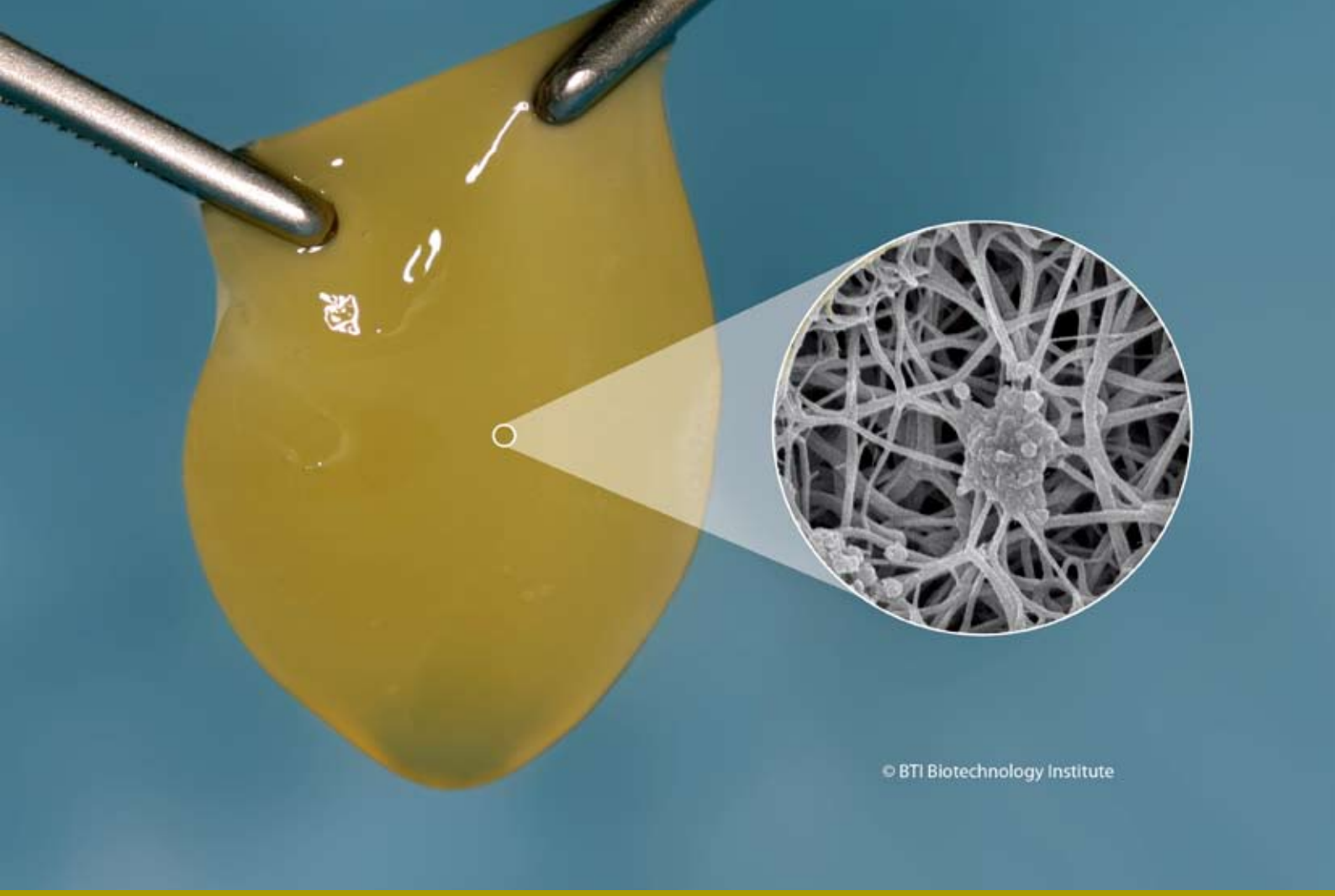


PRGF-Endoret®

SCIENTIFIC DOSSIER

bti®
Biotechnology
Institute
Human Technology

bri
2006-08
A080501

Page 4
PRGF-Endoret® ：それは個別化された技術である

Page 5
PRGF-Endoret® ：それは 100%生体適合性があり安全で広い用途を持つ

Page 6
口腔顎顔面外科における PRGF-Endoret®

Page 7
抜歯後欠損における PRGF-Endoret®

Page 8
整形外科手術とスポーツ医学における PRGF-Endoret®

Page 9
アキレス腱手術における PRGF-Endoret®

Page 1 0
皮膚の治療と再生における PRGF-Endoret®

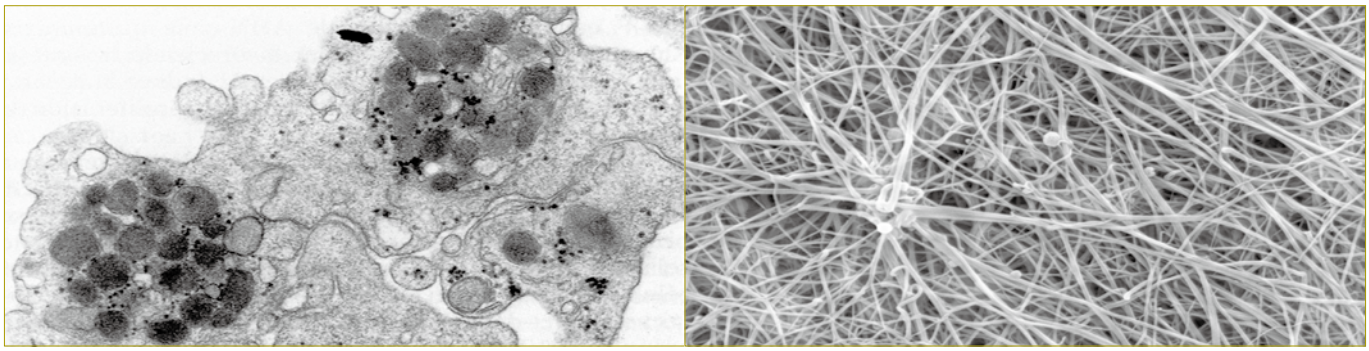
Page 1 1
慢性潰瘍治療における PRGF-Endoret®

PRGF-Endoret®（ヨーロッパでは Plasma Rich in Growth Factors: PRGF として登録されている）は、最も先進的な自己由来の多血小板血漿であり、組織の治癒と再生を促進するために、患者自身の生物学的に活性化したタンパクやグロースファクター（成長因子、増殖因子）、フィブリン（生体材料）を作り、使用する。[1, 2]

