

PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

The products are listed according to their therapeutic field and condition(s) in alphabetical order.

Age-appropriate formulations (even if not stated explicitly for a product) and data in neonates (except for oncology) are considered to be of high priority.			
Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
Cardiology	amiodarone	Supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on long-term safety.
	dobutamine, dopamine, adrenaline	Shock, heart failure	Data on efficacy in neonates. Definition of endpoint "shock" in neonates.
	enalapril	Cardiac failure	Data on efficacy and safety.
	milrinone	Cardiac failure	Data on PK, efficacy and safety. Definition of endpoint "shock" in neonates.
	propranolol	Hypertension, supraventricular tachycardia	Data on PK, efficacy and safety. Comparative study to atenolol.
Child & adolescent psychiatry	fluoxetine	Major depressive disorder (MDD) with psychotic symptoms,	Data on short and long term-safety.
		general anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	Data on short and long term-safety and efficacy for GAD and OCD.
	risperidone	Psychosis; conduct disorders	Data on efficacy and safety in - psychosis in adolescents - conduct disorder in children (not developmentally delayed).
Dermatology	azathioprine	Atopic dermatitis	Data on efficacy and safety.
Endocrinology	cholestyramine	Hypercholesterolaemia	Data on efficacy and safety.
	glibenclamide	Diabetes mellitus type II	Data on PK, efficacy and safety in children above 6 years and adolescents.
	metformin	Diabetes mellitus type II,	Data on PK and efficacy in DM II in children above the age of 6 years.
		growth deficiency	Data on PK, efficacy and safety in small-for-gestational-age children with precocious/early/rapidly progressing puberty.
	thiamazole or carbimazole	Hyperthyroidism	Data on safety.

Age-appropriate formulations (even if not stated explicitly for a product) and data in neonates (except for oncology) are considered to be of high priority.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
Gastroenterology	azathioprine	Crohn's disease	Data on efficacy and safety in combination with biologicals such as anti TNF; age-appropriate formulation.
	baclofen	Gastro-oesophageal reflux (GER)	Data on PK, efficacy and safety.
	lactulose versus polyethylene glycol (PEG)	Constipation	Comparative study.
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [including combination with biologicals such as anti-TNF].
Immunology	azathioprine	Chronic rejection in transplantation	Data on efficacy in infants Age appropriate oral formulation.
	murōnomab-CD3	Acute rejection in transplantation	Data on efficacy in relation to ATG (anti-thymocyte globulin).
Infections	amphotericin B	Mycotic infection	Data on efficacy and safety in immunocompromised patients, neonates, and preterm infants.
	azithromycin	Neonatal chlamydia infections; infections caused by <i>mycoplasma</i> , <i>bordetella pertussis</i> , <i>shigella</i> .	Data on efficacy and safety.
	clindamycin	Osteomyelitis; infections caused by resistant organisms, e.g. MR Staphylococcus Aureus and MR Staphylococcus Epidermidis	Data on PK (unless available) in all age groups; relevant tissue levels; short- and long-term efficacy and safety.
	foscarnet	CMV in immunocompromised haematology patients and in patients with resistant strains	Data on PK and efficacy.
	itraconazole	Invasive mycotic infections	Data on PK, efficacy and safety.
	meropenem	Meningitis, sepsis, neonatal sepsis.	Data on PK, efficacy and safety in children below 3 months of age. Studies ongoing in the US.
	Intensive care/anaesthesiology	(refer also other fields such as cardiology, infections, neonatology and pain)	

