

三次元積層造形技術を用いた歯科補綴装置の
開発ガイドライン2017（手引き）

平成29年 3月

経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構

目次

1. 序文
2. 適応範囲
3. 積層造形プロセス
 - 3.1 造形プロセス
 - 3.2 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目
4. 積層造形材の安全性評価のポイント
5. 力学的安全性等の評価の具体例
6. 関連する開発ガイドライン等

附属書 A～ E

三次元積層造形技術を用いた歯科補綴装置の開発ガイドライン2017（手引き）

1. 序 文

患者個々に最適な形状の歯科補綴装置が、歯科技工士法に基づき、歯科医師の指示書に従って歯科技工所で作製されている。近年、欧米を中心に積層造形技術を用いて製作された歯科補綴装置の実用化が進んでおり、国内でも普及しつつある。三次元積層造形技術を用いる場合には、従来の歯科鑄造技術等と異なるため、前例のないものとなり、告示 445 号のただし書きに抵触し、認証品目として取り扱えないことが考えられる。本ガイドラインは、このような状況を考慮するとともに、新規性の高い三次元積層造形技術に関する基礎データが不足していることを考慮して、製品開発の参考となる力学的安全性データ取得方法等を示し、歯科補綴装置の開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。

2. 適応範囲

積層造形技術を活用し、歯科用 Co-Cr-Mo 合金等金属材料を用いて、歯科補綴装置（クラウン・ブリッジ、金属床など、図 1 及び図 2 参照）の製作に有用な考え方を参考として示している。

なお、本ガイドラインを基に実施予定の評価項目、方法について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。

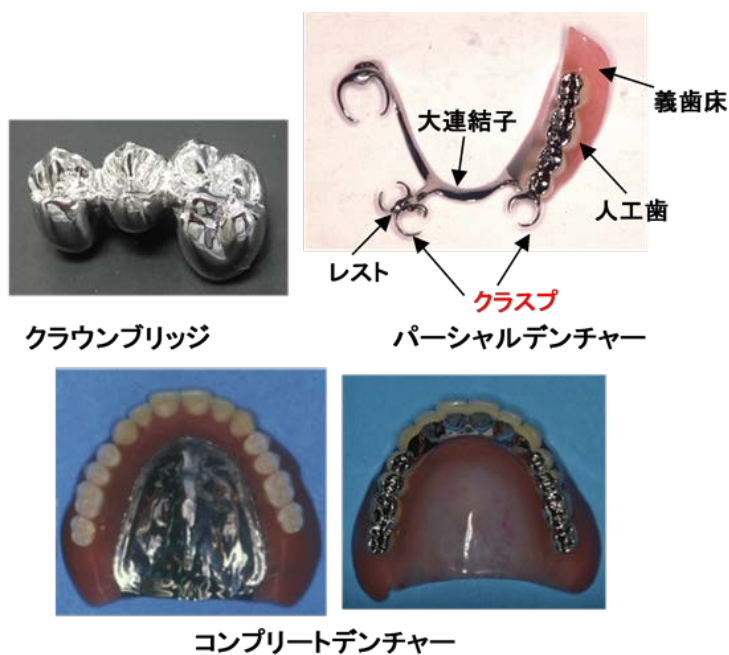


図 1 歯科補綴装置のイメージ

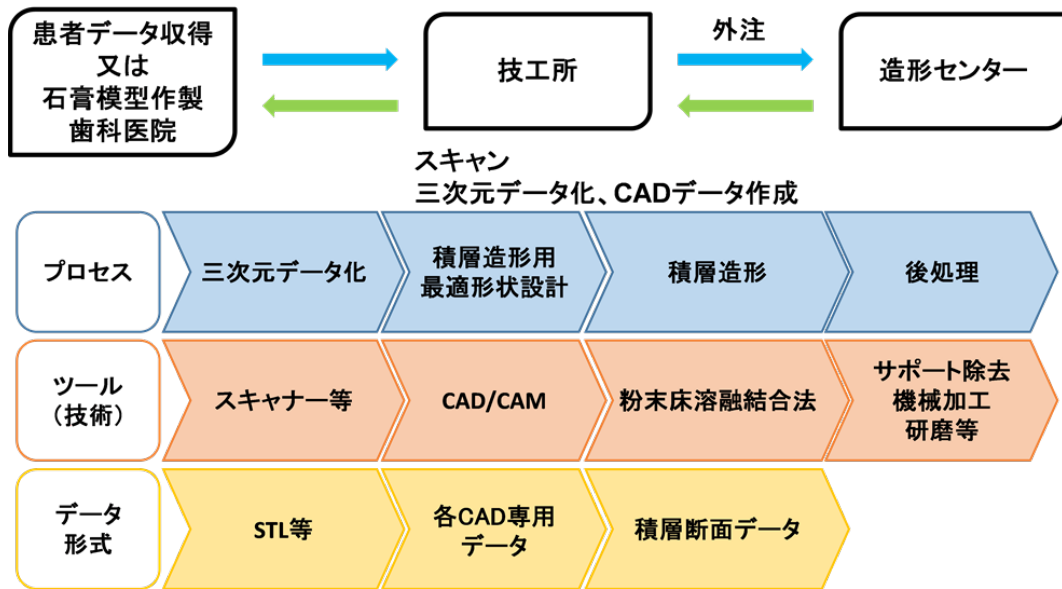
	
(1)クラウン・ブリッジ	
	
(2)パーシャルデンチャー	
	
(3)コンプリートデンチャー	
積層造形品	歯科補綴装置

図2 積層造形歯科補綴装置のイメージ

3. 積層造形プロセス

3.1 造形プロセス

積層造形技術プロセスの例を図3及び図4に示す。積層造形品の形状、表面性状及び適合精度等は、歯科医師の技工指示書による。



- ① 対象となる形状を三次元データに変換
 - ・口腔内スキャン又は印象から模型を作製し、データの取り込み
- ② 三次元データを積層造形に最適な形状に設計
 - ・CAD を利用し形状を作製
 - ・形状及び構造の最適化
- ③ 積層造形装置にて造形
- ④ 表面研磨等の仕上げ処理

図 3 歯科補綴装置の三次元積層造形のイメージ

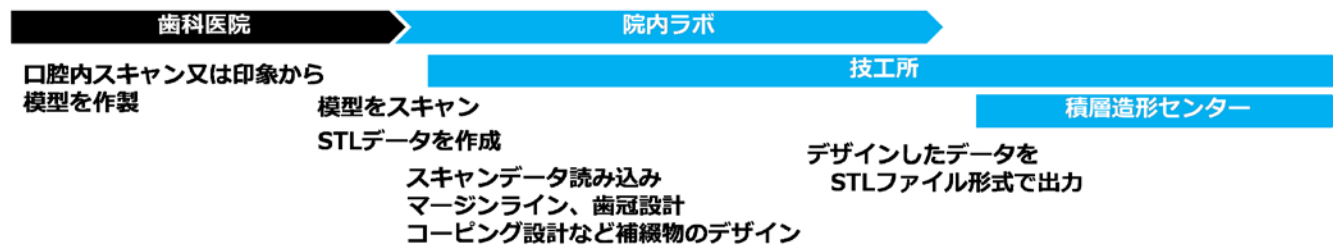
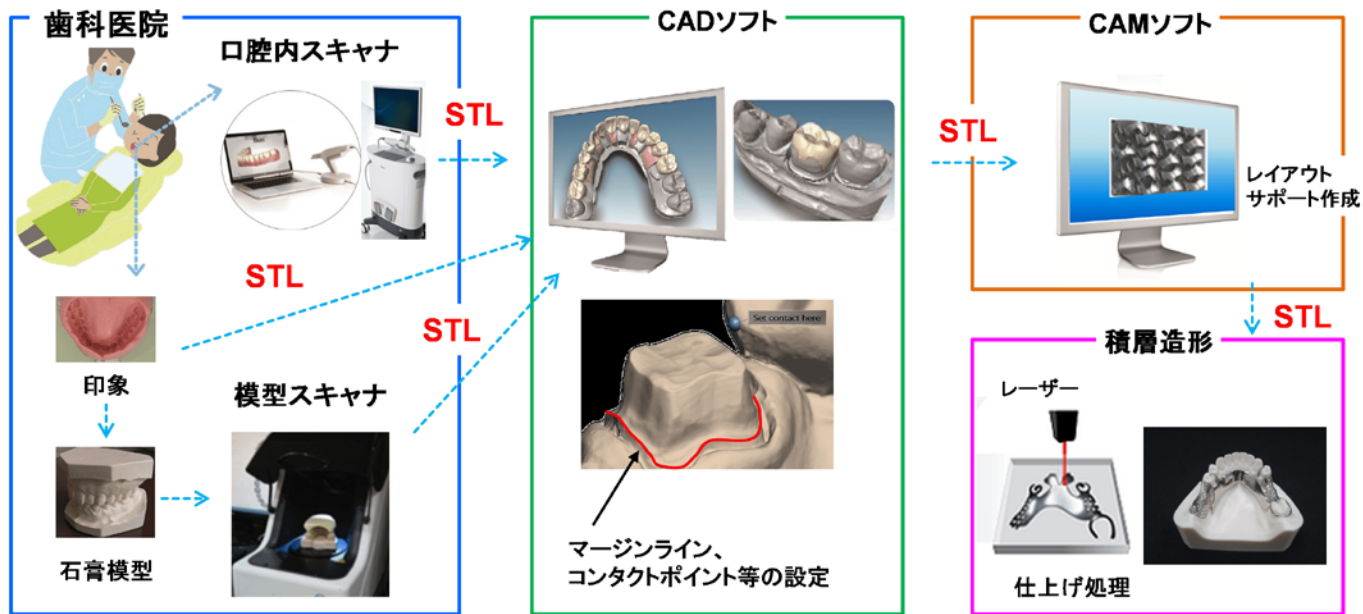


図4 歯科補綴装置の三次元積層造形プロセスの流れ

3.2 患者データの取得から積層造形プロセスにおいて考慮すべき項目

患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3)を参考とした場合の、患者データの取得から積層造形プロセスまでにおいて、考慮すべき項目を表1に示す。

表1 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

考慮すべき項目
1) 患者画像データの取得
<ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔内スキャナー及び歯科用卓上型スキャナー(あらかじめ患者の印象採得と模型の作製が必要)等のデータの読み込み ・ 撮像条件の最適化 メーカー指示によるキャリブレーション ・ それぞれのスキャナーにて自動的に STL ファイル形式に変換 ・ 目視による形状の確認
2) 三次元データを積層造形に最適な形状に設計
<ul style="list-style-type: none"> ・ 専用 CAD ソフトを使用し、患者データに適合した補綴装置の形状データを作製 ・ 形状及び構造の最適化(データの欠落、マージンラインの設定、歯冠設計、コーピング設計、クリアランス、コンタクト及び最低厚みの確認) ・ 適合性及び強度に影響するパラメータの設定
3) CAM データの作製
CAD の STL データを専用 CAM ソフトで読み込み、積層造形のためのサポートの設定及び造形テーブルのレイアウト
4) 積層造形機にて造形
<ul style="list-style-type: none"> ・ 造形パラメータ <ul style="list-style-type: none"> a) 製造方法(機器、型番) b) 出力又は電流/電圧 c) スポット径 d) 走査速度(造形速度) e) 積層間隔 f) 走査間隔 g) 造形雰囲気
5) 表面研磨等の仕上げ処理
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショットピーニング等により残留粉末の除去 ・ ブリッジ、パーシャルデンチャーフレーム等、必要に応じて熱処理の実施 ・ サポートの除去 ・ 適合性の確認及び最終仕上げ加工

4. 積層造形材の安全性評価のポイント

三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(平成26年9月12日付け薬食機参発0912第2号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3)を参考とした場合の積層造形補綴装置に対する安全性評価のポイントを表2に示す。

表2 歯科補綴装置の安全性評価のポイント

A:薬食機参発0912第2号 別紙3の項目	B:JIS T 6115、T 6123 及 びT 6121	ポイント(A+B)
1) 原材料 ・ 粒径と粒度分布 ・ 粉末の化学成分、粒度、 ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)		原材料 ・ 粒径と粒度分布(JIS Z 8825等) ・ 粉末の化学成分、粒度 ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)
2) 不純物の混合の有無	有害元素 Cd, Be \leq 0.02%	不純物の混合の有無 有害元素 Cd, Be \leq 0.02%
3) 残留粉末除去		残留粉末除去の方法
4) 物理的・化学的特性 ・ 化学成分 ・ 金属組織(異方性を含む) ・ 機械的性質 ・ 疲労特性 ・ 耐食性 ・ 溶出特性 ・ 表面粗さ ・ 適合性(設計と造形品の 寸法誤差の範囲)	・ Cr \geq 25%, Mo \geq 4%, Co+Cr \geq 85% (ISO 5832-4, ISO 5832-12を含む) ・ 耐力 \geq 500 MPa, 伸び \geq 2%, ヤング率 \geq 150 GPa ・ 一週間当たりの溶出量 <200 μ g/cm ² ・ 密度 ・ 液相点と固相点 ・ 熱膨張係数(メタルセラ ミックス修復用の場合)	・ Cr \geq 25%, Mo \geq 4%, Co+Cr \geq 85% (ISO 5832-4, ISO 5832-12を含む) ・ 金属組織(異方性を含む) ・ 耐力 \geq 500 MPa, 伸び \geq 2%, ヤング率 \geq 150 GPa ・ 疲労特性 ・ 電気化学的評価 ・ 一週間当たりの溶出量 <200 μ g/cm ² ・ 鏡面仕上げ ・ 密度 ・ 適合性(模型と造形品と の間隙の範囲) ・ 液相点と固相点(積層造 形品) ・ 熱膨張係数(メタルセラ ミックス修復用の場合)

