

201203003A

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 薮島由二

平成 25 (2013) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 薮島由二

平成 25 (2013) 年 3 月

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

目 次

I. 総括研究報告書

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における医療機器 の各種国際規格の策定に関する研究 (葩島由二)	1
--	---

II. 分担研究報告書

(1) 医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究 (小野哲章)	7
(2) ISO/TC194/WG9 ラウンドロビンテスト支援研究 (松岡厚子)	31
(3) 医療波形情報の ISO 化活動に関する支援 (横井英人)	39

III. 政策的提言及び関連資料

(1) 政策的提言 (ISO/IEC 医療機器規格策定戦略研究班)	49
(2) 関連資料	
・ 資料 1 : 国際標準化に係る基本戦略 -国際標準化に係る経済産業省の取組-	65
・ 資料 2 : 経済産業省における国際標準化への取組について	71
・ 資料 3 : 医療機器分野における国際標準化に必要な諸因子	85
・ 資料 4 : 医療機器に関連する医療情報規格への取り組み	113
・ 資料 5 : 歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい 評価方法の策定に関する国際標準化活動	117
・ 資料 6 : 諸外国における標準化政策について	123
・ 資料 7 : 予算申請手続様式事例 (経済産業省書式)	133

IV. 資料編

(1) 第一回会議議事録	149
(2) 第二回会議議事録	153

## 研究協力者一覧

池野谷崇臣	日本医療機器学会
犬飼香織	テルモ株式会社
岩崎清隆	早稲田大学先端生命医科学センター
岩橋四郎	日本光学工業協会
浦富恵輔	日本医療器材工業会
大熊一夫	日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座
小倉英夫	日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座
加藤英夫	日本臨床検査標準協議会
香取輝美	財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所
鹿糠実香	テルモ株式会社
神谷正己	日本画像医療システム工業会
合田忠弘	九州大学大学院総合理工学研究院融合創造理工学部門 電気理工学講座
駒木秀明	日本ファインセラミックス協会
斎藤健一	日本ゴム工業会コンドーム協議会
坂口圭介	テルモ株式会社
新藤智子	財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所
鈴木数広	日本医療器材工業会
曾根原誠	電子情報技術産業協会
竹下道孝	日本ゴム工業会
竹ノ内美香	テルモ株式
竹花一哉	関西医科大学内科学第二講座
内藤正章	日本光電工業株式会社
内藤正義	日本医療機器産業連合会
中山雅晴	東北大学病院 循環器内科
野田 穆	日本歯科商工協会
野間貴久	香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科
橋本 隆	日本歯科材料器械研究協議会
平井正明	MFER 委員会／日本光電工業株式会社
廣瀬志弘	独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
福井千恵	国立医薬品食品衛生研究所
三村智憲	株式会社日立ハイテクノロジーズ
宮田文隆	日本歯科器械工業協同組合
村松寛昭	日本歯科材料工業協同組合
室田知美	テルモ株式会社
山影康次	財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所
山口典久	株式会社ニデック
山下克巳	日本医療機器工業会
山本佳子	日本歯科材料器械研究協議会



# I. 総括研究報告書

## 総括研究報告書

平成 24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

研究代表者 齋島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

研究分担者 小野 哲章 滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科  
医療安全管理専攻

松岡 厚子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部

### 研究要旨

国際基準である ISO/IEC 基準に原案を提案するには、いくつかの道があるが、平成 24 年度は昨年度に引き続き、(1) 発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案、(2) 現行の ISO/IEC 規格改良のためのデータ収集と次期改正への提案について検討した。

(1) については、昨年度に提案した「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に次ぐ新たな規格「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」を国際標準化するケーススタディのほか、「医療波形情報の ISO 化活動に関する支援」として MFER を用いて再構築した 18 誘導心電図を用いた後壁梗塞の診断能及び「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」に関するケーススタディを実施した。(2) については、ISO/TC194/WG9 が担当する医用材料の血液適合性評価のための試験法である ISO 10993-4 の改訂作業に伴う溶血性試験/ラウンドロビンテストの支援を行った。

また、医療機器関係業界との連携のもと、2 年間に渡って収集した知見に基づき、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。

#### A. 研究目的

近年、国際市場の拡大に伴い、医療機器に関する各国の法規制を整合化する動きが活発化している。GHTF ではグローバルな整合作業が進められており、その他、ISO や IEC では医療機器の性能や試験法等、有効性と安全性に関する各種規格・基準の国際整合化が行われている。医療機器については、品質維持の観点から国内法規への適合が求められると共に、主に通

