

薬生薬審発 0608 第 4 号
令和 2 年 6 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」について

近年、医薬品開発において適切な用法・用量の検討やより効率的な試験デザインの立案等を目的として、用量-反応関係の検討に加えて、薬物動態解析データを用いた曝露-反応関係の検討が普及しています。曝露-反応関係の検討では母集団薬物動態解析が適用されることが多いことから、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」について」（令和元年 5 月 15 日付け薬生薬審発 0515 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）において、母集団薬物動態解析の実施における留意点等が示されているところです。

厚生労働省では、当該通知の公表に引き続き、別添のとおり、「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」を作成しました。つきましては、貴管下関係業者等に対し周知方を願います。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおり、医薬品の開発時における曝露-反応解析の実施に当たり、現時点において科学的に妥当である一般的な指針を提示しています。そのため、本ガイドラインで示す方法を参考にしつつ、対象となる医薬品の特性を踏まえ、学問や科学技術の進展に基づいて開発された新しい解析手法等も積極的に評価した上で、適切な方法を採用していただきますよう、御留意願います。

医薬品の曝露-反応解析ガイドライン

目次

1. はじめに
 - 1.1. 背景と目的
 - 1.2. 適用範囲
2. 医薬品開発における曝露-反応関係
 - 2.1. 曝露-反応評価
 - 2.1.1. 用量-曝露-反応関係
 - 2.1.2. 試験デザインと曝露-反応関係
 - 2.1.3. 対象となるデータ
 - 2.1.4. 曝露の指標
 - 2.1.5. 反応の指標
 - 2.1.6. 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因
 - 2.2. 曝露-反応評価手法
 - 2.2.1. 可視化による一次分析
 - 2.2.2. 曝露-反応関係の解析
 - 2-3. 曝露-反応評価の活用
 - 2.3.1. 非臨床段階における活用
 - 2.3.2. 早期臨床開発における活用
 - 2.3.3. 後期臨床開発における活用
 - 2.3.4. 製造販売後及び適応拡大における活用
3. 報告と情報提供
 - 3.1. 解析報告
 - 3.2. 医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料

- 3.3. 添付文書における情報提供
- 4. 関連するガイドライン及び指針
- 5. 用語一覧
- 6. 付録
 - 6-1. 曝露-反応解析により得られる図の一例
 - 6.2. 曝露-反応解析で用いられるモデルの例

1 はじめに

1.1 背景と目的

医薬品開発において、用量と反応（主に有効性又は安全性）の関係の検討に加え、曝露と反応の関係を検討することは、より効率的な各開発段階の臨床試験での用法・用量の設定、試験デザインの立案や、医療現場への情報提供を行う際の有用な情報を得るために重要である。開発早期から曝露と反応の関係をモデル化し、開発の各段階で得られる新たなデータや科学的知見を基に更新したモデルを用いた曝露-反応解析の結果は、次相の開発戦略の検討に資する定量的な意思決定に活用できると期待されており、医薬品開発において曝露-反応解析が普及している。近年、曝露-反応関係の解析とその解析結果に基づく臨床反応のシミュレーションを行うことにより、様々な疾患領域において検証的試験の成功確率の向上に寄与することが期待される。また、小児及び希少疾病等に代表される臨床試験の実施可能性が低い対象集団や疾患領域を対象とした医薬品開発においても、不要な臨床試験の実施を回避するとともに、限られた臨床試験成績から適正な用法・用量を推定できる手法の一つとして、曝露-反応解析の更なる利活用が見込まれる。

本ガイドラインの目的は、医薬品開発において曝露-反応解析とその利用が適切に実施されるように、現時点における科学的に妥当な一般的な指針として、曝露-反応関係を検討する際の基本的考え方及び留意事項を示すことである。また、承認申請時に提出する承認申請資料における、曝露-反応解析に関連する記載の留意事項についても言及する。なお、本文書に挙げた各事項は、現時点での科学的知見に基づいて検討されたものであるが、今後の理論と応用の両面での研究の進展に伴い、新たな知見が得られた場合は、科学的な判断に基づき、柔軟な対応を考慮することが必要である。

また、本ガイドラインは、曝露-反応解析を利用する検討及び得られた結果の解釈に関与する医薬品開発者、治験に携わる医療関係者、規制当局関係者等の間での共通理解を促進し、医薬品開発における曝露-反応解析の適切な実施を推奨することを意図している。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、医薬品開発において実施される個々の臨床試験結果又は複数の臨床試験で得られた試験成績を統合した結果を基に実施する曝露-反応解析に適用するものとする。曝露-反応解析は、開発早期から様々な目的で実施され、治験相談等において臨床試験デザインの検討等について、医薬品開発者と規制当局関係者との間で議論することが想定される。本ガイドラインでは、医薬品開発全体を通じた曝露-反応解析を用いた活用事例のみならず、臨床開発の相ごとの曝露-反応解析の利用可能性についても例示するが、これらは医薬品開発又は承認申請のための新たな要件を定めるものではない。

なお、本ガイドラインでは、血中及び他の体液中の薬物濃度又は薬物動態学的な各種パラメータ（AUC、 C_{max} 、 C_{trough} 等）を総括する広義の用語として「曝露」を使用する。

