

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/058276

発行日 平成21年5月7日 (2009.5.7)

(43) 国際公開日 平成19年5月24日 (2007.5.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 2 2 C 23/00 (2006.01)	C 2 2 C 23/00	4 C 0 8 1
C 2 2 C 23/02 (2006.01)	C 2 2 C 23/02	
C 2 2 C 23/04 (2006.01)	C 2 2 C 23/04	
C 2 2 C 23/06 (2006.01)	C 2 2 C 23/06	
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	U
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2007-545299 (P2007-545299)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2006/322890
 (22) 国際出願日 平成18年11月16日 (2006.11.16)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-331841 (P2005-331841)
 (32) 優先日 平成17年11月16日 (2005.11.16)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

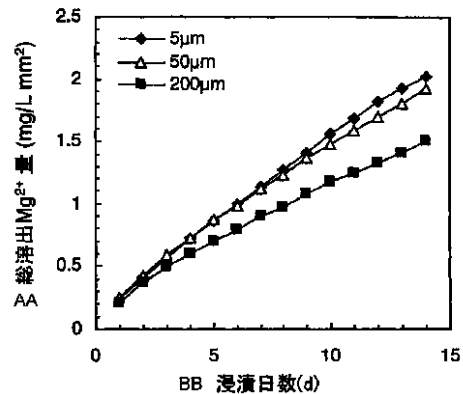
(71) 出願人 301023238
 独立行政法人物質・材料研究機構
 茨城県つくば市千現一丁目2番地1
 (74) 代理人 100093230
 弁理士 西澤 利夫
 (72) 発明者 山本 玲子
 茨城県つくば市千現1丁目2番1号 独立
 行政法人物質・材料研究機構内
 (72) 発明者 廣本 祥子
 茨城県つくば市千現1丁目2番1号 独立
 行政法人物質・材料研究機構内
 (72) 発明者 丸山 典夫
 茨城県つくば市千現1丁目2番1号 独立
 行政法人物質・材料研究機構内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マグネシウム系生分解性金属材料

(57) 【要約】

インプラント・デバイスの形状を制限することなく、所望の強度・加工硬化性・延性等の力学的特性を実現しながら、生体内における分解速度を広い範囲で制御することができる、新しい生分解性金属材料として、主たる成分をMgとし、不可避免の不純物濃度が0.05原子%以下のMg²⁺であって、析出物・金属間化合物を含まず、平均結晶粒径が平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下に制御されているマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。



AA... TOTAL Mg²⁺ ELUTION (mg/L mm²)
 BB... IMMERSION TIME (DAYS: d)

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

主たる成分を Mg とするマグネシウム系生分解性金属材料であって、不可避免的不純物の濃度が 0.05 原子% 以下、析出物・金属間化合物を含まず平均結晶粒径が部材の最小部位の 1/4 以下であることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、Mg が 93.5 原子% 以上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の大きい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の 1/3 以下含有されているとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の 1.5 倍以上になるように制御されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の 1/4 以下含有されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、前記第二成分が Au、Ir、Pd、Mn、Zr、Bi、Co、Zn、Pu、Ga、Ag、Al または Li、の中の何れか 1 元素を含有することを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、Mg が 93.5 原子% 以上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の小さい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の 1/3 以下含有されているとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の 1.2 倍以上になるように制御されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

20

【請求項 6】

請求項 5 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の 1/4 以下含有されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

【請求項 7】

請求項 1、5 または 6 に記載のマグネシウム系生分解性金属材料において、前記第二成分が Ce、Pr、La、Th、Nd、Ca、Yb、Rb、Y、Gd、Dy、Ho、Tm、Er、Lu、Sc または In のの中の何れか 1 元素を含有することを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料。

30

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載のマグネシウム系生分解性金属材料を主要部に使用したことを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、管ないしは略管形状の部材がマグネシウム系生分解性金属材料にて構成されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

40

【請求項 10】

請求項 8 又は 9 に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、そのマグネシウム系生分解性金属材料にて構成した部材の生体内分解が、埋入後 5 日～6 ヶ月で終了させるように構成してなることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、そのマグネシウム系生分解性金属材料にて構成した部材の生体内分解が、埋入後 1 週間～12 週間で終了させるように構成してなることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項 12】

請求項 8 から 11 に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、デバイスが、コイ

50

ル、シールド、ステント、ワイヤ編物、クリップ、栓のいずれかであることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項 1 3】

請求項 8 から 1 2 に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、整形外科用インプラントであることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項 1 4】

生体内での分解が、埋入後 6 ヶ月～5 年で終了することを特徴とする請求項 1 3 記載の医療用インプラント・デバイス。

【請求項 1 5】

生体内での分解が、埋入後 8 ヶ月～3 年で終了することを特徴とする請求項 1 3 記載の医療用インプラント・デバイス。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マグネシウム系生分解性金属材料とこれを用いた医療用インプラント・デバイスに関するものである。

さらに詳しくは、本発明は、強度 - 延性バランスが高く維持されたまま、生体内に埋入後の分解速度を制御することができるマグネシウム系生分解性金属材料と、それから構成される医療用インプラント・デバイスに関するものである。

【背景技術】

20

【0002】

医療の分野で既に用いられている金属製生体用デバイスは、骨や歯など強度を必要とする部位に用いられることが多い。

これは、このようなデバイスに用いられる生体用金属材料が、高分子材料およびセラミックス材料と比較して力学特性に優れているからである。

このような従来の人工歯根、人工股関節、骨折固定治具、ステント等の金属製生体用デバイスは、体内埋入後は手術等により抜去されるまで体内に残存することになるが、デバイスによっては、周辺組織の修復後に速やかに除去されることが望ましいものもある。

【0003】

たとえば、冠動脈ステントの場合は、狭窄部の開口により損傷した血管組織が修復した後は不要になる。

30

しかしながら、除去には開胸手術が求められ、患者に肉体的、精神的、時間的、金銭的な大きな負担を与えるため、ほとんどの場合体内に残されたままである。

このような場合、デバイスを構成する金属材料と生体組織の力学特性が異なるため、心臓の拍動の度にデバイス周辺の血管組織に力学的刺激を加え、結果として内膜肥厚による再狭窄を誘発させてしまうと考えられている。

また、骨折固定治具についても、再手術による除去を行わない例も多いが、骨よりも強度に優る金属製固定治具により荷重が支持されるため、骨に十分な荷重が加わらず適切な骨修復が行われないケースも報告されている。

【0004】

40

このような状況下、高分子あるいはセラミックスからなる生分解性材料が提案されている。

しかしながら、高分子あるいはセラミックスからなる生分解性材料は、力学特性等の点において、金属製生体用デバイスの代替となり得ない場合があった。

一方で、生体内で分解される金属材料からなるインプラント・デバイスが提案されてもいる（例えば、特許文献 1 および 2 参照）。

【特許文献 1】特表 2001 - 511049 号公報

【特許文献 2】特開 2004 - 160236 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 5 】

しかしながら、上記の特許文献 1 および 2 の金属材料は、マグネシウムを主成分とするものを含むものであるが、機械的な特性を満足させるために、実際的には、2 種以上の合金元素の添加を必要とするものであった。

そして、特許文献 2 の金属材料は、その分解速度については一切考慮しておらず、生体内での用途が限定されるとともに、インプラント・デバイスの設計が困難となるという問題があった。

一方の特許文献 1 の金属材料は、その材料の厚みを調整することで腐食速度を制御するものであるが、得られるインプラント・デバイスはその厚み等の形状が腐食速度により制限されてしまうという問題が生じる。

たとえば、短期間で腐食を完了させるためにはインプラント・デバイスの厚みを薄くする必要はあるが、厚みの減少によって強度が低下してしまい、インプラント・デバイスを金属材料で作製するメリットが少なくなるという問題があった。

すなわち、その分解速度がインプラント・デバイスの目的に合わせて最適化されているとは言い難く、特許文献 2 の金属材料と同様に、実用には様々な問題を抱えているものである。

また、従来一般的なマグネシウム合金は、主として過飽和な異種元素の組み合わせによる粗大金属間化合物の晶出や析出を利用するか、または高濃度の析出物を均一分散させることにより、高強度化を実現させていた。

