

# 報 告

## 歯科用医療機器の安全性の確保を目指した データベースの作成と提供

平成17年7月21日

日本学術会議

齲蝕学・歯周病学研究連絡委員会

口腔機能学研究連絡委員会

咬合学研究連絡委員会

この報告は、平成 16 年度日本歯学系学会連絡協議会における審議を受けて、第 19 期日本学術会議 齶蝕学・歯周病学研究連絡委員会、口腔機能学研究連絡委員会、および咬合学研究連絡委員会がとりまとめ、公表するものである。

第 19 期 日本学術会議 齶蝕学・歯周病学研究連絡委員会

- 委員長 堀内 博(第 7 部会員、東北大学 名誉教授)
- 幹事 須田 英明(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)
- 幹事 薬師寺 仁(東京歯科大学 副学長)
- 委員 石川 烈(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)
- 委員 田中 昭男(大阪歯科大学 教授)
- 委員 寺下 正道(九州歯科大学 教授)
- 委員 中垣 晴男(愛知学院大学歯学部 教授)
- 委員 永田 俊彦(徳島大学歯学部 教授)
- 委員 平井 義人(東京歯科大学 教授)

第 19 期日本学術会議口腔機能学研究連絡委員会

- 委員長 瀬戸 皖一(鶴見大学歯学部 教授)
- 幹事 伊藤 学而(第 7 部会員、鹿児島大学 名誉教授)
- 幹事 覚道 健治(大阪歯科大学歯学部 教授)
- 委員 飯田順一郎(北海道大学大学院歯学研究科 教授)
- 委員 白川 正順(日本歯科大学歯学部 教授)
- 委員 中田 稔(九州大学名誉 教授)
- 委員 山内 六男(朝日大学歯学部 教授)
- 委員 山根 源之(東京歯科大学歯学部 教授)
- 委員 脇田 稔(北海道大学大学院歯学研究科 教授)

第 19 期日本学術会議咬合学研究連絡委員会

- 委員長 小林 義典(第 7 部会員、日本歯科大学歯学部 教授)
- 幹 事 赤川 安正(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)
- 幹 事 相馬 邦道(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)
- 委 員 市川 哲雄(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 教授)
- 委 員 西山 實(日本大学歯学部 教授)
- 委 員 野首 孝祠(大阪大学大学院歯学研究科 教授)
- 委 員 山田 好秋(新潟大学医歯学総合研究科 教授)
- 委 員 渡辺 誠(東北大学大学院歯学研究科 教授)

作業協力委員

本郷 敏雄(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 助教授)

作業協力委員

松久保 隆(東京歯科大学 教授)

## 要 旨

### 1. 提言の背景

歯科医療では口腔顎顔面領域の機能回復と機能の維持増進を目的として多くの医療機器が使用されている。それらの医療機器は歴史的にも多くの種類と数があり、それらの使用方法は多岐にわたっている。しかも長期にわたって体内と体外を連絡する、あるいは体内に植え込みをする使用頻度が他科に比べて高いことが特徴である。

全ての医療機器には有用性と同時に危険性があるので、医療機器の安全性を確保することは人類の健康に大きく寄与することになる。そこで歯科用医療機器の安全性を主たる目的としたデータベースを作成し、国民及び医療担当者へ確実な情報を迅速に提供する必要がある。また、医療機器に不具合が生じる、あるいは、その使用に疑義が生じる場合などには、研究体制を組織し、新たなデータを追加し、安全性を確実なものとするのが望まれる。

### 2. 現状と課題

数多くの医療機器が歯科医療で用いられているが、その中には古くから用いられていたという理由等で安全性の科学的根拠が不十分なものがある。また、既に厚生労働省から許認可された機器においても不具合が発生し、使用上の疑義が生じるものも少なくない。

歯科医療で 150 年以上にわたって歯の欠損部を修復する材料として用いられてきた歯科用アマルガムについても、成分中の水銀の生体安全性を疑問視する報告が今再びなされている。歯冠用材料として 1960 年代から臨床応用されてきたコンポジットレジンに、内分泌攪乱化学物質が含まれていたことが判明したような事例もある。

さらに、国民が疑問を感じたり、あるいは国民から問い合わせのあった歯科医療機器の安全性に関する質問に対し、使用者側の回答が不十分であったり、情報源が複雑であったが故に混乱が生じる例がこれまでに多くみられている。

医療機器の安全性に関するデータは、厚生労働省に提出された諸文書、法規制対象物を所轄する省庁の報告書、学協会や研究者による論文・研究報告書、あるいは産業界

の社内情報等があり、現在のところ、それぞれが関連づけられることなく別個に存在している。

厚生労働省の医薬品等安全性関連情報は医薬品医療機器総合機構からも提供されている。その他の政府機関あるいは各種独立行政法人、例えば国立医薬品食品衛生研究所薬品部などからも医療機器の安全性に関する情報が発表されてはいるが、それらは分散しており体系化されていない。さらに、これらの情報の多くは市販後の不具合に関する限られた範囲の情報である。新しい研究データを持つ各学協会も学協会毎に整理されている情報は存在するけれども、複数の学協会の研究報告を整理・統合する組織は存在しない。さらに、医療機器として区分されている化学物質の多くは、食品を含む様々な物品や環境中にも存在しており、報告された副作用・不具合が医療機器に起因するものかどうかの確認はされていない。歯科用医療機器の生体安全性を論議するにはこれらのすべてを包含したものでなければならないことは論をまたない。

このような現状では国民および使用者は迅速で統一された正確な情報を得ることができず、国民の間には歯科用医療機器使用に対する不信感が醸成される、あるいは安全な使用が妨げられる、といった問題が生じる。これらの問題を解決するために、先ず、歯科医師が率先して歯科用医療機器の安全性に関するデータベースを構築し、維持し、発展させて行かねばならない。

