(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
2007 年11 月22 日 (22.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/132801 A1

(51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) *A61K 31/52* (2006.01)
A61F 2/84 (2006.01) *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059842

(22) 国際出願日: 2007 年5 月14 日 (14.05.2007)

(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2006-134708 2006 年5 月15 日 (15.05.2006) JP
特願2006-134709 2006 年5 月15 日 (15.05.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島３丁目２番４号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西出 拓司 (NISHIDE, Takuji) [JP/JP]; 〒5660072 大阪府摂津市鳥飼西５－１－１ 株式会社カネカ内 Osaka (JP). 深谷 浩平 (FUKAYA, Kohei) [JP/JP]; 〒5660072 大阪府摂津市鳥飼西５－１－１ 株式会社カネカ内 Osaka (JP). 中野 良二 (NAKANO, Ryoji) [JP/JP]; 〒5660072 大阪府摂津市鳥飼西５－１－１ 株式会社カネカ内 Osaka (JP). 河津 昌司 (KAWATSU, Masaji) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).

(74) 共通の代表者: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島３丁目２番４号 Osaka (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, 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, MT, 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).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) **Title:** STENT

(54) 発明の名称: ステント

(57) **Abstract:** A stent comprising a stent base made of a material which is substantially non-degradable *in vivo*, wherein a coating layer comprising a drug and a biodegradable polymer as the main components is provided in at least a part of the surface of the stent base as described above, and the biodegradable polymer shows the following characteristics under specific immersion conditions: (a) at a point of from 6 weeks to 12 weeks after immersing, the weight of the biodegradable polymer is reduced to 50% of the weight thereof before immersing; and (b) at a point of from 14 weeks to 18 weeks after immersing, the weight of the biodegradable polymer is reduced to 10% of the weight thereof before immersing.

(57) 要約:

本発明は、生体内で実質的に非分解性の材料をステント基材とするステントであって、前記ステントは、前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有しており、前記生分解性高分子は、所定の浸漬条件下で、(a)浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び(b)浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少するという特性を有する。

WO 2007/132801 A1

明 細 書

ステント

技術分野

[0001] 本発明は血管の狭窄部分を拡張し、その状態を維持することを目的として留置されるステントに関する。

背景技術

[0002] 体内で血液が循環するための流路である血管に狭窄が生じ、血液の循環が滞ることにより、様々な疾患が発生することが知られている。特に血液の循環の源である心臓自身に血液を供給する冠状動脈に狭窄が生じると、狭心症、心筋梗塞等の重篤な疾病をもたらし、死に至る危険性が極めて高いことが知られている。このような血管の狭窄部分を治療する方法のひとつとして、バルーンカテーテルを用いて狭窄部分を拡張させる血管形成術(PTA、PTCA)があり、バイパス手術のような開胸術を必要としない低侵襲療法であることから広く行われている。しかし、血管形成術の場合、約40%の頻度で拡張した狭窄部分に再狭窄が生じ、大きな問題として指摘されている。再狭窄が発生する頻度(再狭窄率)を低減する治療法として、血管形成術に代わってステント留置術が広く行われている。

[0003] ステントは、血管、胆管、尿道などの生体内管腔が狭窄した場合に、狭窄部位を拡張し、その状態を維持することを目的として留置される医療用具である。一般的に、ステントは金属や高分子、あるいはそれらの複合体から構成され、最も一般的には、SUS316鋼、Co－Cr系合金、Ni－Ti系合金などの金属から構成される。

[0004] ステントの拡張機構は、ステント自体の形状記憶性や超弾性により拡張する自己拡張型とバルーンカテーテルにより拡張されるバルーン拡張型に大別される。冠状動脈狭窄部の治療には主にバルーン拡張型が使用される。

[0005] バルーン拡張型ステントにより冠状動脈の狭窄部分を治療する場合、ステントはバルーンカテーテルに保持された状態で挿入され、拡張される。ステント留置術後の再狭窄率は約20%から30%程度である。バルーンカテーテルのみによる血管形成術後と比べて有意に低減されているものの、依然として再狭窄は高い頻度で生じている

。

ステントの留置により狭窄部分には物理的な損傷が生じる。この損傷の修復反応として生じる過度の新生内膜の肥厚がステント留置術後の再狭窄の原因とされている。新生内膜の肥厚は、血管中膜における平滑筋細胞の増殖、増殖した平滑筋細胞の内膜への遊走、T細胞やマクロファージの内膜への遊走等により生じる。

[0006] 近年、特許文献1に示すようにステント留置術後の再狭窄率低減を目的として、各種の高分子を用いてステントに薬剤を被覆する技術が開示されている。薬剤を被覆したステントは薬剤コーティングステントと称され、抗凝固薬、抗血小板薬、抗菌薬、抗腫瘍薬、抗微生物薬、抗炎症薬、抗物質代謝薬、免疫抑制剤等の多数の適応が検討されている。免疫抑制剤に関して例を挙げると、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、シロリムス(ラパマイシン)、マイコフェノレートモフェチル、およびそれらのアナログ(エバロリムス、ABT－578、CCI－779、AP23573等)をステントに被覆し、再狭窄を低減する試みが提案されている。

[0007] 例えば特許文献2では免疫抑制剤で知られるシロリムス(ラパマイシン)を被覆したステントが開示され、例えば特許文献3では抗腫瘍薬であるタキソール(パクリタキセル)を被覆したステントが開示されている。さらに、例えばまた、特許文献4および特許文献5ではタクロリムス(FK506)を被覆したステントが開示されている。

[0008] タクロリムス(FK506)はCAS番号104987－11－3の化合物であり、例えば特許文献6で開示されている。タクロリムス(FK506)は細胞内のFK506結合蛋白(FKBP)と複合体を形成して、主として分化・増殖因子であるIL－2やINF－γなどのサイトカインのT細胞からの産生を阻害することが示されている。従って、臓器移植時の拒絶反応や自己免疫疾患の予防薬または治療薬として使用されている。また、非特許文献1には、タクロリムス(FK506)はヒト血管平滑筋細胞に対する抗増殖活性を有することが確認されている(非特許文献1)。

[0009] ステントに薬剤を保持する方法として、特許文献1では高分子を用いて薬剤を担持することが開示されており、生分解性高分子を用いることも開示されている。特許文献7にも生分解性高分子を用いることが開示され、ポリ乳酸等の高分子が具体的に例示されている。

[0010] 非特許文献2において、生体内で分解しない高分子を用いてシロリムスやパクリタキセルを被覆したステントをこれらの高分子に対する過敏性を有する患者に留置した場合、慢性期においてステント血栓症のような重篤な副作用が生じることが報告されている。

