

Decentralized Clinical Trials(分散型試験)で成功するためのトップ10のルール

Guido Epple, Innovation Ambassador and Head of Clinical Trial, Supplies & Logistics Product Management

Alexandra Holzum, Associate Director, Integrated Solutions, Clinical Trial, Supplies & Logistics

Julia Lakeland, Solutions Architect and Program Director

Sarah Pilkington, Associate Director, Patient Innovation Center

Ada Wowk, Director, Patient Innovation Center

Parexel®

コロナウイルスの世界的大流行により、分散型臨床試験（DCT）という新たな分野が、わずか数ヶ月で臨床研究の最前線に躍り出ました。訪問看護、オンライン診療、患者さんへの治験薬の直接配送（Direct-to-Patient、以下DTP）、モバイルセンサーなどのアプローチにより特に遠方に住んでいたり、病気で移動できなかったり、忙しかったりする患者さんの臨床試験への参加がDCTにより容易になってきています。

Parexel は、100件以上の完全分散型またはハイブリッド型のDCT、あるいは、250件以上のDTP（治療薬の直接配送）の経験があります。患者さんのニーズやインサイトは、私たちがどのように試験をデザインし実施するかの中核となるものです。今回、Parexel の DCTの専門家に、これまで彼らが学んできたことを聞いてみましたので、DCT を成功させるためのトップ10 のルールをご紹介します。

1. DCT特有のリスクを予測して軽減すること

従来の試験には多くのリスクが伴います。たとえば、データの欠落や誤った取り扱い、不適切な薬の取り扱い、偶発的な非盲検化などです。DCTにおいては、これらのリスクがより顕在化しやすいので、試験デザイン担当者は慎重に計画することによって、これらのリスクを軽減できます。

たとえば、臨床試験に参加中の患者さんは、いつでも、理由によらず、治験参加を途中で中止する権利があります。しかし一部の治験デザインではすぐに中止できません。安全性上の理由から、患者さんは徐々に服薬・投薬の用量を調整して、低用量に漸減する必要があるケースがあります。従来の治験施設を起点とする試験では、用量調整プロセスは施設のスタッフが説明し、実施します。DCTでは、患者さんに配布する、その試験用の用量調整（減量用）キットを試験の開始時に準備します。いつ患者さんが治験参加を中止しても、減量のための指示書とキットがパッケージ化され、使用できる状況にしておきます。

「よりスマートな」プロセスは、治験薬（IMP：investigative medicinal product）の提供時にも役立ちます。DCTでは施設から患者さんの自宅の保管場所までのIMPの温度管理が必要な場合、特別な訓練を受けた運送業者が、温度管理された環境下で、継続的に計測・表示されるモニターを装備して輸送するなど、複数レイヤーでの対策システムを構築しています。IMPが指定された温度の範囲を下回ったり上回ったりして逸脱した場合、輸送会社はIMPを配達しません。

2. DTPロジスティクスのあらゆる面を考慮すること

DTPロジスティクスについて考えるとき、スポンサーはIMP配送に重点を置く傾向がありますが、他にも多くのことを考慮する必要があります。DTPの効果的な運用には、試験をサポートする資料(患者さんへの説明文書など)、デバイス、消耗品、サンプル収集、未使用のIMPの回収と照合、梱包材などが含まれます。DTPロジスティクスを成功させるにはIMPサプライチェーンとストレージチェーンの詳細と全体像に注意を払う必要があります。

Parexelは最近、個々の患者さんのアクティビティを登録できる「スマート」冷蔵庫を提供することが計画された試験を実施しました。多くの患者さんの家庭では、家族全員が台所の冷蔵庫を使用しており、一定の温度を維持することは容易ではありません。また、数週間分の薬を保存するスペースが十分に確保できないかもしれません。そこで、患者さんに試験専用の冷蔵庫を提供しました。患者さんの中には、ご自宅に余分な冷蔵庫をなかなか置けない人もいたので、それぞれの臨床試験の参加者のご自宅のサイズやスペース要件を確認しました。これは、DTP配送システムを構築する際に必要でありながら、見過ごしやすい視点です。

3. 患者さんと介護者の見解とモチベーションを積極的に受け入れること

今までの製薬業界の常識では「臨床試験の内情に関する情報は制限すべきである」というものでした。そうしないと、患者さんを混乱させ、落胆させることになりかねないと考えられていたからです。Parexelは、これは逆だと気づきました。患者さんと介護者、特に慢性疾患あるいは希少疾患を持つ患者さんや介護者は、多くの場合、患者さんのことを一番よくわかっている専門家です。患者さんや介護者は、熱心にDCTにおける役割を引き受けてくれます。たとえば、糖尿病患者は自己注射の方法を知っており、幼い頃から糖尿病を患った子供たちは電子機器やデバイスを使いこなします。希少疾患やオーファン疾病の患者さん、特に学術研究センターから遠く離れた場所に住む患者さんは、深い知識をもち、意欲があります。

2019年後半に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックが起こって以来、臨床試験に参加する患者さんは、新しいデバイスやオンライン診療の導入に適応しています。医学雑誌The Lancetの最近の論文では「fast, effective readjustment(迅速で効率的な再調整)」と表現しています。患者さんや介護者に、より多くの責任を与えることによって、結果的に大きなメリットが得られる、一方で、患者さんの安全性と試験の一貫性（インテグリティ）に関するリスクは、医療現場やスポンサーが懸念していたほどには高くなかったことを示しています。DCTをデザインするとき、患者さんや介護者、患者支援団体に適切な質問をすることで、多くのことを学ぶことができます。

治験で検証する治療法は、対象の患者さんのニーズに対応しているか？ 治験施設ではない環境で管理できるのか？ この患者集団にとって、DCTは本当に適切なアプローチなのか？

何故、適切と言えるのか？ または、言えないのか？ たとえば、一部の慢性疾患患者は、治験施設のスタッフと信頼関係があり直接訪問することを好む場合があります。介護者が試験の評価（または手順）の一部、もしくはほとんどを実行する場合、DCTが従来の試験よりも望ましいと承諾するかどうか？

4.eConsentとオンライン診療の複雑さに備えて計画を立てること

eConsentやオンライン診療などのリモートツールは、DCTをおこなう上で優れた手段になります。しかし、事前に考慮しておかなければならない手間もできます。たとえば、Parexelが最近実施した未成年を対象とした試験では、オプトイン（同意）やオプトアウト（拒否）、両親や保護者の署名など、何重もの同意取得が必要でした。両親が離婚していたり、疎遠になっていたりする患者さんの場合、同意書に複数の署名を収集する必要がありました。この問題を解決するために、2つのリモートテクノロジーを利用しました。e-Consentとオンライン診療の仕組みです。オンライン診療のビデオ電話をおこなう前に、患者さんとその両親、または保護者となっている人に電子同意書を送信しました。ビデオ電話の参加者に、事前に治験関連の文書を確認する機会を用意することで、治験に対する安心感を高め親しみやすさを向上させることができました。オンライン会議中に、患者さん、保護者、および治験実施施設のスタッフがeConsentフォームを一緒に確認しました。リモート形式では、さまざまな場所にいる人々が会話に参加し、質問をしたり、試験のスケジュールと手順に関する詳細について習得したりすることができました。会議の終わりに、両親はeConsentフォームへの署名をおこない、未成年である患者さんは電子同意書に署名しました。

このプロセスがスムーズに進んだのは、使用したデジタルヘルス技術を最大限に活用するために事前に計画を立て、どちらも必要な機能を備えていたからです。オンライン診療は臨床試験の実施を大きく変える可能性があります、それには信頼できるインターネット接続が必要なだけではありません（それも必要ですが）。

Parexelは最近、DCTのオンライン診療に、湿疹の皮膚評価を組み込むために、お客様をサポートしました。

事前に考えなければならなかったのは、治験責任医師が患者の皮膚を観察するために訪問看護師や介護士が必要かどうか、遠隔での評価は対面での評価に匹敵するかどうか、適切なカメラの画質と照明をどのように実現するか、などでした。

