

DG2019-40

**BE試験における
定量法の精度の影響について**

**Accuracy & Precision
Criteriaを考える**



DG2019-40 メンバー



- **石井 琢帆(サンプラネット)**
Takuho Ishii
 - **西田 裕(GSK)**
Hiroshi Nishida
 - **大塚 昌平(新日本科学)**
Shohei Otsuka
 - **丹羽 誠(日本新薬)**
Makoto Niwa
 - **中井 直子(第一三共)**
Naoko Nakai
 - **真弓 剛(全星薬品)**
Tsuyoshi Mayumi
- Observer
- **渥美 亮(第一三共)**
Ryo Atsumi



1. イントロダクション

背景と活動方針

- DG2017-28及びDG2018-35では
定量法の判断基準の設定方法について統計的手法を用いて考察
 - 特に代謝物の定量精度がMIST判断(代謝物の曝露量が総曝露量の10%に達していない事)にどの程度影響を与えるかを検討
- DG2019-40では
DG2018-35で挙がっていたテーマ候補の中から
生物学的同等性(BE: Bioequivalence)試験で
期待される定量法の精度
について、統計解析の面からアプローチし議論したいと考えた。

【今年度の活動方針】

「定量法のばらつき」が「生物学的同等性の確認」
に与える影響を検討する

BE試験について

- BE試験(Bioequivalence study) :

製剤の同等性を評価する目的で血中濃度を比較する

- 例えば「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
(薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日 別紙)

- 評価方法 :

- CmaxとAUC (評価パラメータ) について、
対数変換後の製剤間の平均値の差の90%信頼区間を算出
- 差の信頼区間が、
 $\log 0.8$ から $\log 1.25$ の範囲にあるときに同等 (と判断する)



定量法の精度が低いと、その分、信頼区間が広がる。
製剤の同等性を証明しにくくなるのではないかと考えた。

BE試験について

製剤間の平均値の差（対数）

log 0.8

log 1.0

log 1.25

【同等であると判断】

90%信頼区間

90%信頼区間が許容域（log 0.8～log 1.25）に含まれるとき
→ 同等性が確認できる

【同等でないと判断】

90%信頼区間

90%信頼区間が許容域（log 0.8～log 1.25）に含まれないとき
→ 同等性が確認できない

信頼区間の幅には
試験の偶発的なばらつき
が要素として含まれており、
その一部分として定量法の誤差がある。

定量法があまりに低精度であると、信頼区間が広がるので
同等性が証明しにくいのでは？

【課題】

『定量法のばらつき』は『生物学的同等性の評価』に影響するのか？

• 検討対象とゴール

- 対象：低分子・高分子両方とする。
- ゴール：「**BEのクライテリア** (製剤間の平均値の差(対数)の90%信頼区間を許容域(log 0.8~log 1.25)) **に入れるためには**
定量法のばらつきはどれくらいの精度を求めるか？」の答えを出す。

• 具体的活動

1. 経験者（DGサポーター）の認識を知る→アンケート実施
2. 試算してみる→ Virtual BE Study
 - まず精度（C.V.値）について検討する。真度はその次に考える。
 - **定量法の精度の大小が同等性試験の評価に影響を与えるかどうか。**
(与えない結論となっても一つの成果とする。)

今回の報告内容

1. アンケート

定量法のばらつきが

BEの評価に影響した経験の調査・共有

2. Virtual BE study

低分子及び高分子それぞれについて

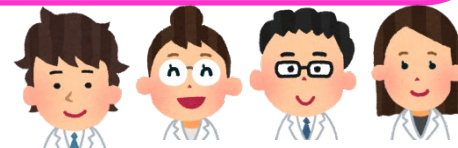
血漿中濃度推移をシミュレーション

定量法のばらつきを変化させ、

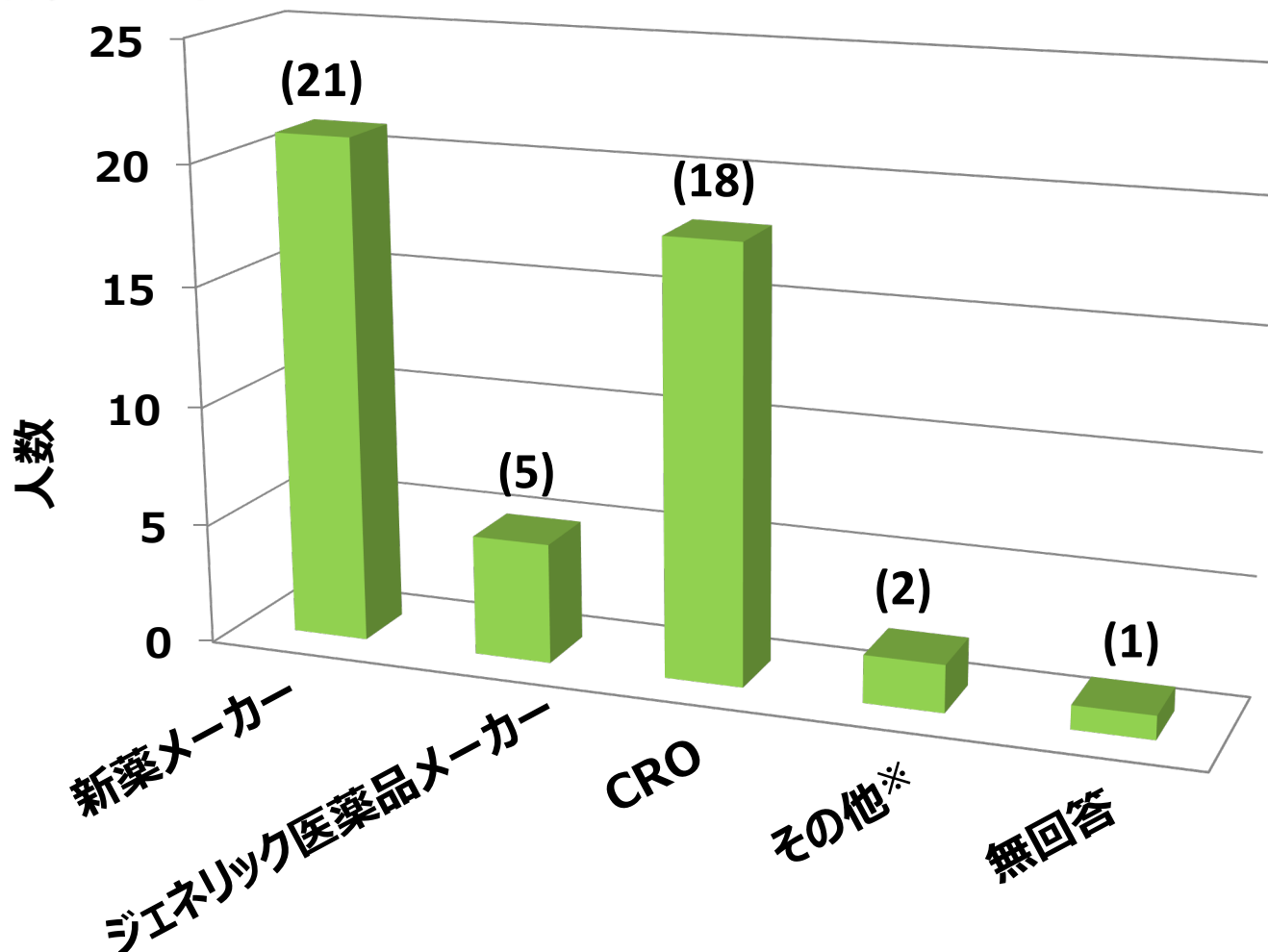
結果に及ぼす影響を検討

1. アンケート結果共有

生物学的同等性試験において、
同等性を確認できなかった経験はありますか？
そのとき適用していた定量法は？
定量法を確立する際、
どれくらいの真度&精度を目指しますか？



回答者数: 47名

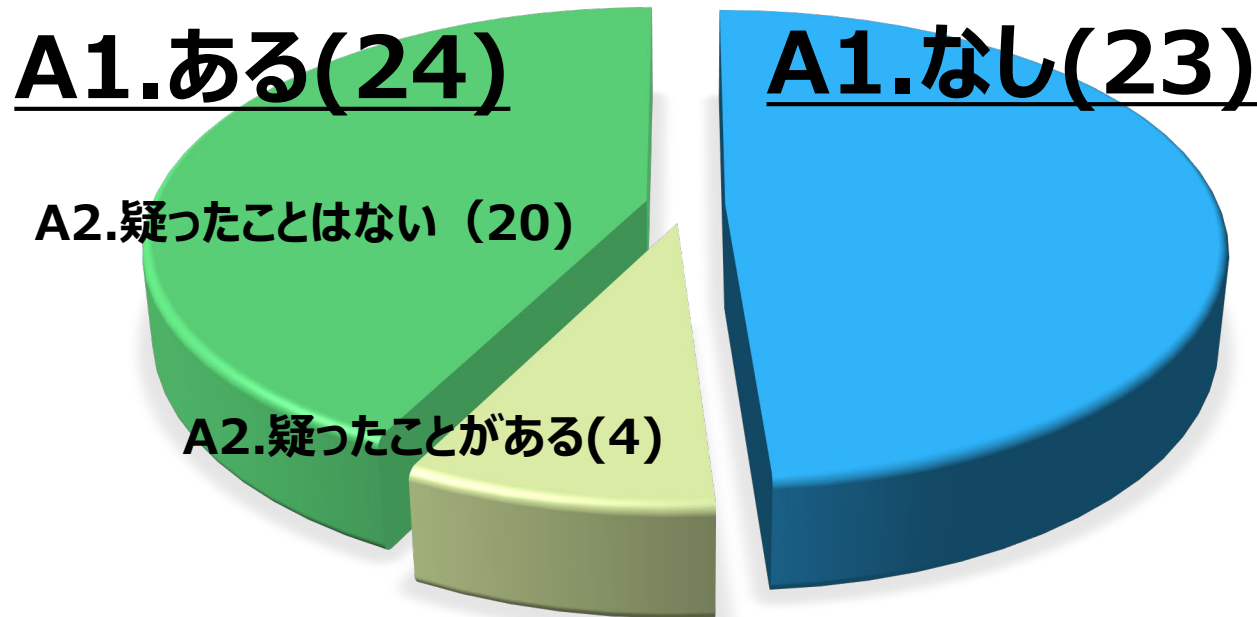


*食品(定性分析)、病院機構(治験/臨床研究部門の管理者)

Q1&Q2 同等性試験の経験

Q1. 生物学的同等性試験において同等性を確認できなかった経験はありますか？

Q2.(Q1の回答が「ある」の方)そのとき定量法の真度及び精度を疑ったことはありますか？

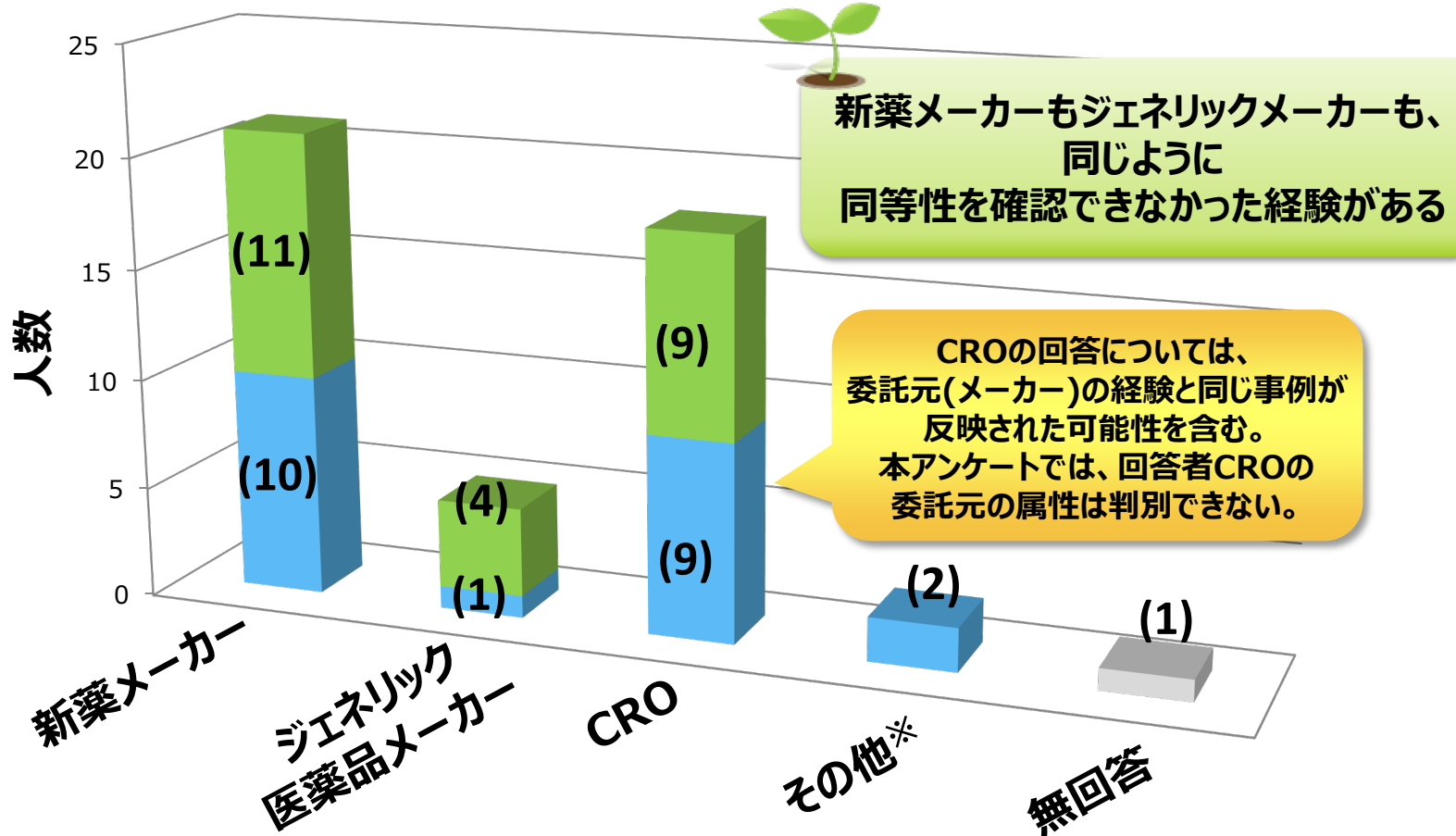


同等性が確認できなかった経験を持つ回答者が、約半数
確認出来なかった原因は、定量法には無いと考えている回答者が約80%

属性と経験の有無

回答者数: 47名

- 同等性を確認できなかった経験がある(24)
- 同等性を確認できなかった経験がない(20)



*食品(定性分析)、病院機構(治験/臨床研究部門の管理者)