容易で再現可能なプロトコルによる 15 年以上の研究は、様々な用途を持ち、安全で有効な 100%生体適合性のある技術を供給した。PRGF-Endoret® の治療の可能性は、グロースファクター（成長因子、増殖因子）を誘導する血漿や血小板を蓄えることで起こる。そのグロースファクターには細胞の増加、成長、形態形成を促進させ、生物学的なプロセスに影響を与える VEGF、FGF、PDGF、TGF-B、EGF、IGF-I が含まれる[3]。さらに生体分解性フィブリンマトリクスの形成は、一時的な組織の再生の足場となる。

PRGF-Endoret® の莫大な多用途性、安全性、有効性は、個別化医療への道を開き、現在、とりわけ口腔や顎顔面の手術、口腔インプラント、整形外科、潰瘍治療、スポーツ医療、再生医学を含む非常に多数の医療と科学の現場で使用されている。[4, 5, *]

PRGF-Endoret® それは個別化された技術である



数百の生物学的に活性化したタンパクを放出する活性血小板と、細胞が成長し分化するためのフィブリンの足場

* このセクションは、アメリカ合衆国以外の国における承認を説明し、その結果、米国食品医薬品局の承認領域外の適応と情報を含むものである。

1. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of sites for implants. **Int J Oral Maxillofac Implants** 1999;14:529-535.

2. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative madicine. **Adv Drug Deliv Rev** 2010 jan25. [Epub ahead of print]

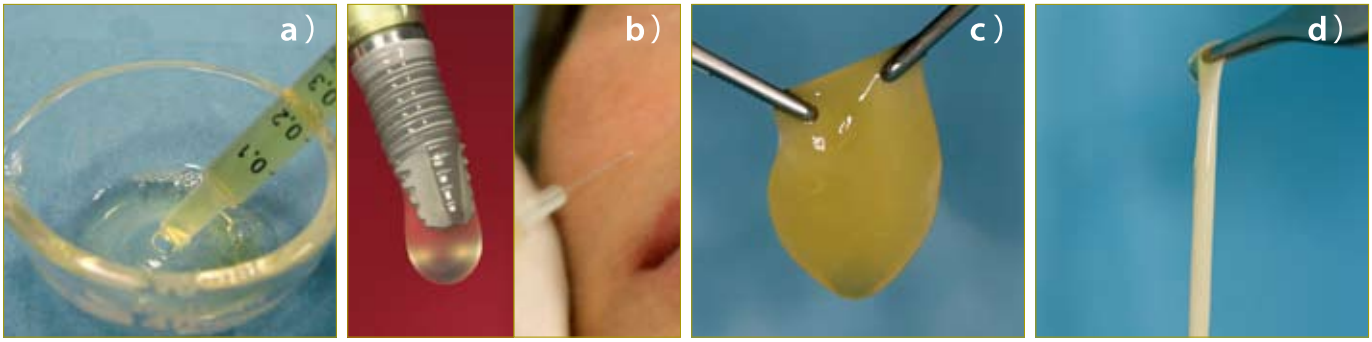
3. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thromb Haemost** 2004;91:4-15.

4. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. **Frontiers Bipsci** 2008;13:3532-3548.

5. Sanchez M, Anitua E. Orive G, Andia I. Platelet-Rich therapies in the treatment of sport injuries. **Sports Med** 2009;39:345-54.

PRGF-Endoret® は準備し、活性化させ、使用するのが非常に容易である。塩化カルシウムを加えるだけで、グロースファクター（成長因子、増殖因子）を放出し、自己由来のフィブリンの足場の形成を促進させる。
PRGF-Endoret® は、その構成物に白血球を含まないので、白血球が有する炎症を誘発するプロアテーゼとメタロプロテアーゼを除外する。[6]

PRGF-Endoret® はその多用途性によって他の自己多血小板血漿と区別される。治療の可能性をもつ４つの異なった処方は同じ患者の血液のサンプルの凝固と活性化の程度によって得られる。[7,8]



PRGF-Endoret® の多用途性

a）グロースファクター（成長因子、増殖因子）を豊富に含む濃縮血漿
b）液体は表面に生物活性作用を与え、浸透させるために使われる
c）足場様の組織は線維と細胞で構成される
d）弾性があり、密度が高く、そして止血性を有する

それは１００％生体適応性があり、安全で広い用途を持つ

ADVANTAGES：

- １００％生体適合性があり、安全で広い用途を持つ
- 活性化と使用がコントロールできる
- シングルスピン法
- ８分たらずの遠心分離と２０分たらずの準備
- 創傷治癒と組織再生を促進させる臨床的有効性
- 炎症誘発性の白血球を含まない
- 強力な静菌性
- 多くの臨床適応における治療の可能性

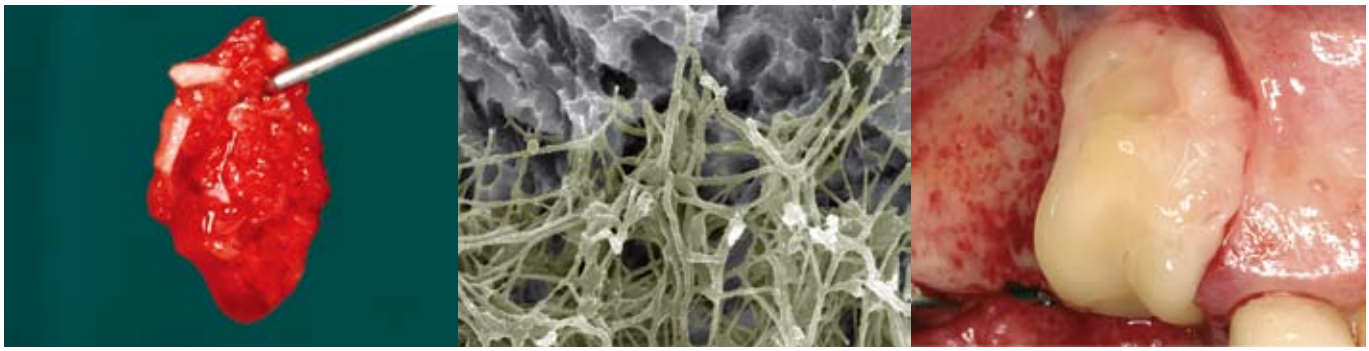
6. Schnabel LV et al. Platelet rich plasma(PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. **J Orthop Res** 2007;25:230-240.
7. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors(PRGF) in different msdical fields. **Biomaterials** 2007;28:4551-4560.
8. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. **Trends Pharmacol Sci** 2008;29:37-41.

