまり、らせん状フィラメントは、配送状態よりも展開状態において、長手方向に整列していない。第 1 の副区画 31 は、自己拡張して円錐台形又はファネル形になる。第 1 の副区画 31 の遠位端は、第 1 の区画 20 の近位端を展開状態に保持するのを助ける。

【0065】

第 1 の副区画 31 と第 1 の区画 20 の外側のコーティングは、血栓部位への血流を減少させる。コーティングを通る適宜設けられた穴は、少量の血液が吸引ファネル 1 を通過することを可能にし、第 1 の副区画 31 のつぶれを回避する。このつぶれは、血圧によって、又は血圧（外部）と適用された真空（内部）との間の圧力差によって引き起こされる。血流が減少すると、吸引作用を、カテーテル 2 を通して、第 1 の副区画 31 と第 1 の区画 20 の内部空間に適用して、血栓 THR を第 1 の区画 20 内に吸引する。その後、血栓 THR を捕捉した吸引ファネル 1 を患者から取り出す。捕捉構成（即ち、血栓 THR が内部にある状態）時では、らせん状フィラメントの第 1 と第 2 の組は、遠位方向に向いた第 3 の角度を形成する。第 3 の角度 < 第 2 の角度である。（即ち、らせん状フィラメントは長手方向により整列する）。これは、吸引ファネル 1 が、より長くなり、より小さい直径の形状を採るからである。

【0066】

図 5 を参照すると、提案された ANCD の拡張状態のスキームが示されている。この特定の実施形態には、吸引ファネル 1、吸引ファネル 1 に接続された吸引カテーテル 2、配送カテーテル 3、血塊捕捉要素 4、マイクロ・カテーテル 5 が含まれる。詳細図 A は、吸引カテーテル 7 のスキームを示す。吸引カテーテル 7 は、吸引ファネル 1 と吸引カテーテル 2 を含む。

【0067】

図 6 - 13 は、本発明の ANCD を使用して、患者の血管内の血栓部位から血栓 THR を抽出する方法のステップを示す。最初に、拡張可能な先端を有する吸引カテーテル 7（以下単に「吸引カテーテル 7」と称する）を含む配送カテーテル 3 が、ガイドワイヤ 6 とマイクロ・カテーテル 5 を介して、内頸動脈内に進められる（図 6）。配送カテーテル 3 が所定位置に到達する（図 7）と、配送カテーテル 3 は引き抜かれ、吸引カテーテル 7 の開口を開く（図 8）。吸引ファネル 1 は血管の直径まで自己拡張し、動脈の血流が停止される（つまり阻止されるか、部分的に減少する）。吸引ファネル 1 の開口が開くと、マイクロ・カテーテル 5 は血栓 THR 内に進められる（図 9）。次に、マイクロ・カテーテル 5 を引き抜いて、血塊捕捉要素 4 を展開し、血塊を捕捉する（図 10）。血塊捕捉要素 4 は、血塊を吸引ファネル 1 の開口に引きずり込む。その間、血塊を吸引するために、吸引力をシリンジ（注射器）によって吸引カテーテル 2 に加えている。（図 11）。最後に、血塊が吸引ファネル 1 に係合し（図 12）、システムが取り外される（図 13）。

【0068】

以下、いくつかの特定の実施例について詳述する。以下の実施例では、配送カテーテル 3 と吸引カテーテル 7 の組み合わせは、ANA 装置と呼ぶ。従って、提案された ANCD は、ANA 装置と血塊捕捉要素 4 とマイクロ・カテーテル 5 で構成される。

【0069】

実施例 1：In Vitro アッセイ

1. 実験の目的

この実験の目的は、ANCD に含まれる ANA 装置の性能を評価することである。ここで ANA 装置とは、配送カテーテル 3 と吸引カテーテル 7 で構成されるカテーテル装置のことである。吸引カテーテル 7 は、シリコンで覆われた DFT（ニチノール / 白金）編組スチントを使用して構成される。これについては表 3 で定義する。性能は、in vitro の 3D シミュレーション・モデル（即ち頭蓋内循環の脳血管モデル）で、評価された。頭蓋内

10

20

30

40

50

循環は、閉塞性のex vivo血塊類似体を含む、頸動脈と脳の生理学的血流、圧力、血管の解剖学的構造を模擬する。

具体的には、この実験の目的は、血管再生（再疎通）率と血塊塞栓率の観点から、ステント・レトリバー（SR）などの血塊捕捉要素4と組み合わせたANA装置の有効性を評価することである。

【0070】

2. 材料と方法

2.1 サンプル

調査/実験で使用したANA装置は次のとおりである（表4）。

市販されている装置を表5に示す。

10

2.2 方法論

この実験は、バルセロナ（スペイン）のInstitut de Recerca de Valid' Hebron（VHIR）の動物施設で実施された。ANA装置とステント・レトリバー（Solitaire）を組み合わせた機械的血栓摘出装置と、市販の装置（遠位アクセスカテーテルを備えたSolumbra-likeとバルーンガイド・カテーテルを備えたSolitaire）を、モデル脳血管閉塞（血塊類似物を含む）において、模擬した。更に、ANA装置の性能（操作性やさまざまなステント・レトリバーとの互換性等を含む）を血塊の有無で評価した。

手順の後に、低解像度透視が続き、訓練を受けた技術者が支援した。

脳血管系のモデル・システムは、人間の血管のレプリカと生理学的に関連する模擬循環フローで構成されている。以下に説明する。

20

【0071】

血管レプリカ

頭蓋内循環の3次元in vitroモデルを血管レプリカとして使用した。

血管レプリカの2つのモデルが使用された。

【0072】

1. 血管モデルJacobs institute :

このモデル（Jacobs institute製）は、CT-Aイメージング（50人の患者）を使用して、患者の血管解剖学に基づいて設計され、3Dプリンターで印刷成形された。このモデルは、湾曲、直径、長さの点で人間の頭蓋内血管に良く似ている。この血管モデルは、内頸動脈セグメントと中大脳動脈枝（M1 - M4セグメント）、単一の前大脳動脈に接続された両側のA1前大脳動脈セグメント、及び単一の後通路動脈（右側）から構成されている。従って、Willis動脈のほぼ完全なサークルが可能になる。更に、大動脈弓と総頸動脈と子宮頸動脈内頸動脈を圧迫する代表的なアクセス血管系も含まれている。血管レプリカのさまざまな区画の屈曲度のレベルは、中程度から重程度であり、その頭蓋内血管系とアクセス血管系の平均屈曲度指数は、それぞれ4.752と、2.332であるが、7.084の屈曲度指数を持つ完全なモデルを作成する。

30

【0073】

2. 血管モデルUMASS（University of Massachusetts Medical school）:

曲率、直径、長さの点で重程度のICAサイフォンを備えたWillis動脈サークル全体の血管レプリカが、20人の患者の磁気共鳴血管造影図からのデータに基づいて、選択され、小ロットの製造プロセスを使用して製造された。重程度の屈曲を有するICAサイフォンを選択して、血管内アクセスに挑戦的な屈曲を提供した。画像の後処理中に、血管系の3D再構成を変更し、M2とA2の分割/部分が再結合され、各血管領域から単一の出力が得られた。

40

【0074】

屈曲度の異なる2つの血管レプリカを使用した。

（1） 中程度の血管モデル：血管レプリカのさまざまな区画で、頭蓋内血管系とアクセス血管系の平均屈曲度指数がそれぞれ5.831と0.047であり、屈曲度指数が5.878の完全なモデルが作成された。

（2） 重程度の血管モデル：血管レプリカのさまざまな区画で、頭蓋内血管系とアクセ

50

ス血管系の平均屈曲度指数がそれぞれ7.067と7.067であり、屈曲度指数が7.233の完全なモデルが作成された。

【0075】

模擬循環フローループ

モデルは蠕動ポンプ(peristaltic pump)に接続された。37℃に加熱された生理食塩水が、蠕動ポンプを使用してモデル内を循環した。完全な神経血管モデルへの流量は、370 - 450 mL/分に設定された。これは、生理学的流量に基づく値であり、圧力も180 mmHgに調整された。これは、生理学的流量に基づく値であり、臨床的に代表的な血圧の上限である。流量と圧力センサーは、蠕動ポンプを出た後の回路の入口に配置され、血管レプリカの後に配置された2番目の圧力センサーで差圧を計算した。温度計は、ミッドゾーンの流体温度を測定する。血管内装置は、蛍光透視ガイダンスの下で操作され、血管造影画像を造影剤で取得し、標的血管の適切な位置を特定した。

10

【0076】

2.3 血塊類似体

血塊回収(血管再生/再疎通率と塞栓形成率)の有効性を評価するために、ソフト・レッド(軟赤)血塊とフィブリン・リッチ血塊を使用して、中大脳動脈(MCA、M1)閉塞を生成した。

豚の血塊はVHIRで製造された。ソフト・レッドの血塊とフィブリン・リッチ血塊は、それぞれ非特許文献3と非特許文献2に従って作成された。

*ソフト・レッド血塊: 4 mLの非抗凝固処理ブタ血液を、ウシ血漿由来の32 mgのフィブリノーゲン(F8630、Sigma-Aldrich)と1ユニットのトロンビン型ウシ血漿(T4648、Sigma-Aldrich)とで、少なくとも3分間混合した。この混合物を室温で少なくとも60分間培養した。

20

*フィブリン・リッチ血塊: ブタの血液を、採取直後のクエン酸ナトリウム溶液(3.2%)を使用して、抗凝固処理した(anticoagulated)。全血成分を、その後、遠心分離(600g、15分、5℃)を使用して、分離した。抽出した血漿を、9:1の比率で赤血球(RBC)と混合した。凝固が、塩化カルシウム(2.06%)の添加により、開始し、凝固した物質を、37℃で60分間成熟させた。得られた血塊は、約100%のフィブリンで構成されている。

血塊(5x5x7mm)をフローループ(flow loop)に注入して、MCA閉塞を形成した。血栓摘出術を開始する前に、TICI 0の完全閉塞が必要であった。

30

【0077】

2.4 手順

Neuron Max088ガイドカテーテル(Penumbra)を頸部ICAに配置し、ガイドワイヤーを配送した。ガイドワイヤーは、標的血管内を滑らかに前進した。

血栓摘出術(血塊回収術)

