

國立中央大學

統計研究所
碩士論文

偏斜常態分布下之生物對等性檢定

研究生：蕭智宇

指導教授：陳玉英博士

中華民國一百零三年六月



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：_____ 蕭智宇 _____ 學號：_____ 101225001 _____

論文名稱：_____ 偏斜常態分布下之生物對等性檢定 _____

指導教授姓名：_____ 陳玉英 博士 _____

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，測試藥及原廠專利藥的生物對等性檢定。檢定的對象為生體可用率參數，例如：血液中的藥物總濃度 (AUC)，最高藥物濃度 (Cmax) 及達到最高藥物濃度的時間 (Tmax)。美國食品藥物管理局 (U. S. FDA) 建議的兩個單尾檢定是在上述參數估計式為對數常態分布假設下建立的，但是，實務中對數常態分布假設可能不合理。本文在對數轉換之參數估計為偏斜常態分布假設下，建立一個隨機效應模式，然後應用期望值最大化演算法估計模式中的參數，藉此建立較為穩健的兩個單尾檢定，進行研究兩種藥物的生物對等性檢定。本文以模擬研究上述兩種生物對等性檢定的型 I 誤差率及檢定力，結果顯示傳統及本文所提的兩個單尾檢定在型 I 誤差率表現相近，但是本文所提的檢定在偏斜常態分布下有較佳的檢定力表現。本文最後分析一筆資料，說明所提隨機效應模式及其生物對等性檢定的應用。

關鍵字：生物對等性檢定；兩期雙序列交叉設計；生體可用率；偏斜常態分布；期望值最大化演算法

Abstract

The thesis considers the bioequivalence (BE) test between the test drug and patent drug under a 2×2 crossover design. The bioavailability (BA) parameters under study are, for example, the overall drug concentration in blood (AUC) , the maximum drug concentration (Cmax) , and the time to reach the maximum drug concentration. Note that the two one-sided tests (TOST) suggested by U.S. FDA that are constructed under the assumption of lognormal distribution for the estimated BA parameters may not be practical. Therefore, this article constructs a random effect model for the estimated BA parameters by assuming that the logarithm of the estimated BA is distributed according to a skew-normal distribution. The parameters of the random effect model are estimated by using the EM algorithm, a robust TOST is then conducted for the BE between the two drugs. A simulation study is implemented to investigate the type I error rate and power of the two different BE tests. The result show that the two BE tests are similar on holding their type I error rates, but the robust BE test has a better power performance than the conventional TOST. Finally, analyze a real data set is illustrated to demonstrate the application of the proposed random effect model and the bioequivalence test.

Keywords: Bioavailability; Bioequivalence test; 2×2 crossover design; EM algorithm; Skew-normal distribution

致謝

首先，謝謝我的家人在當初我要報考統研所時支持我並鼓勵我，在就學中常常關心我的身體健康且叮嚀我早點休息。

感謝指導教授 陳玉英博士這一年來的指導，老師採取了引導式的教學，給了我明確的研究方向，並鼓勵我可以自行去蒐集資料，使得我在做研究的過程中，不只有學到論文裡的東西，也吸收了許多相關的知識。

感謝口試委員鄒宗山博士以及 曾議寬博士，對於本論文的修改提供了許多建議，使本論文可以更臻完善。

感謝人在天文所的黃啟軒學長，要忙天文所的事務之外，還要幫我解決論文上的疑難雜症。謝謝謝佩捷學姊在工作之餘，給予我許多論文上的建議及相關資料。

感謝函穎跟宗桓在做研究遇到困難時可以互相勉勵，尤其是函穎，我們總是一起耍白爛，一起打拼作業，也是桌球桌上的好夥伴，真的非常感謝您。

謝謝聖翔、文瀚、威霖、逸庭、天文、允宸、耀德、明駿、滋顯以及被我霸佔的滋顯的桌子，謝謝你們陪我走過統研所的這兩年，大家一起開讀書會念書，一起出遊留下美好的回憶，謝謝你們!!

謝謝所有的學弟妹們，這一年來有你們的陪伴讓統研所的生活更多采多姿。

謝謝這兩年來曾經幫助過我或是我曾冒犯過的人，沒有你們，我無法完成我的論文。也感謝 桌球 桌先生，統研路上，有你有我！

最後，特別感謝芮嫻，總是陪伴著我，當我的精神支柱，謝謝妳總是包容我的各種缺失，謝謝妳在我沮喪的時候替我打氣，謝謝妳的關懷，謝謝妳。

蕭智宇 謹致於

國立中央大學統計研究所

中華民國一百零三年六月

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 偏斜常態分布及相關模型.....	7
2.1 偏斜常態分布	7
2.2 偏斜常態分布下之線性混和模型.....	8
2.3 期望值極大化演算法	10
第三章 生物對等性檢定.....	13
3.1 常態分布下的生物對等性檢定.....	13
3.2 偏斜常態分布下的生物對等性檢定.....	15
3.3 建立生物對等性檢定	19
第四章 模擬研究.....	20
第五章 實例分析.....	23
第六章 結論與未來研究.....	27
參考文獻	28
附錄	30

表目錄

表一	兩期雙序列交叉設計.....	2
表二	茶鹼資料之生體可用率的統計量.....	30
表三	茶鹼資料分布檢定的 p 值.....	30
表四	茶鹼藥物差異之 90%信賴區間及 p 值	31
表五	茶鹼資料在傳統及本文所提之隨機效應模式之下的分析結果	32
表六	顯著水準為 0.05 的型 I 誤差率估計.....	33
表七	顯著水準為 0.05 的檢定力估計.....	34

圖目錄

- 圖一 偏斜常態分布與常態分布的機率密度函數對照圖..... 7
- 圖二 18位受試者服用專利藥品及測試藥品的茶鹼濃度-時間剖面 . 23
- 圖三 草鹼資料生體可用率參數之盒鬚圖..... 24

第一章 研究背景及目的

在現今醫藥研究中，成功研發一個化學製藥到取得專利許可上市，平均需要 9-11 年的時間，經常耗費巨大成本，因此，專利藥的價格非常昂貴。當原廠專利藥到期之際，美國食品與藥物管理局 (Food and Drug Administration, USA 簡稱美國 FDA) 或是各國的藥物管理單位為了降低病患的用藥成本，都會開放學名藥 (generic drug) 的申請，其中學名藥是一種由合格藥廠所生產且主要成分與原廠專利藥相同的藥物。為了確認這種替代性藥物的療效與原廠專利藥相近，學名藥要取得許可上市前，必須通過與原廠專利藥的生物對等性檢定 (bioequivalence test, 簡稱為 BE test)，亦即學名藥與專利藥具有相近的生體可用率 (bioavailability, 簡稱為 BA)。

美國 FDA (1992, 2001) 所建議的生物對等性檢定 (Chow and Liu, 2008) 是在兩期雙序列交叉設計 (2×2 crossover design) 之下，針對自願參加的健康成人進行藥物動力研究 (pharmacokinetic study, 簡稱為 PK study)。在此一交叉設計 (表一) 之下，

