

Patient Voiceを小児医薬品開発に 活かすには

小児医薬品開発ワークショップ

2022年3月29日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会 小児医薬品開発タスクフォース

(大正製薬株式会社)

岩森 紗希

- ◆ 日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 臨床評価部会 小児医薬品開発タスクフォース（KT-7）では、疾患に苦しむ日本及び世界中の小児患者に対して有用な医薬品の小児適応や小児用製剤を、本邦でも欧米と歩調を合わせて開発を進めることを目標に、製薬企業の立場で、様々な視点から小児用医薬品開発推進策を検討しています。
- ◆ 本発表内容は、一部演者の個人見解も含まれている可能性があります。
- ◆ 演者は大正製薬株式会社の社員ですが、本演題は製薬協小児医薬品開発タスクフォースの立場で発表しており、企業活動とは無関係なものであり、利益相反もありません。
- ◆ 本発表内容はClinical Research Professionals誌（2020年10・12月号）にて報告しています。

- ICH-E8(R1)臨床試験の一般指針ガイドライン(案)

(2019年5月：Step2のための日本語訳公開、2021年10月：Step4合意)

新たな項として「患者からの情報の試験デザインへの反映」が追加され、臨床試験の企画段階に患者の意見を聴くことの意義が記載された。

ICH-E8 (R1) 案 Step2意見募集のための日本語訳公開版 2019/5/8

2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

臨床試験のデザイン、計画及び実施に際して患者及び／又は患者団体からの助言を受けることは、全ての視点をとらえることを確実にすることに役立つ。患者の意見は医薬品開発の全ての相で求めることができる。試験デザインの早期の段階に患者が関与することは、試験の信用を高め、組み入れを容易にし、試験の期間中継続しなければならない遵守を促進する可能性がある。また、患者は、特定の症状を持って生活しているという彼らの視点を提供し、それは患者にとって意味のあるエンドポイントの決定、適切な対象集団の選択、試験期間、適切な比較対照の選択に貢献する。これは最終的には、患者の必要性に、より適合させた医薬品の開発を支援する。

※2021年10月Step4ではStep2から原文に変更があるが、意味合いに変更がないため、Step2日本語版を掲載

● 医療分野研究開発推進計画

(平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月17日一部変更)

