

図2. 内服薬の適応外使用の頻度

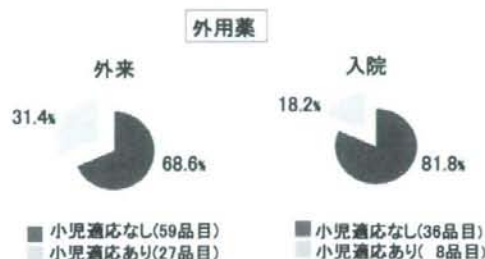


図3. 外用薬の適応外使用の頻度



図4. 注射薬の適応外使用

薬品が2人の患者に粉砕された場合を2件と数え、Bという医薬品が3名の患者で粉砕された場合3件となり、これらを合わせると2医薬品で5件の粉砕となる)は68件であった。その理由(重複を含む)は『薬用量が規格単位に合わない為』が59件(86.8%)、『嚥下能力がない為』が57件(83.8%)、『経管投与の為』が8件(11.8%)であった。



図5. 外来における粉砕処方

②入院処方:粉砕処方された小児患者数は17人であり、粉砕処方薬剤は12品目、粉砕回数は148回であった。また、粉砕件数は33件であった。その理由(重複を含む)は、『嚥下能力がない為』が27件(81.8%)、『薬用量が規格単位に合わない為』が24件(72.7%)、『疾病により嚥下障害を来した為』が3件(9.1%)であった。



図6. 入院における粉砕処方

2) 粉砕処方の件数と理由 (図5、6)

①外来処方:粉砕処方された小児患者数は50人であり、粉砕処方薬剤は32品目、粉砕回数は90回であった。また、粉砕件数(一つの医薬品がn人の患者で粉砕指示が出された場合にn件と数えた。例えばAという医

D. 考案

滋賀医科大学医学部附属病院において、小児に対し処方された薬剤の7割が適応外使用であることが明らかとなった。これは、今までに小児の領域で適応外使用の頻度を調査した報告^{2,3)}とよく一致した数字であった。

診療科領域ごとの頻度をみると、眼科領域で適応外

使用が8割以上を占め、他の診療科（小児科、泌尿器科、皮膚科、耳鼻咽喉科、外科）と比べ多い傾向がみられた。これは、国内で小児適応のある点眼薬が少なく、当院では未採用の「オゼックス点眼液0.3%」（一般名：トシル酸トスフロキサシン）のみであることが深く関係していると考えられた。

適応外使用された内服薬958剤（外来処方、入院処方を含む）のうち、錠剤の粉碎等の剤形変更は238剤で約25%を占めていた。現在、保険調剤診察診療報酬において、錠剤の粉碎・脱カプセルにより散剤などとして調剤した場合に技術料として「嚥下困難者用製剤加算：80点」が認められている。しかし、本来、承認された剤形でのみ医薬品の品質が保証されているので、散剤が市販されている場合は散剤を使用し、錠剤の粉碎等は避けることが推奨されている。疾病の治療に医薬品は不可欠であり、薬を最も効果的に使用するためには、適正な薬剤と剤形の選択及び薬用量の設定が重要なファクターとなる。今回、錠剤の粉碎処方がされた医薬品44品目のうち、細粒、顆粒、ドライシロップ等の散剤が存在するのは12品目（27.3%）あったが、当院で採用されているのはそのうち4品目（9.1%）で、これらは散剤への変更が可能であった。しかし、経管投与等のため、『顆粒や水に難溶の散剤では、経管チューブが閉塞する』、『ドライシロップ剤では、量が多いので投与しにくい』などの理由から、散剤への変更を拒否し、錠剤の粉碎を希望する患者の保護者もいた。錠剤の粉碎は薬物動態を含め品質保証の観点から問題のある投与方法ではあるが、それが患者に明らかにされていない現状において患者には必要な使用方法となっている。特に2003年の包括払い制の導入により入院期間が短縮され自宅で療養する人が増えていることから、保護者等の介護者のニーズに応じた処方を考慮しなければならず、粉碎時の薬物の情報は不可欠であると考えられた。

もう一つ、剤形変更に伴う問題として、小児患者にとって錠剤粉碎による苦味や刺激感、不快臭などが服薬拒否の原因となることがあげられる。一般的に薬物のこのような影響を防止するため、フィルムコート錠や糖衣錠、あるいはカプセル封入などの製剤的工夫が行われている⁴⁾が、粉碎によりこれらの効果が失われ

るためである。例えば、メキシレチン製剤やアブリンジン製剤の舌のしびれ感や麻痺、アマンタジン製剤の強い苦味などがある。その対策として、調剤時に乳糖を賦形する、またオブラート・お薬服用ゼリーの使用、単シロップなどの矯味剤の添加を薦めるなどの工夫が考えられるが、いずれも確実な効果は得られない。

以上のように小児用の散剤や水剤は積極的に開発されない状況、さらには小児用の剤形があっても患者のニーズを考慮しなければならない状況があり、錠剤の粉碎使用は適応外ながら不可避と思われる。しかし、昨年の本研究で製薬会社に対し実施した錠剤粉碎の調査の結果では、錠剤粉碎時の薬物動態に関する情報は極めて少ない⁵⁾。前述したように、錠剤の粉碎により剤皮の崩壊や薬物分子を微細化することになり、消化管における製剤の放出や溶解に影響を与え薬物動態に変化が生じる結果、期待した治療効果が得られない可能性がある⁶⁾。薬物動態に関する情報がないと用法・用量を決めることができず、臨床的に極めて重大な問題である。粉碎時の薬物動態に関する情報の提供と入手は、小児の薬物療法において安全性を確保するうえで可及的速やかに取り組むべき課題と考えられた。

E. 結論

小児の診療において医薬品の適応外使用の頻度は7割を占める。とりわけ粉碎処方は、錠剤・カプセル剤の内服ができない、処方量が規格に合わない、散剤や水剤等の適切な剤形がない等の臨床上的理由によりやむをえず行なわれていることが多い。しかし、剤形変更による医薬品の安定性や薬物動態に関する十分な情報はなく、治療効果、用法・用量の設定、副作用発現への影響を考慮する必要があると思われた。

F. 参考論文

- 1) 藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児科病棟における適応外薬剤の使用状況、日本小児臨床薬理学会誌、2007；20；94-97。
- 2) 森田修之、小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析、厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成11年度研究報告書（主

任研究者：大西鐘壽)、2000;52-99.