*市販の血栓摘出装置: マイクロ・カテーテルを、ガイドワイヤー上で閉塞性血塊を横切ってナビゲートした。ガイドワイヤーを引き抜いた後、機械的血栓摘出術用のステント・レトリバー(Solitaire)を展開した。ステント・レトリバーの引き込み中、連続的な吸引を、60 mLのシリンジ(注射器)を使用して、血塊回収中に行った。

40

*ANAとステント・レトリバーの組み合わせ: ANAをステント・レトリバーと組み合わせて血塊を回収した。閉塞場所の近位に展開したステント付きファンネル1と、ステント・レトリバー(Solitaire)をその中に備えたマイクロ・カテーテル5が、ステント付きファンネル1と吸引カテーテル2を介して、血塊に到達して交差するまで、ガイドワイヤー上に展開した。ステント・レトリバーを展開して血塊を捕捉した、その間、ANAを介して連続的に吸引を適用していた。ステント・レトリバーを、血塊全体がステントファンネル1内に安全に配置されるまで、引き込んで、最終的に両方の装置を全体として回収した。特定の手順では、吸引は適用しなくてもよい。

【0078】

2.5. 評価方法

50

(1) 有効性の評価：

血管再生（再疎通）：フローは、全ての手順の実行後、手順の時点に従って評価された。

TICI 2bと3は、血管再生の成功と見なされた（1）。

TICI 0、1、2aは、血管再生の失敗と見なされた（0）。

手順の時点は以下である。

- 1．血塊の前配置（モデル血管系の基準用）
- 2．前治療（虚血に基準、臨床的出発点）
- 3．第1回の血栓摘出試行の後（一回目の血管再生試行）
- 4．第2回の血栓摘出試行の後（該当する場合）
- 5．第3回の血栓摘出試行の後（該当する場合）

10

有効性評価で考慮された主な評価項目（endpoint）は、以下である。

- 1．第1回の試行後の血管再生率（TICI 2b - 3）
- 2．第3回の試行後の血管再生率（TICI 2b - 3）

【0079】

塞栓事象（ENT/EDT）。フローは、全ての手順の実行後、手順の時点に従って評価された。

遠位領域（EDT）と塞栓新規領域（ENT）が評価された。

EDTスコア0とENTスコア0は、塞栓事象がないことを示す。

EDTスコア1とENTスコア1は、塞栓事象があることを示す。

手順の時点は以下である。

20

- 1．血塊の前配置（モデル血管系の基準用）
- 2．前治療（虚血に基準、臨床的出発点）
- 3．第1回の血栓摘出試行の後（一回目の血管再生試行）
- 4．第2回の血栓摘出試行の後（該当する場合）
- 5．第3回の血栓摘出試行の後（該当する場合）

有効性評価で考慮された主な評価項目（endpoint）は、以下である。

- 1．第1回の試行後のEDTとENT（TICI 2b - 3）
- 2．第3回の試行後のEDTとENT（TICI 2b - 3）

【0080】

(2) 操作性の評価：

30

操作性は、最初の試みの後に評価された。次の評価項目を使用して操作性を評価した。

- 1．操作時間（s）：標的血管に到達するのに必要な時間
- 2．操作性/柔軟性：操作時間とスコアの比率

ここで、スコアとは、標的血管への装置の押し出し性と装置の近位における制御性の評価ポイントである。

【0081】

2.6 実験計画

表6は、さまざまな評価のために各グループと各条件に対して実行された実験を示す。血栓摘出の最大試行回数は3回に制限した。

表6-1：市販の装置の有効性

40

表6-2：ステント・レトリバーと組み合わせたANAの有効性

表中「繊維豊富」は「フィブリン・リッチ」を、「軟赤」は「軟らかく赤色」を意味する。

【0082】

2.8 データ解析

血管再生と塞栓の値は%で表された。グループ毎の平均を計算した。

性能のスコアは定性的に分析された。グループ毎の平均とSDも計算された。

整合性データは定性的に評価された。

血管再生、塞栓、操作性の値の統計分析は、Excelを使用して実施された。2つのグループの平均を比較するためにT検定（T-test）が適用され、確率値p 0.05で統計的

50

に有意であると見なされた。

【0083】

3. 結果 (% 表示)

表7 (intrac=脳内)

BGCはバルーン・ガイディング・カテーテルを、DACは遠位アクセスカテーテルを意味する。

軟らかく赤色(軟赤)血塊の場合、ANAとソリティアを組み合わせた結果は、ソリティアをBGC又はDACと組み合わせた結果と、同等又はそれ以上であった(図15)。同様の結果が、3つのモデル全てで、1回目の試行と3回目の試行で、観察された(図16)。

フィブリン・リッチ血塊の場合、ANAとソリティアを組み合わせた結果は、ソリティアをBGC又はDACと組み合わせた結果より、常に優れていた(図17)。同様の結果が、3つのモデル全てで、1回目の試行と3回目の試行で、観察された(図18)。

他のステント・レトリバーでも、同様の結果が観察された(データは示していない)。

【0084】

4. 結論

ステント・レトリバーと組み合わせたANAは、ステント・レトリバーと組み合わせたBGCやDACなどの他の一般的に使用される装置の組み合わせと比較すると、少ない回数
の試行では、優れた有意性のある再疎通率(recanalization rate)を示した。これは、特にフィブリン・リッチ血塊において当て嵌まる。

これらの結果を臨床診療に外挿すると、大血管閉塞の急性虚血性脳卒中(Acute Ischemic Stroke)と臨床的ミスマッチは、ステント・レトリバーと組み合わせたANAで、直接治療する方がよい。この組み合わせにより、救済療法を使用する必要がなくなる。

【0085】

例2; In vivo アッセイ: ブタ血塊モデルにおける、血塊捕捉要素(例えば、ステント・レトリバー(SR))と組み合わせたANAの性能と安全性の長期評価。

1. 導入部と目的

血管内治療(EVT)は、大血管閉塞(LVO)脳卒中の最も効果的な治療法として認識されている。最小の試行回数かつ最短時間で最高度の再疎通が、臨床結果(clinical outcome)の改善と相関することが実証されている。これは、非常に効果的だが、完全な再疎通には到達できないことは、治療を受けた患者の約20%で報告されている。患者の臨床結果を改善するために、最初の試行で完全な再疎通率を高めるために、さまざまな装置とその組み合わせが開発されている。このような装置の開発には、ファントム・モデルと動物モデルにおける前臨床試験が含まれる。ファントム・モデルは脳血管の人体解剖学を模擬する。動物モデルでは、血管損傷に関連する装置を評価できる。各模擬モデルには独自の特性があるため、新しい装置又はその組み合わせは、人間に対する最初の実験で最終評価を行う前に、さまざまな条件下でその有効性と安全性を証明することが勧められる。

【0086】

この実験の目的は、3回の試行後3日目と30日目のブタ・モデルにおいて、補助装置と組み合わせたANCDの前臨床効果と安全性を評価すること、特に、自己拡張型ファネルの使用は、一般的に使用される装置と比較して、より高い血管損傷とは無関係であることを具体的に確認することである。実験計画は次のとおりである。

* 血管再生(血塊回収)の有効性に関する0日目の急性性能評価。

* 局所と末端の臓器組織の反応を評価するための、3日目と30日目の血管造影と組織学的評価。

【0087】

2. 方法

この場合のANA装置には、配送カテーテル3と先端が拡張可能な吸引カテーテル7が含まれる。

この吸引カテーテル7は、編組された金属構造とその上の非常に柔軟なポリマーとで構成

10

20

30

40

50

されている。これは、介入 (intervention) 中に、血流を局所的に制限することを目的としている。吸引カテーテル7は、自己拡張可能ファネル1を含み、シース/ケースから出た時に、血管の直径まで拡張し、血管の形状に適応し、血流を制限する。吸引カテーテル7は、回収装置と組み合わせられた時に、補完的なメカニズムとして機能する効果的な吸引を提供することができる。吸引ファネル1は、神経血管の屈曲に適応するのに十分な柔軟性を持つように設計されている。吸引ファネル1は、放射線不透過性ブレードとポリマー製フィルムからなる。

【0088】

配送カテーテル3は、ANA装置の最も外側のカテーテルであり、標的血管に到達するまでナビゲートし、使用中の摩擦を減らすための親水性コーティングと、血管造影による視覚化のための遠位端の放射線不透過性マーカーを有する。使用される材料は、先端の柔軟性を高め、近位部分の十分な剛性と押し込み性を可能にするものである。

10

【0089】

動物モデル

全ての動物は検疫され、CBSET (米国マサチューセッツ州レキシントン) に収容された。この施設は、米国農務省の実験動物管理認定協会によって認定され、USDAガイドラインに規定された条件下で、運営されている。標準的な獣医の診療が、検疫中に行われた。この診療は、実験に当てられる前に、健康状態を判断する身体検査や臨床病理検査などを含む。動物の種に適した栄養バランスの取れた食事が、自由に摂取できる水と共に全ての動物に毎日与えられた。

20

【0090】

11頭のブタ (雌又は去勢された雄のヨークシャー豚、体重39 - 50 kg) をこの実験に使用した。このブタモデルがこの実験の実験種として選択された。その理由は、血管系の大きさと解剖学的構造は、血管疾患の治療のためのカテーテル・ベースの医療機器を試験する目的に臨床的に関連しているからである。また、ブタは、血管実験のための確立された動物モデルであり、一般的に科学的基準として受け入れられている。

【0091】

動物に、麻酔をかけ、挿管し、IVカテーテルを挿入して、支持的なIV液と薬剤を投与した。外科的処置は無菌条件下で実施された。生理学的パラメータは、全手順を通じて監視された。大腿動脈は、カットダウン・アプローチを介してアクセスされた。A9Fのイントロデューサー・シースを動脈内に進め、ヘパリン (150 U/kg、IV) を投与して、活性化凝固時間 (ACT: Activated Clotting Time) を約200 - 350秒に伸ばした。ACTレベルは、全手順の間45分毎に監視された。追加のヘパリンが、必要に応じて、投与され、目標ACTを維持した。蛍光透視ガイド下で、8F Mach1 (商標) ガイド・カテーテル (CGC: ポストン・サイエンティフィック社製、マサチューセッツ州マールボロ) を、ガイドワイヤー上のシース/ケースを通して、下行大動脈と標的動脈まで前進させた。血管造影画像は、対照媒体/造影剤で取得され、治療部位に適した場所を特定した。造影解析は、手順全体 (基準検査、各試行後、剖検前) を通して行われた。血管造影法で (定性的と定量的に) 評価されたパラメータは、血管の解剖学的構造、標的部位、装置のモニタリング、血管の状態 - 損傷、血管痙攣、血流 (mTICIスケール) である。

