

肺炎に起因するARDSに対するHLCM051の第2相非盲検無作為化比較試験: ONE-BRIDGE

一門和哉¹, 小谷透², 近藤康博³, 今中秀光⁴, 上甲剛⁵, 藤本公則⁶, 布宮伸⁷, 川山智隆⁸, 澤田昌典⁹, 田坂定智¹⁰, 橋本悟¹¹

1: 済生会熊本病院 呼吸器内科, 2: 昭和大学病院 集中治療科, 3: 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科, 4: 宝塚市立病院 集中治療救急室, 5: 関西労災病院 放射線科, 6: 久留米大学医学部 放射線医学講座, 7: 自治医科大学 医学部 集中治療医学部門, 8: 久留米大学 医学部 呼吸器・神経・膠原病内科部門呼吸器病センター, 9: 株式会社ヘリオス, 10: 弘前大学 医学部附属病院 呼吸器内科・感染症科, 11: 京都府立医科大学附属病院 集中治療部

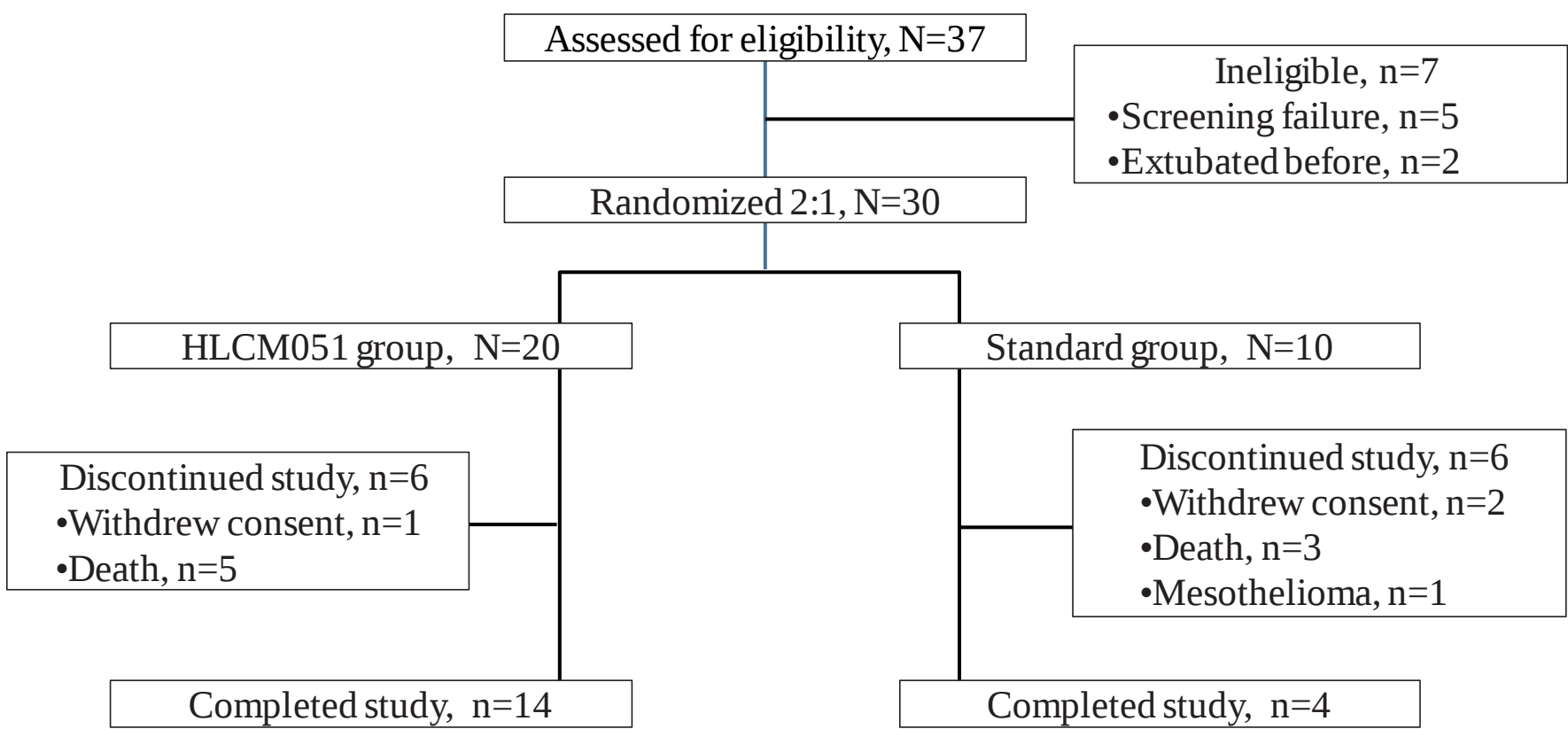
背景と目的

- ARDSは多臓器不全を合併し易い致死的な疾患であり, 生存した場合にも身体的障害やQOLの低下を生じる^[1-3].
- ARDSに対する有効性が確立された薬剤はなく, その治療は臨床的に重要な課題である.
- HLCM051は健常者の骨髓由来のMAPCを生体外で培養した製品であり, 米国および英国において中等度から重度のARDSを対象としたプラセボ対照無作為化比較試験において28日間の死亡率の低下, ICUおよび人工呼吸器からの離脱日数の増加が示されている^[4].
- 日本におけるHLCM051の有効性および安全性の評価に向けて, 肺炎によるARDS患者を対象とし, 標準治療を対照とした第2相試験であるONE-BRIDGE試験が実施された.

対象および方法

- 試験デザインは下での標準治療を対照とした無作為化比較試験とした.
- 主な選択基準は, 1) 20－90歳, 2) 肺炎によるARDS, 3) 人工呼吸器による治療実施, 4) HRCTスコアが211以上^[5], 5)APACHEII スコアが27未満, 6) HLCM051をARDSの診断から72時間以内に投与, とした.
- 主な除外基準は, 1) 生命予後<6ヶ月, 2) 人工呼吸器装着期間≧1週間, 3) 慢性肺線維症の急性増悪が疑われる患者, 4) びまん性肺泡出血, 5) 継続的な在宅酸素療法が必要な慢性呼吸器疾患の患者, 6) 重症COPD (GOLD stage ≧ III), 7) 慢性肺高血圧, 8) 肺葉切除既往, 9) 片肺切除, 10) 肺移植, 11) 重症慢性肝疾患, とした.
