

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）。

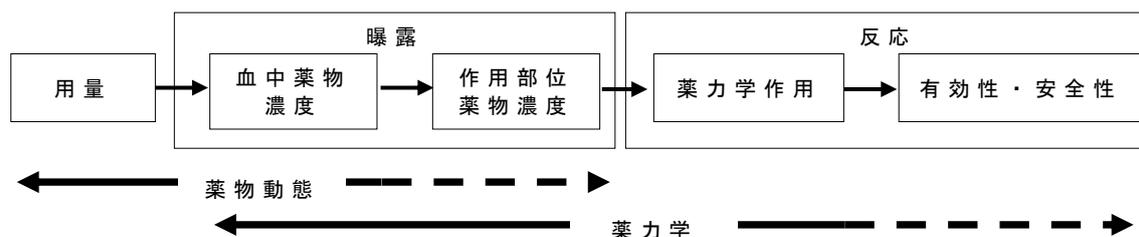


図 1 薬物の用量、曝露と反応の関係

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릭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、過剰な共変量の組み込みは避けることが望ましい。共変量のモデルへの組み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 共変量の組み込み

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な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

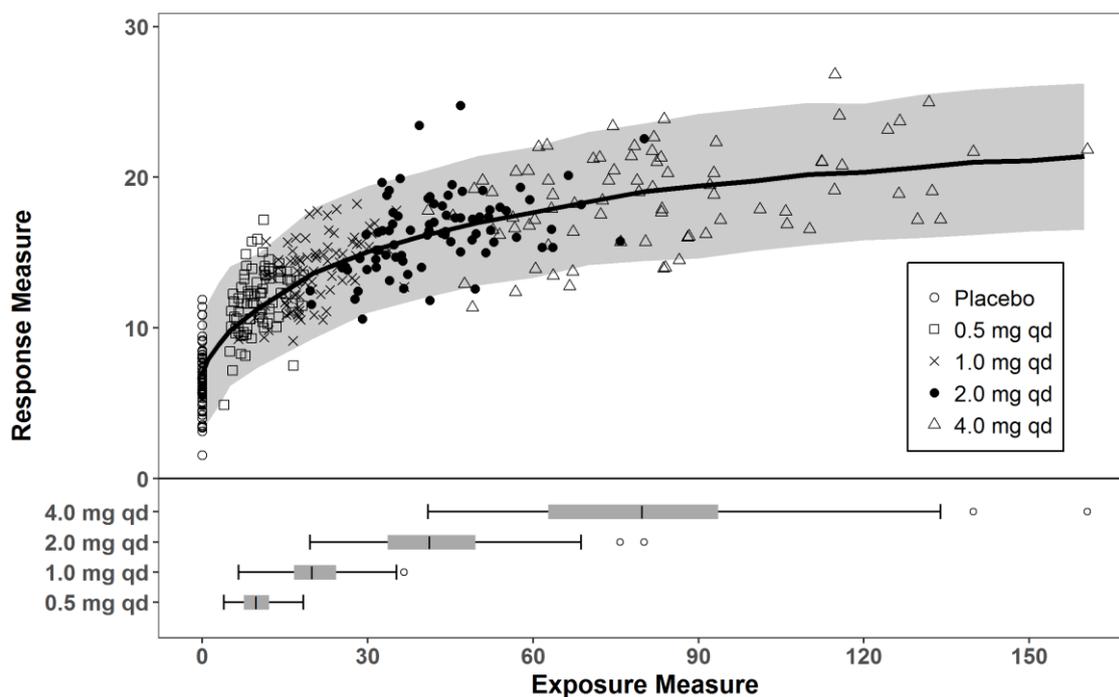
Empirical なモデルともいい、臨床試験等から得られた薬物濃度データや有効性及び安全性データを用いるデータ駆動型のモデルであり、メカニズムに基づくモデルより少ない仮定で済み、モデル開発が容易である。

## 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:

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

$E$ : 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%の効果を得られる曝露の指標

$\gamma$ : 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<sup>1</sup>

$E_0$ ：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

---

<sup>1</sup> 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：

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

$E_i$  :  $i$  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

$ktr$  : 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：

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

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

$Time_i$  :  $i$  時点での時間

$E_{max,placebo}$  : 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

$\alpha$  : 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 :

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

$h(t)$  : 時間 t におけるハザード

$h_0(t)$  : ベースラインハザード

$\beta$  : 曝露量に対するハザード変化の傾き

$Exposure$  : 曝露の指標

$\beta_1, \beta_n$  : 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

事 務 連 絡  
令和 2 年 6 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」の英文版について

「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」については、「「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」について」（令和2年6月8日付け薬生薬審発 0608 第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。以下「課長通知」という。）により貴管下関係業者等に対する周知をお願いしたところですが、今般、標記について、別添のとおり取りまとめましたので、貴管下関係業者等に対し周知方願います。

なお、本ガイドラインの正文は課長通知別添の邦文版であり、本英文版は参考資料として作成した仮訳であることに御留意願います。

The following English translation of Japanese Guideline is intended to be a reference material to provide convenience for users. In the event of inconsistency between the Japanese original and the translation, the former shall prevail.

