

希少疾患用医薬品の臨床研究開発における分散型臨床試験の応用に関する技術ガイドライン

2024年5月

目次

一、 背景	1
二、 希少疾患用医薬品のDCT実施の基本原則	2
1. 患者中心	3
2. 目的に応じたこと	4
3. リスクに基づく品質管理	4
三、 デジタルヘルス技術の応用に注目	5
四、 希少疾患用医薬品におけるDCTのデザインと実施	6
五、 DCT元素の応用シナリオ	8
1. 遠隔での被験者募集	9
2. 電子インフォームド・コンセント	9
3. 遠隔訪問と評価	10
4. 医師と患者の対話/患者教育	11
5. 被験者の安全性モニタリング	12
6. 患者への被験薬の直接配送と回収	13
7. 付近の医療資源の利用	14
六、 実施プロセス中の注意すべき問題	16
1. DCT関係者の役割とコミュニケーション・チャンネルを事前に明確にする。	16
2. 効果的なリスク管理計画の策定	18
3. コンプライアンスとデータセキュリティの重視	18
4. データ・トレーサビリティの重視	19
5. 監督管理機関とのコミュニケーションと交流の強化	20
参考文献	20

一、背景

希少疾患とは、発生率/有病率が極めて低い一連の疾患の総称である。希少疾患は主に遺伝性疾患であり、その多くは小児期に発症し、発症率が低く、死亡率が高いという特徴を持っている。また、希少疾患の大部分には未だ有効な治療法が不足しているため、患者の健康と生命を脅かす深刻な影響を与える。

希少疾患用医薬品の臨床研究開発には多くの課題がある。希少疾患には単一疾患の患者数が少なく、患者が散在しているため、臨床試験の被験者募集がより困難になっている。また、臨床試験プロセスの複雑さ、訪問方式の多様性、臨床試験サイクルの長さ、エンドポイントの複雑さ、小児集団に対する特別な保護の必要性などが、希少疾患医薬品の臨床試験の難しさをさらに高めている。さらに、一部の希少疾患にかかっている患者には、病気の症状が重く、移動が制限されていることによって、臨床試験に参加するために研究センターに行く意欲や能力が制限されている人もいる。したがって、患者の参加に役立つ新たな臨床試験モデルを模索することは、希少疾患用医薬品の研究開発効率を向上させることにつながる。

分散型臨床試験（Decentralized Clinical Trials, DCT）とは、臨床試験に関連する活動の一部または全部が、従来の臨床試験センター以外の場所で遠隔医療やモバイル/ローカル医療を通じて行われる臨床試験ということである。DCTは、デジタルヘルス技術（DHT）の応用と組み合わせた完全遠隔モデルまたはハイブリッドモデルを通じて、希少疾患用医薬品の臨床試験に、より柔軟で利用しやすい新たな方法とルートを提供することができる。

DHTを利用して患者中心のDCTを実施し、それを希少疾病の研究分野で普及させることで、患者がより便利に医薬品の臨床試験に参加できるようになり、地理的な制約によって医薬品の臨床試験に参加する機会を失う患者が少なくなる。また、遠隔地域に住んでいる患者または読み書き障害のある患者などが医薬品の臨床試験に参加する権利を最大限に守ることに役立つ。

つ。さらに、被験者の負担を軽減し、被験者の代表性と多様性を高め、被験者の参加度と治療遵守を向上させることに役立つ。それらの利点は、患者の権益を保護し、被験者の保護を強化するだけでなく、患者数が少なく、臨床試験の被験者の募集が困難である、希少疾患用医薬品の臨床試験に非常に重要な後押しとなっている。

このガイドラインは、希少疾患の特性を考慮し、希少疾患用医薬品の臨床研究開発プロセスにおけるDCTの応用方法について提案し、希少疾患用医薬品の研究開発におけるDCTの科学的かつ規範的な実施に参考情報を提供するものである。

このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識のみを表している。医学科学と臨床試験の進歩に伴い、このガイドラインの関連する内容は継続的に改善および更新される。このガイドラインを適用して、研究のデザインと実施を行う際には、医薬品臨床試験の実施の基準（good clinical practice、GCP）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）および国内外で発行されているその他の関連ガイドラインも同時に参照してください。また、DCTは複数の国や地域の法律や規制に関わる可能性があるため、DCTを実施する際には、関連する法律や規制の要件に適合することを確保すべきである。

二、希少疾患用医薬品のDCT実施の基本原則

DCT要素を使用するか否かにかかわらず、GCPの基本原則、すなわち被験者の安全と権益を保護し、データの真実性、信頼性、追跡可能性を確保するという原則に従うべきである。そのうち、被験者の安全と権益の保護が、他の要因への配慮よりも優先される。希少疾患用医薬品の臨床研究開発プロセスにおけるDCT要素の応用は、被験者の安全性リスクを増加させるべきではない。

