



ブタ歯胚組織使用
歯周組織再生用材料

エムドゲイン®ゲル

生物由来製品



エムドゲイン®ゲル

主成分：エナメルマトリックスデリバティブ(EMD)

※ 幼若ブタの歯胚から抽出・精製したたん白質分画－エナメルマトリックスデリバティブ(EMD)－にプロピレングリコールアルギネート(PGA)を加えた粘稠性の高い溶液で、歯周外科手術の際の補助材料として歯根面に塗布して用います。

エムドゲイン®ゲルの特長

歯周組織に存在する各組織細胞に対し創傷治癒環境を提供するブタ歯胚組織使用歯周組織再生用材料です^{1～5)}。

P.3 参照

操作性を追求し、予めEMDとPGAを混合しシリンジに充填した製品で、開封後すぐにご使用頂けます。

P.4、5 参照

粘稠溶液であり、露出歯根面に容易に塗布することができます⁶⁾。

P.6 参照

主成分のEMDは単回投与毒性、反復投与毒性、変異原性、細胞毒性、局所刺激性、口腔粘膜刺激性、発熱性物質、マキシミゼーション等の各試験で異常は認められず、生物学的安全性が高い製品です^{3,4)}。

P.10、11 参照

原料のドナースクリーニング、製造工程での細菌・真菌の除去およびウイルスの不活化等、現在の科学技術水準に基づく高い安全性を確保しております。

P.10、11 参照

Emdogain® Gel



歯の発生期のエナメルマトリックスたん白質の役割

歯周病治療と歯周組織再生

歯周病により歯周組織が破壊されると結合組織性付着が失われます。そこには上皮のダウングロースによる深いポケットが形成されます。これに伴い、歯根膜や歯槽骨が欠損して本来歯を支えるための歯周組織の機能が低下してしまいます。理想的な歯周組織の再生は、接合上皮付着が必要最小限であることに加えて、コラーゲン線維が封入された新生セメント質の形成による新付着と、これに

伴う新生骨を獲得することなどであり、この再生一すなわち歯周組織再生を可能にするために、今まで様々な研究がなされてきました。そのひとつとして失われた歯周組織を修復するために、歯周外科治療などが試みられていますが、多くの場合、ごく一部の結合組織性新付着と長い上皮性再付着の形成による治癒となっています。

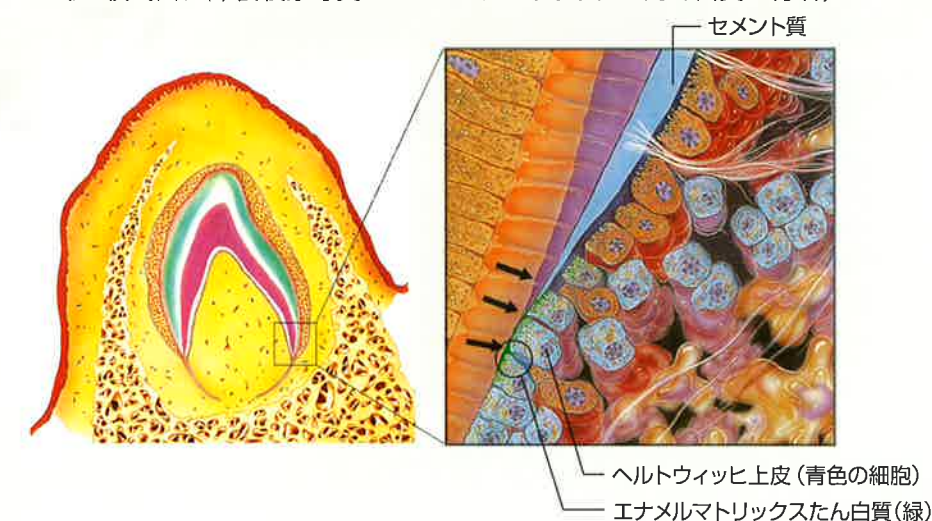
エナメルマトリックスたん白質

歯の発生期に重要な役割を果たすたん白質のひとつに、エナメルマトリックスたん白質があります。このたん白質はエナメル上皮が分泌するアメロジェニン・ファミリーのひとつで、歯根形成時にヘルトウィッチ上皮からも分泌されており、エナメル質の形成だけでなく、セメント質の形成や機能性を有した付着組織の発達に関与することが示されています。このことからエナメルマト

