

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年8月3日 (03.08.2006)

PCT

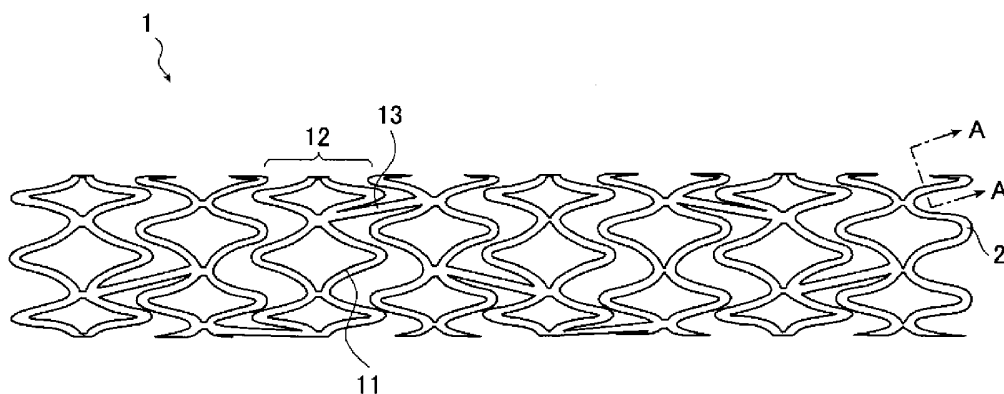
(10) 国際公開番号  
WO 2006/080381 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61L 31/00 (2006.01)    A61F 2/06 (2006.01)  
A61L 27/00 (2006.01)    A61F 2/84 (2006.01)
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目1番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/301196
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2006年1月26日 (26.01.2006)
- (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2005-021163    2005年1月28日 (28.01.2005)    JP
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (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]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4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): 名倉 裕晶 (NAGURA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒2590151 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).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: INTRAVASCULAR IMPLANT

(54) 発明の名称: 血管内インプラント



(57) Abstract: It is intended to provide an intravascular implant which has mechanical characteristics and physiological characteristics and shows an extremely low cytotoxicity. Namely, an intravascular implant having the implant body made of a metallic material which contains gadolinium and magnesium but is free from yttrium.

(57) 要約: 本発明は、機械的特性や生理学的特性を有し、さらに細胞毒性が非常に低い血管内インプラントの提供を目的とし、ガドリニウムとマグネシウムとを含有し、かつイットリウムを含有しない金属材料からなるインプラント本体を有する血管内インプラントを提供する発明である。

WO 2006/080381 A1



---

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。

## 明 細 書

## 血管内インプラント

## 技術分野

[0001] 本発明は、人間または動物の生体内の治療に用いられる血管内インプラントに関するものである。

## 背景技術

[0002] 血管内インプラントには、ステント、バルーン、カニューレ、コイル、ピン等、様々なものがある。これらは、人間または動物の血管の治療に用いられている。

[0003] このような血管内インプラントには様々な機能、特性が要求される。

例えば、ステントであれば、機械的特性(高強度、高硬度、高延性、低リコイル等)や、生理学的特性(狭窄・再狭窄防止、生分解可能、金属アレルギー防止等)等の特性が要求される。

[0004] このような要求に応えることを目的に、血管内インプラントを構成する材料の組成について、従来から様々な検討がなされている。

[0005] 例えば、特許文献1には、機械的および生理学的に改善された内部人工器管(ステント等)の提供を目的に、金属材料を含有する支持構造体を有する内部人工器官において、金属材料が次の組成:マグネシウム:>90%、イットリウム:3.7%~5.5%、希土類:1.5%~4.4%、残分:<1%のマグネシウム合金を含有することを特徴とする、支持構造体を有する内部人工器官に関して記載されている。

ここで、希土類としてネオジムのみが例示されている。

また、残分としては、ジルコニウムおよびリチウムの2元素のみが例示されている。

[0006] また、特許文献2には、機械的な特性を有する生物分解可能な材料からなる医療用インプラント(ステント、クリップ等)を提供することを目的に、材料が、79-97%のマグネシウム、2-5%のアルミニウム、0-12%のリチウムおよび1-4%の希土類元素を含むことを特徴とする、生体内で腐食によって分解可能であることを特徴とする医療用インプラントに関して記載されている。

ここで、希土類元素として、セリウム、ランタン、ネオジウム、プラセオジウムの4元素のみ

が例示されている。

[0007] 特許文献3には、大量のガス発生をせず、不均一に分解することない医療用インプラントを提供することを目的とする発明であるが、マグネシウム－ガドリニウム－イットリウム－亜鉛よりなる合金がよい腐食耐性のある金属材料であることが記載されている。

[0008] また、非特許文献1には、ニッケルおよびモリブデンを含有する金属材料からなるインプラントを生体内に留置した場合、金属アレルギーにより再狭窄を誘発する可能性があるとの記載がなされている。

特許文献1:特開2004－160236号公報

特許文献2:特表2001－511049号公報

特許文献3:US2004/0241036 A1

非特許文献1:Koster R et.al、「Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis」、The Lancet、英国、Elsevier Limited、2000年12月2日、Vol.356、No.9245、p1895-1897

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] このように、機械的特性や生理学的特性を付与することを目的に、血管内インプラントを構成する材料の組成について、従来から様々な検討がなされているが、このような特性に加えて、さらに細胞毒性が非常に低い血管内インプラントに関する検討は、これまでになされてはいなかった。

[0010] 細胞毒性とは、生きている細胞に対して何らかの傷害(細胞の死、増殖能、代謝能力等の細胞の営む種々の機能の何らかの変調や低下等)を与える特質であり、血管内インプラントにおいては、できるだけ低いことが望まれる。

[0011] 従って、本発明が解決しようとする課題は、機械的特性や生理学的特性を有し、さらに細胞毒性が非常に低い血管内インプラントを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者は、様々な材料について検討し、特定の金属を含有する金属材料からなるインプラント本体を有する血管内インプラントが、上記の課題を解決することを見出

した。

[0013] 即ち、本発明は、下記(1)～(16)である。

[0014] (1)ガドリニウムとマグネシウムとを含有し、かつイットリウムを含有しない金属材料からなるインプラント本体を有する血管内インプラント。

[0015] (2)前記金属材料が、さらにネオジムを含有する上記(1)に記載の血管内インプラント。

[0016] (3)前記ガドリニウムの含有率が1.0～5.0質量%である上記(1)または(2)に記載の血管内インプラント。

[0017] (4)前記ネオジムの含有率が1.0～5.0質量%である上記(2)または(3)に記載の血管内インプラント。

[0018] (5)前記金属材料が、さらに亜鉛を含有する上記(1)～(4)のいずれかに記載の血管内インプラント。

[0019] (6)前記金属材料が、さらにジルコニウムを含有する上記(1)～(5)のいずれかに記載の血管内インプラント。

[0020] (7)前記インプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質と生分解性ポリマーとを含有する組成物からなる層を有する上記(1)～(6)のいずれかに記載の血管内インプラント。

