

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5000938号  
(P5000938)

(45) 発行日 平成24年8月15日(2012.8.15)

(24) 登録日 平成24年5月25日(2012.5.25)

(51) Int.Cl.

**G01N 33/53 (2006.01)**

F I

G O I N 33/53

S

請求項の数 32 外国語出願 (全 20 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2006-181147 (P2006-181147)</p> <p>(22) 出願日 平成18年6月30日 (2006.6.30)</p> <p>(65) 公開番号 特開2008-8825 (P2008-8825A)</p> <p>(43) 公開日 平成20年1月17日 (2008.1.17)</p> <p>審査請求日 平成21年5月29日 (2009.5.29)</p>	<p>(73) 特許権者 508282960 アボット・バイオロジカルズ・ベー・ブイ Abbott Biologicals B. V. オランダ・エヌエルー1381シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラー ン36</p> <p>(74) 代理人 110000741 特許業務法人小田島特許事務所</p> <p>(72) 発明者 ジョゼフ・ジェイ・ピー・ナウタ オランダ1381シーピー ウエースプ・ シージェイバンハウテンラーン36</p> <p>審査官 赤坂 祐樹</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 ロット一致度を決定する方法とシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数のロット間のロット一致度を決定する方法であり、該複数のロットの各々は複数の被検体の各々と組み合わせられる方法に於いて、

レベルデータ要素を受信する過程を具備しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つと対応しており、

コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つと対応しており、

$$Z_{min} = \min \{ ( | D_{ij} | ) / s e_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $s e_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\alpha$  は同値マージンを有しており、

該複数のロットは、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、一致していることを決定する過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項2】

該ロットがワクチンロットであることを特徴とする請求項1の該方法。

【請求項3】

該レベルデータ要素が該ワクチンロットの免疫性の基準であることを特徴とする請求項2の該方法。

【請求項4】

10

20

該ワクチンがインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素が該インフルエンザワクチンの免疫性に対応することを特徴とする請求項 2 の該方法。

【請求項 5】

該インフルエンザワクチンの該免疫性が抗 H A 抗体滴定についてのヘマグルチネーション阻害検定により決定されることを特徴とする請求項 4 の該方法。

【請求項 6】

更に、正規分布したレベルデータ要素を得よう非正規分布レベルデータ要素を変換する過程を具備することを特徴とする請求項 1 の該方法。

【請求項 7】

が 1 . 3 から 1 . 7 であることを特徴とする請求項 1 の該方法。

10

【請求項 8】

が 1 . 4 から 1 . 6 であることを特徴とする請求項 1 の該方法。

【請求項 9】

$1 / s e_{ij}$  が 5 . 0 以下であることを特徴とする請求項 1 の該方法。

【請求項 10】

該複数のロットの各 1 つが 1 つより多い被検体に組み合わせられており、該複数のロットの各々に組み合わせられた該 1 つより多い被検体の各々に対応するレベルデータ要素が決定されることを特徴とする請求項 1 の該方法。

【請求項 11】

複数のロット間のロット一致度を決定する方法であり、該複数のロットの各々は複数の被検体の各々と組み合わせられる方法に於いて、

20

レベルデータ要素を受信する過程を具備しており、該レベルデータ要素の各 1 つは該複数のロットの 1 つ及び該複数の被検体の 1 つと対応しており、

下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各 1 つはそれぞれ該複数の被検体の各 1 つと対応しており、

$$Z_{min} = \min \{ ( \quad - | D_{ij} | ) / s e_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた 1 つについての第 i 番目のロットと第 j 番目のロットについての該レベルデータ要素の 2 つ間の差を有し、 $s e_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\quad$  は同値マージンを有しており、

該複数のロットは、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、一致していることを決定する過程を具備することを特徴とする方法。

30

【請求項 12】

複数のロット間のロット一致度を決定するシステムであり、該複数のロットの各々は複数の被検体の各々と組み合わせられるシステムに於いて、

データベースを保持するためのメモリー記憶装置と、該メモリー記憶装置と接続された処理ユニットとを具備しており、該処理ユニットは、

レベルデータ要素を受信するよう動作しており、該レベルデータ要素の各 1 つは該複数のロットの 1 つ及び該複数の被検体の 1 つと対応しており、そして該処理ユニットは又

コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算するよう動作しており、該複数の検定統計量の各 1 つはそれぞれ該複数の被検体の各 1 つと対応しており、

40

$$Z_{min} = \min \{ ( \quad - | D_{ij} | ) / s e_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた 1 つについての第 i 番目のロットと第 j 番目のロットについての該レベルデータ要素の 2 つ間の差を有し、 $s e_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\quad$  は同値マージンを有しており、そして該処理ユニットは又

該複数のロットは、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、一致していることを決定するよう動作することを特徴とする該システム。

【請求項 13】

該ロットがワクチンロットであることを特徴とする請求項 12 の該システム。

【請求項 14】

該レベルデータ要素が該ワクチンロットの免疫性の基準であることを特徴とする請求項

50

13の該システム。

【請求項15】

該ワクチンがインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素が該インフルエンザワクチンの免疫性に対応することを特徴とする請求項13の該システム。

【請求項16】

該インフルエンザワクチンの該免疫性が抗HA抗体滴定についてのヘマグルーチネーション阻害検定により決定されることを特徴とする請求項15の該システム。

【請求項17】

該処理ユニットが正規分布レベルデータ要素を得るよう非正規分布レベルデータ要素を変換するように動作することを特徴とする請求項12の該システム。

10

【請求項18】

が1.3から1.7であることを特徴とする請求項12の該システム。

【請求項19】

が1.4から1.6であることを特徴とする請求項12の該システム。

【請求項20】

$se_{ij}$ が5.0以下であることを特徴とする請求項12の該システム。

【請求項21】

該複数のロットの各1つが1つより多い被検体と組み合わせられており、そして該複数のロットの各々に組み合わせられた該1つより多い被検体の各々に対応するレベルデータ要素が決定されることを特徴とする請求項12の該システム。

20

【請求項22】

実行される時、複数のロット間のロット一致度を決定する方法であり、該複数のロットの各々が複数の被検体の各々と組み合わせられる場合の、該方法を実行するインストラクションのセットを記憶するコンピュータ読み出し可能な媒体に於いて、該方法は該インストラクションのセットにより実行され、該インストラクションのセットは

レベルデータ要素を受信する過程を具備しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つと対応しており、そして該インストラクションのセットは又

コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つと対応しており、

30

$$Z_{\min} = \min \{ ( \quad - |D_{ij}| ) / se_{ij} \}$$

ここで $D_{ij}$ は該複数の被検体の与えられた1つについての第i番目のロットと第j番目のロットについての該レベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $se_{ij}$ は該差の標準誤差を有し、そして $\quad$ は同値マージンを有しており、そして該インストラクションのセットは又

該複数のロットは、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、一致していることを決定する過程を具備することを特徴とする該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項23】

該ロットがワクチンロットであることを特徴とする請求項22の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

40

【請求項24】

該レベルデータ要素が該ワクチンロットの免疫性の基準であることを特徴とする請求項23の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項25】

該ワクチンはインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素が該インフルエンザワクチンの免疫性に対応することを特徴とする請求項23の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項26】

該インフルエンザワクチンの該免疫性が抗HA抗体滴定用の該ヘマグルーチネーション阻害検定により決定されることを特徴とする請求項25の該コンピュータ読み出し可能な

50

媒体。

【請求項 27】

該インストラクションが更に正規分布レベルデータ要素を得るよう非正規分布レベルデータ要素を変換する過程を具備することを特徴とする請求項 22 の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項 28】

が 1.3 から 1.7 であることを特徴とする請求項 22 の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項 29】

が 1.4 から 1.6 であることを特徴とする請求項 22 の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

10

【請求項 30】

$/s e_{ij}$  が 5.0 以下であることを特徴とする請求項 22 の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項 31】

該複数のロットの各 1 つが 1 つより多い被検体と組み合わせられており、該複数のロットの各々と組み合わせられた該 1 つより多い被検体の各々と対応するレベルデータ要素が決定されることを特徴とする請求項 22 の該コンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項 32】

複数のロット間のロット一致度を決定する方法であり、該複数のロットの各々は複数の被検体の各々に組み合わせられている場合の該方法に於いて、該方法が

20

該ロットを製造し、該ロットからサンプルを取る過程と、該サンプル内の該被検体を分析する過程と、そして該分析値からレベルデータ要素を発生する過程と、を具備しており、該レベルデータ要素の各 1 つは該複数のロットの 1 つ及び該複数の被検体の 1 つと対応しており、該方法は又

コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各 1 つはそれぞれ該複数の被検体の各 1 つと対応しており、

$$Z_{min} = \min \{ ( \quad - |D_{ij}| ) / s e_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた 1 つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の 2 つ間の差を有し、 $s e_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\quad$  は同値マージンを有しており、そして該方法は

30

該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超え、かくして該複数のロットが一致しているかどうかを決定する過程と、そして

前記一致度決定に基づき、該ロットの各々を使うべきか、及び / 又は捨てるべきか、及び / 又は該製造過程を調整すべきかどうかを決定する過程と、を具備することを特徴とする該方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はロット一致度 (lot consistency) を決定する方法とシステムに関する。特に本発明は、例えば、3 つ以上のワクチン (vaccine) ロット間、特に 3 つのロット間のロット一致度を決定するシステムに関する。

40

【背景技術】

【0002】

ロット一致度検定 (lot consistency testing) はロット間の相似性 (similarity) を決定する過程 (process) である。例えば、該ロットがインフルエンザワクチン (influenza vaccine) を有する時、ロット一致度検定は、該ワクチン内に含まれる 3 つのウイルス株 (viral strains) のヘマグルチニン (hemagglutinin) {エイチエイ (HA)} の免疫性 (immunogenicity) に関し、ロットが相似であることを示す。換言

50

すれば、ロット一致度検定は同値 (equivalence) 検定を含んでもよい。2つのロット {すなわち2つの処理 (treatments)} と1つの結果を有する検定用には、同値検定の統計的理論が良く確立されている。簡単に言えば、 $\mu_1 - \mu_2$  が真の処理差 (true treatment difference)、 $\delta$  が同値マージン (equivalence margin) とする。もし  $|\mu_1 - \mu_2| < \delta$  ならば、該2つの処理は同値である (equivalent) と考えられる。同値を示すために、帰無仮説 (null hypothesis)  $H_0: |\mu_1 - \mu_2| \geq \delta$  が対立仮説 (alternative hypothesis)  $H_1: |\mu_1 - \mu_2| < \delta$  に対し検定されてもよい。もし該帰無仮説が2つの片側検定手順 (two one-sided tests procedure) により検定されるなら、このアプローチは同値範囲 (equivalence range) - からの中にある  $\mu_1 - \mu_2$  について両側 (two-sided)  $100(1 - 2\alpha)$  % 信頼区間 (confidence interval) をチェックする過程を含んでもよい。

10

## 【0003】

同値検定の難しい側面はマージン  $\delta$  の選択である。しかしながら、インフルエンザワクチンロット一致度検定の場合、共に統計的検定の多数性 (multiplicity) に関する更に2つの挑戦がある。第1に免許制度目的 (licensure purpose) で、2つでなく、3つのロットが比較される必要があることである。第2に、1つの代わりに、該ワクチンの3つの株 (strains) の各々用に1つの、3つの結果がある。これらの多数性を無視することは、全体で第1種の誤りの比率 (overall type 1 error rate) (すなわち、該ロットが同値であると誤って結論を出す確率) を増す。

20

## 【0004】

前記を考慮して、ロット一致度をより最適に決める方法とシステムのニーズがある。更に、例えば、各ロットが多数の株を有する2つより多いワクチンロット間のロット一致度を決める必要がある。

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明の実施例と一致する、ロット一致度を決めるシステムと方法が開示される。

## 【0006】

30

第1の側面では、本発明は、複数のロットの各々が複数の被検体の各々に組み合わせられる、複数のロット間のロット一致度を決定する方法を提供する。1実施例では、該方法はレベルデータ要素を受信する過程を具備し、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応しており、該方法は又、コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量 (test statistics) を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{\min} = \min \{ (|\mu_i - \mu_j| - \delta) / se_{ij} \},$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについてのレベルデータ要素 (level data elements) の2つの間の差を有し、 $se_{ij}$  は該差の標準誤差 (standard error) を有し、 $\delta$  は同値マージン (equivalence margin) を有しており、そして該方法は該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、該複数のロットは一致していると決定する過程を具備する。

40

## 【0007】

該方法の1実施例では、該ロットはワクチンロットである。該方法のもう1つの実施例では、該レベルデータ要素は該ワクチンロットの免疫性のメジャー (measure) である。該方法のもう1つの実施例では、該ワクチンはインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素は該インフルエンザワクチンの免疫性に対応する。該方法のもう1つの実施例では該インフルエンザワクチンの該免疫性はアンティエイチエイ (anti-HA)

50

抗体滴定 (antibody titration) 用のヘマグルチネーション阻害検定 (hemagglutination inhibition test) により決定される。もう1つの実施例では、該方法は更に正規分布レベルデータ要素を得るよう非正規分布レベルデータ要素を変換する過程を具備する。該方法の更に進んだ実施例では、 $1.3$  から  $1.7$  又は  $1.4$  から  $1.6$  である。該方法のもう1つの実施例では、 $1/s e_{i j}$  は  $5.0$  以下である。該方法のもう1つの実施例では、該複数のロットの各1つは1つより多い被検体と組み合わせられ、該複数のロットの各々に組み合わせられた該1つより多い被検体の各々に対応するレベルデータ要素が決定される。

【0008】

もう1つの実施例では、該方法はレベルデータ要素を受信する過程を具備しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応しており、該方法は又、下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{\min} = \min \{ ( - | D_{i j} | ) / s e_{i j} \}$$

ここで  $D_{i j}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについてのレベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $s e_{i j}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $1$  は同値マージンを有しており、そして該方法は、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、該複数のロットは一致していると決定する過程を具備する。

