



Patient-Focused Drug Development へ の患者経験情報の活用

-患者の声に基づいた意思決定のために-

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2024 年度 TF6

2025 年 4 月

目次

1. はじめに.....	6
2. 各組織における患者経験情報活用の動向	9
2.1 FDA.....	11
2.2 EMA	15
2.3 IMI PREFER	16
2.4 厚生労働省.....	17
2.5 ICH.....	17
2.6 Health Technology Assessment（HTA、医療技術評価）組織.....	18
3. 患者さんの視点から有効性及び安全性を裏付けるための Clinical Outcome Assessment（COA）.....	18
3.1 COA 評価の意義	18
3.2 COA の分類.....	19
3.3 COA を利用する際の留意点	21
3.4 COA と DHT	27
4. 患者の視点を踏まえた意思決定のための患者選好.....	28
4.1 患者選好情報と患者選好研究	28
4.2 患者選好情報の意義・医薬品への活用.....	28
4.3 患者選好研究の進め方	30
4.4 患者選好研究手法の紹介.....	31
5. 規制当局の意思決定に影響した患者選好研究の実例紹介	35
5.1 EMA Assessment Report（審査報告書）での実例紹介：リトレスチニブトシル酸塩.....	35
5.2 FDA が承認している USPI（United States Prescribing Information、米国添付文書）での実例紹介：アテゾリズマブ ヒアルロニダーゼ-TQJS.....	36
6. まとめ	37
7. 参考文献.....	37

略語一覧

略語	定義
BLA	Biologic License Application（生物学的製剤承認申請）
BWS	Best-Worst Scaling
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ClinRO	Clinician Reported Outcome
COA	Clinical Outcome Assessment（臨床アウトカム評価）
COI	Concept of Interest
COU	Context of Use
Cure Act	The 21st Century Cures Act of 2016
DCE	Discrete Choice Experiment（離散選択実験）
DHT	Digital Health Technology
EMA	European Medical Agency（欧州医薬品庁）
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability
GTA	Grounded Theory Approach
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HTA	Health Technology Assessment（医療技術評価）
HRQoL	Health-related quality of life（健康に関する生活の質）

略語	定義
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IMI PREFER	Innovative Medicines Initiative patient preferences
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research （国際医薬経済・アウトカム研究学会）
MDIC	Medical Device Innovation Consortium
N.A.	Not Applicable（該当なし）
NDA	New Drug Application（新薬承認申請）
ObsRO	Observer Reported Outcome
PDUFA	Prescription Drug User Fee Act
PED	Patient Experience Data（患者経験データ）
PerfO	Performance Outcome
PFDD	Patient-Focused Drug Development（患者中心の医薬品開発）
PPI	Patient and Public Involvement（患者市民参画）もしくは Patient Preference Information（患者選好情報）
PPS	Patient Preference Study（患者選好研究）
PRO	Patient Reported Outcome（患者報告アウトカム）
QALY	Quality-adjusted life years（質調整生存年）
SF-36	Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey
SW	Swing Weighting
TT	Threshold Technique
USPI	United States Prescribing Information（米国添付文書）

略語	定義
VAS	Visual Analog Scale

1. はじめに

患者はその疾患を経験する専門家であり、患者の経験に基づく声を医薬品開発に取り入れる動きが盛んになっている。その背景やきっかけは国又は地域により様々であり、米国では the 21st Century Cures Act of 2016 (Cure Act)¹⁾ が制定され、これに紐付く規制当局及び臨床試験依頼者向けのガイダンスとして、Food and Drug Administration (FDA、米国食品医薬品局) の Patient Focused Drug Development (PFDD) ガイダンスシリーズが発行された。欧州の European Medical Agency (EMA、欧州医薬品庁) では2012年から Patient Involvement (患者の参画) として医薬品等の審査や市販後の安全監視活動に患者が関わっている。²⁾ 日本国内においては2014年に内閣の健康・医療戦略推進本部が決定した医療分野研究開発推進計画³⁾で、臨床研究及び治験の実施に当たってその立案段階から被験者や患者の連携を促進することの必要性が明記された。その後研究への Patient and Public Involvement (PPI、患者市民参画) や PFDD は研究者や製薬企業で取り組まれ、患者や介護者等から直接情報を得る機会は増えてきた。さらに規制当局が設置する有識者委員会に患者や患者団体等が参画する機会も増えているが、医薬品の審査等のプロセスに患者等が参画するためのガイダンスはなく、参画には至っていない。

近年では医薬品のライフサイクル全体にわたって患者中心の意思決定を導入することを目的として患者から直接収集したデータが注目され、Patient Experience Data (PED、患者経験データ) という考え方が広がりを見せている (図 1-1)。米国の Cure Act¹⁾ において PED とは、病気や治療による影響 (症状や精神的・肉体的負担等) と治療に対する好みについて、臨床家を介さずに患者または介護者から直接報告されたデータと定義している。欧州においても PED は同様に定義され、患者から得たデータを医薬品のベネフィット・リスクの評価に組み入れ、医薬品の承認審査過程において規制当局の意思決定に活用することが期待されている。⁴⁾⁵⁾ PED から得られるエビデンスには、以下のような患者の経験や視点、ニーズなどが含まれる：

- 病気の症状とその自然経過
- 身体機能と生活の質に病気が与える影響
- 治療の経験

- どのアウトカム（病気の経過や結果）が自身にとって重要であるかのインプット
- アウトカムと治療に対する選好
- 患者によって明らかにされた問題の重要性

規制当局の意思決定に PED を活用するための収集方法について主に欧米で議論が進み、これまでに Patient Reported Outcome（PRO、患者報告アウトカム）や患者選好の意義や手法が整備されてきた。こうした動きから規制当局や製薬業界で世界的な調和の必要性が検討され、2024年から International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（ICH、医薬品規制調和国際会議）で患者選好研究に関する一般指針（E22: General consideration for Patient Preference Studies）のガイドライン作成が始まっている。⁶⁾

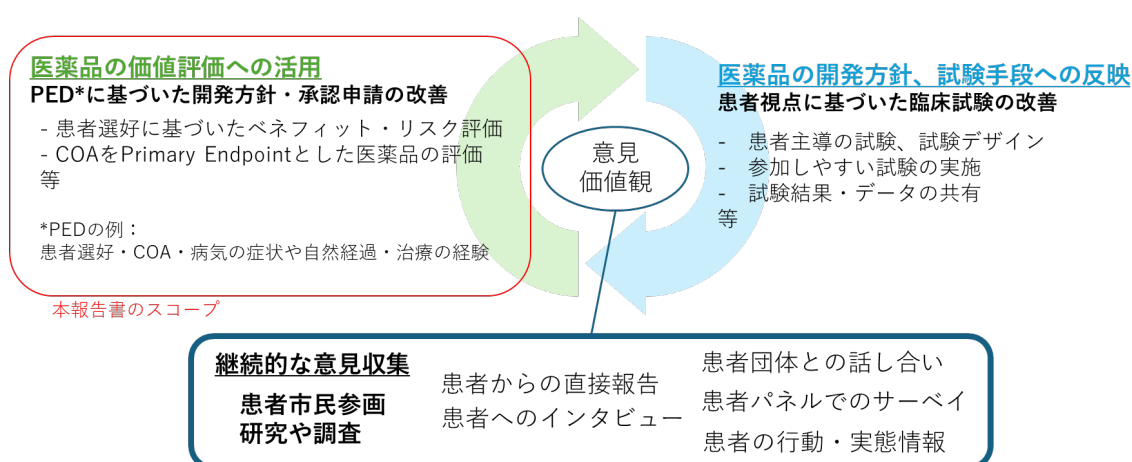


図 1-1 医薬品開発での PED の利用場面

これまで、医薬品のベネフィット・リスク評価は規制当局や製薬会社が中心になってその価値を評価していた。医師の評価が入ることはあったが、患者からの直接の評価が入ることは少なかった。臨床現場で直接会話している医師と患者であっても選好が異なることが示されており⁷⁾、このことから患者の情報を直接得ることは、患者にとっての価値を考えるためには重要であろう。患者の価値観や経験をエビデンスとして開発戦略や医薬品のベネフィット・リスク評価に活用することは、医薬品に価値をもたらし、患者の最適な治療に繋がるのが期待できる（図 1-2）。一方で、患者の主観的な症状や状態を同じ経

験をもつ患者であっても同じ目線で表現することは難しく、さらには患者の価値観は多様であることは言うまでもない。これらを医薬品のベネフィット・リスク評価や意思決定に活かすためには、科学的なデータとして説明する必要がある。

