

(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
2012年3月22日(22.03.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/036238 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) A61N 1/362 (2006.01)
A61M 1/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/071110
- (22) 国際出願日: 2011年9月15日(15.09.2011)
- (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 2010-210173 2010年9月17日(17.09.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号 Tokyo (JP). 永田精機株式会社(NAGATA SEIKI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1700004 東京都豊島区北大塚2丁目2番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 森 武寿(MORI Takehisa) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 大川 厚司(OKAWA Atsushi) [JP/JP]; 〒2030023 東京都東久留米市南沢2-18-20 Tokyo (JP). 坪内 猛(TSUBOUCHI Takeshi) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 植村 賢介(UEMURA Kensuke) [JP/JP]; 〒9590181 新潟県燕市上諏訪8-2 永田精機株式会社 技術研究所内 Niigata (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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 (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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: MANUFACTURING METHOD FOR MEDICAL EQUIPMENT FOR REDUCING PLATELET ADHESION OF A SURFACE IN CONTACT WITH BLOOD

(54) 発明の名称: 血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法

(57) Abstract: A manufacturing method for medical equipment wherein an electron beam is irradiated on a titanium or titanium alloy substrate surface that has at least been machined, and the platelet adhesion of a surface which is in contact with blood is reduced; and a manufacturing method for medical equipment that uses a specific pre-processing method and an electron beam irradiation method to reduce the platelet adhesion of a surface which is in contact with blood, and which suppresses the formation of minute depressions (craters) in the surface, which can occur due to the irradiation of an electron beam.

(57) 要約: 少なくとも切削加工されたチタンまたはチタン合金基材表面に電子線を照射して、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器を製造する方法、また、特定の前処理方法や電子線の照射方法を用いて、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させ、かつ、電子線照射に起因して起こることがある表面の微小な窪み(いわゆるクレーター)の形成が抑制される医療用機器を製造する方法を提供する。

WO 2012/036238 A1

明 細 書

発明の名称：

血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医療用機器の製造方法に関し、特に、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] チタンまたはチタン合金基材には、純チタン（J I S 1種、2種等）と、 α - β 合金、6-4合金（J I S 60種等）、 β 合金、15-3-3-3合金等の高強度チタン合金が知られている。医療用金属機器に用いられるチタンまたはチタン合金基材には、6-4合金、6-4合金で酸素、窒素、水素および鉄の含有率を特に低く抑えている材料であるE L I（Extra Low Interstitial Elements）材が知られている。6-4合金、E L I材は、高強度であり、高温下でも安定した強度を保つが、難削であり摩耗に弱く、焼きつきやかじり等が発生することがある。

[0003] チタンまたはチタン合金基材からなる医療用機器の製造方法は、圧延処理等で製造されたブロック材に切削加工などの機械加工をすることで所定の形状に製造される。

切削加工には主にエンドミルが使用されるが、医療用機器の表面は雑菌の付着しにくい表面とすることが必要であり、また、流状の血液に接触する場合は、血小板の付着を抑制し血栓形成を抑えることができる表面にすることが必要である。チタンまたはチタン合金基材表面をエンドミル加工などで切削加工すると、表面の結晶粒の微細化がおこり切削加工の痕跡が残り、医療用機器に必要な雑菌の付着しにくい表面を得ることが大きな問題となる。

これらの問題を回避するために、機械加工後、バフ研磨、化学品でのエッチング処理、ブラスト研磨などが実行されている。

[0004] しかし、バフ研磨ではやや複雑な形状基材に対応できず、化学品でのエッ

チングでは基材の結晶粒が露出してくる、ブラスト研磨ではブラスト材が基材に突き刺ささって基材表面に残留するなどの問題がある。研磨では、長時間の人手が必要である。

[0005] 従来、電子線照射工程を用いて表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法は知られていない。

[0006] 特許文献1、非特許文献1に記載されるように、歯科金属の純チタン金属基材に電子線を照射して、表面平坦性を向上させる、高輝度にする、耐食性を向上させることは知られている。

しかし、純チタン以外の主として6 - 4チタン材等を純チタンと同様に電子線照射で表面平坦性を向上させる、高輝度にする、耐食性を向上させようとする場合、当該チタン材に含まれる不純物が電子線照射による極表面の沸騰、気化に伴い、微小な窪み（以下、クレーターという）を生じ、表面欠陥になる場合がある。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2003-111778号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：徳永絢子 「電子ビームを用いた歯科金属の表面研磨法の開発」大阪大学大学院歯学研究科、博士学位論文、2008年3月

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、雑菌の付着しにくい表面、または血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる表面を有する医療用機器を製造する方法を提供しようとする。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題は以下の本発明により解決される。

(1) 少なくとも切削加工されたチタンまたはチタン合金基材表面に電子

線を照射して、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法。

(2) 前記電子線照射が、表面の熱処理後に行われる(1)に記載の医療用機器の製造方法。

(3) 前記電子線照射が第一の電圧で行う第1の電子線照射と、前記第一の電圧より高い第二の電圧で行う第2の電子線照射である(1)または(2)に記載の医療用機器の製造方法。

(4) 前記電子線照射が、陽極に純Ti金属を使用して電子線による逆極性照射を行った後、正極性で電子線照射する(1)～(3)のいずれかに記載の医療用機器の製造方法。

発明の効果

[0011] 本発明の製造方法で得られる医療用機器は、血液と接触する表面の血小板付着性が少ない。

また、別の本発明の製造方法で得られる医療用機器は、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させ、かつ電子線照射に起因して起こることがある表面の微小な窪み(いわゆるクレーター)の形成が抑制される。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、実施例1で比較材として得られた金属表面を示す。図1(A)は、実施例1で得られた比較材表面の金属顕微鏡写真(倍率20倍)である。図1(B)は、実施例1で得られた比較材表面のレーザー顕微鏡写真である。図1(C)は、実施例1で得られた比較材表面の表面粗さの測定結果を示す図である。

[図2]図2(A)は、実施例1で得られた比較材断面のTEM(透過型電子顕微鏡)像写真である。図2(B)は、SOL O照射後の基材断面のTEM像写真である。

[図3]図3は、大面積電子線照射装置を説明する模式図である。

[図4]図4(A)は、フローチャンバーの分解斜視図である。図4(B)はフローチャンバーの平面図である。

[図5]図5 (A) は、試験片 1 A の血小板付着状況を示す、顕微鏡で撮影した写真である。図5 (B) は、比較として同一条件で撮影した血流と接触していない金属表面の写真である。

[図6]図6 (A) は、試験片 2 1 A の血小板付着状況を示す、顕微鏡で撮影した写真である。図6 (B) は、比較として同一条件で撮影した血流と接触していない金属表面の写真である。

[図7]血小板の活性化に伴う形態変化を示す模式図である。

[図8]クレーターを原子間力顕微鏡で観察した結果を示す図である。

[図9]クレーターを表面から金属顕微鏡で観察した写真（倍率 20 倍）を示す。

[図10]S O L O システムを説明する模式図である。

[図11]図 1 1 (A) は、実施例 2 の S O L O 照射後電子線照射した結果を示すレーザー顕微鏡写真である。図 1 1 (B) は、図 1 1 (A) の表面の表面粗さの測定結果を示す図である。

[図12]実施例 2 の S O L O 照射後電子線照射した結果を示す金属顕微鏡写真（倍率 20 倍）である。

[図13]実施例 3 の結果を示す、金属組織を示す表面顕微鏡写真である。

[図14]図 1 4 (A) は、実施例 4 の第 1 段階で得られた表面の表面金属顕微鏡写真（倍率 20 倍）を示す。図 1 4 (B) は、実施例 4 の第 2 段階で得られた表面の表面金属顕微鏡写真（倍率 20 倍）を示す。

[図15]逆極性での電子線照射装置の概要を示す模式図である。

[図16]実施例 5 の二段階電子線照射後に得られた基材の表面金属顕微鏡写真（倍率 20 倍）である。

[図17]実施例 3 で得られた表面に D L C 被覆した表面の耐摩耗性試験の結果を示す図である。図 1 7 (A) は、ロックウェル圧痕を示し、図 1 7 (B) は、摩耗痕跡を示す。

[図18]実施例 4 で得られた表面に D L C 被覆した表面の耐摩耗性試験の結果を示す図である。図 1 8 (A) は、ロックウェル圧痕を示し、図 1 8 (B)

は、摩耗痕跡を示す。

[図19]実施例5で得られた表面にDLC被覆した表面の耐摩耗性試験の結果を示す図である。図19(A)は、ロックウェル圧痕を示し、図19(B)は、摩耗痕跡を示す。

[図20]特開2005-270345号公報に記載の遠心式血液ポンプ装置の縦断面図である。

[図21]特開2005-270345号公報に記載の遠心式血液ポンプ装置の横断面図である。

[図22]図21の遠心式血液ポンプ装置の横断面図よりインペラを取り外した状態を示す断面図である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の医療機器の製造方法をより詳細に説明する。

[0014] 1. <チタンまたはチタン合金基材>

医療用機器に用いられるチタンまたはチタン合金基材は、純チタンであるJIS1種、JIS2種があり、Ti-6Al-4V(以下6-4合金という)、6-4合金系のELI材(JIS61)、Ti-6Al-2Nb-1Ta、Ti-15Zr-4Nb-4Ta、Ti-6Al-7Nb、Ti-3Al-2.5V、Ti-13Nb-13Zr、Ti-15Mo-5Zr-3Al、Ti-12Mo-6Zr-2Fe、Ti-15Mo等がある。

[0015] 2. <機械加工>

チタンまたはチタン合金基材は、圧延処理等でブロック材とし、これを機械加工することで医療用機器の形状に加工する。機械加工は医療用機器のそれぞれに必要な加工方法が使用でき、限定されない。本発明の製造方法では、機械加工として、少なくとも切削加工が行われ、おもにエンドミルが使用される。

切削加工では、後に実施例1の比較材であるエンドミル加工後の表面観察の結果を、図1(A)、図1(B)、図1(C)で示す。図1で示すように純チタン以外のチタンまたはチタン合金基材では切削加工による痕跡が観察