Age-appropriate formulations (even if not stated explicitly for a product) and data in neonates (except for oncology) are considered to be of high priority.			
Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	unfractionated heparin	Anticoagulation	Data on PK, efficacy and safety.
Metabolism	alendronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. severe cerebral palsy) or corticosteroids.	Data on efficacy and short- and long-term safety (oral use).
	pamidronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. severe cerebral palsy) or corticosteroids.	Data on efficacy and short- and long-term safety (intravenous use).
Neonatology	(refer also other fields such as cardiology, infections, intensive care, neurology, pain)		
	bumetanide	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety.
	fentanyl	Sedation, pain	Data on efficacy and safety.
	hydrochlorothiazide	Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulation.
	midazolam	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and short- and long-term safety.
	morphine	Sedation, pain	Data on efficacy and safety.
Nephrology/urology	ciclosporin	Idiopathic nephrotic syndrome	Data on long-term efficacy and safety.
	hydrochlorothiazide	Acute renal failure	Age-appropriate formulation. Data on PK.
	levamisole	Nephrotic syndrome	Data on PK, safety and efficacy.
	oxybutynin	Organic enuresis	Data on PK.
Neurology	bumetanide	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety.
	ethosuximide	Absence seizures	Data on PK and safety.
	lamotrigine	Partial seizures	Data on efficacy in various epileptic syndromes.
	midazolam	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and short- and long-term safety.
Oncology	Data in infants are considered of high priority.		
	actinomycin	Nephroblastoma, soft tissue sarcoma, Ewing sarcoma.	Data on PK in children below the age of 6 years.
	asparaginase	ALL	Data on PK and efficacy in infants.

Age-appropriate formulations (even if not stated explicitly for a product) and data in neonates (except for oncology) are considered to be of high priority.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	carboplatin	CNS tumours, germ cell tumours, hepatoblastoma, retinoblastoma, nephroblastoma, soft tissue sarcoma, Hodgkin lymphoma	Data on high dose in all age groups and on PK in children below the age of 3 years.
	cladribine	Histiocytosis, AML	Data on PK and efficacy in all age groups.
	cyclophosphamide	CNS tumours, germ cell tumours, Ewing sarcoma, retinoblastoma, soft tissue sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia	Data on PK of metabolites. Age appropriate oral formulation.
	cytarabine	ALL	Data on PK and efficacy in infants.
	daunorubicin	ALL	Data on PK and efficacy in infants.
	6-mercaptopurine	ALL	Data on PK and efficacy in infants.
	temozolomide	CNS tumours	Data on PK in children particularly below the age of 3 years and oral age appropriate formulation.
	topotecan	Soft tissue and Ewing sarcoma	Data on PK and efficacy in all age groups.
Pain	(refer also to intensive care, neonatology)		
	carbamazepine	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	clonidine	Pain	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulations.
	gabapentin	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	ibuprofen	Pain	Data on PK, efficacy and safety (parenteral formulation).
Rheumatology	methotrexate	Juvenile idiopathic arthritis	Data on dose and long-term safety.

METHODOLOGY

The original list 2003 had been prepared from a public health perspective prioritising **in a first step** conditions based on factors such as severity of disease, non-availability of treatment alternatives, affected paediatric age groups and paediatric prevalence data. **In a second step** for each condition medicinal off-patent products were identified according to published therapeutic reviews.

For this revision medicinal products were prioritised also taking into account the WHO list of essential medicines for children, the FDA/NICHHD list of products and further paediatric needs. Potential collaboration with FDA/NICHHD has been taken into consideration with a view to avoid duplication of efforts.

「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」

研究分担者 尾崎雅弘^{1,2}、秋山裕一^{1,3}

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会¹
ユーシーピージャパン(株)²、協和発酵キリン(株)³

研究要旨

小児治験の実態と問題点を把握し解決策を検討することを目的にアンケートを実施した。

小児治験を取巻く環境については、国内では2006年には薬価に対する小児加算が導入され、2007年には小児加算率が引き上げられた。同年に新薬の再審査期間が8年に延長された。一方、海外では2007年には欧州連合においても小児治験実施が法制化され、米国ではFDAMA（FDA近代化法）とPediatric Ruleに代表される小児治験に関する規制が5年間更新された。

そこで、欧米で小児治験実施が法制化されたような行政措置に対する医薬品メーカーの反応、さらに法制化による臨床試験実施の義務化や企業へのインセンティブ導入の点についても調査した。調査は2008年9月から10月に日本製薬工業協会加盟会社を対象に実施し、アンケートを配布した70社のうち、45社から回答を得た。

