

分散型臨床試験(DCT)をやってみませんか？

2023年8月8日トライアルマネージャー会議

九州大学病院ARO次世代医療センター 臨床研究監理部門
船越公太



本日のメニュー

1. DCTとは
2. DCT特有の用語の説明
3. DCTを行う際のメリット・デメリット
4. AMEDの動向
5. まとめ

1. DCTとは

“りうかうを知らざれば風（ふう）新たならず”

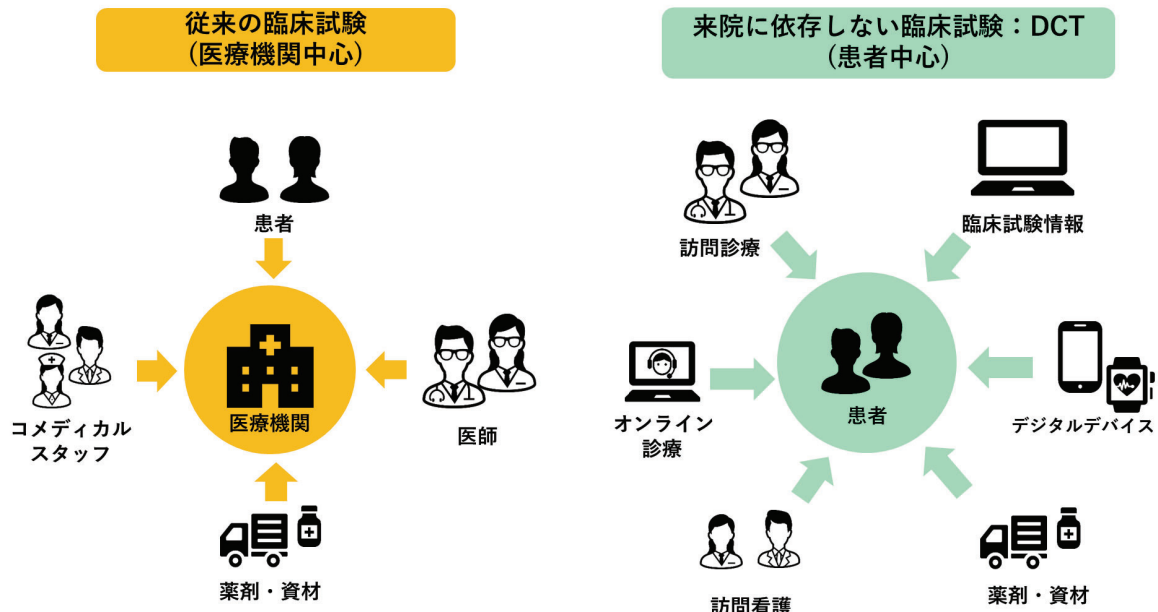
患者中心（Patient Centricity）の医薬品開発

近年、**患者のニーズ、価値観、経験、優先順位**を

医薬品開発や医療提供に反映させることで、
より有意義な医薬品や医療を目指す取り組みが注目されています。

このようなコンセプトを「患者中心（Patient Centricity）」と呼びます。

医療機関中心の臨床試験から、患者中心の臨床試験へ



日本製薬工業協会医薬品評価委員会 臨床評価部会 2020年9月公開資料

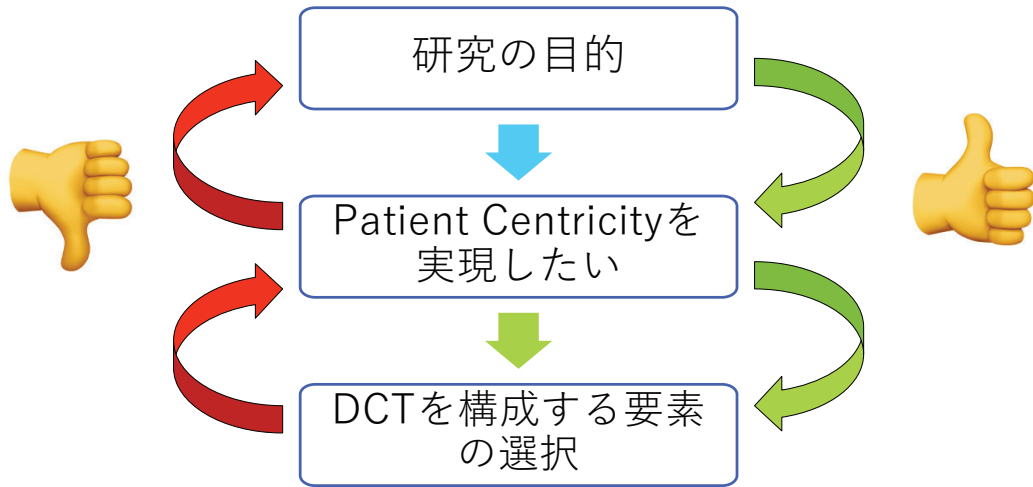
DCTは、Patient Centricityを実現する手段の一つ!

