

シンポジウム●臨床研究における Digital Transformation と Decentralized Clinical Trial の現状

3 Decentralized Clinical Trial の軌跡と 日本導入へのシステム課題

3H クリニカルトライアル株式会社

可知 健太

医薬品開発、すなわち研究開発から販売承認に至るまで新薬開発コストは約 26 億米ドル、6～15 年の期間がかかる^{1),2)}。また、そのコスト（費用と時間）の 2/3 以上は、臨床試験段階に組み込まれているにもかかわらず³⁾、初期臨床試験の 85% は失敗に終わり、第 3 相試験に達した臨床試験も半分程度の成功率となる⁴⁾。さらに、第 3 相試験の最大の遅延原因は被験者募集であり、約 80% は試験計画時の目標登録症例を満たすことができない⁵⁾。そして、この遅延は、製薬企業にとって 1 日あたり最大 8 百万ドルの収入減につながる可能性があり、それゆえ、製薬企業は被験者募集に年間 60 億ドル近くのコストを費やしているとされる⁶⁾。これらの背景より、近年、治験行為（治験のための診察、検査、投薬など）を治験実施医療機関に集約しない分散型臨床試験（decentralized clinical trial: DCT）が注目されるようになった。

1 Decentralized Clinical Trial

DCT は、被験者が実施医療機関に全く来院せずに（あるいは多くても数回の来院に限定し）治験行為を受ける full virtual decentralized clinical trial (full virtual DCT) と、被験者が実施医療機関にて治験行為を受けるものの限定的に被験者宅や周辺医療機関にて治験行為を受ける hybrid virtual decentralized clinical trial (hybrid DCT) に大別される。

DCT は、オンラインを活用した被験者募集 (eRecruit)、遠隔診療システム、電子同意説明・署名 (eConsent) システム、electronic patient reported outcome (ePRO) システム、ウェアラブルデバイスなどの mobile health (mHealth) などのテクノロジーが不可欠である一方、被験者宅に実施医療機関と契約した訪問看護ステーションなどの医療者が訪問する在宅医療や実施医療機関

と契約した被験者宅の周辺医療機関(サテライトサイト)に受診する手法、さらには治験薬を被験者宅に搬送する物流の整備といったアナログ手法が不可欠である(図 1)。また、2022 年 11 月に米国で開催された Decentralized Trial Research Alliance (DTRA) Annual Meeting では、被験者宅への入室へのストレスに対するケアからドクターカーを活用した『動く実施医療機関』となる mobile site を提供するベンダーが台頭していた。

2 Decentralized Clinical Trial の軌跡

Zarqa らが 2020 年に行った調査⁶⁾では、テクノロジーを活用した DCT の起源は、2001 年に Eli Lilly 社が実施した勃起不全治療薬タダラフィルの有効性と安全性に関する臨床試験と記される⁷⁾。この試験では、実施医療機関の訪問に加え、参加者にオンラインアンケートへの回答を実施した。試験後に実施された試験に対する質問にて、従来の臨床試験を経験した患者の 77% が、DCT が従来の臨床試験より優れていると回答した⁷⁾。

一方、full virtual DCT としての可能性を見出したのは、2011 年から 2012 年にかけて Pfizer 社が Mytrus 社（現在 Medidata 社に買収）と共同で実施した REMOTE 試験 (ClinicalTrials.gov ID: NCT01302938) である。同試験は、被験者登録・管理をすべて遠隔で行うことで、被験者が実施医療機関に訪問せずに実施した初めての full virtual DCT となり、過活動膀胱の被験者を対象とし、トルテロジンの有効性と安全性を評価した無作為化第 4 相試験である。当時、トルテロジンはすでに承認されていたものの、full virtual DCT が実現可能な手法であるかどうかを判断するため実施された。被験者候補はオンラインで募集され、オンラインアンケートと検査結果提示を用いてスクリーニングが行われ、医学的判断を伴う検査