2 医薬品開発における曝露-反応関係

2.1 曝露-反応評価

2.1.1 用量-曝露-反応関係（付録 6-1 も参照されたい）

薬物を投与した際の用量と反応の関係は、用量、全身循環血中薬物濃度又は作用部位中薬物濃度として観察される曝露、さらに薬物の曝露により引き起こされた薬力学作用とその結果としての有効性又は安全性の関係として説明できる（図 1）。

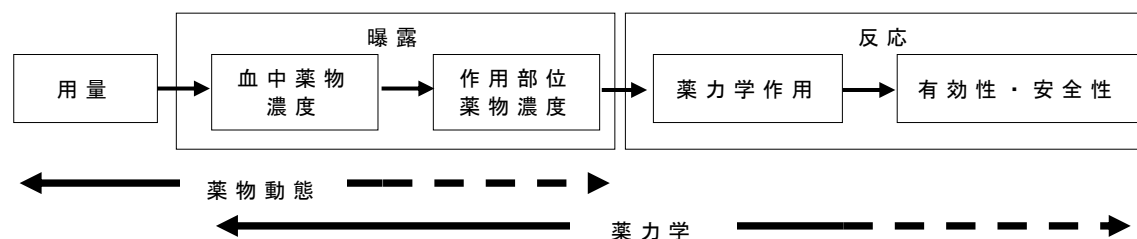


図 1 薬物の用量、曝露と反応の関係

これら用量-曝露-反応の一連の関係について、モデルを構築して明らかにすることは、曝露に基づいた反応の定量的な評価及び予測に有用である。すなわち、薬物の吸収、分布、代謝及び排泄の過程における個人間差による曝露の差により引き起こされた反応に違いがある場合や、曝露が同じであっても反応に違いがある場合等の原因を説明するためには、モデルによる用量-曝露-反

応の関係の把握及び表現は有用である。ただし、モデルは薬物の特徴及びモデル構築に用いたデータや仮定に依存する傾向が強いため、曝露-反応関係を検討する際には、モデルの利用範囲や目的に応じたデータを用いることが重要である。また、モデルを用いた予測については、既存のデータと事前情報の範囲の中にある予測と既存のデータと事前情報の範囲外にある予測とでは予測の信頼性は大きく異なることに留意する。なお、既存の臨床成績から用量-曝露-反応の関係が明らかになっている場合には、新たな適応症を対象にした用法及び用量の推定、又は別の患者集団における反応を推測する際に、より合理的な開発戦略となるように有用な情報を提供できる可能性がある。

また、用量と反応の関係のみに基づくよりも、用量-曝露-反応の関係を考慮する方が、薬物の有効性及び安全性をより精度高く把握、理解することにつながる。曝露-反応関係に関するデータを解析する際には、目的に応じて適切な曝露範囲での反応性データを用いることが重要である。

2.1.2 試験デザインと曝露-反応関係

曝露-反応関係を明らかにするためにモデル解析を実施する際には、解析対象となる臨床試験のデザインに基づき、予め治験実施計画書に記載した試験の目的に沿って規定された評価項目に対する解析に関する解析対象集団、評価する指標とその要約方法、症例脱落や観察値の欠損等の中間事象の取扱い、欠測データの補完方法等を考慮する。したがって、臨床試験を計画する際には、曝露-反応関係を検討する担当者（臨床薬理担当者、ファーマコメトリクス解析担当者等）は、医学担当、生物統計担当及びその他試験関係者と議論し、曝露-反応関係に関わる共変量、予後因子、交絡因子、欠測値の取扱い等のルールについて、解析計画の作成に先立って明確にしておくことが重要である。

曝露-反応解析に関する解析計画書は、解析開始前の適切な時期に作成する。曝露-反応解析に関する解析計画書を作成する際の留意点については、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」の該当する項を参照されたい。

2.1.3 対象となるデータ

曝露-反応関係の評価に用いる解析対象集団から得られたデータの信頼性は、その予測性能に影響を及ぼす。そのため、解析対象集団を構成するデータが、各種法令又はガイドライン等を遵守し適切かつ十分に管理された試験から得られた、信頼性の担保されたデータであることが重要である。

解析に用いるデータの採否に関する基準は解析前に定め、適切な文書に規定しておく。曝露の指標となる薬物濃度データ、反応の指標となる薬効指標や安全性評価データの収集に関する留意事項については、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」の該当する項を参照されたい。

曝露-反応解析の結果を解釈する上で、曝露-反応関係の評価に用いる解析対象集団は、治験実施計画書における最大の解析対象集団（full analysis set）と一致していることが望ましい。モデルによる曝露-反応解析に用いる解析対象データは、採血がなされていない等で曝露データが得られていない等の理由により、統計解析に用いるデータと厳密に一致しない場合があるが、両解析が異なる解釈を生む結果となった際には、それぞれのデータの構成の異なる点とその影響を分析することがその結果を理解する上で有用である。

特定の被験者集団を選択し解析を行うことで、曝露-反応関係がより確度高く検出できる場合があるが、全体集団を対象にした場合とは異なる曝露-反応関係が得られる可能性があることから、その解釈には注意する必要がある。なお、プラセボが投与された被験者のデータやベースライン時のデータは、薬物が投与されなかった場合の反応指標の経時的変化や解析対象集団における反応の指標の分布の把握、若しくはプラセボ効果の解析等に有用である。

