

모비율의 NONINFERIORITY에 대한 연구

강승호¹⁾

요약

새로운 약의 치료 효과가 기존의 약의 치료 효과보다 못 하지 않음을 보이는 것이 목적인 실험을 noninferiority 실험이라고 한다. 본 논문에서는 이표본에서 모비율의 noninferiority 실험에서 무조건부 정확검정에 사용되는 세 가지 분산 추정방법을 비교하였다. 가능한 모든 경우를 조사하는 방법을 이용하여 세 가지 분산 추정방법에 따라 소표본에서 크기와 검정력을 비교하였다.

주요용어: 조건부 검정, 분할표, 소표본, 장애모수

1. 서론

최근에 임상 실험 및 신약 개발에 사용되는 통계 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다 (Park and Song 1999, 김병수 et al 1993, 김선우 et al 1999, 박경미 and 이재원 1996, 박미라 et al 1998, 서의훈 et al 1997, 오현숙 et al 1999). 본 논문에서는 이표본 문제에서 모비율의 noninferiority에 대하여 연구하였다. 이표본 문제의 많은 경우는 두 모집단 사이의 모평균 또는 모비율이 차이가 없다는 귀무가설을 검정하는 일이다. 하지만, 임상실험에서는 종종 우리가 흔히 알고 있는 귀무가설과 대립가설이 뒤바뀐 형태의 가설을 검정해야 하는 경우가 생긴다. 실험의 목적이 두 모집단간에 차이가 없다는 것을 보이고 싶은 것이 그 경우이다. 모평균에 관심이 있는 경우, 이때 대립가설은 $\mu_1 = \mu_2$ 가 되지만, 현실적으로는 두 모평균의 차이가 어느 이하이면, 두 치료법의 임상적 효과가 같다고 볼 수 있으므로, 대립가설은 $|\mu_1 - \mu_2| < \delta$ 의 형태가 된다. 이처럼 양측검정 형태의 대립가설을 검정하는 실험은 동등성 실험, 단측검정 형태의 대립가설 (예, $\mu_1 - \mu_2 < \delta$)을 검정하는 실험을 noninferiority 실험이라고 한다. 동등성 실험에는 약물이 체내에 흡수되어 몸 안에서 이용가능하게 되는 양과 비율을 비교하는 생물학적 동등성 (bioequivalence)과 치료 효과에서의 동등성 (therapeutic equivalence)이 포함된다. 두 약이 같은 치료 효과를 가지면 치료 효과면에서 동등하다(therapeutically equivalent)고 하고, 반면에 새로운 약의 치료 효과가 기존의 약의 치료 효과보다 못 하지 않음을 보이는 것이 목적인 실험은 noninferiority 실험이라 한다. 치료 효과 동등성 실험에서 여러가지 대조군을 선택할 수 있는데, 현재 사용 중인 약을 대조군으로 삼는다면, 이때 치료 효과 동등성 실험은 사실상 noninferiority 실험이다. 왜냐하면, 새로운 약의 치료 효과가 기존의 약의 치료 효과보다 더 좋다면, 당연히

1) (120-750) 서울특별시 서대문구 대현동, 이화여자대학교 통계학과, 조교수
E-mail:seungho@mm.ewha.ac.kr

noninferiority를 만족하기 때문이다. 본 논문에서는 모비율의 noninferiority에 대한 문제를 다루도록 하겠다.

예를들어, 항암제를 개발하는 임상실험의 가장 중요한 변수는 치료율이다. 만약 새로운 항암제가 기존의 항암제에 비하여 치료율이 거의 비슷하다 하더라도, 부작용이 적거나, 투약이 용이하거나, 가격이 싸리라 예상된다면, 충분히 개발할 가치가 있는 것이다. 이 경우 p_1 과 p_2 가 기존의 항암제와 새로운 항암제의 치료율이라고 하고, 두 치료율의 차이를 이용하여 검정한다면, noninferiority 실험의 가설은 다음처럼 주어진다.

$$H_0 : p_1 - p_2 \geq \delta \quad H_1 : p_1 - p_2 < \delta \quad \delta > 0 \quad (1.1)$$

여기서 δ 는 실험전에 임상적인 정보를 이용하여 결정되어지는 양의 실수이다. 이처럼 noninferiority에서의 대립가설은 새로운 항암제의 치료율이 기존 항암제 치료율보다 낮지는 않다는 것이다. 이처럼 가장 중요한 변수인 치료율은 비슷하리라 예상되지만, 그 외 부가적인 변수들에서 새로운 항암제가 기존 항암제 보다 더 나으리라 예상되는 상황이 noninferiority 문제인 것이다. 그리고, 예상외로 새 항암제의 치료율이 기존 항암제의 치료율보다 더 좋은 경우 (즉, $p_2 > p_1$), 이는 예상밖의 수확으로서, 새 항암제를 받아드릴 강력한 요인이 되므로 대립가설에 포함된다.