DCTを実施する際には、GCPの基本原則に従うことに加え、以下のような要素に注目すべきである：（1）「患者中心」の原則に従うこと、（2）「目的に応じた」の原則に従うこと、（3）「リスクに基づく品質管理」の原則に従うこと。上記の3つの原則は相互補完的な関係にある：「患者中心」を実現するためには、「目的に応じた」を確保し、患者のニーズを「目的」としてDCTデザインを行う必要がある。また、「リスクに基づく品質管理」をしっかりと行い、臨床試験の品質を保障するだけで、「目的に応じた」を効果的に実現することができる。

1. 患者中心

「患者中心」は、DCTのデザイン・実施プロセスにおける重要な原則である。DCTをデザイン・実施する前に、患者の意見を収集し、患者の意見に耳を傾け、特定の患者集団が医薬品の臨床試験に参加する際の難点や痛みを理解し、それらの難点や痛みの解決を目指してDCTをデザイン・実施する。また、それらの情報を臨床試験の重要な品質要素の一つとして、希少疾患のDCT試験のフルサイクルマネジメントに組み入れる。一方、被験者のニーズ（例えば、被験者が治験責任医師/治験分担医師との対面診察のコミュニケーションを強く希望するニーズ）を十分に考慮する必要がある。臨床試験の実施の難しさを下げることが目的として、または臨床試験の品質を損なうことを代価として、必要な「入院管理下」臨床試験のプロセス/操作を「分散型」に変更すべきではない。DCTにおいても被験者の権益を保護すべきである。

さらに、DCTの実施によって、臨床試験への参加機会における不平等が拡大しないようにすべきである。技術と設備の可用性、試験データの収集に参加する技能レベルは、研究参加者の除外基準とすべきではない。適切な設備を持っていないまたは設備の性能が基準に達していない被験者に対しては、治験依頼者が必要な設備を提供すべきである。同時に、DCT要素（例えば、遠隔でのインフォームド・コンセント）を拒否し、従来の臨床試験モデルを

選択する被験者の権利も保障すべきである。

2. 目的に応じたこと

希少疾患用医薬品の臨床開発におけるDCTの応用は、「目的に応じた」(Fit for Purpose)の原則に従うべきである。DCT要素の適用性は、(これを含むがこれらに限定されない)試験集団、希少疾患、評価の種類、被験薬の特性(その研究開発段階を含む)、有効性と安全性特徴に関する現在の理解、安全性リスクのコントロール可能性に依存する。

臨床試験の計画段階で、採用予定のDCT要素に対してベネフィットとリスクを評価することが推奨される。試験目的に基づいて、患者のニーズと被験薬の特性と組み合わせて、実現可能なDCT関連要素を適切に採用し、試験に対して全体的なデザインを行う。

3. リスクに基づく品質管理

一般的な疾患に比べ、希少疾患に関する現在の認識は明らかに不十分であり、関連する研究も不足しているため、希少疾患用医薬品の臨床開発においてDCTの応用を計画する場合には、試験開始前に品質管理システムを確立し、既知・潜在リスクへの対策を早期に策定することが推奨される。同時に、治験依頼者は、未知のリスクに対してリアルタイムにモニタリングと処理を行う能力を備える必要がある。「クオリティ・バイ・デザイン」の原則に基づいて、治験依頼者は、DCTモデルとDHTの応用中に起こりうる重要な品質要素の変化を十分に識別し、それらに対するベネフィット・リスク評価とリスク管理を実施することが推奨される。

三、デジタルヘルス技術の応用に注目

DHTは、現代のコンピューター技術と情報技術を医療プロセスに応用した、新たな現代的な医療方式である。医薬品の臨床試験において、モバイル医療設備または遠隔モニタリング設備を通じて、被験者の治療または情報の遠隔収集を実現できる。

医薬品の臨床試験でDHTを使用する場合、希少疾患にかかっている被験者の実際の状況やニーズ（年齢、健康状態、生活習慣、治療目標など）を考慮して、目的に応じて、被験者の使用に適したDHTを選択する必要がある。また、安全性と有効性を確保するために、臨床的に検証された技術を使用する必要がある。DHT設備を選択する際には、希少疾患にかかっている被験者の治療遵守を考慮し、ウェアラブルデバイスに対する被験者の使用意向、受け入れ度、正確に使用できることを確保しなければならない。

DHTの使用前に、治験依頼者は、臨床研究プロセスに関連するコンピュータ化されたシステムを検証し、最初のデータ入力とその後の変更の監査証跡を維持する必要がある。臨床試験を開始する前に、DHT方法の応用の確認と検証、ユーザビリティ研究も必要である。DHTを使用してデータを収集する前に、デバイスによって収集されたデータが被験者自身のものであることを確認するために、被験者の身元確認（顔/指紋/身分証明書など）も実施すべきである。被験者の個人プライバシーデータを十分に保護するために、データセキュリティの保障措置が確実に実施されることを確保し、患者から収集されたデータの追跡可能性を保証し、異なる設備や技術プラットフォーム（患者自身のモバイルデバイスを含む）を使用してデータを収集する場合、データと結果の一貫性を考慮すべきである。

