

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

生物對等性之貝氏檢定

研究生：謝佩捷

指導教授：陳玉英博士

中華民國一零二年六月



國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

(101 年 9 月最新修正版)

本授權書授權本人撰寫之碩/博士學位論文全文電子檔(不包含紙本、詳備註 1 說明)，在「國立中央大學圖書館博碩士論文系統」。(以下請擇一勾選)

同意 (立即開放)

同意 (請於西元 _____年____月____日開放)

不同意，原因是：_____

在國家圖書館「臺灣博碩士論文知識加值系統」

同意 (立即開放)

同意 (請於西元 _____年____月____日開放)

不同意，原因是：_____

以非專屬、無償授權國立中央大學、台灣聯合大學系統圖書館與國家圖書館，基於推動「資源共享、互惠合作」之理念，於回饋社會與學術研究之目的，得不限地域、時間與次數，以紙本、微縮、光碟及其它各種方法將上列論文收錄、重製、與利用，並得將數位化之上列論文與論文電子檔以上載網路方式，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印。

研究生簽名：_____ 學號：_____ 100225013

論文名稱：_____ 生物對等性之貝氏檢定

指導教授姓名：_____ 陳玉英 教授

系所：_____ 統計研究 _____ 所 博士班 碩士班

備註：

1. 本授權書之授權範圍僅限電子檔，紙本論文部分依著作權法第 15 條第 3 款之規定，採推定原則即預設同意圖書館得公開上架閱覽，如您有申請專利或投稿等考量，不同意紙本上架陳列，須另行加填聲明書，詳細說明與紙本聲明書請至 <http://thesis.lib.ncu.edu.tw/> 下載。
2. 本授權書請填寫並親筆簽名後，裝訂於各紙本論文封面後之次頁（全文電子檔內之授權書簽名，可用電腦打字代替）。
3. 請加印一份單張之授權書，填寫並親筆簽名後，於辦理離校時交圖書館（以統一代轉寄給國家圖書館）。
4. 讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印上列論文，應遵守著作權法規定。

摘要

本文研究在兩期雙序列交叉設計之下，受試藥及專利藥的生物對等性檢定。如果之前具有類似學名藥的試驗，則研究者具備此一受試藥生體可用性的先驗知識。所以，本文考慮使用貝氏方法分析生體可用性衡量值的穩健隨機效應模式，進行兩種藥物的貝氏生物對等性檢定。本文除了利用實例說明所提穩健模式及貝氏生物對等性檢定的應用，並且使用模擬方法研究在各種可能的隨機效應模式之下，此一貝氏生物對等性檢定的表現。

關鍵字：生物對等性試驗；兩期雙序列交叉設計；生體可用性；貝氏方法；

穩健隨機效應模式

Abstract

The article considers the bioequivalence test between the test drug and patent drug under a 2×2 crossover design. If there have been some generic drugs under study, then prior information about the bioavailability of the test drugs would be available. Therefore, this article considers a Bayesian test for the bioequivalence of the two drugs based on a robust random effects model for the estimated bioavailability parameters. A real data is illustrated based on the proposed Bayesian bioequivalent test. Finally, a simulation study is implemented to investigate the performance of the proposed test.

Keywords: Bioequivalence test; 2×2 crossover design; Bioavailability; Bayesian method; Robust random effects model

致謝辭

首先要誠摯感謝指導教授陳玉英博士的悉心指導，使我在學業上獲益良多，透過與老師討論，都讓我對自己的研究領域有了更多看法，而在這過程中，亦曾遇到許多的難題，都要感謝老師傾心指導，才能順利地完成本篇論文。在此，亦感謝口試委員稽允嬋教授及樊采虹教授寶貴的建議，使得本篇論文更加完整。然後，感謝所上的曾議寬老師、鄧惠文老師、江村剛志老師與所辦廖芸萱小姐及郭艾貞小姐在這兩年內的照顧與指導，才能在課業和生活各方面有所增進。

感謝啟軒學長、文明學長不厭其煩地指導，也感謝珮文、瑄佑和培紋的陪伴與分享，那段共同打氣加油的日子，是我永遠難以忘懷的回憶。亦感謝親愛的室友金燕和宜庭，願意與我分享心情，讓我感到溫馨和感動，很高興能夠與你們當室友。再來感謝 100 級全體同學，使我增添不少生活中的歡笑與樂趣。最後要感謝我親愛的家人對我的栽培與男友關懷和支持。僅將本文獻給所有關心我的人。

謝佩捷 謹致於

國立中央大學統計研究所

中華民國一百二年六月

目錄

摘要.....	i
Abstract.....	ii
致謝辭.....	iii
目錄.....	iv
表目錄.....	v
圖目錄.....	vi
第一章 研究背景及目的.....	1
第二章 文獻回顧.....	7
第三章 統計方法.....	9
3.1 穩健隨機效應模式.....	9
3.2 貝氏生物對等性檢定.....	11
第四章 模擬研究.....	13
第五章 實例研究.....	15
第六章 結論及未來研究.....	18
參考文獻.....	19
附錄.....	21

表目錄

表一 兩期雙序列交叉設計	22
表二 兩期雙序列設計下的固定效應及隨機效應	22
表三 茶鹼資料之生體可用率的統計量	22
表四 茶鹼資料之90%信心區間及p值	23
表五 茶鹼資料的 Shapiro-Wilk' s測試p值.....	23
表六 茶鹼資料在傳統及穩健模式之下的分析結果	24
表七 顯著水準為0.05的型I誤差估計及 H_a 為真的後驗勝算.....	25
表八 顯著水準為0.05的檢定力估計及 H_a 為真的後驗勝算.....	26

圖目錄

圖一 藥物濃度時間曲線.....	21
圖二 草驗資料 $\log AUC$ 及 $\log C_{max}$ 之盒圖	21

第一章 研究背景及目的

在製藥工業中，研發一個新的化學製藥到上市為止，經常需要投入鉅資且耗時十年以上。由於學名藥是一種主要成分與原廠專利藥相同的藥物，因此研發成本較低。但是，測試藥得以成為學名藥而上市販售的前提條件是必須證明該藥物與專利藥具有相近的生體可用率 (Bioavailability)，亦即學名藥必須與專利藥具有生物對等性 (Bioequivalence)。

