

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年6月27日 (27.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/49548 A1

- (51) 国際特許分類: A61F 2/30, 2/28, 2/04, 2/06, A61L 27/30, A61M 29/02, A61C 8/00, A61B 17/12, 17/58 Shigeki) [JP/JP]; 〒573-0016 大阪府枚方市村野本町 12-25 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00202 (74) 代理人: 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.); 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37 森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2001年1月15日 (15.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2000-389309 2000年12月21日 (21.12.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 および
- (72) 発明者: 森 有一 (MORI, Yuichi) [JP/JP]; 〒236-0045 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南3-21-2-4 Kanagawa (JP). 中嶋英雄 (NAKAJIMA, Hideo) [JP/JP]; 〒569-1022 大阪府高槻市日吉台5-6-40 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野一色泰晴 (NOISHIKI, Yasuharu) [JP/JP]; 〒236-0005 神奈川県横浜市金沢区並木2-6-11 Kanagawa (JP). 樋口裕一 (HIGUCHI, Yuichi) [JP/JP]; 〒546-0043 大阪府大阪市東住吉区駒川4-2-16 Osaka (JP). 本津茂樹 (HONZU, 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: INDWELLING INSTRUMENT

(54) 発明の名称: 体内留置用具

(57) Abstract: An indwelling instrument which is light-weight, has an excellent mechanical property, and is excellent in joining capability with respect to in-vivo tissues to thereby contain in at least part thereof a metal portion, wherein at least part of the metal portion is composed of a porous metal.

(57) 要約:

軽量で優れた機械物性を有し、且つ体内組織との接合性に優れた体内留置用具を提供するために、その少なくとも一部に金属部分を含む体内留置用具の、該金属部分の少なくとも一部を、ポーラス金属を用いて構成する。

WO 02/49548 A1

明 細 書

体内留置用具

技術分野

本発明は、移植等の操作により体内に留置（または配置）可能な体内留置用具、典型的には例えば外科領域（整形外科、脳外科等）または歯科領域で使用可能な医療用具（例えば、骨等の硬組織中に移植することが可能な人工骨、骨折部固定用プレート、ネジ及びワイヤー等の整形外科領域で使用可能な医療用具；脳動脈瘤結紮用クリップ及び脳動脈瘤内充填用コイル等の脳外科領域で使用可能な医療用具；人工歯根等の歯科領域で使用可能な医療用具、ステント等）に関する。

本発明の体内留置用具は、強度の低下をもたらすことなく軽量化、体内組織との適合性（好ましくは、更に、治癒の促進、感染防止等）を達成しつつ、長期間、安定した状態で体内に留置することが可能である。

また、本発明の体内留置用具の一態様は、ステント（stent）に関し、特に、病変により狭窄または閉塞した管腔（例えば血管、胆管、気管支、尿道、消化管、等）を開存させるためのステントに関する。

本発明のステントは、ステント自体の脆弱化ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制しつつ、該ステントに種々の機能（例えば、抗血栓性、血管内膜の過剰増殖抑制性）を付与することが極めて容易である。したがって、本発明のステントは、例えば、経皮冠動脈形成術（PTCA）後の急性冠閉塞や再

狭窄に対するインターベンション治療法に特に好適に使用可能である。

更に、本発明のステントは、上記の機能付与容易性を活かして、癌等により閉塞または狭窄した管腔を開存維持する治療法においても好適に使用可能である。

背景技術

本発明の留置用具の適用部位、適用方法は特に制限されないが、説明の便宜上、近年の体内留置用具の典型的な使用方法たる「植え込み器材」を例にとって、従来技術について述べる。

整形外科及び歯科領域等における体内植え込み器材に関しては、多くの該器材が金属製である。これらに金属が使用されるのは、金属材料への力学的強度の期待からである。このような期待に応え、金属材料は治療が困難と思われていた多くの疾患の治療に大きく貢献してきた。

特に人工関節、人工骨、人工歯根や骨折治療に使用可能である金属プレート、ネジ、ワイヤー等の領域では、金属材料はその主材料として独壇場であった。又、脳血管領域で使用される脳動脈瘤結紮用クリップ、脳動脈瘤内充填用コイル等も体内の安定性、優れた機械的強度、良好な加工性等の点から金属材料が使用されてきた。体内に留置すべき金属材料としては、ステンレススチール、チタン、白金、タンタル、ニッケル／チタンの合金である形状記憶合金等が主として使用されてきた。

しかしながら今日の医療では、更なる期待が金属材料に寄せられており、これまでの強度、しなやかさ、連続的的刺激に対する耐久性、体内ステルス性、耐腐蝕性、無刺激性等の他に加えて、更に高級な、例えば生物学的な機能や体内組織材料と同等の物性、体内組織

組織との細胞レベルでの相互交流性、といった機能性の高い要素が要求されるようになってきた。

ところが、今日の金属材料ではそれらの諸要求には応えることが不可能である。加えて、金属材料は通常、その容積、重量、力学的特性等のバランス面において、体内組織組織のそれらと比較して大きな差異をも示すため、今日要求されている単純な条件（例えば、体内組織組織により近い材料の創成）に関する問題もも未解決のままである。

過去30年間は金属材料に課せられた課題は体内組織親和性であって、チタン等の使用や、プラズマ照射によるセラミック加工等の表面処理加工における改良による細胞との親和性は改善してきた。しかしながらそれ以上の改良は、行われていない。金属材料が、これらの多くの問題点の基本的解消のための改良手段を持ち合わせていなかったことが、主な原因であったと考えられる。そのためいくつかの臨床上での不都合な現象が放置されたままとなっている。

例えば、高齢者においての人工股関節、人工骨頭、または骨折部を固定するプレート、ボルト、ワイヤーでは金属材料の強度が強すぎ、しかも重すぎて患者自身の骨を磨耗させたり、破壊させたり、または破断させるといった不都合が生じている。また、従来の人工歯根のアバットメントは歯肉線維がアバットメントと結合せず、容易に細菌の侵入を許した。

更に、金属材料内へ体内組織組織が侵入することがあり得ないため、体内に挿入された場合には、体内組織は金属材料全体を体内組織組織で取り囲み「被包、encapsulation」という現象で異物処理を行っている。この現象は、あたかも一つの国の中での治外法権的な領域を呈している。そのため感染等が生じた時、抗生物質等の薬剤を使用してもその領域に入り込むことは難しく、治療効果は不確

実となる。

また、金属部分のごく一部に感染が生じた場合には、その被包組織内面と材料との境界領域で感染が材料の全表面に急速に拡がるため、金属材料が極めて感染に弱いという結果ももたらす。

他方、従来から使用されてきた金属材料に対しては、体内組織組織に積極的に作用して、例えば治癒促進、抗菌、凝血、抗凝血等の作用を促進させる性状を付与することは、ほとんど不可能であった。例えば脳動脈瘤内充填コイル等の血管内に挿入し塞栓剤として使用される医療用具として白金等が使用されてきたが、白金コイルの表面に形成された血栓によって動脈瘤内部は閉塞されるものの、形成された血栓が基質化し血管内皮細胞に覆われるプロセス（血管内皮化）が非常に遅く完全な治療とは言い難く、しかも、血栓が脳動脈内に遊離する危険性がいつまでも続くという大きな問題があった。

勿論、従来の金属材料を上述した人工骨、骨折用プレート、人工歯根等として使用した場合にも積極的に体内組織組織に作用し治療を促進したり、感染を防止したりする作用を付与することは不可能であった。

また、体内留置用具の一態様たるステントに関して、本発明のステントの適用部位、適用方法は特に制限されないが、説明の便宜上、近年のステントの典型的な使用方法たる「インターベンション治療法」を例にとり、従来の技術について述べる。

近年、経皮冠動脈形成術（PTCA）後の急性冠閉塞や再狭窄に対するインターベンション治療法において、ステントの冠動脈内留置が臨床的に数多く行われている。このステントの冠動脈内留置に関しては、冠動脈のリコイルが顕著に減少し、良好な初期拡張効果が認められている。

従来、開発されてきたステントの材質は金属であり、例えば、ステンレススチール、タンタル、チタン、チタンとニッケルの合金（ニチノール）等である。また、その構造は大別すると、管状構造を有するスロットィッドチューブ（slotted tube）ステントと、一本のワイヤーから作られるコイル（coil）ステントとに分類することができる。

これらのステントを狭窄または閉塞した冠動脈等の管腔内で拡張する方法としては、バルーンカテーテル等を用いてバルーンにより拡張する方法、カテーテルまたはシース（sheath）内に折り畳んで管腔内に挿入し、該管腔内の狭窄または閉塞部位でカテーテルまたはシースから押し出すことによって自己拡張させる方法、形状記憶合金たるニチノールからなるステントを温度変化により拡張させる方法等が使用されている。

上述したように、その使用目的、留置方法等に応じて、構造および／又は材質等の異なる種々のステントが開発されてきた。上記PTCAに於いては、ステントを使用しない場合には、ほとんどの例でバルーンによる拡張後の血管の急性リコイルが認められる。これに対して、ステント使用の最大の効用は、その使用により血管のリコイルが顕著に減少すること、即ち、バルーン／ステントの使用により、良好な血管の初期拡張効果が得られることである。

しかしながら、従来のステントの使用時の重大な問題として、該ステント留置初期の血栓形成による閉塞と、ステント留置後期の再閉塞または再狭窄があった。

一般に、ステントの材質である金属は、血栓形成を促進すると考えられている。また金属は生体にとっては異物であり血管内膜の増殖を促すため、ステントは、その留置後数週間から数ヶ月に見られる再閉塞または再狭窄を引き起こす傾向を有する。

ステント留置による血栓形成を防止する方法としては、ヘパリン等の抗凝固剤、アスピリン等の抗血小板剤の全身投与が行われているが、これらの方法は、出血の危険性を増大させるという重大な問題がある。

他方、ステント留置による血栓形成を防止する方法として、ステント自体に抗血栓性を付与する工夫も行われている。例えば、ステントの厚みまたはステントの金属表面積をできるだけ小さくするような構造が考案されているが、血管のリコイルを機械的に阻止するためには限界がある。

また、ステントの金属表面を平滑に研磨する方法も行われている。この方法によれば、ステント表面で発生する局所的かつ微視的な乱流や渦流によるずり応力が低下し、血栓形成に対してある程度の効果は認められるが、金属材質そのものによる血栓形成を阻止することは不可能である。

更に、ステントの金属表面を血栓形成の少ない高分子材料でコーティングする方法も行われている。この方法によれば、ある程度の抗血栓性は得られるものの、再狭窄の原因である血管内膜の増殖は、むしろ促進される傾向にあるといわれている。

これと同様な方法として、ステント表面の高分子コーティング層中にヘパリン等の抗凝固剤を含有させ血流中に徐放化することによって、該ステント表面に抗血栓性を付与する試みも行われている。しかしながら、充分量の薬剤をコーティング高分子層に含有させた場合には、コーティング厚みが増大してステント留置部分で局所的に血流が乱れ、逆に血栓が形成され易くなる傾向がある。更には、大量の薬剤を含ませることによってコーティング高分子層の機械的強度が低下し、ステント金属表面からのコーティング層の剥離等の問題が生じる傾向が強まる。

他方、ステント自体を高分子材料で作製し、該高分子中に抗凝固剤等を混合するという試みも行われているが、金属製ステントと比較して物理的強度に大きな問題があるため実用化されていない。

更に、ステント留置後期の再閉塞または再狭窄の原因となる血管内膜の過剰増殖を防止する方法として、ケロイド、肥厚性癭痕の治療薬であるトラニラストを全身投与する方法、またはカテーテルを用いてステント留置部に局所的に γ 線または β 線を照射し細胞の分裂増殖を抑制する方法が行われており、ある程度の効果が認められている。また、ステント自体に β 線源である $P-32$ をイオン注入した放射化ステントも開発されている。更に、血管障害時に腫瘍成長因子 $-\beta$ (TGF $-\beta$)、インターロイキン -1 (IL -1)、血小板由来成長因子 (PDGF) 等の遊離を抑制するトラニラスト等の薬剤を、上述した抗凝固剤の場合と同様にステント表面にコーティングされた高分子膜中に含有させ、徐放化させる方法も行われている。

しかしながら、放射化ステントの場合は、取り扱いの繁雑さが大きな問題である。また薬剤を混入した高分子層をステント表面にコーティングする方法は、上述したようにステントの厚みが増大し血栓形成を促進するのみならず、金属表面からのコーティングの剥離等の問題を生じ易い。

上記したように、現行のステントの重大な問題点であるステント留置初期の血栓形成、および後期の血管内膜の過剰増殖による再狭窄または再閉塞を防止する種々の試みが行われているが、いずれも実用的に満足できる方法ではない。現状では、抗凝固剤または細胞、組織の分裂、増殖を抑制する薬剤を含有する高分子材料をステント表面にコーティングし、該薬剤を徐放化する方法が最も有望な方法として期待されている。

しかしながら、現状では上述したように充分量の薬剤を混入すると高分子コーティング層が厚くなり、血行力学的に血栓が形成され易くなること、更に充分量の薬剤を混合し徐放化するためには、コーティングされた高分子材料層が多孔性構造を有することが必須でコーティング層の機械的強度および金属面からの剥離等の問題が生じる。

上述したように、従来のステントへの種々の機能付与を意図した場合には、ある程度の機能付与に成功したとしても、他の問題点（場合によっては、より重大な問題点）を引き起こす傾向があり、却ってステント自体の危険性を高めてしまうこともあった。

本発明の目的は、上記した従来技術の欠点を解消した体内留置用具を提供することにある。

本発明の他の目的は、体内周囲組織と同様の機械的物性、優れた強度と軽量性を付与した体内留置用具を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、体内留置用具に周囲の体内組織との親和性及び結合性を付与した体内留置用具を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、治癒促進、抗菌、凝血、抗凝血作用等の積極的な機能を付与した体内留置用具を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、上記した従来技術の欠点を解消したステントを提供することにある。

本発明の更に他の目的は、ステント自体の脆弱化ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制しつつ、該ステントに種々の機能（例えば、抗血栓性、血管内膜の過剰増殖抑制性）を付与することが極めて容易なステントを提供することにある。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究の結果、ステント等の体内留置用具を構成する金属自体に多孔性構造を付与することが、上記目的の達成のために極めて効果的なことを見出した。