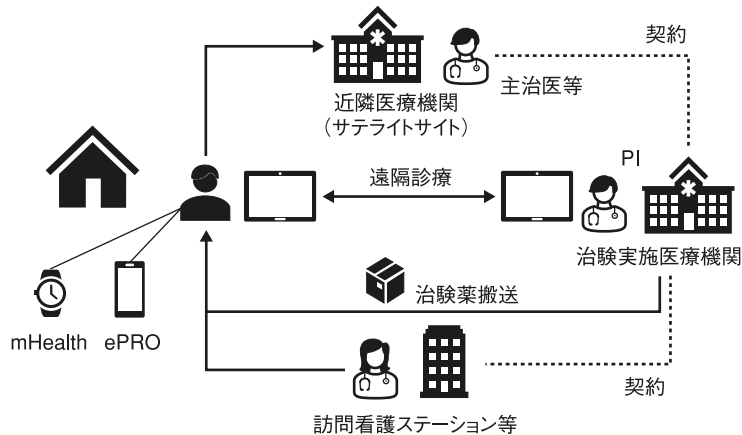


図 1 decentralized clinical trial

被験者は必ずしも実施医療機関へ来院しなくてもよい

等はサテライトサイトの医師が実施した。インフォームド・コンセントは、オンラインにて被験者候補が説明スライドを閲覧した後に理解度テストを実施、その後、責任医師から連絡を受け試験内容の詳細を確認するプロセスであった⁸⁾。なお、被験者候補の身元確認は第三者機関 (IDology, GA, USA) のオンライン身元確認が使用された。この試験では、5157 人の患者が被験者募集 web サイトに登録した。そのうち 456 人がオンライン同意し、237 人が医学的なスクリーニングに適格となった。その後、被験者 118 名が慣らし期間としてプラセボを利用したものの、最終的に 18 人のみが登録 (治療群 12 人、プラセボ群 6 人) するのみで、同試験の 283 人の目標登録数に対し少ないものであった。しかしながら、主要評価項目であるベースラインから 12 週間目の 24 時間の平均排尿回数はトルテロジン-2.4 回、プラセボ-0.8 回 [treatment difference (95% CI): -1.6 (-3.9, 0.6)] と従来の臨床試験と一致した結果となり、full virtual DCT の可能性を見出したとされる⁸⁾。

その後、2014 年から 2015 年にかけて、Sanofi 社と被験者募集会社である Langland 社とウェアラブルセンサ会社である Mendol 社と共同で、フィンランドで実施された糖尿病患者を対象とした full virtual VCT となる第 4 相臨床試験 (VERKKO 試験)⁹⁾を実施、2017 年から 2018 年にかけて Eli Lilly 社は、DCT プラットフォーム (後述) の先駆けとされるベンダーである Science 37 社のシステムを利用した糖尿病患者における第 4 相臨床試験 (ClinicalTrials.gov ID: NCT03368807) を hybrid DCT にて実施している。アカデミアによる臨床試験実施においては、2016 年から 2020 年にかけて Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) の資金提供にてデューク大学が実施した動脈硬化性心血管疾患患者の二次予防のた

めのアスピリンの最適用量を特定するための無作為化臨床試験 (ADAPTABLE 試験) (ClinicalTrials.gov ID: NCT02697916) では、15,076 人が full virtual DCT 下にて参加し、低用量 (1 日 81 mg) と高用量 (1 日 325 mg) 間の心血管イベント数 (全死因死亡、非致死性心筋梗塞による入院、または非致死性脳卒中による入院) に差が認められないことを示し¹⁰⁾、さらに臨床試験の 1 症例あたりの費用を下げることに成功しているとされる。そのほか、2017 年に AOBiome 社が尋常性ざ瘡患者を対象とした第 2 相臨床試験¹¹⁾、Hofmann-La Roche 社と Genentech 社が尋常性天疱瘡患者を対象とした第 3 相臨床試験¹²⁾、PallePharm 社がゴーリン症候群患者を対象とした第 2 相臨床試験¹³⁾といったようにさまざまな臨床試験に DCT が導入されるようになった。

このように、2010 年代後半に DCT を導入した臨床試験が実施されるようになったが、2020 年に発生した新型コロナウイルス感染症により脚光を浴びるようになる。