非特許文献3において、新生内膜の肥厚は、薬剤コーティングステントの留置後3ヶ月程度から顕著になり、6ヶ月程度までは少なくとも継続することが示唆されている。

特許文献1:特表平5－502179号公報

特許文献2:特開平6－009390号公報

特許文献3:特表平9－503488号公報

特許文献4:国際公報第WO02／065947号公報

特許文献5:欧州特許出願公開第EP1254674号公報

特許文献6:特開昭61－148181号公報

特許文献7:特表2002－531183号公報

非特許文献1:Paul J. Mohacsi MD, et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation May 1997 Vol.16, No.5, 484-491

非特許文献2:Jonathan R. Nebeker, et al. J Am Coll Cardiol. 2006年47巻175-181

非特許文献3:R Virmani, et al. Heart. 2003年89巻133-138

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] ステントに用いられる生分解性高分子の多くは、背景技術の項目で上述した高分子と比較して生体適合性が高く、一般的に、ステント血栓症のような重篤な副作用が生じにくいと考えられている。しかしながら、特定の生分解性高分子を医療用途に使用する場合、分解生成物による炎症反応が起こるとの報告もある。

[0012] これらの状況を鑑み本発明が解決しようとするところは、生分解性高分子を用いて薬剤をステントに被覆する場合、ステント留置術後の生分解性高分子の分解による炎症反応を最小とし、且つ、長期にわたって有効量の薬剤が溶出可能なステント、またはコーティング層の強度を維持したまま長期にわたって有効量の薬剤が溶出可能なステントを容易に提供することである。

課題を解決するための手段

[0013] 上記の課題の解決のために本発明者らが鋭意検討した結果、以下の複数の特徴を有する本発明を完成するにいたった。

[0014] (1)本発明の特徴の一つは、生体内で実質的に非分解性の材料をステント基材とするステントであって、前記ステントは、

前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有しており、

前記生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3.0以上、4.0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、

(a)浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、

(b)浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、

という特性を有する。

(2)本発明の別の特徴として、前記生分解性高分子は、前記浸漬条件下で、さらに、

(a')浸漬後8週間から10週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、

(b')浸漬後14週間から16週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、

という特性を有する。

[0015] (3)本発明の特徴の一つは、生体内で実質的に非分解性の材料をステント基材とするステントであって、前記ステントは、

前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有しており、

前記生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3.0以上、4.0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、

(c)前記生分解性高分子の重量から算出した重量減少率が浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない、

という特性を有する。

(4)本発明の別の特徴として、前記生分解性高分子は、前記浸漬条件下で、さらに、

(c')前記生分解性高分子の重量から算出した重量減少率が、当該生分解性高分子が完全に分解する時点までの期間中、1日あたり2．0%を超えない、

という特性を有する。

[0016] (5)本発明の別の特徴は、前記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのいずれかからなる重合体である。

(6)本発明の別の特徴は、前記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのうち、少なくとも2種類からなる共重合体である。

(7)本発明の別の特徴は、前記重合体がポリ乳酸である。

(8)本発明の別の特徴は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより測定した前記ポリ乳酸の標準ポリスチレン換算重量平均分子量が40，000以上、100，000以下である。

(9)本発明の別の特徴は、前記共重合体が乳酸－グリコール酸共重合体である。

(10)本発明の別の特徴は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより測定した前記乳酸－グリコール酸共重合体の標準ポリスチレン換算重量平均分子量が80，000以上、100，000以下であり、前記乳酸－グリコール酸共重合体に乳酸が85mol%、グリコール酸が15mol%含まれる。

[0017] (11)本発明の別の特徴は、前記薬剤が免疫抑制剤である。

(12)本発明の別の特徴は、前記免疫抑制剤が、タクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログのいずれかである。

(13)本発明の別の特徴は、前記免疫抑制剤がタクロリムス(FK506)である。

[0018] (14)本発明の別の特徴は、前記コーティング層が単層構造である。

(15)本発明の別の特徴は、前記コーティング層が内層および外層から構成される二

層構造であり、前記内層および前記外層の両方に前記薬剤を含むとともに、前記内層の薬剤／生分解性高分子重量比が、前記外層の薬剤／生分解性高分子重量比よりも高い。

[0019] 本発明のその他の特徴およびそれらの利点は、以下の実施形態の記載によって明らかにされる。

発明の効果

[0020] 本発明に係るステントにより、ステント留置術後の生分解性高分子の分解による炎症反応が最小になり、且つ、長期にわたって有効量の薬剤が溶出可能、またはコーティング層の強度を維持したまま長期にわたって有効量の薬剤が溶出可能となる。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、本発明に係る「ステント」を、実施形態に基づいて説明する。実施形態の「ステント」は、ほぼ管状体に形成され、その管状体の半径方向外方に伸長可能である。

[0022] 1．ステント基材

本発明の実施形態としての「ステント基材」は、例えば、筒状の材料チューブをレーザーカット等によりステントデザインにカットすることで作製可能である。

本発明における「ステント基材」は生体内で実質的に非分解性の材料から構成される。本発明で用いる「生体内で実質的に非分解性の材料」とは生分解性がないことを意味するが、生体内で全く分解しないことを要求するものではない。すなわち、5年から10年程度の長期間にわたり形状と機能を維持することが可能であれば足りるものであり、これらを含めて「生体内で実質的に非分解性の材料」と呼ぶ。

[0023] 実施形態における「生体内で実質的に非分解性の材料」としては、ステンレススチール、Ni－Ti合金、Cu－Al－Mn合金、タンタリウム、Co－Cr合金、イリジウム、イリジウムオキサイド、ニオブ等の金属材料、セラミックス、ハイドロキシアパタイト等の無機材料が好適に使用される。ステント基材の作製は、当業者が通常作製する方法が採用可能であり、例えば、前述したとおり、筒状の材料チューブをレーザーカット等によりステントデザインにカットすることで作製できる。レーザーカット後に電解研磨を施しても良い。

[0024] また、実施形態における「生体で実質的に非分解性の材料」は、金属材料あるいは

無機材料に限定されず、ポリオレフィン、ポリオレフィンエラストマー、ポリアミド、ポリアミドエラストマー、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ポリエステル、ポリエステルエラストマー、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリエーテルエーテルケトン等の高分子材料も使用され得る。これらの高分子材料を用いたステント基材の作製方法は、本発明の効果を制限するものではなく、それぞれの材料に適した加工方法を任意に選択することができる。尚、本願発明のステント基材は生体内で実質的に非分解性の材料から構成されるため、ステント基材が生分解性の材料から構成されるステントと比較した場合、十分なステント強度が長期間にわたって維持され、狭窄部分の拡張維持効果は極めて高いものとなる。

[0025] 2. コーティング層

実施形態のステントは、前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有していればよいが、前記ステント基材の外表面、内表面および側表面のほぼ全面に前記コーティング層を有することが好ましい。このようにステント基材のほぼ全ての表面にコーティング層を有する場合には、ステント留置術後に前記ステントの表面に血小板が付着しにくくなる。このような血小板の付着の抑制により、ステント留置術後の急性期における過度の血栓形成や血管の閉塞が生じる危険性を著しく低減させることができる。

