

薬物の曝露-反応関係研究に関する 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7月

目次

一、前書き	1
二、研究の価値と応用	1
(一) 非臨床から臨床への橋渡し研究.....	2
(二) 早期臨床研究.....	2
(三) 探索的/検証的臨床研究.....	4
(四) 上市後申請と臨床における適正使用.....	5
三、研究デザイン	5
四、研究データ	8
(一) 解析データ	8
(二) 曝露の指標.....	9
(三) 反応の指標.....	10
(四) 影響要因.....	11
五、解析方法	12
(一) 探索的解析.....	12
(二) モデル化による解析.....	12
六、研究報告書	13
(一) 概要.....	13
(二) 研究の背景.....	14
(三) 解析の目的.....	14
(四) 解析方法.....	14
(五) 研究結果.....	15
(六) 曝露-反応関係の適用.....	15
(七) 考察.....	15
(八) 研究の結論.....	16
(九) 付録.....	16
七、規制当局への提出.....	16
八、参考文献.....	16
付録.....	18

薬物の曝露-反応関係研究に関する技術ガイドライン

一、前書き

薬物の曝露-反応関係（Exposure-Response Relationship）研究は、異なる用量における薬物曝露と反応の定量的な関係を評価することを目的としている。曝露-反応関係は、新薬の有効性及び安全性評価を支える中核的なエビデンスの一つであり、用法用量（投与量、投与頻度、投与周期など）の選択と最適化、並びに異なる生理、病理、遺伝的背景を有する患者の投与計画を決定する上で、いずれも非常に重要な意義を持つ。

新薬の研究開発における曝露-反応関係研究の科学的かつ合理的な実施を導くために、本ガイドラインを策定する。本ガイドラインは、薬物曝露量と反応の定量的な関係に焦点を当てており、研究開発及び規制上の意思決定を支援するために曝露-反応関係研究データを利用する医薬品に適用される。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る。科学研究の進展に伴い、本ガイドラインの関連内容は継続的に改善・更新される。

二、研究の価値と応用

曝露-反応関係は、医薬品開発ライフサイクル全体を通して重要な応用価値を持っている。医薬品開発の各段階において曝露-反応関係を合理的に評価し、研究データの蓄積に伴って曝露-反応関係モデルを継続的に更新・最適化することが推奨される。これにより、医薬品の効率的な開発及び臨床における合理的な使用を指導することができる。

(一) 非臨床から臨床への橋渡し研究

非臨床研究段階のin vitro及びin vivo実験データを組み合わせて曝露-反応関係研究を行うことで、薬力学的指標及び薬物の有効性又は安全性特性と薬物曝露との関係を早期に把握することができる。種差に関する既存の理解と知識を合理的な仮定と組み合わせることで、ヒトにおける安全かつ効果的な曝露範囲を予測することができ、その後の臨床研究計画策定の参考資料となる。非臨床研究段階における曝露-反応関係研究は、薬物の作用機序を理解する上でも役立つ。

場合によっては、非臨床研究では、ヒト試験では取得が困難なデータ（組織分布や標的部位への曝露、主要なin vitro薬理学/薬力学データ、毒性用量における曝露、組織病理学的データなど）が得られることがある。これらのデータは、臨床投与計画、主要な安全性及び有効性指標の選択、並びに曝露-反応関係データの解釈・検証にとって重要なサポートとガイダンスとなる。

(二) 早期臨床研究

早期臨床研究段階で実施される曝露-反応関係の解析は、一方では、薬物の作用機序と予測される薬理反応を確認することができる。これは、研究のサンプルサイズが限られており、観測変数が古典的な統計検定では有意でない場合に特に当てはまる。明確な曝露-反応関係は、客観的に存在する薬理反応を確認するために用いることができる。他方では、この曝露-反応関係に基づき、臨床的安全性及び/又は有効性を達成するために必要な曝露範囲を予測し、適切な投与計画を開発することで、その後の臨床研究の設計を導くことができる。早期臨床研究段階で実施される曝露-反応関係の解析には、臨床研究で収集された共変量情報も組み込むことができる。この情報を薬物作用機序と統合することで、薬物の安全性及び/又は有効性に影響を与える可能性のある共変量を特定することができる。重要な共変量の影響を徹底的に評価

することで、その後の臨床研究における被験者選定基準や層別化基準の策定に役立つ。さらに、概念実証（proof-of-concept）研究から得られたデータに基づき、曝露-反応関係の解析を行うことで、薬物曝露量、バイオマーカー及び臨床エンドポイントの関係性についての理解を深めることができる。