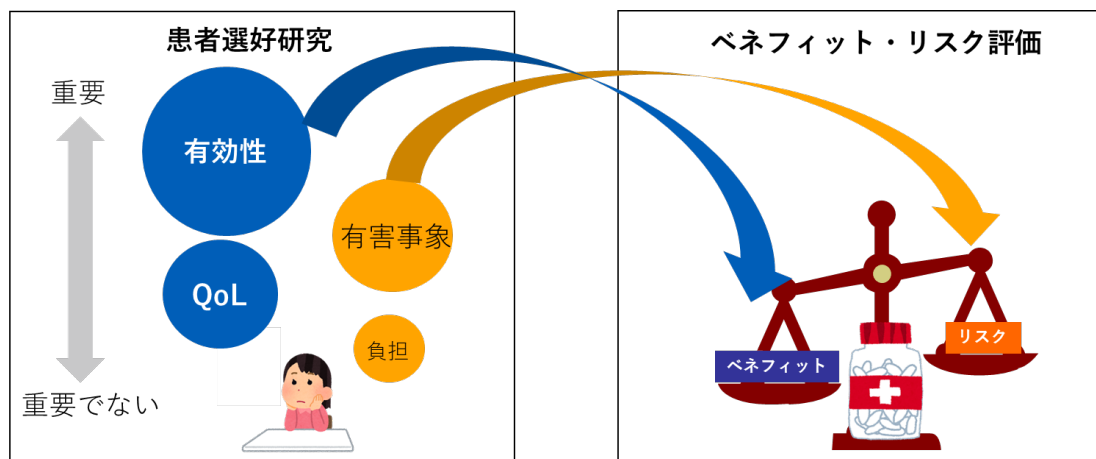


図 1-2 患者選好研究をベネフィット・リスク評価に活用する概念図

本書では2章に規制当局等が発出した PED に関連するガイダンスを紹介し、3章に PRO を含む COA (Clinical Outcome Assessments、臨床アウトカム評価) の概説、4章に患者選好研究及び PPI (Patient preference information、患者選好情報) の概説、5章に海外での患者選好研究の事例を2件紹介する。

PED をデータサイエンスの観点で検討・議論する統計担当者、臨床担当者、その他臨床開発に携わる担当者が日本国内での医薬品開発にどのように応用できるかを考える一助としたい。

なお、日本国内では PPI とは「患者市民参画 (Patient and Public Involvement)」で広く理解されているが、2章以降で詳細に紹介する FDA が発行した PFDD ガイダンスシリーズでは、「患者選好情報 (Patient Preference Information)」の意味で用いていることに留意されたい。

2. 各組織における患者経験情報活用の動向

規制当局等から発出された PRO 及び PFDD に関連したガイダンスを図 2-1 に示す。2 章ではこれらのガイダンスについて解説する。なお、図中の年は Draft 版が公表された年を示す。

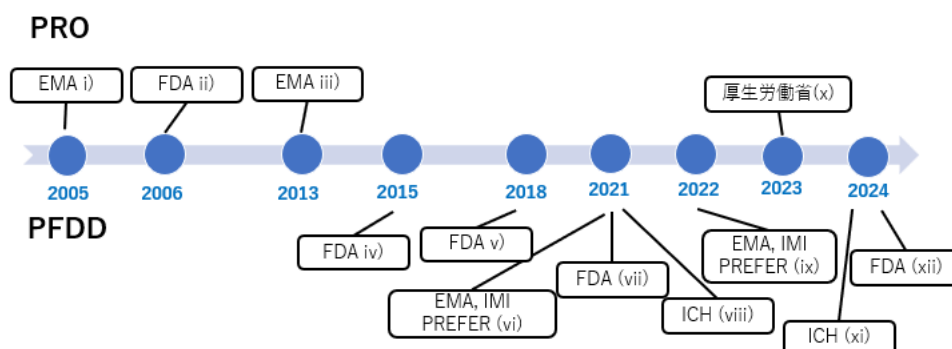


図 2-1 規制当局等から発出された PRO 及び PFDD に関連したガイダンス

- i) Regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products - Scientific guideline ¹⁷⁾ (2.2参照)
- ii) Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims ⁸⁾ (2.1.1参照)
- iii) Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies ¹⁹⁾ (2.2参照)
- iv) Patient Preference Information - Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling ⁹⁾ (2.1.2参照)
- v) Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input ¹⁰⁾ (2.1.3参照)

- vi) Qualification of a Framework and “Points to consider” for method selection along with five methods for performing patient preference studies to inform regulatory and HTA body medical product decision-making²¹⁾ (2.3参照)
- vii) Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products¹⁵⁾ (2.1.4参照)
- viii) ICH Reflection Paper on Proposed ICH Guideline Work to Advance Patient Focused Drug Development²⁴⁾ (2.5参照)
- ix) Qualification Opinion of IMI PREFER²⁰⁾ (2.3参照)
- x) 厚生労働省科学研究班開発 患者報告アウトカム(Patient-Reported Outcome:PRO) 使用についてのガイダンス集²³⁾ (2.4参照)
- xi) General consideration for Patient Preference Studies⁶⁾ (2.5参照)
- xii) Incorporating Voluntary Patient Preference Information over the Total Product Life Cycle¹⁶⁾ (2.1.5参照)

規制当局等から発出された PRO 及び PFDD に関連した各ガイダンスの Scope を図 2-2 に示す。

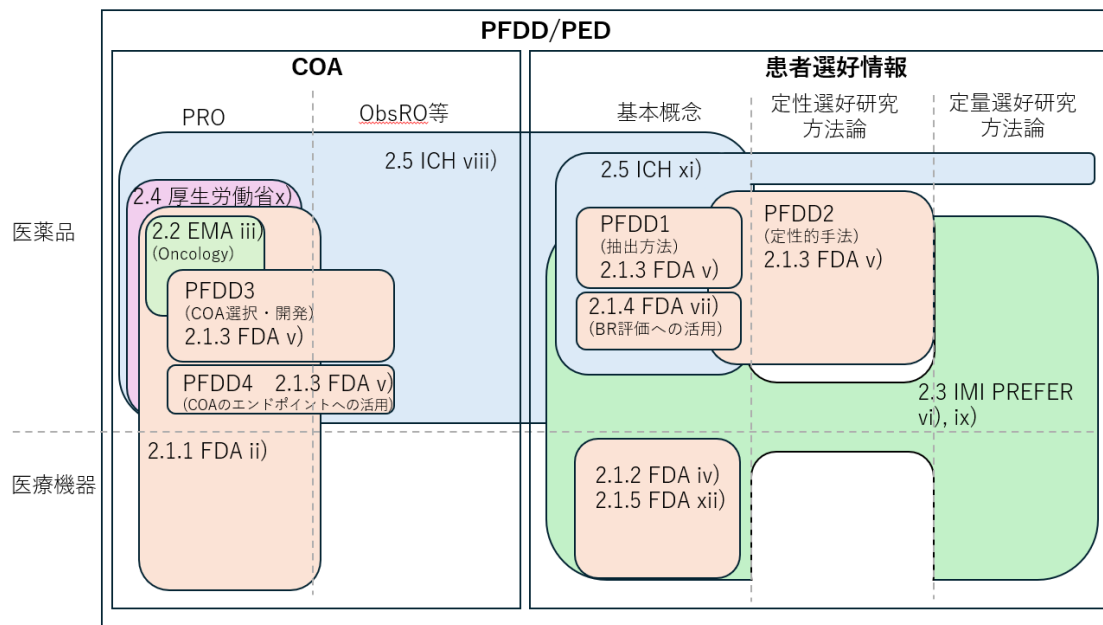


図 2-2 規制当局等から発出された PRO 及び PFDD に関連したガイダンスの Scope

2.1 FDA

2.1.1 Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

本ガイダンス⁸⁾は FDA から2006年2月にドラフト版、2009年12月に施行版が発出された。PRO を用いて医薬品及び医療機器の有効性を示すために必要な科学的エビデンスについて FDA の考え方を示した文書となっている。

1章の定義と同様、患者から直接得られる健康状態に関する報告を PRO として定義しており、その目的は医薬品及び医療機器の有効性を示す根拠として使用することとしている。

製薬企業が PRO を用いて臨床開発を行う際の指針となるような、PRO の開発、信頼性や妥当性の評価、臨床試験で PRO を使用する際考慮すべき点、PRO データの解析時の留意点などに関する詳細なガイダンスが含まれている。

2.1.2 Patient Preference Information – Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling

本ガイダンス⁹⁾は FDA から2015年5月にドラフト版、2016年8月に施行版が発出された。

本ガイダンスの目的は新しい医療機器の承認申請におけるベネフィット・リスク評価において、患者の選好情報をどのように考慮するかを明確にすることである。医療機器を対象とした文書ではあるが、ベネフィット・リスク評価への患者選好の適用を述べた最初の FDA ガイダンスであり、定性的・定量的も含めた患者選好研究の活用を概説している。FDA の意思決定に Patient preference information (PPI、患者選好情報) がどのように情報を提供するかを示す例もいくつか含まれている。また、PPI が医薬品のベネフィット・リスク評価において考慮される可能性があることを記載している。PPI とは、治療の選択肢におけるベネフィットとリスクに対する患者の相対的な望ましさや受容性の定性的・定量的評価を指す。本ガイダンスにおいて FDA は企業が PPI を自主的に提出することを奨励し、適切な患者選好研究を概説するとともに、FDA の患者選好を用いた意思決定の概要や機器の添付文書に PPI をどのように含めるかについての推奨事項も示している。

