

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

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。

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。

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。

PMDA 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。

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 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

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。

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。

PMDA 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。

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 μ 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 μ 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

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。