

(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2007-505687

(P2007-505687A)

(43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/06 (2006.01)	A 6 1 F 2/06	4 C O 9 7
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2006-526897 (P2006-526897) (86) (22) 出願日 平成16年8月13日 (2004. 8. 13) (85) 翻訳文提出日 平成18年5月10日 (2006. 5. 10) (86) 国際出願番号 PCT/US2004/026568 (87) 国際公開番号 W02005/034806 (87) 国際公開日 平成17年4月21日 (2005. 4. 21) (31) 優先権主張番号 10/664, 454 (32) 優先日 平成15年9月17日 (2003. 9. 17) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 500332814 ボストン サイエнтиフィック リミテッド バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティングス シーストン ハウス ビー. オー. ボックス 1 3 1 7 (74) 代理人 100106002 弁理士 正林 真之 (72) 発明者 レンソン マーク エル. アメリカ合衆国 ミネソタ州 グリーンフィールド 7 1 番 レーン N. 4 9 9 O
---	--

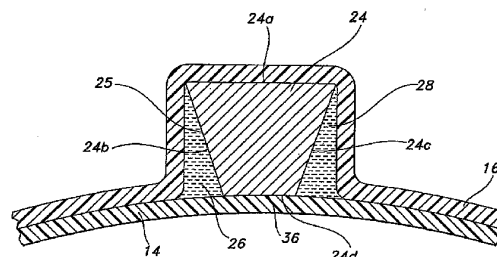
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物化学的な活性物質を有するカバードステント

(57) 【要約】

多層の装具は、取り込まれる生体活性剤を送達する。装置は、第1のポリマーライナー(14)と、該第1のポリマーライナーに接合された第2のポリマーライナー(16)を含む。多層の装具は、固体部と固体部間の開口とにより形成され、ライナー間に挟持された中間の構造要素(12)をさらに含む。前記ライナーを、開口を通して接合して固体部の周囲に少なくとも1つのポケットを形成する。生体活性剤(28)は、中間の構造要素の固体部の周囲のポケット内に収容される。

【選択図】図4



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

装具の埋め込み部位に生体活性剤を送達するための多層の装具であって、
第 1 のポリマーライナーと、
第 2 のポリマーライナーと、
前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナー間に挟持される中間の構造要素と、

前記中間の構造要素の固体部の周囲のポケット内に收容された前記生体活性剤と、を含み、

前記中間の構造要素は、前記固体部および前記固体部の間の開口により形成され、 10

前記開口を通して前記第 1 のポリマーライナーが前記第 2 のポリマーライナーに接着されることで、前記固体部の周囲に少なくとも 1 つの前記ポケットが形成される装具。

【請求項 2】

前記中間の構造要素は、前記固体部と前記固体部の間の開口とにより形成され、ほぼ円筒形状の筒体を有するステントであり、

前記筒体は、内表面と対向する外表面を有する請求項 1 に記載の装具。

【請求項 3】

前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーは、前記筒体の前記内表面とほぼ同じ広がりをもつ位置で接着することにより接合される請求項 2 に記載の装具。 20

【請求項 4】

前記固体部は、前記筒体の前記内表面と前記外表面を有する互いに対向した固体のステント部の内面および外面と、該内面と該外面の間に対向した前記固体部の側面と、を含む請求項 2 に記載の装具。

【請求項 5】

前記第 2 のポリマーライナーは、前記固体部の側面の少なくとも一部に適合する請求項 4 に記載の装具。

【請求項 6】

前記第 1 のポリマーライナーは、前記筒体の前記内表面の周囲に位置する請求項 2 に記載の装具。 30

【請求項 7】

前記第 2 のポリマーライナーは、前記筒体の前記外表面の周囲に位置する請求項 2 に記載の装具。

【請求項 8】

前記第 1 のポリマーライナーは、液体が接触する腔面を有する請求項 1 に記載の装具。

【請求項 9】

リザーバー内の前記生体活性剤は、抗菌剤、成長因子、抗凝血剤、狭窄抑制剤、耐血栓剤、抗生剤、抗腫瘍剤、抗増殖剤、成長ホルモン、抗ウイルス剤、血管新生阻害剤、血管形成剤、抗分裂剤、抗炎症剤、細胞周期調節剤、遺伝因子、コレステロール降下剤、血管拡張剤、内因性血管作用機構を妨げる薬剤、ホルモン、前述の同族体、誘導体、フラグメント、薬剤塩、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される請求項 1 に記載の装具。 40

【請求項 10】

前記中間の構造要素の前記固体部は、異物であり、前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーの間の周囲に前記ポケットを形成する請求項 1 に記載の装具。

【請求項 11】

リザーバー内の前記生体活性剤は、ポリマーマトリックスにおいてカプセル化される請求項 1 に記載の装具。

【請求項 12】

前記生体活性剤を含む前記ポリマーマトリックスは、微粒子、マイクロファイバー、あるいはマイクロフィブリルである請求項 11 に記載の装具。

【請求項 13】

前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーは、合成ポリマー、天然ポリマー、あるいはこれらの組み合わせを含む群から個別に選択される請求項 1 に記載の装具。

【請求項 14】

前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーの少なくとも 1 つが多孔性を有する、請求項 1 に記載の装具。

【請求項 15】

前記合成ポリマーは、フルオロポリマー、ポリウレタン、ポリウレタンエーテル、ポリウレタンエステル、ポリウレタンウレアーゼ、ポリイミド、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリリン酸エステル、ポリエーテルスルホン、ポリオルトエステル、ポリエステル、シロキサン重合体、シリコーン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリエーテル、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアミド、ポリ無水物、ポリエチレンオキシド、ポリビニル芳香族、ポリヒドロキシブチラート吉草酸、ポリヒドロキシブチラート-c o -ヒドロキシ吉草酸塩、ポリアクリル酸、およびこれらの誘導体ならびに混合物を含む群から選択される請求項 13 に記載の装具。

【請求項 16】

前記合成ポリマーは、e P T F E である請求項 13 に記載の装具。

【請求項 17】

前記天然ポリマーは、フィブリン、エラスチン、セルロース、コラーゲン、ゼラチン、ビトロネクチン、フィブ्रोネクチン、ラミニン、再構成された基底膜基質、デンプン、デキストラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリペプチド、グリコサミノグリカン、これらの誘導体および混合物を含む群から選択される請求項 13 に記載の装具。

【請求項 18】

前記天然ポリマーと前記合成ポリマーは、生物学的に安定あるいは生物学的に吸収可能なポリマーである請求項 13 に記載の装具。

【請求項 19】

前記ステントは、生体適合性金属から成る請求項 2 に記載の装具。

【請求項 20】

前記生体適合性金属は、ステンレス鋼、白金、金、ニチノール、タンタラムおよびこれらの合金を含む群から選択される請求項 19 に記載の装具。

【請求項 21】

前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーは、e P T F E 製である、請求項 1 に記載の装具。

【請求項 22】

前記第 1 のポリマーライナーの空隙は、前記第 2 のポリマーライナーの空隙と異なる、請求項 14 に記載の装具。

【請求項 23】

前記 e P T F E 製の前記第 1 のポリマーライナーは、節間距離が 40 ミクロンより大きな孔を有し、前記 e P T F E 製の前記第 2 のポリマーライナーは、節間距離が 40 ミクロンより小さな孔を有する、請求項 21 に記載の装具。

【請求項 24】

前記第 2 のポリマーライナーの放射線状の強度は、前記第 1 のポリマーライナーの放射線状の強度よりも大きい、請求項 23 に記載の装具。

【請求項 25】

前記 e P T F E 製の前記第 1 のポリマーライナーは、節間距離が 40 ミクロンより小さな孔を有し、前記 e P T F E 製の前記第 2 のポリマーライナーは、節間距離が 40 ミクロ

10

20

30

40

50

ンより大きな孔を有する、請求項 2 1 に記載の装具。

【請求項 2 6】

前記第 1 のポリマーライナーの放射線状の強度は、前記第 2 のポリマーライナーの放射線状の強度よりも大きい請求項 2 5 に記載の装具。

【請求項 2 7】

装具の埋め込み部位に前記生体活性剤が送達される多層の内腔用の装具であって、
固体部と、該固体部の間の開口とから形成され、内表面と外表面を有する、ほぼ円筒形状の筒体を有する細長いステントと、

前記筒体の前記内表面の周囲に位置する第 1 のポリマーライナーと、

前記筒体の前記外表面の周囲に位置する第 2 のポリマーライナーと、

10

前記筒体の前記固体部の周囲のポケットに収容される前記生体活性剤と、を含み、

前記第 2 のポリマーライナーは、前記ステントの前記開口を通して前記第 1 のポリマーライナーと接合され、前記固体部の周囲に少なくとも 1 つの前記ポケットを形成する装具。

