

モデルを活用した希少疾病用医薬品の研究開発 に関する技術ガイドライン

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2025年6月

目次

一、前書き	1
二、全体的な考慮事項	2
三、適用シナリオ	3
(一) 投与計画の選択と最適化.....	3
(二) 臨床試験デザインの指導と最適化.....	5
(三) 有効性及び安全性をサポートする評価	6
(四) 異なる外挿シナリオ.....	7
1. 成人から小児への外挿	7
2. 健常被験者から患者への外挿	8
3. 異なる適応症への外挿	9
(五) 人種感受性評価.....	10
四、モデリング及びシミュレーション手法.....	10
(一) データソース	10
(二) 定量薬理学モデル.....	11
(三) 疾患モデル	12
1. 疾患進行モデル	12
2. 疾患予後モデル	13
五、異なる分子種の医薬品に関する研究上の考慮事項.....	13
六、コミュニケーション	14
七、参考文献	14

モデルを活用した希少疾病用医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン

一、前書き

希少疾病は患者数が少なく、疾患の異質性が高く、地理的分布が比較的分散しており、患者の年齢層が広く、ほとんどが小児期に発症している。希少疾病用医薬品の開発においては、通常の大規模ランダム化比較臨床試験を実施することが困難であり、臨床試験は少数、あるいは極めて少数の希少疾病患者のみを対象とせざるを得ない場合がある。その結果、得られる臨床試験データが対象疾患の患者集団全体に対する新薬の臨床的安全性と有効性を必ずしも信頼性高く反映しないことがある。さらに、現在、ほとんどの希少疾病の疫学と自然史に関する研究データは限られており、大多数の希少疾病用医薬品に関しては、臨床試験のエンドポイントや代替指標についても既存の情報や認識が不足している。これらはすべて、現在希少疾病用医薬品の開発が直面している実際的な困難であり、重要な課題である。したがって、希少疾病用医薬品の開発においては、独自の研究開発戦略、技術的手法、及び有効なデータ解析ツールが求められる。

定量薬理学研究は、希少疾病用医薬品の研究開発において重要な役割を果たす。すなわち、利用可能なあらゆるデータを統合・活用し、極めて限られたデータの中から疾患及び薬物作用の内在的規則性を探索する。これにより、新薬の臨床的ベネフィットとリスクを評価し、そのベネフィット・リスク比に基づいて研究開発上の意思決定及び規制上の意思決定を行うことが可能となる。その結果、希少疾病用医薬品開発における不確実性を低減し、開発成功率を高めることにつながる。例えば、投与計画の選択及び最適化においては、モデルを活用した医薬品開発（Model-Informed Drug Development：MIDD）の理念と手法が重要な役割を果たす。これには、重要な臨床試験や上市登録申請（重要な臨

床試験とは異なる場合がある)における投与計画、成人被験者データの小児への外挿、異なる年齢層の小児患者におけるデータ予測、特定の集団(例:異なる人種、異なる遺伝子型、肝・腎機能不全など)に対する投与計画の決定などが含まれる。

本ガイドラインは、化学医薬品及び生物由来製品における希少疾病用医薬品の研究開発に適用される。本ガイドラインの目的は、希少疾病用医薬品の研究開発における定量薬理学研究の価値、適用シナリオ及び一般的な考慮事項を明らかにし、希少疾病用医薬品の研究開発過程において科学的かつ合理的に定量薬理学研究を設計し、定量薬理学的手法を有効に活用することを指導することである。これにより、全体的な研究開発戦略及び新薬評価に対する科学的根拠を提供することを目指す。

本ガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と理解のみを示すものであり、科学研究の進展に伴い、その関連内容は継続的に改善・更新される。本ガイドラインを適用する際には、あわせて「モデルを活用した医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン」、「母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン」、「革新的医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」、「希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」、「希少疾病用医薬品の開発における疾病の自然史研究に関するガイドライン」、「希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」などの関連ガイドラインも参照することを推奨する。

二、全体的な考慮事項

MIDDアプローチは、希少疾病用医薬品の研究開発に関する意思決定を導き、支援するために科学的かつ合理的に使用されるべきである。さまざまな定量薬理学モデルは、適切な状況下では「効果的なツール」として機能し、希少疾病用医薬品の研究開発に関する意思決定に重要な科学的根拠を提供することができる。これには、現在一般的に使用されているメカニズムに基づくモデ

