

在り方に関する検討会報告書の見直しが行われることを期待するが、それが達成できなくても、今後の薬物療法における医療過誤を防止するための作業には小児の意見が積極的に反映されるような体制構築に少しでも貢献できればと願う次第である。

E. 結論

実際の内服薬処方箋を検討することで、内服薬処方箋記載事項の標準化がなされた場合に小児医療の場において生じる可能性がある問題点を例示することができた。これまでの処方と比べると処方箋に記載する医師の時間や手間に加え注意深さが必要となる。また記載内容に従って調剤する薬剤師の綿密な確認が要求される。これまで統一されていなかった内服薬処方箋記載内容の標準化を図ることは基本的には必要であり、そのためには小児への処方を考慮したものが望まれる。医師と薬剤師が連携しながら医療過誤を未然に防げる記載法へと改善すべくさらなる検討が必要であろう。

F. 参考論文

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-4.html>
- 2) 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－、日本小児臨床薬理学会雑誌、22：96－99、2009

G. 研究発表

なし

表1. 内服薬処方実態調査の結果

	処方箋枚数	全Rp.数	1回量記載に伴う問題				製剤量での記載		製剤名で記載		その他 医師への 疑義照会	マルファ液 単シロップ	シロップ	
			錠剤・カプセルの粉碎		不均等投与 (錠数違い)	不均等投与 (隔日投与)	錠剤やカプセルの 粉碎	賦形剤の 添加	複数の倍散	複数の有効成分含有剤 形(錠剤)			割り切れ ない	不均等
			割り切れる	割り切れない										
1	8	8						1						
2	25	36		2		1	2	4		1				
3	27	99	9	8		9	23	13	6	1		1	2	1
4	34	61	2	5	1	2	12	6	5					
5	22	47		2		1	2				1	1		
6	20	38	1	1		2	3	1	1	1		3		
7	6	21		2			2	6						
8	6	6					0							
9	29	57	2	7		3	12	7	3	2	1			
10	41	134	11	12		11	30	8	7	7		2		
11	34	53	5	4		1	9	4				1	2	
12	18	29		1		1	1			1				
13	26	54	3	1		4	8	3	4	1		2		
14	4	4		1			1							
15	0	0					0							
16	3	3					1		1					
17	47	132	13	6		5	24	5	5		1			
18	22	44	1	2		3	6	7	3	2				
19	17	36	5	4		2	12	1	3					
20							0							
21	6	13	2	4		1	6							
22	6	7	1				2	2	1					
23	24	54	3	2	1	1	8	2	3				1	
24	50	141	7	2	1		10	2	1					
25	22	32	3	2		1	7	5	2	1		1		
26	14	25	2	1			4	3	1					
27	32	48	2	3	1	1	10	6	5				1	
28	4	4	1	1	1	1	2							
29	2	1					0	1						
30	23	30		1			3	1	2	2				
31	57	139	8	6	1	11	28	12	14	7				
合計	629	1356	81	80	6	61	228	100	67	26	3			

「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

研究では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、小児医薬品に関する有害事象を迅速に情報収集・検討・情報提供のためのシステム（薬剤副作用データベースシステム）構築により、二次被害を最小限にとどめることを目標とする。

昨年度は実稼働可能なシステム導入に際して、関連学会である日本未熟児新生児学会の承認を得ることができたので、更にこれまでプロトタイプ段階であったシステムを実稼働可能な状態まで完成させた。今後、実際の運用を開始し、実運用上の問題点を検討していく必要がある。

