

バイオセンサーを用いた 臨床試験の最適化

エンドツーエンドのデータ収集 における複数センサーを利用 した Parexel パイロット試験

医薬品開発は医療現場の枠を超えて、リアルワールドの治療評価に移行し、ますます患者さんの日常生活や医療ニーズに近づいています。遠隔データ収集のためのバイオセンサーの利用は、より多くの患者さんを研究に参加させ、それらを利用する患者さんにより大きな価値のある治療を提供します。このレポートでは、複数のバイオセンサーを研究アプローチに統合する方法についてご紹介します。このアプローチにより、患者さんの環境を改善し、エンドツーエンドの遠隔データ収集を提供し、最終的に上市までの時間を短縮する大きな効率化が期待されます。

複数のセンサー、 テラバイトのデータ

医療機関がロックダウンされ、医療業界が COVID-19 の治療という生死にかかわる危機に応えるために早急の対応を行う中で、バイオセンサーやデバイスの価値が証明されました。しかし、エンドツーエンドのデータ管理のためにウェアラブルデバイスを統合できるようにならなければ、臨床試験でその価値を最大限に活用することはできません。また、1種類だけでなく、複数のベンダーによる何種類ものセンサーやデバイスがあるため、大量のデータが生成されます。患者さんにデバイスの正しい使い方を教えたり、テラバイトのデータから意味のあるデータを抽出するなど、スポンサーは新しい課題に対応するための支援をしてくれる研究パートナーを必要としています。Parexel には事前に対照群を設計する最善の方法と、新しい mHealth テクノロジーを患者さんに活用する知識があります。

長引く COVID-19 パンデミックにより、DCT (分散型臨床試験) の採用が進む中で、Parexel は臨床研究における遠隔データ収集のための mHealth センサーおよびデバイスのさらなる運用に取り組んでいます。現在、私たちには次の 3 つの主要な目標があります。

- ▶ 複数のバイオセンサーとデバイスの機能を評価し、エンドツーエンドの研究プラットフォームに統合する。
- ▶ ウェアラブルデバイスおよびコネクテッドデバイスが生成する大量のデータがもたらすデータ管理の課題に対処する。
- ▶ デバイスの正しい使用方法を患者さんに学んでもらうことで、正確で高品質のデータ収集を医療機関から治験の参加者自身に移行させる。

Parexel はこのパイロット研究に着手するまでに、150 件以上の DCT (分散型臨床試験) を経験しました。弊社は最初にオラクル社と提携し、パンデミックの初期に臨床試験での活動量計 (Apple Watch、ActiGraph Centrepoint Insight Watch、Withings Pulse HR) の使用を評価しました。そしてすべてのデバイスからのエンドツーエンドのデータ収集を成功させるモデルを作成し、物流、グローバルでの導入、患者さんのトレーニングに関するベストプラクティスについての知識を共有しました。最近では、eConsent および電子臨床アウトカム評価 (eCOAs) で使用される 2 種類の臨床グレードバイオセンサーの統合を評価しました。主な目的は、エンドツーエンドのデータ収集と分析のために新規デバイスと既存デバイスを統合するメディデータ社の Sensor Cloud プラットフォーム機能を評価することでした。さらに、このモデルがどのようにしてセンサーを利用した臨床試験で患者さんが直面する課題 (トレーニング、コンプライアンス、モニタリングなど) に対処するかを理解することも重要でした。

ポC (概念実証) 評価デザイン

メディデータ社の Sensor Cloud は、センサーの統合とセンサーデータの標準化を目的とした業界コラボレーションのためのプラットフォームを提供します。弊社はメディデータ社と協力し、現在 Sensor Cloud を介して利用可能なメディデータ社のセンサー (BioStamp nPoint) と、外部ベンダーの 2 つ目のセンサー (NuvoAir スパイロメーター) を統合した場合のプラットフォームの性能を評価しました。2 種類のセンサーを eConsent および eCOA で併用することで、エンドツーエンドのデータ収集とデータ可視化を行う DCT (分散型臨床試験) をモデル化しました。

