

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4886939号  
(P4886939)

(45) 発行日 平成24年2月29日(2012.2.29)

(24) 登録日 平成23年12月16日(2011.12.16)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/00
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685
A 6 1 K 33/18 (2006.01)	A 6 1 K 33/18
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-219536 (P2001-219536)  
 (22) 出願日 平成13年7月19日(2001.7.19)  
 (65) 公開番号 特開2003-24448 (P2003-24448A)  
 (43) 公開日 平成15年1月28日(2003.1.28)  
 審査請求日 平成20年4月23日(2008.4.23)

(73) 特許権者 501288019  
 岡崎 真也  
 東京都新宿区上落合1丁目8番15-603  
 (73) 特許権者 000109543  
 テルモ株式会社  
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号  
 (74) 代理人 100080159  
 弁理士 渡辺 望稔  
 (74) 代理人 100090217  
 弁理士 三和 晴子  
 (72) 発明者 岡崎 真也  
 東京都新宿区上落合1丁目8番15-603

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体内留置用ヨウ素放出性治療材料およびステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヨウ素レシチンからなるヨウ素含有化合物(ただし、ヨウ素の放射線源は除く)を含み、生体内で体液と接触することにより、ヨウ素イオンを放出することを特徴とする生体内留置用治療材料。

【請求項2】

前記ヨウ素含有化合物とともに、基材として生分解性高分子材料を含むことを特徴とする請求項1に記載の治療材料。

【請求項3】

ヨウ素レシチンからなるヨウ素含有化合物(ただし、ヨウ素の放射線源は除く)を含み、生体内に留置することにより、ヨウ素イオンを放出することを特徴とするステント。

10

【請求項4】

前記ヨウ素含有化合物をステント骨格内に含むことを特徴とする請求項3に記載のステント。

【請求項5】

請求項3に記載のステントが、隙間構造のステント骨格と、さらに該骨格内の隙間を塞ぐカバー材とを有するカバードステントであって、前記ヨウ素含有化合物を該カバー材に含むことを特徴とする請求項3に記載のステント。

【請求項6】

前記カバー材が、生分解性高分子材料からなる基材で形成されることを特徴とする請求

20

項5に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体内に留置することにより、生体組織損傷後の治癒修復過程で生じる細胞の増殖を抑制して過度の組織形成を防止するヨウ素放出性生体内留置治療材料およびこの治療材料を含むステントに関する。特に好ましくは、たとえばステント留置後に生じる過度の新生内膜の増殖を抑制し、長期に渡って管状組織内腔の開存状態を持続させうるヨウ素放出性ステントに関する。

【0002】

【従来の技術】

冠動脈などの管状組織内腔の狭窄部を治療する際には、管腔を拡張し、開通性を維持することを目的として、ステントと呼ばれるチタンあるいはステンレスなどからなる移植片を管状組織内腔内に留置する方法が一般的に行なわれている。ステントは、特にバルーンカテーテルによるPTCA（経皮的冠動脈形成術）処置後の急性冠閉塞あるいは再狭窄を防止するために留置されるが、ステントを留置しても再狭窄が起きることが知られている。

【0003】

ステントは、ワイヤあるいは薄板などからなるスプリング状（コイル状）、ジグザグ状、メッシュ状、切り欠き窓を多数有する板状など種々の形態が提案されているが、その基本骨格は、筒状内腔とともに、切り欠き窓あるいはワイヤ間の隙間などの隙間を多く含む縮径可能な筒状構造体であり、縮径状態でカテーテルにより脈管内に挿入され、狭窄部において脈管内腔を機械的に支持するようにバルーンで拡張されるか、もしくは形状記憶合金等による自己拡張能を利用して留置される。

