

平成23年度第3次補正戦略的基盤技術高度化支援事業

「患者負担低減を達成する『高強度』かつ『フッ素徐放性』を持つ
歯科充填用コンポジットレジンの開発」

研 究 開 発 成 果 等 報 告 書

平成24年12月

委託者 四国経済産業局

委託先 公益財団法人高知県産業振興センター

目 次

第1章 研究開発の概要

1. 1 研究開発の背景・研究目的および目標	1
1. 1. 1 研究開発の背景・研究目的	1
1. 1. 2 研究開発の目標	1
1. 2 研究体制	3
1. 2. 1 研究組織および管理体制	3
1. 2. 2 研究員および管理員	4
1. 2. 3 経理担当者および業務管理者	5
1. 2. 4 研究開発推進委員会	5
1. 2. 5 技術委員会 (WG)	6
1. 3 成果概要	6
1. 4 当該研究開発の連絡窓口	8

第2章 本論

2. 1 コーティングについての検討	9
2. 1. 1 コーティング材料の選定および合成	9
2. 1. 1. 1 はじめに	
2. 1. 1. 2 実験方法	
2. 1. 1. 3 結果および考察	
2. 1. 1. 4 まとめ	
2. 1. 2 コーティング方法の検討	10
2. 1. 2. 1 はじめに	
2. 1. 2. 2 実験方法	
2. 1. 2. 3 結果および考察	
2. 1. 2. 4 まとめ	
2. 2 フィラーについての検討	15
2. 2. 1 フィラー粒子径の検討	15
2. 2. 1. 1 はじめに	
2. 2. 1. 2 実験方法	
2. 2. 1. 3 結果および考察	
2. 2. 1. 4 まとめ	
2. 2. 2 フィラー形状の検討	16
2. 2. 2. 1 はじめに	
2. 2. 2. 2 実験方法	
2. 2. 2. 3 結果および考察	
2. 2. 2. 4 まとめ	
2. 3 量産技術の確立	18

2. 3. 1	新コンポジットレジンの量産実験	18
2. 3. 1. 1	はじめに	
2. 3. 1. 2	実験方法	
2. 3. 1. 3	結果および考察	
2. 3. 1. 4	まとめ	
2. 4	安全性評価	21
2. 4. 1	新コンポジットレジンの安全性評価	21
2. 4. 1. 1	はじめに	
2. 4. 1. 2	実験方法	
2. 4. 1. 3	結果および考察	
2. 4. 1. 4	まとめ	
2. 5	フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明	24
2. 5. 1	プラーク付着試験	24
2. 5. 1. 1	はじめに	
2. 5. 1. 2	実験方法	
2. 5. 1. 3	結果および考察	
2. 5. 1. 4	まとめ	
第3章 全体総括		
3. 1	目標に対しての進捗について	27
3. 2	事業化展開	27

図表一覧

図 1.1.1-1	コンポジットレジン市場の推移	1
図 1.1.2-1	フッ素徐放性を持つ既存製品の耐久性試験結果	2
図 2.1.1.3-1	UHPLC 測定結果	9
図 2.1.2.1-1	コーティングフィラーの製造プロセス	10
図 2.1.2.3-1	各層ごとのフィラー粒度分布	11
図 2.1.2.3-2	コーティング前後のフィラーSEM 画像	11
図 2.1.2.3-3	コーティング有無による曲げ強さの違い	12
図 2.1.2.3-4	フッ化物イオン放出量測定結果	12
図 2.1.2.3-5	耐久性試験結果	13
図 2.1.2.3-6	各層のコーティングフィラーの分散特性	13
図 2.1.2.3-7	各層コーティングフィラーの接触角	13
図 2.1.2.3-8	パルス NMR 粒子界面特性評価装置による結果	14
図 2.2.1.3-1	φ 0.3 mm ビーズによる粗粉碎結果	15
図 2.2.1.3-2	φ 0.1 mm ビーズによる微粉碎結果	15
図 2.2.2.3-1	配合フィラーによる曲げ強さの違い	16
図 2.3.1.2-1	量産実験フロー	19
図 2.3.1.3-1	曲げ試験結果	20
図 2.4.1.3-1	市販および開発コンポジットレジン上の THP.1 細胞の増殖および生存率	22
図 2.4.1.3-2	PHK16 細胞に対するコンポジットレジン溶出液の影響	22
図 2.4.1.3-3	V79 細胞コロニー形成に対するコンポジットレジン溶出液の影響	22
図 2.5.1.3-1	試料に対する <i>S.mutans</i> (標準株) 付着量	25
図 2.5.1.3-2	<i>S.mutans</i> (標準株) の増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響	25
図 2.5.1.3-3	試料に対する <i>S.mutans</i> (臨床分離株) 付着量	25
図 2.5.1.3-4	<i>S.mutans</i> (臨床分離株) の増殖に及ぼす試料の影響	25
図 3.2-1	事業化の予定	27
図 3.2-2	上市後の売上計画	27
表 2.1.2.2-1	フィラーコーティングの評価方法一覧	10
表 2.1.2.3-1	試作品の曲げ強さ結果	12
表 2.1.2.3-2	パルス NMR 粒子界面特性評価装置による結果	14
表 2.2.2.3-1	市販品と試作品の光沢度	17
表 2.3.1.1-1	生産量試算結果	18
表 2.3.1.2-1	試料条件と評価項目	18
表 2.3.1.2-2	量産実験方法と評価項目	18
表 2.3.1.3-1	量産実験の評価結果	19

表 2.3.1.3-2 コーティング量産実験の結果·····	20
--------------------------------	----

第1章 研究開発の概要

1. 1 研究開発の背景・研究目的および目標

1. 1. 1 研究開発の背景・研究目的

近年、歯の治療において天然歯を必要最小限しか削らず、患者負担の小さいMI治療(Minimal Intervention)のニーズが高まっており、その治療はコンポジットレジンという複合プラスチック材料を、削った歯に合わせて、歯科医師が成形し、充填、光照射による硬化をすることで行われる。また、前歯の破折の治療等にも使用され、メタルフリーの審美治療としてそのニーズは年々高まっている。

図1.1.1-1のようにコンポジットレジンの市場に注目すると、右肩上がり成長していることを読み取ることができ、患者ニーズが高いと予測することができる。

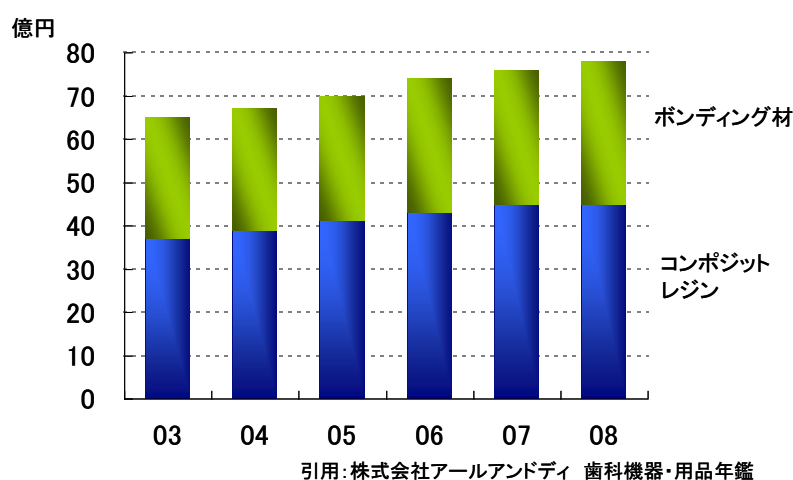


図1.1.1-1 コンポジットレジン市場の推移

コンポジットレジンとは虫歯を削った穴に充填するため、充填後、歯質との界面付近で虫歯になりやすく、虫歯になっても発見し難いので、重度な虫歯になるケースが多い。また、強度が弱いため、臼歯部のかみ合わせの部分には回避される場合が多い。

しかし、口腔内にフッ化物イオンが存在すると歯質の耐酸性が増し、歯質の強化につながる。また、フッ化物イオンがプラークを抑制する報告が学会等でいくつか発表されており、フッ化物イオンを放出する歯科材料のニーズは非常に高い。また、かみ合わせ部分に使用できる高強度、高耐久性で審美性の高いコンポジットレジンのニーズも高い。そのため、コンポジットレジンを高機能化しフッ化物イオンを持続的に放出させる機能と高強度、高耐久性をいずれも付与されることが望まれている。

1. 1. 2 研究開発の目標

フッ素徐放性はフッ素含有フィラーを酸性ポリマーでコーティングさせることにより、長期間フッ化物イオンを放出するという性質である。しかし、フッ素徐放性を付与するために酸性ポリマーでコーティングすると、フィラーが酸性ポリマーによって溶けて、レジンとフィラーの界面で乖離が起き、強度の低下が起きることが考えられる。フッ素徐放性

を持つ既存製品の耐久性試験結果（保管温度 53℃水中下で一定期間浸漬した後の曲げ強さを測定する）を図 1.1.2-1 に示す。

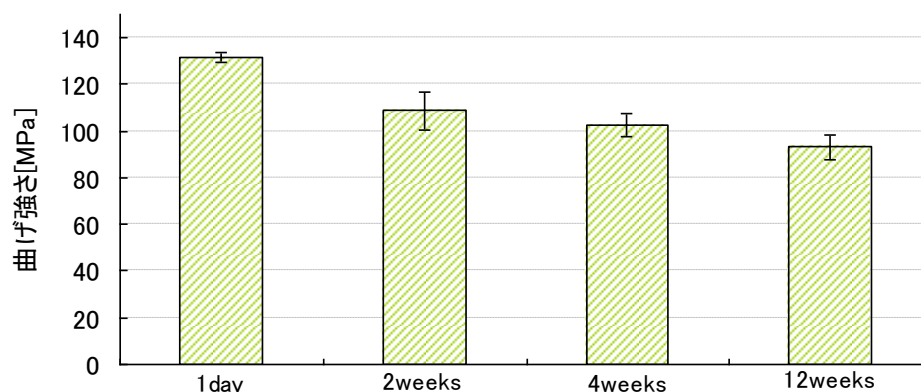


図 1.1.2-1 フッ素徐放性を持つ既存製品の耐久性試験結果

既存製品の中ではこのフッ素徐放性と耐久性／強度を両立する製品が存在しない。そのため、独自技術の3重コーティング法により、高強度、高耐久性、フッ化物イオンの持続的放出を達成する。本研究開発の目的を達成するための主要各プロセスにおける技術的目標値は、以下の通りである。

