

# 第3回

# DDS 徐放化再生医療研究会



## プログラム・抄録集

日時：平成25年11月23日(土)午前9時00分～

会場：ソラシティカンファレンスセンター 1階 Room B  
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台4-6

会長：水野博司

順天堂大学医学部形成外科学講座主任教授



# 御 挨拶

## 第3回 DDS 徐放化再生医療研究会 会長 水野博司

この度第3回 DDS 徐放化再生医療研究会を順天堂大学医学部形成外科学講座で担当させていただくことを大変光栄に存じます。

本研究会の目的は代表世話人をお務めいただいております京都大学再生医科学研究所の田畑泰彦教授の考案開発されたゼラチンハイドロゲルを用いたドラッグデリバリーシステム（DDS）を基軸とし、薬剤とりわけ我が国では従来より保険収載されている塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）や自己血由来多血小板血漿（PRP）などの徐放化により、生体の持つ組織再生能を引き出すことを目的とした再生医療をいち早く患者さんに届けることであると理解しています。私は元来脂肪組織幹細胞に関する再生医学をライフワークの1つとして参りましたが、細胞の加工調整を全く必要としない本アプローチは、当然のことながら多くの医科歯科における専門領域でいち早く臨床研究へと進み、着実にその成果が患者に還元されているという事実が示す如く、特に臨床家にとっては最もやりがいのある、そして同時に研究しがいのある分野だということが出来ましょう。今回もお忙しい日常の臨床・研究の中、16の演題登録をいただきました。第1回の本研究会の時と比較し、第2回、第3回へと多少基礎系の演題が多いように見受けられますが、これも本テクノロジーの次なる世代の臨床応用の礎となることへの証左と考えております。

今回も例年に倣い3名の先生に特別講演をお願いいたしました。東海大学医学部外科系整形外科学教授の佐藤正人先生には軟骨細胞シートによる関節軟骨再生治療に関する臨床研究の現状についてご講演をお願いしました。本研究会の趣旨からして違和感を覚えられる先生もおありかと存じますが、基礎研究から積み上げヒト幹指針を通過させて、最新のテクノロジーを余すところなく投入して現在の臨床研究を組み上げられ、導き出された成果は非常に良好と伺っており、その過程やコンセプト、発想などを伺うことは我々の今後の研究ストラテジーにも大いに参考となることが多かろうと期待しています。ランチオンセミナーは独立行政法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の田口哲志先生にお願いしました。田口先生は多くのバイオマテリアルの低侵襲医療への応用に関しての基礎的研究に大変幅広く取り組まれており、本研究会の主要キーワードの1つであるゼラチンに関しても様々な医療分野への応用を御研究されておられます。本研究会の基盤ともいえるゼラチンのバージョンアップによって臨床の成果がより一層高いものになっていくのではと確信しています。教育講演には聖マリアンナ医科大学形成外科学准教授・幹細胞再生治療学講座代表の井上肇先生にお願いいたしました。井上先生は我が国初の自家培養表皮移植を実施しこれまで幾多の臨床例を築き上げてこられた聖マリアンナ医科大学形成外科学教室に初期の段階から中心人物として御在籍され、我が国における再生医学の黎明期から現在に至るまで幅広く御研究されている先生です。PRPを用いた難治性創傷治療に関して先進医療を取得された実績もあることから、PRPの再生医療への応用の本質について迫っていただきます。

昨今大変多くの学会、研究会が開催され、同じ時期に複数の学会が重なることも多く日程調整に御苦労される先生も多いかと存じますが、今回はそういった事情もあり、祭日での開催となりました。皆様にはご不便をおかけしたと存じますが、にもかかわらず多くの先生方にお集まりいただけたことを心より感謝申し上げます。行き届かない点も多いかと存じますが、皆様のご協力を賜り、実りある研究会になれば幸いです。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

# 第3回 DDS 徐放化再生医療研究会 プログラム

日 時 : 2013/11/23 (土) 午前 8 時 30 分開場 9 時 00 分開会  
会 場 : ソラシティカンファレンスセンター 1 階 Room B  
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 4-6  
電話 : 03-6206-4855  
会 長 : 水野博司 (順天堂大学医学部形成外科学講座主任教授)  
事務局 : 順天堂大学医学部形成外科学講座  
〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1  
電話/FAX 03-5802-1225  
Email mtobita@juntendo.ac.jp

## ■ 演者の方へ

1. 一般演題の発表時間は 10 分、討論 5 分です。
2. 口演予定時間の 30 分以上前までに演者受付にお越し下さい。
3. 発表形式は、windows 版 Microsoft Power Point 2007 による口演のみです。
  - ・ PC プロジェクターは 1 台です。
  - ・ Windows 版 Microsoft Power Point 2007 で再生可能なファイルを USB メモリまたは CD-R でご持参下さい。
  - ・ フォントは Windows XP に標準添付のものを用いて下さい。
  - ・ ご自身の PC を持参していただくことも可能です。
  - ・ ご不明の点は、予め上記事務局へお問い合わせ下さい。

## ■ 来場される方へ

受付で会費 5,000 円を徴収させていただきます。学生、研修医、コメディカルの方は会費 1,000 円を徴収させていただきます。

# 会場アクセスマップ

## sola city Conference Center

ソラシティ カンファレンスセンター

### アクセスマップ

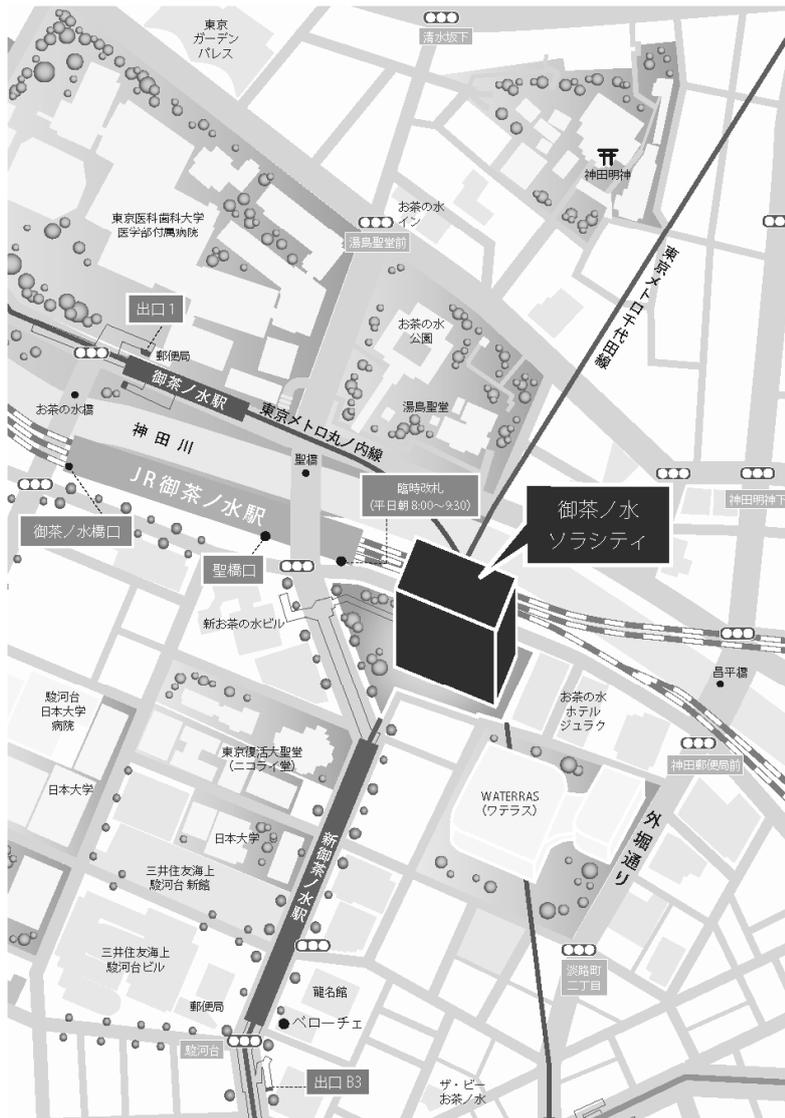
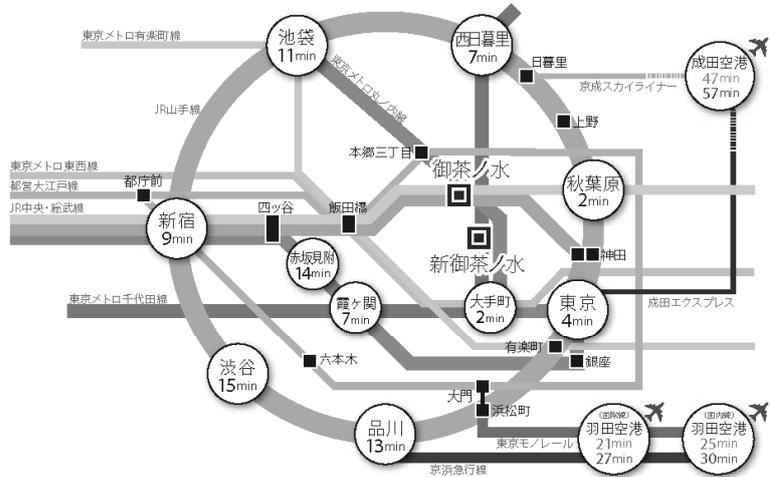
#### ◆交通

JR 中央線・総武線 「御茶ノ水」 駅  
聖橋口から 徒歩 1分

東京メトロ千代田線 「新御茶ノ水」 駅  
B2 出口【直結】

東京メトロ丸ノ内線 「御茶ノ水」 駅  
出口1から 徒歩 4分

都営地下鉄 新宿線 「小川町」 駅  
B3 出口から 徒歩 6分



### sola city Conference Center ソラシティ カンファレンスセンター

101-0062

東京都千代田区神田駿河台 4-6

御茶ノ水ソラシティ

電話：03-6206-4855 Fax：03-6206-4854

mail：info-cc@solacity.jp

- ◆sola city Hall ソラシティホール …2 階
- ◆Terrace Room テラスルーム …2 階
- ◆Room A, B, C, D …1 階
- ◆Office (カンファレンス管理室) …1 階

※お客様用の駐車場はご用意がございません。  
ご来場の際は、公共交通機関をご利用くださいませ。

# 日 程 表

- (1) 世話人会 11月22日(金) 17時～18時  
 ホテル東京ガーデンパレス 3階「橘」
- (2) 総合懇親会 11月22日(金) 18時～20時  
 ホテル東京ガーデンパレス 3階「平安」

