



企業から見た小児治験における 採血負担について

武田薬品工業株式会社

メディカルダイレクター 田中智子



アジェンダ



1. 小児医薬品開発を取り巻く環境
2. 小児の臨床および治験での血液検査の実際
3. 採血負担が小児治験に及ぼす影響
4. 改善にむけた課題

小児用医薬品の開発は、日本だけでなく国際的にも、市場規模が小さいことや治験実施の困難さ（症例集積性、コスト）等の理由から、一般的に開発が進みにくいことが指摘されている。
近年拡大が懸念されている「ドラッグ・ロス」の問題においても、希少疾病用とともに、小児用医薬品のドラッグ・ロスが課題となっている。

- 新たに発売された医薬品のうち小児に使用できる医薬品：30%
- 小児に使用されている医薬品のうち適応外使用：75%

創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会報告書
小児治験ネットワークホームページ



- 「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において、**小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方**についても議論され、通知等が発出された
 - 成人と同時に小児用の開発計画策定を促す仕組みの導入
 - 開発優先度の明確化
 - 承認申請パッケージの柔軟性
 - 小児剤形の利用促進策
- 今後、**業界全体で小児治験が増える**ことが予想される

小児医薬品開発の難しさ

- そもそも治験では、一般診療とは違って、GCPに基づいて、治験の科学的な質や成績の信頼性を確保する必要がある
- 国内で小児医薬品を開発しない理由として治験の実施困難があげられている（30社中）
 - 第1位 採算が取れない（N=17）
 - 第2位 日本では治験の実施が困難（N=14）
 - 第3位 国内の小児患者が少ない（N=9）
- 小児治験は予定通り完了しないケースが多い
 - 小児を対象とした142件の臨床試験のうち、完了したのは95件で、完了しなかった試験が47件報告されていた

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001359208.pdf>

Pharmaceutics vol. 15,10 2431. 6 Oct. 2023



小児試験における血液検査の所要時間（目安）



- 小児治験では、治験で求められる手順の多くに、通常より時間がかかったり、追加の手順を要する
- 血液検査では、年齢や病態、過去の経験に応じて特別な注意を要する
 - 習熟した看護師による小児に適した身体抑制
 - 年齢毎に適した小児医療に慣れた人員の配置
- 大人では数分で済むような採血でも、1時間以上かかるケースがある

Procedure/examination	Information on the sample study	Estimated time required [min]
Patient information and consent – parents	Patients come to the clinic as an emergency, consent required within 24 hours of the start of standard therapy, additional information on the storage of samples and for accompanying tests (genetics)	Investigator: 60–180 Study nurse: 10–60
Patient information and consent – child	Patients come to the clinic as an emergency, child-appropriate age-specific consent within 24 hours of the start of standard therapy. Child-appropriate, age-specific information on the storage of samples and for accompanying examinations (genetics)	Investigator: 30 Study nurse: 10–30
Urinalysis: sample collection and handling	Test strips or formal laboratory analysis	Investigator: 0–5 Study nurse: 10–30
Local laboratory: blood collection and handling	Haematology and clinical chemistry including CRP and HbA1c	Investigator: 10–25 Study nurse: 15–75
Special samples: blood collection, handling and management (storage)	Plasma/serum, DNA and RNA according to the laboratory manual	Investigator: 0–20 Study nurse: 15–90
Physical examination	Physical examination focussing on clinical symptoms of Kawasaki syndrome, vital signs (heart rate, blood pressure), body temperature (axillary measurement), height	Investigator: 30–45 Study nurse: 0–75
Throat swab: sample collection, handling and management (storage)	According to the laboratory manual	Investigator: 0–20 Study nurse: 5–60
Electrocardiogram (12 channel ECG)		Investigator: 0–30 Study nurse: 0–30
Cardiac echocardiography	Conduct according to the study protocol and evaluation; additionally evaluated centrally after sending the information	Investigator: 30–45 Study nurse: 0–60
Concomitant medication	Documentation	Investigator: 0–20 Study nurse: 5–60
Investigational medication inpatient	Investigational medicinal product (IMP) management (pharmacy), dispensing/ administration and documentation	Investigator: 10 Study nurse: 15–60
Investigational medication outpatient	Review of patient diary and documentation	Investigator: 10 Study nurse: 15–60
Telephone visit		Investigator: 0–45 Study nurse: 0–90

