

医薬安全性研究会

会報 No.14

Sep. 1984

目 次

| | | |
|-------------------------|----------------------------|----------|
| 毒性学者のための統計学〈連載第4回〉..... | ジャーニー・C・カッド カロール・S・ウェイル | 1 |
| 生物学的同等性試験とその評価 | 日本ロシユ 相馬義徳 | 12 |
| 第19回定例会出席者名簿..... | 17 / 事務局だより..... | 18 |

毒性学者のための統計学

シニ- C. ガット, カロ-ル S. ウェイル
連載第4回

記 芳尾 荘吉

R x C χ^2

R x C χ^2 テストは、比較したい3組以上のデータについて、Fisherの直接確率testと同様に、非連続の度数データに使われる。

たとえばマウスの腫瘍に、3区分以上の投薬レベルの影響の比較である。腫瘍が陽性か、陰性か（腫瘍なし）のようなデータを考えよう。通常、期待値が、1以下でなく5以下のものが期待値の20%以下である時に使う。どのBoxの期待度数も（横計）・（縦計）/ Ntotalである。

フィッシャーの直接確率testと同様に初めの表は作られる。（この時R x C分割表）で次表のとおりである。

| | 陽性 | 陰性 | 計 |
|--------|----------------|----------------|--|
| グループI | A ₁ | B ₁ | A ₁ + B ₁ = N ₁ |
| グループII | A ₂ | B ₂ | A ₂ + B ₂ = N ₂ |
| グループR | A _R | B _R | A _R + B _R = N _R |
| 計 | N _A | N _B | N _{total} |

この式を使うと、 χ^2 式は

$$\chi^2 = \frac{N_{tot}^2}{N_A \cdot N_B} \cdot \left(\frac{A_1^2}{N_1} + \frac{A_2^2}{N_2} + \dots + \frac{A_k^2}{N_k} - \frac{N_A^2}{N_{tot}} \right) \dots \dots (*1)$$

この結果の χ^2 値は、自由度 (R-1) ・ (C-1) の（スネデッカー・コッラソ (65年) 560~56頁) のような χ^2 表と比較する。

もし χ^2 が確率0.05水準の表の値より小さいならばそのグループは、有意差がない。また、計算した χ^2 値の方が大きいならば、そのグループのどこかに差があるのだから、2 x R χ^2 検定かFisherの直接確率で、どのグループの間に差があるのかを決定しなければならない。

[例 14]

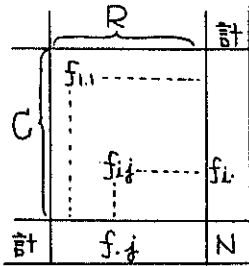
| 投薬量 mg/kg | 腫瘍マウス数 | 非腫瘍マウス数 | 計マウス数 |
|-----------|--------|---------|-------|
| 2.00 | 19 | 16 | 35 |
| 1.00 | 13 | 24 | 37 |
| 0.50 | 17 | 20 | 37 |
| 0.25 | 22 | 12 | 34 |
| 0.00 | 20 | 23 | 43 |
| Total | 91 | 95 | 186 |

$$\chi^2 = \frac{186^2}{91 \cdot 95} \left(\frac{19^2}{35} + \frac{13^2}{37} + \frac{17^2}{37} + \frac{22^2}{34} + \frac{20^2}{43} - \frac{91^2}{186} \right) = 6.84$$

最小の期待度数は $91 \times 34 / 186 = 16.6$ である。都合よく 5 を越している。自由度は $(5-1) \cdot (2-1) = 4$ 、 $\phi = 4$ 、確率 0.05 水準の χ^2 表値は 9.49 である。従って腫瘍の影響と服用量の濃度の間には、有意差がない。

*** 1 (訳者注)** 上の式は $2 \times C$ または $R \times 2$ の χ^2 計算式である。例 14 が $R \times 2$ の例なのでこの場合には同じになるが、 $R \times C \chi^2$ の一般式は次式を用いる。

$$\chi^2 = \sum_i \sum_j \frac{(f_{ij} - f_{i.} \cdot f_{.j} / N)^2}{f_{i.} \cdot f_{.j} / N} \quad \text{または} \quad N \left\{ \sum_i \sum_j \frac{f_{ij}^2}{f_{i.} \cdot f_{.j}} - 1 \right\}$$



また、 $2 \times 2 \chi^2$ の場合は

$$\chi^2 = \frac{N \cdot (a \cdot d - b \cdot c \pm N/2)^2}{e \cdot f \cdot g \cdot h}$$

± は $a, b, c, d \leq 5$ のデータがある場合、yates の補正を行ない、分子が小さくなる方向に使用する。

| | | |
|---|------|---|
| | | 計 |
| | a, b | h |
| | c, d | g |
| 計 | e, f | N |

相関係数

相関係数は連続な（そして、正規分布的な）データの 2 つのグループ間の線型相関の度合いを決定するのに使用する。2 つのグループ間に、どの程度の統計的な関係があるかどうかを指摘する。

