

小児への適応拡大がなされた。

この事業の趣旨は、未承認薬使用問題検討会議と小児薬物療法検討会議が2010年に改組された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」¹⁰⁾に引き継がれた。開発のための検討要望書が提出された374件のうち、小児領域に関係するものは未承認薬28件、適応外薬56件の合計84件があげられた。この事業で要望書が提出された医薬品に対し、企業は公知申請や臨床試験の実施について見解を提出する等の対応を迫られ、この評価によって薬価維持特例の適応が決定されることになってきたため、小児における適応拡大はかなり前進した。

第1回目の要望で小児循環器領域から提出された抗凝固薬のワーファリン、抗不整脈薬のベラパミル塩酸塩とプロプラノロール塩酸塩の小児への適応が医学薬学上の公知として承認された。プロプラノロール塩酸塩は抗不整脈薬としての要望書以外にファロー四徴症等の無酸素発作予防の要望書も提出され、現在検討がなされている。また、降圧薬のエナラプリルマレイン酸塩とアムロジピンベシル酸塩、小児腎臓病学会から要望書が提出された降圧薬のリシノプリルとバルサルタンに対しては、用法・用量および安全性に関する情報収集のため共同して使用実態調査を行い、その結果、医学薬学上の公知として小児適応が取得された。

2011年8月に第2回目の要望が受け付けられ、小児循環器領域からは肺高血圧症に対するボセンタン、手術後の肺高血圧に対する一酸化窒素(アイノフロー)が提出され、現在検討が行われている。ほかに高血圧に対するカンデサルタンとロサルタンが日本小児腎臓病学会から、早産児動脈管開存症に対するイブプロフェンリジン塩が日本未熟児新生児学会から、日本小児救急医学会から0.01%アドレナリン注射液の心停止時の補助治療が要望としてあげられている(Table 3)。

医薬品の輸入製造販売の承認から薬価収載まで

薬事法における製造販売承認を受けた医薬品は、承認後約60日で薬価収載されることになる。製造販売業者から薬価収載の希望が出されると、医政局経済課による業者へのヒアリングが行われる。保険局医療課により作成された算定原案が薬価算定組織において製造原価や類似薬の有無に基づき検討され、製造販売企業に提示される。算定された薬価に合意がみられれば中央社会保険医療協議会に提出され薬価収載に至るが、企業が薬価に対し不服意見書を提出した場合には、

再度薬価算定組織において協議されることになる。未熟児・新生児の無呼吸発作に対する治療薬において、既承認の類似薬ネオフィリンがあり、算定された薬価がそれとの1日薬価合わせのため企業との合意が得られず、薬価収載まで長い年月を要した例がある。

小児の医薬品開発の困難さ、とりわけ小児を対象とした臨床試験を実施することが企業にとって大きな負担となっているため、小児を対象とした臨床試験を実施した医薬品には小児加算がつくなど薬価算定に優遇策が講じられている。また、小児の用法・用量設定に関する治験等の実施の必要がある場合には、薬事法の承認において再審査期間の延長が認められており、実質的には独占販売期間が延長されることとなる。しかし、それでも企業にとっては十分なインセンティブとはなっていない。

米国では、日本に先駆けて、製薬企業が米国医薬食品局(U.S. Food and Drug Administration: FDA)の指示に従い小児を対象とした臨床試験を実施した場合、それに対するインセンティブが与えられることを定めたFDA近代化法が成立している。さらに、2002年に成立したBest Pharmaceuticals for Children Act(BPCA)¹¹⁾により、小児用の医薬品開発を行った製薬企業には180日間の特許権の延長が認められるようになった。これは企業にとって小児用医薬品を開発することで得られる大きなインセンティブとなった。

一方、2003年にはPediatric Research Equity Act(PREA) of 2003¹²⁾が成立し、FDAが製薬企業に対し小児を対象とした治験の要請権を持つことが認められた。BPCA、PREAの両者が米国における小児用医薬品開発の大きな推進力となっている。欧州でも2007年に欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)よりPaediatric Regulation¹³⁾が公表され、EMAによる製薬企業への小児用医薬品開発の奨励、小児を対象とした治験の要請権が認められ、同時に小児用医薬品開発に対するインセンティブも保証される機構が立法化された。わが国においても小児用医薬品開発の義務化とそれに対するインセンティブを考慮した法制化が必要と思われる。

健康保険適用

一般に薬事法上の承認がなされた医薬品は健康保険適用となるが、薬事法上の承認(適応取得)と保険適用は全くの同一ではない。例えば勃起不全に対するシルデナフィルクエン酸塩(製品名バイアグラ)など保険診療上での使用がなされないものは薬事法上の承

Table 3 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に日本小児循環器学会から要望書が提出された医薬品

医薬品 ()内は製品名	効能・効果	検討状況
第1回要望		
ワルファリンカリウム (ワーファリン錠)	血栓塞栓症(静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩徐に進行する脳血栓症等)の治療および予防, 小児における維持投与量の目安は, 12ヵ月未満: 0.16mg/kg/日, 1歳以上15歳未満: 0.04 ~ 0.10mg/kg/日	承認済み
ベラパミル塩酸塩 (ワソラン錠)	頻脈性不整脈(心房細動, 心房粗動, 発作性上室性頻拍), 3 ~ 6mg/kg/日(ただし1日240mgを超えない)を1日3回に分けて.	承認済み
ベラパミル塩酸塩 (ワソラン静注)	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍, 発作性心房細動, 発作性心房粗動), 1回 0.1 ~ 0.2mg/kg(ただし, 1回 5mgを超えない)を5分以上かけて徐々に静脈内に注射.	承認済み
プロプラノロール塩酸塩 (インデラル錠)	期外収縮(上室性, 心室性), 発作性頻拍の予防, 頻拍性心房細動(徐脈効果), 洞性頻脈, 新鮮心房細動, 発作性心房細動の予防, 1日 0.5 ~ 2mg/kgを, 低用量から開始し, 1日 3 ~ 4回に分割経口投与. 効果不十分な場合には1日 4mg/kgまで増量することができるが, 1日投与量として90mgを超えない.	承認済み
エナラプリルマレイン酸塩 (レニベース錠)	高血圧症, 生後 1ヵ月以上の小児には, 0.08mg/kgを1日 1回経口投与.	承認済み
アムロジピンベシル酸塩 (アムロジン錠, アムロジンOD錠, ノルバスク錠)	高血圧症, 6歳以上の小児には, アムロジピンとして2.5mgを1日 1回経口投与 (1日 5mgを超えない).	承認済み
第2回要望		
一酸化窒素 (アイノフロー吸入800ppm)	心臓手術の周術期および術後肺高血圧症	開発要請済み
カンデサルタンシレキシチル (プロブレス錠)	高血圧症	開発要請済み
プロプラノロール (インデラル錠)	ファロー四徴症	開発要請済み
ボセンタン水和物 (トラクリア錠)	肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラス3および4)	開発要請済み