DHTによって収集されたデータをエンドポイントとして使用する際には、目標被験者集団に適したDHTを選択するために慎重に計画・考慮する必要がある。同時に、試験エンドポイントが完全かつ十分に検証されていることを確保する必要がある。

DHTによって収集されたデータを試験エンドポイントとして使用する計画がある場合、治験依頼者は、感度・特異性・正確性・精度および実践環境においてそのDHTによって収集されたデータを試験エンドポイントとして使用することの実行可能性と妥当性を確保するために、研究開発の初期段階から、DHT性能の検証と確認を含むDHTに関連する検証作業を行うことが推奨される。

四、希少疾患用医薬品におけるDCTのデザインと実施

希少疾患用医薬品の臨床試験を精巧にデザインし、試験の円滑な進行を保証するためには、臨床試験実施計画書をデザインする最初の段階で、DCTの枠組みをデザインすることが推奨される。すなわち、希少疾患にかかっている患者のニーズを理解した上で、臨床試験の一部または全部の部分でどのDCT要素を使用するかを事前にデザインし、その後、その計画に従ってDCTを実施する。

希少疾患用医薬品の臨床試験デザインにDCTの要素を取り入れる際には、目標適応症集団の独特のニーズを注意深く考慮する必要がある。実施枠組みをデザインする際には、以下の要素（以下を含むがこれらに限定されない）を考慮することができる：

計画書のデザインにおいて、院外訪問とデータ収集のためにDCT要素を使用する計画がある際には、医薬品の安全性および/または有効性の評価に関連するいくつかの重要なデータ（例えば、主要エンドポイント）の収集に関連する場合、DCTの実施が重要なデータの品質に影響を与えることを避けるため、事前に十分な評価と必要な検証を行う必要がある。

研究目的に応じた技術を選択する。例えば、試験がウェアラブルデバイスに関連している場合、そのデバイスが目標年齢層集団に適していること、そしてこのウェアラブルデバイスの応用が「目的に応じた」を確認する必要がある。必要に応じて、初期の研究や探索的コホートにおいて、採用された技術を検証する必要がある。

言葉が理解しやすく、被験者の年齢、理解度、教育水準に合っていることを確保する。希少疾患にかかっている患者の大半は小児患者に関連しているため、小児を対象とした研究を実施する際には、目標年齢層の小児患者の言語レベルや理解度に応じてDCTの要素を調整しなければならない。異なる年齢層の小児患者はそれぞれ独自のニーズを持っている可能性があり、柔軟な方法を採用し、小児患者が臨床試験を理解し、参加することを支援することができる。例えば、電子インフォームド・コンセントにアニメーションをデザインすることで、小児患者がインフォームド・コンセントの内容を理解できるようにする。

データの品質を確保する。希少疾患用医薬品の臨床試験におけるサンプルサイズは小さいことがあるため、データの信頼性を確保するためには、個々のデータの質に特別な注意を払う必要がある。例えば、被験者が近隣の医療資源を利用する場合、被験者が研究センター以外で受けた医療活動がコンプライアンスに準拠した方法で記録され、追跡されるように確保しなければならない。また、被験者が電子ログやウェアラブルデバイスを使用する場合、被験者の使用に関する遵守をできるだけ高め、データが継続的かつ完全に収集できるようにする必要がある。

デジタル化された試験エンドポイントを開発する。計画書のデザインには、DHTによって収集されたデータを試験エンドポイントとして応用することを考慮できる。十分な検証が行われた上で、DHTによる高品質の客観的データの継続的かつ正確な収集は、被験薬の有効性および/または安全性評価を裏付けるために使用される。

DHTを応用して適応的デザインを用いた臨床試験を実施する。DHTの応用で、希少疾患用医薬品の臨床試験において、大量の臨床試験データをタイムリーかつ継続的に収集することが可能となり、それは適応的試験デザインの採用、デザインの柔軟性の向上、試験期間の短縮、研究効率の向上に役立つ。

十分なトレーニングを提供する。臨床試験に関わるすべての関係者に十分なトレーニングを行うことは、臨床試験の品質を保障することにつながる。トレーニングの内容は以下のようなものが考えられている：(1)全体的なDCTデザインと実施プロセス、および予測される主要リスク因子と対策に対するトレーニング、(2)集中的なトレーニングおよび/または操作マニュアルの読解とシミュレーション操作を通じて、すべての関係者がその使用に習熟していることを保証する、DHTと機器および/またはソフトウェアに対するトレーニング、(3)データセキュリティおよび個人情報の保護に対するトレーニング、(4)安全性モニタリングに対するトレーニングで、特に遠隔訪問の実施を計画する場合、医薬品の安全性モニタリングの実施方法、有害事象の収集方法、被験者が利用できる緊急時の救済方法に関するトレーニングが必要である。

注目すべきは、DCT実施計画には、使用されたDCT要素の概要、使用目的、デザイン根拠、タスク範囲とシナリオ、実施計画書の概要、プロジェクトに関わる設備、プラットフォームとソフトウェア、評価・検証されるデータ、データ管理とデータフローチャート、リスク評価とリスクコントロール措置、トレーニングとコミュニケーション計画などが含まれるが、これらに限定されないことである。また、研究計画書の概要やその他の関連文書には、関連するタスクの責任分担、ワークフロー、プロジェクト実施のスケジュールおよび試験中に採用する予定の行動を詳述すべきである。