PRGF-Endoret® は Dr. Anitua によって主唱され、当初は口腔顎顔面外科の領域に応用されたが、世界的に使用されるようになり、その領域で革命的な出来事となった。[1]

PRGF-Endoret® は、創傷治癒と軟組織の再生を刺激するようなグロースファクター（成長因子、増殖因子）やタンパクを蓄えたり、インプラントのチタン表面[9]に生物学的に活性化した薄い膜をつくり出すことでより早いオッセオインテグレーションを獲得したり、欠損をふさぎ密閉する自己由来の足場や生体適合性のあるフィブリン膜を作ったりすることができる。さらに、炎症を減少させ、より容易な移植の準備と操作性を持ち、感染あるいは術後の合併症リスクを減少させ、そしてデンタルインプラントの生物学的安全性や予知性を持続、増強させる多くの臨床上の利点がある。[10-12]

今日、PRGF-Endoret® は我々の日常の臨床診療に使用できる： すなわち抜歯後、インプラント周囲の再生、骨内欠損、サイナスリフト[13,14]、顎堤拡張、垂直的挙上、歯周病の欠損の治療に応用できる。 口腔外科や口腔インプラント領域で今までになかったくらいの高い有効性、生物学的安全性、予知性を示す結果が示されている。

PRGF-Endoret® 口腔顎顔面外科において



PRGF-Endoret® の可能性： グロースファクター（成長因子、増殖因子）を豊富に含む骨移植材料の準備、インプラントの表面における フィブリンの薄い膜の形成、垂直的欠損における足場の適用。

9. Anitua E. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. **J Oral Implants** 2006;32:72-76.

10. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Ardanza B, Andia I. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. **J Clin Periodontology** 2008;35:724-732.

11. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andia I. Clinical outcome of immediately loaded BTI dental implants: a 5-year retrospective study. **J Periodontology** 2008;79:1168-1176.

12. Anitua E, Orive G. short implants in maxillae and mandibles: a retrospective study with 1 to 8 years of follow up. **J Periodontology** 2010 (In press)

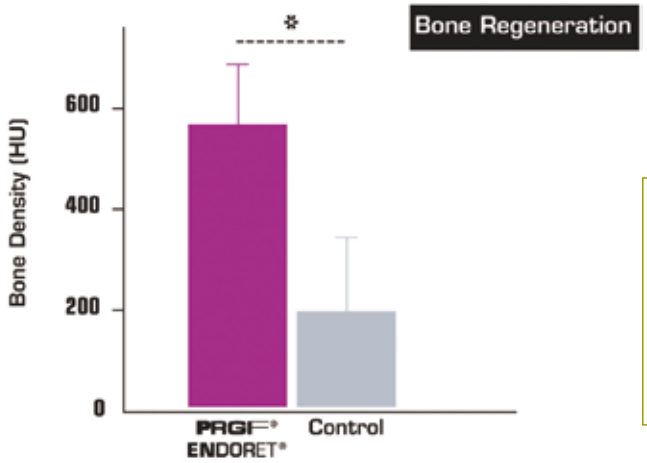
13. Torres J et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. **J Clin Periodontology** 2009;36(8):677-87.

