

Nonparametric Method for Identifying Effective and Safe Doses using Placement

Sunhye Kim^a · Dongjae Kim^{a,1}

^aDepartment of Biomedicine · health science, The Catholic University of Korea

(Received October 01, 2014; Revised October 28, 2014; Accepted November 10, 2014)

Abstract

Typical clinical dose development studies consist of the comparison of several doses of a drug with a placebo. The primary interest is to find therapeutic window that satisfying both efficacy and safety. In this paper, we propose nonparametric method for identifying effective and safe doses in linear placement using score function. The Monte Carlo simulation is adapted to estimate the power and the family-wise error rate(FWE) of proposed procedure are compared with previous methods.

Keywords: Efficacy, safety, therapeutic window, placement.

1. 서론

신약 개발을 위한 제 2상 임상시험의 중요한 목적은 약물의 임상적 효과를 확인하여 약효가 있음과 동시에 복용자의 안전성까지 보장할 수 있는 용량을 찾는 것에 있다. 이러한 유효하고 안전한 용량의 적정 범위를 약물의 치료 범위(therapeutic window)라고 하는데, 이를 찾기 위해 몇 가지 수준의 용량과 0용량 수준의 대조군을 비교한다. 그 결과, 약물의 유의한 효과가 나타나는 가장 작은 수준의 용량을 최소 효과 용량(minimum effective dose; MED)이라고 하며, 미리 정해놓은 안전성 마진(safety margin)을 초과하지 않는 가장 높은 수준의 용량을 최대 안전 용량(Maximum safe dose; MSD)이라고 한다. 또한 최소 효과 용량보다는 크고 최대 안전 용량보다는 작은 수준의 용량은 약물의 유효성과 안전성을 동시에 만족한다고 할 수 있으며, 그 연속형 구간을 최대 안전 최소 효과 용량(maximum safe and minimum effective dose; MSMED)이라고 정의한다. 이렇게 정의된 최대 안전 최소 효과 용량 구간이 곧 약물의 치료 범위가 되는 것이다.

용량 결정을 위하여 용량 반응 평균값으로 계산된 t -statistics을 검정통계량으로 하는 여러 검정법이 제안되었다. Dunnett (1991, 1992)은 용량 수준에 따라 검정 순서를 다르게 하는 step-up, step-down 방법을 제안하였으며, Bauer (2001)는 step에 따라 유의수준을 높여가는 방법을 제안하였다.

William (1971)은 용량 반응 평균의 단조 증가(monotone increasing) 가정 하에 구해진 가중평균값을 검정통계량으로 사용하는 방법을 제안하였으며, Tamhane 등 (1996)은 William이 제안 방법과 4가지 대조를 사용한 step-up · step-down 검정법을 비교하였다.

¹Corresponding author: Professor, Department of Biomedicine · health science, The Catholic University of Korea, 222, Banpo-daero, Seocho-Gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr

이러한 방법들은 모두 구체적인 분포함수를 가정했을 때 사용하는 모수적 방법으로, 오차항이 정규분포를 따르며 용량 수준별로 동일한 분산을 가진다는 가정 하에 얻어진 결과이다. 따라서 가정이 만족되지 않으면 검정력이 떨어지는 단점이 있다.

본 논문에서는 모수적 방법의 단점을 보완하기 위해 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 위치 통계량(linear placement statistic)에 점수함수를 이용한 비모수적 방법으로 유효성과 안전성을 동시에 만족하는 치료 범위를 찾는 방법을 제안하고자 한다. 검정은 용량 수준이 증가한다고 가정했을 때, 각 단계의 용량 수준과 0용량 수준의 대조군을 비교하여 유의한 효과가 확인되는 순간 나머지 용량 수준과의 비교 없이 검정을 마치는 촉차 검정법을 사용한다. 또한 제안한 방법과 기존의 모수적 방법들과의 검정력(power) 및 FWE(family-wise error rate) 비교를 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실시하였다.

