
Äquivalenztest oder klassischer t-Test?

Beurteilung der Leistungsfähigkeit
für den Bereich Methodentransfer



Udo Schepers
Institut für Pharmazeutische Chemie
TU-Braunschweig

Leistungsfähigkeit

Nach einer Entscheidung bezogen auf einen Methodentransfer können 4 Möglichkeiten resultieren:

(Statistischer) Test



Entscheidung

wahre Situation

	akzeptabel	nicht akzeptabel
akzeptabel	korrekte Entscheidung	schlechten Transfer angenommen
nicht akzeptabel	guten Transfer übersehen	korrekte Entscheidung

Risiken

Überblick

- Methodentransfer
- Zweistichproben-t-Test
- Äquivalenztest
- Leistungsfähigkeit des Äquivalenztestes bei einem festgelegten Design
- Leistungsfähigkeit des Äquivalenztestes unabhängig von Präzision und Akzeptanzgrenze

Einsatz

Methodentransfer



Validiertes Prüfverfahren

Ursprungseinheit (R&D)

z.B. Produktion

Auftragshersteller

Auftragslabor

Methodentransfer

Mehrstufiger Prozess, an dessen Ende sich die Frage stellt:

War der Methodentransfer erfolgreich?

Gehaltsbestimmung:
Testung der Labormittelwerte

Zweistichproben-t-Test, Äquivalenztest

t-Test: Funktionsprinzip

Prüfung:

Unterscheidet sich die Differenz der Mittelwerte ($\mu_1 - \mu_2$) der Labors statistisch signifikant von Null?

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0 \quad \text{bzw.} \quad \mu_1 = \mu_2$$

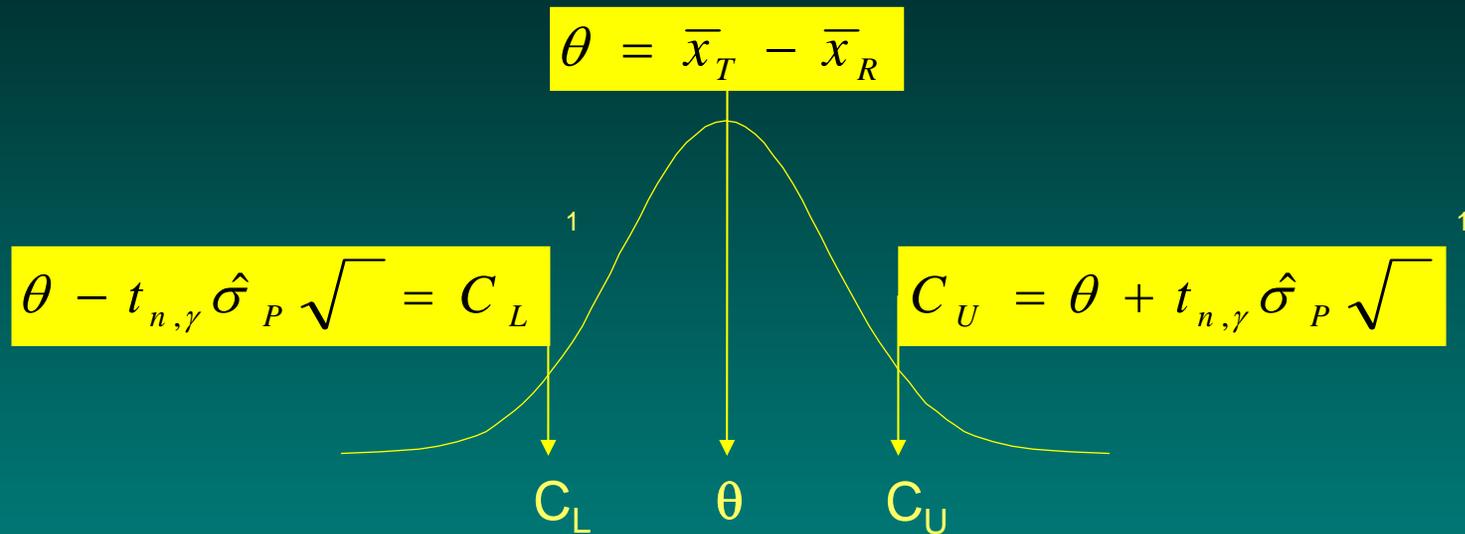
$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0 \quad \text{bzw.} \quad \mu_1 \neq \mu_2$$

Berechnung:

Vergleich von Prüfwert T_t und kritischem Wert $t_{n,\gamma}$
oder

Sollwert im Konfidenzintervall?

t-Test: Funktionsprinzip



¹ J Hartung, *Statistik*, 2002, R. Oldenbourg Verlag GmbH, München, 13. Auflage

t-Test: Funktionsprinzip

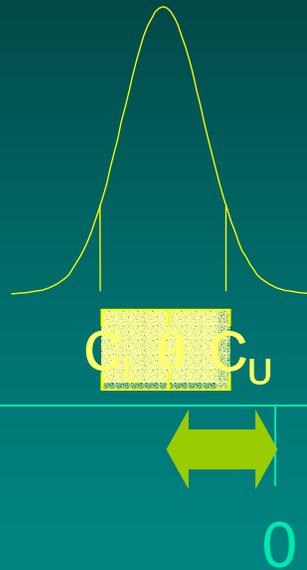
C_L θ C_U

$\theta_0 = 0$

$H_0: \text{OK}$ $H_1: \text{OK}$

t-Test: Nachteil

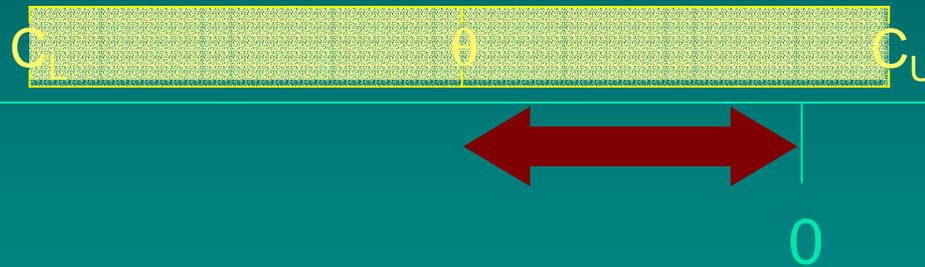
Hohe Präzision oder hohe Stichprobenzahl



Signifikanter, aber praktisch irrelevanter Unterschied.