表一 兩期雙序列交叉設計

時期 序列	第一期	第二期
序列 1	專利藥(R) 資料： $Y_{111} \dots Y_{n_1 11}$	測試藥(T) 資料： $Y_{121} \dots Y_{n_1 21}$
序列 2	測試藥(T) 資料： $Y_{112} \dots Y_{n_2 12}$	專利藥(R) 資料： $Y_{122} \dots Y_{n_2 22}$

將實驗中的健康成人隨機分成兩個序列，序列一的 n_1 個受試者在第一期服用原廠藥 (reference drug, R)，然後在第二期接受測試藥 (test drug, T)；在序列二的 n_2 個受試者則是在第一期服用測試藥而在第二期服用原廠藥。為了避免殘留效應 (carry-over effect)，在兩期之間必須有一段洗刷期 (washout-period)。每個受試者皆在服用藥物後一段時間內，於固定的數個時間點抽血測量血液中的藥物濃度。這些在不同時間點測量得到的血中藥物濃度即構成藥物濃度時間剖面 (drug concentration-time profile)。

在藥物濃度時間剖面中有幾個重要的生體可用率參數，其中藥物濃度時間剖面下的面積(記作AUC)為藥物在人體內的總濃度，反應藥物在體內的可用率；而最高藥物濃度(記作Cmax)及達到此一濃度所需時間(記作Tmax)與藥物在人體的吸收速率有關。當AUC值過高，藥物可能會

對身體產生毒性；當AUC值過低時，表示體內的藥物過少，藥物難以發揮其療效。一般而言，AUC最常被用來衡量生物對等性，但是，某些特殊疾病需要藥物在較短的時間內就要達到夠高的濃度，所以 C_{max} 與 T_{max} 也常被視為衡量生物對等性的重要指標。

就每一位受試者而言，可以根據其藥物濃度時間剖面估計個人的AUC。Yeh和Kwan(1978)建議使用梯型法估計AUC。令 P_0, P_1, \dots, P_k 分別為在 $t_0 (= 0), t_1, \dots, t_k$ 個時間點所測量的藥物濃度，則從0到時間點 t_k 的AUC，記作 $AUC(0-t_k)$ ，其估計式為

$$\widehat{AUC}_{(0-t_k)} = \sum_{i=2}^k \left(\frac{t_i + t_{i-1}}{2} \right) (P_i - P_{i-1})。$$

Rowland和Tozer(1980)則建議，估計 $AUC(0-\infty)$ 為

$$\widehat{AUC}_{(0-\infty)} = \widehat{AUC}_{(0-t_k)} + \frac{P_k}{\lambda}，$$

其中代謝速率常數 λ 用最小平方法配適簡單線性迴歸模式：

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

即可得到 $\widehat{\lambda} = -2.303 \times \widehat{\beta}_1$ 。 C_{max} 的估計則是直接從藥物剖面資料中求得，亦即

$$\widehat{C}_{max} = \max\{P_0, P_1, \dots, P_k\}。$$

因此 T_{max} 可以估計為 \widehat{T}_{max} ，其中 $P_{\widehat{T}_{max}} = \widehat{C}_{max}$ 。

令 μ_T 及 μ_R 代表測試藥及原廠藥的藥效。根據美國FDA的建議，宣稱兩種藥物有對等的生體可用率之條件為 μ_T 與 μ_R 的差異相對於較

大的參數不得超出20%，亦即

$$\frac{|\mu_T - \mu_R|}{\max\{\mu_T, \mu_R\}} \leq 0.20。$$

求解後即可得知 μ_T/μ_R 在0.80(4/5)及1.25(5/4)之間，或是

$$|\log\mu_T - \log\mu_R| < 0.2231。$$

換言之，生物對等性檢定的虛無假設與對立假設分別為

$$H_0: |\log\mu_T - \log\mu_R| \geq 0.2231$$

和

(1.1)

$$H_a: |\log\mu_T - \log\mu_R| < 0.2231。$$

因為 H_a 之下的陳述為

$$\{\log\mu_T - \log\mu_R < 0.2231\} \text{ 且 } \{\log\mu_T - \log\mu_R > -0.2231\}，$$

H_0 對 H_a 的檢定事實上是一個交集-聯集檢定 (Intersection-Union

Test)。所以，此一生物對等性檢定問題可以視為如下兩個單邊檢定

(Two one-sided tests, 簡稱 TOST)問題的整合(Schuirmann, 1987)：

$$H_0^1: \log\mu_T - \log\mu_R \leq -0.2231$$

v. s.

$$H_a^1: \log\mu_T - \log\mu_R > -0.2231$$

和

$$H_0^2: \log\mu_T - \log\mu_R \geq 0.2231$$

v. s.

$$H_a^2: \log\mu_T - \log\mu_R < 0.2231。$$

Berger 和 Hsu (1996) 提出一個修正的兩個單邊檢定進行顯著水準為 α 的生物對等性檢定，其中每一個單邊檢定的顯著水準皆為 α 。Berger 和 Hsu (1996) 進一步提出可建立 $\log\mu_T - \log\mu_R$ 的 $100(1 - 2\alpha)\%$ 信賴區間，若此一信賴區間在 -0.2231 至 0.2231 範圍內，則宣稱兩種藥物具有生物對等性。

美國 FDA (2001) 建議的兩個單邊檢定方法中，假設個別剖面估計的生體可用率為對數常態分布 (lognormal distribution)，所以在假設對數轉換後的生體可用率估計為常態分布之下，使用兩個 t 檢定進行生物對等性的檢定。實務中 AUC 估計式之分布或許大多數近似對數常態分布，但是極端值 C_{max} 及其對應的 T_{max} 的估計式經常在對數轉換後仍非對稱之分布。所以，本文考慮對數轉換後的生體可用率估計式為偏斜常態分布 (skew-normal distribution) 時，如何進行生物對等性檢定，期望能提供更務實地針對 C_{max} 或 T_{max} 的生物對等性檢定方法。

本文第二章為文獻回顧，介紹傳統兩期雙序列交叉設計之下，生體可用率參數估計式的混和效應模型及其相關參數估計的方法。第三

章提出生體可用率參數估計式為偏斜常態分布之下的混和效應模型，並且利用期望值-極大化演算法(Expectation maximization algorithm, EM 演算法) 求得模型中的參數，進而建立生物對等性檢定。