5) 生物学的安全性	JIS T 0993-1 及び JIS T 6001	JIS T 0993-1 及び JIS T 6001
6) 機械的安全性 ・ 残留応力の力学的強度への影響の評価 ・ 最も弱い最終製品での評価		機械的安全性 ・ 残留応力の適合性(維持力)への影響の評価 ・ 最も弱い最終製品での評価

5. 力学的安全性等の評価の具体例

製品開発及び医療機器製造販売承認申請等の促進のため、力学的安全性評価等に関する考え方を、また、事務局が中心となり実施した実証試験結果を以下に示す。

(1) 金属粉末

最適な Co-Cr-Mo 合金等の粉末粒子は、造形装置と造形物によって異なるが、球形の粉末粒子径では、45 μ m 以下が主に用いられている。金属粉末の粒度分布の表記例を表 3 に示す。また、積層造形用金属粉末粒子径分布の測定方法を附属書 A に示す。

表 3 レーザー積層造形用金属粉末の粒子径分布の記載例

表記方法		粒子分布
(1) 平均粒子径 d50 表記		20~35 μ m
(2) 分級点表記	① 中間 粒子径分布	15~45 μ m
	② その他	45 μ m 以下
d10, d50, d90 代表 値表記		d10: 15 μ m d50: 20 μ m d90: 35 μ m

(2) 化学成分

JIS T 6115 では、Co を主成分とし、Cr 25%以上、Mo 4%以上、及び Co、Ni と Cr の合計が 85%以上とされている。

積層造形材の微量元素の許容量は、最終製品において、医療用規格に規定された範囲内あるいは耐久性や耐食性等に影響を示さない範囲が目安となる。積層造形材と鑄造材の主成分元素(JIS T 7402 シリーズで規定されている Co-Cr-Mo 合金、鑄造材及び鍛造材の化学成分)と化学成分以外の微量元素の測定例を表 4(A、E の記号は図 5 参照)に示す。積層造形材と鑄造材での微量元素の差は、高感度の

分析法を用いているため、原料等由来の元素が極くわずかに見られるが、耐食性、力学特性等に影響を及ぼす範囲に比べてかなり小さいと考えられる。

表 4 積層造形材と鑄造材の主成分元素と微量成分元素の測定例

試料	主成分元素(化学成分)							
	Co	Cr	Mo	W	C	S	O	N
積層造形材 (A)	64.4	28.6	6.16	<0.01	0.13	0.003	0.023	0.154
歯科鑄造材 (E)	61.8	25.6	6.58	5.11	0.101	<0.001	0.022	0.093
JIS T 7402 シリーズ	Bal.	26.5~ 30.0	4.5~ 7.0	-	≤0.35	-	-	≤0.25

試料	H	Si	Mn	Fe	Ni
積層造形材 (A)	0.0005	0.4	0.77	0.05	0.026
歯科鑄造材 (E)	0.0006	0.67	0.27	0.47	0.012
JIS T 7402 シリーズ	-	≤1.0	≤1.0	≤1.0	≤1.0

微量元素(化学成分以外)

試料	Al	P	Ti	V	Cu	Ga	Cd	Be
積層造形材 (A)	0.0031	0.0013	0.0011	0.0057	0.0019	0.0024	0.00042	<0.000001
歯科鑄造材 (E)	0.00041	0.0047	0.00017	0.0017	0.0097	0.00028	0.00012	<0.000001

主成分元素と微量元素の測定は、以下の方法により行った。

主成分元素の分析方法

Co、Cr、Mo、W：酸分解-誘導結合プラズマ(ICP)発光分光分析法

C、S：燃焼-赤外線吸収法

O：不活性ガス搬送融解-赤外線吸収法

N：不活性ガス搬送融解-熱伝導度法

H：不活性ガス搬送融解-熱伝導度法

微量元素の分析方法

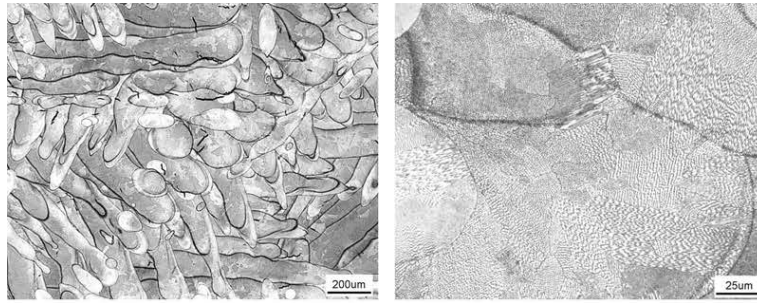
GD-MS(グロー放電質量分析法)

(3) ミクロ構造

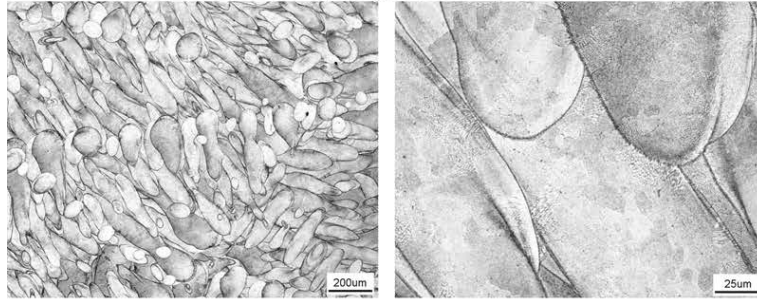
積層造形技術では、組織異方性が生じやすく、転位や空孔等の欠陥密度及び内部エネルギーが高い状態となる場合が多い。縦方向に造形した造形材の横断面の光学顕微鏡組織及び透過電子顕微鏡組織を図5及び図6に一例として示す。図中のA、C及びDは、ISO 22674、ISO 5832-4、ISO 5832-12、JIS T 6123、JIS T 6115、JIS T 7402-1及びJIS T 7402-2に規格化され、インプラント等広く用いられている化学組成に準じた粉末を用い、レーザー積層造形した結果、Bはレーザー積層造形材で、陶材との焼付け性向上を目的としてWを添加し、ISO 22674、JIS T 6115に適合するCo-Cr-Mo合金の結果を示している(以後、A~Hの記号は同様)。Dは、積層造形後、750°Cで1時間保持後空冷する焼鈍熱処理を行った試料である。例えば、積層造形材Bの粉末組成は、Co : 63.8mass%、Cr : 24.4%、Mo : 5%、Si : 1.2%である。積層造形材Cの粉末組成は、Co : 63.46%、Cr : 28.4%、Mo : 6.1%、Mn : 0.76%、Si : 0.73%、C : 0.27%、Fe : 0.26、Ni : 0.02%である。

歯科鑄造材E及びF(W添加材)は、JIS T 6115を満足している。また、歯科鑄造材G(W無添加材)は、JIS T 6115、ISO 05832-4及びJIS T 7402-1を満足し、表6にはメーカー報告値が示されている。歯科鑄造材Gの化学組成及び物性値を次に示す。Co : 63.1mass%、Cr : 28%、Mo : 6%、Mn : 1%、Si、W、C : 微量、密度 : 8.4g/cm³、ビッカース硬さ : 410(Hv 5)、固相線温度 : 1335°C、液相線温度 : 1365°C、鑄造温度 : 1530°C。

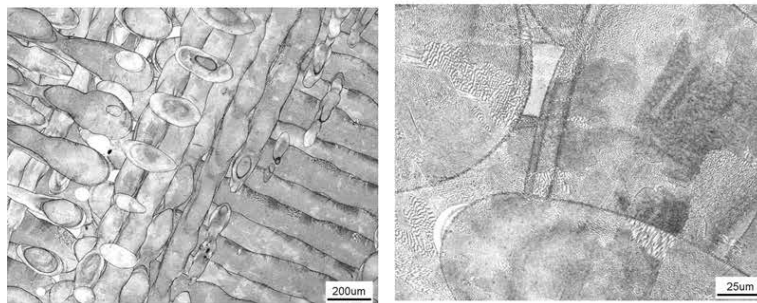
積層造形材の光学顕微鏡組織は、歯科鑄造材(W添加E材)及び鍛造まま材(H)と異なっている。歯科鑄造組織に比べて、積層造形材の方が急冷凝固の効果により、微細な組織となっている。この微細な効果は、図6に示した、積層造形材(A)の試料の透過電子顕微鏡組織からもわかる。光学顕微鏡組織では、鍛造組織に比べては、溶融の方向性(異方性)が見られるが、方向性を持った大きな粒内がさらに小さな結晶粒で構成され、その結晶粒界(粒界の3重点付近)には、微細な析出物が存在している。



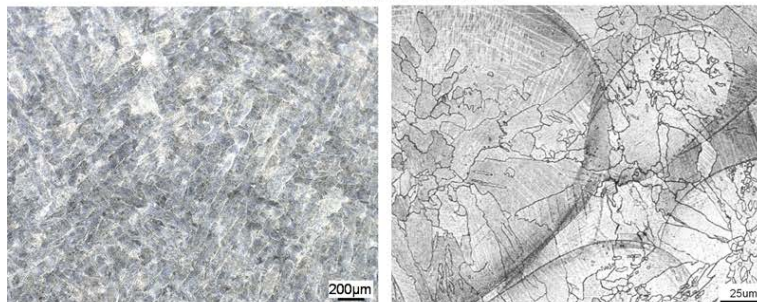
A (積層造形)



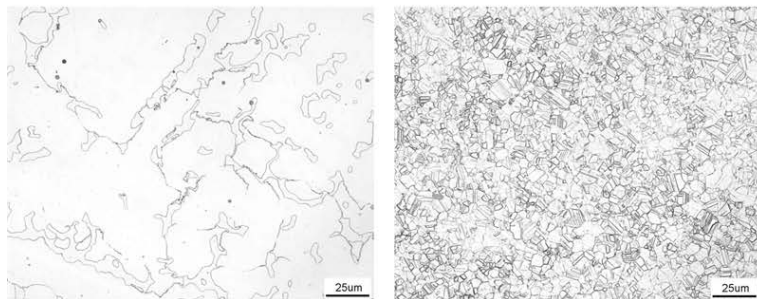
B (積層造形)



C (積層造形)



D (積層造形)



E (歯科鑄造材)

H (鍛造材)

図5 積層造形材、歯科鑄造材、鍛鍊材の光学顕微鏡組織の比較例

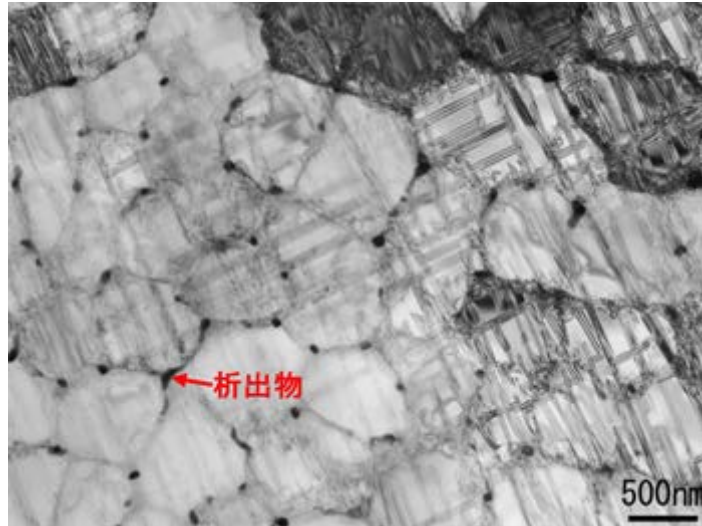


図6 積層造形材(A)の透過電子顕微鏡組織

析出物を同定するため、電解液として 10%アセチルアセトン-1%塩酸-メタノール溶液を用いて定電流電解し、介在物の抽出を試みた。抽出残渣のX線解析結果を図7に示す。

今回の抽出条件では、母相の γ 相が抽出残渣に含まれているが、積層造形材(A)の方が歯科鑄造材(W添加E材)に比べて、析出物(CoCrW系炭化物等)のピークの数が少ない。急凝固の効果により、ほぼ同じ電解量(0.35g)に対して歯科鑄造材(残渣量:0.014g)に比べて、積層造形材の残渣量は0.004gで析出物の量が3分の1以下となっている。また、図6に示した微細な析出物は、今回の析出条件では、母相の γ 相から十分に分離抽出されなかったと考えられる。

