

第 6 回 DDS 再生医療研究会

会期：平成 28 年 12 月 17 日(土)

会場：ANA クラウンプラザホテル神戸 9F カモミール

〒650-0002 兵庫県神戸市中央区北野町 1 丁目

TEL:078-291-1121 FAX:078-291-1154

会長：黒田 良祐

(神戸大学大学院医学研究科整形外科学講座 教授)

事務局：神戸大学大学院医学研究科整形外科学講座

事務局長：松下 雄彦

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7 丁目 5-1

電話：078-382-5985 FAX：078-351-6944

メールアドレス：matsushi@med.kobe-u.ac.jp

ご挨拶

第6回DDS再生医療研究会

会長 黒田良祐

謹啓

この度、第6回DDS再生医療研究会を2016年12月17日(土)神戸にて開催致します。

ドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System: DDS)とは、体内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御し、コントロールする薬物伝達システムであり、生物活性をもつ物質(Drug)を材料と組み合わせ、その活性を高める技術・方法論です。DDSは診断、治療、予防などの多岐にわたり応用され、実際の臨床現場においてその成果が出始めています。本研究会の目的は、細胞力を高める物質を Drugととらえ、それをDDS化することで細胞力を高め、再生医療を実現する技術、方法論について議論することです。整形外科領域においては2012年に軟骨損傷の治療に対する培養軟骨細胞移植が保険適応のある治療法となり、治らないと言われていた広範囲軟骨損傷の治療が可能となり、再生医療に対する期待がますます高まっております。本研究会はDDSのみならず再生医療の臨床応用や産業化を具体的に目指した研究科会です。

今回の研究会では、DDSに関する基礎(9題)および臨床研究(6題)に加え、特別講演として再生医療センター・そばじまクリニック 岩畔秀樹先生には脂肪幹細胞による再生医療の最新治験を、近畿大学生物理工学部 森本康一先生には新たな可能性を秘めたコラーゲン・マテリアル LASCollについて特別講演をいただきます。

皆様の活発な議論を通じて、本研究会が再生医療に関する理解を深め、臨床応用へ向けたDDSの研究成果の結実に寄与できる場となりえましたら幸甚です。12月17日には、神戸で開催される第6回DDS再生医療研究会に多くの方にご参加いただき、参加者の皆様の連携強化の場としてもご活用いただけますと幸いです。至らない所もあるかと思いますが、皆様のお力添えで実りある研究会にしたいと思います。宜しくお願い申し上げます。

謹白

第6回DDS再生医療研究会

会長 黒田 良祐

神戸大学大学院外科系講座 整形外科 教授

DDS 再生医療研究会 役員名簿

	氏 名	所 属
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	岐阜大学整形外科
	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
	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
	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
	落 雅美	日本医科大学心臓血管外科
	百束 比古	日本医科大学形成外科

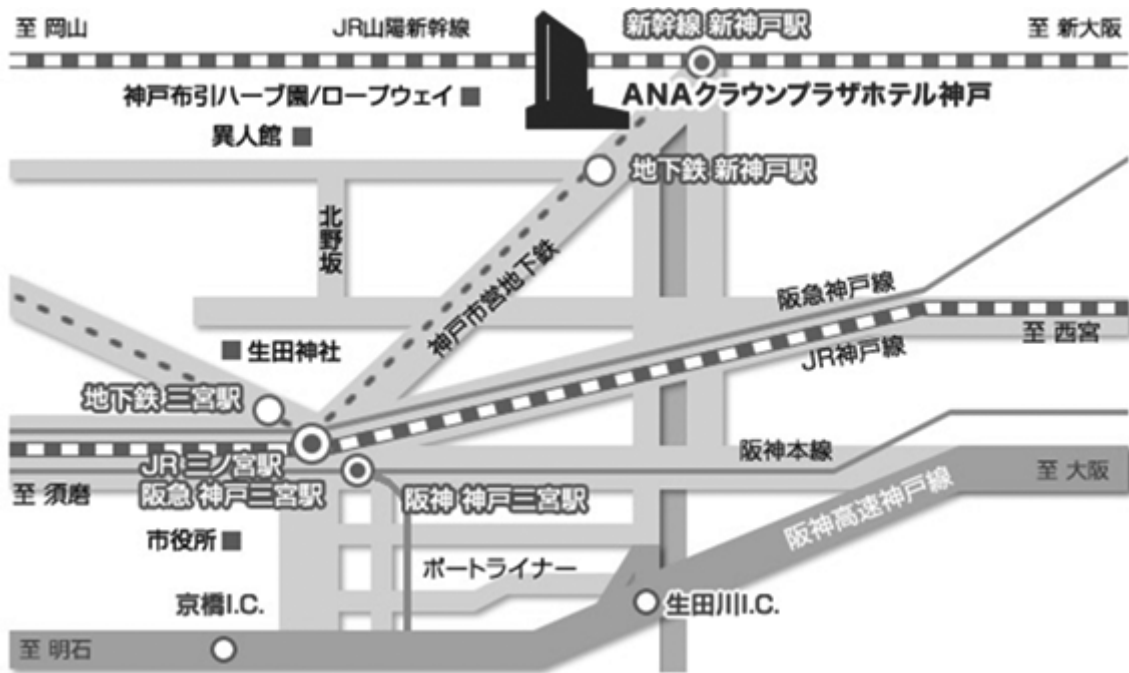
会場のご案内

ANA クラウンプラザホテル神戸

〒650-0002 神戸市中央区北野町1丁目

電話;078-291-1121

- ☆ 山陽新幹線・神戸市営地下鉄「新神戸駅」直結
- ☆ 三宮(JR・阪神・阪急・ポートライナー)より神戸市営地下鉄でひと駅
 - ※関西国際空港より三宮まで:空港リムジンバスで70分
 - ※神戸空港より三宮までポートライナー18分



会場

ANA クラウンプラザホテル神戸 9F カモミール

12月17日(土) 9:30~

参加者皆様へのご案内

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ください。
3. 発表形式は、Windows 版 Microsoft Power Point 2010 以上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 2010 以上で再生可能なファイルを USB メモリまたは CD-R でご持参ください。
 - フォントは Windows 7、8、もしくは 10 に標準添付のものを用いてください。
 - ご自身の PC をご持参していただく事も可能です。
 - ご不明の点は、予め上記事務局へお問い合わせください

◆ 来場される方へ

受付で医師、歯科医師、企業の方は会費 5,000 円を徴収させていただきます。
(研修医、学生などの方は会費 3,000 円)

プログラム概要

	プログラム	
9:30	開会の挨拶	会長： 黒田良祐
9:35-10:35	一般演題 基礎 I (1-4)	座長： 森本尚樹
	休憩 5 分	
10:40-11:55	一般演題 基礎 II (5-9)	座長： 山本雅哉
	休憩 10 分	
12:05-13:05	特別講演 I ランチョン 医療法人 再生会 再生医療センター・そばじまクリニック 岩畔英樹 「再生医療新法における臨床研究・臨床試験の現状」 ～脂肪幹細胞を用いた基礎から臨床応用までの道のり～	座長： 黒田良祐
	昼休み 15 分	
13:15-14:15	特別講演 II 近畿大学生 物理工学部 森本康一 「細胞低接着性コラーゲンに起因する細胞の形態変化と 分化誘導能の検証」	座長： 田畑泰彦
	休憩 10 分	
14:25-15:10	一般演題 臨床 I (10-12)	座長： 宮本正章
	休憩 5 分	
15:15-16:00	一般演題 臨床 II (13-15)	座長： 高木元
16:00	閉会の辞	代表世話人： 田畑泰彦