リング手法と経験に基づくモデリング手法が含まれる。これら2種類のモデリング手法は、データに対するモデリング仮定やモデリング経路が異なるものの、互いに補完し合うことが可能であり、希少疾病用医薬品の研究開発における意思決定を共に推進するものである。

希少疾病用医薬品の臨床試験では被験者数が限られていることを踏まえ、被験者の安全性及び倫理的妥当性を確保したうえで、可能な限り各被験者から試験用量（特に有効用量）における臨床データを多く取得し、MIDD研究に活用すべきである。各被験者の基礎データ及び研究データを重視し、十分に活用すべきである。これには、人口統計学的情報、疾患ステージ、ヒト薬物動態（Pharmacokinetics：PK）及び薬力学（Pharmacodynamics：PD）データ（バイオマーカーを含む）、臨床安全性及び有効性に関する研究データなどが含まれる。さらに、利用可能なその他すべての情報も重視し、合理的に活用する必要がある。例えば、プラセボ効果、非臨床試験からのPK及びPDデータ、同一標的の薬剤に関する情報、信頼できるリアルワールドデータなどである。

患者数が少なく小児発症が多いこと、並びに患者集団の異質性といった要因により、希少疾病用医薬品の開発には実務面・倫理面を含む多方面の課題が存在する。したがって、モデリング及びシミュレーション手法における「学習と確認」のサイクルにおいて、前臨床及び臨床のあらゆる研究データに加え、リアルワールドリサーチで利用可能な情報を最大限に活用し、更新されるデータに基づいてモデルを継続的に検証・最適化する必要がある。希少疾病の特性や研究目的等に応じて、モデル解析の役割及び適用範囲を明確化すべきである。また、モデル仮定、サンプルサイズ、解析の全プロセス及び解析結果の信頼性を十分に評価し、潜在的な不確実性とそれに伴うリスクを十分に認識する必要がある。

三、適用シナリオ

（一）投与計画の選択と最適化

疾患の特性に基づき、希少疾病用医薬品においては臨床試験データを得る機会が極めて限られる場合があり、広範な用量探索研究を実施することが困難、あるいは不可能な場合もある。

希少疾病に対する新薬研究は、非臨床研究結果に大きく依存する場合がある。このような場合、定量薬理学的手法を用いることで、橋渡し研究を通じて、非常に限られた臨床データ及び非臨床データを最大限に活用・解析することができる。例えば、臨床試験における用量選択は、動物研究及び/又はオルガノイド、分子を用いたin vitro研究の結果に基づいて行うことができる。モデリング及びシミュレーション手法を採用することで、ヒトにおける曝露と動物の有効用量に関連する曝露を予測・比較し、動物からヒトへの用量/曝露-反応関係を外挿することが可能となり、ヒトへの開始用量の設定や有効用量範囲の予測に資する。

非臨床及び臨床研究データに基づくエビデンスチェーン全体のモデリング解析により、研究されていない対象適応症集団におけるベネフィット/リスクを予測・評価することが可能となる。これにより、当該集団における投与計画の選択及び最適化に対する根拠を提供する。研究されていない対象適応症集団には、同じ希少疾病の異なるサブタイプ、新たな適応症集団、その他のシナリオが含まれる場合がある。これらの集団は、既に研究されている適応症集団と以下の一つ又は複数の点で類似性を有する場合がある。すなわち、発症機序、病態生理、薬物作用機序、PK/PD特性などである。例えば、集団薬物動態（Population Pharmacokinetics：PopPK）モデリング解析、PK/PD及び曝露-反応関係解析を通じて、現時点で最適と考えられる治療効果を達成するための目標曝露量を提示し、その曝露量を制御することで安全性を確保し、これに基づいて投与計画の選択・最適化を行うことができる。生理学的薬物動態（Physiologically Based Pharmacokinetics：PBPK）モデリング及びシミュレーションは、薬物相互作用や異なる集団（年齢、人種、肝・腎機能不全など）

といったメカニズムの外挿における投与計画の調整に対して、重要な根拠を提供する。特に、安全性やその他の倫理的配慮により健常被験者での研究が実施できない場合において、これらの手法は、患者数及び被験者数の少なさという希少疾病用医薬品開発における困難を克服するための効果的かつ選択可能な解決策となる。新たな集団/新たな投与状況に関するデータを入手した後は、可能な限り早期にモデルの検証及び最適化を実施し、医薬品開発における意思決定をさらに指導することが推奨される。

モデリング及びシミュレーション手法を用いることで、利用可能なすべての臨床データや基礎データに基づき、異なる被験者サブグループに対する投与計画の選択及び最適化を行うことが可能となる。しかしながら、サブグループの被験者数はさらに限られるため、モデル手法による結論の不確実性に一層留意すべきである。

希少疾病用医薬品における異なる投与計画（例：異なる投与経路）下でのin vivo PK及び臨床有効性に関しては、まず定量薬理学的手法による予測を検討することが推奨される。その後の臨床試験においては、可能な限り当該研究集団からPK・PDデータを収集し、モデル手法に基づく投与計画の選択が妥当であるかをさらに裏付けることが望ましい。

インターネット・ビッグデータ、人工知能、遺伝子編集といった新技術の登場により、希少疾病は精緻なサブタイプ分類が可能となり、その治療は個別化医療の時代へと移行しつつある。各サブグループ集団における投与計画の選択及び最適化に対しては、科学的かつ合理的なMIDDアプローチの活用が奨励される。

（二）臨床試験デザインの指導と最適化

希少疾病用医薬品の研究開発においては、モデリング及びシミュレーション手法を用いて臨床試験デザインを指導・最適化することが推奨される。これには、被験者サンプルサイズ、サンプリ

ング計画、投与計画などが含まれる。希少疾病に対する新薬の臨床試験は柔軟性を有する一方で、柔軟であるがゆえに、研究結果の信頼性や意思決定に対する支持の強さに十分留意する必要がある。

モデリング及びシミュレーション手法は、最小必要被験者数など、サンプルサイズ設計の根拠を提供することができる。希少疾病用医薬品の臨床試験においては、異なる患者数におけるモデルパラメータの変動をシミュレーションし、モデルで評価されるパラメータの精度、堅牢性及び感度により、臨床試験のサンプルサイズ設計に対する根拠を提供することができる。研究目的、研究デザイン、並びに達成を目指す研究の検出力などに基づき、具体的なサンプルサイズを検討することができる。

希少疾病用医薬品の臨床試験において、血漿などの生体試料のサンプリング戦略は、臨床薬理学及び定量薬理学の専門分野が注視すべき課題であり、特に小児患者において重要である。モデルシミュレーションは、最適なサンプリング時点の設計を支援し、各被験者及び全被験者から採取する試料数を最適化し、サンプリング時点の柔軟性を高め、臨床試験実施の実行可能性を向上させ、情報を最大限に活用することを可能にする。これらはいずれも、希少疾病用医薬品の臨床試験にとって極めて大きな価値を有する。

サンプルサイズ、サンプリング計画及び投与計画の三者は相互に影響し合う。実務においては、そのうち一つ又は二つの要因を固定し、残りの要因を評価することができる。また、複数のシナリオを設定し、上記の3つの要因の組み合わせにおけるモデルパラメータの変動、パラメータの堅牢性及び感度を同時に評価することで、最適なデザインの基盤を構築することもできる。

(三) 有効性及び安全性をサポートする評価

PopPKモデル並びに有効性と安全性に関する曝露-反応関係に基づく全エビデンスは、希少疾病の全体集団及び特定集団における

投与後の有効性に対して重要な根拠を提供することができる。

希少疾病用医薬品の有効性研究においては、バイオマーカーの価値を重視すべきであり、研究開発の全過程を通じて、疾患の進行や薬物反応に関連するバイオマーカー情報及び研究データを積極的に探索し、科学的に設計・収集・評価することが推奨される。特に、疾患のメカニズムと予後がまだ十分に解明されていない希少疾病においては、開発期間中のできるだけ早期に、かつ可能な限り包括的にPD指標などの重要データを収集し、PK/PD等のモデリング及び解析を通じて、臨床的有効性を裏付ける根拠を提供することが望ましい。バイオマーカーを重要な意思決定（例：投与計画の選択、有効性及び安全性の裏付け）の根拠として用いる場合は、バイオマーカー選択の妥当性を裏付ける十分な情報を提供し、さらに分析法を検証するための情報を提供する必要がある。

希少疾病用医薬品の承認・上市を支援するために、代替エンドポイントを重要な臨床試験のエンドポイント指標として使用する場合には、その代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの関連性を検証し、支持のエビデンスを提供する必要がある。現在、多くの希少疾病では公認された代替エンドポイントが存在しないため、バイオマーカーの包括的研究は、臨床代替エンドポイントの選択及び確認に資するより多くの情報を提供する上で有用である。

（四）異なる外挿シナリオ

1. 成人から小児への外挿

小児患者は希少疾病患者全体に占める割合が大きい。多くの希少疾病は小児期により重症化して発症するため、小児患者における希少疾病用医薬品の研究開発にはより大きな医療的ニーズが存在する。成人患者と小児患者の両方が存在する希少疾病については、まず成人患者から小児患者への外挿の科学的妥当性を評価する必要がある。これには、疾患の発症・進展、薬物反応、曝露-反応関係などが成人集団と小児集団の間でどの程度類似している

かの検討が含まれる。さらに、ベネフィットとリスクを総合的に考慮し、成人データを小児集団に外挿することの実現可能性を評価した上で、科学的な研究開発戦略を策定する必要がある。主に小児期に発症する希少疾病については、まず健常成人被験者におけるPK、PD（入手可能な場合）及び安全性データを収集し、その後科学的に外挿を行うことも検討できる。ただし、この場合には、当該疾病に関する知見を健常成人から小児患者へ外挿することの科学的妥当性にも十分留意する必要がある。

小児と参照集団（成人又は他の小児）との患者特性、発症機序、治療反応、疾病経過などに関する既存データの類似性を踏まえ、データの質をあわせて考慮し、具体的課題ごとに議論を行った上で、外挿手法の妥当性を判断する必要がある。成人患者集団と小児患者集団が比較可能性又は関連性を有し、かつデータの質が担保されている場合、臨床有効性を予測する際の信頼性はより高くなる。ただし、現時点では、小児における安全性を判断するために外挿のみに頼る場合には、極めて慎重に行う必要があることに留意しなければならない。

小児患者を対象として臨床試験を実施する際には、PopPK及び/又はPBPKモデルを構築し、成人患者において得られた安全かつ有効な曝露と整合させることができる。研究の目的、科学的妥当性、倫理的配慮、臨床試験の実行可能性などを十分に考慮した上で、MIDDアプローチを用い、成人データに基づいて小児臨床試験の投与計画を導出し、サンプルサイズを推定し、PK及びPDのサンプリング計画を最適化することが推奨される。その際には、可能な限り多くの被験者からPK及びPDデータを取得することも考慮すべきである。「成人の医薬品使用データを小児集団に外挿するための技術ガイドライン」を参照することができる。

2. 健常被験者から患者への外挿

倫理的に適切であり、安全性が確保される場合には、希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究を健常被験者において実施し、より多

くの臨床データを取得することが可能である。例えば、食事の影響研究や薬物相互作用研究などが挙げられる。しかし、健常被験者から得られたデータを希少疾病患者へ外挿する際には、その適用性やブリッジングなどに関する問題に十分留意すべきである。具体的には、異なる集団間における疾患関連遺伝子の発現、標的の状態、PK/PD特性及びその関係が外挿の科学的妥当性に及ぼす影響などが挙げられる。

一部の希少疾病においては、健常被験者に対応する薬物作用標的が存在しない、あるいは生理・病理的な差異がある場合があり、その結果、希少疾病患者への外挿が制限されることもある。

3. 異なる適応症への外挿

薬物作用機序、すでに研究されている適応症と外挿を予定している適応症との間における発症機序や病態生理等の類似点及び相違点に基づき、希少疾病用医薬品は複数の適応症を同時に開発できる場合がある。他の既承認又は開発中の適応症から希少疾病適応症へ外挿する際には、定量薬理学的手法を用いることができる。その際、既承認又は開発中の適応症における承認前臨床試験データ及び/又は承認後のリアルワールドでの使用に基づく安全性・有効性データを組み合わせ、PK及び/又はPDに関する外挿を実施することで、希少疾病用医薬品の潜在的な臨床的ベネフィット及びリスクを裏付ける証拠を提供することが可能となる。異なる適応症においては、PD指標と臨床エンドポイントが異なる場合があり、外挿に際しては合理的なPD指標を選択し、外挿戦略を検討する必要がある。

薬物作用機序と臨床エンドポイントとの関連性が比較的明確である場合、動物実験及びin vitro研究データを用いてPK/PD関係を確立することができる。このような場合、非臨床データは臨床試験の設計や新規適応症の開発をより適切にサポートすることができる。しかしながら、動物実験/in vitro研究データをヒトに当てはめることはしばしば複雑であり、大きな不確実性を伴うことに留