本発明の金属製体内留置用具は上記知見に基づくものであり、その少なくとも一部に金属部分を含む体内留置用具であって、該金属部分の少なくとも一部がポーラス金属を含むことを特徴とするものである。

上記構成を有する本発明の体内留置用具は、これを構成するポーラス金属材料が多孔性であるため軽量であるのみならず、体内組織との接触面積が著しく増加するため十分な接合強度を容易に得ることができる。

更に、後述する異方性ポアの構造を有するポーラス金属を用いる態様においては、体内留置用具が優れた機械的強度を有するのみならず、体内硬組織と同様の靱性を示すことが容易となる。

更に上記構成を有する本発明の体内留置用具は構成する金属材料が多孔性であるため（特に、後述するような異方性ポアの構造の場合には）内部に体内組織が侵入し易く、更に金属材料と周囲の体内組織との結合を強固することが容易である。この場合、特にポアの大きさによって体内組織の侵入度合を制御することが可能である。

ポアのサイズが8～15 μm の場合にはコラーゲン繊維等の体内組織が、40～100 μm の場合には骨様組織が、150～200 μm の場合には骨組織がそれぞれポアの内部に侵入すると言われている。従って、ポアのサイズを正確にコントロールすることが、留置用具と周囲の体内組織との結合を強化するためには非常に重要である。

以上のように留置用具と周囲との体内組織の接合を強化できた場合には、例えば骨吸収、骨粗鬆症や骨再性能の低下等が生じて、

該医療用具は安定して体内に保持される。例えば人工歯根の場合には、咬合力に充分耐えるだけの接合強度を得ることが容易である。骨折部用プレート、ボルト、ワイヤー等の場合も、十分な接合強度を得ることが容易である。

更に前述したように、金属表面のごく一部に感染が生じたとしても金属表面と周囲組織の結合が強固な場合は、感染部分は局所に限定されるため大きな障害には至らない。

また、人工歯根の場合、該人工歯根と周囲組織との接合が強固な場合には食カス（垢）、細菌等による歯垢（プラーク）の人工歯根の表面への付着が抑制されるため、インプラント周囲炎等を予防する。

更に上記構成を有する本発明の体内留置用具は構成する金属材料が多孔性であるため、該ポア中に種々の機能性物質（例えば凝固剤、抗凝固剤、抗菌剤等の薬剤、細胞増殖抑制または促進剤等の生理活性物質または細胞等、必要に応じて高分子化合物と組合わせて）を充填することが極めて容易になる。したがって、該機能性物質を該医療用具表面から周囲の組織中に徐放化することが可能になり、該医療用具に治癒促進、抗菌、凝血、抗凝血作用を積極的に付与することが可能である。

特に後述する異方性ポア構造を有するポーラス金属を用いる態様においては、該ポアが開放型であるため、該ポーラス金属内部に大量の機能性物質を充填し、且つ徐放化させることが、より容易になる。上記の機能性物質として細胞増殖促進物質を用いた場合には、例えば、脳動脈瘤内充填コイルの態様とした本発明の留置用器具から該物質を徐放化することにより、従来、決定的な問題であった血管内皮化の遅延を著しく促進することが可能である。

また、骨折部固定用プレート、人工歯根の態様とした本発明の留

置用器具から細胞増殖促進因子等を徐放化することにより、治癒の促進を著しく向上させることが可能である。また、機能性物質として抗菌剤等を用いた場合には、人工関節、人工歯根の大きな問題であった感染を積極的に防止することが可能である。

本発明において上記ポーラス金属のポアの方向が一方向に揃っており ($S_{max}/S_{min} \geq 2$)、且つ該方向と直角の方向のポア断面の形状が円形に近い態様では、ポーラス金属材料の強度の維持により、本発明の人工関節、骨折部固定用プレート、ネジ、人工歯根等に十分な強度を発現させることが更に容易となる。

本発明において上記ポーラス金属のポア内表面が固溶強化層またはセラミック層によって形成されている態様では、ポーラス金属の強度の更なる向上が容易となる。

本発明において上記ポーラス金属を金属-ガス系を用いて金属の熔融状態と凝固状態におけるガス原子の溶解度の差を利用して製造される態様では、ポーラス金属の強度を維持しつつ、異方性ポアを得ることが極めて容易となる。このような態様においては、更に、ポーラス金属の製造工程で金属原子とガス原子の反応によって、ポアの内表面に固溶強化層を形成することが容易となる。

本発明においては、必要に応じて、化学的気相堆積法または物理的気相堆積法により、上記ポーラス金属のポアの内表面にセラミック層を形成することも可能である。このようなポア内表面のセラミック層は、イオンプラズマ法によって形成することも可能である。

上記構成を有する本発明の一態様たるステントを用いた場合には、ステント自体の脆弱化ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制しつつ、該ステントを構成するポーラス金属のポア（細孔）中に、非金属物質を充填することが極めて容易

である。したがって、この非金属物質として、有機物等の種々の機能性物質（例えば、抗凝固剤、抗癌剤、抗菌剤等の薬剤、細胞増殖抑制または促進剤等の生理活性物質、または細胞等；必要に応じて高分子材料と組み合わせて）を充填することが極めて容易となる。他方、本発明のステントにおいては、ステントを構成するポーラス金属自体が多孔性構造を有するため、非金属物質を充填した態様であっても、高分子材料からなる場合におけるステント自体の脆弱化、ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制することが可能となる。

本発明において上記ポーラス金属のポアが開放型である態様では、該ポア内に充填された薬剤ないし生理活性物質をポーラス金属表面から徐放化することが更に容易となる。

本発明において上記ポーラス金属のポアの方が一方向に揃っており、且つ該方向と直角の方向のポア断面の形状が円形に近い態様では、ステントの強度の維持により、ポーラス金属の強度が血管壁等のリコイルを防止し得る程度に十分な強度を発現・保持することが更に容易となる。

本発明において上記ポーラス金属のポア内表面が固溶強化層またはセラミックス層によって形成されている態様では、ポーラス金属の強度の更なる向上が容易となる。

本発明において上記ポーラス金属を金属-ガス系を用いて金属の熔融状態と凝固状態におけるガス原子の溶解度の差を利用して製造される態様では、ポーラス金属の強度を維持しつつ、異方性ポアを得ることが極めて容易となる。このような態様においては、更に、ポーラス金属の製造工程で金属原子とガス原子の反応によって、ポアの内表面に固溶強化層を形成することが容易となる。

本発明においては、必要に応じて、化学的気相堆積法または物理

的気相堆積法により、上記ポーラス金属のポアの内表面にセラミックス層を形成することも可能である。このようなポア内表面のセラミックス層は、イオンプラントレーション法によって形成することも可能である。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の体内留置用具を人工関節の態様とした例を示す模式斜視図である。

図2は、本発明の体内留置用具を骨折部固定用プレートの態様とした例を示す模式平面図および模式断面図である。

図3は、本発明の体内留置用具を骨折部固定用ネジの態様とした例を示す模式斜視図である。

図4は、本発明の体内留置用具を人工歯根の態様とした例を示す模式斜視図である。

図5は、ポーラス金属のポア方向性 (S_{max}/S_{min}) 測定のための中空円筒状試料の作製方法の一例を示す模式斜視図である。

図6は、ポーラス金属のポア方向性測定のための板状試料の作製方法の一例を示す模式斜視図である。

図7は、ポーラス金属のポア方向性測定のための積層試料の作製方法の一例を示す模式斜視図である。

図8は、ポーラス金属のポア方向性測定のための測定方法の一例を示す模式断面図である。

図9は、金属-ガス法を用いて製造した「レンコン型」ポーラス銅の σ/σ_0 (相対的引張り強度) と、ポロシティとの関係の一例を示すグラフである。

図10は、線状ポーラス金属を製造するための装置の一例を示す模式断面図である。

図 1 1 は、線状ポーラス金属の態様、およびポア方向、冷却方向の関係の一例を示す模式斜視図および模式断面図である。

図 1 2 は、線状ポーラス金属を製造するための装置の他の例を示す模式断面図である。

図 1 3 は、金属ーガス法によるポーラス金属製造法における混合ガスの窒素分圧とアルゴン分圧との関係の一例を示すグラフである。

図 1 4 は、図 1 3 のグラフの一条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 1 5 は、図 1 3 のグラフの他の条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 1 6 は、図 1 3 のグラフの更に他の条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 1 7 は、図 1 3 のグラフの更に他の条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 1 8 は、本発明のステントの一態様を示す模式平面図である。

図 1 9 は、本発明のステントの他の態様を示す模式平面図である。

図 2 0 は、本発明のステントの他の態様を示す模式平面図である。

図 2 1 は、図 1 3 のグラフの一条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 2 2 は、図 1 3 のグラフの他の条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 2 3 は、図 1 3 のグラフの更に他の条件に対応して得られるポーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

図 2 4 は、図 1 3 のグラフの更に他の条件に対応して得られるポ

ーラス金属断面の顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。

上記図面において、各符号の意味は、以下の通りである。

- 2 1 … りっぱ
- 2 2 … 加熱部
- 2 3 … 混合ガス
- 2 4 … 熔融金属
- 2 5 … 冷却部
- 2 6 … 凝固ポーラス金属線
- 3 1 a … 出発原料
- 3 1 b … 熔融金属
- 3 1 c … 雰囲気
- 3 2 … りっぱ
- 3 3 … 加熱コイル
- 3 4 … 熱絶縁体
- 3 5 … 熱遮蔽板
- 3 6 … 圧力容器
- 3 7 … 注湯用ポート
- 3 8 … 鋳型
- 3 9 … 冷却部

発明を実施するための最良の形態

以下、必要に応じて図面を参照しつつ、本発明を詳細に説明する。以下の記載において量比を表す「部」および「%」は、特に断らない限り質量基準とする。

（体内留置用具）

本発明において「体内留置用具」とは、移植等の操作により、体

内に一時的または（半）永久的に留置または配置されて使用される医療用具を言う。ここに、「医療用具」とは、ヒトもしくは動物の疾病の診断、治療もしくは予防に使用されること、またはヒトもしくは動物の身体の構造もしくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている器具器械を言う。

また、「体内」とは、ヒトまたは動物の体内を言う。体内に留置する意義（例えば、体内組織の防腐・変質の防止）がある限り、体内組織のみならず死体の体内をも包含する。本発明においては、侵入、挿入等により留置用具の少なくとも一部が体内組織内に留置可能である限り、「体内」留置用具とする。

ポーラス金属の使用が効果的である限り、本発明における「医療用具」は特に制限されない。本発明における「医療用具」は、典型的な例として例えば、人工関節（図1）、骨折部固定用プレート（図2）、ネジ（図3）、ワイヤー、人工歯根（図4）、脳動脈瘤内充填コイル等を包含する。

（ステント）

本発明において、「ステント」とは、管腔の内部に一時的または半永久的に留置して該管腔の内口径を保持させるための構造体をいう。このような機能を発揮する限り、該ステントの構造の如何は特に制限されない。

本発明のステントに適用可能な形状としては、例えば、図18～20の模式展開図に示すような形状が挙げられる。図1は、いわゆる「マルチリンク」型と称されるステントの、拡張時の展開図を示す。このステントは、例えば、図18に示すような形状を針金等で形成した後、図の矢印に示すように適度に溶接することにより作製することができる。

図19は、いわゆる「パルマツツーシャツツ」型と称されるステ

ントの、拡張時の展開図を示す。このステントは、例えば、中空円筒形の金属材料を、図2に示すような展開時の形状になるようにレーザー等を用いて直接に「焼き切る」ことにより作製することができる。

図20は、いわゆる「ウィクトールGX」型と称されるステントの、拡張時の展開図を示す。このステントは、図20に示すような形状を針金等で形成した後、図18におけると同様に適度に溶接することにより作製することができる。

(多孔性構造を有する金属)

本発明のステントを構成するポーラス金属は、多孔性を有する限り特に制限されないが、以下の物性を有するものが、特に好適に使用可能である。

(多孔性構造を有する金属)

本発明の体内留置用具を構成するポーラス金属は、多孔性を有する限り特に制限されないが、以下の物性を有するものが、特に好適に使用可能である。

(ポアサイズ)

本発明の体内留置用具を構成するポーラス金属は、平均ポアサイズ(孔径)が、 $0.1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 程度、更には $0.5 \sim 500 \mu\text{m}$ 程度であることが好ましい。このようなポアサイズは、例えば、米国Porous Materials, Inc.社製の測定装置(商品名:自動パームポロメーター; Automated Perm-Porometer)を用いて好適に測定可能である。

(ポアサイズ)

本発明のステントを構成するポーラス金属は、平均ポアサイズ(孔径)が、 $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 程度、更には $1 \sim 20 \mu\text{m}$ 程度であることが好ましい。このようなポアサイズは、例えば、米国Porous M

aterials, Inc.社製の測定装置（商品名：自動パームポロメーター；Automated Perm-Porometer）を用いて好適に測定可能である。

（ポロシティ）

本発明の体内留置用具を構成するポーラス金属は、ポロシティ（多孔度ないし空隙率）が、5～80%程度、更には10～40%程度であることが好ましい。このようなポロシティは、例えば、米国 Porous Materials, Inc.社製の測定装置（商品名：自動パームポロメーター；Automated Perm-Porometer）を用いて好適に測定可能である。

（ポアの方向性）

本発明の体内留置用具を構成するポーラス金属は、ポアの方向性（ S_{max}/S_{min} ）で2以上であることが好ましい。更には、この方向性（ S_{max}/S_{min} ）は、10以上、更には20以上（特に50以上）であることが好ましい。このようなポアの方向性は、以下の方法により好適に測定可能である。

<ポア方向性の測定方法>

図5の模式斜視図に示すようなポーラス金属の軸方向に添って中空円筒形状を有するポーラス金属の筒（圧延前、ポーラス金属の内径：約3mm）を作製する。

上記で得られたポーラス金属の筒を、ポア軸方向に添って1箇所切断し、図6の模式斜視図に示すようなポーラス金属の板（厚さ：約1mm、大きさ約12mm×約20mm程度）を作製する。

上記で得られたポーラス金属の板を、ポア軸と垂直の方向に添って厚さ約1mmで切断して、ポーラス金属断片を得る。この金属断片を10枚程度並べて、エポキシ樹脂を用いて互いに接着し、図7の模式斜視図に示すようなポーラス金属断片からなるポアの方向性測定用の試料を作製する。この試料を適当な大きさ（例えば、径が

