

ポストコロナ時代の  
臨床試験に求められるもの、  
総論と患者報告アウトカム

グラクソ・スミスクライン（株）  
メディカル・開発本部  
内海 啓介

# Disclaimer

---



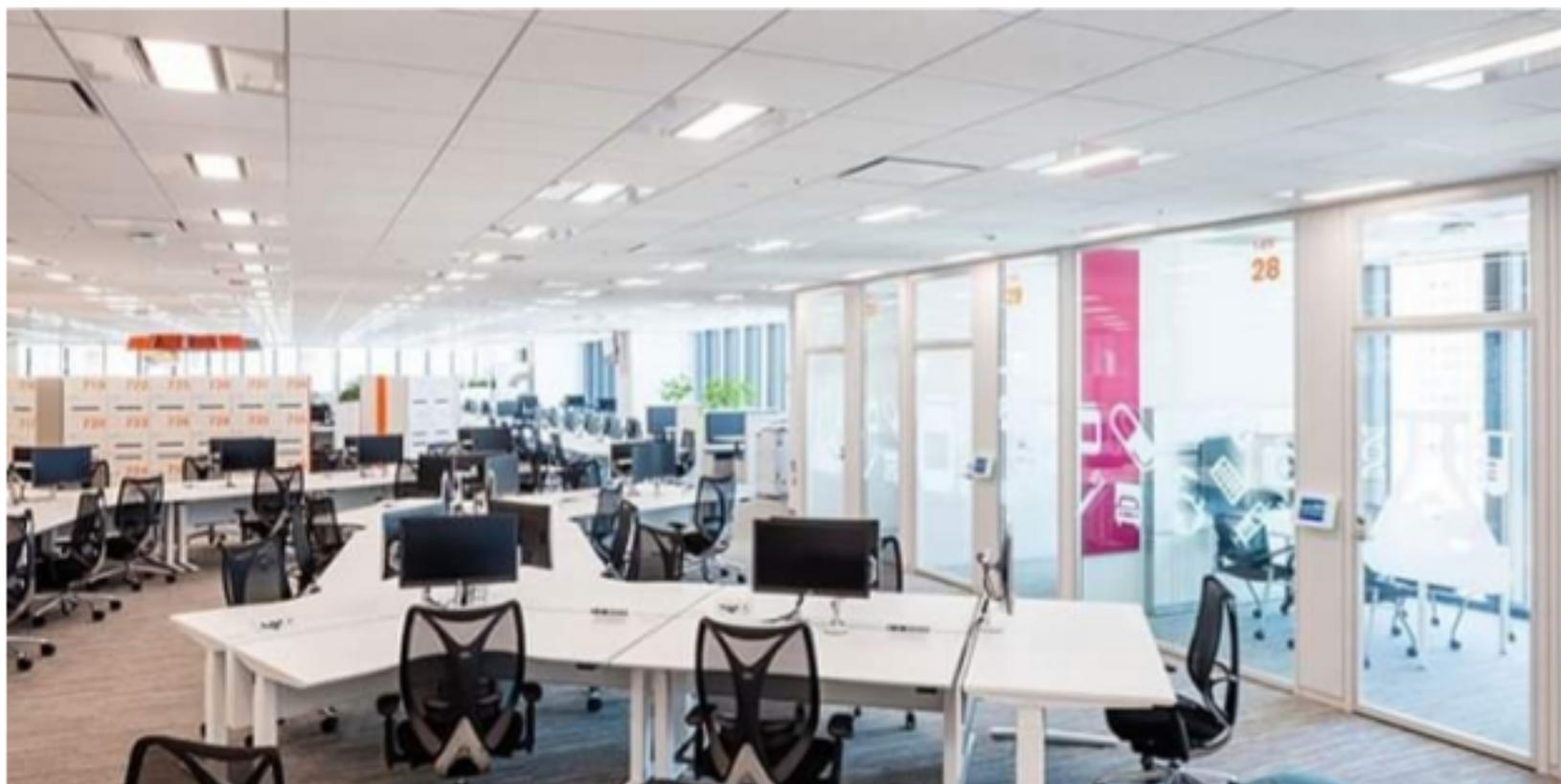
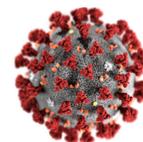
- 本発表内容は演者の個人的見解であり，所属する組織の意見や立場を代表するものではありませんので，ご注意ください。
-

