

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5470391号  
(P5470391)

(45) 発行日 平成26年4月16日(2014.4.16)

(24) 登録日 平成26年2月7日(2014.2.7)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 B 10/00 (2006.01) A 6 1 B 10/00 1 0 3 Z

請求項の数 34 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2011-525403 (P2011-525403)	(73) 特許権者	509248578
(86) (22) 出願日	平成21年9月8日(2009.9.8)		オゲノ ゲーエムペーハー
(65) 公表番号	特表2012-501693 (P2012-501693A)		ドイツ, 1 2 2 0 9 ベルリン, ゲイトネ
(43) 公表日	平成24年1月26日(2012.1.26)		ルヴェグ 2 1
(86) 国際出願番号	PCT/DE2009/001268	(74) 代理人	100088904
(87) 国際公開番号	W02010/025719		弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開日	平成22年3月11日(2010.3.11)	(74) 代理人	100124453
審査請求日	平成24年9月10日(2012.9.10)		弁理士 資延 由利子
(31) 優先権主張番号	102008046635.2	(74) 代理人	100135208
(32) 優先日	平成20年9月8日(2008.9.8)		弁理士 大杉 卓也
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100152319
(31) 優先権主張番号	102009024134.5		弁理士 曾我 亜紀
(32) 優先日	平成21年6月4日(2009.6.4)	(72) 発明者	ピゾン, ウルリヒ
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		ドイツ, 1 4 1 6 3 ベルリン, ロイドー
			ゲー, ヴェルス-エステーエール, 7
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料材料の濃縮用の生検器具

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料材料の濃縮用の生検器具であって、以下の構成要素：

- i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、
  - i i . 該ガイド要素の該遠位部分と該近位部分との間に取り付けられる生体機能要素であって、該生体機能要素の表面上に検出分子を示す、生体機能要素、及び
  - i i i . 該ガイド要素の該近位部分に接続される安定化要素、
- から成る、試験材料の濃縮用の生検器具。

【請求項 2】

構成要素は遠位から近位に順次配置される、請求項 1 に記載の生検器具。

10

【請求項 3】

遠位部分は金属材料又は非金属材料から作製されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の生検器具。

【請求項 4】

安定化要素は円筒状であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 5】

安定化要素は該ガイド要素の該近位部分を摺動することができることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 6】

20

安定化要素の外径及び該ガイド要素の該遠位部分の外径が等しいことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 7】

安定化要素は該ガイド要素の該近位部分に可逆的に接続されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 8】

安定化要素はプラスチックから作製されることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 9】

安定化要素は該ガイド要素の該近位部分に機械的に接続、接合及び / 又は溶接されることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の生検器具。

10

【請求項 10】

ガイド要素及び該安定化要素は製造プロセスにおいて製造されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 11】

生体機能要素は円筒形状を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 12】

生体機能要素は、該ガイド要素の該遠位部分の該外径よりも大きい、該外径に等しい、又は、該外径よりも小さい、又は、 $0.001\text{ mm} \sim 0.1\text{ mm}$  小さい外径を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の生検器具。

20

【請求項 13】

種々の検出分子を有する 2 つ以上の生体機能要素が同時に使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 14】

ガイド要素は、該生体機能要素を受容するように機能する受容部を該遠位部分と該近位部分との間に有することを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 15】

生体機能要素は、金属、プラスチック及び / 又はセラミック材料から成ることを特徴とする、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の生検器具。

30

【請求項 16】

抗体、抗体断片、ペプチド、核酸、受容体及び / 又は無機物質から成る群から選択される分子の検出を特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 17】

ばね弾性ガイド要素の該遠位部分は検出分子を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 18】

さらにカバー機構を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の生検器具。

40

【請求項 19】

カバー機構は、該生体機能要素を覆い、ホモポリマー、コポリマー、バイオポリマー、化学修飾ポリマー及び / 又は合成ポリマーから成ることを特徴とする、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 20】

優先的にマンドレル及び / 又は他の機能要素を受容する長手方向内腔を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の生検器具。

【請求項 21】

試料材料の濃縮用の生検キットであって、

- i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、

50

i i . 該ガイド要素の該遠位部分と該近位部分との間に嵌まる 1 つ又は複数の生体機能要素であって、該生体機能要素の表面上に、少なくとも 1 つの生体機能要素からの検出分子が適用されている、1 つ又は複数の生体機能要素、及び

i i i . 該ガイド要素の該近位部分に接続される安定化要素、  
から成り、

該ガイド要素、該生体機能要素及び該安定化要素は遠位から近位に順次配置される、試料材料の濃縮用の生検キット。

【請求項 2 2】

試料材料の濃縮用の生検キットであって、

i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、

i i . 該ガイド要素の該遠位部分と該近位部分との間に嵌まる 1 つ又は複数の生体機能要素であって、該生体機能要素の表面上に、少なくとも 1 つの生体機能要素からの検出分子が適用されている、1 つ又は複数の生体機能要素、及び

i i i . 該ガイド要素の該近位部分に接続される安定化要素、  
から成り、

該ガイド要素、該生体機能要素及び該安定化要素は遠位から近位に順次配置される、試料材料の濃縮用の生検キット。

【請求項 2 3】

試料の濃縮用の請求項 2 1 又は 2 2 に記載の生検キットであって、血管系、膵臓の輸出性腺管、涙腺、耳下腺、粘膜腺、混合腺、皮膚汗腺及び乳腺の輸出性腺管、脊柱管、心室系、硬膜外腔、胆嚢及びそれらの輸出性解剖学的構造、輸出性尿路若しくはリンパ系、並びに、腹部、胸部、子宮及び泌尿生殖器の体腔、又は関節又は胃腸管からの試料の濃縮用の生検キット。

【請求項 2 4】

内視鏡用途用の請求項 2 1 又は 2 2 に記載の生検キットであって、以下の構成要素：

i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、

i i . 該ガイド要素の該遠位部分と該近位部分との間に嵌まる、検出分子を有する 1 つ又は複数の生体機能要素、

i i i . 該ガイド要素の該近位部分に接続される安定化要素、

i v . アダプター、及び

v . 長手方向可動シース、

から成る、生検キット。

【請求項 2 5】

生検キットは血管アクセスを介して血管系に挿入されることを特徴とする、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の試料材料の濃縮用の生検キット。

【請求項 2 6】

診断のための試料の濃縮用の請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の生検器具及び / 又は請求項 2 1 に記載の生検キットであって、出生前診断、癌診断及び治療過程の監視、並びに、遺伝性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、感染性疾患、ホルモン障害、血液及び造血器の疾患、消化管、肝臓、胆汁及び膵臓の疾患、尿生殖路及び腎臓の疾患、心疾患、血管系及びリンパ系の障害の異常変化、肺疾患、中枢神経系又は末梢神経系の疾患、並びに、電気刺激伝導系疾患及び神経変性疾患から成る群から選択される疾患の診断における、診断のための試料の濃縮用の生検器具及び / 又は生検キット。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の生検器具であって、

欠失、逆位、重複、転座、環状染色体、並びに / 又は、遺伝子転写、遺伝子翻訳、及び m R N A 安定性の不良、スプライシング変異体、細胞質への m R N A 転写及びタンパク質合成の不良、並びに / 又はエピジェネティック因子から成る群からの遺伝子突然変異、染色体突然変異及び染色体異常の出生前診断のための生検器具。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
癌診断、一次診断、腫瘍診断及び/又は腫瘍グレード付けのための、生検器具。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
腫瘍治療の監視、自己移植、同系移植、同種間移植、異種間移植若しくは無生物材料移植の監視、炎症性疾患の監視、感染性疾患の監視、ホルモン障害の監視、精神障害の監視及び/又は神経変性疾患の監視のための、生検器具。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
遺伝性疾患は、遺伝的素因に原因がさかのぼる常染色体劣性、常染色体優性、性染色体性、ミトコンドリア性及び/又は染色体外性の遺伝的欠陥及び/又は障害を含む群から選択される遺伝性疾患診断用の、生検器具。

10

【請求項 31】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
増殖性疾患は、腫瘍、前癌性増殖 (precancerous growths)、異形成及び神経内分泌腫瘍、子宮内膜症、並びに/又は化生から成る増殖性疾患診断用の、生検器具。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
自己免疫疾患は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、変形性関節症、神経因性疼痛、円形脱毛症、乾癬、乾癬性関節炎、急性膵炎、同種移植片拒絶、アレルギー、肺のアレルギー性炎症、多発性硬化症、アルツハイマー病、クローン病、及び/又は全身性エリテマトーデスから成る群から選択される自己免疫疾患診断用の、生検器具。

20

【請求項 33】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
感染症疾患は、寄生虫性疾患、細菌性疾患及び/又はウイルス性疾患から成る群から選択される感染症疾患診断用の、生検器具。