美國食品與藥物管理局 (FDA, 1992) 規範的生物對等性檢定，要求執行一個兩期雙序列的交叉設計 (2×2 crossover design) 研究藥物動力 (Pharmacokinetics)。在此設計之下，自願受試的健康成人隨機分成兩個序列，序列 1 的 n_1 個受試者在第一期接受專利藥 (R)，然後在第二期接受測試藥 (T)；在序列 2 的 n_2 個受試者則在兩期中先接受 T 再接受 R，如表一所示。每一受試者在服藥後於固定的數個時間點抽血測量其血液中藥物的濃度。因此，每一個受試者皆有一條藥物濃度時間剖面 (drug concentration-time profile)。其預期為一曲線，如圖一所示。傳統的做法是根據每一個剖面估計藥物在血液中的總濃度 (area under the curve, 簡稱 AUC) 及藥物在血液中的最高濃度 (maximum concentration, 簡稱 Cmax)。一般而言，AUC 反映的是藥物在體內的可用率。若 AUC 的值相對過低，表示藥物在體內過少，難以生效；相對過高時，則化學藥物

可能產生毒性。Cmax 則反映藥物在人體的吸收率。美國 FDA (2001) 建議檢定兩種藥物的 AUC 及 Cmax 是否具有相近性。若有，則宣稱其具有生物對等性。根據美國 FDA 的建議，若受試藥及專利藥的 AUC 或 Cmax，分別記作 μ_T 及 μ_R ，滿足 $0.8 = 4/5 < \mu_T/\mu_R < 5/4 = 1.25$ 或 $|\log\mu_T - \log\mu_R| < 0.2231$ 時，則稱此兩種藥物具有生物對等性。

在一個藥物濃度時間剖面中，令 S_0, S_1, \dots, S_k 分別為在時間點 $t_0 (= 0), t_1, \dots, t_k$ 測到的藥物濃度。可以直接從藥物濃度時間剖面資料估計每一位受試者的 Cmax 為 $\hat{C}_{\max} = \max\{S_0, S_1, \dots, S_k\}$ ，關於每一位受試者 AUC 的估計，可以應用梯型法 (Yeh 和 Kwan, 1978) 估計從 0 到 t_k 範圍內的 AUC，記作 $AUC(0-t_k)$ ，為

$$\hat{AUC}(0-t_k) = \sum_{i=2}^k \left(\frac{S_i + S_{i-1}}{2} \right) (t_i - t_{i-1})。$$

應用 Rowland 和 Tozer (1980) 的方法，則可以估計 $AUC(0-\infty)$ 為

$$\hat{AUC}(0-\infty) = \hat{AUC}(0-t_k) + \frac{S_k}{\lambda}，$$

其中 λ 為代謝速率常數。實務上考慮以最小平方法配適如下的簡單線性迴歸模式：

$$\log_{10}(S_i) = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 t_i， \quad i = 0, 1, 2, \dots, k，$$

得到 $\hat{\lambda} = -2.303 \times \hat{\beta}_1$ 。因為 AUC 及 Cmax 估計式之抽樣分布為右偏分布，傳統以對數常態分布 (Lognormal distribution) 加以描述，亦即假設 $\log AUC$ 及 $\log C_{\max}$ 之估計式服從常態分布。

在傳統的兩期雙序列交叉設計之下，令 y_{ijk} 為第 k 個序列中的第 i 位受試者在第 j 個時期之下的樣本觀測值（亦即個別 $\log\text{AUC}$ 或 $\log\text{Cmax}$ 之估計式）， $i=1, 2, \dots, n_k$ ， $j, k = 1, 2$ 。則對應的隨機效應模式如下：

$$y_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}, \quad i = 1, 2, \dots, n_k, \quad j, k = 1, 2, \quad (1.1)$$

其中 μ 為總平均； $F_{(jk)}$ 為第 k 個序列中，在第 j 個時期之下藥物的固定效應，當 $j=k$ 時為專利藥的藥效，若 $j \neq k$ 則為測試藥的藥效，為簡化起見，表示為 $F_{(11)} = F_{(22)} = F_R$ 、 $F_{(12)} = F_{(21)} = F_T$ ，且 $F_R + F_T = 0$ ； P_j 為第 j 個時期的固定效應，且 $P_1 + P_2 = 0$ ； S_k 為第 k 個序列的固定效應，且 $S_1 + S_2 = 0$ ； α_{ik} 為第 k 序列中第 i 位受試者的隨機效應項，反映受試者之間的變異，而 e_{ijk} 為隨機誤差項，主要反映衡量藥物濃度的誤差。事實上，此一模式中有兩個隨機變數滿足以下三項假設：

1. α_{ik} ， $k = 1, 2$ ， $i = 1, 2, \dots, n_k$ ，獨立的服從 $N(0, \sigma_\alpha^2)$ 之隨機變數，
2. e_{ijk} ， $j = k = 1, 2$ ， $i = 1, 2, \dots, n_k$ ，獨立的服從 $N(0, \sigma_e^2)$ 之隨機變數，
3. α_{ik} 和 e_{ijk} 為互相獨立的隨機變數。

令 $\mu_T = \mu + F_T$ 及 $\mu_R = \mu + F_R$ 。則美國 FDA (2001) 建議的生物對等性檢定之假說為

$$H_0: |\mu_T - \mu_R| \geq 0.2231 \quad \text{v. s.} \quad H_a: |\mu_T - \mu_R| < 0.2231. \quad (1.2)$$

令 $d_{ik} = \frac{1}{2}(y_{i2k} - y_{i1k})$, $i = 1, 2, \dots, n_k$, $k = 1, 2$

再令 $\bar{d}_{.k} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} d_{ik}$, $k = 1, 2$ 。兩種藥效差異的點估計式為

$$\bar{d}_{.1} - \bar{d}_{.2} = \frac{1}{2}[(\bar{Y}_{.21} - \bar{Y}_{.11}) - (\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.12})] = \bar{Y}_T - \bar{Y}_R,$$

