

Clinical Equivalence Trials

Bio-equivalence とは従来の治療薬と新しい薬を under the curve や Cmax などをもって比較するものです。これに対して Clinical Equivalence Trials とは何でしょうか？

例えばアスピリンは随分昔に開発された解熱鎮痛薬です。市場にでてから約 10 年はパテントで守られ他社が同じ薬を作って市場で売れない仕組みになっています。このパテントが切れると他社は競って類似の薬を作り出します。しかし彼らは薬の化学式のみから作るため吸収その他の面で最初に開発された薬より劣る可能性があります(もちろん優れている可能性もありますが)。そこで所謂ゾロとして発売された薬は従来の薬と効果が同じだろうかと疑問を持ちます。ゾロの薬は一般的に安いので、副作用さえなければ安いにこしたことはありません。このようにゾロの薬が従来の薬と比較して劣っているか同じかを比較するテストを Clinical Equivalence Trials と呼びます。よって one side で比較します。もちろんこのテストはゾロである必要はありません。作用機序が異なってもかまわないのです。

例

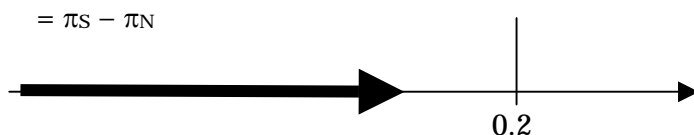
例えば AZT は AIDS に対して治療効果を認められています。新たに開発された ddI は AIDS の患者さんの生存率を改善するでしょうか？

生存率の差を D とします。この差が 10% の範囲であれば同じであると考えます。

$$- 0.1 < D < 0.1$$

どうして ddI が AZT より優れた効果を考慮する必要はないのですか？ 今までの実験データからは AZT を超えないと予想されます。そしてこのテストの性格が同じか劣っているかを調べるのもだからです。

例えば従来の治療薬(standard)が 0.7 の反応率をもち、ゾロの薬(new)が 0.5 以上であれば良しとするとします。



の 95%CI が 0.2 を超えていなければ OK です。



逆に 95%CI が 0.2 を超えていれば新しい薬は従来の薬より劣っていると言えます。

95%CI の上限は下記の公式で得られます。

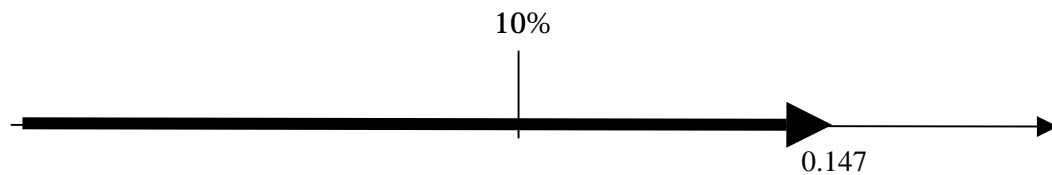
$$(\pi_S - \pi_N) + 1.65 \sqrt{[\pi_S(1 - \pi_S)/n + \pi_N(1 - \pi_N)/n]}$$

例題

早期乳癌に対する simple mastectomy とより切除範囲を縮小した治療を比較したいと考えています。Simple mastectomy は既に確立した手法であり、約 80% の治癒が望めます。一方縮小腫瘍摘出術では、これで治れば患者さんにとって侵襲が少ないので好まれるのですが、治癒率が下がるのであれば本治療法を選択する理由が見当たりません。理論上縮小腫瘍摘出術は simple mastectomy を再発で超えるとは思えません。よって我々は縮小腫瘍摘出術が simple mastectomy と同じ治療成績であることを証明できればよいわけです。

