

201442001A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究事業

特発性大腿骨頭壊死症における  
bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる  
壊死骨再生治療の開発

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 秋山 治彦

平成 27 年 (2015) 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業委託事業による委託業務として、国立大学法人岐阜大学学長 森脇 久隆 代理人 理事 横山 正樹が実施した平成26年度「特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発 秋山 治彦	-----	1
--	-------	---

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 治験薬製造に関する研究	-----	6
----------------	-------	---

秋山 治彦

黒田 隆

浅田 隆太

2. 医師主導治験開始の準備に関する研究	-----	8
----------------------	-------	---

秋山 治彦

瀧上 伊織

松田 秀一

黒田 隆

森田 智視

浅田 隆太

（資料）医薬品戦略相談対面助言申込書

III. 学会等発表実績	-----	15
--------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	16
-----------------	-------	----

## I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

特発性大腿骨頭壊死症における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる  
壊死骨再生治療の開発

業務主任者 秋山 治彦 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 教授

**研究要旨** 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰阻止の治療薬として bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの製造販売承認を取得することを最終目標として、平成 27 年度の医師主導治験の開始を目指して、治験薬の製造、医師主導治験開始の準備を行った。治験薬の製造に関して、実臨床における手術時の投与方法等を踏まえた治験薬の形態及び調製方法の検討、bFGF 凍結乾燥品の試作製造・予備的安定性試験の開始・治験薬 GMP に準拠した製造、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討を行った。その後、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行った。また、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。医師主導治験開始の準備に関して、「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」、「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」、PMDA の薬事戦略相談対面助言を実施した。これらの結果から、治験デザインを決定するとともに、治験の実施体制を確立した。今後、先行の臨床研究における投与後 24 ヶ月までの結果、本疾患の自然経過に関する再集計等の結果を踏まえて、治験実施計画書等を改定する予定である。

### 業務担当責任者

京都大学大学院医学研究科整形外科学・教授

松田 秀一

京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学・教授

森田 智視

京都大学大学院医学研究科整形外科学・特定助教

黒田 隆

岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学

・助授

瀧上 伊織

名古屋医療センター臨床研究センター

・室長

浅田 隆太

研究協力者

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター・助教

猪原 登志子

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター・特定助教

山本 倫生

### A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の一時的途絶により骨壊死に陥り、壊

死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす進行性の疾患である。本邦ではステロイド大量投与、アルコール多飲により発生するが、骨壊死が起こる機序は明確になっていない。本邦の患者数は約 10,000 人（新規罹患約 3,000 人/年）と希少疾患に該当する。

骨頭圧潰前の本疾患に対する治療法は、基本的に、免荷歩行等の対症療法のみであり、患者の 70%以上が特別な治療を行うことなく骨頭圧潰をきたし、その多くが人工股関節置換術を施行される。しかし、本置換術は極めて侵襲の大きい手術であり、将来の人工関節の再置換等も想定され、適応には慎重でなければならない。

現時点で骨頭の圧潰を防ぎ、人工股関節置換術等を回避する治療法は皆無であり、骨頭圧潰を阻止する新たな治療法として、塩基性線維芽細胞増殖因子（以下、bFGF）を骨頭内に投与することにより壊死骨再生を誘導する低侵襲手術を開発する必要性は極めて高い。

本研究は、特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰阻止の治療薬として bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの製造販売承認を取得することを最終目標として、平成 27 年度の医師主導治験の開始を目指して、治験薬の製造、治験の実施体制の構築、プロトコル等の作成、本疾患の自然経過に関する後向き観察研究を実施することを目的とする。

## B. 研究方法

### ①治験薬の製造

実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法を検討する。

治験薬として、bFGF 凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の無菌製剤を、治験薬 GMP に準拠して製造するために、国内 CMO に製造委託を行う。

### ②医師主導治験開始の準備

医師主導治験開始の準備として、以下を実施する。

- ・ 臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果のまとめ
- ・ 「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」の実施。
- ・ 医師主導治験のデザインに関する PMDA の薬事戦略相談対面助言の実施
- ・ 医師主導治験の実施体制の確立、実施計画書等の作成

## C. 研究結果

### ①治験薬の製造

実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法を決定した。

国内 CMO において、bFGF 凍結乾燥品の試作製造を行い、品質試験を実施した。また、予備的安定性試験を開始した。

その後、試作製造を行った国内 CMO において、製造体制を整え、bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造を行った。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、国内 CMO において、ラボスケールでの製造を行った。その結果を踏まえて、製造方法の検討を行った。

### ②医師主導治験開始の準備

平成 25 年～平成 26 年に京都大学医学部附属病院整形外科で実施した臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果をまとめた。その結果、投与後 12 ヶ月の観察におい