2.1.3 Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input

本ガイダンス¹⁰⁾は Cure Act¹⁾及び Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) VI¹¹⁾に基づき FDA により2017年5月に発出の計画が公表された「医薬品の開発及び意思決定における患者の声の反映の強化」のためのガイダンスである。本ガイダンスは1から4まで存在する。1の施行版は2020年6月、2の施行版は2022年2月に発出された。2024年12月時点では3、4はドラフトである。3のドラフト版は2022年6月、4のドラフト版は2023年4月に発出された。

本ガイダンスでは、まず PED の収集における考慮事項を説明した上で、定性的研究方法、定量的研究方法、混合的研究方法について、調査方法や考慮事項等を紹介している。

特に定性的研究方法についてはツールや解析等詳細に紹介しており、得られた情報を医薬品開発にどのように用いるかについても言及されている。

さらに Clinical Outcome Assessment (COA、臨床アウトカム評価) の選択及び開発と、臨床試験のエンドポイントへの組み込みについて述べられている。

本ガイダンスでの PED の定義は1章で説明した定義と同様である。

各ガイダンスの概要は以下の通りである。

PFDD Guidance 1 ¹⁰⁾	ガイダンス1では、患者から情報を収集する試験を計画する際に利用できるサンプリング方法について考察している。また、誰から情報を得るかを決定する際の潜在的なリサーチクエスションと方法（対象母集団の定義及びサンプリング戦略の開発を含む）との関係の概要も示す。
PFDD Guidance 2 ¹²⁾	ガイダンス2では、ガイダンス1で特定された個人から情報を引き出す方法を検討し、症状のどのような側面、疾患の影響、及びその他の問題が患者にとって重要であるかについて情報を収集する。定性的研究の実施におけるベストプラクティスと参照関連リソースについて議論する。
PFDD Guidance 3 ¹³⁾	ガイダンス3では、評価のために患者にとって重要な関心のある概念のリストの改善に取り組む。患者、介護者及び臨床医が重要であると特定したものすべてが治験薬により対処できるわけではないこと、または評価できるわけではないことを考慮し、本ガイダンスでは、医薬品開発プログラムで評価すべき項目の選択、並びに患者にとって重要なアウトカムを評価するための目的に適合した COA の特定または開発に関する問題を取り上げる。
PFDD Guidance 4 ¹⁴⁾	ガイダンス4では、COA 関連の評価項目の開発、意味のある患者内スコアの変化の定義並びにデータの収集、解析、解釈及

	び提出を含む、規制当局の意思決定のための評価項目への COA の組み込みに関するトピックを取り上げる。
--	---

2.1.4 Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products

本ガイダンス¹⁵⁾は FDA が2021年9月にドラフト版、2023年10月に施行版が発出された。

本ガイダンスの目的は、医薬品のスポンサーやステークホルダーに対して、新薬承認申請（NDA）や生物学的製剤承認申請（BLA）において、医薬品のベネフィット、リスク、及びリスク管理に関する考慮事項が、FDA が行う市販前及び市販後の規制上の判断にどのように影響するかを明らかにすることである。

本ガイダンスでの PED は1章で挙げた定義とほぼ同様であるが、本ガイダンスにおいて、PED は、承認前だけでなく市販後も含めた医薬品のライフサイクルを通じ、ベネフィット・リスク評価のほぼすべての面に情報を提供できると説明されている。例えば、PED が、疾患及びその治療が患者に及ぼす影響、治療及びアンメットメディカルニーズに対する患者の考え、患者にとって最も意味のあるベネフィットや、ベネフィットとリスクのトレードオフ及び不確実性の受容性等を知るために役立つことを説明している。

本文書では PPI は PED の一種として定義され、患者にとって最も重要な症状やその他の側面に関する確実な患者情報を収集することで、エンドポイント選択と COA 開発の根拠を伝え、強化することができると述べられている。特に PPI が役立てられる場面（例えば予想されるベネフィットに比して、治療による重大なリスクやリスクに関する不確実性が存在する場合等）も説明されている。

2.1.5 Incorporating Voluntary Patient Preference Information over the Total Product Life Cycle

2.1.2の2016年の FDA ガイダンスを新しくする目的で、2024年9月ドラフト版¹⁶⁾が発出された。

本ガイダンスでは、医療機器の意思決定において PPI を FDA がどのように考慮するかを述べている。患者選好の活用目的・有用な状況・さらに認知バイアスなどの具体的な留

意点や、具体的に患者選好が有用なケースの実例紹介が多く記載されているほか、製品のライフサイクルを通した PPI の使い方と、定量的な患者選好研究の方法論も整理されている。

本ガイダンスにおいて、PPI は、2.1.2と同様、介入によって異なるアウトカムやその他の特性に関する患者の相対的な望ましさや受容性に関する定性的または定量的評価と定義されている。医療機器の使用や治療に関するベネフィットとリスクについての様々な患者の視点が含まれる。PPI は PRO（患者の健康状態について、臨床医や他の誰かによる修正や解釈を加えることなく、患者から直接得られた報告に基づく測定）とは異なることを述べている。

これまで FDA から出たガイダンスでは、2.1.4のベネフィット・リスク評価ガイダンスで市販後について言及されている部分を除くと、主に開発段階が対象であったが、本ガイダンスでは製品ライフサイクルを対象としている。

2.2 EMA

2005年に「Regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products - Scientific guideline」¹⁷⁾のドラフト版が発行され、2006年に施行版となった。この文書では医薬品の評価過程における健康に関する生活の質 (HRQoL) の位置づけが論じられている。

また、臨床評価のためのガイダンス集が「Clinical efficacy and safety: antineoplastic and immunomodulating agents」¹⁸⁾として纏められている。本ガイダンスの目的は、探索的試験において最適化されたベネフィット・リスクを有する対象患者群の特定、検証的試験のデザイン、エンドポイントの選択、ベネフィット・リスクに対する副作用の影響等、抗がん剤の臨床開発に関する指針を示すことである。別添資料2「Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man」¹⁹⁾では、規制当局の観点から、抗がん剤試験における PRO の使用及び健康に関する生活の質に焦点を当てている。

EMA としては PFDD に係るガイダンス等は発出していないものの、後述する IMI PREFER の考えに概ね合意している。(参考：Qualification Opinion of IMI PREFER²⁰⁾)

2.3 IMI PREFER

IMI PREFER と EUnetHTA は「Qualification of a Framework and “Points to consider” for method selection along with five methods for performing patient preference studies to inform regulatory and HTA body medical product decision-making」²¹⁾を2021年3月に発出した。

本ガイダンス（以降 IMI PREFER ガイダンスとする）では、2015年に纏められた MDIC 報告書²²⁾及び CDRH ガイダンス（2.1.2参照）から得られた患者選好の概念に基づき、患者選好情報を用いた意思決定について詳細に説明している。IMI PREFER ガイダンスでは、患者選好情報が最も有用なのは複雑な意思決定が必要な場合であることが述べられている。患者選好情報は製品のベネフィット・リスク評価や医薬品開発のライフサイクルの各段階における意思決定のプロセスに含めることの有用性が述べられているが、逆に有用性が低いケースについても紹介されているため併せて確認するとよい。

IMI PREFER ガイダンスでは、定量／定性選好研究手法ともに焦点をあてており、特に定量選好研究手法に関しては Discrete choice experiment（DCE、離散選択実験）など複数の調査手法を事例とともに紹介している。また、意思決定のための患者選好研究の計画、設計、実施、報告、レビューを促進するために PREFER フレームワーク、患者選好研究手法の選択における留意点なども記載されている。なお、具体的な定性選好研究手法についてはあまり触れられてはいない。

IMI PREFER は、患者選好研究の分野において、方法の開発と実施経験の蓄積の両面で動的に進化している現状に対応するために設立された。現在、意思決定に適した患者選好研究を設計、実施、分析する方法について、広く一般に受け入れられている推奨事項が存在しないため、このギャップを埋めることを目的としている。医薬品および医療機器のライフサイクル全体を通じて患者中心の意思決定を強化することにより、患者選好研究をいつどのように実施すべきか、その結果を意思決定のサポートや情報提供にどのように利用できるかなどエビデンスに基づく推奨事項が作成された。

IMI PREFER は「Qualification Opinion of IMI PREFER」²⁰⁾を提出し、2022年4月に CHMP に採用された。この意見書では患者選好研究を通じて患者の考え方をどのように測定するか、また規制当局のプロセスへの組み入れ可否について提案した。

2.4 厚生労働省

2023年に厚生労働省科学研究班により、「患者報告アウトカム（Patient-reported outcome: PRO）使用ガイダンス」²³⁾が発行された。本ガイダンス集は、「臨床試験における PRO 使用ガイダンス」、「臨床現場における PRO 使用ガイダンスー 臨床における PRO 評価のためのユーザーガイド ダイジェスト版 ー」、「理解を深めるための参考資料」の3部構成になっている。

「臨床試験における PRO 使用ガイダンス」は医療用製品の当局による許認可、費用対効果評価制度における追加的有用性評価、臨床現場における適正使用ガイドライン開発などの場において、PRO を用いた臨床試験を取り扱う実務者が押さえておくべきルールを理解し、その結果、臨床現場や社会において、PRO の情報が適切に役立つようになることを目的として作成された。

「臨床現場における PRO 使用ガイダンスー 臨床における PRO 評価のためのユーザーガイド ダイジェスト版 ー」は臨床現場で PRO 評価を実施しようとする際に、プランを立てる手がかりとなることを目的として作成された。

2.5 ICH

各極の規制当局や業界団体によって医薬品開発に PED を取り入れるための議論が進み、その世界的なハーモナイズの必要性を検討するために、2021年6月に「Patient Focused Drug Development」に関する ICH reflection paper²⁴⁾が発行され、パブリックコンサルテーションに進んだ。その後、2023年6月に患者選好研究を実施することが重要であると考えられる場合、その計画・実施・分析及びデータ提示のための体系的アプローチに関する考慮事項

を概説するガイドラインの作成を進めるために、「患者選好研究の一般的考察」が新規トピック（E22）として採択され、現在ガイドラインの作成が進んでいる。⁶⁾

2.6 Health Technology Assessment（HTA、医療技術評価）組織

HTA における費用対効果では、多くの場合 Quality-adjusted life years（QALY、質調整生存年）が主な尺度として使われており、QALY は治療効果を長さ（寿命の延長）と質（健康状態の質）で評価する。この健康状態の質の評価には PRO の一つである HRQoL が用いられるが、HRQoL は患者が自身の状況をどう評価するか（価値を置くか）を直接示すものではなく、HTA プロセスに患者視点をどのように組み込むべきか議論が続いている。

そうした背景から、海外の複数の HTA 組織によって、患者選好情報が HTA や支払い基金の意思決定に活用できるかを検討するための研究がされている。^{25) 26)} いずれの研究においても、定量的な患者選好情報が医療経済モデリングに直接組み込まれる役割は現時点ではないものの、適切に設計され実施された患者選好研究は、将来 HTA プロセスの一部として重要な洞察を提供する可能性があると結論づけられている。

3. 患者さんの視点から有効性及び安全性を裏付けるための Clinical Outcome Assessment (COA)

COA（Clinical Outcome Assessment、臨床アウトカム評価）とは、患者がどのように感じているか、機能しているか、または生存しているかを記述または反映する尺度である。¹³⁾ 既に述べられている通り、PRO については従来から種々のガイダンスや解説が発出されてきた。一方、近年では PRO も含めたより広い概念として、COA として4種類のアウトカム（3.2.参照）がまとめられ、FDA により留意点等が記載されたガイダンス（ドラフト版）が公開されている（2.1.3.参照）。本章では COA 一般について、エンドポイントとして用いることを念頭に、2.1.3.で言及されていた PFDD Guidance を基に記述する。

3.1 COA 評価の意義

COA は、医薬品の臨床的ベネフィット及びリスクを判断するために、臨床試験における有効性及び安全性を裏付けるために使用することができる。COA を活用することで、従来のハードエンドポイントでは測定が困難であった、より臨床的に関連性が高く、患者が重要視する概念を測定することが可能となるであろう。特に、患者自身の主観的な評価を必要とする評価尺度において効果的である。例えば、痛みの VAS (Visual Analog Scale) による評価では観察により正確な評価を行うことは難しく、主観的な報告が可能となる COA を用いることが、より患者の臨床症状を正確に評価しうる。²⁷⁾

また、医薬品の開発において、臨床的な疑問に適合し、十分に質の高い測定が COA を通じてなされた場合、医薬品の効能効果の主張にまで用いることができる可能性がある。COA を適切に利用し、今まで取得がなされてこなかったような評価指標を用いた医薬品開発を推進することにより、より患者の声を反映した医薬品開発が可能となる。

3.2 COA の分類

COA について、PFDD Guidance 3では4つの分類が紹介されている。各 COA の概要、有用な場面、具体的な COA の例を以下の表に整理した。

表 3-1 COA の分類と例

COA の種類	概要	有用となるシチュエーション	例
患者報告アウトカム (PRO)	患者から直接報告される	患者の視点から、症状（例:疼痛強度、息切れ）、機能、出来事、またはその他の健康面への評価に有用	SF-36、1日の嘔吐回数
観察者報告アウトカム (ObsRO)	患者または日常生活で患者を観察する機会のある医療専門家以外の者(例:親または介護者)から報告される	幼児など、以下の点について患者が確実に報告できない場合に有用 患者の健康（例:徴候、事象、または行動）に関連する観察可能な側面を評価する場合に有用	親による FLACC 評価 (小児の痛み評価スケール)
医師報告アウトカム (ClinRO)	トレーニングを受けた医療専門家から臨床的判断を用いて報告される	観察可能な徴候、行動、臨床イベント、または疾患・病態に関連するその他の症状の報告が臨床的判断から恩恵を受ける場合に有用	病変の臨床所見、うつ評価のための HAM-D、有害事象
パフォーマンスアウトカム (PerfO)	一連の指示に従って患者が積極的に行う標準化された作業に基づく測定	(該当例記載なし)	歩行速度の測定値、記憶力の測定値

これら4種類以外の他のタイプの指標（具体的には Proxy-reported outcome measure; 代理報告アウトカム指標）も存在する。代理報告アウトカムとは、患者以外の人が患者の経験を患者であるかのように報告する評価である。PFDD Guidance 3によると、FDA は、患者から有効かつ信頼性の高い自己報告データを収集することが不可能な場合、患者の経験を報告する代理報告アウトカムではなく、患者の行動を評価するために ObsRO 指標を使用することを推奨している。従って、代理報告アウトカムは FDA により利用が推奨されていないことに注意が必要である。

3.3 COA を利用する際の留意点

COA を利用する際には、その尺度が何を測定するのか概念及び測定モデルや内容的妥当性の観点から確認し、臨床試験における評価の関心（Concept of Interest, COI）と合致している事を確認しなければならない。さらに、COA を用いて評価を実施する際に、COA の利用方法と利用目的を明確にしたもの（Context of Use, COU）の検討も重要となる。このように、PRO を含む COA のうち、どの尺度を選択するかは COI と COU を考慮して選択する必要がある。

PFDD Guidance 3では、図 3-1のような臨床試験における COA 測定に関する検討のフレームワークを提案している。



図 3-1 臨床試験における COA 測定に関する検討のフレームワーク

本節では、COA を利用する際の留意点について、FDA の提案するフレームワークに従い整理する。なお、本節では新規指標を開発し利用する場合、既存指標を利用する場合で区別せず、共通の留意点について記載する。

3.3.1 疾患や症状の理解

まずは1つ目のステップとして、図 3-1に示す通り、「疾患や症状の自然経過；重要な患者サブ集団；症状のある患者が治療を求める医療環境；疾患、その影響、及び治療上のニーズと優先事項に対する患者及び/または介護者の視点」を考慮することにより患者が経験する可能性のある重要な症状や徴候、健康への影響を理解し、要約する。

3.3.2 臨床的意義のあるベネフィット及びリスクの概念化

次のステップでは、患者の疾患や症状、及び/またはその治療に関する経験のどの側面が、当該医薬品の対象となるかを検討する。この考察は COI 及び COU を特定することに繋がる。

COI と COU の定義を PFDD Guidance 3及び国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) タスクフォース報告書²⁸⁾から以下に整理する。

➤ COI

COA の文脈における、興味関心のある概念。その評価で把握（反映）しようとする個人の経験または臨床的、生物学的、身体的、機能的状態の性質を含む。PRO がアウトカム評価である場合、COI は健康にとって意義のある側面と同一である（図 3-2）。

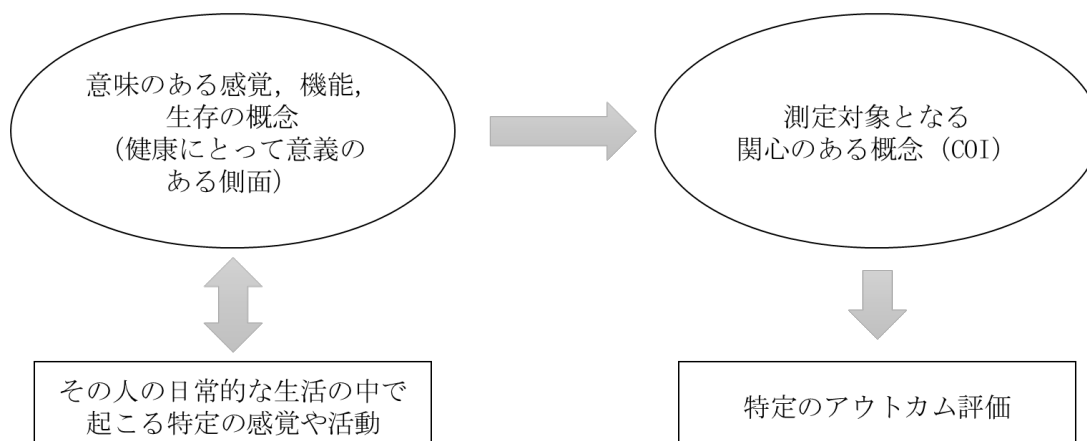


図 3-2 概念とアウトカム評価の関連性

COI を明確に同定することはアウトカム評価の開発を助け、それが意図された使用と解釈に対して妥当性があることを確立するのに役立つ。

➤ COU

臨床試験の研究デザインの特性をまとめて COU と呼ぶ。COU はアウトカム評価の設定及び使用方法について示すものである。

FDA PFDD ガイダンスでは、整理すべき COU の具体例として以下のような項目を挙げている。

- COA の利用：臨床試験の目的と COA に基づくエンドポイントをサポートするために、COA がどのように利用されるか
- 対象集団：臨床試験の選択基準で整理される重症度などを含む疾患の定義
- 臨床試験のデザイン：COA を使用する臨床試験デザイン。例えば、対照群の種類や COA の回答者または作業者の盲検化の状況など
- COA の評価を実施する時期
- COA の実施：実施機関や収集方法など

また、ISPOR タスクフォース報告書²⁸⁾では、COU を作成するための重要な構成要素をより細分化して定義しており、記載粒度は異なるものの同様の内容である。

3.3.3 COA の選択または開発

「COI を測定する COA の選択または開発」のステップにおいては、Fit-for-purpose の要件（3.3.4参照）を満たすような COA を選定する必要があるが、そのためにはいくつかのステップが存在する。

➤ COA の種類（PRO、ObsRO、ClinRO、または PerfO）の選択

治験依頼者はどのような種類の COA が COU における COI を評価するために最も適切であるか、3.2.1に記載した各種類の特徴を考慮して選択する必要がある。

➤ COU における COI を測定する既存及び利用可能な COA の評価

FDA は、目的とする COU で COI を測定する、利用可能な COA を特定するための検索を実施することを推奨している。特に十分に確立された概念（例えば、疼痛の強さ）を測定する場合には、関連する COU において既に経験がある既存の COA が一般に好まれる。

治験依頼者は、治験において意図された COU と同一の状況で COI を評価することができる COA が存在する場合、その十分性を評価し、COA の選択の根拠を示し、その根拠を裏付けるエビデンス（COA が使用された過去の臨床試験の詳細及びその実施方法のエビデンス等）を要約する必要がある。

また、COI を評価することはできるが、治験依頼者の COU と異なる状況（例えば評価対象の患者集団が異なる等）に対して開発された COA が存在する場合、治験依頼者は COA が異なる COU で使用できるかを評価し、新たな COU での利用可能性を裏付けるエビデンスの提供または説明をする必要がある。

COI を評価する COA が存在しない場合、新たな COA を開発する必要がある。COA の開発に関する既存ガイダンスは既に複数存在する^{29) 30) 31)}ため、本書では割愛する。

3.3.4 Fit-for-purpose の要件

「Fit-for-purpose」を考慮した COA の選定及び研究デザインの計画が前提であり重要である。PFDD Guidance 3では、選択した COA が Fit-for-purpose かどうかの判断は以下の2項目に基づいて行われる、と記載されている。

- COI 及び COU が明確に記述されている
- COA が目的に適合すると考えられる理由について、十分に裏付けられたエビデンスがある

FDA は Fit-for-purpose な COA を提案するための Evidence-Based Rationale を構成する8つの要素を以下の通り定義している。

- 1) COI が特定の COA の種類によって評価されるべきと考えた明確な根拠
- 2) 選択された COA は COI のすべての重要な側面をカバーすることができる
- 3) 回答者は、開発者が意図したとおりに、回答方法や測定値の項目/作業を理解することができる
- 4) COA のスコアは、COI に含まれないプロセス/概念によって過度に影響されることはない；例えば、回答者の人口統計学的特性または文化的/言語的背景、想起期間、回答者の疲労または負担、評価様式、期待バイアスなどが影響しないことを確認する
- 5) COA に対する反応のスコアリング方法は COI の評価に適している
- 6) COA によって得られるスコアは、その医療製品が対象とする患者の生活における健康の重要な側面に対応する
- 7) COA によって得られるスコアは、COU における COI において、経時的に患者の臨床的に意味のある変化を反映するために十分な感度を有する
- 8) COA スコアが患者の生活にどのように反映しているか、またその差の大きさが患者の生活にどのように関連しているかを明確にすることができる

PFDD Guidance 以外にも、複数の国際学会や規制当局のガイダンスでは、PRO の選定においては、「1) 概念およびコメント測定モデル、2) 信頼性、3) 内容的妥当性、4) 構成概念妥当性、5) 反応性、6) スコアの解釈可能性、7) 翻訳、8) 患者と研究者の負担」の8項目を共通して考慮すべき項目として提唱している。²³⁾ いずれのガイダンスにおいても考慮すべき項目は記載方法が異なるものの本質的には同様である。

最後に、FDA の医薬品評価研究センター (CDER) には、CDER COA 認定プログラムまたは個別の医薬品開発プログラムを通じて COA を審査する2つの方法がある。FDA COA の認定は、その COA が適切に定義され、信頼できるものであると当局が判断するかどうかによって決まる。COA 認定プログラムで公開されている Qualification Statement では本項で紹介した COI や COU の設定及びそれに応じた COA の定義について整理されている。具体的なイメージを深めたい方は参照いただきたい。³²⁾

この報告書で取り扱っているもう一つの患者由来の情報である患者選好調査は COA を考える際にも重要な情報となることがしばしばある。患者選好調査によって新しいアンメットニーズが明らかになった場合、その新しいアンメットニーズの未充足具合を測定することが目的となり、その目的に合致した Fit for purpose な COA を探すことになる。また、新規開発した COA の臨床的に意味のある差を理解する際にも、既存の指標との関係性を患者選好調査によって明らかにすることで、理解が進む場合もあるだろう。患者選好調査については4章で詳しく関連事項を取り上げる。

3.4 COA と DHT

Vasudevan et al. (2022) ³³⁾でも例示されている通り、近年は Digital Health Technology (DHT、デジタルヘルステクノロジー) を用いて各種 COA を測定することが進んでいる。PFDD Guidance 3によると、DHT は急速な進化を遂げており、臨床試験の被験者から医療関連データを収集するために使用可能である。DHT は、コンピュータプラットフォーム、接続性、ソフトウェア、及び/またはセンサーを用いて、医療及び関連用途に利

用するシステムである。これには、臨床試験における COA の測定ツールとしての使用も含まれる。FDA は DHT（デジタルバイオマーカー等も含む）も COA 測定のために使用可能としているが、DHT を用いる場合には、他の COA と同様、別途 DHT 自体の COI・COU を説明し、DHT を用いることの妥当性を述べる必要がある。妥当性の考慮に際し、3.3にも示したような COA のフレームワークが参考となるであろう。

4. 患者の視点を踏まえた意思決定のための患者選好

4.1 患者選好情報と患者選好研究

患者選好情報とは PED の一種であり、特に近年のガイドラインでは治療法それぞれがもつ特性（例えば、生存期間、寛解割合、有害事象の発現割合など）について、患者がどの程度重要と考えているかを把握するための情報とされている。患者選好情報は特定の医薬品開発プログラムのために収集されることもあれば、より広範な治療領域内で収集されることもある。例としては、がん薬物治療に対する患者の好ましい治療と好ましくない治療の選択といった内容が挙げられる。このような患者選好情報を得ることで患者にとっての医薬品の価値を適切に理解することができる。

患者選好研究とは患者選好情報を収集するための研究である。ベネフィット・リスクの検討に影響を与える可能性のある機能や特性（たとえば、医薬品の効能や効果、安全性、投与方法、効果の持続期間、使用期間など）を患者選好研究において特性（attribute）という。患者選好研究に組入れられた患者集団が、特に関心のある特性において、関心のある対象集団を代表していることが重要である。

4.2 患者選好情報の意義・医薬品への活用

FDA ガイダンスや IMI PREFER では、患者選好情報を集めることで、患者の視点を反映した医薬品開発の意思決定・医薬品評価を行うことができ、ひいては医療の質の向上につながるとしている。患者は病気や状態を経験している専門家であり、医療の成果に対する最大のステークホルダーである。そのため、医薬品開発及び規制当局の意思決定において、

患者からの情報提供は非常に重要である。実際に選好情報は医師と患者で異なることがあり⁷⁾、また患者の選好が医薬品の継続使用（アドヒアランス）に影響する³⁴⁾ことから、医薬品が実医療の中で想定通りの効果が得られるかにも患者選好は影響する。

患者選好情報を含めた PED は、医薬品のライフサイクルを通じて、ベネフィット・リスク評価へ用いることが主目的となる。FDA は患者の視点を慎重に検討・配慮し、あるベネフィットが重要であると示された場合、ベネフィットの度合いに関する FDA 評価に反映するとしている。ただし、患者の視点と患者集団に対する医薬品の全体的なベネフィット・リスクに関する判断のバランスを取る必要があり、PED の収集・利用を検討している製薬企業に対して、早期から FDA と協議することを推奨している。EMA は規制当局の意思決定プロセスで患者選好研究を含む患者の関与を構造化することに関心がある。また患者選好研究は目的及び特定の使用事例に従ってモデル及び解析の適切な事前規定を行い、必要に応じて感度解析及び補足的解析を含めて評価すべきとしている。

