

「臨床研究のトレンド～Decentralized Clinical Trial (DCT)って何だろう」 ～がん領域の医師主導治験における フルリモートDCTを中心に～

国立がん研究センター中央病院
臨床研究支援部門 研究企画推進部 国際研究支援室
(臨床研究支援部門 DCT WG)

佐々木 哲哉



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

DCT Working team

国立がん研究センター中央病院

臨床研究支援室

中村 健一
沖田 南都子
伊藤 久裕
川端 紗智重
川嶋 聡
川崎 真実子
泉野 香里
近藤 奏子
宋 菜緒子
溝口 千春

臨床研究コーディネーター室

上野 秀樹
中濱 洋子
宮野 千恵
中野 千春
小原 蘭
高橋 麻里
村田 翔

治験事務室

今泉 克明

薬剤部

前田 誠

医事課

宇内 健治

(敬称略)

Decentralized Clinical Trial (DCT)

DTRAによる定義

A clinical trial utilizing technology, processes, and/or services that create the opportunity to reduce or eliminate the need for participants to physically visit a traditional research site.

(参考の訳: 被験者が医療機関に来院する頻度を減らすもしくは来院することをなくす技術、プロセスおよび/またはサービスを利用する臨床試験)

オンライン診療

eConsent

eCOA/eSource

ウェアラブル

eRecruitment

訪問看護

被験者宅直接配送

パートナー施設



*DTRA (Decentralized Trials & Research Alliance) : DCTの推進を目的とする米国主体のNPO法人

グローバル/日本でも大きなトピックに



- GCP renovation
 - ICH-E6 (ICH-GCP) の大幅な改定が進行中
 - 新たなICH-E6(R3)はDCTやpragmatic trialsを対象に取り込む方向で改定中

- Transforming trials 2030
 - 米国CTTIによる2030年の臨床試験のあるべき姿を示したビジョン
 - Clinical Trials Transforming Initiative
 - 1番目のトピックとしてclinical trial sites, geography, mobilityによらない試験参加が提唱されている(つまりはDCT)

- 厚労省オンライン治験ガイダンス
 - 治験及び製造販売後臨床試験における電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点について(厚生労働省、令和5年3月30日)

背景：希少がん医師主導治験へのDCT導入

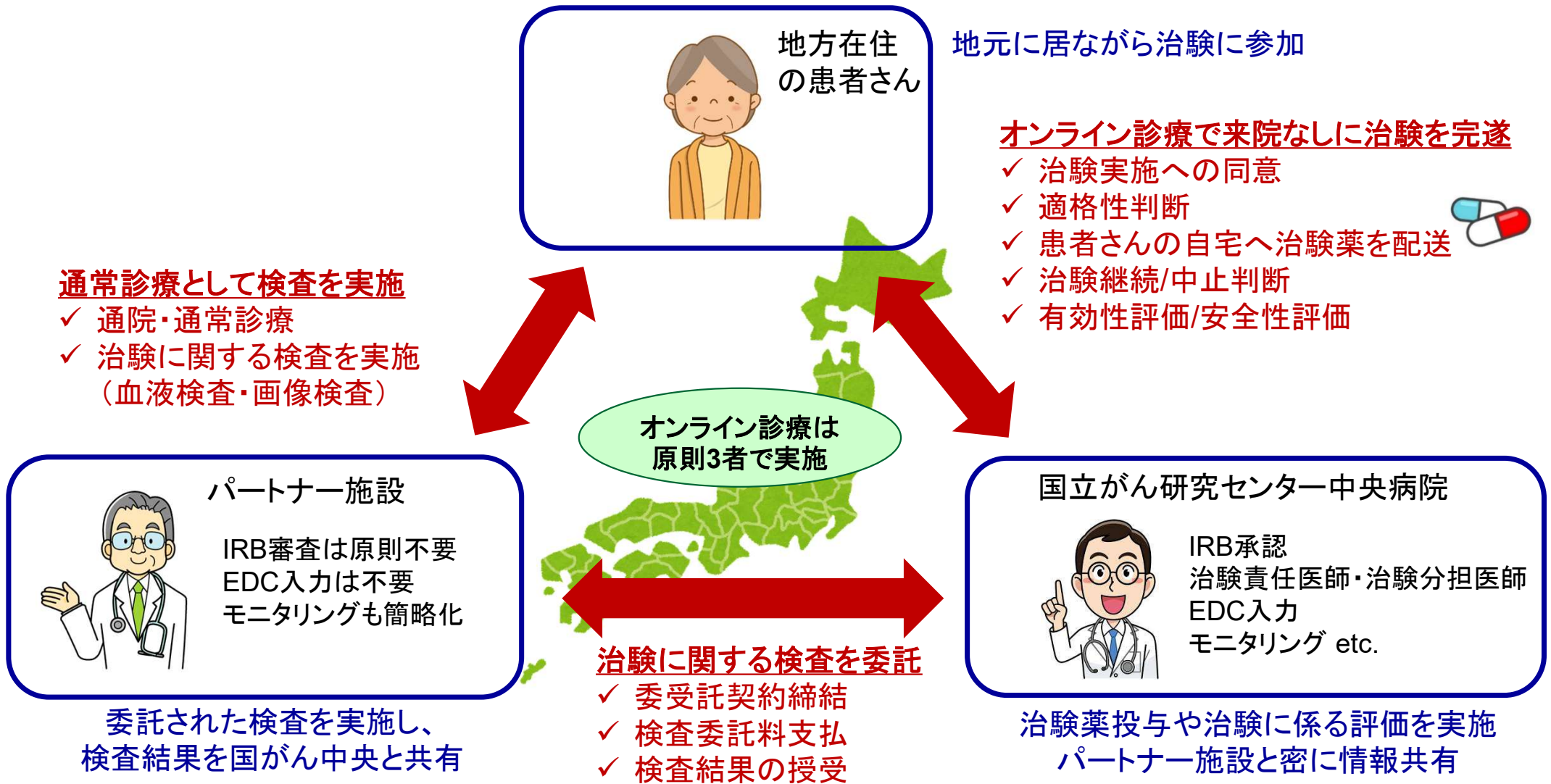
■ なぜDCT？

- 保険診療でがん遺伝子パネル検査を受けた患者のうち、エキスパートパネルで提示された治療薬を投与した患者は**8.1%**のみ(第4回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 資料1)
 - 地方の患者は治験参加のチャンスが圧倒的に少ない
 - 治験のために東京まで定期的に受診する患者も
- 希少がん・希少フラクションの治験は特に都市部の病院に集中
 - 患者は全国に存在するが、アクセス面でのペインが強い
 - 患者団体からも地方在住患者の治験へのアクセス改善の要望が強い
- コロナ禍を契機に、条件付きで初診からのオンライン診療が可能に