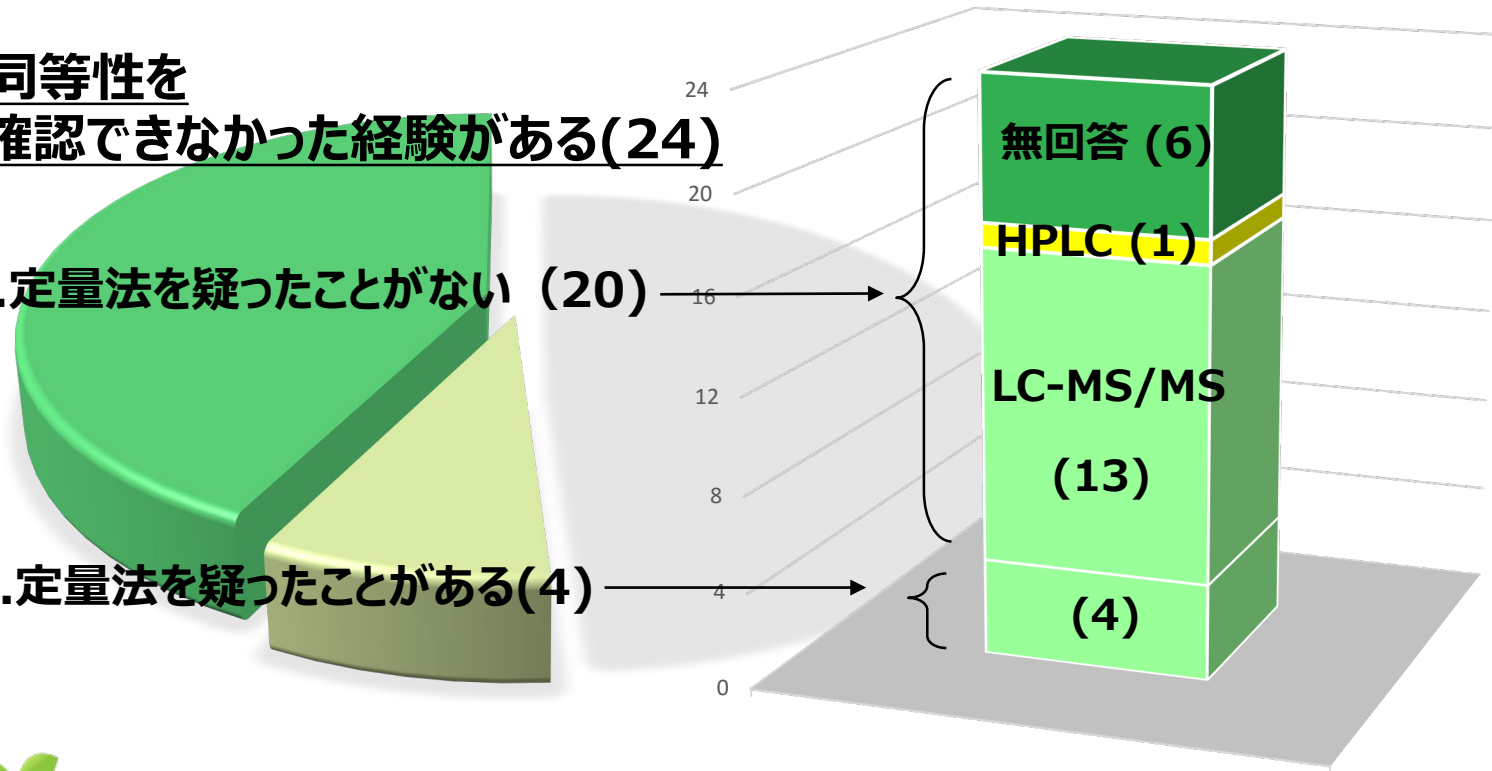
Q3 同等性が確認出来なかった時の定量法

Q3.(Q1の回答が「ある」の方)そのとき適用していた定量法を教えてください。

A1. 同等性を
確認できなかった経験がある(24)

A2. 定量法を疑ったことがない (20)

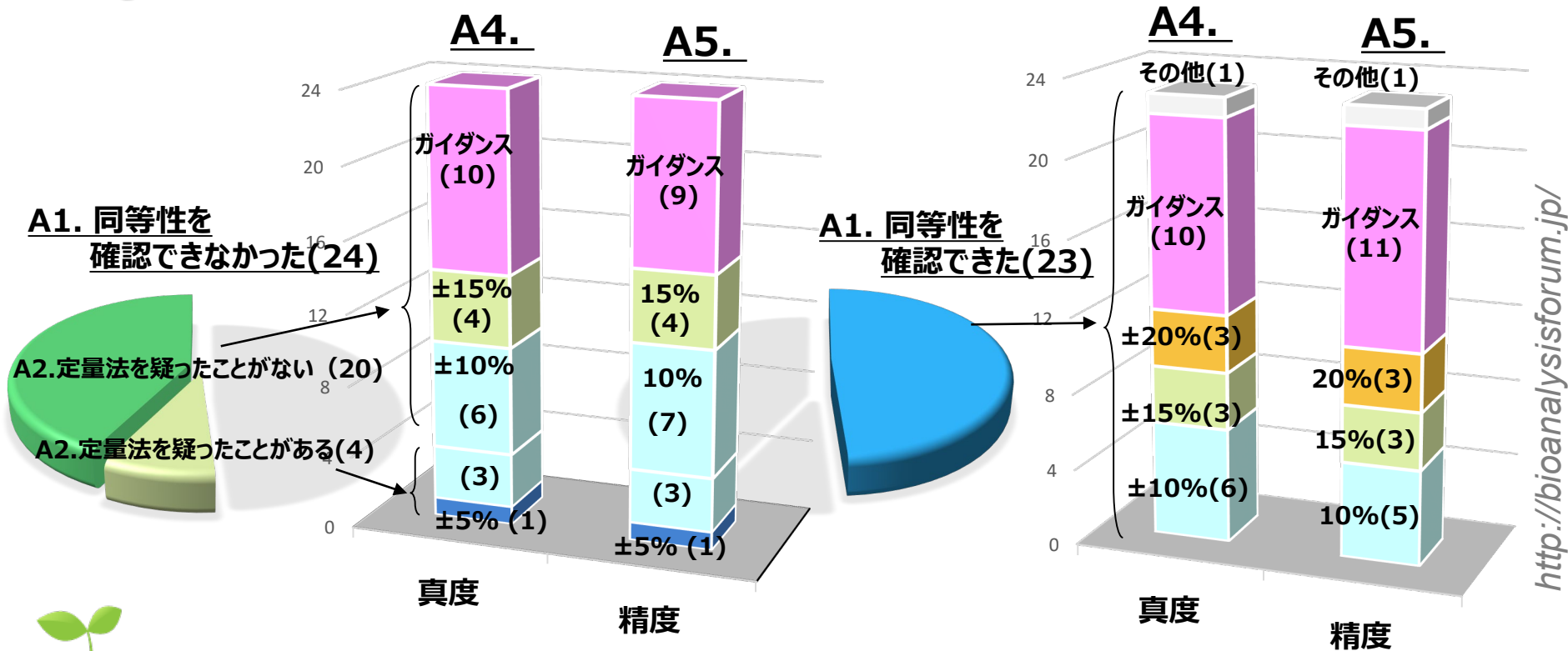
A2. 定量法を疑ったことがある(4)



同等性が確認できなかった時の定量法は、
HPLCあるいはLC-MS/MS

Q4&Q5 定量法の真度&精度

Q4&5 定量法を確立する際、どれくらいの真度&精度を目指しますか？



同等性を確認できなかった経験を持つ回答者のほうが、より厳しいクライテリアを目指して実施する傾向がある。(同等性が確認できなかったため、より厳しくしていった可能性も・・・)
そのため、同等性を確認できなかった場合に、定量法を疑ったことのある割合が少ないのかもしれない。



Q6-1 回答者の所属 -真度精度との関連-

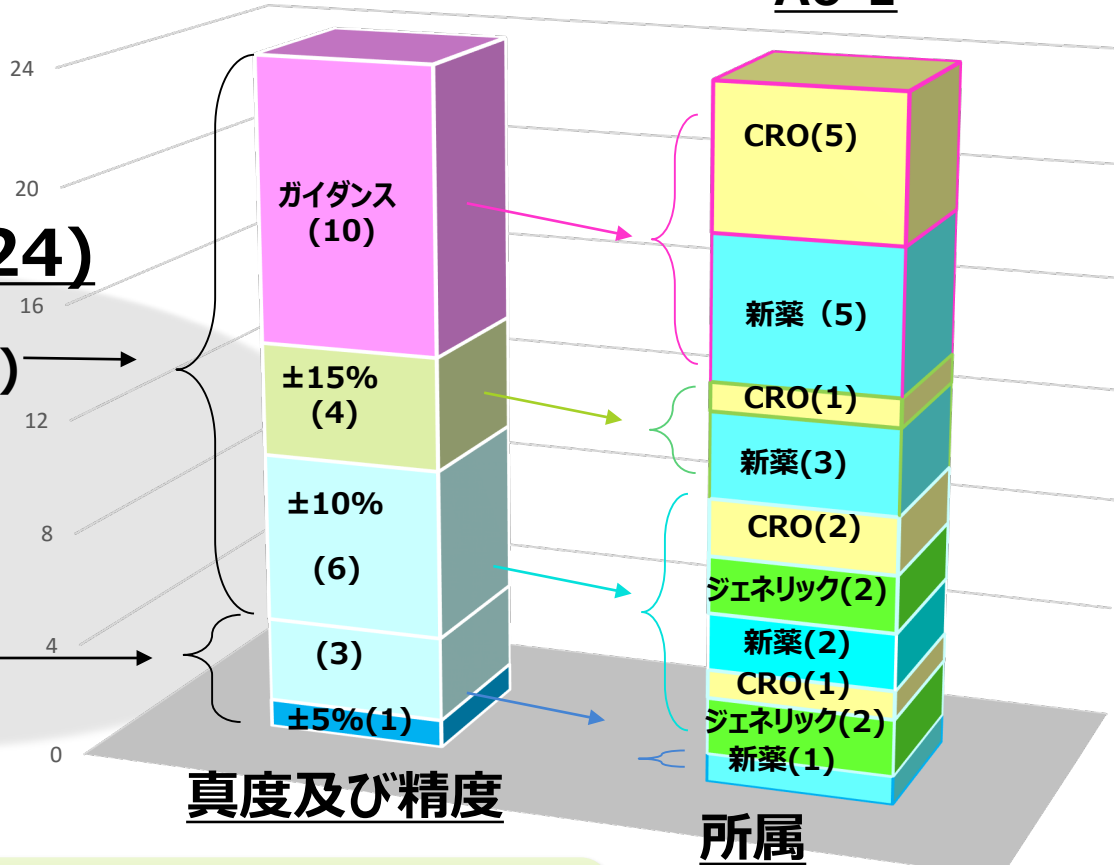
Q6 ご回答者の所属を教えてください (Q1 Yes : 同等性を確認できなかった経験有り)

A6-1

A1. 同等性を確認できなかった (24)

A2. 定量法を疑ったことがない (20)

A2. 定量法を疑ったことがある (4)



http://bioanalysisforum.jp/

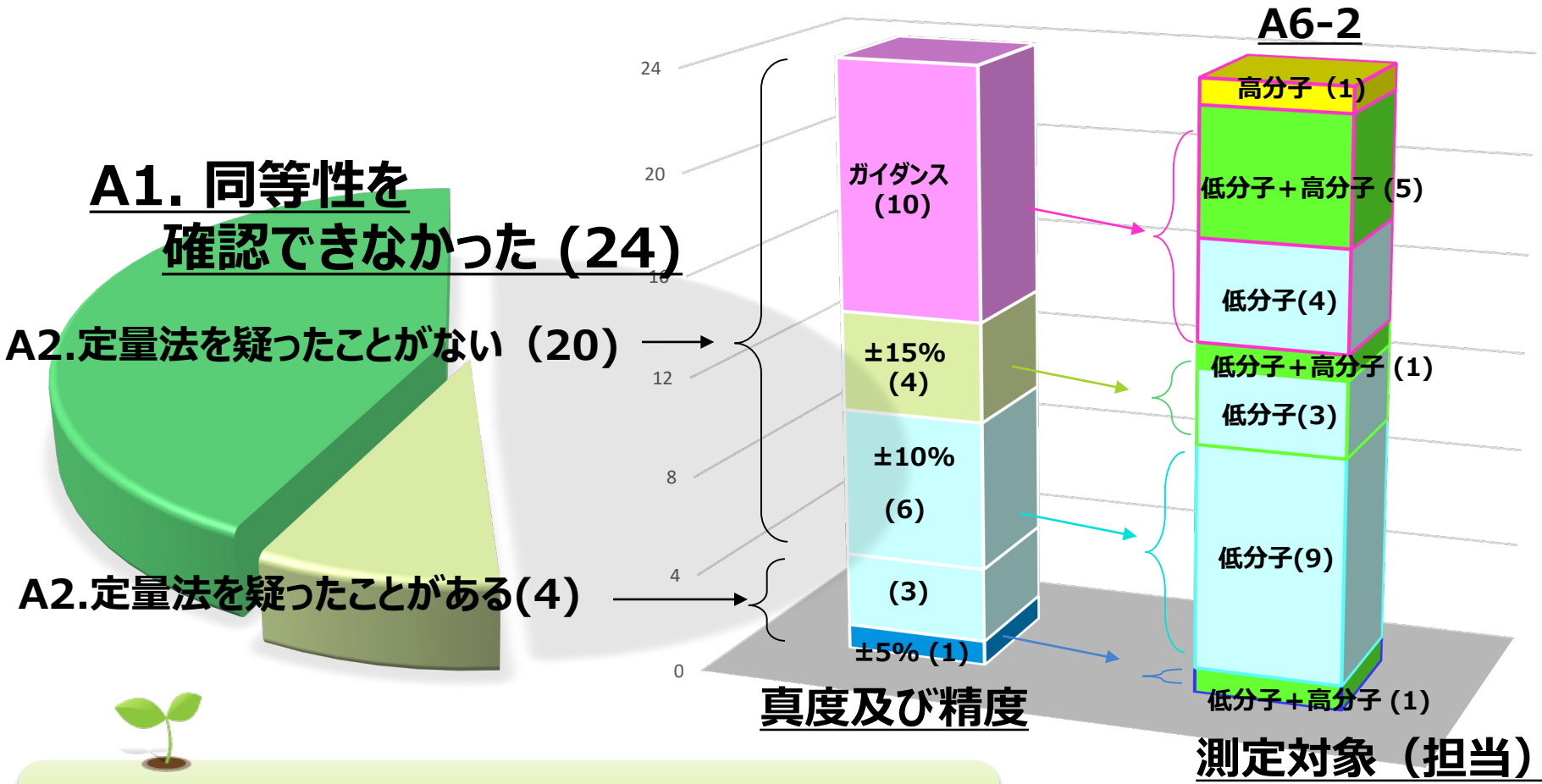
全ての所属が全ての目指す真度精度と紐づくがジェネリックの方が多少厳しいクライテリアの印象を受ける