商上の観点から国際規格への適合も要求される。すなわち、我が国の優れた製品を世界的に流通させるためには、日本の国内法規における要求事項を反映した国際規格を作成し、運用することが最適と言える。また、日本は医療機器開発において先進的な技術力を持つことから、国際的な優位性を確立することが可能な状況にある。例えば、製品や材料の性能評価等に関する技術については、差別化に

よる高付加価値化を狙い、新たな市場を開拓していくことが重要である。このため、研究開発段階から標準化を視野に入れたプロジェクトを推進すると共に、国際標準策定に必要なデータ取得、ラウンドロビンテスト等を産業界と一体となり推進することが必要である。

このような背景の中、現在までに国内の医療機器の評価手法、必要な基準の策定、国際的な整合等に関する研究や活動は行われて来ているが、日本発の良質な医療機器を障壁なく国際的に進出させる環境を整備する戦略的な研究は実施されていない。そこで本研究では、医療機器関係業界と連携を図りつつ、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築について検討し、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめ、政策的な提言を行うことを目指して、関連する調査・研究を実施した(図1)。

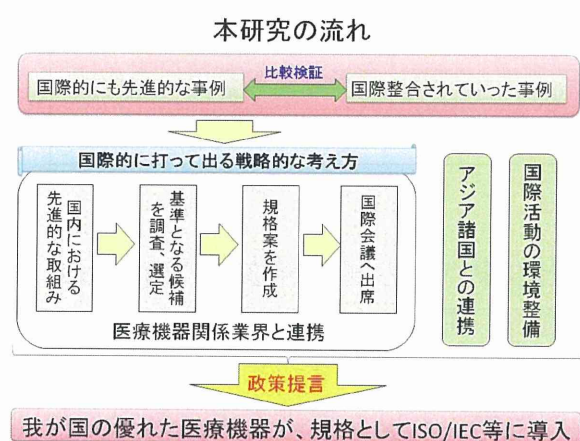


図1. 本研究の概要

平成24年度の本研究では、昨年度に引き続き、医療情報分野、試験法分野及び歯科分野に関する3つのケーススタディ

を実施したと共に、ISO/TC194における将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した。

また、これらのケーススタディを通して得られた知見のほか、昨年度に実施した国際的に提案できるJIS及びその他の基準等のヒヤリング調査、並びにISO/IEC国内審議団体の活動状況、成果及び国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査した結果を踏まえ、医療機器関係業界との連携のもと、国際標準化活動を国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。

## B. 研究方法

### (1) ケーススタディ

発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案及び現行のISO/IEC規格改良のためのデータ収集と次期改正への提案を行うため、平成24年度に実施した以下のケーススタディの研究方法については該当する分担研究報告書を参照して頂きたい。

#### 1-1. 小野・薮島班

- ・歯科用CAD/CAMマシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」及び本規格に次ぐ新たな規格「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」の提案
- ・溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価

## 1-2：松岡班

- ・ ISO/TC194/WG9 ラウンドロビンテスト支援研究

## 1-3：横井班

- ・ 医療波形情報の ISO 化活動に関する支援

### (2) 政策的提言の作成

ISO/IEC 国内審議団体の代表者（6 団体：総計 5 名）のほか、電気通信分野の国際標準化に精通した専門家 1 名を研究協力者として招聘し、研究分担者、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）の担当官を交えて政策的提言の内容構成等について討議した。

## C. 研究結果

### (1) ケーススタディ

本研究の目標の 1 つは、我が国の新技術及び新機器に関する規格を世界へ発信することにある。新技術・新機器の種類と国際的な規格化に至る過程は多種多様であることから、その発信方法の検討には、幾つかの事例を実際に提示することが有益である。そこで本研究では、以下に示したケーススタディを実施した。

#### 1-1. 小野・靄島班（歯科分野・試験法分野）

平成 23 度から実施している歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法の提案に関するケーススタディでは、ISO/TC106/SC9/WG1 への提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry—Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental resto-

rations — Test methods to assess the accuracy」が平成 24 年 8 月に実施された投票において承認され、本年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。平成 24 年度は、本規格に次ぐ新たな規格として、「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証データを収集し、本年 10 月に開催された ISO/TC106/SC9 総会において新規提案に向けた概要説明を行い、平成 25 年 1 月に本新規規格に関する WD を ISO 事務局に提出した。

また、今年度は将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが良好な陽性対照材料として利用できることを見出した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供し、その性能を詳細に確認した。

歯科分野の新規提案規格及び新たに立ち上げた溶血性試験用陽性対照材料の開発に関する検証試験結果の詳細は本報告書に添付した小野・靄島班の分担研究報告書を参照して頂きたい。