【1. コーティングについての検討】

【1-1】コーティング材料の選定および合成

【1-2】コーティング方法の検討

・試作品の物性評価

（曲げ強さ 180 MPa，強度低下 20 %以内，フッ化物イオン徐放 2 ヶ月間以上）

・合成品の純度 95 %以上

【2. フィラーについての検討】

【2-1】フィラー粒子径の検討

・操作性と易研磨性を両立するフィラー粒子径の達成（D50 0.2μm）

【2-2】フィラー形状の検討

・試作品の物性評価

（曲げ強さ 180 MPa，強度低下 20 %以内，フッ化物イオン徐放 2 ヶ月間以上）

【3. 量産技術の確立】

・フィラー1 バッチあたり 5～15 kg のプラントの確立；粉砕，乾燥，カップリング，洗浄，篩い分けの各工程

・コーティング材料 1 バッチあたり 500～2000 g のプラントの確立；合成，ろ過，精製の各工程

【4. 安全性評価】

・細胞試験で生体安全性評価（生体的に安全であることを確認する）

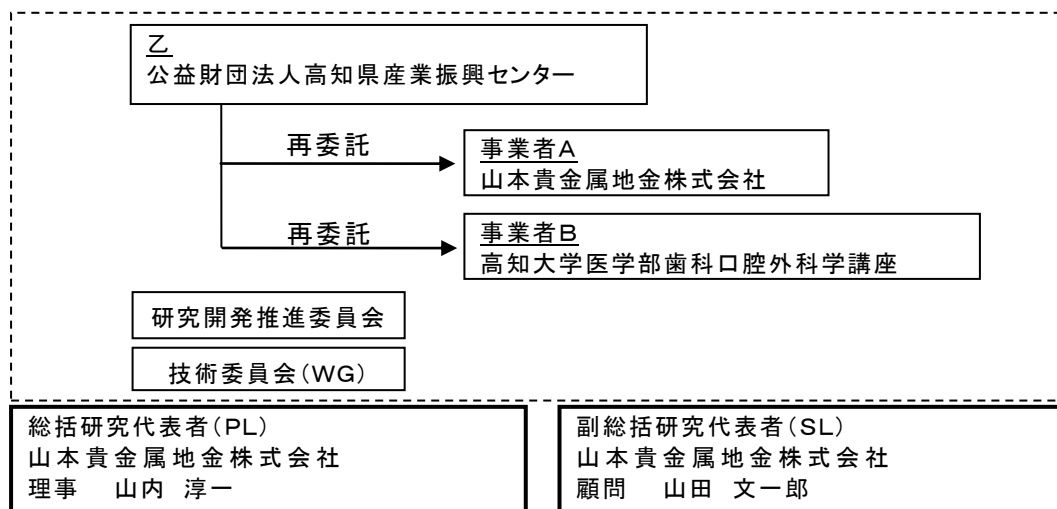
【5. フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明】

・得られた情報を製品開発へフィードバック

1. 2 研究体制

1. 2. 1 研究組織および管理体制

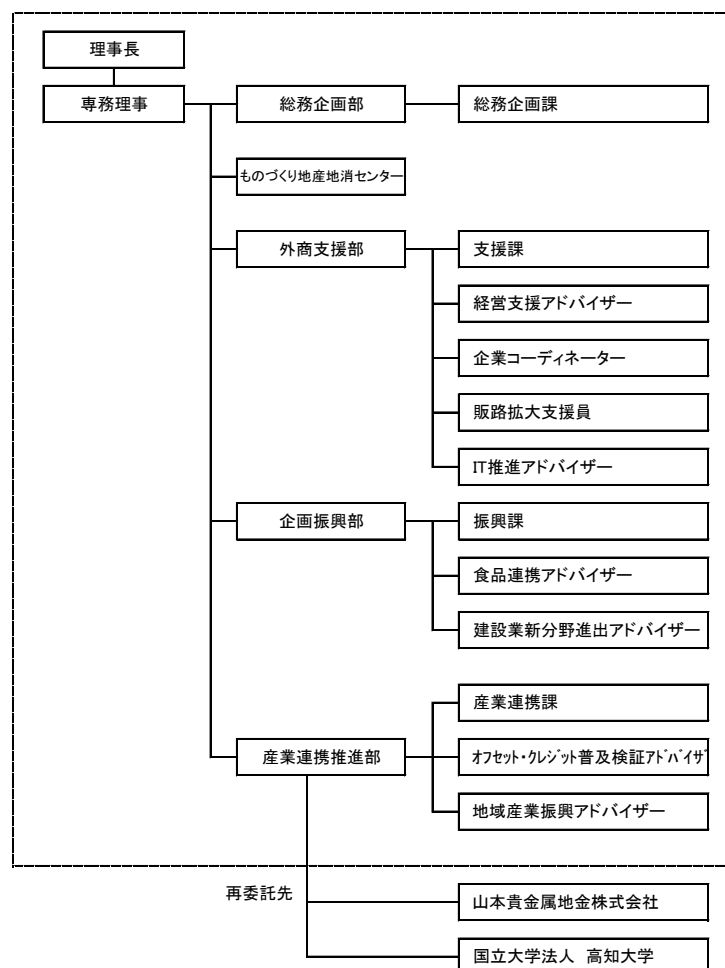
1) 研究組織（全体）



2) 管理体制

① 管理法人

[公益財団法人 高知県産業振興センター]



②再委託先

[山本貴金属地金株式会社]

[高知大学医学部歯科口腔外科学講座]

1. 2. 2 研究員および管理員

【管理法人】

公益財団法人高知県産業振興センター

氏 名	所属・役職	実施内容（番号）
谷脇 明	専務理事兼産業連携推進部 部長	⑥
田村 義之	産業連携推進部産業連携課 課長	⑥
長尾 和香	産業連携推進部産業連携課 主幹	⑥

【再委託先】

山本貴金属地金株式会社

氏 名	所属・役職	実施内容（番号）
山内 淳一	理事	①, ②, ③
山田 文一郎	顧問	①, ②, ③
佐藤 雄司	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	①, ②, ③
井上 裕介	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	①, ②, ③
黒島 寛之	歯科材料開発部	①, ②, ③
熊山 雅登	歯科材料開発部	①, ②, ③
尾藤 俊介	歯科材料開発部	①, ②, ③
大川内 一成	歯科材料開発部	①, ②, ③
浅野 ゆうき	歯科材料開発部	③
坂本 猛	歯科材料開発部 主任研究員	③
松浦 理太郎	生体科学安全研究室 主任研究員	④

高知大学医学部歯科口腔外科学講座

氏 名	所属・役職	実施内容（番号）
山本 哲也	教授	⑤
山田 朋弘	准教授	⑤
笹部 衣里	助教	⑤
北村 直也	助教	⑤

※実施内容

①コーティングについての検討（山本貴金属地金株式会社）

- ①－1 コーティング材料の選定および合成（山本貴金属地金株式会社）
- ①－2 コーティング方法の検討（山本貴金属地金株式会社）

- ②フィラーについての検討（山本貴金属地金株式会社）
 - ②－１ フィラー粒子径の検討（山本貴金属地金株式会社）
 - ②－２ フィラー形状の検討（山本貴金属地金株式会社）
- ③量産技術の確立（山本貴金属地金株式会社）
 - ③－１ 新コンポジットレジン の量産実験（山本貴金属地金株式会社）
- ④安全性評価（山本貴金属地金株式会社）
 - ④－１ 新コンポジットレジン の安全性評価（山本貴金属地金株式会社）
- ⑤フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明（高知大学医学部歯科口腔外科学講座）
 - ⑤－１ プラーク付着試験（高知大学医学部歯科口腔外科学講座）
- ⑥プロジェクトの管理・運営（公益財団法人高知県産業振興センター）

1. 2. 3 経理担当者および業務管理者

（事業管理者）

公益財団法人高知県産業振興センター

（経理担当者） 産業連携推進部産業連携課 主幹 長尾 和香

（業務管理者） 専務理事 兼 産業連携推進部長 谷脇 明

（再委託先）

山本貴金属地金株式会社

（経理担当者） 管理部経理課係長 泉 太郎

（業務管理者） 歯科材料開発部プロジェクトリーダー 佐藤 雄司

高知大学医学部歯科口腔外科学講座

（経理担当者） 医局秘書 津田 千枝

（業務管理者） 教授 山本 哲也

1. 2. 4 研究開発推進委員会

役割	氏 名	所属・役職	備考
委員長	山内 淳一	理事	PL SL
副委員長	山田 文一郎	顧問	
委員	安楽 照男	常務取締役	
委員	佐藤 雄司	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	
委員	井上 裕介	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	
委員	黒島 寛之	歯科材料開発部	
委員	熊山 雅登	歯科材料開発部	
委員	尾藤 俊介	歯科材料開発部	
委員	大川内 一成	歯科材料開発部	
委員	松浦 理太郎	生体科学安全研究室 主任研究員	
委員	山本 哲也	教授	
委員	山田 朋弘	准教授	
委員	笹部 衣里	助教	
委員	北村 直也	助教	

1. 2. 5 技術委員会(WG)

