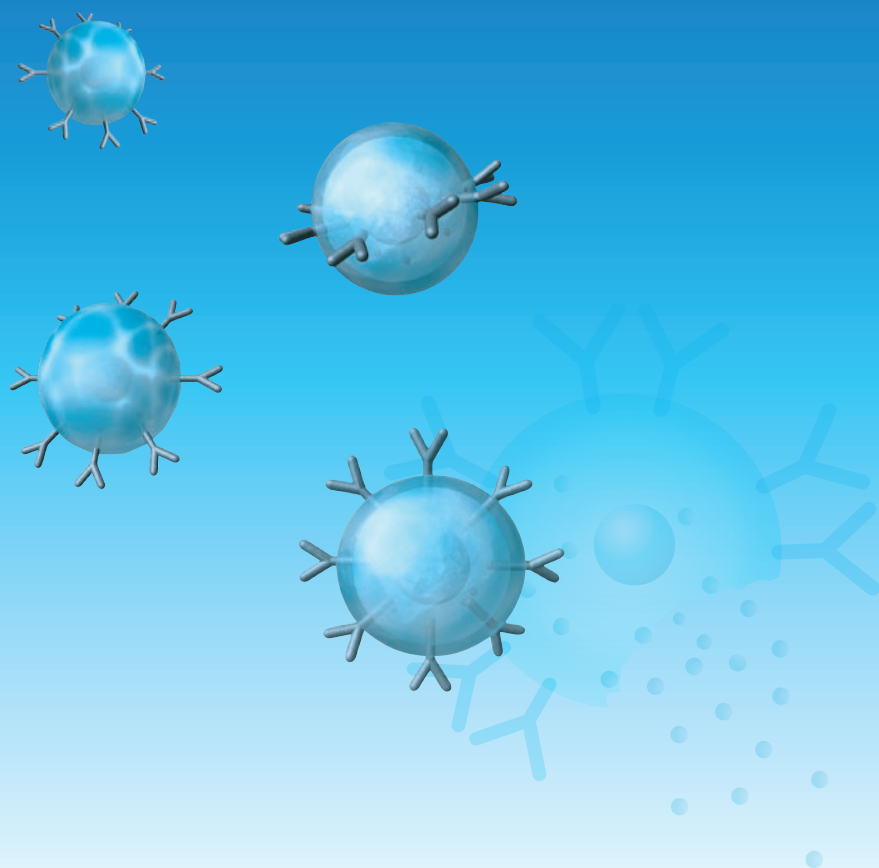




YAMAMOTO PRECIOUS METAL CO., LTD.
OSAKA, JAPAN

国際水準の品質と安全を求めて





私たちの使命 ～ 安全性のキーワード ～

匠から科学へ、そして医学への融合。

歯科材料は、多用途に多くの種類が使用されており、品質の向上や新製品の要求に応えるため新素材の研究開発が頻繁に行われ、また、複数の材料を組み合わせた治療用途も増加してきています。

一方、歯科治療の高度化に伴い、材料の諸性質の要求は、物理化学的性質から生物学的性質へ移行しつつあります。これは、歯科材料や歯科治療の発展の変化に伴うものでもあります。国民の社会的関心も高まっているのも注目しなければなりません。たとえどんなに優れた性質の新素材が開発されても、毒性を有する歯科材料を用いることはできません。

安全性の確保においては、国内・国外問わず厳しさが要求されており、メーカーにとっても、安全性の優先は当然のことです。

これまでのメーカーが行ってきた研究開発は、操作性や強度性などの諸性質の検討が中心であり、より深い医学的見地からの検討については取り組まれてなかったのが現状であります。メーカーとしてもこれらの流れを十分把握しなければなりません。

私たちが提案する従来と異なった研究開発とは、安全性に重点をおいた新しい体系化であり、科学的な機能性と医学的な安全性の両者を融合した新しい研究開発スタンスであります。