#### 1-2. 松岡班（試験法分野）

ISO/TC194/WG9（医療機器の生物学的評価 - 血液適合性 WG）は、担当文書 ISO 10993-4:2002 及び Amd 1:2006 の改正に向け、溶血性試験に関する多施設国際共同検証試験（ラウンドロビンテスト）の実施を計画した。今年度、本研究班から



参加の 2 機関が、WG9 Convenor Dr. Michael Wolf のとりまとめる溶血性試験プロトコルの最終化作業に参画し、サンプル選定と文書校正を完了させた（文書発行 2012 年 11 月 19 日）。プロトコルは、医療機器の溶血性試験で国際的に広く用いられている ASTM 法、NIH 法、MHLW 法（薬食機発 0301 第 20 号<sup>1)</sup>）の 3 法で構成されている。またラウンドロビンテストの実施は、第一段階の Pilot Run と第二段階の Actual に分けて行うこととなった。上記 2 機関により今年度末までに Pilot Run の第一回目の試験が実施される運びとなっている。

また、本研究班で試験精度管理の目的で開発中の陽性対照材料（Genapol X-080 含有 PVC シート）を、前述のラウンドロビンテストのプロトコルにて性能評価を実施し、ラウンドロビンテスト用サンプルの 1 つとして提供することを目的として、その基本性能を詳細に評価した。Genapol X-080 含有量依存的に溶血性が認められ、精度管理目的の陽性対照材料の候補として、その基本性能が確認された。

### 1-3. 横井班（医療情報分野）

医療機器の標準規格の中で、特に医療情報に関して日本から提案されているものは必ずしも多くない。医療波形に関する規格である MFER は、2007 年に発行された ISO 規格 (TS) で、日本から提案されて規格化されたものであるが、IS としての審議に際して、その臨床的有用性についての研究文献が少ないとの指摘を受けている。これを受けて、本研究班では同規格を用いた臨床研究を立案し、実施した。症例数が十分でないなどで、有意な知見とは言い切れないが、12 誘導心電図から

本規格を通して波形処理し、導出した 18 誘導心電図が、後下壁の心筋虚血の診断の一助になる可能性が示唆された。

### (2) 政策的提言及び関連資料の作成

昨年度実施したアンケート調査に御協力頂いた ISO/IEC 国内審議団体に本研究班への参画を依頼した結果、日本歯科材料器械研究協議会（橋本氏：同事務局）、ISO/TC172/SC7（山口氏：同 SC7 分化委員会会長／株式会社ニデック）、ISO/TC150/SC7/WG3（廣瀬氏：同 WG3 主査／産業技術総合研究所）、ISO/TC212/WG3（三村氏：同 WG3 主査／株式会社日立ハイテクノロジーズ）、ISO/TC210 及び ISO/TC62（内藤氏：両 TC 国内委員会副委員長／日本光電工業株式会社）の賛同を得ることができた。また、電気通信分野の国際標準化に精通した合田氏（九州大学大学院総合理工学研究院融合創造理工学部門 電気理工学講座 特任教授）の参画を得ることもできた。

これらの研究協力者を交えて討議した結果、本研究班の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」は以下に示した構成とすることが決定された。

### ◎政策的提言項目

1. はじめに
2. 国際標準化に係る基本的戦略
3. 医療機器分野における国際標準化に必要な諸因子
4. 国際標準として提案した又は提案可能な日本独自の規格等
5. 各国政府の支援状況
6. 日本政府が行うべき財政的支援とその条件

1 項において、本提言は厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA、大学等の研究者、学会及び産業界等、医療機器開発に携わる全ての機関及び組織を対象とすることを明記した。国際標準化については、経済産業省において様々な取組が行われている。厚生労働省において医療機器分野の国際標準化を推進するためには、経済産業省との連携を更に強化することが基本的戦略になると思われるため、2 項では、経済産業省が実践している、1) 事業戦略と国際標準化、2) 協調領域と協争領域の線引き、3) 国際標準提案制度の在り方、4) 人材育成・普及啓発に係る取組、5) 我が国における国際標準の基本戦略について概説した。3 項は、平成 23 年度に実施した ISO/IEC 国内審議団体へのアンケート調査結果に基づき、国際標準化を成功させるために必要な各種項目（国に対する要望を含む）のほか、各項目の現状と課題並びに対策・提言等の具体例を取りまとめた。4 項には、平成 23 年度に実施した関連団体へのヒヤリング調査結果に基づき、国際標準として提案した又は提案可能な日本独自の規格等を記載した。また、本研究で実施したケーススタディを通して得られた知見も 4 項に取りまとめた。5 項では、医療機器分野の ISO/IEC 活動に対する各国政府の支援状況について記述した。また、スマートグリッドや電気通信分野等、国家プロジェクトとして活動する比較的大きな TC は国からの直接的な援助を受けている事例が多いため、米国、EU 及び韓国における国家的な支援体制の内容を紹介し、日本に残された検討課題についても概説した。6 項は、5 項とも関連する項目であり、医療機器分野の国際標準化事業を日本政府

