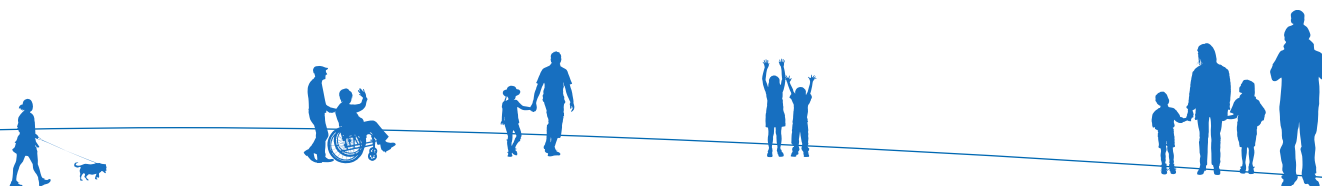


# E22:患者選好研究(PPS)に関する一般指針

## トレーニングモジュール：想定例

2025年11月26日



# はじめに –本スライドについて–

◆ Step 2の日本でのパブリックコメント募集にあたって説明会のために作成したものです。

◆ Step 2のパブリックコメントのためのプレゼンテーションスライド（以下参照）をベースに作成しています。

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E22%20Presentation\\_Step%202\\_Training%20material.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E22%20Presentation_Step%202_Training%20material.pdf)

◆ 本スライドは、ICHによる正式な承認を得たものではありません。

# はじめに –想定例について–

- ◆ 本スライドは、患者選好研究に関する一般指針について、想定例に対する著者の見解を含んでいます。また、当局や業界の公式なガイダンスまたは方針を表すものではなく、ICH E22を超える追加のガイダンスを提供するものではありません。
- ◆ 本想定例は、ICH E22ガイドライン「患者選好研究に関する一般指針」に基づき医薬品開発で患者選好研究を検討し、ICH M4E (R2) ガイドラインに基づき申請を検討する際の考え方の一部に焦点を当てて提供するものです。完全な情報については関連するICHガイドラインを参照してください。

# ICH E22 想定例1

## 臨床試験におけるエンドポイント選択を支援するための PPSの活用



# 重要な質問と考慮事項

1. PPSは医薬品開発に有用か？
2. 関連するPPSは存在するか？
3. 研究目的/リサーチクエスションは何か、どの方法論が適切か？
4. デザインと実施に関する考慮事項
5. 解析に関する考慮事項
6. PPSの結果の活用
7. コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）への結果の記載方法は？

# PPSは医薬品開発に有用か？

“患者は、病態と共に生きる上での視点も提供する。患者にとって意義のあるエンドポイントの設定…などを決定する際に手助けとなる場合もある。これは最終的に、患者のニーズにより適合した医薬品の開発を支援する。” (ICH E8)

ある研究者が、疾患Xに対する新しい医薬品を開発している。疾患Xにおける臨床試験での有効性測定の実験はほとんどないが、文献では多くのエンドポイントが議論されている。研究者は、患者のアンメットニーズに対応する治療の優先順位、将来の臨床試験のための潜在的なエンドポイント、及びエンドポイントにおける意義のある変化量を特定するために、患者の関与を検討している（セクション3.2）。

医薬品開発において、可能な限り早く、PPSの必要性和活用を評価する（セクション2.6; 3.2）

➤ 研究者は、臨床試験で使用するエンドポイントを選択するために、PPSを検討している。研究者は、患者が様々な治療結果の重要性をどのように捉えているかを評価するために、PPSの結果が有益な情報となると考えている。

可能な場合には、早い段階の規制当局との対話が、PPSが規制上の期待と科学的基準を満たしていることを確認するために役立つであろう（セクション1.3）

# 関連するPPSは存在するか？

研究者は、既存のPPSがあるかを評価するために、文献レビュー等の予備調査を実施する。既に利用可能であれば、新規の研究は正当化されない可能性があるためである（セクション2.3; 2.4）。