一般的に、臨床開発を通じて実施される複数の臨床試験成績を統合して曝露-反応関係をモデル化する場合には、試験間の比較可能性及び統合可能性、個々の試験の対象集団、評価指標の相違を精査し、統合することの妥当性を解析報告書において説明する必要がある。

2.1.4 曝露の指標

曝露の指標は、有効性や有害事象等の反応との関連性、薬物動態の特性、作用機序等も考慮して選択される。一定の期間におけ

る平均的な曝露と反応の関係を評価する場合は、定常状態の濃度曲線下面積 (AUC_{ss})、平均濃度 ($C_{avg, ss}$)、最高血中濃度 ($C_{max, ss}$) 又はトラフ濃度 ($C_{trough, ss}$) が曝露の指標として用いられることが多い。一方で、投与間隔の範囲内で経時的に変化する反応と関連する曝露の指標としては、反応の指標と測定時刻を一致させた経時的に推移する薬物濃度が有用である。また、曝露の指標として、活性代謝物が有用な場合もある。さらに、曝露の指標としては実測値だけでなく、母集団解析の手法を用いて推定された値も用いられる場合がある。

2.1.5 反応の指標

測定値等の量的なデータに加え、臨床試験で用いられる有効・無効等の 2 値データや順序カテゴリカルデータ等の質的なデータも反応の指標とすることができる。反応の指標は、解析の目的を考慮した上で、有効性又は安全性を特徴づける観察値又はエンドポイントを選択する。薬物の有効性又は安全性の評価には臨床的エンドポイント又は代替エンドポイントを反応の指標とした解析が有用であるが、臨床開発の早期の段階では探索的な検討としてバイオマーカーを反応の指標とした解析も臨床開発における意思決定に有用な場合がある。また、安全性に関する反応の指標としては、有害事象発現の有無が 2 値データとして用いられることがある。有害事象発現は、解析の目的に応じて、重篤度、重症度、注目すべき有害事象等で分類して解析することや、臨床検査値等の量的なデータを用いて解析することで、より有用な情報となる場合がある。反応の指標の欠測については、原則として、臨床試験ごとの有効性解析及び安全性解析と同様に取り扱うべきである。

2.1.6 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因

曝露の指標及び反応の指標に影響する要因として共変量を探索することは、曝露-反応の関連性をより深く理解し、曝露の情報から反応をより精度高く予測するために重要である。曝露の指標に影響する共変量の検討は、曝露-反応解析に先立って行われる母集団薬物動態モデルを構築する際に検討されることが多い。しかし、曝露の指標と反応の指標の両方に影響する共変量がある場合は、交絡を考慮して曝露-反応解析の際にその共変量を検討す

る必要がある。また、一般的にはモデルに組み込む共変量は、影響の大きさや臨床での観測可能性等も考慮して決定し、過剰な共変量の組込みは避けることが望ましい。共変量のモデルへの組込みに関する留意事項については、「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」の該当する項を参照されたい。

2.2 曝露-反応評価手法

2.2.1 可視化による一次分析

曝露-反応解析を実施する前にデータの特徴を正確に把握しておくことは、解析を適切に行う起点となる。曝露-反応関係の評価では、解析に先立って探索的なグラフ解析を行い、観測データを概観し、解析において考慮する仮説のための情報を得る。共変量候補等の因子別に要約統計量を算出するとともに、グラフによりデータを可視化し、その分布の形や特徴を把握しておくことが重要である。解析目的によっては、グラフ解析による曝露-反応関係の評価で十分な場合もある。

2.2.2 曝露-反応関係の解析（付録 6-2 も参照されたい）

曝露-反応関係の解析には、反応の指標の性質やデータの種類、解析の目的に応じた多数の異なるモデルが存在し、既存のデータを元にモデルを構築する経験的モデルのほか、メカニズムに基づくモデルが利用される。多くの場合、曝露の指標を AUC_{ss} 、 $C_{avg,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{trough,ss}$ 等のパラメータ、反応の指標を有効性又は安全性の臨床反応とする線形又は非線形モデルであるが、曝露と臨床反応に時間的ずれが生じる場合は、間接反応モデルのような薬物動態／薬力学の経時推移モデルを含む。また、時間をかけて徐々に進行する疾患において薬物の疾患への長期的な影響について検討が必要な場合は、疾患の自然進行も考慮したモデルの構築が必要な場合がある。特に経験的モデルにおいては、モデルは曝露-反応解析の目的に応じて選択し、一般に解析の目的を達成可能なモデルの中で、より単純なモデルを採用することが望ましい。

また、近年、様々な疾患領域で病態発生メカニズムが明らかにされるにつれて、病態に関わる内因性物質の産生・消失といった生体内物質の体内動態を含めたモデル化が行われるようになってきた。システム薬理学モデルを構築することにより、より精細

に臨床反応をシミュレーションできる場合がある。一方で、メカニズムに基づいて解析する場合には、モデルが複雑になり、臨床試験から直接確定できないパラメータが必要となる場合もあり、解析目的に即した利用が推奨される。

2.2.2.1 共変量の組込み

探索的なグラフ解析から得られたデータの傾向や臨床的・生理学的意義を考慮して検討すべき共変量の候補を選択する。

共変量が連続変数の場合、回帰モデルとして、線形モデル、べき乗モデル、指数モデル等が用いられる。その際、共変量の代表値で標準化した値を説明変数として用いることが多い。

