

採択された日本医療研究開発機構(AMED) 臨床研究・治験推進研究事業

「病院外療養患者に対応可能なハイブリッド型バーチャル試験の手法を取り入れた COVID-19 患者におけるコルヒチン第3相試験プロトコルコンセプト作成」について

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学・臨床研究教育管理学講座

琉球大学病院 臨床研究教育管理センター

研究代表 植田真一郎

琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

共同研究代表 金城 武士

琉球大学病院 臨床研究教育管理センター

研究分担者 池原 由美

1. 研究開発の背景

COVID-19 は、2021 年 8 月 13 日時点で患者数累計は 111 万人、死亡者数は 1.5 万人、また 1 日の新規感染者は 2 万人を超え、重症者は過去最多を更新している。「第 5 波」による医療機関の病床逼迫を背景に、自宅療養者数は急増し、全国で 7 万人を超える状況であった。自宅療養中は COVID-19 に対する治療は開始されず、容体が悪化した時点で入院が検討される。自宅療養中の死亡事例も相次いでおり、軽症患者でも病初期から開始できる安全・安価な、病院外でも投与可能な重症化予防治療が望まれている。現在国内の感染状況は落ち着いているが、デルタ株は従来株より2倍多くの人に感染させ(一人から 5-6 人)、重症化は抑制するがワクチン接種後もすり抜け感染のリスクがある。有効である期間も不明であり、75%以上接種を終了したイギリスでは 8 月中旬で毎日 3 万人以上の新規感染者発生しており、国内も今後第 6 波への備えは重要となる。

2. これまでの我々の取り組み

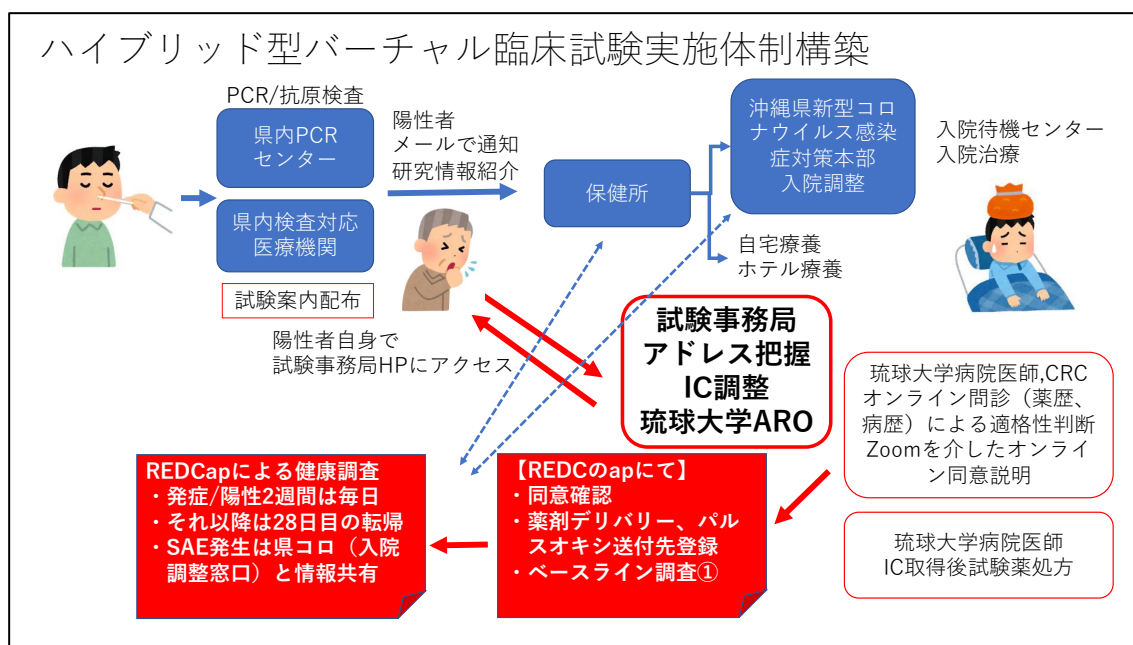
COVID-19 の治療は、主として抗ウイルス薬と抗炎症薬の 2 つの治療からのアプローチが主流となっている。我々は抗炎症薬として古くから臨床での使用経験が豊富な「コルヒチン」を COVID-19 の治療薬としての効果を検証する医師主導治験「研究開発課題名:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者における低用量コルヒチンによる宿主過剰炎症反応予防に向けた抗炎症治療の医師主導治験による開発」を AMED の支援を受けて実施してきた。現在、この研究の終了を待ち、新たな研究を開始すべく、次の研究計画を策定している。この研究が、今回採択された課題であり、新たな研究手法を用いた研究計画の策定である。

