

平成24年度課題解決型医療機器等開発事業

「「インプラント周囲炎の治療を可能にする流水式超音波歯垢除去器の開発」

研究成果報告書(要約版)

平成25年 2月

委託者 経済産業省

委託先 学校法人昭和大学

## 目次

第1章	研究開発の概要	
1-1	背景	3
1-2	目的	4
1-3	研究体制	4
1-4	成果概要	8
1-5	当該研究開発の連絡窓口	9
第2章	本論	
2-1	実施計画	9
(1)	機器への要求事項の検討(昭和大学, 株式会社ジーシー)	9
(2)	超音波モジュールの最適化設計	9
(3)	PMDA 医療機器戦略相談	9
(4)	機能試作機の設計開発	9
(5)	機能試作機による有効性及び安全性の評価	10
(6)	機能試作機の改良設計	10
(7)	製品仕様の決定	10
(8)	知財管理	10
(9)	プロジェクトの管理・運営	10
(10)	研究開発推進委員会	10
2-2	研究成果	11
(1)	機器への要求事項の検討(昭和大学, 株式会社ジーシー)	11
(2)	超音波モジュールの最適化設計	12
(3)	PMDA 医療機器戦略相談	13
(4)	機能試作機の設計開発	14
(5)	機能試作機による有効性及び安全性の評価	15
(6)	機能試作機の改良設計	17
(7)	製品仕様の決定	18
(8)	知財管理	19
(9)	プロジェクトの管理・運営	19
(10)	研究開発推進委員会	19
最終章	全体総括	20

## 第1章 研究開発の概要

### 1-1 研究開発の背景

歯を失った患者に対して、骨結合型歯科用チタンインプラント治療が1990年代から急速に普及してきている。中年以降は歯周病で歯を失うことが多いが、残存歯の歯周病治療が十分でないままインプラント治療を行うとインプラントに歯周病原菌が感染し歯周病の状態になりやすい。歯周病と同様に、インプラント周囲の疼痛、腫脹、排膿、骨消失が生じ最終的には脱落に至るが、途中での除去では強固に結合しているため大きな外科処置が必要となる。元に戻すことも進行を止めることも困難である。予防には生涯のメンテナンス継続が必要であるが放置されるケースが少なくなく、植立5年後で14.4%に発症しているという報告がある。口腔内に10年以上残存するケースは少なくないが、罹患状態が長期化しているケースも多い。健康保険の対象ではないことや施術医が公表したくないことから正確な疾患数が把握しづらいが、歯学部付属病院等ではインプラント周囲炎の相談や受診が近年上昇し続けている。

我が国では、全国67,779軒の歯科診療施設のうち、21.5%に相当する14,580施設においてインプラント植立手術が実施された(2008年度)<sup>※</sup>。同年のインプラント基部の販売総数は約65万本で増加傾向を示し<sup>※※</sup>、専門歯科医では平均2.15本/年施術されることから、在庫分を勘案しても10-20万人/年程度に植立手術が実施されたと考えられ、インプラント受術者は毎年累積増加している。  
※厚生労働省「医療施設調査(2008年10月1日実施)」, ※※歯科機器・用品年鑑 2011年版

最新のインプラントは顎骨への親和性を高めるために $\mu\text{m}$ 単位の小孔を伴う粗面加工が施されている。ひとたびインプラント周囲炎に罹患すると歯垢中の微生物が $10\mu\text{m}$ 程の小孔に侵入し、直径 $100\sim 300\mu\text{m}$ 程の歯ブラシ毛では小孔内を擦掃することはできない。家庭用ウォータージェットでも除去できず、医療用歯石除去超音波スケーラーでも部材が接触してこすり落とすだけの肉眼的除去で、根本的な解決に至っていない。



図1:インプラントの粗面加工

歯を失う2つの大きな理由は虫歯と歯周病であるが、歯周病の罹患率は国民の70%を超えるといわれている。また、近年は入れ歯の代わりに骨結合型チタン製歯科インプラント(以下、インプラント)を埋入する例が急増しているが、残存歯の歯周病治療が十分でないインプラントもやはり歯周病に感染しやすくなることがわかっており、疼痛・腫脹・排膿・骨破壊・脱落等が生じる(インプラント周囲炎)(図2)。

天然歯同様インプラント体表面からの歯垢細菌の除去が極めて重要であり、原則は「歯ブラシ」「歯間ブラシ」で擦り落とすこと(刷掃)であるが、我が国では歯周病罹患率は約70%、インプラント周囲炎に関して相談や治療で大学歯科病院を訪れる患者数は急増している。正確な患者数は把握されていない状況であるが、炎症を引き越しながら脱落まで約10年近くかかるケースもあり、インプラント周囲炎患者は累積増加するものと考えられている。



図2:インプラント周囲炎

口腔衛生が向上している我が国においても予防・治療の決め手である歯垢除去が十分でなく、歯周病が蔓延している。インプラント周囲炎も歯周病原菌により引き起こされることが分かっているが、直接顎骨に植立されたチタン製金属に免疫機能も乏しく、感染に対する防御能力は天然歯に比べて極めて弱いと考えられている。

歯列の凹凸のために、歯ブラシや歯間ブラシの毛先が歯やインプラント表面に届かないことであり、歯根やインプラント体の曲面を刷掃することは、想像以上に難しい(図2)。普及してきた電動歯ブラシも同様に、毛先が当たらないければプラークは除去できない。

インプラント表面は、骨結合性能の向上を目指して、開発当初の機械研磨加工から、サンドブラスト+酸処理による多孔性微細構造(マイクロオーダー)付与が主流となったが、それは同時に、感染と炎症による骨破壊によりひとたび口腔に表面が露出すれば微細な表面の孔窩に入り込むことで、菌体除去はますます困難となることでもあった。



図3:天然歯と歯ブラシ

インプラント表面の微細な多孔は直径がマイクロメートルオーダーで、直径が 100-300 $\mu$ m 程の歯ブラシ毛で擦掃することはできない。さらに、歯垢は単純な細菌塊ではなく、500 種以上が共生するバイオフィルムであり、疎水的相互作用、静電的相互作用、受容体型相互作用、糖鎖による粘着作用などで付着している。バイオフィルムは薬剤の浸透も期待できないブラシで擦るなどの機械的除去が最も効果的であるが、微細構造ゆえに擦って除去する方法がないのが現状である。

従来歯科臨床では、「超音波スケーラー」が用いられてきた。28-50kHz の振動子先端のチップが注水下で歯面に接触し使用するが、基本的な仕組みは高速で振動する金属チップの先端がプラークや歯石に衝突することで機械的に除去するものである。極微小な空間でキャビテーションが発生すると説明する機種もあるが、実証は容易ではない。

