



DG2017-28

**Accuracy & Precision
Criteria を考える**



DG2017-28 メンバー



- **石井 琢帆(サンプラネット)**
Takuho Ishii
- **小野 敬太(大鵬薬品)**
Keita Ono
- **栗山 早織(日本新薬)**
Saori Kuriyama
- **中井 直子(第一三共)**
Naoko Nakai
- **保坂 信哉(科研製薬)**
Shinya Hosaka
- **真弓 剛(全星薬品工業)**
Tsuyoshi Mayumi
- **安田 穰(TRC)**
Yutaka Yasuda
- **山川 達也(富士フィルム)**
Tatsuya Yamakawa
- **丹羽 誠(日本化薬)**
Makoto Niwa



背景と取り組みの意義

- 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション^[a-c]において一般に精度15%以内（LLOQにおいて20%以内）、真度85%から115%（LLOQにおいて80%から120%）という基準（クロマトグラフィー法の場合）が設けられているがその**設定根拠**まではガイドライン・ガイダンス等に明示されていない。
- 本邦のガイドライン^[a]で柔軟な対応を考慮することが示されており特別な分析方法を用いる場合や得られた濃度情報の使用目的により真度及び精度の基準を再考することが含まれると考えられるが、**判断基準の設定方法**についてコンセンサスには至っていない。
- 真度及び精度の基準の設定方法について考えてみることは意味があると考え本DGのテーマに設定した。

[a] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知:「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、平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号

[b] Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001.

[c] Guideline on bioanalytical method validation. 21 July 2011, EMEA / CHMP / EWP /192217 /2009 Rev. 1 Corr. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

- 今回、未解決の課題として

「フルバリデートしていない代謝物の分析で生じる分析法の取り扱い」

を想定した。（標準物質がある前提）

- 用いる分析法（最終分析法ではない）の真度及び精度の基準の設定根拠について検討した。
- ICH-M3対象となるか否かの10%ルールを例に、どの程度の真度及び精度があれば試験結果が信頼できるかを考察した。

【ICH-M3】

ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。



今回の取り組みの角度

試験ごとと目的に応じる基準

DG2017-28

代謝物を題材に
どの程度のブレ幅が
判断を誤らせるか考察

Tiered Approach
FFP Validation*

経験上20%幅にしても害がない
試験目的に応じた設定
(LCでも20%幅) が可能では

経験に基づく判断

統計的関係付け

統計の専門家による
検討のみ
実施されてきていた領域

この領域を考える
「きっかけ」にもしたい

過去の実績から
LC : 15%幅、LBA : 20%幅
で管理できる

Crystal City I ~
"Regulatory" BMV

一律に使える基準

* FFP(Fit For Purpose)
目的に応じた適切な分析方法を
検証しようという考え方。

<http://bioanalysisforum.jp/>

今回の取り組みの角度

科学的正当化

最終的には科学的正当化
という向きへの推進力に寄与したい



進む方向

科学的信頼性が高く
効率的な試験の実施

DG2017-28

一律に
使える基準

統計的
関係づけによる基準

水を後ろへ押し出す

経験に
基づく基準

試験ごと
目的に応じる基準

(逆を向いている羽根は回すことで推進力を生む)

参考文献 (精度基準の変遷)

1. BMV黎明期の文献
 - ① Crystal City 1:検量線管理幅15% (LLOQは20%) QCサンプルは20%
✓ Shah VP et al., 1992, J. Pharm. Sci. 81(3), 309-312.
 - ② Crystal City 2 : LBAのQCサンプルは25%
✓ Shah VP et al., 2000, Pharm. Res. 17(12), 1551-1557
2. FDAガイダンス (2001) でLC法のQCサンプルが15%幅となる
3. Crystal City 3でLBAの検量線が規定されQCサンプルが20%幅となる
✓ Viswanathan CT et al., 2007, AAPS J. 9 (1), Article 4.
4. Scientific Validation の文献 (LC法も目的により20%~25%幅を提案)
✓ Timmerman P et al., 2016,
Bioanalysis 7 (18), 2387-2398.

参考文献 (統計的検討)

1. 4-6-20ルールの妥当性検討

- ✓ Causey AG et al., 1990, "Evaluation of criteria for the acceptance of bioanalytical data" J. Pharm. Biomed. Anal. 8(8-12), 625-628.
- ✓ Kringle RO, 1994, "An assessment of the 4-6-20 rule for acceptance of analytical runs in bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies." Pharm. Res. 11(4):556-60.

【4-6-20 rule】

This procedure requires that quality control specimens at three concentrations (low, medium, and high) be assayed in duplicate in each run. For run acceptance, **at least four of the six assay values must be within $\pm 20\%$ of their respective nominal concentrations**, and at least one of the two values at each concentration must be within these limits.

2. BMVに統計的方法を加味し検討した論文

- ✓ Wieling J et al., 1996, "Rational experimental design for bioanalytical methods validation. Illustration using an assay method for total captopril in plasma." J Chromatogr A. 730(1-2):381-94.
- ✓ E. Rozet, 2011, "Advances in validation, risk and uncertainty assessment of bioanalytical methods." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 55: 848-858.

参考文献 (統計的検討)

3. ISR評価への分析法のブレを考察した論文 (高分子)
 - ✓ Thway T. M. et al., 2011, "Assessment of incurred sample reanalysis for macromolecules to evaluate bioanalytical method robustness: Effects from imprecision." AAPS Journal 13(2): 291-298.
4. 統計的方法の利用とシミュレーション検証
 - ✓ Hoffman D. et al., 2007, "A total error approach for the validation of quantitative analytical methods." Pharmaceutical Research 24(6): 1157-1164.