9:00	開会の辞	会長 水野 博司
9:05	一般演題(1～6)	座長 山本 雅哉
10:35	特別講演 「細胞シートによる関節軟骨再生治療の可能性」 東海大学医学部外科学系整形外科 教授 佐藤 正人	座長 水野 博司
11:35	休憩	
11:50	ランチョンセミナー 「ゼラチンの高機能化による革新的医療デバイスの創製」 独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点 生体機能材料ユニット MANA 研究者 田口 哲志	座長 田畑 泰彦
12:50	休憩	
13:00	一般演題(7～11)	座長 磯貝 典孝
14:15	教育講演 「多血小板血漿(PRP)を用いた薬剤学的再生医療の現状と可能性」 聖マリアンナ医科大学 形成外科学 幹細胞再生治療学(Angfa 寄附) 講座代表 准教授 井上 肇	座長 宮本 正章
15:15	休憩	
15:25	一般演題(12～16)	座長 金指 幹元
16:40	閉会の辞	代表世話人 田畑 泰彦
16:45	閉会	

## 一般演題発表スケジュール

9:05	1	「塩基性線維芽細胞増殖因子徐放性ゼラチン粒子を含む細胞集合体の作製」	京都大学 再生医科学研究所 田島 脩平
9:20	2	「細胞成長因子製剤とゼラチンゲルシートの併用効果の検討」	京都大学 形成外科 坂本 道治
9:35	3	「Controlled release technology of stromal cell-derived factor-1 and macrophage recruitment agent」	京都大学 再生医科学研究所 金 亮希
9:50	4	「細胞成長因子保持機能を持つ新規人工真皮の応用」	関西医科大学 形成外科 森本 尚樹
10:05	5	「多血小板血漿徐 (PRP) 放化ゼラチンハイドロゲルの臨床応用に向けた PRP 作製方法の規格化」	京都大学 再生医科学研究所 松井 誠
10:20	6	「脊髄損傷治療用 scaffold としての Gelatin 粒子の有用性評価 (第一報)」	慶應義塾大学医学部 整形外科学教室 堀 桂子
10:35	特別講演		
11:35	休憩		
11:50	ランチョンセミナー		
12:50	休憩		
13:00	7	「bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルと脂肪組織幹細胞の同時移植による再生血管の成熟化」	順天堂大学医学部 形成外科学講座 石原 久子
13:15	8	「PPAR $\gamma$ アゴニスト徐放化ゼラチンハイドロゲルを用いた創傷治癒促進効果」	京都大学 再生医科学研究所 酒井 成貴
13:30	9	「ラット頭蓋骨欠損に対する徐放化 bFGF および $\beta$ -TCP 複合体を用いた骨新生過程の検討」	順天堂大学医学部 形成外科学講座 清水 梓
13:45	10	「ゼラチンハイドロゲルからのシンバスタチン徐放による修復象牙質形成能の評価」	日本歯科大学生命歯学部 口腔外科学講座 宮澤 敦子
14:00	11	「超微細加工装置を用いて作製したマイクロ軟骨による3次元形状軟骨の再生誘導」	近畿大学医学部 形成外科 磯貝 典孝
14:15	教育講演		
15:15	休憩		
15:25	12	「再生医療用 beMatrix® gelatin について」	新田ゼラチン株式会社経営企画部 ライフサイエンス室 井田 昌孝
15:40	13	「細胞成長因子の創傷治癒過程で引き起こされるベル型用量反応とは」	科研製薬株式会社 学術部 土方 重樹
15:55	14	「血管再生治療に必要な血流評価指標」	日本医科大学 循環器内科 高木 元
16:10	15	「ゼラチンハイドロゲル徐放化多血小板血漿を用いた歯周組織再生療法の1症例」	鶴見大学歯学部 歯周病学講座 金指 幹元
16:25	16	「重症下肢虚血に対する生体材料DDSを用いた血管新生療法」	京都大学 心臓血管外科 熊谷 基之

## 第3回 DDS 徐放化再生医療研究会 役員名簿

	氏名	所属
会長	水野 博司	順天堂大学形成外科
代表世話人	田畑 泰彦	京都大学再生医科学研究所
世話人	秋山 治彦	京都大学整形外科
	朝比奈 泉	長崎大学口腔外科
	和泉 雄一	東京医科歯科大学歯周病科
	磯貝 典孝	近畿大学形成外科
	伊藤 壽一	京都大学耳鼻咽喉科
	内田 英二	日本医科大学消化器外科
	落 雅美	日本医科大学心臓血管外科
	金指 幹元	鶴見大学歯周病科
	貴志 和生	慶應義塾大学形成外科
	黒田 良祐	神戸大学整形外科
	斎木 佳克	東北大学心臓血管外科
	斎藤 繁	群馬大学麻酔神経科学分野
	鈴木 茂彦	京都大学形成外科
	清水 章	京都大学探索医療センター
	高井 信朗	日本医科大学整形外科
	高木 元	日本医科大学循環器内科
	土方 重樹	科研製薬学術部
	中村 雅也	慶應義塾大学整形外科
	羽藤 直人	愛媛大学耳鼻咽喉科
	百束 比古	日本医科大学形成外科
	松野 智宣	日本歯科大学口腔外科
	丸井 晃	京都大学心臓血管外科
	水野 博司	順天堂大学形成外科
	宮本 正章	日本医科大学循環器内科
	森本 尚樹	関西医科大学形成外科
	山本 雅哉	京都大学再生医科学研究所
	吉増 達也	和歌山県立医科大学第一外科

第3回 DDS 徐放化再生医療研究会の開催にあたり、多くの大学・企業から参加いただきました。深く感謝し、御礼を申し上げます。

第3回 DDS 徐放化再生医療研究会  
会長 水野博司

# 特別講演

## 細胞シートによる関節軟骨再生治療の可能性

東海大学医学部外科学系整形外科学

佐藤正人

軟骨細胞シートは、移植前は決して正常な軟骨組織ではない。我々は *in vitro* で、できるだけ正常に近い軟骨を作製するといった従来の組織工学的アプローチを諦めた。それは、正常な軟骨組織は、細胞成分が 5%程度ともいわれマトリックスが多すぎて、修復再生には適さないと見極めたからである。先人から受継がれた歴史からも、臨床現場で経験した多くの事例からも、関節軟骨の自然治癒力が低いことは自明である。細胞はバラバラな状態で移植しても、生着するのは極めて少数である。細胞シートは細胞同士のコミュニケーションを維持し、バイアビリティが高い状態で、組織特異的な形質発現を維持したまま移植することが可能である。損傷された組織を修復するために移植される組織工学的軟骨は、正常な組織形態に近い必要は全くない。損傷部に長期間留まり、損傷部からプロテオグリカン等のマトリックス流出を阻止し、関節液中のカタボリックファクターから損傷部を保護し、さらに自らも液性因子を持続的に供給しながら、修復細胞そのものも動員する。これらの組織修復に働く良好な機能を細胞シートは有している。

外傷による小さな軟骨欠損に対する治療としては、米国では既に 20 年前から再生医療は実施され、2 万例を超える自己細胞による再生医療の手術症例の蓄積があるが、再生医療が真に必要とされる変形性膝関節症の治療には 20 年経過した現在でも、未だに到達する気配すら感じられない。このことから関節軟骨を再生させることが、いかに難しいことなのかが推察できる。講演では、現在東海大学で実施されているヒト幹細胞臨床研究を紹介し、これまでのトランスレーショナルリサーチに関しての概要を述べる。従来の軟骨再生治療とは一線を画し、日本で初めて変性した膝関節軟骨にも適応が認められた軟骨再生治療の臨床研究である。

# 教育講演

## 多血小板血漿（PRP）を用いた薬剤学的再生医療の現状と可能性

聖マリアンナ医科大学 形成外科学  
幹細胞再生治療学（Angfa 寄附）講座代表  
井上 肇

多血小板血漿（PRP）調整の概念は古く、1954年のKingsleyによるダブルスピン法に遡る。現状に於いても本技術は継承され、その意味で安定性は担保されている。当初このPRPは、凝固機能研究への用途が主体であり、生体に用いて何らかの機能性を期待する思考は存在しなかった。

生体が損傷すると、血小板はその損傷部の体液漏出と外部からの汚染侵入を防ぐ為に止血/痂皮と言う手段を講じる。しかし、集積された血小板が、止血機能に限定され、何らの修復への機能性を有していないと、その後の修復の連続性が断たれ、創傷治癒概念に無理が生じる。現在では血小板には、凝固関連因子ばかりではなく、各種の増殖因子を含むことは既に知られている。この事は、生体は損傷が生じると、損傷部位への血小板の凝集と粘着機能を巧みに利用し、PRPを自己調整して、創傷治癒へ積極的に関わっている事を意味している。

PRPの治療概念は、創傷部に濃縮血小板を集積させる事で、増殖因子のネットワークをより強化し、周囲の修復に関わる細胞（幹細胞）機能を活性化させ、止血→増殖の過程を加速させると考える事が妥当である。従って、理論的には血小板内に含有されるこれらの増殖因子を一斉分析し、そのカクテルを作ればPRPの調整は不要となるが、実際には血小板中の増殖因子の含有量、種類などは個体差が激しく、含量比も様々である。一方で不足分は加えて、多ければ良いと言うが誤った考えが美容医療領域で蔓延し、PRPにFGF-2などを添加した結果、硬結などのトラブルを起こしている。これはPRPが周囲細胞に各種のシグナルを送り、増殖因子の発現のタイミングを調節しているからであろう。この事が、創治癒の加速に大きく影響している可能性がある。現状、PRPが含有する増殖因子量の1000倍近い圧倒的少量のFGF-2を創傷部に使用しても、単味ではPRPに劣ると言う事の間接的証左かもしれない。今回、PRPの機能性と諸問題を整理して、諸先生方からのご意見を賜りたい。

# ランチョンセミナー

## ゼラチンの高機能化による革新的医療デバイスの創製

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点

生体機能材料ユニット

田口哲志

外科手術時における組織の閉鎖をより短時間で簡便に行うことを目的として、生体接着剤が使用されているが、既存の接着剤には、強度と生体親和性の両立に課題があり、両者を併せ持つものが望まれている。一方、生体組織の60~65%は水であり、組織閉鎖部では滲出液が生じるため、接着剤-生体組織との界面接合には極めて不利な環境となる。このような湿潤環境における接着安定性を実現するためには、接着剤中の架橋剤による生体組織との共有結合形成に加え、接着剤の生体組織浸透性を如何に付与するかが課題となる。

そこで我々は、ゼラチン中のリジン残基に炭素数6~18の脂肪酸あるいはコレステリル基を導入した疎水化ゼラチンと酒石酸架橋剤からなる接着剤を開発した。ブタ血管中膜に対する接着強度は、長鎖長の脂肪酸をアミノ基に対して10%以下で導入した疎水化ゼラチンを用いることにより未処理ゼラチンと比較して3倍以上増加した。また、接着試験後の組織断面の観察を行った結果、長鎖脂肪酸を導入した疎水化ゼラチンを用いた接着剤は、凝集破壊が起こっており、界面強度が高いことが示唆された。さらに蛍光ラベルした疎水化ゼラチンをブタ血管中膜に存在する平滑筋細胞へ添加すると、細胞表面への集積が認められ、疎水化ゼラチンの疎水性領域へ浸透により、界面強度が増加することが示唆された。一方、NF- $\kappa$ b レセプターのプロモーター領域にルシフェラーゼ活性のある遺伝子改変マウスを用いて生体親和性を定量的に評価した結果、本接着剤は、市販品と比較して2倍以上の高い生体親和性を示すことが明らかとなった。

