

Arm

生物学的同等性試験解析ソフト BESTS V3の開発

呉本真莉* 山本典子*

矢船明史** *** 浜田知久馬***

*株式会社アーム 医薬情報部

**北里研究所 バイオイアトリックセンター

***東京理科大学 工学部経営工学科

はじめに

- 生物学的同等性試験解析ソフト
BESTS はSASとExcelの連携

- Excel でデータ作成
- SASで計算、統計解析
- Excelに結果出力、グラフ作成

V3 → **PK解析機能追加**
→ **入出力の拡張**

パワーアップ

BESTS

- ・パラメータ計算

AUC Cmax tmax kel

遡点数 相関係数 t1/2

MRT CL Vdss

- ・グラフ作成

- ・遡点数任意指定

PK解析

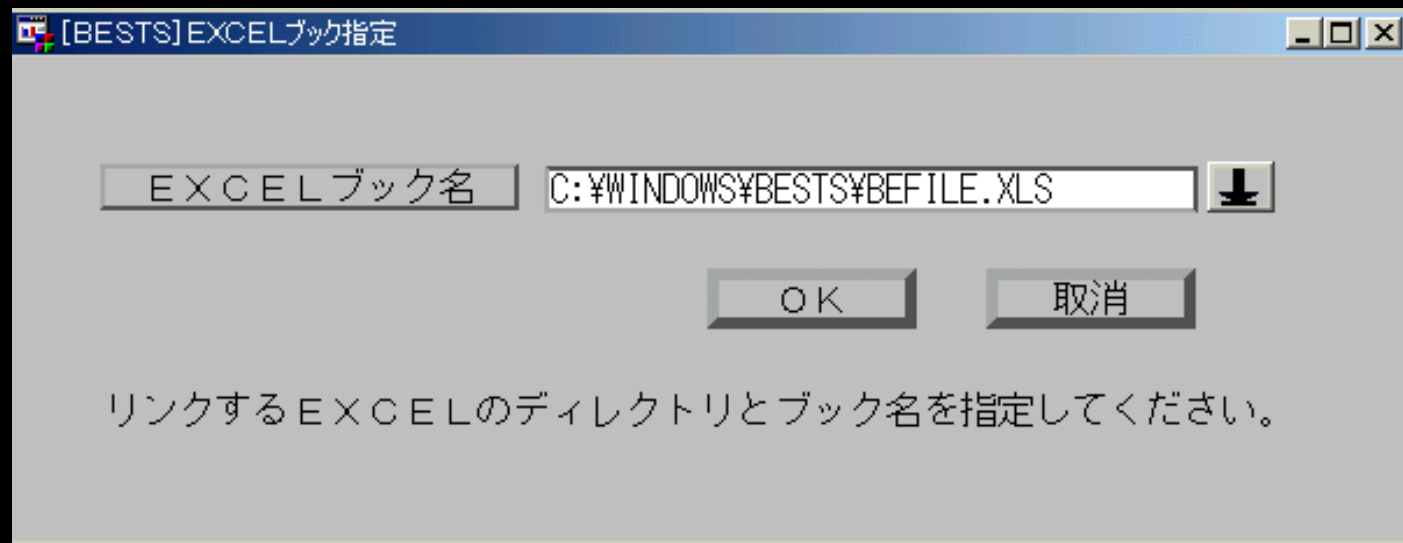
- ・データ入力機能
- ・記述統計量算出
- ・INSIGHT接続による
探索的解析

