

国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「患者
中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務計画
（「ケアプラン」）」の公布に関する通達（薬審業
〔2024〕500号）

公布日：2024年9月13日

研究開発ユニットが希少疾患用医薬品の研究開発の全プロセスで患者の意見に耳を傾けるよう指導・支援し、患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発と上市を推進するため、医薬品審査センターは「患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務計画（「ケアプラン」）」（別添参照）の策定を組織した。国家医薬品監督管理局の審査と承認を得て、ここに公布し、公布の日より施行する。

別添：患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務計画（「ケアプラン」）

国家医薬品監督管理局医薬品審査センター

2024年9月13日

患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発 パイロット業務計画（「ケアプラン」）

「ケアプラン」は患者中心の医薬品の研究開発を推進し、国家医薬品監督管理局による希少疾患用医薬品の促進の加速化に関する業務手配を実行するため、希少疾患用医薬品の研究開発分野に展開するパイロット・プロジェクトである。「ケアプラン」は、「患者中心」という医薬品の研究開発のコンセプトを堅持し、医薬品の研究開発ユニットが希少疾患用医薬品の開発中に患者の意見に耳を傾け、患者の体験や心地に注意を払うことを奨励するよう目指している。

一、背景

世界ではこれまでに、7000種類以上の希少疾患が知られている。希少疾患は発生率/有病率が極めて低く、病状が複雑で、現在の理解が不足のままであるため、希少疾患用医薬品の研究開発の困難さが増幅されている。

現在、「患者中心」という医薬品の研究開発のコンセプトは徐々に広く受け入れられつつある。希少疾患用医薬品に関して、研究開発プロセスにおいて「患者中心」という医薬品の研究開発のコンセプトを実行し、患者の視点に焦点を当て、患者の意見に耳を傾けることは、医薬品の研究開発企業、治験責任医師、規制当局が希少疾患と患者のニーズを理解するのに役立ち、それにより、そのような医薬品の研究開発における科学的プロセスと技術的要件を最適化するのに貢献する。

そのため、医薬品審査センターは、患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務、即ち、「ケアプラン」（CAREプラ

ン、patient-Centered Action for Rare diseases Encouragement) を開始した。

「ケアプラン」は、申請者が医薬品の研究開発の全プロセスで、希少疾患患者の視点を導入するよう指導し、医薬品の臨床ベネフィット・リスク評価に関連する患者体験を希少疾患用医薬品の臨床研究開発に組み込むことの科学性、規範性、合理性を向上させ、そのプロセスにおいて規制当局、医薬品の研究開発ユニット、患者など、希少疾患用医薬品の研究開発に専念する関係者間のコミュニケーションと協力を強化し、最終的に希少疾患用医薬品の上市を促進し、臨床ニーズを満たすことを目指している。

二、主要内容

「ケアプラン」は、希少疾患用医薬品の研究開発分野において、患者中心という医薬品の研究開発のコンセプトの実行を目指しているパイロット業務である。

「患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務（「ケアプラン」）の実施枠組み」（以下、「実施枠組み」という）は、「ケアプラン」のサポート文書である。「実施枠組み」は、医薬品の研究開発を5段階に分け、医薬品の研究開発の全ライフサイクルをカバーしている。具体的には：

A段階：研究開発プロジェクト立案の段階、B段階：臨床試験実施前（Pre-IND）の段階、C段階：ピボタル試験前の段階、D段階：上市申請前/上市申請（Pre-NDA/NDA）の段階、E段階：上市後の段階。「実施枠組み」では、研究開発の様々な段階で実施できる、「患者中心」という研究開発のコンセプトを反映する業務内容とその具体的な実施方法について詳述しており、主に研究開発の様々な段階において、その段階のニーズに合った患者体験データをどのように収集するか、それらのデータを医薬品の研究開発プ

プロセスにどのように応用するか、また、患者体験を考慮した臨床試験をどう実施するかが含まれている。

三、組織・実施

「患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務「ケアプラン」の申請に関するガイドライン」（以下、「申請ガイドライン」という、別添1参照）および「実施枠組み」（別添2参照）では、「ケアプラン」への参加の申請方法と具体的な要件が詳細に説明されており、「ケアプラン」への参加を希望する申請者の参考に供する。

申請者は、自発性の原則に基づいて、コミュニケーションのルートを通じて、医薬品の研究開発の段階を踏まえて、「ケアプラン」の対応する段階へ参加の申請を行う（申請表は別添3を参照）。医薬品審査センターは、A、B、C、D、Eの各段階で、代表的な1-2品目を選び出し、「ケアプラン」に組み込む。パイロット・プロジェクトに組み込まれる品目は、「実施枠組み」に定められた要件に従い、対応する段階に関連する業務を実施し、完了することが求められる。申請者は、既存の規定と業務手順に従い、一般的な医薬品の申請および登録業務を行うと同時に、実施枠組みで要求される関連業務の進捗状況または結果について、医薬品審査センターに報告することが求められる。

申請者は、コミュニケーションのルートを通じて、医薬品審査センターに「ケアプラン」への参加の申請を提出することができる。医薬品審査センターは、製品の特性、開発/申請された適応症状況、申請者から提出された実施計画などを考慮し、医薬品審査センター希少疾患ワーキングチームと対応する適応症チームにより当該製品を「ケアプラン」に組み込むことに同意するかどうかについて評価し、必要に応じて実施計画の詳細を議論するための

コミュニケーション会を開催する。

評価の結果、「ケアプラン」に組み込むことに同意する場合、医薬品審査センターは公表し、公表期間は5営業日であり、異議がない公表された品目は、最終的に「ケアプラン」に組み込む。

「ケアプラン」の申請プロセスは別添4を参照する。

- 別添：1.患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務
（「ケアプラン」）の申請に関するガイドライン
- 2.患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発パイロット業務
（「ケアプラン」）の実施枠組み
- 3.「ケアプラン」プロジェクトの申請表
- 4.「ケアプラン」申請業務のフローチャート

別添1

患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発
パイロット業務（「ケアプラン」）の申請に関
するガイドライン

本申請に関するガイドラインは、「ケアプラン」と、申請者が「ケアプラン」への参加を申請するための具体的な計画およびプロセスを紹介することを目指している。

また、「ケアプラン」に組み込まれるプロジェクトは、同時に既存の規定と業務手順に従い、医薬品の申請と登録業務を行うことが求められる。

一、申請と組み込み

1.1 申請方法

自発性の原則に基づいて、申請者は医薬品審査センターに申請を提出する。医薬品の研究開発の段階を踏まえて、「ケアプラン」の対応する段階への参加の申請を行うことができる。

申請者は、申請者窓口を通じて、コミュニケーションのルートで「ケアプラン」への参加の申請を提出することができる。

コミュニケーション会議のタイプと業務期限は「薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理弁法」、「小児用医薬品のコミュニケーションにおけるI類会議の申請および管理業務細則」、「医薬品審査センターが革新的医薬品の上市承認申請審査を加速するための業務仕様（試行）」に基づいて決定される。

注意すべき点は、「ケアプラン」のコミュニケーションへ参加するための申請を提出する際、同時に他の事項のコミュニケーションを申請することは推奨されないということである。また、申請者が申請者窓口を通じてコミュニケーションの申請を行う際には、「会議の目的」と「その他の状況説明」の欄に、「ケアプランの申請」という備考を記入することが求められる。申請された適応症が希少疾患目録に掲載されている疾患である場合、「XXX適応症は第X回希少疾患目録における第Xの疾患である」旨の明記も求められる。

1.2 申請資料

「薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理弁法」におけるコミュニケーションの提出材料に関する一般的な要件に加え、すべての申請には「『ケアプラン』プロジェクト申請表」の提出が求められる。また、

申請者は、異なる申請段階を踏まえて、「『患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発』の実施枠組み」における対応する段階の要件に従って、必要な資料を提出することが求められる。提出される資料は表1のとおりである。

表1 「ケアプラン」申請資料の要件

申請段階	提出すべき資料
A段階： 研究開発プロジェクト立案の段階	A-1：A段階における業務要点の要約表*； A-2：A段階における患者体験データの研究計画/研究報告書； A-3：臨床アウトカム報告書評価用ツールの開発計画書（該当する場合）； A-4：疾病の自然史研究の計画/結果（該当する場合）； A-5：その他（該当する場合）。
B段階： 臨床試験実施前（Pre-IND）の段階	B-1：B段階における業務要点の要約表*； B-2：患者体験データ/患者視点の要約（該当する場合）； B-3：対象となる製品の特性表（該当する場合）； B-4：臨床開発計画書； B-5：疾病の自然史研究の結果（該当する場合）； B-6：前臨床研究の結果； B-7：早期探索的研究計画または概要； B-8：デジタルヘルス技術の応用計画（該当する場合）； B-9：臨床アウトカム報告書評価用ツールの開発計画書（該当する場合）； B-10：その他（該当する場合）。
C段階： ピボタル試験前の段階	C-1：C段階における業務要点の要約表*； C-2：ピボタル臨床試験計画の概要； C-3：ピボタル臨床試験に応用されるCOAの紹介； C-4：ピボタル臨床試験における患者体験データの研究計画/研究報告書（該当する場合） C-5：デジタルヘルス技術の応用計画（該当する場合）； C-6：前期臨床試験の結果； C-7：前期臨床試験における患者臨床アウトカム報告の結果（該当する場合）； C-8：臨床アウトカム報告書評価用ツールの開発プロセスと確認（該当する場合）； C-9：その他（該当する場合）。
D段階： 上市申請前/上市申請の段階	D-1：D段階における業務要点の要約表*； D-2：D段階における患者中心のベネフィット・リスク評価の要約表*； D-3：臨床試験データ（ピボタル臨床試験については、臨床試験報告書またはトプラインデータの提供が求められる）； D-4：ベネフィット・リスク評価/添付文書/RMP検討へ患者の参加を組織することの状況説明/計画； D-5：その他（該当する場合）。

E段階： 上市後の段階	E-1：E段階における業務要点の要約表*； E-2：患者体験データの研究計画； E-3：患者中心の上市後調査計画（該当する場合）； E-4：PEDデータに基づくRMP/添付文書の改訂計画（該当する場合）； E-5：医薬品のさらなる研究開発計画（適応症の追加を含む）（該当する場合）； E-6：その他（該当する場合）。
----------------	---

