

第 42 回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和 4 年 1 月 14 日（金）16:50～18:30

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター2 階第 1 会議室

出席者（委員）：原田委員、時村委員、太田委員、森委員、濃沼委員、松嶋委員、
山田委員、伊藤委員、八代委員、山代委員、奥田委員、那須委員

出席者（事務局）：金井、吉岡、長谷川、宮本、伊藤、渡邊

【審議事項 1：新規申請】

研究課題名	高熱を有する新型コロナウイルス感染症患者を対象としたコルヒチンの呼吸不全抑制作用を評価する無作為化比較試験
研究責任医師	東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 横川 直人
実施医療機関	東京都立多摩総合医療センター

<申請事項>

研究の概要について研究責任者より説明が行われた。その後、事務局より技術専門員の評価書について説明した。

<技術専門員の評価>

事務局より、技術専門員 1 の評価内容紹介。

技術専門員 2 より評価内容説明。層別化の因子について、BMI より既往歴合併症（糖尿病など）の方が、影響が出てくるのではないかと考える。今後治療法が新たに出てくる中で、コルヒチンを併用するという事に対して、対処方法や併用について、想定外の治療薬が出てきた場合、Pending にするなどの記載が実施計画書にあった方が良いのではと考える。主要評価項目について、退院時と Day28 で長短があるが、割合という観点から若干違いがあるのではないかと。それを同等としてよいか。

技術専門員 3 より評価内容説明。総評としては新型コロナに対する新規治療法を探る意義のある研究である。研究計画書から有効性を証明するための設定症例数（コルヒチン 非使用群：25%、使用群：10% 予定症例数 200 例）がよいのかがわからなかった。コルヒチンの用法・用量について、既承認のものを使用するということから安全性の点から問題ないが、効能が変わるので、作用機序等、別の背景から設定の説明が必要である。

研究代表者より回答がなされた。既報の論文からというよりは、実際に使用した経験の観察研究から、本研究を計画した。患者さんが入院された場合、入院期間は短くなるのが想定され、Day28 となる事はないものと考えている。Day28 は他の COVID-19 に関する研究で設定されていることから、比較できることを考え本研究でも採用した。薬剤の併用に関して、併用禁止薬を記載した。標準治療に併用禁止薬が入ってきた場合は、この研究に参加する事は出来ない。

割付因子については、国際医療センターで大規模な研究を行なった結果、年齢に分けリスクをスコア化したものがあり、リスクの重みづけから因子を採用した。コルヒチンの用量に関しては承認されている痛風も、適応外のベーチェット病や地中海熱も同じ用量で使用されている。今回は急性の炎症に対して使用するのと同じ用量。低用量では結果が出ている様には見受けられな

った。作用機序については計画書のP6に簡潔に記載している。

<質疑応答>

1号委員：同意説明文書P4 除外基準の①に「酸素飽和濃度94%以上」と記載しているが「93%以下」ではないか。

研究代表者：誤記なので、修正する。

2号委員：研究実施計画にコルヒチンはコントラバーシャルだとの記載があった。有効性がみられた試験とみられなかった試験が両方あり、拮抗している。海外の先行研究で有効性が認められた研究(GRECCO)を参考にして、研究デザインはされていないのか。院内での経験をベースに設計されたのか。海外の先行研究で有効性が検証された試験はそれほど取り上げてはいないのか。

研究代表者：GRECCO(ギリシャ)の研究で素晴らしいところは、多施設共同で行っていることと、double blindでおこなっていることである。観察研究では用量など参考にした。問題点として有効性の評価について、プライマリーエンドポイントが十分に設定されていないようにみえた。有効性があったように証明しているが、酸素フリーのサバイバルをプラマイで比較したもので、サンプルサイズを計算する上で、参考となる数値はなかった。今回デルタ株からオミクロン株変わったということから、サンプルはより多く必要だろうと判断し、厳しめに今回のサンプルサイズの計算となった。

3号委員：院内でのご経験に基づいて計画されたとのことだが、観察研究で投与された患者さんの背景と、今回の研究の対象となる患者さんの背景は同じか。類似しているのか、異なるのか。

研究代表者：その点がずいぶん違うというのが今回の一番難しい点である。観察研究時と現在の状況が異なる。海外のオミクロン株に関するデータを見ると酸素を必要とする患者さんの割合がずいぶん少ないという事がわかる。その中で新型コロナの機序的に炎症が発生し、サイトカインストームになった段階でおそらく、ウイルスの種類によらず炎症のプロセスは変わらない。コルヒチンという薬剤は他の抗ウイルス薬とは異なり、一様に効いてくれるのではと想定している。有効性を確認するサンプルサイズの設定は難しいが、4日間で38度の発熱をする患者さんでは、どういう株であっても同じような病態をたどると想定している。

3号委員：研究実施計画書P9に記載されている観察研究でコルヒチンを導入した患者さんの基準と、今回の研究の選択基準・除外基準はほぼ同じとみてよいか。

研究代表者：ほぼ同じである。

デルタ株の時に高熱のある患者さん92例に絞って観察研究を行なった。そういった意味ではほぼ同じと考えている。入院患者というだけでは、Inclusionがバラバラになってしまうので、高熱患者という条件にしたところ、良い結果がみられた。4日以降の高熱という事で条件を加えれば、どういう施設・どういう環境・どういうstageの患者さんでも、同じ条件でInclusionできると考えた。その方が、結果も明らかでサンプルサイズも小さくできる。

