

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6270856号  
(P6270856)

(45) 発行日 平成30年1月31日 (2018. 1. 31)

(24) 登録日 平成30年1月12日 (2018. 1. 12)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 F 2/07 (2013. 01)	A 6 1 F 2/07
A 6 1 F 2/89 (2013. 01)	A 6 1 F 2/89
A 6 1 L 27/00 (2006. 01)	A 6 1 L 27/00

請求項の数 10 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2015-535027 (P2015-535027)	(73) 特許権者	515092057
(86) (22) 出願日	平成25年10月4日 (2013. 10. 4)		マテリアライズ エン. フェー.
(65) 公表番号	特表2015-535719 (P2015-535719A)		ベルギー王国 ビー-3001 ルーバン
(43) 公表日	平成27年12月17日 (2015. 12. 17)		, テフノロジーラーン 15
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/070665	(74) 代理人	230104019
(87) 国際公開番号	W02014/053616		弁護士 大野 聖二
(87) 国際公開日	平成26年4月10日 (2014. 4. 10)	(74) 代理人	100119183
審査請求日	平成27年6月2日 (2015. 6. 2)		弁理士 松任谷 優子
(31) 優先権主張番号	12187518.1	(74) 代理人	100114465
(32) 優先日	平成24年10月5日 (2012. 10. 5)		弁理士 北野 健
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100149076
			弁理士 梅田 慎介
		(74) 代理人	100173185
			弁理士 森田 裕

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カスタマイズされた大動脈ステントデバイスおよびそれを作製する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の管腔の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する管腔内部人工器官を製造するための方法であって、

a) 前記患者の解剖学的構造またはその一部の 3 D 画像に基づいて、血管内部人工器官の 3 D モデルを設計するステップと、

b) 前記 3 D モデルを前記内部人工器官の 2 D パターンにほどくステップと、

c) 前記 2 D パターンから 2 D 内部人工器官構造を製造するステップと、

d) 前記血管内部人工器官にモールドを提供するステップと、

e) 3 D 内部人工器官を得るように前記 2 D 内部人工器官構造を前記モールドの周りに組み付けるステップと、

f) 前記モールドを前記 3 D 内部人工器官から除去するステップと

を含む方法であって、

前記 3 D モデルを前記内部人工器官の 2 D パターンにほどくステップは、前記 3 D モデルの殻を 2 D 面に広げること、2 D 面に展開すること、2 D 面への U - V パラメータ化されたほどのきの少なくともいずれか 1 つを含む、方法。

【請求項 2】

ステップ e) が、1 つまたは複数の剛性リングまたは冠を 2 D 構造上に取り付けることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記内部人工器官の前記 3 D モデルが、前記 1 つまたは複数の剛性リングまたは冠および/または取り付け構造に合致する溝を備える、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 1 つまたは複数の剛性リングが前記 2 D 構造上に縫い付けられ、前記取り付け構造が縫い穴または溝である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記モールドが、圧力の印加時に制御された方法で破損されて個別のピースを形成する押しつぶし可能なモールドであり、ステップ (f) が、前記押しつぶし可能なモールドに圧力を加えることを含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者の修正された血管の解剖学的構造またはその一部に基づいて内部人工器官の 3 D モデルを設計することを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記内部人工器官が、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈に少なくとも部分的に適合する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

積層造形によって前記モールドを製造することを含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記モールドを前記 3 D 内部人工器官から除去するステップは、モールドから圧力を抜くステップを含み、モールドは柔軟性のあるモールドである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記内部人工器官の 2 D パターンが複数の部品を含み、前記 2 D 内部人工器官構造を前記モールドの周りに組み付けるステップは、前記複数の部品を組み立てることを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、カスタマイズされた大動脈ステントデバイスおよびその製造のための方法に関する。カスタマイズされた大動脈ステントは、患者固有である。特定の実施形態では、カスタマイズされた大動脈ステントは、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈の少なくとも一部に形状が一致する。

【背景技術】

【0002】

内部人工器官は、介入医学および外科において疾患に対処する上で、一般に使用される方法である。ステント、ステントグラフト、心臓弁フレームなどのメッシュベースの内部人工器官は、心臓血管用途では特に重要である。医学の他の分野も、そのような内部人工器官、たとえば肺管 (pulmonary tract) ステント、食道ステントなどを利用する。

【0003】

ステントなどの血管内部人工器官は、動脈を開放し、内部の血流を回復させるために使用される管状の構造である。これらのデバイスは、ステント留置手技が最小侵襲であることが望ましいので、カテーテルまたは類似のステント送達システムによって展開可能であるように設計される。いくつかのステントは自己拡張可能であるが、他のステントは、ステントに強制的に開かせるためにステントの内部のバルーンにより膨張させられる。

【0004】

大動脈瘤または大動脈解離の場合、血管内部人工器官は、動脈瘤または解離へと向かう血流の量を減らす、または向きを変えるために、動脈瘤または解離の近くに、またはこれ

10

20

30

40

50

を横断して留置される。

【 0 0 0 5 】

最近、動脈または血流路の腔内形状のデジタル画像に基づくカスタマイズされた血管内部人工器官が開発されている。典型的なカスタマイズされた血管内部人工器官では、編組されたまたはV字形の金属線パターンがカスタマイズされたマンドレルを包むことで、血管内部人工器官がパーソナライズされる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本出願は、カスタマイズされた血管内部人工器官およびその製造のための方法を提供する。このカスタマイズされた内部人工器官は、血管の少なくとも一部に形状が一致するので、患者固有である。特定の実施形態では、血管は大動脈であり、より具体的には、内部人工器官またはその一部は、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈の少なくとも一部に合致する。カスタマイズされた血管内部人工器官の製造の方法が開発され、この方法は、内部人工器官の2次元(2D)構造の製造と、該2D構造を用いて患者の解剖学的構造に対応する3D形状を形成することを確保するためのモールドの使用とを含む。

【 0 0 0 7 】

患者の血管の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する、パーソナライズされた血管内部人工器官を製造するための方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、これらの方法は、

- a) 前記患者の血管の解剖学的構造またはその一部の3D画像に基づいて、血管内部人工器官の3Dモデルを設計するステップと、
  - b) 前記3Dモデルを前記内部人工器官用2Dパターンに移すステップと、
  - c) 前記2Dパターンから2D内部人工器官構造を製造するステップと、
  - d) 前記血管内部人工器官にモールドを提供するステップと、
  - e) 3D内部人工器官を得るように前記2D内部人工器官構造を前記モールドの周りに組み付けるステップと、
  - f) 前記モールドを前記3D内部人工器官から除去するステップと
- を含む。

【 0 0 0 8 】

特定の実施形態では、本明細書で想定される方法は、前記患者の修正された血管の解剖学的構造またはその一部に基づいて内部人工器官の3Dモデルを設計することを含む。

【 0 0 0 9 】

本明細書で想定される方法では、2D内部人工器官構造は、モールドを包むことで3D内部人工器官を形成する。本明細書で想定される方法の特定の実施形態では、前記2D内部人工器官構造を前記モールドの周りに組み付けるステップは、1つまたは複数の剛性リングを2D構造上に組み付けることを含む。

【 0 0 1 0 】

特定の実施形態では、内部人工器官の3Dモデルは、1つまたは複数の剛性リングおよび/または取り付け構造に形状が合致する溝を備える。

【 0 0 1 1 】

特定の実施形態では、1つまたは複数の剛性リングは、2D構造上に縫い付けられる。この目的のために、2D構造は、剛性領域および/または縫い穴などの特徴を備えることができる。

【 0 0 1 2 】

特定の実施形態では、内部人工器官は、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈に少なくとも部分的に適合する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官である。

【 0 0 1 3 】

本明細書で想定される方法の特定の実施形態では、使用されるモールドは、押しつぶし可能なモールドである。より具体的には、本明細書で想定される方法では、モールドは、

10

20

30

40

50

脆弱化された縫い目を介して接合される2つ以上、より具体的には3つ以上のピースを備えるかまたはこれからなり、したがって、モールドを、制御された方法で分解し、それによって、モールドを分解する必要なくモールドから内部人工器官を取り外すことを可能にすることができる。

【0014】

特定の実施形態では、本明細書で想定される方法は、したがって、得られた血管内部人工器官の3Dモデルに基づいて、押しつぶし可能なモールドを作製することを含む。

【0015】

さらなる特定の実施形態では、モールドは積層造形によって作製される。

【0016】

本出願は、本明細書で説明する方法によって得られうる血管内部人工器官などの、パーソナライズされた血管内部人工器官も提供する。

【0017】

本出願は、近位端と、遠位端と、中央長手方向軸を有する中空管状本体とを備える、パーソナライズされた血管内部人工器官であって、本体は、ポリマー材料から作製されたステントスキャフォールドと、ステントスキャフォールドを囲み、これに取り付けられた、1つまたは複数の剛性リング構造とを備え、ステントスキャフォールドの外表面は、患者の血管の解剖学的構造の少なくとも一部と相補的な少なくとも1つの領域を備える、パーソナライズされた血管内部人工器官を提供する。特定の実施形態では、パーソナライズされた内部人工器官は、ステントスキャフォールドの長さに沿って少なくとも1つの非円形断面を備える。

