

論文概要

○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

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 山崎正志教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏名) 柳澤 洋平

目的：

線維芽細胞増殖因子とハイドロキシアパタイトの層を共沈担持法で創外固定治療用チタンハーフピンの表面にコーティングした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すること。

対象と方法：

研究 1：第 1 相臨床試験に向けて先行研究では検証できていない、非臨床 POC である Ap-FGF ピンの初期固定性における力学的安全性に関する点について模擬骨・ラミネートブロックを用いて検証した。コーティング層がスクリュー挿入時および挿入直後抜去時ピークトルクに与える影響を安全性の点から検証した。Ap-FGF ステンレススクリューとコーティングを施さないステンレススクリューの 2 群を比較し、トルク値から Ap-FGF 層が模擬骨挿入時と挿入直後抜去時にスクリューのねじり強度に与える影響を検証した。

研究 1：治験を経て薬事承認を目指すことを念頭にした場合、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・倫理的手続きが必要であると考えた。また製造法・品質規格・品質管理法が確立したのちに、その手順を 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に準拠して文書化し、その手順に従って病院 CPF の GMP 準拠培養室で製造した製品が、品質規格を満たすかどうかのプレランニングを行った。同時に製品の無菌生、エンドトキシンフリーに関して培養検査等を行なった。

研究 3: Ap-FGF チタンピンをヒトで初めて使用した第 1 相臨床試験を行なった。橈骨遠位端骨折患者に対する創外固定器治療において、Ap-FGF チタンピンを使用した 5 例（F 群）と、その比較のための従来ピンを用いて治療する 10 例（C

群)を集め、Ap-FGF チタンピンによる有害事象の有無(皮膚の発赤、蜂窩織炎、滲出の有無、ピン刺入部感染の有無、抗菌薬の必要性、感染による術後6週以前のピンの抜去の有無、ピン抜去時ピン挿入部の細菌培養検査、ピン刺入部骨折の有無、神経血管・腱損傷の有無、臨床的またはX線学的ピンの緩みの有無、再手術の有無、術後2年時のピン刺入部の造腫瘍性の有無、ピン挿入時ピークトルク・抜去時ピークトルクの測定を行った。

結果:

研究1: 検証に用いた Ap-FGF スクリューの品質に関して、Ca 担持量は 146.9 ± 21.5 、P 担持量は $67.6 \pm 9.5 \mu\text{g}/\text{ピン}$ であった。Ca/P モル比は 1.68 ± 0.01 であった。FGF-2 担持量は $0.83 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ピン}$ であり、FGF-2 が担持されていた。活性に関しては 1.06 ± 0.06 倍の細胞の発育があり、1.0 倍に対して統計学的に有意であった ($p = 0.004$)。挿入時ピークトルクは Ap-FGF スクリューで低下した。挿入直後抜去時ピークトルクに関しては、Ap-FGF スクリューと従来スクリューの間で差がなかった。

研究2: Ap-FGF ピン作成の品質規格を満たすこと、そしてその作成が連続3回可能であり、エンドトキシンフリーであることを確認した。

研究3: 臨床研究に用いた Ap-FGF ピンの規格は Ca 担持量は 170.9 ± 47.7 、P 担持量は $76.8 \pm 20.7 \mu\text{g}/\text{ピン}$ であった。Ca/P モル比は 1.71 ± 0.05 であった。FGF-2 担持量は $0.78 \pm 0.29 \mu\text{g}/\text{ピン}$ であり、FGF-2 が担持されていた。活性に関しては 1.31 ± 0.21 倍の細胞の発育があり、1.0 倍に対して統計学的に有意であった ($p = 0.015$)。創外固定の装着期間は F 群で 40.8 ± 1.3 (39-42) 日、C 群で 41.6 ± 2.1 (39-45) 日であった。感染により術後6週観察時の来院時以前のピンの抜去をした必要とした症例は無かった。全例術後6週観察

時の外来再診時に骨折部の仮骨形成を確認した後にピンを抜去した。両群の全例で骨折部は癒合し追加治療は必要としなかった。ピン刺入部骨折、神経血管・腱損傷の有無、臨床的または X 線学的ピンの緩み、再手術、術後 2 年時のピン刺入部の単純 MRI (F 群のみ) での異常所見はいずれも認めなかった (1 例は当院通院が術後 2 年の時点で社会的に困難となり観察できなかった)。

考察と結論：

Ap-FGF コーティングインプラントの開発を目指し、残る非臨床 POC を取得し、Ap-FGF チタンハーフピンを使用した第 1 相臨床試験を行った。Ap-FGF コーティング層の存在がスクリュー挿入時ピークトルクに与える影響を検証し、スクリュー挿入直後の抜去時ピークトルクに与える影響を検証した。コーティング層の存在は挿入時および挿入直後抜去時ピークトルクに悪影響を与える事はなかった。橋渡し研究では臨床試験で使用可能な品質規格を満たし、無菌生、エンドトキシンフリーである Ap-FGF チタンピンの安定した作成が可能であることを示した。Ap-FGF チタンピンを使用した第 1 相臨床試験として橈骨遠位端骨折患者に対する創外固定器治療を行い、Ap-FGF チタンピンのヒトにおける安全性を明らかにした。Ap-FGF チタンピンは我々がコーティング手法を開発したもので、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く、今回の第 1 相臨床試験での研究成果は今後の Ap-FGF インプラントの臨床研究における安全性を支持するものと考ええる。