【請求項 2 8】

装具の埋め込み部位に生体活性剤が送達される多層の埋め込み可能な多層の装具を作製する方法であって、

固体部と、固体部の間の空間により形成され、内表面と外表面を有する、ほぼ円筒形状の筒体を有する埋め込み可能なプロテーゼスタントを準備する工程と、

前記内表面に第 1 のポリマーライナーを付ける工程と、

20

前記外表面に第 2 のポリマーライナーを付ける工程と、

前記固体部の間の前記空間を通して前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーを接合して前記固体部の周囲にリザーバーポケットを形成する工程と、

前記リザーバーポケットに、前記装具の前記埋め込み部位に送達される前記生体活性剤を充填する工程と、を含む方法。

【請求項 2 9】

前記接合は、前記筒体の前記内表面と同じ広がりを持つ位置で行なわれる請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記第 1 のポリマーライナーを細長いマンドレル上に配置する工程をさらに含む請求項 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 1】

筒状ステントを前記第 1 のポリマーライナー上に配置する工程をさらに含む請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記第 2 のポリマーライナーを、配置された前記筒状ステント上に配置する工程をさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ステントの開口を通して配置された筒状の前記第 2 のポリマーライナーに圧力をかけ、筒状の前記第 1 のポリマーライナーと接触させる工程をさらに含む請求項 3 2 に記載の方法。

40

【請求項 3 4】

前記第 1 のポリマーライナーを付ける工程および前記第 2 のポリマーライナーを付ける工程は、前記ステントの前記筒体の前記内表面とほぼ同じ広がりを持つ位置において、前記第 1 のポリマーライナーに筒状の前記第 2 のポリマーライナーを接着、積層あるいは接着する工程を含む請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記充填する工程は、前記ポケットが形成された後に前記装具に真空圧力を加えることによって前記ポケットの空気を除去して、前記生体活性剤を取り込む工程を含む請求項 2 8 に記載の方法。

50

【請求項 3 6】

前記充填する工程は、始めにポリマーマトリックス内の前記生体活性剤をカプセル化し、次に該カプセル化した前記生体活性剤を液体あるいはゲルと混合して前記ポケットに送達する工程を含む請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記充填する工程は、前記生体活性剤を前記ポケットへ注入する工程を含む請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記充填する工程は、前記ポケットに取り付けられたミニポンプを使って、前記生体活性剤を前記ポケットへ送達する工程を含む請求項 2 8 に記載の方法。

10

【請求項 3 9】

前記充填する工程は、前記装具が埋め込まれる前に行われる請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記充填する工程は、前記装具が埋め込まれた後に行われる請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

装具の埋め込み部位に生体活性剤が送達するための多層の装具の製造方法であって、

第 1 のポリマーライナーを備える工程と、

第 2 のポリマーライナーを備える工程と、

固体部と、固体部の間の開口とにより形成される、中間の構造要素を前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーに挟持する工程と、

20

前記固体部の間の前記開口を通して前記第 1 のポリマーライナーおよび前記第 2 のポリマーライナーを接合して前記固体部の周囲にリザーバーポケットを形成する工程と、

前記装具の前記埋め込み部位に送達される前記の生体活性剤を前記リザーバーポケットに充填する工程と、を含む方法。

【請求項 4 2】

体の内腔の治療方法であって、

ほぼ円筒形状を有し、埋め込み可能な多層の装具において該装具に取り込まれた生体活性剤を送達するように、該装具を前記内腔に挿入することと、

前記埋め込み可能な多層の前記装具を前記内腔に取り付けて、前記装具の位置を維持すること、を含み、

30

前記装具は、第 1 のポリマーライナーと、第 2 のポリマーライナーと、該第 1 のポリマーライナーおよび該第 2 のポリマーライナー間に挟持された中間の構造要素と、ポケットに収容される前記生体活性剤と、を含み

前記中間の構造要素は、固体部と、該固体部の間の開口とにより形成され、第 1 のポリマーライナーが該開口を通して第 2 のポリマーライナーに接着して、該固体部の周囲に少なくとも 1 つの前記ポケットを形成する方法。

【請求項 4 3】

前記埋め込み可能な多層の前記装具は、経皮的に挿入および / またはアクセスされる請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

40

前記埋め込み可能な多層の前記装具は、オープン手術または最小侵襲手術を使って挿入および / またはアクセスされる請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記生体活性剤は、埋め込み前または埋め込み時に前記ポケットに充填される請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記生体活性剤は、埋め込み後に前記ポケットに充填される請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 7】

体の内腔の治療方法であって、

取り込まれた生体活性剤を送達するための埋め込み可能な多層の装具を前記内腔に挿入

50

することと、

前記埋め込み可能な多層の装具を前記内腔に取り付けることで前記装具の位置を維持することと、を含み、

前記装具は、固体部と固体部の間の開口とから形成されるほぼ円筒形状の筒体を有する細長いステントと、該筒体の内表面の周囲に位置する第1のポリマーライナーと、該筒体の外表面の周囲に位置する第2のポリマーライナーと、該固体部の周囲にポケットが形成される該固体部の周囲のポケットに収容される前記生体活性剤と、を含み、

前記筒体は、前記内表面と対向する前記外表面とを有し、前記ステントの前記開口を通して前記第1のポリマーライナーを貼り付ける方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、埋め込み部位に生理活性物質を送達する埋め込み可能なプロテーゼに関し、特に内腔側にポリマーライナー、反対側に別のポリマーライナーを有するステントのような、構造部材を含む多層の腔内装具に関する。前述のライナーを接合することで、前述の装具に関連する生理活性物質を収容するリザーバーポケットが形成される。

【背景技術】

【0002】

血管の虚脱部位あるいは部分的な閉塞部位を開くため、および/または強化するため、血管内にステントが埋め込まれることは周知である。さらに、ステントは、血管の弱化部分での血液の流れをサポートするグラフトと共に使用することができる。

20

【0003】

一般にステントは拡張可能であり、非拡張挿入径と、非拡張挿入径より大きな拡張埋め込み径の間で放射線状に拡張可能である。ステントは柔軟性を有する形状で、血管の蛇行経路に挿入され、適合される。ステントは、放射線状に圧力がかけられた状態にあり、自己拡張機能あるいはバルーンカテーテルの使用により拡張される。例えば、様々な種類のステントやその配置方法が、米国特許第4,450,356号明細書(Dotter)、米国特許第4,733,665号明細書(Palmaz)、米国特許第4,856,516号明細書(Hillstead)、米国特許第4,580,568号明細書(Gianturco)、米国特許第4,732,152号明細書(Wallsten)、米国特許第4,886,062号明細書(Wiktor)などに記載されている。米国特許出願公開第08/282,181号明細書および米国特許出願公開第08/457,354号明細書を基礎とする世界公開第96/03092号明細書では、バルーンによって拡張可能であり、拡張時の縦方向の収縮は最小限である。公報および基礎となる米国特許出願公開、ならびに前述の米国特許は、本願明細書に引用される。1995年3月1日出願の米国特許出願公開第08/396,569号明細書および1995年8月3日出願の米国特許出願公開第08/511,076号明細書を基礎とし、「Improved Longitudinally Flexible Expandable Stent」を名称とする世界公開第96/26689号明細書においても、本発明の有用なステントが開示されている。前述の国際公開および米国特許出願公開されている明細書は、本願明細書に引用される。

30

40

【0004】

血管への用途において、グラフト、ステントおよびステントとグラフトとの多層品は、拡張されたポリテトラフルオロエチレン(PTFE)筒から製造される。最小壁厚を有する押出成形されたPTFE筒については、共同出願された米国同時係属中の米国特許出願公開第10/012,919号明細書に記載されている。薄壁PTFE筒の押出装置および押出方法については、共同出願された米国同時係属中の米国特許出願公開第10/012,825号明細書に記載されている。

【0005】

布製グラフトおよびポリマーグラフト(PTFEグラフト)を単体で埋め込む場合、捻

50

転や放射線状に崩壊などが発生する恐れがある。さらに、ステントを単体で使用する場合は、すなわち、グラフト無しで使用する場合は、血管の開通性は良好に維持することができるが、ステントを通して細胞が過剰に成長したり、血栓の形成や血小板が蓄積したりなどの問題も生じる。前述の理由から、血管内の用途において、グラフト/ステントを組み合わせる使用することの重要性が増してきている。特に、多層構造において、グラフトとステントを組み合わせることによって、好適に構造的に支持されるステントによって、ステントの液体接触面は比較的滑らかであるという利点を得られる。

