

脳梗塞急性期に対する同種異系細胞治療の 有効性評価試験の結果

～TREASURE 研究：第 2/3 相 国内多施設共同研究～

【ポイント】

- ・ 脳梗塞に対する同種異系細胞治療に対する、世界で初めての第 2/3 相試験
- ・ 虚血性脳卒中発症後 18～36 時間以内のマルチシステムの静脈内投与は安全であったが、90 日後の転帰はプラセボと比較して改善しなかった。
- ・ 高齢者を多く含む対象者に対してグレード 3 または 4 のアレルギー反応はなかった。

【概要】

細胞治療は脳卒中やその他の疾患に対する有望な治療アプローチです。今回骨髄由来の同種多能性成体前駆細胞製剤である MultiStem® (マルチシステム) という製剤を使用した臨床研究を行いました。本研究では虚血性脳卒中発症後 18～36 時間以内にマルチシステムを投与した場合の有効性と安全性を評価することを目的としております。

TREASURE 試験は 2017 年 11 月 15 日～2022 年 3 月 29 日に日本国内の 44 の施設で実施された多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照第 2/3 相試験です。

NIHSS スコア 8～20 の急性虚血性脳卒中患者を対象として、全 206 例にマルチシステム (12 億個 1 単位で静脈内投与) またはプラセボが投与されました。

本試験の主要評価項目は、90 日目の安全性とエクセレントアウトカム (modified Rankin Scale (mRS) ≤ 1 かつ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア ≤ 1 かつ Barthel Index ≥ 95) に設定しました。また主な副次的評価項目は、365 日目のエクセレントアウトカム、90 日目と 365 日目の mRS 分布、90 日目の mRS ≤ 1 または ≤ 2 でした。

結果は主要評価項目およびすべての副次評価項目で、マルチシステム群とプラセボ群で有意差はありませんでした。有害事象の頻度は治療群間で同程度でありました。探索的解析で、64 歳以下ならびに脳梗塞の体積が 50mL 以上の患者にマルチシステムの効果が認められる傾向にありました。

本試験の結果からは虚血性脳卒中発症後 18～36 時間以内の同種細胞治療の静脈内投与は安全であるが、短期転帰を改善しないことが判明いたしました。探索的解析の結果については今後の追加検討が必要であると考えられました。

【背景】

脳卒中は世界第 2 位の死因であり、障害の主な原因でもあり、2019 年には 660 万人が脳卒中により死亡するとされております。脳梗塞治療には、静脈内血栓溶解療法や機械的血栓除去術などのエビデンスに基づく再灌流療法が広く用いられております。これらの治療法の治療成績は様々であるにも

かかわらず、脳卒中後 3 ヶ月経過しても約 50%の患者に障害が残るといわれており、新たな治療選択肢について注目が集まっております。

多くの治療の中で幹細胞治療は特に期待されており、間葉系幹細胞、骨髄単核細胞、神経幹細胞、および人工多能性幹細胞などの様々な種類の細胞が、脳梗塞に対する治療効果の検討がされています。

大量生産された幹細胞製品であるマルチステムは、炎症抑制、免疫異常の調節、損傷細胞の保護、血管新生促進、組織修復、治癒促進など、様々なメカニズムを通じて効果をもたらすと考えられています。

今回、脳梗塞発症後 18~36 時間以内の患者に対する、マルチステムの安全性と有効性を検討した第 2/3 相無作為化臨床試験である TREASURE (Treatment Evaluation of Acute Stroke Using Regenerative Cells) 試験の結果を報告いたしました。株式会社ヘリオス (<https://www.healios.co.jp/>) は、本 TREASURE 研究のスポンサーとして参画しました。

【研究手法】

年齢 20 歳以上、初回スクリーニング時に NIHSS スコア 8~20 に相当する神経障害が持続しており、DW-MRI で大脳皮質を含み、長軸が 2cm 以上の急性期脳梗塞が確認されている、脳卒中発症前に modified Rankin Scale (mRS) が 0 または 1 である患者さんを対象としました。

対象者をマルチステム群とプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられ二重盲検化されました。

患者さんに対してマルチステムまたはプラセボのいずれかを 30~60 分かけて、脳卒中発症後 18~36 時間の間に 1 回静脈内に点滴投与をおこないました。

有効性の主要評価項目は、90 日目に転帰が極めて良好 (エクセレントアウトカム) であった患者の割合でありました。エクセレントアウトカムは mRS ≤ 1 (範囲: 0~6)、NIHSS スコア ≤ 1 (範囲: 0~42)、Barthel index (BI) ≥ 95 (範囲: 0~100) の複合スコア基準を満たす状態と定義されました。