我々はそれぞれ 100 人ずつの早期乳癌患者さんを縮小腫瘍摘出術と simple mastectomy とにランダムに振り分けて検討したところ、前者では 75%、後者では 80% の 5 年生存率を得ました。One sided 95% CI approach を用いて、縮小腫瘍摘出術が simple mastectomy と 5 年生存率において 10% も変わらない (threshold) かどうかを検討してみてください。

$$(\pi_S - \pi_N) + 1.65 \sqrt{[\pi_S(1 - \pi_S)/n + \pi_N(1 - \pi_N)/n]} = (0.80 - 0.75) + 1.65 \sqrt{[0.80(1 - 0.80)/100 + 0.75(1 - 0.75)/100]} = 0.147$$



$p_1 - p_2$ の 95% CI の上限が 10% を超えてしまっているため、縮小腫瘍摘出術は simple mastectomy と比較し non-equivalent であると判断します。

$$\begin{aligned} n_1 &= [p(1 - p)(1 + 1/k)(z_\alpha + z_\beta)^2] / \delta^2 \\ n_2 &= k \times n_1 \\ \delta &= \text{threshold (difference)} \end{aligned}$$

それでは逆に両方の治療が同じ 80% の 5 年生存率を達成できると予想し、各アーム同数で検討するとし、threshold を 10%、power を 80%、 α を 0.05 に設定するとすると何人について検討しなくてはなりませんか？

$$n = [p(1 - p)(1 + 1/k)(z_\alpha + z_\beta)^2] / \delta^2 = [0.8 \times (1 - 0.8)(2)(1.645 + 0.84)^2] / 0.1^2 = 198/\text{arm}$$

先の例題では 100 人しか患者さんを検討しませんでした。200 人ずつで検討していたら equivalent であるという結果がでていたかもしれません。

Sample size calculation

もしも真の反応率は両者で同じで、 $\pi_S = \pi_N = 0.7$ であると仮定します。そしてequivalent test において 95%CIの片方が 0.2 を超えなければ、両者は確かに違わないとい考えます。この時sample size はどれくらいになりますか？

$$1.65 \quad [\pi_S (1 - \pi_S)/n + \pi_S (1 - \pi_S)/n] = 0.2$$

$$1.65 \quad [2 \times 0.7(1 - 0.7)/n]=0.2$$

$$n = 29 / \text{arm}$$

となります。

それでは $\pi_S - \pi_N = 0.1$ (古い薬の方が 10%反応率の点において優れている) とすると、

$$1.65 \quad [\pi_S (1 - \pi_S)/n + \pi_S (1 - \pi_S)/n] = 0.1$$

$$1.65 \quad [2 \times 0.7(1 - 0.7)/n]=0.1$$

$$n = 115 / \text{arm}$$

sample size 計算において、小さな差を検出しようと思うとより多くの人数を必要とします。同様に差が少ないことを証明しようとするればより多くの人数を必要とします。

生存曲線におけるサンプル数の計算

Hazard function の項をまず参照してください。

$$\text{Prob}(T>t) = e^{-\lambda t}$$

でした。ここで

$$H_0: \lambda_{1(t)} = \lambda_{2(t)}$$

$$H_A: \lambda_{1(t)} = \text{constant } \lambda_{2(t)}$$

とします。2つの治療の標準差（*）をhazard rate λ_1/λ_2 で示すと

$$* = \ln(\lambda_1/\lambda_2) / \sqrt{2}$$

前と同じように

$$d = [(Z\alpha + Z\beta) / *]^2 \quad d: \text{は各治療における死亡数}$$

例：疾患Xに対する現在の治療では、患者さんの生存曲線の中央値は1年です(λ_1)。すなわち半数は1年以内に死亡、半数は1年以上生存するということです。新しい治療で、生存曲線の中央値が1.5年に延びることを期待するとします(λ_2)。前と同様に $\alpha = 0.05$, power = 80% と設定します。

$$* = \ln(\lambda_1/\lambda_2) / \sqrt{2} = \ln(1.5) / \sqrt{2} = 0.287$$

$$d = [(1.96 + 0.84) / 0.287]^2 = 96$$

1つの治療アームあたり96人死亡があると有意差をだせそうです。病気と治療によりませんが、全員が死亡するまで経過観察をしたとすると96人で間に合いますが、現実問題として皆死亡するわけではなくセンサーになったりサバイバーもありますからこれより多い人数が必要となります。即ち短い観察期間になればなる程、より多くの人数が必要になります。それではどれくらい必要になるのでしょうか？

