

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

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、一般的な考慮事項	2
三、研究デザインに関する基本的な考慮事項	4
(一) 研究対象集団	4
(二) 被験者サンプルサイズ	6
(三) 薬力学的指標	6
(四) 投与計画	7
四、異なる分子種の医薬品に関する研究上の考慮事項	7
(一) 遺伝子治療医薬品	8
(二) 細胞治療医薬品	9
(三) 低分子医薬品	9
(四) その他の種類の医薬品	10
五、コミュニケーション	10
六、参考文献	11

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

一、前書き

希少疾病は有病率が低く、小児期に発症することが多く、依然として満たされていない治療ニーズが非常に大きい。しかし、希少疾病用医薬品の開発は難易度が高く、そのボトルネックの一つとして、上市前の臨床試験において、試験デザイン、実施、データ解析などの各段階で多くの現実的な困難や課題が存在している。

本ガイドラインで言及する希少疾病は、原則として国家の関連部門が公表する定義及び範囲に準拠するものとし、国家医薬品監督管理局と協議・討論することも可能である。臨床薬理学及び定量薬理学は、希少疾病用医薬品の研究開発を加速させる上で極めて重要な役割を果たしている。臨床薬理学研究は、臨床薬物動態（Pharmacokinetics：PK）研究及び薬力学（Pharmacodynamics：PD）研究を通じて、薬物とヒトとの相互作用に関する基礎情報を取得するものである。これにより、薬理学における作用機序（Mechanism of Action：MoA）の探索及び検証が可能となり、概念実証（Proof of Concept：PoC）研究の実施を支援するとともに、潜在的な臨床有効性と安全性、並びに用量-曝露-反応関係などに関する重要な情報を提供する。臨床薬理学研究は、内因的因子（年齢、体重、人種、性別、遺伝、腎機能及び肝機能など）と外因的因子（食物の影響や併用薬など）がPK及びPDに及ぼす影響を評価する。これらの研究の結果は、被験者集団の選択や投与計画の最適化といった臨床試験のデザインに関する根拠を提供し、さらに添付文書の作成を指導する上でも活用される。

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。本ガイドラインは、希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究に関する一般的な考慮事項を明確

にし、希少疾病用医薬品研究開発における臨床薬理学研究の科学的かつ合理的な実施のための指針を提供し、全体的な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的としている。

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「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」、「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」、「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」、「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」などの関連ガイドラインも参照することを推奨する。

二、一般的な考慮事項

新薬の臨床薬理学研究は、通常、複数の研究プロジェクトを含む。一般的には、科学的な疑問に答えることを目的として、通常の臨床薬理学研究も希少疾病用医薬品の上市前に実施する必要がある。しかしながら、希少疾病の特性や医薬品開発の課題を考慮すると、特定の分子種の医薬品については、特有の理由や考慮事項により、上市前に包括的な臨床薬理学研究を実施することが困難、あるいは一時的に不要となる場合があることに留意することが重要である。このような場合、「具体的な疾患・具体的な医薬品・具体的な問題に対する具体的な分析」の原則に基づいて包括的な検討を行う必要がある。具体的な研究内容は、医薬品の分子種、物理化学的性質、PK/PD特性、年齢、性別、臓器障害による薬物PKへの潜在的な影響、食物や併用薬による潜在的な相互作用、医薬品の期待される安全性プロファイル、患者の疾患特性や

併存疾患などの要因によって異なる。

希少疾病用医薬品では、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、適切な非臨床研究を実施することは、医薬品開発の進展及び支持データの取得に資する。したがって、非臨床データを十分に重視し、活用すべきであり、モデルを活かした医薬品開発（Model-Informed Drug Development：MIDD）のアプローチを用いた外挿により、臨床試験データの不足を補完することができる。

希少疾病の患者数が少ないことを考慮すると、希少疾病の患者の医薬品関連データを可能な限り収集するためには、最初の患者研究を実施する前に、非臨床研究データ、疫学データ、既存の健康被験者データ、他の非希少疾病の適応症の患者データ、リアルワールドリサーチ、同じ作用機序及び/又は適応症を持つ医薬品などの複数のソースからのデータなど、既存のデータを十分に調査して活用する必要がある。非臨床から臨床への橋渡しをする研究を通じて、許容可能なベネフィット・リスク比を有する開始用量と曝露量の範囲を多方面から探索・予測し、新薬の有効性と安全性を探索する。橋渡し研究は、基礎的エビデンスを充実させ、臨床試験デザインの合理性と結果の信頼性を高め、後続の研究及び上市申請時の投与計画に対する科学的根拠を提供するものである。

現在、希少疾病の多くに関する基礎研究は依然として不十分であり、その自然経過や進行過程に関する理解は限られている。疾患の異質性と患者の病態生理における個人差は、新薬のin vivoにおけるPK特性や臨床反応に大きなばらつきをもたらす。さらに、臨床試験は少数、あるいは極めて少数の希少疾病患者を対象にしか実施できないため、得られた臨床試験データは、対象疾患を有する全患者集団における新薬の安全性と有効性を必ずしも確実に

反映するとは限らない。したがって、希少疾病用医薬品は上市後においても、必要に応じて関連研究を継続的に実施し、医薬品のベネフィット及びリスクをさらに確認し、内因的因子・外因的因子の影響を検討する必要がある。例えば、希少疾病のサブグループ患者（肝機能不全を伴う希少疾病患者など）における用法・用量の検討が挙げられる。

十分な疫学調査結果、既存治療法の理解、及び治験薬に関する基礎的な理解は、希少疾病用医薬品の研究開発戦略を合理的に策定する上で有用である。臨床薬理学を含む臨床開発計画の策定においては、対象適応症集団に関する疫学データを含む基礎データを十分に考慮すべきである。

世界中で研究開発が進む希少疾病用医薬品については、中国は早期臨床試験の実施及び希少疾病用医薬品の臨床試験への参加数の増加を奨励している。これらの研究を通じて、PK、PD、バイオマーカー、作用機序、臨床安全性及び有効性に関するデータを収集することができる。これらのデータは、中国の希少疾病患者における医薬品使用情報に対して、より包括的かつ直接的なエビデンスを提供するものであり、国内での研究開発に資するだけでなく、国際的な同時開発の進展にも寄与する。希少疾病用医薬品の人種感受性に関する評価を行う際には、ICH E5、ICH E17、リアルワールドリサーチなどの関連ガイドラインを参照し、医薬品のPK/PD特性や疾病の進行に影響を及ぼす内因性及び外因性因子によって生じる人種差異を十分に考慮することが望ましい。

三、研究デザインに関する基本的な考慮事項

（一）研究対象集団

希少疾病患者は人数が少なく、臨床試験への組み入れが困難であるため、希少疾病用医薬品の臨床薬理学研究は、通常「一般から特殊へ」という原則（該当する場合）に従う。すなわち、健常

被験者から患者へ、成人患者から小児患者へ、非希少疾病適応症から希少疾病適応症へと進めるなどである。また、具体的な疾患及び具体的な科学的課題に応じた開発戦略を策定する必要がある。例えば、実現可能かつ一定の価値が見込まれる場合には、希少疾病用医薬品の開発の早期段階（例えば、非臨床研究や健常被験者研究）において、後続の研究デザインや戦略策定を支援するためのより多くの有用なデータを取得することが推奨される。

科学性、安全性及び倫理的な実現可能性が確保されている場合、希少疾病用医薬品については、健常被験者を対象として臨床薬理学研究を実施し、薬物相互作用や食事の影響など、より包括的な臨床薬理学情報を取得することができる。健常被験者（又は肝・腎機能不全のみを有する被験者）において薬物曝露量の変化を把握することで、希少疾病用医薬品の臨床適用計画などを支援することが可能である。ただし、健常被験者が希少疾病患者集団の薬物反応特性を適切に反映できるかどうかについて留意し、申請時には十分なエビデンスを提供する必要がある。リスクを考慮し、他の適応症を有する患者を対象に臨床薬理学研究（薬物相互作用、肝・腎機能不全、心機能障害などの研究）を実施する場合は、申請時に、当該適応症の患者集団が希少疾病患者集団における関連反応特性を適切に反映できることを証明する十分なエビデンスを提供する必要がある。

安全性上の懸念、又は健常被験者と希少疾病患者との間で標的や薬物のPK/PDなどの違いにより、臨床薬理学研究を希少疾病患者のみで実施できる場合は、医薬品及び疾患に関する関連情報に基づき、規制当局と臨床薬理学研究の内容について協議することができる。また、MIDDなどのアプローチを活用し、可能な限り多くの臨床薬理学情報を取得することが推奨される。

希少疾病患者の数が限られているため、試験実施計画書の対象

となる被験者数はさらに限られる可能性がある。そのため、希少疾病用医薬品の臨床試験において組み入れられる被験者が、当該希少疾病患者全体集団をどの程度代表し、その特性を反映できるかに十分留意すべきである。例えば、組み入れられる被験者が、BMIの極めて大きいあるいは小さい被験者、年齢範囲、性別など、極端又は実際の状況を十分にカバーしているかどうかが重要である。研究において組み入れられた希少疾病患者が当該希少疾病患者の実際の状況を十分にカバーしていない場合、臨床試験における医薬品の安全性及び有効性に対する真の反応に影響を及ぼす可能性がある。

