

(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  
2022年5月12日(12.05.2022)



(10) 国際公開番号  
**WO 2022/097670 A1**

(51) 国際特許分類:

A61L 27/04 (2006.01) A61L 27/06 (2006.01)  
A61L 31/02 (2006.01) A61L 27/38 (2006.01)  
A61K 6/58 (2020.01) A61L 27/40 (2006.01)  
A61K 6/70 (2020.01) A61L 27/50 (2006.01)  
A61C 8/00 (2006.01)

府大阪府中央区西心斎橋一丁目10番28号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 山中 茂 (YAMANAKA, Shigeru); 〒5740015 大阪府大東市野崎4丁目7番12号 株式会社丸エム製作所内 Osaka (JP).  
成田 健吾 (NARITA, Kengo); 〒5740015 大阪府大東市野崎4丁目7番12号 株式会社丸エム製作所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/040544

(22) 国際出願日: 2021年11月4日(04.11.2021)

(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 2020-184954 2020年11月5日(05.11.2020) JP  
特願 2020-217810 2020年12月25日(25.12.2020) JP

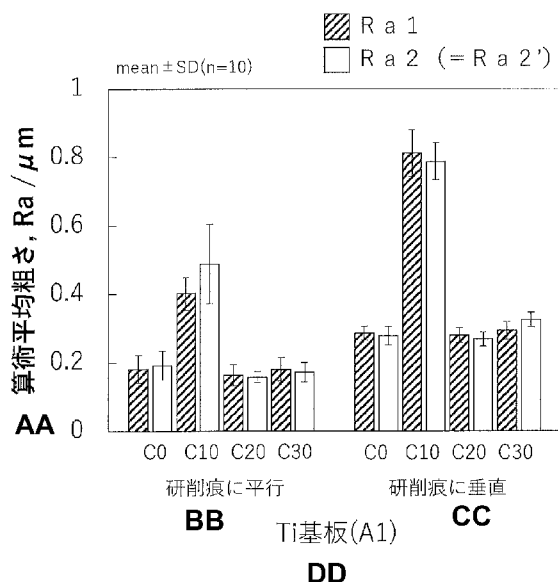
(74) 代理人: 紺野 昭男, 外 (KONNO, Akio et al.); 〒1000006 東京都千代田区有楽町1丁目7番1号 有楽町電気ビル北館19階 不二法律特許事務所 Tokyo (JP).

(71) 出願人: 株式会社丸エム製作所 (MARUEMU WORKS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5420086 大阪

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,

(54) Title: BIOCOMPATIBLE MATERIAL AND METHOD OF PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 生体適合性材料及びその製造方法



AA Arithmetic mean roughness, Ra/μm  
BB Parallel to grinding marks  
CC Perpendicular to grinding marks  
DD Ti substrate (A1)

(57) Abstract: The present invention provides a biocompatible material that has a membrane capable of achieving osteogenesis therearound in a relatively short period of time. The biocompatible material provided by the present invention has a membrane that comprises magnesium optionally together with calcium, wherein: when the total weight of magnesium and calcium in the membrane is regarded as 100 wt%, the calcium content of the membrane is 0-40 wt%; and the arithmetic mean surface height Sa1 of the surface roughness of the membrane is 2 μm or less and/or the arithmetic mean surface height Ra1 of the line roughness of the membrane is 2 μm or less.



WO 2022/097670 A1

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約: 本発明は、比較的短期間でその周囲に骨形成を実現する膜を有する生体適合性材料を提供する。本発明は、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜の面粗さの算術平均表面高さ  $S a 1$  が  $2\mu m$  以下であるか、及び/又は前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R a 1$  が  $2\mu m$  以下である、上記生体適合性材料を提供する。

## 明 細 書

発明の名称：生体適合性材料及びその製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料に関する。特に、本発明は、所定の表面粗さ、所定の密着性、及び／又は所定の硬度を有する、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料に関する。

また、本発明は、該生体適合性材料の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] インプラントによる歯の治療は、若年者から高齢者に至るまで、歯の喪失の治療方法の一種として注目されている。

歯根用インプラントの材料としては、比較的生体に悪影響を与えない金属チタン、チタン合金、またはセラミックスのジルコニアが使われている。

[0003] 歯根用インプラントを埋入してから歯根が機能して患者が噛むことが可能になるまでの期間、すなわち、歯根用インプラントの周囲に骨細胞が形成される二次固定までの時間を短縮することが求められている。上記チタンなどの歯根用インプラント材料だけでは、二次固定までの時間を短縮する要望に応えられておらず、その改善が求められている。

[0004] 例えば、非特許文献1、非特許文献2は、歯根用インプラントの表面にアパタイトを形成することが周囲の骨の形成に有効であることを示し、埋入前に歯根用インプラントの表面にアパタイトを溶射して成膜すること、あるいはアパタイトをスパッタで成膜することを開示している。

[0005] 特許文献1及び特許文献2は、同じくチタン製インプラントの上にアパタイトを形成するが、インプラント上にカルシウムを含んだ膜を化学的に形成することや、カルシウムを含んだ膜を中間層としてその上にアパタイトを形成させることで密着性を高めることを開示している。

[0006] 非特許文献3は、二次固定を促進するためには、歯根用インプラントと歯

槽骨との間に適切な圧力を生むことが効果的であることを開示する。そのために、非特許文献3は、初期固定の際の締め込み時に適切なトルクで歯根用インプラントを締めこむ必要があることを開示する。しかし、上述した非特許文献1、非特許文献2、特許文献1及び特許文献2に記載される、埋入前に成膜されたアパタイト膜は、自身の硬さが低いか、及び／又は、密着性が不十分であるため、締め付け埋入時に容易に剥離し、その機能を十分に果たすことができなかった。

[0007] 特許文献3は、インプラントの強度維持と骨との結合機能の向上を同時に実現するために、インプラントの芯体（基体）に金属を使用し、アパタイトに代えて表面にシリコン、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウムの酸化物を含む生体活性ガラスの膜を形成させることを開示する。ただし、この膜は、無機ガラスあるいは無機化合物からなるため、硬さはあるものの脆いという欠点があった。

[0008] 特許文献4は、ジルコニア等のセラミックスの歯根用インプラントに関して、表面を適度に荒らすことで骨形成を促進することを試みている。しかしながら、この場合、膜の剥離とは無関係に締め付けることができるが、骨形成は十分とはいえない。

特許文献5は、歯根用インプラントにおいて、基材の活性面を活かすために、プロテクト膜でインプラントを覆って保護することを開示している。このプロテクト膜は、審美性を保つ目的で埋入後に消失するように作られているが、この膜自身に骨形成を促進する成分や機能はない。

[0009] 特許文献6は、特許文献3と同様に歯根用インプラント基材の活性面を保護する目的で表面にプロテクト膜を形成し、その膜の成分がナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムのカチオンを生成する塩からなることを開示する。しかしながら、塩においては、埋入時に必要となる膜の強度や密着性は十分ではない。

[0010] 非特許文献4は、アパタイトの代わりに、表面に金属の純マグネシウム膜をイオンプレーティング法で成膜した整形外科用インプラントを開示する。

ここではマグネシウムイオンの骨形成に対する効果は示せてはいるもののアパタイトの主成分であるカルシウムが存在しないため、アパタイトの形成能は十分とは言えない。また、ここで使われているアーキオンプレーティングでは、膜になる粒子が大きいために、表面粗さが大きく、その粗さを制御することは難しい。さらに、この方法は、ターゲットとしてカルシウムをさらに用いて合金化したとしても、クラスターとして膜形成されるため、膜中になどの金属間化合物が形成され脆くなる。

[0011] 非特許文献5は、Mg-Ca-Znの3元系の合金が生体吸収材料 (biodegrading) としてインプラントの芯体 (基体) として有用であることを提案している。Mgを主合金と考えたとき、Caを添加して合金を作るとその固溶限度は1%以下であり、それ以上の添加ではMg<sub>2</sub>Caなどの金属間化合物が形成される。よって、こうした合金のCaはせいぜい5%以下であり、Mgイオン、Caイオンの他に金属間化合物が体内に残存する可能性がある。

[0012] 非特許文献6は、Caを15%まで添加したMg-Ca-Znが、高温から高速回転式急冷法 (spinning法) によりアモルファスリボンとして製造されることを開示する。しかしながら、7%程度の金属間化合物が形成されており、均一なアモルファスを製作することは容易でなく、形状も大きさも限定されていた。また、Caの効果を高めるため、Caを主金属にしたCa-Mg-Zn合金において同様な方法で作製が試みられているものの均一なアモルファス形成には至っていないことが非特許文献7により示されている。

[0013] 非特許文献8及び非特許文献9は、Caを4重量%から24重量%まで添加したMg-Ca-Zn3元系がスパッタによってアモルファス状態の薄膜として製造されることを開示する。これらの薄膜にはアモルファス状態を作りやすくするためZnが少なくとも30重量%以上含まれているが、Znイオンは細胞毒性を示し、Znの量が多ければ多いほどより強い細胞毒性が示されることが非特許文献9により示されている。

[0014] アモルファス金属を安定的に製造するためには、液相温度を低くすること

が可能となる多成分系（3元素以上の成分を有する）の合金が一般に求められる。従来、本質的にMg-Caの2成分からなるアモルファス金属は、製造できなかつた。

## 先行技術文献

### 非特許文献

- [0015] 非特許文献1：京セラ株式会社 POIEX/HACEXカタログ。  
非特許文献2：上田恭介 まてりあ 第51巻 第9号（2012）。  
非特許文献3：インプラントジャーナル 2017 秋号 p.8。  
非特許文献4：X.Li et al., Scientific Reports, 7:40755 (2017).  
非特許文献5：J. Hofsteter et al., JOM, Vol. 68, No. 4 (2014), p. 566-572.  
非特許文献6：S.Paul al., S25 Materialia (2020).  
非特許文献7：K. Saksl et al., J. Alloys and Compounds 801 (2019) p.651-657.  
非特許文献8：J. Liu et al., J. Alloys and Compounds 742 (2018) p. 524-535.  
非特許文献9：J. Li et al., Chemical Communications 53 (2017) p.8288-8291

### 特許文献

- [0016] 特許文献1：WO2009/147819公報。  
特許文献2：JP4425198公報。  
特許文献3：特公平3-2540公報。  
特許文献4：WO2016/189099A1。  
特許文献5：WO2020/099334A2。  
特許文献6：EP1847278A1。

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0017] そこで、本発明の目的は、比較的短期間でその周囲に骨形成を実現する膜を有する生体適合性材料を提供することにある。

また、本発明の目的は、上記目的の他に、又は上記目的に加えて、適切な埋入トルクでの埋入又は締め込みに適する、比較的滑らかな表面粗さを有する膜を有する生体適合性材料を提供することにある。

[0018] さらに、本発明の目的は、上記目的の他に、又は上記目的に加えて、適切な埋入トルクでの埋入又は締め込みに耐えうる密着性及び／又は硬度を有する膜を有する生体適合性材料を提供することにある。

また、本発明の目的は、上記目的の他に、又は上記目的に加えて、上記生体適合性材料の製造方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0019] 本発明者らは、以下の発明を見出した。

<A 1> マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ が $2 \mu m$ 以下、好ましくは $1 \mu m$ 以下である、上記生体適合性材料。

[0020] <A 2> マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ $S a 2$ との差分が $300 nm$ 以下、好ましくは $200 nm$ 以下、より好ましくは $150 nm$ 以下である、上記生体適合性材料。

<A 3> 上記<A 2>において、前記膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ が $2 \mu m$ 以下、好ましくは $1 \mu m$ 以下であるのがよい。

[0021] <A 4> マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜が、

下記 i) ~ i i i) のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有する、上記生体適合性材料：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が 0.4 GPa 以上、好ましくは 0.9 GPa 以上、より好ましくは 1.2 GPa 以上である。

i i) 臨界荷重  $W_c$  (N) と膜厚  $t$  ( $\mu\text{m}$ ) との関係  $W_c/t$  が、 $1\text{ N}/\mu\text{m}$  以上、より好ましくは  $2\text{ N}/\mu\text{m}$  以上である。

i i i) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が 80 MPa 以上、好ましくは 160 MPa 以上である。

[0022] <A 5> 上記<A 4>において、

a) 前記膜の面粗さの算術平均高さ  $S_{a1}$  が  $2\ \mu\text{m}$  以下、好ましくは  $1\ \mu\text{m}$  以下であるか、及び／又は

b) 前記膜の面粗さの算術平均高さ  $S_{a1}$  と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ  $S_{a2}$  との差分が  $300\text{ nm}$  以下、好ましくは  $200\text{ nm}$  以下、より好ましくは  $150\text{ nm}$  以下である、のがよい。

<A 6> 上記<A 1>~<A 5>のいずれかにおいて、前記膜の平均厚さが  $0.10\sim 30\ \mu\text{m}$  であるのがよい。特に、骨との接触部およびその近傍に相当する前記膜の平均厚さが  $0.10\sim 30\ \mu\text{m}$ 、好ましくは  $0.20\sim 20\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $0.40\sim 15\ \mu\text{m}$  であるのがよい。

[0023] <A 7> 上記<A 1>~<A 6>において、前記膜が、マグネシウムのみから本質的になるのがよい。

<A 8> 上記<A 1>~<A 6>において、前記膜が、マグネシウムのみからなるのがよい。

[0024] <A 9> 上記<A 1>~<A 6>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムを有してなり、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を 100 重量%とすると、カルシウムが 0 重量%を越えて 40 重量%以下、好ましくは 0.8~35 重量%、より好ましくは 5~30 重量%、最も好ましくは 15~25 重量%有するのがよい。

<A 10> 上記<A 9>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシ

ウムのみから本質的になるのがよい。

<A 1 1> 上記<A 9>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムのみからなるのがよい。

[0025] <A 1 2> 上記<A 9>~<A 1 1>のいずれかにおいて、前記膜がMg<sub>2</sub>Caフリーであるのがよい。

<A 1 3> 上記<A 9>~<A 1 2>のいずれかにおいて、前記膜が非晶質部分を有するのがよい。

<A 1 4> 上記<A 9>~<A 1 2>のいずれかにおいて、前記膜が非晶質から本質的になるのがよく、好ましくは非晶質のみからなるのがよい。

[0026] <A 1 5> 上記<A 1>~<A 1 4>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料が生体適合性基体を有し、該生体適合性基体が、純チタニウム、ジルコニア、コバルトクロム合金、ステンレス鋼及びチタン合金からなる群から選ばれる少なくとも1種であるのがよい。

[0027] <A 1 6> 上記<A 1>~<A 1 5>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料が、人工骨材料、骨内固定器具材料、歯科用インプラント材料、歯科矯正用アンカースクリュー材料、髄内釘材料、及び椎体間固定材料からなる群から選ばれる1種であるのがよい。例えば、人工骨、ピン、ワイヤー、ボルト、スクリュー、ワッシャー、髄内釘、椎体スペーサー等であるのがよい。

<A 1 7> 上記<A 1>~<A 1 6>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料の形状が、円筒状、円錐台状及び円錐状、並びに該形状の一部にスクリュー状のねじ部を備えた形状、直方体及び立方体、並びに一部傾斜面を有する直方体及び立方体等のブロック形状、及びくさび形状からなる群から選ばれる1種であるのがよい。

[0028] <A 1 8> (A) 生体適合性基体を準備する工程；

(B) マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなるスパッターゲットを準備する工程；

(C) 前記生体適合性基体の表面を真空中でクリーニングする工程；及び

(D) 前記スパッタターゲットを用いて、前記(C)工程で得られた生体適合性基体の温度を130℃以下、好ましくは90℃以下、より好ましくは60℃以下として、スパッタリングにより前記生体適合性基体にマグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を形成する工程；  
を有することにより、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有する生体適合性材料を得る、生体適合性材料の製造方法。

[0029] <A19> 上記<A18>において、

a) 前記膜の面粗さの算術平均高さ $S_{a1}$ が2 $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは1 $\mu\text{m}$ 以下、であるか、及び／又は

b) 前記膜の面粗さの算術平均高さ $S_{a1}$ と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ $S_{a2}$ との差分が300nm以下、好ましくは200nm以下、より好ましくは150nm以下である、のがよい。

<A20> 上記<A18>又は<A19>において、前記膜は、下記i)~iii)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有するのがよい：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が0.4GPa以上、好ましくは0.9GPa以上、より好ましくは1.2GPa以上である。

ii) 臨界荷重 $W_c$  (N)と膜厚 $t$  ( $\mu\text{m}$ )との関係 $W_c/t$ が、1N/ $\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは2N/ $\mu\text{m}$ 以上である。

iii) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が80MPa以上、好ましくは160MPa以上である。

[0030] <A21> 上記<A18>~<A20>のいずれかにおいて、前記膜の平均厚さが0.10~30 $\mu\text{m}$ 、好ましくは0.20~20 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは0.40~15 $\mu\text{m}$ であるのがよい。

[0031] <B1> マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重

量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜の線粗さの算術平均高さ $Ra_1$ が $2\mu m$ 以下、好ましくは $1\mu m$ 以下である、上記生体適合性材料。

[0032] <B2> マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、前記膜の線粗さの算術平均高さ $Ra_1$ と前記膜を有しない表面の線粗さの算術平均高さ $Ra_2$ との差分が $300nm$ 以下、好ましくは $200nm$ 以下、より好ましくは $150nm$ 以下である、上記生体適合性材料。

<B3> 上記<B2>において、前記膜の線粗さの算術平均高さ $Ra_1$ が $2\mu m$ 以下、好ましくは $1\mu m$ 以下であるのがよい。

[0033] <B4> <B1>~<B3>のいずれかにおいて、前記膜が、下記i)~iii)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有する、のがよい：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が $0.4GPa$ 以上、好ましくは $0.9GPa$ 以上、より好ましくは $1.2GPa$ 以上である。

ii) 臨界荷重 $W_c$  (N)と膜厚 $t$  ( $\mu m$ )との関係 $W_c/t$ が、 $1N/\mu m$ 以上、より好ましくは $2N/\mu m$ 以上である。

iii) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が $80MPa$ 以上、好ましくは $160MPa$ 以上である。

[0034] <B5> 上記<B1>~<B4>のいずれかにおいて、

c) 前記膜の面粗さの算術平均高さ $Sa_1$ が $2\mu m$ 以下、好ましくは $1\mu m$ 以下であるか、及び/又は

d) 前記膜の面粗さの算術平均高さ $Sa_1$ と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ $Sa_2$ との差分が $300nm$ 以下、好ましくは $200nm$ 以下、より好ましくは $150nm$ 以下である、のがよい。

<B6> 上記<B1>~<B5>のいずれかにおいて、前記膜の平均厚さが $0.10\sim 30\mu m$ であるのがよい。特に、骨との接触部およびその近

傍に相当する前記膜の平均厚さが0.10~30 $\mu$ m、好ましくは0.20~20 $\mu$ m、より好ましくは0.40~15 $\mu$ mであるのがよい。

[0035] <B 7> 上記<B 1>~<B 6>において、前記膜が、マグネシウムのみから本質的になるのがよい。

<B 8> 上記<B 1>~<B 6>において、前記膜が、マグネシウムのみからなるのがよい。

[0036] <B 9> 上記<B 1>~<B 6>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムを有してなり、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0重量%を越えて40重量%以下、好ましくは0.8~35重量%、より好ましくは5~30重量%、最も好ましくは15~25重量%有するのがよい。

<B 10> 上記<B 9>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムのみから本質的になるのがよい。

<B 11> 上記<B 9>において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムのみからなるのがよい。

[0037] <B 12> 上記<B 9>~<B 11>のいずれかにおいて、前記膜がMg<sub>2</sub>Caフリーであるのがよい。

<B 13> 上記<B 9>~<B 12>のいずれかにおいて、前記膜が非晶質部分を有するのがよい。

<B 14> 上記<B 9>~<B 12>のいずれかにおいて、前記膜が非晶質から本質的になるのがよく、好ましくは非晶質のみからなるのがよい。

[0038] <B 15> 上記<B 1>~<B 14>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料が生体適合性基体を有し、該生体適合性基体が、純チタニウム、ジルコニア、コバルトクロム合金、ステンレス鋼及びチタン合金からなる群から選ばれる少なくとも1種であるのがよい。

[0039] <B 16> 上記<B 1>~<B 15>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料が、人工骨材料、骨内固定器具材料、歯科用インプラント材料、歯科矯正用アンカースクリュー材料、髄内釘材料、及び椎体間固定材料からな