例えば、犬の食物研究で、肝臓の重さが体重と相関があるかどうかを明らかにしたいなど……。このように我々には、犬の犠牲の元に体重と肝臓の重さを記録し、どの位関係があるかどうかを決めるために、この対の値の間の相関係数を計算する。線型相関係数 r_{xy} の計算式は次のとおりである。

$$r_{xy} = \frac{N \sum XY - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{N \sum X^2 - (\sum X)^2} \sqrt{N \sum Y^2 - (\sum Y)^2}}$$

ここで、 $\begin{cases} X \text{ は、一方のグループ（上例の犬の体重）の値。} \\ Y \text{ は、もう一方の対の値（肝臓の重さ）。} \\ N \text{ は、} X \text{ と } Y \text{ のペアのデータ数である。} \end{cases}$

ニグループ間の線型相関について、有意の度合いを、一層明確にするには、次式 t_r を用いる。

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{N-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}}$$

この値は、 N のデータ数 $n-2$ の表の値と比較する。（スネデッカー コクランの(65), 557頁）

r_{xy} が、確率水準 0.05 より小さいなら、相関は 0 と有意差がない。（相関なし） r_{xy} が、表の値より大きいなら、グループ間に確実な統計的関係がある。それを比較する時は、相関の程度を決定するのに、確率の低い水準で作られる。（注） $r_{xy} = 1.0$ または -1.0 ならグループ間に完全な相関がある。 r_{xy} が負の値で計算値が表の値より大きいならば、グループ間に逆相関がある。片方のグループが変化すると、もう一方のグループは逆の方向に変化していくのである。

r_{xy} の値を表の値と比較することは、いくらか弱いテストと考えられるかもしれないので、恐らく、 t_r の値を自由度 $n-2$ の大分布の値と、普通のスチューデントの t 検定をやるのと同じように、較べる事の方が、もっと意味があるかもしれない（*2）。この方法は、連続な正規分布的データの組の間の線型相関を検定することは、注目すべきである。

他の相関テストの方法や、線型の性質を持つように、1 つ以上変数変換した（ \log , \log/linear , 指数化等）データを用いる方法がある。

この後者の方法は、勿論変換するためのデータの性質を知っている事が必要である。いくつかの変換は、線型回帰と、プロビット / \log 分析についての項で後述する。

※ 2 (吉村先生注)

無相関の検定を表でやるのと、自由度 $n-2$ の t でやるのは、本来中味は同じはずである。片方が弱いテストで、片方が厳密であるというのは、著者の方が、わかっているのではないかと思います。

(例 15) 犬の体重、肝臓重量を計算した結果表

6対のデータの表、 $N - 2 = 6 - 2 = 4$ の値を読むと $P = 0.05$ で、
0.811 である。犬の体重と肝臓の重さの間に、 $P = 0.05$ で相関がない。

このデータの t 値は、 $t = \frac{0.381\sqrt{6-2}}{\sqrt{1-(0.381)^2}} = \underline{0.824}$ である。 $P = 0.05$

水準で、自由度4の t 値 = 2.776 で、有意な相関がないことを示している。

| Dog # | X 体重 | X ² | Y (肝臓) | Y ² | X Y |
|-------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 8.4 | 70.56 | 243 | 59049 | 2041.2 |
| 2 | 8.5 | 72.25 | 225 | 50625 | 1912.5 |
| 3 | 9.3 | 86.49 | 241 | 58081 | 2241.3 |
| 4 | 9.5 | 90.25 | 263 | 69169 | 2498.5 |
| 5 | 10.5 | 110.25 | 256 | 65536 | 2688.0 |
| 6 | 8.6 | 73.96 | 266 | 70756 | 2287.6 |
| Sums | $\Sigma X = 54.8$ | $\Sigma X^2 = 503.76$ | $\Sigma Y = 1494$ | $\Sigma Y^2 = 373216$ | $\Sigma XY = 13669.1$ |

$$r_{xy} = \frac{6(13669.1) - (54.8)(1494)}{\sqrt{6(503.76) - (54.8)^2} \sqrt{6(373216) - (1494)^2}} = \underline{0.381}$$

線型回帰

訳 (株) 生物科学技術研究所
佐野 正樹

先の相関係数の項を除けば、これまでのところで記述された統計的方法のすべては、当初に論じられた統計の3つの機能のうちの1つである仮説検定や2群もしくはそれ以上の群のデータが互いに有意に異なっているか否かを教えてくれることだけに方向付けられてきた。しかし、これとは別に、ある投与水準が与えられた場合に（但し、それはまだ実行されておらず、実際には多分実行され得ないが）ある反応水準にどんな変化があるか？ということを含めて、幾つかの揃ったデータから知れたら良いと思うことがある。例えば、100, 50および25 mg/kgでの死亡数を試験したとき、物質Aの10 mg/kgの用量水準を与えたとすると、投与された100匹の動物のうちどれくらいが死ぬと予想されるだろうか。既知のデータ関係から外挿する方法の第一のものは、回帰グラフ上で一揃い知られた点に直線か曲線をあてはめること、さらに点を得ていない領域へ上述の直線か曲線を外挿することである。これらの回帰モデルのうちで最も簡単なものは、線型単回帰モデルである（1つの変数の値を増大させることによって、これと関連する変数の値が正または負の方向に直線型を示して変化するときには適合する）。これが、我々がここで最小2乗法を用いて検討するケースである。

