

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 5 月 1 日 (01.05.2003)

PCT

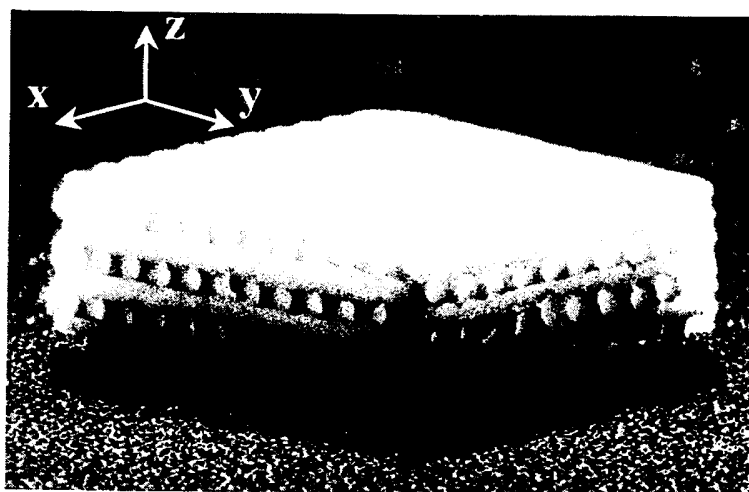
(10) 国際公開番号
WO 03/035576 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C04B 38/00, 35/00, A61L 27/12, 27/56, A61F 2/28
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/10829
- (22) 国際出願日: 2002 年 10 月 18 日 (18.10.2002)
- (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 2001-358528
2001 年 10 月 21 日 (21.10.2001) JP
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル 3階 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人産業技術総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒100-8921 東京都千代田区霞が関一丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 敦夫

[続葉有]

(54) Title: POROUS ARTICLE OF SINTERED CALCIUM PHOSPHATE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND ARTIFICIAL BONE AND HISTOMORPHOLOGICAL SCAFFOLD USING THE SAME

(54) 発明の名称: リン酸カルシウム多孔質焼結体、その製造方法及びそれを用いた人工骨及び組織工学スキャフォールド



(57) Abstract: It is intended to provide a porous calcium phosphate article with a high strength which has pores of 70 μ m or above (preferably large pores of 100 μ m or above) penetrating the porous article, a structure wherein these pores are arranged to form a three-dimensional network and a sufficient porosity for allowing the invasion and penetration of blood vessels or the permeation of cells, the chemical composition of which can be freely changed to give a Ca/P molar ratio of from 0.75 to 2.1, to which elements important in accelerating osteogenesis or exhibiting absorbability can be added and the phase composition of which can be relatively easily changed too. Namely, a porous article of sintered calcium phosphate comprising calcium

phosphate as the main component which has artificially formed penetrating pores of from 70 μ m to 4 mm in diameter, a porosity of from 20% to 80% and a Ca/P molar ratio of from 0.75 to 2.1.

[続葉有]



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (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。

(57) 要約:

本発明は、気孔が多孔体を貫通する $70\mu\text{m}$ 以上の気孔、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上の大気孔から成り、なおかつこれらの気孔が三次元網目状に配置され、さらに血管の侵入と貫通、あるいは細胞の浸透のために十分なだけの気孔率を有し、化学組成を Ca/P モル比を 0.75 から 2.1 まで自由に変更でき、骨形成促進や吸収性発揮に重要な元素を添加でき、相組成も比較的変更容易な、高強度リン酸カルシウム多孔体を提供する。本発明は、人工的に作られた直径 $70\mu\text{m} \sim 4\text{mm}$ の貫通孔を有し、空隙率が $20\% \sim 80\%$ であり、 Ca/P モル比 $0.75 \sim 2.1$ のリン酸カルシウムを主成分とするリン酸カルシウム多孔質焼結体である。

明細書

リン酸カルシウム多孔質焼結体、その製造方法及びそれを用いた人工骨及び組織工学スキャフォールド

技術分野

本発明は、リン酸カルシウム多孔質セラミックスに関し、本発明によって得られるリン酸カルシウム質多孔質セラミックスは生体適合性が要求される、生体組織代替材料、組織工学スキャホールド、DDS用薬剤担持媒体として利用される。

背景技術

従来のリン酸カルシウム多孔質セラミックスは、樹脂又は有機物とリン酸カルシウム質原料粉体を混合、成形、焼成し樹脂又は有機物がぬけた部分を気孔とする多孔体（特公H2-54303、H7-88175、H8-48583他多数）、発泡剤を加えたスラリー、又は発泡状態のスラリーを型に流し込んで乾燥、焼結し、発泡を気孔とした多孔体（特開平H5-270945）、発泡剤を加えたスラリーにさらに熱収縮性樹脂を添加して乾燥、焼結し、発泡を気孔とした多孔体（特開2001-206787）、リン酸カルシウム緻密質粒を成形型に充填し、メタリン酸塩、有機質バインダー及び溶剤を混合した泥しょうを添加して焼結し、溶剤と有機質バインダーの除去により気孔を作成した多孔体（特許第3096930号）、針状リン酸カルシウム、リン酸カルシウム水和凝結体、球状リン酸カルシウム等を焼結し、粒子間隙を気孔とした多孔体（特開平H10-259012、H9-309775、H6-63119、H11-322458）、穿孔されたグリーンシートを積層、焼結することで作製する多孔体（特開平H11-178913）、高電圧パルスにより焼結することで作製する多孔体（特開平H11-35379）、ヌードル状押し出し成形体を集結して焼結することで製造したアパタイト多孔体（特開平H10-245278）、動物の海綿骨組織を焼結することで製造したリン酸カルシウム多孔体（特開2000-211978）、珊瑚をリン酸とともに水熱処理し、珊瑚骨格組織を残したまま多孔体化したリン酸カ

ルシウム (Roy DM et al., Nature 247:220-222 (1974))、ポリエステル繊維を含むスラリーを焼結して製造したリン酸カルシウム多孔体 (Chang BS et al., Biomaterials 21: 1291-1298 (2000))、スラリーの段階的乾燥により一定方向に気孔を連通させ、焼結した多孔体 (H7-23994) さらに、焼結体ではないが、リン酸カルシウム粒子を高分子物質によって結合又は接着し、粒子間の空隙または新たに機械的に穿孔した穴を、気孔とした多孔体がある (特開平H8-276003、H11-290447)。

発明の開示

上記で述べたリン酸カルシウム多孔体製造方法のうち、動物の海綿骨組織または珊瑚の骨格を利用した生物由来多孔体以外の合成多孔体には共通の問題点がある。すなわち、今までの人工合成リン酸カルシウム多孔体においては、強度を維持したまま、多孔体を貫通する直径70 μ m以上の気孔比率を高くすることができないという問題点があった。すなわち、多孔体を貫通する直径70 μ m以上、特に直径100 μ m以上の大気孔のみからなり、気孔率が50%以上で、なおかつ実用上十分な強度を有する人工合成リン酸カルシウム多孔体はこれまで無かった。多孔体を貫通する気孔径が70 μ m以下の場合、気孔が袋小路状で多孔体を貫通してない場合、及び気孔が閉気孔である場合は、多孔体を骨組織等の生体組織中に埋入しても、多孔体内への血管の侵入と貫通が制限され、多孔体内への養分補給と酸素補給が制限される結果、骨等の組織侵入が不十分となり、骨等の組織はわずかに多孔体周辺部でのみ結合する結果になる。さらに、多孔体内に逃げ場を失った空気が残存することも、細胞、組織、血管の侵入を妨げる原因となっている。

また、このような袋小路状の非貫通気孔や閉気孔がある多孔体を細胞培養担体にした場合、袋小路状の気孔と閉気孔内に逃げ場を失った空気が充満して、多孔体が培養液上に浮遊して沈降しない、あるいは袋小路状気孔や閉気孔内に細胞培養液と細胞が浸透しないという現象が生じる。その結果、細胞をリン酸カルシウム多孔体内で体外培養し、その後細胞を多

孔体と共に生体内に戻して、組織修復や臓器再生をはかる組織工学又は再生医工学への応用が制限されてしまっている。

人工合成多孔体の強度が低い理由はおおむね以下の2点による。第一点は、多孔体の多くが圧縮プレス成型でなく、粉体スラリーを乾燥させる手法で成型されるため、粉末粒子同士の密着が不十分となり、焼結後の粒子密着が悪くて強度が高まらない。第二点目に、多孔体の気孔の大きさと配列が無秩序であるため、圧縮負荷を加えると気孔の壁もしくは多孔組織を形成する梁の必ず何処かに、せん断力が働き、せん断で梁や壁が破壊するためである。

これに対して、袋小路状の気孔や閉気孔が無く、貫通する直径 $70\mu\text{m}$ 以上の気孔のみからできていて、液体中での空気の排出が速やかで、生体内で十分な血管の侵入と貫通を生じ、組織工学又は再生医工学へも応用可能な多孔体は、実用上、生物由来リン酸カルシウム多孔体にほぼ限定される。さらに、生物由来リン酸カルシウム多孔体は、骨や珊瑚を原料にしているわけだが、これらの生体組織の多孔構造は、元々、圧縮荷重をせん断ではなく、全て座屈でのみ受けるように気孔の大きさや梁の配置が秩序をもっている。そのために、生物由来リン酸カルシウム多孔体は、事実上多孔体を貫通する直径 $70\mu\text{m}$ 以上の気孔のみからできているにもかかわらず、強度が高い。このように生物由来リン酸カルシウム多孔体は、優れた点が多いものの、欠点は化学組成と相組成を人工多孔体ほど自由に選択できず、生体内での吸収性や組織再生促進性を制御できないことである。

本発明では、生物由来リン酸カルシウム多孔体と同等かそれ以上の強度を有し、液体中での空気の排出、血管の侵入と貫通、あるいは細胞の浸透のために、気孔が多孔体を貫通する $70\mu\text{m}$ 以上の気孔、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上の大気孔から成り、なおかつ十分な気孔率を有し、化学組成をCa/Pモル比0.75から2.1まで自由に変更でき、骨形成促進や吸収性発揮に重要な元素を添加でき、相組成も比較的に変更容易な、高強度リン酸カルシウム多孔体が提供される。

本発明において、人工的につくられた立体的な貫通孔とは、長柱体をオ

ス型に使用してひとつひとつ作製した貫通孔で、さらに貫通方向が2方向以上の方向性を有するものであり、さらに貫通の始点と終点位置が意図的に設計されたもので、さらに焼結体を完全に貫通するものであり、さらに各々の貫通孔の間隔と配置が人為的に設計された貫通孔のことである。

本発明においては、人工的に立体的な貫通孔を作製するために断面寸法 $90\mu\text{m}$ 以上 5.0mm 以下、好ましく $100\mu\text{m}$ 以上 3.0mm 以下、長さが断面図寸法の3倍以上、好ましく10倍以上の多数の長柱体を気孔のオス型として使用する。長柱体状オス型の材質は、金属、木材、竹その他植物材料、木材、炭素材料、ハロゲンを含まない弾性率 10GPa 以上のポリマー具体的にはポリエチレン、ナイロン、ポリアセタール、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエステル、ABS、ポリスチレン、フェノール、尿素樹脂、エポキシ樹脂、アクリライト、好ましくはハロゲンを含まない 10GPa 以上の熱硬化性ポリマー具体的にはポリエステル、フェノール樹脂、尿素樹脂、エポキシ樹脂から選ばれる1種又は複数種の固体である。これらの固体を使用する理由は、その高弾性率にある。すなわち、本発明では成形時に長柱体オス型が圧力 5MPa 以上 500MPa 以下、好ましくは 10MPa 以上 200MPa で加圧されるため、長柱体オス型の弾性率が 10GPa 以下の場合には、長柱体自身が 0.05% 以上の変形を生じ、加圧時の気孔閉鎖や、加圧後の長柱体の復形による成形体破壊が生じるからである。ハロゲンを含むポリマーの場合は、ハロゲンがリン酸カルシウムと反応して、生体適合性の低い塩素アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$) やフッ素アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) が、焼結時に生成するからである。さらに、ポリマーが熱硬化性ポリマーであるほうが、ポリマーの熔融による粉体やバインダーとの反応が避けられて焼成中の気孔閉鎖が少ない。

貫通孔を作成するための長柱体に加圧成型後の成型体に占める体積分率は 20% 以上 90% 以下とし、好ましくは 30% 以上 80% 以下とする。加圧後の成型体に占める長柱体体積分率が 20% より低い場合は、十分な量の細胞や血管を気孔内に導入することができず、実用上の価値が非常に少ない。長柱体体積分率が 90% より高い場合は多孔体の強度が著しく低下して実

用に適さない。

長柱体の断面形状には特に制限はないが、少なくとも 1 組の平行な辺をもつ多角形、楕円、円、または少なくとも 1 組の平行な辺と曲線からなる図形であれば、加圧成形や長柱体の引き抜きに有利である。長柱体の伸長方向の形状は屈曲のない直線状または一平面内でのみ屈曲した曲線状又は折れ線状である必要がある。二平面以上の面内で屈曲している場合は、加圧成形の際に長柱体状オス型の変形を生じ、長柱体オス型の破壊、加圧後の長柱体の復形による成形体破壊等が生じて、加圧成形に支障がある。

長柱体状オス型の断面寸法は、最終的に必要とされる気孔の大きさによって決まる。人工骨または組織工学用リン酸カルシウム多孔体にあつては、最小でも、焼結後に大きさ $30\text{ }\mu\text{m}$ の血管内皮細胞や骨芽細胞が同時に複数個侵入できるための気孔が必要である。焼結により $10\sim 20\%$ の気孔径収縮が生じるため、焼結後の気孔径を $70\text{ }\mu\text{m}$ 以上にするためには、長柱体状オス型の断面寸法は $90\text{ }\mu\text{m}$ 以上であることが必要になる。また、人工骨または組織工学用リン酸カルシウム多孔体にあつては直径 4 mm 以上の血管を侵入させる必要性は特になく、焼結による $10\sim 20\%$ の気孔径収縮を考慮しても、長柱体状オス型の断面寸法は 5.0 mm 以上ある必要はない。以上の理由により、長柱体状オス型の断面寸法の大きさは $90\text{ }\mu\text{m}$ 以上 5.0 mm 以下となる。長柱体状オス型の長さは、断面図寸法の 3 倍以上、好ましくは 10 倍以上が望ましい。長柱体状オス型の長さが断面寸法の 3 倍以下では、全ての長柱体が粉末を貫通するように添加した場合は、出来上がる多孔体の最大寸法が 10 mm 程度に制限されてしまうため、人工骨や組織工学に利用する際の実用上の価値が非常に少ない。

