

日本医療研究開発機構 医薬品規制等調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 国内外の Decentralized Trial 実施に当たっての課題及び対応策に関する研究
(英語) Study on domestic and international issues and their countermeasures in the implementation of Decentralized Clinical Trials.

研究開発実施期間: 令和3年7月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 鹿野 真弓
(英語) Mayumi Shikano

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京理科大学薬学部薬学科 教授
(英語) Professor, Faculty of Pharmaceutical Science

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

【研究の背景及び研究の意義】

(1) 研究開発の目標・ねらい

本研究においては、医療機関への来院を不要あるいは頻度を減らす治験である Decentralized Clinical Trial (以下、DCT) に関連する国内外の規制調査及び国内外医療機関、国内製薬企業、国内外医療機器企業、CRO へのインタビュー等を通して、DCT 実施状況あるいは準備状況ならびに各ステークホルダーの視点での具体的課題を整理し、国際調和も視野に入れて国内の DCT の円滑な実施に貢献する。

具体的には、課題となる可能性がある事項を洗い出すとともに、DCT への活用が期待される革新的な IoHT、IoMT 関連技術の開発動向を調査し、規制の改訂や明示の必要性が高い課題については国際調和も視野に入れた現実的な対応方針を提案する。

(2) 研究開発の背景

近年の Internet of Healthcare Things (以下、IoHT)、Internet of Medical Things (以下、IoMT) 関

連技術の急速な発展に伴い、遠隔診療等への応用や、治験についても従来の医療機関への来院を不要あるいは頻度を減らす Decentralized Clinical Trial（以下、DCT）が注目されていたが、COVID-19 感染拡大の影響で世界的に実施中の治験の多くが停滞したことを契機に、DCT への移行が加速している。国内においてもオンライン診療の導入が進みつつあり関連する規制整備が図られているが、例えば治験での遠隔同意や医療機関を介さない治験薬送付（DTP：Direct to Patient）の取り扱い、CRO・SMO の関与の可能性を含め DCT についての規制対応は十分とはいえず、国際調和も視野に入れた DCT の課題と対応策のとりまとめが求められている。

米国では The Clinical Trials Transformation Initiative（CTTI）が DCT 実施に向けて考慮すべき点をまとめ、欧州の官民連携組織である Innovative Medicines Initiatives（IMI）において DCT の実現にむけた検討を行うプロジェクト（Trial@Home）が進行中であり、海外では産官学での議論が進んでいるが、国内にはそのような活動は無く、国際調和の視点で論じられた報告は国際的にも見られない。

現在、DCT 導入を検討している製薬企業等は個別に PMDA に相談しているが、製薬業界や医療機関等への情報共有は必ずしも進んでいない。

（３）研究開発の将来展望

世界的な COVID-19 感染拡大の影響により、今後も医療現場での IoHT、IoMT の導入が進み、DCT の実増加が予測される。本研究により規制改訂が必要な事項を明示することで規制当局の対応を促す契機となり、また規制への反映を待たずに提案を公表することで、DCT の国内での円滑な普及が進み医薬品等の開発促進に貢献すると期待される。

【研究の成果】

（１）国内外の DCT 関連規制情報の調査

国内外の規制当局の公表情報に基づき、DCT 関連規制の調査を中心に行った。日本において、オンライン同意取得に関する基本的な考え方の参考となる「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の改訂、スイス、デンマークではそれぞれの規制当局から DCT に関するガイダンスが既に発行された。本研究期間中の 2023 年 5 月には、米国食品医薬品局から医薬品や医療機器の DCT に関するガイダンス案が発出され、査察を踏まえたサテライト施設の情報を含む試験計画の提出やリモート評価の影響、被験者へのアクセス等、具体的な留意点の他、関係者の責任の所在の明確化等が示された。現在、パブリックコメント募集中である。

2021 年の本研究開始時点では、厚生労働省を中心に国内の DCT に特化したガイドライン作成を目指す可能性はあったが、2023 年度末時点で我々が把握している限りでは具体的なガイドライン作成は行われていない。

（２）国内外医療機関の DCT 対応状況の調査

① 国内外の DCT 実施状況の調査

国際的な臨床試験登録サイトである Clin. Trail. gov を用いて、DCT に関連するキーワード検索を行うことで DCT の実施状況に関する情報を取得した。また日本国内の状況調査として、日本国内の臨床試験データベースである JAPIC や jRCT を対象として DCT に関連するキーワード検索を行い、開発相の情報がある DCT について整理し、米国 Clin. Trail. gov を対象とした調査結果と比較した。2021 年に登録された DCT は米国 Clin. Trail. gov で 85 件、国内の DCT 数は 16 件と 1/5 以下に限られた。米国、国外とも COVID-19 パンデミックの発生とともに DCT の試験数の飛躍的増加が確認され、2019 年と比較すると米国は 1.7 倍、国内は 3 倍に増加していた。上位を占める対象疾患、試験の被験者数の分布、開発相の分布、試験開始時期等は類似していた。使用技術については、米国では遠隔ヘルスケア・モ