役割	氏 名	所属・役職	備考
委員長	山内 淳一	理事	PL SL
副委員長	山田 文一郎	顧問	
委員	佐藤 雄司	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	
委員	井上 裕介	歯科材料開発部 プロジェクトリーダー	
委員	黒島 寛之	歯科材料開発部	
委員	熊山 雅登	歯科材料開発部	
委員	尾藤 俊介	歯科材料開発部	
委員	大川内 一成	歯科材料開発部	
委員	松浦 理太郎	生体科学安全研究室 主任研究員	
委員	山本 哲也	教授	
委員	山田 朋弘	准教授	
委員	笹部 衣里	助教	

1. 3 成果概要

本研究開発事業により、以下のような成果を得ることができた。

① コーティングについての検討

①-1 コーティング材料の選定および合成

- i) 1層目と3層目には多官能性アルコキシシランと長鎖アルキル基，メタクリレート基をもつ材料が適しており，95 %の純度を得た。
- ii) 2層目にはフッ化物イオンの徐放を促すと考えられるリン酸基とメタクリレート基を持つ材料が適すると考えられ，精製によってリン酸構造体で91 %の純度を得た。

①-2 コーティング方法の検討

- i) 粒度分布測定ではコーティングによって平均粒径の増大が見られたので，コーティングされていることが確認された。
- ii) SEM 画像からはコーティングの成否を確認することができなかった。
- iii) コーティングしたものは有意に強度が向上した．未処理のものは約 50 MPa であるのに対し，コーティングしたものは約 200 MPa であった。
- iv) 試作品は既存製品よりも有意にフッ化物イオンの放出量が高く，かつ 2 ヶ月間放出が持続していた。
- v) 耐久性を評価したところ，3 ヶ月後の強度低下率が 20 %であった．フッ化物イオンを放出する他社品は同試験で強度低下率が 29 %であったため，耐久性の面で良好な結果を得られた。
- vi) 分散性の評価では，1層目と3層目をコーティングしたものは分散性が良く，疎水性の材料でコーティングされていることがわかった。
- vii) 接触角の評価では，疎水性の材料でコーティングしている1層目と3層目のフィラーの接触角が大きく疎水性を示した．そのため，表面は疎水性にコーティングされていると評価できる。
- viii) パルス NMR 粒子界面特性評価により，3層コーティングによってフィラーコーティングされているということが確認された．この方法はフィラーの分散状態が影響したため，1層，2層で予想に反した結果であったが，分散状態を統

一すればフィラーのコーティング状態を検証するのに有用な方法であると考えられる。

②フィラーについての検討

②-1 フィラー粒子径の検討

- i) $\phi 0.3\text{ mm}$ と $\phi 0.1\text{ mm}$ のビーズを用いて粉碎することで、最終的にフィラーを $0.256\text{ }\mu\text{m}$ まですることができた。運転時間を延長させることによりさらに微細化させることができると考えられる。

②-2 フィラー形状の検討

- i) コーティング後のフィラーの熱処理で凝集フィラーを作製することができた。操作性に改善が見られたが、初期強度が約 140 MPa で目標未達成であった。
- ii) 2種のフィラーを配合することで、操作性の向上がみられ、無機焼結フィラーの併用に関しては高強度を示すことが確認された。さらに、研磨による光沢の出やすさが他社品のなかでも良好であり、臨床使用において大きなメリットと考えられる。

③量産技術の確立

③-1 新コンボジットレジンの量産実験

- i) UIC社の分子蒸留装置でコーティング材料の精製を大スケールで実施した。既存のラボ用装置では生産量が 6 g/hour に対し、UIC社のものは生産量 150 g/hour であった。
- ii) コーティング工程の量産実験を実施した。試作品の曲げ強さが 6% 低下したが、これはスケールアップにより分散効率が低下したためだと考えられる。

④安全性評価

④-1 新コンボジットレジンの安全性評価

- i) THP.1細胞に対しては、いずれの試料もコントロールに対して増殖細胞数の低下が認められたが、開発品は市販品Aと同等の増殖細胞数および細胞生存率を示した。これに対し、市販品Bは増殖細胞数および細胞生存率が最も劣っていた。
- ii) PHK16細胞に対しては、開発品と市販品Bはコントロールと同等の吸光度を示したが、市販品A(100%溶液)はコントロールに対して、有意に低い吸光度を示した。
- iii) V79細胞に対しては開発品および市販品Aはいずれの濃度においてもコントロールと同等のコロニー形成率を示した一方で、市販品Bのコロニー形成率は大きく低下した。
- iv) 開発品は、いずれの試験においても上位の結果を示したことから、市販品と同等の生体安全性を有するものと考えられた。

⑤フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明

⑤-1 プラーク付着試験

- i) *S.mutans* (標準株および臨床分離株)の各試料に対する付着量は、市販品B(フッ化物イオン徐放型) > 開発品(フッ化物イオン徐放型) $\geq$ 市販品Aの順であった。

- ii) *S.mutans* の増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響は、フッ化物徐放型である開発品および市販品 B では標準株および臨床分離株いずれの *S.mutans* の増殖もコントロールに比べ有意に低下したが、市販品 A ではコントロールと同程度であった。
- iii) 徐放されたフッ化物イオンは *S.mutans* (標準株および臨床分離株) の付着には影響を及ぼさないものの、増殖を抑制することが明らかとなった。

1. 4 当該研究開発の連絡窓口

公益財団法人高知県産業振興センター 産業連携課 長尾

TEL : 088-845-6600

FAX : 088-846-2556

E-Mail : nagao@joho-kochi.or.jp

第2章 本論

2. 1 コーティングについての検討

コーティングする材料の合成と選定およびコーティング方法の検討を行う。このテーマはフッ素徐放性と耐久性，強度に大きく影響する部分である。

2. 1. 1 コーティング材料の選定および合成

コーティング材料の選定では各層に必要な特性を持つ材料をデザインし，それを合成・精製し，純度 95 %以上を目指す。

2. 1. 1. 1 はじめに

本研究開発により，第1層と第3層には多官能性アルコキシシランと長鎖アルキル基，メタクリレート基すべてを兼ね備えている材料が適しており，第2層には適度な親水性を示すリン酸系の材料が適していることがわかっている。

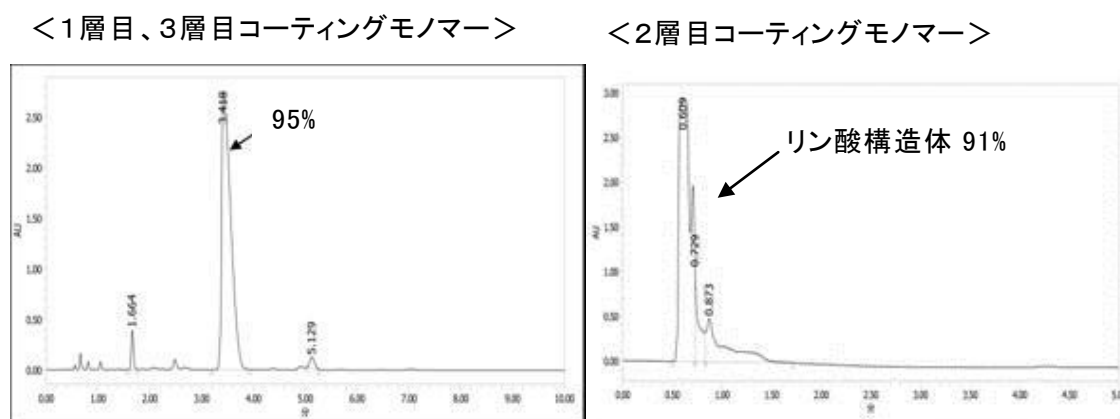
医療機器に使用されるということから，純度 95 %以上を具体的な目標値とする。

2. 1. 1. 2 実験方法

それぞれのコーティングモノマーを合成精製し，純度を評価した。評価は超高速液体クロマトグラフィー（ウォータース社）で行った。

2. 1. 1. 3 結果および考察

図 2.1.1.3-1 に合成精製した各材料の超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）による測定結果を示す。



2. 1. 1. 4 まとめ

1層目と3層目には多官能性アルコキシシランと長鎖アルキル基，メタクリレート基をもつ材料が適しており，95 %の純度を得ることができた。また，2層目にはフッ化物イオンの徐放を促すと考えられるリン酸基とメタクリレート基を持つ材料が適すると考えられ，精製によってリン酸構造体で 91 %の純度を得た。

2. 1. 2 コーティング方法の検討

2. 1. 2. 1 はじめに

コーティングの各工程の最適化と試作品の評価を行う。製造プロセス案は下記の通りである。

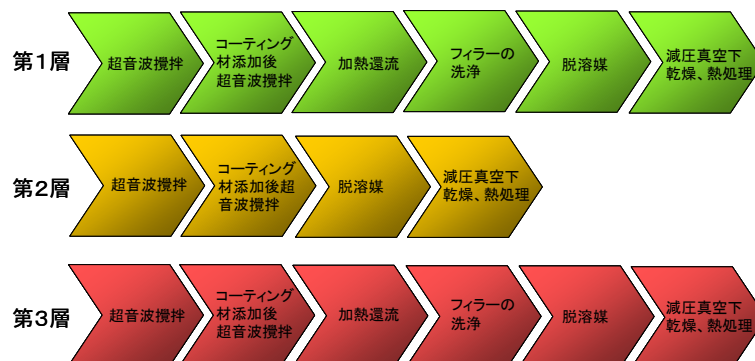


図 2.1.2.1-1 コーティングフィラーの製造プロセス

2. 1. 2. 2 実験方法

表 2.1.2.2-1 にフィラーコーティングの評価方法を示す。

表 2.1.2.2-1 フィラーコーティングの評価方法一覧

評価項目	方法	測定・評価機器
粒度分布	1.5 mL の洗剤を添加し，超音波分散 5 分後に測定．	SALD2200 島津製作所
SEM 観察	電子線：3.0 kV 倍率：50,000 倍	JSM-6701F 日本電子 高知県工業技術センター所有
試作品 曲げ強さ	2×2×25 mm の矩形形状の試験片をバリがないように作製する．一晩水中 37℃ 保管後，曲げ試験を行う．JIS T 6514 を参考にして行う．	EZ-Graph 島津製作所
フッ化物 イオン 測定	直径 15 mm 厚み 0.5 mm の円盤状のペレットを作製し，表面を#1000 および#1500 で研磨する．エアーで研磨粉を除去し，15 mL 蒸留水を入れたサンプル管に保管する．保管は 37 °C で行い，一定期間後に pH メータでフッ化物イオン放出量を測定する．	pH メータ F-55 堀場製作所
耐久性	曲げ強さの試験片を 53℃ 蒸留水中に 3 ヶ月まで保管した後，曲げ試験を行う．	EZ-Graph 島津製作所
分散性	サンプル瓶に各工程のフィラー 0.5 g，トルエン 3mL を入れ，超音波を使用して 3 分間の分散を行う．分散後，静置して一定時間後の分散状態を確認する．	—
接触角	直径 15 mm 厚み 2 mm の治具に各工程のフィラーを詰める．そこにパスツールピペットで蒸留水を 1 滴滴下し，その状態を観察する．	—
パルス NMR 粒子界面 特性	粒子表面に接触する液体分子は自由度がなく制限を受けるが，バルク液中の液体分子は自由に動くことが出来る．その結果，粒子表面に接触する液体分子の NMR 緩和時間はバルク液中の分子に比べて短時間である．この緩和時間の差によって，コーティングの評価を行う．	Acorn area Xigo nanotoolS 社