多孔体の強度を向上させるためこれらの長柱体オス型をまず配列して粉末を添加し、配列面を加圧圧縮する。配列の方向性は、長柱体状オス型が相互に重ならないければ、等間隔平行、異間隔平行の他、非平行でも良い。複数の長柱体状オス型を周囲から 1 点に向けて集中するように配列した放射状、複数点に向けて集中するように配列した複放射状、さらには樹脂状とすることもできる。但し、放射状、複放射状、樹脂状とするときは、

長柱体の端面が他の長柱体と接触する部分の接着を、勘合、接着等で完全接触させる必要がある。接触が不完全であるとその部分が焼結後袋小路気孔になってしまう。加圧成形時の圧力は5 MPa以上500MPa以下、好ましくは10MPa以上200MPaである。加圧成形時の圧力をこの範囲とするのは、圧力5 MPa以下では、粉体粒子の密着が不十分となり、十分強度のある多孔体が作製できず、加圧が500MPa以上では、長柱体状オス型の変形や破壊が起こりやすいためである。さらに、加圧が500MPa以上の場合には、積層工程終了後に長柱体状オス型を引き抜く場合に、長柱体状オス型が、加圧成形物から抜けなかったり、長柱体状オス型が粉体との間の摩擦で摩耗されることがあり、金属製長柱体状オス型を使用した場合に問題となる。

本発明において、リン酸カルシウム前駆体とは、焼結後にリン酸カルシウム焼結体となるリン酸カルシウム及び、これに炭酸、珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンの少なくとも1種類を含んだものをいう。

本発明において、元素や炭酸が固溶したリン酸カルシウムとは、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンの金属元素の固溶であればリン酸カルシウムのカルシウムを当該金属元素が不純物として一部置換したリン酸カルシウム、珪素であればリン酸カルシウムのリンを不純物として一部置換したリン酸カルシウム、炭酸の場合はリン酸カルシウムのリン酸基を不純物として一部置換したリン酸カルシウムのことである。珪素や炭酸が固溶する場合は置換される原子またはイオン団との間で電荷の不一致があるため、これを補うための他元素の2次的固溶や、構造中に原子が存在しない空孔サイトが生成したりする。例えば、炭酸が水酸アパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ に固溶する場合、 $(\text{Na}^+, \text{CO}_3^{2-})$ と $(\text{Ca}^{2+}, \text{PO}_4^{3-})$ の同時置換、や $(\text{H}^+, \text{CO}_3^{2-})$ と $(\text{Ca}^{2+}, \text{PO}_4^{3-})$ の同時置換で炭酸が固溶する。各元素やイオン団には固溶限界があり、固溶限界以上に珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンを含めようとする場合、これらの元素を固溶したリン酸カルシウムの他に、これらの元素の酸化物やリン酸塩が生成して、これら元素の酸化物やリン酸塩を含む組成物となる。固溶限界は、例えば低温型 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ であれば、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンはいず

れも全カルシウムの約12mol%である。

リン酸カルシウム前駆体粉末としては全体としてCa/Pモル比が0.75以上2.1以下、好ましくは1.1以上1.9以下のものを使用することができる。Ca/Pモル比1.5以下の範囲にあっても、炭酸、珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンから選ばれた不純物を含むリン酸カルシウム前駆体、例えばマグネシウムを含有するリン酸カルシウム前駆体であれば、焼結後にマグネシウム固溶リン酸三カルシウムとリン酸三マグネシウムの混合物とすることができ、生体適合性の低いピロリン酸カルシウムの生成を防ぐことができる。しかし、Ca/Pモル比0.75以下では、炭酸、珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンから選ばれた不純物を添加した場合は、ピロリン酸カルシウムの生成を防ぐことができても、これら不純物成分の含有モル数のほうがカルシウムの含有モル数より多い結果となり、リン酸カルシウム質焼結体でなくなる。従って、リン酸カルシウム前駆体粉末のCa/Pモル比の下限は0.75とした。Ca/Pモル比が2.1以上では毒性限界以上の酸化カルシウム生成を伴い、焼結後の多孔体の生体適合性が損なわれるため、リン酸カルシウム前駆体粉末のCa/Pモル比の上限は2.1とした。リン酸カルシウム前駆体粉末の粒子径には特に制限はないが、約0.1 μm から100 μm であることが望ましい。

炭酸、珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンを含まないリン酸カルシウム前駆体のCa/Pモル比は1.5以上2.0以下であることが望ましい。このようなリン酸カルシウム前駆体としては、具体的には単独でもCa/Pモル比が1.5以上2.0以下である水酸アパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸4カルシウム、非晶質リン酸カルシウム、及びこれらの混合物のほか、これらの単独粉末又は混合物にCa/Pモル比が1.5以下または2.0以上の粉末、具体的には、リン酸水素カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、金属カルシウム、酸化カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、硝酸カルシウム、カルシウムアルコキサイド等のカルシウム塩が混合されたものでもよいし、リン酸アンモニウム、リン酸等が混合されたものでもよい。これらの化合物は、化学量論組成のものであってもよい

し、非化学量論組成のものでもよい。

炭酸を含むリン酸カルシウム前駆体としては、具体的には炭酸を固溶した水酸アパタイト、炭酸を固溶した非晶質リン酸カルシウム、及びこれらの混合物、さらに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウムを添加したリン酸カルシウム前駆体を挙げることができる。

珪酸を含むリン酸カルシウム前駆体としては、具体的には珪酸を固溶した水酸アパタイト、珪酸を固溶した非晶質リン酸カルシウム、珪酸を固溶したリン酸三カルシウム、及びこれらの混合物のほか、ケイ酸カルシウム又は珪酸を添加したリン酸カルシウム前駆体を挙げることができる。

マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンを含むリン酸カルシウム前駆体としては、これらの金属イオンを固溶した水酸アパタイト、非晶質リン酸カルシウム、リン酸4カルシウム、リン酸三カルシウムのほか、これら金属及び金属酸化物、水酸化物、リン酸塩、硝酸塩、炭酸塩を添加したリン酸カルシウム前駆体を挙げることができる。金属の塩化物、弗化物、硫酸塩は焼結時に生体適合性の低い塩素、フッ素、硫酸基が残存する結果となるため、使用できない。

また、本発明において、バインダーとは、リン酸カルシウム前駆体を成型して焼結するまでうまくゆくように添加する無機若しくは有機の接着作用をする物質を言う。具体的には、ポリビニルアルコールやカルボキシメチルセルロースなどが挙げられる。

また、本発明において、溶剤とはリン酸カルシウム前駆体を成型するさいに前駆体の流動性や粘着性を向上させるために添加する物質をいう。具体的には水やアルコールやその他の揮発性有機溶剤などが挙げられる。

添加するリン酸カルシウム前駆体粉末の量は、経験的に（長柱体間隙の体積）×（リン酸カルシウム理論密度）で計算されるリン酸カルシウム粉末量の103%以上114%未満、好ましくは104%以上106.5%以下となるように正確に秤量する必要がある。103%以下では粉末を加圧することが困難である。粉末量が114%以上だと長柱体柱面が粉末に完全に埋没し、以下に説明する積層過程で、隣接層の長柱体と接触しなくなる。この場合は、

