

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 大腸菌発現系由来 rhBMP-2 含有 β -TCP 製人工骨を用いた顎骨再生療法
(英語) Bone regenerative therapy for congenital and acquired jaw bone defects using
Escherichia coli-derived rhBMP-2 adsorbed in β -tricalcium phosphate.

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 窪木 拓男
(英語) Takuo Kuboki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人岡山大学 学術研究院医歯薬学域 インプラント再生補綴学分野 教授
(英語) Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate
School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

超高齢社会となった昨今、歯の欠損による咀嚼障害が栄養障害を引き起こし、生命予後を悪化させることが明らかになり、機能回復法として口腔インプラント治療が広く普及した。現在本邦では、年間約 50 万本のインプラント体が販売されており、年間 30 万件以上のインプラント埋植手術が実施されているとされる。しかし、多くの患者は骨吸収が進んでおり、自家骨移植に代表される骨増生が必要である。自家骨移植では、ドナーサイトの術後痛や腫脹、血腫、神経障害など手術合併症が高頻度で発生し、その患者に与える肉体的、精神的負担は甚大である。そのため、自家骨移植は患者にとっても、また臨床医にとっても、できれば回避すべき治療となっている。また、既承認骨補填材は自家骨のような骨形成活性がなく、自家骨に並ぶ骨増生効果は得られないため、自家骨移植の代替法の開発が強く望まれている。

骨形成タンパク質 (BMP)を用いた再生療法は、最も骨再生能力の高い治療法と期待されてきたが、本邦で承認された BMP-2 製品はなく、欧米の先行品は哺乳動物細胞発現系を用いて生産されているため、高額であり使用が妨げられてきた。我々は、これまで大腸菌発現系では困難とされてきた正しい立体構造と活性を有する BMP-2 の工業スケールでの製造プロトコルを開発し、既承認の生体吸収性セラミック製人工骨である β -リン酸三カルシウム(β -TCP)と BMP-2 の組み合わせた開発品が、自家骨と同等以上に骨形成を誘導すること、また先行品である哺乳動物細胞発現系の BMP-2 と同等の効果があることを、大型動物を用い明らかにした。そして、2019 年 11 月に治験製剤を完成させた。また、AMED の 2019 年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト、革新的医療シーズ実用化研究事業、および令和 2 年度 AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム、PreC の支援を受け、PMDA レギュラトリーサイエンス相談および治験実施体制の構築を行い、2021 年 3 月に医師主導第 I/II 相試験の準備を完了した。

本研究の目的は、医師主導第 I/II 相試験の治験届を提出し、治験を実施すること、また治験を完了し、試験総括報告書を作成することであった。第 I/II 相試験は、完了済みの PMDA 対面助言での合意内容に基づき、非盲検・非対照とした。そして、歯科インプラント治療を希望しているにも関わらず骨量が不足しており、自家骨を用いた骨増生術が必要な患者を対象に、治験薬の単回埋植投与を行い、8 例を登録する計画とした。主要評価項目は治験期間中の有害事象および不具合で、開発品の安全性の確認を行った。また、副次的な安全性評価として、術後 24 時間までの血中 BMP-2 濃度測定、術後 9 ヶ月までの血中抗 BMP-2 抗体測定を行なった。さらに、インプラント体埋入後のオッセオインテグレーション（インプラント体と増生骨の結合）獲得評価を行った。

本治験は 2021 年 7 月から 2023 年 8 月に実施され、登録された全被験者（8 例）において骨増生術が実施され、治験製品が投与された。そして、全例が規定の観察期間を完了した。有効性評価項目である骨増生後のインプラント体埋入のオッセオインテグレーション獲得評価において、インプラント体単位の成功割合は 100%であり、被験者ごとの成功割合も 100%であった。

また、重篤な有害事象及び治験製品との因果関係がある有害事象は認められなかった。結論として、歯科インプラント体埋入に歯槽骨増生が必要な患者を対象として、本開発品を歯槽骨増生術時に単回投与した場合の安全性及び有効性が確認できた。今後は、医師主導第 I/II 相試験の結果を踏まえて、次相検証的試験の試験計画を確定し、PMDA 相談を実施する予定である。

本開発品は、強力な骨誘導能を有し、骨補填材である β -TCP に用時添加する開発品では、これまで自家骨を使用しなければ対応できなかった骨増生の例にも、人工材料のみで対応することが可能

となる。本開発品を上市できれば、これまで対応できなかった骨増生症例にも、人工材料のみで自家骨と同等の骨形成を得ることが可能となり、歯科領域におけるアンメットメディカルニーズを克服できる。また、歯の欠損は咀嚼障害から栄養障害を引き起こし、特に高齢者においては機能予後・生命予後を悪化させることが知られており、高い咀嚼機能回復が得られる口腔インプラント治療を広く提供できれば、高齢者の栄養改善、健康寿命の延長に資すると考えられる。さらに、自家骨でなければ対応し難いような、歯科・口腔外科・整形外科・形成外科領域等のあらゆる部位の骨欠損の補填・再建や異所性骨形成術への適応拡大により、国民の全身健康向上が期待できる。開発品は安価で有効性も高く、海外展開も十分可能と考えている。

Approximately 25% of elder population present tooth loss. Implant is the major treatment approach for tooth loss rehabilitation, with more than 300,000 surgeries being carried-out per year. However, bone grafting is necessary in most cases. Autologous bone transplantation is the major bone grafting technique, as artificial bone grafting materials are yet relatively inefficient. However, autologous bone grafting is not always feasible. Therefore, application of growth factors together with bone grafting materials are expected to be alternative approaches.

Bone morphogenetic protein (BMP) is recognized as a potent bone-inducing factor. In Japan, however, there is no commercially available BMP-2. The products approved in Europe and United States are based on mammalian cell expression system, which is expensive and hindrances broad and general application of BMP-2. Additionally, there are cases of inappropriate specification of BMP-2 delivering carrier/scaffold. Consequently, major problems for development and commercialization of BMP-2 involve the high production cost, the specification of appropriate BMP-2 scaffold, and the confirmation of its effectiveness and safety in large animal models.

We could successfully develop an active and correctly 3D-structured recombinant human BMP-2 based on a low-cost *Escherichia coli* system for industrial scale production (E-rhBMP-2). E-rhBMP-2 presents high quality for application in good laboratory practice (GLP) non-clinical trials. Recently, we demonstrated in large animals that E-rhBMP-2 together with β -tricalcium phosphate (β -TCP) can induce alveolar bone formation similar to autologous bone grafting or mammalian cell-derived BMP-2. Therefore, approval of E-rhBMP-2 will enable the commercialization of low cost, easy handling and efficient product. This E-rhBMP-2 can also avoid post-operative morbidity of autologous bone grafting at the donor site and enhance overall patient's QOL. In the future, Japan-origin E-rhBMP-2 product may become available in the market worldwide.

The clinical trial was conducted from July 2021 to August 2023, and bone augmentation was performed in all enrolled patients. All patients completed the prescribed observation period. No serious adverse events or adverse events causally related to the E-rhBMP-2 product were observed in this clinical trial. In addition, the efficacy endpoint, osseointegration, showed a 100% success rate per implant body and a 100% success rate per patients. In conclusion, the safety and efficacy of a single dose of the product administered in patients who require alveolar bone augmentation for placement of dental implants was confirmed.