アカデミア、医療機関、産業界、国、地方公共団体が連携しつつ、以下の取組を行うことが必要

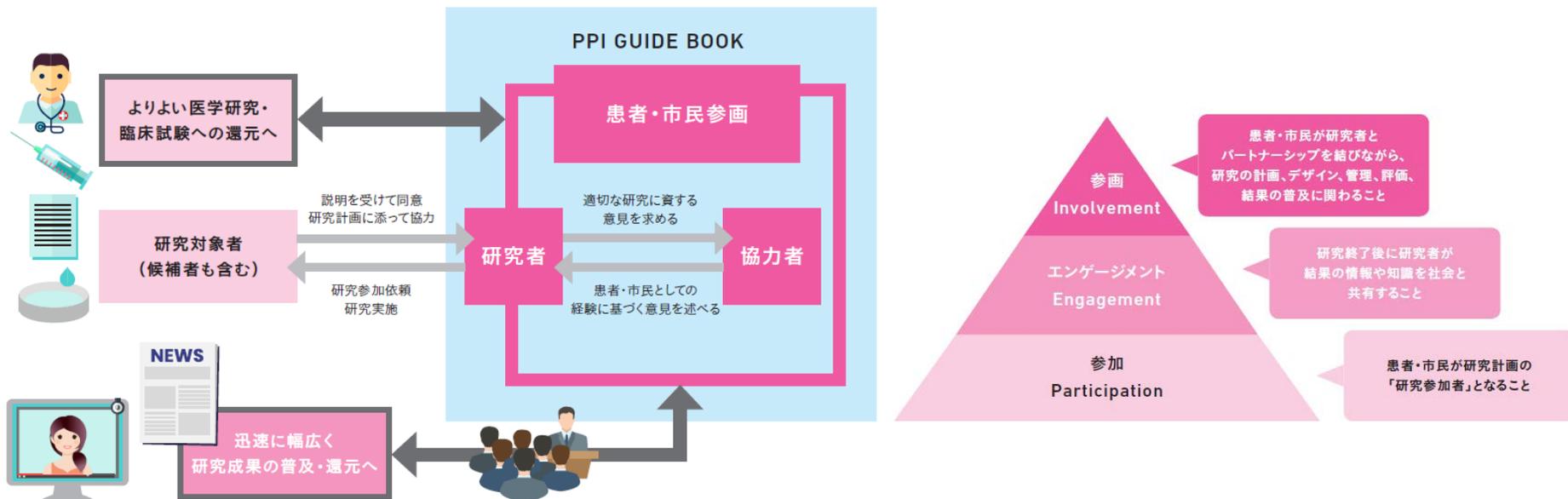
臨床研究及び治験実施環境の抜本的向上の必要性

- (i) 臨床研究の質の向上
- (ii) 研究者・専門家の育成・人材確保
- (iii) 臨床研究及び治験のための共通的な基盤の共用
- (iv) 医療分野の研究開発におけるデータの共有と広域連携の強化
- (v) 研究不正・研究費不正使用等防止への対応
- (vi) 患者との連携及び国民への啓発活動等への取組

臨床研究及び治験の実施に当たっては、その立案段階から被験者や患者の参画を促進するとともに、患者・国民への臨床研究及び治験の意義やそれが国民にもたらすメリット等についての啓発活動を積極的に推進する必要がある

● 患者・市民参画ガイドブック（AMED）（2019/4/22公開）

医学研究・臨床試験開始前に患者・市民の意見を聞いて説明・同意文書を作成したり、インフォームド・コンセントの実施方法（音声による説明補助ツールの導入など）を決めたりすることにより、よりわかりやすく、より意思決定しやすいプロセスが実現され、結果として試験参加者の募集期間の短縮、試験参加者による同意撤回や中断・脱落の減少などにもつながることが期待できる。



- 成人の医薬品開発において、患者の声を臨床試験計画に取り入れることで、不要な検査/評価の実施を避け、被験者の**組み入れ率や中止率の改善**、それに伴う**研究開発コストの改善**が認められた。

Levitan, B. et al. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 2018; 52:220–229.

- 小児治験の失敗する原因の一つである患者リクルートの問題は、**企画段階で小児患者や保護者が治験に参画すること**で一部防ぐことが可能。

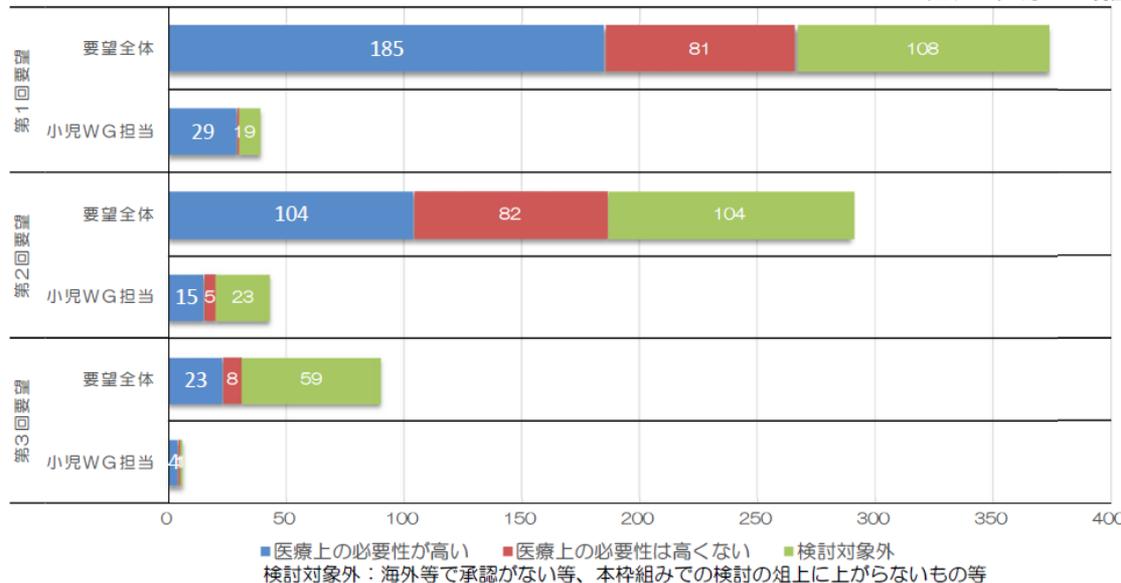
Vermeulen, E. et al. *Clin. Transl. Sci.* 2020 Jan; 13(1):11–13.

