

Average Bioequivalenceの解析例 2 :

3 × 3 ラテン方格法のデータ

この事例では「医薬品のバイオアバイラピリティーと生物学的同等性試験」緒方、鮫島、薬業時報社、平成4年第2版からデータを引用してANOVAとBioequivalenceの計算の解説を行います。測定値は、AUCです。

	Sequence	Subject	Period	Form	AUC
1	1	1	1	Form_1	140.3
2	1	1	2	Form_2	113.1
3	1	1	3	Form_3	106.2
4	1	2	1	Form_1	134.6
5	1	2	2	Form_2	110.7
6	1	2	3	Form_3	117.7
7	1	3	1	Form_1	92.6
8	1	3	2	Form_2	97.9
9	1	3	3	Form_3	46.5
10	1	4	1	Form_1	114.6
11	1	4	2	Form_2	78.8
12	1	4	3	Form_3	95.1
13	1	5	1	Form_1	123.2
14	1	5	2	Form_2	72.5
15	1	5	3	Form_3	71.1
16	1	6	1	Form_1	64.4
17	1	6	2	Form_2	61.3
18	1	6	3	Form_3	73.6
19	1	7	1	Form_1	88.9
20	1	7	2	Form_2	111.2
21	1	7	3	Form_3	118.3


データを読み込む

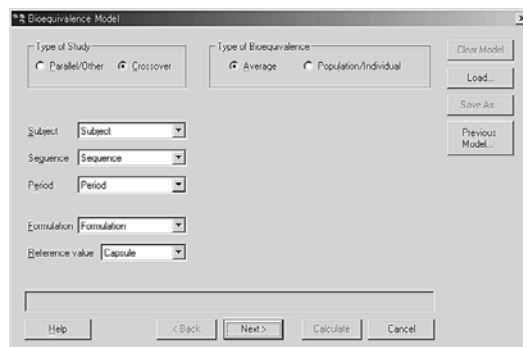
1. <Main> ツールバー <Open> ボタンをクリックします。
<Open> ダイアログボックスが現われます。
2. ¥WINNONLN¥School サブディレクトリを選びます。
3. <List Files of Type> ドロップダウンリストから <BE_Guideline.pwo> を開きます。(このデータは、WinNonlin Schoolで提供されます。)
4. <Kaniwa34> のシートを選びます。
5. <OK> をクリックします。

Average Bioequivalenceの計算

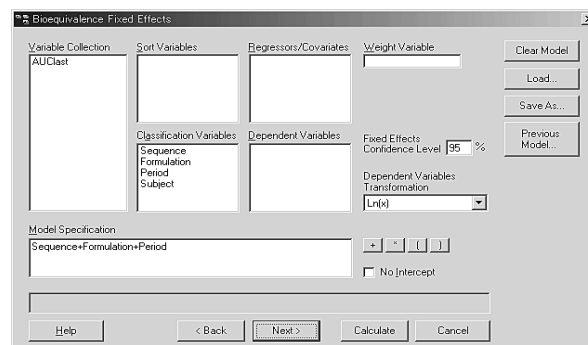
ここではBioequivalence Wizardを用いて、これらのデータの解析をします。

Bioequivalenceをテストする

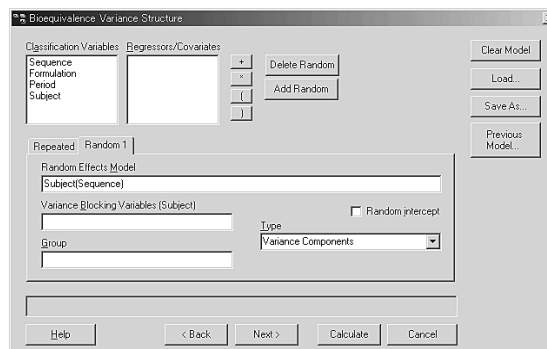
1. <Bioequivalence Wizard>  を選択するか、<Tools>メニューの <Bioequivalence> コマンドをクリックします。
2. Bioequivalenceのタイプが<Average>であることを確認して下さい。
3. Bioequivalenceの画面の中で<Study>のタイプとして<Parallel/Other>を選びます。
5. <Reference Value>として<Form_1>を選びます。



- 6 . <Next>をクリックすると<Bioequivalence Fixed Effect>画面が表示されます。
- 7 . <Variable collection>から<Classification Variables>のウィンドウに<Subject>、<Sequence>、<Form>、<Period>をドラッグ&ドロップします。
- 8 . <Classification Variables>から<Model Specification>のウィンドウに<Sequence>、<Form>、<Period>をドラッグ&ドロップし、それぞれの変数の間に<+>を挿入します。<Sequence+Form+Period>のモデル式が作られていることを確認します。
- 9 . <Variable collection>から<Dependent Variable>に<AUC>をドラッグ&ドロップします。
- 10 . <Dependent Variables Transformation>のプルダウンメニューから<None>を選びます。もしBE出力結果を対数で計算したい時は、Dependent Variable Transformationを開いて、Log 10又は、Ln（自然対数）を選択します。（対数計算の場合は、Ln(x)またはLog10(x)）

