

最大概似估計式與最小變方不偏估計式 在評估平均生体相等性之比較

劉仁沛¹ 許富閔²

¹國立台灣大學農藝學研究所生物統計組

²國立成功大學統計學系暨研究所

摘 要

原廠藥研發需要花費巨大財力與長期投資, 所以原廠藥藥價是非常昂貴。待原廠藥專利期滿後, 其它藥廠則可仿造相同藥品, 這種仿照藥稱為學名藥, 因學名藥不須長期研發投資, 所以學名藥價格較原廠藥為便宜。因此可節省醫療費用的支出。為確保學名藥的療效和安全性與原廠藥相同, 藥政單位要求廠商必須証明學名藥與原廠藥具有平均生体相等性後才核准上市。最大概似估計式已被採用在評估平均生体相等性, 但最大概似估計式會高估平均生体相等性。所以我們建議採用最小變方不偏估計式評估平均生体相等性。我們並執行一個模擬研究經, 以經驗型 I 誤差與經驗檢定力來比較兩種估計式之優劣。我們亦以實際資料說明最小變方不偏估計式在評估生体相等性上的應用。

關鍵詞：平均生体相等性、模擬研究、經驗型誤、經驗檢定力、信賴區間包含率。

美國數學會分類索引：主要 62F03; 次要 62-07。



1. 前言

新藥或原廠藥 (innovative drugs) 的研究和發展平均將投資 8~12 億美元及 10~12 年的時間, 所以研發藥物是長期, 巨額資金和高風險的投資。又因有專利期的保護, 所以原廠藥的價格通常是較為昂貴的, 於是很多學名藥廠會等到原廠藥專利期滿後, 向政府提出簡要新藥申請 (Abbreviated New Drug Application, ADNA), 並仿照原廠藥的成份製造出相同的藥品。這類仿照藥稱為學名藥 (generic drugs)。為確保學名藥的療效和安全性與原廠藥相同, 世界各國的藥政單位, 如美國食品與藥物管理局 (FDA) 與我國衛生署藥政處均要求廠商必須證明學名藥與原廠藥具有平均生體相等性 (average bioequivalence, ABE)。

學名藥與原廠藥平均相等性即在比較兩者平均生體可用率 (average bioavailability) 是否為對等 (equivalent)。在藥物動力學 (pharmacokinetics) 上, 生體可用率的反應值 (Responses) 包括時間-血液濃度下的曲線面積 (area under the curve of time-plasma concentration, AUC) 及最高血液濃度 (maximum concentration, C_{max})。目前美國 FDA, 我國衛生署及世界各藥政單位均採用最大概似估計式 (maximum likelihood estimator, MLE) 評估平均生體相等性。先將 AUC 及 C_{max} 取對數轉換 (logarithmic Transformation) 後在對數尺度 (log-scale) 及常態假設下計算學名藥與原廠藥之對數平均生體可用率差的 90% 信賴區間。並再取指數轉換後得原始尺度 (original-scale) 下學名藥與原廠藥平均可用率比的 90% 信賴區間。若 90% 信賴區間完全包括在 (80.00%, 125.00%) 之內, 則在 5% 型 I 誤差機率下, 藥政單位則宣稱學名藥與原廠藥為平均生體相等。雖然 MLE 在資料取對數後, 針對所評估的參數是不偏估計值, 可是一旦將其取指數轉換回原始尺度, 由於指數轉換並不是線性的, 於是產生偏差。因此本文考慮統計上的不偏性, 於是建議採用最小變方不偏估計式 (minimum variance unbiased estimator, MVUE) 來評估平均生體相等性。

本文目的在於研究 MLE 和 MVUE 在評估 ABE 的表現差異, 主要針對其點估計值、經驗型 I 誤差 (size) 和經驗檢定力 (power) 與信賴區間的包含率 (probability coverage) 的部分來進行比較, 然而點估計值統計性質的部份比較, 可見於 Liu and Weng (1992)。

本文在第二節中, 考慮不同的交叉設計和不同的基本假設, 推導 MVUE 並採用信賴區間法來評估 ABE; 在第三節中, 我們報告比較 MVUE 及 MLE 在評



估平均生体相等性的模擬試驗之結果;在第四節中,我們用一個 2×3 交叉設計的數例說明 MVUE 之實際應用。最後,在第五節中,提供一些討論。

2. 最大概似估計式 (MLE) 與最小變方不偏估計式 (MVUE)

針對兩序列兩期間交叉設計 (two-sequence, two-period crossover design; 2×2 crossover design), Liu and Weng (1992) 比較最大概似估計式與最小變方不偏估計式之點估計的不同統計性質。本文在高階交叉設計下 (higher-order crossover design) 推導出 MVUE 的估計式及學名藥與原廠藥平均生体可用率比之 $(1 - 2\alpha)\%$ 信賴區間,與比較 MLE 與 MVUE 在評估平均生体相等性的優劣。

交叉設計是將一群符合試驗納入與排除條件的受試者隨機指派至數個序列 (sequence)。被指派至序列的受試者,在不同處理期間 (treatment period) 服用學名藥 (test formulation, T) 或原廠藥 (reference formulation, R)。為了防止藥物殘餘效應 (carryover effects) 的發生,通常在兩個處理期間中加入清洗期間 (washout period)。表 1 提供 3 個最常使用的兩序列不同期間的交叉設計。

令 X_{ijk} 代表在第 i 序列中第 k 個受試者於第 j 個處理期間之藥物動力學反應值, $k=1, \dots, n_i; j=1, \dots, J; i=1, 2$ 。當設計為 2×2 交叉設計時, $J=2$; 為 2×3 交叉設計時, $J=3$; 為 2×4 交叉設計時, $J=4$ 。

在 X_{ijk} 取對數轉換後, Chow and Liu (2000) 建議下列可加性線性模式 (additive linear models) 估計平均生体相等性:

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + S_{ik} + \pi_j + \tau_f + C_{j-1,i} + \varepsilon_{ijk} \quad (1)$$

$Y_{ijk} = \ln(X_{ijk})$; $\ln$ 代表自然對數, μ 是總平均值, G_i 為第 i 個序列的固定型效應, π_j 為第 j 個期間的固定型效應, τ_f 為在第 i 個序列與第 j 個期間之處理的固定型效應 ($f = T, R$), $C_{(j-1,i)}$ 為在第 i 個序列與第 j 個期間之固定型的第一階藥物殘餘效應 (first-order carryover effect), S_{ik} 為第 i 個序列中第 k 個受試者之隨機效應 (random effect); ε_{ijk} 為第 i 個序列第 k 個受試者在第 j 個期間反應值之隨機誤差 (random error)。我們同時假設固定型效應之和為 0。 S_{ik} 具有獨立與相同 (independently and identically distributed, i.i.d.) 平均數為 0 與變方為 σ_s^2 之常態分佈。 ε_{ijk} 為 i.i.d. 平均數為 0 與變方為 σ_e^2 之常態分佈。 σ_s^2 代表受試者間之變異 (inter-subject variability) 而 σ_e^2 代表受試者內之變異 (intra-subject

