

生物学的同等性試験における例数設計： 正確，近似と漸近

張 方紅・安藤 英一

グラクソ・スミスクライン(株)バイオメディカルデータサイエンス部

Sample size for bioequivalence trials: Exact, approximate and asymptotic methods

Fanghong Zhang and Hidekazu Ando
Biomedical Data Science Department,
GlaxoSmithKline K.K.

要旨:

生物学的同等性試験の症例数設計について、Two One-Sided Test法における検出力の計算に焦点をあてる。正規分布、t分布、非心t分布、またはOwenのQ関数を用いた検出力の算出方法を説明する。POWERプロシジャの指定法を例示する。

キーワード: 生物学同等性試験, TOST, POWERプロシジャ, OwenのQ関数, t分布

背景(1/2)

- 日, 米, 欧で生物学的同等性(BE)試験のガイドラインが存在
- 同等性の統計的な判定方法は古くから研究されてきた
 - 信頼区間法: Westlake (1972)
 - 検定法: Shuirmann (1987)のTOST (Two One-Sided Test)
- 症例数設計の方法は多く存在し, SASで利用されている手法を含め, 初心者にとっては混乱しやすい
- 複数のSAS指定方法が存在

背景(2/2): 手法分類

- 正確法: OwenのQ関数を利用して2変量非心tの分布の確率を計算
 - POWERプロシジャ
- 近似法: 1変量で2変量の分布の確率を近似する
 - 中心t分布を利用
 - 近似検出力: 浜田・臨床評価研究会(2005);
 - 近似症例数: Chow and Wang (2001)
 - 非心t分布を利用: Julious (2004)の式(59)
- 漸近法: 漸近正規分布を利用, 近似症例数
 - Julious (2004)の式 (60), (62)

目的

- TOST法における検出力を計算する数理を整理し、SASでQ関数を利用する正確法と複数に存在する近似法、および漸近正規分布を利用する漸近法を説明する
- POWERプロシジャの指定法を紹介し、例示する

後発医薬品の 生物学的同等性試験ガイドライン

- 試験計画：クロスオーバー
- 評価PKパラメータ：AUCとCmax
- 統計解析：対数変換して，90%信頼区間，または有意水準5%の2つの片側検定 (two one-sided tests, TOST) で評価
- 許容域： $\log(0.8) \sim \log(1.25)$, $-0.223 \sim 0.223$

クロスオーバー試験：記号

- $X = \log(\text{AUC})$, または, $X = \log(\text{Cmax})$
- μ : 母平均, $\mu = EX$
- 添え字 T と R: 試験製剤と標準製剤を表す
- Δ : 許容限界値

群: i	被験者: j	時期: k		差
1: TR	1	$X_{T1}(X_{111})$	$X_{R1}(X_{112})$	$X_{T1} - X_{R1}$
2: RT	2	$X_{R2}(X_{221})$	$X_{T2}(X_{222})$	$X_{R2} - X_{T2}$

薬剤効果の検定 : t-test

$$t = \frac{\bar{d}_{1\cdot} - \bar{d}_{2\cdot}}{\sqrt{\frac{2}{n} \hat{\sigma}_d^2}}$$
$$= \frac{\bar{X}_{T\cdot} - \bar{X}_{R\cdot}}{\sqrt{\frac{2\hat{\sigma}_w^2}{N}}}$$
$$\sim t(N-2)$$

$$\frac{X_{ij1} - X_{ij2}}{2} = d_{ij}$$

$$\sigma_d^2 = \text{Var}(d_{ij})$$

$$\sigma_d^2 = \frac{\sigma_w^2}{2}$$

$$\sigma_w^2 = \frac{1}{2} \sigma_D^2$$

$$\sigma_D^2 = \text{Var}(X_T - X_R)$$

$N=2n$, n は1群における症例数

Chow and wang (2001)

クロスオーバー試験：データ

図表8.4 最大血中濃度 C_{max} 「SASによる実験データの解析」

A: 群 i	R: 被験者 j	B: 実験時期 k			
		B ₁ : 第1回目		B ₂ : 第2回目	
A ₁	R ₁	C ₁ 新製品	211	C ₂ 従来品	418
	R ₂		318		319
	R ₃		459		580
	R ₄		399		347
	R ₅		316		303
A ₂	R ₆	C ₂ 従来品	304	C ₁ 新製品	465
	R ₇		428		397
	R ₈		588		316
	R ₉		370		325
	R ₁₀		317		302

