

國立中央大學

統計研究所  
碩士論文

單區藥物動力學模式中根據  
藥物濃度時間側寫檢定生物相等性的研究

研究生：黃鳳凰

指導教授：陳玉英 博士

中華民國 九十七 年 六 月



# 國立中央大學圖書館

## 碩博士論文電子檔授權書

(95 年 7 月最新修正版)

本授權書所授權之論文全文電子檔(不包含紙本、詳備註 1 說明)，為本人於國立中央大學，撰寫之碩/博士學位論文。(以下請擇一勾選)

- 同意** (立即開放)
- 同意** (一年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_
- 同意** (二年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_
- 不同意**，原因是：\_\_\_\_\_

以非專屬、無償授權國立中央大學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、公開陳列、與發行，或再授權他人以各種方法重製與利用，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： 黃鳳凰 學號： 952205021

論文名稱：單區藥物動力學模式中根據藥物濃度時間側寫檢定生物相等性的研究

指導教授姓名： 陳玉英 博士

系所： 統計研究所  博士班  碩士班

日期：民國 97 年 7 月 1 日

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://blog.lib.ncu.edu.tw/plog/> 碩博士論文專區查閱下載。
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，應依著作權法相關規定辦理。

# 摘 要

在臨床試驗第 I 期的藥物動力學研究中，經常是針對志願受試者分別施予兩種藥物，一為檢驗藥，另一為參考藥。然後測量其服藥後血液中含有藥物的濃度，得到藥物濃度隨時間改變的側寫。最後，藉由具生物有效性的藥物濃度時間側寫下的面積（AUC）或最大藥物濃度值  $C_{\max}$ ，推論這兩種藥物的生物相等性。鑑於上述測量值僅是藥物濃度時間側寫的函數，本研究直接根據此一側寫資料，在單區藥物動力學模型之下，建立多重檢定或兩種藥物平均濃度時間曲線差異的聯合信賴區間，檢測這兩種藥物是否具有生物相等性。本文除以模擬研究這二種方法與傳統利用 AUC 進行生物相等性檢定的型 I 誤差率及檢定力外，最後分析一筆資料藉以說明這些方法的應用。

關鍵字：生物相等性、聯合信賴區間、多重檢定法、自助法

## Abstract

The pharmacokinetics study of clinical phase I trial, the two drugs are administered as volunteers. One is test drug and the other is reference drug. Then, the drug concentrations in blood and the concentration-time profile are obtained after administration drugs. Finally, the bioequivalence of two drugs is inferenced by area under the blood concentration curve (AUC) or maximum blood concentration ( $C_{\max}$ ). Seeing that the measured values are only the function of the drug concentration-time profile, this paper constructs a multiple testing or the simultaneous confidence-intervals of the two drugs concentration-time profile by directly using the measured values under the one-compartment model in a pharmacokinetics. Next, testing whether the two drugs have bioequivalence. In this paper, besides testing the type I error and power of bioequivalence is using a simulation study which is conducted by above two methods and the traditional AUC method, using a data to illustrate the application of these methods.

Key words : Bioequivalence, simultaneous confidence-intervals, multiple testing, bootstrapping method.

# 誌 謝

時間過的真快，我的研究生涯暫告一段落！回首這段日子，從對論文的一竅不通到現在能有一點點的成果，非常感謝陳玉英老師細心、耐心地給予我指導。謝謝您在論文研究期間教導我許多求學的態度，及遭遇問題時該如何去面對找尋解決辦法，在撰寫過程中，更是不厭其煩一次又一次的糾正與指導，才能讓我的論文順利完成。在口試期間，非常感謝嵇允嬋教授、張玉媚教授不吝惠賜寶貴意見，使本論文更加完善，學生由衷感謝。

其次要感謝碩士班同學及大學好友們相互鼓勵與陪伴，這段求學的過程中有許多挫折與低潮，若沒你們的協助和幫忙之下，單憑我個人的力量是無法順利渡過的。另外，也要感謝啟軒學長和文明學長的幫忙，和您們的討論過程中，多少疑問都游刃而解。

最後感謝在我背後一直不斷默默給予我鼓勵及關心的家人，給我生活和精神上的支持，使我擁有動力繼續衝刺，得以將學業完成，在此獻上我最誠摯的謝意！

黃鳳凰 謹誌於

中央大學統計研究所

2008. 6

# 目 錄

第一章 緒論 .....	1
第一節 研究背景與目的 .....	1
第二節 文獻回顧 .....	4
第二章 統計方法 .....	7
第一節 聯合信賴區間 .....	7
第二節 多重檢定 .....	10
第三章 模擬分析 .....	13
第四章 實例分析 .....	16
第五章 討論與未來研究 .....	18
參考文獻 .....	19

# 表 目 錄

表一	$\alpha=0.1$ 之下生物相等性檢定的型 I 誤差率估計值	21
表二	$\alpha=0.1$ 之下生物相等性檢定的檢定力估計值	22
表三	十六位志願受試者基本資料	23
表四	單區藥物動力學參數估計值	24
表五	不同測量時間點所得到的 $p$ -值	24
表六	多重檢定中十四個 $p$ 值與其對應的顯著水準	25
表七	十六位自願受試者的 AUC 值	26

# 圖目錄

圖一	兩種藥物不具生物相等性之血液中藥物濃度時間側寫.....	27
圖二	兩種藥物具生物相等性之血液中藥物濃度時間側寫.....	29
圖三	(a) 兩種藥物不具生物相等性下的濃度比率.....	30
	(b) 兩種藥物具生物相等性下的濃度比率.....	30
圖四	十六位志願受試者服用檢驗藥和參考藥後，血液中藥物濃度時間側寫 .....	31
圖五	兩種藥物平均濃度時間估計曲線 .....	35
圖六	兩種藥物平均濃度比率的聯合信賴區間.....	35



# 第一章 緒論

## 第一節 研究背景與目的

藥物的研發與人類的健康息息相關，因此新藥要上市之前必須通過臨床試驗三個階段的檢驗。其中第一階段的臨床試驗（clinical phase I trial）即以志願受試者為對象進行藥物動力學的研究（pharmacokinetics study）（Wagner, 1993）。在此研究中，記錄的是志願受試者，服用藥物後隨時間改變的血液中之藥物濃度，稱為藥物濃度時間側寫（concentration-time profile）。

若是學名藥的審核，則實驗中的兩種藥物，一為參考藥（reference drug），即專利權已過期的藥，另一則為檢驗藥（test drug）。一般採用  $2 \times 2$  的交叉設計（cross-over design）（Panhard, 2005），即一組受試者先施予參考藥，再接受檢驗藥；另一組受試者施用藥物順序則相反，也有可能採用重複測量設計（repeated-measure design）（Lui, 1997），受試者先接受一種藥，經過一段時間，無殘餘藥效之後，再接受另一種藥。學名藥上市前必須通過檢定，證明其與參考藥具生物相等性（bio-equivalence）（Hauschke, 2007）。

傳統生物相等性的檢定是根據能反應生物有效性（bioavailability）的藥物濃度時間側寫的函數，例如：此一側寫

下的面積，即血液中藥物濃度總和（area under the curve，簡稱AUC）及最大藥物濃度（maximum concentration，簡稱 $C_{\max}$ ）等，其中尤以AUC最為重要。令 $AUC_T$ 與 $AUC_R$ 分別為檢驗藥和參考藥的AUC，則檢驗藥與參考藥具平均生物相等性，亦即 $AUC_T/AUC_R$ 必須在(0.8, 1.25)之間，或是 $\log AUC_T - \log AUC_R$ 必須在 $(\log 0.8, \log 1.25) = (-0.097, 0.097)$ 之間（美國食品藥物管理局，簡稱FDA，於2001所訂定之規則）（Hauschke, 2007）。因為 $AUC_T$ 與 $AUC_R$ 為藥物濃度時間側寫的函數，在 $AUC_T$ 和 $AUC_R$ 相等情況下，對應的藥物濃度時間側寫未必相等，因此，就整個藥物濃度時間側寫探討生物相等性的檢定有其必要。

因為血液中藥物濃度分布傾向為右偏分布，傳統上以對數常態分布（log-normal distribution）加以描述（Davidian and Wakefield, 1995）。因此，人體血液中的藥物濃度隨時間改變的關係可描述為如下的統計模型：

$$\log X_{ij} = \log f(\theta; t_j) + \varepsilon_{ij}, \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad j = 1, \dots, m \quad (1.1)$$

其中  $X_{ij}$  表示第  $i$  位志願受試者在時間點  $t_j$  所測量的藥物濃度；

$f(\theta; t_j)$  為藥物動力學模型，其為藥物濃度隨時間改變的曲線，因藥物施予方式不同而異；

$\theta$  為藥物動力學參數，與志願受試者的吸收、代謝有關；

$\varepsilon_j$  是誤差項，服從平均數為 0、變異數為  $\sigma^2$  的常態分配。

本文將針對口服藥物討論，因此考慮藥物動力學模型中的單區模型 (one-compartment model)，描述志願受試者口服藥物後，在時間  $t$  時，其血液中的平均藥物濃度為 (Wagner, 1993)

$$f(\underline{\theta}; t) = \frac{k_a \cdot D}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (1.2)$$

其中  $\underline{\theta} = (k_a, k_e, V)$  ；

$k_a$  代表藥物吸收的速率；

$k_e$  代表藥物排除的速率；

$V$  是藥物產生效用的器官體積；

$D$  則為服用的藥劑量。

在此一非線性模型之下，根據對數轉換 (log-transformed) 的藥物濃度時間側寫的資料，得到概似函數 (likelihood function) 為

$$L(\underline{\theta}, \sigma^2) = \prod_{j=1}^m \phi\left(\frac{\log x_{ij} - \log f(\underline{\theta}; t_j)}{\sigma}\right), \quad i=1, 2, \dots, n, \quad j=1, 2, \dots, m,$$