このような観点から、さらなる歯科医療の高度化に伴い、安心・信頼・満足できる歯科材料の提供が私たちの使命です。

代表取締役会長 **山本裕久**

私たちの考える安全への取り組み

「安全」・「安心」を提供すること・・・

永年歯科材料には、機能性を追及する試みが行われてきました。

しかし口腔内に装着される材料は、「機能」だけで良いでしょうか。

長期間での咀嚼、唾液による溶解など人体に対する影響は、計り知れないものがあります。

歯科材料は当然のことながら「医療機器」であり、国の定めた明確なガイドラインも存在します。

しかし、国際レベルでの安全、及び長期にわたる人体への「安全」についてこだわることも、私たちの使命です。

お客様に、「安心」「信頼」「満足」していただける商品をご提供すること。

これからの研究開発において、安全性は私たちの永遠のテーマです。



生物学的安全性 I

薬事法・国際安全規格

～ISO 10993による生物学的安全性試験～

求められる試験とは

機能的な材料である医療機器においても、安全であることは絶対です。この「安全」について国内レベルでは薬事法、国際レベルではISO 10993にて評価方法が定められていますが、機器の使用部位、使用期間などにより求められる評価方法が異なります。ここで、これからの研究開発において、取り組む安全評価方法の代表例をご説明いたします。

全身毒性試験

試験の目的

世の中には、生体内に侵入する事で毒性を示す物質が数多くあります。このため、生体と特に密接に関わりのある医療機器は、事前に製品におけるこのリスクを予測することが必要不可欠です。このため本試験では、医療機器の原材料化学物質の溶解液(検体液)を被験体が、口から摂取した場合の毒性を質的および量的に解明することを目的としています。

試験の要約

検体液を被験体に単回または複数回に分けて口から投与し、その後、健康状態、体重の変化を観察します。検体液に毒性が無い場合ではこれらに変化はありませんが、毒性がある場合は衰弱、体重の顕著な減少または、死亡個体が見られるようになります。この結果の表現方法として、一般的にLD50(半数致死量)指数を使用します。しかし、単に体重変化等を確認するだけで毒性の有無を評価できることから、最近では動物愛護の観点もふまえ、このLD50を使用しない試験方法が広まりつつあります。



マウスの飼育



検体液の調整



マウスの健康状態の確認

細胞毒性試験

試験の目的

本試験は、医療機器全体またはその原材料化学物質の毒性について培養細胞を用いることにより、細胞の生存率および増殖率にどのような影響を及ぼすのか測定することで、生体への毒性の有無を判定することを目的としています。

試験の要約

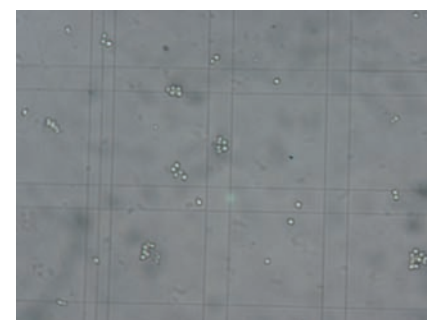
試験の流れは、約100個の培養細胞を試験用のプレートにまき(播種という)、そこに検体液を添加し、6日間培養を行います。結果として、検体に毒性がなければ細胞のコロニー(細胞の塊)が播種した細胞の数だけ形成されます(たとえば、100個の細胞を播種したとすれば、100個のコロニーができる)。この形成数が少なければ少ないほど、毒性が高いといえます。

厚生労働省のガイドラインでは、細胞の増殖によって形成されるコロニーの数を指標とするコロニー形成試験を推奨しています。医療機器の場合、検体抽出液で細胞を処理する方法と、検体上に直接細胞を播種する方法が推奨されており、検体と同時に対照材料による試験を実施する必要があります。

ISO 10993-5では、抽出液(物)で処理する場合と、検体を細胞に直接または間接的に接触させる方法について述べられていますが、欧米で寒天重層法または直接接触法等による試験が、一般的に行われています。