σ_w^2 in SAS output

<pre>proc mixed; model cmax=a b c; random r; ods output covparms=cov ;</pre>	<p>Covariance Parameter Estimates</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cov Parm</th> <th>Estimate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>r</td> <td>1080.23</td> </tr> <tr> <td>Residual</td> <td>8836.25</td> </tr> </tbody> </table>	Cov Parm	Estimate	r	1080.23	Residual	8836.25						
Cov Parm	Estimate												
r	1080.23												
Residual	8836.25												
<pre>model cmax=a b c; repeated c/sub=r type=CS R; ods output covparms=cov ;</pre> $\sigma_w^2 = \frac{1}{2} Var(y_1 - y_2)$	<p>Covariance Parameter Estimates</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CovParm</th> <th>Subject</th> <th>Estimate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CS</td> <td>r</td> <td>1080.23</td> </tr> <tr> <td>Residual</td> <td></td> <td>8836.25</td> </tr> </tbody> </table>	CovParm	Subject	Estimate	CS	r	1080.23	Residual		8836.25			
CovParm	Subject	Estimate											
CS	r	1080.23											
Residual		8836.25											
<pre>model cmax=a b c; repeated c/sub=r type=UN R; ods output covparms=cov;</pre>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cov Parm</th> <th>Subject</th> <th>Estimate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UN(1,1)</td> <td>r</td> <td>6781.90</td> </tr> <tr> <td>UN(2,1)</td> <td>r</td> <td>1080.22</td> </tr> <tr> <td>UN(2,2)</td> <td>r</td> <td>13051</td> </tr> </tbody> </table> $(6781.90+13051-2 \times 1080.22)/2$	Cov Parm	Subject	Estimate	UN(1,1)	r	6781.90	UN(2,1)	r	1080.22	UN(2,2)	r	13051
Cov Parm	Subject	Estimate											
UN(1,1)	r	6781.90											
UN(2,1)	r	1080.22											
UN(2,2)	r	13051											

同等性仮説

- 帰無仮説1: $H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq -\Delta$
- 対立仮説1: $H_{11}: \mu_T - \mu_R > -\Delta$

- 帰無仮説2: $H_{02}: \mu_T - \mu_R \geq \Delta$
- 対立仮説2: $H_{12}: \mu_T - \mu_R < \Delta$