### 3. 提言(具体的な改善策)

各歯学系学協会より委員を選出し「歯科用医療機器安全性情報センター(以下センターと略す)」準備委員会を作り、センターの構成、業務内容、設置手順、および運営方法等の詳細を定める。

センターの構成は、歯学系学協会、日本歯科医師会、日本歯科薬品協議会、日本歯科器械工業共同組合、日本歯科材料工業共同組合、および厚生労働省などから推挙された人員からなる法人組織とすることが望ましい。

センターの主な業務内容は、以下の1)から3)に記してある。

#### 1) データベースの作成

全国の歯科医師から歯科用医療機器の安全性に関する問題点・疑問点・およびそれらの解決策についての情報を集めデータベース化するシステムを構築する。

分散している歯科用医療機器の安全性に関するデータベースを本センターに集約し、更新を継続する。

食品を含む他の物品や環境の安全性に関するデータベースと統合する。

## 2) リスク評価

歯科用医療機器のリスク(危険確率)評価を行う。

学協会や研究機関及び消費者との連携を密にし、研究・評価体制を整える。

リスク評価基準の妥当性を常に見直し、必要に応じて再整備をおこなう。

### データベースの提供

主要な歯科用医療機器については安全な取り扱いを目的としたガイドラインを策定すると共に、それを用いて歯科医師の質的向上を目的とする安全講習を行う。

データベースはインターネットおよび文書にて公開する。

歯科用医療機器の安全性が確保されることにより歯科医療の安全性も保証され、国民の健康増進につながる。さらに、データベースが、国民へ広く提供されることから、歯科医療従事者のみならず第三者評価が常に行われ、歯科医療の質の向上への支えとなる。全医療用機器の安全性に関するデータは各方面に分散して存在しており、データベース化するには多大な労力と資金を必要とする。歯科用医療機器は全医療機器の15%程度と量的に少ないことから、先ずこれをデータベースとして体系化し、システムを構築した後に他領域の協力を得て全医療機器についてデータベース化をすることが効率的かつ有効な方法である。

## 目次

はじめに .....	7
1. 提言の背景 .....	8
2. 歯科用医療機器の安全性に関するデータベースの現状と課題 .....	9
1) 関係機関におけるデータベースの現状と課題 .....	9
2) 歯学系学協会報告における歯科用医療機器の現状と課題 .....	11
3) 歯学系学協会におけるデータベース化の現状と課題 .....	16
4) リスク評価のための課題 .....	17
3. 課題解決に向けた戦略 .....	18
1) データベースの作成 .....	19
2) リスク評価 .....	19
3) データベースの提供 .....	21
4. 具体的な提言(改善等) .....	21
5. 期待される効果 .....	23
用語の説明 .....	24

## はじめに

歯科臨床領域では、以前から様々な材料が口腔内に用いられてきた。歯学の古典を開くならば、失われた歯の機能回復を目的とした補綴装置、齲蝕により生じた歯の欠損を埋めるための歯冠修復材料、あるいは失活した歯髓腔を閉塞するための根管充填材料などには各種の金属材料、無機材料、有機材料、あるいは生体由来材料などが試され使われた記録が残されている。

歯科治療の歴史は疼痛との戦いの歴史としての一面も持っている。ガスをを用いた全身麻酔の開発者達、H.ウエルスおよび W.T.G.モートンら、が歯科医師であったこともいかに歯科医療が疼痛抑制に苦労したかを物語っている。

我が国においても弥生時代の古墳から蠟石を加工した人工歯が発掘されているし、16世紀半ばには木床義歯が使われていた記録が残されている。口中に使う材料としてはツゲ、象牙、蠟石、黒檀、金、銀などが使用されており、鉄・タンニン酸などお歯黒材料も我が国では広く用いられてきた。

歯学の特殊性として、歯科治療術式が歯科材料学に依存するところが大きく、新しい歯科医療機器(歯科材料)が開発されるとそれまでは不可能と思われていた新しい治療法が確立される例は多い。そのため現在の歯学教育では、基礎科目として歯科理工学および歯科理工学実習に十分な時間が当てられている。

このように、多くの異なる材料を様々な場面で臨床応用してきた歯学では、各種材料の安全性が問われて来たところである。残念ながら、これまで歯科材料の安全性に関する情報は許認可、不具合情報など内容によって通知・報告する機関や部署が異なり、従って統括して提供するデータベースは存在していない。安全性に関する情報を体系化して一つのデータベースに統合することにより必要な情報を容易に入手することが可能となる。このことにより、使用者側は勿論のこと、医療を受ける国民にとっても大きな利益となる。

医療機器のデータベース化は全科に共通するものである。しかしながら、体系化されていない膨大な数の医療機器の安全性に関するデータをデータベース化するには多大な労力と資金を必要とする。歯科用医療機器の全医療機器に占める割合が少ないことから、先ずこれを歯学系学協会が主体となってデータベースとして体系化し、その後全医療機器のデータベース化を進めることが効率的であると考えている。本報告書はこのようなデータベースを早急に構築する必要性を述べ、その方策を提言するものである。

## 1. 提言の背景

人類は多くの化学物質を初めとする種々の物質あるいは電磁波などを利用して健康・福祉の増進、生活の向上などを図ってきた。これらの物質や電磁波はその機能を発揮させるため、種々の添加物や装置が用いられる。それらは目的や使用方法あるいは効能により、医薬品、医療機器(用語を参照)、医薬部外品などに分けられている。医療機器は医薬品と並んで人類の健康に大きく貢献しているけれども、一方では多くの効能を発揮すると同時に人体に種々の副作用をもたらす。さらに使用に伴い環境汚染の原因となるものもあり、時として遺伝子や生体系に影響を及ぼすことも懸念されている。すなわち、医療機器のほとんどはベネフィットと同時にリスクを持っているものである。

