

ジェネリック研究

Number 1 2021

Volume

15

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総説〕

日本におけるバイオシミラーの品質・有効性・安全性の同等性／同質性評価
……一般社団法人日本バイオシミラー協議会
開発・薬事検討委員会, 黒川 達夫

中間解析, サンプルサイズ再計算を伴う生物学的同等性試験における
統計的課題
……棚橋 昌也, 菅波 秀規

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines



Kyorin 

健康は キョーリンの願いです。

わたしたち

キョーリンリメディオ株式会社は、

「キョーリンは生命を慈しむ心を貫き、

人々の健康に貢献する

社会的使命を遂行します」という

キョーリン製薬グループ共通の企業理念の下、

「信頼される医薬品企業」を

目指しております。

キョーリン リメディオ株式会社

〒920-0017 石川県金沢市諸江町下丁287番地1 TEL.076-239-2270 <http://www.kyorin-rmd.co.jp>

わたしたちはキョーリン製薬グループのジェネリック医薬品・OTC医薬品を製造販売しています。

ジェネリック研究

第15巻 第1号 2021年

(日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会機関誌)

目次

〔巻頭言〕	山本 信夫	3
〔総説〕		
日本におけるバイオシミラーの品質・有効性・安全性の同等性／同質性評価 一般社団法人日本バイオシミラー協議会開発・薬事検討委員会, 黒川 達夫		5
中間解析, サンプルサイズ再計算を伴う生物学的同等性試験における統計的課題 棚橋 昌也, 菅波 秀規		20
投稿規定		31

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.15, No.1 2021

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

{Foreword}	N.Yamamoto	3
{Review Article}		
Evaluation of the Comparability in Quality, Efficacy and Safety of Biosimilars in Japan Japan Biosimilar Association (JBSA) Development & Regulatory Committee, T.Kurokawa		5
Statistical Issues Concerning Bioequivalence Studies Involving Interim Analysis and Sample Size Re-calculation	M.Tanahashi, H.Suganami	20
Rules for Contributions		31

巻頭言

本年初頭以降、後発医薬品の「市場からの回収」に関する話題が、そこに至る「企業の姿勢の悪さ」と相まって、薬剤師のみならず患者や一般市民の間でも大きな反響を巻き起こしています。

後発医薬品の持つ「医薬品としての特色」は、効能や効果には大きな違いはありませんが、価格が先発医薬品（いわゆるブランド品）に比べて安価であることにあります。今様な言い方をすれば「患者のお財布に優しい」医薬品と言ってもよいでしょう。

かつては、「ゼロ品」等とあまり有り難くない「二つ名」をつけられていました。そのために「値段が安いんだから、質は……？」といった誤った認識が、医療関係者の中で定着してしまったものと思います。1990年代初めの米国では後発医薬品を「Me-too-drug」と呼んでいた時代がありましたが、現在ではその米国も含めて世界的に見ても「安価で品質の担保された」後発医薬品の使用は大きな潮流とされています。我が国でもこの10数年、医療現場での後発医薬品の使用量は急増し、使用率80%も目前に迫るなど、医療現場での市民権が確立したと考えています。そこには、医師・薬剤師をはじめ官民各ステークホルダーの多大な努力と、後発医薬品企業自身の体質改善も大きく貢献したものと思います。

そうした、多くの関係者の理解と協力によって築き上げられてきた「後発品を使おう」という機運が、「医薬品の品質や作り方に不手際があったので市場から回収する」という報道で、一気にそがれることになるとはだれも夢想だにしていませんでした。こうした報道に接した薬剤師や現に該当する医薬品を服用していた患者は、この事実をどのように受け止め、何を感じたのでしょうか。回収対象となった製剤の中には全く異質の成分が混入して、服用した患者に健康被害や死亡例が起きていたことが露見するに至っては、「偽物を使われた」とか「それは本当に医薬品なのですか」と疑問を提起されても、抗弁の余地はないものと思います。公表された回収の原因を精査してみると、あろうことか、決められた手順に基づかない製造を長期に渡り続け、それを隠蔽する、あるいは保険収載に間に合わせるためと、承認時点から虚偽の報告を行うなど、信じられない実態が見受けられました。

そこには、国民の健康に直結する製品を作るという気概や、誇り、矜持は微塵も感じられず、利益ばかりを追い求める醜悪な企業の姿しか見えてきません。そして、かかる愚行が後発医薬品のみならず我が国の「医薬品産業全体への信頼を失墜させかねない」ことを踏まえると、後発医薬品の使用を推進してきた薬剤師としては、慙愧に堪えません。今回行政処分を受けた当該企業には、この重大さを真摯に受け止めるとともに、医薬品を作るという社会的な責任を適切に果たしていただくよう切望します。同時に、こうした企業を定期的に査察していた行政当局の不手際も指摘されるべきと思います。そして、後発医薬品の使用促進に関わった薬剤師・関連学会は、この事態を真摯に受けとめなくてはならないと思います。

超高齢社会を目前に、世界が羨望する「国民皆保険」を維持・運営する有効な策として「後発医薬品の使用促進」は国是として進められてきました。しかし、その期待は見事に裏切られ、残念でなりません。本学会は「後発医薬品の使用を進め、同時にその健全なる育成と普及をはかり、ひいては日本の医療の質の向上と、国民の健康レベルの向上に寄与することを目的とする」を活動方針としています。あらためてその原点に立ち戻り、我が国の医薬品産業も見据え時流に流されることなく、自らの役割をしっかりと認識できる「後発医薬品製薬産業」が我が国に根付くよう、学会の一員としてその責任を果たしていきたいと思います。

2021年5月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
日本薬剤師会会長

山本信夫

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 役員一覧

(2021年6月現在)

代表理事	武藤 正樹	社会福祉法人日本医療伝道会衣笠病院グループ相談役、 よこすか地域包括ケア推進センター長
副代表理事	佐藤 博	新潟大学名誉教授
理事	有山 良一 岩月 進 漆畑 稔 緒方 宏泰 折井 孝男 川上 純一 楠本 正明 小山 信彌 佐々木忠徳 外山 聡 西澤 健司 西山 正徳 増原 慶壮 村田 正弘 山本 信夫 四方田千佳子	横浜市総合保健医療センター診療部 ヨシケン岩月薬局 公益社団法人日本薬剤師会相談役 明治薬科大学名誉教授、国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 NTT 東日本関東病院 Senior pharmacist, 東京医療保健大学大学院臨床教授 浜松医科大学医学部附属病院教授・薬剤部長 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター教授 東邦大学名誉教授、一般社団法人日本私立医科大学協会参与 昭和大学特任教授・統括薬剤部長、昭和大学病院薬剤部長 新潟大学歯学総合病院教授・薬剤部長 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長 一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア代表理事 聖マリアンナ医科大学客員教授 NPO セルフメディケーション推進協議会会長 保生堂薬局開設者 神戸薬科大学客員教授、国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
		(以上、50音順)
監事	蓮岡 英明 山本 成男	社会医療法人社団陽正会寺岡記念病院外科部長 税理士法人AKJ パートナース 公認会計士・税理士
事務局長	細川 修平	

機関誌 ジェネリック研究 編集委員

委員長	緒方 宏泰	
副委員長	外山 聡	
委員	池田 俊也 石井 明子 漆畑 稔 楠本 正明 佐々木忠徳 陳 恵一 村田 正弘	医師、研究者、薬剤経済 研究者、バイオ医薬品 保険薬局、適正使用 薬剤師、適正使用 病院薬剤師、適正使用 薬剤師、米国医療、医療経済 保険薬局、適正使用 (50音順)
編集アドバイザー	花田 和彦 陸 寿一	(50音順)

〔総 説〕

日本におけるバイオシミラーの品質・有効性・安全性の同等性／同質性評価 Evaluation of the Comparability in Quality, Efficacy and Safety of Biosimilars in Japan

一般社団法人日本バイオシミラー協議会開発・薬事検討委員会*, 黒川 達夫^aJAPAN BIOSIMILAR ASSOCIATION (JBSA) DEVELOPMENT & REGULATORY COMMITTEE*, TATSUO KUROKAWA^a^a 一般社団法人日本バイオシミラー協議会理事長

Summary : Generally referred to as biosimilars, “follow-on” biologics (hereinafter, “BS”) are products that are comparable to already approved and marketed biologic products (hereinafter, “original biologic”) in regard to quality, safety, and efficacy. As of April 2021, a total of 102 BSs including 15 kinds of active ingredients of original biologics have been approved in Japan. The basic concept of the development of BSs in Japan is described in the “Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics.” “Comparability,” which is essential during the development process, is defined as “the quality attributes of an original biologic and a follow-on biologic are highly similar, and existing knowledge is scientifically predictive to ensure that any differences in quality attributes do not adversely impact the clinical efficacy or safety of the product to be marketed based on the results of non-clinical and clinical studies.” In other words, the comparability of BSs will be evaluated in a stepwise and comprehensive manner. This paper introduces approved cases of BSs and shows the types of comparability data required at each step during BS development to ensure comparability.

Key words : biosimilar(s), comparability

要旨 : 一般的にバイオシミラーと呼ばれているバイオ後続品（以下、「BS」）は、既に承認され、製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品である。日本では2021年4月現在15成分の先行バイオ医薬品に対する102製品のBSが承認されている。日本におけるBSの開発に係る基本的な考え方は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において示されている。開発する上で重要となる「同等性／同質性」とは、「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」と定義されている。すなわちBSの同等性／同質性の評価は、段階的かつ包括的になされる。本稿では、承認事例を提示し、BSの開発が各ステップでどのような同等性／同質性に関するデータを求められ、同等性／同質性を担保しているのかについて紹介する。

キーワード : バイオ後続品, 同等性／同質性

1. はじめに

一般的にバイオシミラーと呼ばれているバイオ後続品（以下、「BS」）は、既に承認され、製造販売されているバイオ医薬品〔先行バイオ医薬品（以下、「先行品」）〕と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品である。2021年4月現在までに15成分の先行品に対する102製品のBSが承

認されている¹⁾ (Table 1)。

日本におけるBSの開発に係る配慮すべき要件及び承認申請に必要なデータは、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」^{2,3)}及びそのQ&A⁴⁾（以下、「BS指針」）において示されている。これは2010年3月に初めて示され²⁾、2020年2月に改正された³⁾。当協議会もAMED医薬品等規制調和・評価研究事業「バイオ医薬品等の安全性・品質評価に関するレギュラトリーサイエンス研究」に参画して、このBS指針改正に携わった。

この中でBSは、先行品との比較から得られた同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発できるとあ

* 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-9
渡菊ビル6階
TEL & FAX : 03-3668-3991
E-mail: info@biosimilar.jp

Table 1 日本で承認されている BS 一覧¹⁾

BS 販売名	BS 一般名	承認年月
ソマトロピン BS 皮下注 5 mg「サンド」シニアバル他	ソマトロピン(遺伝子組換え)	2009年6月
エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」, 同シリンジ「JCR」他	エポエチン カップ(遺伝子組換え) [エポエチン アルファ後続 1]	2010年1月
フィルグラスチム BS 注 75 µg シリンジ「F」, 同「モチダ」他	フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 1]	2012年11月
フィルグラスチム BS 注 75 µg シリンジ「テバ」, 同「NK」他	同 [フィルグラスチム後続 2]	2013年2月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」, 同「CTH」	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1]	2014年7月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「あゆみ」, 同「日医工」	同 [インフリキシマブ後続 2]	2017年9月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「ファイザー」	同 [インフリキシマブ後続 3]	2018年7月
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」, 同注ミリオペン「リリー」	インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1]	2014年12月
インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」	同 [インスリン グラルギン後続 2]	2016年3月
リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg「KHK」他	リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1]	2017年9月
リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」他	同 [リツキシマブ後続 2]	2019年9月
エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL「MA」他	エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]	2018年1月
エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL「TY」, 同「日医工」他	同 [エタネルセプト後続 2]	2019年3月
トラスツマブ BS 点滴静注用 60 mg「CTH」, 同「NK」他	トラスツマブ(遺伝子組換え) [トラスツマブ後続 1]	2018年3月
トラスツマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」他	同 [トラスツマブ後続 2]	2018年9月
トラスツマブ BS 点滴静注用 60 mg「ファイザー」他	同 [トラスツマブ後続 3]	2018年9月
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg「JCR」他	アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え) [アガルシダーゼ ベータ後続 1]	2018年9月
ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」他	ベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1]	2019年6月
ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「第一三共」他	同 [ベバシズマブ後続 2]	2019年9月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「JCR」他	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続 1]	2019年9月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「三和」他	同 [ダルベポエチン アルファ後続 2]	2019年9月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「MYL」他	同 [ダルベポエチン アルファ後続 3]	2019年9月
テリバラチド BS 皮下注キット 600 µg「モチダ」	テリバラチド(遺伝子組換え) [テリバラチド後続 1]	2019年9月
インスリン リスプロ BS 注ロススター HU「サノフィ」他	インスリン リスプロ(遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1]	2020年3月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「FKB」他	アダリムマブ(遺伝子組換え) [アダリムマブ後続 1]	2020年6月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「第一三共」他	同 [アダリムマブ後続 2]	2021年1月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「MA」他	同 [アダリムマブ後続 3]	2021年3月
インスリン アスパルト BS 注ロススター NR「サノフィ」他	インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1]	2021年3月

一般社団法人日本バイオシミラー協議会 HP, https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html より抜粋, 改変

り、「同等性/同質性」とは、「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」と定義されている。

科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する比較試験を行った結果、先行品との類似性がどの

程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。すなわち BS の同等性/同質性の評価は、段階的かつ包括的になされるものである。また、BS は先行品の開発・承認以降、一定期間を経てから開発することになるため、BS の開発は、最新の科学技術を取り入れ、先行品で蓄積された最新情報についても考慮する必要がある。

本稿では、これまでの承認事例を踏まえ、BSがどのような考え方及びデータを基に先行品との同等性/同質性を評価され、承認されているのかを紹介したい。

2. 品質に関する比較試験

BSの開発では、新有効成分を含有するバイオ医薬品を開発するときと同様に種々の品質特性解析を行う。改正BS指針では、先行品とBSの品質特性の比較試験や品質管理に、ICH Q5, Q6B, Q7, Q8~11ガイドラインを参考に適切な管理戦略を構築する必要があることが示されている³⁾。また、BSの目標製品品質プロファイル(QTPP)は先行品と同じであることから、重要品質特性(CQA)の特定とその許容範囲の設定には、開発するBSのロット分析だけでなく、先行品のロット分析結果が重要であると記載された。

これらに加え、先行品とBSの品質比較試験により両者の品質特性が高い類似性を持つことを示す必要がある。試験では、最先端で十分な性能を持つ分析技術を用いて、構造・物理的・化学的性質、生物学的性質、不純物の各種品質分析を行うこととなる。そして、これらの結果から、先行品とBSの品質特性の差異を明らかにし、それらが臨床的有効性・安全性(免疫原性に及ぼす影響を含む)の差異となる可能性について考察する必要がある。先行品とBSの品質特性の比較試験で実施される代表的な評価項目とその分析法をTable 2に示す⁵⁾。

2.1 構造・物理的・化学的性質

アミノ酸組成, アミノ酸配列, スルフヒドリル基, ジスルフィド結合, 酸化, 脱アミド化などのタンパク質の構造解析は、LC/MSによるペプチドマップと種々の分析を組み合わせて解析する。イン