【0018】

さらなる特定の実施形態では、内部人工器官は、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈の少なくとも一部に相補的な、パーソナライズされた大動脈内部人工器官である。

【0019】

本出願は、血管内部人工器官の製造のための押しつぶし可能なモールドであって、前記モールドは、モールドを囲むための1つまたは複数の剛性リングに形状が合致する溝を備える、モールドをさらに提供する。本明細書で説明する方法の特定の実施形態で使用される押しつぶし可能なモールドはマンドレルとして使用されてよく、制御されあらかじめ定められた方法で小さなピースへと分解することができ、それによって、マンドレルからの内部人工器官の取り外しが容易になる。そのうえ、モデルの脆弱化された縫い目は、モールドの剛性を損なわないように作製することができる。

【0020】

本出願は、本明細書で想定される方法のステップを実行するように適合されたコンピュータ可読媒体をさらに提供する。

【0021】

特定の実施形態の図に関する以下の説明は、本質的に単なる例示に過ぎず、本教示、その適用例、または使用法を制限することを意図するものではない。図面全体を通して、対応する参照番号は、類似のまたは対応する部分および特徴を示す。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】患者の大動脈の解剖学的構造の概略図である。

【図2】罹患患者の大動脈の解剖学的構造およびカスタマイズされた大動脈内部人工器官の配置の概略図である。

【図3】本明細書で説明するカスタマイズされた大動脈内部人工器官の3D画像である。

【図4】本明細書で想定される内部人工器官で利用できる剛性リングなどの、内部人工器官に取り付けられた、冠の形態の剛性リングを備える内部人工器官の例である。図では、以下の番号付けが使用される。1 - 大動脈の解剖学的構造、2 - 上行大動脈、3 - 大動脈弓、4 - 胸部大動脈、5 - 大動脈弁、6 - 頭頸部の血管、7 - 上行大動脈の患部、8 - 頭

10

20

30

40

50

頸部の血管に入る大動脈弓の患部、10 - カスタマイズされた大動脈内部人工器官、11 - 内部人工器官スキャフォールド、12 - 内部人工器官剛性リング、13 - 部分的な内部人工器官、14 - 患者固有の特徴。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本明細書で提供される概念について、特定の実施形態に関して説明するが、本明細書で提供される概念は、それに限定されない。特許請求の範囲に含まれるあらゆる参照符号は、特許請求の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【0024】

本明細書で使用されるとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈により別段に明確に規定されない限り、単数の指示対象と複数の指示対象の両方を含む。

10

【0025】

本明細書で使用される「を備える (comprising)」、「を備える (comprise)」、および「からなる (comprised of)」という用語は、「を含む (including)」、「を含む (include)」または「を含む (containing)」、「を含む (contain)」と同義であり、包括的または非制限的 (open-ended) であり、列挙されていない追加の部材、要素、または方法ステップを除外しない。列挙された部材、要素、または方法のステップに言及するときの「を備える (comprising)」、「を備える (comprise)」、および「からなる (comprised of)」という用語は、前記列挙された部材、要素、または方法ステップ「からなる (consist of)」実施形態も含む。

20

【0026】

そのうえ、明細書および特許請求の範囲における第1の、第2の、第3の、などの用語は、類似の要素を区別するために使用されるものであって、特に規定されない限り、必ずしも順序または時系列順を説明するために使用されるものではない。そのように使用される用語は適当な状況下において交換可能であり、本明細書で説明する実施形態は、本明細書で説明または図示するものとは異なる順序での動作が可能であることを理解されたい。

【0027】

本明細書で使用される「約」という用語は、パラメータ、量、時間的持続時間などの測定可能な値に言及するとき、指定された値の、指定された値からの + / - 10 % 以下、好ましくは + / - 5 % 以下、より好ましくは + / - 1 % 以下、さらにより好ましくは + / - 0 . 1 % 以下の変動を、本開示において実行するのに適切である限りにおいて、包含することが意図される。「約」という修飾語が言及する値そのものも、具体的にかつ好ましいものとして開示されることを理解されたい。

30

【0028】

端点による数値範囲の記載は、それぞれの範囲内に包含されるすべての数および小数、ならびに記載される端点を含む。

【0029】

本明細書で引用されるすべての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0030】

別段定義されない限り、技術的用語および科学用語を含む、本開示で使用されるすべての用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解される意味を有する。本発明の教示をより良く諒解するために、さらなる案内によって、本明細書で使用される用語の定義が含まれる。本明細書で使用される用語または定義は、本発明の理解を助けるためにのみ提供される。

【0031】

本明細書を通じての、「一実施形態 (one embodiment)」または「一実施形態 (an embodiment)」への言及は、実施形態に関連して説明する特定の特徴、構造、または特性が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。した

50

がって、本明細書を通じて種々の場所における「一実施形態では(in one embodiment)」または「一実施形態では(in an embodiment)」という句の出現は、必ずしもすべてが同じ実施形態を参照するとは限らないが、すべてが同じ実施形態を参照しうる。そのうえ、特定の特徴、構造、または特性は、1つまたは複数の実施形態において、本開示から当業者に明らかであるように、任意の適切な様式で組み合わせられてよい。そのうえ、当業者によって理解されるように、本明細書で説明するいくつかの実施形態は、他の実施形態に含まれるいくつかの特徴を含む一方で他の特徴を含まないが、異なる実施形態の特徴の組み合わせもまた、本明細書で提供される教示の範囲内に含まれ、異なる実施形態を形成することが意図される。たとえば、添付の特許請求の範囲では、特許請求される実施形態のいずれも、任意の組み合わせで使用する事ができる。

10

#### 【0032】

パーソナライズされた大動脈内部人工器官を製造するための方法が本明細書で提供される。

#### 【0033】

本明細書で使用される「内部人工器官」という用語は、体内に留置される任意の人工器官デバイスを指す。本明細書で使用される「血管内部人工器官」は、身体の血管またはリンパ管において使用するための内部人工器官を指す。「大動脈内部人工器官」という用語は、患者の大動脈内に留置される内部人工器官デバイスを指す。大動脈は、心臓の左心室から発生して下方に腹部へと延びる、体内で最大の動脈である。大動脈は、身体のすべての部分に酸素化血液を配る。具体的には、大動脈内部人工器官は、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈内に留置される。

20

#### 【0034】

内部人工器官は、典型的に、体腔への植え込みのための拡張可能な人工器官であり、ステント、グラフト、ステントグラフト、大静脈フィルタ、管状の拡張可能なフレームワーク、心臓弁フレームなどのデバイスを含む。治療目的としては、限定はしないが、体腔または管を通る流体の流れを回復するまたは増進する目的を含み得る。目的は、あるいは、体腔を通る流体または他の物質の流れの防止であってよい。

#### 【0035】

特に、本明細書で説明する大動脈内部人工器官は、動脈瘤または病変の複雑さにより治療不能と判明した複雑な大動脈解離および/または動脈瘤を患う患者のための特定の治療に有用である。また、大動脈弁および頭頸部の血管分岐に近い場合、たとえば上行大動脈および大動脈弓区域で発生する複雑な大動脈瘤および解離は、治療が困難である。これは、衰弱のために外科的介入を受けられず、ステントグラフトによる低侵襲治療である標準的EVAR(大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術: Endovascular Aneurysm Repair)に適さない患者ではなおのことである。本明細書で説明する大動脈内部人工器官は、低侵襲性で展開できるカスタムメイドのパーソナライズされた内部人工器官を提供するので、有望な代替形態と見なされる。

30

#### 【0036】

本明細書で説明する血管内部人工器官は、カスタマイズされたまたはパーソナライズされた内部人工器官であり、より具体的には、該大動脈内部人工器官は患者の血管解剖学的構造に適合される。したがって、患者の大動脈解剖学的構造に特別に適合する大動脈内部人工器官を製造するための方法が本明細書で提供される。カスタムまたはパーソナライズされた内部人工器官は、大動脈弁に近い場合や、頭頸部の血管分岐部の場合や、180°の屈曲によって上行大動脈を胸部大動脈に接続する大動脈弓の場合と同様、特に大動脈の解剖学的構造が高い曲率および/または不均一な直径を有するときに、標準的な内部人工器官と比較して、最適でない介入結果となるリスクを減少させることができる。

40

#### 【0037】

特定の実施形態では、本明細書で説明するカスタムまたはパーソナライズされた血管(たとえば大動脈)内部人工器官は、対応する患者の血管(たとえば大動脈)またはその一

50

部の形状およびサイズと相補的である形状およびサイズを有するかまたはそのような形状およびサイズを有する部分を備える。患者は、ヒト患者であってもよいし、患者であってもよい。