【0004】

ところが、管状組織内腔内に留置されたステント骨格内の上記空隙からステント内腔に組織が侵入し、あるいはステント端部より新生内膜が増殖することが報告されている。さらに近年、ステント留置後の組織反応の解析がすすみ、ステント留置後の再狭窄の原因が新生内膜の過増殖によるものと推測されている。具体的にはステント留置などの血管拡張術により血管の内皮細胞、内弾性板、中膜平滑筋細胞などが傷害されると、この傷害により創傷治癒過程の生体反応が開始され、血小板凝集、血栓形成、種々のサイトカインの放出などが起こり、平滑筋細胞の増殖が起こる。平滑筋細胞の増殖、細胞外基質の増加により、新生内膜が形成されることが報告されている。

【0005】

このため上記隙間構造のステント骨格を、PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）あるいはPET（ポリエチレンテレフタレート）などの非金属製材料からなるフィルムあるいは布などで覆ったもの（以下、カバードステントともいう）も提案されている。カバードステントは、筒状ステント骨格の内腔側および/または外面側を覆うことにより、上記切り欠き窓あるいはワイヤ間の隙間も塞がれており、骨格のみのステントで観察される切り欠き窓あるいはワイヤ間の隙間からの内腔への組織侵入を防止すると言われている。

しかしカバードステントは、その骨格構造のみの場合と比較してカバー分の厚さが増し、また被覆材料によっては、結果としてマクロファージ、顆粒球、リンパ球などの炎症系細胞が浸潤して血管壁が炎症反応を起こすなど、血管壁に対する影響や、インターベンション終了時の初期獲得径が小さくなる可能性があるなどの不利な側面を有する場合もある。

【0006】

また一般的に、新生内膜は約3ヶ月で最大となり、以後、生理的な制御により一定の厚さに調節されると考えられている。このためステント骨格自体あるいはカバーに、タキソール、ラパマイシン、マイトマイシンC、サイトカラシンなど種々の薬剤を含ませ、これらを放出させることにより、創傷治癒過程における平滑筋細胞の増殖を進行させないように制御する方法も提案されている。しかしながらこれらの薬剤は、細胞毒性が高く、正常な組織にも損傷を与え得る為、ステントなどの生体内埋め込み型の医療器に適用するにあた

10

20

30

40

50

っては、薬剤放出を厳密に調節する必要がある。

このため再狭窄防止に十分な効果があり、かつ薬剤による血管壁への侵襲も少なく、安全に使用できるステントなどの生体内留置用治療材料の出現が望まれている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記のような情況に鑑みて、再狭窄防止などのために生体内に留置して使用するためのものであって、生体組織損傷後の治癒修復過程での修復機序に係る細胞の増殖を抑制し、過度の組織形成を防止することができ、かつ薬剤による血管壁への侵襲も少なく、安全に使用できるヨウ素放出性治療材料を提供することを目的としている。特にこのような治療材料として、血管などの管状組織内腔の狭窄部治療に際し、ステント留置後の過度の新生内膜の増殖を抑制し、長期に亘ってステントによる管状組織の内腔拡張および開

10

【0008】

【課題を解決するための手段】

ヨウ素は、消毒薬、放射性診断薬として周知であり、また生体内では甲状腺ホルモンを介して、抗凝固作用、抗炎症作用、カラゲニン浮腫の抑制などの作用を示すことが知られており、甲状腺腫・網膜炎・気管支喘息などの治療に用いられている。最近、ヨードを含む海藻を摂取することにより、TGF-beta を介して乳腺腫瘍のアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制したとの報告もある (Funahashi H, Imai T (1999) Jpn J Cancer Res. Sep; 90, 922-7)。上記種々の目的で使用されるヨウ素は、従来いずれも経口投与による

20

本発明者は、このヨウ素含有化合物を生体内留置用治療材料中に含ませることによって上記のような目的を達成しうることを見出して本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち上記の目的は、以下の本発明により達成される。

(1) ヨウ素含有化合物を含み、生体内で体液と接触することにより分子状ヨウ素、ヨウ素イオンまたはヨウ素含有化合物を放出する生体内留置用治療材料。

30

(2) 上記ヨウ素含有化合物が、ヨウ素レシチン、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素の内から選ばれる少なくとも1つである上記(1)の治療材料。

