

New Medicines, Novel Insights: Achieving Patient- Guided Drug Development

- 新しい医療、
革新的インサイト：
患者主導による
医薬品開発の実現
エグゼクティブサマリー



目次



統合型の開発	4
患者さんが関わる臨床転帰評価	8
PRO データの進歩	12



▶▶▶ 患者さん中心の医薬品開発のベストプラクティス

医薬品開発では、長年にわたって、患者さんのアクセスやエンゲージメントよりも治療科学が優先されており、これが当然の傾向となっていました。確かに研究開発は私たちの職務の基礎ですが、私たちの最終消費者は患者さんです。Parexel では、この方程式を逆転させる必要があると確信しました。複雑で競争の激しい市場で商業的に成功するには、患者さんが最も気にしている懸念事項に対処することが一番重要です。さらに、米国食品医薬品局 (FDA) も患者さん主導の医薬品開発を優先しており、過去 4 年間に 4 種類の指針文書を発行しています。¹

しかし、患者さん主導のアプローチは達成可能な目標というより、所詮「願望」のように思えるかもしれません。医薬品開発企業はどうすれば、患者さんの声に耳を傾け、理解し、これほど多くのステークホルダーが関与する多面的プロセスに取り入れることができるのでしょうか？患者さん主導とは実際に何を意味するのでしょうか？

この報告書では、それらの企業が医薬品開発において相互に関連する多数のプロセス全体にわたって、患者中心主義を徹底できるベストプラクティスを共有します。弊社では、治験

依頼者が一連の開発プロセスを通じて、持続的かつ体系的な患者エンゲージメントを実現することで、開発プログラムを劇的に変化させてきた状況をいくつも目にしてきました。あらゆる治療分野において、患者さんは製品評価における重要なステークホルダーであるとの認識が高まっており、製品開発の早期から頻繁に関与する必要があります。

このアプローチは早期のアセットプランニングから始まります。これは、早期臨床開発から商品化までライフサイクル全体にわたって、アセットの価値を最大限に引き出すことを目的とした統合的な一連の活動です。早期の臨床段階、さらにはそれ以前の前臨床段階から始まり、基礎を確立し、アセットの将来の軌跡の大部分を決定します。

この時点で患者さんのニーズをよく理解して取り入れることにより、治験依頼者はこれから開発する医薬品がいかに効果的で、対象集団の共感を得られるか、確信を持つことができます。早期のアセットプランニングは個々のアセットに適用されますが、特定の治療分野では企業の全体的なポートフォリオに適用できたり、適用する必要がある場合があります。

▶▶▶ 統合型の開発

ペイシェントジャーニーは、初期症状の発現から、医師の診察、長期的な転帰まで、すべての治療プロセスを指します。患者さんが総合病院に行くのか、最寄りの個人病院に行くのか、そして長期的に誰が患者さんの治療管理を行うかなどの「診断の道のり」も含まれます。他にも、さまざまな時点での治療選択や、一人ひとりの患者さんの疾患負担となる問題、幅広い臨床的／非臨床的測定データの結果も含まれます。

これらのすべての要素が、臨床試験に適した患者プロフィール、主要評価項目と副次的評価項目、治療効果が認められる可能性が高い対象集団を理解するうえで重要です。アセットプランニングの中でペイシェントジャーニーに関する情報を収集するには、いくつかの方法があります。



患者さんへのインタビューは、患者さんの経験や視点を最も深く理解できる方法です。インタビューを行うことで患者さんの視点を深く掘り下げることができ、調査だけではわからない貴重なインサイトが得られます。たとえば、患者さんが新しく承認された医薬品を使用していないことは、処方データや調査からわかりますが、服用に関する問題の原因や最も適切な対処方法を理解するには、個々の患者さんからの定性的フィードバックが不可欠です。