しかしながら、そのような従来マグネシウム合金は、金属間化合物の分散強化に依存しているため延性に乏しいという欠点があった。

また、そのようなマグネシウム合金をマグネシウム系生分解性金属材料として使用すると、生体環境下で分解する可能性の低い金属間化合物が微粒子として体内に残留し、生体の炎症反応や抹消血管の閉塞を惹起する恐れがあった。さらに、合金元素の添加濃度が高くなるにつれ主成分とするマグネシウムではなく、添加元素が溶出して生成されるイオンまたは化合物の毒性が現われる恐れがあった。

さらに、希土類元素など、人類の利用経験が浅い元素については、ヒトを始めとする哺乳類への影響はほとんど調べられておらず、その生体毒性は未知である。

【 0 0 0 6 】

そこで、本発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、インプラント・デバイスの形状を制限することなく、所望の強度・加工硬化性・延性等の力学的特性を実現しながら、生体内における分解速度を広い範囲で制御することができる、新しいマグネシウム系生分解性金属材料を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明は、上記の課題を解決するものとして、まず第 1 には、不可避的不純物濃度が 0 . 0 5 原子% 以下の Mg であって、析出物・金属間化合物を含まず、平均結晶粒径が平均結晶粒径が部材の最小部位の 1/4 以下に制御されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

【 0 0 0 8 】

そして第 2 には、主成分として 9 3 . 5 原子% 以上の Mg を含み、第二成分としてマグネシウムよりも金属結合半径の大きい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の 1/3 以下含有されるとともに、残部が不可避的不純物であって、平均結晶粒径が部材の最小部位の 1/4 以下に制御され、第二成分の結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の 1 . 5 倍以上に制御されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

元素の金属結合半径は例えば日本化学会編、化学便覧 基礎編 改訂 5 版 (丸善、東京、2004) に、マグネシウムに対する固溶限界濃度は、例えば Binary Alloy Phase Diagrams Second edition, Plus Updates Version 1.0 (ASM International、1996) に記述され

10

20

30

40

50

ている。

【0009】

第3には、上記のマグネシウム系生分解性金属材料について、前記第二成分がそのマグネシウムに対する固溶限界の1/4以下含有されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

【0010】

第4には、上記マグネシウム系生分解性金属材料について、前記第二成分がAu、Ir、Pd、Mn、Zr、Bi、Co、Zn、Pu、Ga、Ag、Al、またはLiの中の何れか1元素を含有することを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

【0011】

第5には、主成分として93.5原子%以上のMgを含み、第二成分としてマグネシウムよりも金属結合半径の小さい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されているとともに、残部が不可避免的不純物であって、平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下に制御され、第二成分の結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の1.2倍以上に制御されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

元素の金属結合半径は例えば日本化学会編、化学便覧 基礎編 改訂5版、丸善、東京、2004に、マグネシウムに対する固溶限界濃度は、例えばBinary Alloy Phase Diagrams Second edition, Plus Updates Version 1.0 (ASM International, 1996) に記述されている。

【0012】

第6には、上記のマグネシウム系生分解性金属材料について、前記第二成分がそのマグネシウムに対する固溶限界の1/4以下含有されていることを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

【0013】

第7には、上記マグネシウム系生分解性金属材料について、前記第二成分がCe、Pr、La、Th、Nd、Ca、Yb、Rb、Y、Gd、Dy、Ho、Tm、Er、Lu、ScまたはInの中の何れか1元素を含有することを特徴とするマグネシウム系生分解性金属材料を提供する。

【0014】

第8には、少なくとも一部が上記いずれかのマグネシウム系生分解性金属材料で構成されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0015】

第9には、管ないしは略管形状の部材がマグネシウム系生分解性金属材料で構成されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0016】

第10には、デバイスが、コイル、シールド、ステント、ワイヤ編物、クリップ、栓のいずれかであることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0017】

第11には、生体内での分解が、埋入後5日～6ヶ月で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0018】

第12には、生体内での分解が、埋入後1週間～12週間で終了することを特徴とするインプラント・デバイスを提供する。

【0019】

第13には、整形外科用インプラントであることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0020】

第14には、生体内での分解が、埋入後6ヶ月～5年で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0021】

10

20

30

40

50

第15には、生体内での分解が、埋入後8ヶ月～3年で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、結晶粒径の異なる純マグネシウムの細胞培養液中における分解速度を例示した図である。

【図2】図2は、組成の異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の分解速度を例示した図である。

【図3】図3は、第二元素濃度の異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の定常分解速度と第二元素濃度との関係を例示した図である。

【図4】図4は、組成が同一であり、平均結晶粒径が異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の初期分解速度と第二元素濃度との関係を例示した図である。

【図5】図5は、塩化マグネシウム溶液の細胞毒性試験の結果を例示した図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0024】

本発明が提供するマグネシウム系生分解性金属材料は、不可避的不純物濃度が0.05原子%以下のMg(マグネシウム)、もしくは主成分として93.5原子%以上のMgを含むマグネシウム合金であって、平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下に制御されていることを特徴とする。

【0025】

このマグネシウムは生体必須元素の一つであり、人体には約1.5g/kg体重の割合で含まれている。

経口投与による過剰症は確認されておらず、生体為害性の低い元素であり、生体内で分解されてマグネシウムイオンおよび分解化合物が生成しても、生体為害性を示す可能性は非常に低い。

また、体液のように塩類等の存在する水溶液中では耐食性に劣るため、腐食する。そのため、本発明のようなほぼ純マグネシウムからなるマグネシウム系生分解性金属材料には、医療用生分解金属材料として利用されるべく開発されている。

しかしながら、単純な純マグネシウムの機械的特性は、作製するデバイスによっては必ずしも十分ではない。

特に、荷重を支える骨等の代替となるデバイスは、いわば生体用構造材料として使用されるため、高強度であることは勿論、高延性も求められる。

同時に、生体内で所望の期間荷重を支えるため、分解速度をも制御可能である必要がある。

そこで、本発明の医療用生分解金属材料では、他の元素の添加により合金化したり、結晶組織の粒径を微細に制御し、かつ、第二成分の結晶粒界への偏在濃度を制御することにより、強度-延性バランス等の機械的特性を確保するとともに、体内での分解速度を制御できるようにした。

【0026】

本発明のマグネシウム系生分解性金属材料は、平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下に制御されている。

マグネシウム及びその合金の結晶粒径を変化させると、その機械的特性および分解速度等が変化する。表1に示した結晶粒径の異なるマグネシウム系生分解性金属材料の機械的特性値から、結晶粒微細化による高強度化の効果は明らかである。

また、結晶粒径が小さくなると、耐食性に影響を及ぼす結晶粒界が増えるため、分解速度が大きくなる傾向がある。図1および表3に示した結晶粒径の異なるマグネシウム系生分解性金属材料の分解速度の値から、5μmまでは結晶粒微細化により分解速度が高くなる

10

20

30

40

50

傾向が明らかである。1 μm 材については、5 μm 材よりも分解速度が減少しているが、これはある限界値よりも結晶粒径が小さくなると、結晶粒界の影響が及ぶ範囲が結晶粒内の全ての領域に達するため、結果的に試料全体が均質化されるためと考えられる。

以上のように、結晶粒径を制御することにより、マグネシウム系生分解性材料の機械的特性・分解速度を制御することが可能である。

ステントなどの小さなデバイスを考えた場合、その厚さが数百 μm であるのにあまり結晶粒径が大きいと、断面当たりの結晶粒の数が少なくなる。そうすると、個々の結晶の機械的特性の異方性が部材の強度特性に反映されることになり、荷重の作用する方向に対し、最も強度が低い結晶の変形がデバイスの強度を左右する。しかし、断面当たり結晶粒の数が多くなると、個々の結晶の特性は相殺され、平均化した機械的特性が得られるようになる。

これらのことから、微小部材に適用するためには、結晶粒径があまり大きすぎることは好ましくない。ステントの厚さが200 μm 程度であることを考えると、取りうる粒径の最大値は50 μm 以下と考えられる。ミニ・マイクロプレートシステム等では、厚さが0.8-4mm程度であるので、取りうる粒径の最大値は200 μm 以下と考えられる。