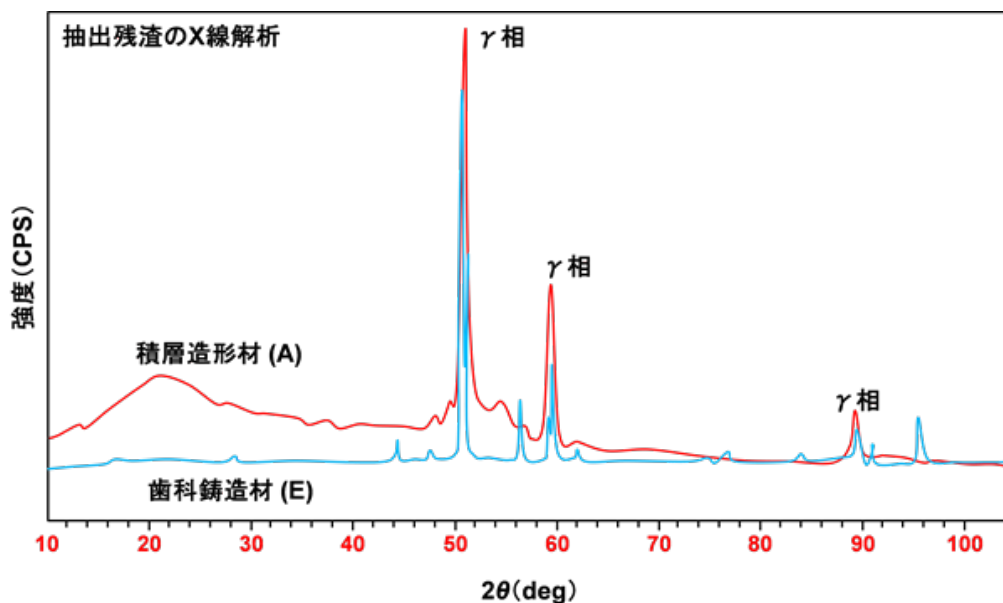


図7 抽出残渣のX線解析結果の例

図5及び図6に示したように微細な組織であるため、用途に応じて、熱処理等を実施しミクロ構造の最適化を行う必要がある。

(4) 耐食性

JIS T 6115、JIS T 6121 に適合することが推奨される。内部欠陥等を含み、金属イオンの溶出量が増加することが懸念されるため、加速試験溶液を用いた評価が推奨される。

(a) 酸化皮膜の観察

Co-Cr-Mo 合金表面に形成された酸化皮膜の観察結果を図 8 に示す。Co-Cr-Mo 合金表面には、約 1 nm の厚さの酸化皮膜が見られる。酸化皮膜の観察では、試料最表面の酸化皮膜を保護するため、真空蒸着装置にてカーボン膜を、また FIB 加工装置にてタングステン膜をコーティングした。その後、FIB マイクロサンプリング法にて試料を抽出し、FIB 加工で薄片化し、透過電子顕微鏡において酸化皮膜の状態を直接観察した。

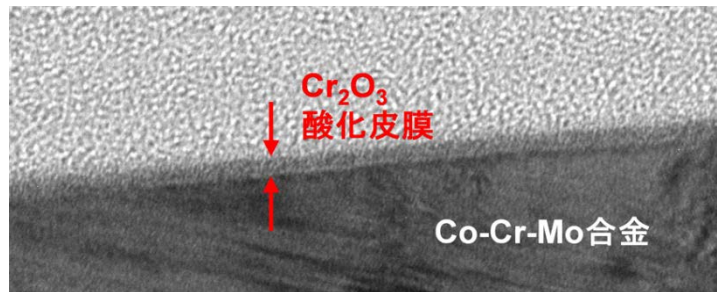


図 8 酸化皮膜の観察例

この酸化皮膜により、生体内での金属イオンの溶出が防止できる。酸化皮膜の特性は、静的浸漬試験及びアノード分極試験等により評価できる。

(b) 静的浸漬試験

静的浸漬試験は、JIS T 0304、JIS T 6002 等により規格化され、口腔内の模擬環境下で、金属材料から溶出する金属イオンの定量的なデータを提供することを目的とした加速試験である。浸漬試験の条件を以下に示す。

- ・ 試験溶液 : 0.1 mol/L 乳酸+0.1 mol/L 塩化ナトリウム (pH=2.3±0.11)
- ・ 試料表面積 : 10 cm² (例えば、35 mm×15 mm、厚さ : 1 mm) 以上、
1200 番で最終研磨
- ・ 試料の数 : 2 枚以上
- ・ 溶液量 : 試料表面積 1 cm² 当たり 1 mL
- ・ 環境及び期間 : 37±1 °C、7 日間±1h
- ・ 元素分析 : 試験溶液の定性及び定量分析
- ・ 溶出イオン量 (μg/cm²/7d) の測定

上記の条件で測定し、文献等で報告されている 1 週間当たりの溶出イオン量を表 5¹⁾ に示す。歯科鑄造材に比べて、積層造形材の溶出量 (μg/cm²) は、少なくなっている。歯科用 Co-Cr-Mo 合金鑄造材での溶出量の情報として、Co:61mass%, Cr:26%, Mo:6%, W:5%合金の静的浸漬試験での 1 週間当た

りの溶出量は、 $7\mu\text{g}/\text{cm}^2$ とのカタログ報告がある²⁾。Co:57.8%, Cr:31.6%, Mo:5.6%, その他5%合金(歯科鑄造材J)およびCo:60.6%, Cr:24.7%, Mo:6.5%, W:5%, その他3.2%合金(歯科鑄造材K)の1週間当たりの溶出量は、それぞれ $4.8\mu\text{g}/\text{cm}^2$ および $2.3\mu\text{g}/\text{cm}^2$ との結果がある。

表5 溶出イオン量の比較

W 添加材	歯科鑄造材 ¹⁾ (E)	積層造形材 ¹⁾ (B)
		5.3

文献 1) : 樋口鎮央 「レーザーを用いた金属粉末積層クラウンの製作」 日本歯科理工学会誌 Vol. 30 No. 6, Nov. 2011. p.365-368.

2) : BEGO Non-Precious Alloy

(c) 耐食性の電気化学的評価試験

生体内あるいは口腔内で使用する金属材料の耐食性を、電気化学的に評価する方法には、以下の3つの試験がある。その中では、アノード分極試験が広く行われている。

- 1) 動電位測定(アノード分極測定): JIS T 0302、JIS T 6002
- 2) 交流インピーダンス測定
- 3) 開回路電位測定: JIS T 6002

樹脂包埋せずに薄板状試料を用いて測定できるアノード分極試験用フラットセル等及び積層造形材のアノード分極曲線を図9及び図10に示す。図10に示したように、積層造形材(B)、整形インプラントに用いられているCo-28Cr-6Mo合金焼鈍材(I)、JIS T 6115に準じた歯科鑄造材(J)のアノード分極曲線は、ほぼ一致している。不動態化電流密度、不動態維持電流密度、過不動態化(孔食電位)等も同じ値で、積層造形材の耐食性は既存材料と同等であると考えられる。交流インピーダンス測定は、技術が新しいため、測定の原理等について附属書Bに示す。

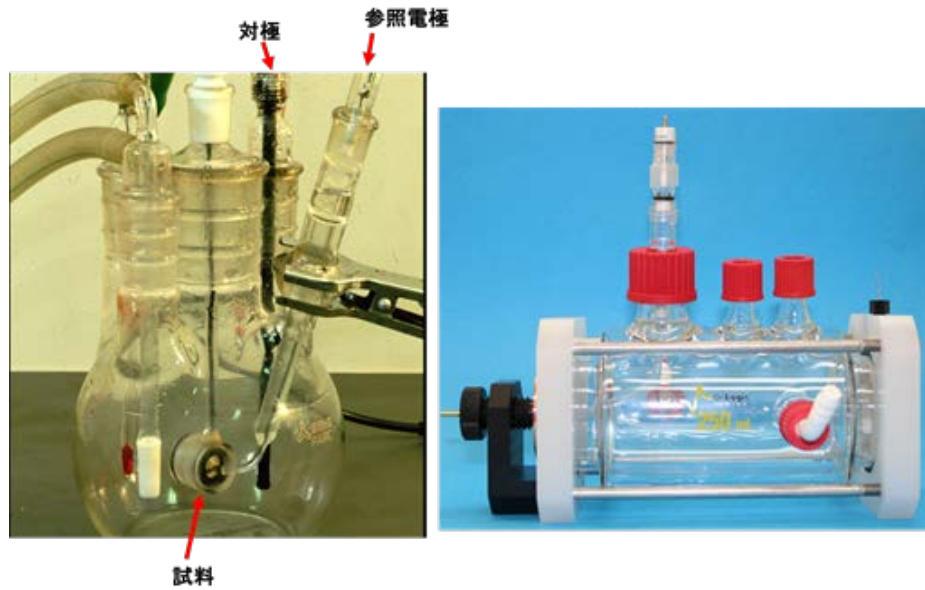


図9 アノード分極試験用フラットセル等

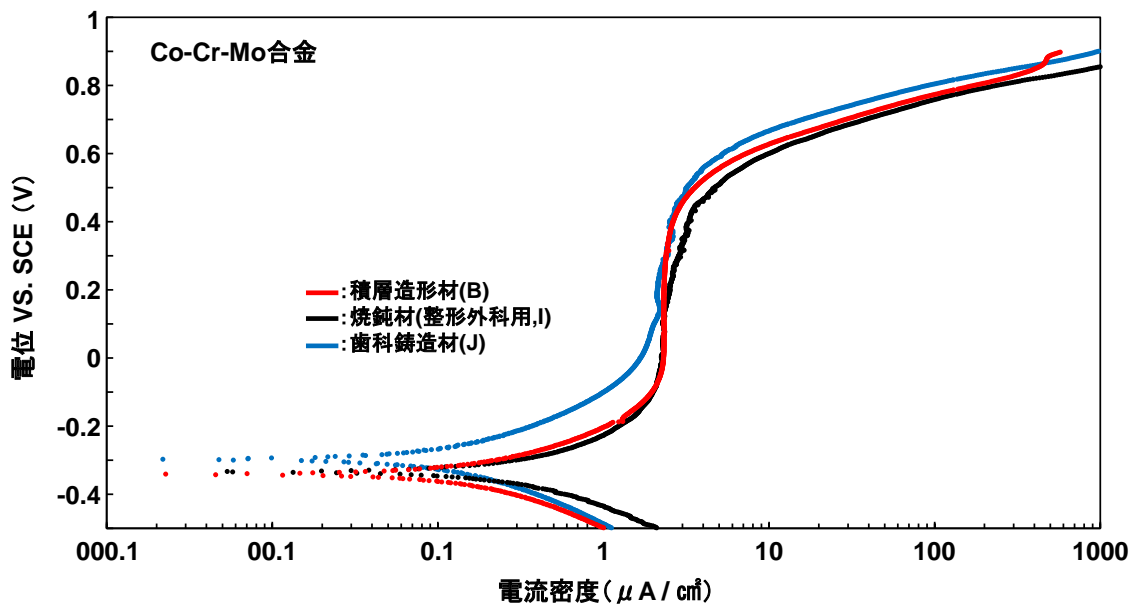
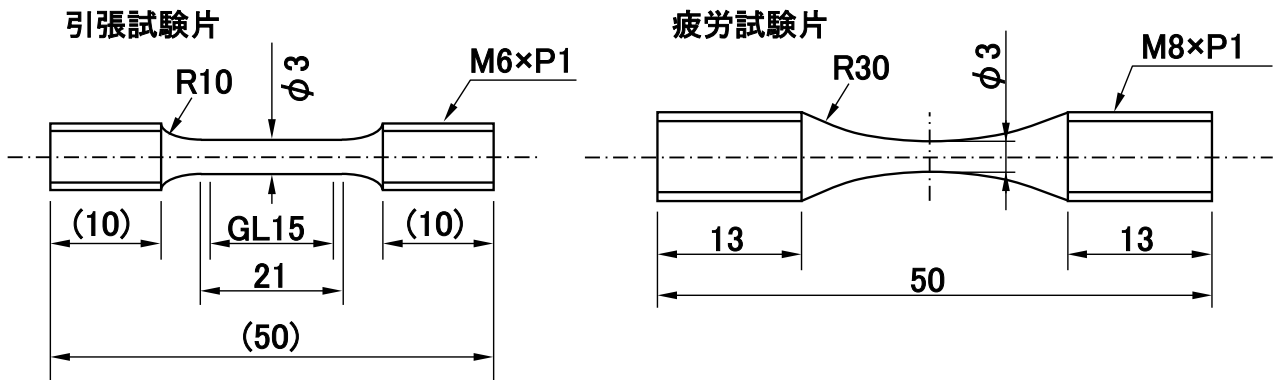