【0009】

もう1つの側面では、本発明は、複数のロットの各々が複数の被検体の各々と組み合わせられる様な、該複数のロット間のロット一致度を決定するシステムを提供する。1実施例では、該システムはデータベースを保持するためのメモリー記憶装置 (memory storage) と、該メモリー記憶装置に接続された処理ユニット (processing unit) と、を具備しており、該処理ユニットはレベルデータ要素を受信するよう動作しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応しており、該処理ユニットは又、コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算するよう動作しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{\min} = \min \{ ( - | D_{i j} | ) / s e_{i j} \}$$

ここで  $D_{i j}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $s e_{i j}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $1$  は同値マージンを有しており、そして該処理ユニットは又、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時、該複数のロットは一致していると決定するよう動作する。

【0010】

該システムの実施例では、該ロットはワクチンロットである。該システムのもう1つの実施例では、該レベルデータ要素は該ワクチンロットの免疫性のメジャーである。該システムのもう1つの実施例では、該ワクチンはインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素は該インフルエンザワクチンの免疫性に対応する。該システムのもう1つの実施例では、該インフルエンザワクチンの該免疫性はアンチエイチエイ抗体滴定用ヘマグルチネーション阻害 {エイチアイ (HI)} 検定により決定される。該システムのもう1つの実施例では、該処理ユニットは正規分布レベルデータ要素を得るよう非正規分布レベルデータ要素を変換するよう動作する。該システムの更に進んだ実施例では、 $1.3$  から  $1.7$  又は  $1.4$  から  $1.6$  である。該システムのもう1つの実施例では、 $1/s e_{i j}$  は  $5.0$  以下である。該システムのもう1つの実施例では、該複数のロットの各1つは1つより多い被検体と組み合わせられ、該複数のロットの各々に組み合わせられる該1つより多い被検体の各々に対応するレベルデータ要素が決定される。

【0011】

もう1つの側面では、本発明は、実行される時複数のロット間のロット一致度を決定す

10

20

30

40

50

る方法であり、該複数のロットの各々が複数の被検体の各々に組み合わせられる場合の、該方法を実行するインストラクションのセットを記憶するコンピュータ読み出し可能な媒体 (computer-readable medium) を提供する。1実施例では、該方法は該インストラクションのセットにより実行されるが、該セットはレベルデータ要素を受信する過程を具備しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応しており、そして該セットは又、コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{\min} = \min \{ ( \quad - |D_{ij}| ) / se_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $se_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\quad$  は同値マージンを有しており、そして該セットは又該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時該複数のロットが一致していると決定する過程を具備している。

#### 【0012】

該コンピュータ読み出し可能な媒体の実施例では、該ロットはワクチンロットである。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、該レベルデータ要素は該ワクチンロットの免疫性のメザーである。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、該ワクチンはインフルエンザワクチンであり、該レベルデータ要素は該インフルエンザワクチンの該免疫性に対応する。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、該インフルエンザワクチンの該免疫性はアンチエイチエイ抗体滴定用ヘマグルチネーション阻害 {エイチアイ (HI)} 検定により決定される。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、該インストラクションは更に正規分布レベルデータ要素を得よう非正規分布レベルデータ要素を変換する過程を具備する。該コンピュータ読み出し可能な媒体の更に進んだ実施例では、 $\quad$  は1.3から1.7又は1.4から1.6である。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、 $se_{ij}$  は5.0以下である。該コンピュータ読み出し可能な媒体のもう1つの実施例では、該複数のロットの各1つは1つより多い被検体に組み合わせられ、該複数のロットの各々に組み合わせられる該1つより多い被検体の各々に対応するレベルデータ要素が決定される。

#### 【0013】

更に進んだ側面では、本発明は該複数のロット間のロット一致度を決定する方法を提供するが、該複数のロットの各々は複数の被検体の各々に組み合わせられる。該方法の実施例は、該ロットを製造し、それらからサンプルを取る過程と、該サンプル内の該被検体を分析する過程と、そして該被検体からレベルデータ要素を発生する過程と、を具備しており、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応しており、該方法の実施例は又、コンピュータと下記方程式を用いて、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{\min} = \min \{ ( \quad - |D_{ij}| ) / se_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた1つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の2つ間の差を有し、 $se_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\quad$  は同値マージンを有しており、該方法の実施例は又

該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超え、かくして該複数のロットが一致しているかどうかを決定する過程と、前記一致度決定に基づいて、該ロットを使う、及び/又はそれらを捨てる、及び/又は該製造過程を調整する、決定を行う過程を具備している。

#### 【0014】

前記一般的説明と下記詳細説明は単に例示用及び説明用であり、説明され、請求されるよう本発明の範囲を限定するように考えられたものでないと理解されるべきである。ここ

10

20

30

40

50

に表明されたそれらに加えて、更に特徴及び/又は変更が提供されてもよい。例えば、本発明の実施例は詳細説明で説明された特徴の種々の組み合わせや部分組み合わせに向けられてもよい。

【実施例 1】

【0015】

下記詳細説明は付属する図面を参照する。可能なら何処でも、図面及び下記説明では同じ又は同様な部品を参照するために同じ参照番号が使われる。ここでは本発明の幾つかの例示的实施例と特徴が説明されるが、本発明の精神と範囲を離れることなく修正、適合及び他の実施例が可能である。例えば、図で図解される部品には交換、追加又は修正が行われてもよく、ここで説明される例示的方法は、開示された方法に対する過程の交換、順序  
10  
変え又は追加により修正されてもよい。従って、下記説明は本発明を限定するものではない。代わりに、本発明の適切な範囲は付属する請求項により規定される。

【0016】

本開示で、“被検体 (analyte)” は混合物 (composition) 内の 1 つの物質 (substance) である。ワクチン混合物の文脈では、被検体は例えば該ワクチンの免疫性成分 (immunogenic component) であってもよい。かくして、インフルエンザワクチンの文脈では、被検体は、ヘマグルチニン (hemagglutinin) {エイチエイ (HA)} 又はニューラミニデイス (neuraminidase) {エヌエイ (NA)} の様な、インフルエンザウイルスの成分であつてもよい。ワクチン成分は 1 つ又は 1 つより多い被検体 (one or more than  
20  
one analyte) を含んでもよい。

【0017】

本開示では“ロット (lot)” は製造の単位である。かくして、混合物“ロット”は製造された混合物のバッチ (batch) である。例えば、ワクチンロットはワクチンの製造されたバッチである。

【0018】

“レベルデータ要素 (level data element)” はロット内の被検体の特性のメジャー (measure) である。適当な特性は、例えば、被検体濃度、該ロット内にある被検体の総量 (total amount of analyte present in the lot)、抗原性 (antigenicity)、免疫度 (immunogenicity) 又は生物学的活性 (biological activity) を含む。生物学的に活性の被検体の場合、レベルデータ要素は該被検体により誘起される反応 (response) のメジャーであってもよい。レベルデータ要素は与えられた  
30  
ロットの種々のサンプルの測定値を組み合わせることにより創られてもよい。例えば、レベルデータ要素は、ロット内の被検体の濃度の算術又は幾何平均 (arithmetic or geometric mean) を計算することにより創られ得る。