Provisional Translation

PSEHB/PED Notification No. 0608-4

June 8, 2020

## Guideline for Exposure-Response Analysis of Drugs

### Contents

- 1 Introduction
  - 1.1 Background and objectives
  - 1.2 Scope
- 2 Exposure-response relationship in drug development
  - 2.1 Exposure-response evaluation
    - 2.1.1 Dose-exposure-response relationship
    - 2.1.2 Study design and exposure-response relationship
    - 2.1.3 Data for analysis
    - 2.1.4 Exposure measures
    - 2.1.5 Response measures
    - 2.1.6 Factors of influences on the exposure-response relationship
  - 2.2 Methods of exposure-response evaluation
    - 2.2.1 Initial analysis by visualization
    - 2.2.2 Analysis of the exposure-response relationship
  - 2.3 Utilization of exposure-response evaluation
    - 2.3.1 Utilization at the nonclinical stage
    - 2.3.2 Utilization in early phase clinical development stage
    - 2.3.3 Utilization in late phase clinical development stage
    - 2.3.4 Utilization in post-marketing stage and for extending indications
- 3 Reporting and providing information
  - 3.1 Analysis report
  - 3.2 Regulatory submission
  - 3.3 Providing information in package insert
- 4 Relevant guidelines and documents
- 5 Glossary
- 6 Appendix
  - 6.1 Example of a figure generated by exposure-response analysis
  - 6.2 Examples of models used in exposure-response analysis

## 1 Introduction

### 1.1 Background and objectives

In drug development, investigation of the relationship between exposure and response, in addition to investigation of the relationship between dose and response (mainly efficacy or safety), is important to obtain useful information to determine the dosage and administration more efficiently in clinical studies at each stage of development, to build the study design, and to provide information to those involved in clinical practice. Developing models based on the relationship between exposure and response from an early stage development, then the results of exposure-response analyses using an updated model based on new data and scientific findings obtained from each development stage are expected to be used for quantitative decision-making that contributes to strategy planning of the next phase of development, and exposure-response analysis is therefore widely used in drug development. In recent years, it is expected that analyses of the exposure-response relationship and subsequent simulations of clinical responses based on results of the analyses will contribute to improve the likelihood of success in confirmatory studies in various disease areas. In addition, it is expected that exposure-response analyses will be further utilized as one of the methods for estimating the proper dosage and administration from limited clinical study results, as well as avoiding the conduct of unnecessary clinical studies for the development of medicinal products targeted for populations and diseases for which clinical studies are not feasible, as represented in children and orphan diseases.

The purpose of this guideline is to show a basic concept and points to consider when investigating the relationship between exposure and response as general guidance that is scientifically valid at present, so that exposure-response analyses and their utilization can be implemented properly for drug development. Points to consider concerning the descriptions related to exposure-response analyses in application materials to be submitted at the time of a market approval submission are also mentioned. Each item listed in this document has been examined based on the current scientific knowledge; however, if new knowledge is obtained with the future progress of research in theories and applications, it is necessary to act flexibly based on scientific judgment.

In addition, this guideline is intended to promote common understanding among drug developers, healthcare professionals involved in clinical trials, and regulatory authority personnel, etc. who are involved in consideration using exposure-response analyses and the interpretation of the results thus obtained, and to recommend the appropriate implementation of exposure-response analyses during drug development.

## 1.2 Scope

This guideline should be applied to exposure-response analyses based on the results of individual clinical studies or those generated from the integration of results from multiple clinical studies for drug development. Exposure-response analyses are performed for various reasons from an early stage of development, and discussion concerning the clinical study design, etc. in clinical trial consultations, etc. is anticipated between drug developers and regulatory authority personnel. This guideline describes the usability of exposure-response analyses in each clinical development phase, as well as examples of exposure-response analysis utilization throughout drug development. However, this guideline does not define novel requirements for drug development or market approval submissions.

In this guideline, “exposure” is used as a broad term encompassing drug concentration in plasma and other biological fluids or various pharmacokinetic parameters (AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$ , etc.).

## 2 Exposure-response relationship in drug development

### 2.1 Exposure-response evaluation

#### 2.1.1 Dose-exposure-response relationship (see also Appendix 6-1)

The relationship between dosage and response after administration of a drug is described as the relationship between the dose, exposure observed as systemic drug concentration or drug concentration at the site of action, and the pharmacodynamic effect caused by exposure to the drug and the resulting efficacy or safety (Figure 1).

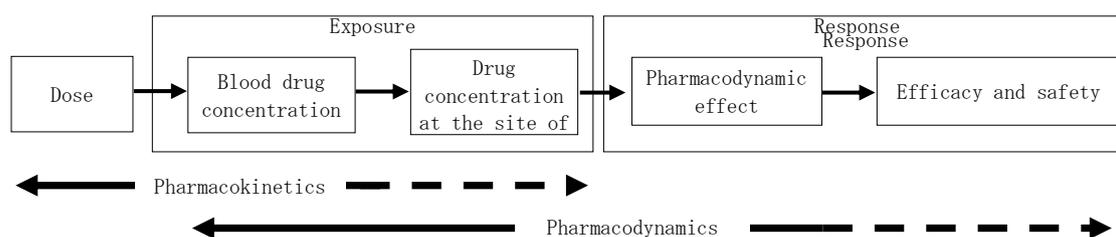


Figure 1 Relationship between dose, exposure, and response

Building a model that reveals these dose-exposure-response relationships is useful for the quantitative assessment and prediction of responses based on exposure. That is, understanding and illustration of the dose-exposure-response relationship using models are useful to explain the cause of differences in responses due to differences in exposure by inter-individual variability during the course of absorption, distribution, metabolism,

and excretion, or other differences in responses noted despite similar exposure. However, since models tend to depend on the characteristics of a drug and the data and assumptions used to construct the model, it is important to use data in line with the scope of use and purposes of the model when examining exposure-response relationships. Regarding prediction using models, it should bear in mind that prediction reliability differs greatly between a prediction within the range of existing data and prior information and a prediction that is out of the range of existing data and prior information. In addition, if the dose-exposure-response relationship is already clarified by existing clinical data, useful information may be provided to facilitate a more rational development strategy when estimating the dosage and administration for new indications or response in other patient groups.