として財政的に支援する必要性のほか、同支援を行うための条件等について取りまとめた。

各項目の詳細は本報告書に添付した「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」及びその関連資料（資料 1-7）を参照して頂きたい。

#### D. 考 察

我が国の医療機器に関する基準としては JIS があるが、我が国の医療機器行政では許認可のための技術基準として JIS が使われることが多く、他の分野以上に同規格の重要性は高い。JIS 原案は、最近では医療機器業界が関連する ISO/IEC 等の国際規格を翻訳して作成するが多い。一方、我が国の医療機器には品質や性能等の優れた製品が多く存在するが、これらの製品の規格を ISO/IEC 等に積極的に導入し、日本発の良質な医療機器（ソフトウェアを含む）を障壁なく国際的に進出させる環境を整備することが、我が国の患者の利益、医療機器産業振興及び国家戦略として重要な課題となっている。

2 年間に渡る調査・研究を通して、我が国の医療機器・技術・手法（ソフトウェアも含む）に関する国際規格化の取り組みは、先進各国と比較して立ち遅れている状況であることが明らかとなった。このような調査の重要性を認識すると同時に、幾つかのケーススタディを実際に実施し、クリアすべき問題点を個々に明らかにして行く努力が必要であることも見出すことができ、本研究の重要性を再認識した。

本研究の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を産官学連携のもとに事業期間内

に作成することができたことは大きな成果と言える。本提言は国のみではなく、医療機器開発に携わる全ての機関・組織・企業等に向けられたものであり、医療機器分野の国際標準化活動の更なる推進を目指し、今後、実施可能な項目から順次実行して行くことが重要である。

#### E. 結 論

国際標準化を成功させるための要因を調査するため、4つのケーススタディを実施した。また、医療機器関係業界との連携のもと、2年間に渡って収集した知見に基づき、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

- 1) 藪島由二, 福井千恵, 柚場俊康, 松岡厚子. 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012(2012年11月, 仙台).
- 2) Kazama M, Ohkuma K, Ogura H. The new method to fabricate ceramic crown copings from full-sintered zirconia using Nd-YVO<sub>4</sub> nsec laser. 日中歯科医学会 2012 (2012年4月, 成都).
- 3) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫. Nd-YVO<sub>4</sub> レーザーを用いたジルコニアコーピングの新しい加工法 ―照射条件と加工精度―. 第60回日本歯科理工学会学術講演会 (2012年10月, 福岡).

#### 参考資料

特になし。

## Ⅱ. 分担研究報告書



## 分担研究報告書

平成 24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

### 分担研究課題名

医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究

研究代表者	齋島 由二	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
研究分担者	小野 哲章	滋慶医療科学大学院大学 医療管理学研究科 医療安全管理専攻
研究協力者	小倉 英夫 大熊 一夫	日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座 日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座

### 研究要旨

本研究では、国際標準化活動に対する国家的なサポート体制を構築し、標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめ、政策的な提言を行うことを目的としている。その一環として平成 24 年度は、発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案を行うため、2つのケーススタディを実施した。

昨年度から実施している歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法の提案に関するケーススタディでは、ISO/TC106/SC9/WG1 への提案規格である「ISO/FDIS 12836:Dentistry - Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations - Test methods to assess the accuracy」が平成 24 年 8 月に実施された投票において承認され、本年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。本年度は、本規格に次ぐ新たな規格として、「Accuracy of machined indirect restorations - Test methods and marking」に関する検証データを収集し、本年 10 月に開催された ISO/TC106/SC9 総会において新規提案に向けた概要説明を行い、平成 25 年 1 月に本新規規格に関する WD を ISO 事務局に提出した。また、今年度は将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが良好な陽性対照材料として利用できることを見出した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供し、その性能を詳細に確認した。

#### A. 研究目的

本研究では、医療機器関係業界と連携を図りつつ、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等に関する知見を収集することを目的として、関連する調査・研究を実施した。その一環とし

て、昨年度は発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案について検討するため、国際標準化に関する実例として、「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に関する規格を国際標準化するケーススタディを立ち上げ、