早期臨床研究段階で実施される曝露-反応関係の解析は、薬物の安全性/有効性の特性を予測するためにも用いることができ、早期の医薬品開発の意思決定の基礎となる。例えば、早期臨床研究段階で得られた曝露-反応関係解析データを、類似薬剤又は対照薬物の曝露-反応関係と比較することで、潜在的な臨床的価値を評価することができる。早期臨床研究に健常被験者のみを組み入れる場合、健常被験者における曝露量とバイオマーカーとの定量的関係に基づき、同じ作用機序を有する薬物に対応する対象患者集団におけるバイオマーカーと臨床エンドポイントの関係と組み合わせ、健常被験者と対象患者が類似した曝露量 - バイオマーカー関係を有すると予想される場合、健常被験者の曝露量 - バイオマーカー関係を対象患者集団におけるバイオマーカー-臨床エンドポイント関係に橋渡しすることで、開発中の薬物の曝露量 - バイオマーカー - 臨床エンドポイントの関係を予測することができ、それによって薬物の開発可能性の早期評価を行ったり、目標とする臨床エンドポイントを達成するために必要な曝露量を予測して投与計画を最適化したりすることができる。

早期臨床研究段階で曝露-反応関係の研究を行うことにより、その後の重要な臨床研究の成功率を高め、開発プロセスを加速させ、研究資源を節約することができる。しかしながら、早期臨床研究ではサンプルサイズが限られるなどの理由により、曝露-反応関係研究の結果にバイアスが生じる可能性があるため、十分な評価が必要である。

(三) 探索的/検証的臨床研究

有効性と安全性の両面における曝露-反応関係を確立する研究は、最適なベネフィット・リスク比を持つ用法・用量を選択する上で重要な価値を持つ。

早期臨床研究データに基づいて確立された信頼性の高い曝露-反応関係は、後の臨床研究の設計と投与計画の選択における中核的なエビデンスとなる。医薬品開発プロセスにおいて、研究データの蓄積に伴い、早期に確立された曝露-反応関係を基盤として、後の臨床研究で収集されたデータを組み合わせることで、より強固で信頼性の高い曝露-反応関係を構築することができる。これは、医薬品の上市申請前における確認、あるいは最適な臨床的ベネフィット・リスク比を有する用法・用量の科学的選択に活用される。

堅牢な曝露-反応関係は、より多様な患者集団における医薬品の安全性及び有効性の特性を予測し、該当する集団に適した用法・用量を選択する上で重要な価値を有し、それにより関連する臨床研究の設計及び/又は医薬品添付文書の作成に対する根拠を提供する。例えば、特別な集団（肝・腎機能不全のある患者、小児、高齢者、妊婦など）の薬物動態特性と曝露-反応関係を組み合わせることで、さらなる臨床研究の必要性の有無を判断する根拠となり、又は特別な集団に適切な用法・用量を策定することができる。さらに、より複雑な臨床使用シナリオにおける投与を指導するためにも利用できる。例えば、食物の影響や薬物相互作用などの特性と曝露-反応関係を組み合わせることで、薬剤を食事と一緒に服用できるかどうか、併用薬の禁忌があるかどうか、投与量の調整が必要かどうか、服用忘れへの対応などを評価するための指針を提供することができる。相対的バイオアベイラビリティ/生物学的同等性研究の結果を曝露-反応関係と組み合わせることも、薬学的変更の影響を評価する上で重要な役割を果たす。

さらに、異なる人種や地域間で類似した曝露-反応関係が得られた場合、それは当該医薬品が異なる人種や地域においても臨床的安全性及び/又は有効性が類似していることを裏付ける証拠となり得る。このようなデータは、国際的な多施設共同臨床研究における異なる人種集団の用量選択の根拠の一つとしても利用可能である。

(四) 上市後申請と臨床における適正使用

医薬品の上市後の登録申請又は追加申請において、用法・用量の変更、新規製剤の開発、適応症の拡大などを行う場合、曝露-反応関係は以下の目的（ただしこれらに限定されない）に利用することができる：新しい用法・用量、又は新しい剤形（例：小児用製剤、徐放性製剤）の使用が、医薬品の有効性及び/又は安全性特性に臨床的に有意な変化をもたらすかどうか、また、用法・用量の調整や臨床研究の実施が必要かどうかを評価すること。新しい適応症の患者集団における曝露-反応関係が、承認済みの患者集団におけるものと類似しているかどうか、既存の臨床データを新しい対象患者集団に外挿できるかどうか、そして期待される薬物効果に必要な曝露量が達成されているかどうかを評価し、臨床研究設計の指針とすること。

さらに、上市後の臨床使用においては、曝露-反応関係に基づき、科学的かつ合理的に個別化投与計画を設計し、臨床における適正使用を指導することができる。

三、研究デザイン

曝露-反応関係の研究は医薬品開発における重要な内容であり、開発の全過程を通じて実施される。曝露-反応関係研究計画の策定は、可能な限り早期に検討することが望ましい。関連する研究内容は、一般的に非臨床から臨床研究まで、医薬品開発のすべての段階を網羅する必要がある。研究計画に基づき、開発の各段階