リックスたん白質は、歯周組織再生環境の提供に役立つと考えられています^{1～5)}。

EMDとは、エナメルマトリックスたん白質を含むたん白質分画であり、このEMDに着目してスウェーデンのビオラ社(BIORA AB)が開発した製品がエムドゲイン®ゲルです。

■ 発生期の歯胚
(左:模式図、右:歯根象牙質へのエナメルマトリックスたん白質の付着)





エムドゲイン®ゲル

※本品使用前には添付文書をよくお読み下さい。

NEW
PACKAGE



エムドゲイン®ゲル 0.15ml
・0.15mlシリンジ×5本



エムドゲイン®ゲル 0.7ml
・0.7mlシリンジ×1本

エムドゲイン®ゲル 0.3ml
・0.3mlシリンジ×1本

使用方法



- ① カニューレ
(塗布用の先の平坦な針)・・・1本
- ② ペイシェントラベル・・・1枚
ロット番号を記載したシール。術日を
記入しカルテ等に貼り付けご使用下さい
トレーサビリティの確保
- ③ エムドゲイン®ゲル充填シリンジ
(プリスター包装)・・・1本
- ④ 添付文書・・・1枚



プリスター包装されたシリンジを箱から取り出す。



プリスター包装をはがす。



シリンジを取り出し、シリンジ先端部のスクリューキャップを取り外す。



カニューレを箱より取り出し、キャップを取り外す。



シリンジの先端部へ、カニューレの付いた容器をねじりながらはめ込む*。



カニューレの容器をまっすぐ引き抜き取り外す。カニューレ装着後は2時間以内に使用し、残ったゲルは廃棄する。

* シリンジはガラス製品のため、その特性上強くねじると破損する恐れがあります。慎重に装着ください。

使用目的

歯周ポケットの深さが6mm以上、X線写真上で深さ4mm以上、幅2mm以上の垂直性骨欠損(根分岐部を除く)を有する中等度又は重度の歯周炎の歯周外科手術の際に、露出された歯根面上に補助的に局所適用する。

- 貯蔵方法：2～8℃
- 有効期間：製造後18カ月
最終有効年月は外箱の日本語ラベルに表示
- 承認番号 21300BZG00049000
- 外国特例承認取得者
ストローマン社(Institut Straumann AG)スイス
- 組成 0.15mL：1シリンジ(0.15mL)中にEMD4.5mg含有
0.3mL：1シリンジ(0.3mL)中にEMD9mg含有
0.7mL：1シリンジ(0.7mL)中にEMD21mg含有
- 生物由来製品
- 高度管理医療機器
- 再使用禁止

製剤の性状

黄色のやや不透明な粘性ゲルで、放置するとき分離することがあるが、混和することにより均一な状態にもどる。



注) 放置時に写真のように分離することがありますが、使用上問題ありません。

歯周外科手術時のエムドゲイン®ゲル塗布方法の概略



術前

深い歯周ポケット、セメント質と歯根膜、歯槽骨の欠損

局所麻酔

切開

軟部組織の剥離

歯根面の徹底清掃(肉芽組織の除去、スクレーピング、ルートプレーニングなど)



必要に応じてエッチング処理(リン酸、クエン酸など)

清掃した歯根面へのエムドゲイン®ゲル溶液の塗布
(血液・唾液の汚染のない状態で行う)

縫合

抜糸
(手術日から2～6週間後)