小児における採血



小児における採血



小児の採血時に行われている工夫

細い血管を同定する工夫

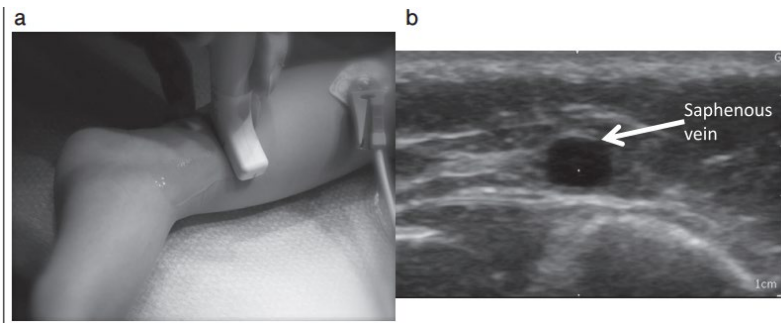
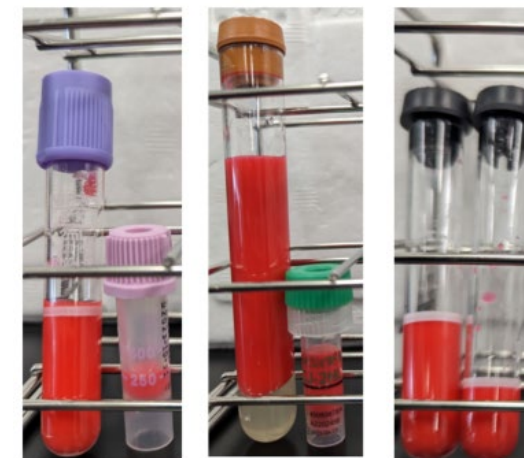


図3 超音波ガイド法による伏在静脈穿刺
a: 穿刺の実際
b: 超音波画像(8~18MHzプローブを使用)

日臨麻会誌 Vol.33 No.3, 461-469
<https://www.kohkenmed.co.jp/archives/products/kom772vpi2>

検査に必要な血液量を減らす工夫



痛みを減らす工夫



図1 外用局所麻酔薬の塗布と密封



写真2 外用局所麻酔剤エムラ®パッチ
[写真提供: 佐藤製薬]

チャイルドヘルス Vol.27 No.10, 769-772
小児内科 Vol.52 No.7, 935-938

暴れることによる危険を防ぐ工夫

※) シンポジウムでは、固定具を写真とともにご紹介しましたが、本掲載用スライドからは写真を削除いたしました。

治験で行う血液検査とその意義（自社小児開発品目の例）



血液学的検査（白血球分画を含む CBC）

ヘマトクリット値
 ヘモグロビン量
 MCV、MCH、MCHC
 赤血球数
 血小板数
 白血球数
 白血球分画（%及び絶対値）
 好中球
 好酸球
 好塩基球
 リンパ球
 単球

血液生化学検査

アルブミン
 ALP
 アミラーゼ
 ALT (SGPT)
 AST (SGOT)
 重炭酸塩
 直接ビリルビン（抱合型）
 TSB
 BUN
 カルシウム
 クロール
 クレアチニン
 GGT
 グルコース
 リパーゼ
 リン酸
 カリウム
 ナトリウム
 総蛋白
 総 sBA（酵素法）
 尿酸
 血清浸透圧

胆汁うっ滞バイオマーカー

sBA (LC-MS)
 sBA 分画
 7αC4
 FGF-19^a
 オートタキシン^a

凝固機能

aPTT (秒)
 INR
 PT (秒)