図10 積層造形材及び鑄造材のアノード分極曲線の例

(5) 機械的性質

JIS T 6115、JIS T 6121 に適合することが推奨される。実証試験で用いた力学試験片を図 11 に示す。積層造形方向は、縦方向とした。積層造形材、歯科鑄造材、JIS T 7402-2 に準じた鍛造材の室温引張り試験結果の比較を表 6 に示す。



14号A試験片

$$GL = 5.65 \sqrt{A} = 15$$

平行部 = 7D

図 11 力学試験片の形状

JIS T 6115 では、0.2%耐力 : 500 MPa 以上、破断伸び : 2%以上、ヤング率は : 150 GPa 以上とされている。積層造形材 (4 条件) は、鍛造材に近い機械的性質を示すことがわかる。歯科分野では、引張試験片形状に直接鋳造している場合が多い。今回の歯科鋳造材 (W 添加 E および F 材) では、積層造形材と同一形状とするため、直径 9 mm、長さ 50 mm の通常使用よりは太めの丸棒状に鋳造している。W 添加及び鋳造太さの影響による鑄巣の発生等により、JIS T 6115 を満足していないと考えられる。

試験速度：0.2%耐力測定まで、0.5%/min（ひずみ制御）

以降破断まで、3 mm/min（ストローク制御）

表 6 室温引張り試験結果 (n=3~5) の例

Co-Cr-Mo 合金	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	ヤング率 GPa
A (積層造形)	700±14	1156±7	11±2	11±1	191±4
B (積層造形)	520±5	1164±6	25±1	21±1	206±8
C (積層造形)	593±8	973±62	20±3	21±2	191±9
D (積層造形)	951±7	1335±4	16±1	17±1	220±8
E (歯科鑄造材)	565±8	608±18	1.3±0.5	3±1	189±22
F (歯科鑄造材)	341±21	353±55	2±2	6±3	168±24
G (歯科鑄造材)	650	900	5	-	230
H (鍛造材)	911±8	1256±15	18±2	15±2	227±6
I (整形外科用鑄造材)	468±13	654±18	25±0.4	20±6	178±50
JIS T 6115 (歯科鑄造材)	≥500	-	≥2	-	≥150
JIS T 7402-1 (インプラント用 鑄造材)	≥450	≥655	≥8	-	-

—：規定なし G：製造メーカー報告値

(6) 疲労特性

組織異方性や内部欠陥等が含まれるため、疲労特性の把握が推奨される。Co-Cr-Mo 合金の積層造形材は、鑄造品と比較した場合には、同等以上の特性を有することがわかる(図 12)。図中の A~D はレーザー積層造形材の結果、B は、レーザー積層造形材であるが、陶材との焼付け性向上を目的として、W が添加された Co-Cr-Mo 合金の結果、■及び▽は、JIS T 6115 に準じた既承品である歯科鑄造材(W 添加 E および F)での結果を示している。JIS T 7402 シリーズに準拠したインプラント用 Co-Cr-Mo 合金鍛造材及び Co-Cr-Mo 鑄造材(人工股関節ステム、I)の結果も比較のため▲で示している。積層造形材では、急冷凝固等の影響により、歯科鑄造材よりは疲労強度は高くなる。歯科鑄造材(E および F)は、歯科鑄造欠陥を含み、炭化物等の析出等の影響により整形外科用の鑄造材に比べて、疲労強度が低下する。一方、繰り返しの急冷効果のみでは、鍛錬の効果が十分ではないため、鍛造まま材(H)よりは疲労強度が低くなる。

積層造形材は、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦方向に造形し、図 11 に示した同一形状の引張及び疲労試験片を作製した。疲労試験の条件は、JIS T 0309 に準じ、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷応力(最小/最大)比=0.1、周波数 10 Hz の条件とした。比較のため、鍛造材及び焼鈍材の疲労特性を附属書 C に示す。

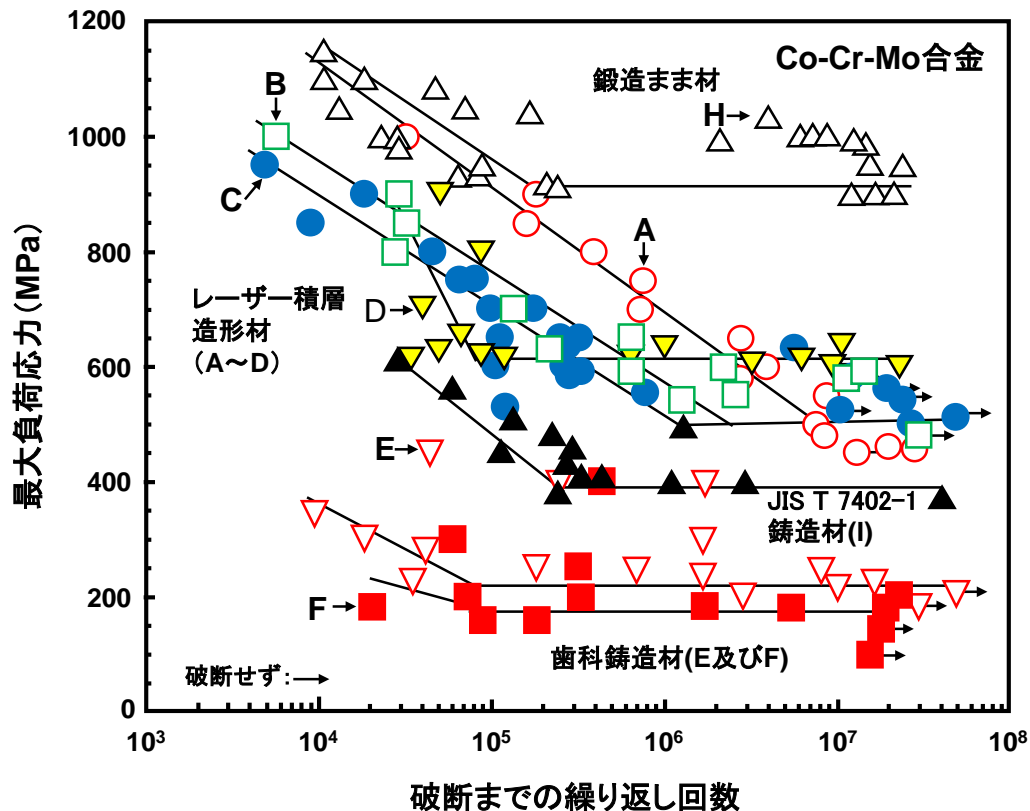


図 12 Co-Cr-Mo 合金の疲労特性の測定例

(7) 製品での耐久性評価

破損等のリスクが最も大きいと考えられるクラスプに対する試験としては、適合性試験、耐久性、曲げ特性等の測定が考えられる。クラスプとは、支台歯を抱え込むようにし、アンダーカット部に先端を位置させることにより、維持力を発現する支台装置の一つである。

クラスプを用いた耐久性評価の治具の例を図 13 に示す。荷重負荷による変位量としては、0.1 mm、0.2 mm、0.4 mm 等が考えられる。今回の形状で変位制御での耐久性試験の実施は、制御が困難となる場合は多く、繰り返し荷重(荷重制御)による耐久性試験が現実的となる。測定例を図 14 に示す。図 14 は、クラスプ 1 とクラスプ 2 の 2 種類の形状のクラスプを積層造形と歯科鑄造により作製し比較している。クラスプ 2 は、クラスプ 1 に比べて細い形状になっている。クラスプ 1 の積層造形材(B) 及びクラスプ 2 の積層造形材(C) と JIS T 6115 に準じた歯科鑄造材(W 添加 : E および W 無添加 : G) で作製したクラスプの耐久性は、両クラスプにおいて歯科鑄造材と同一線上或いはそれ以上にあり同等以上の耐久性を有すると考えられる、表 6 に示した引張試験結果では、JIS T 6115 を満足しなかったが、W 無添加で太さが小さいクラスプの耐久性は、W 添加積層造形材と同じ傾向が見られた。耐久性試験の条件は、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷荷重(最小/最大)比=0.1、周波数 3 Hz の条件とした。

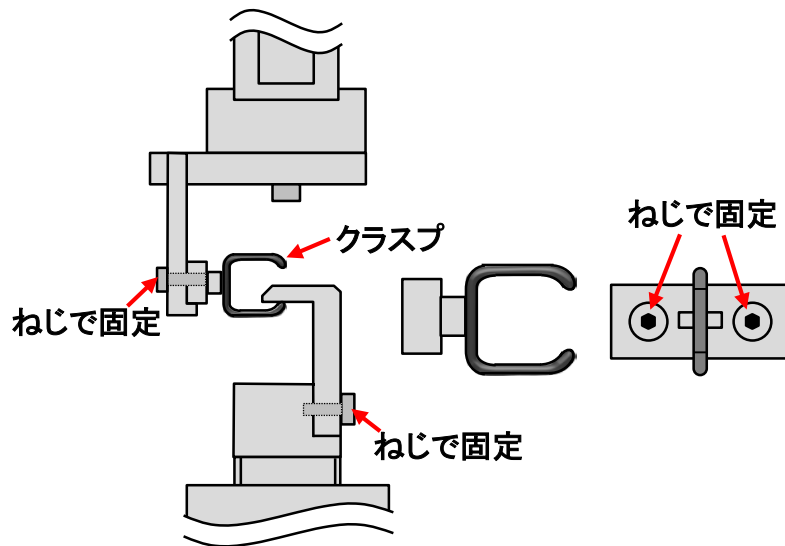


図 13 耐久性評価の治具の例

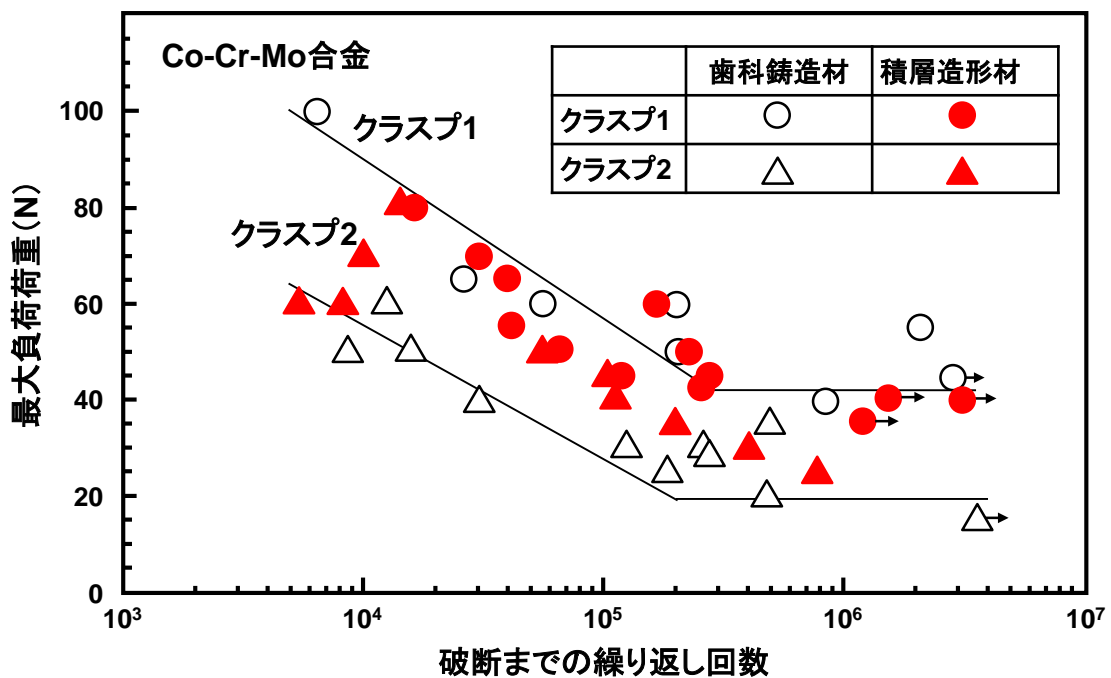


図 14 クラスプの耐久性試験結果の例

(8) 適合精度

全面が粘膜に接するコンプリートデンチャーで 300 μm 程度が許容されるが、クラウン・ブリッジでは、100 μm 以下の適合精度が求められる。クラスプの役割及びクラスプに求められる評価の考え方を附属書 D に示す。

(9) 生物学的安全性

歯科補綴装置の生物学的安全性の評価試験の項目を表 7 に参考として示す。積層造形した歯科補綴

装置の生物学的安全性の評価試験データは少なく、データの構築が期待される。

平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス 第 2 部 感作性試験」において、金属材料等を構成する金属のイオンとしての感作性が、適切な感作性試験によって既に確認されている場合には、あらためて試験を実施する必要はないとされている。また、加速試験の例として、酸(希塩酸など)による苛酷条件で抽出し、中和して(水酸化ナトリウムなどによる中和)pHを中性付近にした金属イオンと金属沈殿物微粒子から成る懸濁液について、感作性の強さを評価することが示されている。今回、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験)、及び刺激性/皮内反応試験においても、この苛酷抽出条件の適応が可能であることが示された。苛酷抽出条件の例を附属書 E に参考として示す。