14. Anitua E, Prado R, Orive G. A new lateral approach for sinus elevation using PRGF technology. Clin Implant **Dent Rel Res** 2009;Suppl 1:e23-31.

PRGF-Endoret® の、抜歯後の欠損における骨と周囲軟組織の再生を促進する能力が評価された。[15]
足場様の PRGF-Endoret® と自己フィブリンをそれぞれ抜歯後の欠損に填入、封鎖した。

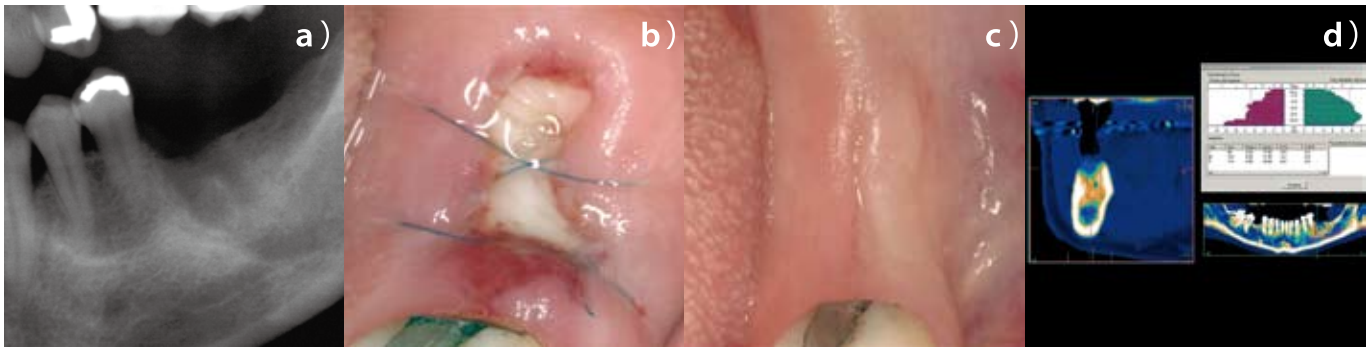
７人の患者の新鮮抜歯窩に PRGF-Endoret® で作られた組織を填入し、コントロールとして PRGF-Endoret® なしの患者のグループの抜歯窩と比較した。再生された範囲の歯槽骨の密度のハウンスフィールド単位(HU: CT 値)を計測、BTI スキャンプログラムで測定した。

結果は、抜歯後 11 週から 14 週の欠損内の骨の密度は、PRGF-Endoret® によって処置した被験者では、コントロールグループと比較して有意に高かった（638.3 ± 70.8 HU vs 333.3 ± 160.2 HU；* $p<0.05$）。



PRGF-Endoret® は、
たとえ感染した抜歯窩においても、
骨再生や軟組織の治癒を促進する。
15, 16, 17

PRGF-Endoret® 抜歯後欠損において



a）**PRGF-Endoret®** で処置した垂直的欠損の臨床症例
b）術後２４時間の抜歯後欠損の状態
c）術後 12 週で、角化した軟組織の厚みや形態は非常に良好
d）欠損部は 3 ヶ月で完全に再生された。