約 10 mm φ 程度の円盤) で切り出して、以下の測定に用いる。

図 8 の模式断面図に示すような装置を用いて、試料の上方に留置された水に $P = 1.33 \times 10^5 \text{ Pa}$ ($= 100 \text{ mmHg}$) の圧力を加えて、上記試料の所定面積 (例えば、径が約 7 mm φ 程度の円盤) を透過する水量を約 5 分間測定する。3 回程度測定を繰り返して、その平均を求める。

試料面 A (すなわち、ポアの方向性が最大となる方向に水が透過するような面) の測定値を S_{\max} 、試料面 B (すなわち、ポア方向性が最小となる方向に水が透過するような面) の測定値を S_{\min} として、ポア方向性 (S_{\max}/S_{\min}) を計算する。

(機械的強度)

本発明で用いるポーラス金属は、その耐久性、信頼性 (医療関係では特に重要である) の点からは、下記のような機械的強度特性を有することが好ましい。

例えば、ポーラス金属のポア方向と平行方向の引張り強度 (σ) と、ポーラス金属のポロシティがゼロの時、すなわち無垢の (ポアの無い) 時の引張り強度 (σ_0) をそれぞれ測定する。これらの相対的引張り強度 (σ/σ_0) と、該ポーラス金属のポロシティ (P%) との比 (A) を機械的強度の指標とすることができる。

$$A = \{ (\sigma / \sigma_0) / (100 - P) \} \times 100$$

本発明においては、上記式で表される A が、0.8 以上、更には 0.9 以上であることが好ましい。

(体内留置用具の態様)

ポーラス金属の使用が効果的である限り、本発明の体内留置用具の態様は、特に制限されない。本発明の体内留置用具としては、典型的には例えば、人工関節 (図 1)、骨折部固定用プレート (図 2)、ネジ (図 3)、ワイヤー、人工歯根 (図 4)、脳動脈瘤内充填

コイル等が挙げられる。

(人工関節の態様)

図1は、本発明の体内留置用具を人工関節の態様とした一例を示す模式斜視図である。この図は、いわゆるチャンレー型人工股関節の例である。この人工股関節は、高密度ポリエチレン(HDP)、超高密度ポリエチレン(UH-MWPE)等を人工軟骨として使用する骨盤側ソケット1と、大腿骨側の金属製の骨頂(ボール)部2と、金属製のステム3とからなる。この図1において、例えば、ステムとしてポーラス金属(例えば、ポーラスチタン合金)を用いた際には、母材の軽量化と衝撃力の吸収および生体との親和性が増し感染の防止、治癒の促進などの利点を得ることができる。

(骨折部修復用プレートの態様)

図2(a)および(b)は、それぞれ、本発明の体内留置用具を骨折部修復用プレートの態様とした一例を示す模式平面および模式断面図である。この図2の骨折部修復用プレートは、やや平べったい細長い部材4であって、所望の数の孔5を有する。この図2において、例えば、細長い部材4としてポーラス金属(例えば、ポーラスチタン合金)を用いた際には、衝撃力の吸収や応力の吸収により固定ネジのゆるみの防止、生体との親和性が増し感染の防止、治癒の促進などの利点を得ることができる。

(骨折部修復用ネジの態様)

図3は、本発明の体内留置用具を骨折部修復用ネジの態様とした一例を示す模式平面図である。この図3の骨折部修復用ネジは、ネジ山部6を有する柄部7を有する。この図3において、例えば、柄部7としてポーラス金属(例えば、ポーラスチタン合金)を用いた際には、衝撃力の吸収によるネジのゆるみの防止、生体との親和性の向上による感染の防止、治癒の促進などの利点を得ることができ

る。

(人工歯根の態様)

図4は、本発明の体内留置用具を人工歯根（インプラント）の態様とした一例を示す模式斜視図である。この図4の人工歯根は、歯肉10に該人工歯根を固定するためのフィクスチャー11と、かみ合わせを支えるアバットメント12と、ヒトの歯の形に準じた形状の上部構造13とを有する。この図4において、例えば、アバットメントとしてポーラス金属（例えば、ポーラスチタン合金）を用いた際には、歯肉線維との強固な結合による感染の防止、治癒の促進などの利点を得ることができる。

(ポーラス金属の製造方法)

上記した特性を有するポーラス金属を製造可能な限り、その製造法は特に制限されない。一般に、ポーラス金属の製造法としては、以下に述べるような鋳造法、メッキ法、粉末冶金法、スパッタ堆積法等の方法が開発されている。

鋳造法

鋳造法には溶湯発泡法、粒子間浸透法、インベストメント鋳造法等がある。溶湯発泡法には不活性ガスや炭酸ガスを熔融金属中に注入し攪拌し発泡させ凝固する物理的な方法と、チタン水素化合物やジルコニウム水素化合物等の発泡剤を熔融金属に添加し水素化合物の分解反応によって生ずる水素ガスによって発泡させ凝固する化学的な方法がある。これらの方法により得られる多孔性構造は独立したポアから成り立つ傾向が強く、異方性ポアを有するポーラス金属を得ることは比較的困難である。

粒子間浸透法は、鋳型に詰め込んだ小球の間隙に熔融金属をしみ込ませて凝固させる方法であり、該小球には中空ガラス球や塩化ナトリウムを用いることが多い。塩化ナトリウムからなる小球は、凝

固後に水で溶かし出すことができる。他方、インベストメント鑄造法においては、ポリウレタンフォームの空隙部分を耐火物のスラリーで充填し乾燥した後、焼成して鑄型を作製する。そこに熔融金属を減圧鑄造した後、鑄型を除去してポーラス金属を作製する。

粒子間浸透法またはインベストメント鑄造法は大きな孔径を有するポーラス金属を製造することができるが、本発明のステントに好適なポーラス金属の孔径、即ち数 μm ～数十 μm の小さな孔径のポーラス金属を作製することは比較的困難である。また上記の方法で作製したポーラス金属はポアがランダムとなり機械的物性が低下する傾向が強く、得られたポーラス金属のステントへの加工は比較的困難である。

メッキ法

ポリウレタンフォームの骨格の表面にグラファイト等を化学的方法によりコーティングし、これを陰極とする。この陰極に、電解浴槽内においてニッケル等をメッキした後、ポリウレタンフォームを焼成除去してポーラス金属を作製する。この方法に於いても、本発明に好適な孔径を有し、且つ機械的強度の良好なポーラス金属の作製は比較的困難である。

粉末冶金法

有機媒体と金属粉末のスラリーに発泡剤を混合し発泡させ固化した後、焼成するスラリー発泡法、HIP（熱間静水圧処理）やCIP（冷間等方加工処理）せずに常圧で金属粉体を焼結する常圧焼結法、ポリウレタンフォームを金属粉末のスラリー中に浸漬し、乾燥させた後、ポリウレタンフォームを熱分解させ焼結処理するスポンジ法等がある。

スパッタ堆積法

スパッタリング法を用いて、不活性ガス中で水冷した基板上に金

属をスパッタ堆積させ、薄膜を合成させる。このような薄膜には、通常20～2000ppm程度の不活性ガスが混入している。該薄膜を融点直下で加熱すると、混合ガス原子によるバブルが形成されて成長し、加熱によってバブル体積が増大することにより発泡金属が形成される。

以上、種々のポーラス金属または発泡金属の製造法について概観したが、他の新しい方法として、後述する金属-ガス法がある。

本発明の体内留置用具用ポーラス金属に好適に使用可能な開放型ポアが容易に得られる点、または孔径の均一性、ポアの方向性および数 μm ～数百 μm の小さな孔径の制御が容易である等の点からは、上記した種々の方法のうち金属-ガス法が特に好適に使用可能である。

更に、この金属-ガス法により得られるポーラス金属に対しては、開放型であり且つ異方性ポアの付与が容易である。このようなポアの特徴を活かすことにより、機械的強度を維持したまま軽量化を達成することができる。更に前にも述べたように体内組織が該ポア中に侵入することが可能になり金属材料と周囲組織との間に強固の結合層が得られる。更に機能性物質（薬剤ないし生理活性物質等）をポア内に充填することにより、徐放化機能の付与が容易となり、治癒の促進、抗菌性等の機能を本発明の留置用具に付与することが可能になる。

（金属-ガス法）

以下に、本発明に最も好適に使用可能な多孔性構造の付与方法（金属-ガス法）を記述する。

この方法においては、金属-ガス系を用いて、金属の熔融状態と凝固状態におけるガス原子の溶解度の差を利用してポーラス金属を作製する（特開平10-88254号、特願平10-227624

号、特願平11-42575号、特願平11-195260号；生産と技術、第51巻、第3号、第60頁（1999）。金属をガス（水素、酸素または窒素等）雰囲気中で溶融すると、多量のガス原子が解離し金属中に溶解する。その後、この溶融金属を凝固させると、過飽和ガス原子が析出し、金属内にポアが形成される。金属をガス雰囲気中で溶融する際のガス圧を増加させると、ガス原子の溶融金属中への溶解度が増大して、ポロシティも増大する。

一方、溶融金属の冷却の速度および冷却方式により、孔径およびポアの方向の制御がそれぞれ可能である。この方法においてはポア形成が過飽和ガス原子の析出に基づくため、例えば、ポーラス金属のポア断面の形状をほぼ円形とすることが極めて容易である。このようなほぼ円形ポア断面を有するポーラス金属においては、（不定形のポア断面形状を有する従来のポーラス金属とは異なり）変形時にポアの周囲に応力集中が起こらず、引張応力を付加した場合に、応力を実質的な断面積で割った「比強度」は、ポロシティに依存しないことが実証されている（例えば、文献S. K. Hyun et al. "Mechanical properties of porous copper fabricated by unidirectional solidification under high pressure hydrogen", Proceedings of the International Conference on Solid-Solid Phase Transformation '99 (JIMIC-3), p. 341, edited by M. Koiwa et al., The Japan Institute of Materials, 1999を参照）。換言すれば、ほぼ円形ポア断面を有するポーラス金属のポロシティをある程度増大させても、該ポーラス金属の機械的強度の維持が容易である。

金属-ガス法によるポーラス金属のポアは、開放型ポア（すなわち、ポアの開口がポーラス金属の表面にある）とすることが容易である。このような開放型ポアを有するポーラス金属は、従来のポー

ラス金属と異なり、薬剤ないし生理活性物質を該ポア内に充填し徐放化することが容易である。

金属ーガス法によるポーラス金属のポアは、該ポアの方が軸方向に揃っているポア形状、即ち、いわゆる「レンコン型ポア」とすることも容易である。このような「レンコン型ポア」は、無垢の（ポアの無い）棒状試料に比べて、むしろ、ねじり強度や軸方向圧縮強度が大きいことが実証されている（例えば、文献「機械設計のための材料選定」、149～153頁、金子純一・大塚正久訳、内田老鶴圃出版、1997年を参照）。

更に、本発明者の実験によれば、この金属ーガス法を用いて作製したポーラス銅（ポロシティが約30%）の引張り強度は20～30%の低下にとどまるのに対して、前述した粉末冶金法によって約30%のポロシティのポーラス銅を作製した場合には、引張り強度は60～90%も低下する傾向があることが見出されている。図9は、金属ーガス法を用いて製造した「レンコン型」ポーラス銅の σ/σ_0 （相対的引張り強度）と、ポロシティとの関係の一例を示すグラフである。このグラフから明らかなように、従来の焼結金属ないし発泡金属に比べて、上記「レンコン型」ポーラス銅は、同じポロシティにおける強度に優れている。

（ポーラス金属の材質）

上記した特性を有するポーラス金属を製造可能な限り、ポーラス金属の材質は特に制限されない。本発明においては、例えば、鉄、ニッケル、アルミニウム、銅、マグネシウム、コバルト、タングステン、マンガン、クロム、ベリリウム、チタン、銀、金とその合金（中嶋英雄、“ポーラス金属の創製と応用”、マテリアルインテグレーション12, 37, 1999）が挙げられる。ステントの材料として好適に使用可能であるステンレススチールおよびニチノール

等も、例えば金属-ガス法を用いてポーラス化が可能である。

(ポーラス金属のポア内表面)

本発明においては、ポーラス金属のポア内表面に、必要に応じて改質層(例えば、固溶強化層またはセラミック層)を形成してもよい。例えば、改質層を用いてポーラス金属のポア内表面の硬度を高めることにより、該ポーラス金属の強度(引張り強度、圧縮強度、曲げ強度等)を著しく向上させることが可能である。

このようなポーラス金属のポア内表面の改質層の形成方法としては、以下の2通りの方法が好適に使用可能である。

(1) 上述したように、本発明においてポーラス金属は、例えば金属-ガス系に於いて金属の熔融状態と凝固状態のガス原子の溶解度の差を利用して製造することができる(金属-ガス法)。この態様においては、熔融金属を冷却し凝固すると水素、酸素、窒素等のガス原子の金属中への溶解度が減少しガス相と金属相が分離しポアが形成されるが、この際、微量のガス原子をポアの内壁から金属内部に拡散させることにより、固溶強化層を容易に形成できる。固溶強化層を形成することにより、ポアの内表面の硬度等が向上させることが出来る。

(2) 本発明のポーラス金属を種々の方法(例えば、金属-ガス法)によって作製した後に、必要に応じて、公知のセラミック形成法により、ポーラス金属のポアの内表面にセラミック層を形成することができる。このようなセラミック形成法としては、化学的気相堆積法(chemical vapor deposition)または物理的気相堆積法(physical vapor deposition; 例えばイオンプラントレーション法)が好適に使用可能である。

ポア内表面の硬度を高めることを目的としては、チタンナイトライド(TiN)またはチタンカーバイド(TiC)等のセラミック

層の形成が有効である。例えばイオンプレーティング法により、チタンを蒸発源として、窒素またはアセチレン等を反応ガス元素として用いることにより、TiNまたはTiCをポーラス金属の内表面に形成することが可能である。このようなセラミック層をポーラス金属の内表面に形成する際には、例えば、気相堆積条件をコントロールすることにより、セラミック層の膜厚は100Å（オングストローム）～数μmの範囲で制御することが可能である。

