

---

# 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?

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

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

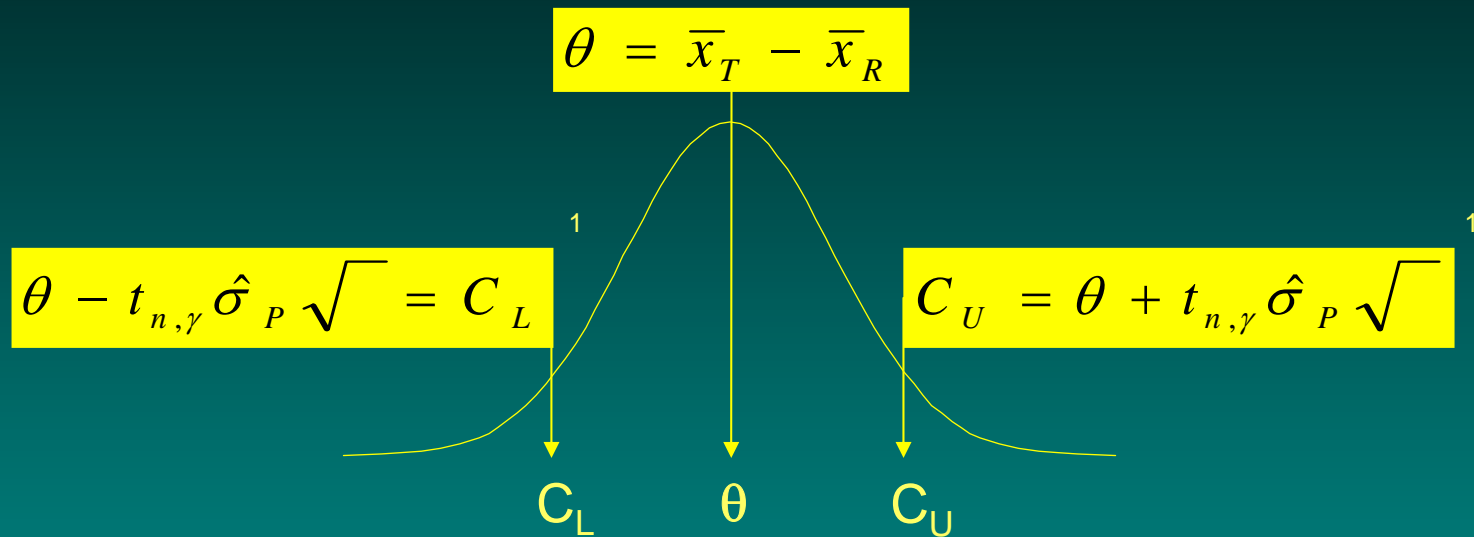
## Berechnung:

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

Sollwert im Konfidenzintervall?

# t-Test: Funktionsprinzip

---



<sup>1</sup> J Hartung, *Statistik*, 2002, R. Oldenbourg Verlag GmbH, München, 13. Auflage

# t-Test: Funktionsprinzip

---

$C_L$   $\theta$   $C_U$

$\theta_0 = 0$

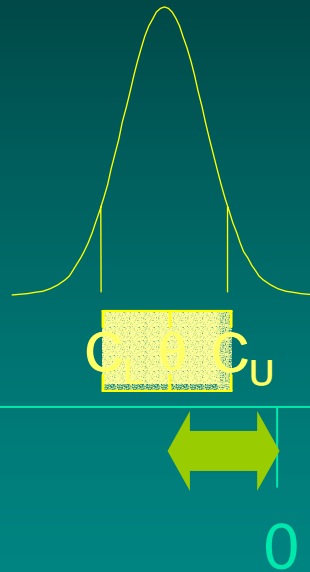
$H_0: \theta = 0$   $H_1: \theta \neq 0$



# t-Test: Nachteil

---

Hohe Präzision oder hohe Stichprobenzahl

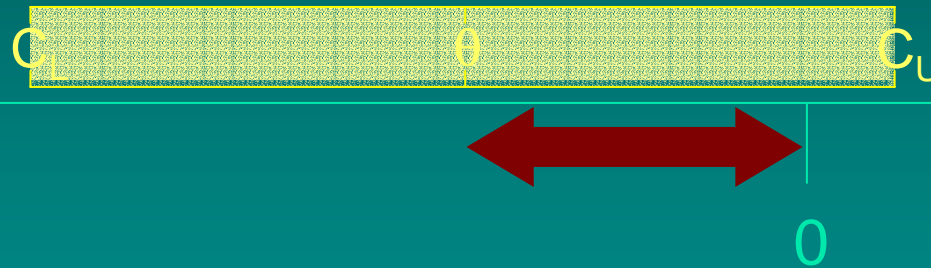


Signifikanter, aber praktisch irrelevanter Unterschied.

