

薬生機審発0323第1号
平成29年3月23日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

歯科用インプラントの承認申請に係る疲労試験の検体選定に
関する取扱いについて

歯科用骨内インプラント材、歯科用インプラントフィクスチャ、歯科用インプラントシステム及び歯科用インプラントアバットメント（以下「歯科用インプラント」という。）については、「歯科用インプラント承認基準の制定について」（平成21年5月25日付け薬食発0525004号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「承認基準通知」という。）及び「歯科用インプラントの承認申請に関する取扱いについて」（平成24年7月13日付け薬食機発0713第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知。以下「Q&A通知」という。）により取り扱ってきたところです。

今般、平成27年度医薬品等規制調和・評価研究事業「革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究」の分担研究である「国際標準歯科インプラント材料の生体安全性及び疲労強度評価に関する研究」（以下「本研究」という。）により、歯科用インプラントの承認申請に係る疲労試験の検体選定について報告書（以下「報告書」という。）が取りまとめられました。

報告書の提言に基づき、別添のとおり検体選定について取りまとめましたので、歯科用インプラントの承認申請に当たり参考とするよう、貴管下関係事業者に対し指導方御配慮をお願いします。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・I V D工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長及び一般社団法人日本歯科商工協会会長あて送付することを申し添えます。

歯科用インプラントの承認申請に係る疲労試験の検体選定について

1. はじめに

承認基準通知別紙1「歯科用インプラント承認基準における技術基準」第4.4.1項の「b) 疲労試験」によれば、同別紙第4.8項の「リスク評価」により疲労強度に関してリスクが最も高いと分析された歯科用インプラントフィクスチャ（又は歯科用骨内インプラント材）、歯科用インプラントアバットメント及び専用のアバットメントスクリュの各最終製品（以下「ワーストケース」という。）を検体に用いて国際標準化機構（以下「ISO」という。）の規格であるISO 14801（日本工業規格（以下「JIS」という。）JIS T 6005も同様に扱う。）に準じた疲労試験を原則として実施する等とされている。

報告書では、ISOのワーキンググループにおいて、疲労試験に供するワーストケース選定について議論されているものの、国際整合性の観点から概念的な判断基準としてしか示されておらず、本邦での承認審査の基準に基づいて、その選定方法を具体的に示すことが必要と提言された。

一方、Q&A通知のQA8においても、歯科用インプラントのリスク評価法として、有限要素解析やその他の方法を講じる旨が示されているところであるが、リスク評価の検討の流れや評価法の妥当性について、具体的に触れられてはいない。

本研究では、このワーストケースの選定におけるリスク評価の検討の流れや評価法を明確化することが検討され、ISO原案であるISO/DIS 14801:2014（以下「DIS」という。）を参考に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び日本歯科材料工業協同組合（以下「歯科材料組合」という。）の協力のもと、これまでの審査の考え方を取りまとめ、以下のように明確化した。また、金属材料の材料試験における疲労強度と耐力、引張強さ等の間には、金属材料の相変化（弾性変形から塑性変形が優位となること）に伴う相関が存在することが知られており、歯科材料組合傘下各社の協力のもと、これまで承認された歯科用インプラントの疲労試験データによる検証によって、リスク評価に係るワーストケース選定の評価法の一つとして金属材料の相変化に着目した検討も適切であるとの見解が示された。ただし、本評価法の適用については、承認審査等においてエビデンスを積み重ね、適宜見直しを含めて運用されることも必要とされた。本評価法をもとに、より明確な解釈を審査に活用し、より一層の審査の円滑化が図られることを期待する。

2. ワーストケース選定のためのフローチャート

歯科用インプラントの疲労試験におけるワーストケース選定のためのフローチャート及びその適用に関する注意事項を別紙1に示す。なお、別紙1については、DIS等の審議を経てISO 14801:2016が発行されたため、当該規格に基づく反映がなされていることを申し添える。