- 新薬メーカー
- ジェネリック薬メーカー
- CRO
- その他 (食品)



Q6-2 測定対象 -真度精度との関連-

Q6 ご回答者の担当を教えてください (Q1 Yes : 同等性を確認できなかった経験有り)



<http://bioanalysisforum.jp/>

測定対象と目指す真度及び精度との関連は無い。

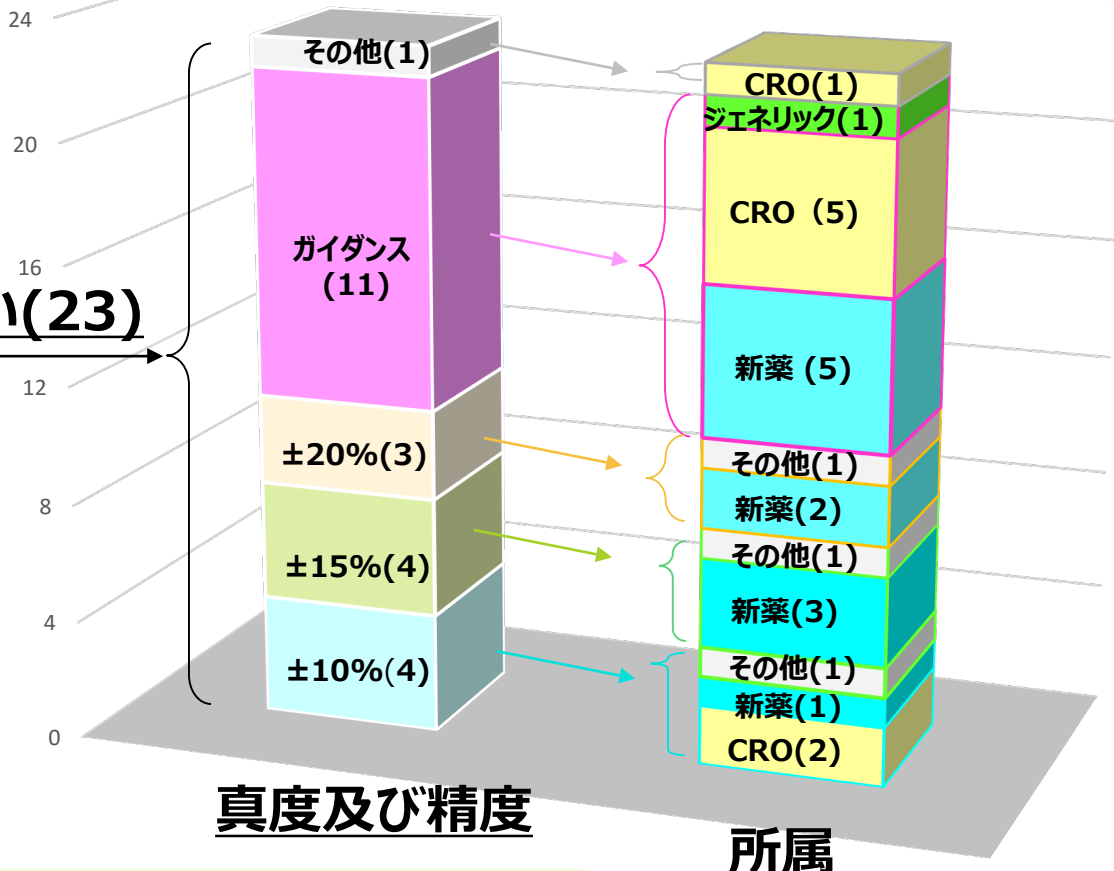
- 低分子
- 低分子+高分子
- 高分子



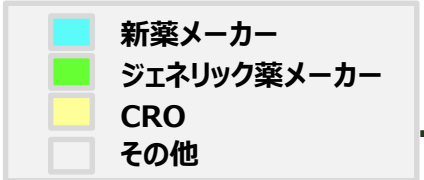
Q7-1 回答者の所属 -真度精度との関連-

Q7 ご回答者の所属を教えてください (Q1 No : 同等性を確認できなかった経験なし)

**A1.同等性を
確認できなかったことが無い(23)**



**(同等性を確認できなかった経験なしの場合は)
目指す真度及び精度と属性との関連は無い。**



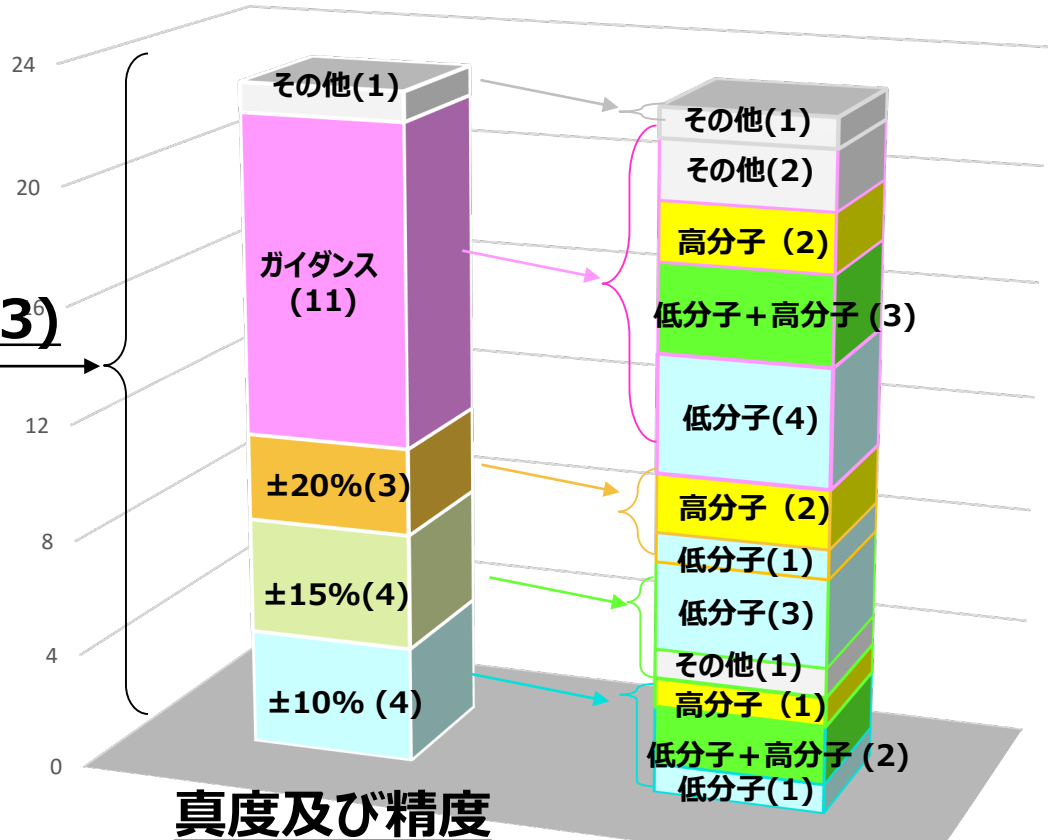
<http://bioanalysisforum.jp/>



Q7-2 測定対象 -真度精度との関連-

Q7 ご回答者の担当を教えてください (Q1 No : 同等性を確認できなかった経験なし)

A1.同等性を
確認できなかったことが無い(23)



http://bioanalysisforum.jp/

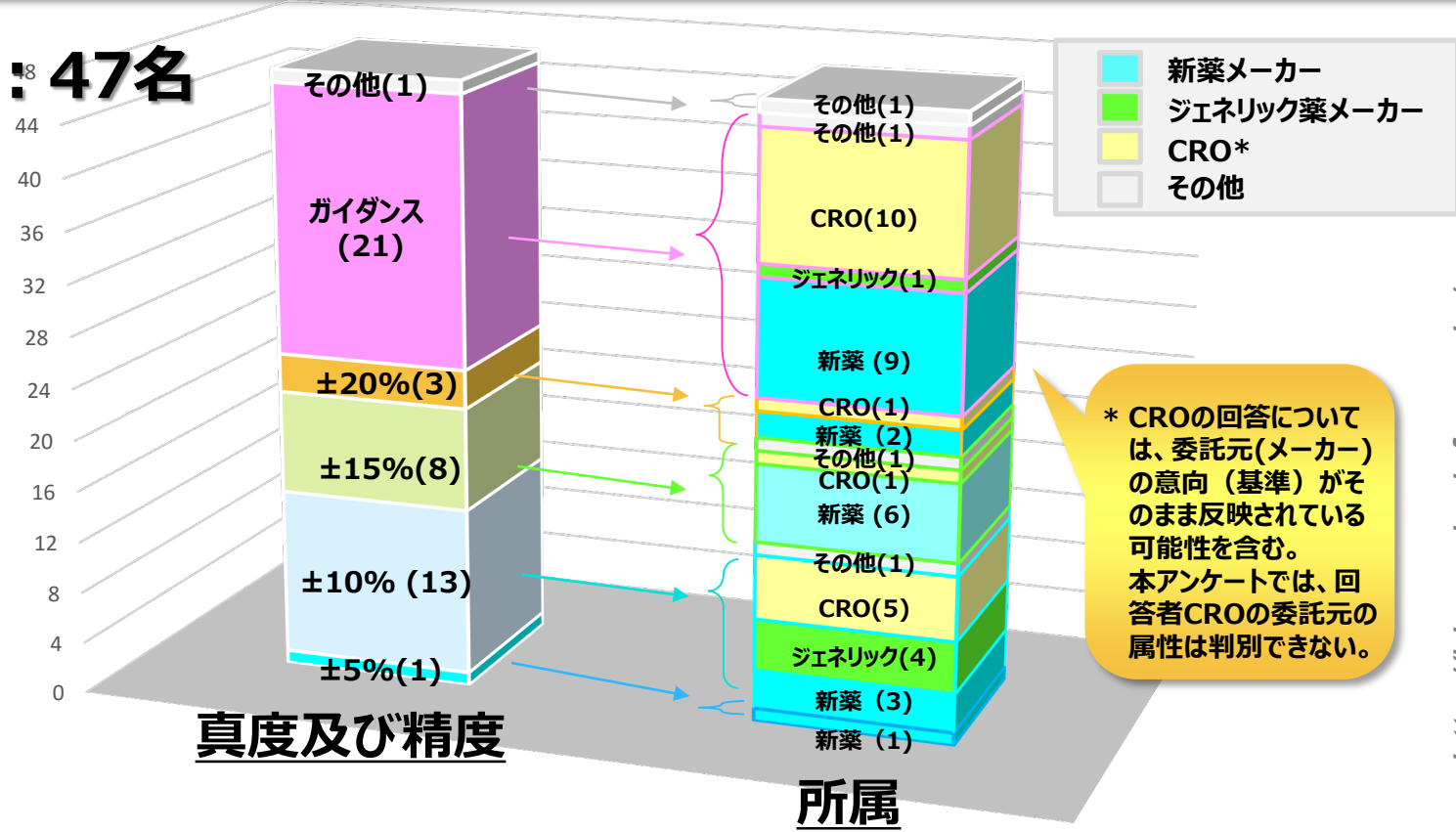
測定対象と目指す真度及び精度との関連は無い。

- 低分子
- 低分子+高分子
- 高分子
- その他



Q6 & 7 真度精度と所属の関係

全回答者数 : 47名



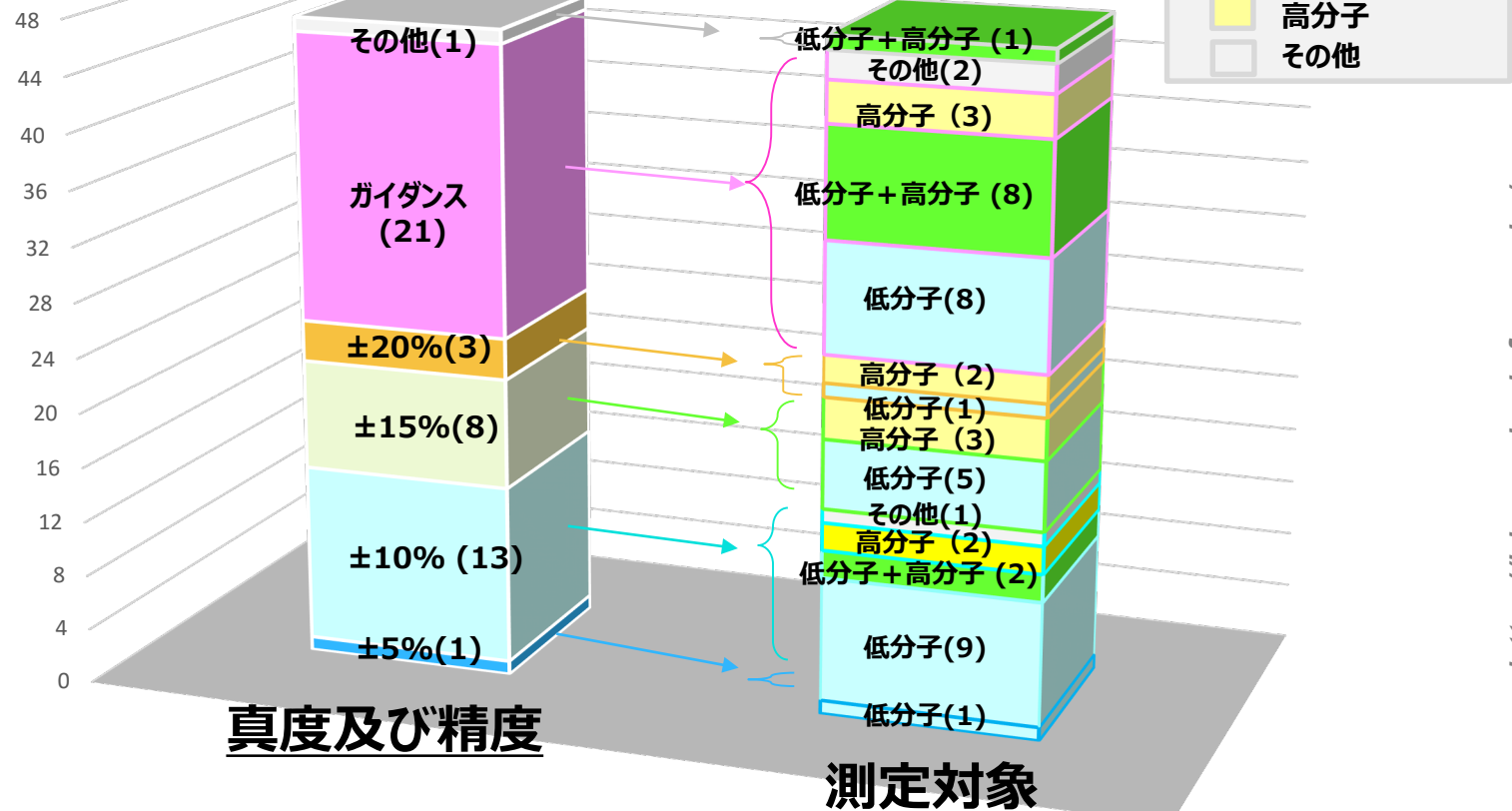
新薬メーカーの回答者のうち約半分は、ガイダンスおよびガイドラインのクライテリアを目指す。ジェネリックメーカー担当者は、**厳しめの**真度および精度を目指す傾向がある。

