

シンポジウム1 ●これからの臨床研究 (GCP renovation を踏まえて)

3 新しい臨床試験の実施に向けて： ペイシエント・エクスペリエンスとテクノロジー

ファイザー R & D 合同会社 クリニカル・オペレーション統括部

北村 篤嗣

近年、特に外資系企業を中心に日本が国際共同臨床試験に参加しにくくなっていることを危惧する意見が散見されるようになってきている。その理由のひとつとして、医薬品の世界市場における日本の地位の低下があげられる¹⁾。同時に日本の臨床試験の症例集積性が低いことも指摘されている²⁾。本シンポジウムでは、日本が国際共同臨床試験に参加することを促進するための解決策のひとつとして、ペイシエント (患者) というキーワードでつながった、3つのアプローチを用いた「新しい臨床試験」の推進を提案したい。

ペイシエントに関しては、欧米では臨床試験の重要なステークホルダーのひとつとして認識され、ペイシエントとの協力の推進が提案され進捗しつつある^{3),4),5)}。一方、日本では欧米ほど進んでいない。そのため、国際共同臨床試験に欧米のペイシエントの意見は反映されるが、文化や医療環境が異なる日本のペイシエントの意見の反映がないまま試験が進行することが起こりうる。そのようななか、日本においても2019年に日本医療研究開発機構 (AMED) による患者・市民参画 (PPI) ガイドブック⁶⁾が公開され、その機運が高まってきた。日本でもペイシエントとの協同を進め、ペイシエントの意見を取り入れることで、日本のペイシエントが参加しやすい国際共同臨床試験のデザインを実現し、新しいテクノロジーや手法に対して適切な実施方法の助言を得ることが新しい臨床試験を進める推進力になると考え、それが日本で国際共同臨床試験を実施しやすくなることにも貢献すると考える。

1 「新しい臨床試験」においてなぜペイシエントか

ここでは、ペイシエントは患者だけではなく、病気に

表 1 ペイシエントの定義 (FDA Patient-Focused Drug Development Guidance Glossary で patient experience data を取得するおもな対象者)

ペイシエントに含まれる ステークホルダー	定義
ペイシエント (おもに患者)	特定の健康状態か、リスクのある個人。医療製品の利益と不利益を直接受ける立場である。
介護者	ペイシエントが疾患や障害により実施できない日常活動やヘルスケアなどを支える。家族なども含む。
患者支援者/支援団体	個人/団体が患者の健康やヘルスケアを支援する。医療政策などに対して影響を与える場合がある。

は罹患しておらず、そのリスクのある個人も含み、また、家族なども含めた介護者、患者支援者・患者支援団体も含むかたちで議論を進める。これはFDAがPatient-Focused Drug Development (PFDD) Guidance Glossary で patient experience data⁷⁾を取得するおもな対象者であるため、以下これらも含んでペイシエントと表す (表1)。ペイシエントは、従来、臨床試験のなかでは参加者という受動的な立場であることを除き、臨床試験の計画そのものには能動的な参加を求められていなかったステークホルダーである。ペイシエントは臨床試験で直接の利益と不利益を得る立場にある。そのような立場でありながら今までペイシエントとの協同が進んでこなかった理由としては、医薬品企業側はその意義や実践方法を知る機会が少ないこと、ペイシエントに対する教育機会が少ないこと⁸⁾、などがあげられる。また、関連する法

表 2 PE/PT/DCT に関する日米における法令やガイダンス

PE	PT	DCT
・米国では、21 世紀の治療法に関連し、PE のドラフトガイダンスを発行 ・日本ではAMED から PPI ガイドブックが 2019 年に発行 ・ICH E8 (R1) 臨床試験の一般指針ガイドラインは step 3	・米国では、21 世紀の治療法に関連し、メディカル・デバイスあるいはソフトウェア関連のガイダンスとして発行 (ドラフト含む) ・日本では PT の使用に関して直接的なガイダンスはない。無線使用機器の場合は電波法の「技適マーク」の取得が必要。	・今まで該当するガイダンスは日米規制当局からは発行されていない ・米国では 2018 年に Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) リコメンデーションが公開されている

PE: ペイシェント・エクスペリエンス, PT: ペイシェント・テクノロジー, DCT: ディセントラライズド・クリニカル・トライアル

表 3 PE/PT/DCT 実施上の課題

PE	PT	DCT
・その効果が数的指標では測りにくい ・意見を聴取する適正な患者の選択が難しい ・臨床試験開始前の厳しいタイムラインのなかで実施が求められる	・効果・リスクが明確でないものが多い ・使用者の IT リテラシーを考慮する必要がある ・ステークホルダー間のコミュニケーション不足が導入の妨げとなっている ・日本語化や日本におけるサポート体制が不十分な事例がある	・対象プロトコルにおける患者へのメリットが明確になっていない ・規制上不明確な部分が多い ・日本における利用可能なインフラストラクチャー (例: 米国における採血専門の医療職: フレボトミスト) が限定される