30

40

【0092】

2つの異なる再生 (再疎通) 戦略が、使用指示書 (Instruction For Use: IFU) に従って試行され、標的血管の介入を行った。

1. BGC + SR: バルーン・ガイド・カテーテル (BGC: 8FrFlowGate 2 (商標) バルーン・ガイド・カテーテル (95 cm); カナダ, FremontにあるStryker Neurovascular社製) + ステント・レトリバー (SR: Solitaire (商標)) 24 x 40 mm Medtronic Neurovascular社製)、

2. ANA + SR

【0093】

50

頸部動脈と舌動脈が実験対象にされた。これらの動脈は、ANA+SR用には2.2 - 5 mm、BGC用には2.7 - 5 mmの直径範囲をカバーする。これは、脳血管系（内頸動脈（ICA：Internal Carotid Artery）、中大脳動脈（MCA：Middle Cerebral Artery））の標的血管のサイズを表す。

【0094】

ANA+SR装置とBGC+SR装置は、標的血管に沿って配置され、各時点で全ての血管床（vascular bed）で評価が行われたことを確認した。動物の無作為化は、この実験では必要無かった、これは、各動物は、ANA+SR装置とBGC+SR装置の両装置での評価を受けていた為である。

【0095】

最悪のシナリオとして臨床シミュレーションで実験するために、各実験グループ毎に3回の試行が、全てのケースで評価された。3回の試行は、IFUに従って、ANA装置とSolitaire ステント・レトリバーに許される展開と収縮の最大回数である。この装置と血管痙攣によって引き起こされることのある血管損傷（穿孔、解離、血栓）も、手順中に、血管造影法により評価された。

【0096】

血塊の調製と配送

以前（24 - 48時間）に自家血液（autologous blood）で生成された硬い（高フィブリン）血塊と軟らかい血塊を、標的治療血管（頸動脈と舌動脈）に投与した。血管と血塊の緻密度（consistency）をランダムに選択し、テスト装置と対照装置に均等に分散するようにした。硬い血塊の生成は、標準チューブに収集された全血サンプル（50mL）を使用して、調製し、遠心分離して、パフィー層を含む下部赤血球層の10%と血清層（serum layer）とを抽出して、行った。この抽出された溶液を混合し2時間培養した。軟らかい血塊を生成するのに、ブタの血液（最大30mL）を室温で2時間培養した。どちらの場合も、固形成分は、手順の時まで、対照を満たした容器に4℃で保存された。血塊は、投与前に標的血管に適したサイズに切断した。血塊は、せん断/断片化を最小限に抑えるために、カスタマイズされたルアーを介して8Fガイドカテーテルを介して、標的領域に導入された。後で血管造影を行って血管閉塞を確認した（TICI 0）。血栓は、血栓摘出術前の5 - 10分間の治療前に、血管内で安定させた。

【0097】

血栓摘出術

機械的血栓摘出術を、ANA+SRの組合せ又はBGC+SRの組合せを実施し、血栓を回収する能力を評価した。TICI フロー（mTICI スケール）と血管痙攣は、血塊管理後と各血栓摘出の試み後に、評価された。

血管内装置は、蛍光透視ガイダンスの下で操作され、血管造影画像が得られ、装置の適切な位置を特定した。

【0098】

全ての介入において、マイクロ・カテーテル5（Rebar18、Medtronic Neurovascular社）を、0.014インチのマイクロガイドワイヤー（Synchro;Stryker社）を介して、閉塞血塊の近位面まで前進させた。

* 介入1では、IFUと通常の慣行に従って、SRを使用して血栓摘出術を実施する前に、BGCを膨らませて血流を止めた。吸引を、マイクロ・カテーテル5を装着しSRを引き出した状態で、BGCを介して、行った。

* 介入2では、配送カテーテル3が血塊の近位面の近くに進められ、吸引ファネル1が、血塊の近位に展開されて、局所的に血流を止めた。次に、マイクロ・カテーテル5を血塊を通して前進させ、SRを通常の慣行のように展開させた。この時点で、マイクロ・カテーテル5は完全に引き抜かれ、吸引カテーテル7を介した吸引力を増加させた。次にSRを、その近位端が吸引ファネル1の内側になるまで、ゆっくりと引き、吸引が開始され、ANA+SRが徐々に結合して引き出された。

* 全ての介入において、血栓摘出術中の吸引は、BGC（介入1）又は吸引カテーテル7

10

20

30

40

50

(介入2)のいずれかを介して三方活栓に接続された60ccシリンジ (Vaclock; Merit Medical社) を使用して行われた。各血塊について、同じ戦略での再疎通の試行が、更に2回の試行 (最後の試行) で繰り返された。血管造影を各試行の後に行い。再疎通 (TICI フロー) と血管痙攣を評価した。再疎通率 (TICI 3) は、1回目と3回目のTICI データを考慮して計算された。

【0099】

結果として得られた実験計画は、次の表8に要約されている。

表8 実験デザイン: 試験装置 (ANA、FlowGateBGC、ソリティア)、血管の数と場所、関与する動物の数、時点の評価。

【0100】

組織病理学

動物は、3日後と30日後に安楽死させ、包括的な検死を受けた。治療した血管を解剖 / 切開し、関連する組織 / 臓器を収集し、10%NBF (Neutral Buffered Formalin) で固定し、パラフィン包埋し、H & E (Hematoxylin and Eosin) とVerhoeffで染色し、組織形態学的評価を得た。治療された各血管を、トリミングし、推定治療領域内で少なくとも6つの断面 (近位2つ、中央2つ、遠位2つ) を得た。舌の治療のために、治療された血管断面は、ブレードローフされた舌 (breadloafed tongue) 切片から取られ、周囲の実質組織を含む。更に、血管の未治療の遠位区画を、推定治療領域の遠位端から約5mm以内で得た。

【0101】

光学顕微鏡を使用して、所定のパラメータの組織形態学的なスコア値を決定した。この所定のパラメータは、標的血管での治療に対する宿主の応答 / 修復プロセスの程度を反映する。組織形態計測マーカーには、血管損傷、血管壁圧迫病変、炎症、内皮化、管腔フィブリン / 血栓沈着、新生内膜形成、外来線維症が含まれる。血管の組織学的切片が調べられ、顕微鏡レベルの他の変化を得た。この顕微鏡レベルの他の変化は、出血、壊死、炎症性細胞浸潤のタイプと相対量を含む。代表的な下流組織の切片を評価し、治療に関連する副作用を得た。この副作用は、血栓症、壊死、炎症、塞栓物質の存在などである。このスコア値は、全ての区画とレベルで計算され、各血管の全体的な平均として報告され、そのランキングは、全てのマーカーで、0 (損傷無し) - 3 (最高の損傷) ある。ただし、0 (内皮被覆なし) - 4 (完全な内皮被覆) にランク付けされた内皮化 (endothelization) を除く。病理医には、読み取り時点で、治療マトリックスは知らされていなかった。

【0102】

統計分析

頻度統計分析が取得され、比較が、統計パッケージ (SPSS社製) を使用して、行われた。グループ間の差異の統計的有意性を評価する手法は、Pearson χ^2 、カテゴリ変数を得るFisherの直接確率検定、スチューデント検定、連続変数の分散分析のいずれかである。この実施例の場合は、Mann-WhitneyU検定とSpearman検定が使用された。確率値 $p < 0.05$ で全てのテストが統計的に有意であると見なされた。

【0103】

3. 結果

血管造影の結果

計26回の血栓摘出介入 (BGC+SRで13回の介入、ANA+SRで13回の介入) が、11匹の動物で行われた。

この実験の結果は、ANA装置とFlow Gate BGC装置 (両装置ともソリティア装置と組み合わせた) を使用した実験であるが、表9に示す。同表に、軟らかい血塊と硬い血塊を使用した1回と3回の試行後の再疎通率を示す。

表9は、ANA+SRとBGC+SRを使用した1回と3回の試行での再疎通率である。

軟らかい血塊の場合、ANAとソリティアを組み合わせた結果は、ソリティアとBGCと組み合わせた結果よりも、1回と3回の試行の両方で、常に優れていた。

硬い血塊の場合、ANAとソリティアを組み合わせた結果は、ソリティアとBGCと組み

10

20

30

40

50

合わせた結果より、1回と3回の試行の両方で、常に優れていた。

【0104】

1回目の試行後、再疎通率（TICI3）は、ANA+SRで69%であり、BGC+SRで46%であった。追加の試行により、再疎通率は両方の治療グループで増加した。ANA+SRで100%であり、BGC+SRで77%であった。完全な再疎通を達成するための平均試行回数は、ANA+SRの1.4回は、BGC+SRの1.9回と比較して、少ない傾向があった。

【0105】

ANA装置は、FlowGate対照と以下の点で同じように機能した。即ち、装置コンポーネントと補助装置間の互換性、解剖学的構造を介したカテーテルの押し込み性、カテーテルの放射線不透過性、使用後の装置の完全性に関してである。ANA装置は、血管内でのナビゲート/追跡性と柔軟性に関しては、FlowGate BGCと比較するとわずかに優れていた。

10

【0106】

1つの遠位塞栓が、血管造影で観察され、BGC+SRグループでは3日目に確認されたが、遠位血栓塞栓事象は、ANA+SRグループでは観察されなかった。

【0107】

血管造影では、3個の解離（dissection）が、介入中に発生したことが示された。1つはANA+SRグループで、2つはBGC+SRグループであったが、それらのいずれも、ANA又はソリティア装置に関連するものはない。この理由は、標的動脈へのガイドカテーテル又はBGCのいずれかを使用したカテーテル挿入の直後に観察されたからである。BGC+SRグループの2回目の解離は軽度であり、さらなる合併症とは関連していない。