て、問題となる有害事象は認められなかった。また、骨頭壊死部で骨形成を認め、10例中9例で骨頭圧潰は認められなかった。

「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」を、京都大学、岐阜大学、東京大学において、実施した。その結果、医師主導治験の予定対象疾患において、診断後24ヶ月の時点で骨頭圧潰率は約30%であった。

平成27年2月13日に医師主導治験のデザインに関するPMDAの薬事戦略相談対面助言を実施した。

医師主導治験における役割分担を検討した結果、下記の体制で実施する予定とした。

- ・ 治験実施施設  
岐阜大学医学部附属病院  
東京大学医学部附属病院  
京都大学医学部附属病院  
大阪大学医学部附属病院
- ・ データマネジメント、統計解析  
京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部
- ・ モニタリング  
橋渡しネットワーク支援事業、相互モニタリングシーズに応募予定
- ・ 監査  
外部CROに委託
- ・ 治験薬提供者  
科研製薬株式会社

また、PMDAの薬事戦略相談対面助言の結果、本疾患の自然経過に関する情報等を踏まえて、以下の治験デザインに決定した。

- ・ 治験の目的  
特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に、低侵襲手術により、トラフェルミン（遺伝子組換え）含有ゼラチン架橋体（ゼラチンゲル製剤）を大腿骨頭内投与時の有効性及び安全性を評価する。
- ・ 評価項目

主要評価項目：投与後24ヶ月の骨頭圧潰率

- ・ 試験デザイン  
多施設共同、単群、非盲検、非対照（外部対照）
- ・ 治験薬の用法・用量  
トラフェルミン（遺伝子組換え）800 $\mu$ gを含むゼラチンゲル製剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン（遺伝子組換え）800 $\mu$ gを含むゼラチンゲル製剤を単回投与する。

## D. 考察

### ①治験薬の製造

治験薬の投与方法について、ゼラチンハイドロゲルをシリンジに充填させ、そこにbFGF溶液を含浸させた後、シリンジに装着した長い針からを押出す方法により、bFGFゼラチンハイドロゲルが投与に必要な形状（ゲル状）となることが確認できた。

bFGF凍結乾燥品の試作製造、予備的安定性試験の結果から、品質、製造方法、安定性（現時点）に問題がないことが確認できた。これらを踏まえ、治験薬GMPに準拠したbFGF凍結乾燥品の製造を行った。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、ラボスケールでの製造を行い、製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

### ②医師主導治験開始の準備

臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果、bFGF含有ゼラチンハイドロゲルの安全性が確認され、有効性が示唆された。

「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」の結果から、医師主導治験の予定対象疾患では、一定の骨頭圧潰のリスクがあることが明らかになった。

PMDA の薬事戦略相談対面助言において、対照群を外部対照とする際の留意点、治験デザインに関する留意点が明らかとなった。

上記の試験結果、薬事戦略相談対面助言における PMDA の助言等から、治験デザインを決定することができた。

## E. 結論

治験薬の製造に関して、bFGF 凍結乾燥品の試作製造、品質試験、予備的安定性試験の結果を踏まえて、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行うことができた。また、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、検討結果から、製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。今後、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の GMP に準拠した製造を行う予定である。

医師主導治験開始の準備に関して、臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果、「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」の結果、PMDA の薬事戦略相談対面助言の結果等から、治験デザインを決定した。また、治験の実施体制を確立した。

今後、先行の臨床研究における投与後 24 ヶ月までの結果、本疾患の自然経過に関する再集計等の結果を踏まえて、治験実施計画書等を改定する予定である。

## F. 健康危険情報

現時点で該当情報はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

現時点で該当情報はない。

### 2. 学会発表

黒田隆, 秋山治彦, 岡江優, 宗和隆, 松田秀一. 大腿骨頭壊死症に対する現行 THA の中期成績. 第 44 回日本人工関節学, 2014.2.21-22, 沖縄

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用ー FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 13 回日本再生医療学会総会, 2014.3.4-6, 京都

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用ー FGF-2 ゼラチンハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 87 回日本整形外科学会, 2014.5.22-25, 神戸

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 田畑泰彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 35 回日本炎症・再生医学会総会, 2014.7.1-4, 沖縄

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用 FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療の短期成績. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2014.10.9-10, 鹿児島

黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 南角学, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. パネルディスカッション C: 大腿骨頭壊死症の治療法の

進歩「特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用－FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療－」．第41回日本股関節学会，2014.10.31-11.1，東京

黒田隆，宗和隆，後藤公志，南角学，浅田隆太，田畑泰彦，秋山治彦，松田秀一．特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用－FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療－．第20回日本最小侵襲整形外科学会，2014.11.15，宇都宮