される。また、エンドミル加工後の基材断面の透過型電子顕微鏡（TEM）像を図2（A）に示す。結晶粒の微細化も観察される。

[0016] 3. <電子線照射>

図3に本発明で用いる電子線照射装置の模式的な組み立て図を示す。図3では、Explosive Electron Emission（EEE）法の電子線照射装置を示している。

真空ポンプ2、補助真空ポンプ3で、真空にされた真空室1内に、試料9が設置され、カソード7から放出された電子は、アノード6によるアノードプラズマ8と衝突し、さらに電子の創成（ペニング効果）がおこる。5はソレノイド、4はアルゴンガス容器を示す。

カソード印加電圧 $V_c = 10 \sim 30 \text{ kV}$ 、ソレノイド電圧 $V_s = 0.1 \sim 1 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 $P = 0.1 \text{ Pa}$ 以下、好ましくは、 $0.01 \sim 0.1 \text{ Pa}$ 、電子線を照射する（約 0.2 Hz で）回数 $N = 1 \sim 20$ 、電子銃下端から基材までの距離 $L = 5 \sim 50 \text{ mm}$ の条件で電子線照射するのが好ましい。また、基材底部にマグネットを設置してもよい。マグネットが設置される場合は、電子線を集束させることができる。

[0017] 4. <電子線照射後の血液と接触する表面の血小板付着性の減少>

上記3での電子線照射後のチタンまたはチタン合金をフローチャンバー中に保持し、ヘマトクリット値40%、血小板数 $1.5 \times 10^5 / \mu\text{L}$ となるように調整した血液を、流量 6 ml/h の条件で、10分間還流した。フローチャンバーから取り出したチタンまたはチタン合金基材を、洗浄、固定、脱水、凍結乾燥し、表面に付着した血小板の状況および活性化に伴う形態変化を走査型電子顕微鏡（SEM）にて観察した。用いたフローチャンバーの構造を図4に分解斜視図で示す。

図4に示したフローチャンバーは、a アクリル基板の中に、b シリコン板、チタンまたはチタン合金基材、c テフロンTMスペーサー、d コーティングスライドガラス、e シリコン板、f 金属板、の順番に嵌めこみ、これらの材料を、g ねじを用いて一定のトルクで締めたものである

。テフロン™スペーサーの中央部は、正方形（例えば、10mm×10mm）に抜き取られている。シリンジポンプ等の血液送液装置を用いて、アクリル基板の流入部から送液される血液は、コーティングスライドガラスとチタンまたはチタン合金基材との間の隙間すなわち、テフロン™スペーサーの抜き取られた部分を通り、アクリル基板の流出部から廃液される。

電子線照射していない試験片1Aにおける血小板付着状況を図5に示す。電子線照射した後の試験片21Aにおける血小板付着状況を図6に示す。電子線照射によりチタンまたはチタン合金基材表面の血小板付着性は非常に減少していることがわかる。また、後に実施例で示すように、電子線照射後の表面は、付着する血小板の数が減少しているだけでなく、血小板の活性化も抑制される表面であることがわかる。

[0018] （クレーターの観察）

チタンまたはチタン合金基材にエンドミル加工後、電子線を照射する方法は血液と接触する表面の血小板付着性を減少させたチタンまたはチタン合金基材表面が得られることがわかった。しかし条件によってはクレーターと呼ばれるチタンまたはチタン合金基材表面の欠陥が観測されることがわかった。クレーターを原子間力顕微鏡（以降、AFMという）で観察した図を図8に示す。また、クレーターのある表面を金属顕微鏡で観察した写真（倍率20倍）を図9に示す。

クレーターは深さ2.1ミクロン程度で基材内部の不純物、電子線照射による基材上部からの落下物に起因すると考えられる。また、機械加工の速度、手段、負荷によってもその後の電子線照射でクレーター発生頻度が変化することが観察された。チタンまたはチタン合金基材表面に電子線照射に起因して起こることがある表面の微小な窪み（いわゆるクレーター）が存在すると医療用機器とした場合、血液と接触する表面に血液が溜まったり血栓ができやすくなり、生体適合性に劣る。

[0019] 5. <クレーターの低減>

クレーターを低減できる電子線照射方法として、電子線照射の前工程で、

表面を熱処理した後に電子線照射すると電子線照射時のクレーターが低減できることがわかった。この理由は切削加工により微小化した結晶粒が熱的に拡張されるためと考えられる。

(1) 切削加工後のチタンまたはチタン合金基材表面を真空焼鈍する方法、真空焼鈍の条件は、例えば、真空度 $P = 8 \times 10^{-3} \text{ Pa}$ 、好ましくは $0.001 \sim 0.1 \text{ Pa}$ 、保持温度×時間 = $800^\circ\text{C} \times 1 \text{ 時間}$ 、好ましくは $500^\circ\text{C} \sim 900^\circ\text{C}$ 、時間 $30 \text{ 分} \sim 3 \text{ 時間}$ 、の条件で真空焼鈍し、その後室温まで徐冷する。真空焼鈍後、電子線照射を行う。

(2) プラズマカソード電子ビーム照射する方法、のいずれを行ってもよい。

[0020] プラズマカソード電子ビーム照射装置は、例えばS O L O（永田精機（株）製、電子ビーム発生装置）があり、その概要を図10に示す。S O L Oは、電子線を、ホローカソード21とホローアノード25とで発生させたプラズマを陰極として、それに直流バイアスを掛けたグリッド29を通過させる事により加速し、ドリフト管31を經由してホルダー49上の試料33を照射する。試料であるチタンまたはチタン合金基材の近傍で照射面 $1 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ 径の電子線をスキャンして走査する。

エンドミル加工した6-4合金表面を、好ましくは図10に示すS O L O装置を用いて、以下の条件でプラズマカソード電子ビームを走査する。

陰極電流値、 $I = 50 \sim 200 \text{ A}$ 、加速電圧値、 $V_{acc} = 10 \sim 30 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 P 、Arガス圧、 $P = 1 \sim 10 \times 10^{-2} \text{ Pa}$ 、 N ：おおよそ、 $0.5 \sim 20 \text{ Hz}$ で電子線を照射する回数、 $N = 1000 \sim 5000$ 、周波数、 $f = 0.5 \sim 20 \text{ Hz}$ 、基材直上はチタン箔でカバーする。照射後、試料は、装置内で徐冷する。S O L O照射後の実施例2の基材断面のTEM像を図2(B)に示す。図2(A)で切削加工後の結晶粒の微細化がおこっているが、図2(B)のS O L O照射後は結晶粒の拡大化が観察される。この結晶粒の拡大化によって結晶粒界が減少し、基材自体からの不純物が浮揚し、次の工程での電子線照射時のクレーターの発現を抑えたと発

明者は推測している。

[0021] 6. <クレータ低減工程後の電子線照射>

電子線照射は、上記3の電子線照射と同様である。上記5、6の工程を行うと、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させ、かつ、クレーターの形成が抑制されたチタンまたはチタン合金基材の表面が得られる。

[0022] 7. <電子線の多段照射>

エンドミル加工し、その後比較的低いカソード電圧で第1の電子線照射を行い、次に第2の電子線照射を第1の電子線照射より高いカソード電圧で行う。

照射条件は、第1のカソード印加電圧で $V_c = 5 \sim 20 \text{ kV}$ 、で行うのが好ましい。カソード電圧以外の条件は限定されないが、好ましくは、ソレノイド電圧 $V_s = 0.1 \sim 1 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 $P = 0.1 \text{ Pa}$ 以下、下限は特にないが高真空にするのは経済的ではないので、 $0.01 \sim 0.1 \text{ Pa}$ 、電子線を照射する(約 0.2 Hz で)回数 $N = 1 \sim 20$ 、電子銃下端から基材までの距離 $L = 5 \sim 50 \text{ mm}$ の条件で電子線照射するのが好ましい。

第2の電子線照射は、第1の電子線照射より $5 \sim 10 \text{ kV}$ 高いカソード電圧で照射する。

カソード電圧以外の条件は限定されないが、第1の電子線照射と同様の条件とすることができる。

[0023] 8. <逆極性において陽極に純チタンを使用して電子線照射を行う。>

逆極性において陽極に純チタンを使用して電子線照射を行う。装置の配置の概要を図15に示す。装置は基本的に図3に示す電子線照射装置と同様である。

図15において、基材(試料)を上部カソード70に配し、純チタンを下部アノード72に配置する。上部陰極が基材、下部ターゲットが純チタンで構成され、照射条件は限定されないが、カソード電圧は比較的高く、 $V_c = 20 \sim 30 \text{ kV}$ 、 $0.1 \sim 1 \text{ Hz}$ で、照射回数 $N = 10 \sim 60$ 回で行うのが好ましい。

この工程では、下部陽極からのチタンが陰極基材表面にスパッタリングされることのみならず、上部陰極基材の表面近傍からは不純物が爆発的に飛び出し、カソード（陰極）スポットが出来ている事が発明者等によって観察された。

その後、上記7の電子線の多段照射を行うのが好ましい。上記2の1段の電子線照射であってもよい。

[0024] 9. <表面被覆する方法>

上記の3～8のいずれかに記載の工程で得られた、チタンまたはチタン合金基材の表面に、さらに、チタンまたはチタン合金基材とは異なる物質の薄膜で表面被覆をしてもよい。表面被覆する物質としては、化学蒸着法（CVD）によるダイヤモンド・ライク・カーボン（DLC）、物理蒸着法（PVD）によるDLC、PTFE等の有機物等が、例示できる。

表面処理されたチタンまたはチタン合金基材を当該基材とは異なる物質の薄膜で被覆すれば、さらに表面の静止摩擦係数を下げたり、傷防止、抗血栓性を高めたりする効果がある。基材表面を基材とは異なる物質の薄膜で被覆する場合、上記の電子線照射処理工程が薄膜被覆処理に問題を起こさないかを評価した。PVDダイヤモンド・ライク・カーボン（DLC）コート为例にとり、後に実施例6で詳細に述べるように、上層に被覆される膜と電子線照射後のチタンまたはチタン合金基材との密着性を調べた。実施例6の結果が示すように、本発明の電子線照射処理工程はその上層の薄膜被覆に問題を起こさないことがわかった。