【請求項 34】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の生検器具であって、  
ホルモン障害は、糖代謝、脂質代謝、タンパク質代謝、性発達及び生殖、水分 - 塩類バランス、成長及び/又は細胞形成から成る群から選択されるホルモン障害診断用の、生検器具。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定の試料材料の濃縮用の生検器具、及び、診断のための該生検器具の使用、並びに、ヒト又は動物の血管、脊柱管、胆管又は下部尿路等の様々な体腔系における細胞試料又は分子試料の濃縮用の生検キットに関する。

【背景技術】

【0002】

現代医学では、生検、すなわち、顕微鏡検査法等の様々な方法による検査のためにヒト又は動物の生体から試料材料を採取することが日常的に行われている。典型的に、この形式の方法は、癌性腫瘍又は前癌性腫瘍の存在を示す悪性細胞形質転換及び前悪性細胞形質転換の診断のために用いられる。コア生検 (その過程において組織学的検査のために全組織片が採取される) として知られる日常的な技法は、様々な形式の中空針状生検器具を利用する。これらの器具は、選択した身体領域への挿入時に組織に刺入するために鋭利な前縁又はノッチ付きスタイレットを備えた針を有する。生検試料として採取すべき組織片がカニューレの円筒内腔に引き上げられる。身体から生検器具を引き抜く際、試料は機械的手段又は吸引によって円筒内腔の中に保持され、引抜き手順時に組織の大部分から分離される。試料は一般的に概して細長い円筒形状又は長手方向の半円筒形状を有する。組織学的検査又は細胞学的検査 (cytological examination: 細胞診) のための生検試料の特質

40

50

、例えば幅、長さ及び押しつぶされた細胞の割合は、検査結果に影響を及ぼす重要な因子である。組織生検試料は、生体組織の構造を可能な限り厳密に反映していなければならない。したがって、組織の切除及び採取、並びにカニューレからの取出しの際、試料に応力をかけることは避けなければならない。

#### 【0003】

次の診断手順のためのヒト又は動物の生体からの試料材料の採取は通常、生検により固形組織試料を得ることによってなされるか、或いは、例えば、血液試料を採取する血管穿刺の形態の、又は、胸水を採取する胸腔穿刺術による、又は滑液を引き出す関節吸引による、又は髄液（liquor）を採取する脊柱管穿刺（spinal canal puncture）による、又は概して液体若しくは液体状の形態の試料材料を抽出する体腔系穿刺による、体液採取によってなされる。本発明は、驚くほど単純なやり方で、ヒト及び動物の種々の体腔系における細胞試料又は分子試料を採取前に濃縮することを可能にすることで、下流の診断手順に十分な濃度を確保する生検器具を記載する。この生検器具に基づき、新たな又は改良された診断手順を記載する対応の技術的な教示及びガイドラインを明確に述べることができる。

10

#### 【0004】

特許文献1は、生検部位に針を導くスタイレットに針が取り付けられている生検用自動装置を記載している。挿入後、針がスタイレットを通じて引き出され、試料を採取する。試料を適所に保持するのに吸引手段が用いられている。しかしながら、吸引手段のためにこの生検器具は幾分複雑な構造を有し、操作にかなりの熟練を要する。熟達していない使用者の手にかかるとは、この器具は不確かな結果を生む可能性がある。また、この器具は固体構造からの試料材料の採取用に設計されており、体腔系からの試料材料の採取用には設計されていない。

20

#### 【0005】

さらに、試料を濃縮するように機能する器具又はセンサーが知られている。特許文献2は、母体血の循環中の胎児栄養膜からのような分子又は単離細胞の濃縮及び回収のための機能化表面（functionalism surface）の使用を記載している。これらはセンサーの表面上に繫留された受容体構造であり、血流中の特定の細胞又は分子に応答し、したがって、身体から物理的な採取を行う前に *in situ* でこの試料材料の濃縮を可能にする。しかしながら、これまでのところ（to-date）、ヒト及び動物における使用のための製造を可能にする、この役割に適した生検器具の実施の形態は記載されていない。

30

#### 【0006】

さらに、従来技術において、或る特定の薬剤又は色素を体腔内に挿入するのに用いることができる装置が記載されている（例えば、特許文献3、特許文献4、特許文献5及び特許文献6）。ここでは、活性成分が装置の中空部に導入され、標的位置に達すると放出される。ここでの不都合点は、試料が非常に不正確なやり方で採取され、活性成分が液体形態で装置に導入されることである。このように、これらの装置の可能な使用は限られている。

#### 【0007】

従来技術において記載されている、試料の採取又は濃縮用の手段は、全ての身体領域に使用することはできない。特に、記載されている器具/センサーの内視鏡使用は可能ではないか又はかろうじて果たされることができるとはすぎない。他の主な欠点は、生検のために選択された組織領域、特に体腔系を、器具/センサーを用いて標的化することができる正確性を要すること、器具/センサーを取り扱うことができる容易性を要すること、手順によって患者に与える損傷があること、及び、器具又はセンサーのコストがかかることである。さらに、体腔系から試料を採取する前に危険性の低い方法で生検材料の濃縮を可能にするようにヒト及び動物における使用のために設計された生検器具は記載されていない。

40

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

50

## 【 0 0 0 8 】

【特許文献 1】米国特許第 5, 282, 476 号

【特許文献 2】国際公開第 2006/131400 号

【特許文献 3】国際公開第 01/23031 号

【特許文献 4】欧州特許出願公開第 1779816 号

【特許文献 5】米国特許出願公開第 2003/0135153 号

【特許文献 6】国際公開第 98/22022 号

## 【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 0 9 】

この従来技術に基づき、本発明の目的は、内視鏡装置によって体腔系からの試料材料の特異的な濃縮を可能にする生検器具を提供すること、及び、体内での滞留時間中に次の診断手順を可能にすることである。本発明のさらなる目的は、特に、診断プロセスのための体内での生検器具の滞留時間が試料抽出の新たな判断基準であることから、患者への損傷の危険性を最小限にする生検器具の開発である。

【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 0 】

驚くべきことに、この課題は独立請求項の特徴によって解決される。本発明の好適な実施の形態は従属請求項から明らかとなる。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の課題を以下の構成要素：

i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、

ii . ガイド要素の遠位部分と近位部分との間に取り付けられる生体機能要素であって、該生体機能要素の表面が検出分子を特徴付ける、生体機能要素、及び

iii . ガイド要素の近位部分に接続される安定化要素、

から成る生検器具により解決することができることは、全く驚くべきことであった。

## 【 0 0 1 2 】

生検器具は試料の濃縮用に用いられる。この試料は、血液若しくは血漿、リンパ若しくは乳糜、尿、精液、膣分泌物、羊水、唾液、胃液、胆汁、膵液、鼻腔分泌物、気管支分泌物、肺胞液、脳脊髄液、内リンパ、眼房水、涙、滑液、胸膜液、心膜液、腹水、母乳、汗、月経液又はこれらの組合せから成る群からの試料とすることができる。

## 【 0 0 1 3 】

生検器具は少なくとも 1 つのガイド要素、生体機能要素及び安定化要素から成る。ガイド要素は遠位部分及び近位部分を有し、ここでは遠位部分はばね弾性である。

## 【 0 0 1 4 】

用語「近位」及び「遠位」とは、生検試料を採取する者の側から見て言及するものである。したがって、生検器具の近位端は患者から離れて面する後端である。

## 【 0 0 1 5 】

用語「ばね弾性」とは、負荷下で変形し、解放されるとその元の形状に戻る材料の特性を表す。この特性によって、ガイド要素の遠位部分は十分に保護され、患者への損傷の低程度から無程度の危険性が確保されるが、その理由は、ばね弾性部分が血管壁又は器官等の表面との接触時に変形し、したがって、その表面にかかる圧力が低減するからである。

## 【 0 0 1 6 】

生体機能要素はガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置される。生体機能要素はその表面上に検出分子を有し、これらの検出分子は生体機能要素の表面に化学的、電気化学的及び/又は生物学的なプロセスを用いて適用される。検出分子は捕捉分子としても当業者知られる。これらは、優先的に有機物質及び無機物質と相互作用する分子である。例えばポリマーを有機物質として用いてもよい。有機物質の約 90% が様々な割合で炭素、水素及び酸素から成る。残りの有機化合物は、窒素、硫黄、リン及びハロゲンを含むことができる。さらに、金属と炭素との組合せから成る金属 - 有機物質を用いることもでき

10

20

30

40

50

る。また、ガラス、セラミック、硬質材、ナノ構造及びナノ結晶、シリコン、並びにシリケートの類を含む材料を無機物質、すなわち、実質的に炭素から構成されない物質として用いることができる。したがって、生体機能要素の特別な構成により、特定の細胞又は分子の濃縮をヒト及び動物の体内で、すなわち *in situ* で行うことができ、これは通常の技術を逸するものであり、従来技術の長年の課題を解決する。生体機能要素の高特異性により、試料の急速な濃縮が達成され、負担をかけずに患者を治療すると共に患者をストレスから解放する。