3. 塑性変形開始荷重値によるワーストケース選定の評価について

ワーストケース選定の評価に用いる塑性変形開始荷重値については、別紙2によること。

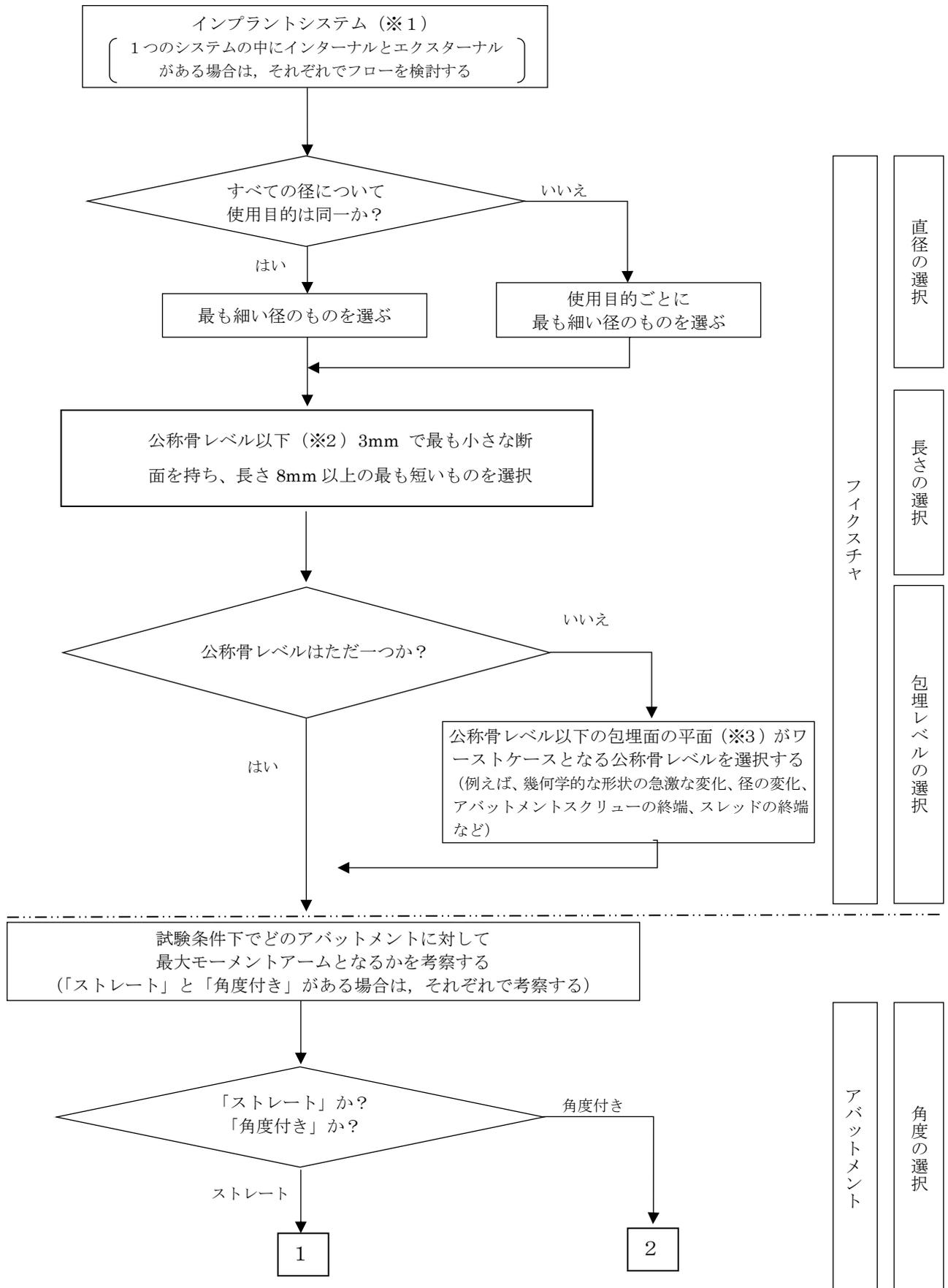
4. 本通知に基づく承認申請の取扱い

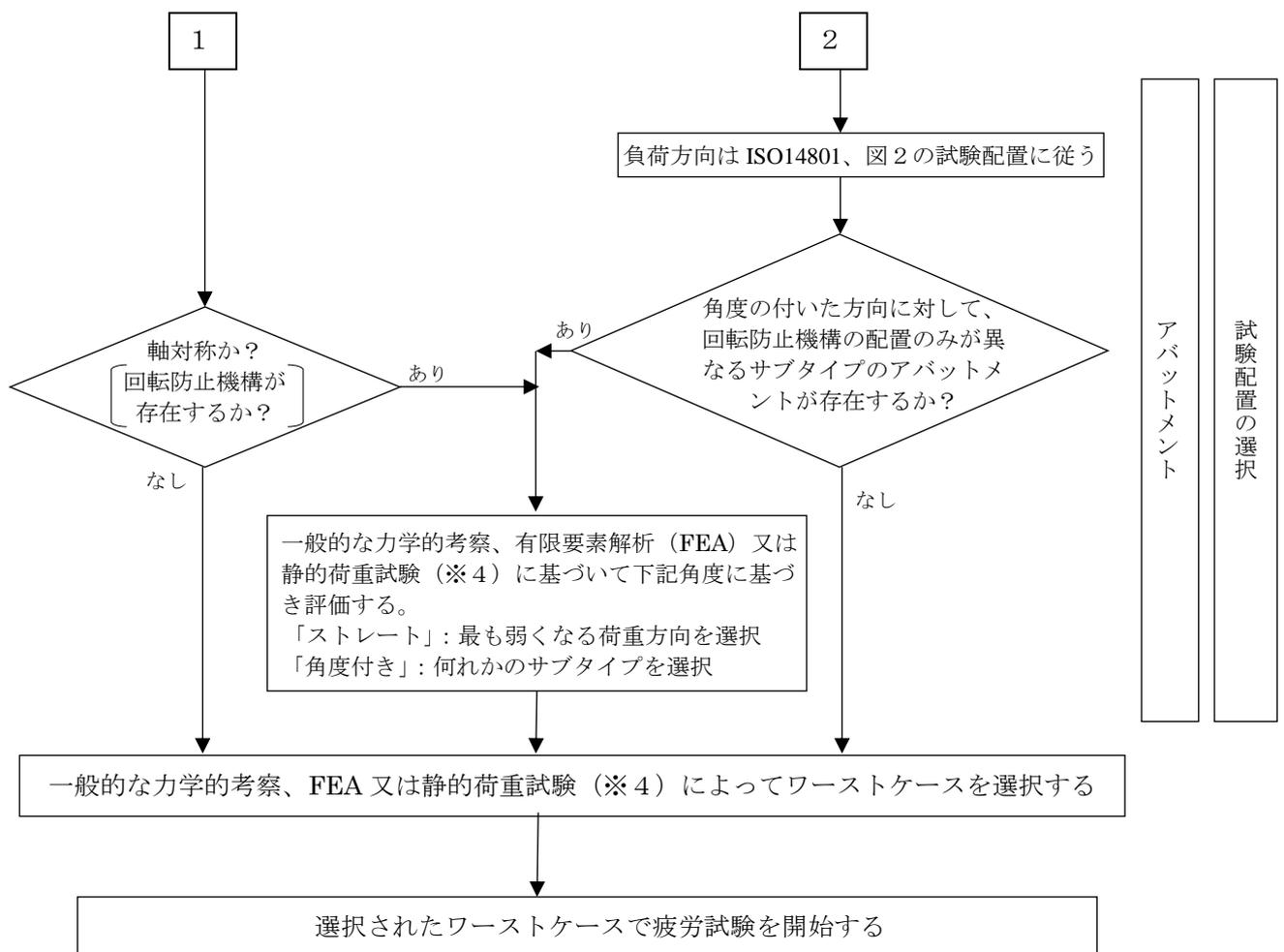
本通知に基づく承認申請の取扱いについては、以下のとおりとすること。

- (1) 別紙1のワーストケース選定のフローチャートに基づき、最終的に選定されたワーストケースで疲労試験を行った場合は、その旨を検体選定の理由として記載することとし、詳細な検体選定の経緯及びその理由を記載しなくても差し支えないこと。
- (2) 承認基準通知別紙1第4.4.1項の「b) 疲労試験」について、Q&A通知のQA8で「有限要素解析(FEA)又はその他の方法によりリスク評価を行う場合は、解析結果に係る資料提出の上で、解析の設定条件を含む解析方法の妥当性を示すこと。」とされている。静的荷重試験により求められた塑性変形開始荷重値によるワーストケース選定の評価については、この「その他の方法」に当たり、解析結果に係る資料として、上記3. でワーストケース選定に供された試験検体の塑性変形開始荷重値を示すこと。また、解析の設定条件を含む解析方法の妥当性を示すこととされているため、上記3. を参考に、塑性変形開始荷重値の決定方法が妥当であることを示すこと。