		Years of additional follow-up		
		1	2	3
Years	1	150	117	104
of	2	132	110	103
accrual	3	122	107	102

Accrual とは参加者受け入れ期間のことで follow-up は参加者受け入れを打ち切ってからの観察期間を示しています。ですから accrual 1年、follow-up 2年といえ、合計3年の研究期間となります。どうやって上の数値をだしたのですか？

観察期間を考慮したサンプル数の計算

$$\text{Prob}(T>t) = e^{-\lambda t}$$

の公式で1年の平均観察期間で半数が死亡したとします(すなわち平均生存期間は1年、 $t=1$)。1年を超えて生存する人は半数ですから、

$$\text{Prob}(T>1) = e^{-\lambda_1} = 0.5$$

です。これを解いて、

$$\ln(0.5) = -0.69$$

すなわち $\lambda_1 = 0.69$ となります。
元々の設定で

$$\lambda_1/\lambda_2 = 1.5 = 0.69/\lambda_2 \quad \therefore \lambda_2 = 0.46$$

Hazard function は小さい方が良いのです。平均生存期間が延びたことによって λ が小さくなっていますが、これで良いのです。

Accrual years = A, Follow-up years = F とします。全員が平均 F 年観察され、最初の方に登録した人と最後の方に登録した人の平均期間は A/2 です（受け入れ期間中均等に患者さんを受け入れたと仮定してです）。よって平均追跡期間は A/2 + F となります。仮に受け入れ期間 (accrual) を 2 年、経過観察を 2 年としますと、平均 2/2 + 2 = 3 年となります。さてこの 3 年間は平均ですから 3 年を待たずして死亡してしまう人は全体の何%でしょうか。下記公式で

$$\text{Prob}(T>t) = e^{-\lambda t}$$

3 年以上生存する確率は T が failure time なので、従来の治療では、

$$\text{Prob}(T>3) = e^{-\lambda t} = e^{-0.69 \times 3} = 0.126$$

ですから、3 年より早期に死亡する確率は

$$1 - \text{Prob}(T<3) = 1 - 0.126 = 0.873$$

となり、一方新しい治療では、

$$\text{Prob}(T>3) = e^{-\lambda t} = e^{-0.46 \times 3} = 0.252$$

ですから、3 年より早期に死亡する確率は

$$1 - \text{Prob}(T<3) = 1 - 0.252 = 0.748$$

となります。

さて上で 1 アーム当たり 96 人の死亡が必要であると計算されました。統計学者は臨床試験を解析するにあたって sample size よりもより多くの event を期待するのです。さて、すぐ上の計算式から、従来の治療では 3 年満期を待たずして 87.3% の人が死亡することが予想されます。一方新しい治療では 74.8% です。新しい治療の方が有効であろうと予測していますから、納得いく数値です。統計学者は 96 人の死亡が必要だといっていますから、96 人がそれぞれのアームで 87.3%, 74.8% に相当すれば良いわけですから、最初に必要な人数 (sample size) は 110 人と 128 人であり、合計 238 人となります。上の表に近い値となりました。年間何人位参加者を募るか予想ができれば、本当にその accrual

でよいかどうか検討できます。上のような表を作って計画をたてるとやりやすいかもしれません。

例題

AIDS の患者さんの従来の治療における平均生存期間は 1.5 年だとします。もしも新しい治療では 2 年間の平均生存期間を期待できるとします。さてこの 2 つの治療において randomized clinical trial を行なう予定にしていますが、何人の AIDS 患者さんの参加をつのればよいでしょうか？参加する AIDS 患者さんが年間 300 人（各アーム 150 人）であり、3 年間受け入れ期間(accrual)を設定し、1 年間経過観察するとします。Type I error 5%, type II error 20% として計算してみてください。