生物学的同等性解析

- ・2×2クロスオーバー
分散分析・信頼区間算出
記述統計量算出
- ・追加試験（併合解析）
分散分析・信頼区間算出
- ・例数設計

Excelとの接続

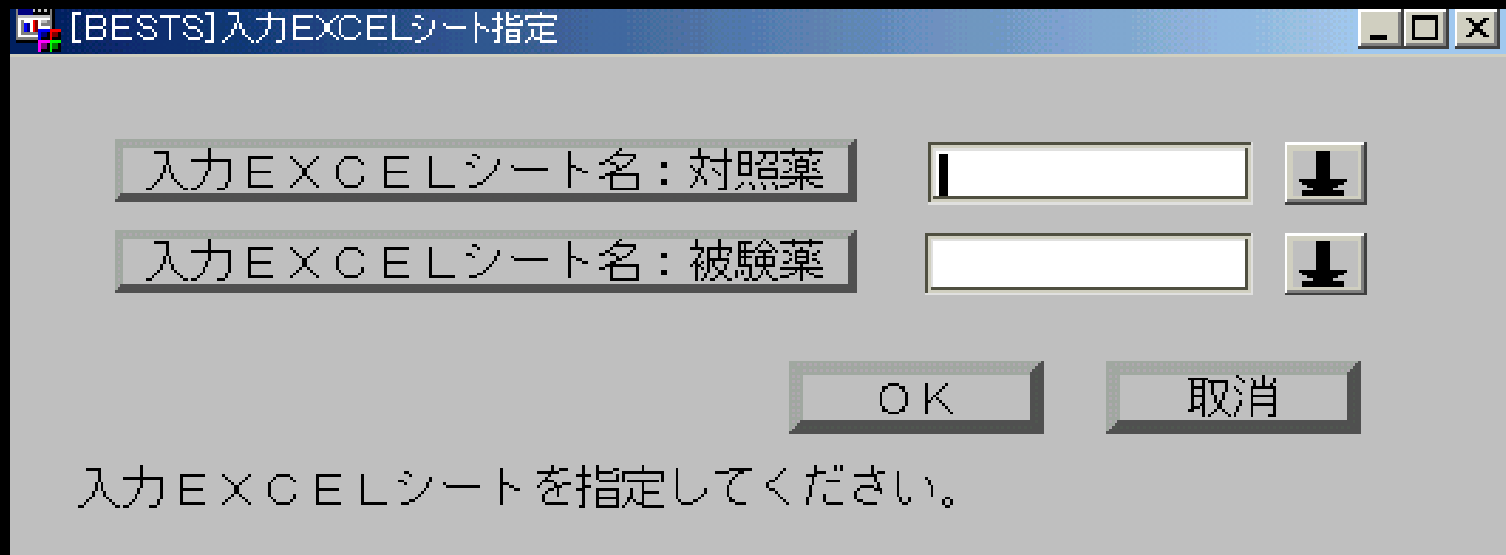
- ルートパスを指定して接続



[illegible]

シートの読み込み

- シート名の入力



[BESTS]入力EXCELシート指定

入力EXCELシート名：対照薬

入力EXCELシート名：被験薬

OK 取消

入力EXCELシートを指定してください。

詳細

- データの入力機能
- パラメータ計算
- 解析(生物学的同等性解析: B E)
- 例数設計機能
- 解析(モデルによらない薬物動態解析: P K)
- 出力機能
- グラフ作成機能

データの入力機能



- データ入力

Excel、CSV、SASデータセット形式

- 単位入力

MS P明朝

11

B *I* U

R10C2

=

ng.hr.hr/mL

	1	2	3
1	試験名		
2	項目	単位	
3	AUC _{0-tim}	ng.hr/mL	
4	C _{max}	ng	
5	T _{max}	hr	
6	MRT _{0-tim}	hr	
7	VRT _{0-tim}		
8	t _{1/2}	hr	
9	k _{el}		
10	AUMC _{0-tim}	ng.hr.hr/mL	
11	CL	ng.hr.hr/mL	
12	V _z	ng.min.min/mL	
13	A _e	mg.min.min/mL	
14	f _e	mg.min.min/L	
15	corr	ng	
16	Rsq	%	