Table 2 BSの品質特性の比較試験に用いる評価項目及び分析法

	評価項目	分析法
構造・物理的・化学的性質	アミノ酸組成	アミノ酸分析
	アミノ酸配列	ペプチドマップ法(LC/MS)
	N末端アミノ酸	エドマン法, ペプチドマップ法(LC/MS)
	C末端アミノ酸	ペプチドマップ法(LC/MS)
	ジスルフィド結合	ペプチドマップ法(LC/MS)
	スルフヒドリル基	エルマン法
	酸化, 脱アミド化	ペプチドマップ法(LC/MS)
	電荷異性体	IEC
	糖鎖プロファイル	誘導体化HPLC, CE, LC/MS
	糖鎖結合糖鎖および結合部位	ペプチドマップ法(LC/MS)
	シアル酸含量	単糖分析
	グリコフォーム	IEF, CE, HPLC, MS
	分子量	MS
	分子サイズ	SEC, AUC, SDS-PAGE, CE, DLS, SLS
	モル吸光係数	UV, タンパク質定量
	二次構造	CDスペクトル, FT-IR
	立体構造	NMR, X線結晶構造解析, 電子顕微鏡
	熱安定性	DSC, DSF
生物学的性質	結合活性	SPR, ELISA, Cell ELISA, BLI
	酵素活性	発色基質分解, 蛍光基質分解
	細胞応答性	受容体活性化, 細胞増殖, 細胞傷害
不純物	凝集体	SEC, SEC-MALS, FI, AUC
	宿主細胞由来タンパク質	ELISA, LC/MS
	Protein A	ELISA

略語

AUC: 超遠心分析, BLI: バイオレイヤー干渉, CE: 円偏光二色性, CE: キャピラリー電気泳動, DLS: 動的散乱, DSC: 示差走査熱量測定, DSF: 示差走査傾向定量, ELISA: 酵素免疫測定, FI: フローイメージング, FT-IR: フーリエ変換赤外分光光度計, IEC: イオン交換クロマトグラフィー, IEF: 等電点電気泳動, MALS: 多角度散乱, MS: 質量分析, NMR: 核磁気共鳴, SDS-PAGE: SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動, SEC: サイズ排除クロマトグラフィー, SLS: 静的散乱, SPR: 表面プラズモン共鳴, UV: 紫外可視吸光度測定

M. Kiyoshi et al., バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント, *RSMP*, 2018; 8: 27-33 より引用

フリキシマブ後続1と先行品のペプチドマップの結果⁶⁾をFig. 1に示す。先行品と一次構造上の違いがある場合には、BSとは判断されない。一方で、翻訳後修飾に起因する不均一性により、先行品と差が認められる場合がある。特に、糖鎖構造の不均一性は製造方法による影響を受けやすく、その差異によって標的細胞に対する生物活性や体内動態、抗原性、安定性に影響することも考えられる。従って、糖鎖構造については糖組成・糖鎖構造、結合部位の解析など詳細な解析が求められる。

物理的・化学的性質としては、吸収スペクトルやモル吸光係数による分光学的性質、等電点電気泳動やIECによる電荷の均一性、質量分析(MS)やSEC、SDS-PAGEなどによる分子サイズの均一性を測定することができる。また、タンパク質の立体構造に関してはCDスペクトルやX線結晶構造解析などにより解析が可能である。

2.2 生物学的性質

生物学的性質では、生物学的機能、生化学的機能を確認する。酵素の場合は酵素活性、抗体の場合は中和活性や細胞増殖抑制、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)、補体依存性細胞傷害活性(CDC活性)などを評価する。トラスツズマブ後続3と先行品の細胞増殖抑制の結果⁷⁾をFig. 2に示す。先行品とBSの品質比較試験で、構造・物理的・化学的性質

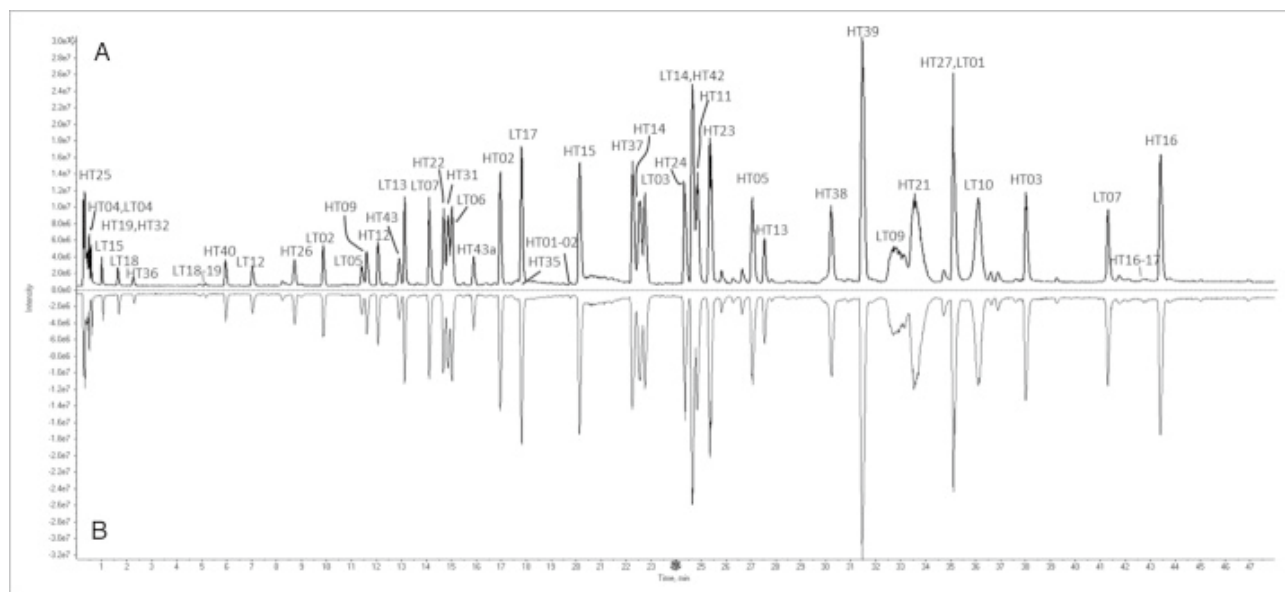
になんらかの差異が確認されたとき、その差異が有効性・安全性へ与える影響を評価するためにも生物学的性質を確認することが重要になる。

例えば、抗体医薬品はFc領域のN-結合型糖鎖のフコース付加の有無によりADCC活性に影響が生じることが知られている^{8,9)}。また、N-結合型糖鎖に付加するガラクトースの含量が、Fc領域を介した補体C1qとの結合及びCDC活性に影響することが知られている¹⁰⁾。そのため、先行品とBSの品質比較試験において糖鎖構造に違いがみられた場合、その違いがADCC活性やCDC活性などの生物学的性質へ影響するのかが確認する必要がある。

2.3 不純物

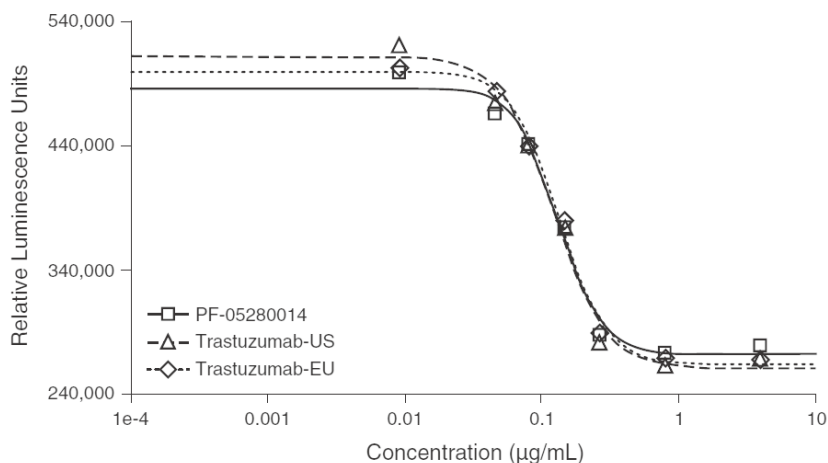
バイオ医薬品の製造中や保存中に生成される分子変異体であってかつ生物活性、有効性及び安全性の観点で目的物質に匹敵する特性を持たないものを目的物質由来不純物という。凝集体や切断体などがこれに該当する。凝集体については免疫原性との関連性も示唆される¹¹⁾ことから原理の異なる複数の分析手法による比較が有用とされている。

一方、宿主細胞由来タンパク質や核酸、抗体医薬品の精製工程で使用するプロテインAカラムから遊離したフリーのプロテインAなどの培養・精製工程に由来する不純物を製造工程由来不純物という。製造工程由来不純物は製造工程により異なるた



Jung, S. K. et al., Physicochemical characterization of Remsima[®], *MAbs.*, 2014; 6: 1163-77 より引用

Fig. 1 トリプシン処理したインフリキシマブ後続1 (A) と先行品 (B) のLC-ESI-MS ペプチドマップの比較



Susan Hurst et al., Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and Trastuzumab (Herceptin®). *BioDrugs*, 2014; 28: 451-9 より引用

Fig. 2 トラスツマブ後続 3 及び先行品の SKBR-3 細胞を用いた *in vitro* 細胞増殖抑制試験の結果

め、先行品との比較は必ずしも必要ではない。また、不純物を構成する分子種が先行品と BS で異なることもあり、適切な分析及び評価を行い、管理することが求められる。

2.4 免疫原性

免疫原性は、非臨床試験による評価が困難であり、臨床試験での評価が必要となる。そのため宿主細胞由来タンパク質、凝集体、非ヒト型糖鎖の付加といった免疫原性に影響を及ぼす可能性がある品質特性については十分な評価が必要である。

2.5 品質特性に関する定量的及び定性的なデータ解析

品質特性に関する定量的及び定性的なデータ解析の方法及び基準のガイダンスなどは日本及び欧州では公表されていない。一方、米国 (FDA) では、2019 年 3 月に「Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations」と題する企業向けのドラフトガイダンスが公表された¹²⁾。このドラフトガイダンスでは、データ解析に対する一つのアプローチとして、高リスク及び中リスクの定量可能な品質特性の評価の際に実測に基づく品質範囲を用いること、並びに低リスクの品質特性あるいは定量できない品質特性 (例えば一次構造) には生データまたはグラフによる比較を用いることを挙げている。申請者は、先行品における品質特性の解析

結果に基づき、比較評価の品質範囲の許容基準を設定する。品質範囲を $\hat{\mu}_R - X\sigma_R$, $\hat{\mu}_R + X\sigma_R$ ($\hat{\mu}_R$ はサンプル平均, σ_R は先行品ロットに基づいたサンプルの標準偏差, X は乗数) と定義し, X の具体的な値について、品目に応じた特性から科学的な妥当性を示し、規制当局と議論すべきとしている。

2.6 インフリキシマブ BS 開発時の品質比較試験

BS は開発時に十分な品質特性の評価と先行品との比較試験を実施する。インフリキシマブ後続 1, 後続 2, 後続 3 の審査報告書¹³⁻¹⁷⁾によると、後続品はそれぞれ、指針で示された構造・物理化学的性質 (一次/高次構造, 物理化学的性質, 糖鎖構造) 及び生物学的性質について評価を行い、品質が類似していることが示された。全ての後続品で、一部の品質特性に差異が認められたが、その差異が有効性及び安全性に影響を与えるものではないことを考察し、非臨床、臨床の評価を踏まえて先行品と同等/同質であるとされた (Table 3)。

3. 非臨床試験

BS の承認申請時には、少なくとも薬理作用の評価として効力を裏付ける試験に関する資料、及び毒性の評価として反復投与毒性に関する資料が求められる。実態としては、BS の同等性/同質性評価の一環として、薬理作用、薬物動態、毒性に関する先行品との比較試験が実施されていることが多いが、先行品と BS との品質特性の比較結果、類似した製

Table 3 インフリキシマブ BS 開発時の品質比較試験の審査概要

	インフリキシマブ後続 1 ^{13,14)}	インフリキシマブ後続 2 ^{15,16)}	インフリキシマブ後続 3 ¹⁷⁾
比較対象	Remicade (EU 承認品) (レミケード(国内承認品)との同一性が説明されている)	レミケード(国内承認品)及び Remicade (韓国承認品, 米国承認品)	レミケード(国内承認品)及び Remicade (EU 承認品)
先行品との差異が認められた品質特性	<ul style="list-style-type: none"> IEC-HPLCにおける主要ピークの相対比 CE-SDS(非還元)における4本鎖構造体含量が低い オリゴ糖プロファイルにおけるアフコシル糖鎖である Man5 及び G0 並びにその合計量が低い shTNFαに対する結合親和性 FcγRI に対する結合親和性 FcγRIIIa に対する結合親和性が低い CDC 活性 	<ul style="list-style-type: none"> N 結合型糖鎖プロファイルによるガラクトシル化糖鎖及びフコシル化糖鎖の存在比 FcγRIIIa 結合活性が先発薬に比べ低い Clq 結合活性が先発薬に比べ高い ADCC 活性が、■■■■細胞(NK細胞株)では先発薬に比べ低い、ヒト PBMC 由来の NK 細胞では同等 	<ul style="list-style-type: none"> N 結合型糖鎖プロファイルによる、酸性細胞株の違いに起因すると考えられる微量の糖鎖分子種の有無及び少量の糖鎖分子種のプロファイル, シアル酸分子種のプロファイル 電荷不均一性において C 末端 Lys を有する分子種の割合が少ない 断片化体の含量がわずかに高く、H 鎖及び L 鎖の含量がわずかに低い
差異に対する考察	<ul style="list-style-type: none"> IEC-HPLCにおける主要ピークの相対比は C 末端 Lys 残基の不均一性に起因するものであることを確認し、これが shTNFα 中和活性, FcRn 及び FcγRIIIa の結合親和性に影響を及ぼさないことを確認した CE-SDS(非還元)においてみられた4本鎖構造体含量の差異は、H2L 体含量の差異によるものであったが、これらの差異が shTNFα結合親和性及び shTNFα中和活性に影響を及ぼさないことを確認した 還元末端の N-アセチルグルコサミン残基にフコース残基が付加した糖鎖の割合が多いことにより FcγRIIIa に対する結合親和性が低くなったことが考えられたが、DCC 活性に類似性が確認されたことから FcγRIIIa に対する結合親和性の差異は生物活性に影響を及ぼす程のものではないと考えられた shTNFα及び FcγRI に対する結合親和性及び CDC 活性で、異なるロットを用いて複数回の試験を行った結果、一貫して差異が認められているわけではないことから、意義のあるものではない 	<ul style="list-style-type: none"> 先行品と比較し、フコシル化糖鎖の存在比が高く、FcγRIIIa 結合活性が低く、■■■■細胞(NK細胞株)では先発薬に比べ低かったことから品質特性の差異と考えられるが、ヒト PBMC 由来の NK 細胞では同等であったこと、Clq 結合活性については、CDC 活性の評価で同等の結果が得られていることから、臨床使用上の有効性及び安全性において意義のある差異とまで言えない 	<ul style="list-style-type: none"> 微量な糖鎖分子種の多くは LC/MS 分析法の検出限界付近であり、少量の糖鎖分子種は共通しており、存在比のわずかな差異は有効性及び安全性に影響するものではない、シアル酸分子種の差異は、抗体の有効性及び安全性に影響しないという報告(<i>Nat Biotechnol</i> 2010; 28: 863-7, <i>J Immunol</i> 1998; 160: 3393-402)がある。 電荷不均一性による C 末端 Lys の有無は標的抗原との結合及び血中薬物動態に影響を及ぼさないことが知られている(<i>Nat. Biotechnol</i> 2011; 29: 310-2) 断片化体並びに H 鎖及び L 鎖の含量の差について、生物活性試験で差異は認められておらず、強制劣化試験において断片化体の含量が5%を超えても生物活性は十分維持されることが確認されていることから、有効性及び安全性に影響を与えないと考える

