

(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
2018年12月6日(06.12.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/220848 A1

(51) 国際特許分類:

A61L 27/32 (2006.01) A61L 27/40 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/020688

(22) 国際出願日: 2017年6月2日(02.06.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1928507 東京都八王子市石川町2951番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 林 真生 (HAYASHI Masaki); 〒1928507 東京都八王子市石川町2951番地 オリンパス株式会社内 Tokyo (JP). 本田 淳 (HONDA

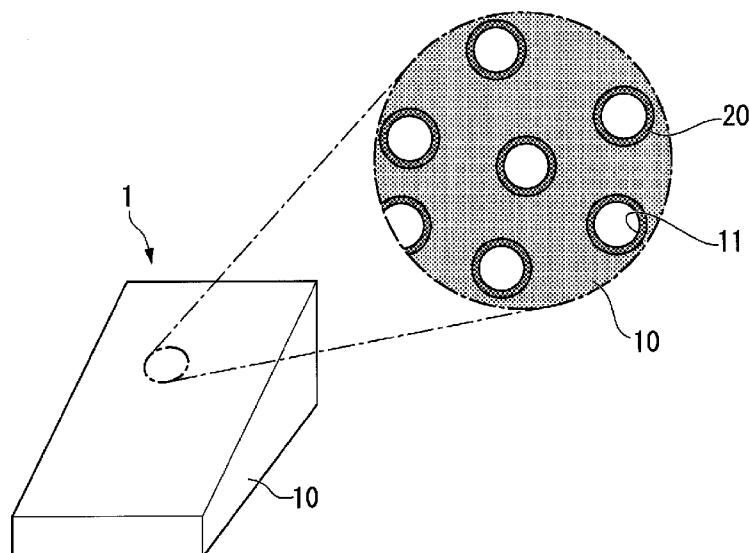
Jun); 〒1928507 東京都八王子市石川町2951番地 オリンパス株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 棚井 澄雄, 外 (TANAI Sumio et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, 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, SM,

(54) Title: BONE SUBSTITUTE AND METHOD FOR PRODUCING BONE SUBSTITUTE

(54) 発明の名称: 骨補填材及び骨補填材の製造方法



(57) Abstract: This bone substitute is provided with a calcium phosphate-type porous ceramic body having spherical voids and with a bioactive glass layer that comprises a bioactive glass, coats the inner surface of the voids, and has a thickness of less than 50 μm .

(57) 要約: この骨補填材は、球状の空孔を有するリン酸カルシウム系セラミックス多孔体と、生体活性ガラスからなり、前記空孔の内面を覆う厚さ50 μm 未満の生体活性ガラス層と、を備える。

[続葉有]

WO 2018/220848 A1



ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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))

明 細 書

発明の名称： 骨補填材及び骨補填材の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、骨補填材及び骨補填材の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 医療の分野において、良性骨腫瘍の摘出や骨折等の外傷により生じた骨欠損部、及び、脊椎手術や人工関節手術で生じた骨欠損部に骨補填材を補填し、骨を再生させて骨欠損部を修復する治療が行われている。この他、下肢の内反変形がある場合に脛骨に一部切除あるいは切り込みを入れ、切除あるいは切り込み部分に骨補填材を装填して矯正する高位脛骨骨切り術（High Tibial Osteotomy：HTO）が行われている。このような治療に用いられる骨補填材としては、ハイドロキシアパタイト（HAP）やリン酸カルシウム（TCP）が知られている。

[0003] 骨補填材としては、体内への異物の残存を防ぐ目的で、例えば、 β 型リン酸三カルシウム（ β -TCP）のようなリン酸カルシウム多孔体が使用されている。 β -TCPを骨欠損部に接触させておくと、破骨細胞が β -TCPを吸収し、骨芽細胞が新しい骨を形成する。すなわち、骨欠損部に補填された骨補填材は、経時的に新生骨に置換される。

[0004] 骨補填材を用いた治療において、骨補填材が新生骨に置換されるまでの期間の短期化が望まれている。骨補填材が新生骨に置換される期間を短期化する方法として、骨細胞とリン酸カルシウム多孔体との接触面積を増やして骨細胞による吸収性を向上させる方法がある。このためには、リン酸カルシウム多孔体の空孔率を増大させて骨細胞による吸収性を向上させ、且つ、リン酸カルシウム多孔体の空孔は、栄養分の補給及び老廃物の排出等を円滑に進めるために十分な大きさを確保する必要がある。しかし、リン酸カルシウム多孔体は、大径の空孔で空孔率を増大させると、耐荷重強度が低下する。骨補填材は、骨欠損部への装填時に圧迫されることがある。また、骨補填材が

移植された後、骨補填材には、患者の運動に伴い移植部位近傍の骨から負荷が掛かる。移植後の骨補填材の圧縮強度が低いと、患者は、新生骨が形成されるまで骨補填材移植部位の運動が制限され、負担を強いられる。そのため、骨補填材には、移植時の圧迫や、移植後に新生骨が形成されるまでの間、圧迫に耐え得る強度が必要とされている。そこで、例えば、特許文献1の骨補填材では、セラミックス多孔体の空孔内面に生体活性ガラスを付着させている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：日本国特開2006-68249号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1の骨補填材では、セラミックス多孔体の気孔内面に付着した生体活性ガラスが強度部材として機能し、セラミックス多孔体の圧縮強度を向上させている。しかし、気孔内面への生体活性ガラスのコーティングが不十分であり、骨補填材の圧縮強度の更なる向上が望まれていた。

[0007] 本発明は上記事情に鑑みて成されたものであり、移植時の圧迫や、移植後に新生骨が形成されるまでの間の圧迫に耐え得る強度を備え、効率よく新生骨に置換可能な骨補填材及び骨補填材の製造方法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

[0008] 本発明の第一の態様に係る骨補填材は、球状の空孔を有するリン酸カルシウム系セラミックス多孔体と、生体活性ガラスからなり、前記空孔の内面を覆う厚さ50 μ m未満の生体活性ガラス層と、を備える。

[0009] 本発明の第二の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、前記生体活性ガラス層の厚さは10 μ m以上20 μ m以下であってもよい。

[0010] 本発明の第三の態様は、第一または第二の態様に係る骨補填材において、

前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体は、前記空孔の内面以外の部分における生体活性ガラスの含有率が、骨補填材の質量を100としたときに5質量%未満であってもよい。

[0011] 本発明の第四の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の前記空孔の平均径が150 μm 以上であってもよい。

[0012] 本発明の第五の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の前記空孔の平均径が200 μm 以上500 μm 以下であってもよい。

[0013] 本発明の第六の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の空孔率が65%以上90%未満であってもよい。

[0014] 本発明の第七の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、前記生体活性ガラスは、二酸化ケイ素、酸化カルシウム、酸化ナトリウム、及び五酸化二リンを含み、前記生体活性ガラスの組成比は、二酸化ケイ素が45重量%、酸化カルシウムが24.5重量%、酸化ナトリウムが24.5重量%、五酸化二リンが6.0重量%であってもよい。

[0015] 本発明の第八の態様は、第一の態様に係る骨補填材において、二以上の前記空孔が連通し、前記空孔同士の連通部分の開口寸法が50 μm 以上の連通孔を備えてもよい。

[0016] 本発明の第九の態様に係る骨補填材の製造方法は、上記骨補填材を製造する方法であって、造孔用のコア粒子の表面に前記生体活性ガラスの微粉末をコーティングして造孔用粒子を得る工程と、前記造孔用粒子を焼成して前記コア粒子を除去し、前記生体活性ガラスの中空粒子を得る工程と、前記中空粒子とリン酸カルシウム系セラミックスの粉末とを含むスラリーからバルク体を成型するステップと、前記バルク体を焼成して骨補填材を得るステップと、を含むことを特徴とする。

[0017] 本発明の第十の態様に係る骨補填材の製造方法は、上記骨補填材の製造方

法であって、造孔用のコア粒子の表面に前記生体活性ガラスの微粉末をコーティングして造孔用粒子を得る工程と、前記造孔用粒子とリン酸カルシウム系セラミックスの粉末とを含むスラリーからバルク体を成型するステップと、前記バルク体を焼成して前記コア粒子を除去して骨補填材を得るステップと、を含むことを特徴とする。