認を受けていても健康保険適用にはなっていない。しかし、肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルクエン酸塩(製品名レバチオ)は薬事法上の承認を受け、かつ健康保険適用にもなっている。健康保険適用がある医薬品(保険診療において使用が認められる医薬品)は、原則として薬価収載されたもののみである。

ここで注意すべきは、前述したように薬価収載された医薬品がすべて小児適応を有しているわけではないことである。薬価収載されていても、添付文書に小児の用法・用量が明記されず、使用上の注意には「小児における安全性は確立されていない」「小児の使用経

験はない」といった記載がなされているものは多く存在する。また、添付文書に記載された効能・効果のうち、小児には一部の効能・効果のみが承認されている医薬品も存在する。エナラプリルマレイン酸塩はその1例で、降圧薬として小児適応があるが慢性心不全の小児適応はない(ただし、小児の心不全に対して使用した場合も社会保険診療報酬請求において償還対象となっている)。パリピズマブのように使用できる年齢や病態が限定されているものもある。添付文書に記載された「効能・効果」「用法・用量」以外の使用(適応外使用)は、保険診療では基本的に認められていない。

小児の薬物療法においては小児適応を有する医薬品は少なく、適応外使用を余儀なくされている。効能・効果等の適応外使用の事例については、「保険診療における医薬品の取扱いについて」(昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知)¹⁴⁾により、有効性および安全性の確認された医薬品(副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう)が薬理作用に基づき処方された場合には、診療報酬明細書の審査に当たり、学術的に正しく、また全国統一的な対応が求められていることを踏まえ、社会保険診療報酬支払基金に設置された審査情報提供検討委員会において審議されてきた。この通知に則り、日本小児科学会や日本小児循環器学会から日本医師会疑義解釈委員会を通じ、小児適応がない医薬品でも健康保険償還の対象となるよう働きかけが行われてきた。

その結果、小児適応がなくても厚生労働省保険局医療課長通知により健康保険上償還対象とされる小児用医薬品が増えてきた。2007年9月にはジソピラミド、心不全に対するエナラプリルマレイン酸塩、アドレナリン、起立性調節障害に対するアメジニウムメチル硫酸塩、イソソルビド硝酸エステルが、2009年9月にはアトロピン硫酸塩とスピロラクソンが小児に対する薬事法上の適応はないものの、添付文書に記載された効能・効果に対し使用された場合には健康保険での償還対象とされた。

この2年間では、2011年9月および2012年9月の通知において小児領域で償還対象とされた18品目と10品目のうち、小児循環器領域の治療薬はそれぞれ7品目と9品目であった。それらの一覧をTable 4に示す。

小児薬物療法の保険診療における問題点と解決策

1. 問題点

医師が医薬品を適応外使用することは医師の裁量に基づいた医療行為であり、法的に問題があるわけではない。しかし、実際には日常の薬物療法および保険診療にかかわる問題点がいくつか存在する。以下にまとめた。

(1) 薬物療法におけるエビデンスの不足

適応外使用の最も大きな問題は、明確なエビデンスに基づかない薬物療法であるということである。小児の薬物動態に関するエビデンスがないことで適正な用法・用量が決められず、また成人と同様の有効性や安全性が保証されているのかわからないまま治療を行わねばならない。例えば、ガイドラインに記載されているように、近年小児でも成人と同様に心不全に

対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やフォスフォジエステラーゼ(PDE)Ⅲ阻害薬がよく使用される。しかし、成人と小児では心不全を来す基礎疾患が異なっている。また、乳幼児は成人とは薬物動態が異なる。このように基礎疾患や薬物動態が異なることを考慮した臨床薬理的、薬物治療学的なエビデンスは極めて少ないのが現状である。

さらに、小児に適応がない医薬品は小児用の剤形がなく、錠剤やカプセルを粉砕して使用されることが多い。錠剤を粉砕して使用した場合の薬物動態に関する情報は乏しく、著者らの製薬企業へのアンケートによる調査では、粉砕処方された錠剤85品目のうち粉砕時の薬物動態に関する情報が提供可能な医薬品は2品目のみという結果であった¹⁵⁾。

(2) ガイドラインの記載との齟齬

小児の治療ガイドラインに小児適応がなく保険償還の対象となっていない医薬品が記載されていることがあり、これに基づいて処方した場合に健康保険診療報酬請求で返戻の対象となることがある。

しかし、一方ではガイドラインに記載されていることで標準的な治療と判断されることがあり、実際、教科書やガイドラインの記載に基づき医学薬学上の公知として承認された医薬品が存在する。2012年に日本循環器学会から出された『小児期心疾患における薬物療法ガイドライン』では、新しいエビデンスをもとに適応がない医薬品を明記するなど、適正な薬物使用に向けた指針となるよう検討がなされた。

(3) 適応外使用に基づく診療報酬請求上の問題

前述のように、健康保険診療報酬請求で償還対象とされたもの以外は返戻の対象となる。厳密な診療報酬請求の審査が行われると小児の診療は成立しなくなることが危惧される。

(4) 健康被害救済制度の観点から

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法(医薬品機構法、1979年法律第55号、現医薬品医療機器総合機構法、平成11年法律第103号)¹⁶⁾による健康被害救済制度が、適応外使用により生じた場合には対象とされない可能性がある。これは社会的に重大な問題で、迅速な解決が必要である。

2. 解決策

前述した問題に対しては、基本的には薬事法上の小児適応を取得することしか解決法はない。その具体的な方法について述べる。

(1) 企業による臨床試験の実施

製薬企業にとって小児は市場になりにくく、開発のための臨床試験の実施も困難である。心疾患を有する

Table 4 「保険診療における医薬品の取扱いについて」¹⁴⁾により保険償還の対象となった小児循環器疾患関連の医薬品(2011年, 2012年分)

