

(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
2014年10月9日(09.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/162902 A1

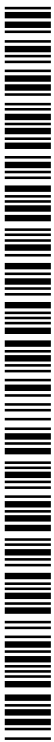
- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) *A61F 2/82* (2013.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/057905
- (22) 国際出願日: 2014年3月20日(20.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-079323 2013年4月5日(05.04.2013) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 馬場 猛士 (BABA, Takeshi); 〒4180015 静岡県富士宮市舞々木町150番地 テルモ株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 八田国際特許業務法人 (HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町11番地9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).
- (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, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2014/162902 A1

(54) Title: GALVANIC CORROSION STENT

(54) 発明の名称: ガルバニック腐食ステント

(57) Abstract: [Problem] To provide a stent that can be made thin, is capable of hyper expansion, and decomposes in the body. [Solution] This galvanic corrosion stent comprises a sinter consisting of a substrate formed from a first metal material, and a second metal material dispersed in the substrate. The second metal material is a metal that is nobler than the first metal material. The galvanic corrosion stent is decomposed by galvanic corrosion after being placed in the body.

(57) 要約: 【課題】薄肉にすることができ、過拡張可能な、生体内において分解するステントを提供する。
【解決手段】第1の金属材料から形成された基材と、前記基材に分散された第2の金属材料との焼結体からなる、ガルバニック腐食ステントであって、前記第2の金属材料が、前記第1の金属材料より貴な金属であり、生体内に留置された後、ガルバニック腐食によって分解される、ガルバニック腐食ステント。

明 細 書

発明の名称：ガルバニック腐食ステント

技術分野

[0001] 本発明は、ステント、特に生体内に留置された後、ガルバニック腐食によって分解される、ガルバニック腐食ステントに関する。

背景技術

[0002] 従来より、患者への侵襲が低いため、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は、冠動脈の狭窄部に対する経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）等により、大腿動脈や頸動脈の虚血性疾患などはこれらの動脈の狭窄部に対する経皮経管的血管形成術（P T A）等により治療が行われている。これらの治療法はいずれも、先端に小さく折りたたまれたバルーンを装着したカテーテルを用いて、狭窄または閉塞してしまった血管を拡張することにより、血液の流れを確保、再開させる手技である。また、拡張した血管が再狭窄または閉塞するのを防止するため、金属製のステントを留置して血管の開存性を確保する治療が行われている。ステントは、一般的には1本の金属パイプから切り出されたものや、金属線からなるメッシュ状、コイル状等のものがあるが、いずれも縮径可能な管状構造を有し、縮径状態でカテーテルにより血管内に挿入され、狭窄部において血管内腔を機械的に支持するよう拡張され留置されるものである。また、X線透視下でステントの位置を良好に確認できるように、ステント端部にX線不透過性金属材料がマーカーとして設置されているものもある。

[0003] 血管拡張後、一定期間は血管のリモデリングを防ぐラジアルフォースがステントには必要であるが、その後、ラジアルフォースは必要なくなる。むしろ、この時期にはそのリジッドな特性が血管への余計なストレスを生じさせるおそれすらある。したがって、中長期的に役目を終えたステントは徐々に分解していく方が望ましい。

[0004] 一般に、生体内で分解する生分解性ステントといえば、特許文献1に示さ

れるような、ポリ乳酸といった生分解ポリマーや、特許文献2に示されるような、Mgといった腐食しやすい金属を用いている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2001/067990号

特許文献2：特開2004-160236号公報（US2004098108）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献1に示されるような、生分解性ポリマーは、金属に比べて強度が低いためステントの肉厚を厚くせざるを得ず、伸びもあまりないため過拡張ができない。また、Mgについても生分解性ポリマーと程度の差こそあれ、同様の問題点を持つ。

[0007] 本発明はこのような実情に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、薄肉にすることができ、過拡張可能な、生体内において分解するステントを提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を行った。その結果、金属材料から形成された基材に、その基材よりも貴な電位を持つ金属が分散されてなる焼結体により構成されるステントを提供することによって、上記課題を解決することができることを見出した。

[0009] すなわち、上記課題は、第1の金属材料から形成された基材と、前記基材に分散された第2の金属材料との焼結体からなる、ガルバニック腐食ステントであって、前記第2の金属材料が、前記第1の金属材料より貴な金属であり、生体内に留置された後、ガルバニック腐食によって分解される、ガルバニック腐食ステントを提供することによって解決する。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、薄肉にすることができ、過拡張可能な、生体内において分解するステントを提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0011] [図1]本発明の実施形態に係るガルバニック腐食ステントを示す図である。
[図2]図1に示されるガルバニック腐食ステントにおける点線で囲まれた部分3の部分拡大図である。
[図3]ガルバニック電流を測定するための装置を示す図である。
[図4]参考例2におけるガルバニック電流の測定結果を示す図である。

発明を実施するための形態

- [0012] 以下、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみには限定されない。また、図面の寸法比率は、説明の都合上誇張されており、実際の比率とは異なる場合がある。また、本明細書において、範囲を示す「X～Y」は「X以上Y以下」を意味し、「重量」と「質量」、「重量%」と「質量%」および「重量部」と「質量部」は同義語として扱う。また、特記しない限り、操作および物性等は室温（20～25℃）／相対湿度40～50%の条件で測定する。
- [0013] 本発明は、第1の金属材料から形成された基材と、前記基材に分散された第2の金属材料との焼結体からなる、ガルバニック腐食ステントであって、前記第2の金属材料が、前記第1の金属材料より貴な金属であり、生体内に留置された後、ガルバニック腐食によって分解される、ガルバニック腐食ステントである。なお、本明細書において「ガルバニック腐食ステント」を単に「ステント」とも称する。
- [0014] 上記述べたように、血管拡張後、一定期間は血管のリモデリングを防ぐラジアルフォースがステントには必要であるが、その後、ラジアルフォースは必要なくなる。むしろ、この時期にはそのリジッドな特性が血管への余計なストレスを生じさせるおそれすらある。したがって、中長期的に役目を終えたステントは徐々に分解していく方が望ましい。本発明においては、この分解を、ガルバニック腐食を使って行う。