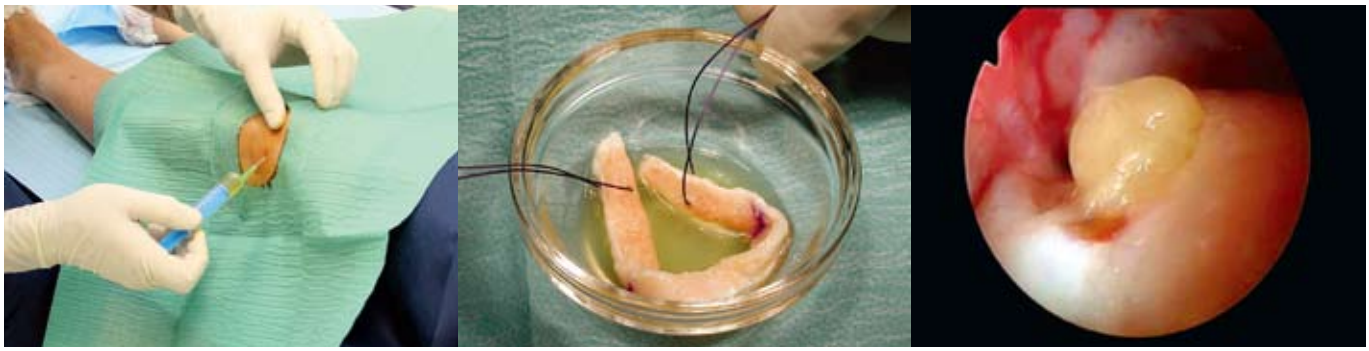
15. Anitua E, Orive G. Trattamento dei difetti post-estrattivi mediante la tecnologia PRGF: casi clinici. **Ital Oral Surg** 2010 (In press)
16. Anitua E, Orive G, Pla R, Roman P, Serrano V, Andia I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium osseointegration in goast: a histologic and histomorphometric study. **J Biomed Mater Res A** 2009;91(1):158-65.
17. Del Fabbro M, Boggian C, Taschieri S. Immediate implant placement into fresh extraction sites with chronic periapical pathologic features combined with plasma rich in growth factors: preliminary results of single-cohort study. **J Oral Maxillofac Surg.** 2009;67(11):2476-84.

PRGF-Endoret® は非常に前途有望な結果を示しており、とりわけ、腱、軟骨[18]、非肥厚性骨癒合不全[19]、膝の変形性骨関節症[20]や慢性のテニス肘をより短期間の回復へと導く。　超音波誘導による、損傷した筋組織への PRGF-Endoret® の浸透は、治癒と機能的回復を促進させる。これらのためのプロトコルが作られた。

PRGF-Endoret® の関節鏡視下手術における応用は、局所の組織液中にグロースファクター（成長因子、増殖因子）が放出され、さらに軟骨細胞の生物学的活性を刺激し、組織の新血管形成を誘導することにより軟骨再生を促進させる。[18]

前十字靭帯の外科手術において、損傷した靭帯は関節鏡視下で摘出され、関節は予め PRGF-Endoret® を注入した腱移植片を使用して再建される。脛骨トンネルを PRGF-Endoret® で満たし、大腿骨腔にもそれを適応することで、骨の成長を促進させ、移植組織を強固に固定することが可能となる。[21]

PRGF-Endoret® 整形外科手術とスポーツ医学において



PRGF-Endoret® の多様性： 膝の変形性骨関節症に注入、前十字靭帯の再建に使用する腱移植片に自己由来のグロースファクター（成長因子、増殖因子）を応用、関節鏡視下による軟骨組織の欠損へのフィブリンの足場の移植。

18. Sanchez M, et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage Avulsion:A Case Report. **Med Sci Sports Exer** 2003;35:1648-1652.

19. Sanchez M, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. **J Orthop Trauma** 2009;23:52-59.

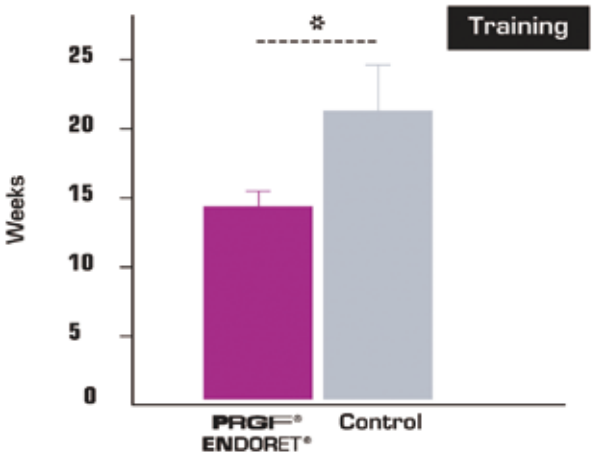
20. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. **Clin Exp Rheumatol** 2008;26:910-913.

21. Sanchez M, et al. Use of autologous plasma rich in growth factors in Arthroscopic surgery. **Cuadernos de Artroscopia** 2003;10:12-19.

