

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2003年1月16日 (16.01.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/004089 A1

(51)国際特許分類?: A61M 29/02

(21)国際出願番号: PCT/JP02/06767

(22)国際出願日: 2002年7月4日 (04.07.2002)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2001-206665 2001年7月6日 (06.07.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都 渋谷区 帯ヶ谷2丁目44番1号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 石井直樹 (ISHII,Naoki) [JP/JP]; 〒259-0151 神奈川県 足柄上郡中井町 井ノ口 1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 外川秀幸 (TOGAWA,Hideyuki) [JP/JP]; 〒259-0151 神奈川県 足柄上郡中井町 井ノ口 1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).

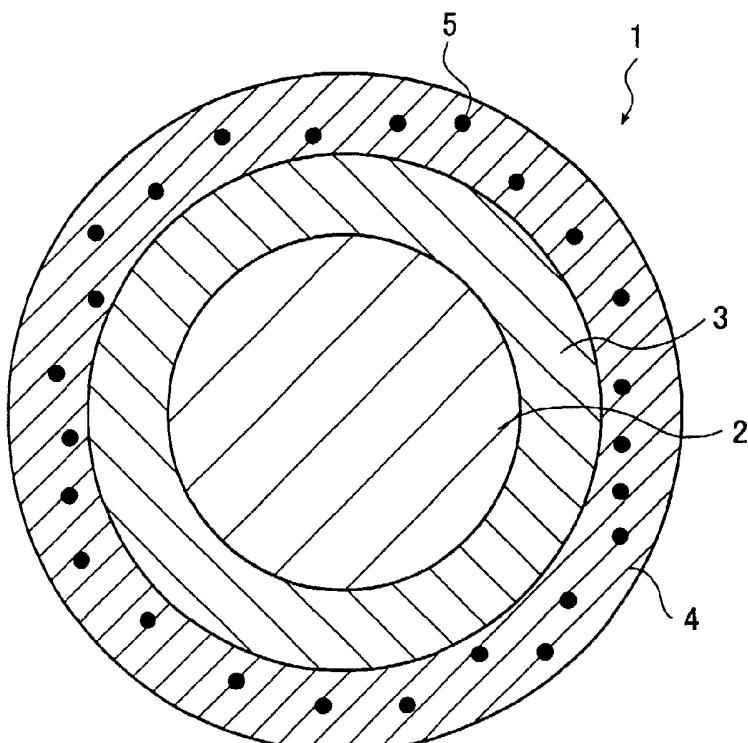
(74)代理人: 渡辺 望稔, 外 (WATANABE,Mochitoshi et al.); 〒101-0032 東京都 千代田区 岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,

[続葉有]

(54)Title: STENT

(54)発明の名称: ステント



(57)Abstract: It is intended to provide a stent which can be held in a stable state without any degradation or deterioration of a physiologically active biological substance and, in case of being left in a lesion site, can be gradually released over a long period of time without quickly releasing the physiologically active biological substance within a short time. A stent 1 involving a cylindrical stent body (2) having openings at both ends in the longitudinal direction; and a sustained-release coating of a physiologically active biological substance formed on the surface of the stent body. The coating is composed of a physiologically active biological substance layer (3) formed so as to cover the surface of the stent body; and a polymer layer (4) formed on the physiologically active biological substance layer (3) so as to cover the physiologically active biological substance layer (3), characterized in that the physiologically active biological substance layer (3) contains at least

one fat-soluble physiologically active biological substance and the polymer layer (4) contains a polymer compatible with the physiologically active biological substance and fine particles (5) with a particle diameter of 5 μ m or less distributed in the polymer.

[続葉有]

WO 03/004089 A1



NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態で担持させることができあり、なおかつ病変部に留置した後、生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることはなく、長期間にわたって少しづつ放出されるステントを提供する。

ステント1は、その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状のステント本体2と、該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティングと、を含み、前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面を覆うように形成された生物学的生理活性物質層3と、前記生物学的生理活性物質層3上に、該生物学的生理活性物質層3を覆うように形成されたポリマー層4よりなり、前記生物学的生理活性物質層3は、少なくとも一種類の脂溶性の生物学的生理活性物質を含有し、前記ポリマー層4は、前記生物学的生理活性物質と相溶性を有するポリマーと、該ポリマー中に分散された粒径5μm以下の微粒子5と、を含むことを特徴とする。

明細書

ステント

5 技術分野

本発明は、血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔に生じた狭窄部もしくは閉塞部に留置することにより、これら病変部を開存状態に維持するステントに関する。より具体的には、ステント表面から病変部の再狭窄抑制効果を有する生物学的生理活性物質を徐放、すなわち少量ずつ長期間にわたって放出することにより、これら病変部を長期にわたって開存状態に維持することができるステントに関する。

背景技術

一つの例として、虚血性心疾患に適用される血管形成術について説明する。

15 我が国における食生活の欧米化が、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）の患者数を急激に増加させていることを受け、それらの心疾患を治療する方法として経皮的経血管的冠動脈形成術（P T C A）が施行され、飛躍的に普及してきている。現在では、技術的な発展により適用症例も増えており、P T C Aが始まった当時の限局性（病変の長さが短いもの）で一枝病変（1つの血管にのみ狭窄がある病変）のものから、より遠位部で偏心的で石灰化しているようなもの、そして多枝病変（2つ以上の血管に狭窄がある病変）へとP T C Aの適用が拡大されている。P T C Aとは、患者の脚または腕の動脈に小さな切開を施して

イントロデューサーシース（導入器）を留置し、イントロデューサーシースの内腔を通じて、ガイドワイヤを先行させながら、ガイドカテーテルと呼ばれる長い中空のチューブを血管内に挿入して冠状動脈の入口に配置した後ガイドワイヤを抜き取り、別のガイドワイヤとバルーンカテーテルをガイドカテーテルの内腔に

5　挿入し、ガイドワイヤを先行させながらバルーンカテーテルをX線造影下で患者の冠状動脈中を血管の狭窄部または閉塞部である病変部まで進めて、バルーンを病変部内に位置させて、その位置で医師がバルーンを所定の圧力で30～60秒間、1回或いは複数回膨らませる手技である。これにより、病変部の血管内腔は拡張され開存状態を維持し、それにより血管内腔を通る血流は増加する。しかし

10　ながら、カテーテルによって血管壁が傷つけられたりすると、血管壁の治癒反応である血管内膜の増殖が起こり30～40%程度の割合で再狭窄が報告されている。

　　この再狭窄を予防する方法は、これまで確立されるに至っていないが、ステントやアテローム切除カテーテル等の器具を用いる方法等が検討され、ある程度の

15　成果をあげている。ここで言うステントとは、血管あるいは他の管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄部もしくは閉塞部である病変部を拡張し、その内腔を開存状態に維持するためにそこに留置することができる中空管状の医療用具である。それらの多くは、金属材料または高分子材料よりなる医療用具であり、例えば金属材料や高分子材料よりなる

20　中空管状体の側面に細孔を設けたものや、金属材料のワイヤや高分子材料の繊維を編み上げて円筒形に成形したもの等様々な形状のものが提案されている。ステント留置の目的は、PTCA等の手技を施した後に起こる再狭窄の予防、お

