(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
2009 年 8 月 20 日(20.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/102018 A1

(51) 国際特許分類:
A61B 17/58 (2006.01) *A61L 27/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/052410

(22) 国際出願日: 2009 年 2 月 13 日(13.02.2009)

(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 2008-032345 2008 年 2 月 13 日(13.02.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人東京医科歯科大学(National University Corporation, Tokyo Medical and Dental University) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島１丁目５番４５号 Tokyo (JP). 北海道(HOKKAIDO GOVERNMENT) [JP/JP]; 〒0608588 北海道札幌市中央区北３条西６丁目１番地 Hokkaido (JP). 学校法人東日本学園・北海道医療大学(HEALTH SCIENCES UNIVERSITY OF HOKKAIDO) [JP/JP]; 〒0610293 北海道石狩郡当別町金沢１７５７ Hokkaido (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塙 隆夫 (HANAWA, Takao) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島１丁目５番４５号 国立大学法人東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 土居 壽(DOI, Hisashi) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島１丁目５番４５号 国立大学法人東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 野村 直之(NOMURA, Naoyuki) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島１丁目５番４５号 国立大学法人東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 赤澤 敏之 (AKAZAWA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒0600819 北海道札幌市北区北１９条西１１丁目 北海道立工業試験場内 Hokkaido (JP). 中村 勝男 (NAKAMURA, Katsuo) [JP/JP]; 〒0600819 北海道札幌市北区北１９条西１１丁目 北海道立工業試験場内 Hokkaido (JP). 村田 勝(MURATA, Masaru) [JP/JP]; 〒0610293 北海道石狩郡当別町金沢１７５７ 学校法人東日本学園・北海道医療大学内 Hokkaido (JP).

(74) 代理人: 正林 真之(SHOBAYASHI, Masayuki); 〒1700013 東京都豊島区東池袋１丁目２５番８号 タカセビル本館 Tokyo (JP).

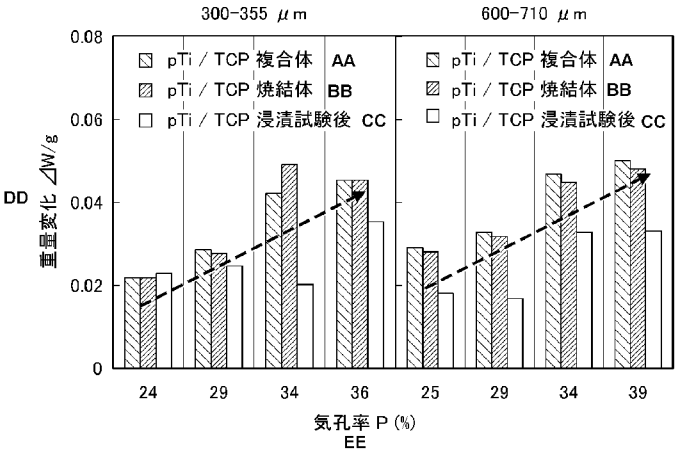
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) **Title**: MATERIAL FOR BONE FIXATION DEVICE AND BONE FIXATION DEVICE

(54) 発明の名称: 骨固定具用材及び骨固定具

[図16]



AA pTi/TCP COMPLEX
BB SINTERED pTi/TCP
CC pTi/TCP AFTER IMMERSION TEST
DD WEIGHT CHANGE ΔW/g
EE POROSITY P (%)

(57) **Abstract**: Disclosed is a material for a bone fixation device which can sufficiently protect a bone and inhibit bone resorption, and a bone fixation device. A material for a bone fixation device comprising a porous metal member and a ceramic member which is filled within the porous metal member and soluble in a biological environment. Because of comprising the ceramic material being filled within the porous metal member, this material for a bone fixation device has a relatively high Young's modulus immediately after implantation into living body. Thus, the material can sufficiently protect a weak bone immediately after the implantation. Since the ceramic member melts or disintegrates with the elapse of time after the implantation, the Young's modulus of the material for a bone fixation device decreases. Thus, the mechanical stimulation on the bone is gradually elevated as the bone is repaired. As a result, bone resorption can be inhibited.

(57) 要約: 本発明の課題は、骨を充分に保護でき且つ骨吸収を抑制できる骨固定具用材及び骨固定具を提供することである。骨固定具用材は、金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む。かかる骨固定具用材は、生体埋入直後には金属多孔体にセラミック体が充填されているので、比較的高いヤング率を有する。このため、埋入直後の弱い骨を充分に保護できる。また、埋入後の時間の経過とともに、セラミック体が溶解又は崩壊するため、骨固定具用材のヤング率が低下する。これにより、骨の修復に伴って、骨に与えられる力学的刺激が徐々に増強されるため、骨吸収を抑制できる。

WO 2009/102018 A1

RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明 細 書

骨固定具用材及び骨固定具

技術分野

[0001] 本発明は、骨の固定に用いられる骨固定具、及び骨固定具の形成に用いられる骨固定具用材に関する。

背景技術

[0002] 骨折や整形手術の際には、骨が適切な位置及び方向で修復されるよう、骨を固定する必要がある。そこで、骨の固定に用いられる種々の骨固定具が開発されてきた。

[0003] 骨固定具は、生体埋入後に受ける様々な外力から骨を充分に保護しなければならない。そこで、従来、強度及び靭性を備えるステンレス鋼やコバルト合金といった金属素材で形成された骨固定具が使用されている(例えば、特許文献1及び2参照)。

特許文献1:特表2004－517657号公報

特許文献2:特開2006－130317号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] しかし、前述の特許文献1及び2に示される骨固定具では、その素材のヤング率(約200GPa)が皮質骨(約20GPa)よりもはるかに大きいため、外力による荷重が骨固定具に必要以上に吸収される。かかるストレスシールディング(荷重遮断)によって、骨に与えられる力学的刺激が不足し、骨吸収現象が生じるおそれがある。

[0005] 本発明は、以上の実情に鑑みてなされたものであり、骨を充分に保護でき且つ骨吸収を抑制できる骨固定具用材及び骨固定具を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、生体への埋入直後には高いヤング率を有しつつ、経時的にヤング率が低下する材料を見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、本発明は以下のようなものを提供する。

[0007] (1) 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材。

[0008] (2) 前記金属多孔体は、チタン及びチタン系合金からなる群より選ばれる1種以上で形成される(1)記載の骨固定具用材。

[0009] (3) 前記金属多孔体は、金属製の微細ビーズ群が焼結されたものである(1)又は(2)記載の骨固定具用材。

[0010] (4) 前記セラミック体は、α型リン酸三カルシウム、β型リン酸三カルシウム、及びハイドロキシアパタイトからなる群より選ばれる1種以上で形成される(1)から(3)いずれか記載の骨固定具用材。

[0011] (5) (1)から(4)いずれか記載の骨固定具用材で形成された骨固定具。

[0012] (6) 生分解性物質が充填されて骨固定具用材として用いられる金属多孔体の製造方法であって、

金属製の微細ビーズ群を、前記金属がα結晶構造をとる条件で加熱する工程と、

前記金属がβ結晶構造をとる条件で焼結する工程と、を有する製造方法。

[0013] (7) 金属多孔体に所定のセラミック体を充填することで、骨固定具用材の弾性率を初期状態では増加させつつ、経時的には低下させる方法。

[0014] (8) 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材について、前記金属多孔体の気孔率を減増することで、前記骨固定具用材のヤング率及び／又は疲労強度を調節する方法。

[0015] (9) 前記金属多孔体の気孔率の減増は、前記金属多孔体の金属がα結晶構造をとる温度範囲内で、温度及び／又はホットプレス圧を増減することで行う(8)記載の方法。

[0016] (10) 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材について、前記金属多孔体、又はセラミック体が充填された導入体の焼結温度を増減することで、骨固定具用材の疲労強度を増減する方法。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、埋入直後には、金属多孔体にセラミック体が充填されているので、骨固定具用材は比較的高いヤング率を有する。このため、埋入直後の弱い骨を充分に保護できる。また、埋入後の時間の経過とともに、セラミック体が溶解又は崩壊す

るため、骨固定具用材のヤング率が低下する。これにより、骨の修復に伴って、骨に与えられる力学的刺激が徐々に増強されるため、骨吸収を抑制できる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1A]本発明の一実施例に係る骨固定具用材を構成する金属多孔体の顕微鏡像である。

[図1B]本発明の一実施例に係る骨固定具用材を構成する金属多孔体の顕微鏡像である。

[図1C]本発明の一実施例に係る骨固定具用材を構成する金属多孔体の顕微鏡像である。

[図1D]本発明の一実施例に係る骨固定具用材を構成する金属多孔体の顕微鏡像である。

[図2A]本発明の一実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図2B]本発明の一実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図2C]本発明の一実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図2D]本発明の一実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図3A]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図3B]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図3C]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図3D]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図4]前記実施例に係る骨固定具用材が示す応力ひずみ曲線である。

[図5A]前記実施例に係る骨固定具用材の別の顕微鏡像である。

[図5B]前記実施例に係る骨固定具用材の別の顕微鏡像である。

[図5C]前記実施例に係る骨固定具用材の別の顕微鏡像である。

[図5D]前記実施例に係る骨固定具用材の別の顕微鏡像である。

[図6]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図7]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の製造条件を示すグラフである。

[図8A]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図8B]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図8C]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図8D]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図8E]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図8F]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の顕微鏡像である。

[図9]本発明の骨固定具用材を構成するセラミック体の素材の特性を示すグラフである。

[図10]前記セラミック体の素材の特性を示すグラフである。

[図11]前記セラミック体の素材の特性を示すグラフである。

[図12]前記セラミック体の素材の特性を示すグラフである。

[図13]前記セラミック体の素材の特性を示すグラフである。

[図14]本発明の骨固定具用材を構成する金属多孔体の特性を示すグラフである。

[図15]前記金属多孔体の特性を示すグラフである。

[図16]本発明の別の実施例に係る骨固定具用材の特性を示すグラフである。

[図17]本発明の骨固定具用材を構成する金属多孔体の特性を示すグラフである。

[図18]本発明の骨固定具用材を構成する金属多孔体の特性を示すグラフである。

[図19]本発明の骨固定具用材を構成する金属多孔体の特性を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明の実施形態について説明するが、本発明を限定することを意図するものではない。

[0020] ＜骨固定具用材＞

本発明に係る骨固定具用材は、金属多孔体及びセラミック体を含む。以下、各構成要素について説明する。

[0021] ［金属多孔体］

金属多孔体は、多数の細孔が形成された金属製の材料である。かかる金属多孔体は、多数の細孔が形成された構造物である限りにおいて特に限定されず、微細ビーズ群が焼結されたもの、繊維状物等が挙げられる。

[0022] 金属多孔体の気孔率は、後述のセラミック体を充分に充填でき且つ充分な強度を保持できる点で5％以上50％以下であることが好ましい。本発明者らによって、金属

多孔体の気孔率が骨固定具用材のヤング率及び疲労強度に深く寄与すること、具体的には、気孔率が減増すると、骨固定具用材のヤング率が減増するとともに、疲労強度が増減することが発見された。このような金属多孔体の気孔率は、微細ビーズ群の加熱温度及び／又はホットプレス圧を適宜設定することによって調節でき、具体的には、加熱温度及び／又はホットプレス圧を高く設定すれば、気孔率が減少し、加熱温度及び／又はホットプレス圧を低く設定すれば、気孔率が増加する。なお、微細ビーズの平均粒子径は、特に限定されないが、10μm以上1000μm以下であってよい。気孔率及び平均粒子径は、従来周知の方法、例えば水銀圧入法で測定される。

[0023] 金属多孔体の素材は、皮質骨に類似したヤング率を有するものが好ましく、具体的にはチタン及びチタン合金等からなる群より選ばれる1種以上が挙げられる。これらの素材は、軽量、生体に対する低毒性、骨形成の高促進能、高生体適合性といった点においても好ましい。

[0024] ここで、チタン合金とは、チタンと、他の元素を含む単体又は化合物との合金である。他の元素としては、アルミニウム、バナジウム、ニオブ、ジルコニウム、タンタル、モリブデン、パラジウム、及び鉄等からなる群より選ばれる1種以上が挙げられる。

[0025] かかる金属多孔体は、素材を射出成形、焼結、ホットプレス等することで製造できる。特に限定されないが、金属製の微細ビーズ群は、金属がβ結晶構造をとる条件で焼結されたものであることが好ましい。これにより、金属多孔体、ひいては骨固定具用材の疲労強度を向上できる。なお、β結晶構造をとる条件での焼結は、セラミック体の充填後に行ってもよいが、この場合には酸素が金属多孔体に移行し、脆化を招きやすいことから、セラミック体の充填前に行うことが好ましい。

[0026] また、本発明者らにより、気孔率の調節が、金属が温度及び／又はホットプレス圧の調節によって行うことができること、特に金属がα結晶構造をとる温度範囲内で加熱することで優れた気孔率が得られやすいことが発見された。そこで、微細ビーズ群を焼結する前に、金属がα結晶構造をとる条件内の所定温度で、所定ホットプレス圧下、加熱することにより、所望の気孔率を有する金属多孔体を形成することが好ましい。ただし、前述した好ましい条件は例示にすぎず、金属がα結晶構造をとる温度範囲内での加熱のみによって焼結を行ってもよい。

[0027] 以上の金属多孔体は、生体環境中で溶解可能なセラミック体が充填されることが好ましいが、他の生分解性物質（例えば、軟化可能な生分解性ポリマー）が充填されていてもよい。即ち、本発明は、生分解性物質が充填されて骨固定具用材として用いられる金属多孔体の製造方法であって、金属製の微細ビーズ群を、前記金属がα結晶構造をとる条件で加熱する工程と、前記金属がβ結晶構造をとる条件で焼結する工程と、を有する製造方法も包含するものである。

[0028] ［セラミック体］

以上の金属多孔体にはセラミック体が充填されている。セラミック体は金属酸化物等の焼結体又は粉末であり、生体環境中で溶解可能である。これにより、セラミック体は、生体内に埋入されると、経時的に溶解又は崩壊して金属多孔体外へと拡散する。

[0029] このように、セラミック体は、生体環境へと放出されることから、高い生体適合性を有する素材で形成されることが好ましい。かかる素材としては、α型リン酸三カルシウム、β型リン酸三カルシウム、及びハイドロキシアパタイトからなる群より選ばれる1種以上が挙げられる。

[0030] かかるセラミック体の充填率は、充分な強度を付与でき且つ経時的に充分にヤング率を低下できる点で、5％以上100％以下であることが好ましい。充填率は、従来周知の方法、例えば水銀圧入法で測定される。

[0031] ［製造方法］

以上の構成を備える骨固定具用材は、セラミック体の素材を金属多孔体内に導入し、この導入体に焼結を行うことで製造できる。

[0032] セラミック体の素材の金属多孔体内への導入は、例えば、素材含有溶液中へ金属多孔体を浸漬する又は素材含有溶液を金属多孔体に注入することで行うことができる。この場合、浸漬は、充填率を向上できる点で、減圧条件下で行うことが好ましく、系を振動させながら行うことがより好ましい。

[0033] その他、セラミック体の素材の導入は、金属多孔体をカソード分極処理にふした後、リン酸塩及びカルシウム塩が溶解された溶液に浸漬することで行うこともできる。

[0034] カソード分極に用いられる電解質溶液が含有する支持電解質としては、塩化ナトリ

ウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム等の一般的な中性支持電解質が挙げられる。

[0035] 支持電解質の濃度は、不足すると電解質溶液の電気伝導性が不充分となる点を考慮して、0．1モル／L以上であることが好ましい。また、電解質溶液に塩化物イオン、フッ素イオン、炭酸イオン等が含まれる場合、濃度過剰となると、電極が腐食することが懸念されるため、濃度を適宜設定する必要がある。

[0036] カソード分極処理を行うことで、次のような反応が起こるため、金属多孔体近傍がアルカリ性化する。

$$O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$$

$$2H_2O + 2e^- \rightarrow H_2 \rightarrow 2OH^-$$

しかし、副産物として水素ガスが発生し、この水素ガスが金属多孔体内に侵入して金属多孔体を脆弱化したり、分極を阻害したり、対流現象によって金属多孔体近傍のアルカリ性条件を損なったりすることが懸念される。

[0037] そこで、上記の支持電解質の他、電解質溶液は、有効量の過酸化水素を含有することが好ましい。これにより、次の反応で水素ガスが消費される。

$$H_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O$$

しかも、次の反応によって、アルカリ化が促進される。

$$H_2O_2 + 2e^- \rightarrow 2OH^-$$

$$HO_2^- + H_2O + 2e^- \rightarrow 3OH^-$$

このため、次の浸漬手順において、金属多孔体内へのリン酸カルシウムの析出を促進できる。

[0038] ここで、「有効量」とは、発生する水素ガスを所望の程度にまで低減するために必要な過酸化水素量を指し、不純物として偶然に存在し得るような最低量は除外される。なお、有効量は、条件に応じて適宜設定されてよいが、過剰であると過酸化水素自体が導電性材料体内に侵入して導電性材料を脆弱化させる一方、不足すると水素ガスが充分に低減されないことを考慮して、通常、0．01質量％以上1質量％以下であることが好ましい。

[0039] 電解質への過酸化水素の添加は、通常、カソード分極処理の前に行うが、カソード

分極の間に連続的又は間欠的に行ってもよい。

[0040] カソード分極処理において印加する電圧は、過剰であると許容量を超える水素ガスが発生する一方、不足すると処理に大幅な時間がかかることを考慮して、標準水素電極に対して－1V以上－5V以下であることが好ましい。また、カソードの表面積に対する電流密度は、過剰であると許容量を超える水素ガスが発生する一方、不足すると電解質溶液の電気伝導性が不充分となることを考慮して、1×10^{-2}A／dm^2以上1×10^{1}A／dm^2以下であることが好ましい。

[0041] なお、カソード分極処理中の設定温度は、特に限定されず、通常室温であってよいが、特に導電性材料内への水素侵入の抑制が要求される場合、約5℃が好ましい。また、リン酸カルシウムの析出を促進できる点で、カソード分極処理前に金属多孔体を硝酸水溶液等の中に浸漬し、腐食処理を行うことが好ましく、かかる腐食処理を超音波処理と併行することがより好ましい。

[0042] カソード分極処理後の金属多孔体を、リン酸塩及びカルシウム塩を含有する溶液に浸漬することで、金属多孔体の内部に多量のリン酸カルシウムが析出する。ここで用いられる溶液は、従来周知のものであってよく、例えばHanks溶液が挙げられる。

[0043] 焼結は、金属多孔体の金属がβ結晶構造をとる条件内の所定温度で加熱することが好ましい。これにより、金属多孔体、ひいては骨固定具用材の疲労強度を向上できる。なお、用いる金属多孔体が、既に金属がβ結晶構造をとる条件で焼結されたものであるように、充分な疲労強度を有している場合には、焼結温度は特に限定されるものではない。ただし、前述した好ましい条件は例示にすぎず、金属がα結晶構造をとる温度範囲内での加熱のみによって焼結を行ってもよい。

[0044] ＜骨固定具＞

本発明に係る骨固定具用材を適宜の形状、寸法に加工することで、骨固定具が作製される。骨固定具の具体的な形状は、特に限定されず、インプラントに適した形状（例えば、歯科インプラント、髄内釘）、骨を外側から支持する形状（例えば、プレート、スクリュ）等であってよい。

実施例

[0045] ＜実施例1＞

まず、平均粒子径300μmのチタン製ビーズを焼結することで金属多孔体を得た。この金属多孔体の気孔率は38．3％であった。なお、気孔率は、見かけ上の体積からアルキメデス法によって測定した値である。

[0046] また、得られた金属多孔体の光学顕微鏡像を図1A～Dに示す。図1A～Dに示されるように、焼結によって微細ビーズ同士が結合するとともに、多数の細孔が形成されていることが確認された。

