

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 歯科インプラントの荷重要件に関わる臨床評価に代替する非臨床評価法の確立
(英語) Establishment of non-clinical evaluations as an alternative to clinical evaluations related to loading requirements for dental implants.

研究開発実施期間：令和3年7月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 金高 弘恭
(英語) Hiroyasu Kanetaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 東北大学・大学院歯学研究科・教授
(英語) Tohoku University, Graduate School of Dentistry, Professor

II 研究開発の概要

表面処理技術や原材料の改善等の製造技術の発展により歯科インプラントの性能改善が進められており、近年、従来品と比較し骨結合能等が向上した製品が上市されるようになった。中でも、咬合力荷重を付与できるまでの期間の短縮化（早期荷重負荷）を可能とする歯科インプラントは、より早期に咬合を回復でき、来院回数も低減することから、患者の心理的および経済的負担や感染リスクの低減など患者サイドのメリットも多い。しかしながら、現状においては、早期荷重等の性能改善の原理を見極める合理的な非臨床評価法がなく、臨床試験（治験）で評価せざるを得ない。

歯科用インプラントは、通常、十分な骨結合を獲得し咬合力の荷重が付与できるまで 12 週間を要する。骨結合能を向上させるために、インプラント体には各種表面処理によって様々な表面性状が付与されるが、製造後に大気に触れることでチタン表面の酸化膜形成や炭化物付着などが生じ、表面が親水性から疎水性変化が起こることが知られている（Att et al.2009）。そのため、大気との接触の影響を排除するために、保存液に浸漬した状態での流通や使用直前でのコンディショニングへの浸漬などにより、理想的なインプラント表面性状の維持もしくは回復を図る製品が開発されている。表面性状の維持や回復によって得られる臨床的有効性を評価するには、現状、臨床試験に頼らざるを得ない。一般的に実施負担の高い臨床試験を最小限の負担に留める、あるいは臨床試験を代替できる、合理的な非臨床評価法の確立が求められている。そこで本研究では、歯科用インプラントの早期荷重負荷の実現に関与する表面性状維持もしくは回復効果について、非臨床評価法の検討並びにその評価基準を策定することを目的とする。本研究成果により、欧米諸国に先駆け、臨床評価に代替する合理的な非臨床評価法を確立することにより、承認審査の迅速化に貢献するだけでなく、研究開発の効率化、国内産業の活性化にも寄与できると考えられる。

本研究では、研究開発項目として下記 2 つの大項目を設定し、下記の通り、研究を遂行した。

- ・研究開発項目 1：「承認審査に必要な非臨床・臨床評価項目の検討」

- 「エビデンスに基づく合理的な非臨床評価法の確立」

- ・令和 3 年度：既承認品の公開情報に基づく情報の整理

- 添付文書情報など、公開されている情報から本邦で承認されている歯科インプラントについて既承認品の情報を収集し特定を行い、現在、本邦で承認されている歯科インプラントについて、「早期荷重負荷」が確認されている既承認品と、それ以外の既承認品に分類する。

- 加えて、特定した情報に基づき、研究利用目的での使用を企業側に協力してもらい、本研究利用目的での承認情報開示請求等により、承認情報を入手する。

- ・令和 4 年度：代替する非臨床評価に対する合理性評価

- 代替する非臨床評価に関する実証実験の実験結果に基づき、歯科インプラント医との連携により評価項目の臨床的有用性評価も併せ、代替する非臨床評価に対する合理性評価を行う。

- ・令和 5 年度：エビデンスに基づく合理的な非臨床評価法の確立

- 代替する非臨床評価に関する実証実験の実験結果、歯科インプラント医の臨床的有用性評価に基づき、関係者（日本口腔インプラント学会、日本補綴歯科学会、日本歯科材料工業協同組合など）との調整を行い、エビデンスに基づく合理的な非臨床評価法を確立する。

・研究開発項目 2 : 「代替する非臨床評価に関する実証実験」

「臨床評価に代替する非臨床評価項目の設定」

「非臨床評価項目の臨床的有用性評価」

・令和 3 年度 : 臨床評価に代替する非臨床評価項目の設定

早期荷重負荷が確認されている既承認品により、承認品目を整理した上で、インプラントに施された表面処理及び表面性状に関連すると合理的に考えられる非臨床評価項目（動物実験を含む）をピックアップする。さらに、設定された非臨床評価項目についての臨床的有用性を検討する。

・令和 4 年度 : 代替する非臨床評価に関する実証実験 I

代替する非臨床評価に関する実証実験として、抽出された品目と「早期荷重負荷」が確認されている 2 品目（2023 年 2 月現在）について、物理的・化学的評価、細胞を用いた生体適合性評価、インプラント表面ぬれ性などの項目について、それ以外の製品との比較検証を行う。

