

(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
2016 年 9 月 22 日(22.09.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/148172 A1

- (51) 国際特許分類:
C22B 26/22 (2006.01) A61L 27/00 (2006.01)
A61B 17/12 (2006.01) A61L 31/00 (2006.01)
A61B 17/58 (2006.01) C22C 1/02 (2006.01)
A61F 2/07 (2013.01) C22C 23/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058262
- (22) 国際出願日: 2016 年 3 月 16 日(16.03.2016)
- (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 2015-053092 2015 年 3 月 17 日(17.03.2015) JP
- (71) 出願人: 日東ユメックス株式会社(NITTOYUMEX CO LTD.) [JP/JP]; 〒3300856 埼玉県さいたま市大宮区三橋 4-3 5 6-1 Saitama (JP). 有限会社テクノ・キャスト(TECNOCAST CO LTD.) [JP/JP]; 〒9896143 宮城県大崎市古川中里 4 丁目 1 3 番 1 号 Miyagi (JP). 株式会社メディカルユーアンドエイ(MEDICAL U&A, INC.) [JP/JP]; 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 4-2 7 新藤田ビル 5 F Osaka (JP). 国立大学法人神戸大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVER-

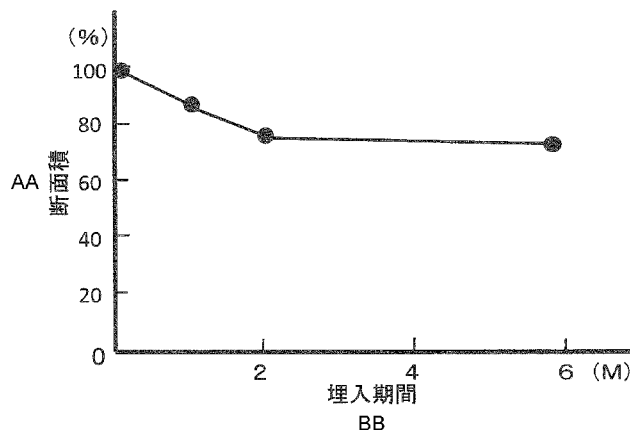
SITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 Hyogo (JP). 独立行政法人国立高等専門学校機構(National Institute of Technology) [JP/JP]; 〒1930834 東京都八王子市東浅川町 7 0 1 番 2 Tokyo (JP).

- (72) 発明者: 佐野 務(SANO Tsutomu); 〒9693541 福島県河沼郡湯川村大字浜崎 1-1 日東ユメックス株式会社会津工場内 Fukushima (JP). 柴田 幸彦(SHIBATA Yukihiko); 〒9896143 宮城県大崎市古川中里 4 丁目 1 3 番 1 号 有限会社テクノ・キャスト内 Miyagi (JP). 窪田 博明(KUBOTA Hiroaki); 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3-2 1 JPR クレスト竹橋ビル 2 F 株式会社メディカルユーアンドエイ東京営業所内 Tokyo (JP). 橋川 和信(HASHIKAWA Kazunobu); 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 井上 誠(INOUE Makoto); 〒9398630 富山県富山市本郷町 1 3 番地独立行政法人国立高等専門学校機構富山高等専門学校内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 松本 征二(MATSUMOTO Seiji); 〒1410031 東京都品川区西五反田 1 丁目 1 1 番 1 号 アイオス五反田駅前ビル 1 0 0 1 号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: MEDICAL IMPLANT MATERIAL COMPRISING HIGH-PURITY MAGNESIUM, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 高純度マグネシウムを使用した医療用インプラント材及びその製造方法



AA Cross-sectional area
BB Period of embedding

(57) Abstract: The present invention addresses: the problem of producing a high-purity magnesium material that has almost the same strength as those of implants each made from titanium or a titanium alloy, which have been used generally due to their strength, while maintaining the biodegradable properties of the material, using high-purity magnesium; and the problem of providing an implant comprising the high-purity magnesium material. An implant is produced using high-purity magnesium, by increasing the strength of the high-purity magnesium by an extrusion molding method or the like, wherein the high-purity magnesium is produced by a vacuum evaporation method and contains Zn in an amount of 0.0010 to 0.0070% by mass and also contains Si, Al and Mn at concentrations equal to or lower than a detection limit concentration, with the remainder made up by Mg. In this manner, an implant having high strength and capable of being absorbed in a living body can be provided.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2016/148172 A1



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

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:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(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,

高純度マグネシウムを使用して、生分解性の特性はそのままに、強度の面で汎用されているチタンやチタン合金製のインプラントと強度面で遜色のない高純度マグネシウム素材を製造するとともに、これを用いたインプラントを提供することを課題とする。真空蒸留法によって、Znが0.0010~0.0070質量%の範囲であって、Si, Al, Mnは検出限界以下であり、残余がMgからなる高純度マグネシウムを用いて、押出成形法等によって強度を高めた後にインプラントを製造することにより、強度が強く、生体内で吸収されるインプラントを提供することができる。

明 細 書

発明の名称：

高純度マグネシウムを使用した医療用インプラント材及びその製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、高純度マグネシウム素材を用いたインプラント、及びその製造方法に関する。特に、生分解性を備えた高純度マグネシウム、該高純度マグネシウムをインプラントに適した強度にする製造方法、及び該高純度、高強度マグネシウムを用いたインプラントに関する。

背景技術

[0002] 従来、骨の損傷部分又は骨折部分等の接合術又は再建術において骨の固定、補綴等に用いられるインプラントの材料としては、強度等の機械的性質及び加工性に優れた金属材料が用いられてきた。特に、生体適合性が良く、強度の強いステンレス、タンタル、チタン又はチタン合金が用いられている。

[0003] しかしながら、上記金属製のボーンプレートやステントは、治療後も長期、もしくは半永久的に体内に留置することから生じるリスクが問題となっている。具体的には、長期にわたり留置しておくインプラントが骨に代わって荷重を支持することになり、骨量が減少したり骨が脆弱化する虞がある。また、成長期の小児に前記インプラントを用いると骨の成長を阻害することが懸念される。