【0006】

e P T F E から作製されるグラフトとステントを組み合わせる方法は、米国特許第 6 , 1 3 9 , 5 7 3 号明細書により開示されており、その全ての内容が本願明細書に引用される。同特許において、e P T F E の多孔面において運び入れられ、取り込まれることが可能なアンカー材料によって、e P T F E 材料をステントに付着する技術が開示されている。特に、同特許において、ステント内面とほぼ同一の拡張性を有する位置に、ステントの外カバーがステントの内カバー（ライナーなど）に接着、あるいは添着されるということが開示されている。本発明では、新生内膜の成長を促す比較的高い空隙が得られるように、ステントの外カバーをステントの内カバーに接着してステント構造に近接するこれらカバーの間に空隙が維持されるということについて開示されている。

【0007】

微孔質の e P T F E 筒の放射線状の張力強度と軸性引裂強度を向上させる試みとして、筒状グラフトの複数層を互いに積層させることが挙げられる。埋め込み可能なプロテーゼとして有用な複数層の e P T F E 筒構造の例について、米国特許第 4 , 8 1 6 , 3 3 9 号明細書、米国特許第 4 , 4 7 8 , 8 9 8 号明細書、米国特許第 5 , 0 0 1 , 2 7 6 号明細書、米国特許第 5 , 8 0 0 , 5 1 2 号明細書、米国特許第 5 , 7 4 9 , 8 8 0 号明細書、米国特許第 5 , 8 1 0 , 8 7 0 号明細書、および米国特許第 5 , 8 2 4 , 0 5 0 号明細書に開示されている。

【0008】

治療効果を高め、組織の成長を促すため、透過性および/または空隙の特異的な断面を得るのに十分な層を有する e P T F E 製の筒状血管グラフトを備えることが知られている。例えば、米国特許第 5 , 8 0 0 , 5 1 2 号明細書には、組織に接触する拡張可能な外筒と同軸に近接する内筒を含み、内表面が血液との接触面である場合、その内表面も含む多層の e P T F E 構造について開示されている。前述のグラフトは、40ミクロンより大きな I N D の内筒と、40ミクロンより小さな I N D の e P T F E 製の外筒を有する。さらに、米国特許第 5 , 8 2 4 , 0 5 0 号明細書では、空隙の異なる e P T F E 層から成る多層の筒状グラフトが開示されている。

【0009】

埋め込み可能な e P T F E 材料に対して治療薬を組み込むこともよく知られている。e P T F E プロテーゼに治療薬を使用することはプロテーゼの埋め込みによって発生する複雑な問題の発生を防止し、内皮細胞、組織成長および治療を促進させる点で望ましい。前述の治療薬は、生体適合性および生体分解性の物質に分散された形で e P T F E 材料において備えることができる。抗菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質、増殖因子およびヘパリンなどの血液凝固モジュレータといった様々な薬理学的な活性剤を e P T F E 材料に添加することで、前述の薬剤は、材料が生体吸収され人体に導入される。例えば、米国特許第 5 , 6 6 5 , 1 1 4 号明細書 (W e a d o c k) は、天然由来の生体適合性および生体分解性の物質が取り込まれる点について開示されている。

【0010】

米国特許第 5 , 4 1 1 , 5 5 0 号明細書では、患者の血管に生体活性物質を送達する埋め込み可能なプロテーゼ装具について記載されている。前述の装具には、連続壁として押し出された e P T F E 製の単筒体が含まれており、連続壁には少なくとも第 1 および第 2 の内腔を有し、第 2 の内腔が生体活性剤を受容する。この装具の欠点は、筒体が単一の連続壁として押し出されるので、識別可能な空隙を有する内腔面および組織接触面を備える

10

20

30

40

50

ことができない。

【 0 0 1 1 】

米国同時係属中の米国特許出願公開第 0 9 / 9 6 2 , 0 6 2 号明細書において、埋め込み部位に対し、前述の装具と関連する生体活性剤の送達調整される埋め込み可能な多層の装具が開示されている。前述の装具は、空隙の異なる e P T F E 層を有し、薬剤を収容する e P T F E 層内にリザーバーを含めてもよい。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

装具の埋め込み部位に対し、取り込まれた治療薬を送達し、内腔および組織の接触面にそれぞれ異なる空隙を有する e P T F E ステント / グラフト形状がさらに望まれる。 10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本発明は、生体活性剤を送達する埋め込み可能な多層の装具であり、生体活性剤は該多層の装具の埋め込み部位へ送達される。装具は、第 1 のポリマーライナーと、第 2 のポリマーライナーと、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーの間に挟持された中間の構造要素を有する。前記中間の構造要素は、固体部と、固体部間の開口とから形成されることで第 1 のライナーが開口を通して第 2 のライナーに接着され、固体部の周囲に少なくとも 1 つのポケットが形成される。前記装具は、中間の構造要素の固体部の周囲のポケット内に収容された生体活性剤をさらに含む。 20

【 0 0 1 4 】

本発明は、固体部と固体部間の開口とから形成されたほぼ円筒状をなす筒体を備えた細長いステントを含む。前記筒体は、内表面と、これに対向する外表面を有する。前期筒体の前記内表面の周囲に第 1 のポリマーライナーが配置され、前記筒体の前記外表面の周囲に第 2 のポリマーライナーが配置される。前記第 2 のポリマーライナーは、ステントの開口を通して前記第 1 のポリマーライナーと接合され、固体部の周囲にポケットが形成される。前記筒体の前記固体部の周囲のポケット内には、生体活性剤が収容される。

【 0 0 1 5 】

本発明は、生体活性剤を前記装具の埋め込み部位へ送達する多層の装具の製造方法であり、第 1 のポリマーライナーを提供する工程と、第 2 のポリマーライナーを提供する工程と、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーの間に中間の構造要素を挟持させる工程を含み、前記中間の構造要素は、固体部と、固体部間の開口とから形成される。前記方法は、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーを固体部間の開口を通して接合させて固体部に近接するリザーバーポケットを形成する工程と、前記リザーバーポケットに前記生体活性剤を充填して生体活性剤を前記装具の埋め込み部位へ送達する工程と、をさらに含む。 30

【 0 0 1 6 】

本発明は前記装具の別の製造方法に関し、特に、ライナー間の中間の構造要素はステントである。前記方法は、固体部と、固体部間の空間とから形成され、内表面と外表面を有するほぼ円筒形状の筒体を有する埋め込み可能なプロテーゼステントを提供する工程と、第 1 のポリマーライナーを内表面に付け、第 2 のポリマーライナーを外表面に付ける工程を含む。また、前記方法は、ステントの固体部間の空間を通して第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーを接合し、ステント部の周囲にリザーバーポケットを形成する工程と、前記リザーバーポケットに生体活性剤を充填し、前記装具の埋め込み部位に前記生体活性剤を送達する工程と、をさらに含む。 40

【 0 0 1 7 】

本発明は、体の内腔の治療方法に関し、前記方法は、生体活性剤を送達するための、ほぼ円筒形状の埋め込み可能な多層の装具を内腔へと挿入する工程と、埋め込み可能な多層の装具を前記内腔に取り付けて、装具の位置を維持する工程と、を含む。挿入される装具は、第 1 のポリマーライナーと、第 2 のポリマーライナーと、第 1 のポリマーライナーおよ 50

び第2のポリマーライナー間に挟持された中間の構造要素を含む。前記装具の中間の構造要素は、固体部と、固体部間の開口とから形成され、前記固体部の周囲に少なくとも1つのポケットが形成され、前記開口を通して第1のライナーが第2のライナーに接着される。体の内腔を治療する多層の装具は、前記ポケットに収容される生体活性剤をさらに含む。

【0018】

本発明は、ステント/グラフトによる体の内腔の治療方法に関する。前記方法は、生体活性剤を送達するステント/グラフト装具を体の内腔へと挿入する工程を含む。挿入される前記装具は、固体部と、固体部間の開口から形成され、ほぼ円筒形状をなす細長いステントを含む。筒体は、内表面と対向する外表面を備え、該筒体の内表面周囲に位置する第1のポリマーライナーと、ステント開口を通して第1のポリマーライナーへと接合して固体部周囲にポケットを形成する第2のポリマーライナーと、筒体の固体部周囲のポケット内に収容される生体活性剤と、を有する。前記治療方法は、ステント/グラフト装具を定位置に維持するように体の内腔に取り付ける工程も含む。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明は、開放された中間部材の一方に溶着可能なポリマー層を接着、積層、あるいは結合させ、互いに溶着させることで、生体活性剤を収容するリザーバーポケットを形成することに関する。本願明細書で使用される用語「生体活性剤」は、治療薬、診断薬、予後薬、あるいはそれらの組み合わせを含めるように意図される。ポリマー層の溶着は、ヒートシール、溶剤接着、接着剤接着、あるいはコーティングの使用などの様々な技術によって行なわれる。本願明細書の以下で詳細に説明されるように、本発明の好ましい実施形態において、1つ以上のポリマー材の積層、好ましくはシート状あるいは筒状で供給される積層は、中間部材に近接して配置される。中間部材の一方の表面に対して圧力をかけ、積層を中間部材の開放構造に適合させる。そうすると、層間における溶着が可能となり、リザーバーポケットが形成され、開放構造により形成された開放空間内で溶着が発生する。ある実施形態においては、前述の溶着は、中間部材の内表面とほぼ同一の拡張性を有する部位において発生する。