歯科医療においても口腔顎顔面領域の機能回復や維持増進の目的で多くの医療機器が使用されている。それらは歴史的にも多くの種類と数があり、その使用方法は多岐にわたっている。しかも長期にわたって体内と体外を連絡する機器、あるいは体内植え込み型機器の患者数に対する使用頻度が、非接触機器や表面接触機器を多く用いる他科に比べて高いことが特徴として挙げられる。副作用の小さい医療機器であっても、長期間体内に留置されることによってリスクが増大することも考えられる。また、同じ医療機器であっても患者の状態によってベネフィットとリスクの比重が異なってくる。使用者はこれを正しく判断しなければならない。これには医療機器の効能と同時に安全性に関する体系化された新しい情報を使用者及び国民が即座に入手できる体制が望まれる。

幸いなことに我が国は欧米と並んで歯科用医療機器の先進国であり、世界最先端の研究も数多く行われており、歯科用医療機器の安全性に関する多くのデータが蓄積されつつある環境にあり、それらのデータベース化は国民および使用者の両側面から求められている状況にある。

医療機器の安全性を確保することは人類の健康や生活の質(QOL)に大きく寄与することになる。そのためには医療機器の安全性に関するデータベースを作成し、国民及び使用者へ迅速かつ確実に提供する必要がある。医療機器は使用頻度の増大とともに使用後のデータが追加され、安全性の評価も変ってくるためデータベースは常に更新しなければならない。また、不具合や使用に疑義が生じた場合など必要に応じて研究体制を組織し、新たなデータを追加し、安全性を確実なものとするのが望まれる。

薬事法第二条第五項、第六項及び第七項の規定に基づく高度管理医療機器、管理医

療機器及び一般医療機器を指定する「薬事法第二条第五項から第七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)及び同条第八項に基づく特定保守管理医療機器を指定する「薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器」(平成16年厚生労働省告知第297号)が平成16年7月20日に公布され、平成17年4月1日付けで施行されることになった。今回データベース化する医療機器は高度管理医療機器、管理医療機器および特定保守管理医療機器の中で主として歯科医療に用いられる歯科用医療機器とし、リスクが少なく特定保守管理医療機器にも該当していない一般医療機器は含まない。

入手できるすべての情報を分析し、科学的根拠のあるデータベースを作成する。これを医療機器の使用者及び国民がいつでも入手できる体制を作ることにより歯科用医療機器が人類の健康・福祉のために正しく利用されることが望まれる。

## 2. 歯科用医療機器の安全性に関するデータベースの現状と課題

### 1) 関係機関におけるデータベースの現状と課題

医療機器に関する毒性情報、副作用に関する情報やそのデータベースは医薬品や一般化学物質に比較すると極めて遅れている。

我が国においては、厚生労働省が医薬品等安全性関連情報で「緊急安全情報(ドクターレター)」、「医薬品・医療用具等安全性情報」を公表している。この医薬品等安全性関連情報などを集約した医薬品医療機器情報は、医薬品医療機器総合機構からも提供されている。医療機器センターからも医療機器の不具合や「医療用具行政情報」などが提供されている。また、「機器安全対策通知」としては厚生労働省が発表した「市販後の医療機器安全性に関する自主点検通知」や「添付文書の改訂指示通知」などの情報が提供され、電子化した印刷物として入手できる。医療機器関連では、これ以外に「厚生労働省発表資料」や「医療事故防止対策」などの情報も集約されている。国立医薬品食品衛生研究所療品部の埋植医療用具評価室で「整形外科インプラント不具合報告」や「医療用具の適正使用」などが情報提供されている。しかしながら、これらの情報の多くは市販後の医療機器不具合に関する情報であり、限られた範囲内の情報であるにすぎない。諸外国での医療機器に関する情報も市販後の不具合に関することが多い。比較的に体系

化されている機関としては、米国 FDA(食品医薬品局)の CDRH(医療機器・放射線保健センター)がある。そこでは医療機器の市販前承認申請の審査と評価、製品開発プロトコール、医療機器使用時の情報収集(MDR)、医療機器の副作用報告(MAUDE)、医療機器の年次報告などがデータベース化され、提供されている。これらの情報の一部は AERS(副作用報告システム)の MedWatch から検索できるようになっている。提供されている情報の多くは電子化した印刷物として入手できる。しかしながら、これらの情報も我が国と同じように市販後医療機器の不具合に関する情報のみである。

一般の化学物質の毒性に関しては各国や国際機関の専門家会議で現在の結論を報告書として公表している。我が国においても環境省の「化学物質の環境リスク評価」、経済産業省の「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会報告書」、製品評価技術基盤機構の「化学物質総合検索システム」、産業技術総合研究所の「詳細リスク評価書」などで入手可能である。これに加えて「国立環境研究所化学物質データベース(WebKis-Plus)」や神奈川県環境科学センターの「化学物質安全情報提供システム インターネット対応 KIS-NET」などの化学物質の毒性情報がデータベース化されている。これらの省庁では化学物質の毒性に関して報告書が作成されているが、法規制対象物質が主であり、これらの報告書やデータベースの多くは体系化されていない。海外では、米国、英国、オランダ、カナダ、オーストラリア、EU(欧州連合)、WHO(IPCS 国際化学物質安全性計画)、INCHEM の CICADS(国際簡潔評価文書)や EHC(環境保健クライテリア)、などで詳細な化学物質の評価を公表している。特に米国の NLM(米国国立医学図書館)の TOXNET、EPA(米国環境保護庁)の IRIS(総合リスク情報システム)、ATSDR(米国有害物質疾病登録局)や NTP(米国国家毒性試験プロジェクト)並びに EU の ECB(欧州化学品局)では精力的に化学物質の毒性評価結果を公表している。食品や環境からの化学物質の曝露に関しては英国の Food Standard Agency(英国食品基準庁)、オランダの RIVM(オランダ国立公衆衛生・環境研究所)、EU の European Commission(欧州委員会)でも曝露実態調査結果を速やかに公表している。

