

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) The clinical development of the treatment of osteonecrosis of the femoral head with a local application of recombinant human bFGF gelatin hydrogel for bone regeneration.
- 研究開発担当者 (日本語) 岐阜大学大学院医学研究科整形外科学 教授 秋山 治彦  
所属 役職 氏名： (英語) Professor, Haruhiko Akiyama, Department of Orthopaedics, Gifu University Graduate School of Medicine
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施  
開発課題名： (英語) Implementation of Investigator initiated clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学医学部附属病院 講師 瀧上 伊織  
岐阜大学医学部附属病院 准教授 浅田 隆太  
東京大学大学院医学研究科整形外科学 教授 田中 栄  
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整形外科学 助教 黒田 隆  
大阪大学大学院医学研究科運動器医工治療学講座 寄附講座教授 菅野 伸彦  
所属 役職 氏名： (英語)  
Lecturer, Iori Takigami, Department of Orthopaedics, Gifu University Hospital  
Associate Professor, Ryuta Asada, Innovative and Clinical Research Promotion Center, Gifu University Hospital  
Professor, Shuichi Matsuda, Department of Orthopaedic Surgery, Graduate

School of Medicine, Kyoto University

Assistant Professor, Yutaka Kuroda, Department of Orthopaedic Surgery,  
Graduate School of Medicine, Kyoto University

Professor, Sakae Tanaka, Department of Orthopaedic Surgery, University of  
Tokyo

Professor, Nobuhiko Sugano, Department of Orthopedic Medical Engineering,  
Osaka University Graduate School of Medicine

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### （和文）

2015年に、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の4施設において、開始した医師主導治験「特発性大腿骨頭壊死症に対する骨頭圧潰前の早期低侵襲治療：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）投与による骨頭の圧潰阻止効果に関する多施設共同第II相医師主導治験」について、引き続き実施した。

2016年11月までに、目標症例数64例に対して、65例の症例登録が終了し（2016年度の登録症例数は44例）、64例に治験薬が投与された。

また、上記の医師主導治験においては、副次解析として、特発性大腿骨頭壊死症の自然経過を検討する観察研究を対照群と比較検討することを予定している。本観察研究において、臨床研究計画書の作成、実施体制の構築、EDCの構築を行った。その後、本研究について、2016年12月に、岐阜大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請を行い、承認を得た後、研究参加施設において、順次、各施設の倫理委員会に申請を行い、2016年度末時点において、北海道大学医学部附属病院、山形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、岡山大学医学部附属病院、鹿児島大学医学部附属病院で承認が得られている。本観察研究は、上記の7施設において、開始した。

### （英文）

We continued to conduct the investigator-initiated clinical trial started in 2015, “A clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head using trafermin (genetical recombination) gelatin hydrogel to evaluate the effectiveness and the safety.” This trial was conducted in Gifu University Hospital, Tokyo University Hospital, Kyoto University Hospital, and Osaka University Hospital.

By November 2016, 65 subjects were registered in the trial; and 44, after April 2016. Of the 65 subjects, 64 (the planned number of subjects) received the investigational drug. For the secondary analysis in this trial, we are planning to examine the collapse rate of the femoral head by comparing with the natural course of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in the observational study. In this study, we created the protocol, established the implementation system, and constructed the electronic data capture (EDC) system. This study was started in Gifu University Hospital in December 2016, after ethics committee approval. Thereafter, it was successively conducted in Hokkaido University Hospital, Yamagata University Hospital, Kyoto University Hospital, Osaka University Hospital, Okayama University Hospital, and Kagoshima University Hospital.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 3 件）

1. 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. International Orthopaedics; 2016, 40(8), 1747-54.