# t-Test: Nachteil

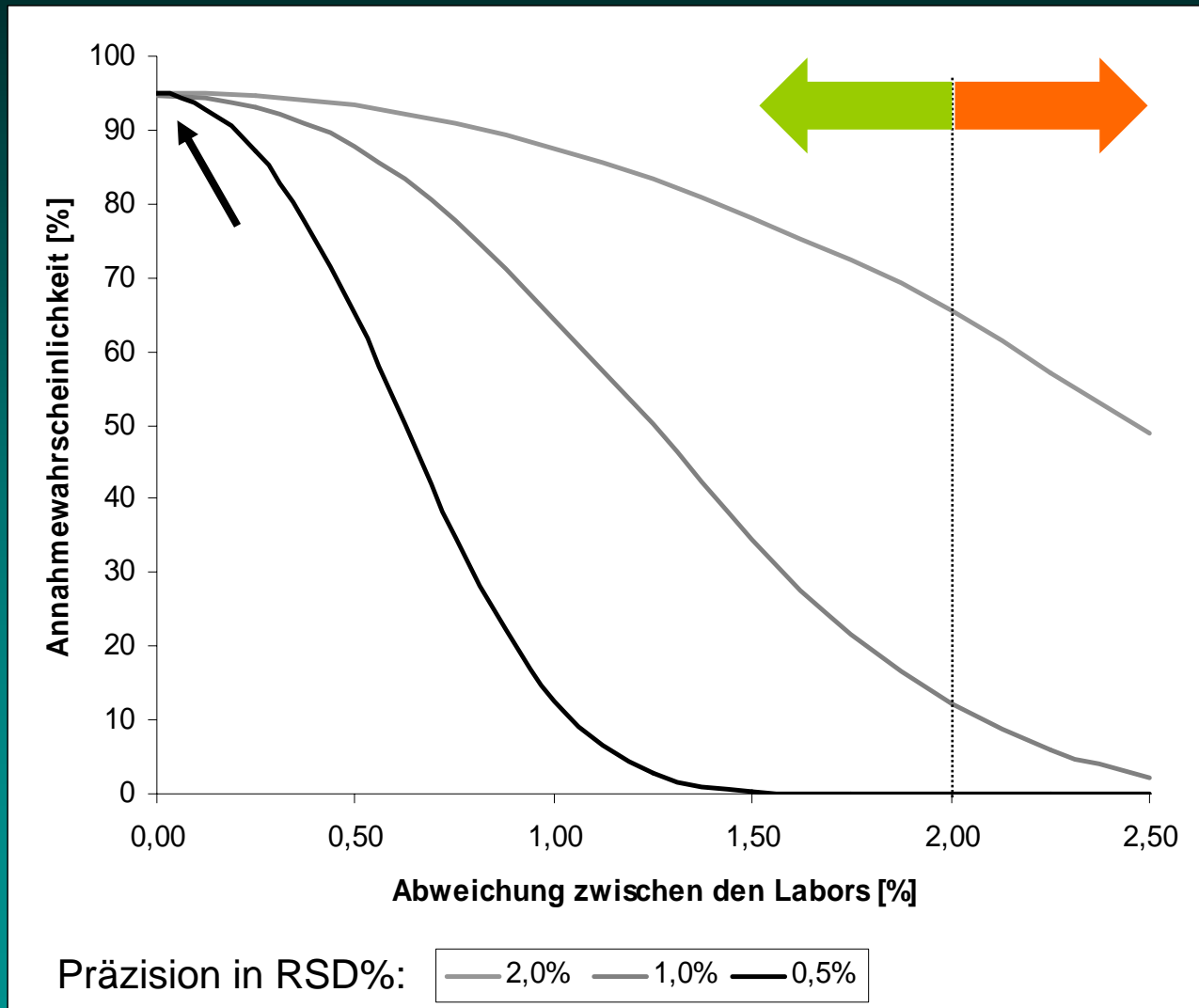
---

Geringe Präzision oder geringe Stichprobenzahl



Praktisch relevanter, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied.

# Graphische Darstellung



# Äquivalenztest : Funktionsprinzip

---

## Prüfung:

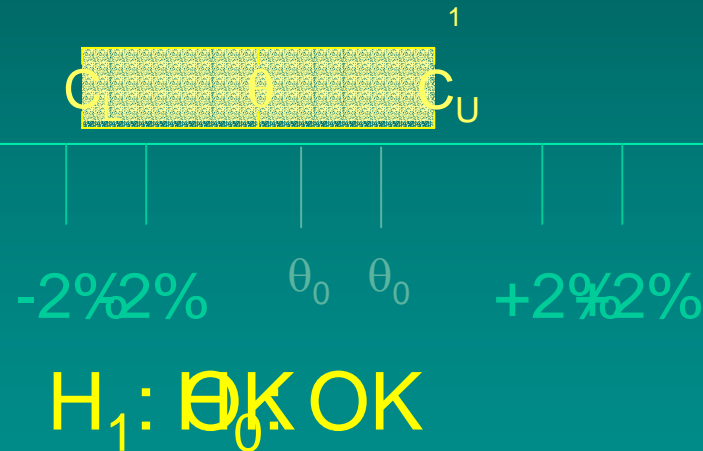
Liegt das um die Differenz der Mittelwerte ( $\mu_1 - \mu_2$ ) gebildete Konfidenzintervall  $[C_L; C_U]$  innerhalb vorher gewählter Akzeptanzgrenzen  $[\theta - \varepsilon; \theta + \varepsilon]$ ?