20

【0108】

閉塞に関しては、合計7つの閉塞が3日後又は30日後に観察された。30日後に検出された2つの閉塞（1つはANA+SRで、もう1つはBGC+SRで）は、重程度の解離の後に発生した。3つの閉塞（3日後にANA+SRで1つ、3日後と30日後にBGC+SRで2つ）は、手順上の自然の合併症と見なされた。3日間の血管造影で観察された2つの閉塞（BGC+SRで2つ）は、手順の終了後（最大3回の試行）に血塊を回収できなかったことに関連していた。どちらのグループでも血管穿孔（vessel perforation）は観察されなかった。血管痙攣（vasospasm）は、両グループで程度の差はあれ、一般的に観察された。これは、ブタ・モデルでは一般的な観察である。ブタは血管痙攣を起こしやすいためである。

30

【0109】

組織学的結果

合計24本の血管（26本の血管のうち2本は重程度の解離故に廃棄された）とそれに関連する下流組織が、組織学的に評価された。血管壁損傷（vascular mural injury）の組織形態学的マーカーは、存在せず、あっても最小であり、3日目と30日目でのANA+SRグループとBGC+SRグループは同等であった。一般に、全てのマーカー（血管損傷、血管壁圧迫炎症、血栓、又は出血などを含む）は、存在しないかあっても最小あり、グループと時点の両方で、1未満又は約1のスコアを示した。内皮被覆率（endothelial coverage）は、3日目で最低（ANA+SR：1.78±1.22、BGC+SR：2.03±1.20 p=NS）であるが、時間の経過と共に増加し、両グループで30日目までにほぼ全周に渡っていた（nearly fully circumferential）（ANA+SR：3.77±0.23、BGC+SR：3.50±1.07；p=NS）。

40

【0110】

従って、血管損傷は無く、あっても最小であり、3日目と30日目で、ANA+SRグループとBGC+SRグループの両方は同等であり、統計的な違いは見られなかった。頸動脈（brachiocephalicus 筋肉）と舌動脈（舌）への下流組織における炎症、血栓症、塞栓形成と壊死等の他の所見も、グループと時点の両方で、無く、あっても最小であった。ほとんどのスコアが0と1未満であった。

【0111】

4. 結論

50

豚の血塊モデルでの本実験は、Solitaire（商標）2と組み合わせたANA装置は、同じステント・レトリバーと組み合わせたバルーンガイドカテーテルに匹敵する安全性プロファイルを持っていることを示した。更に、観察された有効性プロファイルは、3Dプリントされたファントム（例1）を使用した以前の臨床試験で達成された所見と類似している。血管の屈曲度と実験環境の違いがあるにもかかわらず当てはまる。

【0112】

組織病理学的分析の所見は、ANA装置が動脈壁に有害な影響を及ぼさず、最小の所見でもBGC+SRグループに匹敵することを確認している。実際の人間の症例を模擬する状況で安全性プロファイルの特徴づけるために、標的動脈は2.2 - 5mmが選択された。これらの直径は、ガイドカテーテルとBGCが通常配置される動脈セグメントよりも小さい（10 細かい）。これは、ANA/SR展開の前に、ガイドカテーテル/BGC操作に続いて観察された動脈解離と閉塞が少ない理由かも知れない。

【0113】

吸引ファネル1の革新的な設計、即ち自己拡張可能な（血管に適応し血管壁にフィットし、吸引とその結果としての局所真空と組み合わせた）編組コンポーネントは、現在慣行の神経血栓切除術で使用されている従来の血管内装置よりも、大きな血管損傷のリスクを明らかに示唆する。しかし、現在の研究結果によれば、吸引ファネル1とANA装置全体の設計は、血管系に対して非外傷性（atraumatic）である。この理由は、主に吸引ファネル1のバランスのとれた半径方向の力による。この半径方向の力は、血管に適応して吸引を可能にするのに十分大きい。吸引ファネルの滑らかなシリコン・カバリングと共に、血管壁を損傷する程大きすぎないようバランスが取れている。更に、カテーテルの表面と先端はコーティングで滑らかになっており、ナビゲーション（操作性）を容易にし、血管の外傷を防ぐ。治療された血管の好ましい安全性プロファイルは、組織病理学的評価と血管造影評価によって示されている。これらの評価が明確に示すことは、SRと組み合わせたANA装置によって引き起こされた血管損傷は、関連性がなく、BGC+SRと同様であることである。この理由は、組織形態学的なマーケット・スコアが存在しないか最小であること、穿孔は発生しなかったこと、解離の症例はANA装置とは無関係であること、従来の手順（BGC又はガイドカテーテル）に関連していることである。20

【0114】

注目すべきことに、ステント・レトリバーと組み合わせたANA装置は、少ない試行回数で高い完全再疎通率を達成した。従って、提案されたANCDは現在の市販製品よりも改善された有効性プロファイルを示す。観察された有効率は、実施例1（in vitroモデル）で達成された再疎通率と一致している。更に、BGC+SRの組み合わせは、両モデル（ファントムモデルと動物モデル）と実際の患者で同様の再疎通結果を示したという事実は、ANCDを使用したヒトの臨床実験の結果が前臨床モデルで得られた現在の結果と一致することを示すのかも知れない。30

【0115】

最近の出版物の指摘によれば、より高い再疎通率がより良い結果に関連するだけでなく、より少ない試行回数（理想的には1回のみの試行）で同じ再疎通率を達成することも、改善された長期結果の予測因子である。更なる指摘によれば、現在承認され広く使用されている血栓摘出装置とその組み合わせが、初回の試行で40 - 50%の範囲の完全再疎通率を達成している。提案された（本発明の）ANCDなどの新しい装置は、最初と最後の試行の成功率を高めることができる改善された有効性プロファイルを有し、血管内治療（EVT）を受けている脳卒中患者の短期と長期の治療結果を改善する可能性がある。40

【0116】

ANA装置（従ってANCD）は、局所的な血流の停止（local flow arrest）を、吸引ファネル1への完全な血塊摂取（clot ingestion）と組み合わせ、引き起こす。これにより血塊の断片化と遠位塞栓を防ぐ。これらの特徴/機能は、印刷されたin vitroファントム・モデル（例1）と、軟らかい血塊と硬い血塊を使用した動物実験の両方での前臨床観察によって、裏付けられている。これらの有望な結果は、人間の実験の最初の同50

様の成功率の予測因子として使用できなかったが、この段階で達成できた最良の前臨床エビデンスを表す可能性がある。更に、この実験で観察された結果は、ANA+SRの安全性プロファイルは、一般的に使用されているBGC+SRの組み合わせと同様であることを示す。

【0117】

報告された実験は、独立した施設で良好な実験室慣行の下で実施され、結果は公式の規制報告から直接得た。

結論は次のように要約できる。

1. ブタ血塊モデルの前臨床結果は、ANA+SRの高い有効性をサポートし、新規のファネル部品に関連する臨床的に重大な血管損傷を引き起こすことはない。
2. このin vivo実験の有効性プロファイルは、in vitroファントム・モデル（例1、図19）と同様であり、ANA装置の強化は、類似の安全性プロファイルを維持するステント・レトリバーと組み合わせると、機械的血栓摘出術において、一般的に使用される装置より、高い有効性がある。
3. この実験は、ANCDが、取り扱い、位置決め、押し込み性と追跡性に関して、FlowGate（商標）バルーンガイドカテーテルよりも優れた性能を発揮することを実証した。
4. 治療に関連する健康又は臨床上の問題はない。全ての動物は予定された評価時点まで生き残った。病理医の報告では、両者をSolitaire（商標）2血管再生装置と組み合わせて使用した場合、ANA装置は、対照FlowGate（商標）バルーンガイド・カテーテル装置と同等の組織反応を示した（3日目と30日目）。

【0118】

実施例3：ヒトの臨床試験：将来に向けた単一アームでの多施設実験。即ち、急性虚血性脳卒中患者における血塊捕捉要素（例、ステント・レトリバー（SR））と組み合わせたANA装置の安全性と性能を評価する実験。

次の臨床試験の最初の患者は、2017年9月21日に登録され、現在治療進行中である。

1. 導入と目的

上記したように、ANA装置は、神経血管処置（neurovascular procedure）を支援するように設計された遠位アクセス・カテーテルである。この神経血管処置は、他の装置（つまり、回収装置と血管内カテーテル）の挿入とガイドを容易にし、標的位置での血流を制限することによって行う。この特定の実施例では、ANA装置は、滅菌済みの使い捨て血管内装置である。この血管内装置は、剛性が変化する複数の区画で構成される2つの同軸カテーテル（配送カテーテル3と自己拡張可能な吸引カテーテル7）で構成される、吸引カテーテル7は、放射線不透過性のニチノール製ブレード（自己拡張可能なファネル1）を含み、このブレードは連続的なシリコン・コーティングで覆われ、展開されると、局所的に一時的な血流の制限をする。配送カテーテル3は、使用中の摩擦を低減するための親水性コーティングと、遠位端に放射線不透過性マーカートを有する。両カテーテル1、7は近位端にルアーロックハブ（Luar lock hub）を備えている。

【0119】

提案された実験は、ANA装置と同様の装置とを比較するため、将来に向けた臨床証拠を収集するように計画された。これらの装置は、神経血栓切除術中にステント・レトリバーをガイドしサポートするために使用される。このプロトコルは、同様な装置の以前の実験で登録された患者集団を再被験者として利用するように計画された。主要評価項目は、ANA装置の能力である、即ち、前部循環におけるステント・レトリバーの展開と神経血栓切除を容易にする能力である。再灌流（疎通）の成功の定義は、ANA装置の3回以下の試行で、標的血管において、脳梗塞における修正した血栓崩壊療法（modified Thrombolysis in Cerebral Infraction:mTICI）のスコアが2b以上であることである。ただし救急療法を使用しない。24時間、5日目（+/-12時間）又は退院時のいずれか早い時点、90日の時点のいずれかのフォローアップにより、遠位アクセス用にANAを利用して、神経血栓切除術全体の臨床結果とその他の合併症の証拠の文書化が可能になる。こ

の実験は、ISO標準14155（人間を対象とした医療機器の臨床調査-優れた臨床実践）に従って実施した。

【0120】

この実験の目的は、ツールとして使用されるANAカテーテル・システムの安全性と性能を評価することである。この安全性と性能の項目は、ソリティア・ステント・レトリバーの配置を容易にすること、急性大血管閉塞（LVO）のために神経血栓切除術を受けた脳卒中患者の血流を一時的に制限すること、症状の発症（最後に被験者が健康そうに見えた時）から8時間以内に患者が（神経画像検査室に）表れることである。