規格のベースとなるデータを取得する検証実験を行った。また、平成 23 年 9 月に開催された ISO/TC106 総会（フェニックス会議）において、歯科用 CAD/CAM システムについて討議する新 SC の設立を日本が提案し、満場一致で承認された。同時に新 SC は Convener（日本歯科大／小倉英夫教授）及び幹事国ともに日本が担当することに決定された。提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry – Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations – Test methods to assess the accuracy」は同 SC に設立された WG1 において協議され、平成 24 年 8 月に実施された投票において、賛成 12 カ国、反対 2 カ国の結果をもって、本年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。平成 24 年度は、本規格に次ぐ新たな規格を作成するため、「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証データを取得したと共に、平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC106 総会（パリ会議）において NWIP に向けた概要説明を行った。

本ケーススタディのほか、平成 24 年度は新たなケーススタディを立ち上げた。厚生労働省医療機器審査管理室長通知／平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方について」の別添において、細胞毒性試験及び埋植試験については、試験精度を確認するために対照材料を用いることとされている。一方、溶血性試験については対照材料が指定されていない。そこで本研究では、ISO/TC194 における将来の標準化を視野に入れ、基礎データを収集するために溶血毒として知られている各

種化合物のサーベイ試験において選定された化学物質を含有するポリ塩化ビニル（PVC）シートを調製し、抽出法及び直接法による溶血性試験を行い、陽性対照材料としての性能を評価した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供した。

## B. 研究方法

(1) ケーススタディ 1 「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」

### 1-1. 検証実験

#### 1-1-1. 歯科用修復物の種類

CAM マシンで作製した精度評価用の歯科用修復物を以下に示した。

I 級インレー：小さなう蝕で咬合面だけに限局した修復物であり、この典型的な形態と寸法を決定し、金型を作製した（図 1）。

II 級インレー：小さなう蝕で咬合面と近心や遠心に伸びた修復物であり、この典型的な形態と寸法を決定し、金型を作製した（図 2）。

クラウン：大きなう蝕で冠のように被せる修復物であり、CAD/CAM のデジタイザーの精度分野で ISO/TC106 で新規提案されている形態と寸法を参考にして、金型を作製した（図 3）。

ブリッジ：歯を 1-2 本失った場合、前後

の歯をシリンダー状に切削して、全体を連結して歯牙欠損を補う修復物であり、クラウンと同様、CAD/CAM のデジタイザーの精度分野で ISO/TC106 で新規提案されている形態と寸法を参考にして、金型を作製した (図 4)。

#### 1-1-2. CAM による修復物の作製

通常、三次元データは同データを ISO として規定し、このデータに基づいて作製された修復物の精度を計測する。しかし、各修復物の三次元データは各メーカーが独自に準備するため、同一修復物において必ずしも同じとは限らないことから、メーカー毎に CAM データを修正して、精確な修復物を作製した。

CAD/CAM で使用できる材料は、ワックス、セラミックス及び金属等、様々な種類が存在する。また、ブロックの形態も角柱や円板等があり、修復物の種類に応じて寸法も異なる。そこで、修復物の作製については、ブロックの形態や寸法を ISO で規定することなく、メーカーに全て任せた。

#### 1-1-3. 修復物の精度の測定と評価

従来、修復物の精度は高価な三次元測定装置を用いて測定していた。しかし、この方法では、どこの国でも簡単に精度を測定することは不可能である。そこで、CAM マシンで作製した修復物に対応する金型に装着し、金型の基準面と比較して、突出又は沈下した変位量として精度の測定を行った。金型には角度 (テーパー) が付与されているため、CAM マシンで作製された修復物の拡大又は縮小率を小数点以下第一位までの精度 (%) で評価した。

#### 1-2. ISO/TC106/SC9 への新規提案

平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC 106/SC9 総会及び ISO/TC106/SC9/WG1 会議に出席し、本規格の新規提案に向けた事前説明を行った。

#### (2) ケーススタディ 2 「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」

##### 2-1. サーベイ試験

ジフェニルジスルフィド及び Genapol X-080 をはじめとした 23 種類の化学物質 (表 1) を候補として選択し、極性に応じて PBS 又は DMSO に 50mM の濃度で溶解した。ウサギ脱線維血 1ml を遠心分離し、得られた赤血球画分を PBS で 3 回洗浄後、同容量の PBS に懸濁させて血液試料とした。PBS 2ml に被験物質 (終濃度 50 又は 500 $\mu$ M) 及び血液 40 $\mu$ l を添加し、37 $^{\circ}$ C でインキュベートした。1、2 及び 4 時間後に試験混液 0.5ml を採取し、遠心分離した後、遠心上清の 413nm における吸光度を測定して溶血性を評価した。

##### 2-2. 可塑化 PVC の調製

ジエチルヘキシルフタレート (DEHP) 30g に PVC パウダー 50g をスパーテルで攪拌しながら緩やかに加え、均一な状態になるまで混和した。混和物を室温から徐々に 100 $^{\circ}$ C まで加熱した後、スパーテルで十分に混和した。再度、混和物を 100 $^{\circ}$ C で 3 分間加熱し、混和する操作を 3 回繰り返した後、放冷して可塑化 PVC を調製した。