【0019】

本発明の実施例と一致するシステムと方法はロット一致度 (lot consistency) を決定する。“ロット一致度” は予め決められた範囲内にあるロット間のレベルデータ要素の変動 (variation) を呼ぶ。例えば、“一致度” はロット内の被検  
40  
体の量、濃度又は生物学的活性に関して決められてもよい。例えば、インフルエンザワクチンの免疫性はアンチエイチエイ抗体滴定用のヘマグルチネーション阻害 (hemagglutination inhibition) {エイチアイ (HI)} 検定 (test) により決められてもよい。該エイチアイタイター (HI titer) はヘマグルチネーションをなお完全に阻害する最高希釈液 (highest dilution) の希釈係数 (dilution factor) として規定されてもよい。例えば、スタートする希釈液は 1 : 10 であってもよい。この希釈液から、更に、例えば 1 : 20, 1 : 40, . . .、1 : 2560 の様に 2 倍の希釈液が用意されてもよい。かくして、エイチアイタイターは例えば、値 10, 20, 40, 80, . . .、2560 を取り得る。もし  
50  
スタートする希釈液がヘマグルチネーションを阻害しないなら、5 のタイター値が割り

当てられる。更に、全ての血液サンプルが2回滴定され、該血液サンプルに割り当てられたエイチアイタイターは該2つの滴定の幾何平均であってもよい。従って、該幾何平均タイター (geometric mean titer) {ジーエムター (GMT)} がエイチアイタイターを抄録するため使われてもよい。

【0020】

ロットの相似性を検定する1つの可能なアプローチは各株用のロット間でジーエムターを比較することである。もし該データが正規分布していれば同値 (equivalence) を確立 (establishing) する技術は高められてもよい。しかしながら、エイチアイタイターは右ヘスキュー (skewed) される傾向がある。対数変換 (log transformation) が観測 (observation) を近似的に正規 (normal) にしてもよい。結果的に、エイチアイタイターについての対数変換は下記を有する。

【0021】

$$\log \text{ HI titer} = \log_2 (\text{ HI titer} / 5)$$

該  $\log \text{ HI titer}$  は前記希釈過程と同一であり、例えば、0 ( $\text{ HI titer} = 5$ )、1 ( $\text{ HI titer} = 10$ )、2 ( $\text{ HI titer} = 20$ )、...、9 ( $\text{ HI titer} = 2560$ ) の様になる。更に例えば、下記

$$\text{ GMT} = 2^{\text{ AMLT}} \times 5$$

の様に、該対数変換されたエイチアイタイターの算術平均 (arithmetic mean of the log-transformed HI titers) {エイエムエルター (AMLT)} と未変換タイターのジーエムター (GMT) との間に1対1の関係がある。

【0022】

更に、 $\text{ GMT}_i$  と  $\text{ GMT}_j$  がそれぞれ第  $i$  番目と第  $j$  番目のロットの幾何平均タイターを示し、 $\text{ AMLT}_i$  と  $\text{ AMLT}_j$  が該対数変換されたエイチアイタイターの算術平均を示すとしよう。その時、

$$2^{\text{ AMLT}_i - \text{ AMLT}_j} = \text{ GMT}_i / \text{ GMT}_j$$

である。

【0023】

かくして、もし該対数変換されたエイチアイタイターの同値が  $\text{ AMLT}_i - \text{ AMLT}_j = 0$  を示すことにより示されるとすれば、該エイチアイタイターの同値は、その幾何平均比 (geometric mean ratio) {ジーエムアール (GMR)} が1に近い (すなわち  $\text{ GMT}_i / \text{ GMT}_j = 1$ ) を示すことにより同時に示される。

【0024】

ロット一致度を示すためにエイチアイタイターを使う代わりに、ベースライン修正フォルドインクリース (baseline-corrected fold increases) が使われてもよい。例えば

$$\text{ Fold increase} = \text{ HIT}_p / \text{ HIT}_B$$

ここで  $\text{ HIT}_B$  及び  $\text{ HIT}_p$  はそれぞれベースライン及びポストワクチネーション (post-vaccination) エイチアイタイターである。

【0025】

下記に注意されたい。

【0026】

$$\log \text{ Fold increase} = \log \text{ HIT}_p - \log \text{ HIT}_B$$

$\text{ MFI}_i$  がフォルドインクリースの幾何学的平均をそして  $\text{ GMT}_{B_i}$  と  $\text{ GMT}_{P_i}$  がそれぞれ第  $i$  番目のロットのベースライン及びポストワクチネーションエイチアイタイターの幾何学的平均を示すとしよう。その時、下記となる。

【0027】

$$\text{ MFI}_i / \text{ MFI}_j = [\text{ GMT}_{P_i} / \text{ GMT}_{P_j}] / [\text{ GMT}_{B_i} / \text{ GMT}_{B_j}]$$

もし該第  $i$  番目と第  $j$  番目のロット間でエイチアイタイター内にベースライン不平衡が

10

20

30

40

50

無いとすれば(すなわち、

【0028】

【数1】

$$GMT_{Bi} / GMT_{Bj} \approx 1$$

【0029】

)、該エムエフアイ比(MFI ratio)は該ジーエムアール(GMR)に概略等しい。例えば、下記となる。

【0030】

【数2】

$$MFI_i / MFI_j \approx GMT_{Pi} / GMT_{Pj}$$

【0031】

しかしながら、ベースライン不平衡の場合、フォールドインクリースの分析とポストワクチネーションエイチアイタイターの分析の間に差がある。従って、該フォールドインクリースの使用はベースライン不平衡による該GMT内の偏倚(bias)を除去せず、それは現実に偏倚を導入する。更に、フォールドインクリースはベースラインエイチアイタイターと負に相関付けられ、例えば、該ベースラインエイチアイタイターが高い程、該フォールドインクリースは小さい。これは、もし該ベースラインエイチアイタイターが不平衡になるならば、該MFIは最低のベースライン値を有するロットについて最高になることを意味する。ベースライン不平衡を正す1つの方法は共分散分析(Analysis of Covariance)を使うことである。それにも拘わらず、このアプローチに付随した挑戦もある{例えば、分散の異種化(heterogeneity of variance)}。かくして、もし該ロット間にベースライン不平衡が無ければ、該フォールドインクリースの分析はポストワクチネーションエイチアイタイターの分析と同じ結果を生ずる。しかしながら、該エイチアイタイターの分析は、観測間のより低い変動可能性(lower variability)のためにより強力(more powerful)である。ポストワクチネーションとベースラインエイチアイタイターの間の相関が高くないならば、これらの差は該ポストワクチネーションエイチアイタイター自身より大きい変動可能性を示すだろうと言うことが統計的法則(statistical rule)である。

【0032】

例えば、3つのインフルエンザワクチンロットの同値を示すために、(対数変換されたエイチアイタイター又は対数変換されたフォールドインクリースの)ロット平均間の差は小さい。1つの株について、これは、対立仮説 $H_1: \max |d_{ij}| < \dots$ に対して帰無仮説 $H_0: \max |d_{ij}| > \dots$ を検定することにより行われてもよく、ここで $d_{ij}$ は第i番目及び第j番目のロット間の真であるが未知の差(true but unknown difference)である。該帰無仮説は下記の検定統計量を使って検定されてもよく、

$$Z_{min} = \text{Min} \{ ( |d_{ij}| ) / se_{ij} \}$$

ここで $d_{ij}$ は第i及び第jロット間の観測された差であり、 $se_{ij}$ はこの差の標準誤差である。 $sd_1, sd_2$ そして $sd_3$ が該ロット平均の標準偏差であるとしよう。その時下記が成り立ち