第四章則考慮在不同的參數及樣本數之下進行模擬，研究比較本文所提生物對等性檢定與美國 FDA 建議的檢定在型 I 誤差及檢定力的表現。

第五章使用一筆資料說明如何應用本文所提出的生物對等性檢定。第

六章展示結論並探討未來可能的研究方向。

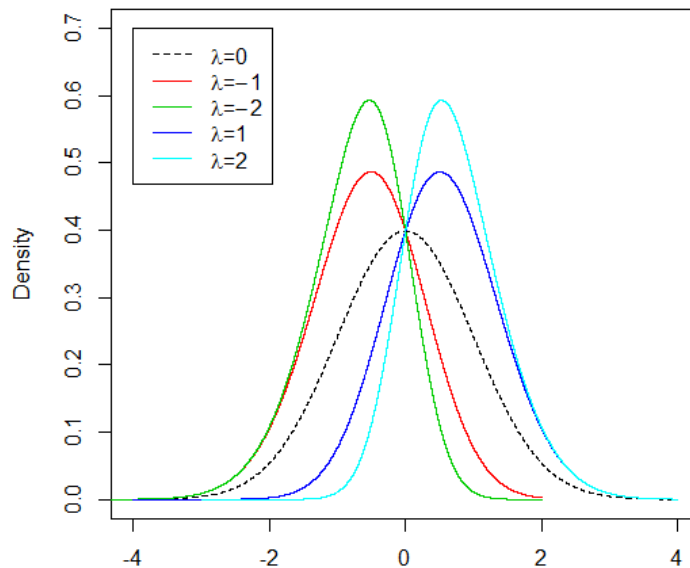
第二章 偏斜常態分布及相關模型

2.1 偏斜常態分布

根據 Azzalini (1985) 所提出，若隨機變數 Z 服從偏斜常態分布，記作 $SN(\lambda)$ ，其機率密度函數為

$$f(z; \lambda) = 2\varphi(z) \Phi(\lambda z)。$$

其中 $\varphi(\cdot)$ 和 $\Phi(\cdot)$ 分別為標準常態分布 $N(0,1)$ 的機率密度函數和累積分配函數，偏斜常態分布與常態分布之機率密度函數對照圖如下頁圖一所示。



圖一 偏斜常態分布與常態分布的機率密度函數對照圖

當 $Y = \mu + \sigma Z$ 時，隨機變數 Y 服從偏斜常態分布 $SN(\mu, \sigma^2, \lambda)$ ，其機率密

度函數為

$$f(y; \lambda) = 2\varphi(y|\mu, \sigma^2) \Phi\left(\lambda \frac{y - \mu}{\sigma}\right)。$$

其中 μ 為位置參數 (location parameter)， σ 為尺度參數 (scale parameter)， λ 為形狀參數 (shape parameter)。而 Y 的期望值及變異數分別為

$$E(Y) = \mu + \sqrt{\frac{2}{\pi}} \sigma \delta，$$
$$\text{Var}(Y) = \sigma^2 \left(1 - \frac{2}{\pi} \delta^2\right)，$$

其中 $\delta = \frac{\lambda}{\sqrt{1+\lambda^2}} \in (-1, 1)$ 。

而且隨機變數 y 可分配收斂至

$$Y \stackrel{d}{=} \mu + \delta |X_0| + \sqrt{1 - \delta^2} X_1 \quad (3.1)$$

其中 X_0 服從 $N(0, 1)$ ， X_1 服從 $N(0, \sigma^2)$ 。

2.2 偏斜常態分布下之線性混和模型

Arellano-Valle et al. (2005) 提出二個引理，

引理一：

假設給定 $T = t$ 時， Y 的條件分布，記作 $Y|T = t$ ，為 $N(\mu + dt, \Psi)$ 且

T 服從 $HN(0, 1)$ (標準半常態分布)。其中 T 的機率密度函數為

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}}, t > 0。$$

則Y和T的聯合機率密度函數為

$$f_{Y,T}(y, t|\theta) = 2\phi(y|\mu, \Sigma)\phi(t|\eta, \tau^2),$$

其中 $\Sigma = \Psi + d^2$ ， θ 為欲估計之參數，

$$\eta = \frac{d(y - \mu)}{\Psi(1 + \frac{d^2}{\Psi})}, \tau^2 = \frac{1}{1 + \frac{d^2}{\Psi}}。$$

引理二：

給定Y = y時，T的k次方條件期望值為

$$E[T^k|y] = E[T^k|X > 0], \quad (2.2)$$

其中，X服從 $N(\eta, \tau^2)$ 。由(2.2)可推得在給定Y = y時，T的一次及二次方條件期望值為

$$E[T|y] = \eta + \frac{\phi(\eta/\tau)}{\Phi(\eta/\tau)} \tau,$$

$$E[T^2|y] = \eta^2 + \tau^2 + \frac{\phi(\eta/\tau)}{\Phi(\eta/\tau)} \eta\tau。$$

Arellano-Valle et al. (2005)考慮線性混合模型：

$$Y_j = X_j\beta + Z_j b_j + \epsilon_j, \quad j = 1, \dots, m, \quad (2.3)$$

其中 ϵ_j 彼此獨立服從 $N(0, \Psi)$ ， b_j 彼此獨立服從 $SN(0, D, \lambda_b)$ ，並且可推導出

$$Y_j|t_j \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(\mu_j + dt_j, \Psi), \quad t_j \stackrel{\text{iid}}{\sim} HN(0,1), \quad j = 1, \dots, m,$$

其中 $\mu_j = X_j\beta$, $\delta_b = \lambda_b^2 / \sqrt{1 + \lambda_b^2}$, $\bar{\delta}_b = \sqrt{D}\delta_b$, $d = Z\bar{\delta}_b$, $\Sigma = \Psi + Z^2D$, $\Psi = \Sigma - d^2$ 。根據引理一得 Y 和 T 的聯合機率密度函數，進一步得到完整對數概似函數為

$$\log L(\theta, \lambda_b | y, t) \propto -\frac{m}{2} \log |\Psi| - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m \frac{(y_j - \mu_j)^2}{\Sigma} - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m \frac{(t_j - \eta)^2}{\tau^2}。$$

其中 μ , ψ , Σ , t , τ^2 , η 與上述所定義的相同。有了完整對數概似函數之後根據引理二，利用 EM 演算法即可得到相關參數的最大概似估計式 (MLE)，最後得到

$$\hat{t} = \hat{\eta} + \frac{\phi(\frac{\hat{\eta}}{\hat{t}})}{\Phi(\frac{\hat{\eta}}{\hat{t}})} \hat{t}，$$

和

$$\hat{t}^2 = \hat{\eta}^2 + \hat{t}^2 + \frac{\phi(\frac{\hat{\eta}}{\hat{t}})}{\Phi(\frac{\hat{\eta}}{\hat{t}})} \hat{t} \hat{\eta}。$$

上述參數估計式的標準差可以藉由自助法(bootstrap)求得。

2.3 期望值極大化演算法

本文考慮隨機效應項為偏斜常態分布，進行兩期雙序列交叉設計模型(2.1)，建立聯合機率密度函數及概似函數，但是我們的資料只有估計的 AUC、Cmax 和 Tmax，而隨機效應項是無法觀測到的資訊，因此