「該当する場合」と記された情報を除き、その他のすべての資料は申請時に申請者が提出しなければならないのである。「*」マークがついている表は、「『患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発』の実施枠組み」における各段階に添付されている別添を参照してください。「*」マークがついている表を除き、その他の資料については医薬品審査センターによるフォーマット統一化の要件がない。関連する「患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発」業務は中国患者/被験者が参加する関連業務を指している。

説明が必要な問題は以下のとおり：

①申請者は、実施枠組みに記載されているすべての業務を実施する、または1つまたは複数の業務を選択して実施することができる。

②臨床試験実施のB段階とC段階に関与する場合、デジタルヘルス技術（Digital health technologies, DHT）/分散型臨床試験（Decentralized Clinical Trials, DCT）の関連要素を含めることが推奨される。

1.3 組み込み基準

「ケアプラン」はパイロット・プロジェクトとして、A、B、C、D、E各段階に1-2品目を組み込む予定であり、センターは、各段階で実施される「患者中心」の医薬品の研究開発業務において、代表的な品目を選び出して、「ケアプラン」に組み込む。

また、申請段階によって、組み込まれる品目の選択に対する考慮が異なっている。全体的にみると、組み込まれる品目を選択する際には、以下の4つの側面から考慮する：

- 疾患に対する認知度；
- 治療上の緊急性；

- 製品メカニズムの革新性:「ファースト・イン・クラス(First-in-class)」、「同じメカニズムの製品がすでに上市され、他の適応症が承認された」、「同じメカニズムの製品がすでに上市され、同じ希少疾患の適応症が承認された」などの状況に分けられる；
- 提出された、医薬品の研究開発期間中の患者参加方法（患者の視点を取得するための計画書/取得済みの患者視点/上市後に患者からの治療フィードバックの収集計画を含む）の実現可能性。

表2 「ケアプラン」品目の組み込み基準

	疾患に対する認知度	治療上の緊急性	製品メカニズムの革新性	方法の実現可能性
A段階	開発された適応症の認知度が低い製品が優先的に考慮される	開発された適応症の治療上の緊急性が高い製品が優先的に考慮される	メカニズムの革新性が高い製品が優先的に考慮される	実現可能性が高い
B段階	開発された適応症に対して一定の認知を持っている		革新性の異なる製品を組み込む。「ケアプラン」の実施初期には、製品メカニズムが比較的に成熟している製品を優先的に選択する。デジタルヘルス技術を採用した製品を優先的に考慮する。	
C段階	開発された適応症に対してより十分な認知を持っている		--	
D段階			--	
E段階			--	

評価された、「ケアプラン」に組み込む品目について、医薬品審査センターは対外公表し、公表期間は5営業日である。異議がない品目のみが「ケアプラン」に組み込まれる。医薬品審査センターは、「ケアプラン」実施の進捗状況を大衆が容易に入手できるように、正式に組み込まれた品目とその申請した研究開発段階を適時に公表する。

二、プロジェクトの実施

医薬品審査センターは、「ケアプラン」の組み込みに関する情報をセンターのウェブサイトで定期的に公布し、更新する。

「ケアプラン」に組み込まれる品目/プロジェクトの管理経路は、既存の法規と業務手順に従って実施される。

「ケアプラン」に組み込まれる品目は、センターが公布した「医薬品の研究開発へ患者の参加を組織するための一般的考慮事項に関するガイドライン」を参照し、治験責任医師と患者が各段階において医薬品の研究開発へ参加することの組織が申請者によって行う。

「ケアプラン」の実施中、申請者は取得した情報をその後の医薬品の臨床開発に応用し、また、「計画-実行-評価-処理」というモデルを遵守して、取得した情報を踏まえて、目下の医薬品の臨床研究開発について調整を行い、または臨床研究開発計画全体について改訂を行うことが求められる。同時に、その後の業務で前期の業務に対して検証を行うことも求められる。

「ケアプラン」に組み込まれる製品について、医薬品審査センターはその医薬品の臨床研究開発期間中、申請者と緊密に連絡を取り合い、申請者が提出した医薬品の研究開発へ患者参加の計画や、患者視点/患者体験データを医薬品の研究開発に応用するための方法などの質問について、適時にフィードバックし、提案および/または要件を指摘する。同時にコミュニケーション会議を組織して、患者代表を参加させることで、審査・監督・意思決定プロセスにおける患者視点の導入が期待されている。

希少疾患用医薬品の研究開発と審査を加速させるため、D段階に組み込まれる品目について、申請者はピボタル研究のデータベースがロックされた後に、主結果（トップラインデータ、即ち研究報告書を完了する前の臨床試験における有効性と安全性の結果）とデータセットをもって、医薬品審査センターとコミュニケーションを行い、医薬品審査センターが早めに臨床データの審査業務を開始するよう支援する。結果として、審査担当者がデータ品質や潜在的な審査上の問題点をより早めに特定し、申請者に初期フィードバックを提供する可能性があり、審査プロセスがより効率的になる。

別添2

患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発
パイロット業務（「ケアプラン」）の実施枠組
み

目次

A段階の実施枠組み	2
一、研究目的	2
二、研究内容	2
三、研究方法	3
1. 研究目標と課題の決定	3
2. 情報収集に必要な対象集団の決定	4
3. 研究の実施	4
四、A段階の申請資料の要求事項	7
別添：A段階における業務要点の要約表	9
B段階の実施枠組み	11
一、研究目的	11
二、研究内容および方法	11
1. 患者中心に基づく、対象となる製品特性の特定	11
2. 患者中心に基づく、臨床開発計画の策定	12
3. 臨床アウトカム評価の開発	13
4. 患者中心に基づく、臨床試験のデザインと実施	13
三、規制当局とのコミュニケーション	16
四、B段階の申請資料の要求事項	17
別添：B段階における業務要点の要約表	18
C段階の実施枠組み	19
一、研究目的	19
二、研究内容および方法	19
1. ピボタル臨床試験のデザイン	20
2. 臨床アウトカム評価の使用	21
3. 患者体験データの収集	21
4. 臨床試験の実施	22
三、規制当局とのコミュニケーション	22
四、C段階の申請資料の要求事項	22
別添：C段階における業務要点の要約表	24
D段階の実施枠組み	25
一、研究目的	25
二、研究内容および方法	25
1. ベネフィット・リスク評価への患者の参加	25
2. 添付文書の作成過程における患者の意見の組み込み	26
3. 患者中心の上市後調査のデザイン	26
三、規制当局とのコミュニケーション	27
四、D段階の申請資料の要求事項	28
別添1：D段階における業務要点の要約表	29

別添2：D段階の患者中心のベネフィット・リスク評価の要約.....	30
E段階の実施枠組み.....	31
一、研究目的.....	31
二、研究内容.....	31
三、研究方法.....	32
1. 定量的方法.....	33
2. 社会学的方法の研究.....	33
3. その他の方法.....	33
四、上市后患者体験データの応用.....	34
五、E段階の申請資料の要求事項.....	34
別添：E段階における業務要点の要約表.....	36
関連定義.....	37
参考文献.....	40

本実施枠組みは、「ケアプラン」に参加する製品/プロジェクトの、「患者中心の医薬品の研究開発」をめぐって実施できる業務と関連方法を紹介することを目指している。

本実施枠組みを応用する際には、同時に医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice、GCP）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）を参照して、関連する法律・法規の要件に適合することを確保してください。

A段階の実施枠組み

一、研究目的

A段階は医薬品の研究開発プロジェクト立案の段階である。

医薬品の初期開発段階において、患者を参加させる主要目的は、まだ満たされていない患者の臨床ニーズを理解し、患者の意見に基づいて研究中に評価が必要な関連内容を明確にすることである。それらは、その後の臨床研究開発戦略の策定を指導するために使用される。

他の一般的な疾患より、希少疾患は認知度のほうが低いため、医薬品の研究開発の初期段階に希少疾患患者を参加させ、疾患の症状、疾患が患者の生活に与える影響および疾患がどのように患者の生活に影響を及ぼすかについての患者視点などを患者側から理解することは、希少疾患用医薬品の開発プロセスにおいて重要な役割を果たすことになる。

A段階において患者グループとコミュニケーションし、定性的/定量的データを収集することは、希少疾患患者の臨床ニーズを正確に把握することに役立ち、その後のよりの的を絞った体系的な臨床研究の基礎を築くことになる。

中国の国情を踏まえて、A段階からは、医薬品の研究開発に関連する焦点に加えて、エコシステム全体の構築にも注力しなければならない。例えば、患者教育システム、その中には、患者とのコミュニケーション過程における、臨床研究の基本コンセプトとデータ解釈の基本的知識についての普及、医療従事者が評価へ参加することの必要性および患者とのコミュニケーションに関連するコンプライアンス措置などが含まれる。それらは、患者集団と治療分野の長期的で健全な発展に堅固な基盤を提供している。

二、研究内容

臨床開発を指導するために、一般的にA段階で患者の参加を通じて以下の情報、患者視点/患者体験データ（patient experience data, PED）を収集する：

- 患者診療の現状：例えば、患者受診経路、よくある診断見落としと誤診、専門科/多科診療の利用可能性、現在の患者の治療選択肢（例えば、適応外薬、非処方薬、代替療法・支持療法等）；

- まだ満たされていないニーズ：例えば、疾患の症状、患者とその家族への広い影響；
- 治療ベネフィットと疾患改善の程度が患者の生活の質に与える影響；
- 疾患の症状や現在の治療/標準治療（もしあれば）による負担および関連する治療に対する満足度；
- 疾病の自然史、疾患の異質性、疾患のサブタイプ、発症率や罹患率などに関する情報（例えば、患者によって異なる症状、疾患のサブグループ間差、疾患経過中における異なる症状、段階によって治療に対する患者の反応、合併症や併発症）を理解する；
- 患者からのリスク（例えば、医薬品の潜在的な副作用）、治療の不確実性（例えば、治療からベネフィットが得られるかどうか）に対する受容度および異なる治療方法や投与方法に対する患者選好度を理解する。

上記の患者視点/PEDデータに関する情報を収集する過程では、一般的に、多学科専門家がデザインや意思決定に参加することが求められる。また、患者の参加やデータ解析の過程では、情報/データの科学性と信頼性を確保した上で、患者にとって最も重要な事項を導き出すために使用されるため、適切な方法や措置を講じることが求められる。