歯科用インプラントの疲労試験におけるワーストケース選定のためのフローチャート

1. ワーストケース選定のためのフローチャート (ISO 14801:2016 を参考に作成)





【注釈】

- ※1) ここでいう「システム」とは、「フィクスチャやアバットメントの組合せ」を指す。
- ※2) 「公称骨レベル以下」とは、「製品の製造販売業者が推奨する、フィクスチャを骨に埋入させたときの骨最上面から下方向に向かっての埋入位置」を指す。
- ※3) 「包埋面の平面」とは、「試験で用いる包埋材の表面位置における、フィクスチャの埋入断面」を指す。
- ※4) 「静的荷重試験」とは、「塑性変形開始荷重値を求めるための静的荷重試験」を指す。

2. フローチャートの適用に関する注意事項

【フローチャートが適用できる材料】

- ・ 金属材料で製造されるインプラントに適用される。

【静的荷重試験】

- ・ 塑性変形開始荷重の値を利用して評価を行う。

【別々にフローチャートを検討すべきもの】

- ・ 使用原材料の視点
金属材料（原材料規格）ごとに検討する。ただし、既に使用前例のあるチタン系金属材料はまとめて検討して差し支えない（新たなチタン系材料についてはこの限りではない。）。
- ・ 形状・構造の視点
 - (1) ボールアバットメント
 - (2) ロケーターアバットメント

【既製アバットメント（形状等が特定されて製造されるアバットメント）と共にフローを検討できるもの】

