

歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方

1. 目的

本文書は、歯科で使用される医療機器のうち、歯科材料及び歯科用器具（以下、歯科用医療機器という。）の市販前の安全性評価の一環として、歯科用医療機器の多くが用時加工・調製されて使用されることに鑑み、その特質を明確にした生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価と生物学的安全性評価試験に関する基本的な考え方を示すものである。

2. 定義

本文書において用いられる用語の定義は以下によるものとする。

1) 歯科用器具

患者の口くう（腔）内又は顔面に取付け若しくは接触を意図した歯科治療に用いる器具をいう。

2) 原材料

歯科用医療機器の材料又は歯科用医療機器の製造工程（試験検査工程、滅菌工程を含む）中で用いられる材料をいい、合成又は天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質等をいう。

3) 最終製品

その製品が使用される状態にある歯科用医療機器をいう。滅菌品又は用時加工・調製される製品については、滅菌後のもの（例えば、歯科用インプラント）又は加工・調製後のもの（例えば、歯科用セメントの練和物及び硬化物）をいう。

備考：多くの歯科材料は練和直後の状態で使用されるため、最終製品には練和直後及び硬化後の両方の状態のものが含まれる。

4) 製品

用時加工・調製されて最終製品となる歯科用医療機器で、加工・調製前の製品（例：歯科用セメントの粉と液）をいう。

5) ハザード

遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる要素をいう。

6) リスク

人の健康に不利益な影響を及ぼすハザードの発生確率及びその影響の程度をいう。

3. 国際基準の活用

歯科用医療機器の生物学的安全性評価は、原則として、国際基準である ISO 10993「医療機器の生物学的評価」シリーズ及び ISO 7405「歯科－歯科用医療機器の生体適合性の前臨床評価－歯科材料の試験方法」（JIS T 6001, 歯科用医療機器の生体適合性の前臨床評価－歯科材料の試験方法）に準拠して行うこととする。すなわち、ISO 10993-1（JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験）及び ISO 7405（JIS T 6001）の枠組みと原則に準拠し、個々の歯科用医療機器の接触部位と接触期間に応じて必要な評価項目を選定し、さらに各評価項目について ISO 10993 シリーズ及び ISO 7405（JIS T 6001）の各試験法ガイダンス等を参考として適切な試験法を選定し安全性評価を行うこととする。

なお、ISO 10993 シリーズ及び ISO 7405 (JIS T 6001) 中の各試験法ガイダンスでは、多くの場合、評価項目ごとに複数の試験法が列記されているが、示された各試験法のうち、どの試験法をどのように適用することが個々の歯科用医療機器について適当であるか、これらの試験において得られた結果をそれぞれの歯科用医療機器の評価にどのように用いるかは明らかにされていない。このため、実施するにあたっては、4. 以下を踏まえて適切な試験法を選択することが必要である。

なお、国際基準は科学技術の進展に従って逐次改訂されるものであるので、試験を実施する時点における最新の国際基準を考慮し、適切な試験法を選択する必要がある。

4. 生物学的安全性評価の原則

- 1) 原材料及び歯科用医療機器の生物学的安全性評価は、JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に示されたリスク分析手法により実施されなければならない。すなわち、意図する使用／意図する目的及び歯科用医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードのリスクを推定する必要がある。このようなリスク分析手法のアプローチにおいては、陽性結果は、ハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに当該歯科用医療機器の不適を意味するものではなく、当該歯科用医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価されるものである。
- 2) 生物学的安全性評価は、以下の情報や本文書に準じて実施された安全性試験結果、当該歯科用医療機器に特有の安全性評価項目の試験結果、関連の最新科学文献、その他の非臨床試験、臨床経験（市販後調査を含む。）等をふまえて、リスク・ベネフィットを考慮しつつ、総合的に行う必要がある。
 - ア) 原材料に関する情報
 - イ) 原材料、製造過程からの混入物、それらの残留量に関する情報
 - ウ) 溶出物に関する情報（例えば、最終製品及び／又は製品からの溶出化学物質の定性・定量）
 - エ) 分解生成物に関する情報
 - オ) その他の成分及びそれらの最終製品及び／又は製品における相互作用に関する情報
 - カ) 最終製品及び／又は製品の性質、特徴
 - 備考：製品の生物学的安全性試験結果、溶出物試験結果などを利用することができるが、その試験結果及びその他の情報をふまえて、最終製品の生物学的安全性を評価しなければならない。
- 3) 生物学的安全性評価は、教育・訓練が十分になされ、経験豊富な専門家によって行われなければならない。
- 4) 以下の項目のうちのいずれかに該当する場合には、生物学的安全性評価を改めて行う必要があるが、試験の再実施、試験項目の追加の必要性については、十分に検討する。たとえば、溶出物の量が毒性学的見地から無視しうる場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合等、生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験の再実施等を行う必要はない。
 - ア) 供給元又は規格が変更された場合
 - イ) 原材料の種類又は配合量、製造工程、最終製品及び／又は製品の滅菌方法又は一次包装（滅菌包装）形態が変更された場合
 - ウ) 用時加工・調製方法が変更された場合
 - エ) 保存中、最終製品及び／又は製品に変化があった場合
 - オ) 最終製品及び／又は製品の使用目的に変更があった場合