- 主要評価項目は治療開始から28日間における人工呼吸器不使用の日数 (Ventilator free days: VFDs) とした.
- Keyとなる副次的評価項目は, 1) 28日間の人工呼吸器装着率, 2) 人工呼吸器再装着率, 3) 治療開始後28日間, 60日間, 90日間, 180日間における死亡率, 4) 90日間におけるHigh-resolution computed tomography (HRCT) による画像評価, とした.
- 安全性として治療に関連する有害事象 (Treatment emaging adverse events: TEAEs) を収集した.
- 本試験はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り, GCPに準拠して実施された.

症例フロー



エンドポイント

Outcomes		HLCM051 group N=20	Standard group N=10	p value
Primary outcome				
VFD from day 0 to 28 (days), Mean (SD)		14.8 (11.0)	10.6 (10.0)	0.1397 ^b
LS mean ^a (95% CI)		11.6 (6.9–16.3)	6.2 (–0.4 to 12.8)	
LS mean difference (95% CI)		5.4 (–1.9 to 12.8)		
Secondary outcomes				
Ventilator weaning at day 28, n (%)		13 (65%)	3 (30%)	-
Number of patients with ventilation weaning at least once, n		15	9	
Re-intubation (%)		4/15 (27%)	3/9 (33%)	–
Ventilation weaning after re-intubation (%)		4/4 (100%)	1/3 (33%)	–
Mortality, n/non-missing (%)				
	Day 28	4/19 (21%)	2/7 (29%)	1.000 ^c
	Day 60	5/19 (26%)	3/7 (43%)	0.6353 ^c
	Day 90	5/19 (26%)	3/7 (43%)	0.6353 ^c
	Day 180	5/19 (26%)	3/7 (43%)	0.6353 ^c