クリニカルアタッチメントと新生骨の獲得

治療後

◎本品を使用するに際しては、術前の診査により、適応症であることを十分に確認してください。

◎本品は歯周外科手術の際に歯根面に塗布して用います。◎使用方法の詳細に関しましては、裏表紙D面の「臨床上的使用手順」の項をご参照ください。

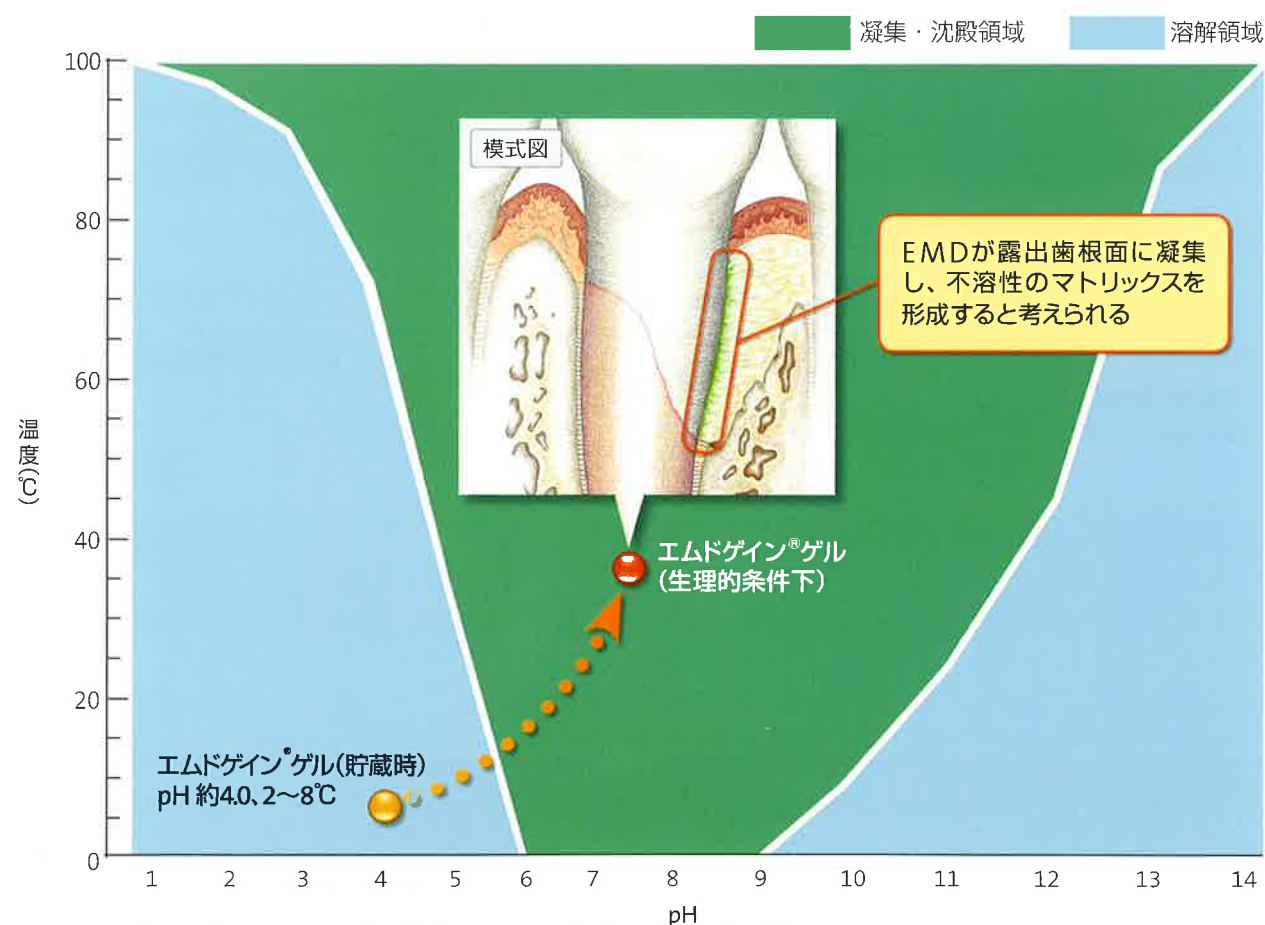


EMDの基礎試験

生理的条件下で不溶化し、歯根表面に被膜を形成^{3,6)}

エムドゲイン®ゲルの溶解性パターン

エムドゲイン®ゲルの主成分(たん白質成分)であるエナメルマトリックスデリバティブ(EMD)は、中性の疎水性たん白質に特徴的なパターンであるpHと温度に依存する溶解特性を示すため、歯周外科手術適用後の生理的条件下において凝集・沈殿し、象牙質表面に不溶性たん白質のマトリックスを形成します。



