#048★★☆☆ 2022.8.12 / 2023.7.29

添付文書の数値を用いた生物学的同等性試験解析の近似的再現（シミュレーション）。

この記事の内容は、生物学的同等性試験の解析結果を理解するためにいくつかの仮定（近似）を行いながらシミュレーションを行ったものである。実際に医薬品の開発等においては本記事の方法を用いるのではなく、成書やバリデートされたソフトウェアを用いる必要がある。

生物学的同等性試験では、「生物学的に同等」の定義として「試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータ（AUC、Cmax）の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $log(0.80) - log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する」とされている。

臨床試験で生物学的同等性試験を行うなど、血中濃度データがある場合には決められた計算方法に則り評価できるが、添付文書などで AUC や Cmax の平均値や標準偏差のみが示されている場合には、実際にこの「信頼区間」がどの程度かがわからない。そこで、ここでは、判定パラメータの平均値と標準偏差、および被験者数が得られたときの信頼区間を近似的に算出する方法について検討した。なお、平均値や標準偏差は正規分布を仮定して得られた値を用いる場合を想定し、対数正規分布を仮定した値に近似して検討した。（正規分布、対数正規分布の平均値、標準偏差等に関する解説は本資料末尾を参照）

ある薬物の AUC について、試験製剤（x_1）での算術平均±標準偏差が 323.5 ± 73.8、標準製剤（x_2）で 332.1 ± 73.1 とする。平均値についてそのまま対数変換して近似し、対数値の平均値を $ln(x_1) = ln(323.5) = 5.779$、$ln(x_2) = ln(332.1) = 5.805$ と近似すると、その差は -0.026。また、手元の値から計算できる変動係数（CV）を対数値の標準偏差と見なすと、$CV(x_1) = 73.8/323.5 = 0.228$、$CV(x_2) = 73.1/332.1 = 0.220$ となり、プールした標準誤差（SE）の近似値を次で求めてみた。

$$SE = \sqrt{\frac{0.228 \times 0.228}{16} + \frac{0.220 \times 0.220}{16}} = 0.0792$$

対数値の平均値の差の 90%信頼区間（注：95%ではない）は、$-0.026 - 1.64 \times 0.0792 = -0.156$、$-0.026 + 1.64 \times 0.0792 = 0.104$ となり $ln(0.8) = -0.223$、$ln(1.25) = 0.223$ の間にあるので基準を満たす（本資料はあくまで近似的考察であり、正確な対数変換はできていないことに注意）。

いくつかの異なる数値で信頼区間を算出した（次ページ表および図）。

（A）上記の例

（B）平均値に 10% の差をつけた場合、「同等」と判定

（C）平均値に 15% の差をつけた場合、「同等とはいえない」と判定

（D）分散を 1.5 倍にした場合、「同等」と判定

（E）分散を 2.5 倍にした場合、「同等とはいえない」と判定

このように、元のデータの群間の平均値の差が大きいほど、またデータ全体のばらつきが大きいほど、同等とは言いにくくなる。

（続きます）

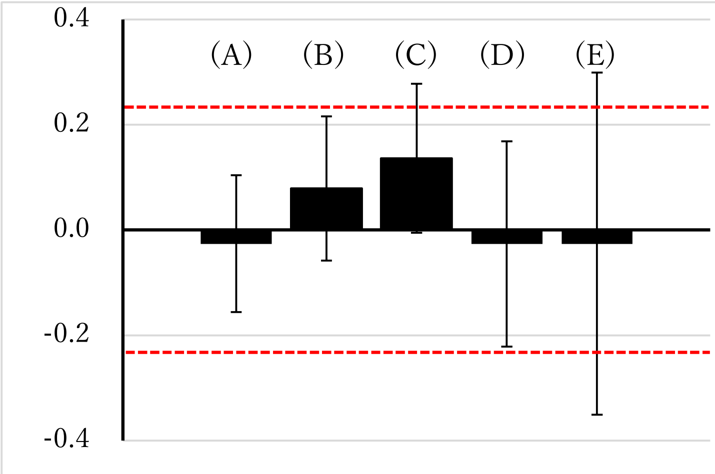
(A)		
Original Data		
323.5	73.8	16
332.1	73.1	
Ln(mean)	CV	
5.779199	0.22813	
5.805436	0.220114	
Mean Difference		
-0.02624		
Pooled SE		
0.079252	0.129973	
90%CI		
Low	-0.15621	
Upp	0.103736	同等
ln(0.8)=	-0.22314	
ln(1.25)	0.223144	