患者選好情報が特に有用なケースとして、次に示す場合が考えられる。ベネフィット・リスクバランスが微妙な場合、医療従事者と患者の選好が異なる場合、患者内で選好が多様な場合、疾患自体の理解が十分でない場合などである。このような場合には、承認申請文書など意思決定に関わる文書で患者選好研究の結果をエビデンスとして記載することの意義が高いだろう。

IMI PREFER より選好の感度が高いカテゴリーを、医薬品のライフサイクル全体にわたるステークホルダーの意思決定とマッピングした図を引用する（図 4-1）。特に患者選好情報は、ベネフィット・リスク評価に活用することが各ガイドラインで述べられており、医薬品開発プロセスにおける最も重要な活用方法となる。承認申請時に当局側がベネフィット・リスクバランスを評価する場合にも重要であるし、より早期相で製薬企業が医薬品開発の継続可否を判断する場合にも活用できるだろう。また、実医療において特定の患者にとってよい治療選択肢を考える場合にも有用となる。他にも、ICH E22 concept paper によれば、メディカルニーズの理解、臨床試験のエンドポイント選択、臨床的に意味のある効果量の推定、異なる選好を持つ集団の理解、等への活用が期待されている。

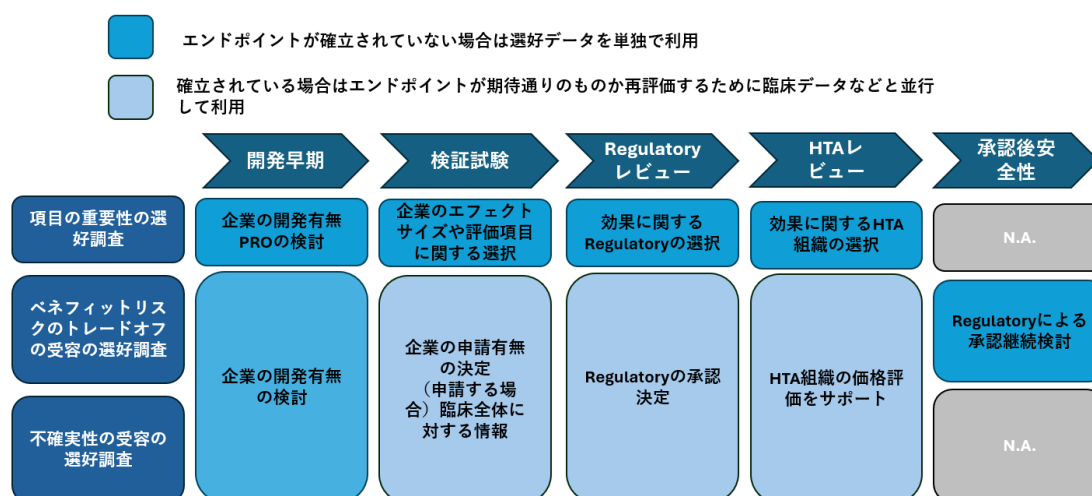


図 4-1 医薬品のライフサイクルにおけるステークホルダーの意思決定と選好研究

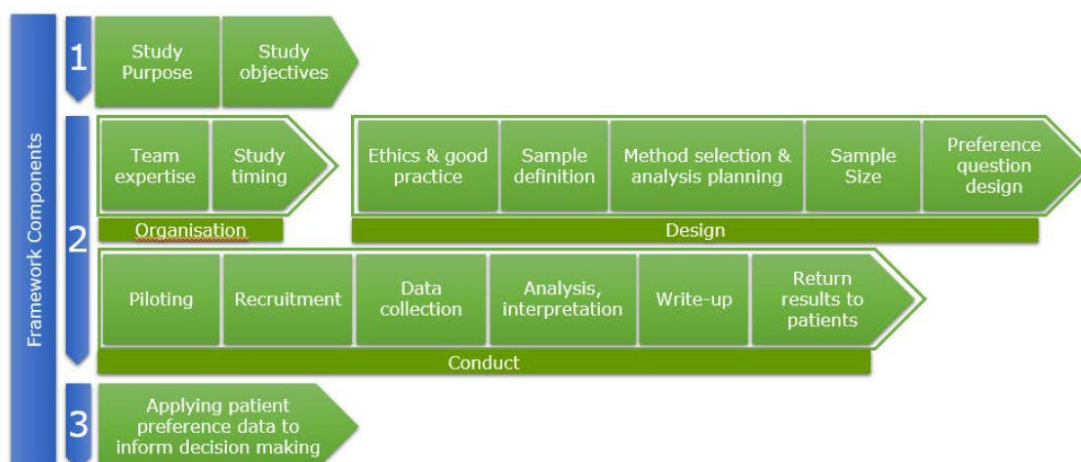
4.3 患者選好研究の進め方

IMI PREFER より PREFER フレームワークを引用する (図 4-2)。PREFER フレームワークとは、患者の選好研究を計画・実施・分析するための統一された手法を提供するものであり、以下の3つの主要な要素から構成されている

1. 選好研究の目的と目標の定義
2. 組織・設計・実施
3. 選好研究結果を医療製品の意思決定に活用する

このフレームワークは医薬品や医療機器など多岐にわたる医療製品の選好研究に適用できるものであり、研究の目的やチームの専門知識、倫理的観点などを考慮しながら、選好研究の計画やデータ分析の手法の指針を提供している。プロセスそのものは臨床試験と大きく変わらない。

通常の臨床試験と同様に、初めに選好研究で取り組むべきリサーチクエスチョンを明確化する。次に専門家で編成したチームを立上げ、研究のタイミングを決定する。研究をデザインする際には、適用する手法を決定し、解析計画を立て、研究対象数を検討する。その後、研究参加者を募集し、データ収集・分析・報告という流れで実施していく。最終的に、これらの結果は医療製品の意思決定に活用される。



Source: adapted from the diagram included in [Van Overbeeke E\(2019\)](#)

図 4-2 PREFER フレームワーク (IMI PREFER)

4.4 患者選好研究手法の紹介

4.4.1 定量的／定性的患者選好

患者選好情報には定量的なものと定性的なものが存在する。定性的な選好情報とは、どの特性が患者によって最も評価され、ベネフィット・リスクに関する患者の見方に影響を及ぼすかを特定するのに有用である。定量的な選好情報とは、医薬品の各特性に対して、患者にとっての重要度を推定したものである。特に特性間のトレードオフの関係まで考慮するための手法が近年提案されている。

患者選好研究は基本的に対面やオンライン質問形式など何らかの方法で患者への質問を行い、その回答から情報を得る流れとなる。研究手法としては定性的手法と定量的手法、それら両方を扱う混合手法のいずれかとなり、さらにそれぞれの中でも複数の研究手法が提案されている。

定性的手法は、インタビューやフォーカスグループなどを使用して患者の経験をより深く理解するために一般的に使用される。たとえば、COA を新規開発する必要があるかどうか判断する際などにも、定性的選好研究で得られた結果は有用である。その結果を基に既存の指標では測定できないアンメットニーズがあるか理解でき判断の材料となる。

定量的な選好研究の方法は大きく顕示選好法 (revealed-preference) と表明選好法 (stated

preference) に分けられる。顕示選好法は売上などの実世界の結果から推定するのに対し、表明選好法は質問して得られた答えから推定するので、実質的に新規開発品を考える場合には表明選好法を選ぶことになる。定量的手法は、オンラインサーベイなどにより患者に優先順位をつける選択や並べ替えをしてもらうことで、患者の各特性に対する選好（重要度）を数値化するために使用される。混合手法は、定性的及び定量的なアプローチを単一の研究や調査プログラムで使用して、患者の選好を理解する手法である。¹²⁾

患者選好研究の手法を選択する場合には、主に研究目的に準じて行うことになる。既存の情報が不足しており未知の特性に関する情報を得たい場合には定性的手法が用いられ、すでに知られている特性についてより精緻な評価をしたい場合には定量的手法が用いられることが多い。定性選好研究手法は PFDD Guidance 2を、定量選好研究手法は IMI PREFER を参照して以下にまとめる。

4.4.2 定性選好研究手法

定性選好研究手法としては、1対1の面接やフォーカスグループで実施するのが一般的である。1対1の面接は回答に合わせて質問を変えることでより掘り下げが可能となる。柔軟性が低い方から、構造化インタビュー、半構造化インタビュー、非構造化インタビュー等の手法がある。探索目的であるほど、柔軟性が重要となる。フォーカスグループは手順に慣れた司会者が必要となるが、5～10人程度の患者を集めて特定の話題について質問し、回答や議論を実施してもらう手法である。

その他、PFDD Guidance 2ではデルファイ法（専門家と患者でコンセンサスを得る方法）、観察法（患者を一定期間観察する方法）、患者集会での討論などが紹介されている。

定性選好研究手法におけるデータの解析手法としては、インタビューなどでテキスト情報を集めた後に、キーワードを分類・コード化して結果を要約することで、解釈可能にする。解析プロセスやフレームワークは Grounded Theory Approach（GTA）等を用いる。