또 다른 예로는 피부 연고제처럼 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 기대하는 외용제제에 대한 생물학적 동등성 실험이다. 생물학적 동등성 실험은 대부분 약물이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대해 실시한다. 이 경우, 2×2 교차실험을 행하여, 약물 복용후 여러 시간에서 채혈하여 약물의 농도를 얻은 후, 혈중농도-시간곡선하면적을 반응변수로 삼아 분석한다. 하지만, 피부 연고제처럼 국소요법만이 기대되는 외용제제에는 이 방법을 쓸 수 없으므로, 환자들을 임의적으로 두 집단으로 나눈 후, 외용제제를 처방하고 얻어지는 치료율의 치료 동등성으로 생물학적 동등성을 평가한다. 그러므로, 이 경우는 이 표본 모비율 비교의 문제가 되며, p_1 과 p_2 가 기존 약제와 새 약제의 치료율이라면, 가설은 (1.1)처럼 주어지게 된다.

이 모비율의 noninferiority를 대표본 이론을 이용하여 검정하는 방법이 개발되어 있으나, 소표본에서 제 1종의 오류를 범할 확률이 유의수준 이하로 잘 통제되지 않는 단점이 있다. Chan (1998)은 이러한 문제를 극복하기 위하여 무조건적 정확검정(unconditional exact test)을 제안하였다. 무조건적 정확검정에서 사용되는 분산의 추정치에는 p_1 과 p_2 의 추정치를 얻는 방법에 따라 세 가지 방법이 존재한다. 가장 손쉬운 방법은 표본 비율 X_1/n_1 과 X_2/n_2 를 각각 p_1 과 p_2 의 추정치로 삼는 것이다. 하지만, 이 방법은 noninferiority 가설을 전혀 고려하지 않은 추정치이다. 다른 두 방법은 noninferiority 가설에 의해 생기는 제약조건을 감안하여, p_1 과 p_2 의 추정치를 얻는 방법이다. 이 두 방법은 단순한 표본 비율에 의한 추정치보다는 더 나은 분산의 추정치를 얻을 수 있으리라 사료된다. 본 논문에서는 이러한 세 가지 분산 추정 방법중 어느 방법이 무조건적 정확검정의 검정력을 가장 높여주는지를 소표본에서 모든 가능한 경우를 조사하는 방법을 이용하여 조사하겠다.

2. 모비율에 대한 noninferiority문제

확률변수 X_1 과 X_2 는 서로 독립이면서, 이항분포 $B(n_1, p_1)$ 과 $B(n_2, p_2)$ 를 따른다고 하자. 표본비율을 각각 $\hat{p}_1 = X_1/n_1$ 과 $\hat{p}_2 = X_2/n_2$ 로 표시하자.

두 비율의 차에 대한 noninferiority 가설은 (1.1)처럼 주어진다. 이 가설을 검정하기 위하여 다음의 검정 통계량이 제안되어졌다.

$$Z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - \delta}{\hat{v}_0} \quad \hat{v}_0 = [n_1^{-1}\tilde{p}_1\tilde{q}_1 + n_2^{-1}\tilde{p}_2\tilde{q}_2]^{1/2} \quad (2.1)$$

여기서 \tilde{p}_1 과 \tilde{p}_2 는 귀무가설하에서의 p_1 과 p_2 의 추정치이고, $\tilde{q}_1 = 1 - \tilde{p}_1$, $\tilde{q}_2 = 1 - \tilde{p}_2$ 이다. 표본 크기가 충분히 클 때, $Z < -z_\alpha$ 이면, 귀무가설은 기각된다.

식 (2.1)에 있는 \tilde{p}_1, \tilde{p}_2 를 계산하는 방법은 다음의 세 가지가 알려져 있다.

(방법1) 표본비율 \hat{p}_1, \hat{p}_2 을 각각 \tilde{p}_1, \tilde{p}_2 로 삼는다. $\delta = 0$ 인 경우, Z 는 흔히 알려진 두 모비율의 차이를 검정하는 검정 통계량이다.

(방법2) 이 방법에서는 주변 총합을 관측된 주변 총합과 같도록 하고, $\tilde{p}_1 - \tilde{p}_2 = \delta$ 라는 귀무가설의 제약조건하에서 \tilde{p}_1, \tilde{p}_2 를 얻는 방법이다 (Dunnett and Gent 1977). 그런 조건을 만족하는 \tilde{p}_1 와 \tilde{p}_2 는 다음처럼 주어진다.

$$\tilde{p}_1 = [\hat{p}_1 + \gamma(\hat{p}_2 + \delta)]/(1 + \gamma), \quad \tilde{p}_2 = [\hat{p}_1 + \gamma\hat{p}_2 - \delta]/(1 + \gamma), \quad \gamma = n_1^{-1}n_2$$

주변 총합을 관측된 주변 총합과 같다는 조건, $n_1\tilde{p}_1 + n_2\tilde{p}_2 = X_1 + X_2$ 이 성립함을 쉽게 확인할 수 있다.