■ DCT導入の目的は？

- 遠方に在住の患者において治験への参加の可能性を高める
(DCT実施が目的ではなく、あくまでも治験実施の手段の一つ)

希少がん医師主導治験へのDCT導入



フルリモート型とハイブリッド型のDCT

【従来の臨床試験】



対面

- ・対面での診察
- ・医療機関での検査・測定
- ・医療機関での投薬、資材授受

オンライン治験:

海外ではDecentralized Clinical Trial (DCT)と呼ばれる

【医療機関の来院に依存しない臨床試験 (DCT)】 **フルリモート型**



Web

- ・オンライン診療
- ・訪問診療・看護
- ・デジタルデバイス
- ・配送 (薬剤・資材)

患者は一度も東京へ来る
必要がないのがポイント

【医療機関の来院に依存しない臨床試験(DCT、混合型)】 **ハイブリッド型**



Web

対面

対面/Web

必要性に応じて来院と自宅での診察・評価を組み合わせる

国立がん研究センター中央病院の取り組み



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

- 2つの希少がん医師主導治験へフルリモートのDCTを導入準備中
 - 複数の医師主導治験へ適用可能な汎用的なDCT基盤構築
 - 部分的なDCT要素ではなくフルリモートのDCTを実現する
 - eConsent
 - オンライン診療
 - 薬剤直接配送
 - eSource
 - 各ユーザーのワークフローを組み込んだDCT platformを構築

DCT導入についてのメリット

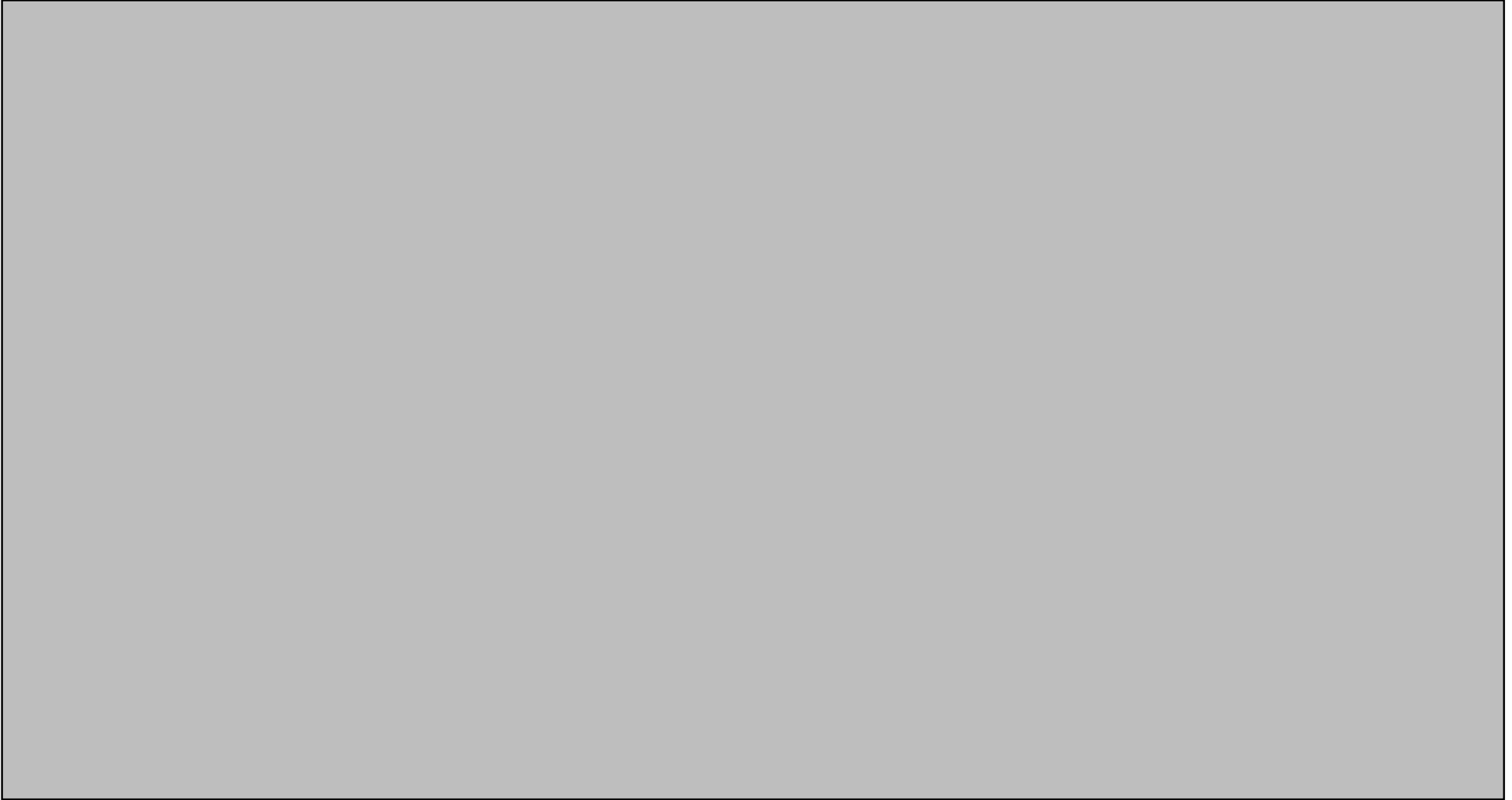
- 地方からの参加の手間が大幅に軽減
 - 治験へのアクセス改善を求める患者の声に応えられる
 - 治験実施施設で必要な契約、倫理審査、モニタリング等が大幅に簡略化
- 患者登録の大幅な迅速化
 - いっどこで患者が発生するかわからない希少がん、希少フラクションとの親和性が高い
- トータルでは治験コストの圧縮が見込める
 - コスト増要因: DCT platformの導入
 - コスト減要因: 登録期間短縮、モニタリングコスト削減