課題へのアプローチ方法

代謝物の**定量精度**がどの程度であれば
10%ルールの判断（MIST/ICH-M3対象となるか否か）
が可能か？



代謝物の暴露が10%を超えているか否かを検討したい



測定法の精度はどの程度必要か

前提：測定にはLC/MS-MSを使用

測定対象の標準物質は存在する場合を想定

（考察の出発点として「検量線なし」は議論が難しい）

MIST/ICH-M3とは？

MISTガイダンス：2008年2月 FDA（アメリカ食品医薬品局）から発出 「Guidance for Industry – Safety Testing of Drug Metabolites」

代謝物の安全性評価についての考え方が示されている。

適用範囲：低分子化合物（ただし抗がん剤のようにリスクベネフィットを考慮すべき化合物は除外対象）

ヒトで検出された代謝物のうち非臨床試験において評価する必要があるのは、定常状態における血漿中暴露（血漿中濃度－時間曲線下面積：AUC）が **親化合物（未変化体）の10%を超えて生成する代謝物**、かつ **ヒト血漿における生成量がいずれの非臨床評価動物より不均衡（disproportionately）に高い代謝物**である。

ICH M3(R2)：2009年6月 ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）が上記を改定

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発0219第4号）

ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける 必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、**投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。**



データの**統計的性質**からアプローチすることを考える

「精度の粗い分析法」しか用意できなかった場合でも・・・

→ 「代謝物の暴露が10%を超えるか？」という課題に対して
「超えそうもない」 or 「超えるかもしれない」というアプローチは
可能と考えた。

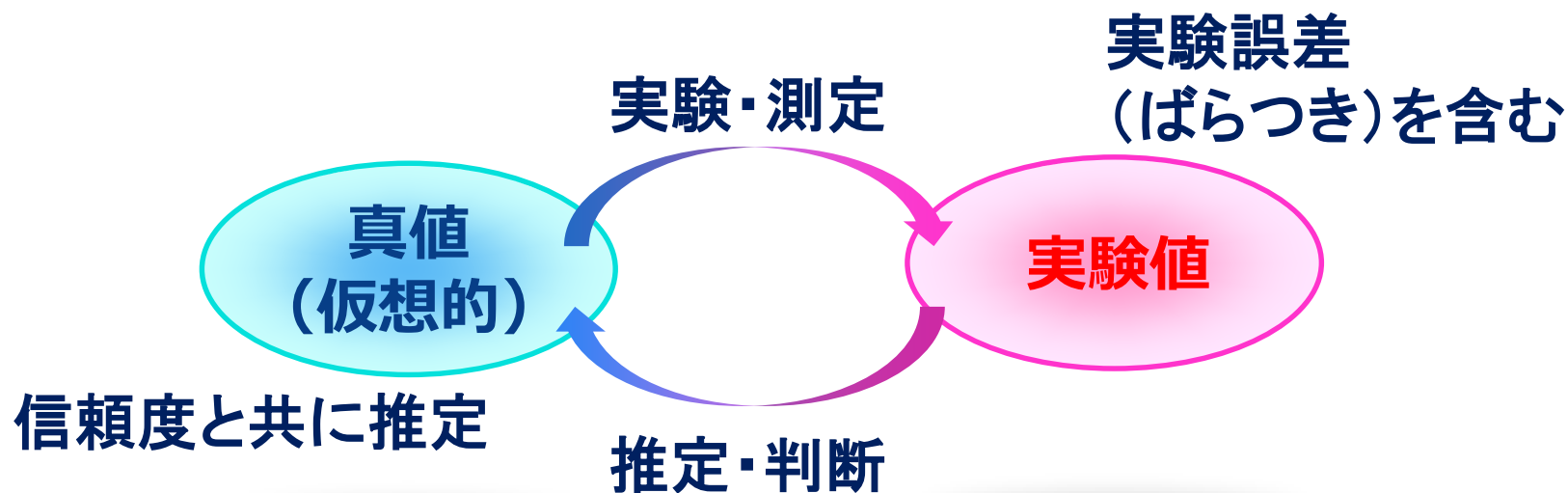


代謝物の暴露が何%のときに、精度が何%であれば、どの程度の確からしさで「10%は超えない」といえるかを検討する。

簡単にするため、真度は良好（偏りなし）なケースから開始し
段階的に複雑化する方向で進める。

統計的方法を使う前提

- バイオアナリシスの本質（生物実験の一部）も考慮
- 推計統計学を実験科学に拡張した立場をとった
 - ✓ 真値（知りたい真実）があるとする
 - ✓ 実験値を出すという行為は、誤差を含むので、ばらつくとする
 - ✓ 実験値から真値を推定、その信頼度と共に判断に用いる



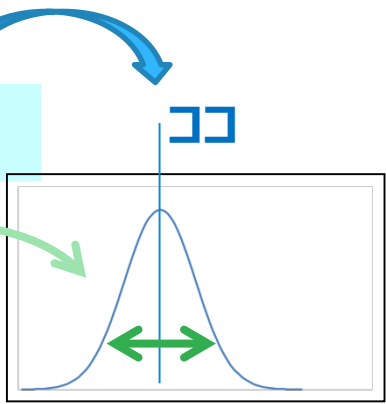


実験値を出す事的位置づけ

統計の
仮想的な部分

真値
(仮想的)

母平均に一致



実験による一般的なばらつき

発生しうる実験値
(仮想的)

母集団に一致

広がり全体

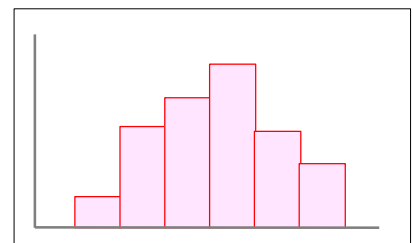
現実

実際に実験

そのときに得られた具体的なデータ

得られた実験値
(実際)