[0018] 本発明の第十一の態様は、第九または第十の態様に係る骨補填材の製造方法では、前記コア粒子は、球状であってもよい。

[0019] 本発明の第十二の態様は、第九または第十の態様に係る骨補填材の製造方法では前記コア粒子はポリマーからなるものであってもよい。

発明の効果

[0020] 本発明の骨補填材及び骨補填材の製造方法によれば、移植時の圧迫や、移植後に新生骨が形成されるまでの間の圧迫に耐え得る強度を備え、効率よく新生骨に置換可能な骨補填材を提供できる。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]本発明の一実施形態に係る骨補填材を示す模式図である。

[図2]本発明の一実施形態に係る骨補填材の空孔の連通部分を示す模式図である。

[図3]本発明の一実施形態に係る骨補填材の製造方法を示すフローチャートである。

[図4]本発明の一実施形態に係る骨補填材の製造方法を示す模式図である。

[図5]本発明の一実施形態に係る骨補填材の製造方法の変形例を示すフローチャートである。

[図6]実施例の骨補填材のSEM画像である。

[図7]実施例の骨補填材のSEM-EDX解析画像である。

[図8A]実施例の骨補填材をウサギ血液に浸漬する試験時の写真である。

[図8B]実施例の骨補填材をウサギ血液に浸漬する試験時の写真である。

[図8C]実施例の骨補填材をウサギ血液に浸漬する試験時の写真である。

[図8D]実施例の骨補填材をウサギ血液に浸漬する試験時の写真である。

[図9]比較例の骨補填材のSEM画像である。

[図10]比較例の骨補填材のSEM-EDX解析画像である。

発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明の一実施形態について、図面を参照して説明する。

図1は、本実施形態に係る骨補填材1の模式図である。本実施形態に係る骨補填材1は、リン酸カルシウム系セラミックス多孔体10と、生体活性ガラス層20とを備える。

[0023] リン酸カルシウム系セラミックス多孔体は、リン酸カルシウム系セラミックスからなり、略球形の空孔11が複数形成された多孔質体である。リン酸カルシウム系セラミックス多孔体は、骨補填材1の基材となる。以下、リン酸カルシウム系セラミックス多孔体を「基材」と記載する。

[0024] 基材10を構成する原料は、リン酸カルシウム化合物を主成分として含む。リン酸カルシウム化合物は、 β 型リン酸三カルシウム(β -TCP)、 α 型リン酸三カルシウム(α -TCP)、ハイドロキシアパタイト(HAP)、カルシウム欠損型ハイドロキシアパタイト、フルオロアパタイト、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム(OCP)、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム無水和物、リン酸水素カルシウム二水和物、リン酸四カルシウム(TTCP)、二リン酸カルシウム、メタリン酸カルシウム、及び炭酸基置換型ハイドロキシアパタイト(CHA)のうちのいずれかであることが好ましい。本実施形態では、 β -TCPを用いる。

[0025] 基材10は、空孔11の平均径が $150\mu\text{m}$ 以上である。空孔11の平均径は、後述する生体活性ガラス層を除いた部分の直径の平均値である。空孔11の平均径が $150\mu\text{m}$ 以上であると、骨芽細胞の侵入性を高めることができる。

[0026] さらに、複数の空孔11間が連通する連通孔が形成されていると骨芽細胞が基材10の深部まで侵入し易く、新生骨への置換速度を向上させることができる。このとき、複数の空孔11同士の連通部分の開口寸法 L_1 (図2参照)が $50\mu\text{m}$ 未満であると、骨芽細胞の円滑な流通が望めない。そのため

、複数の空孔 1 1 同士の連通部分の開口寸法 L 1 は $50\ \mu\text{m}$ 以上が好ましい。空孔 1 1 の平均径が $150\ \mu\text{m}$ 未満であると、複数の空孔 1 1 同士の連通部分の開口寸法 L 1 を $50\ \mu\text{m}$ 以上にすることが困難となる。なお、複数の空孔 1 1 同士の連通部分の開口寸法 L 1 は SEM 画像解析により測定できる。

[0027] 空孔 1 1 の平均径の上限は特に限定されず、骨補填材 1 の大きさにより適宜設定し得る。例えば、骨補填材 1 の寸法が大きい場合は、空孔 1 1 の平均径が $10\ \text{mm}$ 程度であってもよい。

[0028] 空孔 1 1 の平均径は $200\ \mu\text{m}$ 以上 $500\ \mu\text{m}$ の範囲としてもよい。空孔 1 1 の平均径が上記範囲内であると、骨補填材 1 内における骨芽細胞の流通が促進され、骨補填材 1 が新生骨に置換され易く、HTO の治療期間を短縮させることができる。

[0029] 空孔 1 1 の平均径について述べたが、本実施形態に係る骨補填材 1 は、各空孔 1 1 の空孔径のばらつきが少ない点も特徴の一つである。骨補填材 1 は、空孔 1 1 の空孔径のばらつきが小さく、均質な大きさの空孔 1 1 を備え、その空孔 1 1 に生体活性ガラス層が形成されているので、骨補填材 1 は空孔率と耐荷重性を高い水準で維持できる。

[0030] 基材 10 の空孔率は 65% 以上 90% 未満であると、骨補填材 1 内の骨芽細胞の流通量と、耐圧縮強度とを両立できるため好ましい。基材 10 の空孔率が 90% 以上であると、骨補填材 1 の耐荷重性が低く、装填時及び使用時の圧迫に耐え難くなる。基材 10 の空孔率が 65% 未満であると、使用時に基材 10 への骨芽細胞の侵入量が低下し、新生骨への置換速度が低下するため好ましくない。

[0031] 生体活性ガラス層は、空孔 1 1 の内面の略全域を覆う層である。

生体活性ガラスは、アモルファス構造を有し、ケイ素、カルシウム、ナトリウム、リン、及び酸素のみで構成されている。本実施形態では、生体活性ガラス層は、二酸化ケイ素、酸化カルシウム、酸化ナトリウム、及び五酸化ニリンを主成分とする生体活性ガラスからなる。生体活性ガラスの組成比は

、二酸化ケイ素が45重量%、酸化カルシウムが24.5重量%、酸化ナトリウムが24.5重量%、五酸化二リンが6.0重量%のいわゆる45S5ガラスである。

[0032] 空孔11の内面は、生体活性ガラスからなる厚さ50 μ m未満の生体活性ガラス層で覆われている。生体活性ガラス層は、厚さが50 μ m未満であることにより、基材10の耐圧縮強度を高め、且つ、基材10への骨芽細胞の侵入性能を高めることができる。なお、生体活性ガラス層は、骨補填材1の耐圧縮強度を高める目的においては、空孔11の内面全域を覆っていればよく、厚さの下限は特に限定されない。生体活性ガラス層の厚さは、10 μ m以上20 μ m以下であってもよい。生体活性ガラス層の厚さを10 μ m以上20 μ m以下とすることにより、骨補填材1の耐圧縮強度を十分に備え、且つ製造効率を高めることができる。

[0033] 空孔11の平均径は、SEM画像上で空孔を計測して算出できる。また、生体活性ガラス層の厚さはSEM-EDX画像の解析結果から測定できる。

基材10の空孔率は、骨補填材1の単位体積あたりの β -TCPおよび生体活性ガラスの量を測定して算出することができる。

[0034] (骨補填材の製造方法)

次に、本実施形態に係る骨補填材1の製造方法について説明する。

図3に本実施形態に係る骨補填材1の製造方法のフローチャートを示す。図4に本実施形態に係る骨補填材の製造方法の模式図を示す。図3及び図4に示すように、骨補填材1の製造方法では、まず、造孔用のコア粒子30の表面に生体活性ガラスの微粉末をコーティングしてガラス被覆層31を形成し、造孔用粒子40を得る(ステップS1)。

[0035] コア粒子30は、ポリマー樹脂からなるビーズを用いる。ポリマー樹脂は造形性が高いため、真球に近い形状のコア粒子30が用意できる。また、ポリマー樹脂からなるビーズを用いると、粒子形状や粒径のバラツキが少ない均質なコア粒子30を用意できる。