[0015] より詳しく説明すると、金属はそれぞれ固有の電位を持つ。種類の異なる金属を接触させて、電解質溶液に浸漬すると、両者の電位が異なるため、卑な金属（イオン化傾向の大きい金属）と貴な金属（イオン化傾向の小さい金属）との間に電位差（ガルバニック電位）が生じ電池（局部電池、ガルバニック電池）が形成され、電流が流れ（局部電流）、腐食が生じる。このような異種金属を電極とした局部電池の形成による電気化学的反応で生じる腐食を、ガルバニック腐食（異種金属接触腐食または局部電流腐食と呼ばれることもある）と呼ぶ。本発明のガルバニック腐食ステントでは、このガルバニック腐食を利用して中長期的に役目を終えたステントを徐々に分解させそのリジッドな特性による血管への余計なストレスを解放する。なお、本明細書における「中長期」の具体的な期間としては、1～数ヶ月程度であることが好ましく、例えば、1～6ヶ月、2～5ヶ月、あるいは3～4ヶ月程度を想定している。これ以上の期間をかけて分解させてもよいが、ただ1年、2年以上になると血管への余計なストレスが必要以上に続いてしまうため好ましくない場合がある。なお上記期間は一般的なものであり、患者の重篤度、年齢などによって必ずしも上記とはならない場合があることは言うまでもない。

[0016] 本発明のステントにおいては、このガルバニック電位を生じさせるため、第1の金属材料と、第2の金属材料とを含んで構成される。そして、第1の金属材料と、第2の金属材料との間に自然浸漬電位の差が存在することによって局部電流が発生しガルバニック腐食が起こり、生体内において分解が生じる。電位差が大きいほど、流れる局部電流が増大して、腐食も促進されることになる。この際の自然浸漬電位の差にも特に制限はないが、中長期的に役目を終えたステントが徐々に分解していくような自然浸漬電位の差が好ましく、例えば、第1の金属材料と、第2の金属材料の自然浸漬電位の差が200mVを超えて1000mV以下であると好ましく、210～800mV程度であるとより好ましく、210～500mV程度であるとさらに好ましく、210～300mV程度であるとよりさらに好ましく、210～250

mV程度であると特に好ましい。200mV以下であると電流が流れにくくガルバニック腐食が起こりにくい場合がある。1000mVを超えると、腐食が早く進みすぎてラジアルフォースが必要な時期に分解が進む場合がある。

[0017] なお、本明細書において、「自然浸漬電位」は、JIS T0302:2000に記載される方法によって測定され、具体的には、下記方法によって測定された値(mV)である。すなわち、まず、試料(第1の金属材料および第2の金属材料)をそれぞれ適当なサイズに切断する。切断時の影響を除去するため、試料を耐水研磨紙を用いて流水下で研磨する。この際、研磨紙は、目の粗いもの(150番)から始め、最終的に600番まで使用する。研磨後、試料を蒸留水中で5分間超音波洗浄する。洗浄後、試料に導線を接続する。なお、試料と導線の接続方法は、試料の形状により、半田付け、ドータイト、クリップ、ネジ止めなどから適宜選択する。次に、試料が1平方cmのみ露出するように、導線との接続部を含めてシール剤で被覆する。被覆後、24時間以内に、以下の評価に供する。PBS溶液(組成:8.0g/L NaCl、0.2g/L KCl、1.15g/L Na₂HPO₄、0.2g/L KH₂PO₄、pH 7.2~7.6)を入れた電解セルを恒温浴槽内に入れ、PBS溶液の温度を37°Cに保持する。PBS溶液に高純度窒素ガスを30分以上バブリングする。その後、上記で調製した試料をPBS溶液に浸漬させる。試料に生じる電位をエレクトロメーター(北斗電工株式会社製、商品名:HE-104)で測定する。なお、測定は、37°Cで1時間浸漬した状態で行い、1時間後の値を自然浸漬電位(mV)とする。

[0018] また、一般に生分解性ステントといえ、上記でも述べたように、ポリ乳酸といった生分解ポリマーや、Mgといった腐食しやすい金属を用いる。しかし、生分解性ポリマーは金属に比べて強度が低いためステントの肉厚を厚くせざるを得ず、伸びもあまりないため過拡張ができない。また、Mgについても生分解性ポリマーと程度の差こそあれ、同様の問題点を持つ。これに対し、本発明のガルバニック腐食ステントは、基材である第1の金属材料と

して、それ自体に生分解作用がなくても（あるいは生分解作用が殆どなく長い時間に亘っても生分解しない場合でも）、それより貴な第2の金属材料を併合させて用いるので、当該第1の金属材料として高強度・高延性の材料を選択して、狭窄部に留置するために必要なラジアルフォースを有させながら分解もさせることができる。したがって、材料選択の幅が大きく向上し、結果として、薄肉かつ過拡張可能なステントを提供することができる。

[0019] ここで、本発明のガルバニック腐食ステントの厚みは、従来一般的な生分解性ステントの厚みより薄くすることができ、例えば、5～300 μ m程度にできたり、あるいは20～200 μ m程度にできたり、50～100 μ m程度にできたりする。また、この程度の厚みであれば、血流を阻害せず好適と言える。

[0020] また、本発明のガルバニック腐食ステントは、従来使用されるステントと同様に、バルーンエクspandableステント(balloon-expandable stent)（バルーン拡張型ステント）またはセルフエクspandableステント(self-expandable stent)（自己拡張型ステント）のいずれであってもよい。

[0021] そして、本発明のガルバニック腐食ステントの形状は、特に制限されないが、血管等の生体管腔内に安定して留置するに足る強度を有することが必要である。この点、本発明は上記のような特有の構成を有しているので、生分解性ステントとして従来知られている生分解性ポリマーからなるステントと比較しても強度が高く、またMgからなるステントと比較してもやはり強度が高く、血管等の生体管腔内に安定して留置することができる。ステントの具体的な形状としては、例えば、繊維を編み上げて円筒状に形成したものや、パイプ（管状体）に開口部を設けたもの等が挙げられる。