【0038】

特定の実施形態では、本明細書で説明するカスタムまたはパーソナライズされた血管内部人工器官は、患者の解剖学的構造に対応する少なくとも1つのパーソナライズされた領域、またはカスタマイズされないもしくはパーソナライズされない一般的領域によって接続される複数のカスタマイズされたもしくはパーソナライズされた領域を備える。たとえば、本明細書で説明する大動脈内部人工器官の本体構造の中央部は一般的な形態を持ちうるが、本体構造の近位領域および遠位領域は、カスタマイズされ得るまたはパーソナライズされ得る。これは、大動脈瘤または大動脈解離などの大動脈の疾患を治療するために、本明細書で説明するパーソナライズされた大動脈内部人工器官を使用するときに、特に興味深い。これらの実施形態において使用するために、大動脈内部人工器官のカスタマイズされたまたはパーソナライズされた領域は、大動脈の患部の外部に位置決めされることがあり、大動脈の患部をまたぐ大動脈内部人工器官の一部は、一般的な管腔であってもよいし、動脈の修復時に想定される動脈の形態に対応する管腔であってもよい。

【0039】

上記で詳述したように、本明細書で開示される方法は、一般に、患者の血管の解剖学的構造に関する情報に依拠する。このタイプの情報は、典型的には、公知の医用イメージング法によって取得される。本明細書で使用される「医用イメージング」という用語は、典型的には臨床目的（疾患を明らかにしようと努める、診断しようと努める、または検査しようと努める医学的処置）または医学（標準の解剖学および生理学の研究を含む）のために、ヒトまたは動物の身体（またはその一部および機能）の画像を作製するために使用される技法およびプロセスを指す。イメージング情報は、患者の大動脈を正確な方法でイメージングまたはスキャンすることを可能にする任意のタイプのイメージング装置またはイメージング技法を使用して取得することができる。これらとしては、産業用途、家庭用途、または医療用途のためのカメラおよびスキャナなどの機器があり得る。特定の実施形態では、使用されるイメージング技法および器具は、限定するものではないが、たとえばマルチスライスCT（MSCT）スキャン、磁気共鳴映像法（MRI）スキャン、超音波、3D超音波、ポジトロン放射断層撮影（PET）スキャン、単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）スキャン、または他のイメージングモダリティを含む、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンなどの典型的な医用イメージングツールである。医用イメージングの概要は、P. Suetensによる「Fundamentals of Medical imaging」、Cambridge University Press、2002年に記載されている。

【0040】

患者の血管の解剖学的構造またはその一部の3D画像に基づいて血管内部人工器官の3Dモデルを設計するステップを含む、前記患者の血管の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する血管内部人工器官を製造するための方法が本明細書で提供される。より具体的には、患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の3D画像に基づいて大動脈内部人工器官の3Dモデルを設計するステップを含む、前記患者の大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する大動脈内部人工器官を製造するための方法が本明細書で提供される。前記患者の大動脈の解剖学的構造の3D画像に基づいて、前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の3Dモデルが設計される。前記3Dモデルは、この3D画像から直接取得する、たとえばMaterialise N.V.、Leuven、Belgiumによって提供されるMimics（商標）または3-matic（商標）コンピュータプログラムを介して取得することができる。

【0041】

特定の実施形態では、患者の大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官を製造するための方法であって、

- 前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の 3 D 画像を用意するステップと、
  - それに基づいて、パーソナライズされた大動脈内部人工器官の 3 D モデルを設計するステップと
- を含む方法が提供される。

**【 0 0 4 2 】**

本明細書で提供される方法の特定の実施形態では、選択的に、前記患者の修正された大動脈の解剖学的構造またはその一部の 3 D モデルを設計することが提供されうる。3 D 画像または 3 D モデルに小さな修正が加えられ、修正された 3 D モデルを作製することができる。たとえば、3 D 画像が、所望の最適な大動脈の解剖学的構造に対応するように大動脈のある一定の狭窄部が拡張されてもよいし、大動脈の解剖学的構造の患部が、大動脈の解剖学的構造の最適な治療をもたらすのに適した大動脈の修正されたモデルとなるように修正されてもよい。特定の実施形態では、3 D モデルのサイズは、内部人工器官によって提供される必要のある局所的な圧力の関数に基づいて、局所的に拡大または縮小される。

10

**【 0 0 4 3 】**

大動脈の解剖学的構造の 3 D モデルまたは修正された 3 D モデルに基づいて、カスタマイズされたまたはパーソナライズされた大動脈内部人工器官の 3 D モデルを設計することができる。このカスタマイズされたまたはパーソナライズされた大動脈内部人工器官は、前記患者の（修正されていてもよい）大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合し、典型的に、患者固有の 1 つまたは複数の領域を備えるように設計される。より具体的には、前記カスタマイズされたまたはパーソナライズされた大動脈内部人工器官は、典型的に、患者固有の少なくとも 2 つ、3 つ、4 つ、またはそれ以上の領域を備える。

20

**【 0 0 4 4 】**

特定の実施形態では、前記大動脈内部人工器官の患者固有の領域は、典型的に、内部人工器官の遠位領域もしくは近位領域上もしくはその近くに、または頭頸部の血管の分岐上もしくはその近くに位置決めされる。

**【 0 0 4 5 】**

特定の実施形態では、患者の大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官を製造するための方法であって、

- 前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の 3 D 画像を用意するステップと、
  - 前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の 3 D モデルを設計するステップと
- 、
- 前記患者の（修正された）大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する大動脈内部人工器官の 3 D モデルを設計するステップと
- を含む方法が提供される。

30

**【 0 0 4 6 】**

前記カスタマイズされたまたはパーソナライズされた大動脈内部人工器官の 3 D モデルに基づいて、2 D 構造が作製される。特定の実施形態では、3 D モデルが 2 D 面へと移され、または投影され、それによって、3 D モデルに対応する 2 D パターンを生成する。3 D から 2 D への移行は、たとえば、3 D モデルの殻を 広げ (unwrapping)、広げられた画像を 2 D 面上に投影することによって、または 3 D モデルを 2 D 面上に展開する (unrolling) ことによって、実行される。また、U - V パラメータ化されたほどこき (unfolding) などの他のほどこき法も、2 D のほどこかれた表現 (unfolded representation) を取得するために使用することができる。特定の一実施形態では、ほどこかれた表現は、剛性リングの位置の情報および / または解剖学的構造に関する情報を含む。特定の実施形態では、ほどこかれた表現は、接着または縫製によって内部人工器官を重複構造に取り付けるための、または 3 D に畳まれた段階における潜在的な穴または漏出を除去する特徴を備える。

40

**【 0 0 4 7 】**

その後、2 D パターンが製造され、それによって、2 D 内部人工器官構造を提供する。2 D 構造の製造は、当技術分野で典型的に知られている方法を使用して、使用される材料

50



に応じて行われてよい。特定の実施形態では、2D構造は、織布材料またはポリマー材料から作製され、2Dパターンを1枚の織布材料またはポリマー材料から切り取ることによって製造される。

【0048】

特定の実施形態では、3Dモデルが、いくつかの部品に分けてのみ、ほどこことが可能（すなわち、単一部品としてほどこことができない）でありうることが想定される。次に、複数の2D構造を組み立てる（縫合する、接着する、または他の手段によって取り付ける）必要がある。

【0049】

本明細書で説明する内部人工器官において使用される織布材料またはポリマー材料は、特定の物理的性質を達成するように調整され得る。たとえば、剛性リングまたは冠が取り付けられる2D内部人工器官構造の部分は、所定の位置へと伸展されることを必要とする材料のうちのいくらかを取り除くことによって、より堅固になり得る。同様に、特定の特徴（たとえば重複領域）が、複数の2D構造の相互の組み付けを可能にするために設けられてもよい。さらなる特定の実施形態では、局所的な穴が設けられてもよいし、リングの取り付けのための円周溝または構造が設けられてもよい。したがって、2Dパターンはさらに調整されることがあり、特徴がそれに追加されることがある。あるいは、2D構造が積層造形によって作製される。

【0050】

本明細書で想定される方法の特定の実施形態では、2D構造は、ポリマー材料から作製される。典型的に、前記材料は、柔軟性があり、支持力があり、拡張が可能であり、および/または生体適合性であることを特徴とする。ポリマー材料として使用される典型的な材料は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエチレン（PE）、ポリエチレンテレフタレート、シリコン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、および/またはポリウレタン、または他の織布材料もしくはポリマーから選ばれる。

【0051】

2D内部人工器官構造は、仮想的に修正された血管構造に基づいて作製され得る。この修正は、平均的な個体群データ（population data）、したがって、健康な解剖学的構造の部分を通る平均的な血管部分に適合するものをベースにしてもよく、したがって、たとえば病気にかかった間隙（sick gap）を閉じてもよい。他の修正方法は、最適な強度または流れに基づくパラメータを確立するためにコンピュータシミュレーションを使用することであろう。さらに別の方法は、接線適合を実行して、罹患した解剖学的構造をブリッジすることができる。

【0052】

大動脈内部人工器官の3Dモデルが、上記で説明したよう提供され、また、内部人工器官の製造のためのモールド、より具体的には、内部人工器官の2D構造で包むことで3Dデバイスを形成するための支持具として使用できるモールドを生成するために使用することができる。

【0053】

特定の実施形態では、大動脈内部人工器官の3Dモデルは、押しつぶし可能なモールドまたは柔軟性のあるモールドを設計および製造するために使用される。モールドはまた、特定の実施形態では、大動脈内部人工器官の3D画像に基づいて製造することができる。これらの実施形態では、内部人工器官のためのモールドは、患者の大動脈の3Dモデルに少なくとも部分的に対応し、したがって、その上に2D内部人工器官構造を緊密に包むことによって、患者の大動脈の解剖学的構造に少なくとも一部対応する3D内部人工器官が得られる。「モールド」および「マンドレル」という用語は、本明細書では互換的に使用され、その上に製造された物体内で所望の形状および面を保証するために使用できるように形状および面が特別に作製される三次元の物体を指す。