[0036] コア粒子30を構成するポリマー樹脂としては、例えば、メタクリル酸メ

チル、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、ポリアクリル酸エステル、ポリスチレン等が好適である。これらの樹脂からなるコア粒子30を用いると、焼成により生体活性ガラスからなるガラス被覆層31が焼結され、且つ、ガラス被覆層31の内側のコア粒子30を焼失（除去）させることができる。

[0037] コア粒子30は、平均粒子径が150 μ m以上500 μ m以下の球状粒子を用いる。コア粒子30は、基材10の空孔11の直径に応じて適宜選択できる。

[0038] また、二以上の空孔11が連通する連通孔を意図的に形成するために、コア粒子30として、分散粒子に加えて凝集粒子を加え、凝集粒子の外表面に生体活性ガラスをコーティングしてガラス被覆層31を形成してもよい。

[0039] 生体活性ガラス粉末は、平均粒子径が10 μ m未満の粉末を用いる。ガラス粉末は上述の45S5ガラスである。平均粒子径が10 μ m未満の生体活性ガラス粉末を用いると、コア粒子の表面に生体活性ガラス粉末を均一にコーティングすることができる。

[0040] ステップS1では、コア粒子30の表面に生体活性ガラス粉末を吹き付けることにより、コア粒子の表面にガラス被覆層31を形成する。コア粒子への生体活性ガラス粉末のコーティング方法は、例えば、転道流動コーティング装置を使用し、容器中で造孔用粒子を気流によって攪拌しながら、生体活性ガラス粉末を含むガラススラリーを容器内に噴霧することによって行われる。ガラススラリーは、生体活性ガラス粉末を水、メチルアルコールまたはエチルアルコール等の媒体内に分散させて調製する。ガラススラリーには、結合剤（バインダ）を含んでいてもよい。転道流動コーティング装置を使用することにより、コア粒子30同士の凝集を防止しながら、各コア粒子30の表面に均一にガラス被覆層31を形成することができる。また、ガラススラリーにおける生体活性ガラスの濃度は、例えば、10%未満であると、コア粒子30同士が凝集することを防ぎ、且つ、コア粒子30の表面に均一にガラス被覆層31を形成することができる。

[0041] ガラス被覆層 31 の厚さは、コア粒子 30 へのガラススラリーの吹付量に応じて調整できる。ガラス被覆層 31 の厚さが $50\ \mu\text{m}$ 以上となると、 β -TCP 粉と共に焼成される際に、後述する中空粒子 50 同士が結合し難い。その結果、空孔 11 同士が連通し難くなる。また、ガラス被覆層 31 の厚さが $50\ \mu\text{m}$ 以上となると、 β -TCP 粉と共に焼成される際に、 β -TCP 粉同士の焼結が阻害されて基材 10 の強度が低下する。ガラス被覆層 31 は $20\ \mu\text{m}$ 以下であってもよい。

[0042] ガラス被覆層 31 は最終的に生体活性ガラス層 20 となる。生体活性ガラス層 20 は、上述の通り、骨補填材 1 の強度を高める目的においては、空孔 11 の内面全域を覆っていればよく、厚さの下限は特に限定されない。しかし、製造過程においては、ガラス被覆層 31 の厚さが薄すぎると、中空粒子を作製した段階において、中空粒子 50 が破損し易くなる。したがって、製造上の観点では、ガラス被覆層 31 の厚さは $10\ \mu\text{m}$ 以上であればよい。以上より、ガラス被覆層 31 の厚さは $50\ \mu\text{m}$ 未満が好ましく、さらに、 $10\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であると、中空粒子 50 の強度を保持しつつ、中空粒子 50 の製造効率を高めることができるので好ましい。

[0043] ガラス被覆層 31 の厚さは、生体活性ガラス層 20 の厚さと略等しい。最終生成物である骨補填材 1 において、生体活性ガラス層 20 の厚さは $50\ \mu\text{m}$ 未満が好ましく、より好ましくは、 $10\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下である。したがって、造孔用粒子 40 のガラス被覆層 31 の厚さは、 $50\ \mu\text{m}$ 以下とすることが好ましい。ガラス被覆層 31 の厚さが $50\ \mu\text{m}$ よりも厚いと、空孔 11 同士が連通する連通孔が形成され難くなり、また、後述する焼結時の基材 10 の β -TCP 粉同士の結合を阻害するため、基材 10 の強度が低下する。一方、ガラス被覆層 31 は薄すぎると次の工程で中空粒子 50 作製後、混合スラリー作成時等に中空粒子 50 が破損し易いため好ましくない。これらの点を考慮すると、ガラス被覆層 31 の厚さは、 $10\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下がより好ましい。

[0044] 次に、造孔用粒子 40 を焼成して中空粒子 50 を得る（ステップ S2）。

造孔用粒子40は、後述する焼結体を作製する工程（ステップS6）時の焼成温度よりも低く、且つ、コア粒子30を構成するポリマー樹脂が燃焼して焼失する温度で加熱する。この結果、ガラス被覆層31が焼結し、生体活性ガラスからなる中空粒子50が得られる。中空粒子50は、次の工程における混合スラリー内でも中空形状が維持される程度の強度を有する。

[0045] 次に、中空粒子50及び β -TCP粉を含む混合スラリー60を生成する（ステップS3）。具体的には、中空粒子50及び β -TCP粉を水またはアルコールからなる媒体内に分散させて混合スラリー60を生成する。媒体として水またはアルコールを用いることにより、混合スラリー60の流動性が高く、且つ、後の焼結体を作製する工程（ステップS6）時の焼成により蒸発させることが容易となる。また、焼成時に残留物が残っていたとしても生体に無害であり、骨補填材1として好適である。

[0046] 中空粒子50は、骨補填材1の空孔率を規定するので、混合スラリー60内において、 β -TCP粉と中空粒子50との配合比は、空孔率により設定される。例えば、混合スラリー60内における β -TCP粉の濃度が40～60質量%、中空粒子50の濃度が5～20質量%であると好ましい。

[0047] 次に、混合スラリー60を型枠に入れる（ステップS4）。型枠内では、混合スラリー60内に中空粒子50が分散した状態となる。型枠に入れられた混合スラリー60を乾燥させる（ステップS5）。乾燥により混合スラリー60内の媒体が蒸発し、凝集した β -TCP粉内に中空粒子50が分散した状態のバルク体70を成型した。

[0048] 得られたバルク体70を加熱炉に入れて高温加熱し焼成する（ステップS6）。加熱により、バルク体70の β -TCP粉を焼結させて得られた焼結体が骨補填材1となる。得られた焼結体には、 β -TCP粉及び中空粒子50の生体活性ガラスが焼結し、中空粒子50の中空部32に起因して多数の空孔が形成される。つまり、混合スラリー60内では、 β -TCP粉内に中空粒子50が分散しており、中空粒子50内は空孔となっているが、ステップS6の加熱により、中空粒子50の生体活性ガラスと β -TCP粉とが焼

結し、中空粒子50の中空部32が骨補填材1の空孔11となる。したがって、空孔11の空孔径は、コア粒子30の直径と略等しい大きさとなる。空孔11では、 β -TCPと中空粒子50の生体活性ガラスとが密着し、空孔11の内表面には生体活性ガラス層20が形成される。

[0049] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、基材10に球状の空孔11を多数有するので、基材10の空孔率が高くて骨補填材1に必要な強度を保持できる。したがって、骨補填材1は、空孔率が高い基材10により、新生骨への置換を促進させながら、十分な耐圧縮強度を有することができる。

[0050] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、球状の空孔11の内面が厚さ50 μ m未満の生体活性ガラス層20で覆われているので、生体活性ガラス層20が強度部材として機能し、基材10の圧縮強度を向上させることができる。

[0051] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、生体活性ガラス層20の厚さが10 μ m以上20 μ m以下であるので、上記強度部材として十分な機能を発揮しつつ、空孔11の空孔率を低下させずに骨芽細胞の侵入性を保持できる。