新型コロナウイルス感染症のパンデミック初期、全世界的に混乱が生じたのは言うまでもないが、臨床試験において被験者の感染を防ぎながら実施する手法が模索されるようになった。2020 年 4 月 1 日～4 月 4 日に Association of Clinical Research Professionals (ACRP) と Continuum 社の共同調査では、実施医療機関の約 80% が臨床試験訪問の延期・中断を余儀なくされることをおそれており、被験者の約 80% が実施医療機関への訪問を望まない状況であった¹³⁾。2022 年 5 月 8 日に Continuum 社と 3H Medisolution 社が共同で公開した日本における調査でも被験者の約 80% が実施医療機関への訪問を望まないという状況に陥っていた¹⁴⁾。このなかで、被験者の実施医療機関訪問を減らす手法である DCT に注目が集まり、IQVIA 社は 2019 年までに年間 10～20 試験程度で

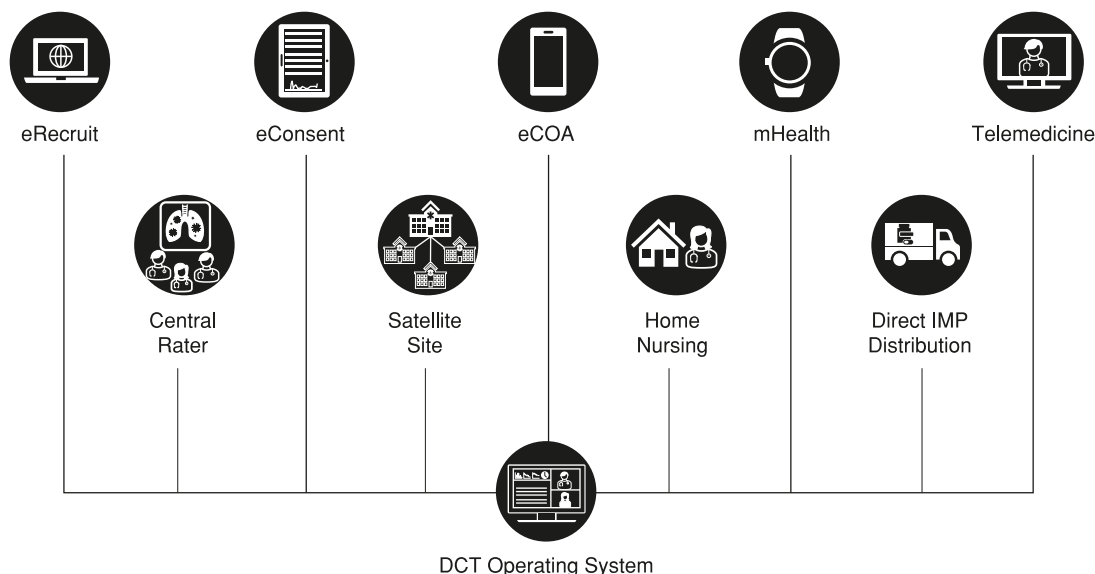


図 2 DCTオペレーティングシステム

ある DCT が 2020 年には 60 試験程度まで増加しているとしている¹⁵⁾。

このように、2000 年初期にその一部が実施され始めた DCT が、2010 年代のパイロット期間を経て、2020 年代に COVID-19 という触媒を経て飛躍的に躍進しようとしている。

3 DCT 日本導入へのシステム課題

先述したとおり DCT においてテクノロジーは不可欠である。そして、DCT のタスクを一元管理するシステムを DCT オペレーティングシステムや DCT プラットフォームと呼称する(図 2)。これらを提供するベンダーには、Science 37 社、Thread 社、Metable 社をはじめとするスタートアップと、IQVIA 社、Medidata 社、TCS 社といった CRO、EDC ベンダー、システム会社をはじめとする従来の臨床開発企業が存在する。これらの企業が提供するシステムは図 2 で示したタスクを一元管理するものであり、Science 37 社と Thread 社のシステムを導入した試験は 200 以上に達し、被験者数は 3 万人以上となる。しかしながら、日本において Science 37 社および Thread 社のシステム導入した試験は数試験であり、その範囲も ePRO に限定されていることから、いわば「宝の持ち腐れ」というべき状況である。

この「宝の持ち腐れ」に陥っている状況については、「①規制当局が DCT についての統一見解を示していない」、「②欧米各国と日本の GCP をはじめとする法規制の違い」、「③米国先行で作られたシステムが医療現場ニーズに合致していない」、「④小さな島国である日本に DCT 自体がマッチしていない」、「⑤日本語対応」、「⑥コ