か) 有害事象を起こすかも知れない知見が得られた場合

5. 評価項目の選択

1) 個々の歯科用医療機器の生物学的安全性について評価すべき項目の選択については、JIS T 6001 に示されているとおりであり、以下に示す歯科用医療機器の接触部位及び接触期間によるカテゴリに応じて、原則として、表1及び表2に示す項目について評価する必要がある。カテゴリのいずれにも該当しない歯科用医療機器を評価する場合には、最も近いと思われるカテゴリを選択すること。また、歯科用医療機器が複数の接触期間のカテゴリにあてはまる場合は、より長時間のカテゴリに適用される項目について評価すること。また、複数の接触部位のカテゴリにまたがる場合は、それぞれのカテゴリに適用される項目について評価すること。

① 歯科用医療機器の接触部位によるカテゴリ

ア) 非接触機器：患者の身体に直接的にも間接的にも触れない歯科用医療機器

イ) 体表面接触機器：

次に示すような表面と接触する歯科用医療機器

○ 皮膚：健全な皮膚の表面に接触する歯科用医療機器

○ 口くう（腔）内組織：健全な口くう（腔）粘膜の表面に接触する歯科用医療機器。

エナメル質，象牙（牙）質，セメント質などの歯が（牙）硬組織の外表面に接触する歯科用医療機器

備考：歯肉退縮等により自然に口くう（腔）内に露出している象牙（牙）質及びセメント質は表面と考えられるが、切削等により人工的に作られた表面は含まれない。

○ 損傷表面：傷ついた皮膚又は口くう（腔）粘膜に接触する歯科用医療機器

ウ) 体内と体外を連結する機器：口くう（腔）粘膜，歯が（牙）硬組織，歯髄組織又は骨、若しくはこれらの組み合わせに侵入して、接触し、また、口くう（腔）環境にさら（曝）されている歯科用医療機器

エ) 体内植込み機器：軟組織，骨又は歯髄根管系（pulpodentinal system），若しくはこれらの組み合わせ内に部分的に又は完全に埋め込まれていて、口くう（腔）環境にさら（曝）されていない歯科用医療機器

② 接触期間によるカテゴリ

○ 一時的接触：単回又は複数回の使用若しくは接触の期間が24時間以内である歯科用医療機器

○ 短・中期的接触：単回、複数回又は長期間の使用若しくは接触の期間が24時間を超えるが30日以内である歯科用医療機器

○ 長期的接触：単回、複数回又は長期間の使用若しくは接触の期間が30日を超える歯科用医療機器

2) 既承認又は既認証の歯科用医療機器との同等性評価や適切な公表文献による評価等を、表1及び表2に示す項目についての評価として代えることも可能であり、必ずしも表1及び表2に示す全ての試験項目を実施することを求めるものではないが、その場合には、その妥当性を明らかにする必要がある。