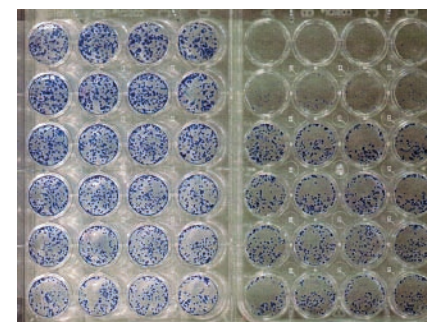
培地の調整



細胞の観察



細胞の播種



コロニー形成の観察

生物学的安全性Ⅱ

薬事法・国際安全規格

～ISO 10993による生物学的安全性試験～

変異原性試験

試験の目的

化学物質の中には、人のDNAと反応して、DNAの突然変異を誘発するものが含まれています。一般体細胞において、突然変異が誘発されると発ガンの原因となり、また、生殖細胞で誘発されると、その突然変異が子孫にまで伝達される可能性があります。そのため、医療機器の原材料化学物質が、突然変異を誘発するかどうかを調べるのが重要になります。本試験では、検体がDNAに影響を与える可能性の有無を確認することを目的としています。

試験の要約

本試験では、ヒスチジン要求性のサルモネラ菌株およびトリプトファン要求性の大腸菌株など、アミノ酸代謝に関わる遺伝子に突然変異を起こした(アミノ酸存在下でしか生育出来ないようにした)細菌を用いて試験を行います。検体が遺伝子に影響を与える場合、細菌の遺伝子が正常に戻り(復帰突然変異)、アミノ酸が不足した培地でもコロニーを形成することが可能になります。このため試験対照群で、コロニー数が陰性対照群の2倍以上に増加し、なおかつ用量依存性が認められる場合に陽性と判定します。この場合、本試験に使用した化学物質がガンを誘発する、もしくは遺伝子に影響を及ぼす可能性があると判定できます。

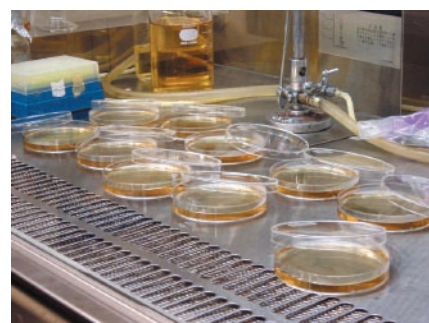
感作性試験

試験の目的

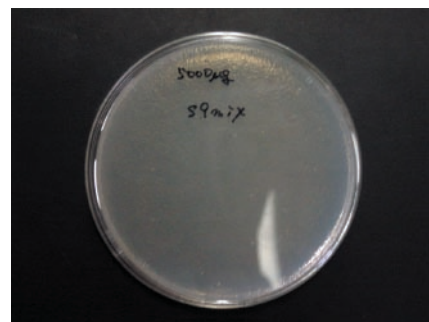
本試験は、医療機器等が生体と接触したときに、アレルギー性の接触皮膚炎を引き起こすかどうか、またその程度を評価することを目的としています。



菌培地の調整



シャーレ内に栄養培地の作製



コロニー形成の観察



感作促進用試薬

試験の要約

試験方法は、被験体の皮膚に検体を貼り付け(一般的にパッチテストといわれる)、48時間放置しその皮膚にどのような変化が起こるかを観察することで、結果を得ることが出来ます。異常がある場合、軽度では皮膚が赤くなり、重度では痂皮(かさぶた)の形成や皮膚の壊死が見られます。この感作性試験の他に刺激性試験として、眼組織に対する眼刺激試験、口腔粘膜に対する口腔粘膜刺激性試験、腔粘膜に対する腔粘膜刺激性試験などがあり、それぞれの医療機器の使用方法によって、適切な試験法を選択します。