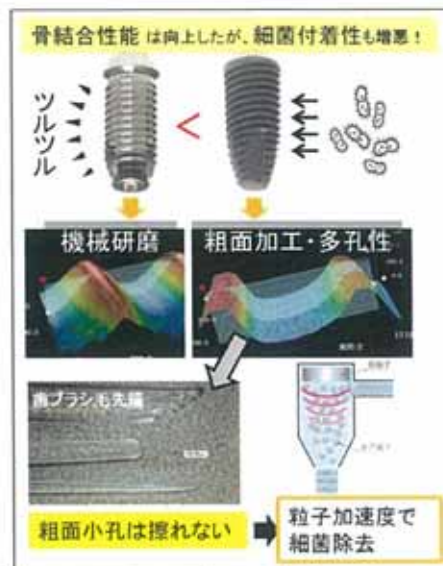


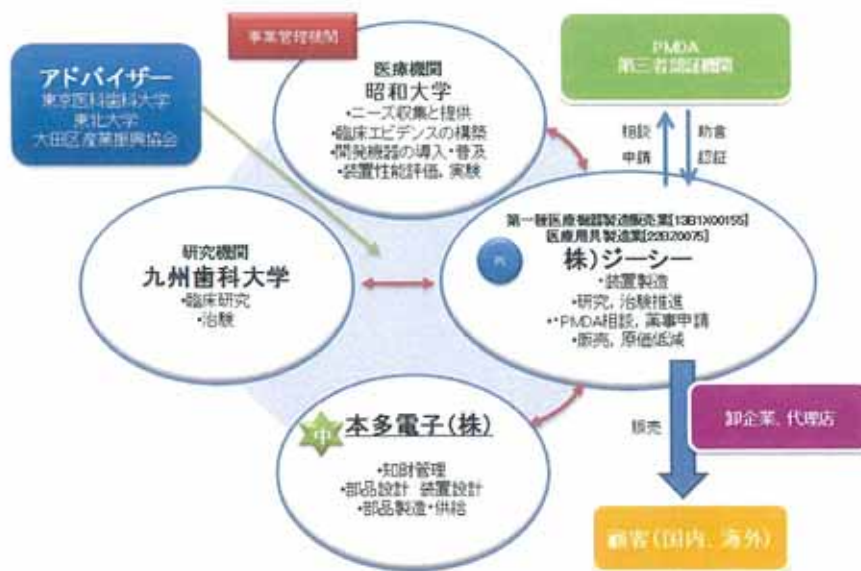
図4:インプラントと歯ブラシ

## 1-2 目的

インプラント周囲炎の治療を可能にする流水式超音波歯垢除去器を開発する。インプラント周囲炎はインプラント体表面に歯垢細菌が付着感染し、生じた炎症により周囲骨組織が破壊される疾患である。治療では超音波スケーラーで歯垢除去をするが、微細レベルでの効率的除去は困難で、国内外で喫緊の課題である。口腔に注ぐ流水に超音波振動を加えることでマイクロなレベルで細菌除去が可能となった。市販歯科治療ユニットに搭載可能な、小型で洗浄効果の高い「流水式超音波歯垢除去器」の開発を行う。