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

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

# Äquivalenztest: Funktionsprinzip

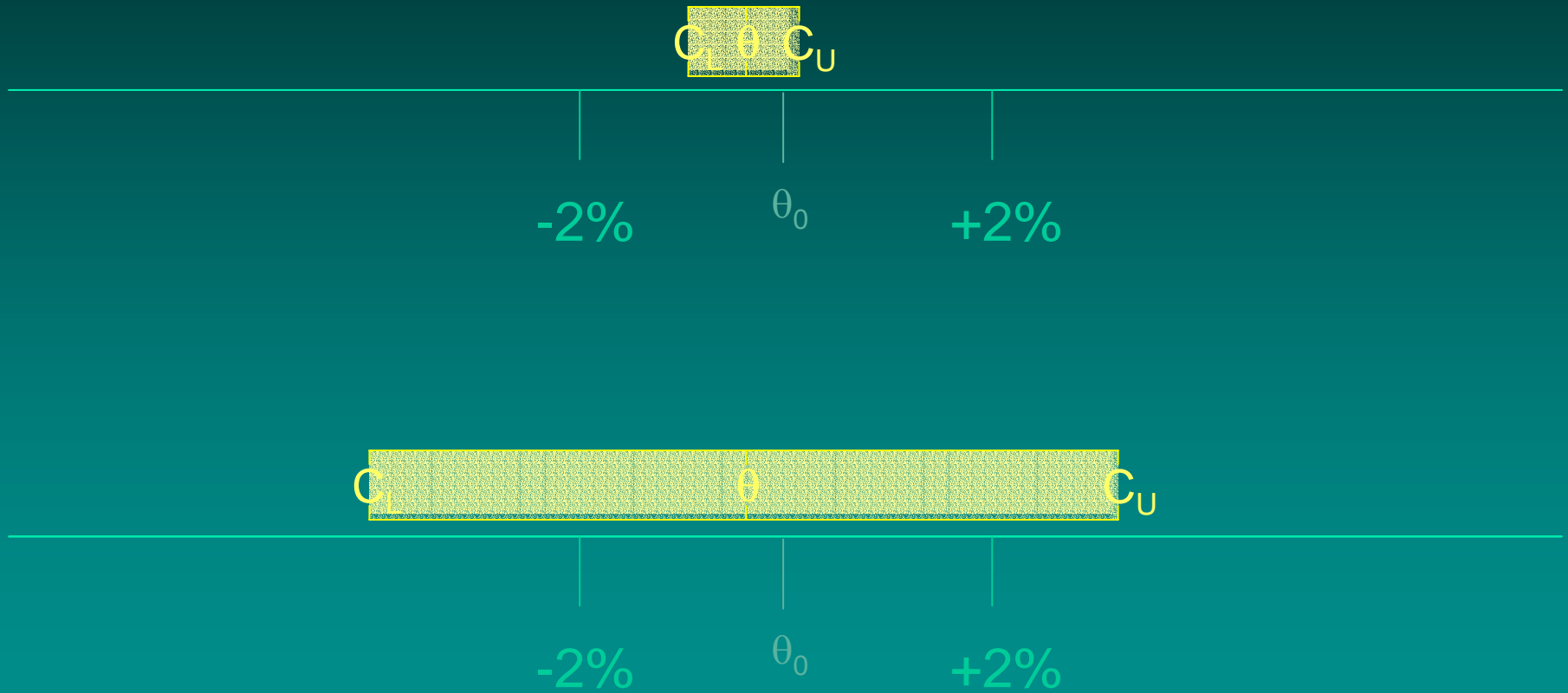
a



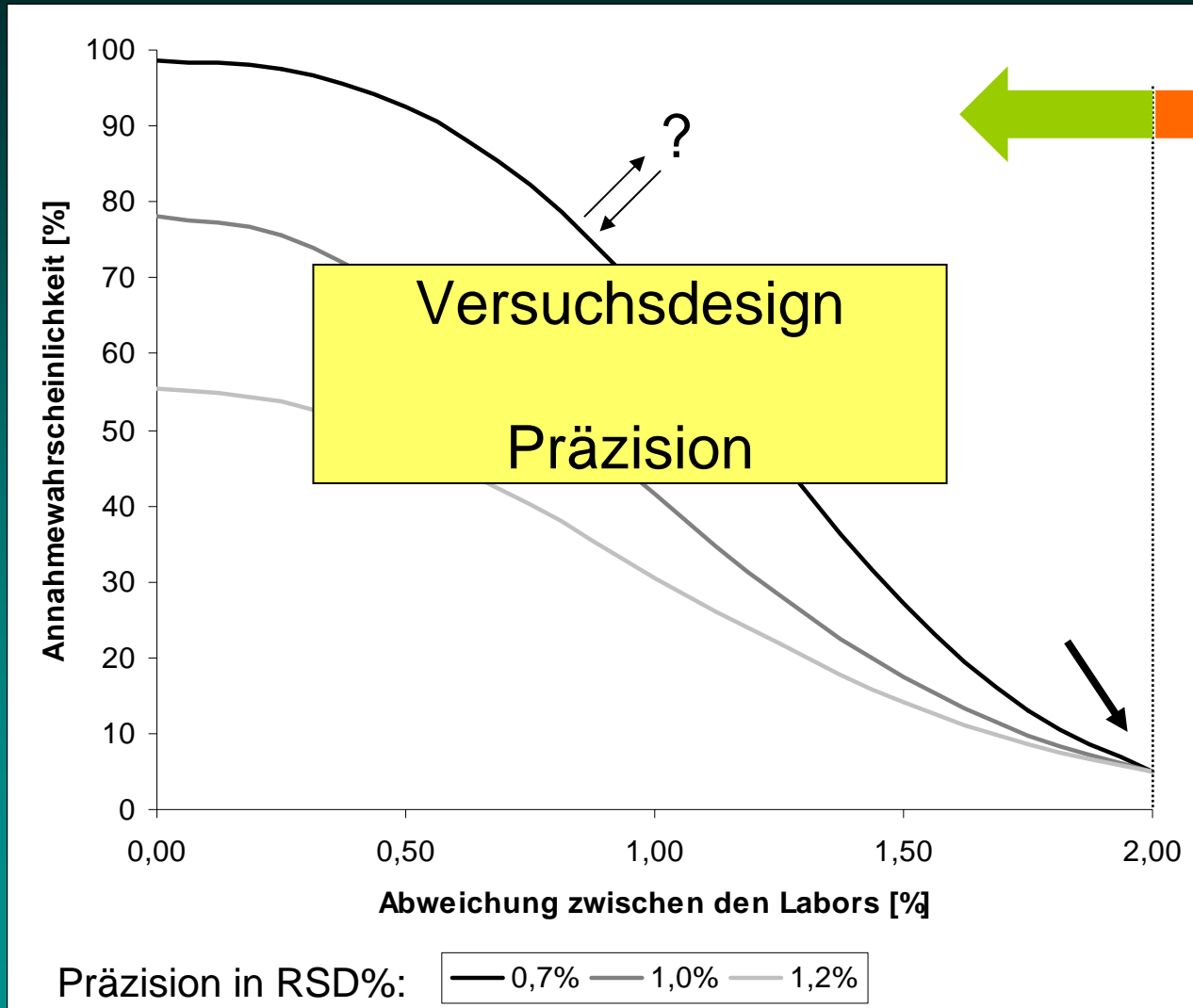
<sup>1</sup> C Hartmann et al, *Analytical Chemistry*, **1995**, 67, 4491-4499