以上のように、化学物質などの安全性に関する報告書の多くは一般的な化学物質の毒性に関する情報であり、医療機器で使用されている化学物質に関する情報は極めて少ないことに加えて、検索法が一元化されていないなどの問題点がある。我が国では医薬品の副作用情報に関して、極めて精細にデータベース化され、提供されている。しかし

ながら、医療機器の安全性に関するデータベース化は進行形であり、現在機能し始めたばかりである。

## 2) 歯学系学協会報告における歯科用医療機器の現状と課題

ここでは歯学系学協会で報告された高度管理医療機器(クラスⅠ、Ⅱ)、管理医療機器(クラスⅢ)及び特定保守管理医療機器の安全性における問題点について、領域別にその代表的な事例を整理する。

### (1) 予防及び健康教育用医療機器

わが国の若年者齲蝕の著しい減少と国民の歯科疾患予防への関心の高まりから、歯科疾患の予防処置や健康教育に用いられる機器および材料の使用はますます増加しており、これらの機器および材料の安全性のためのデータベースの作成は重要な課題である。

#### フッ化物応用

フッ化物応用は小児から生涯を通じた齲蝕予防方法として WHO(世界保健機関)を始め多くの国々で半世紀以上にわたり広く普及している。特に 1970 年代からの欧米諸国における若年者齲蝕の減少はフッ化物の広範な利用によると考えられている。しかしながら、世界の中で最も長寿といわれる日本国民の齲蝕罹患状況は、先進国の中で憂慮すべき状態にあり、その理由の一つに、フッ化物応用の遅れがあげられている。

一方に於いて、我が国では歯科領域におけるフッ化物の応用に対して、フッ素の慢性毒性およびフッ化物応用を是とする諸報告中の科学的検証が不備であることを理由として反対の立場を取る研究者も存在している。フッ化物応用の是非についてその利用による効果に対して利用することで生ずる危険性を科学的な立場から理解し、使用の可否を判断することが必要であり、そのような判断をするための基礎資料探索のためにも、本データベースの受け持つ役割は大きい。

### (2) 歯内療法用医療機器

歯内療法は一般歯科臨床の中でも最も頻繁に行われる処置の一つであり、そこでは多種多様な材料が使用される。例えば、根管充填材は生涯にわたって患者の体内に留置される材料であり、その生体安全性には十分に配慮しなければならない。

#### 根管充填材

今日の根管充填(用語を参照)では、ガッタパーチャと、糊剤である根管シーラーとが併用される場合がほとんどである。近年ガッタパーチャの中に含有されるカドミウム成分等の有害性が危惧されている。他方、根管シーラーは体液に溶解しやすく、溶解した根管シーラーが生体に及ぼす影響についても、常に最新の情報を蓄積しておかねばならない。

#### 逆根管充填材

保険診療の中で現在使用されている逆根管充填(用語を参照)材(アマルガム等)は、生体親和性に乏しく、極めて漏洩しやすい材料である。諸外国では、新しい材料が用いられるようになっており、わが国においても安全で効果的な逆根管充填材の使用を普及させることが急務となっている。

#### 根管拡大用装置・ファイル

近年、Ni-Ti製超弾性ファイル(用語を参照)による機械的な根管形成が普及してきており、根管内におけるファイル破折事故<sup>3)</sup>の増加が懸念されている。根管内に残置されたファイルの長期経過の報告は少ない。

### (3) 歯周治療用医療機器

日本人の約8割以上が何らかの歯周疾患に罹患している現状では歯周治療は最も頻度の高い処置の一つである。治療の目的に応じて、様々な材料、処置法が用いられている。

#### 骨移植材

自家骨移植の代用として様々な骨移植材料が使用されている。これらは生物由来の骨移植材と人工骨に大別される。

我が国で用いられる生物由来の骨移植材料はウシ骨を原材料にしており、これらに関しては厳密な病原性排除の行程を経て製品化されるため、感染等のリスクは限りなくゼロに近いと推測されるが、近年の BSE 関連の問題から急速に敬遠される傾向にある。非吸収性の人工骨である多孔質ハイドロキシアパタイトを主成分とした人工骨補填材は生体内で吸収を受けず移植部に滞留し続け、新生骨形成が材料表層部に限定されやすい。このような非吸収性材料には術後の移植材の露出と、これに続く二次感染などの諸問題が依然として残っている。吸収性人工骨材料に関してはこれまでに整形外科領域における骨セメント使用時にショック症状や血圧低下などの副作用が報告されている。また現在いくつかの新規吸収性材料の開発が進められており、臨床効果の評価と同時にこれらに

対する材料安全性の検討が厳密に行われるべきである。

#### エムドゲイン<sup>R</sup>

歯周組織再生誘導剤としてエムドゲイン<sup>R</sup>(用語を参照)が近年注目を集めている。この製剤の臨床効果と安全性は、スウェーデンにおける反復投与を伴うオープン多施設臨床試験により示されていた。しかし、最初に市販された製品が非加熱製剤であったことから、医薬品の安全性に関する世論に押され感染性の観点から、平成 12 年に当時の厚生省通達によってメーカーにより自主回収された。その後この薬剤は加熱製剤として新たに再販された経緯がある。本データベースが稼動するならば、これと類似した問題が生じたとしても、より早急に適切な処理がなされることが可能となる。

#### GTR 遮断膜

GTR 遮断膜(用語を参照)は吸収性と非吸収性に大別される。吸収性膜の中で生物由来のものは骨移植材と同様に未知の病原体による感染性の問題は否定できず、また吸収性縫合系にも用いられており一般的に安全性が認知されている生分解性ポリマーも、アレルギー反応を惹起するという報告がある。非吸収性膜は生体内において極めて安定した性質を示すため生体適合性については問題ない。しかし、メンブレン露出時の二次感染による術後の不快症状が生じやすく術式に熟練が必要であり、また症例選択を慎重に行う必要がある。