【0017】

ガイド要素の近位部分には、該部分にしっかりと接続することができるか又はより自由に回転可能にさせることができる安定化要素がある。安定化要素は生検時に生体機能要素を固定し、したがって、生体機能要素の転位を防止する。また、本発明の生検器具の実施の形態により、患者の身体から該器具を一体的な全体として抜き取ることが保証される、すなわち、構成要素の配置により個々の構成要素の転位が防止されるため、器具の構成要素は患者の体内に全く残らない。

10

【0018】

本発明の方法は、驚くほど単純なやり方で、ヒト及び動物の種々の体腔系における細胞試料又は分子試料を採取前に濃縮することを可能にすることで、次の診断手順のために十分な濃度を確保する生検器具を記載する。

【0019】

本発明の生検器具の利点は、該器具を試料の濃縮のために選択した身体領域内に位置決めすることができる精度、細胞及び分子を *in situ* で濃縮することができる特異性及び感度、並びに、生検器具を取り扱うことができる容易性である。また、生検器具のコストが低い。分析のための試料の迅速かつ確実な濃縮は、医療において重要な役割を果たし、疾患の診断のための決定的な判定基準である。

20

【0020】

生検器具の構成要素は好ましくは遠位から近位に順次配置され、生体機能要素はばね弾性ガイド要素に対して遠位に配置され、この場合安定化要素はガイド要素の近位部分に位置する。この構成は、生検器具を体内に挿入する際にばね弾性部分が遠位に配置されることを確実にし、したがって、患者への損傷の危険性を最小限にする。生体機能要素は近位の安定化要素によって依然として固定されたままである。こうして、試料濃縮時に構成要素の転位が防止され、生検器具の一構成要素の損失が防止される。さらに、構成要素の順次配置により、生検の確実性が増すと共にその効率が向上する。当該技術分野に精通した者（当業者）であれば、2つ以上の生体機能要素が種々の検出分子を有してガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置されるか、又は、検出分子によるガイド要素の遠位セクションの機能化（fictionalization）がこの領域のばね弾性材料特性を維持しつつ行われる特別な形態の生検器具を構成することができるであろう。

30

【0021】

また、生検器具の遠位部分、すなわち、ガイド要素のばね弾性部が、金属材料又は非金属材料から作製されることが好ましい。したがって、この部分はステンレス鋼だけでなく他の金属の好適な実施の形態で製造することができる。金属は、非金属とは対照的に元素ベリリウム（第2族）から開始してポロニウム（第16族）までの対角分割線の左側の周期表において見出されるこれらの化学元素と、特徴的な金属特性を有するそれらの合金及び金属間化合物（Laves相、Heusler相、Zintl相、Hume-Rothery相、NiTi、Co<sub>5</sub>、Nb<sub>3</sub>Sn及びNi<sub>3</sub>Alを含む）とを示す。金属としては、アルミニウム、ベリリウム、ビスマス、鉛、カドミウム、クロム、鉄、ガリウム、金、インジウム、カリウム、コバルト、銅、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ナトリウム、ニッケル、オスミウム、パラジウム、白金、水銀、ロジウム、ルテニウム、銀、タンタル、チタン、ウラン、バナジウム、タングステン、亜鉛、スズ及びジルコニウムが挙げられる。有利な実施の形態では、インナーワイヤを環状の OUTER WIRE で囲むことができ、それによりばね弾性特性が調整される。

40

50

## 【 0 0 2 2 】

代替的に、薄肉円筒構造を形成することができる非金属材料も用いることができる。本発明の目的から、円筒は、2つの平行平坦面（底面及び頂面）及びジャケット又は円筒面によって表される領域であり、平行線によって形成される。非金属は、ほとんどが電気陰性の性質を有する、気体元素（水素、窒素、酸素、フッ素、塩素又は希ガスを含む）、液体元素（臭素を含む）又は固体元素（ホウ素、炭素、リン、硫黄、ヨウ素又はアスタチンを含む）である。非金属は、周期表の主要な族（水素は第1族、他は第13族～第18族）に見られる。

## 【 0 0 2 3 】

好ましい一実施の形態では、非金属材料にポリマーを使用することができる。ポリマーは、IUPAC（国際純正応用化学連合）の定義に準拠して、一般に重合度、分子量及び鎖長に関して異なる化学的高分子（ポリマー分子）の集合体（collective）から成る物質を意味すると解釈される。つまりこのようないわゆる単一ポリマー材料では、全ての高分子が同じ構造を有し、その鎖長（重合度）のみにおいて異なる。このようなポリマーは、ポリマーホモログと記載されることがある。ポリマーは、無機ポリマー、有機金属ポリマー、全芳香族ポリマー若しくは部分芳香族ポリマー、ホモポリマー、コポリマー、バイオポリマー、化学修飾ポリマー及び/又は合成ポリマーから成る群から選択することができる。ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリビニルクロライド、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレングリコール、デンドリマー、シリコーン、タンパク質、DNA、RNA、炭水化物及びポリヒドロキシアルカノエート（polyhydroxyalkanoate）を含む。優先的には、ポリテトラフルオロエチレンを使用する。好ましい実施の形態により損傷の危険性が低減されるため、これらの材料から製造される生検器具の遠位部分は技術的な進歩を表す。材料はばね弾性特性を有するため、生検器具と接触する表面への損傷を防止する。

## 【 0 0 2 4 】

また、生検器具の安定化要素が本質的に円筒であることが有利である。有利な実施の形態により、安定化要素はガイド要素の近位部分に押し付けることによって該近位部分に容易に嵌まることができる。さらに、有利な円筒形状により生検器具の容易な挿抜が達成され、したがって効率が増す。

## 【 0 0 2 5 】

安定化要素がガイド要素の近位部を摺動することができることも有利である。安定化要素は、さらなる構成要素、主として生体機能要素を取り外す必要性なしに、ガイド要素の近位部分に対して嵌まることができる。安定化要素は生体機能要素を固定し、この固定は構成要素の注文製造により達成される。本発明の意味内で、「ぴったりと」とは、少なくとも2つの構成要素が、適合性があると共にその予期される位置にぴったりと嵌まるように作製されることを意味する。安定化要素がガイド要素の近位部分に適用される容易性により、当業者の作業が行い易くなる。さらに、支障なく行った生検後に安定化要素を容易に取り外すことができ、生体機能要素の濃縮試料をさらに調製するか又は適切な処理ステーションに送ることができる。したがって、有利な実施の形態は、1つの実施の形態が多くの可能性から選択されていることから、セレンディピティに相当し、この結果は予測することができないため、特許性のあるセレンディピティをなす。

## 【 0 0 2 6 】

有利には、安定化要素の外径は優先的にガイド要素の遠位部分の外径と等しいことがさらに見込まれる。それにより、平面、すなわち生検器具の平坦面が形成され、したがって、患者への損傷の危険性が大幅に減る。さらに、有利な実施の形態により、身体領域内への生体器具の容易な挿入が保証され、生検器具はその全体が抜き取られることが確実となる。概して、このことは、構成要素の配置が個々の構成要素の転位を防止するため、器具の構成要素が患者の体内に全く残らないことを意味する。

## 【 0 0 2 7 】

さらなる有利な実施の形態は、安定化要素がガイド要素の近位部分に可逆的に接続される生検器具を含む。好ましくは、この実施の形態によれば、生体機能要素を解放するために生検後にガイド要素の近位部分から安定化要素を同様に取り外すことができる。適切な処理ステーションにおいて下流の診断手順を行うように生体機能要素を送ることができるか、又は、濃縮試料の分析を現場で行うことができる。有利な実施の形態は、当業者が容易に生検器具を組み立てることができると共に試料濃縮の完了後に容易に分離して個々の構成要素にすることができることから、技術的な進歩を示す。したがって、安定化要素は適切な消毒後に繰返し用いることができ、それによりコストが低減する。