- ・ CAD/CAM を含むプレパラブルアバットメント
（製造販売業者の推奨加工範囲でのワーストケースを用いる）
- ・ UCLA アバットメント（製造販売業者の推奨加工範囲でのワーストケースを用いる）
- ・ マルチアバットメント（最終組合せ品）

【ワーストケースの選定の対象として含めないもの】

- ・ 咬合負荷を加えない暫間用、ヒーリング用アバットメント

【フローチャートが適応できる形状範囲】

- ・ 歯科用インプラントフィクスチャ、歯科用骨内インプラント材については、下記表のもの。
ただし、2ピースタイプのうち、骨内埋入部最大直径が 3.8mm 未満であり、かつ、全長が 6.25mm 未満のものを除く。

主要寸法箇所	1ピースタイプ	2ピースタイプ
骨内埋入部最大直径	3.0~6.0mm	3.0~7.0mm
全長	13.5~23.8mm	6.0~22.0mm

- ・ 歯科用インプラントアバットメントについては、歯科用インプラントフィクスチャと歯科用インプラントアバットメントとの各主軸がなす角度が 30 度以下のもの。

塑性変形開始荷重値によるワーストケース選定の評価について

1. 塑性変形開始荷重値について

塑性変形開始荷重値とは、静的荷重試験の荷重－変位曲線において、最大荷重に至るまでの間に、金属結晶からなる検体が弾性域から塑性域に変化していると想定される領域での荷重値。