■■■■ : 審査報告書において黒塗りのため不明

品の使用実績や文献情報などにより、先行品との比較試験を省略できる場合や BS のみ独立して試験できる場合もある。

3.1 非臨床薬理試験

非臨床薬理試験では、薬物の作用機序に基づき生物学的特性(受容体結合活性, ADCC 活性, CDC 活性など)について、先行品と BS を同一試験系で比較評価することによって、薬理作用の類似性を確認する。非臨床薬理試験で差異が認められた場合、臨床試験における結果も踏まえて考察する必要がある。

Table 4 に示す通り、インフリキシマブでは、その作用機序に基づき、可溶性 TNF α に対する結合

活性/中和活性、膜結合型 TNF α に対する結合活性、アポトーシス誘導活性、CDC 活性及び ADCC 活性などの項目について比較評価し、先行品と BS が類似した薬理作用を有していることを確認している¹³⁻¹⁷⁾。

一般的に、品質特性の比較試験(品質試験)において、生物学的特性の比較試験が実施されることから、これらの結果を非臨床薬理試験として準用している。また、品質試験や *in vitro* 薬理試験の結果から、*in vivo* 薬理試験を省略できる場合もある。Table 5 に示す通り、同じ先行品に対する BS であっても、*in vitro* 薬理試験と *in vivo* 薬理試験を実施している場合もあれば、*in vitro* 薬理試験のみを実施

Table 4 インフリキシマブ BS における非臨床薬理試験の比較評価結果 (一部)

評価項目	インフリキシマブ後続 ^{1,13,14)}	インフリキシマブ後続 ^{2,15,16)}	インフリキシマブ後続 ^{3,17)}
可溶性 hTNF α (shTNF α) に対する結合親和性または結合活性	shTNF α に対する相対結合親和性の平均値 (ELISA) ● 103% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 95% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 95% (n=3, 先行品) 表面プラズモン共鳴法 (SPR 法) ● 100% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 99% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 106% (n=3, 先行品)	shTNF α に対する結合活性: 自家常用標準物質に対する相対結合活性 (ELISA) ● 98~99% (n=3, 本剤) ● 96~110% (n=3, 先行品) shTNF α に対する結合親和性: 解離定数 ● $5.8 \sim 9.7 \times 10^{-11}$ mol/L (n=3, 本剤) ● $5.6 \sim 10.5 \times 10^{-11}$ mol/L (n=3, 先行品)	shTNF α に対する結合親和性 (SPR 法): 解離定数 ● $9.01 \sim 42.1$ pmol/L (n=11, 本剤) ● $7.93 \sim 40.9$ pmol/L (n=11, EU 承認品)
可溶性 hTNF α (shTNF α) に対する中和活性	shTNF α に対する相対的中和活性の平均値 ● 107% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 101% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 105% (n=3, 先行品)	shTNF α に対する中和活性: 自家常用標準物質に対する相対中和活性 ● 85~98% (n=3, 本剤) ● 92~100% (n=3, 先行品)	自家標準物質に対する相対活性 ● 87~108% (n=15, 本剤) ● 98~111% (n=10, 国内承認品) ● 77~122% (n=60, EU 承認品)
膜結合型 hTNF α (tmhTNF α) に対する結合親和性または結合活性	tmhTNF α に対する相対結合親和性の平均値 ● 103% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 93% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 97% (n=3, 先行品)	tmhTNF α に対する結合活性が, tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いた FCM 法により検討された。本剤と先行品の蛍光強度は同様であった (各 n=3)。	tmhTNF α に対する結合活性: 自家標準物質に対する相対活性 (フローサイトメトリー法) ● 89~116% (n=11, 本剤) ● 112% (n=1, 国内承認品) ● 93~133% (n=16, EU 承認品)
アポトーシス誘導活性	アポトーシス細胞の割合は経時的に増加し, 本剤(製法 A 原薬由来, 本剤(製法 B 原薬由来)及び先行品のアポトーシス細胞の割合は刺激後 6, 12 及び 24 時間で同様であった。	アポトーシスが誘導された細胞の割合 ● 28.0~34.6% (n=3, 本剤) ● 28.6~35.9% (n=3, 先行品)	自家標準物質に対する相対活性 ● 96~112% (n=10, 本剤) ● 108~113% (n=3, 国内承認品) ● 97~115% (n=10, EU 承認品)
CDC 活性	ヒト血清を用いた tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性: 相対 CDC 活性の平均値 ● 102% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 97% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 90% (n=3, 先行品)	ラット血清を用いた tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性: EC ₅₀ ● 0.30~0.50 μ g/mL (n=3, 本剤) ● 0.31~0.52 μ g/mL (n=3, 先行品)	ヒト血清を用いた膜結合型 TNF α 発現 NS0 細胞に対する CDC 活性: 自家標準物質に対する相対活性 ● 97~106% (n=10, 本剤) ● 92% (n=1, 国内承認品) ● 86~123% (n=10, EU 承認品)
ADCC 活性	エフエクター細胞: ヒト末梢血単核細胞 ターゲット細胞: tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞 相対 ADCC 活性の平均値 ● 109% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 105% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 110% (n=3, 先行品)	エフエクター細胞: XX ¹⁾ 細胞 (Fc γ RIII 発現 NK 細胞株) ターゲット細胞: tmhTNF α 発現 CHO 細胞 自家常用標準物質に対する相対活性 (6ng/mL 濃度) ● 97~117% (n=9, 本剤) ● 119~156% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (10ng/mL 濃度) ● 97~119% (n=9, 本剤) ● 107~148% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (17ng/mL 濃度) ● 94~128% (n=9, 本剤) ● 107~136% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (25ng/mL 濃度) ● 96~134% (n=9, 本剤) ● 101~137% (n=9, 先行品)	エフエクター細胞: Fc γ RIIIa の遺伝子型が I58V/F である健康ドナーに由来する PBMC 由来 NK 細胞 ターゲット細胞: 膜結合型 TNF α 発現 CHO 細胞 自家標準物質に対する相対活性 ● 65~110% (n=10, 本剤) ● 121% (n=1, 国内承認品) ● 50~139% (n=9, EU 承認品)

Table 5 BS の非臨床試験一覧

BS	非臨床薬理試験		非臨床薬物動態試験		非臨床安全性試験	
	<i>in vitro</i> 薬理試験 ^{a)}	<i>in vivo</i> 薬理試験	単回投与試験	反復投与試験	単回投与試験	反復投与試験
ソマトロピン BS	比較試験	比較試験(2 評価項目)	未実施	未実施	未実施	BS のみの試験(1 動物種)
エポエチンアラファ BS	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種) BS のみの試験(1 動物種)	BS のみの試験(2 動物種)	BS のみの試験(2 動物種)	BS のみの試験(2 動物種)
フィラグラスチム BS	比較試験	比較試験(1 評価項目) BS のみの試験(1 評価項目)	未実施	未実施	BS のみの試験(1 動物種)	BS のみの試験(1 動物種) 比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(1 評価項目) BS のみの試験(1 評価項目)	BS のみの試験(2 動物種)	BS のみの試験(2 動物種) 比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(1 動物種)	BS のみの試験(2 動物種)
インフリキシマブ BS	比較試験	比較試験	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(1 評価項目)	比較試験(4 動物種)	比較試験(2 動物種)	未実施	比較試験(2 動物種)
	比較試験	比較試験	比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(1 動物種)
インスリン グラルギン BS	比較試験	比較試験(1 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(3 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(2 動物種)	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)
リツキシマブ BS	比較試験	比較試験	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(1 評価項目)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)
エタネルセプト BS	比較試験	比較試験(1 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(1 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(4 試験)	BS のみの試験(1 動物種) 比較試験(2 動物種)
	比較試験	比較試験	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
トラスツズマブ BS	比較試験	比較試験(2 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(2 動物種)
	比較試験	比較試験	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(2 動物種)
アガリシターゼ ベータ BS	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)	BS のみの試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験	比較試験(1 動物種)	未実施	未実施	BS のみの試験(1 動物種)
ベバシズマブ BS	比較試験	比較試験	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	BS のみの試験(1 動物種) 比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(3 評価項目)	比較試験(1 動物種)	未実施	未実施	BS のみの試験(1 動物種)
タルベボエチン アルファ BS	比較試験	比較試験(1 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	BS のみの試験(1 動物種) 比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種)	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(3 評価項目)	比較試験(1 動物種)	未実施	未実施	BS のみの試験(1 動物種) 比較試験(1 動物種)
テリパラチド BS	比較試験	比較試験(2 評価項目)	比較試験(1 動物種)	未実施	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(2 評価項目)	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
インスリン リスプロ BS	比較試験	比較試験	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
	比較試験	比較試験(1 評価項目)	比較試験(1 動物種)	比較試験(2 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)
アタリムマブ BS	比較試験	比較試験	未実施	比較試験(1 動物種)	未実施	比較試験(1 動物種)

a) 作用機序に基づき各種試験を実施。b) 安全性薬理試験も実施(3 評価項目)。c) 副次的薬理試験(比較試験(1 評価項目))。安全性薬理試験(BS のみの試験(3 評価項目))及び免疫原性試験(比較試験(1 試験))も実施。
d) 免疫原性試験(比較試験(1 試験))及び組織交差反応性試験(BS のみの試験(1 試験))。e) 復帰突然変異試験(BS のみの試験(1 試験))。f) ヒト組織交差反応性試験(比較試験(1 試験))も実施。g) *ex vivo* 試験(比較試験(3 評価項目))も実施

している場合もある（インフリキシマブ BS, リツキシマブ BS, トラスツズマブ BS, ベバシズマブ BS, アダリムマブ BS）。一方, *in vitro* 生物学的特性が臨床効果と相関しない場合や適切な *in vitro* 評価系がない場合は, *in vivo* 薬理試験を実施する必要がある。

3.2 非臨床薬物動態試験

非臨床薬物動態試験では, 先行品と BS を直接比較し, 薬物動態 (PK) の類似性を評価する。一般的に, 単回投与試験及び/または反復投与試験が実施されるが, 反復投与試験としてトキシコキネティクス試験を実施している場合が多い。また, 非臨床薬理試験と同様に, 品質試験や *in vitro* 薬理試験の結果から, BS の PK に懸念がないことを説明できれば, PK 試験を省略することができる。Table 5 においても, いくつかの製品では, PK 試験を実施していないことが確認できる (ソマトロピン BS 後続 1, フィルグラスチム BS 後続 1, ダルベポエチンアルファ BS 後続 2)。

3.3 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験は, 品質試験及び薬理試験の成績を踏まえて実施の要否を検討する。品質試験及び非臨床薬理試験における比較結果において, 先行品と BS との間で高い類似性が確認され, 臨床試験実施にあたり安全性上の懸念がないことが十分説明できる場合, 省略することができる。一方, 非臨床安全性試験を実施する場合, ICH S6 ガイドライン¹⁸⁾等を参考に, 通常, 適切な動物種 1 種を用いて反復投与毒性試験で先行品と BS を直接比較し, 毒性プロファイルの類似性を評価する必要があるが, 反復投与毒性試験に加えて単回投与毒性試験を実施している製品もある。多くの場合, 反復投与毒性試験において局所刺激性が評価され, 先行品と比較して, BS の投与部位に特異的な刺激性が認められないことを確認している。通常, 遺伝毒性試験, がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

また, 品質特性の評価において先行品と BS との間で不純物プロファイルが異なっている場合などは, BS のみを対象とした毒性試験を実施する必要がある。

4. 臨床試験

BS と先行品の同等性/同質性を品質特性解析及び非臨床試験の結果のみで検証することは困難である。したがって, 基本的には臨床試験による同等性/同質性の評価が必要である。BS の開発ガイドラインは, 日本だけではなく, 欧州や米国でも公表されており^{19, 20)}, これらのガイドラインが求めている臨床データの種類や範囲は類似している²¹⁾。しかし, 日本では, PK の同等性を検証する臨床試験または有効性 [薬力学 (PD) の場合を含む] の同等性を検証する臨床試験の少なくともいずれか一方に日本人症例を組入れることを求めており, その臨床試験を国際共同治験として実施する場合には, 日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性が得られる日本人症例数を設定することを推奨している。

なお, 臨床試験による同等性/同質性の評価は, 得られたデータに基づき次の試験をデザインし, ステップ・バイ・ステップで実施すべきであり, 必要とされる臨床試験の種類と内容は先行品に関する情報やその特性により大きく異なる。しかし, 基本的には先行品との PK の同等性を検証する臨床 PK 試験と有効性の同等性を検証する第 3 相臨床試験が必要である。しかしながら, 臨床効果を反映する PD マーカーがあり, PD の同等性を検証する試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には, 有効性における同等性/同質性を検証する臨床試験を省略できる場合もある。そのような PD マーカーの例として, エリスロポエチンのヘモグロビン濃度, G-CSF の好中球の絶対数, CD34 陽性細胞数があげられる。

4.1 PK の同等性を検証する臨床試験 (臨床 PK 試験)

BS と先行品の PK の同等性は, 適切にデザインされた試験により確認する必要がある。先行品の特性を考慮した試験デザインを検討する必要がある。BS 指針では, クロスオーバーデザインでの実施が望ましいとしているが, 消失半減期の長い抗体や免疫原性 (抗薬物抗体産生) のリスクが高い薬剤では並行群間比較試験の方が適切である。また, 先行品の薬理作用や効能・効果により, 健康人を対象とすることが適切な場合と, 患者を対象とすることが適切な場合がある。

PKの同等性評価は、血中濃度曲線下面積（AUC）と最高血中濃度（ C_{max} ）を指標に行われ、BSと先行品のPKパラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間（CI）が0.8~1.25の範囲にあれば、PKは同等であると判定される。インフリキシマブとトラスツズマブを例に、BSと先行品のPKの同等性を評価した結果をTable 6に示す。

4.2 臨床的有効性の同等性を検証する臨床試験

BS指針では、品質特性解析や非臨床試験において高い類似性が示され、臨床PK/PD試験の結果をあわせても、臨床的有効性の同等性の結論が下せない場合には、BSと先行品の臨床的有効性の同等性を検証する臨床試験の実施が必要であると明記されている。したがって、BSの第3相臨床試験の目的は、新薬の臨床試験で求められている患者に対する有効性と安全性の検証ではなく、有効性における先行品に対する同等性/同質性を検証することである。有効性の比較を目的とした臨床試験を適切にデザインするために、必要かつ妥当な症例数が設定されていること、臨床的に確立された評価項目を用いていること、同等性許容域（同等性マージン）を事前に設定することに留意する必要がある。

同等性許容域は、ICH E10ガイドライン²²⁾を参考とし、臨床的に受け入れることのできるある一定の大きさの効果が保持されていることを保証する観点から、一般的には先行品の臨床効果をメタアナリシスなどで推定し設定される。したがって、統計学的な観点からだけでなく、臨床的な意義と関連付けて設定する必要がある。

同等性の検定は、有意水準（ α ）の片側検定で非劣性と非優越性の検証を行う。有意水準と同等性許容域の設定については規制当局と議論し、合意された内容に基づき症例数を決定する。なお、同等性の評価は、日本（PMDA）では、原則、両側95% CIを用いることを求めている。しかし、米国（FDA）は90% CIを用いることを許容しており、欧州（EMA）は95% CIを用いることを求めているが、同等性許容域の設定には柔軟な対応を認めている。