[0021] (8)前記インプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質からなる層と、生分解性ポリマーからなる層とを有する上記(1)～(6)のいずれかに記載の血管内インプラント。

[0022] (9)前記生分解性ポリマーが可塑剤を含有する上記(7)または(8)に記載の血管内インプラント。

[0023] (10)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、抗血栓薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン、およびNO産生促進物質からなる群から選択される少なくとも1つである上記(7)～(9)のいずれか

に記載の血管内インプラント。

- [0024] (11)前記生分解性ポリマーが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、セルロース、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、およびポリオルソエステルからなる群から選択される少なくとも1つ、もしくは、これらの共重合体、混合物、または複合物である上記(7)～(10)のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [0025] (12)前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、モノグリセライド、およびアセチル化モノグリセライドからなる群から選択される少なくとも1つ、または、これらの混合物である上記(9)～(11)のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [0026] (13)管状体の形状を有する前記金属材料をレーザ加工して得られる前記インプラント本体を有する上記(1)～(12)のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [0027] (14)ステントである上記(1)～(12)のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [0028] (15)前記ステントが自己拡張性ステントまたはバルーン拡張性ステントである上記(14)に記載の血管内インプラント。
- [0029] (16)前記ステントが冠動脈血管ステントまたは末梢ステントである上記(14)または(15)に記載の血管内インプラント。

### 発明の効果

- [0030] 本発明の血管内インプラントは、必要な強度、硬度、延性を有し、加工性が良好である。また、生分解可能で、使用により生体に金属アレルギーを生じない。そして、このような機械的特性や生理学的特性を有した上で、さらに細胞毒性が非常に低い。

### 図面の簡単な説明

- [0031] [図1]図1は、本発明の血管内インプラントであるステントの一様態を示す側面図である。
- [図2]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]図3は、実施例3でステントをブタの冠状動脈内に埋め込んだ部位を示す説明図である。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0032] 本発明は、ガドリニウムとマグネシウムとを含有し、かつイットリウムを含有しない金属

材料からなるインプラント本体を有する血管内インプラントである。

[0033] 以下において、ガドリニウムとマグネシウムとを含有し、かつイットリウムを含有しない金属材料を「本発明の金属材料」ともいう。

一例として、マグネシウム、ガドリニウム、ネオジム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウムからなる金属材料があげられる。

また、以下において、本発明の金属材料からなるインプラント本体を「本発明のインプラント本体」ともいう。

また、以下において、本発明のインプラント本体を有する血管内インプラントを「本発明の血管内インプラント」ともいう。

[0034] 本発明の金属材料はマグネシウムを主成分とする。具体的には、本発明の金属材料の全質量に対するマグネシウムの含有量(質量%)は、ガドリニウムの含有量(質量%)よりも高い。

[0035] 本発明の金属材料は、さらにネオジムを含有することが好ましい。理由は、細胞毒性を低位に維持したまま、さらに強度、硬度、延性、加工性を向上させることができるからである。

[0036] また、本発明の金属材料の全質量に対する前記ガドリニウムの含有率は1.0~5.0質量%であるのが好ましく、1.0~3.0質量%であるのがさらに好ましく、1.0~1.5質量%であるのが最も好ましい。このような範囲であれば細胞毒性を低位に維持し、さらに強度、硬度、延性、加工性を、より向上させることができるという効果を奏する。

[0037] ここで、前記ガドリニウムの含有率は、本発明の金属材料を試料として、ICP発光分光光度法で定量した場合における値である。

後述する、本発明の金属材料の全質量に対する前記ネオジム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウム、マグネシウムの含有率も同様の方法で定量した値である。

[0038] また、本発明の金属材料の全質量に対する前記ネオジムの含有率は1.0~5.0質量%であるのが好ましく、2.0~4.0質量%であるのがさらに好ましく、2.0~3.1質量%であるのが最も好ましい。このような範囲であれば細胞毒性を低位に維持し、さらに強度、硬度、延性、加工性を、より向上させることができるという効果を奏する。

- [0039] また、本発明の金属材料は、さらに亜鉛を含有することが好ましい。理由は、本発明のインプラント本体の分解期間を長くすることができるためである。
- [0040] また、本発明の金属材料の全質量に対する前記亜鉛の含有率は、0.1～3.0質量%であるのが好ましく、0.1～1.0質量%であるのがさらに好ましく、0.2～0.5質量%であるのが最も好ましい。このような範囲であれば亜鉛をマグネシウムとガドリニウムのマトリックス内に均一に分散させることができるという点から好ましい。
- [0041] また、本発明の金属材料は、さらにジルコニウムを含有することが好ましい。理由は、結晶粒の微細化が可能であり、延性を向上させることができるためである。
- [0042] また、本発明の金属材料の全質量に対する前記ジルコニウムの含有率は、0.1～3.0質量%であるのが好ましく、0.3～1.5質量%であるのがさらに好ましく、0.5～0.7質量%であるのが最も好ましい。このような範囲であればジルコニウムをマグネシウムとガドリニウムのマトリックス内に均一に分散させることができるという点から好ましい。
- [0043] また、本発明の金属材料は、さらにカルシウムを含有することが好ましい。理由は、本発明のインプラント本体の分解期間を長くすることができるためである。
- [0044] また、本発明の金属材料の全質量に対する前記カルシウムの含有率は、0.1～3.0質量%であるのが好ましく、0.1～1.0質量%であるのがさらに好ましく、0.1～0.5質量%であるのが最も好ましい。このような範囲であればカルシウムをマグネシウムとガドリニウムとのマトリックス内に均一に分散させることができるという点から好ましい。
- [0045] また、本発明の金属材料は、その全質量に対してマグネシウムを80質量%～99質量%含有しているのが好ましく、90質量%～99質量%含有しているのがさらに好ましく、94質量%～97質量%含有しているのが最も好ましい。ここで、マグネシウム以外の成分は、上記のガドリニウムを含むことを必須とし、さらに、他に、上記のネオジム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウムからなる群から少なくとも1つ選択されることが好ましい。
- [0046] 本発明の金属材料の全質量に対するマグネシウムの含有率がこのような範囲であれば、本発明の血管内インプラントの使用時において、血栓の形成を抑制し、生体