解答

$$\text{Prob}(T>t) = e^{-\lambda t}$$

でした。ここで

$$H_0: \lambda_{1(t)} = \lambda_{2(t)}$$

$$H_A: \lambda_{1(t)} = \text{constant } \lambda_{2(t)}$$

とします。

$$* = \ln(\lambda_1/\lambda_2) / 2 = \ln(2.0/1.5) / 2 = 0.203$$

$$d = [(1.96 + 0.84) / 0.203]^2 = 190.24$$

1 つの治療アームあたり 190 人死亡があると有意差をだせそうです。病気と治療によりますが、全員が死亡するまで経過観察をしたとすると 190 人で間に合いますが、現実問題として皆死亡するわけではなくセンサーになったりサバイバーもありますからこれより多い人数が必要となります。即ち短い観察期間になればなる程、より多くの人が必要になります。それではどれくらい必要になるのでしょうか？

$$\text{Prob}(T>t) = e^{-\lambda t}$$

の公式で 1.5 年の平均観察期間で半数が死亡しますから、

$$\text{Prob}(T>1.5) = e^{-\lambda \times 1.5} = 0.5$$

です。これを解いて、

$$\ln(0.5) = -0.46$$

すなわち $\lambda_1 = 0.46$ となります。

元々の設定で

$$\lambda_1/\lambda_2 = 2.0/1.5 = 1.33 = 0.46/\lambda_2 \quad \therefore \lambda_2 = 0.35$$

受け入れ期間 (accrual) を 3 年、経過観察を 1 年としますと、平均 $3/2 + 1 = 2.5$ 年となります。さてこの 2.5 年間は平均ですから 2.5 年を待たずして死亡してしまう人は全体のどれくらいにあたるでしょうか。下記公式で

$$\text{Prob}(T > t) = e^{-\lambda t}$$

2.5 年以上生存する確率は T が failure time なので、従来の治療では、
 $\text{Prob}(T > 2.5) = e^{-\lambda t} = e^{-0.46 \times 2.5} = 0.317$

ですから、2.5 年より早期に死亡する確率は

$$1 - \text{Prob}(T < 2.5) = 1 - 0.317 = 0.683$$

となり、一方新しい治療では、

$$\text{Prob}(T > 2.5) = e^{-\lambda t} = e^{-0.35 \times 2.5} = 0.417$$

ですから、2.5 年より早期に死亡する確率は

$$1 - \text{Prob}(T < 2.5) = 1 - 0.417 = 0.583$$

となります。

さて上で 1 アーム当たり 96 人の死亡が必要であると計算されました。統計学者は臨床試験を解析するにあたって sample size よりもより多くの event を期待するのです。さて、すぐ上の計算式から、従来の治療では 3 年満期を待たずして 68.3% の人が死亡することが予想されます。一方新しい治療では 58.3% です。新しい治療の方が有効であろうと予測していますから、納得いく数値です。統計学者は 190 人の死亡が必要だといっていますから、96 人がそれぞれのアームで 68.3%, 58.3% に相当すれば良いわけですから、最初に必要な人数 (sample size) は 278 人と 326 人であり、合計 604 人となります。

1. 35% → 45%

$$(0.45 - 0.35) / [(0.45 \times 0.55 + 0.35 \times 0.65) / (1.96 + 1.28) / 0.145] = 0.145$$

50% → 60%

$$(0.60 - 0.50) / [(0.60 \times 0.50 + 0.50 \times 0.50) / (1.96 + 1.28) / 0.143] = 0.143$$

3.