DCTの主たる目的は

- 患者が自宅や、自宅近くで治療や、検査・データ収集を行えるようにすることで、患者の負担を減らしたい!
- 患者の日常生活の中でどう感じているのか、医薬品開発に反映させたい

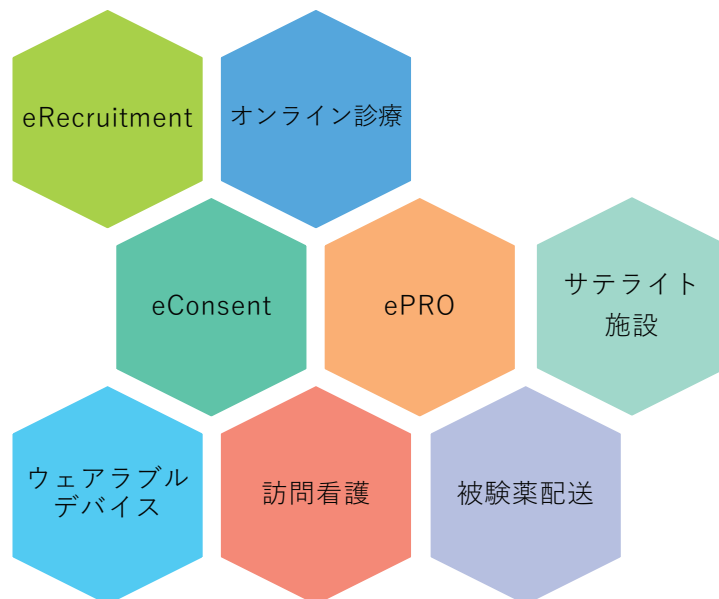
副次的に、患者の参加意欲を高め、被験者リクルートの加速、臨床試験からの脱落防止、また、試験全体の期間を短縮することで開発促進とコスト削減になる。

DCTの優先順位



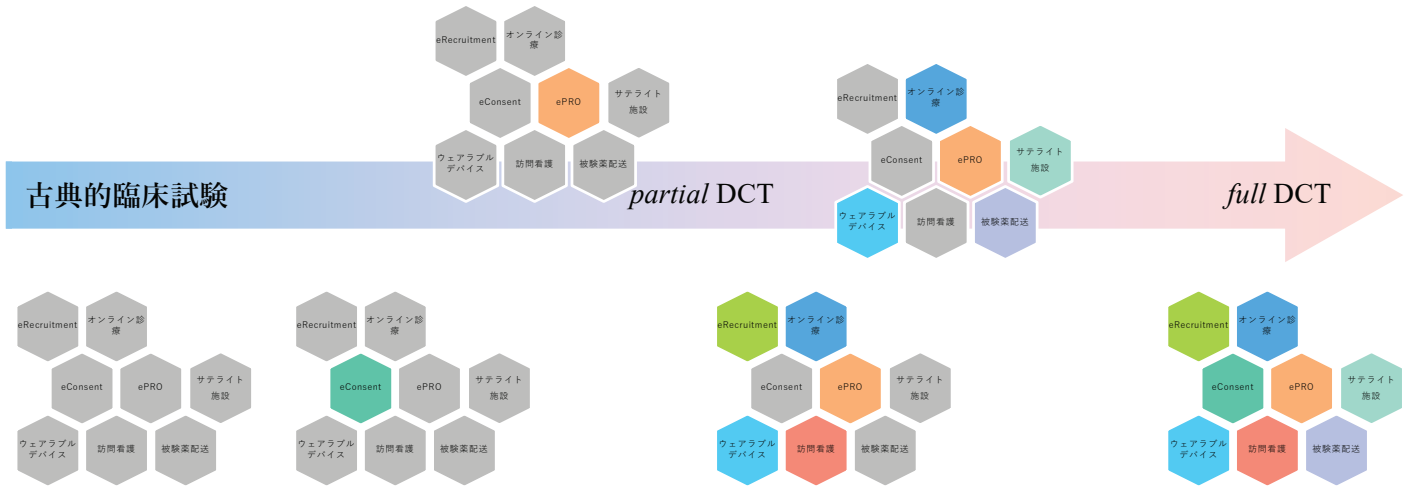
研究の目的はなんであったのか。被験者の負担軽減が、一番の目的であり、最近流行りのDCTをすることが目的となってしまてはいけない。

DCTを構成する要素



DCTの要素

DCTの要素を採用しない古典的な臨床試験から、DCTの要素を全て採用する Full DCTまで、さまざまなスタイルのDCTが存在する。



2. DCT特有の用語の説明



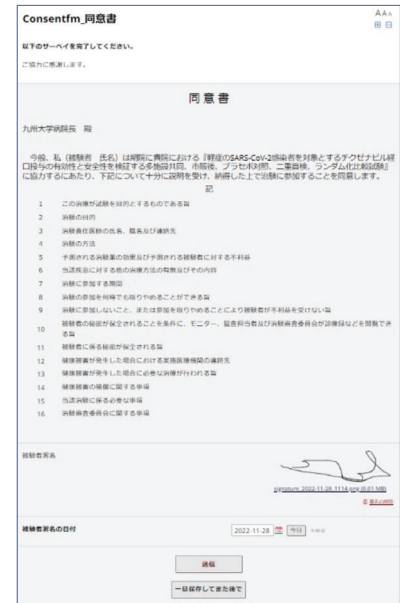
eConsent

紙同意説明文書を電子化（テキストや動画）したもの。

－ バリエーション

- 動画の説明 あり・なし
- 理解度の確認のための小テスト あり・なし
- 署名 あり・なし

この電子的同意システムを使って、説明する医師と研究参加者が物理的な距離が離れてる状態で同意することを、「リモートeConsent」と表現する。



COA (Clinical outcome assessment)