備考：別表 1 に主要な歯科用機器の接触部位・接触期間のカテゴリを示す。

- 3) 歯科用医療機器には既承認又は既認証の歯科用医療機器に使用されている原材料又は成分を組み合わせた製品の場合が多い。原材料又は成分の規格、接触部位、接触期間等が既承認又は既認証歯科用医療機器（薬事法改正前の承認不要品目を含む。）と同等である場合には改めて試験を行うことを求めるものではない。
- 4) 歯科用医療機器の接触期間、接触部位、原材料の特性等に応じて表 3 を参照のうえ、慢性毒性、発がん性、生殖／発生毒性、生分解性に関する試験の必要性を考慮すること。
- 5) 急性全身毒性、亜慢性全身毒性又は慢性毒性試験に関しては、埋植試験又は使用模擬試験が、これら毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データを含んでいれば、これらの毒性試験に代えることができる。
- 6) 表 1 で吸入による急性全身毒性及び亜慢性全身毒性が指定されているが、リスク分析手法によってこれらの試験の要否を判断する。例えば、揮発成分を含まない歯科材料又は使用量から揮発成分の濃度が既知の危険レベルに達しない場合など、吸入によるリスクが許容できる場合には、吸入による急性全身毒性試験及び亜慢性全身毒性試験を行うことを求めるものではない。
- 7) 表 1、表 2 及び表 3 に示された項目のみで生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不可能な場合もあるので、当該歯科用医療機器の特性を十分考慮して評価項目を検討する必要がある。例えば、歯科用吸収性歯周組織再生用材料のようにここに示す試験では不十分であったり、毒性試験結果等から免疫毒性が疑われた場合に免疫毒性に関する評価が必要であったり、歯科用細胞組織医療機器のようにここで示された試験を単純に適用するのが困難な場合もある。

備考：表 1 に示された急性全身毒性（経口）を必要とする歯科用医療機器については、ISO 7405：1997 に従っており、ISO 10993 - 1:2003 と一致していない。

6. 試験方法

- 1) ISO 10993 シリーズ及び JIS T 6001 中の各試験法ガイダンスには、それぞれの評価項目毎に多様な試験法が並列的に記述されており、その中のどの試験法を選択すべきであるかについては、記述されていない。ある評価項目に関して複数の試験法がある場合に、その中からどれを選択すべきかについては、目的とする歯科用医療機器の生物学的安全性評価の意義との関連において、試験の原理、感度、選択性、定量性、再現性、試験試料の適用方法とその制限などを勘案して決めるべきである。例えば、細胞毒性試験、感作性試験及び遺伝毒性試験については以下の点に留意すること。
- ア) 細胞毒性試験に関しては、JIS T 6001 細胞毒性試験（インビトロ試験）に間接接触法（寒天拡散法、フィルタ拡散法及び象げ（牙）質バリア法）が、また、ISO 10993 - 5 細胞毒性試験（インビトロ試験法）に抽出液による試験法（コロニー法及びサブコンフルエント法）、間接接触法（寒天重層法、フィルタ拡散法）、直接接触法（直接接触によるサブコンフルエント法）が示されている。これらの試験方法は、感度、定量性等が異なるので、リスク評価のためのハザード検出に当たっては、感度が高く定量性のある方法（例えば、抽出液による試験法）を用いる必要がある。
- イ) 感作性試験及び遺伝毒性試験に関しては、特に、抽出溶媒によって、試料溶液中の溶出物の濃度が低い場合は、試験に用いる溶出物の液量に制限があるので、結果が偽陰性を示す可能性がある。ISO 10993 - 12 の抽出溶媒に関する規定において、リスク評価のためのハザード検出に当たっては苛酷な抽出法も考慮する必要があるとされており、歯科用医療機器中に含まれる未知

の物質の毒性を評価するためには、抽出率の高い溶媒を選択することが必要である。

2) 歯科用医療機器の中には使用模擬試験により生物学的安全性を評価すべきものがあり、JIS T 6001の中で使用模擬試験方法が記述されている。また、一部の体内植込み機器では人工歯根のようにISOで使用模擬試験方法が規格化されているものもある。いずれの使用模擬試験を選択すべきかについては、目的とする歯科用医療機器との関連において、試験の原理とその制限などを勘案して決めるべきである。

7) 歯髄・象牙（牙）質使用模擬試験は、歯科用医療機器又はその成分が象牙（牙）質を透過して歯髄に到達する場合の歯髄への影響を評価するための使用模擬試験であり、象牙（牙）質に接触する歯科用医療機器（例えば、歯科裏装用セメント）の場合に試験の実施を必要とする。ただし、露髄部又は歯髄に近接した象牙（牙）質部分の歯髄保護処置を前提とした使用方法が指定される歯科用医療機器（例えば、歯科充てん（填）用コンポジットレジン）の場合には、必ずしも試験を求めるものではない。

4) 覆髄試験は、歯髄に直接接触する歯科用医療機器による歯髄への影響を評価するための使用模擬試験であり、歯髄に直接接触する歯科用医療機器（ただし、歯科用器具を除く。）の場合に試験の実施を必要とする。

なお、この覆髄試験は、断髄試験としても使用できる。

5) 根管充てん（填）使用模擬試験は、歯科用医療機器による根尖周囲組織への影響を評価するための使用模擬試験であり、根管充てん（填）に使用される歯科用医療機器（ただし、歯科用器具を除く。）の場合に試験の実施を必要とする。ただし、根尖部を封鎖した根管に充てん（填）され、根尖周囲組織との接触の可能性がない歯科用医療機器の場合には、必ずしも試験を求めるものではない。