在估計參數時，必須將隨機效應項 α_{ik} 視為遺失值(missing value)。事實上，我們觀察到的資料為一不完整資料(incomplete data)，所以，本文使用期望值-極大化演算法(Expectation maximization algorithm，EM 演算法)求得參數估計值。

EM 演算法是由 Dempster et al. (1977) 提出，主要有兩個步驟，分別是 E 步驟和 M 步驟。其演算步驟如下

E 步驟: 令 $\log L_c(y, s; \theta) = \log f(y, s; \theta)$ 完整資料(complete data)的對數概似函數(Log likelihood function)，由起始值 $\hat{\theta}^{(0)}$ 開始，計算 Q 函數

$$\begin{aligned} Q(\theta|\hat{\theta}^{(r)}) &= E\{\log f(y, s; \theta) | y, \hat{\theta}^{(r)}\} \\ &= \int \log f(y, s; \theta) f(s|y; \hat{\theta}^{(r)}) ds。 \end{aligned}$$

其中 $f(s|y; \hat{\theta}^{(r)})$ 為給定觀測資料和第 r 次參數估計值下的條件機率密度函數。此處 Q 函數為給定觀測的資料與當前參數估計值之

下，完整資料的期望對數概似函數(expected log likelihood function)

M 步驟: 更新當前的參數估計值

$$\hat{\theta}^{(r+1)} = \operatorname{argmax}_{\theta} Q(\theta|\hat{\theta}^{(r)})。$$

極大化 Q 函數獲得第 $r + 1$ 次參數 θ 的最大概似估計量(Maximum likelihood estimation)。

在給定起始值 $\hat{\theta}^{(0)}$ 後，反覆疊代 E 步驟與 M 步驟直到參數估計值收斂為止。

第三章 統計模式及生物對等性檢定

3.1 常態分布下的生物對等性檢定

在兩期雙序列設計之下，令 Y_{ijk} 代表第 k 個序列中的第 i 位受試者在第 j 個時期的反應變數。此處的反應變數可為個別生體可用率參數之估計式，亦即 $\log A\hat{U}C$ 、 $\log \hat{C}_{\max}$ 、 $\log \hat{T}_{\max}$ 。傳統描述反應變數的隨機效應模式為

$$Y_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}, i = 1 \dots n_k, j, k = 1, 2, \quad (2.1)$$

其中 μ 代表總平均， $F_{(jk)}$ 代表第 k 個序列中，在第 j 個時期之藥物的固定效應， P_j 代表第 j 個時期的固定效應， S_k 代表第 k 個序列的固定效應， α_{ik} 代表第 k 個序列中第 i 位受試者的隨機效應， e_{ijk} 則為隨機誤差變數。當 $j=k$ 時，受試者接受的是原廠藥， $j \neq k$ 時受試者接受的則為測試藥，所以， $F_{(11)} = F_{(22)} = F_R$ 且 $F_{(12)} = F_{(21)} = F_T$ ，其中 $F_R + F_T = 0$ 。此外， $P_1 + P_2 = 0$ 且 $S_1 + S_2 = 0$ 。隨機效應 α_{ik} 反應受試者之間的變異，而 e_{ijk} 反應的是測量的誤差。事實上，此一隨機模型中另有三個假設：

隨機效應 α_{ik} 為常態分布之隨機變數，記作 $\alpha_{ik} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_\alpha^2)$ ，誤差變數

$e_{ijk} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_e^2)$, $i = 1, 2, \dots, n_k$, $j = k = 1, 2$, 而且假設隨機變數 α_{ik} 和 e_{ijk} 互相獨立。

在隨機效應模式(2.1)之下, 可以推導出美國 FDA(2001)建議的生物對等性檢定。令 $D_{ik} = (Y_{i2k} - Y_{i1k})/2$, $i = 1, 2, \dots, n_k$, $k = 1, 2$ 。

則第 k 期的平均數為

$$\bar{D}_{.k} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} D_{ik} = \frac{\bar{Y}_{.2k} - \bar{Y}_{.1k}}{2}。$$

因此, 藥效差異 $\mu_T - \mu_R$ 的估計式為

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

其中 $\bar{Y}_T = (\bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.12})/2$, $\bar{Y}_R = (\bar{Y}_{.11} + \bar{Y}_{.22})/2$ 。此外, 其變異數之估計式為

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

其中 $\hat{\sigma}_D^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (D_{ik} - \bar{D}_{.k})^2$ 。令 $t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$ 是自由度為 $n_1 + n_2 - 2$ 的 t 分布之上 α 個百分位。令

$$W_L = \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - 0.2231}{\hat{\sigma}_D \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} ,$$

及

$$W_U = \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R + 0.2231}{\hat{\sigma}_D \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} ,$$

其中 $\hat{\sigma}_D = \sqrt{\hat{\sigma}_D^2}$ 。

若 $W_L < -t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$ 且 $W_U > t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$ 。則兩個單邊檢定

宣稱受測藥與專利藥具生物對等性。另外可以求得 $\log\mu_T - \log\mu_R$ 的

100(1 - 2 α)%信賴區間為(L, U)，其中

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

假如此一信賴區間(L, U)在(-0.2231, 0.2231)之內，則宣稱這兩種藥物具有生物對等性。

本章考慮兩期雙序列交叉設計之下，使用隨機效應模式描述經對數轉換後生體可用率參數之估計式。因為這些對數轉換的估計式可能不是常態分布，甚至可能是不對稱的分布，因此，本文考慮隨機效應項為偏斜常態分布之下，建立生物對等性檢定。

3.2 偏斜常態分布下的生物對等性檢定

考慮兩期雙序列交叉設計模型如下

$$y_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}, i = 1 \dots n_k, j = k = 1, 2 \quad (3.2)$$

與傳統模式(2.1)相似，但在(3.2)中，描述受試者之間差異的隨機效應

項 α_{ik} ，或許非對稱。因此假設 α_{ik} 彼此獨立且服從 $SN(0, \sigma_\alpha^2, \lambda)$ ，而量測誤差 e_{ijk} 依舊是彼此獨立且服從 $N(0, \sigma_e^2)$ ，並且 α_{ik} 與 e_{ijk} 彼此獨立。令

$$\mu_{ijk} = \mu + F_{(jk)} + P_j + S_k, \boldsymbol{\theta} = (\mu, F, P, S, \sigma_\alpha, \sigma_e),$$

則模型可以簡化成

$$y_{ijk} = \mu_{ijk} + \alpha_{ik} + e_{ijk}, \quad i = 1 \dots n_k, j = k = 1, 2 \quad (3.3)$$

根據(3.1)得到

$$\alpha_{ik} \stackrel{d}{=} \sigma_\alpha \delta |X_{0ik}| + \sigma_\alpha \sqrt{1 - \delta^2} X_{1ik},$$

其中 X_{0ik} 服從 $N(0,1)$ ， X_{1ik} 服從 $N(0,1)$ ， $\delta = \lambda/\sqrt{(1 + \lambda^2)}$ 。