標本に一致



<http://bioanalysisforum.jp/>

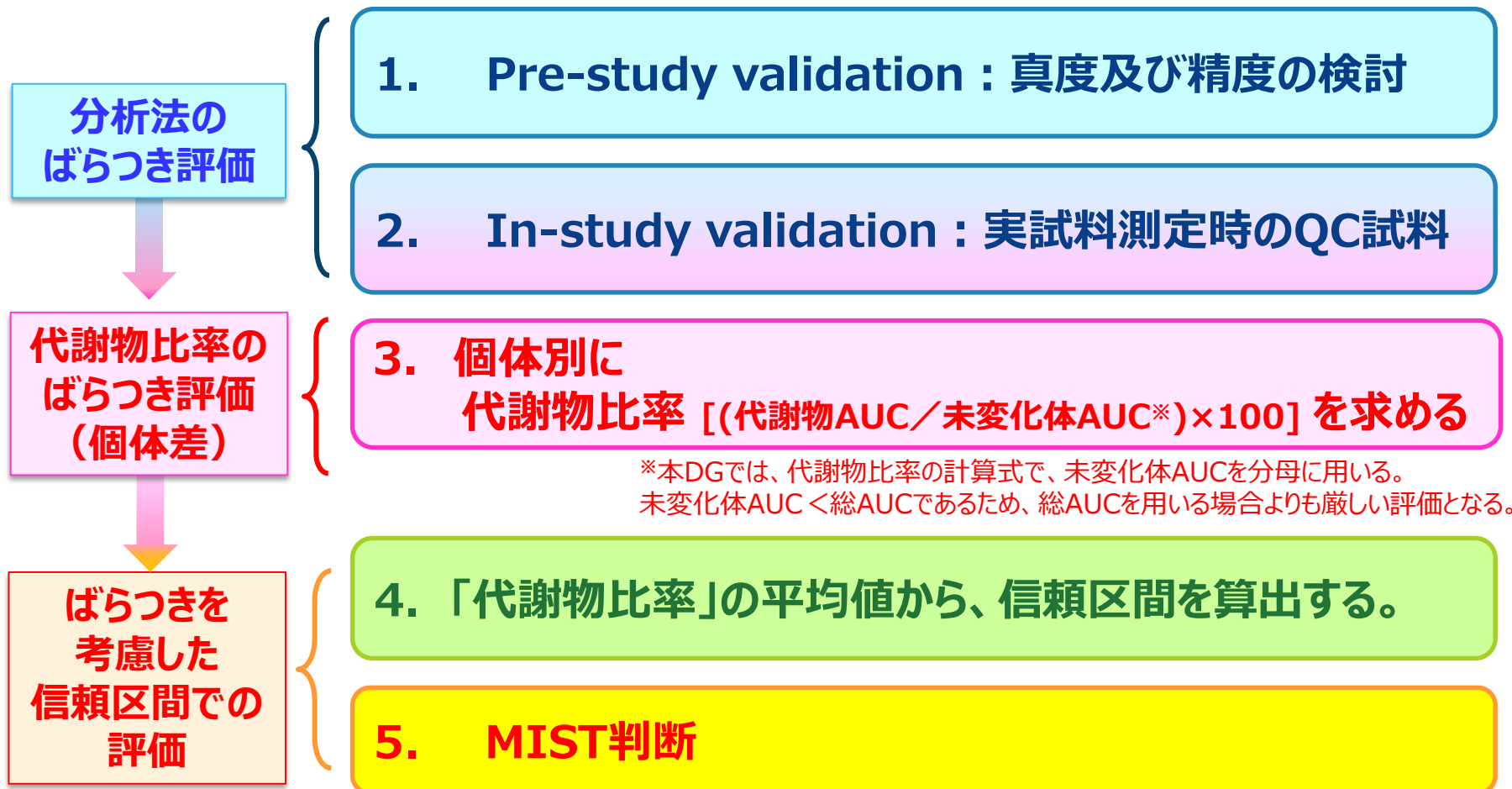


*MIST*対策について

イメージされる試験とその流れ

First In Human study : 代謝物の測定を実施。

得られた結果より代謝物測定 (MIST対応) の必要性を判断する。



「10%超」評価の考え方（情報の使い方）

Pre-study and/or In-study validationで情報取得

分析法の精度
CV □%

分析法の真度
△%

実測定（In-study）
で情報取得

代謝物比率
○%

（当初検討では省略）

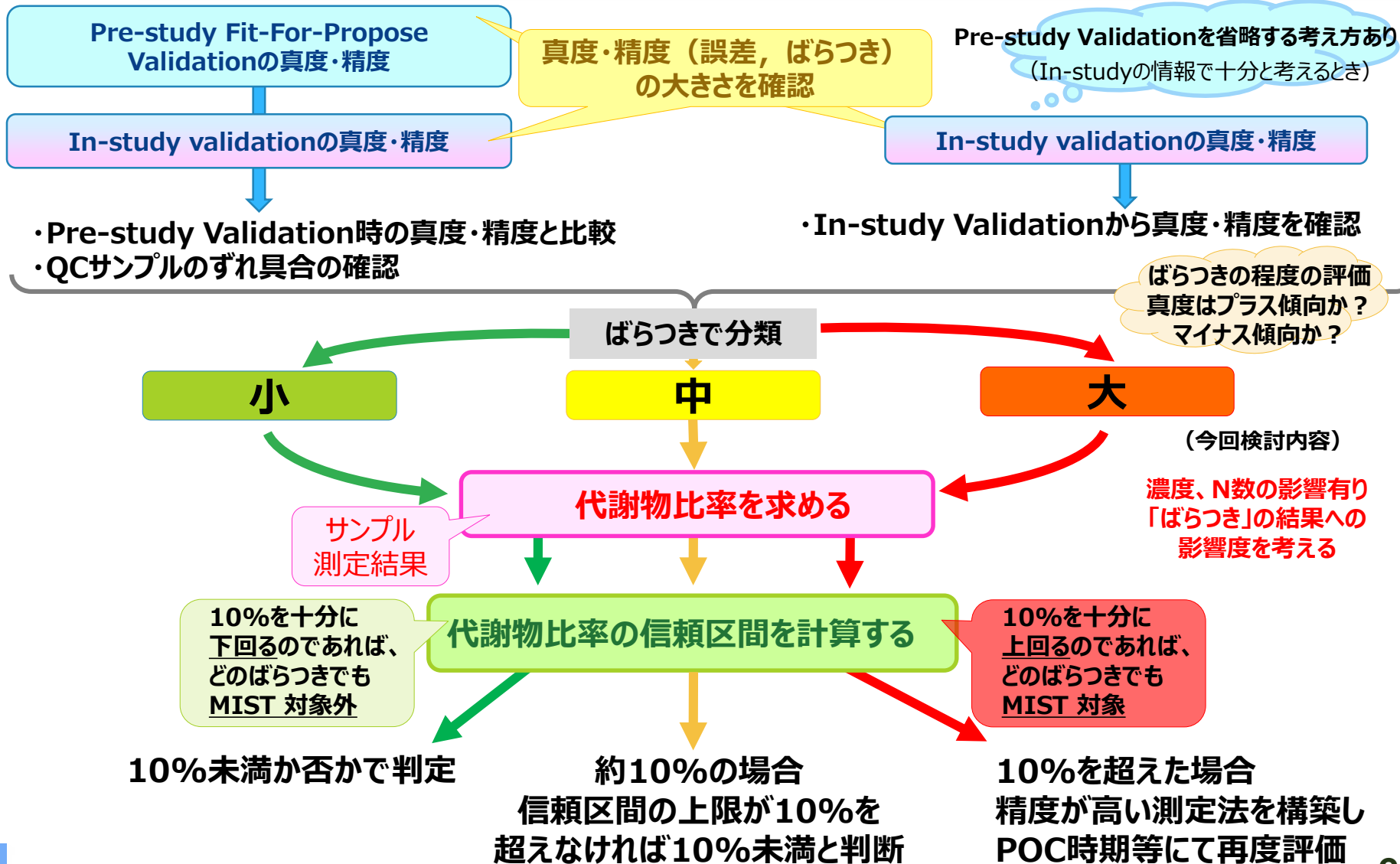
精度を加味して...