Q1&Q2(p.12)との関係から、同等性が確認できなかった経験 (4/5人) から厳しく設定するようになった可能性も考えられる。

http://bioanalysisforum.jp/

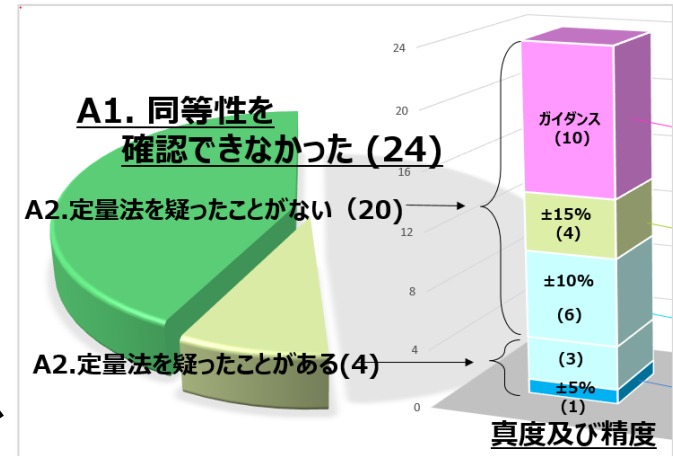
Q6 & 7 真度精度と担当 (測定対象) の関係

全回答者数 : 47名

<http://bioanalysisforum.jp/>

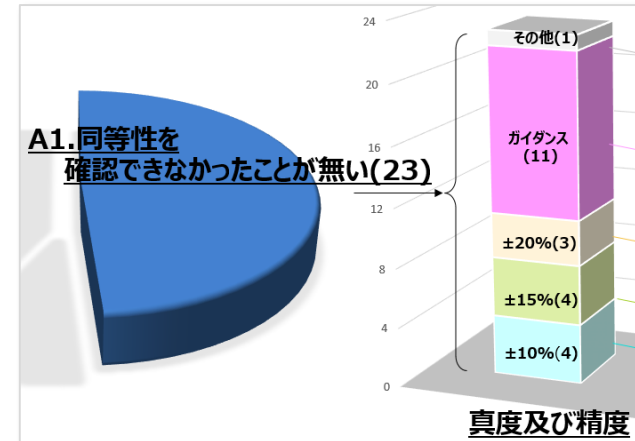
測定対象が**低分子**である場合、回答者が目指すクライテリア(真度、精度)は**厳しい傾向**が認められる。
 測定対象が**高分子**である場合、回答者は**ガイドンスを意識したクライテリア**(真度、精度)を目指していると思われる。
 (ガイドンスにおけるクライテリアは、低分子のほうが高分子に比べて厳しい。)

- 回答者の約半分（24名）は同等性を確認できなかった経験があり、そのうち定量法を疑ったことがある回答者は約2割（全体の約1割）。
- 定量法を疑ったことが無い回答者のうち、約半分はガイダンスのクライテリアを満たす真度、精度を目指しており、残り半分のうち約6割は真度 $\pm 10\%$ 以内、精度10%以下、残り約4割は真度 $\pm 15\%$ 以内、精度15%以下を目指していた。



回答者のうち、約半分は同等性を確認できなかった経験があった。また、これらの回答者はより厳しいクライテリアを目指す傾向がある。

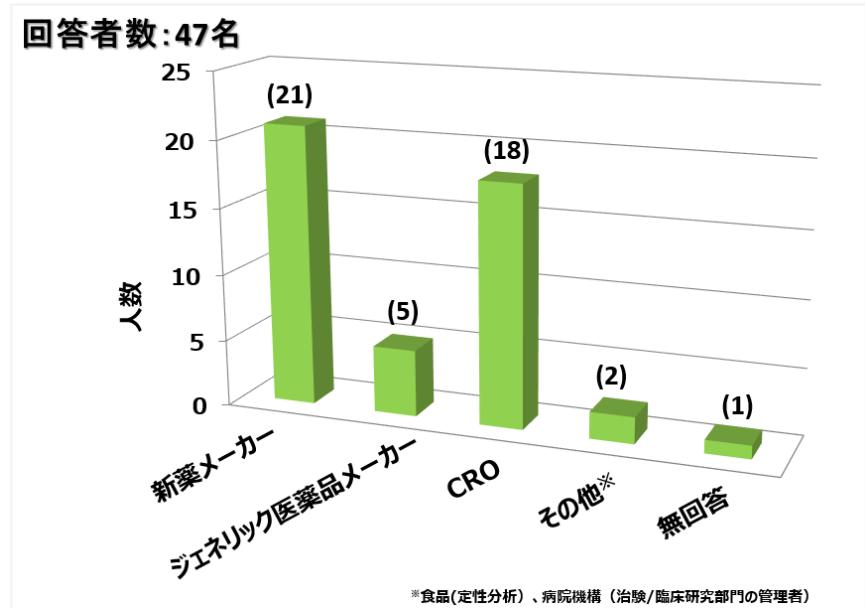
- 約半分はガイダンスのクライテリアを満たす真度、精度を目指しており、確認できなかつた経験がある場合と傾向は変わらない。
- それ以外の回答者は真度 $\pm 10\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 **$\pm 20\%$ 以内**が約1/3ずつ、精度10、15、**20%以下**が約1/3ずつであり、経験がある場合よりも目指すクライテリアが緩めであった。



ガイダンスのクライテリアを目指す回答者以外では、確認できなかつた経験がある回答者よりも目指すクライテリアが緩めであった。

業種からの考察（同等性の確認面から）

- 新薬メーカーの回答者21名のうち、約半分は同等性を確認できなかった経験がある。
- ジェネリックメーカーの回答者5名のうち、同等性を確認できなかった経験者は4名。
- CROの回答者18名のうち、同等性を確認できなかった経験者は9名。
- その他の回答者（食品、病院機構）2名とも同等性を確認できなかった経験がある。



同等性を確認できなかった経験がある割合は、ジェネリックメーカーの方が新薬メーカーの回答者よりも多い。

- 新薬メーカーの回答者のうち約半分は、ガイダンスおよびガイドラインのクライテリアを目指す。
- ジェネリックメーカー担当者は、同等性の確認に関する経験の如何にかかわらず、**厳しめの真度**および**精度**を目指す傾向がある。



回答者が目指すクライテリア（真度、精度）については、業種により差のある傾向が見られた。

測定対象からの考察（クライテリアから）

- 測定対象が**低分子**である場合、
回答者の目指すクライテリア（真度、精度）は**厳しい傾向**が認められる。
- 測定対象が**高分子**である場合、
回答者は**ガイダンスを意識したクライテリア**（真度、精度）を
目指していると思われる。



回答者が目指すクライテリア（真度、精度）については、
測定対象とある程度の関連性があると思われる。

（ガイダンスにおけるクライテリアは、低分子のほうが高分子に比べて厳しい。）

2. シミュレーション結果共有

Amlodipine & Trastuzumabの
文献情報からpopPKモデルを再構築し
シミュレーションでvirtual BE試験を行う。

測定値の精度による試験結果への影響を調べた。



シミュレーション方法

【方法】 Amlodipine（低分子） & Trastuzumab（高分子）の文献情報からpopPKモデルを再構築してシミュレーションでvirtual BE試験を行う。
測定値の精度による試験結果への影響を調べる。

【文献情報】

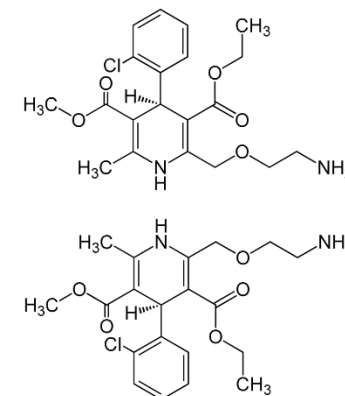
Amlodipine : Heo et. al., Br J Clin Pharmacol (2016) 82 1557–1567

Trastuzumab : Quartino.et.al Cancer Chemother.Pharmacol. (2019) 83:329–340



【ソフトウェア】 血漿中濃度のシミュレーションおよびPKパラメータの算出には、

- ✓ R ver. 3.5.3
- ✓ Rstudio ver. 1.1.463
- ✓ Rtools ver. 3.5.0.4 を用いた。



2-1. Amlodipine (低分子)

長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウムチャネル拮抗薬の1つ。
 世界中で高血圧治療薬および狭心症治療薬として用いられている。
 不斉炭素を1つ持つが、光学分割はされていない。
 他のカルシウム拮抗薬同様に、動脈血管の平滑筋の収縮に必要なCaイオンの
 流入を抑制し、末梢血管（動脈）を拡張させる。

出典：フリー百科事典『ウィキペディア（Wikipedia）』



popPK parameters

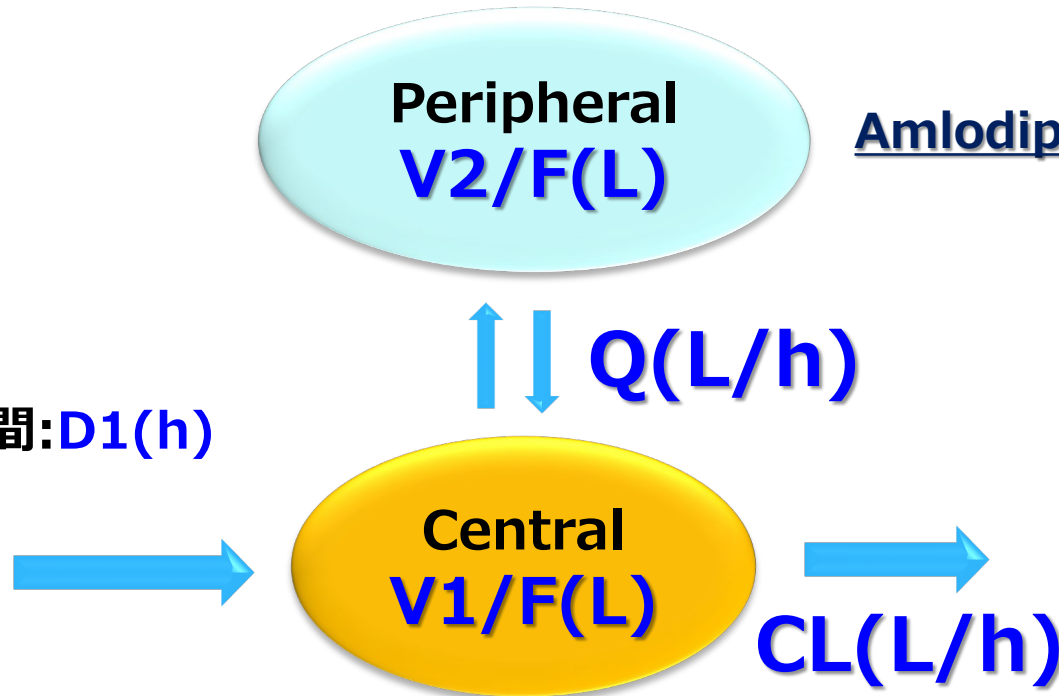
Amlodipine

Structural parameters [Ⓢ]		
$\Theta_{CL/F}$ (L/h/70kg) [Ⓢ]	39.4 (3.69) [Ⓢ]	6.18 (5.76) [Ⓢ]
$\Theta_{V1/F}$ (L/70kg) [Ⓢ]	1620 (4.17) [Ⓢ]	25.9 (9.73) [Ⓢ]
$\Theta_{Q/F}$ (L/h/70kg) [Ⓢ]	45.4 (16.6) [Ⓢ]	2.01 (14.5) [Ⓢ]
$\Theta_{V2/F}$ (L/70kg) [Ⓢ]	588 (8.58) [Ⓢ]	17.4 (16.0) [Ⓢ]
Θ_{D1} (h/70kg) [Ⓢ]	5.28 (3.07) [Ⓢ]	4.39 (5.83) [Ⓢ]
Population parameter variability (RSE%) [Ⓢ]		
CL/F [Ⓢ]	0.239 (12.8) [Ⓢ]	0.373 (9.68) [Ⓢ]
V1/F [Ⓢ]	0.203 (11.9) [Ⓢ]	0.519 (12.9) [Ⓢ]
D1 [Ⓢ]	0.233 (11.2) [Ⓢ]	0-FIX [Ⓢ]
Residual variability [Ⓢ]		
σ_{additive} (ng/ml) [Ⓢ]	0.242 (9.69) [Ⓢ]	32 (24.3) [Ⓢ]
$\sigma_{\text{proportional}}$ [Ⓢ]	0.126 (13.8) [Ⓢ]	0.348 (5.17) [Ⓢ]



文献のパラメータを用い、popPKモデルを構築した。

Heo et. al., Br J Clin Pharmacol (2016) 82 1557–1567

0次の吸収吸収率: $F1$ 吸収持続時間: $D1(h)$ 

* IOV:
個人内のPERIOD
間におけるばらつき

Periodに対してIOV* (interoccasional variability) として、
 $F1$ 、 $D1$ ともに20%、20%のCVを付与した。