において合理的に研究内容を設計することが推奨される。また、研究データの蓄積に伴い、曝露-反応関係に関する情報を不断に充実・改善していくことが求められる。

一般的に、医薬品の曝露-反応関係は、異なる用量（幅広い曝露範囲をカバーする）を比較する適切に設計された研究から導き出されることが推奨される。解析は、1つ又は複数の前向き研究のデータに基づいて行うことも、他の研究の回顧的データと統合して全体的な解析を行うこともできる。必要に応じて、非臨床研究データも組み込んだり参照したりすることができる。曝露-反応関係に関する研究の具体的な設計は、研究目的に基づき、薬物作用機序の特性、適応症、疾患の重症度、曝露と反応の時間的關係、開発段階、及び蓄積された関連データなどの複数の要素を考慮して合理的に策定すべきである。曝露-反応関係を評価するための研究は、通常、適切な対照を設定することが望ましく、治療群間の比較可能性を確保するため、無作為化及び盲検化（該当する場合）デザインを採用することが推奨される。十分なサンプルサイズを確保し、被験者、治験責任医師及び解析過程などによるバイアスを最小限に抑えるべきである。均質性の高い集団において関連研究を実施する場合、比較的少数の被験者サンプルでも明確な曝露-反応関係を得られることが多い。一方、変動の大きい大規模集団における研究では、重要な共変量効果を見出すことが可能となる。

一般的に、早期臨床研究のデータに基づいて予備的な曝露-反応関係を構築し、広い用量範囲及び/又は曝露範囲にわたる薬物の効果を評価するために使用することができる。検証的臨床試験では、薬物曝露データ、反応データ、潜在的な影響要因（共変量）に関する情報の収集など、曝露-反応関係に関する研究の必要性を試験設計時に考慮することが推奨される。

比較的完全な曝露-反応関係曲線を確保し、関連する影響要因をより適切に評価するために、広い用量範囲及び/又は曝露範囲にわたる薬物の曝露-反応関係を評価することが推奨される。これは、適切なバイオマーカー又は代替エンドポイントが利用できない場合に特に重要である。

医薬品規制調和国際会議（ICH）E4ガイドライン「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」では、一般的に用いられる曝露-反応関係研究デザインについて詳細に説明している。具体的な要件については、E4を参照することが推奨される一般的に用いられる曝露-反応関係研究デザインと重要な考慮事項を表1に示す。

表1. 一般的に用いられる曝露-反応関係研究デザインと重要な考慮事項

研究デザイン	重要な考慮事項
固定用量、クロスオーバーデザイン (Fixed dose、cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> ● 通常は即時的・急性的・可逆的な反応の研究に用いられる ● 集団及び個人の曝露-反応関係データが得られる ● 安全性評価は、時間的効果や耐性などの影響を受ける可能性がある ● 異なるサイクル間での相互作用やレガシー効果の可能性 ● 被験者の脱落の可能性 ● 異なるサイクル間でのベースライン変動の可能性
固定用量、並行デザイン (Fixed dose、parallel)	<ul style="list-style-type: none"> ● 通常は長期、慢性的、又は反応が急速に可逆的でない研究に用いられる ● 集団の曝露-反応関係データのみが得られ、個人データは得られない ● 被験者のサンプルサイズは通常大きい ● 安全性評価のためのより良い情報を提供できる
用量漸増デザイン (Titration)	<ul style="list-style-type: none"> ● 基本原理：すべての被験者に対し、漸増する一連の用量を投与する、又はプラセボを対照とし、明確な薬物効果が観察されるまで用量を漸増して評価する ● 少ない被験者数で、広い曝露範囲にわたる反応データを得ることができる ● 適切な解析を行うことで、集団及び個人の曝露-反応関係データの両方を得ることができる ● 薬物効果は、時間的効果、用量効果、薬物蓄積効果と交絡する可能性があり、通常、効果に有意な遅延が存在する薬物には用いられない。また、安全性評

	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ対照群を含めることで、薬物の有効性に関する明確な証拠を得ることができる ● 研究の早期段階では、固定用量の並行用量反応関係研究デザインにおける投与計画を決定するのに役立つ
固定用量、並行又はクロスオーバー、濃度制御デザイン (Fixed dose、parallel or crossover、concentration-controlled)	<ul style="list-style-type: none"> ● 基本原理：被験者群ごとに異なる曝露指標を事前に設定し、これらの指標を達成するために個別化された投与計画を用いることで、薬物効果を評価することができる ● 研究期間中、各群の濃度-反応曲線を直接得ることができる（クロスオーバーデザインを用いた場合は、個人の曲線も得ることができる） ● 通常、薬物動態において被験者間で大きな変動がある薬剤に適用される ● 薬物濃度のリアルタイムモニタリングが必要となる