およびその低減化を狙ったものであるが、これまでのところステントのみでは狭窄を顕著に抑制することができていないのが実情である。

そして近年では、このステントに抗癌剤等の生物学的生理活性物質を担持させることによって、管腔内のステントを留置した部位でこの生物学的生理活性物質
5 を局所的に徐放させ、再狭窄率の低減化を図る試みが盛んに提案されている。例えば、特開平8－33718号公報にはステント本体の表面に治療のための物質（生物学的生理活性物質）とポリマーの混合物をコーティングしたステントが、また特開平9－99056号公報にはステント本体の表面に対生物作用材料層（生物学的生理活性物質層）を設け、さらにこの対生物作用材料層の表面
10 にポリマー製の多孔質材料層を設けたステントが、それぞれ提案されている。

しかしながら、特開平8－33718号公報で提案されているステントは、治療のための物質（生物学的生理活性物質）がポリマー中に取り込まれているため、ポリマーが生物学的生理活性物質に対して化学的に作用することで生物学的生理活性物質が分解、劣化してくるという問題、すなわち生物学的生理活性物質の安定性という点で問題が生ずる。一例を挙げると、ポリ乳酸をポリマーとして選択した場合、ポリ乳酸は生体内で分解される性質を持つため、単に生物学的生理活性物質を体内で放出するという点では優れた機能を発揮するが、一方でこのポリ乳酸は分解される時に酸を発生するという性質を持っている。従って、生物学的生理活性物質として酸に弱いものを選択した場合、ポリ乳酸が分解される
15 ことにより、生物学的生理活性物質が分解、劣化してくるという問題が生ずる。

また、生体内での分解速度が速いポリマーを選択した場合、短期間（留置後、数日内）で生物学的生理活性物質が全て放出してしまうため、血管内腔の再狭窄を

充分抑制することができないという問題が出てくる。従って、生物学的生理活性物質の分解、劣化を避け、なおかつ生物学的生理活性物質が長期間（留置後、数週間から数ヶ月）にわたって放出されるようにするために、特開平8-33718号公報で提案されているタイプのステントは、ポリマーと生物学的生理活性物

5 質の組み合わせという点で、選択範囲が限定されるという問題がある。

一方、特開平9-99056号公報で提案されたステントは、対生物作用材料層（生物学的生理活性物質層）とポリマー層が別の層に分かれているため、ポリマーによる生物学的活性物質の分解、劣化という点では不安はないが、生物学的生理活性物質を覆っているポリマー層に多孔体を使用しているため、

10 ポリマー層の一端から他端まで通路が形成されており、生体内に挿入する前の段階、すなわち製造された時点から、既に生物学的生理活性物質層がステント外雰囲気（ポリマー層の外側）にさらされてしまうことになる。従って、このような構造のステントは、病変部に留置する前に、生物学的生理活性物質が多孔体の通路を通ってステントの外側に放出してしまう可能性がある。また、病変部に留置し

15 た後も、生物学的生理活性物質が短期間（留置後、数日内）で急激に放出されるという現象、すなわち初期バーストが起こりやすく、生物学的生理活性物質を徐放、すなわち少量ずつ長期間（留置後、数週間から数ヶ月）にわたって放出させることが難しいという問題もあった。

20 発明の開示

従って、本発明の目的は、生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態でステント本体に担持させることができあり、なおかつ病

変部に留置した後、生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることがなく、生物学的生理活性物質を徐放、すなわち、長期間にわたって少しづつ放出することができるステントを提供することにある。

すなわち、このような目的は、下記（1）～（12）の本発明により達成され
5 る。

（1） 生体内の管腔に留置するためのステントであって、
その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状
のステント本体と、
該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティン
10 グと、を含み、

前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面を覆うように形成された
生物学的生理活性物質層と、

前記生物学的生理活性物質層上に、該生物学的生理活性物質層を覆うように形
成されたポリマー層よりなり、

15 前記生物学的生理活性物質層は、少なくとも一種類の脂溶性の生物学的生理活
性物質を含有し、

前記ポリマー層は、前記生物学的生理活性物質と相溶性を有するポリマーと、
該ポリマー中に分散された粒径5μm以下の微粒子と、を含むことを特徴とする
ステント。

20 （2） 前記ステント本体が金属材料で形成されていることを特徴とする
上記（1）に記載のステント。

（3） 前記ステント本体が高分子材料で形成されていることを特徴とする

上記（1）に記載のステント。

（4） 前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみで形成されていることを特徴とする上記（1）ないし（3）のいずれかに記載のステント。

（5） 前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、
5 抗リウマチ剤、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗アレルギー剤、レチノイド、抗酸化剤、抗炎症剤のいずれかであることを特徴とする上記（1）ないし（4）のいずれかに記載のステント。

（6） 前記生物学的生理活性物質は、分子量が600以下であることを特徴とする上記（1）ないし（5）のいずれかに記載のステント。

10 （7） 前記ポリマー層を形成するポリマーが、シリコーン系ポリマーであることを特徴とする上記（1）ないし（6）のいずれかに記載のステント。

（8） 前記微粒子が、分子量1000以下の低分子量の水溶性の塩であることを特徴とする上記（1）ないし（7）のいずれかに記載のステント。

（9） 前記低分子量の塩が、塩化ナトリウムであることを特徴とする上
15 記（8）に記載のステント。

（10） 前記微粒子は、水不溶性の物質であることを特徴とする上記（1）ないし（7）のいずれかに記載のステント。

（11） 前記水不溶性の物質は、シリカフィラーであることを特徴とする上記（10）に記載のステント。

20 （12） 前記水不溶性の物質は、ポリテトラフルオロエチレンであることを特徴とする上記（10）に記載のステント。

図面の簡単な説明

図1は、本発明のステントの一様態を示す側面図である。

図2は、図1の線A-Aに沿って切断した拡大横断面図である。

図3は、図1の線B-Bに沿って切断した部分拡大縦断面図である。

5 図4は、図3と同様の図であって、ポリマー層における微粒子の分散が異なる
態様を示す。

図5は、実施例でシンバスチンのポリマー膜の透過速度を測定した際に用いた
装置の模式図である。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明のステントを添付図面に示す好適な実施の形態に基づいて詳細に
説明する。

本発明のステントは、ステント本体と、該ステント本体の表面を覆うように形
成された徐放性コーティングと、を含む。

15 図1は、本発明のステントの一態様を示す側面図であり、図2は図1の線A-
Aに沿って切断した拡大横断面図、図3は図1の線B-Bに沿って切断した部分
拡大縦断面図である。

図2および図3に示すように、本発明のステント1では、ステント本体を構成
する線状部材2の表面上に、該ステント本体を構成する線状部材2を覆うように
20 生物学的生理活性物質層3が形成されており、生物学的生理活性物質層3
上には、該生物学的生理活性物質層3を覆うようにポリマー層4が形成されてい
る。但し、生物学的生理活性物質層3は、ステント本体を構成する線状部材2の