- 3) 辻 繁子、森田 修之、小児薬物治療の処方実態と添付文書における安全性に関する記載. 月刊薬事、2005;47:89-97.
- 4) 佐川賢一、矢後和夫、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第4版、2006;2-11.
- 5) 中川雅生、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成 19 年度研究報告書（主任研究者：伊藤進）、2008;51-53.
- 6) 田中利明、他、PMS における臨床薬物動態試験. 月刊薬事、2000;42:15-20.

G. 研究発表

- 1) 藤田彩子、千葉幹夫、松田雅史、山路昭、中川雅生、小児における医薬品の適応外使用 ～特に錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態～、第35回日本小児臨床薬理学会、2008、12、5-6、東京

「医療関係者への小児用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究」

研究分担者 網塚貴介 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児集中治療管理部

研究要旨

小児を診療する医師等へ小児医薬品に関する有害事象・リスクの高い事項を効率的かつ迅速に情報提供し、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。今年度は一分科会である日本未熟児新生児学会における具体的な方策に関して検討した。医薬品の有害事象の窓口には新生児医療連絡会のホームページ（HP）を用い、本HP内にパスワードを要する会員用ページを用意し、その中に有害事象報告用の窓口としてCGI（Common Gateway Interface）を設置し、報告事項が薬事委員会メーリングリストへ転送される仕組みとすることとした。ただし、実際の運用に関しては、新生児医療連絡会HPの更新時期と重複してしまったため、運用後の検討は今後の課題となる。

次に、有害事象を迅速に報告するため、電子化された医療情報を簡易に送信することが有用と考えられるが、実際の全国の新生児医療現場では、現在導入されている電子カルテの機能の未成熟さから、未だ紙媒体を用いている施設が多く、またこれに伴い診療上のリスクが多く発生している現状も明らかとなった。小児に対する安全な薬剤投与と言う点に関しては、この点も重要な問題であり、今後の重要な検討課題と考えられた。

A. 研究目的

医療関係者に小児医薬品の有効性や安全性のデータについて迅速な情報提供を行うために、小児医療現場における医薬品に関わる有害事象の収集・検討・情報提供を迅速かつ簡便に行う方策を確立することにより有害事象の2次被害を最小限にとどめることを目標とする。

B. 研究方法

- 1) 日本小児科学会の一科会である日本未熟児新生児学会において、医薬品に関する有害事象を、その会員から簡便かつ迅速に報告を受けると同時に薬事委員会委員間でのリアルタイムでの情報共有とメーリングリストを用いた議論を可能とするための具体的な方法を検討する。
- 2) 日本未熟児新生児学会において実際に運用を行い、その問題点を検討する。
- 3) NICUを有する各医療機関から迅速な情報を得るための基盤となる医療情報の電子化に関して全国のNICUにおける現状と問題点を検討する。平成20年12月に新生児医療連絡会施設代表宛に郵送にてア

ンケート調査を行った。

C. 結果

- 1) 日本未熟児新生児学会における医薬品に関わる有害事象の情報収集・検討・情報提供方法に関して
①情報収集

全国の新生児医療施設を網羅している新生児医療連絡会のホームページ（HP）上に、パスワードを要する会員専用窓口を設け（図1）、その一部に医薬品有害事象報告用 CGI（Common Gateway Interface）を設置する。有害事象に遭遇した会員は、このHPから必要項目（施設名、報告者氏名、患者情報、有害事象の実際等、図2参照）を入力し送信する。また迅速な報告を促すために、実際に記入しなければならない項目は最小限とし、臨床の現場で実際に用いられている経過表や指示簿を直接送信できるようにするために、電子カルテであればpdf化されたファイルや、実物のスキャンのpdfファイルを直接送信できるようにする。ここで送信された情報は、以下に述べる日本未熟児新生児学会薬事委員メーリングリスト（ML）へ転送される。

図1 有害事象の窓口から薬事委員会への情報の流れ

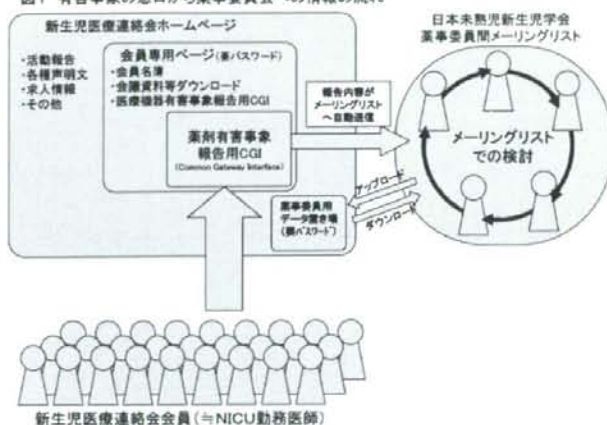
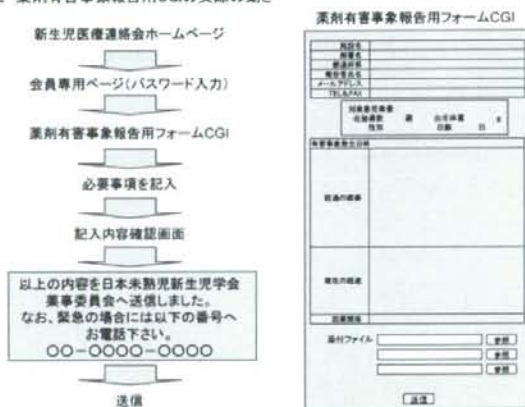


図2 薬剤有害事象報告用CGIの実際の動き



②検討

上記 HP とは別に同一サーバ内に同学会の薬事委員から構成されるMLを設置し、このML内で適宜、迅速な検討が行えるようにしておく。医薬品有害事象報告用CGIから入力された情報は、この薬事委員会ML内へ転送されるため、個々の薬事委員は迅速にその内容を把握することができ、速やかに他の委員との意見交換が可能となる。この意見交換に際しては、情報量の大きなデータの交換が必要な場合には、適宜、ファイルのアップロード・ダウンロードが可能であるデータ置き場を用意しておくことで、より内容の濃い検討が可能となると期待される。得られた情報から、その因果