2. 1. 2. 3 結果および考察

< 粒度分布 >

図 2.1.2.3-1 に作製した各工程のフィラーの粒度分布を示す. コーティングごとの粒度分布変遷は 50 %D で未処理が 1.981 μm で第 1 層コーティング後が 2.003 μm , 第 2 層コーティングが 2.059 μm , 第 3 層コーティング後が 2.072 μm となり, コーティングごとに粒子が大きくなっているとわかる. そのため, コーティング自体はできていると考察できる.

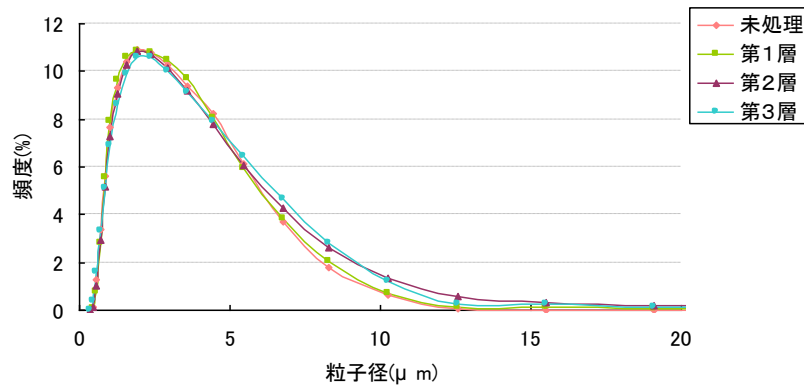
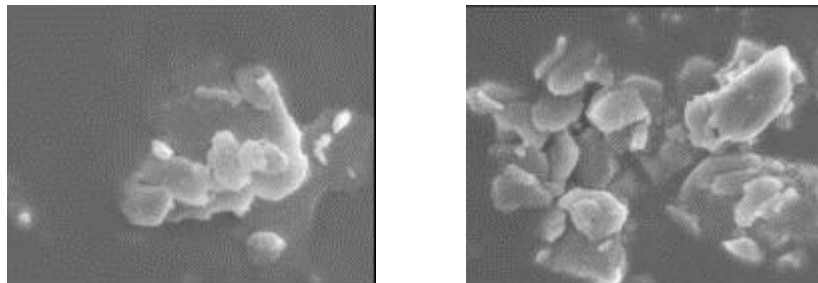


図 2.1.2.3-1 各層ごとのフィラー粒度分布

< SEM 観察 >

コーティング前のフィラーと 3 層コーティング後のフィラーの SEM 像を図 2.1.2.3-2 に示す.



コーティング前 コーティング後
図 2.1.2.3-2 コーティング前後のフィラーSEM 画像

SEM 画像からはコーティングの成否を解析することが不可能であった.

< 曲げ強さ >

コーティングしたフィラーを用いて試作品を作製し, 曲げ試験を実施した. 曲げ強さの結果を表 2.1.2.3-1 および図 2.1.2.3-3 に示す. フィラー粒子径は 2 μm で大きなものを使用しているが, コーティング有り無しで曲げ強度が 4 倍ほど異なり, コーティング自体は成功していると考えられる. また, 臨床使用に耐えうる強度を実現するにはコーティングは必須であると考察できる.

表 2.1.2.3-1 試作品の曲げ強さ結果

コーティング	フィラー粒子径	曲げ強度[MPa]	標準偏差
有	2 μ m	203.3 目標達成	3.7
無	2 μ m	49.6	3.1

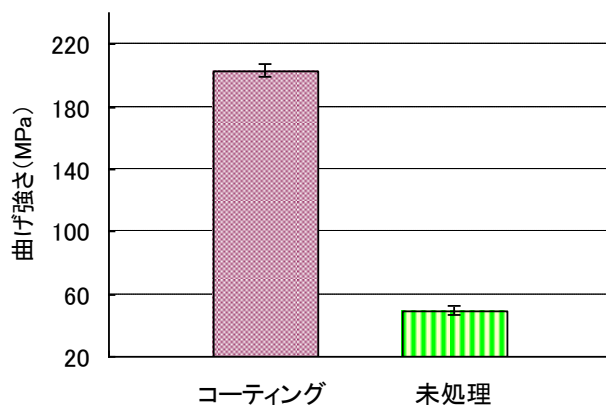


図 2.1.2.3-3 コーティング有無による曲げ強さに違い

<フッ化物イオン測定>

フッ化物イオンの測定結果を図 2.1.2.3-4 に示す. 他社品と比べて有意にフッ化物イオンの放出量が多く, かつ持続した.

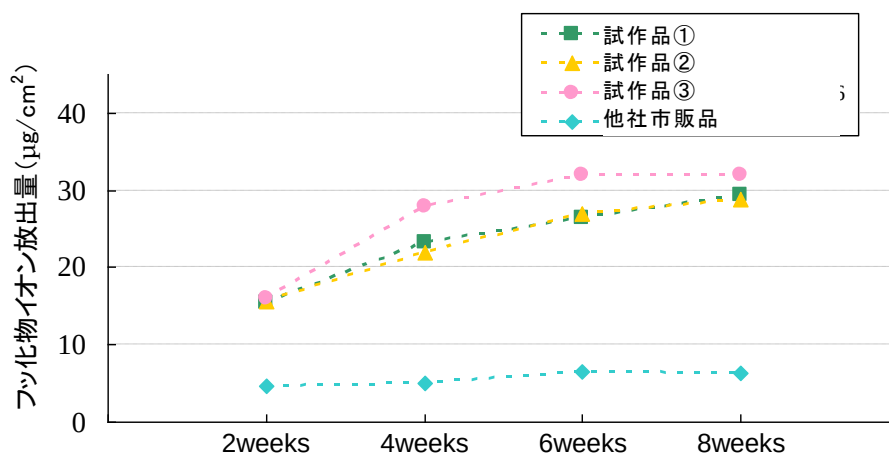


図 2.1.2.3-4 フッ化物イオン放出量測定結果

<耐久性>

耐久性試験の結果を図 2.1.2.3-5 に示す. 試作品は 3 種類作製し, 耐久性を評価した. 試作品②は 3 ヶ月後の曲げ強さが初期の値よりも 20 %低下にとどまり目標を達成した.

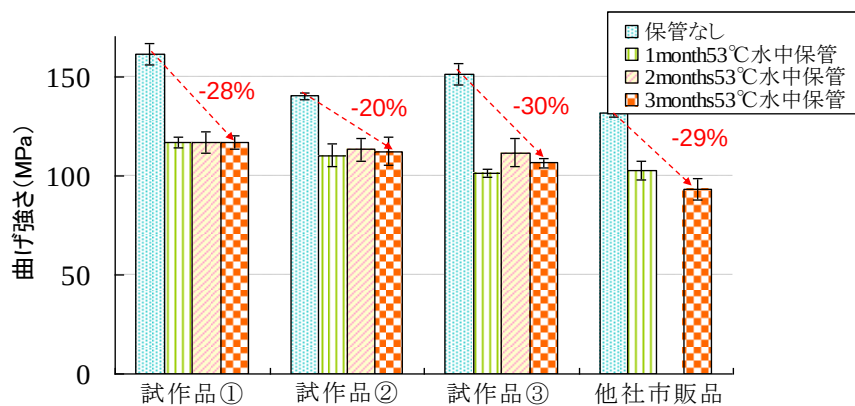


図 2.1.2.3-5 耐久性試験結果

<分散性>

分散性については図 2.1.2.3-6 に示すように、第 1 層と第 3 層のフィラーは分散後、静置してもフィラーが下部に貯まることはなかった。第 2 層のコーティングポリマーは適度な親水性を持つため少量沈殿した。各コーティング材料の特性が分散性に反映されており、コーティングが成功しているということが確認された。

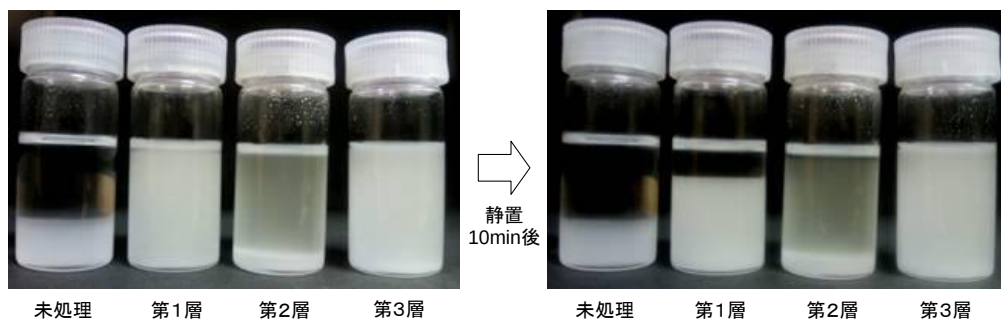


図 2.1.2.3-6 各層のコーティングフィラーの分散特性

<接触角>

蒸留水を滴下した状態を図 2.1.2.3-7 に示す。第 1 層と第 3 層のフィラーは蒸留水が浸透することなく、表面に球の状態で維持された。接触角は第 3 層のほうが若干大きく、より疎水性が高いと考えられる。

