

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

「革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究」

国際標準歯科インプラント材料の有効性及び安全性評価に関する研究

研究分担者 佐々木 啓一 東北大学大学院歯学研究科長

研究要旨

本研究では、アカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合の3者が連携し、歯科用インプラントの承認審査で行うべき疲労試験のワーストケース設定やインプラント表面処理方法などに関する考え方を、科学的エビデンスに基づき学術的に検討、整理し、歯科インプラントが真に具備すべき要件を再考し、「課題解決に向けた提言」の取り纏めワーストケース”選定のためのフローチャート案（ISO 14801 準拠）の提案を行った。

本研究をベースとして、我が国での審査基準など審査の考え方を再構築することで、申請資料作成の効率化及び審査の迅速化を図り、さらには、新たな国際標準設定に資するものとして、世界に情報発信することにより、国内歯科医療機器産業への波及効果も期待できる。

A．研究目的

歯科分野の各種医療機器の承認審査において、審査期間の長期化をはじめとするいくつかの課題が指摘されている。殊に、近年、国内外で数多くの新製品が創出されている歯科インプラント分野では、これら課題が顕在化しつつあり、新規製品の上市の遅延が本邦における国際標準の歯科インプラント治療の拡大を妨げる一因となっているとの指摘がある。さらに国産プロダクトの上市遅延が国内企業の競争力を低下させているとの指摘もある。

その解決へ向けて、厚生労働省から平成21年5月に「歯科用インプラント承認基準の制定について」、平成24年7年に「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（Q&A集）」が通知され、具体的な審査の取扱いが示されたところである。しかし、現時点においてもなお、関連団体から申請時に必要な疲労試験における機械的強度の評価項目の明確化や簡素化が求められるなど、未だ課題を残している。

また厚生労働省は、平成21年12月にとりまとめた「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」に基づき、審査迅速化に取り組んでいるところであり、全体としては審査期間の改善がみられている。しかし歯科分野の審査については依然、長期化している品目も多く、業界団体からも更なる改善が求められている。これら背景から、承認申請が多い歯科インプラントの審査の改善は急務となっている。

そこで本研究では、アカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合の3者が連携し、承認審査で特に課題となっている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設定の根拠や、インプラント表面処理方法などに関する考え方を、科学的エビデンスに基づき検討、整理し、歯科インプラントが具備すべき要件を再考することを目的とした。

本研究の成果を基盤とし、本邦での審査基準等、審査の考え方を再構築することで、申請資料作成の効率化および審査の迅速化を図るとともに、新たな国際標準の設定に資するものとして世界に情報発信することにより、国内歯科医療機器産業への波及効果も期待できる。

B．研究方法

本研究では、現在の歯科インプラント承認審査の課題を抽出、科学的な根拠に基づき、その解決策を検討することを目的とするため、歯科インプラントに関連する学会や大学等からの研究者（アカデミア）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、日本歯科材料工業協同組合の3者が密に連携し、研究を遂行した。具体的には、下記の班会議の構成メンバーにより、特に歯科インプラントの疲労試験のワーストケース設定などの考え方について審査側と申請者側で問題と考えている事項を把握し、明確な科学的エビデンスに基づき検討することで、我が国での審査基準など審査の考え方を再構築することを目的とし、平成25年度および26年度で計6回の班会議を行った。

なお、追加エビデンスの必要性が生じたため、疲労試験におけるワーストケース設定に関し、FEMにおける簡略モデルの可能性を検討する目的で、JFEテクノロジー（株）に委託し、有限要素解析法（FEM）を用いた実験を行った。