6) 人工歯根使用模擬試験は、咬合による歯科用インプラント材料の周囲組織（硬組織）への影響を評価するための使用模擬試験であり、骨内に埋込まれる歯科用インプラント材料の場合に試験の実施を必要とする。

3) 全ての歯科用医療機器について一律の試験法を定めることは合理的ではなく、特定の試験法を固守するよう求めるものではないが、選定した試験法から得られた結果が臨床使用上の安全性を評価するに足るものであると判断される根拠と妥当性を明らかにしなければならない。

7. 試験試料

1) 歯科用医療機器の生物学的安全性試験を実施する場合の試験試料としては、最終製品、最終製品の一部、製品、原材料があるが、どの試験試料を用いて試験するかについては、最終製品の安全性を評価できるかどうかを検討し、その選択の科学的妥当性を示さねばならない。

2) 歯科用医療機器は複数の材料を組み合わせることで製造されることが多く、その製造過程（滅菌操作も含まれる。）において材料が物理的・化学的に変化することがある。製造過程において材料が変化する場合には、最終製品又は製品から切り出した試験試料、又は同じ条件で製造した模擬試験試料を用いて試験を行うことが望ましい。一方、製造過程において材料が物理的・化学的に変化しない場合には、原材料を試験試料として試験を行うことで差し支えない。

3) 用時加工・調製される歯科材料は、その加工・調製過程において、材料が物理的・化学的に変化する場合には同じ条件で加工・調製した模擬試験試料を用いて試験を行う必要がある。とくに、用時調製の過程のまま生体に適用する材料（例えば、未硬化状態の歯科用根管充てん（填）シーラ

等) にあつては、練和直後及び硬化後の両方の状態の試験試料についての試験を考慮する必要がある。

一方、加工・調製において材料が物理的・化学的に変化しない場合は、製品又は原材料を試験試料として試験を行うことで差し支えない。

- 4) 原材料の一部の化学物質を新規の化学物質に変え、かつ、それが材料中で化学的に変化していない場合などで、原材料、最終製品又は製品を試験試料として試験を行うよりも当該化学物質について試験を行うほうが試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合はその化学物質の試験をもって、原材料、最終製品又は製品の試験に代えることができる。

8. 動物福祉

試験に動物を用いる際の動物の取扱いについては、動物愛護法及び ISO 10993 - 2 動物福祉に関する要求事項等に従い、動物の福祉に努めること。

表1 主要評価のためのガイドライン

歯科用医療機器 のカテゴリ	接触期間	生物学的試験								
		細胞毒性	感受性	刺激性／皮内反応	急性全身毒性（経口）	急性全身毒性（吸入）	亜慢性全身毒性（経口）	亜慢性全身毒性（吸入）	遺伝毒性	埋植試験
	A:一時的接触 (24時間以内) B:短・中期的接触 (1~30日) C:長期的接触 (30日を超えるもの)									
非接触機器										
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	口くう（腔）内組織	A	○	○	○		○			
		B	○	○	○		○	○	○	
		C	○	○	○		○	○	○	○
	損傷表面	A	○	○	○		○			
		B	○	○	○		○	○	○	
		C	○	○	○		○	○	○	○
体内と体外を 連結する機器	A	○	○	○	○	○				
	B	○	○	○		○	○	○	○	
	C	○	○	○		○	○	○	○	
体内植込み 機器	A	○	○	○						
	B	○	○	○			○		○	
	C	○	○	○			○		○	

表2 使用模擬試験のためのガイドライン

歯科用医療機器 のカテゴリ	接触期間	生物学的試験			
		歯髄・象牙 (牙)質使用 模擬試験	覆髄試験	根管充てん (填)使用 模擬試験	人工歯根 使用 模擬試験
	A:一時的接触 (24時間以内) B:短・中期的接触 (1~30日) C:長期的接触 (30日を超えるもの)				
非接触機器					
表面接触機器	A				
	B				
	C				
体内と体外を 連結する機器	A	○			
	B	○			
	C	○			
体内植込み機器	A		○	○	
	B		○	○	○
	C		○	○	○

備考：人工歯根使用模擬試験は JIS 6001 に記載されていないが、次により実施する。

ISO / PRF TS 22911, Dentistry — Preclinical evaluation of dental implant systems — Animal test methods