(3) 上記ヨウ素含有化合物とともに、基材として生分解性高分子材料を含む上記(1)または(2)の治療材料。

(4) 上記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸またはヒドロキシ酪酸から導かれるホモポリマー、これらのうち少なくとも2成分から導かれるコポリマー、あるいはこれらポリマーの混合物である上記(3)の治療材料。

【0010】

(5) ヨウ素含有化合物を含み、生体内に留置することにより分子状ヨウ素、ヨウ素イオンまたはヨウ素含有化合物を放出するステント。

40

(6) 上記ヨウ素含有化合物をステント骨格内に含むことを特徴とする上記(5)に記載のステント。

(7) 隙間構造のステント骨格と、さらに該骨格内の隙間を塞ぐカバー材とを有するカバードステントであって、前記ヨウ素含有化合物を該カバー材中に含む上記(5)に記載のステント。

(8) 上記カバー材が、生分解性高分子材料からなる基材で形成される上記(7)に記載のステント。

【0011】

(9) 上記ヨウ素含有化合物が、ヨウ素レシチン、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素の内から選ばれる少なくとも1つである上記(5)~(8)のいずれかに記載のス

50

テント。

(10) 上記ヨウ素含有化合物が、ヨウ素レシチンである上記(5)~(8)のいずれかに記載のステント。

(11) 上記生分解性高分子が、乳酸、グリコール酸またはヒドロキシ酪酸から導かれるホモポリマー、これらのうち少なくとも2成分から導かれるコポリマー、あるいはこれらポリマーの混合物である上記(8)のステント。

(12) 上記カバー材が、不織布からなる上記(7)ないし(11)のいずれかのステント。

(13) 上記カバー材が、編み物または織物である上記(7)ないし(11)のいずれかのステント。

10

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

以下本発明の生体内留置用治療材料についてより具体的に説明する。

本発明の生体内留置用治療材料は、ヨウ素含有化合物を含み、生体内で体液と接触することによりヨウ素放出性を示す。

ここで体液とは、血液、血漿、リンパ液、胆汁、尿などの生体に由来する液体である。またヨウ素放出とは、分子状ヨウ素またはヨウ素イオン、ヨウ素含有化合物そのものの放出のいずれであってもよい。

本発明の治療材料が体液と接触することによりヨウ素放出するとは、治療材料が生体に適用(留置)された後、周辺組織より浸潤する体液との接触によって、あるいは血管内に留置された場合には、そこを流れる血液との接触によって、治療材料から該体液中にヨウ素が移行したり、治療材料内部に該体液が侵入することによって、治療材料に含有されていた分子状ヨウ素またはヨウ素イオンが、体液中に移行する状態をいう。さらにはヨウ素含有化合物が、体液中の水素イオンまたは熱により分解したり、体液中の成分と化学反応を起すことによって、あるいは体液中の酵素などによって酵素的に分解されることによって、分子状ヨウ素あるいはヨウ素イオンが生成され、体液中に移行することもいう。

20

#### 【0013】

本発明に係る治療材料は、生体内に留置した組織近傍の新生細胞の過増殖抑制効果を示す。また生体脈管の損傷における治癒過程を制御する。その機序は明確にされている訳ではないが、上記のようなヨウ素放出性により、本発明の治療材料を生体に留置すれば、生体組織損傷後の治癒修復過程において、修復機序に係る好中球・マクロファージを中心とした炎症細胞などの細胞の増殖を抑制し、過度の組織形成を防止し、新生内膜増殖を制御することが1つの要因であると考えられる。

30

#### 【0014】

本明細書において、治療材料に含ませるヨウ素含有化合物とは、分子状ヨウ素を含め、共有結合、イオン結合などの結合状態によらず、化合物を構成する一成分としてヨウ素原子を含むものを広く意味する。

本発明ではこれらのうち、生体内で体液と接触することによりヨウ素放出性を示すヨウ素含有化合物を用いればよいが、これらのうちでも、すでに生体における蓄積あるいは代謝などの多くの情報が得られ、臨床使用が認められているヨウ素レシチン、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素が好ましく用いられる。これらを単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。