DCT導入時のポイント

- DCTに適した臨床試験とは？
 - 患者の症状が比較的安定している
 - 希少疾患
 - 経口薬
 - 薬剤の毒性が少ない
 - エンドポイントが遠隔でも収集可能
 - がん領域では、既承認で毒性の比較的少ない経口薬を用いた、希少がん・希少フラクションの試験が良い適応

現在準備中の2試験は、いずれも経口の既承認薬の適応拡大の医師主導治験



confidential

DCTを導入するための必要条件

- 安全性の確保
 - 病院間のタイムリーな情報共有
 - 緊急時の対応を明確にする
 - 既存の手順を可能な限り変更しない(よりシンプルなオペレーション)
- データの信頼性確保
 - パートナー医療機関への十分なトレーニング
 - SAE報告手順の共有
 - PMDA相談
- 各種ガイドラインの遵守
 - オンライン診療の適切な実施に関する指針(厚生労働省、平成30年3月、令和5年3月一部改訂)
 - 治験及び製造販売後臨床試験における電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点について(厚生労働省、令和5年3月30日)

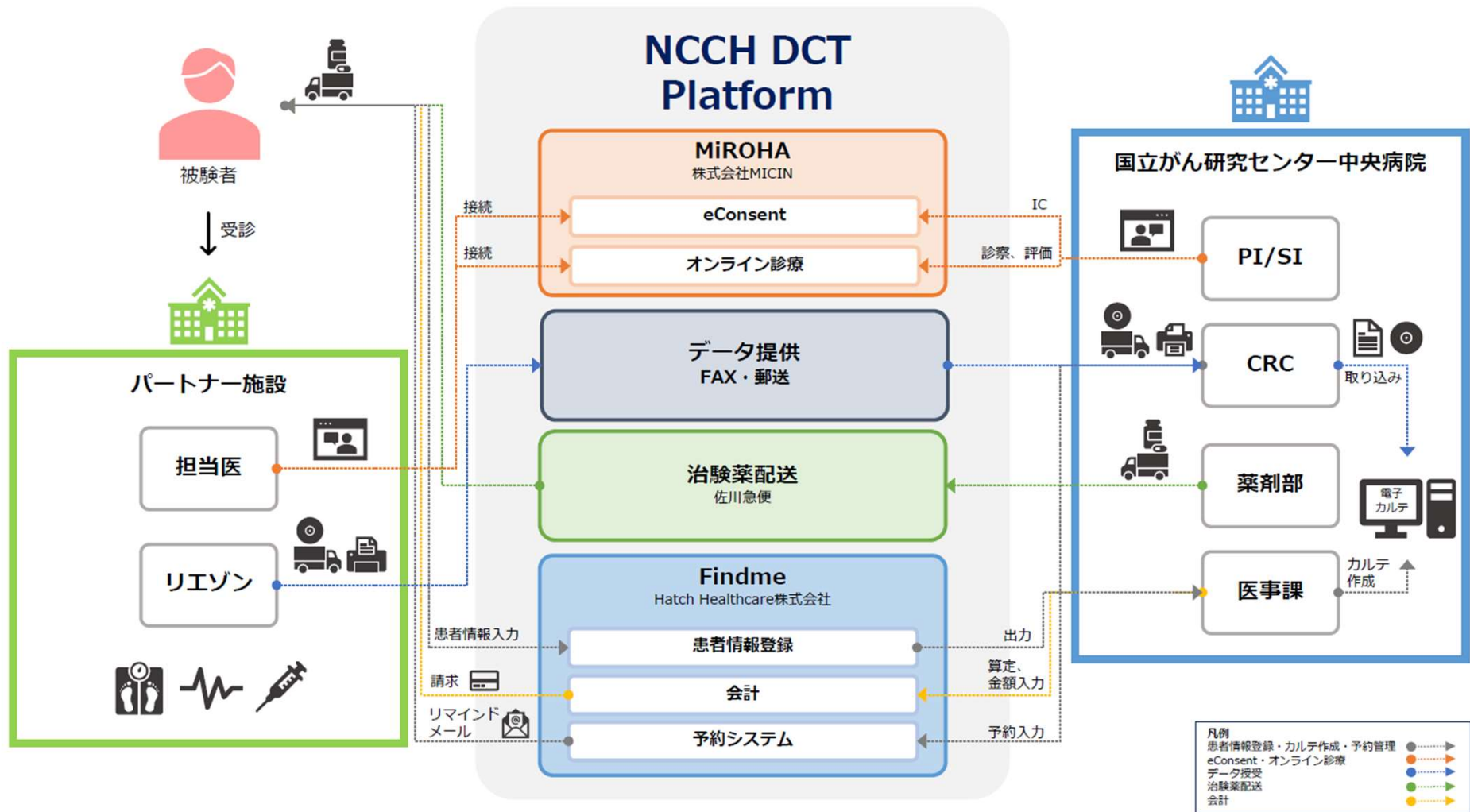
DCT導入に際してIRBに提出したドキュメント

- DCT実施手順書 ※1、※2
- DCT実施計画書（実施計画書 付録）※1
- 説明文書・同意文書
- 被験者の健康被害補償の概要（被験者説明用の補償の概要）
- 被験者への治験薬の直接配送に関する手順書
（治験使用薬の管理に関する手順書 別冊）※1
- モニタリングの実施に関する手順書
- 監査手順書
- 被験者の健康被害補償に関する手順書