When σ is 10,

$$[2 \times S^2(Z\alpha + Z\beta)^2 / \sigma^2] = [2 \times 20^2 \times (1.96 + 0.84)^2] / 10^2 = 63/\text{arm}$$

When σ is 6,

$$[2 \times S^2(Z\alpha + Z\beta)^2 / \sigma^2] = [2 \times 20^2 \times (1.96 + 0.84)^2] / 6^2 = 175/\text{arm}$$

4.

$$1.96 \quad [\pi(1 - \pi)] / n \quad 0.1$$

$$19.6^2 [\pi (1 - \pi)] / n$$

When $\pi = 0.9$, $n = 35$

3.

4.

$$1.96 [\pi (1 - \pi)] / n = 0.1$$

$$19.6^2 [\pi (1 - \pi)] / n$$

When $\pi = 0.9$, $n = 35$

When $\pi = 0.8$, $n = 62$

When $\pi = 0.7$, $n = 81$

When $\pi = 0.6$, $n = 93$

When $\pi = 0.5$, $n = 96$

When $\pi = 0.4$, $n = 93$

When $\pi = 0.3$, $n = 81$

When $\pi = 0.2$, $n = 62$

When $\pi = 0.1$, $n = 35$

We need to enroll different numbers of patients depending on response rate.

STATA を用いた sample size の計算

例題 1 .

狭心症の新薬について randomized placebo controlled clinical trial を行なうことになりました。薬効評価については、randomization を行なった時点と、治療薬を開始して 4, 6, 8 週後に運動負荷試験を行なって胸痛が出現するまでの時間 (秒) で測定しようと思います。以前に行なった pilot study では placebo 群で 498 ± 20.2 sec, 薬剤投与群で 485 ± 19.5 sec でした。経過観察中の相関を 0.7 とします。個々の患者さんの治療開始前後での変化をみるのでこれを change method と呼ぶことにしましょう。A = 0.05 (two sided), 90% power で条件設定をしたとき、何人の患者さんが必要でしょうか? Stata の command に以下のようにタイプしてみてください。

```
. sampsi 498 485, sd1(20.2) sd2(19.5) method(change) pre(1) post(3) r1(.7)
```

Estimated sample size for two samples with repeated measures

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.9000
m1 = 498
m2 = 485
sd1 = 20.2
sd2 = 19.5
n2/n1 = 1.00
number of follow-up measurements = 3
correlation between follow-up measurements = 0.700
number of baseline measurements = 1
correlation between baseline & follow-up = 0.700
```

Method: CHANGE

```
relative efficiency = 2.500
adjustment to sd = 0.632
adjusted sd1 = 12.776
adjusted sd2 = 12.333
```

Estimated required sample sizes:

```
n1 = 20
n2 = 20
```

薬剤投与群、placebo 群それぞれ 20 人となりました。上のような繰り返し測定する場合には複雑な計算が必要であり、コンピュータを用いた計算がとても便利です。

Clinical trials with repeated measures (治療前後での比較)

我々は 30 人を検討する分のグラントしかないとします。それでも統計学的に検討できるでしょうか？ 1 アームの人数は 15 人になります。

```
. sampsi 498 485, sd1(20.2) sd2(19.5) method(change) pre(1) post(3) r1(.7) n1(15) n2(15)
```

Estimated power for two samples with repeated measures
Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
m1 = 498
m2 = 485
sd1 = 20.2
sd2 = 19.5
sample size n1 = 15
n2 = 15
n2/n1 = 1.00
number of follow-up measurements = 3
correlation between follow-up measurements = 0.700
number of baseline measurements = 1
correlation between baseline & follow-up = 0.700
```

Method: CHANGE

```
relative efficiency = 2.500
adjustment to sd = 0.632
adjusted sd1 = 12.776
adjusted sd2 = 12.333
```

Estimated power:

```
power = 0.809
```

80%のパワーがあります。まずまずの数値です。それでは 30 人で検討することにしましょう。この薬剤は placebo より効果が期待できるかもしれませんが (定かではないから試験をするわけですが、薬剤使用アームを増やした方が患者さんをリクルートしやすい利点があります)。薬剤投与群を 20 人にしたらどうでしょうか？

```
. sampsi 498 485, sd1(20.2) sd2(19.5) method(change) pre(1) post(3) r1(.7) n1(20) n2(15)
```