其中  $\phi(\cdot)$  為標準常態分布的機率密度函數 (probability density function)。則其對數概似函數 (log-likelihood function) 為

$$l(\underline{\theta}, \sigma^2) = \log L(\underline{\theta}, \sigma^2) = \sum_{j=1}^m \log\left(\phi\left(\frac{\log x_{ij} - \log f(\underline{\theta}; t_j)}{\sigma}\right)\right)。$$

根據此一函數，進一步求得藥物動力學參數 $\theta=(k_a, k_e, V)$ 的最大概似估計值 (maximum likelihood estimates)，記作 $\hat{\theta}=(\hat{k}_a, \hat{k}_e, \hat{V})$ 。

本文擬根據觀察的藥物濃度時間側寫資料，在上述單區藥物動力學模型之下，就整個平均藥物濃度進行兩種藥物的平均生物相等性檢定。因為此一檢定必須綜合考慮多個時間點的資料，本文考慮兩種藥物平均濃度時間曲線之間差異的多重檢定及聯合信賴區間。

本文在第一章的第二節中介紹相關的文獻，第二章提出統計研究方法，第三章進行相關的模擬研究，第四章是實例分析，最後第五章是討論及未來研究。

## 第二節 文獻回顧

對於生物相等性的檢定而言，人體血液中藥物濃度隨時間變化的曲線扮演非常重要的角色。傳統使用的具有生物有效性的量測值，例如人體血液中藥物濃度時間曲線下之面積 (AUC) 或是最大藥物濃度值 $C_{\max}$ 等，如果兩種藥物有相近的 AUC 或 $C_{\max}$ ，則可說這兩種藥物具生物相等性。假設分別有 $n_T$ 和 $n_R$ 位志願受試者在重複測量設計之下，服用檢驗藥和參考藥。傳統上，利用一般的假設檢定方法評估生物相等性，亦即檢定虛無假說 (null hypothesis)

$$H_0: \mu_T / \mu_R \leq 0.8 \text{ 或 } \mu_T / \mu_R \geq 1.25 ,$$

相對於對立假說 (alternative hypothesis)

$$H_1: 0.8 < \mu_T / \mu_R < 1.25 ,$$

其中  $\mu_T$  和  $\mu_R$  分別是檢驗藥和參考藥之觀測值對數轉換後的平均 AUC 或平均  $C_{\max}$  。

上述假設可拆為如下的兩個單邊檢定 (two one-sided tests):

$$H_0^{(1)}: \mu_T / \mu_R \leq 0.8 \quad \text{v.s.} \quad H_1^{(1)}: \mu_T / \mu_R > 0.8$$

和

$$H_0^{(2)}: \mu_T / \mu_R \geq 1.25 \quad \text{v.s.} \quad H_1^{(2)}: \mu_T / \mu_R < 1.25 .$$

針對  $H_0^{(1)}$  v.s.  $H_1^{(1)}$  的檢定，考慮檢定統計量 (test statistics) 為

$$T_1 = \frac{\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - \log 0.8}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R}\right) S_P^2}} ,$$

針對  $H_0^{(2)}$  v.s.  $H_1^{(2)}$  的檢定，考慮檢定統計量為

$$T_2 = \frac{\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - \log 1.25}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) S_P^2}} ,$$

$$\text{其中 } S_P^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left( (n_1 - 1) S_T^2 + (n_2 - 1) S_R^2 \right) ,$$

$S_T^2$  和  $S_R^2$  分別是對應檢驗藥及參考藥之觀測值經過對數轉換後的樣本變異數 (sample variance)。

若  $T_1$  的值過大且  $T_2$  的值過小，則棄卻  $H_0$ 。若  $T_1$  及  $T_2$  檢定的顯著水準 (significance level) 設為  $\alpha$ ，則根據交集-聯集檢定 (Intersection-Union Test, 簡稱 IUT) (Berger, 1996) (Casella, 2002),  $H_0$  v.s.  $H_1$  檢定的顯著水準亦為  $\alpha$ 。

因為根據每位志願受試者的藥物濃度時間側寫計算的 AUC 受到測量時間點多寡的影響，所以 Mauger 和 Chinchilli (2000) 建議增加測量時間點，使得藥物濃度時間的曲線變得更平滑，而且在每個時間區間內就濃度總和進行相等性檢定，如此才能更嚴謹合理地檢定生物相等性，但是所花費的成本也相對的提高。Liao (2005) 直接根據以無母數方法估計的藥物濃度時間曲線，使用多重檢定方法，檢定兩種藥物的生物相等性，但是其檢定的虛無假說為

$H_0$ : 兩藥物濃度時間曲線無差異。

令  $p_1, p_2, \dots, p_m$  為在不同時間點所做檢定的  $p$ -值，則在顯著水準  $\alpha$  之下，根據  $p_1, p_2, \dots, p_m$  排序過後的  $p$  值，即  $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)}$ ，應用調整 Bonferroni 不等式 (Hochberg, 1988) 進行檢定。若

$$p_{(j)} > \alpha/j, \quad j=1, 2, \dots, m,$$

則結語是不棄卻  $H_0$ ，只是沒有顯著證據來支持這兩個曲線有差異，但是並非有顯著證據支持兩種藥物的生物相等性。所以，Liao (2005) 的多重檢定方法並不適用於生物相等性的檢定。

## 第二章 統計方法

### 第一節 聯合信賴區間

本文利用聯合信賴區間進行檢驗藥 (T) 與參考藥 (R) 的生物相等性比較。根據 FDA 所訂的規則 (Hauschke, 2007)，檢驗藥與參考藥的平均藥物濃度之比率在 0.8 和 1.25 之間，則可宣稱兩種藥物具生物相等性。所以，當  $f(\theta_T; t_j)/f(\theta_R; t_j)$ ， $j=1,2,\dots,m$ ，之 90% 聯合信賴區間皆在 0.8 與 1.25 範圍內，或是  $\log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j)$ ， $j=1,2,\dots,m$ ，的 90% 聯合信賴區間皆在 -0.097 和 0.097 之間，則宣稱此兩種藥物具生物相等性。

根據實驗得到的參考藥物之濃度值  $x_{ij,R}$  和檢驗藥物之濃度值  $x_{ij,T}$ ， $i=1,2,\dots,n$ ， $j=1,\dots,m$ ，在對數常態分布的單區藥物動力學模型 (1.1) 和 (1.2) 之下，利用最大概似估計法求得  $\theta_R$ 、 $\sigma_R$ 、 $\theta_T$  和  $\sigma_T$  的最大概似估計值  $\hat{\theta}_R$ 、 $\hat{\sigma}_R$ 、 $\hat{\theta}_T$  和  $\hat{\sigma}_T$ ，然後再利用  $f(\hat{\theta}_R; t_j)$ 、 $f(\hat{\theta}_T; t_j)$ 、 $\hat{\sigma}_R$  及  $\hat{\sigma}_T$  建構一個信賴水準 (confidence level) 為  $1-\alpha$  的  $\log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j)$ ， $j=1,2,\dots,m$ ，的聯合信賴區間。所以，此一聯合信賴區間上界 (upper limit) 和下界 (lower limit) 分別為

$$\log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) + C_\alpha \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))}$$

和

$$\log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) - C_\alpha \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))}，$$

其中  $C_\alpha$  滿足

$$\Pr \left\{ \max_{1 \leq j \leq m} \left| \left( \log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) \right) - \left( \log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j) \right) \right| / \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))} \leq C_\alpha \right\} \geq 1 - \alpha \quad (2.1)$$

因為  $\log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j)$ ,  $j=1,2,\dots,m$  , 的抽樣分布難求, 本文利

用自助法 (Bootstrapping method) 估計  $C_\alpha$  為  $\hat{C}_\alpha^*$  (Davison, 1997)

(Yafune, 1999) , 使得

$$\Pr \left\{ \max_{1 \leq j \leq m} \left| \left( \log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) \right) - \left( \log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j) \right) \right| / \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))} \leq \hat{C}_\alpha^* \right\} \approx 1 - \alpha \quad (2.2)$$

令  $\hat{\theta}_{R,b}^*$ 、 $\hat{\theta}_{T,b}^*$ 、 $\hat{\sigma}_{R,b}^*$  和  $\hat{\sigma}_{T,b}^*$  為根據模擬的第  $b$  個自助樣本所求得的  $\theta_R$ 、 $\theta_T$ 、

$\sigma_R$  和  $\sigma_T$  的最大概似估值, 其中  $b=1,2,\dots,B$  , 則本文建議針對每一個自助

樣本計算

$$U_b = \max_{1 \leq j \leq m} \frac{\left| \left( \log f(\hat{\theta}_{T,b}^*; t_j) - \log f(\hat{\theta}_{R,b}^*; t_j) \right) - \left( \log f(\hat{\theta}_{T,b}; t_j) - \log f(\hat{\theta}_{R,b}; t_j) \right) \right|}{\sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_{T,b}^*; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_{R,b}^*; t_j))}} \quad (2.3)$$

將上述  $U_b$  之值依小至大排序, 得到  $U_{(1)} \leq U_{(2)} \leq \dots \leq U_{(B)}$ 。令  $(1-\alpha)B$  為一

整數, 則最後求得  $\hat{C}_\alpha^* = U_{((1-\alpha)B)}$ 。詳細演算法如下:

步驟一: 根據觀測藥物濃度  $x_{ij,R}$  和  $x_{ij,T}$ ,  $i=1,2,\dots,n$ ,  $j=1,\dots,m$ , 在模型