PRGF-Endoret® のアキレス腱手術における治癒の促進と機能的回復の可能性の評価された。[22]

完全アキレス腱断裂の１２人のアスリートが観血的修復処置を受けた。PRGF-Endoret® を使用した処置が６人のアスリートに行われ、通常の外科手術を行ったグループと比較した（後ろ向き研究）。結果は関節可動域、機能的回復、そして合併症をもとに評価した。

PRGF-Endoret® を受けたアスリートでは、関節可動域のより早い回復 [7 ± 2 週間対 11 ± 3 週間、p=0.025] を示し、合併症もなく、そして軽いランニング [11 ± 1 週間対 18 ± 3 週間、p=0.042] とトレーニングの再開 [14 ± 0.8 週間対 21 ± 3 週間、* p=0.004] にかかった時間は有意に短かった。



自己由来の PRGF-Endoret® を適用した腱の移植は、治癒と機能回復の向上に新たな可能性を提示する。[22-24]

PRGF-Endoret® アキレス腱手術において

a）**PRGF-Endoret®** の神経束内への注入：自然のままのフィブリンマトリックスができる。
b）皮膚を縫合する前に、患部を自己由来のフィブリンマトリックスで被覆する。
c）縫合前に **PRGF-Endoret®** を皮下に浸透させる。

22. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. **Am J Sports Med** 2007;35:245-251.

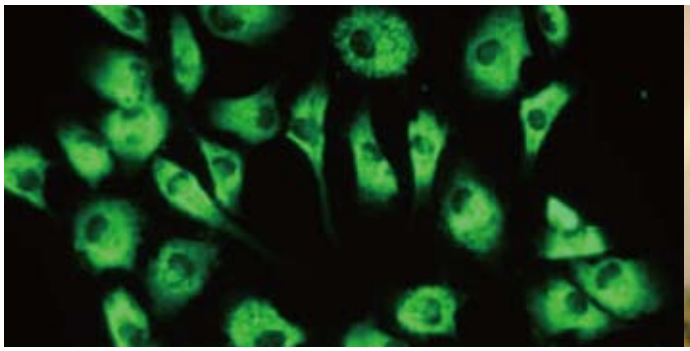
23. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, Azofra J, Andia I. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. **J Biomed Mat Res A** 2006;77:285-293.

24. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and historogy. **Arthroscopy** 2010;26(4):470-80.

損傷を受けた局所に生物学的に活性化したグロースファクターや自己フィブリンの足場を使用することで、細胞の再生を促進させ、皮膚の健康をより自然な方法で改善する。[25]
PRGF-Endoret® はまた、種々の皮膚科疾患の治療や慢性潰瘍の治療のプロセスを促進し、治癒期間の短縮に貢献している。[2, 26]

最近の治験において、フェイシャルアンチエージングにおける PRGF-Endoret® の有効性と安全性が検証され、ヒアルロン酸と比較された。コルネオメトリーにおける変化は PRGF-Endoret® を使用したグループの方が、1ヶ月〔30.94% PRGF-Endoret®：18.97% ヒアルロン酸〕と3ヶ月〔14.84% PRGF-Endoret®：7.54% ヒアルロン酸〕の両時点で高い結果が得られた。患者は自己多血小板組織の方に、より満足していた。つまりこれらの結果は、PRGF-Endoret® が、表皮と真皮の再構築と皮膚組織の改善を促進するということを示している。[2]

PRGF-Endoret® 皮膚の治療と再生において



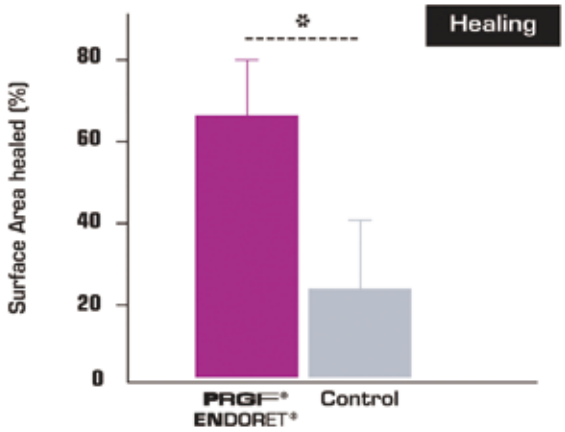
PRGF-Endoret® によって刺激された線維芽細胞が、ヒアルロン酸とプロ - コラーゲンを分泌する。
皮膚再生のための **PRGF-Endoret®** の注入。