共変量が離散値の場合、各共変量の層での対照群に対する付加的な変化や割合変化として共変量の影響を記述する。

共変量の経時的な変化が重要な場合、時点ごとの共変量の値を組み込むことを検討する。

詳細は「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」を参照されたい。

2.2.2.2 モデルの診断及び適格性評価

曝露-反応解析にモデルを用いる場合、使用目的に応じたモデルの診断及び適格性評価を行う必要がある。解析結果の安定性及び頑健性、得られたパラメータ推定値の妥当性、予測性能等について、モデルの使用目的に照らし合わせて評価する。

詳細は「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」を参照されたい。

2.3 曝露-反応評価の活用

曝露-反応関係の正しい理解は、適切な臨床試験デザインの立案、臨床試験結果の科学的解釈及び多様な患者集団における至適用法・用量の設定のために有用な情報を与え、戦略的かつ効率的な医薬品開発を推進する。曝露-反応モデルは非臨床段階から製造販売後に至る臨床開発の各段階で都度改良及び更新されることにより、次の段階における開発や医療現場における医薬品の適正使用に貢献する。

2.3.1 非臨床段階における活用

非臨床安全性試験でのトキシコキネティクスの結果、非臨床薬物動態試験の結果及び臨床反応を予測するための疾患動物モデルでの検討結果を用いた適切な曝露-反応解析は、安全性や有効性に関する反応の曝露依存性の確認に役立つとともに、最も有効な曝露の指標の選定に寄与し得る。また、作用機序から想定される生理活性物質の産生促進又は阻害、受容体占有率等の薬力学作用と曝露の関連性を検討することにより、臨床試験で測定するバイオマーカーの選択等の検討が可能となる。臨床で必要な曝露量を推定する時には、ヒト・動物種間の相対的な作用強度等の種差を考慮する。臨床で必要な曝露量を推定した後に、ヒトでの曝露を予測する方法、例えば生理学的薬物速度論（**physiologically based pharmacokinetics (PBPK)**）モデル解析やアロメトリックスケーリングを用いた解析等と組み合わせることにより、臨床試験で検討されるべき用法・用量についての示唆が得られる可能性がある。

先行する同種同効の類薬における情報は、曝露-反応解析に有用な場合がある。また、システム薬理学モデルを用いた解析は、動物モデルや健康成人からの予測が困難な患者における臨床反応の予測の一助となる可能性がある。

2.3.2 早期臨床開発における活用

健康成人を対象としたヒト初回投与（**first in human (FIH)**）試験や患者を対象とした臨床試験等の臨床開発の早期に得られたデータに基づき母集団薬物動態／薬力学解析が実施される場合、その解析での曝露-薬力学作用の関係の検討結果は、仮定した薬力学的メカニズムの確認や、到達目標とする薬力学強度が得られる曝露と用量の決定の一助となる可能性がある。また、対象患者集団における薬力学や臨床反応のシミュレーション結果は、次の臨床試験における組入れ基準や用法・用量の設定又は用量調節の必要性を検討する際の参考になる場合がある。**Proof of concept (POC)** 試験で得られたデータにより、対象患者集団における曝露-薬力学作用-臨床反応の関係をより理解できるようになると考えられる。共変量、病態の自然進行や臨床反応の経時推移、臨床反応に及ぼすプラセボ効果等の要素を曝露-反応モデルに組み込むことにより、予測性能の高いモデルを構築できる可能性がある。また、後期臨床試験の実施前までに収集されたデータを元に適切

に構築された曝露-反応モデルは、後期臨床試験における適切な用法・用量、対象患者集団、症例数、試験期間、評価時点等を検討する上で有用である。例えば、有効性又は安全性に影響を及ぼすことが明らかとなった共変量を考慮して、臨床試験の登録基準又は層別因子を設定することは、試験デザインの決定に有用な場合があり、臨床試験の効率的な実施に寄与することが期待できる。

同種同効の類薬との差別化のために POC 試験において直接類薬と曝露-反応関係の比較を行う場合の他にも、文献等から得られる薬力学作用強度の差をモデルに組み込み、反応性を推定することで比較できる場合がある。類薬の反応性に関する文献情報や POC 試験で得られるデータ等を統合し、**model based meta-analysis** の手法により比較評価し、相対的な位置付けを確認することも可能である。

また、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床評価に関する Q&A について」(ICH-E14 ガイドライン Q&A)(平成 29 年 5 月 23 日付事務連絡)において、薬物濃度と QT/QTc 間隔の変化との関係の評価を目的とした解析について述べられている。詳細は、ICH-E14 ガイドライン Q&A を参照されたい。

2.3.3 後期臨床開発における活用

一般的に、後期臨床開発における曝露-反応解析の応用では、用量反応試験や検証的試験で得られるデータに基づき、より多様な患者集団における信頼性の高い曝露-反応モデルへの更新が可能となる。また、曝露-反応モデルが有効性及び安全性の双方で確立されることにより、両者のバランスの取れた科学的な用法・用量の設定が可能となる。適切なモデル、すなわち、適格性評価等により妥当性が確認されたモデルにより明らかにされた用量-曝露-反応の関係を用いて、精度の高い予測結果が得られる場合には、モデルからの予測結果を検証的試験の用法・用量の設定の根拠とできる場合がある。例えば、用量反応試験で検討されなかった用法・用量を、検討された用量の範囲内においてモデルからの予測結果に基づき検証的試験の用法・用量とする可能性が考えられる。ただし、用量反応試験で検討された用法・用量の範囲外の曝露-反応関係モデルから予測する場合、一般的には得られる予測結果の信頼性は低いことに留意する必要がある。また、モデルからの予