目的

研究の目的と期間

- ▶ エンドツーエンドの複数センサーモデルによるデバイスの統合と利用の評価。
- ▶ 研究参加者が 2 つのウェアラブル端末を使用し、管理することができるかを評価。
- ▶ 一般的な mHealth ツールの追加テスト：eCOA と eConsent
- ▶ 期間：14 日間

14 日間の評価を行うため、メディデータ社は **Medidata BioStamp nPoint** と **NuvoAir スパイロメーター** の 2 種類のバイオセンサーを、米国、イギリス、デンマーク、リトアニアの 15 名の成人の参加者に発送しました。10 名の参加者による 2 つのグループが NuvoAir または BioStamp のどちらかを受け取り、2 つのグループに所属する 5 名の参加者は両方のデバイスを受け取りました。

参加者番号	NuvoAir	BioStamp	居住地
1	○		米国
2	○		米国
3	○		米国
4	○		米国
5	○		米国
6	○	○	米国
7	○	○	米国
8	○	○	米国
9	○	○	米国
10	○	○	米国
11		○	EU
12		○	EU
13		○	EU
14		○	EU
15		○	EU

* Biostamp は米国内でのみ利用可能なため、配布は国に基づいて行われました。

参加者は患者ポータルである MyMedidata を使用して eConsent に署名し、eCOA (電子臨床アウトカム評価) を完了します。メディデータ社と NuvoAir 社は正しいセンサーの使用法および Medidata BioStamp nPoint の装着時間について、参加者にリモートでトレーニングセッションを実施。評価期間中、試験責任者はポータルでデータ送信やデバイスの使用状況などを毎日モニタリングしました。

デバイスと測定

BioStamp はメディデータ社の Sensor Cloud で利用できるワイヤレス活動量計です。BioStamp は身体の複数部位に装着して、バイタルサインや動作など生理学的データを収集できます。

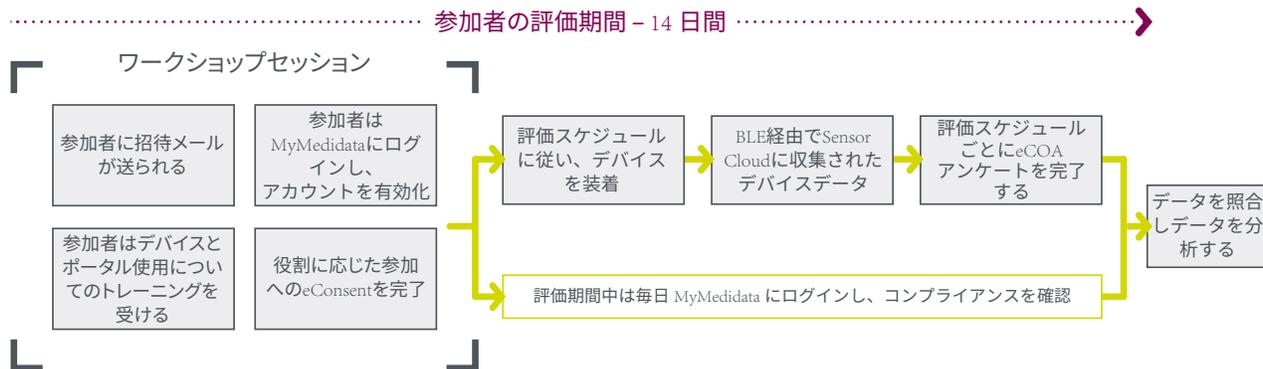
- ▶ 期間：通常、連続測定の場合には最大 7 日間着用しますが、本研究では参加者に BioStamp センサーを 14 日間着用するように依頼。
- ▶ 主な測定値：バイタルサイン、アクティビティ / 活動量計と姿勢分析、筋電図 (sEMG)、睡眠計測。
- ▶ グレード：医療用、FDA 510(k) 承認。
- ▶ データ送信：ペアリングしたスマートフォン宛に Bluetooth Low Energy (BLE) で送信し、その後携帯ネットワークを経由して Sensor Cloud に送信されます。
- ▶ 充電：BioStamp は毎日、データ収集時以外の時間に充電されます。

NuvoAir はスパイロメーターにモバイルアプリと分析機能を組み合わせ、呼吸機能についてのデータを監視および収集するワイヤレスハンドヘルドデバイスです。これは喘息、COPD、その他の呼吸器症状 / 呼吸器障害の管理のために臨床的に使用されています。本研究の一環として、NuvoAir は Sensor Cloud プラットフォームに統合されました。