パラメータ計算



- C_{max} , t_{max} , AUC, MRT, VRT, k_{el} 値
- 腎クリアランス, 体重当たりのクリアランス
- 遡点数任意指定

本試験

対照薬

💡 確定

🔙 戻る

16

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

6

Y

80

60

40

20

0

0

1

2

3

4

5

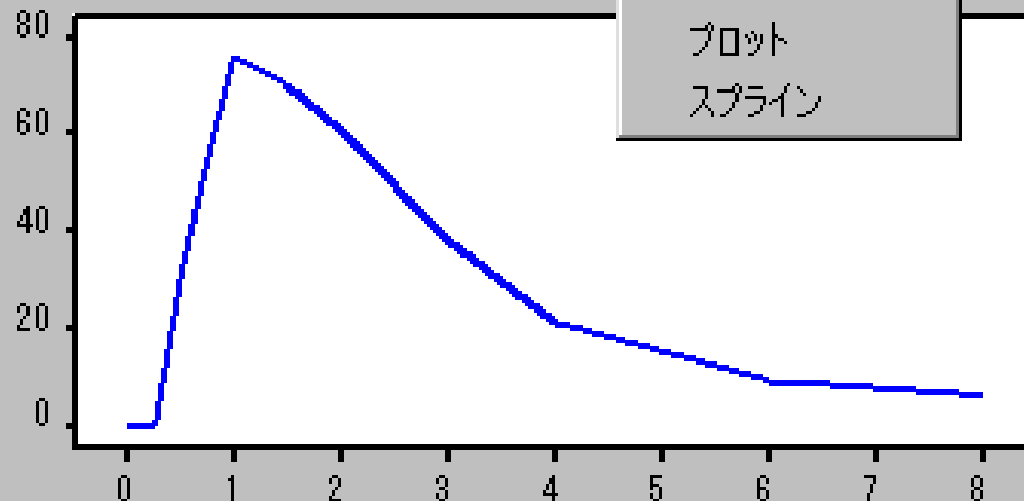
6

7

8

TIMES

折れ線グラフ
プロット
スプライン



血中濃度

期	症例No.	AUC 0→lim	AUC 0→∞	Cmax	tmax	kel	選点数	相関係数
1	1	227.265	244.144213	76.1	1	0.3868664	6	0.98752109
1	2	275.6475	285.3384177	174.2	0.75	0.4710463	4	0.99832981
1	3	198.88625	208.2769983	142.2	0.75	0.3866565	3	0.99987725
1	4	338.788921	410.4239757	123.5	0.75	0.204788	3	0.99826434
1	5	447.63875	490.5001086	174.02	0.5	0.3268678	6	0.9938202
1	6	317.89	357.3561352	135.6	1	0.2432465	3	0.99760936
1	7	270.4222875	288.1879536	173.32	0.5	0.284819	3	0.99895814
1	8	234.6025	251.9785195	96.14	1	0.3792583	6	0.97674171
2	9	137.42875	151.2627798	66.36	0.75	0.2939671	3	0.9985746
2	10	266.063083	323.903546	140.67	0.5	0.1875849	4	0.993494
2	11	328.435	356.4503504	122.5	1	0.2966231	3	0.99657099
2	12	324.7977235	344.7948338	159.99	0.5	0.3375488	4	0.99263176
2	13	122.64375	125.7496566	81.45	1	0.7346718	4	0.9853142
2	14	298.785192	316.436455	212.85	0.5	0.3206569	4	0.98663855
2	15	350.82125	414.4175295	104.08	0.75	0.2259566	3	0.99347968
2	16	279.1761905	328.4225607	119.74	0.75	0.2205239	4	0.98337324
平均		276.2057592	306.1027521	131.42	0.75	0.3313176	3.9375	0.99257493
標準偏差		81.36338871	95.84397506	40.92905048	0.204124	0.1325141	1.12361	0.00677715

解析 (BE)

- 2期2剤
2×2クロスオーバー分散分析
薬剤間差とその信頼区間算出
生データ or 対数変換データ
- 併合解析
(本試験 + 追加試験)

解析パラメータの選択

<input checked="" type="checkbox"/> AUC 0→lim	<input checked="" type="radio"/> 常用対数変換 <input type="radio"/> 無変換
<input checked="" type="checkbox"/> Cmax	<input checked="" type="radio"/> 常用対数変換 <input type="radio"/> 無変換
<input checked="" type="checkbox"/> AUC 0→∞	<input checked="" type="radio"/> 常用対数変換 <input type="radio"/> 無変換
<input checked="" type="checkbox"/> tmax	<input type="radio"/> 常用対数変換 <input checked="" type="radio"/> 無変換
<input checked="" type="checkbox"/> MRT 0→lim	<input checked="" type="radio"/> 常用対数変換 <input type="radio"/> 無変換
<input checked="" type="checkbox"/> kel	<input checked="" type="radio"/> 常用対数変換 <input type="radio"/> 無変換

信頼区間 (%)

信頼区間の表示方法

☒ %表示
☐ がけ表示

実スケール表示(無変換のみ)

☐ 表示有
☒ 表示無

解析対象となるパラメータと条件を指定して
実行を選択してください。

解析結果(2期2剤)

AUC 0→lim (常用対数変換)

分散分析結果

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.035301	0.035301	0.8252	0.3790
	被験者／群	14	0.598889	0.042778	27.7656	0.0000
被験者内変動	薬剤	1	0.000928	0.000928	0.6026	0.4505
	時期	1	0.001164	0.001164	0.7557	0.3993
	残差	14	0.021569	0.001541	—	—

90%信頼区間

表示(同等性の範囲)