2つの変数グループである x （いわゆる投与された検体のmg/kg）および Y （いわゆる投与されて死亡した動物のパーセント）が与えられていると仮定すると、等式 $Y_i = a + b x_i$ [ここで前記の Y_i は、 x_i に対する y_i のあてはめ値であり、 $\sum (y_i - Y_i)^2$ を最小にしたいと考えている] における a と b を解くことが要求される。

そこで、この等式を解けば【補注1】、

$$b = (\sum x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}) / (\sum x_i^2 - n \bar{x}^2)$$

および

$$a = \bar{y} - b \bar{x}$$

ここで、 n はデータ点の数である。

実際には、用量-反応関係はめったに直線にならず、代わりにある変換（データを直線化するために）か、あるいは非線型回帰法（Gallantによって考じられた適切な論文， ref.29）を用いなければならないことに気をつけよう。

同様に、回帰が有意である（そして、それゆえ一定の確率水準で適合している）かどうかを調べるためには、以前に（相関係数の章で）記述された相関検定

統計量を用いることができることにも注意しよう。有意性判定に関してさらに適った検定といえば、線型回帰の分散分析 [Pollard(57), pp.260-262] であろう。そこで、適当なANOVA表 (Table 4 をみよ) を作り上げることから始めよう。

ある有意なF値 (適当な自由度におけるF分布表と比較したときに) は、その回帰直線がこの信頼水準における観測値の正確な予測であることを示している。

例 1 7

| 投与用量 (mg/kg) | | %死亡動物 | | |
|----------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|
| x_i | x_i^2 | y_i | y_i^2 | $x_i y_i$ |
| 1 | 1 | 10 | 100 | 10 |
| 3 | 9 | 20 | 400 | 60 |
| 4 | 16 | 18 | 324 | 72 |
| 5 | 25 | 20 | 400 | 100 |
| 計 13 | 51 | 68 | 1224 | 242 |
| ($\sum x_i$) | ($\sum x_i^2$) | ($\sum y_i$) | ($\sum y_i^2$) | ($\sum x_i y_i$) |

$$\begin{aligned} \bar{x} &= 13 / 4 = 3.25, & \bar{y} &= 68 / 4 = 17 \\ b &= (\sum x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}) / (\sum x_i^2 - n \bar{x}^2) \\ &= [242 - 4 (3.25) (17)] / [51 - 4 (3.25)^2] \\ &= (242 - 221) / (51 - 42.25) \\ &= 21 / 8.75 \\ &= 2.40 \\ a &= \bar{y} - b \bar{x} = 17 - 2.40 (3.25) = 17 - 7.80 = 9.20 \end{aligned}$$

従って、我々があてはめた直線は $Y = 9.2 + 2.4x$ であることがわかる。

Table 4 線型回帰の分散分析

| 変動因(1) | 平方和(2) | 自由度(3) | 平均平方(4) (= (2)/(3)) |
|--------|----------------------------------|---------|---------------------|
| 回帰 | $b^2 (\sum x_i^2 - n \bar{x}^2)$ | 1 | 除算による |
| 残差 | 差で求める | $n - 2$ | 除算による |
| 総和 | $\sum y_i^2 - n \bar{y}^2$ | $n - 1$ | |

それから、 $F_{1, n-2} = (\text{回帰の平均平方}) / (\text{残差の平均平方})$ を計算する。

例 1 8

例 1 7 における回帰直線の有意性検定をしたい。

$$\sum y_i^2 = 10^2 + 20^2 + 18^2 + 20^2 = 1224$$

$$\text{回帰平方和} = (2.40)^2 [51 - 4(3.25)^2] = 50.4$$

$$\text{平方和の総和} = 1224 - 4(17)^2 = 68$$

$$\text{残差平方和} = 68 - 50.4 = 17.6$$

および

$$F_{1,2} = 50.4 / (17.6 / 2) = 50.4 / 8.8 = 5.73$$

この値は 0.05 水準では有意でない。従って、回帰は有意でない。平方和の総和のうち回帰によって説明される割合【補注 2】は決定係数（寄与率）と呼ばれ、 r^2 （相関係数の平方で、上の例では 0.86^2 もしくは 0.74 に等しい）で示されることに注意しよう。

最後に、我々の回帰直線に対する信頼幅を調べたくなるかも知れない。すなわち、 x_i で定まる Y_i を計算して 1 つの回帰直線が与えられた場合、 Y_i の真の値がどれだけの限界内に（いわゆる 95% の確率で）入っていると確信できるだろうか。

もし、ANOVA 表での残差の平均平方を s^2 で示すなら、 a （推定値と区別して、このパラメータの真の値を記号 A で示す）の 95% 信頼限界は次のようにして計算される。

$$t_{n-2} = (a - A) / \sqrt{[s^2(\sum x_i^2) / (n \sum x_i^2 - n^2 \bar{x}^2)]}$$

注) t_{n-2} ; t 分布の上側と下側が 2.5% 点の表（両側 5%）からとる

例 1 9

$$\frac{9.2 - A}{\sqrt{[8.8(51)] / [4(51) - (4)^2(3.25)^2]}}$$

$$= (9.2 - A) / 3.5809 = \pm 4.303$$

$$9.2 - A = \pm 15.409$$

$$\therefore A = 9.2 \pm 15.409$$

[1] 本文の298ページの3行目では、相関検定統計量と比較してこの方法がより特異的な検定 (A more specific test) であるといっているが、両者の式は結局同じであるように思われる。どこが異なっているのだろうか。