“小児”医薬品開発における患者の声を 活かした取り組み

- 1 小児適応の開発意思決定
- 2 製剤開発の決定
- 3 小児対象の臨床試験を実施する上での工夫
- 4 治験説明時の工夫
- 5 新生児の医薬品開発

1. 小児適応の開発意思決定（国内）

- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2009年～）」への開発要望（受動的スキーム）
 - 欧米等で使用が認められているが、国内未承認の医薬品や適応、または一定の基準を満たす海外未承認薬・適応外薬等に限定される。
 - 患者団体・個人からの要望も提出可能。
 - 小児に特化したスキームではないが、小児適応に対する開発要望は一定数あり、承認取得に寄与している。



<募集時期>

第1回：H21.6～H21.8

第2回：H23.8～H23.9

第3回：H25.8～H27.6

第4回：H27.7～

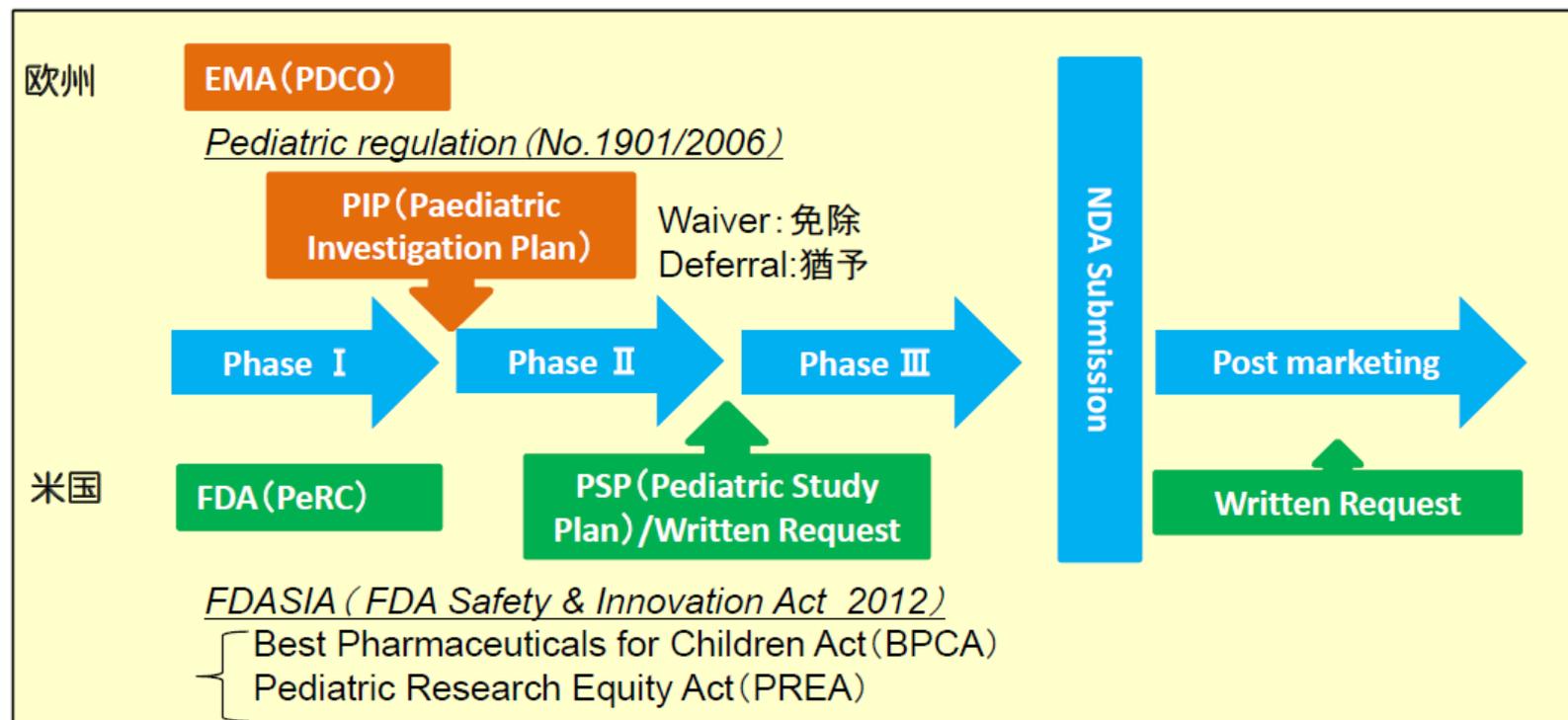
約15%が小児WGで扱われている。

（平成27年7月10日）

<https://www.pmda.go.jp/files/000216505.pdf>

1. 小児適応の開発意思決定（欧米）

- 欧州、米国における小児医薬品開発
 - 米国（BPCA、PREA）の制度では、医薬品の標的分子/作用機序が同一でも、成人で開発された適応症と異なる小児疾患への開発は義務付けられていなかった。



