

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-539392

(P2013-539392A)

(43) 公表日 平成25年10月24日(2013.10.24)

(51) Int.Cl.

A 6 1 F 2/24 (2006.01)

F 1

A 6 1 F 2/24

テーマコード (参考)

4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2013-527277 (P2013-527277)  
 (86) (22) 出願日 平成23年8月31日 (2011.8.31)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年3月21日 (2013.3.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/050019  
 (87) 国際公開番号 W02012/030996  
 (87) 国際公開日 平成24年3月8日 (2012.3.8)  
 (31) 優先権主張番号 12/875,727  
 (32) 優先日 平成22年9月3日 (2010.9.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513051391  
 コーマトリックス カーディオバスキュラ  
 ー, インコーポレイテッド  
 CorMatrix Cardiovas  
 cular, Inc.  
 アメリカ合衆国ジョージア州30076、  
 ロズウェル、オールド・エリス・ロード1  
 100  
 (74) 代理人 100096725  
 弁理士 堀 明▲ひこ▼  
 (74) 代理人 100119231  
 弁理士 井上 克己  
 (74) 代理人 100171697  
 弁理士 原口 尚子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工生体弁

## (57) 【要約】

大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁又は三尖弁を置換するための人工生体弁が本明細書に記載される。人工生体弁に使用するための縫合リングもまた記載される。弁は、欠陥のある弁における弁輪より所定の距離大きい周縁を有し得る。弁は、弁輪へ取付ける前は、ストレスを加えない配置で実質的に平面であり、弁輪において付勢された配置で取付けるに際して、実質的に非平面であり得る。本明細書に記載された弁を欠陥のある弁の弁輪内に、付勢された配置で配置するための方法が提供される。

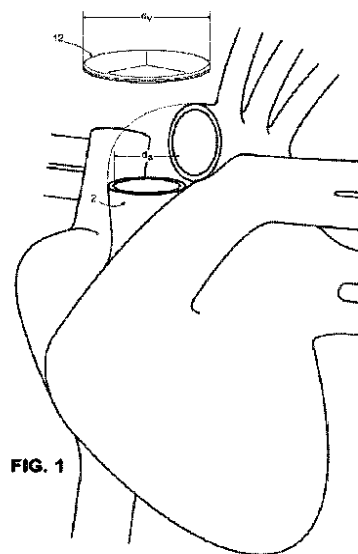


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

弁輪を有する内腔における流体流動を制御するための弁であって、  
内側部分と外側部分とを有する縫合リングと、  
前記縫合リングの前記内側部分に確実に取付けられた少なくとも一つの弁葉部と、を含み、

前記縫合リングがストレスを加えない配置で実質的に平面であり、前記縫合リングの前記外側部分が前記縫合リングの有効な周縁を画成し、且つ付勢された配置で前記弁輪に取付けるために構成され、前記縫合リングの直径が前記弁輪の直径より大きく、

前記付勢された配置で前記弁輪に前記縫合リングを取付けると、前記縫合リングが実質的に非平面であり、前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の少なくとも一部分に関連して重なり、各々の弁葉部の先端が前記縫合リングの前記内側部分に関連して半径方向内側に、概して前記弁の中心点に向かって伸長し、前記少なくとも一つの弁葉部の弁葉部の少なくとも一部分が細胞外基質材料を含む、  
ことを特徴とする弁。

**【請求項 2】**

前記縫合リングの少なくとも一部分が細胞外基質材料を含む、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 3】**

前記縫合リングの前記外側部分が対象の心臓の弁輪に取付けるために構成されている、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 4】**

前記付勢された配置で前記弁輪に前記縫合リングを取付けるに際し、前記弁の少なくとも一部分が前記対象の血液の循環と連絡するよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 3 に記載の弁。

**【請求項 5】**

前記少なくとも一つの弁葉部の弁葉部が前記縫合リングの前記内側部分に沿って実質的に等しい間隔をあけられている、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 6】**

前記縫合リングが、前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の少なくとも一つの少なくとも一部分の下に重なるよう前記弁輪に取付けるために構成される、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 7】**

前記縫合リングがさらに、前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の少なくとも一つの少なくとも一部分の上に重なるよう前記弁輪に取付けるために構成される、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 8】**

前記縫合リングの前記外側部分が実質的に円形である、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 9】**

前記少なくとも一つの弁葉部が単一の弁葉部を含む、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 10】**

前記少なくとも一つの弁葉部が複数の弁葉部を含む、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

**【請求項 11】**

前記複数の弁葉部が二つの弁葉部を含む、  
ことを特徴とする請求項 10 に記載の弁。

【請求項 12】

前記複数の弁葉部が三つの弁葉部を含む、  
ことを特徴とする請求項 10 に記載の弁。

【請求項 13】

前記複数の弁葉部の弁葉部が心臓の弁輪を通る血流を制御するよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

【請求項 14】

前記縫合リングの直径の前記弁輪の直径に対する比が、約 1.10 : 1 から約 3.00 : 1 へ及ぶよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。 10

【請求項 15】

前記縫合リングの直径の前記弁輪の直径に対する比が、約 1.70 : 1 から約 2.10 : 1 へ及ぶよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

【請求項 16】

前記縫合リングの直径が約 20 mm から約 70 mm へ及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

【請求項 17】

前記縫合リングの直径が約 35 mm から約 45 mm へ及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。 20

【請求項 18】

前記縫合リングの少なくとも一部分が金属を含む、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

【請求項 19】

前記縫合リングの少なくとも一部分が形状記憶アクティブ材料を含む、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の弁。

【請求項 20】

前記縫合リングの少なくとも一部分が高分子材料を含む、  
ことを特徴とする請求項 2 に記載の弁。 30

【請求項 21】

前記細胞外基質材料が電界紡糸され、前記高分子材料に適用されて前記縫合リングを形成する、  
ことを特徴とする請求項 20 に記載の弁。

【請求項 22】

弁輪を有する内腔において流体流動を制御するために、欠陥のある弁を置換する方法であって、

弁を提供する工程であって、前記弁が、

内側部分と外側部分とを有する縫合リングと、 40

前記縫合リングの前記内側部分に確実に取付けられた少なくとも一つの弁葉部と、を含み、

前記縫合リングがストレスを加えない配置で実質的に平面であり、

前記縫合リングの前記外側部分が前記縫合リングの有効な周縁を画成し、且つ付勢された配置で前記弁輪に取付けるために構成され、

前記縫合リングの直径が前記弁輪の直径よりも大きく、

前記少なくとも一つの弁葉部の弁葉部の少なくとも一部分が細胞外基質材料を含む、提供する工程と、

前記縫合リングが非平面であり、前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の少なくとも一部分に関連し 50

て重なり、各々の弁葉部の先端が前記縫合リングの前記内側部分に関連して半径方向内側に、概して前記弁の中心点に向かって伸長するよう前記縫合リングの前記外側部分を前記弁輪に付勢された配置で確実に取付ける工程と、を含む、方法。

【請求項 2 3】

前記縫合リングの前記外側部分を前記弁輪に確実に取付ける工程が、  
前記縫合リングの前記外側部分を前記弁輪に、前記縫合リングの前記外側部分に沿った複数の取付け点で取付ける工程を含む、  
ことを特徴とする請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記複数の取付け点が、前記縫合リングの前記外側部分に沿って実質的に等しく間隔をあけられる、  
ことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記複数の取付け点が少なくとも三つの取付け点を含む、  
ことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記複数の取付け点の取付け点が、前記縫合リングの前記外側部分に沿って実質的に等しく且つ連続して間隔をあけられる、  
ことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記縫合リングの前記外側部分を前記弁輪に確実に取付ける工程が、  
前記縫合リングの前記外側部分を、血液供給を有する心臓の弁輪に取付ける工程を含み、  
前記少なくとも一つの弁葉部の弁葉部が、前記心臓の前記弁輪を通る血流を選択的に制御するよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

弁輪を有する内腔の流体流動を制御するための弁であって、該弁及び前記弁輪の各々が周縁を有し、前記弁が前記弁輪内へ取付けるために構成され、前記弁がストレスを加えない配置で実質的に平面であり、前記弁が前記弁輪に付勢された配置で取付けるために構成され、前記弁の有効な直径が前記弁輪の直径より大きくなるよう構成されている、弁であって、

各々の弁葉部が隣り合う弁葉部に接するよう前記弁の前記周縁に並べられた少なくとも一つの弁葉部、を含み、

各々の弁葉部の先端が半径方向内側に、概して、前記弁の中心点に向かって伸長し、前記弁を前記弁輪に付勢された配置で取付けると、前記弁が実質的に非平面であり、前記弁輪への取付け前は実質的に平面で前記弁輪への取付けると非平面であるよう前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の少なくとも一部分に関連して重なり、前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が細胞外基質材料を含む、  
ことを特徴とする弁。

【請求項 2 9】

前記弁の有効な直径の前記弁輪の直径に対する比が、約 1 . 1 0 : 1 から約 3 . 0 0 : 1 へ及ぶよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

【請求項 3 0】

前記弁の有効な直径の前記弁輪の直径に対する比が、約 1 . 7 0 : 1 から約 2 . 1 0 : 1 へ及ぶよう構成される、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 1】

前記弁の有効な直径が約 20 mm から約 70 mm へ及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

## 【請求項 3 2】

前記弁の有効な直径が約 35 mm から約 45 mm へ及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

## 【請求項 3 3】

付勢された配置での前記弁の取付けに際し、前記弁が前記弁輪の周縁に沿って実質的に  
正弦波パターンで配置される、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

10

## 【請求項 3 4】

前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部が、前記弁の有効な周縁に関連して内側に  
前記弁の半径方向の中心に向かって伸長する弁葉部の内縁の全長に対応する縁の長さを有  
する内縁を有し、各々の弁葉部の前記縁の長さが、約 20 mm から約 50 mm に及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 2 8 に記載の弁。

## 【請求項 3 5】

前記少なくとも一つの弁葉部の各々の弁葉部が、該弁葉部の前記内縁に沿った点に対応  
する、前記弁の前記有効な周縁から最も遠い頂点を有し、前記少なくとも一つの弁葉部の  
各々の弁葉部が、各々の弁葉部の前記頂点と前記弁の前記有効な周縁との間の距離に対応  
する高さを有し、各々の弁葉部の前記高さが、約 8 mm から約 25 mm に及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 3 4 に記載の弁。

20

## 【請求項 3 6】

弁輪を有する内腔における流体流動を制御するために、欠陥のある弁を置換する方法で  
あって、

細胞外基質材料の実質的に平面のピースを提供する工程であって、前記細胞外基質材料  
の実質的に平面のピースが周縁を有する、提供する工程と、

前記細胞外基質材料の実質的に平面のピースの選択された部分を取り除く工程であって  
、それによって前記弁の外縁部及び少なくとも一つの弁葉部を画成する、工程と、

取付け面を作るために前記弁の前記外縁部を折り畳む工程と、

前記弁の前記取付け面を、前記弁が実質的に非平面になり、前記少なくとも一つの弁葉  
部の各々の弁葉部の少なくとも一部分が前記少なくとも一つの弁葉部の隣り合う弁葉部の  
少なくとも一部分に関連して重なるよう付勢された配置で前記弁輪へ確実に取付ける工程  
と、を含み、

30

前記外縁部が、前記細胞外基質材料の実質的に平面のピースの前記周縁に沿って配置さ  
れ、前記弁の各々の弁葉部が、半径方向内側に、概して前記弁の中心点に向かって伸長す  
る先端を有する、

ことを特徴とする、方法。

## 【請求項 3 7】

前記弁の前記取付け面を前記弁輪へ確実に取付ける工程が、前記弁の前記取付け面を前  
記弁輪へ実質的に正弦波パターンで取付ける工程を含む、  
ことを特徴とする請求項 3 6 に記載の方法。

40

## 【請求項 3 8】

前記外縁部を折り畳む工程のあとの前記弁の直径が前記弁の有効な直径に対応し、前記  
弁の前記有効な直径が、約 35 mm から約 45 mm に及ぶ、  
ことを特徴とする請求項 3 6 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2007年12月18日に出願された米国特許出願第 11 / 958 , 405

50

号（放棄された）、及び2007年12月18日に出願された米国特許出願第11/958,407号（放棄された）の一部継続出願である、2010年9月3日に出願された米国特許出願第12/875,727号の出願日の利益を主張し、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。また本出願は、2010年1月15日に出願された米国仮特許出願第61/295,503号の出願日の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0002】