其中 $\bar{Y}_T = \frac{1}{2}(\bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.12})$ 和 $\bar{Y}_R = \frac{1}{2}(\bar{Y}_{.11} + \bar{Y}_{.22})$, 而且

$$\widehat{\text{Var}}(\bar{d}_{.1} - \bar{d}_{.2}) = \widehat{\text{Var}}(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) = \hat{\sigma}_d^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right),$$

其中 $\hat{\sigma}_d^2 = \frac{1}{n_1+n_2-2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (d_{ik} - \bar{d}_{.k})^2$ 。事實上, H_0 相對於 H_a 的檢定

(1.2) 是一個交集-聯集檢定 (Intersection-Union Test), 亦即

$\{ |\mu_T - \mu_R| < 0.2231 \}$ 為 $\{ \mu_T - \mu_R > -0.2231 \}$ 和 $\{ \mu_T - \mu_R < 0.2231 \}$

的交集。所以, H_0 v. s. H_a 的檢定可視為

$$H_0^1: \mu_T - \mu_R \leq -0.2231 \text{ v. s. } H_a^1: \mu_T - \mu_R > -0.2231$$

和

$$H_0^2: \mu_T - \mu_R \geq 0.2231 \text{ v. s. } H_a^2: \mu_T - \mu_R < 0.2231$$

兩個單邊檢定。令 $t_{df, \alpha}$ 是自由度為 df 的學生 t 分布之上 α 百分位, 若

$$\frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R + 0.2231}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)}} > t_{n_1+n_2-2, \alpha} \quad \text{且} \quad \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - 0.2231}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)}} < -t_{n_1+n_2-2, \alpha},$$

則宣稱兩種藥物具有生物對等性。美國 FDA (2001) 建議上述兩個單邊檢

定 (two one-sided tests, 記為 TOST) 進行生物對等性的檢定。此外, 根據

Berger and Hsu (1996) 的研究也可以建立 $\mu_T - \mu_R$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間

(L, U) 進行生物對等性檢定, 令

$$L = (\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - t_{n_1+n_2-2, \alpha} \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

及

$$U = (\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) + t_{n_1+n_2-2, \alpha} \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}},$$

其中 $\hat{\sigma}_d = \sqrt{\hat{\sigma}_d^2}$ 。若 (L, U) 位於 $(-0.2231, 0.2231)$ 之內，則宣稱兩種藥物具有生物對等性。

由於模型 (1.1) 中的隨機效應項及誤差項皆為常態的隨機變數且兩者獨立，因此，反應值 y_{ijk} 亦為常態分布之隨機變數。但是實務中的 $\log\hat{AUC}$ 或是 $\log\hat{C}_{\max}$ 未必是常態分布，因此，此一隨機效應模式應該加以修正。此外，實務上受試者之間的差異性大，經常有離群的資料，所以，本文考慮以厚尾分布描述相關之隨機變數，如：學生 t 分布，建立較為穩健的混合效應模式。問題是混合效應模式之下的參數估計一般採用蒙地卡 EM 演算法 (Monte Carlo EM algorithm，簡稱 MCEM 演算法，Wei and Tanner，1990) 或是隨機逼近 EM 演算法 (stochastic approximation expectation maximization algorithm，簡稱 SAEM 演算法，Delyon et al.，1999)。兩者演算法所需資料量較大，但是在兩期雙序列的設計中，受試者個數約為 20 人左右，無法使用上述演算法估計模式中的參數。鑒於研究者可能自之前的生物對等性檢定獲知模式中參數的一些先驗知識，本文擬在穩健模式中參數具有先驗分布之下，探討生物對等性的貝氏檢定。

本文第二章為文獻回顧；第三章提出個人 $\log AUC$ 或 $\log C_{\max}$ 的估計

值的穩健隨機效應模式，並且在此模式之下建立生物對等性貝氏檢定。第四章考慮在不同的穩健隨機效應模式之下進行模擬，藉以了解貝氏檢定的表現。第五章則應用本文所提出的模式及貝氏生物對等性檢定分析一筆資料。最後在第六章結論並且討論未來可能的研究。

第二章 文獻回顧

Souza 等人 (2009) 考慮以貝氏方法分析傳統的兩期雙序列交叉設計之
下的模式 (1.1)

$$y_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}, \quad i = 1, 2, \dots, n_k, \quad j, k = 1, 2$$

令模式中的參數向量為 $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \mathbf{F}, \mathbf{P}, \mathbf{S}, \sigma_\alpha^2, \sigma_e^2)$ ，其中

$$\mathbf{F} = (F_{(11)}, F_{(12)}, F_{(21)}, F_{(22)})', \quad \mathbf{P} = (P_1, P_2)', \quad \mathbf{S} = (S_1, S_2)'。$$

事實上， $F_R = F_{(11)} = F_{(22)}$ 、 $F_T = F_{(12)} = F_{(21)}$ 。

令 $\mu_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik}$ ，則 $\boldsymbol{\theta}$ 的概似函數為

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi(\sigma_\alpha^2 + \sigma_e^2)}} \exp\left\{-\frac{1}{2(\sigma_\alpha^2 + \sigma_e^2)} (y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right\}。$$

假設 $\boldsymbol{\theta}$ 具有如下的先驗分布

$$\mu \sim N(a_\mu, b_\mu^2),$$

$$F_{(jk)} \sim N(a_F, b_F^2), \quad j=k=1, 2$$

$$P_j \sim N(a_P, b_P^2), \quad j=1, 2$$

$$S_k \sim N(a_S, b_S^2), \quad k=1, 2$$

$$\sigma_e^2 \sim \text{IG}(s, t),$$

$$\sigma_\alpha^2 \sim \text{IG}(c, d),$$

其中 $N(a, b^2)$ 是期望值為 a 且變異數為 b^2 的常態分布， $\text{IG}(s, t)$ 是逆伽
瑪分布，期望值為 $t/(s-1)$ 且變異數為 $t^2/\{(s-1)^2(s-2)\}$ 。