[0022] 以下では、本発明のガルバニック腐食ステントの一実施形態として、バルーン拡張型ステントの例を挙げて、図1に示されるステントを説明する。図1に示されるように、ステント1において、ステント本体（基材）2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に示す形態において、ステント本体（基材）2は、内部に切欠部を有する略菱形の要素Aを基本単位とする。複数の略菱形の要素A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Bをなしている。環状ユニットBは、隣接する環状ユニットと線状の連結部材C（これも本明細書では「基材」の概念に含まれる）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B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（基材）2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。そして円筒体の側面は、略菱形の切欠部を有しており、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。

[0023] 本実施形態におけるステントは、ステント本体（基材）2（連結部材Cも含む）が第1の金属材料から形成され、それに第2の金属材料が分散された形態で焼結されてなる焼結体である（図1には、第2の金属材料を図示していない）。この分散形態にも特に制限はないが、ステント本体（基材）2（連結部材Cも含む）の表面上に点在するようにして分散されてもよいし、ステント本体（基材）2（連結部材Cも含む）の表面だけではなく、内部にも存在するように海島状に分散されてもよい。このように、第2の金属材料が、第1の金属材料に分散されていると、それらの間に存在する自然浸漬電位の差に起因して局部電流が流れてガルバニック腐食が起こり、生体内において分解が生じ、そのリジッドな特性による血管への余計なストレスを解放する。

[0024] 図2は、図1に示されるガルバニック腐食ステントにおける点線で囲まれた部分3の部分拡大図である。図2に示されるように、図1に示されるガルバニック腐食ステントにおけるステント本体（基材）2の表面および内部に、第2の金属材料4が海島状に分散されている。またこのように、ステント本体（基材）2（連結部材Cも含む）の表面だけではなく、内部にも第2の

金属材料4が存在するように海島状に分散されることによって、ステント全体から見て局部的にのみガルバニック腐食を起こすことを抑制することができ、ステント全体が均一にガルバニック腐食によって分解していくので、自然浸漬電位の差が小さくても分解を促進することができる。また、第2の金属材料が第1の金属材料よりも比重が高く、X線不透過性が高い場合、このように海島状に分散されることによって、X線透視下でステントの位置を良好に把握できるという効果がある。つまり、通常のステントには、X線透視下でステントの位置を良好に確認できるように、ステント端部にX線不透過性金属材料がマーカーとして特別に設置されていることがある。しかし、端部のみにX線不透過性マーカーが設けられているステントでは、ステント全体の形状までは把握できず、例えば、複数のステントを長さ方向に端部を重なり合わせながら留置するオーバーラップ法や、ステント同士を接触させた状態で血管の本管と側枝双方にステントを留置する2ステント法などを行う場合に困難を伴うことがある。また、再狭窄が生じて、ステントを留置した病院と別の病院へ搬送された場合、ステント全体の形状が正確に把握し難いことにより、的確な処置が行えない恐れもある。一方、生分解性ポリマーからなるステントやMgからなるステントもX線不透過性に乏しいといった欠点がある。これに対し本実施形態においては、第2の金属材料に第1の金属材料よりも比重が高く、X線不透過性が高い金属を使用することにより、ガルバニック腐食させるための作用の他に、ステントの位置を良好に把握するためのマーカーとしての作用を有させることもでき、別途のマーカーを設けることなくステントの視認性に優れるという効果を有する。また、第2の金属材料4が海島状に分散されることによって、ステント全体の形状も簡便に確認することができるため、生体管腔内により安全に留置させることができる。また、第2の金属材料4をステント本体（基材）2（連結部材Cも含む）の表面だけではなく内部にも存在するように海島状に分散されることによって、ステントの単位体積あたりの比重を高めることができるため、第2の金属材料を表面のみに点在させる形態と比較し、X線透視下での視認性の観点

で優れている。ただし、本発明においては、別途のマーカ-をさらにステント本体（基材）に設けることを妨げるものではない。

[0025] ここで、ステント作製における、原料としての第1の金属材料・第2の金属材料の形状にも特に制限はないが、粉末として取り扱えることが、ステント作製の観点から好ましく、具体的には、球状、繊維状、棒状、略球状、扁平状、不定形状などが挙げられ、中でも球状、略球状であることが好ましい。ステントして作製された後の、第1の金属材料・第2の金属材料の形状も、特に制限されず、その焼結条件等を適宜調整することで変更できる。

[0026] また、原料としての第1の金属材料・第2の金属材料の融点としては、第1の金属材料は、ステント作製の容易さの観点から好ましくは500～3,000℃程度で、より好ましくは800～2,000℃程度であり、第2の金属材料は、ステント作製の容易さの観点から好ましくは500～3,000℃程度で、より好ましくは800～2,000℃程度である。

[0027] また、原料としての第1の金属材料・第2の金属材料が球状あるいは略球状の粉体である場合、その粉体径は特に制限はない。ただし、第1の金属材料の粉体径は、ステント作製の観点や、第1の金属材料中に第2の金属材料が均一かつ微細に分散し、確実なガルバニック腐食による分解を生じさせる観点から、好ましくは、0.01～200μm、より好ましくは0.1～50μmである。また、第2の金属材料の粉体径は、ステント作製の観点や、第1の金属材料中に第2の金属材料が均一かつ微細に分散し、確実なガルバニック腐食による分解を生じさせる観点から、好ましくは、0.01～200μm、より好ましくは0.1～50μmである。ここで、第1の金属材料の粉体径／第2の金属材料の粉体径の比としても特に制限はないが、第1の金属材料中に第2の金属材料が均一かつ微細に分散するという観点から第1の金属材料の粉体径の方が大きいことが好ましく、具体的には、1を超えて50以下、より好ましくは1～10、さらに好ましくは1～5である。

[0028] このような所定の範囲の粉体径の金属材料を準備するためには篩などによって分級すればよい。なお、本明細書中において、「粉体径」とは、粒子の

輪郭線上の任意の2点間の距離のうち、最大の距離を意味するものとし、「平均粉体径」の値としては、走査型電子顕微鏡（SEM）や透過型電子顕微鏡（TEM）などの観察手段を用い、数～数十視野中に観察される粒子の粒子径の平均値として算出される値を採用するものとする。