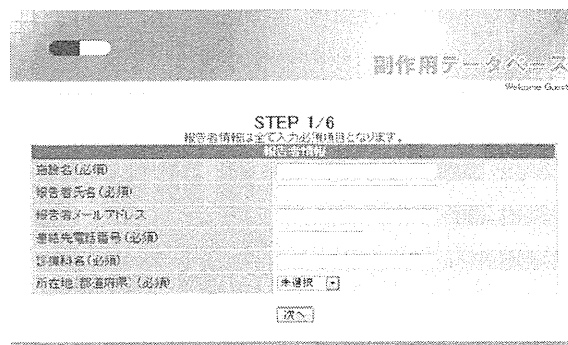
A. 研究目的

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二次被害を最小限にとどめることを最終目標とする。

日本未熟児新生児学会ホームページの会員専用画面から副作用データベース登録用画面に入った時に以下の画面が表示され、左の枠内をクリックして登録画面へ進む。

2) 副作用登録画面①

副作用情報の登録には以下のフォームに必要事項を入力する。



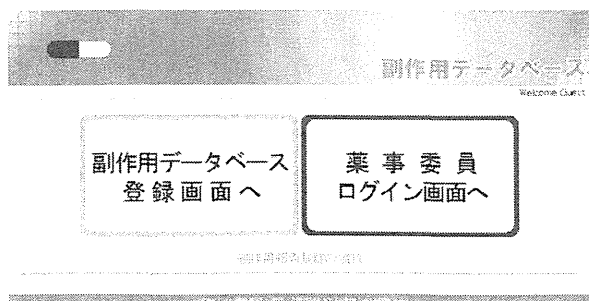
B. 研究方法

今年度は薬剤副作用データベースシステムを日本未熟児新生児学会において実運用させるための検討を行った。

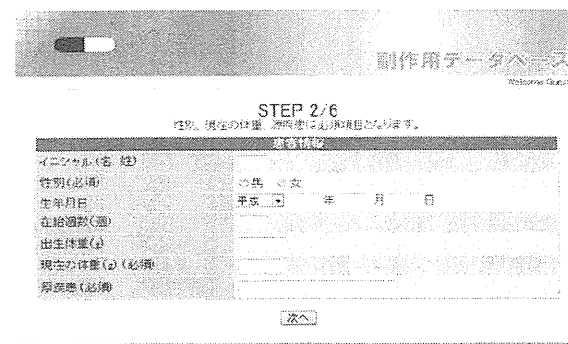
C. 結果

以下に薬剤副作用データベースシステムにおける登録・通知・検討の流れを示す。

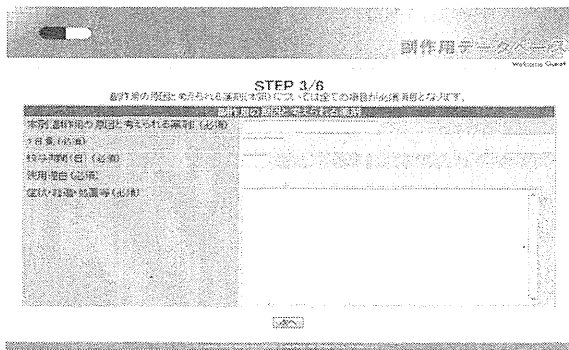
1) 薬剤副作用登録ホーム画面



3) 副作用登録画面②

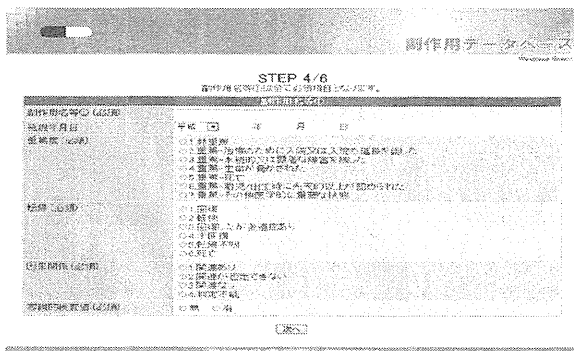


4) 副作用登録画面③

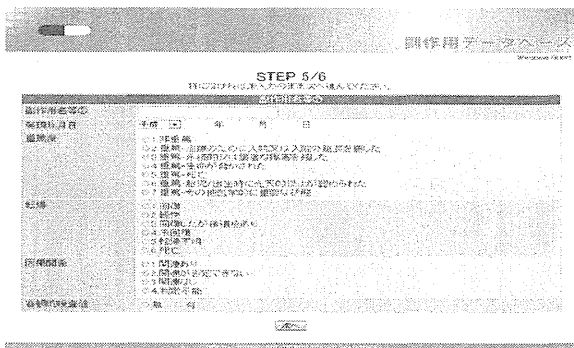


5) 副作用登録画面④

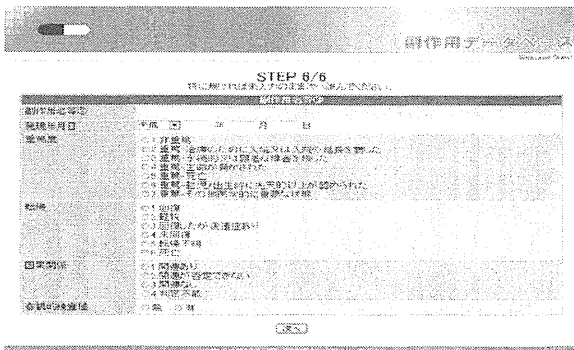
副作用情報は一薬剤に対して3種類登録が可能となっている。なければ入力せず次へ進む。



6) 副作用登録画面⑤

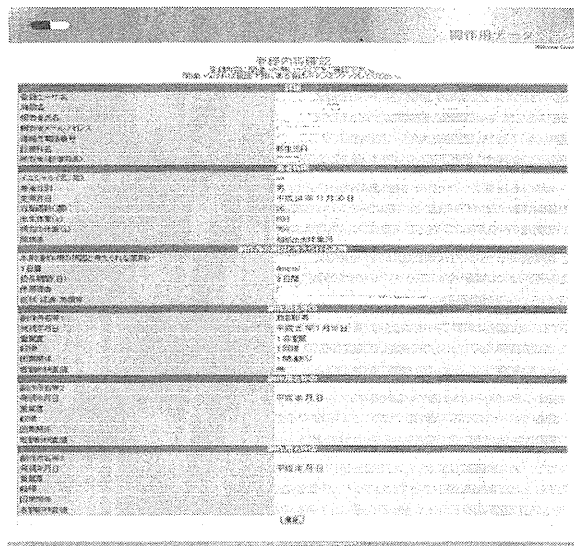


7) 副作用登録画面⑥



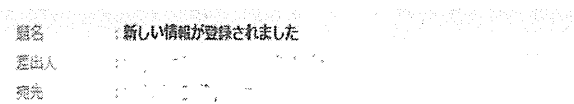
8) 登録内容確認画面

登録内容を確認後、送信ボタンを押すと副作用情報が薬事委員へ送信される。



9) 薬事委員会委員へのメール通知

副作用情報をメール受信した薬事委員会委員はサーバへアクセスし内容を確認。



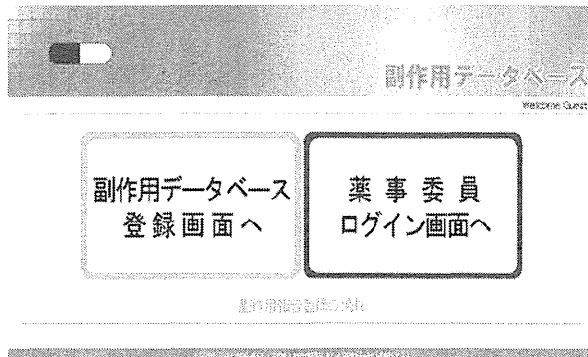
「副作用データベース (<http://www.nippon-institute.ac.jp/roops/>)」よりイベント通知のお知らせです。

副作用データベース モジュールにおいて、新しい情報が登録されました。
【原疾患】 超低出生体重児
【URL】 <http://www.nippon-institute.ac.jp/roops/modules/xxxxx/detail.php?id=17>

