

2024 年 5 月 3 日

報道関係者各位

医学研究所北野病院
京都大学医学部附属病院

先天性無歯症に対する歯の再生治療薬 (通称名「歯生え薬」)の医師主導治験を開始 ～永久歯の先の「第 3 生歯」を再生させる治療法の実現に向けて～

公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院(大阪市北区、病院長 秦 大資:以下、北野病院)および関連グループが進めている先天性無歯症に対する歯の再生治療薬(通称名「歯生え薬」)の研究計画について、2024 年 3 月 25 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)から承認が下りたことに伴い、この度、京都大学医学部附属病院(京都市左京区、病院長 高折 晃史)の協力のもと医師主導治験を開始することとなりました。

治験までの経緯と背景

先天性無歯症は、通常 6 本以上の歯の欠如を認める症例(発症頻度 0.1%)で、その原因遺伝子の多くがマウスとヒトで共通しています。先天性無歯症患者は顎骨の発達期である幼少期から無歯症となるため、義歯や歯科インプラントでの対応は困難です。また、成長期にオーラルフレイル(食べる機能の低下)の状態となり、歯を支える顎骨の萎縮など、成長にも悪影響を及ぼします。既存の治療法としては、大人になってから義歯や歯科インプラントによる人工歯を用いた代替治療しかなく、根治的な治療として歯の再生治療の開発が強く望まれていました。

本研究グループでは、2007 年 5 月、USAG-1 タンパクの遺伝子欠損マウスにおいて過剰歯を形成することを発見し、1 種類のタンパク分子により歯の数を増やすことができることを明らかにしました。また、2019 年 7 月には、先天性無歯症モデルマウスと過剰歯モデルマウスの USAG-1 遺伝子欠損マウスの交配により歯の形成が回復することを確認するとともに、先天性無歯症モデルマウスに USAG-1 siRNA(核酸製剤)を局所投与することで先天欠損歯を回復できることを示し、先天性無歯症に対する USAG-1 の標的妥当性を明らかにしました。その結果をもって、研究グループでは USAG-1 を標的分子とする中和抗体を作製して知的財産権を取得し、研究成果活用事業として 2020 年 5 月にトレジエムバイオフーマ株式会社(京都市上京区、代表取締役 喜早 ほんのか)を設立しました。

USAG-1 タンパクは、ヒト、マウス、ビーグル犬などの異種動物間で97%の高いアミノ酸相同性を有しており、2021年12月、モデルマウス・ビーグル犬において単回口腔内投与および静脈内投与で欠損歯を回復できることを明らかにしました。その結果をもって、最終開発候補物であるヒト抗 USAG-1 抗体「TRG035」を決定しました。

治験の計画内容

欠如歯・欠損歯に対して歯の再生をめざす本治療薬「TRG035」の開発は世界初の試みで、現時点では他国に同じような技術は存在しません。そこでまず、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)レギュラトリーサイエンス戦略相談対面助言で、治験実施に必要な安全性試験、薬物動態試験、薬効薬理試験項目を確定し、2022年4月より前臨床試験を実施しました。

そして今回、First-In-Human 試験(以下、FIH 試験)に必要な非臨床試験および PMDA 対面助言を完了し、プロトコル骨子を確定しました。それをもって、京都大学医学部附属病院 早期医療開発科[次世代医療・iPS 細胞治療研究センター(京都市左京区、センター長 武藤 学:以下、Ki-CONNECT)]にて、健常人を対象とした FIH 試験を実施し、TRG035 のヒトにおける安全性を確認するとともに、適切な投与量を同定する予定です。本治験は、北野病院、トレジェムバイオフーマ株式会社、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)との産官学の連携によって準備を進めています。

治験課題名	TRG035 の健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験-二重盲検ランダム化プラセボ対照用量漸増試験- (治験実施計画書番号:IACT21031)
主任研究者	北野病院 歯科口腔外科主任部長 高橋 克(たかはし かつ)
治験責任医師	Ki-CONNECT 教授 中島 貴子(なかじま たかこ)
治験薬等の提供者	先天性無歯症臨床グループ 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部門 主任研究員 時田 義人(ときた よしひと) トレジェムバイオフーマ株式会社 代表取締役 喜早 ほのか(きそう ほのか)
実施時期	2024年9月から2025年8月(予定)
実施場所	Ki-CONNECT
治験対象者	年齢が30歳以上65歳未満の男性、臼歯(奥歯)の欠損・欠如1本以上の者 ※FIH 試験は TRG035 の安全性の確認を主としているため、対象は健常人です。患者さん・被験者さんの募集は行いません。

今後の展開

FIH 試験後、医療ニーズが極めて高い 6 本以上の先天欠如歯(Oligodontia、発症頻度 0.1%)を有する先天性無歯症患者を対象とする Phase IIa 試験(P IIa 試験)を北野病院にて実施予定です(※別紙参照)。その有効性が確認された後は、同じ永久歯の先天欠如ではあるものの遺伝要因ではなく環境要因が強いとされる 1~5 本の先天欠如歯(Hypodontia、発症頻度 10%)を有する軽症型の先天性部分無歯症への展開を検討しています。

本邦における歯の欠損を有する患者は、高齢者を中心に 5,800 万人以上と非常に高い罹患率で、後天的な欠損歯に対しても TRG035 を用いた歯の再生医療は大きな期待を寄せられています。それに対応するため、将来的には局所投与により永久歯の次の「第 3 生歯」を再生させる治療法を計画しています。

昨今、超高齢化社会の健康寿命延伸に向けた先制医療(予防医療)への関心が高まっています。全身のフレイル(加齢により心身が衰えた状態)の前段階であるオーラルフレイルを改善するための「食」が取り上げられ、歯の重要性が再認識されてきました。今後、う蝕、歯周病、外傷などによる一般的な後天的欠損歯に対して第 3 生歯を再生することで、高齢者も自分の歯で食事できるようにし、オーラルフレイルの根本的な改善に繋げることをめざします。

本件に関する問い合わせ先

【FIH 試験に関する一般の方からのお問い合わせ】

京都大学医学部附属病院 お問い合わせ相談窓口専用フォーム(※お電話では受け付けておりません)

<https://iact.kuhp.kyoto-u.ac.jp/patient/consultation>

【P IIa 試験に関する一般の方からのお問い合わせ(別紙参照)】

北野病院 先天性無歯症特設サイト内 お問い合わせ専用フォーム(※お電話では受け付けておりません)

<https://form.run/@kitano-1671090058>

【報道関係者からのお問い合わせ】

公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 広報課

〒530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20 Mail:k-pr@kitano-hp.or.jp Tel:(06)6131-3690

別紙

FIH 試験後に北野病院で実施予定の P IIa 試験

想定する治験対象者は「2～7 歳で 4 本以上の先天欠如歯に該当する方」です。

現在、国内において実用化をめざす研究開発体制を構築し、治験対象者となるデータの集積をすでに開始しています。本人あるいは家族で以下に該当する方は、先天性無歯症の可能性があるため、下記のお問い合わせフォームよりご連絡ください。

お問い合わせ対象者	<ul style="list-style-type: none">・15 歳になっても乳歯が残っている・乳歯が抜けたのに永久歯が生えてこない・歯の数が 4 本以上少ないと言われたことがある
お問い合わせ専用フォーム	https://form.run/@kitano-1671090058

※電話でのお問い合わせは受け付けていませんので、必ずお問い合わせフォームからご連絡ください。

北野病院 先天性無歯症特設サイト

<https://www.kitano-hp.or.jp/toothreg/>