[0052] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、空孔11の内面以外の部分における生体活性ガラスの含有率が、骨補填材1の質量を100としたときに5質量%未満である。すなわち、強度部材である生体活性ガラスを空孔表面に偏在させることができ、骨補填材1の圧縮強度を高い水準で保持できる。空孔11の内面以外の部分における生体活性ガラスの含有率が3質量%未満であると、骨補填材1の圧縮強度をより高い水準で保持できる。

[0053] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、基材10の空孔11の平均径が150 μ m以上であるので、骨芽細胞の流通路を確保できる。また、空孔11同士の連通部分の開口寸法L1を50 μ m以上にすることができるので、骨補填材1の深部まで骨芽細胞を侵入させることができ、新生骨への置換を促進させることができる。

[0054] 本実施形態に係る骨補填材1によれば、空孔11同士が連通する連通孔を複数備えるので、骨芽細胞を骨補填材1の深部まで円滑に侵入させることが

できる。したがって、骨補填材 1 が新生骨に置換される期間を短縮できる。

[0055] 本実施形態に係る骨補填材 1 によれば、空孔 11 の内面全域が、厚さ 50 μm 未満の生体活性ガラス層 20 で覆われているため、基材 10 の耐圧縮強度を高い水準で維持できる。

[0056] 本実施形態に係る骨補填材の製造方法によれば、コア粒子にガラス被覆層 31 を形成した造孔用粒子を作製し、その後、コア粒子 30 を焼失させた中空粒子 50 を混合スラリー内に入れ、乾燥、焼成するので、空孔 11 の内面全域が生体活性ガラスで覆われた骨補填材を製造することができる。また、中空粒子 50 の生体活性ガラスと β -TCP 粉とが焼結するので、空孔 11 に生体活性ガラス層 20 が確実に形成される。さらに粒子形状及び粒子径が均質なコア粒子 30 を用いて造孔用粒子 40 を作製するので、空孔 11 を任意の形状及び空孔径にすることができる。また、骨補填材 1 の空孔率の調整が容易である。

[0057] 本実施形態の骨補填材の製造方法は上記方法に限定されない。図 5 に骨補填材 1 の製造方法の変形例のフローチャートを示す。上記実施形態では、中空粒子を作製するステップ S2 を省略する例である。

[0058] まず、上記実施形態と同様の方法で造孔用粒子 40 を作製する（ステップ S1）。次に、造孔用粒子 40 及び β -TCP 粉を含む混合スラリーを生成する（ステップ S30）。具体的には、造孔用粒子 40 及び β -TCP 粉を水またはアルコールからなる媒体内に分散させて混合スラリーを生成する。媒体については、上記実施形態と同様の媒体を用いることができる。

[0059] 次の混合スラリーを型枠に入れる工程（ステップ S4）及び型枠に入れられた混合スラリーを乾燥させる工程（ステップ S5）は、上記変形例と同様である。

[0060] 次に、成型後のバルク体 70 を加熱炉に入れて高温加熱し焼成する（ステップ S6）。本変形例では、加熱により、造孔用粒子 40 のコア粒子 30 を燃焼させて焼失させ、これと同時に、 β -TCP 粉を焼結させる。そのため、本変形例の場合、ステップ S6 における焼成条件が上記実施形態と異なる

。本変形例では、最初にコア粒子 30 が燃焼する温度で加熱する。その後、加熱を継続し、 β -TCP 及び生体活性ガラスを焼結させ、得られた焼結体が骨補填材 1 となる。得られた焼結体には、 β -TCP 及び造孔用粒子 40 の生体活性ガラスが焼結し、且つ、コア粒子 30 が除去されて多数の空孔 11 が形成される。空孔径は、コア粒子 30 の直径と略等しい大きさとなる。空孔 11 では、 β -TCP と生体活性ガラスとが密着し、空孔 11 の内表面には生体活性ガラス層 20 が形成される。

[0061] 本変形例の骨補填材の製造方法でも、上記実施形態と同様に、空孔 11 の内面全域が生体活性ガラスで覆われた骨補填材を製造することができる。また、中空粒子 50 の生体活性ガラスと β -TCP 粉とが焼結するので、空孔 11 に生体活性ガラス層 20 が確実に形成される。さらに粒子形状及び粒子径が均質なコア粒子 30 を用いて造孔用粒子を作製するので、空孔 11 を任意の形状及び空孔径にすることができる。また、骨補填材 1 の空孔率の調整が容易である。

[0062] 以上、本発明の一実施形態について説明したが、本発明の技術範囲は上記実施形態に限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、各構成要素に種々の変更を加えたり、削除したり、各実施形態の構成要素を組み合わせたりすることが可能である。

[0063] 本実施形態の基材 10 の形状は、上述した楔形状を有する例に限定されず、補填される骨欠損部の形状に応じて適宜設定可能である。

[0064] 本実施形態では、真球に近いコア粒子を用いることにより、球状の空孔が形成された骨補填材 1 を説明した。しかしながら、本実施形態に係る骨補填材の製造方法によれば、ポリマーからなるコア粒子を用いるので、空孔の形状は様々に変更することができる。

[0065] 以下、実施例及び比較例を示す。

(実施例)

コア粒子として、粒子径 $300\ \mu\text{m}$ のポリスチレンビーズを用意した。粒子径 $10\ \mu\text{m}$ の生体活性ガラス粉末 (Bonding chemical 社製 Bioglass 登録

商標)を水の中に分散させ、生体活性ガラスの濃度が5質量%のガラススラリーを用意した。転道流動コーティング装置の容器にコア粒子を入れ、気流によって攪拌しながら、ガラススラリーを容器内に噴霧し、造孔用粒子を得た(ステップS1)。得られた造孔用粒子をSEM画像にて測定したところ、ガラス被覆層の厚さは20 μ mであった。造孔用粒子を600℃以上で焼成し、中空粒子50を得た(ステップS2)。

[0066] 平均粒径5 μ mの β -TCP粉を用意した。中空粒子、 β -TCP粉、邂逅材と水とを混合して混合スラリーを得た(ステップS3)。混合スラリーにおける中空粒子の濃度は5質量%、 β -TCP粉の濃度は60質量%とした。混合スラリーを型に流し込み、大気乾燥させバルク体を成型した(ステップS5)。その後、1000~1150℃で焼成して焼結させ、骨補填材を得た。

[0067] 実施例で得られた骨補填材のSEM画像を図6に示す。また、実施例の骨補填材のSEM-EDX解析画像を図7に示す。図6及び図7に示すように、実施例の骨補填材には複数の空孔が分散して形成されていた。図7に示すように、SEM-EDX解析画像では、生体活性ガラス及び基体の分布が確認できる。図7に矢印Aで示すように明度の高い部分が生体活性ガラスである。SEM-EDXによる解析の結果、実施例の骨補填材は、空孔の内面の全域に生体活性ガラス層が形成されていることが確認できた。上記測定の結果、生体活性ガラス層の平均厚さは20 μ mであった。また、SEM-EDX画像の1×1mm範囲内において、空孔以外の β -TCP部分には生体活性ガラスの成分は検出されなかった。

[0068] 複数の空孔同士が連通した連通孔が多数確認できた。空孔同士の連通部分の開口寸法L1は50 μ mであった。

[0069] 実施例で得られた骨補填材の耐圧縮強度をオートグラフにより測定した結果、30m ϕ hであり、HTOで望まれる強度を満たしていた。

[0070] また、骨補填材への液体の浸透性能試験を以下の方法で行った。容器にウサギ血液Rを深さ約1mmとなるように入れて用意した。実施例で得られた

直径 $10\ \mu\text{m}$ 高さ $14\ \text{mm}$ の円柱形状の骨補填材を、円形の面が下側となるように容器内に載置し、骨補填材 1 の下端部をウサギ血液 R に浸漬させた（図 8 A 参照）。実施例の骨補填材は白色であるため、ウサギ血液 R が骨補填材 1 内に浸透すると骨補填材 1 が赤く染まる。そのため、ウサギ血液 R の骨補填材 1 への浸透状況は目視で確認できるので、経時変化を目視で観察した。