	医薬品 ()内は製品名	保険適用となった効能・効果, 用法・用量
2011年9月28日付	リドカイン (静注用キシロカイン, オリベス静注用)	①頻脈性不整脈 ②期外収縮(心室性, 上室性), 発作性頻拍(心室性, 上室性) ③急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防
	レインプレナリン(プロタノールL注)	①アダムス・ストークス症候群(徐脈型)の発作時(高度の徐脈, 心停止を含む)あるいは発作反復時 ②心筋梗塞や細菌内毒素等による急性心不全 ③手術後の低心拍出量症候群 ④気管支喘息の重症発作時
	ドバミン塩酸塩 (イノバン注, カコージン注, イノバン注シリンジ, カタボンLow注, プレドバ注, 後発品あり)	急性循環不全(心原性ショック, 出血性ショック), 下記のような急性循環不全状態 ①無尿, 乏尿や利尿剤で利尿が得られない状態 ②脈拍数の増加した状態 ③他の強心・昇圧剤により副作用が認められたり, 好ましい反応が得られない状態
	カンレノ酸カリウム (ソルダクトン静注用, 後発品あり)	①経口抗アルドステロン薬の内服困難な下記症状(高アルドステロン症による)と考えられる)の改善 ②原発性高アルドステロン症, 心性浮腫(うっ血性心不全), 肝性浮腫, 開心術および開腹術時における水分・電解質代謝異常
	カプトプリル (カプトリル錠, カプトリル細粒, 後発品あり)	本態性高血圧症, 腎性高血圧症, 腎血管性高血圧症, 悪性高血圧
	ジピリダモール (ベルサンチン-Lカプセル, ヘルサンチン錠, アンギナール錠, アンギナール散, 後発品あり)	川崎病冠動脈後遺症合併症の管理
	ニフェジピン (セバミット-Rカプセル, セバミット-R細粒, セバミット細粒, アダラートカプセル, 後発品あり)	小児の高血圧
2012年9月24日付	オルプリノン塩酸塩水和物 (コアテック注)	急性心不全(他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合)
	デノパミン (カルゲート錠, 細粒, 後発品あり)	慢性心不全[1~1.5(最大3)mg/kg/日を1日3回に分けて(成人量を超えない)]
	ミルリノン (ミルリーラ注射液, ミルリーラク注射液, 後発品あり)	急性心不全(他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合)
	アテロロール (テノミン錠, 後発品あり)	頻脈性不整脈(他の抗不整脈薬が使用できないか, 又は無効の場合)(洞性頻脈, 期外収縮)(0.5~2mg/kgを1日1回, 20歳未満で成人と同等の体重があれば25~100mgを1日1回)
	ビルシカイニド塩酸塩水和物 (サンリズムカプセル, 後発品あり)	頻脈性不整脈(他の抗不整脈薬が使用できないか, 又は無効の場合)(2mg/kg/日を1日3回に分けて)
	ビルシカイニド塩酸塩水和物 (サンリズム注射液)	緊急治療を要する頻脈性不整脈(上室性および心室性)(1~1.5mg/kgを10分かけて静脈内に投与)
	メキシレチン塩酸塩 (メキシチールカプセル, 後発品あり)	頻脈性不整脈(心室性)(5~10mg/kg/日を1日3回に分けて)
	ランジオロール塩酸塩 (注射用オノアクト, コアベータ静注用)	①手術時の頻脈性不整脈(心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈)に対する緊急処置 ②手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈(心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈)に対する緊急処置(2.5μg/kg/分で開始し, 数分毎に倍々にして最大80μg/kg/分)
カルベジローラ (アーチスト錠, 後発品あり)	アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている小児の虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全[0.05mg/kg/日(最大6.25/日)を1日2回に分けて処方開始し, 2週間ごとに徐々に増量し, 0.35~0.4mg/kg/日を1日2回に分けて維持. 本剤に対する反応性により維持量を増減]	

小児に不可欠な医薬品の開発を企業に要望していくとともに、臨床試験を迅速に実施できる体制を整えておくことが学会の重要な使命であると考えられる。

(2) 医学薬学上の公知⁹⁾

現在も適応外使用されている医薬品には、医学薬学上の公知として承認されうるものが存在すると考えられる。このような医薬品に対しては企業への開発に向けた協力要請を行っていくと同時に、臨床研究や日常診療で得られる情報を蓄積し、エビデンスとなる論文作成を進めておくことが不可欠である。

(3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁰⁾

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、未承認あるいは小児に適応外使用されている医薬品の適応拡大という意味ではそれなりの効果があったと考えられる。今後この事業が継続されるかどうかは不明であるが、存続するのであれば積極的に活用すべき事業であろう。

医療上の必要性が高い医療機器(デバイス)に対しては2010年6月に厚生労働省から「医療ニーズの高い医療機器等に関する要望書の提出について」¹⁷⁾が公表され、デバイスの領域も適応拡大に向けた動きがみられている。

(4) 多施設共同型自主臨床研究

2010年7月に千葉県浦安市で開催された第46回日本小児循環器学会総会・学術集会において、会長要望演題として多施設共同研究が取り上げられた。純型肺動脈閉鎖症に対するカテーテル治療の多施設共同研究の結果報告¹⁸⁾、重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討するRAISE study¹⁹⁾、胎児頻脈性不整脈の経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験²⁰⁾といった介入研究が行われていることが報告された。RAISE studyは厚生労働科学研究費による多施設共同研究で、この結果はすでに公表論文として発表されており²¹⁾、企業から医学薬学上の公知として重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法を承認申請できる可能性が高い。また、胎児頻脈性不整脈の経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験は「高度医療評価制度」(現在の先進医療B)として厚生労働大臣から承認を受け、実施の承認を受けた医療機関では先端的医療技術として混合診療が可能になった。

今後、医師主導治験や公的研究費による臨床試験、さらには高度医療評価制度を利用した先進医療²⁾を推進し、薬事法上の承認を目指していくことが望まれる。

おわりに

医薬品の承認と小児適応、そして保険診療における小児薬物療法の問題点とその解決法について述べた。

わが国における小児薬物療法の現状は決して満足できるものではなく、保険診療においても支障を来しかねない状況にある。循環器疾患のように小児でも特に医薬品開発が困難な領域においては、企業や行政への働きかけを社会全体で行う必要がある。単に健康保険適用だけを目標にするのではなく、薬事法上の小児の適応拡大を図る必要性を再度強く申し添えて稿を終えたい。

【参考文献】

- 1) http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryohoken/iryohoken01/index.html
- 2) Shirkey H: Therapeutic orphans (Editorial comment). *J Pediatr* 1968; 72: 119-120
- 3) 木津純子: 医療保険制度からみた小児薬物療法. *小児内科* 2002; 34: 312-316
- 4) http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tokaihokuriku/gyomu/gyomu/hoken_kikan/shinryohoshu/ryotan_ika.pdf
- 5) http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryohoken/sensiniryu/index.html
- 6) http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html
- 7) 中川雅生: 審査報告書から読む小児への適応拡大の課題-タクロリムス, モンテルカスト, パリビズマブ, テイコプラニンを例に-. *薬事* 2005; 47: 1169-1174
- 8) 適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf>
- 9) 「小児薬物療法根拠情報収集事業」について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/03/s0330-10.html>
- 10) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9c.pdf>
- 11) <http://www.fda.gov/cder/pedistr/PL107-109.pdf>
- 12) <http://www.fda.gov/cder/pedistr/S-650-PREA.pdf>
- 13) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b
- 14) http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/10/dl/s1027-16e_0004.pdf
- 15) 藤田彩子, 千葉幹夫, 松田雅史, ほか: 小児における医薬品の適応外使用-特に錠剤・カプセル剤の粉砕処方の実態-. *日小児臨薬理会誌* 2009; 22: 96-99
- 16) <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/qanda.html>
- 17) 医療上ニーズの高い医療機器等の要望書の提出について. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/04/tp0410-1.html>
- 18) Yasukochi S, Kim S-H, Ono Y: Outcome of catheter interventions for pulmonary atresia with intact ventricular septum: Japanese multi-center JPIC study. *日小児循環器会*