以上のことから、疎水化ゼラチンと酒石酸架橋剤からなる接着剤は、強度、組織浸透性および生体親和性に優れた接着剤であることが明らかとなった。本講演ではさらにゼラチンの高機能化による薬剤溶出性ステント用マトリックスとしての可能性について検討した結果も紹介したい。

# 一般演題

## 1. 塩基性線維芽細胞増殖因子徐放性ゼラチン粒子を含む細胞集合体の作製

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野

○田島脩平、田畑泰彦

細胞は3次元的な集合体を形成することによって、その生物機能を向上させていることが知られている。しかしながら、通常の細胞培養方法は、細胞は人工のプラスチック基材上に接着、増殖させられ、極めて非生理的な状態である。これは、細胞が体内で存在する環境とは大きく異なり、細胞本来の生物機能の発現を期待することは難しいと考えられる。そこで、近年、細胞を3次元的に集合化させ、培養する試みが始められている。しかしながら、細胞集合体の研究においては、集合体内部の細胞環境に対する工夫がない。本研究では、細胞集合体内でゼラチン粒子から塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を徐放することにより、集合体を構成している細胞の生物機能の向上を目指した。そこで、bFGF を含浸したゼラチン粒子とマウス前骨芽細胞株 (MC3T3-E1) 細胞を、ポリビニルアルコールでコーティング処理した 96 well 培養プレート (U 底) 内で共培養することにより、bFGF 徐放性ゼラチン粒子を含む細胞集合体を作製し、集合体を構成している細胞の増殖と骨分化の評価を行った。分解の遅い粒子を含む細胞集合体の培養 21 日後では、粒子の bFGF 含浸の有無に関係なく、細胞のアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性は同じであった。しかしながら、bFGF を含浸させた分解の速い粒子の場合には、bFGF を含まない粒子と比較して、細胞集合体中の細胞数は有意に増加し、ALP 活性は逆に低下した。これらのことより、細胞集合体内でのゼラチン粒子からの bFGF の徐放性が、集合体内の MC3T3-E1 細胞の増殖と分化に影響を与えたことが考えられる。

## 2. 細胞成長因子製剤とゼラチンゲルシートの併用効果の検討

### 1) 京都大学形成外科、2) 関西医科大学形成外科

○坂本道治<sup>1)</sup>、森本尚樹<sup>2)</sup>、荻野秀一<sup>1)</sup>、神野千鶴<sup>1)</sup>、河合勝也<sup>1)</sup>、鈴木茂彦<sup>1)</sup>

#### 【背景】

ゼラチンを用いて成長因子を徐放させる方法についてはこれまでに多数報告されている。従来の方法ではゼラチンに架橋を加えて必要な形状とし、いったん凍結乾燥を行う。その後成長因子溶液を含浸させることで、ゼラチンに吸着させる。この凍結乾燥のステップを省略できれば、使用時に任意の形状にする事ができ応用範囲が広がる。今回、作成方法を変更したゼラチンゲルで成長因子の徐放が可能かどうかを検討した。

#### 【方法】

酸性ゼラチン（等電点 5.0）の 13wt%水溶液に basic fibroblast growth factor（bFGF）（等電点 9.6）を加えた後に、1%グルタルアルデヒドを加えて架橋することにより、bFGF 含有ゼラチンゲルシートを作製した。同様に、塩基性ゼラチン（等電点 9.0）の 20wt%水溶液に epidermal growth factor（EGF）（等電点 4.5）を加えた後、同様に架橋して EGF 含有ゼラチンゲルシートを作製した。

これらのゼラチンゲルシートからの各成長因子徐放能を評価するため、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に 24 時間浸漬した後、引き続き 0.2%コラゲナーゼ含有 PBS に 24 時間浸漬し、放出された成長因子の量を enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）にて測定した。

次に、C57BL マウスの背部に直径 8mm の皮膚全層欠損創を作製し、成長因子含有ゼラチンゲルシートを貼付して 1 週間および 2 週間後に創の評価を行い、組織検体を採取した。創面積および組織切片上での新生上皮の長さ、肉芽組織の断面積、新生血管の断面積を計測した。

#### 【結果】

bFGF の徐放実験では、PBS に浸漬した最初の 24 時間で 40%が放出され、コラゲナーゼ添加後、ゼラチンの溶解に伴いその残りの 60%が徐放された。EGF では、最初の 24 時間で 60%が、コラゲナーゼ添加後に 40%が徐放された。

動物実験では、control 群に比べ bFGF 群、EGF 群ともに新生上皮の長さ、肉芽断面積、血管面積で有意に優れていた。

#### 【考察】

徐放実験より、bFGF および EGF を徐放できることが確認され、動物実験においてこの徐放された各成長因子が創傷治癒を促進することがわかった。この新しい方法で作成するゼラチンゲルシートは、さまざまな形状の創面に適応可能な創傷被覆材として有用である可能性がある。

### 3. Controlled release technology of stromal cell-derived factor-1 and macrophage recruitment agent

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野

○金 亮希, 田畑泰彦

The objective of this study is to investigate the effect of recruitment of both mesenchymal stromal cells (MSC) and macrophages on wound healing. MSC are multipotent cells that have the ability to self-replicate and differentiate, while macrophages play an important role in the regulation of inflammation and tissue regeneration. To enhance the *in vivo* recruitment of MSC and macrophages, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and a sphingosine-1 phosphate agonist, 5-[4-Phenyl-5- (trifluoromethyl) thiophen-2-yl]-3-[3- (trifluoromethyl) phenyl]1,2,4-oxadiazole (SEW2871) were used. L-lactic acid oligomer-grafted gelatin was mixed with SEW2871 (1 mg/ml) in dimethyl sulfoxide, followed by dialysis and freeze-drying to form water-soluble SEW2871 micelles. These micelles and SDF-1 were incorporated into a gelatin hydrogel for their controlled release. The release of SDF-1 and SEW2871 from the hydrogels was evaluated both *in vitro* and *in vivo*. Both SDF-1 and SEW2871 could be released in a controlled fashion from the gelatin hydrogels. *In vitro* migration and *in vivo* recruitment of MSC and macrophages were observed. The wound closure, re-epithelialization, collagen deposition, and granulation tissue thickness were measured 3, 7, and 14 days post operatively. The hydrogels incorporating mixed SDF-1 and SEW2871 showed the large number of MSC and macrophages around the wound defect, and enhanced the wound healing.

## 4. 細胞成長因子保持機能を持つ新規人工真皮の応用

関西医科大学形成外科

○森本尚樹

### 【目的】

コラーゲンで作製される既存人工真皮を改良し、酸性ゼラチンを含有させ、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF：フィブラストスプレー<sup>®</sup>）を保持・徐放機能可能な新規人工真皮（Collagen/gelatin sponge: CGS）を開発し有用性を報告してきた。CGSは10日間程度bFGF保持可能で、動物実験では既存人工真皮よりも真皮様組織の形成が早く、難治性潰瘍でも感染せず真皮様組織を形成することを確認した。CGSを用いた難治性皮膚潰瘍を対象とした医師主導治験も終了している。今回、CGSを用いて血小板分解物（Platelet lysate: PL）の保持・徐放が可能であるか検討した。

### 【方法】

PLは濃厚血小板製剤の中で期限切れのため廃棄されるものから作成した。血小板製剤を $-180^{\circ}\text{C}$ で凍結、 $37^{\circ}\text{C}$ で融解を二回繰り返し、血小板残渣を去除するため遠心、フィルターを過した後に $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存しPLとして使用した。PL中の細胞成長因子を濃縮するため、PLを凍結乾燥した後生理食塩水で再溶解し1,2,3,4倍濃度の濃縮PLを作成した。それぞれのPDGF-BB, TGF $\beta$ -1濃度をELISA法で測定した。また、CGSに含浸後コラゲナーゼで分解し、分解溶液中のPDGF-BB, TGF $\beta$ -1濃度を測定した。次に濃縮PL含浸CGSをC57BL背部に作成した全層皮膚欠損（8mm）に貼付し、貼付1、2、3週の創面積、新生上皮の長さ、新生血管面積を比較した。

### 【結果】

凍結乾燥させることでPLの濃縮が可能であった。また、CGSはPDGF-BB, TGF $\beta$ -1を保持することが可能であった。創傷治癒実験では2倍濃縮PLを含浸させたものが治癒を最も促進させていた。

### 【考察】

CGSはbFGF以外にも血小板由来の細胞成長因子も保持・徐放可能であり今後の臨床応用も期待できると考えられた。

## 5. 多血小板血漿徐（PRP）放化ゼラチンハイドロゲルの臨床応用に向けた PRP 作製方法の規格化

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野

○松井 誠、田畑泰彦

近年、形成外科や歯科領域において、多血小板血漿（PRP）を用いた治療法が着目されている。PRP 中には、さまざまな細胞増殖因子が含まれており、患者自身の血液から作製できるという利点がある。しかしながら、調製者による PRP 品質のばらつきや、PRP の調製方法は必ずしも統一されていないという問題が指摘されている。さらに、PRP に含まれる血小板から徐放された細胞増殖因子の生物活性を体内で増強するためには、PRP の徐放化技術が必要不可欠である。すでに、われわれは、ゼラチンハイドロゲルから種々の細胞増殖因子を徐放化させることにより、その生物活性を増強することに成功している。本研究の目的は、ゼラチンハイドロゲルによる徐放化のための PRP の調製方法を確立することである。そこで、本研究では、異なる方法で調製した PRP をゼラチンハイドロゲルに含浸させ、PRP に多く含まれる細胞増殖因子の *in vitro* における徐放性、ならびにその生物活性について検討した。その結果、PRP を徐放化するために最適な条件で PRP を調製することにより、再現性よく、PRP の生物活性を増強できることがわかった。

## 6. 脊髄損傷治療用 scaffold としての Gelatin 粒子の有用性評価（第一報）

1) 慶應義塾大学医学部整形外科学教室、2) 京都大学再生医科学研究所、3) 慶應義塾大学医学部生理学教室  
堀 桂子<sup>1,3)</sup>、西村空也<sup>1,3)</sup>、田島脩平<sup>2)</sup>、小林喜臣<sup>1)</sup>、板倉 剛<sup>1,3)</sup>、戸山芳昭<sup>1)</sup>、岡野栄之<sup>3)</sup>、田畑泰彦<sup>2)</sup>、  
中村雅也<sup>1)</sup>

### 【目的】

われわれは人工多能性幹細胞（iPS 細胞）に着目し、脊髄不全損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の有効性について報告してきた。しかし完全脊髄損傷の場合は、損傷部を架橋するために大量の移植細胞とともに再生に適した微小環境そのものを導入することが重要である。そこで今回、*in vitro* で 3 次元構造を有する巨大 neurosphere を形成するために、gelatin 粒子を併用した新規培養法について検討し、脊髄損傷に対する移植用 scaffold としての有用性を *in vitro* で評価した。