[0047] かかる金属多孔体を、水：β型リン酸三カルシウム＝1：3の容積率のβ型リン酸三カルシウム水溶液中に37℃で24時間に亘り浸漬することで、骨固定具用材を作製した。

[0048] 得られた骨固定具用材の表面の微細構造を光学顕微鏡で観察した結果を図2A～Dに示す。図2A～Dに示されるように、β型リン酸三カルシウムは骨固定具用材の表面近傍の細孔には侵入していたが、骨固定具用材の非表面の細孔にはほとんど侵入していなかった（図示せず）。その結果、骨固定具用材におけるβ型リン酸三カルシウムの充填率は、重量変化から計算したとき、3．92％であった。

[0049] ＜実施例2＞

β型リン酸三カルシウム水溶液の代わりに、水：ハイドロキシアパタイト＝1：3の容積率のハイドロキシアパタイト水溶液を用いた点を除き、実施例1と同様の手順で、骨固定具用材を作製した。

[0050] この骨固定具用材の表面の微細構造を光学顕微鏡で観察した結果を図3A～Dに示す。図3A～Dに示されるように、ハイドロキシアパタイトは骨固定具用材の表面近傍の細孔には侵入していたが、骨固定具用材の非表面の細孔にはほとんど侵入していなかった（図示せず）。その結果、骨固定具用材におけるハイドロキシアパタイトの充填率は、重量変化から計算したとき、3．33％であった。

[0051] ［評価］

実施例1及び2で作製した骨固定具用材について、圧縮試験機「ServoPulser」（島津製作所社製）を用い、試料断面積25mm^2、0．1mm／minの速度で、CCDカメラで歪みを測定しながら圧縮試験を行った。この結果を、浸漬を行う前の金属多孔体（対照区）とともに図4に示す。

[0052] また、図4のグラフとともに算出したヤング率及び圧縮強さを表1に示す。

[表1]

充填前後の弾性率，圧縮強さの変化の値

試料	ヤング率（GPa）	圧縮強さ（MPa）
Ti製ビーズ焼結体	1.4	100
r-HAp+Ti	3.4	121
β-TCP+Ti	4.3	120

[0053] 図4に示されるように、実施例1及び2で作製した骨固定具用材では、対照区に比べ、圧縮力に対するひずみの程度が小さいとともに、高圧縮力に対しても弾性状態を保持できていた。このことは表1においても確認され、実施例1及び2で作製した骨固定具用材は、対照区に比べて高い弾性率及び圧縮強さを有していた。これにより、実施例1及び2で作製した骨固定具用材は、生体埋入直後には充分な強度を奏し、骨を充分に保護できることが確認された。

[0054] 次に、圧縮試験後における実施例1の骨固定具用材の非表面部における断面を光学顕微鏡で観察した。この結果を図5A～Dに示す。図5A～Dに示されるように、骨固定具用材の非表面部には、圧縮後においても、β型リン酸三カルシウムが充分に充填されていないことが確認された。

[0055] ＜実施例3＞

ケーシング内にβ型リン酸三カルシウム5gが超純水10mLに溶解された水溶液を注いだ。この水溶液中に、実施例1で使用した金属多孔体を浸漬した後、ケーシング内圧を10^{-1}Paまで減圧した。この条件を室温で10分間に亘り維持し、この間、50Hzの振動を系に与え続けた。このようにして骨固定具用材を作製した。

[0056] ［評価］

得られた骨固定具用材の非表面部の断面を光学顕微鏡で観察した。この結果を図6に示す。図6に示されるように、β型リン酸三カルシウムは、骨固定具用材の非表面の細孔にまで充分に侵入していた。その結果、骨固定具用材におけるβ型リン酸三

カルシウムの充填率は、重量変化から計算したとき、24．6％であった。これにより、減圧条件下で充填を行うことで、充分量のセラミック体が骨固定具用材の非表面にまで充填できることが確認された。かかる骨固定具用材は、より高い強度を奏し、骨をより充分に保護できることが推測される。

[0057] ＜実施例4＞

実施例1で使用した金属多孔体を、0．1M硝酸水溶液中に300秒間浸した。作用極として硝酸処理後の金属多孔体、対極として白金電極、参照極として飽和カロメル電極を用い、これら電極をpH7．4のHanks溶液に浸した。これら電極に、ポテンショスタット「HA－501G」（北斗電工社製）を用い、周波数1Hz、－1～1V（飽和カロメル電極基準）の交流電圧を37℃にて1時間に亘って印加した。Hanks溶液の組成を表2に、カソード分極処理中の電流応答密度を図7に示す。

[0058] [表2]

Hanks溶液のイオン濃度 （m mol L^{-1}） pH7.4 37℃

Na^+	K^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cl^-	HPO_4^{2-}	SO_4^{2-}	CO_3^{2-}
141.9	5.8	1.7	1.3	144.8	0.9	1.7	4.2

[0059] 印加後の金属多孔体を、Hanks溶液中に浸漬し、1週間放置した。その後、金属多孔体を水：β型リン酸三カルシウム＝1：3の容積率のβ型リン酸三カルシウム水溶液中に室温で24時間に亘り浸漬することで、骨固定具用材を作製した。

[0060] ＜実施例5＞

硝酸処理を300秒間行った点を除き、実施例4と同様の手順で骨固定具用材を作製した。

[0061] ＜実施例6＞

硝酸処理の間、超音波処理を併せて行った点を除き、実施例5と同様の手順で骨固定具用材を作製した。

[0062] ＜実施例7＞

硝酸処理を行わなかった点を除き、実施例4と同様の手順で骨固定具用材を作製した。

[0063] ＜実施例8＞

カソード分極処理及びHanks溶液中での1週間の浸漬を行わなかった点を除き、実施例7と同様の手順で骨固定具用材を作製した。

[0064] ［評価］

実施例4～8で作製した骨固定具用材の表面を走査型電子顕微鏡で観察した。この結果を、未処理の金属多孔体（対照区）とともに図8A～Fに示す。図8Aは対照区、Bは実施例7、Cは実施例8、Dは実施例4、Eは実施例5、Fは実施例6の結果をそれぞれ示す。

[0065] 図8A～Fに示されるように、実施例4～8ではリン酸カルシウムの白色斑点が多数観察されたのに対し、対照区では白色斑点が観察されなかった。特に実施例4～6、中でも実施例6では白色斑点の密度が大きく、多量のリン酸カルシウムが析出していることが確認された。これにより、カソード分極処理でリン酸カルシウムを金属多孔体に充填でき、カソード分極処理前に硝酸による腐食処理、更には超音波処理を行うことで、リン酸カルシウムの充填効率を向上できることが分かった。

[0066] 〔参考例〕 セラミック体素材の検討

（参考例1）

ウシ骨由来焼成ハイドロキシアパタイト（b－HAp）を0．1M硝酸水溶液45mLに溶解し、この溶液に1000mLまで超純水を加え、充分に撹拌を行うことでb－HAp溶液を得た。b－HAp溶液にアンモニア500mLを室温で撹拌しながら滴下し、pHを10～11とした。このようにして得た溶解析出ハイドロキシアパタイト（r－HAp）スラリーを24時間熟成した後、濾過し、蒸留水で洗浄した。濾液を50℃で24時間、続いて120℃で24時間に亘り乾燥することで、r－HAp粉末を得た。r－HAp粉末1．2gを、プレス機「ServoPulser」（島津製作所社製）を用いて100kg／cm^2の圧力で押し固めた。得られたタブレットを電気炉内、800℃で2時間に亘り加熱（昇温速度及び降温速度：2℃／分）してr－HApを焼結させることで、試料を作製した。

[0067] （参考例2）

r－HAp粉末の代わりにβ型リン酸三カルシウム粉末を使用し、焼結温度を900℃とした点を除き、参考例1と同様の手順で試料を作製した。

[0068] （参考例3）

r－HAp粉末の代わりにα型リン酸三カルシウム粉末を使用し、焼結温度を1200℃とした点を除き、参考例1と同様の手順で試料を作製した。

[0069] 〔試験例1〕

参考例1～3で作製した試料を、塩酸でpH5．0に調整したHanks溶液20mLの中に浸漬し、37℃に維持した。試料を定期的に採取し、質量の変化を決定した。この結果を図9に示す。対照の試験として、参考例1～3で作製した試料を、pH5．0の塩酸溶液20mLの中に浸漬し、37℃に維持した。試料を定期的に採取し、質量の変化を決定した。この結果を図10に示す。

[0070] 図9に示されるように、参考例1～3のいずれにおいても、経時的に質量が低下していた。しかも、Hanks溶液を含まない系である点のみ異なる対照試験（図10）よりも、Hanks溶液を含む系（図9）の方が、質量低下速度が大きかった。Hanks溶液は体液に類似する組成を有することから、参考例1～3で用いたリン酸カルシウム系セラミックは、生体内に埋入された後、適切な速度で溶解することが期待される。

[0071] なお、参考例3では、浸漬初期段階から急速に質量が低下し（図9）、形状が崩壊していた（図示せず）。これに対して、参考例1～2では、略一定速度で徐々に質量が低下し、形状崩壊の程度も緩やかであった。よって、r－HAp及びβ型リン酸三カルシウムがセラミック体の素材として特に好ましいことが推測される。

[0072] 〔試験例2〕

試験例1におけるHanks溶液への浸漬3週間後に試料を採取し、この試料及び浸漬前の試料について、圧縮試験機「ServoPulser」（島津製作所社製）を用い、試料断面積25mm^2、0．1mm／minの速度で、CCDカメラで歪みを測定しながら圧縮試験を行い、荷重変位曲線を算出した。この結果を図11～13に示す。図11は参考例1、図12は参考例2、図13は参考例3をそれぞれ示す。

[0073] 図11～13に示されるように、参考例2及び3の試料は、浸漬3週間後において、荷

重に対する高い変位値を呈した。これにより、参考例2及び3で用いたリン酸カルシウム系セラミックは、生体内に埋入された後、経時的に強度が低下し、崩壊しやすくなることが確認された。なお、図12に示されるように、参考例2の試料は、浸漬3週間後において既に崩壊していることが確認され、β型リン酸三カルシウムがセラミック体の素材として特に好ましいことが推測される。

[0074] ＜実施例9＞

平均粒子径300～355μm、又は600～710μmのチタン製ビーズを用い、10^{-3} Paの減圧下、10K／分の昇温速度で温度を1073K又は1173Kに加熱し、0．5時間に亘り、1．0～7．0MPaの負荷応力でホットプレスを行った点を除き、実施例1と同様の手順で、金属多孔体を得た。これら金属多孔体の各々の気孔率を測定し、ホットプレス圧と気孔率との関係を図14に示す。

[0075] 図14に示されるように、1073Kで加熱した場合、負荷応力3～7MPaの範囲で、負荷応力と気孔率との間に明確な負の相関が見られた。これにより、ホットプレス圧を高く設定すれば、気孔率が減少し、加熱温度及び／又はホットプレス圧を低く設定すれば、気孔率が増加することが分かった。また、同等のホットプレス圧であっても、加熱温度が1073Kであるものと、1173Kであるものとでは、気孔率に約15％もの差が存在していた。これは、チタンがα結晶構造をとる温度（1073K）に比べ、β結晶構造をとる温度（1155K以上）では、容易に変形するために緻密化が促進されたものと推測される。更に、チタン製ビーズの平均粒子径の大小にかかわらず、ホットプレス圧及び／又は加熱温度に依存して気孔率が決定されることが分かった。

[0076] 得られた金属多孔体について、気孔率とヤング率との関係に着目した。すると、図15に示されるように、金属多孔体の気孔率とヤング率との間には、指数関数的な負の相関が見られた。これにより、気孔率が減増すると、骨固定具用材のヤング率が減増することが分かった。また、金属多孔体のヤング率は、チタン製ビーズの平均粒子径の大小にかかわらず、気孔率25～35％であると、骨と同等のヤング率（約10～30GPa）を示すことが分かった。この結果を図14と併せて考慮すれば、チタン製ビーズをチタンがα結晶構造をとる温度（1073K）で加熱することにより、負荷応力3～7MPaの範囲で、骨と同等のヤング率を有する金属多孔体が得られることが分かった。この

ような金属多孔体に生分解性物質が充填された骨固定具用材は、埋入直後には比較的高いヤング率を有するため、埋入直後の弱い骨を充分に保護でき、且つ、埋入後の時間の経過とともに、ヤング率が骨と同等にまで低下するため、骨吸収を抑制できることが推測される。

[0077] 以上の金属多孔体の各々を、水:β型リン酸三カルシウム＝1:2の容積率のβ型リン酸三カルシウム水溶液中に10^{-3}Paの減圧下、37℃で浸漬することで、β型リン酸三カルシウムを導入した。その後、この導入体を、温度368Kの恒温乾燥機内に18時間に亘り置くことで、乾燥させることで、複合体を得た。この複合体を、10^{-2}Pa以下の減圧下、昇温速度10K／分で温度1173Kまで加熱し、2時間に亘って保持することで、骨固定具用材を作製した。

[0078] これらの骨固定具用材(6mm×36mm×2mmの板状体)を、pH7．4に調整したHanks溶液50mLの中に浸漬し、温度310Kで7日間に亘って維持した。その後、温度368Kの恒温乾燥機内に16時間に亘り置くことで、乾燥させた。

[0079] 前述した複合体、及び使用前後の骨固定具用材の重量を図16に示す。図16に示されるように、チタン製ビーズの平均粒子径の大小にかかわらず、金属多孔体の気孔率が増すにつれ、重量が大きい、つまりβ型リン酸三カルシウムの充填率が高いことが分かった。また、骨固定具用材の重量が浸漬前に比べて浸漬後の方が小さいことから、金属多孔体内に充填されたβ型リン酸三カルシウムが、生体内で溶解又は崩壊することが推測された。

[0080] また、前述した金属多孔体、複合体、及び浸漬前後の骨固定具用材について、自由共振式ヤング率測定装置「ANJE－RT」(日本テクノプラス社製)を用いて、ヤング率を算出した。この結果を表3に示す。

[0081] [表3]

チタン製ビーズの平均粒子径(μm)	気孔率(%)	ヤング率（ＧＰａ）			
		金属多孔体	複合体	浸漬前の骨固定具用材	浸漬後の骨固定具用材
300～355	36	10.5	10.7	12.0	11.5
	34	13.1	13.5	15.7	14.7
	29	20.8	21.0	23.8	23.2
	24	33.2	33.3	35.7	35.7
600～710	39	7.2	7.3	8.4	6.7
	34	11.5	11.8	13.1	12.2
	29	17.6	17.8	19.0	18.6
	25	25.2	25.0	27.4	26.9

[0082] 表3に示されるように、複合体に比べて、浸漬前の骨固定具用材の方が、ヤング率が約2GPa高かった。これにより、前記条件での加熱により、β型リン酸三カルシウムの焼結が進行していることが確認された。また、骨固定具用材のヤング率が浸漬前に比べて浸漬後の方が低く、これを図16と併せて考慮すると、この骨固定具用材を生体内に埋入すると、その後の時間の経過とともに、セラミック体が溶解又は崩壊して、骨固定具用材のヤング率が低下することが推測された。

[0083] （参考例4）

平均粒子径300～355μmのチタン製ビーズを用い、10^{-2}Paの減圧下、温度を973K又は1173Kに加熱し、0.5時間に亘り、1.0～7.0MPaの負荷応力でホットプレスを行った後、973Kでホットプレスを行ったものについてのみ、10^{-2}Paの減圧下、温度1173K又は1373Kで0.2時間に亘り焼結を行った点を除き、実施例1と同様の手順で、金属多孔体を得た。

[0084] 得られた金属多孔体の各々の気孔率を算出した結果、温度973Kでのホットプレスで得られた金属多孔体の気孔率は24～32%であり、温度1173Kでのホットプレスで得られた金属多孔体の気孔率は25%又は30%であり、温度973Kでのホットプレス後に温度1173K又は1373Kでの焼結を行って得られた金属多孔体の気孔率は30%であった。

[0085] 温度973Kでのホットプレスで得られた金属多孔体について、疲労試験を行った。この試験は、応力が5～50MPa（振幅（σmax）が50MPa）、応力比（R）が0.1の荷重振幅条件下、周波数20Hzの正弦波状繰返し荷重を負荷することで行った。金属多孔体の気孔率と疲労ひずみとの関係を図17に示す。

[0086] 図17に示されるように、金属多孔体の疲労ひずみは、気孔率との間に、明らかな正の相関を有していた。これにより、金属多孔体の気孔率を減増することで、金属多孔体、ひいては骨固定具用材の疲労強度を増減できることが推測された。なお、気孔率32．4％の金属多孔体は疲労サイクル10^6回目以前に破壊していたことから、疲労強度の向上の観点からは、32．4％未満の気孔率を有する金属多孔体が好ましいことが分かった。また、この金属多孔体の降伏応力σ_yは50MPaであり、縦弾性係数Eは15GPaであることが分かった。

[0087] 次に、温度973Kでのホットプレスで得られた金属多孔体について、疲労試験を行った。この試験は、応力振幅（σmax）を40～100MPaとした点を除き、前述の試験と同様の条件で行った。金属多孔体に負荷された最大応力と疲労ひずみとの関係を図18に示す。この結果、図18に示されるように、最大応力の増加に伴って、疲労ひずみが増加することが確認された。

[0088] 更に、温度973Kでのホットプレスで得られた金属多孔体、温度1173Kでのホットプレスで得られた金属多孔体、温度973Kでのホットプレス後に温度1173K又は1373Kでの焼結を行って得られた金属多孔体（いずれも気孔率30％）について、前述と同様の条件（応力振幅（σmax）が50MPa）で、疲労試験を行った。この結果を図19に示す。

[0089] 図19に示されるように、焼結温度を増加することで、疲労ひずみをより抑制できることが分かった。また、1173K及び1373Kで焼結したものは、973Kでホットプレスのみ行ったものに比べ、疲労ひずみを大幅に抑制できることが分かった。これにより、チタンがβ結晶構造をとる温度（1155K以上）で焼結することにより、金属多孔体及びそれを用いて得られる骨固定具用材の疲労強度を大幅に向上できることが分かった。

請求の範囲

[1] 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材。

[2] 前記金属多孔体は、チタン及びチタン系合金からなる群より選ばれる1種以上で形成される請求項1記載の骨固定具用材。

[3] 前記金属多孔体は、金属製の微細ビーズ群が焼結されたものである請求項1又は2記載の骨固定具用材。

[4] 前記セラミック体は、α型リン酸三カルシウム、β型リン酸三カルシウム、及びハイドロキシアパタイトからなる群より選ばれる1種以上で形成される請求項1から3いずれか記載の骨固定具用材。