Furthermore, consideration of the dose-exposure-response relationship lead to grasp and understand the efficacy and safety of a drug more precisely than if only the dose-response relationship is considered. When analyzing data on exposure-response relationships, it is important to use response-related data in an appropriate range of exposure according to the purpose.

#### 2.1.2 Study design and exposure-response relationship

When performing a model analysis to clarify the exposure-response relationship, the analysis set for the analysis of the endpoint defined in line with the study objective that was prespecified in the protocol, measures to be evaluated and the summarization method, handling of interim events such as dropouts and missing data on observed values, and the method of missing data imputation should be considered based on the design of the clinical study subject to analysis. Therefore, when planning a clinical study, it is important that persons in charge of the exposure-response relationship (clinical pharmacologist, pharmacometrician, etc.) have discussion with clinician and biostatistician and other relevant people who are involved in the study, and clarify the rules on the handling of covariates, prognostic factors, confounding factors, missing values, etc. related to the exposure-response relationship before developing the analysis plan.

An analysis plan for exposure-response analysis should be prepared at an appropriate time before the start of analysis. Regarding points to require attention when preparing an exposure-response analysis plan, please refer to the relevant section of the Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis.

#### 2.1.3 Data for analysis

The reliability of the data obtained from the analysis set to be analyzed that is used for

the evaluation of exposure-response relationship has an influence on its predicting performance. It is therefore important that the data representing the group to be analyzed should be data with guaranteed reliability that were obtained from a study appropriately and adequately managed in compliance with various laws or guidelines.

Criteria on inclusion/exclusion of data used for analysis should be determined prior to analysis and specified in appropriate documents. Regarding points to consider when collecting data on drug concentration as a measure of exposure, as well as data on efficacy measures and safety evaluation as a measure of response, please refer to the relevant section of the Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis.

In interpreting the results of exposure-response analysis, it is preferable that the analysis set which is used for evaluation of the exposure-response relationship is the same as the full analysis set in the protocol. Data to be analyzed that are used for model-based exposure-response analysis may not exactly match the data used for statistical analysis due to the fact that exposure-related data are missing because no blood sampling was performed, etc. If these analyses yield different interpretations, consideration of the differences in the composition of each dataset and their influence is useful to understand the results.

Occasionally, the exposure-response relationship can be detected more accurately by selecting a specific subject groups and analyzing, but it should be carefully interpreted as there is a possibility that a different exposure-response relationship than that from the entire population is obtained. Data from subjects who received a placebo and baseline data are useful to understand changes over time in the response measures when the drug is not administered, to grasp the distribution of the response measures in the analysis set, or to analyze the placebo effect, etc.

In general, when the exposure-response relationship is modeled by integrating results from multiple clinical studies conducted through clinical development, it is necessary to explain the validity of such integration by reviewing the comparability of the studies, the possibility of their integration, and the differences in populations and assessment measures among the studies in the analysis reports.

#### 2.1.4 Exposure measures

The measures of exposure are selected in consideration of the relevance to response such as efficacy and adverse events, pharmacokinetic features, action mechanism, etc. When evaluating the relationship between average exposure and response over a certain period, the area under the curve ( $AUC_{ss}$ ), average concentration ( $C_{avg, ss}$ ), maximum

concentration ( $C_{\max, ss}$ ) or trough concentration ( $C_{\text{trough}, ss}$ ) at the steady state is often used as a measure of exposure. On the other hand, as a measure of exposure related to response that changes over time within dosage intervals, drug concentration-time profile that is matched with response measures in terms of measurement time is useful. Active metabolites are also useful for exposure measures in some instances. Moreover, as a measure of exposure, not only observed values but also values estimated using the population analysis method may be used in some instances.

#### 2.1.5 Response measures

In addition to quantitative data such as measurement values, qualitative data such as binary data (effective or ineffective, etc.), ordered categorical data, etc. that are used in clinical studies can also be used as response measures. For response measures, observation values or endpoints characterizing efficacy or safety should be selected by taking account of the purpose of the analysis. For evaluation of the efficacy or safety of a drug, analysis using clinical endpoints or surrogate endpoints as response measures is useful. However, in early stages of the clinical development, exploratory analyses using biomarkers as response measures may also be useful for decision-making in clinical development. Furthermore, as a measure of the response for safety, the presence or absence of adverse events is occasionally used as binary data. The occurrence of adverse events can provide even more useful information if it is analyzed by classification according to seriousness, severity, whether or not they are adverse events of special interest, etc., or analyzed with use of quantitative data such as clinical laboratory test data, depending on the purpose of the analysis. In principle, missing data on response measures should be handled in the same way as efficacy analysis and safety analysis for each clinical study.