所以(3.3)可整理成

$$y_{ijk} = \mu_{ijk} + \sigma_\alpha \delta t_{ik} + r_{ijk}, \quad i = 1, 2, \dots, n_k, j = k = 1, 2 \quad (3.4)$$

其中 $t_{ik} = |X_{0ik}|$ ， $r_{ijk} = e_{ijk} + \sigma_\alpha \sqrt{1 - \delta^2} X_{1ik}$ ，亦即

$t_{ik} \stackrel{iid}{\sim} HN(0,1)$ 且 $r_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2 + \sigma_\alpha^2(1 - \delta^2))$ 。根據(3.3)和(3.4)，進一步可得

$$y_{ijk}|t_{ik} \sim N(\mu_{ijk} + \sigma_\alpha \delta t_{ik}, \Psi)$$

和

$$t_{ik} \stackrel{iid}{\sim} HN(0,1), \quad i = 1 \dots n_k, j = k = 1, 2,$$

其中， $\Psi = \sigma_e^2 + \sigma_\alpha^2(1 - \delta^2)$ 。根據第二章引理一，得知Y和T的聯合機

率密度函數為

$$f_{Y,T}(y_{ijk}, t_{ik}|\boldsymbol{\theta}, \lambda) = 2\phi(y_{ijk}|\mu_{ijk}, \sigma_e^2, \sigma_\alpha^2)\phi(t_{ik}|\eta_{ijk}, \tau^2)$$

其中，

$$\eta_{ijk} = \frac{\sigma_\alpha \delta (y_{ijk} - \mu_{ijk})}{\Psi(1 + (\sigma_\alpha \delta)^2 / \Psi)}, \quad \tau^2 = \frac{1}{1 + (\sigma_\alpha \delta)^2 / \Psi}$$

進一步可得到完整的對數概似函數

$$\log L_c(\boldsymbol{\theta}, \lambda | y_{ijk}, t_{ik})$$

$$\begin{aligned} &\propto -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} |\Psi| - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} \frac{(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2}{\sigma_e^2 + \sigma_\alpha^2} - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} \frac{(t_{ik} - \eta_{ijk})^2}{\tau^2} \\ &\propto -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} |\Psi| - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} \frac{(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2}{\sigma_e^2 + \sigma_\alpha^2} - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} \frac{(t_{ik}^2 - 2t_{ik} \eta_{ijk} - \eta_{ijk}^2)}{\tau^2}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

令 $\theta_c = (\theta, \lambda)$ ，根據第二章引理二可以得到 t_{ik} 及 t_{ik}^2 的估計值為

$$\hat{t}_{ik} = E(T_{ik} | \hat{\theta}_c, Y_{ijk} = y_{ijk}) = \hat{\eta}_{ijk} + \frac{\phi\left(\frac{\hat{\eta}_{ijk}}{\hat{\tau}}\right)}{\Phi\left(\frac{\hat{\eta}_{ijk}}{\hat{\tau}}\right)} \hat{\tau} \quad (3.6)$$

和

$$\hat{t}_{ik}^2 = E(T_{ik}^2 | \hat{\theta}_c, Y_{ijk} = y_{ijk}) = \hat{\eta}_{ijk}^2 + \hat{\tau}^2 + \frac{\phi\left(\frac{\hat{\eta}_{ijk}}{\hat{\tau}}\right)}{\Phi\left(\frac{\hat{\eta}_{ijk}}{\hat{\tau}}\right)} \hat{\tau} \hat{\eta}_{ijk} \quad (3.7)$$

EM 演算法：

E 步驟：先給定起始值 $r = 0$ ， $\hat{\boldsymbol{\theta}}_c^{(r)} = (\hat{\mu}^{(r)}, \hat{F}^{(r)}, \hat{P}^{(r)}, \hat{S}^{(r)}, \hat{\sigma}_\alpha^{(r)}, \hat{\sigma}_e^{(r)}, \hat{\lambda}^{(r)})$ ，

根據(3.6)和(3.7)可推得出 $\hat{t}_{ik}^{(r)}$ 和 $\hat{t}_{ik}^{2(r)}$ 。

M 步驟：更新當前的參數估計值

$$\hat{\theta}_c^{(r+1)} = \arg \max E[\log L_c(\theta_c) | y_{ijk}, \hat{\theta}_c^{(r)}]。$$

其中，極大化 $E[\log L_c(\theta_c) | y_{ijk}, \hat{\theta}_c^{(r)}]$ 所使用的是 R 軟體中的 `nlm()`

指令求得參數 θ_c 之最大概似估計值 (MLE) 即

$$\hat{\theta}_c = (\hat{\mu}, \hat{F}, \hat{P}, \hat{S}, \hat{\sigma}_\alpha, \hat{\sigma}_e, \hat{\lambda})。$$

EM 演算法估計參數過程：

步驟1：給定起始值 $r = 0$ ， $\hat{\theta}_c^{(r)} = (\hat{\mu}^{(r)}, \hat{F}^{(r)}, \hat{P}^{(r)}, \hat{S}^{(r)}, \hat{\sigma}_\alpha^{(r)}, \hat{\sigma}_e^{(r)}, \hat{\lambda}^{(r)})$ 。

步驟2：將 $\hat{\theta}_c^{(r)}$ 代入 (3.6) 和 (3.7) 式，可推得 $\hat{t}_{ik}^{(r)}$ 和 $\hat{t}_{ik}^{2(r)}$ 。

步驟3：將步驟2中求得的 $\hat{t}_{ik}^{(r)}$ 和 $\hat{t}_{ik}^{2(r)}$ 代入 (3.5) 完整的對數概似函數中，

並且極大化 $E[\log L_c(\theta_c) | y_{ijk}, \hat{\theta}_c^{(r)}]$ ，得到參數估計值

$$(\hat{\mu}, \hat{F}, \hat{P}, \hat{S}, \hat{\sigma}_\alpha, \hat{\sigma}_e, \hat{\lambda})。$$

步驟4： $r = r + 1$ ，令 $\hat{\theta}_c^{(r+1)} = (\hat{\mu}, \hat{F}, \hat{P}, \hat{S}, \hat{\sigma}_\alpha, \hat{\sigma}_e, \hat{\lambda})$ 。

步驟5：重複步驟2至步驟4直到疊代次數 $r = r_T$ ，其中 r_T 為使用 EM 演算

法直到參數估計值收斂時所需的疊代次數。

最後，可以使用自助法來求得各參數估計值的標準差 $sd(\hat{\mu}), sd(\hat{F}),$

$$sd(\hat{P}), sd(\hat{S}), sd(\hat{\sigma}_\alpha^2), sd(\hat{\sigma}_e^2), sd(\hat{\lambda})。$$

3.3 建立生物對等性檢定

因為 $\log\mu_T - \log\mu_R = 2F$ ，根據 F 的 MLE， \hat{F} 及其標準差 $sd(\hat{F})$ 求得 $\log\mu_T - \log\mu_R$ 的 $100(1 - 2\alpha)\%$ 信賴區間為 (L, U) ，其中

$$L = 2\hat{F} - t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \times 2sd(\hat{F}),$$

$$U = 2\hat{F} + t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \times 2sd(\hat{F}).$$