意することが重要である。

（五）人種感受性評価

希少疾病自体の人種的特性（例：異なる人種の希少疾病患者における異なる遺伝子型）に基づき、希少疾病用医薬品の人種感受性を評価する際には、モデリング及びシミュレーション手法を用いることができる。これにより、既存のデータを科学的かつ効率的に活用し、人種がin vivo曝露、有効性及び安全性に与える影響を定量的に評価し、人種感受性評価のエビデンスを提供する。

希少疾病用医薬品の国内上市をサポートするために国際的な多施設共同試験のデータを使用する場合は、ICH E5及びE17などの関連ガイドラインを参照し、人種感受性に関する包括的な分析結果を規制当局に提出する必要がある。

四、モデリング及びシミュレーション手法

（一）データソース

希少疾病の特殊性のため、希少疾病用医薬品の開発においては、利用可能なあらゆるデータを最大限に活用することが極めて重要である。データソースには、非臨床研究データ、リアルワールドデータ、文献データ、上市前臨床試験データなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

非臨床研究データには、遺伝子、分子、細胞、オルガノイド、臓器チップ、動物研究データなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

リアルワールドデータには、実際の医療環境における診療過程の記録データ（例：電子カルテ）、並びに各種観察研究データなどが含まれる。

文献データには、類似薬剤や同一標的の薬剤に関する研究データが含まれるが、これらに限定されるものではない。

上市前臨床試験データには、対象適応症及びその他開発中の適

応症に関する上市前臨床試験データが含まれる。

希少疾病用医薬品の研究開発を促進するためには、上記の各種信頼できる情報源から得られるデータを徹底的に調査し、最大限に活用することが推奨される。これらのデータは、自然集団コホート研究、ヒストリカルコントロール解析、バイオマーカーの確認、疾患モデルの構築、臨床有効性エンドポイントの確立に活用できる。さらに、その後の研究要件や設計を裏付ける重要なエビデンスを提供することができる。

(二) 定量薬理学モデル

定量薬理学モデルは、希少疾病用医薬品の研究開発においても、その他の非希少疾病用医薬品の研究開発における役割や適用と基本的に一致しており、本ガイドラインでは詳細な説明は行わない。研究及びデータ解析を実施する際には、関連するモデルガイドラインや信頼性の高い文献を参照することができる。モデルの種類には、PopPKモデル、PK/PDモデル、曝露-反応関係、PBPKモデル、定量的システムズ薬理学（Quantitative Systems Pharmacology：QSP）モデル、モデルに基づくメタ解析（Model Based Meta-Analysis：MBMA）などが含まれるが、これらに限定されるものではない。その中でも、メカニズムに基づくモデルは、希少疾病においてデータが少ない状況でより大きな役割を果たす可能性がある。規制当局に提出する最終申請資料においては、各モデルの完全なモデリング及びシミュレーション研究報告書を添付し、結論及び申請を裏付ける十分な科学的根拠を提供しなければならない。

機械学習やディープラーニングといった他のモデリング及びシミュレーション手法は新興技術であり、必要に応じて希少疾病用医薬品の開発に適用することが推奨される。重要な意思決定を裏付けるために関連する研究結果が使用される場合、モデル手法の科学的かつ信頼性は十分に評価・検証されなければならない、十分な科学的根拠が申請資料に含まれている必要がある。

(三) 疾患モデル

希少疾病そのものに対する理解は、必要な層別化研究の実施や、新薬の臨床有効性及び予後を早期かつ正確に判断するために有用である。

希少疾病用医薬品の研究開発における課題の一つは、疾病自然史に関する情報の不足である。希少疾病の自然史モデル研究を推進するため、多方面からの共同の取り組みが奨励される。これにより、希少疾病新薬の重要な臨床試験設計（例：臨床エンドポイント指標、追跡期間）の科学的基盤と一定の柔軟性を提供することが可能となる。質の高い自然史研究は、患者サブグループの区別、臨床アウトカム評価ツールの開発、バイオマーカーの特定を支援するとともに、外部対照として機能し、医薬品開発戦略の最適化や開発期間の短縮に寄与する。

1. 疾患進行モデル

疾患進行モデルとは、疾患状態の経時変化を記述する数理モデルであり、シグナル経路や標的及び候補薬の選択、バイオマーカー戦略、被験者の選択、早期有効性シグナルなど、医薬品開発に関連する意思決定に資する情報を提供する。

希少疾病は自然史に関する情報が不足していることが多く、病態メカニズムの理解が限られている場合もある。疾患進行モデル研究は、希少疾病の発症機序の理解を助け、患者の疾患進展の傾向を予測し、薬物が疾患進展に与える影響をシミュレーションすることに有用である。さらに、疾患進行モデル研究を通じて、疾患進展に影響を与えるベースライン因子や重要なバイオマーカーに関する知見を深め、適切なバイオマーカーを代替エンドポイントとして選択するための科学的根拠を提供することができる。疾患進行モデルは、被験者の選択、臨床エンドポイント、サンプルサイズなど、希少疾病用医薬品の臨床試験デザインの指針として活用できる。

疾患進行モデルは、臨床試験において、異なる期間における成人患者と小児患者の疾患進行の類似性を評価し、試験デザインをサポートするためにも活用できる。

2. 疾患予後モデル

疾患予後モデルは、特定の特徴を持つ患者集団における疾患の重症度を予測し、その進行を予測することができる。進行が緩やかで臨床試験での臨床アウトカムの観察が困難な希少疾病の場合、疾患関連の特定バイオマーカーなど、予後に影響を与える因子を探索することで、研究計画のためのより直接的かつ正確な科学的根拠と、予後予測のための基礎情報を得ることができる。

五、異なる分子種の医薬品に関する研究上の考慮事項

異なる分子種の希少疾病用医薬品の開発は、一般的にMIDDの適用とモデルシミュレーションの一般原則に従う必要がある。関連情報については、「モデルを活用した医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン」及び「母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン」を参照することができる。ただし、分子種によって考慮すべき要素は異なる点に注意が必要である。

細胞・遺伝子治療は作用機序が複雑であり、臨床経験が限られているため、科学的に妥当なモデリング及びシミュレーション手法の探究と適用が推奨される。MIDDアプローチを採用する際には、細胞・遺伝子治療製品の特性、例えば細胞の総数、投与対象となる細胞の種類、細胞生存率、細胞の生体内増殖/持続性、ベクターの種類、導入遺伝子の発現、生物活性、免疫原性などを十分に考慮することが重要である。

MIDDの適用は、低分子医薬品の新薬においては比較的成熟している。本ガイドラインで言及した適用シナリオに加え、MIDDは剤形選択の最適化や臨床QTリスク及び薬物相互作用の評価にも活用できる。

抗体医薬品は分子量が大きいため、MIDDを適用する際には、

高分子医薬品の生体内非線形PK、標的を介した薬物消失、薬物-標的結合速度論、抗薬物抗体、標的発現量などの影響、さらに異なる製剤間（例えば、処方プロセスの変更）又は異なる投与経路間のPK差などに注意する必要がある。

六、コミュニケーション

希少疾病用医薬品に関するコミュニケーションにおいては、「希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」に記載されている申請資料に加え、MIDDアプローチを用いる場合には、各モデル手法に応じて必要な審査・評価資料を提供する必要がある。さらに、コミュニケーションにおいて提起される具体的な問題に応じて、以下の情報（ただしこれらに限定されない）を提供する必要がある。

1. 疾患進行モデル及び予後モデルに関する研究、理解、及び信頼性情報
2. 予測バイオマーカー及び予後バイオマーカーを含む様々なバイオマーカー、並びにそれらの疾患進行との相関
3. 特定のMIDDモデルアプローチを選択した科学的根拠
4. MIDDアプローチの不確実性から生じる潜在的な問題とその解決策に関する徹底的な評価

七、参考文献

1. 国家医薬品监督管理局. 「モデルを活用した医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン」.2020年.
2. 国家医薬品监督管理局. 「母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン」.2020年.

3. 国家医薬品監督管理局.「革新的医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」.2021年.
4. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」.2021年.
5. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病用医薬品の開発における疾病の自然史研究に関するガイドライン」.2023年.
6. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病向け遺伝子治療製品の臨床試験に関する技術ガイドライン（試行）」.2024年.
7. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病用酵素補充療法薬の非臨床研究に関するガイドライン（試行）」.2024年.
8. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン（試行）」.2022年.
9. 国家医薬品監督管理局.「希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」.2025年.
10. 国家医薬品監督管理局.「成人の医薬品使用データを小児集団に外挿するための定量的方法論のガイドライン（試行）」.2023年.
11. 国家医薬品監督管理局.「小児用医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」.2020年.
12. 国家医薬品監督管理局.「小児集団向けの医薬品研究開発における生理学的薬物動態モデルの適用に関する技術ガイドライン」.2022年.
13. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the- Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.

14. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec. 2023.

15. ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998.

16. ICH. ICH E17: General Principle for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2016.