【0054】

本明細書で使用される「柔軟性のある」モールドまたは支持具という用語は、剛性でな

10

20

30

40

50

いモールドまたは支持具を指す。より具体的には、モールドまたは支持具は、たとえば空気圧または液体圧を与えるといった圧力の印加によってサイズを増やすようにすることで、柔軟性のあるものとすることができる。これは、柔軟性のあるポリマーを使用することで達成しうる。印刷後、柔軟性のあるモールドまたは支持具は、圧力を増加することによって、より剛性にされる。内部人工器官がモールドまたは支持具上で作製された後、圧力が抜かれ、これにより、柔軟性のあるモールドまたは支持具を内部人工器官から取り外すことができる。柔軟性のあるモールドは、患者固有とすることができ、任意選択で、内部人工器官の3Dモデルに基づいて作製してもよい。しかしながら、この文脈では、柔軟性のある支持具、すなわち2Dの内部人工器官構造を3Dの内部人工器官へと組み立てるのに十分な支持を提供できるバルーンなどの支持構造の使用も想定される。

10

#### 【0055】

本明細書で使用される「押しつぶし可能な」モールドまたは支持具という用語は、制御された方法で個別のピースへと分解することが可能であることを特徴とするモールドまたは支持具を指す。押しつぶし可能なモールドまたは支持具の周りに物体が作製された後、圧力をモールドまたは支持具に加えることによってモールドまたは支持具そのものを分解することができ、モールドのピースは、作製された物体を妨げる必要なく除去することができる。具体的には、押しつぶし可能なモールドまたは支持具は、より脆弱な溝によって連結された頑丈なピースを備える、秩序づけられたモールドまたは支持具である（頑丈であるか脆弱であるかは、想定圧力に耐えることが可能であるか否かにより判断される）。その結果、押しつぶし可能なモールドまたは支持具に加圧するとき、このモールドまたは支持具は碎けて、類似のサイズおよび形状の所定のピースになる。これは、押しつぶすことのできないモールドまたは支持具と対照的である。押しつぶすことのできないモールドまたは支持具も、圧力を受けると破壊され得るが、ほとんどの場合、はるかに高い圧力を必要とし、さらに、制御されていない、予期しない、多くの場合に望ましくない態様で破壊される。具体的には、押しつぶし可能なモールドまたは支持具は、制御された破損を示し、より脆弱な溝または縫い目に沿ってより小さなピースになる構造である。特定の実施形態では、本明細書で想定される血管内部人工器官モールドの想定されるピースは、対応する血管内部人工器官の内径に対応するモールドの直径に等しく、または好ましくは、このモールドの直径よりも小さく、したがって、モールドは血管内部人工器官の中で分解することができ、各ピースは、内部人工器官の管腔を通して取り除くことができる。

20

30

#### 【0056】

これらの方法によって、モールドを取り除くために当該物体を分解し再度組み立てる必要なしに、モールドまたは支持具上で複雑な構造を有する複雑な物体を製造することが可能となる。本明細書で想定される方法では、内部人工器官のモールドまたは支持具は、柔軟性があるまたは押しつぶし可能と想定されるので、このモールドまたは支持具は、その上に組み付けられた内部人工器官の完全性に影響することなく取り除くことができる。

#### 【0057】

上記で説明したように、3D内部人工器官に組み立てる際に2D構造を支持するための構造は患者固有であってよいが、必ずしもそうでなくてもよい。したがって、特定の実施形態では、制御された方法で分解できる標準的支持構造である、押しつぶし可能な支持具の使用がなされると想定される。

40

#### 【0058】

特定の実施形態では、内部人工器官の3Dモデルが内部人工器官の2D構造の提供と2D構造を支持するためのモールドの提供の両方のために使用されることが想定され、いくつかの実施形態については、大動脈内部人工器官の3Dモデルを用意するステップが、さらなる構造上の特徴を含むように大動脈内部人工器官の3Dモデルを適合させる任意選択のステップを含みうると想定される。そのような構造上の特徴は、その内部人工器官の2D構造の提供またはモールドの提供に固有のものであってよい。特定の実施形態では、これらの適用例のそれぞれに応じて異なる適合された3Dモデルが提供される。さらなる構造上の特徴の例としては、たとえば、内部人工器官に取り付けることができるリング構造

50

(以下に説明する) および/またはリング構造を内部人工器官に取り付けるための取り付け構造に合致する特徴などの特徴がある。リング構造の想定位置に対応して内部人工器官の3Dモデル上に溝構造を設けること(以下で詳述する)によって、リング構造が内部人工器官に埋め込まれ、内部人工器官の面から大きく飛び出ないことが保証され得る。特定の実施形態では、リングの位置は、ランディングゾーン内に位置決めされるおよび/または頭頸部血管もしくは脆弱化されたまたは変形した解剖学的構造から除去されるように特別に選択される。

#### 【0059】

特定の実施形態では、内部人工器官は、限定するものではないが取り付けのための特徴などのその用途に関連する特定の特徴および/または展開要素を備えることができると想定される。したがって、いくつかの実施形態では、内部人工器官の3Dモデルは、展開要素を収容するための、または内部人工器官のリング構造を取り付けるための特徴(たとえば凹部など)を備えることができる。

10

#### 【0060】

同様に、特定の実施形態では、内部人工器官の3Dモデルに基づくモールドの設計において、この目的のために、特定の特徴がモデル上に設けられると想定される。たとえば、特定の実施形態では、内部人工器官の3Dモデルが、押しつぶし可能なモールドの設計に使用される。モデルは、タイル張り構造、より具体的にはタイルピースおよび前記タイルピース間の間隔を提供するようにメッシュ化され、それによって、制御された方法でモールドを分解することができる特徴を提供する。想定される押しつぶし可能なモールドの例

20

#### 【0061】

本明細書で想定される内部人工器官の製造のための方法では、2D内部人工器官構造が、(押しつぶし可能な、またはフレキシブルな)モールド上で3D形状に組み立てられる。これは、典型的には、2D構造でモールドを包むことによってなされる。2D構造はモールド上へと曲げられる。2D構造で包む前または後のいずれかに、剛性リングまたは冠がモールド上の適切な位置に設置される。リングもしくは冠は、個々のサイズおよび円周長さが、任意選択で、3D画像から確立されうる。リングは、包んでいる2D構造、すなわち内部人工器官スキャフォールドに取り付けられ、任意選択で、上記で説明したようにその製造中に2D構造上に設けられた特定の取り付け特徴を利用してよい。特定の実施形態では、リングまたは冠は、内部人工器官スキャフォールドに縫い付けられる。したがって、剛性リングは、内部人工器官の内部または外部の適切な位置に設置され得る。

30

#### 【0062】

組み立て後、モールドが除去され、モールドを包み込んでいる構造は、本明細書で説明する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官を形成する。

#### 【0063】

押しつぶし可能なモールドを利用する本明細書で想定される方法では、モールドは、(外部の)機械力を加えることによりマンドレルを機械的に破壊することによって、内部人工器官から除去される。特定の実施形態では、以下で詳述するように、モールドは、脆弱化された縫い目によって結び付けられたタイルピースから作製され、したがって、マンドレルは、制御された方法で分解することができ、個々のタイルピースは内部人工器官から容易に除去することができる。柔軟性のあるモールドを利用するさらなる実施形態では、モールドは、モールドのサイズおよび/または剛性を減少させることによって、たとえば、モールドにかかる圧力を除去することによって、除去される。両方の実施形態では、内部人工器官における除去は、米国特許出願第2005/096729号の方法に必要とされる有害酸の使用を必要としない。

40

#### 【0064】

特定の実施形態において、本明細書で説明する方法は、モールドの周りへの前記2D内部人工器官構造の組み付けが、モールドの周りの2D構造上への1つまたは複数の剛性リングの取り付けを含むことを提供する。かかる内部人工器官の文脈での使用に適したリン

50

グ構造は、たとえば限定するものではないがUS20090163998などから、当技術分野で公知である。本明細書で言及される「剛性リング」は、実際には、ある形状を有する構造に対応し、この形状は、ほとんどの場合はモールドおよび/または3D内部人工器官の周りに円周方向に配置でき、したがって本質的に円形である。しかしながら、本明細書で詳述するように、内部人工器官が円形の断面を持たない場合、剛性リングは半円形であるか、または円の一部のみを形成するように拡張される。しかしながら、剛性リングの形状は、必ずしも直線状でないが、より多くの場合、ギザギザであるかまたは湾曲し、より冠に似た形状になる。剛性リングは、内部人工器官の材料よりも構造的に剛性が大きいと想定されるが、特定の実施形態では、患者固有の解剖学的構造に適合するように屈曲させることができる。本明細書で使用されるとき、剛性の、という用語は、本明細書では、リングまたは冠の構造の柔軟性が限られていることを示すために用いられる。この剛性によって、リングまたは冠は、デバイスの流れやすさを保証することができる。しかしながら、特定の実施形態では、リングまたは冠は、たとえば展開可能なデバイスの場合に、全体的構造を維持しながら、にもかかわらず拡張可能であることが保証され得ることは、当業者には理解されよう。