#### 2.1.6 Factors of influences on the exposure-response relationship

Exploration of covariates as factors influencing exposure and response measures is important to better understand the exposure-response relationship and predict response more precisely based on exposure information. Investigation into covariates influencing exposure measures is often undertaken when a population pharmacokinetic model is built before exposure-response analysis. However, if there are covariates influencing both exposure measures and response measures, it is necessary to consider these covariates during exposure-response analysis, taking potential confounding into account. In general, covariates to be incorporated in the model should be determined by allowing for the magnitude of their influence, observability in the

clinical setting, etc., and it is desirable to avoid incorporating excessive covariates. Concerning points to consider when incorporating covariates into models, please refer to the relevant section of the Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis.

## 2.2 Methods of exposure-response evaluation

### 2.2.1 Initial analysis by visualization

Understanding the characteristics of data accurately before performing exposure-response analysis is a starting point for conducting the analysis adequately. Concerning evaluation of the exposure-response relationship, prior to the analysis, an exploratory graphical analysis is performed, and an overview of observed data is obtained. This provides the information for the hypothesis to be considered in the analysis. It is important to calculate summary statistics for each factor such as covariate candidates, to visualize the data by graph, and understand the shape and characteristics of distribution. Depending on the objective of the analysis, it may be sufficient to evaluate the exposure-response relationship only by graphical analysis.

### 2.2.2 Analysis of the exposure-response relationship (see also Appendix 6-2)

There are many different models to analyze exposure-response relationship, depending on the nature of response measures, the type of data, and the purpose of analysis. In addition to the empirical models, which are developed based on existing data, mechanism-based models are used. Often, models are linear or nonlinear where exposure measures are parameters such as  $AUC_{ss}$ ,  $C_{avg, ss}$ ,  $C_{max, ss}$ , and  $C_{trough, ss}$ . Response measures are clinical responses related to efficacy or safety, but if there is a time lag between exposure and clinical response, time-course models of pharmacokinetics/pharmacodynamics, such as indirect response models, are also included. If it is necessary to study the long-term effect of a drug on disease that progresses over a long period of time, it may also be necessary to develop a model that takes the natural progression of the disease into consideration. In particular, when the empirical model is applied, the model should be selected based on the purpose of exposure-response analysis, and it is generally desirable to select a simpler model among those that can achieve the purpose of analysis.

In recent years, as mechanisms of pathogenesis have been clarified in various disease areas, modeling including the disposition of substances in body, such as the production and elimination of endogenous substances related to pathological conditions, has been performed. In some cases, clinical responses may be simulated more precisely by

developing a system pharmacology model. On the other hand, when mechanism-based analysis is performed, the model could become complicated and parameters that cannot be determined directly from clinical studies are sometimes required; therefore, it is recommended to use a model fit for the purpose of analysis.

#### 2.2.2.1 Incorporation of covariates

Candidates of covariates to investigate should be chosen by taking trends of data obtained from the exploratory graphical analysis and clinical/physiological significance into account.

When the covariate is a continuous variable, linear, power, exponential, etc. models are used as regression models. In such a case, values are usually standardized with the representative values of the covariates, and used as explanatory variables.

When the covariates are discrete values, the effects of the covariates are described as additional changes or proportional changes compared to a control group in each covariate stratum.

If changes over time in covariates are important, incorporation of time-varying covariate values should be considered.

For details, please refer to the Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis.

#### 2.2.2.2 Model diagnosis and qualification

When using a model for exposure-response analysis, it is necessary to perform model diagnosis and qualification according to the intended use. The stability and robustness of the analysis results, the validity of the parameter estimates obtained, predicting performance, etc. are evaluated referring the intended use of the model.

For details, please refer to the Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis.

### 2.3 Utilization of exposure-response evaluation

A correct understanding of the exposure-response relationship provides useful information for planning of an appropriate clinical study design, scientific interpretation of clinical study results, and finding optimal dosage and administration in various patient populations, thereby facilitating strategic and efficient drug development. Exposure-response models are continuously refined and updated at each phase of clinical development from the nonclinical to the post-marketing stage, so that they can contribute to efficient development planning at a subsequent stage, as well as the appropriate use of

drugs in clinical settings.

### 2.3.1 Utilization at the nonclinical stage

Appropriate exposure-response analysis based on results of toxicokinetics of nonclinical safety studies, nonclinical pharmacokinetic studies, and pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in animal models of the disease to predict the clinical response can help to confirm the dependence of safety and efficacy responses on drug exposure, and may contribute to identify the most predictable measures of exposure. The selection of biomarkers to be measured in clinical studies is enabled by examining the relationship between exposure and pharmacodynamic actions, including promotion or inhibition of the production of bioactive substances, or receptor occupancy of the target, etc. that are expected from the mechanism of action. When the clinically relevant exposure is estimated, species differences such as between human and animal species in relative pharmacodynamic intensity, etc. should be considered. After the clinically relevant exposure is estimated, an informative suggestions may be obtained for dosage and administration to be studied in subsequent clinical studies when combined with methods for predicting human exposure such as physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model or an allometric scaling.

Clinical and nonclinical information regarding preceding drugs with the same mechanism of action may be useful for exposure-response analyses. An application of quantitative systems pharmacology (QSP) modeling could also help to predict clinical responses in patients, when it is difficult to predict from responses in animal models or healthy volunteers.