TAK-XXX 濃度

血漿中 TAK-XXX

安全性

有効性

PK（薬物血中濃度）

院内検査可

中央検査のみ

通常臨床における成人と小児の採血量の違い



Adults
at hospitals

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 ml

Children
at hospital
2 mL

CBC 0.25 mL
生化学 0.75 mL
凝固 0.9 ml

小児治験での採血量（一般的な項目）



Adults
at hospitals

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

Pediatric
Trials

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

Children
at hospital
2 mL

CBC 0.25 mL
生化学 0.75 mL
凝固 0.9 mL

小児治験での採血量 (PK/PD)



Adults
at hospitals

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

Children
at hospital
2 mL

CBC 0.25 mL
生化学 0.75 mL
凝固 0.9 mL

Pediatric
Trials

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

+ PK/PD etc.

院外検査（中央検査）と院内検査の二重採血



Adults
at hospitals

12 mL

CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

Pediatric
Trials

12 mL

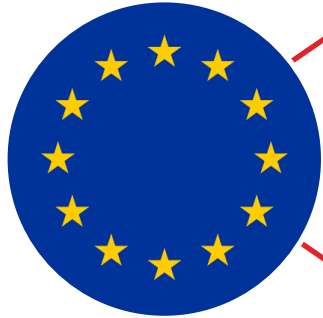
CBC 2 mL
生化学 8 mL
凝固 1.8 mL

Children
at hospital
2 mL

CBC 0.25 mL
生化学 0.75 mL
凝固 0.9 mL

+ PK/PD etc.

各国ガイドンスにおける小児治験採血量についての記載



The volume of blood drawn from a participant should not exceed 3% of the total blood volume during a period of 4 weeks and should not exceed **1%*** at any single time.

*体重5kgの乳児だと4.25mL/回、体重10kgの小児だと7.5mL

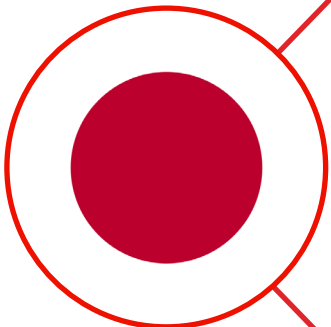
(EMA, Ethical Considerations 2017)



For pediatric patients, no more than **5 mL/kg** may be drawn for research purposes **in a single day**, and no more than 9.5 mL/kg may be drawn over any eight-week period.

In any patient whose clinical condition might be adversely affected by removal of the volumes stated above, for example, patients with significant anemia or compromised cardiac output, investigators should consider further limiting the volume of blood withdrawn for research purposes.

(POLICY AND COMMUNICATIONS BULLETIN 2009)



小児の臨床試験では採血量を**最小限**にする必要がある。
精神的肉体的苦痛を少なくする現実的な配慮として以下の事項が挙げられる。

- ・ 静脈カテーテル留置施行部位での**局所麻酔**
- ・ 採血に際し静脈穿刺を繰り返す代わりに**留置カテーテル**
- ・ **通常臨床検査の際に治験実施計画で規定した血液検体を採取**すること

IRB/IECは実施計画書毎に血液検体の採取のために**穿刺が何回までなら許容可能か検討**すべき。

(小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンスについて 平成12年)

小児採血の負担は、倫理的な問題だけではない



採血の負担が大きい場合は、**開発全体に負の影響**を及ぼしうる

治験の運営



データの取得



データの信頼性



具体例1 治験満足度調査（成人）での治験中止理由



- 成人でも、採血は「治験中止理由」や「負担だったこと」としてあげられた
- 小児では、採血の負担による治験への影響がさらに大きいことが予想される（→調査中）

表2 治験中止の理由 (n=224)