代謝物比率の真値の推定値は
ひとまず○%と考えられるが...

代謝物比率の真値の信頼区間は何%から何%

その幅で真値は「10%ではない」と判断できるか

「10%超」評価へのアプローチ (実験への落とし込み)



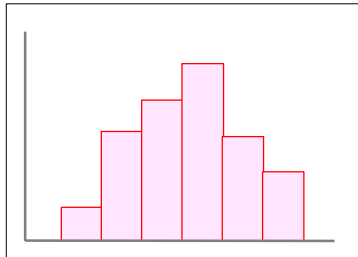
http://bioanalysisforum.jp/



統計分布を利用したテスト計算

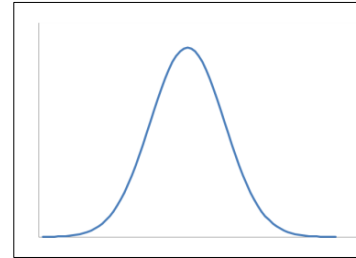
使用した統計的方法

実験値



統計分布

→
近似又は変数変換



分布の性質から
様々な推定

1) 正規分布の性質を使う方法

– 統計の基本となる方法*

2) t 分布の性質を使う方法

– 実用性の高い方法*

* 次頁以降に解説



いずれもパラメトリック法 (統計量の性質) を用いる

【解説】正規分布

正規分布の性質

- ✓ 代謝物比率は偶然誤差によりばらつく
- ✓ 誤差には統計的な規則性がある
- ✓ **多数回測定してみると代謝物比率は分布を示す⇒正規分布**
- ✓ サンプル（代謝物比率）の分布についてみると、

母平均（真値）は

（サンプル平均） $\pm 1.96 \times$ （母集団SD）の範囲に

95%の確率で含まれる（95%信頼区間）

という性質が知られる

【解説】正規分布

✓ 正規分布の運用上の課題

→ Nが少ないとき母標準偏差/母分散の推定が難しい

Nが少ないとサンプル標準偏差は

母標準偏差より小さくなる傾向 (⇒自由度で補正可能)

母標準偏差/母分散の推定精度自体が低い



実際には制限があるが、

正規分布の考え方を利用したテスト計算も行った

アプローチ 1

正規分布の性質を利用するため、

標準化した正規分布 (標準正規分布) を考える

(母平均を0、母分散を1に標準化)

【解説】 t 分布

- ✓ サンプル標準偏差 (⇒不偏分散) を使用できる方法
- 利点→ nが少ないときでも母標準偏差/母分散の推定が可能
- **t分布を使用する**方法

$$t = [(\text{サンプル平均}) - (\text{母平均})] / \sqrt{[(\text{不偏分散})/n]}$$



実用性の高い方法として

t 分布の考え方を利用したテスト計算も行った

アプローチ 2

Pre-study Validationの
QC試料の本数 (n) を推定に使用する

アプローチ 3

実測定データの被験者数 (n) を推定に使用する
少ない数 (n ≤ 30) で母平均の値を知りたいときに利用する

アプローチ 1 条件 (正規分布)

- ✓ 全体像をつかむため、モデル的に正規分布の性質を利用して考える。
- ✓ 真度は100%と仮定する。
- ✓ 代謝物比率何%のときに、定量精度がどの程度であれば、
10%ルールの判断が可能かを検討する。

前提条件

- ・代謝物比率は偶然誤差により正規分布する
 - ・SDを求めるため、十分多数回の測定を行う
 - ・実測定の回数は $n=1$ とする
 - ・信頼水準は両側95%とする
- ✓ **「信頼水準95%で、信頼区間の上限を推定」し、
信頼区間の上限が10%以下となれば
代謝物比率は10%を超えないと判別可能とする**

アプローチ1 検討結果（正規分布）

代謝物比率の平均値とCVを設定し、各条件における代謝物比率の信頼区間を算出。

代謝物比率 (%)	CV (%) ※	SD**	1.96×SD/n	信頼区間 下限	信頼区間 上限	判定
5	15	0.75	1.470	3.530	6.470	OK
5	20	1.00	1.960	3.040	6.960	OK
5	25	1.25	2.450	2.550	7.450	OK
5	30	1.50	2.940	2.060	7.940	OK
6	15	0.90	1.764	4.236	7.764	OK
6	20	1.20	2.352	3.648	8.352	OK
6	25	1.50	2.940	3.060	8.940	OK
6	30	1.80	3.528	2.472	9.528	OK
7	15	1.05	2.058	4.942	9.058	OK
7	20	1.40	2.744	4.256	9.744	OK
7	25	1.75	3.430	3.570	10.430	NG
7	30	2.10	4.116	2.884	11.116	NG
8	15	1.20	2.352	5.648	10.352	NG
8	20	1.60	3.136	4.864	11.136	NG
8	25	2.00	3.920	4.080	11.920	NG
8	30	2.40	4.704	3.296	12.704	NG
9	15	1.35	2.646	6.354	11.646	NG
9	20	1.80	3.528	5.472	12.528	NG
9	25	2.25	4.410	4.590	13.410	NG
9	30	2.70	5.292	3.708	14.292	NG