表1兩序列的交叉設計

(1) 2×2 交叉設計

	期間	
序列	I	II
1	T	R
2	R	T

(2) 2×3 交叉設計

	期間		
序列	I	II	III
1	T	R	R
2	R	T	T

(3) 2×4 交叉設計

	期間			
序列	I	II	III	IV
1	T	R	R	T
2	R	T	T	R

variability)。我們亦假設 S_{ik} 與 ε_{ijk} 相互獨立。在 2×2 交叉設計下, 序列效應與藥物殘餘效應是互相混雜 (confounded)。而且若藥物殘餘效應存在時, 處理效應之不偏估算值不存在。所以我們假設在 2×2 交叉設計下經過足夠長的清洗期, 藥物殘餘效應不存在。

將 (1) 式可加線性模式取指數轉換為原始尺度後其模式為:

$$X_{ijk} = \exp\{\mu + G_i + S_{ik} + \pi_j + \tau_f + C_{(j-1,i)} + \varepsilon_{ijk}\} \quad (2)$$

因我們假設 S_{ik} 及 ε_{ijk} 為常態, 故模式 (2) 又稱為對數線性常態模式 (Log-linear normal model, Bradu and Mundlak, 1970; Crow and Shimizu, 1988)。

在原始尺度下, 學名藥與原廠藥之平均生体可用率分別為 $e^{\mu+\tau_T}$ 及 $e^{\mu+\tau_R}$ 。所以目前世界各國藥政單位評估平均生体相等性之參數 (parameter of interest) 為學名藥與原廠藥平均生体可用率之比:

$$\theta = \frac{e^{\mu+\tau_T}}{e^{\mu+\tau_R}} = e^{\tau_T-\tau_R} = e^{\tau} \quad (3)$$

其中 $\tau = \tau_T - \tau_R$



對 AUC 及 C_{max} 而言, 若 δ 在 0.8 與 1.25 之間, 各國藥政單位即可宣稱學名藥與原廠藥具有平均生體相等性而可核准學名藥上市販售。所以評估平均生體相等性之統計假說 (Statistical hypothesis) 為:

$$H_0 : \theta \leq \Delta_L \quad \text{or} \quad H_a : \theta \geq \Delta_U \quad \text{vs} \quad H_a : \Delta_L < \theta < \Delta_U, \quad (4)$$

$\Delta_U=1.25$ 及 $\Delta_L=0.8$ ($=1/1.25$) 為原始尺度下之相等性界限 (equivalence limit)。

假說 (4) 亦可在對數尺度表示如下:

$$H_0 : \tau \leq \delta_L \quad \text{or} \quad H_a : \tau \geq \delta_U \quad \text{vs} \quad H_a : \delta_L < \tau < \delta_U \quad (5)$$

其中 δ_U 與 δ_L 為對數尺度下之相等性界限, $\delta_U = \ln(1.25) = 0.2231$, $\delta_L = \ln(0.80) = -0.2231$; 所以在對數尺度下, 上下相等性界限是對稱於 0。

目前世界各國藥政單位在假說 (3) 下, 在評估學名藥與原廠藥之平均生體相等性時的統計方法為首先在對數尺度下求得 τ 之 MLE 及相對應 τ 的 90% 信賴區間後再將結果取指數求得 θ 之 MLE 與 θ 之 90% 信賴區間。若 θ 之 90% 信賴區間的上下限完全包含在 (0.8,1.25) 內則宣稱學名藥與原廠藥具有平均生體相等性 (Chow and Liu,2000)。

在兩序列的交叉設計下, τ 的 MLE 可根據在對數尺度下個體內對比 (intra-subject contrast), d_{ik} 求得, $k = 1, \dots, n_i$; $i = 1, 2$ 。令 $\bar{d}_i$ 為第 i 序列之個體內對比算術平均數, $i = 1, 2$ 。 τ 之 MLE 即為兩序列之個體內對比平均數的差:

$$\hat{\tau} = \bar{d} = \bar{d}_1 - \bar{d}_2. \quad (6)$$

$$\text{且 } \bar{d} \sim N(\tau, a\sigma_d^2) \quad (7)$$

其中 $a = \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$ 及 σ_d^2 為個體內對比的變方 (Chow and Liu,2000)。不同兩序列交叉設計的 d_{ik} 與 $\bar{d}$ 可見於表 2。

在常態假設下, τ 的 90% 信賴區間為:

$$(L_d, U_d) = \bar{d} \pm t(0.05, df) S_p^2 \sqrt{c\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \quad (8)$$

其中, $t(0.05, df)$ 為自由度為 df 中心 t 分佈的 $1-0.05=0.95$ 百分位值, (8) 式中不同交叉設計的 df, S_p^2 與 c 亦見表 2。

根據 (6) 及 (8) 式取指數後即得 θ 之 MLE 與其 90% 信賴區間如下:

$$m = e^{\hat{\tau}} \quad \text{及} \quad (e^{L_d}, e^{U_d})。 \quad (9)$$

表 2 在不同的交叉設計中之個體內對比

交叉設計	d_{ik}	$\bar{d}$	a	c	Sp^2	df
2×2	$\frac{1}{2}(Y_{i1k} - Y_{i2k})$	$\frac{1}{2}[(\bar{Y}_{11.} - \bar{Y}_{11.}) - (\bar{Y}_{21.} - \bar{Y}_{22.})]$	$\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$	1	S^2	$n_1 + n_2 - 2$
2×3	$\frac{1}{4}(2Y_{i1k} - Y_{i2k} - Y_{i3k})$	$\frac{1}{4}[(2\bar{Y}_{11.} - \bar{Y}_{12.} - \bar{Y}_{13.}) - (2\bar{Y}_{21.} - \bar{Y}_{22.} - \bar{Y}_{23.})]$	$\frac{3}{8}(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})$	$\frac{3}{8}$	S^2	$2(n_1 + n_2 - 2)$
2×4	$\frac{1}{20}(6Y_{i1k} - 3Y_{i2k} - 7Y_{i3k} + 4Y_{i4k})$	$\frac{1}{20}[(6\bar{Y}_{11.} - 3\bar{Y}_{12.} - 7\bar{Y}_{13.} + 4\bar{Y}_{14.}) - (6\bar{Y}_{21.} - 3\bar{Y}_{22.} - 7\bar{Y}_{23.} + 4\bar{Y}_{24.})]$	$\frac{11}{40}(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})$	$\frac{11}{40}$	S^2	$3(n_1 + n_2) - 5$

s^2 代表變方分析表中的受試者內均方誤差(intra-subject mean squared error);df代表自由度。

但對數轉換是一非線性轉換:

$$E[m] = E[e^{\hat{\tau}}] = \theta e^{a\sigma_d^2/2}。$$

故 θ 之 MLE 為一有偏的估計式而且其偏差恆為正。所以 m 會高估 θ 而且其高估的程度會隨變方增加與樣本數下降而增大。

根據 Bradu 與 Mundlak (1970) 及 Liu 與 Weng (1992), 表 1 所列各兩序列交叉設計下, θ 之最小變方不偏估計式 (MVUE) 之一般式為:

$$T = \hat{\theta} \Phi_{df}[-a \cdot df \cdot s^2], \quad (10)$$

s^2 為根據 d_{ik} 計算所得之合併樣本變方 (Pooled Sample variance),

$$\Phi_{df}[-a \cdot df \cdot s^2] = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{\Gamma[df/2]}{\Gamma[(df/2) + j]j!} [(-a/4)df \cdot s^2]^j, \quad (11)$$