	複数選択回答	単一選択回答
	回答数 (%)	回答数 (%)
全体	224 (100.0)	224 (100.0)
1. 効果不十分（治療の効果が感じられなかったなど）	75 (33.5)	55 (24.6)
2. 安全性の懸念（好ましくない作用があったなど）	42 (18.8)	37 (16.5)
3. 偽薬（プラセボ）か分からないことがストレスだった	15 (6.7)	6 (2.7)
4. 拘束時間の負担（通院回数や入院など、拘束時間が長いなど）	29 (12.9)	18 (8.0)
5. 通院の負担（病院までの距離が遠いなど）	32 (14.3)	17 (7.6)
6. 採血の負担（採血回数、採血量が多いなど）	9 (4.0)	3 (1.3)
7. 検査の負担（検査、画像検査、アンケートが多いなど）	9 (4.0)	1 (0.4)
8. 病院や医療関係者の対応が不親切だった	10 (4.5)	5 (2.2)
9. 他の病院で治療を受けたかった	12 (5.4)	7 (3.1)
10. 負担軽減費（治験参加するための協力費）が十分ではなかった	11 (4.9)	4 (1.8)

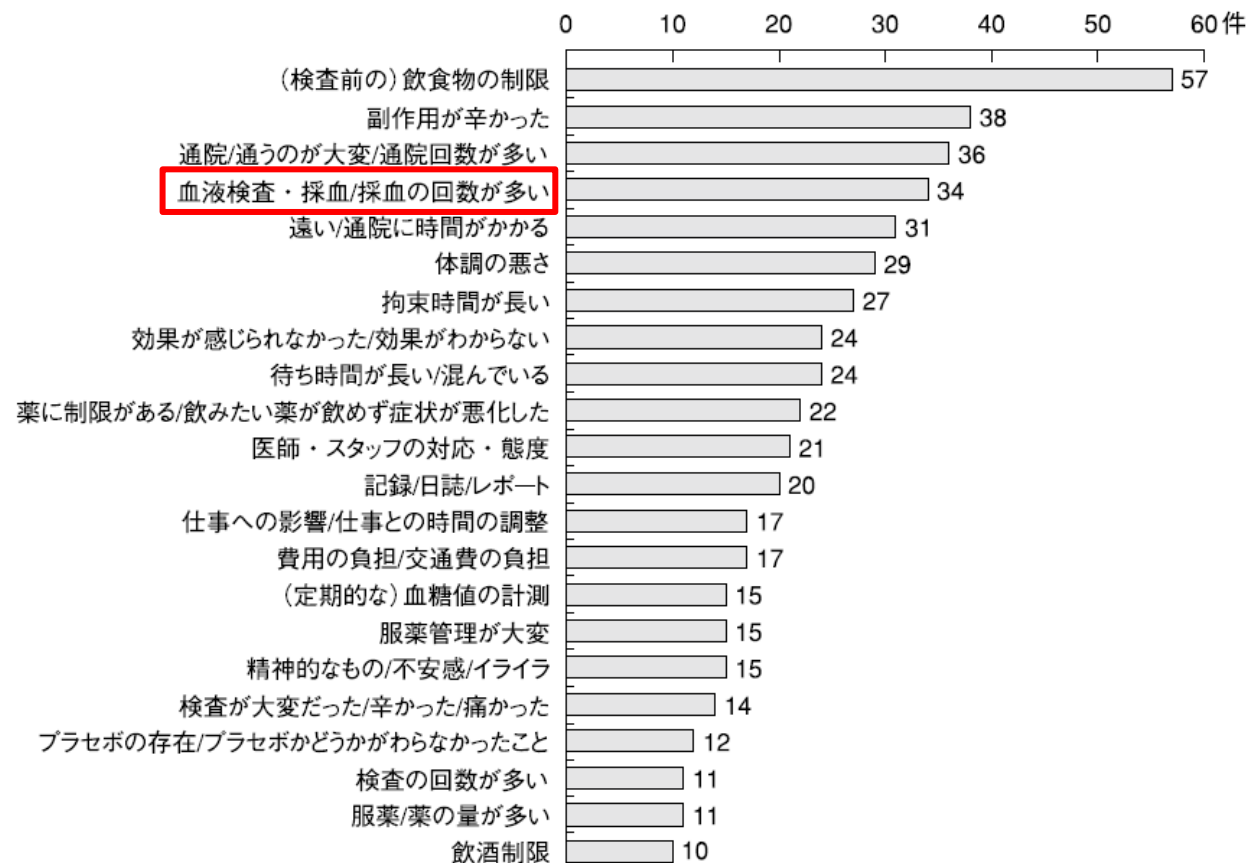


