

## 慢性期脳梗塞患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞の内頸動脈内投与に関する医師主導治験

坂井信幸

地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院 脳血管治療研究部

### 【研究の背景】

急性期脳梗塞は血栓溶解療法など治療法確立により、死亡率は大幅に低下し生存率は95%を超えている<sup>1)</sup>。しかしながら、脳卒中は寝たきりになる疾患の第1位であることから、慢性期脳梗塞の治療法確立が望まれている<sup>2)</sup>。一方で、現在の治療法はリハビリテーションが主であり、著しい機能改善やADL向上の見込みは少ない。

従って、本研究により新たな治療法の確立がなされれば、画期的なものとなると考えられる。また、最新の再生医療である本治療法を世界に先駆けて実用化することにより、脳神経内科領域における様々な疾患への応用が期待される。

### 【目 的】

本研究の目的は、神経症状が安定した慢性期の脳梗塞患者を対象とし、MB-001(CD34 陽性細胞分離機器)を用いて分離した自家末梢血 CD34 陽性細胞の内頸動脈内投与の有効性及び安全性の探索である。

### 【方 法】

本研究の対象は、中大脳動脈領域に脳梗塞を有する、脳梗塞発症後150日以降180日以内の20歳以上85歳以下の慢性期脳梗塞患者である。本研究は前観察期、二重盲検試験期及びレスキュー治療期の3期により構成されている。細胞治療群は内頸動脈内投与を、プラセボ群は大腿静脈内投与を実施する。後観察は投与後24週まで実施する。なお、被験者を細胞治療群とプラセボ群に1:1の割合でランダム化割付を行う。中央登録方式によるランダム化を行い、動的割付法である最小化法にて行う。有効性の主要評価項目は神経学的評価スケールとしてFugl-Meyer Assessment(上肢)を用い運動機能障害の経時的変化としている。

### 【結 果】

- ・ 被験者登録:助成期間内(2021年12月~2022年11月)に問い合わせ5件があったが、全てにおいて適格条件に合致せず組み入れ不可であった。不適格の理由は発症期間が過ぎている、再発症例、失語を有する、及び認知機能低下であった。患者スクリーニングによる候補患者は0例であった。
- ・ 被験者登録促進に向けての対策:被験者登録を進めるべく、近隣医療機関への紹介依頼、電子カルテによる患者スクリーニング等の症例登録推進の方策を実施したが、2022年1月から6月までに、候補症例は0例であった。治験関係者間で症例登録が進まない原因を詳細に分析したところ、適格条件が非常に厳しいため症例登録に至らないことが判明した。そこで、治験関係者間で、被験者登録促進に向けて、治験実施計画書改訂について科学的妥当性を考慮しつつ議論を重ね、最終的に、共同研究者らと2022/7/12会議実施のうえ、治験実施計画書改訂案を決定した。治験実施計画書改訂につきPMDA事前面談を実施(2022/9/26)し、了承を得た。改訂内容は、「脳梗塞発症後150日以降365日以内の慢性期脳梗塞患者とし、失語を有する患者を除外しない」である。治験計画変更届受理(2022/11/7)され、IRB承認も得られた(2022/11/25)。併せて、改訂内容に従ったEDC改修も完了した。改訂後の基準に合致した候

補症例の来院を2022年12月中に予定しており、治験実施計画書に定めた治験実施期間内の症例登録を進める予定である。また、共同研究者(田口)らにより、非臨床データの拡充のため、非臨床試験を実施中である。

#### 【考 察】

地域の基幹病院であるため、新型コロナ対応により入院患者の受け入れ制限などの制約もあったため、研究助成期間内の症例登録はなかった。しかし、選択基準及び除外基準を再検討し、適切な評価を実施でき安全性が確保できる治験実施計画書改訂を行い、今後の症例登録促進につなげる基盤が整備できた。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本治験の対象である、慢性期脳梗塞患者の適格基準を共同研究者らと再考し、規制当局の了承を得ることができた。これにより、今後の本治験の症例登録促進に期待できることとなった。また、本治験後に予定している次相治験の立案においても有用な知見となりうる。

#### 【参考・引用文献】

- 1) 「脳卒中レジストリを用いた我が国の脳卒中診療実態の把握」報告書 2020年、日本脳卒中データバンク
- 2) 脳卒中治療ガイドライン 2009< I . 脳卒中一般> , 脳卒中合同ガイドライン委員会