小児がんの薬剤開発に関する最近の状況

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部／小児医薬品WG
野口　敦

COI開示

利益相反に関する開示事項はありません

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

本日の内容

■小児用医薬品開発の状況

■抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況

■最近の話題

本日の内容

■小児用医薬品開発の状況

■抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況

■最近の話題

小児用医薬品の現状

- 安全性及び有効性に関する十分なデータがない
- 添付文書に小児の用法・用量が明記されていない
- しかし、臨床での必要性に迫られ、使用せざるを得ない

なぜ小児用医薬品の開発はなかなか進まないのか？

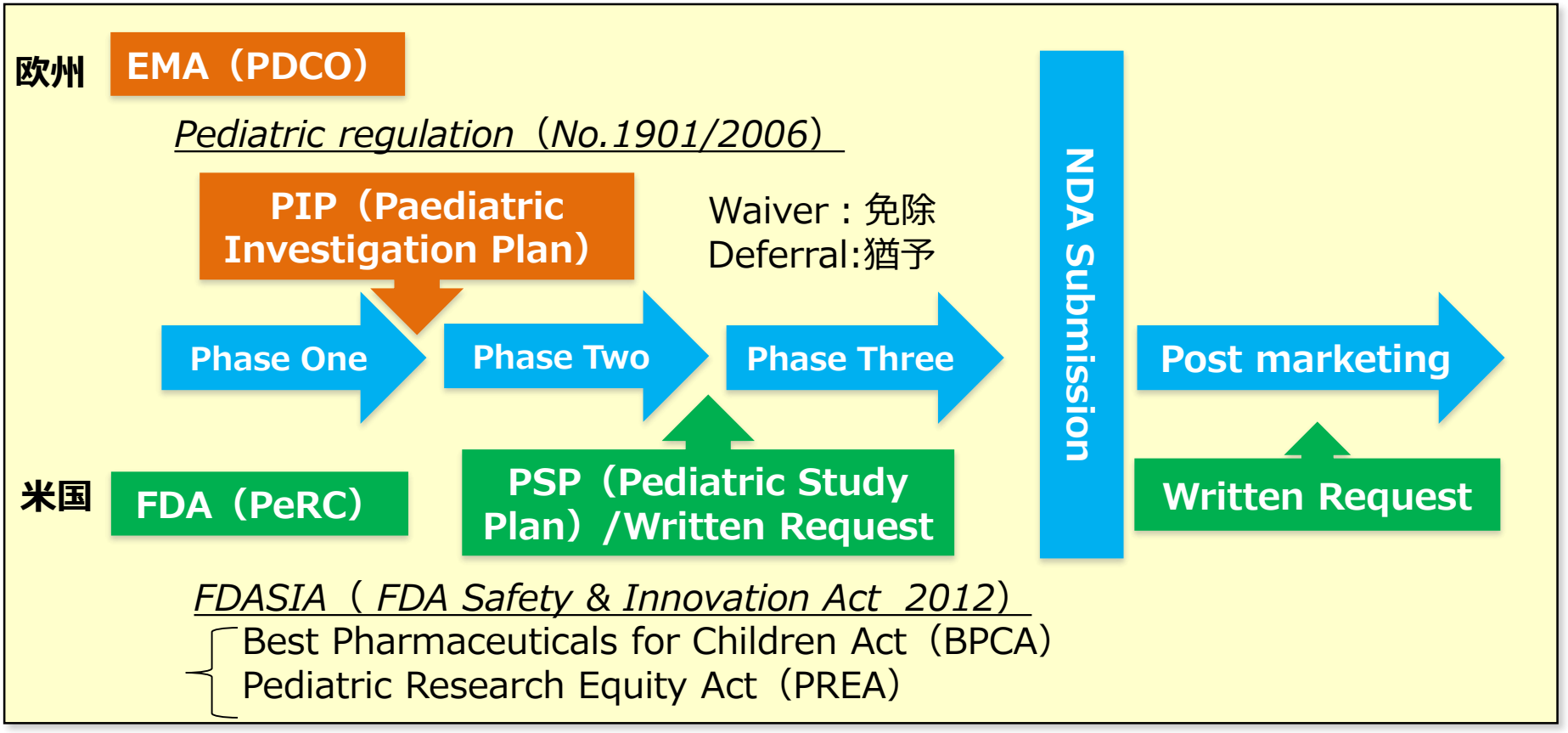
- 新生児から思春期まで多様で、医薬品の剤形、薬物動態、用量等、各年代に応じたきめ細かな対応が要求される
- 臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する
- 対象患者数が少なく、１人あたりの投与量も少ない

本邦だけの特別な問題ではなく、世界共通の課題

製薬企業にとっては採算性が低く、開発の困難性が高い

海外における小児用医薬品の開発

欧米では小児用医薬品の開発が法制化されており、成人の開発過程で小児の開発が検討される。



ICH E11 Guideline

Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

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

（平成12年12月　医薬審第1334号通知）

1．背景

「現在、医

適応を持

については

であり、成

ある。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験（治験、市販後臨床試験）の実施が望まれる。」

ICH E11補遺（R1）の発出

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補遺

（ 平成29年12月27日付け　薬生薬審発1227第5号）

ICH E11（R1）目次

1. 諸言
　　1.1. ICH E11補遺（R1）の適用範囲と目的
2. 倫理的配慮
3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチの共通性
4. 年齢区分と小児サブグループ（新生児を含む）
5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ
　　5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用
　　5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用
　　5.1.2. 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用
6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面
　　6.1. 実施可能性
　　6.2. アウトカム評価
　　6.3. 長期的臨床側面
7. 小児用製剤
　　7.1. 投与量と投薬
　　7.2. 添加剤
　　7.3. 嗜好性と許容性
　　7.4. 新生児
8. 用語集

- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

ICH E11（R1）目次

1. 諸言
    1.1. ICH E11補遺（R1）の適用範囲
2. 倫理的配慮
3. 小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプロ
4. 年齢区分と小児サブグループ（新生児を含む）
5. 小児用医薬品開発最適化へのアプローチ
    5.1. 小児用医薬品開発における既存知識の活用
        5.1.1. 小児用医薬品開発における外挿の活用
        5.1.2. 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用
6. 小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面
    6.1. 実施可能性
    6.2. アウトカム評価
    6.3. 長期的臨床側面
7. 小児用製剤
    7.1. 投与量と投薬
    7.2. 添加剤
    7.3. 嗜好性と許容性
    7.4. 新生児
8. 用語集

今後、ICH E11Aとして、
より詳細なガイダンスを作成予定

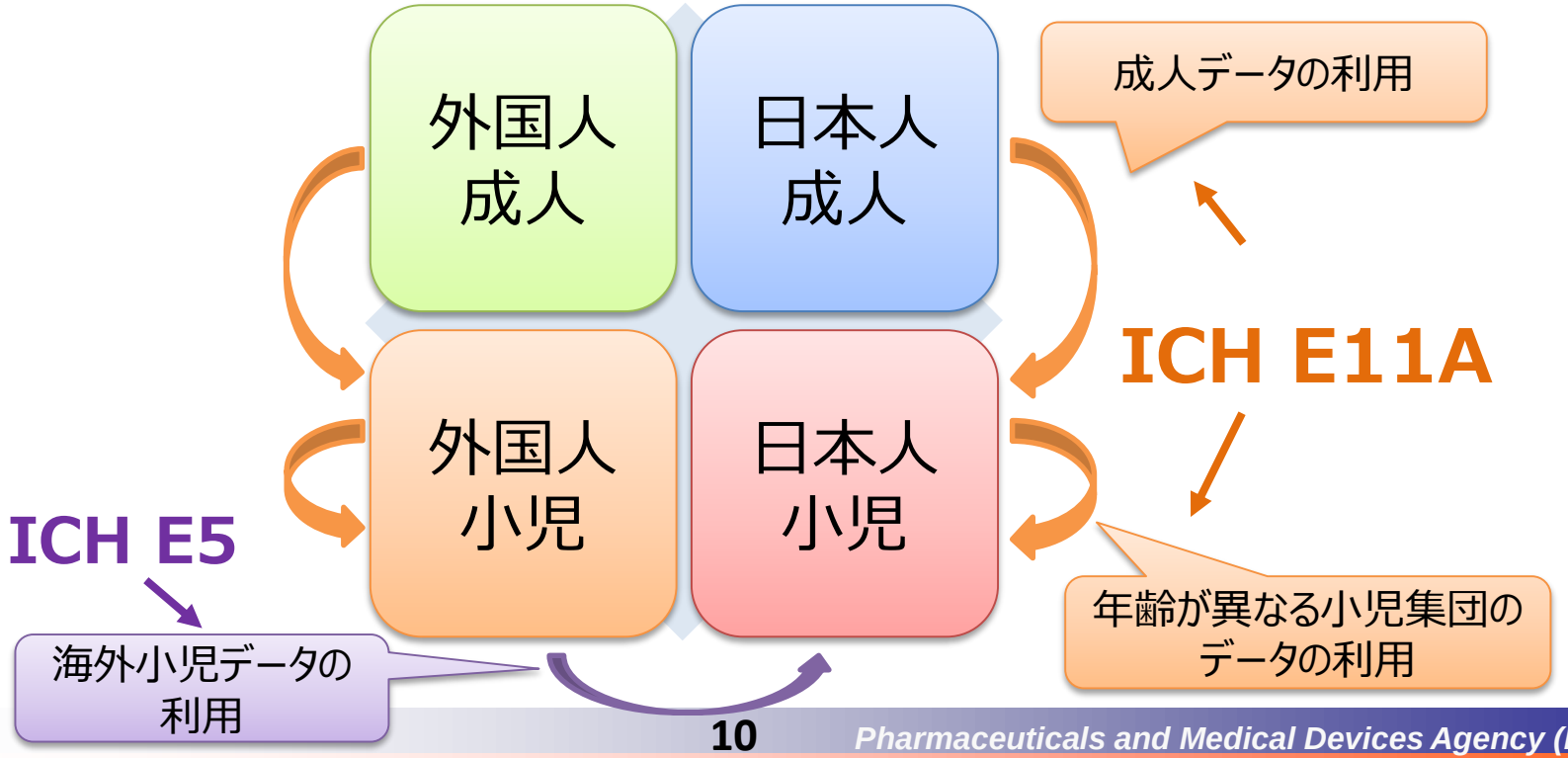
- 小児用医薬品開発に関する科学的及び倫理的な知識の進歩を考慮。
- ICH E11の適用範囲を変えるものではない。
- ICH E11の内容を補完し、かつ、小児医薬品開発に必要な新たな考え方を示すもの。

「小児用医薬品開発における外挿」とは？

Pediatric Extrapolation

疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段。

ICH E11(R1)：小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺



小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス　（平成27年9月　薬食審査発0930第1号）

「「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について」（平成17年11月薬食審査発第1101011号）及び「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について」（平成12年12月医薬審第1334号）を補完するもの

- 殺細胞性の薬剤のように効果の期待が特定のがん種によらない薬剤や、抗体医薬品のように特定の標的を持つ複数の疾患で効果が期待されるような[illegible]期段階から小児での検討が[illegible]

Pediatric Extrapolationに相当する開発戦略についても言及

- 標的となる[illegible]瘍でも存在することが知[illegible]修飾を目的とした薬剤も国内の成[illegible]海外での小児悪性腫瘍を対象とした開発時に国際共同試験として国内小児も対象とした開発を行うことが望ましい

本日の内容

■小児用医薬品開発の状況

■抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況

■最近の話題

治験計画届出件数の推移（薬効別分類）平成14～25年度

薬効分類名	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度
1. 中枢神経用薬（2. を除く）［精神神経用剤］	33 [9]	38 [16]	42 [18]	44[15]	65[16]	56[17]	54[17]	72[22]	71[26]	71[35]	60[25]	52[14]
2. 解熱鎮痛消炎薬	16	14	9	9	9	7	0	7	4	7	7	2
3. 末梢神経用薬 ［局所麻酔剤］	15 [7]	9 [5]	3 [3]	7[2]	3[1]	6[5]	10[8]	4[2]	2[0]	5[3]	3[0]	12[7]
4. 眼科・耳鼻科用薬	33	22	24	22	19	27	27	20	21	20	11	15
5. 抗アレルギー薬	27	19	16	14	8	14	8	11	21	11	18	18
6. 循環器官用薬 ［血圧降下剤］	31 [11]	29 [8]	34 [10]	39[16]	59[23]	47[13]	45[16]	55[10]	68[29]	48[20]	45[11]	52[9]
7. 呼吸器官用薬	17	8	11	6	8	9	18	23	27	24	11	17
8. 消化器官用薬（9. を除く）	6	8	4	6	20	8	13	14	18	17	20	17
9. 消化性潰瘍用薬	8	13	20	23	3	12	6	7	3	18	4	3
10. ホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	22	22	25	11	21	11	17	16	24	27	21	21
11. 泌尿生殖器官及び肛門用薬	16	26	13	13	12	12	13	15	11	9	4	8
12. 外皮用薬	15	22	11	11	7	8	15	11	22	21	14	11
13. ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	45	53	51	67	90	74	59	70	70	81	63	62
14. 抗悪性腫瘍薬	46	29	42	133	54	82	105	107	121	156	135	169
15. 放射性医薬品	0	0	1	0	2	0	2	3	6	5	4	7
16. 抗生物質	9	9	9	25	17	9	10	2	5	15	8	8
17. 化学療法剤（16. を除く） ［合成抗菌剤］	21 [8]	10 [3]	18 [13]	14[7]	22[13]	19[3]	34[2]	23[1]	9[1]	37[6]	36[9]	29[7]
18. 生物学的製剤 ［ワクチン類］	18 [4]	16 [1]	17 [3]	27[6]	18[7]	33[10]	27[6]	36[16]	40[14]	43[13]	40[17]	52[20]
19. 駆虫薬	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0
20. X線造影剤・その他診断薬	7	2	3	1	1	3	4	1	3	4	4	5
21. その他 ［糖尿病用剤］	37 [20]	33 [16]	53 [33]	60[34]	61[49]	71[45]	57[41]	61[45]	85[59]	69[48]	48[30]	41[18]
計	422	382	406	534	499	508	524	560	632	689	556	601

（注1）
「平成14年度」及び「平成15年度」については医薬品医療機器総合機構 創設を機に年度単位で再集計している。今後は年度単位での件数を集計・公表していく。
（注2）
［ ］内の数字は、代表的な薬剤の届出数を示している（例えば、平成16年度の糖尿病用剤に分類される届出数は33）。

PMDAホームページ＞審査関連業務＞治験関連業務＞治験計画届出制度＞医薬品（薬物）＞医薬品（薬物）の治験計画届出件数

治験計画届出件数の推移（薬効別分類）平成26～30年度

薬効分類名	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度
1. 中枢神経用薬(2. を除く)[精神神経用剤]	68[14]	49[7]	48[6]	64[15]	65[15]
2. 解熱鎮痛消炎薬	7	4	5	4	3
3. 末梢神経用薬 [局所麻酔剤]	4[1]	9[0]	6[0]	6[1]	9[0]
[illegible]	[illegible]	30	14	17	15
[illegible]	[illegible]	12	4	7	20
[illegible]	[illegible]	46[3]	49[12]	21[5]	29[1]
[illegible]	[illegible]	25	14	12	8
[illegible]	[illegible]	11	25	14	10
[illegible]	[illegible]	1	1	1	0
[illegible]	[illegible]	27	35	29	30
11. 泌尿生殖器官及び肛門用薬	5	11	10	8	6
12. 外皮用薬	[illegible]	15	10	9	24
13. ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	83	86	84	97	110
14. 抗悪性腫瘍薬	159	226	230	313	343
15. 放射性医薬品	4	5	7	5	2
16. 抗生物質	7	9	11	8	6
17. 化学療法剤(16. を除く) [合成抗菌剤]	27[9]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	17[1]
18. 生物学的製剤 [ワクチン類]	39[15]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[5]
19. 駆虫薬	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0
20. X線造影剤・その他診断薬	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2
21. その他 [糖尿病用剤]	51[19]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	29[3]
計	601	657	645	693	764