関係や背景要因を検討することで、生の情報よりも専門家により咀嚼された形での情報を会員に還元することが可能となる。

③情報提供

会員への情報提供は、施設代表ML、定期刊行物、郵送等およびHP上での掲示によって行う。そのいずれを選択するかは、当該有害事象の重要性・迅速性に鑑み、薬事委員会における検討によって決定される。

2)日本未熟児新生児学会における実際の運用

今回の方策は、平成20年10月の新生児医療連絡会役員会および総会において了承された。しかし、丁度、

平成 20 年度後半に新生児医療連絡会ホームページの更新が重なり、更にその作業が遅れているため、現時点においても未だ実運用には至っていない状況にある。HP が準備でき次第、運用を開始する予定である。

3) 全国の新生児医療機関における医療情報の電子化に関するアンケート調査

①送付施設数は 209 施設、回答数は 114 施設 (回答率 54.5%) であった。

②電子カルテの導入状況

電子カルテ導入施設が 52 施設 (45.6%) と半数近くを占めた。NICU 部門システム導入状況では、導入施設が 14 施設と、電子カルテ導入施設の 26.9%、全体の 12.3% に留まった。

③電子カルテ導入施設における運用の実際

電子カルテ導入施設における紙指示簿の併用状況では、部門システムなしの施設では 18 施設 (18/38、47.4%) で併用していたのに対して、部門システムありの施設では 1 施設 (1/14、7.1%) に留まった。

電子カルテ導入による業務量の変化の有無に関しては、「増加した」が 38.3% と最多で、次いで「不変」の 31.9% と続き、「減った」と答えたのは 14.9% に留まった。電子カルテ導入によるリスクに関しては、リスクがあると答えたのが約 2/3 を占めた。

④安全性に関わる機能に関して

診療上の安全に関わる機能として、a) 薬剤投与量のチェック機能、b) 指示内容の一覧性、c) リアルタイムの指示伝達機能、d) 転記が存在しないこと、e) 患者認証機能、f) 実施時刻記録の 6 点に関し、各項目を 1 点としてスコア化した。スコアの平均値は、部門システム有りの施設では 4.2 点、部門システム無し施設では 2.3 点と有意差がみられた。また部門システム無しの施設を紙媒体の有無で分けると、紙媒体有りの施設では 1.3 に対して無しの施設では 3.1 とこちらも有意差があった。またスコアが 4 点以上の施設では、部門の有無に関わらず紙媒体が残っている施設はなかった。機能別では、患者認証機能において注射だけではなく栄養に関しても認証可能である施設は 3 施設のみで、薬剤投与に関するチェック機能としては、配合禁忌のチェック機能があるのは 4 施設のみと、ごく限られた

施設でのみ可能であった。

D. 考案

本年度は日本小児科学会の一分科会である日本未熟児新生児学会における運用を行うことによる問題点の抽出を予定していたが、新生児医療連絡会側の HP 更新と重なってしまったために年度内には間に合わなかった。しかし、情報収集・検討・情報提供の方法に関しての具体的な方向性は定まってきたので、HP が整備され次第、実運用に取りかかりたいと考えている。

一方、こうした医薬品に伴う有害事象が発生した際に、その迅速な報告のためには速やかに報告される必要があるが、詳細な経過の記載には時間と労力を要する。医療情報が電子化されている施設であれば、臨床の現場で用いている電子媒体そのものを直接送信することによって、より迅速な報告が期待できる。

全国の新生児医療機関に対して、電子カルテの導入および運用状況に関して調査したところ、電子カルテは回答施設の半数近くの施設において導入されていた。しかし、電子カルテが導入されているにもかかわらず、未だに紙媒体の指示簿を併用している施設がその半数近くを占めており、新生児医療機関において医療情報の電子化が遅れていることが示唆された。本研究の主旨とは若干逸れるが、小児患者に対する安全な薬剤投与に関わる問題でもあり、その背景も同時に探ったところ、電子カルテの導入に対しての診療上のリスクの増加を感じている施設が多数を占め、自由筆記からも現在、全国で導入されている電子カルテが基本的に成人向けに構成されていることから新生児医療現場においては未だ機能の未成熟により、リスクばかりが前面に出てしまう現状が伺われた。その証拠として、NICU に特化した部門システムを有する施設では、紙媒体が残っている施設はごく僅かであり、また少数ながら薬剤投与量の極量チェックなど、医療情報の電子化によるメリットを甘受できている施設も存在していた。

医薬品に関わる有害事象報告の迅速化のみならず、より根本的な問題として、我が国において医療情報の電子化を推進する上では、新生児領域におけるリスク管理に対する配慮があらゆる点で重要であると考えられる。今後より安全な新生児医療の実現のためにも、

現在はごく僅かの施設でしか導入されていない安全に関わる最低限の機能を必須化するなどの必要があると考えられる。

E. 結論

小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供することにより、二次被害を最小限にとどめることをめざしているが、残念ながら今年度は具体的な運用を行うことができなかった。今後、新生児医療連絡会HPが整備され次第、実運用を開始し、その問題点を検討する必要がある。また、新生児医療領域における医療情報の電子化には、現時点では多くのリスクが伴っていることが明らかになった以上、この点に関しても更なる検討と対策が講じられる必要があると考えられる。

F. 参考論文

なし

「小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究」

研究分担者 中村 秀文 国立成育医療センター病院治験管理室長

研究要旨

FDA および EMEA から公開されている法令やその成果等について、ホームページから情報収集し、また欧米の専門家から情報収集し、その内容・ポイントを整理し、情報発信する。今年度は特に、米国の法令の和訳とその内容の確認を行い、その法令に則った米国での取り組みの状況について情報収集した。米国では Best Pharmaceuticals for Children Act 及び Pediatric Research Equity Act が 2007 年 10 月に 5 年間更新され、すさまじい成果を上げている。欧米ともに、小児治験を行えば、成人・小児適応ともに特許期間の延長を 6 ヶ月行うということが、共通のインセンティブであり、類似のインセンティブの検討が我が国でも必要なことが示唆された。また、平成 20 年 12 月に来日された EMEA の小児及び希少疾病疾患に対する科学的アドバイスパートメント長 アニエス・サンラモン氏と意見交換を行い、具体的枠組みについて情報交換を行った。