Amlodipine virtual BE 試験

- ✓ n=14 (検出力90%となるような例数とした)
- ✓ 試験製剤の用量は標準製剤の95%と設定。

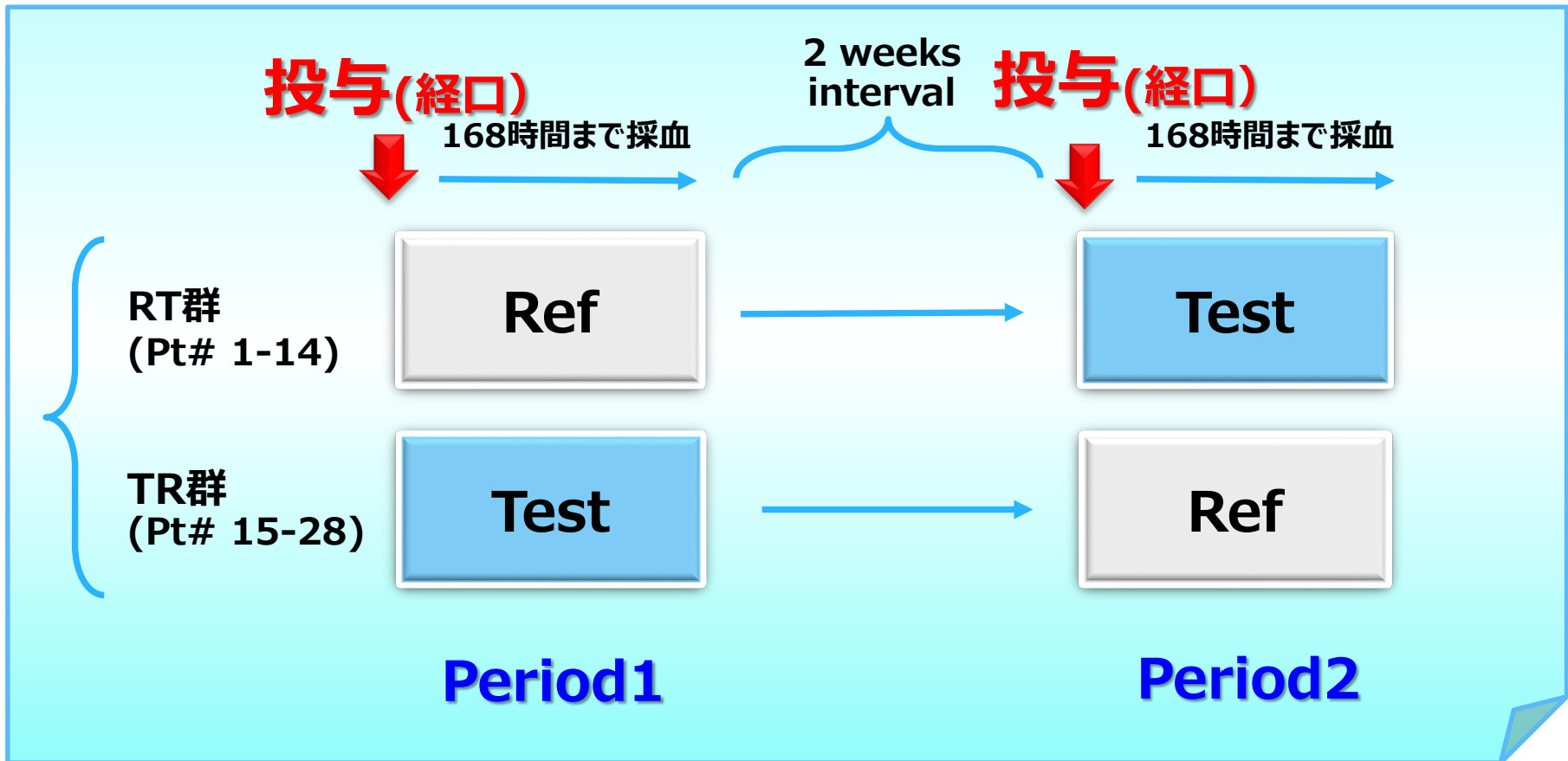
測定値のばらつき (CV値)

- ✓ 0、5、10、15、20、30、35%



測定値の精度による試験結果への影響を調べる

Amlodipine 10mgの標準製剤(Ref)、被験製剤(Test)のPKを比較する。
(2-way crossover 試験)



JBF 解析内容設定

Amlodipine

<採血時間> 参照した論文には、詳細条件は記載されていないので任意で決定。

投与後、0、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168時間（計13時点）
この時点における濃度（IPRED）を拾う。

<誤差付与>

サンプリングした時点における濃度（IPRED）に
比例誤差（CV値=0-35%）を付与し、Cpとする。

$$C_p = \text{IPRED} * (1 + \epsilon), \quad \epsilon \sim N(0, \text{sigma})$$

*IPRED :
個人ごとの濃度予測値

<PKパラメータ算出>

サンプリング時間と、その時点におけるCpから
以下のPKパラメータを算出した。

200もしくは2000trial分の
シミュレーションを行った。

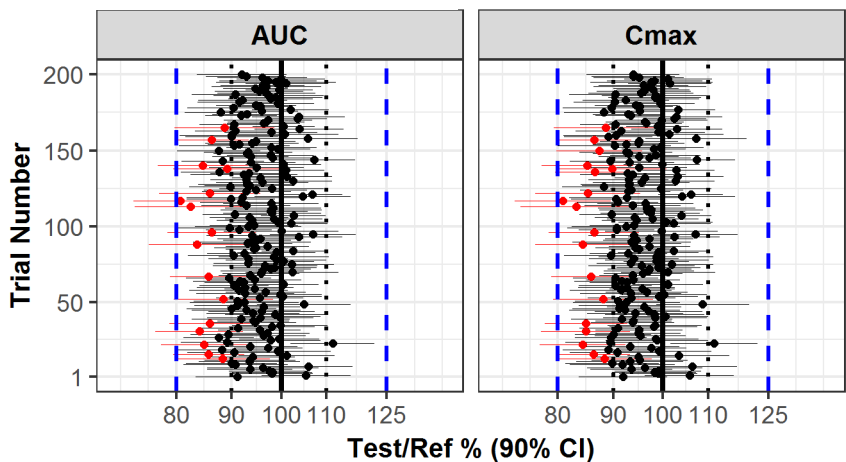
- **Cmax**
各被験者、各Periodでサンプリングされた濃度のうち、最も高い数値
- **AUClast**
線形台形法（linear-up linear-down; 最終時点まで）