※1 DCT導入に伴い新たに作成した書類

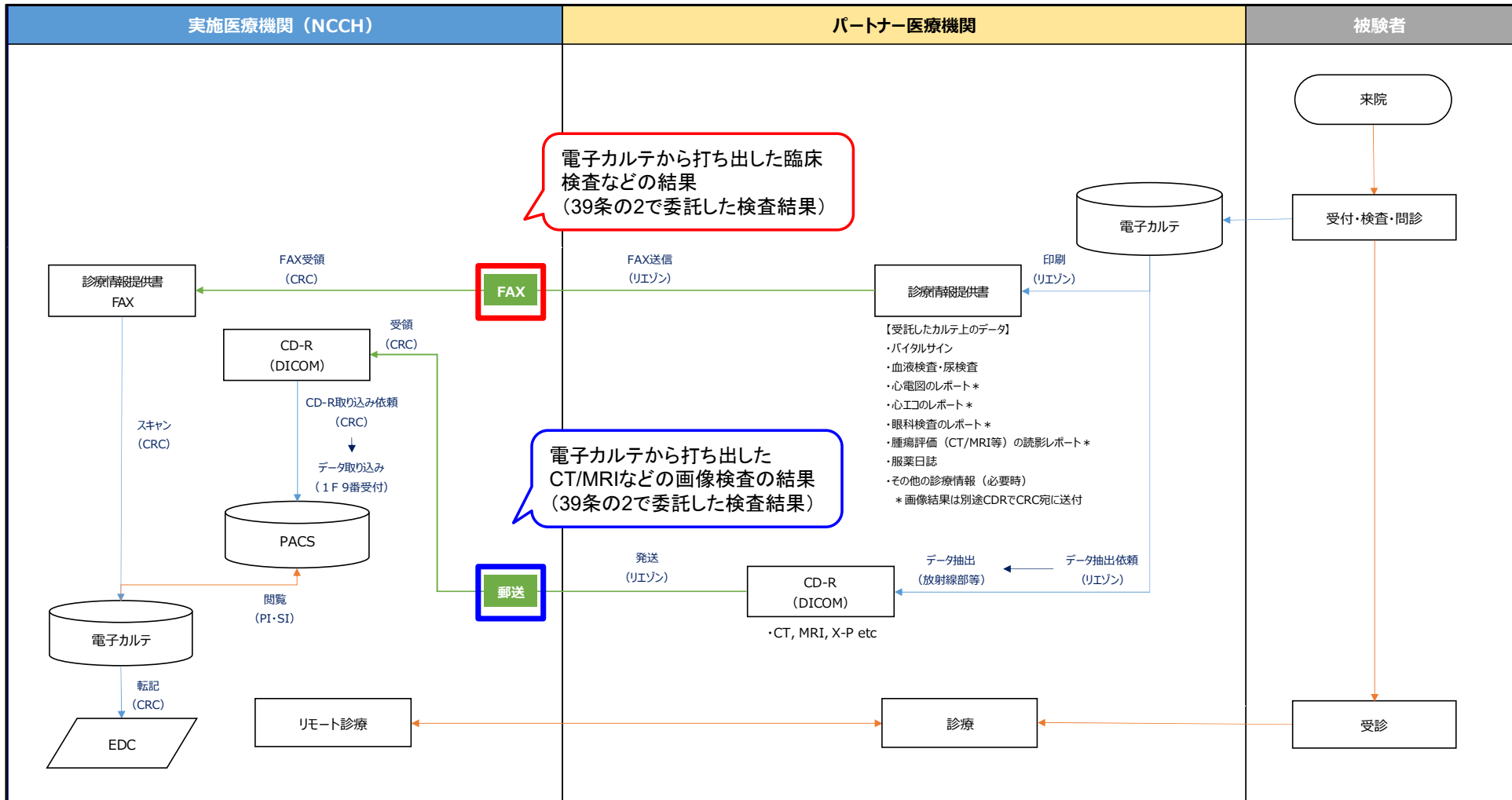
※2 GCP第15条の7 第1項 第14号、GCP 第4条 第1項 第18号 の3ではIRB審査を必須としていない

DCT platform: 4つのシステム・仕組みを組み合わせ



パートナー施設による検査結果の送付

- パートナー施設から得られたデータをNCCHの電子カルテ内で閲覧可能な状態にする



原資料の取り扱い

種類	パートナー施設	NCCH	原資料
同意文書	オンライン診療に同席	e-Consent	MiROHA内
診察結果 (PS、自覚症状、AE)	オンライン診療に同席	EMRに記載	EMR
バイタルサイン	測定結果をEMRに入力後、印刷しNCCHへ送付	EMRに取り込み	受領した紙面
臨床検査	検査結果を送付を印刷しNCCHへ送付	EMRに取り込み	受領した紙面 EMRのPI/SI評価記事
心電図	心電図結果を印刷しNCCHへ送付	EMRに取り込み	受領した紙面 EMRのPI/SI評価記事
服薬日誌*	服薬日誌を治験薬の残薬の回収と共に郵送	受領結果をPIファイルに保管	EMRのCRCによる内服状況の記録
CT・MRI	画像の送付	画像をPACSに取り込み PI/SIが診断結果をEMRに記録	DICOMデータ

パートナー施設のEMRでの打ち出し資料は、NCCHのEMRにスキャンで取り込む

画像検査はCDRを経由してPACSに保管し、EMRから閲覧

* プロトコールに原資料として定義されていない場合
EMR: Electronic Medical Records(電子カルテ)

役割と責任

施設	役割	定義・責任
NCCH	PI	<ul style="list-style-type: none">✓ 委託業務の実施状況について監督を行う✓ 委託契約に基づき、パートナー施設での事前準備ができているか✓ オンライン診療研修の受講が終了している
	SI	<ul style="list-style-type: none">✓ PIの指示のもと、本治験に関する業務を実施✓ オンライン診療研修の受講が終了している
	CRC	<ul style="list-style-type: none">✓ PI/SIの業務を支援
	治験薬管理者/ 補助者	<ul style="list-style-type: none">✓ 治験薬の管理ならびに患者への治験薬の直接配送業務を行う
パートナー施設	医師	<ul style="list-style-type: none">✓ 委託された本試験業務を実施する✓ 併存症併用薬を処方する。AEに関わる併用薬はPI/SIと相談のうえ処方（緊急時はその限りではない）
	リエゾン	<ul style="list-style-type: none">✓ 委託された本試験業務を実施する医師以外のスタッフ（CRC等）✓ 患者への印刷物等の授受

パートナー施設の選定と準備の流れ

NCCH



パートナー施設



患者紹介

- フィージビリティ調査票
- 業務委託契約書
- スタートアップキットの送付

- 各種トレーニングの実施
- MiROHAアカウントの発行

パートナー施設の選定：フィージビリティ調査票

- **がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院のいずれかに指定されている**
- **施設として過去3年間に5試験以上の抗がん薬の企業治験もしくは医師主導治験に参加した経験を有する**
- 主治医が、抗がん薬の企業治験もしくは医師主導治験で治験責任医師/治験分担医師を務めた経験がある
- **本試験への参加患者をサポートするCRC等のスタッフをアサインすることができる**
- 初回の三者面談のため、インターネット接続環境で患者診察ができる環境を有している
- 委託される検査が実施可能で、それらの検査の精度管理記録を提出することができる
- 緊急時対応が可能な診療体制が整っている
- 契約書で定められた期間の記録保管が可能
- 保管された記録の直接閲覧に対応が可能

