

医薬機審発 0318 第 2 号
令和 6 年 3 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

セラミック製歯科用インプラントに係る評価について

厚生労働省では、有効性及び安全性が担保された歯科用インプラント材のうち、セラミック材料（主にジルコニア）を原材料とするものについて「歯科用インプラント承認基準の改正について」（令和 4 年 11 月 2 日付け薬生発 1102 第 10 号）における承認基準の不適合品を適正かつ迅速な承認を行うため、承認審査の際に提出すべき有効性・安全性に係る評価を整備する事業を実施してきたところです。

今般、「セラミック製歯科用インプラントに係る評価について」（以下「評価指標」という。）としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係企業に対し指導方御配慮をお願いします。なお、本通知の写しを一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長、一般社団法人日本歯科商工協会会長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長及び国立医薬品食品衛生研究所あて送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集及び審査の迅速化等の観点から、製品の評価に対して留意すべき事項を示すものであり、法令に基づく基準ではなく、現時点で考えられる事項を示したものであることに留意すること。
2. 歯科用骨内インプラント材、歯科用インプラントフィクスチャ及び歯科用インプラントシステムについては、歯科用インプラント承認基準において当該一般的名称に構成品として含まれる歯科用インプラントフィクスチャのセラミック材料に係る基準を有さないことから、評価指標に基づき承認された品目を前例とした品目は「医療機器の製造販売承認申請について」（平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発第 1120 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）にお

- ける承認基準なし（承認基準不適合）の取扱いとなることに留意すること。
3. 歯科用インプラントアバットメントについては「医療機器の製造販売承認申請について」の基準適合性を個別に判断することに留意すること。

セラミック製歯科用インプラントに係る評価について

1. 目的

本文書は、セラミック製の歯科用インプラントの承認を取得するにあたって必要と考えられる、有効性及び安全性評価に関して考え方を示すものである。

2. 適用範囲

本文書は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第2条の第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年厚生労働省告示第298号）別表第1第1041号に規定する歯科用骨内インプラント材、第1042号に規定する歯科用インプラントフィクスチャ、第1048号に規定する歯科用インプラントシステム及び第1049号に規定する歯科用インプラントアバットメントのうち、セラミック製のものに適用する。

3. 本文書の位置づけ

本文書は、本邦において承認前例が乏しいセラミック製の歯科用インプラントを対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本文書が対象とするセラミック製の歯科用インプラントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解したうえで、科学的な合理性に基づき対応する必要がある。本文書のほか、国内外のその他の関連指針を参考にすることも考慮すべきである。本文書において対象とするセラミック材料はジルコニアを主成分とするものであるが、ジルコニア以外のセラミック材料からなる歯科用インプラントについては、個別の材料特性等を考慮した上で、本文書の適用の可否及びその他の評価事項の追加等を検討すること。

4. 用語の定義

4.1. 歯科用インプラント

生体に親和性のある材料で作られ、上顎若しくは下顎の骨に外科的に埋植するか、又はそれに直接接続し、咀嚼機能を回復させるための医療機器をいう。ただし、この文書においては、歯科用骨内インプラント材、歯科用インプラントフィクスチャ、歯科用インプラントシステム又は歯科用インプラントアバットメントをいう。

4.2. 歯科用骨内インプラント材

部分的又は全体的に顎骨内に埋植する歯科用インプラントをいう。ただし、この文書においては、歯科用インプラントフィクスチャ及び歯科用インプラントアバットメントを含むものとする。

4.3. 歯科用インプラントフィクスチャ

外科的に骨内に埋植する歯科用インプラントの一部をいう。スクリュ型及びシリンダ型がある。

4.4. 歯科用インプラントアバットメント

歯科用インプラントフィクスチャに固定して上部構造体の支台となるもの又は歯肉が治癒するまで暫間的に使用するものをいう。なお、この文書では歯科用インプラントアバットメントを固定するアバットメントスクリュを含むものとする。

4.5. 歯科用インプラントシステム

歯科用インプラント、インプラント埋植手術用器材、上部構造の作製に用いる技工用器具から成るシステムをいう。ただし、この文書においては、歯科用インプラントフィクスチャと歯科用インプラントアバ

