

国際共同プラットフォーム研究 (REMAP-CAP) における COVID-19対象医師主導治験実施と試験参加施設における課題

中園健^{1,2,3}, 齋藤浩輝^{1,3,4,5}, 一原直昭^{1,5,6}, 日下啓吾⁷, 下平奈保^{5,8}, 藤谷茂樹^{1,9}
 1. REMAP-CAP日本地域研究管理委員会, 2. 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 薬剤部, 3. 同 感染症部, 4. 同 救命救急センター, 5. REMAP-CAP日本地域統括事務局, 6. 東京大学 大学院医学研究科 医薬品評価学講座, 7. 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 治験管理室, 8. 株式会社ティ・ライツ 臨床開発事業部, 9. 聖マリアンナ医科大学 救急医学

背景

新興感染症パンデミックにおける治療薬早期開発は非常に重要である。REMAP-CAPは、重症市中肺炎を対象とする国際共同プラットフォーム研究であり、当初より新興・再興感染症パンデミック関連付録が準備されていた。

COVID-19パンデミックを受けて関連付録として、COVID-19中等症者に対する免疫調整薬ドメインが構築された(右図)。本ドメインで使用する免疫調整薬が本邦未承認薬であり、医師主導型治験を実施した。

目的

- 国際共同臨床試験をプラットフォーム研究上で医師主導治験として実施する過程の振り返り
- 治験参加施設における課題

方法 1

医師主導治験実施における過程

ヒアリング調査対象

- REMAP-CAP日本地域研究管理委員会 (RMC)

情報収集内容

- REMAP-CAP RMCのE-mail送受信履歴
- 製薬企業との議事録

結果 1

0日目	20年7月 → 米国製薬企業-GCAR協働プレスリリース (GCAR: Global coalition for adaptive research) → 治験薬提供者 (製薬企業) と協議 → REMAP-CAP臨床試験参加打診 → CRO-RMC-製薬企業の三者業務委託契約
	20年8月 → PMDA治験相談
約60日目	20年9月 → 米国にて臨床試験開始 → 治験実施計画書作成 → CRO契約締結 → 治験保険加入
約200日目	21年2月 → 主管施設IRB承認 → 治験計画書届 → PMDA承認
約220日目	21年3月 → 主管施設と製薬企業契約締結
	21年9月 → プロトコル改定作業
	21年12月 → EDC提供会社との契約締結 22年1月 → 日本-米国安全性情報共有契約締結 → キックオフミーティング (薬剤部, 病棟) → 治験薬搬入
約550日目	22年1月 → 医師主導治験1例目登録

【小括1】

- 試験プロトコル、症例報告書、治験薬が既に準備されている状況において、臨床試験参加打診から初症例登録まで約550日間を要した
- 主に日米間安全性情報共有に関する取り決めや、EDC提供会社との契約締結にかかる日数がボトルネックとなった

【小括2】

- 治験準備におけるCRC業務が、企業治験と異なり準備に膨大な作業と時間を要するにもかかわらず、CRCサポート体制が不十分
- パンデミックにおいて、治験計画段階でのタイムロスを最小にするために、平時から産学官連携を構築すると同時に、企業に対して試験デザインの啓発が重要
- パンデミック対応の医師主導治験において、治験責任医師が臨床現場と治験に対応するタイムマネジメントが円滑な治験運営に重要
- 注射薬治験におけるトラブルマネジメントのコントロールが、臨床現場における円滑な運営と現場スタッフの精神的負荷を軽減できた
- SVDやEDCに対するコストは、医師主導治験におけるデータマネジメントに影響を及ぼした

方法 2

医師主導治験実施施設への調査

ヒアリング調査対象

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院CRC

情報収集内容

- REMAP-CAPと院内CRC議事録
- 薬剤部キックオフミーティング収録音源
- 看護師向けキックオフミーティング収録音源
- 病棟振り返りミーティング議事録