る群から選ばれる1種であるのがよい。例えば、人工骨、ピン、ワイヤー、ボルト、スクリュー、ワッシャー、髄内釘、椎体スペーサー等であるのがよい。

<B 1 7> 上記<B 1>~<B 1 6>のいずれかにおいて、前記生体適合性材料の形状が、円筒状、円錐台状及び円錐状、並びに該形状の一部にスクリュー状のねじ部を備えた形状、直方体及び立方体、並びに一部傾斜面を有する直方体及び立方体等のブロック形状、及びくさび形状からなる群から選ばれる1種であるのがよい。

[0040] <B 1 8> (A) 生体適合性基体を準備する工程；

(B) マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなるスパッターゲットを準備する工程；

(C) 前記生体適合性基体の表面を真空中でクリーニングする工程；及び

(D) 前記スパッターゲットを用いて、前記(C)工程で得られた生体適合性基体の温度を130℃以下、好ましくは90℃以下、より好ましくは60℃以下として、スパッタリングにより前記生体適合性基体にマグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を形成する工程；

を有することにより、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%有し、

a) 前記膜の線粗さの算術平均高さ $R a 1$ が2  $\mu m$ 以下、好ましくは1  $\mu m$ 以下、であるか、及び／又は

b) 前記膜の線粗さの算術平均高さ $R a 1$ と前記膜を有しない表面の線粗さの算術平均高さ $R a 2$ との差分が300 nm以下、好ましくは200 nm以下、より好ましくは150 nm以下である生体適合性材料を得る、生体適合性材料の製造方法。

[0041] <B 1 9> 上記<B 1 8>において、

c) 前記膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ が2  $\mu m$ 以下、好ましくは1  $\mu m$ 以下、であるか、及び／又は

d) 前記膜の面粗さの算術平均高さ  $S a 1$  と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ  $S a 2$  との差分が  $300 \text{ nm}$  以下、好ましくは  $200 \text{ nm}$  以下、より好ましくは  $150 \text{ nm}$  以下である、のがよい。

<B 2 0> 上記<B 1 8>又は<B 1 9>において、前記膜は、下記 i) ~ i i i) のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有するのがよい：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が  $0.4 \text{ GPa}$  以上、好ましくは  $0.9 \text{ GPa}$  以上、より好ましくは  $1.2 \text{ GPa}$  以上である。

i i) 臨界荷重  $W c$  (N) と膜厚  $t$  ( $\mu \text{ m}$ ) との関係  $W c / t$  が、  $1 \text{ N} / \mu \text{ m}$  以上、より好ましくは  $2 \text{ N} / \mu \text{ m}$  以上である。

i i i) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が  $80 \text{ MPa}$  以上、好ましくは  $160 \text{ MPa}$  以上である。

[0042] <B 2 1> 上記<B 1 8>~<B 2 0>のいずれかにおいて、前記膜の平均厚さが  $0.10 \sim 30 \mu \text{ m}$ 、好ましくは  $0.20 \sim 20 \mu \text{ m}$ 、より好ましくは  $0.40 \sim 15 \mu \text{ m}$  であるのがよい。

## 発明の効果

[0043] 本発明により、比較的短期間でその周囲に骨形成を実現する膜を有する生体適合性材料を提供することができる。

また、本発明により、上記効果の他に、又は上記効果に加えて、適切な埋入トルクでの埋入又は締め込みに適する、比較的滑らかな表面粗さを有する膜を有する生体適合性材料を提供することができる。

[0044] さらに、本発明により、上記効果の他に、又は上記効果に加えて、適切な埋入トルクでの埋入又は締め込みに耐えうる密着性及び／又は硬度を有する膜を有する生体適合性材料を提供することができる。

また、本発明により、上記効果の他に、又は上記効果に加えて、上記生体適合性材料の製造方法を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0045] [図1]円筒形状又は円錐台形状を有し且つスクリューのねじ部を有する場合の

該ねじ部の粗さを測定する場合についての例示説明図である。

[図2]円筒形状又は円錐台形状を有し且つスクリューのねじ部を有する場合の該ねじ部の粗さを測定する場合についての例示説明図である。

[図3]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図（斜線ありがRa1の値、斜線なしがRa2の値）である。

[図4]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図（斜線ありがRa1の値、斜線なしがRa2の値）である。

[図5]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図（斜線ありがSa1の値、斜線なしがSa2の値）である。

[図6]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図（斜線ありがSa1の値、斜線なしがSa2の値）である。

[図7]ガラス基体を用いて成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30についての、膜の断面方向の走査型電子顕微鏡像（SEM像）を示す。

[図8]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての、膜を有する面の走査型電子顕微鏡像を示す。

[図9]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての、膜を有する面の走査型電子顕微鏡像を示す。

[図10]ガラス基体を用いて成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30の膜についてのX線回折分析の結果を示す図である。

[図11]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30の膜についてのX線回折分析の結果を示す

図である。

[図12]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についてのX線回折分析の結果を示す図である。

[図13]圧子：バーコビッチ圧子；押込み荷重；20mN；保持時間：0秒；の条件下、装置（エリオニクス社超微小押込み硬さ試験機「ENT-1100A」）を用いた、ナノインデンテーション法による硬さ試験の結果を示す図である。

[図14]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての、研削痕に平行方向のスクラッチ試験後の臨界荷重付近外観のSEM像を示す図である。

[図15]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての、研削痕に平行方向のスクラッチ試験後の臨界荷重付近外観のSEM像を示す図である。

[図16]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30の研削痕に平行あるいは垂直方向のスクラッチ試験において、圧子がほぼ基体まで到達したときの荷重、すなわち膜の臨界荷重を見出すための測定結果を示す図である。

[図17]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30の研削痕に平行あるいは垂直方向のスクラッチ試験において、圧子がほぼ基体まで到達したときの荷重、すなわち膜の臨界荷重を見出すための測定結果である。

[図18]A1-C0～C30及びA2-C0～C30の膜の硬さから換算された、A1-C0～C30及びA2-C0～C30の降伏せん断応力を示す図である。

[図19]基体が円筒形状である場合のスクラッチ試験における臨界荷重を求める手法についての概略図を示す。

[図20]チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30をHBSSに一週間浸漬し基体上に新たに形成された膜のSEM像を示す図である。

[図21]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30をHBSSに一週間浸漬し基体上に新たに形成された膜のSEM像を示す図である。

[図22]チタンを用いたプレート状基体A1及び該基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての薄膜法によるX線回折(XRD)分析の結果を示す図である。

[図23]ジルコニアを用いたプレート状基体A2及び該基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての薄膜法によるX線回折(XRD)分析の結果を示す図である。

[図24]ガラス基体を用いてアーキオンプレーティングで純マグネシウムを成膜した試料A1PC1-C0とガラス基体を用いてスパッタリングで成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30の線粗さの算術平均高さRa1の比較を示す図である。

[図25]ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C20と、それに熱処理を施したA2-C20-HのXRDおよびスクラッチ試験の結果比較を示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0046] 以下、本願に記載する発明（以降、「本発明」と略記する場合がある）について説明する。

本願は、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、該膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0~40重量%、カルシウムを有する場合には、該カルシウムの量が0重量%を越えて40重量%以下、好ましくは0.8~35重量%、より好ましくは5~30重量%、最も好ましくは15~25重量%有する生体適合性材料を提供する。

また、カルシウムの量は、より好ましくは5~35重量%、更に好ましくは15~35重量%、最も好ましくは25~35重量%有するのがよい。

[0047] 本発明は、ある面において、a) 該膜の線粗さの算術平均高さRa1が2

$\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\ \mu\text{m}$ 以下である生体適合性材料を提供する。

また、本発明は、他の面において、b) 該膜の線粗さの算術平均高さ $R a 1$ と該膜を有しない表面の線粗さの算術平均高さ $R a 2$ との差分が $300\ \text{nm}$ 以下、好ましくは $200\ \text{nm}$ 以下、より好ましくは $150\ \text{nm}$ 以下である生体適合性材料を提供する。

さらに、本発明は、ある面において、c) 該膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ が $2\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\ \mu\text{m}$ 以下である生体適合性材料を提供する。

また、本発明は、他の面において、d) 該膜の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ と該膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ $S a 2$ との差分が $300\ \text{nm}$ 以下、好ましくは $200\ \text{nm}$ 以下、より好ましくは $150\ \text{nm}$ 以下である生体適合性材料を提供する。

なお、生体適合性材料は、上記a) 及び／又はb) の特性と上記c) 及び／又はd) の特性とを有してもよい。

[0048] さらに、本発明は、さらなる面において、該膜は、下記i) ~ iii) のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有するのがよい：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が $0.4\ \text{GPa}$ 以上、好ましくは $0.9\ \text{GPa}$ 以上、より好ましくは $1.2\ \text{GPa}$ 以上である。

ii) 臨界荷重 $W_c$  (N) と膜厚 $t$  ( $\mu\text{m}$ ) との関係 $W_c / t$ が、 $1\ \text{N} / \mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $2\ \text{N} / \mu\text{m}$ 以上である。

iii) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が $80\ \text{MPa}$ 以上、好ましくは $160\ \text{MPa}$ 以上である。

[0049] 本発明の「生体適合性材料」における「生体適合性」とは、生体内に保持して生体安全上問題ないとされている特性をいう。

<膜>

本発明の生体適合性材料は、上述の特性a) 及び／又はb)、具体的には所定の線粗さの算術平均高さ $R a 1$ 、線粗さの算術平均高さ $R a 1$ と $R a 2$ との所定の差分、所定の密着性の指標である所定の臨界荷重、所定の硬度、

及び／又は膜と基体の界面の所定の臨界せん断応力を有するのがよい。

また、本発明の生体適合性材料は、上述の特性 c) 及び／又は d)、具体的には所定の面粗さの算術平均高さ  $S a 1$ 、面粗さの算術平均高さ  $S a 1$  と  $S a 2$  との所定の差分、所定の密着性の指標である所定の臨界荷重、所定の硬度、及び／又は膜と基体の界面の所定の臨界せん断応力を有するのがよい。

さらに、本発明の生体適合性材料は、上述の特性 a) ~ d) のうち、いずれか一つ、又は、いずれか二つ、又はいずれか三つ、又は全てを有してもよい。

[0050] <<膜を有する面の線粗さの算術平均表面粗さ  $R a 1$ >>

本発明の生体適合性材料の膜の線粗さの算術平均高さ  $R a 1$  は、 $2 \mu m$  以下、好ましくは  $1 \mu m$  以下であるのがよい。

ここで、膜を有する面、すなわち膜の線粗さの算術平均高さ  $R a 1$  は、JIS B0601:2013 に準拠して測定することができる。同規格では  $R a$  値の区分に応じて基準長さ及び評価長さが定められている。例えば、 $0.1 < R a (\mu m) \leq 2$  の基準長さ及び評価長さはそれぞれ  $0.8 mm$  及び  $2.0 mm$  である。スタイラスと測定物との干渉によって基準長さを連続的に測定できない場合には、対象物の  $R a$  値よりも低い区分の基準長さを使用し、トータルして評価長さ以上となる回数を測定し、その平均値を  $R a$  とすることができる。

[0051] なお、本願の生体適合性材料における生体適合性基体は、その表面をある方向に研削する場合や全体を研磨する場合がある。全体に研磨する場合には、その表面の粗さは、ほぼ一樣になる一方、ある方向に研削する場合、方向性のある粗さに沿ってプローブ光を走査させると測定エラーが発生しやすく、その方向に沿う線粗さの算術平均表面と該方向と垂直な方向の線粗さの算術平均高さとは、その値が異なる場合がある。本願における膜の線粗さの算術平均高さとは、生体適合性基体が円筒形状あるいはねじ形状の場合は、円周方向にプローブを移動させて測定した値を指す。それ以外の形状の場合

は、全方向に測定するのが良いが、例えば、 $45^\circ$  刻みで4方向に測定して平均した値を指す。

[0052] <<膜を有しない面の線粗さの算術平均高さ  $R_a 2$ >>

本願において、「膜を有しない面の線粗さの算術平均高さ  $R_a 2$ 」の「膜を有しない面」とは、成膜する前の基体の表面、又は成膜後に該膜を除去したときの基体の表面をいう。

本願の膜は、上述するとおり、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる。該膜は一般に、弱酸性水溶液あるいは水中に浸漬することにより略完全に除去することができる。なお、本願の生体適合性材料における生体適合性基体は、膜を除去するために用いられる弱酸性水溶液によっては浸食されることはない。

したがって、成膜する前の基体の表面の線粗さの算術平均高さ  $R_a 2$  と、成膜後に該膜を除去したときの基体の表面の算術平均高さ  $R_a 2'$  とは、略同一となる。

$R_a 2'$  も、 $R_a 1$  と同様に、JIS B0601:2013に準拠して測定することができる。

[0053] 本願は、ある面において、膜の線粗さの算術平均高さ  $R_a 1$  と該膜を有しない表面の線粗さの算術平均高  $R_s a 2$  との差分が300nm以下、好ましくは200nm以下、より好ましくは150nm以下であるのがよい。

[0054] ここで、歯科用インプラント材料などの、概ね円筒形状又は円錐台形状を有し且つスクリューのねじ部を有する材料のねじ部の線粗さの算術平均高さを測定する方法について、説明する。

図1及び図2は、測定物が概ね円筒形状を有し且つスクリューのねじ部を有する場合の該ねじ部の粗さを測定する場合について例示したものである。

スクリューを、回転機構を有する装置に、そのねじ部Wのねじ軸WAが回転軸となるようにチャック等を用いて取付けられる。粗さ測定装置のスタイラスSのプロープの先端SPをねじの谷部WGに垂直にセットし、スタイラスを固定したまま、測定物Wを回転方向WRに一定の速度で回転させること

で、平面で測定する場合と同様の測定が可能となる。なお、ねじにはリード角が存在するため、プローブの先端SPがねじフランク部WFに干渉するのを防ぐために、それに相当する角度A1だけ軸WAをスキューさせて測定することが好ましい。これにより、測定長さST1が、ねじの谷WGに沿って測定を行うことができる。

[0055] スクリューを埋入させる際の埋入トルクに最も影響を与えるのは、ねじのフランク面における摩擦力である。そのため、このねじフランク面WFにおける粗さが重要になる。この面を測定するためには、図2に示すように、プローブSPとフランク面の角度A2ができるだけ直角になるように、スタイラスSあるいはスクリューの回転軸WAを傾けて配置して測定することが好ましい。こうして、ねじのフランク面の周方向に沿って、測定長さST2の測定が行われる。このようにして、スクリュー形状のものであっても、ねじの谷WGおよびねじのフランク面WFの線粗さを、回転速度、測定点の回転半径、および回転時間を設定することで、所望する測定長さ（ST1、あるいはST2）に応じた測定が可能となる。

[0056] 測定長さST1又はST2が大きい場合、測定するスクリューと同じピッチのリードスクリューを用いて、軸WAをねじの進行方向（図1及び図2の左方向）にスライドさせる機構をつけることが好ましい。また、プローブの先端SPの角度A3は、ねじの山、あるいはフランク部WFと干渉しないように、ねじ谷WGの幅を考慮して60度以下とすることが好ましい。

このように、測定物が概ね円筒形状又は円錐台形状を有し且つスクリューのねじ部を有する場合であっても、該ねじ部の線粗さを測定することができる。

[0057] <<膜を有する面の面粗さの算術平均表面粗さSa1>>

本発明の生体適合性材料の膜の面粗さの算術平均高さSa1は、2μm以下、好ましくは1μm以下であるのがよい。

ここで、膜を有する面、すなわち膜の面粗さの算術平均高さSa1は、ISO 25178に準拠して測定することができる。

レーザー光で面粗さを測定する場合には、測定範囲 $100\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ として10000点以上の測定点を取得することができる。算術平均高さは、最小二乗法によるレベリングした校正表面に対して、2次多項式による形状除去を施し、輪郭曲線の波長成分を分離するためのフィルタを使用せずに、算出することができる。また、一方向の測定距離をトータルしてJIS 0633/ISO 4288に準拠した評価長さになる回数以上測定して平均値を求めるのがよい。

[0058] なお、本願の生体適合性材料における生体適合性基体は、その表面をある方向に研削する場合や全体を研磨する場合がある。全体に研磨する場合には、その表面の粗さは、ほぼ一樣になる一方、ある方向に研削する場合、方向性のある粗さに沿ってプローブ光を走査させると測定エラーが発生しやすく、その方向に沿う算術平均表面と該方向と垂直な方向の面粗さの算術平均高さとは、その値が異なる場合がある。本願において、膜の面粗さの算術平均高さとは、前記生体適合性材料の形状の中心線に対して平行、垂直、斜め約 $45^\circ$ の3方向にプローブ光を走査させて面粗さの算術平均表面粗さを測定し、その中で最も粗さが低い方向を測定した場合の値を指す。

[0059] <<膜を有しない面の面粗さの算術平均高さ $S_{a2}$ >>

本願において、「膜を有しない面の面粗さの算術平均高さ $S_{a2}$ 」の「膜を有しない面」とは、成膜する前の基体の表面、又は成膜後に該膜を除去したときの基体の表面をいう。

本願の膜は、上述するとおり、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる。該膜は一般に、弱酸性水溶液あるいは水中に浸漬することにより略完全に除去することができる。なお、本願の生体適合性材料における生体適合性基体は、膜を除去するために用いられる弱酸性水溶液によっては浸食されることはない。

したがって、成膜する前の基体の表面の面粗さの算術平均高さ $S_{a2}$ と、成膜後に該膜を除去したときの基体の表面の算術平均高さ $S_{a2}'$ とは、略同一となる。

S a 2' も、S a 1と同様に、ISO 25178に準拠して測定することができる。

[0060] 本願は、ある面において、膜の面粗さの算術平均高さS a 1と該膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さS a 2との差分が300nm以下、好ましくは200nm以下、より好ましくは150nm以下であるのがよい。

[0061] 本願は、ある面において、前記膜が、下記i)～iii)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有するのがよい。

i) インデンテーション試験により得られる硬度が0.4GPa以上、好ましくは0.9GPa以上、より好ましくは1.2GPa以上である。

ii) 臨界荷重 $W_c$  (N)と膜厚 $t$  ( $\mu\text{m}$ )との関係 $W_c/t$ が、 $1\text{N}/\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $2\text{N}/\mu\text{m}$ 以上である。

iii) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が80MPa以上、好ましくは160MPa以上である。

[0062] <<インデンテーション試験により得られる硬度>>

本願は、ある面において、前記膜のインデンテーション試験により得られる硬度が0.4GPa以上、好ましくは0.9GPa以上、より好ましくは1.2GPa以上であるのがよい。

ここで、ナノインデンテーション法の硬さ試験は、押し込み深さが膜厚の5分の1以下、好ましくは10分の1以下になるように押し込み荷重を設定するのがよい。1サンプルにつき20回以上、好ましくは30回以上測定して平均値を求めるのがよい。例えば、圧子：バーコビッチ圧子；押し込み荷重：20mN；保持時間：0秒；の条件下で行うことができる。

[0063] <<スクラッチ試験により得られる臨界荷重>>

本願において、臨界荷重 $W_c$ とは、膜が延性を示すことなく脆性的なクラックが生じた際の荷重、又は部分的に膜が剥がれた際の荷重、又は膜が削れて基体が露出した際の荷重をいう。

本願は、ある面において、前記膜の $W_c/t$  (式中、 $W_c$ は臨界荷重 (N)であり、 $t$ は膜厚 ( $\mu\text{m}$ )である)が、 $1\text{N}/\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは

2 N /  $\mu\text{m}$ 以上であるのがよい。例えば、膜厚が5  $\mu\text{m}$ の時は、臨界荷重が5 N以上、好ましくは10 N以上を有することを特徴とする膜であるのがよい。

[0064] ここで、スクラッチ試験は、スクラッチ試験に通常用いられる装置を用いて、径0.8 mmのロックウェル圧子を使用して、基体が露出する荷重の2倍を最大とする範囲、又は膜が部分的に剥がれる荷重の2倍を最大とする範囲、又は膜に延性を示すことなく脆性的なクラックが生じる荷重の2倍を最大とする範囲まで、例えば荷重を0～8 kg重の範囲で与えて行うことができる。