10

#### 【0065】

そのような剛性リングは、特定の実施形態では冠とも呼ばれるが、典型的には2D内部人工器官構造をその3D形状に維持する働きをし、典型的には、金属、セラミック材料、または炭素材料などの材料からなる。より具体的には、本明細書で説明する剛性リングに使用できる典型的な材料は、ニチノール、ステンレス鋼、チタン、プラチナ、金、コバルトクロム合金、タンタル合金などの金属または金属合金、熱分解炭素などの炭素材料、または当技術分野で知られているセラミック材料もしくはガラス材料から選ばれる。

20

#### 【0066】

特定の一実施形態では、剛性リングまたは冠は、ニチノール（または別の自己拡張型材料）で作製される。ニチノールリングは、本明細書で説明する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官が自己展開可能であるときに典型的に使用される。

#### 【0067】

本明細書で説明する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官の展開はまた、本明細書で説明する（多段階）バルーン拡張によって実行され得る。バルーン拡張デバイスの剛性リングは、通常、Co-Cr（コバルトクロム）、ステンレス鋼、プラチナ、または当技術分野で知られている他の材料から作製される。特定の一実施形態では、内部人工器官の剛性を保証するかつ/またはその構造を維持するために使用される剛性リングは患者固有である、または患者固有の特徴を備える。

30

#### 【0068】

典型的に、剛性リングは、内部人工器官の外周をたどる。しかしながら、特定の実施形態では、剛性リングのうちのいくつかは、完全な360°の円を形成しない。より具体的には、内部人工器官のうち、大動脈内の頭頸部血管などの血管の通過を可能にするために開口をなす部分では、剛性リングは円を形成しない。頭頸部血管またはその近くに位置する剛性リングの場合、リングの円周長は、局所的な血管周長および頭頸部血管の局所的サイズまたは他の幾何学的パラメータ、構造パラメータ、もしくは組織関連パラメータから、それらの後者の血管を塞がないために、推定される。特定の実施形態では、リングまたは冠は分離構造である。しかしながら、異なるリングまたは冠も相互接続されてよい。

40

#### 【0069】

前記2D構造上への前記剛性リングの取り付けは、任意選択で、限定するものではないが縫合または代替の取り付け形式を含む多数の一般的に利用可能な技法のいずれか1つを使用することで保証することができる。

#### 【0070】

一般に、生体適合性でない材料は任意の数の合併症のうちの1つを引き起こすことがあるので、血管内部人工器官で使用される材料（すなわち2D内部人工器官構造材料およびリングまたは取り付け構造）は、典型的に、生体適合性材料から構成される。典型的に、本

50

明細書で説明する血管内部人工器官は、人体内で反応を引き起こさない。

【0071】

特定の実施形態では、患者の大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官を製造するための方法であって、

- 前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の3D画像を用意するステップと、
- 前記患者の大動脈の解剖学的構造またはその一部の3Dモデルを設計するステップと、
- 前記患者の（修正された）大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する大動脈内部人工器官の3Dモデルを設計するステップと
- 3Dモデルを2Dパターンに移すステップと、
- 前記2Dパターンから2D構造を製造するステップと、
- 任意選択で、前記大動脈内部人工器官の適合された3Dモデルを設計するステップとを含む方法が提供される。

10

【0072】

上記で詳述したように、以下で説明するリングおよび取り付け構造の使用を考慮して、使用される内部人工器官の3Dモデルは、特定の実施形態において、1つまたは複数の剛性リングに合致する溝および/または前記剛性リングを2D構造上に取り付けるための取り付け構造などの特徴を備えうると想定される。溝があることによって、リングのより容易で最適化された位置決めが可能になる。このようにして、リングは、3D画像に基づいて、患者固有の特徴内で位置決めされてもよいし、頭頸部血管もしくは脆弱化されたもしくは変形した大動脈の解剖学的構造から離れて位置決めされてもよい。したがって、特定の実施形態では、溝の場所は、健康な組織および罹患した組織の場所、局所的な解剖学的構造、ならびに3D画像から導出できる予想される組織特性に基づいて選択される。追加または代替として、特定の実施形態では、患者の（修正された）大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部に適合する大動脈内部人工器官の3Dモデルは、穴、安定したランディングゾーン、剛性リングのために定義されたゾーン、および/または活性薬剤の送達を可能にする領域から選択された特徴などの特徴を備える。より具体的には、特定の実施形態では、大動脈内部人工器官の3Dモデルへの穴の導入は、分岐血管に向けての血流が維持されることを保証するために必要とされることがある。また、特に、安定したランディングゾーンは、プロセスのこの段階で導入されることがあるが、「安定したランディングゾーン」は、大動脈内部人工器官の患者固有の領域を指す。特定の実施形態では、安定したランディングゾーンは、血管内部人工器官を配置する上で関連のある解剖学的区域における管腔の解剖学的構造の時間変化に関する情報に基づき、時間的により大きな安定性を示す当該解剖学的区域内の解剖学的領域とされる、選択された解剖学的領域である。これによって、患者の管腔壁の特定の領域に対して内部人工器官を安定して収めることができ、内部人工器官がこの位置で維持される可能性が高まることが保証される。

20

30

【0073】

特に、上記で詳述したように、組み立て時に2D構造に取り付けられる剛性リングの位置に対応する定義されたゾーンが追加されてもよい。これらのゾーンはまた、上記のように決定されたランディングゾーンによって決定されてもよい。

40

【0074】

最後に、血流への活性薬剤および医薬品の送達に使用できる特徴または構造といった内部人工器官固有の特徴を有する3Dモデルの設計が追加されることも想定される。

【0075】

特定の実施形態では、本明細書で想定される内部人工器官を製造するための方法は、内部人工器官をコーティングするステップをさらに備える。このコーティングは、モールドを除去する前または後に実施され得るが、典型的には、モールドが除去された後が想定される。特定の実施形態では、コーティングは、ポリスルホン、シリコーンゴム、ポリウレタン、合成グリコカリックス、非晶質炭化ケイ素、ダイヤモンド状炭素、リン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、またはこれらの混合物からなる群から選択される（不活性）コ

50

ーティングである。

【 0 0 7 6 】

さらなる特定の実施形態では、本明細書で想定される内部人工器官を製造するための方法は、内部人工器官にある物質を装填するステップをさらに備える。これは、特に、以下で詳述するように、使用時に組成物を投与するために適した特徴を内部人工器官が備える実施形態のために想定される。

【 0 0 7 7 】

特定の実施形態では、本明細書で想定される内部人工器官を製造するための方法は、内部人工器官上への生物学的材料を移植するステップを備えることができる。移植可能なデバイス上で移植を実行するのに適した方法は、当技術分野で知られている。

10

【 0 0 7 8 】

特定の実施形態では、本明細書で説明する方法は、積層造形によって前記モールドを製造することを含む。具体的には、積層造形は、ステレオリソグラフィ、選択的レーザ結、選択的レーザ溶解、および/または溶融堆積モデリングなどの技法を指す。

【 0 0 7 9 】

本出願は、本明細書で説明する方法によって取得可能な血管内部人工器官などの、パーソナライズされた血管内部人工器官も提供する。

【 0 0 8 0 】

特定の実施形態では、前記パーソナライズされた血管内部人工器官は、近位端と遠位端とを備える中空管状本体を備え、前記中空管状本体は中央長手方向軸を提供し、本体は、ポリマー材料から作製されたステントスキャフォールドと、前記ステントスキャフォールドを囲み、ステントスキャフォールドに取り付けられた1つまたは複数の剛性リング構造とをさらに備え、前記ステントスキャフォールドの外周面は、患者の大動脈の解剖学的構造の少なくとも一部と相補的な少なくとも1つの領域を備える。

20

【 0 0 8 1 】

したがって、内部人工器官は、典型的に、ステントスキャフォールドおよびそれに取り付けられた剛性リングまたは冠構造から構成される。特定の実施形態では、内部人工器官に使用される材料は、内部人工器官の特定の領域において特定の性質を達成するように適合される。たとえば、材料の剛性は、剛性の高い領域を設けて、そこに剛性リングを取り付けられるように適合させることができることが想定される。したがって、特定の実施形態では、スキャフォールドの材料は、内部人工器官の領域に応じて剛性が変化する。

30

【 0 0 8 2 】

より具体的には、前記内部人工器官は、ステントの長手方向軸の長さに沿って少なくとも1つの非円形断面を備えることができる。したがって、特定の実施形態では、前記内部人工器官は、限定するものではないが、前記内部人工器官の本体にアパーチャ、テーパリング、面取り、非円形断面、フレア加工 (flaring) または分岐などの、患者の解剖学的構造に管状本体をより良く適合させるための1つまたは複数の特徴を備える。

【 0 0 8 3 】

特定の実施形態では、本明細書で想定される内部人工器官は大動脈内部人工器官であり、頭頸部血管と接続するための1つまたは複数の開口を備え、開口は患者固有の性質に従って最適化され、作られうる。特定の実施形態では、開口は、頭頸部血管に入る大動脈弓の区画全体の上に延在する。