【0121】

2. 方法

主要評価項目

性能は、ANA装置の能力として評価された。即ち、前部循環におけるステント・レトリバーの展開と神経血栓切除を容易にする能力が評価された。再灌流の成功の定義は、ANA装置の3回以下の試行で、救急療法を使用せず、標的血管において、脳梗塞における修正した血栓崩壊（mTICI）のスコアが2b以上であることである。

安全性は、処置後90日までの装置に起因する深刻な全ての悪影響の発生で評価された。この悪影響は、処置後24時間（-8/+12時間）以内の症候性脳内出血（symptomatic IntraCerebral Hemorrhage:sICH）を含む、

【0122】

二次評価項目

この調査の二次性能評価項目は次のとおりである。

1. ANA装置が大血管の閉塞部位に到達する能力。この能力は、ステント・レトリバーの操作と展開を可能にし、神経血栓の切除を試み、少なくとも前大脳循環内に内頸動脈球を通過させる。

2. 手順時間。これは、穿刺から、試行3回未満で2b以上のmTICIが達成されるまでの時間、達成できない場合は、最終血管造影までの時間として定義される。

3. 治療時間。これは、最初の基準血管造影への穿刺するためのドアから、試行3回未満で2b以上のmTICIが達成されるまでの時間、達成できない場合は、最終血管造影までの時間として定義される。

4. 神経学的状態。この判断時点は、5日目（+/-12時間）又は退院時のいずれか早い方と、90日目（+/-14日）の時点である。これはNIHSSスコアによって決定される。

5. 修正ランキンスケール（mRS）スコア。この判断時点は、5日目（+/-12時間）又は退院時のいずれか早い方と90日目である。

【0123】

この試験の二次安全性評価項目は次のとおりである。

1. 脳内出血（ICH）の評価：、24時間（-8/+12時間）での症候のある（症候性）又は症候の無い（無症候性）脳内出血（ICH）は、磁気共鳴画像法（MRI）/コンピューター断層撮影（CT）で評価した。脳内出血（ICH）は、脳内又は頭蓋内の血管外血液として定義される。脳内出血（ICH）は、臨床的悪化（国立衛生実験所（NIHSS）のスコアが4ポイントを超える悪化）に関連する場合又は死亡につながる場合に、症候性で見なされ、神経学的悪化の主な原因として特定される。これは独立した臨床事象委員会によって裁定された。

2. 24時間（-8/+12時間）でNIHSSでの神経学的悪化が4ポイントを超える被験者の発生率：これは、独立した調査者により評価された（即ち、患者のスクリーニング又は血栓摘出術に関与していない）。

3. 脳血管造影図で以前は無関係の領域での塞栓形成の発生。

4. 手順に起因する死亡率。この判断時点は、5日目（+/-12時間）又は退院時のいずれか早い方である。

5. 手技に起因する合併症の発生：標的血管における動脈穿孔、動脈解離と血管痙攣、以前は無関係の領域での塞栓形成の発生。

10

20

30

40

50

6. 以前は無関係の血管領域での梗塞の発生。これは処置後の24時間画像 (MRI/CT) から評価された。

【0124】

調査サイトと母集団のサンプルサイズ

この実験は、欧州連合内の最大5つの大規模で包括的な脳卒中センター (24時間年中無休で利用可能) で実施された。現在、提案されているサイトはスペインにあるが、他のヨーロッパ諸国は後で追加されることもある。関与する脳卒中センターは、以下である。

Hospital Germans Trias i Pujol、

Hospital de Bellvitge、

Hospital Clinic、

Hospital Vall d' Hebron、

Hospital las Cruces de Bilbao。

10

【0125】

母集団は、急性虚血性脳卒中 (AIS) の患者に基づいている。患者の脳卒中は、神経血管系の大動脈 (内頸動脈、中脳動脈のM1又はM2セグメントなど) の閉塞に起因する。患者は、IVアルテプラゼ (組織型プラスミノゲン活性化因子 [t-PA]) に不適格である者か、十分な再疎通なしでIV t-PA療法を受けたが、症状の発症 (最後に健康に見えた時) からカテーテル挿入ラポ内における股間穿刺までの時間が8時間以内の者である。ソリティアステント・レトリパーと組み合わせたANA装置による治療の対象になった125人の被験者が、登録されるように設定されている。患者を選択するための包含基準と除外基準は、臨床試験プロトコルに詳述されている。

20

【0126】

この実験では、125人の被験者を登録するのに、1脳卒中センター当たり毎月5 - 6人の患者、即ち毎月25 - 30人の患者を採用する、つまり5 - 6か月かかると推定される。各患者は、90日 +/- 2週間の参加期間拘束される。分析は、患者35が5日目 (+/- 12時間) 又は退院時に、一次性能と初期の二次評価項目を含み、中間分析が実行され、中間実験レポートが作成された。

【0127】

以下の調査対象集団が、統計分析の目的で定義される。

1. 登録された集団 : 実験への参加についてインフォームド・コンセントを与えた全ての被験者と定義する。

30

2. 治療への意図 (Intent-To-Treat (ITT)) : 手順に参加し実験に登録された全ての被験者と定義する。

3. 修正された治療への意図 (mITT) : ITT分析の組からの全ての被験者として定義される。ただしロールイン対象を除く。ロールイン対象とは各調査員からの最初の被験者と定義される。

【0128】

実験手順と評価

次の表10は、基準中、手順中、所定時の評価に記録された評価のスケジュールである。

所定時の評価は、手順後24時間、5日目 (+/- 12時間) 又は退院 (どちらか早い方) と、90日後のフォローアップの為の病院訪問時に行われた。

40

表10 : 評価のスケジュール

実験開始後に参加実験サイトに現れた全ての血栓摘出患者は、患者スクリーニング・ログで匿名で追跡された。これは、実験に関与していない患者を見つけ出す為である。実験に関与していない理由は、スクリーニング・ログに記録される。

【0129】

分析方法 :

統計分析は、SAS System Rバージョン9.4以降を使用して、実行された。分析を実行する前に完全な統計分析計画が作成された。レポートで使用される全ての派生変数の完全な説明が与えられ、統計表とリストも生成された。

50

全ての統計分析は、データ管理プロセスによって解決されたデータの明確化に続いて、ロックされたデータベースで行われた。

【0130】

統計レポートの一次分析のセットは、ITT集団であり、偏りのない結果を提供するために、統計分析で計画された欠落データの置き換えはしなかった。ただし、2つのセンシティブな分析が、一次性能評価項目の欠落値に関して、実行された。第1の分析は、保守的なアプローチで、欠落値(データ)の代わりに失敗と入力した。第2の分析では、欠測していない値について報告された成功/失敗の再分割(repartition)を使用して、欠落値を同じ再分割で代入した。両方の分析で、同じ統計的検定が提示された。更に、一次評価項目は、mITT母集団で報告された。

10

【0131】

一次性能評価項目を除いて、統計的検定は、調査のどのパラメータについても実行されず、記録されたパラメータを完全に説明するための記述的分析のみが提供された。一次性能評価項目は、二項検定(binominal test)を使用して分析された。これは、実験プロトコルに示されている。一次評価項目での結果の不均一性は、サイト間の成功率を比較することによって評価された。これは、5%レベルの両側カイ2乗検定(bilateral Chi-Squared test)を使用して行った。更に、同じ分析は、同じ町のサイトをプールすることによって提供された。これらの分析は、ITT集団でのみ行われる。

【0132】

被験者35が、5日目(+/-12時間)又は退院時、一次性能と初期の二次評価項目を含む中間分析が実行され、中間実験レポートが作成された。

20

【0133】

連続変数は、標準の定量的統計を使用して要約される。定量的統計は、欠落していない観測値の数、平均、標準偏差、中央値、四分位数、範囲(観測値の最小と最大)である。カテゴリ変数は、古典的な頻度統計を使用して要約される。頻度統計は、欠落していない観測値の数とカテゴリごとのパーセンテージである。パーセンテージは、欠落していない観測値の数に基づいて計算される。欠落している観測値の数も特定される。

該当する場合、二項分布(bilateral distribution)の両側漸近(bilateral asymptotic)又は正確な信頼区間(confidence interval: CIs)は、95%レベル(未調整の95%CI)で計算される。

30

一次評価項目と初期の二次評価項目は、ITTとmITTの両方の母集団で評価される。他の二次的評価項目は、ITT母集団のみで評価される。

AEデータは、記述的統計を使用して要約される。即ち事象の総数と、それぞれのカテゴリAE、ADE、SAE、SADE、装置の欠陥の内の少なくとも1つを持つ被験者の数である。重大度と因果関係が表示される。

【0134】

図20を参照すると、同図は、本発明の血栓摘出装置(ANCD)600の別の実施例を示す。この血栓摘出装置(ANCD)600は、血管系を介して自動操縦が可能である。この特定の例によれば、自動化された近位装置601は、血栓摘出装置600を展開するガイダンス・システムを提供する。更に、画像化装置602は、セグメント10と配送カテーテル3に含まれる放射線不透過性マーカーを検出する。通信チャンネル603を使用して、画像を制御モジュール604に移送する手段を提供する。制御モジュール604は、血栓摘出装置600の展開とデータ記憶装置605へのデータの記憶のガイダンスを可能にするようにプログラム又は構成されている。制御モジュール604は、プログラマブル・ロジック・コントローラ、コンピュータなどである。この実施例では、制御モジュール604は、コンピュータ支援コントローラ606によってガイドされる。通信チャンネル603は、イーサネット、WiFi、ブルートゥースなどである。制御モジュール604は、血栓摘出装置600を操作する医師又は技術者をガイドするようにプログラムされている。これにより、血栓摘出装置600が、ナーシングホーム又は介助生活施設などの病院以外の環境で使用できるようになる。

40

50

【 0 1 3 5 】

血栓摘出装置 6 0 0 を「現場で」使用できるようにすることにより、血栓摘出に必要な時間が大幅に短縮され、患者の病状が大幅に改善される。制御は、コントローラ、例えば現在使用中の他の医療機器で使用されているものなどを介して、行うこともできる。別の実施例では、システムは手動で制御することもできる。