Souza et al. (2009) 推導出 θ 的後驗分布為

$$\begin{aligned}
 p(\theta|y) \propto & \exp\left[-\frac{1}{2b_{\mu}^2}(\mu - a_{\mu})^2\right] \times \prod_{j=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_P^2}[P_j - a_P]^2\right\} \\
 & \times \prod_{k=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_S^2}[S_k - a_S]^2\right\} \\
 & \times \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_F^2}[F_{(jk)} - a_F]^2\right\} \\
 & \times (\sigma_e^2)^{-(s+1)} e^{-\frac{t}{\sigma_e^2}} \times (\sigma_{\alpha}^2)^{-(c+1)} e^{-\frac{d}{\sigma_{\alpha}^2}} \\
 & \times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi(\sigma_{\alpha}^2 + \sigma_e^2)}} \exp\left\{-\frac{1}{2(\sigma_{\alpha}^2 + \sigma_e^2)}(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right\}
 \end{aligned}$$

此文利用 Gibbs 抽樣演算法模擬後驗分布的樣本，進而利用後驗樣本估計參數。另一個能簡化計算工作的方法是利用軟體 WinBUGs (Spiegelhalter et al., 2003)，輸入模式的概似函數和參數的先驗分布就能估計相關參數，不需要推導出參數的條件後驗分布，此文章的貢獻是用貝氏方法分析生物對等性，且能由模擬結果，可以觀察到用貝氏方法作分析能獲得更高的準確性及可靠性。

第三章 統計方法

因為在學名藥的檢定中參與兩期雙序列的交叉設計試驗的健康成人各自具有不同性別、體重、身高及其他生理條件，所以，受試者之間的差異頗大。為了反映此一情況，本文考慮個別 logAUC 或 logCmax 估計值的穩健模式，並且建立貝氏生物對等性檢定。

3.1 穩健隨機效應模式

本章考慮(1.1)的隨機效應模式：

$$y_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}, \quad i = 1, 2, \dots, n_k, \quad j, k = 1, 2,$$

其中誤差項 e_{ijk} 為獨立的 $N(0, \sigma_e^2)$ 隨機變數，其與隨機變數 α_{ik} 互相獨立，但是， α_{ik} 分布為 $T(0, \sigma^2, \nu)$ ，即位置參數為 0、尺度參數為 σ^2 和自由度為 ν 的學生 t 分布。 $T(0, \sigma^2, \nu)$ 的機率密度函數為

$$f(t) = \frac{\Gamma(\frac{\nu+1}{2})}{\sigma\sqrt{\nu\pi}\Gamma(\nu/2)} \left(1 + \frac{t^2}{\sigma^2\nu}\right)^{-(\nu+1)/2}, \quad -\infty < t < \infty, \quad \nu \geq 2$$

在本文的穩健隨機效應模式之下，參數向量為 $\theta = (\mu, F, P, S, \sigma_\alpha^2, \sigma_e^2, \nu)$ ，

而且參數向量 θ 的概似函數為

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_e^2}} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_e^2}(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right\} \\ \times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{\Gamma(\frac{\nu+1}{2})}{\sigma_\alpha\sqrt{\nu\pi}\Gamma(\nu/2)} \left(1 + \frac{\alpha_{ik}^2}{\sigma_\alpha^2\nu}\right)^{-(\nu+1)/2}$$

令 $\mu_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik}$ ，且假設 $F_R + F_T = 0$ ， $P_1 + P_2 = 0$ ，

$S_1 + S_2 = 0$ ，為了使模式簡化，令 $F = F_T = -F_R$ ， $P = P_2 = -P_1$ ， $S = S_2$

$= -S_1$ ，考慮以下的先驗分布

$$\mu \sim N(a_\mu, b_\mu^2),$$

$$F \sim N(a_F, b_F^2),$$

$$P \sim N(a_P, b_P^2),$$

$$S \sim N(a_S, b_S^2),$$

$$\sigma_e \sim U(s, t),$$

$$\sigma_\alpha \sim U(c, d),$$

$$v \sim U(e, f),$$

其中 $U(e, f)$ 為介於 (e, f) 的均勻分布。則可推導出 θ 的聯合後驗分布為

$$\begin{aligned} p(\theta|y) &\propto \exp\left[-\frac{1}{2b_\mu^2}(\mu - a_\mu)^2\right] \times \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_F^2}[F_{(jk)} - (-1)^{I(j=k)}a_F]^2\right\} \\ &\times \prod_{k=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_S^2}[S_k - (-1)^k a_S]^2\right\} \times \prod_{j=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_P^2}[P_j - (-1)^j a_P]^2\right\} \\ &\times \frac{1}{t-s} \times \frac{1}{d-c} \times \frac{1}{f-e} \times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{\Gamma(\frac{v+1}{2})}{\sigma_\alpha \sqrt{v\pi} \Gamma(v/2)} \left(1 + \frac{\alpha_{ik}^2}{\sigma_\alpha^2 v}\right)^{-(v+1)/2} \\ &\times \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_e^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_e^2}(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right) \end{aligned}$$

應用第 3.1 節提到的貝氏模式配適資料，將用偏差訊息準則 (deviance information criterion, 簡稱 DIC, Spiegelhalter et al., 2002) 進行

貝氏模式的選擇。偏差訊息準則的計算公式如下：

$$DIC = \hat{D} + 2p_D,$$

其中 \hat{D} 指的是後驗均質的偏差；有效的模型參數的數量表示為

$p_D = \bar{D} - D(\bar{\theta})$ ，這裡 $\bar{\theta}$ 為模式中未知的參數 θ 的期望值，偏差定義為

$D(\theta) = -2 \log(p(y|\theta)) + C$ ，其中 y 是數據， θ 是模式中未知的參數， $p(y|\theta)$ 為

概似函數。C 是一個常數，不同的模型進行比較時在計算中會消去，因此並

不需要知道，期望值 $\bar{D} = E^\theta[D(\theta)]$ 則是衡量模式配適資料的優缺；DIC

越小表示模式配適較佳，亦指資料較符合此模式假設。

3.2 貝氏生物對等性檢定

生物對等性檢定之統計假說如(1.2)所示：

$$H_0: |\mu_T - \mu_R| \geq 0.2231 \quad \text{v. s.} \quad H_a: |\mu_T - \mu_R| < 0.2231 \quad .$$