この際、SEM/EDXでスクラッチ試験後の試料を観察し、スクラッチ試験の初期位置から、膜が延性を示すことなく脆性的なクラックが生じた位置まで、部分的に膜が剥がれた位置まで、基体が露出する位置までのいずれか短い距離を測定して臨界荷重を求めることができる。

臨界荷重は、膜と基体との密着性に相当し、本発明の生体適合性材料の膜は、上記範囲の臨界荷重であるのがよい。

[0065] <<スクラッチ試験後の膜の外観>>

SEM/EDXでスクラッチ試験後の試料を観察した際、膜が延性を示すことなく脆性的なクラックが生じず、部分的に膜が剥がれず、基体が露出するまで延性的に削られた様子が観察されるのがよい。

[0066] <<界面の臨界せん断応力>>

インプラントスクリューの埋入時に要求されるトルクから、スクリュー表面に生じるせん断応力を以下のように計算することができる。

スクリューの表面に生じるせん断力 $\tau_i$ は式1のように計算することができる。すなわち、インプラントスクリューの半径（外周の直径の2分の1）を $r$ 、スクリューが歯槽骨と接する面積を $A_i$ 、埋入するときのトルクを $T$ として、概ね式1のように表すことができる。

[0067] [数1]

$$\tau_i = \frac{T}{rA_i} \quad (\text{式1})$$

[0068] 埋入時にスクリユー表面に生じる圧力とせん断応力は、スクリユーのねじ山の先端付近に集中する。また、スクリユーを埋入するときは、主に硬い皮質骨の領域で高い圧力とせん断力を生じる。皮質骨の平均的な厚さは1.0～1.5mm程度であり、ねじのピッチが1～2mmであることから、ねじ山のほぼ一周分にせん断力が集中した状態で、スクリユーがねじ込まれることになる。ねじ山の先端の幅を $h$ とすると、せん断応力が最も高くなるねじ山の先端の面積 $A_i$ は、式2のようになる。

[0069] [数2]

$$A_i = 2\pi rh \quad (\text{式2})$$

[0070] 骨形成を促進させるための最低埋入トルク $T$ を40Ncm（非特許文献3）、インプラントスクリユーの半径 $r$ を2mm、スクリユーのねじ山の先端の幅を0.2mmとして、式1および式2に代入して計算すると、表面に生じるせん断応力 $\tau_i$ として約80MPaを得る。スクリユーの山の先端がさらに鋭く、ねじ山の幅が0.1mmの時には、同様にして表面に生じるせん断応力 $\tau_i$ は約160MPaとなる。このようにねじ山の先端の形状により、80～160MPaとなり、ねじ山の先端が鋭くなるにつれせん断力は大きくなる。

膜がはがれないためには、式3に示すように、膜と基体の界面の密着力（界面のせん断応力 $\tau_c$ ）が、この表面のせん断力 $\tau_i$ よりも大きいのがよい。

埋入トルクを満たすための膜と基体の間の界面のせん断応力 $\tau_c$ は、80MPa以上、好ましくは160MPa以上を有することが好ましい。

[0071] [数3]

$$\tau_c > \tau_i \quad (\text{式3})$$

[0072] <<膜厚>>

本願の生体適合性材料の膜の厚さは、上記特性i)～iii)のいずれか1つ、又は2つ、又は全て、もしくは上記表面粗さ又はその差分を有すれば特に限定されないが、例えば平均厚さが0.10～30 $\mu$ mであるのがよい。特に、骨との接触部およびその近傍に相当する前記膜の平均厚さが0.1

0～30 μm、好ましくは0.20～2.0 μm、より好ましくは0.40～1.5 μmであるのがよい。

[0073] 本発明の生体適合性材料は、ある面において、前記膜がマグネシウムのみから本質的になるのがよい。

また、ある面において、前記膜が、マグネシウムのみからなるのがよい。

[0074] さらに、本願は、ある面において、前記膜がマグネシウム及びカルシウムを有してなり、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0重量%を越えて40重量%以下、好ましくは0.8～35重量%、より好ましくは5～30重量%、最も好ましくは15～25重量%有するのがよい。

この場合、膜は、マグネシウム及びカルシウム以外に、生体適合性材料を含むのがよい。生体適合性材料として、例えば、亜鉛、リン、などを含むことができるがこれらに限定されない。

なお、亜鉛を含み、マグネシウム及びカルシウムとの三元系のみからなる場合、亜鉛の量は、マグネシウムとカルシウムと亜鉛との全ての重量を100重量%とすると、埋入後に膜を消失させるために10重量%以下であるのがよい。

[0075] 本願は、ある面において、前記膜がマグネシウム及びカルシウムを有してなる場合、前記膜がMg<sub>2</sub>Caフリーであるのがよい。ここで、「Mg<sub>2</sub>Caフリー」とは、X線回折分析において、Mg<sub>2</sub>Caに基づくピークが観察されない程度であることを意味し、好ましくは基体とMg<sub>2</sub>Caとの結晶それぞれから生じる回折ピークが重ならない（コバルト（Co）管球を用いたX線分析でそれぞれの回折ピークが1°以上離れている）回折角でMg<sub>2</sub>Caに基づくピークが観察されない、例えば、Co管球を用いたX線分析で36～37°の範囲にピークが観察されないのがよい。

[0076] 本願は、ある面において、前記膜が非晶質部分を有するのがよい。

また、本願は、ある面において、前記膜が非晶質から本質的になるのがよく、好ましくは非晶質のみからなるのがよい。

ここで、「非晶質」とは、X線回折分析において、シャープなピークが観察されないことをいう。

[0077] また、本願は、ある面において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムのみから本質的になるのがよい。

さらに、本願は、ある面において、前記膜が、マグネシウム及びカルシウムのみからなるのがよい。

[0078] <生体適合性材料>

本発明の生体適合性材料は、上記特性を有する膜以外に生体適合性基体を有するのがよい。

生体適合性基体は、上記「生体適合性」を有すれば、特に限定されないが、例えば、純チタン、チタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼、ジルコニアなどを挙げることができるが、これらに限定されない。

また、生体適合性基体として、アルミナ、リン酸カルシウム及びマグネシアなども挙げることができるが、これらに限定されない。

生体適合性基体は、好ましくは、純チタニウム、チタン合金及びジルコニアであるのがよく、より好ましくはセラミックス、さらに好ましくはジルコニアであるのがよい。

[0079] また、本発明の生体適合性材料は、上述の生体適合性基体及び上述の膜以外に、他の層を有してもよい。例えば、生体適合性基体と膜との間に1つ又は複数の層を有してもよい。また、上述の膜の上部、すなわち基体とは反対側に1つ又は複数の層を有してもよい。

[0080] 本発明の生体適合性材料は、その形状は特に限定されないが、例えば、円柱状、円筒状、円錐台状及び円錐状、並びに該形状の一部にスクリュー状のねじ部を備えた形状、直方体及び立方体、並びに一部傾斜面を有する直方体及び立方体等のブロック形状、及びくさび形状からなる群から選ばれる1種であるのがよい。

[0081] 本発明の生体適合性材料は、その応用分野は特に限定されないが、例えば、人工骨材料、骨内固定器具材料、歯科用インプラント材料、歯列矯正用ア

ンカー スクリュー材料、髄内釘材料、及び椎体間固定材料からなる群から選ばれる1種であるのがよい。例えば、人工骨、ピン、ワイヤー、ボルト、スクリュー、ワッシャー、髄内釘、椎体スペーサー等を挙げることができるがこれらに限定されない。

[0082] <生体適合性材料の製造方法>

本発明の生体適合性材料は、例えば次のような方法により製造することができる。

すなわち、

(A) 生体適合性基体を準備する工程；

(B) マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなるスパッターゲットを準備する工程；

(C) 前記生体適合性基体の表面を真空中でクリーニングする工程；

(D) 前記スパッターゲットを用いて、前記(C)工程で得られた生体適合性基体の温度を130℃以下、好ましくは90℃以下、より好ましくは60℃以下として、スパッタリングにより前記生体適合性基体の表面にマグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を形成する工程；  
を有することにより、上記生体適合性材料を得ることができる。

[0083] なお、ここで、「生体適合性基体」は上述したものをを用いることができる。

また、「膜」は、上述したものと同一である。

工程(A)は、生体適合性基体を準備する工程である。上述した「生体適合性基体」を市販購入しても、市販購入したものを所望の形状にしてもよい。なお、購入品又は得られた形状の表面を研削及び／又は研磨する工程を有してもよい。ここで、研削法、研磨法は、従来公知のものをを用いることができる。

[0084] 工程(B)は、マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなるスパッターゲットを準備する工程である。

所望の組成を有する膜に応じて、スパッターゲットを準備するのがよい

。例えば、所定の金属を所定の割合で溶解して製造してもよい。

[0085] 工程（C）は、スパッタリングの前に、真空中、具体的には真空チャンバ  
ー中で、バイアスを適当に調整して、基体の表面にアルゴンイオンなどを衝  
突させて、表面の不純物を原子レベルで除去して洗浄する工程である。これ  
を適切に行うことにより、膜の密着性を安定化させ、且つ、基体の表面を活  
性化することができる。

[0086] 工程（D）は、スパッタターゲットを用いて、前記生体適合性基体の温度  
を130℃以下、好ましくは90℃以下、より好ましくは60℃以下として  
、スパッタリングにより前記生体適合性基体の表面にマグネシウム及び任意  
にカルシウムを有してなる膜を形成する工程である。

[0087] スパッタリング装置は、マグネトロンスパッタ装置を用いるのがよい。

マグネトロンスパッタ装置は、ターゲットの後方に強力な磁石（マグネト  
ロン）を配置し、アルゴンイオンをターゲットに衝突させることで発生させ  
たスパッタ粒子（金属粒子）を、磁場を利用して基体に効率よく堆積させる  
ことができる。このとき、スパッタ電圧、基体のバイアス、装置内の圧力、  
さらに基体材の温度を調整することで、目的とする膜を一定の成膜速度で形  
成することができる。

[0088] マグネシウムをベースとした金属膜は、基体となるジルコニウム、チタン  
およびチタン合金よりも線膨張係数が3倍以上大きいため、スパッタリング  
温度が高いと、インプラントを使用する室温付近との温度差が大きくなり、  
膜側の界面に引張りの応力（熱応力）が生じて膜がはがれやすくなる。そこ  
で、成膜後に膜が剥離することなく、また、インプラントの埋入時に有害な  
応力を残留させないために、スパッタリングにおける基体の温度を一定温度  
以下、すなわち130℃以下、好ましくは90℃以下、より好ましくは60  
℃以下に制御することで、密着性の高い膜を形成することができる。

[0089] 上記の温度は、以下のように熱応力を計算することで見積もることができ  
る。すなわち、スパッタリング温度から室温まで温度を低下させた際に生じ  
る界面の応力（熱応力）は、およそ式4のように表すことができる。なお、

式4においてそれぞれ、 $\Delta T$ ：スパッタリング時の基体温度 $T_d$ と室温 $T_r$ の温度差、 $\alpha_1$ ：温度 $T_r \sim T_d$ の間の基体の平均線膨張係数、 $\alpha_2$ ：温度 $T_r \sim T_d$ の間のコーティング膜の平均線膨張係数、 $E_1$ ：温度 $T_r \sim T_d$ の間の基体の平均弾性率、及び $E_2$ ：温度 $T_r \sim T_d$ の間の膜の平均弾性率、を表す。

[0090] [数4]

$$\sigma = \frac{E_1 E_2 (\alpha_1 - \alpha_2) \Delta T}{E_1 (1 - \alpha_2 \Delta T) + E_2 (1 - \alpha_1 \Delta T)} \quad (\text{式4})$$

[0091] 例えば、基体をジルコニア、コーティング膜を純マグネシウムとして、線膨張係数を $8 \times 10^{-6}$ および $25 \times 10^{-6}$ 、弾性率を210 GPaおよび40 GPaをそれぞれ与えて計算する。

純マグネシウムの耐力は、一般に約90～100 MPaといわれているので、せん断降伏強さはおよそ50 MPaとなる。少なくともこの値以下に上記の熱応力を抑えるためには、温度差を100度以下にするのがよい。例えば使用温度を体温として36℃とすると、成膜温度は130℃以下で行うのがよく、2倍の安全率90℃以下、また約3倍の安全率を考慮すると60℃以下で成膜することが好ましい。

[0092] 本発明の製造方法は、上記(A)～(D)以外の工程を有してもよい。例えば、上述したように、(A)工程後(B)工程前に、「生体適合性基体」を所望の形状にする工程、形状の表面を研削及び／又は研磨する工程を有してもよい。

例えば、基体と膜との間に層を設ける場合、該層を設ける工程を(A)工程後(D)工程前に設けるのがよい。

以下、本発明について、実施例を用いて具体的に説明するが、本発明は該実施例によってのみ限定されるものではない。

## 実施例

[0093] <基体材料>

インプラントを想定した基体材料として、厚さ3 mmで10×10 mmに

切り出し、片平面において所定方向に一般的な研削加工を施した、プレート状の純チタン A 1、並びにジルコニア A 2 を用いた。なお、形成された膜の特性の詳細を調べるために厚さ 1.2 mm で 26 × 76 mm のガラス基体 A C 1 も用いた。

[0094] また、実際の歯根用インプラントの形状に近い円柱状（φ 4 mm、長さ 10 mm）の純チタン B 1、及びジルコニア B 2 を用いた。

なお、いずれの基体についても、形成される膜の厚さを測定するために、一部の表面にマスキングを施した。

[0095] <スパッタリング装置及びスパッタリング方法>

スパッタリング装置として、マグネトロンスパッタ装置を使用した。

スパッタターゲットには、純マグネシウム、および純マグネシウムと純カルシウムを所定の割合で溶解して製造した 4 種類のインゴットを、機械加工して直径が約 120 mm のディスク形状に加工したものを用了。インゴットの 4 種類は、カルシウム量を 0%、10%、20% 又は 30% としたものであり、残りの量はマグネシウムであった。ここで、カルシウム量の%は、カルシウム重量とマグネシウム重量との合計を 100 重量%としたときのカルシウム重量の割合であり、以下の重量%で表される。

カルシウム重量% =  $\frac{\text{カルシウム重量}}{\text{マグネシウム重量} + \text{カルシウム重量}} \times 100$

[0096] 基体を、スパッタリング装置のステージ上に、スパッタターゲットと対向するように配置した。なお、円柱状基体は、円柱底面が上下になるように配置し、プレート状基体は、研削加工した面が上面になるように配置した。

[0097] 成膜のプロセスは、まず、所定の値まで減圧し、チャンバー内の有害ガスを取り除いた後、アルゴンガスを封入した。

放電に必要な電圧および基体バイアスを適度に調整することによって、スパッタ用ターゲットおよび基体の表面をイオンクリーニングすることで、表面の酸化物や有害な化合物層を除去して、基体と膜の界面において密着性を低下させる不純物を取り除くとともに、骨形成に有利な活性な面を形成した

。 基体の温度を室温のままとし、アルゴンの圧力は1～10 mTorrで行い、スパッタ電圧及び基体のバイアスを調整して、12時間の成膜プロセス（デポジション）を行った。

[0098] 得られた膜の厚さは、次のように測定した。すなわち、基体上の成膜した部分と上述のマスキングを施して成膜させない部分との段差を、触針法により実測することにより膜の厚さを測定した。

また、各膜の成分をエネルギー分散型X線分析装置（EDX）で測定した。

。 ターゲットのカルシウム重量%、基体の種類、EDXの結果によるCa量（重量%）、及び触針法により得た膜厚（μm）を表1に示す。なお、円柱状試料についてのEDXの結果によるCa量（重量%）は、プレート状のものと同等と考えられるため測定しなかった。

[0099] [表1]

表1 Ti及びZrO<sub>2</sub>基体上に形成した各膜のEDX結果及び膜厚

	基体	Ca量 (wt%)	膜あり基体	膜厚 (μm)
0%Ca	A1 (チタン)	0	A1-C0	5.107
	A2 (ジルコニア)	0	A2-C0	5.282
	B1 (チタン)	—	B1-C0	2.662
	B2 (ジルコニア)	—	B2-C0	2.520
10%Ca	A1 (チタン)	9.50	A1-C10	5.051
	A2 (ジルコニア)	9.28	A2-C10	5.197
	B1 (チタン)	—	B1-C10	—
	B2 (ジルコニア)	—	B2-C10	—
20%Ca	A1 (チタン)	18.15	A1-C20	5.018
	A2 (ジルコニア)	17.93	A2-C20	4.857
	B1 (チタン)	—	B1-C20	2.455
	B2 (ジルコニア)	—	B2-C20	2.489
30%Ca	A1 (チタン)	28.88	A1-C30	5.042
	A2 (ジルコニア)	28.25	A2-C30	4.957
	B1 (チタン)	—	B1-C30	2.528
	B2 (ジルコニア)	—	B2-C30	2.603

[0100] 表1から、ターゲット中のカルシウム重量%と形成された膜のカルシウム量（重量%）がほぼ一致していることがわかる。このことから、ターゲット

およびスパッタリングに問題がなかったことがわかる。なお、図示しないが、膜厚は、成膜プロセス（デポジション）の時間に比例して厚くなることを確認し、成膜時間で膜厚をコントロールできることがわかった。また、表1の「10%Ca」の「B1」及び「B2」の膜厚は、正確には測定していないが、他の「B1」及び「B2」の膜厚と同程度であることを確認した。

[0101] <線粗さの算術平均表面高さ>

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、その表面の線粗さの算術平均高さRa1を測定した。

また、A1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、成膜前の表面の線粗さの算術平均高さRa2を測定した。

さらに、A1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、成膜後の膜を5%塩酸水溶液に10秒程度浸漬することにより除去した。得られた試料の膜を除去した面の線粗さの算術平均高さRa2'を測定した。なお、後述のように、Ra2とRa2'とはほぼ同じであることを確認した。

[0102] 線粗さの算術平均高さを、研削痕に平行及び垂直な方向にスタイラスを移動させて測定した。測定はJIS B0601:2013に準拠し、接触式表面粗さ測定装置（SV-3000、ミットヨ社製）で行った。先端半径2 $\mu$ mのスタイラスを用いて、静的測定力0.75mNで試料に接触させて測定した。予備測定の結果、 $0.02 < Ra (\mu m) \leq 0.1$ であったため、基準長さ0.8 $\mu$ m、評価長さ4mm、カットオフ $\lambda c 0.8$ mm、 $\lambda s 2.5$  $\mu$ mとして本測定を実施した。各試料につき、10回ずつ測定し、その平均値をRaとした。

各試料について、膜を有する表面の線粗さの算術平均高さ  $R a 1$ 、膜を有しない表面の線粗さの算術平均高さ  $R a 2$  ( $= R a 2'$ ) の結果を図3及び図4に示す。

なお、膜を有しない表面の算術平均粗さは、a) 成膜前の測定値  $R a 2$  と b) 成膜後に除去した面の測定値  $R a 2'$  について測定した。その結果、図示しないが、ほぼ同じ結果であることを確認した。この結果から、b) 成膜後の除去方法が適切であることを確認した。

[0103] 図3は、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜した A1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図である。図中、斜線ありが  $R a 1$  の値、斜線なしが  $R a 2$  の値である。

また、図4は、図3での「チタン」に代えて「ジルコニア」を用いたプレート状基体を用いて成膜した試料の結果であり、図3と同様に、斜線ありが  $R a 1$  の値、斜線なしが  $R a 2$  の値である。

[0104] さらに、表2は、各試料について、 $R a 1$  の値（図3及び図4における、斜線ありの値）をまとめたものである。

また、表3は、各試料について、 $R a 1$  の値（図3及び図4における、斜線ありの値）と  $R a 2$  の値（図3及び図4における、斜線なしの値）との差分をまとめたものである。

[0105]

[表2]

表2. 各試料のRa1 (nm)

基体	研磨痕と測定方向との関係	Ca量 (wt%)			
		0	10	20	30
Ti	平行	181.5	402.1	163.5	180.4
	垂直	286.3	811.9	280.4	293.8
ZrO <sub>2</sub>	平行	233.5	209.8	182.2	194.7
	垂直	460.9	446.9	482.5	497.2

表3. 各試料のRa1とRa2との差分値 (Ra1 - Ra2) (nm)

基体	研磨痕と測定方向との関係	Ca量 (wt%)			
		0	10	20	30
Ti	平行	-10.5	-87.2	6.0	8.2
	垂直	7.5	24.9	11.5	-32.1
ZrO <sub>2</sub>	平行	28.4	-22.4	-25.4	4.7
	垂直	-13.3	-17.7	-15.5	-1.6