[5] 請求項1から4いずれか記載の骨固定具用材で形成された骨固定具。

[6] 生分解性物質が充填されて骨固定具用材として用いられる金属多孔体の製造方法であって、

金属製の微細ビーズ群を、前記金属がα結晶構造をとる条件で加熱する工程と、

前記金属がβ結晶構造をとる条件で焼結する工程と、を有する製造方法。

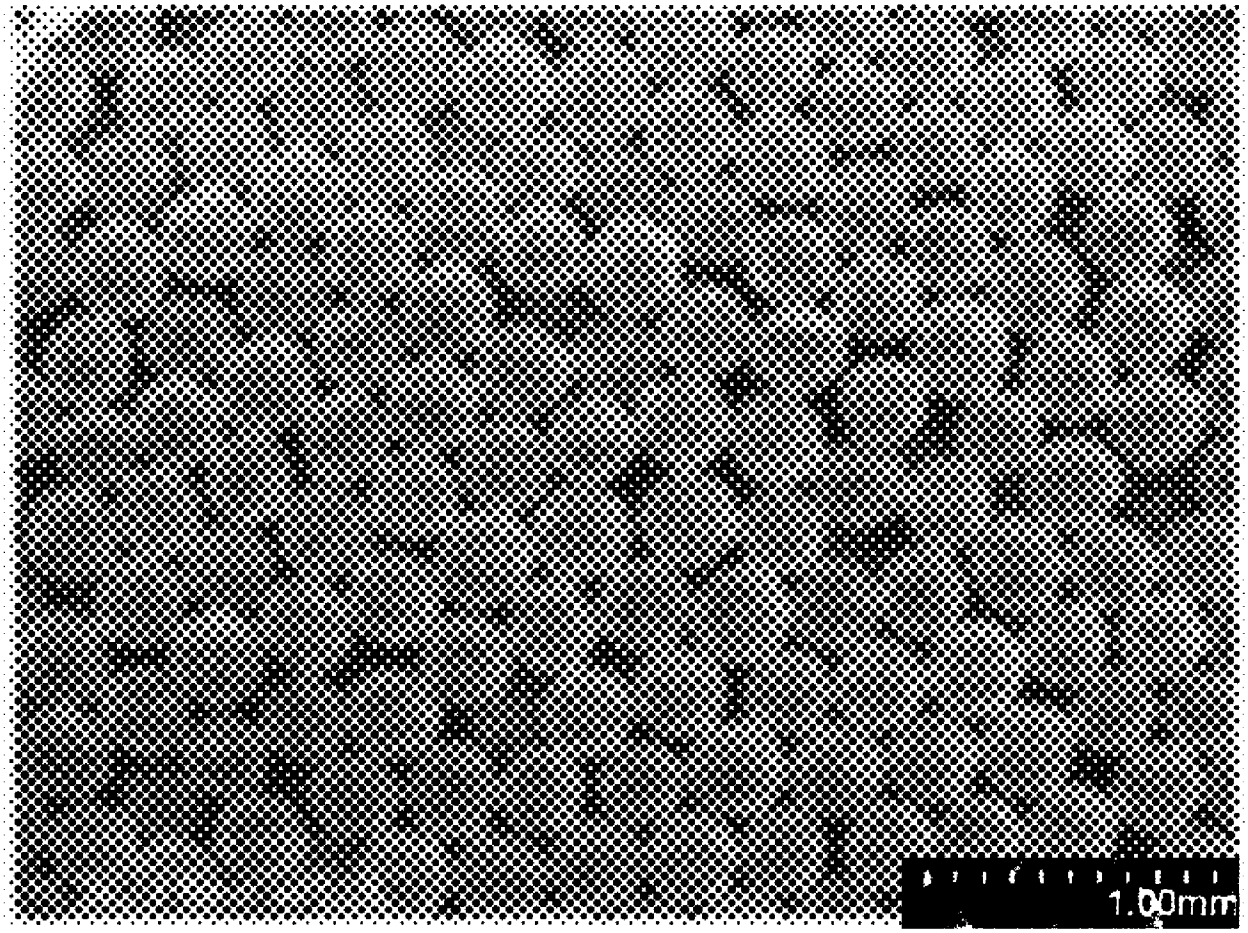
[7] 金属多孔体に所定のセラミック体を充填することで、骨固定具用材の弾性率を初期状態では増加させつつ、経時的には低下させる方法。

[8] 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材について、前記金属多孔体の気孔率を減増することで、前記骨固定具用材のヤング率及び／又は疲労強度を調節する方法。

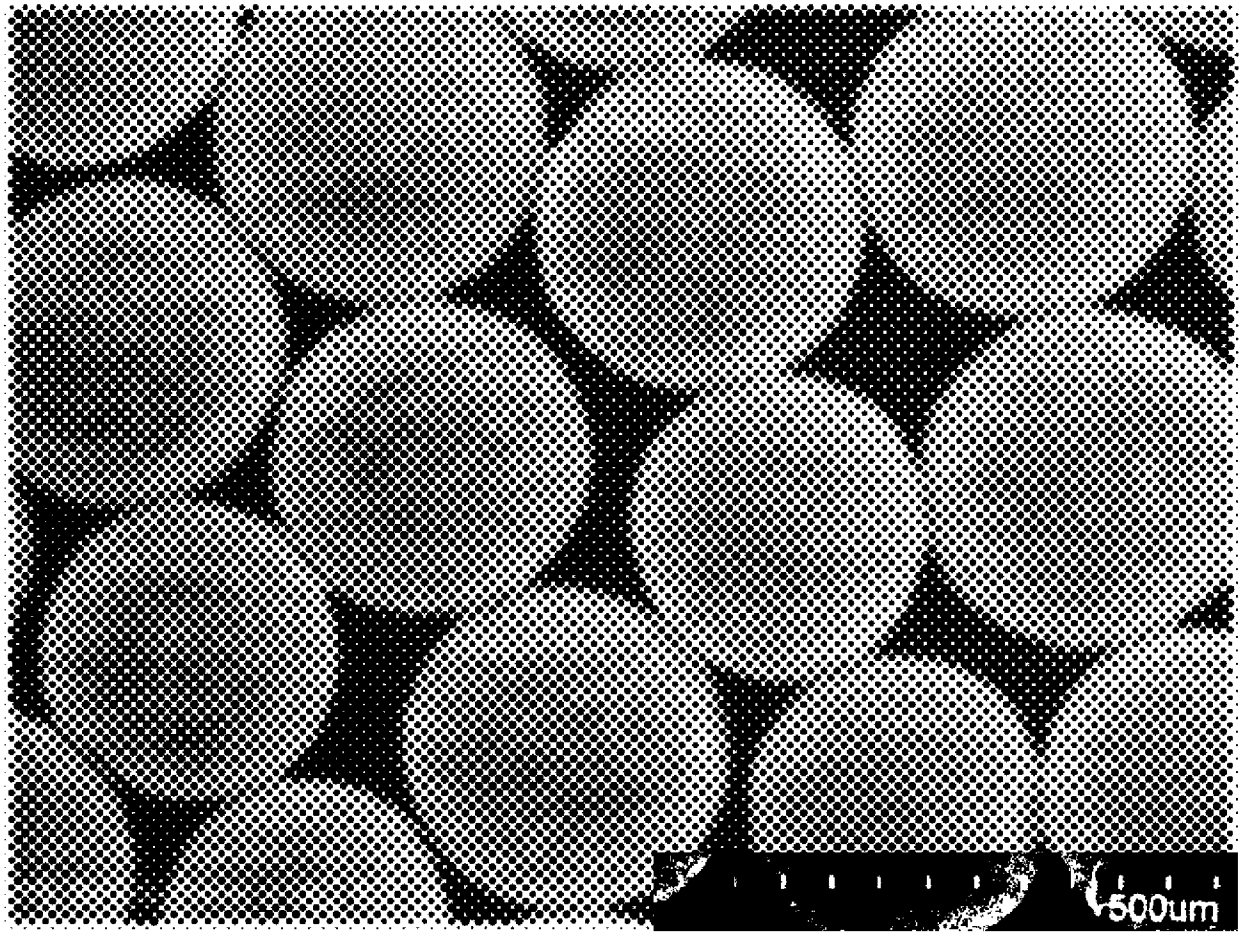
[9] 前記金属多孔体の気孔率の減増は、前記金属多孔体の金属がα結晶構造をとる温度範囲内で、温度及び／又はホットプレス圧を増減することで行う請求項8記載の方法。

[10] 金属多孔体と、この金属多孔体に充填され且つ生体環境中で溶解可能なセラミック体とを含む骨固定具用材について、前記金属多孔体、又はセラミック体が充填された導入体の焼結温度を、前記金属多孔体の金属がβ結晶構造をとる温度範囲内で増減することで、骨固定具用材の疲労強度を増減する方法。

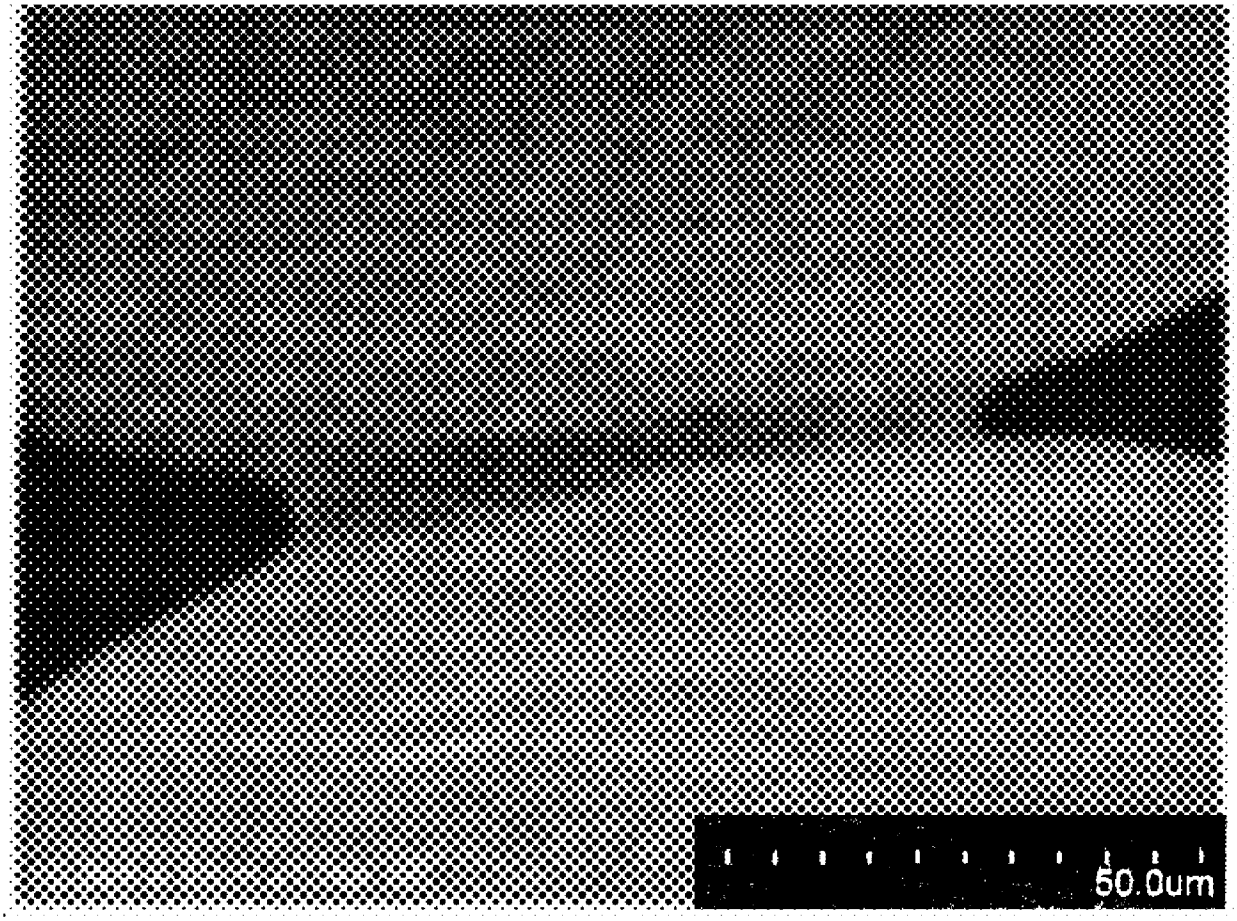
[図1A]



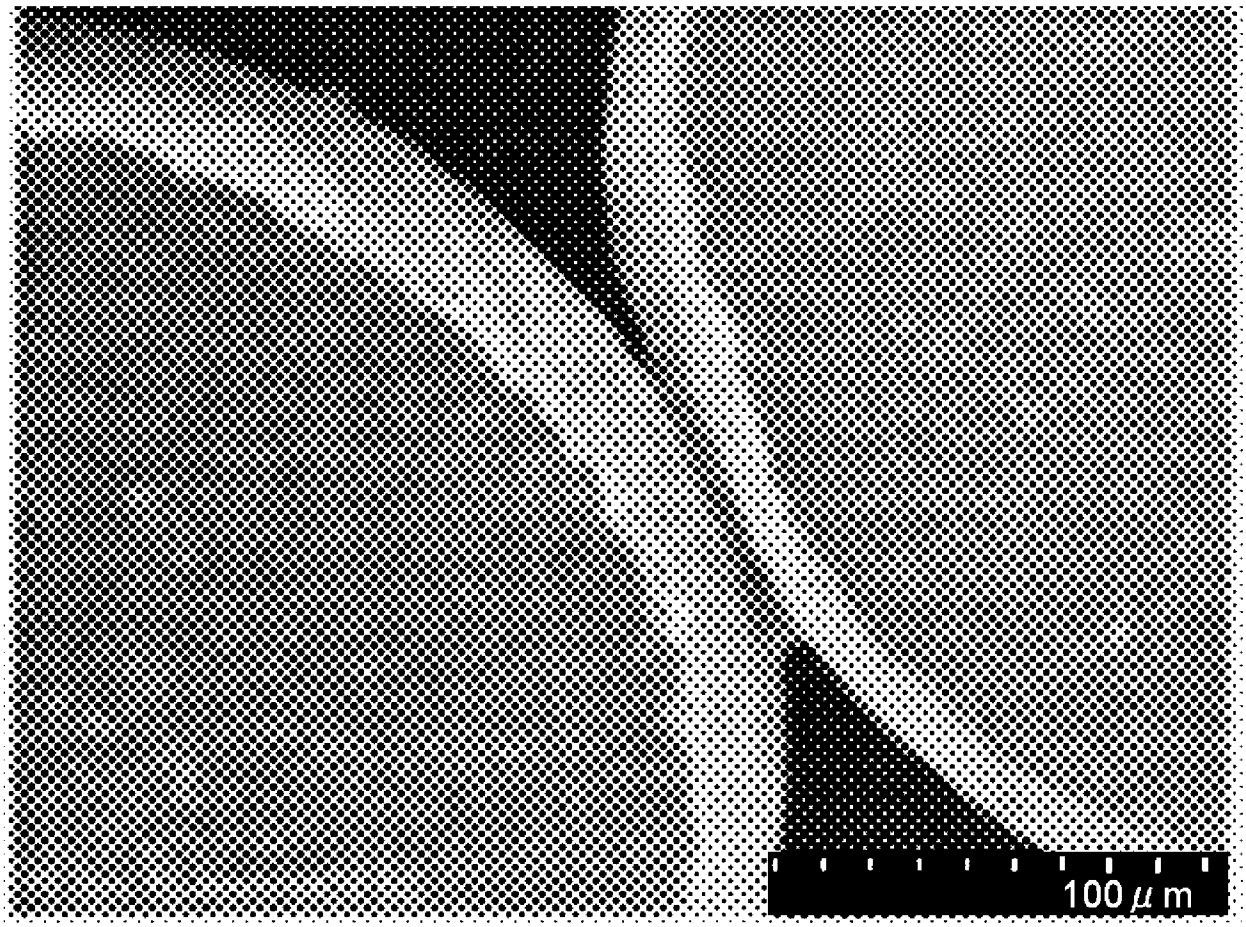
[図1B]



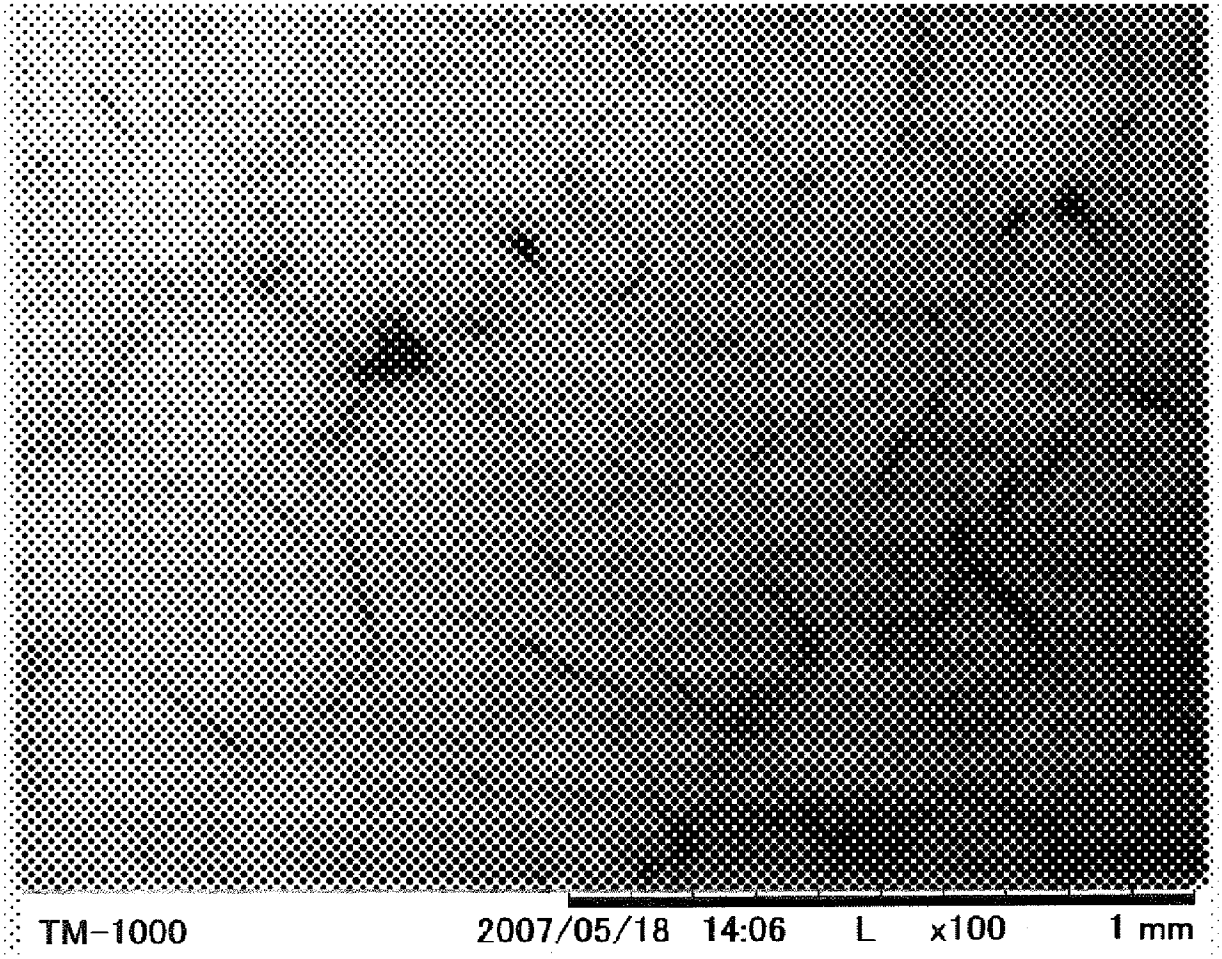
[図1C]



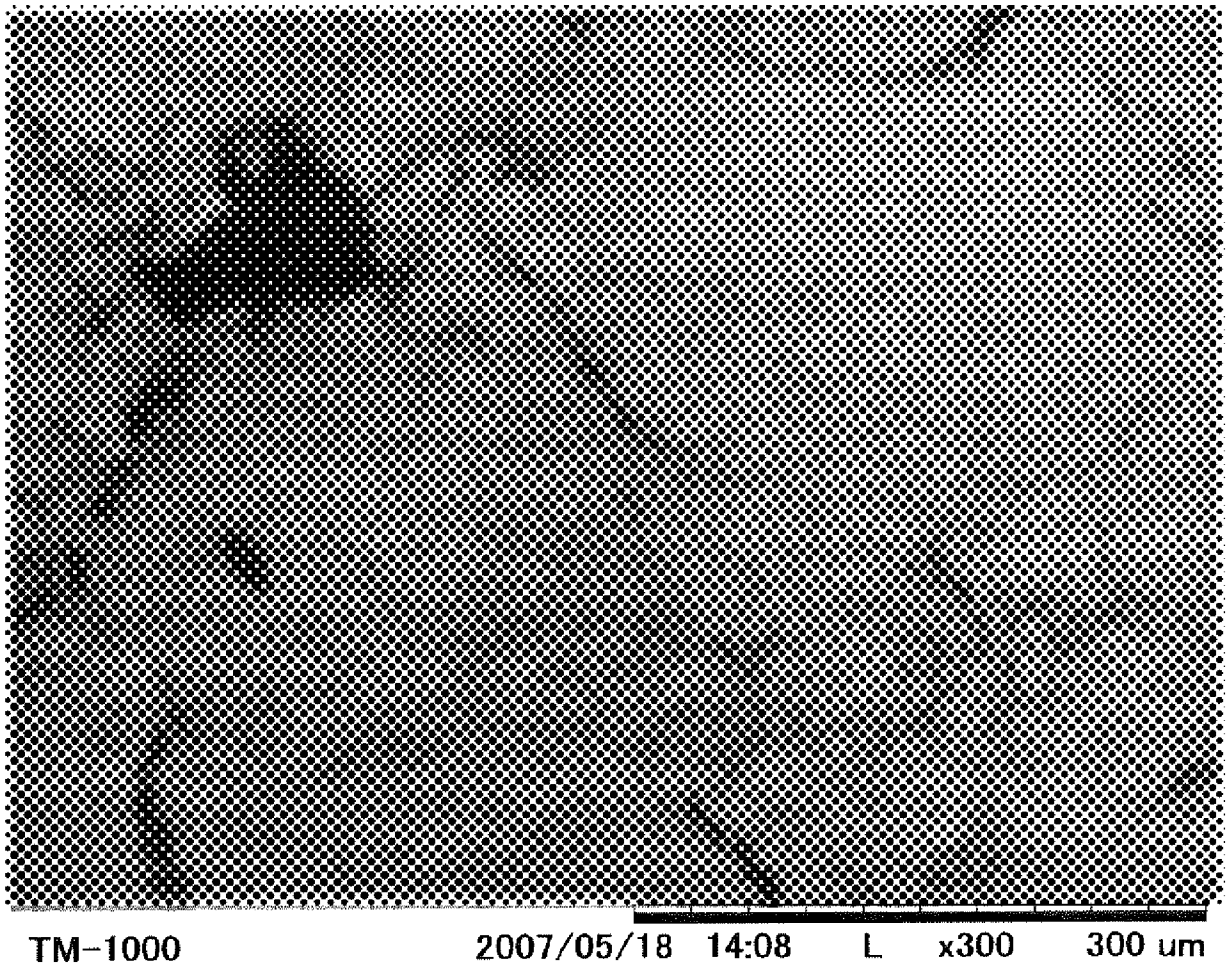
[図1D]



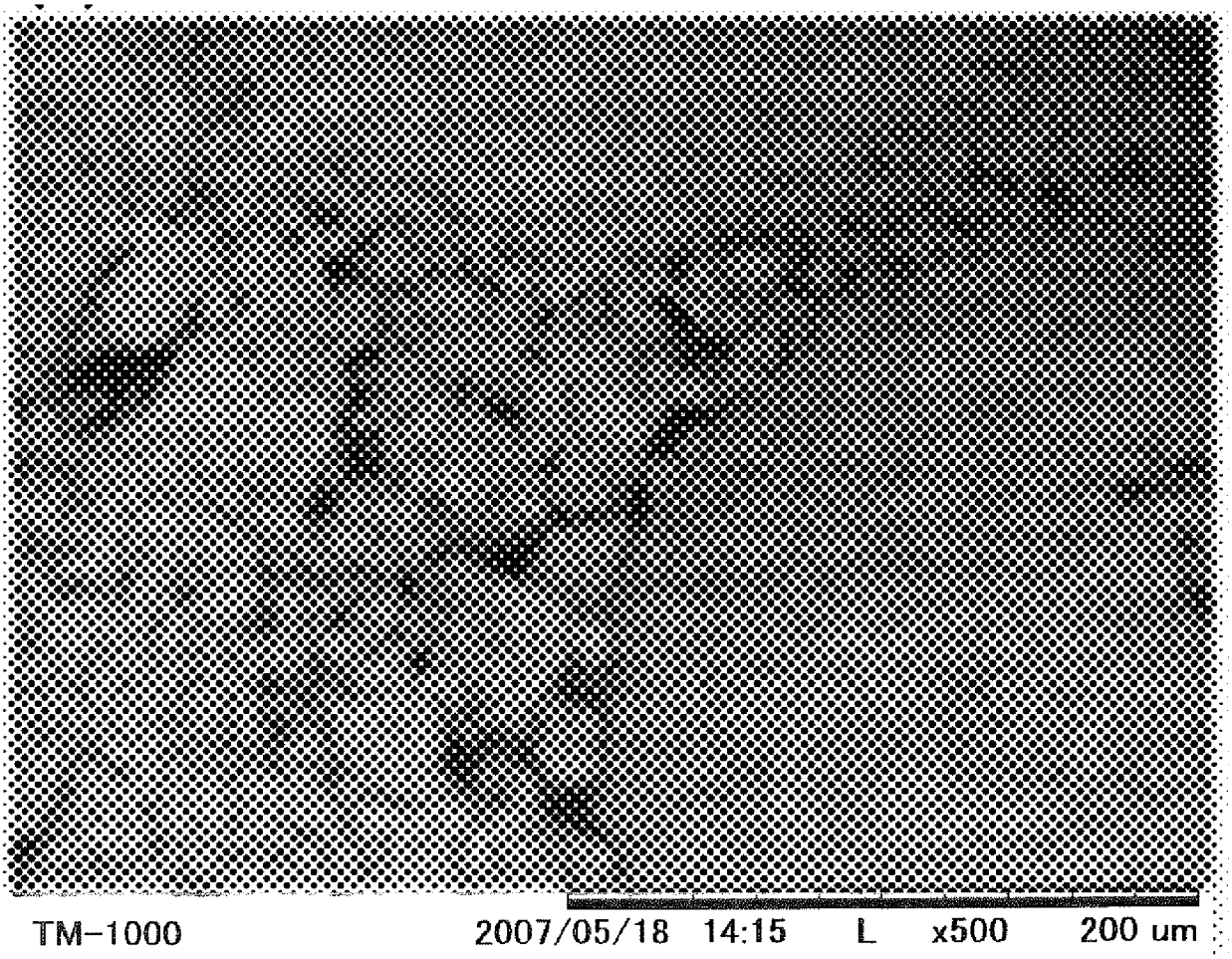
[図2A]



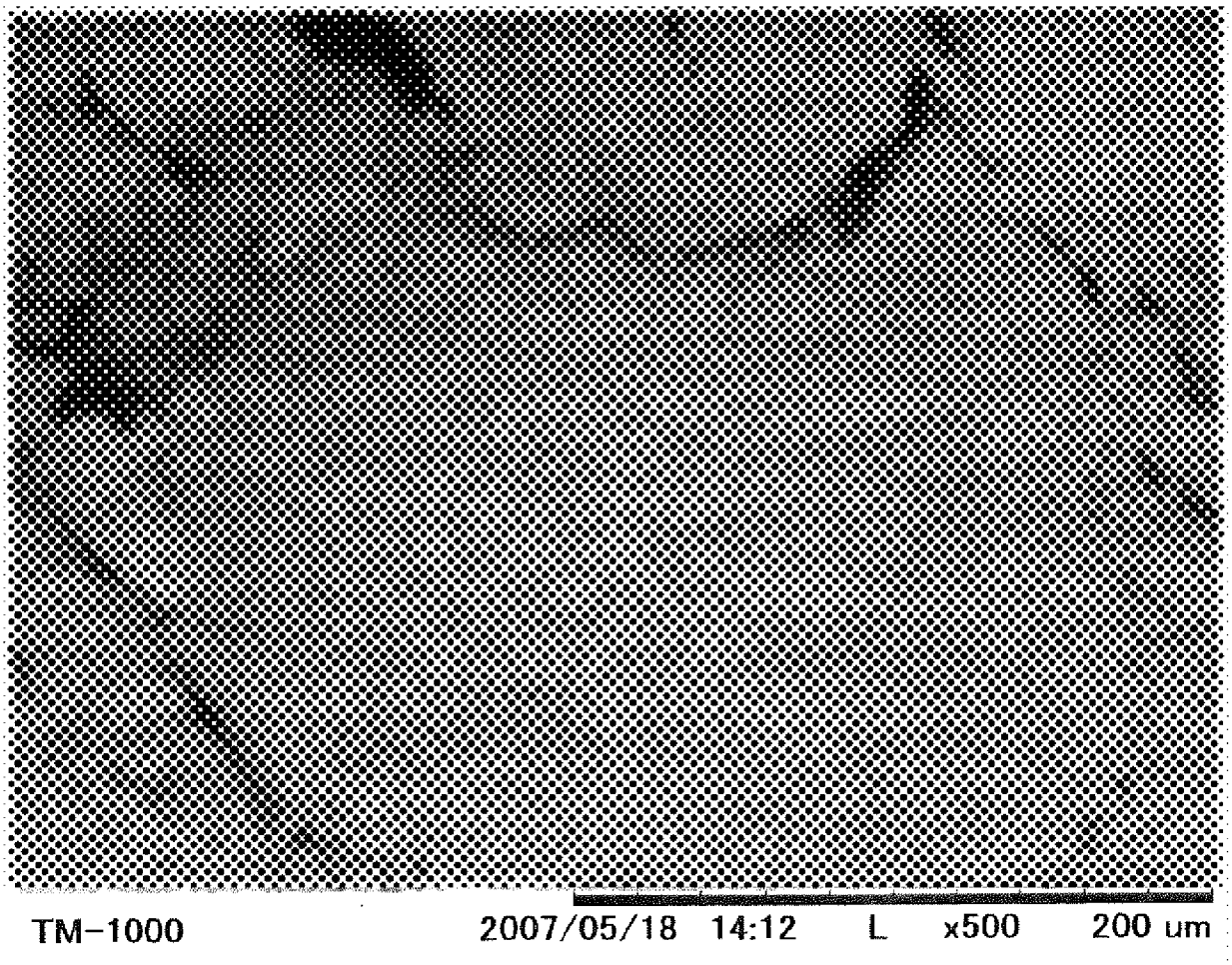
[図2B]



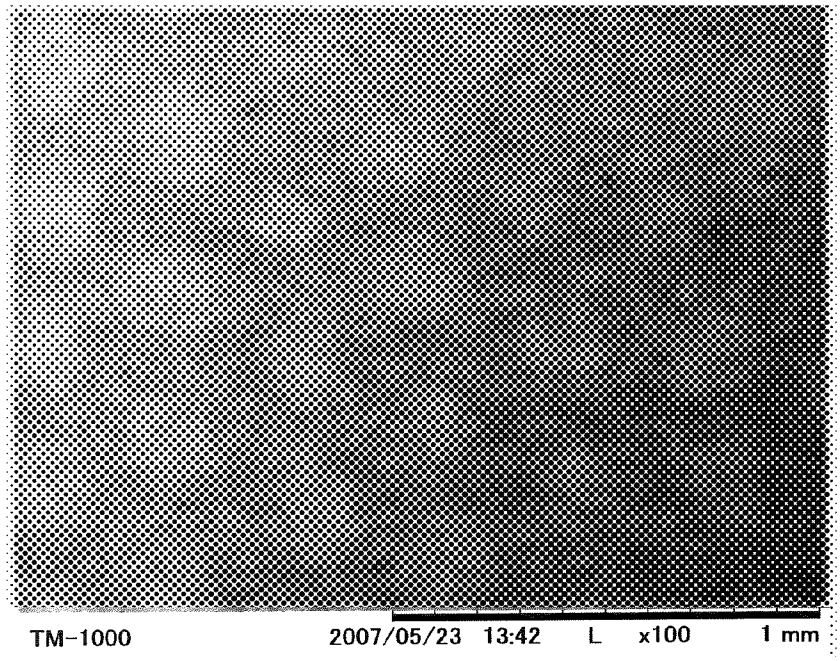
[図2C]



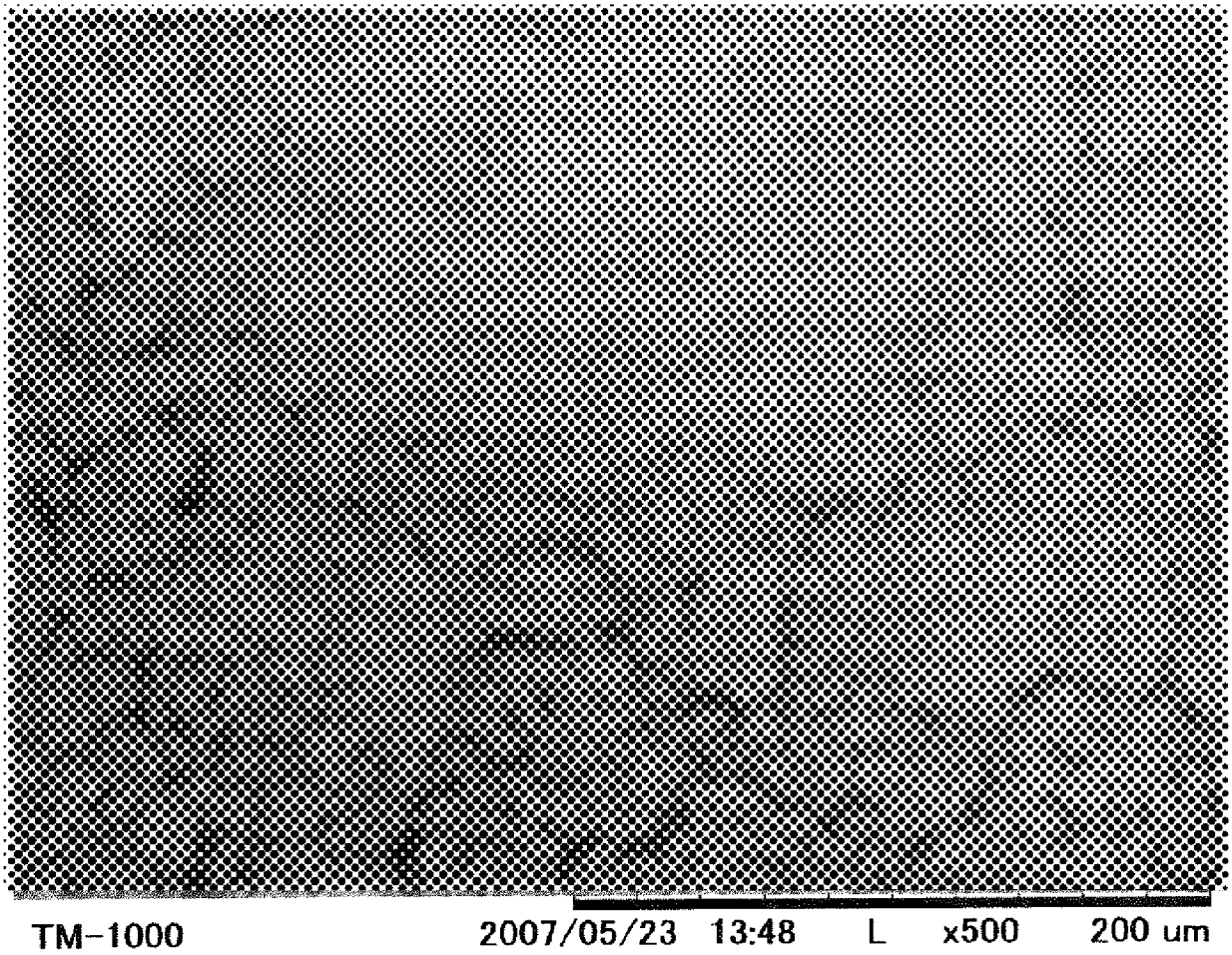
[図2D]


TM-1000
2007/05/18 14:12 L x500 200 um

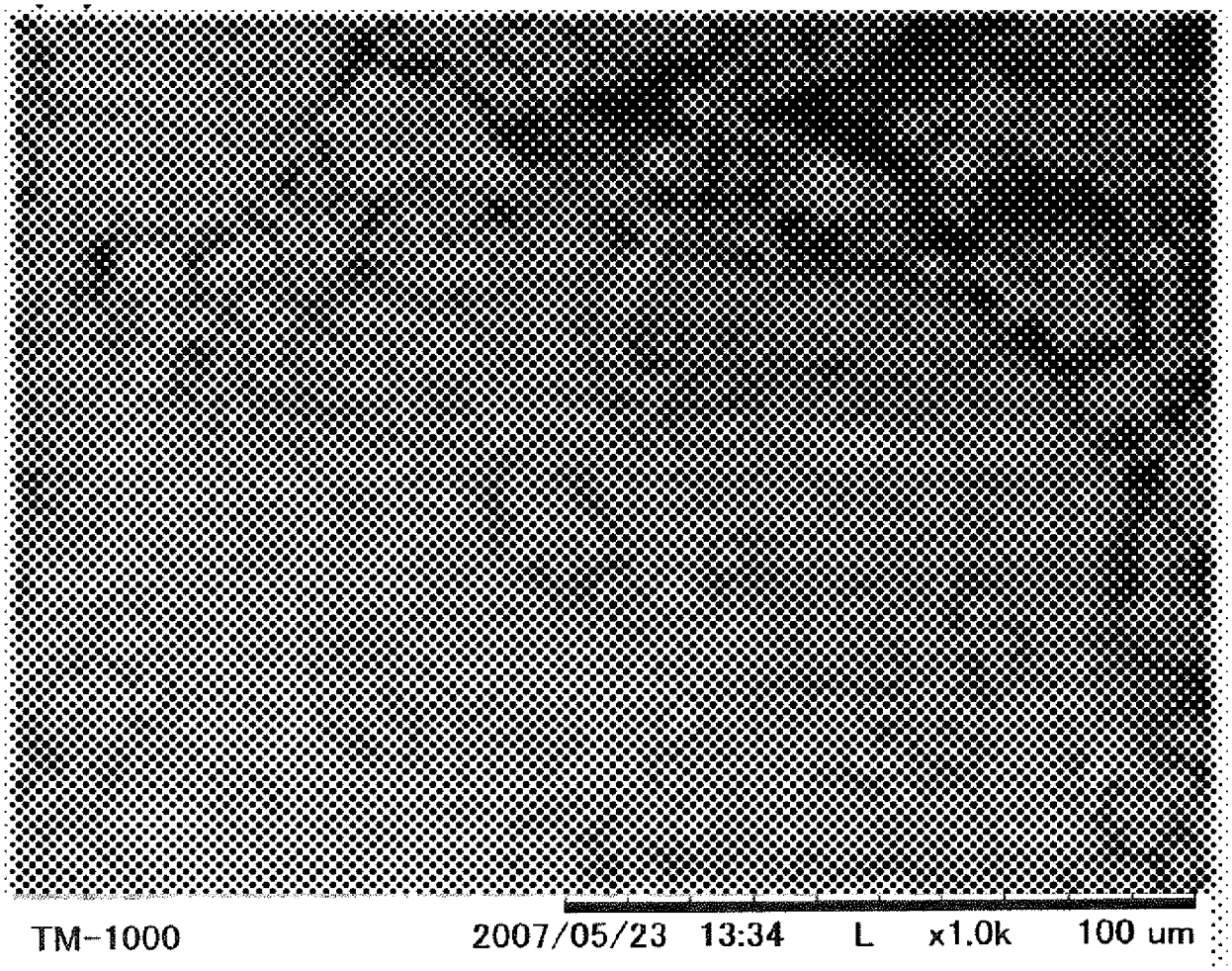
[図3A]