40

【 0 0 8 4 】

特定の実施形態では、非円形断面を有する部分が、にもかかわらず剛性構造を備え、剛性構造は内部人工器官壁にわたって延在し、したがって、その部分では、これも非円形である、内部人工器官が想定される。それにもかかわらず、剛性構造の提供は、この部分での内部人工器官の追加的な補強を保証することができる。

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態では、前記パーソナライズされた大動脈内部人工器官は、上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈の少なくとも一部と相補的な領域を備える。さらな

50

る特定の実施形態では、この「パーソナライズされた領域」は、大動脈の罹患していない領域に対応する領域である。

【0086】

特定の実施形態では、本明細書で説明するカスタムまたはパーソナライズされた大動脈内部人工器官は、自己展開可能であるかまたはバルーンにより展開可能のどちらかである。本明細書で想定される内部人工器官は、自己拡張型であってもよいし、またはバルーン拡張可能であってもよい。自己拡張型内部人工器官は、デバイスを小さな外形形状に維持する制約をデバイスから除くと、小さな外形形状からより大きな外形形状に容易に戻る機能を有する。バルーン拡張可能とは、減少した輪郭構成と拡張した輪郭構成とを備え、任意の適切な膨張媒体によって拡張されるバルーンの半径外側方向の力により縮小した構成から拡張した構成へと移行するデバイスを指す。

10

【0087】

展開は、特に、典型的で広く使用されるカテーテル手技を介して実行される。そのような手技は、典型的に、血管（典型的に、鼠径部の大腿動脈）を穿刺するステップと、シースを導入するステップと、ガイドワイヤを血管に導入してデバイスの展開位置の先までガイドワイヤを持っていく（後者は、典型的に、造影剤を血管に注入するためにたとえばビッグテールカテーテルを使用してフルオロ案内下でなされる）ステップと、デバイスが装着されたカテーテルを導入するステップとを含む。理想的には、デバイスは、デバイス上での重要な場所、すなわちランディングゾーンの開始部および終了部、頭頸部血管開口の起始部および停止部、人工器官の端部などを示す放射線不透過性マーカを有するべきである。デバイスは、フルオロ案内下で位置決めおよび拡張することができる。

20

【0088】

バルーン拡張デバイスの場合、一段階拡張と多段階拡張の両方が想定される。内部人工器官が大動脈内部人工器官であり、頭頸部血管との接続にまたがる開口を備える特定の実施形態では、血管閉塞の継続時間を縮めるために、展開の具体的な順序を想定することができる。より具体的には、拡張が以下の段階すなわち1、上行大動脈、2、頭頸部血管用の開口を有する部分、および3、頭頸部血管に遠位の部分で行われることが想定可能である。

【0089】

特定の実施形態では、内部人工器官は自己拡張型デバイスである。この場合、拡張は、デバイスがカテーテルから押し出され、その自然な拡張状態になろうとすることによって行われる。頭頸部血管との接続にまたがる開口と、それに近位の部分（すなわち上行大動脈）と遠位の部分の両方を備える大動脈内部人工器官の場合、デバイスのこれらの区画は上記で説明したのと類似の順序でカテーテルを出るので、展開は、上記で説明したのと類似の順序で行われる。

30

【0090】

上記で説明した3段階展開によって、デバイスがフェーズ1の後で（すなわちフェーズ2の間に）再度血液を本体に流すことをすでに可能にする展開が可能になる。フェーズ3では、下行大動脈は再び一時的に閉塞させられる。理想的には、この実施形態では、頭頸部血管のための内部人工器官内の開口は、下部の大動脈弓壁に合致するのに十分な量の外部力を維持しながら、十分に大きい。

40

【0091】

したがって、特定の実施形態では、内部人工器官は、大動脈弓壁の下部弓を支持する区画を維持しながら十分に大きい頭頸部血管のための1つまたは複数の開口を備える。さらなる特定の実施形態では、この支持は、デバイス内のリング構造によって提供される。

【0092】

特定の実施形態では、内部人工器官は、フック状要素を備えてもよいし、展開を容易にする他の要素を備えてもよい。

【0093】

本明細書で想定される内部人工器官の長さおよび直径は、内部人工器官が展開される予

50

定の大動脈の解剖学的構造によって決まる。たとえば、胸部内部人工器官は、典型的に、10から20cmの間の長さ、25から40mmの間の直径とを有する。

【0094】

特定の実施形態では、内部人工器官は、限定するものではないが、工作された、動物、人間、または組織などのグラフト材料によって部分的に覆われることがある。さらなる特定の実施形態では、内部人工器官は、心臓弁をさらに備えるか、または構造に一体化された、工作された心臓弁（すなわち、人間材料または動物材料からなる）を備える。

【0095】

特定の実施形態では、本明細書で説明する、パーソナライズされた大動脈内部人工器官は、前記パーソナライズされた大動脈内部人工器官が上行大動脈、大動脈弓、および/または胸部大動脈に少なくとも部分的に適合することを特徴とする。

10

【0096】

上行大動脈は、左心室の基部の上部において、胸骨の左半分の後側にある第3の肋軟骨の下縁と同じ高さで始まる大動脈の部分である。上行大動脈は、わずかな湾曲を描きながら、斜め上方、前方、および右に、心臓の軸の方向へ、第2の右肋軟骨の上縁と同じ高さまで通る。

【0097】

大動脈弓または横大動脈弓（transverse aortic arch）は、右側の第2胸肋関節（sternocostal articulation）の上縁の高さで始まり、まず上方に、後方に、および気管の前面で左に走行する大動脈の部分を目指す。大動脈弓は、次いで、気管の左側で後方に向けられ、最後に、第4胸椎の本体の左側で下方へと通過し、その下縁は下行大動脈へと続く。したがって、大動脈弓は、2つの湾曲すなわち。その凸状部が上向きである1つの湾曲と、その凸状部が前方および左を向く他の湾曲を形成する。その上縁は、通常、胸骨柄上縁の約2.5cm下である。

20

【0098】

胸部大動脈は後縦隔腔内に含まれ、大動脈弓から続いて第4胸椎の下縁で始まり、第12胸椎の下縁の前面で終わり、横隔膜内の大動脈裂孔で、腹部大動脈になる。

【0099】

上記で詳述したように、本明細書で説明する方法は、押しつぶし可能なモールドまたは支持具を利用する。押しつぶし可能なモールドが使用される場合、モールドは、典型的に、内部人工器官の3Dモデルに基づいて作製される。モールドを含む押しつぶし可能な物体の特定の実施形態は、欧州特許出願EP11184365.2（参照により本明細書に組み込まれる）で提供されている。これについて、押しつぶし可能なモールドの提供に関して本明細書で詳述する。しかしながら、患者固有でない物体も、物体の3D画像から始めて、類似の方法で「押しつぶすことができる」ようにされることが理解されるだろう。

30

【0100】

典型的に、モールドの押しつぶし可能な側面は、前記大動脈内部人工器官の3Dモデルを、本明細書では「タイルピース」または「タイル」と呼ばれる2つ以上のサブドメインに分割することによって得られる。このプロセスは、メッシング（meshing）と呼ばれる。メッシングプロセスの目的は、どのようにモールドを分解できるか、すなわち、どのピースが形成されるかを決定することである。より具体的には、目的は、内部人工器官がモールドから取り外すことができるように、制御された方法でモールドが2つ以上の断片に分解されることを保証することである。したがって、3D画像またはモデルは、少なくとも、対応するモールドを分解する必要がある領域、たとえば内部人工器官からの除去が困難であると予想される領域でメッシュ化される。いくつかの実施形態では、タイルピースは類似のピースであり、好ましくは、類似のサイズを有するピースであり、さらにより好ましくは、類似のサイズおよび形状を有するピースである。しかしながら、以下で詳述するように、ピースは、サイズおよび形状が異なってもよい。

40

【0101】

50



特定の一実施形態によれば、メッシングは、製造プロセス中に、ピースが間隙によって分離されるモールドの生成を保証するために使用される。実際のところ、以下で詳述するように、モールドは、タイルピースの接合部においてモールドの強度がタイルピースそのものと比べて減少するように製造される。これによって、圧力がモールドにかけられるとき、モールドは接合部でばらばらになる。

#### 【0102】

したがって、モールドを製造するための方法が提供され、それによって、モールドが、縫い目によって接続される複数のピースまたはタイルとして提供され、その縫い目は、モールドが人の手により圧を受けると、破壊され得る。より具体的には、本明細書で説明する方法は、モールドまたはモールドの一部を構成するピースを形成する縫い目の場所を決定するようにモールド（またはその画像もしくはモデル）をメッシュ化するステップを含む。特定の実施形態では、メッシングは、モデルの外形を変更することなく実行される。たとえば、これは、残ったタイルピースが、除去されるスライスの元の場所において間隔により分離されるように、1つまたは複数の薄いスライスを画像から除去することと理解することができる。

10

#### 【0103】

したがって、特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、好ましくはタイルピースの相対位置および/または画像の外形を変更することなく、モールドの画像またはモデルを2つ以上のタイルピースおよび前記タイルピース間の間隔に分割するように、モールドの画像またはモデルをメッシュ化することを含む。