【0027】

本発明のマグネシウム系生分解性金属材料におけるマグネシウム合金については、前記第二成分として一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されている。この場合であっても、不可避的不純物の含有が許容されることは言うまでもなく、例えば0.05原子%以下の不純物の含有が許容される。

そして、上記の第二成分は、より好ましくはその元素のマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/4以下含有されている。

そして、上記の第二成分は、より好ましくはマグネシウムに対してほとんど固溶しない元素や生体為害性の明らかな元素を除いたAu、Ir、Pd、Mn、Zr、Bi、Co、Zn、Pu、Ga、Ag、Al、Li、Ce、Pr、La、Th、Nd、Ca、Yb、Rb、Y、Gd、Dy、Ho、Tm、Er、Lu、Sc又はInの中の何れか1元素とすることができる。

第二成分についてより具体的に説明すると、0.03原子%以下のCe、0.03原子%以下のPr、0.033原子%以下のAu、0.043原子%以下のIr、0.047原子%以下のLa、0.067原子%以下のPd、0.17原子%以下のTh、0.21原子%以下のNd、0.3原子%以下のCa、0.3原子%以下のMn、0.35原子%以下のZr、0.37原子%以下のBi、0.4原子%以下のYb、0.47原子%以下のRb、0.64原子%以下のCo、0.8原子%以下のZn、0.8原子%以下のPu、1.0原子%以下のGa、1.3原子%以下のY、1.3原子%以下のAg、1.5原子%以下のGd、1.6原子%以下のDy、1.8原子%以下のHo、2.1原子%以下のTm、2.4原子%以下のEr、3.0原子%以下のLu、3.9原子%以下のAl、5.0原子%以下のSc、5.7原子%以下のLi、6.5原子%以下のInとなる。

さらに好ましくは、0.023原子%以下のCe、0.023原子%以下のPr、0.025原子%以下のAu、0.033原子%以下のIr、0.035原子%以下のLa、0.05原子%以下のPd、0.13原子%以下のTh、0.16原子%以下のNd、0.23原子%以下のCa、0.23原子%以下のMn、0.26原子%以下のZr、0.28原子%以下のBi、0.3原子%以下のYb、0.35原子%以下のRb、0.48原子%以下のCo、0.6原子%以下のZn、0.6原子%以下のPu、0.79原子%以下のGa、0.94原子%以下のY、0.96原子%以下のAg、1.1原子%以下のGd、1.2原子%以下のDy、1.4原子%以下のHo、1.6原子%以下のTm、1.8原子%以下のEr、2.3原子%以下のLu、3.0原子%以下のAl、3.8原子%以下のSc、4.3原子%以下のLi、4.9原子%以下のInとなる。

【0028】

既存の一般的なマグネシウム合金は、主として過飽和な異種元素の組み合わせによる粗大金属間化合物の晶出や析出を利用するか、または高濃度の析出物を均一分散させることにより、高強度化を実現させていた。

しかしながら、そのような従来のマグネシウム合金は、金属間化合物の分散強化に依存しているため延性に乏しいという欠点があった。

10

20

30

40

50

また、そのようなマグネシウム合金をマグネシウム系生分解性金属材料として使用すると、生体環境下で分解する可能性の低い金属間化合物が微粒子として体内に残留し、生体の炎症反応や抹消血管の閉塞を惹起する恐れがあった。さらに、合金元素の添加濃度が高くなるにつれ主成分とするマグネシウムではなく、添加元素が溶出して生成されるイオンまたは化合物の毒性が現われる恐れがあった。

希土類元素など、人類の利用経験が浅い元素については、ヒトを始めとする哺乳類への影響はほとんど調べられておらず、その生体毒性は未知である。

一般に、元素化合物の生体に対する毒性は、生体内における濃度(量)に依存しており、その元素が必須元素でないならば、微量であればあるほど毒性の現われる可能性は低くなる。

【0029】

そのため、本発明のマグネシウム系生分解性金属材料では、まず、第二成分として生体毒性の低い元素のみを選択し、さらに必要以上に第二成分としての元素の濃度を高くせず、析出物・金属間化合物を含まずにマグネシウム系生分解性金属材料としての機能を完全に確保するようにしている。

これらの第二成分の含有量の限定範囲は、周期律表2, 3, 4, 5および6族またはランタノイドに含まれる元素のうち、生体毒性の明らかな元素を除く残りの元素について、マグネシウムへの固溶限界濃度の1/3程度を最高濃度とする範囲、望ましくは1/4程度以下の範囲となるように設定するようにしている。

マグネシウム合金を構成する第二成分としては、Mgよりも金属結合半径の小さいものと大きいものとの二種類が存在し、それぞれに発揮する機能が異なるものであることを見いだした。

何れの元素も、そのマグネシウム合金に対する固溶限界濃度の1/3以下、より好ましくは1/4以下の含有により医療用生分解金属材料としての基本的な機能を損なうことなく、降伏強度および引張強さを高くすることができた。

しかし、金属結合半径の小さい、Au, Ir, Pd, Mn, Co, Ga, Ag, Al, Zn, Zr, Bi, Pu, Liよりも、金属結合半径の大きい、Ce, Pr, La, Th, Rb, Ho, Tm, Er, Lu, Nd, Ca, Yb, Y, Gd, Dy, Sc, Inを添加すると定常分解速度が低くなることを見いだした。

つまり、本発明は、マグネシウム系生分解性金属材料において、添加する第二元素の種類と量によりその耐食性を制御できることを見いだしたものである

そして、本発明では、このような組成において上記のとりの平均結晶粒径の制御が可能であることを確認している。

なお、生体毒性の明らかな元素とは、「経口投与による金属および金属化合物のラットに対する半数致死量(LD₅₀)」(山本玲子、まてりあ、43(8), 639-642, 2004)より、毒物劇物取締法により規制基準として掲げられている動物に対する経口投与による半数致死量が300mg/kg以下の元素、または「金属は人体になぜ必要か」(桜井弘著、講談社、1996)に挙げられた毒性元素を基準としている。

また、上記第二成分には、主な同位体が放射性元素であるTh、Puをも含めているが、これは近年放射性同位元素を腫瘍の治療に利用するという研究がなされており、本発明の生分解金属材料もそのような目的で使用可能とすることが考慮されるためである。

このような第二成分の含有量の範囲は、析出物を生じにくい濃度範囲であるため、析出物の界面等で破壊が容易に進展することがなく、高い延性を得ることができる。

同時に、添加元素濃度を比較的低濃度に限定できるため、添加元素が生体毒性を引き起こす危険性を低く押さえることができる。

【0030】

なお、この第二成分の選択は、得られるマグネシウム系生分解性金属材料の機械的特性および分解速度等に大きな影響を及ぼす。

表1に示すように、同じ1μmの平均結晶粒径であっても、純マグネシウムよりも0.3原子%の第二成分元素を含む合金の方が、機械的特性に優れており、合金化の効果は明らか

10

20

30

40

50

である。また、第二成分元素の種類により、機械的特性の向上割合が異なることも明らかである。たとえば、平均結晶粒径 $1\mu\text{m}$ であり、 0.3 原子%のLiを含むマグネシウム合金よりも、 0.3 原子%のCaを含むマグネシウム合金の方が、強度が高い。

分解速度についても、表3に示すように、同じ $1\mu\text{m}$ の平均結晶粒径であっても、純マグネシウムよりも 0.3 原子%の第二成分元素を含む合金の方が、定常分解速度が小さくなり、合金化の効果は明らかである。また、第二成分元素の種類により、定常分解速度の減少度が異なることも明らかである。たとえば、平均結晶粒径 $1\mu\text{m}$ であり、 0.3 原子%のLiを含むマグネシウム合金よりも、 0.3 原子%のCaを含むマグネシウム合金の方が、定常分解速度は小さい。 0.3 原子%の第二成分元素を含む合金の場合、金属結合半径がMgよりも小さい元素を含む合金よりも、金属結合半径が大きい元素を含む合金の方が、定常分解速度が小さくなる傾向がある。ただし、これらは個々の第二成分元素で、マグネシウムおよび生体内環境との関係が異なるため一概に言えるものではなく、およそその目安とすることができる。

10

第二成分元素の濃度を変化させることによっても、合金の分解速度を変化させることができる。表3または図3に示すように、平均結晶粒径が約 $1\mu\text{m}$ であり、AlまたはLiを 0.3 、 0.6 または 1.0 原子%含む合金の定常分解速度は第二成分元素の濃度によって変化することが明らかである。