< 柳本 >

「『特異的な』と訳するのでなく、『この種の問題に対しては、より一般的に適用できる方法』というくらいの意味だろう。形式的には、両者の式は同じになる。」

[2] 例19は回帰直線の切片を推定しているが、これでは投与量 $0 \text{ mg} / \text{kg}$ の場合の死亡率を推定することになって不合理ではないか。むしろ、毒性の強さなら直線の傾きや、各投与量の予想死亡率の信頼限界 [補注3] を求めようとするのが普通ではないか。

[3] 一般的な興味という点では、[2]で行なう方向の推定よりも、LD50値を求める場合のような逆推定にあるのではないか。

[4] この例題では、横軸は投与量という計量値であるから良いのだが、縦軸が死亡率という計数値である。このような場合には、どの程度までなら回帰分析が使えるとみてよいか。

< 吉村 >

「先ず、最後の質問について。縦軸が計量値とみなせないなら変なことが起こるかも知れない。この問題の場合、%表現とはいえ動物数が十分であって、10~90%くらいにわたって細かく刻めるところでなら使える。

次に、この例題のようにlogスケールをとらずにやれば、両端では直線が引けなくなるのは当然である。そういう意味ではドーズ $0 \text{ mg} / \text{kg}$ のところの値を求めても仕方がないわけで、別の問題として考えなければならない。

ED50, LD50値に関してだが、これを求めるために直線を引いて逆推定しても良いと思う。先に言ったように、求める値の近くで細かく点が刻まれているなら良いわけである。しかし、実際には逆推定するところでうまく点がとれるとは限らない。また、データがばらついているときなど、逆推定には理論的に嫌な問題が起こることは知っておくべきである。

さきに増山先生との話ででてきたのだが、なぜ急性毒性では50%のところをとるかについて追加説明をする。薬物の影響を比較するのに、1つないし高々2つのドーズで見たいという場合、推定精度の良いところで比較すると都合がいい。

そこで、50%なら少ない標本数で、しかも精度良く推定できるからという理由による。しかし、実際面から言うと、半分の動物が死ぬというLD50にはなんの意味もないわけで、毒物という側面からは90%は殺せる量の方がより適切な意味を持つだろうし、安全だというなら1%くらいの量が良いことになるだろう。」

[5] <平方和の総和のうち回帰によって説明される割合が決定係数である>ということだが、もう少し説明を加えて欲しい。

< 吉村 >

「今、 n 個のデータがあるとする。そのバラツキ S は $S = \sum (y_i - \bar{y})^2$ で求まる。このとき、データがある特別の原因、例えば薬のせいによってだけバラツキを示しているなら、別に騒ぐほどのものではない。

しかし、薬のせいとしてなお説明できないバラツキがあるとすると、この大きさは各点の直線からの平方和 $\sum (y_i - (a + bx_i))^2$ で求められる。そこで、先の S からこのバラツキを引いてやれば、薬のせいではらついた大きさ S_1 が得られる。さらに、薬ではらついた大きさ S_1 を S で割ったものが、薬ではらついた割合(r^2)というわけである。

薬(回帰)の部分で説明される割合とはこういうことを示しており、この意味で r^2 は決定係数というよりも寄与率と呼ばれる方がふさわしい。」

[6] 普通では相関で分析するデータに対して、一方を説明変数に変えて回帰分析をしたい場合があるが、どのようなデータならそうしても良いのだろうか。

< 増山 >

「大変良い質問だと思う。古典的な例になるが、父と成人した息子の身長の関係を調べるときに、所帯をランダムに採れば父も息子もランダムに採られたことになるので相関であり、160cmの父という風に指定すれば息子だけがランダムに動くので回帰ということになる。要は最初のサンプリングの姿勢で相関で考えるか、あるいは回帰で解くかが定まる訳だ。」

[7] 逆推定を行なうのなら、 X に対する Y の直線あてはめをするのでなく、 X の Y による回帰直線を求めるべきではないのか。

< 柳本 >

「例えば検量線の場合、回帰した後に逆推定をすることになる。しかし、このような時でもデータの出た来た構造から考えるべきだ。つまり、濃度に比べて測定値ははるかにばらつくのであるから、 X 上の回帰を行なった後に逆推定する方

が、数値的な解析に適っていると考えられる。」

〔8〕臨床検査のデータで、新しい定量法と旧法によるものとを比較したいことがある。この際に、回帰式を使って旧法と新法の定量値を相互に変換することが多い。この場合は、変量-変量という関係になるから、先の話からゆくと回帰的に考えると誤りということになるのだろうか。

< 増山 >

「両方に誤差があるなら、これを考慮に入れるべきだ。つまり、測定回数を比例的に分散の逆数の重みをつけるわけだ。このあたりのことを詳しく知りたければ、デミング著（森口繁一訳）『推計学によるデータのまとめ方（岩波書店）』を読むと良い。但し、もう古い本であるから、大きい図書館に行ってコピーされるといい。」