[0004] そこで、骨の損傷又は骨折の治療後に再手術によりボーンプレートを抜去することが行われている。しかし、再手術を行うことは患者の負担が大きいことから、再手術を行う必要のないボーンプレートの開発が望まれている。

[0005] また、ステントの場合は、ステント血栓症のリスクやステント本体により血管壁に対して生じるメカニカルストレスのために慢性的な炎症が起こる可能性が指摘されている。また、バイパス手術やＣＴ撮影の際に邪魔になるという問題もある。そのため、一定期間後に分解される素材の使用が望まれていた。

[0006] このような再手術を必要としない生分解性のある素材として、ポリ乳酸や 99.99質量%以上の高純度マグネシウム材料を用いるインプラントが提案されている（特許文献1－3）。

[0007] 特許文献1には、高純度マグネシウムを用いた生体内分解性を有する骨接合材が開示されている。実施例によれば99.998重量%のマグネシウム純度のマグネシウム塊を加圧成形、あるいは圧造成形によりボーンプレート等を製造している。

[0008] 特許文献2には、耐食性の高い高純度マグネシウム金属で形成されている第1部分と耐食性の低い低純度マグネシウム金属で形成されている第2部分とを有するボーンプレートなどの生体器具が開示されている。純度の異なる2種のマグネシウムを用いることによって、生体内での溶解速度の制御を図ろうとするものであった。

[0009] 特許文献3には、形状記憶機能を有する生体吸収ポリマーからなる糸により形成された脈管用ステントが開示されている。生体吸収ポリマーとして、ポリ乳酸（PLLA）、ポリグリコール酸（PGA）が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第2013/021913号

特許文献2：国際公開第2015/098071号

特許文献3：国際公開第00/13737号

非特許文献

[0011] 非特許文献1：井上 誠、長岡技術科学大学平成11年博士論文「マグネシウム合金の精製および耐食性に関する研究」

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 特許文献1に開示されている方法は、4N（Nは連続する9の桁数を表す。）以上の高純度マグネシウムを用いるものであり、生分解性は適度に保た

れているものの、強度が十分ではないという問題があった。そのため、特に荷重のかかる骨では十分な強度を担保することができなかった。特許文献2に開示されている生体器具は、生体に吸収される時間を制御できるものの、どちらもマグネシウム金属からなる部材を組み合わせており、十分な強度を得ることが困難であるという問題があった。特許文献3に記載のポリマーは生分解性はよいものの、強度が弱く、ステントとして使用するのには問題は生じないが、ボーンプレートのように荷重のかかる部材としての使用には適用できなかった。

[0013] すなわち、ポリ乳酸も高純度マグネシウムも生分解性には優れているものの、強度が低いという問題点がある。特に、ポリ乳酸は生分解性はよいものの強度が弱い。そのため骨折の治療に使用されるボーンプレートのように強度が必要とされる医療用部材に用いると荷重を支えきれず、また、ステントに用いた場合には拡張した血管を支えきれないという問題が生ずる。

[0014] マグネシウムの比重は1.74と鉄の1/4、アルミニウムと比べても2/3と実用金属の中では最も軽く、鉄やアルミニウムと比較して重量当たりの強度や剛性が優れている。しかしながら、重量当たりの強度や剛性が優れているとはいえ、生体内で用いるためにはできるだけ軽く、また、厚みを薄くする必要がある。マグネシウムは、鉄、アルミニウムに比べて、強度や剛性が優れているとはいえ、チタン、チタン合金に比べて強度、剛性が低い。そのため、生体内に留置するボーンプレート等のインプラント材料のチタンに代わる材料としては、生体吸収性という利点があるにもかかわらず現在までのところ実用化にいたっていないというのが現状である。

[0015] 本発明は、高純度マグネシウムを使用して、生分解性の特性はそのままに、すでに汎用されているチタンやチタン合金製のインプラントと強度面で遜色のないインプラントを提供することを課題とする。そのために安定して高純度マグネシウムを精製すること、さらにその強度をボーンプレート、ステント等のインプラントとした場合にも十分に耐えられる強度とする高純度マグネシウム素材を製造することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明は、インプラントとして用いる純度99.99%以上のマグネシウムであって、Znが0.0010~0.0070質量%の範囲であり、Si、及び酸不溶性Alは検出限界以下であり、酸可溶性Al、及びMnは0.0003%以下であることを特徴とする。
- [0017] インプラントとして用いるマグネシウム素材としては99.99質量%以上、すなわち4N以上の純度のマグネシウムであることが生分解性の点から望ましい。4N以上の高純度マグネシウムは耐食性に優れていることがすでに知られている。骨折の治療、血管の拡張といった治療目的で生体内に留置した場合に、少なくとも6ヶ月は生体内で十分な強度を備えていることが必要とされる。3N程度の純度のマグネシウムは耐食性が低いことが指摘されており、体内での吸収が早いため6ヶ月後には十分な強度を保つことができない。したがって、4N以上の純度の耐食性に優れたマグネシウムであることがボーンプレート、ステント等のインプラントの素材として要求される。
- [0018] さらに、本発明者らが鋭意検討したところ、マグネシウム濃度が99.99%以上と同じような純度のマグネシウムであっても、不純物の組成によって体内での溶解度が違うことが明らかとなった。インプラントとして用いる場合には、体内で溶解し吸収されることは重要であるが、溶解速度が速いと骨を接合した箇所が十分な強度を得る前にインプラントが吸収されてしまう可能性がある。しかし、不純物として含まれるSi、Al、Mnは低濃度であれば、骨接合後6ヶ月程度までインプラントとして十分な強度を保てることが明らかとなった。具体的には、Si、及び酸不溶性Alは検出限界以下、酸可溶性Al、及びMnは0.0003%以下であれば、体内における吸収が比較的緩やかであり、体内留置後6ヶ月でも断面積が元の断面積形状の60%程度まで維持することができる。
- [0019] 本発明のインプラントとして用いる純度99.99%以上のマグネシウムは、Znが0.0010~0.0070質量%の範囲であって、Si、Al、Mnは検出限界以下であり、強度が100N・mm以上であることを特徴