#### 技術分野

本発明は、概して、欠陥のある大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁又は三尖弁を置換するための人工生体弁に関する。特に、本発明は、弁輪に移植する前は実質的に平面であり、弁輪に移植した後は実質的に非平面である人工生体弁に関する。

10

#### 【背景技術】

#### 【0003】

#### 背景技術

概して、二つのタイプの人工的な心臓弁である、機械弁と生体（組織）弁とが、欠陥のある心臓弁を置換するために使用される。人工的な心臓弁の移植は、伝統的に開心術により行なわれているが、対象（患者）に経皮的に配置することができ、開心術を避けることができる弁を開発するための研究及び実験がなされている。

#### 【0004】

耐久性のある機械弁の移植は開心術を必要とし、弁と取付け壁の間で、弁の外側で周囲逆流の恐れがあり、生涯に渡って血液凝固阻止剤の投与を必要とし、そのことは、出血又は血栓性/塞栓性脳卒中を避けるために、近い間隔の（通常隔週の）モニタリングを必要とする。また、機械弁は、弁置換部位で狭窄を発生させる恐れがあり、慢性溶血性貧血（弁の機械的作用による赤血球への損傷）を招く。

20

#### 【0005】

生体弁は、典型的に、活性が低い年配の成人の場合で、10年ないし15年の耐用年数であり、ブタ又はヒト由来である。それらの弁は、すでに使用の有効期間を部分的に耐えたあとに回収されるので、弁の組織の少なくとも部分が弱ってくることにより働かなくなる。より若い人の場合、血流が活発であるため、生体弁はより速く機能しなくなり、急速な石灰化を引き起こし、弁に大きな機械的な要求をもたらす。弁置換術による死亡リスク又は深刻な合併症のリスクは、対象の健康や外科医のスキルによって、典型的に、1パーセントないし5パーセントである。従って弁は一度だけ置換されることが好ましい。

30

#### 【0006】

より若い対象の場合、対象がまだ成長中であるため、機械弁がより長く持続する。しかしながら、小児弁の置換は、対象がしばしば大きくなって移植された機械弁が使用できなくなり、より大きい弁に小児弁を置換する外科的介入を必要とするため、特に努力を必要とする。

#### 【0007】

生体弁の漸進的な劣化は狭窄につながることもあり、それは、弁が開いた配置にある場合、弁を通る前方への流れの妨害として現れる。より一般的に、弁の劣化は、弁葉に破れを生じ、それによって逆流を生じ、弁が閉じた配置にある場合、弁における漏出として現れる。

40

#### 【0008】

既知の人工的な弁は、ネイティブの弁に似るように作られているが、移植後に周囲の組織に完全に同化することは決してない。加えて、既知の人工的な弁の取付けは、移植後も単一の平面にあるリングを使用して行われるので、機械弁の取付けと同様に周囲逆流の恐れがある。

#### 【0009】

三尖弁は右心房と右心室とを隔てており、僧帽弁は左心房と左心室とを隔てている。これらの弁がはまっている弁輪は、典型的に、直接又は間接に心房筋線維及び心室筋線維に

50

取付けられた高密度な線維リング（線維輪）を含む。弁置換術において、損傷した弁葉（弁尖）は切除され、弁輪は置換弁を受けるために削られる。理想的に、弁輪が比較的健康な組織を提供し、外科医によって、ネイティブの弁が取り除かれた後にできる開口部へ突出する実質的に均一な棚（突起）に形成される。しかしながら、外科手術で強いられる時間的制約又は空間的制約は、多くの場合、結果としてできる弁輪の形状を、縫合リングを取付けるためには様にならないものにさせる。さらに、弁葉と弁輪は石灰化している場合があり、完全な弁輪のデブリードマン又は硬化した組織の除去は、より大きな開口部、及び縫合リングを取付けるためのより徐々に傾斜した弁輪の棚を生じさせ得る。つまり、ネイティブの弁が切除された後、結果としてできる弁輪の外形は幅広く様々なものになる。

【 0 0 1 0 】

10

従来の弁の配置は、弁輪の最も狭い部分内の深さの弁体により、弁輪の中に縫着するものであり（intra-annular）、縫合リング／縫合の連携により任意のシールを強化し、弁周囲逆流の機会を減少させる。外科医は、漏出を防ぐために、少なくとも30の単純縫合又は20のマットレスタイプの縫合を使用することを報告している。

【 0 0 1 1 】

機械弁及び生体弁（bioprosthetic valves）（すなわち、「生体（組織）」弁（"tissue" valve））を含む人工心臓弁の移植は、ネイティブの心臓組織のデリケートな性質、手術部位の空間的な制約、及び安全で確実な移植を達成する重要度に鑑みて、多大のスキルと集中力を必要とする。弁が、長い弁の寿命を促進する特性を有するということと、心臓の環境の生理学的な構造に最小限の影響を与えることとは、等しく重要である。

20

【 0 0 1 2 】

弁輪の様な性質に鑑みて、縫合リングの設計及び縫合リングを所定の位置に固定する方法は、人工心臓弁移植のおそらく最も重要な態様である。従来の縫合リングは容易に伸長することができないため、縫合リングの選択されたサイズがわずかに小さくてさえ、取付けは、組織及び縫合に適切でないテンションを置いて達成され得るのみである。結果として、対象の弁輪に正確に適合する弁のサイズを選択するのに外科医の多大な配慮と正確さとが必要とされる。あいにく、標準のサイジングツールは、開口部の外形寸法に基づいて段階的に提供され、最適に形成された弁輪未満を正確に測定できない場合がある。このため外科医は、およそその弁のサイズを選択しなければならない。

【 発明の概要 】

30

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

従って、副次的な悪影響も不利点もない、生体弁の利益と機械弁の寿命とを有する弁についての弁置換術手順の技術が必要とされる。手術結果はまた、全ての弁置換の改良された組織の取付けを可能にする改良された縫合リングによって、大いに利益を得るだろう。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

一つの態様において、本明細書において開示される弁は、対象の心臓の大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁又は三尖弁等のネイティブの弁を置換するよう設計される。一つの態様において、弁は、弁の周縁（円周）に対し概して内側へ、弁の中心点に向かって半径方向に伸長する複数の弁葉部を有し、各々の弁葉部の少なくとも部分が隣接する弁葉部と接する。弁は、対象に弁を取付ける前にストレスを加えない配置で平坦な表面に置かれる場合、実質的に平坦又は平面であり、従って、さらなる態様として、実質的に平面の材料から形成され得る。一つの態様において、弁は、弁葉部が取付けられる縫合リングを有し、縫合リングは弁置換部位で弁輪に取付けられ得る。様々な態様において、縫合リングの幅は約5mm未満であり、より好適に、約1mm未満であるように企図され、それによって血流に利用できる管腔の空間の部分を最大化することができる。

40

【 0 0 1 5 】

もう一つの態様において、縫合リング及び弁葉部は、バイオインテグレーション（生化学的結合）材料から成り、それによって、体内にあるうちに、弁葉部は、対象の体内に

50

あるネイティブ組織の材料特性に実質的に類似した、または同一の材料特性になる。一つの態様において、縫合リング及び弁の作成に使用されるバイオインテグレーション材料は、細胞外基質材料であってよい。

#### 【0016】

この目的のために、理論上は任意の細胞外基質材料が使用され得るが、好適な細胞外基質材料は、ブタ又はウシから得られるような、外因性哺乳動物細胞外基質である。一つの態様において、細胞外基質は、小腸粘膜下層(SIS)、胃粘膜下層(SS)、肝臓基底膜(LBM)、膀胱粘膜下層(UBS)、及び概して、哺乳動物から取り出すことができる細胞外基質材料の任意の他のソース等の組織から得られる。哺乳動物由来の細胞外基質材料を使用することの利点は、これら材料が、ヒト又は他の哺乳動物内に配置される部位で組織を再生すると知られていることである。使用中、縫合リング及び弁の細胞外基質材料は、対象の血液の循環に連絡し、3ヶ月ないし6ヶ月後に、対象の体内でヒトの細胞になり得る。そのため、再生された組織は、新しい組織と同様のものであり、新しい組織に対等な寿命を有し、交換の必要がないだろう。加えて、小児科の対象では、弁葉部の組織が対象と共に成長し、対象の心臓組織が成人の比率に成長するとともに拡張し、それによって、弁又は縫合リングを置換するための第2の手術又はそれに続く手術を要するリスクを取り除くことができる。

#### 【0017】

一つの態様において、弁の周縁は縫合リングによって画成され得る。この態様において、縫合リングの外側部分の周縁は、置換が行われる弁輪の内腔の周縁より大きくなるように形成される。一つの態様において、弁の周縁は、約60mmないし約220mmの範囲にあってよい。有効な弁の周縁の弁輪の周縁に対する比は、約1.01:1ないし約3.00:1の範囲にあってよい。同様に、有効な弁の直径は、弁輪の直径より大きいように作られ、弁の直径は、約20mmないし約70mmの範囲にあり得る。任意で、有効な弁の直径の弁輪の内腔の直径に対する比は、約1.01:1から約3.00:1に及ぶことがある。

#### 【0018】

もう一つの態様において、本発明に係る弁及び縫合リングは、体外のストレスを加えない配置においては概して平面であるが、付勢された配置で弁を弁輪に取付けると、実質的に非平面になる。この態様において、弁が付勢された配置で弁輪に取付けられるとき、弁はネイティブの弁そっくりに機能するよう構成され、ネイティブの弁がするように血流を制御するよう機能する。そのように、断続的又は連続的な取付け点(縫合等)を使用して、弁の縁が、正弦波パターン又は波状パターンで、弁輪の内壁に取付けられ、各々の弁葉部は弁輪の平面と異なる、実質的に一貫した上下の取付け点を有する。この取付け方法は弁葉部を形成し、弁葉部は弁輪内で弁を形成するよう構成され、それは、ネイティブ組織の弁葉を有するネイティブ組織の弁(弁葉組織の上がり下がりが、実質的に一方向の血液の流れを右心室、肺動脈、左心室及び大動脈に提供する)の特性に近い、または、よく似ているであろう。

#### 【0019】

好適な取付け方法は、縫合リングに沿って複数の縫合を使用する工程と、弁輪の領域に沿って、起伏のある形状に縫合リングの取付けを形成する工程であって、概して、縫合リングを欠陥のある弁の弁輪の位置に配置する、工程と、弁葉部の三次元構造の形成を方向付ける工程であって、該構造が弁葉部を健康なネイティブの弁におけるネイティブの弁葉の機能と同様に機能するよう方向付ける、ことを含む。

#### 【0020】

工程において、弁の縁部は巻き付けられ、または別の方法では、縫合リングが使用される場合、縫合リングに取付けられる。一つの態様において、縫合リングが細胞外基質材料で構成されるとき、細胞外基質材料が管状の形状に数層に丸められ、丸められた材料の二つの端部を取付けることにより、縫合リングを形成することができる。代替的に、付加的な環状ピースが細胞外基質材料から形成され、弁の縁部にラミネートされ、または別の方

10

20

30

40

50



法で結合されて、縫合リングを形成することができる。まださらなる代替として、幅を有する円形又は線形のストリップ材料がそれ自身に縫いつけられ、接着され、または別の方法で取付けられ、それによってある長さにかけて伸長するティアドロップ状の筒を形成し、細胞外基質材料の二つの端部で取付けられ、またはリング形状に円形の広がり伸長する場合がある。

【 0 0 2 1 】

それら又は他の本発明の好適な実施形態の特徴が、詳細な説明において添付の図面を参照し、より明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1】図 1 は、本明細書に記載のように、心臓の弁輪に関連して配置される弁の斜視図である。

【図 2 A】図 2 A は、本明細書に記載のように、非平面形状で弁輪に移植される前の、ストレスを加えない配置にある、実質的に三角形の弁葉部を有する実施例に係る平面の弁の平面図である。

【図 2 B】図 2 B は、本明細書に記載のように、非平面形状に弁輪に移植される前の、ストレスを加えない配置にある、実質的に三角形の弁葉部と縫合リングとを有する実施例に係る平面の弁の平面図である。

【図 3 A】図 3 A は、心臓の弁輪に関連して配置される図 2 B の弁の斜視図である。

【図 3 B】図 3 B は、本明細書に記載のように、心臓の弁輪へ移植後の、付勢された、非平面の配置にある図 2 B の弁の斜視図である。

【図 3 C】図 3 C は、図 3 B の弁の平面図である。

【図 4 A】図 4 A は、本明細書に記載のように、非平面形状で弁輪に移植される前の、ストレスを加えない配置にある、実質的に丸い弁葉部を有する実施例に係る平面の弁の平面図である。