このように、同じ平均結晶粒径であっても、第二成分の選択およびその濃度の制御により強度および分解速度が変化されるため、両者のバランスを所望のものとしたマグネシウム系生分解性金属材料を実現することが可能となる。

20

【0031】

本発明のマグネシウム系生分解性金属材料の機械的特性ならびに分解速度には、その平均結晶粒径、第二成分元素の種類と濃度の制御の結果、第二成分の結晶粒界への偏在濃度が変化することが大きく関与する。結晶粒界に第二成分元素を偏在させることにより、結晶粒界が強化され、マグネシウム合金の高強度化および分解速度低下に貢献していると考えられる。たとえば、具体的には、本発明のマグネシウム合金については、第二成分の結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内での平均濃度の 1.5 倍以上となるように制御されている。

第二成分の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内の平均濃度との差異は、合金の結晶粒径、第二成分元素の種類と濃度により変化する。第二成分元素の結晶粒界における最大濃度は、その元素のマグネシウムに対する固溶限界値である。したがって、第二成分元素濃度が固溶限界濃度であれば、理想的な（析出物を生じない）場合には、第二成分の結晶粒界濃度は結晶粒内の平均濃度（この場合は固溶限界濃度）と同じであり、偏在はしない。したがって、第二成分濃度が固溶限界値に近いほど、第二成分の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内の平均濃度の差は小さくなる。

30

一方、結晶粒径が小さい程、結晶粒界は多くなり、結晶粒界に第二成分元素が偏在する可能性が高くなる。また、結晶粒径が大きい場合、すなわち結晶成長をさせるためには、より高い温度下に材料を置くことが必要になり、したがって材料内部における物質拡散は進み、結晶粒界における第二成分元素の偏在は小さくなる。したがって、大きな結晶粒径を有する材料ほど、第二成分の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内の平均濃度との差異は小さくなる。

40

また、第二成分元素の種類により、その大きさや重さなどの特性が異なるゆえ、マグネシウム合金内における拡散速度が異なり、結晶粒界への偏在のしやすさが変化する。

このように、第二成分元素の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内での平均濃度の差異は、マグネシウム合金の結晶粒径、第二成分元素の種類、第二成分元素の濃度の組み合わせにより決まる。これら3要素単独で制御できるものではない。

第二成分元素の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内における平均濃度の差異は、マグネシウム合金の機械的特性（強度 延性バランス）ならびに生体内における分解速度に影響を与える。

【0032】

50

本発明におけるマグネシウム系生分解性金属材料の第二成分元素の結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内における平均濃度の差異は、表4に示す。同じ0.3原子%の第二成分を含む合金であっても、第二成分元素の種類および濃度により、その結晶粒界への偏在濃度と結晶粒内の平均濃度の差が異なることが明らかである。

【0033】

平均結晶粒径の制御は、たとえば、加工プロセスによる組織制御を利用することで実現される。

結晶粒径の制御は、材料の再結晶が起こる温度以上で強いひずみ加工、たとえば、押出・圧延加工などを行うことで可能である。

母合金の組成にもよるが、450～550 程度の温度範囲で1.5～8時間程度の均質化処理を施したのち、焼入れを行って均一分散組織を凍結し、80～350 程度の温度範囲で温間ひずみを加えることなどが一例として示される。

平均結晶粒径の制御は、このような押出・圧延加工に限定されることはないが、押出・圧延加工による場合は、上記のとおり再結晶温度以上での強加工が欠かせないものである。

。

またこの場合の押出比（断面積比）は、たとえば16～100程度と、通常の押出加工よりも強加工となるよう行うことが好適な例として示される。

【0034】

また、本発明のマグネシウム系生分解性金属材料は、第二成分のマグネシウムへの固溶状態および結晶粒界への偏在状態を制御することで、強度・延性バランスおよび分解速度が所望の値に制御されている。

第二成分の固溶状態および結晶粒界への偏在状態の制御は、上記のとおり組成の選択とともに、加工プロセスによる組織制御を利用することで実現される。

第二成分の固溶状態および結晶粒界への偏在状態の制御は、第二成分の濃度と結晶粒径の調整により可能となる。

【0035】

また、本発明が提供する医療用インプラント・デバイスは、少なくとも一部が上記のマグネシウム系生分解性金属材料で構成されていることを特徴としている。

【0036】

医療用インプラント・デバイスとしては、様々なものを考慮することができる。基本的なインプラント・デバイスとして、管ないしは管状の部材を考慮することができる。

。

また、インプラント・デバイスが、コイル、シールド、ステント、ワイヤ編物、クリップ、栓などであっても良い。

【0037】

これらの医療用インプラント・デバイスは、組成および結晶粒径、すなわち第二成分の種類および量、その偏在状態を調整することで、分解速度（生体埋入後分解が終了するまでの期間）を制御することができる。

その制御範囲は最大5日～数年が可能であり、用途に応じて、埋入後1週間～12週間とすることができる。

【0038】

また、本発明が提供する医療用インプラント・デバイスは、高強度・高延性を備えることができることから、整形外科用インプラントとして実現することもできる。

この場合、たとえば、生体内での分解を、埋入後6ヶ月～5年で終了するように粒径や第二成分の選択およびその偏在状態を制御することができる。

より限定的には、たとえば、生体内での分解が、埋入後8ヶ月～3年で終了するように制御しても良い。

【0039】

以上の医療用インプラント・デバイスの全体の分解期間は、生分解金属材料の分解速度のみならず、その大きさおよび形状によるため一概には言えないものの、本発明の生分解

10

20

30

40

50

金属材料は幅広い分解速度を実現することができることから、その単位体積あるいは単位面積あたりの分解速度等を考慮して分解期間を設定することができる。

また、本発明の生分解金属材料は、純マグネシウムあるいはマグネシウムの2元系合金であることから、このような分解速度の微調整をより簡便、かつ精密に行うことができる。

【0040】

以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。

もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

【実施例1】

【0041】

純マグネシウム(3N5)を、それぞれ94, 180, 268にて押出しによる強加工(押出比18)を行い、平均結晶粒径5, 50, 200 μ mに調整した。これらの試験片(幅約4mm、長さ約14mm、厚さ約2mmの小判型)の表・裏および側面を耐水研磨紙にてエタノール中にて600番まで研磨した後、アセトン洗浄・滅菌した。37に保った5%CO₂インキュベータ内で、滅菌したガラス瓶を用い、27.5mLの細胞培養液(E-MEM+10%FBS)中に14日間浸漬して、培養液中に溶出したマグネシウムイオンの定量をキシリジルブルー法により行った。

なお、培養液は毎日15mLずつ交換し、採取した液を用いてマグネシウムイオンを定量した。

37、5%CO₂環境は人体内の状態に近く、また使用した細胞培養液(血清を添加したもの)は血漿成分に近い溶液である。また、組織液(細胞間液)は血管から血漿成分が滲みだしたものと考えられており、その成分は血漿に近い。

成人1人当たりの血漿の量は約2.75Lであり、そのうち1.5Lが1日当たり尿として排出される。浸漬に用いた培養液の量は、成人の場合の1/100スケールとして設定した。また、用いた試験片底部はガラス瓶の底部と接するため、培養液と接する試験片表面積としては上面および側面のみ計算した。

14日間の浸漬期間における総マグネシウムイオンの溶出量を図1に示した。図中に示した値は1つの合金について3試料の浸漬試験を行った平均値である。

純マグネシウムの結晶粒径が小さい程、溶液中へのマグネシウム溶出量が多い、すなわち分解速度が速いことが判明した。

【実施例2】

【0042】

純マグネシウム(3N5)および、Al、Ca、Y、Li、Dy、In、GdまたはZnを0.3原子%含有する8種類のマグネシウム合金について、それぞれ90, 160, 240, 310, 85, 275, 140, 185にて押出しによる強加工(純マグネシウムおよびZnを含む合金については押出比18、他の7種類のマグネシウム合金については押出比25)を行い、平均結晶粒径を約1 μ mに制御し、引張試験を行った結果を表1に示した。YおよびCaを0.3原子%含有する合金の鑄造材(平均結晶粒径100 μ m以上)について、引張試験を行った結果も表1に示した。