# 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-Guide<sup>1</sup>

---

## 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.

<sup>1</sup> 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

Methode 1  
Methode 2  
Methode 3

Methode 1  
Methode 2  
Methode 3

Methode 1  
Methode 2  
Methode 3

Methode 1  
Methode 2  
Methode 3

Methode 1  
Methode 2  
Methode 3

# Zusammensetzung der

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

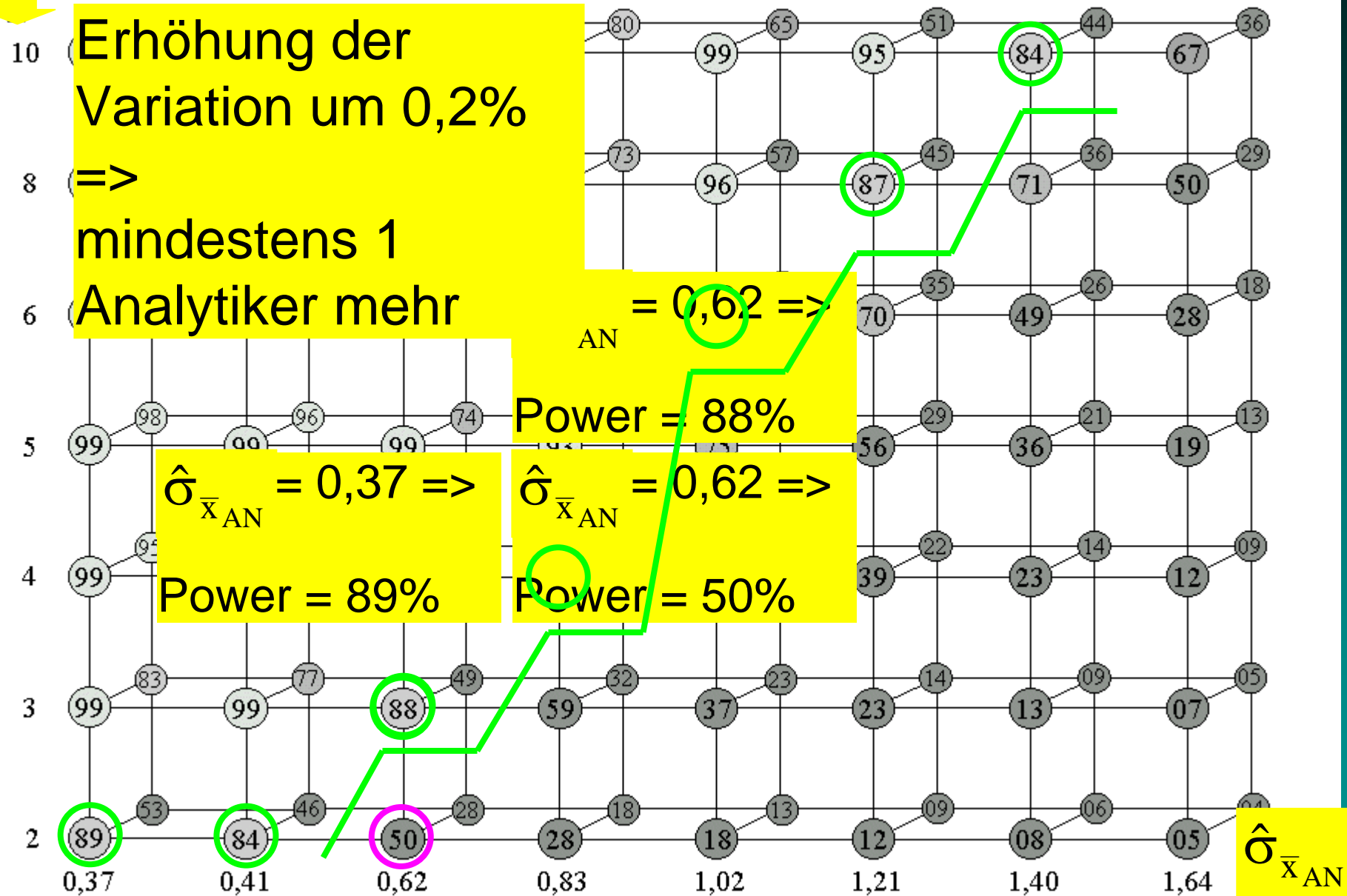
$$\hat{\sigma}_{\bar{x}_{AN}} = \sqrt{\hat{\sigma}_{AN}^2 + \frac{\hat{\sigma}_{SP}^2}{n_{SP}} + \frac{\hat{\sigma}_{SYS}^2}{n_{SP} \cdot n_{SYS}}}$$