（ポーラス金属を用いた体内留置用具の作製）

上記したポーラス金属に体内留置用具形状を付与する方法は特に制限されず、公知の方法を使用可能である。

例えば、上記した金属-ガス法を用いる態様においては、熔融した金属材料中にガスを溶解させた後、凝固させて固体に相変態させる過程において過飽和の該ガスが固相内に析出されるという性質を利用してポーラス金属を作製して体内留置用具母材として用いる。

該ポーラス金属を用いて体内留置用具を作製する方法としては、例えば線状ポーラス金属を用いる方法、板状または棒状のポーラス金属から切削加工により希望する形状に仕上げる等の方法がある。前者からは骨折部固定用ワイヤー、脳動脈瘤結紮用クリップ、脳動脈瘤充填用コイル等がまた、後者の方法によって骨折部固定用プレート、ネジ、人工歯根等がそれぞれ作製できる。

（体内留置用具のポーラス金属を用いた部分）

本発明の体内留置用具を構成する金属部分の全部または一部は、基本的に、ポーラス金属で構成することが可能である。体内留置用具の下記態様において、ポーラス金属で構成することが特に好適な部分を例示すれば、以下の通りである。

人工関節（図1の態様、等）：金属製のステム部分3

骨折部固定用プレート（図2の態様、等）：プレートの本体4

骨折部固定用ネジ（図 2 の態様、等）：ネジ山部 6 を有するネジ本体 7

骨折部固定用ワイヤー：ワイヤー本体

人工歯根（図 3 の態様、等）：フィクスチャー 11 とアバットメント 12

脳動脈瘤結紮用クリップ：クリップ本体

脳動脈瘤充填用コイル：コイル本体

（ポーラス金属を用いたステントの作製）

上記したポーラス金属にステント形状を付与する方法は特に制限されず、公知の方法を使用可能である。

例えば、上記した金属-ガス法を用いる態様においては、熔融した金属材料中にガスを溶解させた後、凝固させて固体に相変態させる過程において過飽和の該ガスが固相内に析出されるという性質を利用してポーラス金属を作製してステント母材として用いる。

該ポーラス金属を用いてステントを作製する方法としては、例えば線状ポーラス金属を用いる方法、円筒形ポーラス金属から切削加工により希望する形状に仕上げる等の方法がある。前者からはコイルステント、後者からはスロットィッドチューブステントがそれぞれ作製される。

（線状ポーラス金属の作製方法）

図 10 は、線状ポーラス金属を作製するための装置の一例を示す模式断面図である。

図 10 を参照して、ノズル 21 a を有するセラミックろつぼ 21 の中にステンレス鋼、タンタル、チタン、チタンとニッケルの合金（ニチノール）等の素材を充填して、高周波加熱 22 等の手段で周辺から熱を与えて加熱熔融する。その際、雰囲気には水素、酸素、窒素またはそれらとアルゴンやヘリウム等の不活性ガスとの混合ガ

ス 2 3 を用いて、溶融した金属（または合金） 2 4 に、水素、酸素、または窒素ガス原子を溶解させる。その後、るつぼ 2 1 に若干の圧力を負荷してノズル 2 1 a から溶融金属を流出させ、該ノズル 2 1 a の下部に設置された冷却部 2 5 に接触させることによって、ノズルを介して放出された線状溶融金属の形状を保持したまま、該溶融金属を所定の凝固速度で凝固させて細線 2 6 を製造する。ノズル 2 1 a の口径を小さくすることにより、かなり長い細線 2 6 を製造することが可能である。ノズルの口径を変えることによって、容易にポーラス金属細線 2 6 の太さを変えることができる。また、冷却部に循環させる冷却媒体の温度と流量を制御することによって、または冷却部 2 5 に加熱部を設置することによって、凝固速度を制御することが可能であり、それによってポアのサイズ、長さ（ポアのアスペクト比）、ポロシティ、線状母線とのポア成長方向とのなす角度等を自由に制御することができる。このようにして生成されたポーラス金属細線 2 6 の表面は極端に冷却速度が大きいため、通常、該細線の表面ではポアを生成することができず、ノンポーラスの表面を形成している。そのために、必要に応じて、酸溶液による腐食エッチング等の化学的研磨方法、または、サンドポリッシング、機械切削等の物理的、機械的研磨方法等により細線のノンポーラス表面を除去してもよい。

このような処理をした後のポーラス金属細線 2 6 の最終形状は、例えば、図 1 1 に示したように、表面にはポアが露出し細線母線の方向にやや傾斜を有しながら成長しているものとなる。その細線 2 6 の表面を平滑にするために、必要に応じて線引き塑性加工を行い一定の均一な直径を有する細線に成型してもよい。この処理は単に太さを均一にするためだけでなく、細線 2 6 に新たに塑性を導入することによって、結晶粒を微細化することができ、更に、塑性ひ

ずみの導入によって細線の強度を強化することができるという利点を有している。

(板状または棒状ポーラス金属の作製方法)

図12は、円筒状ポーラス金属の作製装置の一例を示す模式断面図である。図12を参照して、セラミックのるつぼ32に、ステンレス鋼、タンタル、チタン、チタンとニッケルの合金(ニチノール)等の出発原料31aを充填して、高周波加熱コイル33等の手段で周辺から熱を与えて加熱溶融する。このるつぼ32は、熱絶縁体34、熱遮蔽板35、および圧力容器36により囲まれている。

上記した出発原料31aを加熱溶融する際、雰囲気31cとして、水素、酸素、窒素またはそれらとアルゴンやヘリウム等の不活性ガスとの混合ガスを用いて溶融金属(または合金)31bに水素、酸素、または窒素ガス原子を溶解させる。その後、装置を90度だけ傾けて溶融金属31bを、注湯用ロート37を介して、鑄型38中に注入する。その鑄型38の底面部分には冷却部39が設置されているので、溶融金属の凝固は底面(冷却部39側)から上方(注湯用ロート37側)に向かって進行する。すなわち、このような装置を用いることにより、溶融金属の凝固として、上方に向かう「一方向凝固」を起こさせることができる。このような一方向凝固においては、凝固速度、雰囲気ガス圧力を制御することによってポアのサイズ、長さ、ポロシティ等を変えることが極めて容易である。

このようにして作製した上記の素材のバルクポーラス金属を、例えば、板状または棒状に切り出し切削および塑性加工する。この場合、必要に応じて、バルクポーラス金属、または、板状または棒状に切り出した段階で圧延を施して塑性加工を加え結晶粒の微細化や塑性ひずみによる母材の強化をさせることも可能である。

また、上述したように、上記のポーラス金属の製造過程(金属-

ガス法)においては、通常、酸素または窒素等のガス原子が金属と反応しポーラス金属のポア内表面に固溶酸素または窒素の富化層を形成するため、ポア内表面硬度が向上し、全体として強度が高いポーラス金属が容易に得られる。

更に、上記の方法でポーラス金属を作製した後、必要に応じて、化学的気相堆積法または物理的気相堆積法（イオンプラントレーション法等）を用いて該ポーラス金属のポアの内表面に優れた硬度を有するチタンナイトライドまたはチタンカーバイド等のセラミック層を形成させることにより、更に機械的物性に優れたポーラス金属を得ることもできる。

図13のグラフに示すように、上記金属-ガス法を用いた場合には、ポーラス金属中のポアの育成量および形態即ち、ポアの方向、サイズ、ポロシティ等の形成は、熔融温度、熔融ガス圧力、凝固ガス圧力、冷却温度、凝固冷却速度、不活性ガスとの混合体積比・圧力等のパラメーターを自由に正確に制御して、決定することができる。図13のグラフは、約1650℃に熔融した鉄に窒素ガスをそれぞれ所定の窒素とアルゴンの混合ガスの圧力下で凝固させて、一方方向の多芯状ポアを作製したポーラス鉄のポロシティ(%)と窒素ガス分圧($P-N_2$)およびアルゴンガス分圧($P-Ar$)との関係で表している。

図14～17は、図13のグラフに示した窒素ガス分圧とアルゴンガス分圧の比によってそれぞれ得られたポーラス鉄の横断面の光学顕微鏡写真（倍率：2.6倍）である。これらの図を見れば、窒素ガス分圧とアルゴンガス分圧の比によってポロシティが変化し、窒素ガスの圧力がアルゴンガスの圧力に対して、相対的に増大するとポロシティが増大することが理解できよう。

（非金属物質）

上記したポーラス金属からなる本発明の体内留置用具には、必要に応じて、種々の非金属物質を充填することができる。このような非金属物質として、種々の機能を発揮することが可能な機能性材料を用い、ポア内に担持および／または徐放化させることにより、体内留置用具に有用な機能を付与することができる。

ポーラス金属からなる本発明の体内留置用具の機能を実質的に阻害しない限り、ポーラス金属のポア内に充填すべき非金属物質は特に制限されない。ポア内への充填の容易性ないし機能性の付与が容易な点からは、該非金属物質は有機物を含むことが好ましい。

このような有機物としては、例えば、薬剤ないし生理活性物質が挙げられる。該有機物をポーラス金属のポア内に充填することにより、本発明の体内留置用具に薬剤ないし生理活性物質を担持および／または徐放化させることができる。ポア内に充填すべき薬剤ないし生理活性物質は特に制限されず、公知の薬剤ないし生理活性物質の一種以上を適宜選択ないし組合せて使用可能である。

このような薬剤ないし生理活性物質としては、例えば、血栓形成抑制、血栓溶解、血小板粘着・凝集抑制、感染防止、抗癌性、繊維芽細胞／平滑筋細胞等の増殖抑制能、血管内皮細胞等の増殖促進能等を有する物質が挙げられる。

(細胞)

骨折部固定用プレートまたは人工歯根等には、必要に応じて患者自身の骨細胞等が好適に使用可能である。また、動脈瘤内充填コイル等の場合には血管内皮化を促進するために血管内皮細胞または血管内皮細胞に分化可能な幹細胞等が好適に使用可能である。

(高分子材料)

ポーラス金属からなる本発明の体内留置用具中のポア内に上記した薬剤ないし生理活性物質を充填する態様において、これらを所望

の溶出速度で所定の期間、放出させるためには、薬剤ないし生理活性物質と、高分子材料とを組合せることが好ましい。充填すべき薬剤ないし生理活性物質の血中への溶解性、分子量、生理活性濃度、放出期間等によって好適な高分子材料を選択することが可能である。

本発明において、このような目的に好適な高分子材料の一つとして、生分解性を有する高分子材料が挙げられる。該生分解性高分子材料としては、例えばポリグリコール酸、ポリ乳酸、各種ポリラクトン等に代表される生分解性ポリエステルが挙げられる。また、高分子材料内部に組み込まれた薬剤ないし生理活性物質が材料表面から溶出するためには多孔性の高分子材料、特にハイドロゲル（内部に保持されるべき含水液体を実質的に失った、いわゆる「キセロゲル」の状態をも含む）ないしハイドロゲル形成性の高分子が好適に使用可能である。該ハイドロゲルとしては、例えば、コラーゲンゲル、ゼラチンゲル、フィブリンゲル、マトリゲル、アルギン酸ゲル、キトサンゲル、ヒアルロン酸ゲル等の天然高分子ゲルおよび各種合成高分子ハイドロゲルが挙げられる。

一方、細胞（例えば、骨形成を促進するため骨細胞または血管内皮化を促進するための血管内皮細胞等）の固定化高分子材料としては、高分子材料内部の細胞の活性が維持されかつ分裂、増殖できるように栄養の補給および老廃物の除去が容易なことが極めて好ましい。この点からは、細胞の固定化用高分子材料としてハイドロゲルが特に好適に使用可能である。特に、上記した天然物ハイドロゲル、および低温で溶液状態で、高温でゲル状態になる昇温時ゲル化型熱可逆性ハイドロゲル (Yoshioka, H. et al, "Preparation of poly (N-isopropylacrylamide)-block-poly (ethylene glycol) and calorimetric analysis of its aqueous solution", J. Mac

romol. Scis., 31, 109, 1994) が極めて好適である。(ポーラス金属のポア内への非金属物質の充填法)

本発明のポーラス金属からなる体内留置用具のポア内に非金属物質(例えば、薬剤、生理活性物質または細胞)を、必要に応じて高分子材料と組み合わせて充填する方法は特に制限されず、公知の方法から適宜選択ないし組み合わせて用いることが可能である。例えば、薬剤ないし生理活性物質を高分子材料と組み合わせる方法としては、両者を水または有機溶媒中に溶解または分散させた混合液を作製し、該混合液中に本発明のポーラス金属からなる体内留置用具を浸漬する方法が最も一般的に実施可能である。この場合、例えば、陰圧下に該体内留置用具のポア内の空気と混合液の置換を行い、該体内留置用具を取り出し乾燥し水または有機溶媒を除去することにより、ポーラス金属からなる体内留置用具のポア内に非金属物質を充填できる。

一方、細胞等と上記したハイドロゲルと組み合わせる方法としては、例えばコラーゲンの場合は、ハイドロゲル形成性の高分子を含む溶液中に細胞を分散させ、該分散液を体内留置用具のポア内に導入した後、pHまたは温度を変化させることによって、ハイドロゲル形成性の高分子をゲル化させ該細胞をゲル内に固定化することができる。アルギン酸ゲルの場合にはアルギン酸ソーダーの培地溶液に細胞を分散させ、該分散液を体内留置用具のポア内に導入した後、例えば、濃厚塩化カルシウム液と接触させることにより、アルギン酸ソーダーをゲル化させ該細胞を該ポア内に固定化することができる。

また、上述した昇温時ゲル化型熱可逆性ハイドロゲルの場合には、低温時のハイドロゲル形成性高分子の溶解した溶液状態で細胞を分散させ、該細胞分散液を体内留置用具のポア内に充填した後、温

度を高めて該ハイドロゲル形成性高分子をゲル化させることによって、細胞を固定化することが可能である。該昇温時ゲル化型熱可逆性ハイドロゲルのゾルーゲル転移温度は細胞の生理的温度範囲内であることが好ましい。

産業上の利用可能性

上述したように本発明の体内留置用具は、これを構成するポーラス金属材料が多孔性であるため優れた強度と軽量性を有するのみならず、体内組織との接触面積が著しく増加するため十分な接合強度を容易に得ることができる。

更に、上記した異方性ポアの構造を有するポーラス金属を用いる本発明の態様においては、体内留置用具が優れた機械的強度を有するのみならず、体内硬組織と同様の靱性を示すことが容易となる。