また、臨床試験は、承認を得ようとする効能・効果及び用法・用量の範囲内で実施しなければならず、BSと先行品の有効性の差異が検出されやすい集団を試験対象とすることが推奨されている。エタネルセプト、アダリムマブ、リツキシマブ、ベバシ

ズマブを例に、BSと先行品の有効性（主要評価項目）の同等性を評価した結果をTable 7に示す。

4.3 臨床的安全性の確認

臨床的安全性は、通常、有効性の同等性を検証する臨床試験において同時に評価される。不純物プロファイルや糖鎖構造の解析の結果などから安全性について懸念がある場合や、長期投与される場合には、安全性プロファイル（抗薬物抗体・中和抗体の産生を含む）を適切に評価できるよう臨床試験をデザインしなければならない。

4.4 効能・効果の外挿

先行品が複数の効能・効果を有する場合、BSの臨床試験で直接評価されていない効能・効果についても、先行品と同様の薬理作用が期待でき、安全性プロファイルにも問題がないことが説明できれば、それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同に関わらず、先行品が承認取得しているその他の効能・効果を付与することが可能となる（外挿）。この効能・効果の外挿が認められた例を以下に示す。

・インフリキシマブ BS：

治療標的（TNF α ）が関節リウマチ（RA）とその他の効能・効果〔クローン病（CD）や潰瘍性大腸炎（UC）など〕で共通していることから、RA患者を対象とした臨床試験で確認された臨床効果と安全性は、その他の効能・効果にも期待できると評価され、臨床試験を実施していないその他の効能・効果についても承認を取得した。

・トラスツズマブ BS：

腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は、HER2陽性乳癌とHER2陽性胃癌で共通していることから、HER2陽性乳癌患者を対象とした臨床試験で確認された臨床効果と安全性は、HER2陽性胃癌患者にも期待できると評価され、臨床試験を実施していないHER2陽性胃癌についても効能・効果の承認を取得した。

・ベバシズマブ BS：

抗腫瘍作用の作用機序は、VEGFを介した血管内皮細胞の遊走・増殖抑制と血管新生抑制であること

Table 6 BS と先行品の PK の同等性の評価結果

BS	試験対象	投与群 (PK 評価例数)	パラメータ	幾何平均値				出典
				BS	先行品	群間比 (%)	90% 信頼区間 (%)	
インフリキシマブ後続 1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS 群 (n=39) 先行品群 (n=39)	C_{max}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1115	111	104.09	[92.12, 117.61]	13) 14)
			$AUC_{t^{**}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	27,600	24,700	111.62	[100.24, 124.29]	
インフリキシマブ後続 2	健康成人男子	BS 品群 (n=48) 先行品 (US 承認品群) (n=48)	AUC_{t_1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	幾何平均の常用対数変換値		群間差	[log(0.885), log(1.033)]	15) 16)
				log(13,876.1)	log(14,516.2)	log(0.956)		
インフリキシマブ後続 3	健康成人	BS 群 (n=41) 先行品 (EU 承認品群) (n=45) 先行品 (US 承認品群) (n=44)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	217.4	(EU 承認品) 197.6 (US 承認品) 203.1	110.03 107.05	[101.32, 119.49] [98.53, 116.31]	17)
			AUC_{t_1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	55,600	(EU 承認品) 49,650 (US 承認品) 51,640	111.98 107.67	[102.85, 121.92] [98.85, 117.28]	
			AUC_{int} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	59,750	(EU 承認品) 54,080 (US 承認品) 55,810	110.49 107.06	[100.67, 121.28] [97.49, 117.58]	
トラスツズマブ後続 1	健康成人男子	BS 群 (n=35) 先行品 (US 承認品群) (n=35)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	127.95	(US 承認品) 132.48	96.58	[90.93, 102.59]	23) 24)
			AUC_{t_1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	18,183.73	(US 承認品) 18,312.53	99.30	[92.85, 106.20]	
			AUC_{int} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	19,523.05	(US 承認品) 19,709.36	99.05	[93.00, 105.51]	
トラスツズマブ後続 2	健康成人男子	BS 群 (n=50) 先行品 (EU 承認品群) (n=54) 先行品 (US 承認品群) (n=52)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	/		(EU 品) 99.0 (US 品) 104.0	[95.40, 103.38] [99.48, 107.87]	25)
			AUC_{int} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	/		(EU 品) 100.0 (US 品) 106.0	[94.76, 106.24] [99.74, 111.69]	
トラスツズマブ後続 3	健康成人男子	BS 群 (n=34) 先行品 (EU 承認品群) (n=35) 先行品 (US 承認品群) (n=32)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	/		(EU 品) 91.49 (US 品) 97.41	[85.32, 98.09] [90.71, 104.62]	26)
			AUC_{t_1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	/		(EU 品) 92.66 (US 品) 99.94	[86.44, 99.34] [93.08, 107.31]	

MTX: メトトレキサート, RA: 関節リウマチ, C_{max} : 最高血清中濃度, AUC_{t_1} : 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積, AUC_{int} : 0 時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積,
 EU: 欧州連合, US: アメリカ合衆国
 *: C_{max} (6 週), **: AUC_{t_1} (6-14 週)

Table 7 BS と先行品の有効性 (主要評価項目) の同等性の評価結果

BS	試験対象	投与群 (有効性評価例数)	同等性 許容域	主要評価項目			出典
				BS	先行品	群間差 or リスク比	
エタネルセプト後続1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=164) 先行品 (韓国承認品) + MTX (n=165)	-0.6~0.6	投与開始後 24 週時の DAS28-ESR の ベースラインからの変化量	群間差 -0.15	95% CI [-0.38, 0.08]	27)
エタネルセプト後続2	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=263) 先行品 (EU 承認品) + MTX (n=254)	-15%~15%	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	群間差 -4.8%	95% CI [-10.81, 1.12]	28) 29)
アダリムマブ後続1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=363) 先行品 + MTX (n=358)	-13%~13%	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	群間差 -1.6%	95% CI [-7.9, 4.7]	30)
アダリムマブ後続2	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=260) 先行品 + MTX (n=261)	0.738~1.355	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	リスク比 1.039	90% CI [0.954, 1.133]	31)
リツキシマブ後続1	未治療の進行期 FL 患者	BS + CVP (n=311) 先行品 (EU 承認品) + CVP (n=313)	-12%~12%	中央判定による全奏効 (CR+PR) 割合	群間差 -0.40%	95% CI [-5.94, 5.14]	32)
リツキシマブ後続2	化学療法歴のない低腫瘍量の FL 患者	BS (n=196) 先行品 (EU 承認品) (n=198)	-14.9%~14.9%	26 週時点における中央判定による Lugano 基準に基づく奏効 (CR+PR) 率	群間差 4.66%	95% CI [-4.16, 13.47]	33)
ベバシズマブ後続1	化学療法歴のない切除不能な進 行・再発 non-SQ NSCLC 患者	BS + PTX + CBDCA (n=358) 先行品 (EU 承認品) + PTX + CBDCA (n=361)	0.729~1.371	主治医判定による奏効率 (第 19 週まで に CR または PR を達成し、第 25 週ま でに確定された患者の割合)	リスク比 1.015	95% CI [0.863, 1.193]	34)
ベバシズマブ後続2	化学療法歴のない切除不能な進 行・再発 non-SQ NSCLC 患者	BS + PTX + CBDCA (n=328) 先行品 + PTX + CBDCA (n=314)	-12.5%~12.5%	中央判定による奏効率 (CR+PR) 割合	リスク差 -2.90%	95% CI [-10.48, 4.67]	35)

MTX: メトトレキサート, RA: 関節リウマチ, FL: 濾胞性リンパ腫, non-SQ NSCLC: 非扁平上皮非小細胞肺癌, EU: 欧州連合, CVP: シクロホスファミド・ビンクリスチン・プレドニゾン/プレドニゾン, PTX: パクリタキセル, CBDCA: カルボプラチン, DAS28-ESR: Disease Activity Score 28-ESR, ACR20 改善率: American College of Rheumatology 20 改善率 (7 メリカリウマチ学会で定義された 20% 以上の改善), DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-CRP, Lugano 基準: リンパ腫の病期診断・治療効果判定のための国際基準, CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, CI: 信頼区間

から、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験成績から、結腸・直腸癌の効能・効果の承認を取得した。

一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なる場合や、作用機序が明確になっていない場合には、別途臨床試験が必要となる可能性がある。

なお、承認取得が可能となる効能・効果は、先行品の製造販売業者等が保有する物質特許、用途特許及び製剤特許だけでなく、他のバイオ医薬品（BSを含む）開発会社が保有する特許の制限を受ける場合もあるので、BSを承認申請する際には、効能・効果及び用法・用量に関する各種特許に注意する必要がある。

5. 製造販売後におけるリスク管理

BSの製造販売後について、改正前のBS指針²⁾では、「製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある」とされていた。インフリキシマブやエタネルセプトでは、臨床試験が行われた効能・効果でも使用成績調査が実施され、安全性に加え有効性も確認する市販後調査が実施されている^{13-17, 27-29)}。トラスツマブでは、臨床試験が行われた適応症では使用成績調査を実施せず、外挿により付与された効能・効果について製造販売後調査が実施されている²³⁻²⁶⁾。

改正後のBS指針³⁾では、「製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にすると共に、適切な医薬品リスク管理計画を立案する必要がある」、「医薬品安全性監視の方法として（中略）目的に応じて効率的かつ効果的な手法を選択すべきである」とされた。インフリキシマブ後続3、トラスツマブ後続2、リツキシマブ後続2、ベバシズマブ後続1及び2、アダリムマブ後続1では、2018年のGPSP省令改正で実施可能となった製造販売後データベース調査を追加の医薬品安全性監視活動として実施している。製造販売後調査の手法やリスク最小化活動は各社各様である。

厚生労働省では、後発医薬品の品質に対する更なる信頼性の確保のため、国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会を設置している。年2回、有識者の協力を得て、ジェネリック医薬品の品質を学術的観点から検討する会議であるが、BSについても、近年承認品目数が増加して

いることや品質に対する信頼性を向上させるため、2019年度より検討対象となった。当協議会は本検討会からの文献調査・検討依頼に協力し、先行品との同等性／同質性に問題がないかを検討し、その検討結果を報告している。これまでのところ、バイオシミラーで品質や安全性に問題があると判断された事例はない。

6. おわりに

本稿では、BSの開発における各ステップでどのような同等性／同質性に関するデータを求められ、同等性／同質性を担保しているかを述べてきた。各項目でBSの承認申請資料とした品質特性試験の評価項目や非臨床試験内容と臨床試験の評価結果を例示した。これらの事例は、各社が合理的な開発を実施すべく検討した結果の成果と考えられる。

BSは、たとえ品質特性において一部差異が認められても、これらの差異が生物学的活性と臨床の有効性・安全性（免疫原性を含む）に影響を及ぼすものではないことを示すことができれば承認される^{36, 37)}。したがって、BSの同等性／同質性の評価は、段階的かつ包括的になされるものであることを念頭に置き、BSの承認申請資料は、既知の見解や進歩する分析技術などを踏まえ、必要かつ十分なエビデンスに基づき科学的かつ論理的に記載しなければならない。

先行品の長年にわたる臨床での使用経験に基づいて蓄積された有効性及び安全性に関する多くの情報と長足の進歩を遂げる科学技術を取り入れて開発されるBSは、この3年で承認された品目が急増している¹⁾。今後も品目の充実とともに使用状況、臨床知見について注目する必要がある。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) 一般社団法人日本バイオシミラー協議会、日本で承認されているバイオシミラー一覧、(https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html)（参照 2021-04-05）
- 2) 平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
- 3) 令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号「バイ

- オ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」令和2年2月4日付事務連絡「バイオ後続品の品質・安全性有効性確保のための指針に関する質疑応答集 (Q&A)」
- 4) M. Kiyoshi et al., バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント, *RSMP*, 2018; 8: 27-33.
 - 5) Jung, S. K. et al., Physicochemical characterization of Remsima[®], *MAbs.*, 2014; 6: 1163-77.
 - 6) Susan Hurst et al., Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and Trastuzumab (Herceptin[®]). *BioDrugs*, 2014; 28: 451-9.
 - 7) Shields RL, et al., Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcγ3 and antibody-dependent cellular toxicity. *J Biol Chem.*, 2002; 277: 26733-40.
 - 8) Shinkawa T, et al., The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem.*, 2003; 278: 3466-73.
 - 9) Raju TS, Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Curr Opin Immunol.*, 2008; 20: 471-8.
 - 10) Rosenberg AS; Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J*, 2006; 8: E501-7.
 - 11) US Food and Drug Administration, Development of therapeutic protein biosimilars: Comparative analytical assessment and other quality-related considerations guidance for industry, *DRAFT GUIDANCE* May 2019 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>) (参照 2021-04-15)
 - 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「NK」 審査報告書
 - 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「CTH」 審査報告書
 - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「日医工」 審査報告書
 - 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」 審査報告書
 - 16) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「あゆみ」 審査報告書
 - 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」 審査報告書
 - 18) 平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」
 - 19) European Medicines Agency, Guidance on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues-revision 1 (<https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non>) (参照 2021-04-05)
 - 20) US Food and Drug Administration, Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>) (参照 2021-04-05)
 - 21) 一般社団法人バイオシミラー協議会, 日・EU・米のバイオシミラーに関するガイドライン等の主な比較. (https://www.biosimilar.jp/pdf/Comparison_of_the_Guidelines.pdf) (参照 2021-04-05)
 - 22) 平成 13 年 2 月 27 日付医薬審発第 136 号通知「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について」
 - 23) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」, 同 150 mg 「NK」 審査報告書
 - 24) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」, 同 150 mg 「CTH」 審査報告書
 - 25) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」, 同 150 mg 「第一三共」 審査報告書
 - 26) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」, 同 150 mg 「ファイザー」 審査報告書
 - 27) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」, 同 25 mg ペン 0.5 mL 「MA」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」 審査報告書
 - 28) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」, 同 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」 審査報告書
 - 29) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」, 同 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」 審査報告書
 - 30) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」, 同 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」, 同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」 審査報告書
 - 31) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「第一三共」, 同 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」, 同 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」 審査報告書
 - 32) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」, 同 500 mg 「KHK」 審査報告書
 - 33) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」, 同点滴静注 500 mg 「ファイザー」 審査報告書
 - 34) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」, 同点滴静注 400 mg 「ファイザー」 審査報告書
 - 35) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「第一三共」, 同点滴静注 400 mg 「第一三共」 審査報告書

36) Shingo Niimi, 抗体医薬品のバイオ後続品／バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ—インフリキシマブのバイオ後続品／バイオシミラーである CT-P13 のケーススタディー【前編】, *PMDRS.*, 2016; 47: 824-41.

37) Shingo Niimi, 抗体医薬品のバイオ後続品／バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ—インフリキシマブのバイオ後続品／バイオシミラーである CT-P13 のケーススタディー【後編】, *PMDRS.*, 2017; 48: 19-23.

〔総説〕

中間解析，サンプルサイズ再計算を伴う生物学的同等性試験における統計的課題

Statistical Issues Concerning Bioequivalence Studies Involving Interim Analysis and Sample Size Re-calculation

棚橋 昌也*, 菅波 秀規

MASAYA TANAHASHI*, HIDEKI SUGANAMI

興和株式会社

Summary : The “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products” has been partially revised and stricter control of the type I error rate is required. According to the revised guideline, if the type I error rate is maintained at 5% overall, interim analysis and sample size re-calculation can be performed in a bioequivalence study. Kieser and Rauch have shown that conventional approaches such as group sequential and adaptive designs can be applied to this type of bioequivalence study. In addition, Maurer et al. modified the Combination Test addressed by Kieser and Rauch and proposed a new algorithm for sample size re-calculation.