(방법3) 이 방법에서는 $\tilde{p}_1 - \tilde{p}_2 = \delta$ 라는 귀무가설의 제약조건하에서 p_1 과 p_2 의 최대우도추정량을 \tilde{p}_1 와 \tilde{p}_2 로 삼는다 (Farrington and Manning 1990). 이 경우 우도식은 다음처럼 주어진다.

$$ax^3 + bx^2 + cx + d = 0$$

$$a = 1 + \gamma, \quad b = -[1 + \gamma + \hat{p}_1 + \gamma\hat{p}_2 + \delta(\gamma + 2)]$$

$$c = \delta^2 + \delta(2\hat{p}_1 + \gamma + 1) + \hat{p}_1 + \gamma\hat{p}_2, \quad d = -\hat{p}_1\delta(1 + \delta)$$

\tilde{p}_1 는 $(\delta, 1)$ 사이에 있는 위 방정식의 유일해이며, 구체적으로 다음처럼 주어진다.

$$\tilde{p}_1 = 2u \cos(w) - b/3a, \quad \tilde{p}_2 = \tilde{p}_1 - \delta$$

$$w = (1/3)[\pi + \cos^{-1}(v/u^3)]$$

$$v = b^3/(3a)^3 - bc/(6a^2) + d/(2a)$$

$$u = \text{sgn}(v)[b^2/(3a)^2 - c/(3a)]^{1/2}.$$

3. 무조건적 정확검정

Chan (1998)은 식 (2.1)에 있는 대표본 이론에 근거한 검정방법의 제 1종의 오류 확률이, 소 표본에서 유의수준보다 클 수도 있음을 지적하고, 무조건적 정확검정을 제안하였다. Chan (1998)은 무조건적 정확검정에서 식 (2.1)에 주어진 검정통계량을 이용하였고, 근사분포인 표준정규분포를 이용하는 대신, 검정통계량의 정확분포를 이용하였는데, 구체적인 내용은 다음과 같다.

확률변수 X_1, X_2 가 각각 x_1, x_2 를 취할 가능성은 다음처럼 주어진다.

$$Pr(X_1 = x_1, X_2 = x_2) = \frac{n_1!}{x_1!(n_1 - x_1)!} \frac{n_2!}{x_2!(n_2 - x_2)!} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2}$$

$p_2 = p$ 라고 놓을 때, 가설 (1)에 대한 귀무가설에서의 가능성은

$$\begin{aligned} Pr(X_1 = x_1, X_2 = x_2 | p, H_0) \\ = \frac{n_1!}{x_1!(n_1 - x_1)!} \frac{n_2!}{x_2!(n_2 - x_2)!} (p + \delta)^{x_1} (1 - p - \delta)^{n_1 - x_1} p^{x_2} (1 - p)^{n_2 - x_2} \end{aligned} \quad (3.1)$$

로 주어진다. 정확검정은 (X_1, X_2) 의 모든 가능한 값을 나열하여, 검정통계량 Z 을 계산하여, 관측된 (x_1^0, x_2^0) 의 검정통계량의 값보다 작거나 같은 검정통계량 값을 갖는 (x_1, x_2) 에 대하여, 그에 해당되는 확률을 귀무가설에서의 가능성도 (3.1)를 이용하여 구하여 모두 합하면 된다. 하지만, 문제는 귀무가설에서의 가능성도 (3.1)가 미지인 장애모수 p 에 의존한다는 점이다. 미지인 장애모수를 없애는 방법으로 정확검정에는 두 가지 방법이 흔히 사용된다 (Kang 2002). 첫 번째는 장애모수의 충분통계량을 이용하여 얻어지는 조건부 분포를 이용하는 조건부 정확검정이다. 두 번째 방법은 장애모수의 모수공간에서 장애모수에 대해 supremum을 취하는 무조건부 정확검정이다. 정확검정에는 조건부 정확검정이 무조건부 정확검정보다 더 자주 사용된다. 가설 (1.1)의 경우, $\delta = 0$ 일 때는 조건부 정확검정인 피서의 정확검정을 이용할 수 있다. 하지만, $\delta \neq 0$ 인 경우에는 장애모수에 대한 간단한 충분통계량이 존재하지 않아, 조건부 정확검정을 사용할 수 없다. 그러므로, 정확검정을 사용하고자 한다면, 무조건부 정확검정이 유일한 선택이다. 그러므로, Chan (1998)은 무조건부 정확검정을 사용하였다.