### 2.3.2 Utilization in early phase clinical development stage

When population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis is performed based on data obtained early phase clinical studies, including first-in-human (FIH) studies in healthy volunteers or clinical studies in patients, the established pharmacokinetic/pharmacodynamic model could be utilized to confirm the expected mechanism of action and necessary level of exposure as well as the dosage need to achieve the targeted pharmacodynamic response. In addition, simulation of pharmacodynamic and clinical responses in the target patient population may serve as a guide to consider appropriate inclusion criteria, dosage and administration to be studied, and the necessity of dose adjustment in subsequent clinical studies. Based on the data obtained from the proof-of-concept (POC) study, in depth understanding about the relationship between exposure, pharmacodynamic, and clinical response in the target

patient population could be achieved. A highly predictable model for clinical response can be constructed by incorporations of significant covariates, the natural progression of the disease, time-course in the clinical response, and placebo effect on clinical response, etc. into the exposure-response model. Exposure-response models that are appropriately constructed based on data collected before the conduct of late phase clinical studies are useful to determine the appropriate dosage and administration, target patient population, number of patients, duration of the study, evaluation time points, etc. in the late-stage clinical study. For example, setting enrolment criteria or stratification factors for clinical studies by taking covariates that have been found to influence efficacy or safety into account should be useful for efficient drug development through providing appropriate design of late phase clinical studies.

Aside from conducting a head-to-head comparison against competing drugs with the same mechanism of action in a POC study for differentiation purpose, comparison can be possible by incorporating differences in relative intensity of pharmacodynamic response obtained from public-domain literature into the model. It is also possible to integrate literature information about the responses of competing drugs by model-based meta-analysis in order to confirm the relative position.

Analyses aimed at the evaluation of the relationship between drug concentration and changes in QT/QTc interval are mentioned in “The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3)” (ICH-E14 Guideline Q&A) (Administrative Notice dated May 23, 2017). For details, please refer to the ICH-E14 Guideline Q&A.

### 2.3.3 Utilization in late phase clinical development stage

In general, it becomes possible to establish and update a more reliable exposure-response model based on data from late phase clinical studies including dose-response and confirmatory studies, which can be applied to predict clinical responses in more diverse patient populations. Establishment of exposure-response models for efficacy and safety also make it possible to select scientifically the best dosage and administration in view of balancing the both aspects. In case of reliable prediction of clinical response can be simulated by the dose-exposure-response relationships revealed by an appropriately validated model, the simulated response derived from the model can be used as the rationale for setting the dosage and administration to be studied in confirmatory studies. For example, dosage and administration that was not directly investigated in a dose-response study can be selected as dosage and administration studied in confirmatory studies based on the model-derived prediction of responses within the range of the

investigated doses in the dose-response study. It should be noted, however, the reliability of the model-derived prediction at a dose outside the dose range of investigated in the dose-response study is generally low. Moreover, when model-derived prediction of clinical response are used for selecting the dosage in a confirmatory study, it is also desirable to model the exposure response relationship from data obtained in a well-managed controlled study involving randomization and blinding.

Furthermore, an appropriately validated exposure-response model quantitatively predicts clinical response in subpopulations stratified by significant covariates, so that it can provides a scientific rationale for the necessity to adjust the dosage and administration in the subpopulation. Similarities in dose-exposure-response relationships obtained in different ethnics or regions can suggest similarities in clinical response between the ethnics or regions. The similarity in dose-exposure-response relationships demonstrated by the model may be useful to justify study design, including the selection of dosage and administration in multi-regional clinical trials.

#### 2.3.4 Utilization in post-marketing stage and for extending indications

In the post-marketing stage, sharing the reliable exposure-response model that was established during the course of drug development with healthcare professionals appropriately is expected to greatly contribute to the promotion of proper use of drug and personalized medicine in clinical settings. In drug development for a new formulation or an extension of indications in the post-marketing stage, the exposure-response model may presumably be applied (but are not limited) to the following purposes.

- To make it possible reliably to predict clinical response at any doses or exposure within the range of dose or exposure to be studied and thus to set the dose or exposure range to be expected no clinical relevant difference or requiring adjustment of dosage and administration.
- To predict clinical response based on the simulated exposure under the new dosage of new formulations developed for pediatric or for modified release etc. and the new dosage and administration developed in the post-marketing stage.
- To utilize for clinical study design based on the predicted clinical response in a new patient population, such as pediatrics, or other therapeutic uses by the established exposure-response model based on data from adults patients for the initial indications (It is recommended to establish the exposure-response relationship in the preceding development in adults patients if the application of the model to predict the clinical response in pediatric patients is planned to utilize for study design). The similarities

in clinical response should be demonstrated by comparing the exposure-response relationships in adult and pediatric populations.

### 3 Reporting and providing information

#### 3.1 Analysis report

This section specifies points to be noted for an analysis report etc. when a model-based exposure-response analysis is performed. The analysis report should be prepared based on the analysis plan. It is desirable that the analysis report contains the particulars outlined below. However, a simplified analysis report may be appropriate in some cases, such as where the results of exposure-response analysis are included in the clinical study report, or depending on the objective of the exposure-response analysis. When the analysis results are to be used for regulatory submission, it is necessary that quality control and assurance for the data management, analysis, and the report should be conducted in an appropriate manner.

##### 1) Summary

A concise overview that summarizes the exposure-response analysis should be presented. The objective of analysis, methods, results, and sufficient information to explain the key conclusions should be included in the summary.

##### 2) Introduction

In the introduction section, concise descriptions of background information of the investigational drugs, and the positioning of the present analysis in the development of the investigational drugs should be provided.

##### 3) Objective of exposure-response analysis

The objective of the exposure-response analysis should be stated. If there is more than one objective, it is desirable that primary and secondary objectives be explicitly stated.

##### 4) Method of exposure-response analysis

Clinical studies subject to exposure-response analysis, data used for analysis, and the overall methodology such as data analysis methods should be described. If there are any changes to the documented analysis plan, the changes and reasons should be indicated.