ットメントとで構成されるもののみとする。

4.6. 即時負荷

歯科用骨内インプラント材又は歯科用インプラントフィクスチャを埋植後、48 時間以内に補綴物へ咬合負荷をかける術式をいう。

4.7. 早期負荷

歯科用骨内インプラント材又は歯科用インプラントフィクスチャを埋植後、骨の治癒(上顎 4 か月、下顎 3 か月)の前に歯科用インプラント上の補綴物への咬合負荷をかける術式をいう。ただし、即時負荷を除く。

4.8. 暫間インプラント

永久に使用するためではない歯科用骨内インプラント材又は歯科用インプラントフィクスチャをいう。

4.9. 表面処理

歯科用インプラント表面の一部又は全体に施された加工処理をいう。この文書においては、成形したのち、成形表面に何らかの表面加工を施したものをいう。

5. 本文書で引用する規格、通知等

本文書は、以下の規格又は通知(以下「規格等」という。)を引用する。下記の規格等と同等以上の場合は、本邦又は外国の他の規格等を使用することができる。

- 5.1. JIS T 0307 医療機器—医療機器のラベル、ラベリング及び供給される情報に用いる図記号
- 5.2. JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価-第 1 部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
- 5.3. JIS T 6001 歯科用医療機器の生体適合性の評価
- 5.4. JIS T 6005 歯科用骨内インプラントの動的疲労試験方法
- 5.5. JIS T 6006 歯科材料の X 線造影性試験方法
- 5.6. JIS T 6526 歯科用セラミック材料
- 5.7. 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
- 5.8. ISO 6872, Dentistry—Ceramic materials
- 5.9. ISO 7405, Dentistry—Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
- 5.10. ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- 5.11. ISO 13116, Dentistry—Test Method for Determining Radio-Opacity of Materials
- 5.12. ISO 13356, Implants for surgery—Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP)
- 5.13. ISO 14801, Dentistry—implants—Dynamic loading test for endosseous dental implants
- 5.14. ISO 14971, Medical devices—Application of risk management to medical devices
- 5.15. ISO 15223, Medical devices—Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer—Part 1: General requirements
- 5.16. ASTM F 1873, Standard Specification for High-Purity Dense Yttria Tetragonal Zirconium Oxide Polycrystal (Y-TZP) for Surgical Implant Applications
- 5.17. 平成 22 年 10 月 12 日付け薬食機発 1012 号第 2 号「エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物の許容限度の取扱いについて」
- 5.18. 平成 30 年 6 月 12 日付け薬生機審発 0612 第 4 号「歯科用医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方等の一部改正について」
- 5.19. 令和元年 8 月 1 日付け薬生機審発 0801 第 1 号/薬生安発 0801 第 4 号「植込み型医療機器等の MR 安全性にかかる対応について」

5. 20. 令和3年5月31日付け薬生機審発 0531 第5号「歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方の一部改正について」
5. 21. 令和4年11月2日付け薬生発 1102 第10号「歯科用インプラント承認基準の改正について」

6. 評価に対して留意すべき事項

開発するセラミック製歯科用インプラント（以下「本品」という。）に対する評価を明確にするため、次の（1）から（6）の事項を考慮すること。

（1） 基本的事項

1) 開発の経緯

本品を設計、開発した経緯について、本品の独自性、改良点、既存品との同等性の観点から、必要な事項について明確にすること。

2) 臨床的位置づけ

本品の臨床的位置づけについて、下記の点等から必要な事項について明確にすること。

- ・ 既存のチタン製歯科用インプラントと同等のものか。
- ・ 既存のチタン製歯科用インプラントに対して、即時負荷や早期負荷等の優位性を意図するものか。
- ・ その他アンメットメディカルニーズに対応するものか。

なお、材料固有の発色による審美性は機能回復の観点における必須事項ではないと考えることから本評価指標においては対象としないが、色調に係る審美性の標榜を意図する場合は、臨床的意義と意図する色調を明らかにし、別途評価が必要となりうること。また、金属アレルギーに対して低リスクであることの標榜を意図する場合は、原材料に金属材料が含まれていないこと、あるいは既に得られている知見等から評価が必要であること。

3) 使用方法

以下の事項等について、本品の特性に応じた使用方法を確立し、十分な安全性を確保すること。

- ・ 歯科用インプラントフィクスチャについて、埋入窩の形成方法及び埋入方法等本品の埋入に係る留意事項。
- ・ 歯科用インプラントアバットメントを歯科用インプラントフィクスチャに締結する際、及び歯科インプラント用上部構造材を歯科用インプラントアバットメントに締結する際の締結方法及び推奨トルク。
- ・ 歯科用インプラントフィクスチャの抜去が必要となった際の留意事項。特に既存のチタン製歯科用インプラントとは異なる懸念事項。

4) 併用医療機器

併用医療機器について、以下の点等を記載すること。

- ・ 歯科インプラント用上部構造材を接続して使用する場合は、販売名及び認証番号等により当該機器を特定すること。
- ・ 歯科用インプラントフィクスチャの埋植や歯科用インプラントアバットメントの締結等に専用の器具を使用する場合は、販売名、一般的名称及び認証・届出番号等により当該器具を特定すること。なお、併用する器具を専用品として特定しない場合は、併用医療機器として求められる条件（適合規格、該当する一般的名称等）を規定することで差し支えない。

（2） 品質、性能及び安全性に関する評価に関して

品質、性能及び安全性を確保するために必要と考えられる評価項目は以下の通りであり、平成30年6月12日付け薬生機審発 0612 第4号「歯科用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等の一部改正について」の別添2「歯科材料の物理的・化学的評価の基本的考え方」、及び令和3年5月31日付け薬生機審発0531第5号「歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方の一部改正について」の別添1「歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」に基づいて、本品の特性に応じて、最終製品、最終製品と同一の条件で作製された試験体又は原材料を用いて評価すること。ただし、原材料を用いる場合は、製造工程において材料が化学的に変化しないことについて説明が必要となること。なお、粗面化以外の表面処理については、その臨床的に意図する効果を考慮し、別途評価が必要となりうること。

1) 品質に関する事項

ア 原材料

原材料は ISO 13356 又は ASTM F 1873 に適合すること。適合しない場合は、ISO 13356 の Table 1 に規定された物理的・化学的性質 (bulk density, chemical composition, radio activity) を明確にすること。

イ 化学組成

セラミック材料の化学組成、添加材として金属材料等が含まれる場合は、その目的を明らかにした上で当該材料の化学組成についても明確にすること。

ウ 微細構造(平均結晶粒径)

最終製品又は最終製品と同一の条件で作製された試験体における微細構造(平均結晶粒径)を明確にすること。

エ 表面処理

表面処理された歯科用インプラントフィクスチャ又は歯科用インプラントアバットメントの場合は、表面処理方法及び処理条件を明確にすること。

オ 外観

目視にて観察したとき、形状の異常、表面のバリ、傷、異物の付着・被覆等を認めてはならない。

カ 安定性

本品の安定性については、平成20年9月5日付け薬食機発第0905001号「医療機器の有効期間の設定と安定性試験について」等に基づいて評価し、その結果に基づき適切な保管方法及び有効期間を設定すること。なお、品質を確保するために特定の貯蔵方法によらないものや、経時的に品質の低下をもたらすおそれのないものについては、平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号「医療機器製造販売承認(認証)申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」によることでも差し支えないこと。

キ 熱水安定性

熱水安定性を評価すること。試験を行う場合は ISO 13356 を参考にする。

ク 無菌性の担保

滅菌済みとして供給される歯科用インプラントは、滅菌バリデーション基準又はこれと同等以上の基準に基づき、無菌性の担保を図ること。

ケ 残留エチレンオキサイド試験

エチレンオキサイドガス滅菌された歯科用インプラントの残留ガス濃度は、「残留ガス濃度の限界値」(平成22年10月12日付け薬食機発1012号第2号「エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物の許容限界値の取扱いについて」)に従うこと。

コ リスク評価

リスク分析及びリスク評価は、歯科用インプラントフィクスチャ又は歯科用インプラントアバットメントにおける表面処理による残留物及び歯科用インプラントの疲労強度に関する点も含めて JIS T 14971 又は ISO 14971 によって実施すること。

サ 包装

a) 一次包装(直接の容器)

一次包装は、微生物の侵入を防止することができ、通常の手扱い、輸送、保管中に製品を適切に保護できるものであること。

b) 二次包装(外装)

二次包装は、通常の手扱い、輸送、保管中に製品及び一次包装を適切に保護できるものであること。

2) 安全性に関する事項

生物学的安全性について、JIS T 0993-1 又は ISO 10993-1、JIS T 6001 又は ISO 7405、令和3年5月31日付け薬生機審発 0531 第5号「歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方の一部改正について」の別添1「歯科用医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」に基づいて評価を行い、安全性を示すこと。なお、当該通知において歯科用インプラントは接触部位が「体内植込」、接触時間が「長期的(永久)」とされており、原則、当該分類に基づく評価が必要となる。その際には、製品の使用方法等も十分考慮すること。なお、充填液を介して包装材料が歯科インプラントと直接又は間接的に接触する場合はその評価についても行う必要がある。

MR安全性について、令和元年8月1日付け薬生機審発 0801 第1号/薬生安発 0801 第4号「植込み型医療機器等のMR安全性にかかる対応について」に基づいて対応を行うこと。

3) 性能に関する事項

ア 物理的要求事項

1. 表面粗さ

表面処理された歯科用インプラントにあつては、令和4年11月2日付け薬生発 1102 第10号「歯科用インプラント承認基準の改正について」の別紙：測定条件等により表面粗さ[算術平均粗さ(Ra)及び最大高さ(Rz)又は輪郭曲面の算術平均高さ(Sa)及び最大高さ(Sz)]を測定すること。

2. 曲げ強さ

ISO 13356 に準じて試験したとき、歯科用インプラントアバットメントについては、500MPa 以上(2軸曲げ)又は800MPa 以上(4点曲げ)であること、歯科用インプラントフィクスチャについては、800MPa 以上(4点曲げ)であること。

3. 疲労強度

リスク評価によって、疲労強度に関して破損リスクが最も高いと分析された歯科用インプラントフィクスチャ、歯科用インプラントアバットメント、専用アバットメントスクリュー及び歯科用インプラント用上部構造材の各最終製品を用いて、規定のトルクで締結して組立て、システム全体の強度評価のため JIS T 6005 又は ISO 14801 に準じて生理食塩水中で疲労試験を実施したとき、組立構成品の疲労強度の値が既承認品と同等以上であること、もしくは臨床上許容できる値であること。各最終製品が滅菌品又は用時加工・調整される製品については、滅菌後又は最もリスクが高いと想定される形状に加工・調整後のものを用いること。

特に、組立構成品の一部が他社既承認品である場合には、その組合せを、疲労試験によるリスク評価の対象として本試験を実施しなければならない。

4. 破壊じん（靱）性

セラミック材料の特性を鑑み、JIS T 6526 又は ISO 6872 に準じて試験を行う。

5. X線造影性

X線造影性を意図する歯科用インプラントにあたっては、JIS T 6006 又は ISO 13116 に準じて試験を行う。

イ 化学的要求事項

1. 溶解性及び分解性

JIS T 6526 又は ISO 6872 に準じて試験したとき、16 時間当たりの溶解量が $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下であること。

4) 使用模擬試験

JIS T 6001 又は ISO 7405 の歯科用骨内インプラント使用模擬試験に準じて試験を行う。歯科用インプラントフィクスチャはイヌ顎骨等において、既存のチタン製歯科用インプラントフィクスチャと比較し、十分な骨結合能があること、及び有害事象の有無を評価すること。

(3) 非臨床試験に関する事項

形状、寸法及び使用方法等において既承認品に対して新規性がない場合、臨床的有効性及び安全性を示すための臨床評価までは要しない。ただし、この場合においては既承認品との同等性を論点として、以下に示す各事項等を通じて、本品の安全性と有効性を適切に評価すること。なお、併用医療機器等がある場合は、併用した場合の評価も必要であることに留意すること。

1) 品質に関する評価

- ・ 原材料
- ・ 化学組成
- ・ 微細構造(平均結晶粒径)
- ・ 表面処理
- ・ 安定性 (平成 20 年 9 月 5 日付け薬食機発第 0905001 号、平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号)
- ・ 熱水安定性
- ・ 無菌性の担保
- ・ 残留エチレンオキサイド試験 (平成 22 年 10 月 12 日付け薬食機発 1012 号第 2 号)
- ・ リスク評価 (JIS T 14971、ISO 14971)
- ・ 包装