五、DCT元素の応用シナリオ

DCTは医薬品の臨床研究開発に新たなデジタルモデルを提供する。希少疾患用医薬品の臨床研究開発において、DCTは以下のようなシナリオで応用できる：

1. 遠隔での被験者募集

被験者募集は、臨床試験を進める上でのボトルネックであり、希少疾患用医薬品の研究開発分野で特に際立っている。臨床試験に参加する適切な希少疾患にかかっている患者を見つけることは、数量的な課題だけでなく、患者の臨床試験に対する理解や参加意向にも関係している。DCTは、希少疾患用医薬品の臨床試験の被験者募集プロセスにおいて、ニーズのある希少疾患にかかっている患者が適切な臨床試験に参加できるように、遠隔での被験者募集の採用を検討し、または人工知能などの技術を活用して希少疾患用医薬品の臨床試験の被験者募集を加速させることができる。

2. 電子インフォームド・コンセント

電子インフォームド・コンセントとは、臨床試験に関連する情報を伝達し、インフォームド・コンセントの記録を取得するために、テキスト、画像、音声、動画など多様な電子媒体を使用する電子システムおよびプログラムということである。表現形式について、電子インフォームド・コンセントには、電子フォームと紙フォームのハイブリッド形式、または完全な電子フォームの形式が含まれる。プロセスについて、電子インフォームド・コンセントは、研究現場で行うことも、電話、ビデオ、オンラインミーティングを介したコミュニケーションなど遠隔で行うこともできる。

電子インフォームド・コンセントを採用する場合、そのプロセスは記録・アーカイブされ、追跡可能であることを確保する必要がある。

希少疾患は小児期に発症する傾向があるため、インフォームド・コンセントのプロセスにおいて、ビデオ、音声、図表などのマルチメディア相互作用モデルの採用は、小児被験者の理解に有利であり、十分な情報を得るのに役立つ。認知障害（例えば、神経発達に関連する読み書き障害）や書字障害（例えば、原発性遺伝性ジストニア）がある一部の希少疾患にかかっている患者に対しては、被験者の権益をよりよく保護するために、後見人（代理人）などのモデルを導入できる。

移動に制限のある、希少疾患にかかっている被験者に対しては、遠隔でのインフォームド・コンセントの方法を通じて、更新されたインフォームド・コンセントフォームを迅速かつ容易に入手でき、すべての被験者にタイムリーに最新版が通知されることを確保する。

電子インフォームド・コンセントを使用する際には、電子機器やプログラムの使用が希少疾患にかかっている患者に新たな負担をかけることを避けるべきであり、プログラムが使いやすく、アクセスしやすいように確保すると同時に、被験者がデバイスをスムーズに操作できない場合に紙のインフォームド・コンセントを用意する必要がある。電子インフォームド・コンセントを使用する際には、事前に評価・検証を行い、被験者に対して使用方法の説明と必要なトレーニングを提供する必要がある。電子インフォームド・コンセントを採用する予定の前に、被験者に、電子インフォームド・コンセントの過程で生成されたデータの収集範囲とアクセス権限などについて十分に説明し、インフォームド・コンセントの過程で、データのセキュリティと被験者（その後見人を含む）のプライバシー情報の保護を確保する必要がある。

3. 遠隔訪問と評価

遠隔訪問とは、治験責任医師とプロジェクトメンバーは、ビデオ、音声、電話、インスタントメッセージングツールなどのオンライン方式を通じて、リアルタイムに患者と対話し、計画書で要求される一連の訪問を完了するプロセスである。

遠隔での臨床試験訪問は、臨床試験がより便利に、被験者が参加しやすくなるようにするための重要な戦略である。医薬品の臨床試験において、完全に遠隔訪問を使用すること、ハイブリッド試験形式で訪問することに適しているかどうかは、評価プロセスや収集する必要があるデータに依存する。

遠隔訪問を計画する場合、遠隔訪問中に実行されるプロセスやデータ情報の収集方法の一貫性を確保するため、治験責任医師、被験者、後見人また

は介護者に対して、遠隔訪問の実施方法や参加方法に関する追加のトレーニングが必要な場合がある。遠隔での臨床試験の訪問または臨床試験関連活動を計画する際には、試験実施計画書または試験の操作マニュアルには、いつ被験者との遠隔訪問が適切であり、いつ被験者との現場訪問が必要であるかを明記する必要がある。また、試験実施計画書には、遠隔で発見された有害事象をどのように評価し、管理するかを規定し、有害事象が複数のルートを通じて報告された場合に、潜在的な重複を識別するためのプログラムを設けるべきである。緊急性が高い、あるいは現場での対応が必要な有害事象については、計画書には対応措置を提供すべきである。治験責任医師は、遠隔訪問の医療記録の適時性と完全性を確保する必要がある。