薬剤間差

下限

上限

率(-20~25%)

-2.4500

-7.7886

3.1976

解析結果(併合解析)

AUC 0→lim (常用対数変換)

分散分析結果(併合解析)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p値
被験者間変動	試験	1	0.006350	0.006350	0.1622	0.6912
	群又は持込効果	1	0.043332	0.043332	1.1072	0.3046
	被験者／群	21	0.821854	0.039136	28.1618	0.0000
被験者内変動	薬剤	1	0.001868	0.001868	1.3442	0.2587
	時期	1	0.004787	0.004787	3.4446	0.0769
	残差	22	0.030573	0.001390	—	—

90%信頼区間

表示(同等性の範囲)

薬剤間差

下限

上限

率(-20~25%)

-2.8320

-6.8797

1.3916

例数設計

- 予試験の結果 本試験の例数設計

残差分散と薬剤間差

1 群例数

本試験で同等であると判断される確率を担保

[BESTS] 例数設計

例数設計

- ☐ 無変換
☒ 常用対数変換

α (両側)

0.1

残差分散 (被験者内)

薬剤間差 (%)

実行

戻る

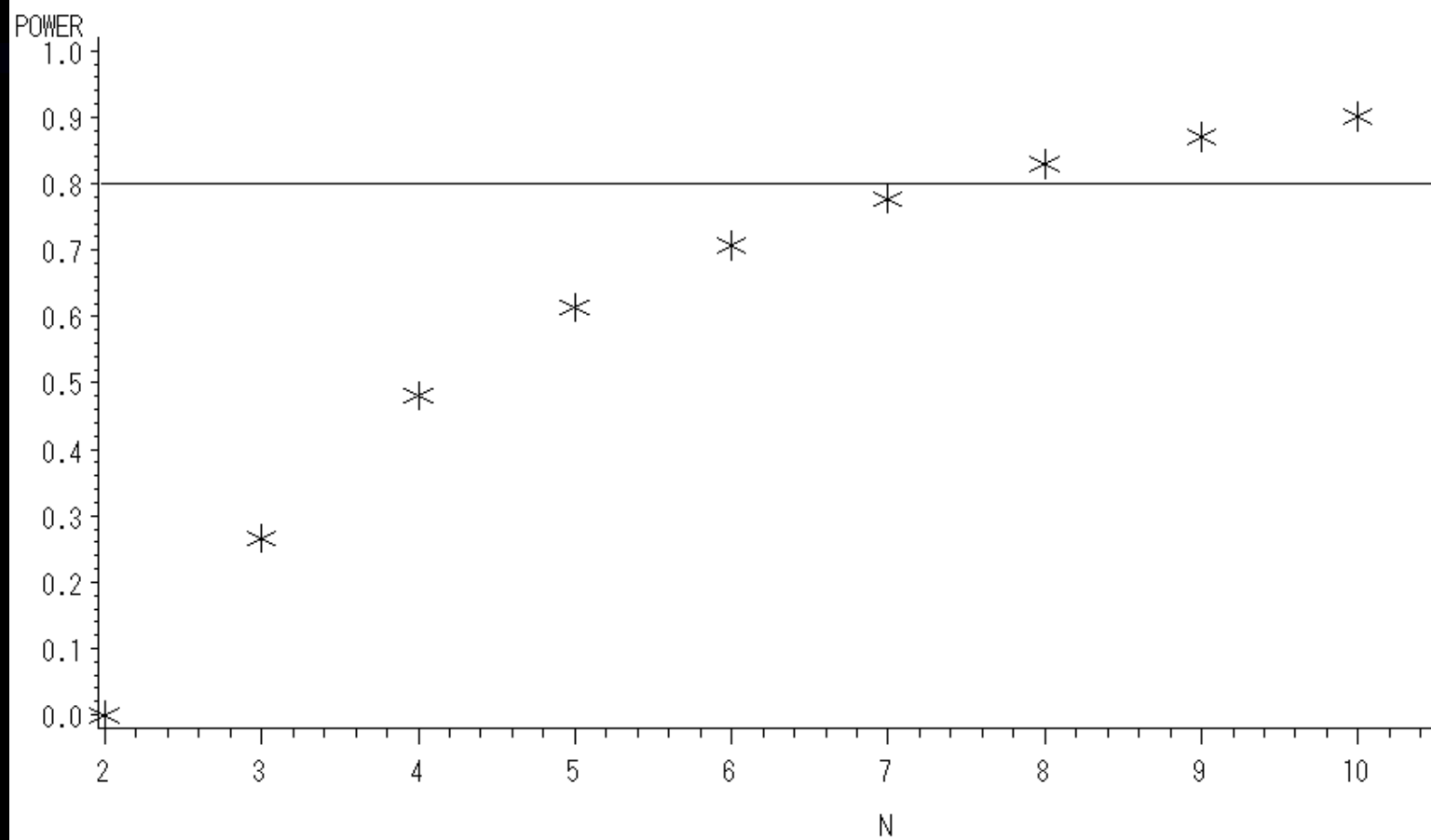
例数設計を行なうデータの型を指定してください。
それぞれの値を指定し実行を選択してください。