とする。

[0020] 上述のように4 N以上の高純度マグネシウムであっても、不純物として含まれる元素によって強度が異なる。不純物として含まれるSi、Al、Mnの濃度が低ければ、体内での吸収速度が穏やかなマグネシウムを得ることができる。したがって、これら不純物は検出限界以下であることが好ましい。

[0021] また、高純度マグネシウムは強度が低く、通常の真空蒸留により精製を行った状態のままでは荷重を十分に支える強度を得ることができない。本発明者らは、精製後のマグネシウムを押出成形、型鍛造によって加工することにより、より高強度のマグネシウムを得ることができた。留置前のインプラントの強度が100・mm以上であれば、インプラントとして用いられている他の材料とも遜色ない程度の強度が得られる。

[0022] 本発明では、マグネシウム蒸留精製後の押出成形等の加工によって、ボーンプレートやステント等のインプラントとして用いた際に、十分な強度が得られ、生体内に6ヶ月留置後であっても35 N・mm以上の強度を得ることができた。また、生体内に6ヶ月留置後の強度が35 N・mm以上であれば、ボーンプレートとして用いた場合にも、治癒途上にある骨を支えるのに十分な強度である。

[0023] 本発明のインプラントとして用いるマグネシウムの精製方法は、99.9質量%以上99.99質量%未満の純度のマグネシウムをマグネシウム地金に対して0.4質量%以上～1.2質量%以下のアルミニウムとともに蒸留精製することを特徴とする。

[0024] マグネシウム素材を真空蒸留する際に、アルミニウム箔とともに真空蒸留することによって、安定して4 N以上の高純度のマグネシウムインゴットが得られるとともに、Si、Al、Mnの含有量が検出限界以下となる。また、これら以外の元素についても、融点及び蒸発温度の低いアルミニウム箔を一定濃度加えてに真空蒸留しているのにもかかわらず、アルミニウムが検出限界以下であることから、検出限界以下であることが推認される。Si、Al、Mnが検出限界以下であることにより、また、Znしか含まれないこと

により、インプラントとして必要な耐食性を担保することができる。また、この方法によって精製することによって安定して高純度マグネシウムを精製することが可能となる。

[0025] 本発明のインプラントとして用いるマグネシウムの製造方法は、前記マグネシウムを用い、押出荷重 $3.5 \sim 5.0$ トン/cm²、押出温度は $290^{\circ}\text{C} \sim 350^{\circ}\text{C}$ 、圧縮温度 $400^{\circ}\text{C} \sim 450^{\circ}\text{C}$ の条件で押出成形をすることを特徴とする。

[0026] 真空蒸留によって精製したマグネシウムインゴットは耐食性に優れているが、このまま用いると強度がやや低いという問題がある。そこで、真空蒸留後のマグネシウムを、上記範囲の条件で押出成形を行い、丸棒、角材などに成形後、インプラントを製造することによって、ボーンプレートやステント等のインプラントとして用いた場合であっても十分な強度のマグネシウム材料を得ることができる。

[0027] 本発明のインプラントとして用いるマグネシウムの製造方法は、前記マグネシウムを用い、押出方向と直角の方向に型鍛造を行うことを特徴とする。

[0028] 押出装置により製造されたマグネシウムは、押出方向に組織が揃っており、このままインプラントを製造すると、その方向性が強度を低下させる一因となっている。これを取り除くために、押出方向と直角な方向に型鍛造を行い、組織としての方向性を無くすことにより、さらに十分な強度を備え、さらに製品ごとの強度のばらつきのない素材を得ることができる。また、生体内での吸収速度も適切なマグネシウム素材を得ることができる。

[0029] 本発明のインプラントは、前記高純度マグネシウムを用いることを特徴とする。また、前記インプラントが、ボーンプレート、ステント、又は止血クリップであることを特徴とする。

[0030] 本発明の方法によって、製造したマグネシウム部材を用いて作成したインプラントは強度も高く、また生分解性もよく生体内の吸収分解様式およびZn以外の金属が検出限界以下であることからヒトでの臨床使用において安全性が高い。したがって、ボーンプレート、ステント、止血クリップとして用

いた場合でも必要な強度を備えている。また、生体に吸収されることから、再手術によって取り除く必要がなく、患者の負担が少ない。

発明の効果

[0031] 本発明の高純度マグネシウムを用いて製造したインプラントは、生体内で吸収されることから、抜去するために再手術の必要がない。また、生体内で吸収されるもののその吸収速度が比較的遅いことから骨折の治療に用いた場合でも、長期間荷重を支えるだけの十分な強度を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0032] [図1]生体内に6ヶ月留置した本発明のマグネシウムインプラントの断面を示すSEM写真。

[図2]生体内に留置した本発明のマグネシウムインプラントの分解吸収経過を示す図。

[図3]生体内に留置した実施例3のマグネシウムインプラントを埋入期間ごとに取り出して曲げ強度を測定した図。

[図4]実施例1のマグネシウムを押出成形し製造したマグネシウムインプラントの生体内での分解吸収経過を示す図。

[図5]実施例1のマグネシウムを押出成形、型鍛造（鍛造率5%）を行い製造したマグネシウムインプラントの生体内での分解吸収経過を示す図。

発明を実施するための形態

[0033] 本発明者らは、真空蒸留法によってマグネシウムを精製する際に、アルミニウムを共存させることによって、安定して高純度マグネシウムが得られることを見出した。具体的には市販の純度99.9%質量以上99.99質量%未満のマグネシウムに、アルミニウム箔をマグネシウム地金に対して0.4質量%～1.2質量%のアルミニウムになるよう加え、真空蒸留法により精製する。

[0034] 真空蒸留装置は一般的に用いられている真空蒸留装置を用いればよい。ここでは、非特許文献1に記載の自製の装置と基本的に同形の装置を用いて真空蒸留を行った。具体的には、原料となるマグネシウム及びアルミニウム箔

を坩堝に收容し、 120 Pa 以下の減圧下、 560°C 以上の温度に加熱することにより熔融させる。大気圧（約 100 kPa ）下におけるマグネシウムの融点は 650°C であり、沸点は 1091°C であるが、 120 Pa 以下の減圧にすることにより融点及び沸点は低下する。減圧下でマグネシウム材料を 560°C 以上に加熱することによって熔融させ、さらに熔融されたマグネシウムを気化させることにより精製することができる。