[0029] また、第2の金属材料のステント全体積の存在割合に関しても特に制限はないが、本発明の効果を効率よく奏せるという観点や、ステントしての拡張性の観点から、ステント全体積の1～80%の割合で海島状に分散され、さらに好ましくは30～70%の割合で海島状に分散される。

[0030] また、秤量の際の、第1の金属材料と、第2の金属材料との質量比についても特に制限されないが、本発明の効果を効率よく奏せるという観点や、ステントしての拡張性の観点から、15：85～85：15程度が好ましく、より好ましくは25：75～75：25程度であり、さらに好ましくは55：45～75：25程度であり、よりさらに好ましくは65：35～70：30程度である。

[0031] 続いて、第1の金属材料や第2の金属材料などの本発明のステントを構成する成分の具体例について説明する。

[0032] [第1の金属材料]

第1の金属材料は、ステントの基材としての役割を果たす。図1では、ステント本体2や連結部材Cは、第1の金属材料から形成されている。第1の金属材料は、通常医療分野においてステントとして使用されるものと同様の金属が使用でき、具体的には、ステンレス鋼、コバルト系合金、ニッケルチタン系合金、マグネシウム系合金、モリブデン系合金、タンタル系合金などが挙げられる。上記のうち、ステンレス鋼、コバルト系合金、ニッケルチタン系合金が好ましい。ここで、ステンレス鋼としては、通常医療分野において使用できるステンレス鋼が同様にして使用できるが、例えば、SS304、SS316L、SS420J2、SS630などが挙げられる。これらのうち、生体内での使用実績の観点から、SS316L（組成：炭素 0.035重量%以下、リン 0.04重量%以下、硫黄 0.03重量%以

下、マンガン 2.00重量%以下、ケイ素 0.75重量%以下、クロム 16.00~18.00重量%、ニッケル 12.00~15.00重量%、モリブデン 2.00~3.00重量%、残部(鉄)が好ましい。また、コバルト系合金としても、通常医療分野において使用できるコバルト系合金が同様に使用できるが、例えば、L605等のコバルト-クロム合金(Co-Cr合金)、コバルト-ニッケル-クロム合金、MP35N等のコバルト-ニッケル-クロム-モリブデン合金、コバルト-クロム-モリブデン合金などが挙げられる。これらのうち、強度、生体内での使用実績の観点から、L605(組成:クロム 19.00~21.00重量%、ニッケル 9.00~11.00重量%、タングステン 14.00~16.00重量%、鉄 最大3.00重量%、マンガン 1.00~2.00重量%、炭素 0.05~0.15重量%、ケイ素 最大0.40重量%、リン 最大0.040重量%、硫黄 最大0.030重量%、残部 コバルト)、MP35N(組成:炭素 最大0.025重量%、リン 最大0.015重量%、硫黄 最大0.010重量%、マンガン 最大0.15重量%、ケイ素 最大0.15重量%、クロム 19.00~21.00重量%、ニッケル 33.00~37.00%重量、モリブデン 9.00~10.50%重量、チタン 最大1.00重量%、ホウ素 最大0.01重量%、鉄 最大1.00重量%、残部 コバルト)が好ましく、特に、L605は、高強度・高延性を有するため薄肉かつ過拡張が容易に可能となり非常に好ましい。また、ニッケル-チタン系合金としても、通常医療分野において使用できるニッケル-チタン系合金が同様に使用できるが、例えば、約50重量%~約60重量%のニッケルを含有し、残部がチタンであるニッケル-チタン合金、ニッケル-チタン合金に銅を添加したニッケル-チタン-銅合金などが挙げられる。これらのうち、生体内での使用実績、超弾性特性の観点から、上記約50重量%~約60重量%のニッケルを含有し残部がチタンであるニッケル-チタン合金(ニチノール)が好ましい。なお、本発明で使用される第1の金属材料(第1の金属材料からなる粉末)は市販のものを買ってき

てもよいし、自己で作製してもよい。自己で作製する場合でも従来公知の知見を参照し、あるいは組み合わせて行えばよく、例えば、金属または合金の溶湯をるつぼ底部の小孔から流出させて細流とし、これに高速の空気、窒素、アルゴン、水などを吹き付けて、溶湯を飛散・急凝固させるアトマイズ法などを用いればよい。

[0033] [第2の金属材料]

第2の金属材料は、前記第1の金属材料より貴な金属であり、前記第1の金属材料から形成された基材に分散される。第2の金属材料は、第1の金属材料と同様に、通常医療分野においてステントとして使用されるものと同様の金属が使用でき、具体的には、金、白金、銀、パラジウムおよびそれらを主成分とする合金のいずれかであることが好ましい。なお、本明細書において「主成分」とは全成分のうち質量%が最も多いものを意味する。特に上記で第1の金属材料として列挙したものは、ステント用材料として優れた強度延性バランスを有し、拡張した血管が再狭窄または閉塞するのを防止し、血管の開存性を確保する治療を確実に行うことができる好ましい材料と言える。しかしながら、上記のように、そのリジッドな特性が血管への余計なストレスを生じさせる恐れという問題をも内在していた。それは中長期的には生体内において分解されることが好ましいのであるが、第1の金属材料として列挙したものは基本的に耐腐食性という特性を有しており、それを実現できないでいた。本発明によれば、第2の金属材料を併用して用いるため、上記で説明したような機構で、このような課題を解決できる。また、第1の金属材料に第2の金属材料が分散されており、上記で列挙した第2の金属材料は第1の金属材料よりも比重が有意に高いため、高いX線不透過性を実現でき、X線透視下で良好に視認できるため、生体管腔内に安全に留置できることができる。本発明において、第2の金属材料の好ましい比重としては、通常の医療現場におけるX線透視下での視認性の観点から、好ましくは、10以上であり、より好ましくは12以上である。上限としては特に制限はないが、例えば、23以下、あるいは22以下である。