##### 2-3. 化学物質含有 PVC シートの調製と性能評価

化学物質含有 PVC シートはヒートプレス法 (180 $^{\circ}$ C) 又はキャスト法 (THF) に

より作製した。可塑化 PVC への各化合物の混合比は 100 パーツの PVC に対して、0.01、0.1、1 及び 10 パーツとした。化学物質含有 PVC シート（表裏総計 12cm<sup>2</sup>）を裁断後、PBS 2ml を添加してオートクレーブ抽出（121°C/15 分）を行った。同抽出液 1ml に血液 20μl を添加し、上記と同様の溶血試験を実施した。また、PBS 2ml と血液 40μl の混液に裁断した PVC シート（表裏総計 12cm<sup>2</sup>）を添加し、直接法による溶血性も評価した。ジフェニルジスルフィドは親水性に劣るため、PBS の代替溶媒として 10% DMSO を使用した実験も行った。

#### 2-4. 松岡班との連携

本研究において作製した Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートを陽性対照材料として提供し、ASTM 法、NIH 法及び我が国の「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス/血液適合性試験」等の各種公定法に準拠した試験を実施した（松岡班分担研究報告書参照）。

### C. 研究結果

#### (1) ケーススタディ 1「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」

##### 1-1. 金型を使用した精度測定

###### 1-1-1. I 級インレー

CAM マシンで作製した I 級インレーが金型より大きくなった場合、金型にインレーを装着すると、図 5 右側に示したように、インレーは基準線（Baseline）より突出した（+A）。この金型には 6° のテーパーが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で拡大率を測定することが可能であった。また、I 級インレ

ーが金型より小さくなった場合、インレーを装着すると、図 5 左側に示したように、インレーは Baseline より沈下（-A）したため、同様に収縮率を測定することができた。

###### 1-1-2. II 級インレー

CAM マシンで作製した II 級インレーが金型より大きくなった場合、金型にインレーを装着すると、図 6 に示したように、インレーは Baseline より突出した（+A, +B）。この金型には 8° のテーパーが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で拡大率を測定することが可能であった。また、II 級インレーが金型より小さくなった場合、インレーを装着すると、図 7 左側に示したように、インレーは窩底で接し、Baseline より沈下しない。窩底を取り除くことにより、インレーは基準線より沈下（図 7 右側：-A, -B）するため、収縮率を測定することが可能であった。

###### 1-1-3. クラウン

CAM マシンで作製したクラウンが金型より小さくなった場合、金型にインレーを装着すると、図 8 右側に示したように、クラウンは Baseline より突出した（+A）。この金型には 16° のテーパーが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で収縮率を測定することが可能であった。また、クラウンが金型より大きくなった場合、金型にクラウンを装着すると、図 9 左側に示したように、クラウンは Baseline に接するため、沈下しない。図 9 中央に示したように、この金型はショルダー部を取り外すことができる構造に設計しており、ショルダー部を除去するこ



とにより、クラウンは基準線より沈下 (図 9 右側 : +A) するため、拡大率を測定できた。

#### 1-1-4. ブリッジ

CAM マシンで作製したブリッジが金型より小さくなった場合、金型にブリッジを装着すると、図 10 に示したように、クラウンは Baseline より突出した (+A)。この金型には 16° のテーパーが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で収縮率を測定することが可能であった。また、ブリッジが金型より大きくなった場合、ブリッジを装着すると、図 11 左側に示したように、ブリッジは Baseline に接するため、基準線より沈下しない。ショルダー部を取り除くことにより、クラウンは基準線より沈下 (図 11 右側 : -A, -A7) するため、拡大率を測定できた。

#### 1-2. ISO/TC106/SC9 への新規提案

2012 年 10 月 4 日に開催された ISO/TC 106/SC9/WG1 (CAD/CAM systems) 会議において、歯科用修復物の精度の評価方法に関する規格の新規提案に向けた事前説明を行った。その際の討議結果を踏まえて WD を作成し、平成 25 年 1 月に ISO 事務局に提出した (別添資料)。

他国からも以下の規格に関する事前説明が行われた。

- Test methods for CAD/CAM produced restorations (ドイツ)
- Technical file for CAD/CAM produced restorations (ドイツ)
- Composite cements for CAD/CAM restorations and machinable zirconia

ceramics (米国)

- Interoperability of CAD/CAM systems (韓国)

これらの事前説明は急遽実施されたことから、歯科業界における CAD/CAM への関心が高いことが分かった。2013 年に開催される ISO/TC106 ソウル会議において、今回提出した WD が討議される予定である。