#### 【0028】

安定化要素が好ましくはプラスチックで作製される場合も有利である。プラスチックは、その本質的な構成要素が合成生成物又は天然生成物を改質することにより作り出されるような高分子有機化合物から成る材料を意味すると解釈される。多くの場合においてプラスチックは、或る特定の条件（熱及び圧力）下で、可融性を有し、展性を有する。プラスチックは、ゴム及び化学繊維も含む。塗料及び接着剤のための合成原材料は、プラスチックの1つに数えることができる。好ましい実施の形態のために、セルロースニトレート、セルロースアセテート、混合セルロースエステル、セルロースエーテル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリフェニレンオキシド、ポリスルホン、ポリビニルアセタール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-1-ブテン、ポリ-4-メチル-1-ペンテン、イオノマー、ポリビニルクロライド、ポリビニリデンクロライド、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリアセタール、フッ素樹脂、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリ-p-キシリレン、直鎖ポリウレタン、塩素化ポリエーテル、カゼインプラスチック、フェノール樹脂、尿素樹脂、チオ尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、架橋ポリウレタン、アルキド樹脂、アリル樹脂、シリコーン、ポリイミド及び/又はポリベンズイミダゾールを含む、改質天然材料、合成プラスチック（ポリ縮合体、ポリマー、付加（adduced）ポリマー）、熱硬化性樹脂及び/又は不飽和ポリエステル樹脂の群からのプラスチックを使用することができる。安定化要素の設計におけるプラスチックの使用により、身体内の種々の生検部位に配置することができるゴム弾性特性を有する生検器具を作製することができる。したがって有利な実施の形態により、生検を実施する際における信頼性及び柔軟性の増大を達成することができる。また、ゴム弾性を有する実施の形態は如何なる表面をも損傷しないため、患者に対する損傷の危険性が劇的に低減する。さらに、プラスチックの使用により、形状設定（configuration）のための費用を低減することができる。

#### 【0029】

有利には、安定化要素と、ガイド要素の近位部分とが、機械的に接続、接合及び/又は溶接されることが見込まれる。ガイド要素の近位部分と安定化要素との安定した接続が達成され、これにより、生検器具の取り扱いが当業者にとってより容易となる。機械的な接続によって、接続を可逆性のあるものにすることができ、そのために、当業者に既知の固定具が用いられる。さらに、当業者には、近位部分と安定化要素との安定した永久接続を確実にする接合又は溶接が既知である。安定した接続により、生検器具を一体的な全体として患者に導入することができると共に試料濃縮のため再送することも保証され、これにより確実性が高まり、生検プロセス自体が単純化する。

#### 【0030】

さらに、ガイド要素及び安定化要素を製造プロセスにおいて作製することが有利であり、このことは、両方の構成要素に関して、対応する身体の部分に大きさ及び形状が適合する材料を使用することができることを意味する。有利な実施の形態は、セルロースニトレート、セルロースアセテート、混合セルロースエステル、セルロースエーテル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリフェニレンオキシド、ポリスルホン、ポリビニルアセタール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-1-ブテン、ポリ-4-メチル-1-ペンテン、イオノマー、ポリビニルクロライド、ポリビニリデンクロライド、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリアセタール、フッ素

10

20

30

40

50

樹脂、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリ - p - キシリレン、直鎖ポリウレタン、塩素化ポリエーテル、カゼインプラスチック、フェノール樹脂、尿素樹脂、チオ尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、架橋ポリウレタン、アルキド樹脂、アリル樹脂、シリコン、ポリイミド及びノ又はポリベンズイミダゾールを含む、天然生成物、合成プラスチック（ポリ縮合体、ポリマー、付加ポリマー）、熱硬化性樹脂及びノ又は不飽和ポリエステル樹脂の群から改質されるプラスチックである。これにより、器具の平らな表面が形成されるため、患者に対する損傷の危険性を低減することができる。当業者にとっても、生検器具の取り扱いが簡素化され、生検器具の製造費用を低く維持することができる。

#### 【 0 0 3 1 】

本発明の有利な実施の形態では、生体機能要素は実質的に円筒の形状を有するが、多角形、三角形、正方形、五角形、六角形、七角形、八角形、九角形、十角形、楕円形、円形、双曲線、放物線、超楕円形、球面三角形、サイクロイド、ロゼット、ヘリックス、球体、楕円体、回転楕円体、放物面体、回転放物面体、双曲線体、オロイド及び多面体を含む、他の幾何学形状も用いられる。この実施の形態に関して、生体機能要素は、近位からガイド要素に容易に嵌めることができ、その場合、ばね弾性遠位部分と近位の安定化要素との間の領域に嵌められた後で固定される。したがって、生体機能要素の転位は不可能である。さらに、実質的に円筒の形状により生検器具が平坦面を有することが確実となり、該器具の容易な挿抜を保証することができる。したがって、有利な実施の形態により、試料濃縮の時間を短縮しつつも試料濃縮の質を高めることができる。

#### 【 0 0 3 2 】

有利には、生体機能要素は、ガイド要素の遠位部分の外径よりも大きい、該外径に等しい、又は、該外径よりも小さい、好ましくは  $0.01\text{ mm} \sim 0.1\text{ mm}$  小さい外径を有する。有利な実施の形態により、生体機能要素は近位からガイド要素に嵌めることができるが遠位部分によって空間的に限定されることが達成される。生体機能要素の外径はガイド要素の遠位部分の外径よりも優先的には  $0.01\text{ mm} \sim 0.1\text{ mm}$  小さい。生体機能要素の好適な外径によって、生検器具のほぼ平坦面をもたらしことができ、これによって、驚くべきことに、器具の最適な性能が保証されるが、その理由は、生検器具の挿抜時に該器具が生体表面と相互作用せず、そのため、生検器具の位置に悪影響が及ばないからである。生検器具の外径、したがって、生体機能要素の外径は、生検器具が用いられるべき解剖学的構造に基づく。長さは、穿刺部位及び *in situ* での試料回収の位置によって決まる。生検器具の寸法は種々の生検場所の要件に容易にかつ迅速に適應することができ、その結果、時間及びコストの節減が得られる。

#### 【 0 0 3 3 】

有利には、ガイド要素が遠位部分と近位部分との間に、生体機能要素を受け入れるように機能する受容部 (receiver) を有することも見込まれる。受容部は、多角形、三角形、正方形、五角形、六角形、七角形、八角形、九角形、十角形、楕円形、円形、双曲線、放物線、超楕円形、球面三角形、サイクロイド、ロゼット、ヘリックス、球体、楕円体、回転楕円体、放物面体、回転放物面体、双曲線体、オロイド又は多面体を含む、様々な幾何学形状のリセスとすることができる。有利な実施の形態は、円筒状、半円筒状、クラスプ状又は箔状のリセスを含む。これらは、受容部を限定することを意図しない例である。本発明によって定義される「箔状」とは、受容部又は生体機能要素が非常に小さな厚み及び大きい面積を有するように形状決めされることを意味するものとする。生体機能要素は受容部の形状にしたがって形状決めされる。これらの代替的な実施の形態は、遠位に配置されるガイド要素、それに続く生体機能要素の有利な配置により安定化要素を接続することができることを確実にする。したがって、患者への損傷の危険性が最小限で、器具の生体機能を保証したままにすること、及び、*in situ* での試料回収後に、生検器具を同様に身体から完全に抜き取ることができることが確実となる。さらに、有利な実施の形態により、生検器具を種々の用途に合わせて調整することもでき、それにより、回収すべき試料の量が受容部及び生体機能要素の形状に応じて変わり、ユーザーの必要性に合わせる

10

20

30

40

50

ことができる。

【0034】

有利には生体機能要素は、金属、プラスチック及び/又はセラミック材料を含む。金属は、既に上述したように、アルミニウム、ベリリウム、ビスマス、鉛、カドミウム、クロム、鉄、ガリウム、金、インジウム、カリウム、コバルト、銅、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ナトリウム、ニッケル、オスミウム、パラジウム、白金、水銀、ロジウム、ルテニウム、銀、タンタル、チタン、ウラン、バナジウム、タンゲステン、亜鉛、スズ及びジルコニウムを含む。セラミック材料は、30体積%を超える結晶化材料から構築されこれを含む無機の、主に非金属の化合物又は元素に関する総称を意味すると解釈される。セラミック材料は、アルミナ及びカオリン、石英、長石、石灰、シリマナイト、マグネサイト、テラコッタ、マジヨリカ、ファイアンス、楽焼 (raku)、製紙用粘度又は酸化セラミックスを含む。有利な一実施の形態として、上述したように、セルロースニトレート、セルロースアセテート、混合セルロースエステル、セルロースエーテル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリフェニレンオキシド、ポリスルホン、ポリビニルアセタール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-1-ブテン、ポリ-4-メチル-1-ペンテン、イオノマー、ポリビニルクロライド、ポリビニリデンクロライド、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリアセタール、フッ素樹脂、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリ-p-キシリレン、直鎖ポリウレタン、塩素化ポリエーテル、カゼインプラスチック、フェノール樹脂、尿素樹脂、チオ尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、架橋ポリウレタン、アルキド樹脂、アリル樹脂、シリコン、ポリイミド及び/又はポリベンズイミダゾールを含むプラスチックを使用することもできる。この有利な実施の形態により、生体機能要素による効果的かつ迅速な試料の予備濃縮を達成することが確実となり、回収した材料が生体機能要素に結合される。材料の選択により、患者に対する損傷の危険性も低減することができる。試料濃縮の有効性の増大を達成するために、材料の表面積の増大も考え得る。

