

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

・助教

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

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。

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

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。

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ンに応募予定
- ・ 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 μg 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 μg を含むゼラチンゲル製剤を単回投与する。

D . 考察

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。

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 - 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

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。