三、研究方法

研究目標（「研究内容」項の記載のとおり）の範囲と研究課題によって、異なる研究方法を採用する。実施の過程で、「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（試行）」を参照することができる。

1. 研究目標と課題の決定

A段階の研究目標は、一般的に、疾患によって引き起こされる、または治療の過程において、患者にとって最も重要な事項である。研究課題は、研究目的をさらに詳細にするために答えるべき質問である。

2. 情報収集に必要な対象集団の決定

決定された研究目標と課題に基づいて、対象集団と組み込み基準を明確にすることが求められる。患者データを取得する際には、関連性・信頼性・正確性の高いデータを取得するだけでなく、参加者の代表性と多様性にも注意を払うべきである。希少疾患の特殊性から、大規模サンプルの研究を実施することは難しいが、対象集団の体験データに基づいて信頼性の高い結論を得るためには、十分なサンプルサイズを確保することが求められる。具体的には、「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（試行）」を参照することができる。

対象となる患者集団については、希少疾患を専門とする医師や病院を通じて知り、見つけることができる（そうした手段を含むが、それに限定されない）。患者疾患の進行と治療経過における患者団体の参加度を考慮し、患者/専門科の推薦は患者団体を通じて行うこともできる。また、患者を見つけるためには、その他のルートを利用することもできる。例えば、患者支援者、患者グループまたはオンライン患者コミュニティ、文献および/または先行研究を通じて過去の研究に参加したことのある潜在的な患者または組織を見つけること、関連する医療分野のメディアメッセージを通じて関連する患者グループを見つけること、患者コミュニティ内の特定ネットワークまたはプラットフォーム等。

3. 研究の実施

患者にとって重要な事項という情報を取得するために、様々な方法を活用することができ、それは疾患/症状の理解や臨床試験のデザインに役立つ。

3.1 背景研究

患者の切迫したニーズを理解し、医薬品の研究開発を指導するため、実施される研究は、疾患の特徴や現在利用可能な治療法を理解することから始めることが推奨される。

患者を対象として、研究を実施する前に、文献レビューなどの資料を検索したり、その分野の専門家に相談したり、その他の情報源を活用したりすべきであり、患者疾患や疾患体験にとって最も重要な事項を特定するために、的を絞った研究課題を立て、適切な方法を選択すべきである。

既存データ（例えば、既存の自然史研究やリアルワールドデータの活用）は、疾患の特徴を理解する上で有用である。既存のデータがない場合、申請者は、「希少疾患用医薬品の開発における疾病の自然史研究に関するガイドライン」を参照して、疾病の自然史研究の実施を検討することができる。

3.2 患者視点/患者体験データの収集の組織

研究計画を策定する際には、参加予定の患者と最初のコミュニケーションを取り合い、研究目標、期待される成果、実施計画について説明することが推奨される。

意図された目標に基づいて、患者体験データは、適切な方法（エビデンスをつくる方法および患者視点/PEDを取得するための補完的な方法を含む）を通じて収集される。具体的な方法は以下のとおりである（これらを含むが、これらに限定されない）：

(1) 定性的および/または定量的研究による関連エビデンスのづくり

患者にとって最も重要な事項を特定するためには、定性的研究法、定量的研究法、または混合研究法を利用することができる。それらの方法は単独で使用し、相互に補完する方法として同時に使用することもできる。研究方法は以下のとおりである（これらを含むが、これらを限定されない）：

- 患者インタビュー（1対1のインタビューやグループインタビューを含む）などの定性的研究法；
- アンケート調査を通じて定量的データを収集し、定量的研究を行うこと；
- オープン・クエスチョンとクローズド・クエスチョンを組み合わせた調査票、またはインタビューとクローズド・クエスチョンを組み合わせた調査票を採用して、混合法で研究を行うこと；
- ソーシャルメディアを活用し、ソーシャルメディア上の議論または情報を観察することで、データを定性的に収集する。観察には、後ろ向き観察という形もあれば、前向き観察という形もある。ソーシャルメディア上でアンケート調査を実施して、データを前向きに収集することもできる；

- デルファイ専門家パネル法。

(2) その他の方法

エビダンスをつくるため、上記の研究に加えて、患者視点/PEDを取得するために以下のような補完的な患者参加活動を行うことができる：

- 諮問委員会。諮問委員会は、視点のテストやフィードバックの収集に利用できるほか、解決策や戦略を共同で作成するためにも利用できる。諮問委員会には、企業患者諮問委員会と患者コミュニティ諮問委員会がある。
- コンサルタント。一部の患者はコンサルタントとして、開発チームを支援し、解決策や戦略を共同で作成することができる。

選択された方法は、研究目的と解決すべき課題に適したものでなければならず、具体的には「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（試行）」を参照することができる。

3.3 データ管理と分析の計画

方法を決定したら、正式なデータ収集を行う前に、データ管理と分析計画を立てることが推奨される。予想されるデータ・タイプ、採用予定の分析方法、データ管理（例えば、データの保存方法や共有の可否）、回避すべきリスクを記載すべきである。

3.4 患者視点/患者体験データの臨床開発への応用

A段階で取得したデータは、患者のまだ満たされていないニーズや、患者にとって最も重要な事項を理解するために使用し、今後の臨床開発の依拠として使用することができる。また、A段階で特定された、患者にとって最も重要な事項および既存の臨床治療の現状/評価方法は、その後の臨床試験における評価方法および/または臨床エンドポイントの開発を支援するために使用することができる。例えば：

- 定性的および/または定量的データを用いて、測定戦略に関連する臨床アウトカム評価（Clinical Outcome Assessments, COA）を選択/開発または検証する；

- 定性的および/または定量的データを用いて、患者にとっての、疾患/治療に関連する重要事項および意味のある変化の幅/程度を理解する；
- 疾病の自然史データを用いて、疾患の発症と進行の特徴、臨床エンドポイントの潜在的変動性を理解する；
- 既知の患者診療のプロセスやリスクの受容可能性などの定性的データに基づいて、臨床開発計画と関連する試験デザインの実現可能性を評価する。

3.5 資源統合とコミュニケーション

中国では、希少疾患の患者集団に対する社会的関心が高まっている背景に、いくつかの病院や医療センターは希少疾患患者の登録データベースを構築し、一部の希少疾患の自然史に関する情報を提供している。同時に、一部の希少疾患患者が徐々に自発的または組織的に希少疾患の患者団体を結成しており、それらの患者団体は患者教育、医療情報の共有および医薬品の研究開発や臨床試験へ患者の参加において重要な役割を果たしており、希少疾患に対する社会的認知度の向上に貢献している。希少疾患用医薬品の臨床研究開発に患者を参加させる過程において、法律と規定の遵守を前提として、申請者は既存のデータや医療資源を利活用し、患者団体の力を通じて、希少疾患患者との効率的なコミュニケーションを行い、自身の研究開発資源、病院/医療センターの臨床資源および患者団体の社会資源を有機的に統合し、患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発を共同で推進することが奨励される。

医薬品審査センターは、疾患による負担と治療に関連する患者視点/PEDの収集を検討する際、関連するフィードバックを得るために、申請者ができるだけ早く規制当局とコミュニケーションを取り合うよう奨励している。別添表（「A段階における業務要点の要約表」）はA段階で実施された/実施される患者参加に関連する活動を要約するために使用することができる。

四、A段階の申請資料の要求事項

「ケアプラン」のA段階への参加を申請する予定があるプロジェクトについて、申請際に以下を提供しなければならない：

A-1 : A段階における業務要点の要約表 ;

A-2 : A段階における患者視点/患者体験データの研究計画/研究報告書 ;

A-3 : 臨床アウトカム評価の評価用ツールの開発計画書 (該当する場合) ;

A-4 : 疾病の自然史研究の計画/結果 (該当する場合) ;

A-5 : その他 (該当する場合) 。

別添：A段階における業務要点の要約表

(実施される/実施された業務に応じて、該当するものにチェックを入れてください)

研究される課題	参加した患者のタイプ	エビデンス/体験データの取得方法
<input type="checkbox"/> 患者診療の現状	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、1対1のインタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> まだ満たされていないニーズ	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、1対1のインタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> 治療ベネフィットと疾患改善の程度が患者の生活の質に与える影響	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者インタビュー（例えば、1対1インタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> 疾患と治療による負担および関連する治療に対する満足度	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者インタビュー（例えば、1対1インタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント

		<input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> 疾病の自然史、疾患の異質性、疾患のサブタイプ、発症率や罹患率	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者インタビュー（例えば、1対1インタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> リスク、治療の不確実性に対する受容度および異なる治療方法や投与方法に対する患者選好度	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者インタビュー（例えば、1対1インタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> 医療関係者 <input type="checkbox"/> 患者支援者 <input type="checkbox"/> 患者諮問委員会 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者インタビュー（例えば、1対1インタビュー、グループインタビュー、専門家インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ、例えば疾病の自然史、リアルワールドデータ <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）

B段階の実施枠組み

一、研究目的

B段階は、医薬品の研究開発における臨床試験実施前（Investigational new drug, IND）の段階、即ちpre-IND段階である。

臨床試験申請前の段階の主要目的は、患者体験データ（patient experience data, PED）をB段階における、対象となる製品特性（Target product profile, TPP）、臨床開発計画（Clinical Development Plan, CDP）および早期探索的研究計画デザインのコンセプトに適用し、臨床アウトカム評価（Clinical Outcome Assessments, COA）の開発または調整を行うことである。TPPは医薬品開発の明確な目標として、CDP策定の基礎であり、CDPはTPPに設定された目標を達成するためのロードマップであり、それらはすべて、その後のピボタル臨床試験のデザインと実施で応用され、また指導として利用される。

二、研究内容および方法

B段階で研究内容は主に次のようなものである：

- 患者中心に基づく、対象となる製品特性（TPP）の特定；
- 患者中心に基づく、臨床開発計画（CDP）の策定；
- 必要に応じる、臨床アウトカム評価（COA）の実施；
- 患者中心に基づく、臨床試験のデザインと実施。

1. 患者中心に基づく、対象となる製品特性の特定

医薬品開発マネジメントの観点から、合理的なTPPの設定を検討し、臨床開発のマネジメント・コンセプトとツールを患者中心的に、「終わりを思い描くことから始める」ように促進し、それらを主軸と目標として、希少疾患用医薬品の臨床開発と研究を包括的かつ効果的に指導・計画するために利用することが推奨される。