四、研究データ

(一) 解析データ

曝露-反応関係の解析に使用するデータは、標準化された研究を通じて収集された信頼性の高い研究データである必要がある。データの信頼性を確保するために、データソース、データ品質、及びデータ管理プロセスなどを評価することが推奨される。解析データは、曝露-反応関係を研究目的とした単一又は複数の臨床研究に由来する場合もあれば、その他の臨床試験に由来する場合もある。一般的に、選択基準を満たし、かつ信頼性の高いデータを有する複数の臨床研究を統合して曝露-反応関係解析を行うことが推奨される。その際には、異なる研究間の比較可能性、データ統合の実現可能性、研究対象集団及び評価指標の相違などに注意する必要がある。例えば、曝露 - 有効性解析は通常、各臨床研究における同じ対象適応症集団のデータのみを含めるが、曝露 - 安全性解析では研究目的に応じて異なる適応症集団の研究データを統合解析することが可能である。

曝露-反応関係の解析に複数の臨床研究のデータが利用可能な場合、曝露-反応関係を評価するために用いる解析対象集団は、

一般的に、治験実施計画書における最大の解析対象集団と同一とすることが推奨される。臨床研究の一部又は特定のデータのみを解析対象とする場合は、十分な根拠を示す必要がある。解析データの選択基準と除外基準は、解析前に決定する必要がある。通常は解析計画書に明記され、その科学的妥当性を評価する必要がある。場合によっては、異なる研究目的に基づき、特定の選択基準を設定することで、特定の被験者サブグループや特定の情報源からのデータを選択して曝露-反応関係の解析を行うことがある。このような解析で得られる結果は、全集団を対象とした解析結果と異なる可能性があり、慎重に解釈するとともに、サブグループ解析の妥当性を評価する必要がある。

曝露-反応関係の解析に用いるデータセットは、臨床研究の統計解析に用いるデータセットと必ずしも完全に一致するとは限らない。例えば、一部の被験者では血中薬物濃度が収集されておらず、曝露量データが欠落しているため、解析に組み入れることができない場合がある。プラセボを投与された被験者のデータと特定の指標に関するベースラインデータは、未投与時における被験者の関連指標の経時的な変化を理解するのに役立ち、関連指標の分布を把握したりプラセボ効果を解析したりするうえで重要な意義を持つため、曝露-反応関係の解析において十分に考慮すべきである。

(二) 曝露の指標

薬物の作用機序及び生体内薬物動態特性などに基づき、薬物効果と潜在的に関連する曝露の指標を選択することが推奨される。例えば、薬物濃度、全身薬物濃度あるいは作用部位での薬物濃度に基づいて得られる曝露量指標などが挙げられる。一般的に使用される全身曝露の指標には、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 (C_{max})、トラフ濃度 (C_{trough})、平均濃度 (C_{avg})、特定時間における薬物濃度 (C_t)、濃度が特定の閾値を超える時間 (T_{above}) などがあり、標的部位又はその他の特定部位における薬物濃度が含まれる場合もある。異なる曝露指標に基づいて実施

された曝露-反応関係の解析結果には差異が生じる可能性があるため、比較解析を行い、薬物作用機序などに基づいてその差異を解釈し、可能な限り薬物効果と最も関連性の高い曝露指標を特定することが推奨される。場合によっては、活性代謝物の曝露量も曝露指標として解析する必要がある。複数の有効成分が含まれる場合、それぞれの薬理活性が異なるため、曝露-反応関係を解析する際には、各有効成分の曝露量換算方法を考慮する必要がある。

薬物の曝露データは、被験者からの実測値に由来する場合もあれば、実測値に基づいて構築された母集団薬物動態モデルとベイズ推定法などを組み合わせて得られる場合もある。例えば、一部の臨床研究では被験者の薬物濃度をスパースサンプリングのみで収集しており、このような被験者では実測値に基づいて特定の全身曝露データ（AUCなど）を得ることができない。その場合、母集団薬物動態モデルとベイズ推定法を組み合わせることで算出することが可能である。

（三）反応の指標

反応には、安全性及び有効性のバイオマーカー、代替エンドポイント、臨床エンドポイントなどの指標が含まれる。曝露-反応関係の解析目的に基づき、研究の異なる段階を十分に考慮した上で、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反応の指標として選択することが推奨される。

臨床研究の早期の段階では、バイオマーカー又はその他の適切な指標を用いた探索的解析が、その後の臨床開発における意思決定を導く上で非常に重要である。選択されたバイオマーカー又はその他の指標と臨床エンドポイントとの相関に注目する必要がある。検証的臨床試験の段階では、反応の指標として通常、臨床エンドポイント又は代替エンドポイントが選択される。

曝露-安全性関係を解析する際には、通常、有害事象発現の有無、特に注目すべき有害事象発現の有無、有害事象の重症度に応じた分類、介入（治療の中断、中止、減量など）といった反応の指標を選択して分類解析を行う。また、解析の目的に応じて量的な安全性データ（特定の有害事象の発現率や臨床検査値など）も解析に用いることができる。さらに、有害事象の特性に応じて、特定の事象が発生するまでの時間（Time-to-event：TTE）などのデータも解析に含めることが検討される。