SD=CV/100×代謝物比率

※ 変動係数 (Coefficient of Variation) = 標準偏差(SD)÷平均値 $CV = \frac{\sigma}{\bar{x}}$

※※ 標準偏差(standard deviation) = 分散の正の平方根 = $\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$

アプローチ1 検討結果（正規分布）



- ✓ 代謝物比率が6%以下のとき、CV値が30%であっても信頼区間の上限が10%を下回る
- ✓ 代謝物比率が7%のとき、CV値の大きさにより、信頼区間の上限が10%を超える場合がある
- ✓ 代謝物比率が8%以上のとき、CV値が15%であっても信頼区間の上限が10%を超える

Pre-study validation は実測定を完全に模したものと捉え

Pre-study validationのデータで分析法の能力を判断する

(pre-study validation の n を推定に使用する) という立場をとる

前提条件

- 代謝物比率は偶然誤差により正規分布する
- t分布を使用しn=5のpre-study validationで分析法の能力を判断する
- 真の値 (= 母平均) の推定に関心があるとする
- 信頼水準は両側95%とする

自由度(n-1)=4におけるt値 2.776を計算に使用

- ✓ 「**信頼水準95%で、信頼区間の上限を推定**」し、
信頼区間の上限が10%以下となれば
代謝物比率は10%を超えないと判別可能とする

アプローチ2 検討結果 (t分布-V)

代謝物比率 (%)	CV (%)	SD	$t*SD/\sqrt{n}$ ※	信頼区間 下限	信頼区間 上限	判定
5	15	0.75	0.931	4.069	5.931	OK
5	20	1.00	1.242	3.758	6.242	OK
5	25	1.25	1.552	3.448	6.552	OK
5	30	1.50	1.862	3.138	6.862	OK
6	15	0.90	1.117	4.883	7.117	OK
6	20	1.20	1.490	4.510	7.490	OK
6	25	1.50	1.862	4.138	7.862	OK
6	30	1.80	2.235	3.765	8.235	OK
7	15	1.05	1.304	5.696	8.304	OK
7	20	1.40	1.738	5.262	8.738	OK
7	25	1.75	2.173	4.827	9.173	OK
7	30	2.10	2.607	4.393	9.607	OK
8	15	1.20	1.490	6.510	9.490	OK
8	20	1.60	1.987	6.013	9.987	OK
8	25	2.00	2.483	5.517	10.483	NG
8	30	2.40	2.980	5.020	10.980	NG
9	15	1.35	1.676	7.324	10.676	NG
9	20	1.80	2.235	6.765	11.235	NG
9	25	2.25	2.794	6.206	11.794	NG
9	30	2.70	3.352	5.648	12.352	NG

※ n=5, t=2.776

アプローチ2 検討結果 (t分布-V)



- ✓ 代謝物比率が7%以下のとき、CV値が30%であっても、信頼区間の上限が10%を下回る
- ✓ 代謝物比率が8%以上のとき、QC試料のばらつきにより、信頼区間の上限が10%を超える場合がある

アプローチ3 条件 (t分布-実測)

✓ 実測定データ (被験者の個人差を含むデータ)

を用い、被験者数 (n) を解析に使用する

前提条件

- 代謝物比率は偶然誤差により正規分布する
- t分布を使用し、被験者の代謝物比率平均値とばらつきから真の値 (母平均) を推定する。
- 信頼水準は両側95%とする
今回は被験者数(n)=3として
自由度(n-1)=2におけるt値 4.303を計算に使用

- ✓ 「**信頼水準95%で、信頼区間の上限を推定**」し、
信頼区間の上限が10%以下となれば
代謝物比率は10%を超えないと判別可能とする

アプローチ3 検討結果 (t分布-実測)

代謝物比率 (%)	CV (%)	SD	$t \cdot SD / \sqrt{n}$ ※	信頼区間 下限	信頼区間 上限	判定
5	15	0.75	1.863	3.137	6.863	OK
5	20	1.00	2.484	2.516	7.484	OK
5	25	1.25	3.105	1.895	8.105	OK
5	30	1.50	3.726	1.274	8.726	OK
6	15	0.90	2.236	3.764	8.236	OK
6	20	1.20	2.981	3.019	8.981	OK
6	25	1.50	3.726	2.274	9.726	OK
6	30	1.80	4.471	1.529	10.471	NG
7	15	1.05	2.608	4.392	9.608	OK
7	20	1.40	3.478	3.522	10.478	NG
7	25	1.75	4.347	2.653	11.347	NG
7	30	2.10	5.217	1.783	12.217	NG
8	15	1.20	2.981	5.019	10.981	NG
8	20	1.60	3.975	4.025	11.975	NG
8	25	2.00	4.968	3.032	12.968	NG
8	30	2.40	5.962	2.038	13.962	NG
9	15	1.35	3.354	5.646	12.354	NG
9	20	1.80	4.471	4.529	13.471	NG
9	25	2.25	5.589	3.411	14.589	NG
9	30	2.70	6.707	2.293	15.707	NG

※ n=3, t=4.303

アプローチ3 検討結果 (t分布-実測)



- ✓ 代謝物比率が5%以下のとき、CV値が30%であっても、信頼区間の上限が10%を下回る
- ✓ 代謝物比率が6%以上のとき、代謝物比率の被験者間のばらつきにより、信頼区間の上限が10%を超える場合がある

