

[PRESS RELEASE]

2010年6月8日

東京大学医学部附属病院

骨折治癒を大幅に早める治療薬を開発 —リコンビナントヒト線維芽細胞増殖因子-2 (rhFGF-2) 製剤の臨床試験—

骨折治癒を早める薬剤は社会的要請が高いにもかかわらず、現在まで国内外を通じて臨床応用されているものはありません。当院整形外科・脊椎外科（教授 中村耕三）は、線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) と呼ばれる全身で作られているタンパク質の骨形成促進作用に注目し、これを用いたリコンビナントヒト FGF-2 (rhFGF-2) の研究開発を行ってきました。既に、基礎研究、動物実験を行い、骨折部への rhFGF-2 の局所注射が強力に骨癒合を促進することを報告しています。今回、これらの非臨床試験の結果に基づき、当院を中心とする国内 48 施設において、脛骨骨幹部の新鮮骨折患者を対象とした臨床試験を行い、rhFGF-2 の局所注射が骨折部の癒合までの時間を約 4 週間短縮することがわかりました（Journal of Bone and Mineral Research 電子版にて日本時間 2010 年 6 月 8 日に発表しました）。本臨床試験により、rhFGF-2 製剤が世界初の新鮮骨折治癒促進剤となりうることを示されました。現在は、実用化に向け研究開発を進めています。

【発表者】 中村 耕三（整形外科・脊椎外科 教授）
川口 浩（整形外科・脊椎外科 准教授）
岡 敬之（22 世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 助教）

【研究の背景】

怪我や事故による骨折、特に下肢の脛骨骨折（用語解説 1）では、ギプスなどの固定や手術をしても骨癒合が見られない場合、骨癒合が遅れ、変形が残ってしまう場合があります。こうなると患者さんは歩行が難しくなり、車椅子や松葉杖の生活を強いられることとなります。また、再手術が必要になる場合もあります。この問題を克服するため、国内外において新鮮骨折（用語解説 2）に対する多くの骨折治癒促進剤の探索が行われてきましたが、現在までに臨床応用されているものはありません。

当院整形外科・脊椎外科（教授 中村耕三）では、以前よりこの骨折治癒促進剤の開発を目指しており、線維芽細胞増殖因子 (FGF)（用語解説 3）に注目してきました。FGF は全身のほとんどの組織で作られ、様々な生理作用を示すタンパク質（成長因子）です。たとえば、小人症の中でも最も頻度の高い軟骨無形成症をはじめ、骨・軟骨の形成が障害されている先天性疾患の多くは FGF からの刺激を受け取るしくみに異常があることが知られています。現在までに 23 種類の FGF

蛋白が見つっていますが、中でも FGF-2 は骨組織に最も多く存在していて、骨折の治癒過程において骨を作る細胞（骨芽細胞前駆細胞）の増殖を強力に促進していることが知られています。

当科はこの FGF-2 が骨折治癒促進剤として臨床応用できると考え、科研製薬株式会社とリコンビナントヒト FGF-2 (rhFGF-2) 含有ゼラチン製剤による臨床試験を実施しました。これまでの基礎検討で、この rhFGF-2 製剤は、ラット、ウサギ、イヌ、そしてサルの骨折および骨欠損モデルで骨癒合を強力に促進することを報告してきました（参考文献参照）。今回は、これらの非臨床試験に基づいて、この rhFGF-2 製剤の脛骨骨折に対する効果をランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（用語解説 4）によって検討しました。

【研究成果の概要】

国内48施設の整形外科を2年間に受診した脛骨骨幹部の新鮮骨折患者194例のうち、厳密な基準を満たし同意の得られた71例を、プラセボ群（rhFGF-2を含まないゼラチンゲル製剤）、低用量群（0.8 mg rhFGF-2含有ゼラチンゲル製剤）、高用量群（2.4 mg rhFGF-2含有ゼラチンゲル製剤）の3群に無作為割付し、固定手術直後の骨折部に各製剤を注射投与しました。投与後24週間にわたって2週間毎にレントゲンで骨癒合を評価したところ、骨癒合までの時間は、rhFGF-2含有の2群でプラセボ群よりも有意に短く（低用量群とプラセボ群の比較；有意確率 $p=0.031$ 、および高用量群とプラセボ群の比較； $p=0.009$ ）、骨癒合までの日数はプラセボ群に対して低用量群では28日、高用量群では27日短縮されました（図1）。低用量群と高用量群の間に有意差はありませんでした（ $p=0.776$ ）。24週後も癒合していない症例は、プラセボ群、低用量群、高用量群でそれぞれ4、1、0例でした（図2）。3群間で有害事象の発生頻度には有意差はありませんでした。以上より、rhFGF-2製剤局所投与の脛骨骨折に対する有効性および安全性が示されました。