[0071] 図 8 A から図 8 D に経時変化の写真を示す。図 8 B から図 8 D に骨補填材 1 の変色部の境界を矢印 T で示す。図 8 A は浸漬開始時の写真である。図 8 B は浸漬開始から 5 分後の写真である。浸漬開始から 5 分後は骨補填材 1 の約四分の一の高さまでウサギ血液 R が浸透していることが確認できた。図 8 C は浸漬開始から 10 分後の写真である。浸漬開始から 10 分後には骨補填材 1 の高さ方向の中央部までウサギ血液 R が浸透していることが確認できた。図 8 D は浸漬開始から 15 分後の写真である。15 分後には骨補填材 1 の上端までウサギ血液 R が到達し、全体に浸透していることが確認できた。この後、骨補填材 1 を切断して骨補填材内部を目視で観察したところ、ウサギ血液 R が内部まで十分に浸透していることが確認できた。

[0072] （比較例）

平均粒径 $10\ \mu\text{m}$ の生体活性ガラスの微粉末を容器内で水と混合して、生体活性ガラスの濃度が 10 質量%のガラススラリーを調製した。基材として、空孔率 60% のブロック状の β -TCP 多孔体を用意した。ガラススラリーが入れられた容器内に β -TCP 多孔体を浸漬し、振動装置により容器内のガラススラリーに超音波振動を加え、 β -TCP 多孔体内にガラススラリーを含浸させた。ガラススラリーを含浸させた β -TCP 多孔体を容器から取り出して大気中で乾燥させた。次に、乾燥後の β -TCP 多孔体を加熱炉内に入れ、 600°C で 3 時間加熱した。加熱後の β -TCP 多孔体を冷却し、 β -TCP 多孔体内部に付着した生体活性ガラスの皮膜を固化させて骨補填材を得た。

[0073] 比較例で得られた骨補填材の SEM 画像を図 9 に示す。得られた骨補填材

には複数の空孔が形成されていたが、空孔の大きさのバラツキが大きかった。また、空孔が形成されていない部分に生体活性ガラスが存在することが確認できた。

[0074] 図10に比較例の骨補填材のSEM-EDX解析画像を示す。比較例で得られた骨補填材をSEM-EDXにより解析した。その結果、 β -TCP多孔体の空孔内面に生体活性ガラスの付着が見られたが、生体活性ガラスの付着状態にばらつきがあり、空孔内面の一部のみに生体活性ガラスが付着している空孔があった（図10に示す矢印C参照）、空孔外に生体活性ガラスが露出する部分が見られた（図10に示す矢印D参照）。また、実施例で得られた骨補填材の耐圧縮強度をオートグラフにより測定した結果、20 m p hであり、実施例の骨補填材より劣る結果となった。

産業上の利用可能性

[0075] 本発明によれば、移植時の圧迫や、移植後に新生骨が形成されるまでの間の圧迫に耐え得る強度を備え、効率よく新生骨に置換可能な骨補填材を提供できる。

符号の説明

[0076] 1 骨補填材

10 基材（リン酸カルシウム系セラミックス多孔体）

11 空孔

20 生体活性ガラス層

30 コア粒子

40 造孔用粒子

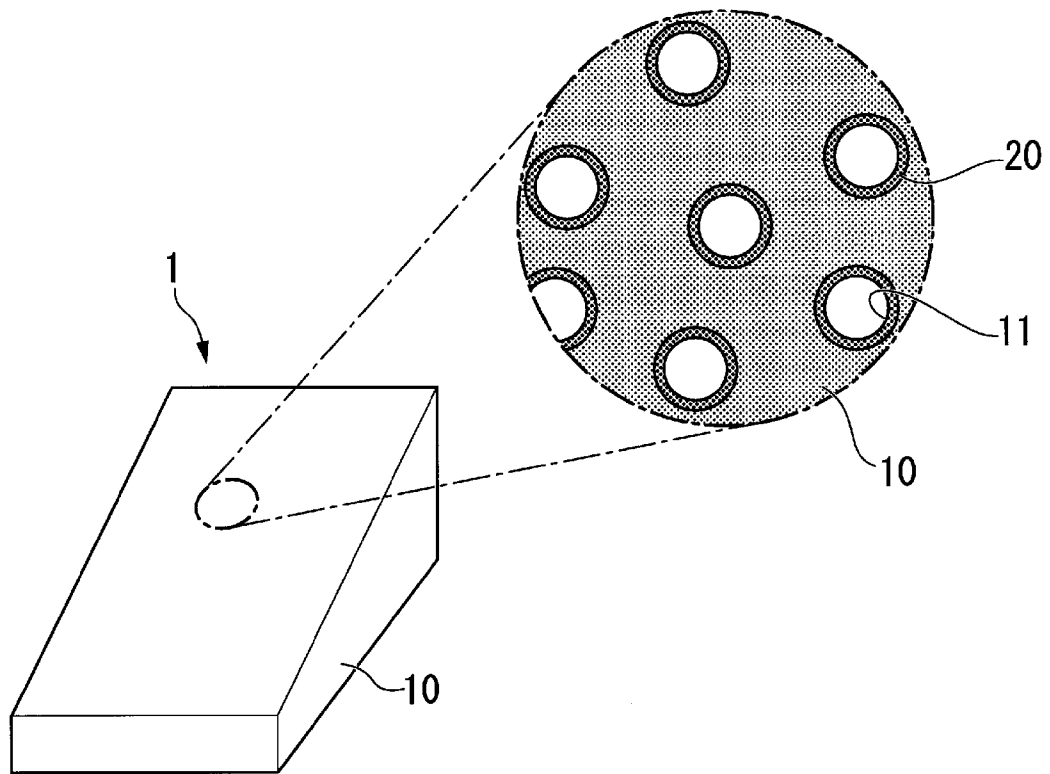
50 中空粒子

請求の範囲

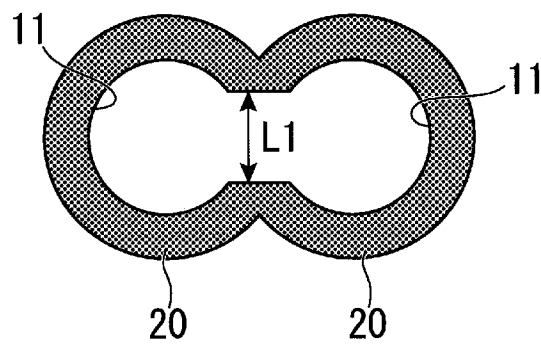
- [請求項1] 球状の空孔を有するリン酸カルシウム系セラミックス多孔体と、
生体活性ガラスからなり、前記空孔の内面を覆う厚さ $50\ \mu\text{m}$ 未満
の生体活性ガラス層と、を備えることを特徴とする骨補填材。
- [請求項2] 前記生体活性ガラス層の厚さは $10\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下である
請求項1に記載の骨補填材。
- [請求項3] 前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体は、前記空孔の内面以
外の部分における生体活性ガラスの含有率が、骨補填材の質量を 100
としたときに 5 質量%未満である
請求項1または請求項2に記載の骨補填材。
- [請求項4] 前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の前記空孔の平均径が
 $150\ \mu\text{m}$ 以上である
請求項1に記載の骨補填材。
- [請求項5] 前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の前記空孔の平均径が
 $200\ \mu\text{m}$ 以上 $500\ \mu\text{m}$ 以下である
請求項1に記載の骨補填材。
- [請求項6] 前記リン酸カルシウム系セラミックス多孔体の空孔率が 65% 以上
 90% 未満である
請求項1に記載の骨補填材。
- [請求項7] 前記生体活性ガラスは、二酸化ケイ素、酸化カルシウム、酸化ナト
リウム、及び五酸化二リンを含み、
前記生体活性ガラスの組成比は、二酸化ケイ素が 45 重量%、酸化
カルシウムが 24.5 重量%、酸化ナトリウムが 24.5 重量%、五
酸化二リンが 6.0 重量%である
請求項1に記載の骨補填材。
- [請求項8] 二以上の前記空孔が連通し、前記空孔同士の連通部分の開口寸法が
 $50\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔を備える
請求項1に記載の骨補填材。