[0034] なお、第2の金属材料は、第1の金属材料より貴な金属であるように選択されればよいが、両者の関係は相対的なものであるので、例えば、上記で列挙した第2の金属材料から、異なる二種の金属材料を選択し、そのうち相対的に卑な金属材料であるものを第1の金属材料として使い、貴な金属材料であるものを第2の金属材料として使ってもよい。ただし比重が高いような金属材料をステント基材として使うと硬くて脆い場合もあり、その観点においては上記の第1の金属材料で列挙したような金属材料を基材として用いることが好ましい。

[0035] なお、従来にも2種以上の金属からなる合金で形成されるステントも存在するが、合金は通常は均一な状態であるため、仮にその合金からなるステントが体液により腐食されることがあってもそれは本発明のガルバニック腐食とは異なり、第2の金属材料が第1の金属材料に「分散」している点も相違する。また、その合金が仮にミクロ的に見たときに部分的に組成の違いがあり、それぞれの相が接触した部分でガルバニック腐食がミクロ的に起こっていても、それも本発明の第1の金属材料から形成された基材に第2の金属材料が「分散」されてなる構成とは明らかに異なる。なお、ここで言う「分散」とは、第2の金属材料の平均粉体間距離が0.05～50 μ mであることが好ましい。

[0036] [バインダ]

本発明の焼結体から形成されるステントは、第1の金属材料と第2の金属材料とをより密着させて強度を上げたり、空隙を少なくするという観点や、作業性の観点からバインダを含んでもよい。本発明のステントに用いられるバインダの種類としては、効率よく接合できるようなものであり、焼結後に消失し、生体内に留置される際に安全性の問題がないものであれば特に制限されないが、例えば、アクリル系ポリマー（例えば、ポリアクリル酸またはその塩、ポリメタクリル酸またはその塩）が挙げられる。

[0037] また、かようなバインダは既知の希釈剤で希釈して用いてもよく、希釈剤としてはアルコール等が好適である。また、このバインダの含有量も特に制

限はないが、第1の金属材料および第2の金属材料の合計重量に対して、好ましくは3～25重量%程度、より好ましくは5～20重量%程度である。

[0038] ところで、本発明におけるステントの構造は、図1で示された形態に限定されず、コイル形状もまた本発明の概念に含まれる。また、ステント（本体）を構成する線材（すなわち、基材）の断面形状についても、矩形、円形、楕円形、其の他の多角形等が挙げられるが、それ以外の他の形状であってもよい。上記に加えて、ステント1の他の好ましい例としては、格子状の構造のステントがある。これらの形態以外にも、例えば、特開2002-263195号公報（特に図9、図10）、特開2004-121342号公報（特に図6）、特開2004-290279号公報（特に図6、図7）、特開2005-278993号公報、米国特許第6,402,777号明細書（特に図1）等に記載のステントが同様にしてあるいは適宜修飾して適用できる。これらの公報に開示の内容は、参照され、全体として、組み入れられる。

[0039] また、上記で説明した、ステント本体の大きさは、特に制限されず、適用箇所に応じて適宜選択すればよい。拡張前におけるステントの外径は、0.3～5mm程度が好ましく、0.4～4.5mm程度がより好ましく、0.5～1.6mm程度が特に好ましい。また、ステントの長さも特に制限されず、処置すべき疾患によって適宜選択できる。例えば、ステントの長さは、5～100mm程度が好ましく、6～50mm程度がより好ましい。または、ステントの長さは、1.5～4mm程度が好ましく、2～3mm程度がより好ましい場合もある。

[0040] 続いて、本発明のステントの製造方法の好ましい実施形態を説明する。まず、第1の金属材料と、第2の金属材料と、必要に応じバイндаとを準備する。第2の金属材料は、第1の金属材料より貴な金属である。第1の金属材料と、第2の金属材料は、それぞれ独立して、単一金属であってもよいし、合金であってもよい。例えば、第1の金属材料として合金粉末を準備して、第2の金属材料として単一金属の粉末を準備してもよいし、あるいは、その

合金を構成する単一金属の粉末をそれぞれ準備し、他の単一金属の粉末と混合してもよい。この際の質量比も、上記で説明した、第1の金属材料と、第2の金属材料との質量比を参考にして適宜設定すればよい。

[0041] 準備された材料を、均一となるようによく混合する。混合方法としては、混粉機などによって行うことが好ましい。その均一に混合された混合物をステントの型に入れ、温間プレスを行う。その際の条件としては、圧力：5～40MPa程度、好ましくは10～30MPa程度、温度：150～400℃程度、好ましくは200～300℃程度、時間：1～5分程度である。

[0042] その後、700～900℃程度、Arガスなどの不活性ガス雰囲気もしくは真空下で、0.5～3時間程度、好ましくは、1～2時間程度焼結を行う。

[0043] その後、密度をさらに高めるために（さらに間隙をなくすために）、熱間等方圧延（熱間等方圧加圧法）（HIP；Hot Isostatic Press）を行う。その際の条件は、圧力：50～300MPa程度、温度：700～1300℃程度、好ましくは、800～1200℃程度、時間：0.5～3時間程度、好ましくは、1～2時間程度である。

[0044] このHIPによって密度を、好ましくは理論密度の95体積%以上、より好ましくは96体積%以上、さらに好ましくは98体積%以上にする。

[0045] このようにして本発明の焼結体（ロッド）を作製する。温間プレス、焼結及びHIPは必要であれば1回または繰り返し行ってもよい。ここで説明した焼結等の条件は上記の範囲に限定されず、金属材料の融点や、拡散速度を考慮して、適宜変更して焼結体を作製することができる。ある程度低い温度で行う場合、その分長時間行えばし、あるいは高圧にすればよい。また、高い温度で行うのであれば時間を短くしたりすればよい。このような条件は当業者であれば適宜設定することができる。また例えば、第2の金属材料として融点の高いものを選択し、焼結あるいはHIPにおいて、第1の金属材料の融点温度以上であって、第2の金属材料の融点以下である温度条件を設定すれば、第2の金属材料は溶融しないで、仕込みの際の形状を大体そのまま