10

20

【0035】

本発明のさらに有利な一実施の形態では、抗体、抗体断片、ペプチド、核酸、受容体及び/又は無機物質から成る群から検出分子を優先的に選択する。生体機能要素に対する検出分子の適用により、試料の回収前における *in situ*での試料の特異的な濃縮が達成される。検出分子は、ヒト又は動物の身体内の細胞及び/又は分子と反応することができ、この細胞及び/又は分子と結合することができる。この目的のために、様々な検出分子を使用し、組み合わせることができる。所望の位置における生検器具の特定の位置付けを通じて、及び器具の特異性及び感度を通じて、検出分子によりさらに低い濃度の分子及び/又は細胞を検出することを達成することができる。このことは、技術的な進歩を表す。有利な実施の形態のためにさらに検出分子を変化させることにより、広範な用途を見出すことが可能である。生体機能要素に様々な検出分子を適用することも有利であり得る。例えば、様々な検出分子、例えば特定の細胞型に特異的な検出分子を適用することができる。このことにより、特定の試料を優先的に濃縮することが確実となる。分子又は細胞を迅速かつ効率的に回収し、その後研究室において有利に定量化及び解析することができる。特に迅速かつ信頼性を有する試料濃縮は、医学、又はより正確には疾患の診断において重要な役割を果たす。

30

40

【0036】

さらに有利には、生検器具はカバー機構も有することが見込まれる。カバー機構は好ましくは、生体機能要素を覆うシース状構造を有する。多角形、三角形、正方形、五角形、六角形、七角形、八角形、九角形、十角形、楕円形、円形、双曲線、放物線、超楕円形、球面三角形、サイクロイド、ロゼット、ヘリックス、球体、楕円体、回転楕円体、放物面体、回転放物面体、双曲線体、オロイド又は多面体を含む、他の幾何学形状を用いることができる。これにより、生体機能要素及び *in situ*での濃縮後にそこに位置する試料材料を、身体から取り出す前に剪断又は変形から保護して体外での汚染を回避することが可能となる。有利な実施の形態は、カバー機構が、生体機能要素の近位部分から押され

50

る摺動機構であるというものである。しかしながら、フラップ機構を含む他の機構が生体機能要素用のカバー機構として考えられる。有利な実施の形態により、濃縮試料が保護されるため、測定誤差が減ると共に濃縮の質が高まる。

【0037】

ホモポリマー、コポリマー、バイオポリマー、化学修飾ポリマー及び/又は合成ポリマーを含むカバー機構により生体機能要素を好ましくは覆うことが有利である。カバー機構のための好適な材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリビニルクロライド、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレングリコール、デンドリマー、シリコン、タンパク質、DNA、RNA、炭水化物及びポリヒドロキシアルカノエートを含むポリマー材料である。しかしポリテトラフルオロエチレンを使用するのが好ましい。特に、隣接する構成要素が同じ材料から製造される場合には、個々の構成要素の良好な置換が達成される。有利な実施の形態により、カバー機構を生体機能要素上に容易に押し込むことができる、又はカバー機構により生体機能要素を覆うことができる。有利な実施の形態により、生検採取時の誤りが低減され、それにより作業の効率性が改善され、作業量が低減される。

10

【0038】

別の有利な実施の形態は、生検器具が、優先的にマンドレル (mandrain) 及び/又は他の機能要素を受け入れる長手方向内腔を有するものである。この内腔は当業者に既知の方法によって生検器具に採り入れることができ、内腔の幅は用途によって決まり、それに依りて様々とするすることができる。長手方向内腔の薄肉チャンネル内に、例えばマンドレル (ガイドワイヤー) を導入及び配置し、生検器具の遠位端へ前進させることができる。したがって、体内での配置操作に対する器具の剛性が最適化される。また、電子的性質等のさらなる機能化を採り入れて、生検器具の有用性 (usability: 使用適性) を高めることができる。長手方向内腔により、安全性が高まると共に単純化がはかれる。

20

【0039】

さらに、以下の特別の場合: a) 種々の検出分子を有する2つ以上の生体機能要素をガイド要素の遠位セクションと近位セクションとの間に配置する場合、及び、b) ガイド要素の遠位部分を、この領域のばね弾性材料特性を維持しつつ、分子を検出するように機能化する場合を含むがそれらに限定されない、当業者によって容易に行われることができる生検器具の構成が可能である。

30

【0040】

本発明のさらなる目的は、種々の身体領域及び体腔系からの試料の濃縮用の生検キット及びその適用を提供することである。生検キットは、生検器具の少なくとも以下の構成要素:

- i. ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、
  - ii. ガイド要素の遠位部分と近位部分との間に嵌まる1つ又は複数の生体機能要素であって、該生体機能要素の表面上に少なくとも1つの生体機能要素からの検出分子が適用されている、1つ又は複数の生体機能要素、及び
  - iii. ガイド要素の近位部分に接続される安定化要素、
- を含む。ガイド要素、生体機能要素及び安定化要素は遠位から近位に順次配置される。

40

【0041】

生検キットは、少なくとも1つのガイド要素、生体機能要素及び安定化要素を含み、この場合、ガイド要素、生体機能要素及び安定化要素が遠位から近位に順次配置される。ガイド要素は遠位部分及び近位部分を有し、この場合、遠位部分はばね弾性であるように作製される。種々の検出分子を有する2つ以上の生体機能要素がガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置される特別な形態の生検器具を構成することも有利であろう。有利には、ガイド要素の遠位セクションの機能化を検出分子により行うことができ、この領域のばね弾性特性を維持することができる。(血管又は泌尿生殖器等における) 特定の生検部位のための使用を優先的に容易にするか又は他の補助的な医療装置(例えば剛性内視鏡又は可撓性内視鏡)による使用を可能にする特定の構成要素で生検キットを補うことができ

50

る。

【0042】

用語「近位」及び「遠位」とは、生検試料を採取する者の側から見て言及するものである。したがって、生検器具の近位端は患者から離れて面する後端である。用語「ばね弾性」とは、負荷下で変形し、解放されるとその元の形状に再び戻る材料の特性を表す。生検キット、より厳密には、生検キットの構成によって、生検による患者への損傷の危険性が減る。特に、ガイド要素のばね弾性遠位部分により、血管壁又は器官等の表面との接触時に生物学的材料への損傷が生じないことが确实となる。ばね弾性ガイド要素は、表面にかかる圧力が大きすぎると変形することで、表面にかかる圧力を低減する。

【0043】

生体機能要素はガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置される。生体機能要素を用いてその表面にデポジットされた検出分子を保持する。検出分子は有機物質及び無機物質と相互作用する分子である。したがって、生体機能要素の特別な構成により、特異的な細胞又は分子の濃縮をヒト又は動物の体内で、すなわち *in situ* で行うことができ、これは通常の技術を逸するものであり、従来技術の長年の課題を解決する。生体機能要素の高特異性により、試料材料の迅速な濃縮が達成され、これは負担をかけないものであると共に患者をストレスから解放する。

【0044】

さらに、安定化要素はガイド要素の近位部分に接続される。生検時に安定化要素を用いて生体機能要素を固定し、したがって、生体機能要素の転位を防止する。こうして、生検器具はその全体が患者から抜き取られる、すなわち、生検器具の構成要素は表面に損傷を与えるようなやり方で表面と相互作用しないと共に体内領域に全く残らないことが達成される。本発明の生検キットの利点は、器具を身体領域内に位置決めすることができる精度、並びに、細胞及び分子を *in situ* で濃縮することができる特異性及び感度である。生検キットは当業者によって容易に操作され、患者への損傷の危険性を低減する。他の利点は、生検キットが低コストであること、並びに、種々の生検部位及び適用のための設計の融通性の程度が高いことであり、また、内視鏡等の補助的な器具を用いることができることである。さらに、分析のための試料の迅速かつ确实な濃縮が疾患の診断において重要な役割を果たす。

【0045】

生検キットであって、該キットを用いて、試料濃縮に必要な構成要素を位置決めして、特定の試料材料を体内で維持するのに必要な時間量の間、それらの構成要素を固定状態に維持すると共に、滞留時間後、回収した試料材料と共に該構成要素全体を抜き取ることが可能である、生検キットが提供される。試料回収のための適切な位置決め、及び、身体からの試料材料の支障のない採取手順のため、生検キットの構成要素に視覚的な又は他のガイドマーキングが存在し、これらは型彫り、色又は触覚マーク若しくはシグナルマークにより実現されてもよく、これにより、試料回収及び体内での位置決め時に、また、身体からの生検器具の抜き取りプロセスのために、生検器具の地理的な場所の確定が可能となる。生検器具の位置決めは画像形成法によって *in situ* で确实にすることができる。この目的から、当業者に既知のコントラスト付与ベクトル (*pacifying vectors*) が構成側から使用されるようになっている。また、生検キットは、個々の構成要素の寸法に関して特定の生検部位用に適応することができ、特別な用途に必要であるか又は望ましい構成要素を生検時に利用可能にする補助的な器具で補うことができる。さらに、生検キットは使い捨てアイテムとして提供されることができ、このことは医療設備の衛生基準をより良好に満たす。