【 0 1 3 6 】

以上の説明は、本発明の一実施例に関するもので、この技術分野の当業者であれば、本発明の種々の変形例を考え得るが、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。特許請求の範囲の構成要素の後に記載した括弧内の番号は、図面の部品番号に対応し、発明の容易なる理解の為に付したものであり、発明を限定的に解釈するために用いてはならない。また、同一番号でも明細書と特許請求の範囲の部品名は必ずしも同一ではない。これは上記した理由による。用語「又は」に関して、例えば「A 又は B」は、「A のみ」、「B のみ」ならず、「A と B の両方」を選択することも含む。特に記載のない限り、装置又は手段の数は、単数が複数かを問わない。尚「ブルートゥース」は登録商標である。

10

【 符号の説明 】

【 0 1 3 7 】

- 1 : 吸引ファネル
- 2 : 吸引カテーテル
- 3 : 配送カテーテル
- 4 : 血塊捕捉要素
- 5 : マイクロ・カテーテル
- 6 : ガイド・ワイヤ
- 7 : 吸引カテーテル
- 1 0 : セグメント
- 1 1 : 遠位端
- 1 2 : 近位端
- 1 3 : 網目構造
- 2 0 : 第 1 の区画
- 3 0 : 第 2 の区画
- 3 1 : 第 1 の副区画
- 3 2 : 第 2 の副区画

20

30

図 1 4

蛍光透視
 入力制御
 差分制御
 温度制御
 血管レプリカ

図 1 5

1 回目の試行 軟赤血塊
 屈曲したアクセス、中程度の屈曲、重程度の屈曲

40

図 1 6

3 回目の試行 軟赤血塊
 屈曲したアクセス、中程度の屈曲、重程度の屈曲

図 1 7

1 回目の試行 フィブリン・リッチの血塊
 屈曲したアクセス、中程度の屈曲、重程度の屈曲

図 1 8

3 回目の試行 フィブリン・リッチの血塊
 屈曲したアクセス、中程度の屈曲、重程度の屈曲

図 1 9

50

1回目の試行、3回目の試行、1回目の試行、3回目の試行

図 2 0

- 6 0 0 : 血栓 摘出 装置
- 6 0 1 : 自 動 化 さ れ た 近 位 装 置
- 6 0 2 : 画 像 化 装 置
- 6 0 3 : 通 信 チ ャ ネ ル
- 6 0 4 : 制 御 モ ジ ュ ー ル
- 6 0 5 : デ ー タ 記 憶 装 置
- 6 0 6 : コ ン ピ ュ ー タ 支 援 コ ン ト ロ ー ラ

【 図 面 】

【 図 3 】

10

【 図 2 1 】

2/4

1/4

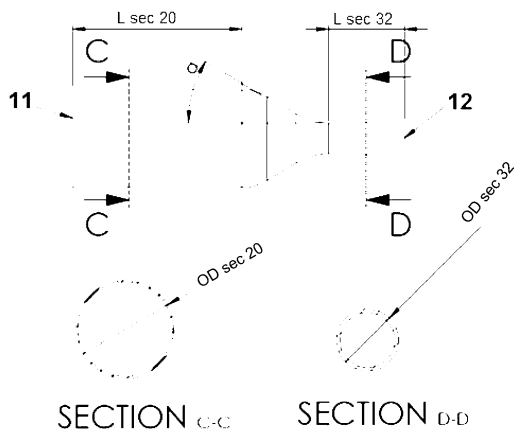


Fig. 3

表 1 : 装置の主なパラメーター

	例	範囲	Big Ref.	Small Ref.	
形状パラメーター	OD sec 20 [mm]	6	3.5-6	5.2	Approx. 4.1
	OD sec 32 [mm]	catheter OD	1-2	1.65	1.65
	L sec 20 [mm]	15	4-40	9	4-8
	α sec 31 [°]	45	15-45	31	20
	L sec 32 [mm]	2	1-10	3.5	3
編組パラメーター	Wire OD [μ m]	50	40-60	51	51-58
	Wire number	48	24-48	48	24-36
	β sec 20 [°]	60	50-65	55	65
	β sec 32 [°]	20	15-50	45	45

20

30

40

50

【 図 2 2 】

2/4

Table 2. パラメーター計算に使用されたパラメーター

パラメーター	測定方法
OD sec 20 [mm]	網目構造の本発明の装置のマンドレルを測定した。それはステンと同一形状の剛性ピースである。最終直径は、剛性ピースの直径を測定して決定し、らせん状フィラメント（ワイヤ）の直径の4倍を加えた。
OD sec 32 [mm]	上記と同じ
L sec 20 [mm]	上記と同じ
α sec 31 [°]	上記と同じ
L sec 32 [mm]	本発明の装置を網目構造にし、それを余剰の長さを切断すべき場所を決めるツール上に置く。
Wire OD [μm]	それを精密測定装置で測定した。
ワイヤの数	別法 1: 先端ループの数を数え、2倍した。 別法 2: 網目構造形成に使用されたリールの数を数える。
β sec 20 [°]	別法 1: 軸方向に測定された所定長さのワイヤ・クロッシングの数を数えた。 別法 2: マンドレルに溝が付けられた場合は、網目構造にする間、ワイヤは内部に挿入され、製造技術が改善された。マンドレルが適宜のパラメータで製造されたことを測定する。
β sec 32 [°]	上記と同じ

【 図 2 3 】

1/10

表 3

ANA 5,2*9 mm プロトタイプ 2018		
形状パラメータ	OD sec 20 [mm]	5.2
	OD sec 32 [mm]	1.65
	L sec 20 [mm]	9
	α sec 31 [°]	31
編組パラメータ	L sec 32 [mm]	3.5
	Wire OD [μm]	51
	Wire number	48
	β sec 20 [°]	55
	β sec 32 [°]	45

10

20

【 図 2 4 】

2/10

表 4 : ANA 装置の仕様

ファネル・カテーテル	ファネル・モデル	ファネル参照番号	搬送カテーテル
Group 10/ Sample 8	5,2*9 mm	ZA00583-03	Coiled delivery (new)/group 10/sample 8
lot 945034 sample 10	5,2*9 mm	ZA00599-10	Coiled delivery (new)/group 10/sample 8
Sample 2-IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00600-02	Sample 3-IVT ANA Compatibility
Sample 5 - IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00600-05	Sample 3-IVT ANA Compatibility
Sample 5 - IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00601-06	Sample 3 - IVT efficacy
Sample 3-IVT. Efficacy IVT SAB	5,2*9 mm	ZA00615-03	Sample 4 - IVT compatibility
Group 10/ Sample 8	5,2*9 mm	ZA00599-02	Sample 4 - IVT compatibility

【 図 2 5 】

3/10

表 5 : 市販装置の仕様

装置の種類	商品名	製造会社名
血栓抽出装置	ステント・リトリーバー	Solitaire 4-6x20 mm Medtronic
神経血管ガイド・カテーテル	ガイド・カテーテル	Neuronmax 088 Penumbra Inc
	マイクロ・カテーテル	Rebar Covidien
	先端アクセス・カテーテル (DAC)	Navien Covidien
	バルーン・ガイド・カテーテル (BGC)	Cello Covidien

30

40

50

【 図 2 6 】

4/10

表 6-1 : 実験計画 市販されている装置の効率

		評価項目			
		再疎通 1 回目パス	再疎通 3 回目パス	先端塞栓形成(EDT)	新規場所塞栓形成(EDT)
装置	サンプルサイズ	血管モデル		血塊	
		種類	場所	種類	場所
Solitaire + BGC	10	Jacobs	軟赤	MCA-M1	
	10	Jacobs	線維豊富	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	軟赤	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	線維豊富	MCA-M1	
	5	UMASS severe	軟赤	MCA-M1	
	5	UMASS severe	線維豊富	MCA-M1	
Solitaire + DAC	5	Jacobs	軟赤	MCA-M1	
	5	Jacobs	線維豊富	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	軟赤	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	線維豊富	MCA-M1	
	5	UMASS severe	軟赤	MCA-M1	
	5	UMASS severe	線維豊富	MCA-M1	

線維豊富 : フィブリン・リッチ fibrin rich
 軟赤 : ソフト・レッド soft red

【 図 2 7 】

5/10

表 6-2 : ステント採りだし装置と組み合わせた ANA の効率

		評価項目			
		再疎通 1 回目パス	再疎通 3 回目パス	先端塞栓形成(EDT)	新規場所塞栓形成(EDT)
装置	サンプルサイズ	血管モデル		血塊	
		種類	場所	種類	場所
ANA + Solitaire	7	Jacobs	軟赤	MCA-M1	
	7	Jacobs	線維豊富	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	軟赤	MCA-M1	
	5	UMASS moderate	線維豊富	MCA-M1	

装置	吸引	サンプルサイズ	血管モデル	血塊	
				種類	場所
ANA+ stent retriever	YES	17	Jacobs	軟赤	MCA-M1
		16	Jacobs	線維豊富	MCA-M1
		5	UMASS moderate	軟赤	MCA-M1
		5	UMASS moderate	線維豊富	MCA-M1

10

【 図 2 8 】

6/10

表 7 : Table 7 (intrac = 大脳内):

脳血管モデル				ANA + Solitaire			BGC + Solitaire			DAC + Solitaire		
Model	tortuosity Index (TI)	Global TI	Clot type	n	1st 試行	3rd 試行	n	1st 試行	3rd 試行	n	1st 試行	3rd 試行
Jacobs Tortuous access	access	2,33	soft red	10	100	100	10	100	100	10	80	90
	intrac	4,75	fibrin rich	15	87	100	14	29	29	13	77	85
UMASS Moderate tortuosity	access	0,05	soft red	10	100	100	10	80	80	10	90	100
	intrac	5,83	fibrin rich	15	93	100	15	67	93	16	75	88
UMASS Severe Tortuosity	access	0,17	soft red	5	100	100	5	100	100	5	100	100
	intrac	7,07	fibrin rich	5	100	100	5	60	80	6	100	100