一般演題

午前の部

番号	時間	セッション	演題名	発表者
1	9:35	基礎 I	シルクエラスチンスポンジのサイトカイン徐放効果	松浦喜貴 京都大学 形成外科
2	9:50	基礎 I	徐放化 Fibroblast growth factor を用いた神経再生誘導チューブ(ナーブリッジ)における神経再生能について	福田智一 近畿大学 形成外科
3	10:05	基礎 I	シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲル投与によるマウス変形性関節症進行抑制効果	田中聡一 神戸大学 整形外科
4	10:20	基礎 I	シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲル投与による家兎半月板治癒促進効果	松下雄彦 神戸大学 整形外科
	10:35	休憩 5分		
5	10:40	基礎 II	FGF-2 により再生した歯周組織の長期観察	安齋純 科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬理部
6	10:55	基礎 II	酸化鉄ナノ粒子を用いた成体幹細胞の安全で簡易なイメージング法の開発	城潤一郎 京都大学ウイルス・再生医科学研究所
7	11:10	基礎 II	エイコサペンタエン酸徐放ゲルは変形性関節症の進行を抑制する	木原伸介 神戸大学 整形外科
8	11:25	基礎 II	コラーゲン足場基材を用いた弾性線維再生医療の開発	野田和男 京都大学 形成外科学
9	11:40	基礎 II	beMatrix ゼラチン、コラーゲンの開発	塚本啓司 新田ゼラチン
	11:55	休憩 10分		
	12:05	講演 I	ランチオン セミナー 特別講演 I	岩畔英樹 再生医療センター・そばじまクリニック
	13:05	休憩 10分		

午後の部

番号	時間	セッション	演題名	発表者
	13:15	講演 II	特別講演 II	森本康一 近畿大学 生物理工学部
	14:15	休憩 10分		
10	14:25	臨床 I	血管再生治療における DDS 応用意義	高木元 日本医科大学 循環器内科
11	14:40	臨床 I	PRP とゼラチンシートの併用療法による 難治性皮膚潰瘍治療	森本尚樹 関西医科大学 形成外科
12	14:55	臨床 I	胸骨正中切開術後癒合不全症例に対 する DDS 徐放化 PRP による新治療法 の開発	芝田匡史 日本医科大学付属病院 心臓血管外科
	15:10	休憩 5分		
13	15:15	臨床 II	心臓血管外科領域における bFGF 徐放 化ゼラチンハイドロゲルの臨床試験の 検討	升本英利 京都大学 心臓血管外科
14	15:30	臨床 II	徐放化栄養因子を用いた鼓膜再生治療 の検討	山田啓之 愛媛大学 耳鼻咽喉科・頭頸 部外科
15	15:45	臨床 II	特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 を用いた再生医療 -臨床試験から治 験へ	黒田隆 京都大学 整形外科
	16:00	閉会		

特別講演 I

「再生医療新法における臨床研究・臨床試験の現状」

～脂肪幹細胞を用いた基礎から臨床応用までの道のり～

岩畔英樹

医療法人 再生会 再生医療センター・そばじまクリニック・本部長
久留米大学医学部 循環器内科・客員准教授
鳥取大学医学部 次世代高度医療推進センター・特任准教授

平成18年に発令された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」から始まり、昨年施行された新法下に於いて展開してきた「脂肪幹細胞を用いた臨床研究」の歴史を振り返ると共に、これまでの失敗例も含め最新報告及び今後の再生医療実現化に向けたこれまでの課題と問題点や展望について紹介する。

略歴:

1994年: 杏林大学医学部卒業

1994～1998年: 同大学付属病院・循環器内科(研修医および臨床専攻医)

1998～2000年: タフツ大学医学部付属・聖エリザベスメディカルセンター・リサーチフェロー

2000～2003年: 東海大学医学部・循環生理学・奨励研究員

2003～2007年: 東海大学医学部・再生医療科・助教

米国サイトリ・セラピューティクス社(臨床開発&研究企画・シニアマネージャー)

2010～2015年: 同社・本部長(再生医療臨床開発部)

2016年～現在 医療法人・再生会・そばじまクリニック・再生医療センター本部長

特別講演 II

「細胞低接着性コラーゲンに起因する細胞の形態変化と 分化誘導能の検証」

森本康一

近畿大学生物理工学部

コラーゲンは細胞が接着する足場として認知されている。我々は、独自の酵素処理で細胞が強く接着できないコラーゲン(LASCol, Low Adhesive Scaffold Collagen)を開発した。本講演では、LASCol で培養した種々細胞の形態変化と分化誘導促進作用について報告する。

略歴:

北海道大学理学研究科高分子学専攻 博士前期課程修了

東ソー株式会社 生物工学研究所研究員 この間に京都大学博士(農学)を取得

近畿大学生物理工学部 講師

同学部 准教授

同学部 教授

日本生化学会 評議員

日本農芸化学会 参与

セッション 基礎 I

一般演題 1

シルクエラスチンスポンジのサイトカイン徐放効果

○松浦喜貴 (まつうら よしたか) 河合勝也 野田和男 川端慎吾 中村陽子
鈴木茂彦

京都大学 形成外科

【はじめに】

シルクエラスチンは、エラスチン配列 (GVGVP) とシルクフィブロイン配列 (GAGAGS) との繰り返し構造を持つ人工のタンパク質である。シルクエラスチンをコードしたプラスミドを大腸菌に組み込むことで作られる。第 4 回本研究会で、シルクエラスチンの保持および徐放性能を有することを報告した。今回は創面からの滲出液に含まれる内因性サイトカインについてその保持と徐放効果について検討を行った。

【方法】

動物モデルとしてモルモットに径 8mm の全層皮膚欠損を作った。同等の大きさのシルクエラスチンスポンジを置き、さらにポリウレタンフィルムで被覆した。24 時間後にゲル化したシルクエラスチンを採取し、各種サイトカインを ELISA 法で測定した (シルクエラスチン群)。コントロールとして、ポリウレタンフィルムのみで被覆した 24 時間後の創面を PBS にて洗浄し、同様にサイトカイン量を測定した。