## [0106] &lt;面粗さの算術平均表面高さ&gt;

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、その表面の面粗さの算術平均高さSa1を測定した。

また、A1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、成膜前の表面の面粗さの算術平均高さSa2を測定した。

さらに、A1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、成膜後の膜を5%塩酸水溶液に10秒程度浸漬することにより除去した。得られた試料の膜を除去した面の面粗さの算術平均高さSa2'を測定した。なお、後述のように、Sa2とSa2'とはほぼ同じであることを確認した。

[0107] 面粗さの算術平均高さを、研削痕の垂直な方向に測定プローブを走査させて測定した。測定はISO25178に準拠し、レーザープローブ式非接触3次元測定装置 (NH-3SP、三鷹光器社製) で行った。プローブ径1μ

mのレーザーを用いて、測定ピッチ $1\mu\text{m}$ で $100\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ の範囲を測定した。面粗さの算術平均高さは、解析ソフトウェアTalyMapGold（バージョン7、TaylorHobson社製）を用いて行った。算術平均高さは、最小二乗法によるレベリングした校正表面に対して、2次多項式による形状除去を施した後、輪郭曲線の波長成分を分離するためのフィルタを使用せずに、算出した。

各試料について、膜を有する表面の面粗さの算術平均高さ $S a 1$ 、膜を有しない表面の面粗さの算術平均高さ $S a 2$ （= $S a 2'$ ）の結果を図5及び図6に示す。

なお、膜を有しない表面の算術平均粗さは、a)成膜前の測定値 $S a 2$ とb)成膜後に除去した面の測定値 $S a 2'$ とについて測定した。その結果、図示しないが、ほぼ同じ結果であることを確認した。この結果から、b)成膜後の除去方法が適切であることを確認した。

[0108] 図5は、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての算術平均表面粗さの測定結果を示す図である。図中、斜線ありが $S a 1$ の値、斜線なしが $S a 2$ の値である。

また、図6は、図5での「チタン」に代えて「ジルコニア」を用いたプレート状基体を用いて成膜した試料の結果であり、図5と同様に、斜線ありが $S a 1$ の値、斜線なしが $S a 2$ の値である。

[0109] さらに、表4は、各試料について、 $S a 1$ の値（図5及び図6における、斜線ありの値）をまとめたものである。

また、表5は、各試料について、 $S a 1$ の値（図5及び図6における、斜線ありの値）と $S a 2$ の値（図5及び図6における、斜線なしの値）との差分をまとめたものである。

[0110]

[表3]

表4. 各試料のS a 1 (nm)

基体	C a 量 (w t %)			
	0	10	20	30
T i	331.4	626.7	271.6	521.3
Z r O <sub>2</sub>	440.3	422.3	451.8	487.3

表5. 各試料のS a 1とS a 2との差分値 (S a 1 - S a 2) (nm)

基体	C a 量 (w t %)			
	0	10	20	30
T i	2.8	92.8	9.6	124.5
Z r O <sub>2</sub>	42.7	29.5	72.5	133.4

[0111] 図3及び図4、図5及び図6、表2及び表3、並びに表4及び表5から、次のことがわかる。

すなわち、例えば歯根用インプラント材料などの埋入において、比較的滑らかな表面粗さを有することが患者の負担軽減及び適切な埋入及び締め込みにおいて重要であるが、それは試料の線粗さの算術平均表面高さの最大値に依存し、且つ面粗さの算術平均表面高さの最大値に依存する。上記表2及び表4から、本実施例では、線粗さ又は面粗さの算術平均表面高さの最大値は、1 μm以下であるため、本実施例で得られた試料は、埋入をスムーズに行うことができる。本実施例では、一般的な研削加工を施した基体を用いたが、比較例で後述するように、より滑らかな基体を適用することによって、さらに滑らかな表面粗さにすることも可能である。このような基体は、抜去を前提としたスクリー（骨ねじやアンカースクリュー）において、埋入後は2次固定までの期間を短縮し、抜去時には基体の表面の凹凸による物理的なかみ合いを抑えて抜去をスムーズに行うことを可能とする。

また、スパッタリングを用いて実施例の膜を形成することにより、各試料のR a 1とR a 2との差分値 (R a 1 - R a 2) (nm)、及びS a 1とS a 2との差分値 (S a 1 - S a 2) (nm) を比較的小さな値とすることができる。すなわち、比較例で後述するように、膜自体の表面粗さは最大値が30 nm以下であることから、膜を形成することによって表面粗さが増加することはほとんどない。

また、差分を小さくすることは、膜が局所的に形成されず、均等に基体の表面を覆って成膜されていることを示すものであり、膜の効果が基体の隅々まで安定して発揮されることが期待できる。

[0112] <走査型電子顕微鏡像>

得られた試料について、膜の断面方向と膜を有する面について、走査型電子顕微鏡（SEM）で確認した。

図7は、ガラス基体を用いて成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30についての、膜の断面方向の走査型電子顕微鏡像（SEM像）を示す。

図8は、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての、膜を有する面の走査型電子顕微鏡像を示す。

図9はジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての、膜を有する面の走査型電子顕微鏡像を示す。

[0113] 図7から、カルシウム0%（AC1-C0）の場合、基体の界面から垂直方向にマグネシウムの柱状結晶が、緻密に配向性をもって並んでいることが分かる。これに対し、10%カルシウムの膜（AC1-C10）は、柱状の配向は見られず、微細な粒が無秩序な方向に分散しているのがわかる。また、20%カルシウム（AC1-C20）および30%カルシウム（AC1-C30）においては、微細粒も確認できなくなり、表面が非常に滑らかになっていることがわかる。

また、図8及び図9の上面の外観からも、マグネシウムのみのも（A1-C0及びA2-C0）は、表面は比較的滑らかではあるが、一部に六角形の柱状の断面が見られる。これはマグネシウム結晶格子である六方稠密構造（HCP）の（0001）面に相当するもので、この方向に結晶が配向していることが分かった。10%カルシウム（A1-C10及びA2-C10）では、方向性のない細かい粒が分散していることがわかる。また、20%カルシ

ウム（A1-C20及びA2-C20）、および30%カルシウム（A1-C30及びA2-C30）ではいずれの場合も、断面と同様に滑らかな面を呈していることがわかる。

[0114] <X線回折分析>

得られた試料、ガラス基体を用いて成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30の膜、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30、並びにジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、X線回折分析を行った。

具体的には、X線回折装置（D8 ADVANCE、BRUKER社製）を用いて、検出器：2次元検出器、管球：Cu、管球電圧：30kV、管球電流：40mA、スリット：Φ1.0mm、コリメーター：Φ1.0mmという条件でX線回折分析を行った。その結果を図10、図11、図12に示す。

図10から、いずれの膜も $2\theta = 40$ 度付近にピークが見られる。0%カルシウムの場合（AC1-C0）は回折強度が非常に高くシャープであり、マグネシウム中のカルシウムが増えていくにしたがってピークが小さくなり、30%（AC1-C30）ではブロードになってピークが明確に見られなくなる。また、20%カルシウム（AC1-C20）では低いピークは見られるものの、ピークの位置が低角側にシフトしてブロードになってきており、格子間隔が広がって歪んでいることが分かる。図11、図12から、チタンを用いたプレート状基体及びジルコニアを用いたプレート状基体にいずれの膜を成膜した場合においても、同様の結果になることがわかる。

[0115] これらの結果より、10%カルシウムまでは結晶性を有しているが、20%を超えるとほぼ非晶質となることが、X線回折の結果（図10、図11、図12）、及びSEM像（図7、図8、図9）からわかる。

なお、0%カルシウムの膜において、40度付近の（00-2）ピークの強度が著しく高いのは、SEM像（図7、図8、図9）の外観にもみられた結

晶の配向性によるものと考えられる。チタンを用いたプレート状基体及びジルコニアを用いたプレート状基体の10%カルシウムの膜において、(00-2)のピークだけでなく、(-10-1)のピークも見られることから、ランダムな配向性をもつ微細結晶であると考えられる。

[0116] カルシウムの割合(%)が増えるほど、緻密な柱状組織から、微細結晶、非晶質と変化していくことがわかったが、このことは、表6に示す結晶子サイズにも表れ、カルシウムの割合が増えるとともに、結晶子サイズが小さくなり、より非晶質に近づいていることが分かる。ここで、結晶子サイズは、ガラス基体に成膜した $2\theta = 40$ 度付近(00-2)のピークの積分幅からシェラー法を用いて算出した。

この構造の変化は、前述した算術平均表面粗さの特徴にも表れている。すなわち、表面粗さは、いずれの試料であっても小さく滑らかである。

[0117] [表4]

表6. 各試料の結晶子サイズ (nm)

基体	Ca量 (wt%)			
	0	10	20	30
ガラス	152.3	205.6	52.9	16.5

[0118] <硬さ試験>

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、ナノインデンテーション法により、硬さ試験を行った。

圧子：バーコピッチ圧子；押込み荷重；20mN；保持時間：0秒；の条件下、装置（エリオニクス社超微小押込み硬さ試験機「ENT-1100A」）を用いて、ナノインデンテーション法の硬さ試験を行った。

硬さ試験の結果を図13に示す。

図13から、いずれの膜も、骨の硬さ0.4~0.9GPaを上回り、骨に対して十分な「耐摩耗性」を有していることがわかった。

[0119] <スクラッチ試験による膜の密着性>

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、スクラッチ試験を行った。

スクラッチ試験装置は、Scratch tester CSR1000（株式会社レスカ製）を用い、径0.8mmのロックウェル圧子を使用して、荷重を0～8kg重の範囲で与えた。SEM/EDXでスクラッチ試験後の試料を観察し、スクラッチ試験の初期位置から基体が露出した位置までの距離を測定して臨界荷重を求めた。

[0120] 図14は、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30についての、研削痕に平行方向のスクラッチ試験後の臨界荷重付近外観のSEM像である。図15は、ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30についての、研削痕に平行方向のスクラッチ試験後の臨界荷重付近外観のSEM像である。

図14、図15から、すべての膜において、膜の部分的な剥離は見られず「密着性」が良好であることが分かった。これにより、表面に力が加わったときに、膜の耐摩耗性が十分に発揮できることがわかった。

[0121] また、図14、図15の結果は、試験を行ったすべての膜において、フレーク状の破壊や、変形中のき裂が観察されず、膜は十分な「延性」を呈しており、脆くないことがわかった。

[0122] 図16は、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30の研削痕に平行あるいは垂直方向のスクラッチ試験において、圧子がほぼ基体まで到達したときの荷重、すなわち膜の臨界荷重を見出すための測定結果である。

図17は、ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30の研削痕に平行あるいは垂直方向のスクラッチ試験において、圧子がほぼ基体まで到達したときの荷重、す

なわち膜の臨界荷重を見出すための測定結果である。なお、臨界荷重は、膜の密着性の度合いも示す。

[0123] 図16、図17から、次のことがわかる。

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30、ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30のうち、研削痕に平行方向のスクラッチ試験におけるA1-C10、研削痕に垂直方向のスクラッチ試験におけるA1-C10、A1-C20、A1-C30が臨界荷重78.4N以上であり優れていることがわかる。

臨界荷重が最も小さいA2-C0であっても、約10Nであり、臨界荷重が10N以上を満足している。臨界荷重約10Nは、スクリューの半径を2mm、ねじ山の先端の幅を0.2mmのインプラントスクリューにおいて、膜が剥離することなく埋入可能な埋入トルクが150Ncmに相当する。該150Ncmは、インプラントに要求される埋入トルク35~45Ncmに対し、約4倍の安全率の強度を有し、本実施例の膜が所望の密着性を有することがわかる。

[0124] <界面の臨界せん断応力>

界面の臨界せん断応力は、スクラッチ試験の結果を用いて求めることができる。

スクラッチ試験では、膜の表面に圧子を通して荷重Wを与え、この圧子先端を膜に平行に引き摺る（スキッドさせる）ことにより、膜が剥がされて基体表面が露出するまでの長さを測る。圧子の荷重は、引き摺り長さと比例関係になるように設定されているので、この長さから、膜が剥がされた時の臨界荷重 $W_c$ が分かる。この時、膜の破壊あるいは変形の外観を観察することにより、膜の脆さや延性もわかる。ここでは、一般に使われているBenjamin-Weaverの式をもちいて求める。

すなわち、膜が壊れた時の荷重を臨界荷重 $W_c$ とし、ダイヤモンド製圧子の先端の半径をRとし、基体のブリネルの硬さを $H_B$ とすると、このときの界

面のせん断応力 $\tau$ 。(臨界せん断応力)は式5のようにあらわされる。

[0125] [数5]

$$\tau_c = \sqrt{\frac{W_c}{\pi R^2 H_B - W_c}} \cdot H_B \quad (\text{式5})$$

[0126] ダイヤモンド圧子の先端Rを0.8mmとし、チタン基体とジルコニア基体のブリネル硬さを、それぞれ2.3GPa、12.0GPaとし、臨界荷重を図16および図17のスクラッチ試験の値を用いて計算した。なお、ブリネルの硬さは10GPa以上が換算表にしめされていないので、ジルコニアについては、ブリネルとほぼ同じ値を示し、ダイヤモンドを圧子として用いるピッカースの硬さの値を用いた。また、臨界荷重については、小さい値をとる方向(研削痕に平行な方向)のスクラッチ試験の結果を用いた。

[0127] 図18に示すように、A1-C0~C3、A2-C0~C3のすべての膜と基体の組合せにおいて、界面のせん断応力 $\tau_c$ は80MPaを大きく上回り、また、160MPaを超えていた。これにより、本発明で作られた膜の界面のせん断応力は式3を満たし、埋入時に外周部に生じるせん断応力よりも十分に密着性が強く、埋入時に剥離することがないことがわかった。

[0128] 図18は、A1-C0~C30及びA2-C0~C30の膜の硬さから換算された、A1-C0~C30及びA2-C0~C30の降伏せん断応力を示す。なお、降伏せん断応力の計算方法は、例えばG. E. Dieter: Mechanical metallurgy, McGraw-Hill, 1988に見いだすことができる。

膜の降伏応力は膜の界面のせん断応力よりも小さく、表面にせん断力が加わったときに、界面より先に膜の方が延性的に変形して、膜の界面から剥離することがないことがわかる。このことは、図14、図15のスクラッチ試験の外観に現れていた。

[0129] スクラッチ試験において、スクリュウのように基体が円筒形状である場合は、図19のように、円筒の軸に垂直方向に圧子を表面にセットし、円筒の半径方向に荷重Wを負荷した状態で、円筒を軸中心に回転させることにより圧子を周方向に沿って引き摺ることで、平面の場合と同様な測定が可能とな

り、臨界荷重をもとめることができる。ただし、この測定では、基体が円筒になるので、ヘルツの理論式 (K. L. Johnson: Contact mechanics, Cambridge university press, 1985を参照のこと) に沿って $W_c$ の値に補正をあたえる。例えば、 $\Phi 4\text{ mm}$ の円筒では、 $W_c$ は約1.96倍、 $\Phi 5\text{ mm}$ の円筒では約1.74倍にする。

[0130] インプラントスクリュー上に形成された本発明の膜は、〈硬さ試験〉および〈スクラッチ試験〉の結果より、十分な耐摩耗性、密着性と延性を有し、インプラントスクリューの膜として、これまでにない優れた膜の特性を有することがわかった。

[0131] 〈擬似体液を用いたin vitro生体反応試験〉

チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30について、及びジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30について、擬似体液をもちいたin vitroの生体反応試験を行った。

[0132] 擬似体液には、カルシウムおよびマグネシウムの含有されたハクス平衡塩溶液 (HBSS (+) 溶液) を用いた。

擬似体液浸漬試験として、擬似体液400mlに各試料を浸漬させ、37℃の恒温槽中で1週間保持した後、サンプルを溶液から取り出した。

また、溶液中の平衡pHを生体内環境に近づけるため、スパッタリング膜溶出後の平衡pHが8.0以下となるようにHBSS (+) の溶液量を調整した。比較のために膜のないそれぞれの基体についても試験をおこなった。

[0133] 成膜された表面の状態を時間の変化とともに観察した結果、成膜された膜のほとんどすべてが液中に溶出した後、表面に新たな膜が形成されることがわかった。

また、図示しないが、スパッタリング膜を成膜しなかったチタンおよびジルコニアの基体では、HBSS中で新たな膜は形成されなかったが、スパッタリングにより成膜した0%カルシウム (純マグネシウム) から30%カルシウムまでの基体では、新たな膜の形成が認められた。また、カルシウムを

10%以上含む膜は、新しい膜の付着量が多いことが観察された。

[0134] 図20に、チタンを用いたプレート状基体を用いて成膜したA1-C0、A1-C10、A1-C20及びA1-C30をHBSSに一週間浸漬し基体上に新たに形成された膜のSEM像を示す。

図21に、ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C0、A2-C10、A2-C20及びA2-C30をHBSSに一週間浸漬し基体上に新たに形成された膜のSEM像を示す。

また、SEM像におけるほぼ中心（詳細には、SEM像中の「+」の位置）における、蛍光X線により行った成分分析の結果を表7に示す。

[0135] [表5]

表7. 蛍光X線による成分分析の結果

試料	元素（質量％）					
	C	O	Na	Mg	P	Ca
A1-C0	13.84	54.35	0.36	0.87	11.15	19.44
A1-C10	8.30	44.94	0.26	0.96	15.72	29.81
A1-C20	14.11	49.82	0.49	0.83	12.52	22.23
A1-C30	10.77	43.54	0.28	1.01	15.00	29.41
A2-C0	10.71	50.82	0.27	1.53	14.18	22.48
A2-C10	8.44	51.46	0.28	0.82	13.63	25.37
A2-C20	8.74	44.74	0.30	1.59	16.16	28.48
A2-C30	9.61	55.58	0.36	0.88	12.68	20.90

[0136] 表7において、アパタイトの存在の指標となるカルシウムとリンの比をみると、すべてのスパッタリング膜において1.5から2.0の値を示し、成分的にアパタイトが形成されている可能性が高いことがわかった。

また、上記膜の構造を解析するために、X線入射角を固定して検出器のみをスキャンする薄膜法によるX線回折（XRD）分析を行った。その結果を図22、図23に示す。

チタン基体上、ジルコニア基体上ともにアパタイトの特徴を表す回折角度にピークがスパッタリングされたほとんどの基体に現れた。A2-C0では、アパタイトのピークが確認されなかったが、図21、表7に示したように表面上にアパタイトは存在している。このことから、他のスパッタリング膜を有する試料と比べるとA2-C0に形成されたアパタイト量が少ないこと

がわかる。

このように成分分析および構造解析より、スパッタリング膜を有するすべての基体上にアパタイトが形成されたことが確認できた。また、スパッタリング膜にカルシウムを含有させることで、形成されるアパタイト量が多くなることが確認できた。

[0137] (比較例)

図24に、膜のみの表面粗さを評価するために表面が滑らかなガラス基体を用いてアーキオンプレーティングで純マグネシウムを成膜した試料A1PC1-C0とガラス基体を用いてスパッタリングで成膜したAC1-C0、AC1-C10、AC1-C20及びAC1-C30の線粗さの算術平均高さRaの比較を示す。アーキオンプレーティングで純マグネシウムを成膜した試料とスパッタリングで成膜した試料の表面粗さを比較すると、成膜前のガラス基体に対してアーキオンプレーティングで純マグネシウムを成膜することで、Raが2.5 μm以上増加することがわかる。一方、スパッタリングで純マグネシウムを成膜した場合は、Raが0.03 μm以下しか増加しないことがわかる。さらに、カルシウムを含有することで、成膜時の粗さの上昇がより抑えられることがわかる。

[0138] 図25に、ジルコニアを用いたプレート状基体を用いて成膜したA2-C20と、それに熱処理を施したA2-C20-HのXRDおよびスクラッチ試験の結果比較を示す。熱処理は、真空中で200℃1時間保持後炉冷した。XRD結果からA2-C20は非晶質でMg<sub>2</sub>Caフリーの構造であり、A2-C20-Hはマグネシウムの結晶とMg<sub>2</sub>Caが混在した構造であることがわかる。非晶質でMg<sub>2</sub>Caフリーの構造を有するA2-C20が臨界荷重：約30Nであったのに対して、マグネシウムの結晶とMg<sub>2</sub>Caが混在した構造を有するA2-C20-Hは臨界荷重：約2.7Nであった。また、A2-C20のスクラッチ試験後の写真を見ると、クラック及び部分的な剥離は観察されていない。一方、A2-C20-Hのスクラッチ試験後の写真を見ると、クラックや部分的な剥離が多数観察される。

これらのことから、非晶質かつMg<sub>2</sub>Caフリーの構造によって非脆性な特性を有し、高い臨界荷重を示すことがわかる。一方、Mg<sub>2</sub>Caが存在して脆性な場合、臨界荷重が大幅に低いことがわかる。

[0139] 表8に先行技術の膜と本願の膜の密着強度の比較を示す。

特許文献2にあるチタン酸カルシウム膜の密着強度：4.9MPaであり、非特許文献2にあるリン酸カルシウムコーティング膜の密着強度：80MPaである。これらは、接着材を用いたピン引張試験で得られた引張強度である。

本願の膜の引張強度を同様のピン引張試験で測定したが、接着剤の方が先に破壊するほど引張強度が強すぎて測定不可能であった。ピン引張試験で密着強度を測定できない試料は、より強い密着強度の測定が可能なスクラッチ試験などを用いるのが一般的である。経済産業省が発行した体内埋め込み型材料分野開発ガイドライン2008によると、膜の引張強度及びせん断強度はともに20MPa以上であることが望ましいとされている。そのため、本実施例で算出したせん断応力と先行技術における引張強度は同じ水準で密着強度として比較できる。したがって、本実施例で算出した中で最も低いA2-C20の密着強度：170MPaであっても、先行技術と比較すると極めて高い値であることがわかる。

[0140] [表6]

表8.