【 図 2 9 】

7/10

表 8 : 研究設計

試験/制御装置	血管の場所/治療物		動物の数	評価時点
ANA + Solitaire	頸部又は舌部動脈、軟血塊 n=3	n=6	5	3 日目
	頸部又は舌部動脈、硬血塊 n=3			
FlowGate BGC + Solitaire	頸部又は舌部動脈、軟血塊 n=3	n=6		
	頸部又は舌部動脈、硬血塊 n=3			
ANA + Solitaire	頸部又は舌部動脈、軟血塊 t n=3	n=7	6	30±2 日目
	頸部又は舌部動脈、硬血塊 n=4			
FlowGate BGC + Solitaire	頸部又は舌部動脈、軟血塊 n=4	n=7		
	頸部又は舌部動脈、硬血塊 n=3			

30

40

50

【 図 3 0 】

8/10

表 9 : ANA+SR と BGC+SR を用いた 1 回目と 3 回目の再疎通

In vivo モデル	ANA+SR			BGC+SR		
	n	1 回目試行	3 回目試行	n	1 回目試行	3 回目試行
血塊の種類						
軟血塊	6	67%	100%	7	29%	86%
硬血塊	7	71%	100%	6	67%	67%
全数	13	69%	100%	13	46%	77%

【 図 3 1 】

9/10

表 1 0 : 評価表

事象	スクリーニング/基準	手順	24 h Post- 手順	Day 5 +/- 12 h / 退院 いずれか早 いほう	Day 90 +/- 14 days
適応性基準 (包含/排除)	X				
通知後同意	X				
母集団統計/医療経緯	X				
身体検査 (血圧、脈拍)	X				
基準実験評価	X				
妊娠テスト (適宜)	X				
12-lead 電気追跡図(ECG)	X				
修正順位スケール (mRS)	X			X	X
健康心拍国立研究所スケール (NIHSS)	X		X	X	X
神経画像化 (MRI/CT)	X		X		
血管造影		X			
機械的血栓抽出		X			
逆効果事象	X	X	X	X	X
不随的薬物療法	X	X	X	X	X

10

20

【 図 3 2 】

1/10

- List

- Solitaire FR (Medtronic Neurovascular)
- Trevo™ XP ProVue Retrieval System (Stryker)
- Embotrap (Neuravi)
- 5 ○ Revive PV (DePuy Synthes)
- pReset (Phenox)
- Eric (Microvention)
- MindFrame Capture LP System (Covidien)
- APERIO (Acandis GmbH)
- 10 ○ Catch (Balt Extrusion)
- Tigertriever (Rapid Medical)
- Stream (Perflow Medical)
- Jrecan
- 3D Revascularization device (Penumbra)
- 15 ○ Neva (Vesalio)
- Versi (Neurovasc Technologies)
- Golden Retriever (Amnis)
- Triticum Medical
- ClotTriever thrombectomy device (Inari Medical)
- 20 ○ Dais-e (Mivi Neuroscience)
- Navimax (Intratech Medical)
- ThromboWire (Capture Vascular Systems)