- Clinical studies subject to exposure-response analysis

The clinical studies subject to exposure-response analysis should be identified. For each of these studies, information about administration such as the study design and

details, target subjects and number of subjects, characteristics of subjects, investigational drugs, their dosage and administration, etc. should be summarized.

- Analytical data

Information about the endpoints related to the clinical response examined in the exposure-response analysis, time points of sample collection, time points of measurement of exposure or response measures, etc., as well as measures investigated as covariates in the exposure-response analysis should be described.

- Data analysis methods

Particulars about the analysis should be provided, including the method used, software and its version, compiler, operating system (OS) and other operating environment information, estimation method, information concerning components of the model and relevant assumptions, such as parameters and distribution of random effects, overall model building methods, covariate model building procedures (stepwise covariate modeling, full model estimation with all-inclusive covariates, etc.), selection criteria for covariates (such as p value), and the methods for model diagnosis and model qualification.

## 5) Analysis results

As the analysis results, the following, accompanied by a summary using appropriate figures or tables should be described.

- Characteristics of population and data as target of analysis

The number of subjects, number of data measured, profile of data measured, summary statistics of demographic variables and other covariates, results of the handling of outliers and missing values, excluded data and reasons for exclusion, etc. should be presented.

- Results of model building

Descriptions should be made by clearly showing the process of reaching a decision on the final model and the rationale for the decision. The structure of the constructed exposure-response model and the parameter estimates with their standard error and, if feasible, diagnosis plots should be presented. The qualification results for the exposure-response model should also be presented.

## 6) Discussions and clinical applications

The validity and clinical significance of the model building and estimates should be discussed. In particular, in such cases as the dosage and administration that was not evaluated in the dose-response study is set in a confirmatory study or data are used as the rationale for dose adjustment in the package insert, it is recommended to clearly indicate

the applicable dosage range and validity of demographic data etc. based on the characteristics and range of the data used. Besides, it is also recommended to present the method for simulation based on the exposure-response model and to illustrate the results of the simulation as well as its reliability in figures.

## 7) Appendix

The model file describing the structure of the exposure-response model and output results, as well as the dataset used for analysis (a partial dataset from some of the subjects may be used), should be accompanied as appendix. Figures and tables not used in the main part of the report may be included in the appendix.

### 3.2 Regulatory submission

When the results of exposure-response analysis are used for regulatory submission, the analysis report should be provided and section 2.7, Clinical Summary, of the Common Technical Document (CTD) should be prepared based on the analysis report, according to a series of relevant notifications, etc. In the clinical summary, the following information should be described; the analysis data, model building procedures, final models for exposure and clinical response relationships, parameter estimates obtained, the results of simulation performed based on the model, using figures and tables, and the model diagnosis and qualification results. Also, when describing the relationship between drug exposure and clinical response, information on the exposure-response analysis should be reflected appropriately in the relevant parts of the CTD, if necessary.

For exposure-response analysis for which electronic data are subject to submission in filing for approval and etc., electronic data should be submitted according to a series of relevant notifications.

### 3.3 Providing information in package insert

When the results of exposure-response analysis provide useful information for appropriate use of the drug, exposure-response analysis information should be included in the “Pharmacokinetics” section of the package insert. When the simulation results are described in the package insert as the rationale for an important caution, they should be described in such a way that they can be distinguished from the actual measurement data.

Information should be provided with the prospect that exposure-response analysis results are utilized in healthcare settings, when providing information that serves as the basis for the dose adjustment policy in a specific group or is provided as the rationale for an important caution etc.

#### 4 Relevant guidelines and documents

This guideline shows the general guidance that is scientifically plausible for conducting exposure-response analysis. While guidelines and documents that have already been notified provide descriptions regarding exposure-response analysis, this guideline integrates and organizes contents of such guidelines, and furthermore, incorporates the latest knowledge and concepts as of present.

##### ICH guideline

- 1) PAB/PCD Notification No. 227 March 20, 1995 Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A)
- 2) PFSB/SD Notification No. 0328007 March 28, 2005 Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2D)
- 3) PFSB/ELD Notification No. 0916001, PFSB/SD Notification No. 0916001 September 16, 2005 Pharmacovigilance Planning (ICH E2E)
- 4) PAB/PCD Notification No. 335 May 1, 1996 Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3)
- 5) PAB/PCD Notification No. 494 July 25, 1994 Dose-Response Information to Support Drug Registration (ICH E4)
- 6) PMSB Notification No. 739 August 11, 1998 Handling of Data on Clinical Trials on Drugs Performed in Foreign Countries, Attachment PMSB/ELD Notification No. 672 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (ICH E5)
- 7) MHLW Ordinance March 27, 1997 Guideline for Good Clinical Practice, Attachment PAB Notification No. 430 Enforcement of the Ordinance Regarding Good Clinical Practice (ICH E6)
- 8) PAB/NDD Notification No. 104 December 2, 1993 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (ICH E7)
- 9) PMSB/ELD Notification No. 380 April 21, 1998 General Considerations for Clinical Trials (ICH E8)
- 10) PMSB/ELD Notification No. 1047 November 30, 1998 Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9)
- 11) PMSB/ELD Notification No. 1334 December 15, 2000 Clinical Investigation on Medicinal Products in the Pediatric Population (ICH E11)
- 12) PFSB/ELD Notification No. 0109013 January 9, 2008, PFSB/SD Notification No. 0109002 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories (ICH E15)