2. 제안하는 방법

용량 결정 연구에서 용량 수준은 0에서부터 k 까지 증가한다고 가정하자. 이 때, 대조군은 0용량 수준을 사용한다. 각 용량 수준에서 $\mu_0, \mu_1, \dots, \mu_k$ 는 유효성 모수, $\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_k$ 는 안전성 모수를 각각 나타내며, $n_i (i = 0, 1, 2, \dots, k)$ 는 i 번째 용량 수준에서의 피험자 수이며, 전체 피험자 수 $N = \sum_{i=0}^k n_i$ 이다.

i 번째 용량 수준의 확률표본 $X_{ij} (i = 0, 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n_i)$ 는 평균이 μ_i 이고 분산이 σ^2 인 분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 하자. 검정은 각 용량수준에 대하여 대조군과의 단측 검정을 실시한다. 이 때, 전체 유의수준을 α 로 통제하기 위하여 간단하면서 보수적인 Bonferroni 방법을 적용하여 유효성과 안전성에 각각 $\alpha/2$ 씩 사용한다.

유효성(E)과 안전성(S)에 대한 검정의 가설은 다음과 같으며, 이 때, δ 는 안전성 마진(safety margin)으로 0보다 큰 상수로 정한다.

$$\begin{array}{lll} H_{0i}^E : \mu_i \leq \mu_0 & vs. & H_{1i}^E : \mu_i > \mu_0 & (i = 1, 2, \dots, k) \\ H_{0i}^S : \theta_i \geq \theta_0 + \delta & vs. & H_{1i}^S : \theta_i < \theta_0 + \delta & (i = 1, 2, \dots, k) \end{array}$$

유효성에 대한 가설 검정 결과 귀무가설을 기각할 수 있다면 i 번째 용량의 효과는 유효하다고 할 수 있으며, 그 중 가장 작은 용량 수준을 최소 효과 용량(MED)으로 정의한다. 마찬가지로, 안전성에 대한 가설 검정 결과 귀무가설을 기각할 수 있다면 i 번째 용량의 효과는 안전하다고 할 수 있으며, 그 중 가장 큰 용량 수준을 최대 안전 용량(MSD)으로 정의한다. 이렇게 정의된 MED와 MSD로 만들어진 구간으로 유효하고 안전한 용량의 적정 범위를 추정한다.

2.1. updated 위치를 이용한 통계량

0용량 대조군을 포함한 i 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준들의 조합군과 비교하는 i 번째 용량 수준의 j 번째 관찰값, Y_{ij} 의 updated 위치를 아래와 같이 정의한다(Orban과 Wolfe, 1982).

$$m_i U_{ij} = [\text{number of } Y'_{sj} \leq Y_{ij}] \quad i = 1, \dots, k; j = 1, \dots, n_i; s = 0, \dots, j-1 \quad (2.1)$$

여기서 m_i 는 i 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준의 총 표본 수를 나타낸다. 즉, $m_i = \sum_{s=0}^{j-1} n_s$ 이다. i 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준들의 조합군과 비교하는 i 번째 용량 수준의 정규 점수함수

를 이용한 선형 위치 통계량 N_i 와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 E_i 는 다음과 같다.

$$N_i = \sum_{j=1}^n \Phi^{-1}\left[\frac{m_i U_{ij} + 1}{m_i + 2}\right] \quad i = 1, \dots, k$$

$$E_i = - \sum_{j=1}^n \ln\left[1 - \frac{m_i U_{ij}}{m_i + 1}\right] \quad i = 1, \dots, k$$

귀무가설 하에서 N_i 와 E_i 의 평균과 분산은 아래와 같다.

$$E(N_i) = 0$$

$$Var(N_i) = \frac{n(m_i + n + 1)v_{m_i+1}}{(m_i + 1)(m_i + 2)}, \quad v_{m_i+1} = \sum_{i=1}^{m_i+1} \left[\Phi^{-1}\left(\frac{i}{m_i + 2}\right)\right]^2$$

$$E(E_i) = \frac{n[(m_i + 1) \ln(m_i + 1) - \ln[(m_i + 1)!]]}{m_i + 1} = n\bar{\phi}_{m_i}$$

$$Var(E_i) = \frac{n(m_i + n + 1)[q_{m_i+1} - (m_i + 1)\bar{\phi}_{m_i}^2]}{(m_i + 1)(m_i + 2)}, \quad q_{m_i+1} = \sum_{i=1}^{m_i+1} \left[\ln\left(\frac{i}{m_i + 1}\right)\right]^2$$

식 (2.1)에 정의한 updated 위치에 정규 점수함수를 이용한 통계량 UN_i 와 지수 점수함수를 이용한 통계량 UE_i 는 각각 다음과 같다.

$$UN_i = \frac{N_i - E(N_i)}{\sqrt{Var(N_i)}} \quad i = 1, \dots, k \tag{2.2}$$

$$UE_i = \frac{E_i - E(E_i)}{\sqrt{Var(E_i)}} \quad i = 1, \dots, k \tag{2.3}$$

이때, 각 용량 수준의 귀무가설 하에서 식 (2.2)와 식 (2.3)는 근사적으로 표본정규분포하며 각 통계량 간의 상관관계는 없다.