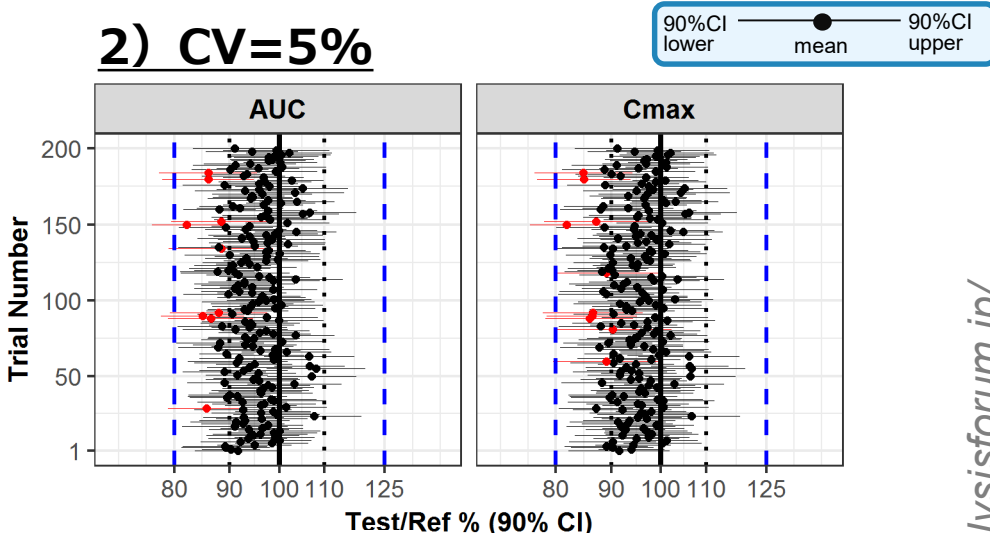
Simulation Results

Amlodipine

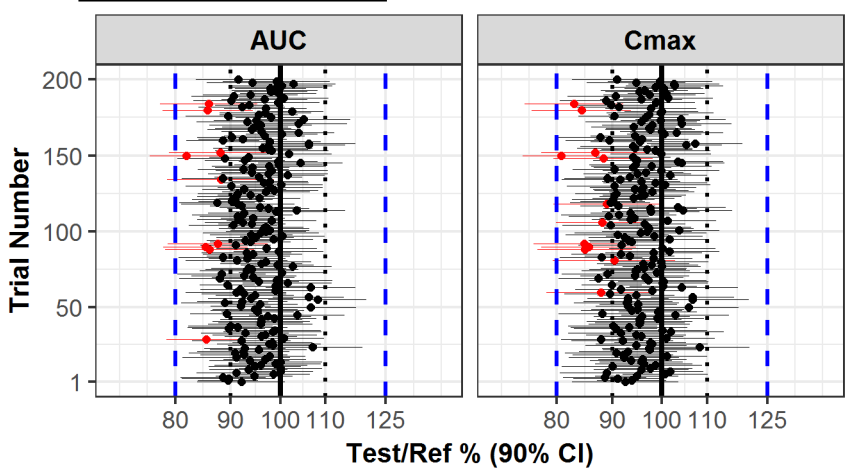
1) CV=0%



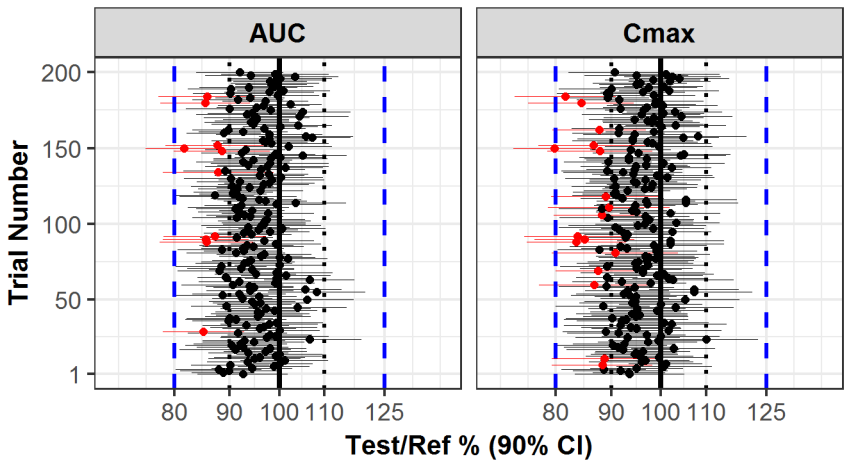
2) CV=5%



3) CV=10%



4) CV=15%



200 trials

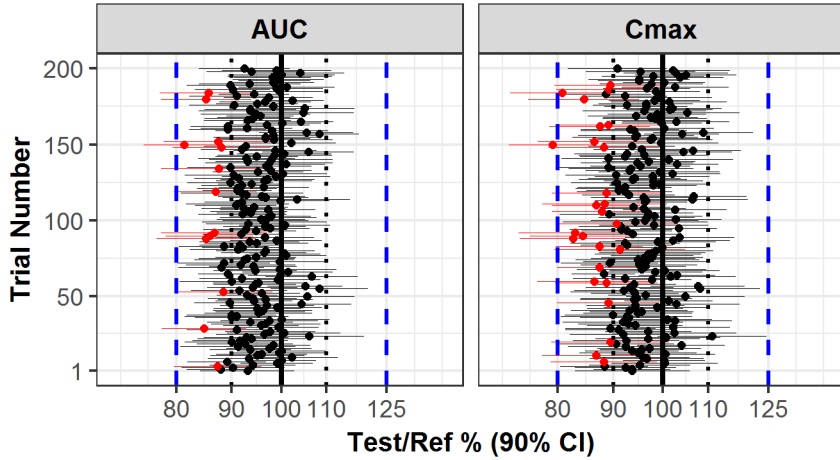
<http://bioanalysisforum.jp/>



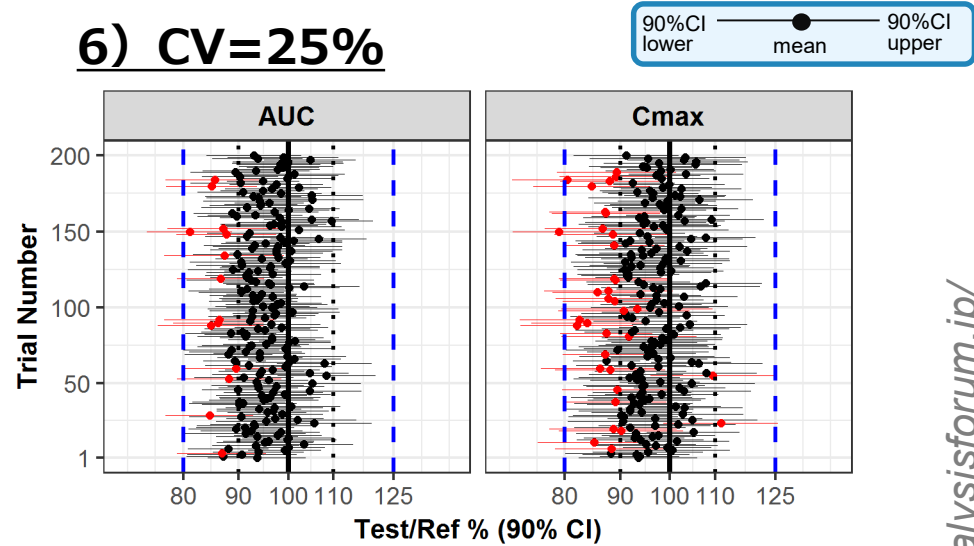
Simulation Results

Amlodipine

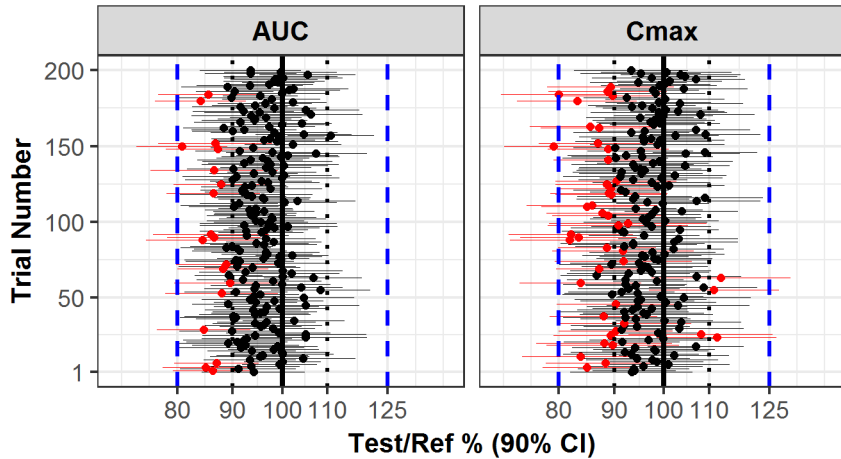
5) CV=20%



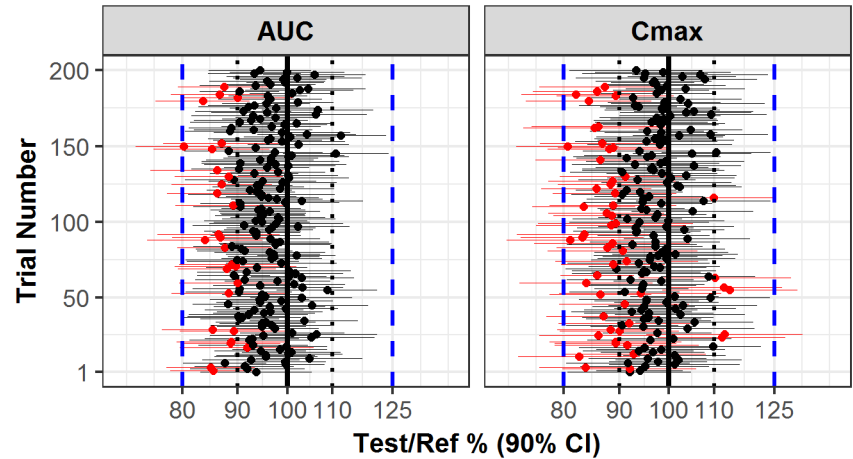
6) CV=25%



7) CV=30%



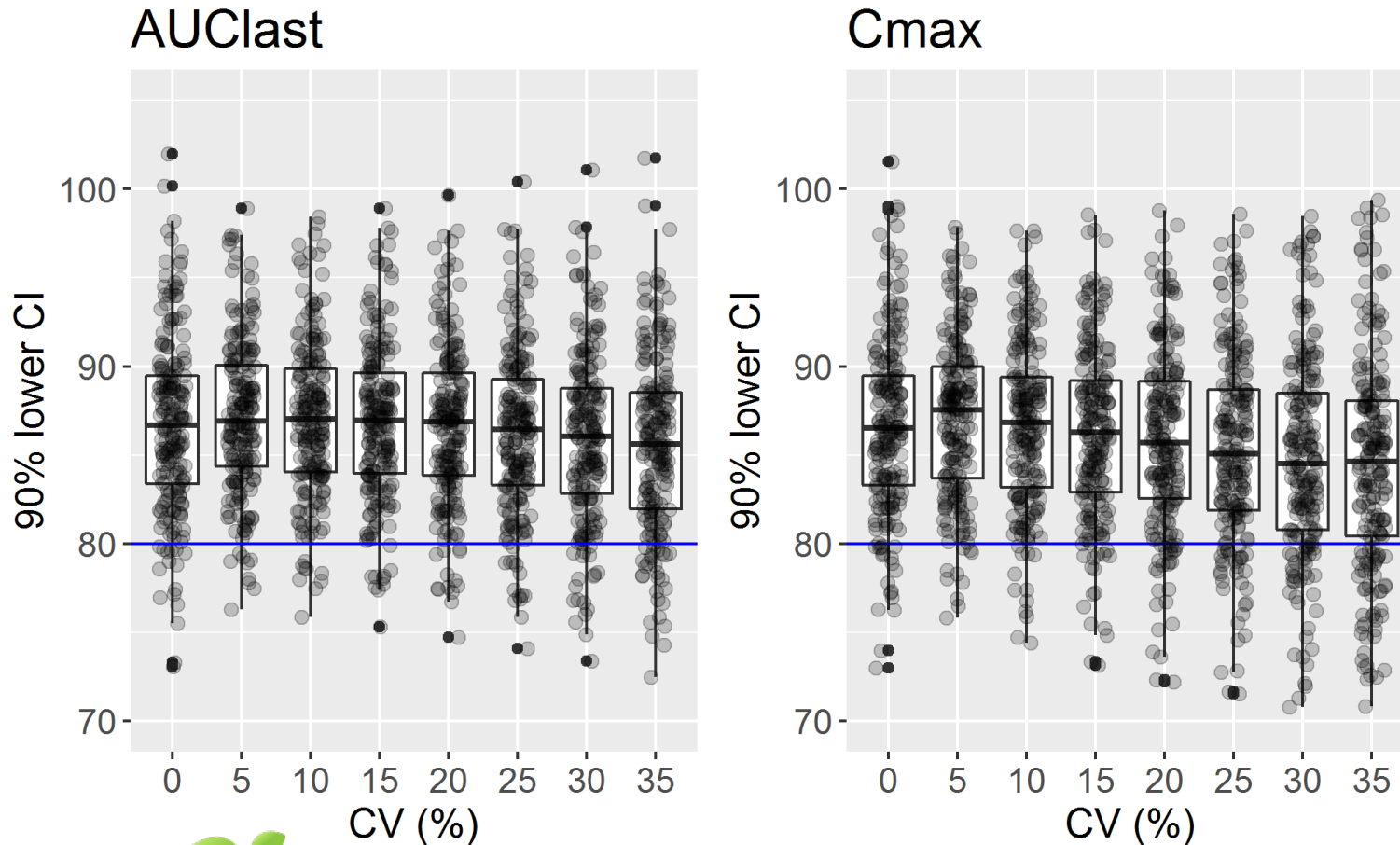
8) CV=35%



200 trials

<http://bioanalysisforum.jp/>

200 trials



測定値のCV値を大きくすると範囲逸脱例が増加する。
 またAUCよりCmaxの方がCIに大きく影響する。
 (Cmax付近は採血ポイントを増やした方が好ましい)

Range-Out (90% CI)

Amlodipine

n=14 for each group

2000 trials

CV(%)	Total # trials	Range Out #	Range Out(%)
0	2000	176	8.8
5	2000	197	9.9
10	2000	251	12.6
15	2000	325	16.3
20	2000	411	20.6
25	2000	493	24.7
30	2000	649	32.5
35	2000	708	35.4

Cmax もしくは AUCのいずれかが範囲から外れた場合、Range Outとした。

<http://bioanalysisforum.jp/>



CV値20%以上では、ばらつきによるBE試験失敗率がばらつきのない場合 (CV0%) の2倍以上となった。

Intra Subject CV

Amlodipine

mean values for 2000 trials

Calibration line CV(%)	Intra Sub CV(%) (Cmax)	Intra Sub CV(%) (AUC)
0	20.1	19.8
5	20.6	19.8
10	21.7	20.2
15	22.7	20.4
20	24.2	21.2
25	25.4	21.8
30	26.8	22.6
35	28.0	23.5

Intra Sub CVは
200trial、
2000trialで大き
く変わらなかった。

<http://bioanalysisforum.jp/>



測定値におけるCV値 (0-30%)が大きく設定するにつれて、Cmax、
AUCの個体内変動が大きく観察され、BE試験全体の検出力が下がった。

- Amlodipineについて文献よりpopPKモデルを再構築し、シミュレーションでvirtual BE試験を行った。検量線の精度による試験結果への影響を調べた。
- 検量線のCV値(0-35%)が大きくなるにつれて、Cmax、AUCのばらつきも大きくなり、BE試験全体の検出力が下がった。特にCV値20%以上では、ばらつきによるBE試験失敗率がばらつきのない場合の2倍以上となった。
- Amlodipineの結果から、経口投与製剤については、AUCよりCmaxの方が結果に大きく影響することが示され、Cmax付近は採血ポイントを増やした方が好ましいことが示唆された。

2-2. *Trastuzumab* (高分子)

トラスツズマブ (英: Trastuzumab) は
ヒト癌遺伝子HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物であるHER2蛋白に
特異的に結合する事で抗腫瘍効果を発揮する抗がん剤。癌の増殖などに関係
する特定の分子を狙い撃ちする分子標的治療薬の一種である。
トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤はHER2過剰発現が確認された乳癌お
よび胃癌に対する治療薬として用いられる。日本における製造・販売元は中外
製薬株式会社で、商品名は「ハーセプチン (Herceptin) 」。
出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』



Table 1 Final population pharmacokinetic parameters for IV trastuzumab

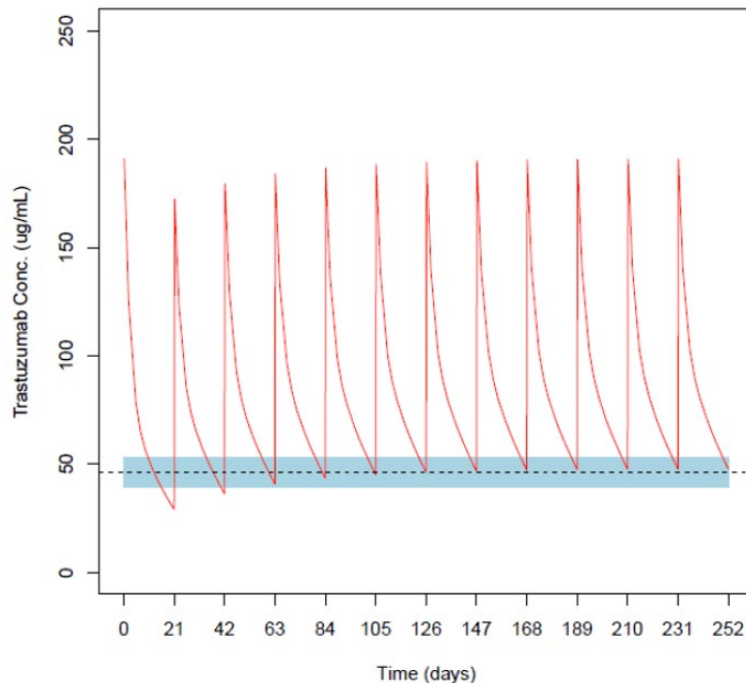
Name	Parameter description	Estimate (% RSE) ^a
θ_1	Linear elimination clearance, CL (L/day)	0.127 (2.36)
θ_8	Linear CL for other tumor types	0.148 (5.81)
θ_9	Linear CL for AGC patients	0.176 (4.19)
θ_7	Volume of distribution, central compartment for non-AGC patients, V_c (L)	2.62 (0.79)
θ_{13}	Volume of distribution, central compartment for AGC patients, V_c (L)	3.63 (1.94)
θ_3	Distribution clearance, Q (L/day)	0.544 (3.38)
θ_4	Volume of distribution, peripheral compartment, V_p (L)	2.97 (1.81)
θ_5	V_{max} (mg/day)	8.81 (1.44)
θ_6	K_m (mg/L)	8.92 (8.61)
θ_7	Influence of WT on linear CL	0.967 (7.19)
θ_{10}	Influence of SGOT on linear CL	0.205 (16.6)
θ_{11}	Influence of ALBU on linear CL	-0.998 (12.2)
θ_{12}	Influence of LMET on linear CL	0.152 (21.4)
ω_{CL}^c	IIV of CL (%)	40.1 (6.71)
$\omega_{V_c}^c$	IIV of V_c (%)	24.6 (4.98)
ω_{V_p}	IIV of V_p (%)	49.5 (9.39)
ω_{K_m}	IIV of K_m (%)	139 (20.3)



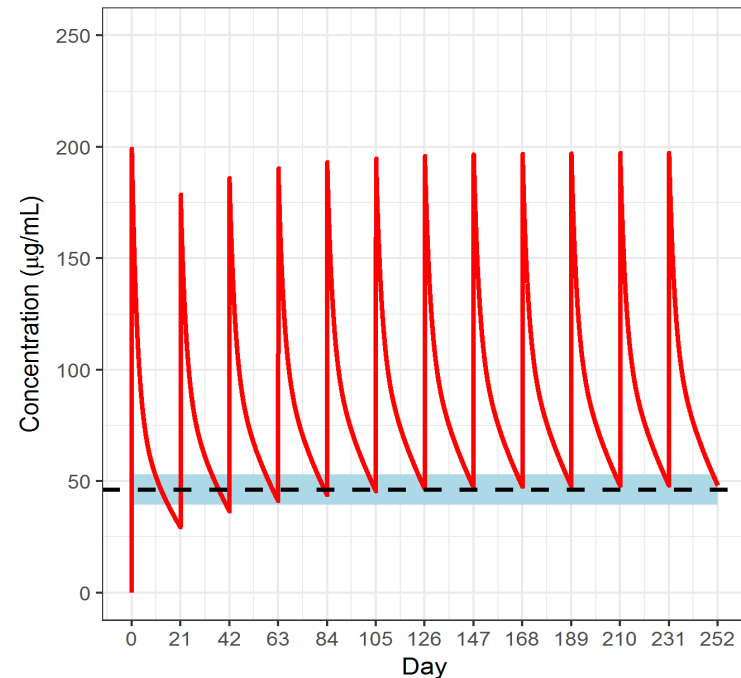
BE試験は健康成人で行われるため、非癌患者のパラメータを用いた。

Simulated trastuzumab serum concentrations following the 8 mg/kg loading dose + 6 mg/kg q3w dosing regimen with no delays in dosing

文献 (Suppl. 14)



シミュレーション



The red line represents a typical patient with BC where WT = 66 kg, SGOT = 24 IU/L, ALBU = 4 g/dL, and is without LMET. The black dashed line and blue shaded area represents the $C_{min,ss}$ levels when there is no missed dosing (46.2 $\mu\text{g/mL}$, at pre-dose Cycle 7) and 15% range, respectively



シミュレーション値は、文献結果を再現している。

これを選ぶ

$$CL_i = [\theta_1 \cdot (\text{TTYPE}_i == \text{MBC or EBC or HV}) + \theta_9 \cdot (\text{TTYPE}_i == \text{AGC}) + \theta_8 \cdot (\text{TTYPE}_i == \text{Others})] \cdot \left(\frac{Wt_i}{66}\right)^{\theta_7} \cdot \left(\frac{SGOT_i}{24}\right)^{\theta_{1102}} \cdot \left(\frac{ALBU_i}{4}\right)^{\theta_{11}} \cdot e^{(\theta_{12} \cdot [\text{LMET}_i=Y])} \cdot e^{\eta_{CL}}$$

$$Vc_i = [\theta_2 \cdot (\text{TTYPE}_i == \text{Non-AGC}) + \theta_{13} \cdot (\text{TTYPE}_i == \text{AGC})] \cdot e^{\eta_{Vc}}$$

これを選ぶ

MBC: Metastatic Breast Cancer
 EBC: Early Breast Cancer
 AGC: Advanced Gastric Cancer
 LMET: Liver Metastasis

- 対象を健康成人(Healthy Volunteer)とし、LMET=0(肝転移なし)とした。
- 共変量効果は除いた。

Trastuzumab virtual BE試験

- ✓ n=44 (検出力90%となるように例数とした)
- ✓ 試験製剤の用量は標準製剤の100%と設定。

測定値のばらつき (CV値)