1. 「企業利益の確保」に問題があると回答したのは45社中27社（60.5%）であった。解決方法としては、インセンティブとして「保護期間（再審査期間・特許期間）の延長」、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」や更なる「薬価の引上げ」を求める回答が多かった。
2. 小児特有の安全性評価が問題として挙げられ、小児の臨床検査基準値の設定や小児医薬品評価に関する疾患別ガイドラインの作成を求める回答が多かった。こうした小児開発の問題点を適切に助言・評価できる小児開発の相談・審査体制が必要であると考えられる。
3. 法制化について「企業へのインセンティブがあれば、必要である」が53.3%、「法制化は必要である」が26.7%、「必要ではない」が11.1%であり、必要であるとの回答が80%と多数を占めた。法制化の前提として必要と考えられるインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が78.6%、「保護期間（再審査期間・特許期間）の延長」が67.9%、「薬価の引上げ」が64.3%と上位を占めた。

今回の調査結果より、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられる。

研究協力者

交久瀬善隆 ^{1,4}	富山化学工業(株) ⁴
佐藤 且章 ^{1,5}	グラクソ・スミスクライン(株) ⁵
上月 庸生 ^{1,6}	大日本住友製薬(株) ⁶
山口 文恵 ^{1,7}	第一三共(株) ⁷

A. 研究目的

企業の小児用医薬品開発の推進のために、平成19年度の厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業研究事業）分担研究報告書「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の結果を踏まえて、本邦の小児治験を取巻く問題点の把握とその解決策を調査した。

B. 研究方法

2008年9月から10月に日本製薬工業協会加盟会社を対象にアンケート調査を実施した。

C. 結果

調査期間： 2008年9月19日 ～ 2008年10月31日

製薬協加盟会社 70社

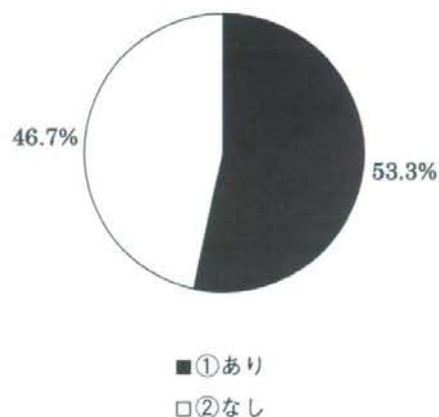
回答社数 45社 (回収率64%)

II-1：小児治験の問題点と解決策について

【設問1】

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」の通知（2000年12月15日）以降で国内小児治験の経験はありますか（治験実施中を含む）。①または②を選択

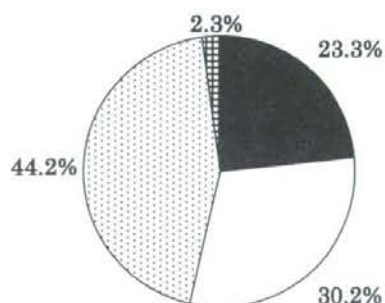
①あり ②なし



【設問2】

2000年12月15日に医薬審1334「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が、同27日には医薬発1324号通知が出されました。これらの通知では、今後、開発を計画している医薬品については、小児用医薬品の開発も考慮するよう謳われています。また、2006年には薬価に対する小児加算が導入され、昨年小児加算率が引き上げられました。さらに、2007年には国内では新薬の再審査期間が8年へ延長され、欧州連合では小児治験実施が法制化されました。こうした一連の通知や海外での法制化の動きを受け、貴社における小児治験についての対応に変化や影響はありましたか。(①～④より1つ選択)