Z 를 이용한 가설 (1.1)에 대한 무조건부 정확검정의 크기는 다음처럼 주어진다.

$$\begin{aligned} p\text{-value} &= \sup_{\delta \leq \delta^* \leq 1} \sup_{p \in D} Pr(Z(x_1, x_2) \leq Z(x_1^0, x_2^0) | p, \delta^*, H_0) \\ &= \sup_{\delta \leq \delta^* \leq 1} \sup_{p \in D} \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \frac{n_1!}{x_1!(n_1 - x_1)!} \frac{n_2!}{x_2!(n_2 - x_2)!} (p + \delta^*)^{x_1} (1 - p - \delta^*)^{n_1 - x_1} p^{x_2} (1 - p)^{n_2 - x_2} \\ &= \sup_{p \in D} \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \frac{n_1!}{x_1!(n_1 - x_1)!} \frac{n_2!}{x_2!(n_2 - x_2)!} (p + \delta)^{x_1} (1 - p - \delta)^{n_1 - x_1} p^{x_2} (1 - p)^{n_2 - x_2} \end{aligned}$$

여기서, $D = (0, 1 - \delta)$ 이고, (x_1^0, x_2^0) 는 (X_1, X_2) 의 관측치이다. 위 식에서 마지막 등식이 성립함은 Rohmel and Mansmann (1999)에 의하여 증명되었다. 실제로는 최소상계(supremum)를 계산하기가 어려우므로, D 를 수 백개의 작은 구간으로 쪼개서, 각 구간의 한 점에서 필요한 계산을 한 후, 이렇게 얻어진 값들의 최대값을 최소상계로 삼는다.

4. 연구결과

검정통계량 Z 의 분모에 방법3을 이용하여 분산의 추정치를 계산하는 방법이 이전의 연구에서 사용되었다 (Chan 1998, Kang and Chen 2000). 본 논문에서는 각각 세 가지 방법으로 분산을 추정하여 얻어지는 검정방법들의 검정력을 비교하였다.

검정력을 구하기 위해서는 먼저 기각역을 결정하여야 하는데, 기각역은 다음처럼 주어진다.

$$R(\alpha) = \{(x_1^0, x_2^0) | p\text{-value}(x_1^0, x_2^0) \geq \alpha\}$$

기각역을 구한 후 검정력은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} & \text{power}(p_1, p_2, \delta, \alpha) \\ &= \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \frac{n_1!}{x_1!(n_1-x_1)!} \frac{n_2!}{x_2!(n_2-x_2)!} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} I_{\{Z(x_1, x_2) \in R(\alpha)\}} \end{aligned}$$

여러가지 표본 크기 (n_1, n_2) 와 δ 의 값에 따라 검정력을 계산하였다. δ 값은 임상 실험의 상황에 따라 매우 다양한 값들이 존재할 수 있다. 본 논문에서는 Huque and Dubey (1990)가 제안한 δ 값들을 사용하였고, 표1에 제시하였다. Huque and Dubey (1990)가 제안한 δ 의 값들은 미국 식품의약안전청이 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 기대하는 외용제제들의 생물학적 동등성 실험을 할 때, 생물학적 동등성을 판단하는 최대허용치로 사용되고 있다.

표1. Equivalence Limits for Binary Responses

Equivalence limits δ (%)	Response rate for the reference drug (%)
20	50-80
15	80-90
10	90-95
5	≥ 95

정확검정의 장점은 검정 크기를 항상 유의수준 이하로 통제할 수 있음이 보장된다는 것이다. 반면에, 정확검정의 단점은 검정 크기가 주어진 유의수준보다 너무 작아 검정이 매우 보수적일 수도 있다는 것이다. 그러므로, 반드시 무조건부 정확검정의 크기를 확인해 볼 필요가 있다. 표2에는 본 논문에서 고려하는 세 가지 무조건부 정확검정의 크기가 여러 표본 크기와 δ 값에 따라 계산되어져 있다. 정확검정은 소표본에서 주로 사용되는 방법이므로, 표본 크기 (n_1, n_2) 가 (10,10), (20,20), (30,30), (40,40), (10,20), (20,10), (10,50), (50,10), (20,40), (40,20), (30,50), (50,30)일때 조사하였다. 표2의 결과에 의하면, 대부분의 경우 세 가지 무조건부 정확검정의 크기가 5%에 근접함을 알 수 있다. 그러므로, 세 가지 무조건부 정확검정이 매우 보수적이라고는 사료되지 않는다.