【図 4 B】図 4 B は、本明細書に記載のように、非平面形状に弁輪に移植される前の、ストレスを加えない配置にある、実質的に丸い弁葉部と縫合リングとを有する実施例に係る平面の弁の平面図である。

【図 5 A】図 5 A は、心臓の弁輪に関連して配置される図 4 B の弁の斜視図である。

【図 5 B】図 5 B は、本明細書に記載のように、心臓の弁輪へ移植後の、付勢された、非平面の配置にある図 4 B の弁の斜視図である。

【図 5 C】図 5 C は、図 5 B の弁の平面図である。

【図 6】図 6 は、本明細書に記載のように、弁の外側の縁部を折り畳む前の、実質的に三角形の弁葉部を有する実施例に係る平面の弁の平面図である。

【図 7】図 7 は、本明細書に記載のように、弁の外側の縁部を折り畳む前の、実質的に丸い弁葉部を有する実施例に係る平面の弁の平面図である

【図 8 A】図 8 A は、本明細書に記載のように、細胞外材料ピースを巻いてできた実施例に係る縫合リングの断面図である。

【図 8 B】図 8 B は、本明細書に記載のように、ティアドロップ型に形成された実施例に係る縫合リングの断面図である。

【図 8 C】図 8 C は、細胞外基質材料の複数の積層されたシートを有する実施例に係る縫合リングの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

本発明は、以下の詳細な説明、実施例、図、特許請求の範囲、及びそれらの前後の記載を参照することによって、より速やかに理解されるであろう。しかしながら、本発明に係るデバイス、システム、及び / 又は方法が開示され記載される前に、別に特定されない限り、本発明は開示された特定のデバイス、システム、及び / 又は方法に限定されるものではなく、従って当然に、様々であり得ることが理解されるべきである。また、本明細書の用語は、特有の態様を記載する目的で使用され、限定することを意図しないことが理解さ

10

20

30

40

50

れるべきである。

【0024】

本明細書及び特許請求の範囲で使用されているように、単数形の「一つの(“a”）」、「一つの(“an”）」及び「その」は、文脈が明確に別に指示しない限り、複数形の指示物を含む。従って、例えば、「弁葉部」への言及は、文脈が別に示さない限り、二つ以上のそのような弁葉部を含む場合がある。

【0025】

本明細書では、「約」、一つの特有の値から、及び/又は「約」、もう一つの特有の値へと範囲が述べられる場合がある。そのような範囲が述べられる場合、もう一つの態様では、一つの特有の値から、及び/又は他の特有の値への範囲を含む。同様に、先行詞「約」を使用することにより、値が近似値として述べられる場合、特有の値がもう一つの態様を形成することが理解されるであろう。さらに、各々の範囲の端点が、他の端点に関して、及び他の端点と無関係に、意義を有するものであることが理解されるであろう。

10

【0026】

本明細書に使用されているように、用語「任意」又は「任意で」は、続いて記載される事象又は状況が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、及びその記載は、その事象又は状況が起こる事例と、起こらない事例とを含む。

【0027】

排他的な用語等を使用することなく、特許請求の範囲の「含む」という用語は、任意の付加的な要素を含むことを許容する。それは、所定の数の要素が特許請求の範囲に列挙されているかどうかに関わらず、また、特徴の追加が特許請求の範囲に説明された要素の本質を変質させると見なされ得るかどうかに関わらない。本明細書において特に画定されるものを除いて、本明細書に使用される全ての技術的及び科学的な用語は、特許請求の範囲の妥当性を維持しながら、可能な限り広範な一般に理解される意味を与えられるべきである。

20

【0028】

本明細書に記載されるのは、弁輪を有する内腔における流体流動を制御するための弁及び置換(代用)弁葉部である。一つの態様において、弁は、対象の心臓の大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁及び三尖弁を置換することに適している。もう一つの態様において、弁は、弁を通る血流の好ましくない逆流を選択的に防ぐように形状が決められた少なくとも一つの弁葉部を含む。例えば、弁は、弁葉部が選択的に遮断する配置に配置された場合、弁を通る血流を防ぐサイズの単一の弁葉部を含み得る。代替的に、弁は、複数の弁葉部を含み得る。任意で、少なくとも一つの弁葉部は、縫合リングに取付けられ得る。さらなる態様において、本明細書に記載される単一の弁葉部は、弁輪を通る流体の流れを制御するための置換弁葉部として使用され得る。さらなる態様において、弁は、弁輪の周縁及び直径よりも大きい周縁及び直径を有する場合がある。

30

【0029】

一つの態様において、図6及び図7に図示されているように、弁12の弁葉部は、限定でない例として、本明細書において画定されるように、実質的に平面の細胞外基質材料ピース等のような、実質的に平面の材料ピースから作られることが企図される。この態様において、弁葉部は、従来技術を使用して、平面の材料ピースの選択された部分を切り抜く又は打ち抜くことにより画成され得る。例えば、図6に図示されているように、弁12の弁葉部は、実質的に平面の材料ピースを実質的に三角形に切って得ることができる。代替的に、図7に図示されているように、弁12の弁葉部は、実質的に丸い形を有している場合がある。

40

【0030】

もう一つの態様において、図6、7を参照して、弁12を弁輪2内に移植する準備に先立って、弁の周縁、及び従って、外縁部15が画成され得る。この態様において、弁12の外縁部15は、約3mmから約6mmに及ぶ幅E、より好ましくは、約5mmの幅Eを有する場合がある。弁の外縁部15は、丸めることにより取付け面を作り出すことが企図

50

される。一つの態様において、取付け面は、弁輪 2 へ直接取付けるように構成され得る。代替的に取付け面は、縫合リングへ取付けるように構成され得る。

【0031】

任意で、一つの実施態様において、図 6 及び図 7 に図示されているように、弁葉部及び外縁部を画成するプロセスの間に、弁 12 の有効な周縁に沿ったアンカット部 17 もまた画成される。この態様において、アンカット部 17 は、弁 12 の有効な周縁に沿って実質的に一定の幅  $U$  を有する。弁 12 においてアンカット部 17 が画成される場合、アンカット部の幅  $U$  は約 1 mm から約 6 mm に及ぶことがあり、より好適に、約 4 mm ないし約 5 mm の範囲にある。

【0032】

図 2 A 及び図 4 A は各々、移植のための準備がされた後（弁の外縁部が巻き上げられた後）で、弁輪 2 へ取付ける前の実施例に係る弁 12 を図示する。特に、図 2 A は、実質的に三角形の弁葉部を有する実施例の弁 12 を図示し、図 4 A は、実質的に円形の弁葉部を有する実施例の弁を図示する。弁の外縁部 15 を丸めた後、弁 12 の周縁は、弁の有効な周縁に対応し得る。同様に、弁の外縁部 15 を丸めた後、弁 12 の直径は、弁の有効な直径（ $d_v$ ）に対応し得る。本明細書において使用されるとき、弁 12 の有効な直径（ $d_v$ ）は、弁輪へ弁を取付けた後、弁輪 2 を横切ってかかるよう構成された弁の部分に対応する。このように、本明細書で使用されるとき、有効な直径（ $d_v$ ）は、外縁部 15（弁 12 を弁輪 2 に取付ける前に巻き上げられる）を考慮しない。

【0033】

もう一つの態様において、弁 12 は少なくとも一つの弁葉部を含み得る。この態様において、少なくとも一つの弁葉部は、複数の弁葉部を含む場合がある。付加的な態様では、弁葉部 28、弁葉部 30、及び弁葉部 32 は、弁の周縁に対して内側へ、概して、弁の半径方向（放射状）の中心 20 に向かって伸長する先端部を有することがある。

【0034】

任意で、弁 12 は、縫合リング 40 を含むことがある。一つの態様では、縫合リング 40 は、弁 12 の丸められた外縁部 15 に取付けられてよい。もう一つの態様では、弁輪への取付けの前、縫合リングは、実質的に半月形又は円形であり、内側部分及び外側部分を有する。この態様では、縫合リングの内側部分は弁に取付けられ、それとともに、縫合リング 40 の外側部分は縫合リングの有効な周縁を画成し、及び従って、弁 12 の有効な周縁を画成し得る。同様に、縫合リング 40 の外側の直径は、縫合リングの有効な直径、及び従って、弁 12 の有効な直径（ $d_v$ ）を画成し得る。

【0035】

図 2 B 及び図 4 B は、弁輪へ取付ける前の弁 12 及び縫合リング 40 を図示する。特に、図 2 B は、実質的に三角形の弁葉部及び縫合リング 40 を有する実施例の弁 12 を図示し、図 4 B は、実質的に丸い弁葉部及び縫合リング 40 を有する実施例の弁を図示する。一つの態様では、弁 12 は少なくとも一つの弁葉部を含み得る。この態様において、少なくとも一つの弁葉部は、複数の弁葉部を含む場合がある。一つの態様では、弁葉部 28、弁葉部 30、及び弁葉部 32 は、縫合リング 40 の内側部分に対して内側へ、概して、弁の半径方向の中心 20 に向かって伸長する先端部を有する場合がある。

【0036】

一つの態様において、弁 12 の有効な周縁は、弁輪の周縁より大きくてよい。この態様では、弁輪が、限定でない例として大動脈弁、肺動脈弁、三尖弁又は二尖弁（僧帽弁）等の心臓弁に位置する場合、弁の有効な周縁の弁輪の周縁に対する比は、約 1.01 : 1 から約 3.00 : 1 の範囲に及び、より好適には、約 1.40 : 1 から約 2.40 : 1 の範囲に及び、及び最も好適には、約 1.70 : 1 から約 2.10 : 1 の範囲に及ぶことがある。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。弁 12 の有効な周縁が弁輪 2 の周縁より大きいため、弁を付勢された配置で弁輪に取付けるに際し、実質的に正弦波のパターン又は波状パターンを形成することが企図される。もう一つの態様では、弁の有効な周縁は、約 60 mm から約 22

10

20

30

40

50

0 mmに及び、より好適には、約80 mmから約190 mmに及び、最も好適には、約100 mmから約140 mmに及び。任意で、本明細書に記載の弁及び縫合リングは、一連の様々な周縁で提供され、それによって外科医が、弁輪の外形寸法（外科的手順の間に決定され得る）に応じて、適切なサイズを有する弁又は縫合リングを選択できるようにする場合がある。

#### 【0037】

同様に、図3A及び図5Aに図示されているように、もう一つの態様において、弁12の有効な直径( $d_v$ )は、弁輪2の直径( $d_a$ )より大きい場合がある。この態様では、弁輪が、限定でない例として、大動脈弁、肺動脈弁、三尖弁又は二尖弁（僧帽弁）等の心臓弁に位置する場合、弁の有効な直径( $d_v$ )と弁輪2の直径( $d_a$ )の比は、約1.01:1ないし約3.00:1の範囲、より好適には、約1.40:1ないし約2.40:1の範囲、及び最も好適には、約1.70:1ないし約2.10:1の範囲にあってよい。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。もう一つの態様では、弁の有効な直径( $d_v$ )は約20 mmから約70 mmに及び、より好適には、約25 mmから約60 mmに及び、最も好適には、約35 mmから約45 mmに及び場合がある。任意で、本明細書に記載の弁及び縫合リングは、一連の様々な直径で提供され、それによって外科医が、弁輪の直径（外科的手順の間に決定され得る）に応じて、適切なサイズを有する弁又は縫合リングを選択できるようにする場合がある。

#### 【0038】

図6～7に図示されているように、一つの態様において、各々の弁葉部は、弁12の有効な周縁に対して内側に、概して、弁の半径方向の中心20へ向かって伸長する各々の弁葉部の内側の縁の全長に対応する縁の長さLを有し得る。付加的な態様において、図6に図示されているように、弁葉部が実質的に三角形である場合、各々の弁葉部の縁の長さLは、約10 mmないし約70 mm、より好適には約15 mmないし約60 mm、及び最も好適には、約25 mmないし約45 mmの範囲にあってよい。この態様で、各々の弁葉部の縁の長さLの弁輪2の直径( $d_a$ )に対する比は、約0.5:1ないし約3:1、より好適には、約1:1ないし約2:1の範囲にあってよいことが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。もう一つの態様において、図7に図示されているように、弁葉部が実質的に丸みを有する場合、各々の弁葉部の縁の長さLは、約15 mmないし約60 mm、より好適には、約20 mmないし約50 mm、及び最も好適には、約25 mmないし約35 mmの範囲にあり得る。この態様では、各々の弁葉部の縁の長さLの弁輪2の直径( $d_a$ )に対する比は、約1:1ないし約2:1、より好適には、約1.20:1ないし約1.40:1の範囲にあってよいことが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。