Estimated power for two samples with repeated measures
Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
m1 = 498
m2 = 485
sd1 = 20.2
sd2 = 19.5
sample size n1 = 20
n2 = 15
n2/n1 = 0.75
```

number of follow-up measurements = 3
correlation between follow-up measurements = 0.700
number of baseline measurements = 1
correlation between baseline & follow-up = 0.700

Method: CHANGE

relative efficiency = 2.500
adjustment to sd = 0.632
adjusted sd1 = 12.776
adjusted sd2 = 12.333

Estimated power:

power = 0.860

86%のパワーがあります。

Two-sample test of equality of proportions (Yes/no type の試験)

インフルエンザ罹患率は 10%とします。新しい予防薬が開発されこれを内服することにより 3%まで減少させることが期待されるとします。この 10%と 3%が違うか同じかは sample size によるわけですが、新薬の効果がないとする H_0 を reject するには $\alpha = 0.05$, power 0.80 とした場合どれくらいの sample 数が必要でしょうか？

```
. sampsi 0.1 0.03, power(0.8)
```

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test $H_0: p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
p1 = 0.1000
p2 = 0.0300
n2/n1 = 1.00
```

Estimated required sample sizes:

```
n1 = 222
n2 = 222
```

1 アーム 222 人必要です。この薬剤は phase I trial にて比較的安全な薬であることがわかっています。パワーを 90%まで上げるとどうなりますか？

```
. sampsi 0.1 0.03, power(0.9)
```

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test $H_0: p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.9000
p1 = 0.1000
p2 = 0.0300
n2/n1 = 1.00
```

Estimated required sample sizes:

```
n1 = 287
n2 = 287
```

1 アーム 287 人必要になります。

さて新薬の方を多く設定したいと思います。例えば薬剤投与を 300 人、placebo を 150 人に設定したとすると、

```
. sampsi 0.1 0.03, n1(300) r(0.5)
```

Estimated power for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
p1 = 0.1000
p2 = 0.0300
sample size n1 = 300
n2 = 150
n2/n1 = 0.50
```

Estimated power:

```
power = 0.7185
```

患者さんの総数はあまり変わらなくてもパワーが落ちてしまいます。同じ人数の時、パワーはそれぞれのアームの人数が同じ時最も強くなります。

それでは薬剤と placebo の関係を 2:1 に保ったまま 80% のパワーで検討するためには何人が必要となりますか？

```
. sampsi 0.1 0.03, power(0.8) r(0.5)
```

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
p1 = 0.1000
p2 = 0.0300
n2/n1 = 0.50
```

Estimated required sample sizes:

```
n1 = 349
n2 = 175
```

One sample test of proportion (従来の治療と比較する)

ある疾患に対してステロイドパルス療法を行なったところ8人治療して6人が寛解に入りました。さて従来の治療とこれからの治療を比較するとしましょう。その疾患に対するステロイドの寛解率は50%であり、どの教科書を見ても同じ数値なので golden standard として用いることができるとします。さて我々はパルス療法の効果が通常のステロイド療法より効果があるかどうか調べたいのですが、仮に75%の寛解率を得るとして、 $\alpha = 0.05$, 80%のパワーをもって証明するためには何人の患者さんにパルス療法を施行しなくてはなりませんか？

```
. sampsi 0.5 0.75, power(0.8) onesample
```

Estimated sample size for one-sample comparison of proportion to hypothesized value

Test Ho: $p = 0.5000$, where p is the proportion in the population

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
alternative p = 0.7500
```

Estimated required sample size:

```
n = 29
```

29人です。しかしこのような比較は historical comparison と呼ばれ randomized clinical trial と比較すると信頼性が低くなります。特に新しい治療と従来の治療の差が小さい時はいくら有意差があるといっても周りを説得することはできません。

```
. sampsi 0.5 0.75, power(0.8) onesample
```