#### 歯周包帯材

手術部を一時的に保護する目的で用いられる歯周包帯材として酸化亜鉛ユージノール製剤が一般に用いられている。まれにアルコール過敏性の患者において、材料の接触粘膜部に発赤や潰瘍等の不快事項が生ずることがある。

#### レーザー

1990 年代以降、歯科臨床におけるレーザーの使用が急速に広まっている。

2003 年末における歯科用レーザー装置の累積販売台数は 18,271 台と報告されている。レーザーの使用が広まるにしたがって、それによる事故も増加の傾向をたどっている。本邦ではすでに 2001 年に眼障害だけで 36 件が報告されている。レーザー誤照射は眼や粘膜などに重篤な障害をもたらす恐れがあり、また目に見えない赤外線による網膜障害の危険性もある。

#### (4) 修復用医療機器

歯を修復する材料や義歯用材料は高分子、金属、セラミックスが用いられ、歴史的にも多くの種類と数がある。現在、多くの日本人の歯や口腔にこれらの医療機器が使用されている。種々の安全性試験で安全と認定され、厚生労働省から許認可された医療機器であってもその後不具合が報告されたり、学協会で種々の新たな問題が指摘されているものもある。

#### 有機材料

医療機器に使用されている合成高分子有機化合物の毒性試験については、国家規格や国際規格などの生物学的安全性試験でガイドラインが示されている。しかしその試験法は一般毒性試験のみが規定されているにすぎない。近年、これらの生物学的安全性試験では推測不可能な毒性が化学物質で懸念されている。それは内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）（用語を参照）とされ、生物界の内分泌系を攪乱するため、その毒性は各種動物のみならず、人類に深刻な影響を与え、特に次世代に影響を及ぼすという点できわめて重篤な問題をはらんでいることが懸念されている。

#### 金属材料

有機材料の内分泌攪乱化学作用問題に加えて、金属材料の安全性と金属アレルギーの問題などが、社会的に関心を集めている。これらの問題もいずれもごく微量で、因果関係が必ずしも明確ではないため有害性について現在議論が分かれている。こういう点で内分泌攪乱化学物質と共通している。

歯の欠損部を修復するアマルガムの歴史は150年以上になるが1970年前後の有機水銀による環境汚染が我が国やスウェーデンで問題となり、水銀を成分とする歯科用アマルガムの使用に疑義が出された。歯科用アマルガムの毒性を喚起した報告がほとんどないこと<sup>1)</sup>、歯に修復した場合の人体への影響は問題にならないとのADA（米国歯科医師会）の提言を根拠に現在まで使用されてきた。最近になって再び、水銀の毒性が問題視されつつある。

#### (5) インプラント用医療機器

現在国内においては30数社から異なる歯科用インプラントシステムが発売されている。インプラント（用語を参照）は顎骨に直接埋入されるため、他の歯科用材料以上に副作用（為害性）には、十分な理解を持つ必要がある。

#### 純チタン

純チタンはその表面に強固な不動態膜を形成することにより、優れた耐食性、生体適合性を示し、口腔外科領域ではミニプレートなどに、補綴(義歯)領域では歯冠材料や金属床材料に用いられる歯科では馴染みの深い金属材料である。

純チタンの為害性はほとんどないといわれているが、チタン微粉末をラット筋肉内に注射した場合に線維肉腫およびリンパ肉腫を発症するとの報告や酸化チタン粉末が吸入されるとそれがマクロファージに貪食され、肺胞を刺激したとの報告がある。一方、チタン製インプラントの埋入で周囲組織へチタンの溶出を認めたとの複数の報告や、生体内に埋入されたチタン製ミニプレートの表面にチタンとナトリウムおよびリン酸の化合物が生成していたとの報告もある。

一方、上部構造体(用語を参照)にインプラント体と異なる金属材料を用いた場合、ガルバニー腐食(用語を参照)が生じる危険性がある。また、チタン表面に微細な傷が生じた場合に腐食が生じる危険性も指摘されている。

最近ではチタンによる金属アレルギーの報告も散見されるようになった。

#### チタン合金

チタン合金としてはTi-6AL-4V合金およびTi-Ni合金が用いられている。Ti-6AL-4V合金は生体内に12週間埋入しても腐食はほとんど認められない。またそれらの溶出液についての変異原性は陰性であったが、培地中に組成金属であるアルミニウムやバナジウムなどが持続的に溶出した。また、マントヒヒへの埋入実験では、埋入部位にはチタン、アルミニウム、バナジウムが、肺組織にはチタンとアルミニウムが、筋組織にはアルミニウムが正常レベル以上に検出されている。Ti-Ni合金を体内に埋め込んだとき、わずかながらチタンおよびニッケルが溶出する。ニッケルに関しては、発癌性があることが確認されている。

#### セラミックス

材料であるハイドロキシアパタイトに抗原性はなかったと報告されているがリンパ球の幼若化、形質細胞を誘導する作用や血液凝固因子の一部に作用することが示唆されている。また、チタンあるいはチタン合金にコーティングされたハイドロキシアパタイトの剥離、溶解、などが報告されている。

以上のように歯学系学協会では歯科用医療機器の安全性について種々の新しい報告がなされている。

### 3) 歯学系学協会におけるデータベース化の現状と課題

日本歯科理工学会では昭和 58 年に「歯科器材調査研究委員会」を設置以来、医療機器の生物学的安全性に関わる事項について、歯科学会や歯科治療に携わる従事者の要請に応じて、審議してきた。平成 10、11 年に「内分泌攪乱作用が疑われる、ビスフェノール A を主とする化学物質と歯科材料との関わりについて」および平成 12、13 年に「21 世紀における、歯科材料の生物学的安全性について 特に内分泌攪乱作用に関連して」の歯科器材調査委員会、環境ホルモン問題研究プロジェクト委員会を発足させ、専門的な検討を行ってきた。それらの結果を歯科関連学会のみならず広く国民に周知させるため、日本歯科理工学会ホームページ、「ビスフェノール A と歯科材料に関する Q&A」などの冊子や歯科理工学会機関誌である「歯科材料・器械」などに公表している。