#### 【0039】

図6～7に図示されているように、付加的な態様において、各々の弁葉部は高さHを有する。この態様では、各々の弁葉部が、各々の弁葉部の縁の長さLに沿って、弁12の有効な周縁から最も遠い点に対応する頂点を有する場合があり、各々の弁葉部の高さHは、各々の弁葉部の頂点と弁の有効な周縁との間の距離に対応し得ることが企図される。一つの態様では、弁葉部が図6に図示されているように実質的に三角形である場合、各々の弁葉部の高さHは、約10 mmないし約35 mm、より好適には、約12 mmないし約30 mm、及び最も好適には、約17 mmないし約23 mmの範囲にある場合がある。この態様では、各々の弁葉部の高さHの弁輪2の直径( $d_a$ )に対する比が、約0.3:1ないし約2:1、より好適には、約0.5:1ないし約1.5:1、及び最も好適には、約0.7:1ないし約1.1:1の範囲にあり得ることが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。任意で、この態様では、各々の弁葉部の高さHのアンカッタ部17の幅Uに対する比が、約2:1ないし約7:1、より好適には、約4:1ないし約5:1の範囲にある場合があ

ることが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。もう一つの態様において、弁葉部が図 7 に図示されているように実質的に丸みを有する場合、弁葉部 28、30、32 各々の高さ H は、約 5 mm ないし約 30 mm、より好適には、約 10 mm ないし約 25 mm、及び最も好適には、約 12 mm ないし約 18 mm の範囲にある場合がある。この態様では、各々の弁葉部の高さ H の弁輪 2 の直径 ( $d_a$ ) に対する比は、約 0.3 : 1 ないし約 1 : 1、より好適には、約 0.4 : 1 ないし約 0.9 : 1、及び最も好適には、約 0.5 : 1 ないし約 0.8 : 1 の範囲にあり得ることが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。任意で、この態様では、各々の弁葉部の高さ H のアンカット部 17 の幅 U に対する比が、約 1 : 1 ないし約 5 : 1、より好適には、約 3 : 1 ないし約 4 : 1 の範囲にあり得ることが企図される。上に説明された範囲の両端となる比に加えて、開示された範囲はまた、端点の比の間に収まる全ての比を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0040】

さらなる態様において、弁 12 の取付けは、例えば、本明細書に記載のように、実質的に三角形の弁葉部を有する弁については、図 2 A、2 B 及び 3 C に示されているように、及び本明細書に記載のように、実質的に湾曲した弁葉部を有する弁については、図 4 A、4 B 及び 5 C に示されているように、点 22、24 及び 26 等の、弁の有効な周縁上の複数の取付け点において生じ得る。点 22、24 及び 26 は、弁 12 を弁輪 2 の内側面へ取付ける前に隣り合う弁葉部 28、30 及び 32 が互いに接する点と半径方向に一直列に整列し得る。この態様で、縫合リング 40 を有する弁 12 について、弁の取付けは、縫合リングの外側部分の複数の取付け点においてなされ得る。図 3 B 及び図 5 B に図示されているように、弁 12 の外縁部が弁輪 2 の内壁に、実質的に正弦波パターン又は波状パターンで取付けられ得る。弁 12 によって形成される実質的な正弦波パターンは、弁を通る実質的に一定方向の血流を促進し得ることが企図される。さらに、血流が弁輪 2 を通って、点 14、点 16 及び点 18 から点 22、点 24 及び点 26 へと軸方向へ生じることが企図される。

#### 【0041】

一つの態様では、複数の取付け点が、弁の周縁に沿って実質的に等しい間隔に置かれ得ることが企図される。この態様では、縫合リング 40 を有する弁 12 について、複数の取付け点は、縫合リングの外側部分に沿って実質的に等しい間隔をあけられる場合がある。もう一つの態様では、複数の取付け点は、少なくとも三つの取付け点から成る場合がある。さらなる態様において、複数の取付け点は、点 22、24、26、及び点 14、16、18 に対応する六つの取付け点から成る場合がある。これら等しく間隔がつけられた点の間のより多くの点もまた、弁が付勢された配置で取付けられるとき、縫合リングによって形成される波状パターンに一致する取付けのために使用され得ることが企図される。もう一つの態様では、複数の取付け点の取付け点の間隔は、取付け点が縫合リングの外側部分に沿って実質的に隣接して配置されるよう最小化され得る。取付けは、限定することなく、吸収性縫合系又は永続的な縫合系を使用する縫合であり得る。正確な系結びのやり方は、施術する医師の好みにおいて選択され得る。

#### 【0042】

図 3 B 及び図 5 B に図示されているように、一つの態様では、付勢された配置において、弁 12 が、弁の外縁部の第 1 部分 60 (弁の各々隣接する弁葉部の基部の接合部に隣接する) が互いに関し実質的に同一平面上に配置されるよう、または概して、弁の外縁部の最も上流部分となるよう弁輪の内側面に取付けられることが企図される。この態様では、弁 12 の外縁部の中間部 62 (各々の隣接する第 1 部分の間) は下方に伸長し、弁輪 2 の内側面に、弁の外縁部分の第 1 部分の下流の位置に接合される。一つの態様では、弁の外縁部の中間部は、互いに実質的に同一平面上にあり、弁の外縁部の第 1 部分の下方にあってよい。

#### 【0043】

さらなる態様において、図 3 B ~ 3 C、及び図 5 B ~ 5 C を参照し、弁を付勢された配置で弁輪へ取付けると、弁葉部 28、30 及び 32 の少なくとも一部が、隣接する弁葉部の少なくとも一部に関連して重なり合うことがある。この態様では、付勢された配置において、弁葉部 28、30 及び 32 の少なくとも一部は、隣接していない弁葉部を含む少なくとも一つの弁葉部の他の弁葉部の少なくとも一部に関して重なり合うことがあり得る。さらに、付勢された配置において、弁葉部 28、30 及び 32 の少なくとも一部が、少なくとも一つの弁葉部の隣接する弁葉部の少なくとも一部の下に重なることが企図される。また、さらに、付勢された配置において、弁葉部 28、30 及び 32 の少なくとも一部が、少なくとも一つの弁葉部の隣接する弁葉部の少なくとも一部の上に重なることが企図される。もう一つの態様では、弁葉部は、付勢された配置で弁輪に弁を取付けるに際して、弁葉部が選択的に、弁を通る血流の好ましくない逆流を選択的に防ぐのに十分な重なる配置、又は別の遮断する配置に移動するよう構成されることが企図される。さらなる態様において、弁を付勢された配置で取付ける正弦波の方法は、弁と弁輪との間に漏れのない、適合した密着を実現し、弁周囲逆流の可能性を低減させることが企図される。

10

20

30

40

50

#### 【0044】

図 2 A ~ 3 A、及び図 4 A ~ 5 A を参照し、一つの態様において、弁 12 は、弁の内腔の弁輪 2 の内側面に取付ける前のストレスを加えない配置、又は挿入前の配置では、実質的に平面であり得ることが企図される。図 3 B ~ 3 C、及び図 5 B ~ 5 C に図示されているように、弁は、弁輪に付勢された配置で取付けると、実質的に非平面であり得ることが企図される。もう一つの態様では、各々の弁葉部の先端部は、弁が付勢された配置で弁輪に取付けられるとき、他の弁葉部との適切で有効な重なりを確実にして、弁を通る血液の好ましくない方向への通過を防ぐことができるよう構成され得る。また、各々の弁葉部の先端の縁の部分が、他の各々の弁葉部に部分的に重なり、または、他の方法で互いに接して、弁を通る血液を好ましい方向へ通過させることが企図される。図 3 C 及び図 5 C に具体的に示されてはいないが、隣り合う弁葉部の上又は下に重なる各々の弁葉部の部分は、弁葉部の残りの部分の湾曲に調和するような仕方で湾曲し得ることが企図される。

#### 【0045】

一つの態様において、縫合リング 40 及び弁葉部 28、30 及び 32 を含む弁 12 は、バイオインテグレーション材料を含み得る。もう一つの態様では、バイオインテグレーション材料は、細胞外基質材料を含む。さらなる態様では、細胞外基質材料は、哺乳動物組織のソースから得られる哺乳動物の細胞外基質材料を含む。一つの実施形態では、縫合リング及び弁葉部が、哺乳動物の細胞外基質材料を含む。

#### 【0046】

哺乳動物組織ソースは、概して、哺乳動物から分離され脱細胞化された細胞外基質を有する任意の組織である。従って、例えば、哺乳動物の臓器は組織ソースである。限定でない例として、組織ソースは任意の哺乳動物の組織であり、限定でない例として、小腸、大腸、胃、肺、肝臓、腎臓、すい臓、胎盤、心臓、膀胱、前立腺、発達段階のエナメル質の周囲組織、発達段階の骨の周囲組織、任意の哺乳動物の臓器からの胎生組織等であり得る。

#### 【0047】

組織外基質材料を構成する細胞外基質の形態は、限定でなく、概して、粒子状物、液体、ゲル、ペースト、エマルジョン又はサスペンションである。液体の細胞外基質は概して、注入可能で流動的な薄いエマルジョン又はサスペンションである。サスペンション、エマルジョン又はゲルの細胞外基質は、液体より実質的に粘度が高く、より高い濃度と物質とを有するが、サスペンション、エマルジョン又はゲルもまた、粘度が余りに高くなければ注入可能である。ペースト又は固体に近いゲル又はプラグの形態の細胞外基質は、液体や注入可能なエマルジョンに比べてより濃縮されている。粒子状の細胞外基質は、細かいパウダー又は粒子状に粉碎された細胞外基質材料の凍結乾燥シートから形成されたパウダーである。粒子状物は、パウダーとして乾燥させて使用することができる。粒子状の細胞外基質はまた、生理食塩水等の適切な緩衝剤で再構成されて、液体又は半固体の形態へ相

転移してもよい。

【0048】

細胞外基質材料は、米国特許第5,554,389号、米国特許第4,902,508号、及び米国特許第5,281,422号（それら全体が参照により具体的に組み込まれる）に記載されているようなプロセスによって、哺乳動物の組織から得ることができる。エナメル基質は、米国特許第7,033,611号及び米国特許公報第2005/0043216号に記載されており、それら全体が参照により具体的に組み込まれる。例えば、膀胱粘膜下層（UBS）は、粘膜（移行上皮層と固有層とを含む）、粘膜下層、3層の筋層及び外膜（疎性結合組織層）を有する細胞外基質である。この一般的な構造はまた、小腸粘膜下層（SIS）及び胃粘膜下層（SS）についても当てはまる。しかしながら、限定でない例として、上皮基底膜、固有層、細胞層、粘膜筋板、粘膜下組織、筋層、及び漿膜等の細胞外基質組織層の任意の構造が、細胞外基質材料を形成するために使用され得ることが企図される。

10

【0049】

細胞外基質の他のソースは肝臓及び膵臓等の組織を含み、それらは基底膜と呼ばれる付加的な組織層を有する。例えば、細胞外基質材料は、米国特許第6,379,710号（その全体が参照により具体的に組み込まれる）に記載されたプロセスによって処理された哺乳動物の肝臓基底膜（LBM）を含むことがある。基底膜は概して、粘膜下組織に見られるような引っ張り強さを示さない。しかしながら、他の有用な特性が、肝臓、膵臓、胎座及び肺組織（これらすべてが細胞外基質のための基底膜又は肺のような間膜を有する）等の組織の組織外基質から、場合によって採用されてよい。例えば、膵臓の細胞外膜は、膵臓機能に欠かせないベータ島細胞を支持する。また、例えば、肝臓は再生可能なことが知られている一つの組織であり、ゆえに、特別な性質がLBMに存在し、プロセスを容易にすることに役立つ。発達段階の歯のエナメル質及び発達段階の骨の周囲の細胞外基質はまた、それらが骨及びエナメル質の硬質組織の成長及び分化を支持するという、他の基質より優れた特別な利点を有する。