生理的条件下で凝集・沈殿したEMD

EMDの凝集・沈殿 (in vitro)

PGAに溶解させたEMD溶液 (pH4.0)に、透析膜を介して35°Cのヒト血清またはPBS(リン酸緩衝溶液, pH7.4)を接触させると、EMD溶液は約3時間で生理的pHに到達してほぼ生理的条件下となり、均質な球形の沈殿物を形成する(左図)。

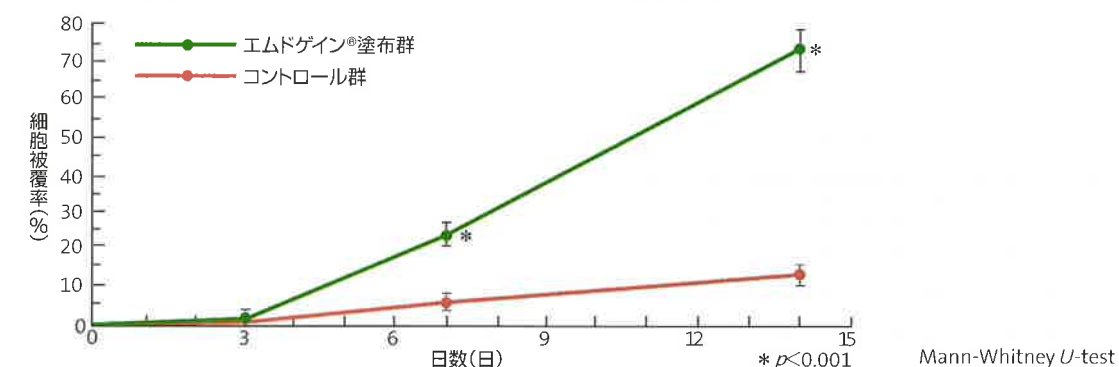
セメント芽細胞様細胞の歯根表面への付着を誘導^{3,6)}

EMDマトリックスへの歯周組織細胞の遊走 (in vivo)

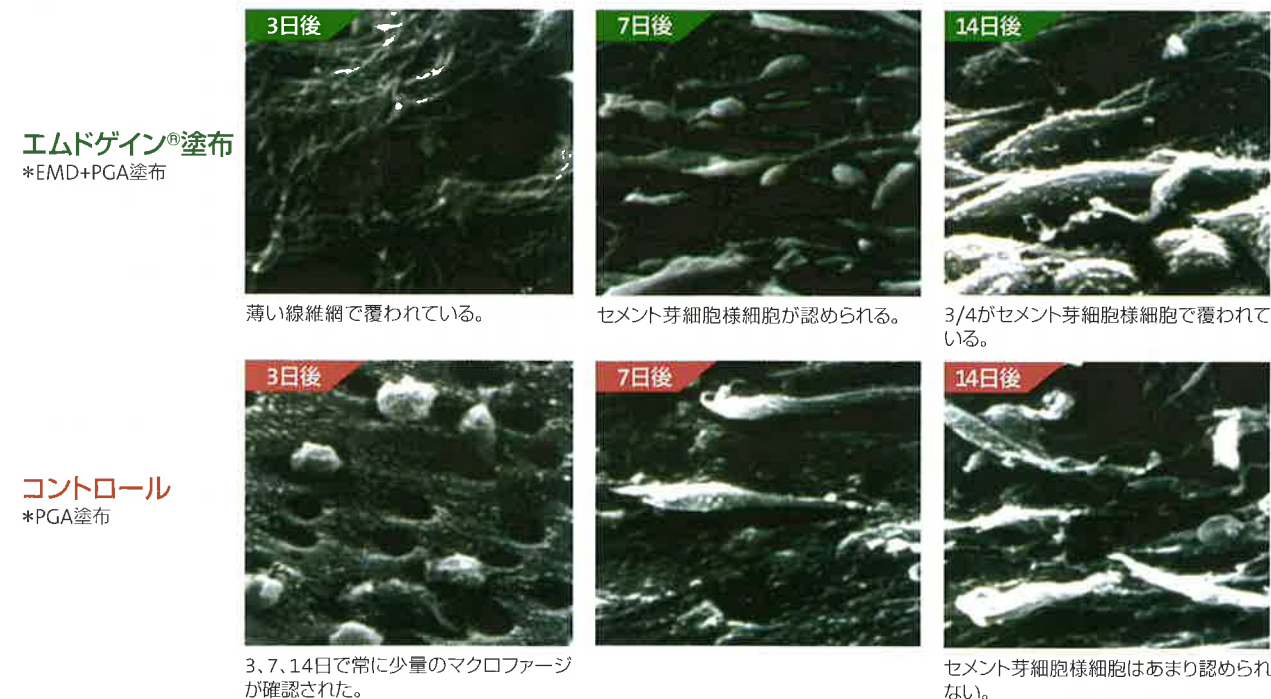
EMD塗布群はコントロール群と比べて根面の細胞被覆率は7日目、14日目で有意に増加し、14日目では露出根面のおおよそ3/4をセメント芽細胞様細胞が被覆した。