## 1-3 研究体制

### (1) 研究組織





(2)管理体制

(2)-1 事業管理機関

昭和大



(2)-2 再委託先

株式会社ジーシー



本多電子株式会社

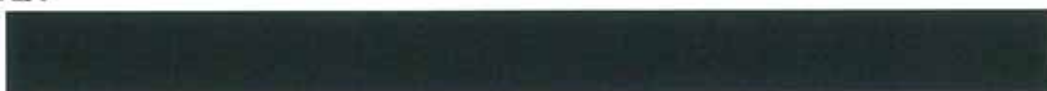




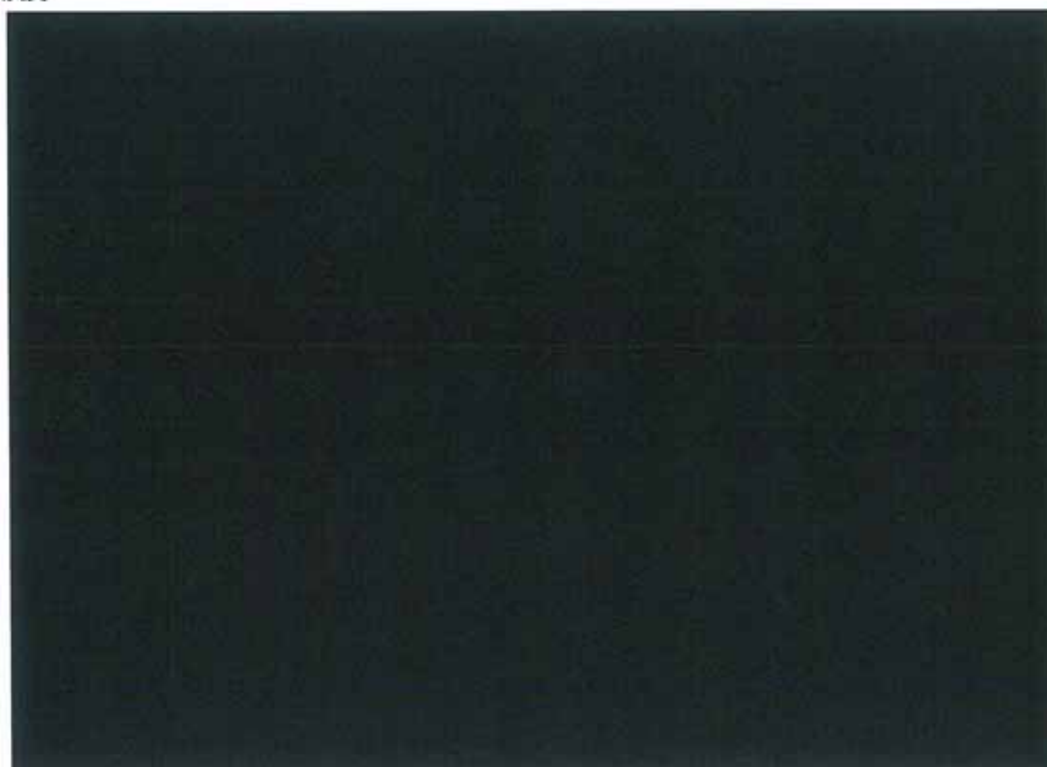
(3) 管理員及び研究員

(3)-1 事業管理機関:昭和大学

管理員



研究員

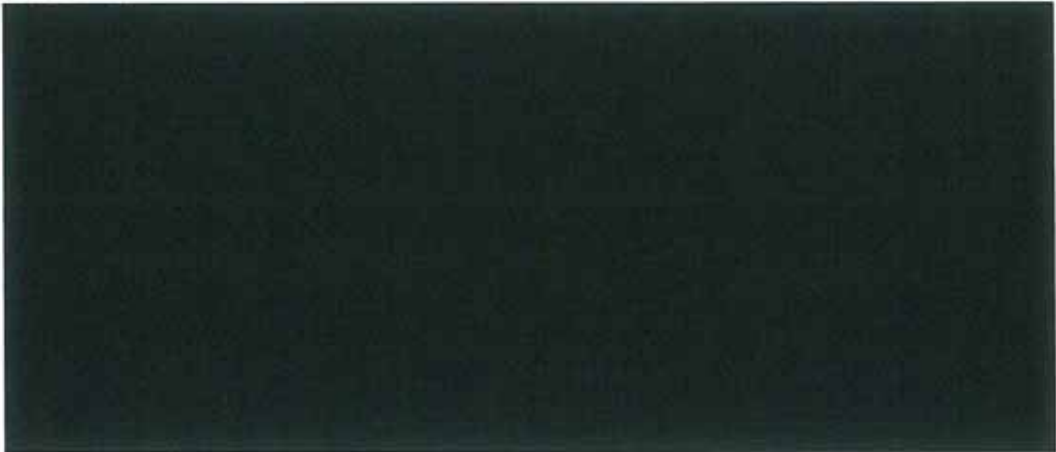


(3)-2 再委託先 ※研究員のみ

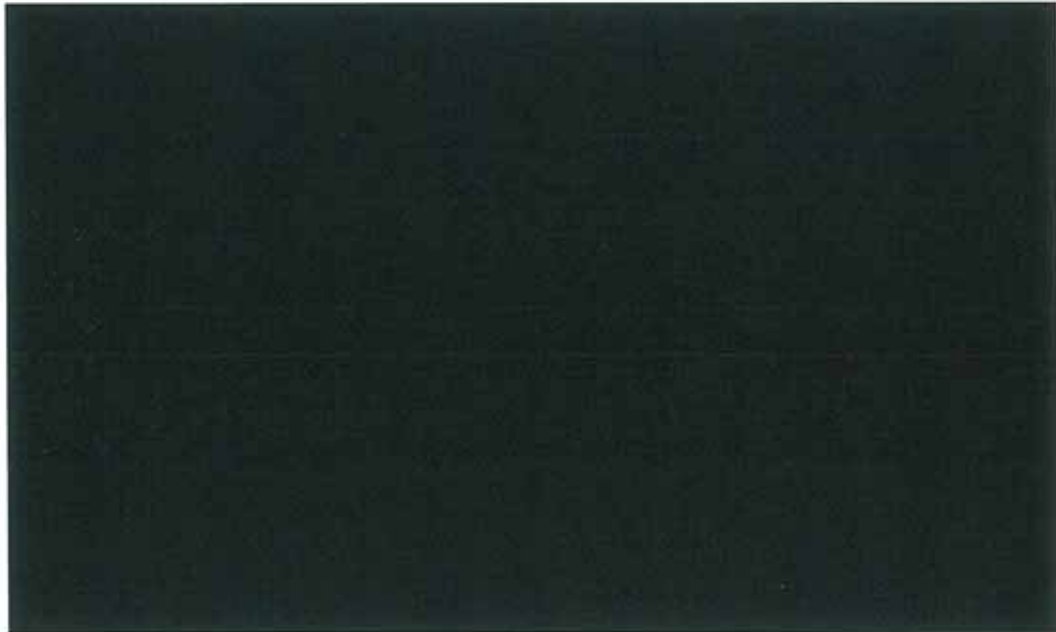
株式会社ジーシー



本多電子株式会社



九州歯科大学



アドバイザー



### 1-3 成果概要

本年度の成果について、機器の設計開発、薬事、知財その他に分けて概要を報告する。

まず機器の設計開発においては、設計前のインプットとしてISO13485に準拠したリスク分析を実施した。また、ジーシーの製品開発規定に則り、市販器として要求されるべき性能、安全性、品質を「要求品質展開表」に抽出した上で、機能試作機の設計仕様を定めた。その上で、設計は本機器の有効性を決定する[ ]の最適化から着手し、[ ]と、[ ]の組み合わせを抽出し、試作を実施した。試作された[ ]の上、超音波強度シミュレーションから洗浄シミュレーションによって解析され、[ ]を中心に実験にて検証を進めることとした。また、機能試作機全体の設計としては、リスク分析及び要求品質展開表、JIS T 0601-1をもとに、歯科医療機器としての安全性、信頼性、ユーザービリティを考慮した構想設計を実施した。その結果、口腔内での流水コントロールを容易とするハンドピースノズル形状及びヘッド形状、滅菌性及び清掃性を考慮したハンドピースカバー、生体適合や耐薬品性を考慮した材質選定、実臨床上の使用性を考慮した[ ]が抽出され、機能試作機の仕様へ反映した。これらインプット情報を元に、本多電子において機能試作機を設計し、製作までを完了している。

更に機能試作機や従前の試作機を用いて、ヒト口腔内バイオフィーム(*ex vivo*)に対する洗浄効果評価や、ミニプタ口腔内インプラント周囲炎モデル(*in vivo*)に対する有効性、安全性試験を実施した。ヒト口腔内では、流水式超音波照射前後のチタン試験片上の細菌数を評価することにより、術前  $3.3 \times 10^6$  cfu/ml の細菌数が、術後は検出限界以下 ( $1 \times 10^2$  cfu/ml) まで減少することが確認された。また、天然歯における効果をブラーク残存率で評価すると、流水式超音波を 60 秒作用させることで、ブラーク残存率 28.3% まで減少した。ミニプタ口腔内では、[ ]の条件で歯肉組織表面に[ ]照射したところの 24 時間後の歯肉の病理組織像からは、浮腫、出血、凝固、結合組織の壊死、形質細胞・リンパ球の浸潤は観察されず、歯肉組織に対する影響はないとの実験結果が得られた。ブラーク除去効果に関しても、人工ブラークを用いた評価試験と同様にミニプタ口腔内に形成されたブラークバイオフィームが除去可能なことが確認された。

一方で、機器の設計開発においては本年度の計画に対して遅れが発生した。計画では機能試作機による評価を完了し、市販機の仕様を確定する予定であったが、現状は機能試作機による評価着手に留まった。ブラーク除去に最適な[ ]の各種パラメータの抽出は、動物実験によって開始された段階である。実験結果を受けて超音波照射条件の決定や、操作性や組立性を考慮した機能試作機の改良までには至らず、電気安全、耐衝撃、耐薬品性、耐滅菌性等の信頼性評価実験も未達であった。