TOST: 検定統計量

$$H_{01}: -\Delta \quad H_{02}: \Delta$$

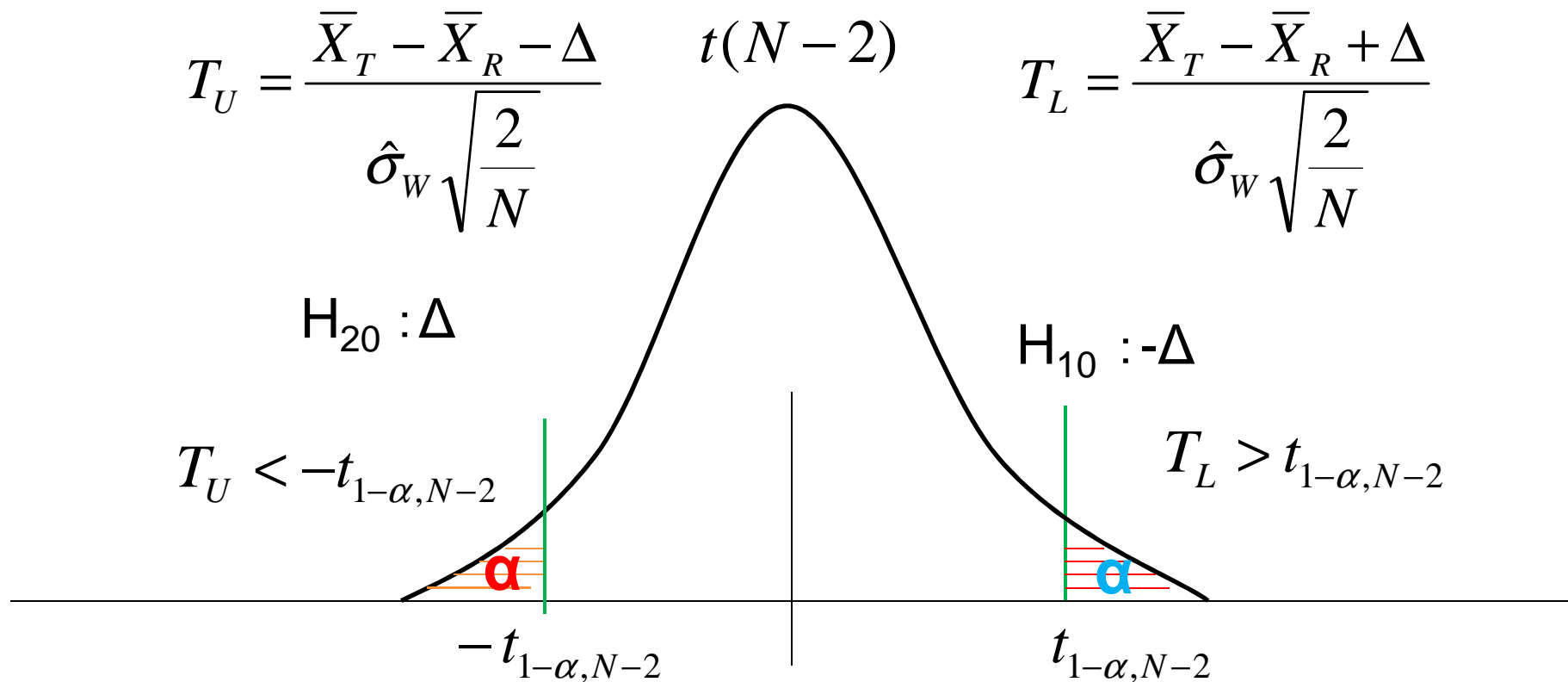
$$\mu_T - \mu_R$$

$$T_L = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} \quad T_U = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R - \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}}$$

\bar{X}_T, \bar{X}_R : 試験製剤と標準製剤の標本平均

$X_{T1}, X_{R1}, \dots, X_{TN}, X_{RN}$: N人の被験者に対する観測値

TOST: 有意水準



TOST: 検出力

対立仮説 $-\Delta \leq \mu_T - \mu_R \leq \Delta$ の下で

$$T_L = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} \quad T_U = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R - \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}}$$

$$Power = P\{T_L > t_{1-\alpha, N-2} \text{ and } T_U < -t_{1-\alpha, N-2} \mid \mu_T - \mu_R\}$$