【今後の展望】

今回の成果により rhFGF-2 製剤が世界初の新鮮骨折治癒促進剤となる可能性が示されました。我々が基礎研究から動物実験そして臨床治験へと発展させてきた一連の研究、いわゆる from bench to bedside の研究は、以前から国際的に高い評価を受けています（参考文献参照）。今後は、今回の臨床試験の成果に基づき国内のみならず世界的な市場も視野に入れ、実用化に向けた研究開発を進めています。

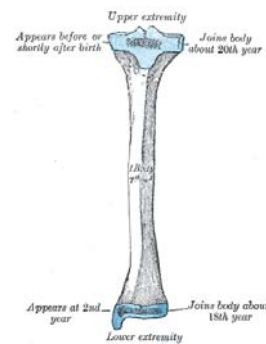
【用語解説】

1) **脛骨骨折**： 下腿（膝から足首の間）の骨は太い内側の脛骨（右図）と細い外側の腓骨からなります。脛骨は大腿骨に次いで2番目に長い骨です。今回の対象は脛骨の骨幹部（真中1/3の部分）の骨折です。

2) **新鮮骨折**： 発生後時間のたっていない（数日以内）の骨折。厳密には、血腫（血の塊）が出来て骨が作られ始める前の初期の段階を指します。一般的な骨折がこれにあたります。これに対して、時間がたっても骨癒合していない、または変形しているなどで治療が必要な骨折を「陳旧性骨折」といいます。

3) **線維芽細胞増殖因子（FGF）**： FGF-1（酸性FGF）とFGF-2（塩基性FGF）をはじめとする、全身のほとんどの組織に存在し多様な生理作用を有しているタンパク質。現在までに、FGFファミリーとして23のサブタイプ、FGFの受容体（FGFからの刺激を受けて作用する物質）には4つのサブタイプが知られています。様々な細胞の増殖を助け、多彩な生物情報を精巧に制御しています。

4) **ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験**： プラセボとは、対象の実薬成分（今回の場合はrhFGF-2）が入っていないが外見は実薬と区別できない偽薬の事であり、これを対照群として用いました。実薬群とプラセボ群を無作為に患者集団に割り付けることをランダム化といいます。また、試験薬の内容を、医師、観察者、評価者、および患者からも不明に行う方法が二重盲検法（Double blind test）といいます。ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験は、実薬群とプラセボ群の間での患者の偏りを避けること、患者のプラセボ効果や観察者バイアスの影響を防ぐことを目的としている方法で、薬剤・治療法の治療効果・安全性などの評価法の中では最も信頼度が高い評価法といえます。



【参考文献：当院整形外科・脊椎外科のFGF-2に関する過去の報告】

1. Kawaguchi H, et al. Endocrinology 1994; 135: 774-781.
2. Kato T, et al. J Orthop Res 1998; 16: 654-659.
3. Nakamura T, et al. J Bone Miner Res 1998; 13: 942-949.
4. Kawaguchi H, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 875-880.
5. Okazaki H, et al. Calcif Tissue Int 1999; 64: 542-546.
6. Nakamura K, et al. Arch Orthop Trauma 1996; 115: 344-346.
7. Nakamura K, et al. J Orthop Res 1997; 15: 307-313.
8. Nakamura K, et al. Rev Rhum (English ed.) 1997; 64: 101-105.
9. Nakamura K, et al. Int Orthop 1998; 22: 49-54.
10. Kawaguchi H, et al. J Clin Invest 1995; 96: 923-930.
11. Kawaguchi H, et al. J Orthop Res 2007; 25: 480-487.