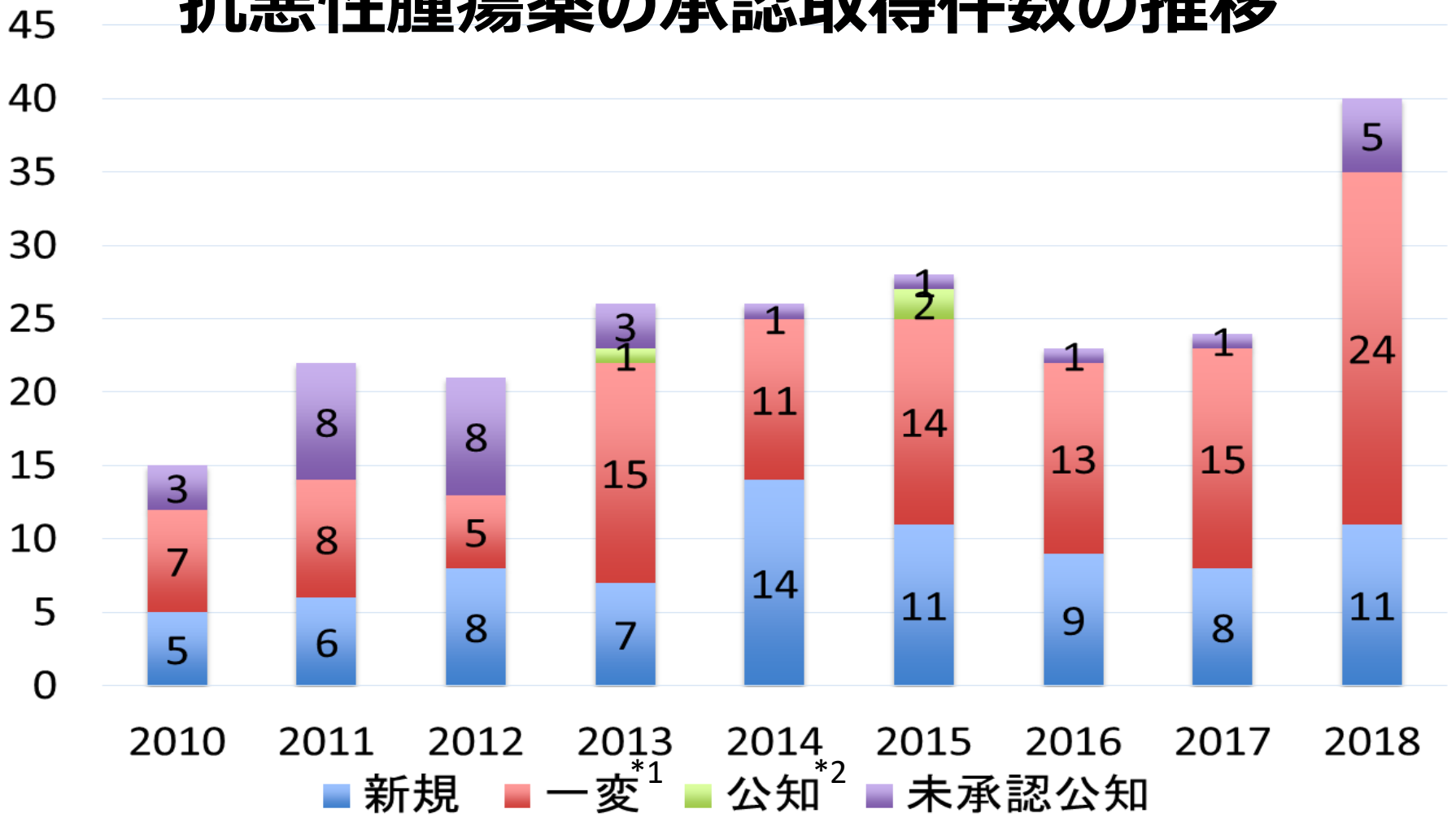
（注1）[ ]内の数字は、代表的な薬剤の届出数を示している。

抗悪性腫瘍薬は、ここ数年は他分野に比べ圧倒的に多い

でも小児は少ない・・・

PMDAホームページ＞審査関連業務＞治験関連業務＞治験計画届出制度＞医薬品（薬物）＞医薬品（薬物）の治験計画届出件数

抗悪性腫瘍薬の承認取得件数の推移



PMDAホームページで公開されている新医薬品の承認品目一覧より、2010年度から2018年度について、抗悪性腫瘍薬における承認品目を抽出（225件）

*1：承認事項一部変更承認申請による承認
*2：科学的根拠に基づいて医学薬学上公知と認められ、全部もしくは一部の試験が省略されて申請されたもの

小児用法・用量が承認された抗悪性腫瘍薬
（2010-2017年度）

承認年度	販売名	承認形態等	効能・効果
2011	イホマイド*1	新効能・新用量	悪性リンパ腫
2012	アフィニトール	新効能・新用量	結節性硬化症に伴う腎血管性筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
2012	アフィニトール分散錠	新効能・新用量、剤形追加	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
2012	エボルトラ	新有効成分	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
2012	ロイナーゼ*1	新投与経路（筋注）	急性白血病、悪性リンパ腫
2012	カンプト、トポテシン、イリノテカン*1	新効能・新用量	小児悪性固形腫瘍
2013	ハイカムチン*1	新効能・新用量	小児悪性固形腫瘍
2013	リツキサン*1	新効能・新用量	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
2014	キロサイド*2	新投与経路（髄注）	急性白血病
2016	アーウィナーゼ	新有効成分	急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る
2017	タシグナ	新用量	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

＊1：未承認薬適応外薬検討会議において要望され、医療上の必要性あり、かつ公知に該当するとされたもの

＊2：公知申請

小児用法・用量が承認された抗悪性腫瘍薬
（2018年度）

承認年度	販売名	承認形態等	効能・効果
2018	ビーリンサイト	新有効成分	再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病
2018	テモダール*1	新効能・新用量	再発又は難治性のユーイング肉腫
2018	リサイオ	新有効成分	小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療
2018	エトポシド★		腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 ※再生医療製品「チサゲンレクルユーセル（販売名：キムリア点滴静注）」（効能、効果又は性能：再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病）に伴い承認
2018	フルダラビンリン酸エステル★		
2018	シタラビン★		
2018	シクロホスファミド水和物★		

＊1：未承認薬適応外薬検討会議において要望され、医療上の必要性あり、かつ公知に該当するとされたもの

★：一般名で記載

- 小児用法・用量が承認された抗悪性腫瘍薬は225件中18件（2010-2018年度）
- 最近では未承認公知ではなく、小児患者を対象に実施された臨床試験成績等に基づき承認される薬剤も増えつつある。

ビーリンサイト点滴静注用（再発又は難治性のB-ALL）

成人

216試験（PhⅡ）

外国人成人（Ph+ B-ALL）

311試験（PhⅢ）

外国人成人（Ph- B-ALL）

265試験（PhⅠb/Ⅱ）

日本人成人（Ph- B-ALL）

小児

205試験（PhⅠ/Ⅱ）

外国人小児（B-ALL）

日本人小児（B-ALL）

ロズリートレクカプセル
（*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）

2019年承認

成人

STARTRK-2試験（Ph Ⅱ）
【国際共同試験】

外国人成人

日本人成人

小児

STARTRK-NG試験（Ph Ⅰ/Ⅰb）

外国人小児

主に安全性、薬物動態を
検討

アドセトリス点滴静注用
（CD30陽性のホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫）

2019年承認

成人

014試験（PhⅢ）
【国際共同試験】

- 外国人成人（未治療PTCL）
- 日本人成人（未治療PTCL）

小児

C25002試験（PhⅠ/Ⅱ）

- 外国人小児（再発・難治HL、ALCL）

BV-HLALCL試験（PhⅠ）
【医師主導治験】

- 日本人小児（再発・難治HL、ALCL）

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2010-2018年度に米国で小児に承認された血液・腫瘍領域の医薬品①

成分名	効能・効果（抜粋）	米国承認日	国内承認状況
Everolimus	subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis who require therapy but are not candidates for surgical resection	2010.10.29	2012.11月承認
Asparaginase Erwinia chrysanthemi	acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase	2011.11.18	2016.12月承認
Glucarpidase	the treatment of toxic plasma methotrexate concentrations (> 1 μmol/L) in patients with delayed methotrexate clearance due to impaired renal function	2012.1.17	
Dinutuximab	high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy	2015.3.10	
Pembrolizumab	refractory cHL, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy.	2017.3.15	（2017.11月 成人用法・用量承認）
Avelumab	metastatic Merkel cell carcinoma	2017.3.23	（2017.9月 成人用法・用量承認）
Pembrolizumab	• unresectable or metastatic, MSI-H or dMMR solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or • MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan	2017.5.23	（2017.12月 成人用法・用量承認）

2010-2018年度に米国で小児に承認された血液・腫瘍領域の医薬品②

成分名	効能・効果（抜粋）	米国承認日	国内承認状況
Blinatumomab	relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	2017.7.11	2018.9月承認
Nivolumab	dMMR and MSI-H metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan	2017.8.1	
Tisagenlecleucel	B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia that is refractory or in second or later relapse	2017.8.30	2019.3月承認
Gemtuzumab ozogamicin	newly-diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia in adults and for treatment of relapsed or refractory CD33-positive AML	2017.9.1	（未治療AMLは成人も未承認）
Dasatinib	Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase	2017.11.9	
Emicizumab-kxwh	hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors	2017.11.16	2018.3月承認
Nilotinib	newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph+ CML-CP) or Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy	2018.3.22	2017.12月承認

2010-2018年度に米国で小児に承認された血液・腫瘍領域の医薬品③

成分名	効能・効果（抜粋）	米国承認日	国内承認状況
Blinatumomab	adult and pediatric patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission with MRD greater than or equal to 0.1%	2018.3.29	
Everolimus	tuberous sclerosis complex (TSC)-associated partial-onset seizures	2018.4.10	
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	hemodialysis who are converting from another ESA after their hemoglobin level was stabilized with an ESA	2018.6.7	
Pembrolizumab	refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), or who have relapsed after two or more prior lines of therapy	2018.6.13	
Ipilimumab (in combination with nivolumab)	MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan	2018.7.10	
Lobenguane I ^{131}	iobenguane scan-positive, unresectable, locally advanced or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma who require systemic anticancer therapy	2018.7.30	
Emicizumab-kxwh	hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitor	2018.10.4	2018.12月承認（インヒビター保有なし 効能追加）

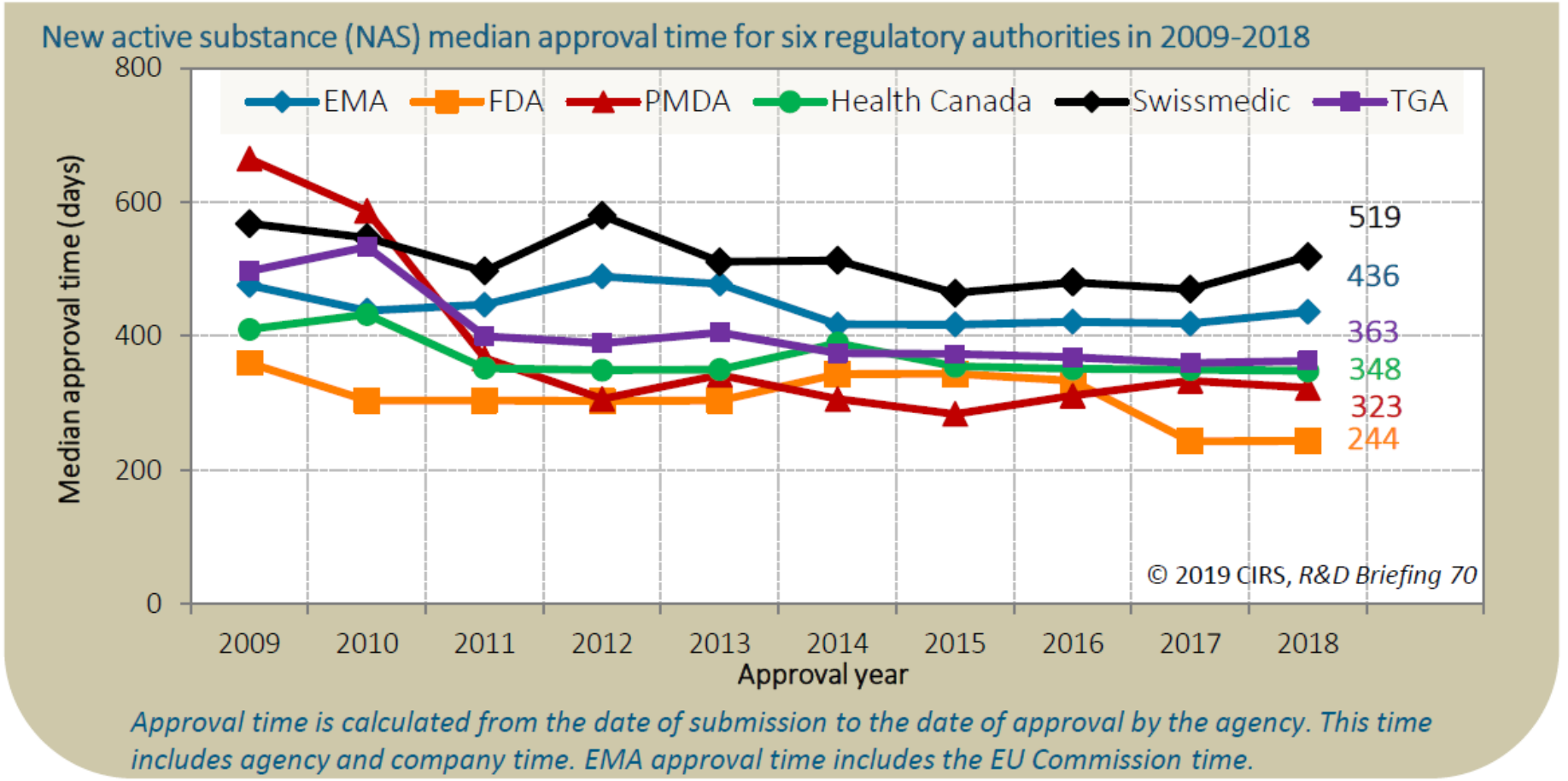
2010-2018年度に米国で小児に承認された血液・腫瘍領域の医薬品④

成分名	効能・効果（抜粋）	米国承認日	国内承認状況
Emapalumab	primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) with refractory, recurrent or progressive disease or intolerance with conventional HLH therapy	2018.11.20	
Larotrectinib	solid tumors that have a NTRK gene fusion without a known acquired resistance mutation, that are either metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory alternative treatments or whose cancer has progressed following treatment	2018.11.26	
Romiplostim	immune thrombocytopenia (ITP) for at least 6 months who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy	2018.12.14	
Pembrolizumab	recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).	2018.12.19	
Calaspargase pegol-mknl	acute lymphoblastic leukemia (ALL).	2018.12.20	
Tagraxofusp-erzs	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	2018.12.21	

https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications

近年、米国で小児に承認された腫瘍領域の医薬品の多くが日本で承認されていない。

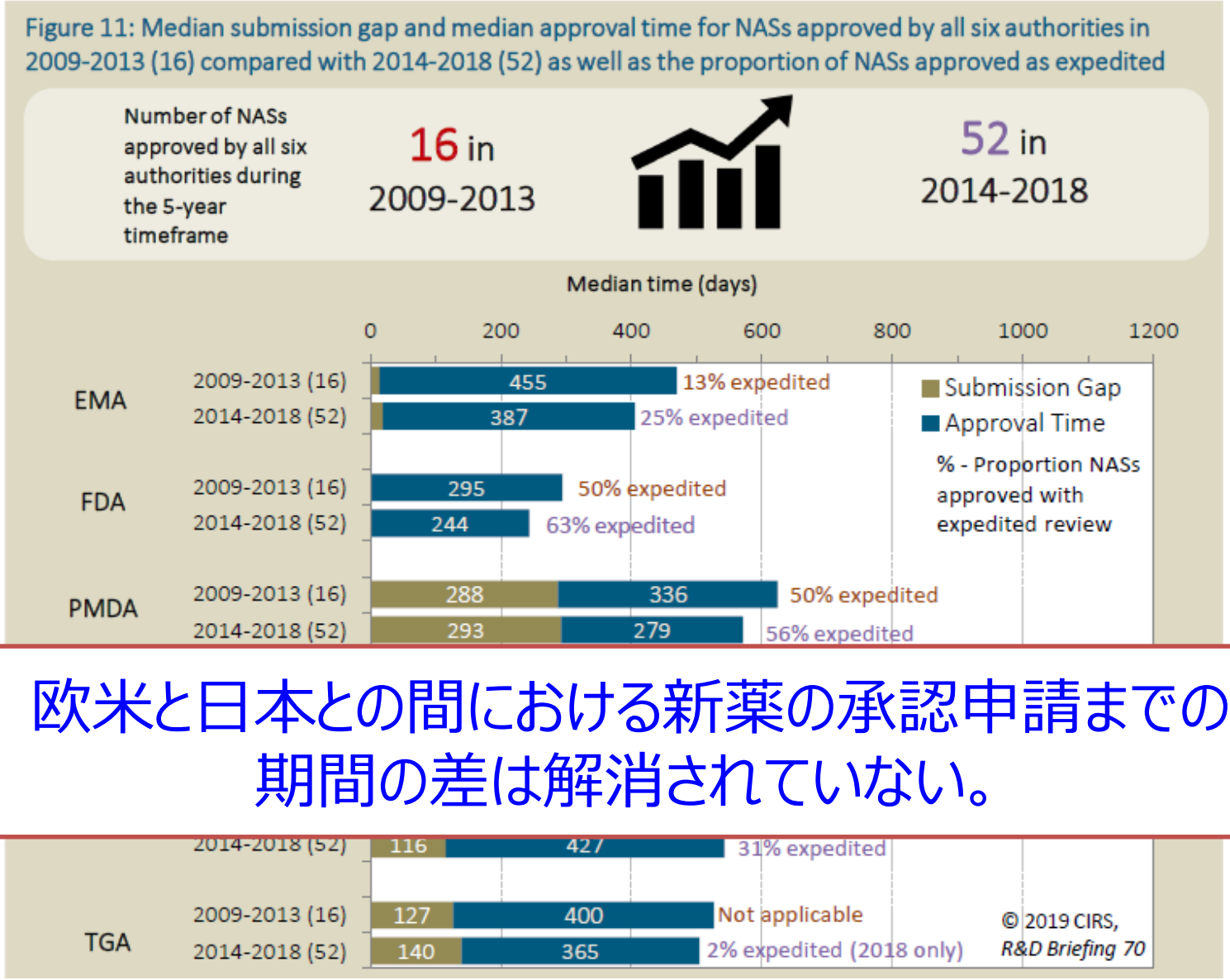
ICH主要6ヶ国における新有効成分の審査期間（中央値）の比較



近年では、本邦における新薬の審査期間は
欧米と同等以上になっている。

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) , May 2019, R&D Briefing 67

ICH主要6ヶ国における申請ギャップ（中央値）と審査期間（中央値）の比較



欧米と日本との間における新薬の承認申請までの期間の差は解消されていない。

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) , May 2019, R&D Briefing 67

本日の内容

■小児用医薬品開発の状況

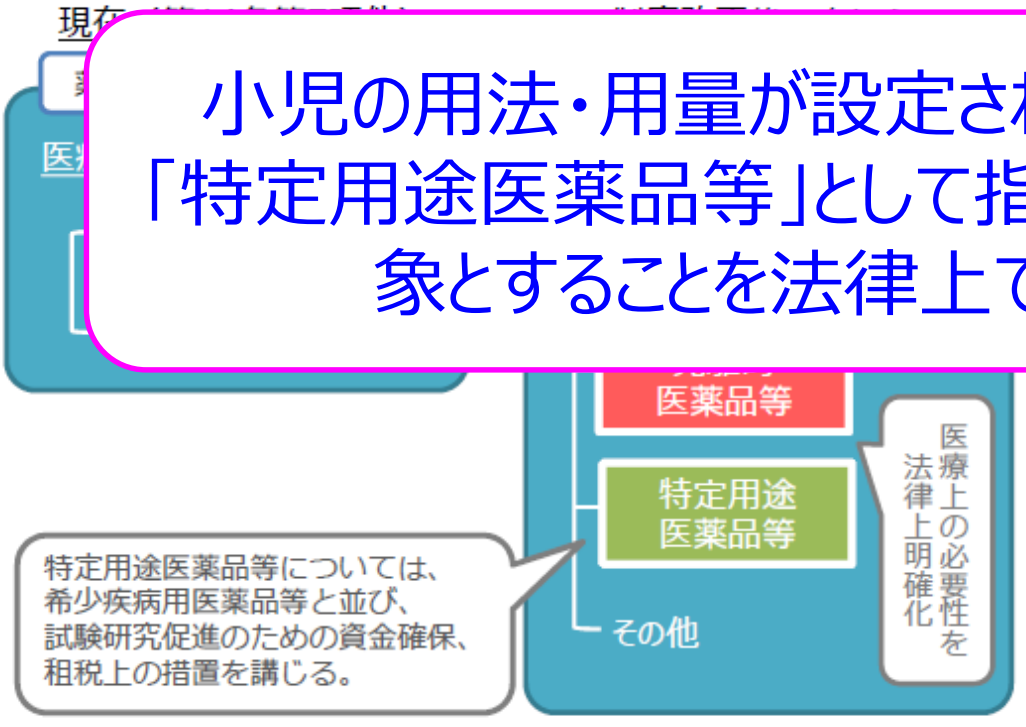
■抗悪性腫瘍薬領域における小児用医薬品開発の状況

■最近の話題

先駆的医薬品等、特定用途医薬品等の創設

- 新たな作用機序に基づき先駆的に開発された革新的な医薬品等について、「先駆的医薬品等」と薬機法上明確に位置づけ、医療上特に必要な医薬品として取扱い、優先審査、適切な再審査期間の設定などの制度整備を行う。
- 小児用法用量設定など、医療上充足されていないニーズを満たす医薬品等について、「特定用途医薬品等」と薬機法上明確に位置づけ、医療上特に必要な医薬品として取扱い、優先審査、適切な再審査期間の設定などの制度整備を行う。
- 特定用途医薬品等については、試験研究を促進するための必要な資金の確保及び租税上の措置を講じる。

小児の用法・用量が設定されていない医薬品等を「特定用途医薬品等」として指定し、優先審査等の対象とすることを法律上で明確化された。



先駆的医薬品等	④（世界同時を含め）世界に先駆けて日本で早期開発・申請するもの ※ 現在の「先駆け審査指定制度」と同様の対象を想定。
特定用途医薬品等	医療上特に優れた使用価値を有し、既承認のものとは異なる効能・効果／用法・用量に関する開発が必要なもの （例）小児用法・用量、AMR対策の用法変更

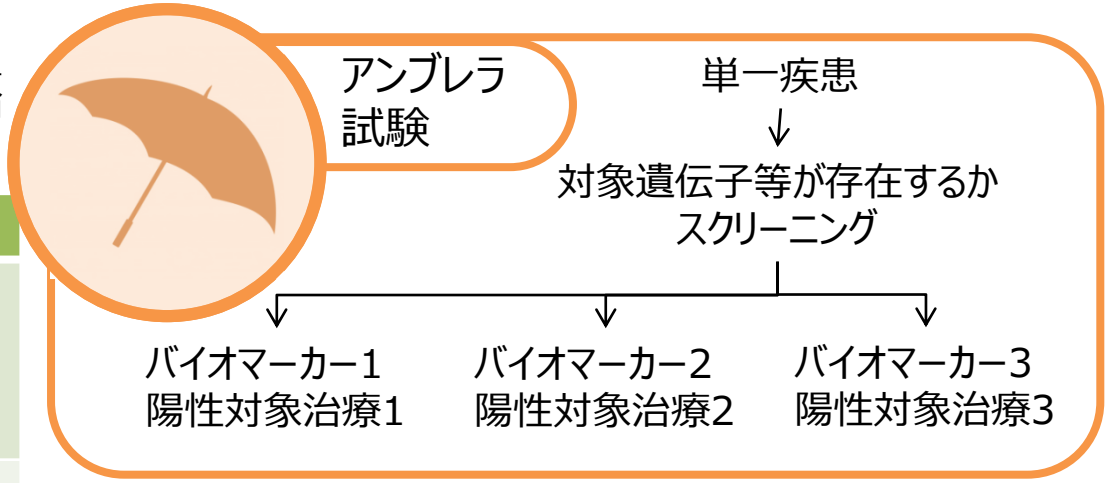
https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000495915.pdf

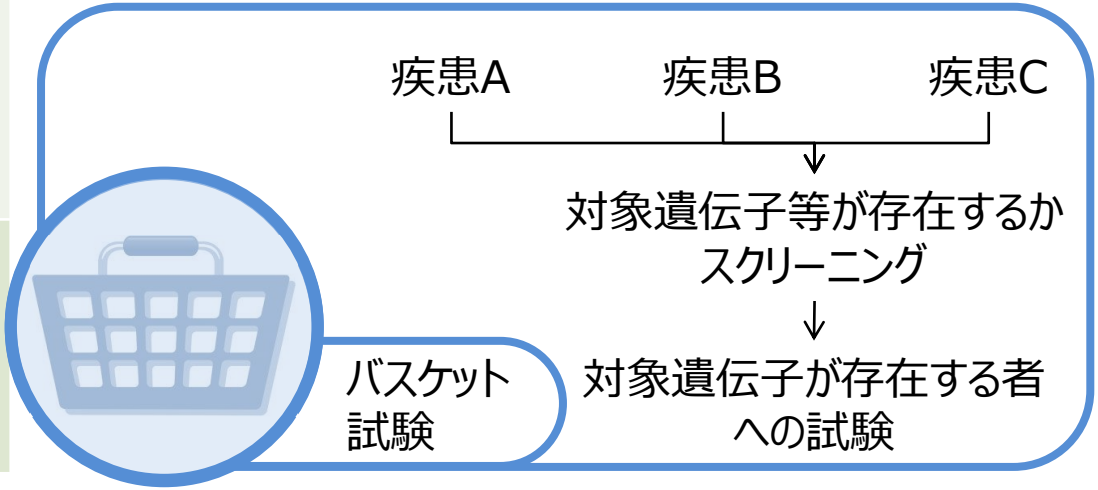
開発手法の工夫（マスタープロトコールの活用）

○ 特に抗がん剤領域における医薬品の効率的な開発のため、複雑な設計で、幅広い患者が参加する治験が提案されており、これまで以上に国際的な患者の組み入れが進むと予想される。

複数の臨床的な質問に回答できる１つの包括的なプロトコール（マスタープロトコール）をFDAが論文誌に紹介。治験の効率化について論じた。

タイプ	目的
アンブレラ	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした試験 （例：肺癌をバイオマーカー別に治療する治験）
バスケット	単一の治療法を用いた複数の疾患を対象とした試験 （例：ある分子標的型抗がん剤について、臓器横断的な効果を検証する試験）
プラットフォーム	単一の疾患に対する複数の治療法を対象とした継続的な試験で、アルゴリズムに基づき治療法への参加、当該プラットフォームからの退出が決まるもの





Woodcock J et al., Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both, N Engl J Med 2017;377:62-70.
より。表はTable 1より日本語訳。当該論文の著者であるWoodcock博士は、FDAの医薬品評価研究センター長。

小児用医薬品開発を推進していくために

- 既存の知見（海外小児試験結果、成人試験結果等）の効果的な利用
  - Pediatric Extrapolation
  - Modeling & Simulation　等
- 国際共同治験への参加を促進

欧米では小児規制により成人における開発の早期段階から小児での開発が検討される

小児は1カ国のみでエビデンスレベルの高い試験を実施することが困難な場合も多い

欧米の状況も参考にしつつ、日本に適した小児医薬品開発を

- 情報の活用
  - データベース（疾患レジストリ等）の活用によるエビデンスの強化　等
- 開発手法の工夫
  - マスタープロトコール　等

ご清聴ありがとうございました