- ① 小児治験を実施した、実施中である又は計画している
- ② 小児治験の必要性は感じている
- ③ 変化や影響はない
- ④ その他



- ①小児治験を実施した、実施中である又は計画している
- ②小児治験の必要性は感じている
- ▨ ③変化や影響はない
- ▩ ④その他

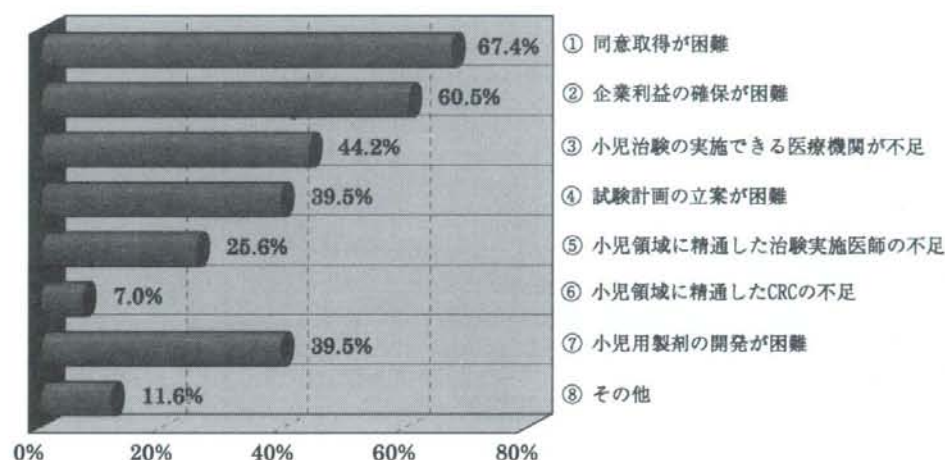
「その他」の回答：

- 必要性は感じているが、具体的にどの品目をどのように開発していくかについては、社内で未検討
- ヨーロッパの本社でのディスカッションは行われているが、原則子会社である弊社では、日本で小児治験を実施していく
- 議論は進んでいません
- 小児治験の予定がないため未検討
- 高齢者を対象とした薬剤を開発中のため

【設問3】

小児治験を実施する上で何が問題ですか。(①～⑧より3つ選択)

- ① 同意取得が困難
- ② 企業利益の確保が困難
- ③ 小児治験を実施できる医療機関が不足
- ④ 試験計画の立案(試験デザインや評価項目の検討を含む)が困難
- ⑤ 小児領域に精通した治験実施医師の不足
- ⑥ 小児領域に精通したCRCの不足
- ⑦ 小児用製剤の開発が困難
- ⑧ その他



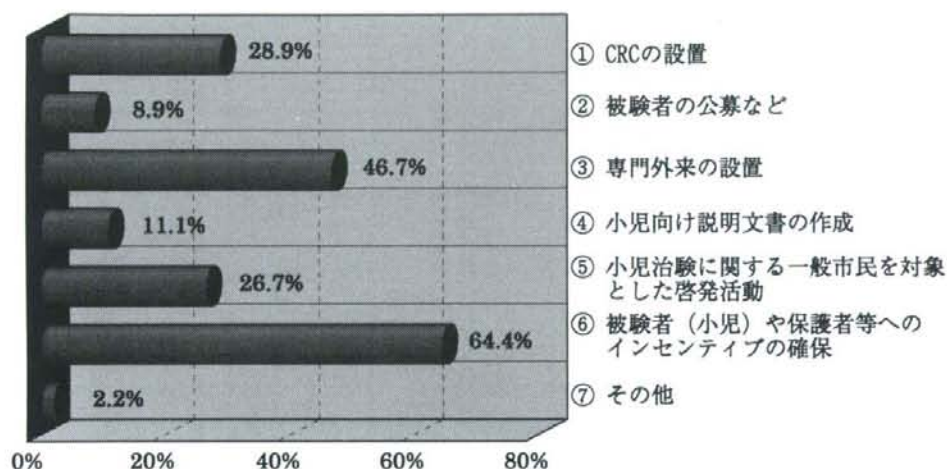
「その他」の回答：

- 症例数の確保が困難
- 小児特有の評価基準等が未整備
- 小児科医は多忙な医師が多く、治験まで余裕がなく、魅力のある薬剤でないとい非協力的な印象がある
- 特に試験デザインが難しい

【設問4】

同意取得を進めるため効果的な方策をお答えください。(①～⑦より2つ選択)

- ① CRCの設置
- ② 被験者の公募など
- ③ 専門外来(治験外来・休日外来など)の設置
- ④ 小児向け説明文書の作成
- ⑤ 小児治験に関する一般市民を対象とした啓発活動
- ⑥ 被験者(小児)や保護者等へのインセンティブの確保
- ⑦ その他