誌 2010; 26(Suppl): 201

- 19) RAISE研究班: 厚生労働省医療技術実用化総合研究事業「重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験」, <http://raise.umin.jp/index.html>
- 20) 上田恵子, 池田智明, 前野泰樹, ほか: 胎児頻脈性不整脈の経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験. 日小児循

環器会誌 2010; 26(Suppl): 202

- 21) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613-1620

小児剤形・用量等の検討

研究分担者 石川 洋一 （独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 薬剤部長）
研究協力者 寺門 浩之 （独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 副薬剤部長）
小村 誠 （独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部 主任薬剤師）
鵜飼 宏治 （製薬協品質委員会製剤研究部会）

研究要旨

日本における適正な小児用剤形（経口剤を重点として）のあり方とその剤形開発について検討する。特に製薬企業による小児用剤形の開発促進に向けた方策をレギュラトリーサイエンスの観点から検討し、リフレクションペーパー等として提案する。方策検討にあたっては欧米の考え方をガイドライン等から調査し、小児用剤形の世界的な方向性も探りつつ日本における開発の方向を検討する。

平成 25 年度は、国内外での取り組み、ガイドラインの内容などについて情報収集し、国内外における小児剤形についての問題点と解決する課題について網羅的に整理し、現状の課題についてまとめた。

A. 研究目的

1) 製薬会社の現状調査

製薬企業が小児剤形開発を行う際の留意点、開発のタイミング、開発に至らない事由等についての調査検討とそれに対してレギュラトリーサイエンスの観点から対応可能な課題の抽出。

2) 開発に向けた基本事項・法的枠組みの調査

製薬企業による小児用剤形開発推進のための基本事項の調査、行政的・法的枠組みの調査（小児剤形開発に係る指針の検討、適切なインセンティブの検討なども含めて）。

B. 研究方法

1) 製薬会社の現状調査

製薬企業の開発部門に調査を実施し小児用剤形開発に係る問題の抽出を行う。調査を行う製薬企業としては新医薬品の開発を行う製薬

会社と既存薬に係るジェネリック製薬会社を選択する。

2) 開発に向けた基本事項・法的枠組みの調査

小児用剤形開発に向けた国内の基本事項、また法的枠組みが日本よりも進んでいる欧米の取り組みについて調査し開発推進に向けた課題を明らかにする。特に小児用剤形について欧州 EMA によるガイドライン¹⁾（資料 1）の状況を調査する。

C. 研究結果

1) 製薬会社の現状調査

1)-1 開発のタイミングに係る問題点

医薬品の開発を行う製薬企業が実施する小児製剤の剤形選択および処方設計は、世界的な動向を考えると成人用新薬の開発国の影響を受けることになる。例えば米国では新薬承認申請（NDA：New Drug Application）が承認され

た時、欧州では医薬品販売承認申請（MAA：Marketing Authorization Application）で申請をする時に小児臨床計画の合意が必要である。同時期に申請を行えば、米国では申請をしてから承認が下りるまでに1年程度の時間がかかるため、製薬企業は新薬開発において、まず欧州での小児臨床計画の作成に着手する例が多い。小児臨床計画には小児の嗜好にあった飲みやすさ（palatability）に係る Palatability study が含まれるため、その結果、欧州の小児患者の嗜好を勘案した製剤開発が進められることになる¹⁾。

その後、日本で小児適応を取得するために新たな製剤開発することはまれで、日本でも欧州向け製剤を用いて臨床試験が行われるため、日本の医療現場に適した製品の製造とはなりにくい。

日本の医療現場に適した小児用製剤開発を推進するためには、欧米と連携した Palatability study の実施を考える必要がある。そしてこの Palatability study に日本の現状を少しでも取り入れたものとする必要があると考えられる。

1)-2 小児用剤形開発時の企業戦略

製薬会社では、既存の販売品目と企業戦略の観点から、保有する製品の領域や将来的な戦略が会社毎に異なっており、現有する製品に循環器用薬などを中心とした小児科領域の製品が無い企業にとっては、元々小児用剤形に対する認識や開発に係る技術的知識が不足している状況にある。

医薬品開発は、その企業の得意とする領域によって自前の開発力が発揮される場合が多く、将来の構想に小児科領域に係わる経口抗菌薬や、アレルギー疾患治療薬などの医薬品開発が予定されていない企業では、小児用剤形の開発を目指す土壤がない。

小児用剤形開発を推進するにあたっては、新薬開発においても、既存薬の開発においても小

児用剤形開発に係る技術的知識を持つ製薬会社が他の製薬会社と提携して開発するような方策も検討できる。

特許切れの既存薬については、ジェネリック製薬会社が個別に開発を行っているが、医療現場との情報交換の場を作り、総合的に開発を進めることができれば効率的になる。

現時点では、ジェネリック製薬会社同士で製剤開発等について議論する団体が日本ジェネリック製薬協会にも無いため踏み込んでの調査はできなかった。

なお、小児用剤形については、一般的に通常の錠剤やカプセル剤と比べて、味や剤形など特殊な工夫等を施すことで、開発費および原価は高くなると言われている。現在の薬価では小児のためにより高度な技術を用いて開発した製品も、特に技術を用いずに製造した製品も同等の評価しか得られない。

ジェネリック製品でも製薬会社によって技術力は異なり、小児に飲みやすい製品と飲みにくい製品では Palatability が大きく異なる。調査の中でより良い剤形開発の推進に向けて、製薬会社の開発努力に対しての何らかのインセンティブが必要であると考えられた。

2) 開発に向けた基本事項・法的枠組みの調査

2)-1 開発に向けた基本事項について

日本の医薬品の多くには小児用剤形がなく、臨床現場で剤形変更が行われている。現状確認の参考に国立成育医療研究センターにおいて過去4年間（2009年10月から2013年9月）で、汎用されるため錠剤・カプセルを粉砕して散剤を予製しており剤形開発の望まれる医薬品を調査した（資料2）。製薬企業による小児用剤形開発の推進にあたり検討すべき内容で、主だったものを以下に挙げた。小児用剤形の開発推進に向けては多くの課題があるが未だ十分に整理されていない。以下について検討し改