検出力: 1変量へ変形

- 対立仮説 $-\Delta \leq \mu_T - \mu_R \leq \Delta$ の下で

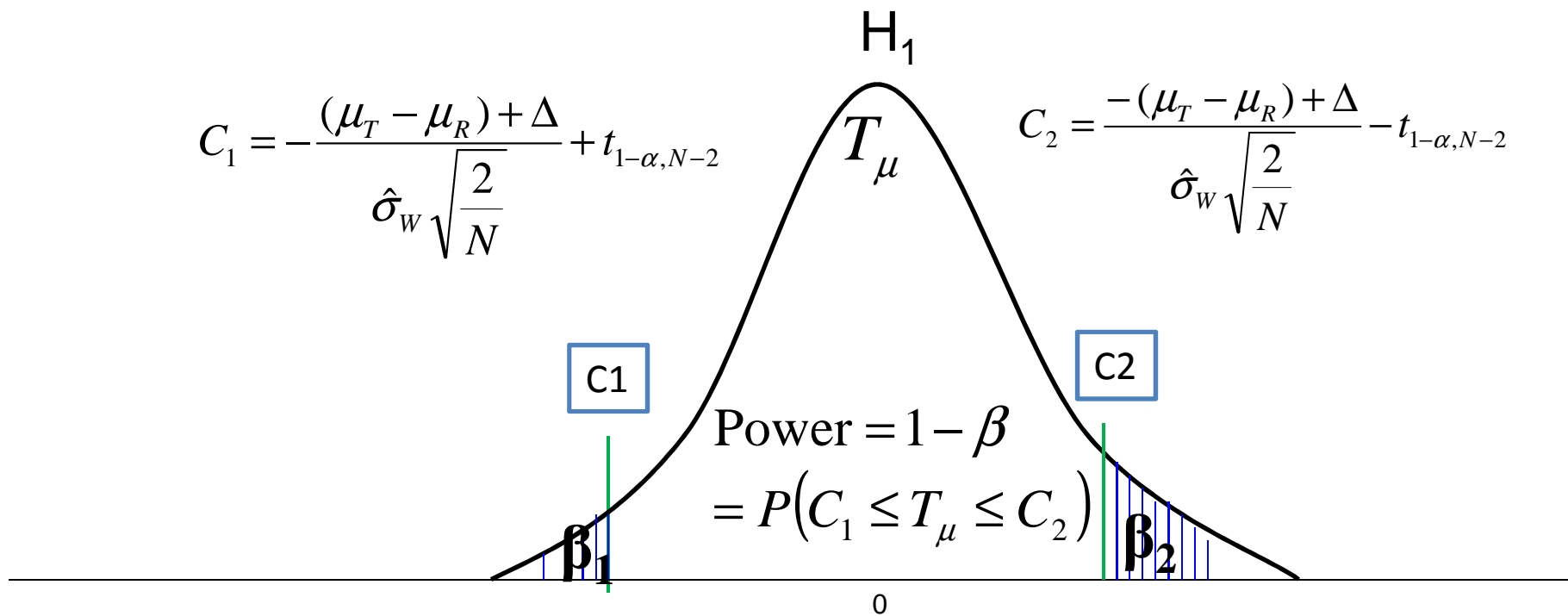
$$T_{\mu} = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R - (\mu_T - \mu_R)}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} \sim t(N-2)$$

Power

$$= P \left\{ t_{1-\alpha, N-2} - \frac{\Delta + (\mu_T - \mu_R)}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} < T_{\mu} < -t_{1-\alpha, N-2} + \frac{\Delta - (\mu_T - \mu_R)}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} \right\}$$

矢船(2000), Chow and Wang (2001)

検出力



近似検出力：中心t分布

$$\begin{aligned}\text{Power} &= P\{C_1 \leq T_\mu \leq C_2\} \\ &\approx \text{PROBT}(C_2, N-2) - \text{PROBT}(C_1, N-2)\end{aligned}$$

$$C_1 = -\frac{(\mu_T - \mu_R) + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} + t_{1-\alpha, N-2} \quad C_2 = \frac{-(\mu_T - \mu_R) + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} - t_{1-\alpha, N-2}$$

浜田・臨床評価研究会(2005)

近似症例数：中心t分布

- $\mu_T = \mu_R$ の場合, $\beta_1 = \beta_2 = \beta/2$, $-C_1 = C_2 = t_{1-\beta/2, N-2}$

$$N = \frac{2\sigma_W^2 (t_{1-\alpha, N-2} + t_{1-\beta/2, N-2})^2}{\Delta^2}$$

- $\mu_T - \mu_R > 0$ の場合, $\beta_1 = 0$, $\beta_2 = \beta$, $C_2 = t_{1-\beta, N-2}$

$$N = \frac{2\sigma_W^2 (t_{1-\alpha, N-2} + t_{1-\beta, N-2})^2}{(\Delta - (\mu_T - \mu_R))^2}$$

Chow and Wang (2001)

症例数：漸近正規分布

- 大標本の場合, $t_{1-\alpha, N-2} \approx z_{1-\alpha}$

- $\mu_T = \mu_R$

$$N = \frac{2\sigma_W^2 (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta/2})^2}{\Delta^2}$$

- $\mu_T - \mu_R > 0$

$$N = \frac{2\sigma_W^2 (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(\Delta - (\mu_T - \mu_R))^2}$$

Julious (2004)の式(62), (60)