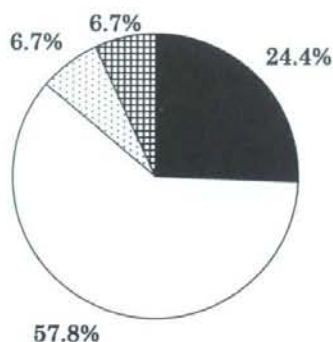
「その他」の回答：

- 日本においては、効果的な方策は特定の疾患意外難しいのではないかと
- 特にCRCが不十分である
- 小児患者の確保が困難であるため対策は必要と考える
- ⑥については、自治体の補助でそもそも小児は治療費がかからないことからインセンティブを出し難いので、それ以上のもの考える必要がある

【設問5】

2000年医薬発第1324号「医薬品の市販後調査の基準に関する症例の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係わる市販後調査の見直しについて」の通知が発出され、小児の用法用量を設定した場合には再審査期間が最大10年まで延長されることが明記されていますが、企業にとってメリットはあると考えられますか。理由とともにお答えください。(①～④より1つ選択)

- ① ある
- ② 薬剤によってはある
- ③ 新薬の再審査期間が8年になり、メリットが無くなった
- ④ なし



- ①ある
- ②薬剤によってはある
- ③新薬の再審査期間が8年になり、メリットが無くなった
- 田 ④なし

①を選択した理由：

- 保護期間の延長になり、企業利益の確保につながる。

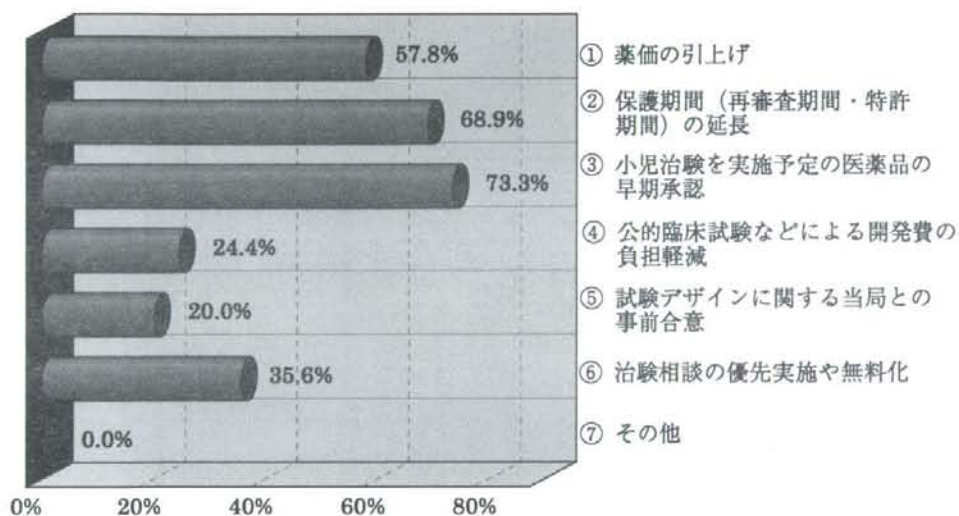
②を選択した理由：

- 特許期間が発売後6～10年で、切れるものにはメリットがあるが、10年以上あるものには影響なく、むしろ再審査期間が延びることで手間がかかるというデメリットも生じる。
- 物質特許が有効であり再審査期間の延長にはメリットがない薬剤を保有している。
- 売り上げの大きいものは再審査期間延長に伴う利益確保により小児用の開発経費をペイできるのでメリットはある。
- 再審査期間延長により必要な症例を集めることができるかもしれない。

【設問6】

小児治験を実施する上で、企業にとって効果的なインセンティブとして何が考えられますか。(①～⑦より3つ選択)

- ① 薬価の引上げ
- ② 保護期間（再審査期間・特許期間）の延長
- ③ 小児治験を実施予定の医薬品の早期承認
- ④ 公的臨床試験などによる開発費の負担軽減
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ 治験相談の優先実施や無料化
- ⑦ その他