20

【0020】

好ましい実施形態において、中間の構造要素は、米国特許第6,139,573号明細書に記載されているように、開放構造を有するステントであり、ポリマーライナーがステントの開口を通して互いに接着される。中間の構造要素は、異物と、異物間の開口とにより形成されることが、本発明の特徴の1つである。「異物」という用語には、粒子、繊維、ワイヤおよび混在物が含まれる。異物は、金属、ポリマー、鉱物、セラミック、塩、あるいは完全な積層あるいは接着構造においてポケットを形成させる、その他の材料を含む。異物は、溶融可能な、あるいは生体分解可能な材料から成る。実施形態において、本発明の装具は、ステント要素を必要としないが、強度や耐捻転性を得るために繊維やワイヤを使用するか、あるいは完全な構造にポケットを形成する機能を得るために粒子や混在物を使用することができる血管グラフトである。別の実施形態では、血管壁に対して前述の装具を保持する付加手段が備えられるが、血管壁に対して大きなステント力は必ずしも付与されない。さらに別の実施形態において、前述の装具の長さ方向の各端および/または隔離された領域などの特定の部位に配置されるステント要素を含む。さらに別の実施形態において、1つ以上の領域にステント要素を有し、追加的なポケットを備えるように、他のワイヤ、繊維、粒子あるいは混在物を有する。このような付加的な要素は、装具の全長に沿って配置されるか、あるいはステント要素がない領域に配置され、強化、耐捻転性、あるいは放射線コントラストあるいはその他の、造影強化としての付加的な機能を備えることができる。

30

40

【0021】

本発明は、血管への用途において内腔プロテーゼの形成に特に適している。例えば、拡張可能なステントは、ポリマー材、望ましくは拡張されたポリテトラフルオロエチレン(

50

e P T F E) の複数の層に入れられる。非カバードステントと比較して、カバードステントが比較的滑らかな表面を有するように、e P T F E 層は、ステントの解放構造において互いに溶着される。このタイプの滑らかなステントは、血管埋め込み後に形成される血栓を減らしたり、液体の乱れを抑えたりする傾向がある。

【 0 0 2 2 】

本発明の図面の参照において、図 1 は、内筒ライナー 1 4 と外筒ライナー 1 6 の間に開放構造のステント 1 2 を組み合わせて形成された、多層筒内プロテーゼ 1 0 を示す。ステント 1 2 は、両端 1 2 a、1 2 b を有する細長い筒であり、対向する端 1 2 a、1 2 b の間に中央内腔 1 2 c を有する。ステント 1 2 の本体は、内表面 1 8 およびこれに対向する外表面 2 0 から成る。このステントは、複数の空間 2 2 と本体の固体部 2 4 を有する開放

10

【 0 0 2 3 】

本発明のポリマー製ライナー 1 4、1 6 は、様々な方法で形成されることができる。例えば、ラム押出しのような押出成形、溶媒流延およびフィルム流延などのポリマー流延技術、ブロー成形、射出成形、回転成形などの成形技術、そしてポリマー材料の有用なその他の熱形成技術などが使用され、使用される材料の種類や必要とされるライナーの特定の性質に最も適合したものが選択される。

【 0 0 2 4 】

さらに、少なくとも 1 つのポリマーライナーが、例えば、押出成形された筒などのような、筒状として直接供給される場合、少なくとも他方のポリマーライナーは、ライナーを形成するように、ステントに巻きつけられる、押出されたシート材料からも形成されることができる。シートと筒を組み合わせることも可能である。

20

【 0 0 2 5 】

本発明の多層の装具の支持構造は、様々な種類の材料および形状から選択されることができる。血管内用ステントは望ましい支持構造であり、様々な形状に形成されることができる。本発明の有用なステントの例を図 1 に示す。このような特定のステントは、バルーンカテーテルあるいは所望温度や所望温度範囲で形状が変化する温度感受性の記憶合金からステントを形成することで放射線状に拡張するように設計された、溝付き筒状のステントであり、例えば筒状ワイヤステントや、ばね付勢の自己拡張型のステントといった種類のステントでもよい。このようなステントは、ステンレス鋼、チタニウム、白金、金、タンタル、その他の生体適合性金属を含む様々な材料から作製される。さらに、人体において不活性な熱可塑性材料も使用してもよい。好ましいステント材料のうち、超伸縮性の特性を有する形状記憶合金は、特定比のニッケルとチタニウムから作られ、一般にニチノールとして知られている。

30

【 0 0 2 6 】

生体活性剤が取り込まれる前の装具を示す図 2 および図 3 を参照すると、内筒ライナー 1 4 と外筒ライナー 1 6 に、ステント 1 2 の固体部 2 4 を収容しているのが示される。ライナー 1 4 と 1 6 は、ステント 1 2 の固体部 2 4 をほぼ被覆する。これにより、外筒ライナー 1 6 は、固体部 2 4 の上部表面 2 4 a を被覆し、対向する側面部 2 4 b と 2 4 c のかなりの範囲も被覆される。対向する固体部 2 4 の下部表面 2 4 d は、内筒ライナー 1 4 によって被覆される。ライナー 1 4 と 1 6 は、ステント 1 2 の表面部 2 4 a ~ 2 4 d を包囲することだけが必要である。図 2 および図 3 に示す実施形態において、ライナー 1 4 と 1 6 は上部表面 2 4 a および下部表面 2 4 b をそれぞれ被覆し、対向する側部 2 4 b と 2 4 c を包囲する。ある実施形態において、ライナー 1 6 は、側面 2 4 b と 2 4 c の少なくとも一部に適合される。

40

【 0 0 2 7 】

図 2 および図 3 において、内筒ライナー 1 4 と外筒ライナー 1 6 は接合され、固体部 2 4 の周囲にリザーバーポケット 2 6 は形成され、様々な生物学的に作用する薬剤は収容される。図 2 および図 3 に示す実施態様は、ステント 1 2 の内表面 1 8 とほぼ同一の拡張性

50

の位置でライナー 14 と 16 が接合され、この内表面は内部面 24 d によって形成される。ただし、ライナー 14 と 16 の接合位置が、ステントの内表面と同一の広がりを持たないという、本発明の意図する範囲において良好である。

【0028】

図 4 を参照すると、リザーバーポケット 26 内の生体活性剤 28 を含有する液体混合物の取り込んだ後の本発明の装具が示されている。同様に、生体活性剤を含むゲルは、リザーバーポケットに取り込まれる。

【0029】

例えば、図 5 に示すとおり、微粒子 32 (例えば、マイクロスフェア) を形成するように、生体活性剤 28 は初めにポリマーシェル 30 に取り込まれ、リザーバーポケット 26 内に收容される液体あるいはゲル 34 と混合することができる。以下に詳細に説明するが、生体活性剤は、非中空の微粒子に取り込まれることが可能で、リザーバーポケット内に收容される。このような実施形態について、以下に詳細に説明する。

【0030】

図 6 に示すように、本発明の装具の形態は、少なくとも 1 つのライナーが多孔性を有することで、生体活性剤が装具の埋め込み部位に送達されるような構造である。本実施形態では、両方のライナーが多孔性を有しており、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーは、それぞれ異なる空隙を有するように設計される。例えば、図 6 に示すように、第 1 のポリマーライナー 14 は、空隙 14 a を有し、これはライナー 16 の空隙 16 a とは異なる。特に、内腔ライナー 14 の放射線状の強度は、第 2 のライナー 16 の強度より大きくなるよう選択されてもよい。あるいは、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーの空隙を、第 2 のライナー 16 の放射線状の強度がインナーライナー 14 (つまり内腔) の強度より大きくなるよう設定してもよい。さらに第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーの空隙は、透過性に影響を与えたり、組織の成長を妨げたりする結節や原線維の構造や形状が特定化されるように設計されてもよい。これについては、以下に詳細に説明する。

【0031】

図 7 において、混在物や強化用繊維などの異物 40 は、インナーポリマーライナー 14 とアウターポリマーライナー 16 の間に挟持される、本発明の血管グラフトが示される。中間部にある異物 40 によりインナーおよびアウターライナーの間にポケット 26 がそれぞれ形成され、生体活性剤が收容される。上述のように、異物としては粒子、ワイヤ、繊維あるいは封入物などが使用される。繊維あるいはワイヤにより、多層の装具に強度あるいは耐捻転性が付与され、粒子あるいは混在物は、完全な装具のポケットを形成する機能のために簡単に含まれる。