粉体を加圧後、粉体と長柱体の高さが同じになるまで余分な粉体を除去する。

好ましい範囲104%以上106.5%以下に粉末を添加した場合は、長柱体面が一部露出する結果となり、積層過程で配向面と垂直方向に気孔を連続させることができる。ただし、好ましい範囲104%以上106.5%以下の粉末添加量であっても、粉体と長柱体の高さが同じになるまで余分な粉体を除去する工程を行った方が、より多くの気孔を配向面と垂直方向に連続させることが出来る。

リン酸カルシウム前駆体粉末に添加するバインダーは、通常のリン酸カルシウム加圧成形に用いられるのと同様に、2重量%以上～10重量%以下、好ましくは2重量%以上5重量%以下のポリビニルアルコールでよい。10重量%ポリビニルアルコール添加では、焼結後の多孔体の壁や梁が多孔質となり、強度の向上が不十分であり、2重量%ポリビニルアルコール添加では、粉体粒子同士の粘着が弱く、加圧成形できない。溶剤は5重量%以上52重量%以下、好ましくは10重量%以上45重量%以下で添加することが望ましい。溶剤の添加により、粉体の流動性が向上して加圧時に長柱体上オス型の間隙に隙間なく粉体を充てんできる。溶剤を添加した場合には、焼結工程の前に溶剤を蒸発させるための乾燥工程を行う。溶剤の添加量を5%以上52%以下とした理由は、5%以下では實際上乾燥粉末とおなじであり、溶剤添加の効果がなく、52%以上の場合は焼結後の多孔体の壁や梁が多孔質となり、強度向上が不十分となるからである。

リン酸カルシウム前駆体またはこれにバインダーを含む組成物、場合によってはさらに溶剤を含む組成物を用いて作製された単層加圧成形物を複数積層させる。積層は複数の単層をあらかじめ作製しておき、1回で全てを積層させてもよいし、単層を加圧成形後に、その単層上で別の単層を成形して積層させてもよい。積層工程では、ある層の長柱体状オス型が上下に隣接する長柱体状オス型と複数の接点を持つようにし、なおかつ、隣りあう層中で、長柱体状オス型の方向が異なるようにする。こうすることで、長柱体状オス型の接点が積層方向への連続気孔となる。加圧成形時の

圧力は、単層成形工程と同様、圧力 5 MPa以上500MPa以下、好ましくは10 MPa以上200MPaである。

リン酸カルシウム前駆体には、骨形成やその他の生体機能を強化するために、亜鉛、マグネシウム、鉄、マンガン、珪素のなかから選ばれた1種または複数の生体必須元素を添加することができる。亜鉛、鉄、マンガン、珪素の焼結後の含有量は、骨の亜鉛、鉄、マンガン、珪素含有濃度の1倍以上100倍までの範囲とする。骨の亜鉛、鉄、マンガン、珪素含有濃度は亜鉛：0.012重量%～0.0217重量%、鉄：0.014重量%～0.02重量%、マンガン：1 ppm～4 ppm、珪素：0.0105重量%である。生体必須元素含有量が骨の含有量の1倍以下では、これら元素特有の生体機能促進作用を骨中で発揮することは出来ない。また、100倍以上の含有量では、骨組織中で使用する人工骨においても、細胞培養液中で使用する組織工学スキャフォールドにおいても、これらの元素が過剰となり毒性を発現する。25倍以上100倍以下の含有量の場合は、骨組織中では毒性を発現するものの、細胞培養液中では毒性を発現せず、組織工学スキャフォールドとして使用できる。マグネシウムの焼結後の含有量は、骨のマグネシウム含有濃度の1倍以上50倍までの範囲とする。骨のマグネシウム含有濃度は0.26重量%～0.55重量%である。マグネシウム含有量が骨の含有量の1倍以下では、マグネシウムの生体機能促進作用を骨中で発揮することは出来ない。マグネシウム含有量の上限だけ他の生体必須元素と違って骨の含有濃度の50倍までとした理由は、マグネシウムの骨含有量が他の生体必須元素よりけた違いに多いため、50倍以上の含有量では焼結後のカルシウムモル数よりマグネシウムモル数のほうが多くなり、リン酸カルシウムが主成分とならないからである。

これらの生体必須元素は、リン酸カルシウム前駆体粉末を構成するリン酸カルシウム結晶に固溶させておいてもよいし、無機塩、金属、酸化物、水酸化物、有機金属化合物として混合させておいてもよい。無機塩、金属、酸化物、水酸化物、有機金属化合物をあらかじめ混合させておく場合は、焼結時にこれら元素はリン酸カルシウムと反応して固溶する。混合元素量

が固溶限界以上の場合は、焼結後当該元素固溶リン酸カルシウムの他に当該金属酸化物またはリン酸塩が生成する。無機塩として混合させる場合は、焼結時に陰イオン団が揮発する、炭酸塩や硝酸塩が好ましい。

焼結後の多孔質リン酸カルシウムが生体内で時間の経過と共に、溶解・吸収により消滅するのを促進するよう、リン酸カルシウム前駆体粉末には炭酸を含有させておくこともできる。焼結後の炭酸含有量は、 CO_3^{2-} の形で0.3重量%～15重量%の範囲とする。炭酸含有量0.3重量%は空气中で析出する骨類似アパタイトの炭酸含有量に相当し、この程度あるいはこれ以下の炭酸量では、析出の傾向が強くてむしろ溶解・吸収がされにくい。炭酸含有量15重量%以上では、リン酸カルシウム相を安定に保つことが困難である。炭酸塩の多くは高温で分解して炭酸が散逸するため、リン酸カルシウム前駆体に炭酸を含有させるためには、水酸アパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ のCaサイと PO_4 サイトをNaと CO_3 で同時置換した炭酸アパタイトを用いるか、または炭酸ナトリウムを添加物として加えることが好ましい。

単層形成工程、積層工程を経て作成された加圧成形体中の長柱体状オス型は、積層工程後、金属の場合は、必ず引き抜いて除去する。その他の竹、木材、炭素材料、ポリマーからなる長柱体状オス型の場合は積層工程後に引き抜いても良いが、そのまま粉体中に包埋させたままでも焼成時に消失する。

粉体に水分を添加して、加圧成形した場合は積層工程終了後に室温にて、重量変化がなくなるまで乾燥させる。乾燥温度に特に指定はないが、室温もしくはそれ以下の温度のほうが好ましい。50℃以上ではバインダーにポリビニルアルコールを使用した場合は、ポリビニルアルコールに変質が生じ、その結果、焼結しても焼結密度が上がらず、積層界面で剥離する場合が多い。乾燥温度が40℃以上の場合も、ときおり積層界面での剥離が生じることがある。

加圧成形体の焼結工程は、通常の電気炉を用い大気雰囲気下で、500℃以上1500℃以下、好ましくは700℃以上1400℃以下で行う。500℃以下では焼結は起こらず、1500℃以上では多くのリン酸カルシウムが分解する。

最適焼結温度は、焼結させるリン酸カルシウム粉末の化学組成によって異なる。例をあげれば、炭酸を3～15重量%含有する水酸アパタイトの最適焼結温度は600℃以上800℃以下である。水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: Ca/Pモル比=1.67) の最適焼結温度は900℃以上1200℃以下である。ケイ素を含む水酸アパタイトの最適焼結温度は900℃以上1200℃以下である。低温型リン酸三カルシウム ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: Ca/Pモル比=1.50) の最適焼結温度は、900℃以上1100℃以下である。高温型リン酸三カルシウムの最適焼結温度は1200℃以上1500℃以下である。亜鉛、マンガン、マグネシウムを含有する低温型リン酸三カルシウムの最適焼結温度は900℃以上1200℃以下である。亜鉛、マンガン、マグネシウムを含有する高温型リン酸三カルシウムの最適焼結温度は1300℃以上1500℃以下である。