이제 updated 위치로부터 정규 점수함수를 이용한 통계량 UN_i 과 지수 점수함수를 이용한 통계량 UE_i 를 검정통계량으로 사용하는 측차 검정을 통해 MED와 MSD를 구한다.

먼저, MED 추정을 위하여 고정된 0용량 수준의 대조군과 낮은 용량부터 비교해가며 유효성에 대하여 유의한 차이를 보일 때까지 용량 수준을 올려가며 검정한다. 예를 들어, 용량 수준 a 에서 처음으로 귀무가설 H_0^E 가 기각되었다면 a 를 MED로 정하고, a 보다 높은 수준의 용량은 모두 유효한 것으로 간주한 다음 검정을 멈춘다.

한편, MSD는 낮은 용량부터 귀무가설 H_0^S 가 기각되지 않을 때 즉, 안전성이 보장할 수 없을 때까지 용량 수준을 올려가며 검정하여 추정한다. 예를 들어, 용량 수준 b 에서 처음으로 귀무가설이 기각되지 않았다면 바로 그 전 단계인 용량 $b - 1$ 을 MSD로 정하고, b 보다 높은 수준의 용량은 모두 안전성을 보장할 수 없는 것으로 간주한 다음 검정을 멈춘다. 이와 같은 과정을 통해 추정된 MED와 MSD로 나타내어지는 구간으로 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 추정한다.

2.2. fixed 위치를 이용한 통계량

고정된 0용량 대조군을 비교하는 i 번째 용량수준의 j 번째 관찰값, Y_{ij} 의 fixed 위치를 아래와 같이 정의한다.

$$m_i^* U_{ij}^* = [\text{number of } Y'_{0j}s \leq Y_{ij}] \quad i = 1, \dots, k; j = 1, \dots, n \tag{2.4}$$

여기서 m_i^* 는 0용량 수준의 표본 수를 나타낸다. 즉, $m_i^* = n$ 이다.

고정된 0용량 대조군과 비교하는 i 번째 용량 수준의 정규 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 N_i^* 와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 E_i^* 는 다음과 같다.

$$N_i^* = \sum_{j=1}^n \Phi^{-1}\left[\frac{m_i^* U_{ij}^* + 1}{m_i^* + 2}\right] \quad i = 1, \dots, k$$

$$E_i^* = - \sum_{j=1}^n \ln\left[1 - \frac{m_i^* U_{ij}^*}{m_i^* + 1}\right] \quad i = 1, \dots, k$$

귀무가설 하에서 N_i^* 와 E_i^* 의 평균과 분산은 아래와 같다.

$$E(N_i^*) = 0$$

$$Var(N_i^*) = \frac{n(m_i^* + n + 1)v_{m_i^*+1}}{(m_i^* + 1)(m_i^* + 2)}, \quad v_{m_i^*+1} = \sum_{i=1}^{m_i^*+1} [\Phi^{-1}(\frac{i}{m_i^* + 2})]^2$$

$$E(E_i^*) = \frac{n[(m_i^* + 1) \ln(m_i^* + 1) - \ln[(m_i^* + 1)!]]}{m_i^* + 1} = n\bar{\phi}_{m_i^*}$$

$$Var(E_i^*) = \frac{n(m_i^* + n + 1)[q_{m_i^*+1} - (m_i^* + 1)\bar{\phi}_{m_i^*}^2]}{(m_i^* + 1)(m_i^* + 2)}, \quad q_{m_i^*+1} = \sum_{i=1}^{m_i^*+1} [\ln(\frac{i}{m_i^* + 1})]^2$$

식 (2.4)에 정의한 fixed 위치에 정규 점수함수를 이용한 통계량 FN_i 와 지수 점수함수를 이용한 통계량 FE_i 는 각각 다음과 같다.

$$FN_i = \frac{N_i^* - E(N_i^*)}{\sqrt{Var(N_i^*)}} \quad i = 1, \dots, k \quad (2.5)$$

$$FE_i = \frac{E_i^* - E(E_i^*)}{\sqrt{Var(E_i^*)}} \quad i = 1, \dots, k \quad (2.6)$$

이때, 각 용량 수준의 귀무가설 하에서 식 (2.5)와 식 (2.6)는 근사적으로 표본정규분포하며 각 통계량 간의 상관관계는 1/2에 가까워진다.