표3에는 세 가지 무조건부 정확검정의 검정력을 비교하였다. non-inferiority 임상실험의 대부분의 경우 p_1 이 0.5 이상이므로 (Kang and Chen 2000), p_1 이 0.5 이상인 경우만 고려하였다. δ 는 표1에 주어진 δ 값들을 p_1 값에 따라 사용하였다. 조사된 모든 경우에서 나머지 두 방법보다 항상 좋은 방법은 존재하지 않았지만, 대체로 많은 경우에 방법3이 방법1이나 방법2보다 더 높은 검정력을 주었다. 구체적으로 살펴보면, n_1 이 n_2 보다 큰 경우, 방법1의 검정력이 가장 높은 경우가 종종 있었고, n_1 과 n_2 의 차이가 가장 큰 경우의 ($n_1 = 50, n_2 = 10$) $\delta = 0.2$ 인 경우에는, 방법1의 검정력이 조사된 모든 경우에서 방법2와 방법3의 검정력보다 높았다. 이 경우 방법1의 검정력은 방법2의 검정력보다 10% ~ 30% 정도 높았으나, 방법3의 검정력과는 큰 차이를 보이지 않았다. 방법2의 검정력이 가장 높은 경우는 매우 드물었고, 어떤 패턴을 보이며 나타나지 않았다. 방법3의 검정력은 많은 경우에 방법1과 방법2의 검정력보다 높았고, 설령 검정력이 가장 높지 못하여도, 검정력이 가장 높은 경우와 큰 차이가 나지는 않았다. 방법3의 검정력이 가장 높은 경우, 두 번째로 검정력이 높은 경우와의 차이는 대부분 5% 이내로 작았지만, $n_1 = 10, n_2 = 50, \delta = 0.1, p_1 = 0.9, p_2 = 0.99$ 의 경우처럼, 차이가 30%이상인 경우도 있었다.

5. 맺음말

noninferiority 실험에서 적절한 δ 를 사용하는 일은 매우 중요하다. 표1에 있는 Huque and Dubey (1990)가 사용한 δ 는 p_1 값에 따라 갑자기 바뀌기 때문에 자연스럽게 못하다. Rohmel and Mansmann (1999)는 p_1 값에 따라 δ 값이 부드러운 곡선의 형태로 변하는 δ 에 대하여 연구를 시작하였고, 이에 대한 많은 연구가 더 필요하다고 사료된다.

표 2. 세 무조건부 정확검정의 size (%)

	δ	method 1	method 2	method 3		δ	method 1	method 2	method 3
$n_1 = 10$	0.05	3.61	3.62	4.62	$n_1 = 20$	0.05	4.96	4.50	4.36
$n_2 = 10$	0.1	4.59	2.95	4.95	$n_2 = 20$	0.1	4.35	4.35	4.35
	0.15	3.93	4.43	3.93		0.15	4.93	4.34	4.34
	0.2	4.56	3.46	4.51		0.2	4.32	4.32	4.32
$n_1 = 30$	0.05	4.75	3.04	4.75	$n_1 = 40$	0.05	4.95	4.66	4.93
$n_2 = 30$	0.1	4.95	4.98	4.75	$n_2 = 40$	0.1	4.82	4.73	4.95
	0.15	4.92	4.48	4.82		0.15	4.99	4.15	4.98
	0.2	4.45	4.86	4.98		0.2	4.77	4.34	4.98
$n_1 = 10$	0.05	4.68	4.38	4.71	$n_1 = 20$	0.05	4.69	4.38	4.71
$n_2 = 20$	0.1	4.71	3.53	4.87	$n_2 = 10$	0.1	4.68	3.53	4.87
	0.15	4.98	4.63	4.92		0.15	4.64	4.63	4.92
	0.2	4.56	4.99	4.57		0.2	4.88	4.99	4.57
$n_1 = 10$	0.05	4.61	3.54	4.19	$n_1 = 50$	0.05	4.77	3.54	4.19
$n_2 = 50$	0.1	4.76	2.99	4.45	$n_2 = 10$	0.1	4.83	2.99	4.45
	0.15	4.92	3.48	4.75		0.15	4.92	3.50	4.75
	0.2	4.94	4.76	4.85		0.2	4.71	4.76	4.85
$n_1 = 20$	0.05	4.84	3.84	4.86	$n_1 = 40$	0.05	4.77	3.84	4.86
$n_2 = 40$	0.1	4.72	4.16	4.80	$n_2 = 20$	0.1	4.88	4.16	4.80
	0.15	4.75	4.58	4.99		0.15	4.90	4.58	4.99
	0.2	4.85	4.24	4.78		0.2	4.82	4.24	4.78
$n_1 = 30$	0.05	5.00	3.70	4.82	$n_1 = 50$	0.05	4.72	3.70	4.82
$n_2 = 50$	0.1	4.98	4.78	4.90	$n_2 = 30$	0.1	4.98	4.89	4.90
	0.15	4.99	4.61	4.91		0.15	4.63	4.61	4.91
	0.2	4.89	4.29	4.87		0.2	4.81	4.29	4.87