（二）被験者サンプルサイズ

希少疾病患者を対象とする研究を実施する場合には、薬物のin vivo特性を十分に反映するために、適切な数の被験者を組み入れることが推奨される。原則として、統計学的に関連する設計要件を十分に考慮しなければならない。統計的要件を満たす被験者数を確保できない場合には、事前に規制当局と協議することが望ましい。また、MIDDアプローチは、サンプルサイズの設定、例えば必要最小限の被験者例数の決定に対して根拠を提供し、合理的なサンプリング計画の設計及び最適化に資する。

（三）薬力学的指標

バイオマーカーは、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。製品開発の早期段階から、希少疾病における診断、疾患進行及び薬物反応に関連するバイオマーカーに注目し、その情報を収集することが推奨される。さらに、PK/PD関係を明らかにするための研究を行い、その成果を後続の臨床試験における有効性及び安全性の評価に活用し、参考及び支援とすることが望ましい。

バイオマーカーは、代替エンドポイントの選択を支援すること

ができる。希少疾病用医薬品の加速的承認・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アウトカムとの関連性を検証し、支持的エビデンスを提供する必要がある。

特定の遺伝子変異によって引き起こされる希少疾病に対しては、遺伝子変異に関連するバイオマーカーを研究指標又はその一部として選択することを検討できる。

(四) 投与計画

一部のバイオマーカーや臨床エンドポイントは、主要な生合成経路における代謝物の欠損など、希少疾病の病態生理と密接に関連している。このような場合、バイオマーカーの変化は用量選択の指針として利用できる。

希少疾病用医薬品では、十分な用量選択研究を実施することが困難な場合がある。その際には、MIDDアプローチを用いて投与量を最適化し、投与計画に対する安全性及び有効性の根拠を提供することが検討できる。必要に応じて、上市後研究により当該投与計画の妥当性をさらに検証することが推奨される。

多くの希少疾病は遺伝性疾患であり、複数の疾患サブタイプを有する場合がある。臨床薬理学研究においては、遺伝子多型や標的の差異がPK、臨床的安全性及び有効性に及ぼす影響に留意し、それに基づいて合理的に投与計画を設計する必要がある。

四、異なる分子種の医薬品に関する研究上の考慮事項

遺伝子治療、細胞治療、低分子医薬品、抗体医薬品、酵素補充療法、移植療法といった希少疾病に対する現在の治療法は、医薬品の分子種、物理化学的性質、in vivoにおけるPK特性、作用機序などの違いにより、臨床薬理学研究において異なる考慮事項を必

要とする。「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」を参照する一方で、「具体的な疾患・具体的な医薬品・具体的な問題に対する具体的な分析」という原則をより重視すべきである。

（一）遺伝子治療医薬品

希少疾病の多くは遺伝子欠陥によって引き起こされるため、遺伝子治療医薬品は希少疾病治療の重要な手段の一つである。

希少疾病に対する遺伝子治療医薬品の臨床薬理学研究においては、初回上市前に少なくとも単回及び/又は反復投与のヒト用量漸増試験を実施すべきであり、最終的な投与計画（単回投与又は反復投与など）に応じて具体的に検討することが望ましい。小児集団を対象とする希少疾病用医薬品では、小児の異なる年齢層における希少疾病臨床試験を実施する必要がある場合がある。さらに、PK/PDあるいは曝露－反応関係に関する研究を行い、投与量などの計画の選択及び最適化を支援することが求められる。医薬品の分子種や解明すべき科学的疑問に応じて、肝・腎機能不全患者を対象とする研究、QT試験、免疫原性研究など、他の臨床薬理学研究プロジェクトも検討される場合がある。臨床薬理学研究が不十分なプロジェクトについては、申請書類において科学的理由を十分に説明しなければならない。

オリゴヌクレオチド医薬品は現在、希少疾病に対する遺伝子治療医薬品の研究開発における重点領域の一つである。オリゴヌクレオチド系医薬品では、血中におけるPKとPDが必ずしも直接的に関連しないことが多く、血液及び標的組織中の薬物濃度変化と、局所あるいは全身におけるPD反応との間には、時間的なずれが存在する場合がある。しかしながら、場合によっては、オリゴヌクレオチド医薬品の血中トラフ濃度が、標的組織における曝露量のある程度反映することもある。有効性に関連する十分に検証さ

れたPDバイオマーカーのデータに基づき、曝露-反応関係解析と組み合わせることで、血中薬物曝露と関連するPD指標との関係を探索することができる。これは、投与計画の最適化や適応症の外挿などに対して、支持的エビデンスを提供する。

（二）細胞治療医薬品

細胞治療は、いまだ臨床的治療ニーズが満たされていない一部の疾患に対して一定の優位性を有しており、現在では希少疾病における新薬開発の重要な方向性の一つとなっている。

細胞治療医薬品に関する臨床薬理学研究では、その体内における特有の分布特性、体内での細胞の生物学的活性、増殖及び転移の状況を考慮すべきである。また、患者の異質性（例：免疫状態）が細胞動態（例：体内での増殖速度、非定型的クリアランス特性など）に及ぼす影響、さらには有効性への影響も検討する必要がある。細胞治療医薬品の安全性と有効性を評価するために、科学的に妥当なモデリング及びシミュレーション手法を検討する必要がある。

詳細については、「細胞治療製品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン（試行）」を参照することができる。

（三）低分子医薬品

希少疾病の治療に使用される低分子医薬品については、臨床薬理学研究における一般的な考慮事項は、他の非希少疾病用医薬品の場合と概ね同じである。低分子医薬品の物理化学的性質及びPK特性に基づき、単回/反復投与の用量漸増試験、マスバランス試験、食物影響試験（経口薬の場合）、QT試験といった重要な臨床薬理学研究は、通常、上市前に完全に、又は概ね探索的に完了しておく必要がある。安全性上の懸念から、医薬品開発の対象が希少疾病患者のみである場合、希少疾病患者集団の少なさ、治

療薬の入手困難さ、又は薬物のPK特性を考慮し、最終承認添付文書に記載されている患者における医薬品の安全性及び有効性に影響を与えない非ピボタル試験については、上市後に完了することが検討される場合がある。この点については、規制当局と協議することができる。

(四) その他の種類の医薬品

抗体医薬品、抗体薬物複合体、及びペプチド医薬品の臨床薬理学研究に関する考慮事項については、関連するガイドラインを参照されたい。

五、コミュニケーション

希少疾病の特有の特性とそれに伴う医薬品開発上の考慮事項を踏まえると、希少疾病用医薬品における臨床薬理学及び定量薬理学の研究開発全体計画は極めて重要かつ独自性に富んでいる。医薬品の分子種ごとの違いや、過去の試験から得られたデータ、さらに期待される臨床成績に基づき、研究の全体計画を策定する必要がある。臨床試験プロセスにおいては、データ収集及び解析結果に基づき、全体的な臨床開発計画、並びに臨床薬理学及び定量薬理学研究の計画を速やかに修正すべきである。必要に応じて、規制当局と適切なタイミングでコミュニケーションを行うことが望ましい。また、具体的な臨床試験デザインに関する事項についても、当局と協議・検討することができる。

コミュニケーションのために提出する資料は、議論される具体的な事項に合わせて調整する必要がある。以下は参考例である。

1. 臨床試験全体計画、臨床薬理学研究全体計画、定量薬理学研究全体計画。

2. 疾患背景情報：我が国及び臨床試験実施国・地域における希少疾病に関する基本情報（発症機序、病態生理、発生率、患者

数、年齢、性別、遺伝子発現、利用可能な治療選択肢など）に加え、当該薬剤の臨床治療ニーズに関する説明。関連する希少疾病の病態生理に関する情報と理解、及び当該薬剤の作用機序との関係。

3. 医薬品背景情報：当該薬剤に関する包括的な既存研究情報。例えば、当該薬剤及びその主要代謝物の物理化学的性質、作用機序、PK及びPD特性、非臨床及び/又は臨床試験結果の要約。当該薬剤のPK及びPDの変動に影響を与える可能性のある因子について資料中で検討する必要がある。

4. 投与計画選択の妥当性（例：投与量範囲、投与回数と間隔、投与経路）及び被験者選定戦略。これには、患者の薬物反応変動をもたらし得る要因の評価を含む。

5. バイオマーカー及び研究エンドポイントの選択とその根拠。

6. 臨床薬理学研究にMIDDアプローチを用いる場合は、「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」、「母集団薬物動態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を参照することができる。

7. 試験薬の類似薬剤又は他の適応症に関するエビデンスが含まれている場合は、関連する具体的情報を提供し、薬剤間又は適応症間の関連性について評価する必要がある。

六、参考文献

1. 国家医薬品監督管理局.「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. 国家医薬品監督管理局.「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.「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.
10. 国家医薬品監督管理局.「細胞治療製品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン（試行）」.2024年.
11. 国家医薬品監督管理局.「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」.2025年.
12. 国家医薬品監督管理局.「疾患レジストリに基づくリアルワールドデータの適用に関するガイドライン（試行）」.2024年.
13. 国家医薬品監督管理局.「医薬品リアルワールドリサーチのデザインとプロトコルフレームワークに関するガイドライン（試行）」.2023年.
14. 国家医薬品監督管理局.「医薬品登録申請をサポートするリアルワールドエビデンスのコミュニケーションに関するガイドライン（試行）」.2023年.
15. 国家医薬品監督管理局.「リアルワールドエビデンス創出の

ためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）」.2021年.

16. 国家医薬品監督管理局.「小児用医薬品の研究開発・審査をサポートするためのリアルワールドリサーチに関する技術ガイドライン（試行）」.2020年.

17. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the- Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.

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

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

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