臨床研究において用いられる臨床的な評価のこと。以下の4つに分類されている。(FDAによる分類)

- 患者報告アウトカム (Patient reported outcome: PRO)
 - 患者自身が病気や介入が自分の健康に及ぼす影響について報告するもの
- 医療者報告アウトカム (Clinician reported outcome: ClinRO)
 - 訓練を受けた医療者が患者の健康状態を観察して報告するもの
- 介護者報告アウトカム (Observer-reported outcome: ObsRO)
 - 患者の日常生活を、医療者ではなく近くで観察できる配偶者、両親など、非医療者によって評価して報告するもの
- パフォーマンスアウトカム (PerfO)
 - 医療者の指示のもと患者が作業を行なって測定をするもの (6分間歩行など)

eCOA (electronic Clinical outcome assessment)

COAを電磁的に取得することができれば、eCOAと表現します

- 電子的患者報告アウトカム (ePRO)
 - 患者自身が病気や介入が自分の健康に及ぼす影響について報告するもの
- 電子的医療者報告アウトカム (eClinRO)
 - 訓練を受けた医療者が患者の健康状態を観察して報告するもの
- 電子的介護者報告アウトカム (eObsRO)
 - 患者の日常生活を、医療者ではなく近くで観察できる配偶者、両親など、非医療者によって評価して報告するもの

ePROの例



画面を開いて、「今日」実施する「アンケート」があれば、画面にその項目が表示されている。その収集項目をクリックして、必要な情報は、タッチしたり、文字を入力することで、完了。

eClinROの例



訪問看護師は、画面を開いて、該当する被験者識別コードをクリックし、今回入力する「ビジット」を選択。

その後、ラジオボタンを選択したり、数値を入力したり、日付を入力したりすることで、必要なデータの収集が行われる。

DCTの要素の説明（サテライト医療機関）

治験実施計画書に規定された治験の行為の一部を被験者宅の近隣医療機関（サテライト医療機関）で実施する

1. 日常診療範囲外の検査を近隣医療機関で実施：
当該近隣医療機関を治験届に登録し、実施医療機関として契約を締結する（GCP第13条）
2. **日常診療範囲内の検査を近隣医療機関で実施：**
既存の実施医療機関の業務受託機関として取り扱い、業務委受託契約を締結する（GCP第39条の2）

（製薬工業協会資料）

製薬工業協会資料には上記2つの業務のことを記載していますが、狭義には、業務位受託契約でのみ実施する、日常診療範囲内の検査の代行する施設という位置づけです。

FDAガイダンスドラフト版での記載

**Decentralized Clinical Trials for
Drugs, Biological Products, and
Devices**
Guidance for Industry, Investigators, and
Other Stakeholders

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ryan Robinson, 240-402-9756; (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010; (CDRH) Office of Clinical Evidence and Analysis, cdhclinical.evidence@fda.hhs.gov; or (OCE) Paul Klacz, 301-796-9657.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Oncology Center of Excellence (OCE)

May 2023
Clinical/Medical

250549649

- 治験参加者の自宅近くで、医療従事者等が治験関連活動を行う場合、その業務内容は、普段の臨床で実施する業務の範囲を超えることはできない。また、これらの業務に関しては、治験実施計画書や被験薬の詳細な内容を理解しないと実施できないようなものを担当させることはできない。
- 治験参加者の自宅近くで、治験実施計画書や被験薬の詳細な内容を理解しないと実施できないよう治験関連業務を実施する場合は、適切なトレーニングを事前に受けた治験担当者が実施する。

17

3. DCTを行う際のメリット・デメリット



18

DCTの際のデメリット

- 被験薬
 - 温度管理や、投与時の安全性の確保の手間がかかる
 - 被験薬の安全性の情報は、どのくらい分かっているのか?
 - 緊急時対応の流れは明確になっていますか?
 - 被験薬配送のコスト（ある試算では4000万円以上、5-6万円/1配送）
- 評価項目・検査
 - 病院受診で実施する評価と比べて、質が落ちる可能性がある。
 - 質を担保するための手段を講じていますか？（キャリブレーションや、測定のトレーニング等）。
- 個人情報の管理
 - 対面の診察と比べて、「なりすまし」でないことを確認が難しい。
 - どのように患者本人であることを確認していますか。また、医師であることを、患者にどうやって説明していますか？

19

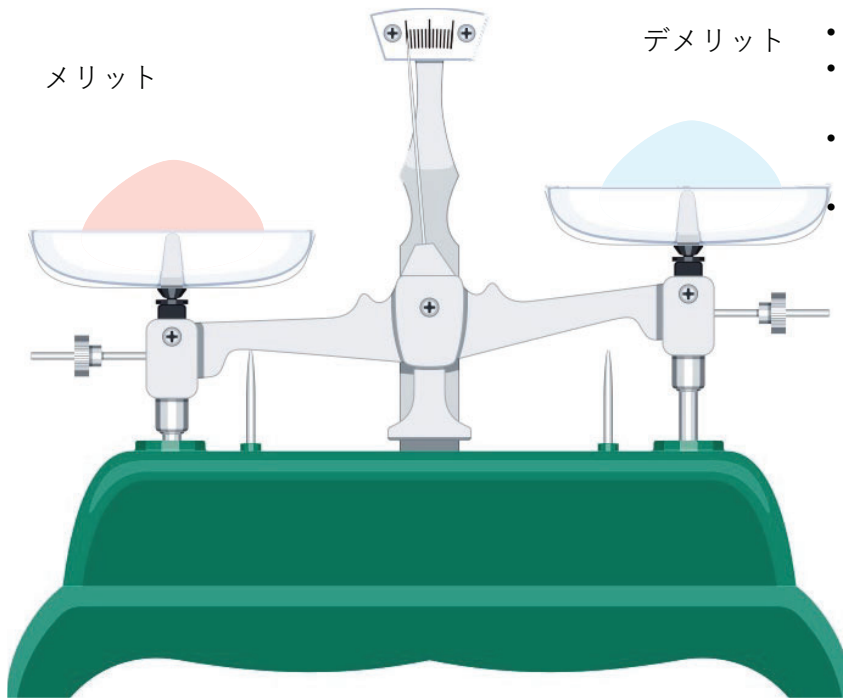
DCTの際のデメリット

- 同意説明が不十分になる可能性がある。
 - 資料はわかりやすいか?
 - 不明点があった場合に、追加の説明はどうやって行われるのか?
 - 納得するまで、十分な時間を確保できるのか?
- 緊急時の対応は？
 - 治験実施機関が遠方で、すぐに通院できない
- 訪問看護ステーションの費用がかかる。
 - ある試算では、600万円程度。（1ビジット1患者1万円程度）

20

メリット

研究参加者の負担
軽減・リクルート
の加速・試験期間
全体の短縮



デメリット


- 測定方法のばらつき
- 臨床試験支援者の手間の増大
- DCTテクノロジーの外注コスト
- 治験薬配送コスト

4. AMEDの動向



昨年度、約半年間で4億円の事業に採択されました

採択内容

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は、令和4年度「先進的臨床研究環境基盤整備プログラム（医療技術実用化総合促進事業）」の公募について、[課題評価委員会](#)  において厳正な審査を行った結果、下記の通り採択課題を決定しましたのでお知らせいたします。

| 補助事業課題名 | 代表者所属・役職 | 補助事業代表者 |
|--|---|---------|
| 標準化電子ワークシートを核とした分散型臨床試験のシステム・運用両面からの構築 | 国立大学法人九州大学 九州大学病院 ARO次世代医療センター 教授・センター長 | 戸高 浩司 |

本事業で求められた成果は2つ。

- ① 中核病院間及び関連の医療機関との連携に基づき、共通に試験データを入力・送信が可能となる臨床研究・治験 EDC(Electronic Data Capture)ネットワークの構築(デジタル基盤開発)
- ② 来院が困難な感染症流行時にも臨床研究・治験への参加が可能となるように、いわゆる「来院に依存しない臨床試験手法(Decentralized Clinical Trail)」の導入による、多数の被験者から効率的にデータを収集する体制の構築 (DCTの運用体制整備)

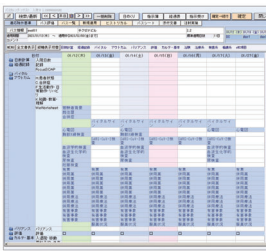
これらを全ての臨床研究中核病院（14施設）で実施

5つのワーキンググループ

| WG | 検討内容 | リーダー |
|-----|---------------------------------|-------------------------|
| WG1 | プロトコル検討 | 九州大学病院ARO次世代医療センター 船越公太 |
| WG2 | eWorkSheet | 慶應義塾大学 松木絵里 |
| WG3 | ePRO/eConsent | 名古屋大学 安藤昌彦 |
| WG4 | サテライト施設とのネットワーク | 九州大学病院アジア遠隔医療センター 森山智彦 |
| WG5 | 1. トレーニング 2. 模擬治験の実施（運用体制整備） | シミック株式会社 小澤秀志 |

本日は、システムの整備は割愛して運用体制整備についてご説明します。

WG2: eWS



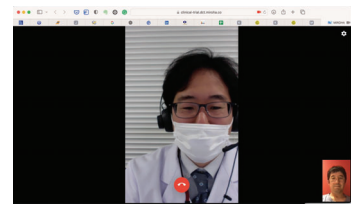
WG3: ePRO



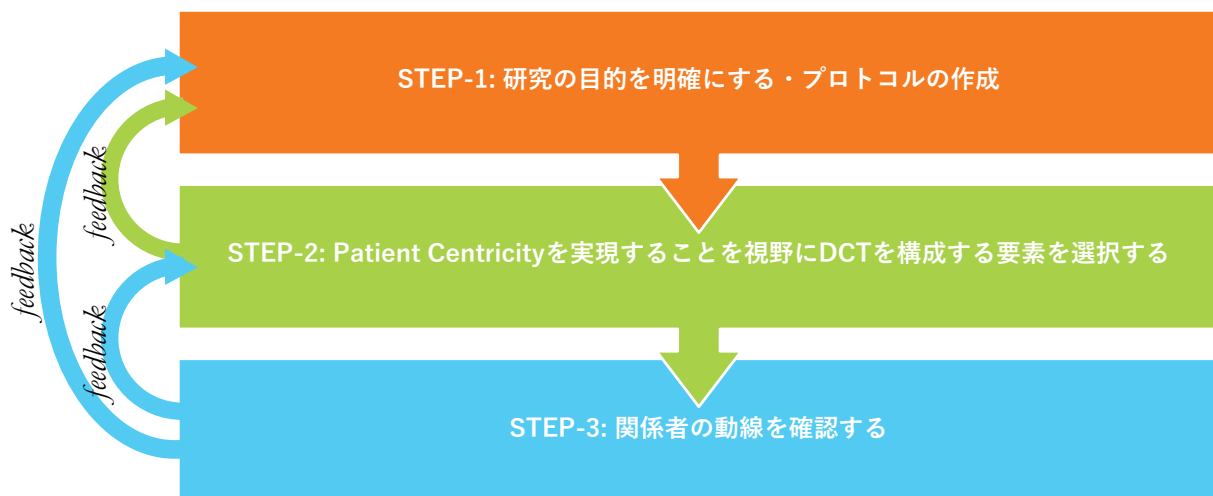
WG3: ClinRO



WG3: eConsent WG4:オンライン診療システム



DCT立ち上げのステップ



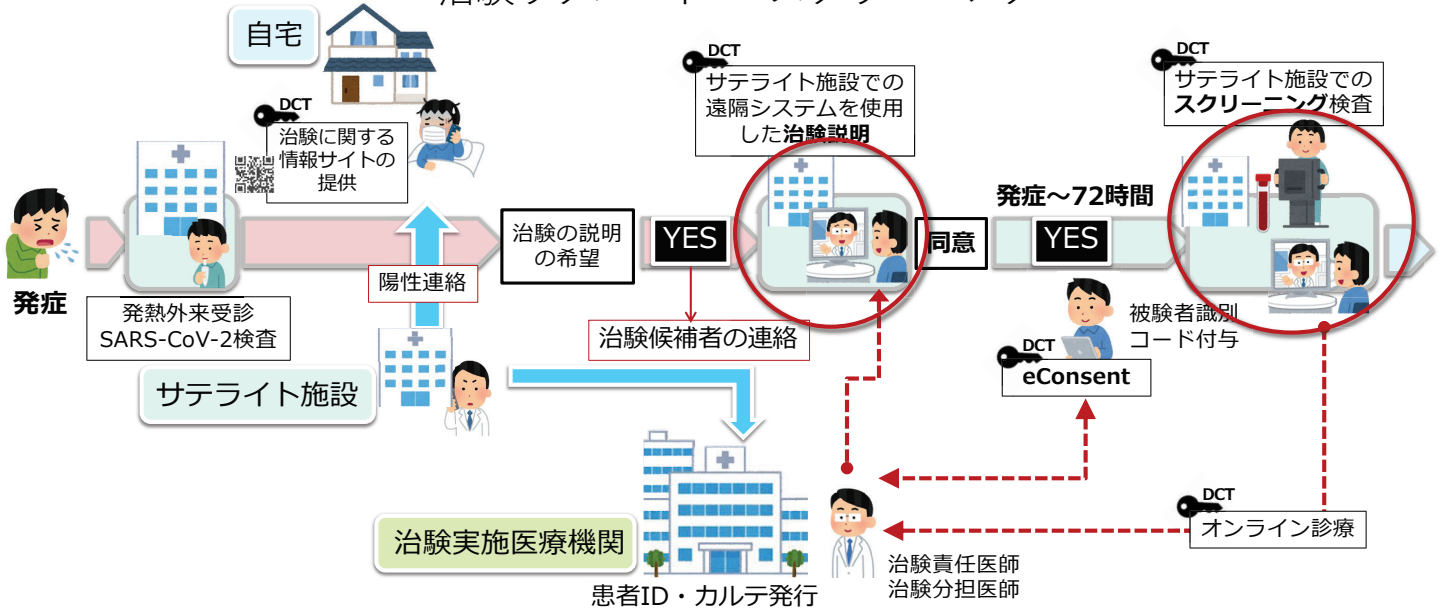
STEP-1: (模擬)治験の目的（前提）の明確化

- 厚労省からは、日本でCOVID-19のワクチン・治療薬の有効性を検証する治験を速やかに実施できるようにDCT体制を整備して欲しいとのこと。
- オミクロン株によるCOVID-19は上気道症状が主体であり肺炎等の重症化は少ないが、一方で感染力が強く爆発的な感染拡大をおこしていた。そのため、社会機能の維持には軽症患者に広く安全に使用できる経口薬の開発が急務であった。
- 発症早期の投与によりSARS-CoV-2の複製を抑制し、COVID-19症状の軽減と有症状期間の短縮、重症化抑制が期待される経口投与可能な新規プロテアーゼ阻害剤「チクゼナビル（模擬薬）」を国内でPhase IIIの治験を実施すると想定。
- 当時は厳格な感染者の隔離が行われていたが、事業の成果物を他の疾患へ応用するには、隔離等のフローを組み入れると一般化が難しくなるため、隔離等は行わない。

STEP-2: DCT要素の選択

| DCT要素 | 項目 | | | |
|-----------------|--------|-----------------|------------------|--------|
| eRecruitment | 媒体 | SNS | Homepage | - |
| オンライン診療 | 利用システム | 院内システム | 外部システム | - |
| eConsent | 署名方法 | デジタルサイン | 電子署名 | |
| | 実施場所 | 院内 | サテライト施設 | 自宅 |
| | コンテンツ | 動画 | PDF | - |
| ePRO | 評価項目 | COVID-19 14症状 | PRO-CTCAE | 体温 |
| eClinRO | 評価項目 | バイタルサイン | 身長・体重 | - |
| Wearable Device | 評価項目 | A | B | C |
| 訪問看護 | 評価項目 | SARS-COV-2検査 | バイタルサイン | - |
| 被験者宅直接配送 | 配送方法 | Site to Patient | Depot to Patient | - |
| サテライト施設 | 実施項目 | 治験薬投与 | 検査／画像 | - |
| その他必要な要素 | | | | |
| 画像共有 | 評価項目 | 心電図 | 胸部X線 | 血液・尿検査 |

治験リクルート～スクリーニング



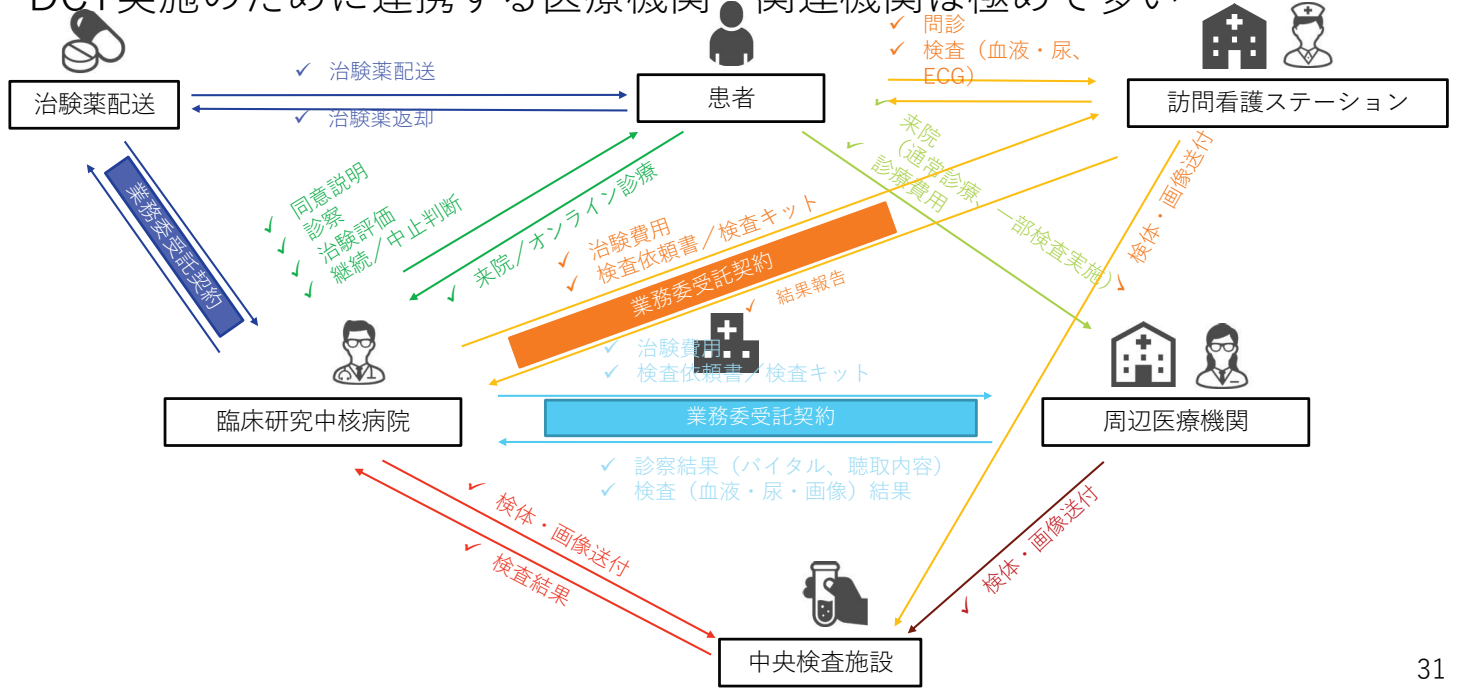
サテライト機関と治験実施機関を接続してオンライン診療

| 適格 | 登録 割付 | チクゼナビル or プラセボ | Day1 (入院) | Day5 | Day10 | Day15 | Day22 | Day29 | Day91 |
|----|----------|----------------------|-----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | (●) | (●) | ☆ |
| ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ● | ● | ● | (●) | (●) | |
| × | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| ▲ | | | ▲ | | | × | | × | ▲ |
| ▲ | | | ▲ | | | | | ◆ | |
| ☆ | ☆ | ☆ | ☆ | ☆ | ★ | ★ | ★ | ★ | ☆ |
| ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ★ | ★ | ★ | ★ | ☆ |

■ 治験実施医療機関
 □ 自宅
 ■ 訪問看護
 ■ サテライト施設
 ×中央検査

● ePRO
 ■ eClinRO
 ★ オンライン診療
 ◆ D to D
 ▲ ePath/eWorksheet (治験実施医療機関)
 ☆ 対面診察

DCT実施のために連携する医療機関・関連機関は極めて多い



ステップ3: 動線の確認 (シナリオの作成)

1. 検証シナリオ
A) 候補被験者のナライト施設への訪問から適格性確認

| No | 日 | 時間 | 実施場所 | 実施者 | 実施内容 | キャラ | システム | 検証での実施 | 日付 | 検証での実施時間 |
|----|---|-------|--------|-----|---|--|------|--------|-------|----------|
| 1 | 1 | 9:00 | 自宅 | 被験者 | 38.5℃の発熱、悪寒、全身倦怠感、咳・痰があった旨、福岡市民病院に電話連絡。 | | | | | |
| 2 | 1 | 10:00 | 福岡市民病院 | 試験者 | ナライト施設に来院 | | | | | |
| 3 | 1 | 10:00 | 福岡市民病院 | 受付 | 受付実施 | | | | | |
| 4 | 1 | 10:30 | 福岡市民病院 | 医師 | <ul style="list-style-type: none"> ・Covid-19関連の検査 (PCR) を機検でオーダーする。 ・検査実施 ・Covid-19の疑いがあるため治験に関する広告 (QRコード付き) を提供する。 | 「熱が38.5℃あって、悪寒もします。喉も痛いし、だるいし、咳が出ます。痰も出ます。コロナじゃないかなと思うので、発熱外来を予約したいです。」 「では、本日、1時間後、発熱外来を予約しますので、公共の交通機関を使わずに、受診して下さい。」 | | ● | 10:00 | |

シナリオを作成すると、課題が浮き彫りになる。

事務部門は、どこが担当になるのか?

待ち時間がかかる。強い倦怠感があるはずの被験者に朝イチで来院してもらっても、病棟に入ることができるのは、昼過ぎ。

被験者が外来受診を変更した場合、関係各所との連絡は誰が、どのように行うのか?

| | | | | | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----------|--|--|---------|---|-------|------|
| 37 | 2 | 12:00 | 福岡市民病院 | 被験者 | スマホで送られたリンクをクリックすると、MyCapが、治験用のePROに紐づけられる。その後、症状を入力 | | ePRO | | | 9:55 |
| 38 | 2 | 12:00 | 福岡市民病院 | 医師 | スクリーニング検査のオーダー、中央検査は被験者識別コードで。 | | | | | |
| 39 | 2 | 12:00-13:00 | 福岡市民病院 | 被験者 | スクリーニング検査を受ける (自院採血、セントラルPCR採体採取、胸部レントゲン) | | | | | |
| 40 | 2 | 13:00 | 福岡市民病院 | 看護部 | 中央測定採体 (SARS-CoV-2 検査) の回収依頼連絡を行う。 連絡先: LISメディアエンス ※回収依頼タイミングは各医療機関にて使用する業者と確認・協議 | | | ● | 10:00 | |
| 41 | 2 | 13:00 | 福岡市民病院 | 医師 看護部 | 検査後、被験者は帰宅させる。 取得したSARS-CoV-2検査 (採取日時)、バイタルデータ等をeClinRO入力する。 | | eClinRO | ● | 10:00 | |
| 42 | 2 | 13:30 | 福岡市民病院 | 検査部 | 中央測定採体の回収業者に採体を提出する | | | ● | 10:10 | |
| 43 | 2 | 14:00 | 福岡市民病院 | 看護部 医師 | 採血結果 (PDF) と、画像のデータを、九州大病院の当該治験の受け取りボックスに電子的に送付。送付したことを、九大治験窓口 (092-642-5858) に電話、転送された電話で、九大担当CRCに伝える。被験者識別コードをファイル名につける。 | | Proeff | ● | 10:15 | |
| 44 | 2 | 14:10-14:40 | 九州大大学院 | CRC | Proeffを確認し、印刷しPI/SIに確認を依頼する。データの取り込み依頼を行う。 | | Proeff | ● | 10:20 | |

模擬治験の目的

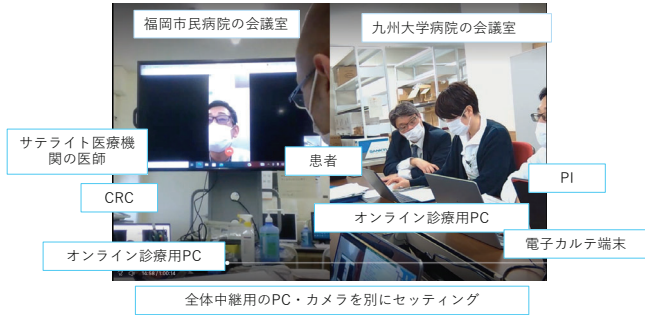


災害発生時アクションカード

黄色(中等症)ゾーン責任者

責任
①黄色(中等症)ゾーンに搬送された患者の診療を行う。
②黄色(中等症)ゾーンの患者・スタッフの安全に配慮する。

行動
①「災害カード」に準じて行動する。また、災害発生時に発生した災害対策本部に出席する。
②黄色ゾーン内の医療材を集めて外科・整形外科棟前庭下にゾーンを設置する。
③ゾーン設置が完了した時点で災害対策本部に報告する。
④搬送者が搬送された場合、トリアージ二次または三次搬送を行い黄色ゾーンに搬送する患者の診療を行う。
⑤トリアージ二次の1次、3次搬送の2項目も災害時診療棟に搬送し、災害時診療棟への搬送を待機する。
⑥原則として、3名以内を各病棟の人数とする。
⑦以下の場合には災害対策本部にその旨を報告して対応を要する
(ア)搬送中、搬送した患者が死亡する可能性がある場合(意識不明、瞳孔散大)として、非災害患者の入院先は災害ゾーンへ搬送する。
(イ)搬送・看護の不足、設備の不備が生じた場合
(ウ)搬送の困難が生じた場合(搬送手段の不足など)がある場合
(エ)対応可能な患者の搬送が完了した場合
(オ)対応可能な患者の搬送が完了した場合
(カ)対応可能な患者の搬送が完了した場合
(キ)対応可能な患者の搬送が完了した場合
(ク)対応可能な患者の搬送が完了した場合
(ク)対応可能な患者の搬送が完了した場合
*本館の設備については「災害カード」参照のこと



災害シミュレーション訓練では、アクションカードを作り、模擬傷病者が参加して、現実味のある状況を作り出しながら、各担当者が動線を確認します。

模擬治験では、シナリオを作り、模擬被験者が参加し、現実味のある状況を作り出しながら、各担当者が動線を確認します。

令和5年度「研究開発推進ネットワーク事業」の採択課題

| 分野等、公募研究開発課題 | 研究開発課題名 | 研究代表者 | 所属 | 役職 |
|-----------------------------|--|-------|-----------|------|
| 2-2 医療機関ネットワーク強化とDCT実施体制の展開 | 注射薬治験の効率化を目指した中央IRBおよびDCTの活用 | 谷口 浩也 | 愛知県がんセンター | 医長 |
| 2-2 医療機関ネットワーク強化とDCT実施体制の展開 | 「大学病院臨床試験アライアンス」における模擬DCTの実施及び、単一IRB審議体制整備とCRB品質向上のための「アライアンス臨床研究コンシェルジュ」の開発 | 長堀 正和 | 東京医科歯科大学 | 准教授 |
| 2-2 医療機関ネットワーク強化とDCT実施体制の展開 | 北部九州における分散型臨床試験のための医療機関ネットワーク構築と倫理審査の効率化を目指した研究 | 吉田 倫子 | 佐賀大学 | 特任教授 |

九州大学病院AROと共同で採択を目指し、無事採択されました

令和5年度「臨床研究・治験推進研究事業（1次公募）」採択課題

4-1. DCT等の新しい手法を活用した臨床研究・医師主導治験の推進 特定臨床研究・医師主導治験の実施準備（ステップ1）の採択はありませんでした。

4-2. DCT等の新しい手法を活用した臨床研究・医師主導治験の推進 特定臨床研究・医師主導治験の実施【実施（ステップ2）】

| 評価課題名 | 研究開発 代表者名 | 所属機関 | 役職 |
|---|--------------|--------------------|----|
| 三叉神経痛に対するカルバマゼピン併用の五苓散の有効性・安全性を評価するプラセボ対照ランダム化比較第2相医師主導治験 | 小川 恵子 | 国立大学法人広島大学 | 教授 |
| 希少がんプラットフォーム試験へのDCT導入に関する研究開発 | 中村 健一 | 国立研究開発法人国立がん研究センター | 部長 |

35

今年度も公募が11月中旬から行われるはずです

今年度の事業の公募期間

| | |
|---------------|----------------------------|
| 公募期間 | 令和4年11月11日（金）～令和4年12月9日（金） |
| ヒアリング・会合審査実施日 | 令和5年1月30日（月）、令和5年1月31日（火） |
| 申請数 | 67 |
| 書面評価通過数 | 29 |
| 採択数 | 18 |

ステップ1は、ここ数年、採択された案件がありませんでした。狙い目です。

九州大学病院のAROは、DCTに関するノウハウが蓄積していると、AMEDから認識されていますので、他の大学より有利です。ぜひAROにご相談ください。

36

5. まとめ

まとめ：昨年度の事業を通し、九州大学病院に整備したこと

- REDCapによるePRO、eClinRO、eConsent
 - AROにて内製可能。外部CROに委託するよりも安価に利用可能
- 治験に特化したオンライン診療システム(MICIN社MiROHA):
 - 2023-2024年度は当院では無料で利用可能
 - DCTでは「関係機関」とのコミュニケーションコストが増大するが、それをサポート可能
- 訪問看護ステーション及びDCTコントローラとの連携
- 治験薬配送を担う会社との連携は今年度準備中です
- また、これらを活用するノウハウ

ウェアラブルデバイス

訪問看護

被験薬配送

eConsent

ePRO

サテライト
施設

DCTを検討したい? ぜひ、私たちにご相談ください