名称	出典	測定手法	密着強度
人工股関節被膜	開発ガイドライン2008	引張試験、せん断試験	20MPa以上
チタン酸カルシウム膜	特許文献2	引張試験	4.9MPa
リン酸カルシウム膜	非特許文献2	引張試験	78MPa
A2-C20	本願	引張試験	測定不能
A2-C20	本願	スクラッチ試験 (せん断応力換算)	170MPa

## 請求の範囲

[請求項1] マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、

前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有し、

前記膜の面粗さの算術平均表面高さ $S_a1$ が $2\mu\text{m}$ 以下である、上記生体適合性材料。

[請求項2] マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、

前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有し、

前記膜の面粗さの算術平均表面高さ $S_a1$ と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均表面高さ $S_a2$ との差分が $300\text{nm}$ 以下である、上記生体適合性材料。

[請求項3] 前記膜の面粗さの算術平均表面高さ $S_a1$ が $2\mu\text{m}$ 以下である請求項2に記載の生体適合性材料。

[請求項4] マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、

前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有し、

前記膜は、下記i)～iii)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は全て、の特性を有する、上記生体適合性材料：

i) インデンテーション試験により得られる硬度が $0.4\text{GPa}$ 以上である；

ii) 臨界荷重 $W_c$  (N) と膜厚 $t$  ( $\mu\text{m}$ ) との関係 $W_c/t$  が、 $1\text{N}/\mu\text{m}$ 以上である；

iii) 膜と基体の界面の臨界せん断応力が $80\text{MPa}$ 以上である。

[請求項5] マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、

前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有し、

前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R a 1$  が  $2 \mu m$  以下である、上記生体適合性材料。

[請求項6] マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、

前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有し、

前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R a 1$  と前記膜を有しない表面の線粗さの算術平均表面高さ  $R a 2$  との差分が  $300 nm$  以下である、上記生体適合性材料。

[請求項7] 前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R a 1$  が  $2 \mu m$  以下である請求項6に記載の生体適合性材料。

[請求項8] c) 前記膜の面粗さの算術平均表面粗さ  $S a 1$  が  $2 \mu m$  以下であるか、及び／又は

d) 前記膜の面粗さの算術平均表面高さ  $S a 1$  と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均表面高さ  $S a 2$  との差分が  $300 nm$  以下である、

請求項5～7のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項9] 下記a)～d)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は三つ、又は全て、の特性を有する請求項4に記載の生体適合性材料：

a) 前記膜の面粗さの算術平均表面粗さ  $S a 1$  が  $2 \mu m$  以下である、

b) 前記膜の面粗さの算術平均表面高さ  $S a 1$  と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均表面高さ  $S a 2$  との差分が  $300 nm$  以下である、

c) 前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R_a 1$  が  $2 \mu m$  以下である

、

d) 前記膜の線粗さの算術平均表面高さ  $R_a 1$  と前記膜を有しない表面の線粗さの算術平均表面高さ  $R_a 2$  との差分が  $300 nm$  以下である。

[請求項10] 前記膜の平均厚さが  $0.10 \sim 30 \mu m$  である請求項 1～9 のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項11] 前記膜が、マグネシウムのみから本質的になる請求項 1～10 のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項12] 前記膜が、マグネシウム及びカルシウムを有してなり、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を  $100$  重量%とすると、カルシウムが  $0$  重量%を越えて  $40$  重量%以下有する請求項 1～10 のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項13] 前記膜が  $Mg_2Ca$  フリーである請求項 12 に記載の生体適合性材料

[請求項14] 前記膜が非晶質部分を有する請求項 12 又は 13 に記載の生体適合性材料。

[請求項15] 前記生体適合性材料が生体適合性基体を有し、該生体適合性基体が、純チタニウム、ジルコニア、コバルトクロム合金、ステンレス鋼及びチタン合金からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1～14 のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項16] 前記生体適合性材料が、人工骨材料、骨内固定器具材料、歯科用インプラント材料、歯科矯正用アンカースクリュー材料、髄内釘材料、及び椎体間固定材料からなる群から選ばれる 1 種である請求項 1～15 のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項17] 前記生体適合性材料の形状が、円筒状、円錐台状及び円錐状、並びに該形状の一部にスクリュー状のねじ部を備えた形状、直方体及び立方体、並びに一部傾斜面を有するブロック形状、及びくさび形状から

なる群から選ばれる1種である請求項1～16のいずれか一項に記載の生体適合性材料。

[請求項18]

(A) 生体適合性基体を準備する工程；

(B) マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなるスパッタターゲットを準備する工程；

(C) 前記生体適合性基体の表面を真空中でクリーニングする工程；及び

(D) 前記スパッタターゲットを用いて、前記(C)工程で得られた生体適合性基体の温度を130℃以下として、スパッタリングにより前記生体適合性基体にマグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を形成する工程；

を有することにより、

マグネシウム及び任意にカルシウムを有してなる膜を有する生体適合性材料であって、前記膜は、マグネシウムとカルシウムとの合計の重量を100重量%とすると、カルシウムが0～40重量%有する生体適合性材料を得る、生体適合性材料の製造方法。

[請求項19]

下記a)～d)のうちいずれか一つ、又は二つ、又は三つ、又は全て、の特性を有する請求項18に記載の方法：

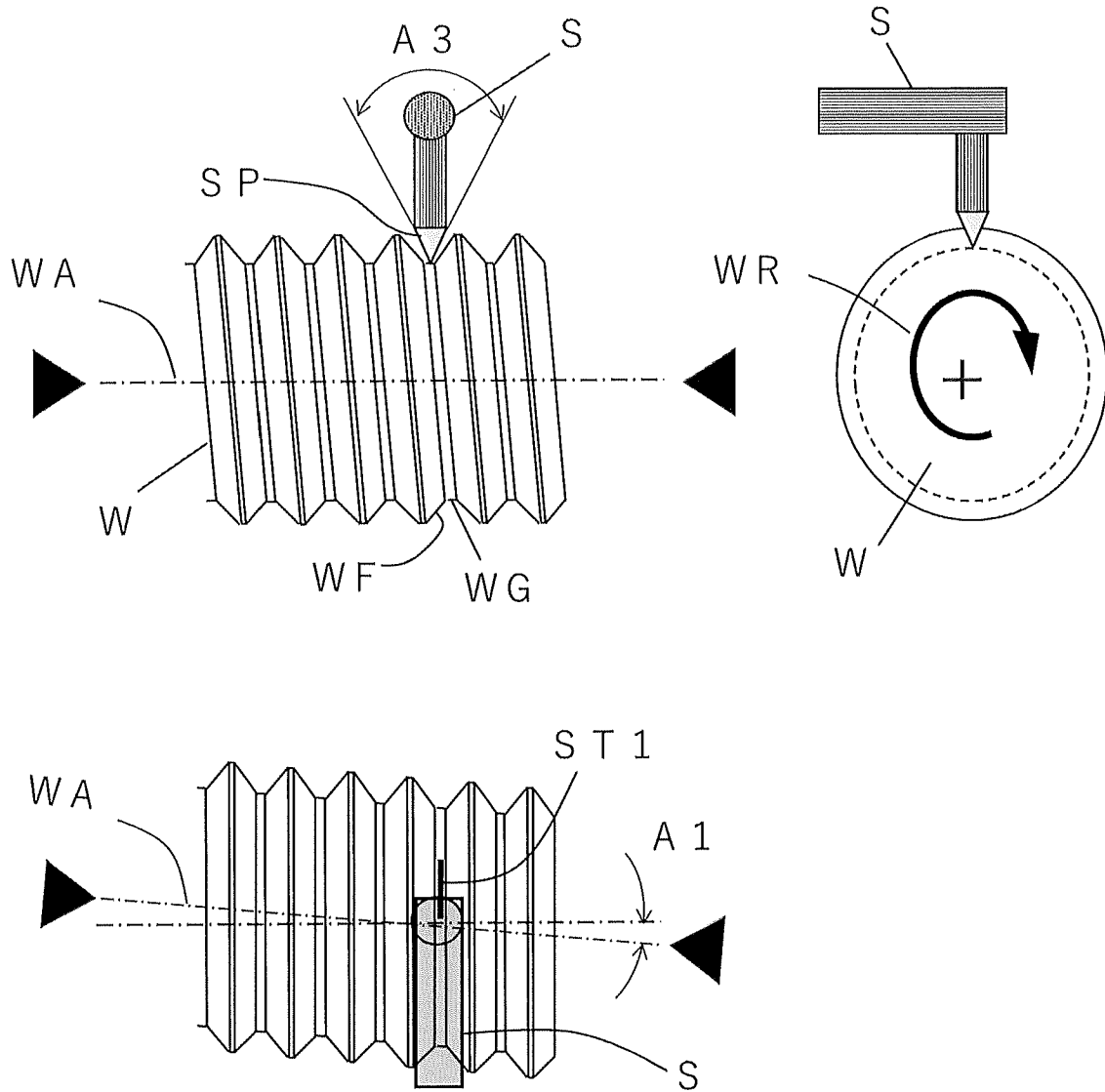
a) 前記膜の面粗さの算術平均表面粗さ $Sa_1$ が2 $\mu$ m以下である、

b) 前記膜の面粗さの算術平均表面高さ $Sa_1$ と前記膜を有しない表面の面粗さの算術平均表面高さ $Sa_2$ との差分が300nm以下である、

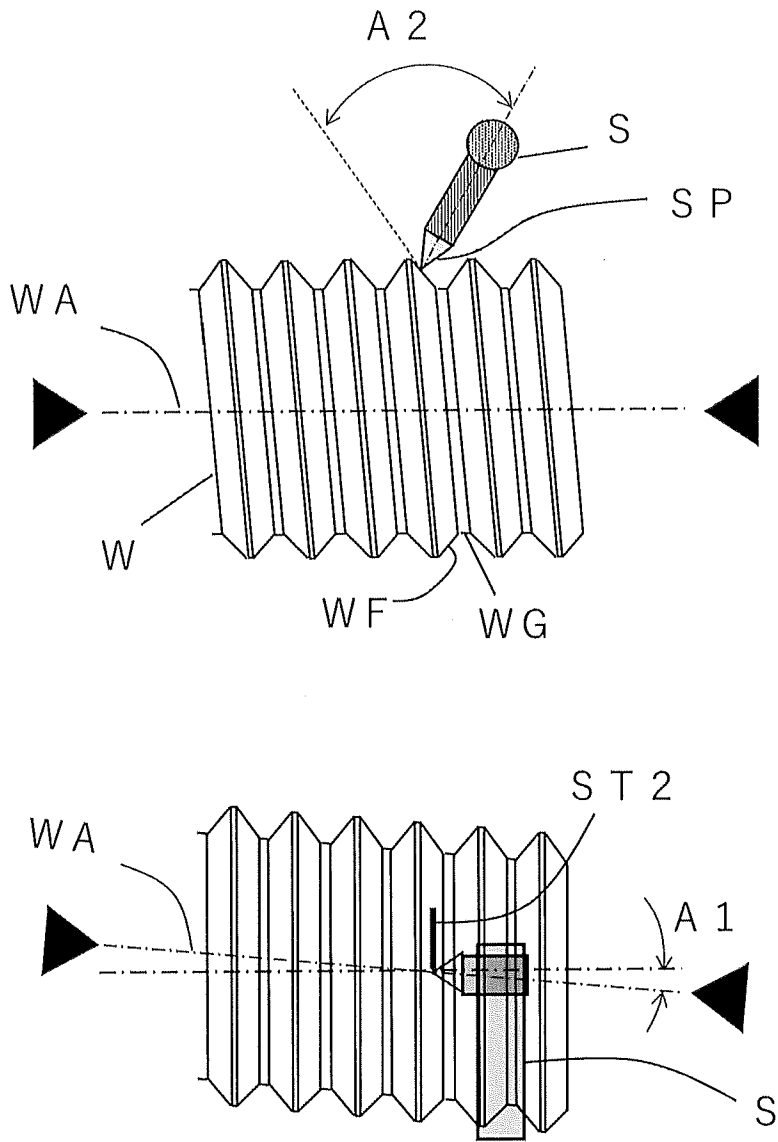
c) 前記膜の線粗さの算術平均表面高さ $Ra_1$ が2 $\mu$ m以下である、

d) 前記膜の線粗さの算術平均表面高さ $Ra_1$ と前記膜を有しない表面の線粗さの算術平均表面高さ $Ra_2$ との差分が300nm以下である。

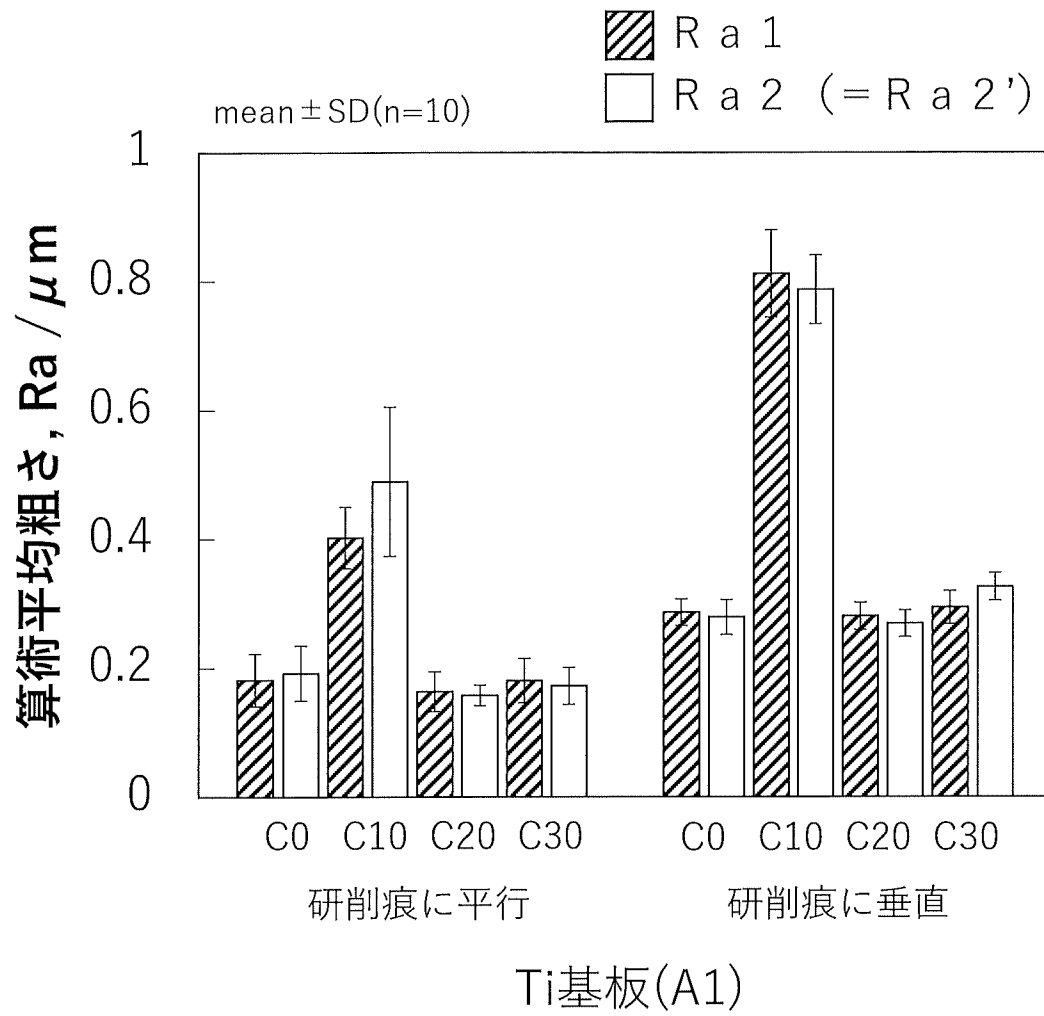
[図1]



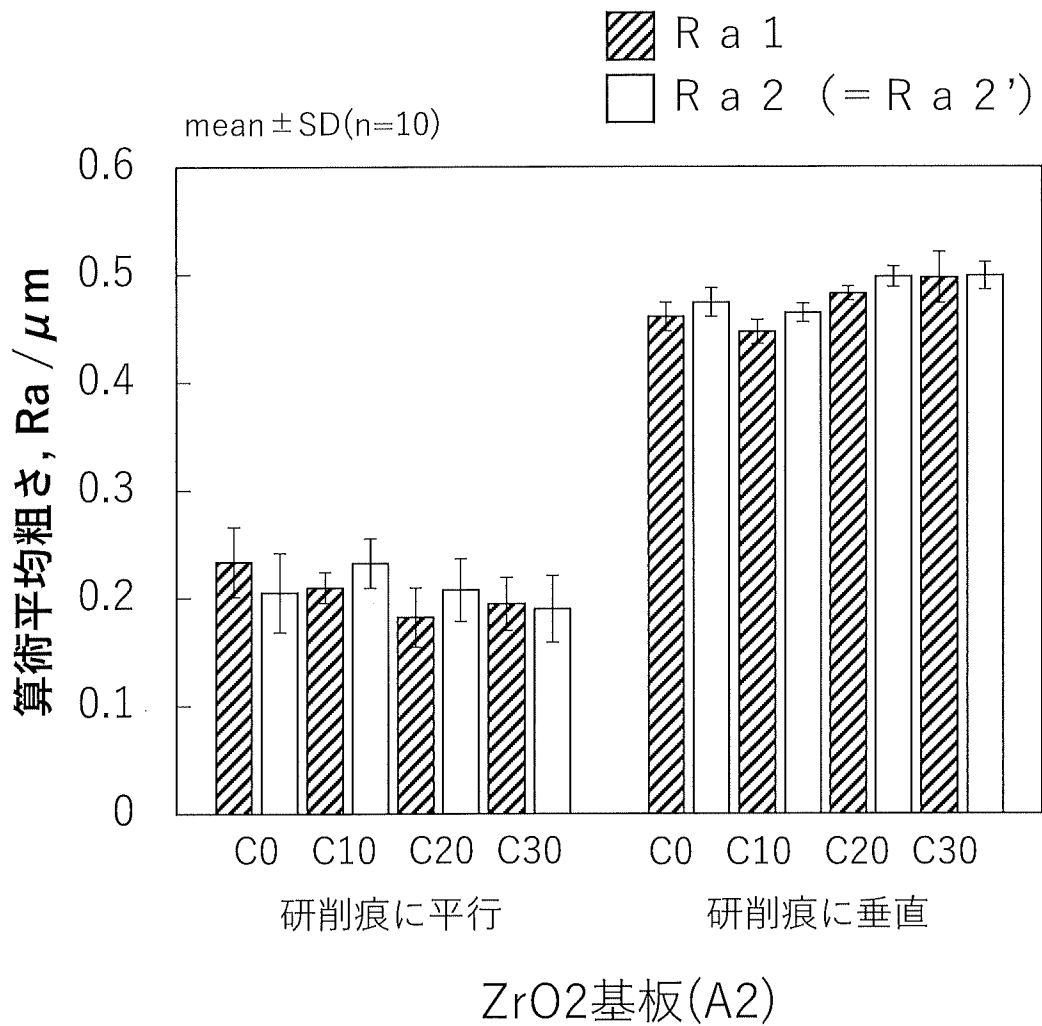
[図2]