(1.1) 和 (1.2) 之下求得相關參數的最大概似估計值  $\hat{\theta}_R$ 、

$\hat{\sigma}_R$ 、 $\hat{\theta}_T$  和  $\hat{\sigma}_T$ 。



步驟二：模擬二組樣本數分別為  $n_R$  和  $n_T$  來自常態  $N(0, \hat{\sigma}_R^2)$  和  $N(0, \hat{\sigma}_T^2)$

的樣本 (Yafune, 1999)。在參數為  $\hat{\theta}_R$  和  $\hat{\theta}_T$  的模型 (1.1)

和 (1.2) 之下，獲得自助樣本：

$$(x_{R1}^*, x_{R2}^*, \dots, x_{Rm}^*) \text{ 和 } (x_{T1}^*, x_{T2}^*, \dots, x_{Tm}^*) ,$$

滿足

$$\log X_{Aj}^* = \log f(\hat{\theta}_A; t_j) + \varepsilon_{Aj}, \quad \varepsilon_{Aj} \sim N(0, \hat{\sigma}_A^2), \quad A = T \text{ 或 } R, \quad j = 1, \dots, m .$$

步驟三：根據自助樣本獲得最大概似估計值  $\hat{\theta}_R^*$ 、 $\hat{\sigma}_R^*$ 、 $\hat{\theta}_T^*$  和  $\hat{\sigma}_T^*$ ，計算

式 (2.3)。

步驟四：重複步驟二到步驟三  $B$  次，獲得  $U_b$ ， $b=1, 2, \dots, B$ ，排序後之值

為  $U_{(1)} \leq U_{(2)} \leq \dots \leq U_{(B)}$ 。若  $(1-\alpha)B$  為一整數，則令  $\hat{C}_\alpha^* = U_{((1-\alpha)B)}$ 。

因此，在信賴水準為  $1-\alpha$  之下， $\log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j)$ ， $j=1, 2, \dots, m$ ，

的聯合信賴區間為

$$\log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) \pm \hat{C}_\alpha^* \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))} .$$

事實上，也可用指數轉換獲得  $f(\hat{\theta}_T; t_j)/f(\hat{\theta}_R; t_j)$ ， $j=1, 2, \dots, m$ ，的  $1-\alpha$  聯合

信賴區間為

$$\left\{ f(\hat{\theta}_T; t_j)/f(\hat{\theta}_R; t_j) \right\} \exp \left\{ \pm \hat{C}_\alpha^* \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j))} \right\} .$$

如果兩種藥物平均濃度比率的聯合信賴區間都在 0.8 和 1.25 之間，則可宣稱兩種藥物具生物相等性 (Hauschke, 2007)。

## 第二節 多重檢定

根據 FDA 所訂定的規則 (Hauschke, 2007)，也可以藉由兩個單邊檢定進行兩種藥物的生物相等性檢定。將虛無假說

$$H_0: (\text{至少存在一個 } j=1,2,\dots,m, \text{ 使得} \\ f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \leq 0.8 \text{ 或 } f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \geq 1.25)$$

先行拆為  $m$  個虛無假說：

$$H_{0j}: (f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \leq 0.8 \text{ 或 } f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \geq 1.25), j=1,2,\dots,m。$$

然後再考慮如下的兩個單尾檢定：

$$H_{0j}^{(1)}: f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \leq 0.8 \quad \text{v.s.} \quad H_{1j}^{(1)}: f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) > 0.8$$

和

$$H_{0j}^{(2)}: f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) \geq 1.25 \quad \text{v.s.} \quad H_{1j}^{(2)}: f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j) < 1.25。$$

假設分別有  $n_T$  和  $n_R$  個志願受試者在重覆測量設計之下，服用檢驗藥物和參考藥物。針對  $H_{0j}^{(1)}$  v.s.  $H_{1j}^{(1)}$  的檢定，考慮檢定統計量為

$$W_{1j} = \frac{\log f(\hat{\theta}_T; t_j) - \log f(\hat{\theta}_R; t_j) - \log 0.8}{\sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\theta}_R; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\theta}_T; t_j))}},$$

針對  $H_{0j}^{(2)}$  v.s.  $H_{1j}^{(2)}$  的檢定，考慮檢定統計量為

$$W_{2j} = \frac{\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j) - \log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j) - \log 1.25}{\sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j))}},$$

其中上述兩個檢定統計量中的  $\text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j))$  與  $\text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j))$  可

由疊爾達法 (Delta method) 獲得，其結果如下所示：

令  $\underline{\theta} = (k_a, k_e, V)$ ，則

$$\text{Var}[\log f(\hat{\underline{\theta}}; t)]$$

$$= \left[ \frac{\partial}{\partial k_a} \log f(\underline{\theta}; t) \right]^2 \text{Var}(\hat{k}_a) + \left[ \frac{\partial}{\partial k_e} \log f(\underline{\theta}; t) \right]^2 \text{Var}(\hat{k}_e) + \left[ \frac{\partial}{\partial V} \log f(\underline{\theta}; t) \right]^2 \text{Var}(\hat{V})$$

$$+ 2 \left[ \frac{\partial}{\partial V} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \left[ \frac{\partial}{\partial k_a} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \text{Cov}(\hat{V}, \hat{k}_a)$$

$$+ 2 \left[ \frac{\partial}{\partial k_e} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \left[ \frac{\partial}{\partial k_a} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \text{Cov}(\hat{k}_e, \hat{k}_a)$$

$$+ 2 \left[ \frac{\partial}{\partial V} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \left[ \frac{\partial}{\partial k_e} \log f(\underline{\theta}; t) \right] \text{Cov}(\hat{V}, \hat{k}_e)$$

$$\text{其中 } \frac{\partial}{\partial k_a} \log f(\underline{\theta}; t) = \frac{1}{k_a} + \frac{te^{-k_a t}}{e^{-k_e t} - e^{-k_a t}} - \frac{1}{k_a - k_e}$$

$$\frac{\partial}{\partial k_e} \log f(\underline{\theta}; t) = \frac{-te^{-k_e t}}{e^{-k_e t} - e^{-k_a t}} - \frac{1}{k_a - k_e}$$

$$\frac{\partial}{\partial V} \log f(\underline{\theta}; t) = -\frac{1}{V}$$

此外，根據第一章第一節中介紹的  $\theta = (k_a, k_e, V)$  之概似函數，就參數進行二次偏微，獲得Fisher資訊矩陣，記作  $F$ ，求得其反矩陣  $F^{-1}$  後，即可獲得  $Var(\hat{k}_a)$ 、 $Var(\hat{k}_e)$ 、 $Var(\hat{V})$  及上述的共變異數的估計值。

若  $W_{1j}$  及  $W_{2j}$  的觀察值為  $w_{1j}$  及  $w_{2j}$ ，則  $W_{1j}$  及  $W_{2j}$  在  $H_{0j}^{(1)}$  及  $H_{0j}^{(2)}$  之下的  $p$  值為

$$p_{1j} = P(Z \geq w_{1j}) \geq P(W_{1j} \geq w_{1j} | H_{0j}^{(1)}) ,$$

及

$$p_{2j} = P(Z \leq w_{2j}) \geq P(W_{2j} \leq w_{2j} | H_{0j}^{(2)}) ,$$

其中  $Z$  是服從標準常態分布之隨機變數。根據交集-聯集檢定 (Berger, 1996) (Casella, 2002)，則虛無假說  $H_{0j}$  檢定的  $p$  值為

$$p_j = \max(p_{1j}, p_{2j}), j = 1, 2, \dots, m .$$

值得一提的是，我們擬建構的是虛無假說  $H_0$  的檢定，因此，再使用一次交集-聯集檢定，我們將棄卻  $H_0$ ，但是支持意謂生物相等性的  $H_1$ ，若每一個  $H_{0j}$  皆被棄卻。就此一多重檢定而言，在顯著水準  $\alpha$  之下，根據  $p_1, p_2, \dots, p_m$  排序過後的  $p$  值，即  $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)}$ ，應用調整Bonferroni不等式 (Benjamini, 1995)，若

$$p_{(j)} \leq (j/m)\alpha, j = 1, 2, \dots, m ,$$

則結語檢驗藥與參考藥具有生物相等性 (Hauschke, 2007)。

### 第三章 模擬分析

為瞭解聯合信賴區間、多重檢定以及傳統的 AUC 方法，在兩種藥物 (T 及 R) 是否具有生物相等性的檢定上的表現，本文執行一個模擬研究。在此一模擬研究中，考慮在可能的對數常態分布的單區藥物動力學模型 (1.1 及 1.2) 之下，當樣本數為  $n_T = n_R = n = 10$  或 20，有 14 個測量點的資料時，進行生物相等性檢定的型 I 誤差率及檢定力的研究。

本文在兩種藥物不具生物相等性之下，考慮以下六種不同的單區藥物動力學模型：

$$\text{模型 I : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.4, k_{eT} = 0.15, V_T = 15,$$

$$\text{模型 II : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.8, k_{eT} = 0.17, V_T = 15,$$

$$\text{模型 III : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.4, k_{eT} = 0.2, V_T = 11.5,$$

$$\text{模型 IV : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.45, k_{eT} = 0.175, V_T = 24,$$

$$\text{模型 V : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.8, k_{eT} = 0.1, V_T = 15,$$

$$\text{模型 VI : } k_{aR} = 0.4, k_{eR} = 0.2, V_R = 15, k_{aT} = 0.45, k_{eT} = 0.25, V_T = 25,$$