20

#### 【0104】

上述のように、特定の実施形態では、個々のタイルは、同じ形状およびサイズを有する。しかしながら、個々のタイルピースは、モールドおよび/または内部人工器官の必要とされる仕様により、形状または形態を変化させることがある。タイルピースは、構造化されたメッシュまたは構造化されていないメッシュを形成することができる。構造化されたメッシュは、二次元配列または三次元配列として表現できる規則的な接続性を特徴とする。構造化されていないメッシュは、不規則な接続性を特徴とする。好ましい実施形態では、タイルピースは、構造化されたメッシュを形成する。

#### 【0105】

いくつかの実施形態では、タイルピースは、本質的に、三角形、正方形、長方形、五角形、および/または六角形などの幾何学的ピースである。それによって、タイルピースは、モールドのタイル構造を保証する。また、これらの形状および/または他の適切な幾何学的形状の組み合わせが検討されてもよい。特定の実施形態では、タイルピースは、三角形、正方形、長方形、五角形、および/または六角形のプリズムである。典型的には、タイルの全体的な形状およびサイズは、所望の要件およびモールドを分解する衝撃（すなわち、加えられるべき圧力の量およびその結果として生成されるべきピース）によって決定される。

30

#### 【0106】

特定の実施形態では、モールドの1つまたは複数の面におけるタイルピースは、モールドの端から取り外されるようなタイルピースと異なる形状を有することが想定される。したがって、特定の実施形態では、タイルピースの少なくとも20、30、40、50、60、70、80、または90パーセントは、類似または同一の形状を有する。

40

#### 【0107】

追加または代替として、内部人工器官のためのモールドの外表面を構成するタイルの面は幾何学的でないと想定される。実際、典型的に、タイルの相互接続側面は幾何学的または規則的な形状を持つが、内部人工器官と接触することを意図したタイルの面は幾何学的または規則的な形状を持たない。

#### 【0108】

メッシングプロセス中にモールドの画像またはモデル内に設けられるタイルピースの数は、作製されるべきモールドおよび/または内部人工器官のサイズおよび形状などのさま

50

ざまな要因によって決まる。いくつかの実施形態では、モデルは、3つ、5つ、10、20、50、100、またはそれ以上のタイルピースを備える。特定の実施形態では、メッシングは、モールド内の少なくとも5つのタイルピース、より具体的にはモールド内の少なくとも10のタイルピース、より具体的には少なくとも20のピースの提供をもたらす。

#### 【0109】

いくつかの実施形態では、タイルピースは、 $2\text{ mm}^2$ から $10\text{ mm}^2$ の間のサイズを有する。特定の実施形態では、モールドの面は、 $1\text{ cm}^2$ あたり0.25から25の間のタイルピースを備える。しかしながら、レーザマイクロ焼結などの最新技術を使用することによって、製造されるモールドの分解能(resolution)は、商用SLDデバイスの限界よりも下まで減少させ、 $30\text{ }\mu\text{m}$ 未満の分解能を提供することができる。したがって、いくつかの実施形態では、タイルピースは、 $2\text{ mm}^2$ を下回る、典型的には $250\text{ }\mu\text{m}^2$ から $4\text{ cm}^2$ までの、典型的な表面寸法を有することがある。

10

#### 【0110】

ほとんどの実施形態では、ピースのすべてまたはほとんどは類似のサイズ、より具体的にはせいぜい5~10%異なるサイズを有すると想定される。特定の実施形態では、メッシングステップは少なくとも10のピースの提供を保証し、それによって、ピースのすべてまたはほとんどは、類似のサイズ、より具体的には、差がせいぜい5~10%のサイズを有する。典型的に、いくつかの実施形態では、モールドの一部のみがメッシュ化されることがあるが、メッシュ化される領域は少なくとも10のピースからなり、それによって、ピースのすべては類似のサイズを有する。

20

#### 【0111】

上記で詳述したように、メッシングステップは、間隔または縫い目によって接続された(または分離された)タイルを提供する。特定の実施形態では、隣接するタイルピース間の間隔または縫い目は平面状の幾何学的形状を有し、均一の幅を有する。したがって、特定の実施形態では、2つの隣接するピースまたはタイルの隣接する面は、平面状の幾何学的形状を有する。

#### 【0112】

しかしながら、間隔または縫い目および隣接する面はまた、他の形状を有してもよく、かつ/または不均一な幅を有してもよい。特定の実施形態では、タイルの境界部の面は、湾曲した、ぎざぎざの、鋸歯状の、波形の、または切欠きのついた形状または幾何学的形状を有する。特定の実施形態では、縫い目または間隔は均一な幅を有する。タイルの境界部の面が平面状でないことの重要な利点は、近接する面が平面状であるときと比べて、面積が拡張されることである。これによって、縫い目を、ある一定の意図された破断荷重にエンジニアリングすることが可能になる。実際、縫い目の面は、縫い目の強度に強く影響する。追加または代替として、これらの形状は、異なる方向において異なる強度を有する縫い目を提供することができる。そのうえ、不均一な幅を有する間隔は、縫い目の中で調整された頑丈な領域と脆弱な領域を提供することができる。

30

#### 【0113】

したがって、モールド内のタイルの数、形状、およびサイズならびにタイル間の縫い目の幅を決定することによって、圧力を加えたときのモールドの破壊が制御される。典型的に、縫い目の所望の強度は、縫い目が手で破壊可能であるようなものであり、典型的に1から100Nの間、好ましくは1から50Nの間に及ぶ。

40

#### 【0114】

本明細書で想定される方法において使用されるモールドは、典型的に、積層造形(AM: additive manufacturing、さらに参照されたい)を介して作製される。典型的に、AM装置は、一層一層物体を構築していく。

#### 【0115】

積層造形は、典型的に物体の三次元(3D)コンピュータ支援設計(CAD)データを使用して物体の有形モールドを製作するために使用される技法のグループと定義すること

50

ができる。現在のところ、選択的レーザ焼結、ステレオリソグラフィー、溶融堆積モデリング、ホイルベースの技術などを含む多数の積層造形技法が利用可能である。

#### 【0116】

選択的レーザ焼結（SLS：selective laser sintering）および選択的レーザ溶解は、高出力レーザまたは別の集中的な（focused）熱源を使用して、プラスチック粉末、金属粉末、またはセラミック粉末の小さな粒子を、形成されるべき3次元物体を表す塊へと焼結または溶着させる。溶融堆積モデリングおよび関連技法は、通常は加熱による、固体材料から液体状態への一時的な移行を利用する。材料は、例えば米国特許第5,141,680号に記載されるように、制御された方法で押し出しノズルによって駆動され、必要な場所に堆積される。ホイルベースの技法は、接着または光重合または他の技法によって被覆を互いに固定し、これらの被覆から物体を切断するかまたは物体を重合させる。そのような技法は、米国特許第5,192,539号に記載されている。

10

#### 【0117】

典型的に、AM技法は、形成されるべき3D物体のデジタル表現から始まる。一般に、デジタル表現は、積み重ねることで物体を全体として形成できる一連の断面層にスライスされる。AM装置は、このデータを、一層一層物体を構築するために使用する。3D物体の層データを表す断面データは、コンピュータシステムならびにコンピュータ支援設計および製造（CAD/CAM）ソフトウェアを使用して生成され得る。

20

#### 【0118】

したがって、特定の実施形態は、積層造形によってモールドを製造することを含み、それによって、2つ以上のタイルピースと、タイルと比べて強度の低い、前記タイルピース間の間隔または縫い目とを備えるモールドを提供する。特定の実施形態では、タイルピースは、メッシュ化されたモデルに従って、すなわち、モデル内の位置に対応して所定の相対位置に設定されるように、好ましくはモールドの外形を変更させることなく、製造される。

#### 【0119】

特定の実施形態では、モールドはSLSによって製造される。SLSを使用すると、モールドは、タイルピースのみを焼結させることによって製造することができる。縫い目が十分に狭く保持されるとすれば、タイルは、縫い目において結び付けられたままであるが、縫い目におけるモールドの強度は、タイルピースの強度と比べて低く設定されている。レーザによって粉末材料上に提供される熱エネルギーはまた、個々のタイルピースの周囲の粉末にも一定程度の焼結を引き起こし、したがって、個々のタイルピースは接続されたままである。しかしながら、焼結される材料が少なくなるので、縫い目の強度は、タイルピースの強度よりも弱くなる。

30

#### 【0120】

したがって、SLSデバイスのレーザは、特に、モールド内の間隔または縫い目に対応する場所において粒子または粉末に適用されないが、これらの場所における粒子または粉末もまた、モールドのタイルピースを形成する焼結された粒子または粉末よりも程度は低い、焼結される。

40

#### 【0121】

他の実施形態では、レーザはまた、タイルピース間の間隔に対応する場所において粒子または粉末に適用されるが、間隔または縫い目に対応する場所における粒子または粉末に送達される（レーザ）強度は、タイルピースに対応する場所における粒子または粉末に送達される強度よりも低い。この結果、領域毎に粉末の焼結の程度が異なる（すなわちタイルピースおよび縫い目）したがって異なる強度を有する領域が得られるが、これによって、縫い目強度のより良い制御がもたらされる。