TPPは、医薬品の研究開発計画の全体的意図を示し、研究開発における特定の時間枠に関する情報を提供している。TPPが添付文書のプロトタイプでもあり、申請者は医薬品の添付文書におけるキー項目に基づいてTPPを作成

し、医薬品の研究開発活動と医薬品の添付文書に記載される具体的なアイデアを有機的に統合することができる。TPPを作成する過程には、患者のニーズに対する注目が求められる。

2. 患者中心に基づく、臨床開発計画の策定

CDPは、第I相、第II相からピボタルな第III相までの臨床試験のデザインをカバーしており、それには研究エンドポイント、サンプルサイズ、観察時間および中間・最終分析のタイムラインなどの内容が含まれる。B段階は、主に早期探索的研究の開発計画のデザインに焦点を当てている。ピボタル研究のデザインはC段階を参照することができる。

臨床試験のデザインにおいて、科学性の原則に適合した上で、意義のあるPEDを早期探索的研究およびその後のピボタル臨床試験のデザイン要素の考慮に組み込んで、患者の臨床ベネフィットを十分に反映し、臨床試験への参加に対する患者の期待および/または好みに注意を払うべきである。申請者は、医薬品の研究開発の初期段階から、研究開発ライフサイクルを通じて引き続き患者視点に耳を傾け、まだ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ために、必要に応じてPEDを収集することが奨励される。

医薬品の特性（希少疾患のみの治療、または希少疾患と非希少疾患の両方の治療が期待される）に基づいてCDPを策定し、希少疾患適応症の開発開始のきっかけを計画すべきであり、科学性の原則に適合した上で、臨床研究開発の戦略を最適化し、研究開発効率を向上させるべきである。具体的には、「希少疾患用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」を参照することができる。また、小児適応症の開発を医薬品全体のCDPに早めに組み込むことが奨励される。

希少疾患用医薬品においてCDPを開発する過程および製品開発の早期コンセプトの検証段階では、比較可能な研究対象集団の、リアルワールドにおける非介入研究や前向きコホート研究を外部対照データとして十分に活用し、被験薬の有効性と安全性について比較を行い、それを通じて、さらなる意思決定の依拠を提供することが推奨される。

希少疾患の全体的な臨床研究開発には、医薬品の安全かつ効果的な使用に資する、検証されたバイオマーカー、診断検査または機器等の研究開発が含まれる可能性がある。申請者は、医薬品を開発しながら、上記のバイオマーカー、診断検査または機器等の開発の進捗状況に注意を払い、規制当局との良好なコミュニケーションを維持することが求められる。

3. 臨床アウトカム評価の開発

COAは、患者報告アウトカム（patient-reported outcome, PRO）、臨床家報告アウトカム（Clinician Reported Outcomes, ClinROs）、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 Outcomes, Perfo）に分けられている。COAを臨床的有効性のエンドポイントとして開発または調整を行う際には、有効性のエンドポイントとしてのCOAの位置づけに基づいて、目的に適合したCOAを選択することにも注意を払うべきである。具体的には、「患者中心の医薬品ベネフィット・リスク評価に関する技術ガイドライン（試行）」を参照することができる。

COAツールの開発には、以下の状況が含まれている：

- 新たなCOAツールの開発；
- 既存のCOAツールの翻訳および/または文化的適応；
- 既存のCOAツールの調整。

後期の段階で使用予定のCOAツール（有効性および安全性を含む）は、初期段階で探索と検証を完了することが求められる。申請者は、「医薬品の臨床研究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（試行）」を参照し、COAツールの応用と開発方法についてセンターとコミュニケーションを取り合うことができる。

4. 患者中心に基づく、臨床試験のデザインと実施

申請者は、一定の原則に基づいて、取得した患者体験または意見を臨床試験計画、臨床試験インフォームド コンセント、治験薬概要書などの文書に選択的に組み込んで、COAを評価指標として使用するかどうかを明確にすることができる。

臨床試験において、目的に適合した (fit-for-purpose) デザインを採用して、得られた以下のPED（これらを含むが、これらに限定されていない）を臨床試験デザインの重要な要素の考慮に組み込む：患者が優先的に注目する研究課題、潜在的な適応症に対する患者からのフィードバック、臨床試験計画のリスクに対する評価等。

全体的な研究デザインは、患者にとって身体的・心理的感覚、機能、生存状態などの臨床ベネフィットを十分に反映すべきである。被験者が受け入れやすいデザインを採用し、科学性の保障を前提に、臨床試験のデザインを最適化し、新たな技術・方法・試験モデルを応用することで、臨床試験の利便性を向上させ、被験者の負担を軽減し、臨床試験における脱落率の低減、被験者の代表性と遵守性の向上という目的を達成する。

試験を実施する前に、希少疾患患者の臨床試験への参加意向を事前に理解する、または法律・規定の遵守を前提に、患者情報のビッグデータに基づく、スマートな応募方法を採用することが推奨される。

4.1 研究集団に関する考慮事項

申請者は、疾患の特性、医薬品の作用機序、既知の安全性特性、現在の治療法などを考慮し、最適なベネフィットとリスク比を持つ被験者を組み入れ、各側面から被験者集団の代表性を向上させるべきである。具体的な開発戦略については、「患者中心の医薬品の臨床試験デザインに関する技術ガイドライン（試行）」、「希少疾患用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」、「小児用抗腫瘍薬の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」などを参照することができる。

4.2 開始用量の選択と決定

医薬品の開始用量の決定は、薬理学および毒性学の関連するガイドラインおよび技術的要件に従うものとする。代替治療薬については、疾患の非臨床研究および臨床研究データを十分に活用して、代替治療薬の用量と代替された物質のレベルとの間の関係を確立することが推奨される。希少疾患の被験者の効果のない暴露を最小限に抑え、用量探索研究の効率を向上させるために、開始用量として目標治療用量に近いレベルを選択する。

科学的ツールの使用に焦点を当て、モデルを活かした医薬品研究開発を採用し、母集団薬物動態研究を実施し、PK-PDモデルを構築することなどが推奨される。それを通じて、健康人から患者へ、または成人患者から小児患者へ、または他の疾患の患者から対象となる希少疾患の患者への用量外挿を達成する。

4.3 特別な集団における使用

小児患者は希少疾患の重要な治療集団の一つとして、疾患そのものが患者の肝機能や腎機能にも影響を及ぼす可能性がある。特別な集団における医薬品の用法・用量や副作用などに関する情報は、医薬品の臨床応用の過程において重要な部分である。研究開発の初期段階では、特別な集団における使用の研究を適時に実施することが推奨される。それによって、その後のピボタル臨床試験に、より多くの、より広範囲の、より代表的な希少疾患患者をできるだけ組み入れることが容易になる。異なる特別な集団の用法・用量が明確になると、異なる集団の用法・用量が異なっても、研究開発の効率を向上させるために、それらを状況に応じて、これらの特別な集団をピボタル臨床試験に組み込むことができる。

4.4 予備的な有効性検討

医薬品の研究開発の過程には、一般的に、その後のピボタル試験のデザインを指導するための予備的な有効性データが必要とされる。早期の有効性評価指標は、臨床エンドポイント、または臨床エンドポイントと密接に関連する代替エンドポイントを用いることができる。同時に、有効性データのサポートとして、薬力学指標（ターゲット占有率、ターゲット細胞クリアランス率など）の開発と応用が奨励される。医薬品が同時に他の非希少疾患を治療できる場合、その医薬品が希少疾患と非希少疾患の治療で同じ作用機序を持っているならば、他の非希少疾患における医薬品の有効性を検討することにより、医薬品のコンセプト検証を完了することも考えられる。

4.5 デジタルヘルス技術の応用

デジタルヘルス技術（Digital health technologies, DHT）は、患者中心の臨床試験デザインにおいて2つの主要な応用形式がある：

- DHTを使用することで患者中心の分散型臨床試験（Decentralized Clinical Trials, DCT）を実施することは、希少疾患患者が地理的な制約を受けずに臨床研究に参加するように貢献し、被験者の負担を軽減することに役立つ。
- DHTを利用して収集された派生デジタル・イノベーションのエンドポイント。DHTでより多様なデータを収集し、エンドポイントデザインを最適化することにより、希少疾患用被験薬の安全性と有効性をより適切に評価することができる。

具体的には、「希少疾患用医薬品の臨床研究開発における分散型臨床試験の応用に関する技術ガイドライン」を参照することができる。

三、規制当局とのコミュニケーション

全体的な臨床研究開発計画と臨床試験デザインの要素は、疾患の特性、現在利用可能な治療法、対象集団の特徴などの要素と関連している。また、希少疾患の複雑性は臨床試験の実施に多くの課題をもたらしている。例えば、症状の異質性と募集可能な被験者数が少ないことは医薬品の研究開発の困難さを増大させている。そのため、希少疾患用医薬品の研究開発業務を実施する際には、研究開発計画を全体的に考慮することが推奨される。申請者は、具体的な状況を踏まえて、医薬品の研究開発計画および希少疾患用医薬品の研究開発中における重要な技術的問題について、規制当局とのコミュニケーションの申請を積極的に適時に提出することが奨励される。希少疾患の臨床試験の研究開発の効率と成功率を共同で向上させるため、規制当局と適時かつ十分なコミュニケーションを行う。

pre-IND段階におけるコミュニケーションには以下の内容を含むが、それに限定されていない：合理的な臨床試験開発計画、柔軟で効率的な臨床試験デザイン、革新的な臨床エンドポイント/代替エンドポイントの使用等。

申請者は、検証的研究の主要または主要副次エンドポイントとしてCOA/eCOAを使用する予定がある場合、または試験中、COA/eCOAの変更により臨床試験計画に大幅な調整を行う場合、規制当局と早めにコミュニケーションを取るべきである。

四、B段階の申請資料の要求事項

「ケアプラン」のB段階への参加を申請する予定があるプロジェクトについて、申請際に以下を提供しなければならない：

- B-1：B段階における業務要点の要約表；
- B-2：患者体験データ/患者視点の要約（該当する場合）；
- B-3：対象となる製品の特性表（該当する場合）；
- B-4：臨床開発計画書；
- B-5：疾病の自然史研究の結果（該当する場合）；
- B-6：前臨床研究の結果；
- B-7：早期探索的研究計画または概要；
- B-8：デジタルヘルス技術の応用計画（該当する場合）；
- B-9：臨床アウトカム評価の評価用ツールの開発計画書（該当する場合）；
- B-10：その他（該当する場合）。