表面全体を覆うことは必ずしも必要ではなく、ステント本体を構成する線状部材 2 の表面の少なくとも一部を覆っていればよい。したがって、円筒体であるステント本体の外側表面に相当する線状部材 2 の表面のみが生物学的生理活性物質層 3 で覆われていたり、その反対にステント本体の内側表面に相当する線状部材 2 の表面のみが生物学的生理活性物質層 3 で覆われていたのでもよい。一方、生物学的生理活性物質層 3 は、必ずポリマー層 4 で覆われている。

ステント 1 を構成する各構成要素について、以下により詳細に説明する。

ステント本体は、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体である。円筒体の側面は、その外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡縮可能な構造になつており、血管のような脈管、または胆管等の生体管腔内に留置され、その形状を維持する。

図 1 に示す態様において、ステント本体は、弾性線材 2 からなり、内部に切り欠き部を有する略菱形の要素 1 1 を基本単位とする。複数の略菱形の要素 1 1 が、略菱形の形状がその短軸方向に連続して配置され結合することで環状ユニット 1 2 をなしている。環状ユニット 1 2 は、隣接する環状ユニットと線状の弾性部材 1 3 を介して接続されている。これにより複数の環状ユニット 1 2 が一部結合した状態でその軸方向に連続して配置される。ステント本体（ステント） 1 は、このような構成により、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体をなしている。ステント本体（ステント） 1 は、略菱形の切り欠き部を有しており、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡縮可能な構造になっている。

ただし、本発明において、ステント本体は図示した態様に限定されず、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体であって、その側面上に、外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡縮可能な構造を広く含む。

- 5 このような径方向の拡縮可能な構造のステント本体の具体例としては、例えば特開平9-215753号公報、特開平7-529号公報に開示されているような弾性線材をコイル状に屈曲させて、それを複数接続して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；特表平8-502428号公報および特表平7-500272号公報に開示されているような、弾性線材をジグザグ状に屈曲させてそれを複数接続して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；特表2000-501328号公報および特開平11-221288号公報に開示されているような、弾性線材をへび状平坦リボンの形に曲げて、これをマンドリルにヘリックス状に巻きつけて円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；
- 10 15 特表平10-503676号公報に開示されているような、図1のステント本体とは切欠部の形状が異なり、メアンダー（m e a n d e r）模様の形状であるメッシュ状の構造をしたステント本体；特表平8-507243号公報に開示されているような、板状部材をコイル状に屈曲させて円筒形状にされた例で隣接するコイル部分間のすき間が切欠部をなすステント本体等が挙げられる。また、
- 20 特公平4-68939号公報には、弾性板状部材をらせん状に成形して円筒形状にされた例で隣接するらせん部分のすき間が切欠部をなすステント本体、弾性線材を編組して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなす

ステント本体を含む複数の異なる構造を有する円筒形状のステント本体等が例示される。この他、ステント本体は、板バネコイル状、多重螺旋状、異型管状等であってもよい。また、特公平4-68939号公報の図2(a), (b)には弹性板状部材を渦巻き状に曲げて円筒形状にしたステント本体が記載されているが、このように円筒体の側面に切欠部を有しないが、円筒体の径方向に拡縮変形可能に構成された円筒形状のステント本体も本発明のステント本体として使用することができる。これら上記の全ての文献および特許出願は、引用することで本明細書の一部をなす。

留置後のステント本体の拡張手段は、特に限定されず、自己拡張型、すなわち10 細く小さく折り畳んだステント本体を保持している力を除くことで、自らの復元力で半径方向に拡張するタイプのものであってもよく、バルーン拡張型、すなわちステント本体を内側からバルーンを拡張して外力によって半径方向に拡張するタイプのものであってもよい。

ステント本体の材料としては、高分子材料、金属材料、炭素繊維、セラミック15 等が挙げられ、ある程度の剛性と弾性を有するものであれば特に制限はないが、生体適合性を有する材料であることが好ましい。

具体的には、高分子材料としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、セルロースアセテート、セルロースナイトレート等のセルロース系ポリマー、20 ポリテトラフルオロエチレン、テトラフルオロエチレン-エチレン共重合体等の含フッ素ポリマー等が挙げられる。金属材料としては、例えばステンレス、タンタル、チタン、ニッケルチタン合金、タンタルチタン合金、ニッケルアルミ

ニウム合金、インコネル、金、プラチナ、イリジウム、タングステン、コバルト系合金等が挙げられる。ステンレス鋼の中では、最も耐食性が良好であるSUS316Lが好適である。

ステント本体は、上記例示した材料から、その適用箇所または拡張手段に応じて適宜選択した材料により好適に形成することができる。例えばステント本体を金属材料で形成した場合、金属材料は強度に優れているため、ステントを病変部に確実に留置することが可能である。ステント本体を高分子材料で形成した場合、高分子材料は柔軟性に優れているため、ステントの病変部への到達性(デリバリー性)という点で優れた効果を発揮する。

10 また、ステントが自己拡張型である場合、元の形状への復元力が必要なことからチタンニッケル等の超弾性合金等が好ましく、バルーン拡張型である場合、拡張後の形状復帰が起こりにくいことが好ましいことからステンレス等が好ましい。

また、ステント本体を炭素繊維で作製した場合、高強度で、かつ柔軟性に優れ15 ており、しかも生体内での安全性が高いという点で優れた効果を発揮する。

ステント本体の大きさは適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。例えば、心臓の冠状動脈に用いる場合は、通常拡張前における外径は1.0～3.0mm、長さは5～50mmが好ましい。

上記したように、ステント本体が線状部材で構成される場合、ステント本体を20 多数の切欠部を有するように構成する線状部材の幅方向の長さは、好ましくは0.01～0.5mmであり、より好ましくは0.05～0.2mmである。

ステント本体の製造方法は、特に限定されず、ステントの構造および材料に応

じて、通常使用される製造方法から適宜選択すればよい。

本発明のステントでは、上記したステント本体を構成する線状部材2の表面を覆うように生物学的生理活性物質層3が形成されている。ここでステント本体が、上記例示した例えば板状部材のような、線状部材以外の要素で構成される
5 ものである場合、ステント本体の構成要素、具体的には板状部材等の表面を覆うように生物学的生理活性物質層3を形成する。

生物学的生理活性物質層3は、少なくとも1種類以上の脂溶性の生物学的生理活性物質を含む。生物学的生理活性物質層に含まれる生物学的生理活性物質は、
10 脂溶性であって本発明のステントを生体管腔の病変部に留置した際に再狭窄を抑制する効果を有するものであれば特に限定されず、例えば抗癌剤、免疫抑制剤、抗生素質、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗アレルギー剤、レチノイド、抗酸化剤、抗炎症剤等が挙げられる。

抗癌剤としては、例えば塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、メトトレキサート等が好ましい。
15 免疫抑制剤としては、例えばシロリムス、タクロリムス水和物、アザチオプリン、シクロスボリン、ミコフェノール酸モフェチル等が好ましい。