保ちながら焼結することができるし、あるいは第1の金属材料、第2の金属材料の両方が溶融しないような温度条件を設定すれば、仕込みの、第1の金属材料・第2の金属材料の形状を大体そのまま保ちながら焼結することで金属材料の表面が固相接合された焼結体（ロッド）を作製することもできる。このようにして作製したロッドを切削加工により中心部を繰り抜き、パイプ形状にする。これをレーザー加工によりステントのパターンにカットし、さらに化学研磨、電解研磨を施しステントを作製することができる。

実施例

[0046] 本発明の効果を、以下の参考例・実施例を用いて説明する。

[0047] <参考例1>

市販のステント（Nobori（登録商標）、テルモ株式会社製）を構成する金属であるSS316L、市販のステント（Kaname（商標）、テルモ株式会社製）を構成する金属であるL605（Co-Cr合金）および金について、自然浸漬電位（mV）を測定した。その結果を下記表1に示す。この場合、SS316L及びL605が、第1の金属材料に相当し、金が第2の金属材料に相当する。結果を表1に示す。

[0048] [表1]

表1

	自然浸漬電位 (mV v.s.SCE, PBS, 37°C)	自然浸漬電位の差 (mV)	
		SS316L	L605
Au	122.57	213.4	233.3
SS316L	-90.80	-	-
L605	-110.75	-	-

[0049] 上記表1より、金（Au）の、SS316LまたはL605に対する自然浸漬電位の差は有意に大きく、ガルバニック腐食を起こして、本発明のステントを分解することが期待される。

[0050] <参考例2>

図3の装置を用いて、下記方法によって、ガルバニック電流を測定した。

結果を図4に示す。すなわち、第2の金属材料である、試料（金）を適当なサイズ（2cm×2cm）に切断した。切断後、試料を耐水研磨紙を用いて流水下で研磨した。この際、研磨紙は、目の粗いもの（150番）から始め、最終的に600番まで使用した。研磨後、試料を蒸留水中で5分間超音波洗浄した。洗浄後、試料に導線をクリップにより接続した。次に、試料が1平方cmのみ露出するように、導線との接続部などを含めてシール剤で被覆した。これを試料極（電極S2）として使用した。同様にして、市販のステント（Kaname（商標）、テルモ株式会社製）を構成する金属であるL605（Co-Cr合金）を第1の金属材料として用い、上記と同様にして、導線接続、シール剤での被覆を行い、これを対極（電極S1）として使用した。被覆後、24時間以内に、以下の評価に供した。この際、参照極（標準電極）として、Ag/AgCl電極（銀/塩化銀電極）S3を使用し、参照極S3と電極S1、S2との間にエレクトロメーター（図3中の「E」）を設置した。PBS溶液（組成：8.0g/L NaCl、0.2g/L KCl、1.15g/L Na₂HPO₄、0.2g/L KH₂PO₄、pH 7.2~7.6）を入れたセルDを恒温浴槽（図示せず）内に入れ、PBS溶液の温度を37℃に保持した。PBS溶液に高純度窒素ガスを30分以上バブリングした。その後、上記で調製した電極S1、S2をPBS溶液中に浸漬させた。対極（電極S1）及び試料極（電極S2）間に流れる電流を無抵抗電流計（図3中の「I」）で測定した。なお、この際の測定温度は、37℃に調節した。

[0051] 図4に示されるように、第2の金属材料である金は、第1の金属材料であるL605に対してガルバニック電流（局部電流）が生じ、腐食していることが分かる。

[0052] <実施例1>

純Co、純Cr、純W、純Ni、純Mn等の各粉末を秤量し、アトマイズ法でL605粉末を作製する。また、純Au粉末を準備する。作製したL605粉末および純Au両粉末はそれぞれ分級し、L605粉末は50μmの

篩を通った物、Au粉末は10 μ mの篩を通った物を使用する。両粉末およびバインダ（重量比で、金属粉末100重量%に対して、オリコックスKC-1100を5重量%、テルピネオールを20重量%）を混粉し（L605粉末とAu粉末の配合重量比率=7:3）、30MPa、300 $^{\circ}$ Cで、3分間温間プレスにより形状を作製した後、800 $^{\circ}$ C、Ar雰囲気下で1時間焼結を行う。次に800 $^{\circ}$ C、150MPaで1時間、HIP（Hot Isostatic Press）を行い、密度を97体積%程度にまで上昇させる。

[0053] このようにして作製したロッドを切削加工により中心部を繰り抜き、パイプ形状にする。これをレーザー加工によりステントのパターンにカットし、さらに化学研磨、電解研磨を施しステントを作製する。かかるステントは、バルーンカテーテルのバルーン上にかしめた際、外径は1mm程度、長さは20mm程度、厚みは50~70 μ m程度となる。

符号の説明

- [0054]
- 1 ステント、
 - 2 ステント本体（基材）、
 - 4 第2の金属材料、
 - A 要素、
 - B 環状ユニット、
 - C 連結部材、
 - S1 対極、
 - S2 試料極、
 - S3 参照極、
 - D セル、
 - I 無抵抗電流計、
 - E エレクトロメーター。