【0046】

有利には生検キットを用いて、好ましくは、心室、肺及び体循環系、並びに、特別な生検部位のような動静脈系、及び胃腸管を含む、血管系から試料を採取してもよく、生検器具は、口側若しくは肛門側から、膵臓の輸出性腺管 (*efferent glandular duct*)、涙腺及び耳下腺から、粘膜腺、混合腺及び皮膚汗腺 (乳腺を含む) の輸出管から、脊柱管若し

10

20

30

40

50

くは脳室系から、胆嚢及びその輸出性解剖学的構造から、輸出性尿路若しくはリンパ系から選択的に位置決めされることができ、或いは、腹部若しくは胸部、子宮、泌尿生殖器、又は関節腔の体腔から試料を採取するのに用いられるようになっている。

【0047】

生検キットの融通性のある設計により、種々の系の試料の濃縮が可能となる。したがって、系に特異的な試料の検出を可能にするために、生体機能要素は要件に応じて種々の検出分子を備えることができる。1つの好適な使用は、身体の血管系のためのものである。この場合、生検キットは血管内留置カニューレを通じて血管系内に位置決めされる。他の適用領域として胃腸管、輸出性胆管、膵管及び尿路が挙げられる。心臓血管系において使用される際、生検キットの外径は血管の直径に対して配向され、長さは穿刺部位と *in situ* での試料回収のための位置とに応じて決まる。外径はそれに応じて、膵管、総胆管、胆嚢管若しくは尿路、又は膀胱若しくは腹膜若しくは気管気管支樹、又は胸膜腔若しくは関節腔内での配置のために調整することができる。したがって、有利な実施の形態及び寸法決めを当業者による迅速かつ単純な適応により保証することができる。したがって、これは従来技術の長年の課題を解決し、好ましくは種々の身体領域の体腔系において使用することができる迅速かつ特定の実施の形態を利用可能にする。

10

【0048】

生検キットの実施の形態の記載は、例えば、内視鏡を使用する用途の場合における、該用途の主な場合のような血管系からの試料の濃縮及び採取について行うが、生検キットの構成はこれらの個々の場合に限定されず、当業者によって他の用途に合わせて変更するか又は補うことができる。

20

【0049】

生検キットの使用は、生検器具が補助的な内視鏡器具、好ましくは胃十二指腸内視鏡、膀胱鏡、尿路鏡 (urteroscope)、S状結腸鏡、直腸鏡、結腸鏡 (coloscope)、関節鏡、腹腔鏡、膣鏡、子宮鏡、検眼鏡、喉頭鏡及び/又は気管支鏡を用いて配置される場合が有利である。本発明によって定義されるように、内視鏡は生きた生物体又は死んだ生物体の内部を検査又は操作することができる装置である。内視鏡を介して生検器具を使用するために、以下の要素：

i . ばね弾性遠位部分及び近位部分から成るガイド要素、

ii . ガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置される、検出分子を有する生体機能要素、

30

iii . ガイド要素の近位部分に接続される安定化要素、

iv . 内視鏡の作用チャンネルを介して生検器具の挿入を可能にするアダプター、及び

v . 体外にあるときは生検器具を囲むと共に体内での滞留時間中の衛生的な取扱いを確保する、アダプターに取り付けることができる透明の摺動シース、  
が生検キットの構成要素として有利である。

【0050】

ガイド要素、生体機能要素及び安定化要素を含めた生検キット全体の長さは、内視鏡配置後に、通常は内視鏡の器具チャンネルを介して、生検キットの位置を変えずに、内視鏡を身体から抜き取ることができるように選択されるようになっている。これは、生検キットの全長を内視鏡の全長に合わせることで達成することができる。当該技術分野に精通した者(当業者)であれば、2つ以上の生体機能要素が種々の検出分子を有してガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置されるか、又は、検出分子によるガイド要素の遠位セクションの機能化がこの領域のばね弾性材料特性を維持しつつ行われる特別な形態の生検器具を構成することができるであろう。

40

【0051】

生検キットの使用は、生検器具が血管アクセスにより血管系に挿入される場合が有利である。ここでは、生体機能要素に適用される検出分子は血管系における種々の分子及び/又は細胞を検出することができる。血管アクセスを用いる生検キットの使用には、以下の構成要素：

50

- i . 穿刺針を有する血管内留置カニューレ、
  - ii . 血管内留置カニューレに取り付けられると共に、生検器具を用いて血管内に位置決めされることができるアダプター、
  - iii . ポートであって、好ましくはアダプターに配置されるように構成されていると共に、該ポートを介して体内での生検器具の滞留時間中に輸液を入れることができるポート、及び
  - iv . 体外にあるときは生検器具を囲むと共に体内での滞留時間中の衛生的な取扱いを確保する、アダプターに取り付けることができる透明の摺動シース、
- が生検キットのさらなる構成要素として有用である。

【 0 0 5 2 】

有利な実施の形態により、血管アクセスを介して生検キットを血管系に挿入した場合、高収率の試料濃縮を迅速かつ効率的に達成することができる。回収試料は、血管系からの抽出後に直接分析することができるか又は適切な処理ステーションに送ることができる。ゆえに、この実施の形態は病院スタッフの作業量を著しく軽減することを示す。

【 0 0 5 3 】

非常によく似たやり方で、血管内留置カニューレの代わりに、例えば硬膜外麻酔におけるように脊椎穿刺カニューレ又は硬膜外腔穿刺用カニューレが用いられる場合に、脊柱管及び硬膜外腔からの試験材料の濃縮及び回収のために生検キットを用いることができる。

【 0 0 5 4 】

血管カニューレ及び内視鏡を介した配置の他に、手術の一部としての又は低侵襲外科手術における配置が有利であり、この配置には、生検器具の寸法要求に関して、有利には、既に述べた以外のさらなる要件は設けられない。有利な実施の形態により試料濃縮の質改善及び確実性向上がもたらされる。

【 0 0 5 5 】

試料の濃縮用の生検器具及び/又はキットが用いられること、及び、試料が優先的に、診断、特に出生前診断、癌診断、治療、フォローアップ（ポイント・オブ・ケア診断）及び/又は患者のホメオスタシスの診断に使用されることが好ましい。さらに、有利には生検器具を用いて、遺伝性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、感染性疾患、ホルモン障害、血液及び造血器の疾患、消化管、肝臓、胆汁（bile）、及び膵臓の疾患、尿生殖路及び腎臓の疾患、心疾患、血管系及びリンパ系の障害の異常変化、肺疾患（pulmonary conditions）、中枢神経系又は末梢神経系の疾患、並びに、電気刺激伝導系（electrical stimulus transmission）疾患及び神経変性疾患から成る群から選択される疾患を診断することができる。生検器具は有利には、これらの疾患を診断するのに使用することができる試料を回収する、すなわち、生検器具を用いて中間工程をもたらす。こうして、生検器具を種々の疾患の診断に用いることができる。

【 0 0 5 6 】

好ましい遺伝性疾患としては、例えば常染色体劣性、常染色体優性及びミトコンドリア性、性染色体性（gonosomal）又は染色体外性の遺伝性疾患、及び/又は遺伝的素因まで追跡することができる任意の疾患が挙げられる。増殖性疾患としては、腫瘍、優先的には前癌性増殖、異形成、神経内分泌腫瘍、子宮内膜症及び/又は化生が挙げられる。

【 0 0 5 7 】

好ましい自己免疫疾患としては、関節リウマチ、炎症性腸疾患、変形性関節症、神経因性疼痛、円形脱毛症、乾癬、乾癬性関節炎、急性膵炎、同種移植片拒絶、アレルギー、肺のアレルギー性炎症、多発性硬化症、アルツハイマー病、クローン病、及び/又は全身性エリテマトーデス（lupus erythematosus）が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