いつもの光景でしたが、、



オフィスには誰もいなくなりました

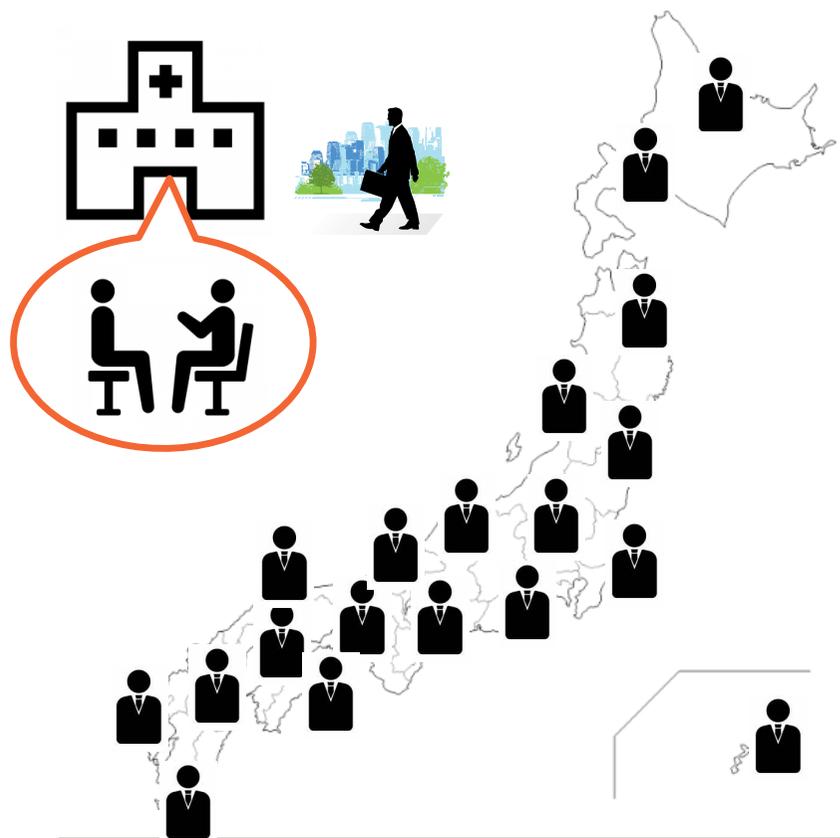
誰が予想できたでしょうか・・・



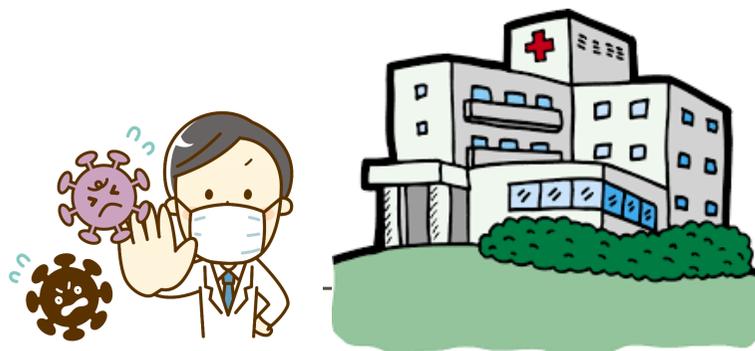
# 従来行われてきたコミュニケーション，モニタリング活動等



対面を主体としたコミュニケーションからの急激な変化

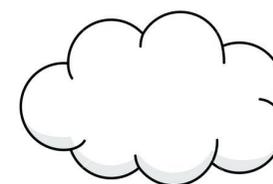
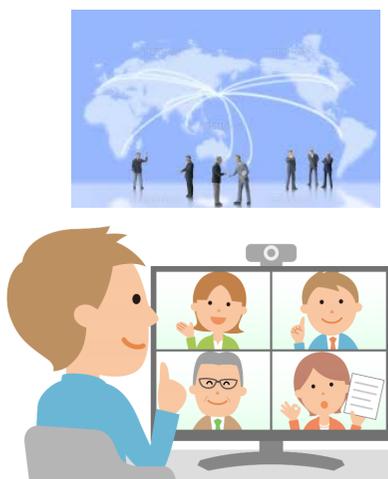


- これまでは，試験の実施可能性の打診から試験の終了まで，面会を主体としたコミュニケーション，モニタリング等でした。
- COVID-19の感染拡大に伴い，医療機関での訪問制限，依頼者側の外出・出張制限あるいは被験者が来院を希望しない等により，今まであたり前だった訪問および面会が不可能，あるいは制限付きとなる事例が発生しました。



# 新たな方法にスイッチ

リモートでのコミュニケーションに



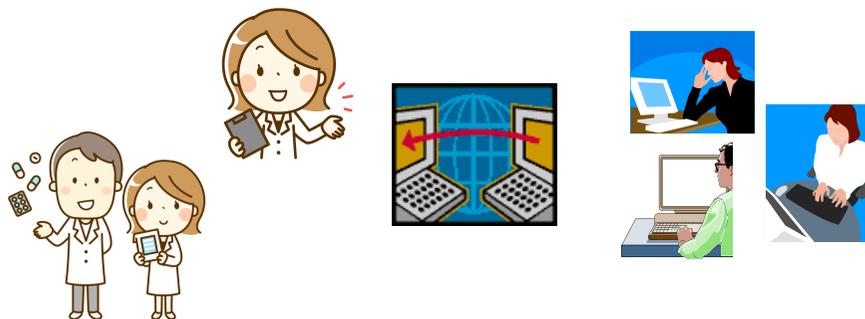
- これまでも海外のメンバーとはリモートでのコミュニケーション
- リモートで業務することには抵抗はあまりなかった。

- 外部とのコミュニケーション方法は課題
  - 責任・分担医師, CRCや医療機関関係者
    - 実施中の試験 (被検者の来院, 治験薬の配送, SDV)
    - 新規試験の施設選定, 立ち上げ
  - 外部委託先、ベンダー
    - 業務・契約内容、試験で使用するシステムの仕様

# リモートテクノロジーを利用した活動



リモートでのコミュニケーションや会議, モニタリング



- リモートでのコミュニケーション
  - 電話/e-mailに加え, オンライン会議ツールを使った責任・分担医師, CRCや医療機関関係者, 業務委託先とのコミュニケーションや会議
  - 資料の電子化, 電子署名の取り組み



- モニタリングプロセスの見直し
  - Risk Based Monitoring (RBM) / Risk Based Approach (RBA)
  - On-site and Centralized monitoring

# リモートでのメリットおよび課題



## 施設選定およびモニタリング

	メリット	課題
事前調査 (Feasibility)および 施設選定	<ul style="list-style-type: none"><li>- 専門知識を持った複数のメンバが同時参加可能であるため、多様な質問にもその場で対応可能</li><li>- 複数の会議設定が同日でも可能であり、Speed upに繋がる</li><li>- 時間と旅費の節約</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- ネット環境<ul style="list-style-type: none"><li>- 通信が途切れる、乱れる</li></ul></li><li>- 複数の資料を利用する際の効果的な会議方法</li></ul>
治験実施中の モニタリング	<ul style="list-style-type: none"><li>- 時間と旅費の節約</li><li>- プロセスの見直しのきっかけ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- リモートSDVの環境</li><li>- On-site monitoringが前提になっているRBM<sup>1)</sup></li><li>- COVID-19の感染を考慮したRBA<sup>2)</sup></li></ul>

