

線維芽細胞増殖因子担持ハイドロキシアパタイトコーティングピンのヒトでの安全性の検証

著者	柳澤 洋平
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9197号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00156672

氏名	柳澤 洋平		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9197 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	線維芽細胞増殖因子担持ハイドロキシアパタイト コーティングピンのヒトでの安全性の検証		
主査	筑波大学教授	Ph.D.	近藤 正英
副査	筑波大学准教授	医学博士	鬼塚 正孝
副査	筑波大学講師	博士（医学）	栗田 尚樹
副査	筑波大学講師	博士（医学）	山縣 憲司

論文の内容の要旨

柳澤洋平氏の博士学位論文は、線維芽細胞増殖因子担持ハイドロキシアパタイトコーティングピン（Ap-FGF ピン）のヒトでの安全性を検証したものである。その要旨は以下の通りである。

第1章では、著者は本論文の要約をまとめている。

第2章では、著者は本論文の序論として、創外固定法概念、適応、手術合併症と問題点を概観し、ピン刺入部感染に対する対策と現状を文献検討に基づいてまとめている。特にピン刺入部感染対策としては抗菌作用から感染を防止する方法として、種々のコーティングピンの開発が試みられ、2018年現在プラズマ溶射 HA ピンが保険適応で臨床使用可能であるが、抜去困難例や骨髄炎の発生などの問題点の報告があり、より優れたピンの開発が期待されていることを明らかにしている。そして、先行研究に基づいて共沈担持法及びその応用としての線維芽細胞増殖因子担持ハイドロキシアパタイトコーティングピンの開発の経緯と、既取得の非臨床プルーフ・オブ・コンセプト（POC）をまとめている。さらに、ヒトでの安全性を検証するための第1相臨床試験を実施する前段階で、Ap-FGF ピンの初期固定性と無菌性及びその作成の再現性の確認が必要であることを論じている。以上から、本論文を1) 追加取得する非臨床 POC としての Ap-FGF ピンの初期固定性の検証、2) 橋渡し研究としての臨床研究で使用可能な Ap-FGF チタンハーフピン作成の再現性と無菌性、エンドトキシンフリーであることの検証、3) First in human の第1相臨床試験としての Ap-FGF チタンハーフピンの安全性の検証を、それぞれ研究1、研究2、研究3として構成することを論じている。

第3章では、著者は本論文の本論として、研究1、研究2、研究3をそれぞれ報告している。

研究1では、Ap-FGF ピンの初期固定性の検証として、疑似骨を用いた挿入時ピークトルクと挿入直後抜去時ピークトルクの検証を行っている。Ap-FGF ピンではコーティング層が介在するため、厚みや摩擦抵抗が従来のピンと変化する可能性があり、挿入時に挿入困難や挿入時骨折となるような挿入時ピークトルクの上昇や、挿入直後抜去時にねじり強度の低下によるピークトルクの低下といった力学的な悪影響が存在しないことの検証である。疑似骨ラミネートブロックを挿入対象とし、Ap-FGF ステンレ

スクリューとコーティングを行っていない従来のステンレススクリューを各9本挿入し比較している。これは乾燥状態と生理食塩水滴下下の2条件でそれぞれ行っている。結果、乾燥状態での挿入時ピークトルクにおいてのみ Ap-FGF ピンの方が統計学的に有意な低下が見られたが、これ以外では差が見られなかった。つまりピークトルクについて挿入時の上昇も挿入直後抜去時の低下も見られず、初期固定性に関する力学的な悪影響が無いことを示し、非臨床 POC を追加取得している。

研究2では、臨床研究で使用可能な Ap-FGF チタンハーフピン作成の再現性と無菌性、エンドトキシンフリーであることの検証を行っている。これは同時に Ap-FGF チタンハーフピンについて、治験を経て薬事承認を目指すことを念頭においての、コーティングの製造法の確立・コーティング規格の決定・品質管理法の確立・倫理的手続きの一部として、Ap-FGF チタンハーフピン作製用製造管理及び品質管理の基準を GMP 文書化し、これに準拠して製造した製品が、品質規格を満たすかどうかを明らかにするプレランニングである。プレランニングとして、文書の手順に従って1回6本の作成工程を連続3回、計18本の Ap-FGF チタンハーフピンを作成し、品質を評価している。結果、18本すべて1)Ca/Pモル比1.60以上1.80以下であること、2)FGF-2が担持されていること、3)FGF-2に活性があることという3条件全てを満たし「品質規格合格」であった。さらに、細菌検査では細菌が培養・検出されず無菌性を確認し、かつ、エンドトキシンフリーであることも確認している。これらによって第1相臨床試験で使用可能な Ap-FGF チタンハーフピンが筑波大学附属病院 CPF (Cell Processing Factory) GMP 培養室で作成可能であることを明らかにした。

研究3では、first in human の第1相臨床試験として Ap-FGF チタンハーフピンの安全性の検証を行っている。これは橈骨遠位端骨折患者に対する創外固定器術において Ap-FGF ピンを5例に用い、対照として従来のピンを10例に用いた臨床試験である。結果、Ap-FGF チタンハーフピンに関連した有害事象は認められず、Ap-FGF ピンは創外固定治療において安全に使用できる可能性を明らかにしている。第4章では、著者は本論文の結論として、今回行なった安全性に関するヒトでの検証は過去に前例がないものであり、第1相臨床試験での研究成果は、今後の Ap-FGF チタンピンの臨床研究における安全性を支持する研究として、今後の幅広い Ap-FGF インプラントへの展開なども含めて、研究開発に寄与するものであるとまとめている。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、整形外科領域で主に用いられる手術手法のひとつである創外固定法の手術合併症、問題点としてのピン刺入部感染対策として、研究開発が蓄積されてきている抗菌作用コーティングの新手法としての Ap-FGF チタンハーフピンの安全性の検証を、first in human の第1相臨床試験まで推進する3つの研究からなっており、学術的にも、今後の臨床開発を経て適応患者が得ることが期待されるベネフィットの大きさにおいても優れた研究である。

平成31年1月17日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。