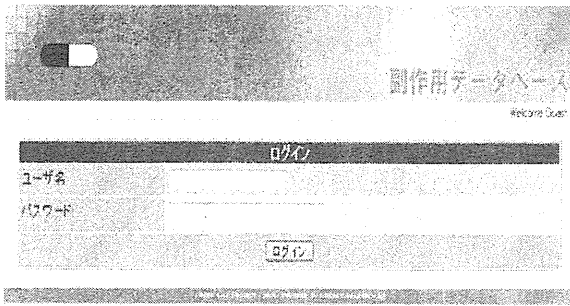
なお、このイベント通知を解除する場合は、次のURLにアクセスしてください。
<http://www.nippon-institute.ac.jp/roops/notifications.php>

10) 薬事委員会委員ログイン画面①

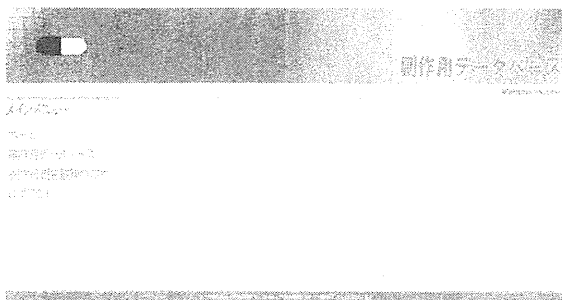
薬事委員会委員は右の枠内をクリックし、ログイン画面へ。



11) 薬事委員会委員ログイン画面②

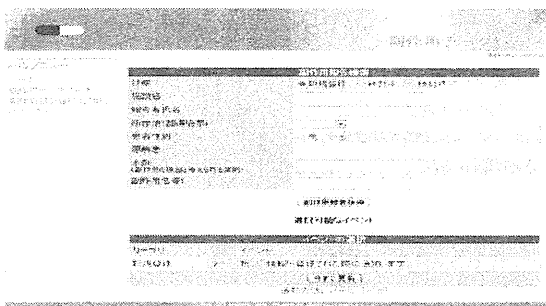


12) 薬事委員会委員ログイン後トップページ



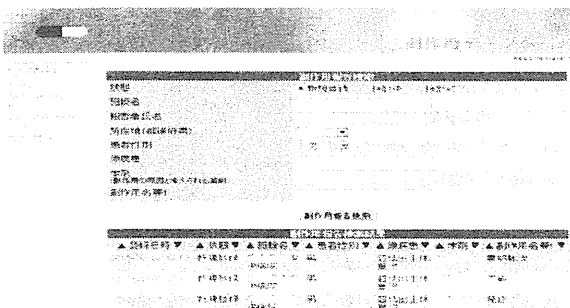
13) 副作用データベース検索画面

トップページで「副作用データベース」をクリックすると検索画面が表示される。



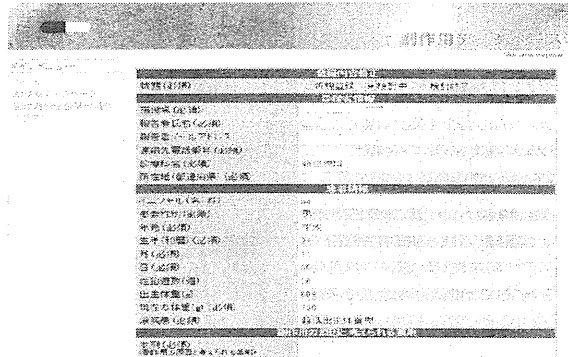
14) 副作用データベース 新規一覧画面

検索画面で「新規登録」を選択すると、その時点での新規登録された副作用情報が表示される。ここで、一番上の情報を選択し日付をクリックすると内容が表示される。



15) 副作用報告の検討進捗変更画面

新規登録された副作用情報を「検討中」へ変更。

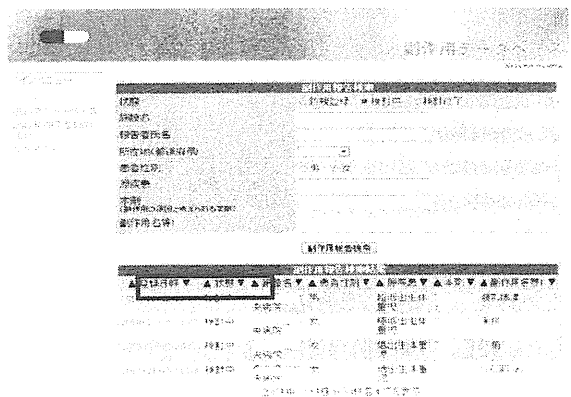


16) 副作用データベース検索画面から「検討中」を選択



17) 副作用データベース 検討中一覧画面

進捗状況が変更された副作用情報が一番上に表示されている。薬事委員会委員による検討の過程で、検討が終了した場合には「検討終了」へ変更する。



D. 考案

日本未熟児新生児学会のホームページは学会員に対してID入力を要する会員画面を有したこと

から、本システムのメイン画面はその下層に位置することとなる。このことにより、副作用登録には学会会員以外入力することができず、また薬事委員は更にその下層の画面で登録された副作用情報を検討することが可能である。個別事例に対する薬事委員間での検討にはメーリングリストを用いることとなる。今後、関連学会との調整により実運用を開始し、運用上の問題点を今後探していきたい。

E. 結論

関連学会で実運用可能な薬剤副作用データベースシステムを構築した。今後、実運用上の問題点を検討していく必要がある。

F. 参考論文

網塚 貴介. 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 平成 23 年度報告書. 厚生省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研究事業) 研究分担報告書、2012.