5.新しいテクノロジーが使用されるプロセスを検証すること

最近、DCTをデザインしているParexelのクライアントから、データキャプチャの一部として患者さんと施設とのやり取りをビデオ録画で取り込むよう依頼がありました。この種のデータをどのように分析すればよいでしょうか？この問題を検討し、提携ベンダーと協議した結果、ビデオデータの取り込みは可能だが、その前に、まずはプロセスを検証する必要があると判断しました。

魅力的な新しいモバイル機器やテクノロジーが市場にあふれています。しかし、それぞれが検証されたプロセスで使用されなければなりません。テクノロジーは急速に進化しており、あるプラットフォームが現在どのように機能しているか、半年前に機能していたものとは大きく異なる可能性があります。テクノロジーを治験に組み込む際には、次のような質問チェックに答えられるようにしておく必要があります。

- ▶ そのテクノロジーは意図したとおりに機能しますか？この質問は、治験レベルでのユーザー受け入れテスト（UAT）とは異なります。全体的なレベルでの厳密な認定（Qualification）と検証（Validation）を意味します。
- ▶ 患者さんはどのようにテクノロジーに同意しますか？患者さんがビデオ録画などの特定の形式のデータ取得方法をオプトアウト（拒否）したい場合、それは可能でしょうか？
- ▶ データへのアクセスはどのように許可され、アクセスルールはどのように定義されますか？

6. 自宅でのコンプライアンスを向上させるためにプロトコルを調整すること

DCTの目標が100%の患者コンプライアンスであるにもかかわらず、プロトコルで活動の時間枠が厳しく制限されているような場合は、成功する可能性は低いでしょう。

実際の事例を挙げると、最近、あるスポンサーと協力して、DCTのプロトコルデザインが非現実的であったため、微調整を行いました。この治験では、患者さんは、1日2回、それも、決められた2回の90分間の時間帯の中で、6ヶ月間かけて血圧を記録することが指定されていました。しかし、幼い子供の世話をしていたり、運動能力に問題があったり、慢性的な痛みを抱えていたりする患者さんにとっては、そのようなことをするのは難しいでしょう。そこで、設定された時間の間隔が細か過ぎて遵守率が50%くらいになってしまうのを避けるために、測定時間帯の幅を広げて遵守率80%を達成しました。患者さんに医療機器やウェアラブル、センサーを自宅で（または日常生活の中で）使用してもらうことで、臨床試験に「リアルワールド」を取り入れることができます。

合理的で実行可能なことと、規制面で許可されていることのバランスを取ることが大事です。適切なデバイス（またはウェアラブルデバイス）を使用して、適切なエンゲージメントとモニタリングを行えば80%のコンプライアンスは達成可能であり、受け入れられます。

7. 必要以上にデータを収集しないこと

センサーやウェアラブルは、これまで以上に多くのデータを収集することができます。家庭内で頻繁に、あるいは継続的にデータを収集することで、従来の施設ベースの臨床試験よりも多くのエンドポイントが提供され、人工的なエンドポイントを減らすことができます。これは魅力的ですが、無制限のデータには限界があります。

最近、Parexelのクライアントから、最近終了した臨床試験の結果を理解するためのサポートを求められました。問題は、データが大量にあることでした。彼らは、インサイトを得ることを期待して、腕時計を使って患者の動きや睡眠活動に関するデータを収集していました。しかし、どのエンドポイントが有益なのか、なぜ有益なのかを考えていなかったのです。1日に何歩歩いたか、レム睡眠はどれくらいだったか。1日の歩数やレム睡眠の数など、24時間365日のデータの中から意味を見出そうという計画はありませんでした。これはよくある、わかりやすい間違いです。臨床試験の目的、データマネージメント計画、ワークフローを試験デザインの前段階で定義しておくことが重要になります。

場合によっては、連続したデータよりも、個別の時点でのシンプルでデータ収集の方が、より多くのインサイトを得られることがあります。試験終了後にデータの意味を理解しようと必死になるのではなく、試験開始時に適切な質問でチェックすることで、より慎重に計画を立てることができます。