しかしながら、アレルギーは現代病の一種とも言われ、発症には個人差があるため、一概にこの感作性試験で評価できるとは限りません。

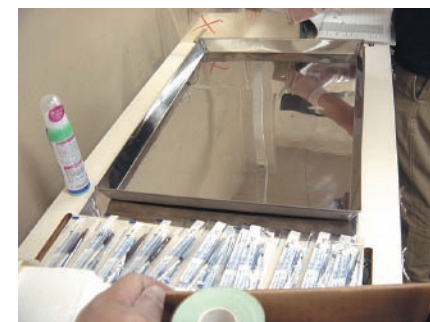
口腔粘膜刺激試験

試験の目的

本試験は、医療機器を口腔内で使用することを想定し、その機器が口腔粘膜に与える影響を、医学的見地から予測することを目的としています。

試験の要約

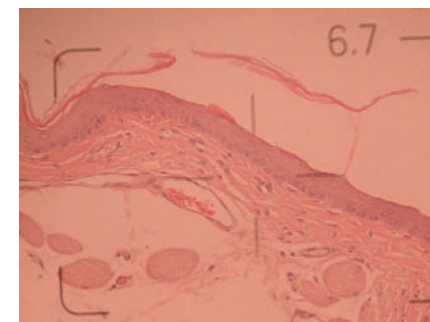
被験体の頬袋に、医療機器全体またはその原材料化学物質を検体として投入し、2週間放置します。その後、その頬袋を組織学的に観察することで、医療機器等を生体に対して使用した際どのような影響を与えるかを、医学的見地から予測することができます。正常の場合では、組織配列が規則性をもった並びになりますが、それに対して、異常がある場合は、無秩序な並びになります。



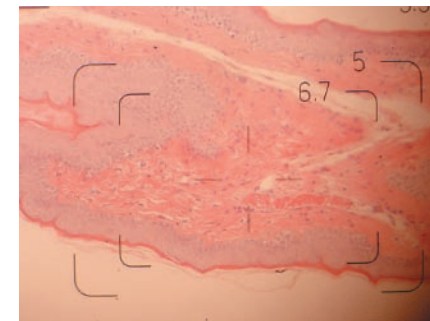
動物実験室



モルモット皮膚のアレルギー観察



ハムスター頬袋側面の組織



ハムスター頬袋下部の組織

生物学的安全性

大学医学部との共同研究

～細胞・組織・遺伝子工学を基礎にした生物学的安全性試験～

その先へ・・・

定められた「安全評価」を行うことは医療にたずさわる者として当然の義務です。しかし、私たちはいつも「その先」へ視線を向けています。アレルギー、発ガン性、そして私たちの子孫への影響など、単一の評価試験では証明しきれないリスクも合わせ、これからの研究開発において、複数の側面からのアプローチを進めています。

細胞増殖阻害試験

試験の目的

本試験は、医療機器全体またはその原材料化学物質が培養細胞の増殖率にどの程度影響を与えるかを測定することで、生体への毒性の有無を予測することを目的としています。

試験の要約

培養細胞に検体液を添加し、その後48時間培養します。培養後、検体液を添加していない場合の細胞数と、添加した場合の細胞数とを比較することにより、培養細胞の増殖に対する阻害作用の有無を知ることができます。

正常の場合は、一定の速度で増殖を行いますが、異常がある場合は、増殖速度が抑制されるか、場合によっては死滅することもあります。

DNA合成試験

試験の目的

細胞は細胞分裂を行う際、DNAの合成を行います。本試験は、医療機器全体またはその原材料化学物質の毒性について、このDNA合成を調べることにより細胞のDNA合成に対する影響を確認し、生体内における毒性の予測を行うことを目的としています。

試験の要約

培養細胞に検体を加え、その後48時間培養します。培養終了6時間前に、新しく合成されるDNAに取り込まれる試験液を添加することで、印づけを行います。その後、そこから放出されるベータ線を測定することにより、DNA合成量を測定し、検体のDNA合成に及ぼす影響を知ることができます。