【0033】

【数3】

$$se_{ij} = \sqrt{[sd_i^2 / n_i + sd_j^2 / n_j]}$$

【0034】

ここで $n_i$ と $n_j$ はそれぞれ第i及び第jロットのサンプルサイズである。

10

20

30

40

50

## 【0035】

もし3つの差  $D_{12}$ 、 $D_{13}$ 、そして  $D_{23}$  が  $H_0$  と一致するならば(すなわち、少なくとも1つの  $|D_{ij}|$  )、 $Z_{min}$  は負である。もし該差が  $H_1$  と一致するならば(すなわち、全ての  $|D_{ij}| <$  )、 $Z_{min}$  は正である。該観測された差が小さい程  $Z_{min}$  は大きいだろう。

## 【0036】

かくして、 $Z_{min}$  の大きな値については  $H_0$  は棄却 (rejected) される。 $Z_{min}$  の精確な棄却値 (critical values) は計算するのが難しい。標準正規分布の棄却値  $z$  が使われ得るが、その場合検定は保存的 (conservative) である。かくして、標準正規分布の第97.5百分位 (the 97.5th percentile of the standard normal distribution)、 $Z_{0.025} = 1.96$  であり、それは有意水準 (significance level) = 0.025 で  $H_0$  を検定するための棄却値として使われてもよい。

## 【0037】

上記で、例えば、1つの結果の場合に、3つのロットの同値が1つの株の場合で如何に示されるかを示した。しかしながら、例えば、現在のインフルエンザワクチンは3つの株のエイチエイ (HA) (例えば、1つの A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 株、1つの A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 株、そして1つの B 株) を含む。従って、3つの結果があってもよい。そこでこの多数の種類について調整するかどうか、如何に調整するかの問題が生ずる。この問題への解答は、もし全部の3つの株について同値が示されるなら、そのロットの同値が主張されてもよいという観点が取られるなら、簡単になる。この場合、検定上の有意水準の調整は必要でない。もし有意水準で  $H_0$  が株毎に検定され、全部の3つの株について帰無仮説が棄却される場合のみ該ロットの同値が結論付けられるならば、該3つのロットが同値であると誤って結論付ける確率は精々である。

## 【0038】

同値検定 (equivalence testing) の1つの難しい側面は同値マージン (equivalence margin) の選択である。もし余りに小さい同値マージンが選択されるなら、十分な統計的検出力 (statistical power) を確保するに要するサンプルサイズは法外な程大きい。もし余りに大きい同値マージンが選ばれるなら、結果は無意味である。

## 【0039】

上記で述べた様に、例えば、血液サンプルが2回滴定されてもよい。例えば、該血液サンプルは、もし2つの個人内のエイチアイタイター (two intra-individual HI titers) が2以上の希釈ステップ (例えば、320と1280) だけ異なるならば、分析し直され (re-analysed) てもよい。しかしながら、もし該2つのエイチアイタイターが1ステップだけしか異ならないなら (例えば、40と80)、それらは同一と考えられてもよい。個人内のエイチアイタイター間で、かくしてロット平均間で、少なくとも同じ差を許容する、換言すれば、 $1 < |D_{ij}| < 2$  を許容する、ことは正当化可能である。この基準を充たす無限数の選択があるが、観測の個別性 (discrete nature) を与えられるなら、 $1.5$  が受け入れ可能な選択である。このマージンはジーエムアール又はエムエフアイ比について  $2^{-1.5} = 0.35$  から  $2^{+1.5} = 2.83$  の同値範囲 (equivalence range) と対応する。

## 【0040】

本発明に一致する実施例はロット一致度を提供するシステムを含む。該システムはデータベースを保持するメモリー記憶装置 (memory storage) と、該メモリー記憶装置に接続された処理ユニット (processing unit) と、を具備する。該処理ユニットはレベルデータ要素を受信するよう動作し、該レベルデータ要素の各1つは該複数のロットの1つ及び該複数の被検体の1つに対応する。加えて、該処理ユニットは、コンピュータと下記方程式を使って、複数の検定統計量を計算するよう動作し、該

10

20

30

40

50

複数の検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各1つに対応しており、

$$Z_{min} = \min \{ ( | D_{ij} | ) / s e_{ij} \}$$

ここで、 $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた1つについて第*i*番目のロットと第*j*番目のロットについて該レベルデータ要素の2つ間の差を有しており、 $s e_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $\Delta$  は同値マージンを有する。更に、該処理ユニットは、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時一致していると決定するよう動作する。

【0041】

本発明の実施例に一致して、該前記メモリー、処理ユニット、そして他の部品は、図1の例示用のロット一致度システム100の様な、ロット一致度システムで実現される。ハードウェア、ソフトウェア、及び/又はファームウェアの何等かの適当な組み合わせが、該メモリー、処理ユニット、又は他の部品を実現するために使われてもよい。例によれば、該メモリー、処理ユニット、又は他の部品は、システム100と組み合わせた、データ供給プロセッサ(data supply processor)105又はロット一致度プロセッサ(lot consistency processor)110の何れかで実現されてもよい。前記システムとプロセッサは例示用であり、他のシステムとプロセッサが本発明の実施例と一致する、前記メモリー、処理ユニット、又は他の部品を含んでもよい。

【0042】

更に、本発明は、ロジックゲート、マイクロプロセッサを使う回路を有する、パッケージされた個別電子素子又は集積化電子チップを備えた電子回路で、又は電子素子又はマイクロプロセッサを有する単一チップ上で実施されてもよい。本発明は又、機械的、光学的、流体的(fluidic)そして量子(quantum)の技術を含むがそれらに限定されない、例えば、AND、OR、そしてNOTの様な論理動作を行うことが出来る他の技術を使って実施されてもよい。加えて、本発明は汎用コンピュータ又は何等かの他の回路又はシステム内で実施されてもよい。

【0043】

限定しない例によれば、図1は本発明の特徴と原理が実施されるシステム100を図解する。図1のブロック線図で図解される様に、システム100はデータ供給プロセッサ105と、ロット一致度プロセッサ110と、ユーザー115とそしてネットワーク120を有する。ユーザー115は、例えば、一致度プロセッサ110を使ってロット一致度を決定しようと望む個人であつてもよい。ユーザー115は又この様な望みを有する組織(organization)、企業(enterprise)又は何等かの他の実体(entity)でもよい。

【0044】

ロット一致度プロセッサ110は処理ユニット125とメモリー130を備えてもよい。メモリー130はロット一致度ソフトウェアモジュール135とロット一致度データベース140を有してもよい。メモリー130内に定在するソフトウェアモジュール135は処理ユニット125上で実行され、データベース140にアクセスし、図2に関連して下記で説明される方法の様なロット一致度を決定する過程を実施してもよい。それにも拘わらず、プロセッサ110は他のソフトウェアモジュールを実行し、他の過程を実施してもよい。