[0035] 次に、気化させたマグネシウム蒸気を坩堝の上方に配設された凝縮器に凝縮させる。前記のように 120 Pa 以下の減圧下、 560°C 以上の温度に加熱する状態を11時間から20時間程度保持することにより、 4 N 以上のマグネシウムを得ることができる。

[0036] 原料となるマグネシウム材料としては、市販のマグネシウム地金を用いることができる。マグネシウム地金は 3 N 級マグネシウム材料であればよく、 99.99% 質量%未満のマグネシウムと残部の不純物からなる。不純物としては、ベリリウム、アルミニウム、ケイ素、カルシウム、マンガン、鉄、ニッケル、銅、亜鉛、ジルコニウム、銀、カドミウム、スズ、ランタン、セリウム、ネオジム、鉛、水銀、ナトリウム等が含まれる。

[0037] ここでは、マグネシウム 99.93% 、亜鉛 0.0025% 、鉄 0.0024% 、ケイ素 0.0016% 、ニッケル 0.0005% 、銅 0.0011% 、アルミニウム 0.015% 、マンガン 0.016% 、ナトリウム 0.003% からなるマグネシウム地金を用いて精製を行った。

[0038] 実施例1では上記マグネシウム材料に対して、 0.69% 、実施例2では 0.81% のアルミニウム箔とともに真空蒸留を行った。実施例1、2ともに真空蒸留の条件は、 10 Pa 以下の減圧下、温度 600°C 、12時間で行った。また、実施例3は、温度 620°C 、 1.2 Pa 、12時間で行った。

[0039] 真空蒸留により精製された試料の成分分析の方法及び結果を以下に示す。真空蒸留によって精製したインゴットは筒状をしており、その成分は均質な

わけではない。マグネシウム以外の不純物にも固有の融点、沸点があるため、蒸留の時期によって蒸留される成分が異なるからである。そこで、試料を横断する方向において中心部、中間部、周辺部から試料を採取しそれぞれ成分分析を行いその平均値を求めた。

[0040] 分析方法は以下のとおりである。得られた試料を酸で溶解し、ICP質量分析法でZn、Mn、酸可溶性Al（sol. Al）を分析した。酸溶解残渣はアルカリ溶解後、酸で溶解し、原子吸光分析法で酸不溶性Al（insol. Al）を分析した。また、Siはモリブドン酸青吸光光度法で測定した。成分分析の結果を表1に示す。なお、比較例1は、アルミニウム箔を加えずに真空蒸留を行った以外は全く実施例1、2と同様にして精製した試料を分析した結果を示す。

[0041] [表1]

試料 (%)	Zn	Si	sol. Al	insol. Al	Mn
実施例1	0.0026	<0.001	<0.0001	<0.001	<0.0001
実施例2	0.0055	<0.001	<0.0001	<0.001	<0.0001
実施例3	0.0041	<0.001	0.0001	<0.001	0.0002
比較例1	0.0030	0.005	0.0031	<0.001	0.0147

[0042] マグネシウムの融点が651℃、蒸発温度が443℃であるのに対し、亜鉛の融点は419℃、蒸発温度は343℃と低いことから、マグネシウムを真空蒸留によって精製する過程で亜鉛を除去するのが困難であり、マグネシウムインゴットには亜鉛を不純物として含むものが多い。そのためマグネシウム精製後の純度をインゴット中の亜鉛を除いたマグネシウムの純度で規定することが多い。しかし、本願発明では、「マグネシウムの純度」はマグネシウムインゴット中に含まれるマグネシウム以外のすべての元素を不純物として測定し算出したマグネシウムの純度をいう。

[0043] アルミニウム箔をマグネシウム地金に加えて蒸留することによって、マグネシウムインゴットとして、Znが0.0010～0.0070質量%の範囲であって、Si、Al、Mn及び他の元素は検出限界以下（Si、酸不溶性Alは0.001質量%未満、酸可溶性Al、Mnは0.0001質量%

未満)の高純度マグネシウムが得られた。これに対し、比較例のマグネシウムインゴットでは、Zn及び酸不溶性Alの含有量は本発明のマグネシウムと同等であるものの、Si、酸可溶性Al、Mnの含有量の高いインゴットが得られている。特に、酸可溶性アルミニウム、マンガンの含有量が高くなっている。

[0044] また、実施例3のように蒸留温度を調整することにより、Si、Al、Mn濃度の低いマグネシウムが得られる場合もあるが、出発材料によってその条件設定が難しく、常に所望の高純度マグネシウムが得られるわけではない。アルミニウム箔をマグネシウム地金とともに真空蒸留することにより安定して高品質のマグネシウム素材を得ることが可能となった。

[0045] 本発明のマグネシウムの精製方法でも、比較例の精製方法や、特許文献1に記載の精製方法であってもマグネシウムの純度は99.99質量%以上の純度、すなわち4N級の純度が得られる。すなわち、純度の点では差異がない。しかしながら、本願発明による精製方法と、比較例に代表されるような精製方法とでは不純物として含まれる元素の組成が異なっている。

[0046] 高純度マグネシウム、特に4N以上のマグネシウムは生分解性の点で優れているといわれている。本発明者らも3N級の純度の低いマグネシウムを疑似体液に浸漬させ、生体内での吸収を模した試験を行ったところ溶解が早く、数ヶ月で元の形状を留めなくなった。従来は、インプラント材料として用いるマグネシウムの純度が重要であると言われていたが、本発明者らの研究により、純度とともに不純物の組成も体内での吸収に深くかかわることが明らかとなった。純度だけではなく、どのような不純物が含まれているかが生分解性や強度の点で重要である。Fe、Ni、及びCuは、マグネシウムの生体内での安定性に関与すると言われており、含有量が少ない方が安定となる。また、Niは金属アレルギーを起こしやすい金属であること、Cuは生体に対する毒性が高いことから、安全性の面からも含有量が少ない方が好ましい。本発明のマグネシウム素材はこれら元素もほとんど含まれておらず、生体内での安定性及び安全性の高いインプラントの製造が可能である。