キーワード： 小児治験、インセンティブ、要請権、特許期間

研究協力者

長谷部 也寸志	日本製薬工業協会国際委員会
仲野 貴子	日本製薬工業協会国際委員会
石川 洋一	国立成育医療センター病院薬剤部 薬歴管理主任
土田 尚	国立成育医療センター病院 総合診療部
小村 誠	国立成育医療センター病院薬剤部 医薬品情報管理主任
小高 賢一	国立成育医療センター病院 薬剤部長
米子 真記	国立成育医療センター臨床研究 センター
矢作 尚久	国立成育医療センター臨床研究 センター
佐古 まゆみ	国立成育医療センター臨床研究 センター

A. 研究目的

小児等の医薬品の製剤改良や、有効性および安全性の確保を効率的に進めていくには、小児医薬品開発の

推進策や支援策が必要となる。現在、米国および欧州で効果を上げている、小児治験推進のための法令の内容等について調査を行う。

B. 研究方法

FDA および EMEA から公開されている法令やその成果等について、ホームページ等から情報収集し、また欧米の専門家から情報収集し、その内容・ポイントについて、整理し、情報発信する。

（倫理面への配慮）

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては ICH E-11 等も参考に、十分に配慮した。

C. 研究結果

Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA : 2001 年版) および Pediatric Research Equity Act of 2003 (PREA) の和訳を行い、日本製薬工業協会国際委員会メンバーの協力により、内容チェックを終了した（資

料1:原文も添付する)。2007年には両法案が同時に改定されたが、改定点の詳細については来年度の報告書にまとめる。

米国では、6ヶ月間の市場独占権が、インセンティブの中心的役割を果たしており、結果的に承認されなくても成人適応に対するインセンティブの適応がある。EUの法令も、この米国におけるインセンティブを参考に同様に6か月の市場独占がインセンティブの中心となっている。BCPAに規定されているこのインセンティブは小児適応のみならず成人の適応にも適応されるが、これを得るためには、FDAが発行するWritten Requestに対応した治験を企業が実施せねばならない。もし、Written Requestに適正に対応していると判断された場合には、たとえ小児での承認が得られなかった場合でも、6か月の市場独占権が与えられる。

PREAはBCPAと連動して機能する法令であり、この法令によりFDAに一定の条件下で小児臨床試験の実施を要求する権限が与えられた。

2007年10月9日時点で、企業への治験内容の要望である297のWritten RequestがFDAから発出され、2007年12月9日現在で、139成分、144製剤、158適応に専売権延長が付与されていた。

これらの成果をふまえて、またアメリカ小児科学会や関連する政治家の働きかけもあり、これら2法令はさらに修正を加えられて、2007年10月に2012年までの時限付きで延長された。変更点は、1) Written Requestを公開すること、2) FDAのレビュー結果を公開すること、3) FDAホームページに研究の数、実施施設、患者数等を公開すること、4) Written RequestやPREAの研究プランについてレビューをする新しい内部委員会の設置、5) 小児治験の情報を確実に添付文書に反映させる、等とされているが、詳細は資料2の対照表を来年度に和訳して紹介したい。

平成20年12月に来日(他の厚生労働科学研究により、中村が招聘)されたEMAの小児及び希少疾病疾患科学的アドバイ部門長アニエス・サンラモン氏と意見交換を行い、具体的枠組みについて情報交換を行った。また12月8日に厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構の関係者との意見交換会(非公開)も開催した。昨年度報告したEUの法令は確実に成果をあげており、

EMA、EU加盟27国の規制当局からの専門家、患者・家族の代表、医学専門家などからなる小児委員会(Paediatric Committee)が、製薬企業から提出された小児医薬品開発プラン(Paediatric Investigation Plans)の評価を進めており、2007年8月から2008年11月までに560の適応についての評価が行われた。EMAとFDAは小児医薬品開発についての情報交換を進めており、PIPとWritten Requestの内容については、毎月の電話会議も実施していることなどが紹介され、日本などとの連携の可能性についても、前向きな発言がなされた。

サンラモン氏からはまた、特許切れの医薬品について2007年からの3年間で6プロジェクト2千500万ユーロが投下され、また2008年9月には新たなプロジェクトの募集が始まることが紹介された。特許切れ医薬品のプライオリティリストについては資料3に示した。EMAでは様々な取り組みを進めており、小児のPKのガイドラインなども発出している。詳細についてはホームページ<http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>を参照されたい。

D. 考察

今年度は主に2007年10月改定前の、米国の法令BCPAとPREAの和訳と内容の確認作業を行った。米国の法令については2007年10月に更新されているが、その概要と、欧米と日本の対比については来年度行う予定である。

欧米では、小児治験の推進策が法令として定められ、小児治験の推進が進められている。一方、我が国におけるインセンティブとされる再審査期間の延長は、インセンティブと呼べなくはないが、むしろ海外承認からのドラッグラグを延長させていることすら危惧されている。小児薬価の検討は進んでいるが、EPPIAの小児医薬品開発関係者からも、小児だけの薬価では、インセンティブとしては不十分との指摘を受けており、より踏み込んだ小児治験推進策の検討が必須であると考えられた。FDAとEMAともに、小児医薬品開発の推進策を策定したのみならず、審査・評価体制も強化しており、開発戦略についても定期的に意見交換を進めている。我が国も小児医薬品開発について欧

米に迫りつけるよう、様々な方策を至急検討する必要がある。来年度さらに、情報収集及び和訳作業を進め、情報発信・各方面への働きかけを進めていきたい。

E. 研究危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ H. Nakamura and S. Ono: Japanese Prospective. In: Pediatric Drug Development: Concepts and Applications (Eds: A.E. Mulberg, S.A. Silber and J. N. van den Anker). John Wiley & Sons, Inc. pp 153-164, 2009.