「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臨床研究センター 治験推進室

研究要旨

小児治験推進策の海外状況については、EUにおける法令制定5年後の成果についてEMAに公表された情報を調査した。欧州においては、小児治験数が着実に増え始めていること、また新生児を含む必要と考えられる年齢すべてについて、実施の指示をPDCOが出していること等が明らかになった。PMDAにも小児WGが組織され、EMAやFDAと定期的に電話会議をしているとのことであり、今後欧米と同様の取り組みが進められることが期待される。総合科学技術会議関連の第一回ライフイノベーション戦略協議懇談会において「小児医療における医療機器及び薬物治療の現状と課題」について紹介し、その他関連学会でも同様の話題について情報提供し、我々の取り組みについて周知した。また、平成25年2月1日に開催された全体班会議において、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の専門作業班における平成24年12月までの検討状況の概要について報告し、今後の取り組みについてのアドバイスなどを行った。この検討会議の取り組みでは、欧米の後追いで承認しか期待できないことから、本研究でこれまでに報告した、欧米類似の医薬品開発推進法令の我が国での策定に向けても引き続き、研究班及び学会を通して働きかけを続けていくべきである。

キーワード： 小児治験，小児医薬品開発，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

研究協力者

佐古まゆみ 国立成育医療センター
臨床研究センター 治験推進室

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。我が国での支援策・推進策の策定の参考となるよう、現在、諸外国で行われている施策等について調査を行う。また、国内での小児医薬品承認推進の最新の枠組みについて把握し、日本小児科学会の各分科会で作成されているプライオリティリストに掲載された医薬品について、その早期承認のための方策等について周知・アドバイスする。

B. 研究方法

小児治験推進策の海外状況については、EUにおける法令制定5年後の成果についてEMAに公表された情報を調査した。また、我が国で平成21年度から開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討の進捗状況について把握し、要望提出及び今後の取り組みについて研究分担者にアドバイスを行った。さらにその他関連する国内の医薬品関連の動きについて研究分担者に周知した。

（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

EMAによる治験推進法令が2007年1月26日に発効となって5年となり、公式レポート5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation July 2012 EMA/42817/2012 (http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf)が発出された。詳細は、187 ページにわたる資料及び添付の Paolo Tomasi 医師による日本小児臨床薬理学会シンポジウム発表資料を参照されたい。

本レポートでは、Paediatric Committee (PDCO) の役割と成果について以下のように報告している。役割としては、企業より提出された Paediatric Investigation Plan (PIP) の科学的評価を行い、必要に応じて修正を指示している。2011 年末までに 682 医薬品について評価を行った。そのうち、70%については PIP について同意、30%については小児治験免除を決定した。

2006 年 12 月までに EMA により承認された 317 品目のうち、小児適応は 34%しかなく、その他の小児適応が必要と推定される 43%には小児適応がなかった。一方、2012 年には 70%の医薬品に対して小児における開発プランが提案され、あるいは PDCO から開発要請されていることから、本法令にはかなりの効果があったとされている。

PIP の提出は成人における第 I 相試験が終わるまでに、と規定されているが、実際には 2/3 の申請者は 2-3 年遅れて提出している。PIP に対して PDCO はほぼ必ずと言ってよいほど何らかの変更を指示している。ただし、主要評価項

目については 90%については変更を求めておらず、97%では臨床試験デザインそのものには同意した。多くの場合に、試験対象の年齢群の追加を PDCO は求めており、新生児での試験の実施が決定されたのは総 PIP395 件のうち 28%の 110 プランあった。過去 5 年間での新生児の試験としては、PK/PD 試験、比較試験等の頻度が比較的高い。これらの半数程度については、申請者が PIP にすでに新生児の開発プランを含めていたとのことである。

現時点では、まだ多くの小児治験が準備中もしくは実施中であり、その成果を評価するにはさらに時間が必要であると結論している。

本研究班の活動と関連して、55 年通知に基づく「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」の募集において、平成 24 年 11 月 29 日に日本医学会会長名で周知された募集要項に、ガイドライン等の提出が求められていることを、班会議において周知した。このガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に則ったガイドラインを意味しており、今後より厳密に評価が行われると言われている。

また平成 25 年 1 月 17 日に内閣府において開催された総合科学技術会議関連の第一回ライフイノベーション戦略協議懇談会の「子どもの健康に係る施策について」の議事の中で、「小児医療における医療機器及び薬物治療の現状と課題」について意見を求められ発表した。特に以下について強調した。

- ・ 小児における適応外使用や剤形変更等の現状
- ・ 特殊ミルクのおかれた状況
- ・ 日本小児科学会及び関連分科会の取り組み
- ・ 現在の我が国における行政側の取り組みの現状と今後の課題について。特に加算の恒久化が必要であること、また欧米のように海外で承認されてからでなく、成人の開発過程で小児の開発が検討されるべきであること
- ・ 我が国にも欧米型の小児治験推進法令（治験

の義務化とインセンティブの制定)が必要と考えられること

- 学会によるこれまでの取り組みや、現在立ち上げ中の小児治験ネットワークの機能をさらに統合した、オールジャパンの治験・臨床試験体制が必要であると考えられること
- 小児科は疾患領域のひとつの様に取り扱われることが多いが、小児という「日本の未来」を支える、全疾患領域をカバーする大切な領域であること

平成25年2月1日に開催された全体班会議において、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の専門作業班における平成24年12月までの検討状況の概要について、別添のように報告し、今後の取り組みについてのアドバイスをを行った。