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

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

# 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 = 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

---

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

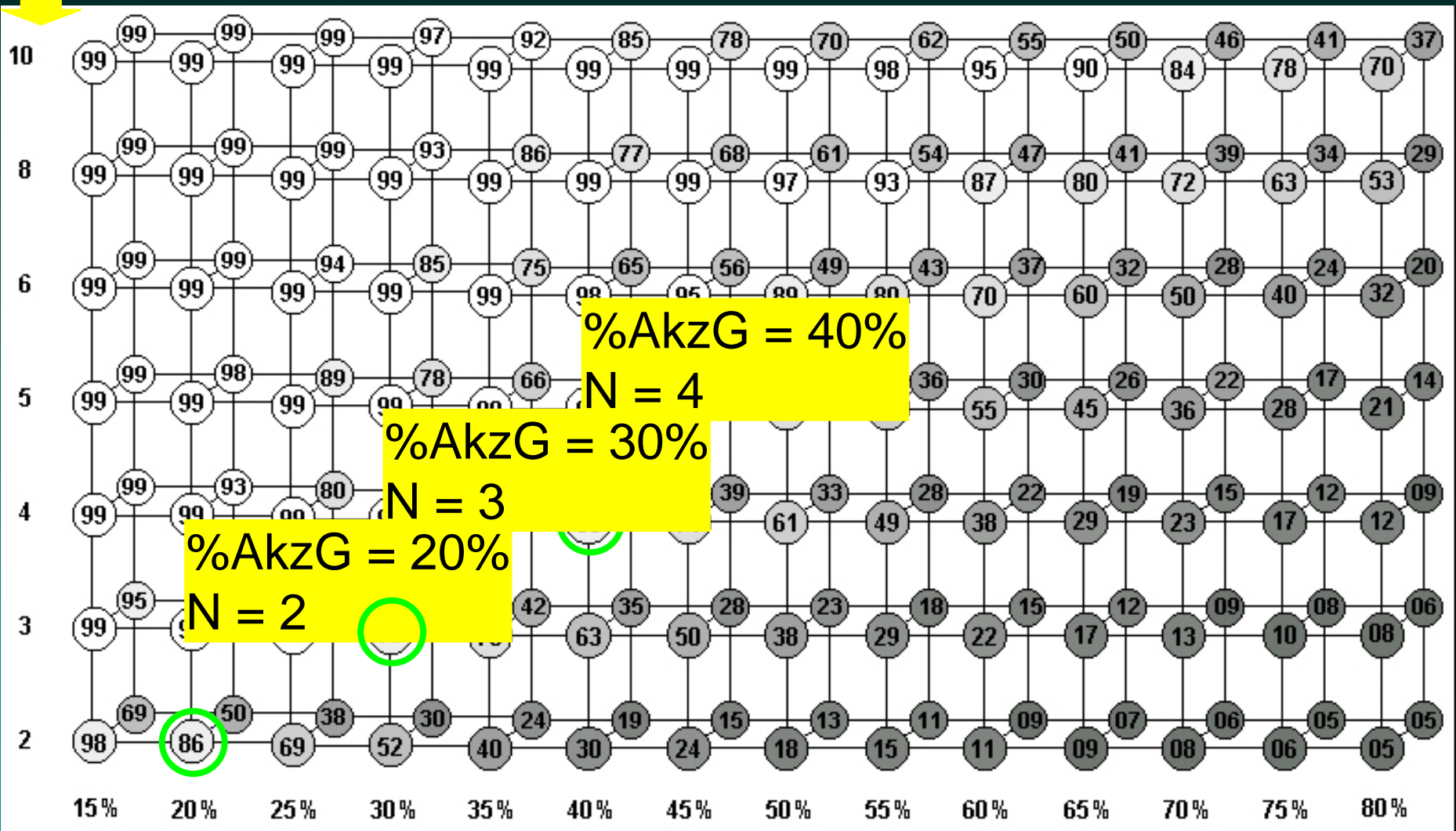
So ergibt z.B. eine Standardabweichung von 0,75% und eine Akzeptanzgrenze von 2,5% ein %AkzG von 30%.