표 3. 세 무조건부 정확검정의 검정력 (%)
 m1=method 1, m2=method 2, m3=method 3

	δ	p_1	p_2	m1	m2	m3		δ	p_1	p_2	m1	m2	m3	
$n_1 = 10$ $n_2 = 10$	0.2	0.5	0.5	18.1	15.2	21.0	$n_1 = 20$ $n_2 = 20$	0.2	0.5	0.5	28.1	20.8	31.2	
		0.5	0.6	30.9	28.6	36.2			0.5	0.6	56.1	54.8	62.2	
		0.5	0.7	48.9	47.9	55.6			0.5	0.7	71.1	70.4	75.5	
		0.5	0.8	70.1	70.4	75.7			0.5	0.8	86.0	83.2	88.9	
		0.7	0.7	19.0	19.9	22.7			0.7	0.7	28.2	27.1	29.3	
		0.7	0.8	34.9	38.6	40.7			0.7	0.8	57.4	53.2	61.9	
		0.7	0.9	52.5	64.9	65.5			0.7	0.9	83.2	81.0	88.6	
		0.8	0.9	26.1	46.0	46.1			0.8	0.9	41.1	38.9	45.7	
	0.8	0.95	30.4	64.5	64.5	0.8	0.95	64.3	62.9	68.9				
	0.15	0.85	0.85	11.2	17.8	15.5	0.15	0.85	0.85	21.7	21.0	27.4		
		0.85	0.90	14.2	30.1	23.1		0.85	0.90	58.0	56.2	62.1		
		0.85	0.95	16.8	49.7	33.0		0.85	0.95	73.2	71.1	75.5		
		0.1	0.9	0.95	14.6	15.9		16.2	0.1	0.9	0.95	53.4	50.9	55.6
			0.9	0.99	16.5	23.9		24.0		0.9	0.99	78.0	74.4	83.2
0.05		0.95	0.99	12.7	15.8	16.2		0.05	0.95	0.99	28.0	26.5	29.3	
$n_1 = 30$ $n_2 = 30$	0.2	0.5	0.5	44.9	44.9	44.9	$n_1 = 40$ $n_2 = 40$	0.2	0.5	0.5	57.0	45.9	54.5	
		0.5	0.6	74.3	74.4	74.5			0.5	0.6	85.7	79.4	84.6	
		0.5	0.7	93.0	93.0	93.3			0.5	0.7	97.8	96.6	97.6	
		0.5	0.8	99.2	99.2	99.3			0.5	0.8	99.9	99.9	99.9	
		0.7	0.7	44.4	46.9	51.7			0.7	0.7	56.8	56.1	61.6	
		0.7	0.8	77.4	82.4	85.1			0.7	0.8	88.8	90.5	92.5	
		0.7	0.9	96.8	98.8	98.9			0.7	0.9	99.4	99.8	99.8	
		0.8	0.9	82.1	93.9	94.0			0.8	0.9	93.0	97.7	98.0	
	0.8	0.95	95.1	99.3	99.4	0.8	0.95	99.1	99.9	99.9				
	0.15	0.85	0.85	23.7	45.3	45.4	0.15	0.85	0.85	34.0	53.6	55.9		
		0.85	0.90	41.7	71.7	71.8		0.85	0.90	59.5	81.7	82.6		
		0.85	0.95	63.8	93.0	93.3		0.85	0.95	85.4	97.7	97.8		
		0.1	0.9	0.95	45.8	65.8		60.6	0.1	0.9	0.95	28.0	77.9	78.0
			0.9	0.99	81.3	91.1		93.5		0.9	0.99	49.9	98.8	98.8
0.05		0.95	0.99	31.3	34.4	34.4		0.05	0.95	0.99	61.0	67.3	67.3	

표 3. 세 무조건부 정확검정의 검정력 (계속)