測結果を検証的試験の用量設定の根拠とする場合には、無作為化及び盲検化により、よく管理された比較対照試験において曝露-反応関係に関するデータを得ることが望ましい。

さらに、適切な曝露-反応モデルは、共変量で分類された部分集団における臨床反応を定量的に予測し、用法・用量の調節の必要性について科学的な根拠を与える。また、異なる人種又は地域で得られた用量-曝露-反応の関係の類似性は、この人種又は地域間での臨床反応の類似性を示唆することができる。また、人種間又は地域間での用量-曝露-反応の関係を踏まえ、国際共同治験における用法・用量の選択等の試験デザインの検討に有用な場合がある。

2.3.4 製造販売後及び適応拡大における活用

製造販売後において、医薬品開発の過程で確立された信頼性の高い曝露-反応モデルが、適切な形で医療従事者に情報提供及び共有されることによって、医療現場における適正使用や個別化医療の推進に大きく資することが期待される。また、製造販売後の剤形追加や適応拡大のための医薬品開発では、以下の目的で曝露-反応解析が応用されることが想定される（ただしこれらに限定するものではない）。

- 臨床開発時に検討された用量又は曝露範囲内において臨床反応の予測を可能とし、用法・用量の調節が必要となる曝露の変動幅を設定すること。
- 製造販売後に新規製剤（小児用製剤や徐放性製剤等）及び新規用法・用量の開発がなされる場合に、新たな製剤及び用法・用量による曝露に基づく臨床反応の予測に用いること。
- 成人のデータを利用した小児用医薬品開発や異なる疾患への適応拡大の場合に、開発対象集団における臨床反応を予測する結果を臨床試験のデザインの検討に活用すること（なお、成人の曝露-反応の関係を利用した小児患者における臨床開発を行う際には、先行する成人患者における臨床開発の段階から曝露-反応の関係を検討しておくことが望ましい）。また、成人及び小児の両集団での曝露-反応関係を比較することより、臨床反応の類似性を説明すること。

3 報告と情報提供

3.1 解析報告

本項では、モデルを用いた曝露-反応解析が実施された場合に、その解析報告書等に関して留意すべき点を示した。解析計画書の記載内容に従い、解析報告書を作成する。解析報告書には以下の内容が記載されていることが望ましい。ただし、曝露-反応解析に関する結果を治験総括報告書に含める場合や曝露-反応解析の目的によっては簡略化された解析報告書が適切な場合がある。なお、解析結果を医薬品製造販売承認申請に際し添付すべき資料として位置付ける場合には、データ管理、解析及び報告書作成の品質管理及び品質保証が適切に履行される必要がある。

1) 概要

曝露-反応解析を要約する簡潔な概要を示す。概要には、解析の目的、方法、結果及び主要な結論を説明するための十分な情報を含める。

2) 緒言

緒言には、被験薬の背景情報、被験薬の開発における当該解析の位置付け等について簡潔に記載する。

3) 曝露-反応解析の目的

曝露-反応解析の目的を記載する。曝露-反応解析の目的が複数ある場合、主要な目的と副次的な目的は区別して示されることが望ましい。

4) 曝露-反応解析の方法

曝露-反応解析の対象とした臨床試験、解析に用いたデータ、データ解析方法等の全般的方法について記載する。解析計画書に記載した解析計画からの変更があった場合は、変更点と理由を示す。

- 曝露-反応解析の対象とした臨床試験

曝露-反応解析の対象とした臨床試験を特定し、それぞれについての試験デザインや内容、対象被験者及び症例数、被験者の背景情報、薬剤、用法及び用量等、投与に関する情報について簡潔に記載する。

- 解析に用いたデータ

曝露-反応解析で検討した臨床反応に関する評価項目、検体採取時点、曝露又は反応指標の測定時点等の情報、並びに曝露-反応解析で共変量として検討した項目について記載する。

- データ解析方法

選択した解析方法、ソフトウェア及びそのバージョン、コンパイラやオペレーティングシステム（OS）等のソフトウェアの動作環境、パラメータ値の推定方法、パラメータの設定や変量効果の分布等のモデルの構成要素や仮定に関する情報、全般的なモデルの構築方法、共変量モデルの構築手順（ステップワイズ法、フルモデル法等）、共変量の採用基準（ p 値等）、モデルの診断及びモデルの適格性評価の方法等について記載する。

5) 解析結果

解析結果として、以下の内容を記述するとともに適切な図又は表を用いて要約する。

- 解析の対象とした母集団及びデータの特性

被験者数と測定データ数、測定データのプロフィール、人口統計学的変数及びその他共変量の要約統計量、外れ値及び欠測値への対処結果、除外データと除外理由等を提示する。

- モデル構築結果

最終モデルを決定するまでの過程とその判断根拠を明確に示した上で記載する。構築した曝露-反応モデルの構造、パラメータ推定値とその推定誤差及び可能であれば診断プロットを提示する。また、曝露-反応モデルについて適格性評価結果を提示する。