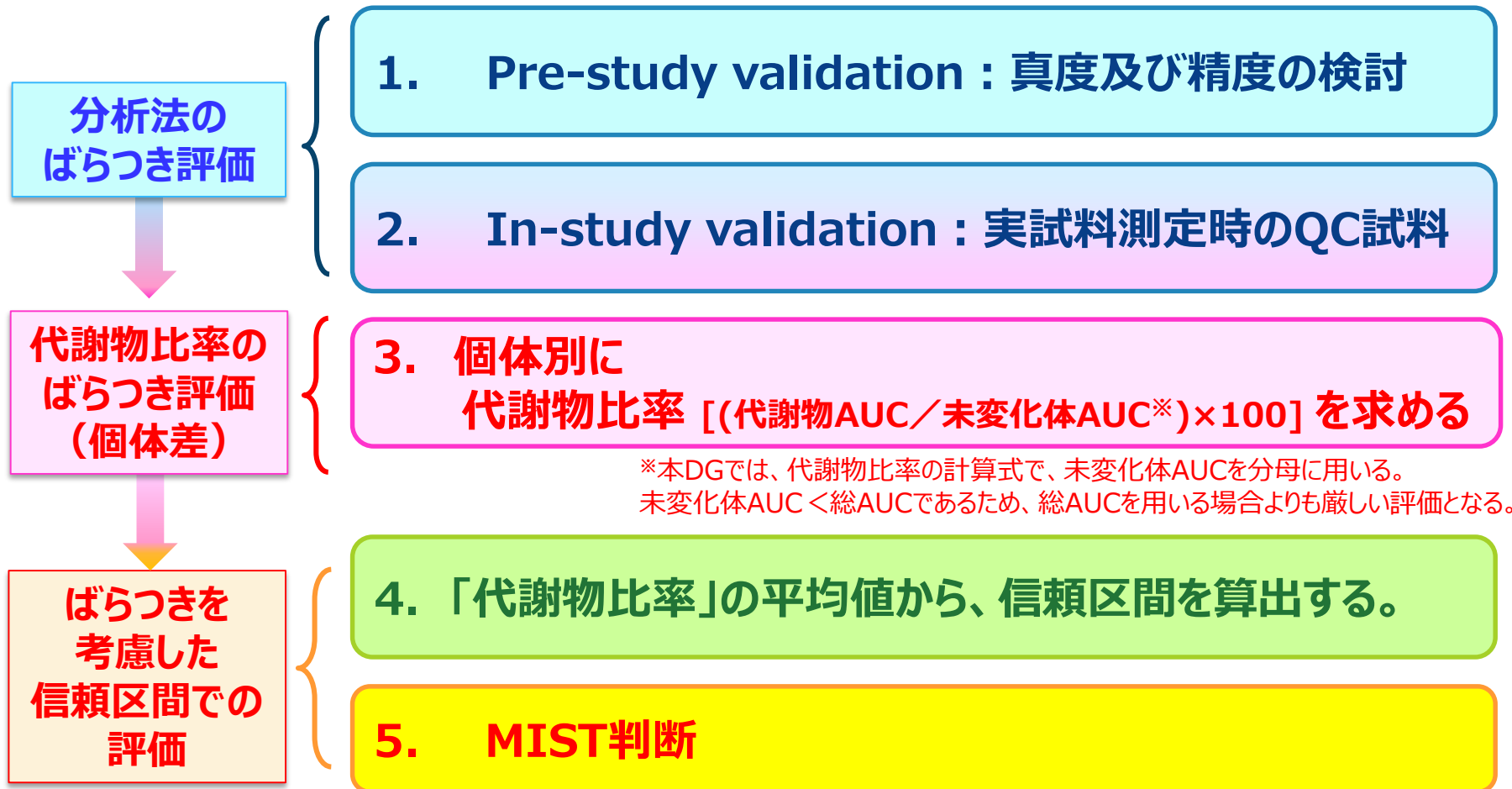


推奨測定フローと判断方法

イメージされる試験とその流れ

First In Human study : 代謝物の測定を実施。

得られた結果より代謝物測定（MIST対応）の必要性を判断する。



測定シナリオ -推奨測定フローと判断方法-

1. Pre-study (Fit for purpose) validation : 真度及び精度の検討

濃度依存性があった
場合の解釈は困難
⇒測定法再検討

ルート1

分析法が持つ真度及び精度を確認
濃度に依存して真度及び精度が変化しているかどうか
も確認。真度・精度は15/20%以内が理想だが、
代謝物の推定生成量*が少ない場合は、
より緩い基準(20/25%~)で問題ないとする。 *代謝物プロフィールを事前に収集

ルート2

Pre study Vali. は省略!

Pre-study validationを実施せず、あたり付け
程度に代謝物情報を収集する場合。



【ポイント】 代謝物比率が10%を超えないと判断できれば
必ずしも15%ルールを満たす必要はない

【DGメンバーの意見】

- 明確なクライテリアは設定しない。
- 真度が甘すぎると何を測定しているか分からなくなるので15%にするべき。
- 一方、精度については、暴露量が低いと予測されるケースでは甘くしてよい。



2. 実試料測定時のQC試料の測定

In-study (Fit for purpose) validation : 真度および精度検討

QC試料を同時に分析することにより実測定の環境下において分析法が持つ

- ・真度 (QC試料分析値のずれ・濃度に対するトレンド)
- ・精度 (QC試料の全体的なばらつき・濃度依存性あれば濃度に対するトレンド)

を確認する



【DGメンバーの意見】

- Pre-study validation での真度、CVを基にすると、分析法の状態が再現していれば、真度 \pm CVの範囲内にQCの4/6 (同濃度QCのいずれか) 程度は含まれるはず。

3. 個体別に

代謝物比率 [(代謝物AUC/未変化体AUC) × 100] を求める

群平均AUCから算出した代謝物比率が10%を超える場合は
MIST評価の対象となる可能性がある



【ポイント】

- ✓ 代謝物比率の計算式で、未変化体AUCを分母に用いているが、未変化体AUC < 総AUCであるため、総AUCを用いる場合よりも厳しい評価となる。
- ✓ 実測値に変動があっても、測定法の評価（前頁）が出来ていれば、実測値の変動が個体差によるものなのか解釈が可能となる。