- [0047] 上記で精製したマグネシウムを用いてボーンプレートを作成し生体内に留置し、経時的に生分解により吸収されることによって減少する断面積の比率を求めた。厚さ1.5mmの生体吸収性ボーンプレート及びスクリューを作成し、Wistar系雌性ラットの頭部に埋め込み1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月後に取り出し、経時的に生体への吸収を測定した。
- [0048] ラットに麻酔剤を投与し、十分な麻酔深度に達したラットを動物固定板に腹臥位の状態で四肢を固定した。頭皮切開後、頭蓋骨骨膜下を剥離して頭蓋骨を露出した。露出した頭蓋骨の上にアセトン洗浄した本インプラント製品を留置した。その後、可及的に骨膜で被覆した。切開創を縫合閉鎖した後、ラットを覚醒させ、飼育ケージにて1ケージあたり1匹、飼育した。
- [0049] 埋入後、1、2、6ヶ月後に各群のラットから、埋入したインプランを取り出し、写真撮影、重量検査を行い吸収具合の測定を行った。インプラント埋入直後、摘出直前を含め、各月末に被験ラットの全身および手術部位の状態を確認した。確認には、視診、触診、体重測定、超音波検査を行った。また、血液生化学検査等の生化学検査、尿中の排泄金属検査や摘出後に病理学的検査を行い、インプラントが生体組織等に悪影響を与えていないか確認を行った。
- [0050] さらに、SEM観察時に併せてEDX分析を行った。吸収分解様式として体内にて金属表面にMgOを形成しており、金属表面から非常に緩徐に吸収・排せつされることを見出した。
- [0051] 図1は実施例1で精製したマグネシウム材料をインプラントに成形し、ラットに埋入後6ヶ月後に摘出した本発明のインプラントの断面のSEM写真である。6ヶ月後であってもインプラントの形状を留めており、写真に示すように周辺部において吸収が見られる程度である。
- [0052] 図2は生体内に留置したボーンプレートの切断面をSEMによる形態観察を行うとともに断面積を測定し、生体内留置前のプレートと経時的に生分解により吸収され残存した断面積の比率を示している。本発明の高純度マグネシウムからなるインプラントを用いた場合には、6ヶ月後であっても70%

以上は生体内に残存し体内における吸収速度が遅いことが見出された。このことは、尿中に排泄されたMg量の推移とも一致している。残存している断面積の比率から6ヶ月後の強度を計算により求めると35N・mm以上の強度となる。骨折等、骨の損傷の治癒を考慮に入れると、6ヶ月後に35N・mmの強度かつ70%以上残存していれば十分な強度を備えていると考えられる。また、いずれの時点における血液生化学検査等によっても異常は認められなかった。

[0053] また、真空蒸留によって精製したマグネシウムインゴットをそのままボーンプレーットの素材として用いると高い強度の素材を得ることができない。実際に、実施例3の4N以上の高純度マグネシウムは、酸可溶性AlとMnの濃度が実施例1、及び2のマグネシウム材料に比べて若干高いだけであるが、真空蒸留しただけのマグネシウムインゴットからインプラントを作製し生体内に埋め込み6ヶ月後に取り出して強度を測定したところ十分な強度が得られなかった。そこで押出装置を用いて押出成形を行うことにより強度を高めた。ここでは押出装置（光栄製作所社製）を用いて丸棒又は角材の部材を成形し強度が向上するか検討した。丸棒、角材ともに、押出温度は290℃～350℃、圧縮温度400℃～450℃で行った。

[0054] 実施例3のマグネシウム材料を押出荷重4.0トン/cm²で押出成形した角材を用いJIS T 0311:2009「金属製骨接合用品の曲げ試験方法」に基づいた曲げ強度試験を行った。具体的には3mm×20mm×2mmの角材を作成し曲げ強度を1kN 試験機（インストロン社製、型式：E1000）、2kN ロードセル（インストロン社製、型式：2527-129）により測定した。曲げ強度の測定は静的3点曲げ試験（JIS T 0311:2009「金属製骨接合用品の曲げ試験方法」）に準拠して行った。その結果、4つの試料を測定したところ、曲げ強度は163N・mm、96N・mm、306N・mm、78N・mmの値を得た（平均値161N・mm）。これに対し、実施例3のマグネシウム材料から押出成形を行わずに製造した角材の強度は50N・mmであった。押出し成形だけでは、ばらつ

き大きいものの押出成形を行わない実施例3のマグネシウム材料から製造した角材よりは曲げ強度の高い材料を得ることができた。すなわち、本発明の条件で押出成形を行うことにより、平均で3倍以上の曲げ強度の素材を得ることができた。

[0055] この強度はチタン、又はチタン合金の強度と比べると低い値ではあるものの、ポリ乳酸を主成分としてすでに販売されているラクトソープ（商標、メディカルU&A社製）の強度と比較して1.5倍以上の強度を備えており、ボーンプレートとして用いても十分に荷重を支える強度である。

[0056] 実施例3のマグネシウム素材を、上記のように押出し加工した材料からボーンプレートを作製して、生体内に留置し1、2、6ヶ月後に取り出して曲げ強度を測定した。結果を図3に示す。6ヶ月後でも36 N・mmの値を示している。比較的精製度が低い押出し実施例3のマグネシウム材料であっても、押出し加工を行った結果、生体内に埋入6ヶ月後でも35 N・mm以上と十分に高い強度の材料を得ることができた。

[0057] 実施例1のマグネシウム材料を押出荷重を5.0トン/cm²と高目に設定して押出加工を行った。製造した押出材料から作成した板材で曲げ強度を測定した。押出し荷重を高めると、156 N・mm、166 N・mm、166 N・mmと極めてばらつきの小さい値が得られた（平均値163 N・mm）。押出荷重を高めることにより、平均値は変わらないものの均一な素材を得ることができる。