平成 11 年に日本歯科医学会は「フッ化物応用についての総合的な見解」をまとめ、国民の口腔保健向上のためフッ化物の応用を推奨すること、わが国におけるフッ化物の適正摂取量を確定するための研究の推進を奨励すること、わが国における今後の重要な課題として、Evidence-Based Medicine および Evidence-Based Oral Health Care に基づいたフッ化物応用の推進を提言（日本歯科医学会、1999）している。この見解を受け、平成 12 年度からは厚生労働省科学研究において、わが国におけるフッ化物の効果的な応用法と安全性の確保についての研究『歯科疾患の予防技術・治療評価に関するフッ化物応用の総合的研究』が継続して行われている。

日本口腔衛生学会ではフッ化物応用委員会を昭和 54 年(1979 年)から設置し、フッ化物の利用に関連する多様な活動を行ってきた。最近の活動は、地域活動に対する支援、フッ化物応用に関する最新情報の収集と紹介、フッ化物応用関連用語の整理、フッ化物応用の現状調査、パンフレットの作成などである。また、厚生労働省科学研究の研究班との共同作業によって、フッ化物応用に関する疑義について厚生労働省とともに対応してきた。

フッ化物の齲蝕予防応用に反対する立場の意見としては、齲蝕予防効果の判定が科学的に不十分である事、および骨フッ素症・腎臓病・過敏症・変異原性・悪性腫瘍などに関連しフッ素の慢性毒性の危険性があることなどを指摘している。このような指摘に対しても、本データベースの果たす役割は大きい。

また、日本歯科理工学会は、1950 年以後に発表された欧文誌と和文誌の歯科材料・器械に関する文献(2002 年までで約 2 万 8 千件)をデータベース化して、歯科理工学文献データベース(DENTMATE)として学会ホームページで一般公開している。その他の歯学系学協会においても、各学会で発表された論文をデータベース化しているものがあるけれども一般公開までには至っていない。

諸外国では、The Cochrane Collaboration による The Cochrane Library がある。これは英国を拠点とし 13 か国、15 か所のセンター(我が国にはない)から委嘱された委員が健康・福祉にかかわる学術論文の中から科学的根拠のある論文を選び、データベース化したものである。歯科用医療機器に関するデータは少なく、審査に多くの人材と時間を要している。

以上のように、歯科系学協会では歯科用医療機器による副作用・不具合に関する膨大な情報を収集して体系的にデータベース化することができていない。歯科用医療機器の副作用・不具合を歯学系学協会だけで総合的且つ系統的に情報を収集し、データベース化するのは資金面などを考慮するとかなり難しい。

#### 4) リスク評価のための課題

有機材料に関しては、前述の内分泌攪乱作用の問題で、特にビスフェノール A に関する微量毒性に関してさえ明確な結論が得られていない。歯科材料からのビスフェノール A 摂取量を食品包装材、環境などからの摂取量と比較すると遥かに少ないと考えられている。その他の化学物質に関しても不明な点が多い。更にモノマーや重合開始剤などによる感作性についても学術論文などで報告されているが、歯科治療に伴って感作されたのかそれとも食品包装材、日用品や環境などで感作されていたために歯科治療でアレルギー症状を呈するか、因果関係は必ずしも明確ではない。

金属材料に関しては金属材料から溶出した金属による毒性が問題になっているが、金属材料から溶出する量と日常、食品から摂取している金属量を比較すると多くの金属は食品からの摂取が多い。更に歯科材料として使用されている貴金属に関しては、その一般毒性についてさえ、明らかにされていない。

金属アレルギーに関しても、有機材料と同じように歯科用金属材料に起因するアレルギーなのか、若しくは食品由来や日用品に使用されている金属との接触に由来したアレ

ルギーなのか、その因果関係は不明である。例えば、金属アレルギーの代替材料として用いられている純チタンのアレルギーが最近歯学系学協会で報告された。純チタンは、軽量、耐食性、などからメガネフレーム、装飾品、腕時計など多くの市販製品に用いられている。そのため、チタンイオンに曝露される機会が増加し、金属アレルギーとして発症したことが推測される。

歯科用医療機器で使用されている化学物質の毒性について、本委員会で調査するにあたり使用されている成分が不明であること、それから溶出する化学物質の溶出量と溶出に伴う患者の曝露量や治療に伴う歯科治療従事者の曝露量の推定が不明であることなどから、情報収集並びに情報提供にも限度がある。これは歯科治療で使用される医療機器の成分・組成およびその含有量が不明であることに加えて、その毒性情報に関して、学術論文など以外からは殆ど入手不可能であることに起因しているためである。更に医療機器による感作性に関して同様にその情報入手は症例報告などの文献に頼るばかりではない。

歯科用医療機器で使用されている化学物質の情報は現状では極端に少なく、また入手可能な情報も限られた範囲内であり、その情報も現時点では体系化されていないことなどが問題点として挙げられる。さらに特定の化学物質は、国民の歴史的背景や心理・社会的背景の影響を考慮して使用する必要があり、これらの情報もリスク評価をする際の因子となり問題を複雑化している。

### 3 . 課題解決に向けた戦略

課題を整理すると3つに分けられる。歯科用医療機器の安全性に関するデータが分散し集約されていないため、使用者や国民がデータを収集するのに多大な負担を強いられていること、データの根拠について審査されておらず、また不十分な部分がありデータベース化の重要な目的の1つであるリスク評価を困難にしていること、これらの情報が国民や使用者へ迅速に伝わる体制ができていないことである。課題を解決する戦略は次の通りである。