図6c 治験で大変だったこと、我慢したこと、ストレス・負担だったこと（自由回答：件数）：10件以上

具体例2 途中脱落、欠損など（自社小児開発品目より）

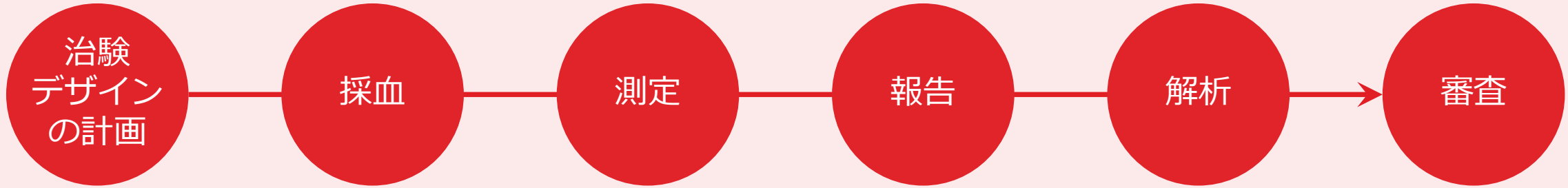


過度な採血負担は、
データ量の減少およびデータ品質の低下を招きかねない

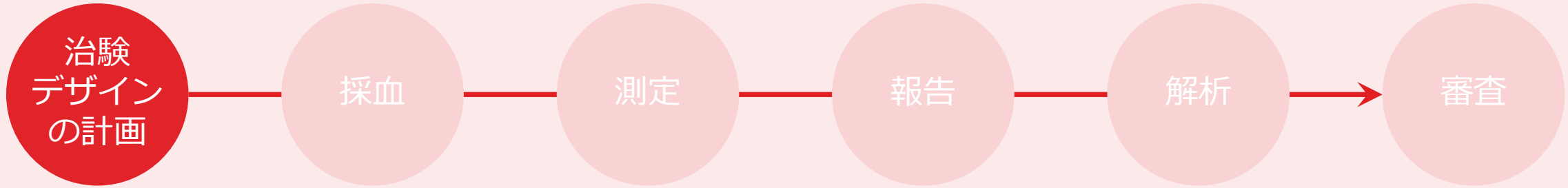
【一例】

※) シンポジウムでは弊社開発品目での途中脱落や欠測の事例をご紹介しましたが、本掲載用スライドからは詳細な治験データは削除いたしました。

血液検査の観点からみた医薬品開発プロセス



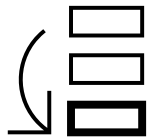
- 採血には、治験デザインから承認まで、多様なステークホルダーが関与している
- 企業単独で改善できる領域と、エコシステム全体で取り組むべき領域がある



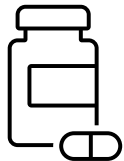
- プロトコル策定時には、採血負担について（グローバルも含め）社内で検討する必要がある
- 一方、かならずしも十分な考慮がなされていないと思われる例も散見されるようである