在上述模型之下，其檢驗藥和參考藥的血液中藥物濃度時間側寫展示於圖一，血液中藥物平均濃度的比率隨時間變化的曲線參見圖三。

在兩種藥物具生物相等性之下，考慮以下五種不同的單區藥物動力學模型：

模型VII： $k_{aR}=0.4, k_{eR}=0.2, V_R=15, k_{aT}=0.4, k_{eT}=0.15, V_T=13$ ，

模型VIII： $k_{aR}=0.4, k_{eR}=0.2, V_R=15, k_{aT}=0.33, k_{eT}=0.19, V_T=15$ ，

模型IX： $k_{aR}=0.4, k_{eR}=0.2, V_R=15, k_{aT}=0.45, k_{eT}=0.175, V_T=20$ ，

模型X： $k_{aR}=0.4, k_{eR}=0.2, V_R=15, k_{aT}=0.5, k_{eT}=0.2, V_T=15$ ，

模型XI： $k_{aR}=0.4, k_{eR}=0.2, V_R=15, k_{aT}=0.4, k_{eT}=0.2, V_T=15$ ，

在上述模型之下，其檢驗藥和參考藥的血液中藥物濃度時間側寫展示於圖二，血液中藥物平均濃度的比率隨時間變化的曲線參見圖三。

在上述的每一種情形下，分別考慮對數常態分布，其對應的常態變異數為 $\sigma^2=0.2$ 和 $\sigma^2=0.8$ 的二種情況。在每一種模型、分布及樣本數之下的模擬重複數皆為1000次，求出顯著水準為 $\alpha=0.1$ 之下生物相等性的型I誤差率和檢定力，其結果列於表一和表二。

當誤差率為 $\sqrt{(0.1 \times 0.9)/1000}=0.009$ 時，樣本數假設愈大，其型I誤差率也會愈大，因此由表一的型I誤差率可以得知，當變異數固定時，不論是在哪種模型之下，樣本數 $n=10$ 的型I誤差率會比樣本數 $n=20$ 的型I誤差率小。因為從圖三很明顯可以看出模型V和模型VI

完全沒有落在 FDA 所訂的規則 (Hauschke, 2007) 範圍內，所以其型 I 誤差率幾乎接近 0；另外，模型 III 和模型 IV 非常靠近範圍，而且當變異數愈大時，愈有可能會落在範圍內，所以其型 I 誤差率會比較大。另外再從三種檢定的方法來看，聯合信賴區間的方法會比多重檢定以及傳統的 AUC 來的保守，所以利用聯合信賴區間來表達兩藥物是否具有生物相等性是比較符合的。

由圖三的五種比率圖可以推測模型 X I 的檢定力會是最好，而模型 VII 和模型 IX 的檢定力會比模型 VIII 和模型 X 好，但是從表二模擬出來的結果來看，模型 X I 的檢定力確實是最好，但是模型 VII 和模型 IX 的檢定力並沒有比模型 VIII 和模型 X 好，有可能是因為模型 VIII 和模型 X 的兩端非常接近邊界範圍，導致於沒有足夠的證據來支持拒絕  $H_0$ ，所以模型 VIII 和模型 X 的檢定力反而比模型 VIII 和模型 X 好。

## 第四章 實例分析

製藥廠研發一種新的降尿酸口服藥定 (benzbromarone)，此藥視為檢驗藥，已上市的專利藥物為參考藥。該藥廠進行第一期臨床試驗，研究此一檢驗藥與參考藥的生物相等性檢定。本實驗使用的藥劑量為 50 mg benzbromarone 口服藥錠。此一研究中有  $n=16$  位志願受試者 (男性6位，女性10位)，其年齡介於20-34歲之間，身高介於155.5-173.5公分之間，體重介於42-73公斤之間 (表三)。每位實驗者均服用檢驗藥和參考藥的藥錠，但是每次服用之間隔約一週，藥效不會殘存。所以，兩組資料可視為獨立的樣本。針對每位受試者，在口服藥物後的第0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14小時等14個時間點抽血8 ml，測量其血液中的藥物濃度。圖四展示這16位實驗者服用檢驗藥和參考藥的藥錠，其血液中藥物濃度時間個別的側寫。

針對此處的參考藥和檢驗藥，我們想了解這兩種藥物是否具有生物相等性，因此建構  $\log f(\theta_T; t_j) - \log f(\theta_R; t_j)$ ,  $j=1,2,\dots,14$ ，的聯合信賴區間。根據測得的藥物濃度值，計算得到對數常態分布下單區藥物動力學模型中，利用最大概似估計法求得參數估計值 (表四)。檢驗藥和參考藥的藥物平均濃度時間估計曲線展示於圖五。再根據表四的參數估計值可以求得  $\log f(\hat{\theta}_R; t_j)$  和  $\log f(\hat{\theta}_T; t_j)$ ,  $j=1,2,\dots,14$ 。之後，應



用  $B=3000$  自助樣本求得臨界值為  $\hat{C}_{0.1}^*=0.7355$ 。因此，

$\log f(\underline{\theta}_T; t_j) - \log f(\underline{\theta}_R; t_j)$ ， $j=1,2,\dots,14$ ，的90%聯合信賴區間為

$$\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j) - \log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j) \pm$$

$$0.7355 \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j))}，j=1,2,\dots,14$$

進一步轉換後即得  $f(\underline{\theta}_T; t_j)/f(\underline{\theta}_R; t_j)$ ， $j=1,2,\dots,14$ ，的90%聯合信賴區間為

$$\left\{ f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j)/f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j) \right\} \exp \left\{ \pm 0.7355 \sqrt{\text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_T; t_j)) + \text{var}(\log f(\hat{\underline{\theta}}_R; t_j))} \right\}，$$

結果展示於圖六。由圖六得知因信賴區間上界超過 1.25 且下界低於 0.8，所以根據 FDA 所訂定的標準 (Hauschke, 2007)，此研究中的檢驗藥並未通過與參考藥生物相等性的檢定。

若應用本文所提的多重檢定，則必須根據在14個時間點，先計算對應的  $p$  值 (表五)，然後將  $p$  值排列後，與調整後的顯著水準比較 (表六)，所有的  $p$  值均與調整後的顯著水準大，得知此一結果並不支持這兩種藥物的生物相等性。

此外，計算這16位實驗者服用兩個不同藥廠生產的藥錠之後的 AUC 值 (表七)。使用兩個單邊檢定的方法，求得其  $p$ -值=0.0531，其值小於顯著水準  $\alpha=0.1$ ，結果是支持檢驗藥與參考藥具平均生物相等性。

## 第五章 討論與結語

事實上，最具生物有效性的資料應是整個測量的血液中藥物濃度時間側寫，因此，提及生物相等性也應就此側寫而言。實務上，FDA 規定 (Hauschke, 2007) 的生物相等性僅就血液中藥物濃度總和 (AUC) 或最大藥物濃度 ( $C_{\max}$ ) 而言，此一研究或多或少指出根據整個側寫或僅根據部分資訊所作之檢定，結論有所不同。

傳統雖以對數常態分布描述藥物濃度的分布，但是，所有可能的右偏分布，包括韋伯 (Weibull) 分布、伽瑪 (Gamma) 分布或是對數邏輯司 (log-logistic) 分布等皆可行。此外，若是藥物的施予是透過靜脈注射，則應考慮雙區藥物動力學模型。因此，未來或可進一步考慮雙區藥物動力學模型或多區藥物動力學模型，及其他可行的右偏分布研究此一生物相等性的檢定。

## 參 考 文 獻

- [1] Benjamini, Y. and Hochberg, Y. ( 1995 ) . Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Statistical Society*, 57, 289-300.
- [2] Berger, R.L. and Hsu, J. (1996). Bioequivalence trials, intersection-union tests and equivalence confidence sets. *Statistical Science*, 11, 283-319.
- [3] Casella, G. and Berger, R.L. (2002). *Statistical Inference*. 2nd edn. Duxbury: California.
- [4] Davidian, M. and Giltinan, D.M. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall: London.
- [5] Davison, A.C and Hinkley, D.V. (1997). *Bootstrap Methods and their Application*. Cambridge University Press: Cambridge.
- [6] Hochberg Y. ( 1988 ) . A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* , 75, 800 –802.
- [7] Hauschke, D. (2007). *Bioequivalence studies in drug development : methods and applications*.
- [8] Lui, K.J. (1997). Sample Size Determination for Repeated Measurements in Bioequivalence Test. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 25, 507-513.
- [9] Liao, J. Z. ( 2005 ) . Comparing the concentration curves directly in a pharmacokinetics, bioavailability / bioequivalence study. *Statistics in medicine*, 24, 883-891.
- [10] Mauger, D.T. and Chinchilli, V.M. ( 2000 ) . An alternative index for assessing profile similarity in bioequivalence trials. *Statistics in medicine*, 19, 2855-2866.
- [11] Panhard, X. and Mentre, F. ( 2005 ) . Evaluation by simulation of tests based on non-linear mixed-effects models in pharmacokinetic interaction and bioequivalence cross-over trials. *Statistics in medicine*, 24, 1509-1524.

- [12] Wagner, J.G. ( 1993 ) . Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. *Technomic: Lancaster*.
- [13] Wakefield, J. and Racine-Poon, A. (1995). An application of Bayesian population pharmacokinetic/pharmacodynamic models to dose recommendation. *Statistics in medicine*, 14, 971-986.
- [14] Yafune, A. and Ishiguro, M. ( 1999a ) . Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: A use of bootstrap standard error. *Statistics in medicine*, 18, 581-599.