若 (L, U) 包含於 $(-0.223, 0.223)$ ，則宣稱測試藥與原廠專利藥具有生物對等性。

第四章 模擬研究

本章利用模擬研究來比較各種生物對等性檢定的型 I 誤差率及檢定力(power)的表現。這些檢定方法包括傳統的生物對等性檢定以及本文提出之生物對等性檢定。傳統的生物對等性檢定是在模式(2.1)之下建立的，而本文的生物對等性檢定則是在模式(3.2)之下建立的。

模擬方法與結果

在此模擬研究中，假設受試者人數分別為 $n=10$ 、 20 、 30 之下的兩期雙序列交叉設計模型，考慮隨機效應項 α_{ik} 服從偏斜常態分布且其位置參數為 0 ，形狀參數 λ 分別為 0.03 、 5 ，尺度參數 σ_α 分別為 1.5 、 2 ，而隨機誤差項 e_{ijk} 服從常態分布平均數為 0 ，標準差 σ_e 為 0.2 。考慮設定 μ_T/μ_R 的比值分別為： 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.25 ，當設定 μ_T/μ_R 比值為 0.8 及 1.25 時，兩種藥物的生物對等性結果宣告失敗時，為型 I 誤差率的表現。而設定 μ_T/μ_R 比值為 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 時，兩種藥物的生物對等性宣告成立時，為檢定力的表現。本文的模擬研究總結如下

樣本數 $n = 10$ 時

Case1: λ 為 0.03 ; σ_α 為 1.5 ; μ_T/μ_R 比值為 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.25 。

Case2: λ 為 0.03 ; σ_α 為 2 ; μ_T/μ_R 比值為 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.25 。

Case3: λ 為5； σ_α 為1.5； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case4: λ 為5； σ_α 為2； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

樣本數 $n = 20$ 時

Case5: λ 為0.03； σ_α 為1.5； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case6: λ 為0.03； σ_α 為2； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case7: λ 為5； σ_α 為1.5； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case8: λ 為5； σ_α 為2； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

樣本數 $n = 30$ 時

Case9: λ 為0.03； σ_α 為1.5； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case10: λ 為0.03； σ_α 為2； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case11: λ 為5； σ_α 為1.5； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

Case12: λ 為5； σ_α 為2； μ_T/μ_R 比值為0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25。

在上述的條件設定下於FDA的傳統方法及本文所提之兩個單尾檢定分別模擬1000次，比較兩種藥在進行生物對等性檢定的型I誤差及檢定力的表現。

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 $\sqrt{0.05 \times 0.95/1000} = 0.007$ ，所以若估計值超出0.037及0.064，表示顯著水準偏離 $\alpha = 0.05$ 。

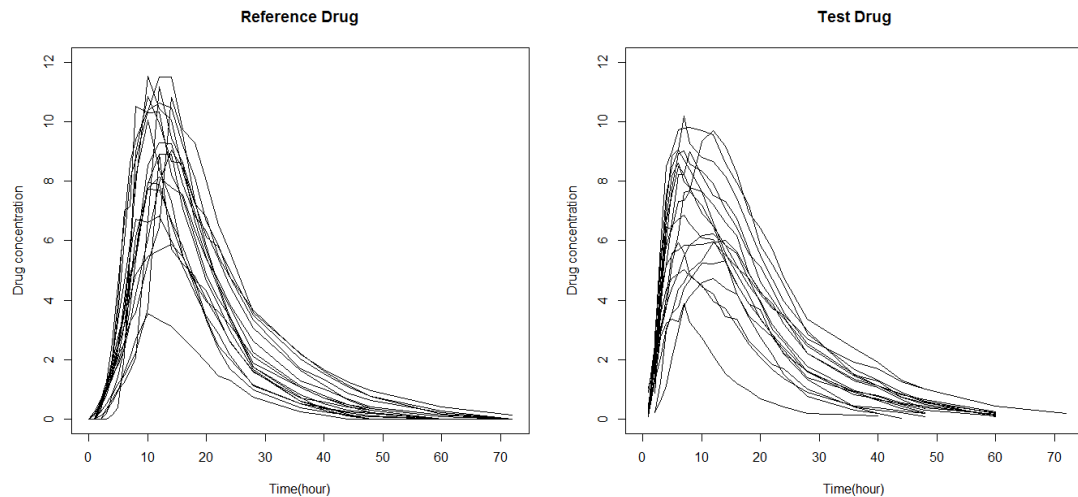
在模擬結果方面，由表六中可發現，使用傳統FDA方法及本文所提

之兩個單尾檢定在型 I 誤差率的表現是相近的且皆在0.037及0.064之間。

在檢定力的部分(表七)，樣本數 $n=10$ 時，本文所提出的方法在在檢定力方面明顯高於FDA傳統方法，而在樣本數 $n=20$ 時，檢定力的差距稍微減少，但是本文提出的方法所做出的檢定力還是高於FDA傳統方法，當樣本數 $n=30$ 時，檢定力於兩種方法的表現趨於相近。

第五章 實例分析

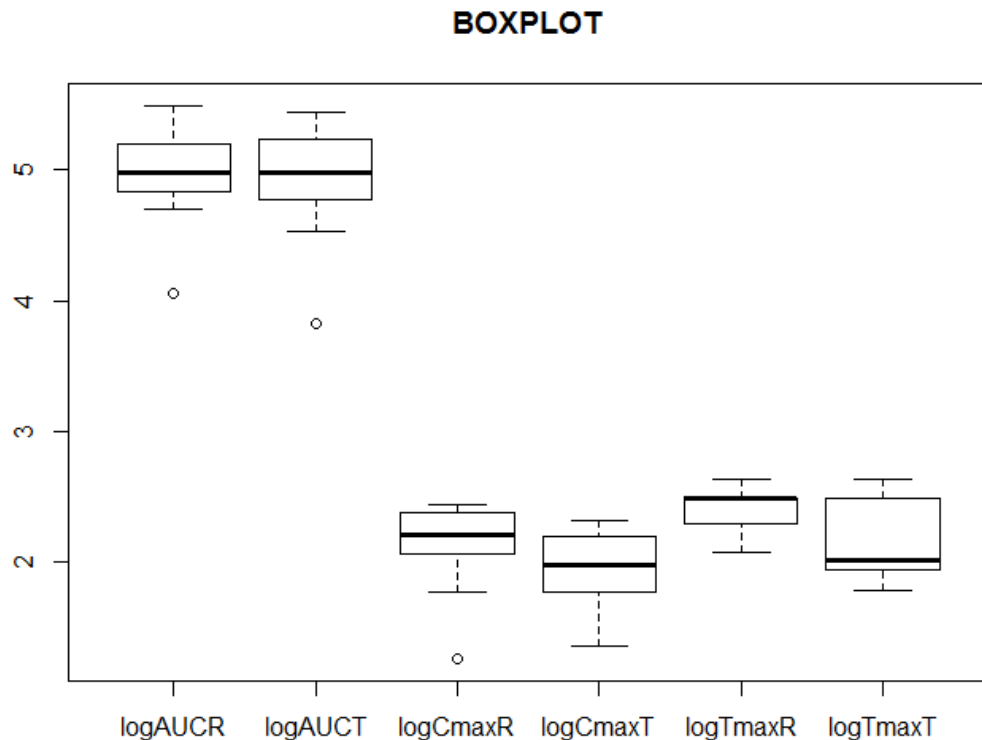
此筆資料研究兩種緩慢釋放型茶鹼 (Theophylline) 藥物是否具生物對等性。茶鹼為支氣管擴張劑，用於治療慢性氣喘病。在兩期雙序列交叉設計下，共有 18 位自願參加的健康男性成人參與試驗，其年齡介於 21 至 39 歲間，身高介於 176 至 191 公分，體重範圍 65 至 83 公斤。在服用藥物後的第 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 36, 40, 44, 48, 60 小時進行採樣。18 位受試者服用專利藥及測試藥後的茶鹼濃度-時間剖面如圖二。