比較のために、ASM Specialty Handbook, Magnesium and magnesium alloys, (Materials Park, OH, ASM International, 1999), p.170に記されている既存のマグネシウム合金の機械的性質を表2に示した。

【実施例3】

【0043】

実施例2と同様の条件で作成した0.3原子%のY、CaまたはAlを含有する合金について、高分解能観察とナノEDSによる元素濃度分布の測定を行った結果を表3に示す。Y含有合金の場合には、結晶粒内の平均濃度0.3原子%に対して、結晶粒界近傍には0.9原子%と3倍の濃度に、0.3原子%Ca含有合金の場合には、結晶粒内の平均濃度0.27原子%に対して、結晶粒界近傍には0.74原子%と2.7倍の濃度に、0.3原子%Al含有合

10

20

30

40

50

金の場合には結晶粒内の平均濃度0.34原子%に対して、結晶粒界近傍には0.49原子%と1.4倍の濃度に偏在しているのが確認された。

【 0 0 4 4 】

【 表 1 】

開発したマグネシウム合金の引張試験により調べた機械的特性				
	添加元素と量	降伏強度(MPa)	破断強度(MPa)	破断伸び(%)
	0.3 原子% Li(1 μ m)	170	200	20
	0.3 原子% In(1 μ m)	183	212	32
	0.3 原子% Zn(5 μ m)	198	238	26.5
	0.3 原子% Al(1 μ m)	270	270	28
実 施 例	0.3 原子% Gd(1 μ m)	358	365	7.5
	0.3 原子% Dy(1 μ m)	370	375	10
	0.3 原子% Y(1 μ m)	370	380	12
比 較 例	0.3 原子% Ca(1 μ m)	385	410	14
	純 Mg 材(1 μ m)	161	210	17
	純 Mg 材(5 μ m)	141	167	16
	純 Mg 材(55 μ m)	102	126	12.6
	純 Mg 材(200 μ m)	78	144	15
比 較 例	0.3 原子% Y* (>100 μ m)	24	103	16
	0.3 原子% Ca* (>100 μ m)	29	72	9

*鋳造材(強ひずみ加工による結晶粒径制御および第二成分元素の結晶粒界への偏在制御を行っていない)

10

20

30

【 0 0 4 5 】

【表 2】

比較例である既存合金の機械的特性（文献値）

	ASTM (質別)	降伏強度(MPa)	引張強さ(MPa)	伸び(%)	
圧延板材	AZ31B(H24)	220	290	15	
	HK31A(H24)	200	255	9	
	HM21A(T8)	170	235	11	
押出棒材	AZ10A(F)	145	240	10	10
	AZ31B/C(F)	200	260	15	
	AZ61A(F)	230	310	16	
	AZ80A(T5)	275	380	7	
	HM31A(F)	230	290	10	
	M1A(F)	180	255	12	
	ZC71(F)	340	360	5	
	ZK21A(F)	195	260	4	
	ZK40A(T5)	255	276	4	
	ZK60A(T5)	305	365	11	20
ダイカスト	AM60A/B(F)	115	205	6	
	AS21X1	130	240	9	
	AS41A(F)	150	220	4	
	AZ91A/B/D(F)	150	230	3	
砂型金型鑄造材	AM100A(T61)	150	275	1	
	AZ63A(T6)	130	275	5	
	AZ81A(T4)	83	275	15	
	AZ91C/E(T6)	145	275	6	
	AZ92A(T6)	150	275	3	
	EQ21A(T6)	195	235	2	30
	EZ33A(T5)	110	160	2	
	HK31A(T6)	105	220	8	
	HZ32A(T5)	90	185	4	
	K1A(F)	55	180	1	
	QE22A(T6)	195	260	3	
	QH21A(T6)	205	275	4	
	WE43A(T6)	165	250	2	
	WE54A(T6)	172	250	2	
	ZC63A(T6)	125	210	4	40
	ZE41A(T5)	140	205	3.5	
	ZE63A(T6)	190	300	10	
ZH62A(T5)	170	240	4		
ZK51A(T5)	165	205	3.5		
ZK61A(T5)	185	310	-		
ZA61A(T6)	195	310	10		

【表 3】

開発したマグネシウム合金の第二成分元素の結晶粒界近傍と結晶粒内平均濃度			
	結晶粒界濃度(原子%)	結晶粒内濃度(原子%)	結晶粒界/結晶粒内
0.3 原子%Y (1 μ m)	0.90	0.30	3
0.3 原子%Ca (1 μ m)	0.74	0.27	2.7
0.3 原子%Al (1 μ m)	0.49	0.34	1.4

【0047】

10

本発明のマグネシウム合金は、既存材の機械的性質の範囲を満たしているか、あるいはより高強度・高延性を示すことが確認された。

【実施例 4】

【0048】

上記実施例 2 と同様の条件で作成し平均結晶粒径を約 1 μ m (Zn を含有する合金については約 5 μ m) に制御した、純 Mg および Al、Ca、Li、Dy、In、Gd または Zn を 0.3 原子% 含有する 7 種類のマグネシウム合金について、実施例 1 と同様の手順で 37 °C に保った 5% CO₂ インキュベータ内で、27.5mL の細胞培養液中に 14 日間浸漬し、培養液中に溶出したマグネシウムイオンの定量をキシリジルブルー法により行った。ただし、培養液は毎日 15mL ずつ交換し、交換のため採取した液について溶出量を測定した。試料の形状は幅約 4mm、長さ約 14mm、厚さ約 2mm の小判型または直径約 8mm、厚さ約 2mm の円板とした。各合金について 2 ないし 3 試料を用いて浸漬試験を行い、その平均を求めた。

20

その結果を図 2 に示した。

添加元素の種類により、溶液中へのマグネシウム溶出量が異なる、すなわち分解速度を変化させられることが示された。

また、分解速度についても、Mg よりも金属結合半径が大きい Gd、In、Ca、Dy、を添加した場合は、金属結合半径の小さい Zn、Al、Li を添加した場合よりも定常分解速度が低くなることが確認された。

【実施例 5】

【0049】

30

実施例 1 および 4 の結果について、1 日目に溶出したマグネシウムイオン濃度と、6 ~ 14 日目に溶出したマグネシウムイオン濃度の 1 日当たりの平均値を表 4 に示した。前者は、マグネシウム合金の生体内における分解初速度、後者は定常状態における分解速度であると考えられることができる。後者は、図 1 および 2 から、6 - 14 日間の総溶出量のグラフの傾きを最小二乗法により求めた。

なお、結果は 3 試料の平均値であって、() 内は標準偏差を示している。

表 4 より、この表に示した試料のみをみても、結晶粒径と添加元素およびその濃度を制御することにより、幅広い分解速度を達成できることが確認できた。

【0050】

40

比較のために、既存材についても同様の手法で浸漬試験を行い、1 日目に溶出したマグネシウムイオン濃度および 6 ~ 14 日目に溶出したマグネシウムイオン濃度の 1 日当たりの平均値を表 4 に示した。

既存材は、高体積率の金属間化合物を含むため、生体環境下で分解する可能性の低い金属間化合物が微粒子として体内に残留し、生体の炎症反応や抹消血管の閉塞を惹起する恐れがある。既存材は、本発明のマグネシウム合金よりも 1 日目の溶出量すなわち分解初速度は若干低く、6 ~ 14 日目の溶出量すなわち定常分解速度は既存材の間で差がなく同程度である。

このことから、本発明のマグネシウム合金の方が、既存材よりも幅広い定常分解速度を備えることが可能なことがわかる。

生分解性デバイスの生体内での埋入期間が時に数年に亙ることを考慮すると、デバイス

50

の分解時間に及ぼす影響は、初速度よりも定常速度の方が大きい。
したがって、結晶粒径および合金組成を制御することにより、開発合金において既存材の分解速度範囲よりも広範囲で生体内の分解速度を制御できることが確認できた。