感染性疾患としては、優先的には、寄生虫性疾患、細菌性疾患及び/又はウイルス性疾患により引き起こされる感染症が挙げられる。

【 0 0 5 9 】

好ましいホルモン障害としては、糖代謝、脂質代謝、タンパク質代謝、性発達及び生殖

10

20

30

40

50

、水分 - 塩類バランス、成長及び / 又は細胞形成の障害が挙げられる。

【 0 0 6 0 】

生検器具は、遠位のばね弾性ガイド要素及び近位の安定化要素から成り、その場合、1つ又は複数の生体機能要素が遠位部分と近位部分との間に嵌められる。少なくとも1つの生体機能要素の表面上には、適用される抗体、核酸又は当業者に既知の他の捕捉構造を含む、検出分子がある。2つ以上の生体機能要素が種々の検出分子を有してガイド要素の遠位部分と近位部分との間に配置されるか、又は、検出分子によるガイド要素の遠位セクションの機能化がこの領域のばね弾性材料特性を維持しつつ行われる特別な形態の生検器具を構成することが有利である。近位の安定化要素を用いて生体機能要素を安定化し、生検器具の挿抜時のその転位を防止する。ガイド要素のばね弾性部分が、身体領域への生検器具の挿入時の生体表面への損傷を防止する。検出分子が生体機能要素に適用され、そこで、検出分子が有機物質及び / 又は無機物質と相互作用する。生検部位に応じて、生体機能要素は、規定の試料を濃縮するために特異的な検出分子を備えることができる。体内での生検器具の滞留時間は様々とすることができ、濃縮すべき材料のその時点での濃度に依存する。生検器具は、特異的な濃縮が可能であるように体内に位置決めすることができる。さらに、種々の試料の濃縮を達成するような、検出分子の組合せが可能である。このことは、迅速かつ確実な診断及び治療フォローアップが可能であることから、急進的な工程 ( a step forward ) を示す。支障なく行った試料濃縮後、生体機能要素はカバー機構によって覆われることで、身体から抜き取る際の試料の損失及び体外での汚染を防止する。生検器具を使用することによって、サンプリング誤差を防止することができ、高特異性を確保

10

20

【 0 0 6 1 】

生体機能要素の検出分子又は生体機能要素自体の単純かつ迅速な交換により、生検器具は様々な医療分野の診断に用いることができる。特に出生前診断及び腫瘍診断において、迅速かつ確実な診断が極めて重要である。心疾患、脊椎披裂、並びに唇裂及び口蓋等の疾患は、早期に検出された場合は治療することができる。したがって、適切な検出分子を用いる生検器具の使用により、試料を濃縮してそれらを疾患のために分析、監視、検査、及び、必要であれば選択治療の実施を変更する可能性が与えられる。癌診断の分野においても同様に、治療処置を開始、監視、及び、必要であれば即座に調整するために迅速かつ確実な検出が不可欠である。しかしながら、これには腫瘍が同定されることが必要である。生検器具の使用により、血管系又は輸出性腺管等の身体領域において濃縮すべき或る特定タイプの腫瘍に特有の癌マーカーの可能性が開け、したがって、迅速な診断及び治療過程の確認が可能となる。

30

【 0 0 6 2 】

有利には、生検器具は治療過程の監視に用いることができ、このことは、試料を、生検器具を用いて回収、分析、及び、治療過程を確認するのに使用することができることを意味する。これには腫瘍治療の監視、自己移植、同系移植、同種間移植、異種間移植若しくは無生物材料 ( alloplastic ) 移植の監視、炎症性疾患の監視、感染性疾患の監視、ホルモン障害の監視、精神障害の監視及び / 又は神経変性疾患の監視が含まれる。驚くべきことに、生検器具は、1つ又は複数の生体機能要素が捕捉構造を設けられていることによって、様々な疾患の診断に容易かつ確実に適応することができる。当業者はこれらの捕捉構造に精通しており、また、優先的には回収試料の分析を自動化する。したがって、試料は短時間内に評価され、有利には回収データを用いてさらなる治療を決定することができる。

40

【 0 0 6 3 】

特に有利には、器具は一次診断、腫瘍進展の診断又は腫瘍グレード付けに用いることができる。有利には、長期にわたって定期的な時間間隔で試料を採取するために、危険性のある患者から採取することができ、したがって、早期ステージの腫瘍の原因を検出する可能性がある。例えば、回収した生検試料は検査室で分析及び評価される。しかしながら、

50

器具は一次診断だけでなく腫瘍進展の長期監視にも用いることができる。例えば、腫瘍増殖又は腫瘍の転移を監視することができる。例えば腫瘍の分化度（腫瘍グレード）に関するこれらのデータは有利には、治療のさらなる過程に極めて重要となり得る重要な情報を治療担当医に与える。有利には、回収試料が迅速かつ確実に分析され、この分析は支障な行う治療に不可欠である。

【0064】

有利には、生検器具は出生前診断に用いることができる。ここでは、試料を回収し、優先的には、欠失、逆位、重複、転座、環状染色体、並びにノ又は、遺伝子転写、遺伝子翻訳、及びmRNA安定性の不良、スプライシング変異体、細胞質へのmRNA輸送及びタンパク質生合成の不良、並びにノ又はエピジェネティック因子から成る群からの遺伝子突然変異、染色体突然変異及び染色体異常について試験される。有利には、生検器具は、1つ又は複数の生体機能要素の表面に適用される捕捉分子と呼ばれる分子を検出することができる。これらの分子は優先的には、検出すべき試料に特異的である。回収試料は例えば、検査室でさらに分析されてもよく、また、治療担当医に送られてもよい。有利には、特異的な試料の優先的に排除的な濃縮により、分析が実質的に単純化され、少ない時間で行われることができる。生検器具はより迅速な分析を可能にするだけでなく、試料の質も高める。優先的には、特定の試料を回収し、有利にはそれらの試料を転位前に器具を身体から抜くことによって保護する。

【0065】

さらに、生検器具を用いて患者のホメオスタシスを監視することができる。特に、重篤な病気又は機器ベースの外科手順に関して、患者の症状の連続的な監視が必要とされる。生検器具はこの目的に汎用することができ、有利には、種々の要件に容易に、迅速にかつ安価に適應することができる。

【0066】

さらなる有利な施策は残りの従属請求項に記載される。

【0067】

次に、例を示すがそれらに限定されない図面を参照しながら本発明を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】遠位部分及び近位部分を有するガイド要素の側面図である。

【図2】円筒状生体機能要素及び円筒状安定化要素と共に示すガイド要素の側面図である。

【図3】半円筒状生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図である。

【図4】2つの半円筒状生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図である。

【図5】クランプ状の半円筒状生体機能要素用のウェブ付き受容部を有する生検器具の側面図である。

【図6】箔状の生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図である。

【図7】カバー機構を有する生検器具の側面図である。

【図8】生体機能要素を覆うカバー機構を有する生検器具の側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0069】

図1は、ガイド要素の概略的な側面図を示す。ガイド要素1は遠位部分2及び近位部分3から成る。ガイド要素1の遠位部分2はばね弾性であるように設計される。好ましくは、遠位部分2は金属から製造することができる。代替的に、薄肉円筒構造を形成することができる非金属材料も用いることができる。このためにポリテトラフルオロエチレン等の高分子材料が考えられ得る。ガイド要素1の遠位部分2は近位部分3にしっかりと接続される。また、ガイド要素1の遠位部分2及び近位部分3は製造プロセスにおいて製造されることができ、材料が許せば、例えばこのことは製造に適したプラスチック材料を用いることによって可能である。

【0070】

10

20

30

40

50

図2には、生体機能要素及び安定化要素と共にガイド要素の概略的な側面図を示す。図2の生体機能要素4は、ヒト及び動物の身体における特定の細胞及び/又は分子と反応する検出分子をその表面に保持することができ、そのため、身体から抜き取る前に *in situ*での試料の濃縮を可能にする。この要素の設計は本質的にそのサイズに関して近位部分3からガイド要素1にかけて嵌まることができるように寸法決めされる円筒中空体として実現される。このために、この構成要素の内径はガイド要素1の近位部分3の外径よりも大きい。生体機能要素4の外径はガイド要素1の遠位部分2に対して大きくとも、等しくとも又は小さくともよい。生体機能要素4の外径はガイド要素1の遠位部分2の外径よりも好ましくは0.01mm~0.1mm小さい。この構成要素の製造のための材料として金属、プラスチック又はセラミック材料が挙げられ、これらは検出分子を繫留する基

10

**【0071】**

さらに、図2は安定化要素5を示す。この構成要素は、筒状であると共にガイド要素1の近位部分3をぴったりと覆うように嵌まることを特徴とする。安定化要素5の外径はガイド要素1の遠位部分2の外径に対応する。この筒状要素の肉厚は、生体機能要素4がガイド要素1上で安定化要素5を介して自由に滑るように固定されるようにサイズ決めされる。その目的のため、安定化要素5とガイド要素1の近位部分3とが安定した組合せとなることができ、これは、例えば生検器具の近位端におけるこれらの要素の機械的接合により又は溶接によって、機能を損失せずに達成することができる。2つの構成要素が互いに可逆的に接続される場合も有利である。したがって、生体機能要素の試料は支障なく行った濃縮後に生検器具から取り出して、行うべき次の診断手順のために適切な検査室に送られることができることを確実にすることができる。安定化要素の材料(該要素のゴム弾性特性を与える)の使用により、体内の種々の生検部位に最適に配置することができる生検器具を製造することができる。

20

**【0072】**

生検器具の一変形形態は、単一形態だけでなく、ガイド要素1の近位部分3、それに続く安定化要素5に前後に適用される種々の検出分子がそれぞれに備わった二重形態又は多形態の、図2の生体機能要素4から成る。