別添：B段階における業務要点の要約表

(実施される/実施された業務に応じて、該当するものにチェックを入れてください)

研究される課題	内容	方法
□早期探索的研究	□研究集団	<input type="checkbox"/> 希少疾患の適応症のみ <input type="checkbox"/> 希少疾患＋非希少疾患の適応症 <input type="checkbox"/> 成人患者のみ <input type="checkbox"/> 小児患者のみ
	□研究エンドポイントの選択	<input type="checkbox"/> 臨床エンドポイント <input type="checkbox"/> 代替エンドポイント <input type="checkbox"/> バイオマーカー <input type="checkbox"/> 画像学指標 <input type="checkbox"/> 病態生理学 <input type="checkbox"/> デジタル化の派生 <input type="checkbox"/> その他
	□開始用量の選択	<input type="checkbox"/> 最大推奨開始用量 (MRSD) <input type="checkbox"/> 類似した作用機序 (MOA) <input type="checkbox"/> 推定最小薬理作用量 (MABEL) <input type="checkbox"/> PKモデル <input type="checkbox"/> PKPDモデル <input type="checkbox"/> その他
	□特別な集団	<input type="checkbox"/> 小児患者 <input type="checkbox"/> 高齢患者 <input type="checkbox"/> 肝不全のある患者 <input type="checkbox"/> 腎不全のある患者 <input type="checkbox"/> その他
	□デジタルヘルス技術の応用	<input type="checkbox"/> 分散型デザイン (患者登録のデジタル化、遠隔インフォームド・コンセント、遠隔訪問、在宅訪問、遠隔患者モニタリング等) <input type="checkbox"/> デジタル化評価 (ウェアラブルまたはポータブル・デバイスを通じて、患者の生体信号に対する遠隔モニタリングと安全性評価を行う) <input type="checkbox"/> デジタル化された派生エンドポイントの開発 (ウェアラブル・デバイスを通じて、有効性評価のエンドポイントを収集する) <input type="checkbox"/> その他
□臨床アウトカム評価	<input type="checkbox"/> 患者報告アウトカム <input type="checkbox"/> 臨床家報告アウトカム <input type="checkbox"/> 観察者報告アウトカム <input type="checkbox"/> パフォーマンスアウトカム	<input type="checkbox"/> 新たなツールの開発 <input type="checkbox"/> 公認されたツールがある <input type="checkbox"/> 海外ツールの翻訳、適応 <input type="checkbox"/> 既存ツールの調整 <input type="checkbox"/> その他
□その他 (具体的にご記入ください)		

C段階の実施枠組み

一、研究目的

C段階はピボタル臨床試験前の段階である。

探索的研究は、臨床アウトカム評価（clinical outcome assessment, COA）ツールの測定パフォーマンスを確認するための最良の機会である。それによって、COAツールをより適切に選択および/または完備し、ピボタル臨床試験にそのツールを応用することができる。

医薬品のピボタル臨床試験は、予備的な探索的研究を基にして、ピボタル研究試験のデザインにおける科学性と信頼性を確保し、コンプライアンスと実現可能性を前提に被験者の臨床試験参加の利便性を向上させ、被験者の臨床試験参加による負担を軽減し、被験者にとってより身近で親しみやすく、実際の診断や治療の場面に近い臨床試験を実施すべきである。

二、研究内容および方法

C段階の主要な研究内容は、以下を含む：

- 患者中心で、科学的・柔軟なピボタル臨床試験をデザインする；
- 患者の臨床ベネフィットを反映する、臨床アウトカム評価（COA/eCOA）のエンドポイントを使用する；
- 患者体験データ（patient experience data, PED）を収集する；
- 臨床試験の実施中に被験者の負担を軽減する。

C段階では、初期段階における臨床試験へ参加の患者体験を踏まえて、ピボタル臨床試験における患者体験を最適化し、ピボタル試験デザインにおける試験結果の評価用ツールを決定することが求められる。例えば、規制上の意思決定を支援するためにCOAを臨床試験のエンドポイントとして使用する。臨床試験において、患者に十分な情報を提供した上で、新たな技術、方法等のデジタル化手段を使用してデータを収集することなどが奨励される。それらの評価用ツールや新たな技術・方法がB段階で既に応用されている場合、B段階での応用状況に基づいて引き続き開発することができる。

ピボタル研究を実施する前に、希少疾患の特性、および対象集団特有の困難やリスクを考慮し、試験デザインとプロセス設定において、希少疾患患者の体験を改善し、試験参加による負担を軽減するよう努めることが求められる。それには、適切な対象集団や対照群設定の選択、臨床アウトカム評価の応用による有効性評価の行い、研究期間中に参加者のフォローアップの不便を最小限に抑えて遵守性を向上させることが含まれる（それらに限定されていない）。

申請者は、「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（試行）」、「患者中心の医薬品の臨床試験デザインに関するガイドライン」、「患者中心の医薬品の臨床試験実施に関する技術ガイドライン（試行）」「希少疾患用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」および「希少疾患用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン」を参照することができる。

1. ピボタル臨床試験のデザイン

希少疾患用医薬品の研究開発におけるC段階では、一般的に参照可能な前例が不足していること、患者数が限られていること、臨床試験の被験者に小児患者が含まれていることが多いことなど、様々な複雑な状況に直面しているため、科学的水準を損なわずに、より柔軟で効率的な患者中心の臨床試験デザインを採用し、研究開発の効率を向上させることが推奨される。

ピボタル臨床試験は、患者中心のコンセプトを反映し、研究対象として、臨床実践を反映できる、代表的な患者集団を選択すべきである。また、用法・用量の妥当性に焦点を当て、特別な集団に対する投与計画の研究を強化すべきである。さらに、対照研究デザインを用いる場合、対照薬は、現在の臨床現場における利用可能で最適な治療手段を選択すべきである。

希少疾患用医薬品のピボタル臨床研究のサンプルサイズは、原則として、統計学に関連する原則に従って、主要エンドポイントに関する統計的仮定に基づいて決定することが求められる。感度の高い主要エンドポイント指標を選択し、柔軟な試験デザインを採用することは、サンプルサイズを小さくすることができ、ひいては医薬品開発の効率化に貢献する。

一般的に、ランダム化比較試験は医薬品の有効性と安全性を評価するための「ゴールドスタンダード」である。また、一般的なランダム化比較試験に、他のデザイン要素の方法、シングルアーム臨床試験デザイン、リアルワールドの研究方法などを取り入れることもある。

どのような研究デザインにも独自の長所と限界があることに注意しなければならない。したがって、実際の医薬品開発においては、申請者は研究目的と具体的な状況に応じて適切なデザインを選択し、事前に規制当局とコミュニケーションを取り合うべきである。

2. 臨床アウトカム評価の使用

ピボタル臨床試験のデザイン段階では、希少疾患そのものや患者のさまざまな特徴に応じて、さまざまなタイプのCOAを検討することができる。適切なシナリオでは、被験薬の安全性と忍容性もCOAを用いて評価することができる。ピボタル研究でCOAを応用する場合、臨床試験の初期段階で関連ツールが応用されている、またはその開発が完了していることが推奨される。COAの応用と開発については、B段階の関連内容を参照することができる。

3. 患者体験データの収集

C段階に組み入れられた患者からの、疾患と治療に対するニーズと体験に関する完全なデータを如実かつ効果的に収集することが求められる。そのデータは、ピボタル試験において、有効性と安全性評価の臨床アウトカム評価と、医薬品のベネフィット・リスクの一部の評価の依拠として、医薬品の上市申請を支援し、また規制上の意思決定の依拠の一つとして使用される可能性がある。

ピボタル臨床試験の段階で、PEDを収集するため、新たな方法・技術などのデジタル化手段を使うことができる。臨床試験計画では、臨床アウトカム評価に基づいて有効性を評価するため、あるいは安全性モニタリングにPEDを組み込むために、PED収集の対象、PEDの内容、研究方法を決定することが求められる。COAをピボタル試験の主要エンドポイントとして使用する場合、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の、COAの重要な要素は、試験計画で事前に明確に定

義されるべきである。

4. 臨床試験の実施

臨床試験の実施については、B段階の実施枠組みの関連内容を参照することができる。

特定の疾患患者団体と協力したりインタビューしたりする際には、法律・規定の遵守を前提に、情報の公平性・透明性、患者のプライバシー情報の保護に注意を払うべきである。具体的なインタビュー方法については、A段階の実施枠組みの関連内容を参照することができる。

三、規制当局とのコミュニケーション

規制当局は、申請者が、ピボタル臨床試験を決定する前に、より柔軟で効率的な患者中心の臨床試験デザイン、計画で決定されたCOAエンドポイント、PEDの収集方法、患者中心の臨床試験を実施するための新たな方法・技術について、規制当局と早めにコミュニケーションを取り合うよう奨励している。

四、C段階の申請資料の要求事項

「ケアプラン」のC段階への参加を申請する予定があるプロジェクトについて、申請際に以下を提供することが求められている：

C-1：C段階における業務要点の要約表；

C-2：ピボタル臨床試験計画の概要；

C-3：ピボタル臨床試験に応用されるCOAの紹介；

C-4：ピボタル臨床試験における患者体験データの研究計画/研究報告書（該当する場合）

C-5：デジタルヘルス技術の応用計画（該当する場合）；

C-6：前期臨床試験の結果；

C-7：前期臨床試験における患者臨床アウトカム報告の結果（該当する場合）；

C-8：臨床アウトカム報告書評価用ツールの開発プロセスと確認（該当する場合）；

C-9：その他（該当する場合）。

別添：C段階における業務要点の要約表

(実施される/実施された業務に応じて、該当するものにチェックを入れてください)