焼結工程終了後、密度を測定して気孔率を求めることができる。気孔の連通状態は、顕微鏡、実体鏡、電子顕微鏡、染色液浸透によって評価することができる。多孔体の圧縮強度をインストロン型の万能試験機を用いて評価することができる。

図面の簡単な説明

図1は、焼成後の多孔質焼結体の外観を示す写真である。外形寸法は8mm x 8mm x 3mmである。

図2は、焼成後の多孔質焼結体の気孔を示す電子顕微鏡写真である。

図3は、多孔体内部に形成された骨組織を示す顕微鏡写真である。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例により具体的に説明する。

〔実施例1〕

3%ポリビニルアルコールを添加した、粒径75 μm アンダーの水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: Ca/Pモル比1.67) 粉末、0.175gを秤量し、超純水65マイクロリットル添加して錬和した。直径0.5mm長さ28mmのステンレ

ス製長柱体状オス型13本を0.3mm間隔に平行に配列し、この上に、これと直交する方向で同一寸法のステンレス製長柱体状オス型14本を配列した。この長柱体状オス型配列物に上記粉末錬和物を詰め込み、36MPaで加圧した。加圧後、長柱体状オス型を被覆している粉末をプラチック製スクレーパーで取り除いた。上記操作を4回繰り返した。加圧成型後、長柱体状オス型を全部抜き取って、気孔を形成させた。これを室温で、2日間乾燥させ、1170℃で5時間焼結して多孔体とした。焼結後、多孔体は収縮し、直径 $380\mu\text{m}$ の直線状貫通気孔を $200\mu\text{m}$ 間隔に配置し、これらの気孔列を交互に直交させた多孔体を作製することができた(図1参照)。2方向の気孔の交点は直径 $50\sim 200\mu\text{m}$ の気孔になっていて、長柱体状オス型をレプリカとした気孔だけでなく、長柱体状オス型の積層方向にも連続した気孔が形成されていた(図2参照)。ただし交点の一部は閉鎖していたため、積層方向の気孔は開気孔であっても全てが多孔体を貫通しているわけではない。この多孔体の気孔率は11個の平均で $61 \pm 3\%$ であった。この気孔率はサンゴを水熱処理して得られるアパタイト多孔体と同程度であった。SEM観察の結果では梁部分は気孔の少ない組織であった。強度の最も低い方向である、積層と垂直な方向の圧縮強度試験を行ったところ、10MPa以上の圧縮強度を示し、サンゴ由来アパタイト多孔体と同等以上の圧縮強度を示した。

〔実施例2〕

3%ポリビニルアルコールを添加した、粒径 $75\mu\text{m}$ アンダーの水酸アパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: Ca/Pモル比1.67)粉末、0.175gを秤量し、超純水65マイクロリットル添加して錬和した。直径0.5mm長さ30mmの竹製長柱体状オス型またはポリスチレン製長柱状オス型13本を0.3mm間隔に平行に配列し、この上に、これと直交する方向で同一寸法の長柱体状オス型14本を配列した。この長柱体状オス型配列物に上記粉末錬和物を詰め込み、36MPaで加圧した。加圧後、長柱体状オス型を被覆している粉末をプラチック製スクレーパーで取り除いた。上記操作を4回繰り返した。加圧成型

後、2日間乾燥させ、1170℃で5時間焼結して多孔体とした。竹製長柱体状オス型及びポリスチレン製長柱状オス型は焼結過程で焼失した。焼結後、竹製長柱状オス型を使用した多孔体は収縮し、直径380 μm の直線状貫通気孔を200 μm 間隔に配置し、これらの気孔列を交互に直交させた多孔体を作製することができた。熱可塑性であるポリスチレン製長柱状オス型から作製したものは、加圧成型時のポリスチレンの変形と、200℃以下の加熱初期段階での複形が生じ、多孔体は部分的に崩壊した。

〔実施例3〕

Ca/P モル比の異なる、3%ポリビニルアルコールを添加した、粒径75 μm アンダーの各種リン酸カルシウム前駆体粉末0.175gを秤量し、超純水40~65マイクロリットル添加して錬和した。直径0.5mm長さ28mmのステンレス製長柱体状オス型13本を0.3mm間隔に平行に配列し、この上に、これと直交する方向で同一寸法のステンレス製長柱体状オス型14本を配列した。この長柱体状オス型配列物に上記粉末錬和物を詰め込み、36MPaで加圧した。加圧後、長柱体状オス型を被覆している粉末をプラスチック製スクレーパーで取り除いた。上記操作を4回繰り返した。加圧成型後、長柱体状オス型を全部抜き取って、気孔を形成させた。これを室温で、2日間乾燥させ、1100~1170℃で5時間焼結して多孔体とした。焼結後、多孔体は収縮し、直線状貫通気孔を交互に直交させた多孔体を作製することができた。2方向の気孔の交点は直径50~200 μm の気孔になっていて、長柱体状オス型をレプリカとした気孔だけでなく、長柱体状オス型の積層方向にも連続した気孔が形成されていた。ただし交点の一部は閉鎖していた。これらの結果を表1に示す。外形寸法8mm×8mm×3mmの多孔体に500マイクロリットルの染色液を浸透させると、いずれの方向でも1~3秒以内に焼結体の反対側に染色液が浸透し、気孔が完全に貫通しているために、細胞、組織、血管の侵入を妨げる要因がほとんどないことが示された。

表 1

前駆体	Ca/P モル比	水添加量 (μ L)	焼結温度 ($^{\circ}$ C)	気孔径 (μ m)	気孔率 (%)
HAP + TCP	1 . 6 0	6 5	1 1 0 0	4 0 0	6 4
HAP + TCP	1 . 6 4	6 5	1 1 0 0	4 0 0	6 5
TCP	1 . 5 0	4 0	1 1 0 0	4 0 0	5 9
HAP + CC	1 . 8 1	4 5	1 1 7 0	3 8 0	6 5

HAP : 水酸アパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

TCP : リン酸三カルシウム $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

CC : 炭酸カルシウム CaCO_3

〔実施例 4〕

生体必須元素を含有する、3%ポリビニルアルコールを添加した、粒径 $75\mu\text{m}$ アンダーの各種リン酸カルシウム前駆体粉末 0.175g を秤量し、超純水 $65\sim 80$ マイクロリットル添加して錬和した。直径 0.5mm 長さ 28mm のステンレス製長柱体状オス型 13 本を 0.3mm 間隔に平行に配列し、この上に、これと直交する方向で同一寸法のステンレス製長柱体状オス型 14 本を配列した。この長柱体状オス型配列物に上記粉末錬和物を詰め込み、 36MPa で加圧した。加圧後、長柱体状オス型を被覆している粉末をプラスチック製スクレーパーで取り除いた。上記操作を 4 回繰り返した。加圧成型後、長柱体状オス型を全部抜き取って、気孔を形成させた。これを室温で、2 日間乾燥させ、 1100°C で 5 時間焼結して多孔体とした。焼結後、多孔体は収縮し、直線状貫通気孔を交互に直交させた多孔体を作製することができた。2 方向の気孔の交点は直径 $50\sim 200\mu\text{m}$ の気孔になっていて、長柱体状オス型をレプリカとした気孔だけでなく、長柱体状オス型の積層方向にも連続した気孔が形成されていた。ただし交点の一部は閉鎖していた。多孔体の色は白色であったが、鉄を含有させたものは淡褐色を呈していた。これらの結果を表 2 に示す。

表 2

前駆体	Ca/P	金属含有量 (重量%)	気孔径 (μm)	気孔率 (%)
HAP + TCP + ZnTCP	1.61	0.84	400	65
HAP + TCP + ZnTCP	1.57	1.20	400	62
HAP + TCP + MgTCP	1.48	2.2	400	76
MgTCP + TMP	1.12	6.1	400	75
HAP + TCP + Fe	1.60	0.5	400	64

HAP : 水酸アパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

TCP : リン酸三カルシウム $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

ZnTCP : 10 mol%亜鉛固溶リン酸三カルシウム $\text{Ca}_{2.7}\text{Zn}_{0.3}(\text{PO}_4)_2$

MgTCP : 10 mol%Mg 固溶リン酸三カルシウム $\text{Ca}_{2.7}\text{Mg}_{0.3}(\text{PO}_4)_2$

TMP : リン酸三マグネシウム $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$

Fe : 水酸化鉄

〔実施例 5〕

リン酸カルシウム前駆体として炭酸を 12.5 重量% 及び 7.1 重量% 含有する、粒径 $75\mu\text{m}$ アンダーの炭酸水酸アパタイト粉末を利用した。炭酸水酸アパタイトは、リン酸イオンを含む水溶液とカルシウムイオンを含む水溶液と炭酸ナトリウムを混合して沈殿させたものである。炭酸基は水酸アパタイトのリン酸基を一部置換し、ナトリウムが水酸アパタイトのカルシウムを一部置換している。この炭酸水酸アパタイト粉末 0.175 g を秤量し、超純水 40 マイクロリットル添加して錬和した。バインダーは添加していない。直径 0.5mm 長さ 28mm のステンレス製長柱体状オス型 13 本を 0.3mm 間隔に平行に配列し、この上に、これと直交する方向で同一寸法のスチレンス製長柱体状オス型 14 本を配列した。この長柱体状オ

ス型配列物に上記粉末錬和物を詰め込み、36MPa で加圧した。加圧後、長柱体状オス型を被覆している粉末をプラチック製スクレーパーで取り除いた。上記操作を4回繰り返した。加圧成型後、長柱体状オス型を全部抜き取って、気孔を形成させた。これを室温で、2日間乾燥させ、630℃で5時間焼結して多孔体とした。焼結後の炭酸含有量は、焼結により炭酸基が一部揮発散逸するため、焼結前より約6%減少した。焼結後、多孔体は収縮し、直線状貫通気孔を交互に直交させた多孔体を作製することができた。2方向の気孔の交点は直径50~200 μm の気孔になっていて、長柱体状オス型をレプリカとした気孔だけでなく、長柱体状オス型の積層方向にも連続した気孔が形成されていた。ただし交点の一部は閉鎖していた。これらの結果を表3に示す。

表 3

前駆体	Ca/P 比	焼結後炭酸含有量 (重量%)	気孔径 (μm)	気孔率 (%)
C03AP 1 2	1 . 9 7	6	4 0 0	6 5
C03AP 7	1 . 8 1	1	4 0 0	6 2

C03AP 1 2 : CO_3 1 2 . 5 重量% 固溶炭酸水酸アパタイト

C03AP 7 : CO_3 7 . 1 重量% 固溶炭酸水酸アパタイト

〔実施例 6〕

実施例 1 で得られた直線状貫通気孔からなる水酸アパタイト多孔体、及び珊瑚由来の水酸アパタイト多孔体を160℃、1時間乾熱滅菌した。使用した直線状貫通気孔多孔体と珊瑚由来多孔体の気孔径、気孔率を表4に示す。両者の気孔率はほぼ同一である。7週令フィッシャー344系雄ラットの大腿骨の両端を切断し、細胞培養液10mLを用いて内部の骨髓細胞を洗い出した。取り出した骨髓細胞を、15%牛胎児血清、ペニシリン100units/

mL、ストレプトマイシン100マイクロg/mL、アンホテリシンB0.25マイクロg/mLを含有したEagle-MEM培地中で9日間培養した。培用後、0.1%トリプシンで細胞を処理して、 1×10^7 個/mLの細胞懸濁液を作製した。この細胞懸濁液中に上述の滅菌した直線状貫通気孔多孔体と珊瑚由来多孔体を浸漬した。その後、両多孔体をフィッシャー344系ラットの背部皮下に移植した。4週後に多孔体を摘出し、骨芽細胞の分化マーカーで、骨芽細胞の骨形成能の指標であるアルカリ性フォスファターゼ活性を測定した。さらに、骨形成量の指標である骨グラ蛋白量を定量した。測定されたアルカリ性フォスファターゼ活性値と骨グラ蛋白量を多孔体の重量で割り算した。これらの値を本発明の直線状貫通気孔多孔体と珊瑚由来多孔体との間で比較した（ $n = 4$ ）。その結果を表5、6に示す。直線状貫通気孔多孔体の単位重量当りのアルカリ性フォスファターゼ活性値と珊瑚由来多孔体の単位重量当りのアルカリ性フォスファターゼ活性値との間には有意な差は認められなかった。直線状貫通気孔多孔体の単位重量当りの骨グラ蛋白量と珊瑚由来多孔体の単位重量当りの骨グラ蛋白量との間にも有意な差は認められなかった。これらのことは、本発明の直線状貫通気孔多孔体が、既に人工骨と組織工学スキャホールドに使用されている珊瑚由来多孔体と同等の生体適合性と生体活性を有し、本発明の直線状貫通気孔多孔体が、人工骨としても組織工学スキャホールドとしても使用できることを示している。摘出した直線状貫通気孔多孔体を固定、脱灰、薄切し、ヘマトキシリン-エオジン染色で多孔体内に形成された骨組織を染色し、顕微鏡観察用の脱灰組織標本とした。この標本を生物顕微鏡で観察し、多孔体内部に骨組織が形成されているかどうかどうかを検討した（図3）。その結果、炎症反応は認められず、高い生体適合性を示すことが解った。さらに、多孔体の内部を中心に旺盛な骨形成が確認され、本発明の直線状貫通気孔多孔体が、人工骨としても組織工学スキャホールドとしても使用できることが確認された。

表 4

	気孔径 (μm)			気孔率 (%)
	x 方向	y 方向	z 方向	
直線状貫通孔多孔体	3 8 0	3 8 0	5 0 - 2 0 0	6 1
珊瑚由来多孔体	1 9 0 - 2 3 0			5 0 - 6 5

表 5

	単位重量当りのアルカリ 性フォスファターゼ値 (マイクロmol/mg)	標準偏差
直線状貫通気孔多孔体	0 . 0 3 3 3	0 . 0 2 7 3
珊瑚由来多孔体	0 . 0 3 3 8	0 . 0 1 1 4

