

別添 1

海外で実施された DCT の個々の試験の要約

1 海外で実施された DCT の個々の試験の要約

調査対象とした海外での臨床試験について、「実施医療機関への来院に依存しない臨床試験」に該当する行程毎に、実施状況を比較した（表 1 参照）。表は試験毎に被験者の「来院の有無」、被験者が来院しない代わりに実施される「オンライン診療」、来院に依存しないため被験者への「治験薬の直送」、実施医療機関外で実施された臨床検査について「被験者からの検体回収」、試験に必要な「デバイスの直送」、Phlebotomist（採血業務を行う技師）を活用した「訪問看護（採血のみ）」、薬剤の投与や有効性・安全性評価のための「訪問看護」、医療機関に来院しないため ePRO による「遠隔データ収集」、対象とする地域に患者をエントリーするための「Web や患者レジストリを用いた患者募集」、来院せずに患者が利便性に応じて取得可能な「遠隔同意取得」について、評価を行った。表の「○」は実施していること、「×」は実施していないこと及び「-」は情報が入手できなかったことを意味している。

1. NCT01302938 (REMOTE) 試験¹

Pfizer 社がトルテロジン徐放剤（既承認）を用いて過活動膀胱患者の投与 12 週間時点での排尿回数を評価した第 IV 相試験である。登録後投与前脱落率が想定を上回った等の理由から目標症例数 283 例のうち 18 例登録時点で早期治験中止となったが、臨床試験の実施医療機関で従来行われてきた様々な行程を被験者の自宅で実施し、「実施医療機関に依存しない臨床試験」の端緒となった。アメリカの 9 つの州の被験者が参加し、被験者の募集は、オンラインでのターゲット型広告（例えば、SNS、患者コミュニティ・患者支援団体（Patient Advocacy Group）等）、西海岸のローカルコミュニティサイト（Craigslist）等を介して行った。被験者募集で適格と判定された被験者を対象に、スタッフから電話で試験概要と同意取得文書詳細について説明し同意を得た。被験者は同意の意思を電子署名（ID/PW による認証）又は手書き署名により示した。本人認証にはサードパーティ（IDology, Inc.）による氏名・住所等の公記録を介したオンライン認証システム及び Email を使用した。文書による同意の場合には、担当医師が署名した同意文書写し 2 部を被験者に送付し、被験者からの質問を遠隔で 24 時間常時受付可能な体制を構築した。スクリーニング時の検査は、同意した被験者に対して、臨床検査と身体検査を近隣の医療機関で行い、治験の適格性を確認した。薬剤の配送は、薬剤を被験者の自宅に直送するにあたり、FDA に Waiver 申請をしている。登録後、IWRS より割付られた治験薬を、臨床試験の実施医療機関から被験者の自宅へ配送した。薬剤回収は、指定された Courier を介して被験者から臨床試験の実施医療機関に送付した。臨床検査について、検査キットは被験者の自宅へ送付し、近隣の検査施設で検査を実施した。遠方の被験者の自宅へは Phlebotomist（採血業務を行う技師）が採血を実施した。

2. NCT01694667 試験²

自閉症スペクトラム障害小児患者を対象に Omega-3 Fatty Acid の有効性と安全性を評価する第 II 相試験である。対象患者については、自閉症スペクトラム患者ネットワーク：（Interactive Autism Network、IAN）に参加している患者を対象とした。対象となった患者へは Email で連絡をとり、選択基準を満たす患者で、参加に同意する場合は小児患者の親が Web 上で電子署名を行った。開始後 6 週間で 57 例の同意取得を得た。試験は、IAN によって開発された遠隔臨床試験のプラットフォームを用いて管理された。有害事象は、被験者が有害事象のオンラインプラットフォームに情報を入力すると、医師が Email にて連絡を取るという方法を用いた。薬剤は無作為化された翌

日に被験者の自宅に配達された。また、試験中のデータを被験者がオンラインプラットフォームに入力することについては、試験後のアンケートでは、95%の被験者がデータの入力には問題なかったと回答した。本試験に参加した被験者の感想には、実施医療機関への来院など時間的な制約がなく柔軟であること、遠隔地でも治験に参加できるという地理的な制約がないこと及び有害事象などの問題が発生した際に、オンラインで迅速に対応してもらえたという意見が寄せられた。