細胞の顕微鏡観察



検体の調整



細胞の播種

細胞傷害性試験

試験の目的

本試験は、医療機器全体またはその原材料化学物質を培養細胞に添加し、どれくらいの細胞が傷害されるか(死滅するか)を測定することで、生体内における毒性の予測を行うことを目的としています。

試験の要約

放射性物質で標識した培養細胞に検体を添加し、48時間培養後、培養上清中に遊離してきた放射性物質の活性を測定することにより、細胞がどの程度傷害されたかを知ることができます。

DNA断片化試験

試験の目的

本試験では、細胞内のDNAを電気泳動し、観察することで、検体が細胞に毒性を示すのかを判断すると同時に、もし細胞に毒性を示した場合、その毒性の発現形式がアポトーシス(自然死)か、もしくはネクローシス(壊死)であるか判断することを目的としています。

試験の要約

培養細胞に検体液を添加し、48時間培養後、細胞のDNAを取り出し、さらに電気泳動を行い、その泳動パターンを観察することで結果を得ることができます。細胞が死に至っていない場合では、DNAは分解されません。またアポトーシスの場合では規則性のある分かれ方を、ネクローシスの場合では無秩序な分かれ方を示します。

蛋白合成試験

試験の目的

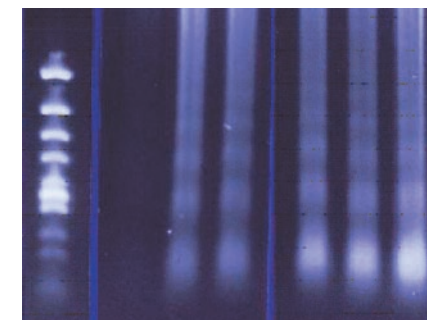
正常な状態にある細胞では、細胞分裂を行うため、蛋白質の合成がDNAやRNAの働きによって行われています。このため、本試験では、医療機器全体またはその原材料化学物質を培養細胞に添加し、蛋白合成量を測定することにより、検体の毒性の有無を予測することを目的としています。

試験の要約

培養細胞に検体を添加し、48時間培養を行います。その後、細胞より蛋白を抽出し、吸光度を測定することにより、蛋白の合成に与える影響を知ることができます。



細胞の染色作業



DNAの断片化写真



細胞数の調整



培地液の温度調整

外部機関との連携

産学連携

安全性の追求

2005年より高知大学医学部RIセンター内に“生体科学安全研究室”を設置。

通常の安全試験（溶出試験・細胞毒性試験）に加え、組織・遺伝子工学など、複数の側面からのアプローチも進めています。



品質管理

ISO 9001
ISO 13485 の認証を取得
CE マーク※

弊社では、以前より国際水準の品質と安全性を求めて、国際的認証基準ISOの取得を目指してきました。

その第1段階として、2000年9月ISO 9002の認証を取得。第2段階として、2003年5月ISO 9001及びISO 13485そして、EU諸国向けの商品には、CEマーキングの認証を取得しました。

私たちは、これらの規格の認証を継続していくことで、常にお客様の視点に立った製品造りとサービスの提供を進めていきます。

※CEマーキング製品
歯科金属セラミック修復用陶材『ゼオセライト』『ゼオクイック』



～ 用語解説 ～

ISOとは

規格（標準）には、企業レベルで利用される“社内規格（メーカー規格）”、業界レベルで利用される“団体・工業界規格”、国レベルで利用される“国家規格”、欧州など一定のレベルで利用される“地域規格”などがあります。さらに全ての国が共通した世界的な規格として、“国際規格”があります。その国際規格を制定する代表的な機関の1つが国際標準化機構であり、この国際標準化機構が制定した規格や標準類を、ISO規格と呼んでいます。