【発表雑誌】

Journal of Bone and Mineral Research 電子版 (日本時間 2010 年 6 月 8 日発表)

Journal of Bone and Mineral Research 雑誌版 (2010 年 12 月号掲載予定)

※ 論文タイトル「A local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 for tibial shaft fractures: A randomized, placebo-controlled trial」

【注意事項】

本件につきましては、報道解禁はございません。

【発表学会】

第 28 回 日本骨代謝学会 (会期 7 月 21 日～23 日、発表 7 月 22 日、於 京王プラザホテル、東京)

【参考 URL】

Journal of Bone and Mineral Research ホームページ <http://www.jbmr.org>

※ 論文は Accepted Articles に掲載

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 整形外科 川口 浩 (准教授)

電話 : 03-3815-5411 (代表) (内線) 30473 または 33376

携帯電話 : 090-3002-5156

E-mail : kawaguchi-ort@h.u-tokyo.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当 : 小岩井、渡部)

電話 : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

【添付資料】

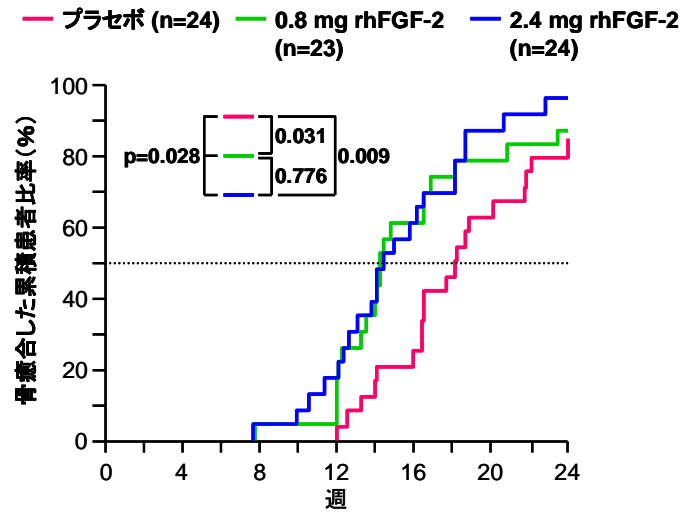


図 1. レントゲン上で骨癒合した患者比率の経時変化

rhFGF-2含有の2群では骨癒合した患者の割合はプラセボ群よりも有意に高く、骨癒合に要する日数をプラセボ群に対して約4週間短縮した。24週後も癒合していない患者数は、プラセボ群、低用量群、高用量群でそれぞれ4、1、0例であった。

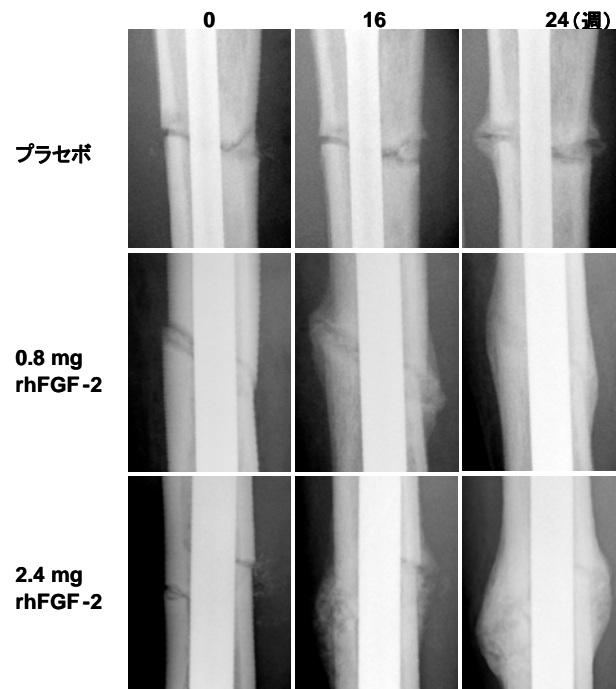


図 2. 代表症例のレントゲン像

rhFGF-2含有の2群では16週で仮骨形成が見られ24週で骨癒合が完成しているが、プラセボ群では24週でも骨が癒合していない。