抗生素質としては、例えば、マイトマイシンC、塩酸ドキソルビシン、アクチノマイシンD、塩酸イダルビシン、塩酸ピラルビシン等が好ましい。

抗高脂血症剤としては、より具体的にはHMG-COA還元酵素阻害剤
20 やプロブコールが好ましい。HMG-COA還元酵素阻害剤としては、例えば、セリバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン等が好ましい。

ACE阻害剤としては、例えば、トランドラプリル、シラザプリル、塩酸テモ

カプリル、塩酸デラプリル、マレイン酸エナラプリル等が好ましい。

カルシウム拮抗剤としては、例えばニルバジピン、塩酸ベニジピン、ニソルジピン等が好ましい。

抗アレルギー剤としては、例えばトラニラストが好ましい。

5 レチノイドとしては、例えばオールトランスレチノイン酸が好ましい。

抗酸化剤としては、例えばエピガロカテキンガレートが好ましい。

抗炎症剤としては、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン等のステロイドやアスピリンが好ましい。

生物学的生理活性物質は、好ましくは分子量 600 以下の低分子量の生物学的

10 生理活性物質である。生物学的生理活性物質が分子量 600 以下の低分子量物質であると、ポリマー層に微粒子が分散されていない場合に、生物学的生理活性物質がポリマー層を通過する速度がある程度高く、ポリマー層に微粒子を分散することで、徐放性コーティングから外部への生物学的生理活性物質の放出速度を制御する上で好ましい。

15 上記例示した生物学的生理活性物質のうち、セリバスタチン、シンバスタチンおよびロバスタチンが分子量 600 以下の生物学的生理活性物質の具体例として挙げられる。

生物学的生理活性物質層は、上記例示した生物学的生理活性物質のうち、一種類のみを含んでもよく、または二種類以上の異なる生物学的生理活性物質を含ん

20 でもよい。二種類以上の生物学的生理活性物質を含む場合、その組み合わせは上記例示した生物学的生理活性物質から必要に応じて適宜選択すればよい。

ステント本体を構成する線状部材 2 の表面に生物学的生理活性物質層 3 を形成

する方法は、ステント本体を構成する線状部材2の表面に均一に生物学的生理活性物質層3を形成することができれば特に限定されず、例えば、生物学的生理活性物質を加熱融解させてステント本体を構成する線状部材2の表面に塗布するか、若しくは加熱融解させた生物学的生理活性物質中にステント本体を浸漬し、その後生物学的生理活性物質を冷却し、固化されることで生物学的生理活性物質層3を形成することができる。また、生物学的生理活性物質を適当な溶媒に溶解させて溶液を作製し、この溶液中にステント本体2を浸漬し、その後引き上げて、溶媒を蒸散もしくは他の方法で除去することでステント本体を構成する線状部材2を被覆する方法、あるいはこのような溶液をスプレーを用いてステント本体を構成する線状部材2に噴霧するか、または他の手段でステント本体を構成する線状部材2の表面に塗布し、溶媒を蒸散もしくは他の方法で除去することでステント本体を構成する線状部材2を被覆する方法等が挙げられる。

なお、ステント本体を構成する線状部材2に対する生物学的生理活性物質の付着力が不足しており、生物学的生理活性物質のみではステント本体を構成する線状部材2の表面に層を形成することができないと考えられる場合、粘着性を付与する追加成分を溶液に加えることが好ましい。具体的には例えば、追加成分として、分子量1000以下の低分子量の高級脂肪酸、例えば魚油、植物油、脂溶性ビタミン、例えばビタミンA、ビタミンE等を溶液に加えることが好ましい。更に、生物学的生理活性物質と混合する追加成分の融点が生物学的生理活性物質の機能を損わない程度に低い場合には、ステント本体を構成する線状部材2に被覆して乾燥させた後で、上記混合物質の融点以上に加熱することで熱融着させ、より強固に生物学的生理活性物質をステント本体を構成する線状部材2へ固定する

ことが可能となる。

なお、生物学的生理活性物質を溶解させるのに好適な溶媒が存在し、かつ、生物学的生理活性物質のみでステント本体を構成する線状部材2の表面に層を形成することができるのであれば、生物学的生理活性物質のみを溶媒に溶解させた溶
5 液に、ステント本体を浸漬して乾燥する方法、あるいは前記溶液をスプレーを用いてステント本体を構成する線状部材2に噴霧して乾燥する方法が最も簡易であ
り、最も好ましく適用される。

生物学的生理活性物質層3の量は、ステントの形状および寸法によるが、病変部への到達性（デリバリー性）や血管壁への刺激性などのステント本体の性能を
10 著しく損なわない範囲で、なおかつ生物学的生理活性物質の放出による効果が十分に発揮される範囲で設定される。生物学的生理活性物質層3の量は、好ましくは $100 \sim 1,000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。

本発明のステントでは、上記した生物学的生理活性物質層3を覆うようにポリマー層4が形成されている。ポリマー層4は、生物学的生理活性物質と相溶
15 性を有するポリマーで構成され、ポリマー層4中に粒径 $5 \mu\text{m}$ 以下の微粒子5が分散されている。

ポリマー層4を構成するポリマーは、生物学的生理活性物質と相溶性を有するため、生物学的生理活性物質層3とポリマー層4の界面部分で生物学的生理活性物質を溶出させる。溶出した生物学的生理活性物質は、ポリマー層4を通過して
20 徐放性コーティングの外部へと放出される。したがって、ポリマー層4が生物学的生理活性物質と相溶性を有するポリマーのみで構成されていたならば、溶出した生物学的生理活性物質はポリマー層4を速やかに通過して、ポリマー層4の外

部へと生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されてしまう。本発明のステントでは、このようなポリマー層4中に粒径5μm以下の微粒子5を分散することで、生物学的生理活性物質の放出速度を制御する。すなわち、ポリマー層4中に分散された微粒子5は、生物学的生理活性物質がポリマー層4⁵を通過する際に障害物として作用し、生物学的生理活性物質の通過速度を抑制し、制御する。これにより、ポリマー層4から生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることが防止され、生物学的生理活性物質が徐放、すなわち長期間にわたって少しづつ放出される。

ポリマー層4を構成するポリマーは、生物学的生理活性物質層3を形成する生物学的生理活性物質と相溶性があれば特に限定されない。したがって、ポリマー層4を構成するポリマーは、生物学的生理活性物質層3を形成する生物学的生理活性物質に応じて個別に適宜選択される。ただし、生物学的生理活性物質は脂溶性であるので、ポリマー層4を構成するポリマーは一般に脂溶性である。

なお、生体の管腔内に留置するステントに使用することを考えると、ポリマー層4を構成するポリマーは、生体安定性が高くて組織刺激性の低いものであることが好ましく、このようなポリマーとしては、具体的には例えば、シリコーンエラストマーに代表されるシリコーン系ポリマー、セルロース系ポリマー、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル系ポリマー、アクリル系ポリマー、熱可塑性エラストマー等が挙げられる。中でも好ましく用いられるのはシリコーンエラストマーである。