圖二 18 位受試者服用專利藥品及測試藥品的茶鹼濃度-時間剖面

圖三為測試藥與原廠藥 $\log AUC$ 、 $\log C_{max}$ 和 $\log T_{max}$ 的盒鬚圖，可發現 $\log T_{max}$ 的分布是呈現偏態的狀態，所以本文選擇使用偏斜常態分布來描述這些生體可用率參數，而表二是原廠藥和測試藥 $\log AUC$ 、 $\log C_{max}$ 和 $\log T_{max}$ 的平均值及標準差，可用來進行專利藥與測試藥的

生物對等性檢定。



圖三草鹼資料生體可用率參數之盒鬚圖

利用第一章的公式求得logAUC的90%信賴區間為(-0.095, -0.005)，包含於FDA所規範之(-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具有生物對等性；logCmax和logTmax之90%信賴區間分別為(-0.304, -0.136)和(-0.415, -0.161)，皆不包含於FDA所規範之(-0.223, 0.223)之內，因此，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 之下，根據Cmax和Tmax的單一檢定，宣稱此兩種藥物不具有生物對等性，所以，結論為此兩種藥物並不具生物對等性(表三)。

此資料經由Shapiro – Wilk's測試後所得到的 p 值列於表四，其中原廠藥的logCmax和logTmax在原廠藥及測試藥的 p 值皆小於 0.05，而且若將原廠藥和測試藥合併起來看，logAUC, logCmax, logTmax 其 p 值都小於0.05，顯示此資料不符合常態分布假設。接著，再對資料針對偏斜常態分布做 Kolmogorov-Smirnov 檢定，可發現三種生體可用率參數的 p 值皆大於 0.05 (表四)，故三組資料都可以用偏斜常態分布來配適，因此選擇用我們所建立以偏斜常態分布來描述隨機效應項之隨機效應模式來做分析。根據第三章所建立的隨機效應模式，使用 EM 演算法所得到的相關參數估計值及參數的標準差的估計值以及使用AIC (Akaike information criterion)來評估模型的優劣列於表六，從AIC值可發現，三種生體可用率參數使用本文所建立的隨機效應模型來配適其AIC值皆小於使用傳統模型的AIC值。接著根據logAUC, logCmax, logTmax所得到之參數估計值，建立 $\log\mu_T - \log\mu_R$ 的 $100(1 - 2\alpha)\%$ 信賴區間。在 logAUC 之下，以本文的隨機效應模式所建立的信賴區間為(-0.091, -0.008)；在 logCmax 之下，得到的信賴區間為(-0.284, -0.157)；在logTmax之下，得到的信賴區間為(-0.376, -0.199)。三種生體可用率參數中只有logAUC在本文的隨機效應模式下所建構的區間包含於-0.223至0.223範圍之內，而 logCmax 和 logTmax 在本文的隨機效應模式下所建構的區間未包含於-0.223至0.223範圍之內，其

結果與使用傳統模型分析的結果相同。但可發現在本文的隨機效應模式下所建立的信賴區間其區間長度皆較傳統模型建立的信賴區間長度還要短，這表示使用本文建議的模型之下的生物對等性檢定是比傳統模型還要精確的。

第六章 結論與未來研究

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 $\log AUC$ 、 $\log C_{max}$ 和 $\log T_{max}$ 不一定符合常態分布的假設。因此本文考慮在對數轉換之參數估計為偏斜常態分布假設下，建立一個隨機效應模式，並建立較為穩健的兩個單尾檢定，進行研究兩種藥物的生物對等性檢定。

在模擬中可發現當生物對等性在邊界值，亦即生體可用率參數的比值在 0.8 或 1.25 時，觀察型 I 誤差時，使用傳統FDA方法及本文所提之兩個單尾檢定的表現是相近的。但是本文所提的檢定在偏斜常態分布下有較佳的檢定力表現，尤其是在低樣本數的時候，檢定力的差距更是明顯。因此，可以在較少的樣本資料下，根據本文所提出較穩健的模式進行生物對等性檢定。

最後，本文的研究有兩個侷限之處。首先，受試者的 C_{max} 或 T_{max} 可能為極值，因此，模式中隨機效應或許可以考慮較厚尾的分布，其次是應該同時針對 AUC 及 C_{max} 進行生物對等性檢定。

參考文獻

- Arellano-Valle, R. B. , Bolfarine, H. and Lachos, V. H. (2005).
Skew-normal linear mixed models. *Journal of Data Science*, **3**, 415-438
- Azzalini, A. (1985). A class of distributions which includes the normal ones.
Scandinavian Journal of Statistics, **12**(2), 171-178.
- Azzalini, A. and Dalla Valle, A. (1996). The multivariate skew-normal
distribution. *Biometrika*, **83**(4), 715-726.
- Berger, R. L. and Hsu, J. (1996). Bioequivalence trials, intersection-union
tests and equivalence confidences sets. *Statistical Science*, **11**, 283-319.
- Chow, S. C. and Liu, J. P. (2008). Design and analysis of bioavailability and
bioequivalence studies. *Marcel Dekker*, New York.
- Dempster, A. P., Laird, N. M. & Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood
from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal
Statistical Society, B*, **39**, 1- 22.
- Efron, B. and Tibshirani, R. (1986). Bootstrap methods for standard errors,
confidence intervals, and other measures of statistical accuracy.
Statistical Science, **1**, 54-75.
- Food and Drug Administration. (1992). *Guidance on statistical procedures
for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover
design*. Center for Drug Evaluation and Research, Division of
Bioequivalence, Rockville, MD.
- Food and Drug Administration. (2001). *Guidance for industry: statistical
approaches to establishing bioequivalence*. Center for Drug Evaluation
and Research, Rockville, MD.