【0045】

システム100に含まれるデータ供給プロセッサ105又はロット一致度プロセッサ110(“該プロセッサ”)は、パーソナルコンピュータ、ネットワークコンピュータ、メインフレーム、又は他の同様なマイクロコンピュータベースのワークステーション(microcomputer-based workstation)を使って実現されてもよい。けれども、該プロセッサは、ハンドヘルドデバイス(hand-held devices)、マルチプロセッサシステム(multiprocessor systems)、マイクロプロセッサベース又はプログラマブルの送信器電子デバイス(sender electronic devices)、ミニコンピュータ、メインフレームコン

10

20

30

40

50

ピュータ、等の様な、どんな種類のコンピュータ動作環境 (computer operating environment) を有してもよい。該プロセッサは又、タスクが遠隔の処理デバイスにより実行される分散計算環境 (distributed computing environments) で実施されてもよい。更に、該プロセッサの何れかは、スマートフォン (smart phone) の様なモバイルターミナル、セルラー電話、無線応用プロトコル (wireless application protocol) {ダブリューエイピー (WAP)} を使うセルラー電話、パーソナルデジタルアシスタント (personal digital assistant) {ピーデーエイ (PDA)}、インテリジェントページャー (intelligent pager)、携帯コンピュータ (portable computer)、ハンドヘルドコンピュータ、従来の電話、又はフクシミリ機械を含んでもよい。前記のシステム及びデバイスは例示用であり、該プロセッサは他のシステム又はデバイスを含んでもよい。

10

## 【0046】

ネットワーク120は、例えば、ローカルエリアネットワーク (local area network) {ラン (LAN)} 又はワイドエリアネットワーク (wide area network) {ワン (WAN)} を含んでもよい。この様なネットワーク用環境はオフィス、企業展開コンピュータネットワーク (enterprise-wide computer networks)、イントラネットそしてインターネットで普通であり、当業者には公知である。ランがネットワーク120として使われる時、該プロセッサの何れかに配置されたネットワークインターフェースは該プロセッサの何れかを相互接続するため使われる。ネットワーク120が、インターネットの様なワン (WAN) ネットワーク用環境で実現される時、そのプロセッサは典型的に内部又は外部モデム (示されていない) 又は該ワン (WAN) 上で通信を確立するための他の手段を含む。更に、ネットワーク120の利用では、ネットワーク120上を送られるデータは、公知の暗号化/復号 (encryption/decryption) 技術を使うことによりデータのセキュリティを保證するよう暗号化されてもよい。

20

## 【0047】

ネットワーク120としてのワイヤライン通信システム (wire line communications system) の利用に加えて、例えば、インターネットを経由してウェブページ (web pages) を交換するために、インターネットを経由してイーメール (e-mails) を交換するために、或いは他の通信チャンネルを利用するために、無線通信システム又はワイヤライン (wire line) と無線の組み合わせがネットワーク120として利用されてもよい。無線はエアウェイブ (airwaves) を経由してラジオ伝送 (radio transmission) として規定される。しかしながら、見通し線での赤外線 (infrared line of sight)、セルラー、マイクロ波、衛星、パケットラジオ (packet radio) 及び周波数拡散ラジオ (spread spectrum radio) を含む種々の他の通信技術が無線伝送を提供するため使われ得ることは評価されてもよい。該無線環境でのプロセッサは上記説明のモバイルターミナルの様に、何等かのモバイルターミナルとすることが出来る。無線データは、ページング (paging)、テキストメッセージング (text messaging)、イーメール、インターネットアクセスそして特に音声伝送 (voice transmission) を排除する又は含む他の特殊なデータアプリケーション (specialized data applications)、を含むがそれらに限定されない。

30

40

## 【0048】

システム100は又ネットワーク120の他の、又はそれと組み合わせた、方法及び過程によりデータを伝送してもよい。これらの方法と過程は、ディスク (diskette)、フラッシュメモリースティック (flash memory sticks)、CDROM、フアクシミリ、従来の郵便 (conventional mail)、対話型音声応答システム (interactive voice response syst

50

em) {アイブイアール (IVR)} を経由して又は公共交換電話網 (publicly switched telephone network) 上での音声経由でデータを転送することを含むが、それらに限定されない。

【0049】

図2は、例えば、図1のシステム100を使って複数のロット間のロット一致度を決定するために本発明と一致する例示的方法200に含まれる一般的段階を表明するフローチャートである。該複数のロットはインフルエンザワクチンロットを含んでもよいが、それに限定されない。更に各ロットは、種々のウイルス株に対応するヘマグルーチニン (エイチエイ) を有するが、それに限定されない、複数の被検体を備えてもよい。換言すれば、各被検体は種々のウイルス株用のエイチエイに対応する。例示用方法200の段階を実施する仕方の例が下記でより詳細に説明される。

10

【0050】

例示用方法200はスタートブロック205で始まり、段階210へ進むが、そこではプロセサ100は、例えば、データ供給プロセサ105からレベルデータ要素を受信する。データ供給プロセサ105は、例えば、医学的検定実験室で作動してもよい。該レベルデータ要素は、例えば、種々のロット及び被検体 (例えば、株) 用に、上記で説明した様に、対数変換されたエイチアイタイターの算術平均を有してもよい。例えば、該対数変換されたエイチアイタイターの算術平均は、ポストワクチネーションエイチアイタイターのジーエムテーエスを使って計算されてもよい。表1はロット (例えば、ロット1, ロット2、そしてロット3) による、そして株 (例えば、A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>、A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>、そしてB) 毎のポストワクチネーションエイチアイタイターの例示的ジーエムテーエスを示す。表1に示す様に、ジーエムテーエスはB株については最高であり、1つの例外を有するが、該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株については最低である。表1に示すデータは、アンチエイチエイ抗体滴定により検定された与えられたロットからのワクチンで前以て注射された対象から取られた血液サンプルから得られた。更に表1は各ロット用のサンプルサイズ“n”を示す。

20

【0051】

【表1】

ウイルス株 種類	ロット1 (n=123)	ロット2 (n=123)	ロット3 (n=117)
A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	151.4	163.4	150.3
A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	192.9	162.2	202.5
B	352.6	365.0	372.7

30

表1

【0052】

表1に示すポストワクチネーションエイチアイタイターのジーエムテーエスは下記の表2に示す対数変換されたエイチアイタイターの算術平均を計算するため使われてもよい。この計算は上記で説明されている。表2はロット (例えば、ロット1、ロット2、そしてロット3) によりそして株 (例えば、A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>、A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>、そしてB) 毎に該対数変換されたエイチアイタイターの例示的算術平均と標準偏差 (括弧内) を示す。本発明の実施例に一致して、該ポストワクチネーションエイチアイタイターのジーエムテーエス及び/又は該対数変換されたエイチアイタイターの算術平均は、データ供給プロセサ105とロット一致度プロセサ110の何れか上の計算であってよい。

40

【0053】

【表 2】

ウイルス株 種類	ロット1 (n=123)	ロット2 (n=123)	ロット3 (n=117)
A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	4.92 (1.69)	5.03 (1.65)	4.91 (1.65)
A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	5.27 (1.57)	5.02 (1.60)	5.34 (1.57)
B	6.14 (1.20)	6.19 (1.21)	6.22 (1.28)