内消失も容易であるという効果を奏するので好ましい。また、製造の際に自然発火や爆発を起こしにくいので好ましい。

[0047] さらに、本発明の金属材料のマグネシウム以外の成分が、上記のガドリニウムを含むことを必須とし、さらに、他に、上記のネオジウム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウムからなる群から少なくとも1つ選択され、後述するその他の成分を実質的に含有しなければ、さらに好ましい。理由は、加工しやすく、強度と延性とをバランスよく有し、なおかつ細胞毒性が非常に低い本発明のインプラント本体を、比較的容易に得ることができるからである。ここで「実質的に含有しない」とは、本発明の金属材料の全質量に対する含有率が1質量%以下であることを意味する。

[0048] また、本発明の金属材料は、上記のマグネシウムおよびガドリニウム、ならびに上記のネオジウム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウムの他に、本発明の血管内インプラントが使用される人体または動物に悪影響を及ぼさない成分を含有してもよい。このような成分としては、例えば、カーボン、ハイドロキシアパタイト、ポリ乳酸、ポリエチレングリコール等、およびこれらの任意の組合せの混合物を挙げることができる。これらの成分は細胞毒性が低い。また、これらの成分の含有比率は、本発明のインプラント本体の機械的特性や生理学的特性を低下させない範囲であればよい。例えば、本発明の金属材料の全質量に対して1質量%以下が好ましく、0.7質量%以下がさらに好ましい。

[0049] また、本発明の金属材料は、上記のマグネシウムおよびガドリニウム、ならびに上記のネオジウム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウム、人体または動物に悪影響を及ぼさない成分を含有し、これら以外の成分を実質的に含有しないことが好ましい。理由は、加工しやすく、強度と延性とをバランスよく有し、なおかつ細胞毒性が非常に低いためである。ここで「実質的に含有しない」とは、本発明の金属材料の全質量に対する含有率が1質量%以下であることを意味する。

[0050] 特に、本発明の金属材料は、イットリウムを含有せず、さらにクロム、ニッケル、バナジウム、銀、水銀、ガリウム、銅、コバルト、鉛をできるだけ含有しないようにすることが好ましい。

ここで、「イットリウムを含有しない」とは、金属材料に含まれるイットリウム含有量が0

. 1質量%以下であることを指す。

後述するように、本発明の発明者により、これらの成分は細胞毒性が高いことが明らかになったからである。従って、本発明のインプラント本体を製造するために用いる原料(材料)は、これらの成分を極力含有しないものを選択することが好ましい。また、本発明のインプラントの製造工程においても、これらの成分が混入しないようにすることが好ましい。

[0051] 本発明の血管内インプラントは、前述の金属材料よりなる本発明のインプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質と、生分解性ポリマーとを含有する組成物からなる層を有することが好ましい。理由は、生分解性ポリマーが分解するにつれて生物学的生理活性物質が血管内に徐々に放出されて、適切な治療をすることが可能になるためである。

[0052] 前記生物学的生理活性物質と、前記生分解性ポリマーとを含有する組成物における、前記生物学的生理活性物質と前記生分解性ポリマーとの組成比(質量比)は、1:99~99:1、より好ましくは30:70~70:30である。理由は、生分解性ポリマーの物性と分解性とを考慮しつつ、できるだけ多くの量の生物学的生理活性物質を搭載するためである。

[0053] このような組成物を用いて、後述する方法で、本発明のインプラント本体の表面に層を形成する。

ここで層の厚さは、0.1~100 $\mu$ m、好ましくは1~30 $\mu$ m、さらに好ましくは5~15 $\mu$ mとする。この範囲の厚さの層であれば、血管内に容易に挿入することができ、さらに、病変部の治療に必要な量の生物学的生理活性物質をインプラント表面に搭載することができるという利点がある。

[0054] また、本発明の血管内インプラントは、本発明のインプラント本体の表面に、前記生物学的生理活性物質からなる層と、前記生分解性ポリマーからなる層と、を別々の層として有することが好ましく、これにより、生物学的生理活性物質の安定化や生物学的生理活性物質の血管内への段階的放出が可能になるという効果を奏する。

[0055] 特に、本発明のインプラント本体の表面に、前記生分解性ポリマーからなる層を有し、さらにその上面に前記生物学的生理活性物質からなる層を有すれば、本発明の

インプラント本体と生物学的生理活性物質とが直接接しないので、それらの間での不必要な化学反応等が起こらず、生物学的生理活性物質の劣化や変質を防ぐことができるという効果を奏する。

[0056] 前記生物学的生理活性物質からなる層と、前記生分解性ポリマーからなる層とは、後述する方法で、本発明のインプラント本体の表面に形成する。

ここで前記生物学的生理活性物質からなる層の厚さは、0.1~100  $\mu\text{m}$ 、好ましくは1~15  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは3~7  $\mu\text{m}$ である。前記生分解性ポリマーからなる層の厚さは、0.1~100  $\mu\text{m}$ 、好ましくは1~15  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは3~7  $\mu\text{m}$ である。この範囲の厚さの層であれば、血管内に容易に挿入することができ、かつ、生分解性ポリマーの物性と分解性を考慮しながら、病変部の治療に必要な量の生物学的生理活性物質をインプラント表面に搭載することができるという利点がある。

[0057] 尚、本発明の血管内インプラントにおいて、本発明のインプラント本体の表面に有する、前記生物学的生理活性物質からなる層と、前記生分解性ポリマーからなる層とは、各々複数あってもよい。

[0058] また、前記生分解性ポリマーは可塑剤を含有することが好ましく、これにより血管内インプラントの変形時に生ずる生分解性ポリマーを含む層のひび割れや脱落を防ぐことができるという効果を奏する。

[0059] 前記生物学的生理活性物質は、本発明の血管内インプラントを病変部に留置した際に起こりうる血管の狭窄、閉塞を抑制するものであれば特に限定されず、任意に選択することができるが、例えば、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン、およびNO産生促進物質からなる群から選択される少なくとも1つであれば、病変部組織の細胞の挙動を制御して、病変部を治療することができるという点で好ましい。

[0060] 前記抗癌剤としては、例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、イリノテカン、ピラルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、メトトレキサート等が好ましい。