業務委託契約

- NCCHはパートナー施設と医薬品GCP省令第39条の2に則った業務委託契約書を締結する。
 - 候補患者の選定とNCCHへの紹介
 - オンライン診療時の補助、患者の治験同意取得時の同席、必要に応じて説明同意文書等の治験関連文書の印刷と患者への手渡し
 - 治験実施計画書に定められた患者に対する各種検査の実施とその検査結果のNCCHへの提供
 - 治験実施計画書に定められている場合には、患者に対する試料採取と当該試料のNCCHへの提供
 - 患者に対する必要な医療行為(経過観察、併用薬の処方、緊急時の対応)により得られた診療情報のNCCHへの提供

パートナー施設とNCCHとの役割分担：プロトコルの付録より

項目	NCCH	パートナー施設
同意	○	○(同意時同席)
被験者背景	○	○(診療情報提供書)
PS	○	
身長・体重・バイタルサイン		○
臨床検査		○
心電図		○
胸部X線		○
CT・MRI	○(画像に伴う効果判定)	○(検査の実施)
治験薬	○(治験薬の処方、配送、回収、治験薬の服薬状況の確認、治験薬の残薬の確認、治験薬の服用開始・中止等の決定)	
有害事象	○(有害事象の評価)	○(有害事象の治療等)
併用療法	○(有害事象の併用薬の処方指示、全ての併用薬の確認)	○(有害事象の併用薬の処方、情報共有等)
生存、後治療調査	○	

パートナー施設は委託された検査を実施。その結果を、NCCHに送付。

NCCHは治験上必要な判断を行う。

NCCHからパートナー施設に送付する書類: スタートアップキット

No	書類名称
1	治験実施計画書、付録:DCT導入計画書 ※
2	治験薬概要書
3	説明文書・同意文書
4	健康被害補償の概要について
5	治験参加証
6	DCT実施手順書 ※
7	DCT実施マニュアル ※
8	様式1 DCT治験実施機関およびパートナー施設 連絡先一覧
9	様式2 トレーニング記録
10	様式3 FAX送付用 DCT候補患者 情報提供書/候補ID発行書
11	様式4 DCT患者管理簿(パートナー施設)
12	様式5 FAX送付用カバーレター(DCTの報告)
13	MiROHA操作マニュアル eConsent、ビデオ通話 ※
14	Findme操作マニュアル ※

✓ フィージビリティ調査の結果、PIが適格と判断した後、PMからリエゾン宛にスタートアップキットを送付

✓ リエゾンは、パートナー施設でトレーニングが完了したら、PI宛に記入済トレーニングログを送付。PIは、トレーニングログを確認して署名をする。

※ パートナー施設においてトレーニングが必要な書類

パートナー施設への資料・資材の提供方法

書類	送信者	受領者	提供方法	備考
スタートアップキット	PM	リエゾン	外部ファイル共有サービス	
DCT関連のIRB書類	PM	CRC	Evidence Manager※	
タブレット端末	PM (DCT WG)	リエゾン	宅配便	
適切な検査実施の確認書	PI	リエゾン	メール	
精度管理記録	リエゾン	PI	メール	
記載済トレーニングログ			メール	トレーニングを確認した後、PIが署名をして保管
オンライン診療の受講証明	PI		DDTS ※ もしくはPIファイルに格納	

- いつ、誰が、どのタイミング、どのようなツールを用いて送付するかを明確にした。

契約前の調整事務局として対応すべき書類の送付はPM中心に担当

契約後および患者個々の書類の送付はPI(CRC)が担当

※ 治験用文書を格納するツール

患者紹介の流れ

パートナー施設



NCCH



カルテ作成

- 医師からPI/SIへ: 候補患者の概要連絡(電話、メール)による治験への登録可否の確認
- 紹介状のFAXもしくは郵送(CD-Rは郵送)
- パートナー施設からNCCHへの情報提供:
「DCT候補患者 情報提供書/候補ID発行書(様式3)」のFAXによる送付
- CRCは、Findme(Findme:会計、予約システム)への基本事項等の登録
- NCCHの医事課担当者は、FindmeからCSV形式で情報を抽出し、患者のカルテを作成

FAX送付用 DCT候補患者 情報提供書/候補ID発行書(様式3)

Fax 送付用
DCT 候補患者 情報提供書/候補 ID 発行書

国立研究開発法人
 国立がん研究センター 中央病院
 臨床研究コーディネーター室 御中

Fax: [REDACTED]
 (Toll: 03- [REDACTED])

発信者:
 所属:
 氏名:
 TEL:
 Fax:

※上記 FAX 番号は FAX 受領確認書の返信先となります。FAX 送信前に記載 FAX 番号をご確認ください。

以下の治験において、DCT の候補患者情報を提供致します。

治験名			
医療機関名			
主治医名			
患者 氏名 (カタカナ)	患者 電話番号	()	-
患者 生年月日	患者 メールアドレス		
初回来院の予約日時	20	年	月 日 () 時 分
備考			

候補 ID 発行書 20 年 月 日

上記の報告を確かに受領いたしました。本候補患者の候補 ID と受付番号をご連絡申し上げます。

候補 ID		
受付番号 (12 桁)	-	-

- Findme(会計、予約システム)の登録に必要な情報のやり取りは、様式3を用いて行う。

リエゾンは、様式3の必要事項を記載してCRCに送付



CRCは様式3の情報を基にFindmeに患者情報、予約日時を登録する。

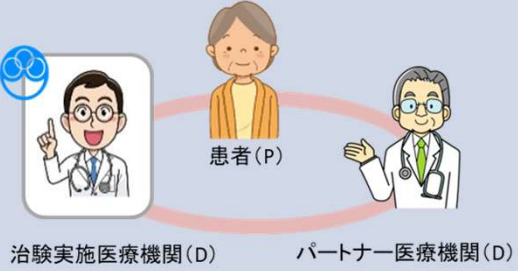



CRCは、Findmeの受付番号とMiROHAの候補IDを発行してFAXの返信をする。



- ✓ 医事課担当者が、当該患者の電子カルテの作成
- ✓ MiROHA上で、eConsentの患者情報入力

eConsentの体制

形態	総合判断	理由
<p style="text-align: center;">D to P with D</p>  <p style="text-align: center;">患者 (P)</p> <p style="text-align: center;">治験実施医療機関 (D) パートナー医療機関 (D)</p>	○	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本人確認(患者・医師)が容易 • IC時の患者への心理的な負担が軽減 • 「オンライン診療指針」上、初診からオンライン診療が可能 <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3者(D to P with D)の日程調整が困難
<p style="text-align: center;">D to P</p>  <p style="text-align: center;">患者 (P)</p> <p style="text-align: center;">治験実施医療機関 (D)</p>	△	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2者(D to P)の日程調整が容易 <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 初診前に別途「診療前相談」が必要 • 患者同定の確実性に欠ける • パートナー医療機関の医師から事前に十分な患者情報を得ている必要がある

