

## ジェネリック医薬品からジェネリック医薬品への変更時の提案

早川 正信<sup>a,b</sup>, 小向 翔<sup>c</sup>, 柳川 堯<sup>a</sup>

<sup>a</sup>久留米大学バイオ統計センター, <sup>b</sup>長崎国際大学, <sup>c</sup>大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座

**目的:**ジェネリック医薬品からジェネリック医薬品への変更は、生物学的同等性試験が行われておらず同等性が担保されていない場合がある。医療現場ではジェネリック医薬品間の変更が余儀なく求められることがあるが、変更方法は確立されていない。本研究では、生物学的同等性試験より得られるAUC及びCmaxのデータを利用し、ジェネリック医薬品から他のジェネリック医薬品へ薬剤変更を行う場合にジェネリック医薬品の選定を行う方法を提案する。

**方法:**先発医薬品Aに対してK個の生物学的同等性試験があるジェネリック医薬品 $B_1, B_2, \dots, B_k$ について、添付文書より得られるk番目の同等性試験のデータを $(W_{Ak}, SD_{Ak})$ ,  $(W_{Bk}, SD_{Bk})$ , と表す。このときの症例数を $n_k$  ( $k = 1, 2, \dots, K$ ) で表す。生物学的同等性試験間のバラツキを調整するために、 $\theta_k$ を導入して、次のモデルを考える

$$\frac{W_{Ak}}{\sigma_0} = \theta_k + \epsilon_{Ak}, \quad \frac{W_{Bk}}{\sigma_0} = \theta_k + \delta_k + \epsilon_{Bk}, \quad (k = 1, 2, \dots, K) \quad \dots (*1)$$

ここで $\delta_k = E\left(\frac{W_{Bk}}{\sigma_0}\right) - E\left(\frac{W_{Ak}}{\sigma_0}\right) = \frac{\tau_{Bk} - \tau_{Ak}}{\sigma_0}$ ,  $\theta_k \sim N(\theta, \sigma_1^2)$ ,  $\epsilon_{Ak}, \epsilon_{Bk} \sim N\left(0, \frac{1}{n_k}\right)$  である。

ただし、 $\tau_{Bk}$ はk番目の生物学的同等性試験におけるジェネリック医薬品の効果、 $\tau_{Ak}$ はk番目の生物学的同等性試験における先発医薬品の効果である。

生物学的同等性の条件をモデル(\*1)のパラメータで表現すると次の不等式に表される。

$$-0.2 \frac{\tau_{Ak}}{\sigma_0} < \delta_k < 0.25 \frac{\tau_{Ak}}{\sigma_0} \quad (k = 1, 2, \dots, k)$$

$\frac{\tau_{Ak}}{\sigma_0}$ の近似値を $\hat{G}$ と求め新しい同等性の区間を弱同等性の区間 $(-0.2\hat{G}, 0.25\hat{G})$ と定める

二つのジェネリック医薬品 $B_k$ と $B_j$ に対して

$-0.2\hat{G} < \hat{\delta}_k - \hat{\delta}_j < 0.25\hat{G}$  がAUC, Cmaxともに成り立つとき二つのジェネリック医薬品は弱同等とする。弱同等性を満たさない場合があれば、k-mean法によるクラスタリングを適用して、同一クラスター間のジェネリック医薬品の変更を推奨する。本研究では弱同等性をみたまジェネリック医薬品からジェネリック医薬品への変更を推奨することとする。

**結果:**上記の手法を二つの薬剤、ドネペジルとクロピドグレルの適用した結果は当日示す。