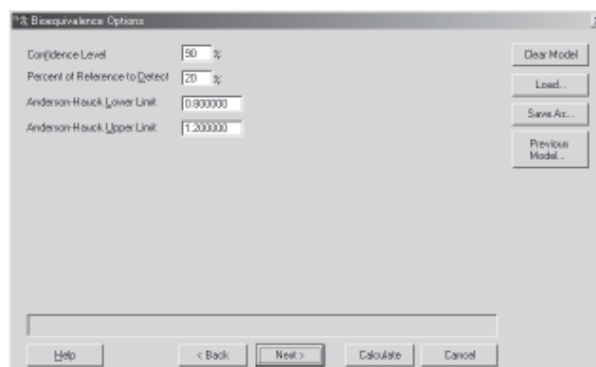


- 11 . <Next>をクリックします。<Bioequivalence Variance Structure>画面が表示れ、<Random 1>タブを選択します。



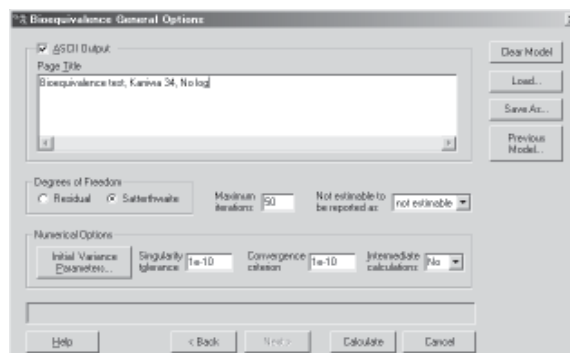
12. <Random Effects Model>の下に<Classification Variables>から<Subject>、<Sequence>をドラッグ&ドロップし、をかっこでくくります。Subject (Sequence)>が入っている事を確認します。

13. <Next>をクリックすると<Bioequivalence Options>画面が表示されます。



14. この例では全ての規定値を用いますので、特になにもセットしません。<Next>をクリックします。

15. もし、Text outputを必要であれば<ASCII output>をクリックします。 Page Titleに適当な文を入力するとText outputにタイトルが表示されます。



15. <Caluculate>をクリックすると計算を開始し、出力されます。

	Dependent	Units	FormVar	FormRef	RefLSM	RefLSM_SE	RefGeoLSM	Test	TestLSM	TestLSM_SE
1	Ln(AUC)		Form	Form_1	4.6010	0.0580	99.5834	Form_2	4.5292	0.0580
2	Ln(AUC)		Form	Form_1	4.6010	0.0580	99.5834	Form_3	4.5088	0.0580

	Dependent	Units	Effect_Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value
1	Ln(AUC)		int	4.5768	0.0850	29.5	48.19	0.0000
2	Ln(AUC)		Sequence1	-0.0755	0.1174	18.0	-0.64	0.5281
3	Ln(AUC)		Sequence2	-0.1181	0.1174	18.0	-1.01	0.3276
4	Ln(AUC)		Sequence3	Not estimable				
5	Ln(AUC)		Form:Form_1	0.0922	0.0565	38.0	1.63	0.1113
6	Ln(AUC)		Form:Form_2	0.0203	0.0565	38.0	0.36	0.7209
7	Ln(AUC)		Form:Form_3	Not estimable				
8	Ln(AUC)		Period1	0.0111	0.0565	38.0	0.20	0.8451
9	Ln(AUC)		Period2	-0.0214	0.0565	38.0	-0.38	0.7088
10	Ln(AUC)		Period3	Not estimable				

BE Text output

Date: 3/20/2007
 Time: 16:58:27

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE
 Version 5.2 with IVIVC Toolkit Build 200701231637
 Core Version 17Oct2006

Model Specification and User Settings

Dependent variable : AUC
 Transform : IN
 Fixed terms : int+Sequence+Form+Period
 Random/repeated terms : Sequence*Subject
 Maximum iterations : 50
 Convergence Criterion : 1e-010
 Singularity tolerance : 1e-010
 Denominator df option : satterthwaite

Class variables and their levels

Sequence : 1 2 3
 Subject : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
 Period : 1 2 3
 Form : Form_1 Form_2 Form_3

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(Sequence*Subject) 0.0370341
 Var(Residual) 0.0335567