a: ANCOVA, b: Wilcoxon rank sum test, c: Fisher's exact test

有害事象

	HLCM051 group N=20	Standard group N=10
TEAEs		
Serious TEAEs	10 (50%)	4 (40%)
TEAEs leading to death	5 (25%)	3 (30%)
TEAEs possibly related to HLCM051	5 (25%)	-
Serious TEAEs possibly related to HLCM051	1 (5%)	-
TEAEs occurring in ≧ 3 patients in the HLCM051 group		
Insomnia	9 (45%)	5 (50%)
Diarrhea	7 (35%)	1 (10%)
Constipation	6 (30%)	3 (30%)
Pyrexia	6 (30%)	0
Anemia	5 (25%)	0
Decubitus ulcer	4 (20%)	2 (20%)
Hepatic function abnormal	4 (20%)	1 (10%)
Pneumonia	3 (15%)	1 (10%)
Atrial fibrillation	3 (15%)	1 (10%)
Acute kidney injury	3 (15%)	1 (10%)

Reference

- Matthay MA, et al. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest. 2012;122:2731–40.
- Bellani G, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315:788–800.
- Bein T, et al. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? Curr Opin Crit Care. 2018;24:35–40.
- Bellingan G, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. Intensive Care Med. 2022;48:36–44.
- Ichikado K, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predicted mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. BMJ Open. 2012;2:e000545.