一方、加速試験環境下での金属イオンの溶出量及び耐食性の電気化学的評価等により、既存の歯科補綴装置に比べて、溶出量及び耐食性が同等以上で、微量元素の著しい増加がなく、化学成分の量が既存の歯科補綴装置及びインプラント等の規格値を満足する場合には、既承認品に比べて比劣性を示すことはなく、生物学的安全性は、許容範囲内にあると考えられる。

表 7 生物学的安全性の評価項目

医療機器の分類	接触期間(累積)	生物学的試験								
		細胞毒性	感作性	刺激性/皮内反応	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
接触部位	A：一時的接触 (24時間以内) B：短・中期的接触 (24時間を超え30日以内) C：長期的接触 (30日を超える)									
比接触機器										
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	粘膜	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	●	●	●	●	●			
損傷表面	A	○	○	○						
	B	○	○	○						
	C	○	○	○		○	○			

●: 歯科補綴装置での試験項目

(10) その他の試験

必要に応じて JIS T 6115、JIS T 6121 に準拠することが推奨される。

6. 関連する開発ガイドライン等

参考となる開発ガイドライン等を下記に示す。

- (1) 積層造形医療機器開発ガイドライン 2015(総論)(手引き)平成 27 年 12 月公表
- (2) 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(平成 26 年 9 月 12 日付)

け薬食機参発 0912 第 2 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3

- (3) 患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3

参考規格

- (1) JIS T 6002 歯科用金属材料の腐食試験法
- (2) JIS T 6115 歯科鑄造用コバルトクロム合金
- (3) JIS T 6121 歯科メタルセラミックス修復用非貴金属材料
- (4) JIS T 6123 固定性歯科修復物用非貴金属材料
- (5) JIS T7402-1 外科インプラント用コバルト基合金—第 1 部：
コバルト—クロム—モリブデン合金鑄造材
- (6) JIS T7402-2 外科インプラント用コバルト基合金—第 2 部：
コバルト—クロム—モリブデン合金展伸材
- (7) JIS T 0302 金属系生体材料のアノード分極試験方法
- (8) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法
- (9) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (10) JIS Z 8825 粒子径解析—レーザ回折・散乱法
- (11) ISO 22674 Dentistry -- Metallic materials for fixed and removable restorations and appliances
- (12) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (13) ISO 5832-4 Implants for surgery - Metallic materials - Part 4:
Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy
- (14) ISO 5832-12 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 12: Wrought cobalt-chromium-molybdenum alloy

積層造形用金属粉末 粒子径分布測定方法

金属粉末の集合体の中でどのくらいの大きさの粉末粒子がどのような割合で含まれているのかという情報が、粒子径(あるいは粒度)分布である。金属粉末は、その製造方法や雰囲気によりさまざまな形状となるため、測定する基準(例えば長軸、短軸の概念)によって大きさが違ってくる(図 A. 1)。

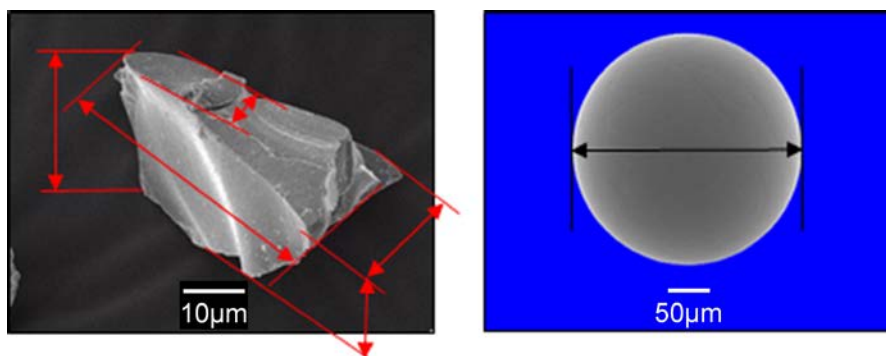


図 A. 1 金属粉末粒子の形状と粒子径の例

そのため、金属粉末の粒子形状や大きさによって、その粒子径分布測定方法に種類がある。一般的に使用されている粒子径分布測定方法を表 A. 1 に示す。

表 A. 1 主な粒子径分布測定方法

測定方法	適用径	日本工業規格 JIS
ふるい分け法	ふるい目開き径	JIS Z 8827
沈降法	ストークス径	JIS Z 8820, 8822, 8823
顕微鏡法 (画像解析法)	短軸径	JIS Z 8815
動的光散乱法	光散乱径	JIS Z 8828
レーザー回折散乱法	球相当径	JIS Z 8825

積層造形用金属粉末では、上記表 A. 1 に示したレーザー回折散乱法が、粒子径分布測定法として使用されている。これは、レーザー回折散乱式の装置が、サブミクロン領域から 1 mm 程度までの幅広い粒子径領域に適用でき、積層造形用金属粉末の粒子径に最適なスペックであること並びに高い分解能と再現性を有し、短時間で効率良く測定可能であることなどによる。

レーザー回折散乱式測定装置では、乾式と湿式のどちらも可能であるが、一般的には湿式で使用されることが多い。湿式法では、測定サンプル粉末を水や有機溶媒に分散し、その分散液を装置内で循環させ、レーザー光を照射して得られた回折散乱光の強度パターンと同じパターンを示す球形粒子に相当する粒子径の分布状態を表す。分布状態の比率は、体積分布基準、面積分布基準、個数分布基準などがあるが、主に体積分布基準が使用されている。

図 A. 2 に体積分布基準のレーザー回折散乱粒子径測定データの例を示す。ある粒子径よりも小さい粒

子径の存在割合の分布を示したものが累積分布量であり、一定幅の粒子径(例えば $10\mu\text{m}$ から $20\mu\text{m}$)の全体に対する存在割合の分布を示したものが頻度分布量である。累積分布量が 50%の粒子径をメジアン径(平均粒子径)と呼び d_{50} (又は D_{50})で表記される。 d_{10} 、 d_{90} は同様に 10%、90%の粒子径である。また、モード径は、出現頻度の最も大きい粒子径を指す。

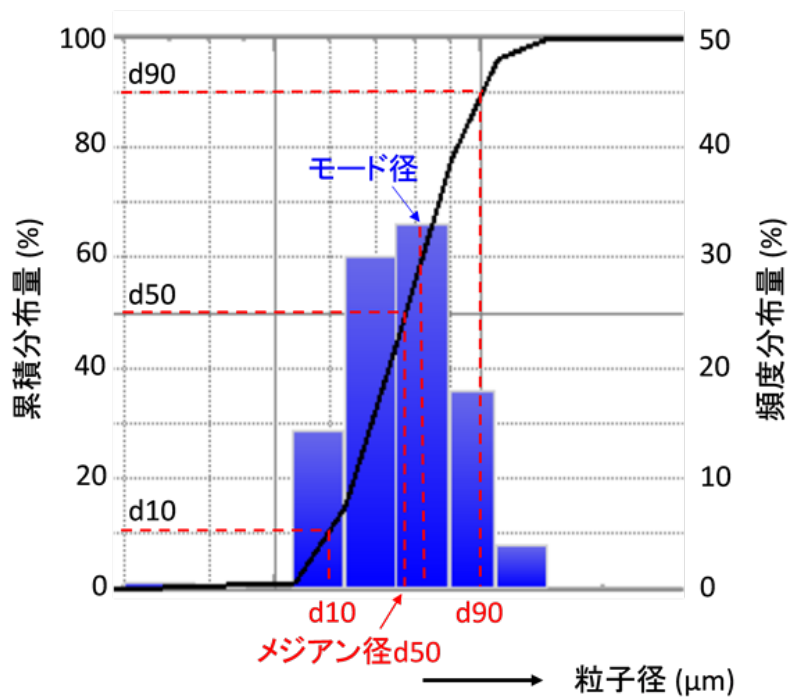


図 A.2 粒子径分布データの例

積層造形用金属粉末の粒子径分布表記は、上述の体積分布基準のレーザー回折散乱粒子径測定データを用いて行われており、主な表記を表 A.2 に示す。

表 A. 2 積層造形用金属粉末の主な粒子径分布の表記

表記方法		レーザー積層造形技術 の場合	電子ビーム積層造形技術 の場合
(1) 平均粒子径 d50 表記		20~35 μm	50~80 μm
(2) 分 級 点 表 記	① 中間 粒子径分布	15~45 μm	45~105 μm
	② その他	45 μm 以下	—
d10, d50, d90 代表値 表記		d10: 15 μm d50: 20 μm d90: 35 μm	d10: 35 μm d50: 50 μm d90: 75 μm

さらに、流動度や形状観察 (SEM 観察) などと複合して検討するが、実際はその使用する積層造形装置において操作してみないと判断できず、各装置で操作できるように粒子径調整が実施される。

交流インピーダンス測定

金属材料表面の酸化皮膜(電気二重層)の構造を図 B. 1 に示す。ヘルムホルツのモデルによるとメタルと酸化皮膜の界面では、電位勾配が高く、静電容量が高い状態となっている。酸化皮膜の抵抗値を計算するための、酸化皮膜の等価回路は、図 B. 2 が一般的となる。等価回路を用いて、酸化皮膜の抵抗値及び静電容量を測定できる原理を図 B. 3 に示す。交流インピーダンス法の基本は、一定の交流電圧あるいは交流電流を印加し、電圧と電流の比(抵抗)を複素平面上に表示(複素インピーダンスプロット、コールコールプロット)し、周波数依存性を測定する。高周波域では、電気二重層(静電容量: C)の影響が強くなり、電圧に対して測定電流が遅れて(位相差 θ) 計測される。低周波域では、静電容量の影響が弱くなり、膜抵抗(R_p)の影響が強くなるため、皮膜抵抗(R_p)と液抵抗(R_s)の直列回路となる。

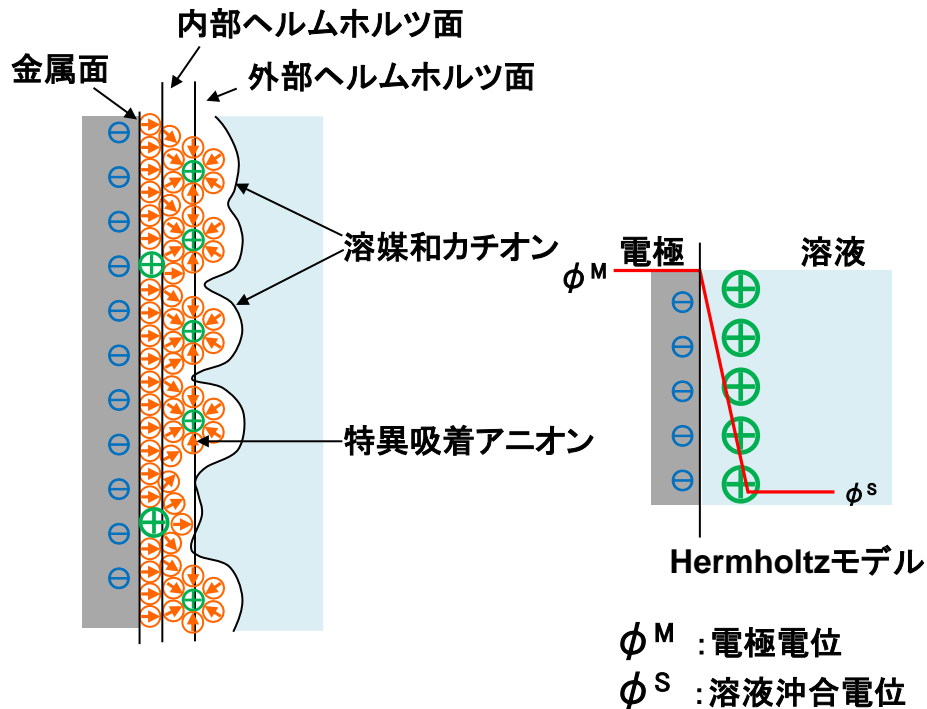


図 B. 1 酸化皮膜(電気二重層)の構造

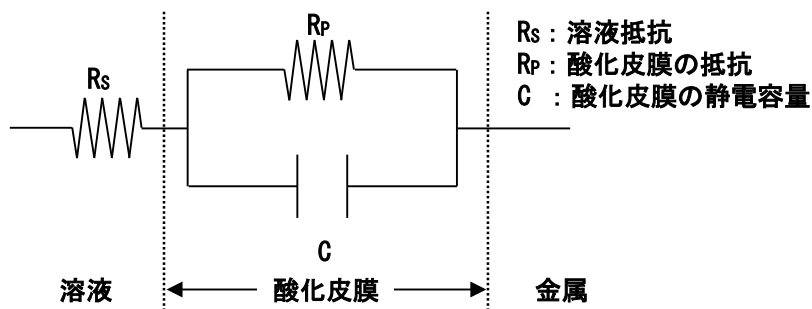
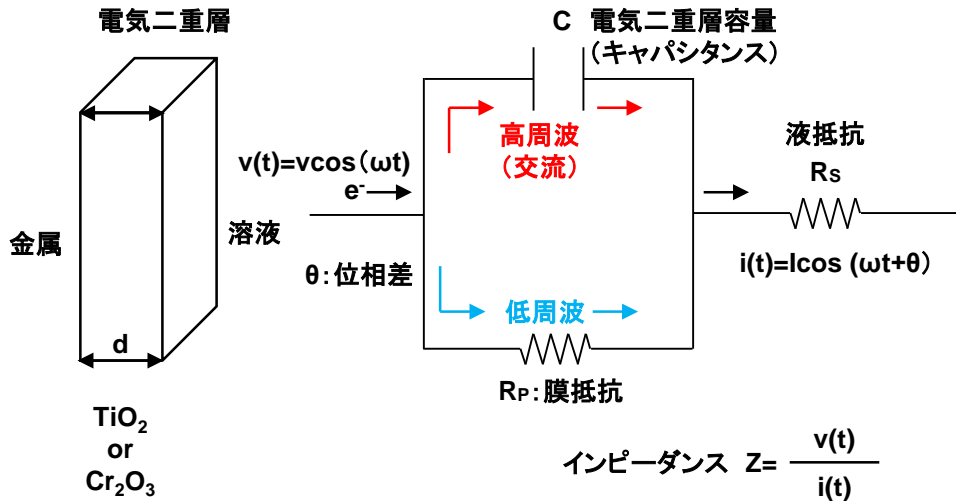