[0026] 「薬剤と生分解性高分子とを主成分とする」という概念には、コーティング層に含まれる全成分のうち、薬剤と生分解性高分子とを合計したものの重量比率が50%以上である場合のほか、重量比率にかかわらず、薬剤効果および生分解性のそれぞれの機能を発揮する量が含まれている場合も含まれる。

[0027] 3－1. 生分解性高分子

(1)実施形態の生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3.0以上、4.0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、以下の、

(a)浸漬後6週間から12週間の期間(または、浸漬後42日から84日までの期間)のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、

(b)浸漬後14週間から18週間の期間(または、浸漬後98日から126日までの期間)のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、

という特性を有する。

上記(a)および(b)の両方の特性を有する生分解性高分子を使用することで、ステント留置術後の生分解性高分子の分解による炎症反応を抑制できる。また、有効量の薬剤が長期にわたり溶出可能となる。

[0028] 生分解性高分子の分解による炎症反応をより低く抑える観点からは、上記浸漬条件下で、

(a')浸漬後8週間から10週間の期間(または、浸漬後56日から70日までの期間)のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、

(b')浸漬後14週間から16週間の期間(または、浸漬後98日から112日までの期間)のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、

という特性を有する生分解性高分子を使用することが好ましい。

[0029] 一方、上記(a)の特性を満たさない場合、すなわち、浸漬後6週間から12週間のいずれかの期間において重量が浸漬前の50%まで減少しない場合は有効量の薬剤の溶出が起こらず、好ましくない。また、浸漬後6週間以前に重量が浸漬前の50%よりも少なくなる場合は、生分解性高分子の分解による炎症反応の惹起が大きくなり好ましくない。

[0030] さらに、上記(a)の特性は満たすが(b)の特性を満たさない場合、すなわち、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%に減少する場合であっても、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%まで減少しない場合は、有効量の薬剤の溶出が起こらず、好ましくない。

[0031] また、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%に減少する場合であっても、浸漬後14週間までに重量が浸漬前の10%より

も少なくなる場合は、生分解性高分子の分解による炎症反応の惹起が大きくなり好ましくない。

[0032] 上記特性の他、実施形態の生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3．0以上、4．0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、以下の、

(c)1週間おきに測定した重量から算出した重量減少率が浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない、

という特性を有する。

[0033] 浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない重量減少率を示す生分解性高分子を使用することで、ステント留置術後の生分解性高分子の分解による炎症反応を抑制できる。また、有効量の薬剤が長期にわたり溶出可能となる。浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超える重量減少率を示す生分解性高分子を使用すると、生分解性高分子の分解に起因する炎症反応の惹起が大きくなり好ましくない。

[0034] さらに、コーティング層の強度を維持したまま長期にわたって有効量の薬剤が溶出可能とする観点からは、前記生分解性高分子は、上記浸漬条件下で、

(c')1週間おきに測定した前記生分解性高分子の重量から算出した重量減少率が、当該生分解性高分子が完全に分解する時点までの期間中、1日あたり2．0%を超えない、

という特性を有することが好ましい。

[0035] また、この特性に加えて、前記生分解性高分子の重量が浸漬前の10%に減少する特性を有することが好ましい。この特性は、

「(c'')生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する時点までの期間中に、常に、重量減少率が2．0%を超えない」、

と表現することができる。

[0036] 上述した特性を備えることにより、生分解性高分子の生分解に伴うコーティング層の強度低下を最小限に抑制し、コーティング層の割れや剥離などの危険性を著しく低減可能である。

[0037] 一方、重量減少率が浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない特性を有するも

のの、重量が浸漬前の10%に減少するまでの間に重量減少率が2．0%を超える特性を有する生分解性高分子の場合、生分解性高分子の生分解に起因する炎症反応の惹起は抑制されるものの、コーティング層の剥離がごく軽度に見られる。

[0038] 3－2．生分解性高分子（重合体の例）

生分解性を示す高分子（生分解性高分子）の種類は多岐にわたるが、本発明にかかる生分解性高分子は、生分解性高分子自体の生体適合性、分解産物の安全性を考慮すると、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのいずれかからなる重合体であることが好ましい。

[0039] ステントを拡張した際のコーティング層の割れや剥がれを防止する観点を考慮すると、前記重合体はポリ乳酸であることがより好ましい。ポリ乳酸には、D－体の乳酸のみから構成されるポリ－D－乳酸、L－体の乳酸のみから構成されるポリ－L－乳酸、D－体の乳酸とL－体の乳酸から構成されるポリ－D，L－乳酸の3種類があるが、本発明の目的を達成するにはいずれのポリ乳酸でも構わない。

[0040] 上記高分子の分子量は単分散ではなく分布があるため、分子量を表す指標として数平均分子量、重量平均分子量、Z－平均分子量、粘度平均分子量など複数の指標が存在し、複数の測定法が存在する。一例を挙げると、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で測定される分子量分布から標準ポリマー換算値として数平均分子量、重量平均分子量、Z－平均分子量が求められる。希薄溶液の粘度測定からは粘度平均分子量が求められる。また、光散乱法、沈降速度法（超遠心法）では重量平均分子量が求められる。

[0041] 前記ポリ乳酸の重量平均分子量はゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で測定する場合、標準ポリスチレン換算値として40，000以上、100，000以下であることが好ましい。40，000以上、100，000以下のポリ乳酸を使用することで、目的とする重量変化特性を好適に達成できる。

[0042] 前記ポリ乳酸の重量平均分子量が40，000未満の場合は、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%より少なくなるだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の

10%より少なくなるため好ましくない。100，000を超える場合は、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%まで減少しないだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%まで減少しないため好ましくない。

[0043] 上記の他、前記ポリ乳酸の重量平均分子量が40，000未満の場合は、浸漬21日後までの重量減少率が1日あたり2．0%を超えてしまい、生分解性高分子の分解に起因する炎症反応の惹起が大きくなるため好ましくない。また、100，000を超える場合は、浸漬21日後までの重量減少率が1日あたり2．0%を超えないものの、ステントの拡張に伴うコーティング層の割れや剥離が生じやすくなり好ましくない。

[0044] 3－3．生分解性高分子（共重合体の例）

また、本発明にかかる生分解性高分子は、生分解性高分子自体の生体適合性、分解産物の安全性を考慮すると、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのうち、少なくとも2種類からなる共重合体であることが好ましい。

[0045] ステントを拡張した際のコーティング層の割れや剥がれを防止する観点を考慮すると、前記共重合体は乳酸－グリコール酸共重合体であることが好ましい。前記乳酸－グリコール酸共重合体に含まれる乳酸は、D－体の乳酸のみの場合、L－体の乳酸のみの場合、D－体の乳酸とL－体の乳酸の両方を含む場合があるが、本発明の目的を達成するにはいずれの乳酸を含む共重合体であってもよい。

[0046] 前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量はゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で測定する場合、標準ポリスチレン換算値として80，000以上、100，000以下であることが好ましく、且つ、前記乳酸－グリコール酸共重合体に乳酸が85mol%、グリコール酸が15mol%含まれることが好ましい。このような乳酸－グリコール酸共重合体を使用することで、目的とする重量変化特性を好適に達成できる。

乳酸－グリコール酸共重合体の生分解挙動は、重量平均分子量と乳酸及びグリコール酸のモル比率によって決定される。重量平均分子量が一定の場合、乳酸が50mol%、グリコール酸が50mol%含まれる場合に最も分解速度が速くなり、乳酸が増加するほど、あるいはグリコール酸が増加するほど分解速度は遅くなる。また、乳酸及

びグリコール酸のモル比が一定の場合、重量平均分子量が大きいほど分解速度は遅くなる。

[0047] 乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量がゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)で測定する場合、標準ポリスチレン換算値として80，000以上、100，000以下であっても、乳酸が85mol%よりも多く、グリコール酸が15mol%より少ない場合には、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%まで減少しないだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%まで減少しないため好ましくない。

[0048] 上記の他、乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量がゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)で測定する場合、標準ポリスチレン換算値として80，000以上、100，000以下であっても、乳酸が85mol%よりも多く、グリコール酸が15mol%より少ない場合には、ステントの拡張に伴うコーティング層の割れや剥離が生じる危険性が高くなり好ましくない。

[0049] さらに、乳酸が85mol%より少なく、グリコール酸が15mol%より多い場合には、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%より少なくなるだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%より少なくなるため好ましくない。

[0050] 上記の他、乳酸が85mol%より少なく、グリコール酸が15mol%より多い場合には、浸漬21日後までの重量減少率が1日あたり2．0%を超えてしまい、生分解性高分子の分解に起因する炎症反応の惹起が大きくなるため好ましくない。

[0051] また、乳酸－グリコール酸共重合体に含まれる乳酸が85mol%、グリコール酸が15mol%であっても、重量平均分子量がゲル浸透クロマトグラフィーで測定する場合、標準ポリスチレン換算値として80，000未満の場合には、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%より少なくなるだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%より少なくなるため好ましくない。さらに、100，000を超える場合には、浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%まで減少しないだけでなく、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が

浸漬前の10%まで減少しないため好ましくない。

[0052] 上記の他、また、乳酸－グリコール酸共重合体に含まれる乳酸が85mol%、グリコール酸が15mol%であっても、重量平均分子量がゲル浸透クロマトグラフィーで測定する場合、標準ポリスチレン換算値として80，000未満の場合には、浸漬21日後までの重量減少率が1日あたり2．0%を超えてしまい、生分解性高分子の分解に起因する炎症反応の惹起が大きくなるため好ましくない。さらに、100，000を超える場合には、ステントの拡張に伴うコーティング層の割れや剥離が生じる危険性が高くなり好ましくない。

[0053] 4．薬剤

前記薬剤は免疫抑制剤であることが好ましく、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログであることがより好ましく、タクロリムス（FK506）であることが特に好ましい。

[0054] 5．コーティング層（単層構造の例）

前記コーティング層は単層構造であってよい。単層構造の場合、前記コーティング層に含まれる薬剤の重量を前記コーティング層に含まれる生分解性高分子の重量で割った値として定義される薬剤／生分解性高分子重量比は0．10以上、0．40以下であることが好ましい。0．10を下回る場合、ステントへの薬剤保持量を高くするために必要なコーティング層の厚さが厚くなり、ステントの柔軟性が大きく低下するため好ましくない。また、0．40を超える場合、ステント拡張時にコーティング層の割れや剥がれが生じやすくなるため好ましくない。

[0055] 6．コーティング層（多層構造の例）

前記コーティング層は内層および外層から構成される二層構造であってよく、前記内層および前記外層の両方に薬剤を含むとともに、前記内層および前記外層のそれぞれにおいて定義される薬剤／生分解性高分子重量比が前記内層の方が高いことが好ましい。

[0056] 薬剤／生分解性高分子重量比の低い外層のはたらきにより、ステント拡張時のコーティング層の割れや剥がれの発生は効果的に低減される。前記内層と比較して前記

外層の薬剤／生分解性高分子重量比が低いため、ステント留置初期には薬剤の溶出が徐放化される。外層の薬剤が溶出し終わった後に内層の薬剤が溶出するため、外層に含まれる生分解性高分子がバリア層の役割を果たし、薬剤／生分解性高分子重量比が比較的高い内層の薬剤に関しても溶出の徐放化が実現される。また、内層の薬剤／生分解性高分子重量比が高いため、ステント全体としての薬剤保持量を高くすることが可能である。

[0057] 前記内層と前記外層の重量比は目的とするステントの仕様に応じて任意に決定される。例えば、薬剤保持量を高くすることに主眼を置いた仕様の場合は、前記内層の重量を前記外層に比べて高めに設定することが好ましく、薬剤溶出の徐放性付与に主眼を置いた仕様の場合は、前記外層の重量を前記内層に比べて高めに設定することが好ましい。

[0058] 前記内層における薬剤／生分解性高分子重量比は0．50以上、1．60以下であることが好ましい。0．50未満の場合、薬剤保持量を効率よく高めることが困難であり好ましくない。一方、1．60より大きい場合、ステントの拡張に伴う前記内層および前記外層の割れや剥離を生じる可能性が高くなるため好ましくない。

[0059] 前記外層における薬剤／高分子重量比は0．10以上0．40以下であることが好ましい。0．10未満の場合、前記外層における薬剤保持量が低く、再狭窄の予防に有効な薬剤溶出量を実現することが困難となり好ましくない。一方、0．40より大きい場合、ステントの拡張に伴う前記外層の割れや剥離を生じる可能性が高くなるばかりか、薬剤の溶出徐放性が十分に獲得できないため好ましくない。より好ましい実施形態としては、前記内層における薬剤／高分子重量比が0．50以上1．60以下であり、かつ前記外層における薬剤／高分子重量比が0．10以上0．40以下である生体留置用ステントが挙げられる。

[0060] さらなる薬剤保持量の増加、薬剤溶出の徐放性付与、ステント拡張時のコーティング層の割れや剥がれの抑制等を目的として、前記内層および前記外層以外の層を設けてもよい。一例をあげると、ステント拡張時のコーティング層の割れや剥がれを抑制するために前記内層とステント表面の間に中間層を設けてもよい。

[0061] 7．コーティング層の形成方法

前記コーティング層が単層構造である場合、および前記コーティング層が内層および外層から構成される二層構造である場合のいずれであっても、各層を形成する方法は特に制限されない。以下、前記コーティング層が内層および外層をから構成される二層構造の場合を例示して詳細に説明する。

[0062] コーティング層を形成する方法の好適な例として、前記内層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し、溶液状態で前記ステント基材表面に付着させ溶媒を除去した後、前記外層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し、溶液状態で前記内層の外面に付着させ溶媒を除去する方法が挙げられる。