表 6

	単位重量当りの骨グラ蛋白量 (ng/mg)	標準偏差
直線状貫通気孔多孔体	1 . 3 7	0 . 7 3
珊瑚由来多孔体	2 . 8 4	2 . 8 2

産業上の利用可能性

以上のように本発明によるリン酸カルシウム多孔体によれば、生物由来リン酸カルシウム多孔体と同等かそれ以上の強度を有し、気孔が多孔体を貫通する $70\mu\text{m}$ 以上の気孔から成り、なおかつこれらの気孔が三次元網目状に配置され、さらに血管の侵入と貫通、あるいは細胞の浸透のために十分なだけの気孔率を有し、化学組成をCa/Pモル比を0.75から2.1まで自由に変更でき、骨形成促進や吸収性発揮に重要な元素を添加でき、相組成も比較的変更容易な、高強度リン酸カルシウム多孔体が提供され、人工骨として用いることが出来る。

本明細書に引用されたすべての刊行物は、その内容の全体を本明細書に取り込むものとする。また、添付の請求の範囲に記載される技術思想および発明の範囲を逸脱しない範囲内で本発明の種々の変形および変更が可能であることは当業者には容易に理解されるであろう。本発明はこのような変形および変更をも包含することを意図している。

請求の範囲

1. 人工的に作られた直径 $70\mu\text{m}$ ～ 4mm の立体的な貫通孔を有し、空隙率が20%～80%であり、Ca/Pモル比0.75～2.1のリン酸カルシウムを主成分とするリン酸カルシウム多孔質焼結体。
2. リン酸カルシウムが、炭酸、珪素、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンのうち少なくとも1種を固溶したリン酸カルシウムである請求項1に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
3. リン酸カルシウムの他に、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄、マンガンから選ばれた金属の酸化物またはリン酸塩の少なくとも1種を含んでいる請求項1に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
4. 焼結後の亜鉛含有量が0.012重量%～1.2重量%である請求項2または請求項3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
5. 焼結後の炭酸含有量が0.3重量%～15重量%である請求項2に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
6. 焼結後のマグネシウム含有量が0.26重量%～13重量%である請求項2または請求項3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
7. 焼結後の珪素含有量が0.0105重量%～1.05重量%である請求項2または請求項3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
8. 焼結後の鉄含有量が0.014重量%～1.4重量%である請求項2または請求項3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
9. 焼結後のマンガン含有量が1重量ppm～100重量ppmである請求項2または請求項3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
10. 人工的に作られた直径 $70\mu\text{m}$ ～ 4mm の貫通孔が三次元網目状である請求項1から請求項9のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
11. 貫通孔の断面が円形、楕円形、多角形、またはこれらを組み合わせた外形のいずれか一つである請求項1から請求項10のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体。
12. 直線状長柱体または一平面内でのみ屈曲した曲線状又は折れ線状

である長柱体を一平面内で重ならないように配列後、その上に、直線状長柱体または一平面内でのみ屈曲した曲線状又は折れ線状である長柱体を、下層の長柱体と配列方向を変えて、一平面内で重ならないように配列し、さらにこのような長柱体の配列体を積層して、長柱体の配列体の積層構造物を作製し、この長柱体の配列体の積層構造物に対して、リン酸カルシウム前駆体を含む組成物を、全ての長柱体が粉末を貫通するように配置し、一平面内の長柱体の下層及び上層の長柱体と方向を異にし、かつ接点で下層及び上層の長柱体と直接接触するよう圧力5MPa～500MPaで加圧成型し、加圧成型した成型体を500℃～1300℃の酸化雰囲気中で焼結するリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法。

1 3. リン酸カルシウム前駆体を含む組成物が、バインダーを含有する組成物である請求項1 2のリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法。

1 4. リン酸カルシウム前駆体、バインダーを含む組成物において、リン酸カルシウムまたはバインダーのうち少なくとも一方に予め溶剤を含んでいる請求項1 3に記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法。

1 5. 長柱体体積分率を加圧成型した成型体の20%～90%とし、成型体を500℃～1300℃の酸化雰囲気中で焼結する請求項1 2から請求項1 4のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔体の製造方法。

1 6. 長柱体体積分率を加圧成型した成型体の20%～90%とし、成形後長柱体を100℃以下の温度で物理的又は化学的に除去してから、500℃～1300℃の酸化雰囲気中で焼結する請求項1 2から請求項1 4のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔体の製造方法。

1 7. 断面が円形、楕円形、多角形のいずれか一つである直線状長柱体または一平面内でのみ屈曲した曲線状又は折れ線状である長柱体が、金属、木材、竹その他植物材料、炭素材料、ハロゲンを含まない弾性率10GPa以上のポリマーから選ばれる1種又は2種以上である請求項1 2から請求項1 6のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法。

18. 直線状長柱体または一平面内でのみ屈曲した曲線状又は折れ線状である長柱体の最大径が、 $90\mu\text{m}$ ～ 5.0mm である請求項12から請求項17のいずれかひとつに記載したリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法。
19. 請求項1から請求項11のいずれかひとつに記載されたリン酸カルシウム多孔質焼結体を用いた人工骨。
20. 請求項12から請求項18のいずれかひとつに記載されたリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法を用いた人工骨の製造方法。
21. 請求項1から請求項11のいずれかひとつに記載されたリン酸カルシウム多孔質焼結体を用いた組織工学スキャフォールド。
22. 請求項12から請求項18のいずれかひとつに記載されたリン酸カルシウム多孔質焼結体の製造方法を用いた組織工学スキャフォールドの製造方法。