- [0061] 前記免疫抑制剤としては、例えば、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、エベロリムス、ABT-578、AP23573、CCI-779、グスペリムス、ミゾリビン等が好ましい。
- [0062] 前記抗生物質としては、例えば、マイトマイシン、アドリアマイシン、ドキシソルビシン、アクチノマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクラルビシン、エピルビシン、ペプロマイシン、ジノスタチンスチマラマー等が好ましい。
- [0063] 前記抗リウマチ剤としては、例えば、メトトレキサート、チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、ロベンザリット等が好ましい。
- [0064] 前記抗血栓薬としては、例えば、ヘパリン、アスピリン、抗トロンビン製剤、チクロピジン、ヒルジン等が好ましい。
- [0065] 前記HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、例えば、セリバスタチン、セリバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン等が好ましい。
- [0066] 前記ACE阻害剤としては、例えば、キナプリル、ペリンドプリルエルブミン、トランドラプリル、シラザプリル、テモカプリル、デラプリル、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル等が好ましい。
- [0067] 前記カルシウム拮抗剤としては、例えば、ヒフェジピン、ニルバジピン、ジルチアゼム、ベニジピン、ニソルジピン等が好ましい。
- [0068] 前記抗高脂血症剤としては、例えば、プロブコールが好ましい。
- [0069] 前記インテグリン阻害薬としては、例えば、AJM300が好ましい。
- [0070] 前記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。
- [0071] 前記抗酸化剤としては、例えば、 $\alpha$ -トコフェロールが好ましい。
- [0072] 前記GPIIb/IIIa拮抗薬としては、例えば、アブシキシマブが好ましい。
- [0073] 前記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。
- [0074] 前記フラボノイドとしては、例えば、エピガロカテキン、アントシアニン、プロアントシアニジンが好ましい。
- [0075] 前記カロチノイドとしては、例えば、 $\beta$ -カロチン、リコピンが好ましい。
- [0076] 前記脂質改善薬としては、例えば、エイコサペンタエン酸が好ましい。

- [0077] 前記DNA合成阻害剤としては、例えば、5-FUが好ましい。
- [0078] 前記チロシンキナーゼ阻害剤としては、例えば、ゲニステイン、チルフォスチン、アーブスタチン、スタウロスポリン等が好ましい。
- [0079] 前記抗血小板薬としては、例えば、チクロピジン、シロスタゾール、クロピドグレルが好ましい。
- [0080] 前記抗炎症剤としては、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン等のステロイドが好ましい。
- [0081] 前記生体由来材料としては、例えば、EGF(epidermal growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)、HGF(hepatocyte growth factor)、PDGF(platelet derived growth factor)、BFGF(basic fibroblast growth factor)等が好ましい。
- [0082] 前記インターフェロンとしては、例えば、インターフェロン $\gamma$  1aが好ましい。
- [0083] 前記NO産生促進物質としては、例えば、L-アルギニンが好ましい。
- [0084] これらの生物学的生理活性物質を、1種類の生物学的生理活性物質にするのか、もしくは2種類以上の異なる生物学的生理活性物質を組み合わせるのかについては、症例に合わせて適宜選択すればよい。
- [0085] 前記生分解性ポリマーは、本発明の血管内インプラントを病変部に留置した際、徐々に生分解するポリマーであって、人間または動物の生体に悪影響を及ぼさないポリマーであれば特に限定されないが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、セルロース、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、およびポリオルソエステルからなる群から選択される少なくとも1つ、もしくは、これらの共重合体、混合物、または複合物であることが好ましい。理由は、生体組織との反応性が低く、血管内での分解を制御することができるからである。
- [0086] 前記可塑剤は、人間または動物の生体に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、モノグリセライド、およびアセチル化モノグリセライドからなる群から選択される少なくとも1つ、または、これらの混合物であることが好ましい。理由は、生体組織との反応性が低く、生分解性ポリマーを含

む層の物性を制御することができるためである。

- [0087] このような可塑剤は、前記生分解性ポリマーに対して、0.01~80質量%、好ましくは0.1~60質量%、さらに好ましくは1~40質量%含有するように使用する。このような使用比率であれば、生分解性ポリマーとの相溶性が良く、生分解性ポリマーの物性の改善も適切にできるという点で好ましい。
- [0088] 本発明の血管内インプラントは、上記のように、本発明のインプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質と、生分解性ポリマーとを有することが好ましいが、特に、本発明のインプラント本体が、ガドリニウム、ネオジム、およびマグネシウムのみを含有する金属材料からなり、これら以外の成分を実質的に含有せず(各含有率の合計が1質量%以下)、かつ、生分解性ポリマーとして、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、セルロース、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、およびポリオルソエステルからなる群から選択される少なくとも1つ、もしくは、これらの共重合体、混合物、または複合物を用いることが好ましい。
- [0089] このような成分であって、その表面に前記生物学的生理活性物質と前記生分解性ポリマーとを有する本発明のインプラント本体は、血管内で徐々に分解し水酸化物となるので、仮に、本発明のインプラント本体のみで血管内に存在し、前記生分解性ポリマーがなければ、血管内の本発明のインプラント本体近傍はアルカリ性となる。しかし、前記生分解性ポリマーとして用いた該ポリ乳酸等は、血管内で徐々に分解し酸を放出するので、結局は、上記のような成分の本発明のインプラント本体と、ポリ乳酸等からなる生分解性ポリマーとを組み合わせることで、血管内の本発明のインプラント本体近傍を中性に近づけることができる。従って、生体により安全である。さらに、前記生物学的生理活性物質も安定に存在することができる。前記生物学的生理活性物質は、酸性またはアルカリ性の雰囲気において変質する可能性があるため、中性に保たれることが好ましい。
- [0090] 本発明の血管内インプラントの種類は、血管治療に通常用いられるインプラントであって、上記の組成を有する本発明の金属材料から製造することができる本発明のインプラント本体を有するものであれば特に限定されない。
- [0091] 例えば、ステント、カバードステント、コイル、マイクロコイル、人工血管、人口骨、シ

ールド、ワイヤ編物、クリップ、栓である。

[0092] また、例えば、中空器官および／または管系(尿管、胆管、尿道、子宮、気管支)内の内腔支持機能を有するものである。

[0093] また、例えば、中空空間接続、脈管または管系のための閉鎖システムとしての閉鎖部材である。

[0094] また、例えば、組織インプラントまたは組織トランスプラントを一時的に固定するための固定または支持装置である。

[0095] また、例えば、ボルト、釘、ワイヤ、プレートである。

[0096] また、例えば、ステントグラフト、血管吻合デバイス、血管止血デバイス、血管瘤治療デバイス、保持体にステントを使用した血管内埋め込み医療器などである。

[0097] このような本発明の血管内インプラントにおいて、本発明のインプラント本体の形状は、管状体であることが好ましい。理由は、血管内に安定して留置できるからである。

[0098] この管状体の形状を有する本発明のインプラント本体には、本発明の金属材料であって、略円筒形の形状を有するものに細孔を設けたものや、本発明の金属材料であって、ワイヤや繊維の形状を有するものを編み上げて円筒形にしたものが含まれる。

[0099] また、本発明の血管内インプラントは、管状体の形状を有する本発明の金属材料をレーザ加工して得られる前記インプラント本体を有することが好ましい。理由は、前記金属材料の加工を容易に行うことができるためである。また、断面が図2に示すように、略台形となるので、断面が円形の線状材よりなるインプラントに比べ、台形の上平面または下平面に容易に生物学的生理活性物質および／または生分解性ポリマーからなる層を安定して形成することができる。