定義後驗勝算(Posterior odds)

$$PO = \frac{P(|\mu_T - \mu_R| < 0.2231 | y)}{P(|\mu_T - \mu_R| \geq 0.2231 | y)} = \frac{P(|\mu_T - \mu_R| < 0.2231 | y)}{1 - P(|\mu_T - \mu_R| < 0.2231 | y)},$$

其中 $P(A|y)$ 是 A 成立的後驗機率。若對立假說成立的後驗機率大於虛無

假說為真的後驗機率，亦即若後驗勝算大於 1，則代表有證據宣稱藥物具有

生物對等性。若根據 Jeffreys(1961) 的建議，則 $PO < 3$ ，表示幾乎沒有證

據宣稱藥物具有生物對等性；若 $3 \leq PO < 10$ ，則表示有證據宣稱藥物具有

生物對等性；若 $PO \geq 10$ ，則表示有強烈證據宣稱藥物具有生物對等性。若

PO=3，即對立假說為真的後驗機率為 75 %，若 PO=10，即對立假說為真的後驗機率為 90.9 %，此種檢定太嚴格。

考慮當 PO=1，當對立假說為真的後驗機率為 50 %，即 $P(H_a|y) > 0.50$ ，宣稱藥物具有生物對等性較合適。

第四章 模擬研究

本章利用模擬研究比較各種生物對等性檢定的型 I 誤差 (level)、檢定力 (power) 及後驗勝算 (posterior odds)，這些檢定包括 FDA 建議的生物對等性檢定及本文建議的貝氏生物對等性檢定。本章考慮穩健隨機模式下，針對不同尺度參數生成的觀測值進行模擬比較，藉以了解檢定結果。因為藥物的生物對等性主要反映在藥物效應，為簡化本模擬研究不考慮序列和時期效應。

此一模擬研究考慮在兩期雙序列交叉設計之下進行兩種藥物的試驗，受試人數分別為 $n=12、18、24$ 人，並假設二組受試者個數相同 ($n_1 = n_2 = n/2$)，考慮藥物不具生物對等性下 ($F=\log(0.7)、\log(0.8)、\log(1.25)、\log(1.4)$) 和具生物對等性下 ($F=\log(0.9)、0、\log(1.1)$) 且尺度參數 σ_α 分別為 $0.3、0.5、0.7$ 。由本文所提穩健模式生成觀測值，接著進行 FDA 建議單一參數檢定，計算出型 I 誤差或檢定力，也進行貝氏檢定，考慮貝氏模式中學生 t 分布自由度先驗分布為 $U(2,5)$ ，分別計算其後驗勝算，模擬 1000 次，在此定義後驗勝算率為

$$P[BE | Data] = P[odds \geq 10 | Data] = \frac{1}{1000} \sum_{p=1}^{1000} I[odds_p \geq 10]$$

其中 $I(\cdot)$ 為指標函數，每次模擬的勝算 ($odds_p$) 若大於或等於 10，則為 1；反之，則為 0，模擬 1000 後取平均，計算的機率值即為後驗勝算率，其反

映在嚴格條件下。再比較進行 FDA 與貝氏方法之生物相等性檢定的型 I 誤差率及檢定力之表現。本模擬中，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 下，型 I 誤差率估計的標準誤差為 $0.007(= \sqrt{\frac{0.05 \times 0.95}{1000}})$ ，若估計值超出 0.037 和 0.064，則代表顯著水準偏離 $\alpha = 0.05$ 。

由表七中可以發現參數值 $\sigma_\alpha = 0.3$ 的設定下，樣本數為 12、18、24 時，型 I 誤差率皆有控制在正常範圍內，在貝氏 TN 模式下後驗勝算也比貝氏 NN 模式還高。在 $\sigma_\alpha = 0.5$ 的設定下，樣本數為 24 時，型 I 誤差率無法控制在正常範圍內，並且當隨機效應項 α_{ik} 的尺度參數 σ_α 減少時，得知型 I 誤差率更加保守，而貝氏方法無論是在何種設定下，後驗勝算率的都大於 1 且檢定力的表現都不錯。

由表八中可以發現，若藥物不具生物對等性假設下，模型假設較不會影響，但是在藥物為生物對等性假設下，貝氏方法無論是在何種設定下，考慮在後驗勝算要大於 10 此條件下，在貝氏 TN 模式下， H_a 為真之後驗機率表現得比貝氏 NN 模式要好。

第五章 實例研究

此筆資料研究兩種緩慢釋放型茶鹼 (Theophylline) 藥物是否具生物對等性。茶鹼為支氣管擴張劑，用於治療慢性氣喘病。在兩期雙序列交叉設計下，共有 18 位健康的男性成人自願參與試驗，其中年齡介於 21 至 39 歲間，身高介於 176 至 191 公分，體重範圍 65 至 83 公斤。在服用藥物後的第 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 36, 40, 44, 48, 60 小時進行採樣。18 位個別受試者服用專利藥及測試藥後，分別估算出其 AUC 及 Cmax，取完對數後 logAUC 及 logCmax 的盒圖繪於圖二，由盒圖看出 logCmax 的分散性較大。表三是參照藥與測試藥估計參數 logAUC 和 logCmax 的平均值及標準差，進一步進行參照藥及測試藥的生物對等性檢定。利用第一章的公式求得 logAUC 之 90% 信心區間為 (-0.097, -0.004)，此信心區間包含於 FDA 所規定的 (-0.223, 0.223) 之內，因此，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 之下，根據 AUC 的單一檢定宣稱此兩種藥物具有生物對等性；logCmax 之 90% 信心區間為 (-0.308, -0.134)，此信心區間不包含於 FDA 所規定的 (-0.223, 0.223) 之內，因此，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 之下，根據 Cmax 的單一檢定宣稱此兩種藥物不具有生物對等性，所以，結論此兩種藥物是不具生物對等性(表四)。

此資料經由 Shapiro-Wilk's 測試後所得到的 p 值列於表五，其中在參照藥的 logCmax 之 p 值為 $0.002 < 0.05$ ，顯示出此資料之 logCmax 不符合模型