### 【方法】

蛍光・発光蛋白質 ffLuc（Takahashi et al, Cell Transpl 2011）を導入した、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞を、大きさの異なる gelatin 粒子と混和し、PVA コートした 96 well plate で共培養して巨大 neurosphere を作製した。Bio-imaging を用いた増殖能の評価及び、分化能の評価を行った。

### 【結果】

*in vitro* では PVA コートした 96 well で培養すると、gelatin 粒子の有無にかかわらず neurosphere 形成がみられた。培養が短期間の間は細胞単独群においてより良い増殖がえられた。しかし、培養が長期におよぶと細胞単独群における細胞生存数が低下したのに比し、gelatin 粒子と共培養した群では細胞生存数が保たれる傾向にあった。また gelatin 粒子と共培養した後の細胞も、分化誘導により neuron へと分化した。

### 【結論及び考察】

gelatin 粒子との共培養によりヒト iPS 細胞由来巨大 neurosphere の形成に成功した。また細胞単独群に劣らない生存率が得られ、本 gelatin 粒子が完全脊髄損傷に対して *in vitro* で構築した微小環境を導入する手段として有用である可能性が示唆された。

## 7. bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルと脂肪組織幹細胞の同時移植による再生血管の成熟化

1) 順天堂大学医学部形成外科学講座、2) 京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学分野  
石原久子<sup>1)</sup>、飛田護邦<sup>1)</sup>、大下高志<sup>1)</sup>、田島聖士<sup>1)</sup>、田畑泰彦<sup>2)</sup>、水野博司<sup>1)</sup>

### 【背景】

これまでに bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルは局所における強力な血管新生作用を有することが報告されている。しかしながら、bFGF により誘導された新生血管の成熟化及び機能的な血管形成が今後の課題とも考えられている。一方、脂肪組織幹細胞 (Adipose-derived Stem Cells :ASCs) においても血管新生効果があることが報告されており、特に ASCs が産生する VEGF、TGF- $\beta$ 、IGF-1 等のパラクライン効果が創傷治癒に複合的に影響している。そこで徐放型 bFGF と ASCs を混合移植することで、再生血管をより構造的に補強できると考え、実験動物下肢虚血モデルを用いた移実験を実施した。

### 【方法】

C57BL/6J マウス (雄性・12~15 週齢) の大腿動静脈及び周囲分枝を結紮し下肢虚血モデルを作製した。移植用 ASCs は C57BL/6J-Tg (EGFP) マウスの鼠径部皮下脂肪から採取・培養した。実験群として、徐放型 bFGF (30 $\mu$ g) + ASCs ( $1 \times 10^6$ ) 混合移植群、徐放型 bFGF (30 $\mu$ g) + ASCs ( $1 \times 10^4$ ) 移植群、徐放型 bFGF (30 $\mu$ g) 移植群、ASCs ( $1 \times 10^6$ ) 移植群、対象群を準備した。評価方法として、継時的肉眼観察及びレーザードップラーを用いた血流定量評価を移植 0、4、7 日後に実施した。また移植 7 日後に移植部位を採取し、組織学的及び免疫学的観察 ( $\alpha$ SMA、CD31、CD146) を実施した。

### 【結果】

移植 7 日後において混合群が他群と比較し、レーザードップラーによる血流定量解析では有意な血流改善率を認め ( $p < 0.01$ )、組織学的評価においても血管新生および血管形成が優れていた。

### 【考察】

bFGF 徐放化ハイドロゲルと ASCs の混合移植はお互いの血管新生効果を増強させ、新生血管には構造的な補強効果が認められた。

## 8. PPAR $\gamma$ アゴニスト徐放化ゼラチンハイドロゲルを用いた創傷治癒促進効果

京都大学再生医科学研究所、慶應義塾大学形成外科学教室

○酒井成貴、田畑泰彦

本研究の目的はピオグリタゾン (Pio) 徐放化ゼラチンハイドロゲルを作製し、その創傷治癒促進能を評価することである。Pio は Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) のアゴニストであり、アディポネクチン産生脂肪細胞への分化誘導によるインスリン抵抗性の改善、レプチン産生や Macrophage の Phenotype M1 から M2 に変化させることによる創傷治癒促進効果、iNOS $\cdot$  TNF $\alpha$  $\cdot$  MMP9 阻害による抗炎症作用などが報告されている。

ゼラチンは生体適合性もあり創部からの滲出液を吸収し、湿潤環境を保つことが可能である。また生体由来のコラゲナーゼにより徐々に分解されることで、薬物の徐放を可能にすることが知られている。そこでその点に着目し、新規の創傷被覆材として Pio 徐放化ゼラチンハイドロゲルを考案した。ゼラチンのアミノ基に L-乳酸オリゴマーを化学導入することによって、両親媒性能を持つ乳酸オリゴマーグラフトゼラチン (LAo-g-gelatin) を作製し、Pio 内包ミセルを形成させ疎水性薬物 Pio を水可溶化させた。この水可溶化した Pio とゼラチンを混合攪拌することで Pio 徐放化ゼラチンハイドロゲルを作製した。このゼラチンハイドロゲルからの Pio の徐放挙動を評価した。次に、難治性潰瘍モデルとして糖尿病マウスの背部に皮膚欠損を作製し、Pio 含有ゼラチンを貼付し、上皮再生および脂肪再生を促した。創部の収縮・上皮化を肉眼的に測定し、また皮膚欠損部の組織切片を作製し組織学的評価を行った。

## 9. ラット頭蓋骨欠損に対する徐放化 bFGF および $\beta$ -TCP 複合体を用いた骨新生過程の検討

1) 順天堂大学医学部形成外科学講座、2) 京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学分野

○清水 梓<sup>1)</sup>、田島聖士<sup>1)</sup>、飛田護邦<sup>1)</sup>、水野博司<sup>1)</sup>、田畑泰彦<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

頭蓋顎顔面領域での自家骨に代わる移植材料の開発を目的として、徐放化塩基性線維芽細胞増殖因子（徐放化 bFGF）と  $\beta$  リン酸三カルシウム（ $\beta$ -TCP）とを複合体として用いた場合の骨新生過程ならびに骨代謝関連細胞の動態と画像定量評価をラット頭蓋骨欠損モデルを用いて検討した。

### 【方法】

Wistar ラット（10 週齢、オス）の頭頂骨に直径 4mm の骨欠損を作成（硬膜は温存する）し、あらかじめ作成した直径 4mm、厚さ 1.5mm の  $\beta$ -TCP 円板状ブロックおよびゼラチンハイドロゲル徐放化 bFGF 溶液を以下のように埋入、閉創し頭蓋骨欠損モデルとした。

グループ 1：生理食塩水のみ

グループ 2： $\beta$ -TCP+生理食塩水

グループ 3： $\beta$ -TCP+bFGF 水溶液（bFGF 50  $\mu$ g）

グループ 4： $\beta$ -TCP+徐放化 bFGF 溶液（ゼラチンハイドロゲル+bFGF 50  $\mu$ g）

モデル作成後 1、2、4 週で CT 撮影を行い各群の骨欠損部の CT 値を比較検討するとともに、頭蓋骨を採取し脱灰標本を作製、Hematoxylin-Eosin 染色、TRAP 染色、免疫染色を行い骨代謝関連細胞の動態評価を行った。

### 【結果】

bFGF 投与群では非投与群に比べて各時点で  $\beta$ -TCP の CT 値は低かった。組織学的には徐放化 bFGF 投与群において、 $\beta$ -TCP 周囲での TRAP 陽性細胞の増殖および骨芽細胞発現がより早期に見られた。

### 【結語】

$\beta$ -TCP に徐放化 bFGF を添加することで骨芽細胞や破骨細胞がより早期に出現するとともに新生骨形成および  $\beta$ -TCP 吸収が促進されることから、この複合体は骨再生医療における新たな移植材料となる可能性が示唆された。

## 10. ゼラチンハイドロゲルからのシンバスタチン徐放による修復象牙質形成能の評価

1) 日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座、2) 京都大学再生医科学研究所生体材料学分野

○宮澤敦子<sup>1)</sup>、松野智宜<sup>1)</sup>、浅野一成<sup>1)</sup>、田畑泰彦<sup>2)</sup>、佐藤田鶴子<sup>1)</sup>

本研究の目的は、生体適合高分子であるゼラチンハイドロゲル (GH) を用いて、シンバスタチン (ST) を局所で徐放させ、修復象牙質の形成を促すことである。この技術によって、う蝕に対する治療効果の増強が期待される。ST は、脂質異常症の治療薬であり、その濃度を制御することで骨形成や血管新生を増強し象牙質の形成を促すことが知られている。本研究ではまず、難水溶性である ST を乳酸オリゴマーをグラフトしたゼラチン (LLA-o G) を用いて水可溶化し、ST ミセル (ST Mi) を作製した。この ST Mi 含有の GH を化学架橋することで、ST 徐放化 GH (ST Mi/GH) を作製し、その生物活性を *in vitro* の歯髄細胞培養実験で調べた。ST Mi/GH を歯髄細胞と共培養したところ、ST 無添加群と比較して、アルカリホスファターゼ活性、カルシウム濃度、および bone morphogenetic protein 2 産生量が有意に上昇した。さらに、マウスの背部皮下における異所性石灰化形成能と象牙質形成能を von Kossa 染色と dentin sialoprotein の免疫組織化学染色を行うことにより評価した。マウスの背部皮下に歯髄細胞と ST Mi のペレットを埋入した群は、歯髄細胞と ST のペレットを埋入した群と比較して、有意に高い石灰化形成能および象牙質形成能を示した。以上の結果は、局所徐放された ST が周辺細胞に作用し、細胞からの生体因子の産生を促すことで石灰化形成能および象牙質形成能を高めたことが理由であると考えられる。*in vitro* および *in vivo* の結果から ST Mi/GH は象牙芽細胞分化能を有し、修復象牙質形成を促進する材料であることが示唆された。今後は、ラットの直接覆髄モデルに応用し、さらなる臨床的エビデンスを検証していく。

## 11. 超微細加工装置を用いて作製したマイクロ軟骨による 3 次元形状軟骨の再生誘導

近畿大学医学部形成外科

磯貝典孝、西脇 仁、中尾仁美、伊谷善仁

近年、細胞分化度の高い細胞（軟骨細胞）、もしくは低い細胞（間葉系幹細胞）を細胞供給源として利用し、これらの細胞から軟骨を再生誘導する基盤技術が臨床応用されつつある。

しかし、この基盤技術では、(1) 酵素処理により得られる細胞回収率、(2) 細胞増殖を行う際の培養装置 (CPC)、微生物汚染、および細胞の取り違いリスク、(2) 足場材料への細胞播種時の細胞接着率、など数多くの問題点が指摘されている。そこで、軟骨再生に伴うこれらの細胞回収・増殖・播種効率における諸問題を改善するため、単離した細胞の代わりに超微細加工軟骨を細胞供給源とする軟骨再生の新たな誘導法を検討した。