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

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

 $\beta$  -Fehler $H_1$ : nicht akzeptabel $\alpha$ -Fehler

korrekte Entscheidung

**ÄT****Entscheidung****wahre Situation**

akzeptabel

nicht akzeptabel

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

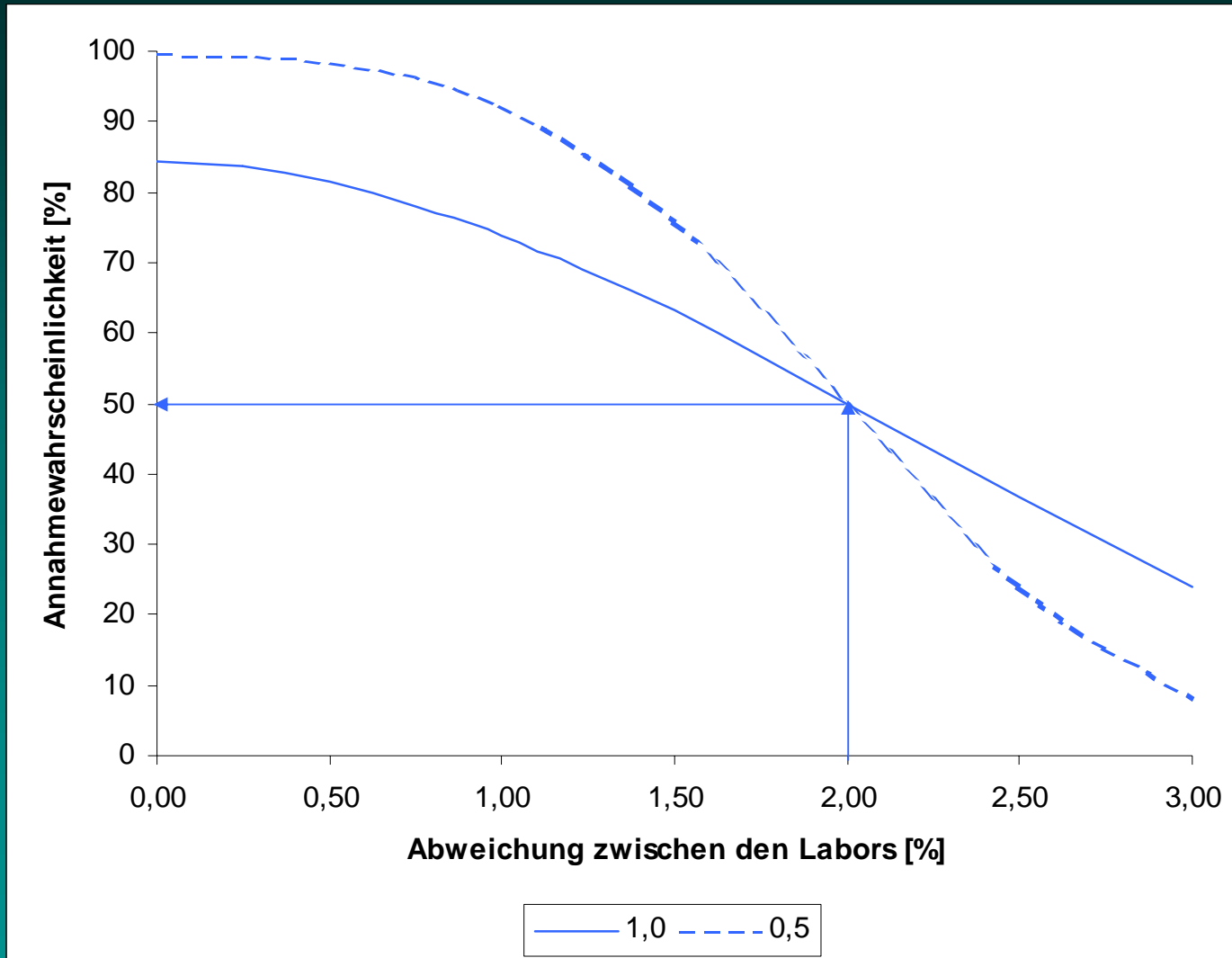
---

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

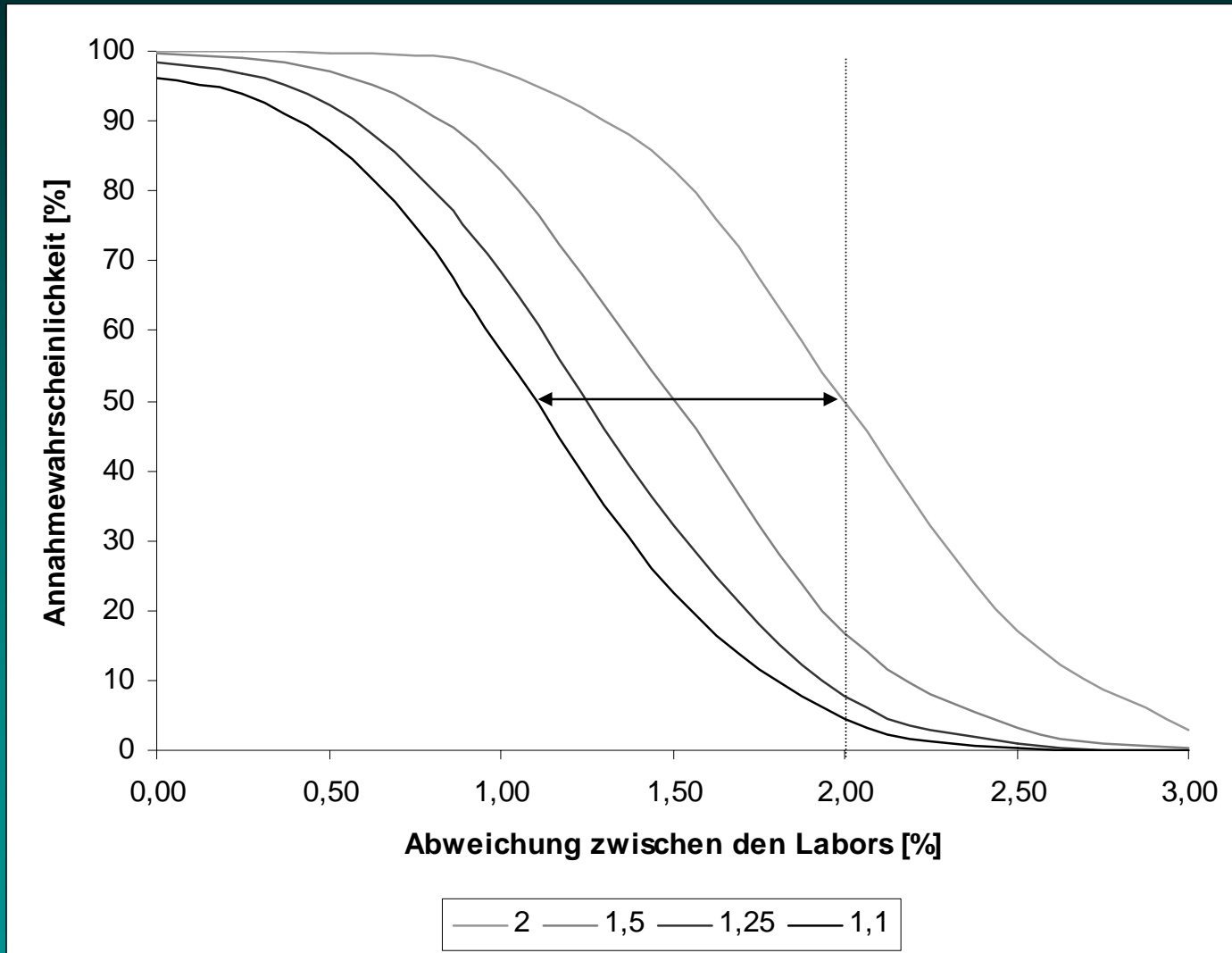
$$T_{t2} = \frac{(\theta_0 + \varepsilon) - (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\hat{\sigma}_P \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