1) RBM: Risk Based Monitoring

2) RBA: Risk Based Approach

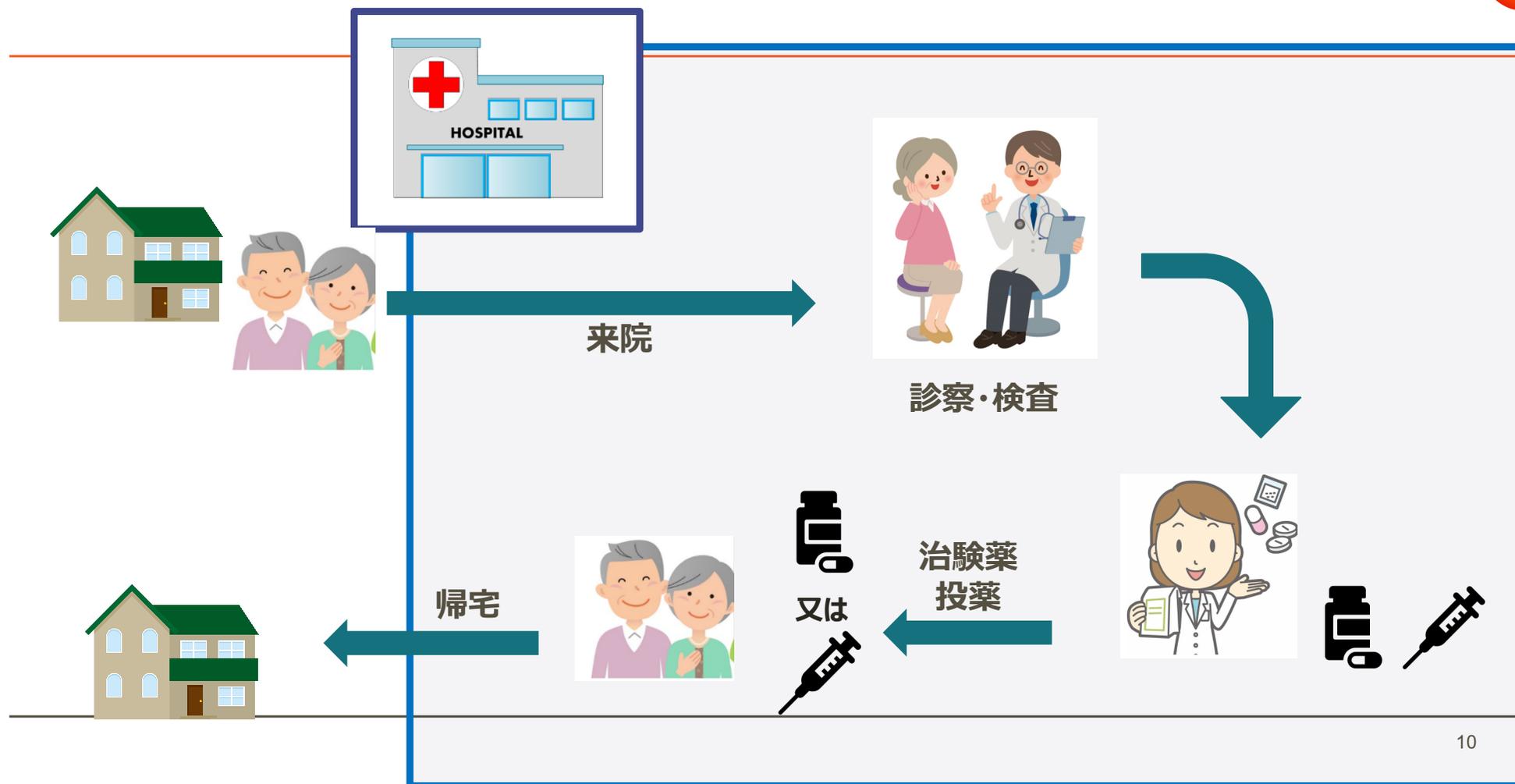
# 新たなプロセスの導入



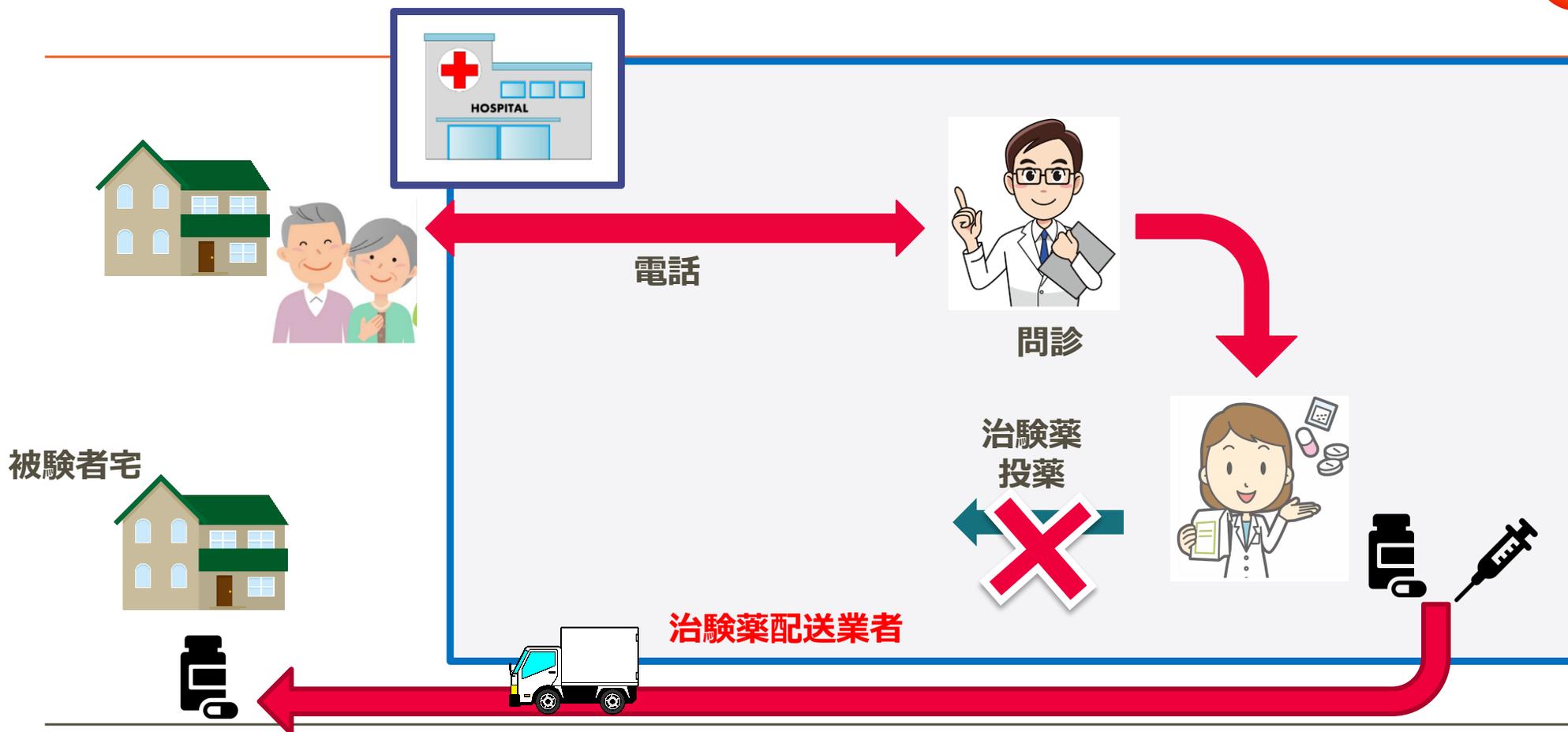
「新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて」

- 治験継続のために、新たなプロセスを準備.
- 治験薬の被験者直接配送
  - 治験薬の配送業者と契約をし、医療機関からの要望に応じれる体制を整備.
  - (Q&A) 実施医療機関と医薬品GCP省令第39条の2, 医療機器GCP省令第59条又は再生医療等製品GCP省令第59条に基づく委受託契約を締結した配送業者, または, 実施医療機関の治験協力者により, **実施医療機関から被験者宅に治験薬等を配送することは可能**である. その際, 試験デザイン, 治験薬等の性質, 被験者の状態等を考慮の上, 同意を得た被験者において実施医療機関の責任のもと実施すること. なお, 運搬中の治験薬等の品質管理に加え, 被験者への交付を確実にを行うための手順を予め定めておくこと. また, 経緯及び対応の記録を作成し保存すること.
- 訪問診療/看護
  - 医療機関, 業務委託会社およびPMDAとの協議.
  - (Q&A) 当該治験薬のリスク等を勘案し, **治験責任医師の監督・指示のもと, 実施医療機関に所属する看護師が治験協力者として被験者宅を訪問し被験薬の投与等を行うことは可能**である. なお, 被験者の安全性の確認方法や緊急時の連絡・対応方法等について定めた上で実施すること.