【班会議構成メンバー】

研究分担者

佐々木啓一（東北大学大学院歯学研究科 研究科長・教授、日本補綴歯科学会 理事・元理事長）

研究協力者

新家 光雄（東北大学金属材料研究所・前所長、日本金属学会理事長）

埴 隆夫（東京医科歯科大学生体材料工学研究所・前所長、前日本歯科理工学会会長）

渡邊 文彦（日本歯科大学新潟生命歯学部 教授、日本口腔インプラント学会 理事長）

古谷野 潔（九州大学歯学研究院 教授、日本口腔インプラント学会 理事・学術委員長、日本補綴歯科学会 理事・前理事長）

矢谷 博文（大阪大学大学院歯学研究科 教授、日本補綴歯科学会 理事長）

窪木 拓男 (岡山大学大学院医歯薬総合研究科
歯学部長・教授、日本補綴歯科学
会 理事・学術委員長)
長嶋 利夫 (上智大学理工学部 教授)
東藤 貢 (九州大学応用力学研究所 准教授)
金高 弘恭 (東北大学大学院歯学研究科 准教授、
PMDA医療機器審査第二部)

なお、班会議にはオブザーバーとして、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器・再生医療等製品担当参事官室、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の関係部署(医療機器審査第二部および第三部、規格基準部)、日本歯科材料工業協同組合が参加している。

【H25年度第1回研究班会議】

日時：平成26年2月7日(水) 17:30～19:00
場所：「東京八重洲ホール」412号室
内容：

本研究の目的および承認審査の現況について、厚生労働省やPMDAより説明があり、その後、班員間の議論により、承認審査に関する情報の共有および問題点の整理を行った。

【H25年度第2回研究班会議】

日時：平成26年3月17日(月) 17:30～19:30
場所：「フクラシア東京ステーション」6階
会議室A

内容：
歯科インプラントに関して承認申請を行った実績を持つ国内外の企業を数社招聘し、申請者側から見た現状での承認審査の問題点および要望、意見をヒアリング調査した。これにより企業側が考える承認審査における問題点の整理を行った。

【H25年度第3回研究班会議】

日時：平成26年3月24日(水) 15:30～17:00
場所：「東京八重洲ホール」511号室
内容：

第1回および第2回班会議において抽出した審査側(PMDA)および申請者側からの課題について整理、集約し、科学的な根拠に基づき学術的に検討し、「課題解決に向けた提言」として取り纏めを行った。

【第1回研究班会議】

日時：平成26年6月24日(水) 18:00～19:30
場所：「フクラシア東京ステーション」6階
会議室C

内容：
本研究の目的および承認審査の現況について厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器・再生医療等製品担当参事官室より説明があった。また、H25年度の研究班報告について佐々木研究班班長より説明があり、課題解決に向けた提言について、PMDAおよび日本歯科材料工業協同組合から意見を伺った。その後、今後の研究の進め方および承認審査に関する情報交換を行った。なお、日本歯科材料工業協同組合でH25年度研究班報告に対する業界意見を取り纏め、次回の委員会まで提出することになった。

【第2回研究班会議】

日時：平成26年12月22日(月) 17:00～19:00
場所：「フクラシア東京ステーション」6階
会議室C

内容：
日本歯科材料工業協同組合より、「H25年度の研究班報告及びH26年度ロードマップに対する業界側意見」と「インプラントシステムの疲労試験に用いる試験体選択(ワーストケース)の考え方」が提出された。これにより申請者側が考える承認審査における問題点が説明されるとともに、疲労試験のワーストケースの選定に静的荷重試験を含めることが要望された。また、ISOインプラントエキスパートより、ISO14801の改訂動向に関する説明があった。

【第3回研究班会議】

日時：平成27年3月5日(水) 18:00～19:30
場所：「トラストシティ カンファレンス・丸の内」
Room 1

内容：
申請者側(日本歯科材料工業協同組合)から、第2回研究班会議で要望された疲労試験のワーストケースの選定に静的荷重試験を含めることに対する根拠として、「歯科用インプラントにおける最大耐久荷重と静的試験結果との相関について」が示された。また、佐々木研究班班長より、「“ワーストケース”選定のためのフローチャート案(ISO14801準拠)」が示され、それに対するPMDAおよび日本歯科材料工業協同組合から意見の聞き取りを行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対照としていないため、該当なし。

