

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 同種歯髄幹細胞を用いた慢性期の脳性麻痺患者に対する新規治療法開発に向けた治験実施計画書の作成

(英 語) Preparation of a Protocol for an Investigator-Initiated Clinical Trial for the Development of a Novel Treatment for Patients with Cerebral Palsy in Chronic Phase Using Allogeneic Dental Pulp Stem Cells

研究開発実施期間: 令和6年9月13日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 佐藤 義朗
(英 語) Yoshiaki Sato

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門・病院准教授

(英 語) Division of Neonatology, Center for Maternal-Neonatal Care, Nagoya University Hospital・Associate Clinical Professor

II. 研究開発の概要

(和文) 2 ページ以上

1. 研究開発の概要

周産期医療はこの 20～30 年で大きく向上し、新生児死亡数は劇的に改善しているが、脳性麻痺は一向に減少していないため、新規治療法の開発は急務である。脳性麻痺の主な原因に周産期低酸素性虚血性脳症（HIE）が挙げられるが、中等症以上の HIE に対する標準治療は低体温療法のみであり、この治療のみでは十分な効果が期待できない（NNT¹=9）。近年、HIE の急性期/亜急性期の新規治療法開発が試みられ、一定の有効性が期待できる可能性があり、脳性麻痺発症を予防する上で非常に重要と考えているが、全ての患者の障害を予防することは困難であること、また、出生時の障害の程度が低くても、その後に発達遅滞を呈する児も認められることから、成長後の遠隔期（慢性期）、つまり脳性麻痺の症状が明らかになる 2 歳以降にも行える治療も必要である。

我々は、HIE による脳性麻痺モデルラットを使用し、様々な幹細胞を遠隔期（4 週齢、ヒトの青年期に相当）に静脈内投与し、その治療効果を評価し、脱落乳歯歯髄幹細胞（SHED）では、脳性麻痺の運動障害や認知障害の改善が認められた（特許出願済）。SHED は、乳歯剥離物の内部にある歯髄から採取される幹細胞であり、高い自己複製能や多分化能を持つ。我々の検討では、SHED は他の間葉系幹細胞（MSC）に比べて優れた増殖能を示し、神経軸索伸長、血管新生、細胞移動を誘導する遺伝子が多く発現していた。モデルラットを用いた検討では、神経新生に関連するタンパク質発現が変動し、神経新生が亢進した。また、神経幹細胞との共培養実験（阻害実験）により、その神経新生の亢進の機序を明らかにした。動物実験により遠隔期（慢性期）の投与で脳性麻痺治療の有効性が示されているものは他になく、SHED に優位性があると考えている。

本研究開発課題の目的は、SHED による脳性麻痺の新規治療法を開発すべく、慢性期の脳性麻痺児に対する同種歯髄幹細胞（SHED）を用いた新規細胞治療法の開発を目的として、医師主導治験実施計画書の策定を進めるものである。

本事業では、これまでの非臨床試験や臨床研究の成果をもとに治験プロトコルの作成を進めた。既に非臨床試験の実施項目については、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意が得られており、現在、実施中である。2025 年 1 月及び 2 月に PMDA との RS 戦略相談（事前面談）を行い、対面助言に向けた論点整理を行った。2025 年 3 月には RS 戦略相談（対面助言）を実施し、提案した試験デザインについては、全て受け容れられ、SHED 製剤を用いた治験計画の主な治験デザインの内容が確定した。

治験は 2 段階構成とし、ステップ 1 では安全性及び忍容性を確認する非盲検非対照試験、ステップ 2 では有効性を確認する無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。対象は脳性麻痺児であり、評価項目に GMFM-66 スコア、GMFCS レベル、Modified Ashworth Scale、新版 K 式発達検査 2020、有害事象、臨床検査等を設定した。また、医師主導治験のための手順書の作成準備を進めた。今後、並行して実施する非臨床試験の完了を以て、治験開始に向け、資金獲得を進め、EDC の構築や IRB の準備を進めることとする。治験の全ての過程において品質マネジメントのためのシステムを履行し、被験者保護及び治験結果の信頼性確保に不可欠な活動に重点的に取り組む必要があるため、品質マネジメントプランの作成も進め、治験が適切に実施できるよう準備を進めることとする。

本研究開発構想が達成された場合、有効な根本的な治療がない脳性麻痺児に治療法が提供できることになり、本人、家族、介護者の負担が減少する可能性があると思われる。

¹ Number Need to Treat : 1 人に効果が現れるまでに何人に介入する必要があるのかを表す数字

2. 顕著な成果

(1)

概要：

これまでの非臨床試験や臨床研究の成果をもとに、PMDA と協議し、SHED による脳性麻痺治療の治験デザイン（安全性確認の非対照試験と無作為化プラセボ対照二重盲検試験）を確定した。また、主要評価項目を設定し、医師主導治験の手順書作成を進めた。

Summary of Research and Development

Overview:

This project aimed to develop a novel therapeutic strategy for pediatric patients with cerebral palsy (CP) using allogeneic stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth (SHED). Cerebral palsy is often caused by perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and therapeutic hypothermia is only applicable to the acute phase, and an effective treatment for the chronic phase has not been established. SHED secretes various neurotrophic factors, and we confirmed the effect of ameliorating motor and learning deficit in chronic cerebral palsy model rats.

The main design of clinical trial protocol was finalized following regulatory consultations with PMDA (Pre-consultation Meeting of RS Strategy Meeting on January and February, 2025; Consultation Meeting on March, 2025).

The planned clinical trial is consisted of two steps as follows:

Step 1

An open-label, uncontrolled study to confirm safety and tolerability

Step 2

A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study to confirm efficacy

Pediatric patients with cerebral palsy, and endpoints of this study are GMFM-66 score, GMFCS level, Modified Ashworth Scale, and the new version of the Kyoto Scale of Psychological Development (2020).

We also prepared the standard operation procedure for the investigator-initiated clinical trial. Next year, we will design an EDC, and proceed with the procedure to IRB.