40

特に治療材料の基材となる合成高分子あるいは金属材料へのコーティングが容易、合成高分子基材との混合が容易など作業性上、ヨウ素レシチンが好ましく用いられる。

上記ヨウ素レシチンは、生体内においてヨウ素イオンの形になることが知られている。ヨウ素レシチンを含む治療材料を、生体内に適用(留置)することにより、上記のような本発明の効果が得られる。

#### 【0015】

本発明に係る治療材料は、上記のようなヨウ素含有化合物を含み、非経口で生体内に留置して使用することができ、かつ生体内で体液と接触することによりヨウ素放出性を示すこ

50

とができれば、その形態、使用方法、場所などは特に限定されない。

本発明の治療材料は、たとえば棒状、板状、粒状、フィルム状、編み物、織物、不織布など種々の形態の自己保形性の構造体であることも好ましく、またこのような構造体への塗布材であることも好ましい。

具体的に本発明の治療材料の好適な適用例としては、冠動脈の狭窄を治療するステント材料が挙げられるが、生体脈管の損傷における治癒過程を制御するという意味では、臓器移植時の血管吻合部分、冠状動脈バイパス手術、血栓切除など血管手術部分、レーザー血管形成術あるいはP T C A処置部、および天然血管あるいは合成材料血管を使用した血管移植手術部などに適用することもできる。

また本発明の治療材料として、人工血管、血管内グラフト、ステントグラフトなどを挙げることでもでき、これらに限られるものではない。

#### 【0016】

したがって本発明に係る治療材料は、使用に応じて、種々の基材、形態などを選択することができ、たとえば本発明に係る治療材料をステントなどの骨格構造体あるいはその被覆材料表面に塗布などにより付着させて含ませることもでき、骨格構造体あるいはその被覆材料に練込むなどして含ませることもできる。

たとえば本発明に係る治療材料、治療材料が棒状あるいは板状の場合、適当に加工成形することにより、ステントとすることができる。また、治療材料がフィルム状、不織布、編み物、織物などの場合、人工血管、血管内グラフト、ステントのカバー材などに適用することができる。

#### 【0017】

本発明に係る治療材料は、たとえば上記のように本発明に係る治療材料を付着または塗布の態様である場合には、治療材料がヨウ素含有化合物のみからなる場合もあるが、通常、ヨウ素含有化合物とともに基材を含有する。たとえば基材として他の塗布（被覆）材料を含んでいてもよい。この基材が樹脂材料の場合には、ヨウ素含有化合物と該樹脂材料との混合物として使用してもよく、さらにはヨウ素含有化合物と基材とが化学結合していてもよい。

#### 【0018】

具体的には、上記基材として生分解性高分子材料を含むことができる。

本発明に用いられる生分解性高分子とは、生体内に留置された後、生体環境において分解する高分子である。生体内において酵素的に分解されるもの、生体内の酸素あるいは酸素ラジカルにより分解するもの、生体内の水素イオンなどにより加水分解されるもの、体液中に徐々に溶解してゆくものなどがある。しかしながら、ポリエチレン、ポリスチレン、あるいは金属など、長期の生体内における劣化あるいはイオンの溶出が観察されるものであっても、実質的に分解しないものは含まない。

このような生分解性高分子としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリジオキサンのホモポリマーが挙げられる。またこれらを構成する単位の2以上を含むコポリマーが挙げられる。また、コラーゲン、フィブリンなどのタンパク質、キチンあるいは澱粉などの多糖体など生物由来高分子も挙げられる。

#### 【0019】

これらのうちでも、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、これらを構成する単位の2以上を含むコポリマー、あるいはこれらのポリマーの混合物が好ましく用いられる。これらの混合物を用いると、適度の強度と生体内に留置してからの分解期間の調節が可能で、ヨウ素化合物の放出する時期の設定を容易に行うことができる。

またポリ乳酸、ポリグリコール酸は、手術用縫合糸としての実績があり、さらに生体に分解吸収されるまでの日数が42日から70日程度であり、創傷治癒過程に用いるものとして適当である。