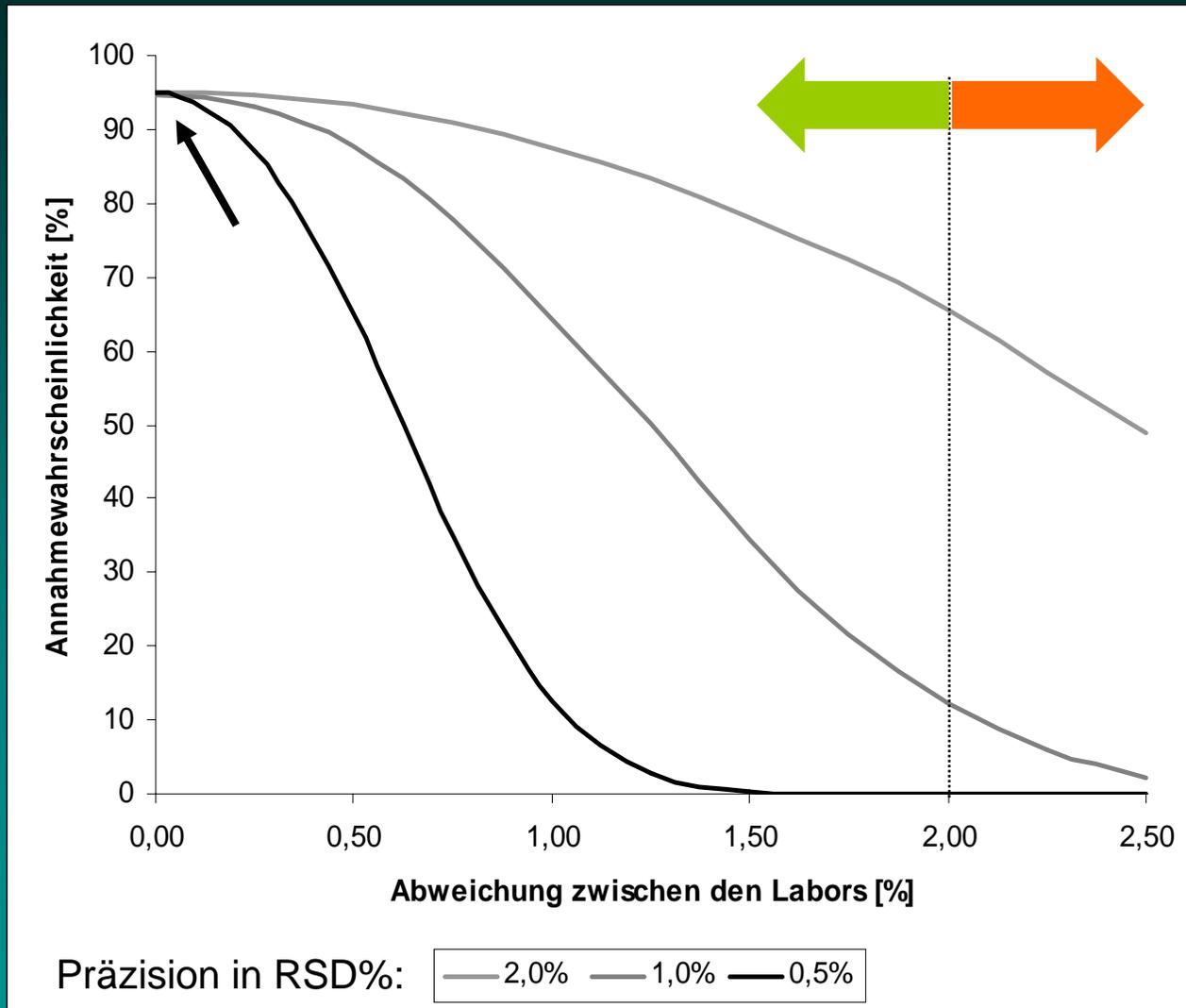
t-Test: Nachteil

Geringe Präzision oder geringe Stichprobenzahl



Praktisch relevanter, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied.

Graphische Darstellung



Äquivalenztest : Funktionsprinzip

Prüfung:

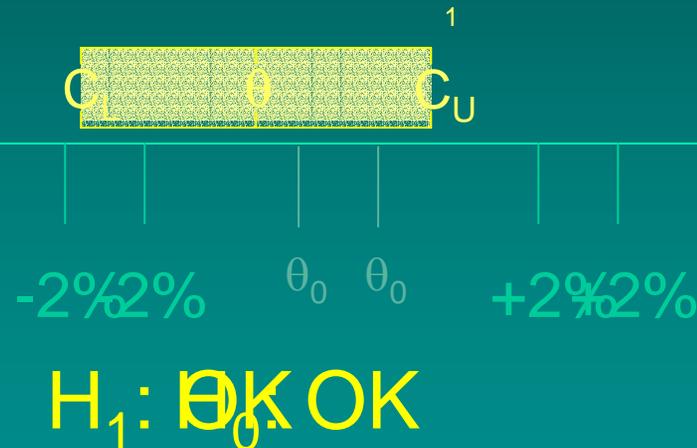
Liegt das um die Differenz der Mittelwerte ($\mu_1 - \mu_2$) gebildete Konfidenzintervall $[C_L; C_U]$ innerhalb vorher gewählter Akzeptanzgrenzen $[\theta - \varepsilon; \theta + \varepsilon]$?

$$H_0: \theta \leq \theta_0 - \varepsilon \quad \vee \quad \theta \geq \theta_0 + \varepsilon$$

$$H_1: \theta_0 - \varepsilon < \theta < \theta_0 + \varepsilon$$

Äquivalenztest: Funktionsprinzip

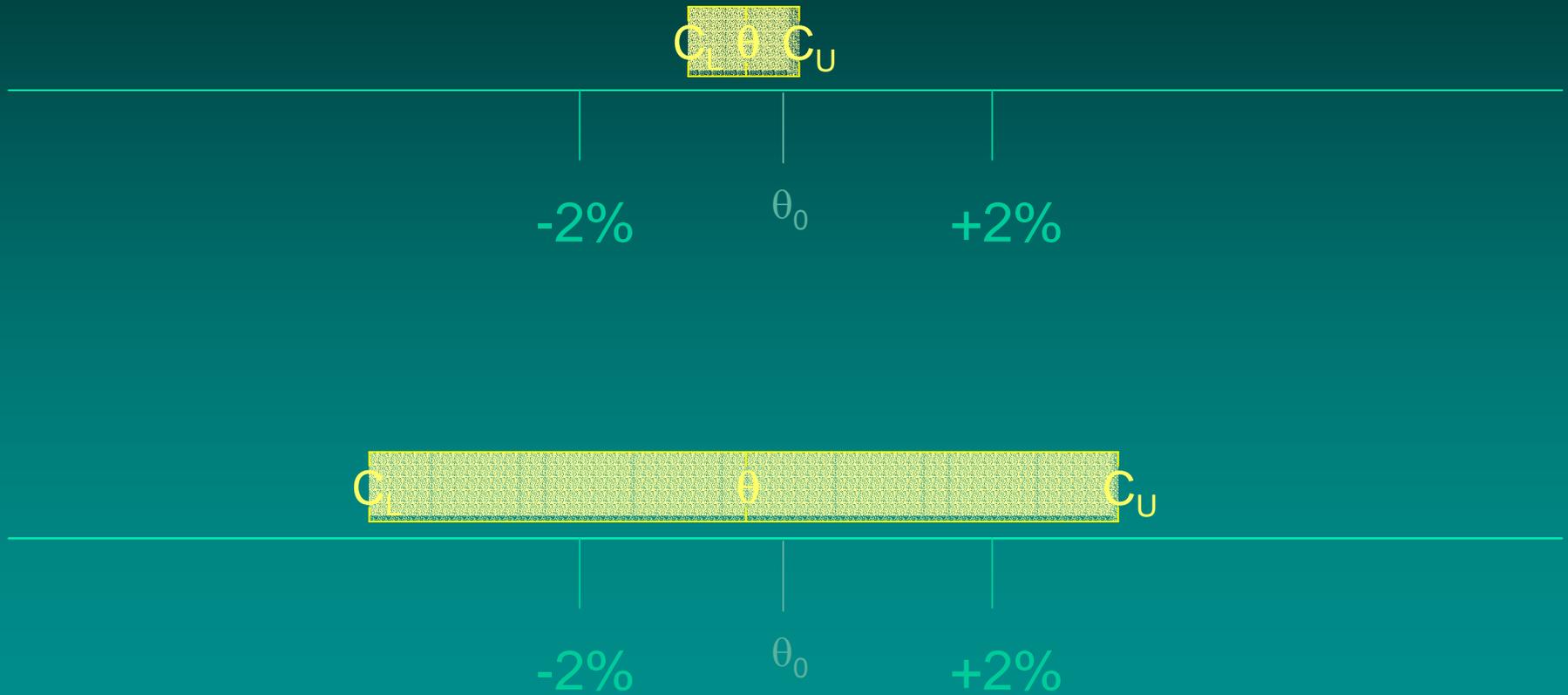
a



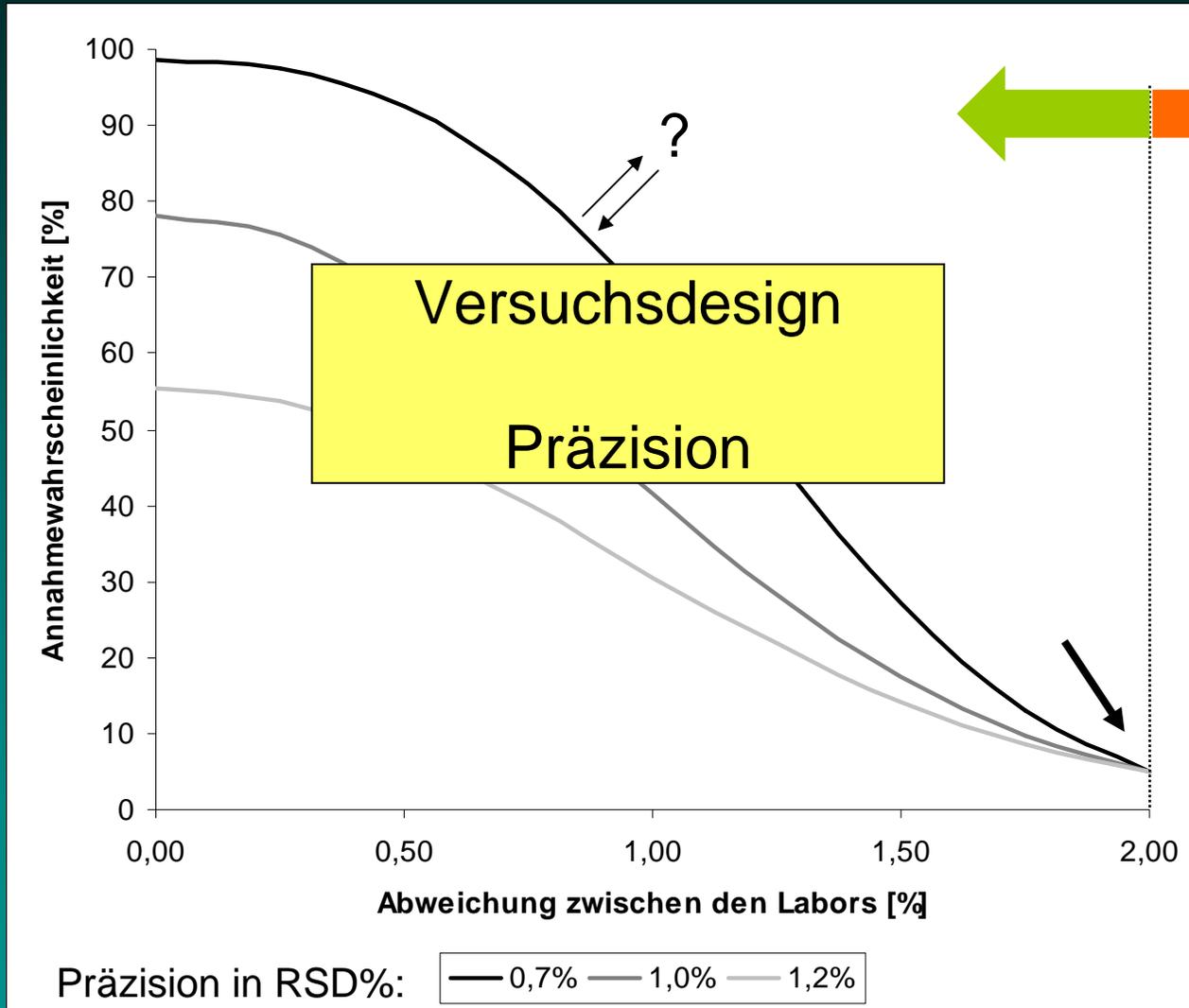
¹ C Hartmann et al, *Analytical Chemistry*, **1995**, 67, 4491-4499

Äquivalenztest: Vorteil

a



Graphische Darstellung



Simulation

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Analytiker: 0.3%		1.000	1.001	1.002	0.998	1.000	100	=C1*D1*E1*H1	99.84	100.10		99.760	
2	Proben: 0,6%		1.000	0.993	1.000	0.999	0.998	100	99.22	99.16	99.07			
3	M: 0,3%		1.000	1.001	1.000	1.002	1.000	100	100.03	100.22	99.98			
4	Bias: 0%		1.000	0.999	1.000	0.997	1.000	100	99.97	99.69	99.96		100.723	
5	Einzelwert		1.000	1.018	1.002	1.000	1.002	100	101.95	101.76	102.04			
6			1.000	1.002	1.000	1.001	1.004	100	100.23	100.34	100.57			
7			0.995	0.997	0.999	0.998	0.996	100	99.10	99.01	98.77		99.397	
8			0.995	0.996	0.998	0.995	1.002	100	98.97	98.67	99.39			
9			0.995	1.004	1.002	0.998	1.008	100	100.14	99.80	100.71			
10			1.008	0.989	1.004	1.003	1.001	100	100.09	99.98	99.77		100.485	



Leistungsfähigkeit \equiv Power

Vorschlag des ISPE-Guide¹

3.5 EXPERIMENTAL DESIGN/ACCEPTANCE CRITERIA

3.5.1 Assay

This Guide recommends that at least **two analysts** at each laboratory should independently analyze **three** sample lots (where available) in triplicate; resulting in **three distinct** executions of the method.

For products with multiple strengths, bracketing may be appropriate. (See Section 6, Reference: 4 and Reference: 5.) Each analyst should use different instrumentation and columns, where available, and independently prepare all solutions. All applicable system suitability criteria (as listed in the method) must be met.

The acceptance criteria should include a comparison of the mean and the variability of the results. The acceptance criteria may be statistically derived (e.g., two one-sided Ttest intersite differences of less than or equal **to 2%** with 95% confidence) or may be based on a direct comparison of the means (i.e., the Receiving Unit must obtain values with +/- 2% of the Sending Unit.) and standard deviations.