[0063] また、前記内層を構成する薬剤および生分解性高分子からなるフィルムを別途作製しステント基材に貼り付けた後、前記外層を構成する薬剤および生分解性高分子からなるフィルムを別途作製し前記内層の外面に貼り付けてもよい。

[0064] もちろん、前記内層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し、溶液状態で前記ステント基材表面に付着させ溶媒を除去した後、前記外層を構成する薬剤および生分解性高分子からなるフィルムを別途作製し前記内層の外面に貼り付けることで形成してもよく、前記内層を構成する薬剤および生分解性高分子からなるフィルムを別途作製しステント基材に貼り付けた後、前記外層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し、溶液状態で前記内層の外面に付着させ溶媒を除去することで形成してもよい。前記内層および前記外層を形成する方法によって本発明の効果は制限されるものではなく、各種の方法が好適に使用できる。

[0065] 前記内層および前記外層を構成する生分解性高分子および薬剤を任意の溶媒に溶解し溶液状態で付着させる場合、その方法は本発明の効果を制限するものではない。つまり、各溶液にステント基材をディッピングする方法、各溶液をスプレーによりステント基材に噴霧する方法等の各種の方法が使用可能である。使用する溶媒の種類は特に限定されない。所望の溶解度を有する溶媒が好適に使用可能であり、揮発性等を調整するために2種類以上の溶媒を用いた混合溶媒としてもよい。

[0066] また、溶質である薬剤や生分解性高分子の濃度も特に制限を受けず、前記内層および前記外層の表面性等を勘案して任意の濃度とすることができる。前記表面性を

調整するために、前記内層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し溶液状態で付着させる途中または／および付着させた後、あるいは前記外層を構成する薬剤および生分解性高分子を任意の溶媒に溶解し溶液状態で付着させる途中または／および付着させた後に余剰な溶液を除去してもよい。除去する手段としては、振動、回転、減圧等が挙げられ、これらを複数組み合わせてもよい。

実施例

[0067] 以下の各実施例および各比較例では、薬剤としてタクロリムスを例示して説明する。ただし、タクロリムス以外の上述の薬剤、または免疫抑制剤を使用してもよい。

[0068] （実施例1）

生分解性高分子：乳酸－グリコール酸共重合体（製品番号：85DG065、標準ポリスチレン換算重量平均分子量85，000）、コーティング層：多層

ステント基材は、当業者が通常作製する方法と同様に、ステンレス鋼（SUS316L）の内径1．50mm、外径1．80mmの筒状チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製した。ステント長さが13mm、厚みが120μm、拡張後の公称径が3．5mmとなるデザインとした。ステント基材の内表面、外表面、側表面を合わせた全表面積は88．5mm2である。

[0069] 生分解性高分子として乳酸－グリコール酸共重合体（製品番号：85DG065、Absorbable Polymers International社、乳酸／グリコール酸＝85mol％／15mol％、標準ポリスチレン換算重量平均分子量85，000）、薬剤としてタクロリムス（アステラス製薬株式会社）をクロロホルム（和光純薬株式会社）に溶解させ、薬剤濃度／生分解性高分子濃度＝0．50wt％／0．50wt％である溶液を作製した。

[0070] 直径100μmのステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を直径2mmのステンレス棒に固定した。ステントを接続していない側のステンレス棒端部をモーター攪拌機に接続することでステントを長さ方向に鉛直に保持した。モーター攪拌機を用いてステントを100rpmで回転させながら、ノズル径0．3mmのスプレーガンを用いて作製した溶液をステントに吹き付け、溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエアー圧力は0．15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、ステント1個あた

りの生分解性高分子の重量が160μg、薬剤の重量が160μgの内層(薬剤／生分解性高分子重量比＝1．00)を形成させた。

[0071] 生分解性高分子として乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:85DG065、Absorbable Polymers International社、乳酸／グリコール酸＝85mol%／15mol%、標準ポリスチレン換算重量平均分子量85，000)、薬剤としてタクロリムス(アステラス製薬株式会社)をクロロホルム(和光純薬株式会社)に溶解させ、薬剤濃度／高分子濃度＝0．13wt%／0．50wt%である溶液を作製した。

[0072] 上記の内層を形成させたステントの一端に直径100μmのステンレス製ワイヤを固定し、他端を直径2mmのステンレス棒に固定した。ステントを接続していない側のステンレス棒端部をモーター攪拌機に接続することでステントを長さ方向に鉛直に保持した。モーター攪拌機を用いてステントを100rpmで回転させながら、ノズル径0．3mmのスプレーガンを用いて作製した溶液をステントに吹き付け、溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエアー圧力は0．15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が139μg、薬剤の重量が36μgの外層(薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26)を形成させた。

[0073] 得られたステント1個あたりの内層と外層を合わせた全体の生分解性高分子の重量は299μg、薬剤の重量は196μg(薬剤／生分解性高分子重量比＝0．66)である。ステントは計4個作製した。

[0074] (実施例2)

<u>生分解性高分子:乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:85DG065、標準ポリスチレン換算重量平均分子量85，000)、コーティング層:単層</u>

ステント基材は、実施例1と同様に作製した。

[0075] 生分解性高分子として乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:85DG065、Absorbable Polymers International社、乳酸／グリコール酸＝85mol%／15mol%、標準ポリスチレン換算重量平均分子量85，000)、薬剤としてタクロリムス(アステラス製薬株式会社)をクロロホルム(和光純薬株式会社)に溶解させ、薬剤濃度／生分解性高分子濃度＝0．13wt%／0．50wt%である溶液を作製した。直径100μmのステン

レス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を直径2mmのステンレス棒に固定した。ステントを接続していない側のステンレス棒端部をモーター攪拌機に接続することでステントを長さ方向に鉛直に保持した。モーター攪拌機を用いてステントを100rpmで回転させながら、ノズル径0．3mmのスプレーガンを用いて作製した溶液をステントに吹き付け、溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエアー圧力は0．15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が325μg、薬剤の重量が85μgのコーティング層（薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26）を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0076] （実施例3）

生分解性高分子：ポリ－D，L－乳酸（製品番号：100D040、標準ポリスチレン換算重量平均分子量40，000）、コーティング層：単層

生分解性高分子としてポリ－D，L－乳酸（製品番号：100D040、Absorbable Polymers International社、標準ポリスチレン換算重量平均分子量40，000）を使用した以外は実施例2と同様に作製し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が313μg、薬剤の重量が82μgのコーティング層（薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26）を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0077] （実施例4）

生分解性高分子：ポリ－D，L－乳酸（製品番号：100D065、標準ポリスチレン換算重量平均分子量86，000）、コーティング層：単層

生分解性高分子としてポリ－D，L－乳酸（製品番号：100D065、Absorbable Polymers International社、標準ポリスチレン換算重量平均分子量86，000）を使用した以外は実施例2と同様に作製し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が322μg、薬剤の重量が84μgのコーティング層（薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26）を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0078] （比較例1）