D. 考察

欧州においては、小児治験数が着実に増え始めていること、また新生児を含む必要と考えられる年齢すべてについて、適応拡大の指示をPDCOが出していること等が明らかになった。PMDAにも小児WGが組織され、EMAやFDAと定期的に電話会議をしているとのことであり、今後欧米と同様の取り組みが進められることが期待される。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」については、着実に必要性の高い医薬品についての適応拡大や治験が進んでおり、第一回要望についてはほぼ解決しつつあり、第二回要望についての検討も進んでいる。さらに適正な我が国での適応の取得に向けての働きかけ、関連学会へのアドバイスを続けていきたい。本検討会議における取り組みは、基本的に欧米で承認されている小児適応についての後追いをしているわけであり、この取り組みでは真のドラッグラグ解決にはつながらない。欧米における小児開発の着手の時点や、成人における開発

過程において、我が国における小児医薬品開発の開始が決定されるべきであると考えられる。55年通知による対応も、よりエビデンスに基づいた評価方法に代わっていることから、適切な臨床試験や治験の実施が今後ますます必要となるものと考えられる。

総合科学技術会議関連の第一回ライフイノベーション戦略協議懇談会においては、小児医薬品を取り巻く状況について説明を行い、委員に問題点を周知することが出来、また今後対応が必要であるという認識を持っていただくことが出来た。小児科は疾患領域のひとつの様に取り扱われることが多いが、小児という「日本の未来」を支える、全疾患領域をカバーする大切な領域であること、そして開発に向けての特段の支援体制が必要なこと等、今後とも訴えていきたい。

E. 結論

EUにおける小児治験推進法令が十行になって5年間の成果について調査した。また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討の進捗状況について、各分科会の分担研究者に情報提供を行った。また関連情報を研究分担者に周知し、また外部への発信も行った。欧米類似の医薬品開発推進法令の我が国での策定に向けても引き続き活動を続けていくべきである。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa E, Usui N; Efficacy, safety, and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. 臨床医

薬 2012; 28:623-632

- ・ Nakamura H, Kawashima H, Azuma R, Sato I, Nagao K, Miyazawa K: Pharmacokinetics of the H2 blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients, in comparison with healthy adult volunteers. Drug Metab. Pharmacokinet 2012;27:422-429
- ・ 中村秀文: シリーズ小児医療第2回 小児の臨床試験. あいみっく, 2012; 33-3: 44(2)-46(4)
- ・ 渡邊裕司, 景山茂, 楠岡英雄, 藤原康弘, 小野俊介, 斉藤和幸, 中村秀文, 山本晴子, 笠井宏委, 川島弓枝, 米盛勲, 山本学, 栗原千絵子, 中島唯善, 青木寛, 可知茂男, 鈴木千恵子, 中山智紀, 近藤恵美子, 星順子; 医師主導治験の現状と課題. 臨床評価 2012; 40: 5-18
- ・ 中村秀文: 臨床現場から見た小児・希少疾病医薬品開発. 第2回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム「希少疾病医薬品開発の現状と課題 - 開発促進に向けて -」. 東京, 2012年9月3日.
- ・ 中村秀文: 小児医薬品評価を取り巻く国内外の最新動向 第33回日本臨床薬理学会総会 教育講演. 那覇. 2012年11月29日.
- ・ 中村秀文: 小児医薬品及び剤形開発についての国内外の最新動向. PLCM(耕業)研究会第7回シンポジウム「口腔内速崩壊錠の現状と展望」. 名古屋. 2013年1月30日.
- ・ 中村秀文: 小児医療における医療機器及び薬物治療の現状と課題 内閣府第一回ライフイノベーション戦略協議会懇談会. 東京. 2012年1月17日.

2. 学会発表等

- ・ Nakamura H: Nurturing growth of a pediatric system in Japan. Uniting global pediatric drugs stake holders. World Pediatric Drugs Congress. MD, USA. April 11, 2012.
- ・ Endo T, Goto M, Nakajima H, Ishikawa Y, Nakamura H, Fujimoto J, Takahashi M.: Development of spherical formulation of candesartan cilexetil for children. 4th Conference of the European paediatric formulation initiative. Prague, Czeck Republic. September 19-20, 2012.
- ・ 中村秀文: 医療機関及び専門医集団の取り組みと考え -小児科領域- 第2回早期臨床試験国際会議「世界をリードする効率的な開発戦略」. 福岡, 2012年2月18日.

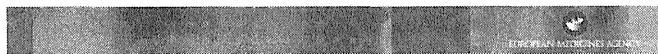


Addressing Paediatric needs Role of the European Medicines Agency and its Paediatric Committee (PDCO)

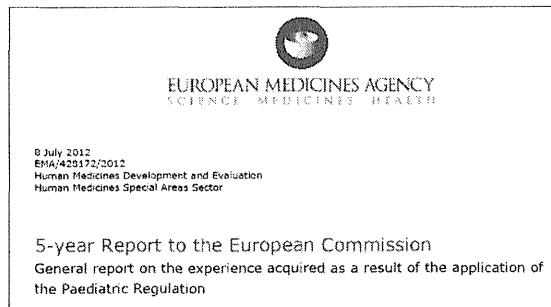
Paolo Tomasi M.D. Ph.D.
Head of Paediatric Medicines
European Medicines Agency

Presented by: Paolo Tomasi

An agency of the European Union



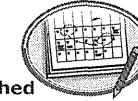
http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf



2



Important Dates in the EU



- 12 December 2006: **paediatric regulation published**
- 26 January 2007: entry into force
- 4 July 2007: first meeting of Paediatric Committee (**PDCO**)
- 26 July 2008: Art. 7 enters into force
(for **Marketing Authorisation Applications of new products**)
- 26 January 2009: Art. 8 enters into force
(for **new indications, routes, forms, of existing, patented products**)
- June 2012: 50th meeting of the PDCO
- September 2012: EMA 5-year report published

1



EU Paediatric Regulation: a system of obligations versus incentives

Type of product	Obligation	Incentive	Comments
New³ Medicinal product	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent) [*]	Necessary for validation of application
On Patent and authorized Medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent) [*]	When new indication or new route or new pharmaceutical form: necessary for validation
Orphan Medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	2 additional years of market exclusivity [*]	In addition to 10 years
Off patent Medicine	None (voluntary PIP possible for PUMA)	10 years of data protection	Research funds Paed. Use MA (PUMA)