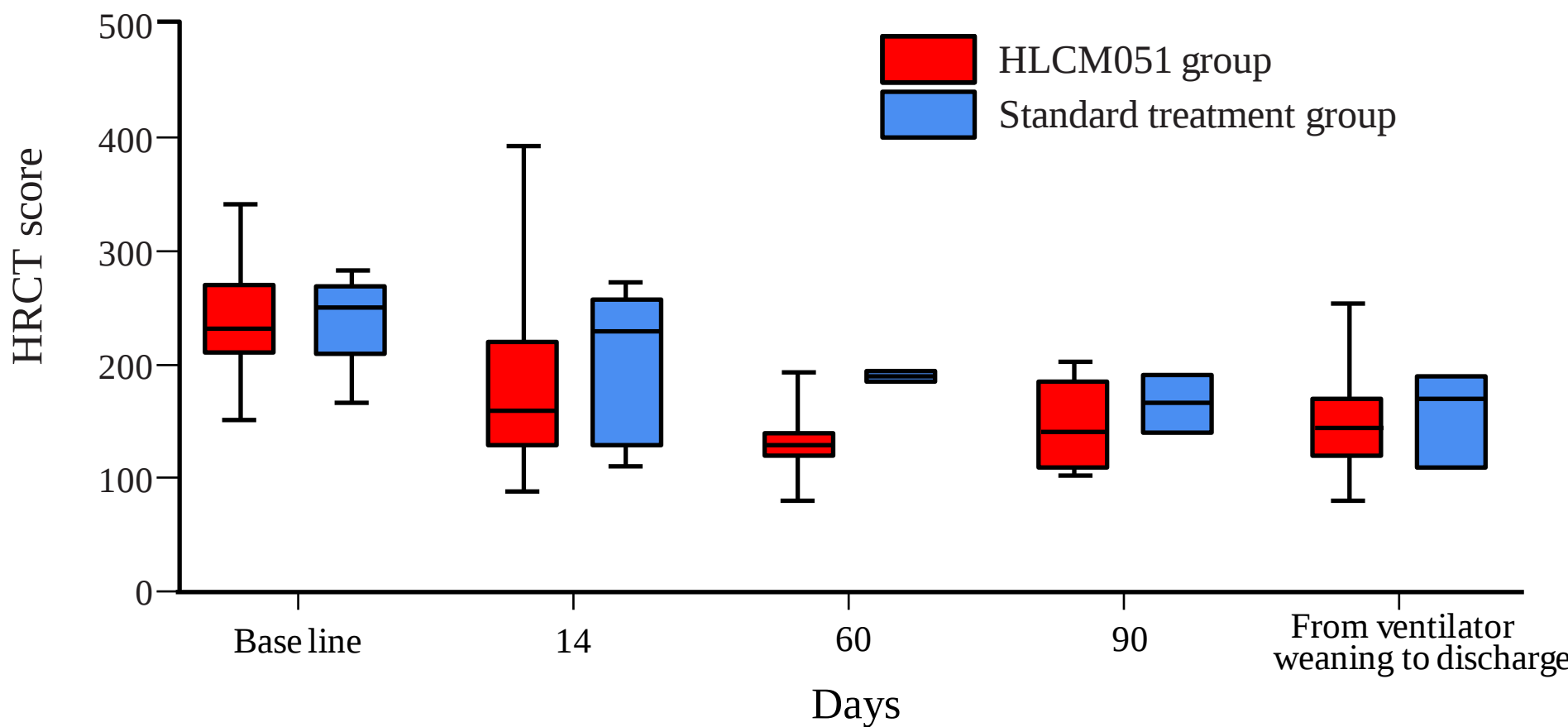
一筆頭発表者のCOI開示

①顧問	なし
②株保有・利益	なし
③特許使用料	なし
④講演料	なし
⑤原稿料	なし
⑥受託研究・共同研究費	なし
⑦奨学金付金	なし
⑧寄付講座所属	なし
⑨贈答品などの報酬	なし

患者背景

Characteristics	HLCM051 group N=20	Standard group N=10
Age (years), Mean (SD)	69.2 (13.2)	66.5 (10.8)
≥ 75 years, n (%)	7 (35%)	3 (30%)
Sex (Male), n (%)	16 (80%)	10 (100%)
Smoking status, n (%)		
Current	5 (25%)	3 (30%)
Former	9 (45%)	5 (50%)
Never	6 (30%)	1 (10%)
PaO ₂ /FIO ₂ ratio at diagnosis (mmHg), Mean (SD)	125.7 (52.3)	151.3 (62.7)
PaO ₂ /FIO ₂ ratio category , n (%)		
≤ 100 mmHg	6 (30%)	2 (20%)
100 mmHg to ≤ 200 mmHg	13 (65%)	6 (60%)
200 mmHg to ≤ 300 mmHg	1 (5%)	2 (20%)
Estimated HRCT score at screening, Mean (SD)	237.5 (43.0)	241.0 (35.7)
APACHE II score, Mean (SD)	19.8 (5.1)	19.6 (3.0)

HRCTスコア



結果のまとめ

- HLCM051群は標準治療群と比較して, 28日間のVentilator free daysの延長傾向が確認された.
- 28日間, 60日間, 90日間, 180日間の死亡率はいずれもHLCM051群が相対的に低かった.
- 両群の90日間のHRCTスコアに有意な差はなかったが, 回復のタイミングはHLCM051群が早い傾向がみられた.
- HLCM051に起因する可能性があるTEAEsは5例(25%)にみられた.

考察

- 本試験は肺炎によるARDSに対するHLCM051の有効性と安全性を評価した初めての研究である.
- 本試験において, 有意差はなかったが, HLCM051群は標準治療群と比較して, 180日間の死亡率が相対的に少なかったことは(21-26% vs. 29-43%), 米国および英国における第1/2試験であるMUST-ARDS試験の結果(25% vs. 40% at Day28)と同様の傾向を示した.
- TEAEsの発現率は両群とも同等であった. HLCM051に起因する可能性があるTEAEsは25%に認められ, すべての事象は回復または回復傾向が確認され, 全体として忍容性は良好であった.
- 本治験製品HLCM051はARDSの予後を改善する可能性があると考えるが, 有効性検証に向けて, 更なる試験が必要である.

謝辞

本治験は2019年1月から2021年9月にかけて下記29施設で実施して頂きました。
済生会熊本病院、京都府立医科大学附属病院、弘前大学医学部附属病院、昭和大学病院、公立陶生病院、東京慈恵会医科大学附属病院、麻生飯塚病院、慶應義塾大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、神戸市立医療センター中央市民病院、北海道医療センター、広島大学病院、神戸市立医療センター西市民病院、島根大学医学部附属病院、長崎大学病院、佐賀大学医学部附属病院、宝塚市立病院、奈良県立医科大学附属病院、大垣市民病院、藤田医科大学病院、聖路加国際病院、滋賀医科大学医学部附属病院、東京医科大学病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、横浜市立大学附属病院、大阪大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、名古屋大学医学部附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター
治験期間中は新型コロナウイルス感染症の混乱の中にも関わらず、上記施設の多大なるご協力によって終了することができました。ここに深謝申し上げます。
また、本試験株式会社ヘリオスの資金で実施致しました。