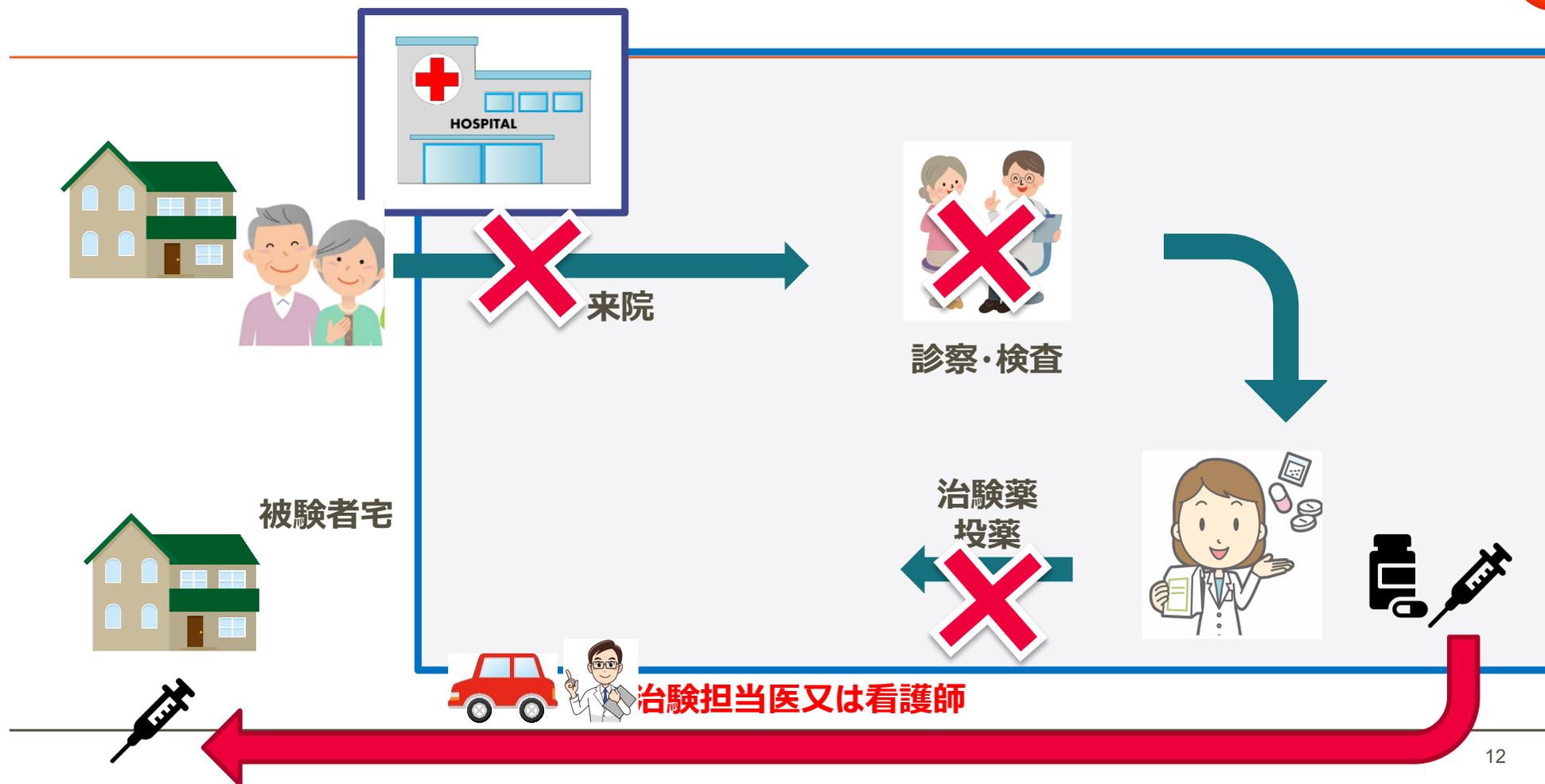
# 被験者が来院～治験薬が投薬されるまで（平時）



# 治験薬被験者直接配送（DTP）の場合



# 訪問診療/看護の場合

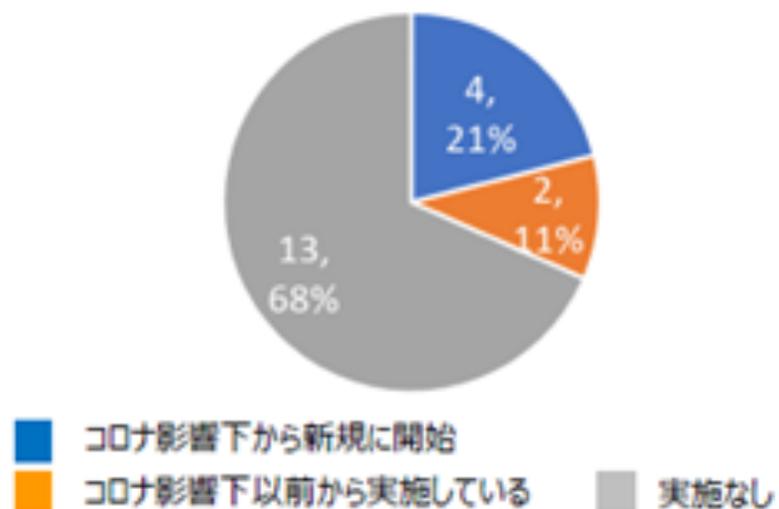


# 新型コロナ影響下におけるリモートでの治験対応調査結果



R&D Head Club加盟20社対象 2020年8月27日～9月7日調査

## 治験薬等の被験者宅への配送の実施



### 実施なしの理由



### 【考えられる課題】

依頼者/CRO： 配送コスト/ 費用負担の協議、配送業者の選定・契約

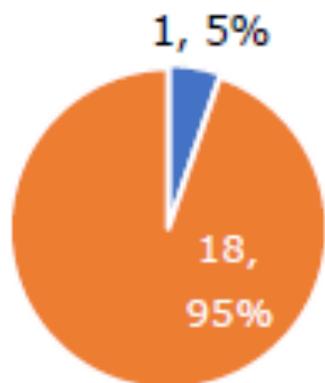
医療機関： 配送業者の選定・契約（手続きの煩雑さ、医療機関主導による業者の選定・契約）  
手間/ 経験やリソースの問題

# 新型コロナ影響下におけるリモートでの治験対応調査結果



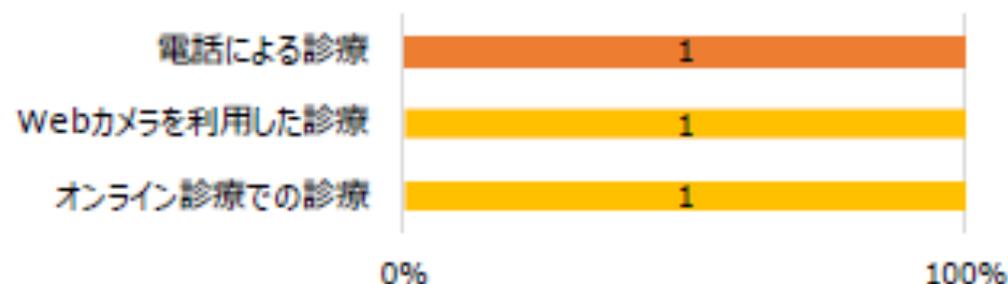
R&D Head Club加盟20社対象 2020年8月27日～9月7日調査

## リモートでの治験対応（医師による医療行為）の実施



■ 実施した  
■ 実施しなかった

【1社：検討する該当試験が無く回答不能】



- コロナ影響下から新規に実施
- コロナ影響下以前から活用していたもので機会が増えた
- コロナ影響下以前から活用していたもので機会が不変または減少した
- コロナ影響下で実施せず、以前からの活用もなかった