薬事面に関しては、当初予定していたPMDAへの相談は未実施に終わり、クラス、一般的名称、使用目的、安全性や有効性の評価方法、臨床研究及び治験実施の要否を確認するまでには至らなかった。但しこれは、相談前に本機器の「一般的名称と定義」や「医療機器クラス分類」などの薬事構想と、基礎実験データによる製品仕様の絞り込みが必須と判断したためであり、上述の通り、製品仕様の絞り込みに至らなかったためである。薬事構想は定まっており、一般的名称と定義は「歯科用多目的超音波治療器」と判断し、[使用目的・効能又は効果]は、「超音波を利用して歯垢の除去を行う」との方針を進めることをコンソーシアム内で確認している。また、医療機器の申請の区分としては、「既存の医療機器と構造が実質的に同等ではないものであることから、改良医療機器(【改良医療機器】【クラスⅡ】、【臨床試験あり】もしくは【臨床試験なし、承認基準なし】)のどちらかに該当すると判断している。来年度の活動においては、PMDAへの相談を早期に実施予定である。その他として、該当することが予想される工業規格(JIS,ISO/IEC)の調査までを本年度の活動において完了している。

知財面に関しては、[ ]



#### 1-4 当該研究開発の連絡窓口

※ 対外的な問い合わせの担当者(所属・氏名・電話・FAX・E-mail)を記載



## 第2章 本論

### 2-1 実施計画

平成24年度の実施計画を下記(1)～(10)の項目に分けて活動を行った。

#### (1) 機器への要求事項の検討

昭和大学および株式会社ジーシーにて流水式超音波歯垢除去器に要求される性能、安全性、品質等の仕様を検討する。性能は過去の実験データから、歯垢除去作用と除去効率、安全面の観点から実使用上で最も有効性を発揮する[redacted]のパラメーターを絞り込む。安全性および品質に関する検討は、主にリスク分析によって進める。製品ライフサイクルに沿って使用上想定されるリスクを抽出し、そのリスクレベルを分析した結果、許容できないリスクは回避方法を明確にして、設計へ反映させる。

#### (2) 超音波モジュールの最適化設計

本多電子株式会社において超音波モジュールの最適化設計を行う。本機器はハンドピース内部の流水経路に[redacted]を配し、流水へ超音波エネルギーを付与する。そのため、[redacted]に影響し、口腔内での操作性を左右する。また[redacted]は口腔内アプローチの平易さを決定するが、[redacted]両者のバランスが重要となる。本多電子において、設計シミュレーションおよび製作実験のトライアンドエラーを繰り返し、超音波モジュールの最適化を図る。

#### (3) PMDA 医療機器戦略相談

株式会社ジーシーにて、PMDA へ仕様、設計、試験、治験計画等に関する相談を行う。開発初期段階から、本機器の承認に向けての事前面談を踏まえ、品質および安全性に必要な試験等について、データの評価を伴う案件に関する相談への指導・助言を仰ぐ。

#### (4) 機能試作機の設計開発

本多電子株式会社および株式会社ジーシーにおいて、機能試作機の設計開発を行う。②において有効性および操作性を考慮して設計された超音波モジュールに、株式会社ジーシーが歯科医療機器として実臨床上のユーザービリティを備えたハンドピースへの設計上の補完を行う。また歯科診療ユニットに搭載可能なハンドピース形状、チューブ、電源供給、コントロール等も合わせて検討する。更に流水を吸引する最適なバキューム機構を必要に応じて設計開発する。

(5)機能試作機による有効性及び安全性の評価

昭和大学及び九州歯科大学において、機能試作機を用いた有効性及び安全性の評価を行う。④において設計開発された機能試作機を使用し、インプラント試験片やヒト口腔内に装着させた「擬似インプラント周囲炎モデル」を対象に照射実験を行い、プラーク除去効果や侵襲性の確認を光学画像及び電子顕微鏡下での観察によって評価する。またインプラント周辺組織の安全性を想定し、動物実験による生体組織障害性の評価を実施する。

(6)機能試作機の改良設計

昭和大学、本多電子株式会社、株式会社ジーシーにおいて、⑤と同時進行で、有効性及び安全性を高めるための改良設計を行う。超音波出力や流量、水圧等の主性能のパラメーター修正や機構、材質、コントロールシステム、安全装置の変更追加を検討する。また操作性を高めるためのハンドピースやノズルの形状改良なども行う。更に⑤の結果において、①で作成したリスク分析表へ新たなリスクが追加され、そのリスクレベルを分析の上、許容できないリスクに対してコントロールを決定する。

(7)製品仕様の決定

昭和大学、九州歯科大学、株式会社ジーシーにて製品仕様を決定する。(5)及び(6)によって得られた有効性、安全性、品質等に関する結果から、次年度以降の活動予定である量産器開発において、製品への要求仕様を整理し、決定する。また、ハンドピースに関するデザインを実施する。

(8)知財管理

本多電子株式会社において知財管理活動を進める。事業化を通して発案される特許・実用新案・意匠・商標に関して、先行技術調査と権利化調査の実施、国内外への出願業務を主に行う。

(9)プロジェクトの管理・運営

昭和大学において、研究開発計画の運営管理、共同体構成員相互の調整を行うとともに、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等を主体的に行う。

(10)研究開発推進委員会

本委員会は、研究開発内容(目的、課題、方法、スケジュール)、研究開発体制、学術面の成果・普及および社会的貢献面の成果に評価軸を置き、外部の専門家(評価者)からの知見を活用することを目的とする。本委員会は平成24年度は1回を予定し、委員のメンバーは各研究機関から2~3名と外部の専門家(評価者)以下の4名とする。(流水式超音波歯垢除去器研究開発推進委員会規定より)

2-2 研究成果

下記に実施計画の項目ごとの研究成果を報告する。

(1) 機器への要求事項の検討

設計の前段階として、機能試作機で有効性や安全性などを検証するために、可変パラメータの抽出と絞り込みを行った。また超音波歯垢除去器に要求される性能、安全性、品質等の仕様を検討するため、「要求品質調査」と「リスクマネジメント活動」を行った。ISO13485に順次したジーシーの品質マネジメントシステムに沿って、「要求品質調査」は「要求品質展開表」にまとめ、「リスクマネジメント活動」は「リスク分析表」の作成を行った。

表(1)-1:リスク分析表(一部抜粋、ライフサイクル全体で150項目以上抽出)

2. リスク分析						
特性	ハーム (危害)	危険状態	ハザード (危害の潜在的な源)	リスクの推定		リスク レベル
				重大度	発生 頻度	
[Redacted Content]						