4.4.3 定量選好研究手法

定量選好研究手法には、Discrete Choice Experiment（DCE、離散選択実験）、Swing Weighting（SW）、Best-Worst Scaling（BWS）Case 1～3、Threshold Technique（TT）など複数の手法

が存在する。これらの手法のうち、ヘルスケア領域において最も多く使われているのは DCE である。³⁵⁾ ここでは IMI PREFER より代表的な定量調査の手法である DCE を紹介する。

初めに、リサーチクエストョンに基づいて、選好を明らかにしたい特性とそのレベルを定義する。次に各特性のレベルを組み合わせた仮想の治療法のペアを設定し、どちらの治療法が好ましいかを選択するための質問票を複数用意して質問票のセットを作成する。回答者に質問票のセットを提供し、どちらの治療法が好ましいか質問票ごとに選択してもらう。全回答者から得られたデータを適切な統計手法を使用して解析し、各特性の相対的な重要度を推定する（図 4-3）。

DCE は健康アウトカム、医療サービス、及び医療に対する患者の選好を定量化するために多く使用される。長所としては複数のトレードオフを同時に推定できるなど、詳細な分析が可能である点が挙げられる。また患者が実臨床で治療を選ぶのと同じように回答でき、状況がイメージしやすいという点もある。一方、短所としては特性の数が多い場合には複雑になるなど実施者に労力がかかる点である。また患者の認知的負担も高いといえる。ベネフィット・リスク評価での患者選好研究の活用例として Bridges³⁶⁾や Janssen³⁷⁾の論文が挙げられる。

IMI PREFER では、選好研究手法を選択する際に、方法論的な要素、参加者の要素、実現可能性の要素を考慮する必要があるとされている。方法論的な要素は、選好研究手法がリサーチクエストョンに答えられるか、またデータの品質を評価できる範囲に関連する。参加者の要素は、患者集団の特性、個々の患者が選好引き出し演習（preference elicitation exercise）に参加する能力などに関連する。実現可能性の要素は、方法の実装、研究の実施、データの分析に必要な専門知識に関連する。

①選好の特性とそのレベルを定義

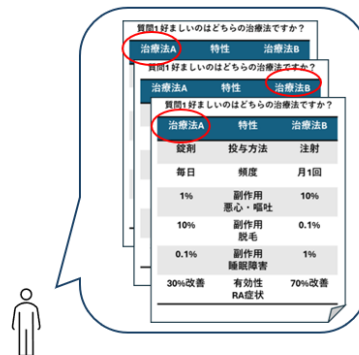
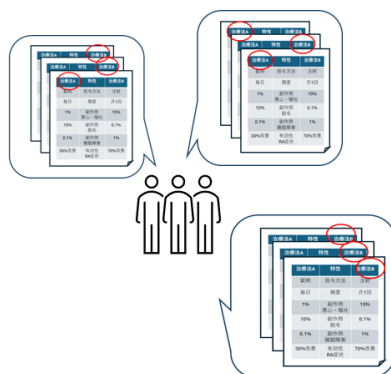
特性	レベル
投与方法	注射、錠剤
頻度	毎日、月1回、月2回
副作用 悪心・嘔吐	1%, 5%, 10%
副作用 脱毛	0.1%, 1%, 10%
副作用 睡眠障害	0.1%, 1%, 10%
有効性 RA症状	30%, 50%, 70%改善

②各特性のレベルを組み合わせた仮想のペアを設定した質問票を作成

質問 好ましいのはどちらの治療法ですか？		
治療法A	特性	治療法B
錠剤	投与方法	注射
毎日	頻度	月1回
1%	副作用 悪心・嘔吐	10%
10%	副作用 脱毛	0.1%
0.1%	副作用 睡眠障害	1%
30%改善	有効性 RA症状	70%改善

③質問票のセットを作成

質問 好ましいのはどちらの治療法ですか？		
治療法A	特性	治療法B
注射	投与方法	錠剤
月2回	頻度	毎日
10%	副作用 悪心・嘔吐	10%
0.1%	副作用 脱毛	10%
10%	副作用 睡眠障害	1%
50%改善	有効性 RA症状	70%改善

④質問票のセットを回答者に提供し
回答者は質問票ごとに選択⑤全回答者から得られたデータを
適切な統計手法を用いて解析

⑥各特性の相対的な重要度を推定

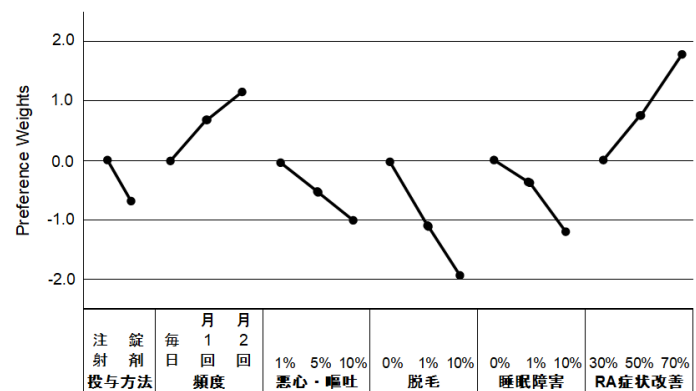


図 4-3 DCE の流れ

5. 規制当局の意思決定に影響した患者選好研究の実例紹介

この章では、実際に申請者によって患者選好研究が実施され、当局の意思決定に影響し、審査報告書や添付文書に記載された事例を示す。ここまでの章で述べてきた各種ガイドラインの記載の通り、患者選好研究はこの章で紹介する事例での使われ方に限定されるわけではないが、実際に規制当局の意思決定に影響を与えた事例として理解の助けになれば幸いである。オンライン上に公開されている資料を基に、EMA・FDA とともに1つずつ医薬品の事例を示した。

5.1 EMA Assessment Report（審査報告書）での実例紹介：リトレシチニブトシル酸塩

リトレシチニブトシル酸塩は、「12歳以上の成人及び青年における重度の円形脱毛症」の適応を対象として、2023年7月に EMA により承認されている。³⁸⁾

審査報告書の中の2.6.5 Clinical Efficacy の章にて、supportive study として2つの患者選好研究が含まれており、どちらも複数の地域での DCE を用いた定量的患者選好研究で、1つは成人を対象とし、もう1つは青少年を対象としていた。

成人を対象とした選好研究は米国・英国・フランス・ドイツ・イタリア・スペインを対象として実施され、24週間の治療のベネフィット・リスク評価に含める特性と水準として、3つのベネフィット特性「80%以上の頭髮の再生の確率：0%-50%」「適度もしくは通常の眉となる確率：0%-40%」「適度もしくは通常のまつ毛となる確率：0%-40%」と、3つのリスク特性「3年以内の重篤な感染症リスク：6.0%-0.1%」「3年以内の発がんリスク2.0%-0.1%」「3年以内の血栓リスク：4.0%-0.1%」を設定していた。DCE により各特性の相対的重要度を推定した結果、それぞれ42%、12%、9.2%、13%、13%、11%となった。結論として、ベネフィット特性の相対的重要度の合計は63%となりリスク特性の相対的重要度の合計37%を上回る結果となった。また、頭髮の再生の確率が20%上がる際に許容できる各リスク特性の発生確率も推定されており、3年以内の重篤な感染症リスクは7.40%、3年以内の発がんリスクは2.50%、3年以内の血栓リスクは9.34%となっていた。青少年を対象とした研究では、年齢と特性の交互作用項をモデルに入れることで青少年の方が頭髮の再生

の確率を重要と考えていること等、成人と青少年の選好の違いが一部では確認できたものの、全体としては同様の結果であった。

それらの研究の結果と本剤の臨床試験結果を踏まえた定量的なベネフィット・リスク評価として、6つの特性を合わせて考えた場合にプラセボと比較して本剤1日1回50mg 投与についての患者の選好がより望ましいことが述べられていた。同様に本剤1日1回30mg の低用量でのベネフィット・リスク評価結果として、プラセボよりも本剤低用量の方を患者が好む結果であることが示されていた。

これらの結果を、2.6.6 Discussion on clinical efficacy における用量選択の議論において低用量と高用量では同等もしくは高用量の方が患者にとって好ましいことのエビデンスとして用いていた。また同じ2.6.6の中の患者選好の節で、EMA はその研究デザイン・対象集団・方法の妥当性の高さを評価しており、主要な有効性エンドポイントの重要性に比して想定される有害事象の重要性は低いことが述べられた上で、患者の視点から考えたベネフィット・リスク評価はポジティブな結果と解釈できるとまとめられていた。さらに続く2.6.7 Conclusions on the clinical efficacy でも患者選好研究の結果から平均的な患者の大多数が本剤50mg を好むと推定されることに触れられていた。また同様に、最終的なベネフィット・リスク評価の結論を述べる3章でも患者選好研究の結果に基づき、主要な有効性エンドポイントの重要性の高さのために、患者の観点から本剤50mg が無治療に比較してポジティブなベネフィット・リスク・バランスであることが述べられており、当局の新薬承認の意思決定に影響を与えていることが示唆されていた。