3. 従来の問題を解決する新たな研究手法「バーチャルトライアル」の重要性

これまでの臨床試験は、試験参加者の医療機関への来院・入院が前提で行われてきた。しかし、COVID-19 では入院を希望しても、全国的に感染急拡大により医療機関が受け入れできず、入院が困難な症例が在宅やホテルで療養せざるを得ない状況が全国で多発した。また、特に自宅療養者では保健所の業務逼迫もあり、十分な観察が行われぬまま療養期間を過ごさざるを得ず、在宅で悪化し死亡するケースも報告された。

バーチャルトライアルは、オンライン診療やウェアラブルデバイスなどのデジタルテクノロジーを

活用し、医療機関への来院・入院を前提としない臨床試験を可能とする。これは患者さんの来院負担を軽減すると同時に、医療機関にとっても同様に負担を軽減できる。COVID-19 においては、全ては、全ての感染者が入院による医療管理を受けることは叶わないが、このような研究手法を用いることにより、在宅やホテルで療養する人でも臨床試験への参加が可能となる。これにより、早期に臨床試験を実施・終了することができ、その結果から適応拡大の申請を迅速に厚労省に提出することが可能となる。しかし、どのような研究にもこの手法が最適なわけではなく、各研究の目的に応じて、これらは選択されるべきものであるが、我々が従来より目的として進めてきたしてコルヒチン適応拡大を目的とする研究の中で、最終段階となる第 3 相試験では、まさにこのバーチャルトライアルの手法がフィットする研究である。



4. 期待される成果

バーチャルトライアルが実施可能な体制構築により、COVID-19 の感染拡大期でも必要とされる薬剤の迅速な開発を適切に行いつつ、診療体制にも貢献する。これにより、現在存在しない、重症化予防として、広く供給でき、安価で比較的安全な、病院外でも経口投与可能な薬剤の開発を達成する。

実施体制

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 植田真一郎

感染症・呼吸器・消化器内科学 金城武士

琉球大学病院臨床研究教育管理センター(ARO) 池原由美

兵庫医科大学 臨床疫学 森本剛

医療法人 DEN 宮田俊男

病院外療養患者に対応可能なハイブリッド型
バーチャル試験の手法を取り入れた
COVID-19患者におけるコルヒチン第3相試験
プロトコルコンセプト作成

琉球大学大学院医学研究科

臨床薬理学・感染症・呼吸器・消化器内科学

植田真一郎・金城武士

琉球大学病院臨床研究教育管理センター(ARO) 池原由美

兵庫医科大学 臨床疫学 森本剛

医療法人DEN 宮田俊男



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構 (AMED)

- ・ 医療の分野における基礎から実用化までの研究開発を切れ目なく推進
- ・ 令和2年度の予算は1,268億円
- ・ 今回は「**患者のニーズに応える**医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進」
として「**Virtual Clinical Trial**等の新しい手法を活用した臨床研究のプロトコルコンセプト作成に関する研究」(琉球大学・広島大学・成育医療研究C)