例えば、次のような質問項目です。

- ▶ 目的とする臨床結果を測定するため意味のある、評価尺度（解釈可能な単位）は何ですか？
- ▶ データを継続的にキャプチャすることは有益ですか？ そのデータは何を教えてくれるのでしょうか？
- ▶ データを解釈するために、データ収集の前後や収集時の状況などの情報が必要ですか？ 例えば、患者さんが運動していれば心拍数は高くなります。

8. リモートセンサーが目的に適しているか確認すること

センサーには多額の投資が必要です。医療用グレードの機器は患者1人あたり最大1,500ドルにもなります。操作性は非常に重要です。患者さんは、そのセンサー、ウェアラブル デバイスを使用できますか？ 自宅からデータはどのように送信されますか？ データ収集にはどのような負担がありますか？

FDA (510(k) 相当) またはEMA (CE マーク) のライセンスは、正確さ・精度を保証するものではありません。少数の被験者を対象とした、短期間の臨床試験に基づいて新しいテクノロジーが承認されたからといって、それがグローバル試験にも適用できるような、一晩でスケールアップできるわけではありません。

最近の Parexel の調査によると、規制当局による使用が認められているモバイルテクノロジーのいくつかは、実際には機能しないことがわかりました。つまり、事前にデバイスを検証する必要があることを想定しておきましょう。

患者さんにデバイスに対するサポートを提供することも重要でしょう。問題が発生した場合、患者は誰に連絡すればよいのでしょうか？ 施設が関連するテクノロジーを理解していない可能性もあります。訪問看護師は問題が起きたとき解決できますか？ トラブルシューティングのために広い範囲をカバーする患者専用のコールセンターが必要になるかもしれません。

9. 訪問看護のあらゆるメリットを考慮すること

スポンサーはしばしば訪問看護の価格にショックを受けます。かつては、患者さんのリクルートメント支援のためのマイナーな手段と見なされていましたが、DCTにおける訪問看護は、臨床試験の主要なスタッフとなる可能性があります。

訪問看護は初期費用がかかりますが、患者さんの負担と脱落率を減らし、患者さんのリクルートメントをスピードアップし、コンプライアンスを向上させることができます。DCTでは、訪問看護を、インタラクティブなデバイスやオンライン診療などの他の要素と組み合わせることで、包括的な患者さんのサポートシステムを構築することができます。患者さんと介護者の方々は、従来の臨床試験よりも、頻繁で、質の高いコミュニケーションを受けることができるため、より積極的に臨床試験に参加することができます。その結果、試験は予定通りに患者さんを登録し、終了することができます。

10. 患者に患者フレンドリーを定義してもらうこと

多くの場合、臨床試験の計画担当者は、患者さんにとって何が最も効果的かについて会議で理論的に説明しますが、それを知っているのは患者さんだけです。その知識を計画に活かすには、患者さん、介護者、治験施設と話し合い、患者さんが何を必要としているのか、実際の意見を聞いてみましょう。

たとえば、患者さんの中には、訪問看護が便利ではない、好ましくないと感じる方もいます。文化によって、慢性的な疾患、重篤な病気や障害はタブーであり、弱さの象徴であり、さらには地域社会からの厳しい評価や敬遠のきっかけにもなるため、看護師が患者さんの自宅を訪問することは、患者さんのプライバシーを侵害することになります。また、1つの家に何世代も住んでいたり、多くの人が住んでいたり、経済的に制約があるために恥ずかしい思いをしている人もいるでしょう。また、「ため込む」という心理的な障害のため、そのように感じる方もいらっしゃるでしょう。

柔軟に考えることが重要です。調査の結果、対象となる患者さんが訪問看護を望まない場合は、地元のコミュニティセンターやホテルでの訪問看護を検討してください。そうすれば、DCTの最大のメリットである、患者さんの移動時間の短縮にもつながります。

With Heart

パレクセル・インターナショナル株式会社
JapanMarketing@parexel.com

Parexel International Corporation
275 Grove Street, Suite 101C, Newton, MA 02466, USA
+1 617 454 9300
info@parexel.com

Offices across Europe, Asia, and the Americas

www.parexel.com

© 2021 Parexel International Corporation.

parexel®