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文:小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状 - 日本発のエビデンス創出のために -, 香川県小児科医会 春季学術集会, 高松, 2008年4月12日.
- ・ 中村秀文:小児治験について, ワークショップ (2) 小児医薬品開発における課題, 第35回日本トキシコロジー学会学術年会, 東京, 2008年6月25日
- ・ H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki Univ. 2008.7.1.
- ・ H. Nakamura: Japanese Initiatives in Pediatric Pharmacology. IUPHAR CPT 2008. The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology "International Networking", Toronto. July 25-26, 2008.
- ・ H. Nakamura: The Needs of a Billion Asian Children. Pediatric Clinical Pharmacology at the Dawn of New Era. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Quebec City. July 28, 2008.
- ・ 中村秀文:妊娠・授乳・子どもとクスリ - 安心してクスリを使うために -, 香川病院市民公開講座 「子育てと医療」, 高松, 2008年10月19日.
- ・ 中村秀文:薬物動態と薬力学, シンポジウム (5) 「小児麻酔の新たな視点 - 成長と発達を視野に」, 日本臨床麻酔学会第28回大会, 京都平成20年11

月21日.

- ・ 中村秀文:適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験, 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」, 横浜, 2008年12月13日.
- ・ 中村秀文:小児治験の問題点, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業 伊藤進班研究成果等普及啓発事業, 東京, 2009年1月23日.

S. 1789

One Hundred Seventh Congress
of the
United States of America

AT THE FIRST SESSION

*Begun and held at the City of Washington on Wednesday,
the third day of January, two thousand and one*

An Act

To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to improve the safety and efficacy of pharmaceuticals for children.

*Be it enacted by the Senate and House of Representatives of
the United States of America in Congress assembled,*

SECTION 1. SHORT TITLE.

This Act may be cited as the "Best Pharmaceuticals for Children Act".

SEC. 2. PEDIATRIC STUDIES OF ALREADY-MARKETED DRUGS.

Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) is amended—

- (1) by striking subsection (b); and
- (2) in subsection (c)—

(A) by inserting after "the Secretary" the following: "determines that information relating to the use of an approved drug in the pediatric population may produce health benefits in that population and"; and

(B) by striking "concerning a drug identified in the list described in subsection (b)".

SEC. 3. RESEARCH FUND FOR THE STUDY OF DRUGS.

Part B of title IV of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284 et seq.) is amended—

- (1) by redesignating the second section 409C, relating to clinical research (42 U.S.C. 284k), as section 409G;
- (2) by redesignating the second section 409D, relating to enhancement awards (42 U.S.C. 284l), as section 409H; and
- (3) by adding at the end the following:

"SEC. 409I. PROGRAM FOR PEDIATRIC STUDIES OF DRUGS.

"(a) LIST OF DRUGS FOR WHICH PEDIATRIC STUDIES ARE NEEDED.—

"(1) IN GENERAL.—Not later than one year after the date of enactment of this section, the Secretary, acting through the Director of the National Institutes of Health and in consultation with the Commissioner of Food and Drugs and experts in pediatric research, shall develop, prioritize, and publish an annual list of approved drugs for which—

"(A)(i) there is an approved application under section 505(j) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(j));

"(ii) there is a submitted application that could be approved under the criteria of section 505(j) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(j));

“(iii) there is no patent protection or market exclusivity protection under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 301 et seq.); or

“(iv) there is a referral for inclusion on the list under section 505A(d)(4)(C) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(d)(4)(C)); and

“(B) in the case of a drug referred to in clause (i), (ii), or (iii) of subparagraph (A), additional studies are needed to assess the safety and effectiveness of the use of the drug in the pediatric population.

“(2) CONSIDERATION OF AVAILABLE INFORMATION.—In developing and prioritizing the list under paragraph (1), the Secretary shall consider, for each drug on the list—

“(A) the availability of information concerning the safe and effective use of the drug in the pediatric population;

“(B) whether additional information is needed;

“(C) whether new pediatric studies concerning the drug may produce health benefits in the pediatric population; and

“(D) whether reformulation of the drug is necessary.

“(b) CONTRACTS FOR PEDIATRIC STUDIES.—The Secretary shall award contracts to entities that have the expertise to conduct pediatric clinical trials (including qualified universities, hospitals, laboratories, contract research organizations, federally funded programs such as pediatric pharmacology research units, other public or private institutions, or individuals) to enable the entities to conduct pediatric studies concerning one or more drugs identified in the list described in subsection (a).

“(c) PROCESS FOR CONTRACTS AND LABELING CHANGES.—

“(1) WRITTEN REQUEST TO HOLDERS OF APPROVED APPLICATIONS FOR DRUGS LACKING EXCLUSIVITY.—The Commissioner of Food and Drugs, in consultation with the Director of the National Institutes of Health, may issue a written request (which shall include a timeframe for negotiations for an agreement) for pediatric studies concerning a drug identified in the list described in subsection (a)(1)(A) (except clause (iv)) to all holders of an approved application for the drug under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Such a written request shall be made in a manner equivalent to the manner in which a written request is made under subsection (a) or (b) of section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, including with respect to information provided on the pediatric studies to be conducted pursuant to the request.

“(2) REQUESTS FOR CONTRACT PROPOSALS.—If the Commissioner of Food and Drugs does not receive a response to a written request issued under paragraph (1) within 30 days of the date on which a request was issued, or if a referral described in subsection (a)(1)(A)(iv) is made, the Secretary, acting through the Director of the National Institutes of Health and in consultation with the Commissioner of Food and Drugs, shall publish a request for contract proposals to conduct the pediatric studies described in the written request.

“(3) DISQUALIFICATION.—A holder that receives a first right of refusal shall not be entitled to respond to a request for contract proposals under paragraph (2).

“(4) GUIDANCE.—Not later than 270 days after the date of enactment of this section, the Commissioner of Food and

Drugs shall promulgate guidance to establish the process for the submission of responses to written requests under paragraph (1).

"(5) CONTRACTS.—A contract under this section may be awarded only if a proposal for the contract is submitted to the Secretary in such form and manner, and containing such agreements, assurances, and information as the Secretary determines to be necessary to carry out this section.

