

ノーベルファーマ株式会社

EDC、無作為化割付、ePRO の統合プラットフォームで実現した 革新的な臨床開発

－ 小児中枢神経系疾患の臨床試験で評価に新たな可能性 －

「Medidata Clinical Cloudのプラットフォームで適格性の判断、割付因子の導出ができるので、Rave EDCと無作為化割付が連動している価値は大きい。ePRO単体のシステムでは、PROデータ不適格例の無作為化や監査証跡管理の複雑化が避けられなかったと思う。

また、本開発で紙PROを採用していたら、記載ミスや矛盾に対するデータクリーニングに時間と手間を要し、不要な脱落例発生も避けられなかったと思われ、半年以上の遅れと、その間の余計なモニタリングコストを生じたに違いない」

ノーベルファーマ株式会社

開発部 四ツ谷 治 氏、データサイエンス室 石川 優子 氏

ノーベルファーマは 2003 年 6 月に創業し、「必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を通して、医療に貢献する」を会社の使命とする。患者視点から、疾患領域ではなくアンメットニーズ領域にこだわり、難病・希少疾病などの医薬品や医療機器の研究開発に鋭意取り組んでいる。社名はノーベル賞の礎を築いたアルフレッド・ノーベルに由来。2019 年 4 月現在、17 の製品を販売している。

紙 PRO 使用で想定されたデータクリーニングにかかる膨大な時間とコスト

ノーベルファーマは自閉スペクトラム症や注意欠如・多動症などの神経発達症小児の睡眠障害治療薬の開発を進めている。この試験において同社は、メディデータが提供するクラウドベースの臨床開発・研究向けテクノロジープラットフォーム「Medidata Clinical Cloud(以下 MCC)」を採用。効率的な試験の実施に成功した。

自閉スペクトラム症の小児に入眠困難を認める場合、一般的な不眠ではなく、概日リズム睡眠－覚醒障害群の睡眠相後退型であることも多い。その児童の日内リズムに合った時間帯であれば不眠を認めないことが最大の特徴で、例えば、小学校低学年の子が、夜中の 27 時(午前 3 時)に就寝し、正午に目覚めるといった病態である。しかし、このような状態では通学を始めとした社会生活を送ることが困難となるため、望ましい時間帯での就床・離床など、生活リズムを一定にすることが大切となり、試験での有効性評価にも重要なポイントとなる。そのため、試験中は毎日多くの“時刻”をデータとして取得し、適格性の判断や有効性の評価を行う必要がある。

このような試験では、養育者(両親・祖父母など)による PRO(Patient Reported Outcome、患者日誌)の入力が必須となるが、紙による PRO には大きな課題があった。開発初期に少数の患者を対象に 5 週間の観察期間で紙 PRO を採用したが、少数規模でもデータクリーニングに苦労したという。全例で約 2 万日分(20 万個)のデータを患者側から直接取得するため、紙 PRO ではデータの入力・クリーニングに膨大な時間とコストがかかってしまう。

患者家族にとっても、服薬時刻など守るべき項目が多数ある上に、PRO の記入に際しては入床、入眠、覚醒、離床などの定義を正確に理解する必要があり、組み入れ初期では特に間違いを発生しやす

い。しかし、紙 PRO ではタイムリーな入力データの確認や誤入力と思われるデータの問い合わせができないため、利用できないデータや試験からの脱落が増えてしまいがちになる。実際、同様の試験の文献データでは、約 50%の症例がスクリーニングで脱落しているとあり、ノーベルファーマ開発部の四ツ谷氏とデータマネジメント責任者の石川氏は(今回の試験は)「ePRO(電子患者日誌)の利用を前提で考えていた」と語る。

ePRO、無作為化割付、EDC の連携によるスマートな仕組み

その解決策として採用したのが複数機能を統合して提供するプラットフォーム Medidata Clinical Cloud (MCC)。MCC には ePRO (Rave eCOA)、Rave EDC、無作為化割付(Rave RTSM)などが含まれる。

患者(この試験では患者を養育する人)にスマートフォンを配布し、アプリの ePRO にデータを入力してもらう。入力されたデータはタイムリーに Rave EDC 上で確認できる。そのため、例えば調査項目に矛盾すると思われる入力があった際には、すぐに治験コーディネータ(CRC)と連絡を取り、Rave 上のデータを確認し、対応を協議する。あるいは、患者側の誤解と思われるケースでは、医師や CRC から再度説明いただくといった対応をとることによりミス連続を避けられ、データの不採用や不要な脱落を最小限にできる。さらに、ePRO で収集した多くの時刻データを用いて Rave 上で適格性を自動で判定し、適格例のみに対して ePRO データから導出された割付因子を用いて動的割付けされた薬剤番号を発番。それらすべてを医療機関側は Rave EDC のみの操作で行い、治験依頼者側も結果や経緯(監査証跡)を Rave EDC のみで確認できる。

石川氏は「プラットフォームの中で人の手を介さずに適格性の判断、割付因子の導出ができる。Rave EDC と無作為化割付システムが連動している価値は大きい」と評価。これは無作為化への移行判断や割付の段階で人為的エラーや恣意的な取捨選択の入り込む余地がないシステムであることを意味する。いうまでもなく、不正をしないことが大前提ではあるが、四ツ谷氏は「実務上は、不正のないことを証するための手順や記録が膨大になりがちであるという問題を抱えており、一見、医療機関の負担が大きいシステムのようなではあるが、『もし、この試験が紙 PRO であったと思うとゾッとする』という CRC が多かった」という。

事実、本試験では、多くの時刻データから複数のロジックで適格性を確認し、適格例のみ動的割付を行うという治験計画であるが、これに違反した症例はゼロとの結果を残している。

四ツ谷氏が「このシステムの最大のメリットは、ePRO データが、入力・送信された時点で Rave 上のデータになること。つまり、何も手間をかけずに Rave(CRF)データとしてのハンドリングが可能となることから、モニタリングチームとデータマネジメントが同じ方向を見て対応でき、それが迅速なデータクリーニングにつながった」と評価するように、単一プラットフォームに必要な機能が統合されていたことで、効率的なフローが可能となった。それに加え、以下のような点で構築・費用面でのメリットも確認された。

- ▶ 諸機能が統合されたプラットフォームであるため、個々にシステムを構築する必要がない
- ▶ ePRO の設問の追加・修正は Rave の構築・修正と同様の操作で行えるため、当局の助言による治験計画の変更などにも柔軟かつ迅速に対応可能
- ▶ 割付システムの構築はパラメーターを設定する程度で済むなど非常に容易

現場で浸透している Rave EDC に統合されたシステム

ノーベルファーマにとって ePRO を使った試験は初めてであったが、四ツ谷氏は「複数の CRO からメディデータの ePRO の提案があったこと、入力用端末に対する制限が少なく、調達が容易であること」などが採用のきっかけになったという。四ツ谷氏と石川氏は「当初は単体の ePRO を想定した計画とし

ていたが、このプラットフォーム導入により利用可能となった機能を GRO のデータマネジメントと洗い出し、Rave 上でできることはすべて Rave 上で完結するようにプロセスを見直した。こういった作業を通じて GRO との議論が深まった意義も大きかった」と振り返る。また、当時、国内治験での ePRO 導入事例はまだまだ少なかったが、Rave が医療機関で幅広く普及しており、Rave の拡張機能のように使用できる親和性が、ePRO 未経験の CRC にとっても取り組みやすさにつながることも導入の大きな要因となった。具体的には以下のポイントを挙げる。

- ▶ 施設では Rave EDC 上で症例登録をするだけでよく、負担が少ない。ePRO、割付システム、EDC の各システム間でのデータ齟齬が生じない
- ▶ 施設を途中追加する際も Rave EDC に追加し、無作為化割付システムに紐づけするだけの柔軟な対応が可能

ePRO の活用で中枢神経系疾患の試験評価の進展に期待

石川氏は「中枢神経系疾患(CNS)での観察や評価など、一般に頑健性が高くない評価項目の中でこそ ePRO が力を発揮する。毎日 10 個以上、トータルで 1 例から 1,000 個ほどのデータを直接取得する試験の実施を通じ、ePRO であるからこそその即時性に優る品質確保策はないことを実感できた」という。四ツ谷氏も「品質の確保されたデータのみが、“ソフトなエンドポイント”での正確な結果解釈をもたらす。RBM(Risk Based Monitoring)との親和性も高く、モニタリングを効率化できる一方で、突然の連続した未入力や明らかに異質な入力データから、患者側でトラブルを生じていることをキャッチできたこともあり、患者の安全性確保にも寄与する」と評価する。また、「CNS 分野の医薬品開発は、今までなかなか進まなかったり、成功のために非常に多くの症例数を必要としたりしてきたが、ePRO の有効活用により大きく変わる可能性がある」と語り、CNS の臨床試験における新たな動きに期待を寄せる。

一般的に CNS の試験は、有効性評価で患者の自覚などの主観的評価に頼らざるを得ないために難しいといわれ、睡眠障害の分野でも 1 群が数百例の 1,000 例規模の試験が珍しくない。今回のケースでは 3 群合計で 200 例にも満たない症例数で目的を達成でき、小児対象の CNS という評価も症例の確保も容易ではない分野で、ePRO の有用性が実感された。

試験を終了し、データのとりまとめや解析を経験して、さまざまな効果を実感したという。「最大のメリットは Rave(EDC)を含む単一プラットフォームで作業できたこと。もし、ePRO 単体のシステムであったら、監査証跡などのデータの信頼性確保のためのオペレーションが複雑になっただろう。さらに紙の PRO を採用していたら、組み入れ症例数の大幅な増加や半年以上の遅れも免れなかったのではないか。また、データクリーニングやモニタリングに関わる費用がかなり必要となったに違いない。Patient Reported Outcome が主要評価項目の試験での偉力は計り知れない」と四ツ谷氏。このように、メディデータのソリューションを高く評価した。

メディデータについて

メディデータは、臨床開発、コマーシャル、リアルワールドデータの活用において世界で最も使われているテクノロジープラットフォームを提供し、ライフサイエンスのデジタルトランスフォーメーションを推進しています。AI や業界随一の専門性に支えられた、ライフサイエンスのための「インテリジェントプラットフォーム」が、製薬企業、バイオテクノロジー企業、医療診断・機器メーカー、学術機関の研究者による新しい治療の価値拡大化、リスク最小化、アウトカム最適化を実現します。

メディデータと傘下の企業である Acorn AI および SHYFT は 1200 社以上のライフサイエンス企業や団体に採用され、15 万人以上の認定ユーザーが日々、何百万人もの患者様の希望を形にするために当社のプラットフォームを活用しています。未来のライフサイエンスについてもっと知りたい方はウェブサイト www.mdsol.com/jp をご覧ください。

お問い合わせ先 : japanmarketing@medidata.com / 03-4588-0800