- ▶ 使用期間：14 日間、1 日 2 回（午前、午後）の測定
- ▶ 主な測定：肺活量測定
- ▶ グレード：医療用、FDA 承認、CE マーク取得。
- ▶ データ送信：ペアリングしたスマートフォン宛に Bluetooth Low Energy (BLE) で送信し、その後携帯ネットワークを経由して Sensor Cloud に送信されます。
- ▶ 充電：NuvoAir にはダブルバッテリー（単 3 電池）を必要としますが、PoC 評価中の交換は必要ありません。

5 日間毎日 myMedidata eCOA のアンケートに記入し、eCOA が臨床試験で医療機器と併用できることを実証しました。

評価デザイン:テクノロジーデータフロー



結果と本研究からの学び

BioStamp 活動量計と NuvoAir スパイロメーターは、この複数センサーモデルでエンドツーエンドのデータ収集に成功し、メディデータ社の Sensor Cloud プラットフォームに新しいセンサーと既存のセンサーの両方を統合できることを確認しました。参加者は 14 日間の評価期間で、デバイスがとても使いやすく快適であったと報告しています。この PoC (概念実証) 試験では、活動量計に関する過去の評価で学んだことを再認識させられました。今回もデバイスの発送および輸入が課題であり、参加者への通知およびコンプライアンスの注意喚起が重要であることが分かりました。

インサイトと推奨事項は次のとおりです。

デバイスの選択：エクスペリエンスを統一する



- ▶ 重要なことは使用するデバイスの数ではなく、「複数のデバイス」の統合と複雑さを管理し、エンドツーエンドのデータ収集、可視化、分析を可能にすることです。この状況では、デバイスを研究目標のために厳密にマッピングすることがより重要です。
- ▶ 活動量計は複雑であり、デバイスが生成するデータの種類を知ることが重要です。デバイスデータは必ずしも比較可能ではありません。例えば、BioStamp は睡眠、移動、休息中に約 50 種類の測定パラメータを持つ幅広いデータを記録します。一方で Fitbit Charge 5 はわずか 10 個のパラメータのみを測定します。医療グレードのデバイスは、データの整合性 (データインテグリティ) を保つための環境管理が、商業グレードのデバイスよりも優れていることも考慮すべきです。ソフトウェアアップデートによって、収集された測定値が変更される可能性があります。スポンサーは商用デバイスメーカーによるソフトウェアアップデートのリリースを制御できません。

デバイスは単純に思えるかもしれませんが、患者さんのスキルレベルと経験はそれぞれ異なります。トレーニングでは、デバイスの電池交換からヘルプデスクへの連絡方法まで、あらゆることを網羅する必要があります。

- ▶ センサーは技術仕様によって検証されるだけでなく、エビデンスに基づいた研究によっても裏付けされている必要があります。FDA 承認と CE マークは一定の保障となりますが、デバイスがメーカーの主張するとおりに機能することを保証するものではありません。新デバイスを導入する際、特に複数のデバイスを導入するときには、技術仕様が複雑さを管理し、品質を保証するための青写真としての役割を果たします。デバイスの性能を証明する研究も評価されるべきであり、申請を裏付けるために提出された研究もレビューする必要があります。文献検索によって、裏付けとなる研究のレビューと評価のための査読付き論文を特定することができます。ほとんどのデバイスメーカーはリクエストに応じて裏付けとなる調査を提供します。この文書の多くは、デバイスメーカーによるスポンサーレビューに利用できます。
- ▶ 治療分野の専門知識は非常に重要です。関連する病態を理解しているメディカルディレクターがデバイスの選定プロセスの中心となり、フォームファクタ、データの一貫性、信頼性に関連する問題に関するインサイトを提供する必要があります。医師はデバイスから得られた測定値がエンドポイントおよびアウトカムの決定に寄与するかどうかについて、医学的な視点を提供することができます。患者さんの体験に関する深い知識に基づいて、医師は特定の患者さんには適合しない可能性のあるデバイスのフォームファクタを認識することができます。