現在分散している歯科用医療機器(高度管理医療機器、管理医療機器、特定保守管理医療機器)の安全性に関するすべてのデータベースを集約し、その情報を一元化して常に更新する。集約されたデータベース及び必要なデータを追加しそれを基にリスク評価

を行う。これらのデータベースはインターネットを通じて提供する。以上の事業を行う機関を設立する。

本来なら全医療機器を対象とする機関を設立すべきであるが、現在分散しているデータを集約し、さらなるデータを追加・更新することは多大な労力と資金を必要とする。全医療機器の15%程度で量的に少ない歯科用医療機器のデータベースを体系化し、その経験をもとに、その後に他領域の協力を得て医療機器すべてのデータベース化に着手することが効率的である。

## 1) データベースの作成

(1) 各省庁や機構等で公表され現在我が国で入手可能なデータを集約し、情報を一本化する。すなわち厚生労働省の情報を集約した医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報」、医療機器センターの「医療用具行政情報」、厚生労働省のその他の諸資料や「機器安全対策通知」、国立医薬品食品衛生研究所療品部の「整形外科インプラント不具合報告」「医療用具の適正使用」などを集約する。また、一般化学物質の毒性に関する報告である環境省の「化学物質の環境リスク評価」、経済産業省の「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会報告書」、製品評価技術基盤機構の「化学物質総合検索システム」、産業技術総合研究所の「詳細リスク評価書」、これに加えて「国立環境研究所化学物質データベース(WebKis-Plus)」や神奈川県環境科学センターの「化学物質安全情報提供システム インターネット対応 KIS-NET」などから歯科用医療機器に使用されている化学物質の一般毒性を集約する。

(2) 歯科用医療機器に起因する不具合や副作用情報の報告対象を拡大し、また産業界の協力を得て社内情報の提供を求め、一元化してデータベース化する。医薬品と同じように禁忌事項などもデータベース化する。

(3) 歯学系学協会では歯科用医療機器の安全性に関する新しい報告が数多く行われているが、これらは体系的にデータベース化できていない。リスク評価の項で述べるように種々の提言や示唆が行われており、貴重なデータが多い。科学的根拠のある科学論文のデータベース化とインターネットによる一般公開を義務づける。

## 2) リスク評価

(1) 歯学系学協会では現在使用している歯科用医療機器の安全性に関する学術論文が

公表されているが、この中でリスク評価の参考となる多くの疑義や指摘がなされている。これらの問題点を解決する方法として以下のように整理できる。

歯科用医療機器が人体を対象としている特殊性を考慮し、歯科用医療機器独自の安全基準を設ける。

(例)レーザーの基準(JISC 6802のみ)

科学的根拠のある安全性を評価するために、不具合・副作用情報を広く収集する。

(例)根管拡大用ファイルの破折

歯科用医療機器は、原材料の追跡可能性に重点をおいた徹底的な管理体制のもとに生産されるべきであり、製造業者においては GMP(製造管理及び品質管理基準)を、また製造販売業者は GQP(製造販売品質保証基準)及び GVP(製造販売後安全管理基準)に準拠する必要がある。これらの法令整備を含めた生産流通体制を構築する。

(例)歯周組織再生誘導剤エムドゲイン<sup>R</sup>の回収・再販

科学的根拠のある重大な副作用報告のあった歯科用医療機器は許認可中であっても使用を中止する。あるいは使用上の注意点をただちに追加する。

(例)インプラント材の Ti-Ni 合金

我が国で許認可されていない歯科用医療機器が諸外国で多く使用されている。国内で許認可された歯科用医療機器に無視できない不具合がある場合は、諸外国で使用が許可されているものの安全性情報を速やかに収集し、確認した上で早期に我が国で使用できるようにする。

(例)逆根管充填材

歯科用医療機器の毒性試験は国家規格や国際規格などの生物学的安全性試験でガイドラインが示されているが、その試験法は一般毒性試験のみが規定されているにすぎない。この生物学的安全試験では推定不可能な毒性化学物質が存在する。試験法の見直しや、使用後の不具合・副作用情報の収集・評価体制を整える。

(例)有機材料などに含まれる内分泌攪乱化学物質

歯科用医療機器による事故は誤った使用法によるものも散見される。これらの事故を起こすよりも早く、本センターが企画し、各機器に応じた研究者を集め、その機器を安全に取り扱うためのガイドラインを策定し、使用者に対する講習を行う。

### (例)レーザー誤照射

専門学協会や国際的な情報が十分に伝わらずに、使用に対して理解が得られない歯科用医療機器がある。これらについては科学的根拠のあるデータを正確に伝達する。

(2) 歯科治療で使用されている有機材料や金属材料による感作性が歯科治療に起因しているのか、若しくは食品・食品包装材や日用品などで感作されていたため歯科治療でアレルギー症状が発症するのかは明確でない。これらの問題の因果関係を明らかにするには大規模なヒト健康影響にかかわるコホート研究(用語を参照)等の疫学的手法を用いた研究などの実施が不可欠である。

(3) 歯科用医療機器に含まれる化学物質の毒性評価に当り、現在各省庁で実施されている専門家会議を集約する。専門家会議構成員は学識者代表のみならず産業界代表、消費者代表なども参加する。毒性評価公表前にインターネットを介して国民の「意見」を募り、その意見も加味する。