善にあたる必要があると考えられた。

①小児用製剤の不足の改善

- ・製薬企業による小児用製剤の開発促進
- ・薬剤師による剤形変更の明確化

②剤形はどのように選択するか

- ・日本での販売を基本とした散剤・ドライシロップの開発支援
- ・海外進出を視野に入れた剤形の開発支援
- ・小児のための新しい剤形の開発支援

③製薬企業が開発して患者が受け入れる医薬品の研究支援

- ・ palatability : 患児に飲みやすいと評価される医薬品開発の要件調査
- ・剤形開発後の小児による飲みやすさの評価研究方法の開発
- ・実際の小児の服薬に係る研究 (臨床的情報)

2)-2 欧米での小児用剤形開発に向けた法律の施行

1997年に米国では、小児患者を対象として有効性・安全性の評価を実施した成分に対して、6ヶ月の独占販売期間の延長を与える FDAMA (Food and Drug Administration Modernization Act) 法を施行した²⁾。その後、本法令は主に6ヶ月の独占販売期間に関する BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act) 法(2002)と、小児臨床計画の提出を義務づけた PREA (Pediatric Research Equity Act) 法(2003)に分けられた^{3), 4)}。PREAでは、開発される医薬品が成人と小児の両者の疾患に対するものである場合、小児の臨床試験の実施をFDAが製薬企業に要請する権限が与えられた。そしてFDAが成人に対する承認を与える段階で、小児に関するデータを提出することが義務付けられている。

これら2つの法令の重要な点は、企業に対しての法的な小児用医薬品の開発の義務化と、その開発を行った場合のインセンティブがセッ

トで組み込まれていることである。製薬企業にとって、どちらも片方だけでは進展が期待できず、この両輪によって大きな進展を見ることとなった。

欧州では、この米国の状況から同様の法令 Pediatric Regulation の運用を2007年から開始している⁵⁾。

これらの法令には、小児臨床計画の提出が含まれ、そこには小児用剤形についても踏み込んだ記載があるため、開発された新薬の小児用剤形開発の進展をみる結果を得ている。

日本ではこのような法令は無く、日本の製薬会社も海外を視野に入れた医薬品においては欧米の法令に従って開発を進めていることが確認された。

2)-3 欧米での法令に沿った開発例 (添加物)

欧州では製薬会社が医薬品販売承認申請 (MAA) で申請をする時に小児臨床計画の合意が必要である。欧州の小児臨床計画では、医薬品に使用する添加物の小児に対する安全性を明確にする必要がある。

現在その方法は各製薬会社が独自に準備をしている。EMAは今後、添加物に的を絞った追加のガイドラインを発効する¹⁾。日本において使用を許可された添加物と、欧米で使用を許可された添加物は品目が異なり、現状では日本の希望する剤形開発が困難な例もあることが明らかになった。

D. 考察

欧米の状況について今年度の研究で調査した範囲では、小児剤形開発において先を歩んでいる米国からの最近の報告でも、製薬企業による小児剤形検討の手法について、必ずしも一定の方法論 (どのように評価するか、開発のどの時点でどのように小児の palatability を評価するか、そもそも初期の製剤決定をどのように

行うか等)は定まっていないことが明らかになった。欧米を中心にその標準化に向けての取り組みが始まっているため、欧米における動向にも留意して情報収集を行い、製薬企業が国際的な開発競争にも対応できるよう配慮する必要がある。

製薬企業が開発した医薬品を、患児が受け入れてくれるかの研究(小児の palatability を含む)については、未だ着手されていない部分が多い。

小児の palatability については、欧州では smell, taste, aftertaste and texture (i.e. feeling in the mouth)の4つの項を挙げている。

日本の小児用剤形に対しての嗜好についての臨床的な調査は大きな集団では行われておらず、親子へのアンケートなどが散見される程度である。

今後小児用剤形を検討するための基本情報として小児の年齢毎の母集団によるデータの作成が望まれる。錠剤の服薬可能な年齢について論議されることもあるが、錠剤はその大きさによって服薬が可能となる年齢も異なる。この部分も小規模小児集団での情報しかなく、十分でない。

味については、苦味を確認する測定機器が開発されて試行されているが、小児の味覚を再現できる機器は残念ながら見られない。

また、日本の小児の palatability に合わせて検討された小児用剤形が、欧米の添加物の法令と日本の法令が異なることで欧米では使用できない、またその逆の例については、製薬企業のみでは改善できない可能性もあり、行政の支援も検討が必要と考えられた。

E. 結論

今年度の研究で、製薬会社が小児用剤形を開発するにあたり、新薬の場合は開発に向けた剤

形を国内の需要に対する検討だけで選択できず、欧米の影響を受けることが検討すべき点として確認できた。日本の小児に対しての palatability を勘案して作成された剤形が、添加物等のレギュレーションに係る問題で、欧米での承認を受けにくいなどの検討点も確認できた。

次年度は以下について検討を進めたい。

1) 海外の動向を視野に入れての小児用剤形の検討

日本の小児用剤形は散剤・ドライシロップが基本となるが、欧米を含む海外では液剤・懸濁剤・錠剤が基本である。今後の新しい剤形の開発も含め、日本の製薬企業はどのような枠組みで剤形を選択すべきかを検討する。

2) 患児に飲みやすいと評価される (palatability) 医薬品の要件の検討

小児の実際の飲みやすさの調査については日本では例が殆ど見られない。小児自身に対しての臨床的な調査も日本では方策が見られないため、海外での対応状況調査から方策を検討する。また、飲みやすさで重要な医薬品の添加物使用に係る国内・国外の問題点をまとめる。

本内容をまとめ、3年目にリフレクションペーパーなどの形でまとめたいと考える。

参考文献

- 1) Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use, EMA/CHMP/QWP/180157/2011
- 2) FDA Requirements for Clinical Studies in Pediatric Patients, *Regulatory Focus*, 2009, 14, 16-21
- 3) Guidance for Industry, Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act,
- 4) Guidance for Industry, How to Comply with the Pediatric Research Equity Act

5) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

F. 研究発表

学会発表

第 34 会日本臨床薬理学会学術総会

シンポジウム 31-1

小児の薬と臨床薬理学・臨床薬学のこれから

小児に望まれる飲みやすい薬とは

2013 年 12 月 6 日



1 August 2013
EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Paediatric Committee (PDCO)

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

Draft agreed by QWP	February 2011
Draft agreed by SWP	March 2011
Draft agreed by PDCO	April 2011
Adoption by CHMP for release for consultation	May 2011
End of consultation (deadline for comments)	31 December 2011
Revised version agreed by QWP for release for second consultation	September 2012
Revised version agreed by PDCO for release for second consultation	November 2012
Revised version adopted by CHMP for release for second consultation	November 2012
End of second consultation (deadline for comments)	31 March 2013
Final version agreed by QWP	June 2013
Final version agreed by PDCO	July 2013
Final version adopted by CHMP	July 2013
Date for coming into effect	15 February 2014