【試験方法】 抜歯後、歯根の近心隣接面のセメント質を2/3除去し、エムドゲイン®を歯根表面に塗布した後歯を再植した。コントロールはPGAのみを塗布して再植した。3、7、14日後各サルから抜歯し露出歯根面を覆った細胞面積をコンピュータを用いイメージ解析にて記録した。細胞で覆われた面積は、露出した歯根面全体に対する百分率で表した。

■ サルの露出歯根面におけるエムドゲイン®塗布による細胞被覆率



■ エムドゲイン®塗布後のセメント芽細胞様細胞の集落化(走査型電子顕微鏡像)





EMDの基礎試験

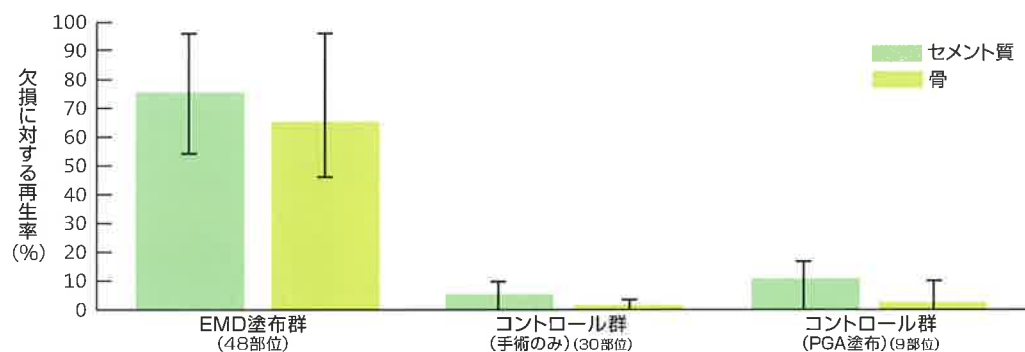
セメント質、歯根膜、歯槽骨の再生を促進²⁾

歯周組織欠損モデルでの歯周組織再生

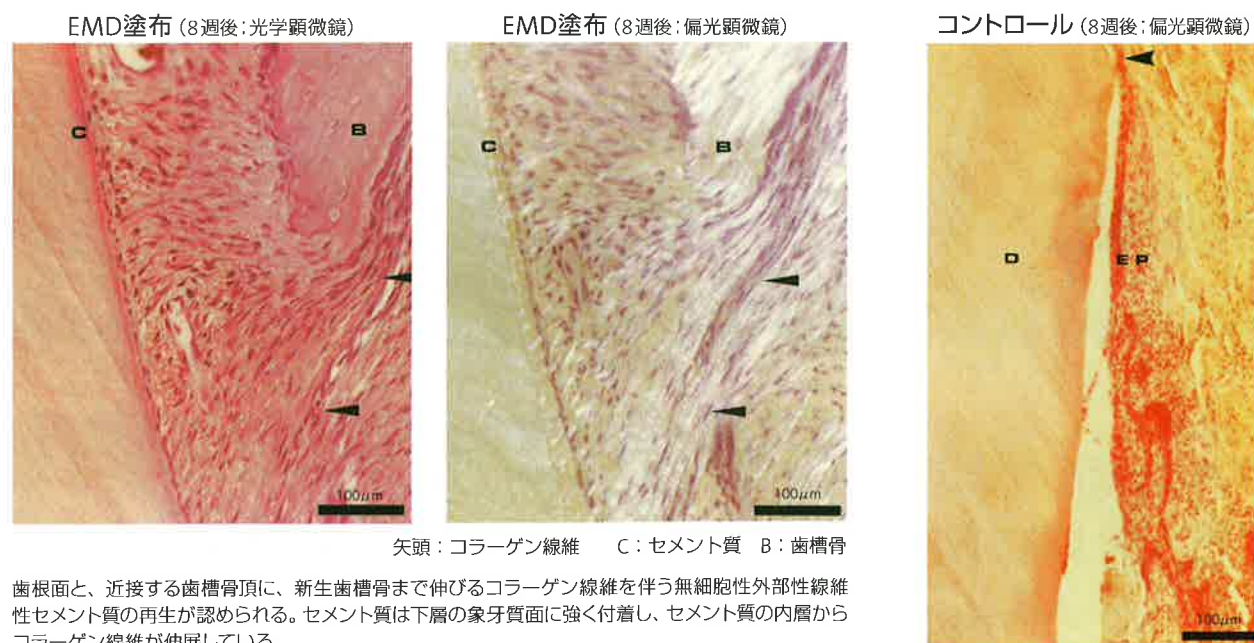
EMD塗布群は、サルに人為的に作成した歯周欠損部の組織が再生され、セメント質の形成とコラーゲン線維束が新生歯槽骨に及んでいる像が認められた。これに対しコントロール群では、セメント質、歯根膜、歯槽骨の再生はほとんど認められなかった。

【試験方法】サルに人為的に歯周欠損部を形成し、エムドゲイン®を欠損部位に塗布後、歯肉を縫合した。コントロールは未塗布もしくはPGAのみを塗布し縫合した。8週後に欠損部を薄切し、光学顕微鏡で歯周組織の再生を観察した。