[0100] この管状体の形状を有する本発明のインプラント本体の長さ、太さ、厚さは、用途により様々ではあるが、通常は、長さが5～1000mm、太さ(略円形の断面の直径)が1～50mm、厚さが0.05～0.2mmである。

[0101] また、本発明の血管内インプラントはステントであることが好ましい。縮径してバルーンカテーテル等を用いて血管中に容易に運ぶことができ、狭窄した部位で拡張して、十分な内腔を確保することができるからである。また、上記のように、本発明の金属材料

料に含有されるマグネシウムの含有率が80質量%以上であるステントであれば、マグネシウムイオンがステントの周囲に放出されやすいので抗血栓性を発現しやすく、生体内消失も容易であるという効果も奏する。

[0102] ここでステントには、コイル状のステント、網状のステント、管状体のステント(金属等からなる管状体に多数の穴を開けたもの)等が含まれる。

[0103] また、本発明の血管内インプラントは自己拡張型ステントまたはバルーン拡張型ステントであることが好ましい。理由は、より容易に血管中に運ぶことができるためである。

[0104] また、本発明の血管内インプラントは冠動脈血管ステントまたは末梢ステントであることが好ましい。

ここで末梢ステントとは、血管の末梢部、例えば脳動脈、頸動脈、腎動脈、下肢動脈、胸部動脈、腹部動脈等に用いるステントであり、後述する図1に示すような形状であることが好ましい。

[0105] 以下に、本発明の血管内インプラントの1例としてステントについて図1を用いて説明するが、本発明の血管内インプラントはこれに限定されない。

また、以下に説明するステントも、その形状等、以下に説明するものに限定されない。

[0106] 図1において、本発明の血管内インプラントであるステント1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張可能な構造になっており、血管に留置され、その形状を維持する。

[0107] 図1に示す態様において、ステント1は、線状部材2からなり、内部に切り欠き部を有する略菱形の要素11を基本単位とする。複数の略菱形の要素11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12をなしている。環状ユニット12は、隣接する環状ユニット12と線状の連結部材13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12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張可能な構造になっている。

[0108] ステント1が線状部材2で構成される場合、ステント1を多数の切欠き部を有するように構成する線状部材2の幅方向の長さは、特に限定されないが、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。

[0109] ステント1の大きさは、適用箇所に応じて適宜選択することができる。例えば、冠動脈血管に用いる場合は、通常拡張前における長手方向に垂直方向(径方向)の断面の円の直径(以下、単に「外径」ともいう)は1.0～5.0mm、長さは5～50mm、厚さは0.05～0.2mmであるのが好ましい。

[0110] 尚、上記に示したステント1は一態様に過ぎず、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張可能な構造を広く含む。

[0111] このようなステントの中でも、特に、線状部材2が図2に示すような断面形状(内側面32の弧に対して外側面31の弧が若干長い形状)であるものが好ましい。このような断面形状であり、さらに、上記のようにステント本体が、その全質量に対して80質量%以上の含有率でマグネシウムを含有すれば、ステント周辺のマグネシウムイオン濃度がより均一に、より高くなり、血栓形成をより完全に抑制できるからである。

[0112] また、このような断面形状であり、さらに、図2に示すように、その外側面31の上面(内側面32と反対側)に生物学的生理活性物質と生分解性ポリマーとを含有する組成物の層34(以下、「組成物の層34」ともいう)が形成されていることが好ましい。このような断面形状のステント本体の表面に、組成物の層34が形成されていれば、例えば断面が略円形であるものと比較して、ステントから生物学的生理活性物質が効率よく放出され、好ましいからである。

[0113] 本発明の血管内インプラントは、本発明の金属材料を用い、通常の方法で製造することができる。例としてステントの場合を示す。

[0114] まず、完成品のステント本体の組成が、上記の本発明の金属材料の組成の範囲と

なるように、マグネシウムおよびガドリニウムの各々の材料(金属片、合金片、酸化物等)を選択し、それらを不活性ガスまたは真空雰囲気にて溶解する。必要に応じて、ネオジム、亜鉛、ジルコニウム、カルシウム、その他の成分の材料も、合わせて溶解する。

- [0115] 次いで、それを冷却してインゴットを形成し、そのインゴットを機械的に研磨した後、熱間プレスおよび押し出しにより、太径パイプとする。そして、順次ダイス引き抜き工程および熱処理工程を繰り返すことにより、所定の肉厚、外径のパイプに細径化する。そしてパイプ表面に開口パターンを貼り付けて、この開口パターン以外のパイプ部分をレーザーエッチング、化学エッチング等のエッチング技術で溶かして開口部を形成する。あるいは、コンピュータに記憶させたパターン情報に基づいたレーザーカット技術により、パイプをパターン通りに切断することによって、開口部を形成することもできる。
- [0116] その他にも、例えばコイル状のステントであれば、前記インゴットを熱間プレスおよび押し出しにより太径ワイヤとし、順次ダイス引き抜き工程および熱処理工程を繰り返すことにより、所定の太さ、外径のワイヤに細径化する。そして、ワイヤを曲げて波状等のパターンを付けた後、マンドレル上に螺旋状に巻き付けてから、マンドレルを抜き取り、形状付けされたワイヤを所定の長さに切断するという方法で製造することができる。
- [0117] このような方法で本発明の血管内インプラントであるステントを製造することができる。
- [0118] また、このようなステントの表面に、前記生物学的生理活性物質と前記生分解性ポリマーとを含有する組成物からなる層、もしくは、前記生物学的生理活性物質からなる層と前記生分解性ポリマーからなる層とを有する本発明の血管内インプラントを製造する場合は、次のような方法で製造することができる。
- [0119] 前記生物学的生理活性物質と前記生分解性ポリマーとを、上記の比で混合し、もしくは各々を別々に、アセトン、エタノール、クロロホルム、テトラヒドロフランなどの溶媒に、溶液濃度が0.001~20質量%、好ましくは0.01~10質量%となるように溶解する。そして、スプレー、ディスペンサー等を用いた従来の方法により、上記ステント

の表面に塗布する。そして、溶媒を揮発させる。

[0120] その他のステント以外の本発明の血管内インプラントも、同様に原料(材料)を選択し、それらを溶解した後、目的形状となるように成形して、本発明のインプラント本体を製造し、必要に応じてさらに加工することで、本発明の血管内インプラントを製造することができる。