#### 【0020】

上記のような本発明の治療材料の最も好ましい態様としてステントが挙げられる。これについて具体的に説明する。

10

20

30

40

50

ステントは、冠動脈を代表とする血管、胆管、輸尿管などの管状組織に適用され、一般的に管状組織内腔内に留置されることによって、管腔を拡張し開通性を維持するものである。ステントは、チタンあるいはステンレス、超弾性合金などの金属あるいは合成高分子のワイヤ、薄板などを用いて、スプリング状、ジグザグ状に加工し、また丸編み、組み紐などの繊維加工技術で加工し、あるいは円筒体に多数の切り欠き窓を形成する方法などにより、所定の円筒状空間を形成する種々の形態が提案されている。

ステント骨格のより具体的な形態例としては、たとえば特開平9-299486号公報、特開2000-140126号公報などに示される骨格を本発明の具体例として例示することもできる。

#### 【0021】

ステントからヨウ素が放出されるようにするためには、ステントにヨウ素含有化合物を付着させ、あるいは、親水性高分子などの被覆材とともに付着させてもよい。またステント材料に混合し、成形加工を行ってもよい。またステント全体からヨウ素を放出する様構成してもよいし、ステントの一部から放出するように構成してもよい。ステント骨格のみから放出させてもよいし、カバー材のみから放出させてもよい。

本発明においては、外力に抗して管腔内に一定の円筒状空間を形成する強度支持に実質的に寄与する部分をステント骨格とする。また上記切り欠き窓あるいはワイヤの隙間を塞ぐフィルムあるいは布をカバー材とする。

#### 【0022】

ステント留置部の再狭窄における新生内膜増殖は、創傷治癒過程において、ステント留置後、比較的早期に生じた好中球・マクロファージを中心とした炎症細胞により誘導される機序が極めて大きいものであるため、ヨウ素放出は、ステント留置後から治癒過程が終了するまでの間行われればよい。このため生分解性材料にヨウ素含有化合物を混合してカバー材を形成すれば、カバー材の分解とともにヨウ素が放出されるように構成することができ好ましい。

カバー材およびカバー材に混合するヨウ素化合物は、ともに長期残存する必要はない。ヨウ素化合物は、上記のとおり創傷治癒過程における新生内膜の増殖を抑制するために用いるものなので、創傷治癒過程が終了するまでの間存在すればよい。またカバー材は、ステント骨格の隙間からの新生内膜の増殖を阻害するものであるため、ヨウ素化合物と同様、創傷治癒過程が終了し、安定した組織となった後は必要ではない。

#### 【0023】

さらに、ワイヤあるいは薄板により形成された構造の内腔側および/または外面側を、PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）あるいはPET（ポリエチレンテレフタレート）などの非金属製材料からなるフィルムあるいは布で覆うことによって、上記切り欠き窓あるいはワイヤの隙間を塞いだものがカバードステントである。

カバー材の形状は、低剛性・高延伸性の素材を用いる場合は、不織布形状が好ましい。不織布は延伸に対する物性に方向性が無く、ステント拡張前から拡張後の形態に追従する事が可能である。また、高剛性の素材を用いる場合は、ゴム編み、メリヤス編みなどの編み物形状、あるいは組み紐などの織物とすることが好ましい。ステント拡張前から拡張後の形態に追従する事が可能である。

本発明では、カバー材は上記のとおり生分解性材料からなることが好ましく、これは、治療材料として包括的に述べたので、詳述しない。特にカバー材を不織布あるいは編み物、織物としたときには、繊維の径あるいは繊維間の隙間の調節が容易であり、またヨウ素含有化合物を混合し成形することが容易であるので好ましい。

#### 【0024】

上記のような本発明の治療材料は、どのような方法でヨウ素含有化合物を含ませてもよく、その製造方法は特に限定されない。本発明の治療材料が構造体である場合には、予め形成された構造体骨格にヨウ素含有化合物を付着させることにより含ませてもよい。