"(6) REPORTING OF STUDIES.—

"(A) IN GENERAL.—On completion of a pediatric study in accordance with a contract awarded under this section, a report concerning the study shall be submitted to the Director of the National Institutes of Health and the Commissioner of Food and Drugs. The report shall include all data generated in connection with the study.

"(B) AVAILABILITY OF REPORTS.—Each report submitted under subparagraph (A) shall be considered to be in the public domain (subject to section 505A(d)(4)(D) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(d)(4)(D)) and shall be assigned a docket number by the Commissioner of Food and Drugs. An interested person may submit written comments concerning such pediatric studies to the Commissioner of Food and Drugs, and the written comments shall become part of the docket file with respect to each of the drugs.

"(C) ACTION BY COMMISSIONER.—The Commissioner of Food and Drugs shall take appropriate action in response to the reports submitted under subparagraph (A) in accordance with paragraph (7).

"(7) REQUESTS FOR LABELING CHANGE.—During the 180-day period after the date on which a report is submitted under paragraph (6)(A), the Commissioner of Food and Drugs shall—

"(A) review the report and such other data as are available concerning the safe and effective use in the pediatric population of the drug studied;

"(B) negotiate with the holders of approved applications for the drug studied for any labeling changes that the Commissioner of Food and Drugs determines to be appropriate and requests the holders to make; and

"(C)(i) place in the public docket file a copy of the report and of any requested labeling changes; and

"(ii) publish in the Federal Register a summary of the report and a copy of any requested labeling changes.

"(8) DISPUTE RESOLUTION.—

"(A) REFERRAL TO PEDIATRIC ADVISORY SUBCOMMITTEE OF THE ANTI-INFECTIVE DRUGS ADVISORY COMMITTEE.—If, not later than the end of the 180-day period specified in paragraph (7), the holder of an approved application for the drug involved does not agree to any labeling change requested by the Commissioner of Food and Drugs under that paragraph, the Commissioner of Food and Drugs shall refer the request to the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee.

"(B) ACTION BY THE PEDIATRIC ADVISORY SUBCOMMITTEE OF THE ANTI-INFECTIVE DRUGS ADVISORY COMMITTEE.—Not later than 90 days after receiving a referral

under subparagraph (A), the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee shall—

“(i) review the available information on the safe and effective use of the drug in the pediatric population, including study reports submitted under this section; and

“(ii) make a recommendation to the Commissioner of Food and Drugs as to appropriate labeling changes, if any.

“(9) FDA DETERMINATION.—Not later than 30 days after receiving a recommendation from the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee under paragraph (8)(B)(ii) with respect to a drug, the Commissioner of Food and Drugs shall consider the recommendation and, if appropriate, make a request to the holders of approved applications for the drug to make any labeling change that the Commissioner of Food and Drugs determines to be appropriate.

“(10) FAILURE TO AGREE.—If a holder of an approved application for a drug, within 30 days after receiving a request to make a labeling change under paragraph (9), does not agree to make a requested labeling change, the Commissioner may deem the drug to be misbranded under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 301 et seq.).

“(11) NO EFFECT ON AUTHORITY.—Nothing in this subsection limits the authority of the United States to bring an enforcement action under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act when a drug lacks appropriate pediatric labeling. Neither course of action (the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee process or an enforcement action referred to in the preceding sentence) shall preclude, delay, or serve as the basis to stay the other course of action.

“(12) RECOMMENDATION FOR FORMULATION CHANGES.—If a pediatric study completed under public contract indicates that a formulation change is necessary and the Secretary agrees, the Secretary shall send a nonbinding letter of recommendation regarding that change to each holder of an approved application.

“(d) AUTHORIZATION OF APPROPRIATIONS.—

“(1) IN GENERAL.—There are authorized to be appropriated to carry out this section—

“(A) \$200,000,000 for fiscal year 2002; and

“(B) such sums as are necessary for each of the five succeeding fiscal years.

“(2) AVAILABILITY.—Any amount appropriated under paragraph (1) shall remain available to carry out this section until expended.”.

SEC. 4. WRITTEN REQUEST TO HOLDERS OF APPROVED APPLICATIONS FOR DRUGS THAT HAVE MARKET EXCLUSIVITY.

Section 505A(d) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(d)) is amended by adding at the end the following:

“(4) WRITTEN REQUEST TO HOLDERS OF APPROVED APPLICATIONS FOR DRUGS THAT HAVE MARKET EXCLUSIVITY.—

“(A) REQUEST AND RESPONSE.—If the Secretary makes a written request for pediatric studies (including neonates, as appropriate) under subsection (c) to the holder of an application approved under section 505(b)(1), the holder, not later than 180 days after receiving the written request, shall respond to the Secretary as to the intention of the holder to act on the request by—

“(i) indicating when the pediatric studies will be initiated, if the holder agrees to the request; or

“(ii) indicating that the holder does not agree to the request.

“(B) NO AGREEMENT TO REQUEST.—

“(i) REFERRAL.—If the holder does not agree to a written request within the time period specified in subparagraph (A), and if the Secretary determines that there is a continuing need for information relating to the use of the drug in the pediatric population (including neonates, as appropriate), the Secretary shall refer the drug to the Foundation for the National Institutes of Health established under section 499 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 290b) (referred to in this paragraph as the ‘Foundation’) for the conduct of the pediatric studies described in the written request.

“(ii) PUBLIC NOTICE.—The Secretary shall give public notice of the name of the drug, the name of the manufacturer, and the indications to be studied made in a referral under clause (i).

“(C) LACK OF FUNDS.—On referral of a drug under subparagraph (B)(i), the Foundation shall issue a proposal to award a grant to conduct the requested studies unless the Foundation certifies to the Secretary, within a time-frame that the Secretary determines is appropriate through guidance, that the Foundation does not have funds available under section 499(j)(9)(B)(i) to conduct the requested studies. If the Foundation so certifies, the Secretary shall refer the drug for inclusion on the list established under section 409I of the Public Health Service Act for the conduct of the studies.

“(D) EFFECT OF SUBSECTION.—Nothing in this subsection (including with respect to referrals from the Secretary to the Foundation) alters or amends section 301(j) of this Act or section 552 of title 5 or section 1905 of title 18, United States Code.