之常態分布假設，考慮在 FDA 方法及貝氏穩健模式計算 logAUC 及 logCmax 參數估計值、標準差、DIC 和後驗勝算，其中

I. FDA 方法：在傳統模式下計算出最大概似估計值。

II. Bayes-NN 方法：在傳統模式下，服從常態分布之參數的先驗分布，其平均值是最大概似估計值、標準差為 1。

III. Bayes-TN 方法：考慮本文所提穩健統計模式，服從常態分布之參數的先驗分布，其平均值是最大概似估計值、標準差為 1，其中學生 t 分布之自由度先驗分布為 U(2,5)。

用貝氏方法分析 logAUC 及 logCmax 時，本文所考慮各參數之先驗分布分別列於表六中。

利用最大概似方法及貝氏估計求得 logAUC 之估計值及標準差(表六)，其中參數的最大概似估計值最為保守，而且在兩種貝氏模式中，Bayes-NN 模式的 DIC 是貝氏方法裡最小的，有此可知，在此筆資料中 NN 模式能較 TN 模式配適的較理想，對立假設後驗機率皆為 1，即是宣稱兩種藥物有強烈證據宣稱具有生物對等性；利用最大概似方法及貝氏方法估計求得 logCmax 之估計值及標準差(表六)，在兩種貝氏模式中，Bayes-TN 模式的 DIC 是這些貝氏模式裡最小的，由此可知，在此筆資料中 TN 模式能較 NN 模式配適的較理想，即模式需用厚尾分布描述，表示人跟人的變異大，接著對立假設後驗機率皆大於 0.5 且後驗勝率皆大於 1，即是宣稱兩種藥物具

有生物對等性。

在此筆資料中，對 logAUC 及 logCmax 做貝氏檢定，在穩健隨機模式下，後驗勝算皆大於 1，即參照藥和測試藥是具有生物對等性，跟 FDA 建議的檢定方法結論不一致，原因可能是受試者間變異性大，對於資料分布的變異的影響會很大，在穩健貝氏模型中，厚尾分布能比較不受離群值左右變異數的大小，也就在所有參數估計值中，模式 TN 模式下的 σ_α 估計值明顯較 NN 模式小。

根據模擬研究顯示在進行貝氏生物對等性檢定時，當資料來自於 TN 模式假設，當人與人的差異不太大時，型 I 誤差率皆控制在正確的範圍內，但檢定力會隨著人數減少而變小，在不同參數值的設定下，貝氏 TN 模式下的後驗勝算率會大於在貝氏 NN 假設的模型下，而且，當真實資料不是來自對數常態分布時，比較型 I 誤差率及後驗機率發現使用傳統方法來進行生物對等性檢定時會造成型 I 誤差率過於保守。

第六章 結論及未來研究

本文在兩期雙序列交叉設計下，對實際資料進行常態性檢定，發現根據每一個藥物濃度-時間剖面估計的 $\log AUC$ 和 $\log C_{max}$ 不一定符合常態分布的假設。因此本文考慮在穩健的隨機效應模式之下，研究生物對等性的貝氏檢定，此一貝氏檢定予許引進其他學名藥的研究結果作為先驗分布，並且能夠在較少樣本資料之下，根據穩健的模式進行生物對等性檢定。

在模擬中可看出當生物對等性在邊界值時，亦即 AUC 的比值在 0.8 或 1.25 時，貝氏檢定結語生物對等的機率有高於顯著水準的趨勢，但是仍維持在較低的水準，這或許是值得深思之處。此外，當藥物具有生物對等性時，貝氏檢定正確結語的後驗機率，遠高於 FDA 建議的方法。

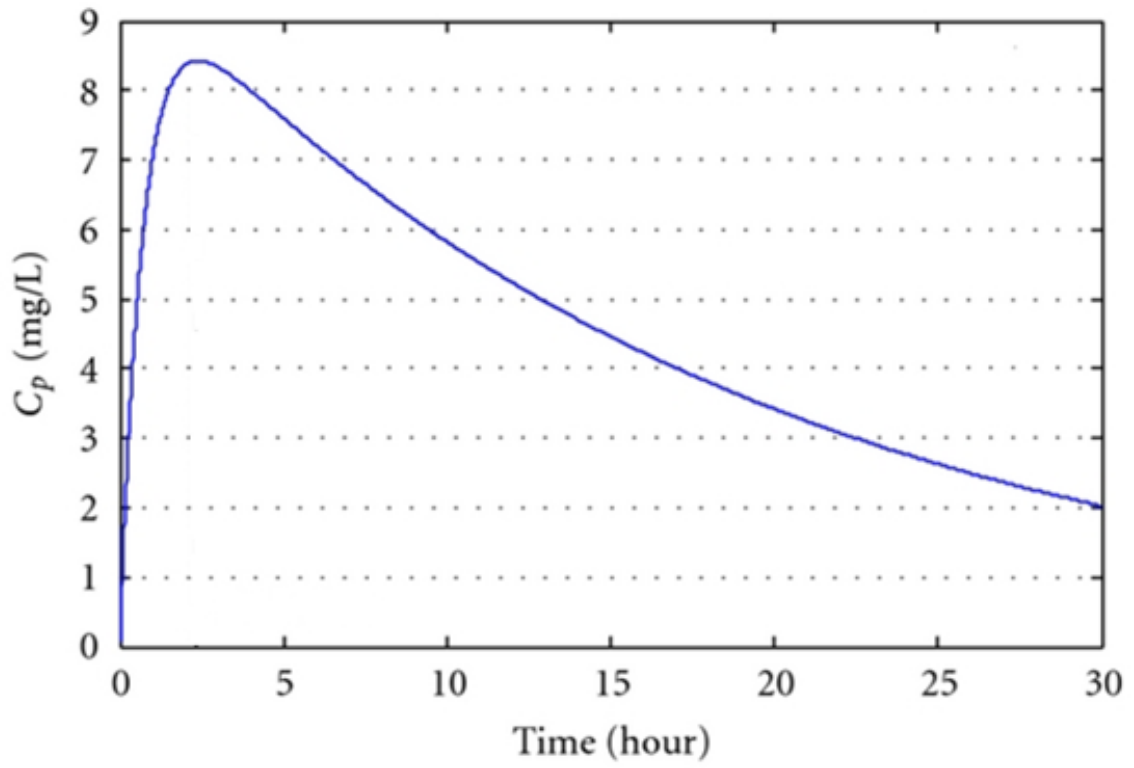
最後，本文的研究中有二個侷限之處。一是受試者的離群值，可能是其 AUC (或 C_{max}) 極大(或極小)，因此，模式中隨機效應或許可以考慮右偏(或左偏)的分布。二是應該同時針對 AUC 及 C_{max} 進行生物對等性檢定。