図 B. 2 酸化皮膜(電気二重層)の等価回路



R_p : 酸化還元反応が起こる際の電荷(キャパシタンス)や物質の移動によるインピーダンス

図 B. 3 交流インピーダンス法の測定原理

周波数を変えてインピーダンスを測定することで、酸化皮膜(電気二重層)の抵抗値が測定できる原理を以下に示す。(交流インピーダンス測定の基本となるため、記載する。)

酸化皮膜内のキャパシタンスのインピーダンス X_{OF} (容量リアクタンス)は、次式となり、

$$X_{OF} = \frac{1}{j\omega C}$$

酸化皮膜の全インピーダンス Z_{OF} は、 $\omega = 2\pi f$ (f : 交流信号の周波数)とすると、次式となる。

$$\frac{1}{Z_{OF}} = \frac{1}{R_p} + \frac{1}{X_{OF}} = \frac{1 + j\omega C R_p}{R_p}$$

$$\therefore Z_{OF} = \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p}$$

等価回路(図 B. 1)の全インピーダンス Z は、複素数($x + yj$)表示すると次式となる。

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} + \frac{-\omega^2 C R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j$$

ここで、 Z の絶対値は、 z の共役複素数 \bar{z} を用いると次式となる。

$$|Z| = \sqrt{z\bar{z}} = \sqrt{x^2 + y^2}$$

したがって、等価回路の全インピーダンスの絶対値 $|Z|$ は、次式となる。

$$\begin{aligned}
|Z| &= \sqrt{\left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} + \frac{-\omega C R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j \right\} \left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} - \frac{-\omega C R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j \right\}} \\
&= \sqrt{\left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \right\}^2 + \left\{ \frac{-\omega C R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \right\}^2} \\
&= \sqrt{R_s^2 + \frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2}}
\end{aligned}$$

$$|Z| = \sqrt{R_s^2 + \frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2}}$$

周波数 f が小さい場合には、 $\omega^2 C^2 R_p^2 \cong 0$ より、次式に単純化できる。

$$|Z| = \sqrt{(R_s + R_p)^2} = R_s + R_p$$

周波数 f が大きい場合には、 $1 + \omega^2 C^2 R_p^2 \cong \infty$ すなわち、 $\frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \cong 0$ となり、単純な近似式となる。

$$|Z| = \sqrt{R_s^2} = R_s$$

具体的な交流インピーダンス測定装置を図 B. 4 に示す。インピーダンス測定装置(北斗電工製 HZ 5000、東陽テクニカ製など)を用いて、一定の電圧(10 mV 等)あるいは一定の電流(20 nA 程度)で、付加する交流の周波数を 0.01 Hz~100 kHz の範囲で変化させて、インピーダンス値及び位相のずれ($^\circ$)を計測し、これらの測定値からインピーダンス値の実成分(Ω)及びインピーダンス値の虚成分(Ω)を算出し、コールコールプロットを作成する。

これらの測定データを図 B. 5 に示した等価回路の複素インピーダンスプロット(コールコールプロットあるいはナイキスト線図)に解析ソフトウェア(北斗電工製フィッティングソフトなど)を用いてフィッティングさせることで、酸化皮膜の抵抗、溶液の抵抗及び酸化皮膜の静電容量を決定できる。図 B. 5 のコールコールプロットについて、次に示す。

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} \text{ より、}$$

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} - j \frac{\omega C R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} = x(\omega) - jy(\omega) \quad (1)$$

$$x(\omega) = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \text{ より、}$$

$$\omega^2 C^2 R_p^2 = \frac{R_s + R_p - x}{x - R_s}$$

また、 $y^2(\omega) = \frac{\omega^2 C^2 R_p^2 \cdot R_p^2}{(1 + \omega^2 C^2 R_p^2)^2}$ より、 $\omega^2 C^2 R_p^2 = \frac{R_s + R_p - x}{x - R_s}$ を代入すると、

$$y^2 = \frac{\left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right) R_p^2}{\left\{1 + \left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right)\right\}^2} = \frac{\left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right) R_p^2}{\frac{(x - R_s)^2}{R_p^2}} = (x - R_s)(R_s + R_p - x)$$

$$\therefore y^2 = x^2 + (2R_s + R_p)x - R_s(R_s + R_p)$$

$$\therefore \left(x - \frac{2R_s + R_p}{2}\right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_p}{2}\right)^2$$

x は、インピーダンスの実部、 y はインピーダンスの虚部であり、 $R_s \geq 0$ 、 $R_p \geq 0$ 、 $C \geq 0$ 、 $0 \leq \omega \leq \infty$ より、 $x \geq 0$ となり、共役複素数であり y を正で表示するため、(1) 式を $-j$ とした。

中心 $[(R_s + R_p)/2, 0]$ 、半径 $(R_p/2)$ の半円となり、実測データのフィッティングにより液抵抗 R_s 及び酸化皮膜抵抗 R_p を決定できる。また、最大値(半径)から電気二重層容量(静電容量)を算出できる。

電気二重層容量(コンデンサの静電容量) $C = \epsilon_0 \cdot \epsilon \cdot S/d$ (F) となり、ここで、 ϵ_0 : 真空中の誘導率 (8.854×10^{-14} F/cm)、 ϵ : 誘導率(電気的分極率)、 S : 表面積 (cm^2)、 d : 酸化皮膜の厚さ (nm, 10^{-7} cm) となる。このように静電容量は、表面積に比例し、単位は $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ となる。実際の測定では、コールコールプロットは、潰れた半円となるため、静電容量を CPE (Constance Phase Element) を用いて補正する。

$\text{CPE} = 1/[(j\omega)^n \cdot Z_{\text{CPE}}]$ となり、 $n=1$ のとき $\text{CPE} = C$ となる。CPE の単位は、 $\mu\text{F} \cdot \text{s}^{n-1}/\text{cm}^2$ となり、時間の次元があり、 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ と厳密には一致しないが、現実的には $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ として取り扱う場合が多い。また、薄膜では、面抵抗を用い、酸化皮膜のインピーダンスの単位は、 $Z = E/(A/\text{cm}^2) = \Omega \cdot \text{cm}^2$ となる。ここで E は、印加した交流電圧、 A は交流電流となる。同様に R_s の単位も $\Omega \cdot \text{cm}^2$ となる。

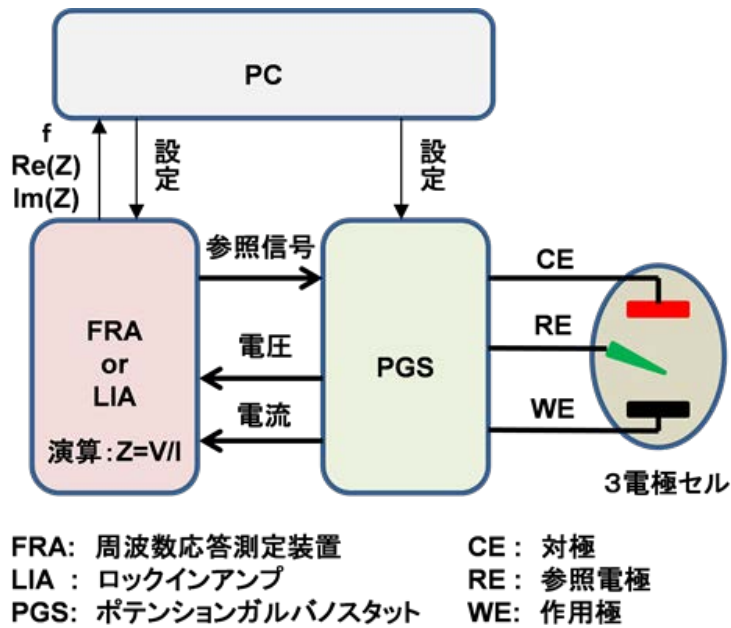
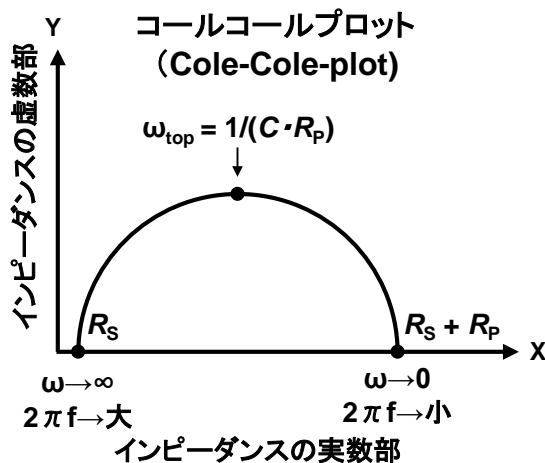


図 B. 4 交流インピーダンスの測定装置



$$\left(X - \frac{2R_s + R_p}{2} \right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_p}{2} \right)^2$$

図 B. 5 等価回路の複素インピーダンスプロット

交流インピーダンス測定の検定に用いられる回路を図 B. 6 に示す。また、北斗電工製 HZ5000 を用いて、検定用回路および Co-Cr-Mo 合金を用いた交流インピーダンスの測定例を図 B. 7 および図 B. 8 に示す。測定条件を表 B. 1 に示す。図 B. 7 に示したボード線図の解析結果は、検定用回路 (a) では、 $R_s=22 \Omega$ 、 $C_p=99k \Omega$ 、 $CPE=52 \mu F$ 、 $n=0.995$ であり、検定用回路 (b) では、 $R_s=21 \Omega$ 、 $C_p=0.99M \Omega$ 、 $CPE=16 \mu F$ 、 $n=0.995$ と解析され検定回路の値とよく一致している。

0.9%NaCl 溶液中への浸漬試験後に交流インピーダンスを測定すると電流が不安定となる領域が自然浸漬電位付近に見られるため、低周波域で位相が戻りにくくなり、皮膜抵抗の計算値が実際に比べて

高くなる場合がある。アノード分極試験等で予め不動態皮膜を生成させた状態で、交流インピーダンス測定を行うことで改善される。

図 B. 8 に示した交流インピーダンス測定は、試料表面を 1000 番の耐水研磨後、37°C、0.9%NaCl 溶液中で、0 V vs. SCE までアノード分極させた後、自然浸漬状態で測定した。積層造形材 (B)、整形インプラントに用いられている Co-28Cr-6Mo 合金焼鈍材 (I)、JIS T 6115 に準じた歯科鑄造材 (J) のインピーダンスの値は一致しており、図 10 に示したアノード分極曲線の測定結果と同様、積層造形材表面に生成する酸化皮膜の強固さは、同等以上であると考えられる。

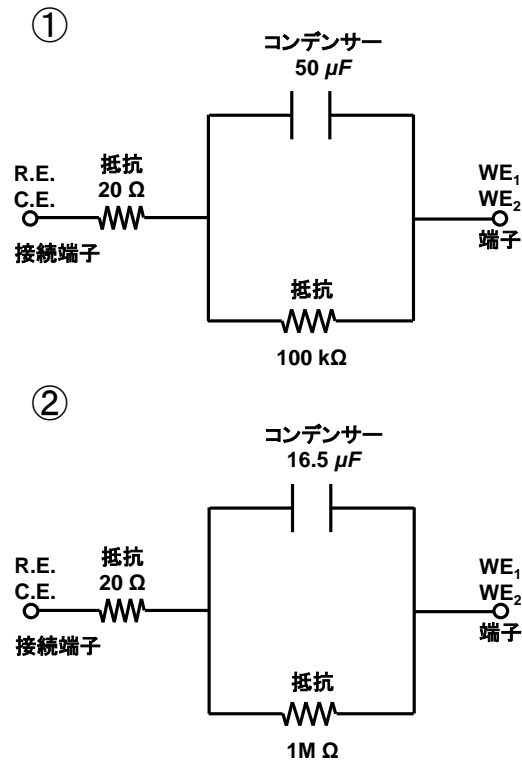


図 B. 6 交流インピーダンス測定用検定回路の例

表 B.1 交流インピーダンスの測定条件の例

周波数	電流レンジ	積分回数
100 kHz	± 1 A	5
10 kHz	± 100 mA	5
1 kHz	± 10 mA	5
100 Hz	± 10 mA	5
10 Hz	± 1 mA	3
1 Hz	± 1 mA	3
100 mHz	± 100 μ A	3
10 mHz	± 100 μ A	1
1 mHz	± 100 μ A	1
0.1 mHz	± 100 μ A	1