20

【0050】

いくつかの態様において、細胞外基質材料は真皮から得られる場合がある。例えば、LifeCell Corporation製造のAlloDerm（登録商標）は無細胞化組織基質であり、それは通常のヒトの皮膚から、結合組織基質の正常な生化学及び分子構造を有意に変化させることなく、真皮内で表皮と細胞を除去するよう確立された処理技術を使用して製造される。得られた製品は、フリーズドライの形態であり、それによって、正常な組織基質成分の劣化又は損失もなく、保管期限を伸長することができ、輸送が容易になる。AlloDerm（登録商標）は、正常な軟質組織に存在するデコリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ニトゲン、増殖因子、及び他の生化学的なタンパク質を保持し得る。さらに、AlloDerm（登録商標）は、脈管の基底膜及び開始外皮組織のエラスチン繊維及びコラーゲン繊維の配位を含む。

30

【0051】

いくつかの態様において、細胞外基質材料は、筋膜から得ることができる。いくつかの態様において、細胞外基質材料は、実質組織から得られることがある。他の態様では、細胞外基質材料は、心臓から得られることがある。さらに他の態様では、細胞外基質材料は、心筋細胞外基質であり得る。付加的な態様では、細胞外基質材料は、脱細胞化心臓組織から得られることがあり、それは例えば、洗浄剤を用いた冠動脈灌流により作成される（Ott, HC、その他 Nat Med. 2008年2月; 14(2): 213-21）。

40

【0052】

いくつかの態様において、細胞外基質材料は、哺乳動物の組織又は臓器ソース由来のコラーゲン足場（コラーゲンスcafford）を含むことがある。コラーゲン足場は、いくつかの態様で、哺乳動物組織ソースの基底膜を含む。

【0053】

50

いくつかの態様では、細胞外基質材料は、*in vitro*で形成され得る。例えば、細胞外基質材料は、哺乳動物細胞の培養物から形成され得る。細胞外基質材料は、哺乳動物組織／臓器から抽出されたタンパク質から形成されることがある。例えば、いくつかの態様では、細胞外基質材料は、哺乳動物組織又は臓器ソースから抽出されたコラーゲンから合成された人工のコラーゲン足場を含む。哺乳動物由来のコラーゲンは、基質含有組織から取り出すことができ、基質組成を形成するために使用することができる。細胞外基質は、*Matrigel*（商標）により製造された産生物のような細胞培養物から合成することができる。加えて、真皮細胞外基質材料、皮下細胞外基質材料、大腸細胞外基質材料、胎盤細胞外基質材料、大網細胞外基質材料、心臓細胞外基質材料、及び肺細胞外基質材料が、*SIS*、*SS*、*LBM*、及び*UBS*材料について本明細書に記載されたと同様に、使用され、派生され、保存され得る。細胞外基質材料の形成に使用される基底膜の他の臓器組織ソースは、脾臓、リンパ節、唾液腺、前立腺、膵臓、及び他の分泌線を含む。概して、細胞外基質を有する任意の哺乳動物組織を、細胞外基質材料を成長させるために使用することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0054】

コラーゲン基質は、各種の商業的に入手できるコラーゲン基質から選択することができ、または、幅広い種類のコラーゲンの自然発生源から調製することができる。開示された組成及び方法に従って使用するためのコラーゲン基質は、自然の構成及び自然の濃度で、高保存コラーゲン、糖タンパク（グリコプロテイン）、プロテオグリカン、及びグリコサミノグリカンを含む。コラーゲンは動物由来、植物由来、又は人工由来である場合があり、それら全てが当該技術分野において利用可能であり、標準である。

#### 【0055】

細胞外基質材料は、複数の哺乳動物組織ソースから成る場合がある。具体的に、細胞外基質材料は、二つの哺乳動物組織ソース、三つの哺乳動物組織ソース、四つの哺乳動物組織ソース、五つの哺乳動物組織ソース、六つの哺乳動物組織ソース、及びあるいは、十又はそれ以上の組織ソースから成り得る。これらの組織ソースは、同じ哺乳動物（例えば、同じウシ、同じブタ、同じ齧歯類、同じヒト等）、同じ種の異なる哺乳動物（例えば、ウシ1及びウシ2、ブタ1及びブタ2、齧歯類1及び齧歯類2、ヒト1及びヒト2等）、または、異なる種の哺乳動物（例えば、ブタからの*LBM*、ウシからの*SIS*、及びイヌからの*UBS*）から得ることができ、全て一緒に混合して細胞外基質材料を形成し得る。

#### 【0056】

細胞外基質材料はまた、粒子状基質と混合されたゲル基質であることがあり、ゲルを空間または空洞に適用し、パウダー状の粒子状物を振りかけて、空洞の表面で基質の濃度を増加させる。細胞外基質材料は、二つ以上の液体基質（異なる組織由来の）と一緒に混合したものであり得る。細胞外基質材料は、二つ以上のサスペンション基質（異なる組織由来の）を混合したものであり得る。細胞外基質材料は、二つ以上の粒子状基質（異なる組織由来の）を混合したものであり得る。一緒に混合された粒子状基質は、粒子状物として弁輪に適用することができ、または、再水和サスペンションとして弁輪に適用することができ、その場合、生理食塩水又は他の適当な緩衝剤が粒子状の混合物に適用され、その水和した組成が弁輪に適用され、個別に処理される。粒子状物はまた、弁輪における配置の前又は後で、基質のシートの上に振りかけられることがある。細胞外基質材料は、二つ以上の細胞外基質材料の液体の混合物であり得る。この粒子状物を散粉する実施形態では、液体、ゲル、サスペンション又はエマルジョンは、単一の哺乳動物の組織由来のもので、同じ又は異なる哺乳動物組織ソースの粒子状基質を振りかけられることがある。従って、サスペンション、エマルジョン、ゲル又は液体が*SIS*であり、及び粒子状物が*SIS*であり、または、サスペンション、エマルジョン、ゲル、又は液体が*SIS*であり、及び粒子状物が*SS*、又は*LBM*、又は*UBS*であり得る。サスペンション、エマルジョン、ゲル又は液体が*SIS*と*LBM*の混合物であり、及び振りかけるための粒子状物が、*SS*由来であり得る。これら実施例は、細胞外基質材料における要素の可能な組み合わせを網羅することを意味するものではない。



## 【 0 0 5 7 】

細胞外基質材料はさらに、どのような程度でも生物活性の特性を示す、一つ以上の付加的な構成要素を含み、組織再生プロセス又は新しい組織の生成のいくつかの態様を促進し得る。付加的な構成要素は、ともかくも細胞外基質材料及び哺乳動物体内におけるその目的に役立つ任意の構成要素であり得る。従って、付加的な構成要素は、組織の再生、創傷の治療、幹細胞をより強化すること、ためになる方法で免疫環境を操作すること、治療的に局所環境を処理すること、または別に、細胞外基質材料が使用されるプロセスのいくつかの態様へ貢献することに役立つ場合がある。

## 【 0 0 5 8 】

一つの態様において、付加的な構成要素は、一つ以上の細胞であり得る。いくつかの態様では、付加的な構成要素は非ネイティブの細胞、すなわち、哺乳動物の E C M と異種の細胞であり得る。いくつかの態様では、付加的な構成要素は幹細胞であり得る。幹細胞の網羅的でないリストは、ヒト胚性幹細胞、胎児の心筋細胞、筋線維芽細胞、間葉系幹細胞、自家移植拡張心筋細胞、脂肪細胞、全能細胞、多能性細胞、血液幹細胞、筋芽細胞、成体幹細胞、骨髄細胞、間葉細胞、E S 細胞、実質細胞、上皮細胞、内皮細胞、中皮細胞、線維芽細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、外因性細胞、内因性細胞、幹細胞、造血幹細胞、多能性幹細胞、骨髄由来前駆細胞、前駆細胞、心筋細胞 (myocardial cell)、骨格の細胞、胎児細胞、胚細胞、未分化細胞、多能性前駆細胞、単能性前駆細胞、単核細胞、心筋細胞 (cardiomyocyte)、心筋芽細胞、骨格筋芽細胞、マクロファージ、毛細管内皮細胞、異種間細胞、同種異系細胞、成体幹細胞、及び出生後幹細胞を含む。いくつかの態様において、幹細胞は、心臓組織細胞へ分化する可能性がある。このように、いくつかの態様では、幹細胞は多能性 (多分化能) であり得る。他の態様では、幹細胞は、血管芽細胞 (アンジオブラスト又はヘマンジオブラスト) であり得る。付加的な態様では、幹細胞は筋芽細胞であり得る。本明細書に記載の幹細胞は、幹細胞培養の標準の方法を使用して得ることができ、及び維持することができる。

## 【 0 0 5 9 】

もう一つの態様では、付加的な構成要素は、対象の心臓に与えることができる任意の既知の物質、または新たに発見された物質を含む薬であり得る。例えば、付加的な構成要素は、例えば、限定でなく、血小板凝集阻害薬、血液凝固阻止剤、及び血栓溶解薬等の抗血栓剤であり得る。実施例の血小板凝集阻害薬は、限定でなく例として、アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン、シロスタゾール、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、及びジピリダモールを含む。実施例の血液凝固阻止剤は、限定でなく例として、クマジン、アセノクマロール、フェンブロクモン、フェニンジオン、ヘパリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、アルガトロバン (Agratroban)、レピルジン、ビパリルジン、及びダビガトランを含む。実施例の血栓溶解薬は、限定でなく例として、アルテプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、アニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、及びウロキナーゼを含む。

## 【 0 0 6 0 】

さらなる態様において、付加的な構成要素はタンパク質であり得る。この態様では、付加的な構成要素は、哺乳動物 E C M に通常見られるような外因性タンパク質であり得る。従って、付加的な構成要素は、限定でなく例として、コラーゲン、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン (G A G) 鎖、糖タンパク、増殖因子、サイトカイン、細胞表面付随性タンパク質、細胞接着分子 (C A M)、血管新生増殖因子、内皮リガンド、マトリカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ、カドヘリン、免疫グロブリン、線維性コラーゲン、非線維性コラーゲン、基底膜コラーゲン、マルチプレキシン、小口ロイシンリッチプロテオグリカン、デコリン、パイグリカン、フィブロモジュリン、ケラトカン、ルミカン、エピフィカン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、パールカン、アグリカン、テストイカン、シンデカン、グリピカン、セルグリシン、セレクトイン、レクチカン、アグリカン、パーシカン、ニューロカン、プレピカン、細胞質ドメイン - 4 4 (C D - 4 4)、マクロファージ刺激因子、アミロイド前駆体タンパク質、ヘパリン、コンドロイチン硫酸 B (デルマタ

ン硫酸)、コンドロイチン硫酸A、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、フィブロネクチン(Fn)、テネイシン、エラスチン、フィブリリン、ラミニン、ニドゲン/エンタクチン、フィブリリンI、フィブリリンII、インテグリン、膜通型分子、血小板由来増殖因子(PDGF)、上皮細胞増殖因子(EGF)、形質転換増殖因子アルファ(TGF-α)、形質転換増殖因子ベータ(TGF-β)、線維芽細胞増殖因子2(FGF-2)(塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)とも呼ばれる)、トロンボスポンジン、オステオポンチン、アンジオテンシン変換酵素(ACE)または、血管上皮系増殖因子であり得ることが企図される。従って、一つ以上の細胞外基質組織に加えて、開示の細胞外基質材料は、コラーゲンI及びIII、エラスチン、ラミニン、CD44、ヒアルロナン、シンデカン、bFGF、HGF、PDGF、VEGF、Fn、テネイシン、ヘパリン、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸B、インテグリン、デコリン、TGFβ、またはそれらの組み合わせを含み得る。

10

#### 【0061】

細胞外基質材料がいったん対象の体内に入れば、細胞外基質材料の少なくとも一部が宿主組織に統合され、近似のネイティブ材料と同様の特性を発達させることが企図される。具体的に、細胞外基質材料は、対象の血液供給と細胞の連絡をすることができる。細胞外基質材料の少なくとも70パーセントが、宿主組織に完全に統合することが企図される。より好適に、細胞外基質材料の少なくとも80パーセントが、宿主組織に完全に統合することが企図される。最も好適に、細胞外基質材料の少なくとも90パーセントが、宿主組織に完全に統合することが企図される。