更に上記構成を有する本発明の体内留置用具は、これを構成する金属材料が多孔性であるため（特に、上記異方性ポアの構造の場合には）内部に体内組織が侵入し易く、更に金属材料と周囲の体内組織との結合を強固することが容易である。この場合、体内組織が該ポア内に侵入できるようにポアのサイズを制御することができるため、該ポアの大きさによって体内組織の侵入度合を制御することが可能である。このように留置用具を強固に体内に保持させた場合には、接合部で発生する可能性のある感染を有効に防止することができる。

また、本発明のポーラス金属のポア内に各種の生理活性物質を担持させ徐放化することも容易であり、これによって本発明の体内留置用具に高い機能（例えば治癒促進作用、抗菌作用、抗血栓作用、血栓形成作用等）を付与することが可能になる。

上述したように本発明により得られる優れた機械的物性を有する

ポーラス金属によって形成されたステントは、ステント自体の脆弱化ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制しつつ、該ステントを構成するポーラス金属のポア（細孔）中に、非金属物質を充填することが極めて容易である。したがって、この非金属物質として、有機物等の種々の機能性物質を充填することにより、本発明の体内留置用具（ステント等）全体に所望の機能を付与することが極めて容易となる。本発明においては、ステントを構成するポーラス金属自体が多孔性構造を有するため、該ステントに非金属物質を充填した態様であっても、高分子材料からなる場合におけるようなステント自体の脆弱化、ないしコーティング物質のステント本体からの剥離を出来る限り抑制することが可能となる。

更に、ポーラス金属のポア内に薬剤、生理活性物質を高分子材料に担持した状態で充填した態様においては、該ポアからこれらの物質を徐放化させることが可能になる。または該ポア内に血管内皮細胞または幹細胞をハイドロゲル等に担持した状態で充填することも可能である。したがって、このような態様によれば、従来のステントの留置初期の血栓形成および留置後期の血管内膜の過剰増殖による再狭窄または再閉塞といった問題を解消することができる。

更に、本発明のポーラス金属を金属—ガス系に於ける金属の熔融状態と凝固状態のガス原子の溶解度の差を利用して製造する態様においては、開放型ポア、方向性が揃ったポア、および／又は内表面に優れた硬度を有する固溶強化層またはセラミックス層が形成されているポア、等を容易に得ることができる。したがって、該ポーラス金属から形成されるステントとして、機械的特性に優れ、血管壁等のリコイルを防止しかつ血管壁等の繰り返し伸縮運動に対する優れた耐久性を示すステントを容易に得ることができる。

請 求 の 範 囲

1. その少なくとも一部に金属部分を含む体内留置用具であって、該金属部分の少なくとも一部がポーラス金属を含む体内留置用具。
2. 前記ポーラス金属が異方性のポア（細孔）を有する請求項1に記載の体内留置用具。
3. 前記ポーラス金属が、ポア方向性を示す最大値／最小値の比（ S_{max}/S_{min} ）で2以上の異方性ポアを有する請求項2に記載の体内留置用具。
4. 前記ポーラス金属のポアが、主として開放型ポアである請求項2または3に記載の体内留置用具。
5. 前記ポーラス金属のポアの方向が一方向に揃っている請求項2～4のいずれかに記載の体内留置用具。
6. 前記ポーラス金属の方向と直交するポア断面の形状が、ほぼ円形である2～5のいずれかに記載の体内留置用具。
7. 前記ポーラス金属のポアの内表面が、固溶強化層またはセラミック層からなる請求項1～6のいずれかに記載の体内留置用具。
8. 前記ポーラス金属のポア内に非金属物質が充填されている請求項1～6のいずれかに記載の体内留置用具。
9. 前記非金属物質が、薬剤、生理活性物質、または細胞である請求項8に記載の体内留置用具。
10. 前記非金属物質が、高分子材料と組み合わせられた状態で充填されている請求項8または9に記載の体内留置用具。
11. 前記ポーラス金属が、金属－ガス法を用いて金属の熔融状態と凝固状態におけるガス原子の溶解度の差を利用して製造される請求項1～10のいずれかに記載の体内留置用医療用。

12. 前記ポーラス金属のポアの内表面が固溶強化層であり、該固溶強化層が、ポーラス金属を製造する工程で該金属原子とガス原子の反応によって形成される請求項11に記載の体内留置用具。

13. 前記ポーラス金属のポアの内表面がセラミック層であり、該セラミック層が化学的気相堆積法または物理的気相堆積法によって形成される請求項7に記載の体内留置用具。

14. 前記ポーラス金属のポアの内表面がセラミック層であり、該セラミック層がイオンプラントレーション法によって形成される請求項7に記載の体内留置用具。

15. 前記体内留置用具が人工骨、骨折部固定用プレート、骨折部固定用ネジ、骨折部固定用ワイヤー及び人工歯根から選ばれる硬組織中への留置用具の形態である請求項1～14のいずれかに記載の体内留置用具。

16. 前記体内留置用具が、脳動脈瘤結紮用クリップ及び脳動脈瘤内充填用コイルから選ばれる脳動脈内留置用具の形態である請求項1～14のいずれかに記載の体内留置用具。