早期開発における患者さんとの対話は、治療の対象集団に情報を伝え、新製品の競争力を上げて差別化を図るうえで、ますます価値が高まるでしょう。たとえば、ある治験依頼者が、希少疾患用医薬品の新しい経口製剤が承認されれば、間違いなく市場シェアの大部分を占めるだろうと考えたとします。しかし、患者さんとの対話から、売上予測を達成するには、有効性と安全性の向上が必要であることがわかりました。その結果、開発プログラムを改良して、患者さんにとって有意義な臨床効果を実証できるデータパッケージを構築しました。市場の競争が激化するにつれ、価値論はより具体的なものにする必要があります。



調査は、多くの患者さんや医師を対象に実施することで、グループごとに異なる目標を設定して、患者人口統計、治療パターン、転帰に関する定量的情報を得ることができます。患者さんが毎日の疾患の負担や生活の質 (QOL) に影響を与える要因を強く実感している一方で、医師は概してデータ主導型の評価項目を重視しています。

医薬品開発企業が患者さんのニーズと期待を定性的に深く理解していれば、調査では、患者集団のカテゴリー化、患者さんの嗜好に関する仮説、商業的予測を補強することができます。弊社は、さまざまな地域や治療現場の収益予測を精緻化するために患者調査を頻繁に実施します。特に、総合病院と個人病院で患者さんの治療目標が異なる場合は、こうした調査を行います。



主要なオピニオンリーダーである医師へのインタビューは、パイプライン治療や新しい診断によって患者集団がどのように変化するかを理解するうえで貴重です。これらの医師は、将来の医薬品承認による治療法の進化の可能性に強い関心を抱いています。こうした医師との対話は、製品開発のあらゆる段階において有用です。急速に変化する状況において将来の製品が適合する場所、治験参加者の募集方法、最近の開発の商業的影響などを理解するのに役立ちます。



患者支援団体（ペイシェント アドボカシー グループ）は、メーカーや規制当局を含む広範なステークホルダーに、患者さんの関心やニーズを代弁するという重要な役割を果たします。こうした団体と関わることで、患者さんの経験に関する貴重なインサイトが得られ、研究開発の取り組みを具体化するのに役立ちます。患者支援団体は特定の症状について豊富な知識を持ち、患者さんの声を集約することができます。



たとえば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) における Sarepta 社の成功は主として、患者支援団体と関わりを持ち、患者さんや介護者にとって重要な臨床的尺度を理解したことによります。同様に、あまり説得力のないデータパッケージに対して審査担当者や専門家からの反対があったにもかかわらず、これを支持する患者さんの声が、「Exondys 51」の FDA 承認に一役買いました。患者さんは、効果的な治療選択肢が限られている中で有意義な機能改善が期待できるため、リスク-ベネフィットは良好であると述べており、この見解は規制当局の共感を得ました。

もちろん場合によっては (特に希少疾患の場合)、関心を持つ多くのバイオフーマ企業に対して、患者支援団体のリソースが限られていることがあります。こうした状況では、説得力ある価値論で患者支援団体と対話し、それを繰り返す中でさらに改善することが重要です。治験参加者の獲得競争は熾烈になる場合があるため、患者コミュニティで早いうちに関心を高めておくことで、患者さんの募集をより効果的に行い、初期や後期段階の臨床試験を迅速に進められるようになります。希少疾患を対象とする多くの患者支援団体は、治験対象の患者集団へのアクセスを改善し、規制上のアクセスと商業利用に対する支援を確立するのに最適な立場にあります。



また患者支援団体は、患者アクセスの確保に州政府の資金提供が不可欠である市場アクセスを実現するうえでも、強力な役割を果たします。HIV 治療法の開発に携わる企業として、弊社は患者さんのニーズと視点を理解するため、各国の患者支援団体の責任者にインタビューしてきました。このフィードバックは、治療計画や予防計画で患者さんが最小限求める製品特質を理解するうえで不可欠なのです。HIV 治療の効果が高まり、患者さんの管理が慢性化するにつれて、長期的な毒性プロファイルと副作用のプロファイルは想定していた以上に重要になってきました。そしてこの情報は、弊社が推奨するレジメンにおける製品の最適な組み合わせに重大な影響を及ぼしています。またこのインタビューは、新規の配合剤が地域の資金提供に適合するうえで非常に役立ち、患者コミュニティ全体が確実にアクセスできるようになりました。