參考文獻

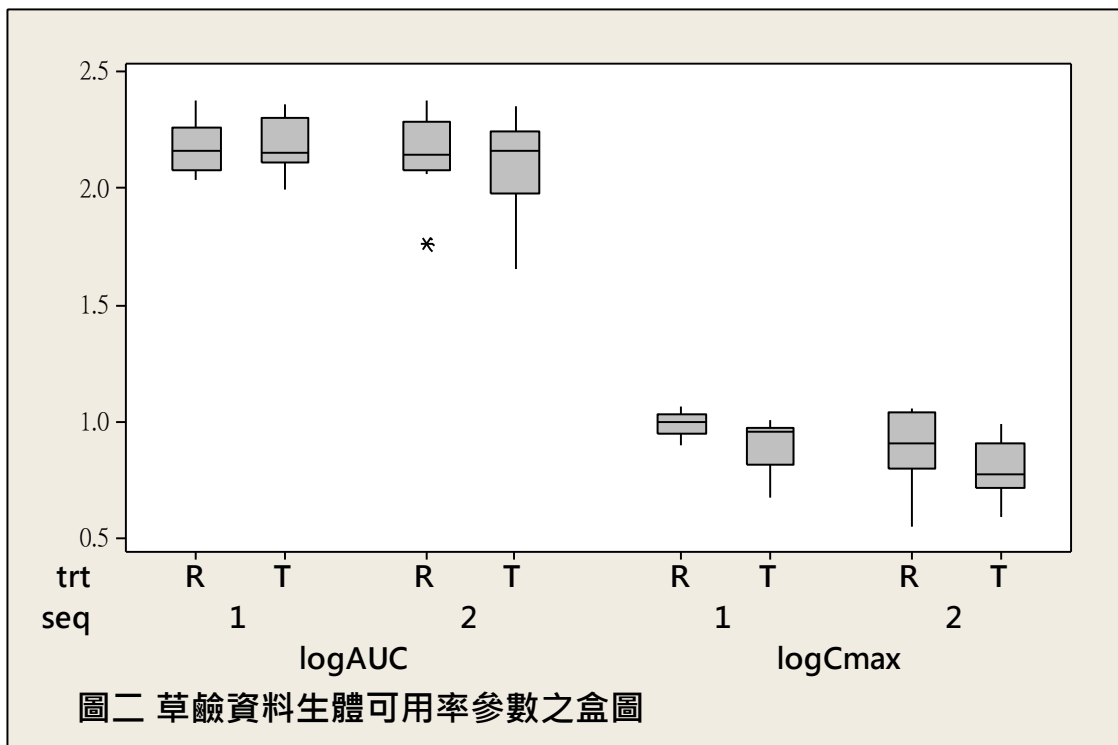
1. Berger, R.L. and Hsu, J., Bioequivalence Trials, Intersection-union Tests and Equivalence Confidence Sets, *Statistical Science*, **11**, p.283-319, 1996.
2. Chow, S. C. and Liu, J. P., *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, Chapman and Hall/CRC, 2008.
3. Draper, N.R. and Smith, H., *Applied Regression Analysis*, 2nded., John Wiley & Sons, New York,1981.
4. Delyon, B., Lavielle, M., and Moulines, E., Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Annals of Statistics*,27(1), 94-128, 1999.
5. FDA. *The FDA Guidance on Statistical Procedures for Bioequivalence Studies using a Standard Two-Treatment Crossover Design*. Rockville, MD: Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Center for DrugEvaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, 1992.
6. FDA. *Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*, Center for Drug Evaluation and Research, Food and DrugAdministration, U.S. Department of Health and Human Services, 2001.
7. Jeffreys, H. *Theory of Probability*, Clarendon Press, 1961.
8. Niazi, S., *Handbook of Bioequivalence Testing*, Informa Healthcare, 2007.
9. Patterson, S. D., and Jones, B., *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*, CRC Press, 39-76, 2006.
10. Rowland, M. and Tozer, T.N. *Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications*, Lea&Febiger, Philadelphia,PA, 1980.
11. Souza, R. M.D., Achcar J. A. and Martinez E. Z., Use of Bayesian Methods for MultivariateBioequivalence Measures, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **19**, 42-66, 2009.

12. Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P. and Van Der Linde, A., Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, **64**, 583-639, 2002.
13. Spiegelhalter, D., Thomas, A., Best, N. and Lunn, D., *WinBUGS user manual*. Cambridge: MRC Biostatistics Unit, 2003.
14. Wei, G. C. G., and Tanner, M. A., "A Monte Carlo Implementation of the EM Algorithm and the Poor Man's Data Augmentation Algorithms," *Journal of the American Statistical Association*, **85**, 699-704, 1990.
15. Yeh, K. C. and Kwan, K. C., A Comparison of Numerical Algorithms by Trapezoidal, LaGrange, and spline approximations. *Journal of Pharmacokinetics*, **6**, 79-98, 1978.
16. 詹國松，「針對非對數常態資料的生體相等性檢定」，國立中央大學，碩士論文，民國101年
17. 黃慧雯，「雙向交叉設計下生物相等性的多元檢定」，國立中央大學，碩士論文，民國98年。

附錄



圖一 藥物濃度時間曲線



圖二 草鹼資料生體可用率參數之盒圖

表一 兩期雙序列交叉實驗

序列 \ 時期	第一期	第二期
1	專利藥(R)	測試藥(T)
2	測試藥(T)	專利藥(R)

表二 兩期雙序列設計下的固定效應及隨機效應

序列	效應類型	第一期	第二期
1	固定效應	$\mu + F_R + P_1 + S_1$	$\mu + F_T + P_2 + S_1$
	隨機效應	$\alpha_{i1} + e_{i11}$	$\alpha_{i1} + e_{i21}$
2	固定效應	$\mu + F_T + P_1 + S_2$	$\mu + F_R + P_2 + S_2$
	隨機效應	$\alpha_{i2} + e_{i12}$	$\alpha_{i2} + e_{i22}$