20

#### 【0062】

細胞外基質材料は、米国特許第5,554,389号(UBS)、米国特許第6,099,567号(SS)、及び米国特許第6,379,710号(LBM)、加えて、米国特許第4,902,508号、米国特許第4,956,178号、米国特許第5,275,826号、米国特許第5,516,533号、米国特許第5,573,784号、米国特許第5,711,969号、米国特許第5,755,791号、米国特許第5,955,110号、米国特許第5,968,096号、米国特許第5,997,575号、及び米国特許第6,653,291号(SIS)(それらは全体が参照により具体的に組み入れられる)に記載されているように取り入れられ、処理されることが企図される。一つの態様において、本明細書に記載された弁12及び縫合リング40は、細胞外基質材料のシートから打ち抜くことができることが企図される。例えば、限定することなく、図1A及び1Bに図示された弁12、及び図3Cに図示された縫合リングは、実質的に平面の細胞外基質材料のシートから打ち抜くことができることが企図される。付加的な態様では、弁12と縫合リング40とは連続的であり、基質材料の平面の積層シートから形成、または打ち抜くことができる。もう一つの態様では、細胞外基質材料は、単一のシート、多層のシート、または、シート状の弁葉部の形成に適したいくつかの他の細胞外基質の形態であり得る。限定でなく例として、弁12及び縫合リング40は、それよりも大きい2層のラミネートシート、3層、4層、5層、6層、7層、8層、9層及び10層のラミネートシートから打ち抜くことができる。さらに、細胞外基質材料が、弁を置換するために適した幅で選択的に形成され得ることが企図される。

30

40

#### 【0063】

さらなる態様において、弁12及び縫合リング40の細胞外基質材料は、好ましい弾性率を有することがある。例えば、限定でなく、細胞外基質材料の好ましい弾性係数は約5ないし約15の範囲にあり、より好適に、約7ないし約13の範囲にあり、最も好適に、約8ないし約12の範囲にある。好ましい弾性係数は、弁を移植する部位の周囲のネイティブ組織の弾性係数に実質的に対応するように選択され、それによって弁の宿主組織への統合を向上させることが企図される。限定でなく例として、膀胱粘膜下層、小腸粘膜下層、胃粘膜下層、及び肝臓基底膜等の細胞外基質材料のソースは、好ましい弾性係数に応じて選択され得ることが企図される。

#### 【0064】

50

一つの態様において、図 8 A は、本明細書に記載のように、丸めた細胞外基質材料ピースから構成される縫合リング 40 を図示する。この態様では、丸めた細胞外基質材料のピースは、断面のコア 42 を画成する。縫合リング 40 は、縫合リングの二つの端部が互いに取付けられる取付け点 44 を有する。もう一つの態様では、図 8 B を参照して、縫合リング 40 は、堅く構成された細胞外基質材料の巻物により画成され得る。この態様では、細胞外基質材料はそれ自身が折り畳まれて、縫合又は接着又は他の取付け手段を使って点 46 において取付けられ得る。縫合リング 40 は、それ自身に取付けられたとき、結果として生じるティアドロップ型の縫合リングの形態を示す断面のコア 48 を有することがある。もう一つの態様では、図 8 C に図示されているように、縫合リングは、複数の細胞外基質材料の積層されたシート 52 から形成され得る。細胞外基質材料の複数のシート 52 は、本明細書に記載されているように、複数のタイプの細胞外基質材料を含み得ることが企図される。さらに、細胞外材料のシート 52 は、二つの構造を積層する任意の従来の生体適合性方法を使用して、一緒に積層され得ることが企図される。例えば、細胞外材料のシート 52 は、生分解性材料を使用して一緒に積層され得ることが企図される。

10

20

30

40

50

#### 【0065】

実施態様において、縫合リング 40 は、本明細書に記載のように、弁 12 の外縁部 15 によって画成される取付け面に取付けられ得ることが企図される。さらに、弁 12 の外縁部 15 は、本明細書に記載のように、縫合リング 40 と同じやり方で形成することができ、それによって取付け面を画成し、取付け面は縫合リングに取付けるために構成され、または、弁輪 2 の内側面に直接取付けるために構成され得ることが企図される。

#### 【0066】

付加的な態様において、縫合リングが、弁輪によって画成される範囲に比べて最小の幅を有する場合があることが企図される。この態様では、縫合リングの幅は約 5 mm 未満、より好適には、約 1 mm 未満であり得る。さらに、縫合リングと弁輪との間の締め込みは、縫合リングの最小限の幅と相俟って、弁を付勢された配置で取付けたあとに、血流を調整するために利用出来る内腔の部分を最大化し得ることが企図される。

#### 【0067】

縫合リングの細胞外基質材料は、三枚の弁葉の弁、または、肺動脈弁、大動脈弁、僧帽弁、又は三尖弁等の他の弁の弁葉とともに使用できることが企図される。縫合リングは、機械弁又は生体弁とともに使用することができる。

#### 【0068】

細胞外基質材料を含むことに加えて、縫合リング 40 は、さらに、金属、または従来の金属又は合金の混合物を含み得る。一つの態様では、縫合リングはまた、限定でない例として、ニチノール等の形状記憶アクティブ (shape memory activated) (SMA) 材料、又は他の従来の SMA 材料を含むことがある。縫合リングは、限定でない例として、シリコン、ゴム、プラスチック等のような、合成材料、高分子材料であり得ることが企図される。一つの態様では、縫合リングは、カテーテルの管材のように、管材の強化プラスチック内に金属線の網状の支持体を埋め込んで構成され得る。もう一つの実施態様では、縫合リングは、細胞外基質材料及び従来の高分子材料を含むことがある。この態様では、細胞外基質材料はエレクトロスピンニング (電界紡糸) プロセスを受け、その後高分子材料に適用されて、縫合リングを形成し得ることが企図される。

#### 【0069】

一つの態様では、縫合リングは、生分解性材料を含み得ることが企図される。この態様では、生分解性材料は、細胞外基質材料が対象の宿主組織に顕著に統合した後、分解するよう構成され得ることが企図される。より一般的に、縫合リングは、縫合リングの記述において特定された目的に適合する任意の材料から成ってよいことが企図される。さらに、縫合リングの機能性が、縫合リングが十分な柔軟性を有して縫合リングのより大きい周縁を、弁輪のより小さい周縁へ、非平面の取付け形態において配置できることを確実にすることによって維持され得ることが企図される。

#### 【0070】

さらに、各々の縫合リングの形態は、様々な利点を与えることが企図され、様々な弁は、様々な変形の縫合リングにより適切に向いており、または、あまり適切に向いていないであろうことが企図される。例えば、細胞外基質が丸められた縫合リング40は、リングがそれ自身に取付けられる点を有する。この取付け点は縫合リングにおける弱点であると考えられ、リングは、取付け点でリングが曲がったりほどけたりしないよう、特別な注意と補強で、それ自身と弁輪に取付けられる必要があることが企図される。従って、縫合リングが、単一のと看、非管状であるので、リングの弁輪への取付けは、その形態のその態様に対する付随する注意を要するであろうことが企図される。一つの態様では、リング40を囲む縫合を行うことは、リングを弁輪に確実に取付けるであろうことが具体的に企図される。任意で、リング自体を貫通する縫合が使用され得る。この固定手順は、細胞外基質材料の高密度の性質、及び頑丈な性質により困難である場合がある。しかしながら、縫合は、外科医の状況判断によって従来の縫合、又はマツレス縫合で達成され得ることが企図される。

10

#### 【0071】

まださらに、弁の取付けは、開心術なしに経皮的に達成され得ることが企図される。使用するとき、弁は、欠陥のある弁が取り除かれたあとに置換する部位に案内され、縫合リングが、外科医に手技を示すカメラの視野内で体内での手技を可能にする視覚化手法を使用し、本明細書に記載のように付勢された配置で、系統的に縫合され、または、別のやり方で弁輪の領域に取付けられ得る。

20

#### 【0072】

さらなる態様において、本明細書に記載のように、弁及び置換弁葉部を使用して、弁輪を有する内腔での流体の流れを制御する方法が提供される。一つの態様では、方法は、本明細書に記載の弁葉部の特性を有する少なくとも一つの置換弁葉部を提供する工程を含む。もう一つの態様では、方法は、少なくとも一つの置換弁葉部を弁輪に好ましい配置で確実に取付ける工程を含む。少なくとも一つの弁葉部は、対象の心臓の弁輪に位置する、血液の供給に欠陥のある単一の弁葉部を置換するために使用される単一の弁葉部を含み得ることが企図される。さらに、少なくとも一つの置換弁葉部は、少なくとも一つの弁葉部と対象の血液供給との間で細胞の連絡を可能にすることにより、対象内で血管の発生を促進し得ることが企図される。従って、さらに、その少なくとも一つの置換弁葉部が、好ましい配置で対象の心臓内に取付けた後で、事実上、ネイティブの弁葉のように振る舞う場合があることが企図される。

30

#### 【0073】

もう一つの態様では、方法は、本明細書に記載のように、弁を提供する工程を含む場合がある。この態様では、方法は、本明細書に記載のように、弁の外側部分を弁輪に、付勢された配置で確実に取付ける工程を含み得る。任意で、付加的な態様では、弁は、本明細書に記載のように、縫合リングを含み得る。この態様では、方法は、縫合リングの外側部分を弁輪に、本明細書に記載のように、弁が付勢された配置になるよう確実に取付ける工程を含み得る。

#### 【0074】

さらなる態様では、本明細書に記載のような弁を含むキットが組み合わせられる場合がある。任意で、キットは、本明細書に記載のような縫合リングを含み得る。付加的に、本明細書に記載された縫合リングが、任意の数の弁を取付けるために、別々に提供され得ることが企図される。

40

#### 【0075】

#### コンセプトの裏付けとしての実験データ

一つの長期間の動物実験において、4匹の臨床的に正常なブタが、ブタの小腸粘膜下層の心臓の肺動脈弁弁葉部としての有効性を調べるために使用された。Matheny、その他、Porcine Small Intestine Submucosa as a Pulmonary Valve Leaflet Substitute、The Journal of Heart Valve Disease 2000; 9:769-775。この実験において、各々のブタは、切除されてブタの小腸粘膜下層組織から形成された弁葉部に置換された一つの肺動脈弁弁葉

50

部を有していた。弁葉部は、縫合線を使用して、弁輪内に固定された。ブタは個別に、弁葉部の移植のあと、５６日、６３日、８８日、及び１１１日で犠牲にされた。

【００７６】

移植後６３日に取り除かれた弁葉部は、全体の縫合線に沿って弁輪に確実に取付けられた。一つの穿孔が存在したが、弁葉の完全な器質化（organization）が観察された。弁葉部の頂点部分は、成熟した、適度に高密度な線維性結合組織から構成され、弁葉部の根本部分は、密度の低い粘液性の組織を有していた。弁葉部の完全な内皮組織形成（endothelialization）が観察された。

【００７７】

移植後８８日に取り除かれた弁葉部もまた、全体の縫合線に沿って弁輪に確実に取付けられた。穿孔は存在せず、弁葉部の根本部分は、細胞の成熟した結合組織であった。弁葉部の頂点部分は、移植後６３日に取り除かれた弁葉部と比較して、顕著に大きかった。頂点部分は、高密度のフィブリン網（器質化血栓）で、血清、細胞残屑、及び白血球から成る主として無細胞の小結節を形成していた。内皮細胞の弁葉部の被覆は持続的であった。

10

【００７８】

移植後１１１日に取り除かれた弁葉部は、血栓の痕跡無く、全体の縫合線に沿って弁輪に確実に、及び連続的に取付けられた。弁葉部が、正常な弁葉の組織と同様の全体特性を有することが観察された。具体的に、弁葉部が、組織学的に同一視することができる特徴を有することが観察され、生細胞の不明瞭な層を含むコラーゲン組織から成っていた。弁葉部の組織学的な器質化は、隣接するネイティブな弁葉に見られる器質化に匹敵するものだった。弁葉部の表面は、内皮細胞で完全に囲まれていた。