表一  $\alpha=0.1$ 之下生物相等性檢定的型 I 誤差率估計值

模型	$\sigma^2$	n	聯合信賴區間	多重檢定	AUC
I	0.2	10	0.000	0.002	0.013
		20	0.001	0.004	0.019
	0.8	10	0.001	0.005	0.038
		20	0.002	0.005	0.044
II	0.2	10	0.000	0.002	0.002
		20	0.000	0.003	0.001
	0.8	10	0.000	0.003	0.009
		20	0.001	0.003	0.002
III	0.2	10	0.001	0.002	0.107
		20	0.001	0.004	0.183
	0.8	10	0.002	0.009	0.052
		20	0.003	0.011	0.080
IV	0.2	10	0.000	0.001	0.099
		20	0.001	0.001	0.118
	0.8	10	0.002	0.003	0.155
		20	0.002	0.004	0.178
V	0.2	10	0.000	0.000	0.001
		20	0.001	0.000	0.001
	0.8	10	0.001	0.001	0.002
		20	0.001	0.001	0.001
VI	0.2	10	0.000	0.000	0.001
		20	0.000	0.000	0.001
	0.8	10	0.000	0.000	0.001
		20	0.000	0.000	0.001

表二  $\alpha=0.1$ 之下生物相等性檢定的檢定力估計值

模型	$\sigma^2$	n	聯合信賴區間	多重檢定	AUC
VII	0.2	10	0.087	0.025	0.494
		20	0.061	0.017	0.446
	0.8	10	0.023	0.016	0.158
		20	0.015	0.011	0.114
VIII	0.2	10	0.007	0.010	0.598
		20	0.005	0.009	0.557
	0.8	10	0.002	0.001	0.221
		20	0.001	0.001	0.272
IX	0.2	10	0.009	0.004	0.281
		20	0.008	0.003	0.183
	0.8	10	0.003	0.001	0.108
		20	0.004	0.000	0.081
X	0.2	10	0.007	0.011	0.555
		20	0.005	0.009	0.595
	0.8	10	0.004	0.001	0.221
		20	0.004	0.001	0.280
X I	0.2	10	0.679	0.652	0.997
		20	0.558	0.603	0.966
	0.8	10	0.253	0.194	0.265
		20	0.241	0.138	0.232

表三 十六位志願受試者基本資料

實驗者編號	年齡(歲)	體重(公斤)	身高(公分)	性別
1	21	51	155.5	F
2	22	66	171.5	M
3	21	61	173.5	M
4	34	71.5	167	M
5	22	65.5	171.5	M
6	24	42	158	F
7	23	46.5	157	F
8	21	51	158.5	F
9	25	67	172	M
10	23	47.5	162	F
11	24	61.5	169.5	F
12	20	53	158	F
13	24	56	163	F
14	26	57.5	168	F
15	21	73	173	M
16	21	52	160	F
平均數	23.3	57.6	164.9	
標準差	3.3	9.3	6.5	

M：男生 F：女生

表四 單區藥物動力學參數估計值

參數	$\hat{k}_a$	$\hat{k}_e$	$\hat{V}$	$\hat{\sigma}^2$
參考藥	0.3240	0.3239	16.2740	0.6661
檢驗藥	0.3030	0.3031	18.0661	0.7902

表五 不同測量時間點所得到的  $p$ -值

測量時間點 (小時)	$p_{1j}$	$p_{2j}$	$p_j = \max(p_{1j}, p_{2j})$
0.5	0.4653	0.2961	0.4653
1	0.4513	0.2649	0.4513
1.5	0.4306	0.2227	0.4306
2	0.3986	0.1667	0.3986
2.5	0.3497	0.1021	0.3497
3	0.2965	0.0607	0.2965
3.5	0.2928	0.0803	0.2928
4	0.3281	0.1532	0.3281
5	0.3824	0.2892	0.3824
6	0.4086	0.3625	0.4086
8	0.4317	0.4289	0.4317
10	0.4419	0.4585	0.4585
12	0.4477	0.4749	0.4749
14	0.4514	0.4854	0.4854

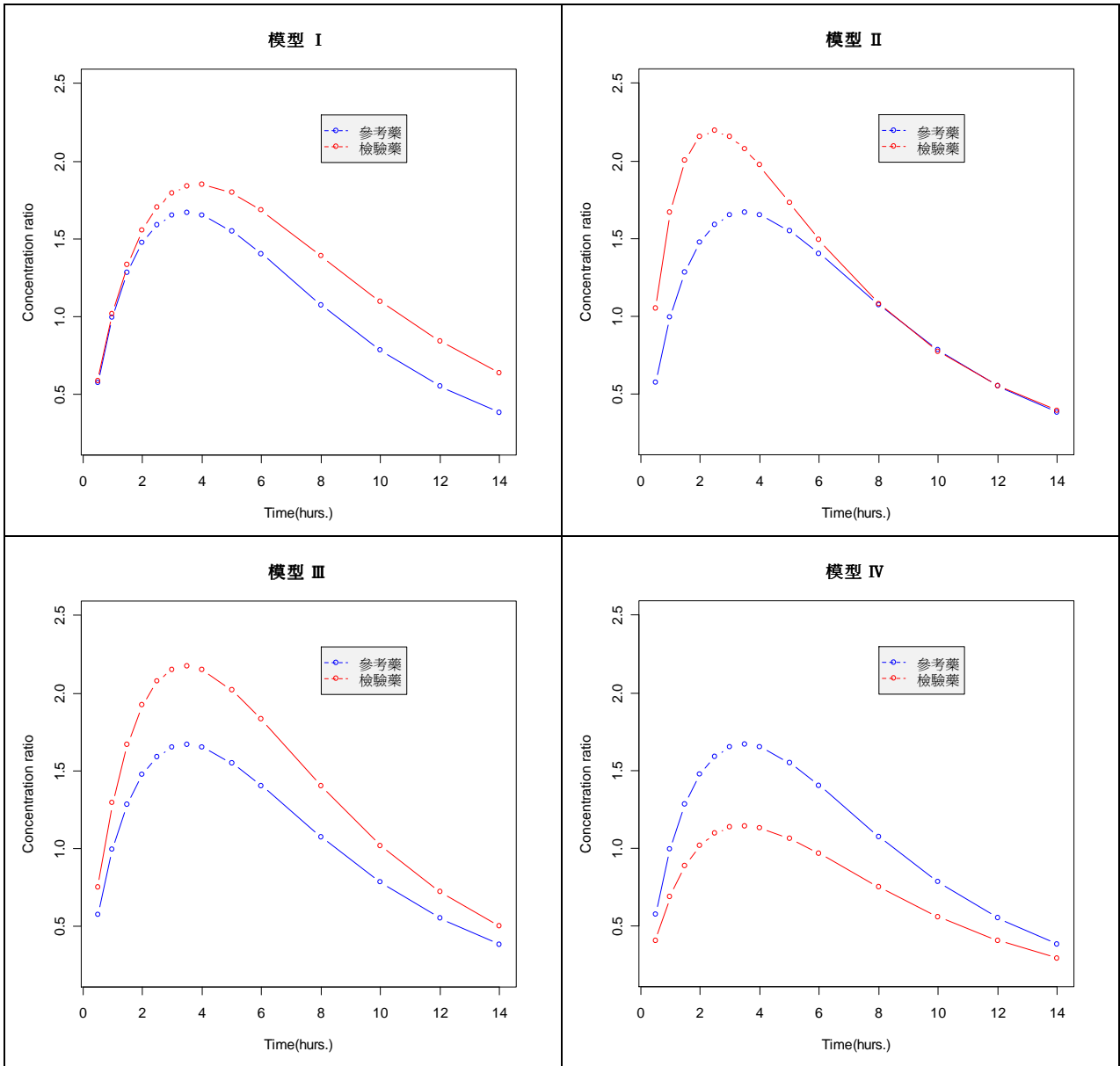


表六 多重檢定中 14 個  $p$  值與其對應的顯著水準

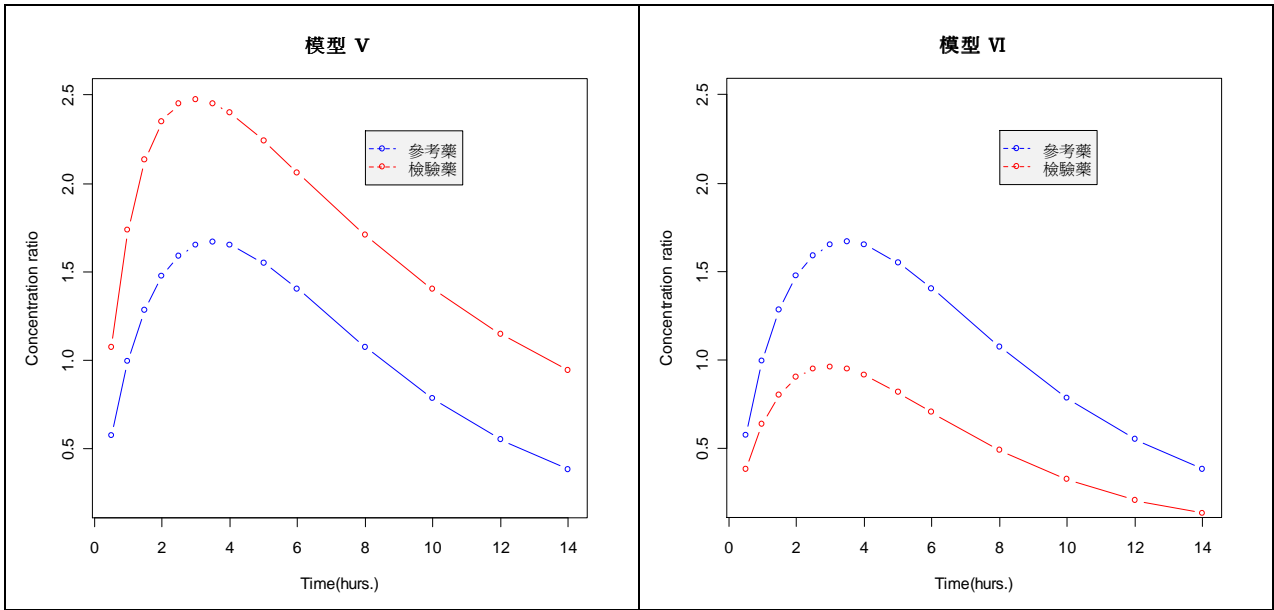
排序過後的 $p$ -值	調整過後的顯著水準	$p$ -值 $\leq$ 調整過後的顯著水準	測量時間點 (小時)
$P_{(1)} = 0.2928$	$0.1/14 = 0.0071$	No	3.5
$P_{(2)} = 0.2965$	$0.1 \times 2/14 = 0.0143$	No	3
$P_{(3)} = 0.3281$	$0.1 \times 3/14 = 0.0214$	No	4
$P_{(4)} = 0.3497$	$0.1 \times 4/14 = 0.0286$	No	2.5
$P_{(5)} = 0.3824$	$0.1 \times 5/14 = 0.0357$	No	5
$P_{(6)} = 0.3986$	$0.1 \times 6/14 = 0.0429$	No	2
$P_{(7)} = 0.4086$	$0.1 \times 7/14 = 0.5000$	No	6
$P_{(8)} = 0.4306$	$0.1 \times 8/14 = 0.0571$	No	1.5
$P_{(9)} = 0.4317$	$0.1 \times 9/14 = 0.0643$	No	8
$P_{(10)} = 0.4513$	$0.1 \times 10/14 = 0.0714$	No	1
$P_{(11)} = 0.4585$	$0.1 \times 11/14 = 0.0786$	No	10
$P_{(12)} = 0.4653$	$0.1 \times 12/14 = 0.0857$	No	0.5
$P_{(13)} = 0.4749$	$0.1 \times 13/14 = 0.0929$	No	12
$P_{(14)} = 0.4854$	$0.1 \times 14/14 = 0.100$	No	14