Keywords	<i>child, pharmaceutical development, quality</i>
-----------------	---



Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use

Table of contents

Executive summary	3
1. Introduction (background)	3
2. Scope.....	4
3. Legal basis.....	5
4. General considerations	5
5. Characteristics of the active substance	5
6. Route of administration and dosage form.....	6
6.1. General considerations.....	6
6.2. Oral administration.....	6
6.3. Nasal preparations	11
6.4. Preparations for inhalation.....	11
6.5. Rectal preparations.....	12
6.6. Cutaneous and transdermal preparations	12
6.7. Eye and ear preparations	12
6.8. Parenteral administration	13
6.9. Fixed dose combinations	14
7. Dosing frequency.....	14
8. Modified release preparations.....	14
9. Excipients in the formulation	14
9.1. General considerations.....	14
9.2. Colouring agents	18
9.3. Flavours	18
9.4. Preservatives	18
9.5. Sugars and sweeteners	18
10. Patient acceptability	19
11. Container closure system, measuring device, administration device and packaging	21
11.1. General considerations	21
11.2. Container size	22
11.3. Measuring device.....	22
11.4. Other devices.....	23
12. User information (summary of product characteristics and package leaflet)....	23
Definitions	23

Executive summary

The "Paediatric Regulation" aims to facilitate the development and accessibility of age-appropriate paediatric medicines. This aim should be achieved without subjecting children to unnecessary clinical trials and without delaying the authorisation of medicinal products for other age groups.

Critical objectives for the development of age-appropriate paediatric medicines is to ensure that children in the target age group(s) will have access to medicinal products with a positive benefit-risk balance, of a consistent quality, assuring adequate patient adherence and which do not put an unnecessary burden on the patient and/or its caregivers.

This guideline is intended to provide additional guidance for the pharmaceutical development of medicinal products for children between birth and 18 years of age. This guideline should be read in conjunction with all other relevant EU legislative and guiding documents (see section 3). The guideline takes due account of the scientific and technical progress in the manufacture and control of paediatric medicines at the date of coming into operation.

1. Introduction (background)

On the 26th of January 2007, the "Paediatric Regulation" entered into force (Regulation EC No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council, amending regulation EEC No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation EC No 726/2004). The Regulation aims to "facilitate the development and accessibility of medicinal products for use in the paediatric population, to ensure that medicinal products used to treat the paediatric population are subject to research of high quality and are appropriately authorised for use in the paediatric population, and to improve the information available on the use of medicinal products in the various paediatric populations". As a result of the aforementioned, it is expected that the number of authorised paediatric medicinal products and the knowledge on the quality aspects critical to these products will rapidly increase.

The physical, metabolic and psychological processes inherent to growth from birth into adulthood reveal that children can not be regarded as small adults nor they can be regarded as a homogeneous group in themselves. As a consequence, clinical trials in adults are not necessarily predictive for children. Thus, in many cases clinical trials will be needed in children of different ages in order to demonstrate that a paediatric medicine is safe and effective in all of the target age group(s) for which the medicine is being developed.

In addition, the treatment of children with medicines poses specific pharmaceutical problems which have not been seen to the same extent in adults, and whose occurrence may be age dependent. For example, infants are simply unable to swallow conventionally-sized tablets, neonates may require very small volumes of a parenteral medicine to avoid a volume overload, etc. Therefore, children should be treated with medicinal products whose pharmaceutical design should be appropriate for use in the target age group(s) i.e. age-appropriate paediatric medicines.

Acceptability of and preference among the different paediatric dosage form(s) is known to vary between children. The child's age, individual health status, behaviour, disabilities, background and culture are currently considered as the most likely parameters determining the child's acceptability and preference. However, the initial pharmaceutical development of paediatric medicinal products should focus on a minimum number of acceptable dosage forms which are capable of meeting the needs of the majority of the children in the target age group(s). This can be achieved by developing dosage forms which facilitate the administration of a range of doses and that are acceptable to children of different ages.

This guideline intends to strike a balance between predictable and consistent regulatory assessments of paediatric medicines (either generic, innovative, existing or new), the speed of development, industrial feasibility and the need to develop medicinal products that are more appropriate for use in children, rather than continuing the practice of unapproved, pharmacy compounded medicines and off-label use.

2. Scope

The principles of this guideline should be considered during the pharmaceutical development of all paediatric medicines as proposed in marketing-authorisation applications (MAAs) or applications to extend or vary marketing authorisations to the paediatric population (MAVs). Depending on the phase of the development, the principles of this guideline should also be considered for the purpose of the paediatric investigation plan (PIP) applications. While taking into account that the regulation of medicinal products must be fundamentally aimed at safeguarding public health, it is important to realize that this aim must be achieved by means that do not impede the free movement of safe medicinal products within the Union.

As clinical evidence and pharmaceutical knowledge increase over time during the development and further life cycle of a medicinal product, the context of the pharmaceutical design of the paediatric medicinal product in an early clinical trial may differ from the context in the final trials for marketing authorisation. In early development, it is important to focus on the suitability and safety of the proposed preparation. If the company is not yet able to propose a paediatric medicine, at least considerations for the choice of route(s) of administration, dosage form(s), dosing needs/flexibility and excipients in the preparation and administration device(s) should be discussed, taking into consideration acceptability. The use of preliminary (also called enabling) paediatric preparations in early clinical trials may be considered acceptable if appropriately justified. However, it does not exempt the applicant from the requirement to develop a preparation which will be industrially manufactured and controlled, which is the objective of the Paediatric Regulation. Thus, preliminary preparations which are based on instructions for pharmaceutical handlings of an authorised medicinal product will normally not be considered acceptable for marketing authorisation, unless sufficiently justified and appropriately verified. A switch from a preliminary preparation to a commercial preparation should often be supported by relevant bridging studies between different preparations used throughout the development.

As knowledge increases, the usefulness (practicality), quality, safety or efficacy of authorised paediatric medicines should be re-evaluated by pharmaceutical companies in the interest of children and their caregivers. This approach is in accordance with Article 23 of the Directive 2001/83/EC which requires that companies take account of scientific and technical progress during the life cycle of a medicinal product and adapt or improve their products for the benefit of patients and to maintain a positive benefit-risk balance.

This guideline will not describe any aspects of the pharmaceutical development of a paediatric medicine that also apply to medicines for adult use. This guideline should not be regarded as providing exhaustive information and does not preclude the existence of other aspects relevant to the pharmaceutical development of paediatric medicines. Any deviation from the guideline is acceptable, if appropriately justified by the pharmaceutical company. The examples listed should not be regarded as reflecting the only possible options.