¹ ISPE = International Society for Pharmaceutical Engineering

Versuchsdesign

Leistung des
Äquivalenztest



$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}}$

Labor

Analytiker 1

\bar{X}_1

Analytiker 2

\bar{X}_2

Probe 1

Probe 2

Probe 3

Probe 1

Probe 2

Probe 3

Methode 1
Methode 2
Methode 3

Zusammensetzung der

$$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}}$$

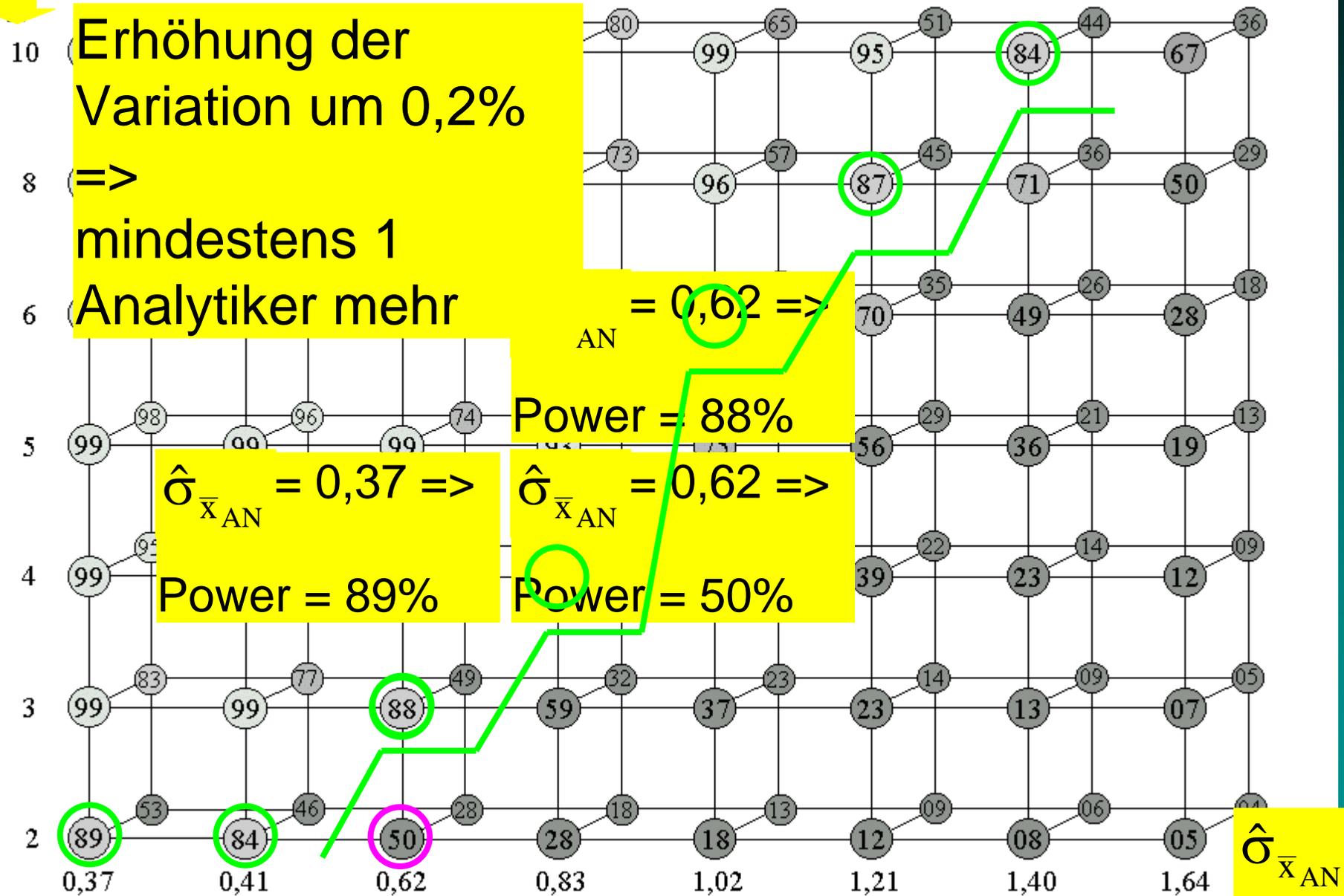
$$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = \sqrt{\hat{\sigma}_{AN}^2 + \frac{\hat{\sigma}_{SP}^2}{n_{SP}} + \frac{\hat{\sigma}_{SYS}^2}{n_{SP} \cdot n_{SYS}}}$$

$$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = \sqrt{0,30^2 + \frac{0,60^2}{9} + \frac{0,30^2}{9 \cdot 1}} = 0,37$$

$$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = \sqrt{0,30^2 + \frac{1,10^2}{9} + \frac{1,20^2}{9 \cdot 1}} = 0,62$$

Ergebnisse

Erhöhung der
Variation um 0,2%
=>
mindestens 1
Analytiker mehr



$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = 0,37 \Rightarrow$
Power = 89%

$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = 0,62 \Rightarrow$
Power = 50%

$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = 0,62 \Rightarrow$
Power = 88%

$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}}$

Verallgemeinerung

Eine Akzeptanzgrenze (AkzG) von 2% ist nicht immer anwendbar.

Daher wurden die Ergebnisse auf einen Term bezogen, der von der Höhe der Akzeptanzgrenze unabhängig ist.

$$\% AkzG = \frac{\hat{\sigma}_{\bar{x}} * 100}{AkzG} [\%]$$

%AkzG beschreibt den auf die prozentuale Akzeptanzgrenze bezogenen Anteil des RSD%-Wertes der betrachteten Präzision.