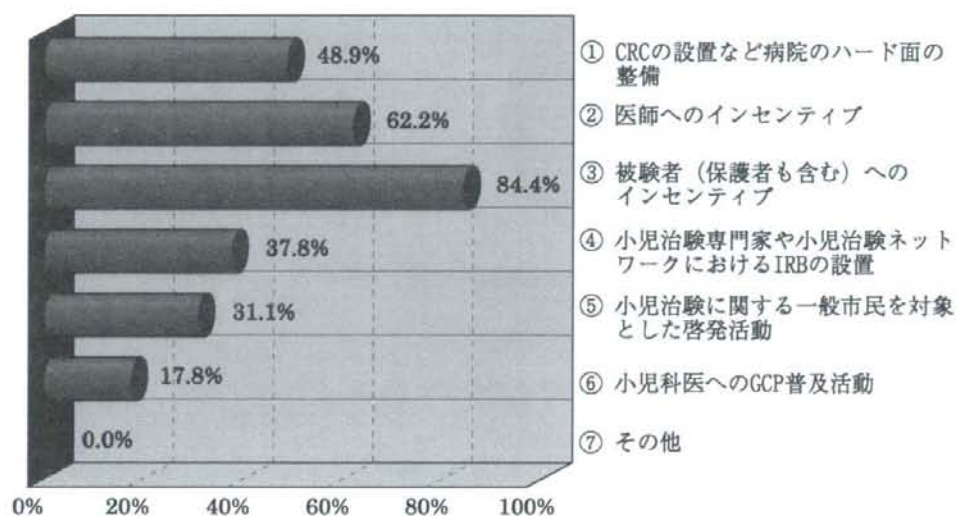
「その他」の回答：

- 未承認薬検討会のように必要な薬剤をリストアップしてもらい、当局との話し合いもなるべく簡素化する。

【設問7】

小児治験を推進するため、治験の環境整備の観点から必要なものは何ですか。(①～⑦より3つ選択)

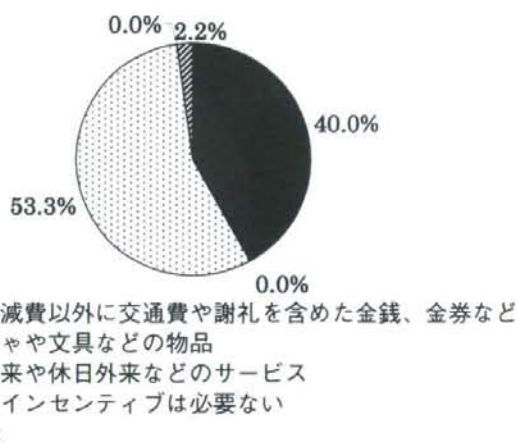
- ① CRCの設置など病院のハード面の整備 (IRBを除く)
- ② 医師へのインセンティブ (治験責任・分担医師に対する金銭・研究費の分配や業績・処遇への反映、一般診療負担の軽減など)
- ③ 被験者 (保護者も含む) へのインセンティブ (治験外来など)
- ④ 小児治験専門家を含めたIRBや小児治験ネットワークにおけるIRBの設置
- ⑤ 小児治験に関する一般市民を対象とした啓発活動
- ⑥ 小児科医へのGCP普及活動
- ⑦ その他



【設問8】

小児の診療費は自治体により負担されるため、被験者（保護者）の金銭的負担がない、若しくは少ないことを考慮して、小児治験を実施する上で、被験者（保護者も含む）へはどのようなインセンティブが必要と考えられますか。（①～⑤より1つ選択）

- ① 負担軽減費以外に交通費や謝礼を含めた金銭、金券など
- ② おもちゃや文具などの物品
- ③ 治験外来や休日外来などのサービス
- ④ 特別なインセンティブは必要ない
- ⑤ その他



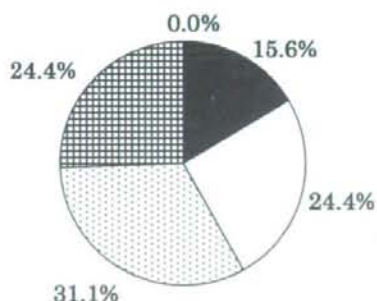
「その他」の回答：

- 治験参加により、被験者負担が多くなるケースがあるのであれば、そちらをカバーすることも必要
- 小児への新しい治療の提供
- 訪問回数が多い場合があるため、待ち時間短縮

【設問9】

小児治験を実施する上で、技術的な観点から必要と考えられるものは何ですか。(①～⑤より1つ選択)

