

企業の立場で考える 小児治験の症例集積における課題

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会



製薬協

本資料は日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 臨床評価部会が作成しました。本資料の内容は製薬協の立場に基づくものです。企業活動とは無関係なものであり、利益相反はありません。

名前（所属企業）*	継続課題対応チーム7（小児医薬品開発）Operationサブチーム
青柳充顕（エーザイ）	臨床評価部会副部長
桑原朋子（住友ファーマ）	作成メンバー（プレゼンター）
杉山志織（富士フイルム富山化学）	作成メンバー
深澤和輝（アッヴィ）	作成メンバー（パネリスト、サブチームリーダー）
松尾哲夫（UCB Japan）	作成メンバー
米澤敬大（大鵬薬品）	作成メンバー

*五十音順



小児患者の治験参加において考慮すべき点

製薬協

小児患者の治験参加には、以下の考慮すべき点がある¹⁾

- 保護者からの同意取得における課題

- 子供が侵襲性の高い検査を受けることへの抵抗
- 治験を実験と捉えてしまうことによる、子供の治験参加への抵抗
- 子供がプラセボ群へ割り付けられることへの抵抗

- 患者数の少なさ

- 小児特有に考慮すべき倫理的課題²⁾

- 侵襲性の高い検査など、許容可能なリスクの範囲が成人と異なる
- 成人の長期安全性・有効性がまだ確立していない段階での小児対象試験実施可否

- 小児治験を実施可能な医療機関が少ない³⁾

1) Bavdekar, Sandeep B. *Perspectives in Clinical Research*. 2013; 4(1); 89-99.

2) Gill D, Kurz R. *Appl Clin Trials*. 2003;12:41-4

3) 中川雅生, 他. 本邦における小児医薬品開発推進のための提言. 日本小児科学雑誌 2016 ; 120, 10, 1453-1461.



小児対象試験の困難さ

製薬協

- 2016年に発表されたレトロスペクティブな調査⁴⁾では、2008年から2010年の間に、Clinical Trials.govに登録された小児患者を対象とした全559の臨床試験のうち、104試験（19%）が中止した。
- 中止の主な理由は、**治験参加者の集積（36.5%）**であった。

中止理由	(N=104), N (%)
Patient Accrual	38 (36.5)
Conduct problems	13 (12.5)
Informative termination	13 (12.5)
Company/Business decision	9 (8.7)
Principle investigator left	8 (7.7)
Regulatory issue	8 (7.7)
Funding issue	5 (4.8)
None reported or unclear	10 (9.6)

小児対象試験の治験参加者集積における課題把握を目的とした、 製薬企業を対象としたアンケート調査

- 小児を対象とした治験を実施する上で、大きなハードルの一つとなるのが「治験参加者の集積」である。
- 小児患者の治験参加における課題を把握するため、以下の通り意見収集を行った。
- ✓ 実施時期：2023年5月
- ✓ 実施対象：継続課題対応チーム7（小児医薬品開発）（KT7）の参加企業17社
（うち13社より回答）
- ✓ 収集内容：過去3年以内に実施した小児対象試験において実際に経験した、
小児の治験参加者が治験に参加するにあたり生じた問題（自由記載）



調査結果：各企業が経験した小児患者の治験参加にあたり生じた問題事例

- 多くの事例が疾患横断的に共通する問題であった。
 - 当該調査において収集した問題事例のうち、疾患横断的に共通するものを以下の4つの分類にまとめ、それぞれに対し、現時点で「企業の立場」から考えられる対策案をKT7で検討した。
- ① 治験へのアクセスにおける問題
 - ② 同意取得における問題
 - ③ 治験実施計画書における問題
 - ④ 医療機関の体制や環境における問題



各企業が経験した小児患者の治験参加にあたり生じた問題事例①

製薬協

『治験へのアクセス』における問題事例及び考えられる対策の案

問題事例

考えられる対策の案

- | 問題事例 | 考えられる対策の案 |
|--|--|
| 1 小児治験を実施できる医療機関が限られており、かつ治験に参加するにあたり保護者同伴が必要となるため、遠方の患者の治験参加が難しい | <ul style="list-style-type: none">✓ Decentralized Clinical Trial (DCT) の導入により、遠方の患者が治験に参加しやすくする✓ 保護者同伴の必要性や、遠方の患者が治験参加することによる負担を考慮した上で、適切な費用算定をする |
| 2 治験のための転院や主治医交代への抵抗感* | <ul style="list-style-type: none">✓ DCTの導入により、転院後も主治医を変えず遠隔医療により評価可能な体制を構築する✓ 主治医と治験責任医師の連携の仕組みを構築する |
| 3 成人と比較して、小児の患者の治験へのアクセスをサポートする仕組みが少ない <ul style="list-style-type: none">• 患者紹介や治験推進に寄与する患者団体が少ない• 小児専用の治験情報サイトが不足している• 患者パネルが少ない | <ul style="list-style-type: none">✓ 小児疾患レジストリの拡充✓ 小児治験の情報が簡易に検索できるサイトの構築✓ 学会等の協力による患者紹介のスキームの検討 |