たとえば従来公知のPET繊維の編み物あるいは織物製の人工血管、あるいはPTFE製の人工血管に、ヨウ素レシチンとポリグリコール酸のジクロロメタン溶液をスプレーして

10

20

30

40

50

、該人工血管に塗布することができる。

また溶融紡糸あるいは湿式紡糸によりポリ乳酸あるいはポリヒドロキシ酪酸の繊維を作製し、不織布、編み物、織物とすることができ、それらを管状体とすることで管腔内に留置するステントなどの治療材料とすることができる。溶融紡糸あるいは湿式紡糸の際、ヨウ素含有化合物を添加することができる。

#### 【0025】

また金属性、樹脂製などの従来公知のステントに、ヨウ素含有化合物の溶液を塗布、または浸漬して製造することができる。またステントのカバー材にヨウ素含有化合物の溶液を塗布して作製することもできる。

その際には、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、または、少なくとも前記2つの成分からなるコポリマー、あるいはこれらポリマーの混合物を基材として含む溶液に、ヨウ素レシチンなどのヨウ素含有化合物を添加し、溶解あるいは懸濁させて、骨格構造体にスプレー塗布することが好ましい。この方法によれば熱変性のおそれがなく、適量を付着させることができる。

たとえばステントの場合には、骨格に対し、ヨウ素（原子換算）を1/2500～1/100の質量比で使用することが望ましい。

上記塗布液を調製する際には、溶媒として、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトン、ジオキサン、THF、酢酸エチル、ベンゼン、DMF、DMSO、HFIPなどを用いることができる。

#### 【0026】

##### 【実施例】

次に本発明の治療材料がヨウ素放出性ステントである場合について図面を参照してより詳細に説明する。なお以下に示す実施例は、本発明をより具体的に説明するための例であって、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

##### （実施例1）

図1に示すカバードステント1を作製した。

図1に示すような切欠き窓を多数有する薄板形状（直径1.5mm、長さ20mm、肉厚約80 $\mu$ m）のステンレス鋼（SUS316L）製ステント骨格2の外側に、厚さ約100 $\mu$ mのポリヒドロキシ酪酸の不織布（繊維径約10 $\mu$ m、ポロシティ $3000\text{ml/cm}^2/\text{min}$ ）をメルトブロー成形によりカバー材3を被覆した。

被覆したカバー材（不織布）3に、ヨウ素レシチン50mgとポリグリコール酸100mgをジクロロメタン10mlに溶解した溶液1mlをスプレー塗布して不織布にヨウ素レシチンを含浸させ、溶媒を乾燥させた。

#### 【0027】

上記で作製したカバードステントを用いてウサギ10への埋込試験を行った。

先端部にバルーン14を有するデリバリーカテーテル13のバルーン14上にカバードステント1を載せ、ウサギ総頸動脈12から挿入し、ウサギ腸骨動脈11に侵入させ、バルーン14内に造影剤で10atmの圧力をかけて直径約3mmに拡張してウサギ腸骨動脈11内に、カバードステント1を留置した。

#### 【0028】

埋込み4週後に剖検し、病理評価を行ったところ、カバー材3への炎症反応は軽度であり、カバー材3よりステント内腔側への新生内膜肥厚は軽度で、内腔は内皮化して、新生内膜の増殖が抑制されている状態が観察された。

また埋込み6か月後に剖検して行なった病理評価では、カバー材3は分解吸収が進んで厚さは初期より薄くなり、炎症反応は極軽度になっており、肥厚の程度は4週後と変わらず内腔径が維持確保されている状態が観察された。

#### 【0029】

##### （比較例1）

ヨウ素レシチンを添加せず、ポリグリコール酸のみのジクロロメタン溶液をスプレー塗布した以外は、実施例1と同様のカバードステントを作製した。

実施例 1 と同様にこのカバードステントのウサギ腸骨動脈内への埋込試験を行った。埋め込み 4 週後に剖検し病理評価を行ったところ、カバー部への炎症反応、肥厚とも中程度で、新生内膜の増殖が起きている状態が観察された。