シリコーンエラストマーは、主としてジアルキルポリシロキサンからなるエラストマー組成物を広く含み、直鎖のもの以外に分枝を有してもよく、ビニル基を

含有するものやアルキル基の一部が水素原子に置換されたものや、アミノ変性若しくはハロゲン変性されたものであってもよい。ただし、ジアルキルポリシロキサンを構成するアルキル基の90%以上はメチル基である。また、硬化前のシリコーンエラストマーの粘度は、500 c p s 以上であり、硬化後のシリコーンエラストマーの硬さは、20～80 Durometer Hardness, shore Aである。なお、ポリマー層4を形成する際の作業性から、二液型のシリコーンエラストマーが好ましい。上記した条件を満足するシリコーンエラストマーは、市販品を用いてもよく、例えば、DOW CORNING社の商品名SILATIC、Nusil社の商品名SILICONE Elastomer (MED-4211) が好適なシリコーンエラストマーとして例示することができる。

上記のポリマーは、本発明の目的を阻害しない範囲で可塑剤、フィラー等の成分を含んでいてもよい。

生物学的生理活性物質層3の表面をポリマー層4で覆う方法、およびポリマー層4中に微粒子5を分散させる方法は、生物学的生理活性物質層3をポリマー層4で完全に被覆することができ、かつポリマー層4中に微粒子5を均一に、または後述するように偏在させて分散することができれば特に限定されない。例えば、ポリマーと微粒子5を溶媒に溶解させて溶液を作製し、予め生物学的生理活性物質層3を設けたステント本体をこの溶液に浸漬して乾燥する方法、あるいは予め生物学的生理活性物質層3を設けたステント本体を構成する線状部材2に、スプレーを用いて前記溶液を噴霧して乾燥する方法等が挙げられる。

ポリマー層4の厚さは、生物学的生理活性物質層3と同様、病変部への

デリバリー性や血管壁への刺激性などステント本体2の性能を著しく損なわない範囲で設定する。ポリマー層4の厚さは、好ましくは1～75μm、更に好ましくは10～50μm、最も好ましくは20～30μmの範囲である。ポリマー層4の厚さが1μm未満の場合、層中に分散される微粒子5の粒径がポリマー層4の厚さよりも大きくなり、生物学的生理活性物質層3を完全に覆う被覆膜としての機能を果たせないおそれがある。一方、ポリマー層4の厚さが75μm超であると、ステント1自体の外径が大きくなり過ぎ、ステントの到達性（デリバリー性）、特に病変部への到達性（デリバリー性）に支障をきたすおそれがある。

本発明のステントにおいて、ポリマー層4中に分散される微粒子5の好ましい
10 一つの態様は、水溶性物質からなる微粒子5であり、好ましくは分子量1000
以下の低分子量の水溶性の塩である。ここで言う低分子の水溶性塩とは、酸と塩
基の中和から導かれたイオン化合物をいう。水溶性物質からなる微粒子5
は、ポリマー層4内に水蒸気または水が侵入した際にこれを吸収して、溶解して
ポリマー層4内に島状に点在する水の粒を形成する。ここでポリマー層4に侵入
15 する水または水蒸気は、ステント1を病変部に留置した際に、生体内の管腔に存
在するものであり、ここで言う水蒸気とは、生体内の管腔に存在する血液等の体
液が気化されたものである。水溶性物質が水または水蒸気を吸収することで形成
される水の粒は、脂溶性の生物学的生理活性物質がポリマー層4を通過する際に
障害物として作用し、生物学的生理活性物質が徐放性コーティングから外部への
20 放出速度を抑制し、制御する。

上記した特徴により、微粒子5が水溶性の塩である場合、ポリマー層4は水透
過性または水蒸気透過性である。

本発明のステントにおいて、ポリマー層4に分散される微粒子5の別の好ましい態様は、無機物質または非水溶性かつ非脂溶性の有機物質からなる不活性物質である。このような不活性物質は、分解しにくく、生体に対して不活性であり、かつポリマー層4中に分散することで、生物学的生理活性物質がポリマー5層4を通過する際に障害物として作用し、生物学的生理活性物質の放出速度を制御する。このような不活性物質としては、具体的には例えば、シリカフィラーに代表されるケイ素化合物、グラファイト、カーボンブラック、フラーレン、カーボンナノチューブ等の炭素同素体、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）等のフッ素樹脂などが挙げられる。これらの中でも、外観10とコストの面からシリカフィラーおよびPTFEが好ましい。

これらの不活性物質は、生体に不活性であるという特性に悪影響することなしに、適宜表面処理することが可能であり、ポリマー層4中の分散性を高めることができる。

微粒子5の濃度は、例えば、微粒子5が塩化ナトリウム等の低分子量の水溶性15塩である場合はポリマー層4を形成するポリマーの質量に対して0.0001～1質量%であることが好ましい。

一方、微粒子5が不活性物質である場合はポリマー層4を形成するポリマーの質量に対して10～100質量%であることが好ましい。

微粒子5の濃度が、上記の範囲を超えると、ポリマー層4の機械的物性を大きく20損う可能性がある。また、微粒子5の濃度が、上記の範囲以下になるとポリマー層4内の立体障害としての作用が不十分となり、生物学的活性物質層3のポリマー層4への溶解拡散速度およびステント外部への放出速度制御

の効果が十分でない可能性があるため好ましくない。

本発明のステントにおいて、ポリマー層4での微粒子5の分散形態は、特に限定されない。したがって、図3に示すように、微粒子5は、ポリマー層4中に均一に分散することに限定されない。ポリマー層4中に微粒子5を偏在させてもよい。図4は、図3と同様の部分断面図であるが、ポリマー層4中に微粒子5を偏在させて分散させた態様を示している。図4において、微粒子5はポリマー層4中に均一に分散されておらず、ポリマー層4には、微粒子5の濃度が低い部分にはさまれるように、微粒子5の濃度が高い部分が層状に存在している。このように、微粒子5をポリマー層4中で偏在させれば、この微粒子5の濃度が高い部分を生物学的生理活性物質が通過する際に、生物学的生理活性物質の通過が阻害される。しかもポリマー層4全体での微粒子5の濃度は必ずしも高くないのでも、ポリマー層4全体の微粒子5の濃度が高い場合のように、ポリマー層4の機械的物性は損なわれない。このように微粒子5をポリマー層4中に偏在させた場合、ポリマー層4の機械的物性を損なうことなしに、ポリマーの質量に対する微粒子5の濃度を、部分的に100質量%超にすることが可能である。

ポリマー層4への添加時の微粒子5の粒径は、ポリマー層4の外面の平滑性を失うことがないサイズであれば特に限定されないが、先述したポリマー層4の厚みを考慮すると、好ましくは0.01～5μm、更に好ましくは0.03～3μm、最も好ましいのは0.05～1μmの範囲である。

なお、ポリマー層4を形成するポリマーと微粒子5の選択は、微粒子5がポリマー層4に分散可能であって、微粒子5がポリマー層4中で障害物として十分作用することができる限り特に限定されないが、好ましい組み合わせは、微

粒子5が水溶解性物質の場合では、上記したシリコーンエラストマー中に、粒径0.01～1μmの塩化ナトリウムが、シリコーンエラストマーの質量に対して0.0001～1質量%分散されており、微粒子5が不活性物質の場合では、上記したシリコーンエラストマー中に、粒径0.01～1μmのシリカフィラー若5しくはPTFEが、シリコーンエラストマーの質量に対して10～100質量%で分散されている。