希少疾患用医薬品の臨床試験エンドポイントの遠隔電子的臨床アウトカム評価は、希少疾患用医薬品のDCTの重要な要素である。DHTなどの方法を通じて測定を実現するeCOAツールは、リアルタイムのデータ収集とモニタリングを提供し、データ記録におけるエラーや漏れを減らし、データの品質と完全性を向上させることができる。

臨床アウトカム評価（Clinical Outcome Assessment, COA）ツールの開発には、3つのモデルがある：新たなCOAツールの開発、既存のCOAツールの翻訳および/または文化的適応、既存のCOAツールの改善である。希少疾患用医薬品の開発経験が往々にして不足し、参照可能な既存症例が欠如しているため、その疾患にかかっている患者集団に明確に適用できる有効性エンドポイントが往々にして欠如していることが多い。遠隔評価を実施する場合、あるいはeCOAを応用する場合、治験依頼者は応用/開発されるeCOAツールの適用可能性を慎重に検討する必要がある。医薬品研究開発の初期段階からeCOAの応用/開発、その後の臨床試験や重要な登録試験に適時かつ適切に継続することが推奨される。

4. 医師と患者の対話/患者教育

医師と患者の対話/患者教育は、医薬品の臨床試験の成功、被験者の安全

を確保するために極めて重要である。DCT/DHTを利用することで、研究者は医薬品の臨床試験に関連する教育資料をよりタイムリーかつ簡便に提供し、被験者に対して臨床試験の目的、プロセス、起こりうるリスクや潜在的なベネフィットについて十分に説明することができる。また、被験者やその家族が臨床試験の背景や重要性を理解し、より明確で透明性の高い情報を得ることを支援することができる。同時に、DCT/DHTによって提供されるより便利なコミュニケーション手段は、研究者がタイムリーかつ包括的に患者の意見に耳を傾け、患者のニーズを理解し、タイムリーに試験デザインを調整し、試験デザインへの、希少疾患にかかっている患者の早期参加を促進することにも役立つ。

臨床試験において、被験者（その家族を含む）に対して、被験者のニーズにもっと対応した医学的カウンセリングとモニタリングを提供することは、臨床試験における被験者の脱落を減少させることに役立つ。医師と患者をつなぐインタラクティブプラットフォームは、研究医師からの遠隔カウンセリングとフォローアップに役立つと同時に、患者側のデータを電子データ収集管理システム（Electronic Data Capture, EDC）にインテリジェントなマッピングを行い、完全な被験者データチェーンの形成を支援するために使用することもできる。

5. 被験者の安全性モニタリング

一部の希少疾患の特異的な症状や薬物療法への反応は、より頻繁で継続的なモニタリングが必要とされる場合がある。安全性モニタリングのためにDCTを実施する場合、治験依頼者はDHTを使用して被験者の安全性をリアルタイムでモニタリングおよび報告することができる。例えば、被験者のモバイルアプリ、遠隔訪問プラットフォーム、またはウェアラブルデバイスを通じて、被験者の安全性に関するデータをリアルタイムに収集し、治験責任医師に直接送信する。

DCTを実施する際には、治験依頼者は、被験者の安全および権益、データの正確性と適時性を確保するために、明確な安全モニタリング計画を策定する必要がある。治験責任医師は被験者の安全モニタリングを適切に行う責任を負うものとする。計画書には、いつ、どのような状況で、どのように安全性データを収集・分析するか（被験者による有害事象の報告方法を含む）を明記することが推奨される。注意すべきは、DCTの実施を計画する際には、治験責任医師は、副作用の診断と治療の遅れを避けるために、いつ、どのような状況で（例えば特定の副作用の発生）、できるだけ速やかに付近の医療機関を受診すべきであることを被験者に特に強調する必要がある。

DCTまたは被験薬の使用中に重大な安全性リスクが生じた場合、治験依頼者は直ちにDCTを中止し、監督管理機関、倫理委員会およびすべての治験責任医師に迅速に通知し、慎重かつ十分な評価を行った上で、臨床試験の継続可否を決定しなければならない。

6. 患者への被験薬の直接配送と回収

希少疾患にかかっている被験者は地理的広範囲に分布しており、その中には多くの小児患者が含まれ、また疾患のために移動が制限される患者もいるため、患者への被験薬の直接配送（Direct to Patient, DTP）や被験薬の遠隔回収は、希少疾患にかかっている患者にとって便利で、被験者（後見人を含む）の負担軽減に役立つ医薬品管理方法である。

DTPを採用する際には、医薬品の種類と特性を十分に考慮する必要がある。例えば、経口投与、長期保存可能、室温で保存されている医薬品は、通常、DTPに適している。注射や低温保存が必要な生物由来製品については、DTPの実現可能性を慎重に評価する必要がある。静脈注射など医療従事者の操作を必要とする投与経路を採用する医薬品については、特定の場合には、被験者の自宅訪問/地元の医療機関訪問と組み合わせたDTP方法を通じて、被験者の自宅/自宅付近で治療のために薬物を投与することができる。