- [請求項9] 請求項1に記載の骨補填材を製造する方法であって、
 造孔用のコア粒子の表面に前記生体活性ガラスの微粉末をコーティングして造孔用粒子を得る工程と、
 前記造孔用粒子を焼成して前記コア粒子を除去し、前記生体活性ガラスの中空粒子を得る工程と、
 前記中空粒子とリン酸カルシウム系セラミックスの粉末とを含むスラリーからバルク体を成型するステップと、
 前記バルク体を焼成して骨補填材を得るステップと、を含むことを特徴とする骨補填材の製造方法。
- [請求項10] 請求項1に記載の骨補填材の製造方法であって、
 造孔用のコア粒子の表面に前記生体活性ガラスの微粉末をコーティングして造孔用粒子を得る工程と、
 前記造孔用粒子とリン酸カルシウム系セラミックスの粉末とを含むスラリーからバルク体を成型するステップと、
 前記バルク体を焼成して前記コア粒子を除去して骨補填材を得るステップと、を含むことを特徴とする骨補填材の製造方法。
- [請求項11] 前記コア粒子は、球状である
 請求項9または請求項10に記載の骨補填材の製造方法。
- [請求項12] 前記コア粒子はポリマーからなる
 請求項9または請求項10に記載の骨補填材の製造方法。

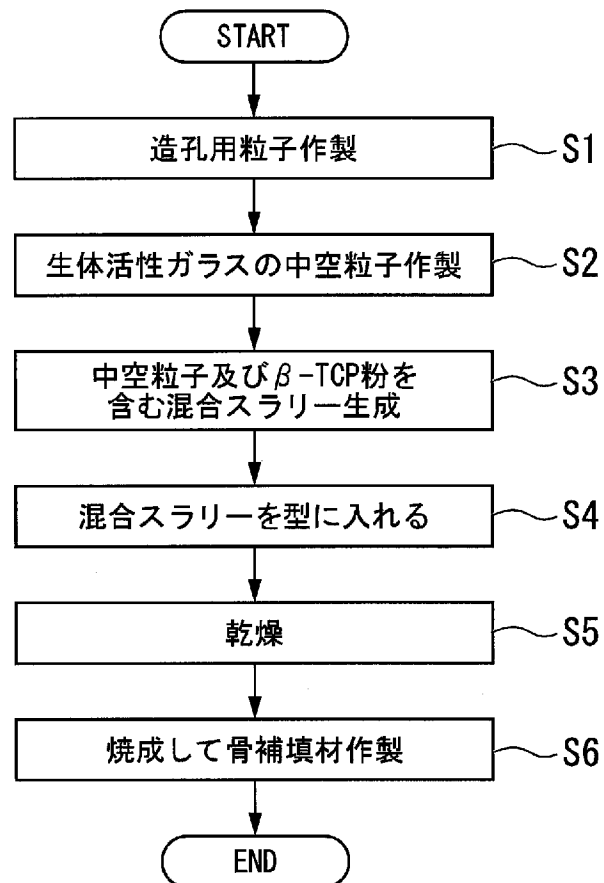
[図1]



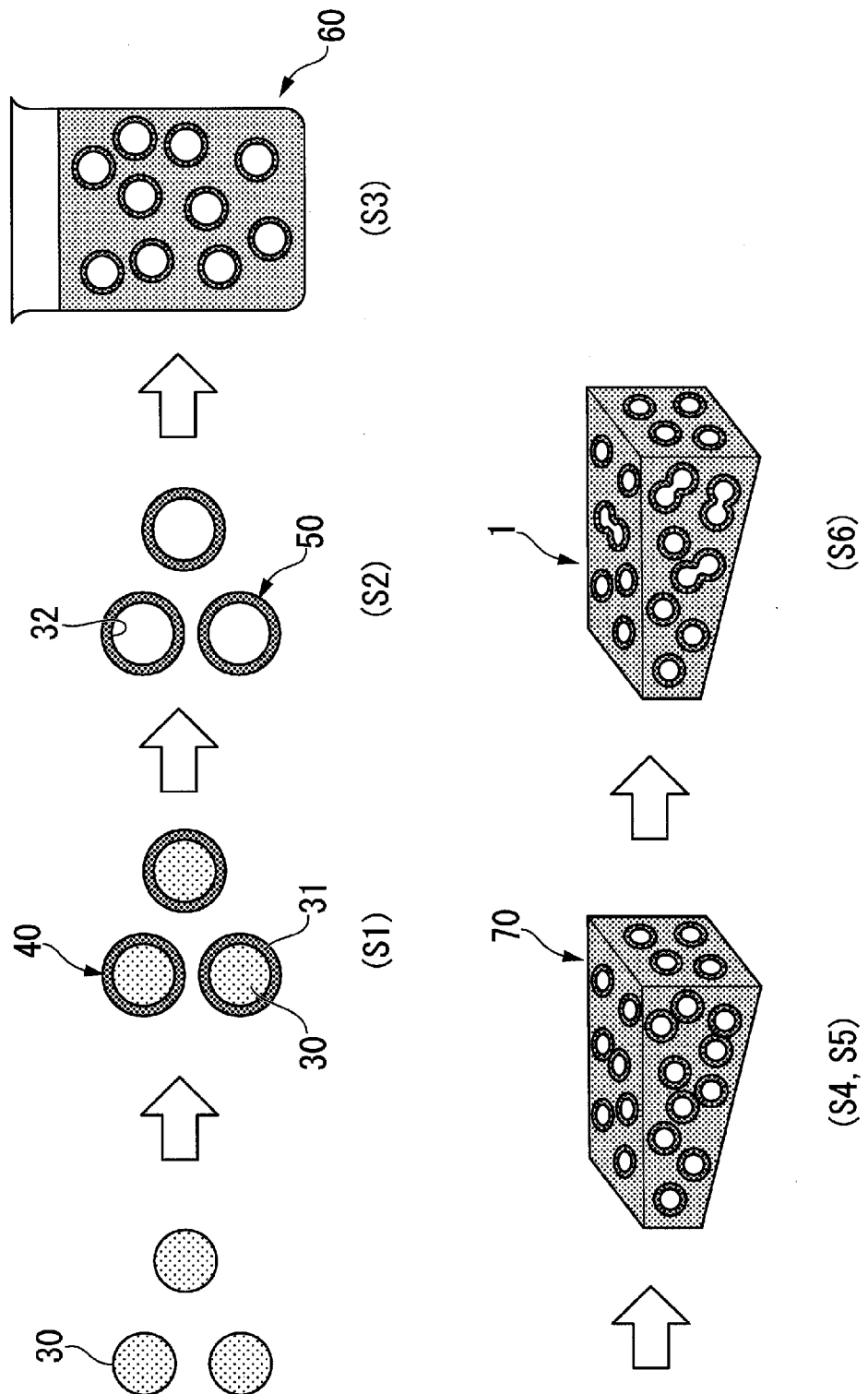
[図2]



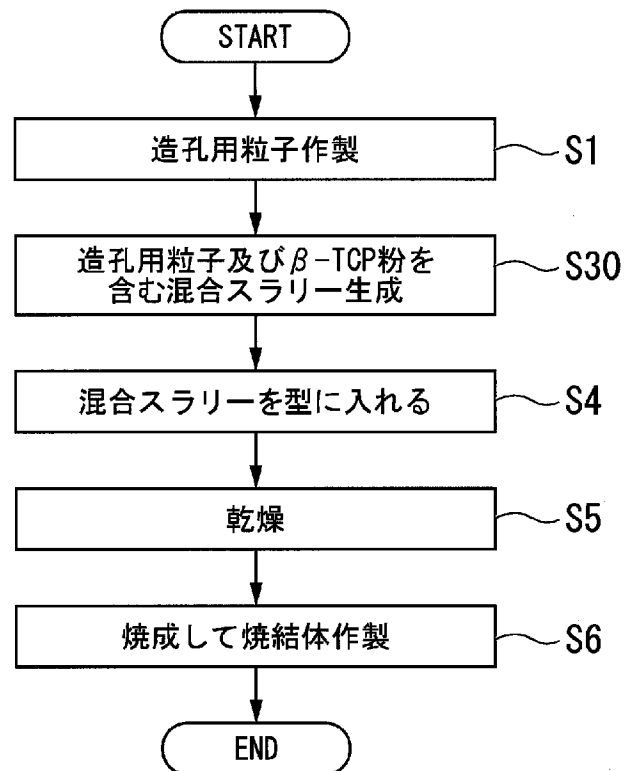
[図3]