【0032】

本発明の目的は、埋め込み部位に生体活性剤を送達する、埋め込み可能な多層の装具に関する。薬剤の送達については、ピルや注射の形で薬剤を投与する場合、薬剤の定期的な送達が困難であることが認識されている。薬剤を繰り返し服用(投与)すると、薬剤の濃度の最大量と最小量の間で反復し、有害で効果が得られない期間が発生する結果となる。したがって、薬剤送達が集中させることが望まれる。

【0033】

本発明の多層の装具は、系統的な送達に起因する問題を引き起こすことなく、必要時に生体活性剤を供給するように、埋め込み部位にある装具から送達される少なくとも 1 つの生体活性剤を有する。本発明の装具からの生体活性剤の送達速度は、リザーバーポケットの壁の孔の大きさと数、および生体活性剤の分子の大きさに依存する。ライナーの孔の大きさは選択可能で、生体活性剤がポケット内に所望期間維持される。所望送達速度は、例えば大きさ、安定性、有効性などに応じて、特定の生体活性剤について選択可能である。ポケットの寸法も選択可能であり、生体活性剤の所望の送達速度が達成される。さらに、ポケットの寸法は、所望の量の生体活性剤を收容するように選択することもできる。ポケットの大きさは、少なくとも 1 つのライナーの孔の大きさと比較して大きくすることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0034】

本発明の多層の装具により、様々な方法で必要とされる部位に生体活性剤の集中的な送達が達成される。ある実施形態では、リザーバーポケットに生体活性剤を含有する液体あるいはゲルが直接充填される。別の実施形態では、生体活性剤は、充填材などのように、ポリマー（つまり、マトリックス）内に最初にカプセル化される。カプセル化に適切なポリマーマトリックスの例としては、ポリスチレン - ポリイソブチレン - ポリスチレン（SIBS）がある。生体活性剤を含有するポリマーマトリックスは、マイクロスフィア、マイクロスポンジ、マイクロファイバーあるいはマイクロフィブリルなどが含まれるが、限定されることはなく、リザーバーポケットに充填される。これらポリマーマトリックスは中空あるいは非中空構造を有する。適する微粒子については、米国特許第5,290,271号明細書（Jernberg）に開示されている。マイクロスポンジの場合、マイクロチャネリングに生体活性剤が含有される。ある実施形態において、これらの微粒子は、液体あるいはゲルと混合され、リザーバーポケットに注入されるか、リザーバーポケットにつけられたポンプあるいはミニポンプにより、リザーバーポケットに送達される。微粒子と混合された液体あるいはゲルは、多層の装具に取り込まれる生体活性剤の細胞摂取を向上させるキャリアの役を果たしている。キャリア剤の例としては、ヒアルロン酸やその誘導体が挙げられ、これらは液体あるいはゲル内に取り込まれる。

10

【0035】

リザーバーポケットの微粒子は、生体活性剤を包囲するポリマーシェルを有してもよい。あるいは、生体活性剤を、非中空の微粒子内に埋め込んでもよい。ポリマーマトリックスの厚さが変更され、生体活性剤の収容に適した異なるポリマー材料の空隙と透過性を変更する可能性があるため、治療薬の送達を高く規制した方法で制御する機構が存在する。例えば、ポリマーマトリックスの粒子径および粒子数については、特定の生体活性剤の大きさ、有効性あるいは安定性に応じて、所望の送達速度が達成されるように選択可能である。

20

【0036】

薬剤の微粒子あるいはマイクロファイバーへのカプセル化については、様々な方法が知られている。例えば、「Microencapsulation and Related Drug Processes」（Patrick B. Deasy, Marcel Dekker, Inc., New York, 1984）では、生体活性剤や最適なキャリア剤を取り込むマイクロスフェアの調製に使用される実例方法が説明される。さらに、直径が100～1000ミクロンの範囲にある中空マイクロファイバーの作製が可能で、押し出し工程により充填される。

30

【0037】

図4～6において、リザーバーポケット26の壁36は、リザーバーポケット内の生体活性剤が壁36を通して埋め込み部位へ分散するのに十分な透過性を有する多孔性ポリマー材料から成るようにしてもよい。さらに、固体のステント部24が部分的あるいは全体的に生物学的に安定したポリマーから形成される場合、前述のポリマーは、生体活性剤が壁25、壁36を通して必要とされる部位へ分散するのに十分な透過性を有する。インナーライナーあるいは固体のステント部の形成に使用される材料の特性と空隙により、埋め込み部位への生体活性剤の流れおよび送達を制御することが可能である。

40

【0038】

本発明の多層の装具に関連して制御され、特定の送達が達成する生体活性剤は、銀抗菌剤、金属抗菌材料、成長要因、抗凝血剤、狭窄抑制剤、抗血栓剤、抗生物質、抗腫瘍剤、抗増殖剤、成長ホルモン、抗ウイルス剤、血管新生阻害剤、血管形成剤、抗分裂剤、抗炎症剤、細胞周期調節剤、遺伝因子、コレステロール降下剤、血管拡張剤、内因的な血管作用機構を妨げる薬剤、ホルモン、これらの同族体、誘導体、フラグメント、薬剤塩、およびこれらの組み合わせから選択可能である。

【0039】

50

適した生体活性剤は、診断薬あるいはポケットに注入される媒体を含む。前述の媒介物としては、放射線造影剤、放射線不透活性物質、MRI造影剤、超音波造影剤、あるいはヨウ化または非ヨウ化造影剤などの造影補助剤や、金、イリジウム、白金、パラジウム、バリウム化合物、ガドリニウムなどの金属材料、カプセル化したガスあるいはシリカなどが含まれている。

【0040】

本発明の多層の装具に細胞を含む。例えば、上述の成長因子や抗体といった生体活性タンパク質を埋め込み部位に送達するため、遺伝子学的に加工された細胞は、本発明の多層の装具に加工される。細胞は、ヒト起源（自己由来あるいは同種異系）か、動物起源（異種）のいずれかであってよい。細胞について、薬剤あるいはソーティングやカプセル化などによって前処理してもよい。送達媒体は、細胞の機能と生存性を維持するために必要なものとして調製されることができる。遺伝子学的に加工された細胞移植部位への送達に適した手段は、本発明の多層の装具のポケットリザーバーの使用によって適正に送達することである。

10

【0041】

多層の装具に関連する抗血栓剤は、以下に示す如くヘパリン、ヘパリン硫酸、ヒルジン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、P P a c k（デキストロフェニルアラニンプロリンアルギニクロロメチルケトン）、であり、ウロキナーゼやストレプトキナーゼを含む溶解剤、これらの同族体、類似体、フラグメント、誘導体および薬剤塩から選択可能である。

20

【0042】

抗凝血剤は、D - P h e - P r o - A r g クロロメチルケトン、R G D ペプチド含有化合物、ヘパリン、抗トロンピン化合物、血小板受容体アンタゴニスト、抗トロンピン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、プロスタグランジン抑制剤、血小板抑制剤、ダニ抗血小板ペプチドおよびこれらの組み合わせから選択可能である。

【0043】

適した抗生剤は、以下の薬剤を含むが、これらに制限されない。

ペニシリン、セファロsporin、バンコマイシン、アミノグリコシド、キノロン、ポリミキシン、エリストマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、リンコマイシン、スルホンアミド、同族体、類似体、誘導体、薬剤塩および前述の組み合わせ。

30

【0044】

本発明に使用される抗増殖剤は、以下の薬剤を含むが、これらに制限されることはない。

イノサブリン、アンギオペプチン、あるいは平滑筋細胞増殖を妨げる単一クローン抗体、ヒルジン、アセチルサリチル酸、およびこれらの組み合わせ。

【0045】

有用な血管細胞成長抑制剤は、以下の薬剤を含むが、これらに制限されることはない。

成長因子抑制剤、成長因子受容体アンタゴニスト、転写リプレッサ、翻訳リプレッサ、複写抑制剤、抑制抗体、成長因子に対する抗体、成長因子と細胞毒から成る二官能分子、抗体と細胞毒から成る二官能分子。

40

【0046】

適した血管細胞成長促進剤は、転写活性剤および転写促進剤を含むが、これらに制限されない。

【0047】

本発明で使用される有用な抗腫瘍剤としては、以下の薬剤を含むが、これらに制限されない。

バクリタキセル；

ドセタキセル；

メクロレタシン、クロラムブシル、シクロホスアミド、メルファラン、イホスファミド

50

を含むアルキル化剤；

メトレキサート、6メルカプトプリン、5フルオロウラシル、シタラピンを含む代謝性拮抗物質；

ビンダラスチン、ピンクリスチン、エトポシドを含む植物アルカロイド；

ドキソルビシン、ダウノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンを含む抗生物質；

カルムスチン、ロムスチンを含むニトロスレア；

シスプラチンを含む無機イオン；

インターフェロン、アングオスタチン剤、エンドスタチン剤を含む生体応答調製剤；

アスパラギナーゼを含む酵素；

タモキシフェン、フルタミドを含むホルモン；

これらの同族体、類似体、フラグメント、誘導体、薬剤塩、およびこれらの組み合わせ

10

【0048】

さらに、抗ウイルス剤は、以下を含むが、これらに制限されることはない。

アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、イドクスウリジン、ノビダラピン、トリフルリジン、アシクロビル、ガンシクロビル、ジドブジン、フォスカネット、インターフェロンの同族、類似体、フラグメント、誘導体、薬剤塩、および前述これらの組み合わせ。