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

(1) 生物学的生理活性物質のポリマー膜透過試験

10 (実施例1)

A液とB液とを等量になるようにヘキサン中に分散させた2液性シリコーンエラストマー(Q7-4840 Silastic ダウ・コーニング製)溶液(シリコーンエラストマー濃度10wt%)に、シリコーンエラストマーのポリマーの質量およびPTFE微粒子の質量の合計質量に対する濃度が30wt%になる15ようにPTFE微粒子(粒径1μm以下)を添加し、その溶液をシャーレ上にキャストして膜厚30μmのポリマー膜を作製した。

得られた膜を図5に示す装置の2室(7, 8)の中間部6にセットした。そして、装置の一方の室7を界面活性剤(tween20、日光ケミカル社製)を2wt%添加したシンバスタチン(SVS)の水溶液(SVS50μg/20ml conc.で調整し、膜厚0.45μmのADVANTEC製フィルタでろ過した溶液)で充填し、別の方の室8を界面活性剤(tween20)を2wt%添加した逆浸透(RO)水で充填した。この状態で装置を37℃の恒

温槽中に放置し、S V S のポリマー膜透過速度 (c m / s e c) を測定した。なお、透過速度は、所定時間毎に室 8 中の溶液 1 m l を採取して、分光光度計 (UV-2400PC Shimadzu 製) を用いて波長 238 nm 部分の吸光度を測定し、予め作成しておいた検量線を用いて S V S の膜透過量を算出し、
5 これを単位時間および膜の単位面積当たりに換算して求めた。得られた結果を表 1 に示した。

(実施例 2)

A 液と B 液とを等量になるようにヘキサン中に分散させた 2 液性シリコーンエラストマー (Q7-4840 Silatic ダウ・コーニング製) 溶液 (シリコーンエラストマー濃度 10 wt %) に、シリコーンエラストマーのポリマーの質量および塩化ナトリウムの質量の合計質量に対する濃度が 0.25 wt % なるように塩化ナトリウム (粒径 1 μm 以下) を添加し、その溶液をシャーレ上にキャストして膜厚 30 μm のポリマー膜を作製した。得られたポリマー膜について、実施例 1 と同様の方法で S V S のポリマー膜透過速度を測定した。得られた結果を表 1 に示した。

(比較例 1)

A 液と B 液とを等量になるようにヘキサン中に分散させた 2 液性シリコーンエラストマー (Q7-4840 Silatic ダウ・コーニング製) 溶液 (シリコーンエラストマー濃度 10 wt %) を、 PTFE 微粒子または塩化ナトリウムを添加せずに、シャーレ上にキャストして膜厚 30 μm のポリマー膜を作製した。得られたポリマー膜について、実施例 1 と同様の方法で S V S のポリマー膜透過速度を測定した。得られた結果を表 1 に示した。

表1 S V S のポリマー膜透過速度 (cm/sec)

実施例1	2. 713 E-05
実施例2	2. 244 E-05
5 比較例1	3. 697 E-05

表1より、P T F E微粒子または塩化ナトリウムを添加した実施例のポリマー膜は、S V Sの膜透過速度が遅くなっていることが確認された。

(2) 生物学的生理活性物質の徐放率の測定

10 (実施例3)

図1に示す外径1.8mm、長さ15mmの円筒形状で、略菱形の切り欠き部を有するステント本体（材質：S U S 3 1 6 L）を構成する線状部材（幅：0.1mm）の表面に、S V Sをヘキサン中に分散させた溶液（S V S濃度5w t %）を、ハンドスプレー（H P-C I W A T A製）により噴霧し、15 約200μgのS V Sがステント本体を構成する線状部材の表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるヘキサンを完全に揮発させて、ステント本体を構成する線状部材の表面に生物学的生理活性物質層（S V S層）を形成した。

その後、A液1gとB液1gとをヘキサン98g中に分散させた2液性シリコーンエラストマー（Q7-4840 Silastic ダウ・コーニング20 製）溶液（シリコーンエラストマー濃度2w t %）に、シリコーンエラストマーのポリマーとP T F E微粒子の質量の合計質量に対する濃度が30w t %になるようP T F E微粒子（粒径1μm以下）を添加し、その溶液をハンドスプレー

により噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、80°Cのオーブン中で1時間加熱硬化させ、ポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均30μmであった。そして、この加熱硬化したステントについてSVS放出量の測定を行った。

5 測定は、界面活性剤（tween 20）を2wt%添加したRO水中に上記ステントを浸漬した後、その溶液を37°Cの恒温槽中に放置し、所定時間毎に上記溶液1mlを採取して、SVS放出量を測定した。SVS放出量の測定は、実施例1と同様な方法で実施した。結果をSVS徐放率として表2に示した。なお、表2の数値は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したSVSの量に対するSVSの放出量の割合（%）を示している。

（実施例4）

実施例3と同一のステント本体の表面にSVSをヘキサンに分散させた溶液（SVS濃度5wt%）を、ハンドスプレーにより噴霧し、約200μgのSVSがステント本体を構成する線状部材の表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるヘキサンを完全に揮発させてSVS層を形成した。その後、A液1gとB液1gとをヘキサン98g中に分散させた2液性シリコーンエラストマー（Q7-4840 Silastic ダウ・コーニング製）溶液（シリコーン濃度2wt%）中に、シリコーンエラストマーのポリマーと塩化ナトリウムの質量の合計質量に対する濃度が0.25wt%になるように塩化ナトリウム（粒径1μm以下）を添加し、その溶液をハンドスプレーにより噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、80°Cのオーブン中で1時間加熱硬化させ、ポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚

さは平均 $30 \mu\text{m}$ であった。そして、得られたステントについて S V S 放出量の測定を行った。なお、測定は実施例 3 と同様の方法で行った。結果を S V S 徐放率として表 2 に示した。なお、表 2 の数値は、ステント本体を構成する線状部材に塗布した S V S の量に対する S V S の放出量の割合 (%) を示している。

5 (比較例 2)

- 実施例 3 と同一のステント本体の表面に、S V S をヘキサンに分散させた溶液 (S V S 濃度 5 w t %) を、ハンドスプレーにより噴霧し、約 $200 \mu\text{g}$ の S V S がステント本体を構成する線状部材の表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるヘキサンを完全に揮発させて S V S 層を形成した。その後、
- 10 A 液 1 g と B 液 1 g とをヘキサン 98 g 中に分散させた 2 液性シリコーンエラストマー (Q 7-4840 Silastic ダウ・コーニング製) 溶液 (シリコーン濃度 2 w t %) を、PTFE 微粒子または塩化ナトリウムを添加せずにハンドスプレーにより S V S 層に噴霧した。ポリマー層が S V S 層を完全に覆つたことを確認した後、 80°C のオーブン中で 1 時間加熱硬化させ、ポリマー
- 15 層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均 $30 \mu\text{m}$ であった。そして、この加熱硬化したステントについて S V S 放出量の測定を行った。なお、測定は実施例 3 と同様の方法で行った。結果を表 2 に示した。なお、表 2 の数値は、ステント本体を構成する線状部材に塗布した S V S の量に対する S V S の放出量の割合 (%) を示している。