【結果】

シルクエラスチンゲルの中に bFGF、TNF- α 、IL-1 β などが含まれており、コントロール群と有意差を認めた。

【考察】

シルクエラスチンスポンジは滲出液と反応し、ゲル化する。今回見られた内因性サイトカインの保持・徐放が創傷治癒促進効果をもたらすと考えられる。

セッション 基礎 I

一般演題 2

徐放化 Fibroblast growth factor を用いた神経再生誘導チューブ(ナーブリッジ)における神経再生能について

○福田智一(ふくだ ともかず) 楠原廣久 平野成彦 磯貝典孝

近畿大学医学部形成外科学教室

外傷や腫瘍摘出後の末梢神経欠損の治療において、自家神経移植が広く行われてきた。しかし、自家神経移植は移植神経を採取することで少なからず犠牲を伴う。そのため海外では、自家神経移植の代替として神経再生誘導チューブや同種神経移植が臨床で用いられている。本邦では 2013 年に神経再生誘導チューブ(ナーブリッジ)が神経再生誘導チューブとして初めて認可および製品化され、臨床で使用され始めた。ナーブリッジは、ポリグリコール酸(PGA)でできた生分解性の神経再生誘導チューブであるが、これまでの神経再生誘導チューブと異なり、神経の伸長・再生を促す足場目的として神経再生誘導チューブ内腔にコラーゲンが充填されている。近年、臨床結果についての報告が散見されるが基礎実験の報告は少ない。そこで今回われわれは、ラットの坐骨神経を用いて神経再生誘導チューブ(ナーブリッジ)の神経再生能を組織学的に評価した。また、神経再生誘導チューブの治療成績は、自家神経移植と比較すると治療成績は劣り、特に運動神経や神経欠損が長い症例では不良である。自家神経移植でも欠損が長い症例では成績が不安定であり、移植神経周囲の血行も重要とされている。そこで、すでに製品化されている線維芽細胞増殖因子(bFGF)を神経再生誘導チューブ断端および周囲に使用することで、神経断端からの神経再生を促し、神経再生誘導チューブ周囲の血管新生を促すのではと考えた。しかし、bFGF は半減期が短いため、Drug Delivery System を応用し、田畑らが開発したゼラチン微粒子と組み合わせ徐放化 bFGF を作成し使用した。徐放化 bFGF を使用し、ナーブリッジの神経再生能が促されるかも検討したので報告する。

セッション 基礎 I

一般演題 3

シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲル投与によるマウス変形性関節症進行抑制効果

○田中 聡一 (たなか としかず)¹ 松下 雄彦¹ 宮地 伸晃¹ 茨木 一行¹ 西田 京平¹
荒木 大輔¹ 神崎 至幸¹ 田畑泰彦² 黒田 良祐¹

1 神戸大学大学院 医学研究科 整形外科学

2 京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野

【目的】HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるシンバスタチンは高脂血症の治療薬として幅広く使用されている。これまでにシンバスタチンは軟骨細胞の変性を抑制し得ることが *in vitro* で報告されているが、*in vivo* においてシンバスタチン関節内投与による変形性関節症(OA)の抑制効果については十分調べられていない。本研究の目的はマウス OA モデルにおいてシンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲル投与の関節内投与による OA 進行抑制効果について調べることである。

【方法】10 週齢野生型マウス(C57BL6/J)の膝関節に内側半月板不安定化にて OA モデルを作成。手術時に 1.コントロール群, 2.薬剤非含有ハイドロゲル群, 3.シンバスタチン溶液群, 4.シンバスタチン含有ハイドロゲル群の 4 群に分け投与を行い, 術後 8, 12 週での OA 進行を組織学的に評価した。また, 術後 4 週の免疫染色にて Mmp-13, Adamts-5, Type2 collagen, IL-1 β の発現を調べた。

【結果】OARSI スコアは, 術後 8 週でシンバスタチン含有ハイドロゲル群が他 3 群と比較して有意に低値で, OA の進行が抑制される傾向を認めた。術後 12 週では 4 群間に有意差は認めなかった。術後 4 週の免疫染色において, シンバスタチン含有ハイドロゲル群ではコントロール群と比較して関節軟骨中の MMP-13, ADAMTS-5, IL-1 β の発現が低下し, type 2 collagen の発現が上昇した。

【考察】マウス OA モデルにおいて, シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲルの膝関節内投与により OA の進行が抑制された。また, 軟骨基質分解酵素の産生低下及び type 2 collagen の産生上昇が OA 進行抑制に関与している可能性が示唆された。

【結論】シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲルが OA に対する新たな治療となりうることが示唆された。

セッション 基礎 I

一般演題 4

シンバスタチン含有ゼラチンハイドロゲル投与による家兎半月板治癒促進効果

○松下 雄彦 (まつした たけひこ)¹ 張樹蓉¹ 西田 京平¹ 松本知之¹ 高山孝司¹
田中 聡一¹ 宮地 伸晃¹ 茨木 一行¹ 荒木 大輔¹ 神崎 至幸¹ 長宗高³
田畑泰彦² 黒田 良祐¹

1 神戸大学大学院 医学研究科 整形外科学

2 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学分野

3 福井大学大学院 工学研究科 知能システム工学専攻

【目的】 半月板は自己治癒能力が低く、半月板縫合術後には再断裂がしばしばみられ、半月板の修復を促す治療の開発を要する。本研究の目的はシンバスタチン含有ハイドロゲルの半月板修復効果を調べることである。

【方法】 日本白色家兎の内側半月板に直径 1.5mm の円柱形半月欠損部を作成し、欠損部にシンバスタチン含有ハイドロゲルを投与した群と非含有群に分け、術後 4、8、12 週で半月板を採取して組織学的評価を行った。また、術後 12 週の半月板新生組織の押し込み試験を行い、弾性率を計測して力学的評価を行った。押し込みの条件は予備実験を下に、深さ 0.5-mm、0.1 mm/s、保持期間 30 秒、緩和期間 240 秒として行った。さらに、外側半月 inner 1/2 領域より細胞を単離し、シンバスタチン投与含後 4、8 時間後の遺伝子変化を調べた。また、シンバスタチンの長期投与の影響を調べるために、培養液中に 0.5uM シンバスタチンを含む群を含まない群に分けて培養し、7 日後と 14 日後の遺伝子変化を調べた。

【結果】 術後 8、12 週で、シンバスタチン投与群ではコントロール群と比して組織学的スコアが有意に高値となり、修復の促進が示唆された。免疫染色ではシンバスタチン投与群の新生組織と欠損組織周囲には *COL1*、*COL2*、*BMP-2*、*BMP-7* の強い発現をみとめた。また、シンバスタチン投与群の半月板新生組織の弾性率は非投与群と比して有意に高値を示したが、正常半月と比しては有意に低値であった。半月由来細胞において、シンバスタチン投与により、4 時間、8 時間、7 日、14 日後において *BMP-2*、*BMP-7* の有意な発現増加をみとめた。また、7 日、14 日後で *COL1A1* と *COL2A1* の上昇をみとめた。

【考察】 シンバスタチン含有ハイドロゲルによる BMP 産生の上昇を介した半月板損傷の治癒促進効果の可能性が示唆された。

COI; 無

セッション 基礎 II

一般演題 5

FGF-2 により再生した歯周組織の長期観察

○安齋 純 (あんざい じゅん) 田中 利江

科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬理部

これまで我々は、ヒト組換え塩基性線維芽細胞増殖因子 (recombinant human basic fibroblast growth factor; FGF-2) が、イヌ及びサルを用いた歯周組織欠損モデルにおいて歯周組織再生を促進することを示してきた。更に、臨床試験でも FGF-2 の局所投与が歯槽骨の高さを増加させることを明らかにし、今秋に歯周組織再生薬として医薬品製造販売承認を取得した。しかし、これまで FGF-2 によって誘導された再生歯周組織を長期間詳細に観察した検討はされておらず、再生組織の周囲組織への統合や長期安定性は明らかではなかった。本研究では、イヌ人工的 2 壁性歯周組織欠損モデルを用い FGF-2 の歯周組織再生促進作用を確認すると共に、欠損部における骨塩量の変化が収束した時点での再生した歯周組織の状態を評価した。