[0121] このような方法で製造した本発明の血管内インプラントの使用方法は通常と同様であり、血管傷害部位に直接適用する方法であれば特に限定されない。例えば、血管内インプラントとしてステントを用いる場合において、動脈硬化で狭くなった冠動脈血管を拡張し血液の通りを良くすることを目的に、バルーンカテーテルを足の付け根または上肢の動脈から入れ、狭くなっている部位でバルーンを拡張させて血管を拡張(経皮的冠動脈介入術による血行再建術)した後、バルーンを除去し当該部位にステントを挿入し拡張する方法が挙げられる。

### 実施例

[0122] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。尚、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

[0123] <実施例1>

表1に示す物質について、ヒト血管平滑筋細胞を用いた細胞毒性試験を実施した。具体的には、まず、96穴マイクロタイタープレートの各穴に培養液(商品名:SmGM-2 Bullet kit、Cambrex社製)と共にヒト血管平滑筋細胞を植え込み、37°Cの炭酸ガスインキュベーターで48時間培養した。そして、被毒性試験化学物質である $MgCl_2$ を溶解した該培養液を、最終濃度 $1 \times 10^{-7} \sim 10^{-1} M$ になるように、 $1 \times 10^{-1} M$ ごとに添加し、更に48時間培養した。

[0124] 次に、WST-1(ロッシュ社製)を加え、4時間培養した。そして、ヒト血管平滑筋細胞内に取り込まれたWST-1を抽出し、抽出液の450nmの吸光度をマイクロリーダー(商品名:iEMSリーダーMF、Labsystems社製)で測定した。ここで、ヒト血管平滑筋細胞内に取り込まれたWST-1はミトコンドリアの電子伝達系により酸化・還元されると発光する。従って、WST-1は、生細胞のみに反応して発光する。

[0125] 横軸に被毒性試験化学物質濃度、縦軸に対照としての未処理細胞の発光量に対

する、被毒性試験化学物質処理を施した細胞の発光量の比を作図した。細胞毒性度を、未処理細胞による色素取り込み量に対する処理細胞の色素取り込み量の比が50%になる化学物質濃度(IC<sub>50</sub> 値)として定量化した。

[0126] このような試験を、他の被毒性試験化学物質(NdCl<sub>2</sub>、GdCl<sub>2</sub>、YCl<sub>3</sub>、CrCl<sub>2</sub>、NiCl<sub>2</sub>)の各々について、各々行い、同様にIC<sub>50</sub> 値を求めた。結果を、表1に示す。

[0127] [表1]

金属塩	IC <sub>50</sub> (M)
MgCl <sub>2</sub>	3.4 × 10 <sup>-2</sup>
NdCl <sub>2</sub>	7.4 × 10 <sup>-2</sup>
GdCl <sub>2</sub>	8.1 × 10 <sup>-2</sup>
YCl <sub>3</sub>	3.6 × 10 <sup>-4</sup>
CrCl <sub>2</sub>	1.1 × 10 <sup>-4</sup>
NiCl <sub>2</sub>	7.5 × 10 <sup>-4</sup>

[0128] 表1のように、MgCl<sub>2</sub>、NdCl<sub>2</sub>、GdCl<sub>2</sub>のIC<sub>50</sub> 値は、YCl<sub>3</sub>、CrCl<sub>2</sub>、NiCl<sub>2</sub>よりも100倍程度高く、細胞毒性が非常に低いことがわかった。

[0129] <実施例2>

次にマグネシウム合金の生体適合性を評価するため、下記表2のマグネシウム合金についてヒト血管平滑筋細胞を用いた細胞毒性試験を実施した。

ELEKTRON21(95.0質量%マグネシウム-2.9質量%ネオジム-1.2質量%ガドリニウム-0.4質量%亜鉛-0.5質量%ジルコニウム)・WE43(92.2質量%マグネシウム-4.0質量%イットリウム-3.4質量%ネオジム-0.4質量%ジルコニウム)・WE53(91.2質量%マグネシウム-5.0質量%イットリウム-3.4質量%ネオジム-0.4質量%ジルコニウム)のマグネシウム合金を用いて、各マグネシウム合金を生理食塩水に溶解させ、さらに各合金溶液を最終濃度が10~0.001mg/mlになるように1 × 10<sup>-1</sup>mg/mlずつ培地中に溶解させ、各金属に対するIC<sub>50</sub> 値(半数の細胞が毒性を示す濃度)を算出した。結果を表2に示す。

[表2]

表2 ヒト平滑筋細胞毒性 (IC<sub>50</sub>)

合金	IC <sub>50</sub>
ELEKTRON 21	5.20 mg/ml
WE 43	0.31 mg/ml
WE 54	0.28 mg/ml

この結果、イットリウムを含むマグネシウム合金であるWE43及びWE54は、細胞毒性が強いことが判明した。一方、イットリウムを含まずかつ生体適合性の高いネオジムとガドリニウムを含むELEKTRON21は、非常に毒性が少ないことが判明した。

[0130] 従って、実施例1と実施例2の結果から、細胞毒性が低い血管内インプラントの合金組成として、マグネシウム、ネオジム、ガドリニウムが望ましいことが判明した。

[0131] <実施例3>

本発明の血管内インプラントであるステントを、ブタ冠状動脈に埋め込み、埋め込み部位の変化を調べた。

まず、ここで用いたステント(以下、「ステントA」と記す)の作製方法について示す。

[0132] ELEKTRON21で形成された合金片を、アルゴンガス雰囲気下で溶解した。

[0133] 次にそれを冷却してインゴットを形成し、そのインゴットを放電加工により5mm×5mm×100mmの大きさに切り出し、その切り出したものをドリルで切削して太径パイプを作製した。そして、その太径パイプについて、ダイス引き抜き工程および熱処理工程を行い、外径2.0mm、長さ50mm、厚さ100μmのパイプを作製した。

[0134] そして、パイプ表面に開口パターンを貼り付けて、この開口パターン以外のパイプ部分をレーザーカットしてパイプに開口部を形成し、図1と同様な形状で、外径2.0mm、長さ15mmのステントAを作製した。

[0135] このような方法で製造したステントAをブタ冠状動脈に埋め込んだ。埋め込み方法を図3を用いて説明する。

まず、バルーンカテーテルを用いてブタ冠状動脈8の一部分を外径3.0mmに拡張した。そして、ステントAをデリバリーカテーテル4のバルーン5上に乗せ、ブタ6の

右頸動脈7から挿入し、予めバルーンカテーテルを用いて拡張したブタ冠状動脈8の一部分にステントAをデリバリーした。そして、拡張バルーン径/造影血管径の比が1.1になるように、バルーン5を6~18atmの圧力をかけて拡張し、ブタ冠状動脈8内にステントAを埋め込んだ。

[0136] そして、埋め込み4週間後に剖検したところ、ステントAは、ほぼ分解しており、狭窄率は30%であった。ステントAの埋め込み部での強い炎症反応は認められず、平滑筋細胞の増殖による肥厚も抑制されている状態が観察できた。