2. 静的荷重試験における塑性変形開始荷重値の決定方法について

弾性域では、検体は弾性を示すため、荷重－変位曲線は、荷重の増加に伴い変位が一定率で単調増加し直線的となる。一方、塑性域では、検体の金属結晶がすべりを生じ、疲労試験による検体の延性破壊と同様な現象が生じることによって、荷重－変位曲線は、荷重が増加しても変位が一定率で増加せず直線的ではなくなる。

塑性変形開始荷重値は、弾性域から塑性域に変わる変曲点を求め、その変曲点における荷重値を求めることとなるが、その決定方法については、以下による。

2. 1 試験方法

検体の試験配置については JIS T 6005 に準拠し、試験方法については JIS Z 2248 に準拠すること。

2. 2 塑性変形開始荷重値の決定方法

(1) 目視法

試験装置によって得られた荷重－変位曲線から図式解法により塑性変形開始荷重値を決定する方法（以下「目視法」という。）をいう。荷重－変位曲線の横軸を変位、縦軸を荷重としたとき、弾性域から塑性域に変化する変曲点を目視で求め、弾性域における直線（以下「弾性直線」という。）と荷重－変位曲線を比較し、弾性直線から外れる荷重－変位曲線上の点を変曲点として、その点における縦軸の値を塑性変形開始荷重値とする（図 1）。材料試験の方法でいわれる「オフセット耐力」に相当するもの。通常、0.2%オフセット耐力が用いられており、それらの方法を参考にすること。

(2) エネルギー差法

試験装置によって得られる荷重－変位の関係を示すデジタルデータから数値解析により塑性変形開始荷重値を決定する方法（以下「エネルギー差法」という。）をいう（図2）。エネルギー差法の適用については、以下のとおり。

ア. デジタルデータの補正（装置の遊び補正）

試験装置の遊びの影響を取り除くため、変位及び荷重の実測データをそれぞれ補正值（正の値）だけ負方向にシフトさせてデータ全体を平行移動し、原点を補正する。以下、イ. からエ. において変位、荷重ともに補正データを用いる。

イ. 荷重－変位曲線の多項式近似

デジタルデータは離散的であるため、連続した荷重－変位曲線として多項式近似を行う。5次以上の多項式を用いることが望ましいが、弾性域から塑性域に変化する変曲点を求める上で、十分な近似精度が得られる適切な多項式を用いることが前提となる。

ウ. 弾性直線

イ. の多項式近似曲線から弾性直線（近似曲線の1次の項の直線）を求める。

エ. エネルギー差

- ① 近似曲線から得る、検体に蓄積されるエネルギー E_a （近似曲線の積分値）を求める。
- ② 塑性域に至らず永続的に弾性域が続いたと仮定した場合の、検体に蓄積される弾性エネルギー E_e （弾性直線の積分値）を求める。
- ③ ②で求めたエネルギーと①で求めたエネルギーの差（ $E_e - E_a$ ）がある閾値（ $(E_e - E_a)/E_e \times 100 = 20(\%)$ ^(※1)）となる点を求め、その点における変位を D とする。

※1) 本研究での検討の際、検体の疲労試験の強度と塑性変形開始荷重値に相関が確認されたときに用いた値。

オ. 塑性変形開始荷重値

エ. で求めた変位 D にア. で求めた変位方向の補正值を加えた値（変位 D' ）、における実測データの荷重値を塑性変形開始荷重値とする。

2. 3 塑性変形開始荷重値の決定方法に関する留意点

(1) 目視法

目視法による塑性変形開始荷重値の決定方法については、荷重－変位曲線において、弾性直線が明らかに引けるもの、かつ弾性直線との比較により変曲点が明らかに示せるものには適用できない。荷重－変位曲線の適切な事例（図3）及び不適切な事例（図4）を示す。

(2) エネルギー差法

エネルギー差法による塑性変形開始荷重値を用いて、検体間の比較を行う場合は、検体ごとに異なる閾値を用いず、同一の閾値を用いること。

(3) 両方法による比較

試験プロトコルの統一性から、目視法とエネルギー差法により求めた塑性変形開始荷重値を比較することはできない。どちらか一方の方法によってワーストケースを選定すること。