スト・ベネフィットが示せない」などのさまざまな要因が考えられる。

これらについて次のように考察する。

- ①近々、ある程度の見解を示したガイダンスが公開される予定である。
- ②医療機関と治験契約を行わないといけないことはハードルになるにせよ克服できる課題とを感じる。
- ③いわばシステム導入のジレンマともいえない事象、要するにシステム導入が浸透するまではかえって非効率になるという事象が内包されているため、実施医療機関の関係者の理解が必要となる。
- ④2022 年 9 月に患者に対して DCT についてアンケートを実施した結果、少なくとも患者側は DCT 導入について好意的にみている(日本臨床試験学会第 14 回学術集会、発表予定)。
- ⑤少なくとも被験者が利用するシステムのカルチャーアダプテーションは不可欠となり、ローカライゼーションベンダーは日本国内にあるのが吉と考える。
- ⑥DCT オペレーティングシステムは、フル装備といってよいシステムとなっており、価格が高めと言える。よって、国際共同臨床試験のような大規模臨床試験においては、コスト・ベネフィットを示しやすいが、国内臨床試験においてはコスト・ベネフィットが示しづらい。——というよりも、そもそも日本におけるベネフィットが示されていないため、導入に二の足を踏むのは躊躇するのは確かである。

これらより、法規制や工数面について、外資製品をそのまま適応するのは骨が折れる作業であるが時間が解決

するともいえる。一方、コスト面については、国内臨床試験、医師主導治験にとってリーズナブルな価格が求められるであろう。よって、これらを打破するためには、日本のための和製 DCT オペレーティングシステムの存在が必要なのかもしれない。

【単語に対する補足】

実施医療機関/責任医師：J-GCP 上の定義では治験実施医療機関や治験責任医師であるが、非治験の臨床試験のことも考慮し「治験」を省いている。

Virtual Clinical Trial：現在、DCT を利用することが多くなってきたが、テクノロジーにてバーチャル化で実施する臨床試験であることか、virtual clinical trial (VCT) が利用されることもある。

文 献

- 1) Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (11): 1569-75.
- 2) DiMasi JA, et al. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R & D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20-33.
- 3) Rosenblatt M, et al. Innovation in medicine and device development, regulatory review, and use of clinical advances. *JAMA* 2016; 316 (16): 1671-2.
- 4) Ledford H. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. *Nature* 2011; 477 (7366): 526-8.
- 5) Carlisle B, et al. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials. *Clin Trials* 2015; 12: 77-83.
- 6) Zarqa A, et al. Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology. *Dermatology* 2020; 236 (4): 375-82.
- 7) Eilenberg K, et al. From informed consent through database lock: an interactive clinical trial conducted using the Internet. *Drug Inform J* 2004; 38 (3): 239-51.
- 8) Orri M, et al. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials* 2014; 38 (2): 190-7.
- 9) Studer L. eClinicalHealth announces successful results for an entirely remote online clinical trial [Internet]. 2016 [cited 2019 December 18]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-Remote-Online-Clinical>.
- 10) W Schuyler Jones, et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 1981-90.
- 11) Singer HM, et al. Using network oriented research assistant (NORA) technology to compare digital photographic with in-person assessment of acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (2): 188-90.
- 12) PellePharm. PellePharm presents updated data from two phase 2 studies demonstrating the potential of patidegib topical gel to treat basal cell carcinomas in patients with Gorlin syndrome and in patients with non-Gorlin sporadic BCCs [Internet]. 2018 [cited 2019 December 18]. Available from: <https://pellepharm.com/news/>.
- 13) ACRP. Survey Shows One Third of Clinical Trial Study Sites Fear Total Closure; 77% Indicate at Least Some Ongoing Research Trials Have Been Impacted Due to COVID-19. April 8, 2020.
- 14) Continuum clinical. Japanese Survey Data shows Most Clinical Trial Patients Intend to Continue Participant, Desire Alternative to Hospital Visit. May 8, 2020.
- 15) IQVIA. Digital Health Trends 2021. July 2021.