[0137] <実施例4>

上記のステントAと同じステントの表面(外側面)に、前記生物学的生理活性物質と前記生分解性ポリマーとを含有する組成物からなる層を形成したステント(以下、「ステントB」と記す)を用いて、実施例3と同様の試験を行った。

[0138] ステントBは、次のような方法で製造した。

まず、生物学的生理活性物質として免疫抑制剤であるシロリムス、生分解性ポリマーとしてポリ乳酸(重量平均分子量7.5万)、可塑剤としてアセチル化モノグリセライドを用意した。そして、これらを生物学的生理活性物質:生分解性ポリマー:可塑剤=5:4:1の質量比となるように、溶媒のアセトンに、溶質濃度が0.5質量%となるように溶解した。

[0139] 次に、この溶液をステントAと同じステントの表面にスプレーを用いて噴霧した。

そして、真空乾燥器に入れ、溶媒であるアセトンを完全に揮発させた。

このような方法により、質量が約0.6mg、平均厚さ10 $\mu$ mの層をステントの外側面に形成したステントBを製造した。

[0140] このようなステントBを、実施例3と同じようにブタ冠状動脈に埋め込み、埋め込み部位の変化を調べた。

[0141] 埋め込み4週間後、ステントBは、4週間ではほぼ分解しており、狭窄率は28%であった。ステントBの埋め込み部での強い炎症反応は認められず、平滑筋細胞の増殖による肥厚も抑制されている状態が観察できた。

[0142] <比較例1>

ステンレス製ステント(材質:SUS316L、外径1.8mm、長さ15mm、厚さ80 $\mu$ m)

を用いて、実施例3と同様の試験を行った。用いたステントが相違すること以外、試験条件は全て実施例3と同様とした。

[0143] その結果、狭窄率は40%であった。また、ステンレス製ステントの埋め込み部での強い炎症反応は認められなかったが、平滑筋細胞の増殖による肥厚が起きている状態が観察できた。

[0144] <比較例2>

また、イットリウムを含有する分解性マグネシウム合金ステントとの治療効果の比較を行う目的で、マグネシウム合金製ステント(材質:WE43、外径1.8mm、長さ15mm、厚さ80 $\mu$ m)のブタ冠状動脈内への埋込試験を実施例3と同様に行なった。

埋め込み4週間後の狭窄率は42%であった。

埋め込み4週間後に部検し病理評価を行なったところ、ステント埋め込み部での強い炎症反応は認められなかったが、平滑筋細胞の増殖による肥厚が起きている状態が観察された。

[0145] 実施例3、実施例4および比較例1、比較例2から、実施例3および実施例4のステントAおよびBは、比較例1のステンレス製ステントおよび比較例2のイットリウムを含有するマグネシウム合金製ステントと比較して、狭窄率が低くなることが確認できた。さらに、実施例3と実施例4との比較では、生物学的生理活性物質をその表面(外側面)に有する実施例4の狭窄率が低くなることが確認できた。

[0146] 従って、生物学的生理活性物質をその表面(外側面)に有しない、実施例3のステントAでも十分に機能を発揮するが、生物学的生理活性物質をその表面(外面)に有する実施例4のステントBのほうが、より狭窄率を低減することができ、好ましいことが判明した。

## 請求の範囲

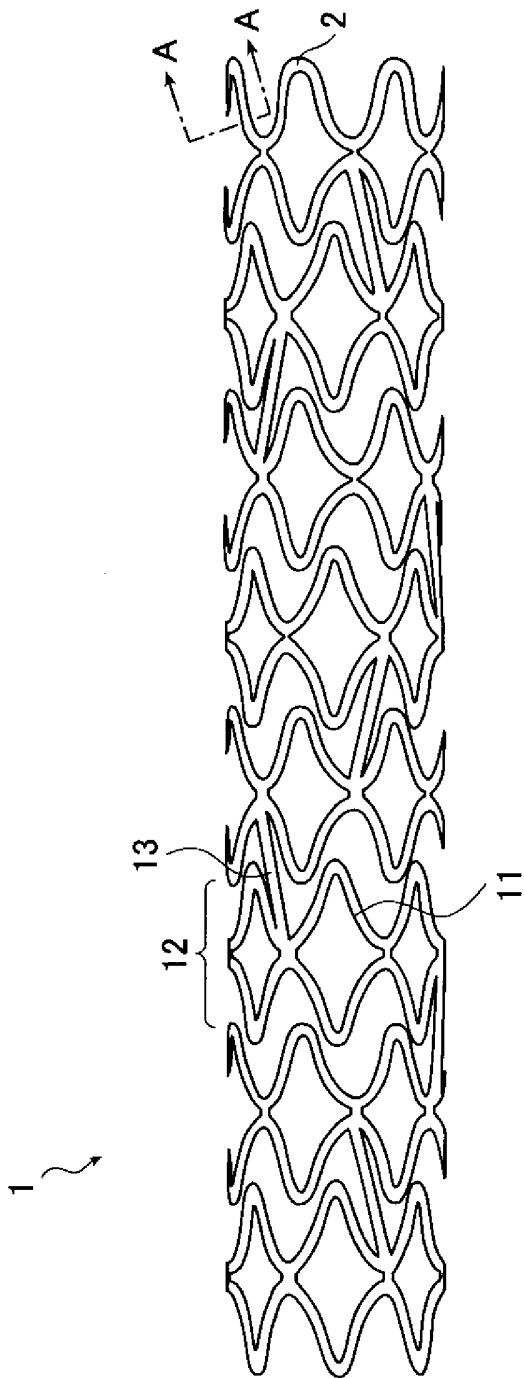
- [1] ガドリニウムとマグネシウムとを含有し、かつイットリウムを含有しない金属材料からなるインプラント本体を有する血管内インプラント。
- [2] 前記金属材料が、さらにネオジムを含有する請求項1に記載の血管内インプラント。
- [3] 前記ガドリニウムの含有率が1.0～5.0質量%である請求項1または2に記載の血管内インプラント。
- [4] 前記ネオジムの含有率が1.0～5.0質量%である請求項2または3に記載の血管内インプラント。
- [5] 前記金属材料が、さらに亜鉛を含有する請求項1～4のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [6] 前記金属材料が、さらにジルコニウムを含有する請求項1～5のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [7] 前記インプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質と生分解性ポリマーとを含有する組成物からなる層を有する請求項1～6のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [8] 前記インプラント本体の表面に、生物学的生理活性物質からなる層と、生分解性ポリマーからなる層とを有する請求項1～6のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [9] 前記生分解性ポリマーが可塑剤を含有する請求項7または8に記載の血管内インプラント。
- [10] 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、抗血栓薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン、およびNO産生促進物質からなる群から選択される少なくとも1つである請求項7～9のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [11] 前記生分解性ポリマーが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロ



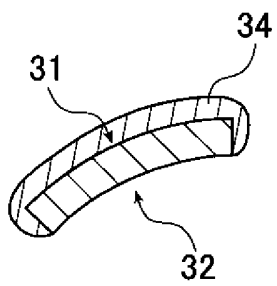
キシ酪酸、セルロース、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、およびポリオルソエステルからなる群から選択される少なくとも1つ、もしくは、これらの共重合体、混合物、または複合物である請求項7～10のいずれかに記載の血管内インプラント。

- [12] 前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、モノグリセライド、およびアセチル化モノグリセライドからなる群から選択される少なくとも1つ、または、これらの混合物である請求項9～11のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [13] 管状体の形状を有する前記金属材料をレーザー加工して得られる前記インプラント本体を有する請求項1～12のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [14] スtentである請求項1～12のいずれかに記載の血管内インプラント。
- [15] 前記stentが自己拡張性stentまたはバルーン拡張性stentである請求項14に記載の血管内インプラント。
- [16] 前記stentが冠動脈血管stentまたは末梢stentである請求項14または15に記載の血管内インプラント。

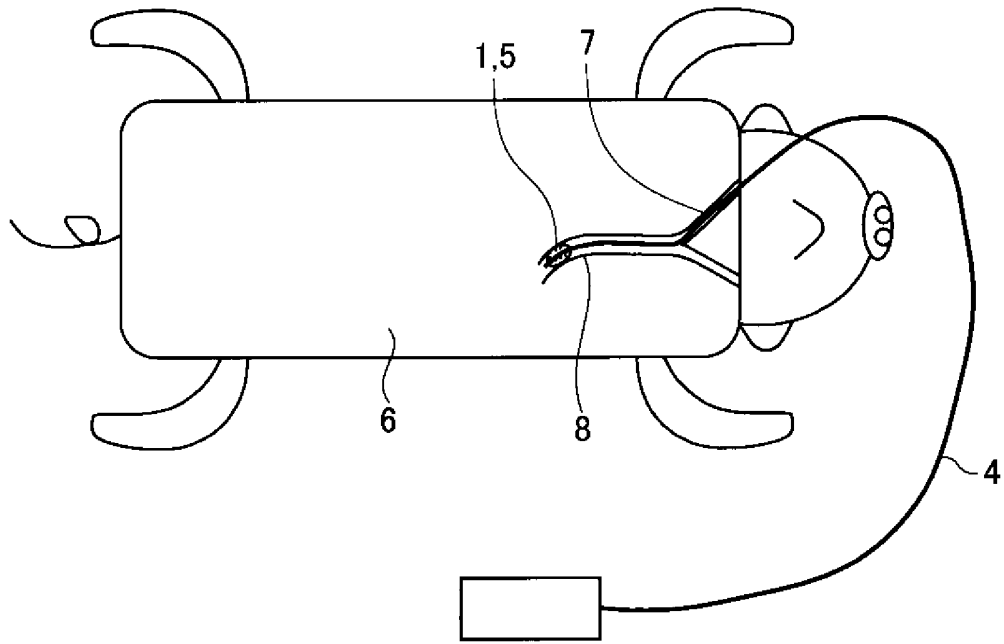
[図1]



[図2]



[図3]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301196

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61L31/00**(2006.01), **A61L27/00**(2006.01), **A61F2/06**(2006.01),  
**A61F2/84**(2006.01)

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)

A61L31/00, A61L27/00, A61F2/06, A61F2/84

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CAplus (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/100452 A1 (MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER), 19 December, 2002 (19.12.02), Full text & US 2004/0241036 A1 & EP 1395297 A & DE 10128100 A & CA 2450381 A	1-16
A	JP 8-173543 A (Cordis Europa N.V.), 09 July, 1996 (09.07.96), Claims & US 5728079 A & EP 701836 A1	1-16
A	JP 2004-160236 A (Biotronik GmbH. & Co., KG.), 10 June, 2004 (10.06.04), Claims & US 2004/0098108 A1 & EP 1419793 A1 & WO 2004/043474 A2	1-16

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 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  
22 March, 2006 (22.03.06)

Date of mailing of the international search report  
04 April, 2006 (04.04.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301196

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-244726 A (W.C. Heraeus GmbH. & Co., KG), Claims & US 2004/0158309 A1 & EP 1444993 A1	1-16
A	JP 2004-73859 A (Biotronik Mess-und Therapiegeräte GmbH. & Co., Ingenieurbüro Berlin), 11 March, 2004 (11.03.04), Claims & US 2004/0073297 A1 & EP 1389472 A2	1-16
A	JP 5-194133 A (Degussa AG.), 03 August, 1993 (03.08.93), Claims & US 5298218 A & EP 530697 A1 & DE 4226484 A	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <b>A61L31/00</b> (2006.01), <b>A61L27/00</b> (2006.01), <b>A61F2/06</b> (2006.01), <b>A61F2/84</b> (2006.01)			
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.Cl. A61L 31/00, A61L 27/00, A61F 2/06, A61F 2/84			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006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) CAplus (STN)			
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 2002/100452 A1 (MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER) 2002. 12. 19, 全文 & US 2004/0241036 A1 & EP 1395297 A & DE 10128100 A & CA 2450381 A	1-16	
A	JP 8-173543 A(コーデイス ヨーロッパ エヌ. ブイ.)1996. 07. 09, 特許請求の範囲 & US 5728079 A & EP 701836 A1	1-16	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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 22. 03. 2006		国際調査報告の発送日 04. 04. 2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	
		4C	8619

C (続き) . 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	JP 2004-160236 A(ヒトロニク ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツング ウント コンパニイ コマンディートゲゼルシャフト)2004. 06. 10, 特許請求の範囲 & US 2004/0098108 A1 & EP 1419793 A1 & WO 2004/043474 A2	1-16
A	JP 2004-244726 A(ウエー ツエー ヘルウス ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツ ング ウント コンパニイ コマンディートゲゼルシャフト), 特許請求の範囲 & US 2004/0158309 A1 & EP 1444993 A1	1-16
A	JP 2004-73859 A(ヒトロニク メスー ウント テラビ-ゲレテ ゲゼルシャフト ミット ベシ ユレンクテル ハフツング ウント コンパニイ インジエニューアヒューロー ヘルリン)2004. 03. 11, 特許請求の範囲 & US 2004/0073297 A1 & EP 1389472 A2	1-16
A	JP 5-194133 A(テグツァ アクチエンゲゼルシャフト)1993. 08. 03, 特許請求の範囲 & US 5298218 A & EP 530697 A1 & DE 4226484 A	1-16