3. VERKKO 試験^{3,4}

糖尿病患者を対象に血中グルコース濃度測定を遠隔で行い、その実施可能性を評価した臨床試験である。被験者募集は Facebook で行い、同意取得も遠隔で電子的に行われた。被験者はグルコースメーターで血中グルコース濃度を自身で測定し、その結果は速やかに自動的にベンダーに転送された。被験者の作業は通常より 22%早く完了し、被験者の試験参加に対する満足度も高かった（5 点満点で 4.52 点）。また、“Virtual” 実施医療機関の試験に費やす時間は、通常より 66%低下した。

4. NCT02506244 (mSToPS) 試験^{5,6}

Aetna 保険会社が提供するメディケア（米国の公的医療保険プログラム）に加入するメンバーで心房細動のリスクが高いと思われる人を対象に、パッチ型の心電図評価可能なウェアラブルデバイスを装着したときの早期診断効果を評価した。本試験の適格性を満たすメディケア加入者 102,553 例に Email 又はダイレクトメール（一部の加入者は Email 及びダイレクトメール）で募集をかけた。試験に関心を持った人は試験の Website にアクセスし、詳細を確認したのちに、参加に同意する場合は Web 上で電子署名を行った。ウェアラブルデバイスは被験者の自宅に郵送した。10 か月で 2,659 例の被験者を登録した。ウェアラブルデバイスを試験開始直後から装着した群が、試験開始 4 か月後に装着した群に比べ、心房細動の診断率が高かった。

5. NCT02376166 (M-RePoRT) 試験⁷

前立腺がん患者を対象としたメトホルミンを用いた遠隔臨床試験である。対照群はなく、オープンラベルで実施された。実施医療機関への来院は同意取得時の 1 回だけで、残り 6 か月間月 1 回、来院の代わりに被験者に配布したスマートフォンを用いてオンライン診療を実施した。ベースラインで測定される PSA 等は被験者が希望する検査施設で実施された（ベースラインから 2 か月毎に実施）。本試験では、薬剤の服薬忘れや服薬のタイミングの通知機能をもったデバイスを用いて、服薬遵守状況を確認した。オンライン診療は、Technology for Economic and Clinical Health に準拠したテレモニタリングソフトウェア（Care Console、www.amchealth.com; AMC Health）が使用され、オンライン診療の完了率は 100%で、試験全体で登録被験者 15 名に対して 84 回実施された。また、オンライン診療の実施時間は、中央値 15 分（範囲：6～20 分）であった。参考までに、被験者の実施医療機関までの片道通院距離は中央値が 63.2 マイル（範囲：2.4～146 マイル）であり、片道通院時間は、71 分（範囲：12～147 分）であった。

6. NCT02727543 (MedISAFE-BP) 試験⁸

降圧剤を使用しても血圧コントロールが不良の高血圧患者を対象とした遠隔臨床試験である。患者募集は Website やソーシャルメディア、モバイルアプリの広告を用いて募集し、5 か月で登録完了した。基準を満たした患者が参加に同意する場合は、Web 上で電子署名を行った。その後、各被験者に血圧計 (Bluetooth 対応) を郵送し、血圧がコントロール不良であることを確認後 MedISAFE 群と通常ケア群 (対照群: 試験として治療介入無) に割付され、MedISAFE 群はアプリケーションを用いて降圧剤の服薬管理を行い、4、8、12 週間後の血圧測定し評価した。なお、試験終了後に血圧計は被験者の希望があれば提供された。

7. NCT02709330 試験⁹

筋萎縮性側索硬化症患者にルナシン (大豆ペプチド) を 12 か月投与した臨床試験である。患者同士の病気の経験の共有や登録されたデータの定量化を目的に運営されている PatientsLikeMe に登録されているヒストリカルデータと比較した。募集し 5 か月で登録完了し、既存の ALS 試験よりも進捗が良好であった。