患者さんが関わる臨床転帰評価



患者さん中心のアプローチは、医薬品開発企業がアンメットニーズをエビデンスで証明するのにも役立ちます。エビデンスがあれば、アンメットニーズに対応する製品の規制当局による審査と償還が迅速化されることが多いため、これは重要です。アンメットメディカルニーズを特定するには、治験依頼者はまず疾患や症状を理解し、文献検索、自然歴研究、専門家へのコンサルティングを通じて、現在と将来の競争状況を評価する必要があります。しかし、それでは全体像がつかめません。アンメットニーズを特定して定量化するには、患者さんの協力が不可欠です。患者さんは疾患の治療過程のエキスパートであり、どんな結果が自分たちにとって重要であるかを知っています。何が患者さんにとって重要かの答えや定義は1つではありません。患者さんが最も重要視することは、疾患のステージ、治療方針、利用可能な選択肢、個人的嗜好によって変わるためです。

どのような場合でも、得られたインサイトは、安全性と有効性を証明するのに十分なデータ収集が必要な臨床試験デザインにおいて、適切かつ測定可能な評価項目に変換されなければなりません。臨床転帰評価 (COA) は、開発の初期段階で活用・検証され、ピボタル試験で使用されることで、製品がアンメットニーズを満たしていることを証明できます。COAを使用すると、治験依頼者は、従来の研究評価項目では測定できなかった患者さんの経験や知覚を測定できます。

たとえば、多くの方が、すべてのがん患者さんにとって治癒や腫瘍縮小が最優先事項であると考えています。しかし、進行性がんの患者さんの中には、最新でも非常に毒性が高い治療薬よりも、効果は低くても副作用の少ない治療薬を好む人もいます。また、治療不可能で余命が短い患者さんは、治癒する可能性がある患者さんよりも、症状や副作用のない充実した時間を大切にすることがあります。

COA には以下の 4 種類があります。

- ▶ 患者報告アウトカム (PRO) – 治験参加者による紙や電子形式の自己報告です。多くの場合は、症状の重症度を尺度でスコア化したり、特定の事象の数を経時的に記録したりするよう患者さんに求める質問票になっています。
- ▶ 観察者報告アウトカム (ObsRO) – 患者さんを毎日観察する介護者や家族など、患者さん本人や医療専門家以外の人物からの報告です。これも多くの場合、質問票になっています。
- ▶ 医師報告アウトカム (ClinRO) – 患者さんを観察した医療専門家からの報告です。これには臨床的な判断や解釈が含まれる場合があります。
- ▶ パフォーマンスアウトカム (PerfOs) – 患者さんまたは訓練を受けた個人からの報告です。一連の指示に従って実施される標準化されたタスクに基づいています。

患者さんに関連する COA ツールは通常、投薬中の患者さんの QOL に影響を与える以下の 3 つの要素を中心としています。

- ▶ 症状：この薬剤は、痛み、発熱、しこりや腫れ、睡眠障害などの合併症を取り除くまたは緩和することで、疾患の負担を軽減するか。
- ▶ 機能：この薬剤を利用すると、利用しなかったときにはできなかった日常の活動に参加できるようになるか。
- ▶ 薬剤の負担感：この薬剤には、侵襲的な投与器具 (かさばる吸入器、注射ペン、または来院)、モニタリングのための処置 (腰椎穿刺または連続血液検査)、副作用などが伴うか。

治験依頼者は COA を選択する際、負担感を見落とすことがよくありますが、これは患者さんの意思決定においては中心的な要素です。治験依頼者によっては、薬剤が細胞レベルで効果があるかどうか、または医薬品の適正製造基準 (GMP) に準拠しているかどうかを証明することに集中するあまり、薬剤が患者さんの日常生活にどれほど負担をかけるかを忘れていきます。