This paper explains statistical issues in bioequivalence studies in which interim analysis and sample size re-calculation are performed and summarizes the approach proposed by Maurer et al. as one of the applicable methods.

Key words : bioequivalence study, group sequential design, adaptive design, sample size re-calculation

要旨 : 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」が一部改正され、第一種の過誤確率を厳格に制御することが求められるようになった。改正後のガイドラインでは、試験全体の第一種の過誤確率が5%に維持されている。Kieser and Rauch は、このような生物学的同等性試験に、従来の群逐次デザインやアダプティブデザインの手法が適用できることを示した。さらに、Maurer et al. は、Kieser and Rauch が取り上げた Combination Test を修正し、サンプルサ

* 〒103-8433 東京都中央区日本橋本町 3-4-14
TEL : 03-3279-7463 FAX : 03-3279-7869
E-mail : m-tanahs@kowa.co.jp

平成 7 年 3 月 九州工業大学大学院情報科学専攻修了
平成 19 年 3 月 東京理科大学大学院経営工学専攻修了
平成 19 年 3 月 工学博士 (東京理科大学)

〔筆者略歴〕

棚橋 昌也

・学歴, 学位

平成 18 年 3 月 南山大学数理情報学部数理科学科卒業
平成 20 年 3 月 南山大学大学院数理情報研究科
数理情報専攻博士前期課程修了

・職歴

平成 20 年 4 月 興和株式会社臨床解析部

・学会活動等

日本製薬工業協会データサイエンス部会推進委員

菅波秀規

・学歴, 学位

平成 5 年 3 月 九州工業大学情報工学部卒業

・職歴

平成 7 年 4 月 興和株式会社開発管理部統計解析課
平成 18 年 10 月 興和株式会社臨床解析部統計解析課
課長
平成 23 年 4 月 興和株式会社臨床解析部部長
令和 2 年 6 月 興和株式会社執行役員臨床解析部部長

・学会活動等

学会 : 日本計量生物学会 (評議員), 日本応用統計学会, 日本臨床試験学会, 日本薬剤疫学会, 日本緑内障学会, International Biometric Society, Society for Clinical Data Management (journal editor)
その他 : 日本製薬工業協会データサイエンス部会副部会長, ICH E9 (R1) expert, ICH E20 topic leader, SAS ユーザー会世話人, 東北大学非常勤講師・技術評価委員, 東京大学登録研究員, 東京理科大学非常勤講師, 認定責任試験統計家, SCDM 日本支部 publication committee leader

イズ再計算の新しいアルゴリズムを提案した。

本論文では、中間解析とサンプルサイズ再計算を伴う生物学的同等性試験で対処すべき統計的課題を説明し、適用可能な手法の一つとして、Maurer et al. が提案した手法を概説する。

キーワード：生物学的同等性試験，群逐次デザイン，アダプティブデザイン，サンプルサイズ再計算

1. はじめに

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(以降、BE ガイドラインとする)が令和2年3月に一部改正され、生物学的同等性 (BE) 試験の評価方法に対する考え方にも変更が加えられた。改正前の BE ガイドラインでは、「本試験」において有意水準 5% の二つの片側検定 (もしくは、両側 90% 信頼区間) に基づく BE 評価を行い、サンプルサイズ^{脚注1)}の不足により BE が示せない場合には、本試験のサンプルサイズの半分以上の「例数追加試験」を 1 回に限り行うことが許容されていた (ただし、例数追加試験を行う場合は、その旨を本試験開始前にプロトコルに定めておく必要があった)。また、例数追加試験を行った場合には、本試験のデータと併合し、試験を変動要因の一つとして BE 評価を行うことができた¹⁾。例数追加試験までを一つの試験として考えたときに、一つの試験の中で検定を複数回繰り返すことによる多重性の問題が生じるが、改正前の BE ガイドラインの Q & A では、「本来生物学的に非同等な製剤の場合には、バイオアベイラビリティの平均値の比が第一段階で生物学的に同等の領域に入り、第二段階の例数追加試験に踏み切る確率は大きく見積もっても 50% であり、例数追加試験による α への寄与はたかだか 2.5% である。バラツキの大きい薬物の第一段階での α は 5% よりも小さいと考えられるので、例数追加試験による α の増大はそれほど危惧しなくてもよい。」と述べられている²⁾。一方、改正後の BE ガイドライン (及びその Q & A) では、本試験の検証試験としての位置づけが明確にされ、厳格な第一種の過誤の確率の制御が必要とされている。本試験とは別に例数追加試験を実施すること、及び、そのデータを本試験と合わせて解析することは、原則として認められていない。しかしながら、事前に計画した中間解析の結果に基づき必要サンプルサイズを追加することは許容されている (ただし、1 回に限る)^{3,4)}。中間解析を伴う BE 試験を計画する場合、それぞれの BE 評価に対する有意水準を調整する必要がある。中間解析の結果に基づくサンプルサイズの追加を行う場合には、更なる有意水準の調整、もしくは検定統計量の構成を工夫する必要がある。

本論文では、2 節で、改正後ガイドラインで述べられている本試験において、中間解析及びその結果に基づくサンプルサイズの再計算を計画する場合に考慮すべき統計的諸問題を説明する。3 節では、その統計的諸問題への一つの解決として、Maurer et al.⁵⁾ で述べられている Combination Test について紹介する。4 節では、サンプルサイズ再計算の方法について述べる。5 節で数値例を示し、6 節で簡単なまとめを与える。

2. 改正後の BE ガイドラインで考慮すべき統計的諸問題

BE 試験での第一種の過誤は、試験薬が対照薬に対して真には BE でないにもかかわらず、BE と判定してしまうことである。改正後の BE ガイドラインでは、BE 試験におけるこの第一種の過誤の確率を厳格に 5% 以下に制御することを要求している。

BE 試験に限らず、臨床試験では、通常、事前に想定されるエンドポイントの群間差とばらつきに基づいて、目標とする検出力を満たすサンプルサイズを計算する。想定が正しければ、試験の検出力は目標とする検出力に等しくなる。しかしながら、例えば、エンドポイントのばらつきが想定よりも大きい場合は、試験の検出力は目標とする検出力よりも低いものとなる。BE 評価で用いられるクロスオーバー試験では、

脚注1) BE ガイドラインにおける「例数」と同義。その他に、例えば ICH E9 ガイドラインでは、「被験者数」が sample size を表す用語として用いられている。本論文では、表記ゆれを避けるために、一貫して「サンプルサイズ」を用いる (引用を除く)。

PKパラメータ（通常、AUCとCmax）の試験薬と対照薬の幾何平均比と個体内分散に基づいて、サンプルサイズを計算する。これらの情報は予試験などの他の試験から得ることができるが、その情報の確かさがBE試験の成否に大きく影響するため、試験途中で得られた情報に基づくBE評価や必要サンプルサイズの再計算は自然な要求である。改正後のBEガイドラインは、1回に限り中間解析とその結果に基づくサンプルサイズの再計算を許容しているが、先にも述べた通り、その試験における第一種の過誤確率を厳格に5%以下^{脚注2)}に制御することを要求している。このような試験では、大きく分けて二つの第一種の過誤確率の増大を引き起こす可能性のある要因が考えられる。一つは、中間解析と最終解析でBE評価を繰り返し行うことによるものである。もう一つは、中間解析の結果に基づくサンプルサイズ追加によるものである。

2.1 BE評価の繰り返しによる第一種の過誤確率の増大

試験終了時の解析（最終解析）に加えて、試験途中にそれまでに集積したデータを用いた解析（中間解析）を行い、何らかの意思決定を行うデザインは、群逐次デザイン（group sequential design）と呼ばれる。群逐次デザインでは、試験中に複数回の検定を繰り返すことによる多重性の問題が生じる。宝くじを例にして多重性の問題を説明する。20本中1本当たりが含まれる宝くじ（つまり、5%の確率で当たりを引くことができる）を一度だけ引くことができるものを中間解析がない試験に対応させると、その宝くじを複数回引くことができるものは群逐次デザインに対応するものと考えることができる。5%の確率で当たる宝くじを複数回引くことによって、5%よりも大きい確率で当たりを引くことができることは想像に難くないだろう。複数回引いてもなお、当たる確率を5%にするためには、外れくじを増やして1回あたりに当たる確率を下げればよい。

群逐次デザインにおける第一種の過誤確率の制御のために用いられる方法として、 Pocock の方法や、 O'Brien and Fleming の方法などがある。 Pocock の方法と O'Brien and Fleming の方法は、いずれも、試験全体の第一種の過誤確率を有意水準 α 以下に制御するために、1回の検定当たりの有意水準を調整する（下げる）ものである。 Pocock の方法では、中間解析と最終解析を同一の水準で検定するように棄却限界値を計算する。最終解析の検定統計量は、その一部に中間解析までのデータを含むため、中間解析の検定統計量との間に正の相関をもつ。例として、分散既知の正規分布に従う連続データの群逐次デザインを考える。2群のサンプルサイズが等しい時、中間解析までの各群のサンプルサイズを n_1 、中間解析から最終解析までの各群のサンプルサイズを n_2 とすると（すなわち、試験全体での各群のサンプルサイズは $n_1 + n_2$ である）、中間解析と最終解析の検定統計量間の相関は $\sqrt{n_1/(n_1 + n_2)}$ となる。 Pocock の方法は、中間解析と最終解析の検定統計量間の相関を考慮した同時分布において、中間解析と最終解析を同一の有意水準で検定するように棄却限界値を決定する。 Fig. 1 に幾何学的イメージを示す。

楕円は、 x 軸方向に中間解析の検定統計量 Z_1 、 y 軸方向に最終解析の検定統計量 Z をとる同時分布を表している^{脚注3)}。 x 軸上の任意の点 z_{α_1} を中間解析での棄却限界値、 y 軸上の任意の点 z_{α_2} を最終解析での棄却限界値とすると、グレーの色付きで示す領域の確率 $P(Z_1 < z_{\alpha_1} \cap Z < z_{\alpha_2})$ が $1 - \alpha$ となるように、 z_{α_1} と z_{α_2} を決定すれば第一種の過誤確率を α 以下に制御することができる。 Pocock の方法では、 $z_{\alpha_1} = z_{\alpha_2}$ として、棄却限界値を決定する。一方、 O'Brien and Fleming の方法は、情報量（被験者数）が少ない中間解析での有意水準を抑えて、最終解析に多くの有意水準を割り当てるように棄却限界値を決定する。 Table 1 に、 Pocock の方法と O'Brien and Fleming の方法において、中間解析を1回行う場合の中間解析と最終解析のそれぞれで用いる有意水準を示す。

脚注2) BE評価における帰無仮説は、幾何平均比がBEの許容域の下限以下または上限以上である。これらは同時に成り立つことはない。いずれかの帰無仮説が真であるとき、有意水準5%の二つの片側検定が両方有意になる確率は、5%×もう一方の帰無仮説を棄却する確率となるため、5%以下となる。つまり、第一種の過誤の確率（真にはBEではないにもかかわらず、二つの片側検定が有意になる確率）は5%以下である。

脚注3) ここで示したような二変量の同時分布は紙面に垂直方向に高さ（確率密度）を持つため、等高線状に表すことが多いが、ここでは省略している。なお、楕円は、 Z_1 と Z の値域がこの領域にしかないことを意味しているわけではない。実際には、いずれも $-\infty$ から ∞ の範囲で値をとり得る。

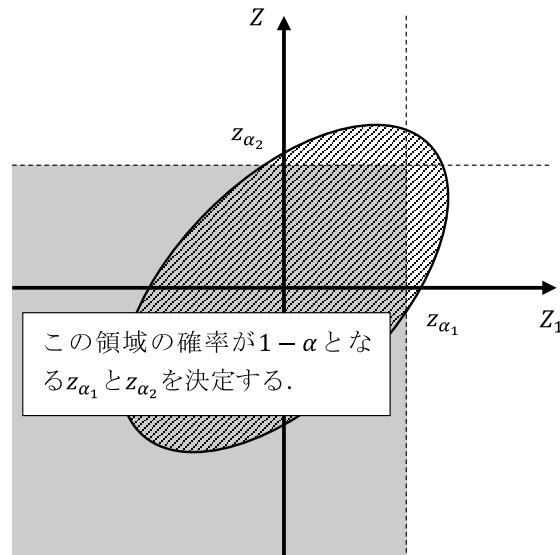


Fig. 1 群逐次デザインで棄却限界値を決定する幾何学的イメージ

Table 1 Pocock の方法と O'Brien and Fleming の方法における有意水準

	中間解析	最終解析
Pocock	0.0304	0.0304
O'Brien and Fleming	0.0088	0.0467

2.2 中間解析の結果に基づくサンプルサイズ調整による第一種の過誤確率の増大

中間解析の結果に基づいて実施中の試験の特徴を調整するデザインはアダプティブデザイン (adaptive design) と呼ばれ, 2021 年現在, ICH においても新規ガイドラインを整備中である¹⁵⁾. 中間解析の結果に基づいてサンプルサイズを再計算するとき, 中間解析以降のサンプルサイズは, 中間解析で得られた情報の関数となる. 例として, 中間解析で得られた分散の推定値のみをサンプルサイズの再計算に用いることを考える. 中間解析以降のサンプルサイズは, 中間解析で得られた分散が小さければ少なくなり, その分散が大きければ多くなる.

2.1 節の単純な例で示したように, 分散既知の正規分布に従う連続データの群逐次デザインでは, 中間解析と最終解析の検定統計量間の相関は $\sqrt{n_1/(n_1 + n_2)}$ となる. サンプルサイズを再計算すると, 中間解析以降のサンプルサイズ n_2 は中間解析の結果により変動し, さらには中間解析と最終解析の検定統計量間の相関もその影響を受けて変わり得るため, 標準的な群逐次法の適用では, 第一種の過誤確率を制御することはできない.