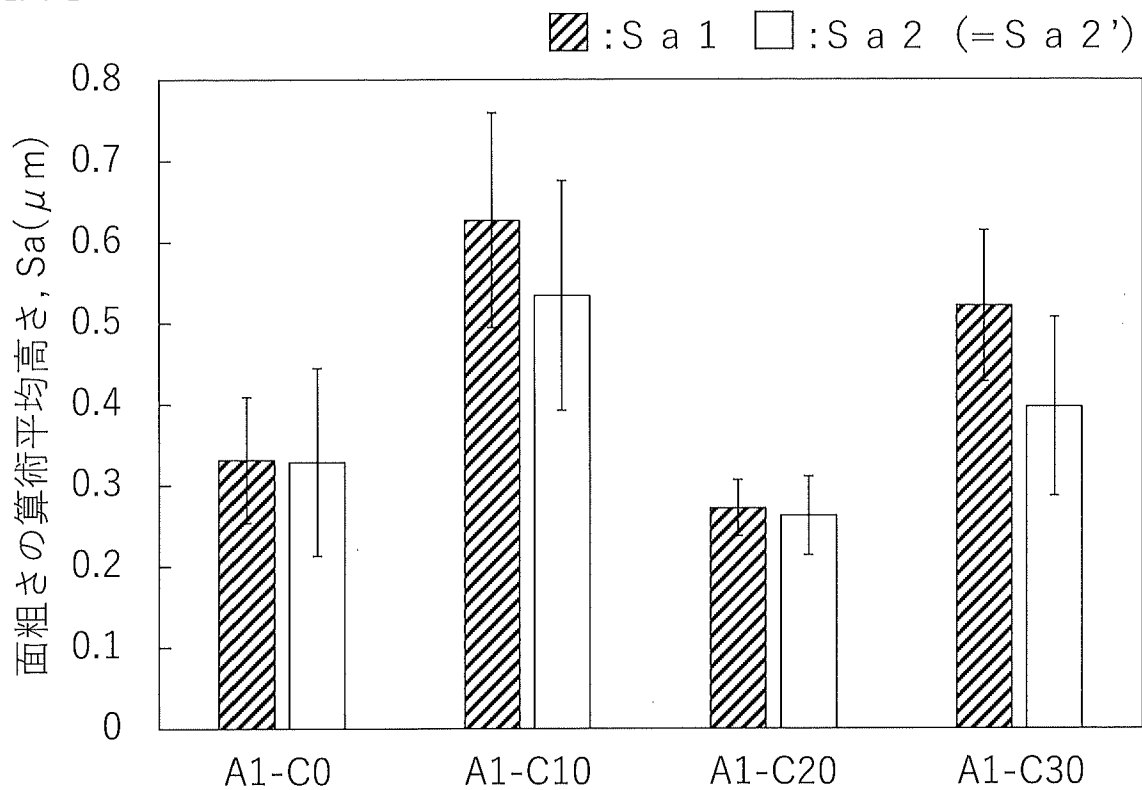
[図3]



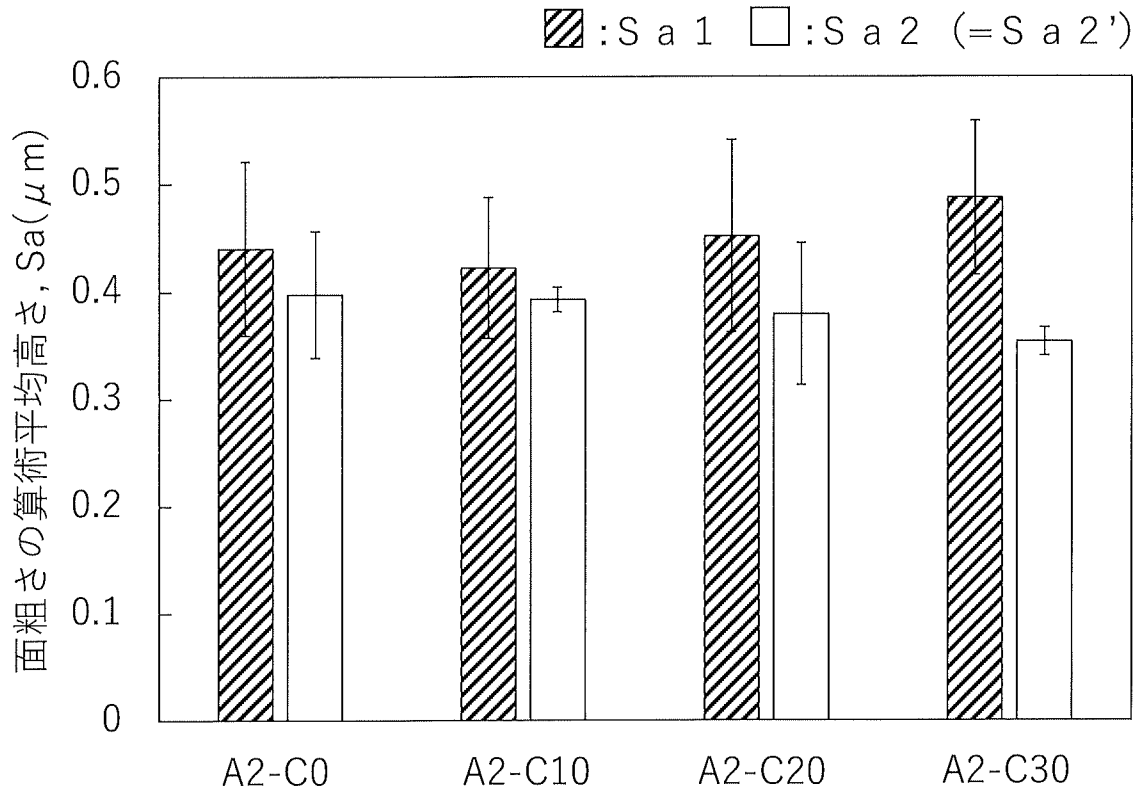
[図4]



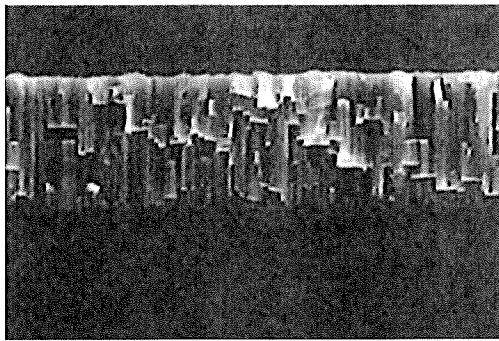
[図5]



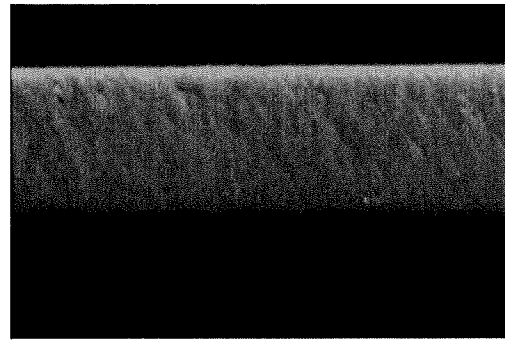
[図6]



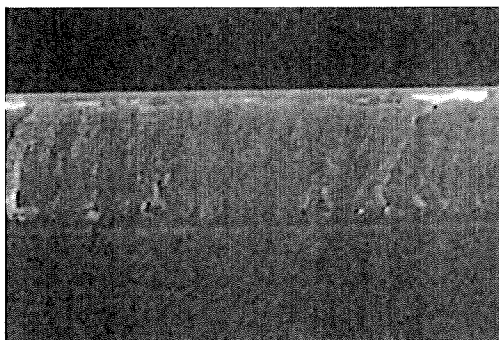
[図7]



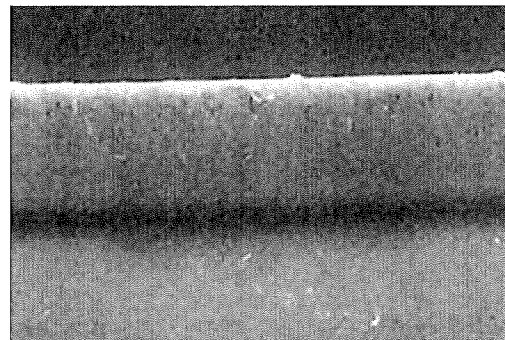
AC1-C0



AC1-C10

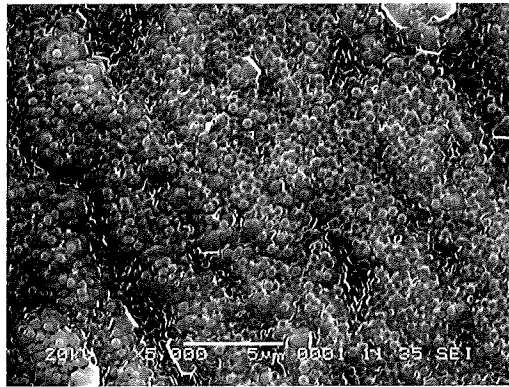


AC1-C20

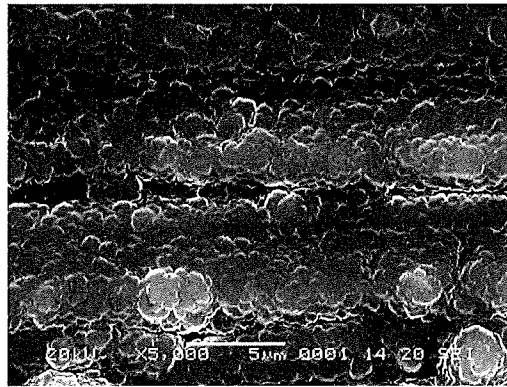


AC1-C30

[図8]



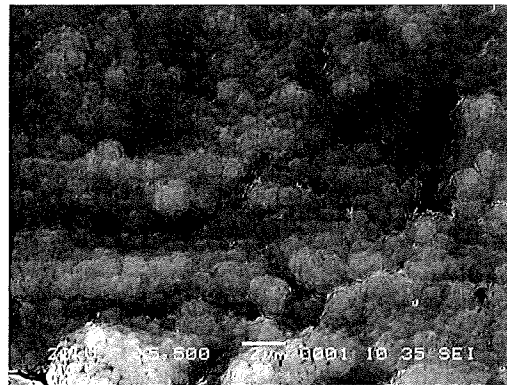
A1-C0



A1-C10

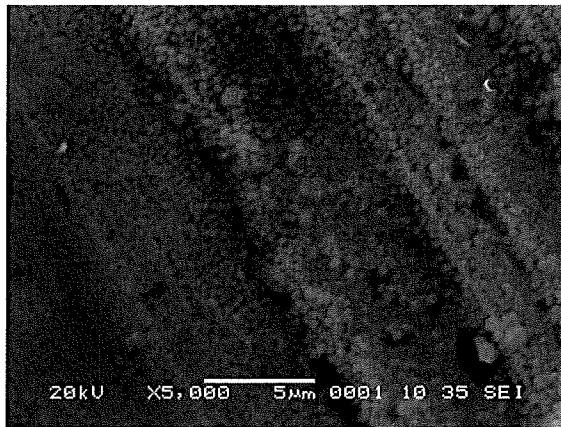


A1-C20

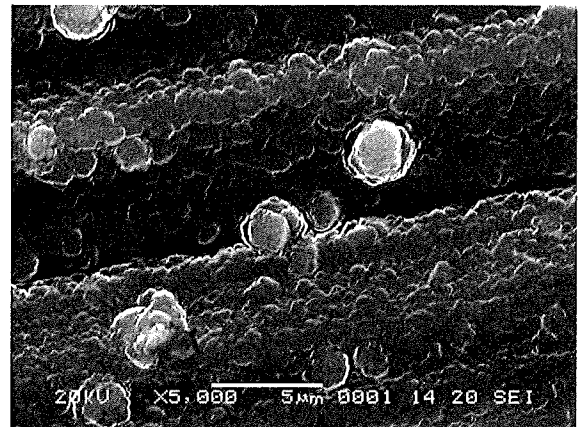


A1-C30

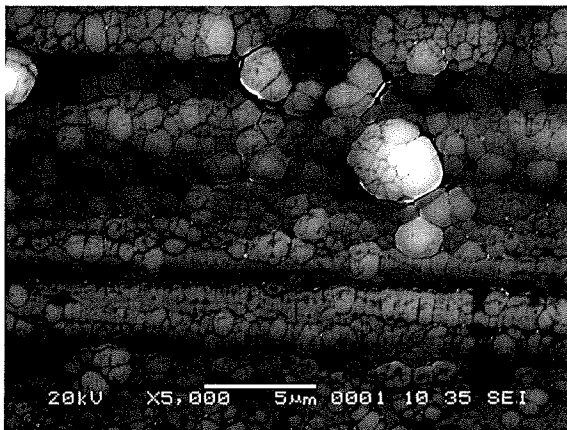
[図9]



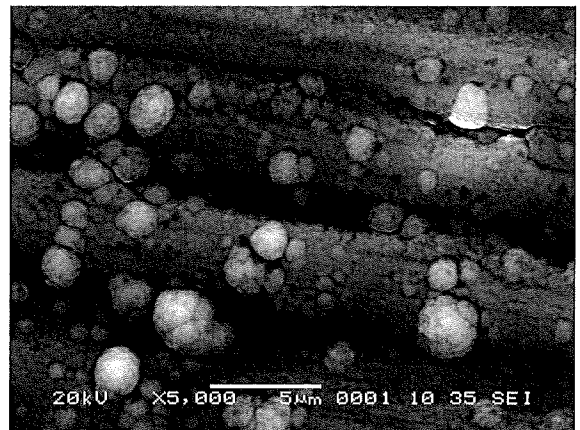
A2-C0



A2-C10

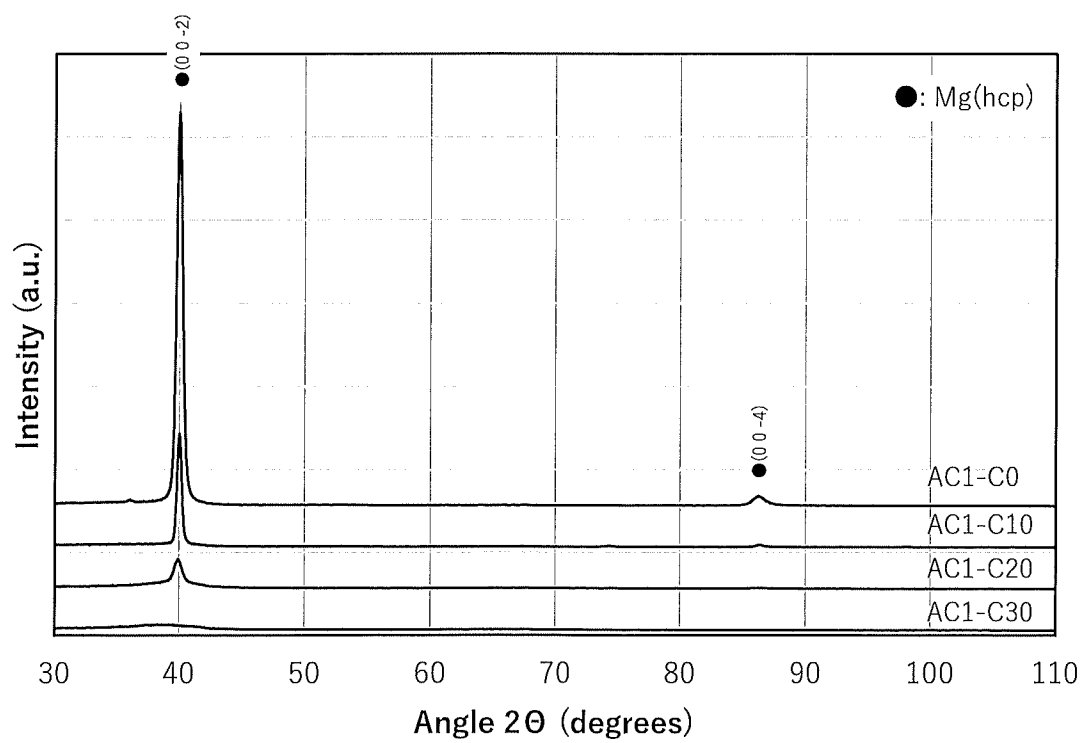


A2-C20

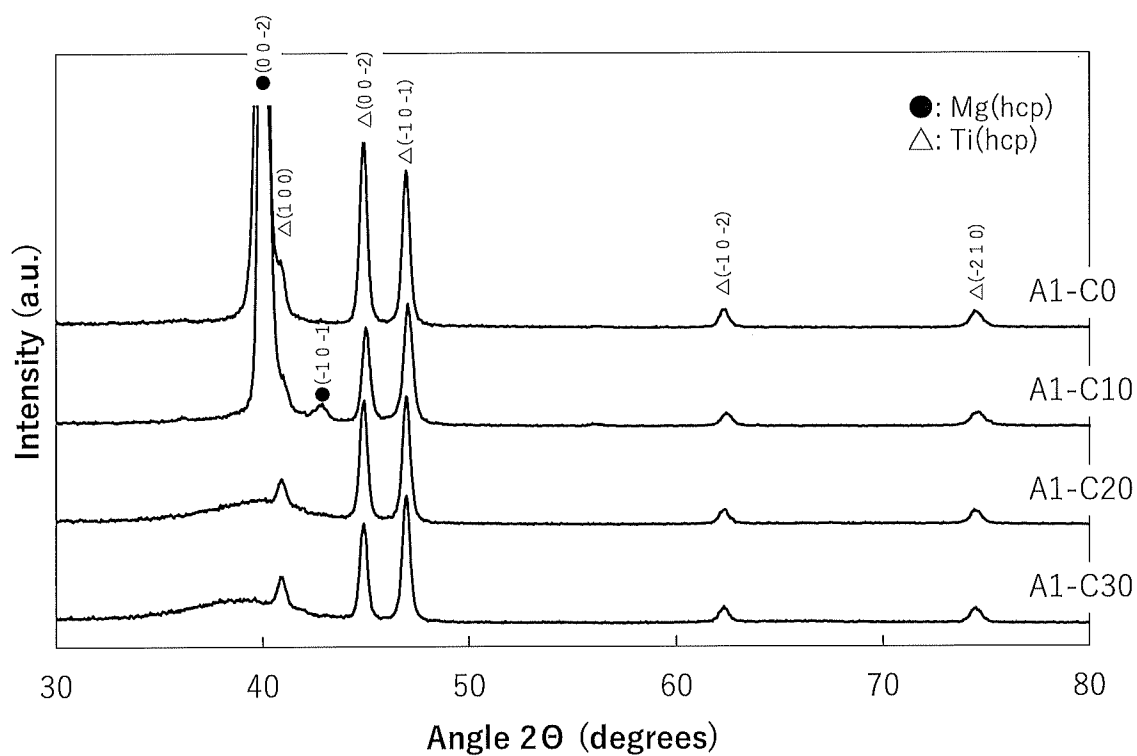


A2-C30

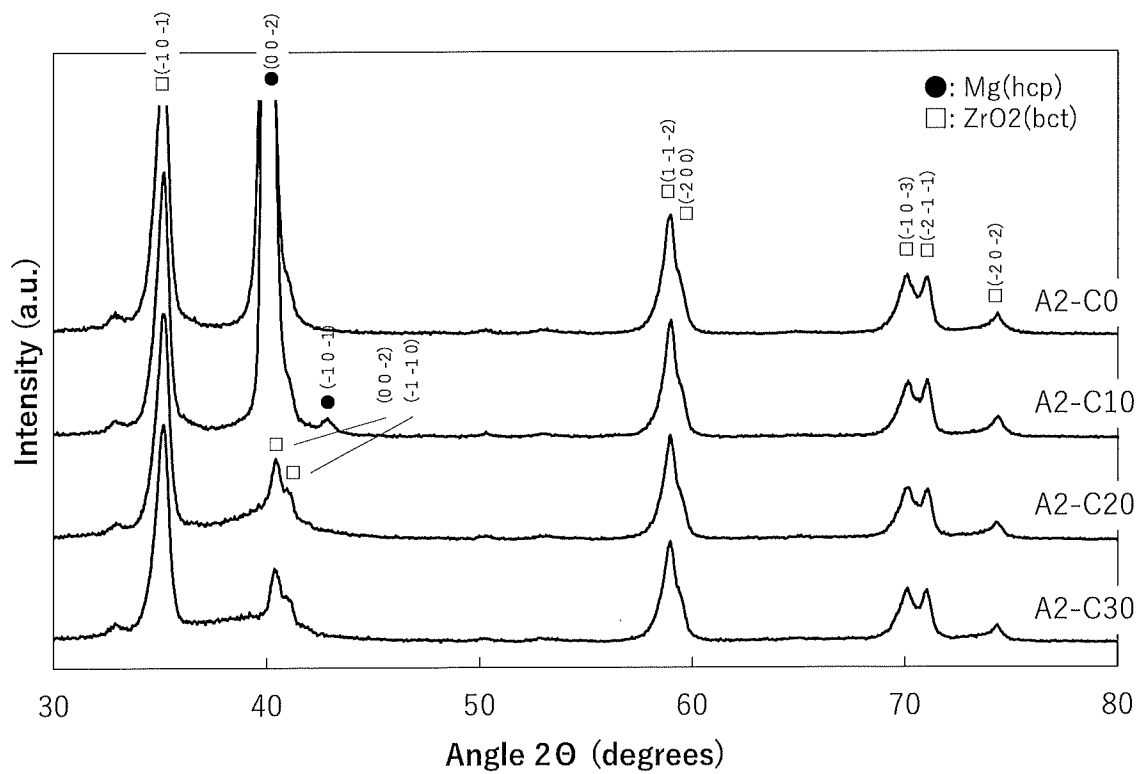
[図10]