結果 2

準備期間	実施期間	終了期間
<p>医師主導特有な課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> 大量書類の打ち出しとファイリング 症例ファイルの作成 分担者およびシステム登録やトレーニング (サポート不在) 採血、治験薬投与、モニタリングなど時間設定 追加資料作成 <p>1. 院内ミーティング用資料</p> <p>2. ミキシング方法や投与方法の注意事項など詳細な現場向け運用資料</p> <p><薬剤師></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬搬入および管理、調製、払い出しなど部内統一見解を周知 <p><事務局></p> <ul style="list-style-type: none"> プラットフォーム試験において個別ドメインでの業務を取捨選択する必要がある 国際間契約の文化の乖離 Pragmatic試験における試験デザインの調整の必要性、特例承認制度や緊急承認制度などの規制活用など、迅速な当局とのコミュニケーションの重要性 スポンサー間でグローバル試験であることの共通認識に立ち、連携体制を構築することが一層重要 <p>COVID-19流行下での課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験分担者、看護師、協力部門との業務調整 <p><薬剤師></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与後の空ボトルがバイオハザード対応となり、返品確認や一時保管、廃棄方法などを配慮 <p><看護師></p> <ul style="list-style-type: none"> COVID-19対応のストレスフルな状況下で不慣れた治験を実施する意義を現場スタッフへ理解してもらおう苦労 他病棟から応援できた看護師もいたため、情報共有に時間と労力を要した <p>注射薬治験上の課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> ICPトレーニング (ミキシング担当者が多数存在) 治験薬と溶解液の出納管理 病棟看護師と協力部署の払い出しや確認業務の調整 <p><医師></p> <ul style="list-style-type: none"> 他の患者との対応への優先度 <p><看護師></p> <ul style="list-style-type: none"> 注射薬の治験導入自体が初の経験なため不安が強い 	<p>医師主導特有な課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師と日々調整を実施 治験患者エントリーのタイミングなど部署間との調整 治験薬投与方法に関する手順の見直しと現場への情報共有や資料作成 EDC入力やSDV対応 <p><医師></p> <ul style="list-style-type: none"> 相対的に人員不足な日本において、グローバルの体制に近い運用が行えたが、現場の負担が大きい <p><薬剤師></p> <ul style="list-style-type: none"> 経験したマイナートラブルを他施設へ情報共有できた <p><看護師></p> <ul style="list-style-type: none"> COVID-19感染拡大時期が不確実な環境下での不安 感染対策を講じた中で、治験医師のみの対応のため点滴トラブル対応に遅れ 治験薬の投与や採血が、一般COVID-19患者と並行して対応するため手順ミスが生じた <p>COVID-19流行下での課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> 進捗状況確認、注意喚起、情報共有をメールで行ったためタイムラグが発生 急性期疾患のため被検者エントリーのタイミングなど部署間調整が急だった 感染対策を講じた状況でCRCによる現場サポートが困難 <p><事務局></p> <ul style="list-style-type: none"> ステークホルダーがCOVID-19対応のため対応に遅延が生じた 急速なフクセン開発や普及により臨床試験環境が変化しただ中で被検者組み入れを継続することとなった <p>注射薬治験上の課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> 施設初の注射薬治験で、CRCと現場スタッフとの共通理解に時間を費やした <p><薬剤師></p> <ul style="list-style-type: none"> 休診日の治験対応、引き継ぎ方法は難易度の高い対応が求められた 治験薬視認性の向上と直直の盲検薬剤師への対応に配慮が必要 <p><看護師></p> <ul style="list-style-type: none"> ミスができないというプレッシャーが焦りに繋がり、インシデントを誘発 治験薬投与やルート漏れ対応などに細かいルールがあるため対応に制限 	<p>医師主導特有な課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> SDV作業への費用がデータ収集の質に影響 <p><事務局></p> <ul style="list-style-type: none"> 国際共同試験、医師主導治験、急性期疾患、注射薬治験、救命救急センター内COVID-19病棟設置、レッドゾーン対応など、非常にハードルの高い治験となった 治験の迅速な開始・実施・評価を可能とする産学官の協力体制を平時から構築する必要 <p>COVID-19流行下での課題</p> <p><治験管理室></p> <ul style="list-style-type: none"> SDV対応による来院頻度が減少 <p><事務局></p> <ul style="list-style-type: none"> 各スタッフが協力的に対応しないと、災害時体制といえる環境下で新たなチャレンジすることはできない

COI開示
 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係のある企業などはありません



【総括】

- 早急な国際間および産学間の契約締結が、パンデミックにおいて早期に医師主導治験を開始する決め手となる
- 平時から産学官連携と試験デザインの周知が、パンデミック期に即時対応可能となる基盤構築に重要な活動となる
- 治験実施施設へのCRC業務サポートを支援する体制が、医師主導治験の準備および運営に必要となる
- 治験責任医師のタイムマネジメントが治験現場におけるトラブル対応やスタッフの心理的不安の解消に影響を及ぼす