eConsentによるデジタルサイン/電子署名

DocuSign Envelope ID: 11D16A6B-1593-42A1-8533-56C0E3AD7702

DEMONSTRATION DOCUMENT ONLY
PROVIDED BY DOCUSIGN ONLINE SIGNING SERVICE
999 3rd Ave, Suite 1700 • Seattle • Washington 98104 • (206) 219-
www.docusign.com

(治験課題名)
同意文書

私は「(治験課題名)」について、担当医師より説明文書を用いて十分な説明を受け、理解しました。自らの自由意思により、この治験に参加することに同意します。

【附随研究】

① 保存されている腫瘍検体の提出について
 同意します 同意しません

② 新たな生検を行うことについて
 同意します 同意しません

【患者さん本人】 DocuSigned by: 2023/08/17
署名: 中央 花子 同意日: ____年__月__日

【代読者】
署名: _____ 同意日: ____年__月__日
(続柄: _____)

説明者:
【医師】 DocuSigned by: 2023/08/17
署名: 佐々木 哲哉 説明日: ____年__月__日

【臨床研究コーディネーター (補助説明を行った場合)】
署名: _____ 説明日: ____年__月__日

- ✓ Docusignのシステムを使用
- ✓ パートナー施設の主治医同席のもとで説明
- ✓ 本人確認からデジタルサインまでの一連の作業が確かに本人である確認を行い、確実に本人が署名したことをカルテに記載 ※



患者: タブレットから、医師/リエゾンのIDでMiROHAにエントリーした状態でデジタルサインをする。



PI/SI/CRC: PCから、自身のIDでMiROHAにエントリーした状態で電子署名をする。

※ 治験及び製造販売後臨床試験における電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点について(厚生労働省、令和5年3月30日)

オンライン診療

形態	総合判断	理由
<p style="text-align: center;">D to P with D</p>  <p style="text-align: center;">患者 (P)</p> <p style="display: flex; justify-content: space-around;"> 治験実施医療機関(D) パートナー医療機関(D) </p>	○	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医師間でAE等の情報共有が容易 <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3者 (D to P with D) の日程調整が困難
<p style="text-align: center;">D to P</p>  <p style="text-align: center;">患者 (P)</p> <p style="text-align: center;">治験実施医療機関(D)</p>	△	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2者 (D to P) の日程調整が容易 • 自宅からリモート診療が可能 <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医師間の情報共有がタイムリーでない

オンライン診療の流れ

オンライン診療の準備



オンライン診療



オンライン診療後

- NCCHのCRCは、パートナー施設のオーダー項目を確認
- 全ての検査が終了し、結果が共有されていることを確認した後に、オンライン診療を開始
- 医師のアカウントでオンライン診療(MIROHA)に接続する※
 - 画像が止まった場合は、診察もストップして再度、接続するまで中断※
 - PI/SIが必要と判断した場合や、患者の求めがある場合は、NCCHへ来院しての診察に切り替える体制を構築※
- 日程調整を3者(パートナー施設の医師、PI/SI、患者)がいる状況で行う

※オンライン診療の適切な実施に関する指針(厚生労働省、平成30年3月)

患者自宅近くのパートナー施設



患者(P)

主治医(D)

国立がん研究センター中央病院



治験責任医師(D)

- ✓ 必ずパートナー施設の主治医同席のもとでオンライン診療(D to P with D)
- ✓ パートナー施設へはオンライン治験システムがインストールされたタブレットを貸与
- ✓ オンラインで治験の説明を行い、患者はタブレット上でデジタルサイン(eConsent)
- ✓ 治験薬(内服)は国がん中央から患者宅へ直接配送
- ✓ パートナー施設での検査結果を、システム上で国がん中央へ共有(eSource)・・・医療情報のガイドラインに準拠するため最初はFAX、CD-Rで開始

治験薬の処方体制

形態	総合判断	理由
<p>Depot to NCCH to P</p> <p>治験薬保管施設 (Depot) → NCCH → 患者 (P)</p>	○	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬管理を委託しないことで、温度逸脱の確認や在庫管理を通常の手順で実施 <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> NCCHで治験薬を保管するスペースの確保
<p>Depot to P</p> <p>治験薬保管施設 (Depot) → 患者 (P)</p>	△	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> NCCHに治験薬の在庫を置く必要がない <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> Depotに薬剤師を配置し、治験実施医療機関からsuperviseする人的リソースが必要
<p>Depot to PS to P</p> <p>治験薬保管施設 (Depot) → パートナー医療機関 (PS) → 患者 (P)</p>	△	<p>【メリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者はパートナー医療機関から治験薬を受け取れる <p>【デメリット】</p> <ul style="list-style-type: none"> 規制上、治験薬管理を委託できるかどうか不明

治験薬処方の流れ

治験薬の処方



残薬の回収

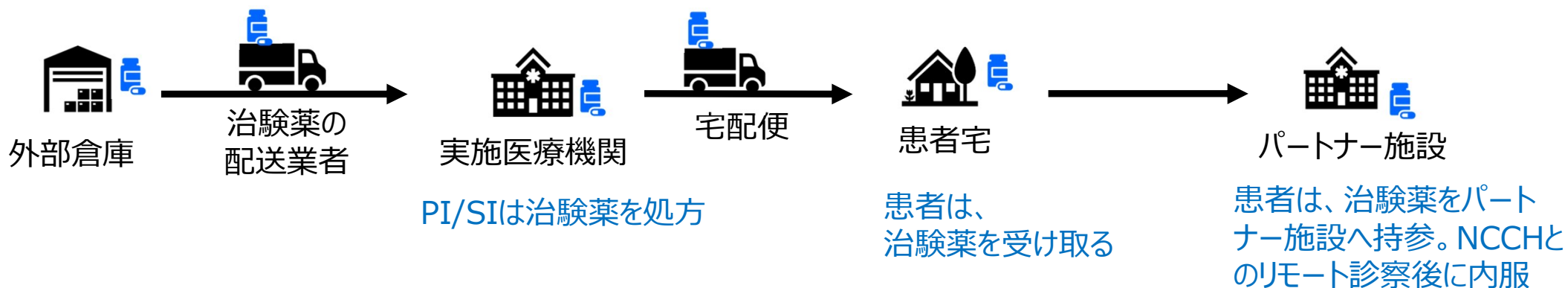
- PI/SIは治験の登録後、C1D1のオンライン診療日までに処方
- 残薬の確認: CRCと患者間で残薬の確認を行う、医師に報告、診察でも再度確認し、カルテに記録を残す。
- 残薬は、CRC宛に郵送される。その後、薬剤部へ提出する。