1. 小児適応の開発意思決定（欧米）

The RACE for Children Act

On August 18, 2017, The RACE for Children Act was signed into law as Title V of the FDA Reauthorization Act (FDARA) to amend the Pediatric Research Equity Act (PREA) (21 U.S. Code 355c).

On August 17, 2021 the RACE for Children Act came into full effect.

The RACE for Children Act requires companies developing targeted cancer drugs for adults to develop pediatric study plans for those drugs in children with cancer when the molecular targets of the cancer drugs are substantially relevant to children's cancers. In addition, the RACE for Children Act ends an exemption from PREA requirements for cancer drugs that have orphan status.

<https://www.kidsvcancer.org/race-for-children-act/>

- Kids v cancer（患者、保護者の支援団体）の働きかけにより、ガイダンス*が発行された。
- 成人と異なる適応症でも同一の分子標的である小児がんについても開発候補の対象としてリスト化され、製薬企業が参照可能となった。

*FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs

- 小児用医薬品の製剤面での課題

- 剤形や味といった**製剤面の問題**が成人と比べて顕著に**アドヒアランスに影響**する
- 小児患者が嫌がる薬剤では、服薬にかかる**保護者の負担**も増加する



【現状】

- 本邦で承認されている医薬品の多くは小児への適応が無く、小児に適した小児用製剤も無いことが多い
- 成人用の薬剤を粉砕、脱カプセルなどして使用されることもあり、成人以上に使用感の悪い薬剤を飲まざるを得ない場合もある
- 製剤設計（年齢・体重によって投与量を調節できる剤形である必要がある）、年齢に応じた製剤開発（好まれる味や剤形が変化する）、採算性の問題、など小児用製剤開発への様々なハードルがある
- 多くの薬剤は製薬企業の開発者自身や医師などの声を元に、つまり大人目線での開発

石川洋一. Organ Biology 2018;25(1):51-5.
原田努. 小児科臨床 2019;72(6):725-9.

2. 製剤開発の決定

- 小児アドバイザリーボードの設立（欧米）
 - Young Person’s Advisory Groups
 - iCAN (International Children’s Advisory Network) etc.



- AMED研究（小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究：2015年～）の中で小児患者の声を踏まえた小児用製剤の検討などが開始された
- 一部の製薬企業では小児患者の飲みやすい剤形検討がされている
高江誓詞. 薬剤学 2015;75(1):32-7.

3. 小児対象の臨床試験を実施する上での工夫

● サポートブックの使用

臨床試験参加中の注意事項、試験薬の服用方法、臨床試験のスケジュールや来院時の持ち物等を、平易な言葉と図を用いてわかりやすく記載した手帳型のサポートツール。被験者・保護者以外にもCRCの業務負担軽減としても活用。



治験薬の飲み方も解説

来院ごとに動物のシールを貼って動物園を作るページ



めいろやクイズ等遊びのページを設定して心理的負担を軽減

3. 小児対象の臨床試験を実施する上での工夫

- アニメーションビデオの使用

- 入院を伴う長時間の脳波測定が必須の臨床試験では、患者さんの心理的負担の軽減を目的として、入院中のベッドでも視聴可能なタブレット端末を貸出。視聴用のアニメーションを提供。
- タブレット端末を使用しない場合については、同じキャラクターの絵本も貸し出し用として準備



アニメーションビデオ（1話約5分、52エピソード）をタブレット端末で表示し、貸し出し。

4. 治験説明時の工夫

- 治験参加に対する小児患者、保護者の声

治験参加の 阻害要因	恐怖、拒否、不安感 など
参加を決断する 要因	他人に貢献したいという意思、新しい薬ができるかもし れないという期待感 など

永縄由美子ら. 日本小児臨床薬理学会雑誌2009, 22(1) : 67-71

- 小児患者や保護者の不安を最小限に抑えるケアを行うとともに、臨床試験参加へのモチベーションを高める

- 小児治験中核病院・拠点医療機関（国立成育医療研究センター/大阪府立母子保健総合医療センター/神奈川県立こども医療センター/東京都立小児総合医療センター）のCRCが共同で年齢に応じたアセント文書雛型を作成しHP上で公開
- 臨床試験参加に際し、小児患者や保護者のためにプレパレーション*を実施