Diagnostics

Total Observations : 63
 Observations Used : 63
 Obs. Missing Model Terms : 0
 Residual SS : 1.27516
 Residual df : 38
 Residual Variance : 0.0335567

Breakout of variance structure

```
-----
Variance Index : 1
  Source : Random
  Type : Variance Components
  Columns : Sequence*Subject
  Parameters : Var(Sequence*Subject)
-----
```

```
-----
Variance Index : 2
  Source : Assumed
  Type : Identity
  Columns : None
  Parameters : Var(Residual)
-----
```

Variance parameter estimation at each iteration:

```
Objective
Iteration  function Var(Sequence*Subject)  Var(Residual)
      0    -53.8962      0.0370341      0.0335567
```

Newton's algorithm converged.

Final variance parameter estimates:

```
Var(Sequence*Subject)  0.0370341
Var(Residual)         0.0335567

REML log(Likelihood)  2.43564
-2* REML log(Likelihood) -4.87128
Akaike Information Crit. 13.1287
Schwarz Bayesian Crit. 31.3569
```

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

```
17426
3747.93
```

Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	4.57682	0.094969	29.5	48.1928	0.0000	95	2.044	4.383	4.771
Sequence:1	-0.0755155	0.117376	18	-0.643366	0.5281	95	2.101	-0.3221	0.1711
Sequence:2	-0.11812	0.117376	18	-1.00634	0.3276	95	2.101	-0.3647	0.1285
Sequence:3	Not estimable								
Form:Form_1	0.0921582	0.0565321	38	1.63019	0.1113	95	2.024	-0.02229	0.2066
Form:Form_2	0.0203437	0.0565321	38	0.35986	0.7209	95	2.024	-0.0941	0.1348
Form:Form_3	Not estimable								
Period:1	0.0111186	0.0565321	38	0.196678	0.8451	95	2.024	-0.1033	0.1256
Period:2	-0.0214274	0.0565321	38	-0.379031	0.7068	95	2.024	-0.1359	0.09302
Period:3	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	18	9001.58	0.0000
Sequence	2	18	0.519464	0.6035
Form	2	38	1.46692	0.2434
Period	2	38	0.171263	0.8432

Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	18	9001.58	0.0000
Sequence	2	18	0.519464	0.6035
Form	2	38	1.46692	0.2434
Period	2	38	0.171263	•@.8432

Least squares means

Form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
------	----------	----------	----------	--------	---------	------	--------	----------	----------

Form_1	4.601	0.0579782	35	79.3574	0.0000	90	1.69	4.503	4.699
Form_2	4.52918	0.0579782	35	78.1187	0.0000	90	1.69	4.431	4.627
Form_3	4.50884	0.0579782	35	77.7679	0.0000	90	1.69	4.411	4.607

Differences between means

Form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Form_1 - Form_2	0.0718146	0.0565321	38	1.27033	0.2117	90	1.686	-0.0235	0.1671
Form_1 - Form_3	0.0921582	0.0565321	38	1.63019	0.1113	90	1.686	-0.003152	0.1875
Form_2 - Form_3	0.0203437	0.0565321	38	0.35986	0.7209	90	1.686	-0.07497	0.1157

Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level for CI's and Power = 90.0000

Percent of Reference to Detect for 2-1 Tests and Power = 20.0%

A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: Form

Reference: Form_1 LSMean= 4.600995 SE= 0.057978 GeoLSM= 99.583389

Test: Form_2 LSMean= 4.529181 SE= 0.057978 GeoLSM= 92.682606

Difference = -0.0718, Diff_SE= 0.0565, df= 38.0

Ratio(%Ref) = 93.0703

	Classical	Westlake
CI 80% = (86.4542, 100.1929)	(88.6703, 111.3297)
CI 90% = (84.6076, 102.3796)	(86.4385, 113.5615)
CI 95% = (83.0038, 104.3578)	(84.5970, 115.4030)

Average bioequivalence shown for confidence=90.00 and percent=20.0.

Two One-Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0055 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0055 Total=0.0055

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.005452

Power of ANOVA for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.985213

Test: Form_3 LSMean= 4.508837 SE= 0.057978 GeoLSM= 90.816153

Difference = -0.0922, Diff_SE= 0.0565, df= 38.0

Ratio(%Ref) = 91.1961

	Classical	Westlake
CI 80% = (84.7131, 98.1752)	(86.9072, 113.0928)
CI 90% = (82.9037, 100.3179)	(84.7114, 115.2886)
CI 95% = (81.3322, 102.2562)	(82.9036, 117.0964)

Average bioequivalence shown for confidence=90.00 and percent=20.0.

Two One-Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0130 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0130 Total=0.0130

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.012994

Power of ANOVA for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.985213