この問題に対処する方法の一つとして, 逆正規法が知られている. 先の例と同様に, 分散既知の正規分布に従う連続データについて中間解析と最終解析の 2 回検定する群逐次デザインを考える. ただし, 中間解析以降のサンプルサイズ n_2 は中間解析の結果に基づいて決定されるとする. Z_1 を中間解析までのデータを用いて計算した検定統計量, Z_2 を中間解析以降, 最終解析までのデータを用いて計算した検定統計量とする. Z_2 は中間解析より前のデータを含まないため, Z_1 と Z_2 は独立である. 事前に指定した任意の重み w ($0 < w < 1$) に対して, 最終解析の検定統計量

$$Z = \sqrt{w}Z_1 + \sqrt{1 - w}Z_2$$

は, 帰無仮説の下で標準正規分布に従う. 例えば, $w = 1/2$ とすると, 最終解析の検定統計量 Z に対して, 中間解析までのデータを含む Z_1 と, 中間解析以降, 最終解析までのデータを含む Z_2 は, 中間解析以降のサ

サンプルサイズ n_2 の大きさに関わらず、1/2 ずつ寄与することを意味する。中間解析の結果に依存する n_2 の大きさは独立な重み w を用いることによって、中間解析の検定統計量 Z_1 と最終解析の検定統計量 Z は、 n_2 の大きさに依らず、相関 \sqrt{w} を持つため、2.1 で述べたような標準的な群逐次法を適用することができる。逆正規法では、より一般に、以下のように最終解析の検定統計量を構成する。

$$Z = \sqrt{w}\Phi^{-1}(1 - p_1) + \sqrt{1 - w}\Phi^{-1}(1 - p_2)$$

ここで、 $\Phi^{-1}(\cdot)$ は標準正規分布の累積分布関数の逆関数であり、 p_1 と p_2 はそれぞれ、中間解析までの検定統計量に対応する p 値と、中間解析以降、最終解析までの検定統計量に対応する p 値を表す。

3. Combination Test (Maurer et al.⁵⁾)

ここでは、2 剤 2 期クロスオーバーデザインを想定する。また、中間解析と最終解析の 2 回 BE の評価が行われ、中間解析ではその結果に基づいて必要サンプルサイズの再計算を行うとする。説明のため、中間解析までをステージ 1、中間解析から最終解析までをステージ 2 とする。同等性評価パラメータは対数変換した AUC または Cmax とする。対数変換したパラメータの試験製剤と参照製剤の平均をそれぞれ μ_T 、 μ_R とする。 $\delta = \mu_T - \mu_R$ とするとき、二つの片側検定 (Two One-Sided Test, 以降、TOST とする) に対応する帰無仮説と対立仮説は以下の通りである。ここで、 $-\Delta$ と Δ はそれぞれ BE の下方と上方の許容域であり、通常は $\Delta = \log(1.25) = |\log(0.8)|$ である。

下方の片側検定:

$$H_{01}: \delta \leq -\Delta \text{ vs. } H_{11}: \delta > -\Delta$$

上方の片側検定:

$$H_{02}: \delta \geq \Delta \text{ vs. } H_{12}: \delta < \Delta$$

中間解析を行わない BE 試験では、二つの片側検定が有意水準 5% でいずれも有意であるとき、BE が成立していると判定される。これは、両側 90% 信頼区間が BE の許容域に含まれるか否かの判定と、本質的に同一の評価である。 H_{01} と H_{02} に対するステージ i の検定統計量は、それぞれ、

$$T_{i1} = \frac{\Delta + \hat{\delta}_i}{\sqrt{2\hat{\sigma}_i^2/n_i}}$$

$$T_{i2} = \frac{\Delta - \hat{\delta}_i}{\sqrt{2\hat{\sigma}_i^2/n_i}}$$

である^{脚注 4)}。 $\hat{\delta}_i$ 、 $\hat{\sigma}_i^2$ 、 n_i はそれぞれ、ステージ i における δ の推定値、被験者内分散の推定値、サンプルサイズを表す。 T_{i1} と T_{i2} はそれぞれ、帰無仮説 H_{01} 、 H_{02} の下で、自由度 ν の t 分布に従う。 T_{i1} と T_{i2} に対応する p 値をそれぞれ、 p_{i1} と p_{i2} とする。

3.1 Standard Combination Test

Kieser and Rauch⁶⁾ は、中間解析及びその結果に基づくサンプルサイズ再計算を伴う BE 試験においても、標準的な群逐次法、及び、逆正規法の適用により、第一種の過誤確率を制御可能であることを示した。Maurer et al.⁵⁾ は、彼ら自身の提案法との対比のために、Kieser and Rauch の提案法を Standard Combination Test と呼称した。

脚注 4) 上方の片側検定の対立仮説は左側仮説であるが、対応する検定統計量では右側仮説を考えていることに注意する。(後の条件付き検出力の計算のために、下方と上方の対立仮説の方向を揃えている。)

Standard Combination Test では、まず、ステージ 1 とステージ 2 の統計量を逆正規法によって統合する際の重み w ($0 < w < 1$) を設定する。 $Z_{ij} = \Phi^{-1}(1 - p_{ij})$ とするとき、ステージ 2 終了時（最終解析）の検定統計量 Z_{0j} は、

$$Z_{0j} = \sqrt{w}Z_{1j} + \sqrt{1 - w}Z_{2j}$$

となる。2.2 節で説明した通り、 Z_{1j} と Z_{0j} は、帰無仮説 H_{0j} の下で、二変量標準正規分布に従う。

$$\begin{pmatrix} Z_{1j} \\ Z_{0j} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \sqrt{w} \\ \sqrt{w} & 1 \end{pmatrix} \right)$$

試験全体で制御したい第一種の過誤確率の水準を α （通常は 0.05）、ステージ i 終了時の検定に対する棄却限界値を z_{α_i} とするとき、 z_{α_i} は以下の解として得ることができる。

$$P(Z_{1j} < z_{\alpha_1} \cap Z_{0j} < z_{\alpha_2}) = 1 - \alpha$$

Pocock の方法のように、 $\alpha_1 = \alpha_2$ の下で解を得ることを考えると、 $w = 0.5$ のとき、 $z_{\alpha_1} = z_{\alpha_2} = 1.8754$ 、 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.0304$ である。

ステージ 1 終了後の TOST では、 $p_{11} < \alpha_1$ かつ $p_{12} < \alpha_1$ であるとき BE を宣言し、試験を終了する。BE が成立しなければ、ステージ 1 の結果に基づきサンプルサイズを再計算し、ステージ 2 に進む（試験を継続する）。ステージ 2 終了後、検定統計量 Z_{1j} と Z_{2j} を重み w により統合した検定統計量 Z_{0j} に基づき、再度 TOST を実施する。 Z_{0j} の観測値 z_{0j} が、 $z_{01} < z_{\alpha_2}$ かつ $z_{02} < z_{\alpha_2}$ であるとき BE を主張することができる。

3.2 Maximum Combination Test

3.1 節で説明した Standard Combination Test では、実際のサンプルサイズとは独立した単一の重み w を用いて、ステージ 1 とステージ 2 の検定統計量を統合する。理想的には、重み w が、実際のサンプルサイズの比 $n_1/(n_1 + n_2)$ に一致するとき最大の検出力が期待できる。しかしながら、ステージ 2 のサンプルサイズ n_2 は、ステージ 1 の結果に基づき計算されるため、このような重みを試験の実施前に設定することは不可能である。Maurer et al.⁵⁾ は、一つの重み w に加えて、ステージ 2 により重みが割り当たるようにした w^* （つまり、 $1 - w^* > 1 - w$ ）を同時に設定することを提案し、それを Maximum Combination Test と呼称した。

ここでは、事前に二つの異なる重み w と w^* ($0 < w^* < w < 1$) を設定することを考える。それぞれの重みに対応する統計量 Z_{0j} と Z_{0j}^* は以下のようになる。

$$\begin{aligned} Z_{0j} &= \sqrt{w}Z_{1j} + \sqrt{1 - w}Z_{2j} \\ Z_{0j}^* &= \sqrt{w^*}Z_{1j} + \sqrt{1 - w^*}Z_{2j} \end{aligned}$$

Maximum Combination Test では、 $Z_{maxj} = \max(Z_{0j}, Z_{0j}^*)$ を帰無仮説 H_{0j} に対するステージ 2 終了時の検定統計量とする。 Z_{1j} 、 Z_{0j} 、 Z_{0j}^* は、帰無仮説 H_{01} の下で、以下の三変量標準正規分布に従う。

$$\begin{pmatrix} Z_{1j} \\ Z_{0j} \\ Z_{0j}^* \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & & \\ \sqrt{w} & 1 & \\ \sqrt{w^*} & (\sqrt{ww^*} + \sqrt{(1-w)(1-w^*)}) & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sqrt{w} \\ (\sqrt{ww^*} + \sqrt{(1-w)(1-w^*)}) \\ 1 \end{pmatrix} \right)$$

試験全体で制御したい第一種の過誤確率の水準を α （通常は 0.05）、ステージ 1、ステージ 2 終了時の棄却限界値をそれぞれ、 $z_{\alpha_{1,max}}$ 、 z_{max} とするとき、 $z_{\alpha_{1,max}}$ と z_{max} は、以下の解として得られる。

$$P(\{Z_{1j} < z_{\alpha_{1,max}}\} \cap \{Z_{0j} < z_{max}\} \cap \{Z_{0j}^* < z_{max}\}) = 1 - \alpha$$

先と同様に、 $z_{\alpha_{1,max}} = z_{max}$ の下で解を得ることを考えると、例えば、 $w = 0.5$, $w^* = 0.25$ のとき、 $z_{\alpha_{1,max}} = z_{max} = 1.9374$ であり、対応する有意水準は 0.02635 である。

以降、Standard Combination Test と同様の手順で、BE を評価する。

4. サンプルサイズ再計算の方法

2.2 節で説明した通り、中間解析の結果に基づくサンプルサイズの再計算を行うときに第一種の過誤確率が増大する可能性があるが、これは、実際のサンプルサイズとは独立した重みを用いることによって制御可能である。言い換えれば、実際のサンプルサイズとは独立した重みを用いる限りは、サンプルサイズの計算方法に依らず、第一種の過誤確率を制御することができる。

δ と σ^2 に対して、計画時に仮定した値をそれぞれ δ_p , σ_p^2 とする。Patterson and Jones⁷⁾ の例では、中間解析で得られた σ^2 の推定値 $\hat{\sigma}_1^2$ を計画時に仮定した値 σ_p^2 から置き換えることによってサンプルサイズを再計算している。具体的には、試験開始時に、 δ_p , σ_p^2 と試験全体の有意水準 α (BE 試験では、0.05)、目標とする検出力 $1 - \beta$ (例えば、0.8) の下で、必要サンプルサイズ N を計算する。ここでは、ステージ 1 のサンプルサイズを $n_1 = N/2$ として試験を実施したとする。ステージ 1 終了後、BE が成立しなかった場合は、計画時の δ_p 、ステージ 1 で得られた σ^2 の推定値 $\hat{\sigma}_1^2$ 、最終解析で用いる有意水準 (Standard または Maximum Combination Test で計算したもの)、目標とする検出力 $1 - \beta$ を用いて、必要サンプルサイズを再計算する。再計算したサンプルサイズを N' とすると、ステージ 2 のサンプルサイズは $n_2 = N' - n_1$ となる。

試験の計画時に仮定した被験者内分散 σ_p^2 の不確実性に対処するためのものとして、このような単純な手順を採り得るかもしれない。この手順では、ステージ 1 のデータはすでに得られている (つまり、確率変数ではなく実現値である) にもかかわらず、これから得られるものとして考えている (つまり、未だ確率変数と考えている) ことに注意が必要である。Maurer et al.⁵⁾ はこれに対処するために、conditional error rate と estimated target conditional power をサンプルサイズの再計算に用いることを提案した。

Standard Combination Test と、ステージ 1 のデータを所与とした conditional error rate に基づくステージ 2 の検定は、等価であることが知られている。ステージ 1 の検定統計量の実現値 $z_{1j} = \Phi^{-1}(1 - p_{1j})$ 、重み w 、ステージ 1 と 2 それぞれの有意水準 α_j , $j = 1, 2$ の下で、ステージ 2 の conditional error rate は次のようになる。

$$\alpha_{comb_j}^c = 1 - \Phi\left(\frac{(z_{\alpha_2} - \sqrt{w}z_{1j})/\sqrt{1-w}}{\sqrt{1-w}}\right)$$

このとき、ステージ 1 のデータを所与としたステージ 2 の検定の条件付き検出力は、ステージ 2 の検定統計量 T_{2j} , $j = 1, 2$ をそれぞれ対応する $\alpha_{comb_j}^c$ で検定するときの検出力に等しい。同様に、Maximum Combination Test での conditional error rate は次のようになる。

$$\alpha_{max_j}^c = 1 - \Phi(\min_j),$$

$$\min_j = \min\left[\frac{(z_{max} - \sqrt{w}z_{1j})/\sqrt{1-w}}{\sqrt{1-w}}, \frac{(z_{max} - \sqrt{w^*}z_{1j})/\sqrt{1-w^*}}{\sqrt{1-w^*}}\right]$$

条件付き検出力に基づくステージ 2 のサンプルサイズは、 $\alpha_{comb_j}^c$ (Standard Combination Test の場合) または $\alpha_{max_j}^c$ (Maximum Combination Test の場合) を有意水準とした TOST の検出力が、目標とする検出力を上回るときの n_2 として計算することができる。しかしながら、一般には、 $\alpha_{comb_1}^c \neq \alpha_{comb_2}^c$, $\alpha_{max_1}^c \neq \alpha_{max_2}^c$, つまり、下方と上方の片側検定の (条件付き) 有意水準が等しくならないため、二変量 t 分布の数値積分によって条件付き検出力を計算する必要がある。(本原稿執筆時点において、多くのソフトウェアは、有意水準が等しい場合のサンプルサイズもしくは検出力の計算にしか対応していない。) さらに、conditional error rate が不等であることに関連して、 δ_p よりも 0 に近い δ' (つまり、 $|\delta_p| > |\delta'|$) において、検出力が低くな

る。これは、通常の有意水準が等しいときの検出力の計算では生じない。言い換えれば、 $|\delta_p| > |\delta'|$ であるとき、 δ' の検出力は δ_p の検出力よりも大きい。彼らは、この問題に対する解として、以下の δ_{ap}

$$\delta_{ap} = \begin{cases} +|\delta_p| & \text{if } \alpha_{comb_1}^c > \alpha_{comb_2}^c \text{ (or } \alpha_{max_1}^c > \alpha_{max_2}^c) \\ -|\delta_p| & \text{if } \alpha_{comb_1}^c \leq \alpha_{comb_2}^c \text{ (or } \alpha_{max_1}^c \leq \alpha_{max_2}^c) \end{cases}$$

を δ_p に代えて、サンプルサイズの計算に用いることを導いた。(彼らはこれを **adaptive planning** と呼んだ。)

Maurer et al.⁵⁾ は、さらなる改良として、サンプルサイズの再計算で目標とする検出力に、**estimated target conditional power**, $(1 - \beta^c)$ を用いることを提案した。

$$(1 - \beta^c) = (\hat{\beta}_1 - \beta) / \hat{\beta}_1$$

ここで、 $(1 - \beta)$ は試験全体で目標とする検出力 (例えば, 0.8), $(1 - \hat{\beta}_1)$ はステージ 1 の有意水準 α_1 , サンプルサイズ n_1 , 計画時に仮定した δ_p と σ_p^2 の下で計算した検出力である。

ここでは、サンプルサイズを再計算する方法として、初期の仮定のうち σ_p^2 を $\hat{\sigma}_1^2$ に置き換える単純な方法と、Maurer et al.⁵⁾ が提案する **conditional error rate** と **estimated target conditional power** を用いる方法を紹介した。Maurer et al.⁵⁾ でも述べられている通り、いずれの方法も中間解析で得られた σ^2 や δ の推定値に基づいているため、サンプルサイズ再計算の結果として、試験全体での検出力 $1 - \beta$ が目標の値になることを保証するものではない。また、再計算後のサンプルサイズが実施不可能な規模となることも考えられる。その場合、試験を早期中止することや、検出力 (の推定値) が目標の値に満たないまま試験を継続するといったことが考えられる。その他にも、追加の中止基準を設定することも考えられる。このような、中途の情報に基づいてデザインに変更を加える試験 (いわゆる、アダプティブデザイン) では、シミュレーションによる動作特性 (第一種の過誤確率, 検出力, 期待サンプルサイズなど) の評価が必要不可欠である。

5. 数値例

ここでは、2剤2期クロスオーバーデザインのバランスデータを想定した仮想データに対して、**Combination Test** を適用することを考える。計画時の仮定として、 $\delta_p = 0$ (幾何平均比が 1), $\sigma_p^2 = 0.086$ (被験者内 CV が 0.3) とする。有意水準 $\alpha = 0.05$, 検出力 $1 - \beta = 0.8$ とすると、通常のサンプルサイズを固定したデザインにおける必要サンプルサイズは、 $N = 32$ と計算される。ここでは、その半分である $n_1 = 16$ をステージ 1 のサンプルサイズとする。BE の許容域は、 $(-\Delta, \Delta)$, $\Delta = \log(1.25) = |\log(0.8)|$ とする。