【 0 0 3 0 】

【 発明の効果 】

本発明に係るヨウ素含有化合物を含む治療材料は、体液接触時にヨウ素放出性であり、生体内に留置することにより、新生内膜の増殖抑制効果を発揮する。

上記治療材料が、生分解性高分子材料を基材として含む態様では、留置期間の経過と共に分解消失し、基材による管腔内の空間占有を避けることができる。この生分解性高分子として、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸から導かれるホモポリマーまたはコポリマーを用いれば、分解時期を容易に調節することができる。

10

【 0 0 3 1 】

本発明に係るステントは、新生内膜の増殖抑制の効果が高い。生体内に留置することにより、そのヨウ素放出性により新生内膜の増殖を抑制することができる。また本発明に係るステントが、カバー材を有するカバードステントあって、カバー材にヨウ素含有化合物を含ませた態様では、ヨウ素含有化合物を多量含有させることができるので、放出量の量的調節範囲が広い。

上記カバー材を、生分解性高分子材料からなる基材で形成した態様では、留置期間の経過と共に分解消失し、基材による管腔内の空間占有を避けることができる。この生分解性高分子として、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸から導かれるホモポリマーまたはコポリマーを用いれば、分解時期を容易に調節することができる。

20

またカバー材を有する態様のステントにおいて、カバー材が不織布からなる場合には、繊維素材の延伸性が小さくても、ステント骨格の収縮状態と拡張状態の双方に追従することができる。上記カバー材が、編み物または織物である場合には、分解時期と表面積の調節が容易である。

【 0 0 3 2 】

従来のカバードステントでは、ステント周囲を覆う基材を有するがためにその基材の血管壁に対する影響あるいはインターベンション終了時の初期獲得径に関しても不利に働き、肥厚抑制、再狭窄抑制を実現することが困難であったが、上記のように本発明によれば、カバードステントの態様であっても、ヨウ素放出により新生内膜増殖抑制効果を発揮して基材の血管壁に対する影響を緩和することができ、さらにカバー材を生分解性高分子（基材）で形成すれば、基材の分解消失より獲得径を維持確保することができ、上記従来課題を解決してステント埋め込み後、長期に渡って内腔開存状態を持続させることができる。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明の実施例に係るステントの構成を示す概観図である。

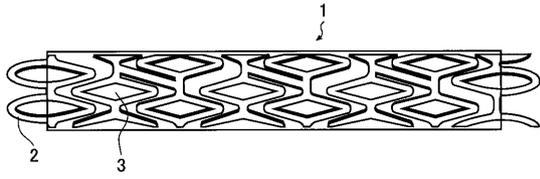
【 図 2 】 実施例および比較例で各カバードステントをウサギ腸骨動脈内に埋め込んだ部位を示す説明図である。

【 符号の説明 】

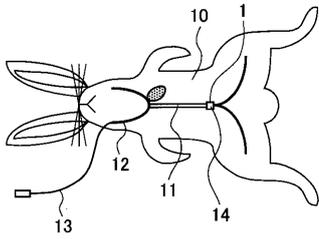
- 1 : ステント
- 2 : ステント骨格
- 3 : カバー材
- 10 : ウサギ
- 11 : 腸骨動脈
- 12 : 総頸動脈
- 13 : デリバリーカテーテル
- 14 : パルーン

40

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 L	31/00	(2006.01)	A 6 1 L	31/00	B
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 L	31/00	Z
			A 6 1 P	7/02	

(72)発明者 小笹 均  
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

審査官 毛利 大輔

(56)参考文献 国際公開第99/065538(WO,A1)  
国際公開第99/51299(WO,A2)  
特開平11-299901(JP,A)  
特開平11-188109(JP,A)  
国際公開第01/041823(WO,A2)  
特表2000-511161(JP,A)  
国際公開第00/59490(WO,A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/84  
A61K 9/00  
A61K 31/685  
A61K 33/18  
A61K 47/30  
A61L 31/00  
A61P 7/02