17. 前記体内留置用具が、ステントの形態である請求項1～14のいずれかに記載の体内留置用具。

Fig.1

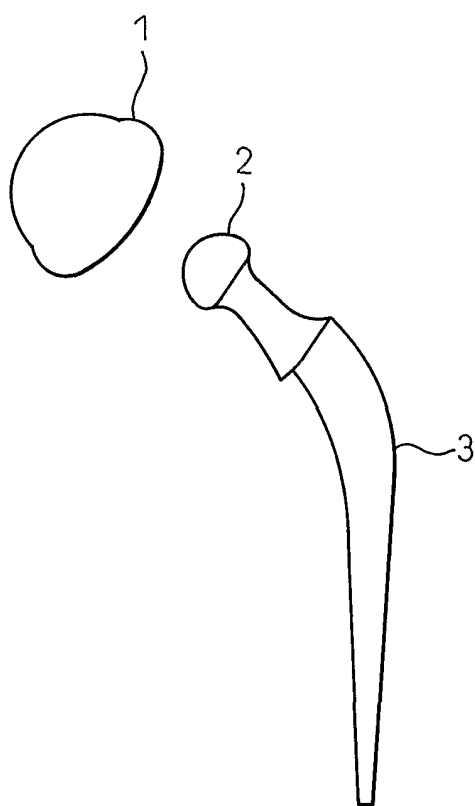


Fig.2

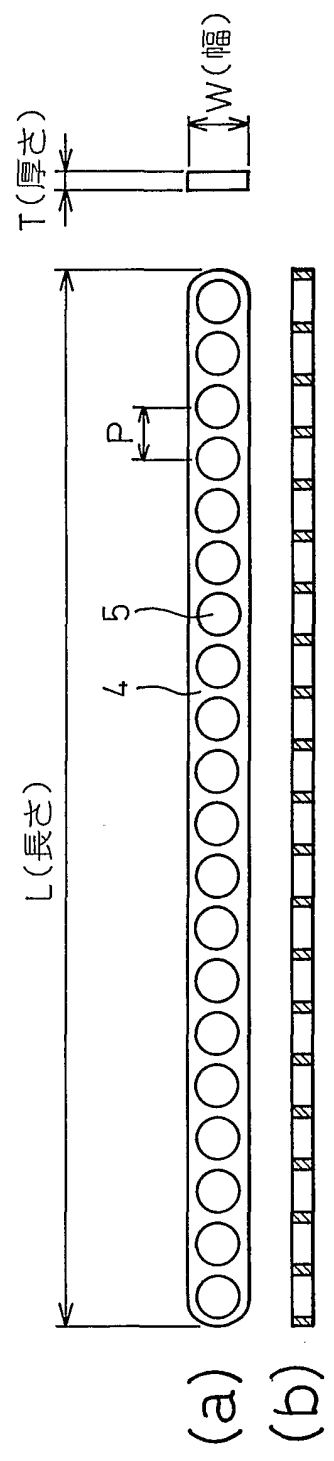


Fig.3

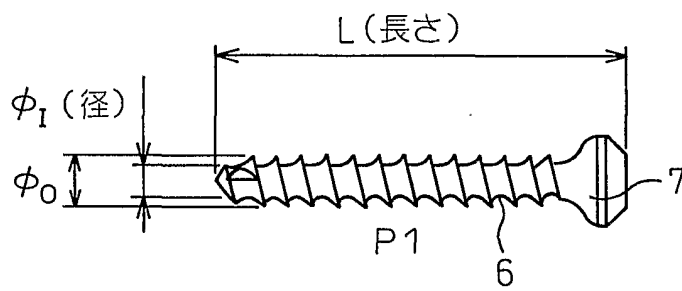


Fig.4

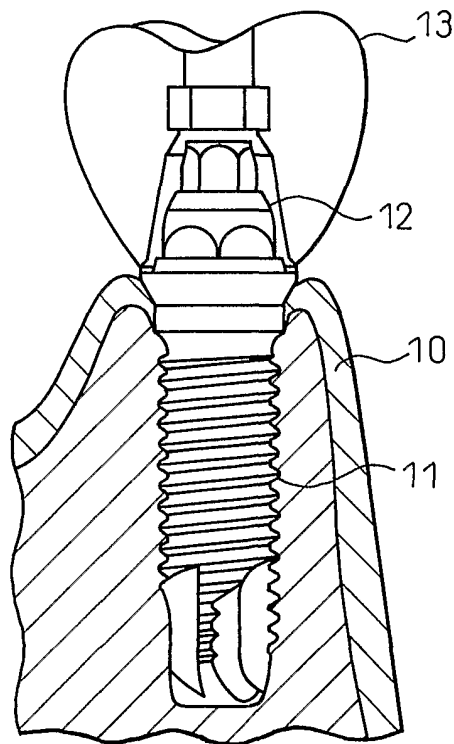


Fig. 5

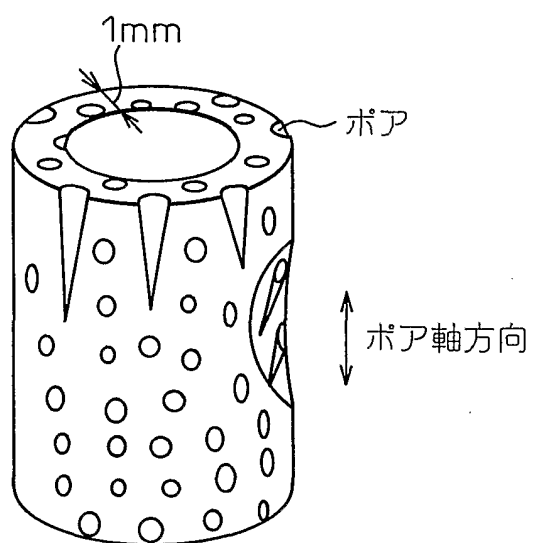


Fig. 6

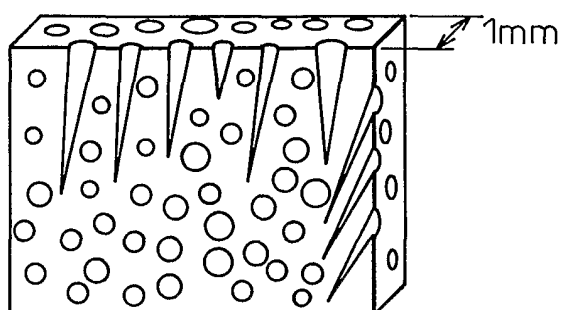


Fig.7

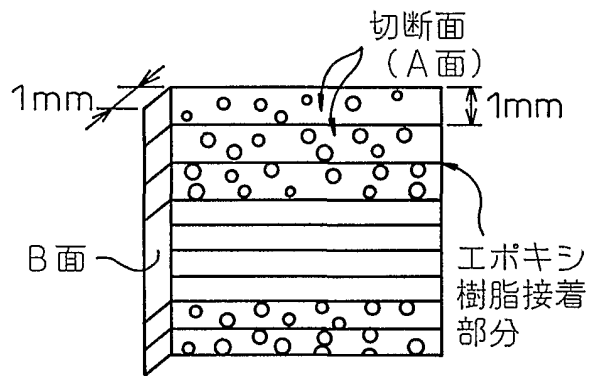


Fig.8

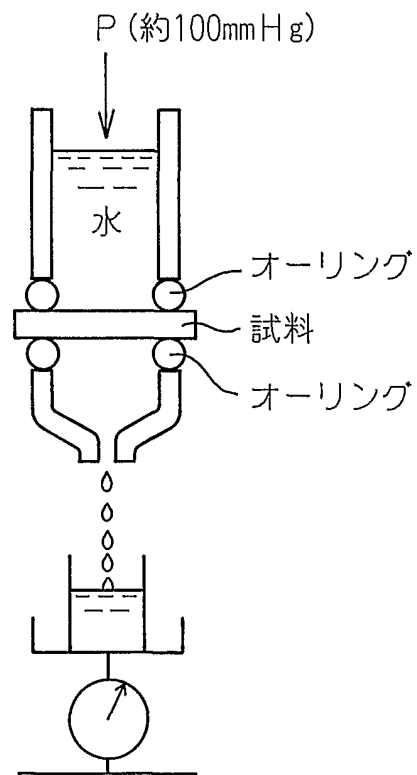
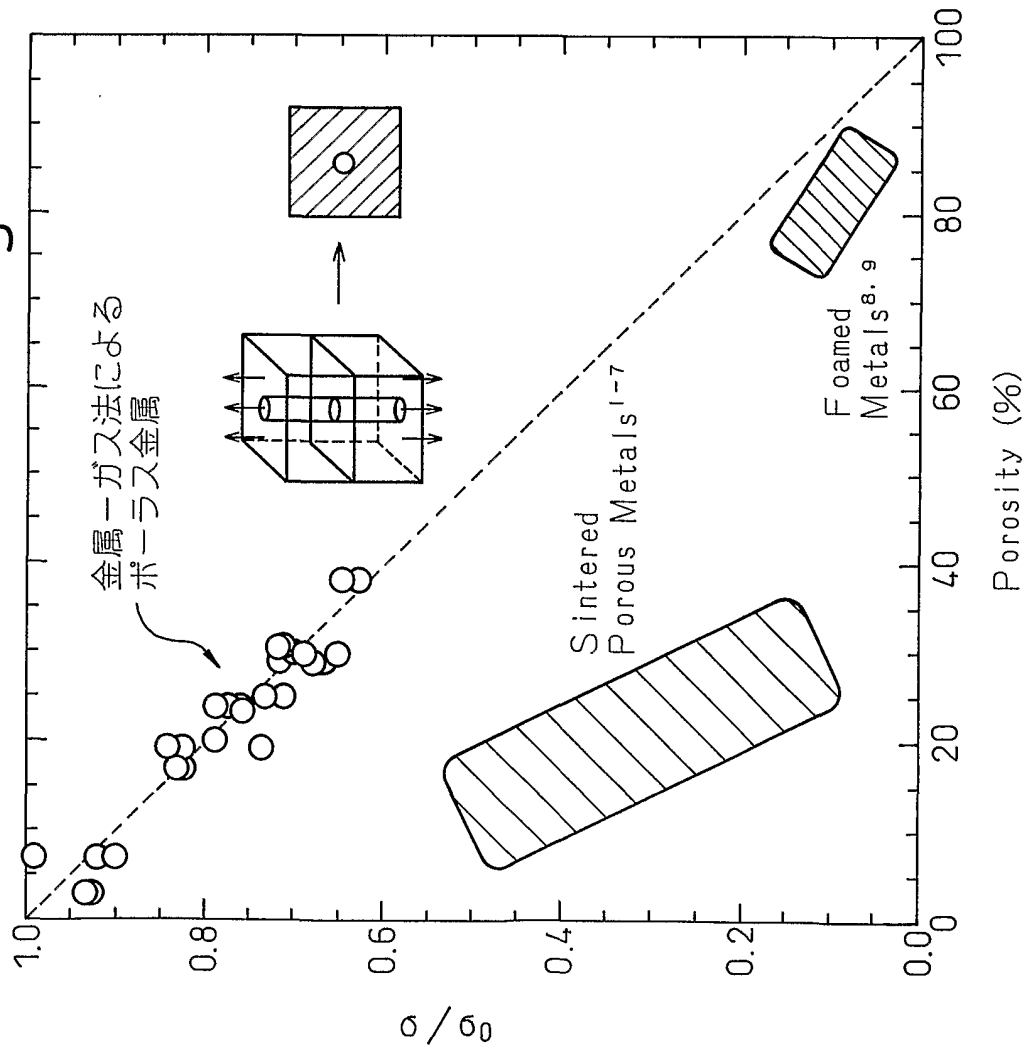


Fig.9



1. V. Gallina (1968)
2. R. Haynes (1971)
3. A. Salak (1974)
4. V. A. Tracey (1976)
5. R. M. German (1977)
6. T. J. Griffith (1979)
7. R. P. Baron (1998)
8. P. H. Thornton (1975)
9. Y. Sugimara (1997)