研究される課題	内容	方法
□ピボタル臨床試験のデザイン	□統計学方法	<input type="checkbox"/> 逐次デザイン <input type="checkbox"/> 反応アダプティブデザイン <input type="checkbox"/> n-of-1デザイン <input type="checkbox"/> アダプティブシームレスデザイン <input type="checkbox"/> バスケットトライアルデザイン <input type="checkbox"/> ベイジアン法 <input type="checkbox"/> その他 (具体的にご記入ください)
	□革新的な臨床エンドポイント/代替エンドポイント	<input type="checkbox"/> 臨床アウトカム評価 (COA) <input type="checkbox"/> PRO <input type="checkbox"/> ClinROs <input type="checkbox"/> ObsRO <input type="checkbox"/> PerfO <input type="checkbox"/> その他 (具体的にご記入ください)
□臨床試験の実施	□参加意向と応募の難しさ	□臨床試験実施前のインタビュー
	□デジタルヘルス技術の応用	<input type="checkbox"/> 分散型デザイン (患者登録のデジタル化、遠隔インフォームド・コンセント、遠隔訪問、在宅訪問、遠隔患者モニタリング等) <input type="checkbox"/> デジタル化評価 (ウェアラブルまたはポータブル・デバイスを通じて、患者の生体に対する遠隔モニタリングと安全性評価を行う) <input type="checkbox"/> デジタル化された派生エンドポイントの開発 (ウェアラブル・デバイスを通じて、有効性評価のエンドポイントを収集する)
	□患者データの収集方法	<input type="checkbox"/> COA <input type="checkbox"/> インタビュー <input type="checkbox"/> デジタルヘルス技術 (DHT) <input type="checkbox"/> その他 (具体的にご記入ください)
□その他 (具体的にご記入ください)		

D段階の実施枠組み

一、研究目的

D段階は、上市承認申請前（pre-NDA）会議および上市承認申請（New drug application, NDA）の審査段階である。

この段階の患者中心の主要目的は、患者体験データ（patient experience data, PED）と患者が参加した医薬品のベネフィット・リスク評価に基づいて規制上の意思決定を支援することである。コミュニケーション段階および上市申請審査過程において患者の意見を十分に聴取し、患者の理解、提案および評価を医薬品添付文書、リスク管理計画などの文書に組み込み、上市登録申請およびライフサイクル全体のベネフィット・リスク評価をサポートする。上市後調査を行う必要がある場合、患者の意見を上市後調査のデザインに組み込むことが求められている。

二、研究内容および方法

D段階の研究内容は、主に以下を含む：

- 患者に医薬品の上市申請および審査過程において医薬品のベネフィット・リスク評価に参加させる；
- 医薬品添付文書の作成過程に患者の意見を組み込む；
- 患者中心の上市後調査をデザインする。

この段階で患者の意見を収集する際、A段階で紹介された方法を参照することができる。

1. ベネフィット・リスク評価への患者の参加

医薬品のベネフィット・リスク評価をサポートするために、D段階は前段階で収集されたデータ（例えば、疾患に関連するPED、医薬品に関連するPEDなど）を整理・要約し、同時にピボタル臨床試験期間における医薬品体験、ベネフィット・リスクに関連するデータ（例えば、医薬品のベネフィット・リスクに対する患者の意見、医薬品のリスクに対する患者の認知および忍容性、医薬品添付文書に対する患者の理解およびフィードバックなど）を提供し、規制上の参考に供するための最終的なPED報告書を分析・整理することが求められている。

上市申請審査において、規制当局はPEDを規制上の意思決定の検討に組み込まれる可能性がある。患者の視点は、疾患の特性が不明確な場合に、サポート情報を提供する可能性がある。PEDは、適切な意思決定をサポートするために、その他の臨床データエビデンスを補完する情報として使用することができる。さらに、PEDは、医薬品の臨床使用を指導するために添付文書の内容として使用することができる。

2. 添付文書の作成過程における患者の意見の組み込み

添付文書の作成過程において患者の意見に耳を傾けることで、より患者のニーズに応える添付文書を作成することに役立つ。必要に応じて、申請者は患者用の添付文書を追加作成することを検討することができる。

患者が参加する添付文書の議論の内容は以下を含むがこれらに限定されない：文書の書き方についてわかりやすいか否か、用法および用量について明確化するか否か、医薬品の使用のリスクに関する説明について明確であるか否か、患者にとって最も関心の高い治療ベネフィットに関する内容を提供するか否かである。

3. 患者中心の上市後調査のデザイン

希少疾患が緊急臨床ニーズがあり、ピボタル臨床試験で得られる臨床データは少ないことが多いため、希少疾病用医薬品は、上市後に検証的臨床試験（条件付き承認上市の医薬品に対する）および/またはその他の上市後調査（例えば、リアルワールドでさらに安全性、有効性を収集する研究）を実施する必要がある可能性がある。

上市後調査をデザインする際、上市後調査の意見を理解するために、患者が議論に参加することを組織することができる。患者中心の上市後調査のデザインは、以下の側面を反映することができる（以下を含むが、これらに限定されない）：

- 組み入れ基準は、より広範で、臨床で実際に治療に必要な集団を代表する集団に注目する；
- 対照研究を実施する際、対照薬の選択は、臨床治療で、利用可能で、最適な治療選択肢を代表する。

- 既存の臨床および/または非臨床データに合わせて、さらに投与計画を最適化する。
- 研究においてさらにPEDを収集する。
- デジタルヘルス技術（digital health technologies, DHT）を応用することにより被験者の負担を軽減する。

上市後調査には主に以下の種類がある：

(1) 上市後臨床試験。上市後臨床試験とは、規制当局が特定の有効性、安全性または用量曝露反応関係に対して実施を要求する臨床試験である。上市後の臨床試験デザインの検討については、「患者中心の医薬品の臨床試験デザインに関する技術ガイドライン」を参照することが勧める。

(2) リアルワールド研究。前向きまたは後ろ向きリアルワールド研究は、日常臨床治療に合わせて、医師や患者の負担をできる限り増加しない上で、医薬品の上市後の有効性、安全性およびPEDを継続的に収集することができる。リアルワールド研究は、上市前臨床試験エビデンスを補足しより完全な医薬品の有効性・安全性のエビデンスチェーンを形成するために、より広範な患者集団のリアルワールドの臨床治療における医薬品の使用効果および体験を収集することができる。

リアルワールド研究は、乱雑・バイアス、データの質などの課題があることが多く、研究デザインおよび実施過程において研究の質の確保に重点を置くことが求められ、「医薬品のリアルワールド研究デザインおよび計画枠組みに関するガイドライン（試行）」を参照することができる。規制当局が定める上市後コミットメントの要件を満たすリアルワールド研究については、早めに規制当局とコミュニケーションを行うことが求められ、試験実施計画書について合意を得れば研究を実施することができ、「医薬品の登録申請をサポートするリアルワールドエビデンスに関するコミュニケーションガイドライン（試行）」を参照することができます。

三、規制当局とのコミュニケーション

pre-NDAコミュニケーション会議を開催する際、臨床試験の参加者が参加することを奨励して、規制当局が臨床試験に参加した患者、被験薬による介入治療を受けた後の体験およびベネフィットを直接理解し、PEDおよびデー

タ使用戦略に提案を提供し、その後の規制上の意思決定に支援を提供する。

審査段階において、特定のプロジェクトの実情に応じて、患者代表がベネフィット・リスクに関する議論（例えば、審査期間のコミュニケーションの会議またはその他の形式の相互交流）に参加し、医薬品添付文書、リスク管理計画（Risk Management Plan, RMP）などの文書の作成に意見を提供することを奨励する。

四、D段階の申請資料の要求事項

「ケアプラン」のD段階への参加を申請する予定があるプロジェクトについて、申請際に以下を提供することが求められている：

D-1：D段階における業務要点の要約書；

D-2：D段階の患者中心のベネフィット・リスク評価の要約書；

D-3：臨床試験データ（ピボタル臨床試験については、臨床試験報告書またはトップラインデータの提供が求められる）；

D-4：ベネフィット・リスク評価/添付文書/RMP検討へ患者の参加を組織することの状況説明/計画；

D-5：その他（該当する場合）。

別添1：D段階における業務要点の要約表

(実施される/実施された業務に応じて、該当するものにチェックを入れてください)

研究される課題	内容	方法
<input type="checkbox"/> ベネフィット・リスク評価への患者の参加	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> コミュニケーション会議 <input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者へのインタビュー（例えば、インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> 既存のデータ（臨床試験、リアルワールド研究、文献などを含む） <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
<input type="checkbox"/> 添付文書の作成過程において患者の意見を組み込む	<input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者へのインタビュー（例えば、インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
	患者用添付文書	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
<input type="checkbox"/> 上市後調査	<input type="checkbox"/> 議論への患者の参加 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> コミュニケーション会議 <input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者へのインタビュー（例えば、インタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定量的研究（例えば、アンケート調査） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法 <input type="checkbox"/> その他の方法 <input type="checkbox"/> 諮問委員会 <input type="checkbox"/> コンサルタント <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）
	<input type="checkbox"/> 上市後臨床試験 <input type="checkbox"/> 検証的研究 <input type="checkbox"/> リアルワールド研究 <input type="checkbox"/> その他の上市後調査	<input type="checkbox"/> 代表性がある被験者 <input type="checkbox"/> 患者中心の対照薬の決定 <input type="checkbox"/> 投与計画の最適化 <input type="checkbox"/> 体験データの収集 <input type="checkbox"/> DHTの応用 <input type="checkbox"/> その他
<input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）		

別添2：D段階の患者中心のベネフィット・リスク評価の要約

内容	この申請における応用概要
疾患、治療背景、満たされていない臨床ニーズ	
初期臨床試験段階の患者体験データ（患者の意見）	
ピボタル臨床試験におけるCOA	
医薬品のベネフィット・リスクに対する患者のフィードバック	
添付文書に対する患者のフィードバック	
リスク管理に対する患者のフィードバック	
上市后調査に対する患者のフィードバック（該当する場合）	

E段階の実施枠組み

一、研究目的

E段階は、規制当局の承認後の上市後段階である。

医薬品が上市承認を取得された際、その安全性および有効性のデータは、一般的に厳しい管理条件で、限られた数の患者データから取得される。臨床研究における希少疾病用医薬品の限界を考慮すると、医薬品のベネフィット・リスク再評価および医薬品の添付文書の更新および改訂のためにより十分なエビデンスと情報を提供するために、医薬品が上市された後、関連する安全性と有効性データをさらに収集することが求められている。

E段階の主要目的は、さらにリアルワールドにおける上市後医薬品に対する患者の体験を理解し、これらの患者体験データ（patient experience data, PED）をベネフィット・リスク再評価に組み込み、再評価の結果に基づいて医薬品およびその使用を最適化することにより、医薬品のベネフィットの最大化およびリスクの最小化を実現することである。