【 図 】

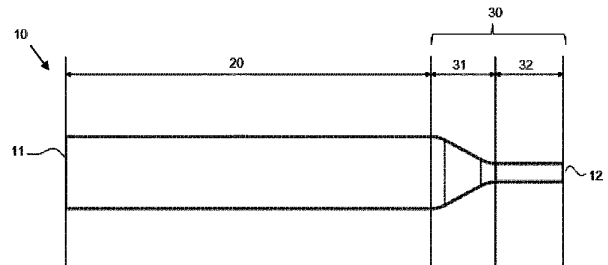


Fig. 1

30

40

50

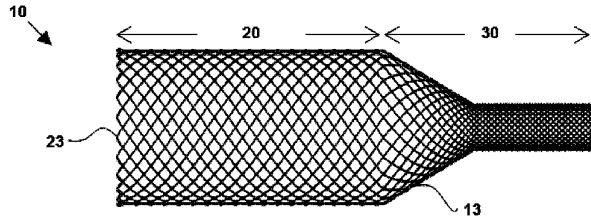


Fig. 2

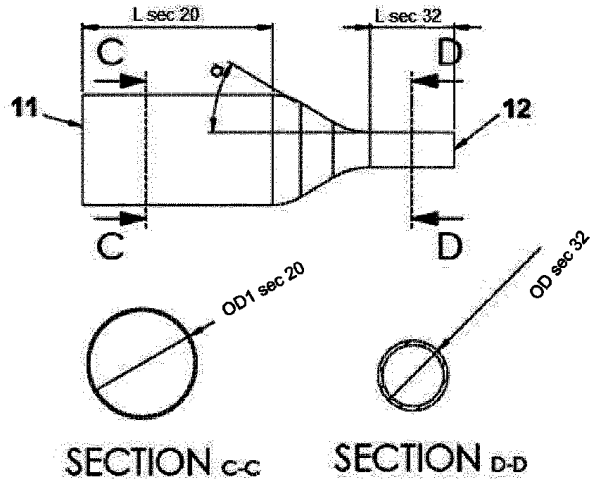


Fig. 3

10

20

30

40

50

【】

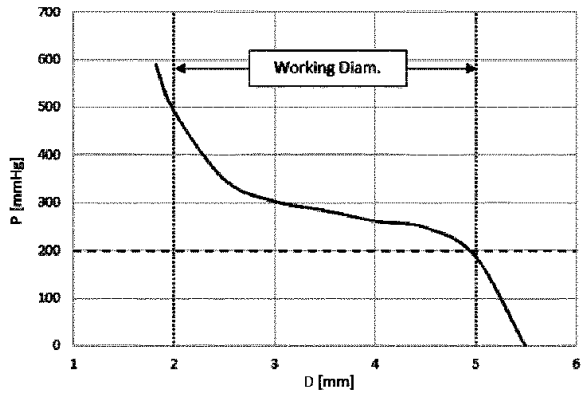


Fig. 4

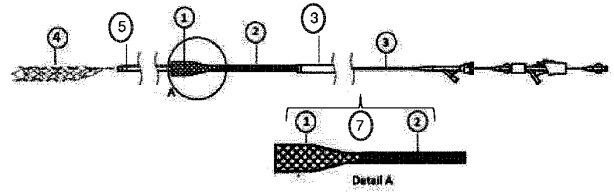


Fig. 5

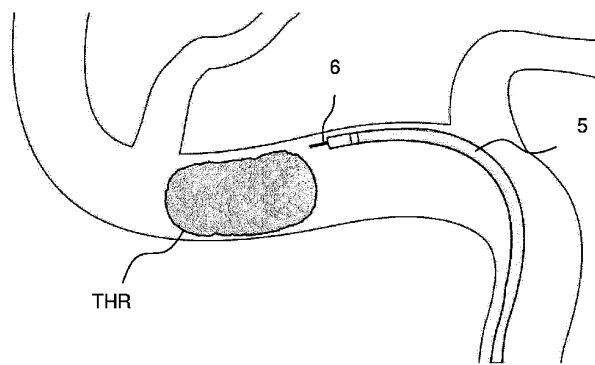


Fig. 6

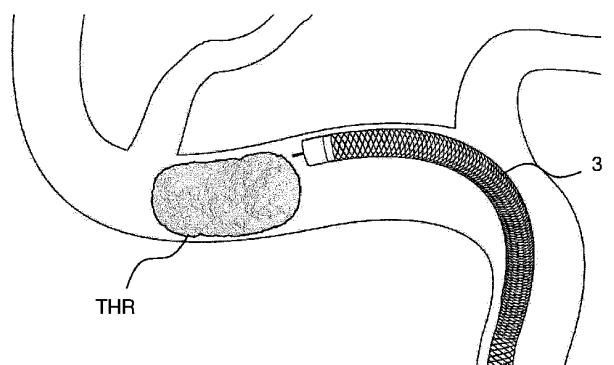


Fig. 7

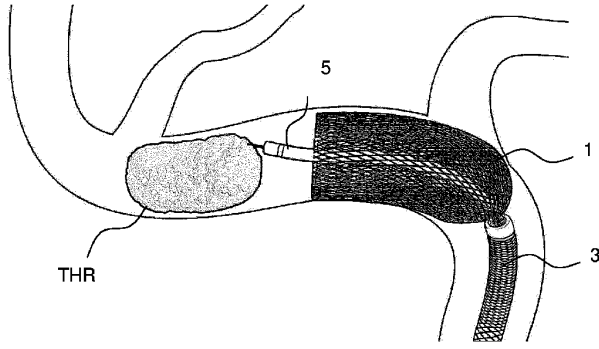


Fig. 8

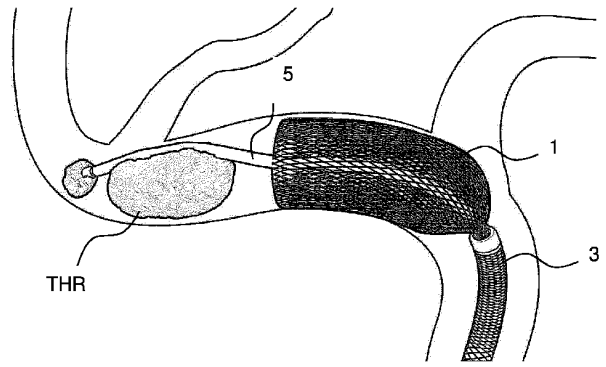


Fig. 9

10

【図】

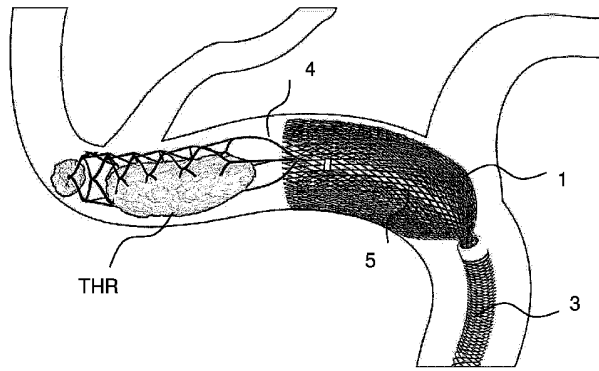


Fig. 10

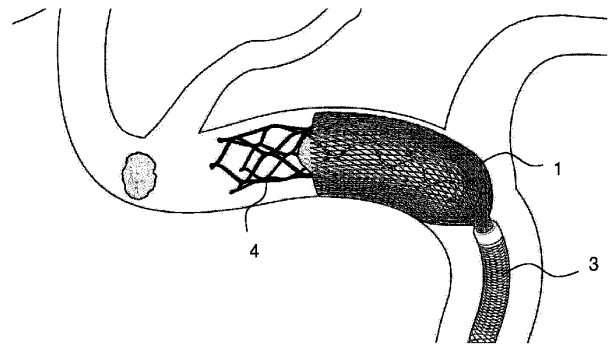


Fig. 11

20

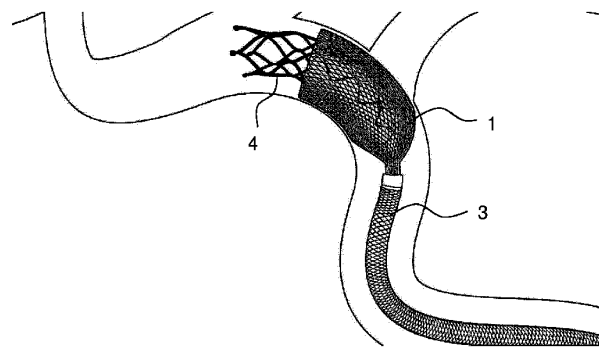


Fig. 12

30

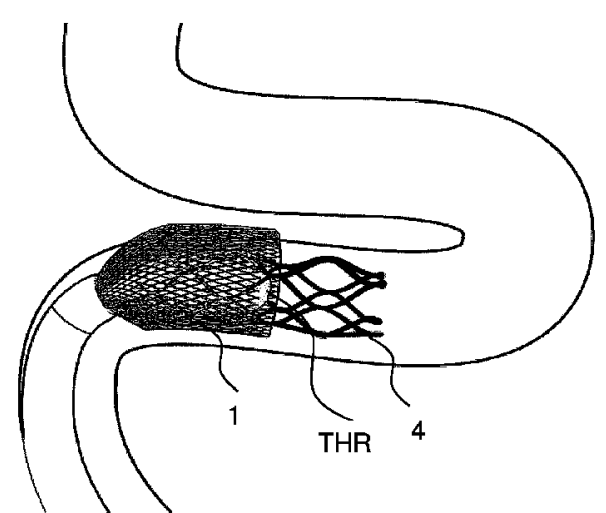


Fig. 13

40

50

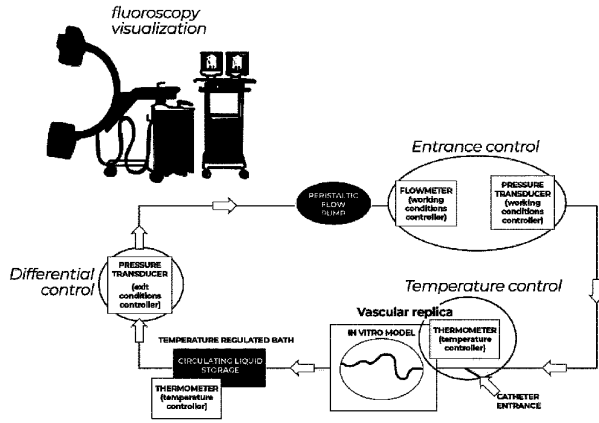


Fig. 14

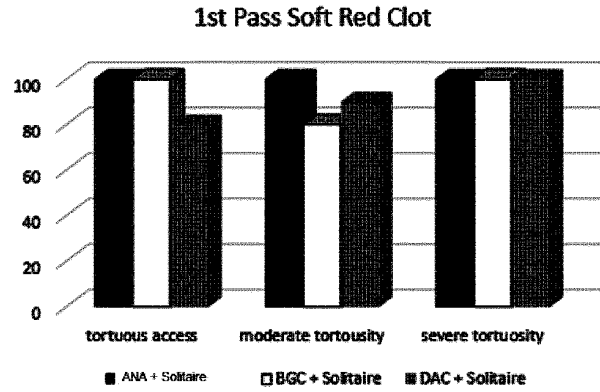


Fig. 15

10

【 図 】

3rd pass Soft Red

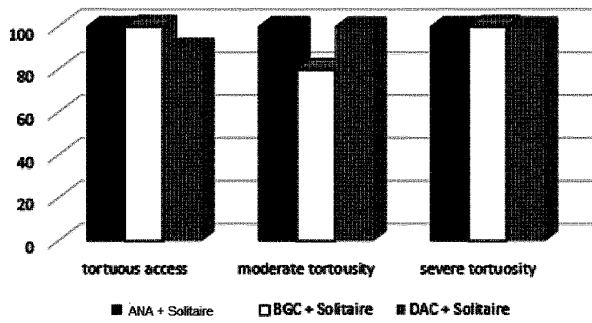


Fig. 16

1st Pass Fibrin RichClot

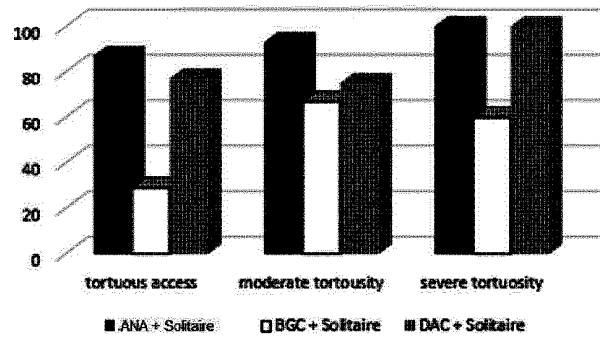


Fig. 17

20

3rd Pass Fibrin Rich Clot

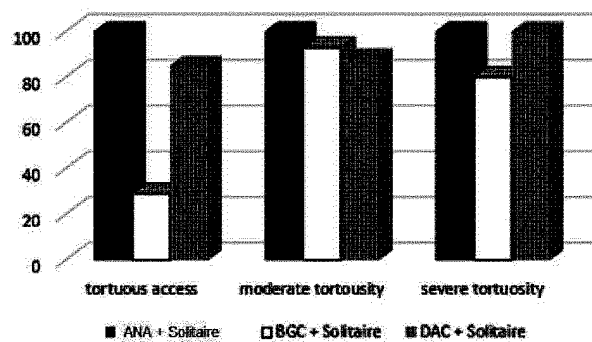


Fig. 18

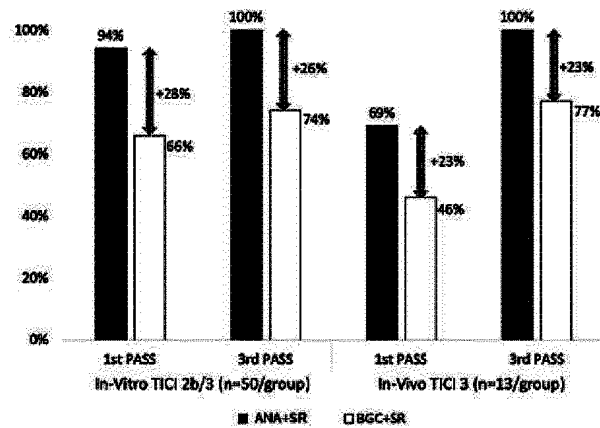


Fig. 19

30

40

50

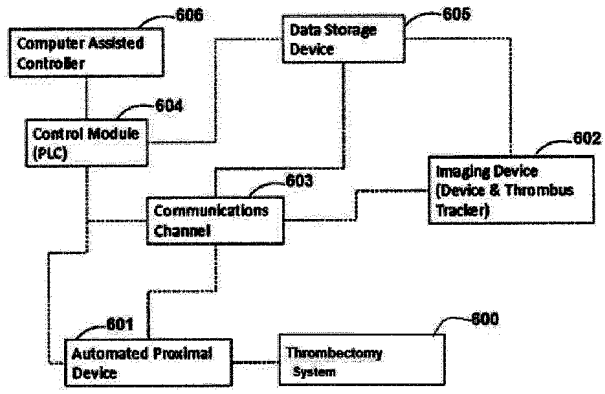


Fig. 20

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2019/080993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B17/221 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) A61B 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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/006782 A1 (INCEPTUS MEDICAL LLC [US]) 15 January 2015 (2015-01-15) cited in the application paragraphs [0077], [0080], [0106], [0107]; figures 15A, 15B, 26	1-14
Y	US 2018/132876 A1 (ZAIDAT OSAMA O [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) cited in the application paragraphs [0052] - [0057]; figures 10A-10C	1-14
A	US 2017/119408 A1 (MA JIANLU [US]) 4 May 2017 (2017-05-04) cited in the application paragraphs [0014], [0015], [0016], [0066], [0077], [0087]; figures 4-13C	1-14
	----- -/--	
<input checked="" 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 13 January 2020		Date of mailing of the international search report 20/01/2020
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 Chabus, Hervé

1

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

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/080993

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/074144 A1 (SHRIVASTAVA SANJAY [US] ET AL) 13 March 2014 (2014-03-13) paragraph [0109]; figures 1, 12-15, 19, 20 -----	1-14
A	US 2016/081704 A1 (JEON EUI YONG [KR] ET AL) 24 March 2016 (2016-03-24) paragraphs [0068], [0076] - [0082]; figures 1-3 -----	1-14

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2019/080993

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.: **15-23**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
- 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.

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/080993

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015006782 A1	15-01-2015	EP 3019097 A1 WO 2015006782 A1	18-05-2016 15-01-2015
US 2018132876 A1	17-05-2018	CN 110662494 A EP 3541463 A1 US 2018132876 A1 US 2019239911 A1 WO 2018093574 A1	07-01-2020 25-09-2019 17-05-2018 08-08-2019 24-05-2018
US 2017119408 A1	04-05-2017	AU 2016344440 A1 BR 112018008678 A2 CA 3002804 A1 CN 108348267 A EP 3367930 A1 JP 2019500077 A KR 20180075643 A US 2017119408 A1 US 2017119409 A1 US 2018103969 A1 US 2019000490 A1 WO 2017074721 A1	17-05-2018 30-10-2018 04-05-2017 31-07-2018 05-09-2018 10-01-2019 04-07-2018 04-05-2017 04-05-2017 19-04-2018 03-01-2019 04-05-2017
US 2014074144 A1	13-03-2014	US 2014074144 A1 US 2017156744 A1 WO 2014043065 A1	13-03-2014 08-06-2017 20-03-2014
US 2016081704 A1	24-03-2016	KR 101317434 B1 US 2016081704 A1 WO 2014193143 A2	10-10-2013 24-03-2016 04-12-2014

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,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,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