歯周組織欠損部の骨塩量は、FGF-2 により投与 2 ヶ月目には対照群と比較して有意に増加した。この差は、骨塩量の変化が収束する投与 13 ヶ月目まで維持された。投与 13 ヶ月目に欠損部を採取し、 μ CT で歯槽骨欠損部の構造を観察した。新生骨内における海綿骨の構造解析では、FGF-2 投与群と対照群との間に質的な差は認められなかった。病理標本の形態計測から、新生骨組織面積、新生歯根膜長及び新生セメント質長は、いずれも対照群に対し FGF-2 投与群で有意に増加した。

本研究により、イヌ人工的 2 壁性歯周組織欠損モデルに対して FGF-2 は歯周組織の再生を促進することが確認され、その再生量は投与 13 ヶ月後でも維持されることが明らかとなった。再生した歯槽骨の海綿骨 3 次元構造や組織像において、対照群との差が認められなかったことから、FGF-2 により誘導された新生骨は、自然治癒によるものと同質であり、通常の治癒過程に従って既存組織に統合されると推察された。

COI: 本発表の演者である安齋及び田中は、科研製薬株式会社の社員である。

セッション 基礎 II

一般演題 6

酸化鉄ナノ粒子を用いた成体幹細胞の安全で簡易なイメージング法の開発

○城 潤一郎 (じょう じゅんいちろう) 田畑 泰彦

京都大学ウイルス・再生医科学研究所

再生治療は、幹細胞医学および組織工学の進展により大きく進歩した。現在、さまざまな生体組織の再生が動物モデルにより証明されるとともに、いくつかの臨床研究も進められている。このような状況の中で、再生治療をさらに進歩させるためには、移植細胞の動態、治療部位と周辺の生物学的、組織学的、および解剖学的状態、ならびに組織再生挙動を、体外から細胞あるいは分子レベルで評価できるイメージング技術の開発が必要である。本発表では、移植細胞の動態を評価するための細胞標識法について紹介する。これまでに、移植細胞を標識する方法として、磁気共鳴イメージング (MRI) の造影剤である酸化鉄ナノ粒子の細胞内導入が試みられている。一般に、酸化鉄ナノ粒子は負電荷を有しており、そのままでは細胞内に導入されにくい。このため、遺伝子導入試薬あるいはエレクトロポレーションを組み合わせることによって、効率の高い酸化鉄ナノ粒子の細胞内導入が試みられてきた。われわれは、サイズおよび表面電位を制御することによって、添加するだけで簡易に細胞標識可能な酸化鉄ナノ粒子を開発できないかと考えた。

水溶性多糖であるプルランおよびそのカチオン化あるいはアニオン化誘導体を含む Fe^{2+} と Fe^{3+} イオンの混合水溶液にアンモニア水を加え、共沈させることによって、種々の多糖修飾酸化鉄ナノ粒子 (PION) を作製した。PION のサイズと表面電位は、それぞれ仕込みの多糖濃度および多糖誘導体混合比率により変化した。作製した PION をラット骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) とともに一定時間培養し、細胞標識した。PION による細胞標識効率は、PION のサイズおよび表面電位に大きく依存した。また、PION 標識 MSC は MRI 造影能をもち、分化能力に変化は認められなかった。以上より、PION の物理化学的性質を制御することによって、簡易に細胞を標識できることがわかった。

セッション 基礎 II

一般演題 7

エイコサペンタエン酸徐放ゲルは変形性関節症の進行を抑制する

○木原 伸介(きはら しんすけ)¹ 林 申也¹ 明石 祐典² 永田 純平²
竹内 裕一¹ 羽田 勝彦¹ 鎮西 伸顕¹ 神崎 至幸¹ 橋本 慎吾¹ 黒田 良祐¹
田畑 泰彦² 黒坂 昌弘¹

1. 神戸大学大学院医学研究科整形外科
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

【背景】

変形性膝関節症(OA)は物理的ストレスや炎症が複雑に関わりあう病態であると考えられている。これまで我々はエイコサペンタエン酸(EPA)が有する軟骨細胞に対する変性やアポトーシスの抑制効果について vitro、vivo で検討を行い、EPA が MMP-13 などの基質分解酵素の発現を抑制し、軟骨細胞のアポトーシスを抑制することで変形性関節症の進行を抑制したという結果を得た。過去の研究では関節内に毎週 EPA を注射していたが、今回低侵襲な方法として EPA 徐放ゲルを作成し関節内に封入する群を作成し、その効果を検討したので報告する。

【方法】

Vitro では Gelatine hydrogel を使用して EPA 徐放ゲルを作成し徐放化試験を施行した。Vivo では 10 週齢の C57BL6J mice に対して変形性膝関節症モデルである DMM 手術を行い、毎週関節内注射を行う EPA 関節注射群及び control 群を作成した。また、EPA 徐放 gel を DMM 手術施行時に関節内に封入する EPA-gel 群と Control-gel 群を作成し比較した。手術後 8 週間で関節を回収し Saf-O で組織学的評価を、免疫染色にて MMP13、F4/80、IL-1 β 及 p-IKK α / β の発現を評価した。

【結果】

徐放化試験の結果、徐放開始 7 日目までに約 90%が徐放され、21 日目まで徐放が続いていた。組織学的評価では control 群、control-gel 群では同程度に関節軟骨の変性が生じていたのに対し、EPA 関節注射群、EPA 徐放 gel 群では変性が軽微であった。特に EPA 徐放 gel 群で変性が有意に抑制されていた。免疫染色では MMP13、F4/80、IL-1 β 及 p-IKK α / β の発現は EPA 関節注射群、EPA 徐放 gel 群で有意に抑制されていた。

【結論】

変形性関節症の予防、治療に有効であるとされる EPA について、徐放ゲルを作成・使用することでより高い効果を得られる可能性が示唆された。EPA による関節症進行抑制の機序として、IL-1 β による炎症を抑えることで、関節症進行を抑制する可能性が考えられた。

利益相反の有無 : 無

セッション 基礎 II

一般演題 8

コラーゲン足場基材を用いた弾性線維再生医療の開発

○野田和男（のだ かずお）¹ 綾梨乃¹ 内藤素¹ 中邨智² 平嗣¹ 鈴木茂彦¹

1 京都大学 医学研究科 形成外科学

2 関西医科大学 薬理学講座

3 グンゼ株式会社

当研究室では20年以上前からコラーゲンの足場基材を用いた真皮再生治療の研究を開始し実用化してきた。しかし、再生した真皮様組織では弾性線維の形成が不十分であった。そこでより質の高い真皮様組織の再生のためには弾性線維の再生を促進することが必要と考え、分子生物学的および医療材料学的研究を行ってきた。すなわち、①線維芽細胞の2次元培養系では、リコンビナントLTBP-4タンパク質添加により弾性線維形成が促進されること、②コラーゲン足場基材を用いた線維芽細胞の3次元培養系では、コラーゲンスポンジの孔径を小さくし、また適度な速度で分解される新規基材を用いることで3次元的な弾性線維網が形成されること、を見出した。そこでこれらが生体においても弾性線維形成を促進するかどうかを検討するため、新規コラーゲン足場基材、ヒト皮膚線維芽細胞、リコンビナント LTBP-4 を組み合わせてヌードマウスへの皮下移植を行ったところ、弾性線維形成が有意に促進された。