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

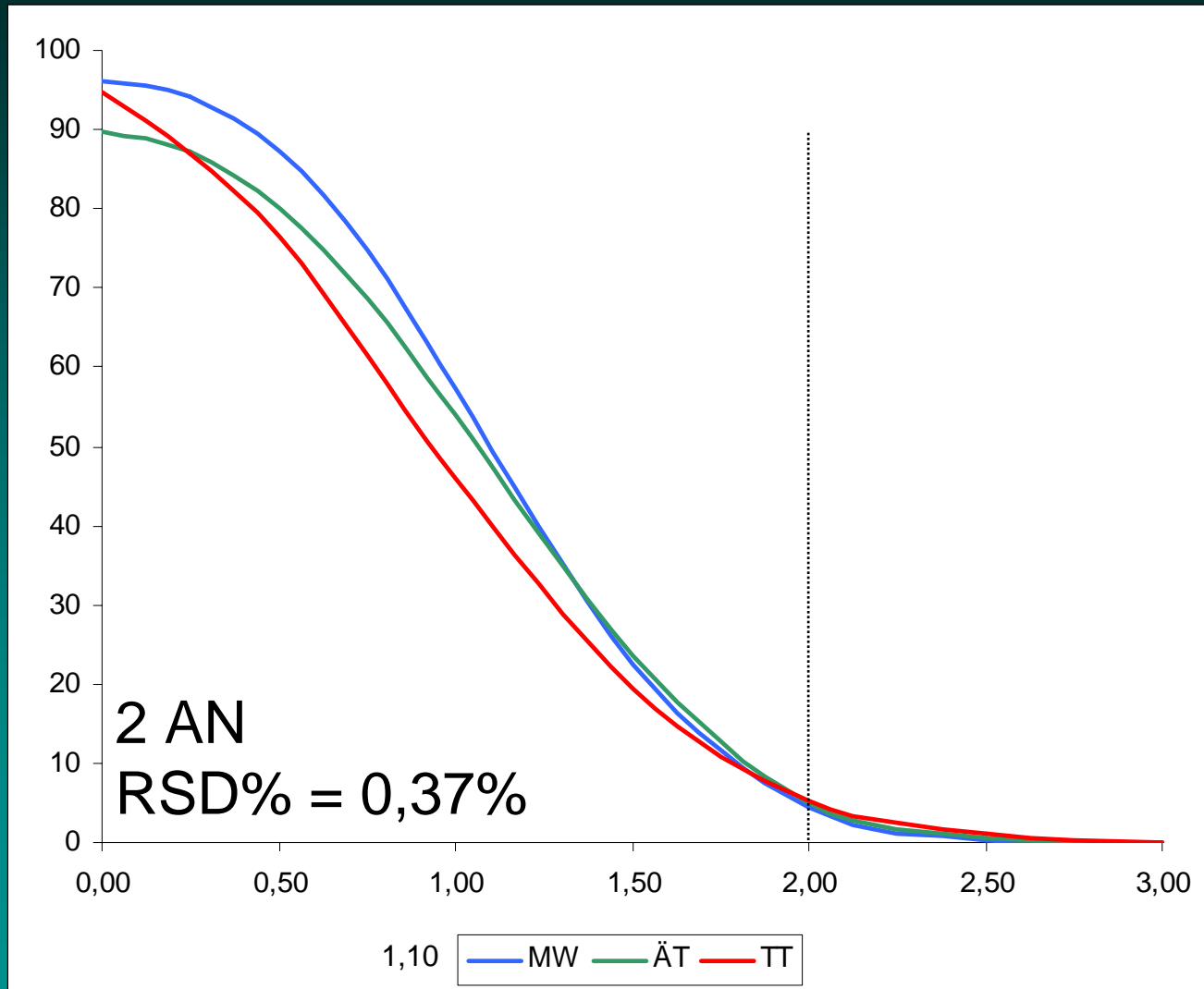
# Differenz der Mittelwerte (I)



# Differenz der Mittelwerte (II)



# Differenz der Mittelwerte (II)





# Differenz der Mittelwerte (II)

