

## 生物学的同等性試験について

ジェネリック医薬品(以下、GE 薬)は臨床試験が免除されている代わりに先発医薬品(以下、BR 薬)と同等かどうかの試験の実施が義務付けられています。内服薬の場合は健常男性に GE 薬と BR 薬の 1 回量を交互に服用させて両者の血中濃度推移が統計学的に同等であるかどうかをみる試験があります。これを生物学的同等性(BE)試験と呼んでいます(GE ; Generic , BR ; Brand, BE ; Bioequivalence)。

その同等性を記載するため GE 薬の添付文書の薬物動態の場所に『薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間(以下、90%CI)法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された』という表現があります。我々はこれを眺めて、この GE 薬は BR 薬と少なくとも血中濃度の推移は同じだと思うわけです (CI ; Confidence interval)。

ところで表現の中に“log”が出てきます。これは、その昔学校でならった常用対数と呼ばれるものです。何故、このような場所で、ログに出会う羽目になるのでしょうか？

今回は、この辺りの当たり障りのない話になります。

### 1) 血中濃度パラメーターの AUC や Cmax は対数正規分布をする。

厚労省の出しているこの試験法のガイドラインの同等性表現によると『GE 薬と BR 薬のパラメーターの対数値の平均値の差の 90%CI が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内にある時は同等とみなす』とあります。読み取りにくい表現ですが、次のようになるでしょう。

- ①試験を受けた人達の GE 薬と BR 薬の AUC の結果がそれぞれ算出されますから、
- ②その AUC をまず対数値に変換します。つまり  $AUC \rightarrow \log(AUC)$  とします。そして、
- ③GE 薬の  $\log(AUC)$  と BR 薬の  $\log(AUC)$  のそれぞれの平均値を求めます。
- ④その上で、その平均値の差を求めます。AUC には個人ごとにバラツキがありますから、対数化して差を求めたとしてもバラツキが付きまといますので、90%CI が計算上、算出できます。
- ⑤その 90%CI が、予め定めた  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  内であれば GE 薬と BR 薬は同等としましょう。

厚労省のガイドラインによれば AUC や Cmax は、多くの場合に対数正規分布をするそうです。つまり何回も何回も AUC を測定して出てきた値を並べてみると結果として対数正規分布になっているわけです。真偽のほどはさておき、対数正規分布とは図 1 のようにピークが左に偏り、右側にすそ野が広がったような形の分布をしています。ピークを  $M$ 、平均値を  $\mu$  とすると、 $M < \mu$  です。この時、 $x$  軸を  $\log(x)$  に変換すると、分布の形が正規分布(図 2)になります。この時、 $M = \mu$  です。要するに  $x$  軸を  $\log$  変換すると正規分布になるような元の分布を対数正規分布と呼ぶわけです。

図 1 【対数正規分布】

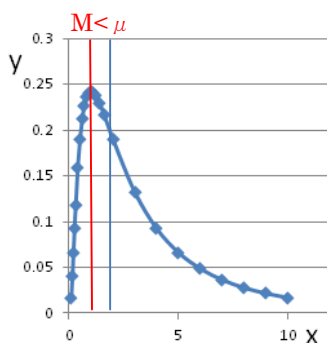
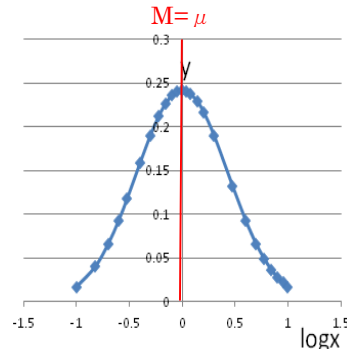


図 2 【正規分布】

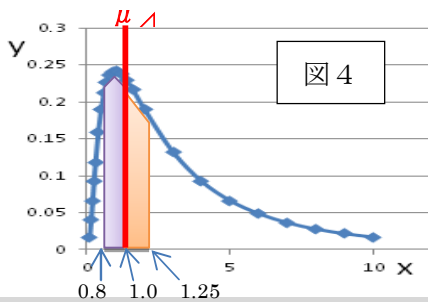
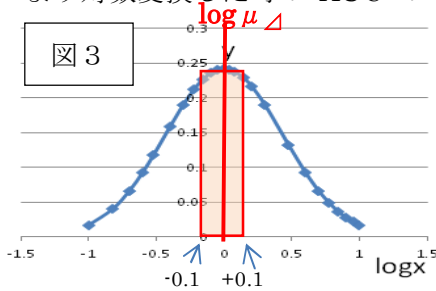