以上の結果から、弾性線維再生医療の実用化を検討している。新規コラーゲン足場基材は、長年にわたり臨床応用されている人工真皮と同じ素材から作製されており安全性に関する懸念は少ない。また当研究室では以前、現行のコラーゲンスポンジと自家培養線維芽細胞を用いた「自家培養真皮」による皮膚難治性潰瘍治療の臨床試験を行い、良好な結果を得た。リコンビナント LTBP-4 については精製方法が確立していないので現時点では臨床応用できないが、DDS の観点から実験的検討を行いたい。

まずは非臨床 POC を確立するためウサギを用いた実験を始めており、現況を報告する。

セッション 基礎 II

一般演題 9

beMatrix ゼラチン、コラーゲンの開発

○塚本啓司（つかもと ひろし） 平岡陽介

新田ゼラチン株式会社 経営企画部 ライフサイエンス室

新田ゼラチン株式会社は、創業 98 年を迎えたコラーゲン、ゼラチンおよびコラーゲンペプチドの材料メーカーです。これら素材は、食品だけでなく写真、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。近年では、医療機器の原材料としてだけでなく、再生医療分野(細胞移植およびティッシュ・エンジニアリング)においても、ゼラチン、コラーゲンが用いられてきています。また、基礎研究から発展し、臨床研究へと展開することもあり、当社では、お客様のご要望から安全性を高めた beMatrix ゼラチンおよびコラーゲンを開発してきました。本発表では、beMatrix[®]ゼラチンおよびコラーゲンについてご紹介させていただきます。

セッション 臨床 I

一般演題 10

血管再生治療における DDS 応用意義

○高木 元 (たかぎ げん) 太良修平 桐木園子 高木郁代 羽田朋人 宮本正章

日本医科大学 循環器内科

DDS 再生医療の循環器疾患応用に際して、要点となる虚血の疾患特異性についての病態生理把握が重要と考える。これには虚血による細胞死から壊疽に至る機序に虚血(酸素欠乏)ならびに組織代謝の低下、創傷修復に関与する修復細胞(幹細胞等)欠乏等が関与していると考えられる。我々は幹細胞治療による血管新生、成長因子補充による組織環境(栄養)の維持、衝撃波による血管新生刺激等を介して臨床再生医療を提案してきた。一方幹細胞増殖や血管新生の効率的な効果発現に絶対的に必要な要素として酸素供給も重要であり、数週間かけて徐々に生じる血管新生プロセスにおいてこの点を DDS 医療と同時に環境維持として治療することが適切な治療効果に反映されると考えるに至った。

そこで二種類のパイロットスタディーを企画、その効果を検証することとした。一つは DDS 徐放化 b-FGF および PRP による成長因子供給による効果。二つ目は組織酸素濃度を維持するための高気圧酸素治療である。成長因子供給は虚血による組織修復と血流の改善ならびに上皮化促進作用を促すことを確認。高気圧酸素治療は血管再生治療と併用した際のその長期予後を分析、併用治療により明らかな予後改善効果を確認し得た。

よって血管再生治療の best solution としては細胞治療+DDS 徐放化成長因子補充+高気圧酸素治療が高い臨床効果を発揮する可能性を秘めている。

現在日本医科大学で行っている臨床研究の詳細をご紹介します。

COI:なし

セッション 臨床 I

一般演題 11

PRP とゼラチンシートの併用療法による難治性皮膚潰瘍治療

○森本尚樹 (もりもと なおき)¹ 覚道奈津子¹ 小倉常敬¹ 原朋也³ 山本雅也²
田畑泰彦² 楠本健司¹

1 関西医科大学形成外科

2 京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野

3 大阪歯科大学 口腔インプラント学講座

【目的】多血小板血漿 PRP は PDGF, TGF β など種々の細胞成長因子を含んでおり、創傷治癒、組織形成を目的として臨床使用されている。ただし、難治性潰瘍に用いる場合は、週に 1 回程度投与が必要とする報告が多く、患者自己血を使用時に採取しないといけないため、患者、医療者共に負担が大きい。この問題を解決するため、PRP 徐放効果があるゼラチンシートと PRP の併用及び PRP を凍結乾燥して保存する方法について検討してきた。非臨床での検討が終了し、難治性潰瘍に対する臨床使用も行ったので、症例の経過について報告する。

【方法】68 歳女性、2 年前に右脛骨の開放性骨折を受傷し、骨折の整復及び皮膚移植術を受けた。その後、植皮を含む瘢痕部分に潰瘍形成を繰り返していたが、2 ヶ月間潰瘍が治癒しないということで当院紹介となった。初診時の潰瘍面積は 26mm×16mm であった。60ml シリンジに 4ml の抗凝固剤(クエン酸ナトリウム注射剤 10%)を入れ 56ml の血液を採血し、MAG ELLAN 血液分離装置を用いて PRP6ml を作成した。PRP2ml に塩化カルシウムと自己トロンビン等量混合液 200 μ を添加し活性化を行った後、デブリドマンした創部に活性化 PRP を塗布し、ゼラチンハイドロゲルシート及びポリウレタンフィルムで被覆した。5 日間閉鎖し、その後軟膏処置を行った。余剰の PRP は活性化の後、遠心し、上清を凍結乾燥して次回使用まで冷蔵保存した。33 日後、創がまだ残存していたので、凍結乾燥 PRP を蒸留水 2ml で溶解し、創に塗布後、ゼラチンハイドロゲルシート及びポリウレタンフィルムで被覆した。5 日間閉鎖し、その後軟膏療法を上皮化まで継続した。

【結果】凍結乾燥 PRP 投与 14 日後に創はほぼ上皮化した。9 ヶ月後まで潰瘍の再発を認めなかった。炎症反応など有害事象は認められなかった。

【考察】本方法は従来の PRP 治療法の煩雑さを克服する良い方法であると考えられた。この研究は再生医療新法施行前のものであり、今後は再生医療新法に対応した臨床研究として臨床研究を実施する必要があると考えている。

セッション 臨床 I

一般演題 12

胸骨正中切開術後癒合不全症例に対する DDS 徐放化 PRP による新治療法の開発

○芝田匡史 (しばたまさふみ)¹ 宮本正章² 栗田二郎¹ 宮城泰雄¹ 高木元²
田畑泰彦³ 新田隆¹

1 日本医科大学付属病院 心臓血管外科

2 日本医科大学付属病院 循環器内科

3 京都大学 再生医科学研究所

【背景】心臓外科手術の多くは胸骨正中切開によりアプローチする。冠動脈バイパス術において両側内胸動脈を剥離すると胸骨が虚血状態となり創傷治癒遅延が起こること言われている。PRP (platelet-rich plasma)は末梢血から血小板を濃縮したものである。PRP には多くの growth factor が含まれることが知られており、骨の癒合促進を起こすことが知られている。生体吸収性のゼラチンハイドロゲル (gel)は PRP の徐放化する。