ニタリングが 51%と最も多いが、日本では 24%にとどまった。米国試験については、1 国のみで実施された試験がほとんどで、国際共同試験が実施されていたのはごく一部の後期の開発相であった。これは、各国の DCT 関連規制の整備や DCT 対応可能な医療機関等の整備状況の差異による影響が大きいと推察された。

(Sato T., et al., BMJ Open **9** e074334(2023) doi: 10.1136/bmjopen-2023-074334)

② 海外の DCT 実施実態の調査

欧米での DCT 実施状況の実態を調査する目的で、海外医療機器企業 2 社、CRO、製薬企業 2 社の DCT 実施担当者を対象に、COVID-19 パンデミック前後の欧米での DCT 実施状況、担当者としての DCT のメリットとデメリット、新たに DCT を導入する際の課題等についてインタビュー調査を行った。米国で DCT が急速に拡大している背景として、規制当局のバックアップが重要であったこと、COVID-19 により医療機関側の意識の変化があったこと、周辺のインフラが整ってきたことが挙げられた。DCT を専門とする CRO の存在は日本と異なる点であり、インタビュー内容の解析に当たっては、極力解析者の主観を排除して客観的にまとめるために SCAT 分析 (Steps for Coding and Theorization) 分析の手法を用いた。現在、投稿論文作成中のため詳細は割愛するが、欧米での DCT 導入時の課題や実際に行われた具体的な対応等、日本を含め今後 DCT の普及を図る国・地域にとって役立つ実務的な情報を得ることができた。

③ 国内医療機関の DCT 対応状況の調査

ARO 協議会の医療機関を対象に、治験に関与する職員に DCT の認知度及び DCT 実施上の課題の一つとされる治験薬の患者宅への輸送 DTP (Direct to Patient) に関するアンケート調査を実施した。COVID-19 を機に DCT への関心や認知度が高まった様子が確認されたが、実際に DCT を担当したという回答者はごく限られていた。また、DTP による治験担当者の負担軽減が期待される一方で、服薬指導等への懸念や配送業者との契約の負荷等の課題も見出された。

(佐藤ら、レギュラトリーサイエンス学会誌 **14**, 35-52 (2024))

(3) 国内製薬企業の DCT 対応状況の調査

日本製薬工業協会会員企業に対してアンケート調査を実施する予定であったが、日本製薬工業協会内の委員会で同様の計画が進められていたため、この作業は中断した。

(4) IoMT、IoHT 関連研究動向の調査

文献の引用関係に基づいて被引用数が多い文献を中心に関連する文献のクラスタを形成させ、各クラスタ内の論文のテキストマイニングから特徴的な用語を拾い出して当該クラスタのトピックを推定していく科学文献の引用ネットワーク解析により、IoMT、IoHT 関連技術の研究開発動向を調査した。文献引用ネットワーク解析は、手法である。使用される IoMT、IoHT 技術の上位にはオンライン診療、ウェアラブル装置による遠隔モニタリング、身体活動トラッキング、VR 治療等が確認された。治療領域としては、心理学、整形外科、神経学等の領域を対象とする報告が多く、使用される技術との関連性が推察された。

(Sato T., et al., Frontiers in Medicine, **9**, 903188 (2022) doi: 10.3389/fmed.2022.903188, 2022 年臨床試験学会)

(5) 国内での DCT 実施に関する課題の整理

(5-1) 背景・環境

海外では COVID-19 パンデミックにより、ロックダウン及び治験実施ができなくなったことを受けて、

結果として DCT 導入が加速したが、日本においては、海外ほどの影響を受けなかった。パンデミックが収束した後も、海外では導入した DCT が適正化されつつ引き続き実施されている。パンデミック下で DCT 導入がなされなかった日本では、ほぼ COVID-19 流行前に戻っており、現場関係者が新たに DCT 導入の必要性を認識しづらくなっている。

医療現場にとって、直ちに必要とされない DCT を導入するために、考え方を含めて大きな変革を行うことに否定的な意見も多い。さらに、DCT 導入には、これまで治験に携わってこなかった関係者の協力も必要になる。現場が動かなければ DCT は実効性を失うことから、現場の理解と動機付けが必須である。

(5-2) 課題の整理

上述の日本特有の背景・環境を踏まえ、以下に課題の整理を行う。DCT の実施に当たっては、新たな考え方を踏まえた価値の理解と教育、医療機関の体制整備、在宅医療の利用を含む関連規制の整備、治験関係者及び被験者の IT リテラシー向上が主な課題となるであろう。

① 新たな考え方を踏まえた価値の理解と教育

ドラッグラグなどの社会情勢、DCT を導入する意義、DCT の価値、患者中心の医療の考え方など、DCT を取り巻く情報を関係者が理解する必要がある。また、これまで治験に携わってこなかった関係者の協力においては、GCP の基本的考え方や医療倫理などさらなる教育が必要となる。関係者の協力を加速するためには、インセンティブ（ビジネスを含む）も必要になると思われる。