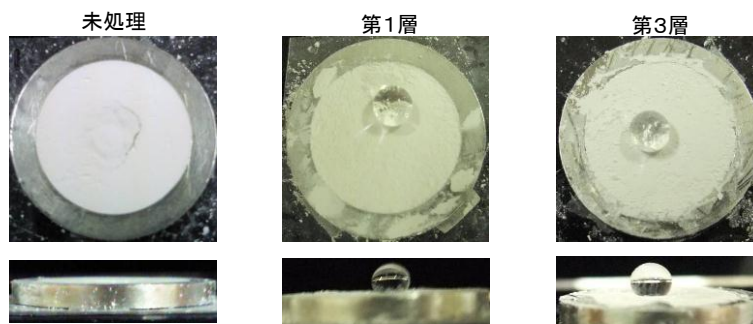


図 2.1.2.3-7 各層コーティングフィラーの接触角

＜パルス NMR 粒子界面特性＞

3 層目のコーティングまでおこなって得られたフィラーについてパルス NMR 粒子界面特性評価装置（Acorn area , Xigo nanotoolS 社）でコーティング状態を確認した．結果を表 2.1.2.3-2 および図 2.1.2.3-8 に示す．

表 2.1.2.3-2 パルス NMR 粒子界面特性評価装置による結果

試料	calSA (m ²)	Rsp (-)	Slope by total SA (-)
未処理フィラー	0.38	0.77	2.03
1 層コーティング	0.38	0.78	2.06
2 層コーティング	0.38	0.58	1.52
3 層コーティング	0.38	0.86	2.26

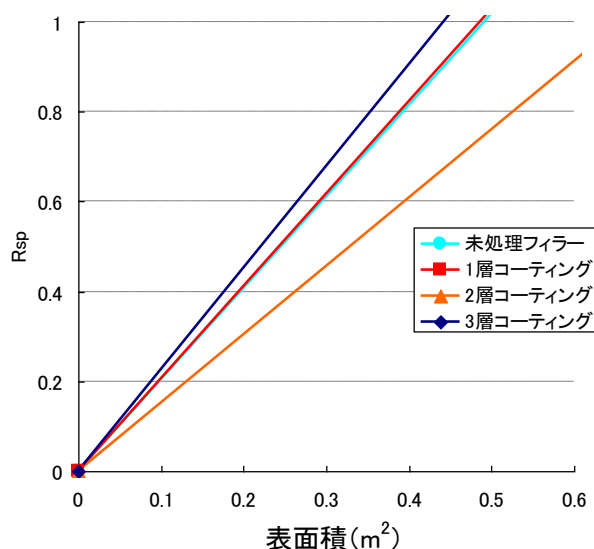


図 2.1.2.3-8 パルス NMR 粒子界面特性評価装置による結果

Rsp は NMR 緩和時間の逆数から算出している．3 層コーティングによって緩和時間が短くなっていることがわかる．緩和時間が短くなっているのは粒子表面に接触する液体分子が制限を受けていることであり，3 層コーティングによりフィラーコーティングがされているということが確認された．しかし，1 層コーティングでは未処理と相違が少なく，2 層コーティングでは逆に緩和時間が長くなっていて予想に反している．これはフィラーの分散状態がそれぞれの処理ごとに異なっているためだと考えられる．

2. 1. 2. 4 まとめ

1 バッチ当りの 50 ～ 500 g のラボスケールにおけるコーティング方法の最適な条件の検討を実施し，多方面から評価することにより，コーティングは成功していると考えられる．

2. 2 フィラーについての検討

フィラーは一般にレジン内に 65 ~ 85 wt% 含まれ、曲げ強さなどの性能や臨床時の操作性に大きく影響する。本研究開発で使用するフィラーの粒子径は 3 ~ 5 μm と大きく、そのまま使用することができない。そのため、上記の性能を満足するフィラー粒子径と形状を検討する。

2. 2. 1 フィラー粒子径の検討

2. 2. 1. 1 はじめに

フィラーを市販品レベルに微小化させる必要があるため、ビーズミルによる微粉砕をおこなった。

2. 2. 1. 2 実験方法

$\phi 0.3\text{ mm}$ と $\phi 0.1\text{ mm}$ のビーズを用いて微粉砕を検討した。微小ビーズのほうが、単位体積当たりのビーズが増えて接触点が多くなるのでより微細化できる。

2. 2. 1. 3 結果および考察

$\phi 0.3\text{ mm}$ ビーズで粗粉砕した結果を図 2.2.1.3-1 に示す。300 分の粉砕時間で 1 μm 以下まで粉砕することができ、さらに再現性も良好であった。

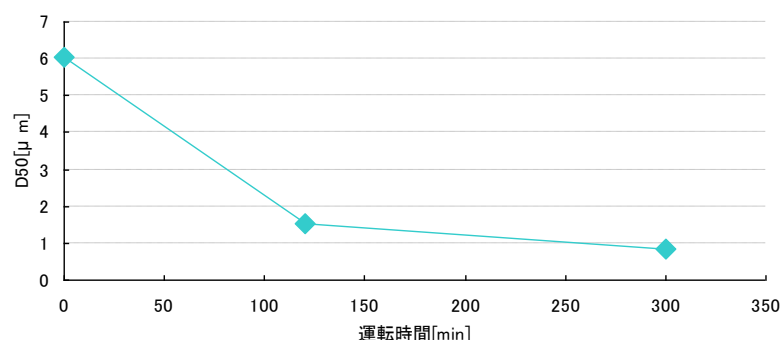


図 2.2.1.3-1 $\phi 0.3\text{ mm}$ ビーズによる粗粉砕結果

その後、 $\phi 0.1\text{ mm}$ ビーズで微粉砕した結果を図 2.2.1.3-2 に示す。微粉砕時間 950 分で粒子径 0.256 μm まで到達した。

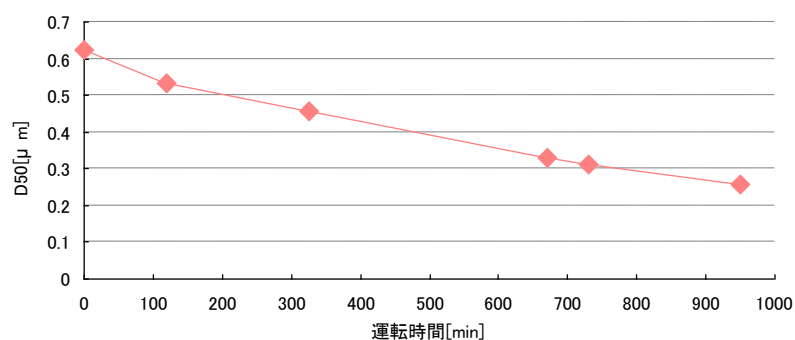


図 2.2.1.3-2 $\phi 0.1\text{ mm}$ ビーズによる微粉砕結果

2. 2. 1. 4 まとめ

本年度はφ0.3 mm ビーズで粗粉碎したフィラーをφ0.1 mm ビーズを用いて微粉碎することを検討した結果、最終的に 0.256 μm までフィラーを微粉碎することができた。運転時間を延長させることによりさらに微細化させることができ、目標の 0.2 μm も到達可能であると考えられる。

2. 2. 2 フィラー形状の検討

2. 2. 2. 1 はじめに

微小なフィラーは研磨性・光沢性が高いが、製品表面がべたつき操作性が悪い。一方、大粒子フィラーはべたつきが少なく操作性が良いが、研磨性が悪い。そのため、3層コーティングした微小なフィラーに大粒子を配合することで操作性向上を目指す。シリカ-アルミナ-ジルコニア系のナノフィラーを焼結させた「無機焼結フィラー」や微粉碎したフッ素含有フィラーをポリマーで複合化させて作製した「有機複合フィラー（OCF）」を配合することで、強度と操作性を両立させることを検討した。

2. 2. 2. 2 実験方法

3層コーティングした微小なフィラーと無機焼結フィラーを1:1（重量比）で混合した充填材を用いて作製した試作品と無機焼結フィラーの代わりに OCF を配合した試作品をそれぞれ操作性と曲げ強さの評価をおこなった。また、評価が高いものに関しては研磨による光沢の出やすさを評価した。その評価はφ15 mm×0.8 mm のペレットを#1500 の耐水ペーパーで研磨後、各社コンポジット用シリコンポイント（GC 社：ダイヤシャイン、松風社：ポリッシャーPS）で2分間研磨し、光沢計（日本電色工業製、VG-2000）を用いて光沢度(60°)を測定した。

2. 2. 2. 3 結果および考察

図 2.2.2.3-1 に配合フィラーによる曲げ強さの違いを示す。

3層コーティングした微小なフィラーに「無機焼結フィラー」か「有機複合フィラー（OCF）」を配合することで操作性が向上することを確認した。しかし、その強度は無機焼結フィラーを配合したもののほうが有意に高く、目標値である 180 MPa を達成した。