Fig.10

線状ポーラス金属の製造装置

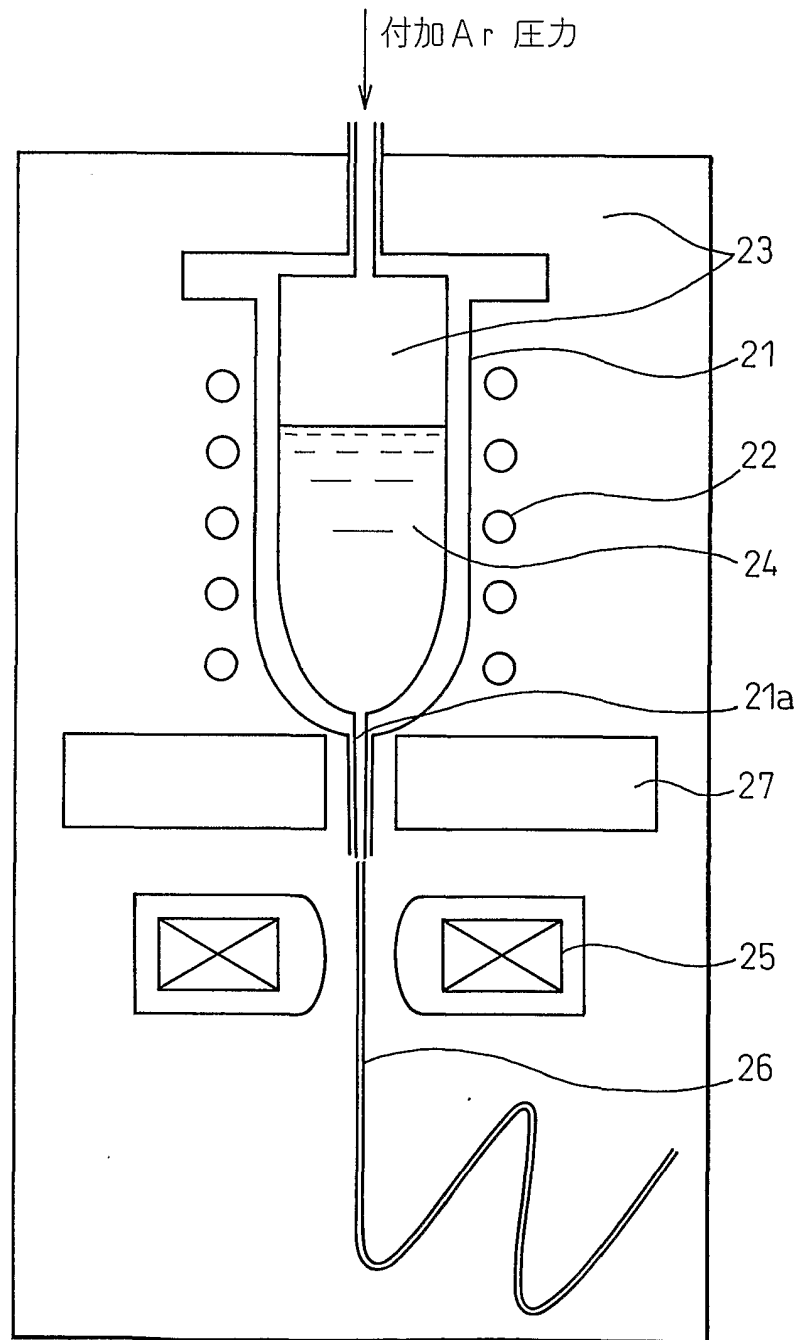


Fig.11
線状ポーラス金属の模式図

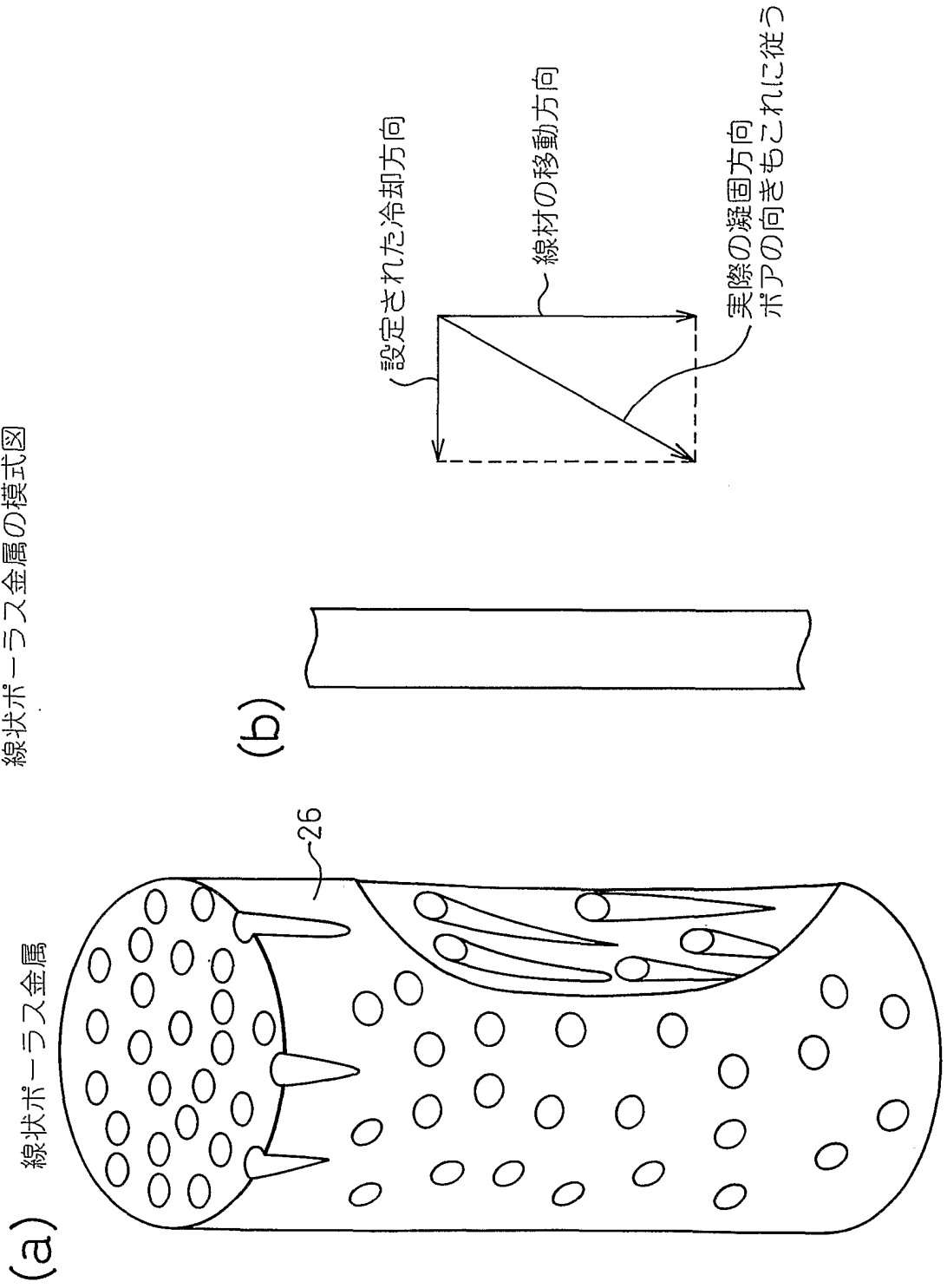


Fig.12

円筒状ポーラス金属の製造装置

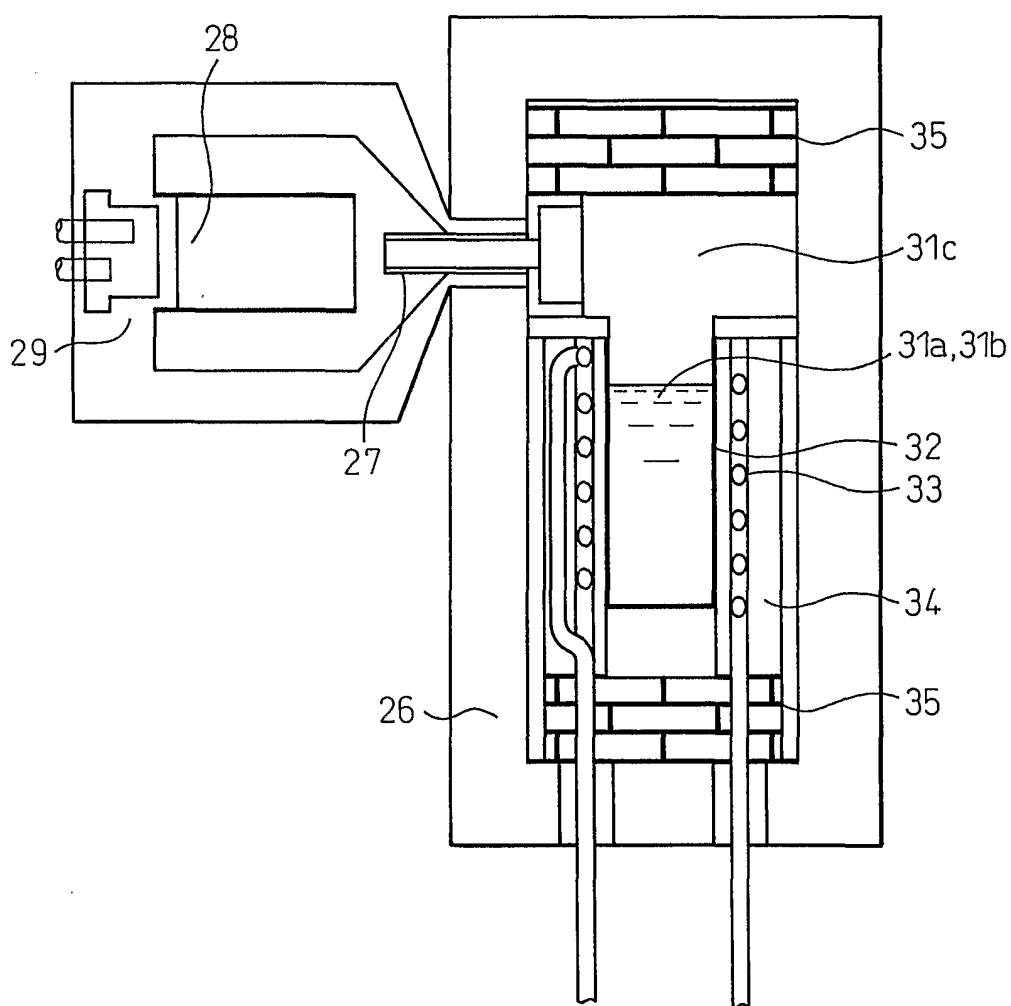


Fig.13

混合ガスの窒素分圧とアルゴン分圧の比の
ポロシティに与える影響

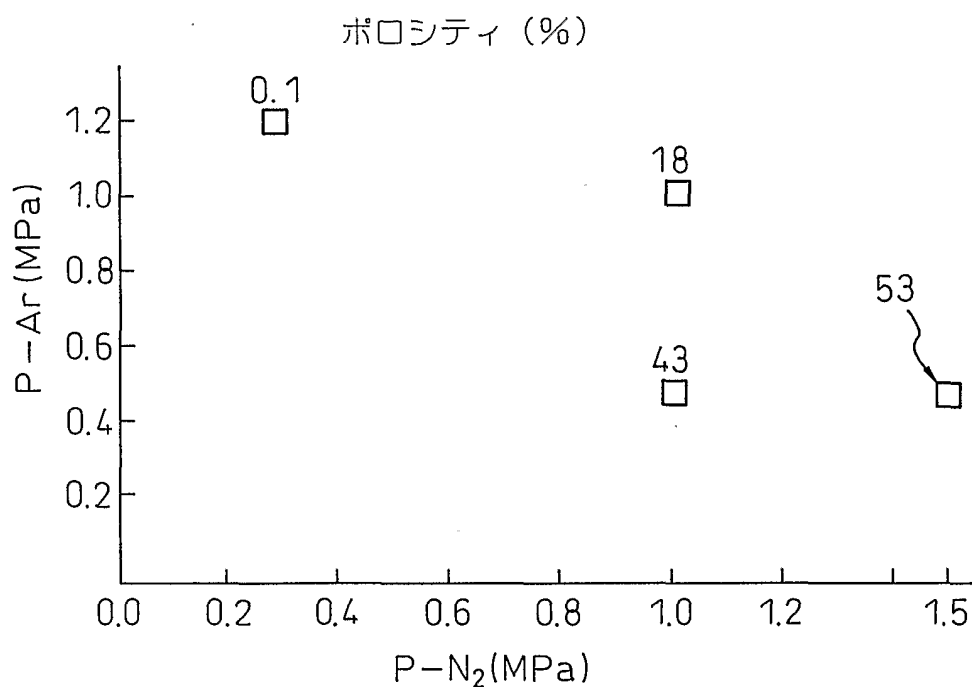


Fig.14

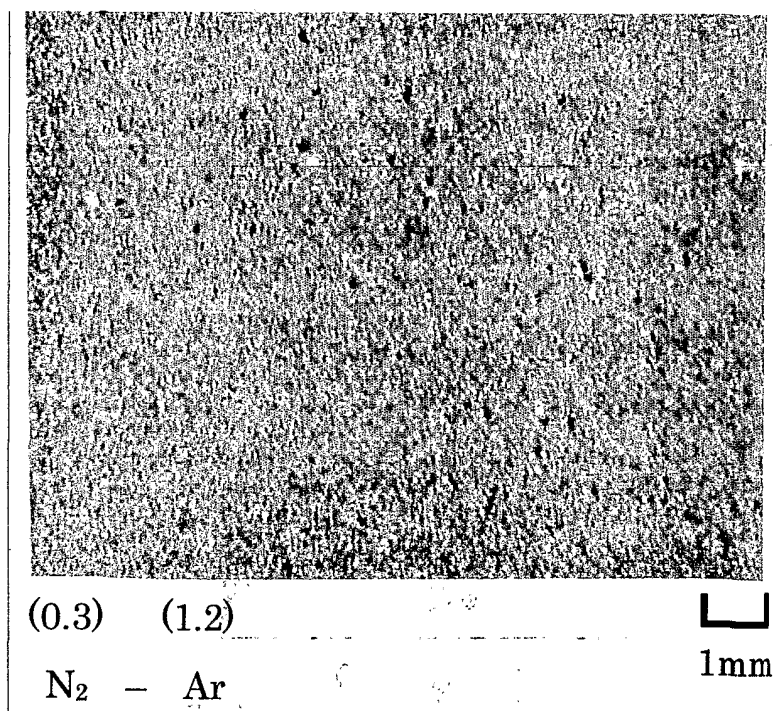


Fig.15

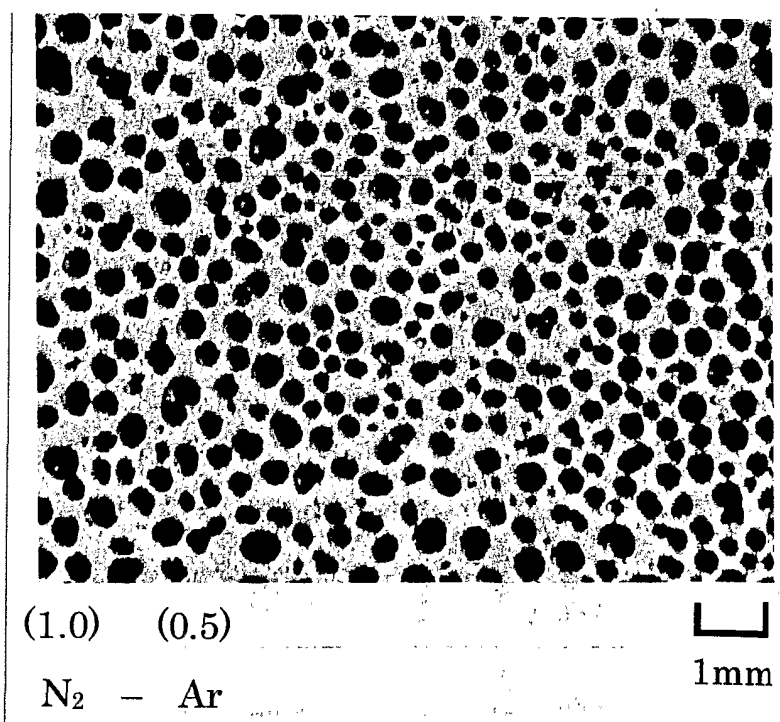


Fig.16

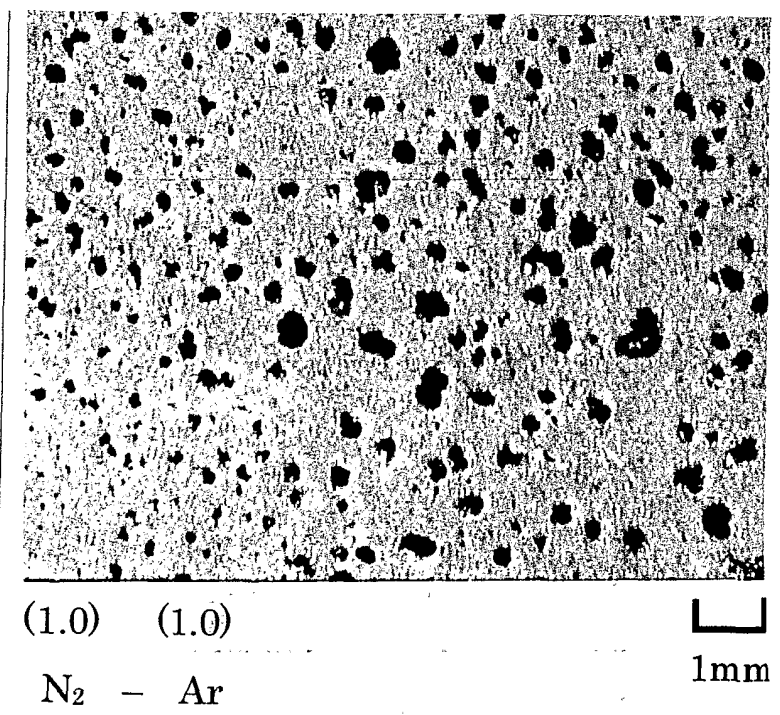


Fig.17

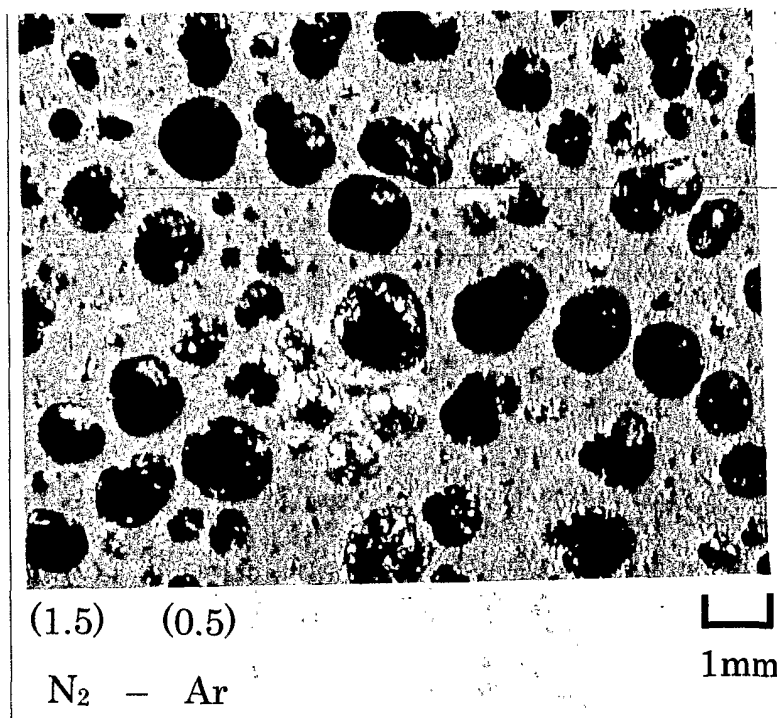
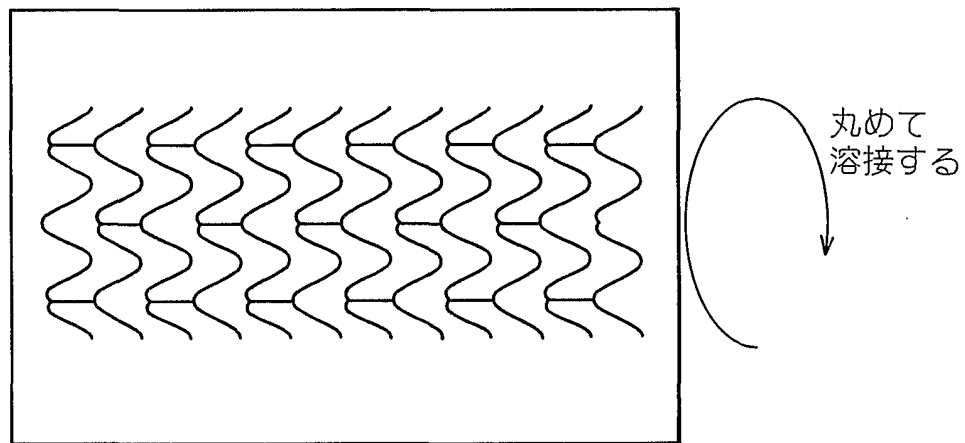