³ *If compliance with PIP, Information, approval EU-wide

^{*} according to GMA concept



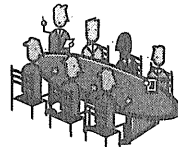
Differences EU (Paediatric Regulation) / USA (BPCA-PREA, FDASIA)

	US BPCA	US PREA	EU
Development	Optional	Mandatory	Mandatory <i>(optional for off-patent)</i>
Instrument	Written Request	-	Paediatric Investigation Plan (PIP)
Waiver	N/A	3 grounds	3 grounds
Timing	End of phase 2	End of phase 2	End of phase 1
Reward	6 months exclusivity	-	Main: 6 months patent extension (SPC)
New drugs (section 505)	Yes With exclusivity	Yes	Yes
Biologicals (most)	Yes	All	All
Orphan	Included	Excluded	Included
Decision	FDA	FDA	EMA (Opinion: PDCO)



- PDCO (Paediatric Committee, EMA)

- **EMA Committee;** members are not EMA staff but national experts nominated by EU Member states
- **3 working groups:** Formulation Working Group, Non-clinical working group, Extrapolation working group



- Paediatric Medicines Section, EMA

- **EMA staff** (11 assistants, 17 Scientific Administrators):
- manages PDCO meetings, attendance, minutes, press release, nominations...; regulatory and legal aspects.
- Acts as Scientific Secretariat: drafts Summary Reports, requests for modification, Opinions, Decisions...



What is the role of the PDCO in addressing paediatric needs and shaping paediatric development of drugs?

5



PDCO opinions on new applications

1. Positive opinions: 70% paediatric plans, 30% "total" waivers
2. 75% of opinions are for new products, 25% for existing (authorised) products
3. Estimated failure rate: 16% (4% negative opinions + 12% late withdrawals)

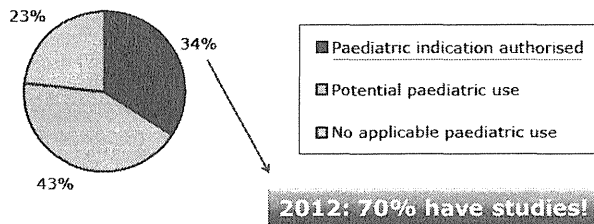


7



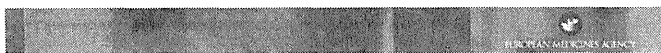
PDCO is requiring studies in 70% of medicines, vs. 34% of authorised paediatric indications in pre-regulation era

Centrally authorised medicines (December 2006, N=317)



3

Source: EMA analysis of product labels in the authorised conditions.



How often does the PDCO request applicants to make changes to their PIP proposal?

- Almost always!
- Opinions almost exclusively adopted after a clock-stop (PDCO request for modifications, pause, applicant resubmits, re-evaluation of modified application)
- Type of changes requested:
 - Multiple types
 - Examples: add or delete studies, change study timelines, increase n. of patients, decrease n. of patients, add juvenile animal study, propose age-appropriate pharmaceutical form, refuse or impose a deferral, simplify key elements of opinion...

10



Timing of submission of PIP application

- European legislation says "not later than the completion of phase I studies"
- Most applicants (2/3) submit later (2-3 years)

Table 8: Time lag between completion of PK studies and submission of applications for PIP and waiver.

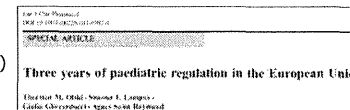
Delayed applications (submissions 6 months or more later than deadline)	Jan-Jun 2010	Jul-Dec 2010	Jan-Jun 2011	Jul-Dec 2011
Number of delayed PIP applications	24	28	21	23
Reference: number of all PIP applications	47	39	31	43
Time lag in months, median (range)	26 (7-161)	35 (7-121)	20 (9-241)	30 (11-99)
Number of delayed applications for full waiver	10	11	12	8
Reference: number of all applications for full waiver	26	19	22	9
Time lag in months for delayed full waiver applications, median (range)	24 (12-71)	19 (8-92)	23 (9-137)	46 (19-134)

Source: EMA Paediatric database.

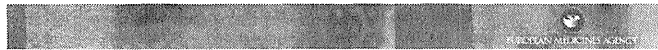


Type of changes requested / imposed by PDCO

- Refusal of waiver (**6%**) → enlarging the scope of paediatric use
- Need to include additional age groups (**13%** of PIPs, usually younger)
- Additional phase II/III study in children requested (**17%**)
- Additional age-appropriate formulation requested (**11%**)
- Refusal of PIP, waiver granted instead (**4%**) → restricting the scope of paediatric use (safety/efficacy concerns, no benefit)
- Change in the number of patients included (**25%** of a sample of 54 PIPs):
 - Increase (**9.3%**)
 - Decrease (**14.8%**)



11



Type of changes NOT requested / imposed by PDCO

- Primary endpoint: proposal accepted in 90% of studies
- Design of clinical trials accepted in 97% of cases



12



A neglected subpopulation in a neglected population

- AAP estimate: *almost 90% of the drugs routinely used in newborns "have never been adequately studied for safety, dosing, or efficacy". FDA should require more studies in infants who are less than one month old.*
- **PDCO routinely discusses newborns and requests trials**
- FDASIA requires neonatal expertise in OPT, + explicit justifications for not studying neonates in BPCA proposals



14



PDCO often requests to include additional age groups / subsets

Data from a sample of 96 subsequent PIP/waiver applications

Table 1: Age groups as covered by investigation plan proposals and requested by the PDCO