治験依頼者は、患者さんの視点を取り入れる際に時間とコストのバランスを考える必要があります。しかし、患者さんにとって重要な転帰に薬剤が及ぼす影響の十分なエビデンスを提出できなければ、規制当局、HTA 審査担当者、保険者から異議を申し立てられ、自社製品が失敗に終わる可能性があります。HTA 機関や保険者を説得するために、治験依頼者が QOL に関するエビデンスを提出してプライシングを裏付けなければならない状況がますます増えています。高価な新製品を発売する前に、患者さんのベネフィットに関する説得力あるデータが必要になります。COA の選択は慎重に行うことが重要です。COA は、適切に測定された場合、治験薬によってスコアが改善し、計画された臨床試験の期間内で試験群間に臨床的に意義のある差異を実証できる必要があります。また COA は患者さんにとって重要な健康的側面を反映しなければなりません。



Parexel では、新規または既存の COA に重要業績評価指標を適用して、目的に適合しているかどうかを判断します。既存の COA を変更して使用できることもあれば、まったく新しい COA の開発が必要な場合や、既存の COA の要素を新しい測定法と合わせる必要がある場合もあります。COA に重大な欠陥があると判断した場合は、患者さんが COA を理解しづらいことが多いため、弊社でよりよい COA を模索します。以下は、COA 開発におけるベストプラクティスです。

- ▶ フェーズ 2 を設計しながら、COA の計画を開始します。COA 戦略について規制当局と意見を一致させるには、フェーズ 3 の開発では遅すぎます。
- ▶ 規制当局のガイダンス文書に従い、できるだけ早く COA に関する助言を求めます。弊社では治験依頼者に対し、フェーズ 1 終了 (EOP1) 会議で COA とリアルワールドエビデンス (RWE) の戦略を提案するようお勧めしています。
- ▶ HTA 機関と会合を持ち、COA 戦略の概要を説明し、フィードバックを受けます。
- ▶ 自社、医薬品開発業務受託機関 (CRO)、または独立した COA コンサルタント会社を介して、COA の専門家やコンサルタントに相談します。



▶▶▶ PRO データの進歩

PRO は医師や他の人による修正や解釈なしに、患者さんの心理面や機能面についての直接的な情報を提供します。しかし、多くの企業が時間と労力をかけてピボタル有効性試験で PRO を収集し、そのデータを FDA に提出するものの、多くの場合その情報は製品ラベルに記載されていません。その結果、米国の医療提供者や患者さんはこの製品を容易に利用できません。

その理由を理解するため、Parexel では 2017 年から 2022 年までに承認された 164 の新規希少疾患用医薬品と生物製剤に関する FDA の臨床審査文書を分析しました。² その結果、治験依頼者の 63% (103) がピボタル有効性試験中に PRO データを収集したにもかかわらず、ラベルに PRO データが記載されているのは製品の 13% (21) のみであることがわかりました。

当然ながら、治験依頼者は FDA に正式な米国ラベル表記を求める以外にも、さまざまな理由で PRO データを収集します。欧州医薬品庁 (EMA) からの承認を目指している場合もあれば、欧州の償還決定のサポートを目的としている場合もあります。それにもかかわらず、希少疾患用医薬品に関する FDA の審査文書を分析したところ、少なくとも米国では、PRO データが効率的に利用されておらず、患者に広く普及されていないことがわかりました。そのうえ PRO データには、根強い方法論的な問題があります。患者さんが患者中心の医薬品開発の恩恵を受けるには、PRO データの開発・収集・分析のための技術と科学が進歩する必要があります。

治験依頼者にとって理想的な戦略は、エビデンスに基づいた意義のある PRO 評価項目の構築に使用できる、患者さんの健康に関する高品質な測定データを特定することです。Parexel は、PRO の科学的厳密性を確保するために 3 つのベストプラクティスを推奨しています。