- 研究者が既存のPPSを特定した場合、それが当該地域の状況に適用できるか（セクション2.5）、適切に実施されたものか、そしてリサーチクエスチョンに対処するための十分な情報を提供できるかを評価することが重要である。
- 研究者は関連する適切なPPSが存在しないことを確認し、自ら研究を実施することを決定した。研究者は多分野にわたる研究チーム（セクション2.8）を編成し、研究計画書の作成を開始する。

PPSの参加者は、適用される規制及び法的要件に従って保護されるべきである（セクション2.1）



# 研究目的/リサーチクエスションは何か、どの方法論が適切か？

研究チームは、研究目的に対応するリサーチクエスションを策定する（セクション4.1）

➤ 研究目的：疾患Xの患者にとって最も重要な有効性エンドポイントを特定すること

➤ リサーチクエスション：

- 疾患Xの患者における治療特性の相対的重要性を評価すること
- 疾患Xの患者にとって意義のある特性の変化量を決定すること

研究チームは、リサーチクエスションを説明するための方法をいくつか検討する。チームは、リサーチクエスション、患者集団及び関心のある特性の予想数に基づき、離散選択実験法（DCE）の調査を使用することを決定した。研究チームはまた、定量的DCEの計画のために、まず定性的面接を実施する混合研究法アプローチが必要と判断した。

DCEでは、参加者は特性と呼ばれる、さまざまな特徴が異なる仮想の治療選択肢の中から選択することを求められる。  
本研究では、臨床試験のエンドポイントの候補を特性として示した。

方法の選択には明確な根拠が存在すべきである。様々な方法の長所と限界については、公表文献を参照すること（セクション4.2）。

研究チームはPPS研究計画書の作成を続ける。次に、研究参加者と特性及び水準について検討する。

PPSは適切な研究デザイン及び実施についての原則に従うことが期待されている。これには、同意説明文書、研究計画書、面接ガイド、解析計画書、調査票、研究報告書等の研究文書の作成が含まれる（セクション2.7）。





# デザインと実施に関する考慮事項 (I)

## 研究参加者 (セクション4.3)

研究チームは、研究参加者が将来の規制当局への申請の対象集団を代表することを確実にしたいと考えている。なぜなら、不一致があると研究結果の一般化の可能性と適用性を制限する可能性があるためである (セクション4.3)。

研究チームは、質問が適切であることを確実にし、参加者の募集を支援してもらうために、患者支援団体と協力することを決定する。疾患Xに関して、患者に医師の診断書を提出してもらい、疾患Xを有していることを確認することが重要であると考えている。

## 特性と水準 (セクション4.5)

研究チームは、単一のPPSで尋ねることができる特性の数には限りがあることを理解している。研究チームは、特性のリストの初案を作成する。それらの特性は、患者にとって重要であり、かつ治験薬によって変動する可能性があると考えられる、臨床試験のエンドポイントの候補を示したものである。

研究チームは、患者に尋ねる特性と特性の水準を検討する際に、無治療や標準治療を含む、患者が選択する可能性のある代替治療について考慮する。これは、提示する特性と水準が、関連する治療選択肢に対して適切であることを確実にするために行う。

各特性は異なる水準を設定することができ、これらはエンドポイントの候補が取りうる結果または改善の程度を記述する。例えば、特性の水準は数値や割合 (すなわち、特定の結果を達成する人の割合) の場合もあれば、カテゴリー (例: 「なし」「軽度」「中等度」「重度」) の場合もある。

募集方法が対象集団の代表性及び潜在的なバイアスに与える影響を説明すべきである (セクション4.3)

# デザインと実施に関する考慮事項 (II)

## 特性と水準 (セクション4.5)

患者との定性的面接を通じて、研究チームは、特性のリストの初案及びその水準、並びに対応する説明に関する患者の視点について理解を深める。面接から得た知見から、患者は提案された特性の1つを重要と見なさないことが明らかとなった。