【表 4】

種々の生分解性マグネシウム合金の細胞培養液中の分解初速度（1日目の溶出量）と定常分解速度（6-14日の最小二乗平均溶出量）

材料	分解初速度 (mg/L mm ²)	定常分解速度 (mg/L mm ²)	備考	
純 Mg 材 (1μm)	0.2551 (±0.0319)	0.0752 (±0.0057)	10	
純 Mg 材 (5μm)	0.2270 (±0.0735)	0.1312 (±0.0081)		
純 Mg 材 (50μm)	0.2474 (±0.0612)	0.1175 (±0.0148)		
純 Mg 材 (200μm)	0.2057 (±0.0446)	0.0870 (±0.0095)		
0.3 原子%Zn (5μm)	0.2835 (±0.0358)	0.0972 (±0.0084)	20	
0.3 原子%Li (1μm)	0.1560 (±0.0304)	0.0586 (±0.0096)		
0.3 原子%Al (1μm)	0.2462 (±0.0640)	0.0555 (±0.0152)		実
0.3 原子%Gd (1μm)	0.1997 (±0.0563)	0.0391 (±0.0153)		
0.3 原子%In (1μm)	0.1446 (±0.0569)	0.0344 (±0.0158)		施
0.3 原子%Ca (1μm)	0.1881 (±0.0506)	0.0338 (±0.0161)		
0.3 原子%Dy (1μm)	0.1368 (±0.0359)	0.0255 (±0.0105)		例
0.6 原子%Li (1μm)	0.2678 (±0.0336)	0.0818 (±0.0146)		
1.0 原子%Li (7μm)	0.2601 (±0.0168)	0.0623 (±0.0061)	30	
0.6 原子%Al (1μm)	0.2818 (±0.0273)	0.0621 (±0.0092)		
1.0 原子%Al (1μm)	0.2769 (±0.0129)	0.0562 (±0.0045)		
1.0 原子%Al (5μm)	0.4223 (±0.0156)	-		
1.0 原子%Al (20μm)	0.4132 (±0.0217)	-		
0.3 原子%Y* (>100μm)	0.4993 (±0.1025)	-		
0.3 原子%Al* (>100μm)	0.4410 (±0.0778)	-	比 較 例**	
AM60 (20μm)	0.1110 (±0.0083)	0.0616 (±0.0027)		
AZ80 (20μm)	0.0869 (±0.0434)	0.0448 (±0.0073)		
WE43 (30μm)	0.1056 (±0.0229)	0.0594 (±0.0102)		
WE54 (40μm)	0.0688 (±0.0053)	0.0557 (±0.0102)		

3 試料の平均値を示す。()内は標準偏差。

*鋳造材(強ひずみ加工による結晶粒径制御および第二成分元素の結晶粒界への偏在制御を行っていない)

**比較例はいずれも商用押出材であり、金属間化合物が高体積率で生成されている。

【実施例 6】

【0051】

AlまたはLiを0.3、0.6、1.0原子%含有する6種類のマグネシウム合金について、Alを含有する合金についてはそれぞれ160、175、210、Liを含有する合金についてはそれぞれ85、125、125にて押し出しによる強加工(押し出し比25)を行い、平均結晶粒径を約1μm(Liを1.0原子%含有する合金については約7μm)に制御した。

これらの試料について、実施例1と同様の手法で37 に保った5%CO₂インキュベータ内で、27.5mLの細胞培養液中に14日間浸漬し、培養液中に溶出したマグネシウムイオンの定量をキシリジルブルー法により行った。

ただし、培養液は毎日15mLずつ交換し、交換のため採取した液について溶出量を測定した。試料の形状は幅約4mm、長さ約14mm、厚さ約2mmの小判型または直径約8mm、厚さ約2mmの円板とした。各合金について2ないし3試料を用いて浸漬試験を行い、その平均を求めた。また、実施例5と同様に、1日目のマグネシウムイオン溶出濃度および6 - 14日目の溶出濃度の平均値を求め、その結果を図3および表4に示した。

添加元素の濃度により、溶液中へのマグネシウム溶出量が異なる、すなわち分解速度を変化させられることが示された。

【実施例7】

【0052】

Alを1.0原子%含有するマグネシウム合金について、それぞれ180、215、292 にて押出しによる強加工（押出比25）を行い、平均結晶粒径を約1、5または10μmに制御した。これらの試料および0.3原子%のAlまたはYを含む合金の鑄造材（平均結晶粒径100μm以上）について、実施例1と同様の手順で37 に保った5%CO₂インキュベータ内で、27.5mLの細胞培養液中に1日浸漬し、培養液中に溶出したマグネシウムイオンの定量をキシリジルブルー法により行った。

Alを含む合金の結果について図4に、また全ての合金について、初期分解速度を表4に示した。

その結果、同一合金組成であっても、結晶粒径の変化により溶液中へのマグネシウム溶出量が異なる、すなわち分解速度を変化させられることが示された。

【実施例8】

【0053】

体内に埋入されたマグネシウム系生分解性金属材料から溶出したマグネシウムイオン及び他の金属イオンが生体に害を為すかどうかは、溶出イオン濃度により決まる。

しかし、溶出量はデバイスの形状（大きさおよび表面積）により異なるため、推定するのは難しい。

そこで、ステントを例にとり、溶出イオン量の推定を試みた。

【0054】

平均的なステントのサイズを、直径3mm、長さ20mm、金属/血管比15%、厚さ0.15mm、ストラット幅0.1mmであると仮定すると、その総表面積は113mm²となる。

上記表4に示した値から、このステントの分解初速度は、最も分解速度の大きかった平均結晶粒径5μmの純マグネシウム材により作製した場合について25.67mg/Lとなり、また、最も分解速度の小さかった0.3原子%Dyを含む合金について15.46mg/Lとなる。

【0055】

一方、塩化マグネシウム六水和物の1M溶液について、マウス線維芽細胞L929を用い、日本薬局方に基づき細胞毒性評価を行った結果を図5に示した。

その結果、マグネシウムイオンが細胞増殖を阻害する濃度は0.01M (= 243.1mg/L) 以上であることが判明した。

これは、上記のとおり推測した溶出イオン量の4~10倍以上の高い濃度である。したがって、たとえば分解速度の大きい平均結晶粒径5μmの純マグネシウム材からなる本発明のステントは、生体内で分解中に生体に対する毒性はないと判断することができる。

【0056】

また、実施例4に用いた添加元素のうち、Al, Y, Li, Inの塩については細胞毒性が調べられている(J Biomed. Mater. Res. vol. 39, 331-340, 1998)。

10

20

30

40

50

マウス線維芽細胞 L 9 2 9 の増殖を 5 0 % 阻害する濃度 (IC_{50}) は、LiCl が 0 . 0 1 3 2 M、Al (NO_3) ₃ が 4 . 1 8 m M、YCl₃ が 0 . 2 5 4 m M、InCl₄ が 0 . 1 4 5 m M であると報告されている。

これらの中で最も細胞毒性が強い In について、0 . 3 原子 % In を含むマグネシウム合金を例として溶出量を推定した。

合金組成と同じ比率で In が溶出すると仮定すると、最も溶出量が高かった 1 日目の In 溶出量は上記の平均的なステントの例で 2 μ M であり、In の IC_{50} (0 . 1 4 5 m M = 1 0 0 μ m) の約 1 / 5 0 である。

したがって、デバイス形状と合金の分解速度を考慮することで、In を含む合金であっても医療用生分解性合金として使用可能であることが確認された。

10

【産業上の利用可能性】

【0057】

本発明によると、生体微量必須元素の一つであるマグネシウムとその合金からなり、使用後は体内で分解・吸収される医療用生分解性合金が提供される。

さらに、材料の組成および結晶粒径を制御することにより、個々のデバイスに求められる所望の強度・加工硬化性・延性等の力学的特性を実現しながら、生体内における分解速度を制御することができる。

また、マグネシウム合金は、合金元素として 1 種のみを添加するという簡単な構成で所望の強度・加工硬化性・延性等の力学的特性および分解速度を実現できることから、分解速度や生体への影響等の管理をより精密に行うことが可能となる。

20

【0058】

このマグネシウム系生分解性金属材料用いることにより、患者に手術等の様々な負担を与えることなく、不要になった金属製デバイスを体内より除去することが可能になる。

【0059】

また、現在実用化されている医療用生分解性材料は、高分子およびセラミックス材料であり、優れた力学的特性が要求される医療用デバイスとしては適用することはできなかったが、本発明のマグネシウム系生分解性金属材料により、たとえば生分解性の骨折固定器具などの整形外科用インプラント等が実現される。