PROを検証し、「臨床的に意義のある」変化のしきい値を定義する。PROツールには「内容の妥当性」がなければなりません。つまり、研究対象の疾患に関連し、特異的でなければならないのです。そのためには、疾患の自然経過、治療によって改善する可能性のある主な症状、臨床効果が得られるまでの適切な期間を明確に理解する必要があります。対象となる患者集団にとって重要であり、臨床試験において意義のある、解釈可能な変化を示す可能性が高い徴候、症状、影響などの概念を規定および定義し、患者さんや専門の医師からの意見を求めます。そして、患者集団が有効かつ確実に自己報告できるようにし(患者さんによっては年齢が低すぎたり疾患が重度であるため行えない可能性があります)、さまざまな認知レベルと可動レベルに対応するPROを選択できるようにします。

統計的妥当性と同等性を確保するために、PROデータの報告に使用されるメカニズムが試験全体を通じて一貫している必要があります。最近FDAによって承認された希少代謝性疾患の治療薬では、毎日の質問票を使用して患者さんの空腹レベルを測定しました。しかし、このピボタル試験の途中で患者さんは、紙から電子日誌による回答に切り替えましたが、治験依頼者は新しい電子日誌デバイスのユーザビリティテストを行いませんでした。またデバイスの機能、

質問票の理解度、使いやすさを評価するための患者さんとの認知面接も実施しませんでした。FDAは、質問票の中の1つの質問を指摘し、患者さんが理解していることを証明するにはデータが不十分であると結論付けました。この事例では、PROデータはラベルに記載されましたが(PROはこの試験の主要評価項目でした)、他の治験依頼者にとっては教訓となる話です。





適切な規定の統計分析計画を初日から採用する。弊社の分析では、FDAの審査担当者が、規定の統計分析計画(SAP)の欠如や第一種過誤(偶然による結果)の修正を頻繁に指摘していることが判明しました。この問題を回避する方法の1つは、ピボタル試験を開始する前にSAPについてFDAと意見を一致させることです。PROが副次的評価項目として指定されている場合、複数の比較用に調整されたアルファレベル(結果が偶然によるものではないことを示すために必要な有意性のレベル)を備えた階層的テストフレームワークで、結果の有効性を保証できます。

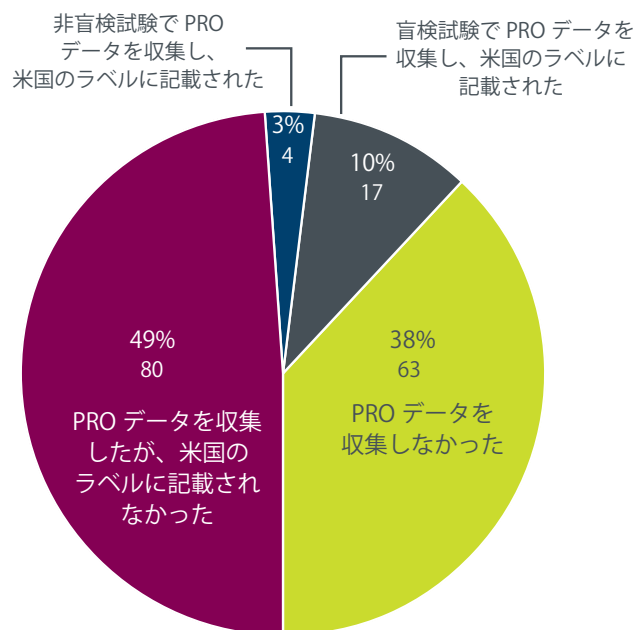
FDAが挙げたもう1つの重大な問題は、死亡、疾患進行、治験の高い離脱率などによるデータの欠落でした。症状の重い患者さんや治療効果が見られない患者さんは、治験が進むにつれてQOLに関する患者報告ツールに記入しなくなり、結果が歪められます。治験ではデータの欠落は避けられませんが、治験依頼者はそれを防ぐための措置を講じることができます。その1つとして治験依頼者は、試験デザインが理にかなっており、実践的であり、治験実施計画書に定められている目標を達成できることを確認する必要があります。