Fig.18

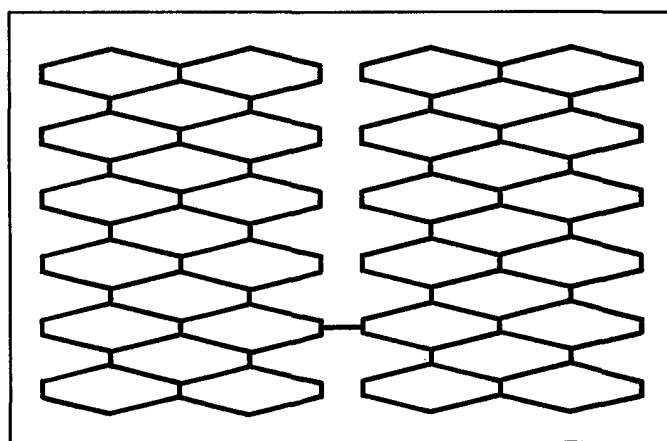
Multilink ステント



拡張時の展開図

Fig.19

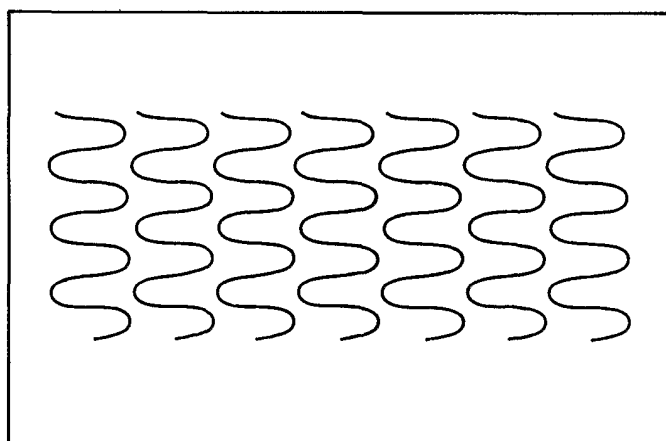
Palmaz-Schatz ステント



拡張時の展開図

Fig. 20

Wiktor GX ステント



拡張時の展開図

Fig.21

各ポロシティを有するポーラス金属の断面の光顕写真

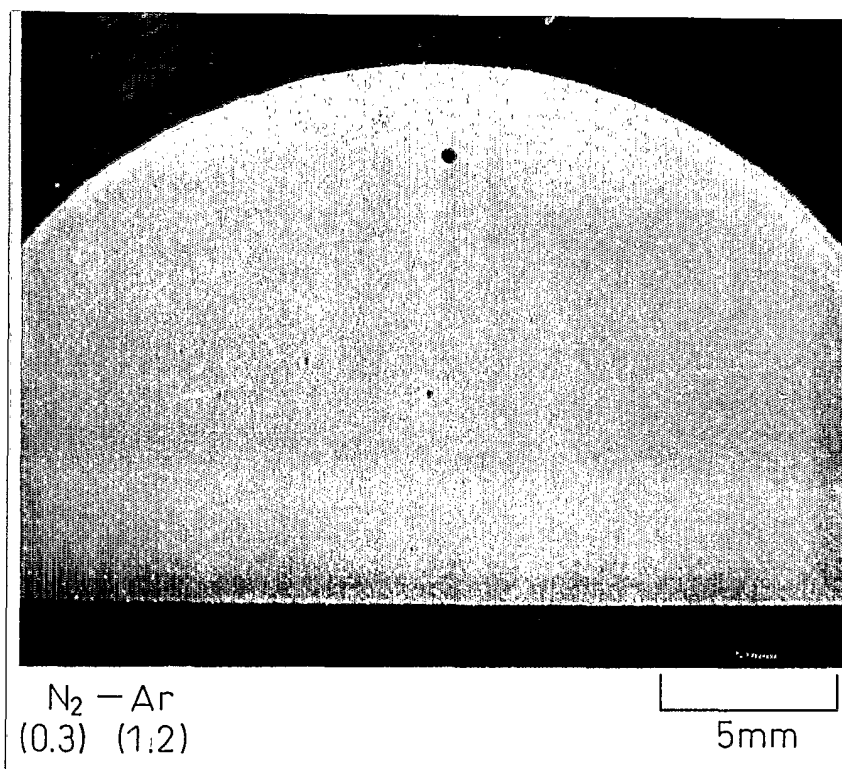


Fig.22

各ポロシティを有するポラス金属の断面の光顕写真

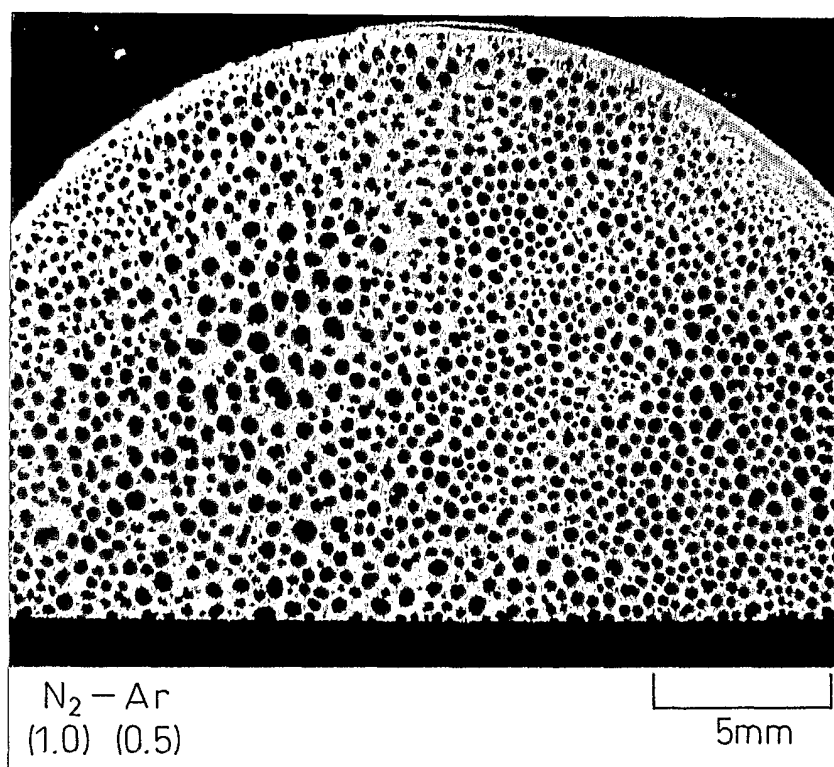


Fig.23

各ポロシティを有するポラス金属の断面の光顕写真

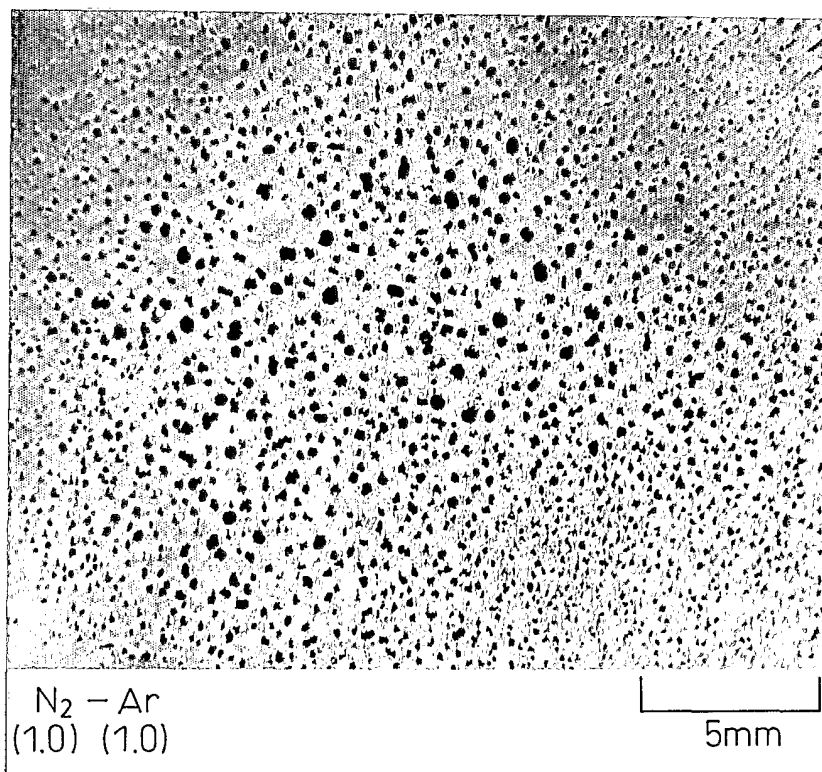
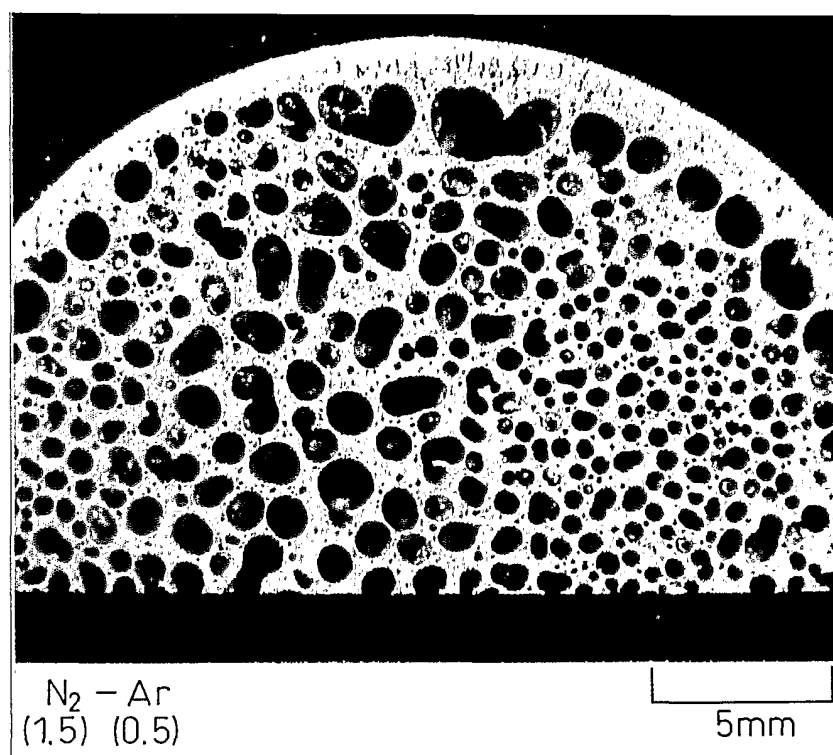


Fig.24

各ポロシティを有するポーラス金属の断面の光顕写真



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61F2/30, 2/28, 2/04, 2/06, A61L27/30, 27/64, A61M29/02, A61C8/00, A61B17/12, 17/58

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)

Int.Cl⁷ A61F2/30, 2/28, 2/04, 2/06, A61L27/30, 27/64, A61M29/02, A61C8/00, A61B17/12, 17/58

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 200064504, A (BRUCE MEDICAL AB), 02 November, 2000 (02.11.00), (Family: none)	1, 11-12, 15
X	US, 4781721, A (S+G Implants), 01 November, 1988 (01.11.88), & JP, 57-148943, A	1, 15
X	WO, 9916478, A (METAGEN LLC), 08 April, 1999 (08.04.99), & EP, 1024841, A	1, 15
X	JP, 1-265954, A (Kobe Steel, Ltd.), 24 October, 1989 (24.10.89), (Family: none)	1, 7-9, 14-15
X	US, 5843172, A (Advanced Cardiovascular Systems), 01 December, 1998 (01.12.98) & JP, 10-295823, A & EP, 875218, A	1, 8-10, 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 February, 2001 (05.02.01)

Date of mailing of the international search report
20 February, 2001 (20.02.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5702446, A (Board of Regents, The University of Texas System), 30 December, 1997 (30.12.97), (Family: none)	1, 8-10, 15
X	JP, 7-184987, A (Kyocera Corporation), 25 September, 1995 (25.09.95), (Family: none)	1, 15
X	WO, 9008520, A (Trustees of the University of Pennsylvania), 05 February, 1991 (05.02.91) & US, 4990163, A	1, 13, 15
X	US, 4976738, A (Sulzer Brothers Limited), 11 December, 1990 (11.12.90) & EP, 189546, A	1, 15
X	US, 5681572, A (William J. Serare, Jr.), 28 October, 1997 (28.10.97), (Family: none)	1, 15
X	US, 5498302, A (Smith & Nephew Richards, Inc.), 12 March, 1996 (12.03.96) & JP, 5-269156, A & EP, 555033, A	1, 7, 15
X	US, 4542539, A (Artech Corp.), 24 September, 1985 (24.09.85), (Family: none)	1-6, 15
X	JP, 4-141163, A (Kawasaki Steel Corporation), 14 May, 1992 (14.05.92), (Family: none)	1-6, 15
X	US, 3855638, A (Ontario Research Foundation), 24 December, 1974 (24.12.74), (Family: none)	1, 15
Y	US, 5954724, A (James A. Davidson), 21 September, 1999 (21.09.99), & EP, 1014877, A & WO, 9843550, A	16
Y	US, 6007573, A (Micro Therapeutics, Inc.), 28 December, 1999 (28.12.99) & WO, 9811846, A & EP, 1011520, A	16
X	WO, 9847447, A (DUBRUL, William, R), 29 October, 1998 (29.10.98), & EP, 1011532, A	17
X	US, 5449832, A (Michael P. Dayton), 12 September, 1995 (12.09.95), (Family: none)	17
Y	US, 4360023, A (Mizuho Ika Kogyo Kabushiki Kaisya), 23 November, 1982 (23.11.82) & JP, 53-27687, U	16
X	US, 3707006, A (Gulf Oil Corporation), 26 December, 1972 (26.12.72),	1-6, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(Family: none)	
X	JP, 11-47171, A (Kyocera Corporation), 23 February, 1999 (23.02.99), (Family: none)	1, 15
X	WO, 9106324, A (SCHMIDT, Karlheinz), 16 May, 1991 (16.05.91), & JP, 5-501208, A & EP, 500556, A & US, 5932207, A	1, 8-10, 15
X	WO, 8904674, A (BIOCON OY), 01 June, 1989 (01.06.89) & JP, 2-502612, A & EP, 351424, A	1, 8-10, 15
X	WO, 8603671, A (DRAENERT, Klaus), 03 July, 1986 (03.07.86), & JP, 62-501132, A & EP, 204786, A & US, 5522894, A	1, 8-10, 15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F2/30, 2/28, 2/04, 2/06, A61L27/30, 27/64, A61M29/02, A61C8/00, A61B17/12, 17/58

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. Cl⁷ A61F2/30, 2/28, 2/04, 2/06, A61L27/30, 27/64, A61M29/02, A61C8/00, A61B17/12, 17/58

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

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 (DIALOG)

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
X	WO, 200064504, A (BRUCE MEDICAL AB), 2. 11月. 2000 (02. 11. 00) & (ファミリーなし)	1, 11-12, 15
X	US, 4781721, A (S+G Implants), 1. 11月. 1988 (01. 11. 88) & JP, 57-148943, A	1, 15
X	WO, 9916478, A (METAGEN LLC), 8. 4月. 1999 (08. 04. 99) & EP, 1024841, A	1, 15
X	JP, 1-265954, A (株式会社神戸製鋼所), 24. 10月. 1989 (24. 10. 89) & (ファミリーなし)	1, 7-9, 14-15
X	US, 5843172, A (Advanced Cardiovascular Systems), 1. 12月. 1998 (01. 12. 98) & JP, 10-295823, A & EP, 875218, A	1, 8-10, 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 05. 02. 01

国際調査報告の発送日 20.02.01

国際調査機関の名称及びびあて先
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)
弘實 謙二
4P 7433
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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
X	US, 5702446, A (Board of Regents, The University of Texas System), 30. 12月. 1997 (30. 12. 97) & (ファミリーなし)	1, 8-10, 15
X	JP, 7-184987, A (京セラ株式会社), 25. 9月. 1995 (25. 09. 95) & (ファミリーなし)	1, 15
X	WO, 9008520, A (Trustees of the University of Pennsylvania), 5. 2月. 1991 (05. 02. 91) & US, 4990163, A	1, 13, 15
X	US, 4976738, A (Sulzer Brothers Limited), 11. 12月. 1990 (11. 12. 90) & EP, 189546, A	1, 15
X	US, 5681572, A (William J. Serare, Jr.), 28. 10月. 1997 (28. 10. 97) & (ファミリーなし)	1, 15
X	US, 5498302, A (Smith & Nephew Richards, Inc.), 12. 3月. 1996 (12. 03. 96) & JP, 5-269156, A & EP, 555033, A	1, 7, 15
X	US, 4542539, A (Artech Corp.), 24. 9月. 1985 (24. 09. 85) & (ファミリーなし)	1-6, 15
X	JP, 4-141163, A (川崎製鉄株式会社), 14. 5月. 1992 (14. 05. 92) & (ファミリーなし)	1-6, 15
X	US, 3855638, A (Ontario Research Foundation), 24. 12月. 1974 (24. 12. 74) & (ファミリーなし)	1, 15
Y	US, 5954724, A (James A. Davidson), 21. 9月. 1999 (21. 09. 99) & EP, 1014877, A & WO, 9843550, A	16
Y	US, 6007573, A (Micro Therapeutics, Inc.), 28. 12月. 1999 (28. 12. 99) & WO, 9811846, A & EP, 1011520, A	16
X	WO, 9847447, A (DUBRUL, William, R), 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) & EP, 1011532, A	17
X	US, 5449832, A (Michael P. Dayton), 12. 9月. 1995 (12. 09. 95) & (ファミリーなし)	17
Y	US, 4360023, A (Mizuho Ika Kogyo Kabushiki Kaisya), 23. 11月. 1982 (23. 11. 82) & JP, 53-27687, U	16
X	US, 3707006, A (Gulf Oil Corporation), 26. 12月. 1972 (26. 12. 72) & (ファミリーなし)	1-6, 15
X	JP, 11-47171, A (京セラ株式会社), 23. 2月. 1999 (23. 02. 99) & (ファミリーなし)	1, 15
X	WO, 9106324, A (SCHMIDT, Karlheinz), 16. 5月. 1991 (16. 05. 91) & JP, 5-501208, A & EP, 500556, A & US, 5932207, A	1, 8-10, 15
X	WO, 8904674, A (BIOCON OY), 1. 6月. 1989 (01. 06. 89) & JP, 2-502612, A & EP, 351424, A	1, 8-10, 15
X	WO, 8603671, A (DRAENERT, Klaus), 3. 7月. 1986 (03. 07. 86) & JP, 62-501132, A & EP, 204786, A & US, 5522894, A	1, 8-10, 15