Verallgemeinerung

$$\% AkzG = \frac{\hat{\sigma}_{\bar{x}} * 100}{AkzG} [\%]$$

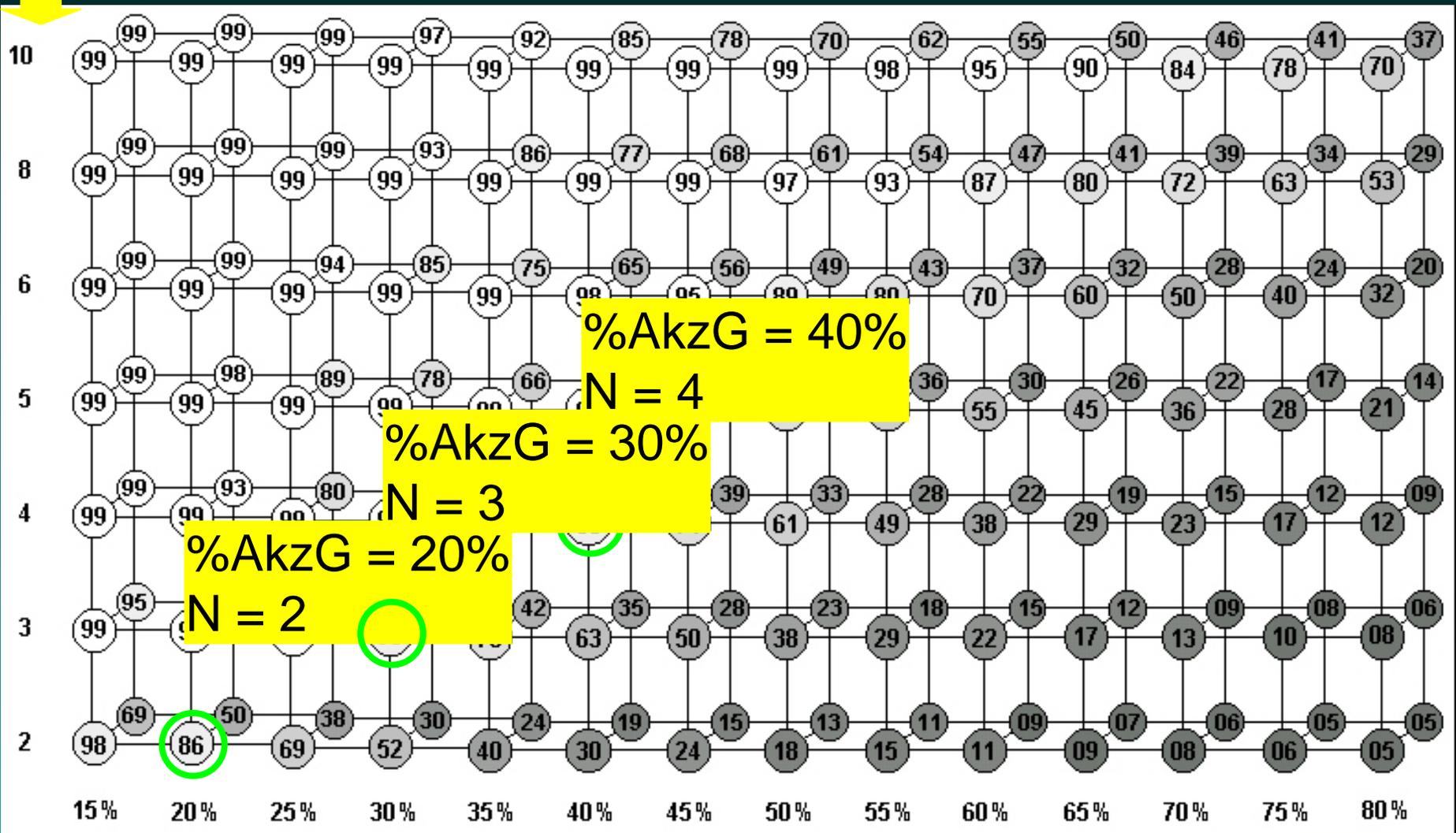
So ergibt z.B. eine Standardabweichung von 0,75% und eine Akzeptanzgrenze von 2,5% ein %AkzG von 30%.

$$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$$

Standardabweichung der Mittelwerte, die in den Äquivalenztest als Einzelwerte einfließen (z.B. der Analytiker, Serien).

Serie
je Labor

Ergebnisse



% AkzG

Zusammenfassung

Beim Zweistichproben-t-Test hängt das wichtige Risiko, einen unzureichenden Methodentransfer fälschlicherweise zu akzeptieren, von der Präzision ab.

Der Äquivalenztest hingegen kontrolliert dieses Risiko **unabhängig** von der **Präzision** auf 5 %.

Zusammenfassung

Für kleine Variationen, die zu einer $\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}}$ von unter 0,41 % führen ist die Minimalanforderung des ISPE-Vorschlags ausreichend.

Für Variationen in der Höhe von 20, 30 und 40 % bezogen auf die Akzeptanzgrenze sind $N = 2, 3$ und 4 Analytiker/Serien notwendig, um eine Power über 80 % zu erhalten.

Äquivalenztest oder klassischer t-Test?

Beurteilung der Leistungsfähigkeit
für den Bereich Methodentransfer



Udo Schepers
Institut für Pharmazeutische Chemie Universität
Braunschweig

TT**Entscheidung****wahre Situation**

akzeptabel

nicht akzeptabel

 H_0 : akzeptabel

korrekte Entscheidung

 β -Fehler H_1 : nicht akzeptabel α -Fehler

korrekte Entscheidung

ÄT**Entscheidung****wahre Situation**

akzeptabel

nicht akzeptabel

 H_1 : akzeptabelPower $1-\beta$ α -Fehler H_0 : nicht akzeptabel β -Fehler

korrekte Entscheidung

Zweistichproben-t-Test: Berechnung

$$C_L = \bar{x}_T - \bar{x}_R - t_{n_R+n_T-2, 1-\alpha/2} \hat{\sigma}_P \sqrt{(1/n_R) + (1/n_T)}$$

$$C_U = \bar{x}_T - \bar{x}_R + t_{n_R+n_T-2, 1-\alpha/2} \hat{\sigma}_P \sqrt{(1/n_R) + (1/n_T)}$$

$$\begin{aligned} \bar{x}_T - \bar{x}_R \\ = \theta \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} t_{n_R+n_T-2, 1-\alpha/2} \\ t_{n, \gamma} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sqrt{(1/n_R) + (1/n_T)} \\ = \sqrt{\quad} \end{aligned}$$

$$\hat{\sigma}_P^2 = \frac{(n_R - 1)\hat{\sigma}_R^2 + (n_T - 1)\hat{\sigma}_T^2}{n_R + n_T - 2}$$

