

1 医薬品の曝露-反応解析ガイドライン（案）

2

3 目次

4 1. はじめに

5 1.1. 背景と目的

6 1.2. 適用範囲

7 2. 医薬品開発における曝露-反応関係

8 2.1. 曝露-反応評価

9 2.1.1. 用量-曝露-反応関係

10 2.1.2. 試験デザインと曝露-反応関係

11 2.1.3. 対象となるデータ

12 2.1.4. 曝露の指標

13 2.1.5. 反応の指標

14 2.1.6. 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因

15 2.2. 曝露-反応評価手法

16 2.2.1. 可視化による一次分析

17 2.2.2. 曝露-反応関係の解析

18 2-3. 曝露-反応評価の活用

19 2.3.1. 非臨床段階における活用

20 2.3.2. 早期臨床開発における活用

21 2.3.3. 後期臨床開発における活用

22 2.3.4. 製造販売後及び適応拡大における活用

23 3. 報告と情報提供

24 3.1. 解析報告書

25 3.2. 医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料

| | |
|----|-------------------------|
| 26 | 3.3. 添付文書における情報提供 |
| 27 | 4. 関連する指針及びガイドライン |
| 28 | 5. 用語一覧 |
| 29 | 6. 付録 |
| 30 | 6-1. 曝露-反応解析により得られる図の一例 |
| 31 | 6.2. 曝露-反応解析で用いられるモデルの例 |
| 32 | |

33 1 はじめに

34 1.1 背景と目的

35 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
36 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
37 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
38 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
39 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、
40 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
41 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
42 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、
43 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-
44 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
45 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
46 成功確率が向上しているとの報告もある。また、小児及び希少疾
47 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
48 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
49 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
50 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
51 用が見込まれる。

52 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
53 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
54 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
55 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
56 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
57 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、
58 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
59 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
60 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
61 必要である。

62 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
63 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
64 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
65 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
66 いる。

67

68 1.2 適用範囲

69 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
70 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
71 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
72 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
73 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
74 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
75 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
76 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
77 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特
78 定の要件を定めるものではない。

79 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
80 は薬物動態学的な各種パラメータ（ C_{max} 、 C_{trough} 、AUC等）を総
81 括する広義の用語として「曝露」を使用する。

82

83 2 医薬品開発における曝露-反応関係

84 2.1 曝露-反応評価

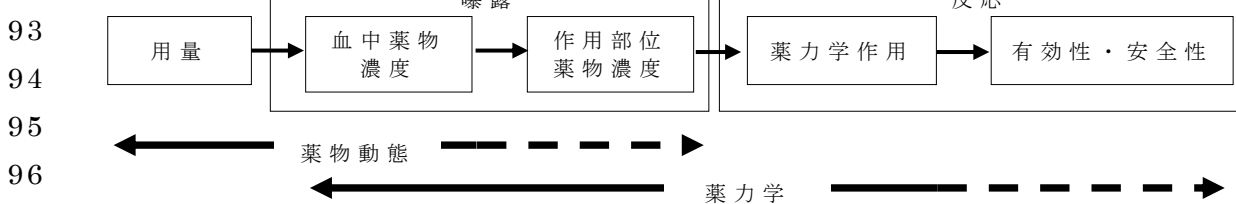
85 2.1.1 用量-曝露-反応関係（付録 6-1 も参照されたい）

86 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
87 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
88 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
89 の有効性又は安全性の関係として説明できる（図 1）。

90

91 図 1 薬物の用量、曝露と反応の関係

92



96

97

98 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
99 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
100 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
101 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
102 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
103 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

104 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
105 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
106 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
107 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
108 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
109 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
110 の信頼性は大きく異なることに留意すること。なお、既存の臨床
111 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、
112 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
113 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
114 うに有用な情報を提供できる可能性がある。

115 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
116 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
117 把握、理解することが可能となる。曝露-反応関係に関するデータ
118 を収集する際には、目的に応じた幅広い曝露範囲での反応性デー
119 タを用いることが重要である。

120

121 2.1.2 試験デザインと曝露-反応関係

122 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
123 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
124 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
125 対する解析に関する主要な解析対象集団、評価する指標とその要
126 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
127 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
128 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
129 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
130 及びその他試験関係者と曝露-反応関係に関わる共変量、予後因
131 子、交絡因子、欠測値の取扱い等のルールについて、事前に議論
132 し明確にしておくことが重要である。

133 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
134 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
135 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
136 ン」の該当する項を参照されたい。

137

138 2.1.3 対象となるデータ

139 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
140 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
141 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
142 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
143 れたデータであることが重要である。

144 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
145 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
146 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
147 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」
148 の該当する項を参照されたい。

149 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
150 に用いる解析対象集団は、治験実施計画書に適合した対象集団
151 等の主要な解析対象集団と一致していることが望ましい。モデ
152 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
153 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、
154 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
155 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
156 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
157 解する上で有用である。

158 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
159 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
160 場合とは異なる曝露-反応関係が得られる可能性があり、その解
161 釈と有用性には限界がある可能性に留意する必要がある。なお、
162 プラセボが投与された被験者のデータは、薬物が投与されなかつ
163 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
164 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。

165 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
166 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
167 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
168 を精査し、統合することの妥当性を説明する必要がある。

169

170 2.1.4 曝露の指標

171 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
172 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
173 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
174 曲線下面積 (AUC_{ss})、平均濃度 ($C_{ave, ss}$) 又はトラフ濃度 (C_{trough}),

175 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
176 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
177 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
178 濃度が有用である。曝露の指標としては実測値だけでなく、母集
179 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。
180

181 2.1.5 反応の指標

182 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・
183 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
184 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
185 を考慮した上で、有効性又は安全性を特徴づける観測値又はエン
186 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
187 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
188 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
189 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
190 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
191 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
192 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
193 症度、注目すべき有害事象等で分類して解析することで、より有
194 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
195 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
196 扱うべきである。
197

198 2.1.6 曝露-反応の関連性に及ぼす影響の要因

199 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
200 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
201 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
202 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
203 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
204 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
205 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
206 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
207 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
208 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
209 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
210 ガイドライン」の該当する項を参照されたい。

211

212 2.2 曝露-反応評価手法

213 2.2.1 可視化による一次分析

214 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
215 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
216 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
217 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
218 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
219 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
220 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
221 の評価で十分な場合もある。

222

223 2.2.2 曝露-反応関係の解析（付録 6-2 も参照されたい）

224 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、
225 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
226 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
227 くモデルが利用される。多くの場合、曝露の指標を AUC_{ss} 、 $C_{avg,ss}$ 、
228 $C_{trough,ss}$ 等の要約変数、反応の指標を有効性又は安全性の臨
229 床反応とする線形又は非線形モデルであるが、薬物曝露と臨床反
230 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
231 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
232 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
233 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
234 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
235 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
236 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。

237 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
238 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
239 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
240 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
241 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
242 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
243 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、
244 解析目的に即した利用が推奨される。

245

246 2.2.2.1 共変量の組み込み

247 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
248 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。

249 共変量が連続変数の場合、回帰モデルとして、線形モデル、ベ
250 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
251 値で標準化した値を説明変数として用いることが多い。

252 共変量が離散変数の場合、各共変量の層での対照群に対する付
253 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
254 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
255 とを検討する。

256 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
257 れたい。

258

259 2.2.2.2 モデルの診断及び適格性評価

260 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
261 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
262 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
263 いて、モデルの使用目的に照らし合わせて評価する。

264 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
265 れたい。

266

267 2.3 曝露-反応評価の活用

268 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
269 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
270 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
271 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
272 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
273 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
274 正使用に貢献する。

275

276 2.3.1 非臨床段階における活用

277 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
278 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
279 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
280 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
281 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
282 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

283 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
284 イオマーカの選択等の検討が可能となる。さらに、動物種間の
285 相対的な作用強度、例えば、活性誘導での EC₅₀、活性阻害での IC₅₀
286 や受容体との会合定数等の種差を考慮することにより、臨床で必
287 要な曝露の推定ができる。生理学的薬物速度論（Physiologically
288 Based Pharmacokinetics (PBPK)) モデル解析等のヒトでの曝露を
289 予測する方法と組み合わせることにより、臨床試験で検討される
290 べき用法・用量についての示唆が得られる可能性がある。