Estimated sample size for one-sample comparison of proportion to hypothesized value

Test Ho: $p = 0.5000$, where p is the proportion in the population

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
alternative p = 0.7500
```

Estimated required sample size:

```
n = 29
```

Two sample test of equality of means (連続変数を endpoint とした試験)

我々は抗高血圧薬の効果を調べようと思います。その対象となる患者さんの平均拡張期血圧は 105 mmHg であり、SD は 10 mmHg だとします。そしてこの薬剤により 98 まで下がると想定します。SD に関しては全くデータがないため母集団と同じ 10 とします。薬剤使用群と placebo 群の比を 2:1 で比較するにはそれぞれのアームで何人が必要となりますか？パワーは 80%、 $\alpha = 0.05$ とします。

```
. sampsi 105 98, p(0.8) r(2) sd1(10) sd2(10)
```

Estimated sample size for two-sample comparison of means

Test Ho: $m_1 = m_2$, where m_1 is the mean in population 1
and m_2 is the mean in population 2

Assumptions:

```
alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
m1 = 105
m2 = 98
sd1 = 10
sd2 = 10
n2/n1 = 2.00
```

Estimated required sample sizes:

```
n1 = 25
n2 = 50
```

従来の薬とゾロの薬

100%アスピリンの薬剤 A、50%アスピリンで他の成分 50%の薬剤 B、25%アスピリンで他の成分 75%の薬剤 C の解熱作用を比較しようと思います。発熱時、服用後 4 時間して電話により解熱の程度を確認しました。結果は下の表の通りです。

```
. list
```

	drug	fever
1.	1	2
2.	1	1.6
3.	1	2.1
4.	1	.6
5.	1	.3
6.	2	.5
7.	2	1.2
8.	2	.3
9.	2	.2
10.	2	-.4
11.	3	1.1
12.	3	-.1
13.	3	-.2
14.	3	.2
15.	3	.3

. anova fever drug

Number of obs = 15 R-squared = 0.3983
 Root MSE = .729612 Adj R-squared = 0.2981

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	4.22933322	2	2.11466661	3.97	0.0474
drug	4.22933322	2	2.11466661	3.97	0.0474
Residual	6.38799995	12	.532333329		
Total	10.6173332	14	.758380941		

. oneway fever drug, bonferroni

Analysis of Variance					
Source	SS	df	MS	F	Prob > F
Between groups	4.22933322	2	2.11466661	3.97	0.0474
Within groups	6.38799995	12	.532333329		
Total	10.6173332	14	.758380941		

Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(2) = 0.4715$ Prob> $\chi^2 = 0.790$

Comparison of fever by drug
(Bonferroni)

Row Mean-		
Col Mean	1	2
2	-0.96	
	0.179	
3	-1.24	-0.28
	0.059	1.000

. oneway fever drug, scheffe

Analysis of Variance					
Source	SS	df	MS	F	Prob > F
Between groups	4.22933322	2	2.11466661	3.97	0.0474
Within groups	6.38799995	12	.532333329		
Total	10.6173332	14	.758380941		

Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(2) = 0.4715$ Prob> $\chi^2 = 0.790$

Comparison of fever by drug
(Scheffe)

Row Mean-		
Col Mean	1	2
2	-0.96	
	0.158	
3	-1.24	-0.28
	0.059	0.834

. oneway fever drug, sidak

Source	Analysis of Variance			F	Prob > F
	SS	df	MS		
Between groups	4.22933322	2	2.11466661	3.97	0.0474
Within groups	6.38799995	12	.532333329		
Total	10.6173332	14	.758380941		

Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(2) = 0.4715$ Prob> $\chi^2 = 0.790$

Comparison of fever by drug (Sidak)		
Row Mean- Col Mean	1	2
2	-0.96	
	0.168	
3	-1.24	-.28
	0.058	0.912