【方法】PRP は自己血の遠心分離により作成した。胸骨正中切開し両側内胸動脈を結紮切離後、日本白兔 16 検体を以下の 4 つにランダムに振り分けた。1:何も投与しない (Ctrl) 2: gel 30mg に PBS 300 μ を浸透させたものを胸骨の間に投与 (gel) 3:PRP 300 μ を胸骨の間に投与 (PRP) 4: gel 30mg に PRP 300 μ を浸透させて胸骨の間に投与 (PRP+gel)。全ての群で同様に閉胸し、7 日間の観察後に屠殺し評価を行った。

【結果】血小板の数は全血よりも PRP のほうが有意に高かった ($p < 0.01$)。また PDGF-BB、VEGF、TGF- β 1 は全血と比較して PRP で有意に多かった ($p < 0.05$)。micro CT で骨密度を計測。皮質骨では各群で有意差が見られなかった (656.9 ± 46.2 , 641.6 ± 23.2 , 629.3 ± 100.8 , 691.1 ± 60.6 mg/cm³, for Ctrl, gel, PRP, PRP+gel, respectively $p > 0.05$)。しかし、海綿骨では PRP+gel 群において高い骨密度が得られ (382.7 ± 40.1 mg/cm³)、他の群と比較して有意差を認めた (265.4 ± 18.9 , 325.6 ± 41.4 , 285.4 ± 31.5 mg/cm³, for Ctrl, gel, PRP, respectively $p < 0.01$)。海綿骨における骨成分の割合を 3DCT での骨の構造解析で評価したが、有意差は得られなかった (28.0 ± 2.3 , 28.3 ± 6.5 , 31.6 ± 3.8 , 29.5 ± 4.1 % for Ctrl, gel, PRP, PRP+gel, respectively $p > 0.05$)。病理学的評価では PRP+gel 群において他の群と比較して海綿骨に線維組織や炎症系組織が多く観察された。すべての群において周辺組織における血管密度に差は認められなかった。

【結語】徐放化 PRP は胸骨正中切開術後早期における胸骨の癒合を促進する効果があるとわかった。この新治療法は術後縦隔炎などの合併症を予防できる可能性がある。

セッション 臨床 II

一般演題 13

心臓血管外科領域における bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルの臨床試験の検討

○升本英利 (ますもと ひでとし)¹ 南方謙二² 熊谷基之³ 西尾博臣¹ 山本雅哉⁴
大村友博⁵ 横出正之⁶ 清水 章⁶ 松原和夫⁵ 田畑泰彦⁴ 坂田隆造⁷ 湊谷謙司¹

- 1) 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科
- 2) Temple 大学 Lewis Katz School of Medicine 心臓血管外科
- 3) 浜松労災病院 心臓血管外科
- 4) 京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野
- 5) 京都大学医学部附属病院 薬剤部
- 6) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター
- 7) 神戸市立医療センター中央市民病院 心臓血管外科

【背景】重症虚血症例に対する新しい治療法として、我々は以前より生体吸収材料であるゼラチンハイドロゲル (GH) を DDS とする塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放化システムを構築し、血管新生効果を示してきた。これまでに GH を用いた bFGF 徐放の有効性を多くの動物実験で示し、さらに下肢虚血性疾患に対する第 I/II 相臨床試験を行い、有効性を示してきた。【目的】今回我々は、下肢虚血性疾患に対する本治療法のさらなる検証のため、bFGF の効能外使用を含む第 3 項先進医療 (高度医療評価制度) での保険医療に向けた臨床試験を行った。また虚血性心疾患に対する本治療法の安全性・有効性確認のため第 I/II 相臨床試験を行った。【方法】下肢虚血: 10 例 (年齢 66.9 ± 12.2 、男性 7 例) の下肢虚血性疾患 (閉塞性動脈硬化症 7 例、Buerger 病 3 例) を対象とした。bFGF 含浸 GH 微粒子の下肢筋肉内注入投与を行った。虚血性心疾患: 2 例 (47 歳男性、76 歳女性) の冠動脈バイパス術 (CABG) を要する患者に対し CABG と bFGF 含浸 GH シート貼付を併施した。【結果】下肢虚血: 治療後重篤な有害事象を認めず、治療後 24 週において経費的酸素分圧 (28.4 ± 8.4 vs 46.2 ± 13.0 mmHg, $P < 0.01$)、Rutherford 分類 (4.4 ± 0.5 vs 3.1 ± 1.4 , $P = 0.02$)、安静時疼痛スコア (1.7 ± 1.0 vs 1.2 ± 1.3 , $P = 0.03$) の改善を認めた。虚血性心疾患: 治療後重篤な有害事象を認めず、NYHA 分類による臨床症状の改善 (2 度から 1 度、3 度から 1 度) および血流シンチグラフィによる心筋血流の改善 (高度集積低下領域の消失) を認めた。【結語】本治療法は下肢虚血性疾患と虚血性心疾患に対し安全かつ有効であった。

セッション 臨床 II

一般演題 14

徐放化栄養因子を用いた鼓膜再生治療の検討

○山田啓之（やまだひろゆき）羽藤直人 上甲智規 高木大樹 岡田昌浩

愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

鼓膜穿孔は耳鼻咽喉科の外来診察において頻繁にみられる病態であり、従来から鼓膜閉鎖術や鼓室形成術が行われてきた。小さな穿孔や外傷性の穿孔では鼓膜の閉鎖容易であるが、なかには穿孔が大きい場合や穿孔縁の硬化病変のために鼓膜の再生が抑制され、鼓膜の閉鎖に難渋する症例も少なからず存在する。そこで近年、再生医療を用いた鼓膜穿孔を閉鎖する様々な治療が試みられている。当科では、2000年から側頭筋膜などの自己組織を使わず、合成移植材料であるアテロコラーゲンスポンジ/シリコン膜(テルダーミス®)を鼓膜穿孔部に充填し、これに創傷治癒促進作用を有するヒト線維芽細胞増殖因子であるbasic fibroblast growth factor (bFGF) 製剤(フィブラストスプレー®)を添加することにより鼓膜再生を促し、穿孔を閉鎖する治療を実施してきた。皮膚切開を必要としないため外来処置で施行可能であり、患者負担が少なく、穿孔閉鎖率は67.1%と従来の鼓膜閉鎖術と比較しても同等の穿孔閉鎖率であった。しかし、bFGFの生体内での半減期は数十分であり、局所投与における効果は限定的であると予想される。そこで今回、鼓膜穿孔閉鎖術を改良した新術式を考案した。新術式ではbFGFをゼラチンハイドロゲルに含浸させてから投与することにした。これにより、約2週間にわたり、bFGFを徐放化することになり、長期間bFGFが作用すると考えられる。今回、この新術式の術後成績等について検討し報告する。