可能な限り、盲検対照試験を設計する。2017年から2022年までのPROデータを含む21の希少疾患用医薬品ラベルのうち、非盲検試験のデータを報告したのはわずか4つ(19%)でした。FDAが製品ラベルへの記載を承認したPROデータのほとんどは、盲検対照試験で生成されました。非盲検試験や単群試験から得られたPROデータの解釈可能性は限られています。治療の割り当てを知っている患者さんによって、治療効果が意図的に過大評価または過小評価される可能性があるためです。

ランダム化比較試験(RCT)は交絡因子を中和する最も効率的な方法であるため、リスクとベネフィットを調査する最良の方法です。治療と対照への二重盲検割り当てにより、既知の因子と未知の因子を公平に比較できます。ただし、顕著な活性が認められる細胞・遺伝子治療などの一部の治療法や、進行性がんや既存の治療法のない超希少疾患などの適応症では、比較対照群が実行不可能で倫理的でない場合があります。その場合は、比較対照として、実薬対照、外部対照群、自然歴研究、既存対照を使用できます。

しかし、単群非盲検試験でも、有益なPROデータを収集できます。希少疾患用医薬品の分析で、がんに対するCAR-T細胞療法をFDAが単群非盲検第2相試験に基づいて承認したことがわかりました。このピボタル試験では、副次的評価項目として3種類のPROを収集しました。PROデータは製品ラベルへの記載に関するFDAの基準を満たしていませんでしたが、データはEMAラベルに記載され、後に査読付き雑誌に掲載されています。³ 雑誌に付随する論説には、「…このCAR-T細胞療法の負担に関する前例のないPRO情報を科学界に提供している点で、著者らの努力は称賛されるべきである。さらなる研究で解明されるべき未解決の疑問が複数あるが、この論文で報告された結果は非常に励みになるものであり、この分野における他の質の高い研究の取り組みを刺激することが期待される」と書かれています。⁴

このレビューから得た最も重要な教訓は、治験依頼者が患者さんや疾病の専門家と協力して PRO を選択または開発し、ピボタル試験の前に規制当局と意見を一致させる必要があるということです。患者さんが経験した薬剤の効果をより広範に収集して公開することで、より総合的で患者中心の治療を進めることができます。



これらのトピックに関するより包括的なインサイトについては、[患者さん中心の医薬品開発に関するインタラクティブなデジタルレポート](#)をご覧ください。患者さんの声を一連の開発プロセスに取り入れる約束を果たすべく最善を尽くしている Parexel の専門家によるその他の所見と推奨事項をご覧ください。



1 [Patient-Focused Drug Development:Collecting Comprehensive and Representative Input \(2020\)](#); [Patient-Focused Drug Development:Methods to Identify What Is Important to Patients \(2022\)](#); [Patient-Focused Drug Development:Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments \(2022\)](#); [Patient-Focused Drug Development:Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Decision-Making \(2023\)](#).

2 この数字には、オリジナルの新薬承認申請 (NDA) と生物学的製剤承認申請 (BLA) のみが含まれており、補足申請 (ラベル拡張または新しい製剤) は含まれていません。このデータセットには、2017 年から 2022 年の間に初めて米国でライセンスを取得し、新しい分子実体または新しい活性部分を含む、希少疾患の指定を受けた製品のみが含まれています。CBER の承認については、アッセイ、分画血漿製品、パッチテスト、試薬、ワクチン、組織移植製品は除外しました。

3 [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30493-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30493-0/fulltext)

4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606418/>

▶▶▶ いつでもご相談に応じます。

*With Heart*TM

パレクセル・インターナショナル株式会社
JapanMarketing@parexel.com

Parexel International Corporation
2520 Meridian Pkwy, Durham, NC 27713, USA
+1 919 544-3170

Offices across Europe, Asia, and the Americas
www.parexel.com

© 2023 Parexel International (MA) Corporation.

parexel®