TM-1000
2007/05/23 13:42 L x100 1 mm

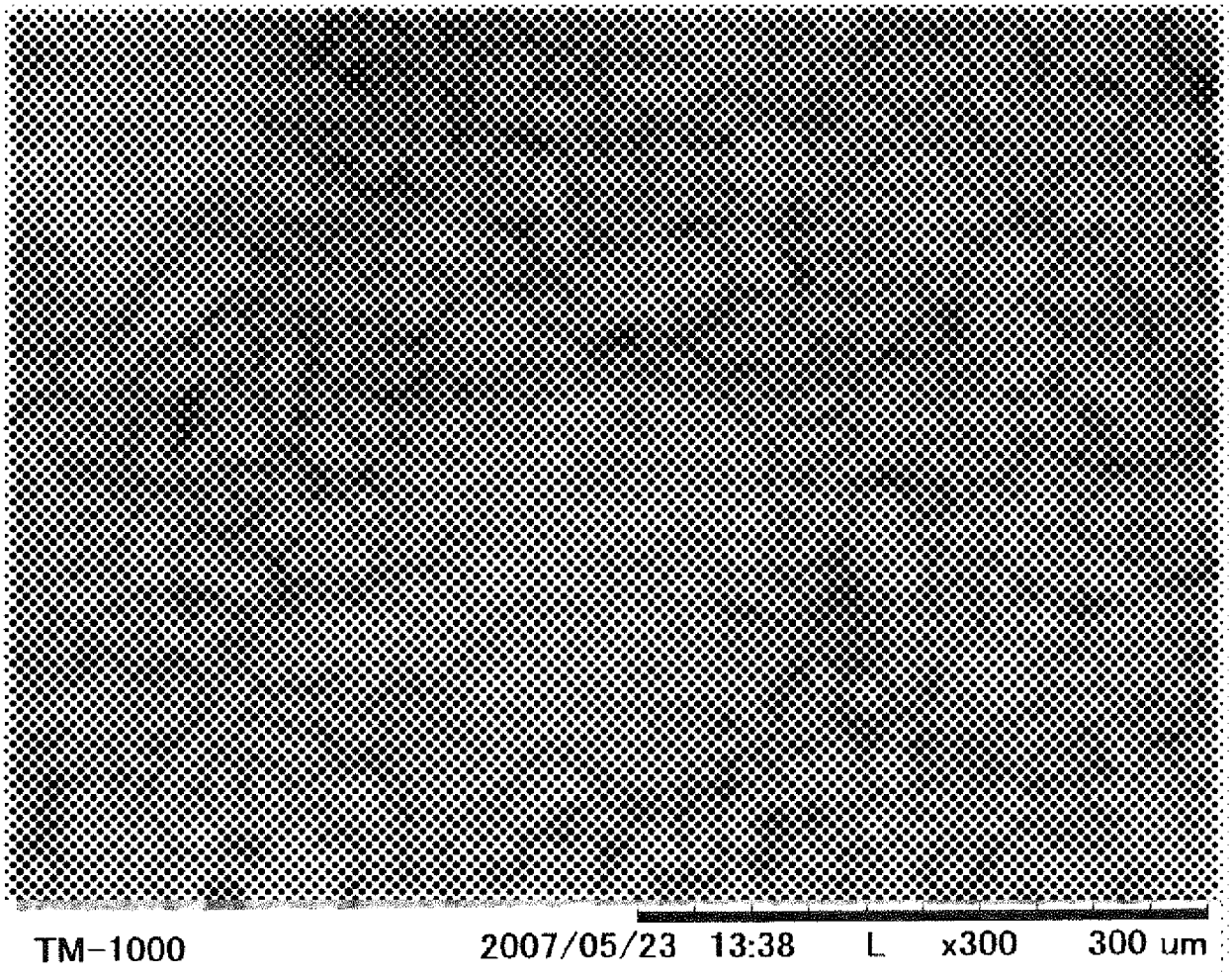
[図3B]



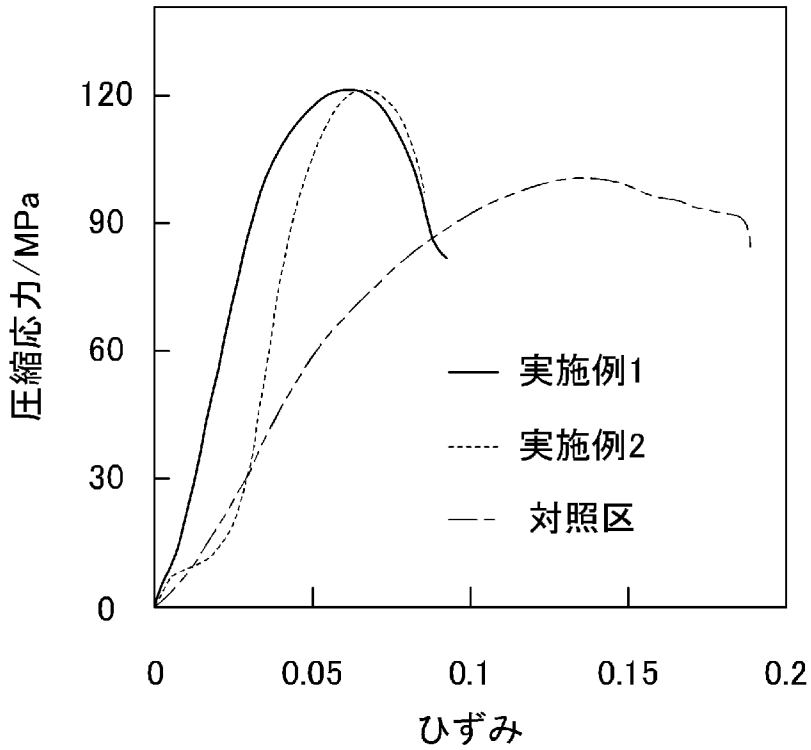
[図3C]



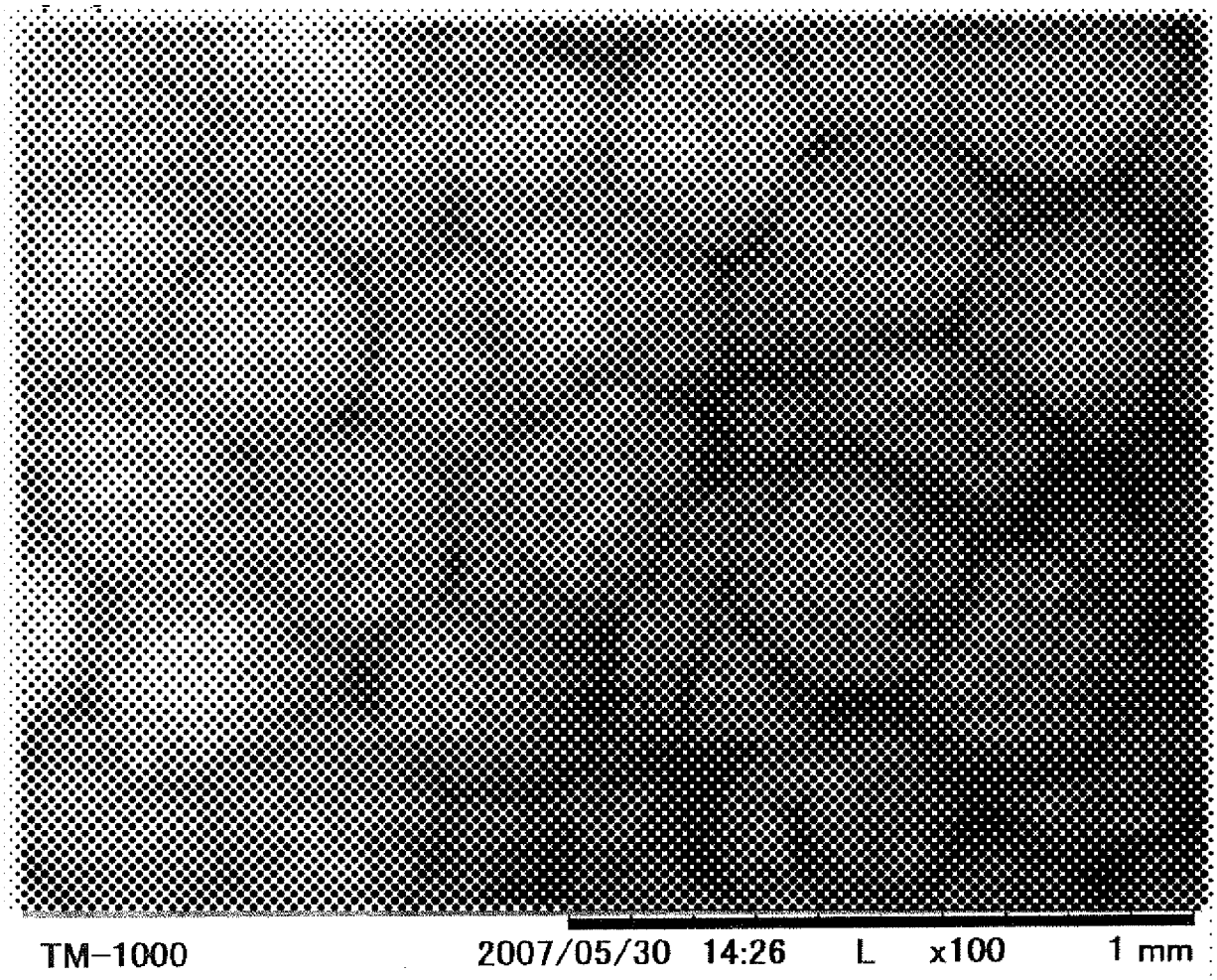
[図3D]


TM-1000
2007/05/23 13:38 L x300 300 um

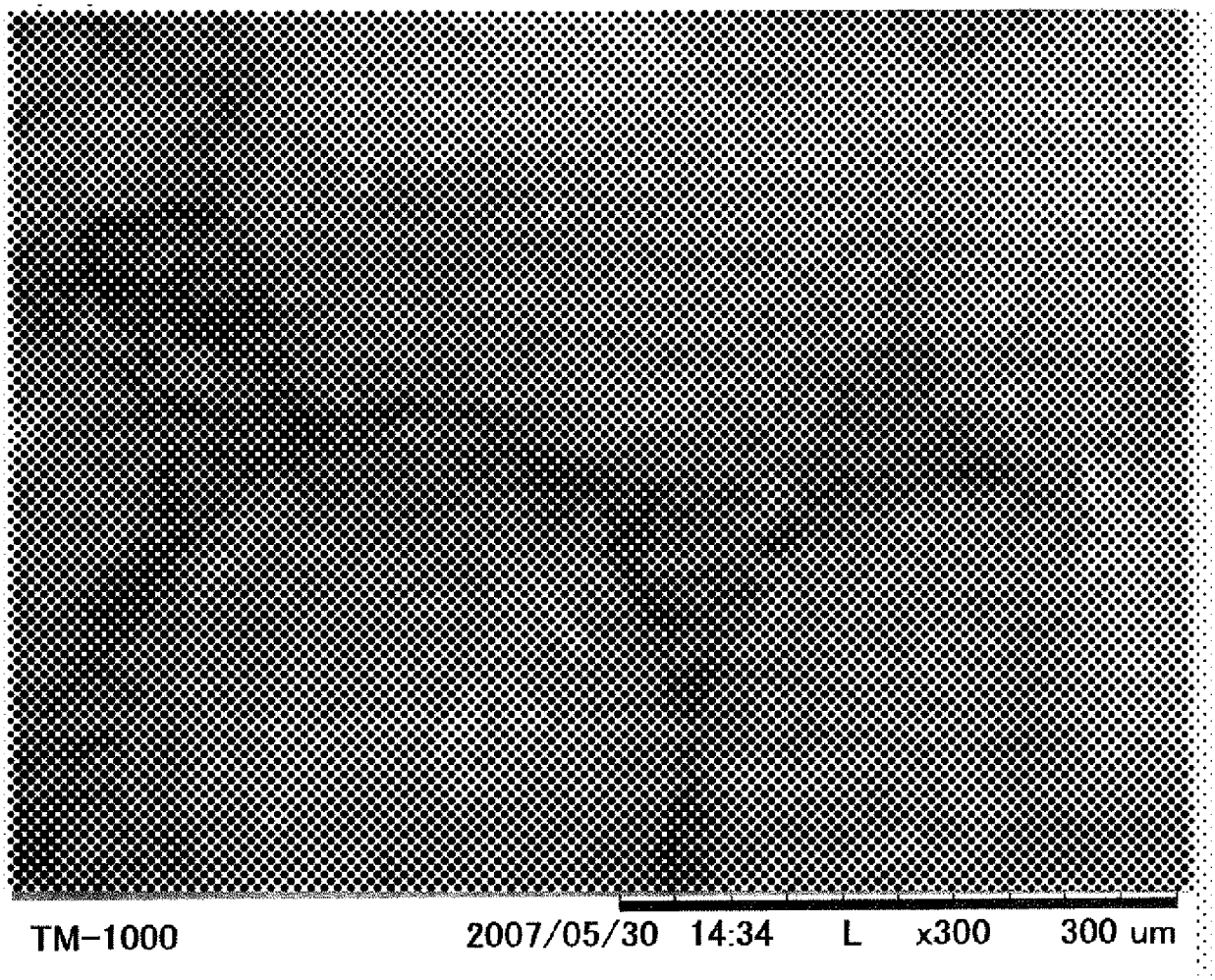
[図4]


120
90
60
30
0
圧縮応力/MPa
0
0.05
0.1
0.15
0.2
ひずみ
実施例1
実施例2
対照区

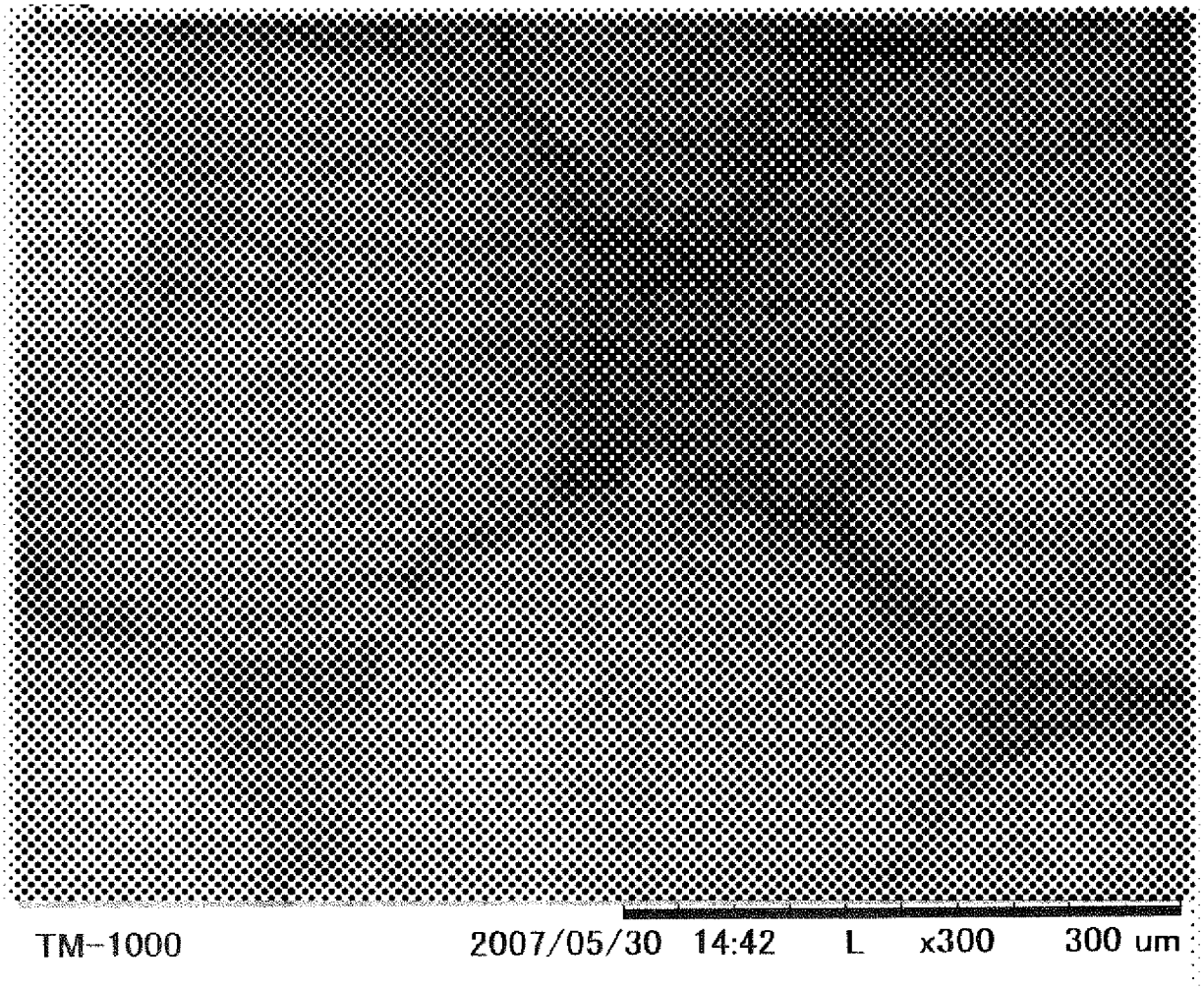
[図5A]



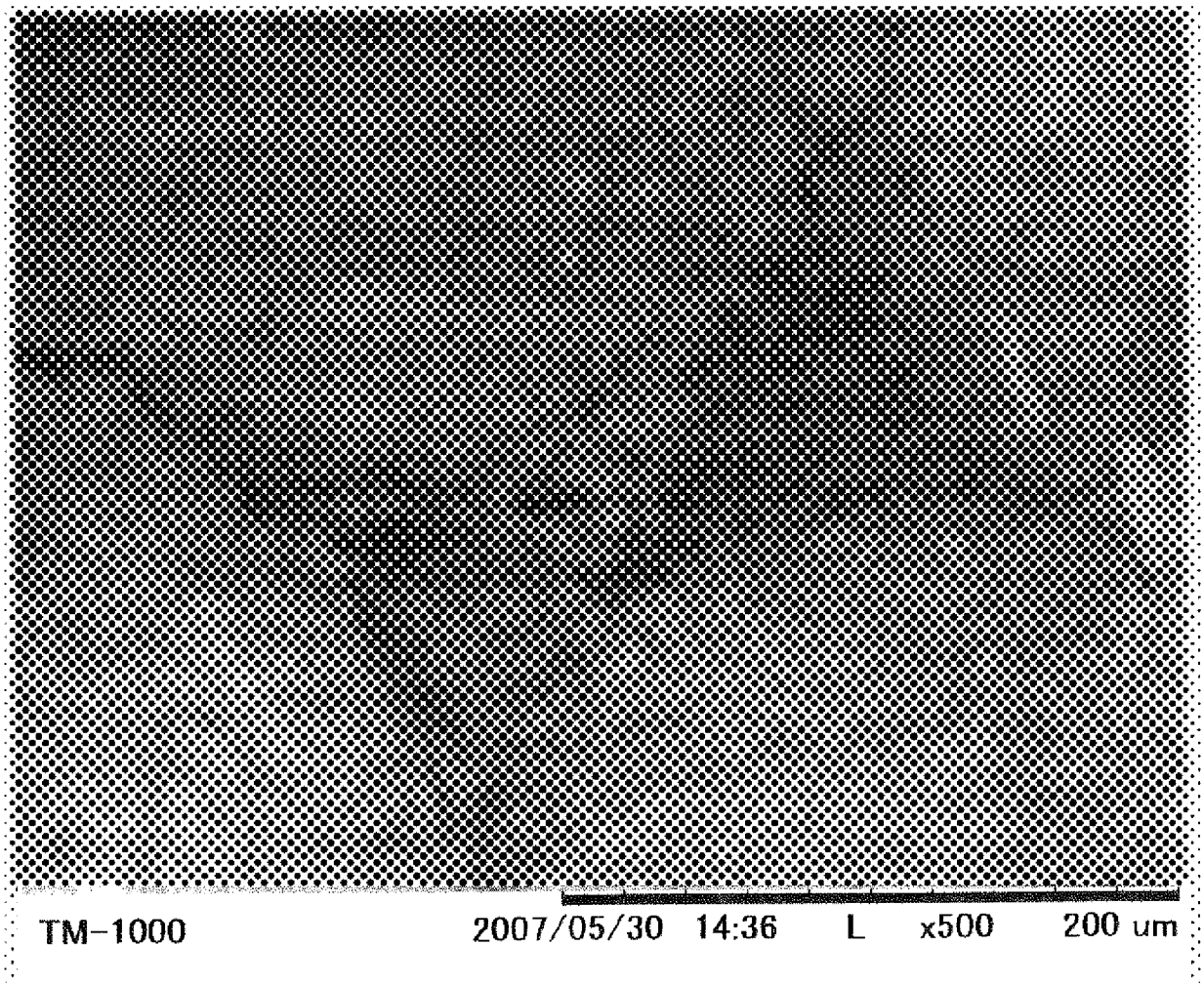
[図5B]