これまで：医薬品開発は製薬企業や大学などが中心

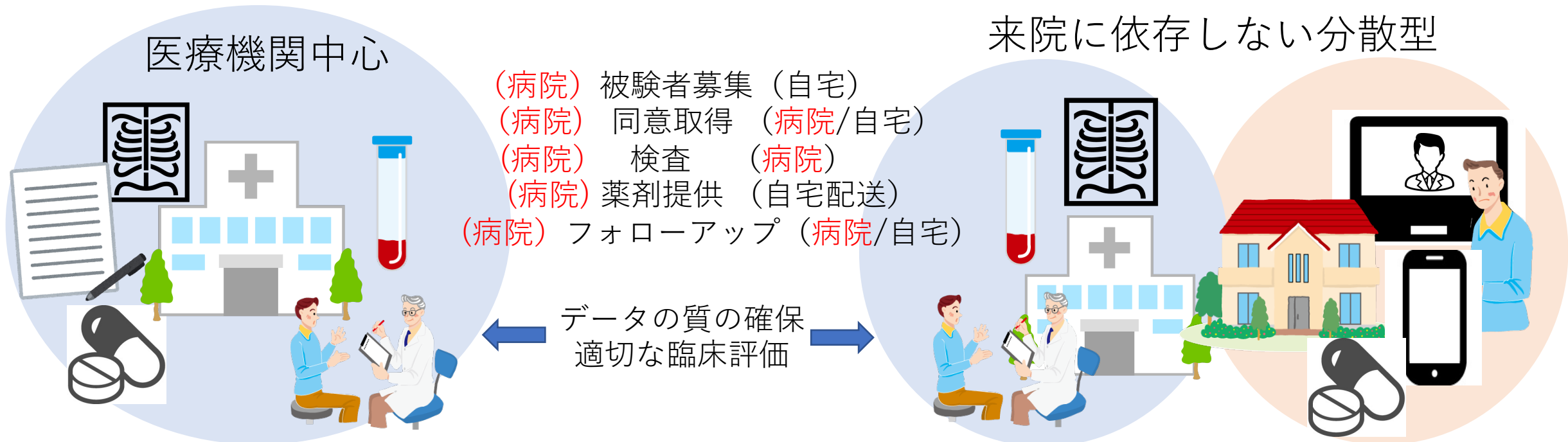
これから：患者さん・一般市民の方に医薬品開発に積極的に参加してもらおう
(欧州を中心にした流れ)

- ・ 患者さんが困っていることを的確に把握した医療品開発
- ・ 多くの方にとって参加しやすい臨床研究

Virtual Clinical Trialとは

- Virtual空間など「架空」のイメージ ×
- 現在は欧米を中心にDecentralized Clinical Trials (DCT) と呼び方が変わりつつある

Decentralized Clinical Trials (分散型臨床試験)

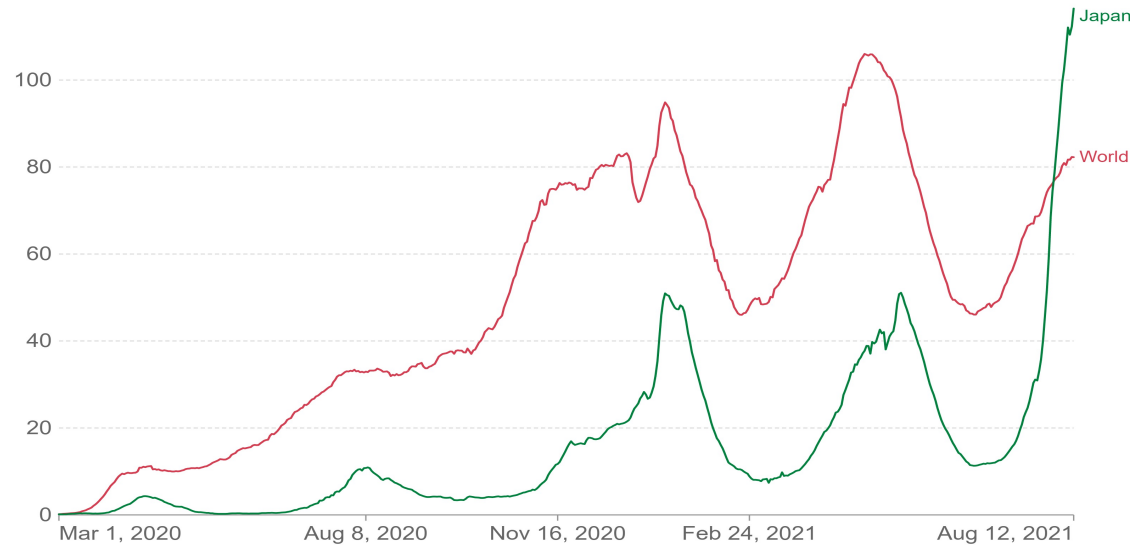


研究開発の背景 本邦におけるCOVID-19の現状

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.