291 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
292 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、
293 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
294 応の予測の一助となる可能性がある。

295

296 2.3.2 早期臨床開発における活用

297 健康成人を対象とした First in Human (FIH) 試験や患者を対象
298 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
299 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
300 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
301 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
302 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
303 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
304 る組入れ基準や用法・用量の設定又は用量調整の必要性を検討す
305 る際の参考になる場合がある。Proof of Concept (POC) 試験で得
306 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
307 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、
308 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
309 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
310 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
311 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
312 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
313 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
314 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
315 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
316 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
317 験の効率的な実施に寄与することが期待できる。

318 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

319 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
320 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
321 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
322 POC 試験で得られるデータ等を統合し、Model Based Meta-
323 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
324 ことも可能である。

325 また、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈
326 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」
327 (ICH-E14 ガイドライン Q&A)(平成 29 年 5 月 23 日付事務連絡)
328 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
329 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
330 イン Q&A を参照されたい。

331

332 2.3.3 後期臨床開発における活用

333 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
334 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
335 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
336 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
337 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
338 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
339 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-
340 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、
341 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
342 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
343 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
344 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。
345 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
346 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
347 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
348 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
349 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-
350 反応関係に関するデータを得ることが望ましい。

351 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
352 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
353 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
354 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

355 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
356 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
357 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
358 る。

359

360 2.3.4 製造販売後及び適応拡大における活用

361 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
362 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
363 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
364 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
365 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
366 -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
367 するものではない）。

368 • 臨床開発時に検討された範囲内において臨床反応の予測を可
369 能とし、用法・用量の調整が必要となる曝露の変動幅を設定す
370 ること。

371 • 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
372 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
373 量による曝露に基づく臨床反応の予測に用いること。

374 • 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
375 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
376 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
377 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
378 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
379 ら曝露-反応の関係を検討しておくことが望ましい）。

380 • また、上記の両集団での曝露-反応関係を比較することより、
381 臨床反応の類似性を説明すること。

382

383 3 報告と情報提供

384 3.1 解析報告書

385 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、
386 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
387 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
388 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
389 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

390 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、
391 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
392 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
393 管理及び品質保証が適切に履行される必要がある。

394

395 1) 概要

396 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
397 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
398 含める。

399

400 2) 緒言

401 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
402 の位置付け等について簡潔に記載する。

403

404 3) 曝露-反応解析の目的

405 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
406 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
407 望ましい。

408

409 4) 曝露-反応解析の方法

410 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、
411 データ解析方法等の全般的な方法について記載する。解析計画書に
412 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
413 す。

414 • 曝露-反応解析の対象とした臨床試験

415 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
416 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
417 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
418 に記載する。

419 • 解析に用いたデータ

420 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
421 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
422 解析で共変量として検討した項目について記載する。クレアチニ
423 ンクリアランスのように計算によって求めた値を使用した場合
424 は、その計算式を記載する。また、欠測値、定量下限未満の濃度
425 値及び外れ値の取扱い方法について記載する。

426 • データ解析方法

427 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
428 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
429 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
430 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
431 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
432 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
433 デルの適格性評価の方法等について記載する。

434

435 5) 解析結果

436 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
437 表を用いて要約する。

438 • 解析の対象とした母集団及びデータの特性

439 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
440 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
441 の対処結果、除外データと除外理由等を提示する。

442 • モデル構築結果

443 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
444 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
445 推定値とその推定誤差及び診断プロットを提示する。また、曝露
446 -反応モデルについて適格性評価結果を提示する。

447

448 6) 考察及び臨床適用

449 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
450 る。特に、検証的試験に設定していない用量を用法・用量に設定
451 する場合や、添付文書における用量調節の根拠にする場合等には、
452 用いたデータの特性や範囲から、適用可能範囲を明確に示すとと
453 もに、曝露-反応モデルを用いたシミュレーション結果をその信
454 頼性も含め図示することが推奨される。