[0025] 10. <医療用機器>

本発明の製造方法で得られる医療用機器の種類や構造は限定されない。機械加工された金属表面を有する医療用機器で、血液、体液、または組織と接触する表面を有する医療用機器である。人工心肺システム用ポンプ；血液ポンプ；心臓ペースメーカー；歯、人工骨、ボルト等のインプラント；ガイドワイヤ；ステント等が挙げられる。例えばチタンまたはチタン合金を使用したステント、血液ポンプ等が例示できる。

例えば、図20～22に示すように、「血液流入ポート122と血液流出ポート123とを有するハウジング120と、磁性体125を備え、前記ハウジング120内で回転し血液を送液するインペラ121を有するポンプ部200と、前記ポンプ部200の前記インペラ121を吸引しかつ回転させるためのインペラ回転トルク発生部300とを有し、さらに、前記ポンプ部200は、前記インペラ回転トルク発生部300側のハウジング内面もしくは前記インペラの前記インペラ回転トルク発生部300側の面に設けられた動圧溝138を備え、前記ハウジング120に対して前記インペラ121が非接触状態にて回転する血液ポンプ装置100。」が挙げられる。これらの血液ポンプ装置の詳細は特開2005-270345号公報、特開2005-287598号公報に記載されている。

[0026] 本発明の血液ポンプは限定されないが、図20～22に示す遠心式血液ポンプ装置100を例として説明すれば、インペラ121は、磁性体が埋設されていて、インペラ回転トルク発生部300の磁石133を備えるロータ131の回転により回転し、図20～22に示すように、回転時に動圧溝138により発生する圧力により、ハウジング120内面に接触することなく回転する。

ハウジング120は、チタンまたはチタン合金基材等の非磁性材料により形成され、血液室124が形成されている。このハウジング120内には、インペラ121が収納されている。また、血液流出ポート123は、図21に示すように、ほぼ円筒状に形成されたハウジング120の側面より接線方向に突出するように設けられている。

図20に示すように、ハウジング120内に形成された血液室124内には、中央に貫通口を有する円板状のインペラ121が収納されている。インペラ121は、下面を形成するドーナツ板状部材（下部シュラウド）127と、上面を形成する中央が開口したドーナツ板状部材（上部シュラウド）128と、両者間に形成された複数のベーン118を有する。そして、下部シュラウドと上部シュラウドの間には、隣り合うベーン118で仕切られた複

数の血液通路126が形成されている。血液通路126は、図21に示すように、インペラ121の中央開口と連通し、インペラ121の中央開口を始端とし、外周縁まで徐々に幅が広がるように延びている。

[0027] この例の血液ポンプ100のインペラ回転トルク発生部300は血液と接触することはない。一方、血液流入ポート側ハウジングとトルク発生部側ハウジングのそれぞれの内面、およびそれぞれまたは一方に設けられる動圧溝、必要な場合はインペラ、またさらに必要な場合は必要な個所にチタンまたはチタン合金基材でカバー等が設けられ、これらは血液と接触する表面であり、少なくとも切削加工されたチタンまたはチタン合金基材表面を有する場合は、本発明の製造方法を用いて製造すれば、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させることができ、有用性が高い。

また、別の本発明の製造方法を用いて製造すれば、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させ、かつクレーターの形成が抑制され、血液と接触する表面に血液が溜まったり血栓ができやすい欠陥が抑制され、生体適合性に優れる血液ポンプ装置が製造できる。

実施例

[0028] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、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)

1. エンドミル加工

E L I 基材 (Allegheny Ludlum NJ USA社製、Grade 23) の表面をエンドミル加工した (試験片番号1A) 後の表面粗さを観測すると図1 (A) の金属顕微鏡写真 (倍率20倍) と図1 (B) のレーザー顕微鏡写真が得られた。いずれも機械加工時の痕跡が残っているようすが顕著に観察された。

エンドミル加工は、ヤマザキ・マザック 社製、MTV515/40N型番の高速マシニングセンター 装置を用い、回転速度750RPM、送り速度30mm/minの条件で、30分間行った。

また、S I I セイコーインスツル株式会社製Nanopikos1000を使用して、

表面粗さを測定し、図 1 C に示した。測定条件は、スパン $149 \mu\text{m}$ であった。

さらに、エンドミル加工後の基材断面の TEM (透過型電子顕微鏡) 像写真を図 2 A に示す。加工前の結晶粒が切削加工により微細化しているようすが観測できた。

2. 電子線照射

別に 6-4 合金を上記 1 と同様の条件でエンドミル加工して試験片番号 21 A を得て、カソード印加電圧 $V_c = 17 \text{ kV}$ 、ソレノイド電圧 $V_s = 0.5 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 $P = 0.05 \text{ Pa}$ 、電子線照射 (約 0.2 Hz で) 回数 $N = 7$ 、電子銃下端から基材までの距離 $L = 20 \text{ mm}$ の条件で、図 3 に示した大面積電子線照射装置で電子線を照射した。ELI 材をエンドミル加工し、電子線照射をしていない試験片番号 1 A の表面粗さと、6-4 合金をエンドミル加工し、図 3 に示す大面積電子線照射装置で電子線を照射した。得られた表面の表面粗さを表 1 で比較した。

試験片番号 1 A (以下試験片 1 A とする) に ELI 材を用い、試験片番号 21 A (以下試験片 21 A とする) に 6-4 合金を用いた理由は、試験片 1 A は、エンドミル加工の圧痕が残ることを示す比較材であり、本発明の電子線照射される実施例では、より純度の低い 6-4 合金を用いても ELI 材を用いても同様の結果が得られることを示すためである。

[0029] 得られた表面粗さの測定結果は、以下である。測定条件は上記 1 の加工後の測定と同様とした。

[表 1]

試験片 番号	測定距離 (μm)	Ra (μm)	Ry (μm)	Rz (μm)
1A	149	0.539	2.640	2.008
21A	149	0.083	0.370	0.266

[0030] 3. 血小板付着試験

(1) 血小板付着状況の観察

図 4 に示すフローチャンバーを用いて、得られた試験片 1 A および 21 A を、それぞれフローチャンバー内のテフロン™スペーサー下に保持し、ヘマ

トクリット値 40%、血小板数 $1.5 \times 10^5 / \mu\text{L}$ となるように調整した血液を、流量 6.0 ml/h の条件で10分間還流した。試験片をフローチャンバーから取り出し、洗浄、固定、脱水、凍結乾燥した。試験片表面の血小板の付着状況を走査型電子顕微鏡 (SEM) にて観察した写真を図5, 6に示す。

図5 (A) は、試験片 1 A における血小板付着状況を示す。図5 (B) は、比較として撮影した血流と接触していない金属表面である。

図6 (A) は、試験片 2 1 A における血小板付着状況を示す。図6 (B) は、比較として撮影した血流と接触していない金属表面である。

電子線照射した試験片 2 1 A は、エンドミル加工後の試験片 1 A に比べて、表面への血小板の付着数が少ないことがわかる。

[0031] (2) 血小板の活性化に伴う形態変化の評価

図5、6で得られた結果から、血小板の活性化に伴う形態変化を観察した。血小板の活性化に伴う形態変化を図7で模式的に示す、R: Round (球形)

D: Dendritic (針状) SD: Spread Dendritic (針状拡張) S: Spreading (拡張) FS: Fully Spread (全拡張) の5形態に分けて定義した。この定義は、Steven L. Goodman, J Biomed Mater Res, 45, 240-250 (1999)の図11に記載されている分類区分にしたがった。ただし同文献ではRはAと表記されている。

[0032] [表2]

試験片番号	R	D	SD	S	FS	総和
1A	0	22	23	23	15	83
21A	1	13	8	6	6	34

表2の数字は視野 $1.25 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ における、血小板の活性化に伴う形態変化別の個数を示す。

表2の結果から、切削加工後電子線照射されたチタンまたはチタン合金基材の表面は血小板の付着個数が減少しているのみならず血小板の形態変化も少なく、血小板の活性化も抑制されていることがわかる。

[0033] (実施例2)

実施例1と同様にエンドミル加工した6-4合金表面を、図10に示すSOLLO装置を用いて、以下の条件でプラズマカソード電子ビームを走査した。

I: 陰極電流値、 $I = 100\text{ A}$ 、 V_{acc} : 加速電圧値、 $V_{acc} = 15\text{ kV}$ 、 P : 電子銃内の真空度、 A_r ガス圧、 $P = 3.5 \times 10^{-2}\text{ Pa}$ 、 N : 周波数おおよそ 20 Hz で、電子線（基材の近傍で約 5 mm 径の照射面となる）を照射する回数、 $N = 5,000$ 、基材直上はチタン箔でカバーした。SOLLO照射後、試料は、装置内で徐冷した。

SOLLO照射後の基材断面のTEM像を図2(B)に示す。実施例1でエンドミル加工した6-4合金表面（比較材）は図2(A)で切削加工後の結晶粒の微細化がおこっているが、図2(B)のSOLLO照射後は結晶粒の拡大が観察される。プラズマカソード電子ビーム照射後、図3に示す装置を用いて、以下の条件で電子線照射した。

$V_c = 20\text{ kV}$ 、 $V_s = 0.5\text{ kV}$ 、 $P = 0.05\text{ Pa}$ 、 $N = 15$ 、 $l = 20\text{ mm}$ その他、基材底部にマグネットを設置した。

この結果、基材を表面レーザー顕微鏡観察した結果を図11(A)に示す。また広範囲に基材表面を金属顕微鏡で観察した像（倍率20倍）を図12に示す。

図11(B)に表面粗さの測定結果を示す。測定された表面粗さは、距離： $149.00\text{ }\mu\text{m}$ 、 $R_a : 0.055\text{ }\mu\text{m}$ 、 $R_y : 0.290\text{ }\mu\text{m}$ 、 $R_z : 0.262\text{ }\mu\text{m}$ 、であった。

[0034] (実施例3)

上記実施例2と同様に、ただし、チタンまたはチタン合金基材としてELI材を用いて、エンドミル加工後、SOLLOで、プラズマカソード電子ビーム照射し、実施例2と同様の電子線照射をした。結果の表面顕微鏡写真を図13に示す。

[0035] (実施例4)