Investigation plans covering these age groups	Proposed	Accepted by PDCO	Requested by PDCO	Covering these age groups after request by PDCO
12-18 years	70% (41/54)	37	7 ^a	81% (44/54)
PDCO, Paediatric Committee				
6-11 years	67% (36/54)	33	7	74% (40/54)
2-5 years	49% (25/54)	24	5	54% (29/54)
Partial coverage	9% (5/54)	4	3	13% (7/54)
28 days-23 months	28% (15/54)	12	7 ^b	35% (19/54)
Partial coverage	17% (9/54)	6	3	17% (9/54)
0-27 days	15% (8/54)	7	7	26% (14/54)
Following a staggered approach	11% (6/54)	6	5	20% (11/54)

13



Addressing unmet needs: Neonates

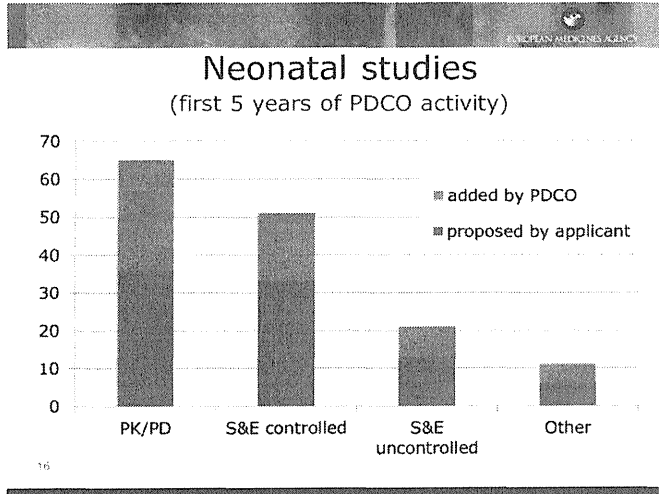
The PDCO routinely requests applicants to include neonates in clinical trials, almost doubling the number of plans that include neonates

Table 2: Comparison of proposals versus PDCO requirements in respect of neonates.

Applications and PDCO opinions	Number	Proportion
• Applications proposing to study neonates	60	15%
• Applications proposing to waive neonates, but PDCO opinion requiring to study neonates	50	13%
All PDCO opinions requiring to study neonates	110	28%
Total PDCO opinions agreeing a PIP	395**	100%

^aSource: EMA applications and opinions. ^{**} Excluding allergen products as these are not relevant for neonates.

15



Addressing unmet needs:
Considering the mechanism of action of products

- Recent policy published by EMA on how to define potential condition of paediatric need*:
 - Proposed indication in adults is only the starting point
 - Mechanism of action of product is considered to identify an overarching condition for potential paediatric use/need;
 - Hierarchical classification of condition/disease (MedDRA) is used

*
18

Addressing unmet needs: Neonates

The type of trials requested by the PDCO are similar to those proposed by applicants

Table 3: Number of trials with neonates required in PDCO opinions, by type of trial and whether the PIP application proposed a study or a waiver for neonates (an opinion can have more than one study with neonates).

Number of types of trials with neonates in PDCO opinions	Application proposed to study neonates	Proportion	Application proposed to waive neonates*	Proportion
• PK (PD) and tolerability trials	34	57%	24	48%
• Non-controlled safety and activity trials	15	25%	9	18%
• Controlled safety and efficacy trials	32	53%	15	30%
Reference: Total number of applications	60		50	

Source: EMA applications and opinions. * Additional studies other than clinical trials may have been required for the neonatal subset.
17

When and what do pharmaceutical companies request to modify in agreed PIPs?

19

How often do applicants want to subsequently modify an agreed PIP?

- Quite often!
- Only applicants can request modifications, not EMA/PDCO
- EMA expects an average of 3-4 requests of modifications per agreed PIP
- Study done in 2011 to analyse modifications
- Scope of modifications varies widely (from change of a single date, to complete new PIP)



20

Type of changes requested

Change to agreed timelines in studies	59 (23%)
Complete deletion/ removal of an agreed study	2 (0.8%)
Change to primary endpoint	20 (8%)
Change to secondary endpoint(s)	23 (9%)
Change to planned dosing	22 (9%)
Change to sample size	25 (10%)
Change to inclusion criteria	25 (10%)
Change to exclusion criteria	10 (4%)
Non-clinical	2 (0.8%)
Formulation	11 (4%)
Waiver / Deferral	8 (3%)
Other modification	46 (18%)

22

Methods

- Sample 2010-2011
- 225 requests for modification submitted (from 132 PIPs/ Opinions)
- 61 not authorised, 69 authorised and two PUMA
- In the first modification of each procedure: 96 positive Opinions adopted by the PDCO, 4 negative Opinions
- **Mean n. modifications requested per PIP: 1.7 (±0.96). Range 1 to 6**

21

Submitting a PIP application early or late does not influence n. and 'size' of request for modifications from applicants

- **No. of changes proposed in the first request for modification is the same:** 2.58 (±1.62) for "early" initial applications vs. 2.52 (±1.97) for late initial PIP applications ($p=0.93$)
- **N. of modification procedures submitted is comparable:** 1.80 (±1.01) "early" vs. 1.54 (±0.71) for "late" PIPs ($p=0.34$)

Coming late does not pay!