図 1

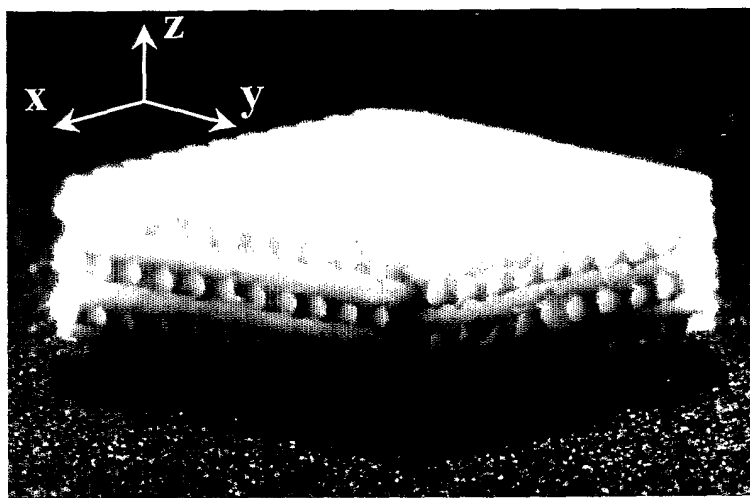


図 2

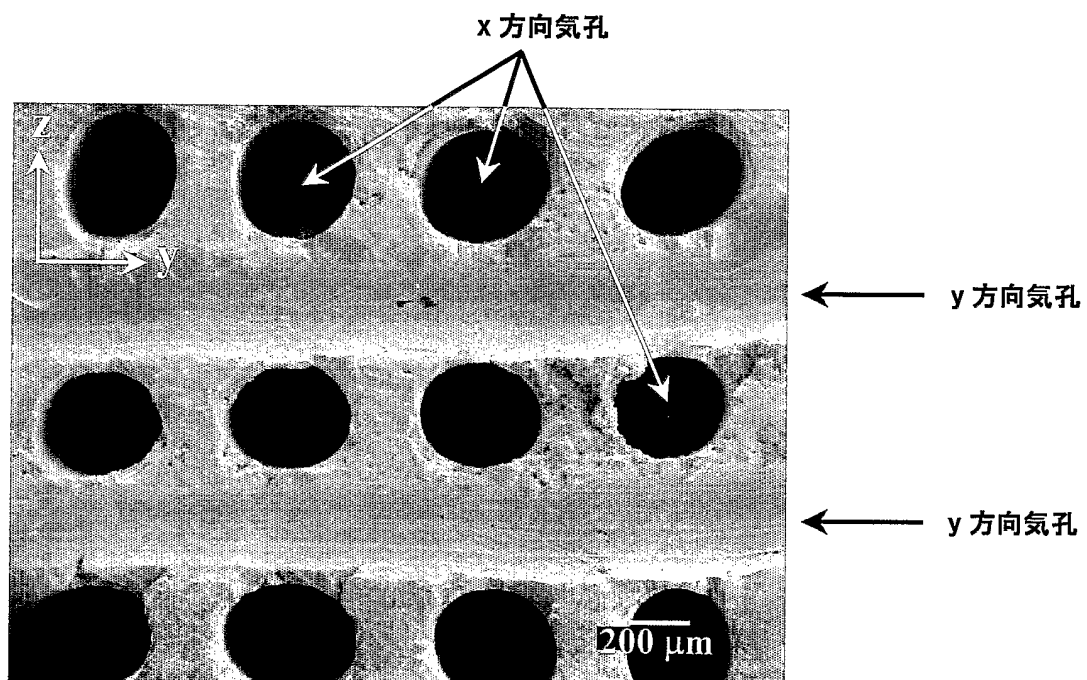
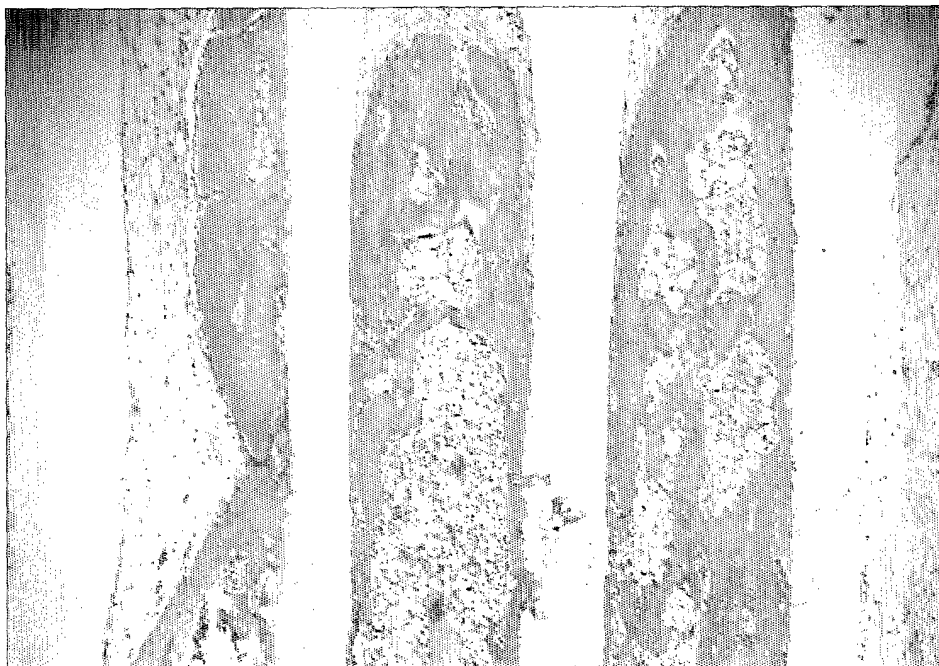


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C04B38/00, 35/00, A61L27/12, 27/56, A61F2/28

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 C04B38/00, 35/00, A61L27/12, 27/56, A61F2/28

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

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 7-23994 A (Mitsubishi Materials Corp.), 27 January, 1995 (27.01.95), Page 2, column 1, lines 1 to 18; page 3, column 3, lines 22 to 39 (Family: none)	1-22
A	JP 60-90880 A (Sumitomo Cement Co., Ltd., Shigeru YAMAUCHI), 22 May, 1985 (22.05.85), Page 1, left column, line 1 to page 2, upper right column, line 10 (Family: none)	1-22
A	JP 11-35379 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Page 2, column 1, lines 1 to 9 (Family: none)	1-22

☒ 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
20 December, 2002 (20.12.02)

Date of mailing of the international search report
14 January, 2003 (14.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10829

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-237296 A (Kyocera Corp.), 05 September, 2000 (05.09.00), Page 2, column 1, lines 1 to 17 (Family: none)	1-22
A	JP 8-12460 A (Osamu YAMAMOTO, Kabushiki Kaisha Fuji Enterprise, Marumi Toryo Kabushiki Kaisha), 16 January, 1996 (16.01.96), Page 14, column 26, lines 37 to 41 (Family: none)	1-22
A	US 4880541 A (COMALCO ALUMINUM LTD.), 14 November, 1989 (14.11.89), Page 5, column 2, lines 1 to 13 & JP 06-277423 A	1-22
A	JP 64-25584 A (Oki Electric Industry Co., Ltd.), 27 January, 1989 (27.01.89), Page 2, upper right column, line 15 to lower left column, line 10 (Family: none)	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C04B38/00, 35/00, A61L27/12, 27/56, A61F2/28		
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. ⁷ C04B38/00, 35/00, A61L27/12, 27/56, A61F2/28		
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 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2002年 日本国登録実用新案公報 1994-2002年 日本国実用新案登録公報 1996-2002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)		
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
A	J P 7-23994 A (三菱マテリアル株式会社) 1995. 01.27第2頁, 第1欄, 第1-18行, 第3頁, 第3欄, 第2 2-39行 (ファミリーなし)	1-22
A	J P 60-90880 A (住友セメント株式会社、山内繁) 1 985.05.22第1頁, 左欄第1行-第2頁, 右上欄, 第10 行 (ファミリーなし)	1-22
A	J P 11-35379 A (旭光学工業株式会社) 1999.0 2.09第2頁, 第1欄, 第1-9行 (ファミリーなし)	1-22
A	J P 2000-237296 A (京セラ株式会社) 2000. 09.05第2頁, 第1欄, 第1-17行 (ファミリーなし)	1-22
☒ 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 20.12.02	国際調査報告の発送日 14.01.03	
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) 板谷一弘	4 T 8821
電話番号 03-3581-1101		内線 6782

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
A	J P 8-1 2 4 6 0 A (山本修、株式会社富士エンタープライズ、丸美陶料株式会社) 1 9 9 6 . 0 1 . 1 6 第 1 4 頁, 第 2 6 欄, 第 3 7-4 1 行 (ファミリーなし)	1-2 2
A	US 4 8 8 0 5 4 1 A (COMALCO ALUMINUM LIMITED) 1 9 8 9 . 1 1 . 1 4, 第 5 頁, 第 2 欄, 第 1-1 3 行 & J P 0 6-2 7 7 4 2 3 A	1-2 2
A	J P 6 4-2 5 5 8 4 A (沖電気工業株式会社) 1 9 8 9 . 0 1 . 2 7 第 2 頁, 右上欄, 第 1 5 行-左下欄, 第 1 0 行 (ファミリーなし)	1-2 2