C. 研究結果

【(1) 現在の歯科インプラント承認審査の問題点の整理(H25年度第1・2回研究班会議)】

歯科インプラントの疲労試験におけるワーストケースの設定などに関する考え方を検討するため、承認審査における問題点について審査側、申請者側から意見を聞いて検討すべき論点を明確にした。

「課題解決に向けた提言」提案のための論点整理

審査側と申請者側から意見を聞いた結果、疲労試験におけるワーストケースの設定について双方の考え方が一致していない点が多く見受けられた。したがって、本研究班においては歯科用インプラントの審査的的確化、適正化を図るべく、臨床的観点、工学的・材料学的視点を踏まえて、今後の審査におけるワーストケースの選定の考え方について、科学的な根拠に基づき検討、整理し、現時点における考え方を示すこととした。

また、検討に当たっては、国内製造品、外国製造輸入品とも、形状、嵌合部、材質等、様々な製品が製造されていること、例えば、フィクスチャの選定など、各国における臨床現場での使用実態に違いがあること、製品自体の強度を評価することは重要であるが、実際に使用される際のインプラント

の強度は臨床現場での使用状況によっても変わり得るものであること等の状況を十分考慮した上で、我が国におけるワーストケース選定の考え方を合理的に定め、承認審査では個別製品に応じて柔軟に判断することが必要と考えられた。

以上を踏まえ、「課題解決に向けた提言」提案のために検討が必要な論点を以下のとおり整理した。

【論点】

- 1) 疲労試験のワーストケース選定の基本的考え方（臨床現場の使用実態、工学的評価の観点）
- 2) FEM解析データの適切な活用方法
- 3) FDAでの評価データ受入のための方策
- 4) 既承認品との比較の必要性

（2）追加評価実験の実施

方法

疲労試験における機械的強度評価におけるワーストケース設定に関し、FEMにおける簡略モデルの可能性を検討する目的で、JFEテクノロジー（株）に委託し、有限要素解析法（FEM）を用いた実験を行った。

フィクスチャ/アバットメント/アバットメントスクリューからなる歯科用インプラント（3.3）を基本に、アバットメントに荷重を作用させるための半球治具を付加したものを基本モデルとした。さらに、アバットメント半球治具の構造を変化させた2つの簡略モデルを作成し、計3ケースにつき弾性FEM解析（ISO14801準拠）を行い、各部材に発生する応力状態を比較した。

今回はあくまでも下記の実験条件での結果であり、今後、実機試験とのバリデーションを要する。

【解析した3ケースのモデルの特徴】

- ・基本モデル
 - ・全部品とも形状省略しないオリジナルモデル
 - ・包埋平面からアバットメント先端の距離：13.5mm（包埋平面と荷重中心との距離：11mm）
- ・簡略モデル
 - ・アバットメントの荷重中心から上部の2.5mm削除
 - ・包埋平面からアバットメント先端の距離：11mm（包埋平面と荷重中心との距離11mm）
- ・簡略モデル
 - ・解析には、最も簡略化したモデル
 - ・アバットメントの荷重中心から上部の2.5mm削除
 - ・半球治具を削除
 - ・包埋平面からアバットメント先端の距離：11mm（包埋平面と荷重中心との距離：11mm）
 - ・アバットメント上部端面に（仮想）剛体面を取り付け、荷重中心に荷重を負荷

実験結果

アバットメント～半球治具の構造を変化させた3ケースのインプラントについて、ISO14801の圧縮疲労試験に準拠した強度解析（3次元弾性FEM解析：荷重100[N]）を行い、下記の結果を得た。

- 1) 包埋平面と半球荷重部の中心との距離が11mm以上

の部位については、削除しても最大主応力分布には影響しない。

- 2) 解析した範囲内では、半球治具を削除しても最大主応力分布に影響がなかったことから、解析モデルの簡略化についての可能性が示唆された。

（3）課題解決に向けた提言

（H25年度第3回研究会議）

班会議を通じ抽出された課題ならびに課題に対する科学的な検証結果に基づき、我が国での歯科インプラント審査基準等、審査の考え方を検討した結果「課題解決に向けた提言」を提案した。