5.1 Standard Combination Test

重み $w = 0.5$ のとき、 $z_{\alpha_1} = z_{\alpha_2} = 1.8754$, $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.0304$ である。ステージ 1 終了後 (中間解析時), $\hat{\delta}_1 = -0.046$, $\hat{\sigma}_1^2 = 0.1201$ を得た。TOST の下方と上方の検定統計量, t_{11} と t_{12} は、それぞれ、

$$t_{11} = \frac{\log(1.25) + (-0.046)}{\sqrt{2(0.1201)/16}} = 1.4458$$

$$t_{12} = \frac{\log(1.25) - (-0.046)}{\sqrt{2(0.1201)/16}} = 2.1966$$

である。自由度 14 (= 16 - 2) の t 分布より、対応する p 値はそれぞれ、 $p_{11} = 0.0851$ ($> \alpha_1$), $p_{12} = 0.0227$ ($< \alpha_1$) であるため、BE は成立しない。サンプルサイズ再計算後、ステージ 2 に進む。

$z_{11} = \Phi^{-1}(1 - 0.0851) = 1.3714$, $z_{12} = \Phi^{-1}(1 - 0.0227) = 2.0011$ より、**conditional error rate** はそれぞれ、

$$\alpha_{comb_1}^c = 1 - \Phi\left(\frac{(1.8754 - \sqrt{0.5} \cdot 1.3714)/\sqrt{1 - 0.5}}{\sqrt{1 - 0.5}}\right) = 0.1001$$

$$\alpha_{comb_2}^c = 1 - \Phi\left(\frac{(1.8754 - \sqrt{0.5} \cdot 2.0011)/\sqrt{1 - 0.5}}{\sqrt{1 - 0.5}}\right) = 0.2575$$

となる。Estimated target conditional power は、 $(1 - \hat{\beta}_1) = 0.0591$ より、次のようになる。

$$(1 - \beta^c) = (0.9409 - 0.2)/0.9409 = 0.7874$$

計算した conditional error rate と、 $\delta_p = 0$ 、 $\hat{\sigma}_1^2 = 0.1201$ を用いて、estimated target conditional power (= 0.7874) を上回るサンプルサイズを計算すると、 $n_2 = 26$ を得る。

$n_2 = 26$ のステージ 2 終了後（最終解析時）、 $\hat{\delta}_2 = 0.0233$ 、 $\hat{\sigma}_1^2 = 0.0975$ を得た。ステージ 2 の t_{21} と t_{22} は、それぞれ、

$$t_{21} = \frac{\log(1.25) + (0.0233)}{\sqrt{2(0.0975)}/26} = 2.8457$$

$$t_{22} = \frac{\log(1.25) - (0.0233)}{\sqrt{2(0.0975)}/26} = 2.3076$$

であり、対応する p 値はそれぞれ、自由度 24 (= 26 - 2) の t 分布より、 $p_{21} = 0.0045$ 、 $p_{12} = 0.0150$ と計算される。 $z_{21} = \Phi^{-1}(1 - 0.0045) = 2.6148$ 、 $z_{22} = \Phi^{-1}(1 - 0.0150) = 2.1707$ より、ステージ 2 終了後（最終解析時）の検定統計量は、

$$z_{01} = \sqrt{0.5} \cdot 1.3714 + \sqrt{1 - 0.5} \cdot 2.6148 = 2.8187$$

$$z_{02} = \sqrt{0.5} \cdot 2.0011 + \sqrt{1 - 0.5} \cdot 2.1707 = 2.9499$$

となる。 z_{01} と z_{02} のいずれも、 $z_{\alpha_2} = 1.8754$ より大きい。したがって、下方、上方の両方の帰無仮説を棄却し、BE が成立する。

5.2 Maximum Combination Test

二つの重みを $w = 0.5$ 、 $w^* = 0.25$ とするとき、 $z_{\alpha_{1,max}} = z_{max} = 1.9374$ であり、対応する有意水準は 0.02635 である。5.1 節と同様に、ステージ 1 終了後（中間解析時）、 $\hat{\delta}_1 = -0.046$ 、 $\hat{\sigma}_1^2 = 0.1201$ を得た。TOST の下方と上方の帰無仮説に対する p 値はそれぞれ、 $p_{11} = 0.0851$ (> 0.02635)、 $p_{12} = 0.0227$ (< 0.02635) であるため、BE は不成立である。サンプルサイズ再計算後、ステージ 2 に進む。

$z_{11} = 1.3714$ 、 $z_{12} = 2.0011$ より、conditional error rate はそれぞれ、

$$\alpha_{max_1}^c = 0.0856, \quad \alpha_{max_2}^c = 0.2300$$

となる。 $(1 - \hat{\beta}_1) = 0.0457$ より、estimated target conditional power は、 $(1 - \beta^c) = 0.7904$ となる。

計算した conditional error rate と、 $\delta_p = 0$ 、 $\hat{\sigma}_1^2 = 0.1201$ を用いて、estimated target conditional power (= 0.7904) を上回るサンプルサイズを計算すると、 $n_2 = 28$ を得る。

$n_2 = 28$ のステージ 2 終了後（最終解析時）、 $\hat{\delta}_2 = -0.0123$ 、 $\hat{\sigma}_2^2 = 0.0930$ を得た。ステージ 2 の t_{21} と t_{22} は、それぞれ、

$$t_{21} = 2.5869, \quad t_{22} = 2.8887$$

であり、対応する p 値はそれぞれ、自由度 26 (= 28 - 2) の t 分布より、 $p_{21} = 0.0078$ 、 $p_{22} = 0.0038$ と計算される。 $z_{21} = 2.4174$ 、 $z_{22} = 2.6651$ より、ステージ 2 終了後（最終解析時）の検定統計量は

$$z_{max_1} = \max(2.6791, 2.7792) = 2.7792$$

$$z_{max_2} = \max(3.2995, 3.3086) = 3.3086$$

となる。 z_{max_1} と z_{max_2} のいずれも、 $z_{max} = 1.9374$ より大きい。したがって、下方、上方の両方の帰無仮説を棄却し、BE が成立する。

6. まとめ

改正後の BE ガイドラインに関連して、BE 試験の途中での中間解析、及び、中間解析の結果に基づくサンプルサイズの再計算に伴って生じる統計的諸問題について説明した。これは、BE 試験に固有のものではなく、近代盛んに研究されている群逐次デザインやアダプティブデザインでの課題と同一のものである。これらの課題については、Bretz et al.⁸⁾、平川・五所⁹⁾、手良向・大門¹⁰⁾ や上村¹¹⁾ などが参考になるだろう。

Kieser and Rauch⁶⁾ は、群逐次デザインやアダプティブデザインでの方法が BE 試験においても適用可能であることを示した。Maurer et al.⁵⁾ は、Combination Test と条件付き検出力に基づくサンプルサイズ再計算の方法を提案した。彼らの提案法を適用するためには、途中に確率密度関数の数値積分を必要とすることから、多少の煩雑さを伴うかもしれない。その他の方法としては、Potvin et al.¹²⁾ が提案した Method A, B, C, D の四つの方法がある。Health Canada のガイドライン¹³⁾ は、Method C を推奨法として挙げている。Potvin et al. の方法は、適用が簡便である一方で、Kieser and Rauch が指摘するように、有意水準の設定や、その手順の構成が（おそらくは）ヒューリスティックに決定されているため、必ずしも第一種の過誤確率を制御できることを保証しない。いくつかの条件で第一種の過誤確率が增大することは、彼ら自身のシミュレーションや、Montague et al.¹⁴⁾ の追加のシミュレーションでも示されている。改正後の BE ガイドラインの要求に対応するためには、厳格に第一種の過誤確率を制御可能な方法を適用することが必要だろう。

謝辞

本論文を作成するにあたり、ご確認、コメントを頂いたファイザー株式会社 土綿慎一氏に感謝する。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) 緒方宏泰. 医薬品の生物学的同等性試験—ガイドライン対応—. 付録 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号, 別紙 1). 東京: 株式会社じほう; 2013. pp.247-66.
- 2) 緒方宏泰. 医薬品の生物学的同等性試験—ガイドライン対応—. 付録 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A (平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡, 別紙 1). 東京: 株式会社じほう; 2013. pp.267-92.
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬生薬審発 0319 第 1 号令和 2 年 3 月 19 日, 別紙 1)
- 4) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A (令和 2 年 3 月 19 日事務連絡, 別紙 1)
- 5) Maurer W, Jones B, Chen Y. Controlling the type I error rate in two-stage sequential adaptive designs when testing for average bioequivalence. *Statistics in Medicine*. 2018; 37: 1587-607.
- 6) Kieser M, Rauch G. Two-stage designs for cross-over bioequivalence trials. *Statistics in Medicine*. 2015; 34: 2403-16.
- 7) Patterson S, Jones B. Bioequivalence and statistics in clinical pharmacology, 2nd edition. 6. Adaptive bioequivalence trials. London: CRC Press/Chapman and Hall; 2016. pp.141-87.
- 8) Bretz F, Koenig F, Brannath W. Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2009; 28: 1181-217.
- 9) 平川晃弘, 五所正彦監訳. 臨床試験のためのアダプティブデザイン. 東京: 朝倉書店; 2018.
- 10) 手良向聡, 大門貴志訳. 臨床試験デザイン ベイズ流・頻度流の適応的方法. 東京: 株式会社メディカル・パブリケーションズ; 2014.
- 11) 上村鋼平. 臨床試験における被験者数再設定—方法論の概説と統計学的留意点—. 計量生物学. 2012; 33: 77-99.
- 12) Potvin D, DiLiberti CE, Hauck WW et al. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover

- designs. *Pharmaceut. Statist.* 2008; 7: 245-62.
- 13) Health Canada. Guidance document: Conduct and analysis of comparative bioavailability studies. Date adopted: 2012/02/08, Revised date: 2018/06/08, Effective date: 2018/09/01 (for submissions filed on or September 1, 2018)
 - 14) Montague TH, Potvin D, DiLiberti CE et al. Additional results for 'Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs'. *Pharmaceut. Statist.* 2012; 11: 8-13.
 - 15) ICH official website. E20 adaptive clinical trials concept paper.
https://database.ich.org/sites/default/files/E20_FinalConceptPaper_2019_1107_0.pdf (参照 2021-04-30)



患者さんのために
もっと飲みやすく、
ずっと使いやすく。



高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー

高田製薬がある埼玉県は、オオタカの生息地。
その「タカ」から「高田製薬」を連想してもらえよう
タカの家族をイメージキャラクターにしました。

私たち高田製薬は常に患者様の
服薬アドヒアランス向上、医療従事者の使用利便性向上、
また、医療過誤リスクの低減などの高付加価値を有する
医薬品開発を目指しています。
私たちが常に大切にしていること、それは「信頼」です。
長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる
製品で、これからも人びとの健康に貢献してまいります。

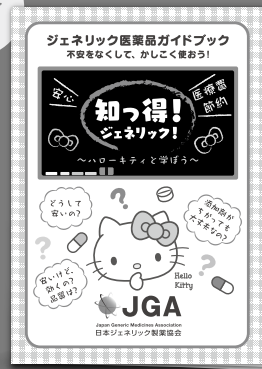
—— 人びとの健康を願って ——

高田製薬株式会社

www.takata-seiyaku.co.jp



NEW



© 1976, 2020 SANRIO CO., LTD. APPROVAL NO. L612102

GE薬協のWEBサイトでは、
ジェネリック医薬品に関する
様々な情報を公開しています。

日本ジェネリック製薬協会加盟の
原薬製造国情報の自主的公開



ジェネリック医薬品の一層の信頼性の確認のため、GE薬協
会員の36社(2020年7月時点)が各社ホームページ上で
原薬製造国の公開を行っています。

ジェネリック医薬品ガイドブック
「知っ得!ジェネリック」の
ハローキティ版が登場!



WEBサイトからPDF形式でダウンロード
していただけます。
※B5版とA4版(るび付き)の2種類がございます。

[L610371]



ジェネリックで拓く、医療の未来。

<https://www.jga.gr.jp> GE薬協

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-4 日本橋本町ビル7F

「効能効果・供給状況
の更新情報」等の情報
をいち早くお届けする
ため、医療関係者の皆
様向けにメールマガジ
ンを配信しております。



登録無料

日本ジェネリック製薬協会
公式ツイッター
はじまりました!
@official_jga

製薬業界関連のお役立ち
情報を発信!



1. 投稿者の資格

投稿原稿の筆頭著者は原則として日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の会員とする。ただし、国外からの投稿の場合あるいは依頼原稿の場合はこの限りではない。

2. 著作権

本誌に掲載された論文、抄録、記事等の著作権は日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会に帰属する。

3. 論文の内容

分野はジェネリック医薬品(GE: バイオシミラーを含む)の製剤、品質、同等性、付加価値などの科学的な報告、情報提供・安定供給に関わる調査研究、薬事・医療経済等の研究、調査、解説・報告に関するもので、既に学術誌等に発表あるいは投稿されていないものに限る。

ヒトおよびヒト組織を対象とした研究では、世界医師会のヘルシンキ宣言の倫理基準に従い、研究課題によっては、所属施設等の倫理委員会またはこれに準じるものの承認を必要とする。また、動物実験に関しては、所属機関の定める動物実験ガイドラインに基づいて行うこととする。

3-1 具体的な分野の例

- GEの製剤設計・安定性試験に関する話題
- GEの生物学的同等性試験に関する話題
- GEの薬効・安全性に関わる話題
- GEの付加価値に関する話題
- GEの工業化に関する話題
- GEの製造・品質管理に関わる話題
- GEの医療機関における評価に関する話題
- 医療機関の評価をもとにしたメーカー側の検討報告
- 医療機関側からGEへの要望に関する話題
- GEの病院への導入に関わる諸問題に関する話題
- 病院でのGEの使用実態と問題点に関する話題
- GEの供給・流通及び情報提供に関する話題
- 国内外の薬事規制・ガイドラインとGEの開発・製造の関係
- GEと医療経済に関わる話題
- など

3-2 類別

本誌は主として、一般論文、短報、資料、総説を受け付ける。

- ・一般論文：原則として、独創的研究により得られたGEに関する新知見を含むものであることを必要とする。
- ・短報：原則として、断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ、症例報告などを含むものとする。
- ・資料：必ずしも新知見だけではないが、価値あるデータなどを含むものとする。
- ・総説：
 - 総合論文：著者の研究実績に基づき、その関連領域の研究等をまとめ評したものとする。
 - 招待論文：編集委員会が執筆依頼する論文。

- ・学術大会講演録：編集委員会が執筆依頼し、本学会の学術大会での講演内容(シンポジウムなど)を講演者がまとめたもの。なお、一般演題に基づく投稿は一般論文として扱う。

3-3 用語

和文または英文とする。

3-4 長さ

種別ごとに、次のように規定する。なお、字数には3-5で定める表題、著者名、所属機関等、および英文サマリー(その和訳文)とkey wordは含まず、本文、図表類、文献、脚注等は含むものとする。

- ・一般論文：刷り上り7頁以内(1900字 × 6 = 11400字)とする。
- ・短報：刷り上り5頁以内(1900字 × 4 = 7600字)とする。
- ・資料：刷り上り7頁以内(1900字 × 6 = 11400字)とする。
- ・総説：
 - 総合論文：刷り上り10頁以内(1900字 × 9 = 17100字)とする。
 - 招待論文：刷り上り13頁以内(1900字 × 12 = 22800字)とする。
- ・学術大会講演録：
 - 講演時間30分以内：刷り上り5頁以内(1900字 × 4 = 7600字)とする。
 - 講演時間60分以内：刷り上り10頁以内(1900字 × 9 = 17100字)とする。
- ・原稿はA4判、横書き(40字 × 40行)を1枚とする。
- ・1図表は大きさにより300～600字程度に相当する。

3-5 書式

- ・原稿の1枚目に、表題、英文表題、著者名(ローマ字綴りも記載)、所属機関名とその所在地(所在地は筆頭著者のみ)、連絡用Eメールアドレス、別刷請求先、校正の送り先を記す。
- ・2枚目には、250 words 以内の英文サマリー(和訳文を添付する)および5個以内の英文key wordとその和訳を記す。なお、英文表題および英文サマリーは、論文受理後、ネイティブスピーカーによる校閲を行った上で掲載する。
- ・本文は改めて3枚目から始める。
- ・図・表・写真は、それぞれFig., Table, Photo. と記し、複数の場合は通しナンバーを付す。必ず標題を付け、本文とは別に一括する。原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する。図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する。
- ・単位
 - 単位は、第16改正日本薬局方(2011年)に基づく国際単位系(SI)を用いる。
- ・引用文献
 - 本文該当部の右肩に引用順に番号を片カッコで記し、本文最後の文献の項に整理して記す。
- ・引用文献の記載方法
 - 雑誌の場合は、①著者名(最大3名まで記載し、それ以上は

省略する),②論文題名,③雑誌名,④発行年,⑤巻数,⑥頁数の順に記す。欧文雑誌名はイタリック体とする。

単行本の場合は,①著者名,②書名(および章の見出し),③版数および巻数,④編集者名,⑤発行地,⑥出版社,⑦発行年,⑧頁数の順に記す。なお,ウェブページの場合は,参照日付も記す。

(引用例)

論文

- 1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005 ; 7 : 98-105.
- 2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.*, 2004 ; 164 : 2343-8.
- 3) 吉田昌則, 鈴木学, 藤本良策ほか. 2型糖尿病患者を対象としたボグリボースOD錠0.3mg「サワイ」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験. *医学と薬学*, 2008 ; 59 : 213-23.