■ サル頬側裂開モデルにおける歯周組織再生率



■ 歯周組織の再生像



歯根面と、近接する歯槽骨頂に、新生歯槽骨まで伸びるコラーゲン線維を伴う無細胞性外部性線維性セメント質の再生が認められる。セメント質は下層の象牙質面に強く付着し、セメント質の内層からコラーゲン線維が伸展している。

実質的なセメント質及び骨の再生は認められず、接合上皮の根尖側増殖を伴う軟組織の著しい退縮が観察された。

臨床報告

歯周組織再生に対する有用性と安全性¹⁰⁾

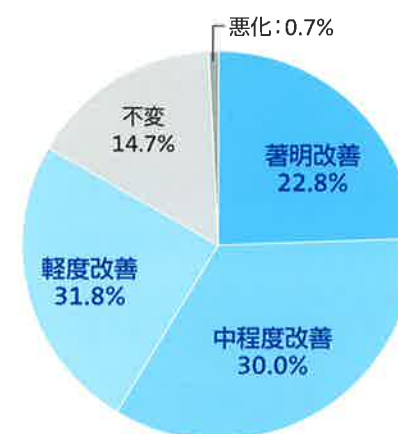
多施設における使用成績調査報告

術後8カ月の時点で歯周ポケットの深さの減少(約4.1mm)、プロービング時の出血の減少、歯の動揺の改善、クリニカルアタッチメントレベルのゲイン、骨欠損の改善(第I群のみ評価)、総合改善度の改善が認められた。

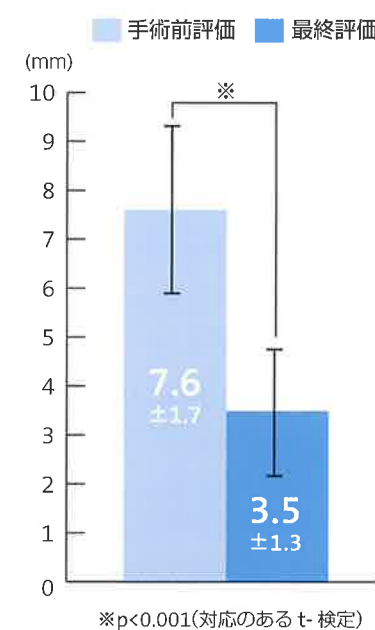
【試験方法】 全国171施設723症例の垂直性骨欠損にエムドゲイン®を使用し、エムドゲイン®を使用した手術の術前と術後8か月目に安全性および有用性について調査を行った。