生分解性高分子：乳酸－グリコール酸共重合体（製品番号：RG502H、標準ポリスチレン換算重量平均分子量11，000）、コーティング層：単層

生分解性高分子として乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:RG502H、Boehringer Ingelheim社、乳酸／グリコール酸＝50mol%／50mol%、標準ポリスチレン換算重量平均分子量11，000)を使用した以外は実施例2と同様に作製し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が313μg、薬剤の重量が82μgのコーティング層(薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26)を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0079] (比較例2)

生分解性高分子:乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:PLGA7520、標準ポリスチレン換算重量平均分子量18，000)、コーティング層:単層

生分解性高分子として乳酸－グリコール酸共重合体(製品番号:PLGA7520、和光純薬株式会社、乳酸／グリコール酸＝75mol%／25mol%、標準ポリスチレン換算重量平均分子量18，000)を使用した以外は実施例2と同様に作製し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が321μg、薬剤の重量が84μgのコーティング層(薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26)を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0080] (比較例3)

生分解性高分子:ポリ－D，L－乳酸(製品番号:R203H、標準ポリスチレン換算重量平均分子量22，000)、コーティング層:単層

生分解性高分子としてポリ－D，L－乳酸(製品番号:R203H、Boehringer Ingelheim社、標準ポリスチレン換算重量平均分子量22，000)を使用した以外は実施例2と同様に作製し、ステント1個あたりの生分解性高分子の重量が302μg、薬剤の重量が78μgのコーティング層(薬剤／生分解性高分子重量比＝0．26)を形成させた。ステントは計4個作製した。

[0081] (重量変化試験(薬剤なし))

重量変化試験として、以下に説明するように上記の各例で使用した生分解性高分子を用いたステントを作製した。ただし、上記各例とは異なり薬剤は用いていない。ステント基材は、実施例1と同様のものを使用した。実施例1から実施例4、比較例1から比較例3の作製に使用した6種類の生分解性高分子のそれぞれをクロロホルム(

和光純薬株式会社)に溶解させ、生分解性高分子＝0．50wt％の溶液を6種類作製した。

[0082] 直径100μmのステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を直径2mmのステンレス棒に固定した。ステントを接続していない側のステンレス棒端部をモーター攪拌機に接続することでステントを長さ方向に鉛直に保持した。

[0083] モーター攪拌機を用いてステントを100rpmで回転させながら、ノズル径0．3mmのスプレーガンを用いて作製した6種類の溶液をそれぞれ別のステントに吹き付け、溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエアー圧力は0．15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、ステントに生分解性高分子のみを含むコーティング層を形成させた。

[0084] ステント1個あたりの生分解性高分子の重量は、85DG065で305μg、100D040で400μg、100D065で420μg、RG502Hで380μg、PLGA7520で410μg、R203Hで390μgである。ステントは各生分解性高分子に対して3個ずつ作製した。

[0085] 35％メタノールを含有する酸性リン酸緩衝液(pH3．4，NaCl:6．1g／L，NaH2PO4・2H2O:7．1g／L，H3PO4:263μL／L)100mLに各ステント1個を浸漬させ、37℃水浴中で振盪させた。この浸漬条件下にて、一定時間経過後に緩衝液から各ステントを引き上げ、蒸留水で洗浄した。その後、室温で真空乾燥させ、生分解性高分子の重量を測定した。測定後のサンプルは元の緩衝液に浸漬し、37℃水浴中での浸漬を継続した。浸漬前の重量と比較して、重量の残存率を算出した。

重量の残存率(％)＝[(浸漬前の重量－真空乾燥後の重量)／(浸漬前の重量)]×100

測定は振盪開始1日後、3日後、7日後に行い、7日後以降は7日おきに実施した。

[0086] [表1]

[%]	生分解性高分子の製品番号					
	85DG065	100D040	100D065	RG502H	PLGA7520	R203H
1日後	94.8	95.9	5.6	85.1	85.9	906
3日後	94.1	95.7	95.2	80.0	79.2	89.8
7日後	94.1	95.2	95.1	64.7	67.4	87.6
14日後	94.0	93.9	95.1	40.5	51.1	70.0
21日後	93.5	89.1	94.7	21.6	33.7	47.0
28日後	93.5	70.2	94.9	11.5	20.6	36.1
35日後	93.3	57.7	94.9	6.4	11.6	30.0
42日後	88.8	49.7	94.4	3.9	6.6	26.3
49日後	76.6	37.7	94.2	2.0	2.6	20.1
56日後	67.2	32.3	92.1	------	------	18.0
63日後	55.1	30.5	89.3	------	------	13.4
70日後	44.2	28.6	85.3	------	------	10.7
77日後	34.4	26.6	58.8	------	------	7.9
84日後	26.2	26.6	33.0	------	------	5.4
91日後	18.2	17.8	20.2	------	------	4.5
98日後	13.5	15.4	11.7	------	------	3.4
105日後	9.8	13.1	10.3	------	------	------
112日後	7.8	12.2	7.8	------	------	------
119日後	6.1	9.8	5.8	------	------	------
126日後	4.6	8.0	4.4	------	------	------
133日後	3.7	7.0	3.9	------	------	------
140日後	3.1	5.7	3.3	------	------	------

[0087] 表1に示すように本発明にかかる実施例1から実施例4で使用されている生分解性高分子は浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の50%に減少し、浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において重量が浸漬前の10%に減少する特性を有することが示された。一方、比較例1から比較例3で使用されている生分解性高分子は上述の特性を有していない。

[0088] 本重量変化試験では、例示として、上記のように35%メタノールを含有する酸性リン酸緩衝液(pH3.4)を利用した。この緩衝液は、血液内での対象薬剤(上記各例ではタクロリムス)の溶解挙動をシミュレート(模擬実験)する目的に適した条件とするために採用したものである。血液内での対象薬剤の溶解挙動をシミュレートする場合には、対象薬剤の種類に応じて、緩衝液の種類、例えば含有するアルコールの種類および体積比率、またはpH等を調整する必要があることは当業者の周知事項である。

[0089] (重量変化試験(重量減少率:薬剤なし))

測定は振盪開始から7日ごとに実施した(1週間間隔で測定)。

任意の測定日における1日あたりの重量減少率は次式に従って算出することとした。

1日あたりの重量減少率(%)＝(7日前の重量の残存率－測定日における重量の残存率)／7

表2は、上記浸漬条件下での、生分解性高分子の1日あたりの重量減少率を示す。

[0090] [表2]