研究チームは、無関係な特性を含めることが負担を増加させる可能性がある一方で、PPSから関連性のある特性を省略することが結果の有用性を制限する可能性があることを認識している。面接データの分析後、研究チームはそれらの知見や、規制当局がその特性に価値を見出すかどうか議論する。最終的に、チームはその特性を削除することを決定する。

定性的な面接において、患者は自分たちにとって重要な3つの追加の特性を特定した。これらの特性のうち1つは、治療によって変化する可能性が非常に低いため、研究チームはリストに追加しないことを決定する。残りの2つの新しい特性をリストに追加する。

特性に加えて、患者と研究チームは新しい特性に対する適切な水準についても面接の一部で尋ねた。患者の面接データやその他の情報を用いて、研究チームは最終的な特性のリストの水準と説明を修正し、患者にとってより理解しやすく、臨床試験のエンドポイントの候補と密接に整合するようにする。

特性は、すべての参加者に意図通りに一貫して曖昧さがなく解釈されるように記述すべきである (セクション4.6.2)。



# デザインと実施に関する考慮事項 (III)

研究チームは、最終的な特性と水準のリストを使用してDCE調査ツールを作成する。DCE調査ツールは、ウェブベースのプラットフォームを使用して電子的に回答される。

## 品質確認 (セクション 4.6.3)

研究チームは、DCEに品質確認が組み込まれていることを確実にしたいと考え、潜在的な非論理的回答を特定するために優越選択質問（明らかに優れた選択肢がある選択質問）を追加する。また、研究チームは、回答を急ぐあまりに細心の注意を払っていない参加者がいないか特定するために、回答時間を評価する計画も立てる。

レジストリ、同等のプラットフォーム又はその他の公式な登録システムを通して研究計画を事前登録することは、研究の信頼性と透明性を高めることに役立つだろう（セクション2.7）。

## プレテスト (セクション4.6.4)

研究チームは、調査ツールを参加者が意図したとおりに解釈していることを確認したいと考え、思考の過程を声に出す認知面接を通じて調査ツールのプレテストを実施する。面接からのフィードバックは、調査ツールを改善するために使用される。

品質確認で明らかになった重要な問題に対処すべきである。ほとんどのデータ品質確認は、それ自体では、解析対象から削除すべき回答を明確に特定することはできないことに留意すべきである（セクション 4.6.3）。

## パイロットテスト (セクション4.6.5)

研究チームはパイロットテストも実施する。パイロットテスト中に、調査のスキップロジックのプログラミングに問題があることを発見し、本番の調査が全体集団に公開される前に問題を修正する。

# 解析に関する考慮事項

事前に規定された解析計画書からの逸脱については、正当化されるべきである（セクション4.7）。

統計的方法を定義した事前規定された解析計画書に基づき、研究チームは特性の相対的重要性を算出し、PPSの結果を用いて、意義のある特性の変化量を判断する（セクション4.7）。

## PPSの結果の活用

医薬品開発者は、規制当局との協議が可能な地域において、研究チームのPPS結果を提出する予定である。

疾患Xの臨床試験でのエンドポイントの選択について規制当局と協議する際、PPSの結果は、エンドポイントの選択を正当化し、臨床試験のデザインにおいて意義のあるエンドポイントの変化量に情報を提供する。

研究チームはまた、協力した患者支援団体とPPSの結果を共有し、公表用の文書を作成する。



# コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）への結果の記載方法は？

臨床試験で検証された医薬品の製造販売承認申請の準備にあたり、申請者はPPS結果をCTDにどのように含めるかを検討し、CTD 5.3.5.4「その他の臨床試験報告書」に研究報告書を追加することを決定する。研究チームは、総括報告書の構成に従ってPPSの報告書を作成する（セクション4.8）。

PPSの報告書には通常、E22で取り上げた話題（研究目的とリサーチクエスション、研究デザイン、方法の選択、研究参加者、参加者数）を扱う内容が含まれる（セクション4.8）。