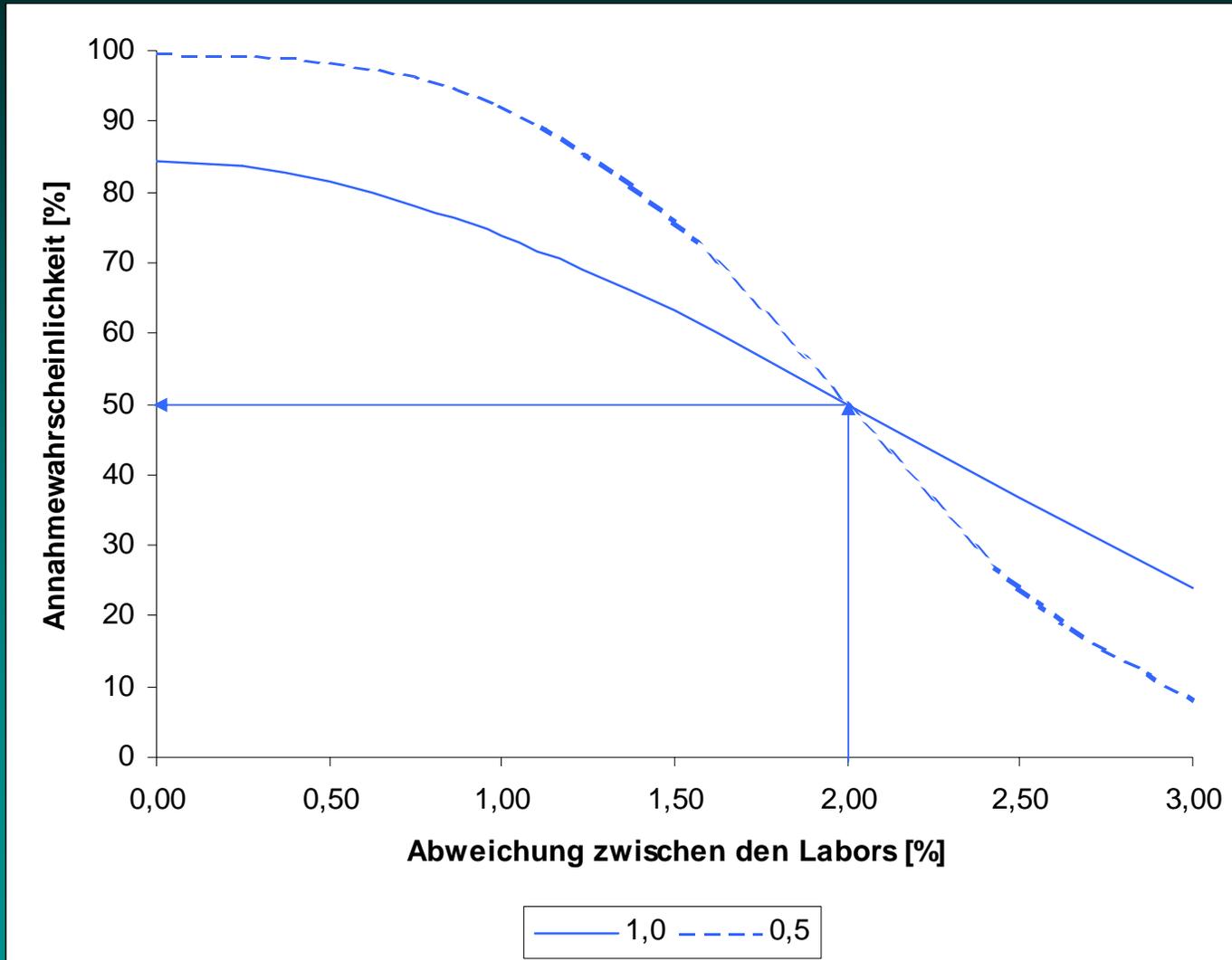
Äquivalenztest: Berechnung

$$T_{t1} = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\theta_0 - \varepsilon)}{\hat{\sigma}_P \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

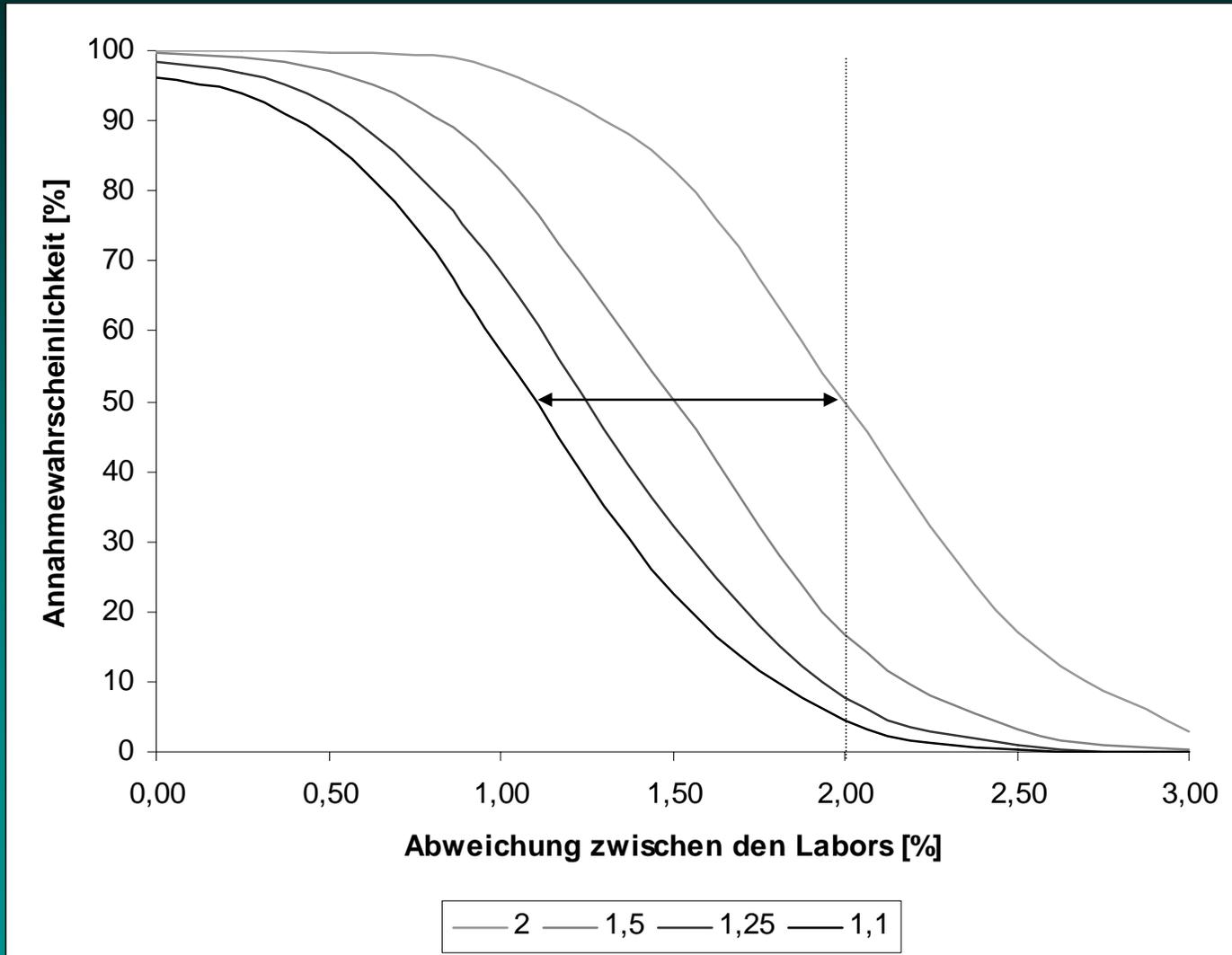
$$T_{t2} = \frac{(\theta_0 + \varepsilon) - (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\hat{\sigma}_P \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$\hat{\sigma}_P^2 = \frac{(n_R - 1)\hat{\sigma}_R^2 + (n_T - 1)\hat{\sigma}_T^2}{n_R + n_T - 2}$$