4-6合金を実施例1の条件でエンドミル加工し、その後 17 kV の比較

的低電圧で第1の電子線照射を行った。照射条件は、カソード印加電圧 $V_c = 17 \text{ kV}$ 、ソレノイド電圧 $V_s = 0.5 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 $P = 0.05 \text{ Pa}$ 、電子線を照射する（約 0.2 Hz で）回数 $N = 10$ 、電子銃下端から基材までの距離 $L = 20 \text{ mm}$ の条件で電子線照射した。

次に第2の電子線照射を第1の電子線照射より高い電圧の 25 kV で照射した。照射条件は、カソード印加電圧 $V_c = 25 \text{ kV}$ 、ソレノイド電圧 $V_s = 0.5 \text{ kV}$ 、電子銃内の真空度 $P = 0.05 \text{ Pa}$ 、電子線を照射する（約 0.2 Hz で）回数 $N = 10$ 、電子銃下端から基材までの距離 $L = 20 \text{ mm}$ の条件で電子線照射した。

第1の電子線照射後の基材の表面金属顕微鏡写真（倍率20倍）を図14（A）に示し、第1の電子線照射して、第2の電子線照射後の基材の表面金属顕微鏡写真（倍率20倍）を図14（B）に示す。図14（A）では多数のクレーターがみられ、機械加工跡も検出された。図14（B）では機械加工跡も見られず、クレーターの数も低減した。

[0036] （実施例5）

図15に記載した装置を用いて、ELI材をエンドミル加工後の実施例1で得られた試験片1Aの試料を、上部カソード70に配し、純チタンを下部アノード72に配置した。カソード電圧は、 $V_c = 28 \text{ kV}$ 、回数 $N = 40$ 回で電子線照射した。

逆極性照射は、クレーターの直下にはMnS、あるいはMC系のカーバイド等が一次の電子線照射時の熔融冷却の過程で生成されているが、逆極性にした電子線照射で、これらの生成物を電子線放射時に吹き飛ばす効果があると考えられている。

この工程では、下部陽極からのチタンが陰極製品にスパッタリングされることのみならず、上部陰極製品の表面近傍からは不純物が爆発的に飛び出し、カソード（陰極）スポットが出来ている事が発明者等によって観察された。

その後、実施例4と同様の条件で電子線の二段照射を行った。得られた基

材の表面金属顕微鏡写真（倍率20倍）を図16に示す。図16の結果から、クレーターは観察されなかった。全体の照射は、[逆極性照射（28kV）—正極性照射（17kV）—正極性照射（25kV）]であった。

[0037] （実施例6）

実施例3～5で得られたチタンまたはチタン合金基材の表面にダイヤモンド・ライク・カーボン（DLC）を被覆した。

被覆条件は、GPAS（Graphite Pulse Arc Sputtering）法（US Patent 6,753,042）で行った。等価試験片でのDLC膜厚は1.0～1.2 μ mの範囲であった。

得られた表面被覆材のDLC膜の密着度合いを調べるため、ロックウェル圧子を圧入、耐摩耗性を調べるためにインデントーに荷重を掛けた状態で高速往復運動させ摩耗状況を評価した。条件は、ロックウェル圧入は150kG、摩耗状況は新東科学（株）社製トライボ試験機HEIDON Type 14DRを使用し、荷重100gr、1,200mm/min、ストローク6mmで往復回数2,000回であった。

それらの結果を図17～19に示す。（A）は、ロックウェル圧痕の結果であり、（B）は、耐摩耗性の評価結果である。

実施例3にDLC被覆した図17の場合は、ロックウェル圧痕周辺に多少の剥離がみられたが、実用上密着性に問題はなかった。

実施例4にDLC被覆した図18の場合は、実用上問題ない程度に密着されていた。

実施例5にDLC被覆した図19の場合は、密着性に優れていた。

[0038] （比較例1）

実施例1で得られた試験片1Aの表面に、マグネトロンで純チタンのスパッタリングを行った。この場合は、次工程の電子線照射の段階でスパッタ膜が剥離し実用に耐えなかった。

符号の説明

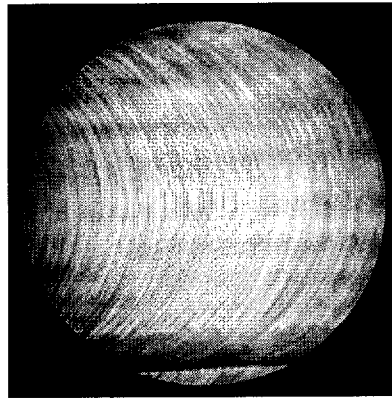
[0039] 1 真空室、2 真空ポンプ、3 補助真空ポンプ、4 アルゴンガス容器

- 、 5 ソレノイド、 6 アノード、 7 カソード、 8 アノードプラズマ、
9 カソード試料
a アクリル基板、 b シリコン板、 c テフロン™スペーサ、 d HE
MA／St ブロック共重合体コーティングスライドガラス、 e シリコン
板、 f 金属板、 g ねじ
20 SOLOシステム、 21 ホローカソード、 25 ホローアノード、
29 グリッド、 31 ドリフト管 (drift tube)、 33 試料、 49 ホル
ダー
70 上部カソード (試料)、 72 下部アノード (純チタン)
100 遠心式血液ポンプ装置、 200 遠心式血液ポンプ部
300 インペラ回転トルク発生部、 118 ベーン
120 ハウジング、 121 インペラ
122 血液流入ポート、 123 血液流出ポート
124 血液室、 125 埋設された磁性体 (永久磁石)
126 血液通路、 127 ドーナツ板状部材 (下部シュラウド)
128 ドーナツ板状部材 (上部シュラウド)、 131 ロータ
133 永久磁石、 134 モータ、 138 動圧溝

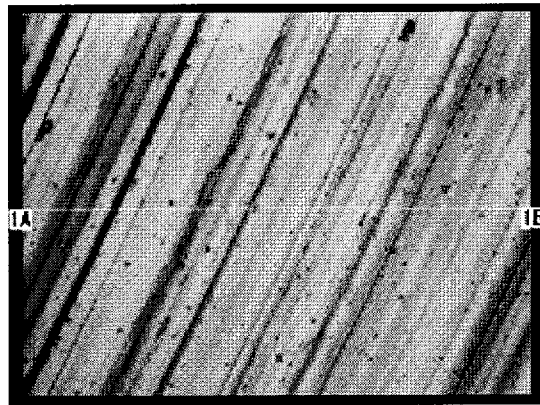
請求の範囲

- [請求項1] 少なくとも切削加工されたチタンまたはチタン合金基材表面に電子線を照射して、血液と接触する表面の血小板付着性を減少させる医療用機器の製造方法。
- [請求項2] 前記電子線照射が、前記表面の熱処理後に行われる請求項1に記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項3] 前記電子線照射が第一の電圧で行う第1の電子線照射と、前記第一の電圧より高い第二の電圧で行う第2の電子線照射を含む請求項1または2に記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項4] 前記電子線照射が、陽極に純Ti金属を使用して電子線による逆極性照射を行った後、正極性で電子線照射する請求項1～3のいずれかに記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項5] 前記正極性で電子線照射する工程が、異なった条件で少なくとも2回行われる請求項4に記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項6] 前記電子線照射された表面に、さらに基材とは異なる物質の薄膜で被覆する請求項1～5のいずれかに記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項7] 前記基材とは異なる物質が、ダイヤモンド・ライク・カーボンである請求項6に記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項8] 前記医療用機器が、血液ポンプ装置である請求項1～7のいずれかに記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項9] 前記血液ポンプ装置が、動圧溝を有する遠心式血液ポンプ装置である請求項8に記載の医療用機器の製造方法。
- [請求項10] 請求項8または9に記載の医療用機器の製造方法で得られる血液ポンプ装置。

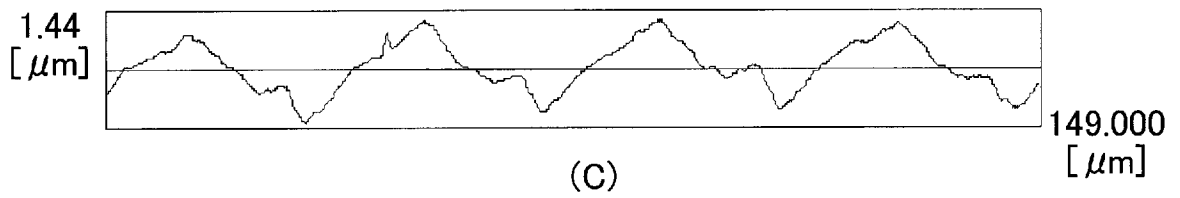
[図1]



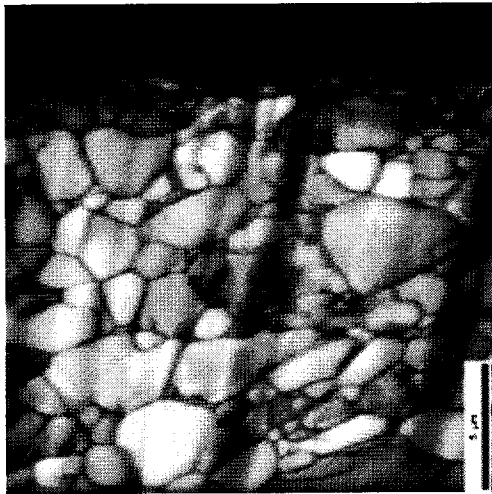
(A)



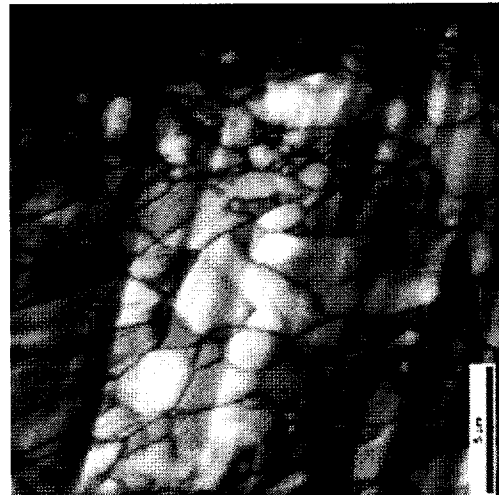
(B)



[図2]