【0049】

有用な抗炎症剤は、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、メサラミン、およびこれらの組み合わせを含む。

20

【0050】

好ましい実施形態において、抗有糸分裂剤を、生体適応キャリアに結合した放射性物質としてもよい。特に、放射性物質は、粒子および粒子放射アイソトープから選択できる。治療に有用な粒子放射アイソトープは、 ^{32}P 、 ^{131}I 、 ^{90}Y およびこれらの組み合わせから一般的に選択される。

【0051】

別の実施形態において、本発明の多層の装具に含む生体活性剤を、遺伝因子であってもよい。遺伝因子として、DNA、アンチセンスDNA、アンチセンスRNAを含む。以下のうち1つを符号化するDNAは、本発明による埋め込み可能な装具に関して特に有用である。

30

(a) 不良または不完全な内因性分子を置換するtRNAあるいはrRNA；

(b) 酸性および塩基性繊維芽細胞成長因子、血管内皮成長因子、表皮成長因子、腫瘍増殖因子 および、血小板由来の内皮成長因子、血小板由来成長因子、腫瘍壊死因子、肝細胞成長因子およびインスリン様増殖因子などの増殖因子を含む血管新生因子；

(c) 細胞周期抑制剤；

(d) 細胞増殖を妨げる有用なチミジンキナーゼおよびその他の薬剤；

(e) 骨形態形成タンパク質群；

さらに、骨形態形成タンパク質の上流あるいは下流作用を誘発することができる分子を符号化するDNAも有用である。

【0052】

第1のポリマーライナーおよび第2のポリマーライナーは、合成ポリマー、天然ポリマー、あるいはこれらの組み合わせから形成することができる。合成ポリマーは、以下を含むが、これらに制限されることはない。

40

フルオロポリマー、ポリウレタン、ポリウレタンエーテル、ポリウレタンエステル、ポリウレタンウレアーゼ、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリリン酸エステル、ポリエーテルスルホン、ポリオルトエステル、ポリエステル、シロキサンポリマー、シリコーン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリエーテルポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアミド、ポリ無水物、ポリエチレンオキシド、ポリビニル芳香族、ピリヒドロキシブチラート吉草酸エステル、ポリヒドロキシブチラート-c o -ヒドロキシ吉草酸エステル、ポリアクリル酸、ポリヒドロキシブチラート吉草酸、ポリヒドロ

50

キシブチラート - c o - ヒドロキシ吉草酸塩、ポリアクリル酸およびこれらの誘導体ならびに混合物。

好適な実施形態において、合成ポリマーは e P T F E である。

【 0 0 5 3 】

さらに、ポリマーライナーを形成する天然ポリマーは、以下から選択することが望ましい。フィブリン、エラスチン、セルロース、コラーゲン、ゼラチン、ビトロネクチン、フィブロネクチン、ラミニン、再構成された基底膜基質、デンプン、デキストラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリペプチド、グリコサミノグリカン、これらの誘導体および混合物。

【 0 0 5 4 】

ある実施形態において、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーを形成する天然および合成ポリマーは、生物学的に安定な、あるいは生物学的に吸収可能なポリマーである。さらに、ステント部は、部分あるいは全体的に生物学的に安定な、あるいは生物学的に吸収可能なポリマーから形成することができる。多層の装具が生物学的に安定する場合、生体活性剤は、リザーバーポケットから必要とされる部位に分散される。インナーポリマーライナーあるいは固体のステント部が生物学的に吸収可能である場合、リザーバーポケットに取り込まれる生体活性剤は、ポリマー自体の劣化および再吸収の過程において必要とされる部位に部分的に送達される。

【 0 0 5 5 】

フィブリン、コラーゲン、エラスチンのような生物学的ポリマー材は、それ自体が高い生体適合性を有するが、力学的性質は不十分な場合があるため、合成ポリマーよりコスト的に高くなってしまふ。従って、合成ポリマーの優れた力学特性と、生物学的ポリマー材の生体適合性を備えた装具を作成するため、合成ポリマーおよび生物学的ポリマー材を組み合わせてもよい。さらに、合成ポリマーと生物学的ポリマー材との組み合わせにより、空隙の点で柔軟性が向上し、組み合わせによって得られる透過性に対して、埋め込み部位の層を通して分散する生体活性剤の大きさや送達速度により影響を与える能力を増加させる。このことができる混合技術は、「International Journal of Artificial Organs」(Vol. 14, No. 5, 1991, pp. 295 - 303) などにより、周知である。

【 0 0 5 6 】

第 1 のポリマーライナー (1 4) および第 2 のポリマーライナー (1 6) の空隙は、透過性に影響を与え、組織の成長を妨げる結節やフィブリンの構造や形状について所望の属性が達成されるように設計される。インナーライナー 1 4 は、リザーバーポケット 2 6 の壁 3 6 の 1 つを形成し、特定の結節 / フィブリン形状と、埋め込み部位への生体活性剤の送達の調整に十分なフィブリン密度を有する。好適な実施形態において、インナーライナー 1 4 は、約 5 ~ 1 0 ミクロンの範囲の節間距離の微気孔を有する e P T F E から成る層である。さらに別の実施形態において、e P T F E のインナーライナーは、約 5 ~ 1 0 ミクロンの特定の結節 / フィブリンの形状を有する。

【 0 0 5 7 】

本発明の特徴は、第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナーの空隙は、多層の装具の放射線状の強度、および縫合維持に対する強度を向上させるとともに、好ましくは、グラフトの内腔面に沿って細胞の内皮強化を促進させるように設計されることである。さらに好適な実施形態において、第 2 のライナー 1 6 は、内 (内腔) ライナー 1 4 を上回る放射線状の強度を有する。例えば、第 2 のライナー 1 6 が節間距離 4 0 ミクロン未満の微気孔を有し、e P T F E の内腔ゾーン 1 4 が節間距離 4 0 ミクロンを超える微粒子を有するような場合である。グラフトは本質的に多孔性が高くなるように、長期間の治療効果と開通性に関与し、内腔面に沿って内皮細胞を強化する内腔層 1 4 に関連する I N D が設定される。内腔ライナー 1 4 と比較して第 2 のライナー 1 6 の空隙を減少させると、装具全体の放射線状の引張強度が向上され、埋め込みの際、グラフトの縫合位置を維持する能力を向上させる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

本発明の目的は、内腔ライナー 1 4 が第 2 のライナー 1 6 よりも放射線状の強度が大きい多層の装具を提供することにある。この場合、第 2 のライナーは、細胞成長の強化や組織の取り込みを促進させるのに十分な空隙を有するため、治療効果は早く得られ、内腔ライナーは高い強度を有する。ある実施形態において、e P T F E による第 1 の内腔ライナー 1 4 は、節間距離が 4 0 ミクロン未満の微気孔を有し、第 2 のライナー 1 6 は節間距離が 4 0 ミクロンより大きな微気孔を有する。

【 0 0 5 9 】

e P T F E 材の節間距離の有用範囲は、平均節間距離として約 2 0 ~ 1 2 0 マイクロメートルの範囲を含む。ただし、本発明は前述の範囲に限定されない。

10

【 0 0 6 0 】

以下に詳細に説明するように、本発明の多層の装具を、筒状の構造を接着して互いに支持することによって形成し、多層の筒状グラフトを構成してもよい。さらに、本発明の方法は、埋め込み可能なプロテーゼステントを層の間に挟持することと、生体活性剤を取り込むことを含む。