ただし、それぞれの方法によって選定されたワーストケースの検体による疲労試験の実測値の比較をすることは妨げない。

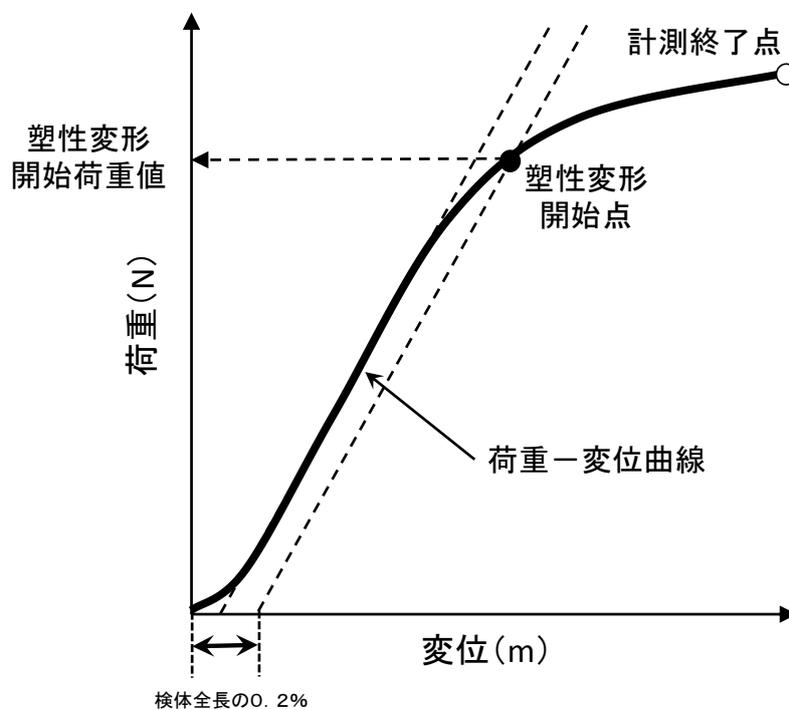
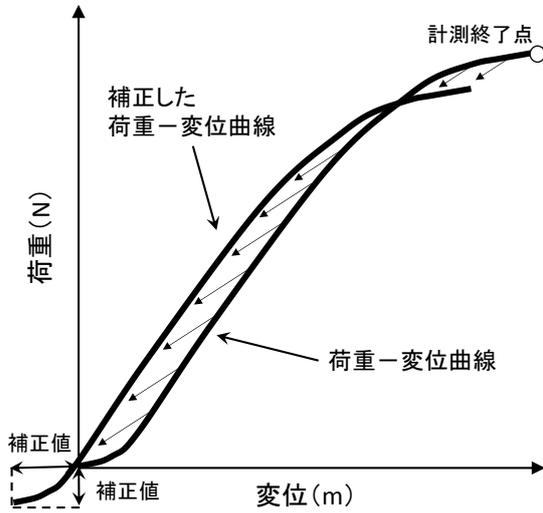
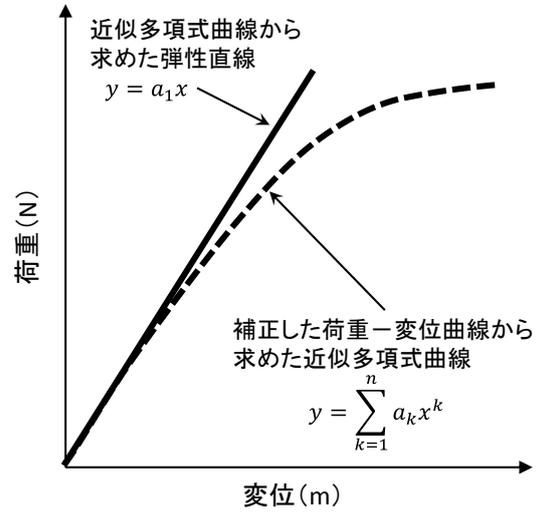


