

特発性大腿骨頭壊死症に対する 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

(岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) であるトラフェルミン (遺伝子組換え) のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて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及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在2年間の経過観察が終了した。また、コントロール対象として観察研究を実施し、登録データの解析を行った。両者のデータから治験の有効性を解析した。現在、第3相試験に向けた準備を行っている。

1. 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阻血性、無腐性壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす疾患である。ステロイド大量投与、アルコール多飲等により発生することが多いが、これらの因子による骨壊死の病因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。治療法は、基本的に、免荷歩行等が中心であり、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ること、本疾患の好発年齢 (30~50 歳代) を踏まえ、人工関節の再置換等も必要とされることから、本置換術の適応には慎重でなければならないこと、手術後の血栓・塞栓症予防等の合併症治療も考慮する必要があること等の問題点もある。

本疾患は、壊死部が極めて限局している症例を除いて自然治癒は期待できず、経過観察は長期間に及ぶことが知れている。さらに、骨頭の圧潰のため本疾患患者の多くで最終的に施行される人工股関節置換術や将来の再置換術の医療費は高額であること等から、医療経済学的に問題が大きい。また、本疾患は、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させるこ

とから労働経済学的にも大きな損失となる等の問題点がある。

現在、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る。本疾患の骨頭圧潰を阻止する新たな治療法として、血管新生及び誘導能を有し、さらに骨芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促す成長因子である本薬を骨頭内に投与する低侵襲手術を開発する必要性は極めて高い。この新規治療法は、基材としてゼラチン架橋体を用いて、本薬を骨頭壊死部に直接投与し骨再生を誘導する点が特色・独創的な点であり、国内外ともに本薬のゼラチン製剤を用いた治療法の開発に関する報告はない。また、京都大学で本薬を用いて実施した臨床研究において、有効性が示唆されている。以上より、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及び大阪大学医学部附属病院において、第 II 相医師主導治験を実施しデータ解析を行い、第 III 相治験の計画を進めている。

2. 研究方法

2014 年度より医師主導治験に用いる治験薬を治験薬 GMP に準拠し製造する。医師主導治験の治験調整医師業務として治験計画届出・変更届出の作成、治験実施計画書等の作成、治験に必要な各種手順

書の作成し、さらに EDC システムの構築、運用を開始した。2016年1月より症例登録を開始し、2016年内に症例登録64例の登録を終了した。観察研究の実施計画書案の作成を行い、実施体制を整え、269 症例登録が終了し解析を実施し骨頭圧潰までの生存率を解析した。また、治験症例を骨頭圧潰をエンドポイントとして生存率を解析し、観察研究の結果を統計学的に比較検討した。

3. 研究結果

2015 年度から、医師主導治験の準備として、治験調整医師、治験調整事務局が中心となり、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書の補遺、各種手順書、マニュアル等を作成した。また、効果安全性評価委員会、画像中央判定委員会について、委員の選定、手順書の準備等を進めた。なお、準備を進める上で、各治験実施医療機関の連携が必須であることから、2015年10月にキックオフミーティングを実施するとともに、治験の準備を効率的に進めるために、会議等を開催した。

治験薬について、トラフェルミン(遺伝子組換え)(凍結乾燥品)及びゼラチン架橋体(凍結乾燥品)を治験薬 GMP に準拠して、国内 CMO において委託製造を行い、国内 CMO 及び治験薬提供者である科研製薬株式会社において、品質試験を実施した。医師主導治験に用いる治験薬を 100 セット用意することができた。また、治験薬投与に関して、調製方法、投与方法を確定することができた。

2015 年 11 月に岐阜大学医学部附属病院の治験審査委員会(IRB)において、審査を行い、承認を得た後、2015年12月に治験計画届出を医薬品医療機器総合機構(PMDA)に提出した。また、京都大学医学部附属病院においては、2015年12月にIRBにおいて、審査を行い、承認を得た後、2016年1月に当施設を追加する治験計画変更届出を PMDA に提出した。

以上の手続き等を経て、国内 CRO による治験前のシステム監査が実施された後、2016年1月より、岐阜大学医学部附属病院及び京都大学医学部附属病院の2施設において、症例の登録を開始した。

また、大阪大学医学部附属病院及び東京大学医学部附属病院においては、2015年12月に各施設のIRBに申請を行い、承認を得た後、それぞれの施設

を追加する治験計画変更届出を 2016年2月及び3月に PMDA に提出した。また、治験を実施するために、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターとともに、EDC システムの構築もを行い、2016年1月から運用を開始している。2016年11月末までに65症例の登録が完了し、新規症例登録を終了とした。