黒田隆，秋山治彦，川那辺圭一，田畑泰彦，中村孝志，松田秀一．大腿骨頭壊死症動物モデルの確立と新治療法の有効性の検証．第20回日本最小侵襲整形外科学会，

2014.11.15，宇都宮

黒田隆，宗和隆，南角学，浅田隆太，秋山治彦，田畑泰彦，松田秀一．特発性大腿骨頭壊死症－FGF-2 ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前の早期低侵襲治療－．第4回DDS再生医療研究会，2014.12.6，東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許申請

現時点で該当情報はない。

##### 2. 実用新案登録

現時点で該当情報はない。

##### 3. その他

現時点で該当情報はない。



## II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

### 特発性大腿骨頭壊死症における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる 壊死骨再生治療の開発

治験薬の製造に関する研究

業務担当責任者 秋山 治彦 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 教授  
黒田 隆 京都大学大学院医学研究科整形外科 特定助教  
浅田 隆太 名古屋医療センター臨床研究センター 室長

研究要旨 実臨床における手術時の投与方法・利便性等を踏まえた治験薬の形態及び調製方法の検討、bFGF 凍結乾燥品の試作製造・予備的安定性試験・治験薬 GMP に準拠した製造、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討を行った結果、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行うことができた。ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

#### A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症を対象に bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた壊死骨再生治療の開発において、現在、計画している医師主導治験を実施するためには、無菌製造された治験薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子（以下、bFGF）凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品が必要となる。

治験薬の製造においては、治験薬 GMP に準拠して、製造可能な設備及び体制が整った施設が必要である。

これらの条件を満たす国内 CMO に、治験薬（無菌製剤）の製造を委託し、治験薬を準備することが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

治験薬として、bFGF 凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の無菌製剤を、治験薬 GMP に準拠して製造するために、国内

CMO に製造委託を行う。治験薬の製造を進める上で、以下の内容について、検討を行う。

- ・ 実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法の検討
- ・ bFGF 凍結乾燥品の試作製造、予備的安定性試験
- ・ bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造
- ・ ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討

（倫理面での配慮）

本研究では、ヒト及び動物を用いないことから、倫理面の問題はない。

#### C. 研究結果

①実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法の検討種々の検討を行った結果、投与前にシリン

ジ内に詰めたゼラチンハイドロゲルに bFGF 溶液を含浸させ、シリンジに装着した長い針から bFGFゼラチンハイドロゲルを押し出す投与方法とする予定とした。

ゼラチンハイドロゲルについて、ピンセット等でつかむことが可能な形状とすることにした。

## ②bFGF 凍結乾燥品の試作製造、予備的安定性試験

国内 CMO において、bFGF 凍結乾燥品の試作製造を行った。また、製造された bFGF 凍結乾燥品の品質検査を行った。

なお、bFGF 凍結乾燥品の製造には、フィブラストスプレーとして科研製薬より褥瘡・皮膚潰瘍治療薬の外用剤として本邦で製造販売されている（欧米：承認なし）製剤の原薬であるトラフェルミン（遺伝子組換え）が、科研製薬より提供された。

## ③bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造

治験薬 GMP に準拠した製造体制の確保を行った。国内 CMO において、bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造を行った。

## ④ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、国内 CMO において、ラボスケールでの製造を行った。その結果を踏まえて、製造方法の検討を行った。

## D. 考察

治験薬の投与方法について、ゼラチンハイドロゲルをシリンジに充填させ、そこに bFGF 溶液を含浸させた後、シリンジに装着した長い針から押し出す方法により、bFGFゼラチンハイドロゲルが投与に必要な形状

（ゲル状）となることが確認できた。

bFGF 凍結乾燥品の試作製造において、製造された bFGF 凍結乾燥品の品質、製造方法に問題がないことが確認できた。また、予備的安定性試験において、現時点で得られているデータから、安定性に問題がないことも確認できた。これらの結果から、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を開始することが可能となった。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、ラボスケールでの製造を行った結果、製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

## E. 結論

bFGF 凍結乾燥品の試作製造、品質試験、予備的安定性試験の結果を踏まえて、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行うことができた。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

今後、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の GMP に準拠した製造を行い、医師主導治験開始までに、治験薬を準備する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

現時点で該当情報はない。

### 2. 学会発表

現時点で該当情報はない。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許申請

現時点で該当情報はない。

### 2. 実用新案登録

現時点で該当情報はない。

### 3. その他

現時点で該当情報はない。

特発性大腿骨頭壊死症における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる  
壊死骨再生治療の開発