【 0 0 6 1 】

ステント / グラフト構造で使用するステント 1 2 は、当業者にとって周知の任意の形状を有するものとする。自己拡張ステントおよびバルーン拡張ステントなど、様々なステントの種類や構造を本発明において使用可能だが、これらに限定されることはない。前述のステントは、放射線状に収縮してもよい。自己拡張ステントは、ばね状の動作により、放射線状に拡張するステントや、特定の温度で特定の形状を有する記憶特性によって拡張するステントを含む。ポリマーステントと同様、ステンレス鋼、白金、金、チタニウム、タンタラム、ニオブウムなど他の材料を使用することができる。ステントの形状は、多くの形状から選択できる。例えば、ワイヤステントは、連続した螺旋状に固定され、波状あるいはジグザグ状の有無にも関わらず、放射線状に変形可能なステントを形成する。突っ張り、接続あるいはリングのインターレースやロックなど、個々のリングあるいは環状部材が、互いに連結して筒状ステントを形成することができる。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の多層の内腔装具の形成に適した方法は、細長いマンドレル上にインナーライナーを設ける工程を含む。細長い、拡張可能で筒状の形状を有し、内表面と外表面を形成し、開口を有するステントを、インナーライナー上に配置し、係合する。次にアウターステントライナーがステント上に配置し、インナーライナー、ステント、アウターライナーを含むステント構造を形成する。ステントの開口により圧力をかけて、アウターライナーとインナーライナーを接触することが好ましい。アウターライナーを、インナーライナーに対して接着、積層あるいは接着し、生体活性剤が充填されるリザーバーポケットを形成することで、本発明の装具を得る。本発明は、ステントの周りのアウターライナー 1 6 とインナーライナー 1 4 を熱収縮させるマンドレル上にあるときにステント構造を加熱してもよい。生体活性剤を取り込む前にステント構造を形成する方法は、米国特許第 6 , 1 3 9 , 5 7 3 号明細書に開示されており、本発明の一部を構成している。

30

【 0 0 6 3 】

第 1 のポリマーライナーおよび第 2 のポリマーライナー 1 4 および 1 6 を形成する方法および条件について、公知の P T F E の処理方法と同様に、e P T F E 製ライナーの形成方法では、有機溶剤と混合した P T F E 樹脂を含む、事前に成形されたビレットを使用する。押出成形の条件は、押出品の引き伸ばし時の反応に多大な影響を与えることに注意すべきである。例えば、押出品の品質は、ビレットを生成する樹脂と混合した有機溶剤の量、ビレットが押し出される際の減少速度や押出速度などを含む、多くの要因によって制御され、押出品のマイクロ機構特性に影響を及ぼすとされてきた。米国特許第 5 , 4 3 3 , 9 0 9 号明細書により、制御された空隙の e P T F E 製品を形成する方法を備える。

40

【 0 0 6 4 】

約 1 0 ~ 3 0 重量 % の溶媒レベルのビレットは、リザーバーポケットから埋め込み部位

50

までの生体活性剤の送達を制限することができる第1の内腔ライナー14の作製に必要な伸張工程に適した押出品を生じさせる。さらに、事前に成形されたピレットが、約1~200の縮小率で押し出されることが望ましい。伸張時の押出品の特性に重大な影響を及ぼす他のパラメータは、押出圧力である。本発明を実施する際の押出圧力の適正值は約5000~10000PSLの範囲にある。

【0065】

前述のように、ある実施形態において、インナーライナー14とアウターライナー16との接合位置は、ステントの内表面18とほぼ同一の拡張性を有する位置である。本発明において、同一の広がりを持つ位置は、ステントの開口を通してアウターライナーが完全に圧縮される内表面よりもわずかに内側の領域を含む。本発明において、ステントの内表面と同一の広がりを持つ位置は、インナーライナーにおいてステントが自己圧縮する開口内の内表面よりもわずかに外側の領域を含み、ライナーの非圧縮部が、開口へと拡張することによって内部ステントの水平面を破壊してもよい。

10

【0066】

本発明の多層の腔内装具の形成方法は、アウターライナーが外表面とステントの開口による複雑な形状にほぼ適合するように、インナーライナーに対してアウターライナーを積層、付着、あるいは接着する工程を含む。組織の成長を促し、アウターライナー16とインナーライナー14を横切って代謝連通を維持する、生体適合性の血栓抑制物質にほぼ覆われるため、装具として血管内での使用に際し、かなりの利点が見られる。さらに、その実施形態において、人工器官の内表面は、ある実施形態において滑らかなマンドレルに対して形成され、多層の内部人工器官の内表面は、使用時に血流の乱れや血栓の形成が緩和されるような比較的滑らかな形状を有する。

20

【0067】

好ましくは、アウターライナー16を圧縮して、インナーライナー14と接触させる工程は、ステントの開口22に対してアウターライナーを押圧するように、流動性を有する物体をアウターライナー16に押圧することで行なわれる。流動性を有する物体は、塩の顆粒や、粒子および/またはステントの形状に対して流動的に、かつほぼ均一に圧縮力を伝達できる他材料から形成されることが望ましい。これにより、流動可能な粒子は、開口を通してアウターライナーを確認することができ、アウターライナー16とインナーライナー14を溶着する温度に耐えることができることが望ましい。最も望ましくは、微粒子流動物体は、製造および組立工程における洗浄工程において粒子を簡単に除去する水溶性である。ある実施形態において、微粒子流動物体は、塩化ナトリウムを含む組成物によって形成される。組成物は、リン酸三カルシウムなどの凝結防止剤あるいは酸(flow acid)を含む。

30

【0068】

薬剤あるいは生体活性を送出する人工器官を効果的に機能させるため、筒状のインナーおよびアウターライナーを接合することでリザーバーポケットを形成する必要がある。実施形態において、このようなライナーは、ステントの開放構造により積層され、ePTFEで覆われた多層の人工器官を形成する。前述のように、ステントの開口を通して内筒ライナーを外筒ライナーに積層あるいは結合するため、様々な技術が使用される。例えば、ステントを通してインナーライナーをアウターライナーに対して接着あるいは固定させるため、熱固定、接着溶接、均一な力の付加、そして他の接着技術が全て使用される。ライナー14と16はステントの内表面18とほぼ同一の拡張性を有する位置で接着されるため、このような付着は、他の位置でも発生する。ステントの内表面18と同一の広がりを有する位置で接着される場合、内側の内腔表面の平滑さを維持し、血小板形成のリスクを最小限にして、装具に流れる液体の乱れや干渉を最小限とするのに、特に効果的である。

40

【0069】

本発明において、埋め込み前、埋め込み中あるいは埋め込み後、本発明の多層構造内に生体活性剤が取り込まれる。例えば、リザーバーポケット内に収容された生体活性剤は、埋め込み中に装具の構造に取り込まれたり、埋め込み後、例えばカテーテルによって装具

50

のリザーバーに取り付けられたミニポンプを使用したりすることで、薬剤がリザーバーポケットに送達される。ミニポンプは、患者の外部に取り付けられるか、外科的に埋め込まれる。あるいは、生体活性剤は、装具を埋め込む前に、注射器により事前にリザーバーポケットに注入するなど、リザーバーポケットに送達される。

【0070】

ある実施形態において、リザーバーポケットには、真空とすることで生体活性剤が充填される。例えば、少なくとも装具の一部を限定し、限定位置を真空にしてポケットから空気を抜くことで、生体活性剤が限定された空間に導入され、ポケットに吸引される。

【0071】

好ましい実施形態において、リザーバーポケットの形成後に、装具に対して真空状態にして圧力をかけ、ポケットから空気を除去し、真空状態で圧力がかけられた生体活性剤液を置き換えて、リザーバーポケットに生体活性剤を充填する。例えば、最初に、装具の少なくとも一部を限定し、その限定位置から空気を抜くことで、ポケットを真空にする。生体活性剤が限定された空間に導入されると、ポケットに吸い込まれる限定位置に圧力がかけられ、追加の薬剤がポケットへ送達される。

【0072】

さらに別の実施形態において、ポケットは、生体活性剤を取り込む際の助けとなり、薬剤の活性や臓器の存続性を維持する助けとなる界面活性剤または他の化学薬品のような補助物質で初めに処理される。例えば、界面活性剤と置換するため、装具に真空状態で圧力をかけて、ポケットから空気を抜くことによって、ポケットに界面活性剤溶液を充填する。界面活性剤溶液の一部を除去するよう真空状態とされる。次に、生体活性剤は、真空加圧状態でポケットに導入される。

【0073】

リザーバーポケットに充填する任意の実施形態において、過剰な生体活性剤は、e P T F Eの大気孔から流されるか、洗浄され、リザーバーポケットに維持される生体活性剤を取り除き、埋め込み部位へ生体活性剤の送達を好適に調整する。生体活性剤は、液体、気体、蒸気、懸濁液、などポケットへ簡単に充填する任意の形態でよい。

【0074】

さらに、生体活性剤あるいは薬剤は、マイクロスフェア、マイクロファイバー、あるいはマイクロフィブリルといった微粒子のポリマー剤へ、以下のように取り込まれる。

微粒子、押出品の形成に使用される溶剤について不溶性の塩や砂糖などの結晶微粒状である分散粒子のポリマーマトリックスの形成に使用される押出品に混合する；

分散粒子に押出品の液剤を流し込む；

水などの第2の液剤を追加し、多孔ポリマーマトリックスを除去して粒状材料を除去する。

多孔性母材は、生体活性剤を含む液剤に追加して除去して孔に充填する。多孔マトリックスを真空状態にして、供給された生体活性剤は孔において確実に受容される。カプセル化された生体活性剤を、ポケットに送達される液体あるいはゲルと混合する。