（四）影響要因

薬物の曝露又は反応に影響を与える要因を探索することは、曝露-反応関係をより深く理解し、曝露の情報から薬物効果をより精度高く予測し、さらに潜在的な交絡バイアスを制御するために重要である。曝露-反応関係に影響を及ぼす可能性のある要因には、被験者の内因的因子（年齢、体重、性別、人種、遺伝子型、肝・腎機能など）、外因的因子（併用薬、食事、喫煙、飲酒など）、その他の因子（概日リズム、プラセボ反応、反応指標の変動が薬物曝露に与える影響など）が含まれる。母集団薬物動態モデルでは、通常、薬物曝露に影響を与える共変量の解析が行われるが、曝露と反応の両方に影響を及ぼす共変量が存在する場合には、曝露-反応関係の解析においても依然として検討が必要であり、潜在的な交絡反応を考慮する必要がある。一般的には、共変量の影響の程度や臨床的意義などを考慮することによって、過度に多くの共変量を取り入れることを避け、解析結果が医薬品開発及び臨床応用において有効な指針となるようにすべきである。

五、解析方法

(一) 探索的解析

データの特徴を正確に把握することは、曝露-反応関係の解析を適切に行う起点となる。曝露-反応関係モデルの解析を実施する前に、記述統計や図表解析などの方法を用いてデータの探索的解析を行い、データの分布の特徴や相関性など、データの特徴や潜在的な規則性を十分に把握することが推奨される。特定の要因（集団、投与量など）に基づきグループ分けを行い、各サブグループに対して探索的な図的解析を実施することで、異なるサブグループ間の曝露-反応関係の特徴を明らかにすることができる。

探索的解析は、薬物の曝露-反応関係に関する予備的な評価（通常は早期臨床研究段階で用いられる）を提供するだけでなく、さらなるモデリング解析の必要性とその実施方法に関する指針も提供することができる。また、探索的解析は、曝露-反応関係の解析における仮定の妥当性を予備的に検証し、不適切な解析仮定を適時修正する役割も果たす。

(二) モデル化による解析

モデル化による解析は、曝露-反応関係を定量的に解析するためによく用いられる。曝露-反応関係解析の目的や、反応指標の特性、データの種類及び複雑性などに応じて、異なるモデルを用いて解析を行うことができる（附録を参照されたい）。一般的に用いられる経験的モデルに加えて、メカニズムに基づくモデルも使用できる。適応症や薬物療法などの考慮事項に基づき、曝露-反応関係研究を支援するための疾患進行モデルの開発が必要になる場合がある。解析には、通常、比較的単純でありながら解析目的を達成できるモデルを選択することが推奨される。

曝露-反応関係に影響を及ぼす要因をモデルで解析する場合、

データの探索的解析結果を踏まえ、共変量の薬理的及び臨床的意義に基づいて適切な共変量候補を選択してモデル解析を行うことが推奨される。共変量が連続変数の場合、共変量モデルでは一般に線形、べき乗、指数などのモデルが採用され、正規化解析では代表値がよく使用される。共変量が非連続変数の場合、共変量反応は対照群に対する付加的な変化や割合変化として記述できる。共変量が経時的に変化し、その変化が臨床的に意味のあるものである場合は、共変量を適切な方法で特徴づけることが推奨される。共変量の統計的意義を評価するだけでなく、共変量の薬理的及び臨床的意義も考慮する必要がある。

モデル評価は、曝露-反応関係モデル解析の重要な構成要素である。曝露-反応関係解析の目的に基づき、モデルを評価し、モデルパラメータ推定値の正確性と精度、モデルの堅牢性及びその予測性能などを十分に評価すべきである。さらに、モデリングプロセスにおける不確実性要因（異常データやモデルの仮定など）に対する感度分析を実施し、解析結果への影響を調べることを推奨される。

モデル分析に関する事項については、「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」、「母集団薬物動態研究に関する技術ガイドライン」などの関連する技術ガイドラインを参照されたい。

六、研究報告書

曝露-反応関係の解析計画に基づき、研究報告書を作成することが推奨される。規制当局への提出の場合、研究報告書には以下の項目を含める必要があるが、これらに限定されるものではない。

（一）概要

概要は、曝露-反応関係解析の包括的かつ簡潔な要約である。通常、研究の背景、目的、データ、解析方法、結果、適用、及び結論を含める必要がある。意思決定に重要な影響を与える図表は、概要に記載することができる。