검정 방법은 마찬가지로 측차 검정법을 사용하는데, fixed 위치로부터 정규 점수함수를 이용한 통계량 FN_i 와 지수 점수함수를 이용한 통계량 FE_i 를 검정통계량으로 사용한다.

3. 모의실험 및 결과

본 논문에서는 유효하고 안전한 약물의 치료 범위 결정을 위한 비모수적 방법으로 fixed 위치에 정규 점수함수(FN)와 지수 점수함수(FE)를 사용하는 방법과 updated 위치에 정규 점수함수(UN)와 지수 점수함수(UE)를 사용하는 방법을 제안하였다. 이를 기존의 모수적 방법인 William (1971) 검정법(W), pairwise 대조를 이용한 step-up(SU) · step-down(SD) 검정법(Tamhane 등, 1996)과 비교하기 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실행하였다.

이 모의실험은 대조군을 0용량으로 하였으며, 용량 수준별 표본 수(n)는 모두 같게 하였다. 용량 수준의 개수에 따른 차이를 알아보기 위하여 k 를 3인 경우와 6인 경우로 각각 실행하였으며, 용량 수준별 표본 수에 따른 차이를 알아보기 위하여 n 이 6인 경우 10인 경우로 각각 실행하였다. 또한 용량 수준간

의 간격에 따른 차이를 알아보기 위하여 첫 번째 용량 수준은 1로 동일하게 하되 두 번째 용량 수준부터 1씩 커지는 경우와 2씩 커지는 경우로 각각 실행하였다.

모집단의 분포로는 정규분포, 이중지수분포, 코시분포, 카이제곱분포를 채택하였다. 정규분포의 난수는 RANNOR 함수, 코시분포의 난수는 RANCAU 함수, 지수분포의 난수는 RANEXP 함수를 이용해 생성하였으며, 이중지수분포의 난수는 RANUNI 함수를 이용하여 역변환 방법을 통해 생성하였다.

유의수준 α 는 0.05로 하였으며, SAS 9.3을 이용하여 용량 수준의 개수(k), 용량 수준별 표본 수(n), 용량 수준별 간격 등의 조건들을 변화시켜 가면서 독립적으로 10,000번 반복하는 Monte Carlo 모의실험을 실시하였다.

실제로 유효하고 안전한 약물의 치료 범위는 1부터 각 조건별로 두번째 큰 용량 수준의 구간으로 정한다. 이때 검정력은 실제 유효하고 안전한 약물의 치료범위로 정해진 구간을 맞게 추정해 낸 비율로 계산되며, FWE는 실제로 효과가 없는 용량을 효과가 있다고 하거나 안전하지 않은 용량을 안전하다고 잘못 추정하는 비율로 계산된다.

Table 3.1과 Table 3.2는 용량 수준의 개수(k)가 3일 때, 유효하고 안전한 약물의 치료 범위 추정에 대한 검정력과 FWE 결과이다. 본 논문에서 제안한 두 위치에 지수 점수함수를 이용한 통계량 FE와 UE는 조건에 관계없이 FWE를 매우 잘 제어하였으나, 그 때의 검정력은 정규분포 하에 용량 수준별 간격이 큰 경우를 제외하고 높지 않은 비슷한 결과를 보였다. 위치에 정규 점수함수를 이용한 통계량 FN와 UN은 모집단의 분포가 정규분포이거나 이중지수분포인 경우에만 FWE를 잘 제어하면서 동시에 검정력까지 높은 결과를 보였다. 이러한 현상은 용량 수준별 간격이 클수록, 용량별 표본 수가 클수록 뚜렷하게 나타났다. FN과 UN의 결과는 비슷한 흐름이지만 UN이 FWE를 잘 제어하면서 검정력이 더 높다.