安全性の主要評価項目は、被験製品との因果関係が否定できない点滴後 24 時間以内に発現した心血管系および呼吸器系の機能異常または重度のアレルギー反応、投与後 7 日以内に発現した重篤な有害事象、治験薬投与 7 日後までの評価でベースラインに対して NIHSS スコアが 4 点以上上昇したと定義される神経症状の悪化、並びに 90 日目までの死亡または生命を脅かす有害事象、および 90 日目までの二次感染でした。

【研究成果】

2017 年 11 月 15 日から 2021 年 3 月 30 日の間に 229 人の患者を募集し、2022 年 3 月 29 日の 365 日まで追跡調査を行いました。

そのうち 207 例 (マルチステム群 105 例、プラセボ群 102 例) が無作為化されました。その後、206 例 (マルチステム群 104 例、プラセボ群 102 例) にマルチステムまたはプラセボを静脈内投与いたしました。

本試験では高齢患者の割合が高く、マルチステム群とプラセボ群の年齢中央値はそれぞれ 79 歳と 78 歳でありました。再灌流療法を受けた患者の割合、NIHSS の平均値、梗塞体積は両群間で同様でありました。

有効性の主要評価項目は、マルチステム群とプラセボ群の間で有意差はありませんでした (12 例 [11.5%] 対 10 例 [9.8%]、 $P = 0.90$ 、マルチステム群とプラセボ群の補正後リスク差、0.5% [95% CI, -7.3% to 8.3%])。

90 日目における mRS ≤ 2 の探索的サブ解析が年齢と虚血コア体積のサブグループに対して行われました。虚血コア体積が 50mL 以上の患者では、マルチステム群で有意に転帰が良好でありました

(8/27 例[29.6%] vs 3/37 例[8.1%]、 $P = 0.04$ 、マルチシステム群とプラセボ群の補正後リスク差、20.4%[95%CI、1.0%~39.9%])。また、64歳以下の患者も、マルチシステム群で有意ではなかったものの転帰が良好な傾向を認めました(8/10 [80.0%] vs 5/12 [41.7%]; $P = 0.08$ 、マルチシステム群とプラセボ群の補正後リスク差、37.2% [95% CI, -0.4% to 74.8%])。

グレード3または4のアレルギー反応を含む主要安全性評価項目に群間差はありませんでした。

【今後への期待】

急性期脳梗塞に対するマルチシステムの効果が、ある一定の患者群に対して認められました。本研究の結果と現在欧米で進行中のPhase 3研究との併合解析により、マルチシステムのさらなる効果の検証が期待されます。

【論文情報】

タイトル：Allogeneic Stem Cell Therapy for Acute Ischemic Stroke -The Phase 2/3
TREASURE Randomized Clinical Trial –

著者：Kiyohiro Houkin, Toshiya Osanai, Shinichiro Uchiyama, Kazuo Minematsu, Akihiko
Taguchi, Katsuhiko Maruichi, Yoshimasa Niiya, Katsuyuki Asaoka, Yoshihiro Kuga, Katsumi
Takizawa, Koichi Haraguchi, Shinichi Yoshimura, Kazumi Kimura, Koji Tokunaga, Atsuo
Aoyama, Fusao Ikawa, Chikanori Inenaga, Tatsuya Abe, Atsushi Tominaga, Shinichi
Takahashi, Kohsuke Kudo, Miki Fujimura, Taku Sugiyama, Masaki Ito, Masahito Kawabori,
David C. Hess, Sean I. Savitz, Teruyuki Hirano

下線は共同筆頭著者

雑誌名：JAMA Neurology

DOI 10.1001/jamaneurol.2023.5200

公開日 2024年1月17日(水)(オンライン公開)

【(必要な場合)用語の説明】

※1 mRS：神経疾患に罹患した患者さんの重症度を示す。0~6までの7段階評価で0が無症状、6が死亡

※2 NIHSS：脳卒中の神経症状の重症度を示す。全11項目の評価をおこなう。

お問い合わせ先

北海道大学病院脳神経外科 長内 俊也 (おさない としや)

T E L 011-706-5987 F A X 011-708-7737 メール osanait@med.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課総務係 (〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp