

シンポジウム1 ●これからの臨床研究 (GCP renovation を踏まえて)

1 これからの臨床研究のデータ収集方法とデザイン

東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座

宮路 天平

はじめに

本発表では、これからの臨床研究のデータ収集方法とデザインとして、1) eSource, 2) eConsent, 3) virtual trial design の3つの手法の概要を解説し、続いて、これらの収集方法とデザインを用いた研究者主導臨床研究での事例を紹介する。

1 eSource

eSource とは、臨床研究におけるデータ収集の際に、電子的に記録された原データ (source data) を直接収集する手法を指す用語である。臨床試験における原資料、原データの例としては、診療録以外にも、分担研究医師や研究スタッフが評価した医療者報告アウトカム、被験者が評価した患者報告アウトカム、中央判定医師が評価した読影レポートや中央判定結果、中央測定検査値、医療機器から生成された測定結果などがあげられる¹⁾。Electronic data capture (EDC) を用いたデータ収集の場合、eCRF (case report form) を用いて電子的にデータ収集がなされるが、電子カルテに記録された原情報/原データを EDC の eCRF に転記入力することになるため、eSource ではない。eSource にはいくつかのタイプがあり、TransCelerate²⁾による分類では、①EHR (electronic health record)/EMR (electronic medical record), ②Devices & App, ③non-CRFs, ④direct data capture (DDC) の4つに分けられる。

EHR/EMR は、いわゆる「電子カルテと EDC 連携」の手法を指しており、診療録と EDC をネットワークでつなぎ、臨床研究で収集が必要な項目について、診療録のデータを直接 EDC に転送させる仕組みとなる。Devices & App は、患者から報告もしくは生成されるデータの収集方法を指しており、健康関連 quality of life (QOL)、症

状記録、服薬アドヒアランスなどの患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) を電子的に収集する ePRO などのシステムがこれにあたる。また PRO 以外にも、ウェアラブルデバイスやセンサー付きのデバイス (体重計や体温計など) から生成されたデータの収集も進んでいる。Non-CRFs は、血液検査値、画像、ECG データなどを医療機関内の中央検査センターや外部ベンダーの臨床検査センターから電子媒体で受け取る仕組みとなる。DDC は、Devices & App が患者からのデータ収集であるのに対して、医療者が電子的に評価、記録したデータを直接収集する仕組みがこれにあたる。

臨床研究での eSource 実装の利点としては、医療者側としては症例報告にかかる作業を削減でき、患者側としては、患者評価のデータを報告しやすくなり、来院頻度を減らせるメリットがある。また、スポンサーとしても、eSource の場合は、原情報/原データを直接収集するため、症例報告書を用いる場合にデータの信頼性を担保するために行われる source data verification (SDV) が不要になり、SDV にかかるリソースを削減できるメリットがある。一方で eSource 導入における課題としては、医療機関における評価、記録のプロセスの確認や患者による技術の受け入れの検証のなど、実施可能性を十分に確認することが重要となる。また、eSource では電子的にネットワークを介して直接原データを収集するため、電子データ処理システムに対しての完全性、正確性、信頼性が要求される。通常、電子カルテは、診療録にある患者情報の外部への流出を防ぐために、外部ネットワークとの接続を制限するなど、厳しいセキュリティーポリシーのもと運用されており、そのようななかで、電子カルテと EDC 連携の場合には、中間サーバーなどを設置するなど、セキュリティー面に十分に配慮しつつ、連携

の枠組みを構築することが重要となる。ePROやDDCの場合は、日常臨床のなかで電子的に評価や記録を行うため、実際の業務フロー中での当該手法の運用の実施可能性を十分に確認して導入する必要がある、SDVが不要となる一方で、原資料・データがどのように測定、評価、記録されるかに着目し、バラツキを最小限に抑えるための手順を構築することが重要となる。

2 eConsent

eConsentとは、マルチメディアを用いた研究概要の説明、電子署名技術を用いた研究参加への同意取得など、電子的な説明同意取得の手法およびその技術を指す用語である。特徴としては、①試験概要の説明、理解度の確認、同意のプロセスに、マルチメディアを用いる、②紙媒体を使わずに電子的に署名を取得できる (eSignature)、③医療機関を訪問せずに、上記の方法を用いて、遠隔地から試験への説明・同意取得を実施できる点があげられる。これまでの紙媒体の同意取得プロセスでは、同意書に署名があるか否かに関心が偏りがちであったが、本来の説明同意プロセスは、患者が参加する臨床研究に対して十分に理解してから同意しているかについて着目することが重要となる³⁾。試験に対する理解が曖昧な場合、服薬アドヒアランスなどのプロトコル治療からの逸脱、評価項目の欠損、試験からの脱落が起こりえり、患者の不利益や結果的に臨床試験の質の低下を招くことが懸念されている⁴⁾。eConsentに用いられるマルチメディアの例や実装における注意点については、Trans-Celerateから2017年にガイドラインが発行されており、こちらを参照されたい⁵⁾。

3 Virtual Trial Design

これまでの臨床研究では、試験を実施する医療機関に来院し、同意取得、プロトコル治療、評価項目の測定、評価をすることが通常であったが、これらの一部もしくは全部を医療機関に来院せずとも実施する方法を“virtual trial design”とよんでいる。“virtual trial”以外にも、“remote clinical trial”や“site-less clinical trial”などともよばれ、最近では、FDAが採用している“decentralized clinical trial”という用語が定着しつつある。具体的な要素としては①ウェブベースの被験者募集 (web-based recruitments)、②遠隔からの説明同意取得 (eConsent)、③遠隔からの介入、評価、データ収集 (eSource)、④遠隔からのアドヒアランスモニタリング (remote drug adherence monitoring)、⑤遠隔医療 (telemedicine) などがあげられる。Virtual trial designの詳細については、氏原真美先生 (IQVIA サービスーズジャパン) の講演記

録を参照されたい。

4 事例の紹介

eSource, eConset, virtual trail design については、すでにいくつかの研究者主導研究で実施されているため、その事例を紹介したい。Devices & Appを用いた臨床研究としては、ウェアラブル・デバイスの臨床研究への活用の実施可能性を検討した“PAGE1 Trial” (UMIN000027575) があり、がん患者における実施可能性が確認されている⁶⁾。また、胃がん患者を対象とし、体重減少の制御割合を主要評価項目とした“Balast study” (UMIN000037867) では、センター付きの体重計を用いて自宅から体重測定を行い、体重データを、スマートフォンアプリ、中間サーバーを経由して、自動的にEDCに取り組む仕組みを採用している⁷⁾。センサーデバイスのデータを自動的にEDCに取り込むためには、スマートフォンアプリやいくつかのサーバーを経由してデータの転送が行われるため、ベースラインのデータを測定する前に、システムの事前設定がデバイスやアプリで適切になされることを各症例で確認する必要があり、医療スタッフがそのシステムの操作に十分に慣れておく必要がある。

Virtual trial designについては、術後の乳がんサバイバーを対象とし、スマートフォンを用いた問題解決療法および行動活性化療法の効果を検証した“Smile Project” (UMIN000031140)がある。Smile Projectでは、ポスターやホームページを用いた被験者募集、eConsentを用いた説明同意取得、スマートフォンアプリを用いた介入、ePROを用いた主要評価項目の収集を行い、医療機関に来院せず、すべて遠隔から必要な手順を実施するデザインを採用している⁸⁾。本試験では、被験者募集、介入、評価がすべて遠隔からでもできる内容だったため、100%のsite visit-lessのデザインが実現している。Virtual trial designでは、すべての試験で100%来院なしのデザインを目指す必要はなく、多くの試験では、医療機関での介入や検査が必要となるため、遠隔できる手順を実装しながら、来院と組み合わせながらハイブリットなデザインで、実装していくことが現実的なアプローチとなる。

おわりに

eSourceやeConsentについては、すでに製品化されたシステムが販売されており、技術的には、利用可能な状態となっている。一方で、それらのシステムや手法をどのように試験に実装するかについては、スポンサー、医療機関としてもノウハウが蓄積されていない状況にある。これらの技術の運用については、試験デザイン、医

療機関でのプロセス、対象者による技術の受け入れなどによっても実施可能性が変わってくるため、試験ごとに実施可能性を検討し、ノウハウの蓄積しながら実装していくことが、今後望まれる。

文 献

- 1) FDA Guidance for Industry. Electronic Source Data in Clinical Investigations (2013)
<https://www.fda.gov/media/85183/download>
[Accessed 14 Feb 2020]
- 2) TransCelerate Biopharma Inc. eSource Initiatives.
<https://transceleratebiopharmainc.com/initiatives/esource/>
[Accessed 14 Feb 2020]
- 3) FDA. A Guide to Informed Consent-Information Sheet.
<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126431.htm#process>
[Accessed 14 Feb 2020]
- 4) Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, Kondilis BK, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009; 198 (3): 420-35.
- 5) TRANSCCELERATE BIOPHARMA. eConsent Implementation Guidance. Aug 2017. V1.0.
- 6) Miyaji T, Kawaguchi T, Azuma K, et al. Patient-generated health data collection using a wearable activity tracker in cancer patients—a feasibility study. *Support Care Cancer* 2020 Apr 12. doi: 10.1007/s00520-020-05395-z. Online ahead of print.
- 7) ラムシルマブおよびタキサンの併用化学療法を受ける進行胃がん患者の栄養状態に関する観察コホート研究. UMIN Clinical Trials Registry.
[Accessed 14 Feb 2020]
- 8) 乳がん患者の再発不安・恐怖に対するスマートフォン問題解決療法および行動活性化療法の有効性: 無作為割付比較試験. UMIN Clinical Trials Registry.
[Accessed 14 Feb 2020]