図1. 目視法による塑性変形開始荷重値の決定
(0.2%オフセット耐力を参考)

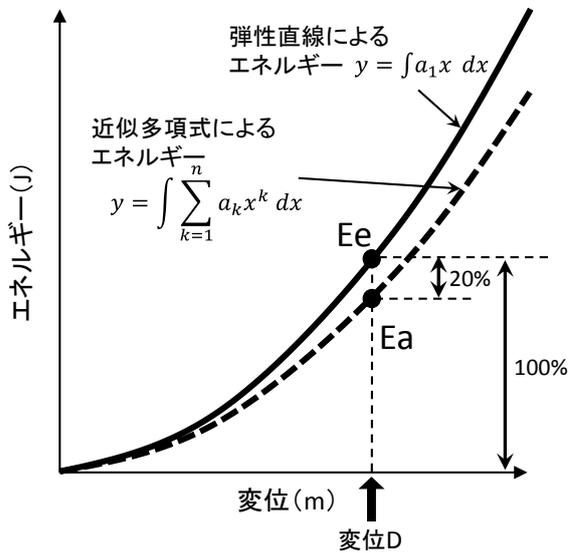
ア. デジタルデータの補正



イ. 荷重-変位曲線の多項式近似
及び ウ. 弾性直線



エ. エネルギー差



オ. 塑性変形開始荷重