二、研究内容

本段階の研究内容は、以下を含む：

- 患者中心の上市後調査を実施する；
- さらにPED（医薬品の使用に関連するPED、医薬品・疾患管理に関するPEDを含む）を収集する；
- PED/上市後調査の結果を医薬品の最適化/リスク管理/再開発に応用する。

上市後調査は、臨床開発計画および規制審査過程に注目する特定分野に重点を置く可能性があり、以下を含むが、これらに限定されない：

- 臨床試験に参加していない患者のサブグループの安全性と有効性を確認する；
- 研究範囲を特別に注目する集団（特定の年齢の小児患者、妊婦など）に拡大する；

- リアルワールドにおける治療コンプライアンス、潜在的な投薬過誤、併用薬の潜在的な影響、患者介護者の体験を記録する；
- さらに有効性評価に関連する新たな指標/バイオマーカーを探索する；
- 疾病負担と治療負担の関係を分析する；
- 以前は致死的でまたは激しく衰弱した疾患の長期的アウトカム（例えば、生存率、成長・発達状況、家庭/介護者の負担）を記録し、特定する；

上記の研究目的を達成し、上市後にライフサイクル全体のベネフィット・リスク評価を適切に行うために、患者参加によりリアルワールドにおける医薬品の上市後の医薬品の使用と管理に関連するPEDの収集を奨励し、以下を含む：

- 医薬品の使用に関連するPED：リアルワールドの医療行為およびより広範な患者集団において、臨床アウトカム評価、医薬品使用のコンプライアンスおよび医薬品使用体験（例えば、医薬品使用の便利性、満足度など）を含む上市後の医薬品の長期的な有効性および安全性データを継続的に収集する。
- 医薬品・疾患管理に関するPED：添付文書の関連内容に対する患者のフィードバック（例えば、医薬品の副作用、注意事項などの承知状況）およびリスク管理措置に対する患者のフィードバック（例えば、患者の教育材料、医薬品使用のガイドライン、医薬品使用の登録など）を理解する。

三、研究方法

医薬品の上市後、申請者が上市後の特定の要件に対応する目的で研究を実施しPEDを収集することもあれば、申請者、治験責任医師または患者団体が自発的に開始する様々な種類の研究（インタビュー、アンケート調査、患者選好調査など）を通じて収集することもある。

申請者は、注目する研究課題に応じて、研究課題に答えるのに適切なさまざまな種類の研究方法を使用することができる。一般的に医薬品の有効性

と安全性を証明するために介入研究/ランダム化比較臨床試験を採用する上市前の方法とは異なり、上市後調査は一般的にリアルワールド臨床治療における医薬品の長期的な有効性と安全性のデータを提供する観察研究を採用する。

医薬品使用に関する患者の主観的体験データ/意見は、患者/介護者/医療従事者の定性的および/または定量的な社会学研究方法により取得される。さまざまな研究種類は以下を含むことができる：

1. 定量的方法

医薬品使用効果に関連するPEDは、定量的方法を使用することを推奨し、主に上市後調査であり、具体的にはD段階の関連内容を参照することができる。

2. 社会学的方法の研究

定性的および/または定量的な社会学的方法は、医薬品・疾患管理および医薬品の使用効果の主観的感覚に関するPED/患者の好み情報の収集に応用される。

具体的な実施方法は、「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（試行）」およびこの実施枠組みのA段階に関連する内容を参照することができる。

3. その他の方法

上市後安全性モニタリングは、一般的に上市後調査、有害事象報告書、医学文献、類似薬により取得された新たなデータなどで収集され、製品が上市後に発生する可能性がある新たな安全性シグナルをモニタリングする。患者中心のリスク最小化対策は、以下を含むが、これらに限定されない：

- 教育材料：医師処方資料、患者注意事項マニュアル、服薬指導のグラフィック、ビデオなど；
- 患者安全情報カード；
- リスクおよびリスク管理措置に対する患者認知およびフィードバックなどを積極的に収集する。

上記の方法およびツールの他に、医薬品の研究開発に関する各関係者として、引き続き収集された情報は以下を含む：

- 病患と治療の負担に関する患者の視点の要約報告書；
- 適切な方法による患者調査；
- 疾患の背景や特定の疾患領域における臨床試験に関する注意事項などの内容を説明する疾患白書または査読された雑誌記事；
- 特定の疾患に対する医薬品開発に関連するケース；
- PEDに関するガイドライン草案；
- メタ分析ですでに掲載された疾病の自然史、医薬品使用の有効性と安全性およびPEDに関する研究文献を要約する。

四、上市後患者体験データの応用

製品上市後に収集されたPEDは、実際の臨床使用環境における製品のベネフィット・リスクの特性をより完全に反映するために使用され、具体的には以下を含むが、これらに限定されない：

- リスク管理計画（risk management plan, RMP）の改訂と改善をサポートし、製品の安全性特性およびリスクを最小限に抑えるための措置を更新する；
- 上市後のエビデンスの収集に合わせて、医薬品の適応症説明（あるサブグループに拡大したり縮小したりする）、投与計画の最適化、医薬品の使用説明および安全性情報および臨床有効性に関連するデータなどの更新を含む添付文書の改訂を行う；
- 患者の医薬品体験や医薬品ニーズに関するPEDに基づいて、その後の研究計画書を策定する；
- リアルワールドデータにより新たな適応症を申請する。

五、E段階の申請資料の要求事項

「ケアプラン」のE段階への参加を申請する予定があるプロジェクトについて、申請際に以下を提供することが求められている：

E-1：E段階における業務要点の要約表；

- E-2：患者体験データの研究計画；
- E-2：患者中心の上市後調査計画書（該当する場合）；
- E-3：PEDデータに基づくRMP/添付文書の改訂計画（該当する場合）；
- E-4：医薬品のさらなる研究開発計画（適応症の追加を含む）（該当する場合）；
- E-5：その他（該当する場合）。

別添：E段階における業務要点の要約表

(実施される/実施された業務に応じて、該当するものにチェックを入れてください)

研究される課題	内容	方法
医薬品使用に関連する患者体験データ	<input type="checkbox"/> 患者団体 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定量的方法（上市后臨床研究） <input type="checkbox"/> 定量的方法（リアルワールド登録研究） <input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者へのインタビュー（例えば、1対1のインタビュー、グループインタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法
医薬品・疾患管理に関する患者体験データ	<input type="checkbox"/> 患者団体 <input type="checkbox"/> 患者 <input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）	<input type="checkbox"/> 定性的研究（例えば、患者・介護者へのインタビュー（例えば、1対1のインタビュー、グループインタビュー、デルファイ専門家パネル法等） <input type="checkbox"/> 定性的および定量的の混合研究法
患者体験データの応用	<input type="checkbox"/> RMPの改訂および改善 <input type="checkbox"/> 添付文書の改訂 <input type="checkbox"/> その後の研究計画書の策定 <input type="checkbox"/> リアルワールドデータによる新たな適応症の申請	
<input type="checkbox"/> その他（具体的にご記入ください）		

関連定義

患者：本文書における「患者」とは、患者本人だけでなく、患者の家族、保護者、介護者、患者団体なども含まれる。「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（試行）」を参照する。

企業患者諮問委員会：企業患者諮問委員会は、少人数の患者グループによる1回限りのオフラインまたは仮想会議であってもよく、定期的なコミュニケーションの形式であってもよく、双方向的な交流およびオープンでガラス張りの議論により臨床開発戦略および臨床試験に対する患者の提案を取得する。

患者コミュニティ諮問委員会：患者コミュニティ諮問評議会は、患者グループ（患者団体など）が主導し、促進する組織であり、代表される患者グループの治療現状を改善するために患者コミュニティと業界との長期的な関係を維持することに役立つ。コミュニティ諮問委員会は、異なる企業と協力することができるが、相対的独立性を保持し、会社とは無関係である；彼らは自主的に企業と連絡し、ニーズに応じて会議で議論されたテーマを決定し、一般的に特定の疾患分野において研究に関連する問題（例えば、研究および開発、パイプライン/臨床試験、診断および治療の利用可能性）および臨床研究のより具体的な提案（例えば、患者の資料の監査の支援）を含む。

1対1のインタビュー：すなわち、一人が一人をインタビューし、研究参加者がトレーニングを受けたインタビュアーは焦点を当てる議題について議論を行う。1対1のインタビューにおいて、探りを入れる質問で個人と様々な話題に対してさらなる議論を行う。

グループインタビュー：主催者が主導する参加者グループ間で対話を行う。主催者は、より広範な患者体験を取得することができるため、個人と検討したり、参加者がグループレベルで検討したりすることを奨励する。

デルファイ専門家パネル法：デルファイ専門家パネル法は、あるトピックや議題について専門家（患者を含む可能性がある）の合意に達するために調査研究を繰り返す方法で、定性的データを収集する方法である。

臨床アウトカム評価 (Clinical Outcome Assessments, COA) : 臨床アウトカムは、主に疾患に対する介入治療の結果を反映する。臨床評価が臨床試験結果として使用される場合、COAと呼ばれる。COAは、患者やその介護者、医者またはその他の評価者が、患者個人の感情、機能または生存状態を評価するために使用された評価用ツールまたは評価用手段であり、一般的に事実を直接提示するのではなく、主観的な評価が求められている。評価結果は、人の選択、判断、動機などによって影響を受ける可能性がある。

臨床開発計画 (clinical development plan, CDP) : 製品の開発から上市までの臨床開発の各段階における臨床研究内容を指す。開発計画全体で収集された患者情報に基づいて段階的な研究意思決定の考慮および動的調整を実施する。

患者報告アウトカム (patient-reported outcome, PRO) : PROとは、自身の疾患および相応する治療感覚に対して他人が修正し解釈せずに患者が直接報告された評価結果を指す。

観察者報告アウトカム (Observer Reported Outcome, ObsRO) : 患者自身や医療専門家以外の他者による観察結果に基づく評価。測定されるコンセプトは、患者の体験の判断ではなく観察可能で（即ち、代替測定ではなく）、親、配偶者またはその他の非臨床の介護者により提供された患者の健康状況の特定の点で規則正しい観察結果および報告であってもよい。

パフォーマンス・アウトカム (Performance Outcome, PerfO) : 文書による指示またはトレーニングを受けた医療専門家による指示に従い、あるタスクを完了した患者のパフォーマンス結果に基づく評価で、取得されたスコアは他者が解釈しない、タスク実行のパフォーマンスから取得する。