表2 S V S徐放率 (%)

\h	0	23	72	240
5	実施例3	0. 0	4. 3	11. 1
	実施例4	0. 0	2. 9	9. 7
	比較例2	0. 0	4. 5	13. 9
				56. 7

表2の数値は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したS V Sの量に対するS V Sの放出量の割合(%)を示している。

表2より、ポリマー層にP T F E微粒子または塩化ナトリウムを添加した実施例のステントは、S V Sがゆっくり徐放されていることが確認確認された。

産業上の利用可能性

以上述べたように本発明は、生体内の管腔に留置するためのステントであって、その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状のステント本体と、該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティングと、を含み、前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面を覆うように形成された生物学的生理活性物質層と、前記生物学的生理活性物質層上に、該生物学的生理活性物質層を覆うように形成されたポリマー層よりなり、前記生物学的生理活性物質層は、少なくとも一種類の脂溶性の生物学的生理活性物質を含有し、前記ポリマー層は、前記生物学的生理活性

物質と相溶性を有するポリマーと、該ポリマー中に分散された粒径 5 μm 以下の微粒子と、を含むことを特徴とするため、生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態でステント本体に担持させることが可能である。そして、病変部に留置した後、生物学的生理活性物質が短期間で急激に

5 放出されることはなく、長期間にわたって少しづつ放出される。

本発明において、ステント本体が金属材料で形成されている場合、金属材料は強度に優れているため、ステントを病変部に確実に留置することが可能である。

本発明において、ステント本体が高分子材料で形成されている場合、高分子材料は柔軟性に優れているため、ステントの病変部への到達性（デリバリー性）と

10 いう点で優れた効果を発揮する。

本発明において、生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみにより形成されている場合、簡易な方法で生物学的生理活性物質層を設けることが可能である。

本発明において、生物学的生理活性物質は、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生

15 物質、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗アレルギー剤、レチノイド、抗酸化剤、抗炎症剤のいずれかであることにより、病変部にステントを留置した際に、病変部の再狭窄を抑制することが可能である。

本発明において、ポリマー層を形成するポリマーが、シリコーン系ポリマーである場合、生体内に対して特に優れた安全性を示す。

20 本発明において、微粒子が分子量 1 000 以下の低分子量の水溶性塩であり、かつ生体内に存在することを特徴とする場合は、塩の生体に対する刺激性が低いため、安全性が高い。

さらに、低分子量の水溶性塩が、塩化ナトリウムである場合、塩化ナトリウムの生体内存在率が高いため、さらに安全性が高まる。

また、微粒子がシリカフィラーまたはP T F Eのような不活性物質である場合、生体に不活性であるという特性に加えて、様々な表面処理が行えるため、

5 ポリマー層での分散性および相容性が高まる。

請求の範囲

1. 生体内の管腔に留置するためのステントであって、
その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状
5 のステント本体と、
該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティン
グと、を含み、
前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面を覆うように形成された
生物学的生理活性物質層と、
10 前記生物学的生理活性物質層上に、該生物学的生理活性物質層を覆うように形
成されたポリマー層よりなり、
前記生物学的生理活性物質層は、少なくとも一種類の脂溶性の生物学的生理活
性物質を含有し、
前記ポリマー層は、前記生物学的生理活性物質と相溶性を有するポリマーと、
15 該ポリマー中に分散された粒径5μm以下の微粒子と、を含むことを特徴とする
ステント。
2. 前記ステント本体が、金属材料で形成されていることを特徴とする請求項1
に記載のステント。
3. 前記ステント本体が、高分子材料で形成されていることを特徴とする
20 請求項1に記載のステント。
4. 前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみで形成されてい
ることを特徴とする請求項1ないし3のいずれかに記載のステント。

5. 前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗アレルギー剤、レチノイド、抗酸化剤、抗炎症剤のいずれかであることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載のステント。

5 6. 前記生物学的生理活性物質は、分子量が600以下であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載のステント。

7. 前記ポリマー層を形成するポリマーが、シリコーン系ポリマーであることを特徴とする請求項1ないし6のいずれかに記載のステント。

8. 前記微粒子が、分子量1000以下の低分子量の水溶性の塩であることを特徴とする請求項1ないし7のいずれかに記載のステント。

9. 前記低分子量の塩が、塩化ナトリウムであることを特徴とする請求項8に記載のステント。

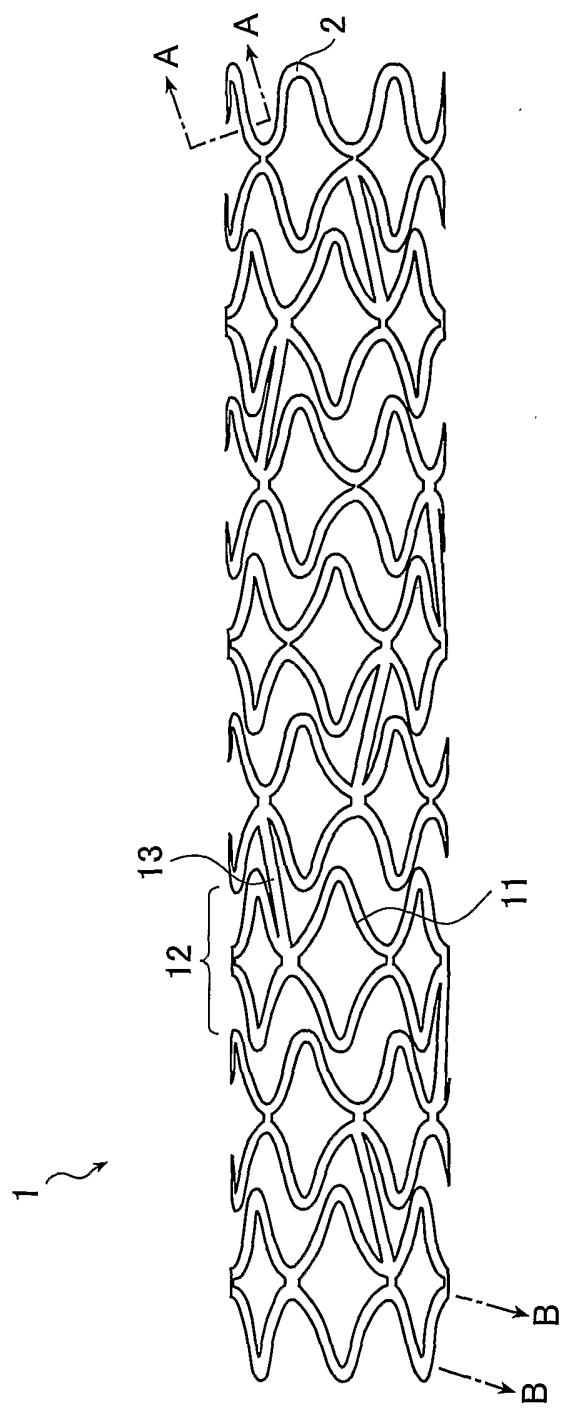
10. 前記微粒子は、水不溶性の物質であることを特徴とする請求項1ないし7のいずれかに記載のステント。