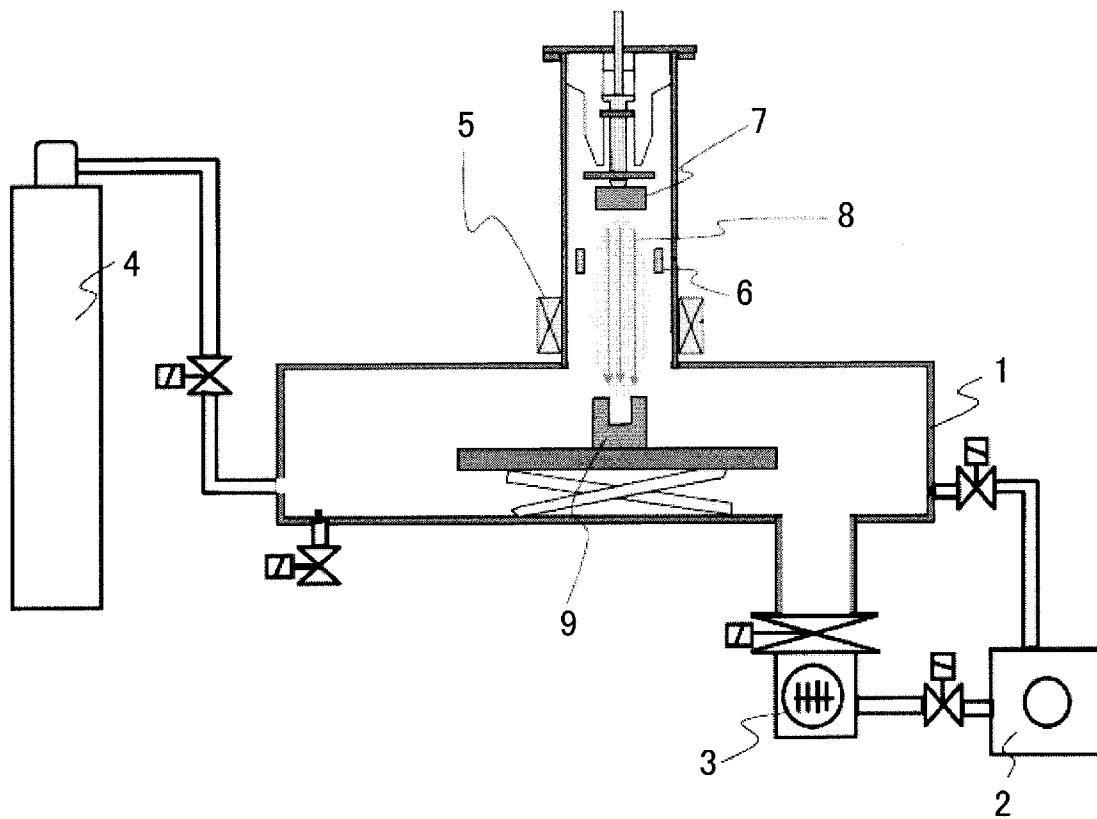


(A)

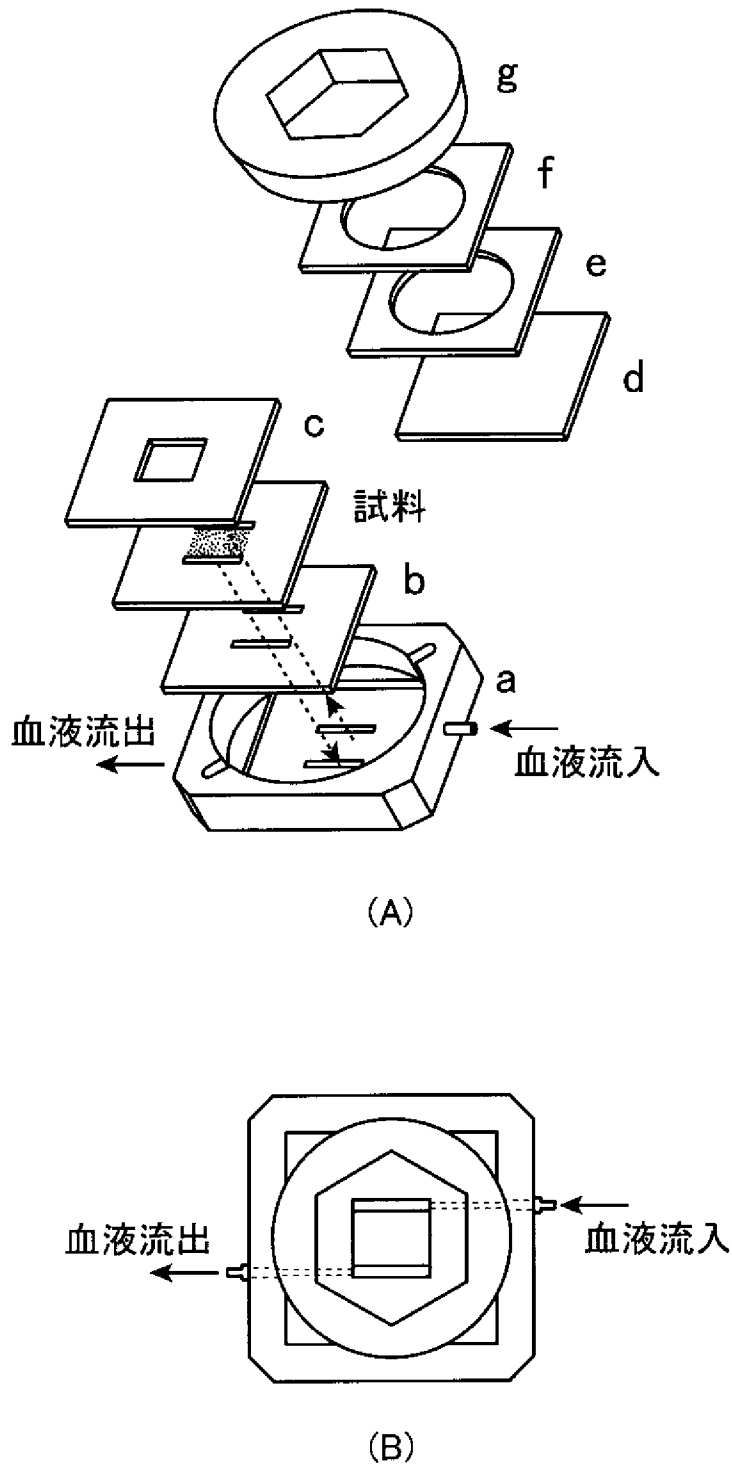


(B)

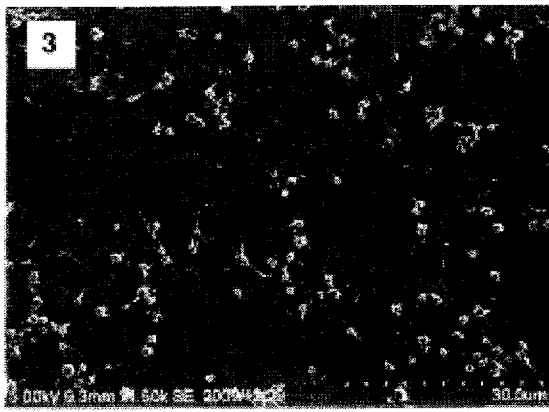
[図3]



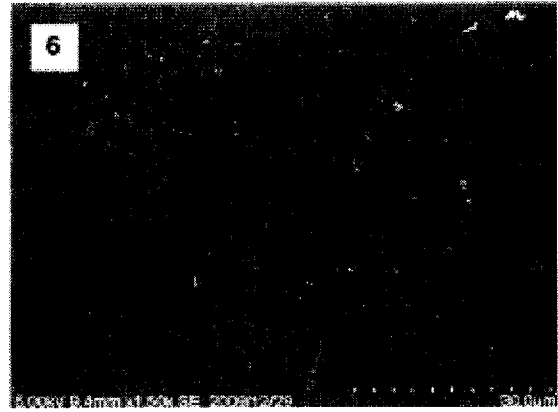
[図4]



[図5]

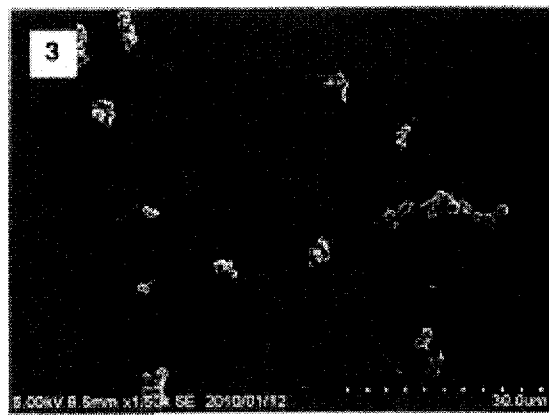


(A)

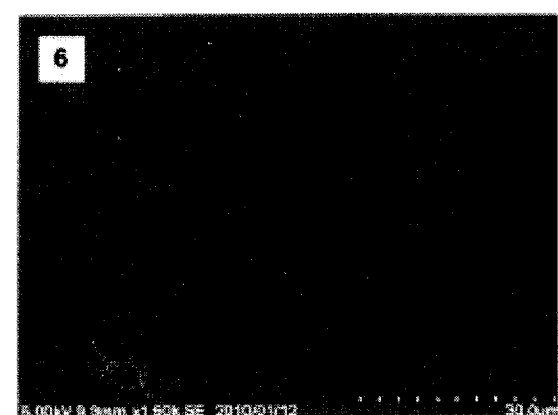


(B)

[図6]

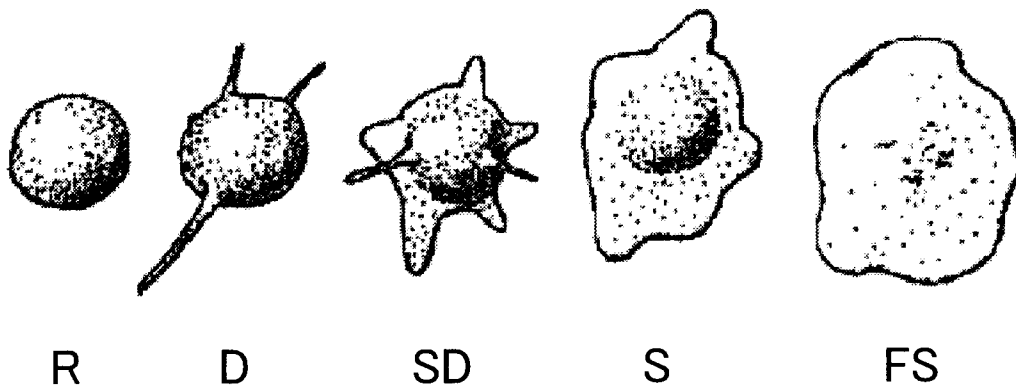


(A)