実験では、まず bFGF 徐放システムが軟骨小片に及ぼす影響について検討した。採取軟骨（イヌ耳介）を軟骨小片〔直径 5mm〕に加工し、これをゼラチンハイドロゲルによる bFGF 徐放システムと組み合わせた後に、大動物（イヌ）モデルに自家移植した。その結果、軟骨小片は短期間に約 3 倍の大きさに増大しうることが判明した。次に、幹細胞ニッチ構造を含む組織再生能の高いマイクロ軟骨を作製するため、低侵襲性の超微細加工装置（軟骨用）を開発した。本装置により、採取軟骨は短時間に均等なサイズのマイクロ軟骨（100, 200, 400  $\mu$ 角）に超微細加工された。この結果、細胞供給源をマイクロ軟骨とする新たな軟骨の再生誘導が可能となった。

今回は、(1) 超微細加工装置を用いて作製したマイクロ軟骨、(2) bFGF 徐放システム、および (3) 有効な 3 次元足場材料、を組み合わせ“生体外の細胞培養を必要としない”軟骨再生を試み、組織採取から移植までを単回の手術により完結させた 2 症例（耳介および義眼床再建）を紹介する。

## 12. 再生医療用 beMatrix® gelatin について

新田ゼラチン株式会社経営企画部ライフサイエンス室

○井田昌孝、平岡陽介

新田ゼラチン株式会社は、創業 95 年を迎えたゼラチン、コラーゲン、コラーゲンペプチドのメーカーです。これらの天然素材は、食品、写真、カプセル、接着剤、化粧品、細胞培養基材などの用途に使用されております。近年、再生医療分野（細胞移植、ティッシュ・エンジニアリング）において、ゼラチン、コラーゲンが用いられています。例えば、生体親和性、分解消失期間の制御、シートや粒子などへの加工性の点から、薬剤徐放の担体としてゼラチンが用いられてきました。その臨床研究数の増加に伴い、当社では再生医療用の低エンドトキシンゼラチン（beMatrix® gelatin）を開発しました。研究試薬ゼラチンと比較しながら、beMatrix® gelatin の特性をご紹介します。

### 13. 細胞成長因子の創傷治癒過程で引き起こされるベル型用量反応とは

科研製薬学術部  
土方重樹

細胞成長因子は各種細胞の増殖、遊走作用を示すことにより創傷治癒を促すことが知られており、再生医療のさまざまな局面で利用されている。すでに PDGF-BB、BMP-2、OP-1 (BMP-7)、FGF-7 などが組織再生製品として世界各国で発売されており、その治療領域は、皮膚、骨、歯周組織と広範囲にまたがっている。本邦では bFGF (FGF-2) が皮膚潰瘍治療薬「フィブラストスプレー」として 2001 年に上市を果たしており、すでに 12 年の長期に渡り皮膚科、形成外科領域の臨床の場において揺るぎない地位を確立している。

bFGF の薬理学的特性として見いだされた現象として「ベル型用量反応」がある。これは至適用量を超える量を頻回投与することにより、創閉鎖の遅延等が起こり、あたかも作用が減弱するようにみえる反応である。われわれはフィブラストスプレーの用量設定試験において、このベル型用量反応が引き起こされることを発見した<sup>1)</sup>。この現象は非臨床試験の連日投与においても認められるが、単回投与では見いだされず<sup>2)</sup>、頻回投与時に特徴的な反応と考えられた。

さらにその後、ゼラチンハイドロゲルを用いた骨折に対する臨床試験<sup>3)</sup>、あるいは粘稠性を付与した液剤を使用した歯周病に伴う歯周組織欠損の臨床試験<sup>4) 5)</sup>が行われたが、上述のようなベル型用量反応は見出されなかった。これらの試験はすべて単回投与によって行われており、ベル型用量反応は投与部位によらず、徐放化を含む単回投与に移行することにより回避できる可能性が示された。

さらに本報告では PDGF-BB 等、他の細胞成長因子の状況についても報告することにより、このベル型用量反応の本質について明らかにしていきたい。

#### 文献

- 1) 石橋康正 他. 臨床医薬. 1996 ; 12 (9) : 1809-1834.
- 2) Okumura M. et al. Biol Pharm Bull. 1996; 19 (4) : 530-535.
- 3) Kawaguchi H, et al. J Bone Miner Res.2010; 25 (12) : 2735-2743.
- 4) Kitamura M. et al. PLoS ONE. 2008; 3 (7) : e2611
- 5) Kitamura M. et al. J Dent Res. 2011; 90 (1) :35-40.

## 14. 血管再生治療に必要な血流評価指標

日本医科大学循環器内科

○高木 元、宮本正章、久保田芳明、桐木園子、羽田朋人、手塚晶人、高木郁代、清水 渉

目的: 日本医科大学では、2002年より自己骨髄単核球移植血管再生治療（先進医療）、DDS徐放化bFGF血管再生医療を行ってきた。今回は重症下肢虚血（critical limb ischemia: CLI）の治療成績と検査法の有用性に関して報告する。方法: 対象は2002年から2012年までに行ったCLI患者179例（67.3±12才）。血管造影所見よりカテーテル治療（EVT）、バイパス手術、自己骨髄単核球移植血管再生治療（BMCI）、DDS徐放化bFGF血管再生治療（bFGF）に振り分けた。結果: 原疾患は閉塞性動脈硬化症（ASO, n=136, 76%）、バージャー病（n=24, 13%）、と強皮症（SSc, n=15, 8%）など。BMCIは72人（40%）、bFGFは15例（8%）に行われた。全体での平均追跡期間9.0±0.3年、下肢切断率は10.1%（EVT 8.4%、バイパス 4.8%、BMCI 13.9%、bFGF 6.7%、 $p=0.72$ 、log-rank test）、死亡率は15.1%であった。バージャー病とSScは全例BMCIかbFGFの適応であったが、各々の下肢切断率は低率であった（8.3%と6.7%）。Cox比例ハザードモデルによる血流指標解析では、ABI（cut-off 0.54,  $p=0.01$ , HR=0.231）、TcPO<sub>2</sub>（cut-off 21.5,  $p=0.05$ , HR=0.129）、<sup>99m</sup>Tc-TF（cut-off 0.46,  $p=0.17$ , HR=4.18）であり、ABIが下肢予後予測に有用であった。さらに新生血管径の評価を目的に<sup>99m</sup>Tc-TFと<sup>99m</sup>Tc-MAAの有用性を検討した。頭部をバックグラウンドとし下肢にROIを設け半定量化した指標（TBR）により、<sup>99m</sup>Tc-TF（平均径1.25nm）に加え、<sup>99m</sup>Tc-MAA（平均径25μm）が改善しており、新生血管評価指標として有用であることが解った。現在の問題点より考える今後の展望を含め発表する。

## 15. ゼラチンハイドロゲル徐放化多血小板血漿を用いた歯周組織再生療法の 1 症例 Periodontal Regeneration using Controlled Release of Platelet-Rich Plasma Impregnated in Biodegradable Gelatin Hydrogel: A case Report.

1) 鶴見大学歯学部歯周病学講座、2) 日本医科大学付属病院循環器内科、  
3) 経済産業省大臣官房情報システム厚生課厚生企画室、4) 京都大学再生医科学研究所  
○金指幹元<sup>1)</sup>、宮本正章<sup>2)</sup>、長野孝俊<sup>1)</sup>、日下輝雄<sup>3)</sup>、田畑泰彦<sup>4)</sup>、五味一博<sup>1)</sup>

我々は 2002 年より多血小板血漿(以下 PRP)を用いた歯周組織再生治療を実施しその臨床成績を報告している。本研究では PRP を薬物伝送システムであるゼラチン粒子にまぜ、それを失われた歯周組織部分へ移植することで持続的に PRP 中の有効成分を徐放させ、その歯周組織再生効果、有効性、安全性を検討することにある。本研究は鶴見大学歯学部倫理審査委員会の承認を得て、大学病院医療情報ネットワークに登録した。

### 【症例・外科処置・経過】

**患者:** 52 歳 女性 **主訴:** 上顎右側臼歯部の歯の動揺 **口腔内所見:** 全顎にわたる歯間乳頭歯肉腫脹をみとめ、主訴である 25 近心には 5~6mm の歯周ポケットが存在した。 **X線所見:** 全顎的に軽度歯槽骨吸収を、さらに主訴である 25 近心には垂直性歯槽骨吸収像を認めた。 **臨床診断:** 限局性・慢性歯周炎

**歯周外科処置:** PRP の調整は 2 回法を用いた。450G で 6 分間遠心後、血漿と赤血球の境目から下 1mm 程度のところまで buffy coat を含む血漿成分を採取した。これを 1600G で 5 分間遠心し PRP と PPP とを分離した。得られた PRP は 2 wt%塩化カルシウム溶液と混合し“PRP 活性化溶液”とし、最後にゼラチンハイドロゲルに活性化 PRP を含浸させ移植体とした。

局所麻酔下にて術野を展開し、歯周病に罹患した感染部位を可能な限りデブライドメントし、汚染セメント質の除去後に移植体で歯周骨欠損部を満たし縫合した。現在、外科処置後 9 ヶ月経過した。再生療法に比較して 3 ヶ月経過時から X 線写真上で歯槽骨再生が観察でき、エンドポイントの歯周ポケット深さは 3mm に減少し、有害事象も認められなかった。

### 【考察・結論】

本研究で用いたゼラチンハイドロゲルは、その分解過程で 2 週間にわたり成長因子を徐放させることが判明しているため、歯周骨内欠損部位でも PRP 中の各成長因子を徐放することで組織再生が生じたと考えられる。その結果、従来の歯周組織再生療法に比べより短期間で歯周組織再生が期待できることが示唆された。

## 16. 重症下肢虚血に対する生体材料 DDS を用いた血管新生療法

1) 京都大学心臓血管外科、2) 京都大学臨床研究総合センター、3) 京都大学再生医学研究所、  
4) 康生会武田病院心臓血管外科、5) 京都大学医学部附属病院薬剤部

○熊谷基之<sup>1)</sup>、丸井 晃<sup>1,2)</sup>、田畑泰彦<sup>3)</sup>、吉川英治<sup>1,2)</sup>、武田崇秀<sup>4)</sup>、山本雅哉<sup>3)</sup>、米澤 淳<sup>5)</sup>、池田隆文<sup>2)</sup>、  
松原和夫<sup>5)</sup>、川上浩司<sup>2)</sup>、森田智視<sup>2)</sup>、横出正之<sup>2)</sup>、清水 章<sup>2)</sup>、坂田隆造<sup>1)</sup>

### 【背景と目的】

重症下肢虚血に対する外科的バイパス術や血管内治療の進歩はめざましいが、難治性の重症虚血下肢は増加傾向にあるため、新たな治療法の開発が急務である。我々はより安全・シンプルかつ効果的な方策としてゼラチンハイドロゲルを生体材料 DDS (ドラッグデリバリーシステム) として用いることで塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を局所に効果的に徐放させることが可能となった。