Our World in Data



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY



中等症以上でもすぐに入院できない状況

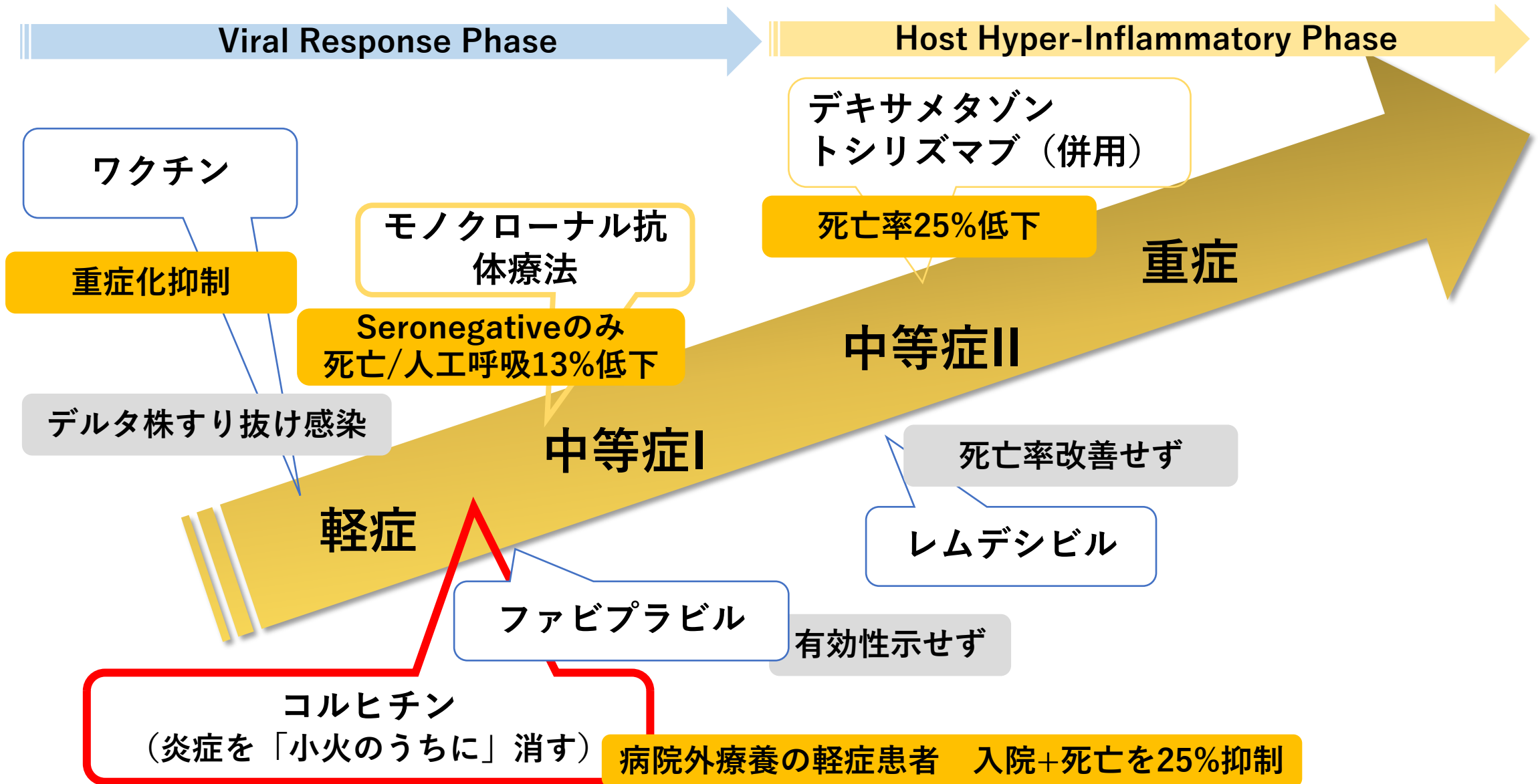


2021年8月13日時点で患者数累計は111万人、死亡者数は1.5万人、また1日の新規感染者は2万人を超え、重症者は過去最多を更新している。

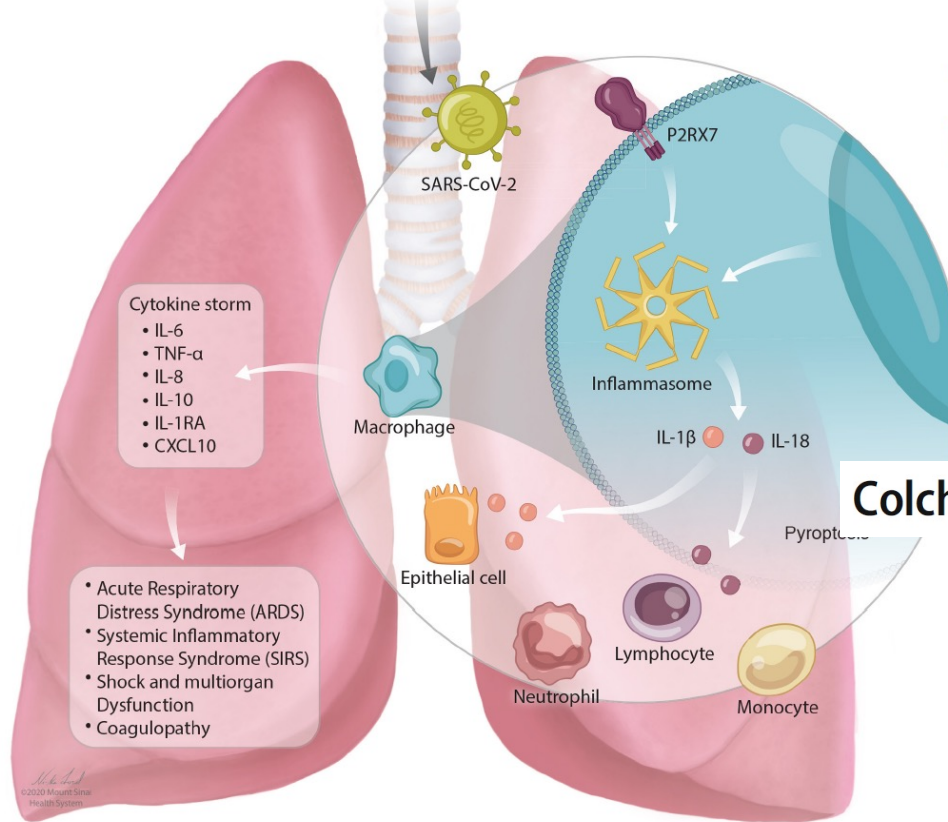
「第5波」による医療機関の病床逼迫を背景に、自宅療養者数は急増し、全国で7万人を超えている状況である。

自宅療養中はCOVID-19に対する治療は開始されず、容体が悪化した時点で入院が検討される。自宅療養中の死亡事例も相次いでおり、軽症患者でも病初期から開始できる安全・安価な、病院外でも投与可能な重症化予防治療が望まれている。

研究の背景 現在の治療と限界、コルヒチンの位置付け



研究の背景：コルヒチン：COVID-19における、NLRP3 インフラマソーム活性化による過剰炎症を抑制する可能性

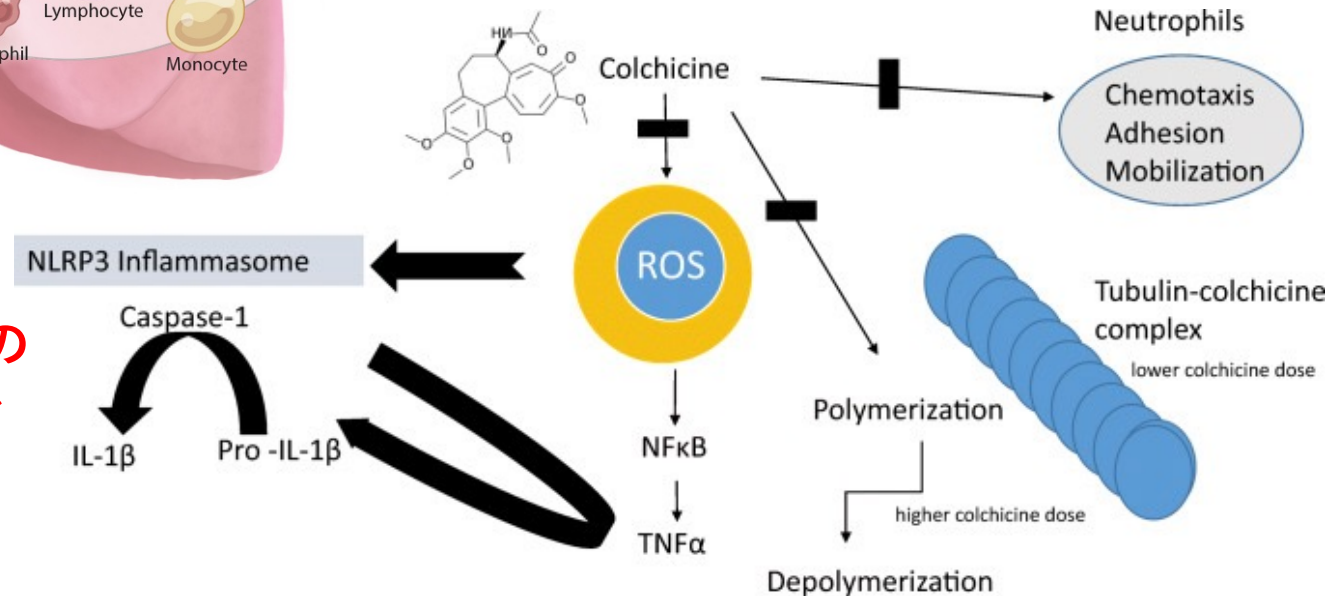


Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19

Freeman TL. Front Immunol 2020

Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use

Schlesinger N. Curr Pharmacol Rep. 2020