本事例では、申請者が臨床試験のエンドポイントの決定を正当化するためにPPSを使用したため、PPS及びその結果の利用に関する説明を、CTD 2.5.1 製品開発の根拠に含める（セクション4.8）。

PPSの結果が規制当局への申請をどのように補足する意図であるかを説明し、提出されたデータが規制要件を満たしていることを説明することは申請者の責任である（セクション4）。



## ICH E22 想定例2

# ベネフィット・リスク評価への情報提供のための PPSの活用



# 重要な質問と考慮事項\*

1. PPSは医薬品のベネフィット・リスクに有用か？
2. デザインに関する考慮事項
3. 研究対象集団
4. 特性と水準
5. 解析に関する考慮事項
6. 主要解析の活用
7. コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）への結果の記載方法は？
8. ベネフィット・リスク評価（ICH M4E（R2）参照）

\* PPSのデザインの側面に関するより詳細な例については、E22 想定例1 - 臨床試験におけるエンドポイント選択を支援するためのPPSの活用を参照





# PPSは医薬品のベネフィット・リスク評価に有用か？

PPSは一般的には必須ではないが、ベネフィット・リスク評価に有用な場合がある（セクション1.1）。

疾患Zに対する新しい治療法が開発されている。この疾患における主要な有効性エンドポイントは一般的に十分に確立されており、主要な有効性に係る臨床試験で使用される予定である。しかし、早期の臨床試験成績に基づいて重篤な副作用が予想されている。疾患Zにおける許容できるベネフィット・リスクのトレードオフをよく理解することは、ベネフィット・リスク評価に役立つ可能性がある（セクション3.2）。開発者は、期待されるベネフィットとリスクの間のトレードオフの受容性について患者がどのように考えているかをよりよく理解するために、患者の関与を検討している。

➤ 研究チームは、臨床試験結果の解釈に情報を与えるため、PPSの実施を検討している。研究チームは、PPSの結果を臨床データと組み合わせることで、ベネフィット・リスク評価に情報を与えると期待している。

可能な場合には、早い段階の規制当局との対話が、PPSが規制上の期待と科学的基準を満たしていることを確認するために役立つであろう（セクション1.3）。

選好研究は、広範な研究分野であり、現在も発展中である。外部資料が、関連する知見や補足情報を提供する可能性があるだろう（セクション1.3）。





# デザインに関する考慮事項

(PPSのデザインの観点に関する具体例は、想定例1を参照)

目的がベネフィット・リスク評価に情報提供することであることを踏まえ、研究チームは、適切な方法の選択や、PPSの特性とその水準および範囲、臨床試験のエンドポイントとの整合性など、特定の研究デザイン要素の重要性を認識している。研究チームは、試験の有効性エンドポイントに基づいて有効性の特性を選択し、早期臨床データに基づいて安全性の特性を選択することを検討している（セクション4.5）。

## 研究対象集団

研究対象集団は、疾患Zの治療対象集団に合わせて選択する。研究チームは、より重症の人や疾患Zの治療経験がある人などの特定の部分集団は、軽症の人や治療経験のない人とは異なる選好を持つ可能性があると考えている（セクション3.2）。そのため研究チームは、部分集団解析を可能にするために、重症度別、及び疾患Zの治療経験の有無別にそれぞれの患者を十分に募集することを確実にした（セクション4.4）。

PPSは集団内での好みの分布を選好の不均一性として記述するのに役立つだけでなく、特定の特徴が選好の違いに関連する可能性があるとして事前に指定された属性別集団（すなわち、部分集団）間の分布を比較することにも役立つ場合がある（セクション3.2）。

# 特性と水準

研究チームは、PPSに含める特性を選択するプロセスに、患者が関わることの重要性を認識している（セクション2.2）。疾患Zにおけるエンドポイントは十分に確立されているが、研究チームは、選択した特性がすべて関連性があること、関連性のある特性が省かれていないことを確認するために、定性的面接の実施を検討している。研究チームは、特性の水準の範囲に、臨床試験で予想される関連する値が含まれていることを確認する。