- 採血項目を精査し、必要最低限の測定項目に絞り込む
- 採血時点を減らす

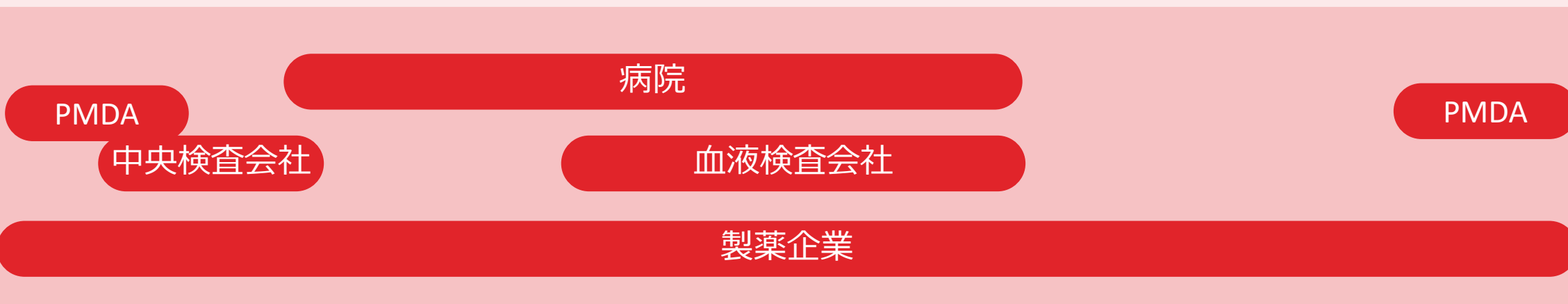
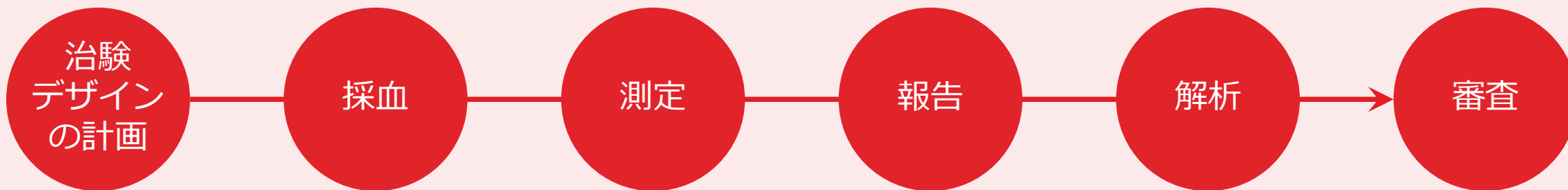


- 採血困難が予想される場合、あらかじめ採血項目の優先順位を決めておく
- 医療機関で測定可能な項目は、位置づけによっては院内検査とする
- 採血管を合わせられるものがないか、中央検査会社と協議する