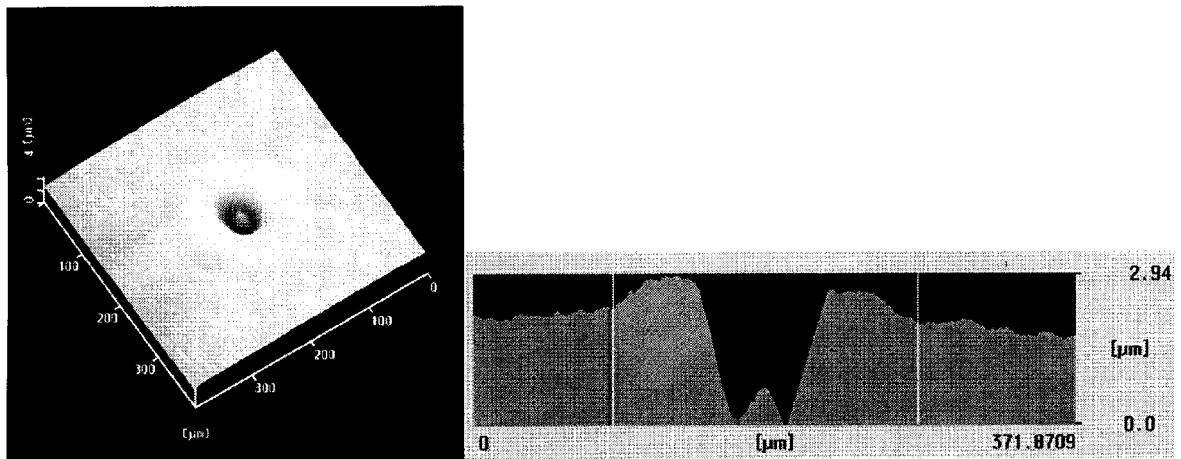


(B)

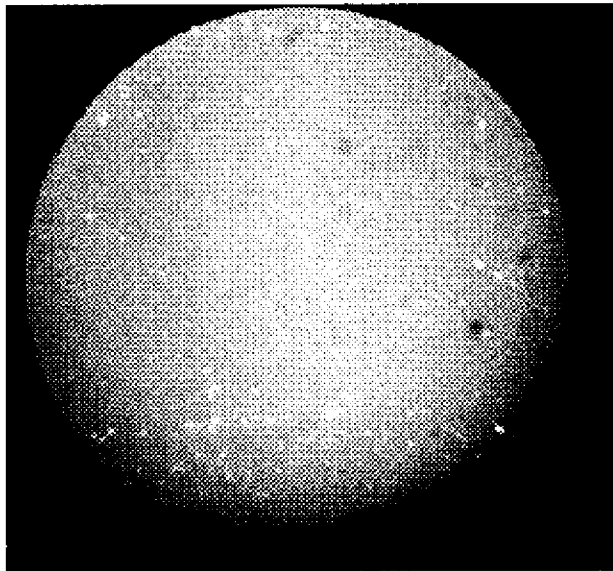
[図7]



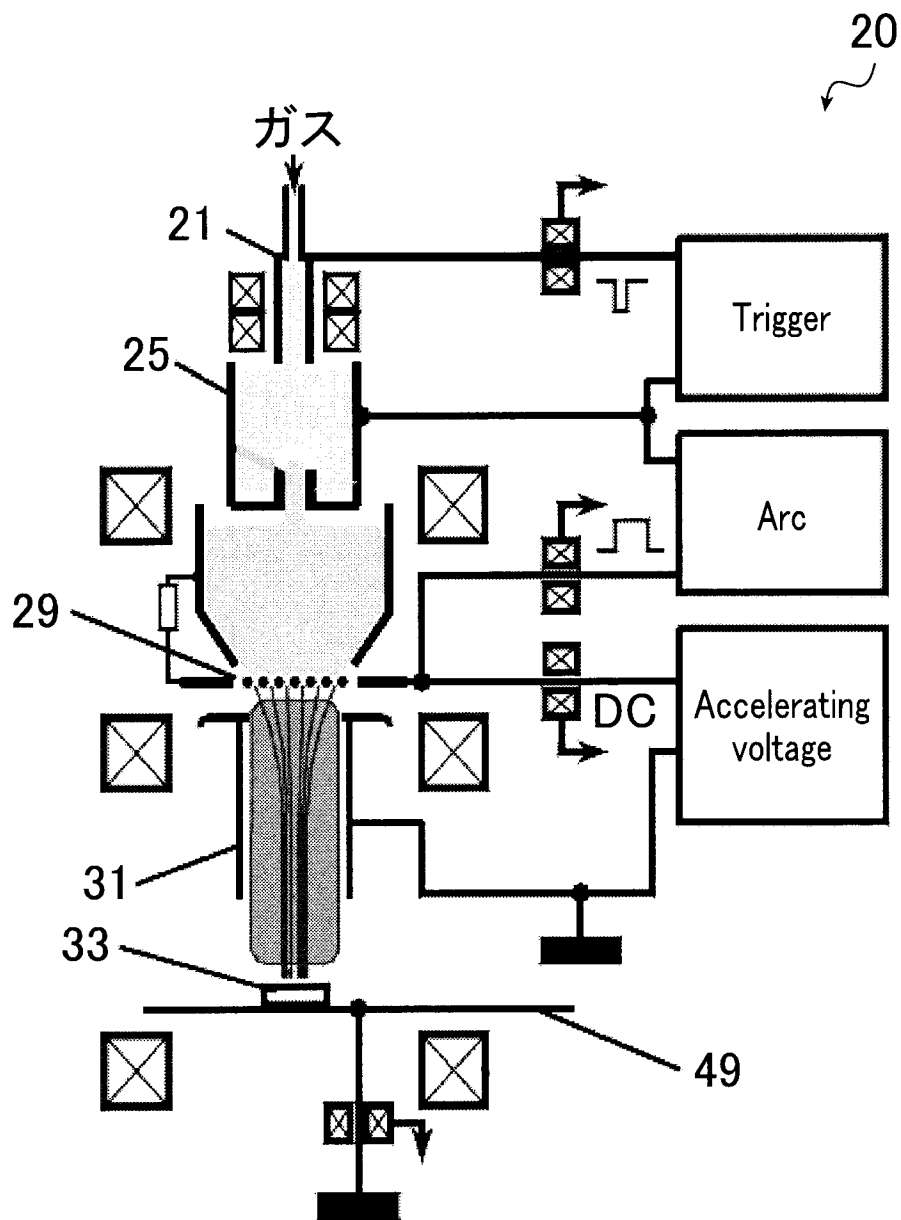
[図8]



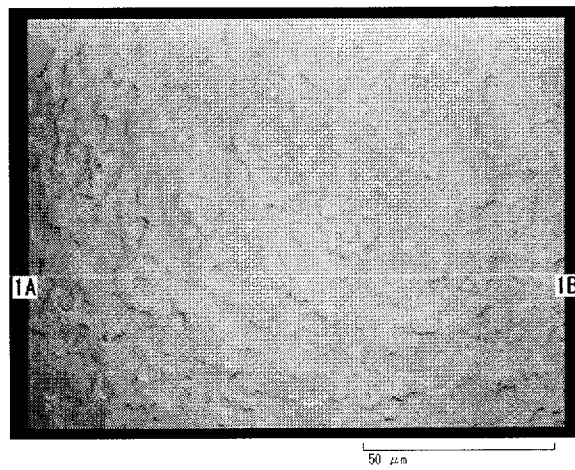
[図9]



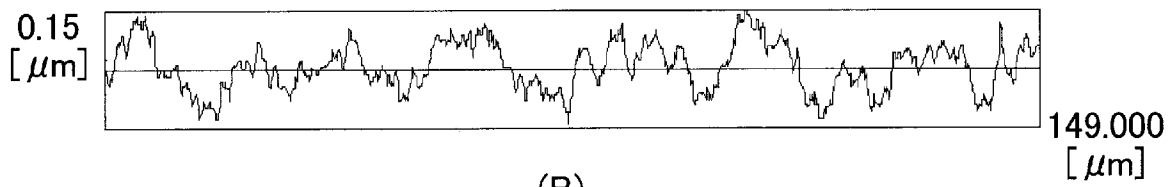
[図10]



[図11]

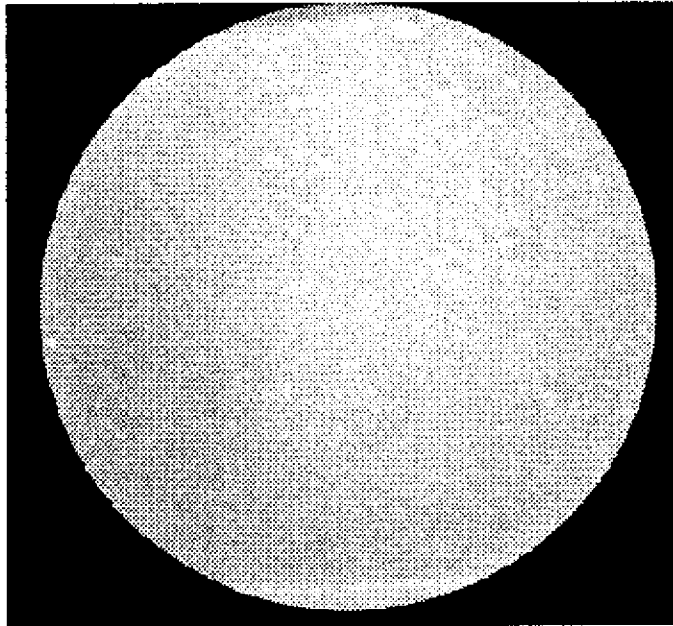


(A)