	(B)		
	Original Data		
	323.5	73.8	16
	298.89	73.1	
	平均値に10%差		
	Ln(mean)	CV	
	5.779199	0.22813	
	5.700076	0.244572	
	Mean Difference		
2	0.079124		
	Pooled SE		
	0.083613	0.137126	
	90%CI		
	Low	-0.058	
	Upp	0.216249	同等
	ln(0.8)=	-0.22314	
	ln(1.25)	0.223144	

	(C)		
	Original Data		
	323.5	73.8	16
	282.285	73.1	
	平均値に15%差		
	Ln(mean)	CV	
	5.779199	0.22813	
	5.642917	0.258958	
	Mean Difference		
3	0.136282		
	Pooled SE		
	0.086278	0.141496	
	90%CI		
	Low	-0.00521	
	Upp	0.277778	同等でない
	ln(0.8)=	-0.22314	
	ln(1.25)	0.223144	

	(D)		
	Original Data		
	323.5	110.7	16
	332.1	109.65	
	分散を1.5倍		
	Ln(mean)	CV	
	5.779199	0.342195	
	5.805436	0.330172	
	Mean Difference		
4	-0.02624		
	Pooled SE		
	0.118878	0.194959	
	90%CI		
	Low	-0.2212	
	Upp	0.168722	同等
	ln(0.8)=	-0.22314	
	ln(1.25)	0.223144	

	(E)		
	Original Data		
	323.5	184.5	16
	332.1	182.75	
	分散を2.5倍		
	Ln(mean)	CV	
	5.779199	0.570325	
	5.805436	0.550286	
	Mean Difference		
5	-0.02624		
	Pooled SE		
	0.19813	0.324932	
	90%CI		
	Low	-0.35117	
	Upp	0.298695	同等でない
	ln(0.8)=	-0.22314	
	ln(1.25)	0.223144	



図：(A)〜(E) それぞれの条件について、対数値の平均値の差を棒グラフで、その 90%信頼区間を縦棒で示した。点線は生物学的に同等と判定する信頼区間の範囲。

（参考）

薬物動態解析では血中濃度や薬物動態パラメータの分布は正規分布あるいは対数正規分布で仮定され、それぞれの分布関数（確率密度関数）から平均値（期待値）、分散、標準偏差、変動係数が計算される。

(1)　正規分布（ガウス分布とも呼ばれる）。平均値を中心に対称に分布し、確率密度関数は次式。

$$p = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}$$

データ $X = (x_1, x_2, x_3, \ldots, x_n)$ に対して、平均値（算術平均）、分散、変動係数はそれぞれ次式。

$$\mu = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} x_k$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(x_k-\mu)^2$$

$$CV = \frac{\sqrt{\sigma^2}}{\mu} = \frac{\sigma}{\mu}$$

(2)　対数正規分布。対数変換したときに正規分布の形状となり、確率密度関数は次式。

$$p = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma x} exp\left\{-\frac{(log\, x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}$$

データの対数をとったとき、すなわち $y_k = log(x_k)$ としたとき、平均値、（不偏）分散は次式：（上記(1)と μ 、σ^2 の定義は異なる）。

$$\mu = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} y_k = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} log(x_k)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(y_k-\mu)^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}\{log(x_k)-\mu\}^2$$

平均値、分散、変動係数はそれぞれ次式。

$$exp\left(\mu + \frac{1}{2}\sigma^2\right)$$

$$exp(2\mu+\sigma^2)\,[exp(\sigma^2)-1]$$

$$\frac{\sqrt{exp(2\mu+\sigma^2)\,[exp(\sigma^2)-1]}}{exp\left(\mu+\frac{1}{2}\sigma^2\right)} = \sqrt{exp(\sigma^2)-1}$$

（参考：指数関数の定義より、$a^{n/m} = \sqrt[m]{a^n}$ なので、

$$exp\left(\mu+\frac{1}{2}\sigma^2\right) = exp\frac{(2\mu+\sigma^2)}{2} = \sqrt{exp(2\mu+\sigma^2)}$$

で上式が成立する。

関係論文（S. A. Julious et al, *J. Biopharm. Stat.*, **10(1)** 55-71 (2000)）にも同様の記載があり、特に、テイラー展開すると、分散が小さい場合において次式が成立することが触れられている。

$$CV = \sqrt{exp(\sigma^2)-1} = \sqrt{\left(1+\sigma^2+\frac{\sigma^4}{2}+\ldots\right)-1} \cong \sqrt{\sigma^2}$$