【患者背景】 637名(男性239名、女性398名、年齢17～82歳、平均52歳)723症例。

■ 骨欠損の改善度



■ 歯周ポケットの深さの変化



■ 骨欠損形態と歯周ポケットの深さの減少

骨欠損形態	n	減少量(mm) (手術前評価-最終評価)	
1壁性	182	4.1 ± 2.0	NS
2壁性	323	4.2 ± 1.8	
3壁性	200	4.1 ± 2.1	

平均値±標準偏差
NS：有意差なし
Tukey 型多重比較検定

- ・エムドゲイン®との関連性が疑われた副作用の報告はなかった。
- ・同一患者に対して複数回使用したところ(2回63例、3回11例、4回1例)、アレルギー反応はみられなかった。

エムドゲイン®はブタ歯胚由来のタンパク質を原料としているため海外において免疫学的な検討が多数行われている。エムドゲイン®のヒトへの抗原性は低いと考えられるが、使用にあたっては今後も十分な注意が必要である⁸⁾⁹⁾。

安全性に関する各種データ（データは全てビオラ社社内資料より）

毒性試験（エムドゲイン®）

試験項目		動物種等	投与経路、期間	試験結果
単回投与毒性試験		ラット	静脈内、単回	致死量は750mg/kg以上
反復投与毒性試験		ラット	静脈内、週1回・3ヵ月間	無毒性量は20mg/kg/日
		イヌ	静脈内、週1回・3ヵ月間	無毒性量は18mg/kg/日
変異原性試験	復帰突然変異試験	サルモネラ菌	直接法、代謝活性化法	陰性
	小核試験	マウス	静脈内、単回	
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	直接法、代謝活性化法	
細胞毒性試験		ATCC CCL1; NCTC Clone929	寒天培地拡散法	陰性
刺激性試験		ラット	皮下	皮下刺激性は認められなかった
		モルモット	口腔内（上口蓋粘膜）	口腔粘膜刺激性は認められなかった
発熱性物質試験		ウサギ	静脈内	陰性

動態試験（エムドゲイン®）

試験項目	動物種	投与経路、期間	試験結果
全身オートラジオグラフィー	ラット♂/♀妊娠	¹²⁵ I-EMD、静脈内	腎臓に集積し投与後24時間以内に体循環から除去された
分布・分解	ラット	¹²⁵ I-EMD、静脈内	循環血中のEMDは肝臓と腎臓で分解され、24時間以内に尿中に排泄された
分解様式	たん白質分解酵素 マクロファージ ヒト歯肉ホモジネート	<i>in vitro</i>	たん白質分解酵素やマクロファージによりペプチドやアミノ酸にまで分解された。歯肉ホモジネートによる分解はわずかであった
部位保持性	ラット	¹³¹ I-EMD、歯根面	歯根面に付着したEMDの平均滞留時間は3～6日間
	ブタ	¹³¹ I-EMD、歯根面	歯根面に付着したEMDの平均滞留時間は2～3日間
	象牙質（コラーゲン）表面モデル	蛍光標識EMD、 <i>in vitro</i>	温度とpHが生理的条件になるとEMDはPGA溶解液から放出されモデル表面に吸着した
沈殿様式	-	<i>in vitro</i>	高温、中性pH領域では高い割合で沈殿した