医師主導治験開始の準備に関する研究

業務担当責任者 秋山 治彦 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 教授  
瀧上 伊織 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 助教  
松田 秀一 京都大学大学院医学研究科整形外科 教授  
黒田 隆 京都大学大学院医学研究科整形外科 特定助教  
森田 智視 京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学 教授  
浅田 隆太 名古屋医療センター臨床研究センター 室長

研究要旨 臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」、「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」を実施した。また、治験デザイン等に関して、PMDA の薬事戦略相談対面助言を実施した。これらの結果から、治験デザインを決定することができ、治験の実施体制を確立することができた。今後、先行の臨床研究における投与後 24 ヶ月までの結果、本疾患の自然経過に関する再集計等の結果を踏まえて、治験実施計画書等を改定する予定である。

#### A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症を対象に bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた壊死骨再生治療の開発において、現在、計画している医師主導治験を開始するためには、医師主導治験のデザイン等を決定する必要がある。

治験デザインを検討する上で、特発性大腿骨頭壊死症の現状を把握することは重要であり、本研究では、本疾患の自然経過に関する情報を収集することを目的の一つとする。

また、適切にデザインされた試験とするために、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）における対面助言を実施することは重要である。本研究では、より適切な試験デザインとするために、PMDA の薬事戦略相談

対面助言を実施することも目的とする。

さらに、医師主導治験を開始に向けて、治験実施計画書等を作成するとともに、治験の実施体制を整備することも目的とする。

#### B. 研究方法

医師主導治験の開始に向けて以下の検討を行う。

##### ①先行臨床研究の結果のまとめ

平成 25 年より、京都大学医学部附属病院整形外科において、開始した臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果をまと

める。

#### ②本疾患の自然経過に関する情報収集

京都大学医学部附属整形外科が中心となり、岐阜大学、東京大学とともに、「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」を実施する。

#### ③PMDA の薬事戦略相談対面助言の実施

医師主導治験のデザイン、臨床データパッケージについて、PMDA の薬事戦略相談対面助言を実施する。

#### ④医師主導治験の実施体制の整備、実施計画書等の作成

医師主導治験における治験実施機関、統計解析、データセンター等の役割分担を決定する。

また、PMDA の薬事戦略相談対面助言の結果を踏まえて、治験デザインを決定し、治験実施計画書等を作成する。

(倫理面での配慮)

臨床研究においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

本疾患の自然経過に関する後向き観察研究においては、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施した。また、本観察研究は、通常診療において過去に採取された診療情報を用いる研究であり、同意を取得することが困難であるため、本観察研究についてホームページに掲載し、広く研究についての情報を周知した。ホームページを見た被験者から、本研究の被験者となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該被験者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととした。

医師主導第Ⅱ相試験を実施する際は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) を遵守する。

### C. 研究結果

#### ①先行臨床研究の結果のまとめ

平成 25 年～平成 26 年に京都大学医学部附属病院整形外科で実施した臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」において、登録された全 10 症例において、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルが大腿骨頭内に投与され、投与後 12 ヶ月の観察が終了し、統計解析報告書を作成した。

投与後 12 ヶ月の観察において、問題となる有害事象は認められなかった。また、骨頭壊死部で骨形成を認め、10 例中 9 例で骨頭圧潰は認められなかった。なお、骨頭圧潰が認められた 1 症例に関して、本試験では、病期について、レントゲンを用いて判定することとしていたことから、登録時には、レントゲンの結果から、Stage 2 (圧潰なし) と判断したが、CT 画像を見直した結果、当該症例の試験開始時において Stage 3 (圧潰あり) に該当していた。

今後、投与後 24 ヶ月までのデータを取得する予定である。

#### ②本疾患の自然経過に関する情報収集

「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」について、京都大学、岐阜大学、東京大学において、各施設の倫理委員会の承認を得た後、実施した。

本試験は、後向きコホート研究として、実施し、1990 年以降に診断された大腿骨頭壊死症 652 症例を対象に、診断時から骨頭圧潰までの期間に対して生存時間解析 (Kaplan-Meier 法) を行い、骨頭圧潰または人工股関節置換術 (THA) をエンドポイントとした骨頭圧潰率を解析した。

医師主導治験の予定対象疾患において、診断後 24 ヶ月の時点で骨頭圧潰率は、約 30%であった。

### ③PMDA の薬事戦略相談対面助言の実施

平成 27 年 2 月 13 日に PMDA の薬事戦略相談対面助言を実施した。対面助言においては、医師主導治験のデザイン、臨床データパッケージについて、相談を行った。

### ④医師主導治験の実施体制の整備、実施計画書等の作成

医師主導治験における役割分担を決定し、下記の体制で実施する予定である。

- ・ 治験実施施設  
岐阜大学医学部附属病院  
東京大学医学部附属病院  
京都大学医学部附属病院  
大阪大学医学部附属病院
- ・ データマネジメント、統計解析  
京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部
- ・ モニタリング  
橋渡しネットワーク支援事業、相互モニタリングシーズに応募予定
- ・ 監査  
外部 CRO に委託
- ・ 治験薬提供者  
科研製薬株式会社