< 吉村 >

「XもYも変量するとき、これらにフィットする直線をあてはめたい。この解析方法をプログラムの一言でいうと、『相関係数行列にもとづく主成分分析を行ない、第1主成分をとってこの直線を求める。』となる。」

補注

【1】

測定値 y_i は、

$$y_i = b x_i + a + e_i \quad e_i : \text{残差}$$

で示される。

この誤差の2乗を n コのすべての点について加え合わせた量を S とする。

$$S = \sum (y_i - b x_i - a)^2$$

これを最小にする a , b は、それぞれについて偏微分したものを0とおき、 a , b について解けば求められる。

$$\delta S / \delta a = -2 \sum (y_i - b x_i - a)$$

$$\delta S / \delta b = -2 \sum x_i (y_i - b x_i - a)$$

となる。

$$\sum y_i - b \sum x_i - n a = 0 \quad (1)$$

$$\sum x_i y_i - b \sum x_i^2 - a \sum x_i = 0 \quad (2)$$

ここで $\bar{x} = \sum x_i / n$, $\bar{y} = \sum y_i / n$ とすると、(1) 式からは、

$$a = \bar{y} - b \bar{x}$$

であるから、これを(2) 式に代入して整理すると、

$$b = (\sum x_i y_i - \bar{y} \sum x_i) / (\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i)$$

$$= (\sum x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}) / (\sum x_i^2 - n \bar{x}^2)$$

となる。

【2】

(回帰平方和) / (平方和の総和) を指す。

ここでは、

$$r = 50.4 / 68 = 0.7412$$

【3】

(1) 傾き(回帰係数B)に対する信頼度100(1-α)%の信頼区間は、残差の平均平方和をVRとすれば次のように求めることができる。

$$\frac{b - t(n-2, \alpha) \sqrt{VR} / \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{b + t(n-2, \alpha) \sqrt{VR} / \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}} \leq B \leq$$

実際に計算すると、

$$\frac{t(n-2, \alpha) \sqrt{VR} / \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{\sqrt{8.8} / \sqrt{8.75}} = 4.303$$

$$2.40 - 4.315 \leq B \leq 2.40 + 4.315$$

$$\therefore -1.915 \leq B \leq 6.715$$

(2) x₀のときの回帰直線による予測値y₀の信頼度100(1-α)の信頼区間は、

$$V y_0 = VR \left(1/n + (x_0 - \bar{x})^2 / \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)$$

としたときに、次の式から求められる。

$$\frac{y_0 - t(n-2, \alpha) \sqrt{V y_0}}{t(n-2, \alpha) \sqrt{V y_0}} \leq A + B x_0 \leq \frac{y_0 + t(n-2, \alpha) \sqrt{V y_0}}{t(n-2, \alpha) \sqrt{V y_0}}$$

実際の計算は、

$$\frac{t(n-2, \alpha) \sqrt{V y_0}}{(\sqrt{8.8} / \sqrt{8.75})} = 4.303 \sqrt{8.8 \left(0.25 + \frac{(x_0 - 3.25)^2}{8.75} \right)}$$

を適当なx₀について行なえば良い。この場合の信頼区間の幅は、上の式からも明らかなように実験の中心点であるx₀=3.25で最も小さく、これから離れるに従って大きくなる。

生物学的同等性試験とその評価

相馬 義徳

1984年4月14日(土) 医薬安全性研究会で千葉大学薬学部生物薬剤学研究室鈴木徳治先生に上記テーマについて講演していただいた。同講演の内容を質疑応答等により補足を加えて纏めたものを以下に記す。但し、同講演のベースとなっている「生物学的同等性試験における検出力」という論文と内容が重複する部分は省略した。

1. 生物学的同等性試験の歴史的背景

生物学的同等性試験は、現在では医薬品の承認申請に必要なデータとされているが、日本でこれが始められたのは、1971年からでこの年に現在の生物学的同等性試験の前身のような形のものが、承認申請の資料として必要と公表された。その後1974年に、その試験のガイドラインが厚生省から出された。その内容は、ウサギ、イヌなどの大動物では一群5匹で宜しいというような指針だったので、通常の一製剤比較では $N=10$ というのが普通になった。

このように、日本における生物学的同等性試験は、1970年代においては主として動物で行われていた。

1980年に薬事法が改正され、それに伴い生物学的同等性試験は原則としてヒトで行わなければならないという形になった。そうすると、動物だったらいい加減にやってもいいというわけではなかったが、ヒトでやることにより、考慮すべき問題が増え、費用も多くかかるようになり、生物学的同等性試験に対する関心の度合が今までよりも強くなった。それと同時に試験のデザイン、試験の評価というものにも、多くの人が関心を持つようになった。

1970年代においては、統計的有意差がないデータを生物学的に同等と判断するということが、多くの場合行われていた。しかし、生物学的同等性の資料を評価する側から見ると、かなりバラツキの多いものがあり、同等性を主張する試験としては問題のあるものも多かった。

統計的有意差がないということと同等性の根拠とすることは、かなり乱暴なことのようにも思われる。しかし、新薬の臨床試験を例にとってみても、有意な差をもって勝れているというデータは少ないので、既存の評価の確立している製剤と比較して有意な差がないということで、生物学的同等性が承認されるということも多かったと考えられる。