表七 十六位自願受試者的 AUC 值

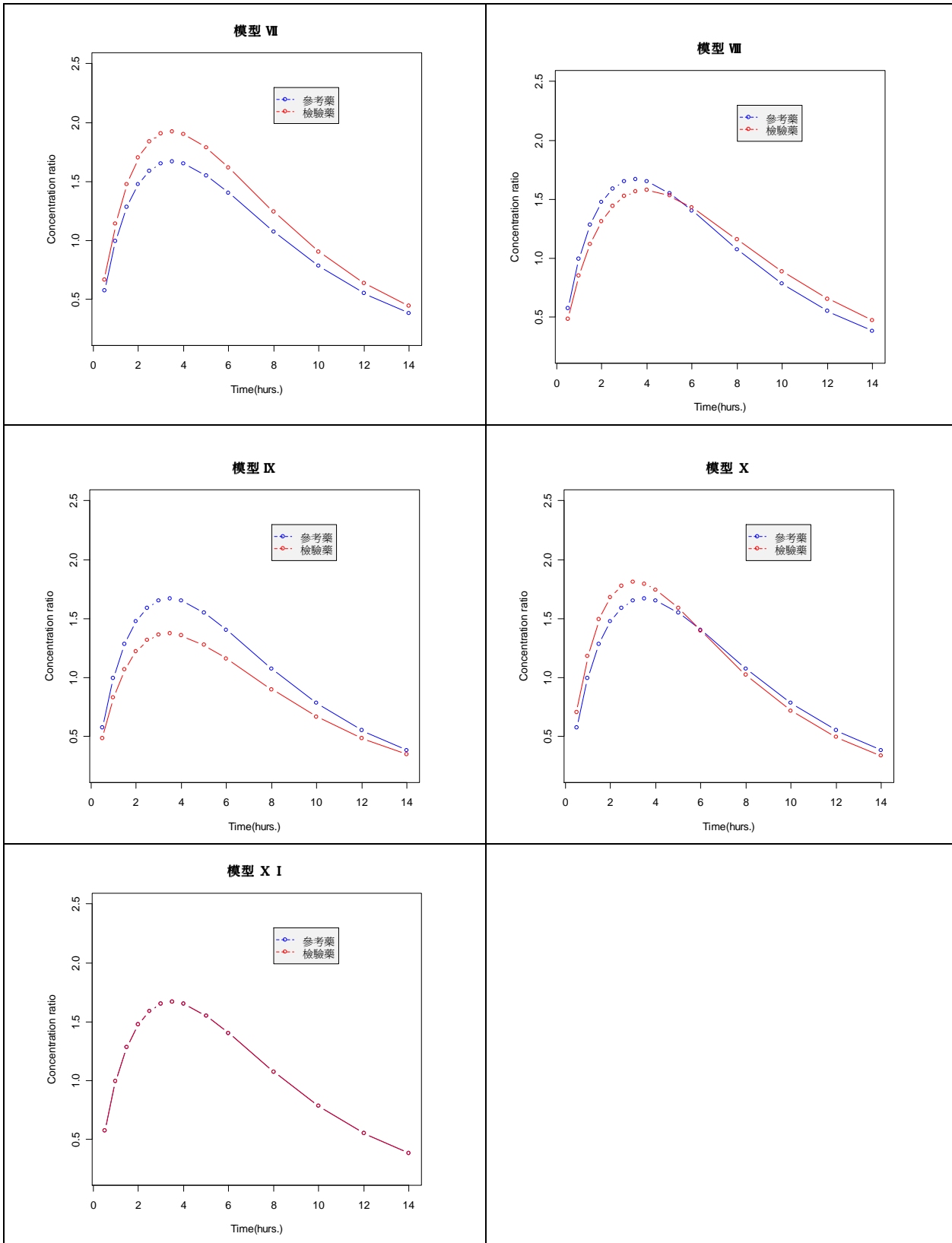
藥物	實驗者															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
對照藥物	11.34	8.39	9.16	8.46	13.25	23.57	11.20	20.01	9.46	11.46	7.48	9.81	7.67	9.19	14.77	14.01
實驗藥物	10.45	7.61	9.64	7.94	12.54	21.84	9.52	19.09	9.43	9.28	7.26	10.12	11.92	10.78	17.72	8.43



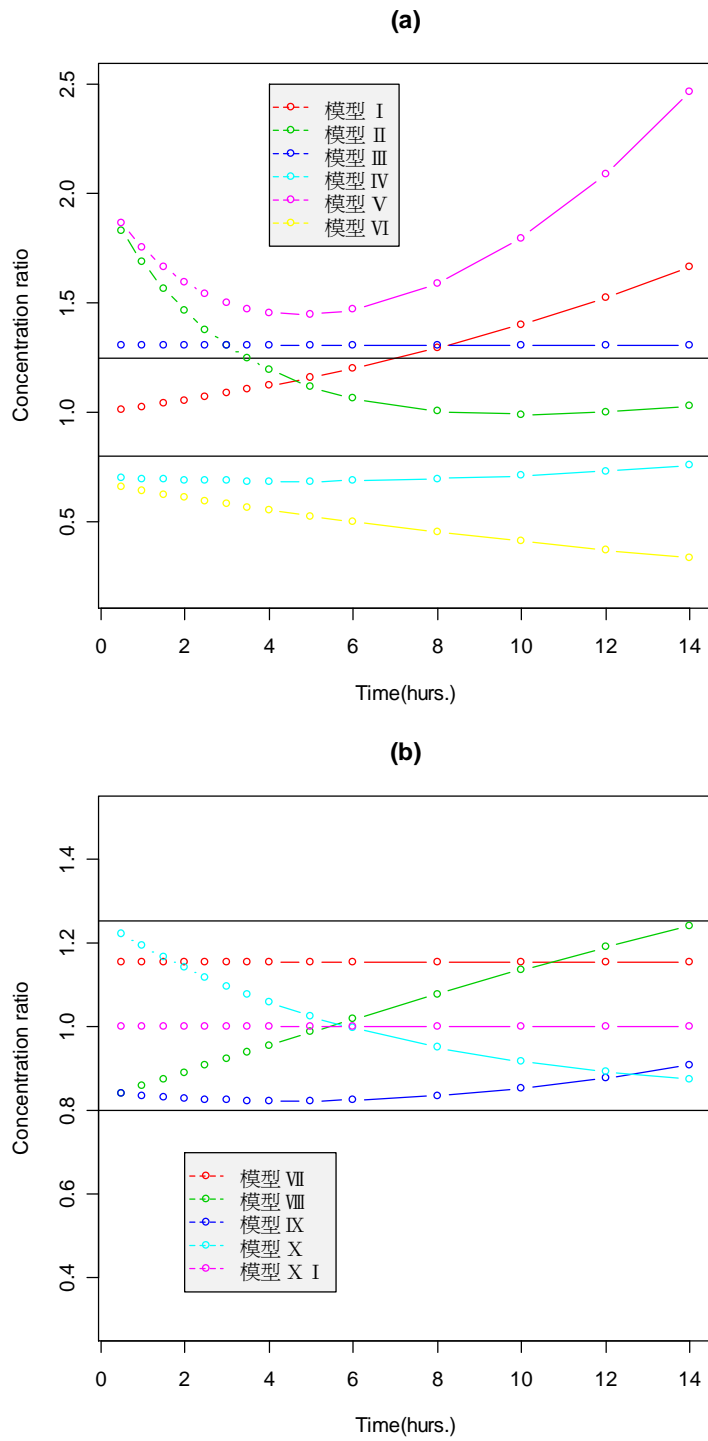
圖一 兩種藥物不具生物相等性之血液中藥物濃度時間側寫



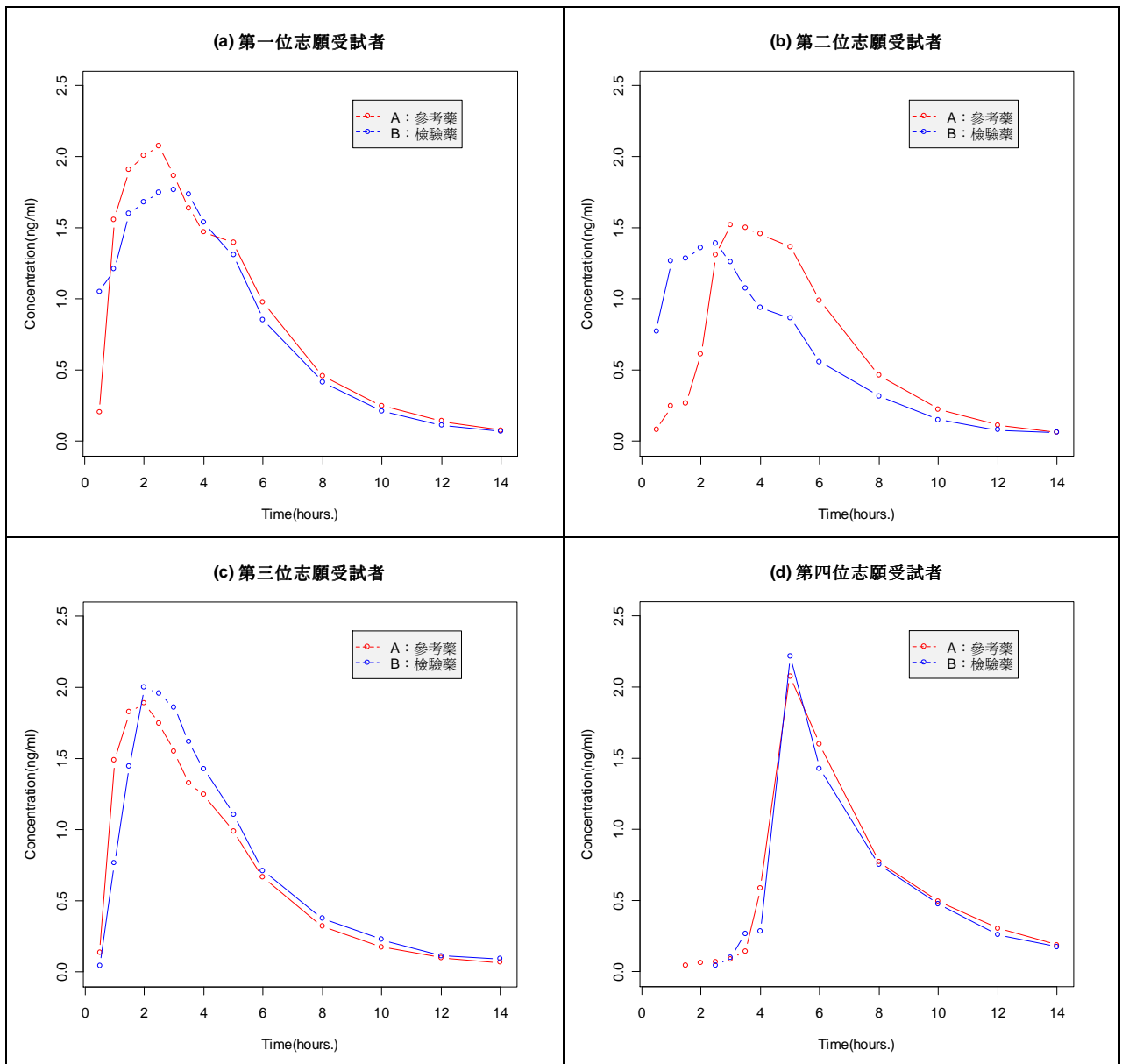
圖一[續] 兩種藥物不具生物相等性之血液中藥物濃度時間側寫



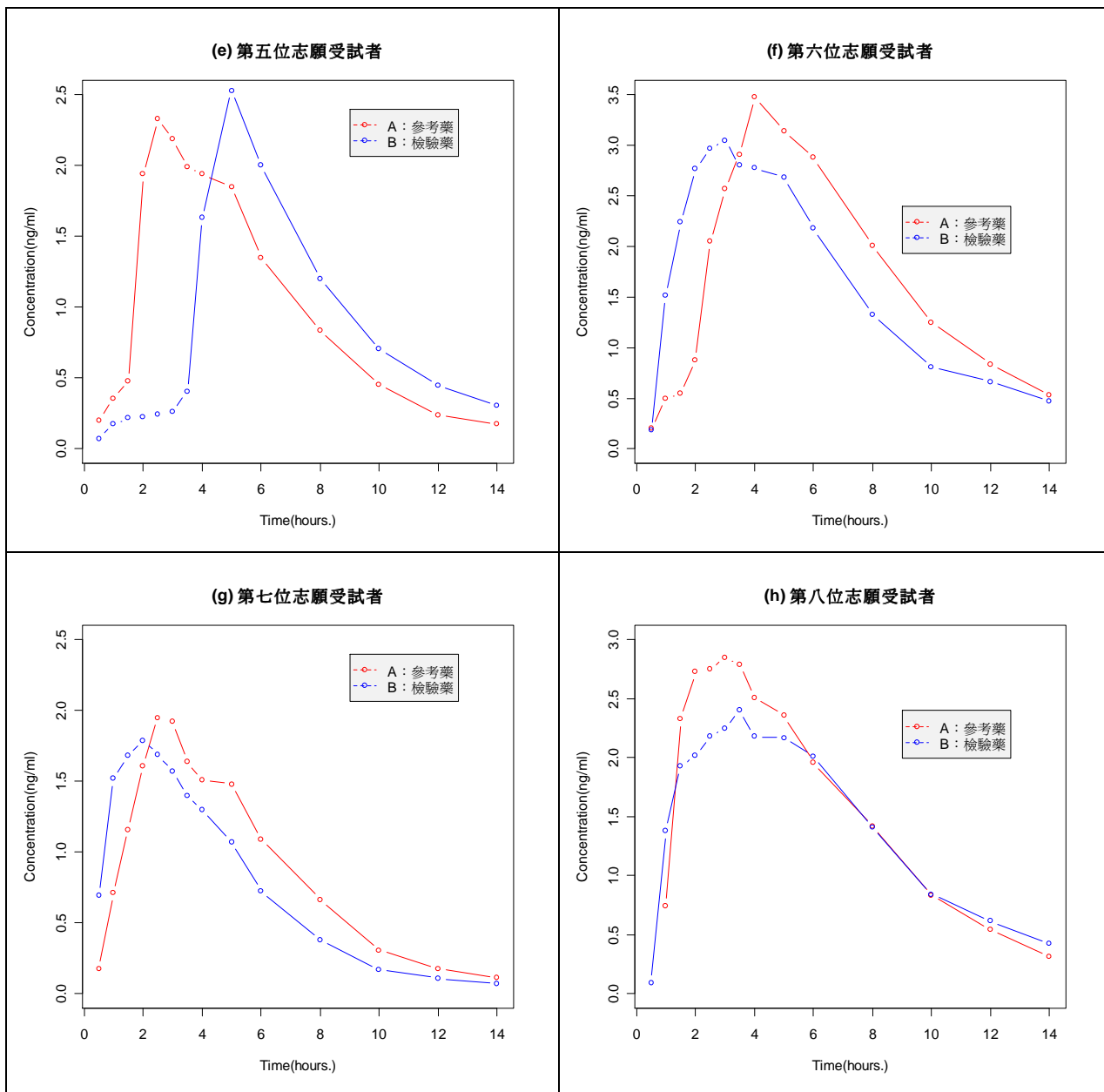
圖二 兩種藥物具生物相等性之血液中藥物濃度時間側寫



圖三 (a) 兩種藥物不具生物相等性下的濃度比率  
 (b) 兩種藥物具生物相等性下的濃度比率

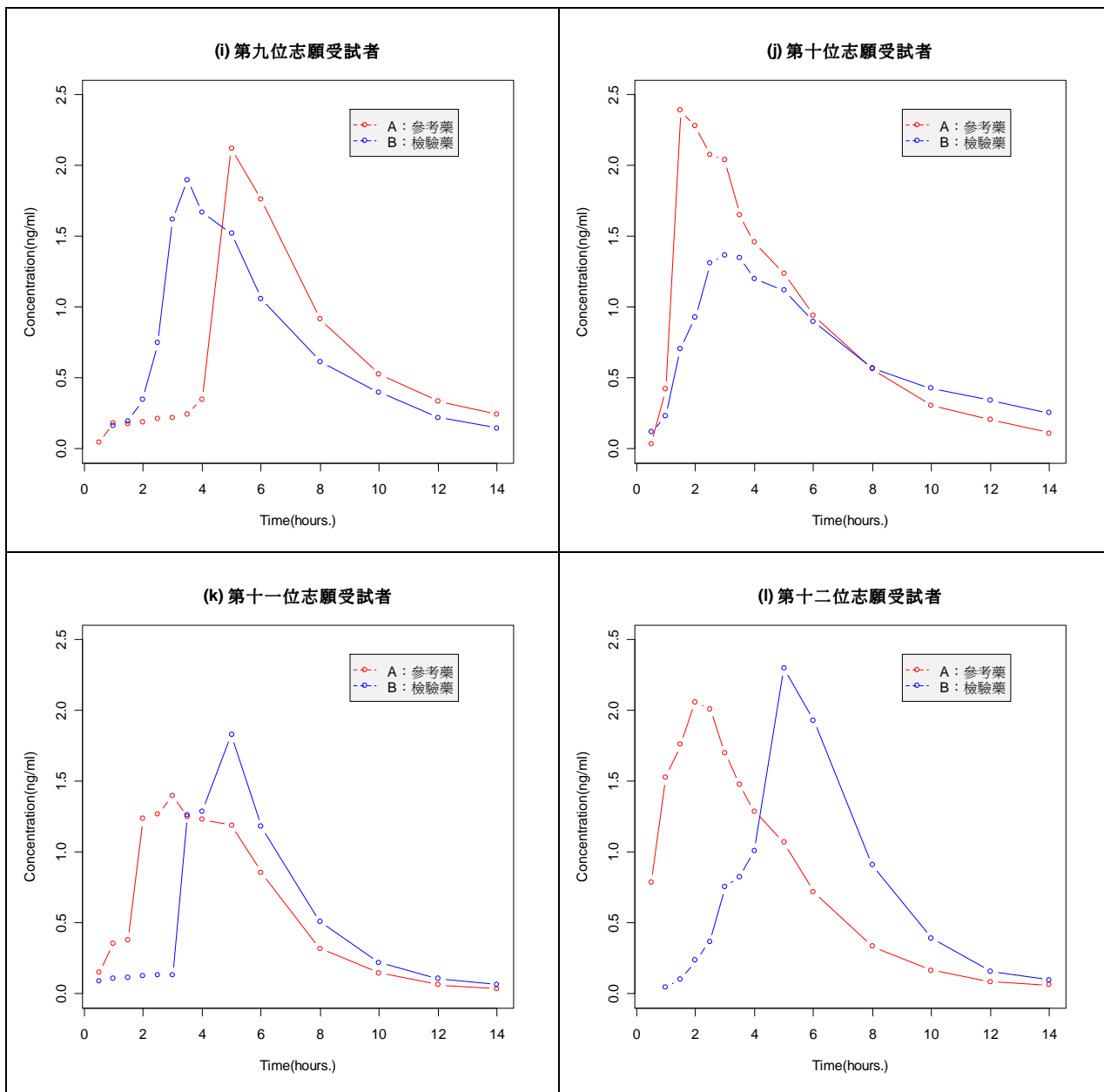