1）基本方針

- ・疲労試験は、ISO14801規格に準じるものとする。
- ・ISO14801規格に基づく疲労試験は、歯科インプラント複合体に関する評価であり、歯科インプラントの構成体の疲労強度を評価する。そのため、骨等の生体に対する評価とは切り離して考えなければならない。
- ・ワーストケースの選定については、臨床での使用も考慮することが重要であり、このような考え方が併せて議論されているISOの検討状況も十分勘案する。

2）ワーストケースの選定

フィクスチャ（インプラント体）の形状

- ・フィクスチャの直径
 - ・包埋平面での断面の径が最小のものを選択
 - ・フィクスチャの頸部が細いタイプにおいても、径の変化を考慮し、包埋平面断面で最小径となるものを選択
- ・フィクスチャの長さ
 - ・ISO14801では、フィクスチャを包埋固定し、荷重を付加するため、基本的にはフィクスチャの長さに関する評価は困難である。長さ8mm未満のフィクスチャはそもそも包埋が困難であるため試験系で用いることは現実的ではなく、8mm未満のフィクスチャの包埋平面での断面の径が最小であっても8mm以上で最も短い検体にて疲労試験すること。よって、8mm以上のインプラント体の長さは評価されていると判断することは可能と考えられる。

アバットメントの形状

- ・各バリエーションにおいて、最も径が細いものを選択する。
- ・長さについては、包埋平面と半球荷重部の中心との距離がISO規格の11mmとすることを基本とする。
- ・長さが大きく変わらない場合には、径が優先される。

なお、以下に関しては現状での考え方であり、今後、さらなる検討を行う。

- ・ストレートとアングルは、別途の評価が必要である。
- ・アバットメントで現在考えられるバリエーションのうち、以下のものについては、流通する形態そのものではなく、臨床現場で用いるための加工後に想定される径・角度を用いる。

- 切削加工するアバットメント
- キャストブルーアバットメント
- マルチピースアバットメント

接合部の形状

以下に関しては現状での考え方であり、今後、さらなる検討を行う。

- ・各形状ごとに検討が必要である。
- ・インプラント体とアバットメント、それぞれの材料が同じで、嵌合部が同一形状であれば、破折機序等に鑑みインプラント体またはアバットメントの外形の肉厚がうすいものを選択する。

3) FEM解析データを活用したワーストケースの選定について

ワーストケースの選定に当たっては、2)に基づき判断することが基本であるが、FEMを用いて説明することも可能と考えられるため、FEMをどのように活用できるか考え方を整理した。

現時点でのFEM利用に関する基本的な考え方

- ・FEMの一般的な解析では、静的な荷重条件下での構造体内部の応力分布をみているものであり、繰返し荷重下での疲労試験による破壊強度とは異なるものである。
- ・従って、その数値が比較できるものではない。
- ・同一の材料であれば応力集中が高いものほど疲労破壊を起こしやすい、という前提に立つ。

今後の具体的な活用方法

これまでの検討結果から考えうるFEMの活用方法(案)は以下のとおりであるが、今後さらに検討を進める。

今後は、FEMの結果を受け入れ可能とする条件、すなわちFEMのモデル条件、荷重条件等を明示し、それらをフロー図等で作成、提示することが求められる。そのうえでISOへ提案していく。

FEMはワーストケース選定のための解析手法となり得るが、その場合は、申請品目においてFEMにてワーストケース選定が可能である妥当性を説明できる必要があり、申請者がその点を十分理解した上でFEM解析を実施する必要がある。