20

【００７９】

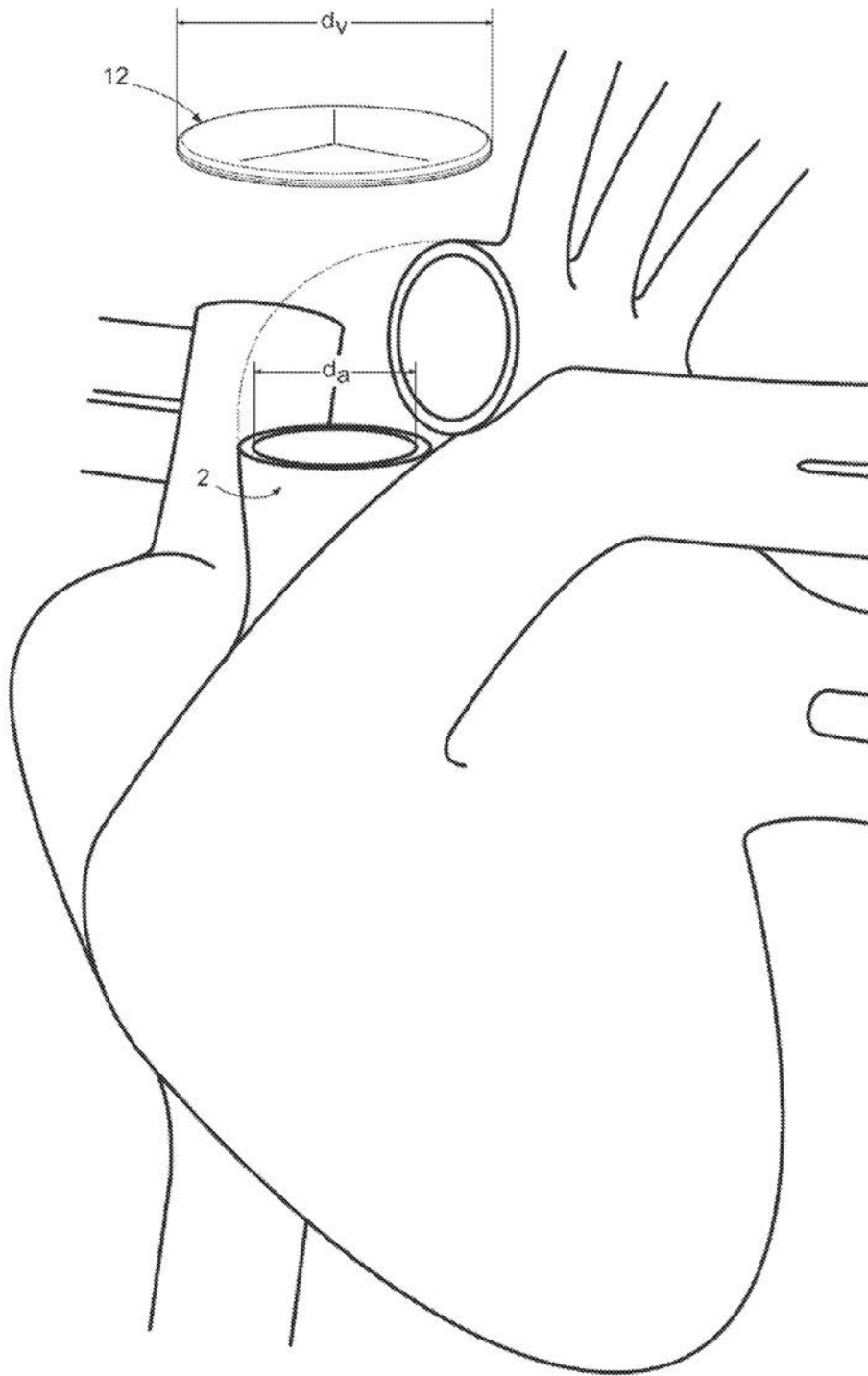
本発明のいくつかの実施形態が前述の詳細な説明に開示されたが、本発明に関連し、前述の記載及び関連する図に含まれる教示の利益を有する本発明の多くの修正及び他の実施形態が念頭に浮かぶであろうことが当業者に理解される。従って本発明は、本明細書に開示された具体的な実施形態に限定されず、本発明の多くの修正及び他の実施形態が本発明の範囲に含まれることを意図するものであることが理解される。さらに、本明細書では具体的な用語が用いされたが、それらは、単に一般的及び説明的な意味で使用されたのであり、記載された発明を限定する目的で使用されたのではない。

【００８０】

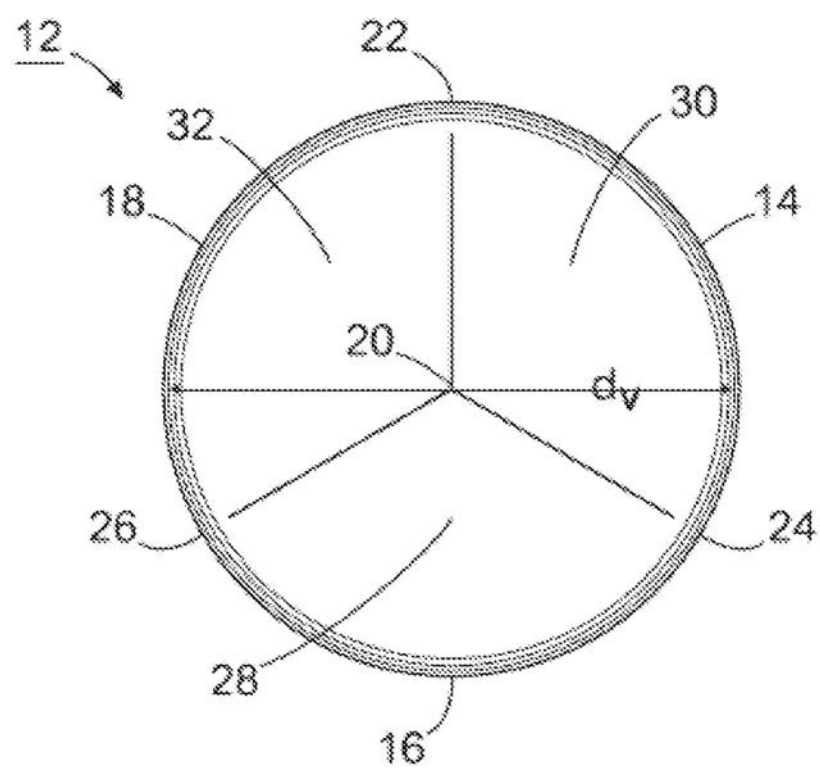
様々な刊行物が本明細書において参照される。それら刊行物はそれら全体が、開示されたシステム及び方法に関連する技術水準をより十分に記載するために、参照により本願明細書に組み入れられる。開示された参照はまた、参照に依存する文中で検討されたそれらに含まれる材料について、参照により個別具体的に本明細書に組み入れられる。