3. Legal basis

This guideline should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC of the European Parliament on the community code relating to medicinal products for human use as amended, Regulation 1901/2006/EC of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use as amended (further referred to as the Paediatric Regulation) and the European Pharmacopoeia.

In addition, this guideline should be read in conjunction with all other relevant directives and regulations, and all relevant Commission, ICH and CHMP guidelines, Q&A documents and other documents as linked to or published on the EMA website (www.ema.europa.eu).

4. General considerations

Any medicine should be designed to meet patient needs and to consistently deliver the intended product performance. A systematic approach to the pharmaceutical development in accordance with ICH Q8 could be followed in order to meet these objectives. When applied, the quality target product profile (QTPP) should be established taking into consideration the specific needs of the paediatric population. Based on the QTPP the critical product quality attributes (CQAs) should then be identified as well as the formulation and process parameters that may affect them. This approach will help defining the pharmaceutical design of the pediatric medicinal products.

The pharmaceutical design of a medicinal product relates to all aspects as described in Module 3 of the common technical document (CTD), the summary of product characteristics (SmPC) and the package leaflet (PIL), e.g. the composition of the product, the choice of the dosage form, the selected primary and secondary packaging, etc.

In deciding on the appropriateness of the pharmaceutical design of a paediatric medicine, in addition to the aspects discussed in sections 6 – 12 of this guideline, the following should also be considered:

- the minimum age, the relevant developmental physiology and the age characteristics of children in the target age group(s);
- the condition to be treated and the condition-related characteristics of the child (e.g. children with physical or mental disabilities, under fluid restriction, with a high degree of co-medication, unable to swallow due to critical illnesses);
- the criticality of the dose (i.e. steep dose/pharmacodynamic response curve, narrow therapeutic window) and the dosing regimen (i.e. dose calculation, dose titration, flexibility of dosing);
- the age associated activities of children in the target age group(s) (e.g. school, nursery);
- the maximum duration of the therapy and the dosing frequency;
- the environment setting where the product is likely to be used (e.g. hospital or community);
- the child and caregiver's characteristics and their behaviour.

5. Characteristics of the active substance

The physico-chemical characteristics of a particular active substance may be desirably modified by the choice in which the active moiety is manufactured into a paediatric medicine as the active substance. For example in some cases the manufacture of a liquid medicinal product may require a substance with improved solubility e.g. a different salt, or a salt instead of the base. Also, child acceptability may be

favoured by the selection of a less soluble form of the active substance to overcome taste issues, e.g. the base instead of the salt.

At an early pharmaceutical development phase, it is recommended that the selection of the form of the active substance (acid/base, salt, polymorph, solvate, etc.) takes into consideration the properties affecting development of paediatric medicinal products. The selected form of the active substance should enable development of an age-appropriate paediatric medicinal product for use in the target age group(s). The form of the active substance selected for development of a paediatric formulation may differ from the form that is employed for adults.

6. Route of administration and dosage form

6.1. General considerations

The rationale for the choice along with the advantages and disadvantages of a particular paediatric dosage form and a particular route of administration should be discussed and justified for children in each of the target age group(s). Aspects to be considered include at least the condition(s) to be treated, the treatment duration, the properties of the active substance, the necessity of particular excipients in a paediatric formulation (and their safety), any measuring and administration devices, stability issues, dosage requirements, risk of dosing errors and user aspects such as the ease of administration and patient acceptability.

Different routes of administration and/or dosage forms may be needed for the same active substance in order to ensure adequate treatment of children in all target age group(s), and where relevant with a different health condition, disease development profile or behavioural characteristics.

The attractiveness of paediatric medicinal products should be carefully balanced between the risk of inadequate patient acceptability and accidental intake, and should be discussed with regards to all aspects of the medicine, i.e. the dosage form, the formulation, the strength and the primary and any secondary packaging.

6.2. Oral administration

Oral administration can be achieved via several types of dosage forms. In general, the main choice in oral administration is between liquids and solid dosage forms. The advantages and disadvantages of a given oral dosage form in relation to children in the target age group(s) should be considered when selecting a particular dosage form.

Oral solid single-unit dosage forms may provide a stable and easy dosing approach. However, where individually adapted dosing is necessary, the number of strengths needed to treat patients in the target age group(s) will increase. For tablets, alternatives which may provide dosing flexibility include addition of break marks enabling administration of a fraction of a full tablet dose or (small) tablets containing only a fraction of the required dose which may be taken simultaneously to deliver the required dose (see section 6.2.1).

Oral powders, granules and liquids normally provide greater dosing flexibility than oral solid single-unit dosage forms. Some oral solid single-unit dosage forms such as dispersible or effervescent preparations are intended to be dispersed, suspended or dissolved prior to administration. Taking part of a liquid prepared from such a dosage form to allow flexible dosing, should normally not be used as means to achieve age-appropriate paediatric medicines. However, the approach may be justified in certain cases, provided that the procedure has been appropriately verified including e.g. the ease of preparing the liquid preparation, homogeneity of the resulting liquid and the ease of measuring the

correct volume. Multiple step procedures should generally be avoided as they introduce an increased risk for dosing errors.

Children may not be able or willing to swallow a medicinal product, even when the dosage form, the formulation or the preparation is generally considered age-appropriate. Therefore applicants are encouraged to investigate the feasibility of bringing different dosage forms, formulations or preparations to the market (e.g. oral liquid as well as tablets). When this is not feasible, alternative strategies for intake of the medicinal product should be discussed by the applicant (see section "Modification of oral solid preparations to facilitate administration" and section 10).

Administration through feeding tubes may be needed for children who are unable to swallow the available oral medicinal products (see section 6.2.3).

6.2.1. Oral solid preparations

Powders and granules

Powders and granules may be given to children from birth provided they can be administered as a liquid preparation. In their solid form, they are usually given with semi-solid food (see section 10). If given with semi-solid food, they can be considered acceptable from the moment the infant is able to accept the semi-solid food, which is usually around six months of age.

The risk of aspiration, choking and where relevant chewing, of powders/granules should be discussed in relation to the target age group(s), size, shape and quantity (volume) of powders/granules and any specific characteristics of the preparation.

Administration of powders and granules requires a measuring device unless they are packed in single-dose containers such as sachets (see section 11.3).

Tablets

The size and shape of a tablet are fundamental to the ability of a child to swallow it. Therefore, the acceptability of the size and shape of tablets by the target age group(s) should be justified, and where relevant supported by appropriate studies or clinical evidence. It should be noted that limited data are available in the literature regarding the influence of size, shape and the number of tablets on acceptability in different paediatric age groups. For chronic diseases, the acceptability of tablets with a particular size and shape in children may be improved by adequate training. Tablet size and shape acceptability may also be improved by adequate instructions for co-administration with semi-solid food. Where tablets are not intended to be swallowed intact, e.g. (oro)dispersible, chewable or effervescent tablets, considerations specific to tablet size and shape are of lesser importance. However, palatability issues may significantly affect the acceptability of these tablet types.