患者自宅までの治験薬の発送と返却

発送

治験の登録後



C1D1



返却

C2D1

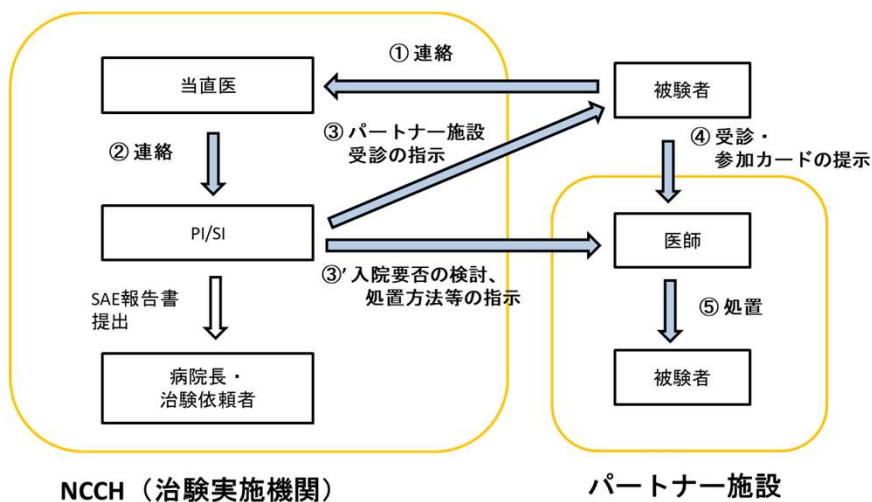


 ... 処方した治験薬ボトル
 ... 残薬の治験薬ボトル

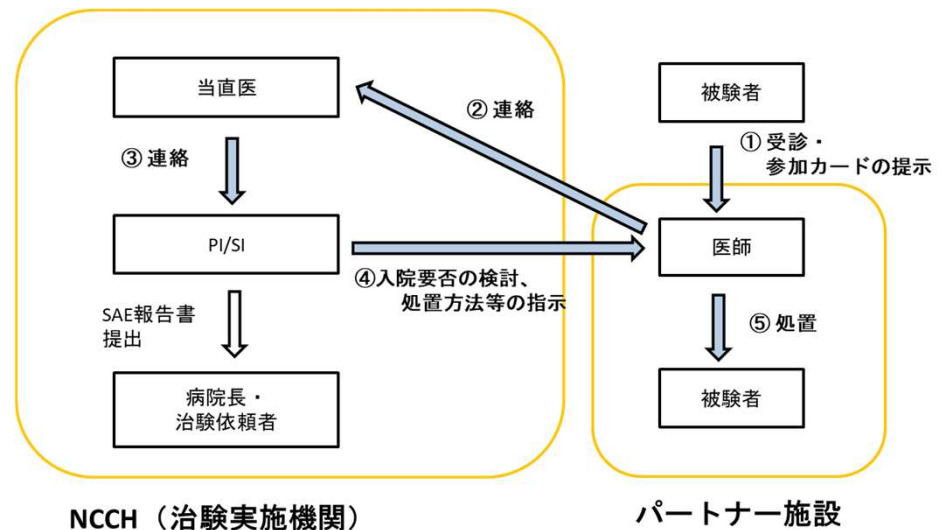
患者の安全性確保、緊急時対応

- 患者からのFirst contactはNCCH
- 可能な限り規定外visitでもオンライン診療を行う(入院した場合は電話連絡で経過を確認)
- SAE報告書はPI/SIが知りえてからが起点

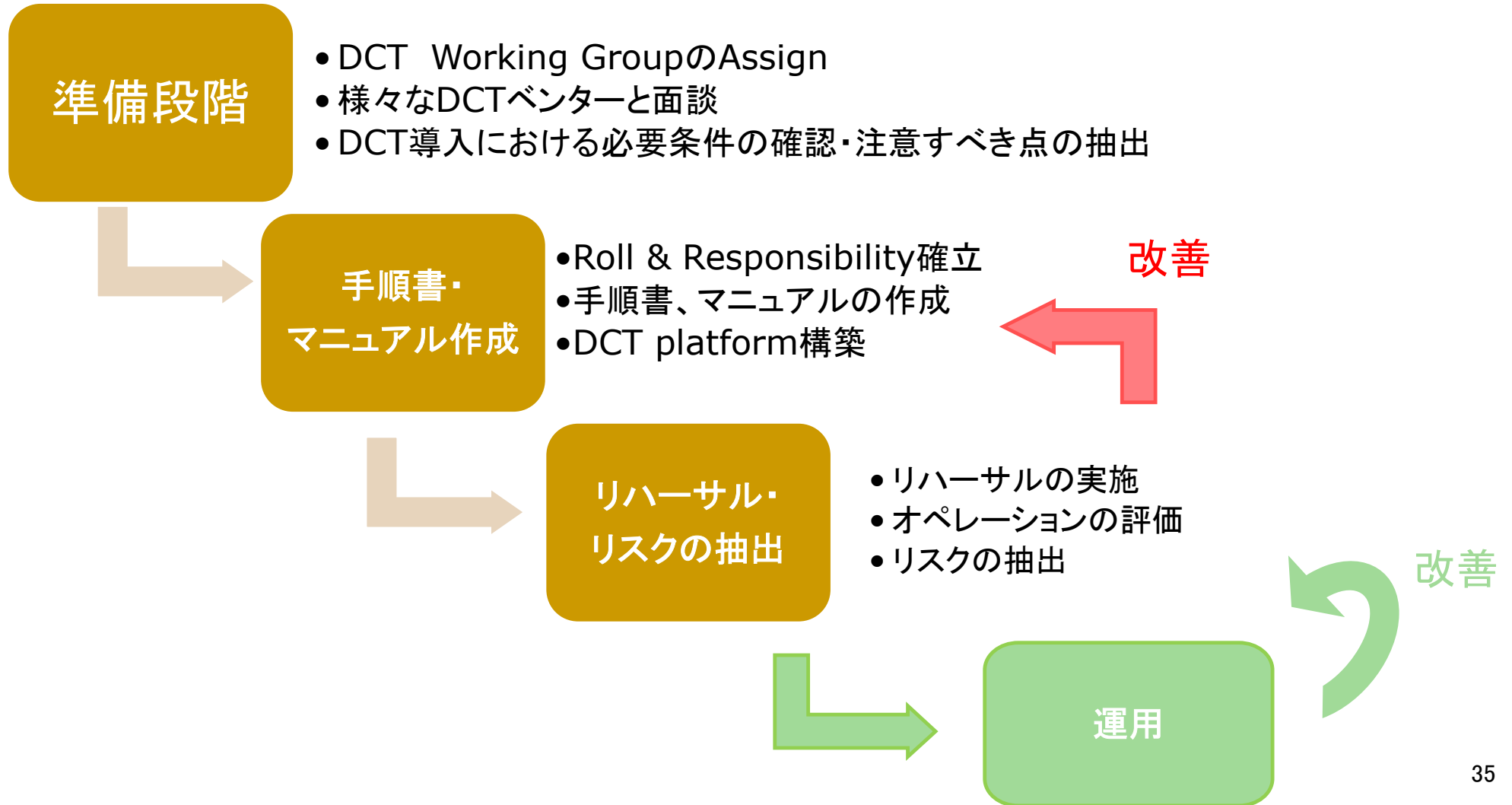
患者がNCCH連絡した場合のSAEの指示系統(通常ルート)