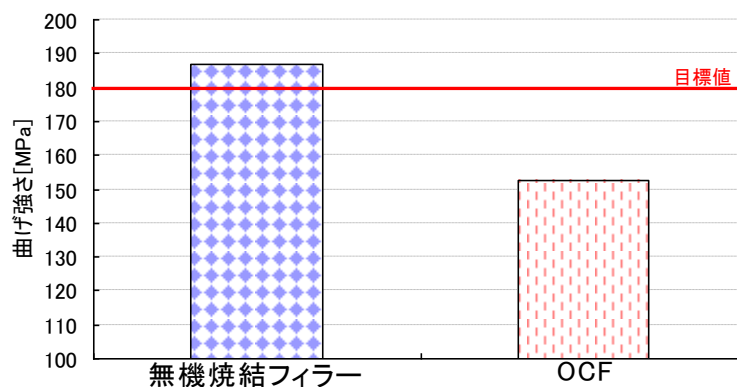


図 2.2.2.3-1 配合フィラーによる曲げ強さの違い

また，無機焼結フィラーを配合した試作品について研磨による光沢の出やすさを評価した結果を表 2.2.2.3-1 に示す．他社市販品と比較した結果，試作品は光沢度が高かった．

表 2.2.2.3-1 市販品と試作品の光沢度

松風シリコンポイント ポリッシャーPS 使用		GC シリコンポイント ダイヤシャイン使用	
製品名	光沢度(%)	製品名	光沢度(%)
試作品	63.5	試作品	70.5
市販品 A	57.8	市販品 C	69.3
市販品 B	48.2	市販品 A	67.7
市販品 C	45.4	市販品 E	67.6
市販品 D	43.9	市販品 B	59.5
市販品 E	40.0	市販品 D	59.0
市販品 F	36.1	市販品 G	52.5
市販品 G	35.9	市販品 H	49.3
市販品 H	30.0	市販品 F	42.7

2. 2. 2. 4 まとめ

3 層コーティング微小フィラーのみを使用して試作品を作製してもべたつきが強く，臨床での使用は困難であると考えられる．2 種のフィラーを配合することで，操作性の向上がみられ，無機焼結フィラーの併用に関しては高強度を示すことが確認された．さらに，研磨による光沢の出やすさが他社品のなかでも良好であり，臨床使用において大きなメリットと考えられる．

2. 3 量産技術の確立

事業化プロセスにおいて量産がいちばんの障壁となりうる。早期の事業化を達成するために、量産技術の確立を行わなければならない。

2. 3. 1 新コンポジットレジン の 量産実験

2. 3. 1. 1 はじめに

事業化を想定して国内シェア 15 %を獲得した場合の生産量を試算した。その結果を表 2.3.1.2-1 に示す。それによるとコーティングしたフィラーがトータル月間 100 kg ほど必要で、コーティングモノマーは月間約 22 kg 必要であることがわかった。

表 2.3.1.1-1 生産量試算結果

コンポジットレジン国内市場	46 億円
シェア目標	15 %
卸価格	1,700 円/本
内容量	4.0 g
フィラー充填率	75 wt%
フィラー必要量/月	約 100 kg
コーティングモノマー必要量/月	約 22 kg

導入した量産用設備を使用して量産実験を実施する。

2. 3. 1. 2 実験方法

分子蒸留装置による量産実験は試料を 1, 3 層目のコーティングモノマーを約 60 %, シリコンオイル約 40 %として実施した。また、精製したものを用いて試作品を作製し、物性を測定して評価した。試料条件と評価項目を表 2.3.1.2-1 に示す。

表 2.3.1.2-1 試料条件と評価項目

試料	モノマー：Bis-GMA：3G = 60：40, CQ 1.0 wt%, DMABE 0.5 wt%			
	フィラー：G018-090 (SCHOTT 社製) 粒径：2 μm			
	コーティング濃度：3 wt%			
評価項目	充填率 (wt%)	曲げ強さ (MPa)	弾性率 (MPa)	稠度 (%)

また、1 層目のコーティング工程において仕込み量 1,200 g で量産実験を実施した。実験方法と評価項目を表 2.3.1.2-2 に示す。量産実験フロー図を図 2.3.1.2-1 に示す。

表 2.3.1.2-2 量産実験方法と評価項目

原料フィラー	Lot No.01101218 D50% 0.377 μm
仕込み量	1,200 g
1 層目コーティング濃度	15 wt%
評価項目	曲げ強さ, 透過率, 収率

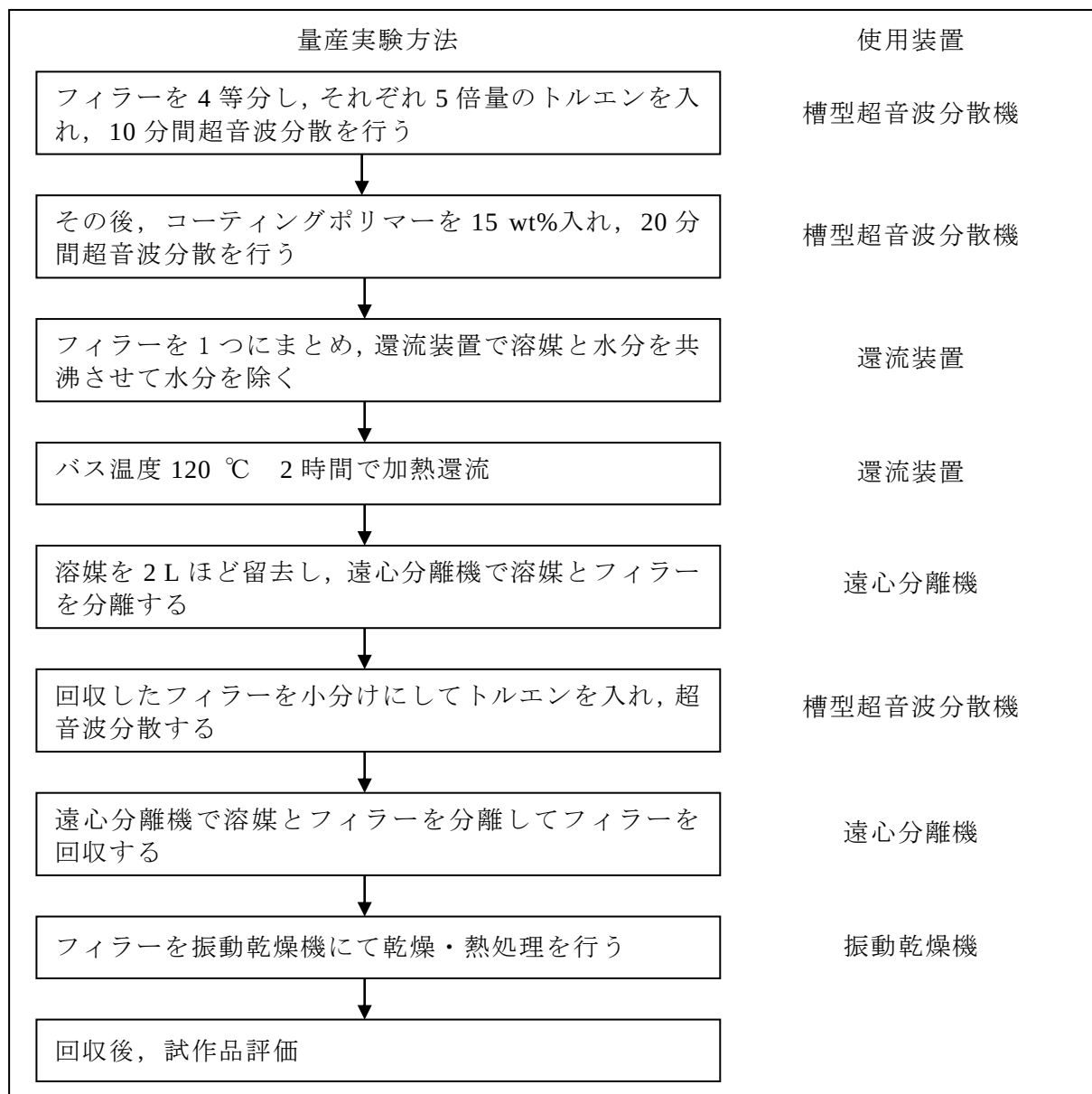


図 2.3.1.2-1 量産実験フロー

2. 3. 1. 3 結果および考察

1, 3 層目のコーティングモノマーの量産実験の結果を表 2.3.1.3-1, および図 2.3.1.3-1 に示す.

表 2.3.1.3-1 量産実験の評価結果

評価項目	ラボスケール	量産実験
処理量 (g/hour)	6	150～200
充填率 (wt%)	86.2	86.2
曲げ強さ (MPa) (S.D.)	161.8 (5.2)	161.6 (6.2)
弾性率 (MPa) (S.D.)	17066 (440.6)	17041 (602.9)
破断エネルギー (N.mm) (S.D.)	8.2 (0.6)	8.0 (0.8)
稠度(%)	145.9	158.5

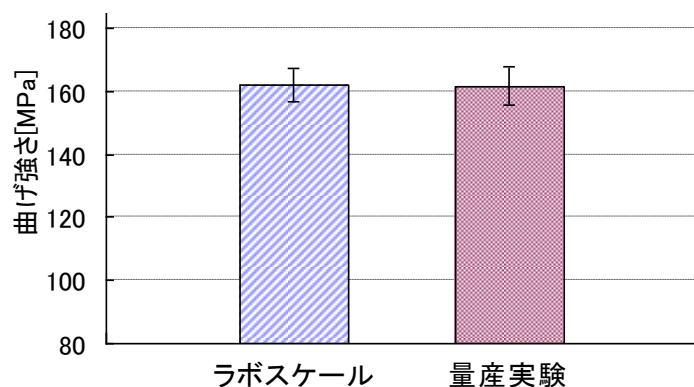


図 2.3.1.3-1 曲げ試験結果

この結果から、量産実験で精製したものはラボスケールで精製したものと比較して、コーティング材としての性能に変化は無かった。このことから量産しても十分に精製できていることが確認された。

また、ラボスケールでコーティングをおこなったものをコントロールとして量産実験したものを評価した。その結果を表 2.3.1.3-2 に示す。

表 2.3.1.3-2 コーティング量産実験の結果

	ラボスケール	量産実験
曲げ強さ	190.2MPa	178.8MPa
収率	80%以上	66.7%

以上のように、量産実験でスケール向上させた試作品はラボスケールのものと比べて 6 %曲げ強さが低下した。スケールアップによってコーティング時のフィラー分散効率の低下によるものと考えられる。また、収率も 66.7 %となり、仕込み量 1,200 g に対し、収量は約 800 g であった。