コルヒチンは過剰炎症の元凶をピンポイントで抑制する理にかなった抗炎症薬である

研究開発の目的

- 軽症及び中等症COVID-19患者におけるコルヒチンの重症化予防薬としての承認申請
 - ▶ 公的資金で実施可能な第3相試験のプロトコルコンセプト、研究計画
- 病院外療養患者を対象とした、承認申請を行うための第3相試験のハイブリッドバーチャル臨床試験としての実施
 - ▶ ハイブリッド型バーチャル臨床試験のシステムを地方自治体と連携して構築
- 出口戦略
 - ▶ 実施中の第2相試験、公的資金による第3相試験（特定臨床研究、先進医療B）
 - ▶ 公知申請

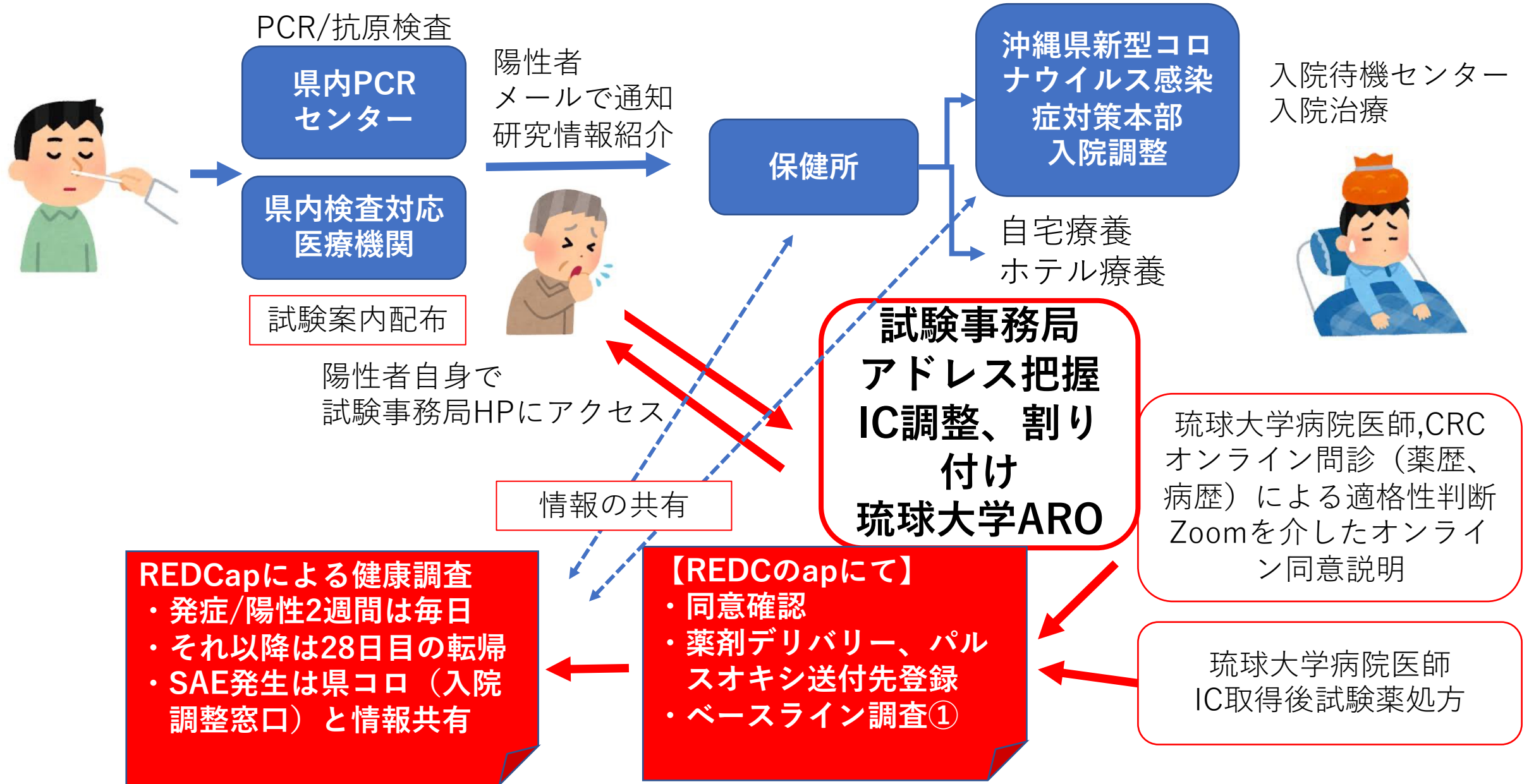
第3相試験のプロトコルコンセプト、研究計画書作成(1)