[0058] この材料からボーンプレートを作成し、同様にラットの頭部に埋め込み1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月後に取り出し、経時的な生体への吸収を測定した。結果を図4に示す。押出荷重を高く設定することにより、ばらつきの少ない材料が得られただけでなく。断面積の減少率は極めて少なかった。6ヶ月でも92%を保持しており、十分な強度を備えていた。

[0059] 押出装置を用いて成形を行い強度を高めることを確認したが、さらに強度を向上させるために、押出素材の押出方向の組織の方向性を無くす必要がある。押出装置を用いて成形した丸棒又は角材の部材を用いて、押出方向と直

角な方向に型鍛造を行い、組織としての方向性を無くすことを行った。

[0060] 具体的には、丸棒又は角材を一定の長さに切断し、鍛造により押出方向に沿って金型に材料を押し込む。押し込まれた材料は押出方向と直角な方向に流れるように金型を製造する。これにより、押出方向の組織の方向性が直角方向に広がり、方向性はなくなる。鍛造率は15%とした。

[0061] 実施例1のマグネシウム材料を用い、押出し成形した後、厚み3～5mmの板材を鍛造により製造し、その板材から切り出した3mm×20mm×2mmの角材を作成して、前記の試験方法で曲げ強度を測定した。250N・mm、329N・mm、355N・mmの値を得た（平均値311N・mm）。ばらつきが比較的大きいが、これは、ポリ乳酸を主成分としてすでに販売されているスーパーフィクソープ（商標、メディカルU&A社製）の強度と比較してほぼ同等の強度を備えている。したがって、ボーンプレートとして用いても、荷重を支える十分な強度を備えている。

[0062] さらに鍛造率を5%に低下させた材料から板材を製造し、同様に曲げ強度を測定すると、200N・mm、206N・mm、221N・mmとばらつきが極めて小さい値を得た（平均値209N・mm）。鍛造率15%に比べると曲げ強度は若干低下するが、既存のラクトソープ、スーパーフィクソープと比べても遜色のない値である。

[0063] 5%鍛造率の材料からボーンプレートを作成し、Wistar系雌性ラットの頭部に埋め込み2ヶ月後、3ヶ月後に取り出し、経時的に生体への吸収を測定した。結果を図5に示す。断面積の減少は極めて少なく、吸収速度が遅いことから、6ヶ月後であっても体内における十分な強度を備えていることが想定される。

[0064] 本発明の精製方法、製造方法によれば、ボーンプレート、ステントとしても十分な強度を備え、また、臨床使用において生体内での吸収速度も適切なマグネシウム素材を得ることができる。

請求の範囲

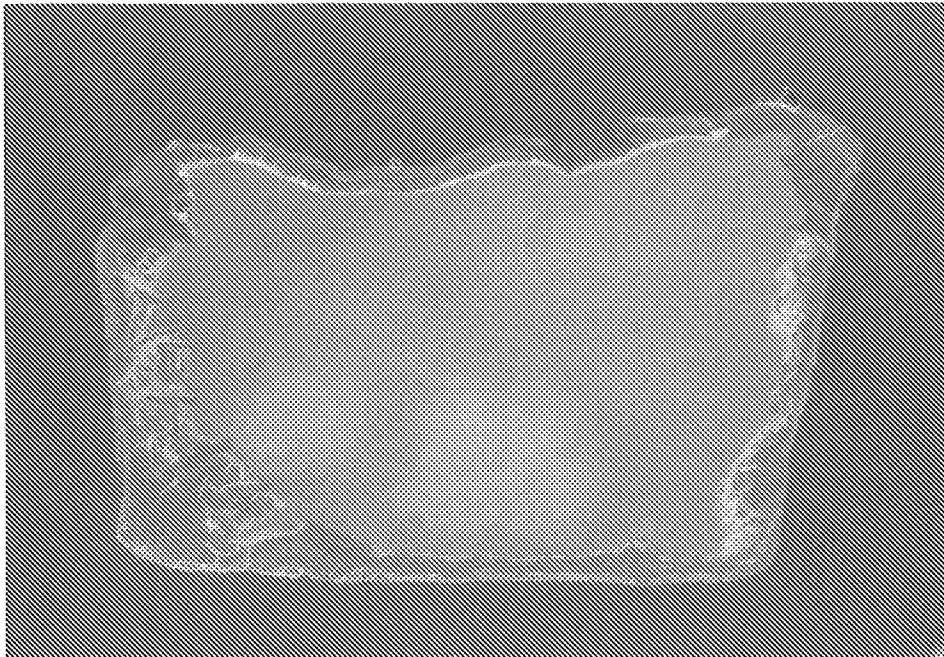
- [請求項1] インプラントとして用いる純度99.99%以上のマグネシウムであって、
 Znが0.0010～0.0070質量%の範囲であり、
 Si、及び酸不溶性Alは検出限界以下であり、
 酸可溶性Al、及びMnは0.0003%以下であることを特徴とするインプラント用高純度マグネシウム。
- [請求項2] インプラントとして用いる純度99.99%以上のマグネシウムであって、
 Znが0.0010～0.0070質量%の範囲であって、
 Si、Al、Mnは検出限界以下であり、
 強度が100N・mm以上であることを特徴とするインプラント用高純度マグネシウム。
- [請求項3] 請求項1、又は2記載のマグネシウムであって、
 生体内に6ヶ月留置後の強度が35N・mm以上であることを特徴とするインプラント用高純度マグネシウム。
- [請求項4] インプラントとして用いるマグネシウムの精製方法であって、
 99.9質量%以上99.99質量%未満の純度のマグネシウムを
 0.4質量%以上～1.2質量%以下のアルミニウムとともに蒸留精製することを特徴とするマグネシウムの精製方法。
- [請求項5] インプラントとして用いるマグネシウムの製造方法であって、
 請求項4に記載の方法で精製されたマグネシウムを用い、
 押出荷重3.5～5.0トン/cm²、押出温度は290℃～350℃、圧縮温度400℃～450℃の条件で押出成形をすることを特徴とするマグネシウムの製造方法。
- [請求項6] インプラントとして用いるマグネシウムの製造方法であって、
 請求項5記載の方法で製造されたマグネシウムを用い、
 押出方向と直角の方向に型鍛造を行うことを特徴とするマグネシウ