(二) 研究の背景

研究の背景には、主に、被験薬の背景情報、曝露-反応関係解析の背景、被験薬の開発における当該解析の位置付けなどについて記載する。

(三) 解析の目的

曝露-反応解析の全体的な目的を記載する。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。

(四) 解析方法

1.曝露-反応関係解析の対象とした研究。データの出所について説明し、曝露-反応関係解析の対象とした研究の状況を記載する。解析の対象としていない研究が存在するか、又は特定の研究において一部のデータのみが組み入れられているかどうかについても明示し、その関連する考慮事項又は合理性を説明する。解析の対象とした各研究について、研究目的、研究デザイン、エンドポイント、研究内容、被験者集団（例：対象適応症又は非対象適応症）、サンプルサイズ、被験薬とその用法・用量、及びデータ収集の詳細を含む簡潔な説明を提供する必要がある。

2.解析データ。解析に含めるデータの基準（例：欠測値、外れ値、定量下限未満値の取り扱い方、データの選択/除外基準）を明確にする。曝露-反応関係解析に含める曝露指標、反応指標、及び影響要因（共変量）を明確に記載する。また、各指標のサンプリングデザイン及びデータの状況についても説明すべきである。臨床研究解析には含められたが、曝露-反応関係解析に含められていなかったデータについては、その理由を明確に述べ、データ選択基準の合理性を十分に説明すべきである。

3.解析方法。使用される方法、ソフトウェア及びそのバージョン、データ推定方法又は派生変数の算出方法、モデルの仮定、モデルの構築と評価方法、モデルの適用など、解析方法に関する詳

細な情報を記載する。

(五) 研究結果

1.解析データ

データ処理の結果を要約する。例えば、被験者数、データ数、曝露指標及び反応指標の特性、人口統計学的変数及びその他共変量の要約統計量などを含む。外れ値及び欠測値への対処結果、除外データと除外理由など、特別なデータ対処結果について説明する。

2.探索的解析結果

探索的解析結果には、曝露指標、反応指標、及び共変量に関する記述統計や図表による解析などが含まれる。さらに、曝露指標（曝露の四分位数など）と反応指標間の予備的な関係性に関する探索的解析結果も含める必要がある。

3.モデル化による解析の結果

モデル構築及び評価プロセスを詳細に記載する。曝露-反応モデルの構造及びそのパラメータ推定値、標準誤差などを提示する。また、最終モデルの評価結果を提示する。曝露-反応関係モデルをシミュレーション・予測に使用する場合は、シミュレーション結果とその信頼性評価を提示する。必要に応じて、モデルパラメータの臨床的意義の評価も提示する。

(六) 曝露-反応関係の適用

臨床研究の投与計画の選択や投与量調整の根拠など、曝露-反応関係解析に基づく適用上の判断結果を詳細に記載する。

(七) 考察

曝露-反応関係解析のプロセス及び結果について考察や解釈を行う。研究目的に基づき、被験薬の開発における当該解析の位置付けやその支持性を考察する。解析データ、曝露指標又は反応指

標の選択、及び解析結果の妥当性又は限界について考察し、解析結果の不確実性などを評価する。

(八) 研究の結論

研究の結論は、明確かつ簡潔に述べられるべきである。

(九) 付録

付録には一般的に、曝露-反応関係モデルの構造及び出力結果に関するモデルファイル、データセット、主要な図表作成方法やコード、さらに本文中に含めなかった図表（例：探索的解析に関連する図表）などが含まれる。

七、規制当局への提出

曝露-反応関係に基づいて重要な意思決定を行う場合、関連する研究計画や技術基準については、事前に規制当局と協議し確認することが望ましい。

曝露-反応関係研究に関する登録申請資料には、曝露-反応関係研究計画及び研究報告書を提出するとともに、曝露-反応関係解析に用いたすべてのデータ及びコード（モデルコード及び図表作成コードを含む）の電子版、さらにデータベース及びコードの説明文書を提出する必要がある。

八、参考文献

1. PMDA. Guideline for Exposure-Response Analysis of Drugs, 2020
2. PMDA. Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis, 2019

3. FDA. Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, 2003
4. ICH E4. Dose-Response Information to Support Drug Registration, 1994
5. 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
6. 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
7. 国家医薬品監督管理局.新薬のベネフィット・リスク評価に関する技術ガイドライン.2023

付録

付録には、参考として一般的な曝露-反応関係の図とモデルの例を示す。研究では、この付録に記載されているモデルに限定されるものではない。具体的な手法については、関連文献を参照されたい。