其中 $\Gamma(\cdot)$ 為伽瑪函數 (Gamma function)。

而 T 之變方的估計式為:

$$\widehat{Var}(T) = e^{2\bar{d}} \{[\Phi_{df}(-a \cdot df \cdot s^2)]^2 - \Phi_{df}(-4a \cdot df \cdot s^2)\}$$

因 MVUE 之確切分佈未知, 我們建議根據常態分佈及中心 t 分佈建立 θ 之 90% 信賴區間如下:

$$(L_{T1}, U_{T1}) = T \pm Z(\alpha) \sqrt{\widehat{Var}(T)}$$

及

$$(L_{T2}, U_{T2}) = T \pm t(\alpha, df) \sqrt{\widehat{Var}(T)}, \quad (12)$$

$Z(\alpha)$ 為標準常態分佈 $(1 - \alpha)$ 百分位值。



若 (L_{T1}, U_{T1}) 或 (L_{T2}, U_{T2}) 完全包含在 $(0.8, 1.25)$ 內, 則在 5% 顯著水準下, 學名藥與原廠藥具有平均生體相等性。

3. 模擬研究 (Simulation Studies)

我們執行一個大型的模擬研究比較 MVUE 與 MLE 之優劣, 評估的項目包括: 平均偏差 (average bias), 平均誤差均方 (average mean square error), 信賴區間的包含機率 (coverage probability), 經驗型 I 誤差 (empirical size) 和經驗檢定力 (empirical power)。模擬研究考慮表 1 三種不同兩順序的交叉設計。對每一種交叉設計我們比較 5 種不同的 θ 值: 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.25。其中 0.8 與 1.25 是在評估 MVUE 與 MLE 之型 I 誤差, 而 0.9, 1 與 1.1 是在評估兩種方法之檢定力。我們亦考慮 4 個不同樣本數, 每序列為 6, 8, 12, 18 受試者。這 4 種樣本數代表一般生體相等性試驗最低及最高的樣本數。針對共變方矩陣的結構我們考慮第二節中 S_{ik} 與 ε_{ijk} compound symmetry 假設下 12 種不同大小 σ_s^2 與 σ_e^2 的組合。另外我們亦考慮 6 種不符合 compound symmetry 假設的共變方矩陣組合。所以我們總共完成了 1080 個 $(3 \times 5 \times 4 \times 18)$ 組合的模擬研究。

針對每一個組合我們使用 SAS version 8.2 之統計軟體進行模擬研究, 並以 O'Brien (1984) 提出的下列方法來生成模擬資料:

$$Y_{ijk}^* = c_f [c_0 Z_{i0k} + (1 - c_0)^{1/2} Z_{ijk}] \quad (13)$$

其中 $k=1, \dots, n$; $j=1$ to J (代表處理期間並隨著不同的交叉設計改變); $i=1, 2$; $f=T, R$; c_f 和 c_0 是常數, 而 Z_{i0k} 和 Z_{ijk} 是獨立的常態分配。在公式 (13) 中, c_0 和 Z_{i0k} 可控制受試者間的變異, $(1 - c_0)^{1/2}$ 和 Z_{ijk} 可控制受試者內的變異, 而且不同的 c_f 值會不同的共變異數矩陣結構。其中 c_0 及 c_f 的值可見於表 3。

模擬過程, 可分為下面三個步驟:

步驟 1: 選擇預定的設計, 處理固定型效應, 共變方矩陣及樣本數生成原始尺度資料。計算 MVUE, MLE 和其對應 θ 的 90% 信賴區間。

步驟 2: 在相等界限為 $(0.8, 1.25)$ 下, 檢查 MVUE 與 MLE 90% 之信賴區間是否完全落在相等界限內來評估 ABE。

步驟 3: 每一組合均模擬 5000 組資料, 平均偏差為 5000 組資料之 5000 個 MVUE



表3 模擬中不同的參數值

	共變異數矩陣結構, $c_0 = \sqrt{0.5}$								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
c_T	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8
c_R	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8

	共變異數矩陣結構, $c_0 = \sqrt{0.5}$								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
c_T	2.0	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{2}$	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{0.2}$	$\sqrt{0.2}$	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{0.2}$
c_R	2.0	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{2}$	1.0	$\sqrt{0.5}$	$\sqrt{0.7}$	$\sqrt{2}$	2.0	1.0

固定效應			
	τ	π	μ
1	-0.2231	0	0
2	-0.1054	0	0
3	0	0	0
4	0.1054	0	0
5	0.2231	0	0

與 MLE 與該組合的 θ 之平均差異。平均誤差均方為 5000 組資料 MVUE 與 MLE 與該組合的 θ 之差的平方和除以 5000。信賴區間之包含率為 5000 組資料計算所得 5000 個 MVUE 與 MLE 信賴區間包括該組合之 θ 的比例。經驗型 I 誤差或檢定力為 5000 組資料計算所得 5000 個 MVUE 與 MLE 的 90% 信賴區間上下限完全包含在 (0.8,1.25) 內之比例。

因模擬組合數過於龐大, 對於每種設計, 處理固定型效應及樣本數, 我們僅提供兩個共變方矩陣的模擬結果, 一個符合 Compound Symmetry, 另一個不符合 Compound Symmetry。

表 4 呈現這些組合下 MVUE 與 MLE 的平均偏差、平均誤差均方及兩種估計量的有效性的結果。MVUE 與 MLE 之有效性為 MLE 之平均誤差均方與 MVUE 之平均變方的比。其他共變方矩陣組合的結果與表 4 類似。由表 4 中, 發現無論在何種參數組合下, MLE 的平均偏差和平均誤差均方都會比 MVUE 大。而且 MLE 和 MVUE 的有效性值都會大於 1, 表示 MVUE 在描述統計上, 是比較好的估計式。