表三 茶鹼資料之生體可用率的統計量

參數	藥物	平均值	標準差
logAUC	參照藥	4.99	0.34
	測試藥	4.94	0.40
logCmax	參照藥	2.17	0.29
	測試藥	1.95	0.29

表四 茶鹼資料藥物差異之 90%信心區間及 p 值

參數	$\widehat{\mu}_T - \widehat{\mu}_R$	90% 信心區間	p 值
logAUC	-0.050	(-0.097, -0.004)	0.0000
logCmax	-0.221	(-0.308, -0.134)	0.4798

表五 茶鹼資料的 Shapiro-Wilk's 測試 p 值

參數	參照藥	測試藥
logAUC	0.138	0.067
logCmax	0.002	0.220

表六 茶鹼資料在傳統及穩健模式之下的分析結果

	方法	μ	F	P	S	σ_{α}	σ_e	df	p 值	DIC	P(Ha)	Posterior Odds
(a)logAUC	FDA	4.992 (0.100)	-0.050 (0.029)	0.035 (0.015)	-0.078 (0.100)	0.395 (0.083)	0.087 (0.017)	---	0.00	---	---	---
	Bayes-NN	4.992 (0.095)	-0.052 (0.030)	0.035 (0.015)	-0.073 (0.090)	0.389 (0.079)	0.087 (0.017)	---	---	-56.20	1	Inf.
	Bayes-TN	5.015 (0.089)	-0.052 (0.030)	0.036 (0.015)	-0.050 (0.083)	0.298 (0.075)	0.088 (0.017)	3.638 (0.841)	---	-55.67	1	Inf.
(b)logCmax	FDA	2.054 (0.063)	-0.111 (0.027)	0.005 (0.027)	-0.112 (0.065)	0.243 (0.062)	0.164 (0.032)	---	0.48	---	---	---
	Bayes-NN	2.060 (0.064)	-0.110 (0.028)	0.006 (0.028)	-0.112 (0.066)	0.243 (0.061)	0.165 (0.033)	---	---	-12.90	0.522	1.094
	Bayes-TN	2.083 (0.060)	-0.111 (0.027)	0.006 (0.028)	-0.100 (0.062)	0.179 (0.059)	0.163 (0.032)	3.563 (0.500)	---	-14.12	0.563	1.073

貝氏分析中 logAUC 的先驗分布為 $\mu \sim N(4.992, 1)$, $F \sim N(-0.1115, 1)$, $P \sim N(0.035, 1)$, $S \sim N(-0.078, 1)$, $\sigma_{\alpha} \sim U(0.001, 1)$, $\sigma_e \sim U(0.087, 1)$, $df \sim U(2, 5)$,
 貝氏分析中 logCmax 的先驗分布為 $\mu \sim N(2.054, 1)$, $F \sim N(-0.1115, 1)$, $P \sim N(0.005, 1)$, $S \sim N(-0.112, 1)$, $\sigma_{\alpha} \sim U(0.001, 1)$, $\sigma_e \sim U(0.001, 1)$, $df \sim U(2, 5)$,
 括號內為估計式之標準誤差。

表七 顯著水準為 0.05 的型 I 誤差率估計及 H_a 為真的後驗勝算率

$\mu_T - \mu_R$	N	σ_α	FDA	Bayes-NN	Bayes-TN
log(0.8)	12	0.3	0.042	0.070	0.080
		0.5	0.050	0.040	0.050
		0.7	0.028	0.050	0.050
	18	0.3	0.048	0.070	0.080
		0.5	0.044	0.070	0.080
		0.7	0.072	0.070	0.060
	24	0.3	0.048	0.100	0.090
		0.5	0.076	0.120	0.120
		0.7	0.062	0.110	0.080
log(1.25)	12	0.3	0.040	0.050	0.050
		0.5	0.048	0.060	0.070
		0.7	0.066	0.120	0.120
	18	0.3	0.058	0.100	0.100
		0.5	0.044	0.040	0.050
		0.7	0.038	0.090	0.080
	24	0.3	0.038	0.060	0.050
		0.5	0.050	0.060	0.090
		0.7	0.072	0.070	0.060

表八 顯著水準為 0.05 的檢定力估計及 H_a 為真之後驗勝算率

$\mu_T - \mu_R$	N	σ_α	FDA	Bayes-NN	Bayes-TN
log(0.9)	12	0.3	0.570	0.700	0.710
		0.5	0.610	0.700	0.730
		0.7	0.560	0.640	0.680
	18	0.3	0.700	0.790	0.790
		0.5	0.730	0.810	0.840
		0.7	0.630	0.810	0.770
	24	0.3	0.830	0.890	0.890
		0.5	0.810	0.890	0.890
		0.7	0.850	0.940	0.910
log(1.0)	12	0.3	0.950	0.950	0.970
		0.5	0.900	0.940	0.950
		0.7	0.960	0.970	0.970
	18	0.3	0.980	0.990	0.990
		0.5	0.990	0.990	0.990
		0.7	0.990	0.990	0.990
	24	0.3	1.000	1.000	1.000
		0.5	1.000	1.000	1.000
		0.7	1.000	1.000	1.000
log(1.1)	12	0.3	0.620	0.740	0.730
		0.5	0.530	0.660	0.680
		0.7	0.590	0.660	0.670
	18	0.3	0.780	0.860	0.860
		0.5	0.760	0.840	0.860
		0.7	0.730	0.870	0.880
	24	0.3	0.890	0.910	0.910
		0.5	0.810	0.920	0.920
		0.7	0.840	0.890	0.900
log(1.2)	12	0.3	0.130	0.210	0.230
		0.5	0.130	0.170	0.170
		0.7	0.190	0.250	0.260
	18	0.3	0.260	0.360	0.330
		0.5	0.180	0.230	0.250
		0.7	0.210	0.310	0.310
	24	0.3	0.190	0.300	0.260
		0.5	0.220	0.270	0.280
		0.7	0.200	0.260	0.270