6) 考察及び臨床適用

モデル構築及び推定値の妥当性と臨床的意義について考察する。特に、用量反応試験等で検討されなかった用法・用量を検証的試験で用いる場合や、添付文書における用量調節の根拠にする場合等には、用いたデータの特性や範囲から、適用可能な用量範囲や患者背景等の妥当性を明確に示すとともに、曝露-反応モデルを用いたシミュレーションについては、その方法について提示し、シミュレーションの結果を信頼性も含め図示することが推奨される。

7) 付録

曝露-反応モデルの構造を記述したモデルファイル及び出力結果、解析に使用したデータセット（一部の被験者を抽出した部分的なデータセットでも可）を付録に添付する。また、本文中に含めなかった図表を付録に含めても良い。

3.2 医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料

曝露-反応解析結果を医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料（コモン・テクニカル・ドキュメント：CTD）として用いる場合には、関連する一連の通知等に従い、解析報告書を添付するとともに、解析報告書に基づき、CTD 2.7 臨床概要を作成する。臨床概要では、解析対象としたデータ、モデル構築の手順、検討した曝露と臨床反応関係の最終モデルと得られたパラメータ推定値、及びモデルに基づくシミュレーションを、そのモデルの診断及び適格性評価を含めて、図表等により提示する。また、薬物の曝露と臨床反応の関係を記述するにあたり、必要に応じて曝露-反応解析の情報を CTD の関連箇所に適切に反映させる。

承認申請時等の電子データの提出対象となる曝露-反応解析については、関連する一連の通知等に従い、電子データを提出する。

3.3 添付文書における情報提供

医薬品添付文書において曝露-反応解析結果を提供することが有用と判断された場合は「薬物動態」の項に記載する。重要な注意喚起の根拠としてシミュレーション結果を添付文書に記載する場合には、実測データとは識別できるように記載すること。

特定の対象集団における用量調節指針の根拠となる情報を提供する場合、重要な注意喚起の根拠となる情報を提供する場合等、曝露-反応解析結果の医療現場での活用を念頭におき、情報提供を行う。

4 関連するガイドライン及び指針

本ガイドラインは、曝露-反応解析の実施にあたり、科学的に妥当な一般的な指針を提示したものである。既に公表されているガイドラインや指針等にも曝露-反応解析に関する記述が含まれているが、本ガイドラインはそれらの内容を統合して整理するとともに、現時点での最新の知見及び考え方を組み込んだものである。

ICH ガイドライン

- 1) 平成 7 年 3 月 20 日付 薬審第 227 号 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (ICH E2A ガイドライン)
- 2) 平成 17 年 3 月 28 日付 薬食安発 0328007 号 承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について (ICH E2D ガイドライン)
- 3) 平成 17 年 9 月 16 日付 薬食審査発第 0916001 号、薬食安発第 0916001 号 医薬品安全性監視の計画について (ICH E2E ガイドライン)
- 4) 平成 8 年 5 月 1 日付 薬審第 335 号 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて (ICH E3 ガイドライン)
- 5) 平成 6 年 7 月 25 日付 薬審第 494 号 「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について (ICH E4 ガイドライン)
- 6) 平成 10 年 8 月 11 日付 医薬発第 739 号 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて、同日付 医薬審第 672 号 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 (ICH E5 ガイドライン)
- 7) 平成 9 年 3 月 27 日付 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同日付 薬発第 430 号 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について (通知) (ICH E6 ガイドライン)
- 8) 平成 5 年 12 月 2 日付 薬新薬第 104 号 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について (ICH E7 ガイドライン)
- 9) 平成 10 年 4 月 21 日付 医薬審第 380 号 臨床試験の一般指針 (ICH E8 ガイドライン)
- 10) 平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 「臨床試験のための統計的原則」について (ICH E9 ガイドライン)
- 11) 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 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 (ICH E11 ガイドライン)
- 12) 平成 20 年 1 月 9 日付 薬食審査発第 0109013 号、薬食安発第 0109002 号 ゲノム薬理学における用語集について (ICH E15 ガイドライン)
- 13) 平成 21 年 7 月 7 日付 薬食審査発 0707 第 3 号 新医薬品の製

造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について（ICH M4 及び M8 ガイドライン）

- 14) 平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（ICH E14 ガイドライン）
- 15) 平成 29 年 12 月 27 日付 薬生薬審発 1227 第 5 号 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について（ICH E11（R1）ガイドライン）
- 16) 平成 30 年 1 月 18 日付 薬生薬審発 0118 第 1 号 ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドラインについて（ICH E18 ガイドライン）
- 17) 平成 30 年 6 月 12 日付 薬生薬審発 0612 第 1 号 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について（ICH E17 ガイドライン）

国内の指針等（薬物動態関連）

- 1) 平成 13 年 6 月 1 日付 医薬審発第 796 号 医薬品の臨床薬物動態試験について
- 2) 平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号 国際共同治験に関する基本的考え方について
- 3) 平成 25 年 7 月 11 日付 薬食審査発 0711 第 1 号 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について
- 4) 平成 26 年 4 月 1 日付 薬食審査発 0401 第 1 号 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について
- 5) 平成 26 年 6 月 20 日付 薬食審査発 0620 第 6 号 承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について
- 6) 平成 27 年 4 月 27 日付 薬食審査発 0427 第 1 号 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について
- 7) 平成 27 年 12 月 25 日付 薬生審査発 1225 第 10 号 「抗菌薬の PK／PD ガイドライン」について
- 8) 平成 30 年 7 月 23 日付 薬生審査発 0723 第 6 号 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について
- 9) 令和元年 5 月 15 日付 薬生薬審発 0515 第 1 号 「母集団薬物