【0075】

上述の如く、本発明は、取り込まれた生体活性剤を送達し、ほぼ筒状の埋め込み可能な多層の装具を内腔へと挿入して内腔を治療する。

前記装具は、

第1のポリマーライナーと、

第2のポリマーライナーと、

第1のポリマーライナーの間に挟持される中間の構造要素と、

ポケット内に配置される生体活性剤と、を含み、

前記中間の構造要素は、開口を通してライナー同士が接着され、固体部に近接した少なくとも1つのポケットが形成されるように、固体部と、固体部間の開口とにより形成される。

前述の方法は、埋め込み可能な多層の装具を内腔に取り付けることでその位置に維持す

10

20

30

40

50

る工程を含む。

【0076】

ある実施形態において、埋め込み用装具は、ステント/グラフト多層の装具であり、ステントは、固体部と固体部間の開口から形成されたほぼ円筒形をなす筒体を有する。他の実施形態において、体の内腔を治療する装具は、含有物あるいは強化用繊維を有する血管グラフト、生物学的に再吸収性のあるカバードステント、あるいは層間に挟まれた中間の構造要素の固体部のうち少なくとも1つに近接してポケットを生成する複数の層から成る、その他類似の筒状装具である。埋め込みは、オープン手術または最小侵襲手術によって実行され、あるいはカテーテルなどによる経皮的なアクセスによって行なわれる。

【0077】

上述の如く、ポケットには、埋め込む時に生体活性剤が充填されるか、埋め込む前の任意の時間に充填される。ポケットへの生体活性剤の充填は、ポケットを真空状態にして生体活性剤をポケットへ導入することによって行なわれる。付加的な生体活性物質は、圧力をかけることによってポケットへ移動し、そして取り込まれる。

【0078】

あるいは、生体活性剤をポケットに再充填するように、すでに埋め込まれた装具へアクセスすることも可能である。装具へのアクセス工程は、オープン手術または最小侵襲手術によって行なわれるか、カテーテルなどの経皮的なアクセスによって行なわれる。上述の如く、吸引する（ポケットから不要な材料を除去する）あるいは圧力をかけ（材料をポケットへと移動させる）、もしくは吸引してから（ポケットから不要な材料を除去する）、圧力をかけて（材料をポケットへと移動させる）、封じ込め手段を備えることによって、ポケット内に取り込まれる。封じ込め手段は、カテーテル装具上に少なくとも1つのバルーンあるいは埋め込み可能装具と同格に配置された分離する部材（膜など）を含み、あるいは外科的アクセスによって貼り付けられた外被や、これらや他の閉じ込め要素を組み合わせよう。

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】本発明において組み合わされた多層の人工器具の分解斜視図である。

【図2】本発明の実施形態においてステントを包囲する外筒ライナーおよび内筒ライナーとの接合によって形成された、生体活性剤を含むポケットの断面図である。

【図3】本発明の実施形態においてステントを包囲する外筒ライナーおよび内筒ライナーとの接合によって形成された、生体活性剤を含むポケット部の断面図である。

【図4】ポケットに生体活性剤を取り込んだ状態の図2に示す装具の断面図である。

【図5】カプセル化された生体活性剤を含む液体混合物が取り込まれた状態において、図2に示す装具の別の実施形態の断面図である。

【図6】内筒ライナーの空隙と外筒ライナーの空隙とが異なる、図4に示す装具の実施形態の断面図である。

【図7】異物と開口により形成された中間の構造要素を含む本発明の血管グラフトの断面図である。

10

20

30

【 図 1 】

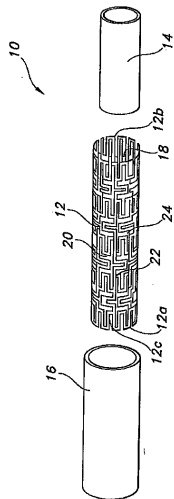


FIG. 1

【 図 3 】

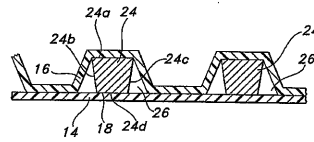


FIG. 3

【 図 4 】

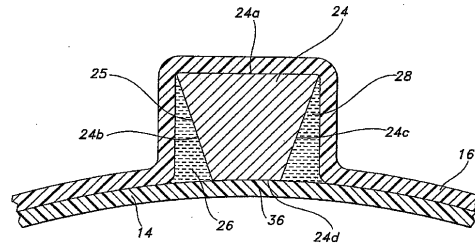


FIG. 4

【 図 2 】

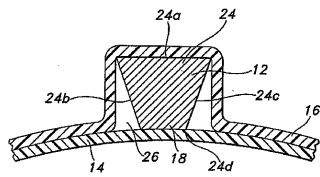


FIG. 2

【 図 5 】

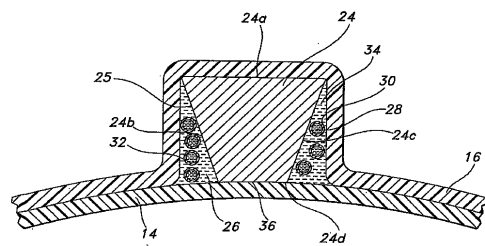


FIG. 5

【 図 7 】

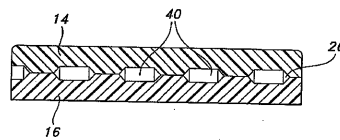


FIG. 7

【 図 6 】

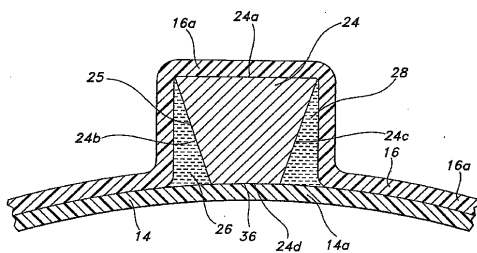


FIG. 6

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Information PCT/US2004/026568
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61F2/06		
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) IPC 7 A61F A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 139 573 A (SOGARD ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 5, line 9 - line 11 column 6, line 5 - line 24 column 11, line 40 - line 56 column 14, line 13 - line 33 claims 1-9 figures 8,9	1-41
Y	WO 98/11847 A (HOUSER, RUSSELL, A; WHAYNE, JAMES, G; FLEISCHMAN, SID, D) 26 March 1998 (1998-03-26) page 15, paragraph 3 - page 16, paragraph 1 figure 16 ----- -/--	1-41
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 25 February 2005		Date of mailing of the International search report 04/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Amaro, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information: Section No
PCT/US2004/026568

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 2003/060871 A1 (HILL JASON PETER ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) cited in the application</p> <p>paragraph '0034! paragraph '0037! paragraph '0057! paragraph '0060! figures 2,6</p>	1,11,12, 17, 23-28, 36,41
A	<p>US 2003/004564 A1 (ELKINS CHRISTOPHER J ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) paragraph '0010! - paragraph '0013! paragraph '0021! paragraph '0033! paragraph '0045! figure 1c</p>	11,12,36
A	<p>US 5 290 271 A (JERNBERG ET AL) 1 March 1994 (1994-03-01) column 3, line 23 - line 27 column 3, line 51 - line 58</p>	11,12,36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: application No.
US2004/026568

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 42-47
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Application No
PCT/US2004/026568	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6139573	A	31-10-2000	US 2002178570 A1 CA 2282748 A1 EP 1011529 A1 WO 9838947 A1	05-12-2002 11-09-1998 28-06-2000 11-09-1998
WO 9811847	A	26-03-1998	AU 4489197 A EP 1275352 A2 EP 1011524 A1 WO 9811847 A1 US 6293955 B1 US 6149681 A	14-04-1998 15-01-2003 28-06-2000 26-03-1998 25-09-2001 21-11-2000
US 2003060871	A1	27-03-2003	CA 2465704 A1 EP 1429816 A1 WO 03026713 A1	03-04-2003 23-06-2004 03-04-2003
US 2003004564	A1	02-01-2003	WO 02085253 A1 US 2002193336 A1	31-10-2002 19-12-2002
US 5290271	A	01-03-1994	AU 7909691 A CA 2082398 A1 DE 69131574 D1 DE 69131574 T2 EP 0528971 A1 WO 9117744 A1	10-12-1991 15-11-1991 07-10-1999 04-05-2000 03-03-1993 28-11-1991

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C097 AA15 BB01 CC02 DD02 DD09 DD10 EE01 EE06 EE07 EE09
EE13 EE17 EE18 EE19 MM02 MM03
4C167 AA45 AA50 BB12 BB13 CC29 FF05 GG02 GG03 GG04 GG05
GG11 GG12 GG16 GG22 GG23 GG24