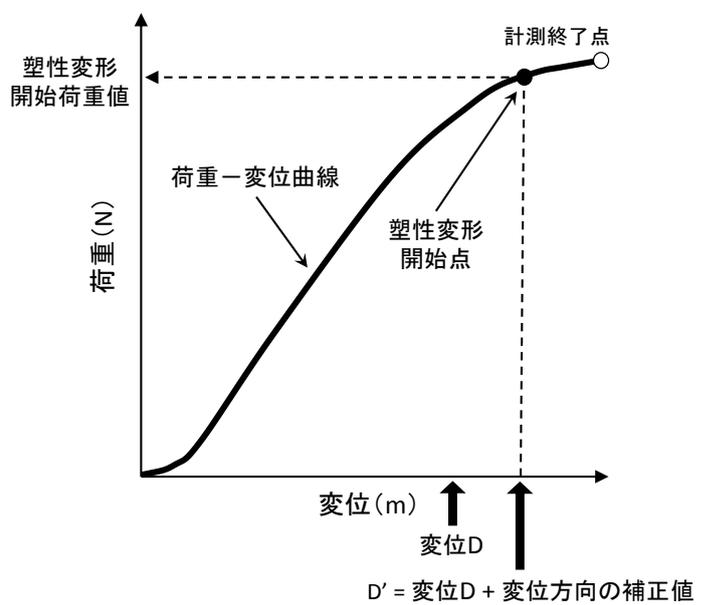


図2. エネルギー差法による塑性変形開始荷重値の決定

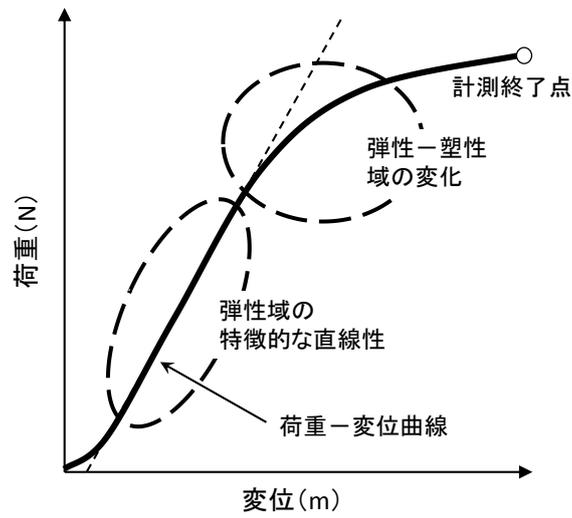


図 3. 荷重-変位曲線の適切な事例

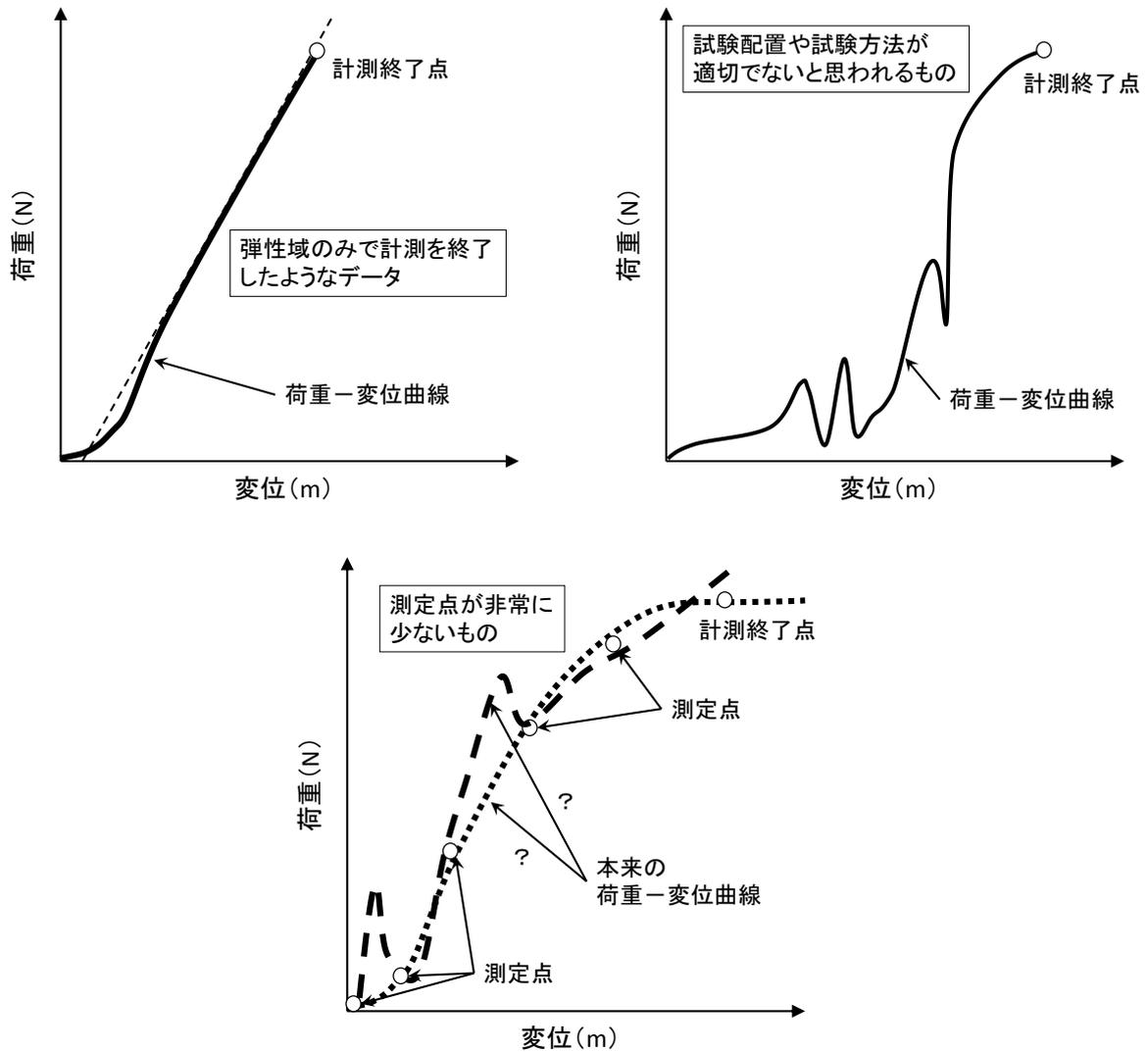


図 4. 荷重-変位曲線の不適切な事例