【FEMの活用方法(案)】

- 嵌合機構が同じ場合には、同一原材料のサイズの違いを比較検討することが可能であること。
- 比較する部位以外の試験条件は揃えること。
- 通常はストレートとアングル、その他類似形状、サイズ違いの比較も含めてワーストケースの選定に使用することができること。

- 応力集中度合いの高いものをワーストケースと判断すること。
- 応力集中部位と実機試験の破折部位が一致する必要があること。

FEMにおけるバリデーションの考え方の整理

FEMでの検討結果と実機での疲労試験との相関性について、実験を行いながら、どこまで示すことが可能か今後検討する。

4) その他

審査における課題を解決するためには、1)から3)のほか、以下の点についても今後整理すべきと考えられた。

- ・既承認品を利用した疲労試験の必要性
 - ・比較検討のための既承認品との試験条件の同一性の必要条件を明らかにする。
 - ・規格値の設定
- ・医療現場の状況(使用方法の制限、市販後調査等)からリスクを管理することで評価を簡素化できるかどうか：市販後の管理

(4) 平成25年度課題解決に向けた提言について (H26年度第1・2回研究会議)

本提言に対しては、日本歯科材料工業協同組合から、各項目ごとの問題点、疑問点等が提示され、第2回研究会議において対応が協議された。また「インプラントシステムの疲労試験に用いる試験体選択(ワーストケース)の考え方」として、従来のFEMによる選択に加えて、静的荷重試験による試験体選択方法を追加することが提案された。

【インプラントシステムの疲労試験に用いる試験体選択(ワーストケース)の考え方】(申請者側提案)

これまで、フィクスチャ(インプラント体)のワーストケースにアバットメントのワーストケースを組み合わせたものが、インプラントシステムのワーストケースであると解釈されてきたが、その試験体の組合せが、必ずしもそのインプラントシステムの臨牀的なワーストケースであったとは言えない。

生体組織に埋植されるが故に、その除去にあたっては生体への大きな侵襲行為となる撤去処置に至るフィクスチャの破折が、インプラントシステムの臨牀使用におけるワーストケースである。そのため、これまで大部分のインプラントシステムでは、フェイルセーフの考え方を基に、万一の場合には交換可能な部品において不具合を発生させることを基本思想として設計・開発がなされている。即ち、インプラントシステム開発段階では、システム設計上における交換可能な部品として、補綴物をシステムに締結するためのスクリュー、アバットメントをフィクスチャに締結するスクリュー、に不具合を発生させ、フィクスチャを保護するという思想のもとで設計・開発されている。

これらの設計思想に鑑みて実際に、臨牀経過の各種レビュー論文を調査したところ、その内容によれば、予後観察中に発生したインプラントシステムに

関わる不具合のうち、スクリュー類の緩み、破折が大部分であり、フィクスチャの破折事例は、スクリューの事例と比較してはるかに発生頻度が低く（アバットメント破折の発生頻度はさらに低い）、各インプラントシステムの設計思想が正しく反映され機能していることが示されている。

一方、ISO14801の疲労試験は、その結果から臨床でのインプラントの性能を予測するものではないことが明記され、現在の承認審査におけるISO14801の疲労試験は、申請品目の中で最も疲労強度の低い値を示すものと既承認品目の疲労強度の比較となっている。従って、承認申請におけるワーストケースでの疲労試験の試験体には、申請品目の中で最も低い疲労強度を示すものを選択することと解釈される。

この考え方の上から、インプラントシステムにおける承認申請のためのワーストケースについて、現在のFEMを利用する方法に加えて、次の方法を提案する。

フィクスチャの選択は、研究班の報告にあるように包埋平面での断面の径が最小のものを基準として選択する。問題はアバットメントを選択する方式にある。種々のアバットメントの中から、フィクスチャと組み合わせた場合のワーストケースとして、組み合わせでの静的強度が最も低くなるアバットメントを選択するには、インプラントシステムを組み立てた状態でISO 14801の試験配置で静的試験を行い、その中から最も低い値を示すアバットメントを選択する。この際、インターナルとエクスターナルの嵌合部の違い、ストレートとアングルの試験配置の違いは、それぞれの組合せで静的強度が最も低いものを選択する。このようにして選ばれた静的強度が最も低い組合せをインプラントシステムのワーストケースとして選択し、ISO14801の疲労試験を行う。