(2)超音波モジュールの最適化設計

要求事項は、装置の小型化および低周波化であることから、超音波モジュールの最適化設計方針は、  
 することとした。平成 24 年度の委託事業として、ピンポイントに条件を絞ることはリスクが大きいと考え、ある程度広範囲  
 をショットガン方式で狙うことにし、

図(2)-1は 超音波強度シミュレーション(開放条件)である。



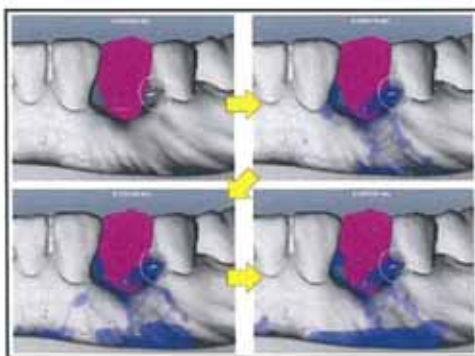
図(2)-1 超音波強度シミュレーション

流水洗浄シミュレーションの適用としては、流水超音波を入れた場合の洗浄効果をシミュレーションした。表(2)-1に解析条件、図  
 (2)-2に解析モデルと条件を示す。付着物として 歯垢の洗浄特性が明らかに  
 なり次第、この数値は変更して、シミュレーション精度を上げてゆく計画である。

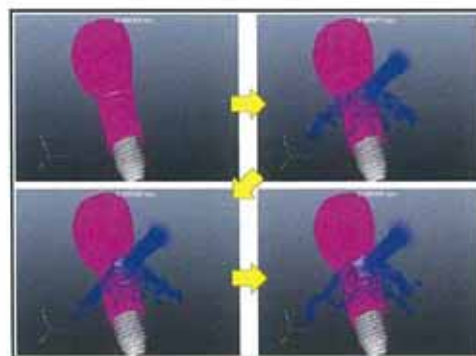
表(2)-1:解析条件



図(2)-2:解析モデル



図(2)-3:解析例1 歯型模型の洗浄



図(2)-4:解析例2 インプラント体の洗浄

### (3)PMDA 医療機器戦略相談

PMDAへの相談は未実施であるが、事業化する医療機器の概要として「一般的名称と定義」や「医療機器クラス分類」などの薬事構想、および基礎実験データによる製品仕様の絞り込みを行った上で平成25年度7月ごろに相談予定である。ここでは、薬事構想に関する調査結果を下記に示す。(また、基礎実験データによる製品仕様の絞りこみに関しては「(7)製品仕様の決定」に記載する。)

一般的名称と定義としては、医療機器の一般的名称の中から、最も類似していると考えられるのは「歯科用多目的超音波治療器」であると判断した。また[定義]や[使用目的・効能又は効果]としては、「超音波を利用して歯垢の除去を行う」と限定する。対象疾患は、インプラントに限定せず、周囲粘膜炎や初期の周囲炎とし、対象顧客は歯科医師並びに歯科衛生士とした。既存製品(超音波スクレーパー)と流水式超音波歯垢除去器では歯垢の除去方法が異なる。前者の場合は、28-50kHzの高速で振動する金属チップ先端が注水下でプラークや歯石に接触することで機械的に除去するものである。一方で後者は、流水に超音波エネルギーで発生させた粒子加速度をのせることで、水分子が加速され物質表面からバイオフィルムを剥離させる方法である。そのため医療機器の申請の区分としては、「既存の医療機器と構造が実質的に同等ではないものであることから、改良医療機器(【改良医療機器】【クラスⅡ】、【臨床試験あり】もしくは【臨床試験なし、承認基準なし】)のどちらかに該当すると考えられる。

該当することが予想される工業規格(JIS/ISO/IEC)を調査した結果を表(3)-1にまとめた。ただし、歯科用多目的超音波治療器の個別規格である JIS\_T\_5750 は一部引用できる箇所はあるものの、歯垢の除去原理や超音波周波数帯が異なるため、参考程度として独自の安全性・有効性などの評価方法を模索し、PMDAに相談を行うこととする。

表(3)-1:引用規格

引用規格等	引用規格等の最新情報
JIS_T_0601-1-1:	JIS_T_0601-1-1:2005
JIS_T_0601-1-2:2002	JIS_T_0601-1-2:2002 (改定) → JIS_T_0601-1-2:2012
JIS_T_0601-1:1999	JIS_T_0601-1:1999 (改定) → JIS_T_0601-1:2012
JIS_T_14971:	JIS_T_14971:2003 (改定) → JIS_T_14971:2012 → JIS_T_14971:2012/Rec1:2012 JIS_T_14971:2012 JIS_T_14971:2012/訂正票 1:2012
JIS_T_5750:2009	JIS_T_5750:2009
厚生労働省令第169号:平成16年	厚生労働省令第169号:平成16年12月17日
薬食監麻発第0330001号:平成17年	薬食監麻発第0330001号:平成17年3月30日
薬食機発第0831002号:平成19年	薬食機発第0831002号:平成19年8月31日
薬食発第0310003号:平成17年	薬食発第0310003号:平成17年3月10日
薬食発第0331032号:平成17年	薬食発第0331032号:平成17年3月31日

(4) 機能試作機の設計開発

「(1) 機器への要求事項の検討の成果」である、要求品質展開表とリスク分析表をもとに、歯科医療機器として実臨床上のユーザビリティを備えたハンドピースへの設計上の補完を行った。具体的には要求品質展開表とリスク分析表の文字情報から、機能試作機の部品構成、各部品に求められる性能や要求事項などをまとめた構想案の作成を行った。

表(4)-1:ハンドピース部品構成

A large black rectangular redaction box covering the content of Table (4)-1.

表(4)-2:構想案例

A large black rectangular redaction box covering the content of Table (4)-2.

表(4)-3:構想案例

A large black rectangular redaction box covering the content of Table (4)-3.

表(4)-4:構想案例

A large black rectangular redaction box covering the content of Table (4)-4.

