한국통계학회논문집
2009, 16권, 5호, 745-751

2×2 생물학적 동등성 시험에서 이상치 검출을 위한 통계적 방법

정규진[a], 박상규[1,b], 우화형[b]

[a]한남대학교 비즈니스 통계학과, [b]중앙대학교 수학통계학부

요 약

생물학적 동등성 시험에서 피험자로부터 얻어진 생체이용률 자료들 중 하나 혹은 일부가 다른 자료에 비해 크게 차이가 나는 자료를 이상치라 정의한다. 이러한 이상치의 존재는 소수의 피험자로 이루어지는 생물학적 동등성 시험의 결과에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 생물학적 생동성 시험에서 이상치를 판별하는 통계적 방법 중 우도거리 혹은 추정량거리를 비교하는 통계적 검정이 많이 활용되고 있는데 본 연구논문에서는 이러한 통계적 방법을 보다 일반화하여 이상치를 판단하는데 보다 효율적인 검정 방법을 제안한다. 제안된 방법은 예제를 통해 자세하게 논의된다.

주요용어: 2×2 교차설계, 생물학적 동등성, 우도거리, 추정량거리, 이상치.

1. 서론

특정 물질로 개발하여 처음 특허를 받은 의약품을 신약(Original drug)이라 하고 신약의 특허기간이 만료된 후 그 신약과 주성분이 같은 물질로 만든 의약품을 복제 의약품(Generic drug)이라고 한다. 이러한 복제 의약품은 생물학적 동등성 시험으로 신약과의 동등성을 평가 받는다.

생물학적 동등성 시험(이하 생동성)이라 함은 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체내 시험의 하나로 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.

생체이용률(bioavailability)이라 함은 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 나타내는 것으로 약물동력학에서 가장 대표적으로 이용되는 생체이용률 모수로는 혈중농도시간하면적(AUC)과 최고혈중농도(Cmax) 등이 있다. 생동성 시험에서는 이러한 생체이용률 모수 중 AUC나 Cmax값의 평균을 비교하여 일정 기준 이하로 차이가 나면 두 제제의 생동성을 인정하게 된다.

일반적으로 생동성 시험은 소수의 피험자들로 실험을 하기 때문에 생체이용률의 평균을 비교하게 되는 생동성 시험에서 생체이용률 자료 중 일부가 아주 큰 값이나 작은 값을 가지게 되면 이러한 자료들이 평균 생동성 통계량에 영향을 미치게 되어 생동성 결과를 잘못 판단하는 경우가 생길 수 있다. Metzler와 Huang (1983), Rodda (1986), Bolton (1991), Ki 등 (1995) 등은 특이한 값을 가지고 있는 피험자의 존재는 생동성 분석에 영향을 줄 수 있음을 지적한 바 있다.

일반적으로 관측된 자료 중 한 자료가 다른 자료와는 달리 특정 범위에서 많이 벗어난 아주 큰 값이나 아주 작은 관측값을 이상치(outlier)라고 한다. 생동성 시험에서 이상치가 발생하는 경우는 (Chow와 Liu, 2009) 1) 혈중농도시간하면적에서 나타나는 이상 관측치, 2) 투약된 제제에 기인하는 이

이 논문은 2008년도 한남대학교 학술연구조성비 지원에 의하여 연구되었음(2008A174).

[1] 교신저자: (156-756) 서울특별시 동작구 흑석동 221, 중앙대학교 수학통계학부, 교수. E-mail: spark@cau.ac.kr

상 관측치, 3) 투약된 제제에서 이상 반응을 보이는 피험자가 있다. Chow와 Tse (1990)는 2) 혹은 3)의 경우 제제간의 생동성을 판단하는데 영향을 줄 수 있음을 지적하고 있다. 이상치가 발생했을 경우 분석의 타당성을 위해서라도 발생 원인을 파악하고 생동성이 실패했을 경우 실패의 원인을 찾아 같은 오류를 범하지 않게 하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 특히 최근 한국에서도 생동성 시험이 실패했을 때 추가시험을 제제간의 생동성을 입증할 수 있도록 허용했기 때문에 (식품의약품안전청, 2008) 실패한 생동성 시험의 원인이 이상치로 기인했다면 그 원인을 찾아 추가시험에서도 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

생동성 시험에서 이상치를 검출하는 통계적 방법으로 Chow와 Tse (1990)가 제안한 Likelihood Distance(LD) 방법과 Estimate Distance(ED) 방법, Liu와 Weng (1991)이 제안한 Hotelling T^2(HT) 방법 등이 있고, 최근에 Wang와 Chow (2003)의 Mean-Shift(MS) 방법이 제안되었다. Ramsay와 Elkum (2005)는 LD, ED, HT, MS 방법 4가지 모두를 비교한 결과 검정력이 제일 뛰어난 ED 방법을 추천하고 있다. 하지만 ED 방법은 두 제제의 평균이 동일하다는 가정 하에서 출발하고 있어 실제 어느 정도의 차이를 인정하는 현재 생동성 기준과 달라 이를 감안한 보다 일반적인 방법이 제안될 필요가 있다.

본 논문은 2장에서 2 × 2 생동성 시험에 이상치를 검출할 수 있는 통계적 방법 중 Ramsey와 Elkum의 연구에 의해 추천된 우도함수에 기반을 둔 LD 방법과 ED 방법을 현재 생동성 기준에 맞게 일반화하여 이상치를 검출하는 통계적 방법을 제안하고, 3장에서 실례를 통해 제안된 방법과 기존의 방법을 함께 논의한다.

2. 모형

2.1. 생동성 모형

일반적으로 2 × 2 교차설계로 이루어진 생동성 시험 모형은 다음과 같이 정의한다.

$$y_{ijk} = \mu + G_k + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + \epsilon_{ijk}, \tag{2.1}$$
$$S_{ik} \sim iid\, N\left(0, \sigma_s^2\right), \quad \epsilon_{ijk} \sim iid\, N\left(0, \sigma_e^2\right), \quad i = 1, \ldots, n_k,\ j,k = 1,2,$$

여기서 y_{ijk}는 AUC 혹은 C_{max} 등 로그 변환된 생체이용률값을 의미하며, μ는 전체평균을 나타내고, 순서효과(G), 기간효과(P), 제제효과(F)는 다음의 조건을 만족하는 생동성 모수들이다.

$$\sum_{k=1}^{2} G_k = 0, \qquad \sum_{j=1}^{2} P_j = 0, \qquad \sum_{j=1}^{2}\sum_{k=1}^{2} F_{(j,k)} = 0, \quad F_{(j,k)} = \begin{cases} F_R, & (j,k) = (1,1), (2,2), \\ F_T, & (j,k) = (1,2), (2,1). \end{cases}$$

S_{ik}는 k-번째 순서집단에 투입된 i-번째 피험자에게 관측되는 피험자의 변동성을 의미하는 확률변수이고, ϵ_{ijk}는 k-번째 순서에 j-번째 기간에 i-번째 피험자에게 관측되는 제제의 변동성을 의미하는 확률변수이다. S_{ik}와 ϵ_{ijk}는 통계적으로 서로 독립을 가정하고, S_{ik}의 분산 σ_s^2는 피험자에 기인한 변동을, ϵ_{ijk}의 분산 σ_e^2는 제제에 기인한 변동을 의미한다.

Chow와 Tse (1990)는 이상치를 검출하는 통계적 모형으로 모형 (2.1)을 다음과 같이 단순화한 형태로 가정하고 이상치 검출을 위한 검정을 제시하였다.

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + \epsilon_{ijk}. \tag{2.2}$$

실제 순서효과 G_k이나 기간효과 P_j는 제제간의 생동성 평가에 영향을 주지 않지만 제제효과 F_R나 F_T는 생동성 기준에서도 ±20% 차이를 인정하듯이 어느 정도 존재하게 된다. 따라서 모형 (2.2)는 어

느 정도 제제효과가 존재하는 상황에서 다음과 같이 일반화되는 것이 더 타당하다고 생각한다.

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + F_{(j,k)} + \epsilon_{ijk} \tag{2.3}$$

모형 (2.3)은 기간효과가 없기 때문에 2×2 교차설계이지만 2번째 순서에 기간 1과 2를 서로 바꾸어 평행설계된 형태로 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned} &y_{ij} = \mu_j + S_i + \epsilon_{ij} \\ &S_i \sim iid\, N\left(0, \sigma_s^2\right), \quad \epsilon_{ij} \sim iid\, N\left(0, \sigma_e^2\right), \ i = 1, \ldots, N, \ j = 1, 2, \end{aligned} \tag{2.4}$$

여기서 $N = n_1 + n_2$, $j = 1, 2$는 제제를 위한 첨자이고, μ_1은 대조제제, μ_2는 시험제제의 평균을 의미한다. 즉, 모형 (2.4)에서 i-번째 피험자 (y_{i1}, y_{i2})는 평균 (μ_1, μ_2)와 분산공분산 행렬 $\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_e+\sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_e^2+\sigma_s^2 \end{pmatrix}$를 가지는 이변량 정규분포를 가정한다. 추론을 위해 다음과 같은 모수 벡터를 정의한다.

$$\underline{\theta} = (\mu_1, \mu_2, \theta_2, \theta_3)', \tag{2.5}$$

여기서 $\theta_2 = \sigma_e^2, \theta_3 = \sigma_e^2 + 2\sigma_s^2$이다. 새롭게 정의된 θ_2와 θ_3는 각각 피험자내 변동(intra-subject variability)과 피험자간 변동(inter-subject variability)으로 정의되며, 생동성 시험의 변동성을 평가하는데 사용된다.

2.2. 일반화된 LD 방법

모형 (2.4)를 가정한 로그-우도함수 $L(\underline{\theta})$는 이변량 정규분포를 따르는 (y_{i1}, y_{i2})로부터 다음과 같이 얻어진다.

$$L(\underline{\theta}) = -N \log 2\pi - \frac{N}{2} \log(\theta_2\theta_3) - \frac{1}{2\theta_2} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{2} (y_{ij} - \mu_j)^2 - \left(\frac{1}{\theta_3} - \frac{1}{\theta_2}\right) \sum_{i=1}^{N} \left(\bar{y}_{i.} - \frac{\mu_1 + \mu_2}{2}\right)^2.$$

로그-우도함수 $L(\underline{\theta})$에 근거한 식 (2.5)에 정의한 모수벡터 $\underline{\theta}$의 최우추정량은 다음과 같이 얻어진다.

$$\hat{\underline{\theta}} = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} y_{i1}, \ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} y_{i2}, \ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{2} (y_{ij} - \bar{y}_{i.})^2, \ \frac{2}{N} \sum_{i=1}^{n} (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2 \right)'. \tag{2.6}$$

Chow와 Tse (1990)가 제안한 LD 방법은 전체 피험자들에게서 얻은 로그-우도함수값 $L(\hat{\underline{\theta}})$와 i-번째 피험자의 관측값을 제외하고 얻은 로그-우도함수값 $L(\hat{\underline{\theta}}_i)$의 차이를 이용해서 이상치를 판별하는 방법이다

$$\mathrm{LD}_i\left(\hat{\underline{\theta}}\right) = 2\left(L\left(\hat{\underline{\theta}}\right) - L\left(\hat{\underline{\theta}}_i\right)\right). \tag{2.7}$$

Chow와 Tse는 두 제제간의 평균이 동일하다는 가정 하에서 자유도가 3인 카이제곱 분포를 이용하여 특정 관찰치가 이상치이다라는 가설을 검정하는 통계적 절차를 제안하였다. 본 연구에서는 평균의 차이를 허용한 모형 (2.4)와 추정량 (2.6)을 이용하여 유도한 식 (2.7)을 자유도 4인 카이제곱 분포로 근사시켜 i-번째 피험자에서 얻은 관찰치가 이상치인지 아닌지를 검정할 수 있다. 즉,

$$\mathrm{LD}_i\left(\hat{\underline{\theta}}\right) > \chi_4^2(\alpha) \tag{2.8}$$

이면, i-번째 피험자에게서 얻은 관측값을 이상치라고 할 수 있다. 여기서 $\chi_4^2(\alpha)$는 자유도가 4인 카이제곱 분포의 상위 α% 백분위수를 의미한다.

표 1: erythromycin 제제 생동성 시험 자료

피험자 번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9
순서1 대조군	5.47	4.84	2.25	1.82	7.87	3.25	12.39	4.77	1.88
순서1 시험군	2.52	8.87	0.79	1.68	6.95	1.05	0.99	5.60	3.16
피험자번호	10	11	12	13	14	15	16	17	18
순서2 시험군	3.19	9.83	2.91	4.58	7.05	3.41	2.49	6.18	2.85
순서2 대조군	4.98	7.14	1.81	7.34	4.25	6.66	4.76	7.16	5.52

2.3. 일반화된 ED 방법

Chow와 Tse (1990)가 제안한 ED 방법은 각 피험자에 대해 직접 추정된 모수를 비교하는 방법이다. Chow와 Tse와 달리 평균의 차이를 허용한 일반화된 ED 통계량은 다음과 같다.

$$\mathrm{ED}_i\left(\hat{\underline{\theta}}\right) = N(N-1)\left(\hat{\underline{\theta}}_i - \hat{\underline{\theta}}\right)' \widehat{\Sigma^{-1}} \left(\hat{\underline{\theta}}_i - \hat{\underline{\theta}}\right), \tag{2.9}$$

여기서 Σ는 추정량의 점근적인 분산-공분산 행렬로 로그-우도함수 $L(\underline{\theta})$로부터 다음과 같이 유도되고, $\hat{\Sigma}$는 그 추정량이다.

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \frac{\theta_2+\theta_3}{2} & \frac{\theta_2-\theta_3}{2} & -(\mu_1-\mu_2)\theta_2 & 0 \\ & \frac{\theta_2+\theta_3}{2} & (\mu_1-\mu_2)\theta_2 & 0 \\ & & 2\left\{\theta_2^2+\theta_2(\mu_1-\mu_2)^2\right\} & 0 \\ & & & \left\{1-\frac{1}{(N-1)N}\right\}2\theta_3^2 \end{pmatrix}$$

본 연구에서는 평균의 차이를 허용한 모형 (2.4)와 분산-공분산 행렬의 추정량 $\hat{\Sigma}$을 이용하여 유도한 식 (2.9)를 자유도 4인 카이제곱 분포로 근사시켜 i-번째 피험자에서 얻은 관찰치가 이상치인지 아닌지를 검정할 수 있다. 즉,

$$\mathrm{ED}_i\left(\hat{\underline{\theta}}\right) > \chi_4^2(\alpha) \tag{2.10}$$

이면, i-번째 피험자에게서 얻은 관측값을 이상치라 할 수 있다.

3. 예제

표 1은 Clayton와 Leslie (1981)에서 제시된 자료로 새로운 시험제제(erythromycin stearate)와 기존의 대조제제(ierythromycin base)를 총 18명의 피험자를 대상으로 2×2 교차설계법으로 실험하여 얻은 AUC자료이다. 피험자번호 1~9까지는 대조제제와 시험제제를 순서적으로 복용한 첫 번째 집단이고, 10~18까지는 처리제제와 대조제제를 순서적으로 복용한 두 번째 집단이다. 모든 자료는 생동성 평가 기준에 합당하도록 로그변환된 자료이다. 자료의 생동성 평가 결과는 90% 신뢰구간이 (−0.6647, −0.0176)로 얻어져 생동성 기준인 (−0.2331, 0.2231)에 포함되지 않아 제제간의 생동성을 입증할 수 없었다.

생동성 시험을 통해 제제간의 생동성을 입증하지 못할 경우, 재실험을 하거나 혹은 최근 생동성 시험에 새롭게 추가된 추가시험을 통해 생동성을 다시 평가할 수 있는 기회가 있다. 하지만 재실험이나 추가시험을 계획할 때 원시험의 생동성 평가 입증 실패의 원인이 제제의 문제인지 혹은 피험자의 문제인지를 분석하여 반영한다면 생동성 입증에 성공할 가능성을 높일 수 있다. 표 2의 $\mathrm{LD}_i^o(\hat{\underline{\theta}})$와 $\mathrm{ED}_i^o(\hat{\underline{\theta}})$는

표 2: 이상치 검출 자료

피험자 번호	$\hat{\theta}_{1i}$	$\hat{\theta}_{2i}$	$\hat{\theta}_{3i}$	$LD_i^o(\hat{\theta})$	$ED_i^o(\hat{\theta})$	$\hat{\mu}_{1i}$	$\hat{\mu}_{2i}$	$LD_i(\hat{\theta})$	$ED_i(\hat{\theta})$
1	1.353	0.346	0.567	0.032	0.569	1.195	1.510	0.043	0.870
2	1.319	0.353	0.533	0.072	1.301	1.121	1.518	0.159	3.541
3	1.413	0.332	0.427	0.647	**11.640**	1.263	1.563	0.819	**12.481**
4	1.397	0.364	0.490	0.244	4.391	1.219	1.575	0.319	4.563
5	1.312	0.363	0.515	0.142	2.559	1.135	1.489	0.190	2.737
6	1.394	0.326	0.500	0.190	3.415	1.246	1.541	0.289	5.220
7	1.356	0.176	0.566	2.171	**39.072**	1.250	1.462	1.725	**65.791**
8	1.333	0.363	0.557	0.062	1.123	1.148	1.518	0.078	2.087
9	1.377	0.356	0.541	0.061	0.105	1.182	1.573	0.128	3.120
10	1.348	0.358	0.567	0.047	0.844	1.181	1.516	0.042	0.743
11	1.305	0.361	0.493	0.221	3.978	1.115	1.495	0.317	5.252
12	1.381	0.357	0.534	0.077	1.385	1.186	1.575	0.146	3.257
13	1.326	0.357	0.547	0.056	1.017	1.160	1.493	0.074	0.903
14	1.330	0.356	0.552	0.049	0.882	1.134	1.525	0.102	2.871
15	1.338	0.351	0.562	0.035	0.635	1.177	1.499	0.046	0.703
16	1.357	0.352	0.566	0.036	0.644	1.196	1.519	0.041	0.678
17	1.318	0.363	0.531	0.099	1.783	1.142	1.495	0.130	1.958
18	1.349	0.351	0.567	0.035	0.635	1.188	1.510	0.040	0.690

Chow와 Tse (1991)에 의해 제안된 통계량이고, $LD_i(\hat{\theta})$와 $ED_i(\hat{\theta})$는 본 연구논문에서 제안된 통계량이다. 표 2를 살펴보면 피험자 3번과 7번이 기존의 방법이나 본 연구논문에서 제시한 방법 모두에 의해서 유의수준 5% 수준에서 유의한 결과를 보여 이상치로 판단할 수 있다. 계산된 검정통계량 값으로 비추어 보아 기존에 Chow와 Tse에 의해 제안된 검정통계량 값보다 본 연구논문에서 제안된 검정통계량이 조금 더 민감하게 움직이고 있음을 알 수 있다.

실제 통계적 검정에 의해 이상치로 판별된 피험자를 임의로 제거한 후 제제간의 생동성을 다시 평가하는 것은 생동성 시험계획서에서 기술된 자료분석 방법의 제외기준에 포함되지 않는다면 허용되지 않는다 (FDA, 2000). 식품의약품안전청 (2008)에서도 역시 이상치 분석을 통한 생동성 평가를 허용하지 않고 있다. 하지만 이상치의 존재 여부 또는 이상치의 발생 원인을 생동성 평가의 참고사항으로 준비해두거나 혹은 향후 재시험이나 추가시험을 준비할 때 활용할 수 있는 여지가 있다 할 것이다. 특히 소수의 피험자로 이루어지는 생동성 시험을 설계할 때나 시험을 진행할 때 이러한 정보는 매우 유용하게 사용될 수 있다.