30

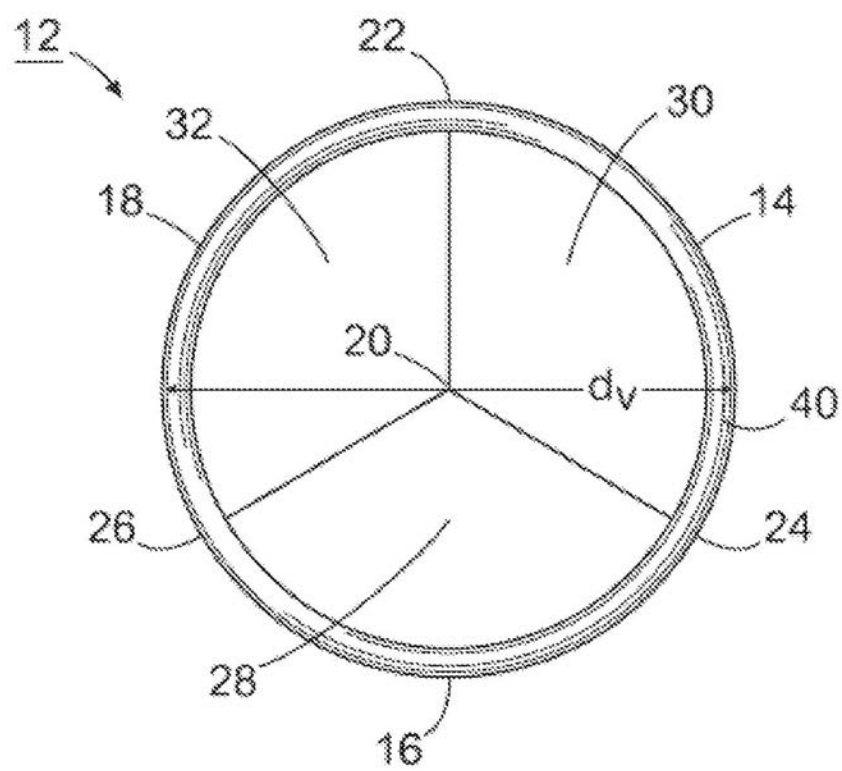
【図 1】



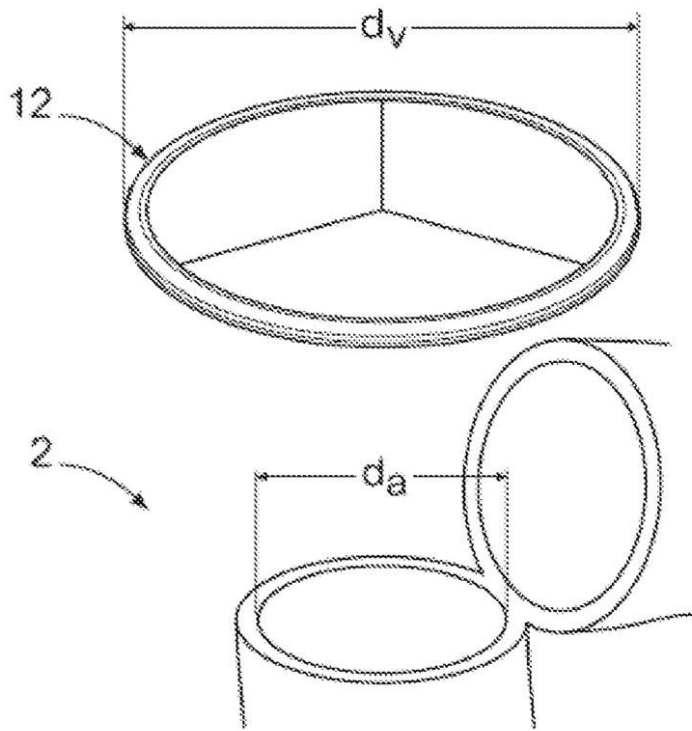
【図 2 A】



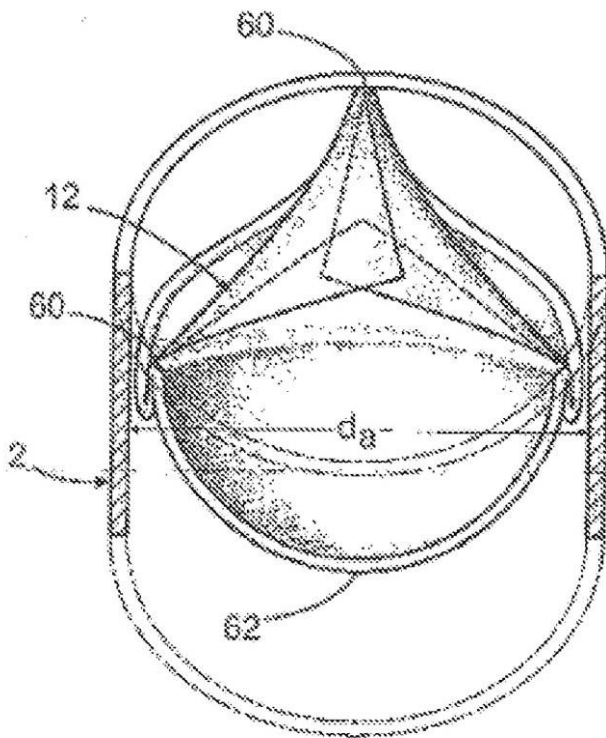
【図 2 B】



【図 3 A】

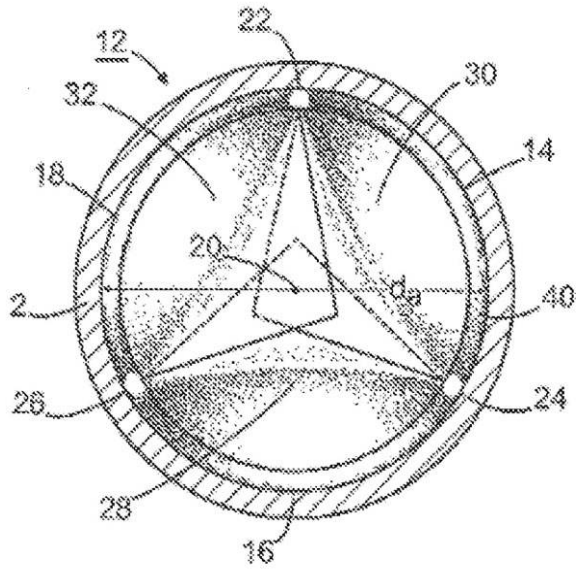


【図 3 B】

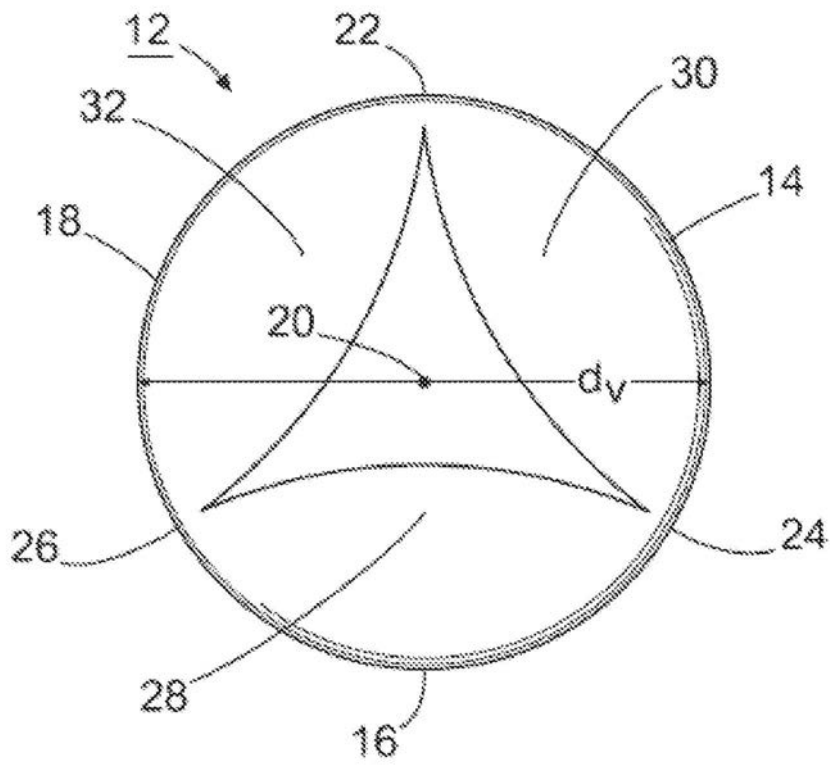




【図 3 C】

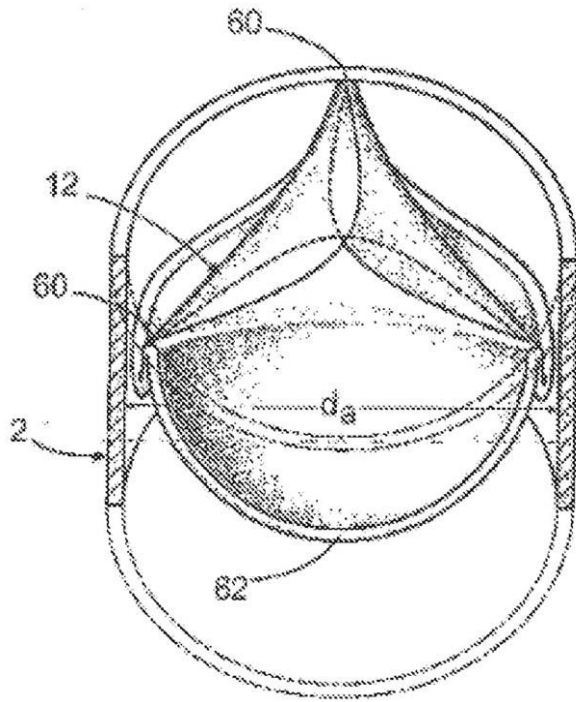


【図 4 A】

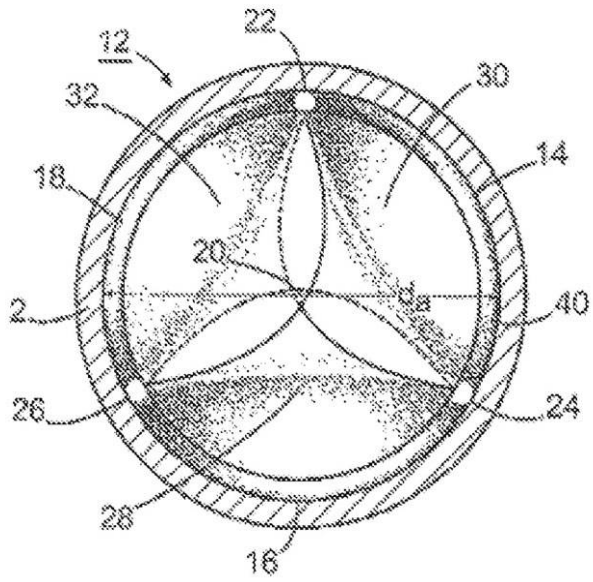




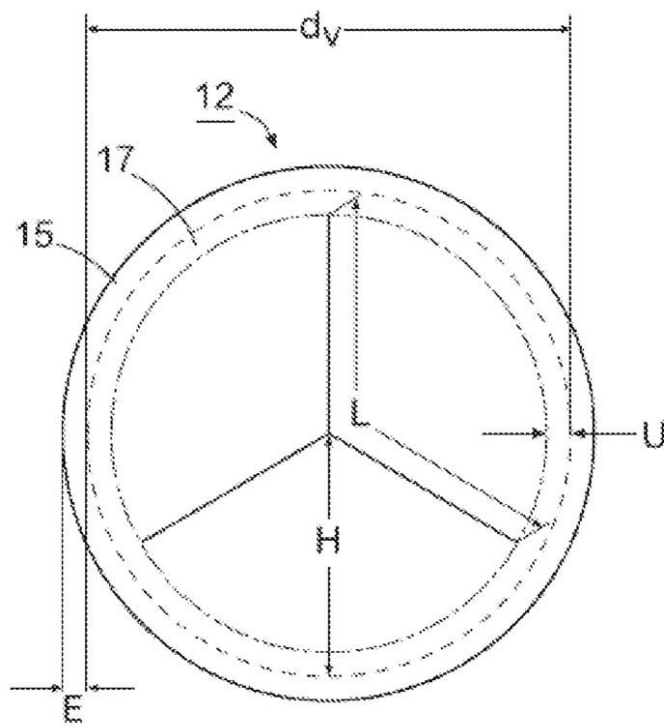
【図 5 B】



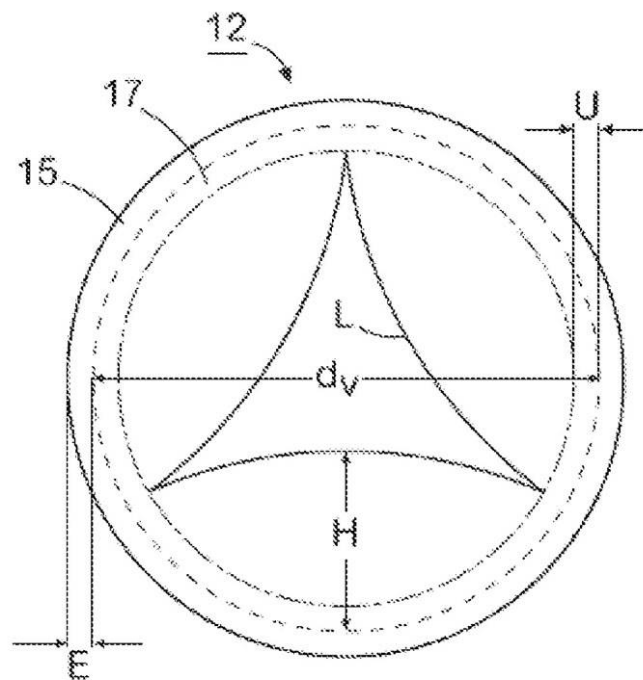
【図 5 C】



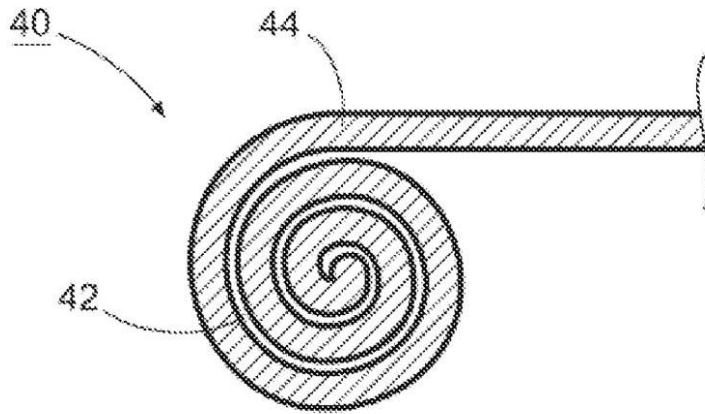
【 図 6 】



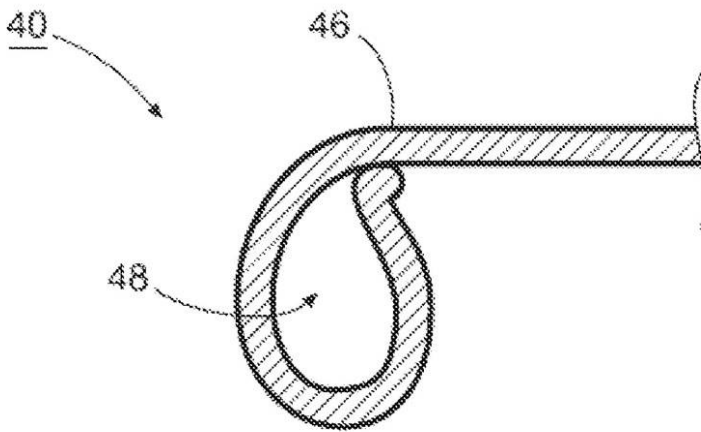
【 図 7 】



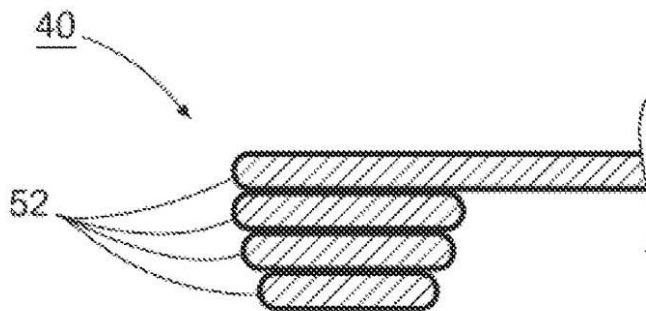
【図 8 A】



【図 8 B】



【図 8 C】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/50019

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61F 2/24 (2011.01) USPC - 623/2.13 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61F2/24 (2011.01) USPC - 623/2.13 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched A61F2/00, 2/01, 2/02 623/2.1, 2.12, 2.14, 2.17, 2.19, 2.36, 2.41, 2.42 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Search Terms: Heart, valve, annulus, ring, nitinol, shape, memory, diameter, circumference, larger, greater, bigger, prosthetic, replacement, artificial, cut, stamp, sheet, flat, planar, electrospin, ecm, extracellular matrix		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0157170 A1 (MATHENY) 18 June 2009 (18.06.2009) Entire document, especially Abstract, para[0015]- para[0021], para[0034]- para[0036] and FIGS. 1-2.	1-38
Y	US 2004/0186558 A1 (PAVCNIK et al.) 23 September 2004 (23.09.2004) Abstract, para[0006] and para[0085], para[0090], para[0104]- para[0107].	1-38
Y	US 2009/0132037 A1 (HOFFMAN et al.) 21 May 2009 (21.05.2009) Abstract, para[062] and para[0071].	9 and 11
Y	US 2010/0174351 A1 (NG et al.) 08 July 2010 (08.07.2010) Abstract, para[0017]- para[0018], para[0047], para[0094] and para[0110]- para[0113].	21
A	US 2009/0157177 A1 (MATHENY) 18 June 2009 (18.06.2009) Entire document.	1-38
A	US 2009/0319038 A1 (GURSKIS et al.) 24 December 2009 (24.12.2009) Entire document, especially para[0041] and para[0084].	1-38
A	US 4,535,483 A (KLAWITTER et al.) 20 August 1985 (20.08.1985) Entire document.	1-38
A	US 2005/0055086 A1 (STOBIE) 10 March 2005 (10.03.2005) Entire document.	1-38
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 12 December 2011 (12.12.2011)		Date of mailing of the international search report <b>22 DEC 2011</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72)発明者 マテニー、ロバート・ジー

アメリカ合衆国ジョージア州 3 0 0 9 2、ノークロス、リバー・ボトム・ドライブ 4 3 7 0

Fターム(参考) 4C097 AA27 BB01 CC01 CC11 DD01 SB02