ここで静的試験を選んだ理由としては、実際に製品開発の途上で多くの会社が用いている試験が静的試験であること、FEMは静的荷重条件下での応力・ひずみ解析（集中部位の検出）であること、また、ISO 14801の疲労試験においても、その開始荷重の決定には静的試験を利用していることから、最も低い値を示す組合せの選択に、ISO 14801の試験配置での静的試験を利用することは妥当であると判断している。

現在、ワーストケースの選択については、国際的に標準化されておらず、各国独自の判断で運用されている状況である。また標準化には多大な時間が掛かるものと予想されることから、国際標準化されるまでの間は、現在の承認審査における申請者側のワーストケースの選択における負担を軽減する意味からも、従来のFEMによる選択に加えて、上記の静的試験による選択も可とする取扱いを提案する。

（５）疲労試験に用いる試験体選択（ワーストケース）の考え方（第3回班会議）

インプラントシステムの疲労試験に用いる試験体選択（ワーストケース）において、日本歯科材料工業協同組合より、従来のFEMによる選択に加えて、静的荷重試験による試験体選択方法が要望され、提案を裏付けるデータが示された。

ただし、サンプル数の不足や科学根拠の不足などの問題が散見されたため、材料組合からの提案については継続して検討することとなった。

（６）“ワーストケース”選定のためのフローチャート案（第3回班会議）

現在、改正案が提案されているISO/DIS 14801 Annex Aを参考にした「“ワーストケース”選定のためのフローチャート案（ISO 14801 準拠）」（別添資料）が示された。これに対し、日本歯科材料工業協同組合から、日本はISO/DIS 14801に反対投票していることが説明されるとともに、業界側が考えるフローチャート案が別途提案されることとなった。

D. 考察

本邦においては、世界最高水準の学術レベルのみならず、加工技術にも優れているものの、医療機器に関しては、その多くを輸入に頼っているのが現状である。歯科インプラントについては8割以上を輸入に頼っている。現在政府では、医療分野を成長戦略として位置づけており、国内の医療機器産業を活性化し、革新的な製品を世界に先駆けて実用化できるような環境整備の取組を進めている。このためには薬事規制に関する取組も必要であり、承認審査に関しても迅速化に向け産業界のみならず、学・官も含めたオールジャパン体制での対策が急務である。

しかしながら、歯科分野、特に歯科用インプラントでは承認審査に時間がかかる品目も多く、上市が遅れることにより、結果的に本邦での国際標準の歯科インプラント治療の展開の遅れ、また国産インプラントの国内・国際競争力の低下等を招く結果となっている。

現在の状況を作り出している一因は、審査基準や関連のQ&Aがまとめられているものの、当該基準の解釈について、審査側と申請者側の考え方が一致していないことにあると考えられ、その結果として承認審査のやりとりに時間が生じることであった。承認審査では、有効性・安全性が確認できるデータをもとに評価していくのは当然であり、申請者側でもそのためのデータ収集は必須である。他方、歯科インプラントで今回論点となった機械的強度（疲労試験）は、実際に臨床現場で使用される実態を考えると、製品自体の強度のほか、使用実態等による影響もあることから、一定の合理性をもって製品の強度が確認できれば現時点では大きな問題は生じないと考えられる。

本研究には、特に審査において問題となっている歯科インプラントに関して、アカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合の3者が密に連携し、課題を整理し、今後の承認審査が合理的に対応できるような提言を取りまとめることを目的とし、我が国での審査基準など審査の考え方を検討することができた。