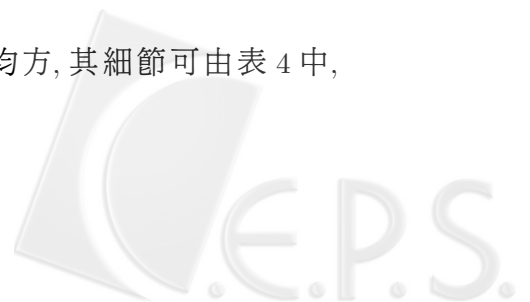
表 4 兩種估計量偏差、均方誤差與有效性之比較

(a) 2×2 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)	θ (原始尺度)	樣本數	MVUE 偏差	MLE 偏差	MVUE 變方	MLE 均方誤差	Eff (T, m)
0.04 0.02	0.8	6	0.0005	0.0018	0.0021	0.0021	1.0047
		8	0.0001	0.0011	0.0016	0.0016	1.0062
		12	0.0002	0.0009	0.0011	0.0011	1.0000
		18	0.0004	0.0008	0.0007	0.0007	1.0029
	0.9	6	0.0008	0.0023	0.0027	0.0028	1.0052
		8	-0.0009	0.0003	0.0020	0.0020	1.0100
		12	0.0005	0.0013	0.0013	0.0013	1.0028
		18	-0.0001	0.0004	0.0009	0.0009	1.0000
	1	6	0.0012	0.0029	0.0033	0.0033	1.0052
		8	-0.0003	0.0010	0.0025	0.0025	1.0040
		12	-0.0001	0.0008	0.0017	0.0017	1.0000
		18	-0.0002	0.0004	0.0011	0.0011	1.0092
	1.11	6	0.0008	0.0026	0.0040	0.0041	1.0250
		8	0.0002	0.0016	0.0031	0.0032	1.0024
		12	-0.0005	0.0004	0.0020	0.0021	1.0265
		18	0.0006	0.0012	0.0014	0.0014	1.0000
	1.25	6	0.0002	0.0023	0.0054	0.0054	1.0041
		8	0.0002	0.0018	0.0040	0.0040	1.0013
		12	0.0001	0.0011	0.0026	0.0026	1.0038
		18	-0.0006	0.0001	0.0017	0.0017	1.0012
0.50 $\sqrt{0.125}$	0.8	6	-0.0014	0.0253	0.0450	0.0484	1.0755
		8	0.0004	0.0205	0.0316	0.0336	1.0620
		12	0.0034	0.0168	0.0219	0.0229	1.0463
		18	0.0025	0.0114	0.0145	0.0150	1.0305
	0.9	6	0.0001	0.0305	0.0537	0.0582	1.0828
		8	-0.0008	0.0219	0.0414	0.0439	1.0605
		12	0.0011	0.0160	0.0265	0.0277	1.0420
		18	0.0024	0.0124	0.0184	0.0189	1.0296
	1	6	-0.0012	0.0320	0.0692	0.0748	1.0803
		8	-0.0076	0.0172	0.0486	0.0511	1.0518
		12	0.0014	0.0182	0.0328	0.0343	1.0444
		18	0.0027	0.0138	0.0223	0.0230	1.0301
	1.11	6	-0.0029	0.0339	0.0840	0.0905	1.0772
		8	-0.0057	0.0222	0.0624	0.0659	1.0559
		12	0.0012	0.0198	0.0404	0.0421	1.0421
		18	0.0023	0.0145	0.0273	0.0281	1.0307
	1.25	6	0.0088	0.0510	0.1096	0.1192	1.0875
		8	-0.0052	0.0259	0.0801	0.0848	1.0586
		12	-0.0022	0.0188	0.0531	0.0552	1.0406
		18	0.0023	0.0161	0.0353	0.0363	1.0285

MVUE 代表最小變異不偏估計式, MLE 代表最大概似估計式, T 為 MVUE; m 為 MLE

在描述統計中, 比較 MLE 和 MVUE 的偏差和誤差均方, 其細節可由表 4 中, 歸納七點結論, 如下所示:



(b) 2×3 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)			θ (原始尺度)	樣本數	MVUE 偏差	MLE 偏差	MVUE 變方	MLE 均方誤差	Eff (T, m)
1.00 0.50 0.50 1.00 0.50 1.00	0.8	6	0.8	6	0.0012	0.0265	0.0421	0.0454	1.0784
				8	0.0010	0.0200	0.0314	0.0333	1.0605
				12	0.0010	0.0136	0.0199	0.0207	1.0402
				18	-0.0003	0.0080	0.0135	0.0138	1.0222
	0.9	6	0.9	6	0.0027	0.0315	0.0533	0.0577	1.0826
				8	0.0035	0.0250	0.0387	0.0411	1.0620
				12	0.0021	0.0163	0.0268	0.0279	1.0410
				18	0.0017	0.0112	0.0173	0.0177	1.0231
	1	6	1	6	0.0054	0.0376	0.0662	0.0717	1.0831
				8	0.0053	0.0289	0.0481	0.0511	1.0624
				12	0.0009	0.0167	0.0318	0.0331	1.0409
				18	0.0007	0.0112	0.0219	0.0225	1.0274
	1.11	6	1.11	6	0.0071	0.0429	0.0817	0.0888	1.0869
				8	-0.0011	0.0252	0.0593	0.0627	1.0573
				12	-0.0002	0.0172	0.0396	0.0410	1.0354
				18	0.0041	0.0157	0.0268	0.0276	1.0299
	1.25	6	1.25	6	-0.0008	0.0389	0.0985	0.1062	1.0782
				8	-0.0016	0.0281	0.0739	0.0781	1.0568
				12	-0.0024	0.0173	0.0484	0.0502	1.0372
				18	0.0031	0.0162	0.0342	0.0352	1.0292
0.50 $\sqrt{0.125}$ $\sqrt{0.125}$ 1.00 0.50 1.00	0.8	6	0.8	6	0.0006	0.0201	0.0337	0.0357	1.0594
				8	0.0017	0.0164	0.0248	0.0260	1.0475
				12	0.0031	0.0129	0.0170	0.0175	1.0327
				18	-0.0019	0.0046	0.0110	0.0112	1.0182
	0.9	6	0.9	6	0.0045	0.0269	0.0403	0.0430	1.0668
				8	0.0045	0.0212	0.0323	0.0340	1.0500
				12	-0.0017	0.0093	0.0207	0.0213	1.0274
				18	-0.0011	0.0062	0.0133	0.0135	1.0192
	1	6	1	6	-0.0026	0.0220	0.0499	0.0527	1.0580
				8	0.0016	0.0201	0.0382	0.0400	1.0472
				12	-0.0018	0.0103	0.0262	0.0269	1.0284
				18	0.0017	0.0099	0.0166	0.0170	1.0219
	1.11	6	1.11	6	0.0060	0.0334	0.0656	0.0699	1.0658
				8	0.0015	0.0222	0.0467	0.0490	1.0485
				12	0.0027	0.0163	0.0326	0.0336	1.0330
				18	-0.0019	0.0072	0.0203	0.0212	1.0441
	1.25	6	1.25	6	-0.0018	0.0286	0.0777	0.0823	1.0594
				8	-0.0027	0.0203	0.0587	0.0613	1.0427
				12	-0.0033	0.0120	0.0391	0.0402	1.0275
				18	-0.0019	0.0083	0.0274	0.0279	1.0183

MVUE 代表最小變異不偏估計式, MLE 代表最大概似估計式, T 為 MVUE; m 為 MLE; Cs 代表在對稱矩陣的條件下所做的推導方法

1. MLE 的平均偏差會隨著總變異增加而變大。而 MVUE 則無此現象。
2. 當變異很小時 MLE 的平均偏差會接近 MVUE 的平均偏差。



(c) 2×4 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)				θ (原始尺度)	樣本數	MVUE 偏差	MLE 偏差	MVUE 變方	MLE 均方誤差	Eff (T, m)
1.00	0.50	0.50	0.50	0.8	6	0.0004	0.0197	0.0289	0.0306	1.0600
					8	0.0006	0.0149	0.0220	0.0231	1.0465
	1.00	0.50	12		0.0005	0.0099	0.0147	0.0151	1.0296	
			18		-0.0019	0.0043	0.0099	0.0100	1.0174	
0.9					6	-0.0037	0.0179	0.0370	0.0391	1.0560
					8	0.0004	0.0164	0.0284	0.0297	1.0445
					12	-0.0030	0.0076	0.0186	0.0191	1.0268
					18	0.0002	0.0072	0.0127	0.0129	1.0197
1					6	0.0032	0.0271	0.0470	0.0498	1.0607
					8	-0.0010	0.0167	0.0348	0.0363	1.0427
					12	-0.0001	0.0116	0.0225	0.0232	1.0297
					18	0.0013	0.0090	0.0155	0.0158	1.0205
1.11					6	0.0035	0.0302	0.0594	0.0631	1.0634
					8	0.0026	0.0224	0.0445	0.0465	1.0451
					12	-0.0012	0.0118	0.0288	0.0296	1.0281
					18	-0.0003	0.0084	0.0188	0.0191	1.0192
1.25					6	0.0061	0.0363	0.0778	0.0827	1.0632
					8	-0.0001	0.0221	0.0517	0.0540	1.0453
					12	-0.0060	0.0086	0.0359	0.0368	1.0243
					18	-0.0014	0.0083	0.0235	0.0239	1.0182
0.50	$\sqrt{0.125}$	$\sqrt{0.125}$	0.25	0.8	6	0.0058	0.0216	0.0250	0.0263	1.0537
					8	0.0012	0.0128	0.0196	0.0203	1.0359
	1.00	0.50	$\sqrt{0.125}$		12	-0.0011	0.0066	0.0126	0.0128	1.0223
					18	0.0006	0.0057	0.0082	0.0084	1.0169
0.9					6	0.0028	0.0202	0.0316	0.0332	1.0505
					8	0.0013	0.0146	0.0232	0.0241	1.0383
					12	-0.0001	0.0086	0.0164	0.0168	1.0239
					18	0.0017	0.0075	0.0103	0.0105	1.0181
1					6	0.0015	0.0209	0.0392	0.0412	1.0500
					8	0.0033	0.0180	0.0288	0.0299	1.0394
					12	-0.0002	0.0095	0.0193	0.0198	1.0235
					18	0.0016	0.0081	0.0129	0.0132	1.0174
1.11					6	-0.0011	0.0205	0.0493	0.0515	1.0456
					8	0.0004	0.0167	0.0358	0.0370	1.0356
					12	-0.0013	0.0094	0.0246	0.0252	1.0224
					18	-0.0009	0.0062	0.0157	0.0159	1.0152
1.25					6	0.0025	0.0269	0.0621	0.0653	1.0513
					8	-0.0001	0.0181	0.0469	0.0486	1.0362
					12	-0.0018	0.0103	0.0303	0.0309	1.0224
					18	-0.0036	0.0044	0.0210	0.0213	1.0123

MVUE 代表最小變異不偏估計式, MLE 代表最大概似估計式, T 為 MVUE; m 為 MLE ;Cs 代表在對稱矩陣的條件下所做的推導方法

3. MLE 的平均偏差會隨著樣本數增加而減小。

4. MLE 的平均偏差會隨著 δ 的增加而變大, MVUE 則無此現象。



5. MLE 和 MVUE 的平均誤差均方會隨著總變異增加而變大。
6. MLE 和 MVUE 的平均誤差均方會隨著樣本數變大而變小。
7. MLE 和 MVUE 的平均誤差均方會隨著 δ 的增加而變大。

圖 1 呈現在 2×2 交叉設計下, 當 $\theta=1.00, \sigma_e^2=2.00$ 及每序列樣本數為 6 的組合下模擬 5000 次之 MLE 與 MVUE 之直方圖。MLE 與 MVUE 的直方圖顯示兩個估計值分布均為右偏 (Skewed to the right)。在此一組合下 5000 個 MVUE 之算術平均值為 1.00 而標準差為 0.55, 而 MLE 的算術平均值卻為 1.14, 高估 θ 的量為 0.14。而 MLE 之標準差為 0.62 亦大於 0.55。

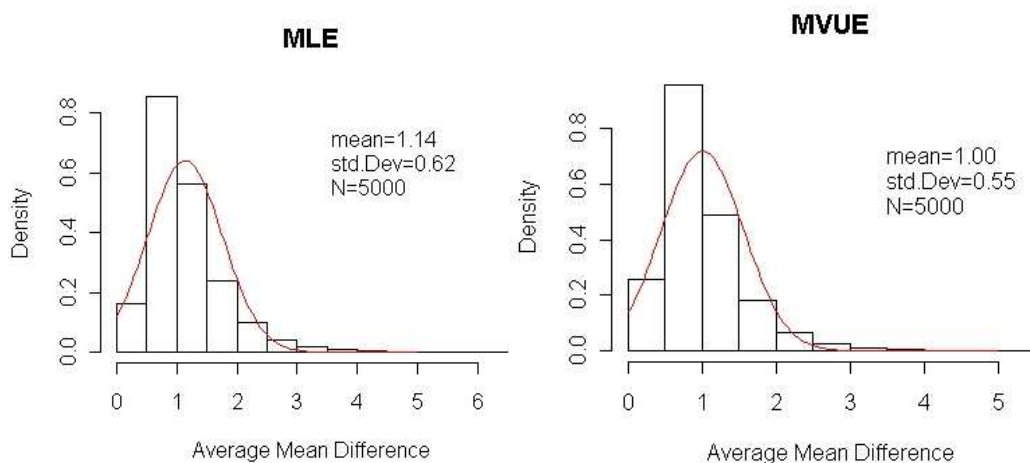


圖 1 在 2×2 交叉設計中, 兩估計式的直方圖之比較
(重複 5000 次, 樣本數為 6, $\delta = 1.00, \sigma_e^2 = 2.00$)

表 5 呈現 MVUE 與 MLE 的經驗型 I 誤差、經驗檢定力和信賴區間包含率的結果。

在下列陳述我們以 MLE 代表由 MLE 導出 (9) 式之 δ 的 90% 信賴區間, 以 MVUE (z) 及 MVUE (t) 分別代表由 MVUE 及常態分佈及中心 t 分佈導出 (12) 式之 δ 的 90% 信賴區間, 由表 5 可知 MLE, MVUE (t) 與 MVUE (z) 的包含機率均在 87% 以上, 但 MVUE (z) 之包含機率較 MLE 與 MVUE (t) 的包含機率為低, 在共變方矩陣不符合 Compound Symmetry 假設下, MVUE (t) 之包含機率較 MLE 均低約 1-2%。在高階交叉設計下與不符合 Compound Symmetry 假設下, 三種方法的包含機率均較符合 Compound Symmetry 假設的包含機率均低約 2-3%。三

表5 兩種估計量型 I 誤差與檢定力之比較 (%)

(a) 2×2 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)	θ (原始尺度)	樣本數	型 I 誤差與檢定力			包含機率		
			MLE	MVUE (t)	MVUE (z)	MLE	MVUE(t)	MVUE(z)
0.04 0.02	0.8	6	5.04	4.24	5.78	90.54	90.44	86.88
		8	5.26	4.48	5.42	89.52	89.36	87.28
		12	5.26	4.50	5.26	89.62	89.68	88.36
		18	5.22	4.82	5.06	90.16	90.02	89.26
	0.9	6	60.82	56.16	62.54	89.60	89.40	86.50
		8	71.56	67.28	71.88	89.84	89.96	87.60
		12	88.50	86.72	88.28	90.32	90.22	88.76
		18	96.34	95.78	96.20	90.02	90.06	89.14
	1	6	94.62	94.38	96.26	89.74	89.72	87.16
		8	98.98	98.90	99.28	90.14	90.54	87.94
		12	99.94	99.96	99.96	89.58	89.70	88.02
		18	100.00	100.00	100.00	90.22	90.36	89.50
0.04	1.11	6	59.34	63.58	69.06	90.50	90.08	87.28
		8	72.54	75.78	78.64	89.52	89.36	87.28
		12	87.46	88.98	90.48	90.32	90.26	88.76
		18	96.42	97.00	97.24	90.54	90.38	89.42
	1.25	6	5.00	5.88	7.66	89.72	89.60	86.44
		8	4.88	5.80	7.06	89.74	89.68	87.30
		12	5.14	5.74	6.60	89.76	90.02	88.32
		18	4.80	5.48	5.92	90.36	90.26	89.50
0.50 $\sqrt{0.125}$	0.8	6	0.00	0.02	0.04	89.56	87.80	84.42
		8	0.06	0.10	0.16	90.20	89.20	87.12
		12	0.10	0.08	0.14	89.72	89.22	87.86
		18	0.58	0.46	0.66	90.24	89.58	88.72
	0.9	6	0.06	0.06	0.12	90.22	88.42	85.48
		8	0.08	0.06	0.16	90.32	88.54	86.62
		12	0.10	0.02	0.14	89.92	89.38	87.90
		18	1.18	1.12	1.64	89.72	89.18	88.10
	1	6	0.08	0.02	0.10	89.88	87.38	84.32
		8	0.02	0.06	0.12	89.88	88.74	86.78
		12	0.20	0.12	0.20	90.76	89.14	87.76
		18	1.68	1.26	1.88	90.34	89.54	88.66
1.00	1.11	6	0.06	0.04	0.10	90.14	87.62	84.22
		8	0.02	0.02	0.10	90.08	87.92	85.96
		12	0.18	0.14	0.26	90.34	89.54	88.20
		18	1.34	1.34	1.84	90.14	89.80	88.78
	1.25	6	0.04	0.04	0.10	90.52	88.42	85.10
		8	0.02	0.02	0.06	90.12	87.92	85.80
		12	0.06	0.08	0.08	90.02	88.68	87.52
		18	0.62	0.66	1.00	89.98	89.32	88.40

MVUE (t) 代表 MVUE 的分配為 t 分配;MVUE (z) 代表 MVUE 的分配為常態分配

種方法的包含機率似乎不受樣本數之影響。

在 $\delta = 0.8$ 時及 5% 顯著水準下, MVUE (z) 之經驗型 I 誤差均較其他兩種方

(b) 2×3 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)			θ (原始尺度)	樣本數	型 I 誤差與檢定力			包含機率			
					MLE	MVUE (t)	MVUE (z)	MLE	MVUE(t)	MVUE(z)	
0.04	0.02	0.02	0.8	6	4.28	3.42	4.14	90.66	90.46	88.86	
		0.04		0.02	8	5.14	4.22	4.78	90.22	90.38	89.22
		0.04		12	5.32	4.58	4.86	89.52	89.64	88.86	
		18		4.94	4.40	4.64	89.40	89.46	88.92		
0.9				6	74.08	70.42	73.30	89.60	89.52	88.02	
				8	84.36	82.30	83.66	89.78	89.54	88.50	
				12	94.88	94.24	94.60	89.94	90.00	89.30	
				18	99.16	99.10	99.12	89.92	90.04	89.58	
1				6	99.22	99.16	99.38	90.32	90.06	88.56	
				8	99.96	99.90	99.96	89.66	89.56	88.40	
				12	99.98	99.98	99.98	90.04	89.92	89.28	
				18	100.00	100.00	100.00	89.98	89.90	89.38	
1.11				6	73.60	76.54	78.80	90.84	90.70	89.04	
				8	83.56	85.54	86.74	89.06	89.16	87.68	
				12	94.32	95.26	95.50	89.52	89.48	88.62	
				18	99.10	99.28	99.34	90.24	89.78	89.44	
1.25				6	4.80	5.90	6.66	90.24	89.98	88.54	
				8	5.02	5.80	6.26	90.04	90.20	89.06	
				12	4.98	5.62	5.94	90.60	90.66	89.96	
				18	5.34	5.86	6.14	89.54	89.48	89.04	
0.50	$\sqrt{0.125}$	$\sqrt{0.125}$	0.8	6	0.02	0.00	0.02	89.56	88.32	86.90	
				8	0.04	0.00	0.00	89.24	87.82	87.00	
				12	0.20	0.12	0.22	88.14	88.18	87.46	
				18	1.98	1.22	1.46	89.04	88.22	87.72	
0.9				6	0.00	0.00	0.00	89.80	89.22	87.62	
				8	0.02	0.02	0.02	89.22	88.58	87.56	
				12	0.64	0.28	0.42	89.62	88.52	87.86	
				18	6.30	4.90	5.78	90.24	89.58	89.00	
1				6	0.02	0.02	0.06	89.60	87.34	85.84	
				8	0.04	0.02	0.08	89.60	87.90	86.80	
				12	0.66	0.44	0.70	88.98	88.32	87.50	
				18	9.50	8.08	9.28	90.08	89.52	89.02	
1.11				6	0.04	0.04	0.06	89.24	87.90	86.28	
				8	0.02	0.02	0.04	89.40	88.60	87.30	
				12	0.46	0.44	0.62	88.58	88.60	87.82	
				18	6.12	6.98	7.80	89.48	88.72	88.20	
1.25				6	0.00	0.00	0.00	89.20	87.68	86.18	
				8	0.00	0.00	0.02	89.68	88.18	87.16	
				12	0.16	0.14	0.18	89.96	88.46	88.08	
				18	2.34	2.70	2.98	88.78	87.98	87.60	

MVUE (t) 代表 MVUE 的分配為 t 分配;MVUE (z) 代表 MVUE 的分配為常態分配

法的經驗型 I 誤差為高。而且在 2×2 交叉設計下均高於 5%，而 MLE 與 MVUE (t) 的經驗型 I 誤差均可控制在 5% 左右。在 2×4 交叉設計 MVUE (t) 與 MVUE (z) 之經驗型 I 誤差均較 5% 為低。在高階交叉設計下,MVUE (t) 與 MVUE (z)

(c) 2×4 交叉設計

共變方矩陣 (對數尺度)				θ (原始尺度)	樣本數	型 I 誤差與檢定力			包含機率		
						MLE	MVUE (t)	MVUE (z)	MLE	MVUE(t)	MVUE(z)
0.04	0.02	0.02	0.02	0.8	6	4.24	3.42	3.82	91.26	91.48	90.64
					8	4.74	3.70	4.06	90.36	91.02	90.32
	0.04	0.02	12		4.30	3.78	3.96	90.92	90.96	90.66	
			18		4.34	3.86	4.00	91.26	91.42	91.06	
					6	84.30	81.42	82.82	89.94	90.30	89.08
					8	92.78	91.44	92.02	91.10	91.42	90.72
					12	98.44	98.18	98.22	90.32	90.48	89.92
					18	99.92	99.88	99.90	90.34	90.54	90.14
					6	99.98	99.96	99.96	89.84	90.10	89.06
					8	100.00	100.00	100.00	89.74	90.30	89.58
					12	100.00	100.00	100.00	88.90	89.14	88.66
					18	100.00	100.00	100.00	90.58	90.96	90.58
					6	85.66	86.68	87.76	91.00	91.18	90.30
					8	93.00	93.44	93.84	90.50	90.64	89.88
					12	98.54	98.80	98.90	90.10	90.52	90.08
					18	99.96	99.96	99.96	90.78	91.04	90.74
					6	4.16	4.46	4.94	91.64	92.26	91.34
					8	4.20	4.74	5.12	92.10	92.28	91.56
					12	4.44	4.94	5.24	90.94	90.96	90.44
					18	5.36	5.72	5.80	90.00	90.30	90.04
0.50	$\sqrt{0.125}$	$\sqrt{0.125}$	0.25	0.8	6	0.02	0.00	0.00	88.04	87.60	86.30
					8	0.08	0.02	0.02	89.22	88.16	87.46
	1.00	0.05	$\sqrt{0.125}$		12	1.28	0.90	1.08	88.70	88.38	88.00
					18	4.36	2.70	2.82	88.68	88.20	87.90
					6	0.02	0.02	0.06	89.70	89.36	88.42
					8	0.24	0.18	0.22	88.78	88.52	87.90
					12	3.94	2.80	3.14	89.72	88.58	88.14
					18	19.80	15.62	16.34	87.34	87.38	87.14
					6	0.00	0.00	0.02	88.74	87.94	86.84
					8	0.32	0.06	0.18	89.32	88.38	87.62
					12	4.56	3.62	4.50	89.12	88.28	87.80
					18	29.64	28.14	29.22	89.26	88.42	88.10
					6	0.00	0.02	0.04	89.22	88.06	87.00
					8	0.26	0.12	0.16	89.04	88.18	87.24
					12	3.80	3.58	4.36	88.94	88.40	87.84
					18	20.10	21.70	2.60	88.32	88.10	87.88
					6	0.00	0.00	0.00	89.02	88.10	86.92
					8	0.08	0.08	0.12	89.04	88.16	87.36
					12	1.08	1.22	1.38	89.56	89.54	89.06
					18	4.88	6.58	6.82	88.94	88.32	88.00

MVUE (t) 代表 MVUE 的分配為 t 分配;MVUE (z) 代表 MVUE 的分配為常態分配

均較保守, 而樣本數少時經驗型 I 誤差較樣本數大時為低, 顯示三種方法在樣本數小時均較保守不易冒犯第一種誤差, 但在 $\delta=1.25$ 時與 2×2 交叉設計下, 當每序列受試者人數小於或等於 12 時或 2×3 交叉設計每序列受試者人數小於

12 時, 在 5% 顯著水準下, MVUE (z) 之經驗型 I 誤差均大於 6%。顯示 MVUE (z) 在 2×2 或 2×3 交叉設計下樣本數小時及當 θ 接近於相等上限時, MVUE(z) 較容易冒犯型 I 錯誤 (即學名藥與原廠藥不為平均生體相等, 但被宣稱為平均生體相等之錯誤)。但 MLE 與 MVUE (t) 在三種不同序列的交叉設計下其經驗型 I 誤差均可控制在 5%。

對於共變方矩陣不符合 Compound Symmetry 假設時, 因此同時要瞭解變異大小在一般生體相等性樣本數下對經驗型 I 誤差與檢定力之影響。我們在表 5 中呈現大變異組合的結果。由表 5 可知除了在 2×4 交叉設計與每序列樣本數為 18 人的組合外, 三種方法的經驗型 I 誤差均在 0.00% 至 3.00% 之間, 故變異大時與不符合 Compound Symmetry 假設時, 三種方法均較保守而不易宣告平均生體相等性。

表 5 中提供當 θ 值為 0.9, 1 與 1.11 下的各種交叉設計, 樣本數與共變方矩陣的經驗檢定力, 一般而言檢定力隨樣本數的增加而增加。在相同組合下, 三種方法的檢定力的差異均在 5% 之內。MVUE (z) 之經驗檢定力高於其他兩種方法, 在 $\theta=1$ 時, MVUE (t) 與 MLE 的經驗檢定力均很接近, 在 $\theta=0.9$ 時, MVUE (t) 之經驗檢定力小於 MLE 的經驗檢定力約在 4% 之內, 但在 $\theta=1.1$ 時, MVUE (t) 之經驗檢定力大於 MLE 的經驗檢定力約在 4% 之內。圖 2 為在 2×2 交叉設計, 每序列為 12 位受試者對數尺度之共變數矩陣為 $\begin{bmatrix} 0.04, 0.02 \\ 0.04 \end{bmatrix}$ 下 MVUE (t) 與 MLE 之經驗檢定力曲線。圖 2 顯示二種方法經驗檢定力曲線略為右偏, 在 $\theta \leq 1$ 時二種方法經驗檢定力曲線幾乎重疊, 但在 $\theta > 1$ 時 MVUE (t) 的經驗檢定力曲線高於 MLE 之經驗檢定力曲線。而在相同參數與樣本數組合下, 高階交叉設計之經驗檢定力高於 2×2 交叉設計的經驗檢定力。

表 5 中三種交叉設計下共變方矩陣不符合 Compound Symmetry 時, 因其變異較大, 故在不同 θ 值下之經驗檢定力均極低。在 $\delta=1$ 時表 5 中三種交叉設計不符合 Compound Symmetry 共變方矩陣之組合下, 欲達到 80% 檢定力所需之樣本數分別為: 2×2 交叉設計每序列 70 人; 2×3 交叉設計每序列 48 人; 2×4 交叉設計每序列 42 人。我們亦在上述達到 80% 檢定力的樣本數下執行模擬研究, 結果顯示三種方法之經驗檢定力均在 80% 左右而其經驗檢定力的差異均在 3% 之內。

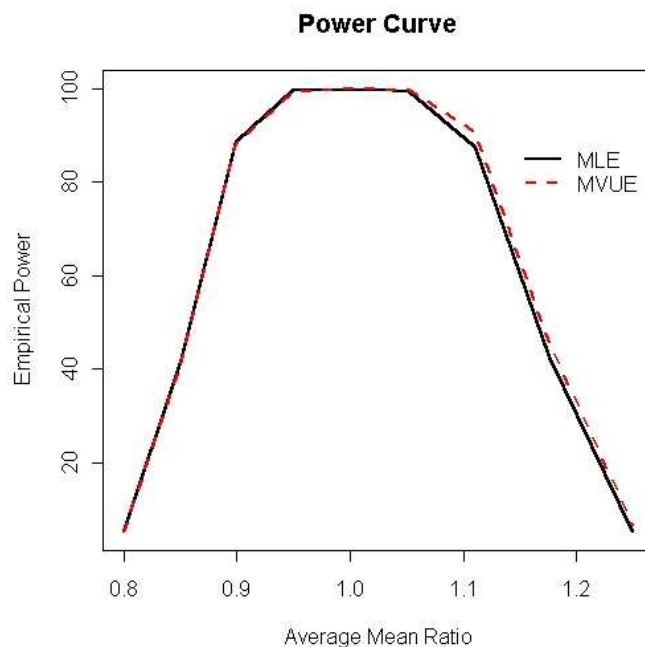


圖 2 最大概似估計式和最小變方不偏估計式的檢定力曲線 (Power Curve)

4. 數例

某一學名藥廠用表 1 中 2×3 交叉設計的生體相等性試驗進行評估該廠所生產的學名藥 (T) 與原廠藥 (R) 之平均相等性。此試驗一共隨機指派 48 位健康自願受試者 (healthy normal volunteers) 至兩序列, 每序列 24 名, 隨機指派至第一序列受試者接受處理藥品的順序為 TRR; 第二序列則為 RTT。表 6 提供受試者的對數 AUC 之數據在 (1) 式下的變方分析表 (analysis of variance table), 由表 6 中受試者間變異之 F 值為 4.069 與 P-value 為 5.23084×10^{-9} , 顯示本試驗對數 AUC 之受試者間變異大於受試者內變異, 故應採用交叉設計進行處理比較又殘餘效應之 F 值為 1.438。其 P-value 為 0.2335873, 顯示本試驗在執行方面十分嚴謹以致無殘餘效應, 最後處理效應的 F 值小於 1, 故學名藥與原廠藥在 AUC 上無顯著差異, 但無顯著差異不代表學名藥與原廠藥的 AUC 為平均生體相等。表 7 提供使用 MLE 及 MVUE (t) 評估生體相等性的結果。 θ 之 MLE 與 MVUE 分別為 0.988 及 0.987。MLE 略為高估。而 θ 之 MLE 與 MVUE (t) 90% 信賴區間分別為 (0.911, 1.072) 與 (0.907, 1.067)。MVUE (t) 方法 90% 信賴區間的上下限均較 MLE 之 90% 信賴區間為小, 但在 (0.8, 1.25) 相等評估界限與 5% 顯

著水準下 MVUE (t) 與 MLE 兩種方法均可宣稱學名藥與原廠藥為生物相等性。

表 6 變方數分析表

變異來源	平方和	自由度	均方	F	P-value
Inter-subject	15.2236549	47	0.3239076		
Sequence	0.8539214	1	0.8539214		
Residual	14.3697335	46	0.3123855	4.0689447	5.23084×10^{-9}
Intra-subject	7.1855060	96	0.0748490		
Period	0.0119008	2	0.0059504		
Formulation	0.000105623	1	0.000105623	0.0013758	0.9704922
Carry-over	0.1103785	1	0.1103785	1.4377236	0.2335873
Residual	7.0631211	92	0.0767731		
Total	22.4091609	143			

表 7 對數尺度曲線下面積的數據分析

估計量		90% 信賴區間	
MLE	MVUE	MLE	MVUE(t)
0.988	0.987	(0.911,1.072)	(0.907,1.067)

5. 討論與建議

在評估平均生體相等性中, 由於最大概似估計量已廣泛地被美國 FDA, 台灣與世界藥政單位所接受應用, 雖然 MLE 在對數轉換下的分析是參數 τ 的不偏估量, 可是一旦反轉回原始尺度後, MLE 卻是高估 θ , 於是本文考慮統計上的不偏性, 採用最小變異不偏估計量來評估平均生體相等性, 並執行模擬研究, 將 MVUE 與 MLE 之經驗型 I 誤差和經驗檢定力進行比較。模擬結果顯示雖然 MVUE 的分佈是右偏, 但使用 MVUE (t) 方法之近似 $(1-2\alpha)\%$ 信賴區間的包含機率不但可達到 $(1-2\alpha)\%$ 的包含機率而且與 MLE 的包含機率非常接近, 另外, 使用 MVUE (t) 方法評估平均生體相等性時, 其經驗型 I 誤差與經驗檢定力均與 MLE 相差不遠, 顯示 MVUE (t) 方法不但可控制型 I 誤差而且其檢定力較 MLE 所提供的檢定力不相上下。

因對數轉換為非線性轉換, 所以 MLE 在估算 θ 時會高估。當樣本數小或變

異大時, 其高估的程度是相當可觀的。另外 MVUE (t) 評估生體相等性其型 I 誤差與檢定力與 MLE 類似, 故我們建議除了 MLE 方法外, 生體相等性資料亦可採用 MVUE (t) 方法進行分析。

致謝詞: 本研究係由國科會計畫 (NSC 92-2118-M-006-001) 提供部份贊助。

參考文獻

- Bradu, D. and Mundlak, Y (1970). Estimation in lognormal linear models. *Journal of the American Statistical Association* **65**, 198-211.
- Chow, S.C and Liu, J.P. (2000). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies* 2nd edition, Marcel Dekker, New York.
- Liu, J.P. and Weng, C.S (1992). Estimation of direct formulation effect under log-normal distribution in bioavailability/bioequivalence studies. *Statistics in Medicine* **11**, 881-896.
- O'Brien, P.C. (1984). Procedure for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* **40**, 1079-1087.
- U.S. FDA. *Guidance for industry on bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - general considerations*. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, 2003.

[民國 94 年 1 月收稿, 民國 94 年 3 月接受。]



COMPARISON OF MLE AND MVUE FOR EVALUATION OF AVERAGE BIOEQUIVALENCE

Jen-Pei Liu¹ and Fu-Min Xu²

¹Division of Biometry, Department of Agronomy,
National Taiwan University and

²Department of Statistics, National Chen-Kung University

ABSTRACT

The research and development of an innovative drug product takes 10-12 years and 800 millions to 1 billion US dollars. Therefore, it is a costly, time-consuming, and highly risky endeavor. One way to reduce the drug cost is to introduce generic drugs after the patent of the innovative drugs expires. Currently, most regulatory agencies in the world only require evidence of average bioequivalence from in vivo bioequivalence trials to approve the generic drugs. Currently, most of health regulatory agencies in the world such as the U.S. Food and Drug Administration and Taiwan Department of Health use maximum likelihood estimator (MLE) for evaluation of average bioequivalence. Since MLE is not an unbiased estimator for the relative bioavailability, therefore, we propose the minimum variance unbiased estimator (MVUE) to assess the average bioequivalence. We performed a simulation study to compare the bias, mean square error, empirical size, empirical power and probability coverage between MLE and MVUE on the various combinations of parameters and sample size under 2×2 crossover design and higher-order crossover design. The simulation results showed that in addition to unbiasedness, the size and power of the MVUE is comparable to those of MLE. A numerical example illustrates the procedure of the MVUE for evaluation of average bioequivalence.

Key words and phrases: Average bioequivalence, simulation study, empirical size, empirical power, probability coverage.

AMS 2000 subject classifications: Primary 62F03 ; secondary 62-07.