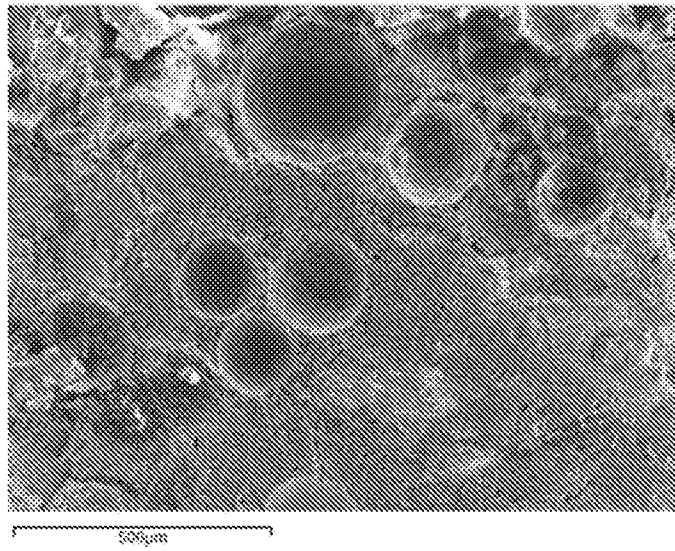
[図4]



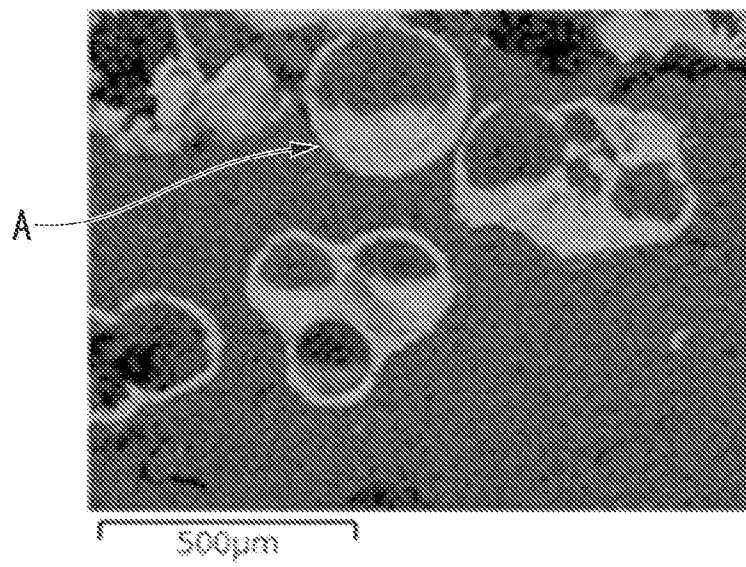
[図5]



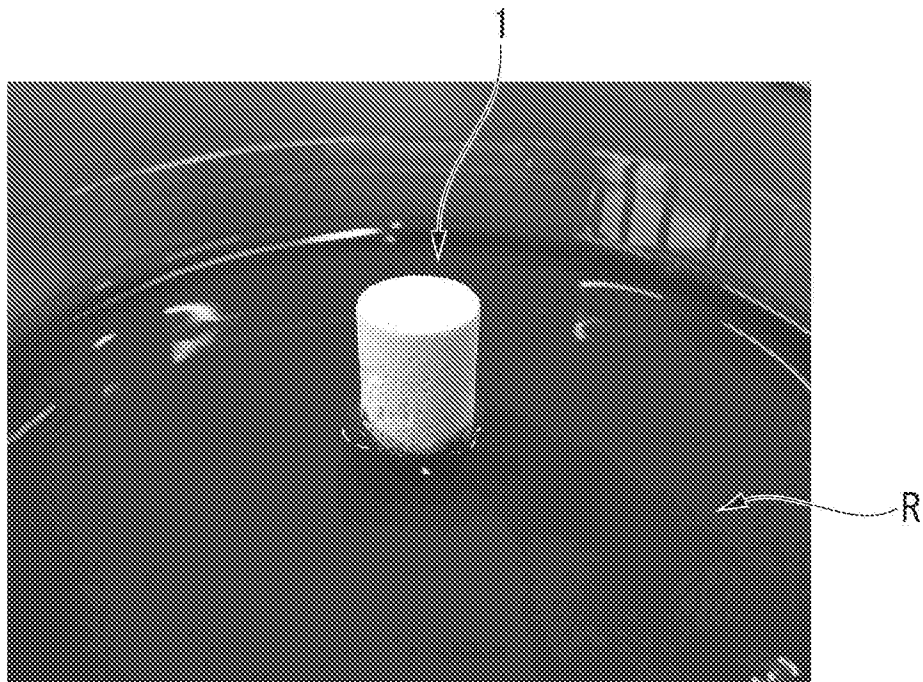
[図6]



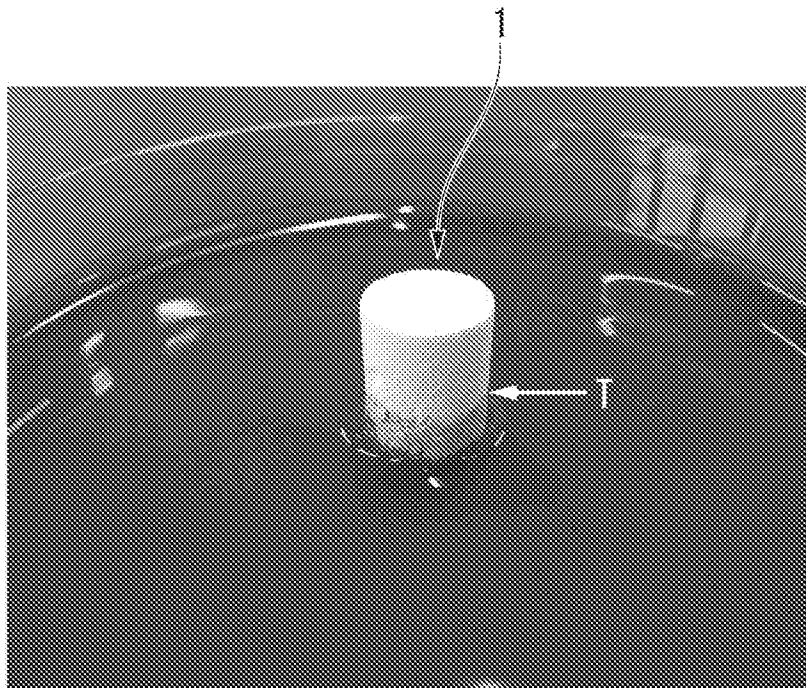
[図7]



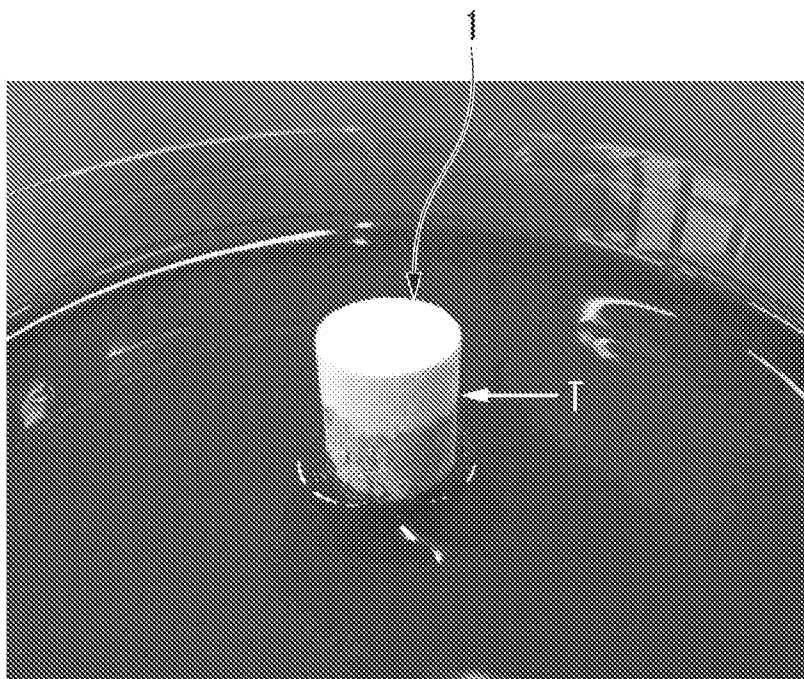
[図8A]