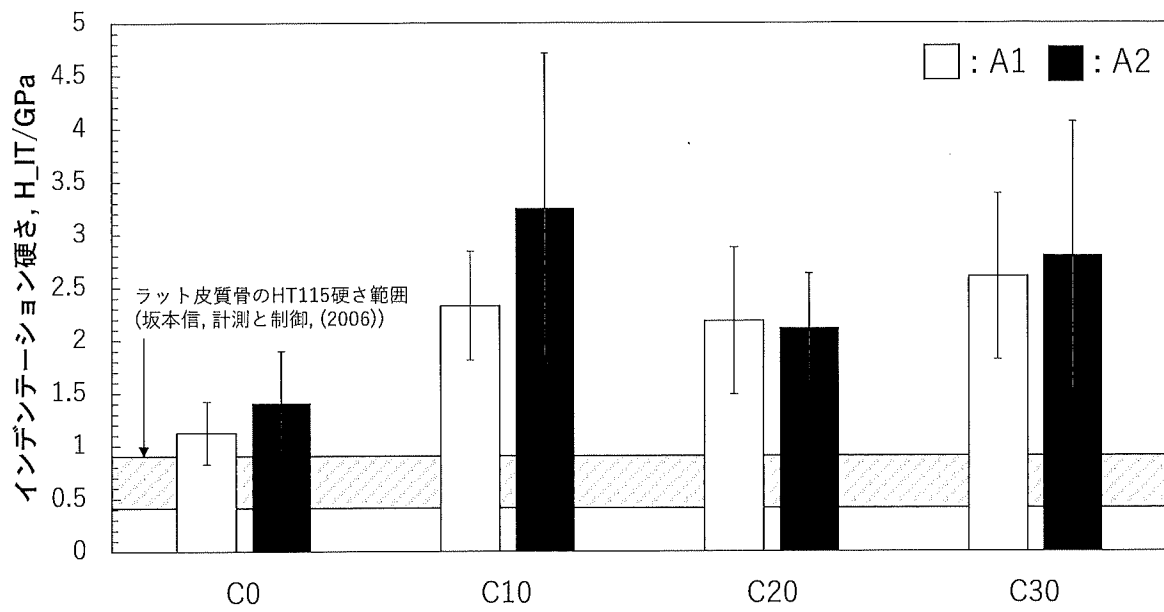
[Fig. 11]



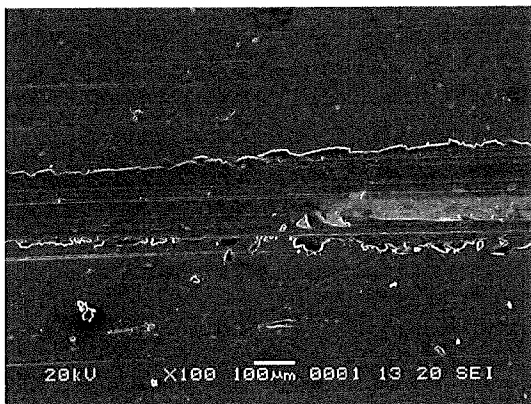
[Fig. 12]



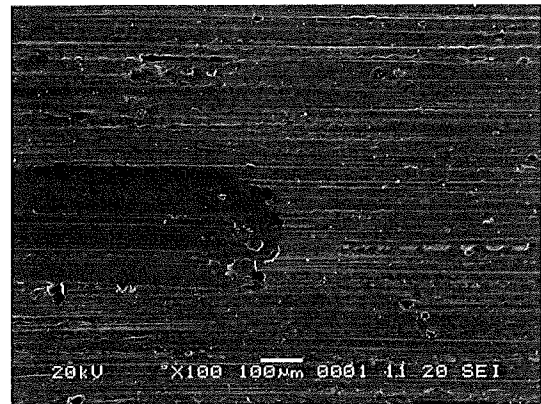
[図13]



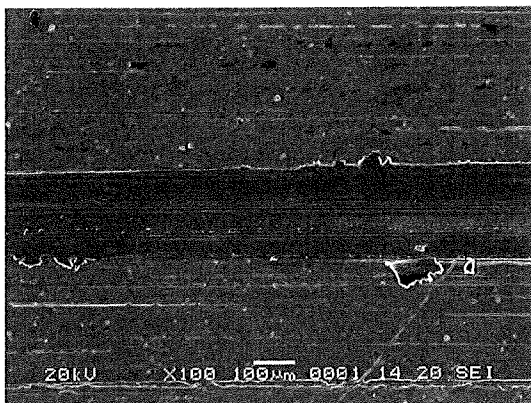
[図14]



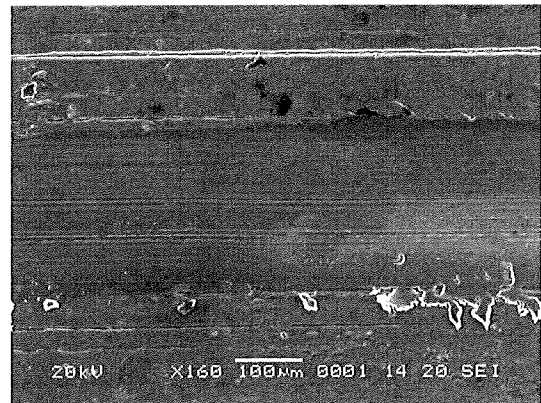
A1-C0



A1-C10



A1-C20

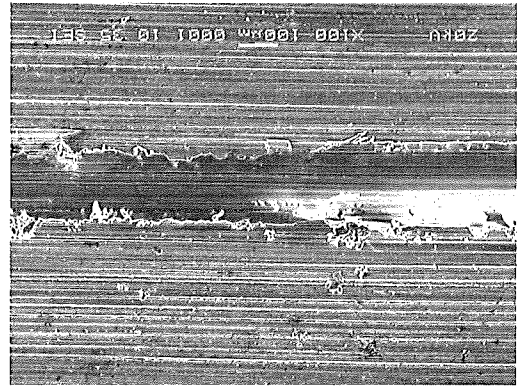


A1-C30

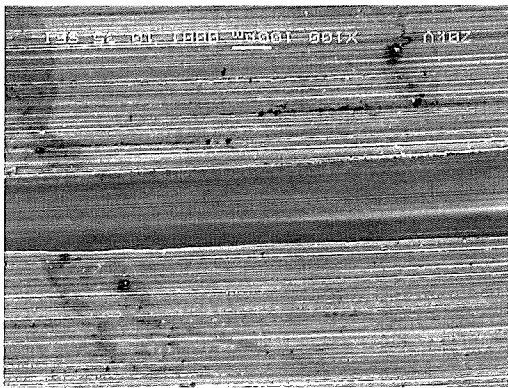
[図15]



A2-C0



A2-C10





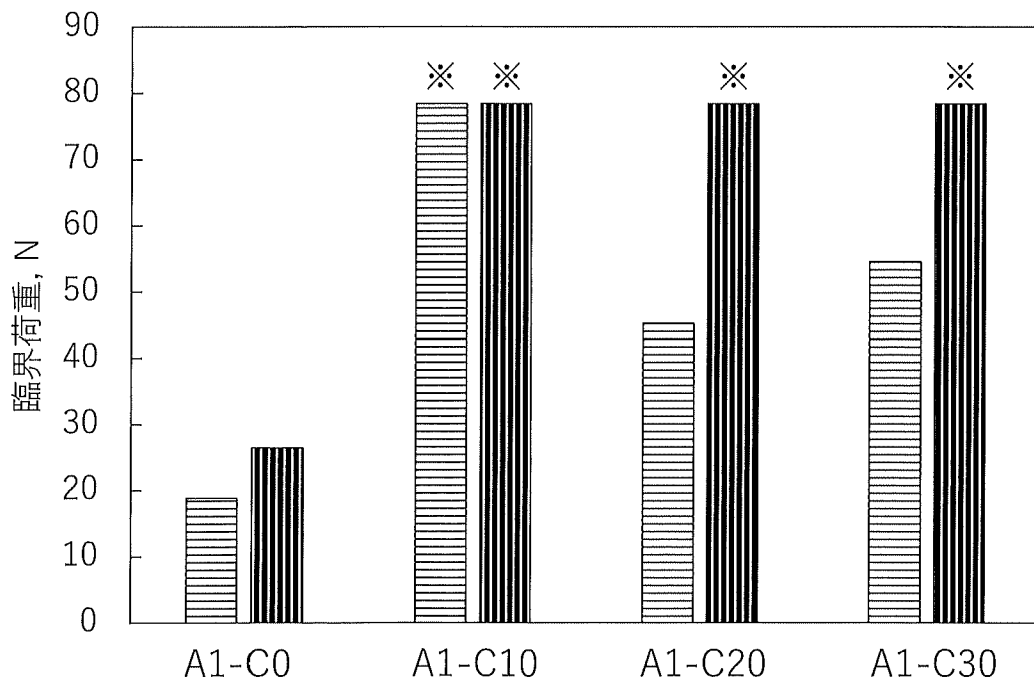
A2-C20



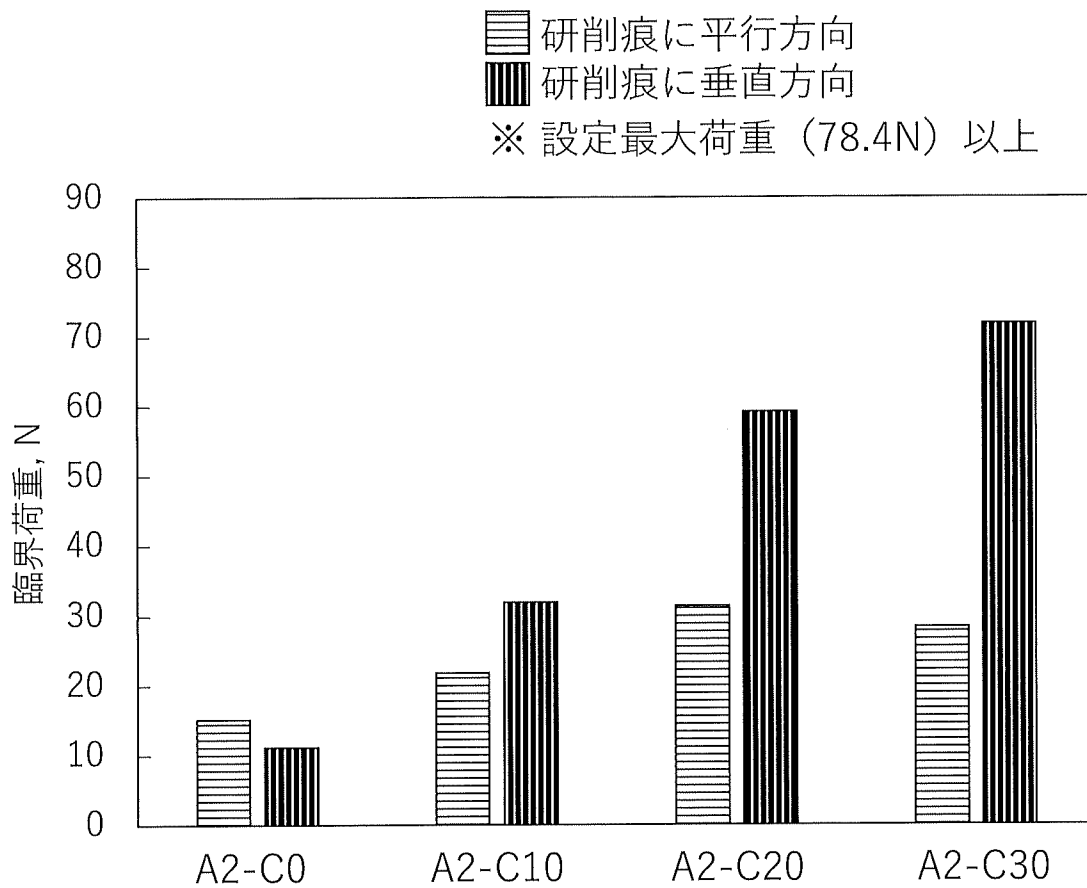
A2-C30

[図16]

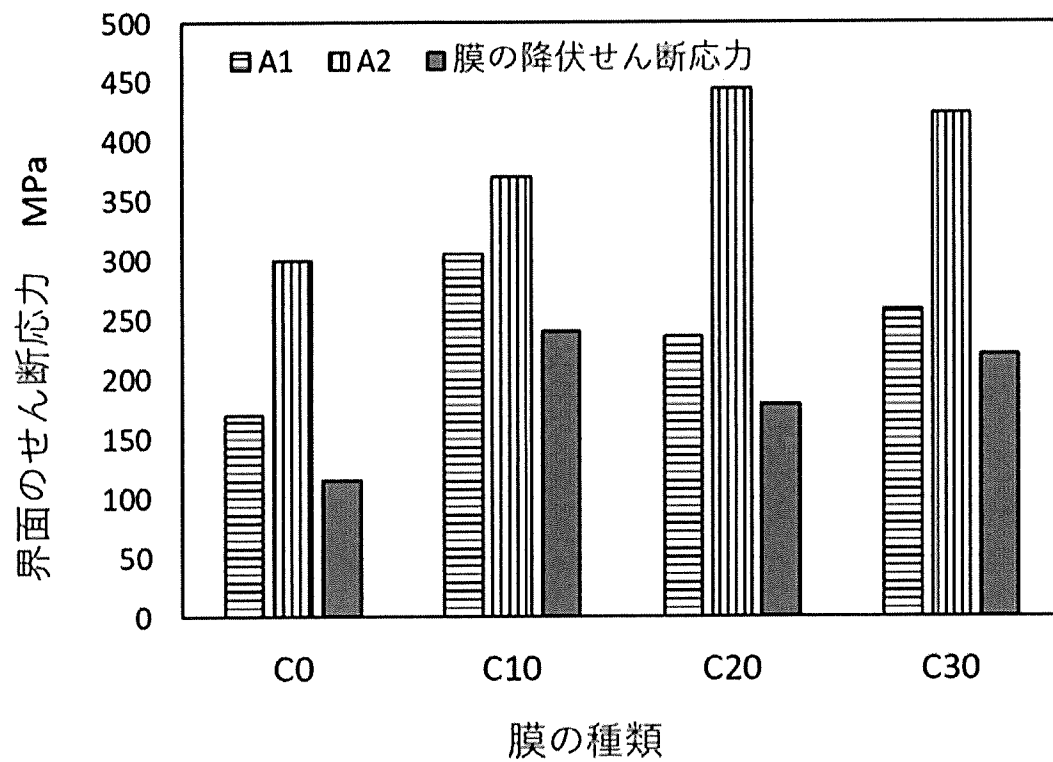
 研削痕に平行方向  
 研削痕に垂直方向  
 ※ 設定最大荷重 (78.4N) 以上



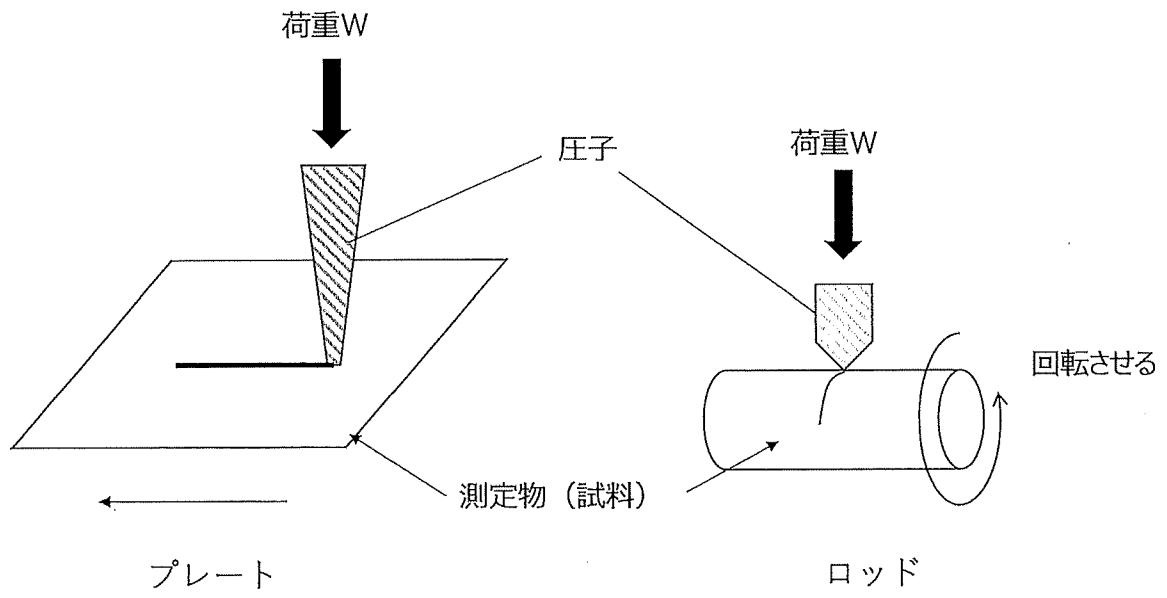
[図17]



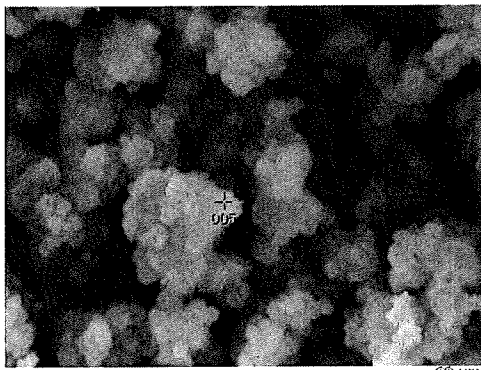
[図18]



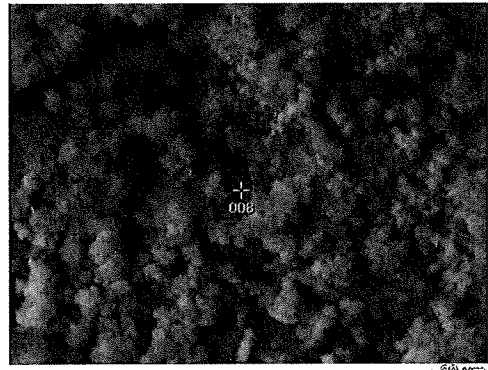
[図19]