レスポンス : 6

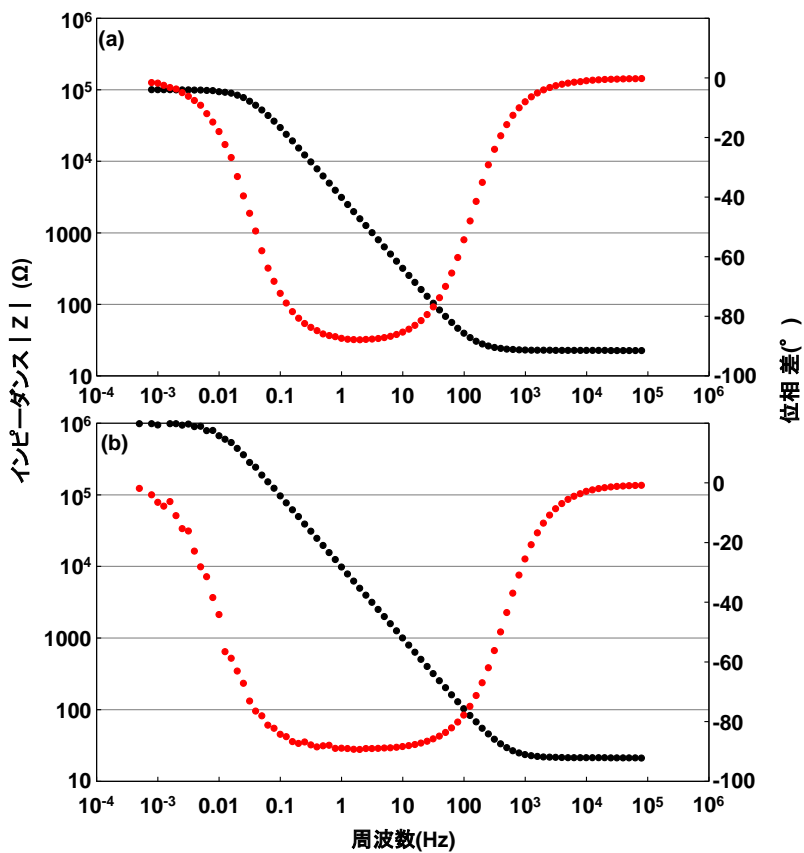


図 B.7 検定回路を用いて測定したボード線図の例

(a) $R_s : 20 \Omega$, $CPE : 50 \mu F$, $C_p : 100 k \Omega$

(b) $R_s : 20 \Omega$, $CPE : 16.5 \mu F$, $C_p : 1 M \Omega$

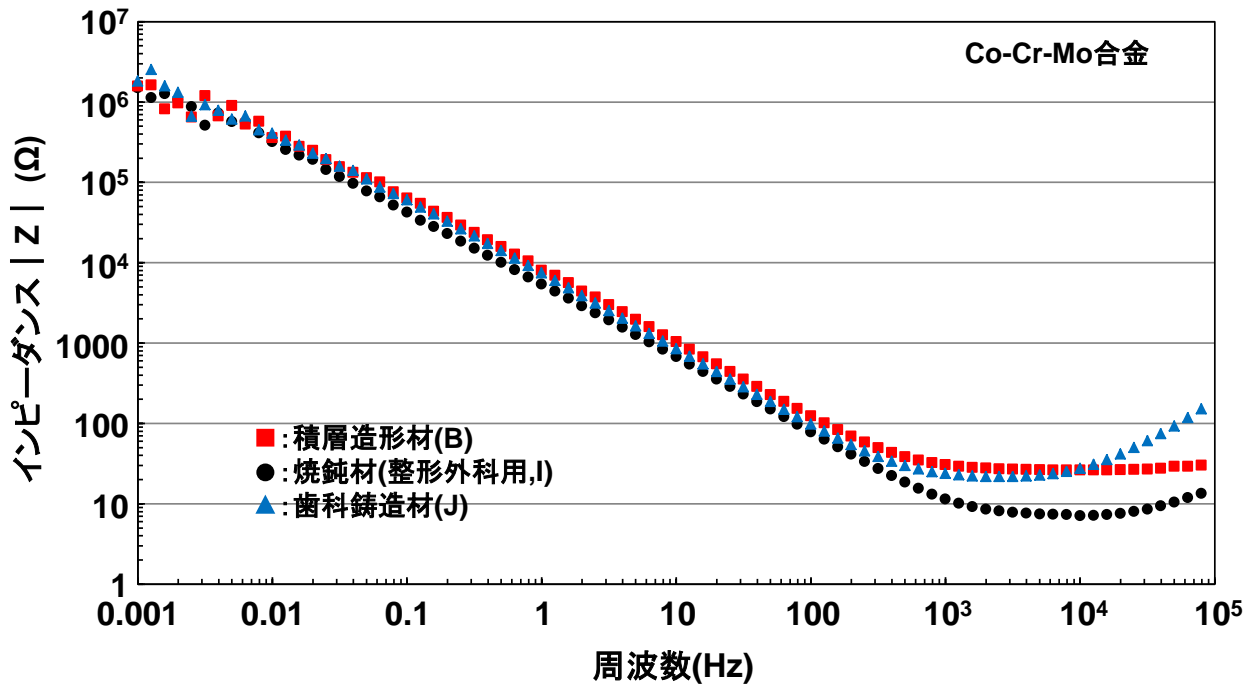


図 B. 8 積層造形材と焼鈍材のインピーダンス Z の比較の例

参考文献 1 : 板垣昌幸 電気化学インピーダンス測定法 第 2 版 原理・測定・解析、丸善出版

文献 2 : Tuna, S. H., et al. (2015). "Corrosion resistance assessment of Co-Cr alloy frameworks fabricated by CAD/CAM milling, laser sintering, and casting methods." Journal of Prosthetic Dentistry 114(5) : 725-734.

Co-Cr-Mo 合金鍛造材及び焼鈍材の疲労特性

コバルトクロムモリブデン (Co-Cr-Mo) 合金の鍛錬プロセスを図 C. 1 に示す。鍛錬プロセスの進歩により、力学的安全性の優れた製品が製造されている。Co-Cr-Mo 合金では、鍛錬材と鑄造材が JIS T 7402 シリーズ等で規格化されている。Co-Cr-Mo 合金鍛造材、鍛造後の焼鈍材、及び鑄造材の疲労特性 (S-N 曲線) を図 C. 2 に示す。Co-Cr-Mo 合金 (JIS T 7402-2 準拠) では、鍛造まま材でもかなり高い疲労強度を示す。焼鈍材は、鍛造まま材と鑄造材 (JIS T 7402-1 準拠) の間に位置し、焼鈍条件を変化することによっても変化する。

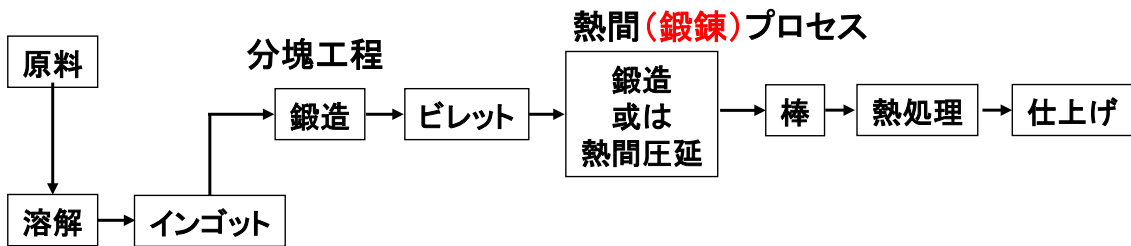


図 C. 1 医療用 Co-Cr-Mo 合金材料の製造プロセスの例

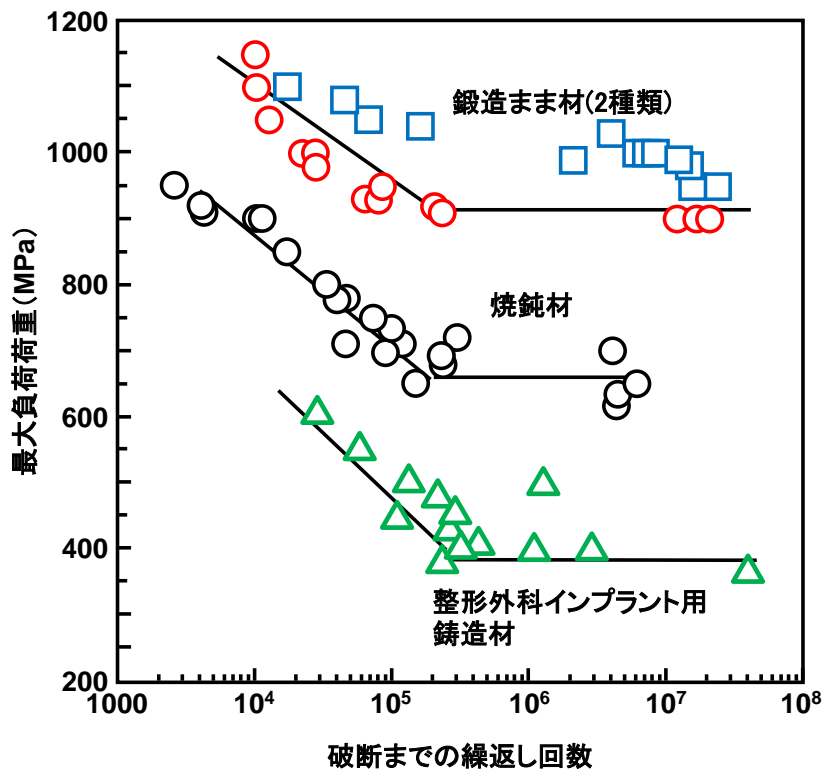


図 C. 2 Co-Cr-Mo 合金鍛造材、焼鈍材、鑄造材の S-N 曲線の比較例

クラスプの役割及びクラスプに求められる評価

D1. クラスプの役割

支台歯を抱え込むように走行し、アンダーカット部に鉤先端を位置させることにより、維持力を発現する可撤性支台装置のひとつであるクラスプの役割(図 D. 1)を以下に示す。

- ・ 義歯を欠損部に固定し、離脱に対して抵抗するため強い維持力が求められる。
- ・ クラスプは、義歯の構成要素のなかで、金属で製作されているにもかかわらず破折しやすい。
- ・ クラスプには、適切な維持力を有し、なおかつ耐久性があることが求められる。