【0060】

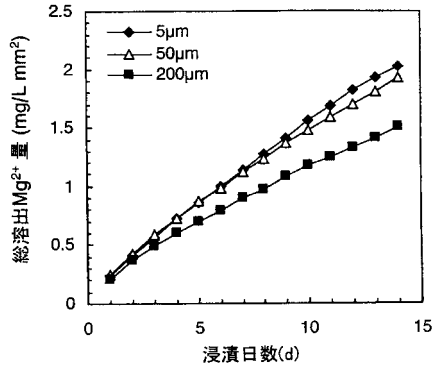
食生活の欧風化や超高齢社会の到来により年々医療費は増加しており、医療用生分解性材料の需要が容易に増えると予想される。

30

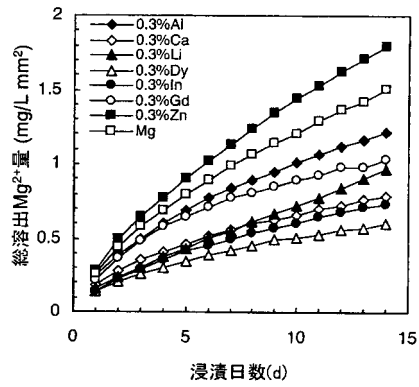
本発明のマグネシウム系生分解性金属材料によると、たとえば、ステント再狭窄の問題が解消され、再手術によるボーンプレート等の除去が不要になると同時に、これまで不可能であった骨・歯等の荷重の加わる硬組織の再生医療にも適用可能なマグネシウム系生分解性金属材料が提供されることになる。

また、医療費削減や Q O L 向上にも貢献することが期待される。

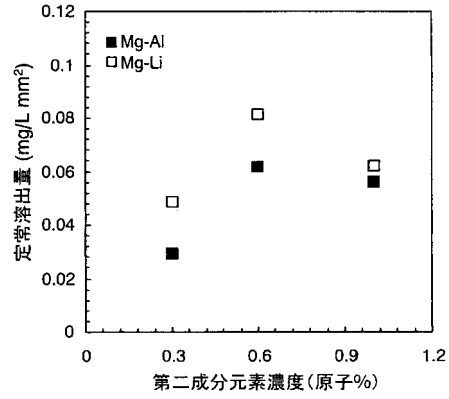
【 図 1 】



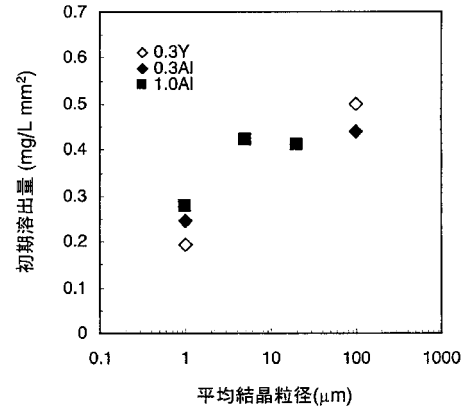
【 図 2 】



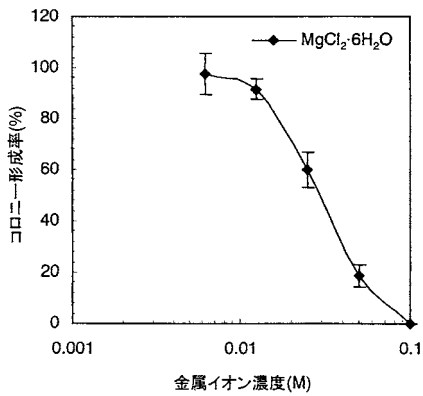
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【手続補正書】

【提出日】平成19年9月18日(2007.9.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体に埋め込まれて使用される医療用インプラント・デバイスであって、その主要部を構成する材料として、主たる成分をMgとし、不可避的不純物の濃度が0.05原子%以下、析出物・金属間化合物を含まず平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下であるマグネシウム系生分解性金属材料を用いたことを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項2】

請求項1に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、Mgが93.5原子%以上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の大きい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されているとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の1.5倍以上になるように制御されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項3】

請求項2に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/4以下含有されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項4】

請求項2または3に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がAu、Ir、Pd、Mn、Zr、Bi、Co、Zn、Pu、Ga、Ag、AlまたはLi、の中の何れか1元素を含有することを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項5】

請求項1に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、Mgが93.5原子%以上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の小さい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されているとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の1.2倍以上になるように制御されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項6】

請求項5に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/4以下含有されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項7】

請求項5または6に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がCe、Pr、La、Th、Nd、Ca、Yb、Rb、Y、Gd、Dy、Ho、Tm、Er、Lu、ScまたはInの中の何れか1元素を含有することを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項8】

請求項1から7のいずれかに記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、管ないしは略管形状の部材がマグネシウム系生分解性金属材料にて構成されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項9】

請求項8に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、そのマグネシウム系生分解

性金属材料にて構成した部材の生体内分解が、埋入後5日～6ヶ月で終了させるように構成してなることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項10】

請求項9に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、そのマグネシウム系生分解性金属材料にて構成した部材の生体内分解が、埋入後1週間～12週間で終了させるように構成してなることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項11】

請求項8から10に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、デバイスが、コイル、シールド、ステント、ワイヤ編物、クリップ、栓のいずれかであることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項12】

請求項8から11に記載の医療用インプラント・デバイスにおいて、整形外科用インプラントであることを特徴とする医療用インプラント・デバイス。

【請求項13】

生体内での分解が、埋入後6ヶ月～5年で終了することを特徴とする請求項12記載の医療用インプラント・デバイス。

【請求項14】

生体内での分解が、埋入後8ヶ月～3年で終了することを特徴とする請求項12記載の医療用インプラント・デバイス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

しかしながら、そのような従来のマグネシウム合金は、金属間化合物の分散強化に依存しているため延性に乏しいという欠点があった。

また、そのようなマグネシウム合金をマグネシウム系生分解性金属材料として使用すると、生体環境下で分解する可能性の低い金属間化合物が微粒子として体内に残留し、生体の炎症反応や抹消血管の閉塞を惹起する恐れがあった。さらに、合金元素の添加濃度が高くなるにつれ主成分とするマグネシウムではなく、添加元素が溶出して生成されるイオンまたは化合物の毒性が現われる恐れがあった。

さらに、希土類元素など、人類の利用経験が浅い元素については、ヒトを始めとする哺乳類への影響はほとんど調べられておらず、その生体毒性は未知である。

【0006】

そこで、本発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、インプラント・デバイスの形状を制限することなく、所望の強度・加工硬化性・延性等の力学的特性を実現しながら、生体内における分解速度を広い範囲で制御することができる、新しいマグネシウム系生分解性金属材料を提供することを課題としている。

[課題を解決するための手段]

【0007】

本発明は、上記の課題を解決するものとして、まず第1には、生体に埋め込まれて使用される医療用インプラント・デバイスであって、その主要部を構成する材料として、主たる成分をMgとし、不可避的不純物の濃度が0.05原子%以下、析出物・金属間化合物を含まず平均結晶粒径が部材の最小部位の1/4以下であるマグネシウム系生分解性金属材料を用いたことを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0008】

そして第2には、上記医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、Mgが93.5原子%以

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の大きい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されるとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の1.5倍以上になるように制御されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

元素の金属結合半径は例えば日本化学会編、化学便覧 基礎編改訂5版（丸善、東京、2004）に、マグネシウムに対する固溶限界濃度は、例えばBinary Alloy Phase Diagrams Second edition, Plus Updates Version 1.0（ASM International、1996）に記述されている。

【0009】

第3には、上記の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/4以下含有されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0010】

第4には、上記の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がAu、Ir、Pd、Mn、Zr、Bi、Co、Zn、Pu、Ga、Ag、AlまたはLi、の中の何れか1元素を含有することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0011】

第5には、上記の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、Mgが93.5原子%以上含有されており、第二成分としてマグネシウムより金属結合半径の小さい一元素をそのマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/3以下含有されるとともに、結晶粒界への偏在濃度が結晶粒内平均濃度の1.2倍以上になるように制御されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