“(E) NO REQUIREMENT TO REFER.—Nothing in this subsection shall be construed to require that every declined written request shall be referred to the Foundation.

“(F) WRITTEN REQUESTS UNDER SUBSECTION (b).—For drugs under subsection (b) for which written requests have not been accepted, if the Secretary determines that there is a continuing need for information relating to the use of the drug in the pediatric population (including neonates, as appropriate), the Secretary shall issue a written request under subsection (c) after the date of approval of the drug.”.

SEC. 5. TIMELY LABELING CHANGES FOR DRUGS GRANTED EXCLUSIVITY; DRUG FEES.

(a) **ELIMINATION OF USER FEE WAIVER FOR PEDIATRIC SUPPLEMENTS.**—Section 736(a)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 379h(a)(1)) is amended—

(1) by striking subparagraph (F); and

(2) by redesignating subparagraph (G) as subparagraph (F).

(b) **LABELING CHANGES.**—

(1) **DEFINITION OF PRIORITY SUPPLEMENT.**—Section 201 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 321) is amended by adding at the end the following:

“(kk) **PRIORITY SUPPLEMENT.**—The term ‘priority supplement’ means a drug application referred to in section 101(4) of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (111 Stat. 2298).”

(2) **TREATMENT AS PRIORITY SUPPLEMENTS.**—Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) is amended by adding at the end the following:

“(l) **LABELING SUPPLEMENTS.**—

“(1) **PRIORITY STATUS FOR PEDIATRIC SUPPLEMENTS.**—Any supplement to an application under section 505 proposing a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under this section—

“(A) shall be considered to be a priority supplement; and

“(B) shall be subject to the performance goals established by the Commissioner for priority drugs.

“(2) **DISPUTE RESOLUTION.**—

“(A) **REQUEST FOR LABELING CHANGE AND FAILURE TO AGREE.**—If the Commissioner determines that an application with respect to which a pediatric study is conducted under this section is approvable and that the only open issue for final action on the application is the reaching of an agreement between the sponsor of the application and the Commissioner on appropriate changes to the labeling for the drug that is the subject of the application, not later than 180 days after the date of submission of the application—

“(i) the Commissioner shall request that the sponsor of the application make any labeling change that the Commissioner determines to be appropriate; and

“(ii) if the sponsor of the application does not agree to make a labeling change requested by the Commissioner, the Commissioner shall refer the matter to the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee.

“(B) **ACTION BY THE PEDIATRIC ADVISORY SUBCOMMITTEE OF THE ANTI-INFECTIVE DRUGS ADVISORY COMMITTEE.**—Not later than 90 days after receiving a referral under subparagraph (A)(ii), the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee shall—

“(i) review the pediatric study reports; and

“(ii) make a recommendation to the Commissioner concerning appropriate labeling changes, if any.

“(C) CONSIDERATION OF RECOMMENDATIONS.—The Commissioner shall consider the recommendations of the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee and, if appropriate, not later than 30 days after receiving the recommendation, make a request to the sponsor of the application to make any labeling change that the Commissioner determines to be appropriate.

“(D) MISBRANDING.—If the sponsor of the application, within 30 days after receiving a request under subparagraph (C), does not agree to make a labeling change requested by the Commissioner, the Commissioner may deem the drug that is the subject of the application to be misbranded.

“(E) NO EFFECT ON AUTHORITY.—Nothing in this subsection limits the authority of the United States to bring an enforcement action under this Act when a drug lacks appropriate pediatric labeling. Neither course of action (the Pediatric Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee process or an enforcement action referred to in the preceding sentence) shall preclude, delay, or serve as the basis to stay the other course of action.”.

SEC. 6. OFFICE OF PEDIATRIC THERAPEUTICS.

(a) ESTABLISHMENT.—The Secretary of Health and Human Services shall establish an Office of Pediatric Therapeutics within the Food and Drug Administration.

(b) DUTIES.—The Office of Pediatric Therapeutics shall be responsible for coordination and facilitation of all activities of the Food and Drug Administration that may have any effect on a pediatric population or the practice of pediatrics or may in any other way involve pediatric issues.

(c) STAFF.—The staff of the Office of Pediatric Therapeutics shall coordinate with employees of the Department of Health and Human Services who exercise responsibilities relating to pediatric therapeutics and shall include—

(1) one or more additional individuals with expertise concerning ethical issues presented by the conduct of clinical research in the pediatric population; and

(2) one or more additional individuals with expertise in pediatrics as may be necessary to perform the activities described in subsection (b).

SEC. 7. NEONATES.

Section 505A(g) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(g)) is amended by inserting “(including neonates in appropriate cases)” after “pediatric age groups”.

SEC. 8. SUNSET.

Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) is amended by striking subsection (j) and inserting the following:

“(j) SUNSET.—A drug may not receive any 6-month period under subsection (a) or (c) unless—

“(1) on or before October 1, 2007, the Secretary makes a written request for pediatric studies of the drug;

“(2) on or before October 1, 2007, an application for the drug is accepted for filing under section 505(b); and

“(3) all requirements of this section are met.”.

SEC. 9. DISSEMINATION OF PEDIATRIC INFORMATION.

Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) (as amended by section 5(b)(2)) is amended by adding at the end the following:

“(m) DISSEMINATION OF PEDIATRIC INFORMATION.—

“(1) IN GENERAL.—Not later than 180 days after the date of submission of a report on a pediatric study under this section, the Commissioner shall make available to the public a summary of the medical and clinical pharmacology reviews of pediatric studies conducted for the supplement, including by publication in the Federal Register.

“(2) EFFECT OF SUBSECTION.—Nothing in this subsection alters or amends section 301(j) of this Act or section 552 of title 5 or section 1905 of title 18, United States Code.”.

SEC. 10. CLARIFICATION OF INTERACTION OF PEDIATRIC EXCLUSIVITY UNDER SECTION 505A OF THE FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT AND 180-DAY EXCLUSIVITY AWARDED TO AN APPLICANT FOR APPROVAL OF A DRUG UNDER SECTION 505(j) OF THAT ACT.

Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) (as amended by section 9) is amended by adding at the end the following:

“(n) CLARIFICATION OF INTERACTION OF MARKET EXCLUSIVITY UNDER THIS SECTION AND MARKET EXCLUSIVITY AWARDED TO AN APPLICANT FOR APPROVAL OF A DRUG UNDER SECTION 505(j).—If a 180-day period under section 505(j)(5)(B)(iv) overlaps with a 6-month exclusivity period under this section, so that the applicant for approval of a drug under section 505(j) entitled to the 180-day period under that section loses a portion of the 180-day period to which the applicant is entitled for the drug, the 180-day period shall be extended from—

“(1) the date on which the 180-day period would have expired by the number of days of the overlap, if the 180-day period would, but for the application of this subsection, expire after the 6-month exclusivity period; or

“(2) the date on which the 6-month exclusivity period expires, by the number of days of the overlap if the 180-day period would, but for the application of this subsection, expire during the six-month exclusivity period.”.

SEC. 11. PROMPT APPROVAL OF DRUGS UNDER SECTION 505(j) WHEN PEDIATRIC INFORMATION IS ADDED TO LABELING.

(a) IN GENERAL.—Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) (as amended by section 10) is amended by adding at the end the following:

“(o) PROMPT APPROVAL OF DRUGS UNDER SECTION 505(j) WHEN PEDIATRIC INFORMATION IS ADDED TO LABELING.—

“(1) GENERAL RULE.—A drug for which an application has been submitted or approved under section 505(j) shall not be considered ineligible for approval under that section or misbranded under section 502 on the basis that the labeling of the drug omits a pediatric indication or any other aspect of labeling pertaining to pediatric use when the omitted indication

or other aspect is protected by patent or by exclusivity under clause (iii) or (iv) of section 505(j)(5)(D).

“(2) LABELING.—Notwithstanding clauses (iii) and (iv) of section 505(j)(5)(D), the Secretary may require that the labeling of a drug approved under section 505(j) that omits a pediatric indication or other aspect of labeling as described in paragraph (1) include—

“(A) a statement that, because of marketing exclusivity for a manufacturer—

“(i) the drug is not labeled for pediatric use; or

“(ii) in the case of a drug for which there is an additional pediatric use not referred to in paragraph (1), the drug is not labeled for the pediatric use under paragraph (1); and

“(B) a statement of any appropriate pediatric contraindications, warnings, or precautions that the Secretary considers necessary.

“(3) PRESERVATION OF PEDIATRIC EXCLUSIVITY AND OTHER PROVISIONS.—This subsection does not affect—

“(A) the availability or scope of exclusivity under this section;

“(B) the availability or scope of exclusivity under section 505 for pediatric formulations;

“(C) the question of the eligibility for approval of any application under section 505(j) that omits any other conditions of approval entitled to exclusivity under clause (iii) or (iv) of section 505(j)(5)(D); or

“(D) except as expressly provided in paragraphs (1) and (2), the operation of section 505.”.

(b) EFFECTIVE DATE.—The amendment made by subsection (a) takes effect on the date of enactment of this Act, including with respect to applications under section 505(j) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(j)) that are approved or pending on that date.

SEC. 12. STUDY CONCERNING RESEARCH INVOLVING CHILDREN.

(a) CONTRACT WITH INSTITUTE OF MEDICINE.—The Secretary of Health and Human Services shall enter into a contract with the Institute of Medicine for—

(1) the conduct, in accordance with subsection (b), of a review of—

(A) Federal regulations in effect on the date of the enactment of this Act relating to research involving children;

(B) federally prepared or supported reports relating to research involving children; and

(C) federally supported evidence-based research involving children; and

(2) the submission to the Committee on Health, Education, Labor, and Pensions of the Senate and the Committee on Energy and Commerce of the House of Representatives, not later than two years after the date of enactment of this Act, of a report concerning the review conducted under paragraph (1) that includes recommendations on best practices relating to research involving children.

(b) AREAS OF REVIEW.—In conducting the review under subsection (a)(1), the Institute of Medicine shall consider the following:

(1) The written and oral process of obtaining and defining "assent", "permission" and "informed consent" with respect to child clinical research participants and the parents, guardians, and the individuals who may serve as the legally authorized representatives of such children (as defined in subpart A of part 46 of title 45, Code of Federal Regulations).

(2) The expectations and comprehension of child research participants and the parents, guardians, or legally authorized representatives of such children, for the direct benefits and risks of the child's research involvement, particularly in terms of research versus therapeutic treatment.

(3) The definition of "minimal risk" with respect to a healthy child or a child with an illness.

(4) The appropriateness of the regulations applicable to children of differing ages and maturity levels, including regulations relating to legal status.

(5) Whether payment (financial or otherwise) may be provided to a child or his or her parent, guardian, or legally authorized representative for the participation of the child in research, and if so, the amount and type of payment that may be made.

(6) Compliance with the regulations referred to in subsection (a)(1)(A), the monitoring of such compliance (including the role of institutional review boards), and the enforcement actions taken for violations of such regulations.

(7) The unique roles and responsibilities of institutional review boards in reviewing research involving children, including composition of membership on institutional review boards.

(c) REQUIREMENTS OF EXPERTISE.—The Institute of Medicine shall conduct the review under subsection (a)(1) and make recommendations under subsection (a)(2) in conjunction with experts in pediatric medicine, pediatric research, and the ethical conduct of research involving children.

SEC. 13. FOUNDATION FOR THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.

Section 499 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 290b) is amended—

(1) in subsection (b), by inserting "(including collection of funds for pediatric pharmacologic research)" after "mission";

(2) in subsection (c)(1)—

(A) by redesignating subparagraph (C) as subparagraph (D); and

(B) by inserting after subparagraph (B) the following:

"(C) A program to collect funds for pediatric pharmacologic research and studies listed by the Secretary pursuant to section 409I(a)(1)(A) of this Act and referred under section 505A(d)(4)(C) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(d)(4)(C)).";

(3) in subsection (d)—

(A) in paragraph (1)—

(i) in subparagraph (B)—

(I) in clause (ii), by striking "and" at the end;

(II) in clause (iii), by striking the period and inserting "; and"; and

(III) by adding at the end the following:

"(iv) the Commissioner of Food and Drugs."; and