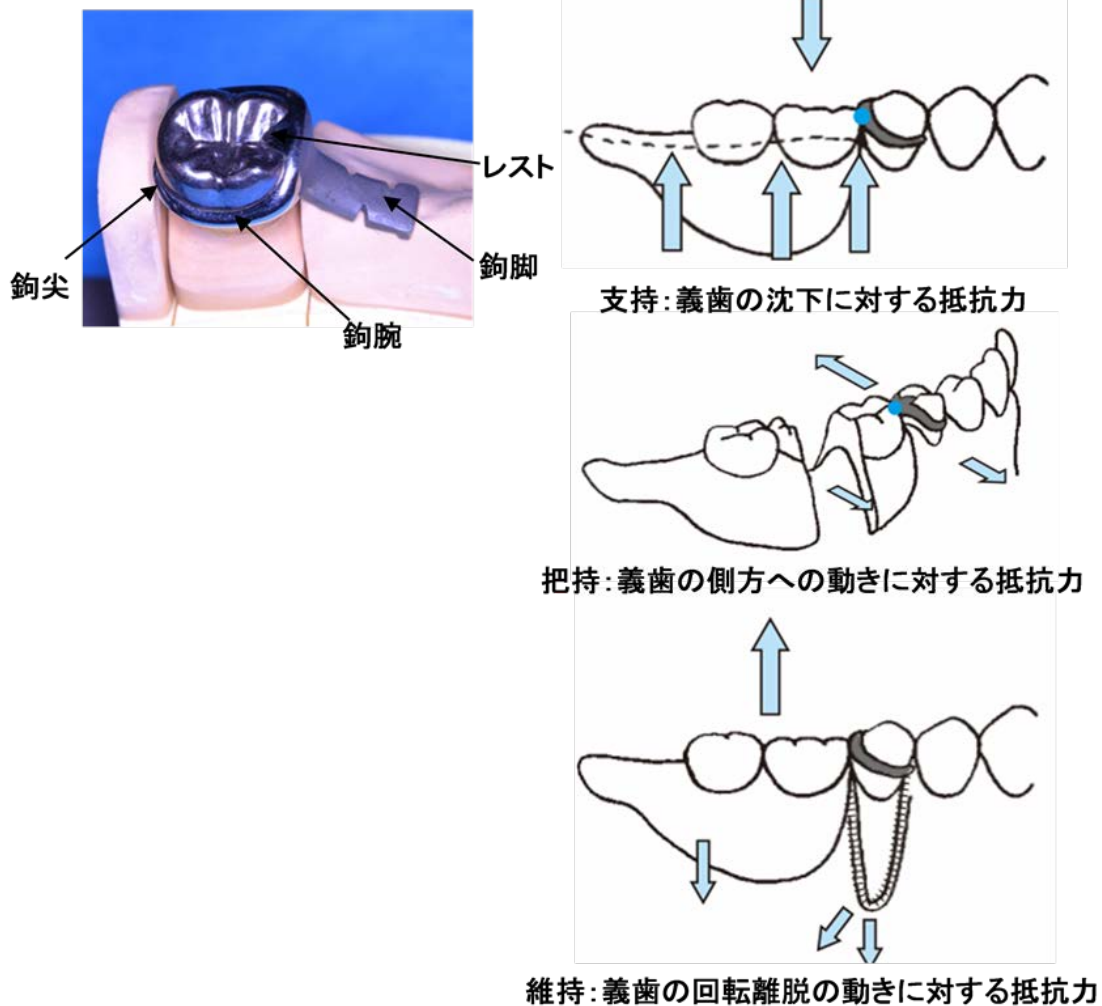
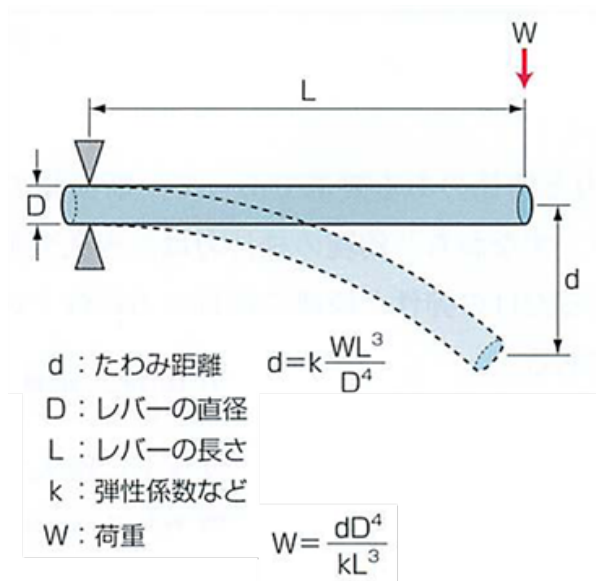


図 D. 1 クラスプの名称及び役割

クラスプの維持力及びアンダーカット量は、図 D. 2 で示した式を用いて計算することが可能となるが複雑となるため、実際には、症例ごとにアンダーカットから維持力を算出せず、経験的に仕上げられている。具体的には、片持ちはりの関係から、維持力は、アンダーカット量に比例、鉤腕の長さの 3 乗に反比例、断面 2 次モーメントに比例と使用材料のヤング率に比例するという関係から、長さ、厚みと幅が調整されている。



アンダーカット量: 0.25 mm, 0.5 mm, 0.75 mm
アンダーカット量, 鉤腕の長さ, 厚み, 使用材料のヤング率により変化する

図 D. 2 クラスプの維持力の考え方

D2. 維持力の経時変化の測定

クラスプの維持力は、垂直方向に引張り、クラスプが支台歯からの離脱に要する荷重量である (図 D. 3 参照)。

維持力の経時変化では、37°Cの水中にて 10 N 荷重下でクラスプを支台歯上に戻し、繰り返し着脱を 10,000 回まで行い、1,000 回ごとに経時的な維持力の変化を測定する。積層造形材 (C) と JIS T 6115 に準じた歯科鑄造材 (G) の維持力の変化を図 D. 4 に示す。クラスプの維持力の減衰傾向は、積層造形材 (C) の方が歯科鑄造材 (G) に比べて小さくなっている。これは、図 12 に示した疲労強度が鑄造材に比べて高いことと関係している。

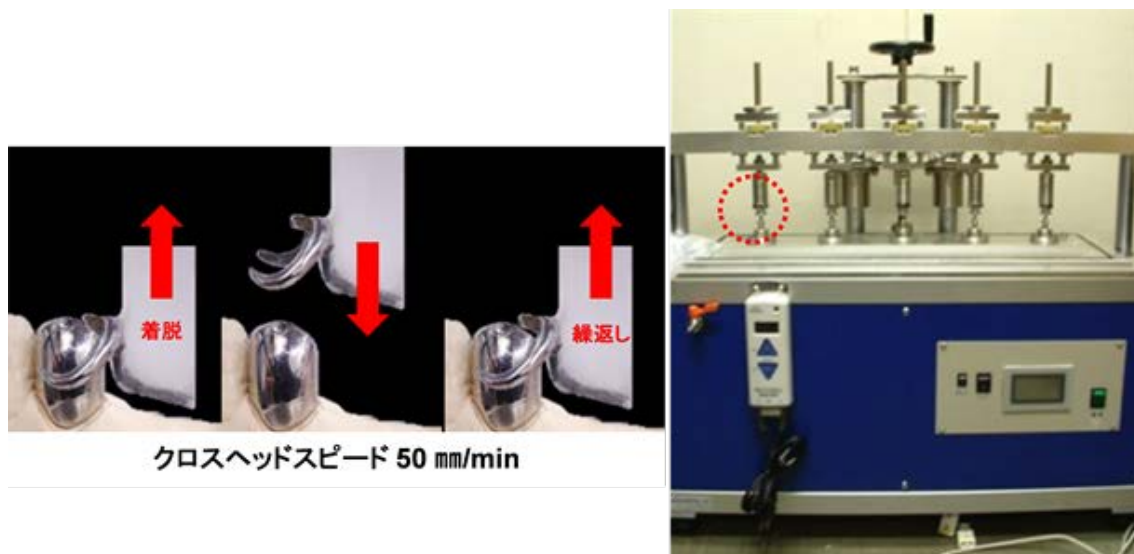


図 D. 3 クラスプの維持力の測定方法

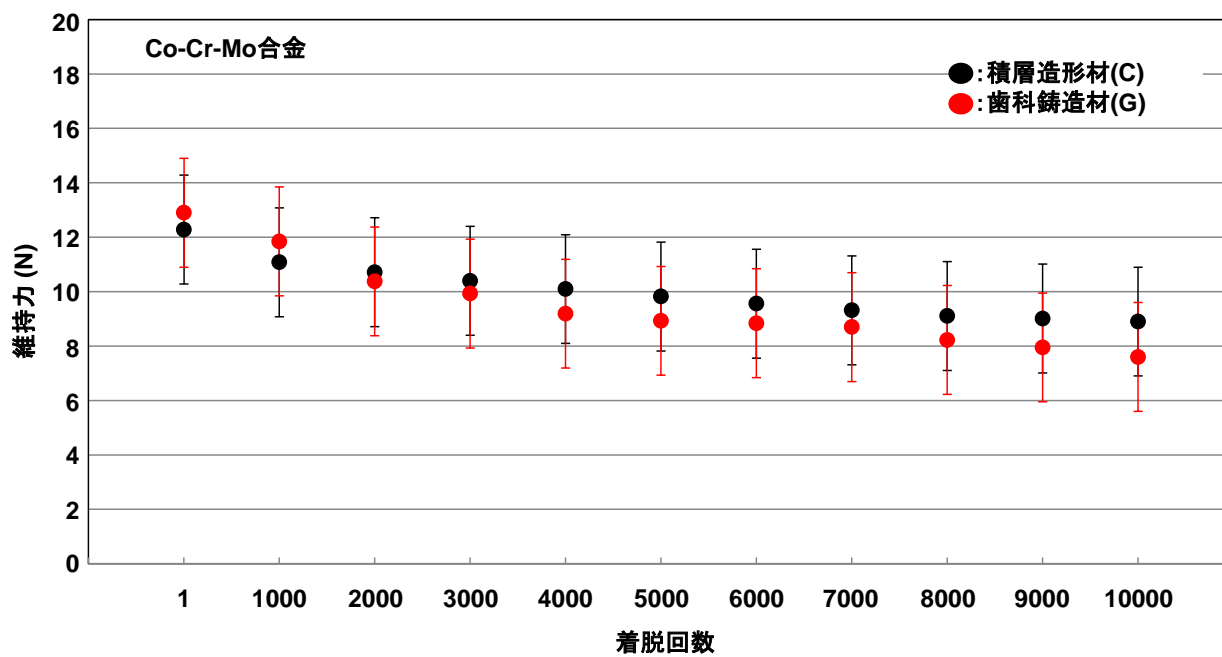


図 D. 4 着脱回数に伴う維持力の変化

参考文献 : Shimpo H. Effect of arm design and chemical polishing on retentive force of cast titanium alloy clasps. J Prosthodont. 2008;17:300-307.

苛酷抽出条件の例

平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス 第 2 部 感作性試験」において、酸(希塩酸など)による苛酷条件で抽出し、中和して(水酸化ナトリウムなどによる中和)pH を中性付近にした金属イオンと金属沈殿物微粒子から成る懸濁液について、感作性の強さを評価することが例示されている。今回の実証実験において、感作性試験に加えて、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験)、及び刺激性/皮内反応試験においても苛酷抽出が可能となることが示された。

具体的には、pH=2 の希塩酸生理食塩液中で、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、7 日間(168 \pm 2 時間)抽出後、1mol/L 又は 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液及び 1mol/L 塩酸を用いて、pH 5~7 に中和する。推奨される試験条件の例を表 E.1 に示す。

表 E.1 推奨される試験条件

試験 試験条件	感作性試験	遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験)	刺激性/皮内反応試験
試験片形状	2cm×2cm, 厚さ 1 mm の板状 (表裏表面積 8 cm ²)	2cm×2cm, 厚さ 1 mm の板状 (表裏表面積 8 cm ²)	2cm×2cm, 厚さ 1 mm の板状 (表裏表面積 8 cm ²)
試験片表面積と液量(体積)比	3 cm ² : 1 mL	6 cm ² : 1 mL	3 cm ² : 1 mL
試験片枚数	27 枚	16 枚	6 枚
苛酷抽出試験溶液	希塩酸生理食塩液 (pH=2)	希塩酸生理食塩液 (pH=2)	希塩酸生理食塩液 (pH=2)
抽出条件	$37\pm 1^{\circ}\text{C}$, 7 日間	$37\pm 1^{\circ}\text{C}$, 7 日間	$37\pm 1^{\circ}\text{C}$, 7 日間
中和液	水酸化ナトリウム溶液	水酸化ナトリウム溶液	水酸化ナトリウム溶液
滅菌条件	高圧蒸気滅菌 (120 $^{\circ}\text{C}$, 15 分間)	高圧蒸気滅菌 (120 $^{\circ}\text{C}$, 15 分間)	高圧蒸気滅菌 (120 $^{\circ}\text{C}$, 15 分間)

なお、今回の試験では、苛酷条件となるため、細胞毒性元素を含まない Ti 合金 (JIS T 7401-4、Ta 無添加合金) を一例として用いた

平成 27 年度 体内埋め込み型材料
積層造形医療機器 開発 WG 委員

座長	勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
	天谷 浩一	株式会社松浦機械製作所 常務取締役
	石坂 春彦	帝人ナカシマメディカル株式会社 取締役
	稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
	上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部 部長
	大久保 力廣	鶴見大学 歯学部有床義歯補綴学講座 教授
	大河内 均	福田金属箔粉工業株式会社 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長
	大塚 昌助	日本歯研工業株式会社 代表取締役社長
	大橋 善久	株式会社大阪チタニウムテクノロジーズ 執行役員 新規事業開拓プロジェクトチーム長
	小川 厚	J F E テクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター長
	小川 哲朗	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
	小田 豊	東京歯科大学 名誉教授
	楯野 良知	金沢大学 整形外科 先進運動器医療創生講座 特任助教
	佐々木 清幸	佐川印刷株式会社 新規事業・技術開発室 室長
	高岸 憲二	群馬大学大学院 医学系研究科 整形外科学 教授
	鄭 雄一	東京大学大学院 工学系研究科 教授
	中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
	中村 英文	エプソンアトミックス株式会社 M I M 開発技術部 部長
	新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 教授
	橋本 淳	独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長
	樋口 鎮央	和田精密歯研株式会社 常務取締役 生産本部長
	藤林 俊介	京都大学大学院 医学研究科 特定教授
	古川 治男	株式会社 N T T データエンジニアリングシステムズ 執行役員 営業本部副本部長 兼 MS ビジネスユニット長
	眞島 任史	国際医療福祉大学病院 教授 整形外科部長
	宮崎 美季	株式会社 J S O L (ジェイソル) エンジニアリング本部 アプリケーションスペシャリスト
	村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授
	山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野 主任教授