	δ	p_1	p_2	m1	m2	m3		δ	p_1	p_2	m1	m2	m3	
$n_1 = 10$ $n_2 = 20$	0.2	0.5	0.5	26.2	13.4	26.2	$n_1 = 20$ $n_2 = 10$	0.2	0.5	0.5	27.0	13.4	26.2	
		0.5	0.6	45.4	30.1	45.5			0.5	0.6	46.2	27.0	45.3	
		0.5	0.7	67.0	54.0	67.5			0.5	0.7	67.5	46.4	66.6	
		0.5	0.8	85.6	79.1	87.2			0.5	0.8	86.1	69.2	85.1	
		0.7	0.7	27.4	20.3	29.8			0.7	0.7	29.0	13.0	26.2	
		0.7	0.8	49.2	48.1	58.1			0.7	0.8	50.9	30.1	49.0	
		0.7	0.9	69.5	82.6	85.7			0.7	0.9	75.1	59.5	77.7	
		0.8	0.9	43.1	67.2	69.3			0.8	0.9	45.9	40.2	59.0	
		0.8	0.95	54.4	85.2	85.5			0.8	0.95	60.7	62.0	78.4	
	0.15	0.85	0.85	10.6	30.0	30.7	0.15	0.85	0.85	13.0	18.6	18.7		
		0.85	0.90	17.0	48.4	50.8		0.85	0.90	19.0	31.4	31.5		
		0.85	0.95	26.9	68.8	75.9		0.85	0.95	26.5	51.5	51.5		
	0.1	0.9	0.95	26.6	34.7	34.7	0.1	0.9	0.95	12.7	12.6	19.7		
		0.9	0.99	47.0	57.7	57.7		0.9	0.99	23.9	23.9	29.3		
	0.05	0.95	0.99	21.0	26.7	17.2	0.05	0.95	0.99	10.6	10.0	13.2		
	$n_1 = 10$ $n_2 = 50$	0.2	0.5	0.5	30.5	12.7	30.2	$n_1 = 50$ $n_2 = 10$	0.2	0.5	0.5	30.5	12.5	30.2
			0.5	0.6	53.6	34.5	55.5			0.5	0.6	53.0	27.2	52.2
			0.5	0.7	76.8	66.9	81.3			0.5	0.7	75.5	48.5	74.4
0.5			0.8	91.0	92.0	95.9	0.5			0.8	91.9	72.7	90.9	
0.7			0.7	31.9	26.4	40.9	0.7			0.7	32.7	8.6	25.8	
0.7			0.8	54.8	66.8	74.6	0.7			0.8	59.1	22.9	50.5	
0.7			0.9	76.1	96.5	96.7	0.7			0.9	86.4	51.4	80.7	
0.8			0.9	50.9	89.6	90.3	0.8			0.9	63.2	25.3	57.0	
0.8			0.95	63.3	97.4	98.8	0.8			0.95	81.4	42.4	77.6	
0.15		0.85	0.85	21.7	37.0	42.7	0.15	0.85	0.85	14.8	15.8	16.4		
		0.85	0.90	47.3	63.4	67.5		0.85	0.90	24.7	27.1	28.4		
		0.85	0.95	65.6	80.4	89.6		0.85	0.95	40.2	45.0	47.7		
0.1		0.9	0.95	38.3	53.8	64.9	0.1	0.9	0.95	13.5	17.1	17.3		
		0.9	0.99	58.7	65.1	96.8		0.9	0.99	15.2	20.9	21.0		
0.05		0.95	0.99	31.1	37.3	37.3	0.05	0.95	0.99	28.2	27.1	29.0		

표 3. 세 무조건부 정확검정의 검정력 (계속)

	δ	p_1	p_2	m1	m2	m3		δ	p_1	p_2	m1	m2	m3
$n_1 = 20$ $n_2 = 40$	0.2	0.5	0.5	42.2	32.8	41.1	$n_1 = 40$ $n_2 = 20$	0.2	0.5	0.5	42.9	32.8	41.1
		0.5	0.6	71.3	62.8	71.9			0.5	0.6	70.6	61.3	68.7
		0.5	0.7	91.4	88.3	92.0			0.5	0.7	90.4	85.5	89.5
		0.5	0.8	98.6	98.5	99.0			0.5	0.8	98.6	97.3	98.4
		0.7	0.7	44.8	43.1	48.6			0.7	0.7	41.4	33.3	42.6
		0.7	0.8	73.8	80.7	83.1			0.7	0.8	74.1	67.4	76.4
		0.7	0.9	93.6	98.8	98.9			0.7	0.9	96.2	94.4	97.0
		0.8	0.9	75.8	94.3	94.6			0.8	0.9	82.3	80.1	87.0
		0.8	0.95	92.4	99.3	99.5			0.8	0.95	94.7	95.6	97.5
	0.15	0.85	0.85	20.6	47.4	47.7	0.15	0.85	0.85	22.3	33.4	36.4	
		0.85	0.90	38.0	74.1	74.6		0.85	0.90	38.7	56.7	59.0	
		0.85	0.95	58.2	94.3	95.4		0.85	0.95	60.5	83.2	84.0	
0.1	0.9	0.95	19.5	64.6	62.9	0.1	0.9	0.9	11.4	36.8	47.8		
	0.9	0.99	51.1	86.2	94.1		0.9	0.95	48.5	76.9	81.4		
0.05	0.95	0.99	41.1	50.5	50.5	0.05	0.95	0.99	30.3	31.1	41.4		
$n_1 = 30$ $n_2 = 50$	0.2	0.5	0.5	53.6	45.2	53.6	$n_1 = 50$ $n_2 = 30$	0.2	0.5	0.5	52.1	45.2	53.6
		0.5	0.6	83.7	78.8	83.7			0.5	0.6	82.2	77.3	83.2
		0.5	0.7	97.3	96.4	97.4			0.5	0.7	96.8	95.4	97.0
		0.5	0.8	99.8	99.8	99.9			0.5	0.8	99.8	99.7	99.8
		0.7	0.7	55.8	57.7	60.7			0.7	0.7	54.1	48.0	55.0
		0.7	0.8	87.0	91.8	92.7			0.7	0.8	86.9	84.5	88.4
		0.7	0.9	99.0	99.8	99.8			0.7	0.9	99.2	99.2	99.5
		0.8	0.9	91.3	98.3	98.5			0.8	0.9	91.7	94.5	95.4
		0.8	0.95	98.8	99.9	99.9			0.8	0.95	98.9	99.6	99.7
	0.15	0.85	0.85	29.6	57.2	58.5	0.15	0.85	0.85	33.5	44.9	50.2	
		0.85	0.90	52.4	85.2	85.5		0.85	0.90	58.0	73.0	76.8	
		0.85	0.95	77.6	98.6	98.7		0.85	0.95	83.7	94.9	95.4	
0.1	0.9	0.95	36.3	81.7	81.7	0.1	0.9	0.95	58.7	70.6	67.9		
	0.9	0.99	69.3	99.4	99.4		0.9	0.99	61.1	97.5	95.8		
0.05	0.95	0.99	51.5	62.6	62.7	0.05	0.95	0.99	40.9	53.6	54.2		