(一) 曝露-反応関係解析により得られる図の一例

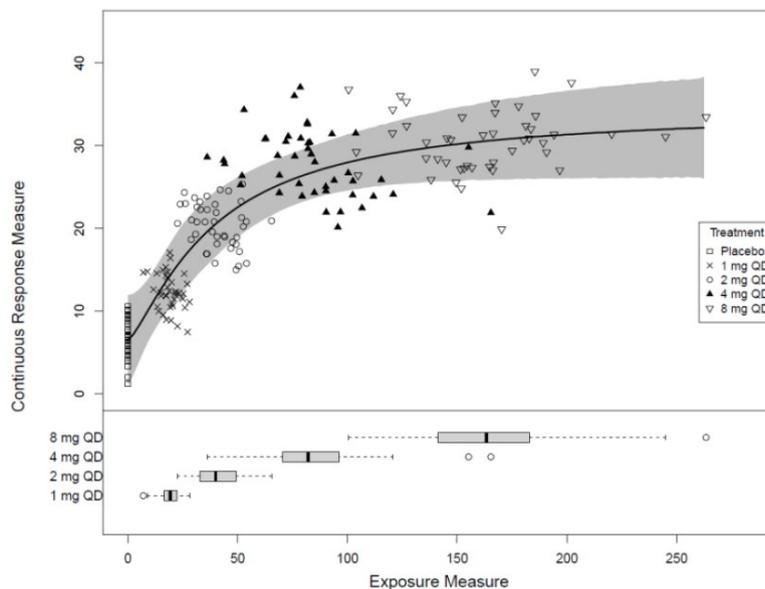


図1 用量-曝露-反応関係を図示した例

注：黒の実線と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

(二) 連続反応変数における曝露-反応モデルの例

1. 線形モデル

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

ここで、 E は反応を表す。 E_0 は曝露が0における反応、つまりベースラインでの反応を表す。 $Slope$ は傾き、単位あたりの曝露が変化する場合の反応の変化を表す。 $Exposure$ は曝露である。

線形モデルは通常、反応が連続変数であり、薬物の効果が曝露範囲内でプラトーに達しない場合に適用される。

2. (シグモイド) E_{max} モデル

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

ここで、 E は反応を表す。 E_0 は曝露が0における反応、つまりベースラインでの反応を表す。 E_{max} は薬物の最大効果を表す。 EC_{50} は最大効果の半分（最大効果の50%）が得られる曝露を表す。 γ はHill係数、 $\gamma=1$ のとき、モデルは E_{max} モデルに簡略化できる。 $Exposure$ は曝露である。

E_{max} モデル又はシグモイド E_{max} モデルは通常、反応が連続変数であり、薬物の効果が曝露範囲内でプラトーに達する場合に適用される。

3. 最大効果に時間依存性を有する E_{max} モデル

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times Exposure}{EC_{50} + Exposure} \times (1 - e^{-k \times t})$$

ここで、 E は t 時点での反応を表す。 E_0 は曝露が0における反応、つまりベースラインでの反応を表す。 E_{max} は薬物の最大効果を表す。 EC_{50} は最大効果の半分（最大効果の50%）が得られる曝露を表す。 k は経時変化する E_{max} の一次速度定数、 t は時間、 $Exposure$ は曝露である。

最大効果に時間依存性を有する E_{max} モデルは通常、最大効果に達するまでに一定の時間を要する場合に適用される。

4. 効果コンパートメントモデル

効果コンパートメントモデルの基本構造を以下に示す。

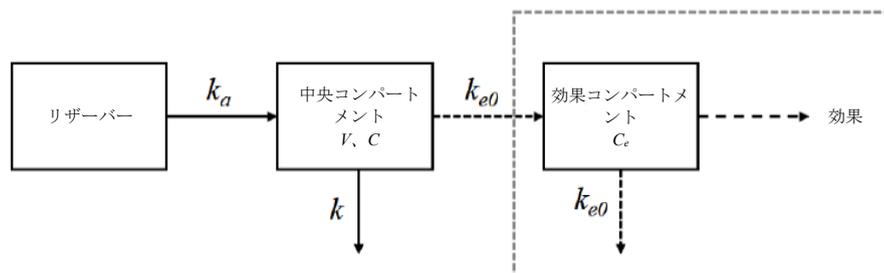


図2 効果コンパートメントモデルの基本構造

注：図中の薬物動態プロセスは、血管外投与のための1コンパートメントモデルであり、効果コンパートメントは仮想コンパートメントである。効果コンパートメント内の薬物濃度が薬物効果を駆動する。

効果コンパートメント濃度 C_e と薬物効果の関係式は、以下のように表すことができる。

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \times (C - C_e)$$

$$E = f(C_e)$$

ここで、 k_{e0} は一次速度定数であり、その値の大きさは薬物効果の遅延程度を反映する。 C は中央コンパートメント内の薬物濃度、 C_e は効果コンパートメント内の薬物濃度を表す。 $f(C_e)$ は薬物効果と効果コンパートメント内の薬物濃度との関係を表す関数であり、線形モデル、 E_{\max} モデル、又はシグモイド E_{\max} モデルなどを用いて記述することができる。

効果コンパートメントモデルは、仮想的な効果コンパートメントを導入することによって薬物効果を血中薬物濃度と関連付けるものであり、通常、薬物の体内分布などのプロセスにより薬物効果に遅延が生じる場合に適用される。