本試験は、スクリーニング/ベースライン、1 か月後、12 か月後 (最終来院) は実際に実施医療機関に来院し、最初の来院から 3 週目までは毎週、そして、2 か月目から 11 か月までは月に 1 回、PatientLikeMe の Web 上で「Virtual Visit」が行われた。薬剤は、ベースライン/スクリーニング来院時にまず 1 か月分の薬剤を処方する。1 か月後の来院で被験者によるデータ入力の継続が確認できた場合には 2 か月分処方し、その後継続的なデータ入力の確認できた場合には 2 か月毎に被験者の自宅へ薬剤は配送された。試験終了後も被験者の希望があれば、ルナシンを入手可能であった。また、ルナシンによる ALS 治療が世界中で実施できるように、本試験プロトコールを Web 上で公開した。PatientsLikeMe ユーザーのうち本試験のルナシン投与レジメンを試すことを希望する患者専用で「Playing along at Home Cohort」を設け、臨床試験の範囲外であるがこれらの患者が自らの意志で服用結果をオンライン登録できるようにした。

8. NCT02832063 試験¹⁰

B244 (治験薬: アンモニア酸化細菌の外用剤) を用いて、尋常性ざ瘡患者を対象とした第 IIb 相試験である。対象患者は米国の 11 州からエントリーされた。基準を満たした患者が参加に同意する場合は、Web 上で電子署名を行った。本試験は、米国で遠隔臨床試験の事業を展開する Science37 社と提携して実施した。Science37 は遠隔臨床試験の Platform である NORA (Network Oriented Research Assistant) で被験者の自宅での検査 (肌の常在菌) や治験薬の配送などのサービスを提供し、患者は患部の写真を撮り NORA に送信する。その結果を用いて NORA で判定され、中央判定により医師も確認することで、有効性を評価した。NORA を活用し 8,000 例以上がスクリーニングされ、372 例が登録された。

9. NCT03150797 (MAP) 試験¹¹

12~17 歳のてんかん患者を対象にメラトニンの片頭痛予防効果を評価する第 II 相試験である。本試験では Medidata 社の遠隔臨床試験アプリケーションを用いており、1 回の来院以外は、遠隔で有効性や安全性についてデータを収集している。有効性の評価には、スマートフォンを利用し

た電子日記による頭痛の評価やウェアラブルデバイス Fitbit を用いて睡眠の評価を行った。また、安全性の評価のために、月 2 回の電話で有害事象の確認を行った。被験者の募集にはソーシャルメディアや印刷広告（チラシ等）などを用いた方法などを使用した。当初被験者の組み入れが遅延したが、試験の途中で実施した選択基準の変更やソーシャルメディアの試験広告により、組み入れ目標を期間内に達成することができた。

10. NCT03090321 (MyHeart Counts) 試験¹²

Apple 社の ResearchKit ソフトを使って開発したモバイルアプリ経由で身体状態、活動量、睡眠のデータを遠隔で頻回にサンプリングする大規模な観察研究である。2015 年 3 月に開始し、現在も継続中である。アプリは App store で公開され、研究に参加する意思のある人はアプリをダウンロードし、スマートフォン上で研究参加に電子的に同意署名を行う。その後、被験者は自身のデータをスポンサーである Stanford 大学及びその研究パートナーのみに提供するか、世界中の研究者に提供してもよいか、を選択する。試験期間は 7 日間で、健康に関する質問に対する回答や 6 分間歩行テスト (Day7 のみ) を求められる。また、iPhone の Motion Coprocessor Chip で被験者の活動状態を測定する。2015 年の 3 月から 10 月までの約 8 か月で米国において 48,968 例が研究参加に同意した。

11. NCT02697916 (ADAPTABLE) 試験^{13,14,15}

米国 NPO 法人の Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI) がアスピリン (低用量 (81mg/日)群、高用量(325mg/日)群) を用いて、18 歳以上の心血管疾患患者計 15,000 例での投与 3 年経過時点での脳心血管系イベント抑制効果を評価する臨床試験である。中心試験施設 (Duke University) からアメリカの 28 の州で被験者を募り実施されている。本試験の被験者募集は、地域のネットワークから収集された Electronic Health Record (EHR) を集約し、適格性に合致する可能性のある候補被験者を抽出するプロセスを活用している。試験で利用されるアスピリンは、割り付けられた用量を被験者自身が購入する。ADAPTABLE 試験の開始初期から参加している被験者から advisory board メンバー (Adaptor という例称) 数名を募り、プロトコール、同意文書といった治験関連文書の作成レビュー、試験用のオンライン Portal site、各種資材に至るあらゆる側面に被験者の声を反映させ、Patient engagement の向上を目指している。