### 【方法】

研究は高度医療制度のもと Phase I-IIa study で 10 例の重症下肢虚血患者に対し、200  $\mu$ g の bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルを下腿筋内に局所投与した時の安全性及び有効性を評価した。

### 【結果】

安全性に関しては、経過観察期間中の死亡及び治療に起因する重篤合併症は無く、bFGF が血中から検出された症例も認めなかった。有効性に関して、主要エンドポイントである TcO<sub>2</sub> において、治療 4 週後、24 週後ともに有意差を持って改善した。また、副次エンドポイントである 6 分間歩行距離、ラザフォード分類、疼痛スケール及びチアノーゼスケールの変化についても有意な改善が認められた。他の副次エンドポイントである ABI 及び TBI に関しては有意な改善は無かったが潰瘍面積に関して有意さはないものの減少傾向が認められた。

### 【結論】

bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルを用いた血管新生療法は、安全かつ臨床効果が期待でき、新たな確立された治療となる可能性が十分あると考えられる。現在は、血管新生療法の更なる応用を目指し、心筋梗塞後慢性期低左心機能モデルに bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルを用いて検討を行っている。

## 協賛企業・団体一覧

(50音順敬称略 11月1日現在)

### 〔協賛〕

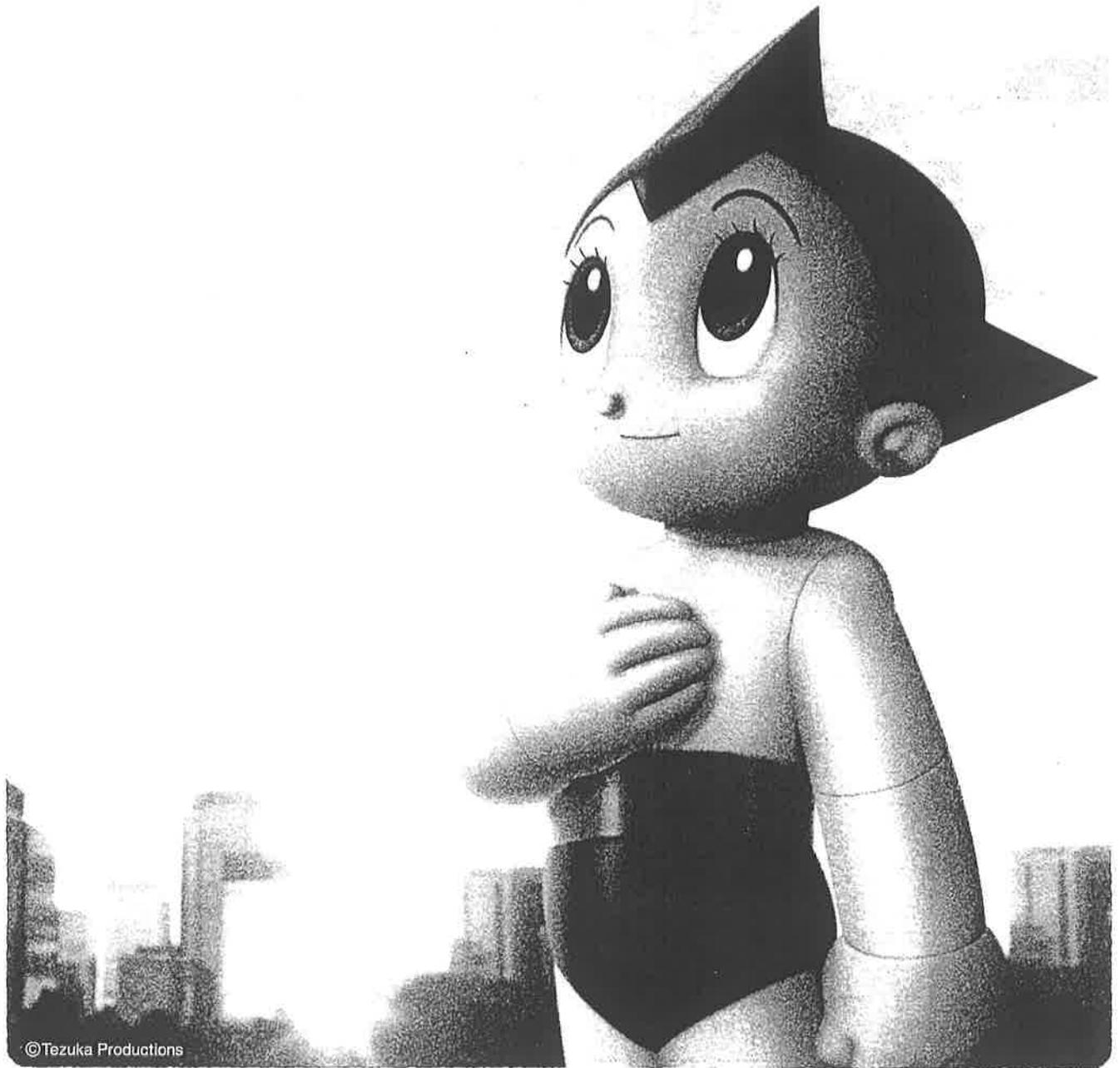
医療法人社団善仁会  
医療法人社団東光会  
医療法人石井会  
医療法人社団青真会  
第一三共株式会社  
生化学工業株式会社  
ツムラ株式会社

### 〔広告掲載〕

医療法人石井会  
エーザイ株式会社  
大塚製薬株式会社  
カーク株式会社  
キッセイ薬品工業株式会社  
キャンデラ株式会社  
コヴィディエンジャパン株式会社  
コンバテックジャパン株式会社  
佐藤製薬株式会社  
ジェイ・エム・エス株式会社  
大正富山医薬品株式会社  
ツムラ株式会社  
新田ゼラチン株式会社  
日東メディカル株式会社  
ハセガワメディカル株式会社  
ファイザー株式会社  
プロティアジャパン株式会社  
Meiji Seika ファルマ株式会社  
メディカルユーアンドエイ株式会社  
メンリッケヘルスケア株式会社

第3回 DDS 徐放化再生医療研究会の開催にあたり、多くの大学・企業から参加いただきました。深く感謝し、御礼を申し上げます。

第3回 DDS 徐放化再生医療研究会  
会長 水野博司



処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
プロトンポンプ阻害剤

[薬価基準収載]

**パリエット**<sup>®</sup> 錠10mg  
錠20mg

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉 [www.pariet.jp](http://www.pariet.jp)

- 効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

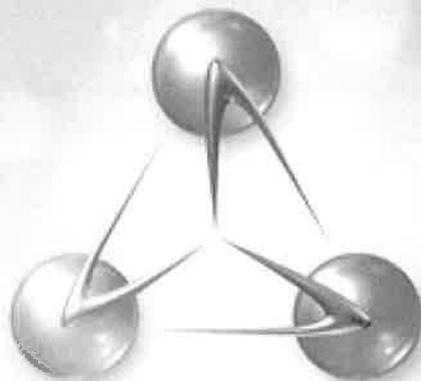
製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日9～17時)



# 抗血栓力

## —抗血小板から抗血栓へ—

抗血小板剤

シロスタゾール口腔内崩壊錠

薬価基準収載

**プレタール® OD錠50mg・100mg**

Pletaal® OD tablets 50mg・100mg

抗血小板剤

シロスタゾール散

薬価基準収載

**プレタール® 散20%**

Pletaal® powder 20%

### 〔警告〕

本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状(胸痛等)に対する問診を注意深く行うこと。  
〔脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP (pressure rate product) を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。〕

### 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)
2. うっ血性心不全の患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### 〔効能・効果〕

○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善  
○脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

### 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

### 〔用法・用量〕

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。  
なお、年齢・症状により適宜増減する。

### 〔使用上の注意〕—抜粋—

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 抗凝固剤(ワルファリン等)、血小板凝集を抑制する薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプラゼ等)、プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤及びその誘導体(アルプロスタジル、リマプロストアルファデクス等)を投与中の患者
- (2) 月経期間中の患者
- (3) 出血傾向並びにその素因のある患者
- (4) 冠動脈狭窄を合併する患者
- (5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者
- (6) 重篤な肝障害のある患者
- (7) 腎障害のある患者
- (8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
- (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。
- (3) 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるため、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤(ミルリノン、ベスナリノン)に関しては、うっ血性心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボ

より低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。(5)プレタールOD錠50mg・100mgは口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。プレタール散20%は口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。

#### 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6、CYP2C19で代謝される。併用注意(併用に注意すること)

●抗凝固剤(ワルファリン等)、血小板凝集を抑制する薬剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプラゼ等)、プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤及びその誘導体(アルプロスタジル、リマプロストアルファデクス等) ●薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤(マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等))、(HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等))、(アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等))、(シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等)、(グレープフルーツジュース) ●薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤(オメプラゾール等)

#### 4. 副作用

##### 重大な副作用

- (1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症(各0.1～5%未満)、心室頻拍(頻度不明\*)：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 出血：(脳出血等の頭蓋内出血(0.1～5%未満))脳出血等の頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(肺出血(0.1%未満)、消化管出血、鼻出血、眼底出血(各0.1～5%未満)等)肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 胃・十二指腸潰瘍(0.1～5%未満)：出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 汎血球減少、無顆粒球症(いずれも頻度不明\*)、血小板減少(0.1～5%未満)：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 間質性肺炎(0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (6) 肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(頻度不明\*)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

◇禁忌、慎重投与の設定理由、その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。



製造販売元  
**大塚製薬株式会社**  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先  
**大塚製薬株式会社 医薬情報センター**  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

# スカーレス・ヒーリングをめざして

“目立たない”はみんなの願い



## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦(特に約3か月以内)又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 効能・効果

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、ケロイド・肥厚性瘢痕

## 用法・用量

リザベнкаプセル100mg:通常、成人には1回1カプセル(トラニラストとして100mg)を1日3回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

リザベン細粒10%:通常、成人には1回1g(トラニラストとして100mg)を1日3回経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児には1日量0.05g/kg(トラニラストとして5mg/kg)を3回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

リザベンドライシロップ5%:通常、小児には1日量0.1g/kg(トラニラストとして5mg/kg)を3回に分けて、用時懸濁して経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤による膀胱炎様症状、肝機能障害が出現する場合には、末梢血中好酸球増多を伴うことが多いので、本剤投与中は定期的に血液検査(特に白血球数・末梢血液像の検査)を行うことが望ましい。好酸球数が増加した場合には、十分な経過観察を行うこと。
- (2) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので、注意すること。
- (5) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (6) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

### 3. 相互作用

本剤の代謝には主としてCYP2C9が関与している。  
併用注意(併用に注意すること):ワルファリンカリウム

### 4. 副作用

トラニラストが投与された24,788例中、副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告されたのは645例(2.60%)、870件であった。その主なものは、消化管障害として嘔気61件(0.25%)、腹痛48件(0.19%)、胃部不快感43件(0.17%)、食欲不振31件(0.13%)、下痢27件(0.11%)など、肝臓・胆管系障害として肝機能異常95件(0.38%)、ALT(GPT)上昇42件(0.17%)、AST(GOT)上昇39件(0.16%)、Al-P上昇32件(0.13%)など、皮膚・皮膚付属器障害として発疹37件(0.15%)など、泌尿器系障害として頻尿35件(0.14%)などであった。(ケロイド・肥厚性瘢痕の再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 膀胱炎様症状:頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状があらわれることがある。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。
- 2) 肝機能障害:黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害または肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 腎機能障害:BUN、クレアチニンの上昇等を伴う腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 白血球減少、血小板減少:白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

その他の使用上の注意は、製品添付文書をご参照ください。

アレルギー性疾患治療剤 ケロイド・肥厚性瘢痕治療剤

**リザベン**<sup>®</sup>カプセル100mg  
細粒10%・ドライシロップ5%

日本薬局方 トラニラスト製剤 (薬価基準収載)

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号 <http://www.kissel.co.jp>  
資料請求先:くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL:03-3279-2304

RZK014FP  
2013年7月作成



**COVIDIEN**

*positive results for life™*



Your Partner with Innovative Solutions.