各企業が経験した小児患者の治験参加にあたり生じた問題事例②

『同意取得』における問題事例及び考えられる対策の案

問題事例	考えられる対策の案
<p>1 保護者からの同意取得・小児患者からのアセント取得が困難</p> <ul style="list-style-type: none">- 治験を実験と捉えてしまうことによる、子供の治験参加への抵抗感- 安全性・有効性が確立していない治療を受けさせることへの抵抗感	<ul style="list-style-type: none">✓ 「治験」の啓発活動を行い、小児対象治験の目的や必要性を理解いただく✓ 保護者や小児患者が理解しやすいような説明文書やアセント文書を作成する✓ eConsentを用いた、治験のより分かりやすい説明や治験説明時の拘束時間の短縮
<p>2 小児の用法・用量が設定されていない場合でも実臨床で使用されている場合があり、当該薬剤の小児の用法・用量取得を目的とした治験への参加の必要性を感じない</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ 「治験」の啓発活動を行い、小児対象治験の目的や必要性を理解いただく



各企業が経験した小児患者の治験参加にあたり生じた問題事例③

製薬協『治験実施計画書』における問題事例及び考えられる対策の案

問題事例	考えられる対策の案
1 小児特有に検査実施が困難な項目（DXA, MRIの造影剤, 呼吸器検査、新生児の採血量確保困難、絶食規定等）	✓ 可能な限り検査回数を減らすよう検討する ✓ 侵襲性を軽減するような代替手法の導入 ✓ 必要採血量・採血ポイントの低減 ✓ 年齢に応じた絶食規定や食事制限、安静規定を設定する
2 小児特有の、訪問スケジュール調整が困難な問題（採血・検査頻度やアローワンス、学校や保護者の都合）	✓ 可能な限り、来院頻度やアローワンスを緩和する ✓ 通学時期を考慮した治験Visitのスケジュールリング
3 <ul style="list-style-type: none">年齢・体重ごとのコホートの目標症例数設定が必要成人と合わせて青少年（例：12歳以上）を対象とする試験の場合、青少年の体重が組み入れ基準の下限（例：40 kg以上）に満たない場合がある	✓ 他の診療科（成人の診療科）と連携し、体重規定を満たす患者を紹介いただく
4 プラセボへの抵抗	✓ 外部対照の活用等、プラセボを置かないデザインを検討する
5 国際共同治験の試験デザインが、日本の診断や診療体系に沿っておらず、組み入れ基準に合致する患者が少ない	✓ 日本が治験実施計画書の検討に早期に参画し、日本における診断・診療体系も考慮した治験デザインを検討する



各企業が経験した小児患者の治験参加にあたり生じた問題事例④

『医療機関の体制や環境』における問題事例及び考えられる対策の案

問題事例	考えられる対策の案
1 小児領域では、実施診療科（小児科）以外の成人診療科と連携が必要なケースがあるが、そのような場合、連携先の診療科から協力を得るのに苦労する場合がある	✓ 連携先の診療科に治験実施の対価が渡るような仕組みが可能なかを協議する
2 小児治験CRC（SMO含む）のリソース不足	✓ CRAからのコミュニケーションを工夫することで、CRCの負担を軽減する



まとめ

製薬協

- 小児を対象とした治験における治験参加者の集積を向上させるためには、患者や保護者の視点を考慮した治験の実施が重要であり、製薬企業として取り組むべきアプローチとしては以下が考えられる。
- 以下のアプローチに取り組むにあたり、医療機関や、規制当局、アカデミア（小児医薬品開発ネットワーク支援事業等）等、様々な関係者とのコラボレーションが肝要と考える。

治験へのアクセス

- DCT導入
- 患者負担を考慮した負担軽減費などの適切な費用算定
- 主治医との連携の仕組み構築
- 小児患者が治験に参加しやすい仕組み構築

同意取得

- 分かりやすいICF、アセントの作成やeConsentの活用
- 治験啓発活動

治験実施計画書

- 各年齢に応じた課題に対応した治験スケジュールの検討
- 他の診療科との連携
- プラセボを使わないデザインの検討
- 日本の診断・診療体系も考慮したデザインの検討

医療機関体制や環境

- 患者・保護者・医療機関の負担を軽減する治験環境整備