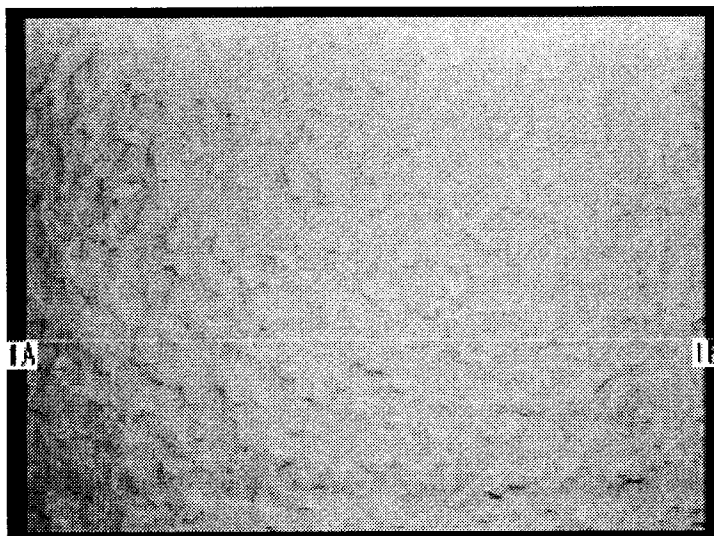


(B)

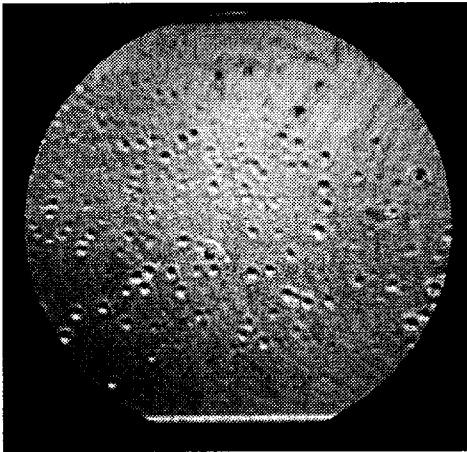
[図12]



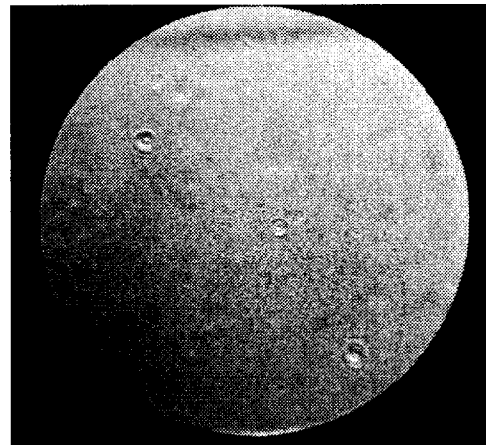
[図13]



[図14]

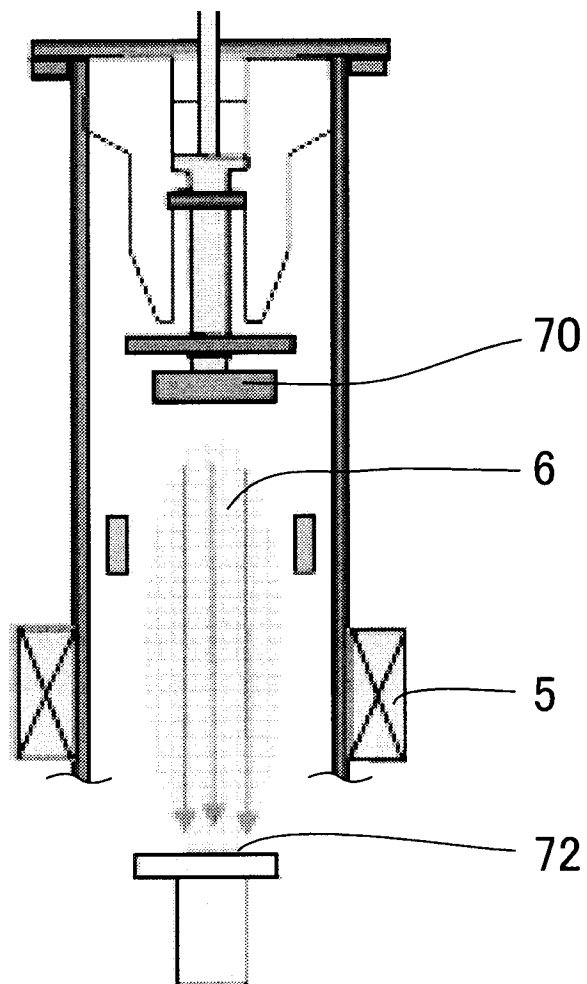


(A)

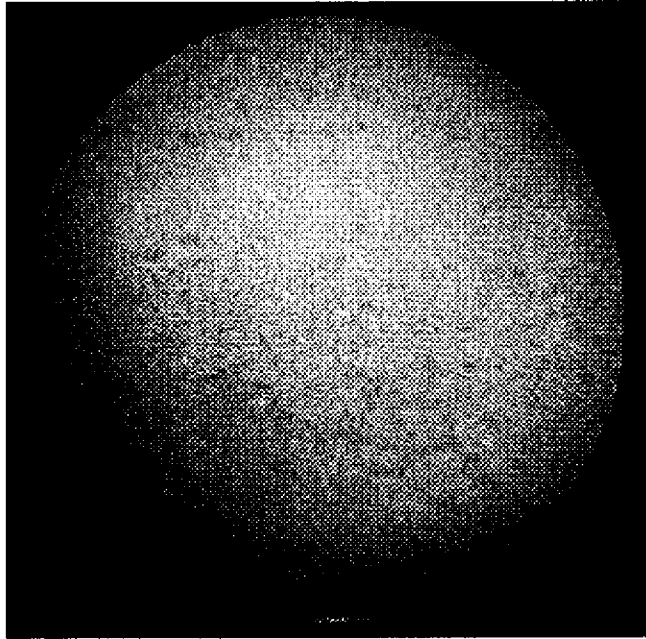


(B)

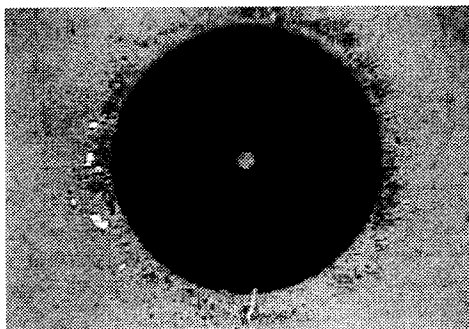
[図15]



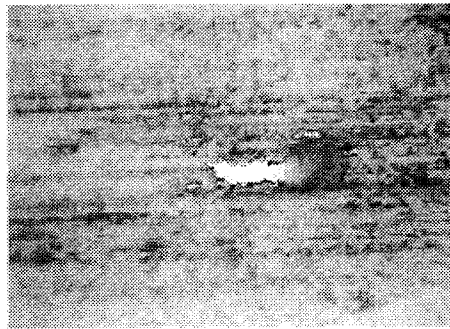
[図16]



[図17]

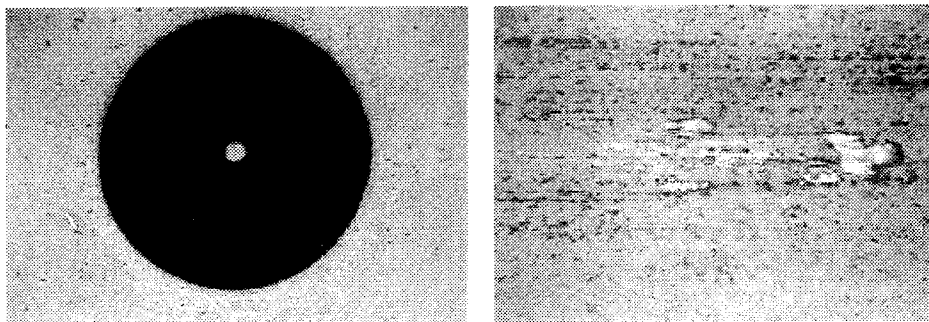


(A)



(B)

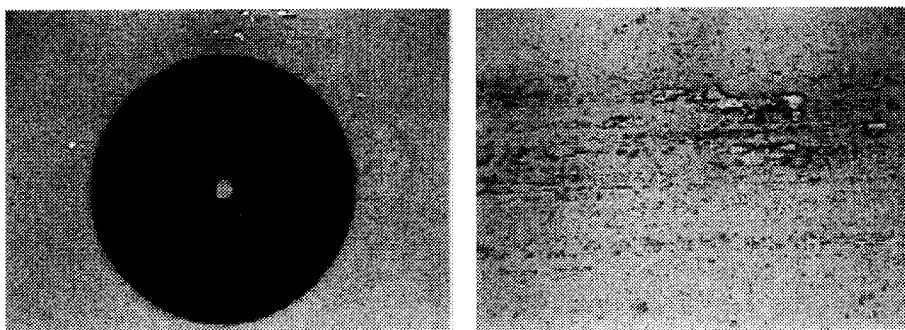
[図18]



(A)

(B)

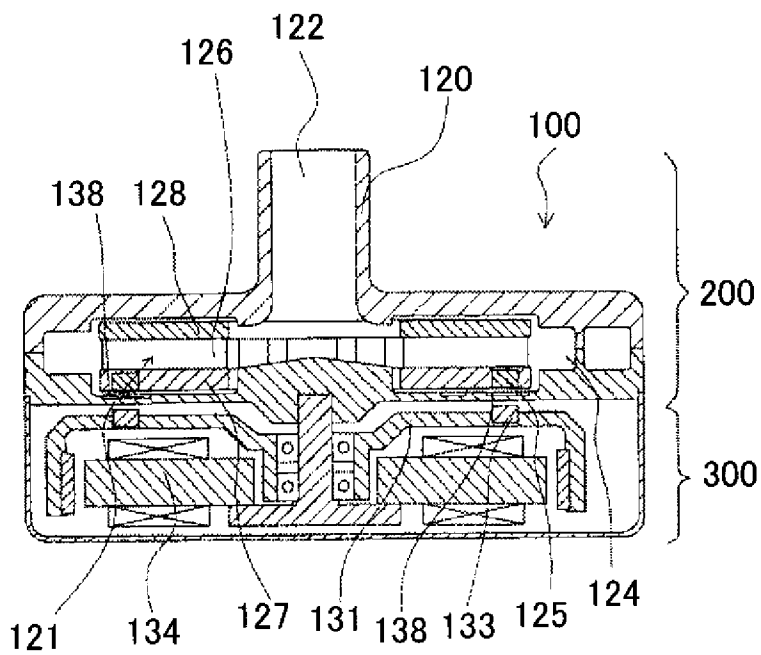
[図19]