5. ターンオーバーモデル

ターンオーバーモデル（間接効果モデルとも呼ばれる）の基本構造は以下の通りである。

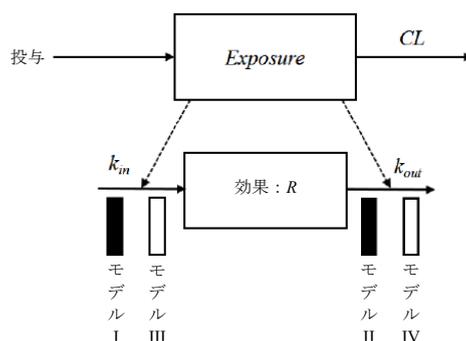


図3 ターンオーバーモデルの基本構造

注：モデルIとモデルIIは薬物阻害効果を表し、モデルIIIとモデルIVは薬物刺激効果を表す。

ターンオーバーモデルには4つの形式がある。

$$\text{モデルI: } \frac{dR}{dt} = k_{in} \times I(C) - k_{out} \times R$$

$$\text{モデルII: } \frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \times I(C) \times R$$

$$\text{モデルIII: } \frac{dR}{dt} = k_{in} \times S(C) - k_{out} \times R$$

$$\text{モデルIV: } \frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \times S(C) \times R$$

$$\text{ベースラインでの反応: } R(0) = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

ここで、 R は反応、 $R(0)$ はベースラインでの反応、 K_{in} と K_{out} はそれぞれゼロ次入力（又は生成）速度と一次出力（又は消失）速度定数を表す。 $I(C)$

は薬物阻害効果関数、 $S(C)$ は薬物刺激効果関数を表す。

薬物抑制効果 $I(C)$ と刺激効果 $S(C)$ は、シグモイド E_{max} モデル又はその他のモデルで記述することができる。

$$I(C) = 1 - \frac{I_{max} \times Exposure^\gamma}{IC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

$$S(C) = 1 + \frac{S_{max} \times Exposure^\gamma}{SC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

ここで、 I_{max} と S_{max} はそれぞれ最大阻害率と最大刺激比を表す。 IC_{50} と SC_{50} はそれぞれ最大阻害効果と最大刺激効果の50%の効果が得られる薬物曝露を表す。 γ はHill係数、 $Exposure$ は曝露である。

ターンオーバーモデルは通常、薬物が内因性物質の生成又は消失に影響を及ぼすことによって薬物効果を発揮する場合に適用される。

(三) 非連続反応変数における曝露-反応モデルの例

1. ロジスティック回帰モデル

$$\text{Logit}(p(x)) = \log \left[\frac{p(x)}{1-p(x)} \right] = \alpha + \beta \times Exposure + \beta_1 \times cov_1 + \beta_2 \times cov_2 + \dots + \beta_n \times cov_n$$

ここで、 $p(x)$ は反応が x を取る確率、 α は切片、 β は曝露増加に対するロジット増加の傾き、 $Exposure$ は曝露である。 cov_1 、 cov_2 、 cov_n は共変量、 β_1 、 β_2 、 β_n は共変量の偏回帰係数を表す。

ロジスティック回帰モデルは通常、2値データの分析に使用される。

2. Cox回帰モデル

$$h(t) = h_0(t) \times e^{\beta \times Exposure + \beta_1 \times cov_1 + \beta_2 \times cov_2 + \dots + \beta_n \times cov_n}$$

ここで、 $h(t)$ はハザード関数で、時間 t におけるハザードを表す。 $h_0(t)$ はベースラインハザード関数、 $Exposure$ は曝露、 β は曝露量に対するハザード変化の傾きを表す。 cov_1 、 cov_2 、 cov_n は共変量、 β_1 、 β_2 、 β_n は共変量の偏回帰係数を表す。

Cox回帰モデルは比例ハザードモデルとも呼ばれ、TTEデータを分析するためによく使用される手法である。

(四) 疾患進行モデルの例

$$E = E_0 + \alpha \times t + \beta \times Exposure$$

ここで、 E は t 時点における患者の疾患状態、 E_0 は曝露が0である時点0におけるベースラインの疾患状態、 α は時間に対する疾患進行の傾き、 t は時間である。 β は曝露増加に対する反応増加の傾き、すなわち曝露の単位変化あたりの反応の変化を表す。 $Exposure$ は曝露である。

疾患進行モデルは通常、疾患の経時的な進行を調べるために使用される。このモデル例は、疾患の進行と薬物の効果が患者の全体的な疾患状態に与える影響を反映している。

(五) プラセボ効果モデルの例

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

$$E = E_0 + E_{placebo}$$

ここで、 E_0 はベースラインでの反応、 $E_{placebo}$ は t 時点でのプラセボの反応、 E は E_0 と $E_{placebo}$ の合計効果、 t は時間、 $E_{max, placebo}$ は最大プラセボ効果、 $k_{placebo}$ は経時変化するプラセボ効果の一次速度定数を表す。

プラセボ効果モデルは通常、プラセボ効果が経時的に変化する場合に適用される。