【DGメンバーの意見】

- サンプルプール法でAUC値を算出すれば、MS測定による誤差の影響を小さくできる可能性がある。
- Powerモデル等で線形領域であることが確認できれば、異なる用量群の代謝物比率をひとまとめにして評価することも可能ではないか。
(n数を増やすことで信頼区間の幅を縮める効果)



4. 「代謝物比率」の平均値から、信頼区間を算出する。

信頼区間の算出にはt分布を用いる。

$$\text{代謝物比率の平均値} \pm t_{n-1} \times \text{SD} / \sqrt{n}$$

信頼区間を算出に用いるSDとして、以下の5パターンが考えられる。(次頁以降に詳細)

分析法視点

- ① Pre-studyのCVを基にSDを算出
- ② In-studyのCVを基にSDを算出
- ③ Pre-studyとIn-studyの両方のCVを基にSDを算出

代謝物比率視点

- ④ 代謝物比率のSDを算出

分析法視点 + 代謝物比率視点

- ⑤ 分析法と代謝物比率の両方を基にSDを算出

測定シナリオ –SDの選択方法–

分析法視点

代謝物比率の平均値 $\pm t_{n-1} \times SD / \sqrt{n}$

① Pre-studyのCVを基にSDを算出

Pre-study validationで設定したSDを採用する
In-studyではQCサンプルを4/6判定に用いるが、SDは算出しない



【DGメンバーの意見】

- In-studyのQCはプール血漿で調製するため、Pre-studyと同等と判断する
- FFPの観点から、過度に保守的になる必要はない

② In-studyのCVを基にSDを算出

In-study validationで算出したSDを採用する
(In-study では全バッチ分、4/6で除外したQC試料も含めてSDを算出)



【DGメンバーの意見】

- 実測定環境下での分析法の真度・精度を確認できる
- リソースの削減の観点から、Pre-studyの実施自体を省略することも可能
- 測定本数の多いIn-studyのほうが測定法を正確に評価できる
(汚れの蓄積による精度 ↓ or MSの「こなれ」による精度 ↑ etc)

測定シナリオ -SDの選択方法-

③ Pre-studyとIn-studyの両方のCVを基にSDを算出

代謝物比率の平均値 $\pm t_{n-1} \times SD / \sqrt{n}$

Pre 及び In-study validationで算出したCVを比較し、より大きいCVを採用する。
(In-study では全バッチ分、4/6で除外したQC試料も含めてCVを算出)

- ✓ Pre-studyが15%以内 かつ In-studyが15%以内 ⇒ CVは15%を採用
- ✓ Pre-studyが15%以内 で In-studyが25%以内 ⇒ 要判断 (CVは25%を採用 or 分析法の再検討)
- ✓ Pre-studyが25%以内 かつ In-studyが25%以内 ⇒ CVは25%を採用
- ✓ Pre-studyが25%以内 で In-studyが15%以内 ⇒ CVは25%を採用

In-studyの真度・精度がPre-studyに比べて明らかに悪い場合、
QC濃度間で真度のズレにトレンドがある場合などは、
分析法の再検討に進むか、CVを設定してそのまま評価を継続するかは会社判断。

【DGメンバーの意見】

- 代謝物比率のばらつきを最大限考慮するため、
Pre-studyとIn-studyの大きい方のCV (SD) を採用



代謝物比率視点

$$\text{代謝物比率の平均値} \pm t_{n-1} \times \text{SD} / \sqrt{n}$$

④ 代謝物比率のSDを算出

代謝物比率のSDを採用する

【DGメンバーの意見】

- 代謝物比率の算出に用いる個々の測定値は分析法のばらつきを含んでいるため、総合的に評価できるのではないか



分析法視点 + 代謝物比率視点

⑤ 分析法と代謝物比率の両方を基にSDを算出

分析法と代謝物比率のSDを比較し、より大きい方のSDを採用する

【DGメンバーの意見】

- 分析法SDに比べて個体変動がかなり大きい（代謝物比率SDが大）場合、そのまま分析法SDを適用すると、代謝物比率の信頼区間を過小評価する危険性がある
- 代謝物比率のばらつきを偶発的に過小評価しているリスクを勘案し、代謝物比率のSDがPre-studyにおける同時再現性評価のSDより小さいときは、Pre-studyのSDを当てはめ信頼区間を求めたほうがよいのではないか



測定シナリオ -推奨測定フローと判断方法-

5. MIST判断

測定法の基準・得られたAUC値
どちら側から攻めてもOK!と考えた場合……

分析法の基準から (1,2を経て5へ)

測定結果から (1,2を経ず5へ)

検量線・QCが現在の15%ルールの

基準内

基準外

0-10%ギリギリ

余裕で10%を超える

代謝物比率を算出

代謝物比率の平均値とSD
(1つを選択) から信頼区間を算出

本DG発表
アプローチ1から3の
計算結果 参照

10%は超えないと
予測可能

10%を超えてしまう
(可能性あり)

基準外

0-10%ギリギリ

その後の試験で
当該代謝物の
測定は不要

分析法改良後
その後の試験で対応

「このどちらかになった時に、どのように考えるか」
に、統計学を使っていくイメージ
測定系のCVが大きくなってしまった場合でも

のジャッジが出来るように。

ご意見をおきかせください



Q: 代謝物測定系のSD (CV) として、どの値を採用するべきと考えますか？

1. Pre-studyのSD

2. In-studyのSD

3. Pre と In-studyのSDの大きいほう

4. 代謝物比率のSD

5. 分析法と代謝物比率のSDの大きいほう



結論

代謝物比率の検討を想定し、データの質（平均・標準偏差）を仮定して統計的に検討した結果、
代謝物比率が一定以下の場合においては分析法の精度によらず**10%ルール**の判断が可能と考えられた。
この検討結果を踏まえて、
代謝物測定の推奨ワークフローを作成した。

合意の得られていない項目も
多数あります。
是非ご意見をお寄せください。





検討中の課題



真度の影響

考え方：真度のズレを補正する

例)