米国では、1976年にFDAから Bioavailabilityに関するガイドラインが出され、これに伴って幾つかの薬効群とか化学構造群等に対して、試験デザイン、被験者数、サンプル数等事細かなガイドラインが少しずつ公表されている。

1976年のガイドラインでは、生物学的同等性試験の一応の指針を示すに止めており、 α 、 β 等の値についてもここで示されているが、これを要求するとは書いておらず、これを目標とするという表現をしている。

FDAは、約27種類の薬効群、化学構造群あるいは単一の薬物について生物学的同等性試験のガイドラインを出す予定であるが、現在のところ、昨年10月に出されたTheophyllineの内容でやっと11種類である。一番最初に出された抗けいれん剤の薬効群は10種類の薬を含むものだった。

この中で Sodium phenytoin (Diphenylhydantoin) の試験では、特に Three-way cross overのデザインで被験者数は24人、サンプル数は11サンプルと指示している。

Phenytoin 以外の抗けいれん剤でも、被験者数は16人以上、サンプル数は11～16サンプルを要求している。

2. 生物学的に同等な薬剤とは

米国FDAの指針によると、生物学的に同等な薬剤とは、同一モル量の治療有効成分を同一の (similar) 試験条件で投与した時 (一回投与あるいは繰り返し投与) 問題になる程度の差を示さない「製剤学的に同等な薬剤」あるいは「製剤学的に相互に交換できる薬剤」を意味する。

「製剤学的に同等な薬剤」とか「製剤学的に相互に交換できる薬剤」というものの中には、吸収量は同等であるが、吸収速度においては同等と判断出来ない薬剤がある。しかし、吸収速度のこのような相違が意図されたもので、用法用量の表示に反映されていたり、繰り返し投与したのち体内の薬物レベルに相違がなかったり、認められる程度の吸収速度の相違は治療上問題にならないと判断されたりする場合には、これらの薬剤は生物学的に同等と判定されることがある。

「製剤学的に同等」とは、薬効成分の含量、剤形が全く同じということ。

「製剤学的に相互に交換できる」とは、含量、剤形は違っていても構わないが、薬効成分 (塩やエステルの違いも構わない) は同じということ。

3. 統計的手法（同等性の判定方法）の検討

(1) 有意差検定

有意差検定をして有意差がないことを同等と判断する場合、検定のノイズ（被験者内誤差）がどのように影響してくるか計算してみた。

検定のノイズを表す量として、

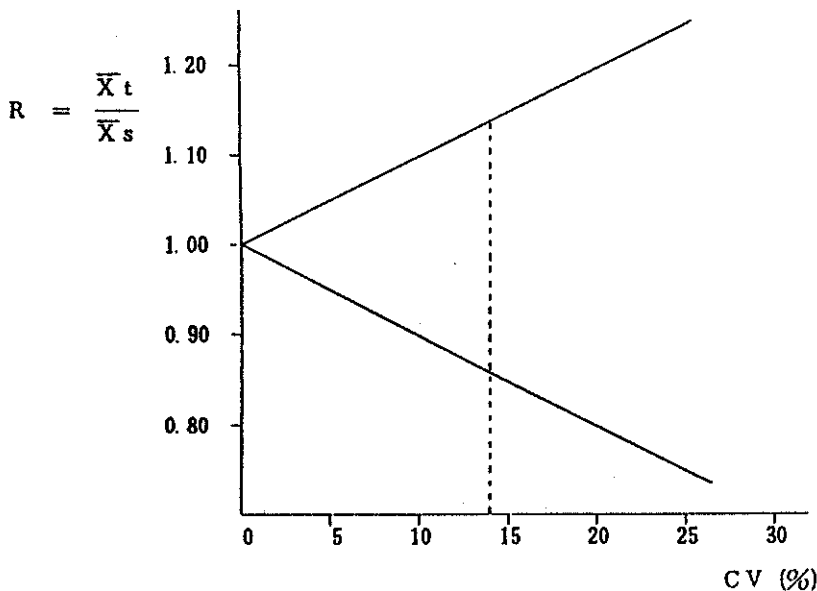
$$CV = \frac{100 \sqrt{V_e}}{\bar{X}_s}$$

をとる。ここで、 V_e は被験者内誤差の不偏分散、 \bar{X}_s は基準製剤のBAパラメーターの平均値である。このCVを横軸にとり、縦軸には被験製剤と基準製剤との差を表わす量として、そのBAパラメーターの平均値の比Rをとる。

CVとRとの関係で、危険率5%で有意となる部分が何処かを調べてみると、図のように二本の直線が引け、この間の部分に入るものは有意な差が出ず、その外側にあるものは有意な差が検出される。即ち、CVが小さいとほんの僅かな差も検出され、逆に、CVが大きければ大きな差も検出されない。