また、PMDA の薬事戦略相談対面助言の結果、本疾患の自然経過に関する情報等を踏まえて、以下の治験デザインを決定した。今後、京都大学臨床研究総合センターの支援の基、治験実施計画書等を作成する。

- ・ 治験の目的  
特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に、低侵襲手術により、トラフェルミン（遺伝子組換え）含有ゼラチン架橋体（ゼラチン

ゲル製剤）を大腿骨頭内投与時の有効性及び安全性を評価する。

- ・ 評価項目  
主要評価項目：投与後 24 ヶ月の骨頭圧潰率
- ・ 試験デザイン  
多施設共同、単群、非盲検、非対照（外部対照）
- ・ 治験薬の用法・用量  
トラフェルミン（遺伝子組換え）800  $\mu$ g を含むゼラチンゲル製剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。  
なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン（遺伝子組換え）800  $\mu$ g を含むゼラチンゲル製剤を単回投与する。
- ・ 主な選択基準
  - 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準をみたし、かつ病期が Stage 1 または Stage 2 である。
  - 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類が Type C1 又は C2 である。

### D. 考察

臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」において、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを大腿骨頭内に投与時の安全性が確認され、有効性を示唆する結果が得られた。

「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」において、医師主導治験の予定対象疾患において、診断後 24 ヶ月の時点で約 30%の骨頭圧潰のリスクがあることが明らかになった。

PMDA の薬事戦略相談対面助言において、

対照群を外部対照とする際の留意点、治験デザインに関する留意点が明らかとなった。

上記の試験結果、薬事戦略相談対面助言における PMDA の助言等から、治験デザインを決定することができた。また、本疾患の自然経過の収集に関して、PMDA から留意点が示されたことから、今後、再集計等、適切な対応が必要であることが明らかとなった。

## E. 結論

臨床研究「特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験」の結果、「特発性大腿骨頭壊死症の自然経過に関する調査研究」の結果、PMDA の薬事戦略相談対面助言の結果等から、治験デザインを決定することができた。また、治験の実施体制を確立することができた。

今後、先行の臨床研究における投与後 24 ヶ月までの結果、本疾患の自然経過に関する再集計等の結果を踏まえて、治験実施計画書等を改定する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

現時点で該当情報は無い。

### 2. 学会発表

黒田隆, 秋山治彦, 岡江優, 宗和隆, 松田秀一. 大腿骨頭壊死症に対する現行 THA の中期成績. 第 44 回日本人工関節学, 2014.2.21-22, 沖縄

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用— FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 13 回日本再生医療学会総会, 2014.3.4-6, 京都

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用 — FGF-2 ゼラチンハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 87 回日本整形外科学会, 2014.5.22-25, 神戸

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 田畑泰彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療. 第 35 回日本炎症・再生医学会総会, 2014.7.1-4, 沖縄

黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用 FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療の短期成績. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2014.10.9-10, 鹿児島

黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 南角学, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. パネルディスカッション C: 大腿骨頭壊死症の治療法の進歩「特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用— FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—」. 第 41 回日本股関節学会, 2014.10.31-11.1, 東京

黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 南角学, 浅田隆太, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用— FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—. 第 20 回日本最小侵襲整形外科学会, 2014.11.15, 宇都宮

黒田隆, 秋山治彦, 川那辺圭一, 田畑泰彦,  
中村孝志, 松田秀一. 大腿骨頭壊死症動物  
モデルの確立と新治療法の有効性の検証.  
第 20 回日本最小侵襲整形外科学会,  
2014.11.15, 宇都宮

黒田隆, 宗和隆, 南角学, 浅田隆太, 秋山  
治彦, 田畑泰彦, 松田秀一. 特発性大腿骨  
頭壊死症-FGF-2 ハイドロゲルを用いた  
骨頭圧潰前の早期低侵襲治療-. 第 4 回  
DDS 再生医療研究会, 2014.12.6, 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

現時点で該当情報はない。

### 2. 実用新案

現時点で該当情報はない。

### 3. その他

現時点で該当情報はない。

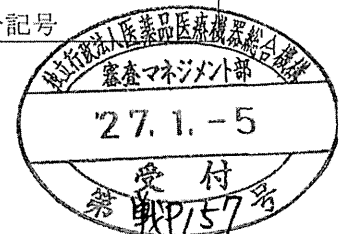
(別添1)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則(平成16年細則第4号)の様式第28号