25. Anitua E, Sanchez M, Zalduendo M, de la Fuente M, Prado R, Orive G, Andia I. Fibroblastic response to treatment with platelet rich preparations. **Cell Proliferation** 2009;42:162-170.
26. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. **Trends Biotechnol** 2006;5:227-234.

無作為化の比較試験で、慢性皮膚潰瘍における PRGF-Endoret® の効果を評価した。[27]

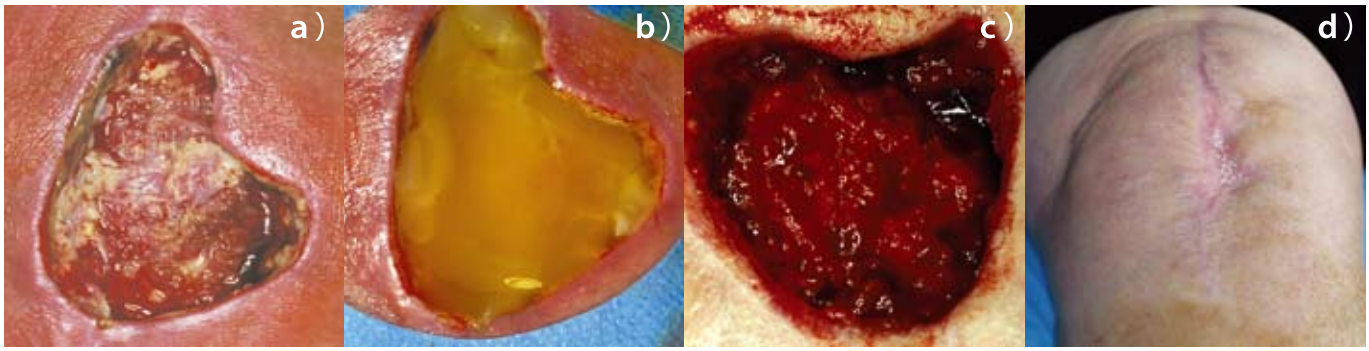
治癒していない慢性潰瘍（ワーグナーグレイドⅡまたはⅢ）が少なくとも１つある１４人の患者が対象。
患者は無作為に PRGF-Endoret® か標準的な創傷治療（コントロールグループ）に割り当てられた。
研究プロトコルは７日の休薬期間後、現状把握をし、８週間の治療期間としている。

８週間で、皮膚表面の治癒の割合の平均が、PRGF-Endoret® のグループでは、72.94% ± 22.25% であるのに対してコントロールグループでは 21.48% ± 33.56% であった [*p<0.05]。



これらの結果は、慢性潰瘍の治療における PRGF-Endoret® の適用は、標準的な治療よりもより効果的であることを示している。[27, 28]

PRGF-Endoret® 慢性潰瘍治療において



a）無血管性潰瘍の治療
b）フィブリンの足場の使用
c）強い血管原性の効果が術後１週間で観察された
d）術後７週の結果

翻訳：塚原宏泰　塚原デンタルクリニック院長、東京医科歯科大学客員臨床教授、歯学博士

27. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. **J Biomed Mater Res B** 2008;84:415-421.
28. Molina-Minano F, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Vicente-Ortega V. The use of plasma rich in growth factors on wound healing in the skin: experimental study in rabbits. **Int Wound J.** 2009;6(2):145-8.

www.bti-implant.us / www.endoret.us

CE
0123

BTI Biotechnology Institute

San Antonio, 15. 5°
01005 Vitoria [Alava] - SPAIN
Tfno.: +34 945 149 202
Fax: +34 945 154 909
export@bti-implant.es

bti
Biotechnology
Institute
Human Technology

"Prince Felipe Awaed For Technological Innovation"