ムの製造方法。

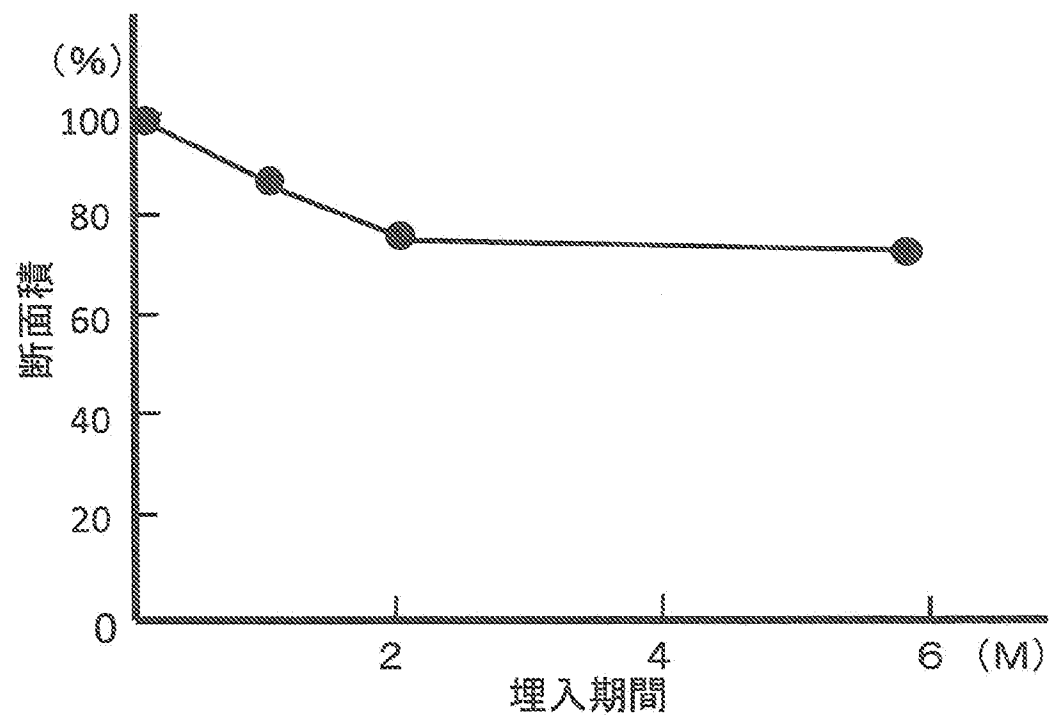
[請求項7] 請求項1～3いずれか1項に記載の高純度マグネシウムを用いることを特徴とするインプラント。

[請求項8] 前記インプラントが、
 ボーンプレート、ステント、又は止血クリップであることを特徴とする請求項7に記載のインプラント。

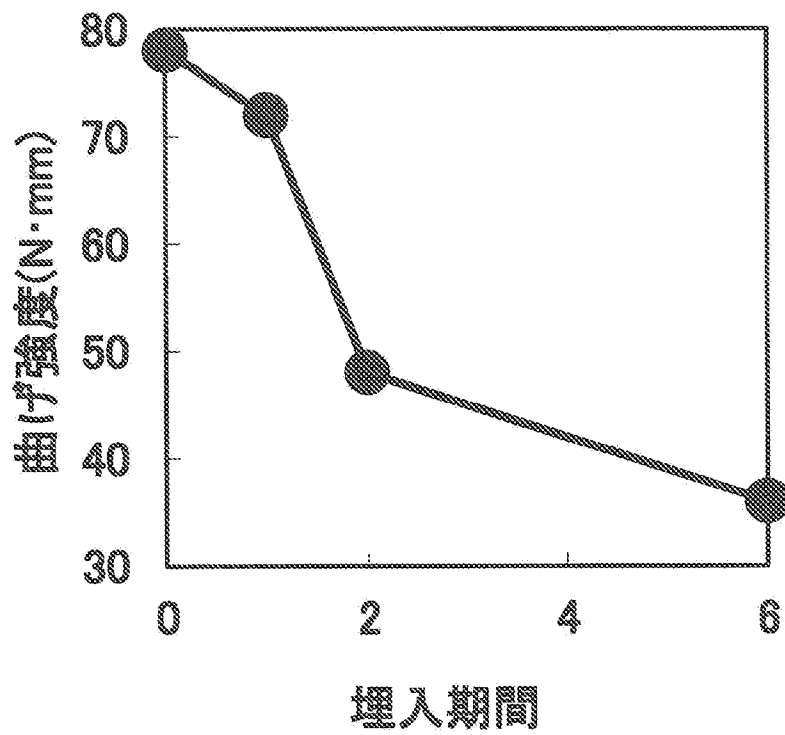
[図1]



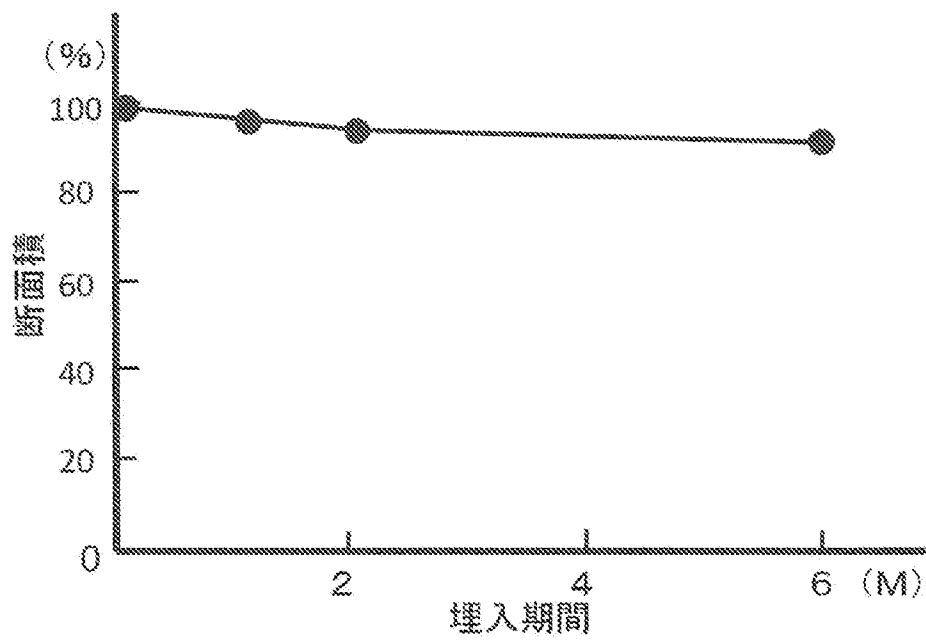
[図2]