- Hauschke, D., Steinijans, V. and Pigeot, I. (2007). Bioequivalence studies in drug development: Method and Applications, *Wiley*, Chichester, West Sussex, England.
- Louis, T. A. (1982). Finding the observed information matrix when using the EM algorithm. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **44**, 226–233
- Pourahmadi, M. (2007). Construction of skew-normal random variables: Are they combinations of normal and half-normal? Technical report, Northern Illinois University.
- Rowland, M. and Tozer, T.N. (1980): Clinical pharmacokinetics Concepts and Applications. *Lea & Febiger, Philadelphia, PA*.
- Schuurmann, D. L. (1987). On hypothesis testing to determine if the mean of a normal distribution is contained in a known interval. *Biometrics*, **37**, 617.
- Yeh, K.C. and Kwan, K.C. (1978). A comparison of numerical algorithms by trapezoidal, LaGrange, and spline approximations. *Journal Pharmacokinetic. Biopharm*, **6**, 79–98.
- 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。
- 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 100 年。
- 謝佩捷，「生物對等性之輩是檢定」，國立中央大學，碩士論文，民國 101 年。

附錄

表二 茶鹼資料之生體可用率的統計量

參數		測試藥	原廠藥
logAUC	平均值	4.94	4.99
	標準差	0.40	0.34
logCmax	平均值	1.95	2.17
	標準差	0.29	0.29
logTmax	平均值	4.94	2.43
	標準差	0.39	0.30

表三 茶鹼資料分布檢定的 p 值

參數	分布	測試藥	原廠藥
logAUC	常態	0.067	0.138
	偏斜常態	0.880	0.932
logCmax	常態	0.220	0.002
	偏斜常態	0.810	0.468
logTmax	常態	0.005	0.018
	偏斜常態	0.268	0.317

常態：Shapiro – Wilk's test

偏斜常態：Kolmogorov–Smirnov test

表四 茶鹼藥物差異之 90%信賴區間及 p 值

	參數	$\widehat{\mu}_T - \widehat{\mu}_R$	90%信賴區間
常態分布	logAUC	-0.050	(-0.095, -0.005)
	logCmax	-0.221	(-0.304, -0.136)
	logTmax	-0.288	(-0.415, -0.161)
偏斜常態分布	logAUC	-0.050	(-0.091, -0.008)
	logCmax	-0.224	(-0.284, -0.157)
	logTmax	-0.292	(-0.376, -0.199)

表五 茶鹼資料在傳統及本文所提之隨機效應模式之下的分析結果

	模式	μ	F	P	S	σ_{α}	σ_e	λ	AIC
logAUC	SN for random effect	4.962 (0.072)	-0.025 (0.013)	0.036 (0.014)	-0.078 (0.084)	0.278 (0.045)	0.209 (0.044)	0.002 (0.010)	-8.938
	FDA	4.964 (0.086)	-0.025 (0.015)	(0.035) (0.013)	-0.078 (0.086)	0.339 (0.068)	0.075 (0.014)		-4.896
logCmax	SN for random effect	2.064 (0.052)	-0.112 (0.022)	0.006 (0.028)	-0.112 (0.062)	0.185 (0.034)	0.180 (0.035)	0.027 (0.010)	-7.772
	FDA	2.059 (0.060)	-0.110 (0.025)	0.006 (0.025)	-0.112 (0.060)	0.216 (0.055)	0.141 (0.027)		4.454
logTmax	SN for random effect	2.281 (0.086)	-0.146 (0.011)	-0.001 (0.152)	0.074 (0.080)	0.074 (0.056)	0.220 (0.012)	0.011 (0.007)	-6.111
	FDA	2.283 (0.044)	-0.144 (0.037)	-0.001 (0.037)	-0.065 (0.044)	0.095 (0.036)	0.212 (0.030)		8.532

表六 顯著水準為 0.05 的型 I 誤差率估計

$\log\mu_T - \log\mu_R$	N	σ_α	FDA	SN for random effect
$\log(0.8)$ $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.043	0.063
		2	0.043	0.061
	20	1.5	0.049	0.062
		2	0.045	0.063
	30	1.5	0.047	0.049
		2	0.052	0.058
$\log(0.8)$ $\lambda = 5$	10	1.5	0.054	0.062
		2	0.042	0.061
	20	1.5	0.046	0.061
		2	0.055	0.039
	30	1.5	0.058	0.055
		2	0.055	0.063
$\log(1.25)$ $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.056	0.057
		2	0.064	0.062
	20	1.5	0.037	0.059
		2	0.042	0.061
	30	1.5	0.051	0.048
		2	0.049	0.057
$\log(1.25)$ $\lambda = 5$	10	1.5	0.053	0.057
		2	0.054	0.060
	20	1.5	0.063	0.052
		2	0.053	0.054
	30	1.5	0.063	0.054
		2	0.053	0.063

表七 顯著水準為 0.05 的檢定力估計

$\log\mu_T - \log\mu_R$	N	σ_α	FDA	SN for random effect
$\log(0.9)$ $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.284	0.400
		2	0.296	0.392
	20	1.5	0.555	0.623
		2	0.530	0.609
	30	1.5	0.719	0.758
		2	0.681	0.728
$\log(0.9)$ $\lambda = 5$	10	1.5	0.271	0.404
		2	0.277	0.402
	20	1.5	0.577	0.610
		2	0.565	0.597
	30	1.5	0.718	0.760
		2	0.713	0.740
$\log(1.0)$ $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.484	0.614
		2	0.481	0.591
	20	1.5	0.917	0.943
		2	0.912	0.946
	30	1.5	0.987	0.993
		2	0.989	0.995
$\log(1.0)$ $\lambda = 5$	10	1.5	0.460	0.620
		2	0.485	0.613
	20	1.5	0.907	0.937
		2	0.917	0.934
	30	1.5	0.987	0.995
		2	0.986	0.993

$\mu_T - \mu_R$	N	σ_α	FDA	skewnormal
log(1.1) $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.366	0.396
		2	0.365	0.414
	20	1.5	0.632	0.640
		2	0.637	0.642
	30	1.5	0.791	0.800
		2	0.794	0.805
log(1.1) $\lambda = 5$	10	1.5	0.330	0.387
		2	0.317	0.386
	20	1.5	0.634	0.650
		2	0.627	0.662
	30	1.5	0.752	0.781
		2	0.768	0.804
log(1.2) $\lambda = 0.03$	10	1.5	0.103	0.137
		2	0.115	0.156
	20	1.5	0.137	0.171
		2	0.139	0.170
	30	1.5	0.189	0.203
		2	0.183	0.201
log(1.2) $\lambda = 5$	10	1.5	0.113	0.150
		2	0.102	0.130
	20	1.5	0.147	0.183
		2	0.158	0.176
	30	1.5	0.191	0.213
		2	0.171	0.207