具体的には、平成25年度には、疲労試験のワーストケース選定の基本的考え方について、インプラント形状における長さ、径、アングルの有無、嵌合機構の形状に関して審査基準に関する提言を取り纏めることができた。また、平成26年度には、疲労試験のワーストケース選定において、FEMに加えて静的荷重試験を加えることを検討するとともに、ワーストケース選定のためのフローチャート案を取り纏め提案することができた。

本研究の成果により提案されたワーストケース選定のためのフローチャート案について継続してし、

将来的に承認審査に導入することで、疲労試験のワーストケースの選定について合理的かつ効率的な判断ができ、歯科インプラント審査の問題点の一部が改善できるものと考えられる。これにより、我が国での審査基準など審査の考え方を再構築し、申請資料作成の効率化及び審査の迅速化を可能にすることが期待される

E . 結論

関連学会や大学等のアカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合の3者が密に連携して、現在の歯科インプラント承認審査の様々な課題を抽出、その解決策を検討し、国際標準に整合する有効性・安全性評価を提案することができた。

具体的には、平成25年度には、疲労試験のワーストケース選定の基本的考え方について、インプラント形状における長さ、径、アングルの有無、嵌合機構の形状に関して審査基準に関する提言を取り纏めることができた。また、平成26年度には、疲労試験のワーストケース選定において、FEMに加えて静的荷重試験を加えることを検討するとともに、ワーストケース選定のためのフローチャート案を取り纏め提案することができた。

本研究の成果により、疲労試験のワーストケースの選定については合理的かつ効率的な判断ができ、歯科インプラント審査の問題点の一部が改善できるものと考えられる。これにより、我が国での審査基準など審査の考え方を再構築し、申請資料作成の効率化及び審査の迅速化を可能にすることが期待される

F . 研究発表

1. 論文発表

Ogawa T, Vandamme K, Zhang X, Naert I, Possemiers T, Chaudhari A, Sasaki K, Duyck J. Stimulation of titanium implant osseointegration through high-frequency vibration loading is enhanced when applied at high acceleration. *Calcif Tissue Int.* 95(5):467-75, 2014.

Chatterjee M, Hatori K, Duyck J, Sasaki K, Naert I, Vandamme K. High-frequency loading positively impacts titanium implant osseointegration in impaired bone. *Osteoporosis International* 26(1):281-90, 2014.

Shigemitsu R, Yoda N, Ogawa T, Kawata T, Gunji Y, Yamakawa Y, Ikeda K, Sasaki K. Biological-data-based finite-element stress analysis of mandibular bone with implant-supported overdenture. *Comput Biol Med* 54:44-52,2014.

Kawano M, Nakayama M, Aoshima Y, Nakamura K, Ono M, Nishiya T, Nakamura S, Takeda Y, Dobaishi A, Takahashi A, Endo M, Ito A, Ueda K, Sato

N, Higuchi S, Kondo T, Hashimoto S, Watanabe M, Watanabe M, Takahashi T, Sasaki K, Nakamura M, Sasazuki T, Narushima T, Suzuki R, Ogasawara K.

NKG2D(+) IFN- γ (+) CD8(+) T Cells Are Responsible for Palladium Allergy. *PLoS One.* 12;9(2):e86810, 2014.

Ikai H, Odashima Y, Kanno T, Nakamura K, Shirato M, Sasaki K, Niwano Y.

In vitro evaluation of the risk of inducing bacterial resistance to disinfection treatment with photolysis of hydrogen peroxide. *PLoS One.* 25;8(11):e81316, 2013.

2. 学会発表

大竹義雄、高橋 哲、山内健介、小山重人、佐々木啓一

当院歯科インプラントセンターにおける1年間の臨床統計

第34回日本口腔インプラント学会 東北・北海道支部学会, 2014/11/15-16, 山形

Ogawa T, Shibamoto A, Zhang X, Naert I, Sasaki K, Duyck J, Effect of low-magnitude and high-frequency loading on peri-implant bone healing and osseointegration in rats. *China-Japan-Korea Dental Science Symposium 2014*, 2014/11/8-9, China

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし