

医薬品開発での多様性確保に対する 臨床薬理の貢献

—実臨床と臨床試験間の患者背景のギャップ解消に向けて—

2026年4月

日 本 製 薬 工 業 協 会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

2024年度 継続課題対応チーム 8

目次

1 はじめに.....	4
2 臨床試験に特定の背景を有する集団を組み入れる際に考慮すべき因子とそれらに対する課題..	6
3 着目した4因子の調査結果及び課題の考察.....	11
3.1 薬物相互作用.....	11
3.1.1 現状.....	11
3.1.2 課題.....	11
3.1.3 提言.....	11
3.2 臓器（肝／腎機能）障害.....	12
3.2.1 現状.....	12
3.2.2 課題.....	13
3.2.3 提言.....	13
3.3 小児.....	14
3.3.1 現状.....	14
3.3.2 課題.....	16
3.3.3 提言.....	17
3.4 民族／人種.....	18
3.4.1 現状.....	18
3.4.2 課題.....	19
3.4.3 提言.....	19
4 全体的な考察.....	22
4.1 特定の集団の臨床試験への組入れ.....	22
4.2 添付文書等での適切な情報提供に向けて.....	22
5 おわりに.....	24
6 参考文献.....	25
7 Appendix.....	28
7.1 実態調査で対象とした41化合物の一覧.....	28

略語一覧表

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Cmax	Maximum Concentration	最大濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	Exposure-Response	曝露－反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First-in-Human	ヒト初回投与
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MIDD	Model-Informed Drug Development	-
M&S	Modeling & Simulation	モデリング&シミュレーション
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PIP	Paediatric Investigation Plan	小児医薬品開発計画
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSP	Pediatric Study Plan	小児試験計画

1 はじめに

医薬品の薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) 並びに有効性及び安全性は患者背景の影響を受ける。しかしながら、臨床試験段階では、様々な人種や年齢層あるいは臓器 (肝/腎機能) 障害等といった背景を有する患者が必ずしも組み入れられるわけではないため、5TOOs 「too few : 症例数が少ない。too narrow : 特殊な患者が除外されている。too median-aged : 高齢者や小児は除外されている。too simple : 投与方法が単純。too brief : 投与期間が短い。」という言葉に代表されるように、ピボタル試験に組み入れられる患者層は必ずしも承認後の実臨床における患者層を反映していないのが実情である。これは、医薬品の上市にあたり、特定の背景を有する集団における有効性及び安全性の情報が不足しうることを意味する。

規制上の観点からも、日本では、2024年4月1日から義務化された添付文書の新記載要領¹で、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」が新設され、8項目 (9.1 合併症・既往歴等のある患者、9.2 腎機能障害患者、9.3 肝機能障害患者、9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦、9.7 小児等、9.8 高齢者) に対する情報提供が期待されている。

さらに、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH) E6 (R3) 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン」 (ステップ4)² Principles の1.4章では、臨床試験を設計する際には、科学的な目的と目標を慎重に検討し不必要に特定の参加者集団を除外しないようにする必要があること、及び参加者の選定プロセスは治験薬が承認された後に恩恵を受けることが想定される集団を代表するものであるべきであり、試験結果をより広い集団に一般化できるようにすることが重要であることが述べられている (“When designing a clinical trial, the scientific goal and purpose should be carefully considered so as not to unnecessarily exclude particular participant populations. The participant selection process should be representative of the population groups that the investigational product is intended to benefit, once authorised, to allow for generalising the results across the broader population.”)。また、米国では、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が2022年に臨床試験で過小評価されている患者集団の試験参加促進に向けた多様性計画に関するドラフトガイダンス “Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials”³を、2024年にその改訂版となるガイダンス原案 “Diversity Action Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Populations in Clinical Studies Guidance for Industry”⁴を発出し、疾患の有病率に基づき、ピボタル試験に対象集団の民族/人種、年齢、性別等に応じて十分な数の参加者を組み入れるための計画を立てることを求めると同時に、妊娠及び授乳の状況、併存疾患等の追加要因に基づいた臨床試験における患者背景の多様化を推奨した。これは医療の公平性の向上と実臨床に近い集団を対象とした臨床試験の実現を目指し、特定の背景を有する集団の組み入れを促すものである。

一方で、現実的には非臨床及び臨床情報の不足に基づく治験参加者の有効性及び安全性情報の

欠如から、これら特定の背景を有する集団を臨床試験に組み入れることは困難を伴う。そのような中、モデリング&シミュレーション (Modeling & Simulation : M&S) を始めとした臨床薬理的アプローチが解決の一助になる可能性がある。海外ではモデルを活用した医薬品開発、すなわち Model-Informed Drug Development (MIDD) の取り組みが進んでおり、M&S は「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」⁵でも、実データがない／少ない場合に日本人集団における有効性及び安全性を議論するための手段として取り上げられている。

以上を踏まえ、本成果物では、特定の背景を有する集団をピボタル試験へ組み入れる際の課題を整理し、ピボタル試験における治験参加者の多様性の促進を目指した選択・除外基準の設定、並びに特定の背景を有する集団における有効性及び安全性評価と添付文書における情報提供に対し、M&S を含む臨床薬理的アプローチがどのように活用できるか (図1) の議論と理解を深めるとともに、臨床薬理担当者から開発チーム全体 (臨床開発計画、臨床試験実行、薬事等に携わる担当者) に向けた提言をまとめた。

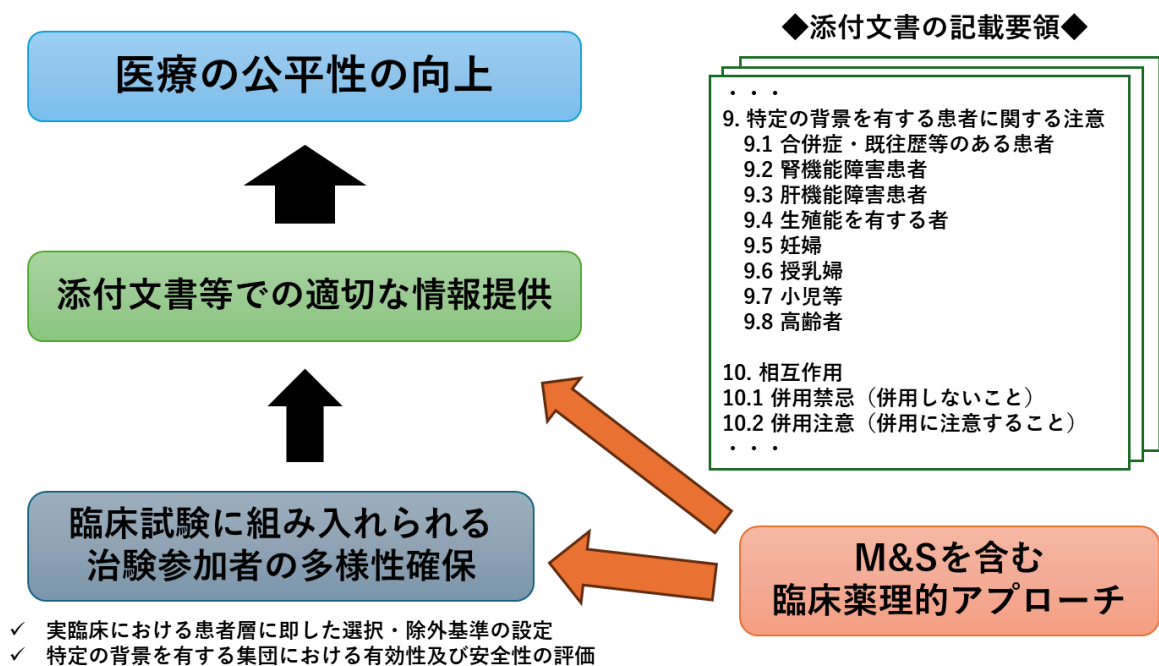


図1 目指すべき医療と、その実現に向けた臨床薬理的アプローチの貢献

2 臨床試験に特定の背景を有する集団を組み入れる際に考慮すべき因子とそれらに対する課題

臨床試験に特定の背景を有する集団を組み入れる際に考慮すべき内因性及び外因性因子として、これまでの臨床試験で選択・除外基準に何らかの基準あるいは治験期間中に治験参加者への何らかの制限が設定されることが多い年齢（小児及び高齢者）、性別、妊娠可能な女性、妊婦、授乳婦、臓器（肝／腎機能）障害、肥満、薬物相互作用、及び食事の影響、さらには国際共同治験に参加する場合や国内承認申請時で検討が求められている民族／人種（日本人と外国人の民族差）に着目した。まず、それぞれの因子あるいは特定の背景を有する集団を臨床試験に組み入れる際の医薬品開発上の課題とその課題解決の重要性について全般的な調査を行った。調査結果から見出された課題とその課題解決の重要性について、表 1 に要約を示す。なお、表 1 では、組み入れる際の課題以外にも実臨床と臨床試験間の患者背景ギャップにつながる課題と考えられるものがある場合には、「それ以外の課題」として記載した。

全般的な調査結果（表 1）を踏まえ、特に課題解決の重要性が高く、また、M&S を含む臨床薬理的アプローチが課題解決に貢献する可能性があると考えられた薬物相互作用、臓器（肝／腎機能）障害、小児及び民族／人種について、更なる検討を行う必要があると判断した。そこで、2023 年 1 月～2024 年 9 月に承認された新有効成分含有医薬品かつ申請時の臨床試験パッケージに国際共同治験を含む 41 化合物（Appendix 7.1）を対象として、着目した各因子に対してどのように検討されていたか、実態調査を行い、各種ガイドライン及びガイダンスや文献情報等も踏まえて現状及び課題を整理した。さらに、臨床試験に特定の背景を有する集団の組入れを目指すにあたって、臨床薬理の観点から開発チーム全体に対する提言をまとめた。これらについては 3 章で述べる。

表 1 特定の背景を有する集団を組み入れる際に考慮すべき内因性及び外因性因子に対する現状及び課題と課題解決の重要性

因子	現状及び組み入れる際の課題	課題解決の重要性
年齢（小児）	<p>小児では M&S の利活用が定着してきているものの、小児の用法・用量は成人との体格の差異や腎機能や代謝酵素等の発達度を考慮する必要があるため、一般に、成人での用法・用量とは異なることが多い。また、小児を対象とした臨床試験では成人を対象とした臨床試験と比較して、対象患者が少なく、追加の対応（例：アセント作成、保護者の協力や小児に適した製剤の開発等）が必要となることが多く、臨床試験開始時の障壁があることが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u> 成人での医薬品開発に比べて困難さを伴うことから、成人と比べて小児を対象とした開発が遅れる傾向にあり、また、患者数の少なさに伴う実データの不足も生じている。</p>	<p>小児医薬品開発は、医療ニーズは高く、FDA の小児試験計画（Pediatric Study Plan : PSP）や欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）の小児医薬品開発計画（Pediatric Investigation Plan : PIP）を始めとして、近年では開発早期の段階から開発指針を示すことが義務付けられるようになってきており、企業の取り組みを促進する施策がとられている。しかしながら、依然として、成人との開発ギャップ（例：開発着手時期、試験デザイン、評価項目/エンドポイント、用量設定、製剤、規制要件、データ量等）があること、小児がんや小児希少疾病のような小児特有の疾患が少なくないこともあり、課題解決の重要性は高い。</p>
年齢（高齢者）	<p>加齢に伴う様々な内因性及び外因性因子が複合的に影響している^{6,7,8}。例えば、加齢に伴う内因性因子の変化としては、体内水分量の変化、臓器機能の低下が報告されている。また、外因性因子には合併症による多剤併用等が挙げられる。これらの要因により、結果的に高齢者が除外されてしまっていることが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u> 実臨床では高齢者に投与することも多い。高齢者への投与に関する情報提供にあたっては、開発期間中に得られた情報を基に加齢に伴う各因子を評価した上で、さらに、各因子の影響を複合的に解釈しなければならない難しさがある。</p>	<p>高齢者については、加齢に伴う様々な因子の影響を複合的に考察する必要がある。したがって、組入れの検討の際には、加齢に伴う各因子 [例えば、臓器（肝/腎機能）障害、複数の疾患の併発に伴う多剤併用による薬物相互作用等] について評価することが重要である。また、開発期間中に得られた個々の因子の影響を基に複合的な解釈も行った上で実臨床に対して適切な情報を提供していくことも重要である。課題解決の重要性は高いが、因子が複合するときの評価の考え方は民族/人種での考え方と共通する部分がある。</p>
性別、妊娠可能な女性	<p>現在、患者を対象とした臨床試験では性別による制限が設けられることは少ない。妊娠可能な女性の組入れについても、生殖発生毒性試験の実施によって治験薬固有のリスクの確認及び臨床試験で必要な対策を講じることにより対応されている。また、健康成人を対象とした国内第 1 相試験では、以前は男性のみとすることが多かったが、近年では性別の制限を設けない（ただし、毒性試験の有無や安全性を考慮し、妊娠可能性のない女性としている場合も多い）臨床試験も増加している。</p>	<p>臨床試験への組入れに性別の制限は設けないことが多く、臨床試験で有効性、安全性の性差も評価されていることから、特に大きな課題は見出されず、重要性は低い。</p>

因子	現状及び組み入れる際の課題	課題解決の重要性
妊婦	実臨床では妊娠期間中に妊婦が何らかの疾患により医薬品の処方を受けるケースは少なくない。しかしながら、胎児の安全性の懸念を考慮し、従来より、大多数の臨床試験で妊婦は除外されており、その結果、承認時での妊婦への投与に関する情報は極めて限られていることが課題である。	現在、ICH E21「妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れに関するガイドライン（案）」の策定が検討されている ⁹ 。妊婦、胎児及び乳汁による乳児への影響に関する情報を得ることは重要と考えられることから、解決の重要性は比較的高い。臨床薬理的アプローチの観点からは、胎児移行性や乳汁移行性に対する
授乳婦	妊婦と同様、授乳による乳児の安全性の懸念を考慮し、従来より臨床試験では除外又は授乳を制限しての組入れが行われてきた。その結果、添付文書の授乳婦に対する注意事項で、授乳時のリスクを判断できる情報を可能な限り記載することとなっているものの、承認時における授乳婦への投与に関する情報は非臨床試験成績以外、極めて限られていることが課題である。	生理学的薬物速度論（Physiologically Based Pharmacokinetics：PBPK）モデルの活用等は学術レベルでも検討が進められている。ICH E21 で検討が進められていることから、今回は詳細な検討対象として含めなかった。
臓器（肝／腎機能）障害	<p>FDA ガイダンス及び EMA ガイドラインでは必要に応じて臓器（肝／腎機能）障害の影響を開発の早期に検討することが推奨されており、化合物特性も考慮しながら軽度又は中等度までの肝／腎機能障害患者を臨床試験に組み入れることも多いものの、重度の肝／腎機能障害患者における PK の差異に関する情報が早期に得られていないことも多く、安全性を考慮して保守的にこれらの患者は組入れ時に除外されるケースがほとんどであることが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u></p> <p>臓器（肝／腎機能）障害の影響は臨床薬理試験で評価されるものの、安全性の観点等から臓器障害を有する治験参加者を対象とした試験が実施できない場合もある。このような場合には、実データの不足により承認申請時までには十分な評価ができないこと、また、それによって臓器障害患者に対する使用制限を含めた適切な用法・用量等が提示できていないことが課題である。</p>	肝臓及び腎臓は薬物の消失に携わる臓器であることから、特に中等度又は重度の肝／腎機能障害患者での安全性の確認や用法・用量の調整の必要性を臨床試験で評価することは重要と考えられ、課題解決の重要性は非常に高い。

因子	現状及び組み入れる際の課題	課題解決の重要性
肥満	<p>肥満は他の健康問題（糖尿病、高血圧症、心疾患等）や臨床検査値異常が伴うこともあり、これらの因子が選択・除外基準で規定され、基準に抵触することにより参加が制限されることが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u></p> <p>肥満による薬物動態等の変化の可能性は指摘されているものの¹⁰、肥満に対する添付文書上の記載はほとんどないのが現状であり、課題として挙げられる。また、肥満の基準は民族／人種によっても異なっており、アジア人等は白人よりも体格指数（Body Mass Index : BMI）が低くても肥満の症状が現れることがあり、基準の違いも考慮する必要がある。</p>	<p>海外では肥満が社会問題の 1 つとなっている国も多く課題解決の重要性は高いと考えられるが、日本では肥満者が少なく、海外ほど重要性は高くない。</p>
薬物相互作用	<p>患者を対象とした臨床試験では併用薬が使用される可能性が高く、対象疾患や合併症の標準治療として欠かすことのできないもので、<i>in vitro</i> データから薬物相互作用リスクが特定された場合には、比較的早期に臨床薬理試験として薬物相互作用の検討が行われるべきである。しかしながら一般的には、臨床薬理試験の実施は比較的開発の後期に行われるため、非臨床試験成績を基に保守的に薬物相互作用を引き起こす可能性のある他剤併用患者を組入れ除外基準として設定する、又は併用禁忌薬として設定し併用禁止とすることが多く、ピボタル試験での患者の組入れに影響を及ぼすことが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u></p> <p>実臨床では多剤併用（3 種類以上の併用）をしている患者への投与が必要な場合も少なくはない。したがって、多剤併用を含め、実臨床で想定される様々な薬剤について薬物相互作用の有無に関する情報を適切に提供していくことが必要である。</p>	<p>臨床試験において実臨床で想定される併用薬との薬物相互作用の有無について、開発早期からリスクの評価を行い、ピボタル試験での併用制限の必要性や、開発期間中に得られた臨床薬理試験等の情報から用量調整や併用禁忌の必要性を評価する等、課題解決の重要性は非常に高い。</p>

因子	現状及び組み入れる際の課題	課題解決の重要性
食事	<p>一般に、ヒト初回投与（First-in-Human：FIH）試験等の初期臨床試験では絶食下で試験が行われた後、予備的な食事の影響を確認した上で次相以降の臨床試験の食事制限が決定されることが多い。また、がん領域等、予備的なものも含めて食事の影響の評価を早期に行うことが難しい場合には、絶食又は一定期間の非摂食時間を設けて臨床試験を実施しながら、別途実施した臨床薬理試験成績を基に最終的な判断を行うことが多い。したがって、現状、組入れの観点では、食事に関する課題は少ない。</p>	<p>臨床試験での多様性を確保するうえで、国際共同治験を行うにあたって地域間での一般的な食事内容の差異に対する課題解決の必要性はあるが、最も影響が大きいと考えられる高脂肪食を用いた食事の影響試験が一般的であり、重要性は高くないと考えられる。</p>
民族／人種	<p>日本から国際共同治験に参加する際に、民族、特に日本人と外国人との間でのPK、薬力学（Pharmacodynamics：PD）や安全性の異なるの評価が求められており、場合によっては国際共同治験参加前に臨床薬理試験による民族差の検討が必要となり、その結果、国際共同治験への参加の遅れや参加できない可能性があることが課題である。</p> <p><u>それ以外の課題</u></p> <p>日本では承認申請までには、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要とされている。このようなことから、民族／人種差の効果的かつ効率的な評価方法及び戦略が求められている。また、民族／人種差は体重等の体格差、代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子多型の頻度差又は食事・栄養状態の違い等、複合的な要素に基づき構成されていることにも留意が必要であり、そのためには、各民族の特徴を踏まえた評価が必要である。</p>	<p>日本では臨床試験の実施にあたって日本人治験参加者の安全性、有効性、PK成績が注目される。特に、国際共同治験が開発戦略の主流となる現在、民族／人種に基づく差異の判断、解釈はピボタル試験への各地域の患者組入れ可否に直結する。国際共同治験への参加が遅れる場合や参加機会を逸した場合、ドラッグ・ラグ、ロスにつながる可能性もある。米国・欧州・日本以外の各国での申請にあたっては、規制当局によっては各国の民族／人種に応じたサブグループでの試験成績サマリーを求められることもある。これらのことから、民族／人種差に関する課題解決の重要性は高い。</p>

3 着目した 4 因子の調査結果及び課題の考察

2 章の全般的な調査結果（表 1）を踏まえ、特に課題解決の重要性が高く、また、M&S を含む臨床薬理的アプローチが課題解決に貢献する可能性があると考えられた薬物相互作用、臓器（肝／腎機能）障害、小児及び民族／人種について、2023 年 1 月～2024 年 9 月に承認された新有効成分含有医薬品かつ申請時の臨床試験パッケージに国際共同治験を含む 41 化合物（Appendix 7.1）を対象とした実態調査を行うとともに、各種ガイドライン及びガイダンスや文献情報等も踏まえて現状及び課題を整理した。さらに、臨床試験に特定の背景を有する集団の組入れを目指すにあたって、臨床薬理の観点から開発チーム全体に対する提言をまとめた。

3.1 薬物相互作用

3.1.1 現状

薬事規制の状況

薬物相互作用の評価に関する国際的な推奨事項として ICH M12 「薬物相互作用試験に関するガイドライン」（ステップ 5）が発出されている¹¹。当該ガイドラインでは「臨床試験において、安全性を確保し、併用薬の不必要な制限及び／又は併用薬を必要とする患者の組入れ除外を避けるためには、相互作用の可能性に関する情報を医薬品開発の早期の段階で可能な限り速やかに得るべきである」として、薬物相互作用の情報取得時期に関する推奨事項が記載されている。

実態調査対象 41 化合物の薬物相互作用検討状況

今回の調査では、ICH M12 ガイドラインの主な適用範囲である低分子化合物の承認申請時には、臨床薬物相互作用試験や M&S に基づく考察、情報提供及び注意喚起が行われていることが確認された。一方、ピボタル試験に組み入れる患者の選択・除外基準への反映という観点では、ピボタル試験前に臨床薬物相互作用試験結果又は MIDD に基づいた情報の活用がどの程度行われているかは明らかではなかった。

3.1.2 課題

臨床薬物相互作用試験の実施は開発後期に行われることが多い。ピボタル試験計画時に臨床薬物相互作用に関する情報が不足している場合、*in vitro* 試験の結果から潜在的な薬物相互作用の可能性のある薬剤との併用が保守的に制限され得る。これにより、実臨床の患者集団での薬剤の併用状況を反映した患者集団をピボタル試験に組み入れられない可能性があることが課題として考えられる。

3.1.3 提言

ピボタル試験前に臨床薬物相互作用試験を実施できず情報が不足している場合でも、M&S を含むその他の臨床薬理的アプローチを積極的に取り入れることで、ピボタル試験に薬物相互作用の観点で多様な患者を組み入れることに貢献できると考える。以下に、MIDD 及びそれ以外に大別して詳述する。

MIDD

ICH M12 ガイドラインではモデリングアプローチ、特に PBPK モデルの活用について推奨事項が詳述されており、これらはピボタル試験の組入れにも適用できる。ピボタル試験実施時に臨床薬物相互作用試験の結果がない場合、PBPK モデルでの予測は外挿となる。外挿での予測は、臨床薬物相互作用試験の結果があるときの内挿での予測の場合（既存のモデル解析で最適化・検証された範囲内で条件が異なる事象を予測する場合）と比較して不確実性が高くなるものの、モデル・リスクやモデル・インフルエンスを評価しながら *fit-for-purpose* でモデル活用を検討することが推奨されている¹²。すなわち、モデルの利用目的と外挿予測の不確実性を理解するとともに、併用する場合の患者のリスク／ベネフィットを開発チーム全体で協議の上、臨床試験デザインへの反映を判断することを考慮したい。判断にあたっては、ICH M12 ガイドライン¹¹でも言及されている *no-effect boundaries*（臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲）、開発薬剤及び併用薬の安全域、感度分析による不確実性の影響の評価等を行い、多角的な検討を行うことが有用であろう。

MIDD 以外

近年では内因性バイオマーカーの活用も注目されている。2024 年には医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）から「内因性バイオマーカーを利用した薬物相互作用の臨床評価」に関する *Early Consideration* が事務連絡として発出された¹³。早期臨床試験で、薬物代謝及びトランスポーターの基質となる内因性バイオマーカーを測定することにより、臨床における薬物相互作用の可能性やその程度を考察することが可能となる。

以上のように、ピボタル試験前に臨床薬物相互作用試験による情報が得られない場合でも、モデリングアプローチやバイオマーカーアプローチ等に基づく臨床薬理的評価を積極的に行い、多角的な観点から定量的に薬物相互作用の程度を予測し、科学的なエビデンスに基づき、過度に保守的にならないように併用薬の制限設定を行うことによって、薬物相互作用の観点からピボタル試験に多様な患者を組み入れることに貢献できるであろう。

3.2 臓器（肝／腎機能）障害

3.2.1 現状

他国での状況

腎機能障害患者での評価に関する FDA ガイダンス¹⁴及び EMA ガイドライン¹⁵では、腎機能障害の影響は、可能であれば第 1 相又は第 2 相試験の早期段階で評価し、第 3 相試験に腎機能障害患者を適切な用量で組み入れるようにすることが推奨されている。FDA のガイダンスでは、腎機能障害に関する試験の実施が必要とされる場合として、薬物又は活性代謝物の 30%以上が薬物未変化体相当量として尿中に排泄される場合、及び主に腎排泄されない薬物でも腎機能障害が PK に大きな影響を与えると予想される場合等とされている。

肝機能障害患者での臨床試験の実施について、FDA ガイダンス¹⁶及び EMA ガイドライン¹⁷で

は、薬物が肝機能障害患者に使用される可能性がある場合や、肝代謝又は胆汁排泄が重要な消失経路である場合は早期に検討すべきとされ、実施が必要な場合の指標として、肝代謝又は胆汁排泄が薬物の消失経路の大部分を占める場合及び肝臓からの消失が 20%未満でも代謝経路が不明又はデータが不十分な場合が挙げられている。

日本での状況

日本では、FDA や EMA のように肝／腎機能障害患者での PK の評価に特化したガイドライン等はなく、医薬品の臨床薬物動態試験について（医薬審発第 796 号、2001 年 6 月 1 日）¹⁸の中で肝／腎機能障害を有する患者を含む、特定の集団における PK の検討が必要であることが明記されているのみである。したがって、肝／腎機能障害患者での PK の評価には FDA ガイダンス及び EMA ガイドラインが参照されることが多い。

実態調査対象 41 化合物の肝／腎機能障害検討状況

PMDA の審査報告書では、肝／腎機能障害の分類に基づき、PK、有効性及び安全性の結果を総合的に評価し、用量調整の必要性や禁忌の判断が行われている。腎機能障害の重症度の評価には、推算糸球体濾過量、クレアチニンクリアランス及び透析の有無等が用いられている。肝機能障害の重症度評価には、Child-Pugh 分類（A：軽度、B：中等度、C：重度）又は National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）の肝機能障害分類〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase：AST）及び総ビリルビン値に基づき、正常、軽度、中等度及び重度〕が主に用いられている。

3.2.2 課題

肝／腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施しない、又は安全性の観点等から実施できない場合には、第 2 相又は第 3 相試験に組み入れられた患者データを用いた母集団 PK（Population Pharmacokinetics: PPK）解析により PK に及ぼすこれら臓器障害の影響の評価が行われているものの、組入れ基準により対象となる患者の組入れができない、又は臓器障害の重症度の分布等により組入れ人数に限界が生じることから、特に重症度の高い障害については十分な評価を実施することが難しい状況である。このように、肝／腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施しない、又は安全性の観点等から実施できないことで、実データが不足し、十分な評価ができないこと、またそれによって臓器障害患者に対する使用制限を含めた適切な用法・用量を提示できないことが課題である。

3.2.3 提言

PBPK モデリングを含む M&S の最大活用により、PK、有効性及び安全性に及ぼす臓器障害の影響を適切に評価し、臓器障害患者に対する最適な用法・用量を提案することができると考える。

FDA ガイダンス及び EMA ガイドラインでは、肝／腎機能障害患者での臨床薬理試験の代替手法として PBPK モデリングや PPK 解析の利用可能性について述べられている。PBPK モデリングの活用については、臨床薬物相互作用試験の代替手法としての活用と比較するとまだそのエビデ

ンスレベルは低いとされているものの¹⁹、第2相又は第3相試験での患者の組入れ基準の設定のような開発途中での社内の意思決定には一定の利用価値があると考えられる。

肝／腎機能障害を有する患者集団におけるPK予測のためのPBPKモデリングの活用について、製薬業界の視点から論じた論文²⁰では、PBPKモデリングでは、薬物の体内動態を肝／腎機能障害により影響を受ける生理学的パラメータを用いてシミュレーションすることで、肝／腎機能障害患者における薬物挙動を予測可能であり、臨床試験の補完として活用され、肝／腎機能障害患者に対する用量調整や安全性評価に貢献している、また規制当局への申請資料としての信頼性が高まっているとの利点が述べられている。

第1相又は第2相試験の早期開発段階で肝／腎機能障害患者での臨床薬理試験の実施が難しい場合等、PBPKモデリングを活用し、臓器障害の影響を定量的に予測し、申請用法・用量を見据えた適切な用法・用量設計ができれば、第3相試験でより広い重症度の患者を組み入れることができる。また、このようなモデルに基づく第3相試験の用法・用量設定の社内及び規制当局からの受け入れ可能性を高めるためには、FIH等早期の臨床薬理試験の中で取得する吸収、分布、代謝及び排泄並びに食事の影響及び薬物相互作用等の薬物動態データについても事前によく検討し、限られた初期臨床データからのPBPKモデリングの信頼性を高めることに繋げておくことも重要である。第3相試験でこれら臓器障害患者に投与した薬物動態の実データを得ることにより、PBPKモデルの妥当性を評価でき、将来的により頑健な予測が可能になる。併せて、従来より広く用いられているPPK解析による予測精度も向上する利点がある。

このように、PBPKモデリングは、今後、モデルの検証と標準化が課題とされるものの、肝／腎機能障害患者での用法・用量の最適化と安全性向上に向けた強力なツールであり、医薬品開発で今後ますます重要性を増すと期待される。

3.3 小児

3.3.1 現状

小児開発領域の状況

小児医薬品開発は、医療ニーズは高いものの、成人と比較し患者数が少なく開発スピードを上げることが難しいことや臨床試験の実施に際し保護者の協力が必要といった小児試験特有の配慮を有すること、用量や剤形について各年齢に応じた対応が必要である一方で、小児がんや小児希少疾患といった小児特有の疾患が少ないこと等問題を多く抱える領域である。そのため、より効率的かつ科学的な開発手法が求められている。

こうした中、国際共同治験の活用が拡大しており、ICHE17「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン」(ステップ5)が示す多地域開発の原則²¹は、小児試験でも有用であり、症例数が限られた患者を効率的に登録するための重要な枠組みとなっている。ただし、医療体制や倫理審査体制の地域差が依然として障壁となる場合もあり²²、各国規制当局との早期協議が欠かせない。

近年では、小児と成人での疾患類似性が認められ曝露量が同程度である場合に、10歳又は12歳以上の小児を成人と同一の試験に組み入れて評価することが進められている²³。ICH E11A「小児用医薬品開発における外挿に関するガイドライン」(ステップ4)では、成人データを基盤とした小児データ外挿の計画と検証を体系的に行うための標準的な枠組みが示されており²⁴、科学的根拠に基づきモデルを活用した開発が国際的に推奨されている。また、FDAやEMAでは小児開発計画(PSP、PIP)の早期提出が義務化され^{25,26}、日本でも努力義務化された²⁷。このような施策が小児医薬品開発計画の促進に寄与してきている。

実態調査対象 41 化合物での小児検討状況

今回調査した化合物のうち、6化合物(エフアネソクトコグアルファ、エビナクマブ、エンシトレルビルフマル酸、コンシズマブ、タピナロフ、レポトレクチニブ)では、成人と小児を同時に組み入れた臨床試験が実施されていた。また、2化合物(アビバクタムナトリウム/セフトジジム水和物、ダブラフェニブメシル酸塩)では、成人を対象とした適応症及び用法・用量に対する承認取得後に、成人に加え、小児を対象とした承認取得のための臨床試験を追加実施するアプローチも依然として実施されていた。以下に代表的な事例を示す。

小児試験では、十分なデータが取得できない場合もあるが、疾患特性や曝露-反応(Exposure-Response : E-R)関係が成人と小児で類似していることを根拠として、曝露量を成人と小児で一致させることにより有効性及び安全性の類似性を説明していた。

➤ 成人と小児を同時に組み入れた試験事例

✓ エビナクマブ

成人及び12歳以上の小児を含む試験が実施され、成人と小児での疾患特性およびE-R関係の類似性を前提に評価が行われた。

✓ エンシトレルビルフマル酸

第2/3相試験が、12歳以上かつ40kg以上で実施されていたが、成人データから構築されたPPKモデルに体重の影響を考慮したアロメトリックスケーリングを用いた曝露量予測により、成人と同一の用量を用いたとしても40kg未満の安全性上のリスクは高くないと考えられた。この予測により40kg未満の小児に対する本薬の投与経験がないにも関わらずPK/PDを踏まえた用量設定の妥当性が認められ、体重にかかわらず12歳以上は成人と同一の用法・用量で承認された。

➤ 成人承認後に小児試験を追加実施した試験事例

✓ アビバクタムナトリウム/セフトジジム水和物

(18歳以上の)成人を対象とした第1相及び第2相試験データから構築したPPKモデルに体重の影響を考慮したアロメトリックスケーリング及び2歳以下の予測性能向上のためにRenal maturationを組み込むことで、(3か月齢以上の)小児第1相試験の用量設定に活用された。

✓ **ダブルフェニブメシル酸塩**

臨床試験では、体重及び年齢の2つの区分を用いて用法・用量を定めていたが小児を対象とした PPK 解析により、年齢を考慮しない体重区分に基づく用法・用量が設定された。また、曝露量予測に用いられなかった年齢区分については添付文書で用法・用量の十分が検討されていない旨が注意喚起された。

小児開発におけるモデリングアプローチの状況

小児のデータ取得が難しい状況下ではモデルの活用が、用量設定、年齢の外挿、試験デザイン の効率化といった点で大きく貢献しており²⁸、特に小児の用法・用量の設定では、年齢、体重及び成熟度といった生理学的要因を考慮したモデリングアプローチが標準的となっている。

➤ **体重の影響を考慮した PPK モデル**

従来、体重の影響を考慮したアロメトリックスケーリングを組み込んだ PPK モデルにより成人データから小児での曝露量を外挿して予測する手法が広く活用されており、PK に影響を与える主な因子が体重に限定されるケースも多い。

➤ **発達過程を考慮した PPK 及び PBPK モデル**

発達過程における PK の変化を反映するために成熟項 (maturation function) や Age-dependent exponent を組み入れた PPK モデルが用いられ、2歳未満では、酵素発現や臓器機能の発達を反映できる PBPK モデルがより活用されている²⁹。

これら PPK、PBPK モデルの活用により、小児の曝露量を合理的に予測することが可能になってきている³⁰。

小児用製剤に関する状況

小児の用法・用量の設定にあたっては、上記モデリングアプローチによる用量選択に際し、選択された用量を供給可能な小児用製剤として実装する観点も重要となる。小児では嚥下機能の未発達や味覚への感受性により、成人用錠剤の服用が困難であるほか、服薬コンプライアンスや投与量調整の難しさが存在する³¹。EMA では、年齢に応じた剤形（シロップ、分散錠、チュアブル錠等）の選択や味、添加物の安全性、投与量調整の可能性が留意点として示されており³²、FDA も同様に小児試験の実現可能性に関して製剤の役割を指摘しており、年齢に適した製剤の有無が小児試験の実施可能性を左右する要因として指摘している³³。

3.3.2 課題

小児開発では、小児と成人での疾患類似性が認められ、曝露量が同程度である場合に10歳又は12歳以上の小児を成人と同一の試験に組み入れて評価することが可能となったことや、成人データを基盤とする M&S を活用した開発が定着しつつある一方で、アセント作成や保護者の同意等小児特有の配慮に伴う組入れの難しさや患者数の少なさに起因した実データ不足や選択された用量を供給可能な小児に適した製剤を開発しなければならないといった課題が存在している。

3.3.3 提言

小児領域における臨床開発をより効率的かつ科学的に進めるためには、M&S を活用した小児開発戦略の早期計画立案、不足しているデータの充足、年齢を考慮した製剤開発を組み合わせる検討することが重要と考える。小児開発では、成人と小児の疾患類似性（年齢区分ごと）や、医薬品特性の評価をもとに開発戦略を早期に計画立案するために複数の専門領域を横断した協議を行うことが重要となってくる。以下、これら取り組みにあたっての留意点を示す。

➤ M&S の予測精度と実データ

小児開発では M&S の活用が、標準的となってきているが、M&S の活用に関する予測精度の評価には実データが必須である。小児では、倫理的な観点からサンプリングポイントが限定されるため、得られる実データが断片的となり、モデルの妥当性を十分に検証できない場合がある。

また、新生児や乳児期といった年齢層では代謝酵素やトランスポーター発現の変化等の知見の蓄積が困難であることを踏まえると、これらのより低い年齢層に対する生理学的情報の不足も薬剤横断的な PBPK モデルにおける予測の不確実性の要因となり得る³⁴。近年、医療現場等で取得されるリアルワールドデータのデータベースが拡充されてきており、それらを活用して不足する実データを補うことによって、より予測精度の高い M&S アプローチが実現可能になると考えられる。また、予測精度の高い M&S アプローチが可能となれば、用量設定に関する不確実性が低減されることで安全で有効性も期待できる用量を採用でき、より低い年齢層の小児の組入れが促進される可能性がある。

➤ M&S による外挿計画

M&S による外挿計画は、PSP、PIP や PMDA 相談資料等を作成する際の初期段階から検討し、モデルの適用範囲や不確実性、検証計画（Model Credibility Assessment）をあらかじめ定義し、単に解析結果を提出するだけでなく「どの年齢層まで外挿可能か」を科学的に説明できる枠組みの確立が望まれる。モデルの信頼性確保のためには、モデルの構築過程と検証結果を明確に示し、一貫性のある報告を行うことが重要である。

EMA や FDA に加え、日本でも MIDD のワークショップ^{35,36} や ICH 等の国際的な動きとも関連して、開発の促進及び効率化に取り入れられるようになっている。このような動向を踏まえ、開発チーム全体がモデルの前提や適用範囲、限界を共有し、結果の解釈について共通理解を持つことが重要である。その結果、モデルに基づく開発戦略及び評価の一貫性が確保され、規制当局との建設的な対話の促進にも繋がると考えられる。

➤ 小児用製剤

小児開発の実現可能性を高めるためには、小児用製剤についても検討することが重要である。小児では嚥下機能の未発達や味覚特性、体重に応じた投与量調整の難しさが臨床試験の実施を制約する要因となる。

このような製剤面の課題に対しても、M&S が活用されている。例えばクエチアピンでは、徐放性製剤を小児に導入する上で消化管吸収過程の評価を可能とした PBPK モデルを用いることにより小児での PK 予測が行われ、成人での PK との比較に基づき製剤の安全かつ効果的な使用が可能であるという根拠をサポートし承認プロセスの効率化に繋がった³⁷。

このようにモデルを用いた予測により、小児に適した剤形選択がさらに進むと考えられ、実臨床で使用できる小児用製剤の開発を後押しするとともに、服薬可能性や用量調整の観点から臨床試験の実施可能性を高め、M&S による用量妥当性の補足と併せて、小児組入れ条件の検討を行うための前提を整える役割を果たすことが期待される。

M&S の活用は、外挿戦略の早期計画や予測性の高いモデル評価を通じて、年齢や体重の違いに伴う曝露量及び安全性のばらつきを事前に評価することが可能となる。これにより、対象年齢や体重範囲、用量条件といった組入れ条件の妥当性を検討しやすくなり、小児の臨床試験での組入れの促進に対して貢献が期待できる。

3.4 民族／人種

3.4.1 現状

実態調査対象 41 化合物の民族差検討状況

• 第 3 相試験前

日本人と外国人の民族差は主に臨床薬理試験結果に基づいて比較され、一部では PPK 解析も活用されていた。日本人での臨床薬理試験が未実施の 6 化合物 [組換え Respiratory Syncytial (RS) ウイルスワクチン、クロバリマブ、タピナロフ、タスルグラチニブコハク酸塩、ニルセビマブ、フルキンチニブ] については、以下に示すいずれかの特徴が認められた。

- ワクチンや抗体又は外用剤（塗布投与）という薬剤の特性に基づく合理的理由の存在
- 第 1 相試験を日本で実施する国内開発先行によって民族差を検討することなく国際共同治験（日本及び中国）を実施
- 国際共同治験で日本人を対象とした安全性導入期を設定

• 第 3 相試験後

多くの化合物で当該試験結果も用いた PPK 解析が行われ、PK に関する民族／人種の影響が評価されるとともに、同様の評価を E-R 解析でも実施している化合物も認められた。PK の民族差を評価した事例の中には、試験間比較により外国人に対し日本人で最大濃度（Maximum Concentration : Cmax）の幾何平均比が約 1.7 倍（カピバセルチブ）を示した事例も存在したが、民族差を共変量とした PPK 解析による検討や、民族間の濃度-時間推移や曝露量指標 [Cmax、曲線下面積（Area Under the Curve : AUC）、トラフ濃度（Trough Concentration : Ctough）等] の分布範囲も考慮した比較及び考察が行われた結果、全体として、臨床的に意味のある民族差が検出され

た事例は認められなかった。

他国承認医薬品での状況

米国や欧州で承認された医薬品で民族／人種差を網羅的に調査した結果、民族／人種間で用量調整が必要な事例はほとんどなかったこと⁸、2008年～2023年にFDAで承認された新規化合物620のうち、PK、有効性及び／又は安全性に民族／人種差が認められた事例が40化合物あったものの、民族／人種に基づき用量調整が規定された事例は1化合物であったことが報告されている³⁸。

臨床開発過程での状況

民族／人種差の要因の例が1998年に発行されたICH E5 (R1)「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(ステップ5)³⁹に示され、このうちPKに影響を与える因子として、主に代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型、食事・栄養状態、性別、体組成(身長・体重等)がある。近年では、これら既知の要因を予め考慮した臨床開発が行われ、上記調査結果の通り、新たに民族／人種差が検出される可能性は低い。またPKに加え、安全性及び／又は有効性も含め民族／人種差が認められた少数の化合物においても、臨床的意義を持ち、用法・用量を変更するほどの影響があった事例は非常に稀である。一方で、民族／人種差の発生頻度は高くないものの、少数ながらも報告があることから、臨床開発過程ではこれら特徴を踏まえた評価が必要と考えられ、民族間での一貫性を評価及び確認するには多くの症例数が求められる。加えて、安全性及び／又は有効性に関しては対象患者における検討が不可欠であると考えられる。

3.4.2 課題

調査対象の41化合物では、ピボタル試験への組入れに際し、民族／人種の観点が大きな課題になったと推測される事例は認められなかったが、民族／人種差の評価方法が臨床薬理試験に依存している特徴がみられた。

臨床薬理試験結果に基づいてピボタル試験への組入れ可否を判断する場合、その実施有無の判断及び結果入手が臨床開発における律速過程となる懸念がある。このことは、最悪の場合ドラッグ・ラグ、ロスを引き起こし、日本の患者にとって不利益になる可能性も考えられる。

以上より、医薬品開発過程全体を俯瞰すると、臨床薬理試験のみならず、民族／人種差の効果的かつ効率的な評価方法及び戦略を検討することが重要である。

3.4.3 提言

3.4.2項に示す課題を踏まえ、医薬品開発過程で最大の症例数が登録されるピボタル試験で日本人を含めて民族／人種差を検討することが引き続き重要と考えられる。単一の治験実施計画書のもと多地域の対象患者を組み入れた国際共同治験は、対象患者でのPK、安全性及び／又は有効性を踏まえた民族／人種差の臨床的意義が評価可能なため有用である。

ピボタル試験への日本人組入れに向けた民族／人種差の評価戦略

ピボタル試験に日本人の組入れを目指す場合、これまでは日本人と外国人の健康成人を組み入

れた臨床薬理試験を予め実施し、民族／人種差を検討することが多かった。民族／人種差を生む要因は、前述の通り、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型、食事・栄養状態、性別、体組成（身長・体重等）があるが、民族／人種を集団的な特徴として捉えるのではなく、個別の背景因子として認識し、それらの影響を高い解像度をもって評価、考察すること、さらにこれまでの集積知を活かし、個別のリスクに応じた戦略を用いることが重要と考える。すなわち、薬剤の特性（代謝経路、トランスポーターの寄与、分布等）を踏まえた定量的な評価をより早くから実施する開発戦略が求められる。

上記取り組みは、2023年12月に発出された「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」⁴⁰の方針とも整合すると考えられる。当該通知では、日本人における第1相試験は、国際共同治験に組み入れられる日本人治験参加者の「安全性・忍容性が説明でき、かつ、安全性が臨床的に許容・管理可能」であれば原則不要であることが明記され、PK及び反応（安全性）に対する民族／人種の影響評価を、M&S等も含めた利用可能なデータに基づき科学的に考察する重要性が指摘されている。M&Sによって、より早期開発段階から利用可能なすべての知識・経験を統合し活用することでデータの補完を行うことが期待できる。M&Sを活用したMIDDアプローチは、対象患者が少ない希少疾病用医薬品の開発において特に期待が高く、既に多くの活用事例が存在している^{28,41,42}。

ピボタル試験への日本人組入れに向けて有用な取り組み

開発戦略を検討する際に有用と思われる取り組みを以下に示す。これら取り組みによって各因子の影響の程度を踏まえ、臨床試験デザインに反映することで、より幅広い対象患者集団を組み入れられる可能性が考えられる。

- 体重等、民族／人種で一様に区切られる性格のものではない因子（分布が重複するような因子等）の場合
 - ✓ FIH試験等の早期段階での臨床試験結果を基に各治験参加者の背景と曝露量との関連を解析する。PPK解析のような解析手法が早期開発段階でも有用である。
 - ✓ 民族／人種差の議論で、日本人と外国人での体重分布の差異はしばしば論点に挙がるが、先に挙げたPPK解析のようなM&S手法を活用することで、曝露量及び反応等に対する体重の影響を定量化することが可能であろう。重要な点は、体重の影響は外国人か日本人かではなく、患者一人一人の背景を構成する因子次第であるということであり、これは国際共同治験を実施する場合に特に留意が必要と考えられる。つまり、仮に体重が低い患者で許容できないリスクがあると判断される場合、これを地域固有の問題とするのではなく、国際的な枠組みで治験参加者の安全性管理策を検討し、治験実施計画書に反映することが必要と考えられる。
- 開発候補品の消失経路に遺伝子多型が関与する場合

- ✓ 遺伝子多型の影響に対する評価を優先することは価値が高い。M&S 活用の観点では、PBPK 解析を用いて、代謝酵素の遺伝子多型の影響の程度を評価、予測し、臨床試験デザインに活かすことが提案されている^{43,44}。

これらモデルを用いたアプローチの有用性が認められる一方、用いるモデルの適格性の確認は重要となる。モデルの適格性の確認には、例えば、PBPK モデルの場合は、感度分析に加え、以下に示す検討が非常に有用と考えられる。これら M&S 活用に資する検討を優先的に行うことで、その後の医薬品開発がさらに効率化する可能性が考えられる。

- 前述の遺伝子多型の影響に対する評価
- 主要代謝酵素の強い阻害薬等を用いた評価に基づく寄与率の評価

以上、薬剤の特性を踏まえ、M&S を活用した定量的評価を取り入れた開発戦略を用いることで、臨床薬理試験の結果のみに依存しなくとも、ピボタル試験への日本人の組入れ判断が可能となり、民族／人種差の評価もより効果的かつ効率的になると考えられる。

4 全体的な考察

4.1 特定の集団の臨床試験への組入れ

臨床試験に特定の集団を組み入れる際の現状及び課題を個々の因子別に臨床薬理の観点からまとめ考察した結果、M&S の活用により、課題を克服又は改善できる可能性がある事例が多く見出された。以下に要約を示す。

- ピボタル試験の計画段階で薬物相互作用、臓器（肝／腎）障害、小児、民族／人種等の内因性及び外因性因子に関する実データが不足している場合であっても、曝露量と有効性及び安全性の関係を評価し、各対象集団における曝露量を M&S により予測することができれば、各対象集団における有効性及び安全性評価に与える影響を検討することが可能となる。その結果、これらの因子による有効性及び安全性に対する影響がないと推定できる場合には、当該集団をピボタル試験に組み入れることができる。
- 一方で、これらの因子による有効性及び安全性に対する影響が懸念される場合でも、必要に応じて用量調整を含む適切な対策を考慮し、治験実施計画書に反映することで、当該集団をピボタル試験に組み入れることができる可能性がある。

なお、ICH M15「GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT」（ステップ 4）¹²では、M&S を医薬品開発計画に早期に組み込む重要性が記載されており、本ガイドラインが示しているモデルの評価は、規制当局とのコミュニケーションだけでなく、社内での意思決定の際に活用することも可能である。そのため、本ガイドラインの実装により、M&S を活用する際の議論がより円滑となることが期待でき、特定の背景を有する集団の臨床試験への組入れが後押しされると考える。

4.2 添付文書等での適切な情報提供に向けて

臨床試験で設定された選択・除外基準のため組み入れられず実データが得られなかった集団や、臨床試験への組入れは可能であったものの結果として組み入れられなかった集団のように、上市時に情報が不足する集団がある場合も依然として想定される。これらに対しても M&S を活用し、上市時に有効性及び安全性の情報に関して M&S による予測結果を不確実性と共に提供することにより、医薬品の適正使用に可能な限り貢献することは重要である。また、臨床試験で少しでも多くの実データを得ることができれば、M&S を活用することで、PK、さらには有効性及び安全性への影響をより高い確度で推定できる可能性がある。

一方で、実データがない、又は非常に少ない中で M&S を活用する場合には、注意が必要である。例えば、重度の肝／腎機能障害を有する患者は軽度～中等度に比べて少数であり、臨床試験で除外しなかった場合でも組入れは少数例にとどまる場合が多い。また、小児の中でも特に新生児や乳児では月齢により発達の程度が異なり、妊婦では時期（前期・中期・後期）により体内環境が大きく異なる。そのため、もしこれらの集団を臨床試験に組み入れることができた場合でも、

部分集団でみたときに実データの不足や偏りが生じるのが実情である。このような限られた実データに基づく PK 及び安全性の評価、並びにそれらの情報提供のハードルは依然高い。

また、M&S ではモデルで考慮されている因子の影響しか評価できないことに加え、複数の要因から引き起こされる複合的な影響を予測する場合についても注意が必要である。例えば高齢者では、加齢に伴い様々な内因性及び外因性要因（体内水分量の変化、臓器機能の低下、多剤併用等）が複合的に影響している。民族／人種差を生み出す要因としては、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型、食事・栄養状態、性別、体組成（身長・体重等）がある。特定の集団（特定の民族／人種や年齢層等）での薬物相互作用のように、いくつかの因子が重なる場合も想定される。

上記のような複合的な影響を予測する場合、複合的な影響下での実データが存在しない限り、複数の因子が絡み合った際の影響がどのようになるか（相加、相乗作用等）を正確に予測することは難しく、不確実性が残るため、多様な背景をもつ患者データを可能な限り早く、多く収集することが望ましい。なお、ICH M15 ガイドライン¹²もモデルの評価を含む MIDD のエビデンス評価に焦点を当てており、今回の調査結果でも述べたような、モデルの不確実性や信頼性評価についても触れている。

5 おわりに

治験参加者の多様性確保が重要である理由は、適応疾患を有する患者集団に即した情報を開発過程で適切に取得し添付文書で提供することで、すべての対象患者に公平に医療を届けるためである。この理念は、ICH E6 (R3) ガイドライン²の Principles に示された臨床試験をデザインする際の参加者集団についての原則、及び日本の添付文書の新記載要領¹の要件に通じるものであり、治験参加者の多様性確保に対する規制当局や実臨床での期待は大きいと考えられる。

本成果物では、ピボタル試験に組み入れられる治験参加者の多様性確保や、特定の背景を有する集団における有効性及び安全性評価と添付文書での情報提供に対して、M&S を含む臨床薬理的アプローチの活用方法を検討した。その結果、医薬品開発全体を通して M&S を含む臨床薬理的アプローチを活用することで、それらに対して重要な役割を果たすことができると考えられた (図 1)。その際に ICH M15 ガイドライン¹²に示された MIDD のエビデンス評価や規制当局との協議についての考え方等を踏まえ、各国規制当局との建設的な対話を実施することが望まれる。M&S をツールとして活用し、特定の背景を有する集団を臨床試験に積極的に組み入れることで、適応疾患を有する患者集団により即した情報を得ることが可能となる。さらに、医薬品上市段階で特定の背景を有する集団で情報が不足する場合には、M&S を用いて情報を補完することで、そのような集団に対しても医薬品の適正使用に貢献することが期待される。すなわち、医薬品開発全体を通して「臨床試験における対象患者の有効性及び安全性に関する実データの取得」を最大限実施しつつ、加えて「情報が不足する一部特定の背景を有する集団における有効性及び安全性に関する情報の補完」を行う、これら両輪での取り組みが益々重要となる。

6 参考文献

1. 厚生労働省. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について. 2017-06-08 (2023-02-17 最終改正) . [https://www.pmda.go.jp/files/000250713.pdf] (Accessed Feb 2026)
2. ICH E6 (R3) 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン」(ステップ 4) . 2025-01-06. [https://www.pmda.go.jp/files/000277728.pdf] (Accessed Feb 2026)
3. FDA. Draft Guidance, Guidance for Industry: Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials. 2022-04. [https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-D-0789-0002] (Accessed Feb 2026)
4. FDA. Draft Guidance, Guidance for Industry: Diversity Action Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Populations in Clinical Studies. 2024-06. [https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-D-0789-0111] (Accessed Feb 2026)
5. 厚生労働省. 「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会 報告書」. 2024-04-24. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_39934.html] (Accessed Feb 2026)
6. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14. [https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x] (Accessed Feb 2026)
7. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):1921-1930. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7495267/] (Accessed Feb 2026)
8. Sawant-Basak A, Urva S, Mukker JK, Haertter S, Mariano D, Parasrampur DA, et al. Role of Clinical Pharmacology in Diversity and Inclusion in Global Drug Development: Current Practices and Industry Perspectives: White Paper. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;116(4):902-913. [https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.3350?af=R] (Accessed Feb 2026)
9. ICH E21 「妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れに関するガイドライン (案)」(ステップ 3) . 2025-07-01. [https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000295052] (Accessed Feb 2026)
10. Smit C, de Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(3):275-285. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431542/] (Accessed Feb 2026)
11. ICH M12 「薬物相互作用試験に関するガイドライン」(ステップ 5) . 2024-11-27. [https://www.pmda.go.jp/files/000272132.pdf] (Accessed Feb 2026)
12. ICH M15 「GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT」(ステップ 4) . 2026-01-29. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_Step4_Final_Guideline_2026_0129.pdf] (Accessed Feb 2026)
13. 医薬品医療機器総合機構. 「内因性バイオマーカーを利用した薬物相互作用の臨床評価」に関する考え方について (Early Consideration) . 2025-02-14. [https://www.pmda.go.jp/files/000273869.pdf] (Accessed Feb 2026)
14. FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. 2024-03. [https://www.fda.gov/media/78573/download] (Accessed Feb 2026)
15. EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2015-12. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf] (Accessed Feb 2026)
16. FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2003-05. [https://www.fda.gov/media/71311/download] (Accessed Feb 2026)
17. EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. 2005-02. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf] (Accessed Feb 2026)
18. 厚生労働省. 医薬品の臨床薬物動態試験について. 2001-06-01. [https://www.pmda.go.jp/files/000206738.pdf] (Accessed Feb 2026)

19. Isoherranen N. Physiologically based pharmacokinetic modeling of small molecules: How much progress have we made? *Drug Metab Dispos.* 2025;53(1):100013. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39884807/] (Accessed Feb 2026)
20. Heimbach T, Chen Y, Chen J, Dixit V, Parrott N, Peters SA, et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling in Renal and Hepatic Impairment Populations: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(2):297-310. [https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2125] (Accessed Feb 2026)
21. ICH E17 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン」(ステップ 5) . 2018-06-12. [https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf] (Accessed Feb 2026)
22. Stewart B, Lepola P, Egger GF, Ali F, Allen AJ, Croker AK, et al. Requirements and special considerations for drug trials with children across six jurisdictions: 2. Ethics review in the regulatory approval process. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1539787. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11850317/] (Accessed Feb 2026)
23. 厚生労働省. 成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について. 2020-06-30. [https://www.pmda.go.jp/files/000269347.pdf] (Accessed Feb 2026)
24. ICH E11A 「小児用医薬品開発における外挿に関するガイドライン」(ステップ 4) . 2024-08-21. [https://www.pmda.go.jp/files/000270245.pdf] (Accessed Feb 2026)
25. FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans. 2020-07. [https://www.fda.gov/media/86340/download] (Accessed Feb 2026)
26. European Parliament and Council of the European Union. REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. 2006-12-12. [https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng] (Accessed Feb 2026)
27. 厚生労働省. 「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」の一部改正について. 2024-03-29. [https://www.pmda.go.jp/files/000268596.pdf] (Accessed Feb 2026)
28. Krishna R, Mitra A, Zierhut ML, East L, Durairaj C. State-of-the-Art on Model-Informed Drug Development Approaches for Pediatric Rare Diseases. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2025;14(11):1743-1759. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12625129/] (Accessed Feb 2026)
29. Wu Q, Peters SA. A Retrospective Evaluation of Allometry, Population Pharmacokinetics, and Physiologically-Based Pharmacokinetics for Pediatric Dosing Using Clearance as a Surrogate. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(4):220–229. [https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.12385] (Accessed Feb 2026)
30. Li Y, Sun H, Zhang Z. The Evolution and Future Directions of PBPK Modeling in FDA Regulatory Review. *Pharmaceutics.* 2025;17(11):1413. [https://www.mdpi.com/1999-4923/17/11/1413] (Accessed Feb 2026)
31. Malkawi WA, AlRafayah E, AlHazabreh M, AbuLaila S, Al-Ghananeem AM. Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms. *Children (Basel).* 2022;9(4):488. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9027946/] (Accessed Feb 2026)
32. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2023-07. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf] (Accessed Feb 2026)
33. FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans. 2020-07. [https://www.fda.gov/media/86340/download] (Accessed Feb 2026)
34. Jones HM, Chen Y, Gibson C, Heimbach T, Parrott N, Peters SA, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(3):247-262. [https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.37] (Accessed Feb 2026)
35. 令和 4 年 3 月 29 日 Web 開催 「小児医薬品開発ワークショップ」. 2022-04-13. [https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/2022_03_29.html] (Accessed Feb 2026)
36. PMDA 小児用医薬品シンポジウム「充実した小児薬物療法を目指し、国内外の Stakeholder と共に歩む」の開催について. [https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0185.html] (Accessed Feb 2026)
37. Johnson TN, Zhou D, Bui KH. Development of physiologically based pharmacokinetic model to evaluate the relative systemic exposure to quetiapine after administration of IR and XR formulations to

- adults, children and adolescents. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(6):341-352. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdd.1899] (Accessed Feb 2026)
38. Fukuhara K, Tanetsugu Y, Wada S, Muto C, Kawai N. Evaluation of Characteristics and Ethnic Sensitivity for FDA-Approved Drugs with Racial and Ethnic Differences in Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *J Clin Pharmacol.* 2025;65(11):1381-1391. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12555093/] (Accessed Feb 2026)
39. ICH E5 (R1) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」 (ステップ 5) . 1998-08-11. [https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf] (Accessed Feb 2026)
40. 厚生労働省. 海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について. 2023-12-25. [https://www.pmda.go.jp/files/000266148.pdf] (Accessed Feb 2026)
41. Li R-J, Ma L, Li F, Li L, Bi Y, Yuan Y, et al. Model-Informed Approach Supporting Drug Development and Regulatory Evaluation for Rare Diseases. *J Clin Pharmacol.* 2022;62 Suppl 2:S27-S37. [https://acp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.2143] (Accessed Feb 2026)
42. Munafo A, Terranova N, Li D, Liu P, Venkatakrishnan K. Model-informed assessment of ethnic sensitivity and dosage justification for Asian populations in the global clinical development and use of cladribine tablets. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2): 297–308. [https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13166] (Accessed Feb 2026)
43. Vieira MDLT, Kim M-J, Apparaju S, Sinha V, Zineh I, Huang S-M, et al. PBPK model describes the effects of comedication and genetic polymorphism on systemic exposure of drugs that undergo multiple clearance pathways. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):550-557. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556783/] (Accessed Feb 2026)
44. Loisios-Konstantinidis I, Cristofolletti R, Jamei M, Turner D, Dressman J. Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling to Predict the Impact of CYP2C9 Genetic Polymorphisms, Co-Medication and Formulation on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Flurbiprofen. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1049. [https://www.mdpi.com/1999-4923/12/11/1049] (Accessed Feb 2026)

7 Appendix

7.1 実態調査で対象とした 41 化合物の一覧

一般名	医薬品モダリティ	効能・効果
アバトロンボパグマレイン酸塩	低分子化合物	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善
アパダムターゼアルファ（遺伝子組換え）/シナキサダムターゼアルファ（遺伝子組換え）*	組換え酵素	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
アピバクタムナトリウム/セフトジジム水和物	低分子化合物	<適応菌種> 本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌 <適応症> 敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍
イプタコパン塩酸塩水和物	低分子化合物	発作性夜間ヘモグロビン尿症
インスリンイコデク（遺伝子組換え）	組換えタンパク質	インスリン療法が適応となる糖尿病
エビナクマブ（遺伝子組換え）*	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
エファネソクトコグアルファ（遺伝子組換え）	組換え凝固因子	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）、ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）	組換え融合タンパク質	・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
エルラナタマブ（遺伝子組換え）*	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
エンシトレルビルフマル酸	低分子化合物	SARS-CoV-2 による感染症
カピバセルチブ	低分子化合物	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
クロバリマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	発作性夜間ヘモグロビン尿症
グマロンチニブ水和物	低分子化合物	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
コンシズマブ（遺伝子組換え）*	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制
ジルコプランナトリウム	合成環状ペプチド	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物*	低分子化合物	<適応菌種> セフィデロコルトシルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセッセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属 ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る。

一般名	医薬品モダリティ	効能・効果
		<適応症> 各種感染症
ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
タスルグラチニブコハク酸塩	低分子化合物	がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
タピナロフ	低分子化合物	・アトピー性皮膚炎 ・尋常性掻痒
タラゾパリプトシル酸塩	低分子化合物	ターゼナカプセル 0.1mg : BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ターゼナカプセル 0.25mg : ・BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ・がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ターゼナカプセル 1mg : がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
ダニコパン*	低分子化合物	発作性夜間ヘモグロビン尿症
ダブルフェニブメシル酸塩*	低分子化合物	タフィンラーカプセル 50mg、タフィンラーカプセル 75mg : ・BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ・BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） ・BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病 ・BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 タフィンラー小児用分散錠 10mg : ・標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く） ・BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫
ドナネマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
ニルセビマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	・生後初回又は2回目のRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制 ・生後初回のRSウイルス感染流行期の1.以外のすべての新生児及び乳児におけるRSウイルス感染による下気道疾患の予防
ピルトブルチニブ	低分子化合物	他のBTK阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
フチバチニブ	低分子化合物	がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
フルキンチニブ	低分子化合物	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
ブリーバラセタム	低分子化合物	ブリイビアクト錠 25mg、ブリイビアクト錠 50mg : ・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

一般名	医薬品モダリティ	効能・効果
		ブリエビアクト静注 25mg : ・一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するブリーバラセタム経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
ペグセタコプラシブ	ペグ化ペプチド	発作性夜間ヘモグロビン尿症
ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）	抗体薬物複合体	・HER2 陽性の乳癌 ・がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
ボクロスボリン	低分子化合物	ループス腎炎
ミリキズマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
モメロチニブ塩酸塩水和物	低分子化合物	骨髄線維症
リトレシチニブトシル酸塩	低分子化合物	円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
ルスパテルセプト（遺伝子組換え）*	組換え融合タンパク質	骨髄異形成症候群に伴う貧血
レカネマブ（遺伝子組換え）	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制
レナカパビル レナカパビルナトリウム*	低分子化合物	多剤耐性 HIV-1 感染症
レポトレクチニブ	低分子化合物	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）*	モノクローナル抗体（遺伝子組換え）	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
組換え RS ウイルスワクチン	組換えタンパク	RS ウイルスによる感染症の予防
組換え RS ウイルスワクチン	組換えタンパク	妊婦への能動免疫による新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防

*: 希少疾病用医薬品

臨床評価部会 2024-25 年度 継続課題対応チーム 8 (臨床薬理)

資料作成者

大塚製薬株式会社	水野 克彦	(リーダー)
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	奥津 啓明	(サブリーダー)
バイエル薬品株式会社	阿知良 周	
持田製薬株式会社	内田 一也	
武田薬品工業株式会社	金子 雅豊	
第一三共株式会社	古妻 正勝	
アストラゼネカ株式会社	新保 拓未	
エーザイ株式会社	仲井 健也	
協和キリン株式会社	成島 和哉	
住友ファーマ株式会社	堀内 瑞樹 (2024年11月まで)	
ファイザーR&D 合同会社	三好 聡	
ファイザーR&D 合同会社	武藤 智恵子	
アステラス製薬株式会社	山田 哲裕	
藤本製薬株式会社	山田 莉嗟	

監修

部会長 實 雅昭	バイエル薬品株式会社
担当	
副部会長 松島 信子	ヤンセンファーマ株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 藤森 茂 副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた諸氏に感謝いたします。