(5)機能試作機による有効性及び安全性の評価

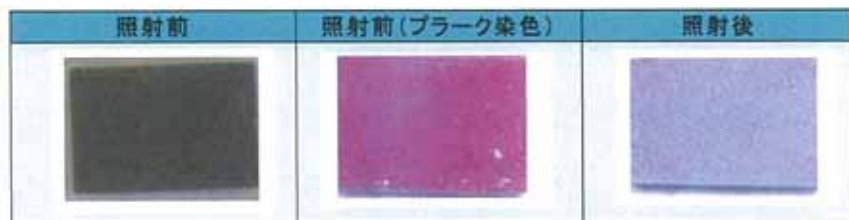
(5)-1 ヒト口腔内バイオフィーム(*ex vivo*)に対する流水式超音波歯垢除去器の洗浄効果

技術シーズである流水式超音波口腔洗浄装置(特願 2011-157519)を用いて歯科用インプラントを想定したチタン試験片上において、バイオフィームの除去効果を評価した。評価サンプルは、5×7mmのチタン試験片 mirror surface, rough surface(膝ジーシー)を組み込んだステントを3日間口腔内に保持し、試験片上にバイオフィームを形成させたものとした(図(5)-1)。作成したバイオフィームは平均 13μm 程度の厚みを呈しており、流水下では除去できず、歯ブラシ等の機械的清掃器具を用いないと除去できないことから、天然歯・インプラント周囲に付着しているデンタルバイオフィーム(歯垢)と同等のサンプルと考える。



図(5)-1:口腔内バイオフィーム作成

バイオフィーム除去試験に使用した機器は、超音波周波数 [redacted] 条件に調整した試作機で、[redacted] 流水に超音波エネルギーを印加し、洗浄効果を評価した。



図(5)-2:バイオフィーム除去効果(光学画像)

評価方法は、試験片の超音波照射前後の状態を、デジタルマイクロスコープ(VHX-2000, KEYENCE, Japan)と走査型電子顕微鏡(S-4700, Hitachi, Japan)にて観察し、一部の試験片は表面に残存した細菌数を簡易キット(DEPIM パナソニックヘルス社)で評価した。その結果以下のことが確認された。

・チタン試験片上(mirror surface, rough surface)に作成されたバイオフィームは、流水式超音波を [redacted] と作用させると、時間依存的にバイオフィームが除去されることが観察された(図(5)-2)。

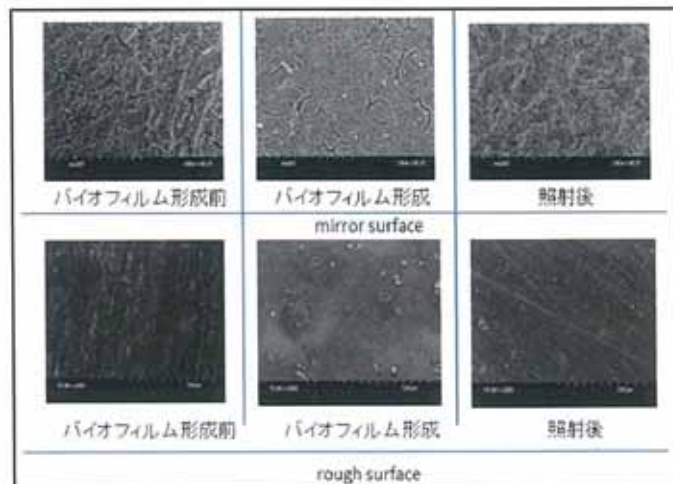
・流水式超音波照射後の各試験片を電子顕微鏡で観察すると、両試験片ともに球菌、桿菌等のバイオフィーム形成細菌は観察されない(図(5)-3)。

・一部の試験片を3D解析したところ、術前に約 13μm の厚さで存在したバイオフィームが除去されていることが確認された。

・流水式超音波照射前後のチタン試験片上の細菌数を評価すると、術前  $3.3 \times 10^6$  cfu/ml の細菌数が観察されるが、術後は検出限界以下 ( $1 \times 10^5$  cfu/ml) まで減少することが確認された。

・天然歯における効果をブランク残存率で

評価すると、流水式超音波を 60 秒作用させることで、ブランク残存率 28.3%まで減少した。



図(5)-3:バイオフィーム除去効果(電子顕微鏡画像)

本結果より、流水式超音波洗浄法は非接触にも関わらず、水を介して超音波エネルギー(粒子加速度)が、歯およびインプラントの表面に到達し、微生物を除去することが確認された。特に洗浄後の表面性状を電子顕微鏡で観察すると、術後の傷、凹凸が全く観察されずにバイオフィルムが除去している。このことから、本装置はインプラント表面に物理的なダメージを与えずに、インプラント周囲の洗浄が可能と考えられ、また、臨床で用いられている超音波スケーラーの難しい、粗面加工内(フィクスチャー)に対するバイオフィルムの除去に関しても、その効果を発揮できることが明らかとなった。

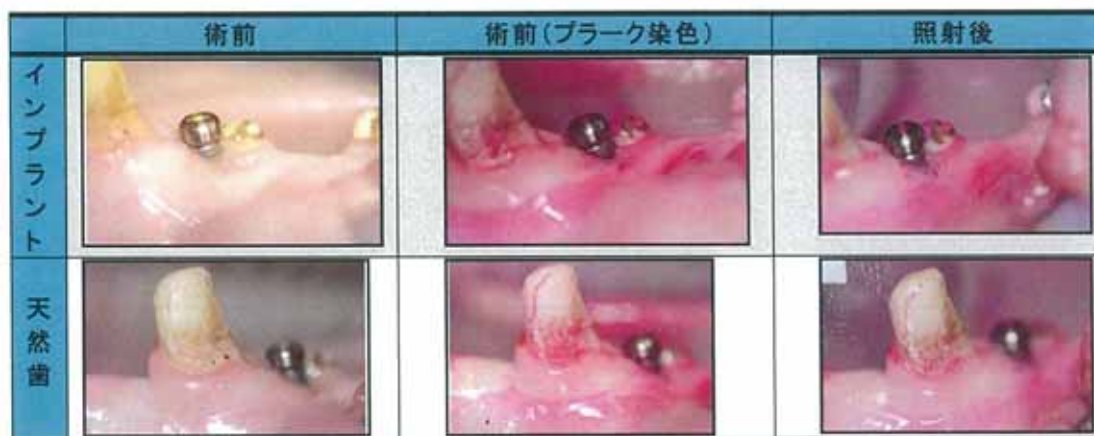
#### (5)-2 ミニブタ口腔内インプラント周囲炎モデル(*in vivo*)に対する流水式超音波歯垢除去器の有効性、安全性試験

前項(5)-1にて使用した試作機 [ ] に加え、機能試作機 [ ] による、有効性、安全性試験を実施した。 [ ] の条件で歯肉組織表面に超音波振動子から [ ] の距離で流水超音波を [ ] 照射したところの24時間後の病理組織像からは、浮腫、出血、凝固、結合組織の絵師、形質細胞・リンパ球の浸潤は観察されなかった(図(5)-5)。



図(5)-5: [ ] 照射後の HE 染色画像

機能試作機 [ ]、 [ ] の条件で、インプラント周囲、及び天然歯に付着したプラーク除去効果を検討した。その結果、インプラント周囲、フィクスチャーのスレッド内および天然歯に付着したプラークは、照射時間依存的、照射エネルギー(W)依存的にプラーク除去が可能なが確認された(図(5)-6)。