私たちが提供する革新的なソリューションで医療現場を支えたい。

コヴィディエンは世界をリードするヘルスケアカンパニーとして、人々の健康で幸せな生活に貢献します。

コヴィディエングループ ジャパン

コヴィディエン ジャパン株式会社

日本コヴィディエン株式会社

本社：〒158-8615 東京都世田谷区用賀 4-10-2

COVIDIEN、COVIDIEN ロゴマーク及び "positive results for life" は Covidien AG の商標です。  
©2009 Covidien.

# 創面を清浄にし、感染リスクを軽減

アクアセル®Agは緑膿菌・MRSAをはじめ広範囲な細菌に対して抗菌効果を発揮。

ハイドロファイバー®テクノロジーによるゲル化作用により、持続的な抗菌効果を維持します。

ハイドロファイバー®テクノロジーに、銀イオンの抗菌効果をプラス

エビデンスで認められる  
抗菌性創傷被覆・保護材

**アクアセル®** Ag  
Hydrofiber® Dressing with Silver

- 滲出液を吸収・保持するハイドロファイバー®
- 銀イオンの抗菌効果を創傷被覆材に応用
- 創傷面への密着性による抗菌効果の促進



※ご使用前には添付文書を必ずお読みください。

®はConvaTec Inc.の登録商標です。© 2012 ConvaTec Inc.

# Pain Reduction

皮膚レーザー照射時の痛みから解放する



## 【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

- (1) メトヘモグロビン血症のある患者〔プロピトカインの代謝物であるオルトトルイジンがメトヘモグロビンを産生し、症状が悪化するおそれがある〕
- (2) 本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤に対して過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

【用法・用量】通常、成人には、レーザー照射予定部位に10cm<sup>2</sup>あたり本剤1gを、密封法(ODT)により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を60分間(最大120分間)ODTにより塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること) (1) グルコース-6-リン酸脱水素(G-6-PD)酵素欠乏患者〔メトヘモグロビン血症が発現しやすい。〕 (2) 心刺激伝導障害のある患者〔症状が悪化させることがある。〕 (3) 重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕 2. 相互作用 リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。併用注意(併用に注意すること) クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等、サルファ剤 スルファトキサゾール、エステル型局所麻酔剤 プロカイン、アミノ安息香酸エチル、硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、プロピバカイン、クラスI抗不整脈剤 リドカイン、キニジン 3. 副作用 国内第I相薬物動態試験、第II相及び第III相臨床試験の3試験において97例中34例(35.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、副作用発現件数は45件であった。副作用は適用部位紅斑33件32例(33.0%)、適用部位蒼白8件8例(8.2%)、紅斑1件1例(1.0%)、潮紅1件1例(1.0%)、錯覚1件1例(1.0%)、ALT(GPT)増加1件1例(1.0%)であった。重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明※) ショック、アナフィラキシー様症状をおこすことがあるので、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。(2) 意識障害、振戦、痙攣(頻度不明※) 意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(3) メトヘモグロビン血症(頻度不明※) メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の

投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 ※海外において認められた副作用のため頻度不明。  
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔リドカインはヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕 5. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び安全性は確立していない。(国内における使用経験がない。) (2) 海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。 6. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、神経系興奮症状が発現し、重症例では中枢神経抑制及び循環抑制を呈する。また、高用量のプロピトカインは、メトヘモグロビン血症を引き起こすことがあり、本剤の大量投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。徴候、症状：中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じることがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。処置：呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。メトヘモグロビン血症の症状：メトヘモグロビン血症では酸素運搬能力が減少し、めまい、悪心、頭痛、呼吸困難、錯乱、痙攣及び昏睡を起こす。処置：メトヘモグロビン血症の症状は通常、薬剤の中止により消失するが、重症の場合はメチレンブルーの投与等、適切な処置を行うこと。 7. 適用上の注意 使用部位 (1) 損傷皮膚には使用しないこと。(2) 生殖器皮膚及び粘膜に使用しないこと。(国内における使用経験がない。) (3) 眼に入らないように注意すること。(ウサギ眼粘膜刺激試験において、結膜充血、眼瞼腫脹、角膜損傷等の重度かつ持続性のある刺激反応が認められている。) (4) 中耳に入らないように注意すること。(ラット及びモルモットの耳及び内耳に投与した場合、形態的及び機能的変化を示すことが報告されている。) 8. その他の注意 (1) 動物実験(マウス・ラット)において、プロピトカインの代謝産物であるオルトトルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC(国際がん研究機関)においてグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)と評価されている。(2) ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹痛、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。(3) 国内ではシミ、シワ、ニキび跡、脱毛等(半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法)に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。〔臨床成績の項参照〕

■その他の使用上の注意等の詳細については、製品添付文書をご参照ください。

外用局所麻酔剤

劇薬・  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

薬価基準収載

emla

# エムラクリーム<sup>®</sup>

EMLA<sup>®</sup> CREAM

リドカイン・プロピトカイン  
配合クリーム

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

製造販売元(輸入元)

佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

資料請求先: 佐藤製薬株式会社 医薬事業部

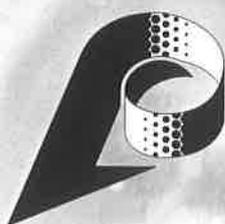
提携

アストラゼネカ社(英国)

AstraZeneca



Palux  
25th  
Anniversary



プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤 薬価基準収載

日本薬局方 アルプロスタジル注射液

**パルクス®注** 5 $\mu$ g, 10 $\mu$ g  
デスポ10 $\mu$ g

劇薬・処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)

アルプロスタジル注射液

※「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。



発売〔資料請求先〕

大正富山医薬品株式会社  
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1



製造販売

大正製薬株式会社  
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

CaHC

研究開発  
支援企業として、  
「産・学・官・医」を  
支えています。

株式会社カークは、「創造と努力」  
「誠実と感謝」の企業理念のもと、  
試薬、分析機器、検査薬、工業薬品などの  
販売を通して社会に貢献しています。  
研究開発支援企業として  
あらゆるニーズにお応えいたします。

 **株式会社 カーク**

〒460-0002 名古屋市中区丸の内 3-8-5 TEL.052-971-6533(代)

営業第一部 TEL.052-971-6771 営業第二部 TEL.052-971-6551  
営業第三部 TEL.052-624-5821 愛知東営業所 TEL.0564-66-1580  
浜松営業所 TEL.053-431-6801 岐阜営業所 TEL.058-268-8151  
三重営業所 TEL.059-236-2531 東京営業所 TEL.03-3868-3951

<http://www.cahc.co.jp>

検索

Science. Results. Trust.

確かな治療効果と優れた操作性  
フォローアップの充実と安心のメンテナンスサポート体制  
Candela が世界で選ばれている理由です



皮膚良性血管病変治療用レーザー装置

**Vbeam**

フラッシュランプ励起式ロングパルスダイレイザー  
◇ヘモグロビンへの吸収度が高い 595nm 波長の  
ロングパルスダイレイザー  
◇パルス幅: 0.45 ~ 40msec  
◇レーザー治療中に表皮を保護する冷却装置搭載  
<承認番号: 22200BZY00002000>



ヤグレーザ装置

**GentleYAG**

ロングパルス Nd:YAG レーザー

◇1,064nmの波長は組織深達性が高く組織内の  
ターゲットに熱エネルギーが有効に伝わります  
◇タッチパネルですぐれた操作性  
◇照射野がわかりやすいガイド光  
<承認番号: 21700BZY00062000>

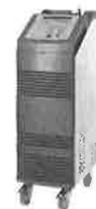


皮膚良性色素性疾患治療用レーザー装置

**GentleLASE**

ロングパルスアレキサンドライトレーザー

◇波長: 755nm  
◇パルス幅: 3msec  
◇大きなスポットサイズで治療時間を短縮  
<承認番号: 21500BZY00268000>



皮膚良性色素性疾患治療用レーザー装置

**AlexLAZR**

Qスイッチアレキサンドライトレーザー

◇波長: 755nm で異常メラニンに選択的に吸収  
◇ハイスピードな照射で治療時間を短縮  
◇スポットサイズ: 2mm, 3mm, 4mm  
<承認番号: 21600BZY00098000>



紫外線治療器

**ダブリン M Series**

ナローバンド UVB/UVA

◇手足専用紫外線治療器  
◇紫外線センサーを内蔵しており  
実際のランプ照射量に基づいた治療が可能  
<承認番号: 222AFBZX00091000>



紫外線治療器

**ダブリン 7 Series**

ナローバンド UVB

◇三面鏡タイプ紫外線治療器  
◇フィリップス社製ナローバンド  
UVB ランプ使用 (100W)  
<承認番号: 224AFBZX00073000>



紫外線治療器

**ダブリン 3 Series X**

ナローバンド UVB/UVA

◇全身型紫外線治療器  
◇フィリップス社製ナローバンドUVBランプ(100W)  
UVA ランプもつけられます  
<承認番号: 225AFBZX00011000>

【製造販売業】 **キャンデラ株式会社** [www.candelakk.co.jp](http://www.candelakk.co.jp)

〒130-0026 東京都墨田区両国 2-9-5 TKF 第2会館

【営業所】 東京 〒130-0026 東京都墨田区両国 3-17-1 INO ビル  
名古屋 〒450-0002 名古屋市中村区名駅 3-12-12 竹生ビル  
大阪 〒532-0004 大阪市淀川区西宮原 1-4-25 第2谷ビル  
福岡 〒812-0013 福岡市博多区博多駅東 2-5-37 博多ニッコービル