### 3) データベースの提供

(1) 利用者および国民の理解を得るために迅速で統一した情報をインターネット上に提供する。情報は常に更新する。

(2) データベースにはリスク評価結果、歯科用医療機器の使用方法及び治療指針も含むものとする。

### 4. 具体的な提言(改善等)

歯科医療の安全性を確保するために、先ず、歯科医師が率先して歯科用医療機器の安全性に関するデータベースを作成し、医療従事者のみならず広く国民に情報提供することを目的とした安全性情報を提供する機関を設立する。機関の名称を「歯科用医療機器安全性情報センター」とする。この機関の設立に当たっては、先ず各歯学系学協会より委員を選出し「歯科用医療機器安全性情報センター(以下センターと略す)」準備委員会を作り、センターの構成、業務内容、設置手順、および運営方法等の詳細を定める。

センターの構成は、歯学系学協会、日本歯科医師会、日本歯科薬品協議会、日本歯科器械工業共同組合、日本歯科材料工業共同組合、および厚生労働省などから推挙さ

れた人員からなる法人組織とし、出資は行政、学協会、産業界、歯科医師会、その他関係団体からの醸出と事業収入とする。

主たる事業は下記の通りである。

### 1) データベースの作成

全国の歯科医師から歯科用医療機器の安全性に関する問題点・疑問点・およびそれらの解決策についての情報を集めるシステムを構築する。

分散している歯科用医療機器の安全性に関する我が国で入手可能なすべての情報をデータベース化し、常に更新する。

データベース化する医療機器は高度管理医療機器、管理医療機器および特定保守管理医療機器の中で主として歯科医療に用いられる、いわゆる歯科用医療機器とし、リスクが少なく特定保守管理医療機器にも該当していない一般医療機器は除外する。

### 2) リスク評価

歯科医療機器の副作用は回避できないものであり、ベネフィットとリスクのバランスを判断して使用される。使用の参考となるリスク評価を行う。

関連する学協会と関連省庁とが協力して委員を委嘱し、安全性、有用性などに関する学術論文およびその他のデータ等の審査を行う。

歯科医療機器に含まれる化学物質は食品や日用品及び環境にも存在することから、それらの安全性に関するデータベースと統合し、センター内に設置したワーキンググループにて毒性の評価を行う。

行政、学識者、産業界、使用者及び消費者代表による専門家会議を組織し、歯科用医療機器の安全性についてリスク評価及び歴史的背景などを加味して評価する。

歯科用医療機器の安全性に関して明確でない部分については学協会と密に連携して研究を推進する。

リスク評価をするために必要な試験法や情報収集が不足、あるいは不備な部分があれば整える。これは常に見直しすることが必要である。

### 3) データベースの提供

歯科医療機器の適正使用に関して、治療指針や使用方法のガイドラインを策定し、

質の向上のための安全講習(有料)を行う。

データベースはインターネットにて公開する。

データベースは文書(有料)としても公開する。

## 5 . 期待される効果

歯科用医療機器の安全性の確保を目指したデータベースの作成と提供により下記のような効果が期待できる。

- 1)迅速で統一した情報提供が可能となる。
- 2)情報の一元化により、リスク(危険確率)評価の精度が向上する。
- 3)安全性向上のための研究を活性化する。
- 4)歯科用医療機器の改良や新たな開発を呼び起こす。
- 5)歯科医療の質の向上と発展に繋がり、国民の健康・福祉に貢献する。
- 6)国外の研究者との連携が容易となり国際協力に役立つ。

## 用語の説明

- 医療機器 Medical Device (ISO の定義)

主に又は通常、次の目的で人に使用することを意図し製造された単品又は組合せて使用するすべての機器、装置、器具、材料、又は他の物品。なお、ソフトウェアを含むものもある。

疾病、傷害若しくは障害の診断、予防、モニタリング、治療又は軽減

解剖学的組織若しくは生理的プロセスの検査、置換、修復

受胎調節

なお、人体内又は人体上で、薬理的、免疫学的又は代謝的手段による作用を主要な手段としてではなく、補助的手段として用いるものを含む。

- 根管充填

歯髄を除去あるいは感染した根管を拡大・形成し、清掃・消毒後に根管充填材で根管の空隙を根尖孔まで過不足なく充填する。

- 逆根管充填

根管の根尖孔まで拡大・形成が不可能な場合に根尖の方から根尖孔周囲を形成してアマルガム等の材料で充填し根尖孔を封鎖する。

- 根管拡大用ファイル

根管を拡大・形成に用いる刃のついた金属製の針状の器具で、手用あるいは回転式の根管拡大用装置に取り付けて用いる。

- エムドゲイン<sup>R</sup>

幼若ブタの歯胚から精製、抽出したアメロジェニンを主成分とするタンパク質分画を凍結乾燥し、基剤のプロピレングリコールネートに溶解したものであり、歯周外科時に歯根表面に塗布し歯槽骨再生を期待する。

- GTR 遮断膜

GTR遮断膜は治癒に必要な細胞を誘導し不必要な細胞を排除するために用いる。吸収性膜は生物由来材料、おもにウシコラーゲンを原材料(仔ウシアテロコラーゲン由来、ウシ複合化コラーゲン由来)にするものと、PGAのような生分解性ポリマー材料のものに分類される。非吸収性膜はGoreTex<sup>R</sup>メンブレン(延伸多孔質ポリテトラフルオロエチレン)が主流である。

- 内分泌攪乱化学物質  
環境ホルモンともいわれている。現在、その定義については国際的に統一されていない。環境省の「環境ホルモン戦略計画 SPEED 98」では「動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質」と定義されている。
- インプラント  
一般には生体の欠損部を補填するために、生体材料あるいは非生体材料を移植または 嵌植する形成術。またはそれらの移植物、嵌植物の総称。歯科では dental implant をさす。
- 上部構造体  
インプラントを支台とする補綴物をさす。
- ガルバニー腐食  
異種金属が接触すると唾液や組織液などが電解質となり電位差が発生し起電力が生じる。これにより電流が流れ(ガルバニー電流)金属が腐食する。
- コホート研究  
コホートとは「統計因子を共有する集団」を意味し、長期追跡調査する疫学的研究方法のことである。