医師主導治験の外部対照群のデータを取得するために実施する観察研究について、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターの支援のもと、実施計画書案を作成し、2017年8月末までに269例の症例登録が終了した。解析の結果、type C1 及び C2 の診断後24ヶ月の圧潰率は 50.7%で、type C1 は 33.7%、type C2 は 66.1%であった。治験症例では、関節単位で24ヶ月後の圧潰率は 24.6%であり、観察研究症例と比して半分以下の圧潰率であった。現在、第 III 相治験に向けて、名古屋医療センターの臨床研究センターの協力のもと、東京大学、京都大学、大阪大学、北海道大学、千葉大学、横浜市立大学、岐阜大学の7大学の附属病院で準備を進めている。

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の圧潰および最終的には続発性変形性股関節症を引き起こし、股関節の疼痛および機能障害を呈する疾患である。我が国では特定疾患に指定されている原因不明の疾患で、ステロイド治療後、アルコール多飲による骨髄脂肪塞栓、骨髄内圧上昇、血管内皮細胞機能障害が病因と言われている。診断には単純レントゲンおよび MRI が用いられる。初期症状は軽度である事がほとんどであるが、大腿骨頭の圧潰をきたすと、疼痛の増強、歩行障害など症状は増悪する。海外では骨髄内圧を現すため Core decompression が実施されているものの、その効果は限定的であり、大腿骨頭圧潰に進行する症例も多い。我が国で実施されている関節温存手術として、大腿骨頭回転骨切り術、大腿骨内反骨切り術、血管柄付き骨移植術が行われているものの、侵襲は極めて大きく、また進行例には適応が無い。よって、一般的には人工股関節置換術が施行されているのが現状である。近年、骨髄単核球移植術など低侵襲手術も開発されているものの、未だ効果は限定的である。我々のグループは、家兔の特発性大腿骨頭壊死症モデルを作成し、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲルの壊死骨への単回注入が、

壊死骨の再生を促し骨頭圧潰を抑制する事を報告した。本邦では、50%の患者がステロイド投与歴が有り、両側罹患で広範囲の壊死が認められる事も多い。よってこれらの症例では、症状が明らかとなり病院に受診するまでに、または経過観察中に骨頭圧潰をきたす症例も少なくない。このような症例には、やむなく人工股関節置換術を実施しているのが現状である。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、骨壊死部に血管および骨芽細胞を誘導し、骨新生を期待する極めて低侵襲的な治療法であり、未だこのような方法で治療を試みた報告は無い。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、このような治療方法が無く経過観察しかし方の無い壊死範囲が広い患者、社会復帰を急ぐ必要の有り侵襲性の高い骨切り術を施行困難な患者、比較的若年者で人工関節置換術を施行された場合、将来再置換術が必要となる患者など、適応を広く設定できる大きな利点がある。近年、core decompression と自家細胞移植を併用した治療法が報告されているものの、細胞を濃縮する装置が必要である事、臨床成績が安定しないことなどの問題があり、一般的な治療として普及していない。我々の臨床試験と報告された所家の試みを比較しても、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル注入療法は、組織的に壊死骨新生と臨床的に骨頭圧潰抑制を期待できる、極めて有望な低侵襲治療法である。本研究の経過観察期間は2年であり、有効性の判断により新規治療法の確立を目指す。

5. 結論

本研究である特発性大腿骨頭壊死症に対する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は順調に進行している。現在Phase3に向けての準備を行っている。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Yutaka Kuroda , Shuichi Matsuda and Haruhiko Akiyama, Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. *Inflammation and Regeneration*201636:4,
- 2) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016 Aug;40(8):1747-54.
- 3) 秋山 治彦, 菅野 伸彦, 山本 卓明. 特発性大腿骨頭壊死症の最新知見と展望 *Loco Cure* (2189-4221)2 巻 2 号 Page93-101(2016.05)
- 4) Asada R, Abe H, Hamada H, Fujimoto Y, Choe H, Takahashi D, Ueda S, Kuroda Y, Miyagawa T, Yamada K, Tanaka T, Ito J, Morita S, Takagi M, Tetsunaga T, Kaneuji A, Inaba Y, Tanaka S, Matsuda S, Sugano N, Akiyama H. Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Med Res.* 2021 Jun;49(6)
- 5) Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito-Ihara T, Asada R, Fujimoto Y, Takahashi D, Tetsunaga T, Kaneuji A, Takagi M, Inaba Y, Morita S, Sugano N, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H; TRION trial collaborators:. Recombinant human FGF-2 for the treatment of early-stage osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, multicenter, Phase II trial. *Regen Med.* 2021 Jun;16(6):535-548.