単行本

- 4) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York : McGraw-Hill;2002. p. 93-113.
- 5) 山口静子. 官能検査入門. 5. 官能テスト. 佐藤信編. 東京 : 日科技連 ; 1986. p. 61-75.

ウェブページ

- 6) 日本ジェネリック製薬協会. 6. ジェネリック医薬品を取巻く環境. 日本ジェネリック製薬協会ウェブページ. <http://www.jga.gr.jp/medical/generic06.html>(参照2011-05-10).

・脚注

脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する。挿入箇所は本文中に明記する。

・利益相反(COI)の開示

投稿にあたっては, 当学会の利益相反マネジメント規程に準拠し, 全ての共著者の利益相反に関して, その有無を論文本文の末尾に明記する。利益相反のある場合には, 関係した企業・団体名を明記する。研究実施や原稿作成などの過程で, 特定の企業の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は, 論文内にその旨を記すこと。

例) 利益相反なし。

利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社〇〇が負担した。

4. 投稿手続き

投稿データを下記にE-mailにて送信, もしくはCD-R等を送付する(特に原稿容量が10MBを超えた場合)。ソフトはMicrosoft Officeを使用する。

・送付先 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

「ジェネリック研究」編集委員会 宛

〒105-6237 東京都港区愛宕2-5-1 愛宕グリーンヒルズMORIタワー37階(税理士法人AKJパートナーズ内)

Tel. 03-3438-1073 Fax. 03-3438-1013

E-mail: journal@ge-academy.org

問い合わせ: 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局学会誌担当

- ・学会誌担当からのメールの返信をもって受付完了とする。1~2営業日経過後も受付完了のメールが届かない場合は, 正しく受付されていない場合があるため, 再度送信するか問い合わせること。

5. 論文審査と採否

投稿された原稿は審査員2名による審査の上, 掲載の採否を決定する。審査によって返却され, 再提出を求められた原稿は, 返送日の2ヵ月以内に再提出すること。2ヵ月を経過して再提出された場合は, 新規投稿として扱われる。掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある。掲載は投稿受付順を原則とするが, 審査・編集上の都合によって前後することがある。

なお, 3-2で定める総説: 招待論文および学術大会講演録では上記の審査は行わず, 編集委員長の判断にて掲載の採否を決定するが, 掲載にあたって一部修正を求めることがある。

6. 論文掲載料

投稿者(招待論文および学術大会講演録は除く)は, 論文受理の決定後に, 以下に定める料金(消費税は別)を請求に応じて支払うこと。

- ・刷り上り1頁ごとに2000円。
- ・3-4の長さ規定を超えた場合は, 超過1頁ごとに3000円を加算する。
- ・図表作成代: 別途作成を要した場合, 50cm²につき2000円。

7. 別刷り

著者には発行時に該当するページのPDFファイルを付与する。印刷した別刷を希望する場合は, 校正時に必要部数を申し込むこととし, 有料にて作成する。

8. その他

- ・著者校正は1回行うこととする。誤植以外の追加・修正は原則として認められない。
- ・本規定は第14巻第1号掲載分より適用する。なお, 投稿者は投稿時点における最新の投稿規定(学会ホームページ上に掲載しているもの)を必ず参照することとする。

別表 投稿類別ごとの取扱い

類別	長さ	審査	掲載料	備考
一般論文	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000円 × 頁数	
短報	刷り上り 5 頁以内	あり	2,000円 × 頁数	
資料	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000円 × 頁数	
総説：総合論文	刷り上り 10 頁以内	あり	2,000円 × 頁数	
総説：招待論文	刷り上り 13 頁以内	なし：編集委員長判断により、修正を求めることがある	なし	
学術大会講演録	30分以内：刷り上り 5 頁以内 60分以内：刷り上り 10 頁以内	なし：編集委員長判断により、修正を求めることがある	なし	一般演題に基づく場合は一般論文として扱う

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

研究対象とする試料が医療で用いられている医薬品の場合は、メーカー名及び可能なロット番号を記載して下さい。特に、A,Bなどの記号を使う場合はその理由をお知らせ下さい。

統計

2群あるいはそれ以上の群間の比較を行う場合、データのまとめ、統計解析、及びその考察について、以下の事項を考慮し、論文を作成していただくことが望ましいと考えます。

- 1) 測定値の変動を示すパラメータは、原則、標準誤差でなく、標準偏差で示すこと。また、Boxプロットなどにより、視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましい。
- 2) 群間の平均値の比較を行う際、
 - 2-a) 比較する群間において、評価項目以外の背景因子(項目)が均等に配置されているかに関し、考察を行うこと。

- 2-b) 対象となる指標値が、群間でどの程度の差になっていることが意味の差(临床上の有意差)であると考えられるのか、考えを述べること。
- 2-c) 研究において対象とした被験者数、症例数を決定した根拠を述べること。
- 2-d) 3群以上の群間での比較では多重比較を用いること。
- 2-e) p値は $p < 0.05$, $p < 0.01$ などと表記せず、正確なp値を記載すること。
- 2-f) 統計検定、統計推定の結果の考察においては、統計上の有意差検定などの結果に加え、临床上の有意差、データ数(被験者数、症例数)なども加味して、考察を加えること。統計的結論がそのまま、临床上の「同等」、「非同等」に直結しないことに注意を向けること。信頼区間を併記、利用することにより、これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない。

以上、推奨事項としてご考慮をお願いします。

1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines. However, this does not apply if someone outside Japan submits a paper or if a paper is submitted on request.

2. Copyrights

The copyrights of papers, abstracts, articles and the like that are published in the journal are vested in the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines.

3. Details of Papers

Papers to be submitted shall discuss the formulation, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines (including biosimilars; GE); surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of GE. The papers shall never have been published or submitted to any scientific journal or other publisher.

Any research into humans or human tissues shall comply with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Such research must have the approval of the ethics committee of the institution or equivalent body, depending on the subject area. Any animal testing shall follow the animal test guidelines prescribed by the institution.

3-1 Examples of Subject Areas

Formulation design/stability testing of GE
 Bioequivalence testing of GE
 Efficacy/safety of GE
 Added value of GE
 Industrialization of GE
 Manufacture/quality control of GE
 Assessment of GE at medical institutions
 Reporting on discussions by manufacturers based on assessments by medical institutions
 Requests for GE from medical institutions
 Various issues associated with the introduction of GE into hospitals
 Current status of the use of GE at hospitals and associated problems
 Supply/distribution of GE and provision of information
 The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of GE
 GE and medical economics
 Etc.

3-2 Type

Japanese Journal of Generic Medicines mainly accepts general papers, short reports, research results and review articles as a rule.

- General papers: as a rule, they need to include new findings on GE obtained from original research activities.
- Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, even if it is fragmentary research.
- Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.
- Review articles:

Comprehensive papers: these should be based on the author's research performance and include an overview and comments on studies associated with the author's field.

Invited papers: these are written at the request of the editorial board of the journal.

- Lecture reports: these are written at the request of the editorial board of the journal by the presenters of lectures (symposiums, etc.) at the meeting of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines. However, submissions based on short presentations are handled as general papers.

3-3 Languages

Japanese or English

3-4 Length

The length of manuscripts, according to the type of the manuscript, should be as follows. Character count does not include the title, the name(s) of the author(s), the institution(s) of the author(s), as stated in 3-5, and the summary in English (with its Japanese translation) and keywords, and include the main text, figures and tables, references and footnotes.

- General papers: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Short reports: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Research results: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Review articles:
 - Comprehensive papers: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
 - Invited papers: the printed paper shall not exceed 13 pages (1,900 Japanese characters by 12 = 22,800 Japanese characters).
- Lecture reports:
 - Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
 - Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should

be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.

- Units: International System of Units (SI) should be used based on the Japanese Pharmacopoeia, 16th edition (2011).
- References: References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.
- Description of references

For journals, give the details in the following order: 1) name of the author (names of a maximum of 3 authors should be given; other names have to be omitted), 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with its title in the Roman alphabet is typed in italics.

For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book (and the section title), 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number. The accessed date should also be given for web pages.

Example

Journal articles:

- 1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005 ; 7 : 98-105.
- 2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.*, 2004 ; 164 : 2343-8.

Books:

- 3) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York : McGraw-Hill : 2002. p. 93-113.

- Footnotes

A footnote shall be provided on the same page as the one in which the footnote symbol or number is placed. The footnote symbol or number shall be clearly indicated in the text.

- Disclosure of Conflict of Interests (COI)

In accordance with this Society's Rules on Managing Conflict of Interests, all papers submitted shall carry a declaration at the end of the main text, stating whether or not any of the coauthors has a conflict of interests. If there is a conflict of interests, the name of the company or organization in question shall be stated. If any financial assistance, whether direct or indirect, was received from a specific company in the process of conducting the research or preparing the manuscript, this fact shall be stated in the paper.

Example: No conflict of interests.

Conflict of interests. This study was funded by ○○ Co., Ltd.

4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail or in the form of a CD-R, etc., particularly in cases where the document's file size exceeds 10 MB. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents.

- Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines
c/o Japanese Society of Generic and Biosimilar

Medicines

Atago Green Hills Mori Tower 37th fl. 2-5-1,

Atago, Minato-ku, Tokyo 105-6237

(inside the office of Zeirishi-Hojin AKJ Partners)

Tel: 03-3438-1073 Fax: 03-3438-1013

E-mail: journal@ge-academy.org

Contact: Japanese Journal of Generic Medicines,
Office of Japanese Society of Generic and Biosimilar
Medicines

- The acceptance procedure shall be deemed complete when the contributor receives an e-mail response from the contact. If no such e-mail arrives within one or two business days, the contributor shall make an inquiry to the contact as to whether to re-send the contribution data as there could be cases where contribution data fail to be properly received.

5. Evaluation of the Papers and Results

Papers submitted are subject to an assessment for acceptance by two examiners. If a paper is returned after assessment with a request to be resubmitted, it shall be sent back within two months of the day the paper is returned. If the paper is resubmitted after this time, it shall be handled as a new contribution. The journal may request partial corrections to a manuscript for publication. The order in which papers are published shall in principle be the order in which they are received, although it is subject to change for the convenience of assessment and editing.

However, review articles (invited papers) and lecture reports defined in 3-2 are not subject to the assessment mentioned above, but shall be accepted for publication or rejected based on the judgment of the chair of the editorial board; however, the journal may request partial corrections of a manuscript for publication.

6. Publication Fees

Contributors (except the author of an invited paper or a lecture report) shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included) after the paper has been accepted.

- 2,000 yen per printed page
- 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
- Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 cm²

7. Separate Off-Prints

The journal provides PDF file of relevant page to the author at the time of publication.

If the author wishes to obtain printed separate off-prints, the number of copies to be needed can be ordered at the time of proofreading, which is available for a fee.

8. Others

- The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for typographical errors.
- These rules shall apply from the papers published in the journal, volume 14, number 1. Contributors should refer to the current rules for contributions (available on the web site of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines).

Appended table: Instruction by submission type

Type	Length	Evaluation	Publication fee	Notes
General papers	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Short reports	The printed paper shall not exceed 5 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Research results	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Comprehensive papers	The printed paper shall not exceed 10 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Invited papers	The printed paper shall not exceed 13 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	
Lecture reports	Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	Submissions based on short presentations are handled as general papers.

Recommendations concerning statistical analysis, etc.

The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

Samples

When study samples are drugs used for medical purposes, give the name of the manufacturer and the lot numbers if possible. If symbols such as “A,” “B,” etc. are used, provide the reason.

Statistics

For comparison between 2 or more groups, it is recommended to prepare the paper taking the following matters concerning data aggregation, statistical analysis, and discussion into consideration:

- 1) The parameter that shows the fluctuation of measured values should basically not be given in standard error, but in standard deviation. It is desirable to show the data distribution visually such as by a Box plot.
- 2) For comparison of the mean between groups,
 - 2-a) Discuss the uniformity of the arrangement of background factors (items) other than the evaluation item between the groups to be compared.

- 2-b) Describe the authors' opinion on how large a difference in the value of the subject indicator has to be considered as a meaningful difference (clinically significant differences).
- 2-c) Describe the justification for the selection of the number of subjects and the number of cases in the study.
- 2-d) Use multiple comparison to compare 3 or more groups.
- 2-e) The p value should not be shown as $p < 0.05$ or $p < 0.01$, etc; the precise p value should be shown.
- 2-f) For the discussion of results based on statistical tests and statistical estimations, clinically significant differences, the number of data (number of subjects and number of cases), etc. should be considered in addition to the results such as statistical significance tests. Note that the statistical conclusion is not directly connected to clinical “equivalence” or “nonequivalence.” It may help to include and utilize a confidence interval so that a hasty discussion can be avoided.

Please take the recommendations listed above into consideration.

ジェネリック研究 第15巻 第1号

2021年6月10日 発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰 副委員長：外山聡

委員：池田俊也 石井明子 漆畑稔 楠本正明 佐々木忠徳 陳恵一 村田正弘

編集アドバイザー：花田和彦 陸寿一

編集・発行者：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 ©

東京都港区愛宕 2-5-1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37 階
(税理士法人 AKJ パートナース内)

TEL. 03-3438-1073 FAX. 03-3438-1013

URL : <http://www.ge-academy.org/>

制作：株式会社 法研

定価：本体 2,000 円 (税別)