### 【考えられる課題】

依頼者/CRO： 手順書作成・プロトコル改定等が必要（それによる業務量増加）、手順の構築・適正化（診療の範囲と方法、検査方法、モニタリング等）が必要

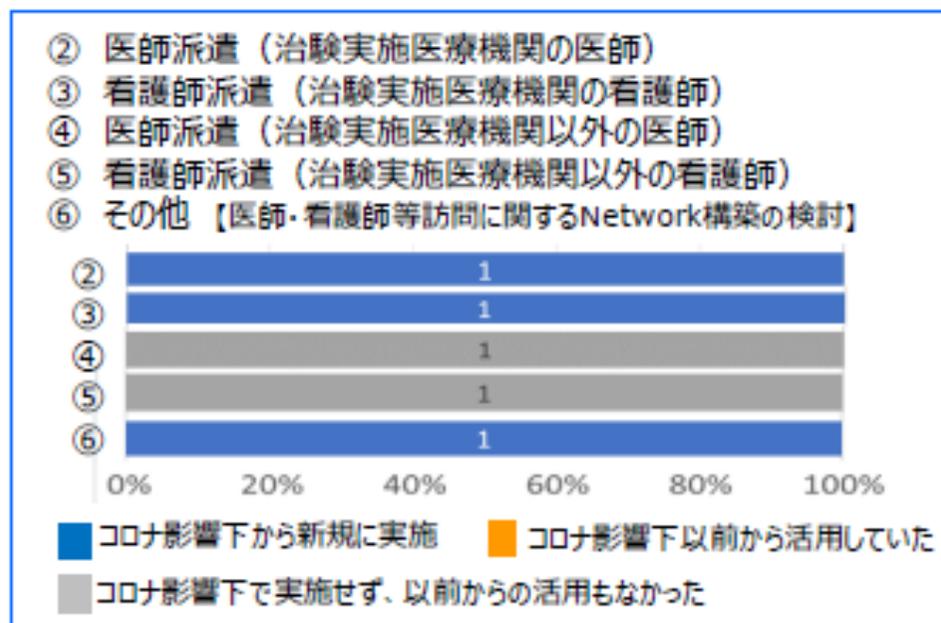
医療機関： オンライン診療体制の整備（システム、プロセス等）、人手やコスト等のリソース増加

# 新型コロナ影響下におけるリモートでの治験対応調査結果



R&D Head Club加盟20社対象 2020年8月27日～9月7日調査

## 被験者宅へ医師・看護師等の訪問の実施



### 【考えられる課題】

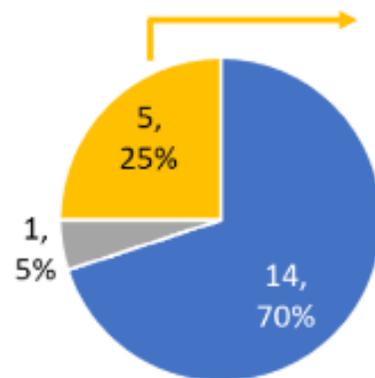
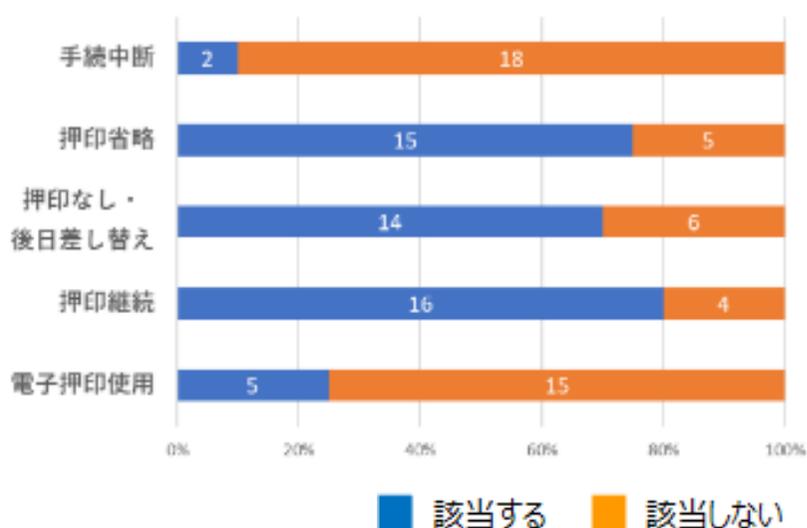
依頼者/CRO： [派遣に伴う]費用、契約/計画書/IC の記載・変更、派遣業の法的課題（業務範囲を含む）  
医療機関： 医師・看護師・CRCの業務増加の懸念（リソース）、医療機関側の運用・受け入れ体制、派遣業等の法的課題の懸念

# 新型コロナ影響下におけるリモートでの治験対応調査結果



R&D Head Club加盟20社対象 2020年8月27日～9月7日調査

## 医療機関への治験申請書に関する押印手続き



その他:コメント(5社)	件数
契約書以外のGCP関連書類は押印省略を促進すべき	3
契約書については電子押印を促進すべき	1
規制当局の方針に従い、通常時は記名捺印・署名が基本対応と考える	1
グローバルの状況を鑑み押印自体を廃止を促進すべき	1

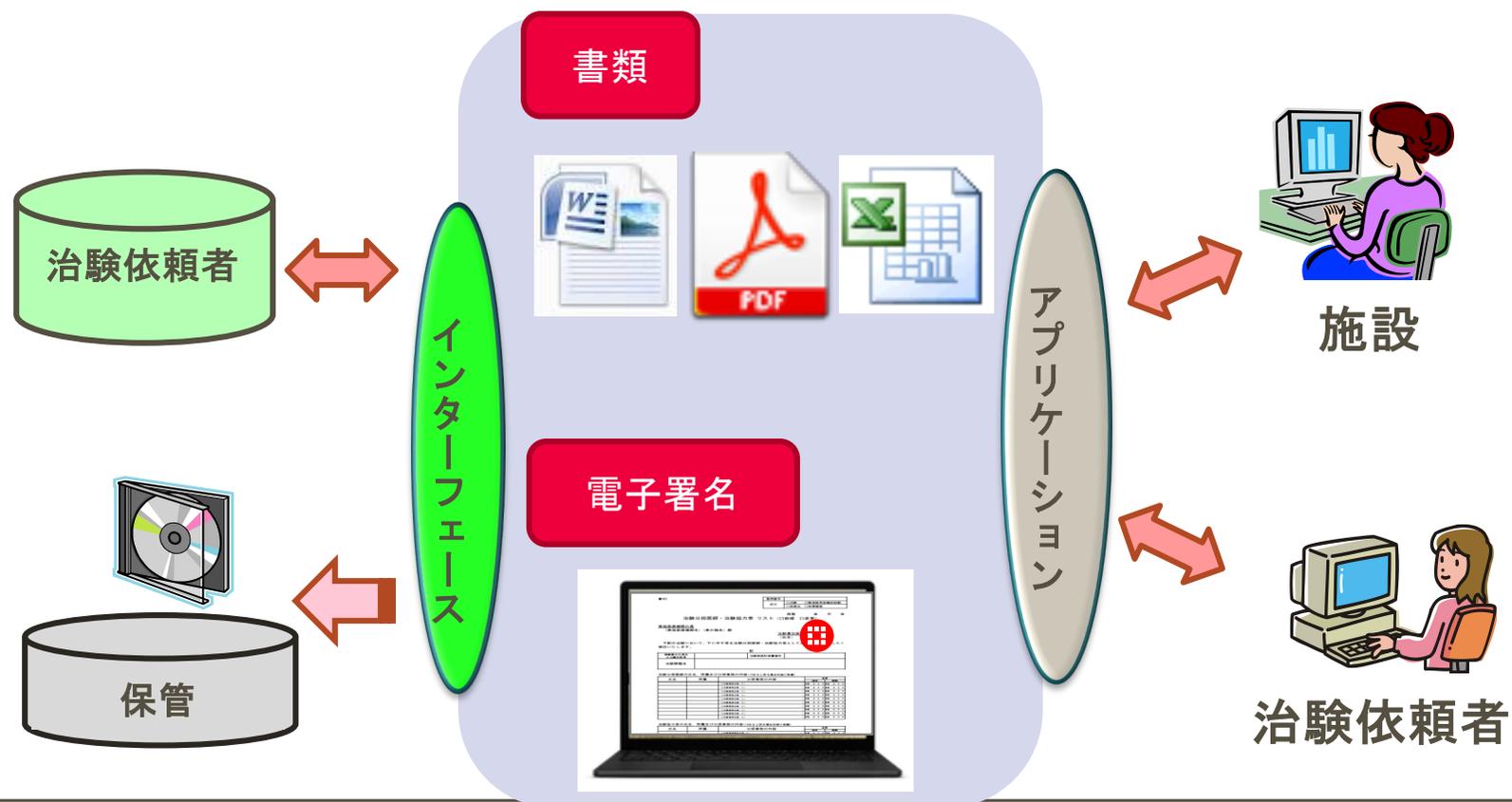
- 医療機関側とともに、電子押印を推進すべき
- 医療機関の負荷が予想できるので、電子押印は慎重に進めるべき
- 押印 (スタンプ) 対応を継続すべき
- その他