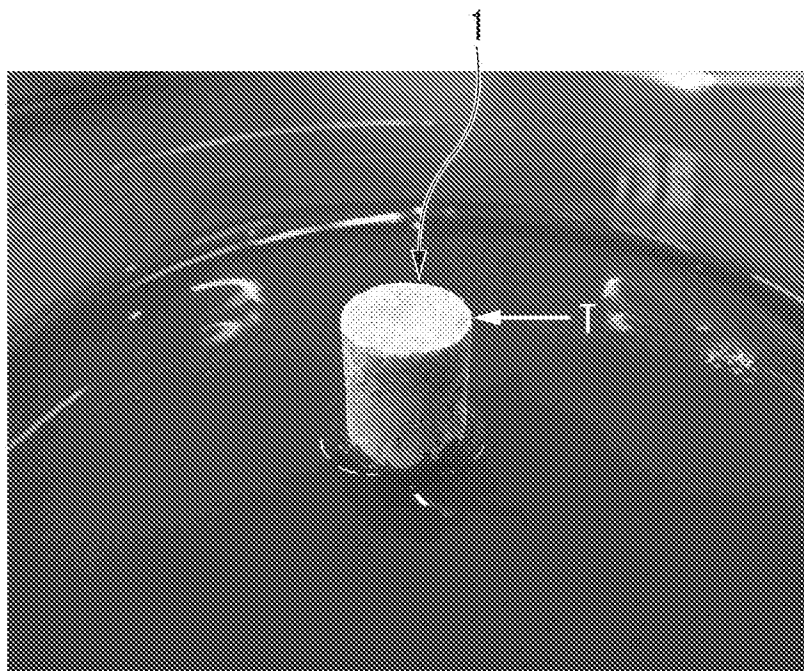
[図8B]



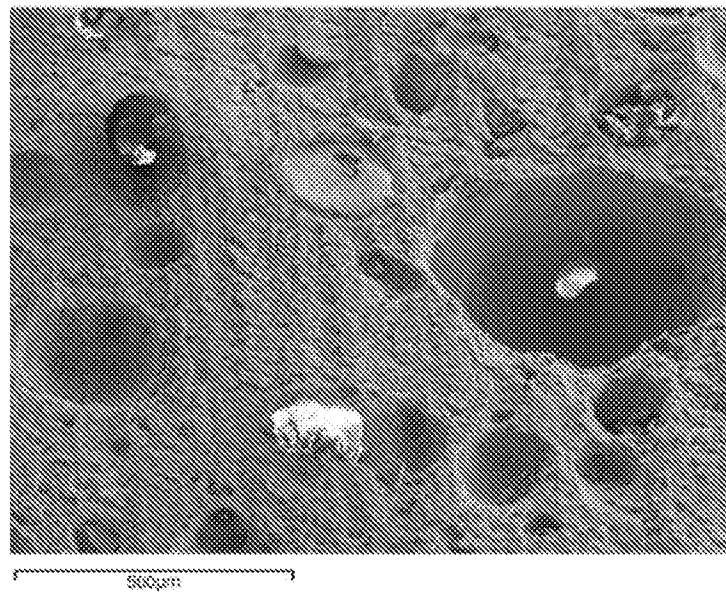
[図8C]



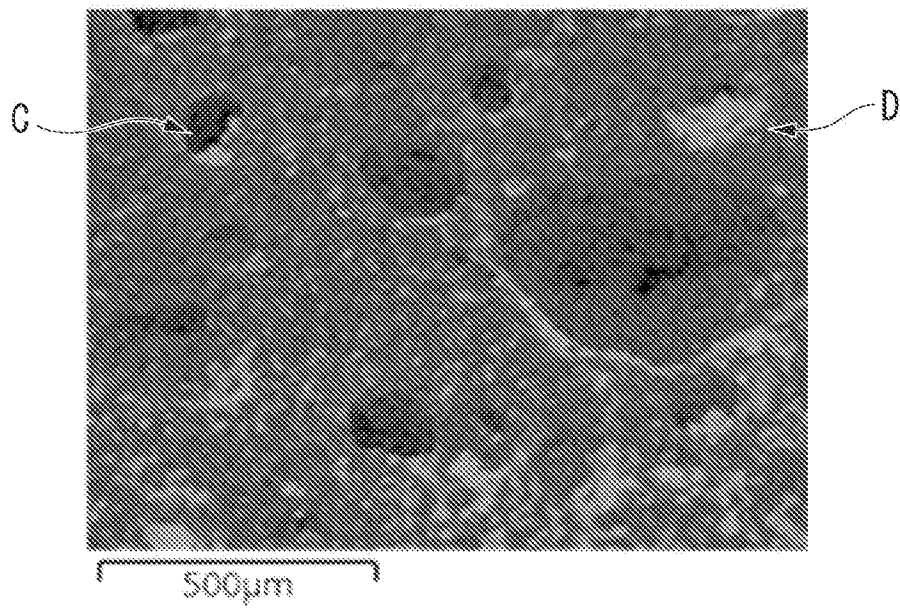
[図8D]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/020688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L27/32(2006.01)i, A61L27/10(2006.01)i, A61L27/40(2006.01)i, A61L27/56(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)

A61L27/00-27/60

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2006-68249 A (Olympus Corp.), 16 March 2006 (16.03.2006), claim 1; paragraphs [0002], [0014], [0022] (Family: none)	1-8 9-12
Y A	JP 2000-302567 A (Toshiba Ceramics Co., Ltd.), 31 October 2000 (31.10.2000), paragraph [0014]; each example & US 6340648 B1 column 2, lines 40 to 58; examples	1-8 9-12
Y	JP 2009-542347 A (Orthovita, Inc.), 03 December 2009 (03.12.2009), claims 58, 59 & US 2008/0187571 A1 claims 58, 59 & WO 2008/002682 A2 & EP 2040765 A2	7

☒ 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
19 June 2017 (19.06.17)

Date of mailing of the international search report
04 July 2017 (04.07.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/020688

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 2001-518322 A (Phillips-Origin Ceramic Technology, LLC), 16 October 2001 (16.10.2001), entire text & US 6136029 A & WO 1999/016479 A1 & EP 1024840 A1	1-12
A	JP 2008-99953 A (Kagoshima University), 01 May 2008 (01.05.2008), entire text (Family: none)	1-12
A	JP 2002-532157 A (Ylänen, Himo), 02 October 2002 (02.10.2002), entire text & US 2001/0041942 A1 & WO 2000/035508 A1 & EP 1137447 A1	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L27/32(2006.01)i, A61L27/10(2006.01)i, A61L27/40(2006.01)i, A61L27/56(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. A61L27/00-27/60

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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
Y A	JP 2006-68249 A (オリンパス株式会社) 2006.03.16, 請求項1、[0002]、[0014]、[0022] (ファミリーなし)	1-8 9-12
Y A	JP 2000-302567 A (東芝セラミックス株式会社) 2000.10.31, [0014]、各実施例 & US 6340648 B1 column 2 line 40-58, Examples	1-8 9-12

☑ 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

19.06.2017

国際調査報告の発送日

04.07.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

澤田 浩平

4 C

3338

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-542347 A (オーソヴィータ・インコーポレーテッド) 2009.12.03, 請求項 58、59 & US 2008/0187571 A1 Claims 58, 59 & WO 2008/002682 A2 & EP 2040765 A2	7
A	JP 2001-518322 A (フィリップス・オーリジェン・セラミック・テクノロジー・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2001.10.16, 全文 & US 6136029 A & WO 1999/016479 A1 & EP 1024840 A1	1-12
A	JP 2008-99953 A (国立大学法人 鹿児島大学) 2008.05.01, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 2002-532157 A (ユレーネン, ヘイモ) 2002.10.02, 全文 & US 2001/0041942 A1 & WO 2000/035508 A1 & EP 1137447 A1	1-12