TEL: 03-3846-0552 FAX: 03-3846-0553

TEL: 03-3846-8572 FAX: 03-3846-8573

TEL: 052-569-1095 FAX: 052-569-1096

TEL: 06-6396-4103 FAX: 06-6396-1400

TEL: 092-415-2205 FAX: 092-415-2206

【製造元】 **Candela Corporation**  
**Daavlin Distributing Company U.S.A.**



# セルエイド®

## 血清調製の専用システム

簡便な操作で、血液を短時間に凝固させ、血清を分離することができます。



### 血液凝固促進ビーズ

血液凝固促進ビーズに血液が接触すると、血液の凝固を促すとともに、血餅の形成を促すため、比較的短時間に血清を分離することができます。



医療機器認証番号 223AABZX00034000

**JMS**  
http://www.jms.cc

製造販売元  
株式会社 ジェイ・エム・エス  
お問い合わせ先  
東京本社 営業推進本部 TEL(03)6404-0601  
〒140-0013 東京都品川区南大井1丁目13番5号 新南大井ビル

# 漢方医学と西洋医学の融合により 世界で類のない最高の医療を患者さんに



株式会社 **ツムラ** <http://www.tsumura.co.jp/>

●資料請求・お問い合わせは弊社MR、またはお客様相談窓口まで。Tel.0120-329-970

(2010年6月制作)

再生医療研究用ゼラチン

# beMatrix® gelatin (ビーマトリックスゼラチン)

## ■特徴

- ・ 独自手法(特許435161号)により低エンドトキシン化
- ・ 日本薬局方精製ゼラチンの品質
- ・ BSEフリー
- ・ 溶液の濾過滅菌が容易
- ・ 安全性試験実施済み
- ・ FDAのDevice Master File登録済

## ■ラインアップ

	ゼリー強度	等電点	エンドトキシンレベル
beMatrix gelatin LS-H	高	5	10 EU/g 以下
beMatrix gelatin LS-W	低	5	10 EU/g 以下

## ■安全性試験

実施5項目において陰性であることを確認。<細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性物質、抗原性>

項目	結果
細胞毒性試験	陰性
感作性試験(モルモット)	陰性
皮内反応試験(ウサギ)	陰性
発熱性物質試験(ウサギ)	陰性
抗原性試験(モルモット)	陰性



## 新田ゼラチン株式会社

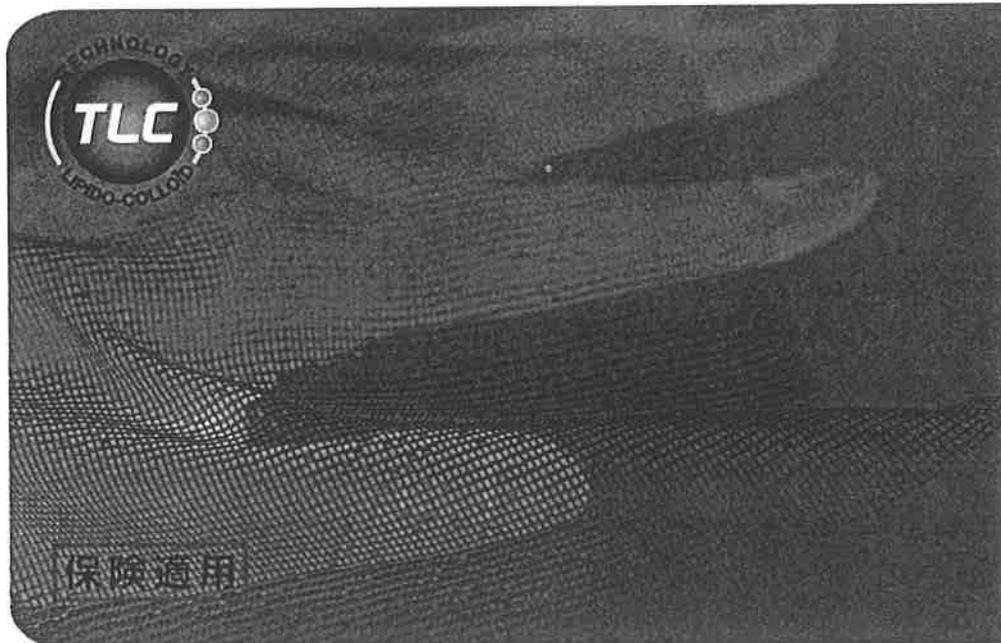
経営企画部 ライフサイエンス室

大阪工場 〒581-0024 大阪府八尾市二俣2-22

電話:072-948-8255 ファックス:072-948-8280

# Nitto

Innovated by 



保険適用

### TLC コンタクトレイヤー UrgoTul



医療機器承認番号：22300BZX00411000

品番	サイズ(cm)	入数/化粧箱
71005	5×5	10枚
71010	10×10	10枚
71015	15×20	10枚

## 湿潤環境をキープし、 やさしく剥がせる。

しなやかにフィットして創面を湿潤に保つ非固着性ガーゼが登場

## 日東メディカル株式会社

〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番1号  
TEL 072-621-8001

ホームページアドレス <http://www.ntmed.co.jp>

# BRAVI

PLASTIC SURGERY  
ORAL & MAXILLOFACIAL SURGERY



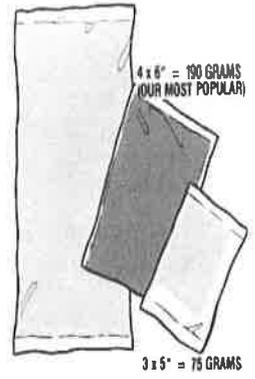
フェイシャルバンテージ



ユニバーサルバンテージ



Canfield Bandage with Gel Pack



ホットするJ



**Pedi-Wrap™**

販売元

株式会社 **ハセガワメディカル**

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-16-10

TEL:03-5684-9251 FAX:03-5684-9252

<http://www.bravi-hasegawa.co.jp>



疼痛治療剤(神経障害性疼痛・線維筋痛症)

**リリカ** カプセル  
® 25mg・75mg・150mg

プレガバリン カプセル PREGABALIN CAPSULE

処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準取扱い

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

製品情報お問い合わせ先: 製品情報センター 学術情報ダイヤル

フリーダイヤル 0120-664-467

販売提携

エーザイ株式会社

〒112-8088 東京都文京区小石川4-5-10

製品情報お問い合わせ先: お客様ホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

2013年2月作成

毎日壊れる肌。  
毎日負けないケア。



MOISTURE SERIES

ビタミンAのパイオニア  
エンvironの新シリーズ



ENVIRON®

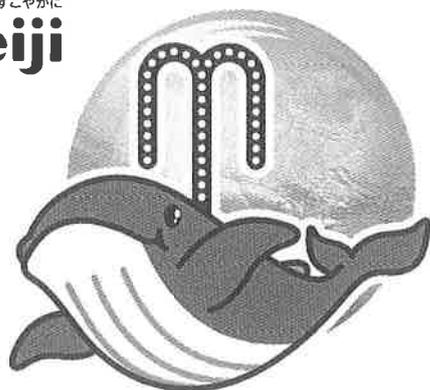
資料・無料デモンストレーション等を承っております。ぜひ下記までお問い合わせください。

TEL:03-6361-1501 FAX:03-5220-3808 [www.environ.jp](http://www.environ.jp)

株式会社 プロティア・ジャパン 〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-8-1 丸の内トラストタワーN館 12F

明日をもっとすこやかに

meiji



経口用セフェム系抗生物質製剤

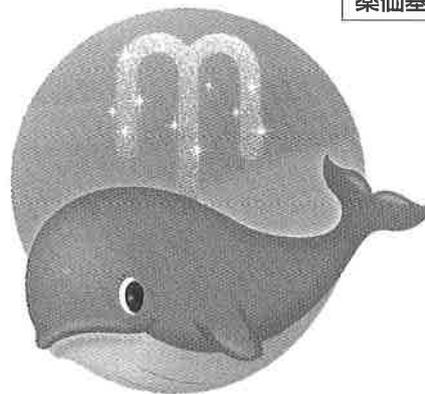
処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本薬局方 セフジトレン ピボキシル錠

**メイアクトMS<sup>®</sup> 錠100mg**

MEIACT MS<sup>®</sup> TABLETS 100<sub>mg</sub>

薬価基準収載



経口用セフェム系抗生物質製剤

処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本薬局方 セフジトレン ピボキシル細粒

**メイアクトMS<sup>®</sup> 小児用細粒10%**

MEIACT MS<sup>®</sup> FINE GRANULES 10%

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等、詳細は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2-4-16

<http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

〈資料請求先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

電話(0120)093-396、(03)3273-3539

作成：2012.7

# U&A フリップアップ フレームルーペ

**MIRAGE**



**adidas**  
ADIVISTA



めがねの上からかけられる **新型フレーム**

**AIR-X**



**株式会社 メディカルユアードエイ**  
URL: www.mua.co.jp E-mail: info@mua.co.jp

本社 / TEL (06) 4796-3151 FAX (06) 4796-3150  
東京営業所 / TEL (03) 3518-0211 FAX (03) 3518-0220  
札幌営業所 / TEL (011) 709-6137 FAX (011) 709-6127  
仙台営業所 / TEL (022) 739-8786 FAX (022) 739-8796

名古屋営業所 / TEL (052) 218-2820 FAX (052) 201-0320  
岡山営業所 / TEL (086) 212-0556 FAX (086) 227-3060  
福岡営業所 / TEL (092) 415-4861 FAX (092) 415-4870

Less pain. Less trauma.

**痛みや組織損傷の少ない  
メンリッケヘルスケアの創傷ケア**



メンリッケヘルスケアは、ソフトシリコンを用いた、  
痛みや組織損傷の少ない創傷被覆・保護材を開発し、  
患者様の視点からの“アウトカム”向上を提唱しております。

製造販売業者  
**メンリッケヘルスケア株式会社**  
東京都新宿区西新宿6-20-7  
コンシェルシア西新宿タワーズ ウェスト  
TEL: 03-6914-5004  
<http://www.molnlycke.com/jp/>

製品に関するお問い合わせ  
**メンリッケヘルスケア株式会社**  
ウンドケア事業部  
TEL: 03-6279-0991

**Safetac®の製品群**



● Mepilex® Border  
メビレックス®ボーダー



● Mepilex® Border Lite  
メビレックス®ボーダー ライト



● Mepilex® Lite  
メビレックス®ライト



● Mepitel®  
メピテル®



● Mepilex® Transfer  
メビレックス®トランスファー



● Mepitel® One  
メピテル®ワン



● Mepitel® Film  
メピテル® フィルム



● Mepiform®  
メピフォーム®



● Mepitac®  
メピタック®

**Safetac**  
TECHNOLOGY

Safetac®, Mepilex® Border, Mepilex® Border Lite, Mepilex® Lite, Mepitel®, Mepilex® Transfer, Mepitel® One, Mepitel® Film, Mepiform®, Mepitac®はMölnlycke Health Careの登録商標です。



**MÖLNLYCKE  
HEALTH CARE**

MA10011

MEMO

MEMO

MEMO

内科・腎臓内科・呼吸器科・消化器科・循環器科・リウマチ科  
外科・肛門科・整形外科・形成外科・皮膚科・アレルギー科  
眼科・麻酔科・リハビリテーション科



医療法人  
石井会

**石井病院**

〒372-0001

群馬県伊勢崎市波志江町 1152 (北部環状線沿)

TEL 0270-21-3111

URL <http://www.ishii.or.jp/>