このCVの大きさに歯止めを掛けるものとして、検出力が考えられる。

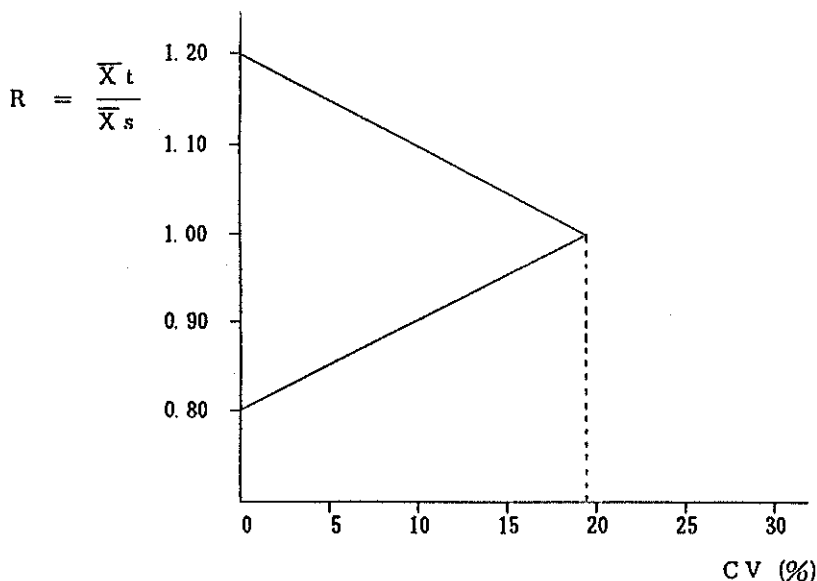
例えば、被験者数10、検出力 $1 - \beta \geq 0.80$ とするとCVの値は約14%以下という範囲に限定される（論文中のFig. 1より）。



(2) 信頼区間

同等性を示す方法として、有意差検定の他に、信頼区間による方法がある。

95%信頼区間を計算してそれが基準製剤の80%~120%の中にあれば、同等とみなせる。この方法で、(1)と同様の図を書くと同等の領域が(1)とは逆向きの三角形になる。



又、この方法による信頼区間は、基準製剤の平均値から等距離にないので、等距離にする操作を加えると、生物学的に同等と判断できる領域が多少広がる。ベジアン理論による判定方法では、この領域は更に少し広がる。

4. 多製剤比較における検出力の計算

多製剤比較では二製剤比較のように、検出すべき差を一義的に指定することが困難である。そこで、基準製剤と各被験製剤との対比を考え、分散分析における多重比較の考えをこれに適用して、二製剤比較の場合に準じて検出力を計算した。即ち、製剤数がKであれば、比較の回数はK-1であるから、全体としての危険率を α とした場合には、個々の比較についての危険率は $\alpha / (K - 1)$ となる。これを用いて二製剤比較の検出力の形をとって検出力を求めた。

この方法では、ダネット型の比較よりも少し保守的になる。

5. 検出力を上げる工夫

検出力を上げるためには、被験者内の誤差を出来るだけ小さくすることが重要であるが、一口に被験者内誤差といってもその中には実験誤差も含まれている。又、薬そのものの性質としてバラツキやすいものもある。例えば、代謝されやすい薬物では、一回目の投与では、初回通過効果により95%が代謝され、測定の対象となるものが5%しか体内に移行しなかったのに、二回目の投与では90%しか代謝されず、測定値が二倍になるということは有りうることであり、そうすると被験者内の誤差が大きくなる。このような薬剤に対しては通常の同等性試験以上に被験者内のバラツキを少なくする、あるいは、キャンセルする工夫が必要である。

一つの例として、論文中のTab. 4 に挙げてある Imipramine では製剤と同時に重水で標識した水溶液を投与し、水溶液に対する相対的な AUC、Cmax を用いて比較した結果では被験者内の誤差が非常に小さくなり高い検出力を得ている。

又、一群当りの被験者数が少ないことも検出力が低い原因となっている。日本では、動物での指針が一群5匹、二製剤比較で合計10匹と出されていたため、測定対象がヒトになっても引続き10人というふうに考えられていた。しかし、統計的に満足出来るデータを得るためには、測定値の被験者内誤差からみて、15人前後の被験者を用いなければならない。

AUCについては、未測定部分による誤差を少なくするというのも重要な事である。米国FDAでは、既に発表されたものについては、サンプリング回数だけでなく時間も指定している。これは、なるべく測定した範囲のAUCが推定したAUC(∞時間までのAUC)の例えば90%を占めているとか、95%を占めているとかという保障をするためにサンプリング時間で歯止めを掛けるためである。

6. $\Delta = 0.20$ について

検出すべき差を基準製剤の20%とすることの明確な根拠はなく、結局米国FDAのガイドラインの中で示された値に準じているにすぎない。しかし、日本における同等性の資料の審査では、実際に審査基準として適用されている値である。この値について、製剤を作る方も、それを評価する方も、深刻に考える必要のある問題である。生物学的同等性試験のデータが少なくとも統計的に十分な基盤と認識をもって作られるようになれば、それに伴って、多くの関心が、「どの程度の差があったら治療上問題が起るのか」ということに向けられるのではないかと思われる。

7. 腸間循環のある薬剤の場合

腸間循環がある場合には、AUC等のBAパラメーターから吸収量の絶対量を求めるには無理があるが、単に生物学的同等性を試験する分には、腸間循環がない場合と同様に、AUC、Cmax等をBAパラメーターとして用いても差し支えない。但し、腸間循環があると、被験者内のバラツキは大きくなる可能性がある。