元素の金属結合半径は例えば日本化学会編、化学便覧 基礎編改訂5版、丸善、東京、2004に、マグネシウムに対する固溶限界濃度は、例えばBinary Alloy Phase Diagrams Second edition, Plus

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

Updates Version 1.0（ASM International、1996）に記述されている。

【0012】

第6には、上記の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がマグネシウムに対する固溶限界濃度の1/4以下含有されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

【0013】

第7には、上記の医療用インプラント・デバイスにおいて、前記マグネシウム系生分解性金属材料は、前記第二成分がCe、Pr、La、Th、Nd、Ca、Yb、Rb、Y、Gd、Dy、Ho、Tm、Er、Lu、ScまたはInの中の何れか1元素を含有することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 4]

第 8 には、管ないしは略管形状の部材がマグネシウム系生分解性金属材料で構成されていることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 5]

第 9 には、デバイスが、コイル、シールド、ステント、ワイヤ編物、クリップ、栓のいずれかであることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 6]

第 10 には、生体内での分解が、埋入後 5 日 ~ 6 ヶ月で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 7]

第 11 には、生体内での分解が、埋入後 1 週間 ~ 1 2 週間で終了することを特徴とするインプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 8]

第 12 には、整形外科用インプラントであることを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 1 9]

第 13 には、生体内での分解が、埋入後 6 ヶ月 ~ 5 年で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 2 0]

第 14 には、生体内での分解が、埋入後 8 ヶ月 ~ 3 年で終了することを特徴とする医療用インプラント・デバイスを提供する。

[0 0 2 1]

[図面の簡単な説明]

[0 0 2 2]

[図 1] 図 1 は、結晶粒径の異なる純マグネシウムの細胞培養液中における分解速度を例示した図である。

[図 2] 図 2 は、組成の異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の分解速度を例示した図である。

[図 3] 図 3 は、第二元素濃度の異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の定常分解速度と第二元素濃度との関係を例示した図である。

[図 4] 図 4 は、組成が同一であり、平均結晶粒径が異なるマグネシウム合金の細胞培養液中の初期分解速度と第二元素濃度との関係を例示した図である。

[図 5] 図 5 は、塩化マグネシウム溶液の細胞毒性試験の結果を例示した図である。

[発明を実施するための最良の形態]

[0 0 2 3]

本発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

[0 0 2 4]

本発明が提供するマグネシウム系生分解性金属材料は、不可避的不純物濃度が 0 . 0 5 原子% 以下の Mg (マグネシウム)、もしくは主成分として 9 3 . 5 原子% 以上の Mg を含むマグネシウム合金であって、平均結晶粒径が部材の最小部位の 1 / 4 以下に制御されていることを特徴とする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/322890
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C22C23/00(2006.01)i, A61B17/12(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C22C23/00, A61B17/12, A61L27/00, A61L31/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 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 A	JP 2004-176180 A (Kurimoto Ltd.), 24 August, 2004 (24.08.04), Claims; Par. Nos. [0019], [0025] & EP 1044742 A2 & US 6328657 B1	1 2-7 8-15
Y A	JP 2003-166031 A (Toyota Central Research and Development Laboratories, Inc.), 13 June, 2003 (13.06.03), Claims; Par. No. [0020] (Family: none)	2-7 8-15
Y A	JP 2001-181772 A (Showa Aluminum Corp.), 03 July, 2001 (03.07.01), Claims; Par. No. [0018]; table 1 (Family: none)	2-4 8-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 09 January, 2007 (09.01.07)		Date of mailing of the international search report 16 January, 2007 (16.01.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2003-129160 A (Honda Motor Co., Ltd.), 08 May, 2003 (08.05.03), Claims; Par. Nos. [0030], [0031]; Figs. 1, 8 & WO 2003/0016581 A1 & GB 2384248 A & US 2004/45639 A1 & CN 1644913 A	5-7 8-15
A	JP 46-43694 B1 (TSNII Trawmatologii I Ortopedi), 24 December, 1971 (24.12.71), Claims; column 3, lines 10 to 12; column 6, lines 14 to 27 & DE 1953241 A & GB 1237035 A & FR 2068401 A & US 3687135 A & CH 527276 A	1-15
A	GB 425316 A (BERNHARD BLUMENTHAL), 12 March, 1935 (12.03.35), Claims; page 2, left column, lines 31 to 47 & JP 107019 C1	1-15
A	"5. Magnesium Oyobi Magnesium Gokin no Seitai Tekigosei Hyoka", Heisei 11 Nendo Zairyō Kanren Chiteki Kiban Seibi Jutaku Seika Hokokusho 'Magnesium Tokusei Database no Seibi', 2001, pages 197 to 233	1-15
X A	REN Yibin et al., STUDY OF BIO-CORROSION OF PURE MAGNESIUM, Jinshu Xuebao, Vol.41, No.11, 11 November, 2005 (11.11.05), P.1228-1232	1 8-15

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 2 2 8 9 0									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C22C23/00(2006.01)i, A61B17/12(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C22C23/00, A61B17/12, A61L27/00, A61L31/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <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>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X Y A	JP 2004-176180 A (株式会社栗本鐵工所) 2004.08.24, 特許請求の 範囲、【0019】、【0025】 &EP 1044742 A2&US 6328657 B1	1 2-7 8-15									
Y A	JP 2003-166031 A (株式会社豊田中央研究所) 2003.06.13, 特許請 求の範囲、【0020】 (ファミリーなし)	2-7 8-15									
Y A	JP 2001-181772 A (昭和アルミニウム株式会社) 2001.07.03, 特許 請求の範囲、【0018】、表1 (ファミリーなし)	2-4 8-15									
<input checked="" 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。											
* 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 09.01.2007		国際調査報告の発送日 16.01.2007									
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) 小川 武 電話番号 03-3581-1101 内線 3435	4K 9270								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/322890
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 2003-129160 A (本田技研工業株式会社) 2003.05.08, 特許請求の範囲、【0030】、【0031】、図1, 8 &WO 2003/0016581 A1&GB 2384248 A&US 2004/45639 A1&CN 1644913 A	5-7 8-15
A	JP 46-43694 B1 (ツエントラルヌイ ナウチノ イスレドワーチエレスキー インスタツート トラブマトロギー イ オルトページー) 1971.12.24, 特許請求の範囲、第3欄第10-12行、第6欄第14-27行 &DE 1953241 A&GB 1237035 A&FR 2068401 A&US 3687135 A&CH 527276 A	1-15
A	GB 425316 A (BERNHARD BLUMENTHAL) 1935.03.12, 特許請求の範囲、第2頁左欄第31-47行 &JP 107019 C1	1-15
A	5. マグネシウム及びマグネシウム合金の生体適合性評価, 平成11年度材料関連知的基盤整備受託成果報告書「マグネシウム特性データベースの整備」, 2001, P.197-233	1-15
X A	REN Yibin ら, STUDY OF BIO-CORROSION OF PURE MAGNESIUM, Jinshu Xuebao, Vol. 41 No. 11, 2005.11.11, P.1228-1232	1 8-15

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2005年4月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 L 31/00	(2006.01)		A 6 1 L 31/00			B
C 2 2 F 1/06	(2006.01)		C 2 2 F 1/06			
C 2 2 F 1/00	(2006.01)		C 2 2 F 1/00	6 0 4		
			C 2 2 F 1/00	6 1 2		
			C 2 2 F 1/00	6 3 0 A		
			C 2 2 F 1/00	6 3 0 K		
			C 2 2 F 1/00	6 7 5		
			C 2 2 F 1/00	6 8 5 A		
			C 2 2 F 1/00	6 9 1 B		
			C 2 2 F 1/00	6 9 1 C		
			C 2 2 F 1/00	6 9 4 A		
			C 2 2 F 1/00	6 9 4 B		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 向井 敏司

茨城県つくば市千現 1 丁目 2 番 1 号 独立行政法人物質・材料研究機構内

(72) 発明者 染川 英俊

茨城県つくば市千現 1 丁目 2 番 1 号 独立行政法人物質・材料研究機構内

F ターム(参考) 4C081 AB02 AB04 AB05 AB06 AC03 AC09 BA16 BB08 CG01 CG04
CG07 CG08 DA01 DA02 DA03 DA05 EA02 EA03

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。