2) 安全性に関する評価

- ・ 生物学的安全性 (JIS T 0993-1、ISO 10993-1、JIS T 6001、ISO 7405、令和 3 年 5 月 31 日付け薬生機審発 0531 第 5 号)
- ・ MR 安全性 (令和元年 8 月 1 日付け薬生機審発 0801 第 1 号/薬生安発 0801 第 4 号)

3) 性能に関する評価

- ・ 表面粗さ (令和 4 年 11 月 2 日付け薬生発 1102 第 2 号)
- ・ 曲げ強さ (ISO 13356)
- ・ 疲労強度 (JIS T 6005、ISO 14801)
- ・ 破壊じん（靱）性 (JIS T 6526、ISO 6872)
- ・ X線造影性 (JIS T 6006、ISO 13116)

- ・ 溶解性及び分解性 (JIS T 6526、ISO 6872)
- ・ 製品の特性に応じて求められる評価

4) その他の評価事項

- ・ 使用模擬試験 (JIS T 6001、ISO 7405)

(4) 臨床試験に関する事項

形状、寸法及び使用方法等に新規性があり、非臨床試験のみでは有効性及び安全性に係る評価が不足する又は困難な場合においては、その臨床の有効性及び安全性を示すために臨床評価が必要になる場合がある。当該評価を臨床試験により行う際は、以下に示す各事項等を通じて、安全性と有効性を適切に評価すること。併用医療機器等がある場合は、併用した場合の評価も必要である。

1) 安全性に関する評価

歯科インプラントに起因する痛み、不快感、知覚の変化、感染の徴候等がないこと、又は既存のチタン製歯科インプラント治療と同等であること等を診察と検査を行うことにより、安全性を評価すること。

2) 有効性に関する評価

補綴物装着後の動揺、咬合痛の有無及び骨吸収量等を経時的に評価すること。歯科用インプラントフィクスチャとの骨結合の経時的変化を確認するために共鳴振動周波数分析によるインプラント安定指数及び動的歯周組織診査・診断装置による臨床的動揺度を評価することは差し支えないが、そのみを主要な評価とせず、歯科用インプラント治療の成否についても評価すること。また、製品の特性に応じてその他の評価の必要性を検討すること。

(5) 表示及び注意事項等情報

直接の容器又は直接の被包等には、次の事項を記載(表示)しなければならない。

- 1) 製造販売業者の氏名又は名称及び所在地
- 2) 製品及び構成品の名称
- 3) 「滅菌済み」の旨及び滅菌方法(該当する場合)

歯科用インプラントが滅菌済み及び非滅菌の両方の状態で供給される場合には、どちらの状態であるかを明確に記載する。JIS T 0307 又は ISO 15223 に規定する滅菌済み記号を使用することによってこれに替えてもよい。

- 4) 製造番号又は製造記号
- 5) 滅菌有効期間(該当する場合)
- 6) 単回使用の場合には、その旨を記載する。
- 7) 貯蔵・保管方法(貯蔵条件/又は取扱い条件)

特定の貯蔵・保管方法によらなければその品質を確保することが困難であるか、又は3年以内に経時的に品質の低下をきたす製品について、その貯蔵方法及び条件を記載する。

8) 警告及び/又は予防措置

特に注意を喚起する必要がある場合に記載する。

9) 他の法定表示事項

参考文献

1. JIS T 6541 歯科用インプラントシステムの技術文書
2. ISO 6474-1, Implants for surgery—Ceramic materials—Part 1: Ceramic materials based on high purity alumina

3. ASTM F 603, Standard Specification for High-Purity Dense Aluminum Oxide for Medical Application
4. 平成 23 年 11 月 9 日付け薬食機発 1109 第 1 号「医療機器のエチレンオキサイド滅菌残留物に関する日本工業規格の制定に伴う薬事法上の取扱いについて」
5. 令和 4 年 10 月 21 日付け薬生監麻発 1021 第 5 号「「滅菌バリデーション基準の制定について」の訂正について」
6. 令和 4 年 11 月 7 日付け薬生機審発 1107 第 1 号「「歯科用インプラントの承認基準に関する取扱いについて」の一部改正について」