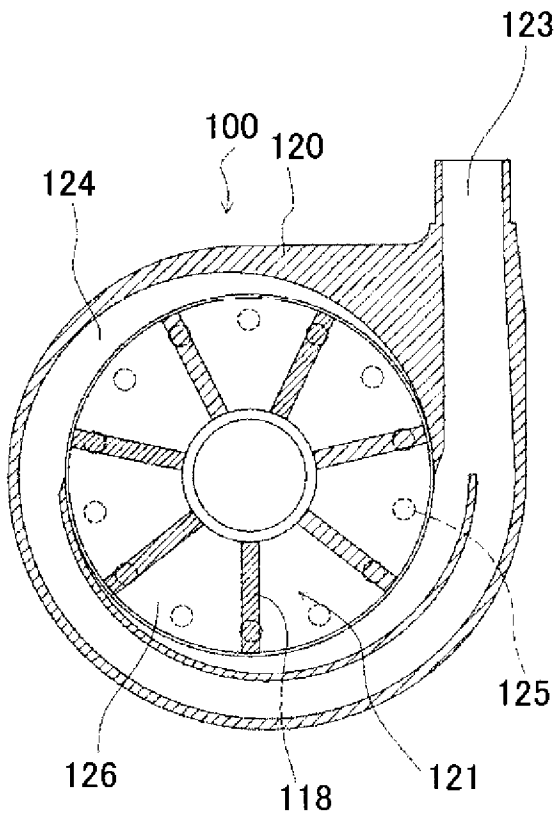
(A)

(B)

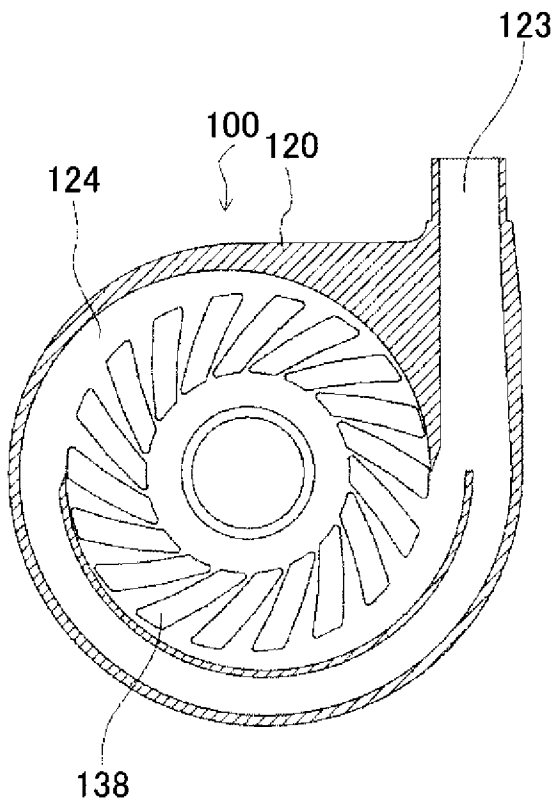
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/071110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L31/00(2006.01) i, A61M1/10(2006.01) i, A61N1/362(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, A61M1/10, A61N1/362		
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 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LIN Z. et al., Influence of Chemical Composition and Structure on the Blood Compatibility of Titanium Oxide Films Prepared by E-beam Evaporation., Proceedings of the Annual Technical Conference. Society of Vacuum Coaters, 2008, Vol.51st, pages 223 to 228, ISSN: 0737-5921	1-5 6-10
X Y	JP 10-248923 A (Sun Medical Technology Research Corp.), 22 September 1998 (22.09.1998), entire text; particularly, paragraphs [0015], [0031], [0032] (Family: none)	10 6-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 08 November, 2011 (08.11.11)		Date of mailing of the international search report 15 November, 2011 (15.11.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/071110

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 2010-068935 A (Terumo Corp.), 02 April 2010 (02.04.2010), entire text; particularly, paragraph [0029] (Family: none)	6-10
Y	Yoshiyuki UNO et al., "High Efficiency Finishing of Biomaterial Titanium Alloy by Wide-area Electron Beam Irradiation", The Japan Society of Mechanical Engineers Manufacturing & Machine Tool Division Koenkai Koen Ronbunshu, 2004, vol.5th, pages 279 to 280, ISSN: 1348- 3943	6-10
Y	Kazumichi WAKABAYASHI et al., "Surface Modification of Dental Alloy by Electron-Beam System (Part 1) : Change of Surface Roughness", The Journal of the Japanese Society for Dental Materials and Devices, 2004, vol.23, no.2, page 177, ISSN: 0286-5858	6-10
Y	Junko TOKUNAGA et al., "Surface modification of dental alloy by electron-beam system (Part 4) : Examination on the surface of Titanium and Au-Ag-Pd alloy", The Journal of the Japanese Society for Dental Materials and Devices, 2005, vol.24, no.5, page 407, ISSN: 0286-5858	6-10
Y	Tokunaga J. et al., Large-area electron beam irradiation for surface polishing of cast titanium., Dental Materials Journal, 2009, Vol.28, No.5, pages 571 to 577, ISSN: 0287-4547	6-10
Y	Okada A. et al., New Surface Modification Method of Bio-Titanium Alloy by EB Polishing., Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing (Web), 2008, Vol.2, No.4, pages 694 to 700, ISSN: 1881-3054	6-10
Y	JP 2009-279268 A (Tokai University), 03 December 2009 (03.12.2009), entire text; particularly, examples (Family: none)	6-10
Y	JP 11-506807 A (Southwest Research Institute), 15 June 1999 (15.06.1999), page 7, lines 1 to 5 & WO 1996/040308 A1 & EP 0833672 A1	6-10
Y	Jones M.I. et al., Protein adsorption and platelet attachment and activation, on TiN, TiC, and DLC coatings on titanium for cardiovascular applications., Journal of Biomedical Materials Research, 2000, Vol.52, No.2, pages 413 to 421, ISSN: 0021-9304	6-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/071110

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 2010-000295 A (Terumo Corp.), 07 January 2010 (07.01.2010), entire text; particularly, paragraphs [0022], [0023] (Family: none)	8-10
Y	JP 2005-270345 A (Terumo Corp.), 06 October 2005 (06.10.2005), fig. 4, 5 & EP 1598087 A2 & US 2005/0287022 A1	8-10
Y	JP 2005-287598 A (Terumo Corp.), 20 October 2005 (20.10.2005), fig. 5, 6 & EP 1598087 A2 & US 2005/0287022 A1	8-10

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, A61M1/10(2006.01)i, A61N1/362(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, A61M1/10, A61N1/362		
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 1971-2011年 日本国実用新案登録公報 1996-2011年 日本国登録実用新案公報 1994-2011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) CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
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	LIN Z. et al., Influence of Chemical Composition and Structure on the Blood Compatibility of Titanium Oxide Films Prepared by E-beam Evaporation., Proceedings of the Annual Technical Conference. Society of Vacuum Coaters, 2008, Vol.51st, pages 223 to 228, ISSN: 0737-5921	1-5 ----- 6-10
<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. 11. 2011	国際調査報告の発送日 15. 11. 2011	
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) 小森 潔 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3762

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 10-248923 A (株式会社サンメディカル技術研究所) 1998.09.22, 文献全体、特に、【0015】【0031】【0032】 (ファミリーなし)	10 ----- 6-9
Y	JP 2010-068935 A (テルモ株式会社) 2010.04.02, 文献全体、特に、【0029】 (ファミリーなし)	6-10
Y	宇野義幸他, 生体用チタン合金の大面積電子ビーム照射による高能 率仕上げ加工, 日本機械学会生産加工・工作機械部門講演会講演論 文集, 2004, Vol.5th, pages 279 to 280, ISSN: 1348-3943	6-10
Y	若林一道他, 電子ビームを用いた歯科用金属の表面改質(第1報)― 表面粗さの変化―, 歯科材料・器械, 2004, Vol.23, No.2, page 177, ISSN: 0286-5858	6-10
Y	徳永絢子他, 電子ビームを用いた歯科用金属の表面改質 (第4報) ―チタン及び金銀パラジウム合金の表面観察, 歯科材料・器械, 2005, Vol.24, No.5, page 407, ISSN: 0286-5858	6-10
Y	Tokunaga J. et al., Large-area electron beam irradiation for surface polishing of cast titanium., Dental Materials Journal, 2009, Vol.28, No.5, pages 571 to 577, ISSN: 0287-4547	6-10
Y	Okada A. et al., New Surface Modification Method of Bio-Titanium Alloy by EB Polishing., Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing (Web), 2008, Vol.2, No.4, pages 694 to 700, ISSN: 1881-3054	6-10
Y	JP 2009-279268 A (学校法人東海大学) 2009.12.03, 文献全体、特に、実施例 (ファミリーなし)	6-10

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
Y	JP 11-506807 A (サウスウエスト・リサーチ・インスティテュート) 1999.06.15, 7 ページ 1 ~ 5 行目 & WO 1996/040308 A1 & EP 0833672 A1	6-10
Y	Jones M. I. et al., Protein adsorption and platelet attachment and activation, on TiN, TiC, and DLC coatings on titanium for cardiovascular applications., Journal of Biomedical Materials Research, 2000, Vol. 52, No. 2, pages 413 to 421, ISSN: 0021-9304	6-10
Y	JP 2010-000295 A (テルモ株式会社) 2010.01.07, 文献全体、特に、【0022】【0023】 (ファミリーなし)	8-10
Y	JP 2005-270345 A (テルモ株式会社) 2005.10.06, 図 4、図 5 & EP 1598087 A2 & US 2005/0287022 A1	8-10
Y	JP 2005-287598 A (テルモ株式会社) 2005.10.20, 図 5、図 6 & EP 1598087 A2 & US 2005/0287022 A1	8-10