医薬品戦略相談対面助言申込書

処 理 欄

担当分野	第1分野
被験薬の名称又は識別記号(成分記号)	(KCB-1B)*
予定される一般名称等(医薬品の成分名)	トラフェルミン(遺伝子組換え) Trafermin (genetical recombination)
投与経路/剤形	大腿骨頭内投与/注射剤
品質及び安定性等に関する情報	国内CMOに製造委託 暫定規格値は、決定 安定性試験実施予定
予定される薬効分類	他に分類されない代謝性医薬品(399)
予定される効能又は効果	大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰の抑制
予定される治験の目的	大腿骨頭壊死症に対するトラフェルミン(遺伝子組換え)の大腿骨頭内単回投与による有効性及び安全性を検討する。
手数料の区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品戦略相談 <input type="checkbox"/> 医薬品戦略相談(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)
相談内容の概略	別紙(1)の通り
相談内容の種類	該当しない
治験実施計画作成時に助言を得た専門家の氏名及び所属	該当しない
同一医薬品についての過去の対面助言(治験相談を含む)	本治験薬と同一の製剤を用い、科研製薬株式会社が骨領域で治験を実施済み(対面助言:医薬品後期第II相試験開始前相談、2005年5月11日実施、効能:骨折治療剤)
主要先進国における承認状況	韓国(2008年、外用剤が別効能で承認) 大腿骨頭壊死症に関して、開発を行っている国又は地域はない
添付資料一覧	医師主導治験の骨子 治験薬概要書
本申込みの担当者氏名、所属及び連絡先(電話、ファクシミリ、メールアドレス)	浅田 隆太 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 電話:052-951-1111(内線6754) FAX:052-212-7360
備 考	希少疾病用医薬品指定申請を検討中 自らが実施する治験 治験薬提供者 科研製薬株式会社 東京都文京区本駒込2-28-8 担当者:栗原 美樹子 電話:03-5977-5039 FAX:03-5977-5133 日程調整の結果、平成27年2月13日13時30分・第1分野の対面助言実施予定 *:科研製薬株式会社が骨領域で用いている成分記号





上記により対面助言を申込みます。

平成27年 1月 5日

住 所 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

氏 名 国立大学法人岐阜大学 医学系研究科・医学部 整形外科教室

教授 秋山 治彦

(業者コード999999888)



独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査センター長

殿

### III. 学会等発表実績

#### 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発」  
機関名 岐阜大学

#### 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療	黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一	第13回日本再生医療学会総会, 京都	2014. 3. 4-6	国内
特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2ゼラチンハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療	黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 松田秀一	第87回日本整形外科学会, 神戸	2014. 5. 22-25	国内
特発性大腿骨頭壊死症に対するFGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療	黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 秋山治彦, 田畑泰彦, 松田秀一	第35回日本炎症・再生医学会総会, 沖縄	2014. 7. 1-4	国内
特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用FGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療の短期成績	黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 宗和隆, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一	第29回日本整形外科学会基礎学術集会, 鹿児島	2014. 10. 9-10	国内
パネルディスカッション C: 大腿骨頭壊死症の治療法の進歩「特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—」	黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 南角学, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一	第41回日本股関節学会, 東京	2014. 10. 31-11. 1	国内
特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—	黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 南角学, 浅田隆太, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一	第20回日本最小侵襲整形外科学会, 宇都宮	2014. 11. 15	国内
大腿骨頭壊死症動物モデルの確立と新治療法の有効性の検証	黒田隆, 秋山治彦, 川那辺圭一, 田畑泰彦, 中村孝志, 松田秀一	第20回日本最小侵襲整形外科学会, 宇都宮	2014. 11. 15,	国内
特発性大腿骨頭壊死症—FGF-2ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前の早期低侵襲治療—	黒田隆, 宗和隆, 南角学, 浅田隆太, 秋山治彦, 田畑泰彦, 松田秀一	第4回DDS再生医療研究会, 東京	2014. 12. 6	国内