動態／薬力学解析ガイドライン」について

- 10) 令和元年 12 月 25 日付 薬生薬審発 1225 第 1 号 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドダンス」の改訂等について

国内の指針等（添付文書関連）

- 1) 平成 29 年 6 月 8 日付 薬生発第 608 第 1 号 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について
- 2) 平成 29 年 6 月 8 日付 薬生安発第 608 第 1 号 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

海外のガイドライン/ガイダンス等

- 1) FDA: Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics (1999.2)
- 2) FDA: Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (2003.4)
- 3) FDA: Guidance for Industry: End- of-Phase 2A Meetings (2009.9)
- 4) FDA: White Paper: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products (2004.3)
- 5) FDA: Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (draft, 2014.12)
- 6) FDA: Guidance for Industry: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses —Format and Content (2018.8)
- 7) EMA: Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (2007.7)
- 8) EMA: Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses (2008.1)
- 9) EMA: Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (2017.2)
- 10) EMA: Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics (2018.10)
- 11) EMA: Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (2019.7)

5 用語一覧

1) Model based meta-analysis

異なる試験・文献のデータを統合し、モデルを用いて解析する手法である。適切なモデルを用いることで、観察時点の違いや患者背景の違い等により直接比較できないデータを、これらの影響を補正して比較できる場合がある。ただし、異なる試験又は文献のデータを統合する解析であるため、これら試験又は文献を偏りなく選択すること (systematic review) と統合の方法等が重要である。

2) 定量的システム薬理学モデル (quantitative systems pharmacology : QSP)

詳細な生物学的システムの知識をもとに、疾病の発現メカニズム及び薬物の作用機序をモデル化し、薬物の有効性及び安全性を予測することも可能である。

3) 経験的モデル

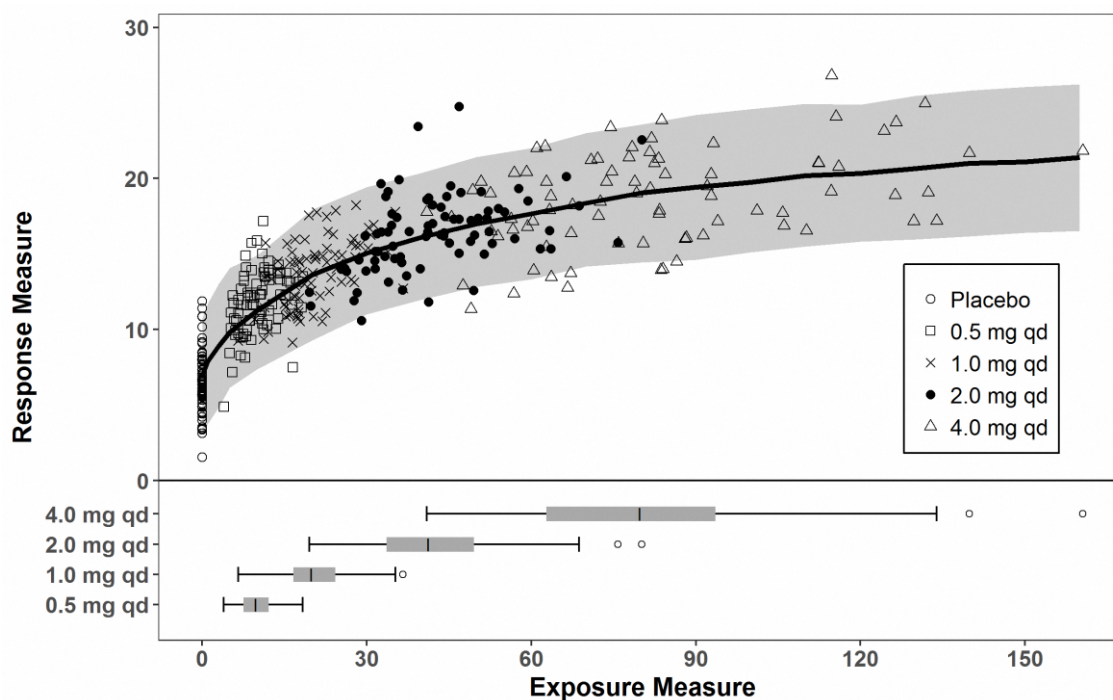
Empirical なモデルともいい、臨床試験等から得られた薬物濃度データや有効性及び安全性データを用いるデータ駆動型のモデルであり、メカニズムに基づくモデルより少ない仮定で済み、モデル開発が容易である。

6 付録

本付録では、曝露-反応解析により得られる図の一例、並びに主にファーマコメトリクス領域の解析において使われる曝露-反応解析に関するモデルの一例 (解析に用いるデータの特性に応じた各モデルの留意事項を含む) を記載する。

6.1 曝露-反応解析により得られる図の一例

特定の用量で反応にばらつきが認められても、検討した複数の用量における曝露-反応関係のデータを一つの図にまとめて検討することにより、必要な反応性を得るための用量に関するより有益な情報を得られる場合がある。