**【0073】**

図3は、半円筒状生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図を示す。ガイド要素1及び安定化要素5は製造プロセスにおいて機械加工することができ、それに応じて永久接続することができる。このようにして製造されるガイド要素/安定化要素6は、生体機能要素4を受容するように機能する受容部7を有する。受容部7の形状は半円筒形状等の種々の形態を有することができる。生体機能要素4は受容部7に応じて形状決めされる。これにより、生体機能要素4を新たな状況に対応させるために、回収すべき試料の変更又は生体機能要素4の迅速かつ容易な交換が可能となる。

30

**【0074】**

図4は、2つの半円筒状生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図を示す。この生検器具は、図2のガイド要素1及び安定化要素5を製造プロセスにおいて製造してガイド要素/安定化要素6をもたらしことができ、したがって、受容部7を2つの生体機能要素4に挿入することができるように設計することができる。ここで、受容部7は2つの半円筒状生体機能要素4を受容部7に挿入することができるように形状決めされることができる。種々の検出分子は2つの生体機能要素4に嵌まることができ、したがって、種々の細胞及び/又は分子の濃縮を可能にする。さらに、そのような形状因子により、試料の収率が増す。

40

**【0075】**

図5は、クランプ状の半円筒状生体要素用のウェブ付き受容部を有する生検器具の側面図を示す。受容部7は、ウェブ付きであり、したがって、クランプ状の生体機能要素4を受容するように構成することができる。このようにして設計される生体機能要素4は迅速

50

に交換することができる。この設計の変形形態では、生体機能要素 4 は遠位部分 2 と近位の安定化要素 5 との間に配置される。したがって、患者への損傷の危険性が最小限度で、器具の生体機能が保証されたままとなること、及び、*in situ*での試料回収後、ここでも同様に外側から生検器具が全体的に身体から抜き取られることができることが確実にとなる。

【0076】

図 6 には、箔状の生体機能要素用の受容部を有する生検器具の側面図を示す。生検器具の外径の縮小を要する用途には、箔状の生体機能要素 4 を受容するのに箔状の受容部 7 を用いる。本発明の目的から、非常に薄い厚み及び大きい面積を有する形状を意味する膜状の生体機能要素が採用される。この実施形態は特に、試料が濃縮されねばならない小血管において用いることができる。或る特定の有機分子及び/又は無機分子の濃縮を達成することができる無機物質の形態の特異的な検出分子であっても、受容部 7 に挿入することができる。したがって、生検器具は、身体領域において低濃度で存在する細胞及び/又は分子の濃縮に用いることができる。

10

【0077】

図 7 は、カバー機構を有する生検器具の側面図を示す。ここでは、シース状構造を含み得ると共に生検器具上を摺動するカバー機構 8 を示す。このカバー機構 8 はガイド要素の近位部分から生検器具にかけて嵌まる。ポリマー、好ましくはポリテトラフルオロエチレンがカバー機構 8 に適した材料である。特に、隣接した構成要素が同じ材料から製造される場合、個々の構成要素の良好な置換えが達成される。

20

【0078】

図 8 は、生体機能要素を覆うカバー機構を有する生検器具の側面図を示す。ここでは、カバー機構 8 は、ガイド要素/安定化要素 6 に適用され、生体機能要素 4 を覆うように機能する。試料の濃縮後、カバー機構を生体機能要素 4 の遠位方向に押すことで、生体機能要素 4 及び濃縮した試料材料が身体領域から抜く際に保護され、汚染が回避される。したがって、高品質及び高収率を達成することができる。

【0079】

本発明は数多くの他の代替的な実施形態により実施することが可能であり、上述の利点はいかなる実施形態にも限定されないことを理解されたい。添付の特許請求の範囲は本発明の範囲を画定し、特許請求された装置及びそれらの用途及び等価物を含む。

30

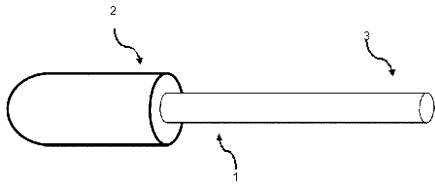
【符号の説明】

【0080】

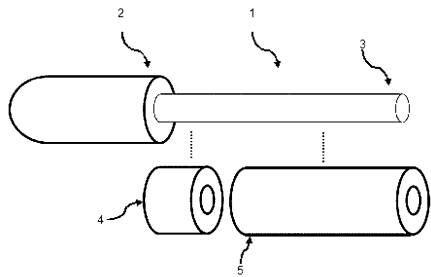
- 1 ガイド要素
- 2 遠位部分
- 3 近位部分
- 4 生体機能要素
- 5 安定化要素
- 6 ガイド要素/安定化要素
- 7 受容部
- 8 カバー機構

40

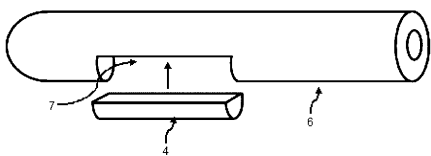
【図 1】



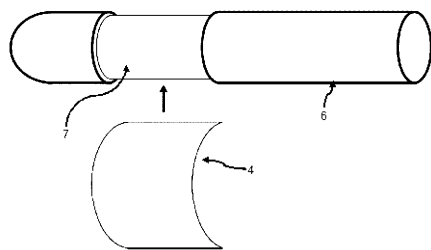
【図 2】



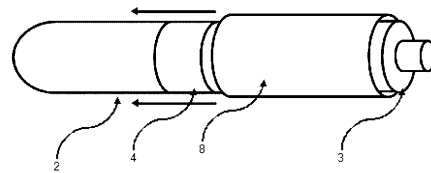
【図 3】



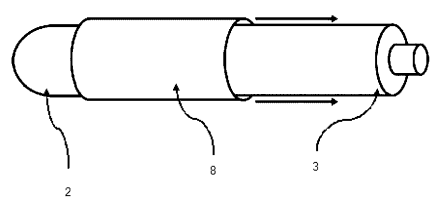
【図 6】



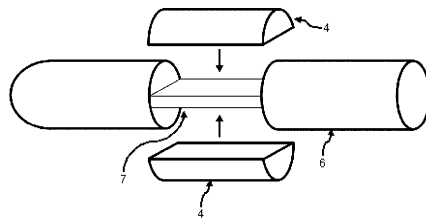
【図 7】



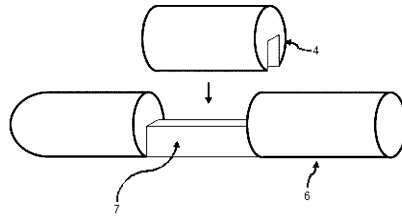
【図 8】



【図 4】



【図 5】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴォルフガング、メイスナー  
ドイツ、12209 ベルリン、ガイトナーヴェーク21

審査官 松谷 洋平

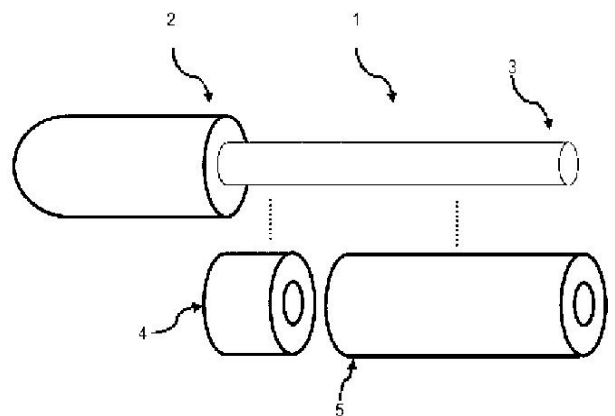
(56)参考文献 特表2004-504880(JP,A)  
国際公開第2008/110392(WO,A1)  
国際公開第2006/131400(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 10/02

专利名称(译)	用于浓缩样品材料的活组织检查仪器		
公开(公告)号	<a href="#">JP5470391B2</a>	公开(公告)日	2014-04-16
申请号	JP2011525403	申请日	2009-09-08
申请(专利权)人(译)	Ogeno有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	Ogeno有限公司		
[标]发明人	ピゾンウルリヒ ヴォルフガングメイスナー		
发明人	ピゾン,ウルリヒ ヴォルフガング,メイスナー		
IPC分类号	A61B10/02		
CPC分类号	A61B10/02 A61B10/0045 A61B10/0064 A61B10/04 A61B2010/0077		
FI分类号	A61B10/00.103.Z		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	102008046635 2008-09-08 DE 102009024134 2009-06-04 DE		
其他公开文献	JP2012501693A JP2012501693A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明包括以下部件：引导元件1，其包括弹簧弹性远端部分2和近端部分3；ii。引导元件1，设置在引导元件的远端部分和近端部分之间，具有分子的生物功能元件4和iii。连接到引导元件的近端部分的稳定元件5。本发明还涉及所述活检器械用于富集来自身体的特定样品材料的用途，以及用于富集特定样品材料及其用途的活组织检查试剂盒。 .The



【 図 3 】