ISO 9001とは

ISO 9001（品質マネジメントシステム）とは、その国際標準規格（ISO規格）のひとつであり、品質の確保及び品質向上を図るために、企業が実施すべき最低限必要な事項を要求事項としてまとめた規格であり、この規格に適合していることを社会的に証明するために、ISOが認定した認証機関により認証を受けます。そのとき発行される認証書は、いわば証明書みたいなものです。

ISO 13485とは

ISO 13485（医療機器における品質マネジメントシステム）は、ISO 9001と同様に、国際標準規格（ISO規格）のひとつで、品質のマネジメントシステムについての規格です。ISO 9001と違うのは、ISO 13485の適用範囲が、医療機器に限られているということです。その規格の内容については、ISO 9001とほぼ同じような品質マネジメントに関する要求事項がありますが、医療機器に関する事項として、医療機器毎に特有な事項及び各国の薬事に関する法的規制が、要求事項として含まれています。

CEマーキングとは

CEマークは、欧州連合（EU）内において、製品が安全規格に適合していることを示すマークであり、製品上にこのマークがなければEU地域での流通は認められていません。つまり、このCEマークが貼り付けてある製品は、その製品に求められている安全規格が守られている製品であるという証明であり、EU地域へ輸出を行う際には、必要なマークです。

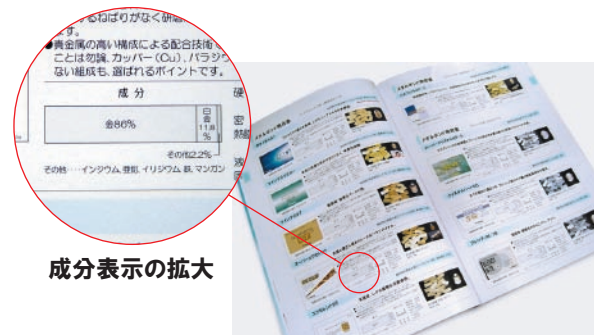
□ □ □ 情報提供 □ □ □

金属成分の全元素を公開

患者様もアレルギーに強い関心を持たれる時代、
私たちの製品には金属成分の元素を歯科医師、歯科技工士の皆様はもとより、
患者様に知っていただくために、成分の全ての元素を公開しております。

カタログ

医療従事者の安心のために。



“メタルカード”のご提供

患者様の安心のために、
製品パッケージにカードを同封しています。
患者様に『使用した金属は、どのような成分で構成されているのか』
ご確認いただくための証明書です。

今日の治療には、次に記載された成分の歯科用貴金属合金を材料として使用しております。この歯科用金属の品質は、国際標準規格 ISO 9001 及び ISO 13485 認証工場において管理されております。	
製 品 名：ゼオメタル87	使用金属のご案内 METAL CARD
成 分：金87.0% 白金11% その他2%（銀、パラジウム）	
製造販売元：山本貴金属地金株式会社 大阪府天王寺区東山町3番7号 06-6761-4739 http://www.yamakin-gold.co.jp	このカードは、金属の成分を証明するもので、検査や治療のため使用するものではありません。
	歯科医師名
	歯科医師名

メタルカード

私たちのサイトをご覧ください

私たちの活動がWEBサイトでご覧になれます。
<http://www.yamakin-gold.co.jp>



山本貴金属地金株式会社「生体科学安全研究室」

創業55周年に向けて

EVOLUTION 2012

変化は決して発展を伴わないが、
発展は変化なしにはありえない。



本 社 〒543-0015 大阪市天王寺区真田山町 3 番 7 号
TEL. (06) 6761-4739(代) FAX. (06) 6761-4743
東 京・大 阪・名古屋・福 岡・仙 台・高 知・生体科学安全研究室

生体科学安全研究室 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮高知大学医学部 歯科口腔外科学講座研究室内

URL <http://www.yamakin-gold.co.jp>

ISO 9001/13485
ISO 14001
認 証 取 得



営本 20091030