- 13) PFSB/ELD Notification No. 0707-3 July 7, 2009 Partial Revision of the Notification Concerning Materials to Be Attached to the Approval Application Form upon Approval Application for Marketing of New Drugs (ICH M4 and M8)
- 14) PFSB/ELD Notification No. 1023-1 October 23, 2009 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs (ICH E14)
- 15) PSEHB/PED Notification No. 1227-5 December 27, 2017 Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (ICH E11 [R1])
- 16) PSEHB/PED Notification No. 0118-1 January 18, 2018 Genomic Sampling and Management of Genomic Data (ICH E18)
- 17) PSEHB/PED Notification No. 0612-1 June 12, 2018 General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials (ICH E17)

Regional guidelines and documents (pharmacokinetics)

- 1) PMSB/ELD Notification No. 796 June 1, 2001 Note on Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals
- 2) PFSB/ELD Notification No. 0928010 September 28, 2007 Basic principles on Global Clinical Trials
- 3) PFSB/ELD Notification No. 0711-1 July 11, 2013 Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development
- 4) PFSB/ELD Notification No. 0401-1 April 1, 2014 Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development
- 5) PFSB/ELD Notification No. 0620-6 June 20, 2014 Basic Principles on Electronic Submission of Study Data for New Drug Applications
- 6) PFSB/ELD Notification No. 0427-1 April 27, 2015 Notification on Practical Operations of Electronic Study Data Submissions
- 7) PSEHB/ELD Notification No. 1225-10 December 25, 2015 Guideline for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials
- 8) PSEHB/ELD Notification No. 0723-6 July 23, 2018 Drug-Drug Interaction Guideline for Pharmaceutical Development and Appropriate Information Provision
- 9) PSEHB/PED Notification No. 0515-1 May 15, 2019 Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic analysis
- 10) PSEHB/PED Notification No. 1225-1 December 25, 2019 Revision of Guidance for Establishing Safety in First-in-Human Studies during Drug Development

Regional guidelines and documents (package inserts)

- 1) PSEHB Notification No. 608-1 June 8, 2017 Instructions for Package Inserts of Prescription Drugs, etc.
- 2) PSEHB/SD Notification No. 608-1 June 8, 2017 Points to Consider regarding the Instructions for Package Inserts of Prescription Drugs, etc.

#### Overseas guidelines and guidance

- 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 Glossary

##### 1) Model based meta-analysis

This is an analysis method of integrating data from different studies/literature and analyzing them using a model. For data that cannot be compared directly due to differences in observation time points, patient characteristics, etc., comparisons may still be possible by adjusting for these effects using an appropriate model. However, since it is an analysis integrating data from different studies or literature, it is important to select studies or literature information that are not biased (systematic review), and the integration method, etc. is also important.

## 2) Quantitative system pharmacology model (QSP)

It is possible to predict the efficacy and safety of a drug by modeling the mechanism of disease onset and the mechanism of action of the drug based on detailed knowledge of the biological systems.

## 3) Empirical model

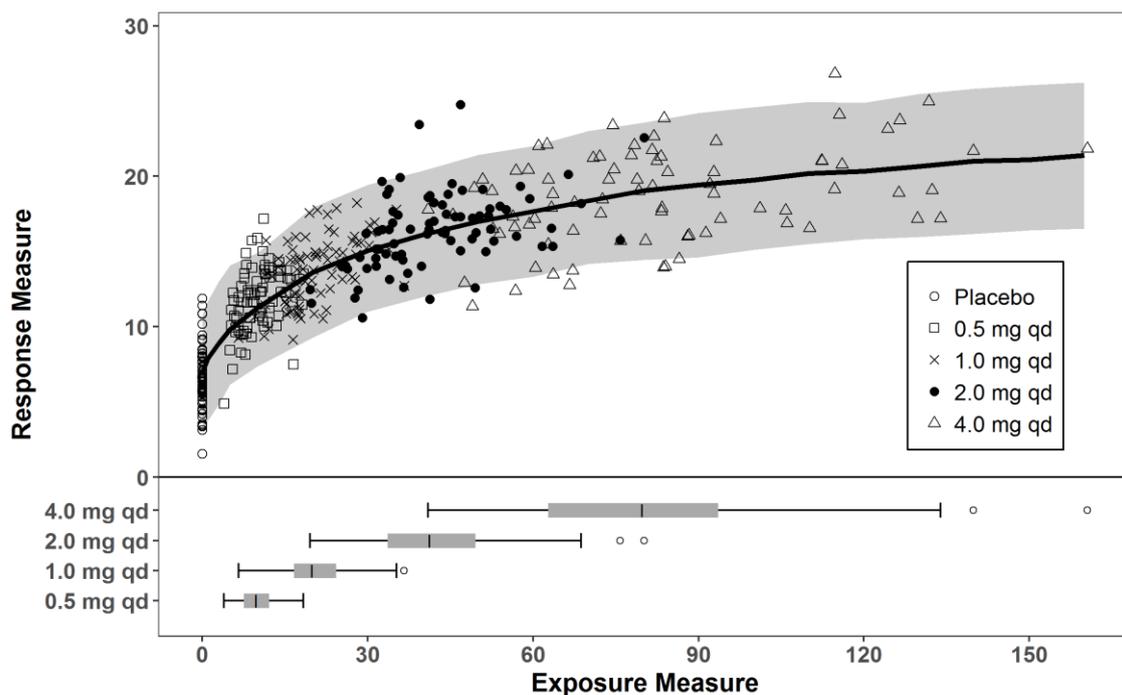
Empirical models are data-driven models in which drug concentration data and efficacy and safety data obtained from clinical studies, etc. are used. Empirical models are easy to develop, requiring fewer assumptions than mechanism-based models.