② 医療機関の体制整備

治験費用の算出を含む医療機関内の治験関連規定や手順書を見直し、多くの規定や手順書を改定する必要がある。例えば、システム上でスポンサーと共有する電子的な患者情報や試験データが増えると想定され、情報管理規定の見直しやシステム改修が生じる可能性がある。治験薬管理、オンライン服薬指導や診断、モニタリング、監査や査察への対応等、多くのステップについて入念に見直すことになる予想され、一時的ではあるがかなりの作業負荷となる。

③ 関連規制の整備

訪問看護の利用や治験薬直送 (Depot to Patient) の必要性が高まると予測されるが、現在の規制ではこれらは実施できない、あるいは規制に合わせると非効率的な対応が必要となる可能性がある。また、訪問看護以外にもサテライト医療機関 (患者居住地域の医療機関) との連携も必要となるが、各ステークホルダーの責任の範囲や GCP 査察対応等については明確になっていない。スポンサーとなる製薬企業、医療機器企業も含め、産官学での早急な議論を行って関連規制の整備につなげる必要がある。

④ IT リテラシー

海外の DCT 担当者へのインタビューにおいて、特に DCT 導入期に重要だったのが、治験担当者、被験者の双方へのシステムや機器の使用法のトレーニングやトラブルシューティングであったことが確認された。治験全体の流れを理解した上でシステムや機器の取扱いのトレーニングを提供できる担当者の育成が、実際の DCT 普及の鍵になる可能性が考えられる。

【研究の意義・まとめ】

本研究では、国内外の DCT 関連法規制情報の調査、国威内外の DCT 実施状況の調査、海外の DCT 実施実態の調査、国内の DCT 対応状況の調査、IoMT、IoHT 関連研究動向の調査の調査を踏まえ、国内での DCT 実施に関する課題の整理を行った。本研究では、規制、制度的な観点以外に DCT 導入において必要不可欠な治験現場サイドの視点にも目を向け調査し、課題を整理している点でユニークな研究であると考えている。

DCT は分散化臨床試験であるが、その導入には多くの側面が存在しており、課題も多岐にわたることが分かった。DCT に関して海外との環境差があり、日本において DCT 導入が進まない場合、国際共同治験にお

いて、日本が選択肢になりづらく、ドラッグロス、デバイスギャップを新たに生む要因になる可能性を秘めている。日本では必ずしも DCT が入りやすい環境ではないものの、本研究で示す課題を含めて適切に解決し、日本で DCT 導入が加速することを期待する。

【英文】

1. DCT-related regulations in foreign countries

Regulatory authorities in Switzerland and Denmark have issued guidance document on DCT respectively. In May 2023, The US Food and Drug Administration issued a draft guidance on DCT for pharmaceuticals and medical devices, which outlines specific points to note, such as the submission of study plans including information on satellite facilities for inspections, the impact of remote assessment and access to subjects, as well as clarification of the responsibilities of those involved.

2. Studies on the implementation status of DCT in Japan and overseas

We obtained information on the implementation status of DCT from Clin.Trials.gov., a global clinical trial database, and Japan's database, JapicCRI and JCRT, with key words related to DCT. A significant increase in the number of DCTs are recognized along with the COVID-19 pandemic both in overseas and Japan. Though the target diseases areas are similar, the use of digital tools such as wearable devices are less in Japan compared to overseas. (Sato T., et al., BMJ Open **9** e074334(2023) doi: 10.1136/bmjopen-2023-074334)

We conducted interviews with personnel from several pharmaceutical and medical devices industries and CRO regarding the status of DCT implementation in Europe and the United States. We are currently preparing manuscripts for publication.

We also conducted questionnaire surveys on among staff involved in conical trials at medical institutions in Japan. It was confirmed that interest and awareness of DCT has increased since COVID-19 pandemic, but the number of respondents who have actually been in charge of DCT was limited. While it is expected that Direct to Patient, transportation of investigational drugs to patient's home, will reduce the burden on clinical trial personnel, issues such as concerns about medication instructions and the burden of contract with delivery c9ompanies were also defined. (Sato *et al.*, Regulatory Science of Medical Products **14**, 35-52 (2024))

3. Research trends related to IoMT and IoHT

A citation network analysis of scientific literature was used to investigate research and development trends for IoMT and IoHT related technologies. Online medical care, remote monitoring using wearable devices, physical activity tracking and VR therapy were identified as the top IoMT and IoHT technologies used. These technologies were related to fields such as psychology, orthopedics and neurology. (Sato T., *et al.*, Frontiers in Medicine, **9**, 903188 (2022) doi: 10.3389/fmed.2022.903188)

4. Issues regarding the implementation of DCT in Japan

Based on above and discussions with stakeholders including those who involved in investigational drug transportation and home nursing, we summarized the issues regarding the implementation of DCT in Japan: the development of systems at medical institutions, the establishment of relevant

regulations including the use of home medical care, and the improvement of IT literacy among those involved in clinical trials and patient subjects.