#### (2) ケーススタディ 2 「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」

##### 2-1. 陽性対照材料の開発

試験対象化学物質 (23 種類) の溶血性を評価した結果、図 12 に示したように、ジフェニルジスルフィドと Genapol X-080 はそれぞれ 500 及び 50 $\mu$ M の濃度で顕著な溶血性を示したが、その他 21 種類の化合物の溶血率は 4 時間インキュベーション時でも最大 30%程度であった。ジフェニルジスルフィドの溶血性は 60-90 $\mu$ M の濃度範囲で用量依存的に増加し、90 $\mu$ M で 4 時間インキュベートした時の溶血率は 81% に達した (図 13a)。Genapol X-080 は 25 $\mu$ M から溶血性を示し、40 $\mu$ M 以上で完全溶血したため (図 13b)、ジフェニルジスルフィド及び Genapol X-080 を陽性対照材料用化学物質として選定した。

図 14 に示したように、0.01 及び 0.1 パーツの Genapol X-080 を添加したヒートプレス PVC シートは溶血性を示さなかったが、1 パーツ含有シートは 4 時間インキュベーション時に弱溶血を示した (溶血率 : 抽出法 37%、直接法 27%)。また、10 パーツ添加シートは強溶血を示し、抽出法及び直接法ともに 1 時間インキュベーションにより完全溶血した (図 14)。

ジフェニルジスルフィドの溶血能は、

乾燥条件下 200°Cで 15 分間加熱しても保持されていたが、ジフェニルジスルフィド含有ヒートプレス PVC シートは 10 パーツ添加時でも、PBS を用いた抽出法及び直接法ともに顕著な溶血性を示さなかった。

## 2-2. 各種公定法による性能評価

Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、ASTM 法、NIH 法及び我が国の試験法においても用量依存的な溶血性を示し、精度管理を目的とした陽性対照材料としての基本性能を有することが確認された（松岡班分担研究報告書参照）。

### D. 考 察

#### (1) ケーススタディ 1

測定の精度を向上させるために、各種歯科用修復物を一定の圧力、一定の方向で金型に圧接することは重要なことである。そこで本研究において実施したケーススタディ 1 では、図 15 に示したように、各金型に修復物を装着させるための治具を考案した。

WD から IS 化する過程において、再度、三次元測定装置を用いて精度を測定する必要があることを国際会議において討議する予定である。これは、三次元測定装置が大変高価であると共に、歯科用修復物のような小さな精度を評価するために使用されていない状況にも拘わらず、別の工業会から歯科分野に参入するメーカーが同装置による精度評価を要請する可能性があることに由来する。いずれにしても、同規格の国際標準化においては金型を用いた精度測定方法の優位性を示すことになる。

図 16 に示した II 級インレーやクラウンの線角（矢印部分）は、バイトを用いた

CAM マシンにより切削することが不可能な部位である。この線角部の処理については、1) 金型の当該部を初めから丸めておく方法、2) 切削データで修正しておく方法等を提示する必要があると思われる。

#### (2) ケーススタディ 2

非イオン性界面活性剤である Genapol X-080 は膜毒性を示す化学物質であり、臨界ミセル濃度を境として顕著な溶血性を示す。Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、抽出法及び直接法ともに用量依存的な溶血活性を示し、1 パーツ添加時に弱溶血性、10 パーツ添加時に強溶血性を呈することが確認されたことから、有益な陽性対照材料として使用できる可能性が示唆された。

本研究では、溶血性試験系として簡易測定法を適用した。松岡班が行っている「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援研究」に寄与すると共に、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートの性能を更に詳細に評価するため、松岡班において各種公定法を用いた試験を実施した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、いずれの試験法においても良好な性能を示したことから、陽性対照材料として利用できることが明らかとなった。今後、陽性対照材料からの化学物質の溶出挙動、ヒト及び動物血液間における感度の相違、赤血球の形態観察等を実施することにより、将来、新規規格として提案するための検証データを収集する。