[%]	生分解性高分子の製品番号					
	85DG065	100D040	100D065	RG502H	PLGA7520	R203H
7日後	0.8	0.7	0.7	5.0	4.7	1.8
14日後	0.0	0.2	0.0	3.5	2.3	2.5
21日後	0.1	0.7	0.1	2.7	2.5	3.3
28日後	0.0	2.7	0.0	1.4	1.9	1.6
35日後	0.0	1.8	0.0	0.7	1.3	0.9
42日後	0.6	1.1	0.1	0.4	0.7	0.5
49日後	1.7	1.7	0.0	0.3	0.6	0.9
56日後	1.3	0.8	0.3	0.3	0.4	0.3
63日後	1.7	0.3	0.4	———	———	0.6
70日後	1.6	0.3	0.6	———	———	0.4
77日後	1.4	0.3	3.8	———	———	0.4
84日後	1.2	0.0	3.7	———	———	0.4
91日後	1.1	1.3	1.8	———	———	0.1
98日後	0.7	0.3	1.2	———	———	0.2
105日後	0.5	0.3	0.2	———	———	0.5
112日後	0.3	0.1	0.4	———	———	———
119日後	0.2	0.3	0.3	———	———	———
126日後	0.2	0.2	0.2	———	———	———
133日後	0.1	0.1	0.1	———	———	———
140日後	0.1	0.2	0.1	———	———	———

[0091] 表1および表2を参照すると、本発明にかかる実施例1から実施例4で使用されている生分解性高分子(製品番号:85DG065、100D040、100D065)は、1週間おきに測定した重量から算出した重量減少率が浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない特性を有することが示された。さらに、実施例1および実施例2で使用されている生分解性高分子(製品番号:85DG065)は、重量減少率が、浸漬の開始時から少なくとも140日後の期間中、常に、1日あたり2．0%を超えずに重量が浸漬前の10%に減少する特性を有している。

[0092] この結果に基づけば、一般的には、生分解性高分子(製品番号:85DG065)は、その生分解性高分子が完全に分解する時点(残存率0%の時点)までの期間中、常に、重量減少率が1日あたり2．0%を超えないものと推測される。

[0093] 一方で、比較例1から比較例3で使用されている生分解性高分子(製品番号:RG502H、PLGA7520、R203H)は上述の特性を有していない。

[0094] 本重量変化試験では、例示として、上記のように35%メタノールを含有する酸性リン酸緩衝液(pH3．4)を利用した。この緩衝液は、血液内での対象薬剤(上記各例ではタクロリムス)の溶解挙動をシミュレート(模擬実験)する目的に適した条件とするために採用したものである。血液内での対象薬剤の溶解挙動をシミュレートする場合には、対象薬剤の種類に応じて、緩衝液の種類、例えば含有するアルコールの種類および体積比率、またはpH等を調整する必要があることは当業者の周知事項である。

(ステント拡張試験)

実施例1から実施例4および比較例1から比較例3の各ステントを1個ずつ使用して、ステント拡張試験を実施した。37℃に保持した生理食塩水中で3．5×15mmのバルーンカテーテルのバルーン部分に保持させたステントを3．5mmになるように拡張した。拡張後にバルーンカテーテルをステントから抜去した。拡張したステントを生理食塩水中から取り出し、蒸留水で洗浄後に真空乾燥させた。走査型電子顕微鏡(S－3000N、株式会社日立ハイテクノロジーズ)を用いて、コーティング層の割れや剥離の有無を評価した。表3は、コーティング層の割れや剥離の有無を評価結果を示す。

[0095] [表3]

実施例1	割れ、剥離とも認められず
実施例2	割れ、剥離とも認められず
実施例3	ごく軽度な割れが認められるものの、剥離は認められず
実施例4	ごく軽度な割れが認められるものの、剥離は認められず
比較例1	部分的に軽度な割れ、剥離が認められる
比較例2	部分的に軽度な割れ、剥離が認められる
比較例3	部分的に軽度な割れ、剥離が認められる

[0096] 実施例1および実施例2ではコーティング層の割れや剥離は全く認められなかった。また、実施例3および実施例4ではコーティング層の割れがごく軽度に認められたものの、剥離には至らなかった。

しかし、比較例1から比較例3では部分的にコーティング層の割れや剥がれが認められた。

(ミニブタへの留置実験)

実施例1から実施例4および比較例1から比較例3の各ステントを用いて、ミニブタ(クラウン、雌、月齢8から12ヶ月)へのステント留置実験を実施し、評価を行った。全てのステントはあらかじめバルーンサイズが3．5×15mmのバルーンカテーテルのバルーン部分に保持させた状態でEOG滅菌を行った。

[0097] 麻酔下でミニブタの右大腿動脈に6Frのシースイントロデューサーを挿入し、シースから挿入した6Frのガイディングカテーテルの先端を左冠状動脈入口部にエンゲージさせた。ガイディングカテーテル経由で左冠状動脈前下行枝および左冠状動脈回旋枝へとステントをデリバリーした後、拡張・留置した。ガイディングカテーテルおよびシースを抜去した後、右大腿動脈を結紮し止血した。ステントを留置する部分は血管径が約2．80mmの部位とし、ステント拡張径を3．50mmとすることで留置部分におけるステント径／血管径の比を約1．25とした。血管径2．80mmの部位が選定できない場合には、ステントを拡張・留置する際のバルーンの拡張圧力を変化させ、ステント径／血管径の比を約1．25とするように調整した。

[0098] 本実験においては、ステントの内径をステント拡張径と定義した。血管径および血管走行上の問題により、左冠状動脈前下行枝あるいは左冠状動脈回旋枝にステントの拡張・留置が困難と判断された場合にはその部分へのステント留置を取りやめ、追加的に右冠状動脈に留置した。

[0099] 留置実験を実施する前日より剖検日まで、アスピリン330mg／day、チクロピジン250mg／dayを混餌投与した。留置3ヶ月後にミニブタを安楽死させ心臓を摘出した。ステントを留置した冠状動脈を心臓より摘出し、10％中性緩衝ホルマリン溶液中で浸漬固定した。樹脂包埋後、各ステントの中央部の切片を作製し、H．E．染色(ヘマトキシリン・エオジン染色)、およびE．V．G．染色(エラスチカ・ワン・ギーソン染色)を行い、拡大観察を実施した。評価項目として、各ステント断面の血管内腔面積(LA:Lumen Area)、血管内弾性板内側面積(IELA:Area within the Internal Elastic Lamina)を測定した。血管内腔面積(LA)および血管内弾性板内側面積(IELA)を用いて各サンプルの血管閉塞率を次式に従い算出した。

血管閉塞率(％)＝[1－(LA／IELA)]×100

実施例および比較例のいずれもn＝3で留置実験を行い、n＝3の平均値を測定値と

した。結果は、表4に示す。

[0100] [表4]

	血管閉塞率[%]	
	平均	標準偏差
実施例1	30.0	13.9
実施例2	38.5	11.8
実施例3	39.5	12.5
実施例4	24.9	15.0
比較例1	67.7	25.5
比較例2	53.6	22.2
比較例3	68.0	21.8