23

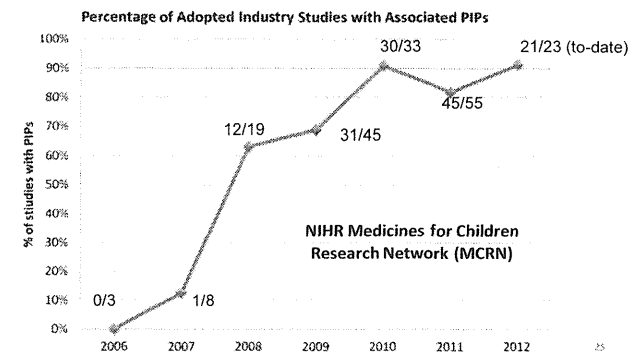


Monitoring the commitment of the applicant to do the paediatric studies

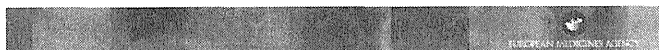
24



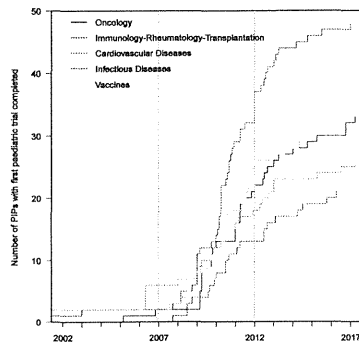
Most paediatric studies are now included in PIPs



25



Completion of PIP studies is a lengthy (and deferred) process



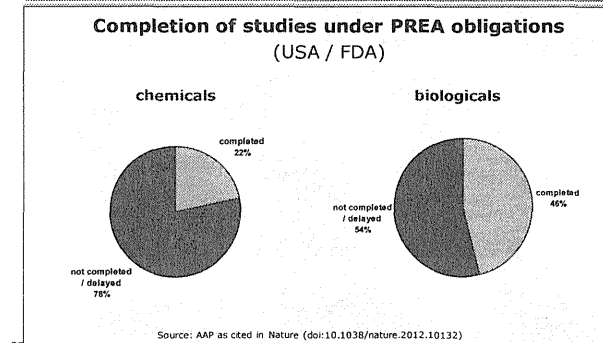
26

Cumulative incidence plot of time to initiation of first study in PIPs (quality, non-clinical or clinical; time in years after 01/01/2007)

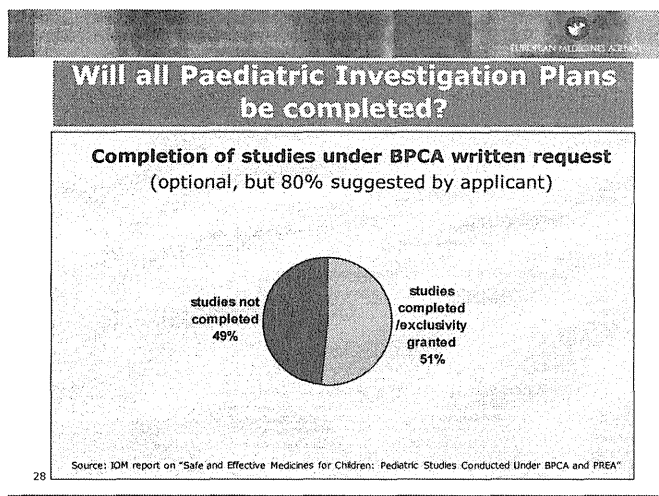
Attrition rate and requests of modifications of agreed PIPs are expected



Will all Paediatric Investigation Plans be completed?



27



Conclusion / take-home message

- The EMA/PDCO plays an important part in shaping and extending paediatric development
- Pharmaceutical companies often request to modify PIPs, for various reasons including delays
- There is a risk that many agreed studies in children will not be conducted, or after substantial delays
- Cooperation between **all** stakeholders (networks, researchers, patients, industry) is necessary for the success of the European Paediatric Regulation



Abbreviations and acronyms

- EU:** European Union
- EMA:** European Medicines Agency
- PDCO:** Paediatric Committee of the EMA
- PIP:** Paediatric Investigation Plan
- PUMA:** Paediatric Use Marketing Authorisation (EU)
- MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities

- FDA:** Food and Drug Administration (USA)
- OPT:** Office of Pediatric Therapeutics (at FDA)
- BPCA:** Best Pharmaceuticals for Children Act (USA)
- PREA:** Pediatric Research Equity Act (USA)
- FDASIA:** FDA Safety and Innovation Act (USA, 2012)
- AAP:** American Academy of Pediatrics

第 I 回要望に係る専門作業班（WG）の 検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

検討会議における医療上の必要性の評価は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計			
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	10	5	10	3	11	56	185	
		適応外薬	12	22	21	23	31	2	18	129		
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	2	1	1	11		81
		適応外薬	9	4	27	9	18	3	0	70		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104		
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86			
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4		
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3			
合計			48	52	95	51	80	9	39	374		

2. 医療上の必要性が高いとされた品目について

医療上の必要性が高いとされたものについては、下記の通り開発要請等を行っている。

- ①平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（108件）については、平成22年5月21日に企業に開発要請（92件）又は開発企業の募集（16件）を行った（第1回開発要請等）。
- ②第1回開発要請等以降、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（74件）については、平成22年12月13日に企業に開発要請（72件）し、又は速やかに開発企業の募集（2件）を行った（第2回開発要請等）。
- ③平成23年4月18日に開催された第7回会議において医療上の必要性が高いとされたもの（4件）については、平成23年5月13日に企業に開発要請（3件）し、又は速やかに開発企業の募集（1件）を行った（第3回開発要請等）。

開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

(1) 開発要請等したものの検討状況

第I回要望品目について、開発要請等したもののうち、前回(第13回)会議時点で実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中であった2件について、検討状況の一覧を資料5-1に掲載した。各専門作業班(WG)における平成24年11月までの検討状況は下表のとおりである。

(参考)

各WGの検討状況		合計		10/3開催 第13回会議時点	
企業に開発要請したもの		165		165	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	58		58	
既に関済に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	29	53	29	53
	適応外薬	24		24	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	14	52	14	52
	適応外薬	38		38	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	2	0	2
	適応外薬	2		2	
開発企業を公募したもの		20		20	
合計		185		185	