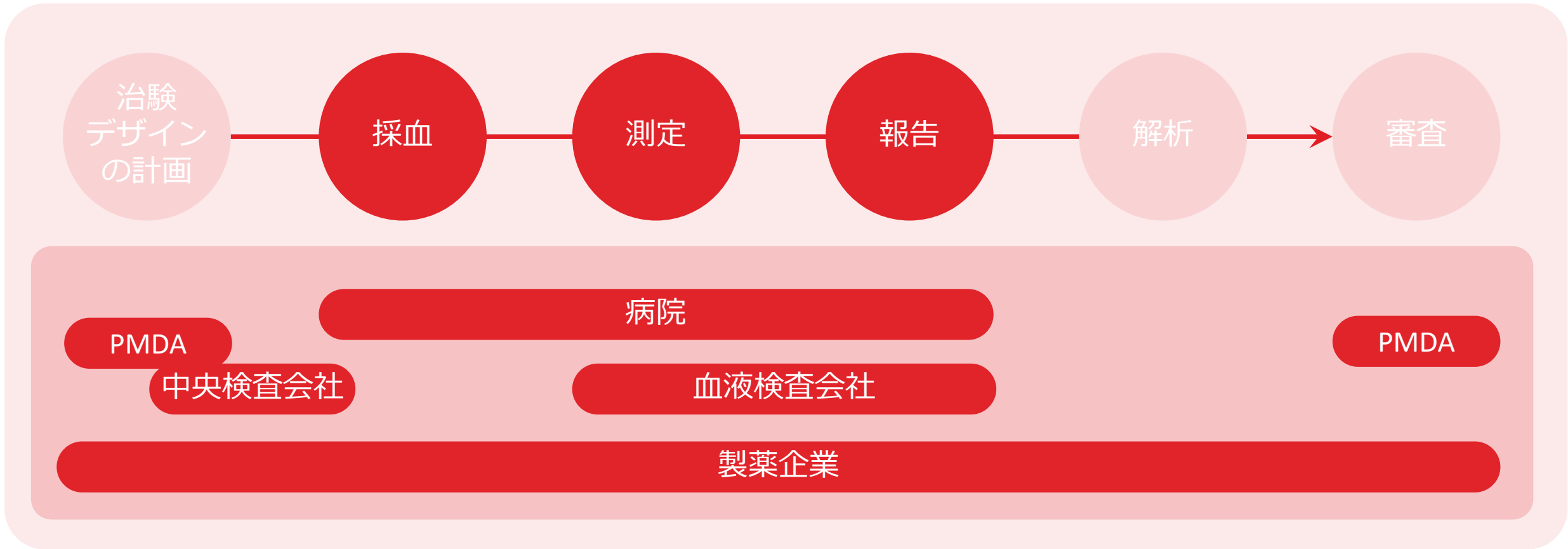


- Sparse PK
- PK測定の高感度を上げて1回の採血量を減らす

採血から測定までの課題



採血から測定までの課題



- 採血・測定・報告には製薬企業のみではなく、病院や検査会社との協力も不可欠であり、実現可能性も考慮しながら改善する必要がある

- 成人では合理的な中央検査モデルも、小児では採血量・負担増大の要因となる場合がある。
- ガイダンスでも、品質の担保などの利点は述べられているものの、必須であるとの記載はない

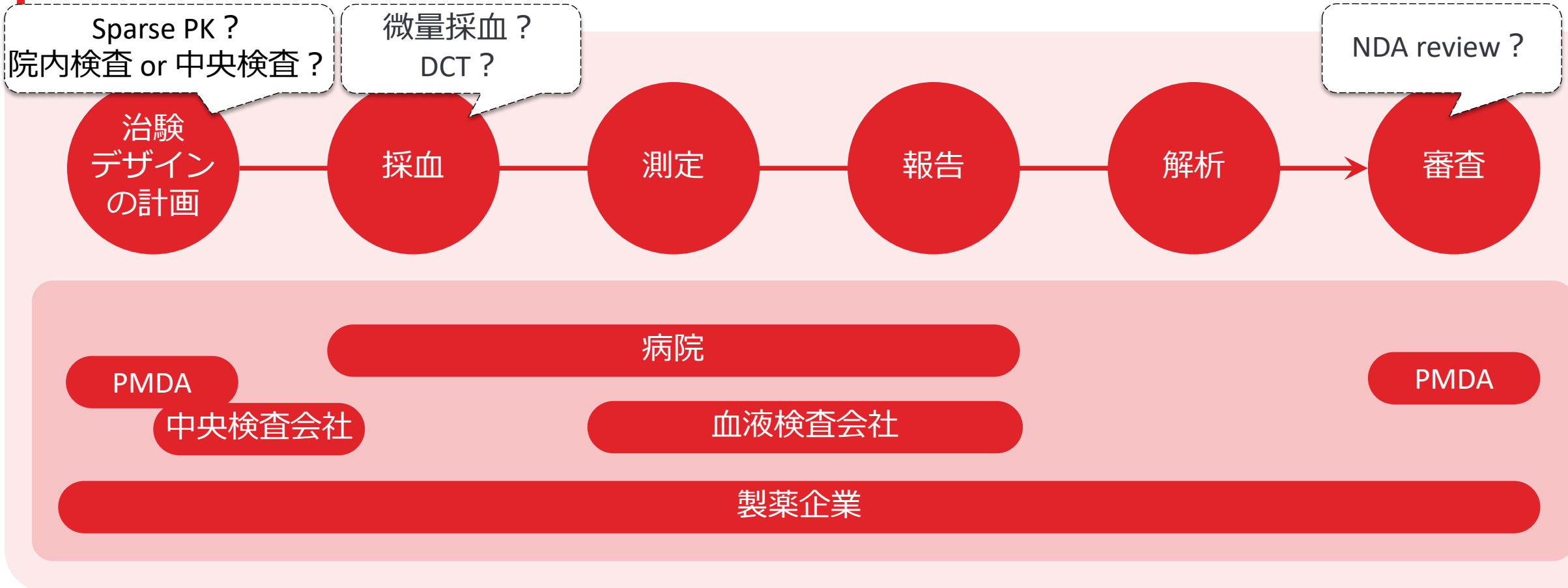
• **中央一括測定の利点**として、標準化された手順書に基づいて検査が実施されることで、常に**一定の品質**を確保することができる、**比較データの信頼性**が担保できる等がある。