近似検出力：中心t分布の問題点

- C_1 と C_2 が確率変数 $\hat{\sigma}_W$ を含んでいるため、定数ではない。中心t分布は、 $\hat{\sigma}_W$ の変動を考慮していない。

$$\text{Power} = P\{C_1 \leq T_\mu \leq C_2\}$$

$$\approx \text{PROBT}(C_2, N-2) - \text{PROBT}(C_1, N-2)$$

$$C_1 = -\frac{(\mu_T - \mu_R) + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} + t_{1-\alpha, N-2} \quad C_2 = \frac{-(\mu_T - \mu_R) + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}} - t_{1-\alpha, N-2}$$

検出力：非心t分布

対立仮説 $-\Delta \leq \mu_T - \mu_R \leq \Delta$ の下で

$$T_L = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R + \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}}$$

$$\sim t(N-2, \delta_1)$$

$$T_U = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R - \Delta}{\hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{2}{N}}}$$

$$\sim t(N-2, \delta_2)$$

$$\delta_1 = \frac{\mu_T - \mu_R + \Delta}{\sqrt{\frac{2}{N}} \sigma_W}$$

$$\delta_2 = \frac{\mu_T - \mu_R - \Delta}{\sqrt{\frac{2}{N}} \sigma_W}$$

近似検出力

- Bonferroniの不等式

$$\begin{aligned}\text{Power} &= P\{A \cap B \mid \mu_T - \mu_R\} \\ &= 1 - P\{\bar{A} \cup \bar{B} \mid \mu_T - \mu_R\} \\ &\geq 1 - P(\bar{A} \mid \mu_T - \mu_R) - P(\bar{B} \mid \mu_T - \mu_R)\end{aligned}$$

$$A = \{T_L > t_{1-\alpha, N-2}\}, B = \{T_U < -t_{1-\alpha, N-2}\}$$

$$T_L \sim t(N-2, \delta_1) \quad T_U \sim t(N-2, \delta_2)$$

近似検出力

$$\begin{aligned} \text{Power} &\approx \text{Julious (2004) の式(59)} \\ &= \text{PROBT}(-t_{1-\alpha, N-2}, N-2, \delta_2) - \text{PROBT}(t_{1-\alpha, N-2}, N-2, \delta_1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Power} &\approx \\ &1 - \text{PROBT}(t_{1-\alpha, N-2}, N-2, \delta_1) - \text{PROBT}(t_{1-\alpha, N-2}, N-2, -\delta_2) \end{aligned}$$

この近似法が正確法より小さい検出力を算出
症例数を大きい方で近似

正確な検出力

$$T_L = \frac{Z + \delta_1}{\sqrt{\frac{S^2}{N-2}}} \quad T_U = \frac{Z + \delta_2}{\sqrt{\frac{S^2}{N-2}}} \quad Z \sim N(0,1),$$
$$S^2 \sim \chi^2(N-2)$$

Sun (2010)

$$\begin{aligned} \text{Power} &= P\{T_L > t_{1-\alpha, N-2}, T_U < -t_{1-\alpha, N-2} \mid \mu_T - \mu_R\} \\ &= \iint_D f(z, s) dz ds \quad D = \{T_L > t_{1-\alpha, N-2}, T_U < -t_{1-\alpha, N-2}\} \\ &= Q_{N-2}(-t_{1-\alpha, N-2}, \delta_2; 0, R) - Q_{N-2}(t_{1-\alpha, N-2}, \delta_1; 0, R) \end{aligned}$$

- 逐次積分で重積分を計算

Owen' Q関数

$$\begin{aligned}\text{Power} &= P\{T_L > t_{1-\alpha, \nu}, T_U < -t_{1-\alpha, \nu} \mid \mu_T - \mu_R\} \\ &= Q_\nu(-t_{1-\alpha, \nu}, \delta_2; 0, R) - Q_\nu(t_{1-\alpha, \nu}, \delta_1; 0, R)\end{aligned}$$

$$Q_\nu(t, \delta; 0, R) = P\left\{Z < \frac{t}{\sqrt{\nu}} S - \delta, S \leq R\right\} = \int_0^R \Phi\left(\frac{t}{\sqrt{\nu}} s\right) f(s) ds$$

$$S \sim f(s), S^2 \sim \chi^2(\nu)$$

R: 以下sに関する方程式の解

$$\frac{t_{1-\alpha, \nu}}{\sqrt{\nu}} s - \delta_1 = \frac{-t_{1-\alpha, \nu}}{\sqrt{\nu}} s - \delta_2$$