代謝物比率の平均値 $\pm t_{n-1} \times SD / \sqrt{n}$

(代謝物比率の平均値 + 真度補正) $\pm t_{n-1} \times SD / \sqrt{n}$

精度・真度の関係をスマートに示せるか検討中

個体差と分析法の変動の分離



- 1) 個体間変動
- 2) 個体内変動 (測定法による定量誤差を含む)

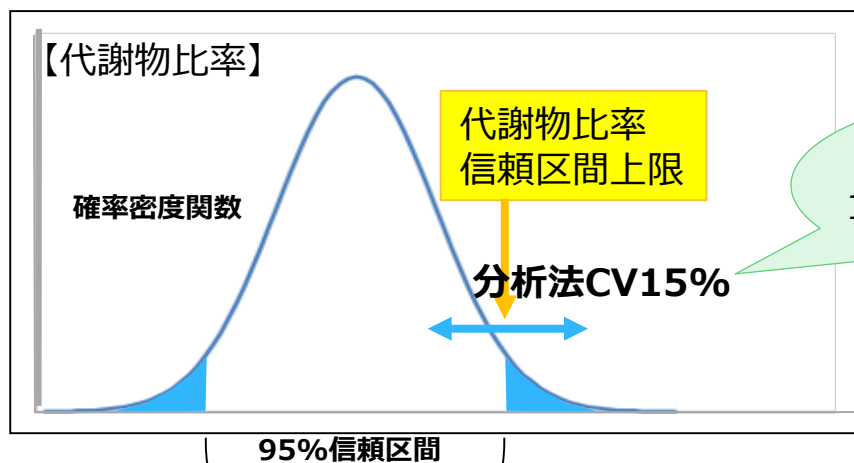
2つの「**変動要因**」の片方だけを考慮しても片手落ちになる危険性あり。両方を考慮して
代謝物比率と分析法、両方のCVを重ね合わせて信頼区間を算出するのが適切か？

「代謝物比率」の平均値と標準偏差から信頼区間を算出



「代謝物比率」の信頼区間上限値に対して、更に分析法CVで信頼区間を算出する

両方の誤差を考慮すると、測定誤差が二重に掛かる事になる？



代謝物比率が
10%を超えるかの判断に使用



15%ルールについて

【現在の15%ルールについて】

今回はMISTを題材にし、データの質を仮定して統計的に検討した結果、まとめの通り分析法の精度が絶対値の推定・判断に及ぼす影響は小さいことが示唆された。

現在、早期探索試験やフィージビリティーにおいて、フルバリデーション対象試験の過剰な拡大解釈が多く見受けられる。

FFPの概念はこれを防ぎ、また開発早期段階の試験を柔軟に運用することで、医薬品開発の効率化に役立つものと考えられている。

**これを踏まえて、15%ルールについて何処まで必要なのか、
実際に影響を及ぼす範囲はどのくらいなのか、
設定根拠が不明確なルールについて
改めて検証・議論する必要があると考える。**



AUCへの測定精度の影響



AUCの誤差

AUC平均推移からの「ずれ」には複数の原因あり

- 1) 個体間変動
- 2) 個体内変動

ex) 測定法による定量値の誤差 → AUCの誤差 → 代謝物比率の誤差

定量精度「のみ」が結果に及ぼす影響を正確に把握することは難しい。

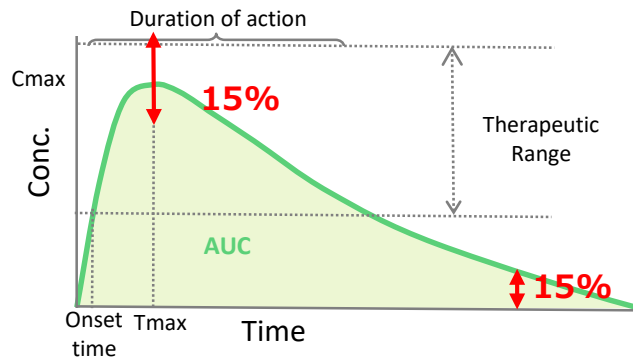
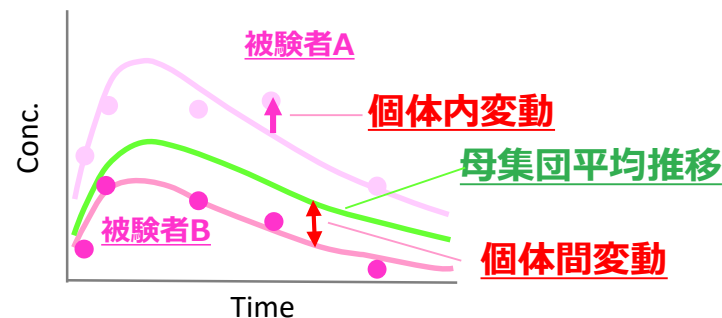
個体差を考慮するために
PPK等のシミュレーションが有効か？

低濃度における測定誤差が
AUCに与える影響は少ない

低濃度QCのCVが大きくても
AUCに与える影響は小さい



Pre-studyで濃度間で
真度・精度に偏りがあった場合も
In-studyに進む判断が可能？
ただし高濃度サンプルを希釈測定する場合
については、十分な考慮が必要





ご意見



Q. 「これはこう考えるべき」などご意見を下さい。

自由度	確率95%	確率99%	自由度	確率95%	確率99%
1	12.706	63.657	18	2.101	2.878
2	4.303	9.925	19	2.093	2.861
3	3.182	5.841	20	2.086	2.845
4	2.776	4.604	21	2.080	2.831
5	2.571	4.032	22	2.074	2.819
6	2.447	3.707	23	2.069	2.807
7	2.365	3.499	24	2.064	2.797
8	2.306	3.355	25	2.060	2.787
9	2.262	3.250	26	2.056	2.779
10	2.228	3.169	27	2.052	2.771
11	2.201	3.106	28	2.048	2.763
12	2.179	3.055	29	2.045	2.756
13	2.160	3.012	30	2.042	2.750
14	2.145	2.977	40	2.021	2.704
15	2.131	2.947	60	2.000	2.660
16	2.120	2.921	120	1.980	2.617
17	2.110	2.898	∞	1.960	2.576