5.2 FDA が承認している USPI (United States Prescribing Information、米国添付文書) での事例紹介：アテゾリズマブ ヒアルロニダーゼ-TQJS

アテゾリズマブ ヒアルロニダーゼ-TQJS はヒアルロニダーゼとの併用によるアテゾリズマブの皮下注射製剤であり、アテゾリズマブと同じ複数の癌腫の適応を対象として、2024年9月に FDA により承認されている。³⁹⁾

審査報告書は現在 (2024年12月時点) まだ公開されていないが、US の添付文書にあたる USPI は公開されており、USPI の14. Clinical Studies の中に14.6 Patient Experience の章

が置かれ、患者選好研究の結果が記載されていた。静脈注射3サイクル後皮下注射3サイクルを投与した群と皮下注射3サイクル後静脈注射3サイクルを投与した群にランダムに患者を割り付け、合計6サイクル終了時点で皮下注射と静脈注射のどちらが好ましいか、なぜ好ましいかを直接的に質問した。その結果、回答した123例のうち87例（71%）の患者が皮下注射を好んでおり、その主な理由は病院での投与時間の短さであった。またその後も癌の増悪や毒性による中止がなければ16サイクルまで投与を続け、その継続期間では皮下注射と静脈注射いずれを選択することも可能であったが、投与を継続した107例のうち85例（79%）が皮下注射を選んだことも記載されていた。

6. まとめ

ここまでで述べたように、患者から直接的に得られた情報を医薬品開発の意思決定に反映することで、患者にとって価値のある医薬品の開発及び承認の可能性を高められると考える。本書の冒頭で触れた通り患者から適切に情報を得るためには、患者の多様性を理解する必要がある。これまでも国際的なハーモナイズが行われてきた規制当局や、その規制当局から発出されるガイドラインに基づいて医薬品評価を考えてきた製薬会社、疾患ごとに治療ガイドラインという形で標準的な考え方が整備されてきた医師たちと比較すると、疾患を持つ患者の考え方・感じ方は多種多様であり一律ではない。性別や年齢が同じでも生活習慣が異なれば考え方は異なることは想定されるし、質問の仕方の影響を受けて回答が異なってしまうことも起きやすいだろう。しかしそういった不均一で多様な患者集団の一部から得られる情報であっても価値あるものにするためには、どのような方法・理念に沿えば科学的な判断に耐えられるものとなるのか、患者集団全体へ一般化可能なエビデンスとできるのか、ここまでの章で述べたような方法が各組織によって整理されてきた。本書内で COA と患者選好研究における現在の代表的な方法は示したものの、事例のさらなる蓄積やデジタル技術の発展に伴い、方法論もさらに成熟し発展していくだろう。患者中心の医薬品開発をしていくためにはそういった方法論を今後も考え続ける必要がある。本書がそのためのきっかけとなれば幸いである。

7. 参考文献

- 1) FDA. 21st Century Cures Act [Available from: <https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 2) EMA. Patients and consumers [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 3) 健康・医療戦略推進本部, 医療分野研究開発推進計画 [Available from: https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousenryaku/suishinplan_kettei.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 4) FDA. Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making [Available from: <https://www.fda.gov/media/150405/download?attachment>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 5) Diogo et al. (2024). Leveraging patient experience data to guide medicines development, regulation, access decisions and clinical care in the EU.
- 6) ICH. General consideration for Patient Preference Studies.[Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E22_ConceptPaper_2024_0602.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 7) Mokhles, S., Nuyttens, J. J. M. E., de Mol, M., et al. (2018). Treatment selection of early stage non-small cell lung cancer: the role of the patient in clinical decision making. BMC Cancer.18, 79.
- 8) FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 9) FDA. Patient Preference Information - Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling. [Available from:

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 10) FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 11) FDA. PDUFA VI: Fiscal Years 2018 - 2022. [Available from: <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vi-fiscal-years-2018-2022>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 12) FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 13) FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-selecting-developing-or-modifying-fit-purpose-clinical-outcome>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 14) FDA. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Decision-Making. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-incorporating-clinical-outcome-assessments-endpoints-regulatory>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 15) FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-assessment-new-drug-and-biological-products>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)

- 16) FDA. Incorporating Voluntary Patient Preference Information over the Total Product Life Cycle. [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/incorporating-voluntary-patient-preference-information-over-total-product-life-cycle>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 17) EMA. Regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products - Scientific guideline. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products-scientific-guideline>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 18) EMA. Clinical efficacy and safety: antineoplastic and immunomodulating agents [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety-guidelines/clinical-efficacy-safety-antineoplastic-immunomodulating-agents>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 19) EMA. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 20) IMI PREFER. Qualification Opinion of IMI PREFER. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-imi-prefer_en.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 21) EMA. Qualification of a Framework and “Points to consider” for method selection along with five methods for performing patient preference studies to inform regulatory and HTA body medical product decision-making. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/chmp-eunetha-parallel-scientific-advice-qualification-framework-points-consider-method-selection-methods-performing-patient-preference-studies-inform-regulatory-htabody-medical-product-decision_en.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)

- 22) MEDICAL DEVICE INNOVATION CONSORTIUM (MDIC) PATIENT CENTERED BENEFIT-RISK PROJECT REPORT [Available from: https://mdic.org/wp-content/uploads/2015/05/MDIC_PCBP_Framework_Web.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 23) 厚生労働省. 厚生労働省科学研究班開発 患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome:PRO) 使用についてのガイダンス集. [Available from: <https://www.lifescience.co.jp/pro/article02.html>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 24) ICH. ICH Reflection paper Proposed ICH Guideline Work to Advance Patient Focused Drug Development. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-reflection-paper-proposed-ich-guideline-work-advance-patient-focused-drug-development_en.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 25) van Overbeeke, E. (2020). Use of Patient Preferences in Health Technology Assessment: Perspectives of Canadian, Belgian and German HTA Representatives.
- 26) Bouvy, J.C. (2020). Use of Patient Preference Studies in HTA Decision Making: A NICE Perspective
- 27) Mercieca-Bebber, R., King, M. T., Calvert, M. J., Stockler, M. R., & Friedlander, M. (2018). The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. Patient related outcome measures, 9, 353–367.
- 28) Walton MK, Powers JH 3rd, Hobart J, et al. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Task Force for Clinical Outcomes Assessment. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment - Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. Value Health. 2015 Sep;18(6):741-52. (山口拓洋, ほか (2021) [訳]. 臨床アウトカム評価: 概念的基盤—ISPOR 臨床アウトカム評価報告書—アウトカム研究のための新たな実施基準タスクフォース. 薬理と治療 Volume 49, Issue 12, 2007 - 2026)
- 29) 日本製薬工業協会データサイエンス部会タスクフォース 7: 治験における Patient Reported Outcomes ～臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き～. [Available from:

- https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/eo4se3000000878v-att/DS_202504_PRO.pdf (アクセス最終日 2025 年 4 月 9 日)
- 30) De Vet H. C., Terwee C. B., Mokkink L. B., Knol D. L. (2011). Measurement in medicine: a practical guide. Cambridge: Cambridge university press.
- 31) Fayers and Machin. (2016) Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes, 3rd Edition
- 32) FDA. Qualified Clinical Outcome Assessments (COA) [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program/qualified-clinical-outcome-assessments-coa>] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日)
- 33) Vasudevan, S., Saha, A., Tarver, M.E. et al. (2022). Digital biomarkers: Convergence of digital health technologies and biomarkers. npj Digit. Med. 5, 36.
- 34) Losi, S., Berra, C. C. F., Fornengo, R., et al. (2021). The role of patient preferences in adherence to treatment in chronic disease: a narrative review. Drug Target Insights. 15:13–20.
- 35) Johnson, F. R., Lancsar, E., Marshall, D., et al. (2013). Constructing Experimental Designs for Discrete-Choice Experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. Value in Health. 16:3-13.
- 36) Bridges, J. F. P., Mohamed, A.F., Finnern, H.W., et al. (2012). Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 77:224-231.
- 37) Janssen, E. M., Hauber, A. B., and Bridges, J. F. P. (2018). Conducting a Discrete-Choice Experiment Study Following Recommendations for Good Research Practices: An Application for Eliciting Patient Preferences for Diabetes Treatments. Value in Health. 21:59-68.
- 38) EMA. Assessment report, Litfulo; INN-ritlecitinib. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf] (アクセス最終日 2025 年 3 月 26 日) "
- 39) FDA. Label, Atezolizumab and hyaluronidase-TQJS. [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761347s000lbl.pdf] (アクセス

最終日 2025 年 3 月 26 日)

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2024年度タスクフォース6

“Patient-Focused Drug Development へのデータサイエンスの貢献”

タスクフォースメンバー

氏名	所属
和泉 奈穂子	ノバルティスファーマ株式会社
岩崎 敬介	中外製薬株式会社
奥田 伊奈葉	グラクソ・スミスクライン株式会社
川崎 温子	中外製薬株式会社
吉田 詩織	帝人ファーマ株式会社
杉谷 康雄*	中外製薬株式会社
白石 亜矢子*	ヤンセンファーマ株式会社
富金原 悟**	小野薬品株式会社

* タスクフォース推進委員、** データサイエンス部会担当副部会長