DTPを採用する前に、治験責任医師は被験者が薬物の適切な使用と保管方法を理解することを確保し、特殊な状況（例：医薬品の過熱や誤用など）への対応方法を事前に考慮すべきである。薬物治療の遵守を定期的に評価し、遵守不良への対応処置計画を事前に策定することが推奨される。医薬品管理の円滑な実施を確保するために、治験責任医師と臨床試験実施施設は、医薬品の配送、回収、安全な取り扱いおよび残薬の追跡と記録など、薬物管理に関する計画を明確に立てるべきである。同時に、その過程で起こりうる問題（例えば、過熱の発生）への対処策についても、事前に計画を立てておくべきである。さらに、医薬品管理計画の実施状況を定期的に評価する必要がある。

被験薬の品質を確保するためには、温度コントロール、医薬品モニタリング、破損した医薬品の取り扱いなど、全プロセスをカバーする品質管理体制を確立する必要がある。DTPのオーダーについては、処方、確認、薬の受け取り、配給、輸送、受領、服薬要件、被験者の服薬遵守のフォローアップ、医薬品の返却と廃棄など、全面的な品質管理措置を実施すべきである。輸送中に温度コントロールが必要な医薬品については、安全な輸送を確保するため、リアルタイムの温度モニタリングシステムを確立すべきである。

7. 付近の医療資源の利用

在宅医療または居住地付近での受診は、希少疾患にかかっている患者により多くの利便性を提供している。小児や高齢者、移動が制限されている患者、免疫不全のある患者にとっては特に重要である。

在宅医療または居住地付近での受診は、訪問、生物サンプルの採取、看護ケア、薬物の投与や回収、機器のメンテナンスなどの面を含むさまざまなシナリオに関わる。被験者の自宅訪問または居住地付近での訪問と看護ケアを採用する際には、被験者の安全およびデータの科学・真実・信頼性を確保するために、当該医療機関、その設備および人員を含む、いずれも相応の資格の評価および認定が行われており、臨床試験に関連する役割および機能

を遂行する能力があることを確保すべきである。関係者は相応の資格を有し、トレーニングを受けるべきである。治験責任医師が必要と判断した場合、治験責任医師/治験依頼者は、関係者が臨床試験の要件と基準を理解できるよう、トレーニングと指導を行うことができる。訪問と看護ケアの形態にかかわらず、その診療および検査の結果は治験責任医師に速やかに送信して十分な評価を行い、被験者が不必要なリスクを負うことを避けるべきである。

サンプルの採取が自宅や居住地付近で行われる場合、実験室のマニュアルまたは採取計画書に従い、サンプルの品質を確保し、サンプルの種類、採取時間、採取技術を明確にする必要がある。温度コントロールが必要なサンプルについては、サンプルの完全性を維持するため、適切な温度条件下で輸送すべきである。安全性を確保するため、サンプルのロケーションと状態を追跡するモニタリングシステムを確立する。

被験者の自宅訪問または居住地付近での医療的ケア計画を作成する際には、各訪問のスケジュールを計画書の中で明確に定義し、それが合理的かつ効果的であることを確認しなければならない。医療従事者の操作を必要とする一部の医薬品については、特定の状況でDTPと被験者の自宅までの薬物配送を組み合わせる手段を通じて、被験者の自宅で治療のために医薬品を投与することができる。被験者の安全性を確保するため、薬物投与後に必要な観察を行い、また訪問を行うことで、被験者の状態をモニタリングすることが推奨される。

注意すべきは、すべての臨床試験が、付近の医療資源を利用して実施するのに適しているわけではない。例えば、被験薬が静脈注射で投与される場合、利便性向上の観点からは付近の医療資源の利用を考慮できるが、静脈注射という薬物投与手段は、より急速な発症、より迅速な進行、より重篤な副作用（例えば、輸液反応）が発生しやすい可能性があるため、その安全性特徴が十分に明らかにされていない場合、被験者の在宅医療を利用したり、居住

地付近の医療機関を受診したりすることは適切でない可能性がある。既に上市された製品が適応症を追加するために臨床試験を実施する場合、臨床実践においてその製品に対する一定の使用経験が既にあることを考慮すると、付近の医療資源の利用を考慮することができる。また、経口投与される被験薬については、その安全性と耐性がまだ十分に明らかにされていない臨床試験の初期段階では、付近の医療資源を利用することは一般的に適切ではない。初期の研究には、被験薬の治療域が広く、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）の用量が高く、投与された治療用量とDLT用量/最大耐性量（Maximal Tolerable Dose, MTD）との間に広い安全域が存在すると示された場合、在宅医療または居住地付近の医療機関を受診することが適切であるかもしれない。

六、実施プロセス中の注意すべき問題

現在、DCTは中国における医薬品登録のための臨床試験の応用についての経験が不足している。新たな臨床試験モデルとして、DCTの実施プロセスにおいて、もたらしかねない未知のリスクに注意を払わなければならない。それは、被験者の安全と権益を保障し、データの信頼性を確保した上で、新たな技術や方法の利点を十分に発揮させ、希少疾患用革新的医薬品の研究開発を促進し、前進させることに貢献する。