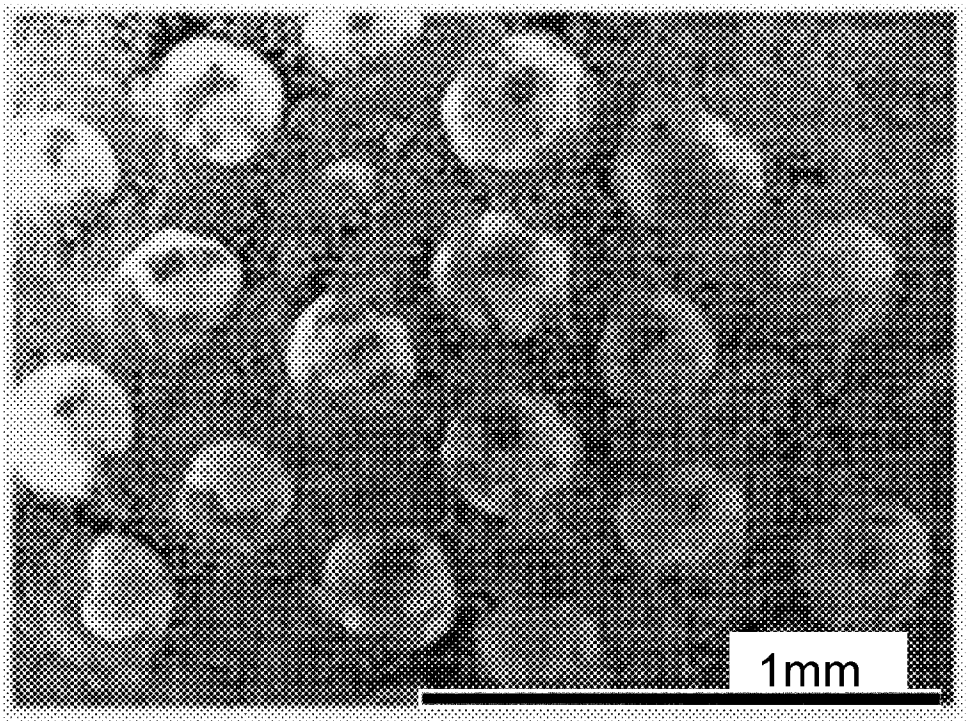
[図5C]



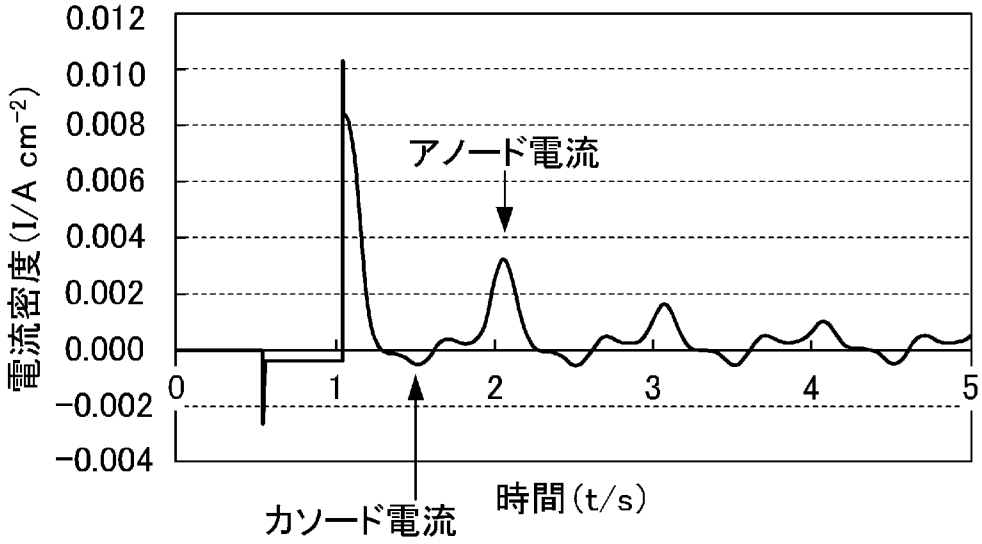
[図5D]



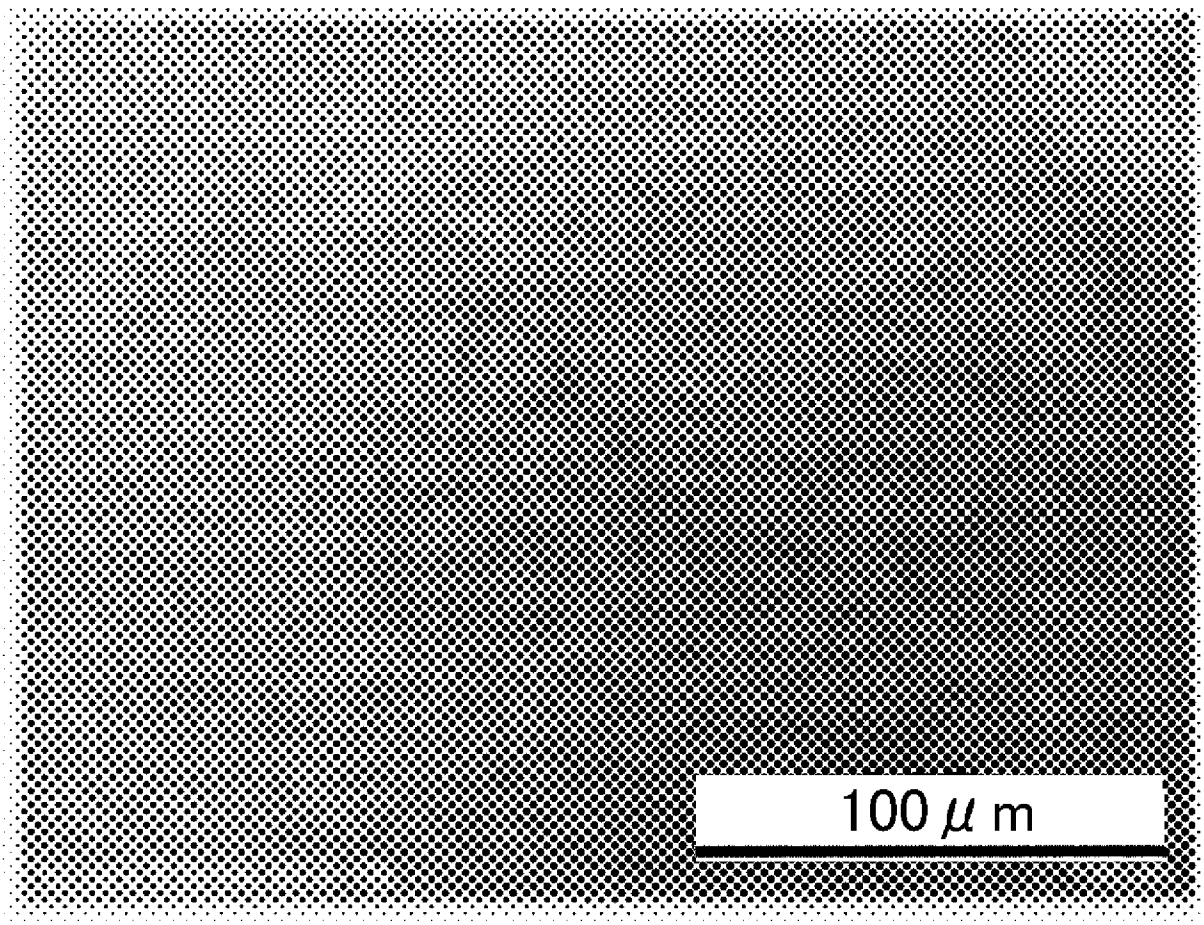
[図6]



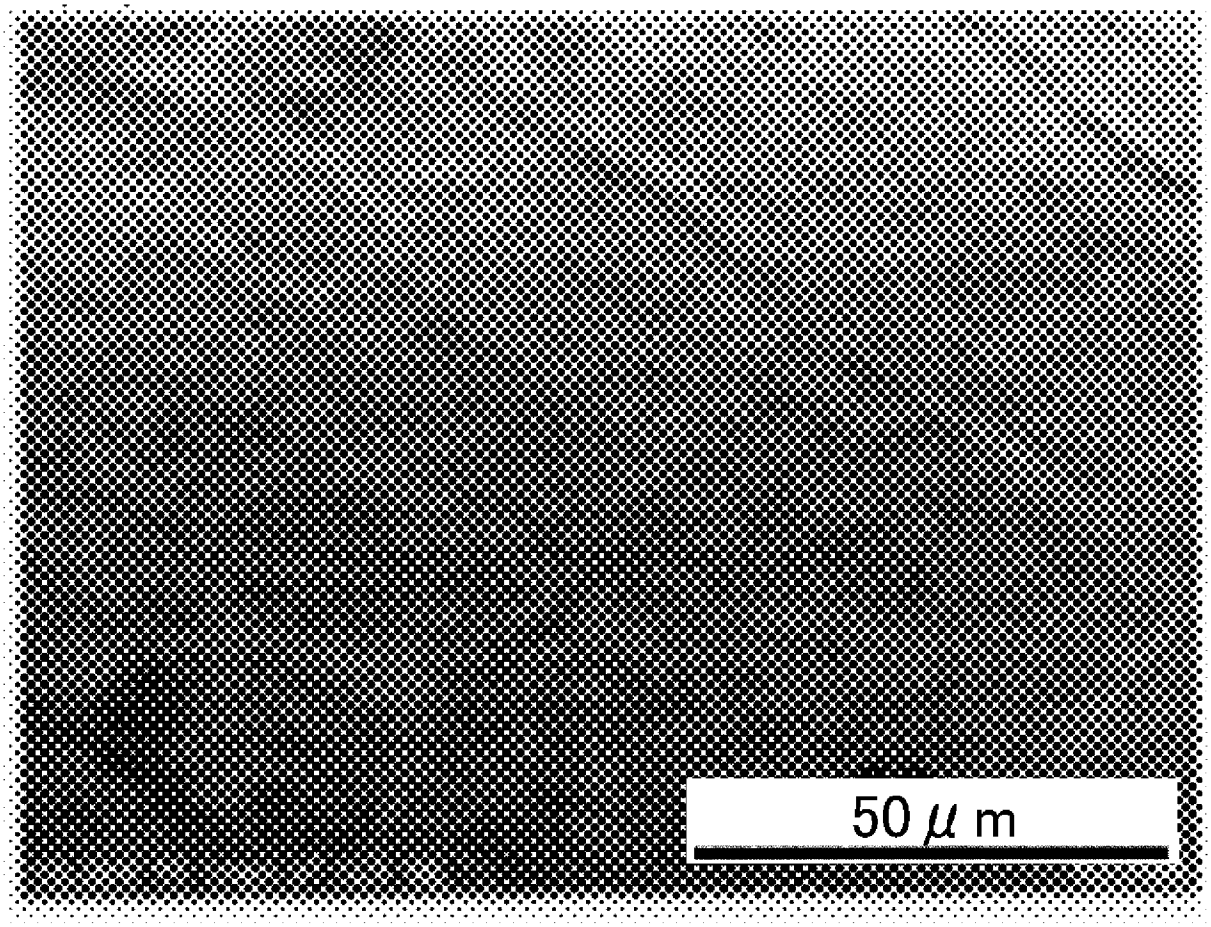
[図7]


0.012
0.010
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
−0.002
−0.004
電流密度(I/A cm^{-2})
0
1
2
3
4
5
アノード電流
カソード電流
時間(t/s)

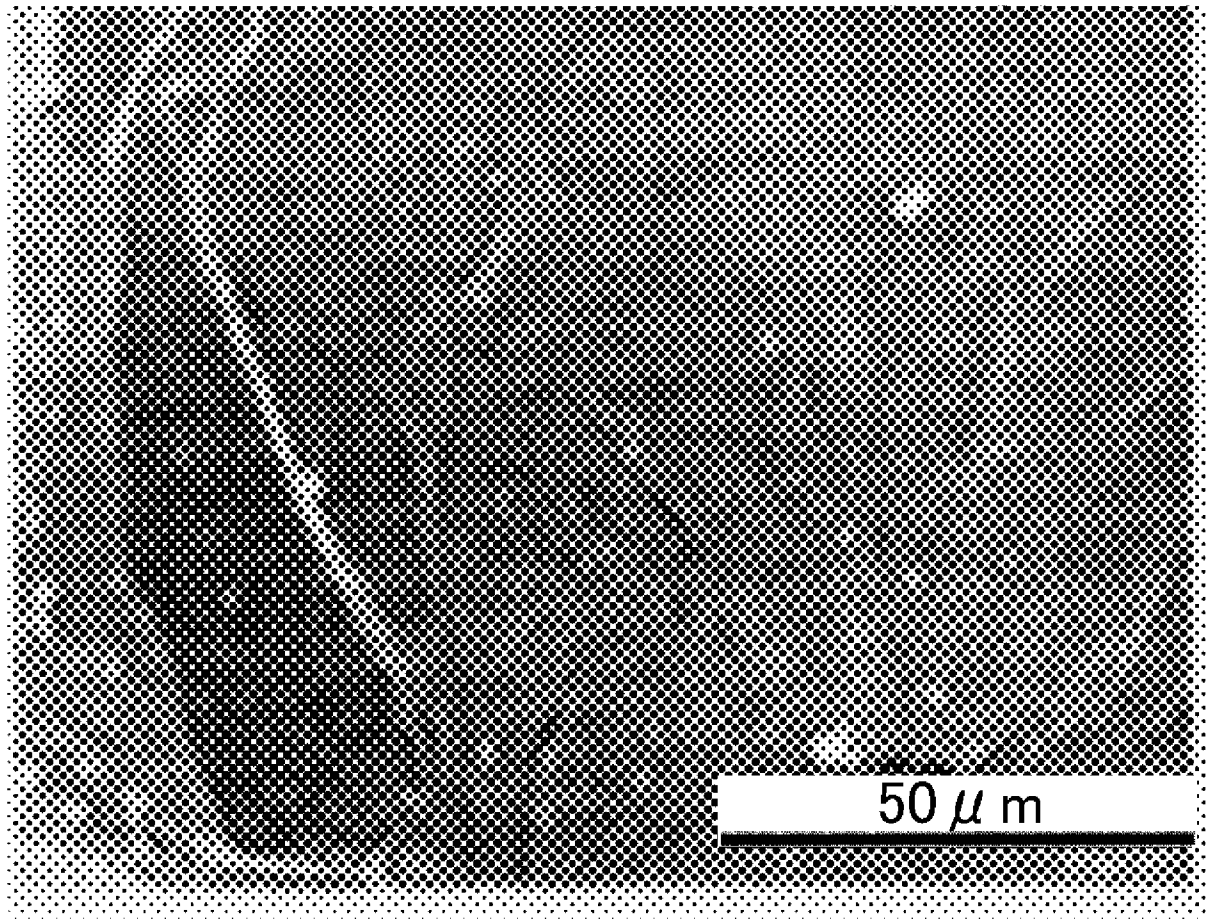
[図8A]


100 μ m

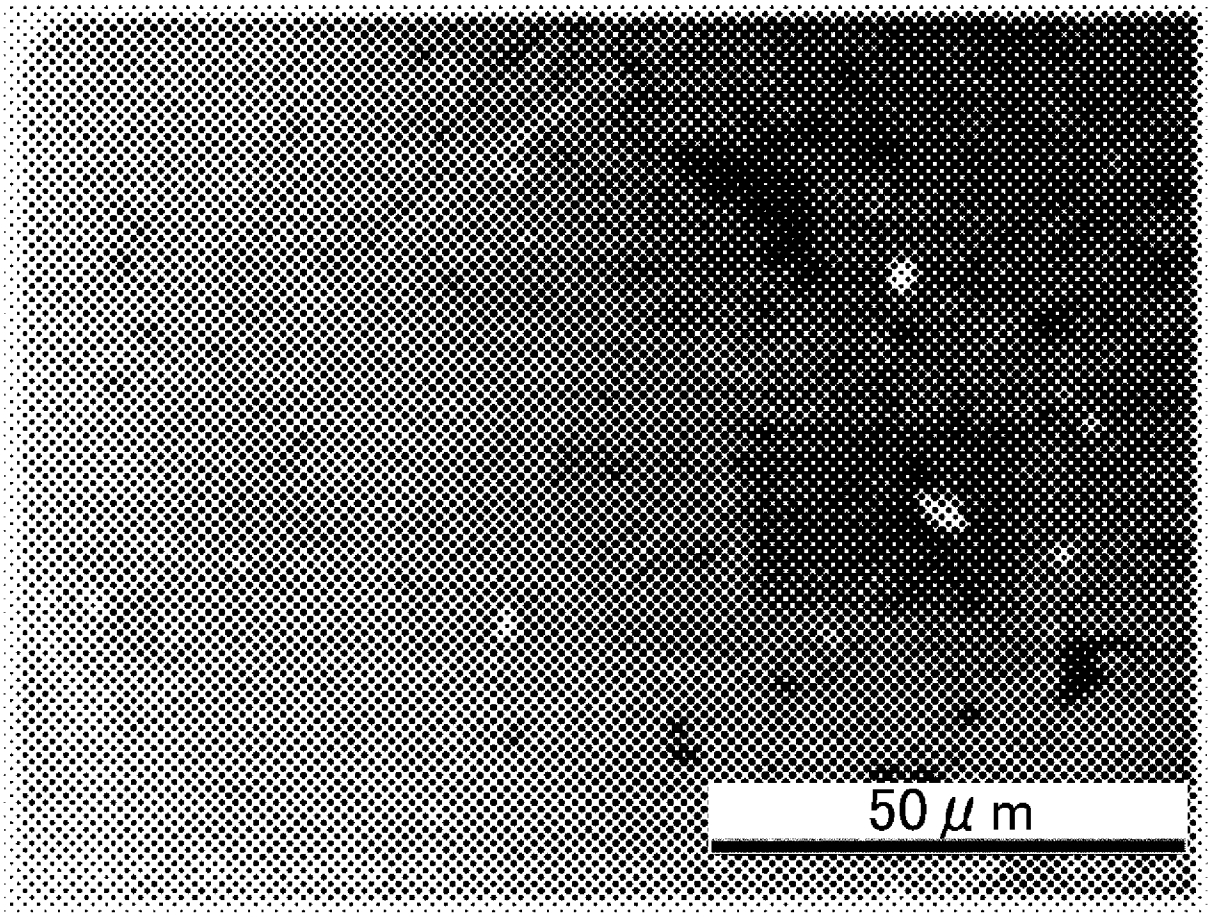
[図8B]