2. 3. 1. 4 まとめ

事業化を想定して国内シェア 15 %を獲得した場合の生産量を試算した。

UIC 社の分子蒸留装置でコーティング材料の精製を大スケールで実施した。既存のラボ用装置では生産量が 6 g/hour に対し、UIC 社のものは生産量 150 ~ 200 g/hour であった。量産実験のものはラボスケールのものと性能は変わらなかったため、コーティングモノマーのスケールアップは成功したといえる。

また、コーティング工程の量産実験を実施した。試作品の曲げ強さが 6 %低下したが、これはスケールアップにより分散効率が低下したためと考えられ、今後は槽型による超音波分散ではなく、スラリー内に直接超音波をあてて分散させる方法などを検討し分散効率を向上させることで改善を図る。

2. 4 安全性評価

コンポジットレジン[®]は薬事法で管理医療機器クラス2に該当する材料であるため、生体安全性を確認しなければならない。当社は歯科用貴金属合金等の生体安全性を確認するために生体安全科学研究室を設立し、高知大医学部と共同で材料の生体安全性についての研究を日々行っている。本研究開発における試作品についても当社で実施可能な安全性試験を行って評価する。

2. 4. 1 新コンポジットレジンの安全性評価

2. 4. 1. 1 はじめに

本研究開発では口腔内を免疫系、粘膜上皮、結合組織に大別し、おののを模擬する細胞を用いて生物学的安全性を評価する。試験項目としては THP.1 細胞（免疫系）トリパンプルー色素排除試験、PHK16 細胞（粘膜上皮）WST-8 試験、V79 細胞（結合組織）コロニー形成試験を実施する。

2. 4. 1. 2 実験方法

コンポジットレジン試料として市販品 A、市販品 B（フッ化物イオン徐放型）、および開発品（フッ化物イオン徐放型）を各試料 $\phi 15\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ に成形し、鏡面まで研磨したものを試験に供した。

THP.1 細胞トリパンプルー色素排除試験は、試験片を 24 穴培養プレート設置し、THP.1 細胞を播種し、炭酸ガスインキュベーター（5 % CO_2 , 37 °C）で 72 時間培養する。細胞を 0.3 %トリパンプルー（TB）溶液と等量混合後、血球計算盤上で細胞数をカウントする。

PHK16 細胞 WST-8 試験は、試験片に対し細胞培養液を添加し、炭酸ガスインキュベーター（5 % CO_2 , 37 °C）で 3 日間溶出させる。この溶液を 0.22 μm のフィルターでろ過したものを 100 %溶液とし、100, 50, 25, 12.5, 6.25 %溶液を試験液とする。96 穴培養プレートに PHK-16 細胞を播種し、炭酸ガスインキュベーター内で前培養後、試験液にて培地交換を行い 48 時間培養する。WST-8 試薬を添加し、ホルマザンの生成に基づく 450 nm における吸光度を測定する。

V79 細胞コロニー形成試験は、試験片に対し細胞培養液を添加し、炭酸ガスインキュベーター（5 % CO_2 , 37 °C）で 3 日間溶出させる。この溶液を 0.22 μm のフィルターでろ過したものを 100 %溶液とし、100, 50, 25, 12.5, 6.25 %溶液を試験液とする。24 穴培養プレートに V79 細胞を播種し、炭酸ガスインキュベーター内で前培養後、試験液にて培地交換を行い 96 時間培養する。形成される細胞コロニーをトリパンプルーで染色し、50 細胞以上からなるコロニーを 1 コロニーとし、その数をカウントする。

2. 4. 1. 3 結果および考察

<THP.1 細胞トリパンブルー色素排除試験>

市販品 A および開発品上の細胞増殖はコントロール比で 69.5 および 72.3 %であった。また、両試料の細胞生存率は共に 95 %以上でありコントロールと同等であった。その一方、市販品 B 上の細胞増殖はコントロール比 6.1 %と非常に低い結果を示した。また、その細胞生存率は 6.7 %であった (図 2.4.1.3-1)。

<PHK16 細胞 WST-8 試験>

開発品および市販品 B は、いずれの濃度においてもコントロールに対する有意な低下は認められなかった。一方、市販品 A は 100 %溶液のみ、コントロールに対する有意な低下が認められた (* $p < 0.05$) (図 2.4.1.3-2)。

<V79 細胞コロニー形成試験>

試験液の代わりに細胞培養液を用いた際のコロニー形成数をコントロールとし、コントロールに対して、各試験液のコロニー形成数を相対的に評価した。開発品および市販品 A におけるコロニー形成は、いずれの濃度においてもコントロールに対して有意差は認められなかった。一方、市販品 B は試験液の濃度の増加に伴ってコロニー形成率の低下が認められ、コントロールに対して 100 %および 50 %溶液に有意な低下が認められた (* $p < 0.05$) (図 2.4.1.3-3)。

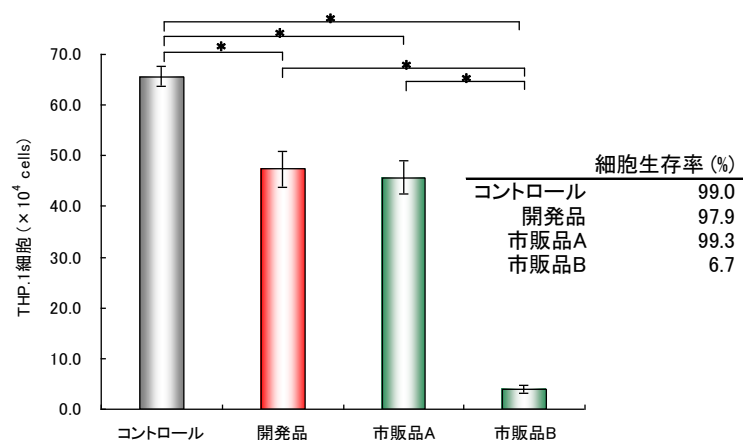


図 2.4.1.3-1 市販および開発コンポジット
レジン上の THP.1 細胞の増殖および生存率

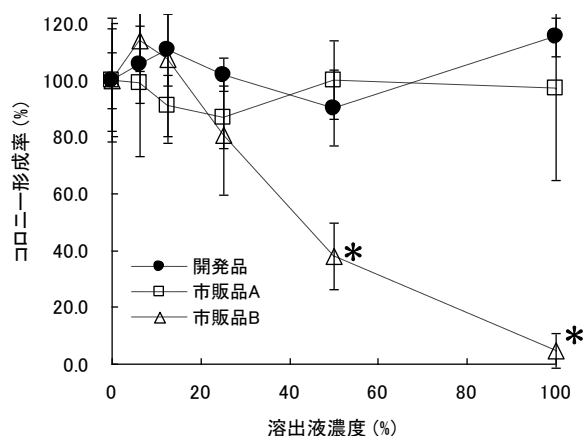
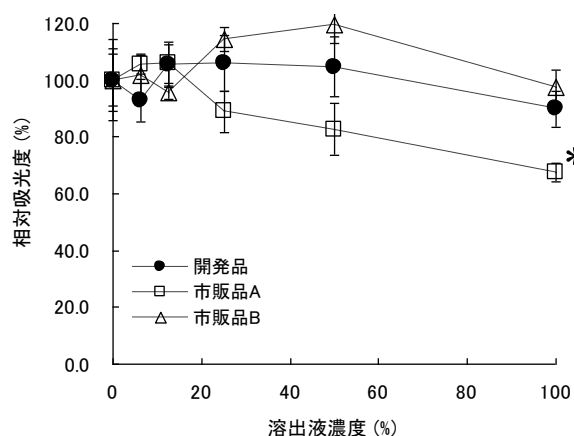


図 2.4.1.3-2 PHK16 細胞に対する
コンポジットレジン溶出液の影響

図 2.4.1.3-3 V79 細胞コロニー形成に対する
コンポジットレジン溶出液の影響

2. 4. 1. 4 まとめ

開発品の THP.1 細胞, PHK16 細胞および V79 細胞に対する影響を評価し, 市販のコンポジットレジン (市販品 A および B) と比較した. THP.1 細胞に対しては, いずれの試料もコントロールに対して増殖細胞数の低下が認められたが, 開発品は市販品 A と同等の増殖細胞数および細胞生存率を示した. これに対し, 市販品 B は増殖細胞数および細胞生存率が最も劣っていた.

PHK16 細胞に対しては, 開発品と市販品 B はコントロールと同等の吸光度を示したが, 市販品 A (100%溶液) はコントロールに対して有意に低い吸光度を示した.

V79 細胞に対しては開発品および市販品 A はいずれの濃度においてもコントロールと同等のコロニー形成率を示した一方で, 市販品 B のコロニー形成率は大きく低下した.

開発品は, いずれの試験においても上位の結果を示したことから, 市販品と同等の生体安全性を有するものと考えられた.