3号委員：コルヒチンの投与期間を6日間に設定された根拠と、酸素が開始された後もコルヒチンを6日間投与するという事か。

研究代表者：観察研究時、酸素投与された場合は投与を中止していた。観察研究時のコルヒチンの投与期間の中央値は4日±2日となり、そういう使用をしていたからか、有害事象が発生しなかった。一方、GRECCOの研究では45%に下痢を認めた。コルヒチンを長く使用することで、副作用の注意が必要となる。他の論文をみると、コルヒチンの有効

性が示せなかったのは投与期間が短いからというような意見もある。日本における臨床試験では28日投与というのも見られるが、軽症者においては、すでに完治し社会復帰している方もいる。オミクロン株に代わっても治療薬としてすぐにデキサメタゾンが投与されることによって、すぐに良くなってしまふという事もわかっている。コルヒチンの投与量を減らし、6日間であれば最小限の治療期間という意味で良いかと考えた。

3号委員：一般的に臨床研究の場合、イベントが発生して以降、コルヒチンを投与する場合は意義付けが必要となるが、主要評価項目との関連で酸素開始された患者さんにも投与をするという事で、どういう評価項目で、有効性を示すのか。

研究代表者：委員のご意見から、酸素投与後はコルヒチンを中止することを検討する。その場合、Day28での評価もいなくなるか。

3号委員：基本的に退院時またはDay28までに酸素吸入をされた患者さんを評価するということだが、これはあくまでもコルヒチンを6日間投与されて酸素吸入がなかった方はDay28まで追跡するという事ではないのか。

研究代表者：その通りである。Day28まで追跡する。

4号委員：コルヒチン投与後、一度でも酸素吸入した場合は、吸入群と判断するという事で良いのでは。

研究代表者：ご意見を聞いて、コルヒチンを投与したことで、酸素吸入時間が短くて済むなどの事があるかもしれないが、デキサメタゾン等の薬が始まったら、コルヒチンを投与することで有害事象を増やすだけのように感じた。なので、修正をする。

5号委員：同意説明文書のP3「臨床研究とは」の中で、ヘルシンキ宣言を遵守すると記載されている。一般の人にとっては「ヘルシンキ宣言」が理解できないので注釈をつけてはどうか。

研究代表者：承知した。

6号委員：コルヒチンの用法用量について、1日/3~4mgを6回から8回に分けて投与しているが、計算すると1回/0.5mgになるが、初回投与が1mgとなっているが、普通にあり得るということか。同意説明文書の対象者が200人となっているので、修正をお願いしたい。

研究代表者：1日/3~4mgというのは、コルヒチンの古典的な使い方となるが、下痢が頻発することから、添付文書が改訂され、痛風の場合、使用量を減らしているかと思われる。適応外だが、地中海熱などに投与する場合でも1.5mg以上の投与をすることはない。初回投与を1.5mgとしている海外の臨床試験もあるが、日本人の場合多いように感じている。ただ、新型コロナの場合、急激に酸素化が進むことがあること、実際に患者さんが内服するまでに時間がかかることが考えられる。コルヒチンは血中濃度の立ち上がりがきわめて早い薬なので、1回2錠(1mg)を内服して、4時間空けて、2回目1錠を投与する。4時間の経過観察をしている中で、副作用が起こっても感知できる。海外の臨床試験のような1.5mg投与は避けた。

<結果>

全会一致で継続審査とされた。

【審議事項2：新規申請（継続審査）】

研究課題名	IV期非小細胞肺癌に対する初回治療として、胸部放射線治療後にニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ製剤併用化学療法を行う第II相試験
研究責任医師	がん感染症センター都立駒込病院 呼吸器内科 細見 幸生
実施医療機関	がん感染症センター都立駒込病院、埼玉医科大学国際医療センター

<申請事項>

研究者より前回の委員会をうけて修正変更された部分について説明がなされた。

<質疑応答>

1号 委員：確認だがNEJSGとタイアップしての研究になるのか。

研究代表者：NEJSGという臨床試験グループがあり、そこに施設が参加し、施設がプロトコルを作成し、グループに提出、NEJSGグループで研究を行なう、という形。今回の研究の事務局が、駒込病院となる。

<結果>

全会一致で承認とされた。

【審議事項3：新規申請（継続審査）】

研究課題名	反応性アストログリオーシスを定量化する新規画像バイオマーカーの研究開発：認知症疾患の層別化における[18F]SMBT-1の有用性の検討
研究責任医師	東北大学病院 放射線診断科 田代 学
実施医療機関	東北大学病院、東北医科薬科大学病院、福島県立医科大学会津医療センター、山形大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療研究センター

<申請事項>

事務局より前回の委員会をうけて修正変更された部分について説明がなされた。

<質疑応答>

1号 委員：誤記の修正をいただきたい。同意説明文書の研究スケジュール内にある「脳アストログリオーシスPET検査」＝「SMBT-1 PET検査」であるという事がわからない。表記の統一をいただきたい。関東地区・中京地区の追加検査の記載の中の、「**」について、説明内容が異なる。修正をいただきたい。

2号 委員：臨床研究法施行規則上、多施設共同研究では各実施医療機関の登録症例数を記載することになっているので、追記いただきたい。

<結果>

全会一致で承認とされた。（修正確認）

【審議事項 4：定期報告】

研究課題名	小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の第 1 相試験
研究責任医師	東京都立小児総合医療センター 泌尿器科 佐藤 裕之
実施医療機関	東京都立小児総合医療センター

<申請事項>

事務局より、定期報告について資料に基づき説明した。

<質疑応答>

特に行われなかった。

<結果>

全会一致で承認された。

【その他】

・委員の交代について

委員長より千葉委員の後任について山田委員の紹介がなされた。

・次回委員会開催日について

事務局は、第 43 回臨床研究審査委員会を 2022 年 2 月 18 日（金）17 時より 2 階第 1 会議室にて開催することを確認した。

以上