- ① 小児用の疾患別ガイドラインの作成
- ② Population薬物動態試験ガイドライン/Optimal sampling methodガイドラインの作成
- ③ 医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定
- ④ 小児治験計画立案の参考となるような、適応外使用も含めた診療データベースの構築
- ⑤ その他



- ①小児用の疾患別ガイドラインの作成
□ ②PPK試験ガイドライン/Optimal sampling methodガイドラインの作成
□ ③医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定
田 ④小児治験計画立案の参考となるような、適応外使用も含めた診療データベースの構築
☒ ⑤その他

「その他」の回答：

- 本来は①～④の全てが必要

【設問9の関連質問】

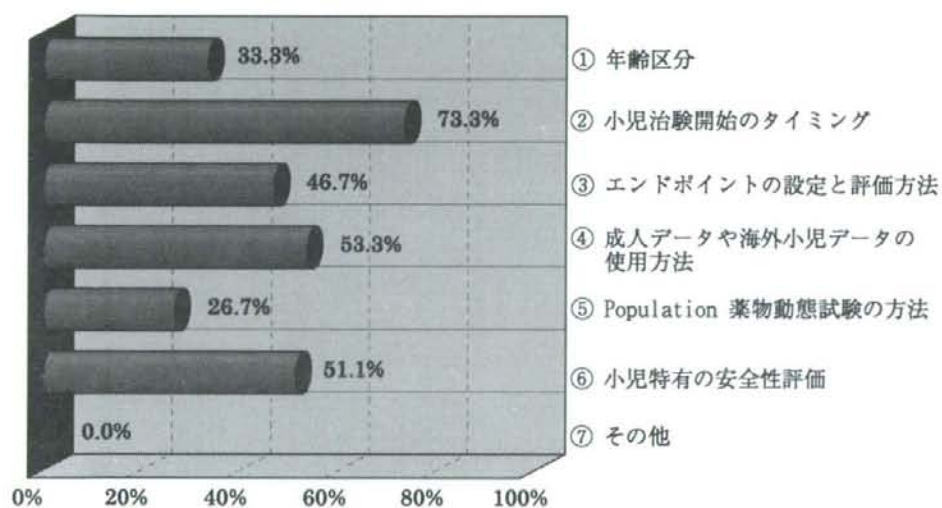
①の場合、特に必要と思われる疾患ガイドラインは何ですか。

- アトピー性皮膚炎、気管支喘息
- アレルギー疾患
- 感染症領域・若年性関節リウマチ
- 呼吸器領域
- 局所領域
- 痛みの評価に関するもの
- 小児が罹患する可能性が高い疾患は全て必要
- 治療が、画一化されていない全ての疾患

【設問10】

小児の臨床試験を立案する際に何が問題と考えられますか。(①～⑦より3つ選択)

- ① 年齢区分
- ② 小児治験開始のタイミング(どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断)
- ③ エンドポイントの設定と評価方法
- ④ 成人データや海外小児データの使用法
- ⑤ Population 薬物動態試験の方法
- ⑥ 小児特有の安全性評価
- ⑦ その他



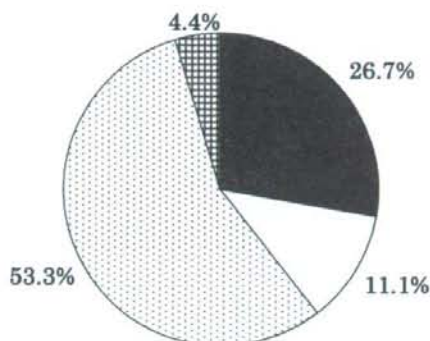
「その他」の回答：

- 特に⑥

【設問11】

小児治験を推進するために、欧米同様に法制化が必要であると考えますか。(①～④より1つ選択)