#### 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

## 総会概要

- 大会名称 第13回日本再生医療学会総会  
The 13th Congress of the Japanese Society for Regenerative Medicine
- テーマ 再生医療への科学技術インテグレーション - 再生研究と再生治療 -
- 大会長 田畑 泰彦 (京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野)
- 会期 2014年3月4日(火)、5日(水)、6日(木)
- 会場 国立京都国際会館  
〒606-0001 京都府京都市左京区宝ヶ池  
TEL: 075-705-1234 (代表)  
075-705-2001 (会期中総会運営本部直通)  
URL: <http://www.icckyoto.or.jp/>
- プログラム 特別演題(会長講演・理事長講演・特別講演)、学会賞(基礎)受賞者講演、  
学会賞(臨床)受賞者講演、The Johnson & Johnson Innovation Award 受賞者講演、  
功績賞受賞者講演、シンポジウム、一般演題(口演)、一般演題(ポスター)、  
ランチョンセミナー/日瑞企業セミナー/市民公開講座(別会場にて)
- 学会関連行事
- 【理事会】  
日時: 2014年3月3日(月) 12:00 ~ 14:30  
会場: 京都リサーチパーク 東地区 1号館 4階 中会議室B
- 【社員総会(旧評議員会)】  
日時: 2014年3月4日(火) 12:30 ~ 13:30  
会場: 国立京都国際会館 1階 メインホール (第1会場)
- 【広報委員会】  
日時: 2014年3月3日(月) 11:00 ~ 12:00  
会場: 京都リサーチパーク 西地区 4号館 2階 ルーム3
- 【編集委員会】  
日時: 2014年3月5日(水) 6:30 ~ 8:00  
会場: 国立京都国際会館 1階 Room101
- 【歯科分科会コア委員会】  
日時: 2014年3月6日(木) 13:00 ~ 13:30  
会場: 国立京都国際会館 1階 Room104
- 【産業推進委員会】  
日時: 2014年3月5日(水) 13:00 ~ 14:00  
会場: 国立京都国際会館 1階 Room101
- 【第1回再生医療資格認定セミナー】  
日時: 2014年3月3日(月) 14:00 ~ 18:00  
会場: 国立京都国際会館 1階 メインホール (第1会場)
- 後援 京都府、京都市、近畿経済産業局
- 総会事務局 京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53  
TEL: 075-751-4128 FAX: 075-751-4646

第13回日本再生医療学会総会ホームページ <http://www2.convention.co.jp/13jsrm/>

### O-28-3 マウス大腿骨骨折モデルに対するヒト脱分化脂肪細胞移植の効果

澤田 浩克<sup>1</sup>, 風間 智彦<sup>2</sup>, 新井 嘉則<sup>3</sup>, 本田 雅規<sup>3</sup>,  
加野 浩一郎<sup>4</sup>, 徳橋 泰明<sup>1</sup>, 松本 太郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本大学 整形外科, <sup>2</sup>日本大学医学部細胞再生・移植医学分野,  
<sup>3</sup>日本大学歯学部, <sup>4</sup>日本大学生物資源科学部応用生物科学科

【目的】マウス骨折モデルに対し、脱分化脂肪細胞(DFAT)、脂肪由来幹細胞(ASC)、間葉系幹細胞(MSC)を骨折部に移植し、これらの細胞の骨折治癒効果を比較検討した。【方法】免疫不全(SCID)マウスに大腿骨横骨折を作成し、同ドナーから調製した皮下脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞(SC-DFAT)、SVF分画に由来する脂肪組織由来幹細胞(ASC)、骨髓脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞(BM-DFAT)、骨髓ストロマ分画に由来する骨髓間葉系幹細胞(BM-MSC) (各 $1 \times 10^7$ /匹)をペプチドハイドロゲル50  $\mu$ lと混合後、骨折部に移植した(各群n=10)。ペプチドハイドロゲルのみを移植した群をControl群とした(n=10)。移植4週間後に大腿骨を摘出し、MicroCTによる骨構造解析を行った。【結果】骨密度はControl群に比べ、BM-MSC群、BM-DFAT群で有意( $p < 0.05$ )に高値であり、また骨折部の皮質骨CT値もこれらの群で高い傾向を認めた。骨折部の仮骨量はControl群が5群間で最も高い傾向を示した。【考察】BM-MSC群、BM-DFAT群は骨折後、早期に骨リモデリングが起こり、骨折治癒が促進されることが示唆された。BM-DFATはBM-MSCと同等の高い骨再生能を有することが明らかになった。

### O-28-4 ラット難治性骨折モデルにおける脱分化脂肪細胞と副甲状腺ホルモン投与による治療効果

木下 豪紀<sup>1</sup>, 風間 智彦<sup>2</sup>, 新井 嘉則<sup>3</sup>, 長岡 正宏<sup>1</sup>,  
徳橋 泰明<sup>1</sup>, 加野 浩一郎<sup>4</sup>, 松本 太郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本大学医学部整形外科, <sup>2</sup>日本大学医学部細胞再生・移植医学分野,  
<sup>3</sup>日本大学歯学部, <sup>4</sup>日本大学生物資源科学部応用生物科学科