表 2

10

## 【0054】

プロセサー110が該レベルデータ要素を受信する段階210から、例示的方法200は段階220へ進むが、ここではプロセサー110は複数の検定統計量を計算する。複数検定統計量の各1つはそれぞれ該複数の被検体の各々に対応する。更に、複数の検定統計量の各1つは、各被検体(株)用に上記で説明した様に計算される $Z_{min}$ を含むが、それに限定されない。例えば、

$$Z_{min} = \min \{ ( \quad - | D_{ij} | ) / se_{ij} \}$$

ここで $D_{ij}$ は第i番目及び第j番目のロットについて該対数変換されたエイチアイタイターの算術平均間の差を有し、 $se_{ij}$ はその差の標準誤差を有し、そして $\quad$ は上記説明の同値マージンを有してもよい。

20

## 【0055】

表2で示した該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株データについては、観測された差は $D_{12} = +0.11$ 、 $D_{13} = -0.01$ そして $D_{23} = -0.12$ である。該ロット平均の標準偏差は $sd_1 = 1.69$ 、そして $sd_2 = sd_3 = 1.65$ である。従って、該差の標準誤差(その計算は上記で詳細に説明されている)は下記の様である。

## 【0056】

## 【数4】

$$s_{12} = \sqrt{[1.69^2/123 + 1.65^2/123]} = 0.21$$

$$s_{13} = \sqrt{[1.69^2/123 + 1.65^2/117]} = 0.22$$

$$s_{23} = \sqrt{[1.65^2/123 + 1.65^2/117]} = 0.21$$

30

## 【0057】

これは、表2に示す該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株データ(ここでは $\quad = 1.5$ )用に下記を与える。

## 【0058】

$$Z_{min} = \min \{ ( 1.5 - 0.11 ) / 0.21, ( 1.5 - 0.01 ) / 0.22, ( 1.5 - 0.12 ) / 0.21 \} = 6.57$$

従って表2で示される該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株データについての検定統計量の値は6.57である。又表2で示されるデータから、 $Z_{min}$ はA-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>及びB株についてはそれぞれ5.90及び8.88と計算される。結果として、該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>、A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>、そしてB株について検定統計量の値(例えば、 $Z_{min}$ )はそれぞれ6.57、5.90、そして8.88である。

40

## 【0059】

一旦、プロセサー110が段階220で該複数の検定統計量を計算すると、例示的方法220は段階230へ続くが、ここではプロセサー110は、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超えると、該複数のロットは一致していると決定してもよい。例えば、上記説明の様に、例え正規分布に基づく該保存的棄却値(conservative

50

critical value) が該予め決められた値用に使われても(すなわち、 $z_{0.025} = 1.96$ )、該3つのロット(例えば、表2に関連して上記で説明された様に)が同値でないと言う帰無仮説(null hypothesis)はそれぞれ該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株、該A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>株、そして該B株用には棄却(rejected)され得る。換言すれば、該複数の検定統計量の各々の値は1.96を超える。かくして該3つのロットは同値でないと言う帰無仮説は全ての3つの株についても棄却され得る。該帰無仮説が全ての3つの株について棄却されたので、表2に関連して上記で説明された該3つのロット(ロット1, ロット2、そしてロット3)の同値(equivalence)が示された。プロセサー110が、該複数の検定統計量の各々が段階230で該予め決められた値を超える時、該複数のロットが一致していることを決定した後、例示的方法200は段階240で終了する。

10

【0060】

正規分布に基づく棄却値は例示的方法200で段階230に関連した上記計算で使われた。しかしながら、概説した様に、より保存的でない棄却値c が使われてもよい。例えば、該c は2つのパラメーター、 $\delta/se$ とpに依存してもよい。該第1パラメーターは下記の様に規定され、

【0061】

【数5】

$$\delta/se = \delta / \sqrt{[2 \min sd_i^2 / n_i]}$$

20

【0062】

そして該第2パラメーターは下記の様に規定される。

【0063】

$$p = 1/2 / 1/3$$

この比(p)は未知なので、pは1/2に設定されてもよい{Because this ratio(p) is unknown, p may be set to 1/2}。表2に関連して上記で説明された該A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>株について、 $\delta/se = 7.13$ である。 $\delta/se > 5$ については

【0064】

【数6】

30

$$c_{0.025} \approx 1.96$$

【0065】

なので、利点はない。しかしながら、もし $\delta/se$ が2.75に等しかったとしたら $c_{0.025} = 1.71$ となり、それは統計的検出力(statistical power)では可成りの利得(gain)を意味する。

【0066】

比較として、表1に示すデータについて対数変換されたフォルドインクリースの算術平均と標準偏差が表3に示されている。

40

【0067】

【表 3】

ウイルス株 種類	ロット1 (n=123)	ロット2 (n=123)	ロット3 (n=117)
A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	4.51 (1.82)	4.39 (1.69)	4.48 (1.89)
A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	3.73 (2.04)	3.64 (1.98)	3.65 (2.21)
B	3.78 (2.27)	3.46 (2.38)	3.59 (2.38)

表 3

10

## 【0068】

該 A - H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 株について、観測された差は  $D_{12} = -0.12$ 、 $D_{13} = -0.03$ 、そして  $D_{23} = +0.09$  である。該ロット平均の標準偏差は  $sd_1 = 1.82$  そして  $sd_2 = 1.69$  そして  $sd_3 = 1.89$  である。従って、観測された差は表 2 で示された該対数変換されたエイチアイタイターについて見出されたそれらと概ね同じ大きさであるが、しかしながら、標準偏差はもっと大きい。これは該 A - H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 株については、フォルドインクリースに基づく分析はエイチアイタイターに基づくそれよりは強力でない (less powerful) {すなわち、 $Z_{min}$  用により小さく、有意さの低い値 (less significant value)} ことを確認している。同じことが表 1, 2 そして 3 で示す 2 つの他の株にも適用される。

20

## 【0069】

本発明の実施例と一致して、例えば、例示的方法 200 は 2 種類の多数性 (multiplicity) が如何に処理され得るかを示す。第 1 の種類 - ロット間の多数の比較 - は、例えば、3 つの被検体の同値を検定するために統計的方法を適用することにより取り扱われる。更に、本発明の実施例と一致して、例えば、例示的方法 200 は第 2 の種類 - 多数の比較を示してもよく、何故ならば、1 つより多い株が無視されてもよいからである (すなわち、調整を必要としない)。

## 【0070】

1 実施例では、本発明は、複数のロットであるが、該複数のロットの各々が複数の被検体の各々と組み合わされている該ロット間のロット一致度を決定する方法を提供する。該方法は、例えば、該ロットを製造し、それらからサンプルを取る過程と、該サンプル内の被検体を分析する過程と、そして該分析値からレベルデータ要素を発生する過程と、を具備しており、該レベルデータ要素の各 1 つは該複数のロットの 1 つ及び該複数の被検体の 1 つと対応している。該方法は更に、例えば、コンピュータと下記方程式を使い、複数の検定統計量を計算する過程を具備しており、該複数の検定統計量の各 1 つはそれぞれ該複数の被検体の各 1 つと対応しており、

$$Z_{min} = \min \{ ( - |D_{ij}| ) / se_{ij} \}$$

ここで  $D_{ij}$  は該複数の被検体の与えられた 1 つについての第  $i$  番目のロットと第  $j$  番目のロットについての該レベルデータ要素の 2 つの間の差を有し、 $se_{ij}$  は該差の標準誤差を有し、そして  $-$  は同値マージンを有する。該方法は更に、例えば、該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超え、かくして該複数のロットが一致しているかどうかを決定する過程を具備する。該一致度決定は、例えば、該ロットを使う、及び / 又はそれらを捨てる決定を行うため、及び / 又は該製造過程を調整するため、に使われてもよい。

