

患者中心の薬物臨床試験の設計に関する 技術ガイドライン（試行）

2023年7月

目次

一、 概要	1
(一) 背景	1
(二) 目的及び適用範囲	2
二、 一般原則	2
(一) 医薬品研究開発プロセス全体における患者ニーズの統合	3
(二) 患者のニーズを反映した臨床試験設計	3
(三) 被験者の体験改善と負担軽減	3
(四) 初期段階及び全プロセスの意思疎通の強化	4
三、 患者中心の臨床試験設計に関する考慮事項	4
(一) 患者中心の全体的な臨床研究開発計画	4
(二) 患者体験データを収集する研究	5
1. 患者体験データの収集対象	5
2. 患者体験データの内容	6
3. 患者体験データを収集するための研究方法	6
(三) 患者中心の臨床試験設計の要素	7
1. 患者のニーズに基づいた研究目的	7
2. 適切な対象集団の選択	8
3. 被験者にとって最適でアクセスしやすい対照の選択	9
4. 臨床アウトカム評価に基づく有効性評価	10
5. 安全性モニタリングに患者体験データの組み込み	17

四、意思疎通	18
(一) 患者の経験や意見が十分に表現し、採用できるか	19
(二) 主要な臨床試験の主要エンドポイントに臨床アウトカム評価を適用する合理性と実現可能性	19
(三) 臨床アウトカム評価の開発と検証	19
五、参考文献	20

患者中心の薬物臨床試験の設計に関する技術ガイドライン

一、概要

(一) 背景

「患者中心」の医薬品研究開発とは、患者のニーズをより満たす臨床的に価値のある医薬品を効率的に開発することを目的として、患者の視点に基づいた医薬品の開発、設計、実施と意思決定のプロセスを指す。

患者は病状や薬物療法を直接感じ、体験する者である。医薬品の研究開発と意思決定の全プロセスにおいて、患者は積極的な参加者とみなされるべきであり、患者のニーズを満たす価値のある医薬品の研究開発と上市のための科学的証拠を提供するために、疾患や関連治療に関する患者の経験、意見、ニーズと選好などの患者体験データが、医薬品研究開発の設計と実施における重要な検討事項として考慮され、ベネフィット・リスク評価システムに組み込まれるべきである。

医薬品研究開発の全プロセスで患者のニーズを十分に考慮する必要があり、患者中心の薬物臨床試験の設計、試験の実施とベネフィット・リスク評価の3つの技術ガイドラインは、医薬品の研究開発、実施と評価のそれぞれの段階から、研究開発の初期段階で患者のニーズを十分に考慮し、患者体験データを臨床試験設計に取り込む方法；科学的信頼性、被験者の安全性とプライバシーの確保を前提に、臨床試験に参加する患者の体験を最適化する方法；患者の視点から医薬品の臨床上のベネフィットとリスクを十分に比較検討し、科学的な決定を下す方法について、体系的に説明する。

患者中心の薬物臨床試験の設計では、疾患や治療に対する患者の経験やニーズに注意を払って収集し、信頼性が高く、有意義で代表的な患者体験データを臨床試験設計における重要な要素の科学的検討の基礎として使用し、患者の視点から臨床上のベネフィットとリスクを十分に反映する必要がある。同時に、患者の臨床試験への積極的な参加と質の高い臨床試験データの効率的な取得を促進するため、臨床試験への参加に対する患者の気持ちを臨床

試験の設計において十分に考慮しなければならない。

(二) 目的及び適用範囲

このガイドラインは、患者中心の薬物臨床試験設計の一般原則と重要な要素を明確にし、患者体験データを収集して全体的な臨床研究開発計画と試験設計に組み込む方法、及び審査機関との意思疎通の重要な内容などを説明し、治験依頼者が患者中心の薬物臨床研究開発を実施するための技術的な参考を提供することを目的としている。

このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を表しているだけであり、法的拘束力はない。科学研究の進歩に伴い、このガイドラインの関連内容は継続的に改善及び更新される。このガイドラインを適用する際には、「薬物臨床試験品質管理規範（GCP）」、医薬品規制調和国際会議（ICH）、及び他の発行した関連ガイドラインも併せて参照してください。

二、一般原則

患者中心の薬物臨床試験の設計は、依然として薬物臨床試験設計の一般原則を満たさなければならない。ICH E8（R1）と国家医薬品監督管理局が発行した「薬物臨床試験の一般的な考慮事項に関するガイドライン」、及び特定の疾患に対する医薬品研究開発の技術ガイドラインなども併せて参照することが推奨される。患者中心の観点から、以下の原則に焦点を当てるべきである。

(一) 医薬品研究開発プロセス全体における患者ニーズの統合

治験依頼者に対して、医薬品研究開発の初期段階から、研究開発ライフサイクル全体を通じて患者の意見に耳を傾けて吸収し続け、実際のニーズに基づいて研究を実施して患者体験データを収集し、満たされていない臨床ニーズと重要な臨床アウトカムを理解することが推奨される。

(二) 患者のニーズを反映した臨床試験設計

臨床試験の研究目的、対象集団、対照群、安全性・有効性の評価指標や評価方法などの要素の選択は、患者の視点に基づいて行われるべきである。臨床試験では研究目的と一致した設計を採用し、臨床試験設計の重要な要素の検討に患者体験データを組み込む。全体的な研究設計は、身体的・心理的感覚、生活の質、機能と生存状態などの観点から患者の臨床的ベネフィットを十分に反映すべきであり、それによって研究開発及び規制上の決定の基礎を提供する。

(三) 被験者の体験改善と負担軽減

臨床試験の設計は、被験者の体験を十分に考慮し、被験者が受け入れやすい設計を採用すべきである。科学性、データの品質及び完全性を確保することを前提に、臨床試験の設計（例えば、投与方式や頻度、サンプリング/検査時点の配置）を最適化し、新しい技術、新しい方法又は新しい試験モード（例えば、遠隔訪問）を適用して臨床試験の利便性を向上させ、被験者の負担を軽減することにより、被験者の参加意欲の向上、被験者のコンプライアンスの向上、脱落率の低減、及び被験者選択バイアスの低減などの目的を達成できる。

(四) 初期段階及び全プロセスの意思疎通の強化

患者中心の臨床試験設計に従うことが、すべての医薬品及びその研究開発のさまざまな段階において重要な原則であることを強調する必要がある。しかし、全体的な臨床研究開発計画と試験設計の要素は、疾患の特性、既存の治療法、対象集団の特性などの要因に関連しているため、治験依頼者に対して、特定の状況に基づいて審査機関と迅速かつ十分に連絡することが推奨される。意思疎通は、臨床試験の設計が疾患の特性や薬物治療の目標と一致しているかどうか、患者の経験と意見が十分に表現され採用されているかどうか、臨床アウトカム評価が検証されているかどうか、臨床アウトカム評価に主要な臨床試験の主要エンドポイントを適用することの妥当性と実現可能性という問題に焦点を当てる。

三、患者中心の臨床試験設計に関する考慮事項

(一) 患者中心の全体的な臨床研究開発計画

医薬品の研究開発の最終的な目標は、最小限のリスクで患者の治療ベネフィットを最大化にすることであり、全体的な臨床研究開発計画は、この最終目標を念頭に置いて開始し、「患者中心」の原則を臨床試験の設計全体にわたって実行される必要がある。特定の疾患の満たされていない臨床ニーズを臨床現場から掘り出し、既存の情報を踏まえ、臨床研究開発における重要な科学的課題を解決するために、十分な研究調査に基づいて、患者体験データを収集するための研究を実施する必要があるかどうか、及び研究内容を評価することが重要である。例えば、発症率が低く、表現型が複雑で、臨床診断や治療に関する知識が限られている特定の希少疾患については、医薬品研究開発の初期段階で、提案された適応症の臨床研究と疾病の自然史研究を実施することが奨励される。

全体的な研究開発計画において、研究に関する段階的な意思決定の考慮と動的な調整を採用する。例えば、重要な試験段階で臨床対象集団に近い集団の選択（成人と小児で併発する適応症の成人試験において、12歳以上の青少年を組み入れるなど）をサポートするためには、臨床ニーズや医薬品の特性に合わせて、対応する非臨床及び臨床エビデンスを初期段階で取得する必要がある。例えば、後期で使用することを意図している臨床アウトカム評価ツール（有効性と安全性を含む）は、初期段階で検討と初期検証を完了しなければならない。さらに、初期段階で特定の集団の臨床的ベネフィットがより顕著であることが判明した場合、その後の研究開発計画をタイムリーに調整し、重要な試験に対応する集団を含めることができる。

科学的原則に沿って臨床研究開発戦略を最適化し、研究開発効率を向上させる。例えば、成人データに基づいた小児適応症の外挿、医薬品開発を支援するためのモデリング・シミュレーション、適応設計など、不必要な患者への曝露を回避する。

（二） 患者体験データを収集する研究

患者体験データ（**patient experience data: PED**）とは、患者、その家族、保護者、介護者が提供する病気や関連治療に関する経験、意見、ニーズと選好などに関するすべての情報を指す。

患者体験データを収集する研究とは、医薬品研究開発を支援するために上記の患者情報を収集する研究を指し、特定の医薬品臨床試験とは異なる。

1. 患者体験データの収集対象

患者体験データを収集する研究では、データ収集の対象はそのデータがサポートする医薬品の臨床試験の研究目的によって異なる。研究目的によっては、疾患の特徴、治療手段、治療による合併症などの対象集団の詳細な特徴が決まり、それに応じて患者体験データ収集対象の適切かつ詳細な選択/除外基準を設計すべきである。データ収集対象の代表性は、特定の薬物臨床試験の目的と科学的な考察を組み合わせて、最大化されなければならない。代表性を証明するための重要な要素には、人口学と社会経済的特性（年齢、性別、人種、社会経済的地位など）、文化的背景や言

語、教育レベル（学歴、読み書きのレベルや叙述能力、計算能力など）、臨床的特徴（疾患の重症度、罹病期間、症状及び/又は機能への影響、併存疾患、併用薬、生理学的及び認知能力など）などが含まれる。同時に、サンプリング方法とサンプルサイズが十分な代表性を確保できるかどうかにも注意を払わなければならない。

2. 患者体験データの内容

治験依頼者は主に、疾患に対する患者の理解（患者が最も懸念する徴候や症状、生活の質への影響など）、既存の治療法に対する患者の見解（アクセシビリティ、安全性と有効性の制限、コンプライアンス、選好に関する情報など）、満たされていない臨床ニーズ、患者が期待する潜在的な治療ベネフィットと受容できるリスク、薬物臨床試験に参加する被験者の負担（心理的、経済的、社会的側面を含む）及び医薬品研究開発への参加方法などの情報の収集について、重点を置かなければならない。

3. 患者体験データを収集するための研究方法

データ収集の対象と内容を決定した後、研究の目的に応じて適切な定性的、定量的、又は半定量的な研究方法を選択する。定性的方法には、一般的に、詳細なインタビュー、自由形式の質問、定性的アンケート調査などが含まれ、対面又はオンライン会議（ビデオや音声）、電話、インターネットリンク、メールなどの適切な方法を通じて収集することができる。定量的方法には通常、アンケート調査、スケールによる調査、ビッグデータ分析など構造化ツールを利用して生成されたデータ、自然史研究などが含まれる。複数の背景、異なる要因の影響を調査する必要がある場合は、定量的と定性的方法を組み合わせて使用する必要があるかもしれない。例えば、まず患者をアンケートで調査し、病気又は症状の全体像を把握し、さらに詳細な情報を得るために綿密なインタビューが行われる。臨床開発の初期段階における患者体験研究は、自由形式の質問を主要な形式とすることができ、その後の研究においてより焦点を絞った質問や評価ツールの範囲を明確にするのに役立つ。

アンケートの質問の設計は、不完全、誘導的又は不明確な質問を避け、同じ質問に複数の質問が含まれることを避けるなど、一般的な原則や要件に従うべきである。患者体験データを収集する際には、患者本人から直接の陳述を得ることが優先されるが、小児患者集団の体験を絵やゲームを通じて把握したり、自己申告できない患者集団の体験を介助者が観察した患者の行動から反映したりするなど、特殊な集団に対しては適切な調査方法を用いることができる。異なる文化的背景を持つ人々に対しては、適切な言語と文字が使用されるべきであり、文化の違いが意思疎通に与える影響に注意を払わなければならない。

患者体験データの収集に関するさらなるアドバイスは、「医薬品研究開発における患者参加を組織するための一般的な考慮事項に関するガイドライン」に記載されている。

(三) 患者中心の臨床試験設計の要素

1. 患者のニーズに基づいた研究目的

臨床試験の本質は、重要な科学的疑問を投げかけ、適切な設計によってそれに答えることである。研究の目的を決定する際には、疾患の自然史、治験薬の治療目標、患者の選好情報などを考慮する必要がある。例えば、慢性胆汁うっ滞性肝疾患の治療薬は一般的に疾患の進行を改善することを目的としているが、この疾患はかゆみ症状を伴うことが多く、重度のかゆみは患者の生活の質に大きな影響を与える。この場合、かゆみ症状の改善を目標適応症とした新薬の研究開発も患者に臨床的ベネフィットをもたらす可能性がある。初期の研究で収集された患者体験データは、後期臨床試験において患者のニーズにより近い研究目的の選択をサポートできる。

2. 適切な対象集団の選択

医薬品研究開発プロセスにおいて、治験依頼者は、疾患の特徴、医薬品の作用機序、既知の安全性と有効性の特徴及び既存の治療法と組み合わせて、ベネフィット・リスク比が最も優れた被験者を組み入れ、被験者集団の代表性を促進するよう努めるべきである。一方で、被験者の安全性と権利を守るために、試験からベネフィットを得る可能性が最も高い患者を組み入れる。例えば、効果的な後方治療が存在しない疾患では、治験薬の有効性が明らかでない場合、後方治療で治療された患者は、一次治療で治療された患者よりもそのベネフィットを受ける可能性が高くなる。例えば、作用機序又は既存のデータから、治験薬がバイオマーカー陽性患者において顕著な効果を示すが、バイオマーカー陰性患者においては効果が少ない、又はまったく効果がないことを示している場合、バイオマーカー陽性患者が試験からベネフィットを得る可能性が最も高い。被験者のエンリッチメントに使用されるマーカーについて十分な確実性がなく、バイオマーカー陰性患者に対する治療選択肢が限られている場合、バイオマーカー陰性患者を組み入れることが考えられる。また、小児、高齢者、妊婦、肝不全や腎不全の患者など、特定の集団を科学的な根拠なしに除外すべきではなく、臨床上のニーズもある場合は、明らかな安全性リスクがあるか、ベネフィットが得られそうにないという証拠がない限り、予備研究データの裏付けに基づいて可能な限り組み込むべきである。必要な裏付けデータを前向きに蓄積することで、後期臨床試験における研究集団に対する不必要な制限を避けることができる。例えば、肝不全を併発する可能性のある慢性肝疾患の適応症、又は疾患自体が患者の肝機能に影響を及ぼすことが多い希少疾患については、肝機能障害に関する先行試験のデータによって裏付けられた場合、後期臨床試験において肝不全患者の組み入れを検討することができる。高齢者に広く使用されることが予想される医薬品については、事前のデータによってさらなるリスクが示されていない場合、その医薬品で治療を受ける集団を適切に代表するのに十分な数の高齢患者を臨床試験に含めるべきである。必要に応じて適応設計を検討し、選択/除外基準を調整するタイミングをあらかじめ設定することも可能である。

治験依頼者は、被験者の多様性を促進するための様々な方法を採用する必要がある。例えば、被験者の安全性を守るための適切な治験リスク管理メカニズムの整備、被験者の治験参加負担を軽減するための患者に受け入れられやすい治験設計・実施方法の採用、患者との意思疎通・トレーニングの強化、対象集団のカバー率が高い地域での研究施設の選定など、以上を含むがこれらに限定されない。その他の提案については、「患者中心の薬物臨床試験の実施に関する技術ガイドライン」を参照してください。

3. 被験者にとって最適でアクセスしやすい対照の選択

臨床試験における対照群の選択は、治療を受ける被験者の権利を完全に保護し、倫理原則を遵守すべきである。受け入れられている標準治療プロトコルが継続的に改訂されるため、適切な対照群の選択も時間の経過とともに変化すると予想される。従って、患者体験データの組み合わせに基づいて現在の臨床実践で最善かつ利用可能な治療法を選択し、他の利用可能な治療法に注意を払い、将来の治療ニーズの動的な変化を評価し、前向きに対照群を選択することが推奨される。一般に、被験者の治療選択に影響を与えないように、最適以下の治療を対照として使用することは避けるべきである。対象適応症に対する標準治療が臨床試験中に変更された場合、被験者が他の任意の治療法について十分に認識していることを確認し、治験から撤退するかどうかを選択する被験者の権利を保護するために、タイムリーに被験者に通知しなければならない。

4. 臨床アウトカム評価に基づく有効性評価

患者中心の有効性評価では、治験薬による生存時間などの客観的指標の改善だけでなく、患者の感情、機能状態及び生存状態に対するベネフィットにも焦点を当てるべきである。臨床アウトカム評価（clinical outcome assessment: COA）ツールを用いて有効性を評価できる。

4.1 臨床アウトカム評価の定義

臨床アウトカム評価とは、患者やその介護者、医療者又は他の評価者が、患者個人の感情、機能、又は生存状態を評価するために用いる評価ツール又は評価手段であり、通常、事実を直接提示するのではなく、主観的な評価が必要である。報告者の違いにより、臨床アウトカム評価は、臨床家報告アウトカム（clinician-reported outcome: ClinRO）、患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）、観察者報告アウトカム（observer-reported outcome: ObsRO）、パフォーマンスアウトカム（performance-based outcome: PerfO）に分類される。詳細は「患者中心の薬物ベネフィット・リスク評価に関する技術ガイドライン」を参照してください。例えば、数値的評価スケール（Numeric Rating Scale: NRS）又は口頭式評価スケール（Verbal Rating Scale: VRS）を使用して患者の症状の重症度の評価する。6分間歩行試験患者（6 minute walking test: 6MWT）を使用して患者の運動能力を測定する。心血管イベント関連の入院頻度を使用して心血管イベントなどの影響を評価する。

臨床試験では臨床アウトカム評価によって測定された変数（COAスコアなど）に基づいて正確に定義でき、統計分析を通じて特定の研究上の疑問に答えるための臨床試験のエンドポイントとして使用できる。このようなエンドポイントは、臨床アウトカム評価エンドポイントと呼ばれる。エンドポイントの正確な定義には、通常、特定の評価タイプ、評価時点、評価方法及び他の関連情報（個人に対する複数の評価を統合する方法など）が含まれる。例えば、アトピー性皮膚炎の患者は自覚症状が強いことが多く、臨床試験では自覚症状を評価するスケールを用いて症状の重症度を評価することができる。スケールスコアに基づいて厳密に定義される「ある時点におけるスケールスコアのベースラインからの変化の平均値」は、有効性を評価するためのエンドポイントの一つとして使用することができる。

4.2 有効性評価における臨床アウトカム評価エンドポイントの位置づけ

治験依頼者は、初期段階で収集された患者体験データに基づき、研究目的、対象適応症の疾患特性、薬物の作用機序及び臨床的位置づけなどを踏まえ、主要な臨床試験における臨床アウトカム評価エンドポイントを、主要エンドポイント、共同主要エンドポイント又は重要な副次的エンドポイントとして使用するか、それとも探索的エンドポイントとしてのみ使用するかを総合的に検討しなければならない。疾患が異なれば、臨床アウトカム評価エンドポイントの位置づけには異なる考慮事項があり、疾患への理解の深まりや既存の治療法の解決の程度に応じて変化する可能性がある。従って、具体的な状況に応じて審査機関と話し合う必要がある。一般的に言えば、患者の機能や生存状態に大きな影響を与える疾患の場合、臨床アウトカム評価エンドポイントが主要エンドポイント（単一、複合、又は共同主要エンドポイント）として選択されることがある。さらに、薬物による患者の生存期間などの客観的指標の改善を評価する場合、客観的指標と同様に重要な臨床アウトカム評価エンドポイントを、同時に共同主要エンドポイント又は複合エンドポイントとして用いることができる。一部の疾患では、臨床検査やその他の客観的指標が、臨床的有効性を評価するための代替エンドポイントとして確立されており、このよ

うなシナリオでは、臨床アウトカム評価データが他の背景情報や裏付けとなるデータを提供するために使用される場合がある。特に長期間の使用が必要な医薬品の場合、臨床アウトカム評価は、類似の製品が客観的指標において同様の改善をもたらす場合、全体的なベネフィットを評価するための新たな根拠を提供することができる。

表1 さまざまな適用シナリオにおける臨床アウトカム評価エンドポイントの位置づけの例

適用シナリオ	COAの位置づけ	COAエンドポイントの例
成人の便秘型過敏性腸症候群	主要エンドポイント (複合)	IBS-C症状重症度の改善における全体的な反応（腹部症状の重症度スコアの改善及び完全自発排便頻度の改善を含む）
好酸球性食道炎	主要エンドポイント (共同)	食道上皮内の好酸球数のピーク値が高倍率視野当たり6以下に達成した患者の割合 患者が報告した嚥下障害症状質問票（DSQ）スコアのベースラインからの変化
筋萎縮性側索硬化症	主要エンドポイントの一つとして	ランダム化からALSFRS-Rスコアが12点以上低下又は死亡するまでの期間

抗HIVウイルス感染	副次的エンドポイント	HIV症状指数（HIV Symptom Index: HIV-SI）スコアのベースラインからの変化
------------	------------	---

注：COAの位置づけは、疾患に対する理解が向上し続け、患者体験データが蓄積されるにつれて変化する可能性がある。

表2 同じ適用シナリオにおける異なる臨床アウトカム評価エンドポイントの位置づけの例

アトピー性皮膚炎のCOAエンドポイントの例		COAの種類	COAの位置づけ
治験責任医師による包括的評価（IGA）	特定の時点でIGAにより、皮膚病変が完全消失（0）及び皮膚病変がほぼ完全消失（1）、かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合	ClinRO	共同主要エンドポイントの一つ
湿疹面積・重症度指数（EASI）	特定の時点でEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合	ClinRO	共同主要エンドポイントの一つ
そう痒数値評価スケール（NRS）	特定の時点でかゆみのピークNRSのベースラインからの変化	PRO	副次的エンドポイント

注：COAの設計や位置づけは、疾患に対する理解が向上し続け、患者体験データが蓄積されるにつれて変化する可能性がある。

4.3 目的に合った臨床アウトカム評価ツールの選択

まず、既存の文献やデータ資源を利用して、確立された臨床アウトカム評価ツールを十分に調査し、ニーズに応えられる可否かを分析することを検討する。臨床アウトカム評価ツールの開発の

歴史的詳細に注意を払い、それらを最初に開発されたシナリオで使用するか、新しいシナリオで直接使用するか、又は改善後新しいシナリオで使用するかを判断する。例えば、希少疾患では、疾患の特徴を定量化するために、より感度の高い測定ツールが必要となることが多く、他の複数の治療分野に適用できる臨床アウトカム評価が、特定の希少疾患には適用できない場合がある。従って、治験依頼者は、他の患者集団で開発された臨床アウトカム評価ツールの妥当性を検証し、慎重に適用することを検討すべきである。利用可能な臨床アウトカム評価ツールがない場合は、新しい臨床アウトカム評価ツールの開発を検討することができる。

臨床アウトカム評価ツールの概念、次元、項目とそれらの相互関係などの評価内容を明確に定義する。対象疾患に関連する中核症状/徴候を評価し、疾患の中核症状/徴候の影響に注意を払い、必要に応じて複数の次元や複数の項目を含めることが推奨される。例えば、便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）の患者は、排便に関する腸症状（下痢、排便困難な硬い便、しぶりなど）及び腹部症状（腹部膨満、腹部不快感など）に悩まされる。これを踏まえ、臨床アウトカム評価ツールDIBSS-Cでは、中核症状である「IBS-C症状の重症度」を評価概念とし、「排便関連症状」と「腹部症状」の2つの側面から評価する。前者には排便頻度、便の硬さ、しぶり、排便困難の4項目が含まれ、後者には腹痛、腹部不快感、腹部膨満の3項目が含まれる。

意図する評価内容と適用シナリオに基づいて、適切な種類の臨床アウトカム評価を選択する。症状や機能障害のある状態の場合、PRO評価は患者の感覚的や機能的経験の直接的な証拠を提供するため、一般的に使用される。しかし、患者が自己報告を提供できない場合、観察された徴候、出来事の報告又は患者の感情や機能を反映した行動に基づいて報告する必要があることが多い（ClinRO、ObsROなど）。他人が患者の代わりに患者の視点から報告する間接的な測定方法は推奨されない。尋常性乾癬における乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area and severity index: PASI）の評価など、観察結果を解釈するために臨床的判断が必要な場合には、ClinRO評価を使用すべきである。PerfO測定は、1つまたは一連の標準化されたタスクを通じて、標準化された方法で患者の

機能（運動機能や認知機能の測定など）を評価するために使用できる。さらに、複数の臨床アウトカム評価ツールを同時に組み込んだ複合臨床アウトカム評価ツールも、適切な場合には使用することができる。デジタルヘルス技術（Digital Health Technologies: DHT）は、臨床アウトカム評価のためのデータ収集に使用することができ、治験依頼者は臨床アウトカム評価の適用シナリオに基づいてDHTの使用を正当化する必要がある。DHTの具体的な用途については、「患者中心の薬物臨床試験の実施に関する技術ガイドライン」を参照してください。

臨床アウトカム評価エンドポイントは、以下を含むがこれらに限定されない、臨床試験のさまざまな方法を通じて確立される場合がある。①複数のエンドポイント/複合エンドポイントの形式を使用する。多くの疾患について、複数の症状・徴候、機能又は生存状態に着目しており、例えば、潰瘍性大腸炎では「症状の寛解と内視鏡的寛解（臨床的寛解を達成した状態）の両方を達成した被験者の割合」を有効性指標として用いる。遺伝性血管性浮腫患者における急性発作の寛解は複合ビジュアルアナログスケール（Visual Analogue Scale: VAS）によって評価され、非喉頭発作の場合は3つの症状（腹痛、皮膚の疼痛、皮膚浮腫）、喉頭発作の場合は5つの症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛、腹痛、嚥下困難と声の変化）が含まれる。②さまざまな概念に対する臨床アウトカム評価エンドポイントを単一の二分法（イベント）エンドポイントに変換する。例えば、マルチドメインレスポンス指標（multidomain responder index: MDRI）法を用いてムコ多糖症VII型の患者における臨床的改善、異なる臨床アウトカム評価に基づくエンドポイントを評価し、事前に設定された反応閾値に従って改善、維持と悪化が分類され、スコア（+1、0、-1）が割り当てられ、有効性の全体的な評価をサポートするために各被験者の全体的なMDRIを要約して形成する。反応閾値とスコアの妥当性、欠損データの扱いなどの問題に注意を払うべきである。③異なる被験者は異なるタイプの臨床アウトカム評価ツールの測定値を用い、例えば、小児試験におけるPROとObsROの併用、別々に分析されるべきである。④個別化されたエンドポイント、つまり、同じ臨床試験でも個人によってエンドポイントが異なる場合があり、通

常は記述的な探索的エンドポイントである。例えば、医療現場では、重症患者に対して、医師は各患者の病態生理学やその他の特徴に基づき、患者ごとに個別の治療・ケア目標を策定することがある。個別化されたエンドポイントを設定するプロセスは標準化されるべきであり、アウトカム評価の基準は施設や患者間で一貫しているべきである。⑤同じ臨床アウトカム評価の測定値は、電子機器、紙、面接など、さまざまな方法で収集される。臨床アウトカム評価を主要な試験の主要エンドポイントとして使用される場合、異なる方法で収集された測定値の一貫性と解釈可能性を評価するために注意を払わなければならない。

4.4 その他の考慮事項

臨床アウトカム評価エンドポイントの結果を解釈するために、統計的有意性だけでなく、対象集団における臨床的に意味のある個人レベルの変化を反映するように、適切な閾値（スコア変化の範囲など）を設定しなければならない。この閾値の大きさは、既存の証拠に基づいて科学的に正当化される必要がある。さらに、臨床アウトカム評価エンドポイントの評価のタイミングと頻度、併発事象の処理、欠損データと多重性の問題の処理などはすべて、臨床試験の設計時に考慮しなければならない。臨床アウトカム評価が主要な試験の主要エンドポイントとして使用される場合、概念、ツール、収集方法、測定方法、エンドポイントの種類と臨床的意義のある閾値など、臨床アウトカム評価の重要な要素は、試験プロトコールで事前に明確に定義されなければならない。

臨床アウトカム評価の信頼性、内容/構造的妥当性、変化検出能力など、臨床アウトカム評価の測定パフォーマンスは、確立された臨床アウトカム評価を再開発又は適応させるために重要であり、特に臨床アウトカム評価が主要エンドポイント又は共同主要エンドポイントに使用される場合に当てはまる。探索的研究は、臨床アウトカム評価ツールの測定パフォーマンスを調べるための最良の機会である。これにより、主要な試験に含めるための臨床アウトカム評価ツールをより適切に選択及び/又は改良することができる。

5. 安全性モニタリングに患者体験データの組み込み

医薬品の安全性リスクは、患者が医薬品を選択する際に考慮する最も重要な要因の一つである。患者体験データを早期に収集することで、特定の副作用に対する患者の見解と許容レベルを理解することができる。臨床試験の設計では、特に毒性が高く投与期間が長い医薬品の場合、患者にとって懸念があり、耐性が低いいためコンプライアンスに影響を与える事象を収集することに重点を置く。適切なシナリオでは、被験薬の安全性と忍容性も臨床アウトカム評価を用いて評価することができる。例えば、慢性腎臓病における貧血治療薬の安全性リスクを評価する場合、主要な心血管有害事象（心血管死、心筋梗塞と脳卒中）が安全性エンドポイントとして含まれる。症状性有害事象（吐き気、痛みなど）に焦点を当てる評価については、患者の感情を直接反映するPRO尺度を選択することができる。例えば、SF-36健康調査票、うつ病の疫学研究用に開発された自己評価尺度（center for epidemiologic studies depression scale: CES-D）などが、抗HIV感染症併用治療を受けている患者の精神神経学的反応と睡眠状態を評価するために使用される。

被験者の安全性を守るために、効果的なリスク管理を臨床試験の設計に反映させるべきである。特に特別な集団や安全性リスクが高い被験者に対して、必要な評価と検査の改善、投与中及びフォローアップ中の適切なモニタリング項目と頻度の設定（又は必要に応じて計画外のモニタリングの実施）、予防/治療法やフォローアップ計画など、必要に応じて的を絞ったリスク管理策の策定を検討する。例えば、肝障害や腎障害のある患者は、治験薬の用量を調整し、より厳格なモニタリング計画や中止基準を設定する必要があるかもしれない。別の例として、HIV感染患者について、免疫機能を完全かつ動的に評価する必要がある。

四、意思疎通

患者中心の臨床試験をより良く実施するために、治験依頼者は医薬品研究開発プロセス中、特に初期段階における主要な問題について、審査機関と積極的に意思疎通を行わなければならない。次の点に注意しなければならない。

(一) 患者の経験や意見が十分に表現し、採用できるか

患者体験データを収集し、その研究結果を臨床試験設計の主要な要素に組み込む研究を実施する予定がある場合、治験依頼者は、研究の設計、実施と分析などの重要な問題について審査機関と意思疎通を行うことが推奨される。このうち、信頼性が高く、有意義で代表的なデータを得るために、患者の意見を十分に表現し、採用できるようにするための、患者体験データ収集の対象、内容、研究方法などが含まれる。

(二) 主要な臨床試験の主要エンドポイントに臨床アウトカム評価を適用する合理性と実現可能性

臨床アウトカム評価エンドポイントを主要エンドポイントとして使用することが計画されている場合、治験依頼者は、臨床アウトカム評価を適用するための戦略について、できるだけ早く審査機関と話し合う必要がある。初期段階で収集された患者の選好情報やその他のデータ、又は探索段階における臨床アウトカム評価の初期評価結果を通じて、臨床アウトカム評価を主要試験の主要エンドポイントに適用する合理性と実現可能性を実証する。治験依頼者は、臨床アウトカム評価に関する重要な情報をできるだけ早く審査機関に提供し、主要な臨床試験の開始前に審査機関から、使用目的と試験エンドポイントの説明、臨床アウトカム評価ツール、内容の妥当性と他の測定パフォーマンスを裏付ける証拠、臨床アウトカム評価のスコアリング情報及びスコアリングの説明などのフィードバックを受けることが推奨される。

(三) 臨床アウトカム評価の開発と検証

治験依頼者は、以下の重要な問題について審査機関と連絡を取ることが推奨される。①臨床アウトカム評価は意図された目的に適しているかどうか。対象疾患の特徴や臨床アウトカム評価の対象となる内容を審査機関と十分話し合う必要がある。②臨床アウトカム評価により、臨床的に関連性のある患者にとって重要な指標を効果的かつ確実に評価できるかどうか。研究段階、治験薬の予想されるベネフィットとリスク、対象集団、対照群の選択、試験エンドポイントなどを含む、臨床アウトカム評価の意図する適用シナリオを説明しなければならない。③臨床アウトカム評価デ

一タが、正確で、解釈可能で、誤解を招かない（つまり、明確に定義された）方法で提示できるかどうか。臨床アウトカム評価の内容的・構造的妥当性、信頼性、変化検出能力の確認など、臨床アウトカム評価の測定パフォーマンスの評価を審査機関に提供しなければならない。

五、参考文献

- [1] ICH. E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials. (2021).
- [2] ICH. E11 (R1) Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. (2017).
- [3] ICH. E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. (2000).
- [4] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders (Draft Guidance). (2022).
- [5] FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 4. (2019).
- [6] 国家医薬品監督管理局.希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン（2021）.

- [7] 国家医薬品監督管理局.薬物臨床研究開発における患者報告アウトカムの応用に関するガイドライン (2022) .
- [8] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics.(1993)
- [9] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations – Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. (2020).
- [10] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases. (2020).
- [11] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections. (2020).
- [12] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies. (2020).
- [13] 国家医薬品管理局.薬物臨床試験のエンリッチメント戦略と設計に関するガイドライン (試行) (2020) .
- [14] Kartolo A, Gyawali B. Should the control arms of randomized trials have an expiry date? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(7): 425-426.
- [15] 国家医薬品監督管理局. 抗HIV感染症薬物臨床試験に関する技術ガイドライン (2021) .

- [16] FDA. DDT COA #000005: Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms - Constipation (DIBSS-C). (2021).
- [17] 国家医薬品監督管理局薬審センター.潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験に関する技術ガイドライン (2021)
- [18] FDA. Eosinophilic esophagitis: developing drugs for treatment guidance for industry. (2020).
- [19] Iwashyna T. J. & Deane A. M. Individualizing endpoints in randomized clinical trials to better inform individual patient care: the TARGET proposal[J]. Crit Care, 2016, 20 (1):1- 8.
- [20] 張福傑、謝鋒.ヒト免疫不全ウイルス感染症の臨床研究と実践における患者報告アウトカムの応用の進展[J].中華伝染病雑誌, 2021, 39(03):129-135.
- [21] Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting[J]. N Engl J Med, 2010, 362(10): 865-869.
- [22] Di Maio M., Basch E., Bryce J. & Perrone F. Patient- reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments[J]. Nat Rev Clin Oncol,2016,13(5): 319-325.

[23] Dueck A. C. et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015,1(8):1051-1059.