図(5)-6: [ ]

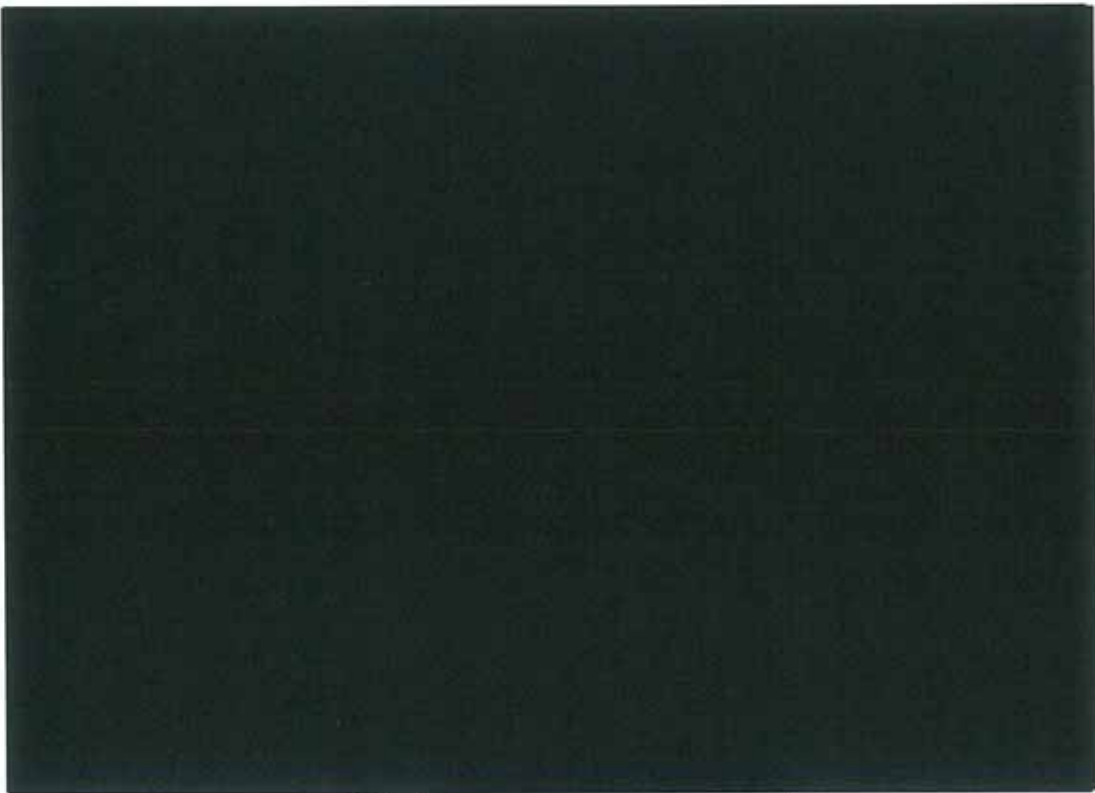
本結果より、流水式超音波歯垢除去器による、歯肉組織に対する影響はないと判断される。またプラーク除去効果に関しても、人工プラークを用いた評価試験と同様にミニブタ口腔内に形成されたプラークバイオフィルムが除去可能なが確認された。一部の被験歯を対象に、(5)-1で行った細菌数を確認したところ、照射後は細菌が検出限界以下( $1 \times 10^5$ cfu/ml)まで減少することが確認された。



(6)機能試作機の改良設計

「(4)機能試作機的设计開発」で作成した構想案をもとに、極力有効性および操作性を考慮して設計された超音波モジュール試作を行った。初期機能試作と比較し、歯科用シリンジのように握って持てるようにしたこと(ガンタイプ)、握って親指が届く位置にマイクロスイッチを配置し、手元で超音波振動の On/ Off ができるように設計を行った。

ハンドピース部の流水経路の設計をおこなった。



図(6)-1:

を変更したハンドピース部の作製も行った。そこで有効性と操作性のバランスをとるため、を搭載したハンドピース部を試作した。また、平成 24 年度の機能試作では、有効性及び安全性に影響を与えるパラメータが容易に行えるコントロールユニットを作製した。本装置(ハンドピース部+コントロールユニット)を用いて、平成 25 年度はパラメータの可変を行いながら、有効性・安全性の評価を進める。また並行して、構想案に近づけるために機能試作機の改良も行う。

(7) 製品仕様の決定

「(5)機能試作機による有効性及び安全性の評価」,「(6)機能試作機の改良設計」の結果から,有効性,安全性に影響を与えるパラメータの絞り込みを行い,製品仕様の範囲を暫定的に決定した。「(1)機器への要求事項の検討 表(1)-1」であげたパラメータに対し,簡潔的な理由と範囲を表(7)-1に示す。次年度の初めは,パラメータ範囲をより限定をすること,未確認であるパラメータを明確にした上でPMDAに薬事戦略相談を行う。

表(7)-1:パラメータの範囲

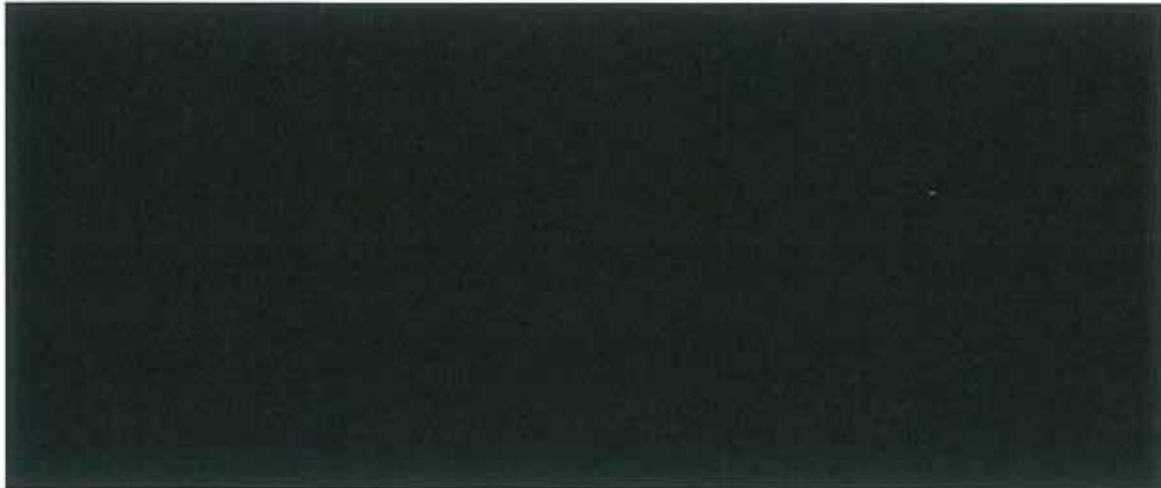


デザインは,要求品質展開表,リスク分析,構想図などをもとに,デザイン会社に依頼し,作成を行った。



図(7)-1:ユニット搭載イメージ

(8)知財管理



(9)プロジェクトの管理・運営

昭和大学において、研究開発計画の運営管理、共同体構成員相互の調整を行うとともに、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等を主体的に行った。

(10)研究開発推進委員会

下記の通り、研究開発推進委員会を開催した。

表(10)-1:研究開発推進委員会

A large black rectangular redaction box covering the entire table content for section (10).