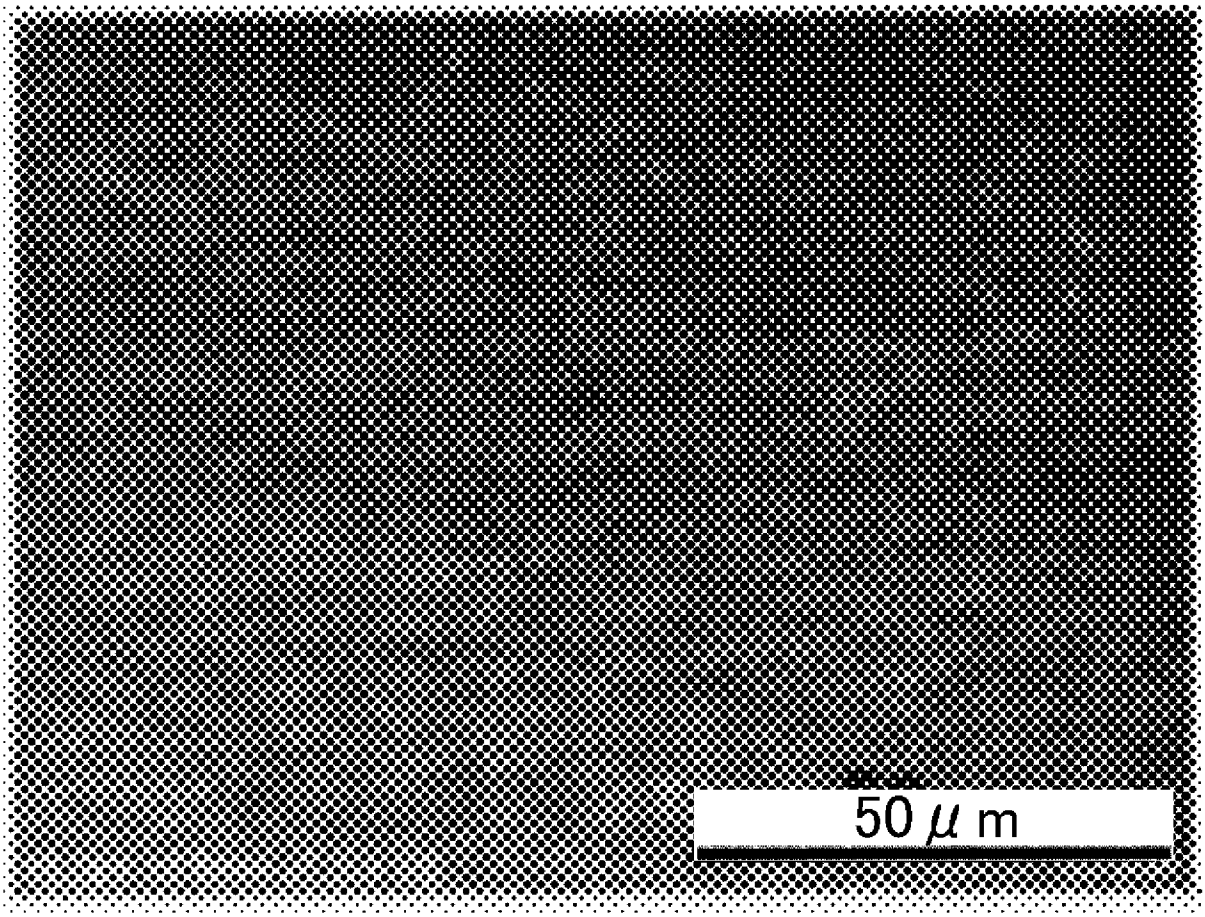
[図8C]



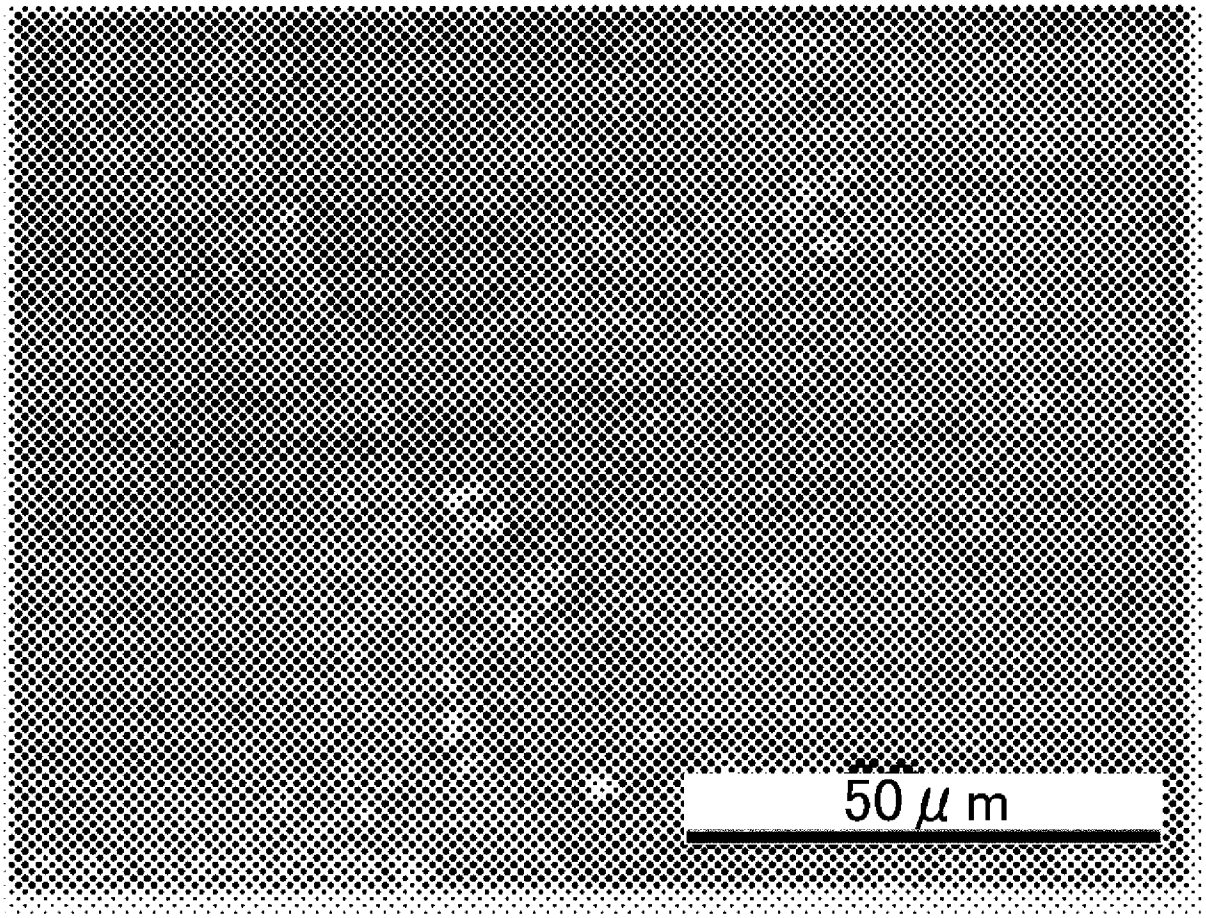
[図8D]



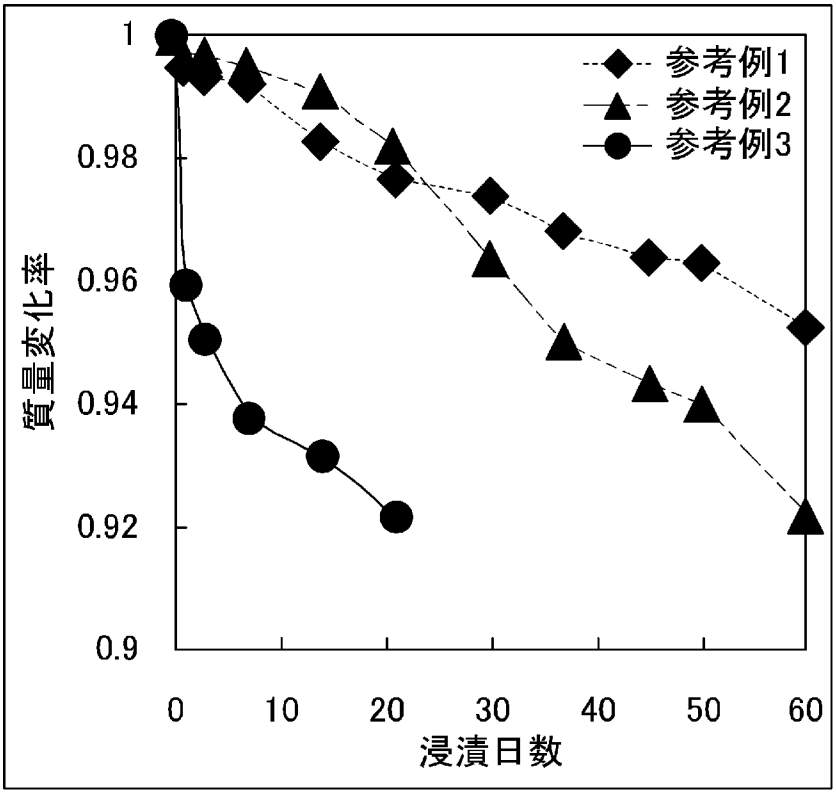
[図8E]



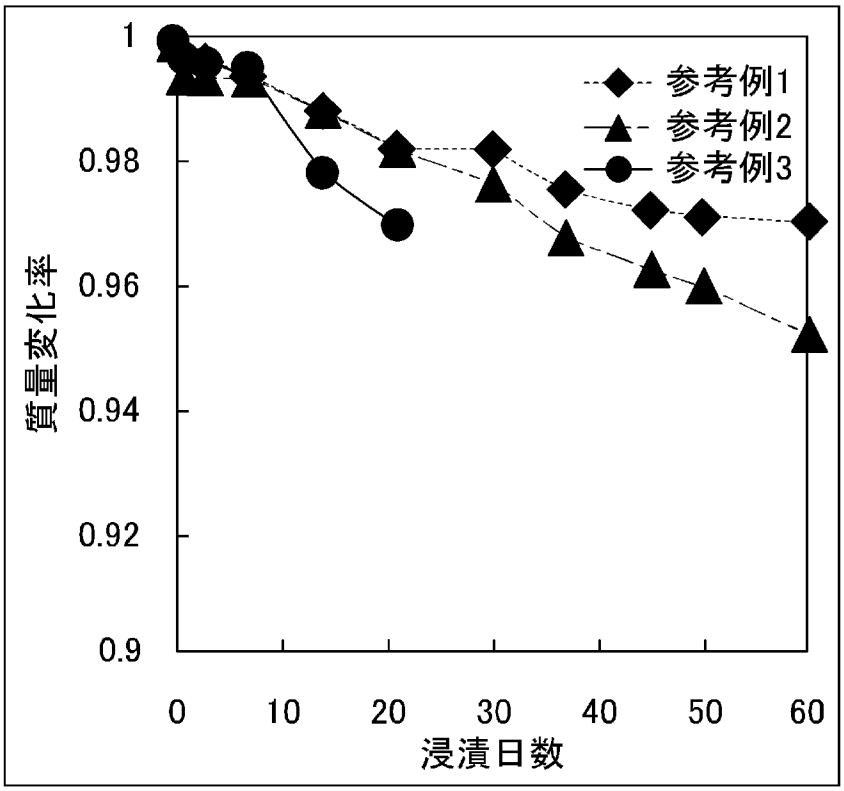
[図8F]


50 μ m

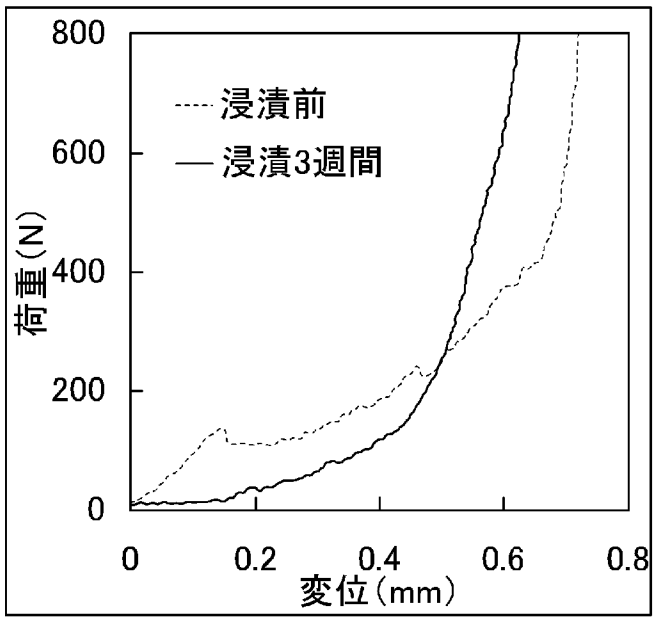
[図9]


1
0.98
0.96
0.94
0.92
0.9
質量変化率
0
10
20
30
40
50
60
浸漬日数
参考例1
参考例2
参考例3

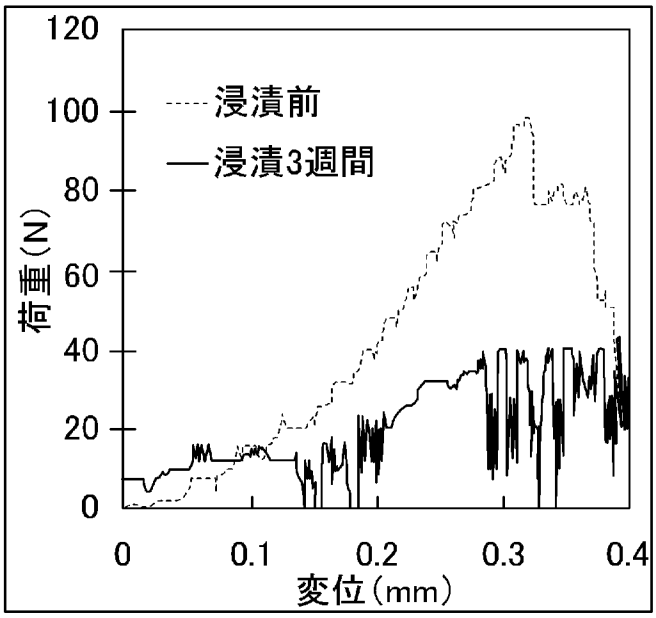
[図10]


1
0.98
0.96
0.94
0.92
0.9
質量変化率
0
10
20
30
40
50
60
浸漬日数
参考例1
参考例2
参考例3

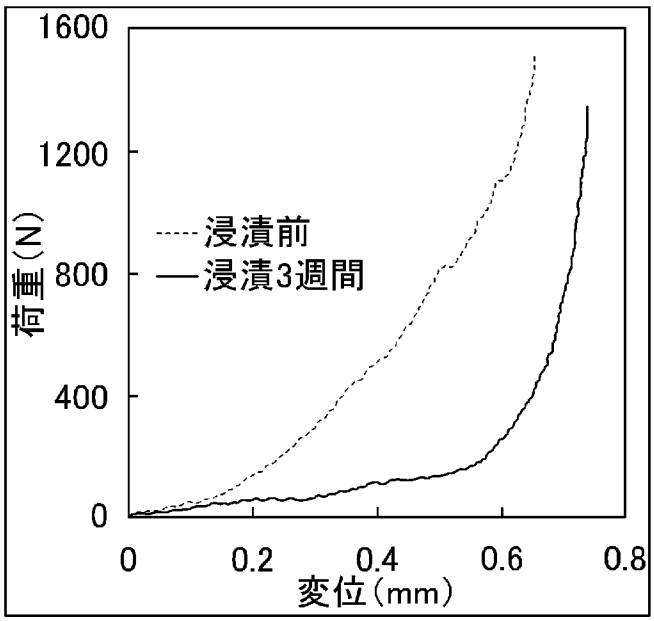
[図11]


800
600
400
200
0
荷重(N)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
変位(mm)
浸漬前
浸漬3週間

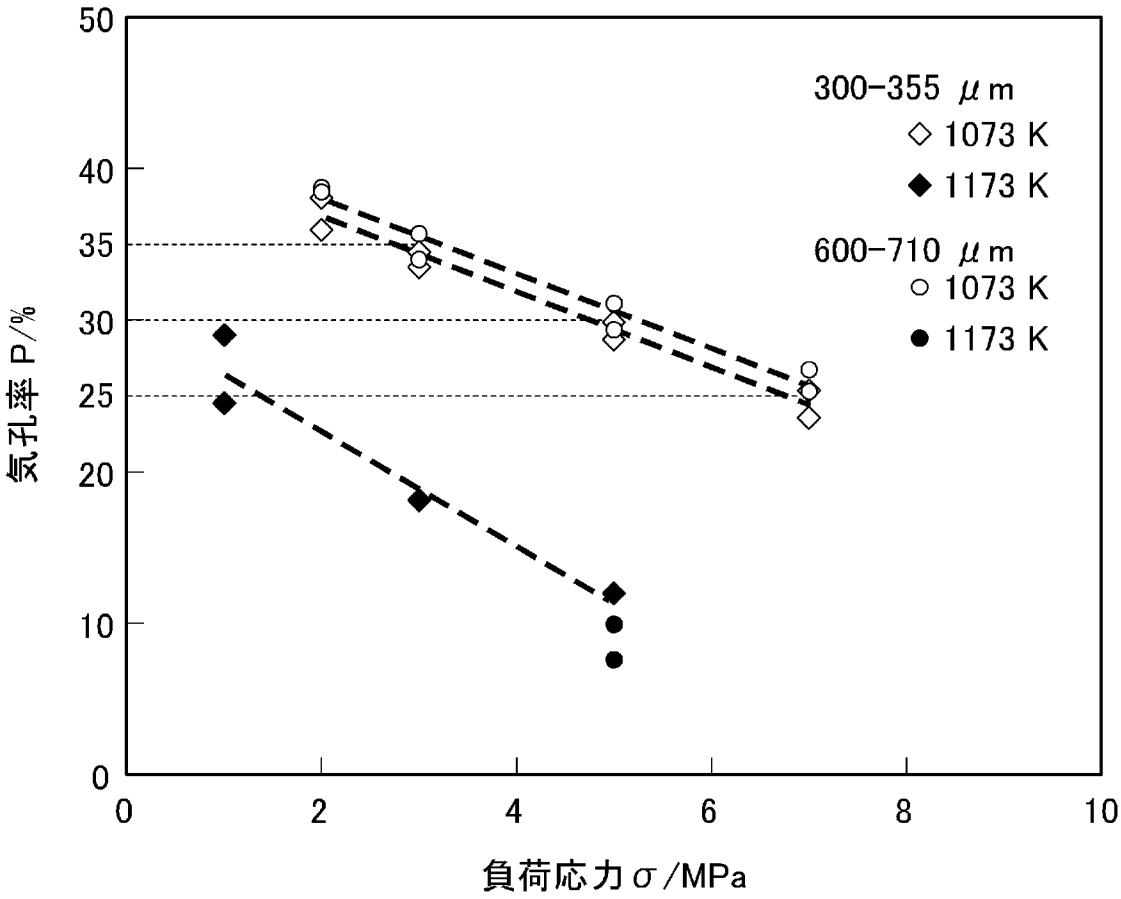
[図12]


120
100
80
60
40
20
0
荷重(N)
浸漬前
浸漬3週間
0
0.1
0.2
0.3
0.4
変位(mm)