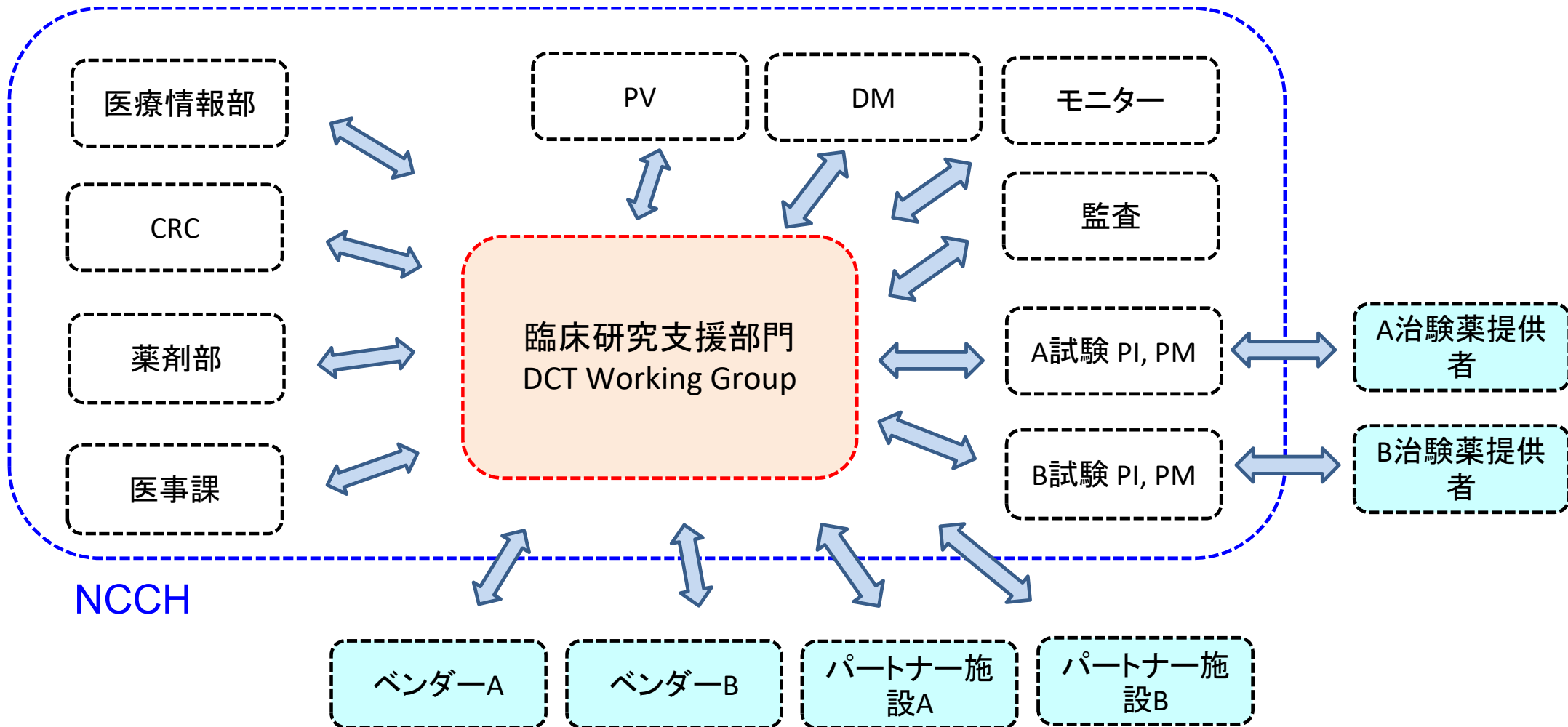
患者がパートナー施設へ連絡した場合のSAEの指示系統



手順書やマニュアルの作成、改善



DCT Working Groupとステークホルダー



まとめ

- 希少がん・希少フラクションは、患者側のアクセス面でのペイン、治験実施機関側のリソースの観点からDCTへの親和性が高い
- NCCHでは希少がんに対する医師主導治験2件でDCT導入を計画
- DCT導入のための手順書やマニュアルの作成、改善を行った
 - 患者の安全性やデータの信頼性を担保した手順
 - オペレーションがシンプルな手順
 - ステークホルダーとの相談、調整、改善が必要
- 規制の文言にとらわれて自主規制をかけるのではなく、合理的な運用を研究者サイドから厚労省/PMDAへ提案することが重要