推進委員会では、事業概要の説明から、平成24年の活動内容報告と経理報告、次年度の開発計画、次年度の予算・再委託契約説明、現状の課題と試作機の開発状況、有効性評価に関してなどについて報告及びディスカッションを行った。本会議での内容、資料に関しては秘密事項とし、また今後の情報交換の円滑のために秘密保持契約書を取り交わしていることから、活発な情報交換・議論が行われた。

## 最終章 全体総括

本年度の活動は、これまで述べた通り、機器の全体設計並びにコアモジュールの最適化設計、試作機を用いた実験評価による有効性及び安全性の検証、薬事計画の策定を中心に進められ、各項目において成果が得られたと共に、次年度に向けた課題抽出がなされ、事業化へ向けて着実に前進したといえる。

まず機器の設計開発においては、設計前のインプットとしてISO13485に準拠したリスク分析を実施した。また、ジーシーの製品開発規定に則り、市販器として要求されるべき性能、安全性、品質を「要求品質展開表」に抽出した上で、機能試作機の設計仕様を定めた。その上で、設計は本機器の有効性を決定する[ ]着手し、[ ]を抽出し、試作を実施した。試作された振動子は[ ]の上、超音波強度シミュレーションから洗浄シミュレーションによって解析され、[ ]を中心に実験にて検証を進めることとした。また、機能試作機全体の設計としては、リスク分析及び要求品質展開表、JIS T 0601-1をもとに、歯科医療機器としての安全性、信頼性、ユーザビリティを考慮した構想設計を実施した。その結果、口腔内での流水コントロールを容易とするハンドピースノズル形状及びヘッド形状、滅菌性及び清掃性を考慮したハンドピースカバー、生体適合や耐薬品性を考慮した材質選定、実験床上の使用性を考慮した流量量等が抽出され、機能試作機の仕様へ反映した。これらインプット情報を元に、本多電子において機能試作機を設計し、製作までを完了している。

更に機能試作機や従前の試作機を用いて、ヒト口腔内バイオフィーム(*ex vivo*)に対する洗浄効果評価や、ミニプタ口腔内インプラント周囲炎モデル(*in vivo*)に対する有効性、安全性試験を実施した。ヒト口腔内では、流水式超音波照射前後のチタン試験片上の細菌数を評価することにより、術前  $3.3 \times 10^6$  cfu/ml の細菌数が、術後は検出限界以下 ( $1 \times 10^2$  cfu/ml) まで減少することが確認された。また、天然歯における効果をブラーク残存率で評価すると、流水式超音波を [ ] 作用させることで、ブラーク残存率 28.3% まで減少した。ミニプタ口腔内では、[ ] の条件で歯肉組織表面に [ ] 照射したところの 24 時間後の歯肉の病理組織像からは、浮腫、出血、凝固、結合組織の壊死、形質細胞・リンパ球の浸潤は観察されず、歯肉組織に対する影響はないとの実験結果が得られた。またブラーク除去効果に関しても、人工ブラークを用いた評価試験と同様にミニプタ口腔内に形成されたブラークバイオフィームが除去可能なことが確認された。

一方で、機器の設計開発においては本年度の計画に対して遅れが発生した。計画では機能試作機による評価を完了し、市販機の仕様を確定する予定であったが、実状は機能試作機による評価着手に留まった。ブラーク除去に最適な [ ] の各種パラメータの抽出は、実験によって開始された段階である。実験結果を受けて超音波照射条件の決定や、操作性や組立性を考慮した機能試作機の改良までには至らず、電気安全、耐衝撃、耐薬品性、耐滅菌性等の信頼性評価実験も未達であった。

薬事面に関しては、当初予定していたPMDAへの相談は未実施に終わり、クラス、一般的名称、使用目的、安全性や有効性の評価方法、臨床研究及び治験実施の要否を確認するまでには至らなかった。但しこれは、相談前に本機器の「一般的名称と定義」や「医療機器クラス分類」などの薬事構想と、基礎実験データによる製品仕様の絞り込みが必須と判断したためであり、上述の通り、製品仕様の絞り込みに至らなかったためである。薬事構想は定まっており、一般的名称と定義は「歯科用多目的超音波治療器」と判断し、[使用目的・効能又は効果]は、「超音波を利用して歯垢の除去を行う」との方針を進めることをコンソーシアム内で確認している。また、医療機器の申請の区分としては、「既存の医療機器と構造が実質的に同等ではないものであることから、改良医療機器(【改良医療機器】【クラスII】、【臨床試験あり】もしくは【臨床試験なし、承認基準なし】)のどちらかに該当すると判断している。来年度の活動においては、PMDAへの相談を早期に実施予定である。その他として、該当することが予想される工業規格(JIS/ISO/IEC)の調査までを本年度の活動において完了している。

知財面に関しては、[ ]

事業化展開に関する現段階での検討結果を示す。

項目	概要
対象疾患／患者数	インプラント周囲粘膜炎、インプラント周囲炎(初期)/約20万人(国内)
市場規模	70億円/年(国内、平成24年度) 280億円/年(欧州、平成24年度)
上市時期	平成27年3月～
想定売上規模 (上市3～5年目程度)	6.5億円/年 (2.5億/年:ユニット内蔵タイプ、4億円/年:単品タイプ)

平成27年3月の国内上市を目標とするが、欧州は国内と比べて約4倍のインプラント市場が存在するため、2年以内の海外展開を目指す。販売に向けては有効性、安全性に関するエビデンスが重要であることから、昭和大学やジーシーによる海外研究機関との連携を図る。これらのエビデンスと共に、カタログ、パンフレット、プロモーションビデオ等の宣伝広告を、ジーシー国内外の販売網を通じて展開する。海外においては20拠点、国内においては48000人以上の会員を擁するジーシー友の会を利用することで認知度を向上させる。

以上