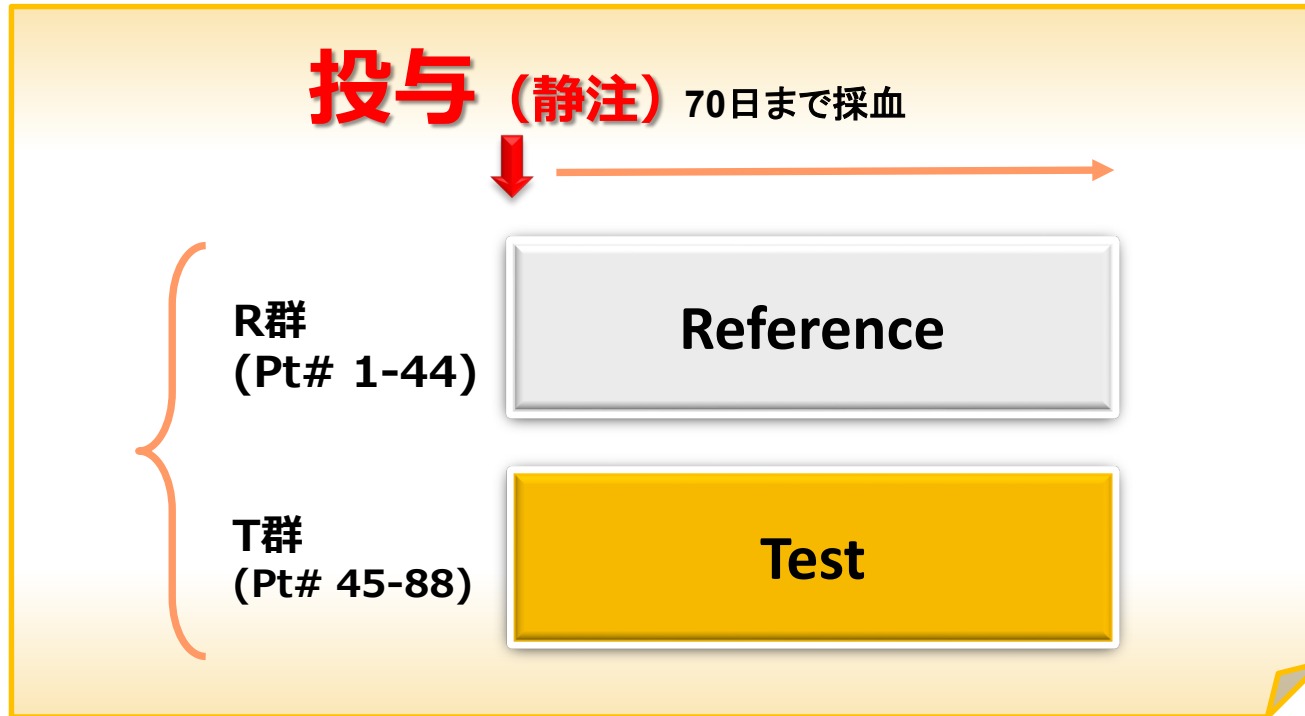
- ✓ 0、5、10、15、20、30、35、40%



測定値の精度による試験結果への影響を調べる。

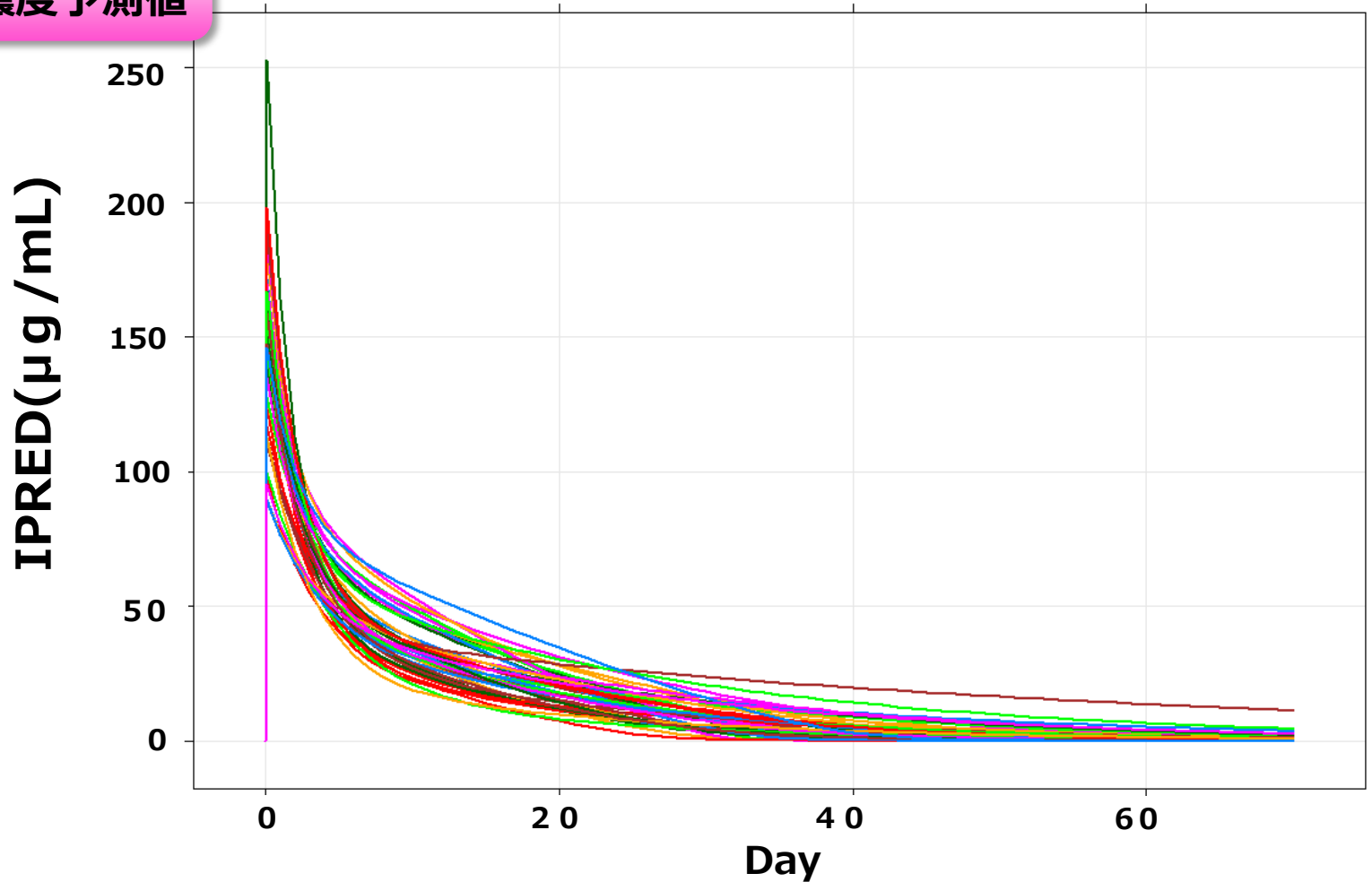
対象：健常人 用量：液剤なので100%とする

Trastuzumab の標準製剤(Ref)、被験製剤(Test)の6mg/kg投与時のPKを比較する。
(並行群解析、1群44人)



参考文献に詳細条件は記載されていないので任意で決定。

*IPRED :
個人ごとの濃度予測値



JBF 解析内容設定

Trastuzumab

＜採血時間＞ 参考文献に詳細条件は記載されていないので任意で決定。
 投与後, 0, 1.5, 8時間, 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 42, 70日 (計13時点)
 この時点における濃度 (IPRED) を拾う。

＜誤差付与＞
 サンプルした時点における濃度 (IPRED) に
 比例誤差 (CV値=0-40%) を付与し、Cpとする。
 $C_p = IPRED * (1 + \epsilon)$, $\epsilon \sim N(0, \sigma)$

*IPRED :
 個人ごとの濃度予測値

＜PKパラメータ算出＞
 サンプル時間と、その時点におけるCpから
 以下のPKパラメータを算出した。

200もしくは2000trial分の
 シミュレーションを行った。

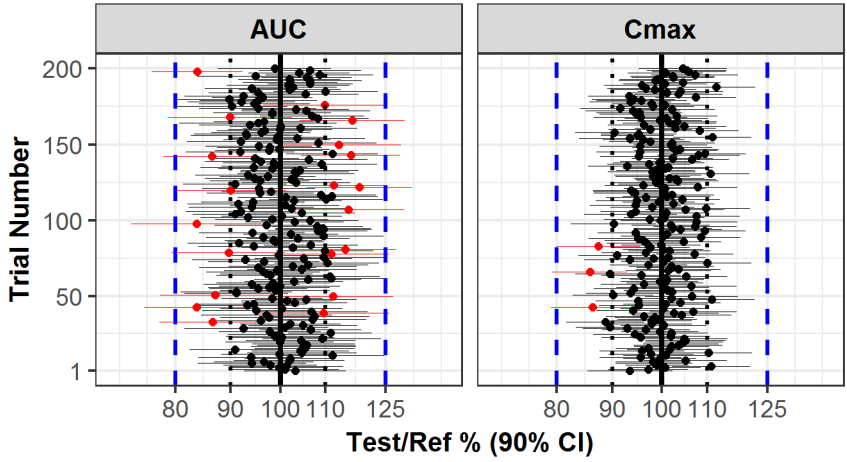
- Cmax
 各被験者、各Periodでサンプルされた濃度のうち、最も高い数値
- AUClast
 線形台形法 (linear-up linear-down; 最終時点まで)