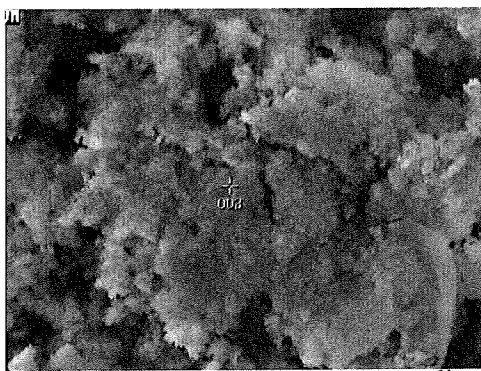
[図20]



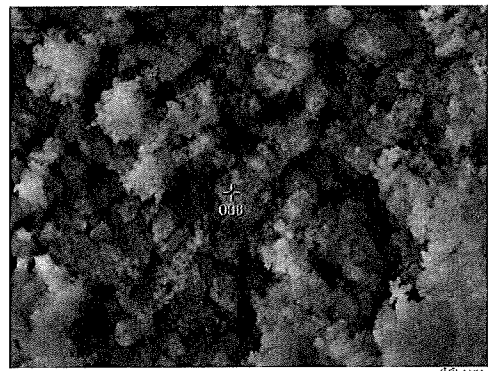
A1-C0



A1-C10

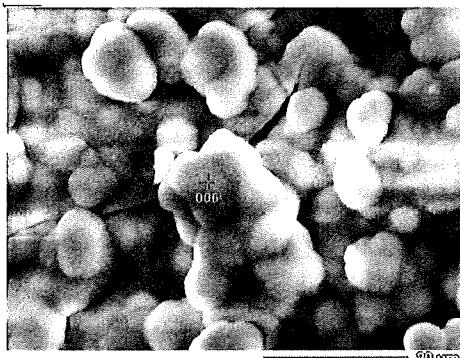


A1-C20

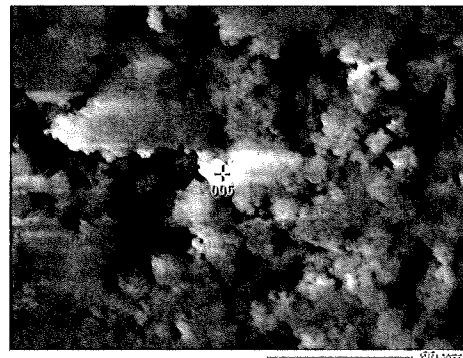


A1-C30

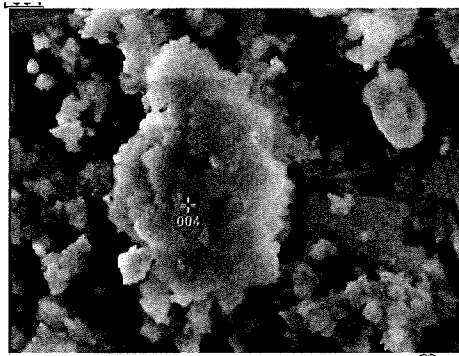
[図21]



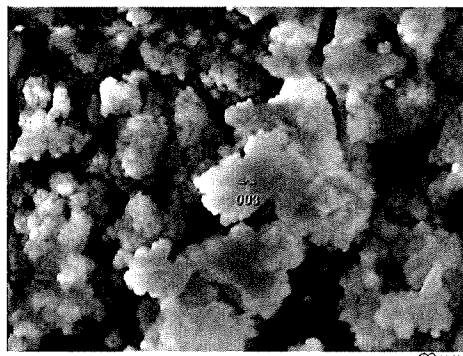
A2-C0



A2-C10



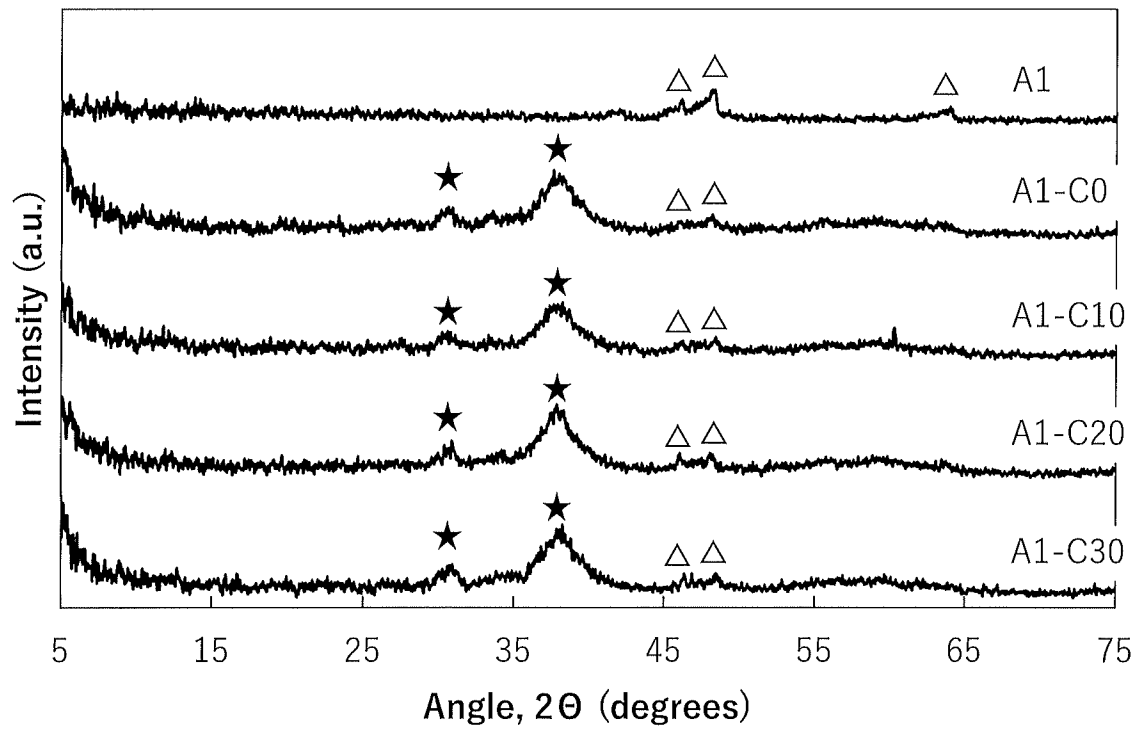
A2-C20



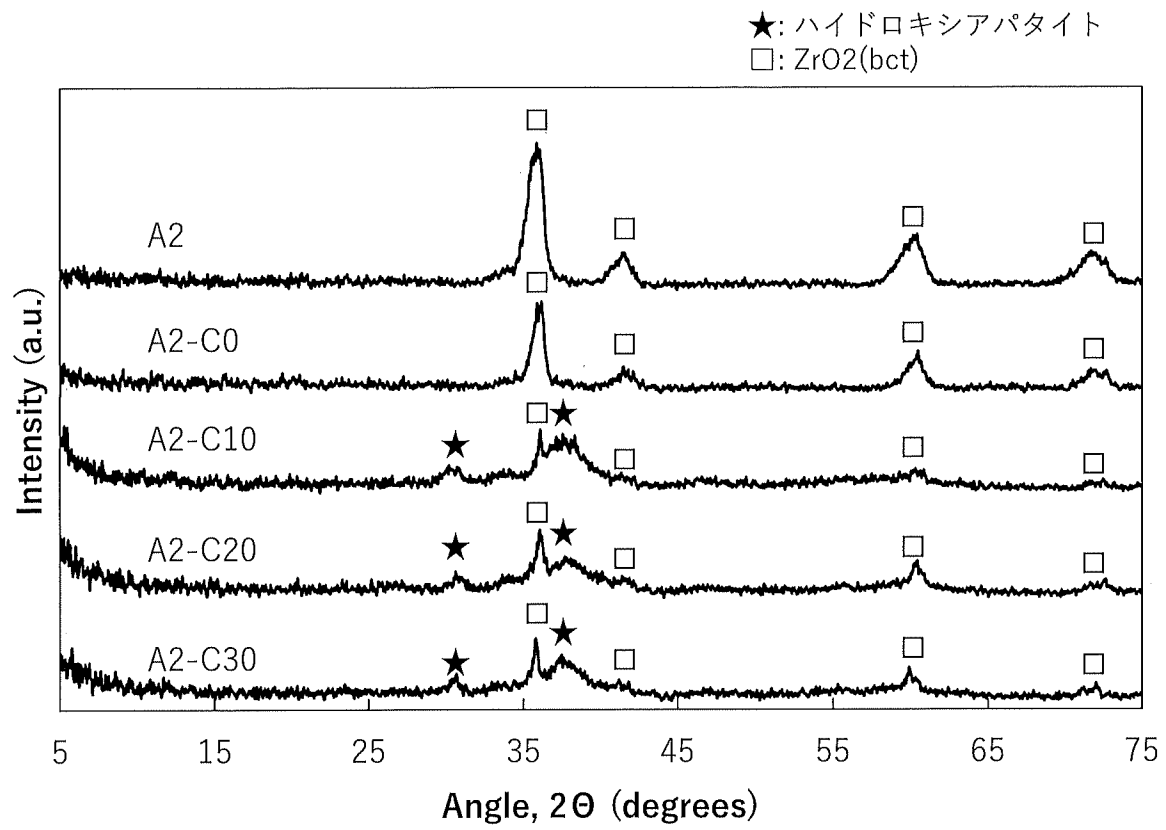
A2-C30

[図22]

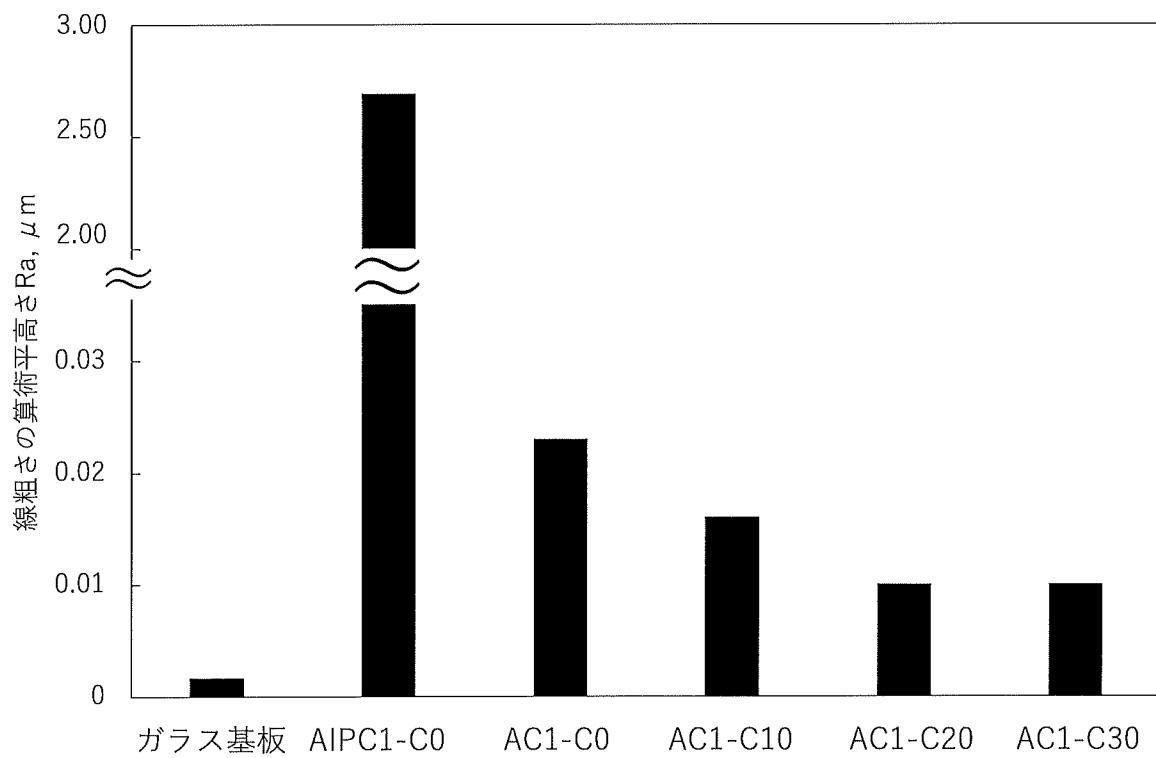
★: ハイドロキシアパタイト  
 △: Ti(hcp)



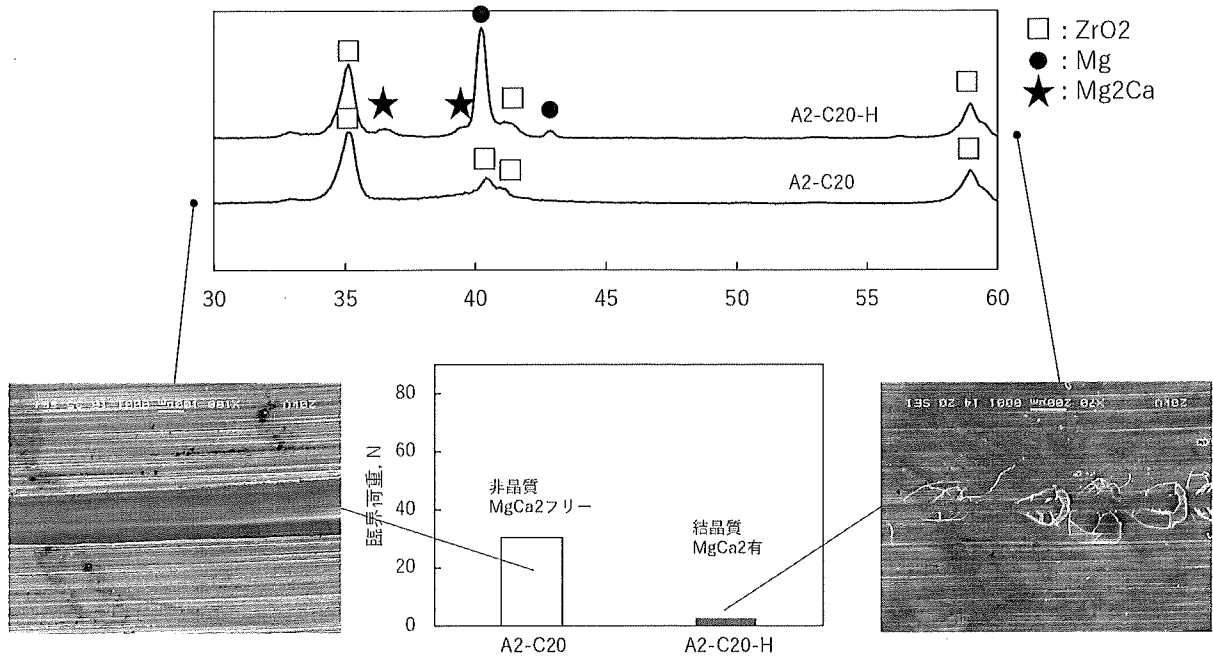
[図23]



[図24]



[図25]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/040544

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61L 27/04</b>(2006.01)i; <b>A61L 31/02</b>(2006.01)i; <b>A61K 6/58</b>(2020.01)i; <b>A61K 6/70</b>(2020.01)i; <b>A61C 8/00</b>(2006.01)i;  <b>A61L 27/06</b>(2006.01)i; <b>A61L 27/38</b>(2006.01)i; <b>A61L 27/40</b>(2006.01)i; <b>A61L 27/50</b>(2006.01)i  FI: A61L27/04; A61L31/02; A61K6/58; A61K6/70; A61C8/00 Z; A61L27/38 111; A61L27/06; A61L27/40; A61L27/50</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L27/04; A61L31/02; A61K6/58; A61K6/70; A61C8/00; A61L27/06; A61L27/38; A61L27/40; A61L27/50		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IBASCO, Suzette et al. Magnesium-sputtered titanium for the formation of bioactive coatings. Acta Biomater. 2009, vol. 5, pages 2338-2347 title, abstract, figures, tables	1-19
Y		1-10, 12-19
A	鮎川保則 ほか, 口腔インプラントの表面改質の現在と未来, 表面技術, 2016, vol. 67, no. 6, pages 297-301, (AYUKAWA, Yasunori et al. State-of-the-art of the Surface Modification of Oral Implants. The journal of the Surface Finishing Society of Japan.) 5. Implant surface topography	1-19
A	堀内克啓, インプラントカラー部の形状・性状とインプラント周囲炎との関連, 日本口腔インプラント学会誌, 2016, vol. 29, no. 4, pages 208-218, (HORIUCHI, Katsuhiko. Relation between the Shape/Surface of the Implant Collar and Peri-Implantitis. Journal of Japanese Society of Oral Implantology.) page 212, Implant surface topography of 4 major implant manufacturers	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>23 December 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>11 January 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.



<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61L 27/04(2006.01)i; A61L 31/02(2006.01)i; A61K 6/58(2020.01)i; A61K 6/70(2020.01)i;                  A61C 8/00(2006.01)i; A61L 27/06(2006.01)i; A61L 27/38(2006.01)i; A61L 27/40(2006.01)i;                  A61L 27/50(2006.01)i                  FI: A61L27/04; A61L31/02; A61K6/58; A61K6/70; A61C8/00 Z; A61L27/38 111; A61L27/06; A61L27/40;                  A61L27/50</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61L27/04; A61L31/02; A61K6/58; A61K6/70; A61C8/00; A61L27/06; A61L27/38; A61L27/40; A61L27/50</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年										
日本国実用新案公報	1922-1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971-2021年																			
日本国実用新案登録公報	1996-2021年																			
日本国登録実用新案公報	1994-2021年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>IBASCO, Suzette et al., Magnesium-sputtered titanium for the formation of bioactive coatings, Acta Biomater., 2009, Vol.5, pp.2338-2347                      標題、要約、各図、各表</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-10, 12-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>鮎川 保則ほか, 口腔インプラントの表面改質の現在と未来, 表面技術, 2016, Vol.67 No.6, pp.297-301                      「5. インプラントの表面形状」</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>堀内 克啓, インプラントカラー部の形状・性状とインプラント周囲炎との関連, 日本口腔インプラント学会誌, 2016, 第29巻 第4号, pp.208-218                      第212頁「4大インプラントメーカーのインプラント表面形状」</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HARRISON, Richard et al., Corrosion of magnesium and magnesium-calcium alloy in biologically-simulated environment, Prog. Nat. Sci. Mater. Int., 2014, Vol.24, pp.539-546                      標題、要約、第540頁「2.1. Mg sample preparation」</td> <td>1-10, 12-19</td> </tr> </tbody> </table> <p><input 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。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー                  “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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抵触するものではなく、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                  “&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>			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	IBASCO, Suzette et al., Magnesium-sputtered titanium for the formation of bioactive coatings, Acta Biomater., 2009, Vol.5, pp.2338-2347 標題、要約、各図、各表	1-19	Y		1-10, 12-19	A	鮎川 保則ほか, 口腔インプラントの表面改質の現在と未来, 表面技術, 2016, Vol.67 No.6, pp.297-301 「5. インプラントの表面形状」	1-19	A	堀内 克啓, インプラントカラー部の形状・性状とインプラント周囲炎との関連, 日本口腔インプラント学会誌, 2016, 第29巻 第4号, pp.208-218 第212頁「4大インプラントメーカーのインプラント表面形状」	1-19	Y	HARRISON, Richard et al., Corrosion of magnesium and magnesium-calcium alloy in biologically-simulated environment, Prog. Nat. Sci. Mater. Int., 2014, Vol.24, pp.539-546 標題、要約、第540頁「2.1. Mg sample preparation」	1-10, 12-19
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	IBASCO, Suzette et al., Magnesium-sputtered titanium for the formation of bioactive coatings, Acta Biomater., 2009, Vol.5, pp.2338-2347 標題、要約、各図、各表	1-19																		
Y		1-10, 12-19																		
A	鮎川 保則ほか, 口腔インプラントの表面改質の現在と未来, 表面技術, 2016, Vol.67 No.6, pp.297-301 「5. インプラントの表面形状」	1-19																		
A	堀内 克啓, インプラントカラー部の形状・性状とインプラント周囲炎との関連, 日本口腔インプラント学会誌, 2016, 第29巻 第4号, pp.208-218 第212頁「4大インプラントメーカーのインプラント表面形状」	1-19																		
Y	HARRISON, Richard et al., Corrosion of magnesium and magnesium-calcium alloy in biologically-simulated environment, Prog. Nat. Sci. Mater. Int., 2014, Vol.24, pp.539-546 標題、要約、第540頁「2.1. Mg sample preparation」	1-10, 12-19																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>23.12.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>11.01.2022</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)                  〒100-8915                  日本国                  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>鈴木 理文 4C 4431</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																			