例数設計（常用対数変換）

α （両側）	0.1
残差分散（被験者内）	0.003556
薬剤間差（%）	9.371

1群例数	検出力	マーク
4	0.4809	
5	0.6138	
6	0.7076	
7	0.7774	
8	0.8304	#
9	0.8708	#
10	0.9019	#
11	0.9256	#
12	0.9437	#

: 検出力 > 0.80



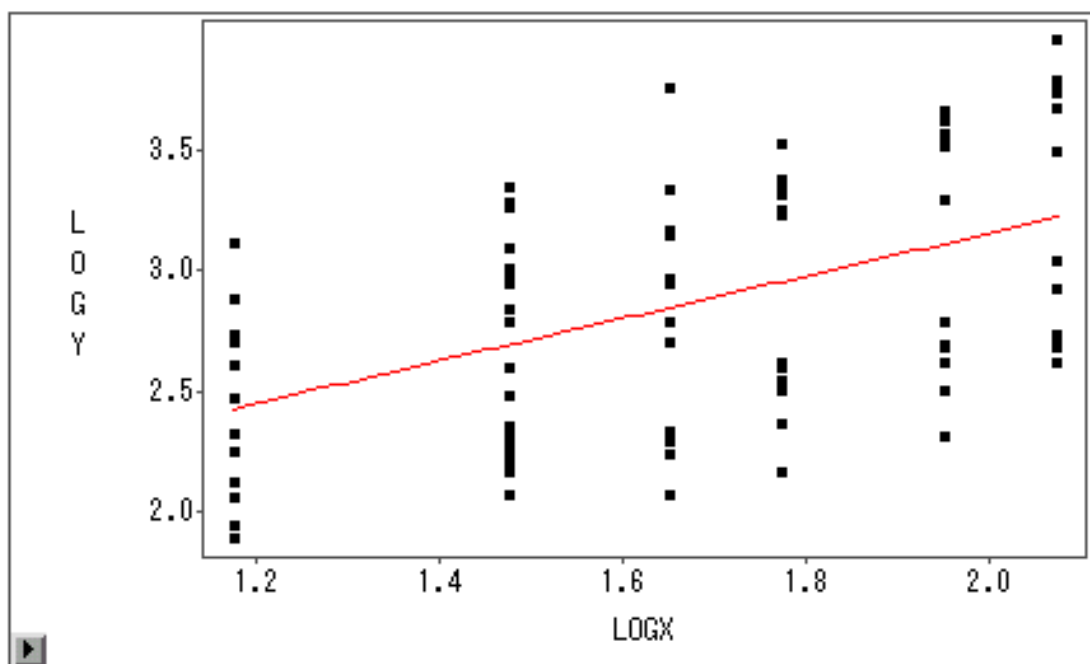
解析(PK)



- 記述統計量の算出(選択可)
- 投与量とパラメータの
線形性の評価
- SAS/INSIGHTとの接続機能
(探索的解析)

▶ LOGY = LOGX
応答変数の分布 : 正規
リンク関数 : 無変換

▶	モデル式			
LOGY	=	1.3793	+	0.8834 LOGX



パラメトリックな回帰の適合度								
曲線	次数 (多項式)	モデル		誤差		寄与率	F 統計量	P 値 (F)
		自由度	平均平方	自由度	平均平方			
	1	1	5.4055	82	0.2091	0.2397	25.85	<.0001