対数変換

判定基準に対数がからむのは AUC などの集団が対数正規分布するからだと思っておきましょう。

## 2) log(0.8)~log(1.25)の範囲の意味とは

厚労省が決めた基準値だからと思えばよいのですが、log(1)を中心として-0.2から+0.25とプラス側に0.05大きくなっている意味が分からない・・・ですね。さて、ここでGE薬とBR薬の各々のAUC分布から1つずつ値を取り出し、その差(Δi=GEi - BRi)を求めます。この作業を何回も繰り返してできたΔiの集団の分布図を作るとやはり対数正規分布が出来上がります。対数変換した正規分布の図3で考えると、その集団の平均値は元の分布の平均値の差として出てきます。つまりlog(μ<sub>GE</sub>) - log(μ<sub>BR</sub>)ですが、対数の性質からlog(μ<sub>GE</sub>/μ<sub>BR</sub>)となり、標準偏差は元の√2倍となります(統計学の常識ということで)。ここではGE薬とBR薬は同等と仮定しますので、平均値は同じですからlog μ<sub>Δ</sub> = log(1) = 0です。つまり対数変換した時のAUCの平均値の差は0を中心とした正規分布をします。ここでlog(0.8)~



log(1.25)の実際の計算値を当てはめると-0.0969~+0.0969となります。つまり0を中心として約±0.1の範囲になるので、対数変換すると何の不思議もない形(範囲)になります。では、もとの対数正規分布の場合ではどうでしょうか？

集団の代表としては平均値が利用されますが、その他集団の性質を表すメンバーを選出するには、平均値の右側と左側にいる人を同じ数ずつ選出するのが公平なところでしょう。対数正規分布の場合(図4)の平均値はピークより右側にずれていますので、平均値の左側に幅狭く、右側に幅広くとると左右の面積が同じになり、ちょうど良い人数配分になります。それが1を中心として左に0.8の割合、右に1.25の割合という結果となって現れてくるわけです。

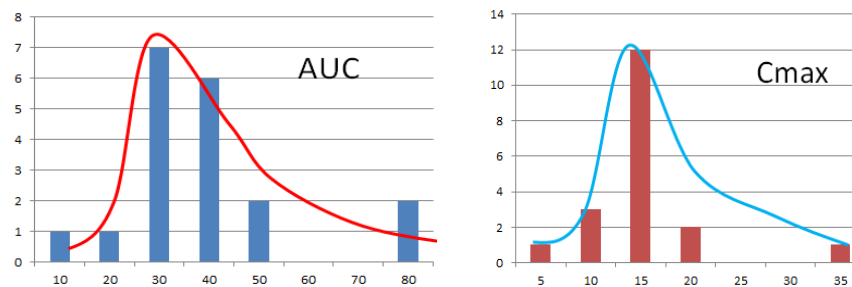
あるGE薬の同等性試験をした90%CIがlog(0.9)~log(1.02)であれば許容した集団内に入るのでOKで、log(0.99)~log(1.29)では上限が外れるため×となるわけです。

## 3) AUCやCmaxは本当に対数正規分布をするのか？

世の中にはいくつも対数正規分布をする例があるのでしょうか？たとえば1世帯あたりの年収の分布は対数正規分布をすると言われていています。確かに超金持ちになるほど人数は極端に少なく、ほどほどの年収の人がやたらと多いような気がします。試みにプラバスタチンのAUCとCmaxが対数正規分布をするかを見てみましょう。プラバスタチンのジェネリック薬の添付文書をみると標準品(BR薬)との比較ができています。各会社の標準品のAUCとCmaxを集めれば何か分かるかもしれません。本当は個々の生データが欲しいところですが、そこまで調査するのも面倒なので、添付文書に載っている平均値で

メーカー	AUC	Cmax
サンド	18.43	6.62
長生	35.6	12
小林	28.07	13.11
テバ	37.56	14.31
田辺・辰巳	30.61	15.21
鶴原	44.3	15.7
エルメド	40.93	15.95
第一三共BR	42.8	16.5
東和	35.25	16.679
ケミファ	38.97	17.01
日医工/ニプロ	37.74	17.74
メイ・沢井	33	17.86
大原	53.2	18.81
科研	52.58	19.07
ケミックス	48.76	19.94
共和	47.24	19.98
マイラン	80.35	21.4
杏林	49.9	22.5
陽進	83.7	34

我慢しましょう。私は決して暇ではないのですが、ちまちまと標準品10mg投与のAUCとCmaxの値を集めてみると左表のようになりました(単位略)。これらをヒストグラムにしてみます(下図)。さらに怪しげで手前ミノな近似曲線を描いてみると、なんだか対数正規分布っぽい感じになってきました。やはりAUCとCmaxは対数正規分布をしました！？その証明にはもっとデータが必要ですが、私のレベルではここまですべてが精いっぱいです。



お気づきとは思いますが、同じメバロチン10mg錠なのに試験場所、時期、被験者の差などにより、こんなにも値が違うのですね。(終わり)