[0101] 表4に示すように本発明に係る実施例1から4では、血管閉塞率が40%を下回っており、良好な開存性が認められた。染色切片を詳細に検討した結果、生分解性高分子の分解に起因すると判断される炎症を示唆する所見は認められなかった。

[0102] 一方、比較例1から3では血管閉塞率が50%以上と高く、再狭窄が生じていると判断された。染色切片には肥厚した新生内膜に炎症性細胞の浸潤が顕著に認められ、生分解性高分子の分解による影響(炎症作用)が薬剤の効果よりも過度に発現したためと考えられる。

請求の範囲

[1] 生体内で実質的に非分解性の材料をステント基材とするステントであって、
前記ステントは、
前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有しており、
前記生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3．0以上、4．0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、
(a)浸漬後6週間から12週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、
(b)浸漬後14週間から18週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、
という特性を有することを特徴とするステント。

[2] 前記生分解性高分子は、前記浸漬条件下で、さらに、
(a')浸漬後8週間から10週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の50%に減少する、及び、
(b')浸漬後14週間から16週間の期間のいずれかの時点において当該生分解性高分子の重量が浸漬前の重量の10%に減少する、
という特性を有することを特徴とする請求項1記載のステント。

[3] 生体内で実質的に非分解性の材料をステント基材とするステントであって、
前記ステントは、
前記ステント基材表面の少なくとも一部に薬剤と生分解性高分子とを主成分とするコーティング層を有しており、
前記生分解性高分子は、体積比率で35%のメタノールを含有し、pHが3．0以上、4．0以下である緩衝液中に当該生分解性高分子を浸漬して37℃に保持する浸漬条件下で、
(c)前記生分解性高分子の重量から算出した重量減少率が浸漬21日後まで1日あたり2．0%を超えない、

という特性を有することを特徴とするステント。

[4] 前記生分解性高分子は、前記浸漬条件下で、さらに、

(c')前記生分解性高分子の重量から算出した重量減少率が、当該生分解性高分子が完全に分解する時点までの期間中、1日あたり2．0%を超えない、という特性を有する

ことを特徴とする請求項3記載のステント。

[5] 前記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのいずれかからなる重合体であることを特徴とする請求項1から4のいずれか記載のステント。

[6] 前記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトン、ε－カプロラクトン、テトラメチレンカーボネート、ジオキサノンのうち、少なくとも2種類からなる共重合体であることを特徴とする請求項1から5のいずれかに記載のステント。

[7] 前記重合体がポリ乳酸であることを特徴とする請求項5記載のステント。

[8] ゲル浸透クロマトグラフィーにより測定した前記ポリ乳酸の標準ポリスチレン換算重量平均分子量が40，000以上、100，000以下である請求項7記載のステント。

[9] 前記共重合体が乳酸－グリコール酸共重合体であることを特徴とする請求項6記載のステント。

[10] ゲル浸透クロマトグラフィーにより測定した前記乳酸－グリコール酸共重合体の標準ポリスチレン換算重量平均分子量が80，000以上、100，000以下であり、前記乳酸－グリコール酸共重合体に乳酸が85mol%、グリコール酸が15mol%含まれることを特徴とする請求項9記載のステント。

[11] 前記薬剤が免疫抑制剤であることを特徴とする請求項1から10のいずれかに記載のステント。

[12] 前記免疫抑制剤が、タクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログのいずれかであることを特徴とする請求項11記載のステント。

[13] 前記免疫抑制剤がタクロリムス(FK506)であることを特徴とする請求項12記載の

ステント。

[14] 前記コーティング層が単層構造であることを特徴とする請求項1から13のいずれかに記載のステント。

[15] 前記コーティング層が内層および外層から構成される二層構造であり、前記内層および前記外層の両方に前記薬剤を含むとともに、前記内層の薬剤／生分解性高分子重量比が、前記外層の薬剤／生分解性高分子重量比よりも高いことを特徴とする請求項1から13のいずれかに記載のステント。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/059842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61L31/00(2006.01)i, *A61F2/84*(2006.01)i, *A61K31/436*(2006.01)i, *A61K31/52*(2006.01)i, *A61K31/5375*(2006.01)i, *A61K38/00*(2006.01)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, A61F2/84, A61K31/436, A61K31/52, A61K31/5375, A61K38/00

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 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/080381 A1 (Terumo Corp.), 03 August, 2006 (03.08.06), Claims; example 4 (Family: none)	1-15
X Y	WO 2005/011796 A1 (Kaneka Corp.), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; page 5, lines 10 to 14; page 9, line 13 to page 10, line 3; examples & EP 1652550 A1 & CA 2533339 A	1-14 15
Y	JP 9-56807 A (Kaneka Corp.), 04 March, 1997 (04.03.97), Full text (Family: none)	1-15

☒ 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	Date of mailing of the international search report
13 July, 2007 (13.07.07)	24 July, 2007 (24.07.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/059842

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 9-176295 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 08 July, 1997 (08.07.97), Claims; Par. No. [0008]; examples (Family: none)	1-15
Y	JP 2006-501927 A (Advanced Cardiovascular Systems, Inc.), 19 January, 2006 (19.01.06), Claims; examples & US 2004/0072922 A1 & EP 1549249 A1 & WO 2004/032804 A1	15
A	JP 2006-87704 A (Terumo Corp.), 06 April, 2006 (06.04.06), Claims (Family: none)	1-15

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５９８４２

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, A61F2/84(2006.01)i, A61K31/436(2006.01)i, A61K31/52(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)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, A61F2/84, A61K31/436, A61K31/52, A61K31/5375, A61K38/00

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	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７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）

WPI

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
ＰＸ	WO 2006/080381 A1(テルモ株式会社)2006.08.03,特許請求の範囲,実施例４（ファミリーなし）	1-15
X Y	WO 2005/011796 A1(鐘淵化学工業株式会社)2005.02.10,特許請求の範囲，第５頁第10-14行、第９頁第13行－第10頁第３行、実施例 & EP 1652550 A1 & CA 2533339 A	1-14 15
Y	JP 9-56807 A(鐘淵化学工業株式会社)1997.03.04,全文（ファミリーなし）	1-15

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １３．０７．２００７	国際調査報告の発送日 ２４．０７．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　８６１９ 關　政立 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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
Y	JP 9-176295 A(三井東圧化学株式会社)1997.07.08,特許請求の範囲,【０００８】, 実施例（ファミリーなし）	1-15
Y	JP 2006-501927 A(ｱﾄﾞｳﾞｧﾝｽﾄﾞ ｶｰﾃﾞｨｵｳﾞｧｽｷｭﾗｰ ｼｽﾃﾑｽﾞ, ｲﾝｺｰﾎﾟﾚｲﾃｯﾄﾞ)2006.01.19,特許請求の範囲, 実施例 & US 2004/0072922 A1 & EP 1549249 A1 & WO 2004/032804 A1	15
A	JP 2006-87704 A(テルモ株式会社)2006.04.06,特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-15