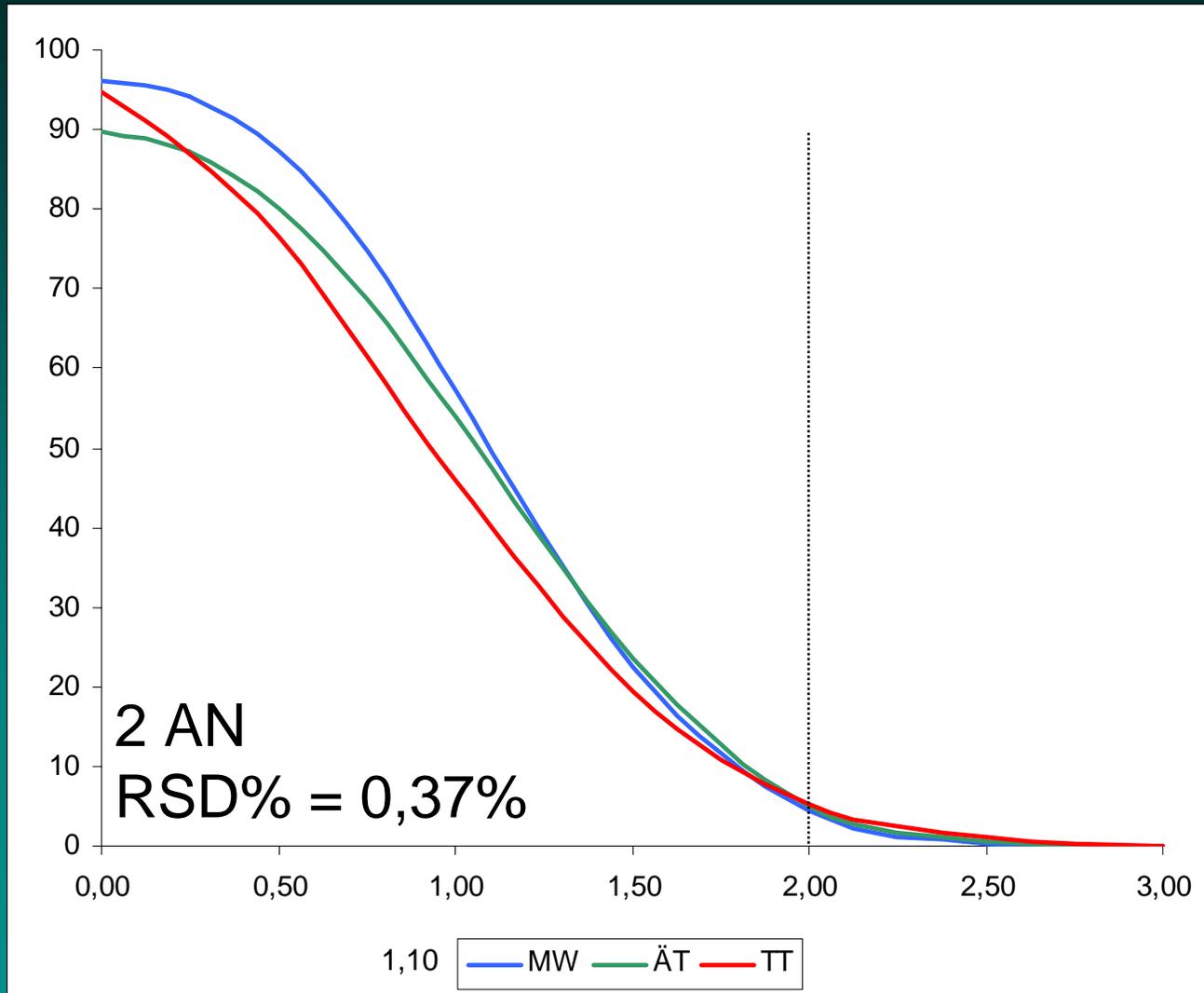
Differenz der Mittelwerte (I)



Differenz der Mittelwerte (II)



Differenz der Mittelwerte (II)



Differenz der Mittelwerte (II)