ジフェニルジスルフィドはヘモグロビン酸化を伴う溶血毒であり、その溶血能は乾燥条件下 200°Cで 15 分間加熱しても

保持されていたが、ヒートプレス法により作製した PVC シートは溶血性を示さなかった。本結果から、可塑化 PVC との加熱成形時にジフェニルジスルフィドが分解若しくは PVC (又は DEHP) と縮合する可能性が示唆されたため、加熱処理を伴わないキャスト法によりジフェニルジスルフィド含有 PVC シートを再調製した。また、ジフェニルジスルフィドは親水性に劣るため、PBS の代替溶媒として 10% DMSO を使用して溶血性試験を行ったが、ジフェニルジスルフィドの添加量と各キャストシートが示す溶血率との間には明瞭な用量依存性が認められなかった。本結果から、ジフェニルジスルフィド含有 PVC シートは溶血性試験用陽性対照材料として利用できないことが判明した。ジフェニルジスルフィド含有 PVC シートが理論的な溶血性を示さない理由は不明であるが、ジフェニルジスルフィドは反応性に富むスルフィド結合を有する化学物質であるため、基材である可塑化 PVC と相互作用する可能性を否定できない。ジフェニルジスルフィド自体は用量依存的に顕著な溶血性を示すため、添加化学物質として有用であるが、ジフェニルジスルフィド含有陽性対照材料の作製については、今後、可塑化 PVC 以外の基材を利用する必要があると思われる。

#### E. 結 論

歯科分野に関するケーススタディ 1 では、新規規格「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」の提案に向けた事前説明を ISO/TC106/SC9/WG1 会議において行い、平成 25 年 1 月に同規格に関する WD を ISO 事務局に提案・提出した。

溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価に関するケーススタディ 2 では、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが陽性対照材料として利用できることが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

- 1) 齋島由二, 福井千恵, 柚場俊康, 松岡厚子. 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012(2012 年 11 月, 仙台).
- 2) Kazama M, Ohkuma K, Ogura H. The new method to fabricate ceramic crown copings from full-sintered zirconia using Nd-YVO<sub>4</sub> nsec laser. 日中歯科医学会 2012 (2012 年 4 月, 成都).
- 3) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫. Nd-YVO<sub>4</sub> レーザーを用いたジルコニアコーピングの新しい加工法 —照射条件と加工精度—. 第 60 回日本歯科理工学会学術講演会 (2012 年 10 月, 福岡).

参照資料：特になし

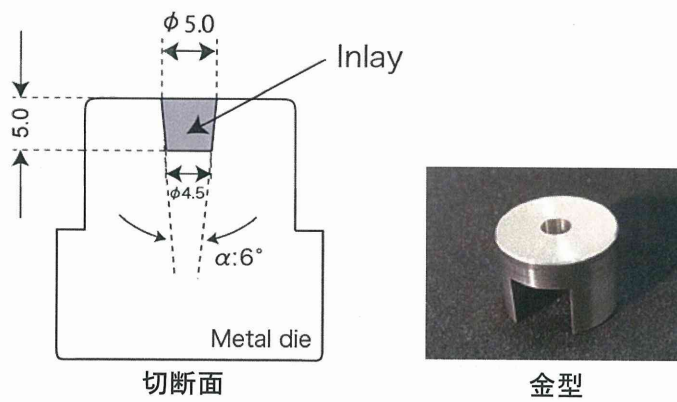


図1. I 級インレーの金型と寸法

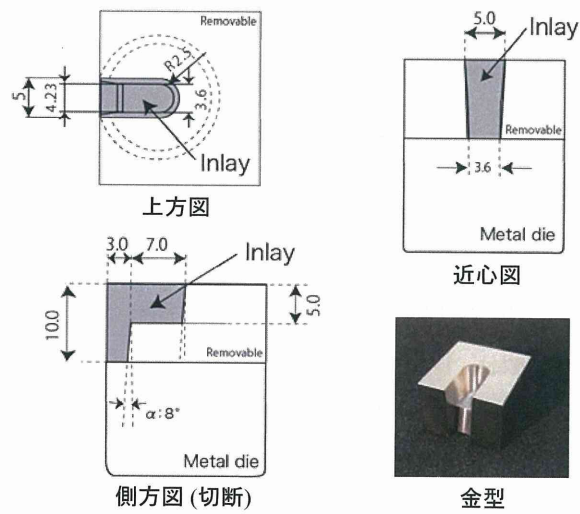


図2. II 級インレーの金型と寸法

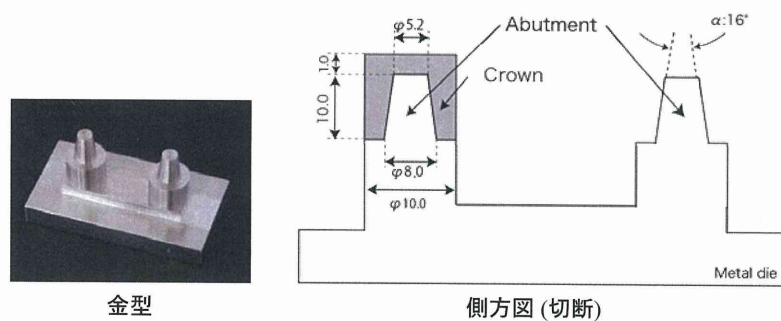


図3. クラウンの金型と寸法