4. 결론

최근 생동성 시험 규정과 관리가 강화되고 있어 생동성 시험을 주관하는 관리자의 입장에서는 생동성 시험을 보다 철저하게 통제할 필요성이 증대되고 있다. 비교적 작은 수의 피험자를 이용해서 수행되는 생동성 시험은 실험환경이나 실험방법 또는 실험에 투입되는 제제나 피험자 등의 차이에 기인한 변동에 크게 노출되어 있고 많은 경우 그 변동이 제제간의 생동성 평가에 큰 영향을 미칠 수 있다.

현재 생동성 시험에서 일부 피험자들에게 발생된 이상치를 검출한다 하더라도 그 피험자를 제외하거나 자료를 수정할 수는 없지만 그 발생 원인을 찾아 추후 실험에서 재현되지 않도록 조치를 하는 것은 매우 필요하다 하겠다. 특히 우리나라의 경우도 2008년 7월부터 추가시험이 허용되어 제제간의 생동성 입증에 보다 많은 기회를 주고 있는 시점에서 이러한 이상치 검출에 관한 통계적 이론 제시는 생동성 시험의 질을 높일 수 있는 관점에서 큰 의의가 있다고 하겠다.

참고 문헌

식품의약품안전청 (2008). 생물학적동등성시험기준(제2008-22호).

Bolton, S. (1991). *Outliers-Examples and Opinions, Presented at Bioavailability / Bioequivalence: Pharmacokinectic and Statistical Considerations sponsored by Drug Information Association*, Bethesda, Maryland.

Chow, S. C. and Liu, J. P. (2009). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 3rd Ed., Chapman & Hall/CRC, Florida.

Chow, S. C. and Tse, S. K. (1990). Outlier detection in bioavailability / bioequivalence studies, *Statistics in Medicine*, **9**, 549–558.

Clayton, D. and Leslie, A. (1981). The bioavailability of erythromycin stearate versus enteric-coated erythromycin base when taken immediately before and after food, *Journal of International Medical Research*, **9**, 470–477.

FDA (2000). *Guideline for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products? General Considerations*, Rockville. Maryland: Center for Drug Evaluation Research, Food and Drug Administration.

Ki, F. Y. C., Liu, J. P., Wang, W. and Chow, S. C. (1995). The impact of outlying subjects on decision of bioequivalence, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **5**, 71–94.

Liu, J. P. and Weng, C. S. (1991). Detection of outlying data in bioavailability / bioequivalence studies, *Statistics in Medicine*, **10**, 1375–1389.

Metzler, C. M. and Huang, D. C. (1983). Statistical methods for bioavailability and bioequivalence, *Clinical Research Practices and Drug Regulatory Affairs*, **1**, 109–132

Ramsay, T. and Elkum, N. (2005). A comparison of four different methods for outlier detection in bioequivalence studies, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **15**, 43–52.

Rodda, B. E. (1986). *Bioequivalence of Solid Oral Dosage Forms*, A presentation to the U. S. Food and Drug Administration Hearing on Bioequivalence of Solid Oral Dosage Forms, September 29-October 1, Pharmaceutical Manufacturers Association, Section Ⅲ, 12–15.

Wang, W. and Chow, S. C. (2003). Examining outlying subjects and outlying records in bioequivalence trials, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **13**, 43–56.

2009년 8월 접수; 2009년 9월 채택

Detecting an Outlier in 2×2 Bioequivalence Trial

Gyu-Jin Jeong[a], Sang-Gue Park[1,b], Hwa-Hyoung Woo[b]

[a]Department of Business Statistics, Han-Nam University
[b]Department of Statistics, Chung-Ang University

Abstract

Outlying or extreme observations are defined to be subject data for which one or more bioavailability measures are discordant with corresponding data for that subject and/or for the rest of the subjects in a study. The presence of outlying observations can have very serious consequences on the conclusions resulting from a bioequivalence study. Two statistical methods are proposed by generalizing the current well known methods and an illustrated example is presented with discussion.

Keywords: 2×2 crossover design, bioequivalence, estimates distance, likelihood distance, outlier.

This research has been supported by the 2008 Hannam University Research Fund (2008A174).

[1] Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea.
E-mail: spark@cau.ac.kr