30

40

## 【0071】

本発明のこの側面は、製造されるワクチンロットの品質を決定するための分析 (assay) 用の基礎として使われてもよい。インフルエンザワクチンの場合、該ワクチン製造過程は、例えば、卵上 (on egg) 又は細胞培養内 (in cell culture) で、ウイルスを成長させる過程と、そして抗原を収穫する過程を有する {それは不活

50

性化 ( i n a c t i v a t i o n )、可溶化 ( s o l u b i l i s a t i o n ) そして純粋化 ( p u r i f i c a t i o n ) の1つ以上を含んでもよい}。この文脈で、該被検体は、例えば、該ワクチンの免疫成分 ( i m m u n o g e n i c c o m p o n e n t ) であってもよい。もし該ワクチンがインフルエンザワクチンであるなら、該被検体は、ヘマグルーチニン ( エイチエイ ) 又はニューラミニダーゼ ( n e u r a m i n i d a s e ) { エヌエイ ( N A ) } の様なインフルエンザウイルスの成分であってもよい。次に、対象は該ワクチンで免疫 ( i m m u n i z e d ) され、血液サンプルが前記対象から取られ、そして該抗体反応が決定される。該方法は1つ又は1つより多い被検体を有するワクチン混合物で実施されてもよい。

【 0 0 7 2 】

10

本発明の或る特徴と実施例が説明されたが、ここで開示された本発明の実施例の仕様及び実行法を考慮すれば本発明の他の実施例は当業者には明らかであろう。更に、本発明の実施例はメモリー及び他の記憶媒体に記憶されたデータと組み合わせて説明されたが、当業者は、これらの側面は又、ハードディスク、フロッピーディスク又はCD-ROMの様な2次記憶デバイス、インターネットからの搬送波、又は他の形のRAM又はROM、の様な他の種類のコンピュータ読み出し可能な媒体上に記憶される、又はそれらから読み出される、ことが可能なことは評価するであろう。更に、開示された方法の過程は、本発明の原理から離れることなく、過程を順序変えする及び/又は過程を挿入又は削除する、ことによることを含め、どんな仕方で修正されてもよい。

【 0 0 7 3 】

20

従って、本仕様と例は単に例示用として考えられ、本発明の真の範囲と精神は併記された請求項とそれらの全範囲の等価物により示されるよう意図されている。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 4 】

本開示に組み入れられ、その部分を構成する付属図面は本発明の種々の実施例と側面を図解する。

【 図 1 】 本発明の実施例と一致する、例示的ロット一致度システムのブロック線図である。

【 図 2 】 本発明の実施例と一致するロット一致度を決定するための例示的方法のフローチャートである。

30

【 符号の説明 】

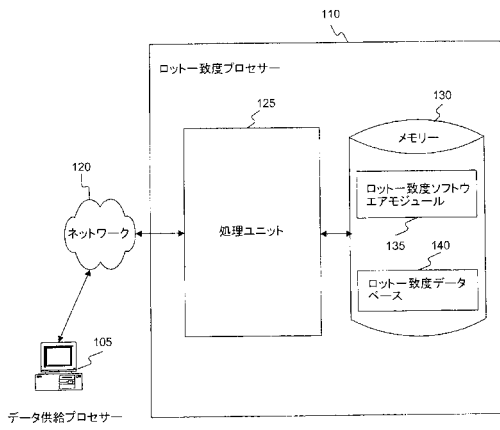
【 0 0 7 5 】

- 1 0 5 データ供給プロセサー
- 1 1 0 ロット一致度プロセサー
- 1 2 0 ネットワーク
- 1 2 5 処理ユニット
- 1 3 0 メモリー
- 1 3 5 ロット一致度ソフトウェアモジュール
- 1 4 0 ロット一致度データベース
- 2 0 5 スタート
- 2 1 0 レベルデータ要素を受信する
- 2 2 0 複数の検定統計量を計算する
- 2 3 0 該複数の検定統計量の各々が予め決められた値を超える時該複数のロットは一致していると決定する
- 2 4 0 終了

40

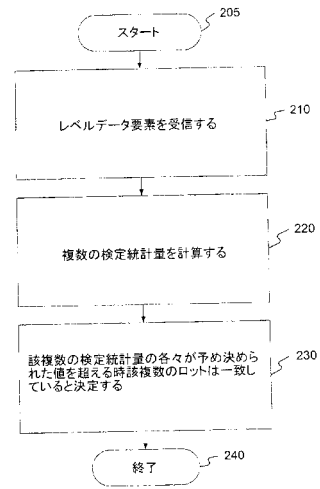
【図1】

100



【図2】

200



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特表平08-509872(JP,A)

Wiens BL, Iglewicz B., Design and analysis of three treatment equivalence trials., Control Clin.Trials ?, 2000年, Vol.21(2), p.127-37

Jones R.L. et al., Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine: a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine., Vaccine, 2001年, Vol.19(32), p.4635-43

P. A. Lachenbruch et al., Lot Consistency as an Equivalence problem, JOURNAL OF BIOPHARMACEUTICAL STATISTICS, 2004年, Vol. 14, No. 2, 275-290

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48 - 33/98

专利名称(译)	确定批次重合的方法和系统		
公开(公告)号	<a href="#">JP5000938B2</a>	公开(公告)日	2012-08-15
申请号	JP2006181147	申请日	2006-06-30
[标]申请(专利权)人(译)	索尔瓦药物有限公司		
申请(专利权)人(译)	苏威杉机俞蒂卡尔的裴浮标		
当前申请(专利权)人(译)	Abotsuto生物制品的裴浮标		
[标]发明人	ジヨゼフジエイピーナウタ		
发明人	ジヨゼフ・ジエイ・ピー・ナウタ		
IPC分类号	G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.S		
其他公开文献	JP2008008825A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：确定批次之间的重合度。 种类代码：A1当多个批次中的每一个与多个主题组合时，提供用于确定多个批次（例如疫苗）之间的批次匹配程度的方法和系统。当每个级别数据元素对应于多个批次中的一个和多个主题中的一个时， $D_{ij}$  被除以  $Z_{min}$  作为检验统计量，当批次和j批次的水平数据元素之间的差异， $se_{ij}$  是差异的标准误差， $\delta$  是匹配度边缘 =  $\min \{ (\delta - |D_{ij}| / se_{ij}) \}$  并且当它们中的每一个超过预定值时，确定匹配。 点域1

$$se_{ij} = \sqrt{sd_i^2 / n_i + sd_j^2 / n_j}$$