【目的】ラット骨欠損型偽関節モデルを作成し、人工骨基質( $\beta$ -TCP/collagen複合体)に播種した脱分化脂肪細胞(DFAT)を骨欠損部に移植し、さらに副甲状腺ホルモン(PTH)全身投与を併用することにより、骨折治癒が促進されるかについて検討した。【方法】SDラットに脛骨骨幹部に4mmの骨欠損を作製し、1.人工骨基質のみ移植する群(Control群)、2.GFP-DFAT ( $1 \times 10^6$ )を播種した人工骨基質を移植する群(DFAT群)、3.人工骨基質を移植後、rhPTH 30 mg/kgを週3回、8週間皮下注射する群(PTH群)、4.GFP-DFATを播種した人工骨基質を移植後、3と同様にPTHを注射する群(DFAT+PTH群)に分けて検討した(各群n=11)。8週間後、脛骨を摘出し、マイクロCTを用いた骨構造解析や組織学的検討を行った。【結果】Control群に比べ、DFAT群、PTH群はいずれも骨癒合や皮質骨新生を促進する傾向があり、特にDFAT+PTH群は高い治療効果が認められた。欠損部の%Bone areaおよびradiographic scoreは、Control群に比べDFAT+PTH群は有意( $P < 0.05$ )に高値を示した。組織学的に骨欠損部におけるDFATの生着が確認できた。【考察】難治性骨折に対してDFAT細胞治療とPTH間歇投与の併用は、新たな治療戦略になりうる可能性がある。

### O-28-5 骨折治癒過程における骨力学機能解析

石本 卓也, 中野 貴由

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻

骨の力学機能(骨折リスク)は、骨形態に基づく構造パラメータと材質パラメータにより規定される。さらに材質パラメータは骨密度、生体アパタイト(BAp)配向性などによって複合的に決定される。本研究では、骨再生過程での力学機能に対するこうした因子の寄与バランス変化を解析した。ウサギ尺骨中央部に5mmの完全欠損を導入し、4~24週間自然治癒させた。三点曲げ試験により、尺骨再生部の骨全体としての力学機能を解析した。曲げに対する構造パラメータである断面二次モーメント、断面係数をpQCTによって骨密度値267mg/cm<sup>3</sup>以上の骨部位から算出し、これらを用いて材質特性であるヤング率、最大応力を求めた。骨長手方向に沿ったBApのc軸配向性は微小領域X線回折法によって定量化した。再生部での曲げ剛性、最大荷重は再生初期より正常値と同程度まで回復し、試験期間を通してそれが維持された。再生初期では構造パラメータは正常値より有意に大きく支配的であり、再生の進行とともに低下し、一方で材質パラメータが上昇した。すなわち、骨機能に対する寄与は構造パラメータから材質パラメータへと遷移し、結果として骨機能は正常値に維持された。材質パラメータは骨密度よりも配向性により強く支配されており、自然治癒過程において配向性の回復が遅れることが初期での低い材質パラメータにつながるものの、それを構造パラメータで補完しつつ再生が進行することが明らかとなった。

### O-28-6 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用-FGF-2ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療-

黒田 隆<sup>1</sup>, 浅田 隆太<sup>2</sup>, 南角 学<sup>3</sup>, 宗和 隆<sup>1</sup>, 秋山 治彦<sup>4</sup>,  
松田 秀一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学 整形外科, <sup>2</sup>京都大学 臨床研究総合センター, <sup>3</sup>京都大学 リハ部, <sup>4</sup>岐阜大学 整形外科

【目的】特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の骨頭圧潰前の早期治療として、当院では塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)ハイドロゲルの局所単回注入療法の臨床応用を行い、その治療概要と短期成績を示す。【方法】対象は骨頭圧潰前ONFH Stage 2までの患者10名で、本臨床試験は当院倫理委員会の承認を得て、2013年3月から開始した。患者は男性5名、女性5名、平均年齢39.8歳、ONFH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。病期はStage 1が1例、Stage 2が9例、病型はType Bが2例、Type C1が1例、Type C2が7例であった。手術は腰麻下、大腿骨外側小転子レベル1cmの皮切で透視下に2.4mmのガイドワイヤーを骨頭壊死部まで刺入し、4.8mmのドリルで骨孔を作成する。作成した骨孔に800  $\mu$ g含浸rhFGF-2ゲルシート3片を埋入する。臨床スコアは術前後のVAS, HHS, UCLAスコアを評価した。術前にOrthoMap3Dナビを用いて壊死体積の算出と投与経路のプランニングを行い、術後の壊死部の画像変化を分析した。【結果】術前プランニングから算出した壊死体積は平均23.8cm<sup>3</sup>で、壊死体積率は27.4%であった。全例とも壊死部へのゲル埋入を確認した。手術時間は平均18分、出血少量であった。術後臨床試験に伴う有害事象はなく、画像上Stageの進行、骨頭圧潰を認めていない。臨床スコアは全例、術前より改善した。【考察】FGF-2ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前ONFHの治療は積極的低侵襲治療として期待できる。