・令和 5 年度 : 代替する非臨床評価に関する実証実験 II

代替する非臨床評価に関する実証実験をさらに進め、ウサギを利用した動物実験を行う。なお、動物実験評価に関しては、ヒトへの外挿性を十分評価した上で、検証を進める。

上記の研究により、下記の通り、研究成果を得た。

・研究開発項目 1 : 「承認審査に必要な非臨床・臨床評価項目の検討」

「エビデンスに基づく合理的な非臨床評価法の確立」

現在、本邦で承認されている歯科用インプラントについて、科学的文献や添付文書情報など公開されている情報から本邦で承認されている歯科用インプラントについて既承認品の情報を収集し特定を行い「早期荷重負荷」が確認されている既承認品と、それ以外の既承認品に分類した。現時点で「早期荷重負荷」を承認及び標榜している既承認品を調査したところ、2 品目を確認した。該当する品目は「ストローマンインプラント (SLActive) TL」(承認番号: 22600BZX00016000) 及び「イニセルインプラント」(承認番号: 30200BZX00086000) の 2 品目であった。加えて、特定した情報に基づき、研究利用目的での使用を企業側に協力してもらい、本研究利用目的での承認情報開示請求等により、承認情報を入手することができた。上記により、インプラントに施された表面処理及び表面性状に関連すると合理的に考えられる非臨床評価項目（動物実験を含む）のピックアップを行った。さらに、ピックアップされた評価項目に対し、X線解析やぬれ性評価等の物理化学的実証実験、および細胞実験、タンパク質吸着実験、モデル動物実験等の生物学的実証実験により、設定された非臨床評価項目について臨床的有用性の検討を行った。

・研究開発項目 2 : 「代替する非臨床評価に関する実証実験」

「臨床評価に代替する非臨床評価項目の設定」

「非臨床評価項目の臨床的有用性評価」

「代替する非臨床評価に関する実証実験」では、物理・化学的評価、生物学的評価として実証実験を行い、主として下記研究成果を得た。

①インプラント体の表面性状評価

表面構造について、SEM, XRD, EPMA, XPS を利用し、検討を行った。

②インプラント表面ぬれ性の評価

早期荷重品目と通常品目において動的接触角測定装置を利用し Wilhelmy 法を応用した表面張力を算

出し比較を行った。加えて、東北大学流体科学研究所にて、高速度カメラを用いて生理食塩水の吸い上げ速度評価試験を行った。

③モデル動物実験

モデル動物としてウサギを用いた。ウサギの脛骨に麻酔下にて、「早期荷重負荷」が確認されている2品目と通常品目2品目、計4品目をランダムに左右に2本ずつ埋入し、埋入2週、8週後に屠殺後にインプラント周囲骨やオッセオインテグレーションの評価に多く採用されている指標を用いて両群間で比較検証を行った。

「臨床評価に代替する非臨床評価項目の設定」では、本邦で承認されている歯科用インプラントにおいて、公益社団法人日本口腔インプラント学会と連携して、学会で把握可能な口腔インプラント治療における不具合等の問題を抽出するとともに、早期荷重負荷が確認されている既承認品とそれ以外の既承認品から発生した不具合等に分類することによって、その物理化学的評価および生物学的評価に関する非臨床評価項目の設定を行った。

「非臨床評価項目の臨床的有用性評価」では、物理・化学的評価および生物学的評価に関する臨床評価に代替する非臨床評価項目を設定し、それぞれについて実証実験を行った結果を踏まえ、昭和大学での臨床データも含めて検討し、各々の非臨床評価項目について臨床的有用性の評価を行い、臨床評価に代替する合理的な非臨床評価法を確立した。

今回の研究成果を踏まえ、歯科用インプラントの荷重要件に関する新たな基準が策定できれば、効率的な歯科用インプラントの開発だけでなく、将来的に臨床試験に代わる非臨床評価をベースとした審査基準やガイダンス等を明示することが可能となり、合理的な承認審査にも寄与できると考えられる。さらに、実臨床においても、より早期の咬合回復（治療期間の短縮）や患者負担や感染リスクの低減（来院回数の低減）が期待できるため、社会的波及効果および意義も大きいと考える。

The performance of dental implants has been improved through the development of manufacturing technologies such as surface treatment technology and improved raw materials, and in recent years, products with improved bone-bonding capacity compared to conventional products have come on the market. In particular, dental implants that shorten the time until occlusal loading (early loading) can restore occlusion earlier and reduce the number of clinic visits, which has many advantages for patients, such as reducing their psychological and financial burden and the risk of infection. However, at present, there is no rational non-clinical evaluation method to determine the principle of performance improvement such as early loading, etc., so they must be evaluated in clinical trials.

The purpose of this study is to develop a non-clinical evaluation method and evaluation criteria for the maintenance or restoration of surface properties that are involved in the realization of early loading of dental implants. By establishing a rational non-clinical evaluation method as an alternative to clinical evaluation ahead of Western countries, the results of this research will not only contribute to speeding up the approval process, but also to improving the efficiency of research and development and to revitalizing the domestic industry.

In this study, the following two major R&D items were established, and the research was carried out as follows.

- Research and development item 1:

- (1) Investigation of non-clinical and clinical evaluation items necessary for approval review
- (2) Establishment of rational non-clinical evaluation methods based on evidence

- Research and development item 2:

- (1) Demonstration experiments on alternative non-clinical evaluations
- (2) Establishment of nonclinical evaluation items to substitute for clinical evaluation
- (3) Evaluation of clinical usefulness of non-clinical evaluation items

The above research yielded the following research results. Specifically, information on dental implants currently approved in Japan was collected and identified based on published information in scientific literature and accompanying documents, and classified into two groups: approved products for which “early loading” has been confirmed and other approved products. The information was classified into two categories: approved products for which “early loading” was confirmed and other approved products. In addition, non-clinical evaluation items (including animal experiments) that were reasonably considered to be related to the surface treatment and surface properties applied to the implants were picked up. In addition, we examined the clinical usefulness of the selected nonclinical evaluation items through physicochemical demonstration experiments such as X-ray analysis and wettability evaluation, and biological demonstration experiments such as cell experiments, protein adsorption experiments, and model animal experiments, and established nonclinical evaluations that can replace clinical evaluations.