15 11. 前記水不溶性の物質は、シリカフィラーであることを特徴とする請求項10に記載のステント。

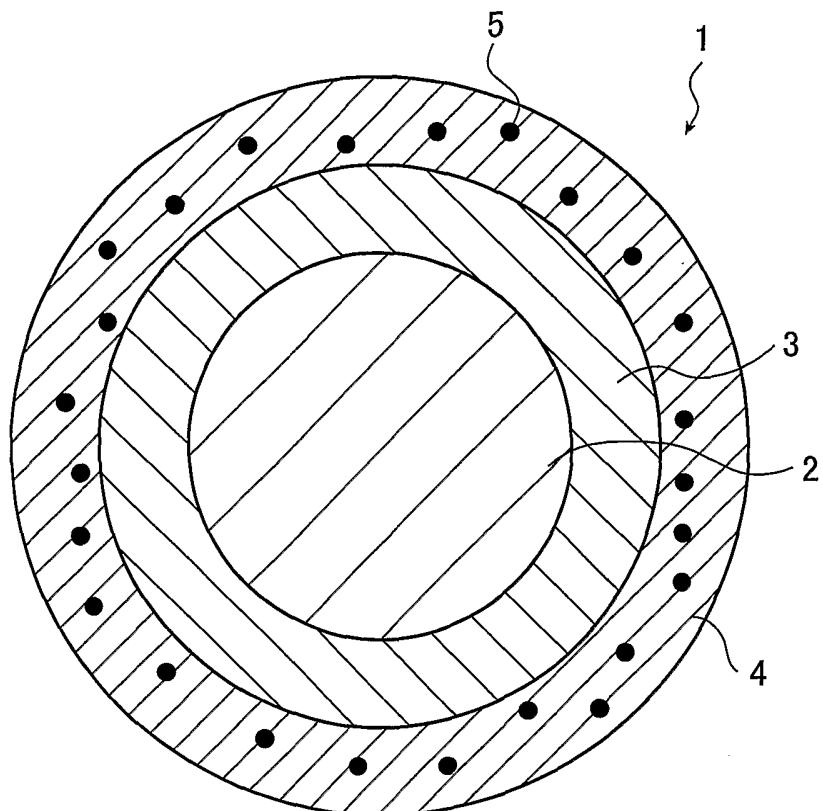
12. 前記水不溶性の物質は、ポリテトラフルオロエチレンであることを特徴とする請求項10に記載のステント。

1/4

FIG. 1



2/4
FIG. 2



3/4
FIG. 3

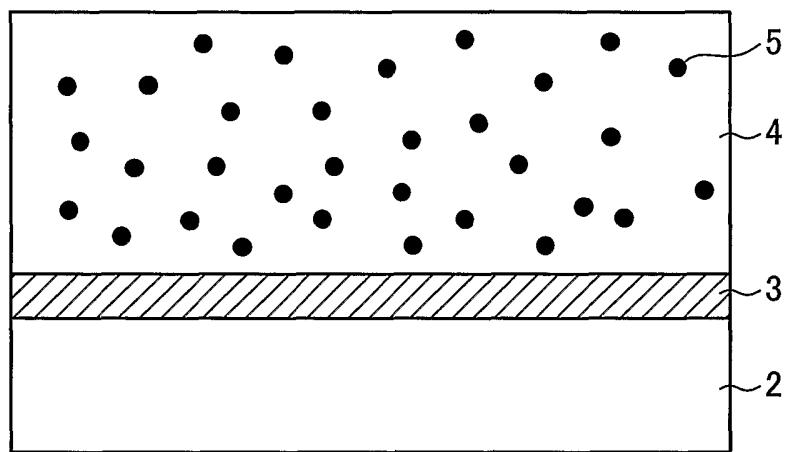
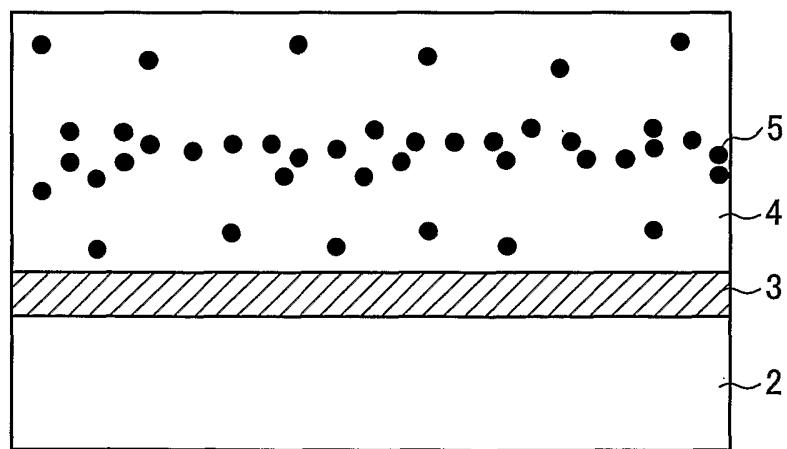
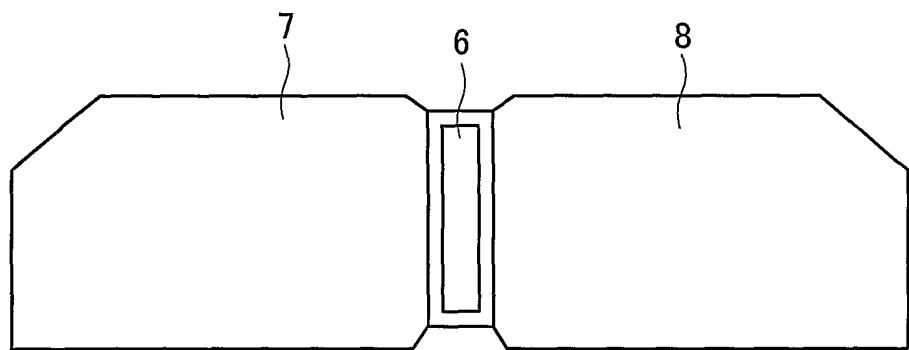


FIG. 4



4/4
FIG. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61M29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M29/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/17331 A1 (Cook, Inc.), 30 April, 1998 (30.04.98), Full text & JP 9-99056 A	1-12
A	US 5464650 A1 (Medtoronic Inc.), 07 November, 1995 (07.11.95), Full text & JP 8-33718 A	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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
08 October, 2002 (08.10.02)

Date of mailing of the international search report
29 October, 2002 (29.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. C17 A61M 29/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. C17 A61M 29/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2002年
日本国登録実用新案公報	1994-2002年
日本国実用新案登録公報	1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/17331 A1 (クック インコーポレイティド) 1998.04.30, 全文 & JP 9-99056 A	1-12
A	US 5464650 A1 (メドトロニック インコーポレーテッド) 1995.11.07, 全文 & JP 8-33718 A	1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.10.02	国際調査報告の発送日 29.10.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 中田 誠二郎 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3344