セッション 臨床 II

一般演題 15

特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 を用いた再生医療 -臨床試験から治験へ

○黒田 隆(くろだ ゆたか)¹ 浅田 隆太² 南角 学³ 猪原 登志子⁴ 宗 和隆¹
後藤 公志¹ 田畑 泰彦⁵ 秋山 治彦⁶ 松田秀一¹

- 1 京都大学整形外科
- 2 岐阜大学附属病院先進医療・臨床研究推進センター
- 3 京都大学附属病院リハビリテーション部
- 4 京都大学臨床研究総合センター
- 5 京都大学再生医科学研究所生体材料学分野
- 6 岐阜大学整形外科

【目的】特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は患者の 7~8割で骨頭が圧潰し ADL が著しく損なわれる難病で若年者の THA 症例も多い。MRI での早期診断例に対しては骨頭圧潰を防ぐ低侵襲再生医療に期待がかかっている。ゼラチンゲルに含浸させた成長因子 rhFGF-2 を用いた探索的試験の概要と成績を示す。【方法】対象は骨頭圧潰前 Stage 2 までの患者 10 名で、2013 年 3 月から臨床試験を開始した。主要エンドポイントは有害事象の発生、副次エンドポイントとして、骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価(疼痛 VAS, HHS, UCLA スコア)、壊死部の骨再生評価を行った。患者は男女 5 名ずつ、平均年齢 39.8 歳、背景因子はステロイド性 8 例、アルコール性 2 例であった。病型は Type A, B, C1 が 1 例ずつ、C2 が 7 例であった。手術は腰麻下、1cm の皮切で経皮的に壊死部に 800 μ g 含浸 rhFGF-2 ゼラチンゲルを単回局所投与した。【結果】術後、問題となる有害事象はなく、手術時に骨頭圧潰を生じていたと考えられる 1 例(壊死体積率 70%で最大)を除いて、術後 3 年で骨頭圧潰や病期の進行はない。術前壊死体積は平均 23.8cm³、壊死体積率 27.4%で手術時間は 18 分、術翌日から歩行を許可し、入院期間は 6.2 日であった。臨床スコアは疼痛 VAS 21.2→3.6, HHS 81.0→98.5, UCLA スコア 5.5→6.6 と術前と術後で全て優位に改善した。Xp, CT では壊死部の骨再生を認め、術後 2 年以上の MRI で壊死部の縮小例を認めた。【考察】rhFGF-2 には血管誘導作用があり、褥瘡治療、血管再生、骨折治療での臨床応用が報告されている。ゼラチンに含浸することで壊死部への局所投与および定着が可能となり、壊死部の血流改善によって骨再生が促されたものと考えられる。現在、医師主導多施設治験 64 例を実施しており、有効性を検証している。

COI の有無:なし

[協賛]

ジンマーバイオメット

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[広告掲載]

大正富山医薬品株式会社

Arthrex Japan 合同会社

オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社

科研製薬株式会社

日本イーライリリー株式会社

新田ゼラチン株式会社

旭化成ファーマ株式会社

第6回 DDS 再生医療研究会の開催にあたり、上記の企業からご協賛、ご協力を頂きました。深く感謝し、御礼申し上げます。

第6回 DDS 再生医療研究会
会長 黒田良祐



経皮吸収型鎮痛消炎剤

劇薬 薬価基準収載



ロコア[®]テープ
LOQOA[®] tape



(エスフルルピプロフェン・ハッカ油製剤)

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。



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
お問い合わせ先: ☎ 0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

販売

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先: メディカル情報部 ☎ 0120-189-315



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

シングルユース OATS system

シングルユース OATS セット

- ・シングルユース OATSのサイズに4.75mmが追加

製品番号	製品名
AR-1981-06S	シングルユース OATS 6mm
AR-1981-08S	シングルユース OATS 8mm
AR-1981-10S	シングルユース OATS 10mm



シングルユース OATS セット DEX 用

- ・距骨など骨質の硬い部分への移植に最適
- ・レシipientサイドには同梱されているドリルを使用

製品番号	製品名
AR-8981-06S	シングルユースOATSセットDEX用6mm
AR-8981-08S	シングルユースOATSセットDEX用8mm
AR-8981-10S	シングルユースOATSセットDEX用10mm



シングルユース OATS セット骨移植用

- ・腸骨からの骨移植に便利
- ・大きな皮切が不要

製品番号	製品名
AR-1981-06H	シングルユースOATSセット骨移植用6mm
AR-1981-08H	シングルユースOATSセット骨移植用8mm
AR-1981-10H	シングルユースOATSセット骨移植用10mm

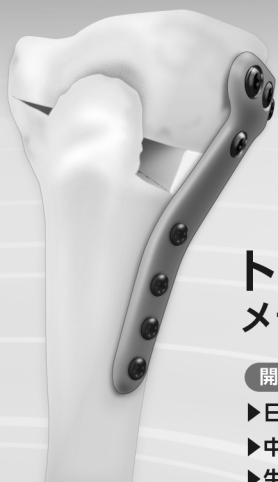


販売名: アースレックス OATSセット
承認番号: 22000BZX01597000
販売名: OATSシステム
認証番号: 225ADBZX00194000



常に一

「医療に希望と生命に輝きを！」の企業理念の下、
新しい価値創造を通じて医療に貢献してまいります。



Tris

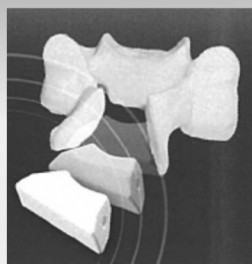
Safety Stability Smartness

トリス メディアル HTO プレート システム

医療機器承認番号 22600BZX00275000

開発コンセプト

- ▶日本人の骨形態にフィットする解剖学的形状
- ▶中空スクリューによる至適位置への安全かつ確実な刺入
- ▶生体工学的研究に基づいたインプラントデザインと
ロッキングスクリューの採用による強固な固定性と
高い安定性の実現
- ▶日本の先生方の意見を多く取り入れた使いやすい器械

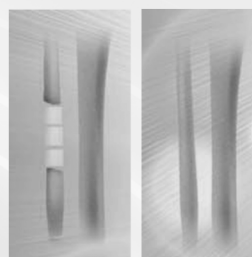


水酸アパタイト骨補填材料
ボーンセラム® P

医療機器承認番号 16200BZZ01201000

水酸アパタイト人工骨材料
ボーンセラム® K

医療機器承認番号 20600BZZ00418000



β-TCP;β-リン酸三カルシウム
骨補填材 **オスフェリオン**

OSferion

医療機器承認番号 20700BZZ00418000

骨補填材 **オスフェリオン 60**

BONE REPLACEMENT MATERIAL

OSferion60

医療機器承認番号 21800BZZ10045000

製造販売元:

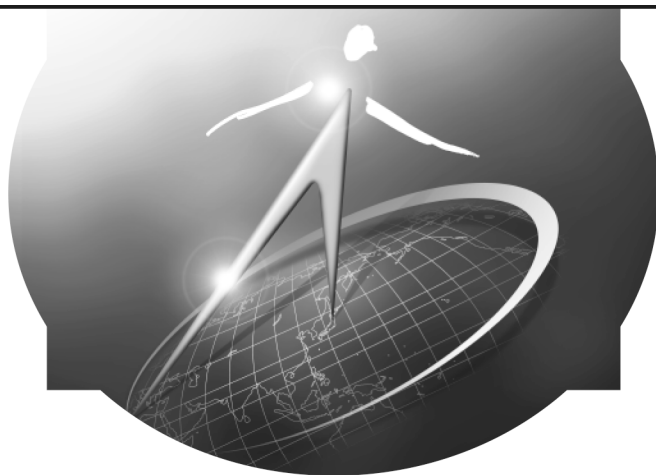
オリンパステルモバイオマテリアル株式会社

〒151-0073 東京都渋谷区笹塚1-50-1

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

フリーダイヤル **012001-2226**

OTB22N



「運動器の10年」世界運動
動く喜び 動ける幸せ

科研製薬は
「運動器の10年」
世界運動を推進し、
QOLの向上に
貢献してまいります。

関節機能改善剤

〔処方箋医薬品〕 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アルツ® 関節注25mg

〔処方箋医薬品〕 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アルツ® ディスポ関節注25mg

- 薬価基準収載
- 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。

〔製造販売元〕



生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1

発売元〔資料請求先〕



科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
医薬品情報サービス室

(2016年9月作成) ARZ04CK

骨形成 促進剤 という選択肢。

BMD増加効果と骨折発生リスクの抑制

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高カルシウム血症の患者[高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。]「重要な基本的注意」の項参照
2. 次に掲げる骨肉腫発生リスクが高いと考えられる患者[「その他の注意」の項参照]
 - (1) 骨ページェット病の患者
 - (2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - (3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[「小児等への投与」の項参照]
 - (4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者(副甲状腺機能亢進症等)[症状を悪化させるおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
6. 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

【追加効果】 骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨・頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

【用法・用量】 通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20 μ gを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は、確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照] (2) 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。(3) 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[「その他の注意」の項参照]

*【併用時の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 腎障害のある患者(外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。[「薬物動態」の項参照]) (2) 重度の肝障害のある患者(本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。)(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者(本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。)] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後約16時間では基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気、嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意を要すること。[「相互作用」の項参照] (2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない(Saag KG, et al.: Arthritis Rheum. 60, 3346-3355, 2009)。(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意を要すること。(6) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。 3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること) 活性型ビタミンD製剤(カルシトロール、メサカルシトール、フルカルシトロール、エルデカルシトール等)、アルファカルシドール、ジギタリス製剤(ゴキシン等) 4. 副作用 国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10~40 μ g/日を投与した安全性評価対象252例中50例(19.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例(3.6%)、頭痛7例(2.8%)、悪心7例(2.8%)、ALP上昇5例(2.0%)、筋痙攣3例(1.2%)、高尿酸血症3例(1.2%)、食欲不振3例(1.2%)、血中尿酸上昇3例(1.2%)であった。なお、プラセボを投与した105例中11例(10.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 μ g皮下投与である。(1) 重大な副作用 ショック、アナフィラキシー: ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血圧低下、発疹等)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。

禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。
その他の使用上の注意については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)

*2014年7月改訂(第10版)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

FRT-A082(R3)
2015年5月作成



フォルテオ[®]

皮下注キット600 μ g

テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤

骨粗鬆症治療剤

処方箋医薬品 薬価基準収載
(注意-医師等の処方箋により使用すること)



beMatrix®

ビーマトリックス

低エンドトキシン化ゼラチン

エンドトキシンレベル 10EU/g 以下

■保管条件 室温 ■有効期限 製造日から3年



ゼラチン LS-H

- ・豚皮アルカリ処理ゼラチン
- ・高ゼリー強度

ゼラチン LS-W

- ・豚皮アルカリ処理ゼラチン
- ・低ゼリー強度

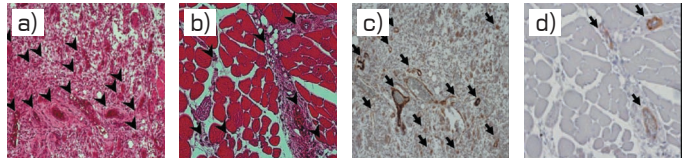
■安全性試験

安全性試験を実施し、5項目（細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、発熱性物質試験、抗原性試験）において陰性であることを確認。

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

■使用例

本品と架橋剤を用いて含水率96%のハイドロゲルを作製した。ハイドロゲルに、PRP 及び bFGF を含浸させたもの (a, c) と、PBS を含浸させたもの (b, d) を、マウスの下肢虚血部位に1週間埋入し、その後の血管形成を確認した。a)、b) はHE染色像、c)、d) は α -SMA による免疫染色像を示す。薬剤徐放の担体として本品を用いることができる。 ※参考文献15) より



■参考文献

- 1) Yoshizawa, K., et al. Biomaterials 2015; 63: 14
- 2) Morimoto, N., et al. BMJ Open 2015; 5: e007733
- 3) Kumagai, M., et al. Heart and Vessels 2015; 11: 1
- 4) Ishimaru, T., et al. J Pediatr Surg 2015; 50: 255
- 5) Hoshi, S., et al. J Periodont Res 2015; Early View: jre.12285
- 6) Ajioka, I., et al. Tissue Eng Part A 2015; 21: 193
- 7) Kabuto, Y., et al. Tissue Eng Part A 2015; 21: 2025
- 8) Kimoto, M., et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 2337
- 9) Yoshizawa, K., et al. J Bioact Compat Polym 2014; 29: 560
- 10) Inoue, M., et al. J Biomater Appl 2014; 28: 880
- 11) Ohyabu, Y., et al. J Biosci Bioeng 2014; 118: 112
- 12) Yoshizawa, K., et al. Int J Mol Sci 2014; 15: 2142
- 13) Kiminami, K., et al. Key Eng Mater 2014; 631: 397
- 14) Inoue, M., et al. J Biomed Mater Res A 2013; 101: 2049
- 15) Matsui, M., et al. Acta Biomater 2012; 8: 1792
- 16) Inoue, M., et al. Adv Healthc Mater 2012; 1: 573
- 17) Inoue, M., et al. Sci Technol Adv Mater 2012; 13: 064215
- 18) Inoue, M., et al. Colloids Surf B Biointerfaces 2011; 88: 260
- 19) Tara, S., et al. Geriatr Gerontol Int 2011; 11: 527
- 20) Nakagawa, T., et al. BMC Medicine 2010; 8: 76
- 21) Kawanaka, H., et al. Am J Med Sci 2009; 338: 341

低エンドトキシン化コラーゲン液

エンドトキシンレベル 0.5EU/mL 以下

■保管条件 冷蔵保管 (4℃~8℃) ■有効期限 製造日から1年

コラーゲン AT

- ・濃度 3 mg/mL、pH3
- ・豚腱由来の酸抽出コラーゲン

コラーゲン TE

- ・濃度 5 mg/mL、pH3
- ・豚皮由来のペプシン可溶化コラーゲン



骨粗鬆症治療剤

薬価基準収載

テリボン[®] 皮下注用56.5 μ g

注射用テリパラチド酢酸塩

処方箋医薬品[※]

Teribone[®] Inj. 56.5 μ g

[※]注意-医師等の処方箋により使用すること

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製品添付文書をご参照ください。

製造販売元
(資料請求先)

旭化成ファーマ株式会社

医薬情報部 くすり相談窓口

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

☎ 0120-114-936(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

URL:<http://www.asahikasei-pharma.co.jp>

AsahiKASEI

2015.11