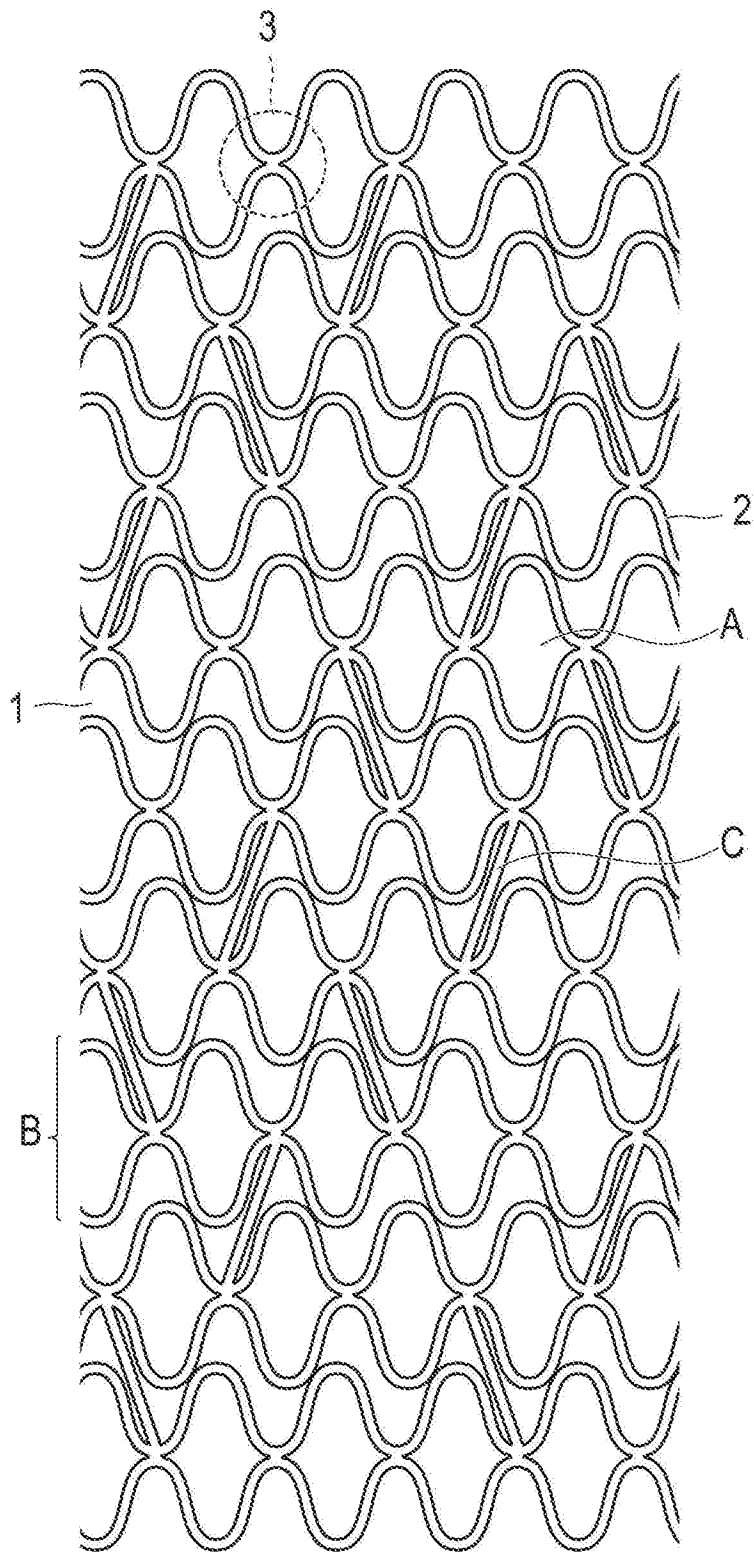
[0055] なお、本出願は、2013年4月5日に出願された日本特許出願番号2013-079323号に基づいており、その開示内容は、参照され、全体と

して、組み入れられている。

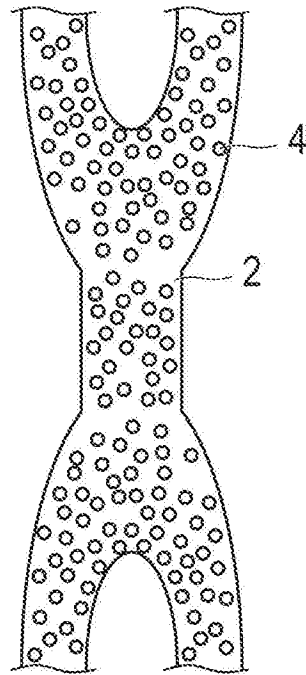
請求の範囲

- [請求項1] 第1の金属材料から形成された基材と、前記基材に分散された第2の金属材料との焼結体からなる、ガルバニック腐食ステントであって、
- 前記第2の金属材料が、前記第1の金属材料より貴な金属であり、生体内に留置された後、ガルバニック腐食によって分解される、ガルバニック腐食ステント。
- [請求項2] 前記第1の金属材料と、前記第2の金属材料の自然浸漬電位の差が200mVを超えて1000mV以下である、請求項1に記載のガルバニック腐食ステント。
- [請求項3] 前記第1の金属材料が、Co-Cr合金である、請求項1または2に記載のガルバニック腐食ステント。
- [請求項4] 前記第2の金属材料が、金、白金、銀、パラジウムおよびそれらを主成分とする合金のいずれかである、請求項1～3のいずれか1項に記載のガルバニック腐食ステント。
- [請求項5] 前記ステントの厚みが5～300 μ mである、請求項1～4のいずれか1項に記載のガルバニック腐食ステント。
- [請求項6] 前記第2の金属材料が、前記基材に海島状に分散される、請求項1～5のいずれか1項に記載のガルバニック腐食ステント。
- [請求項7] 前記第2の金属材料が、ステント全体積の1～80%の割合で海島状に分散される、請求項6に記載のガルバニック腐食ステント。

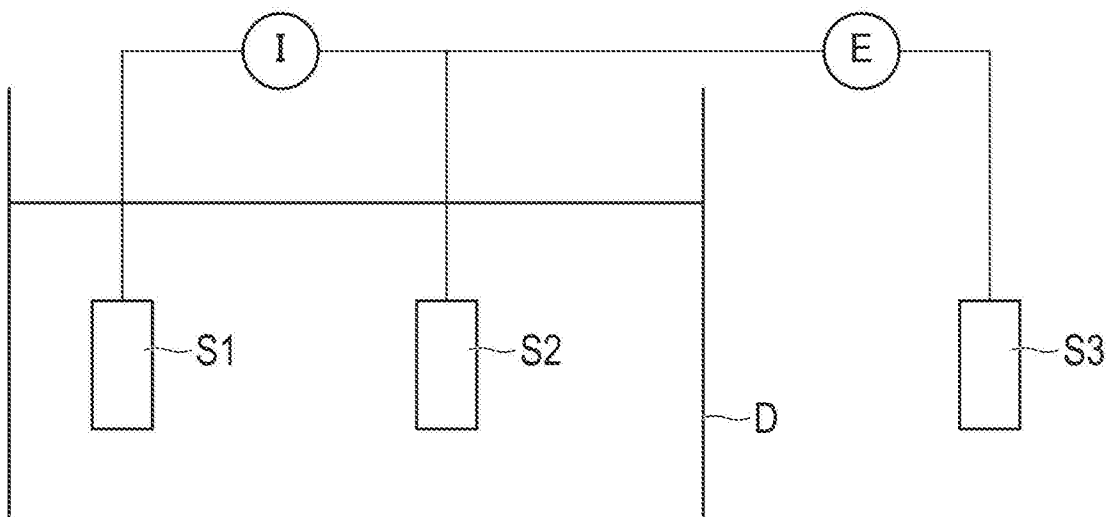
[図1]