455

456 7) 付録

457 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
458 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
459 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
460 めなかった図表を付録に含めても良い。

461

462 3.2 医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料

463 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
464 べき資料（コモン・テクニカル・ドキュメント：CTD）として用
465 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
466 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
467 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、
468 検討した曝露と臨床反応関係の最終モデルと得られた母集団パ
469 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
470 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。
471 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
472 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
473 る。

474 承認申請時の電子データの提出対象となる曝露-反応解析につ
475 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。
476

477 3.3 添付文書における情報提供

478 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
479 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
480 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
481 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。

482 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
483 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、
484 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
485 を行う。

486

487 4 関連するガイドライン及び指針

488 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
489 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
490 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
491 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
492 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
493 る。

494

495 ICH ガイドライン

496 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
497 情報の取り扱い（ICH E2A ガイドライン）

- 498 2) 平成 17 年 3 月 28 日付 薬食安発 0328007 号 承認後の安全性
499 情報の取り扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準
500 (ICH E2D ガイドライン)
- 501 3) 平成 17 年 9 月 16 日付 薬食審査発第 0916001 号、薬食安発第
502 0916001 号 医薬品安全性監視の計画 (ICH E2E ガイドライン)
- 503 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
504 と内容に関するガイドライン (ICH E3 ガイドライン)
- 505 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
506 用量－反応関係の検討 (ICH E4 ガイドライン)
- 507 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
508 薬品の臨床試験データの取り扱い、同付医薬審第 672 号 外国
509 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
510 の指針 (ICH E5 ガイドライン)
- 511 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
512 省令、同付 薬発第 430 号 医薬品の臨床試験の実施の基準
513 に関する省令の施行 (ICH E6 ガイドライン)
- 514 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
515 薬品の臨床評価法に関するガイドライン (ICH E7 ガイドライ
516 ン)
- 517 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
518 (ICH E8 ガイドライン)
- 519 10) 平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 臨床試験のための
520 統計的原則 (ICH E9 ガイドライン)
- 521 11) 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 小児集団における
522 医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH E11 ガイドライ
523 ン)
- 524 12) 平成 20 年 1 月 9 日付 薬食審査発第 0109013 号、薬食安発第
525 0109002 号 ゲノム薬理学における用語集 (ICH E15 ガイドラ
526 イン)
- 527 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
528 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
529 通知の一部改正について (ICH M4 及び M8 ガイドライン)
- 530 14) 平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号 非抗不整脈
531 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
532 性に関する臨床的評価について (ICH E14 ガイドライン)
- 533 15) 平成 29 年 12 月 27 日付 薬生薬審発 1227 第 5 号 小児集団に

- 534 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
535 いて（ICH E11（R1）ガイドライン）
- 536 16) 平成 30 年 1 月 18 日付 薬生薬審発 0118 第 1 号 ゲノム試料
537 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
538 いて（ICH E18 ガイドライン）
- 539 17) 平成 30 年 6 月 12 日付 薬生薬審発 0612 第 1 号 国際共同治
540 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
541 ンについて（ICH E17 ガイドライン）

542

543 国内の指針等（薬物動態関連）

- 544 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
545 態試験について
- 546 2) 平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号 国際共同治
547 験に関する基本的考え方について
- 548 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
549 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
550 ガイドライン
- 551 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
552 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
553 デーションに関するガイドライン
- 554 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
555 電子データ提出に関する基本的考え方について
- 556 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
557 電子データ提出に関する実務的事項について
- 558 7) 平成 27 年 12 月 25 日付 薬生審査発 1225 第 10 号 「抗菌薬の
559 PK / PD ガイドライン」について
- 560 8) 平成 30 年 7 月 23 日付 薬生審査発 0723 第 6 号 「医薬品開発
561 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
562 いて

563

564 国内の指針等（添付文書関連）

- 565 1) 平成 29 年 6 月 8 日付 薬発第 608 第 1 号 医療用医薬品の添付
566 文書等の記載要領について
- 567 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
568 添付文書等の記載要綱の留意事項について