症例数設計：2つのデザイン

- 1標本デザイン：時期効果を見無視，自由度 $N-1$
- クロスオーバ：時期効果を考慮，自由度 $N-2$

Julious (2004), 2.2.1節

POWERプロシジャ指定法: 1標本(1/3)

```
proc power;   $\sigma_D^2 = Var(X_T) - 2Cov(X_T, X_R) + Var(X_R)$   
  pairedmeans test=equiv_diff dist=normal  
  lower      = log(0.8)  
  upper      = log(1.25)  
  alpha      = 0.05  
  pairedmeans=試験製剤平均 | 標準製剤平均  
  pairedstddevs=試験製剤標準偏差 | 標準製剤標準偏差  
  corr       = 試験製剤と標準製剤間の相関係数  
  npairs     = 総症例数  
  power      = 検出力;  
run;
```

POWERプロシジャ指定法: 1標本(2/3)

```
proc power;  
  pairedmeans test=equiv_diff dist=normal  
  lower      = log(0.8)  
  upper      = log(1.25)  
  alpha      = 0.05  
  meandiff=平均値の差  
  stddev= $\sigma_W$   
  corr       = 0  
  npairs     = 総症例数  
  power      = 検出力;  
run;
```

$$\text{Var}(X_T) = \text{Var}(X_R) = \sigma_W^2$$

$$\text{Cov}(X_T, X_R) = 0$$

$$\sigma_D^2 = \text{Var}(X_T) + \text{Var}(X_R) = 2\sigma_W^2$$

POWERプロシジャ指定法: 1標本(3/3)

```
proc power;  
  pairedmeans test=equiv_ratio=lognormal  
  lower      = 0.8  
  upper      = 1.25  
  alpha      = 0.05  
  meanratio = 幾何平均値の比  
  cv         = 被験者内変動係数       $CV = \sqrt{e^{\sigma_w^2} - 1} \approx \sigma_w$   
  corr       = 0  
  npairs     = 総症例数  
  power      = 検出力;  
run;
```

浜田・安藤 (2006) p.37-38

POWERプロシジャ指定法: クロスオーバー

```
proc power;  
  twosamplemeans test=equiv_diff dist=normal  
  lower    = log(0.8)  
  upper    = log(1.25)  
  alpha    = 0.05  
  meandiff=平均値の差  
  stddev= $\sigma_d$   
  ntotal= 総症例数  
  power    = 検出力;  
run;
```

$$\sigma_d^2 = \text{Var}\left(\frac{X_T - X_R}{2}\right) = \frac{\sigma_W^2}{2}$$

sun (2010)の Example 3

参考文献 (1/2)

- 小川幸男 (1997), 生物学的同等性試験における例数設計. KR 研究会
- 高橋行雄, 大橋靖雄, 芳賀敏郎 (1989). SASによる実験データの解析. 第8章. 東京大学出版社
- 浜田知久馬・安藤英一 (2006), POWERプロシジャによる症例数設計, SASユーザー会総会
- 浜田知久馬/監修・臨床評価研究会(ACE)基礎解析分科会/執筆 (2005), 実用SAS生物統計ハンドブック, サイエンティスト社
- 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(6)

参考文献 (2/2)

- Chow Shein-Chung and Wang Hansheng (2001), On Sample Size Calculation in Bioequivalence Trials. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Vol. 28, No. 2
- Julious, Steven A. 2004. Tutorial in Biostatistics. Sample sizes for clinical trials with Normal data. Statistics in Medicine, 23:1921-1986.
- Schuirman, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 15, 657-680.
- Sun Peng (2010). Using SAS Proc Power to Perform Model-based Power Analysis for Clinical Pharmacology Studies. PharmaSUG2010 - Paper SP05
- Westlake, W. J. (1972). Use of confidence intervals in the analysis of comparative bioavailability trials. Journal of Pharmaceutical Sciences 61, 1340-1341.