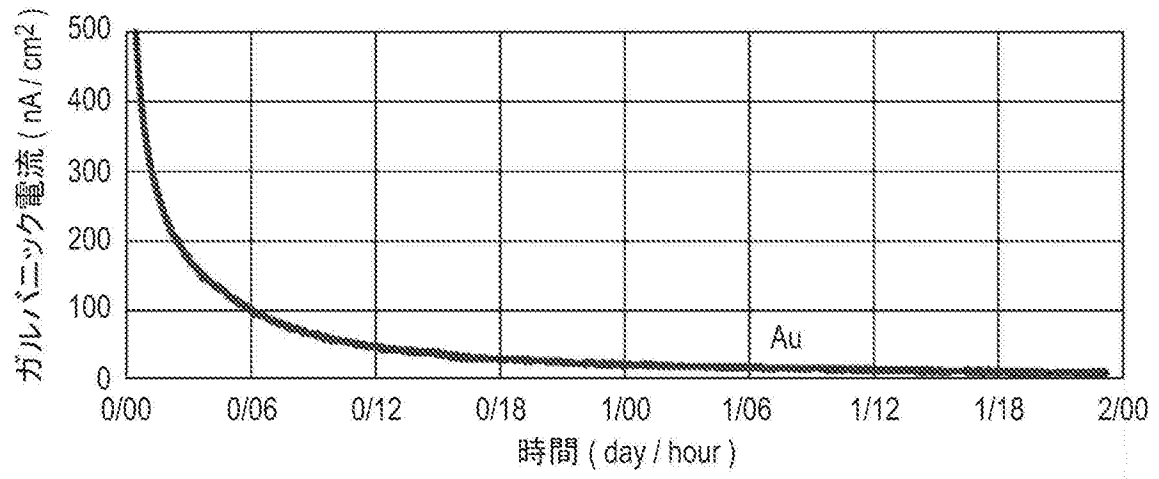
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/057905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61L31/00(2006.01) i, A61F2/82(2013.01) i

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, A61F2/82

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-515831 A (Radi Medical Systems AB), 02 June 2005 (02.06.2005), claims 1, 13, 20, 23 to 25; paragraphs [0036] to [0037] & US 2005/0010279 A1 & EP 1482864 A & WO 2003/063733 A1 & DE 60220319 D & DE 60220319 T & SE 200293 D & AT 362741 T & SE 200293 D0	1-2, 4-7 3
X Y	JP 2009-538183 A (Abbott Cardiovascular Systems, Inc.), 05 November 2009 (05.11.2009), claims 17 to 18; paragraphs [0020] to [0022] & JP 2013-135929 A & US 2006/0271168 A1 & US 2004/0088038 A1 & EP 2026854 A & WO 2007/139668 A2 & DE 602007008557 D & AT 477823 T	1-2, 4-7 3

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 08 May, 2014 (08.05.14)	Date of mailing of the international search report 20 May, 2014 (20.05.14)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/057905

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-537286 A (Medtronic Vascular, Inc.), 29 October 2009 (29.10.2009), claims 1 to 3; paragraphs [0014] to [0015] & US 2007/0270942 A1 & EP 2032075 A & WO 2007/136965 A1	3
A	JP 2003-527931 A (Advanced Cardiovascular Systems, Inc.), 24 September 2003 (24.09.2003), claims 1, 6 & US 7250058 B1 & US 2007/0185564 A1 & US 2013/0013055 A1 & EP 1265652 A & WO 2001/072349 A1 & AU 4765401 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61F2/82(2013.01)i		
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. A61L31/00, A61F2/82		
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 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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） CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)		
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 請求項の番号
X Y	JP 2005-515831 A（ラディ・メディカル・システムズ・アクチュエボ ラーグ）2005.06.02, 請求項 1, 13, 20, 23-25, 【0036】 - 【0037】 & US 2005/0010279 A1 & EP 1482864 A & WO 2003/063733 A1 & DE 60220319 D & DE 60220319 T & SE 200293 D & AT 362741 T & SE 200293 D0	1-2, 4-7 3
<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 08.05.2014	国際調査報告の発送日 20.05.2014	
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） 天野 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U 9444

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 請求項の番号
X Y	JP 2009-538183 A (アボット カーディオヴァスキュラー システムズ インコーポレイテッド) 2009. 11. 05, 請求項 17-18, 【0020】 - 【0022】 & JP 2013-135929 A & US 2006/0271168 A1 & US 2004/0088038 A1 & EP 2026854 A & WO 2007/139668 A2 & DE 602007008557 D & AT 477823 T	1-2, 4-7 3
Y	JP 2009-537286 A (メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド) 2009. 10. 29, 請求項 1-3, 【0014】 - 【0015】 & US 2007/0270942 A1 & EP 2032075 A & WO 2007/136965 A1	3
A	JP 2003-527931 A (アドバンスド、カーディオバスキュラー、システムズ、インコーポレーテッド) 2003. 09. 24, 請求項 1, 6 & US 7250058 B1 & US 2007/0185564 A1 & US 2013/0013055 A1 & EP 1265652 A & WO 2001/072349 A1 & AU 4765401 A	1-7