569

570 海外のガイドライン/ガイダンス等

571 1) FDA: Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics
572 (1999.2)

573 2) FDA: Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships –
574 Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications
575 (2003.5)

576 3) FDA: Guidance for Industry: End- of-Phase 2A Meetings (2009.9)

577 4) FDA: White Paper: Challenge and Opportunity on the Critical Path
578 to New Medical Products (2004.5)

579 5) FDA: Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology
580 Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological
581 Products (draft, 2014.12)

582 6) FDA: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses —Format
583 and Content (draft, 2016.12)

584 7) EMA: Guideline on the clinical investigation of the
585 pharmacokinetics of therapeutic proteins (2007.7)

586 8) EMA: Guideline on reporting the results of population
587 pharmacokinetic analyses (2008.1)

588 9) EMA: Guideline on the use of pharmacokinetics and
589 pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal
590 products (2016.7)

591 10) EMA: Guideline on the qualification and reporting of
592 physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and
593 simulation (draft,2016.7)

594 11) EMA: Reflection paper on the use of extrapolation in the
595 development of medicines for pediatrics (draft,2017.10)

596

597 5 用語一覧

598 1) Model Based Meta-Analysis

599 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
600 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
601 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
602 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
603 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
604 なく選択すること (systematic review) と統合の方法等が重要であ
605 る。

606

607 2) システム薬理学モデル (Quantitative systems pharmacology :
608 QSP)

609 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
610 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
611 予測することも可能である。また、QSPモデルは適切なターゲッ
612 ト分子の選択や作用機序仮説の検証といった医薬品開発の早期
613 の段階でも有用である。

614

615 3) 経験的モデル

616 Empirical なモデルともいい、臨床試験等から得られた薬物濃
617 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
618 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、
619 モデル開発が容易である。

620

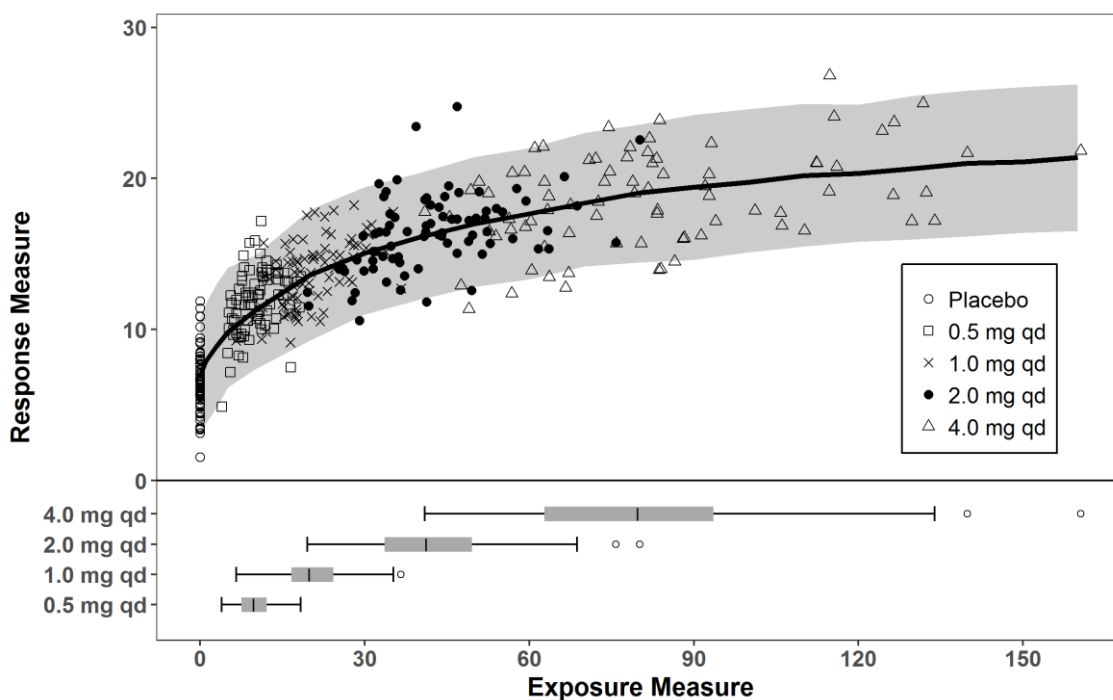
621 6 付録

622 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
623 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
624 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
625 各モデルの留意事項を含む）を記載する。