#### 【0122】

したがって、本方法によって得られるモールドは、脆弱化された縫い目によって連結された2つ以上のタイルピースを備える。脆弱化された縫い目によって、制御されあらかじ

50

め決められた方法でのモールドの分解が可能になり、これによって、モールドからの内部人工器官の取り外しが容易になる。別の利点は、脆弱化された縫い目は、モールドの剛性を損なわないように作製できることである。したがって、縫い目は、内部人工器官の製造中にモールドが変形するリスクを増加させない。

#### 【0123】

積層造形は、中空物体の製造に特に有用である。したがって、いくつかの実施形態では、内部人工器官のモールドは中空である。これによって、モールドを作製するために必要な材料の量が減少する。中空モールドも破壊しやすく、これによって、モールドからの内部人工器官の除去が容易になる。

#### 【0124】

モールドまたはマンドレルを製造するために使用される材料は、使用される（付加）製造方法および製造されるべき内部人工器官の仕様によって決まることがある。特定の実施形態では、マンドレルは、ポリマー材料、金属、金属合金、セラミック材料、およびガラスを含む、積層造形に適合する材料から作製される。好ましい実施形態では、モールドは、ポリアミド、ポリスチレン、鉄鋼、チタン、またはアルミニウムから作製される。モールドは、複合材料、好ましくはガラス繊維入りポリアミドまたはアルマイドからも作製され得る。アルマイドは、ポリアミドとアルミニウム粉末の混合物である。典型的なモールド（部）材料としては、たとえば、DSM Somos（登録商標）シリーズの材料 7100、8100、9100、9420、10100、11100、12110、14120 および 15100（DSM Somos）、ABS plus - P430 材料、ABS i 材料、ABS - ESD7 材料、ABS - M30 材料、ABS - M30 i 材料、PC - ABS 材料、PC - ISO 材料、PC 材料、ULTEM9085 材料、PPSF 材料、および PPSU 材料（Stratasys）、Accura Plastic ライン材料、DuraForm ライン材料、CastForm ライン材料、Laserform ライン材料、および VisiJet ライン材料（3-Systems）、アルミニウム材料、コバルトクロム材料、およびステンレス鋼材料、Maranging Steel、ニッケル合金、チタン、PA ラインの材料、PrimeCast 材料、および PrimePart 材料、ならびに Alumide および CarbonMide（EOS GmbH）がある。

#### 【0125】

別の実施形態は、本明細書で説明する方法のさまざまなステップを実行するように適合されたコンピュータ可読媒体を提供する。より具体的には、実施形態は、本明細書で説明する方法を実行するための手段を備えるシステムのデータ処理装置において、電気搬送波信号上で搬送される本明細書で提供される方法のさまざまなステップを実行するように適合されたコンピュータプログラムまたは本明細書で説明する方法を実行するように適合されたソフトウェアコードを備えるコンピュータプログラムとして提供される。本明細書で提供されるデータ処理システムまたはコンピュータプログラムは、特に、CAD/CAM システムまたはプログラムなどのコンピュータ支援設計および製造システムおよびプログラムを指す。

#### 【0126】

本発明について、以下の非限定的な実施形態によって説明する。

#### 【0127】

##### 実施例

図2は、特定の一実施形態によるカスタマイズされた大動脈内部人工器官がその中に提供される、罹患した大動脈の解剖学的構造の概略図を示す。図1に示される正常な大動脈の解剖学的構造（1）は大動脈弁（5）で起始し、上行大動脈（2）と、大動脈弓（3）と、胸部大動脈（4）とを備える。大動脈弓は、頭頸部血管（6）を含むいくつかの分岐した血管を備える。図2に示される罹患した大動脈の解剖学的構造は、罹患した上行大動脈（7）と、頭頸部血管に入る罹患した大動脈弓（8）とを含む。本明細書で説明するカスタマイズされた大動脈内部人工器官（10）を使用して、罹患した大動脈を、すばやく効率的に治療することができる。内部人工器官は、好ましくはポリマー材料または織布材

10

20

30

40

50

料から作製されたスキャフォールド（１１）と、このスキャフォールドを囲み、これに取り付けられた１つまたは複数の剛性リング構造（１２）とを備える。内部人工器官は、患者固有の特徴（１４）も備える。特定の実施形態によれば、内部人工器官は、大動脈の解剖学的構造の円周を一部のみ被覆し、それによって分岐した頭頸部血管への血流を確保するための開口を残す部分的な内部人工器官（１３）を形成する部分も備えることができる。

【０１２８】

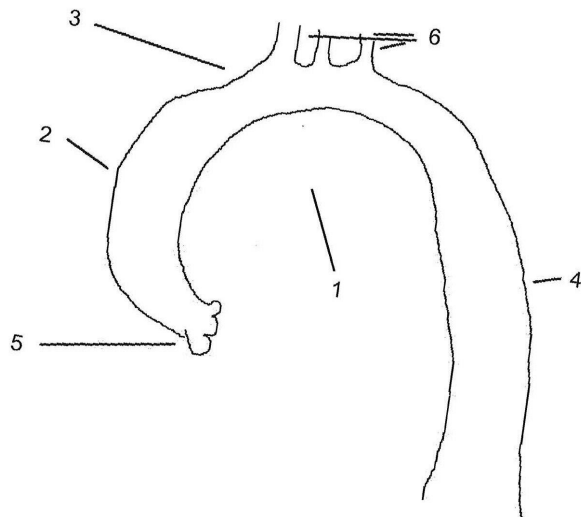
図３Ａおよび図３Ｂは、本明細書で説明するカスタマイズされた大動脈内部人工器官の３Ｄ画像を示す。

【０１２９】

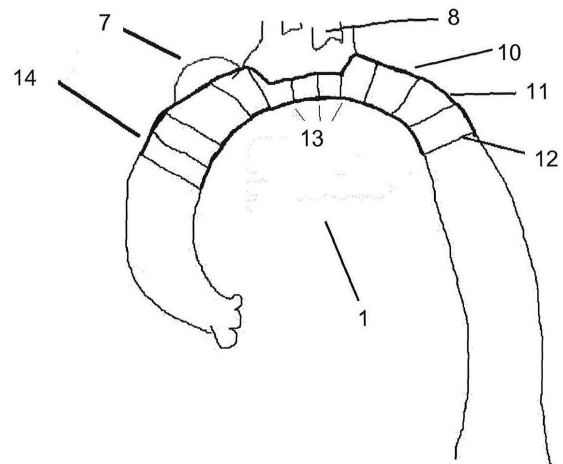
図４は、内部人工器官スキャフォールドへの取り付けのために使用できる適切な剛性リングまたは冠構造の一実施形態の像を示す。示されている図では、冠は、内部人工器官材料に縫い込まれる。

10

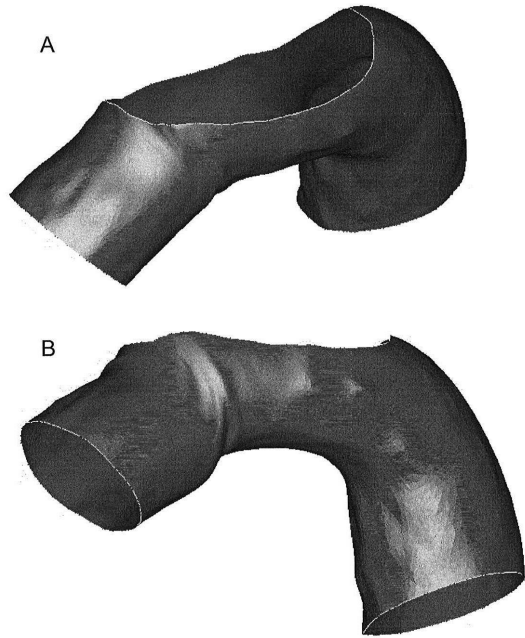
【図１】



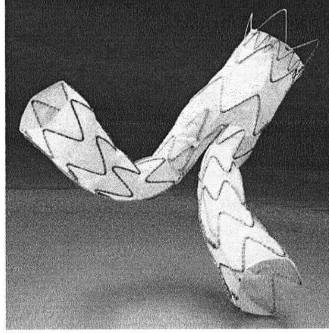
【図２】



【図 3】



【図 4】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100133042

弁理士 佃 誠玄

(72)発明者 ヴァースチュエレン, ペーター

ベルギー王国 ビー - 3 3 6 0 ビールベーク, クレイネヘイデストラート 1

(72)発明者 エンゲルボルグス, コーエン

ベルギー王国 ビー - 3 0 5 4 ファールベーク, マウリッツ ノエストラート 1 3 7

審査官 川島 徹

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 0 0 0 9 3 ( J P , A )

特開 2 0 0 3 - 1 5 0 6 4 7 ( J P , A )

特開 2 0 0 9 - 0 4 2 8 1 1 ( J P , A )

特開 2 0 0 2 - 0 3 5 1 3 5 ( J P , A )

特表 2 0 1 2 - 5 0 3 8 1 1 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 F 2 / 0 7

A 6 1 F 2 / 8 9

A 6 1 L 2 7 / 0 0