### 【考えられる課題】

依頼者/CRO：医療機関への説明・理解、システム・プロセスの導入

医療機関：受け入れ体制の整備、電子文書保管システムの整備、複数のシステムへの対応（企業毎に異なるシステム）

# 治験情報の電子的な授受



# よいプロセスは継続し，医薬品開発を進化させる



一時しのぎにならないよう



Burning Platform

- 訪問できない (したくない)
- なんとかしなきゃ



Dream



# これからの医薬品開発



## ICH E 8 Patient Centricity (患者さん中心)

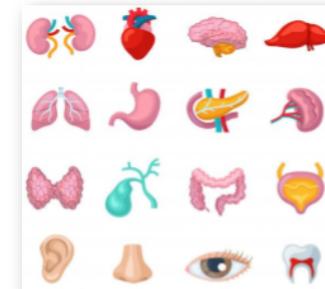
### 2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

- デザイン, 計画及び実施に際し, 患者や患者団体からの助言は, 広い視野での考え方を得る.
- 患者の意見は開発の全ての段階で求めることができる.
- デザインの早い段階に患者が関与することは, 試験の信用を高め, 組み入れを容易にし, 試験の期間中継続しなければならぬ遵守を促進する可能性がある.



### 2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

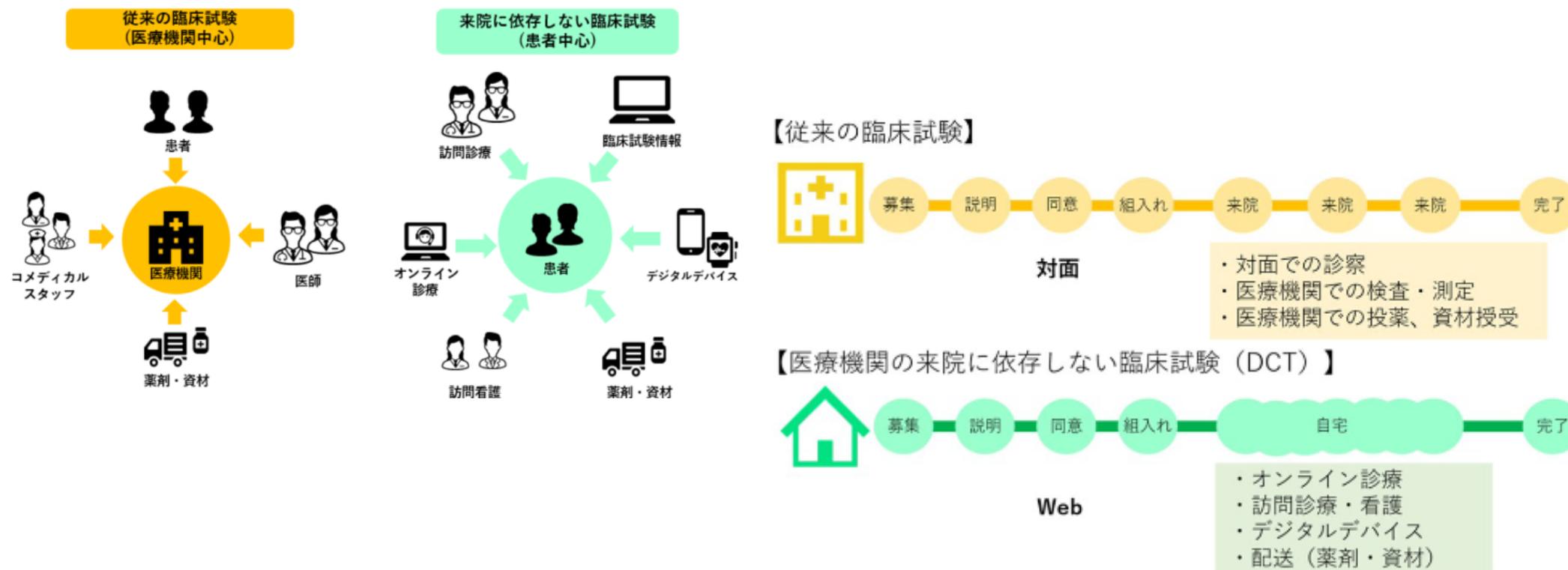
- 症状/疾患と共に生活している患者としての視点を提供する.
- 患者にとって意味のあるエンドポイント, 適切な対象集団, 試験期間, 適切な比較対照の選択に貢献する.
- 患者の必要性に適合した医薬品の開発を支援する.



# Virtual Trial / Decentralized trial



## バーチャル臨床試験 / 分散化臨床試験



# Virtual Trial / Decentralized trial



## 新しい形の臨床試験の導入

---

### – メリットとして考えられること

- 患者さんやご家族の負担の軽減（医療機関が遠い，移動が困難，拘束時間が長い）
- 治験を実施している医療機関が近くになくても参加可能
- 被検者登録の促進，中止・脱落例の減少，モニタリングコストの削減
- リアルワールドの治療実態が把握，より患者さんに有益な医薬品・医療機器の開発 など

### – 課題

- 依頼者、医療機関またはオンライン診療提供会社の実施体制，プロセス・システムの構築・整備，追加費用
- 規制への対応（例，「オンライン診療の適切な実施に関する指針\*」）
- 被検者の理解，プロトコールの順守
- データの信頼性
- 検査（血液検査、画像診断）の実施方法，使用する機器の障害対応 など

---

\* 厚生労働省オンライン診療の適切な実施に関する指針. 平成 30年 3月（令和元年 7月一部改訂）: <https://www.mhlw.go.jp/content/000534254.pdf>

# 患者報告アウトカム



## Patient Reported Outcomes (PRO)

---

- 患者報告アウトカムは,
  - QOL（Quality of Life：生活の質）や自覚症状（痛み，口渇，倦怠感，頭痛，うつ状態，不安感，睡眠障害等），機能状態（身体機能（歩行等），社会機能，認知機能，生活の制限等），全般的な健康状態や幸福度，治療に対する満足度，治療遵守などを測定することができる。
  - 「被験者の症状やQOLに関して，自分自身で判定し，その結果に医者をはじめ他のものが一切介在しないという評価方法」<sup>1)</sup>
- QOLとは，日常生活，身体的，精神的，社会的な機能と病気とその治療の影響についての，被験者自身による幸福度の報告である<sup>2)</sup>。

1) Food and Drug Administration, Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009.