PPSに含まれる水準を超えてPPSのデータを外挿することは、一般的に推奨されない（セクション4.5）。

事前規定された解析計画書が、解析対象集団や部分集団も含め、リサーチクエスションと統計的方法を定義する（セクション4.7）。

## 解析に関する考慮事項

研究計画書は、PPSの統計的方法と、PPSと臨床試験結果からのデータを統合する方法を定義するために、事前に規定された解析計画書とともに作成される。主要解析では、研究チームは主要な有効性エンドポイントに対する許容可能なリスクを推定する予定である。その後の解析では、これらの推定値を臨床試験の結果と組み合わせて、ベネフィット・リスク評価のための情報を導き出す。

不均一性についての探索的解析が事前に計画された。統計的モデリングは、疾患Zの治療に対する重症度及び治療経験によって結果がどのように変化するかを推定するために使用される。

# 主要解析の活用

この解析は、申請時に記載するベネフィット・リスク評価に情報提供することが想定される。PPSの主要解析は、患者が医薬品の特定の特性間で行う意思のあるトレードオフに関する情報を提供するために使用される。選好の不均一性の解析は、主要解析を支援するために行われる。

## コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）への結果の記載方法は？

臨床試験で検定された医薬品の承認申請を行う準備が整った際、申請者はPPSの結果をCTDにどのように含めるかを検討し、PPSの報告書をCTD 5.3.5.4「その他の臨床試験報告書」に追加することを決定する。研究チームは、総括報告書の構成に従ってPPSの報告書を作成する（セクション4.8）。

PPSの報告書には通常、E22で取り上げた話題（すなわち、研究目的とリサーチクエスション、研究デザイン、方法の選択、研究参加者、参加者数）を扱う内容が含まれる（セクション4.8）。

申請者によって、PPSは定量的方法論を用いてベネフィット・リスク評価を正当化するために使用されているため、製品開発の根拠（CTD 2.5.1）に記載され説明される。また、その結果がどのように使用されるかの説明は、ベネフィットとリスクに関する結論（CTD 2.5.6）に含まれる。主要解析と探索的解析の詳細は、補遺（CTD 2.5.6.5）として提出される。



# ベネフィット・リスク評価（ICH M4E(R2)参照）

規制当局の評価では、ICH M4E (R2)ガイダンスに沿って、記述的、定性的、定量的方法論を用いたベネフィット・リスク評価を含む、提案された適応症における当該医薬品のベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論が検討された。規制当局の評価では以下の点に言及された：

- PPS及びベネフィット・リスク分析の結果を用いて、主要なベネフィットと主要なリスクの評価について簡潔な説明が提供された。
- 選好の不均一性によるエビデンスの解釈に影響を与える不確実性については、PPSを用いて記述された。
- PPSは、疾患の重症度が治療のリスクの受容性にどのように影響する可能性があるか、また医薬品が医療ニーズにどのように対応できる可能性があるかを評価するために適切であった。
- ベネフィット・リスク評価を表現するために使用された方法は、標準的な実施方法にしていた。
- 臨床試験結果の解釈に情報提供するためのPPSの使用についての規制当局による助言が求められ、助言がなされた。

全体として、ICH M4E (R2)に沿って提示された申請者の申請資料は、意図された使用目的における製品のベネフィット・リスク評価について明確に説明していた。規制当局の評価では、ICHガイドラインM4E及びE2Cに記載されているように、ベネフィット・リスク評価において、PPSを有効性及び安全性情報とともに検討し、患者の視点から医薬品の主要なベネフィットと主要なリスクの重み付けに情報を提供した。

ベネフィット・リスク評価を実施するために利用可能な多くのアプローチ（PPSを用いるものと用いないものの両方）が存在する。いかなる方法を使用する前にも、申請者はその有用性、複雑さ、その方法がどの程度確立されているか、及び結果の解釈の容易さを考慮すべきである（ICH M4E (R2) のセクション2.5.6.4参照）。





独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