PE: ペイシェント・エクスペリエンス, PT: ペイシェント・テクノロジー, DCT: ディセントラライズド・クリニカル・トライアル

令・指針、公的な研修制度などが整備に至っていないこともあげられる⁹⁾。

それらの理由もあり、臨床試験にペイシェントの経験を活かすこと: ペイシェント・エクスペリエンス (PE) は、そのもたらす効果の報告は現時点では限定されている¹⁰⁾。一方、FDA の PFDD では、PE データに関して、4 つのドラフトガイダンスが公開されており、適切な取得方法や、今後の活用の方向性が理解できる。また、ICH-E8 R1 臨床試験の一般指針ガイドライン (案) においても、臨床試験に患者からの情報の試験デザインへの反映を含めることが記載され¹¹⁾、PE の活用の方向性が示されつつある。

ペイシェントに関係した「新しい臨床試験」として期待される分野は PE に限らず、ペイシェントが直接入力/装着することで臨床試験のデータを提供するペイシェント・テクノロジー (patient technology: PT)¹²⁾、そしてペイシェントのニーズに対して使用されるディセントラライズド・クリニカル・トライアル (decentralized clinical trial: DCT)¹³⁾ など多岐にわたる。

なお、ペイシェントに関係する新しい手法については、複数の類似した用語が存在する。ここでは FDA または TransCelerate が使用している用語を優先し用いることとする。

2 ペイシェント・エクスペリエンス (PE)

PE は症状や状態についてペイシェントが経験した内

容を含んだ情報である。治療に関してどのようなアウトカムが好ましいかも含んでいる。その価値は、ペイシェントのニーズに合っている情報を医薬品開発に提供し、それを活かすことである。また、ペイシェントのニーズを規制当局の意思決定に反映させることも重要である。PE に関する日米における法令やガイダンスを表 2 に表す。

PE に関して国内で具体的に収集され臨床試験に取り入れた事例は、2018 年時点の製薬協の調査では該当する報告が非常に限定されていた¹⁴⁾。2020 年前半でも学会報告などの報告を見るかぎり一部の医薬品企業のみで限定された事例で実施されている。日本において考えられる実施上の課題を表 3 に示す。

一方、PE の活動に参加することで、医薬品企業もペイシェントが置かれた状況について直接知るきっかけとなり、改善の必要性を認識するようなコメントも得られている (表 4)。

3 ペイシェント・テクノロジー (PT)

PT の価値はテクノロジーの活用により、臨床試験のデータを場所・時間を選ばず、タイムリーに得ることであり、また、今までに得られなかったようなデータを得ることで臨床試験に新たな価値を提供することである。たとえばウェアラブル・デバイスは活動量や四肢の動きなどをデータとして得ることができ、疾患によっては治療の改善度が客観的なデータとして確認できるという利

表 4 PE の活動に参加し、医薬品企業の社員が学んだ事例
(ファイザー R & D 合同会社での事例)

小児臨床試験	臨床試験参加の際の介護者（家族）の負担の大きさと、臨床試験に対する家族の協力の重要性について理解した
がんの臨床試験	試験参加中は孤独感が強いとの共有があり、試験の進行状況を患者と共有することや患者同士のつながりの必要性について理解した
希少疾患の臨床試験	臨床試験に参加した患者においても、臨床試験やそのプロセスに対する理解が事前に想像していた以上に不十分であったことから、患者にわかりやすい資料を準備することの重要性を理解した

点がある。PT に関する法令やガイダンスを表 2 に表す。そして、その実施上の課題を表 3 に示す。PT の中では、electronic patient reported outcome (ePRO)/electronic clinical outcome assessment (eCOA) が現状最も臨床試験で普及が進んでいるテクノロジーであるが、それ以外のものについては、まだまだ普及までの課題が多い。特に治験においては、ePRO/eCOA 以外の PT として、電子版同意説明文書 (eConsent) が一部で使用されていることにとどまっているのが現状である。

4 ディセントライズド・クリニカル・トライアル (DCT)

DCT はバーチャル・クリニカル・トライアルとよばれることもあるが、臨床試験のすべて、または一部を実施医療機関以外で行う形態の臨床試験である。その価値はペイシエントが臨床試験の場所・時間を選ばずに参加でき、ペイシエントの利便性の向上や居住場所の制限を受けにくくすることである。特に疾患によって参加者の移動が困難であるような場合に、ペイシエントにとっては大きなメリットをもたらすと考えられる。DCT に関しては直接結びつく法令やガイダンスは存在しない。DCT の課題について表 3 に示す。DCT の日米のガイダンスが発行されていないことにも関係しているが、DCT の国内での臨床試験における実績はほとんど報告されていない。DCT の実施の期待の声は大きいものの、その導入をためらう意見が医薬品企業および医療機関において多く、DCT が進まない理由のひとつにもなっている。