2) European Medicines Agency, Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf)]. 2005.

## 臨床試験における患者報告アウトカム（PRO）の意義



- 臨床試験で収集するデータは、データソースにより、以下の4つの医学的指標に分類される\*。
  1. 患者報告アウトカム（PRO）
  2. 保護者や介護者が評価したアウトカム
  3. 医療者が評価したアウトカム
  4. 生理学的アウトカム（FEV<sub>1</sub>, HbA1c等）
- 主要評価項目としては、上記の3, 4がアウトカムとして使われてきた。しかしながら、同時に1の患者報告アウトカムも評価することで、医療に提供できる情報の幅が広がる。また、主要評価そのものに患者報告アウトカムが使われている。
- 患者報告アウトカムの利用について、製薬協でまとめを公開してしています。
  - 「治験におけるPatient Reported Outcomes ~臨床開発担当者のためのPRO利用の手引き~  
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pro.html>

\* : Food and Drug Administration, Incorporating the Patient's Perspective into Drug Development and Communication: An Ad Hoc Task Force Report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group Meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. 2001

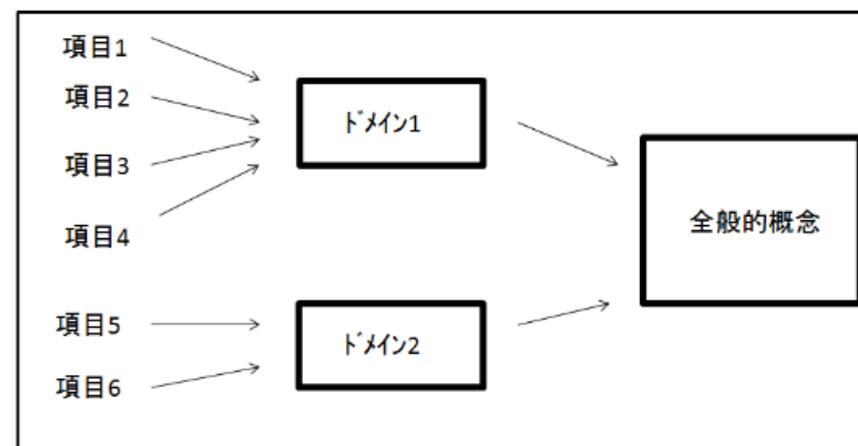
# PRO尺度の概念的枠組み



## 患者報告アウトカム

**概念（コンセプト）**：症状や機能，被験者が感じる効果などPRO尺度で測定しようとするもの。例えば鎮痛剤の臨床試験であれば，評価しようとする概念は「痛み」である。この概念が，1つ以上の構成要素（ドメイン）からなることもある。例えばリウマチの臨床試験では，腫れや痛みなどの構成要素に加えて，**身体的機能の制限**などの構成要素もリウマチの疾患の負荷を表す概念に含まれることもある。ドメインはさらに複数の質問項目から成り，これらの質問の回答に重み付けやスコア化して，PRO尺度となる。

試験として評価すべき概念を整理し，ドメイン構造を明記した全体的な枠組み（framework）を示すことが求められおり，これを概念的枠組み（conceptual framework）と呼ぶ。



PRO 尺度の概念的枠組みを示すダイアグラム

ISPOR 日本部会「患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome: PRO）の測定法：医薬品/医療機器における適応申請のための方法」より引用

# 内容妥当性



## 患者報告アウトカム

---

- 内容妥当性：問題や質問の内容が測定したい領域を反映しているか（領域の範囲内から選ばれているか，領域から偏りなく選ばれているか）である。
- PRO尺度は，被験者にとって重要な概念がもれなくカバーされ，それが質問項目に適切かつ十分に反映されていなければならない。
  - 項目の内容：臨床的に最も重要な概念や項目が反映されているか，また被験者が質問を理解できるかなど
  - データ収集方法と尺度記入法：尺度の記入に関する手順は適切か
  - 想起期間：被験者が状態を思い出せる最適な期間を設定しているか
  - 回答方法：質問の表現が被験者に対して明瞭であるか，質問が適切な順序で設定されているか，スコアの分布が極端に歪んでいないかなど
  - スコアリング：スコアに適切な尺度（順序尺度，間隔尺度など）が設定されているか，スコアの重み付けは適切か，合計スコアの適切性など