• 中央一括測定に適さない検査項目（血球数、尿検査、血液ガス等の検体採取後速やかな測定を要する検査項目）については適切な精度管理体制の下、医療機関内で測定することを検討すべきである。また、**被験者の安全を確保するため**に測定される検査項目についても、**必ずしも中央一括測定を実施する必要はない。**

治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的な考え方について（平成25年7月1日事務連絡）一部抜粋

- 中央検査の一律適用ではなく小児に最適化された検査戦略への転換が必要では？
 1. 中央測定が必須な項目の選別－ 必須性の再評価（科学的・規制的観点）
 2. 採血量削減を前提とした中央検査体制の構築－ 低容量対応・重複排除
 3. 微量検体・新規測定技術の積極活用－ マイクロサンプリング等の導入検討

小児医薬品の開発推進にむけて



ステークホルダーごとの個別改善には限界
→ エコシステム全体での構造的アプローチが必要ではないか？

課題解決に向けた弊社での取り組み

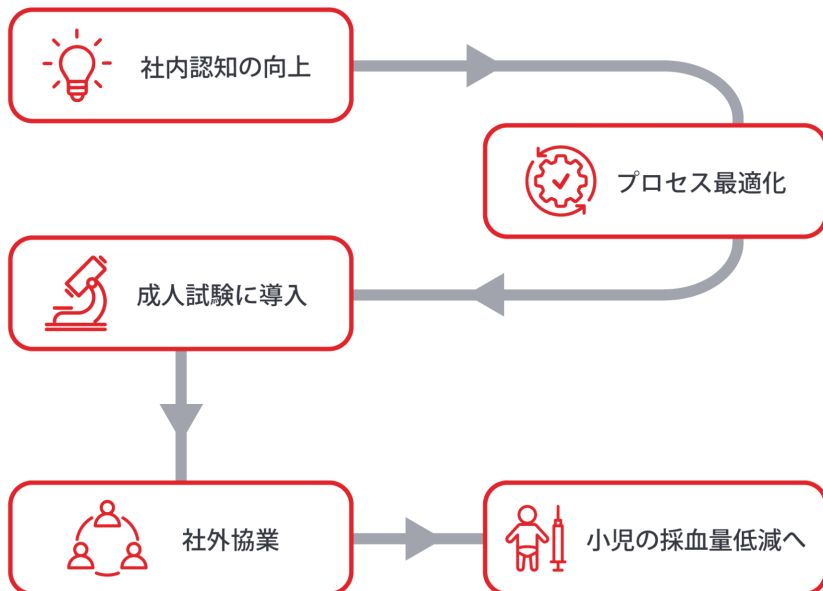


企業情報 サイエンス ストーリー ニュース IR情報 採用情報 患者・医療関係者の皆さま

革新的な働き方ってナンダ？

小さな腕に優しい治験を一採血負担低減で小児開発の推進へ

新しい薬の有効性と安全性を確認する治験では、採血による血液検査が欠かせません。一方で、治験を途中でやめる理由の一つに挙げられるなど、採血が患者さんにとって負担にもなっています¹。特に、採血に苦痛を感じやすい小児患者さんの大きな負担を少しでも和らげたいという想いから²、私たちは日本国内でプロジェクトを立ち上げ、治験採血のあり方を再検討する取り組みを、少しずつ進めています。



社内プロジェクト“IMAPCT”の立ち上げ

IMproving PediAtric blood sampling
in Clinical Trial

- 課題認知のための情報発信（社内・社外）
 - プレイブック
 - 製薬他社とのワーキンググループ
 - アカデミア/治験施設との共同研究
- 実試験における採血負担削減
 - 検査会社との協議
 - パイロット試験の実施

小児治験の“新しい当たり前”を
ひとりひとりの一歩から。

ご清聴いただきありがとうございました。



Better Health, Brighter Future