例えば皮膚炎の場合、モスリンの薄い布を活動量計の下に当てて敏感な皮膚を保護したり、特定のブランドの持続グルコースモニターが一部の体型の人にはより適している場合があります。

- ▶ デバイスの認証、輸入の制限、承認条件は国によって大きく異なります。このばらつきは多くの場合、グローバルスタディの計画において、過小評価されます。規制当局の承認と CE マークはデバイス選定の際の主要な考慮事項です。規制状況はデバイスの輸入可否を決定し、最終的には臨床試験を行う施設選定にも影響します。例えば、日本では電波法の仕様への準拠を示すために技適マークが必要であり、無線信号を送信するデバイスには追加の制限が存在します。輸送の課題として、現地の状況の変化に対応する必要もあり、かなりの遅延が発生することがあります。COVID による規制は常に変化しており、今回の評価でも大きな遅延が発生しました。COVID の発生後は一部の国で、デバイスが出荷されるまでに 2-3 週間の待機期間が必要となりました。



大量のデータを意味のあるものにするために



- ▶ 研究目的を実証するために必要なデータについて、あらかじめ明確な要件を定め、必要なものを収集します。センサーのデータは膨大になることがあります。例えば BioStamp では、バイタルサイン、アクティビティ / 活動量計と姿勢分析、sEMG、睡眠計測を測定することができます。デバイスと測定が少ないほど、コンプライアンスが高まり、患者さんにとってより快適な体験となります。
- ▶ 「ノイズ」を回避 — 過剰なデータは、意味のある結果を曖昧にします。ウェアラブル機器の多くの機能により、研究者は膨大な情報から意味のある発見を特定することが困難になります。本研究では、BioStamp から取得されたデータは、Excel のスプレッドシートで扱える量を超えていました。テラバイトのデータを管理するには、データの保存場所、リアルタイムで使用するもの、報告されるべき適切な周期など、多くの課題が生じます。複数のセンサーによりこの複雑さは増しますが、デバイスプラットフォームが提供する分析ツールを使用することで、大量のセンサーデータから重要な関係性を効率的に探すことが可能になります。もう 1 つの例は、ePRO (電子的な患者情報アウトカム) データとセンサーデータを可視化して組み合わせ、患者報告アウトカムと、医療グレードセンサーから客観的に測定されたデータとの関係性を示すことです。
- ▶ 盲検化を解除しないでください！ スポンサー、施設、研究チーム、患者さんに報告されたセンサーデータがどのように使用され、特定のデータタイプが研究の盲検化を解除する可能性があるかどうかを考慮してください。例えば、BioStamp は継続的に心拍数を表示します。施設はそのデータをどのように使用しますか？安全シグナルには、どの種類の活動量計を使用できますか？盲検化を保護するため、デバイスからの臨床データを施設と共有しないでください。ただし、センサー使用に関連してコンプライアンスの問題が発生した場合、施設側の運用が介入できるようにするために、着用時間とコンプライアンスデータは共有します。

「ビデオトレーニングや、アプリに小さな問題が発生した際のメディデータ社チームの迅速な対応により、デバイスを簡単に使うことができました。本研究に参加するまで、私はスパイロメーターや皮膚センサーを利用したことはありません。これらのやり取りは、研究の結論のためのデータとコンプライアンスの重要性を理解するのに役立ちました。その結果、毎日の評価をより慎重に、より正確に行うことができるようになったのです。」
(試験の参加者)

- ▶ コンプライアンスのモニタリングとデバイスのデータの正常性は必須です。この情報は、デバイスで生成された臨床データと同様に、試験の質にとって極めて重要です。評価の際、参加者はデバイスを装着していますか？指示どおり着用していますか？バッテリーは充電されていますか？弊社の評価では、一部の参加者が充電後に BioStamp センサーを再装着することを忘れていたことが判明しました。デバイスデータがプロトコルの一部であり、モニタリングされており、研究にとって重要であるというメッセージを施設が強調することが重要です。参加者フレンドリーなコミュニケーションツールにより、デバイスの使用説明と併せて、このメッセージを強調することができます。施設は必要に応じて参加者にリマインダーを送信できるように、コンプライアンスデータへのアクセスが許可されます。デバイスは参加者のスマートフォンの通知による、内蔵されたリマインダーを使用するように設定できます。ゲーム的要素を組み込むことで、参加者のエンゲージメントを高めることもできます。またいくつかのデバイスプラットフォームは、予想されるセンサーデータの質と量を伝え、試験におけるコンプライアンスとパフォーマンスの早期指標となる運用ダッシュボードを施設に提供します。