(1984年9月4日)

第19回定例会出席者名簿

日時：1984年7月14日(土)

11:00~14:00 基礎講座(途中昼食)

14:00~17:00 定例会

場所：総評会館 2F 会議室

御出席頂いた先生方

・増山元三郎

・柳本武美 (総評会館)

・吉村 功 (名古屋大学)

- | | | |
|-------------------|--------------------|-------------------|
| 1 桑山典之 (帝国臓器) | 25 者藤 博 (ハキストジャパン) | 49 五島滋喜 (大鵬薬品株) |
| 2 朝野芳郎 (エーサイ) | 26 森本 徹 (") | 50 (") |
| 3 佐藤勝彦 (ホーユー) | 27 渡辺 康 (明治薬科大) | 51 尾上正治 (マウルト) |
| 4 小崎章夫 (鐘紡) | 28 林 一 (昭和薬科大) | 52 半田 淳 (日本化薬) |
| 5 島村和位 (鳥居薬品) | 29 中嶋康彦 (チョコマン) | 53 佐野正樹 (生科技研) |
| 6 戸塚和男 (東菱薬品) | 30 山下哲司 (ロート製薬) | 54 長谷文雄 (ケララン製薬) |
| 7 田中裕之 (") | 31 飯田博司 (アソシエイト) | 55 中村 昭 (東京田辺製薬) |
| 8 大塚康實 (") | 32 縣 直樹 (三栄ホシム) | 56 永見俊之 (日本農薬) |
| 9 大塚寺俊平 (科研製薬) | 33 長谷川弘道 (北隆製薬) | 57 奥村紘二 (ヒューマンライ) |
| 10 小笠原定則 (関東医師製薬) | 34 田中光男 (田辺製薬) | 58 (") |
| 11 溝口徳実 (持田製薬) | 35 三上正秋 (群芳シヤウ) | 59 (") |
| 12 今井正彦 (ミドリ十字) | 36 三内貞子 (白生研) | 60 (") |
| 13 山岡香明 (住友化学薬) | 37 藤井 興 (三共) | 61 今溝 裕 (東洋醸造) |
| 14 松本 健 (日水製薬) | 38 田中 健 (日科技研) | 62 長谷川良夫 (日本メダ) |
| 15 富田泰山 (台糖メダ) | 39 岡 基 (家畜衛試) | 63 伊豆本透 (サッポ薬品) |
| 16 吉良和也 (湧永製薬) | 40 鴛城 豊 (ライオン) | 64 高島宏昌 (東京田辺製薬) |
| 17 芳尾荘吉 | 41 大内幹夫 (サントリ) | 65 奥富康雄 (化研生薬) |
| 18 小林克己 (電評センタ) | 42 日浦謙一郎 (ドナルド薬品) | 66 茅沢健拓 (日本IMCメダ) |
| 19 秦 正弘 (鳥居薬品) | 43 滝沢 毅 (日本ロシユ) | 67 池田 (") |
| 20 中村良治 (日本アソシエ) | 44 井野祐子 (") | 68 松下 博 (雪印乳業) |
| 21 野田 勉 (大塚社環境科) | 45 内田 (") | 69 栗山敏治 (東洋醸造) |
| 22 河村 寿 (アソシエメダ) | 46 根馬 (") | 70 福田武司 (日生科センタ) |
| 23 惣田隆生 (堀野義製薬) | 47 高木 悟 (ハキストジャパン) | 71 大林繁夫 (ケララン製薬) |
| 24 水橋福太郎 (ガイ化学工業) | 48 田中 (") | |

電話受付の氏名のみの方、当日直接出席され御氏名の確認ができなかった方がいら、し、ることをお断り申し上げます。

会報13号20頁におきまして、第18回を第19回と間違えました。ここにお詫び申し上げます。

[事務局 により]

いつものことながら、定例会の2、3週間前になるとあわただしく、執持が落ちつかなくなる。会を開く方の心理としてできるだけ決山の方に出席して頂きたいことと、前回よりも多く来てほしいと願うからである。そこで出席連絡のパターンに一考一憂を繰り返すことになる。もし出席者が激減したらどうしよう、とはいらぬ心配なのだがついつい頭に浮かんできてしまう。出席連絡が/件もない日などは準備の手も枯りがちなのだ。しかし、安全研のメンバーに消息を尋ねると、どなたも極めて多忙な方ばかりだし、学会等の行事も重なり合っている。なかなか時間の工面が大変なのが実情と見受けられた。で、あれはこそ、小社でも本会がマンネリにならぬよう必死で考えろということになる。定例会まであと10日余り、最後の準備に追われているところだ。

[お願い]

会費未納の方はできるだけ早くお支払い下さるようお願い申し上げます。何分小さい会です、予算もぎりぎりまで運営しております。その点を御賢察の上、よろしくお願い申し上げます。

医薬安全性研究会 会報 No.14

昭和59年9月30日 発行

編集・発行 (株)サイエンス社

〒101 東京都千代田区神田

駿河台3-2 山崎ビル

Tel. 03(253)8992

振替 東京 8-71335

印刷・製本 ナカノ印刷

©1984