2. Kuroda Y, Matsuda S, Akiyama H. Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. Inflamm. Regener. 2016, 36:4.
3. 黒田隆, 猪原登志子, 向井久美, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. 「患者まで届いている再生医療」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を用いた低侵襲再生医療. 再生医療 メディカルレビュー社, 2016, Vol.15/No.2, 40-46.
4. 黒田隆. 特発性大腿骨頭壊死をめぐる最近の展開 成長因子療法. 先端医学社 Loco Cure, 2016, 第 5 号(Vol.2 No.2) 44-49.
5. Kuroda Y, So K, Goto K, Matsuda S. Extremely early stage osteonecrosis of the femoral head in a patient with hip pain secondary systemic steroid pulse therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Int J Surg Case Rep. 2016, 25, 97-101.
6. 南角学, 伊藤明良, 黒田隆, 青山朋樹. 特集 再生医療とリハビリテーション 骨軟骨再生医療. 総合リハビリテーション, 2017, 第 45 巻, 13-19.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 特発性大腿骨頭壊死症に対する rhFGF-2 ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療, 猪原登志子, 黒田隆, 浅田隆太, 秋山治彦, ポスター, 第 113 回日本内科学会, 2016/4/15, 国内.
2. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療-成長因子を用いたトランスレーショナルリサーチ-, 口頭, 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 山本倫生, 南角学, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一, 第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016/5/12, 国内.
3. 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率, 口頭, 黒田隆, 瀧上伊織, 田中健介, 宗和隆, 後藤公志, 田中栄, 秋山治彦, 松田秀一, 第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016/5/12, 国内.
4. 特発性大腿骨頭壊死症-rhFGF-2ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療-, ポスター, 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一, 第 37 回日本炎症・再生医学会総会, 2016/6/16, 国内.
5. 特発性大腿骨頭壊死症-rhFGF-2 を用いた低侵襲再生医療-, ポスター, 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 南角学, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一, 第 2 回日本骨免疫学会, 2016/7/6, 国内.
6. 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(シンポジウム), 口演, 秋山治彦, 黒田隆. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
7. 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF ハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療, 口頭, 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会, 猪原登志子, 黒田隆, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. 2016/10/14, 国内.
8. ステロイド性大腿骨頭壊死症の新しい予防と治療 特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療(シンポジウム), 口頭, 黒田隆, 南角学, 宗和隆, 後藤公志, 松田秀一, 秋山治彦. 第 43 回日本股関節学会, 2016/11/4, 国内.
9. 特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療 -臨床試験から治験へ- (シンポジウム), 口頭, 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 第 38 回日本バイオマテリアル学会, 2016/11/21, 国内.

10. 特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 を用いた再生医療 -臨床試験から治験へ-, 口頭, 第 6 回 DDS 再生医療研究会, 黒田隆, 浅田隆太, 南角学, 猪原登志子, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 2016/12/17, 国内.
11. 特発性大腿骨頭壊死症に対する rhFGF-2 を用いた再生治療, 口演, 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 向井久美, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
12. A Pilot Study of Regenerative Therapy using Controlled Release of rhFGF-2 for Patients with Precollapse Osteonecrosis of the Femoral Head, 口頭, Kuroda Y, So K, Goto K, Matsuda S, Akiyama H. The 26th Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium. 2016/5/26, 国内.
13. Minimally invasive regenerative therapy using controlled release of cell growth factor for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head, ポスター, Kuroda Y, So K, Goto K, Akiyama H, Matsuda S. European Orthopaedic Research Society 24<sup>th</sup> annual meeting. 2016/9/14, 国外.
14. Joint-preserving regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with osteonecrosis of the femoral head, ポスター, Kuroda Y. Transplantation Forum 2016. 2016/11/28, 国外.
15. 大腿骨頭壊死症に対する新規治療法の開発, 口頭, 黒田隆, 京都大学附属病院臨床研究総合センターカンファレンス, 2016/5/18, 国内.
16. 特発性大腿骨頭壊死症の再生医療, 口頭, 黒田隆, ヒューマンサイエンス財団・第 6 回将来動向調査班会議, 2016/7/4, 国内.
17. 治験紹介:特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療, 口頭, 黒田隆, 第 2 回京整会若手股関節セミナー, 2016/8/27, 国内.
18. 特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療, 口頭, 黒田隆, 第 28 回神戸オープンボーンカンファレンス, 2016/9/10, 国内.
19. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療 -臨床応用への道-, 口頭, 黒田隆, 京都大学大学院臨床研究コース, 2016/10/8, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 指定難病の特発性大腿骨頭壊死症とは～病態と治療～, 秋山治彦, 難病ふれあい教室主催 難病生きがいサポートセンター, 2016/7/3, 国内.

### (4) 特許出願