ウイルス試験（エムドゲイン®ゲル）

ウイルス不活性化の妥当性が検証されているウイルス不活性化工程（熱処理）を導入しています。

試験項目	試験結果
ウイルスバリデーション試験（スパイク試験）	十分な不活化が確認された

免疫学的試験（エムドゲイン®）

試験項目	動物種等	投与経路、期間	試験結果
反復投与毒性試験	ラット	静脈内、週1回・3ヵ月間	免疫反応に関連する臨床的、血液学および病理学的所見は観察されなかった
	イヌ	静脈内、週1回・3ヵ月間	EMD特異性リンパ球は認められなかった
刺激性試験	ラット	皮下	免疫反応に関連する臨床的、血液学および病理学的所見は観察されなかった
遅延型過敏症試験	モルモット	皮内	遅延型過敏症を誘発しないことが示された
皮膚プリックテスト（単回）	健常者ボランティア	皮内	即時型膨疹反応なし 遅延型皮膚反応なし
	職業的に暴露されたことのある健常者		
	エムドゲイン®処置患者		
皮膚プリックテスト（反復）	非処置患者		
抗体測定（イムノラジオメトリックアッセイ）	職業的に暴露されたことのある健常者	皮内	EMDによる惹起前後の抗体価に統計学的有意差は認められなかった
	エムドゲイン®処置患者	歯根面塗布	1回、2回治療後のEMD反応性IgGとIgE値は正常範囲内であった
	エムドゲイン®処置者（術前/術後）	歯根面塗布	EMD処置の術前/術後で患者の抗体価に統計学的有意差は認められなかった

原料のドナースクリーニング

通常のウイルスのように容易に除去/不活性化することのできない伝達性病原体（BSE等）の混入を防止するため、欧州規格を採用しています。

① プリオン病の自然発症例の報告がない動物種を選択する
（ブタではプリオン病の自然発症例が報告されていない）

② BSE汚染のない国で生まれ飼育された原料を入手する
（原料輸入国であるスウェーデンでは、現在までBSEの自然発症例は報告されていない）

③ 幼齢動物の発現リスクの低い組織を原料とする
（生後約6ヵ月齢のブタ歯胚組織）

※原料となるブタは、欧州及び米国の食肉用安全性評価基準を満たしており、獣医による検疫がなされ、健康なブタのみを材料としています。また、ロットにより厳重に管理されており、追跡調査が可能です。

〈引用文献〉

1) Hammarström L: Enamel matrix, cementum development and regeneration. J. Clin. Periodontol., 24, 658-668 (1997).

2) Hammarström L et al.: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J. Clin. Periodontol., 24, 669-677 (1997).

3) Gestrelus S. et al.; Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. J. Clin. Periodontol., 24, 678-684 (1997).

4) Gestrelus S. et al.: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. J. Clin. Periodontol., 24, 685-692 (1997).

5) Heijl L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. J. Clin. Periodontol., 24, 693-696 (1997).

6) Scientific Report 8/97A(社内資料): Comparison of the effect of premixed Emdogain Gel, heat-treated Emdogain and Emdogain on the periodontal healing of buccal dehiscence defects in baboons.

7) Zetterström O. et al.: Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of periodontal defects. J. Clin. Periodontol., 24, 697-704 (1997).

8) Heijl L. et al.: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. J. Clin. Periodontol., 24, 705-714 (1997).

9) Bratthall G. et al.: Comparison of ready-to-use EMDOGAIN®-gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. J. Clin. Periodontol., 28, 923-929 (2001).

10) 末田武 他：多施設におけるエムドゲイン®の使用成績調査報告. 日本歯周病学会会誌 2004; 46(2), 152-160.

www.straumann.jp

販 売 名 : エムドゲイン®ゲル
一般的名称 : プラ歯胚組織使用歯周組織再生用材料
分 類 : 高度管理医療機器
承認番号 : 21300BZG00049000

選任製造販売業者

ストローマン・ジャパン株式会社

〒108-0014 東京都港区芝5-36-7 三田ベルジュビル6F

[カスタマーサービス]

TEL.0120-418-995 FAX.0120-418-089

TEL受付時間 : 平日9:00~17:30

販売業者

 **株式会社 ヨシダ**

〒110-8507 東京都台東区上野7-6-9

TEL.03-3845-2931

FAX.03-3845-2978

Straumann®および他の商標とStraumann®のロゴは、Straumann Holding AGおよびその関係会社の商標および登録商標です。
エムドゲイン®ゲルに関しましては、株式会社ヨシダもしくはストローマン・ジャパン株式会社までお問い合わせ下さい。