Small tablets containing a fraction of the required dose may be considered as a measure to improve both the acceptability and/or dosing flexibility of tablets. Such small tablets are designed so that the dose for children in the different target age group(s) is achieved by the intake of one or several small tablets (concept sometimes referred to as "mini-tablets"). If a dose requires several tablets to be taken to achieve one dose, the acceptability of the required number of tablets should be discussed and justified for the relevant target age group(s).

Apart from the tablet size and shape, the suitability of tablets in children should be further justified in relation to different health conditions or disease development profiles and the risks associated with under- or overdosing, choking, aspiration and chewing (see section 8). Relevant warnings should be included in the SmPC and PIL where tablets must not be chewed but must be swallowed intact. Immediate release tablets are normally intended to be swallowed intact, but unless otherwise indicated

in the SmPC and PIL, they may also be chewed. Where chewing of immediate release tablets is an option, the potential effect of chewing on the product performance and palatability should be discussed.

Capsules

Capsules are usually intended to be taken intact. Where appropriately justified, hard capsules may also be opened and their contents taken as such, provided that the feasibility of opening the capsule and removing the contents from the capsule has been demonstrated. If a hard capsule is to be opened prior to use, its content should meet the same requirements as normally applied for the type of the content e.g. granules. The suitability of taking capsules intact or opened should be discussed and justified for all the indicated target age group(s) (see section "Modification of oral solid preparations to facilitate administration").

As for tablets, limited data in the literature are available regarding acceptability of different capsule sizes in different paediatric age group(s). Where capsules are to be taken intact, the acceptability of the capsule size and any associated risks should be considered as indicated for tablets.

Orodispersible and chewable preparations

Orodispersible and chewable preparations involve oral solid unit dosage forms that are not primarily intended to be swallowed intact. Orodispersible tablets may be taken by other means than intended i.e. caregivers may disperse the tablet in a liquid prior to giving it to the child or the tablets may be swallowed without dispersion in the mouth.

If there is a risk associated with direct swallowing of an orodispersible or chewable tablet and/or the orodispersible preparation may not be dispersed prior to administration, this should be stated in the SmPC and PIL.

The risk of choking on orodispersible or chewable tablets should be carefully considered as the child may not be able or willing to take the tablets as intended.

Modification of oral solid preparations to facilitate administration

When oral solid preparations are to be given to children, it is likely that some children may not be able or willing to take the dosage form as intended, even when the dosage form is generally considered as age appropriate. In the absence of alternative age appropriate dosage forms, other strategies for administering the oral solid preparations should be considered by applicants and discussed (e.g. dispersing or crushing tablets, opening of capsules, mixing with food or drinks). In addition to the agreed age-appropriate preparation, applicants are encouraged to propose alternative strategies for administration of the preparation. If an alternative strategy is proposed the applicant, then the approach should be verified and instructions on the modification(s) to be conducted should be given in the SmPC and PIL. If an alternative strategy is not proposed, where relevant appropriate warnings that are aimed at preventing potential off-label modifications should be included and explained in the SmPC and PIL.

Any modification of the preparation will change the pharmaceutical characteristics of the preparation as studied in and justified by the clinical trials and (bio)pharmaceutical studies. Therefore it is essential that every modification is verified with respect to its potential impact on the safety and efficacy of the medicinal product. Depending on the type of modification, verification of that modification may include aspects such as patient acceptability, dosing accuracy, compatibility with the proposed vehicle(s) (e.g. in-use stability studies) and the volume or amount to be used, a bioavailability or bioequivalence study comparing the modified and not modified preparation, and any safety risks for the person who will modify the preparation (see section 10).

Bioavailability or bioequivalence studies may not always be required. Existing information from the (adult) development program, established practices, literature data and/or in-vitro studies may provide sufficient justification. Additional information supporting the proposed modification may be provided from clinical trials where the target patient groups have been administered the product according to the alternative strategy and the organoleptic and administration attributes were found acceptable.

Break marks may be used to enable the administration of a fraction of a full tablet dose or to facilitate breaking for ease of swallowing; their intended function should be stated in the SmPC and PIL. The use of break marks in tablets to obtain fractions of the full tablet dose may not be acceptable in all cases due to the criticality of the dose (potent active substances with a narrow therapeutic window). If the use of break marks is recommended in the SmPC and PIL to obtain fractions of the dose, the suitability of subdivision should be demonstrated (including the ease of breaking).

Crushing of a tablet prior to administration may be an alternative strategy for administration to children who have difficulties swallowing an intact tablet. Capsules may be opened and their contents given as such. It may also be an option to disperse or dissolve a tablet or the contents of a capsule in a liquid prior to intake. Taking a part of such a liquid in order to adjust the dose is normally not acceptable, and would require further verification on the ease of preparing the liquid, the homogeneity of the resulting liquid and the ease of measuring the correct volume.

Subdivided or crushed tablets, or the contents of a capsule, may be given with food or drinks. The suitability of the modification(s), including the compatibility with any proposed vehicle, should be demonstrated (see Section 10).

Where the active substance or dosage form characteristics prevent any modification (e.g. toxic active substance, modified release dosage form), this should be clearly stated in the SmPC and PIL.

6.2.2. Oral liquid preparations

General considerations

Oral liquid dosage forms are normally considered acceptable for children from full term birth and for pre-term neonates who are able to swallow and accept enteral feeding. Aqueous liquid dosage forms in multiple-dose containers will normally need to be preserved, whereas oral solid dosage forms will normally not. This would favour the use of oral solid dosage forms over the use of oral liquid dosage forms in children. However, the use of preservatives should not be the only aspect in deciding on the choice between oral liquid versus oral solid dosage forms.

Preserved oral liquid preparations will generally be considered acceptable for children from birth provided that the preservatives (and any other excipients) can be considered safe for children in the target age group(s) (see section 9). For liquid preparations that are prepared by reconstitution from a solid oral dosage form, solvents other than water should be provided as part of the medicinal product. Oral liquid paediatric dosage forms should be packaged together with an appropriate measuring device, unless it has been demonstrated by the company that commercially available measuring devices are suitable for accurate dosing of the recommended doses and that these devices are widely available (see section 11.3). The device should be suitable to measure all recommended doses and the suitability needs to be validated in relation to the actual liquid preparation. This is particularly critical for viscous oral liquids. The SmPC and PIL should include clear instructions on the correct use of the device to ensure that the recommended dose is taken by the child. If commercial devices are to be used, the type of the device (including any adaptor) should be specified in the SmPC and PIL.

The risks of incorrect or accidental under- or overdosing with the measuring device should be discussed and justified in relation to the criticality of the dose for children in the target age group(s).