▶	当てはめの要約			
応答変数の平均	2.8425	寄与率	0.2397	
誤差の標準偏差	0.4573	自由度調整済み寄与率	0.2304	

出力機能



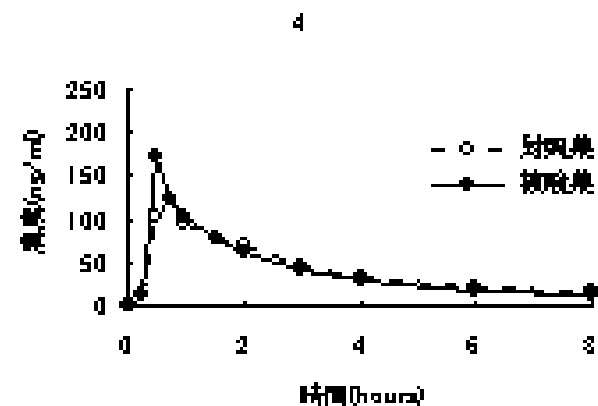
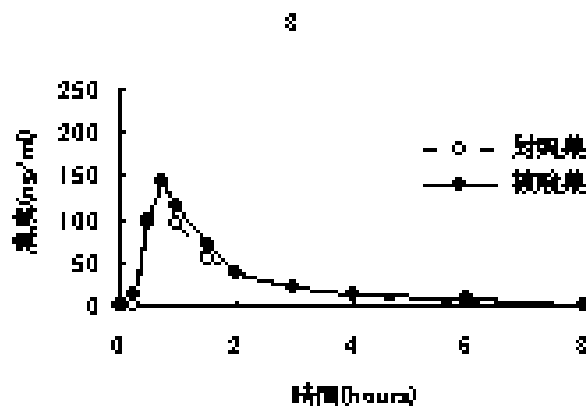
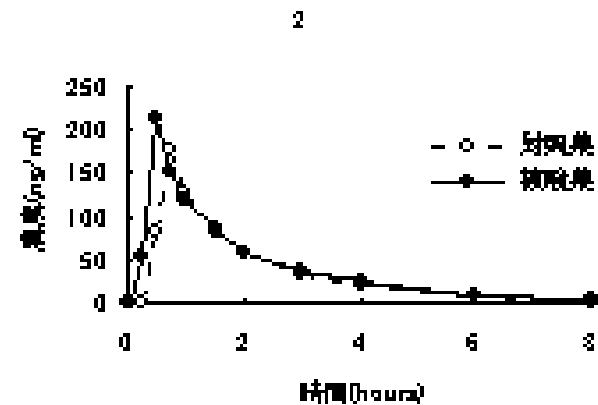
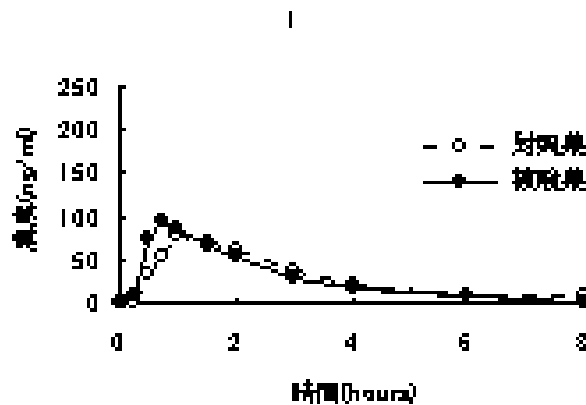
- Excel
- HTML,PDF
- 体裁の整った帳票形式

グラフ作成機能



- 簡単な操作でグラフ作成
- 被験者ごとの血中濃度の経時推移グラフ・
薬剤ごとの平均グラフなど
- オリジナルスケール・対数スケール
- S.D.またはS.E.の表示

被験者個々の血中濃度 一時間推移曲線一



Web対応

- クライアント - サーバ環境に対応する
Web版 **BESTS** の開発
- メンテナンス作業の軽減
(インストールはサーバーのみ)
- HTML形式で保存 電子申請

おわりに

- これからの[BESTS]
 - 様々なモデルによるPK解析
 - Web系への対応

BESTS

ご意見ご要望をお寄せください。

<http://www4.osk.3web.ne.jp/arm/>

Arm

参考文献

- Chow,S-C.and Liu,j.p.(2000).Design and Analysis of Bioavailability Studies.MarcelDekker,New York.
- Diletti,E.,Hausechkne,D.and Steinijans,V.W.(1991).Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals.International Journal of Clinical Pharmacology,Therapy and Toxicology,29,1-8.
- 高田寛治(2002).薬物動態学.じほう,東京
- 矢船明史(2000).生物学的同等性試験における信頼区間に基づく例数設計について.臨床薬理,31,715-718.