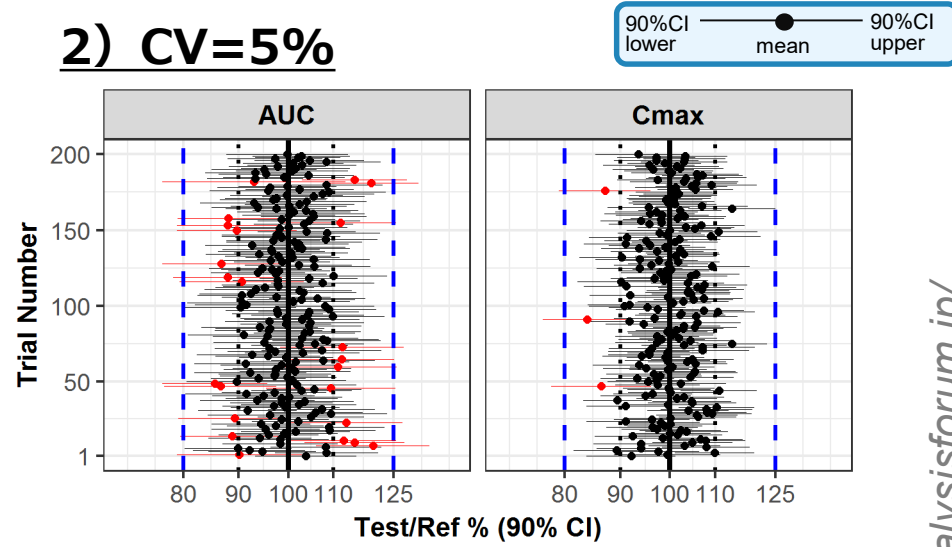
Simulation Results

Trastuzumab

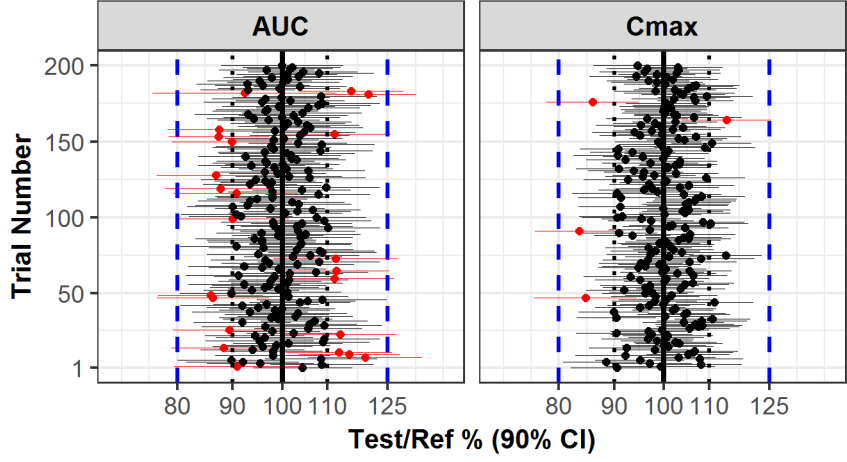
1) CV=0%



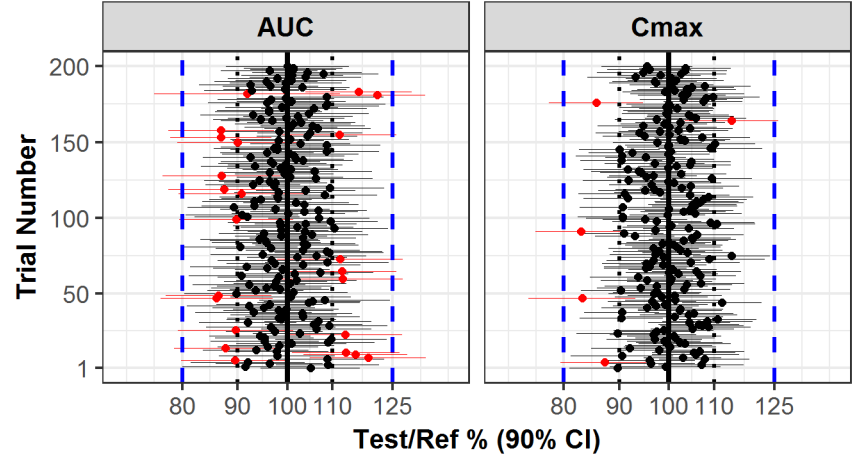
2) CV=5%



3) CV=10%



4) CV=15%



200 trials

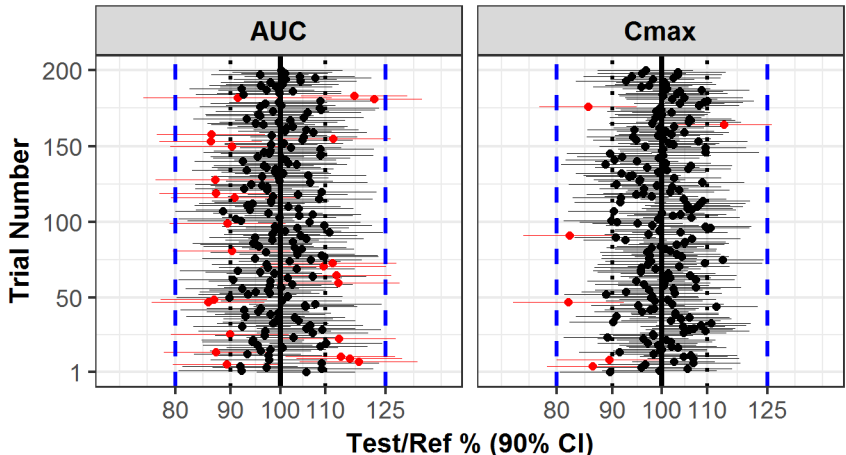
<http://bioanalysisforum.jp/>



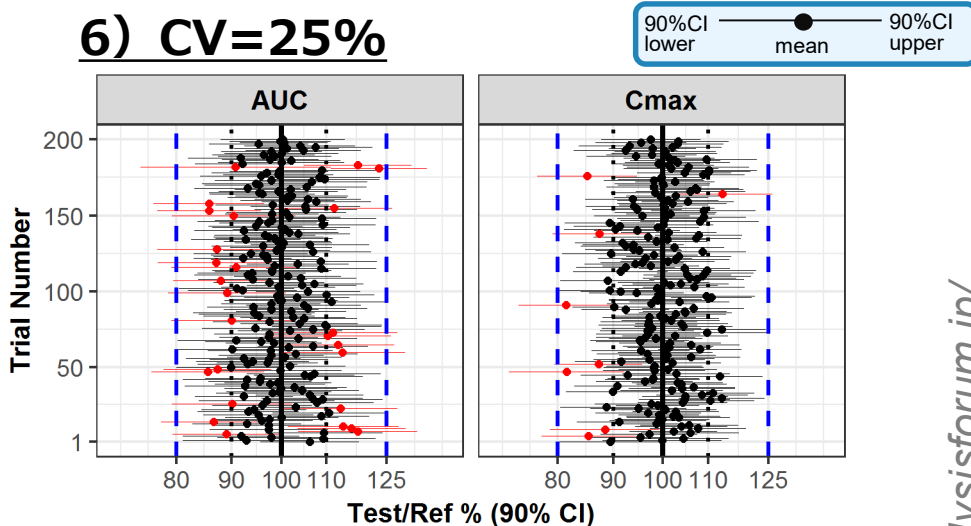
Simulation Results

Trastuzumab

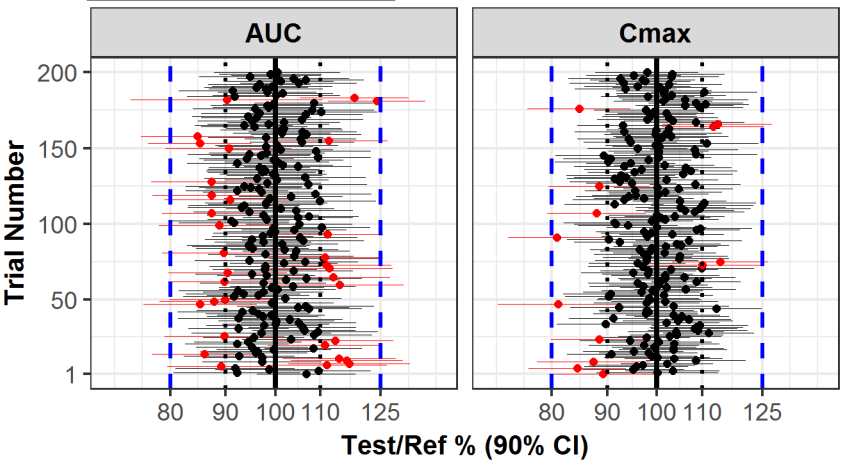
5) CV=20%



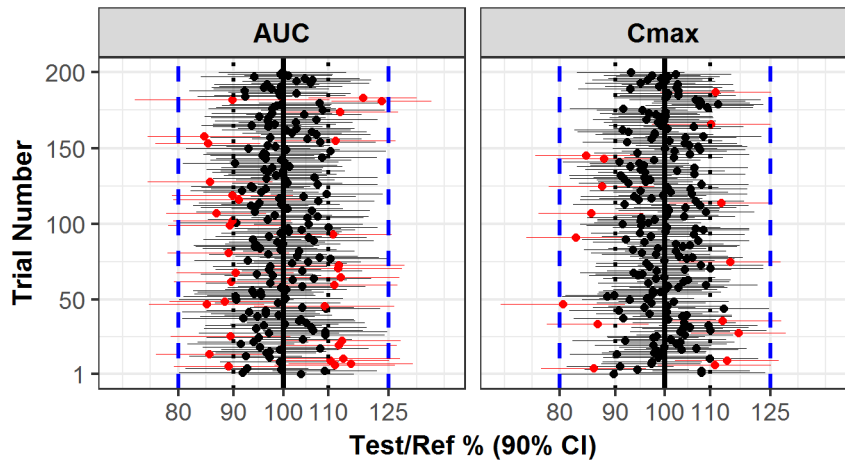
6) CV=25%



7) CV=30%



8) CV=35%

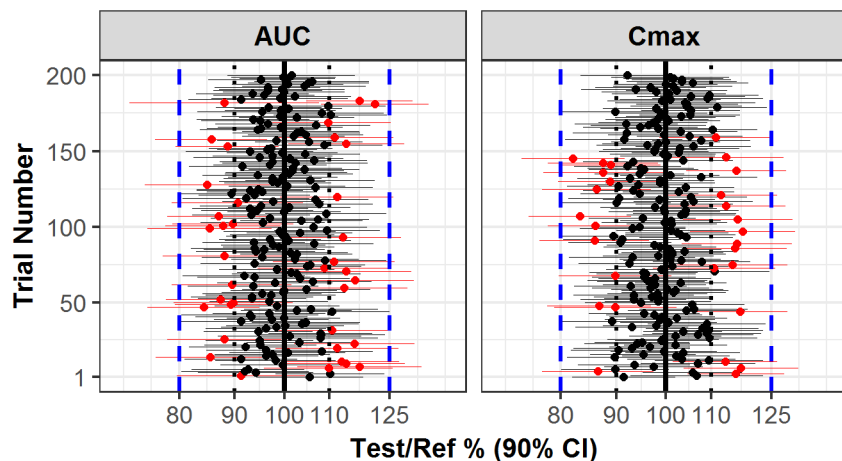


200 trials

<http://bioanalysisforum.jp/>

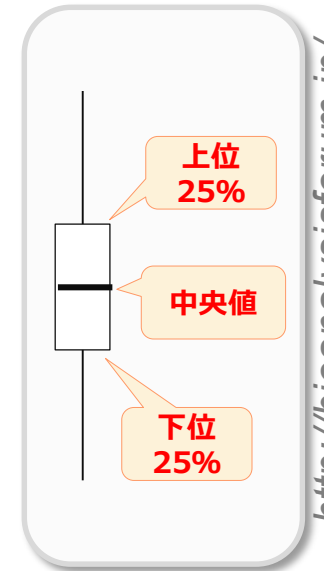
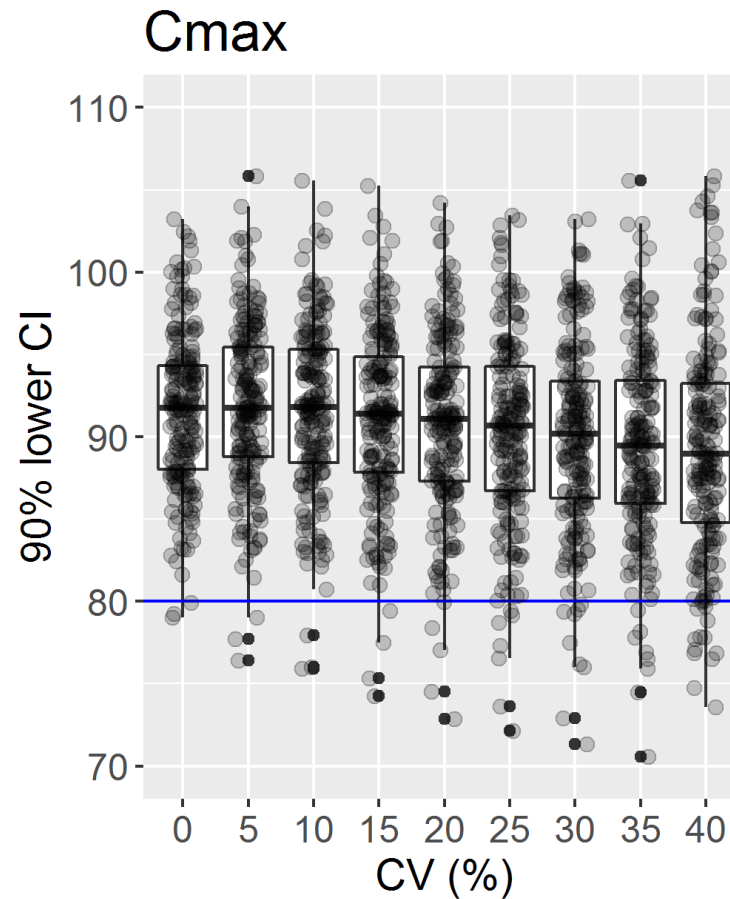
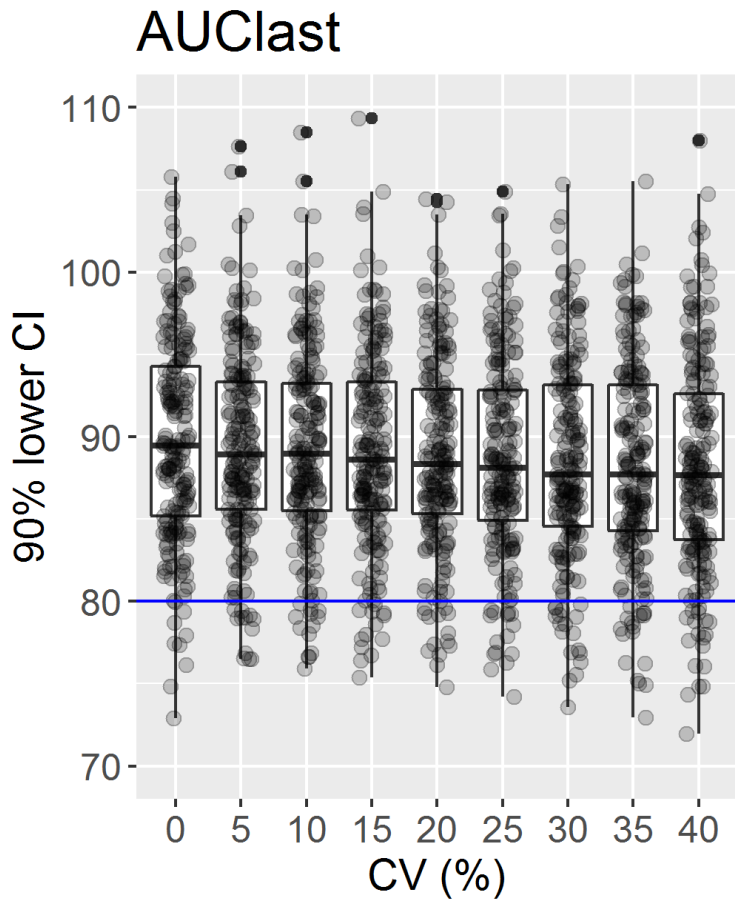
9) CV=40%

90%CI lower ● 90%CI upper
mean



200 trials

200 trials



測定値のCV値を大きくすると外れ値が増える。

Range-Out (90% CI)

Trastuzumab

n=44 for each group

2000 trials

CV(%)	Total # trials	Range Out #	Range Out(%)
0	2000	234	11.7
5	2000	237	11.9
10	2000	243	12.2
15	2000	266	13.3
20	2000	299	15.0
25	2000	333	16.7
30	2000	386	19.3
35	2000	433	21.7
40	2000	501	25.1

Cmax もしくは
AUCのいずれか
が範囲から外れた
場合、Range
Outとした。

BE試験の検出力について、CVクライテリア（20%以下）はおおむね妥当であることが示唆された。

- Trastuzumabについて文献よりpopPKモデルを再構築し、シミュレーションでvirtual BE試験を行った。測定値の精度による試験結果への影響を調べた。
- 測定値のCV値(0-40%)が大きくなるにつれて、Cmax、AUCのばらつきも大きくなり、BE試験全体の検出力が下がった。
- BE試験失敗率は、CV値20%程度までは、ばらつきがない場合（CV：0%）から大きく変化しなかった。

- Amlodipine（クロスオーバー試験／経口投与）および Trastuzumab（並行群比較試験／静注投与）をモデルとして、BE試験成功率に与える分析精度の影響を確認した。両者ともCV値15%、20%までは、ばらつきなし（CV値0）から大きく変化せず、クライテリアの妥当性が示唆された。
- Amlodipineの結果から、経口投与製剤については、AUCより Cmaxの方が結果に大きく影響することが示され、Cmax付近は採血ポイントを増やした方が好ましいことが示唆された。
- 今回のシミュレーションモデルは、様々な条件におけるBE試験の成功確率の評価が可能である。今後、測定値の精度だけでなく、採血時点による影響や薬物の溶解度による吸収時間の変動の大きさなどを検討したい。

3. まとめ

BE試験における定量法の精度の影響はどの程度か？



まとめ – アンケート結果

DG40's Research

11th JBF
(DG2019-40)

• 目指す定量法のクライテリアについて

- ✓ 生物学的同等性試験の結果の如何によらず、目指すクライテリアの傾向は大きく変わらない。
- ✓ 例え確認できなかつたとしても、その要因は他にも多く考えられることから、クライテリアを変えなかつたと思われる。
- ✓ 但し、確認できなかつた原因として定量法を疑った場合は、厳しめのクライテリアを求める傾向がある。

DG40's Recommendation

11th JBF
(DG2019-40)

- ✓ CV値が大きくなるに従いBE試験成功率は減少したが、低分子では15%、高分子では20%を超えると、生物学的同等性を確認できない可能性が高くなる。
- ✓ 経口投与製剤では、CV値が大きくなることによる生物学的同等性確認結果への影響は、Cmaxの方がAUCよりも大きい。

- 各極のガイドライン、ガイダンスで設定されているクライテリアは妥当と考えられる。
- Cmaxを確実に捉えるため、その付近の採血ポイントは増やした方が良い。

Summary- Questionnaire results

DG40's Research



11th JBF
(DG2019-40)



Target criteria for assay method

- ✓ Regardless of the result of the bioequivalence test, the tendency of the target criteria does not change significantly.
- ✓ Even if the equivalence could not be confirmed, there are many factors other than the accuracy and precision of the assay method, so it seems that the target criteria dose not changed.
- ✓ However, when the quantitative method is suspected as the reason why the equivalence could not be confirmed, there is a tendency to demand strict criteria.


Summary- *Virtual BE study*

DG40's Recommendation



11th JBF
(DG2019-40)

- ✓ The BE test success rate decreased as the CV value increased. If the CV value exceeds 15% for small molecules and 20% for large molecules, it is more likely that bioequivalence cannot be confirmed.
- ✓ For oral formulations, the effect of increasing the CV value of C_{max} on the bioequivalence confirmation results is greater than the effect of increasing the CV value of AUC.

- 
- ✓ The criteria set in the guidelines and guidance of each region are considered appropriate.
 - ✓ It is better to increase the number of blood sampling points in the vicinity to ensure C_{max}.