5 考 察

PE, PT および DCT はペイシエントを中心に深く結びついている。なぜなら、臨床試験の対象となるペイシエントのニーズや意見を確認することにより、新しいテク

ノロジーの使用、あるいは、ペイシエントの利便性の良い方法で臨床試験を行うことが推進されるからである。ニーズは疾患や、個々のペイシエントの置かれている状況にもよるため、適切にペイシエントの意見を収集する方法を確立させることも必要である。適切なペイシエントの意見収集を行うために、複数の医薬品企業と患者団体で検討を行った TransCelerate の Protocol Patient Engagement Toolkit¹⁵⁾を用いることも有用であると考えられる。日本では特に PT や DCT が進んでいないが、PT や DCT 単体での使用を進めるのではなく、患者の声 (PE) とセットで PT や DCT を進めることが実際には近道であると考えられる。

一方で、特に DCT に関して、医薬品企業や医療機関が導入をためらう理由のひとつに、臨床試験の参加者の安全性確保の課題がある。安全性の確保は臨床試験実施のための最低条件であり、それを満たしたプロセスやインフラストラクチャーを作るためには医療従事者のアドバイスが欠かせない。国内での実臨床におけるオンライン診療、訪問看護または訪問診療がそのために参考になると考えられる。

6 今後に向けて

PE, PT, DCT の 3 つは用語も手法も確立していない分野であるが、ペイシエントを中心に従来にはない価値や手法を臨床試験にもたらす可能性がある。そのためにはまず、ペイシエントとの意見交換の推進が欠かせない。産官学患者の関係者の協力により 2019 年に設立された一般社団法人 PPI Japan など中立的な立場の組織を軸とした意見交換の場の創出が期待される。

また、2020 年に深刻な被害を世界にもたらしている新型コロナウイルス感染症拡大は、世界的な危機をもたらしているが、逆に PT や DCT に関してのニーズが大幅に高まっていると考えられる。患者を遠隔でモニターできるようなテクノロジーのニーズが生じるとともに、通院に関しても公共交通機関の利用や病院滞在による感染を避けたいという声は多い。

これらを考えあわせ、新しい臨床試験を進めるためには、ペイシエントを含めたステークホルダーと一緒に徹底的な議論が求められている。その議論には、患者の安全の確保を前提に、それらを導入した際に得られる利益とインパクト、海外での状況と利用できる技術の認識、日本の医療現場での実際の運用など、互いの価値を最大限に高めると同時に導入の障害を克服するための議論が求められている。

文 献

- 1) 医薬品市場における日本の存在感: 一日本企業の海外売上シェアの分析-, 政策研ニュース, No. 58 2019 年 11 月.
- 2) 日本がグローバル試験から排除される日: ~最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革~, PhRMA/EFPIA Japan 共催セミナー, 第 18 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2018 in 富山.
- 3) Clinical Trials Transformation Initiative. CTTI Recommendations: Patient Groups and Clinical Trials. Published October 2015.
<https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/patient-groups-clinical-trials>
- 4) Plan for Issuance of Patient-Focused Drug Development Guidance under 21st Century Cures Act Title III Section 3002, May 2017.
- 5) Warner K, See W, Haerry D. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R & D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R & D. Front Med 09 October 2018.
- 6) 患者・市民参画 (PPI) ガイドブック~患者と研究者の協働を目指す第一歩として~, 日本医療研究開発機構 2019.
<https://www.amed.go.jp/ppi/guidebook.html>
- 7) FDA, Patient-Focused Drug Development Glossary
<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focused-drug-development-glossary>
- 8) 「臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査」委員会の議論のとりまとめ, 日本医療研究開発機構 2019.
- 9) 医療分野における「患者・市民参画」(Patient and Public Involvement)を考える. 政策研ニュース No. 58, 2019 年 11 月発行.
- 10) Expansion of Expected Net Present Value Framework for Evaluating Patient Engagement Methods
https://www.ctti-clinicaltrials.org/sites/www.ctti-clinicaltrials.org/files/new_ctti_resource_26feb2020_final.pdf
- 11) ICH E8 (R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン
<https://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000187470>
- 12) Polhemus AM, Kadhim H, Barnes S. Accelerating Adoption of Patient-Facing Technologies in Clinical Trials: A Pharmaceutical Industry Perspective on Opportunities and Challenges. Ther Innov Regul Sci 2019 Jan; 53 (1): 8-24.
- 13) Clinical Trials Transformation Initiative. Decentralized Clinical Trials. Published September 2018.
<https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/decentralized-clinical-trials>
- 14) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 3. 製薬企業が Patient Centricity に基づく活動を実施するためのガイドブック~患者の声を活かした医薬品開発-. 2019 年 9 月.
- 15) TransCelerate Patient Experience Initiative, Protocol Patient Engagement Toolkit
<https://transceleratebiopharmainc.com/ppet/planning-for-patient-engagement/>