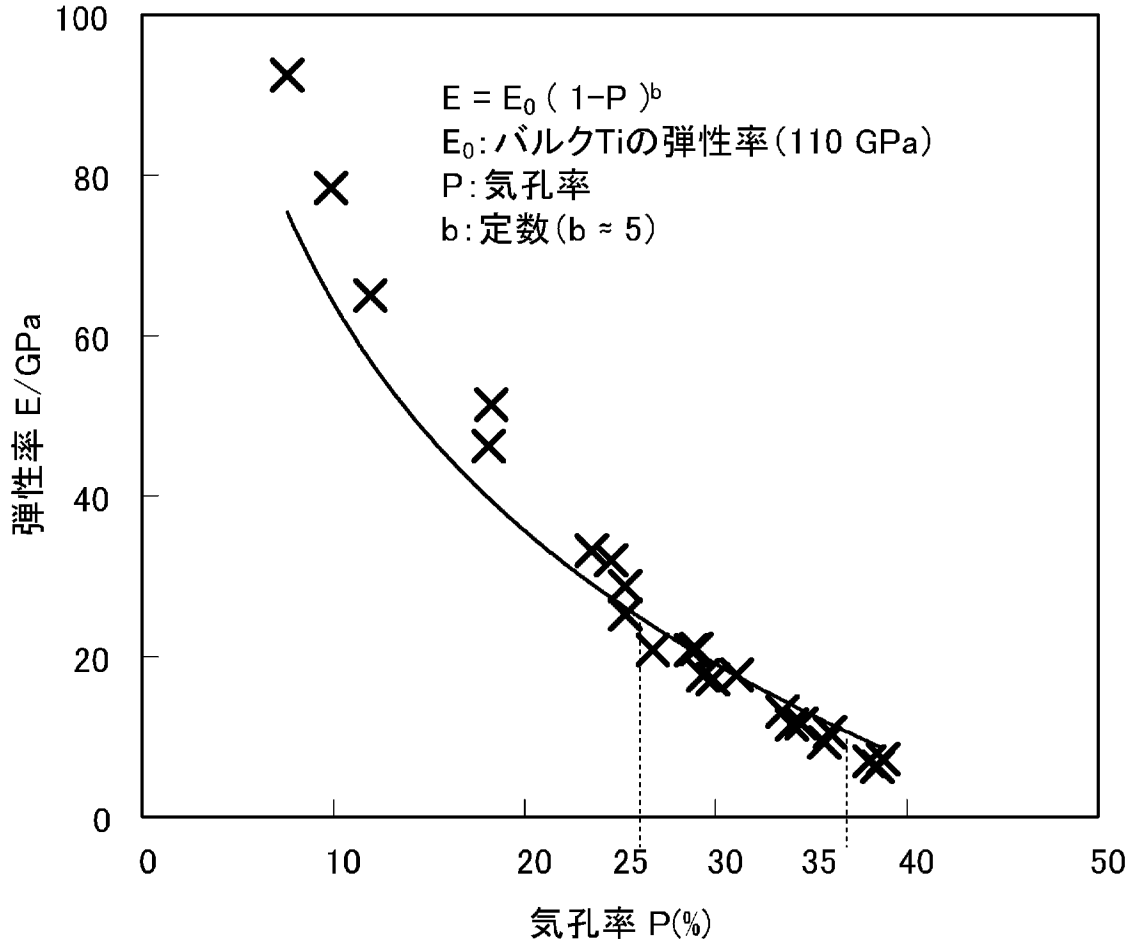
[図13]


1600
1200
800
400
0
荷重(N)
浸漬前
浸漬3週間
0
0.2
0.4
0.6
0.8
変位(mm)

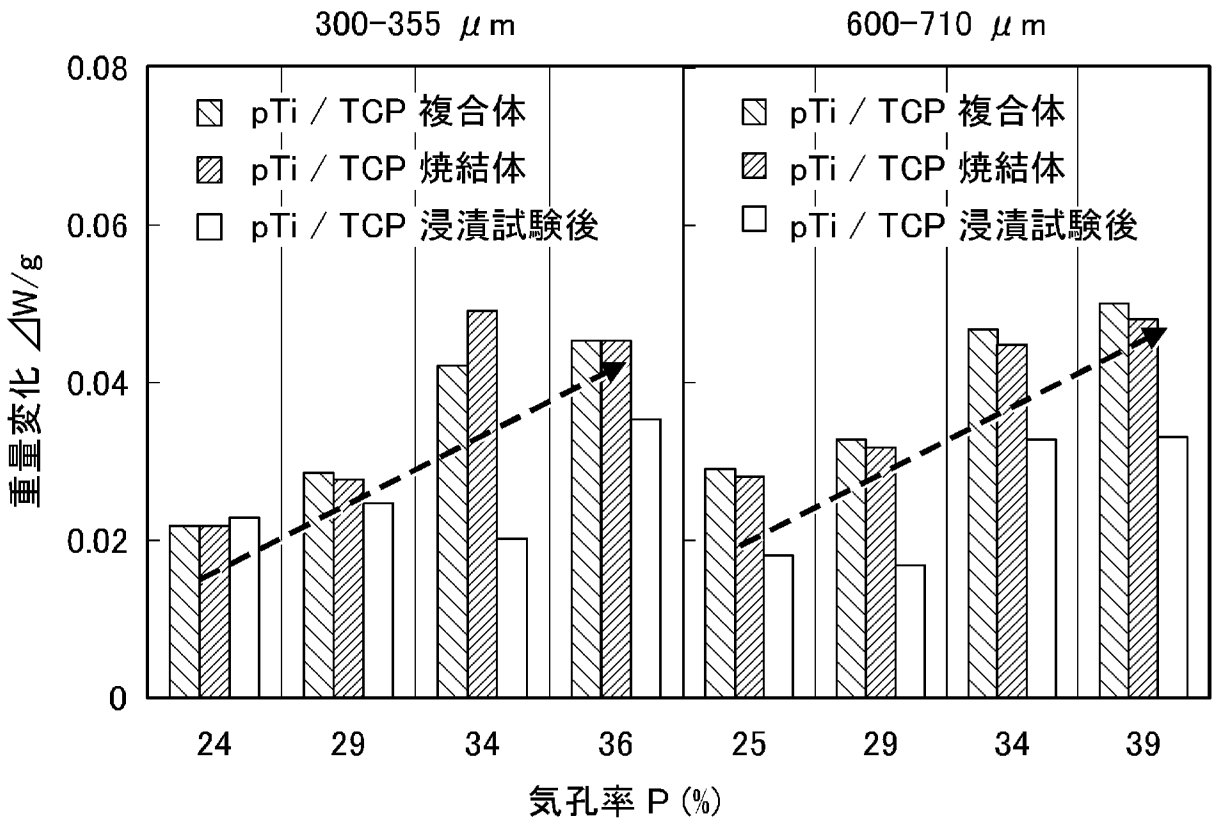
[図14]


50
40
35
30
25
20
10
0
0
2
4
6
8
10
気孔率 P/%
負荷応力 σ/MPa
300−355 μm
◇ 1073 K
◆ 1173 K
600−710 μm
○ 1073 K
● 1173 K

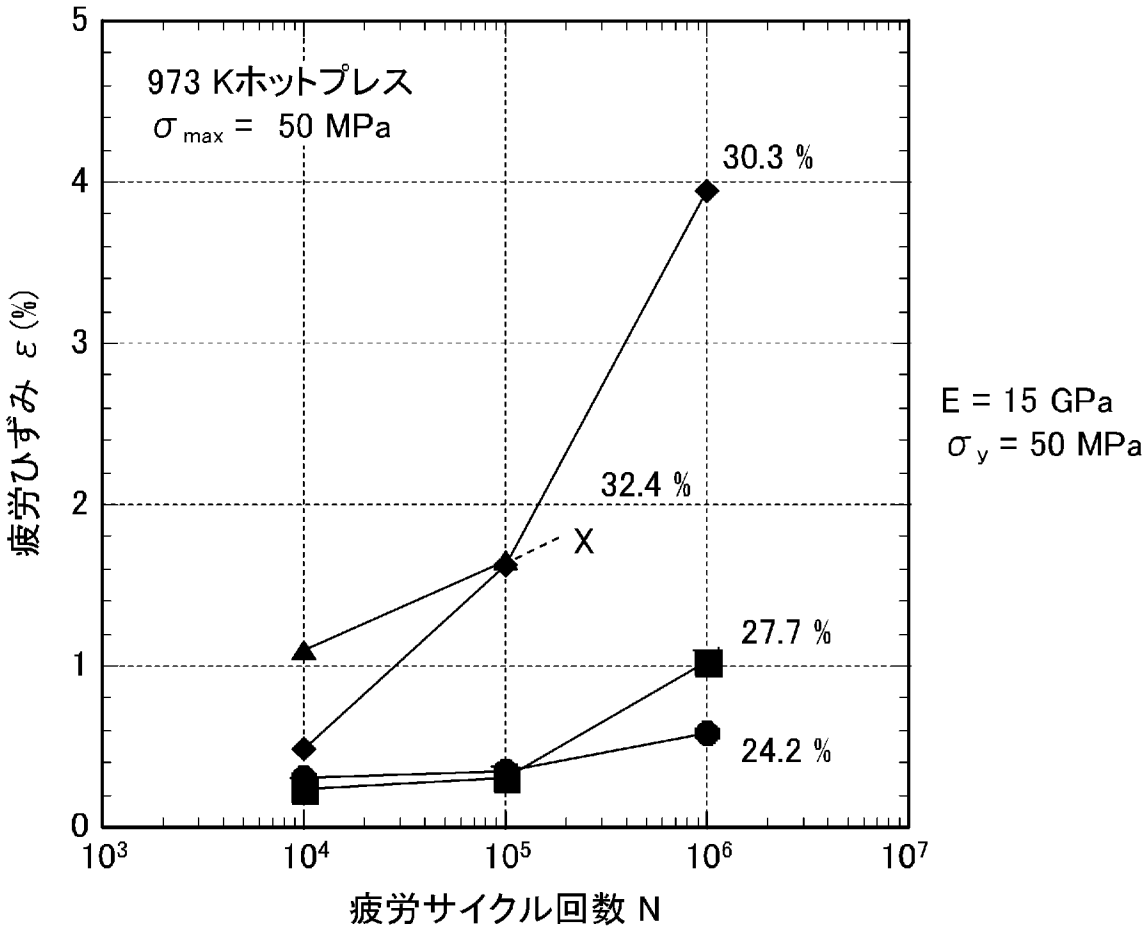
[図15]


E = E0 (1−P)b
E0:バルクTiの弾性率(110 GPa)
P:気孔率
b:定数(b ≈ 5)
弾性率 E/GPa
気孔率 P(%)
0
20
40
60
80
100
0
10
20
25
30
35
40
50

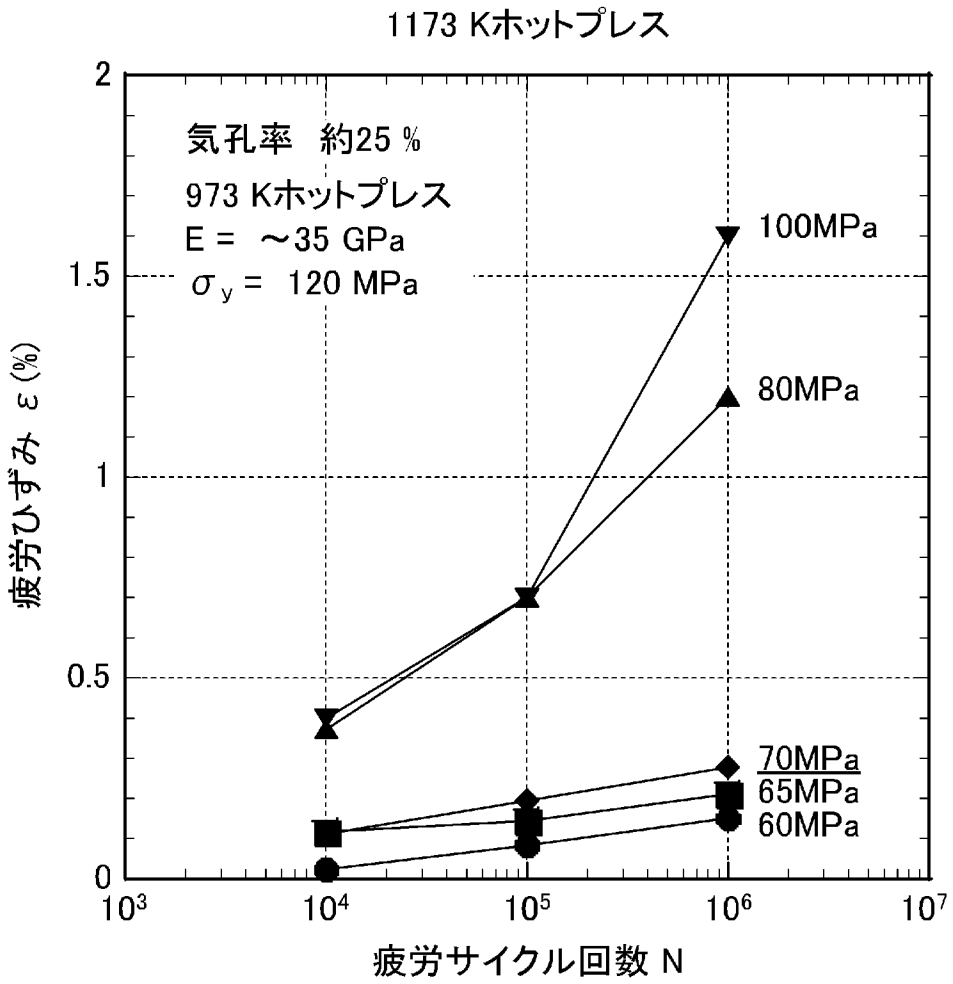
[図16]


300-355 μm
600-710 μm
pTi / TCP 複合体
pTi / TCP 焼結体
pTi / TCP 浸漬試験後
重量変化 ⊿W/g
0.08
0.06
0.04
0.02
0
24
29
34
36
25
29
34
39
気孔率 P (%)

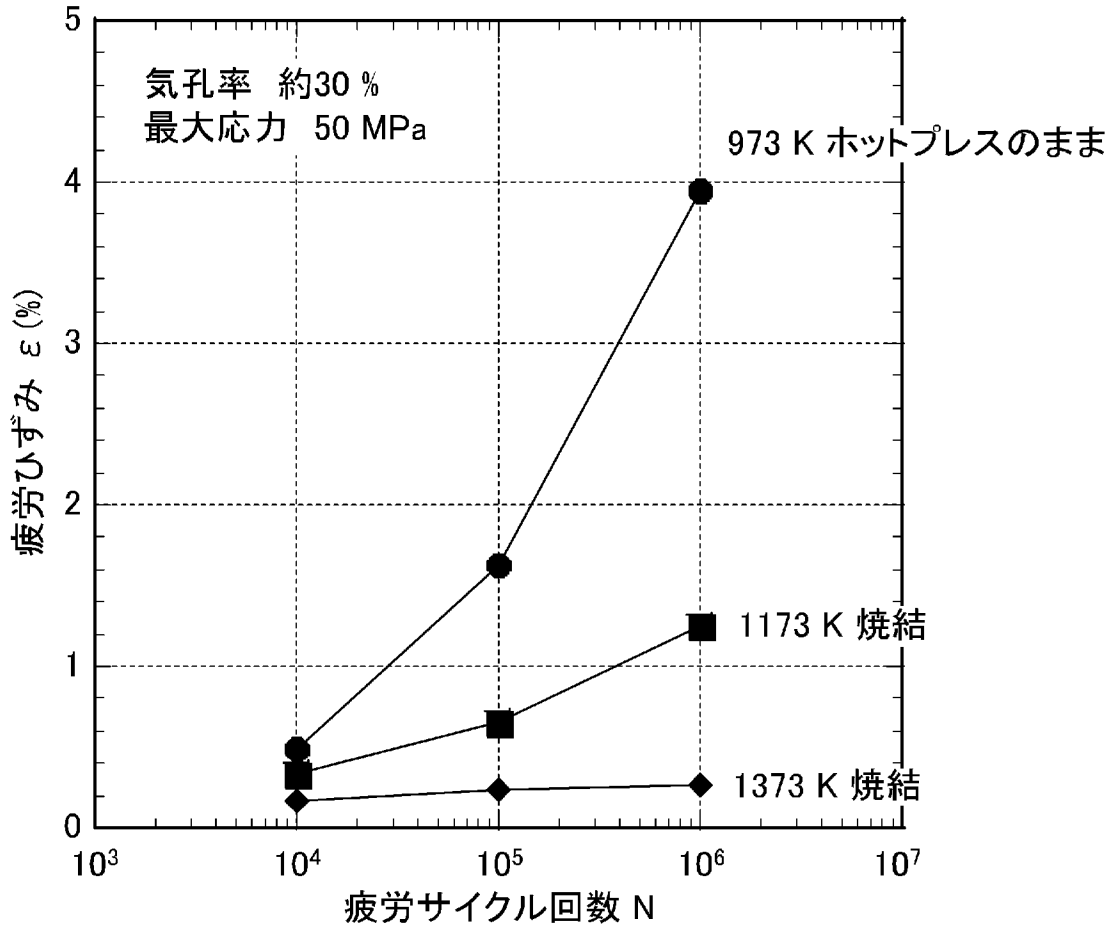
[図17]


973 Kホットプレス
σ max = 50 MPa
30.3 %
32.4 %
X
27.7 %
24.2 %
E = 15 GPa
σ y = 50 MPa
疲労ひずみ ε (%)
疲労サイクル回数 N
0
1
2
3
4
5
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7

[図18]


1173 Kホットプレス
気孔率 約25 %
973 Kホットプレス
E = ～35 GPa
σy = 120 MPa
100MPa
80MPa
70MPa
65MPa
60MPa
疲労ひずみ ε (%)
疲労サイクル回数 N
0
0.5
1
1.5
2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7

[図19]


気孔率 約30 %
最大応力 50 MPa
973 K ホットプレスのまま
1173 K 焼結
1373 K 焼結
疲労ひずみ ε (%)
疲労サイクル回数 N
0
1
2
3
4
5
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/052410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61B17/58(2006.01)i, *A61L27/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B17/58, A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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 2007-635 A (DEPUY PRODUCTS, INC.), 11 January, 2007 (11.01.07), Par. No. [0008] & US 2006/0293758 A1 & EP 1736181 A1	1-10
A	JP 2008-12032 A (Kitagawa Iron Works Co., Ltd.), 24 January, 2008 (24.01.08), Par. No. [0002] (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 April, 2009 (17.04.09)	28 April, 2009 (28.04.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/052410

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 9-234243 A (Takiron Co., Ltd.), 09 September, 1997 (09.09.97), Claim 1 & US 5981619 A & EP 795336 A1 & WO 1997/010010 A1 & DE 69628632 T & NO 972191 A & AU 6945396 A & CA 2205231 A & AU 715915 B & AT 242646 T & ES 2205056 T & CN 1168105 A	1-10
A	JP 2006-518807 A (Universitaet des Saarlandes), 17 August, 2006 (17.08.06), Abstract & US 2006/0231402 A1 & EP 1587969 A & WO 2004/067808 A2 & DE 10343034 A1	1-10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０５２４１０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61B17/58(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61B17/58, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９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	関連する請求項の番号
A	JP 2007-635 A (デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド) 2007.01.11, 段落８ & US 2006/0293758 A1 & EP 1736181 A1	１－１０
A	JP 2008-12032 A (株式会社北川鉄工所) 2008.01.24, 段落２ (ファミリーなし)	１－１０
A	JP 9-234243 A (タキロン株式会社) 1997.09.09, 請求項１ & US 5981619 A & EP 795336 A1 & WO 1997/010010 A1 & DE 69628632 T & NO 972191 A & AU 6945396 A & CA 2205231 A	１－１０

☑　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 １７．０４．２００９	国際調査報告の発送日 ２８．０４．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　３Ｉ　８７１８ 川端　修 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３３４６

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
	& AU 715915 B & AT 242646 T & ES 2205056 T & CN 1168105 A	
Ａ	JP 2006-518807 A（ウニヴェルズィテート　デス　ザールランデス）2006.08.17, 要約 & US 2006/0231402 A1 & EP 1587969 A & WO 2004/067808 A2 & DE 10343034 A1	１－１０