実線及びグレー部分はモデルからシミュレーションした中央値及び 90%予測区間

図 2 用量-曝露-反応関係を図示した例

6.2 曝露-反応解析で用いられるモデルの例

反応の指標が連続値の場合で、曝露の指標の範囲で反応の指標の変化に頭打ちが確認できる場合には、 $E_{\max}$ モデル又はシグモイド $E_{\max}$ モデル（式 1）を用いることが考えられる。反応の指標の変化に頭打ちが認められない場合には、線形モデル（式 2）を用いることが考えられる。

式 1. （シグモイド） $E_{\max}$ モデルの例：

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \times \text{Exposure}^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + \text{Exposure}^{\gamma}}$$

E ：反応の指標

Exposure ：曝露の指標

E_0 ：曝露の指標が 0 における反応の指標（例：ベースライン、又はプラセボ群での変化量）

$E_{\max}$ ：最大効果

EC_{50} ：最大効果の 50%の効果が得られる曝露の指標

γ ：Hill 係数（ $\gamma=1$ のとき、 $E_{\max}$ モデルとなる）

式2. 線形モデルの例：

$$E = E_0 + Slope \times Exposure$$

E ：反応の指標

$Exposure$ ：曝露の指標¹

E_0 ：曝露の指標が 0 における反応の指標

$Slope$ ：曝露増加に対する反応増加の傾き

また、反応の指標が 2 値データの場合、ロジスティック回帰モデル等の利用が考えられる。(式 3)。

式3. ロジスティック回帰モデルの例：

$$Logit(p(x)) = \log \left[\frac{p(x)}{1-p(x)} \right] = Logit_0 + Slope_{Logit} \times Exposure$$

x ：独立変数の特定の値

$p(x)$ ：反応の指標が x を取る確率

$Exposure$ ：曝露の指標

$Logit_0$ ：曝露の指標が 0 における反応の指標のロジット

$Slope_{Logit}$ ：曝露増加に対するロジット増加の傾き

以下の場合には、経時データの解析を考慮すべきである。

- 反応の指標の時期間変動が大きい場合
- 曝露-反応関係が主要評価時点と各評価時点との間で一貫しない場合
- 脱落率が高い又は反応性に依存した脱落等の情報のある脱落が認められる場合
- 反応の指標の経時変化が重要な場合等

その際、経時的に得られた曝露の指標と反応の指標を用いて解析を行い、モデル中に時間の項を組み込む。例えば、最大効果の発現に時間がかかる場合は式 4 のような効果発現時間を考慮し

¹ 対数変換した曝露の指標を用いることもある

た $E_{\max}$ モデルが考えられる。また、2 値データや順序カテゴリカルデータを時系列に扱う場合も同様に時間の項を組み込むモデルが考えられる。

式4. 効果発現時間を考慮した $E_{\max}$ モデルの例：

$$E_i = E_{0,i} + \frac{E_{\max} \times \text{Exposure}}{EC_{50} + \text{Exposure}} \times (1 - e^{-k_{tr} \times \text{Time}_i})$$

E_i : i 時点での反応の指標

Time_i : i 時点での時間

Exposure : 曝露の指標

$E_{0,i}$: i 時点での曝露が 0 における反応の指標

$E_{\max}$: 最大効果

k_{tr} : 効果発現の速度定数

EC_{50} : 最大効果の 50% の効果が得られる曝露の指標

プラセボ群の反応変数が経時変化する場合は、式 5 のようなプラセボモデルを考慮することが考えられる。

式5. プラセボモデルの例：

$$E_{\text{placebo},i} = E_{\max,\text{placebo}} \times (1 - e^{-k_{\text{placebo}} \times \text{Time}_i})$$

$E_{\text{placebo},i}$: i 時点でのプラセボ群の反応の指標

Time_i : i 時点での時間

$E_{\max,\text{placebo}}$: 最大プラセボ効果

k_{placebo} : プラセボ効果発現の速度定数

時間をかけて徐々に進行する疾患において、薬物の疾患への長期的な影響を検討する場合、疾患進行モデルが用いられる。疾患進行モデルでは、薬物治療中の患者における疾患の臨床症状を、疾患の進行と治療薬の効果を複合したものとして表すこともできる。式 6 の例では薬物の対症的な効果を表しているが、時間に対する疾患進行の傾きに対する効果を検討することで、疾患進行に対する薬物の効果を検討することが考えられる。

式6. 疾患進行モデルの例：

$$E_i = E_0 + \alpha \times Time_i + Slope \times Exposure$$

E_i : i 時点での反応の指標

E_0 : 曝露の指標が 0 における反応の指標

α : 時間に対する疾患進行の傾き

$Time_i$: i 時点での時間

$Slope$: 曝露増加に対する反応増加の傾き

$Exposure$: 曝露の指標

イベント発生時間の解析に対しては生存時間解析を用いることができる。ある瞬間時点でのイベント発生確率、いわゆるハザードを用いてモデル化し、曝露の指標をハザードの説明変数として扱う比例ハザードモデル等を用いることが考えられる（式 7）。

式 7 比例ハザードモデルの例：

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(\beta \times Exposure + \beta_1 \times Cov_1 + \cdots + \beta_n \times Cov_n)$$

$h(t)$: 時間 t におけるハザード

$h_0(t)$: ベースラインハザード

β : 曝露量に対するハザード変化の傾き

$Exposure$: 曝露の指標

β_1, β_n : 共変量変化に対するハザード変化の傾き

Cov_1, Cov_n : 共変量