患者さんのエクスペリエンスの簡素化



- ▶ 複数のセンサーは、研究における患者さんの負担を増大させる可能性があります。複数のセンサーを使用するということは、患者さんが複数のデバイスの使用とメンテナンスを学ばなければならない、昼夜を問わず身体の数箇所にセンサーを着用しなければならないことを意味します。スポンサーは、研究業務を施設から患者さんに移しただけなのか？と自らに問いかけ続けましょう。目標は、最小のデバイス、最短の期間で、必須データを収集することです。つまりその研究の参加者にとってシームレスな環境にすることです。
- ▶ 複数の機器を使用すると、患者さんのトレーニングの負担も増えます。この PoC (概念実証) 試験では、トレーニングとモニタリングにライブ動画を使用しました。試験で要求されるデバイスについて理解して使用できるかどうか、デバイスメーカーはリアルタイムで参加者のデバイスの使用状況を観察しました。動画トレーニングは優れたモデルであることが証明され、参加者は BioStamp パッチの貼り付けとスパイロメーターによる肺機能の測定がある程度快適であるという回答をしました。複数のセンサーを使用する際も、すべてのデバイスに対して 1 つのガイドを使用することが最適です。
- ▶ フォームファクター (デバイスの身体への装着感、フィット感) は、プロトコル作成の際の重要な考慮事項です。研究後の調査では、BioStamp は一般的に装着が快適であり、NuvoAir は使い方が簡単であることが確認されました。しかし、一部の参加者は (BioStamp) センサーの粘着剤に時々刺激を感じたと報告しています。刺激を最小限にするため、BioStamp のようなデバイスは身体別の部位に移動が必要な場合があります。この可能性は、研究プロトコルおよびトレーニング情報に組み込む必要があります。

より良いコミュニケーションと総合的な患者さんのエクスペリエンスのためのアドバイス

- ▶ 患者さんにデータの重要性およびデータ収集における役割について説明しましょう。
- ▶ 複数の手法 (デバイスレベル、施設レベル、またはサードパーティによる) のいずれかを用いてコンプライアンスを確認しましょう。
- ▶ 施設と患者さんの両方にグローバルヘルプデスクを用意しましょう。
- ▶ データが受信されたことを患者さんに知らせましょう。
- ▶ 可能であれば、例えば患者さんのコンプライアンスと研究全体のコンプライアンスなど、一部のデータを患者さんに公開しましょう。

▶▶▶ バイオセンサーの進歩：より多くのデータ、より優れた客観性

センサーとウェアラブルデバイスを利用することで、これまでスポンサー、施設、患者さんがアクセスできなかったデータを収集できます。

- ▶ アクチグラフのデータはうつ病やパーキンソン病などの神経疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、リウマチ、がんなどの適応を対象とした第 I-IV 相試験で活動量を測定するために収集されています。
- ▶ 臨床環境外での肺活量測定値は、研究参加者の健康状態をより総合的に把握することができます。

センサーとウェアラブルデバイスは、客観的な測定を強化できます。

- ▶ 中枢神経系およびその他の適応症において、強力な古典的バイオマーカーがなく、アウトカム評価を主観的なツールに頼っている場合に、より客観的な測定を提供します。
- ▶ 自己申告や医師の報告では得られない客観的なセンサーデータとインサイトにより、eCOA (Electronic Clinical Outcome Assessment) データや患者日誌を充実させ、補完します。
- ▶ バイタルサイン、肺機能、歩行テストなどの測定で、施設内での変動や一次的に発生する変動を排除します。
- ▶ 科学的エンドポイントを改善するために、デジタル測定を検証する新たな機会を提供します。

*With Heart*TM

▶▶▶ いつでもお気軽に
ご相談ください

パレクセル・インターナショナル株式会社

JapanMarketing@parexel.com
www.parexel.com

© 2023 Parexel International (MA) Corporation

parexel®