626

627 6.1 曝露-反応解析により得られる図の一例

628 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
629 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
630 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
631 益な情報を得られる場合がある。



632

633 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

634

図2 用量-曝露-反応関係を図示した例

635

636 6.2 曝露-反応解析で用いられるモデルの例

637 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
 638 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
 639 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
 640 変化に頭打ちが認められない場合には、線形モデル (式2) 又は
 641 対数線形モデルを用いることが考えられる。

642

643 式1. (シグモイド) E_{max} モデルの例:

644
$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times Exposure^\gamma}{EC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

645

646 E : 反応の指標

647

647 $Exposure$: 曝露の指標

648

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

649

650 E_{max} : 最大効果

651

651 EC_{50} : 最大効果の50%の効果が得られる曝露の指標

652

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

653

654 式2. 線形モデルの例：

655

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

656

657 E ：反応の指標

658 $Exposure$ ：曝露の指標¹

659 E_0 ：曝露の指標が 0 における反応の指標

660 $Slope$ ：曝露増加に対する反応増加の傾き

661

662 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
663 デル等の利用が考えられる。(式 3)。

664

665 式3. ロジスティック回帰モデルの例：

666

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

667

668 x ：独立変数の特定の値

669 $p(x)$ ：反応の指標が x を取る確率

670 $Exposure$ ：曝露の指標

671 $Logit_0$ ：曝露の指標が 0 における反応の指標のロジット

672 $Slope_{Logit}$ ：曝露増加に対するロジット増加の傾き

673

674

675 以下の場合には、経時データの解析を考慮すべきである。

676

677 ● 反応の指標の時期間変動が大きい場合

678 ● 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
679 ない場合

680 ● 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
681 が認められる場合

682 ● 反応の指標の経時変化が重要な場合等

683 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
684 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
685 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 対数線形モデルとする場合、対数変換した曝露の指標を用いる

686 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
687 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
688 ルが考えられる。

689

690 式4. 効果発現時間を考慮した E_{max} モデルの例：

691
$$E_i = E_{0,i} + \frac{E_{max} \times Exposure}{EC_{50} + Exposure} \times (1 - e^{-ktr \times Time_i})$$

692

693 E_i : i 時点での反応の指標

694 $Time_i$: i 時点での時間

695 $Exposure$: 曝露の指標

696 $E_{0,i}$: i 時点での曝露が 0 における反応の指標

697 E_{max} : 最大効果

698 ktr : 効果発現の速度定数

699 EC_{50} : E_{max} の 50% の効果が得られる曝露

700

701 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
702 ラセボモデルを考慮することが考えられる。

703

704 式5. プラセボモデルの例：

705
$$E_{placebo,i} = E_{max,placebo} \times (1 - e^{-k_{placebo} \times Time_i})$$

706 $E_{placebo,i}$: i 時点でのプラセボ群の反応の指標

707 $Time_i$: i 時点での時間

708 $E_{max,placebo}$: 最大プラセボ効果

709 $k_{placebo}$: プラセボ効果発現の速度定数

710

711 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
712 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
713 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、
714 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
715 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
716 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
717 に対する薬物の効果を検討することが考えられる。

718

719 式6. 疾患進行モデルの例：

720

721
$$E_i = E_0 + \alpha \times Time_i + Slope \times Exposure$$

722

723 E_i : i 時点での反応の指標

724 E_0 : 曝露の指標が 0 における反応の指標

725 α : 時間に対する疾患進行の傾き

726 $Time_i$: i 時点での時間

727 $Slope$: 曝露増加に対する反応増加の傾き

728 $Exposure$: 曝露の指標

729

730 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
731 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
732 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
733 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。

734