*プレパレーション：発達年齢に応じた方法で病気に関する情報を子供に提供し、心の準備をさせる機会をつくること

田中恭子ら. 小児保健研究 2007, 66(1):61-67

上原宏美ら. 薬理と治療 2016, 44(3):328-331

4. 治験説明時の工夫

- コミュニケーションロボット「Tapia*」の活用
 - 日本イーライリリー株式会社では2019年11月よりパイロット運用
 - 小児対象治験の啓発、参加者の募集、同意説明文書の補助説明、治験継続の支援

*Tapia：株式会社 MJI 社製の発話機能と液晶画面による動画再生機能を搭載するたまご型コミュニケーションロボット。



若年性特発性関節炎患者を対象に、全国6施設でパイロット運用を開始。最大16か月間、Tapiaを設置。

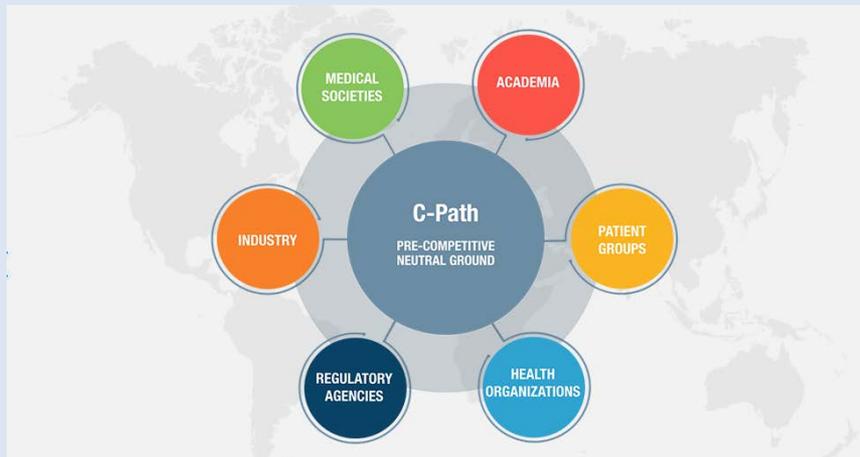
5. 新生児の医薬品開発（海外事例）

- 新生児の医薬品開発

- 小児の中でも更に特殊な患者集団であり、積極的に医薬品開発が進められない。
- 新生児集中治療室（NICU）等では多くの医薬品が適応外で使用されている。

Haline T. et al., *PLoS One* 2018; 13(9): e0204427. Published online

Critical Path Institute (CPI)



- ✓ 公衆衛生の向上のために、世界中の患者団体、学術機関、製薬業界、規制当局が連携する非営利団体
- ✓ FDAとともに2014年に新生児医療を対象としたワークショップを開催し、新生児医療の安全性と有効性の改善を目的とした薬事規制を確立するためのロードマップを検討

5. 新生児の医薬品開発（海外事例）

International Neonatal Consortium (INC)

- ✓ CPIが2015年に設立したInternational Neonatal Consortium (INC) は、**患者家族団体を招き**、新生児臨床試験で使用される有害事象の重症度評価スケールを作成した



National Association of Neonatal Nurses (NANN)

- ✓ 看護学会として**患者家族組織とINC組織を繋ぐ**
- ✓ ワークショップや会議の前後で家族の理解を深めるためのメンタリングやブリーフィングを行う等の支援活動を行う



- 本邦において、成人・小児ともに、医薬品開発において患者さんの声を活かす取り組み事例は決して多くなく、まだ発展途上の段階
- 小児患者さんの声を収集し、開発に活かすために
 - 子どもたちが安心して発言できる場を設ける
(小児患者、健康な子どもたちが参加できるワークショップ、ラウンドテーブルを開催する等)
 - アセント文書等に対して柔軟に意見を募集する
- 患者さんを中心に、医療機関/アカデミア、規制当局、患者団体、製薬企業の4者での協力が不可欠であり、我々製薬企業としても積極的に試みや工夫を提案していくことが重要

ご清聴ありがとうございました