希少疾患用医薬品の臨床研究開発においてDCTを実施する場合、治験依頼者は以下の問題点（以下を含むが、これらに限定されない）に注目することが推奨される：

1. DCT関係者の役割とコミュニケーション・チャンネルを事前に明確にする。

希少疾患用医薬品の臨床研究開発にDCTモデルを応用する場合、治験依頼者、臨床試験実施施設、治験責任医師、倫理委員会などの臨床試験関係者は、GCPおよびその他の法令・規制文書に規定された職責と義務を履行する必要がある。

DCTが実施される際に、多数のDCTサービスプロバイダー、地元の医療資源（付近の医療機関や在宅医療を含む）などの関係者が関与していることもあり、医薬品の臨床試験が研究センター以外で実施する、および/または他のサービスプロバイダーが参加する場合、治験依頼者、治験責任医師、その他の各関係者の具体的な役割を、臨床試験の開始前に明確にしなければならない。治験責任医師は、治験参加者の権益、安全と健康およびデータの信頼性を確保するために、承認された活動を実施する人員または関係者を適切に監督する。

DCTにおける治験依頼者の役割は、臨床研究開発プロセスにおけるDCT活動を調整と管理し、各DCT要素のために実行可能な操作プロセスを確立することで、従来の研究センターに基づく臨床試験と同様である。治験依頼者は、適切な措置の採用で被験者の多様性を確保し、科学的なデータ管理計画（Data Management Plan, DMP）の策定でデータの信頼性と健全性を確保し、試験実施計画書にDCTの関連操作をどのように実施するかを記述することができる。

医薬品の臨床試験において、治験責任医師は被験者の医療ケアと安全に責任を負い、また治験依頼者は臨床試験実施の適切な監督に責任を負う。DCTにおいては、治験責任医師と治験依頼者が職責を履行する上で課題が生じる可能性があるため、すべての関係者（被験者、治験責任医師、治験依頼者とすべてのサービスプロバイダーを含む）間の効果的なコミュニケーション・チャンネルを事前に確立しておかなければならない。すべての関係者が臨床試験の実施に関連する職責と情報を常に把握し、履行すべきである。緊急事態に対する効果的なコミュニケーション計画を事前に策定し、すべての関係者がタイムリーに情報を共有し、緊急事態に対応できるようにしなければならない。治験依頼者は、臨床試験を実施する前に、被験者が治験におけるコミュニケーションルートおよび連絡先（例えば、緊急医療事件が発生した場合の連絡先、機器故障、遠隔訪問時の問題等が発生した場合の

連絡先) を十分に把握していることを確認しなければならない。

2. 効果的なリスク管理計画の策定

DCTの実施を計画する際には、DCTに関連する潜在的なリスクや課題があるかもしれない。例えば、データの完全性、プライバシー、セキュリティをどのように保障するか、遠隔でのデータ収集やモニタリング・管理をどのように行うか、などである。

DCTの実施を計画する際には、治験依頼者は、全面的なリスク評価を実施し、DCTにおけるデータの品質、プライバシー、セキュリティに関連する潜在的なリスクを識別することが推奨される。また、関連するリスク（例えば、DHTの故障によるデータの紛失や損失、計画された訪問の中断）の影響を最小限に抑え、患者の安全への影響を最小限に抑えるために、緊急時の対応計画を策定することが推奨される。

DCT計画または実施プロセスに変更がある場合、治験中に変更した時期と理由、変更を決定するためのプロセス、変更を担当した個人またはグループおよび変更後試験への影響とその後の行動計画を説明・記録すべきである。

3. コンプライアンスとデータセキュリティの重視

DCTは新たな方法とモデルを採用し、被験者の個人的プライバシーの保護、データセキュリティ、その他のコンプライアンス問題に関わるため、従来の臨床試験の実施を基づいて、DCTプロセスには特別な配慮が必要である。

DCTには複数の国や地域の法令・規制に関係する可能性があり、DCTを実施する際には関連する法令・規制の要件に適合することを確保すべきである。法令・規制の要件に適合した上で、臨床試験のニーズに応じて必要な承認を行う。例えば、DCTにおいて、サービスプロバイダーにDTPサービスの提供を委託する必要がある際には、臨床試験実施施設と治験責任医師によるサービスプロバイダーの承認が必要である。付近の医療資源の利用を計

画する際には、計画書の規定と基準に適合した医療サービスを提供できることを確保するため、その資格を確認し、必要に応じて治験責任医師が地元または被験者自宅までの医療サービスプロバイダーに承認を与える必要がある。また、遠隔での電子インフォームド・コンセントを行う場合は、被験者の電子署名が必要である。

DHT関連ツール（例えば、遠隔医療、リアルタイムビデオ会議、電子健康記録、ウェアラブルデバイス）を使用する際には、データプライバシーとセキュリティに関する法令・規制に抵触するか否かに注意を払う必要があり、被験者の個人情報のセキュリティとプライバシーを確保するために、データセキュリティとプライバシーに対する保護措置を実施する必要がある。