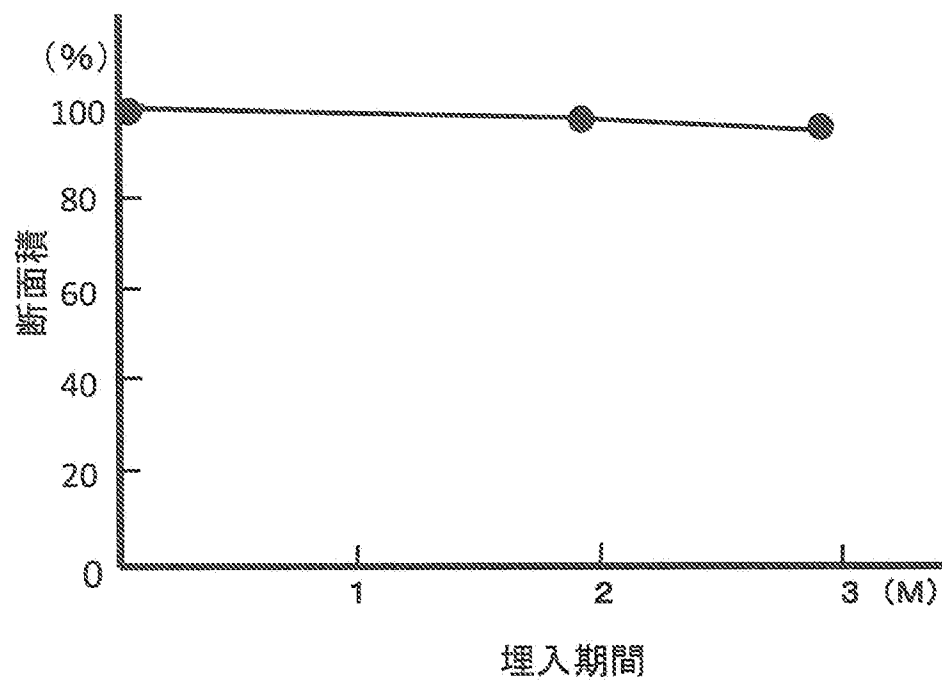
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C22B26/22(2006.01)i, A61B17/12(2006.01)i, A61B17/58(2006.01)i, A61F2/07(2013.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i, C22C1/02(2006.01)i, C22C23/04(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)

C22B26/22, A61B17/12, A61B17/58, A61F2/07, A61L27/00, A61L31/00, C22C1/02, C22C23/04

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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.
X Y	"Cho Kojundo Magnesium o Mochiita Seitai Kyushusei Bone Plate Seizo Gijutsu no Kaihatsu", Heisei 23 Nendo Dai 3-ji Hosei Yosan Jigyo Senryakuteki Kiban Gijutsu Kodoka Shien Jigyo Seika Hokokusho(Kokaiban), Tohoku Keizai Sangyokyoku, 2013.02, available from http://www.chusho.meti.go.jp/keiei/sapoin/portal/seika/2011/23320713010.pdf	1-3, 7, 8 4-6
Y	JP 2005-126802 A (The Japan Steel Works, Ltd.), 19 May 2005 (19.05.2005), claims; paragraphs [0006] to [0012] (Family: none)	4-6

☒ 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
18 May 2016 (18.05.16)

Date of mailing of the international search report
31 May 2016 (31.05.16)

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/JP2016/058262

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-198698 A (Olympus Corp.), 03 October 2013 (03.10.2013), claims; paragraphs [0005] to [0020] (Family: none)	5, 6
A	JP 2014-31535 A (JX Nippon Mining & Metals Corp.), 20 February 2014 (20.02.2014), claims; table 1 (Family: none)	1-8
A	JP 2015-27455 A (Heraeus Medical GmbH), 12 February 2015 (12.02.2015), entire text & US 2015/0032201 A1 & EP 2835139 A1 & DE 102013214636 A & AU 2014204442 A & CN 104338177 A & CA 2856990 A1	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C22B26/22(2006.01)i, A61B17/12(2006.01)i, A61B17/58(2006.01)i, A61F2/07(2013.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i, C22C1/02(2006.01)i, C22C23/04(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. C22B26/22, A61B17/12, A61B17/58, A61F2/07, A61L27/00, A61L31/00, C22C1/02, C22C23/04

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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
X Y	超高純度マグネシウムを用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術の開発, 平成23年度第3次補正予算事業 戦略的基盤技術高度化支援事業 成果報告書(公開版), 東北経済産業局, 2013.02, http://www.chusho.meti.go.jp/keiei/sapoin/portal/seika/2011/23320713010.pdf にて入手可能	1-3, 7, 8 4-6
Y	JP 2005-126802 A (株式会社日本製鋼所) 2005.05.19, 特許請求の範囲、[0006] - [0012] (ファミリーなし)	4-6

☑ 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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

18.05.2016

国際調査報告の発送日

31.05.2016

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)

池ノ谷 秀行

4 E

4 1 4 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3425

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 2013-198698 A (オリンパス株式会社) 2013. 10. 03, 特許請求の範囲、[0 0 0 5] – [0 0 2 0] (ファミリーなし)	5, 6
A	JP 2014-31535 A (J X 日鉱日石金属株式会社) 2014. 02. 20, 特許請求の範囲、表 1 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2015-27455 A (ヘレーウス メディカル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2015. 02. 12, 全文 & US 2015/0032201 A1 & EP 2835139 A1 & DE 102013214636 A & AU 2014204442 A & CN 104338177 A & CA 2856990 A1	1-8