12. NCT03728933 試験^{16,17}

13~17 歳の特発性レストレスレッグ症候群の患者を対象にロチゴチン (ドパミンアゴニスト) の有効性及び安全性を評価する第 III 相試験である。本試験では、UCB が米国の遠隔臨床試験サービスを提供する Science37 と協働して実施する遠隔治験である。ロチゴチンは同疾患で既に米国で承認を受けており、本試験は対象患者の年代への適応拡大が目的である。

13. NCT03538262 (AT-HOME PD) 試験¹⁸

本試験は、二つの第 III 試験 (STEADY-PD3 及び SURE-PD3) のフォローアップ試験である。STEADY-PD3 試験は、パーキンソン病患者を対象に isradipine (US で高血圧治療薬として承認済) の疾患に対する効果を評価する試験である。また、SURE-PD3 試験は、同じくパーキンソン病患

者を対象にイノシン投与による血中尿酸濃度増加の疾患に対する効果を評価する試験である。NCT03538262 (AT-HOME PD) 試験では、STEADY-PD3 又は SURE-PD3 試験に参加した被験者に対して、オンライン診療やモバイルアプリを利用して、実施医療機関へ訪問を求めることなく、長期 (2 年間) フォローアップし、パーキンソン病の進行の評価を行う。また、本試験のスポンサーである Massachusetts General Hospital は、新しいテクノロジープラットフォームを用いたパーキンソン病評価の実施可能性を評価するパイロット試験としても位置付けている。

14. NCT03172026 (MAROS) 試験¹⁹

マラビロク (CCR5 阻害薬) を用いて、発症後 6 週間以内の脳卒中患者を対象とし、発症後に実施する遠隔リハビリテーションの効果増強を評価する試験である。携帯端末 (詳細不明) から被験者の情報を遠隔で収集している。現在実施中であり、情報は限られている。

15. NCT03924414 (TOPAZ) 試験²⁰

パーキンソン病患者で、ゾレドロン酸の 1 回の投与で、2 年間の骨塩量の減少予防を評価する臨床試験である。目標症例数は 3,500 例であり、パーキンソン病の臨床試験マッチングサイト「FOX Trial Finder」などで募集予定である。患者が参加に同意する場合は Web 上で電子署名を行う。試験中には訪問看護による Visit があり、2 年間で骨折イベントの発生率を評価する。PD 診断 (詳細は不明) については、オンライン診療で行われる。無作為化の前に、カルシウム錠とビタミン D 錠を参加者に郵送し、2 か月間毎日服用してもらい、その結果適格性を満たす被験者に治験薬の投与が開始される。治験期間中は 4 か月毎に骨折の有無が確認される。

表1 海外事例で調査した臨床試験で使用された、実施医療機関への来院に依存しない臨床試験手法のまとめ

| 状況※ | 試験名等 | 来院の有無 | Webや患者レジストリを用いた患者募集 | 遠隔同意取得 | オンライン診療 | 配送 | | | 訪問看護 | | 遠隔データ収集 |
|-----------------|-------------------------|-------|---------------------|--------|---------|-------------|------------|---------|------------|------|---------|
| | | | | | | 試験薬(治療薬)の直送 | 被験者からの検体回収 | デマイスの直送 | 訪問看護(採血のみ) | 訪問看護 | |
| 実施済 | NCT01302938/REMOTE | 無 | ○ | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ | × | ○ |
| | NCT01694667 | 無 | ○ | ○ | × | ○ | × | × | × | × | ○ |
| | VERKKO | 無 | ○ | ○ | - | - | - | ○ | - | - | ○ |
| | NCT02506244/mSToPS | 無 | ○ | ○ | × | × | × | ○ | × | × | ○ |
| | NCT02376166/M-RePoRT | 有 | × | × | ○ | - | - | - | - | - | ○ |
| | NCT02727543/MedISAFE-BP | 無 | ○ | ○ | × | × | × | ○ | × | × | ○ |
| | NCT02709330 | 有 | × | × | × | ○ | × | × | × | × | ○ |
| | NCT02832063 | 無 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | - | - | ○ |
| NCT03150797/MAP | 有 | ○ | × | × | ○ | - | - | - | - | ○ | |
| 実施中 | NCT03090321/MHC | 無 | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ |
| | NCT02697916/ADAPTABLE | 無 | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ |
| | NCT03728933 | 無 | ○ | ○ | ○ | ○ | - | - | - | - | ○ |
| | NCT03538262/AT-HOME PD | 無 | × | ○ | ○ | × | × | × | × | × | ○ |
| | NCT03172026/MAROS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ○ |
| | NCT03924414 /TOPAZ | 無 | ○ | ○ | ○ | - | - | - | × | ○ | ○ |