참고문헌

[1] 김병수, 김주향, 김경미, 최정주 (1993). 여러 약제의 상승효과 검정을 위한 통계적 기법, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 6, 383-392.

- [2] 김선우, 박미라, 이재원 (1999). 층화된 임상시험에서 생존분포의 비교를 위한 표본수의 결정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 12, 175-190.
- [3] 박경미, 이재원 (1996). 임상시험에서 치료율 비교를 위한 집단축차검정법에 관한 고찰, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 9, 95-108.
- [4] 박미라, 김선우, 이재원 (1998). 생존함수의 비교연구를 위한 표본수의 결정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 11, 269-286.
- [5] 서의훈, 안성진, 임동훈 (1997). 임상시험에서 그룹축차방법들의 비교. *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 10, 353-366.
- [6] 오현숙, 고승곤, 김정일, 박상규 (1999). 두 개의 제제형식과 기존제제간의 생물학적 동등성 검정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 12, 241-252.
- [7] Chan, I.S.F. (1998). Exact Tests of Equivalence and Efficacy with a Non-Zero Lower Bound for Comparative Studies, *Statistics in Medicine*, Vol 17, 1403-1413.
- [8] Dunnett, C.W. and Gent, M. (1977). Significance Testing to Establish Equivalence between Treatments with Special Reference to Data in the Form of 2×2 Tables, *Biometrics*, Vol 33, 593-602.
- [9] Farrington, C.P. and Manning, G. (1990). Test Statistics and Sample Size Formulae for Comparative Binomial Trials with Null Hypothesis of Non-Zero Risk Difference or Non-Unity Relative Risk. *Statistics in Medicine*, Vol 9, 1447-1454.
- [10] Huque, M.F. and Dubey, S. (1990). Design and Analysis for Therapeutic Equivalence Clinical Trials with Binary Clinical Endpoints, *The 1990 Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association*, 91-98.
- [11] Kang, S.H. (2002). Investigation on Exact Tests, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 15, 187-199.
- [12] Kang, S.H. and Chen, J.J. (2000). An Approximate Unconditional Test of Non-Inferiority between Two Proportions, *Statistics in Medicine*, Vol 19, 2089-2100.
- [13] Park, I. and Song H. (1999). Estimation of Maximal Tolerated Dose in Sequential Phase I Clinical Trials, *The Korean Communications in Statistics*, Vol 6, 543-564
- [14] Rohmel, J. and Mansmann, U. (1999). Unconditional Non-Asymptotic One-Sided Tests for Independent Binomial Proportions When the Interest Lies in Showing Non-Inferiority and/or Superiority, Vol 41(2), 149-170.

A study on Noninferiority of Proportions

Seung-Ho Kang ¹⁾

ABSTRACT

The goal of non-inferiority experiments is to show that the new treatment is not inferior to the standard experiment. In this paper we compare the three methods of variance estimation used in the unconditional exact tests of two proportions. The size and power of the tests with each variance estimation method are compared using complete enumeration.

Keywords: conditional test, contingency table, small sample, nuisance parameter

1) Professor, Department of Statistics, Ewha Womans University
E-mail:seungho@mm.ewha.ac.kr