## 6 Appendix

This appendix shows an example of a figure generated by exposure-response analysis and examples of models related to exposure-response analysis mainly used in analyses of the pharmacometrics field (including points to consider for each model depending on the characteristics of the data used in the analysis).

### 6.1 Example of a figure generated by exposure-response analysis

Even if there are variations in the response at specific doses, investigation of the exposure-response data at multiple doses in a single figure may make it possible to obtain more useful information on doses at which the required response can be obtained.



The solid line and the gray area are the model-simulated median and 90% prediction interval, respectively.

Figure 2 Example of a dose-exposure-response relationship

## 6.2 Examples of models used in exposure-response analysis

In cases in which the response measure is a continuous value and a plateau is observed in the changes in response measure within the range of the exposure measure, the use of an  $E_{\max}$  model or a sigmoidal  $E_{\max}$  model (Equation 1) may be considered. If the plateau is not observed in the changes in the response measure, the use of a linear model (Equation 2) may be considered.

Equation 1. Example of the (sigmoid)  $E_{\max}$  model:

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

$E$ : Response measure

$Exposure$ : Exposure measure

$E_0$ : Response measure with an exposure measure of 0 (e.g., baseline or change in the placebo group)

$E_{\max}$ : Maximum effect

$EC_{50}$ : Measure of exposure resulting in 50% of the maximum effect

$\gamma$ : Hill coefficient (When  $\gamma$  equals 1, the model becomes an  $E_{\max}$  model)

Equation 2. Example of a linear model:

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

$E$ : Response measure

$Exposure$ : Exposure measure<sup>1</sup>

$E_0$ : Response measure with an exposure measure of 0

$Slope$ : Slope of change in response with exposure

When the response measure is binary data, the use of a logistic regression model, etc. may be considered (Equation 3).

Equation 3. Example of a logistic regression model:

---

<sup>1</sup> Logarithmically converted exposure measure can be used.

$$\text{Logit}(p(x)) = \log \left[ \frac{p(x)}{1 - p(x)} \right] = \text{Logit}_0 + \text{Slope}_{\text{Logit}} \times \text{Exposure}$$

$x$ : Specific value of independent variable

$p(x)$ : Probability that the response measure is  $x$

*Exposure*: Exposure measure

*Logit*<sub>0</sub>: Logit of the response measure with an exposure measure of 0

*Slope*<sub>Logit</sub>: Slope of change in logit with exposure

In the following cases, analysis of time-course data should be considered.

- When the inter-occasion variability in the response measure is large
- When the exposure-response relationship at the primary evaluation time point appears inconsistent with other evaluation time points
- In situation with frequent or informative dropouts on the response are observed.
- When the time-courses of the response measure are important, etc.

In these cases, analysis should be performed by using the exposure and response measures obtained over time, and a term of time should be incorporated into the model. For example, when it takes time to reach the maximum effect, the  $E_{\max}$  model with time-dependent onset of the maximum effect may be considered, as shown in Equation 4. Similarly, when the longitudinal binary or ordered categorical data is modeled, a model that incorporates a term of time is considered.

Equation 4. Example of the  $E_{\max}$  model with time-dependent onset of the maximum effect:

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

$E_i$ : Response measure at time point  $i$

$\text{Time}_i$ : Time at time point  $i$

*Exposure*: Exposure measure

$E_{0,i}$ : Response measure without exposure at time point  $i$

$E_{\max}$ : Maximum effect

$ktr$ : Rate constant for the onset of effect

$EC_{50}$ : Measure of exposure resulting in 50% of the maximum effect

If response variables in the placebo group change over time, a placebo model as shown in Equation 5 may be considered.

Equation 5. Example of a placebo model:

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

$E_{placebo,i}$ : Response measure of the placebo group at time point i

$Time_i$ : Time at time point i

$E_{max,placebo}$ : Maximum placebo effect

$k_{placebo}$ : Rate constant for the onset of the placebo effect

Disease progression models are used to examine the long-term effects of a drug on a disease that progresses over a long period of time. In disease progression models, clinical symptoms in patients on drug treatment can be expressed as a composite of disease progression and the effect of the drug. Although the example of Equation 6 represents the symptomatic effect of a drug, the effect of a drug on disease progression may be investigated by examining the impact on the slope of the disease progression over time.

Equation 6. Example of a disease progression model:

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

$E_i$ : Response measure at time point i

$E_0$ : Response measure with an exposure measure of 0

$\alpha$ : Slope of disease progression over time

$Time_i$ : Time at time point i

$Slope$ : Slope of change in response with exposure

$Exposure$ : Exposure measure

Survival analyses may be used to analyze the time-to-event data. A proportional hazard model etc. may be used where the probability that an event may occur at a certain moment, i.e., so-called hazard, is used to build a model and an exposure measure is incorporated as an explanatory variable for the hazard (Equation 7).

Equation 7. Example of proportional hazard model :

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

$h(t)$  : hazard at time point t

$h_0(t)$  : baseline hazard

$\beta$  : Slope of change in hazard with exposure

*Exposure* : Exposure measure

$\beta_1, \beta_n$  : Slope of change in hazard with covariate

$Cov_1, Cov_n$  : covariate