圖四 十六位志願受試者服用檢驗藥和參考藥後，血液中藥物濃度時間側寫

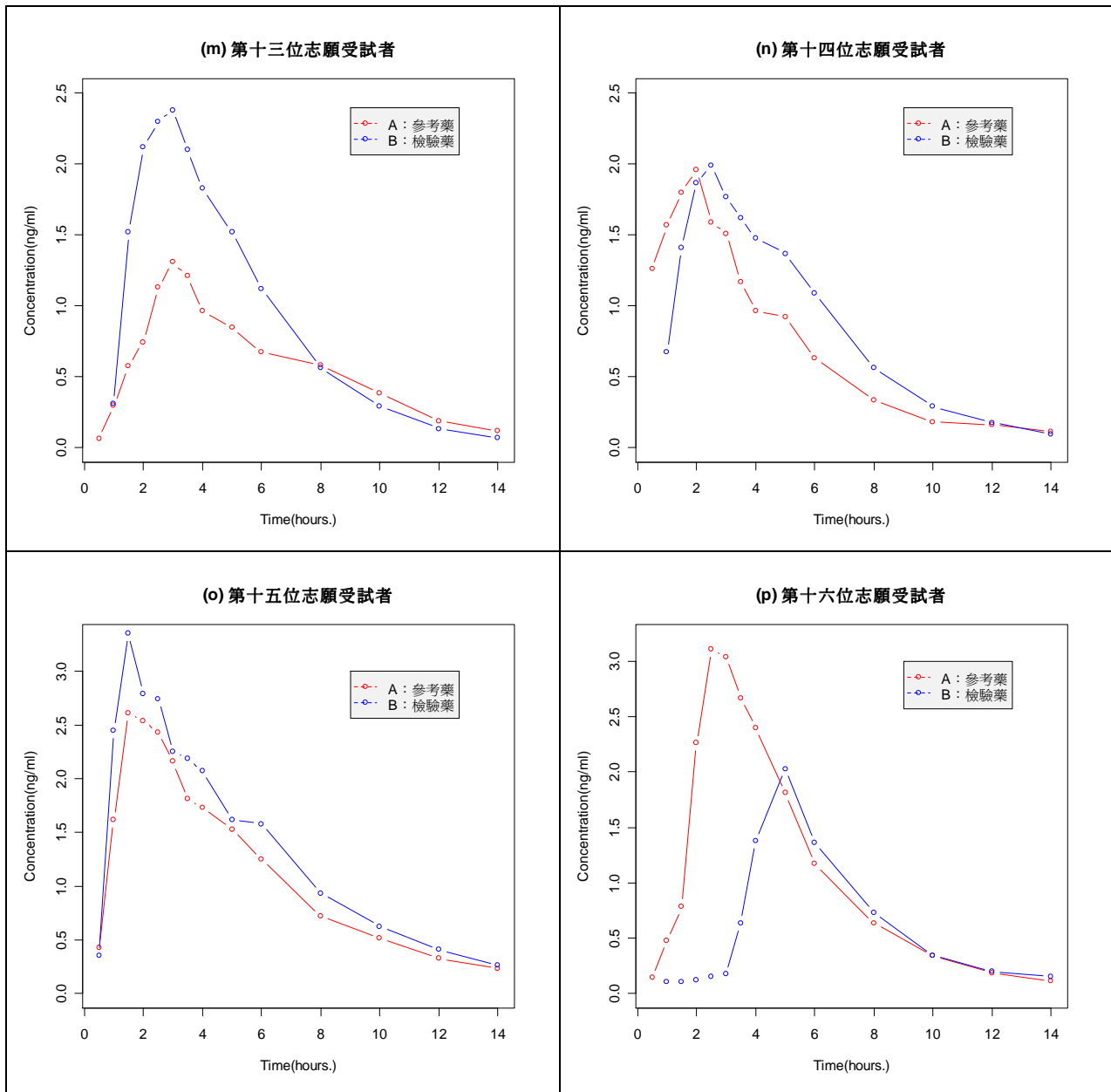


圖四[續] 十六位志願受試者服用檢驗藥和參考藥後，血液中藥物濃度時間側寫

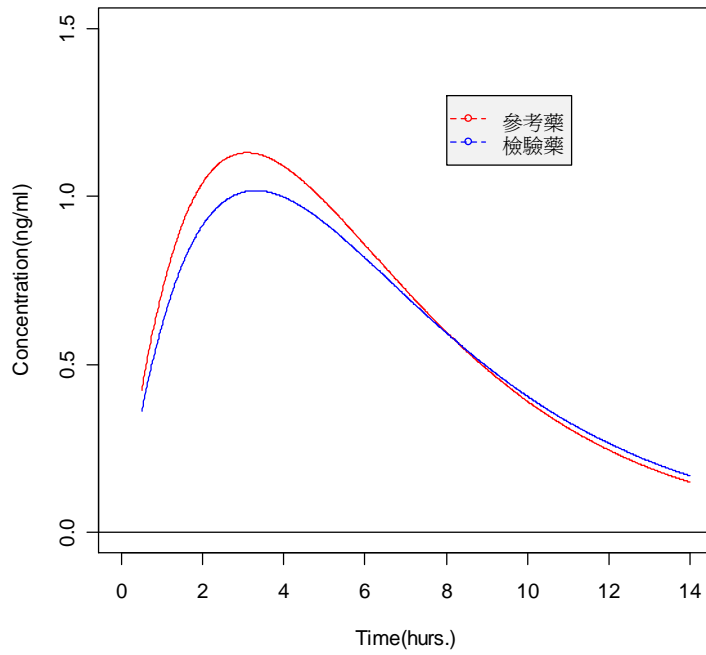




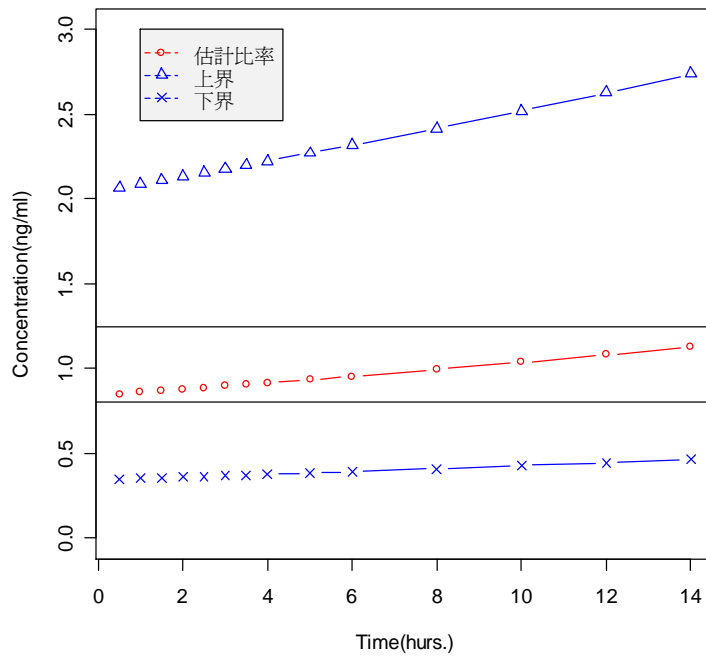
圖四[續] 十六位志願受試者服用檢驗藥和參考藥後，血液中藥物濃度時間側寫



圖四[續] 十六位志願受試者服用檢驗藥和參考藥後，血液中藥物濃度時間側寫



圖五 兩種藥物平均濃度時間估計曲線



圖六 兩種平均濃度比率的聯合信賴區間圖