- ① 法制化は必要である
- ② 必要ではない
- ③ 企業へのインセンティブがあれば、必要である
- ④ その他



- ①法制化は必要である
- ②必要ではない
- ▨ ③企業へのインセンティブがあれば、必要である
- ▩ ④その他

回答【①ある】

- 企業のメリットの第一は保護期間・独占期間の延長であるため
- 後発品の申請が遅れるため
- 利益回収の可能性があるため
- 少しでも長いほうが良いため

回答【②薬剤によってはある】

- 利益が確保できる薬剤もあるため
- ライフサイクルマネジメント上、重要な場合もあるため
- 開発の難しさがあるため、メリットの有無は薬剤によるため
- 売上げとの兼ね合いで、市場規模のある薬剤・領域ならメリットがあるため
- 後発品の参入を防ぐことができるが、開発の手間もかかるため
- 特に慎重に行うべき薬剤にとっては期間延長はメリットとなり得るから
- 新薬や新しい治療法がない領域においてはメリットとなるから

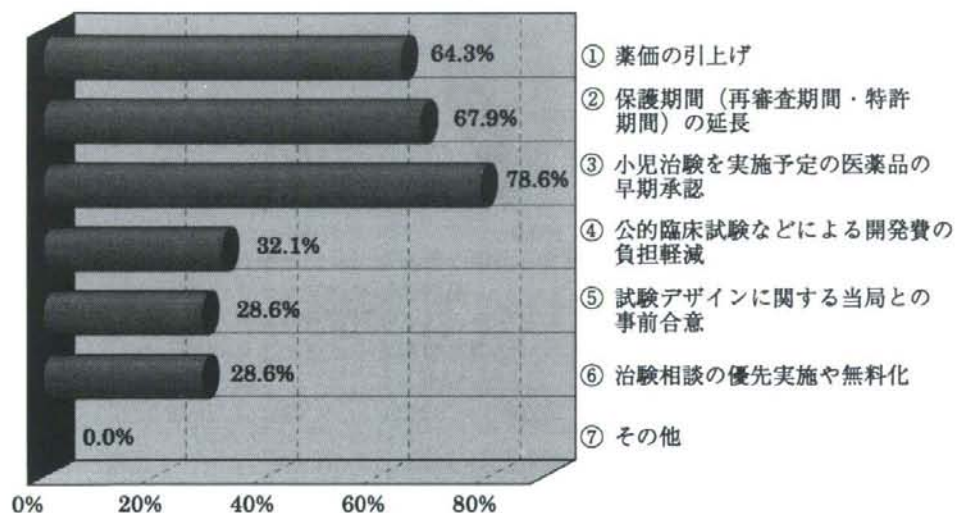
回答【④なし】

- 経験がないから

【設問11の関連質問】

③の場合、法制化の前提として必要と考えられる企業へのインセンティブは何ですか。(①～⑦より3つ選択)

- ① 薬価の引上げ
- ② 保護期間（再審査期間・特許期間）の延長
- ③ 小児治験を実施予定の医薬品の早期承認
- ④ 公的臨床試験などによる開発費の負担軽減
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ 治験相談の優先実施や無料化
- ⑦ その他



【設問12】

今後小児治験を円滑に進めるために、企業の立場から学会や行政に要望等があれば下記へコメントをお願いします。

学会に対する要望

- 1) 効果的な試験方法を立案するための検討
 - ・ 疾患ごとの薬効評価ガイドラインの作成
 - ・ Population PKの実施方法についての具体的な指針やガイドライン
 - ・ 診断基準や治療ガイドライン、エンドポイント（疾患特異的）の整備
 - ・ 小児用臨床検査基準値の設定
- 2) 企業と学会が協同で小児適用が必要な医薬品のリスト化
- 3) 小児治験の必要性の啓発活動

行政に対する要望

- 1) GCP啓発活動を含めた環境整備
- 2) オーフアンと同様の小児医薬品開発に対する促進策
 - ・ 助成金交付、税制措置、指導・助言、優先審査等の支援措置
 - ・ 薬価設定もオーフアンと同様に薬剤によっては原価計算方式
- 3) 企業の採算性を考慮したインセンティブの設定
 - ・ 保護期間（独占期間・特許期間）の延長
 - ・ 成人と小児を同時開発の場合にも適用
 - ・ 再審査期間が切れた薬剤にも適用
- 4) 小児科専門の審査官の増員
 - ・ 小児医療の専門家（願わくば該当分野における小児科医）
- 5) 小児集団における薬効評価方法の考え方のガイダンスを提示
 - ・ Population PKガイドラインの作成
 - ・ 薬物動態試験(PK/PD試験)を用いた有効性評価の指針