臨床家報告アウトカム (Clinician Reported Outcomes, ClinROs) : 臨床家の患者の健康状況の観察後の評価報告に基づくことである。臨床家は、患者の観察や患者との対話に専門的知識と判断を応用し、COAの定義に基づいて評価を取得する。

患者体験データ（**patient experience data, PED**）：患者の疾患と疾患の体験に関する情報を提供するために収集されたデータ。

参考文献

- [1] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 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（試行）（2022年第46号）
- [2] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 希少疾病用医薬品の開発における疾病の自然史研究のガイドライン（2023年第43号）
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. 2020.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. 2022.
- [5] Paradigm. IMI-PARADIGM guidance on conducting patient engagement - Community Advisory Boards.
- [6] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 患者中心の医薬品臨床試験デザインに関する技術ガイドライン（試行）（2023年第44号）
- [7] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 患者報告アウトカムの臨床研究開発における応用に関する技術ガイドライン（試行）（2021年第62号）
- [8] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 患者中心の医薬品のベネフィット・リスク評価に関する技術ガイドライン（試行）（2023年第44号）
- [9] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン（試行）」の公布に関する通達（2022年第33号）
- [10] 劉炳林. 医薬品の臨床試験における有効性指標の分類. 中国新薬雑誌. 2016, 25（10）：1103-1107.
- [11] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター、小児用抗腫瘍薬の臨床研究開発に関する技術ガイドライン（2023年第22号）
- [12] 張鳳琴、孫濤、王海学など、新薬の最初のヒト用量のデザインに関する技術的考察[J]. 中国新薬雑誌、2020, 29（13）：1456-1463.
- [13] Walton M K, Iii J H P, Hobart J, et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation—Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment –

Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force[J].Value in Health, 2015. DOI:10.1016/j.jval.2015.08.006.

[14] Richardson E, Burnell J, Adams H R, et al. Developing and Implementing Performance Outcome Assessments: Evidentiary, Methodologic, and Operational Considerations.[J].SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 2019, (1). DOI:10.1177/2168479018772569.

[15] Lenderking W, Revicki D. Clinician-reported Outcomes (ClinROs), Concepts and Development.

[16] Good Practices Reports & More. ISPOR Reports.

[17] US Food and Drug Administration. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations 2021.

[18] Developing Novel Endpoints Generated by Digital Health Technology for Use in Clinical Trials. CTTI Recommendations.

[19] Establishment of a Rare Disease Clinical Outcome Assessment (COA) Consortium.

[20] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.革新的化学薬品臨床単回と反復投与用量漸増に関する薬物動態研究技術ガイドライン（2021年第58号）

[21] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.腎不全患者における薬物動態研究に関する技術ガイドライン（試行）（2021年第69号）

[22] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.小児用医薬品臨床薬理学研究に関するガイドライン（2020年第70号）

[23] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.成人の医薬品使用データを小児集団に外挿するための定量的方法論のガイドライン（試行）（2023年第27号）

[24] ICH調和ガイドラインE8（R1）：臨床試験の一般指針

[25] ICH調和ガイドラインE4：医薬品の承認に必要な用量－反応関係

[26] ICH調和ガイドラインE11（R1）：小児集団における医薬品開発の臨床試験

[27] US Food and Drug Administration. Observer and Patient-Reported Outcomes for Ear Tube Delivery System.

- [28] Edgar CJ, Bush E, Adams HR, et al. Recommendations on the selection, development, and modification of performance outcome assessments: a good practices report of an ISPOR Task Force. *Value Health*. 2023;26(7):959–967.
- [29] US Food and Drug Administration Clinical Outcome Assessment (COA) Qualification Program.
- [30] Critical Path Institute. Rare Disease Clinical Outcome Assessment Consortium.
- [31] ISPOR. HEOR Resources. <https://www.ispor.org/heor-resources>
- [32] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン（2022年第33号）
- [33] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.患者中心の医薬品臨床試験設計に関する技術ガイドライン（試行）（2023年第44号）
- [34] The PREFER consortium (2022) [Internet]. Zenodo. PREFER Recommendations. Available from: <https://www.imi-prefer.eu/recommendations/>
- [35] Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making. Eastern Research Group, Inc. June 18, 2021.
- [36] Eastern Research Group. Assessment of the Use of Patient Experience Data in Regulatory Decision-Making.
- [37] Crawford LS, Matczak GJ, Moore EM, Haydar RA, Coderre PT. Patient-centered drug development and the Learning Health System. *Learn Health Syst*. 2017 Jun 6;1(3):e10027. doi: 10.1002/lrh2.10027.
- [38] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.「医薬品のリアルワールド研究デザインおよび計画枠組みに関するガイドライン（試行）」（2023年第5号）

別添3

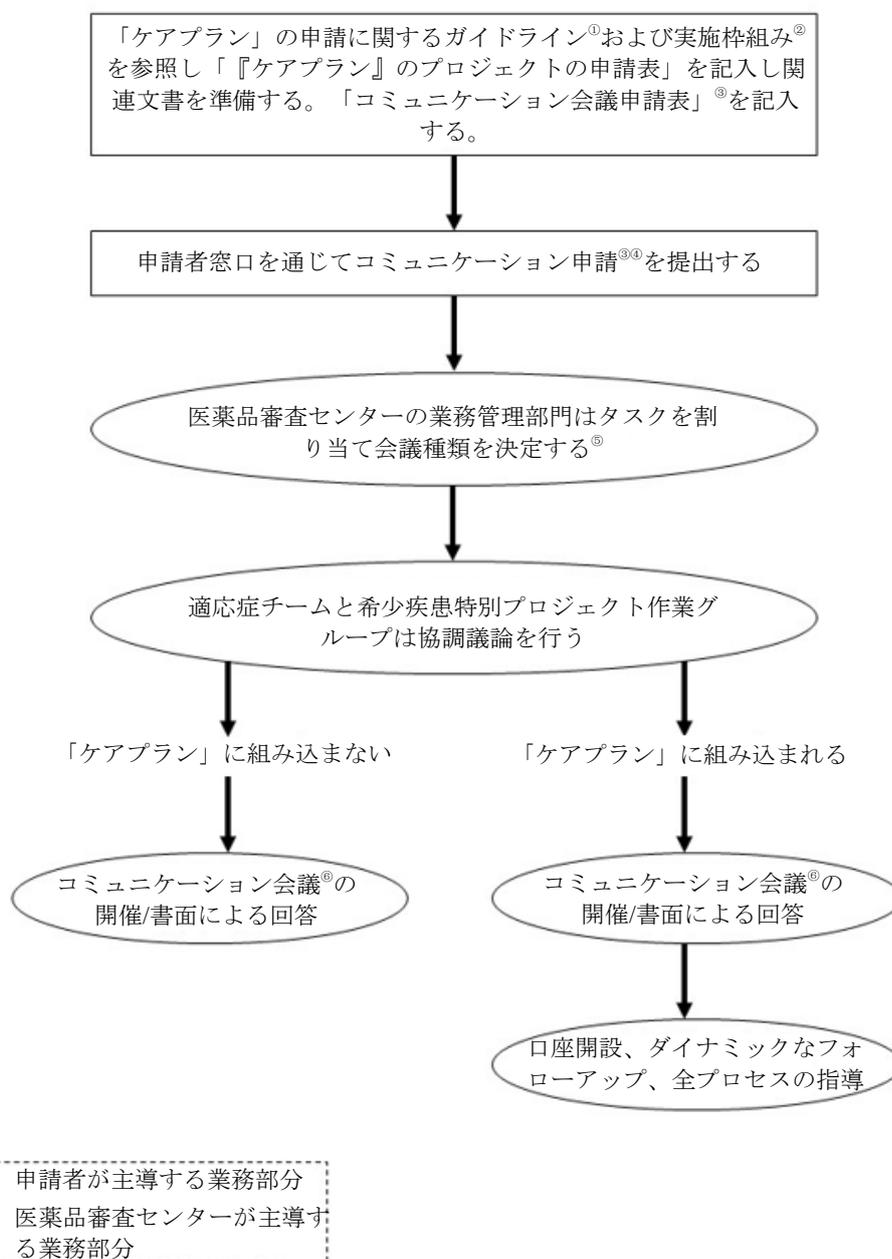
「ケアプラン」プロジェクトの申請表

品目名称	
申請機関	
適応症	
受付番号/コミュニケーション番号*	
申請段階	<input type="checkbox"/> A段階：研究開発プロジェクト立案の段階 <input type="checkbox"/> B段階：臨床試験実施前の段階 <input type="checkbox"/> C段階：ピボタル試験前の段階 <input type="checkbox"/> D段階：上市申請前/上市申請の段階 <input type="checkbox"/> E段階：上市後の段階
報告根拠	
疾患背景概要	
患者調査状況概要	
製品開発テーマ選定の簡単な紹介	
臨床開発計画書/臨床試験計画書概要	
取得された臨床試験データ要約	
臨床開発への患者の参加概要	

*受付番号/コミュニケーション番号がまだない場合、「該当なし」とご記入ください。

別添4

「ケアプラン」申請業務のフローチャート



- ① 「『患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発』パイロット業務（「ケアプラン」）の申請に関するガイドライン」
- ② 「『患者中心の希少疾患用医薬品の研究開発』の実施枠組み」
- ③ 「薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理弁法」に従って「コミュニケーション会議申請表」を記入しコミュニケーション申請を提出する。
- ④ 申請者窓口を通じてコミュニケーションの申請を行う際には、「会議の目的」と「その他の状況説明」の欄に、「ケアプランの申請」という備考を記入することが求められる。申請された適応症が希少疾患目録に掲載されている疾患である場合、「XXX適応症は第X回希少疾患目録における第Xの疾患である」旨の明記も求められる。
- ⑤ 「薬物研究開発と技術審査に関するコミュニケーション管理弁法」（2020年第48号）、「小児用医薬品のコミュニケーションにおけるI類会議の申請および管理業務細則」、「医薬品審査センターが革新的医薬品の上市承認申請審査を加速するための業務仕様（試行）」に基づいてコミュニケーション会議の種類および期限が決定される。
- ⑥ コミュニケーションの形式には、対面会議、ビデオ会議、電話会議が含まれる。