# PRO尺度準備プロセス



## 患者報告アウトカム

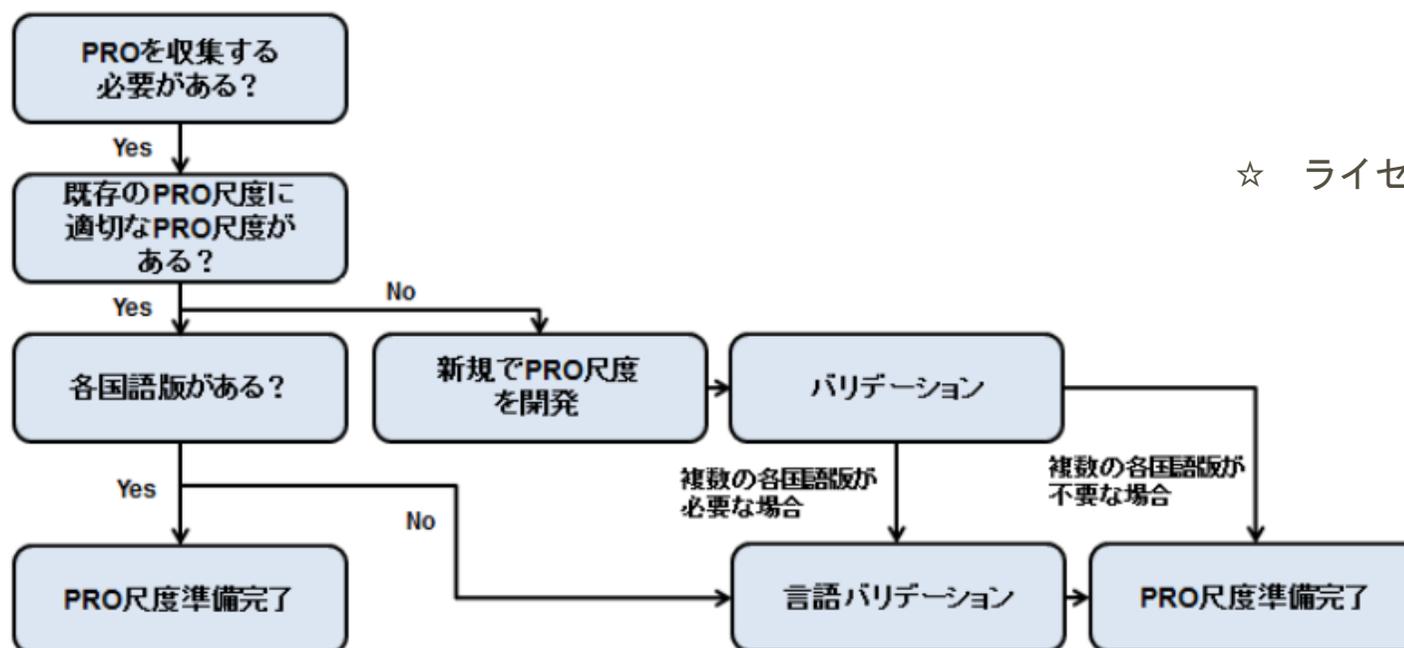


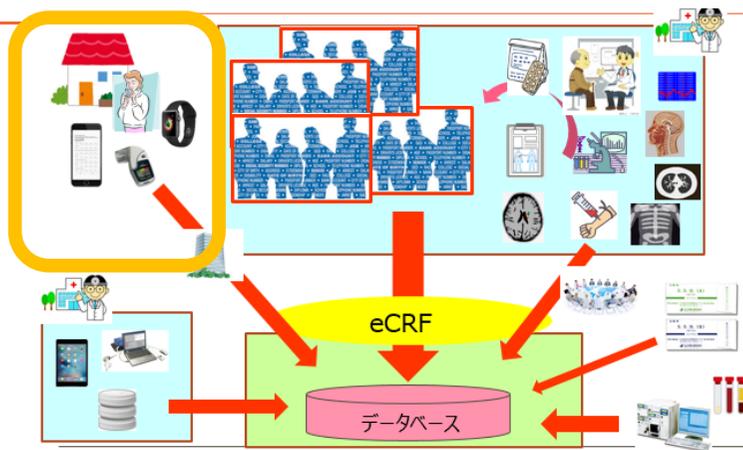
図 3-1 臨床試験における PRO 尺度の準備プロセス

# eSource (Electronic Source Data)

## Devices & Apps



\* 第13回データサイエンス講演会より



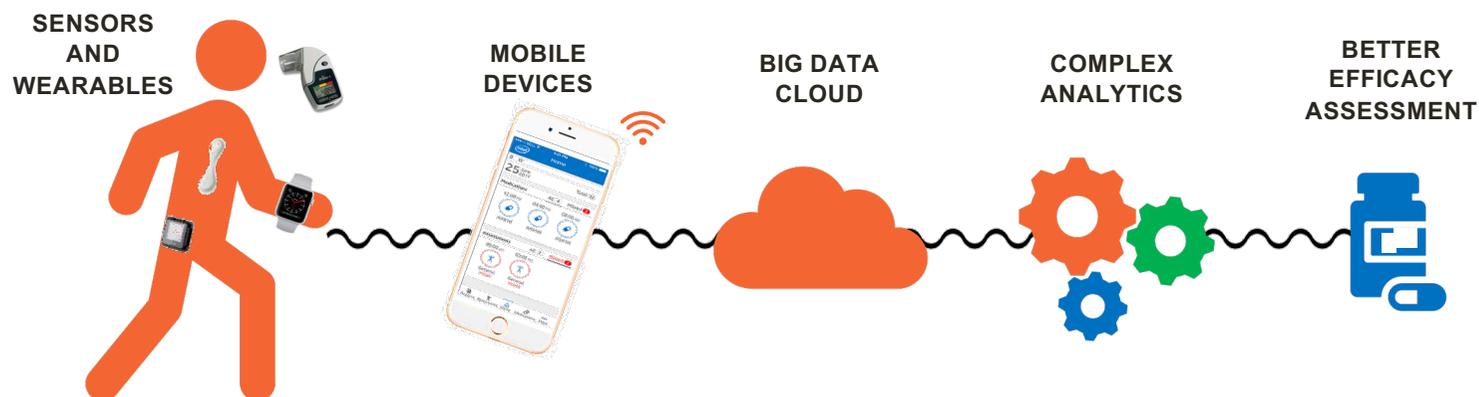
モバイルデバイス,  
Smartphone/Tabletのアプリ,  
ウェアラブルセンサ 等

- 状況：使われては始めている（体温，血圧，ECG，呼吸数，皮膚温度，位置情報，天気，転倒検知，活動度等）
- 期待：
  - 収集データの電子化，定量化
  - バーチャルクリニカルトライアルや新しいendpointの発見につながる可能性
- 課題：
  - ウェルネスと医療の違い（規則，期待）
  - 医療上の判断に求められる精度や正確性が必要（FDA認証機器）
  - 動力源の確保，邪魔にならないこと，医療従事者にとって有益な情報の提供
  - ウェアラブル端末毎にスマホや端末のアプリを操作する紛らわしさ
  - 大量のデータを処理する知識・経験・スキルが必要

# 電子的に収集する患者報告アウトカム



## Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO)



- ALCOAへの対応, 多くの情報の入手
- 費用, セットアップ期間
- トレーニング, データのバックアップ
- 予期しないことが発生
  - Scale (ex. VAS) が自動変化する, 電池切れ, 個人情報・偶発的な安全性情報の入手, サイバー攻撃 等

# 患者報告アウトカム

## データの処理

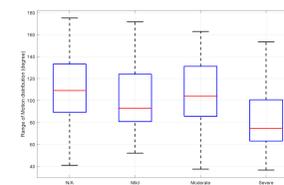
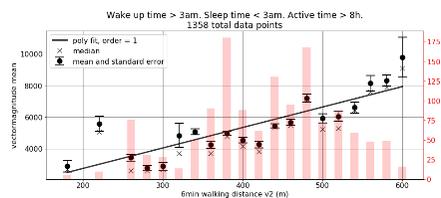
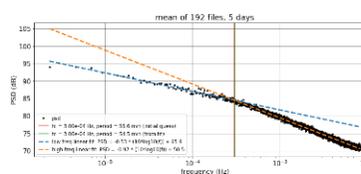
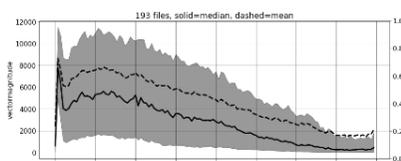
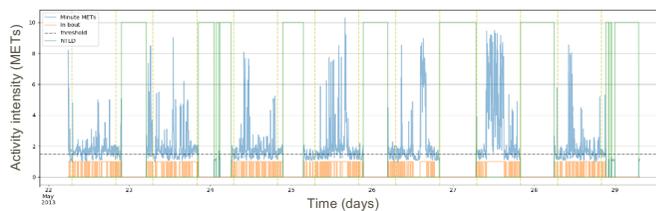
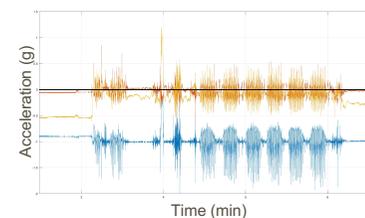


Raw data

Summary Data

Endpoint generation

Statistical Interpretation



## 終わりに



- COVID-19の感染拡大により私たちの生活が一変し、医療現場にも物理的、精神的な負荷が今も大きくのしかかっていると思います。我々が実施している試験や調査においても、被検者さんが来院困難となり、検査の制限、SDVを含むモニタリング活動の制限があり、より身近なところでは、在宅勤務中心による社内外の方とのコミュニケーション方法の変化など、いかにリモートで対応するかを試されました。その対応の際には、IT技術やデータをいかにうまく使うか、といったニーズが急に高まり、多くの気づきを得たり、これまで躊躇していた新しいプロセスを導入したり、検討する経験も得ることができました。
- このような変化や困難を反対にチャンスと前向きにとらえて、たとえこの感染が落ち着いたとしても、継続すべき新しい業務プロセスや医薬品の開発は続けていくべきだと考えています。
- 一時的な対応で、あの時は大変だったなあと過去の出来事になるのではなく、我々の新たなスタイルとして患者さん中心の医薬品開発に繋げて、よい医薬品を早く届けることに注力したいと考えています。