- 第2相試験の結果の意義（二重盲検ランダム化比較試験）
 - 低用量コルヒチン投与が対象となるCOVID-19患者の炎症反応を抑制することが証明され、本用法用量での投与の科学的妥当性が得られる
 - これまで重症化と関連すると考えられた因子が炎症反応と矛盾なく抑制される。
 - 臨床的な評価項目（WHOの重症化スケールなど）と炎症反応の推移が矛盾しないことを示し、第3相試験に移行する。
- 先行研究
 - COLCORONA（自宅療養患者、入院+死亡25%減少）
 - RECOVERY（入院中等症II以上ステロイド使用患者、死亡リスク減少なし）
- 対象患者
 - 軽症患者、中等症I患者、
 - 診断時点では症状のない患者もコルヒチン投与のリスクを考えるとエンドポイント設定によっては評価可能（検討）

第3相試験のプロトコルコンセプト、研究計画書作成(2)

- 介入（プロトコル治療）
 - 第2相試験、COLCORONAと同様 コルヒチン初日1.5mg 翌日から0.5mg 2週間の投与
- 対照治療
 - 現時点での重症度に合わせた標準的治療自宅、ホテル療養では安静のみ
- 研究デザイン
 - 非盲検ランダム化比較試験
- 主要アウトカム（案）
 - 14日間における無症状日数、
（無症状のまま経過してもエンドポイント評価可能、死亡や入院してもフェアに評価可能、連続変数で統計学的にも最も検出力を期待できる。）
 - WHOスケールの変化
- 副次的アウトカム（案）
 - 入院、酸素投与開始、機械的換気、死亡などのイベント

ハイブリッド型バーチャル臨床試験実施体制構築



出口戦略

- R2.5.12.の「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて」に沿って、公的資金での質の高い臨床試験（特定臨床研究、先進医療B）第2相試験（医師主導治験）と共に申請資料とする。
- COLCORONAの結果からガイドラインにコルヒチンが掲載されれば第2相試験、本申請で計画を作成する第3相試験の結果で公知申請を検討。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への申請。学会からも要望
- 信頼性の高い結果 本研究の場合はアウトカムを先行研究やP2の結果を十分議論して設定する。得られた主要評価項目のデータについてモニタリングを慎重に実施

期待される成果

- 現在存在しない、重症化予防として、広く供給でき、安価で比較的安全な、病院外でも経口投与可能な薬剤の開発
- (ハイブリッド) バーチャル臨床試験が実施可能な体制構築により現在のような状況においても必要とされる薬剤の迅速な開発を適切に行いつつ、診療体制にも貢献

【コルヒチン】

- イヌサフランの球根や種子の成分から得られる
- 古くはローマ帝国時代から使用され、臨床経験が豊富
- 未知の副作用リスクは低く、認容性も非常に高い（下痢が最多の副作用）
- 経口薬であるため、自宅での投与が可能
- 約7円と非常に安価（レムデシビルは5日間で36万円）

故に、社会にとっては優しいが、企業にとっての開発メリットは少ない
アカデミア主導でないと進まない