※：表の「○」は実施していること、「×」は実施していないこと及び「-」は情報が入手できなかったことを意味している。

【引用文献】

(リンクについては2020年6月9日確認)

1. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR.. 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 Jul;38(2):190-7.
2. Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):658-66.
3. Decentralized Diabetes Study: <https://www.clinpal.com/case-studies/decentralized-diabetes-study/>
4. eClinicalHealth Announces Successful Results for an Entirely Remote Online Clinical Trial: <https://www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-Remote-Online-Clinical>
5. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):146-55.
6. Baca-Motes K, Edwards AM, Waalen J, Edmonds S, Mehta RR, Ariniello L, et al. Digital recruitment and enrollment in a remote nationwide trial of screening for undiagnosed atrial fibrillation: Lessons from the randomized, controlled mSToPS trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019 Jan 7;14:100318.
7. Galsky MD, Shahin M, Jia R, Shaffer DR, Gimpel-Tetra K, Tsao CK, et al. Telemedicine-Enabled Clinical Trial of Metformin in Patients With Prostate Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2017 Nov;1:1-10.
8. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, Lauffenburger JC, Lu Z, Durfee E, et al. Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control: The MedISAFE-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Jun 1;178(6):802-9.
9. Bedlack RS, Wicks P, Vaughan T, Opie A, Blum R, Dios A, et al. Lunasin does not slow ALS progression: results of an open-label, single-center, hybrid-virtual 12-month trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019 May;20(3-4):285-93.
10. Accelerating biomedical research by putting patients first: http://www.dermsummit.com/2018/ds/presentations/Noah_Craft_Science37_DermSummit_2018.pdf
11. Gelfand AA, Qubty W, Patniyot I, Grimes B, Pletcher MJ, Goadsby PJ, et al. Home-Based Trials in Adolescent Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Jun 1;74(6):744-45.
12. McConnell MV, Shcherbina A, Pavlovic A, Homburger JR, Goldfeder RL, Waggoner D, et al. Feasibility of Obtaining Measures of Lifestyle From a Smartphone App: The MyHeart Counts Cardiovascular Health Study. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2(1):67-76.
13. Johnston A, Jones WS, Hernandez AF. The ADAPTABLE Trial and Aspirin Dosing in Secondary Prevention for Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Aug;18(8):81.
14. Faulkner M, Alikhaani J, Brown L, Cruz H, Davidson D, Gregoire K, et al. Exploring Meaningful Patient Engagement in ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness). *Med Care*. 2018 Oct;56 Suppl 10 Suppl 1:S11-5.
15. Zimmerman LP, Goel S, Sathar S, Gladfelter CE, Onate A, Kane LL, et al. A Novel Patient Recruitment Strategy: Patient Selection Directly from the Community through Linkage to Clinical Data. *Appl Clin Inform*. 2018 Jan;9(1):114-21

16. Restless-legs-syndrome-study:
<https://www.science37.com/participants/neurology/restless-legs-syndrome-study/>
17. A Study of Rotigotine Patch in Adolescent Subjects With Restless Legs Syndrome of Unknown Cause.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728933>
18. AT-HOME PD. <https://www.athomepd.org/> Accessed 30 September 30,2019..
19. Maraviroc to Augment Rehabilitation Outcomes After Stroke (MAROS):
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172026>
20. Trial of Parkinson's And Zoledronic Acid (TOPAZ):
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924414>