4. データ・トレーサビリティの重視

DCTの実施プロセスにおいて、治験依頼者は、生成されたデータが良好に、真実に、完全に記録され、トレーサビリティ可能であるように注意を払い、確認する必要がある。

試験を実施する前に、治験依頼者は、DCTシステムのソースデータとソース文書を明確に定義すべきであり、必要に応じて臨床試験実施施設/治験責任医師との協議により決定されるまたは医薬品審査センターとコミュニケーションすべきである。治験依頼者、臨床研究実施施設/治験責任医師、サービスプロバイダー、被験者などの各関係者は、各自に関わるソースデータとソース文書を適切に記録・保存すべきである。DCTシステムのソースデータとソース文書は、臨床試験に関連するプロセスを適切に再構築および評価でき、被験者保護、計画書実施、データ記録、結果報告などの状況を反映するようにすべきであり、必要であれば、モニタリング、監査および検査のニーズに応じて、閲覧できるようにすべきである。

臨床試験の必須文書の管理は、GCPと関連法令・規制の要件に従い、保管されている必須文書が完全で、読みやすく、監督管理機関の要件に応じて直接閲覧できるようにすべきである。

5. 監督管理機関とのコミュニケーションと交流の強化

新たな技術や方法の実施プロセスにおいて、特に実施の初期段階で、関連する経験が不足しているため、未知のリスクが存在する可能性がある。このため、治験依頼者は、DCT要素やDHTを臨床開発計画に組み込む計画を立てる際には、早めに医薬品審査センターとコミュニケーションを取り、また全体の実施プロセスで医薬品審査センターと緊密なコミュニケーションを維持することが推奨される。

臨床試験において新たな技術とモデルなどの関連要素を採用する際には、治験依頼者はその必要性、科学性、実現可能性を計画書に詳しく記載し、医薬品審査センターとの合意を形成すべきである。医薬品審査センターは、患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発を支援するために、治験依頼者が複数当事者による共同研究のための新たな研究方法や実施される新たな技術を引き続き模索・開発するように推奨される。

参考文献

- 1.丁潔、王琳. 中国希少疾患に関する研究報告（2018）[R]. 北京：中国医薬科技出版社、2018.
- 2.張抒揚、董咚、李林康など. 2020年中国希少疾患に関する総合的社会調査研究[M]. 北京：人民衛生出版社、2020年.
- 3.中国希少疾患同盟. 希少.数読[R]. 北京：中国希少疾患同盟、2020年.

- 4.李高揚.遠隔知能臨床試験ブループリント.DIA 中国数字健康社区ブループリント専門家組.7
- 5.Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. et al. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies. Orphanet J Rare Dis 17, 240 (2022).
- 6.FDA. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices. Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. [2023-05- 03].<https://www.fda.gov/media/167696/download>
- 7.EMA. Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials [EB/OL]. [2022-12-14]. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en
- 8.Inan OT, etc. Digitizing clinical trials. NPJ Digit Med. 2020 Jul 31;3:101. doi: 10.1038/s41746-020-0302-y.
- 9.LIU C, YUAN C, BUTLER A M, et al. DQueST: Dynamic questionnaire for search of clinical trial[s J].J Am Med Inform Assoc, 2019, 26(11) : 1333 - 1343.
- 10.Ghadessi, M. et al. Decentralized clinical trials and rare diseases: a Drug Information Association Innovative Design Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective. Orphanet Journal of Rare Diseases 18, 79 (2023).

- 12.Garcia-Gancedo, L. et al. Objectively Monitoring Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Symptoms During Clinical Trials With Sensors: Observational Study. JMIR Mhealth Uhealth 7, e13433 (2019).
- 13.Cialone, J. et al. Quantitative telemedicine ratings in Batten disease: Implications for rare disease research. Neurology 77, 1808–1811 (2011).
- 14.Defer, G. et al. Adverse Drug Reaction Reporting Using a Mobile Device Application by Persons with Multiple Sclerosis: A Cluster Randomized Controlled Trial. Drug Saf 44, 223–233 (2021).
- 15.FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 3: SELECT, DEVELOP OR MODIFY FIT-FOR-PURPOSE CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS, October, 2018
- 16.Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. & Reites, J. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies? Orphanet J Rare Dis 17, 240 (2022).
- 17.国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「患者中心の臨床試験の実施に関する技術ガイドライン（試行）」、「患者中心の医薬品臨床試験の実施に関する技術ガイドライン（試行）」、「患者中心の医薬品ベネフィット・リスク評価に関する技術ガイドライン（試行）」の採択の公布（2023年第44号）[EB/OL].(2023-07-27). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>

18.Thorpe, K.; Fettiplace, J.; Gorey, C.; Kang, E. G.; Madden, K.; Bhat, S.; Zhang, S.; McLaughlin, M. M..Decentralized Clinical Trial (Dct) Design with the Potential to Improve Patient Recruitment and Retention in Glisten: A Phase 3 Study of Linerixibat for Cholestatic Pruritus in Patients with Primary Biliary Cholangitis (Pbc). Hepatology ; 76(Supplement 1):S1479, 2022.