2. 5 フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明

本研究開発ではフィラーコーティング技術によりコンポジットレジンを高機能化して、フッ化物イオンを持続的に放出させる機能を付与する。フッ化物イオンはプラーク形成・付着を抑制するという報告が学会等で数例発表されており、フッ化物イオンを放出する歯科材料のニーズは非常に高い。しかし、フッ化物イオンの抗プラーク性については十分に明らかにされているとは言えない。本研究開発でプラーク付着試験を実施し、得られた情報を開発品へフィードバックすることを目的とする。

2. 5. 1 プラーク付着試験

2. 5. 1. 1 はじめに

歯科材料に付着した *Streptococcus mutans* (*S.mutans*) などのプラーク菌は、ショ糖(スクロース)を資化するとともに、口腔内に存在する様々な成分を取り込んでプラークを形成する。近年、フッ化物イオン利用した抗プラーク性の付与が大きな注目を集めており、本研究では、開発品を含むコンポジットレジン試料のプラーク付着性について評価を行うことを目的とした。

2. 5. 1. 2 実験方法

試料として、市販品 A、市販品 B (フッ化物イオン徐放型)、および開発品 (フッ化物イオン徐放型) を用いた。各試料は $\phi 12\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ に成形し、鏡面まで研磨したものを試験に供した。

独立行政法人 理化学研究所 バイオリソースセンターより入手した *S.mutans* (標準株) を 590 nm における吸光度が 0.3 となるよう 5 %スクロース添加 BHI 液体培地にて調製した (*S.mutans* 浮遊液)。 *S.mutans* 浮遊液 3 mL にコンポジットレジン試料を浸漬し、96 時間好気培養した。試料を回収し、付着菌を 0.1 N NaOH 溶液中で溶出させ、590 nm における吸光度を測定した。

また、試料回収後の *S.mutans* 浮遊液を遠心分離 (15,000 rpm, 15 分) し、上清を除いた後に、0.1 N NaOH 溶液によって沈殿物を溶解後 590 nm における吸光度を測定し、*S.mutans* の増殖量とした。同様の検証を臨床分離株を用いて行った。

2. 5. 1. 3 結果および考察

S.mutans (標準株) の各試料に対する付着量は、市販品 B (フッ化物イオン徐放型) > 開発品 (フッ化物イオン徐放型) $\geq$ 市販品 A の順であった。フッ化物イオン徐放型の市販品 B への *S.mutans* 付着量が最も高い値を示し、開発品および市販品 A への付着量は市販品 B のものに比べ有意に低い値を示した (* $p < 0.05$)。したがって、*S.mutans* (標準株) 付着に対してフッ化物イオンの徐放は影響しないものと考えられた (図 2.5.1.3-1)。

S.mutans (標準株) 増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響を検証したところ、開発品および市販品 B における *S.mutans* の増殖はコントロールと比較して有

意に低い値を示した (* $p<0.05$). 開発品および市販品 B は共にフッ化物イオン徐放型であることにより, 試料より徐放されたフッ化物イオンが *S.mutans* の増殖を抑制したものと考えられた (図 2.5.1.3-2).

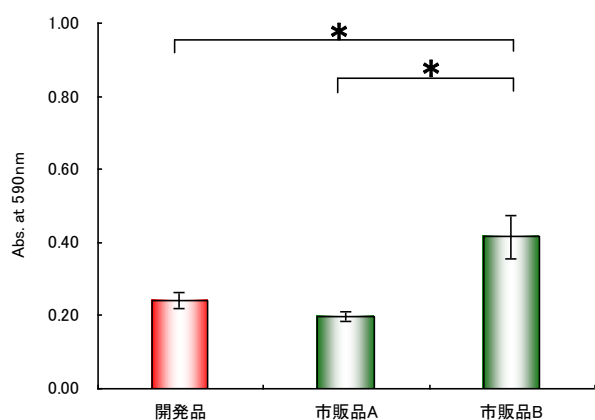


図 2.5.1.3-1 試料に対する *S.mutans* (標準株) 付着量

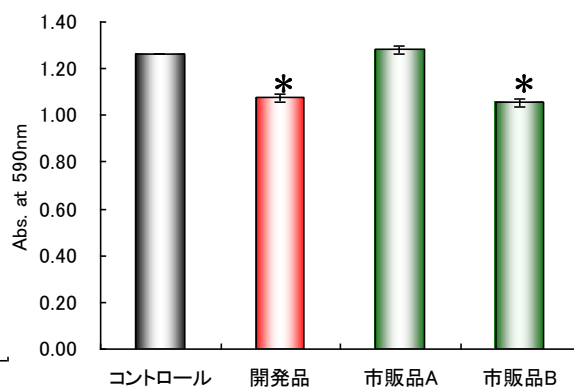


図 2.5.1.3-2 *S.mutans* (標準株) の増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響

S.mutans (臨床分離株) の付着量は, 市販品 B (フッ化物イオン徐放型) $\geq$ 開発品 (フッ化物イオン徐放型) $\geq$ 市販品 A の順であったが, いずれの試料間においても有意差は認められず, フッ化物イオン徐放の影響は認められなかった (図 2.5.1.3-3).

S.mutans (臨床分離株) の増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響を検証したところ, 標準株と同様にフッ化物イオン徐放型の開発品および市販品 B においてコントロールに比べ有意な低下が認められた (* $p<0.05$) (図 2.5.1.3-4).

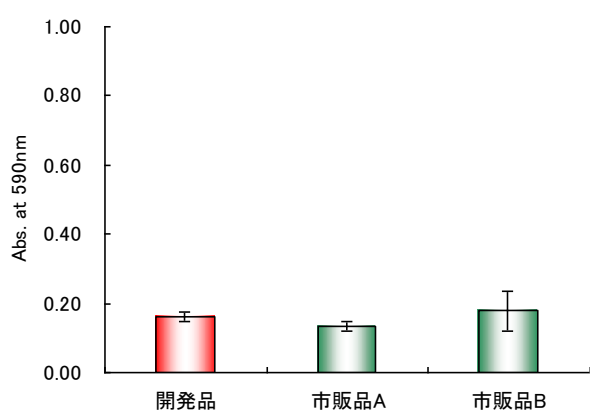


図 2.5.1.3-3 試料に対する *S.mutans* (臨床分離株) 付着量

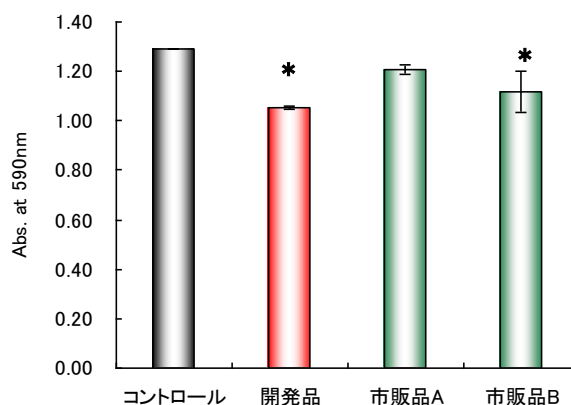


図 2.5.1.3-4 *S.mutans* (臨床分離株) の増殖に及ぼす試料の影響

2. 5. 1. 4 まとめ

S.mutans (標準株および臨床分離株) の各試料に対する付着量は, 市販品 B (フッ化物イオン徐放型) $>$ 開発品 (フッ化物イオン徐放型) $\geq$ 市販品 A の順であった. 一方, *S.mutans* の増殖に及ぼすコンポジットレジン試料の影響はフッ化物徐放型で

ある開発品および市販品 B では標準株および臨床分離株いずれの *S.mutans* の増殖もコントロールに比べ有意に低下したが, 市販品 A ではコントロールと同程度であった。

以上の結果から, 徐放されたフッ化物イオンは *S.mutans* (標準株および臨床分離株) の付着には影響を及ぼさないものの, 増殖を抑制することが明らかとなった。

第3章 全体総括

3.1 目標に対しての進捗について

大項目	小項目	目標	進捗	進捗度の理由と今後の課題
コーティングについての検討	コーティング材料の選定および合成	合成品の純度 95 %以上	90 %	2層目のコーティングモノマーが純度 91 %であった。洗浄工程を重ねれば達成可能だと考えられる。
	コーティング方法の検討	試作品の物性評価(曲げ強さ 180 MPa, 強度低下 20 %以内, フッ化物イオン徐放 2 ヶ月間以上)	100 %	試作品は目標を達成した。
フィラーについての検討	フィラー粒子径の検討	操作性と易研磨性を両立するフィラー粒子径の達成 (D50 0.2 μm)	90 %	0.2 μm は達成していないが、処理時間を延長すれば目標達成可能だと思われる。
	フィラー形状の検討	試作品の物性評価(曲げ強さ 180 MPa, 強度低下 20 %以内, フッ化物イオン徐放 2 ヶ月間以上)	100 %	試作品は目標を達成した。
量産技術の確立		・フィラー1 バッチあたり 5～15 kg のプラントの確立；粉碎，乾燥，カップリング，洗浄，篩い分けの各工程 ・コーティング材料 1 バッチあたり 500～2000 g のプラントの確立；合成，ろ過，精製の各工程	60 %	1層目および3層目のコーティングモノマーの精製工程および1層目のコーティング方法については量産工程完了。フィラーの分散状態が今後の課題である。
安全性評価		細胞試験で生体安全性評価(生体的に安全であることを確認する)	100 %	各細胞を用いて安全性を確認した。
フッ化物イオンと抗プラーク性の因果関係の解明		得られた情報を製品開発へフィードバック	100 %	

3.2 事業化展開

ラボスケールでの試作品の性能は本研究開発で検討したフッ化物イオンの徐放性と高強度/高耐久性を達成したため、基本組成は決定した。2013 年度はじめには薬事申請をおこなう予定で進める。並行して、本研究開発で未達成だった量産実験の部分は補完研究ということで継続して進めて事業化に備える。事業化の予定および上市後の売上計画を図 3.2-1 および図 3.2-2 に示す。



図 3.2-1 事業化の予定

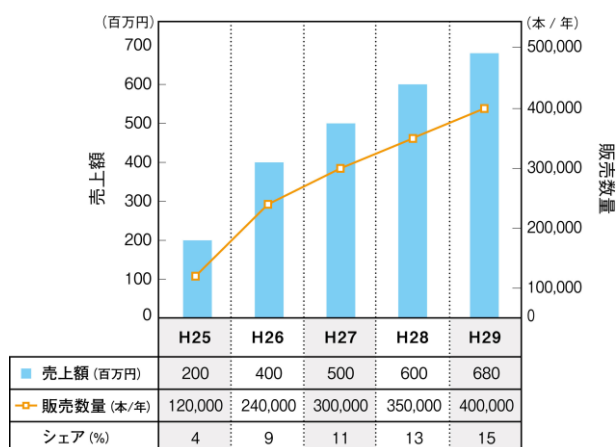


図 3.2-2 上市後の売上計画