한편, 기존의 모수적 방법들은 모집단의 분포가 정규분포일 때 용량 수준별 간격과 표본 수가 모두 큰 경우를 제외하고는 대체적으로 FWE를 제대로 제어하지 못할 뿐더러 검정력도 매우 낮게 나타났다. 그래도 그 중에서는 용량 수준간 단조 증가를 가정하고 계산한 방법인 W가 상대적으로 나은 결과를 보였다.

대체적으로 모집단의 분포가 지수분포이거나 코시분포인 경우에는 FWE가 잘 제어되지 않을 뿐더러 검정력도 높지 않다. 정규분포이거나 이중지수분포일 때 가장 좋은 결과를 보였던 통계량 UN의 경우에는 용량 수준별 간격이 크면서 동시에 표본 수도 커지면 모집단의 분포가 지수분포이거나 코시분포여도 FWE를 제어하면서 검정력도 비교적 높아지는 것을 볼 수 있다.

용량 수준별 간격이 2단계씩 증가하면 모든 통계량의 FWE는 작아지고 검정력은 커진다. 또한 용량 수준별 표본 수가 커질 때 역시 FWE는 작아지면서 검정력은 커지는 흐름을 보이는데, 위치에 지수 점수함수를 이용한 통계량 FE, UE의 경우에는 반대로 표본 수가 커지면 오히려 검정력이 더 떨어지는 결과가 나타났다.

Table 3.1. Power of estimated MSMED($k=3$, $\alpha=0.05$)

분포	μ_0 θ_0	μ_1 θ_1	μ_2 θ_2	μ_3 θ_3	δ	n	POWER						
							FN	FE	UN	UE	W	SU	SD
normal	0	1	2	3	1.9	6	0.8236	0.5539	0.9723	0.5544	0.3537	0.1849	0.2244
						10	0.9636	0.1983	0.9952	0.1983	0.5842	0.4841	0.4815
	0	1	3	5	2.9	6	0.9942	0.9548	0.9999	0.9548	0.9119	0.7896	0.8400
						10	1.0000	0.8568	1.0000	0.8568	0.9956	0.9871	0.9871
exponential	0	1	2	3	1.9	6	0.3284	0.2273	0.5324	0.2360	0.0064	0.0027	0.0115
						10	0.4990	0.0285	0.7211	0.0285	0.0278	0.0145	0.0412
	0	1	3	5	2.9	6	0.4160	0.3811	0.7018	0.3901	0.0168	0.0063	0.0220
						10	0.6242	0.0818	0.8889	0.0819	0.0606	0.0278	0.0968
double exponential	0	1	2	3	1.9	6	0.7129	0.4502	0.9103	0.4519	0.1616	0.0664	0.0806
						10	0.8949	0.1324	0.9799	0.1324	0.3328	0.2185	0.2158
	0	1	3	5	2.9	6	0.9501	0.8205	0.9972	0.8206	0.5936	0.3946	0.4669
						10	0.9970	0.5838	1.0000	0.5838	0.8642	0.7839	0.7833
cauchy	0	1	2	3	1.9	6	0.4204	0.2880	0.6415	0.2922	0.0042	0.0008	0.0015
						10	0.6551	0.0555	0.8317	0.0555	0.0055	0.0015	0.0013
	0	1	3	5	2.9	6	0.6679	0.5147	0.8690	0.5157	0.0203	0.0051	0.0094
						10	0.8904	0.2029	0.9763	0.2029	0.0214	0.0112	0.0086

Table 3.2. FWE of estimated MSMED($k=3$, $\alpha=0.05$)

분포	μ_0 θ_0	μ_1 θ_1	μ_2 θ_2	μ_3 θ_3	δ	n	FWE						
							FN	FE	UN	UE	W	SU	SD
normal	0	1	2	3	1.9	6	0.1613	0.0005	0.0116	0.0000	0.6109	0.7808	0.7332
						10	0.0317	0.0000	0.0002	0.0000	0.4091	0.5090	0.5114
	0	1	3	5	2.9	6	0.0057	0.0000	0.0000	0.0000	0.0868	0.2051	0.1570
						10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0044	0.0129	0.0129
exponential	0	1	2	3	1.9	6	0.5440	0.0087	0.3111	0.0000	0.9187	0.9676	0.9570
						10	0.3887	0.0000	0.1620	0.0000	0.8803	0.9338	0.9341
	0	1	3	5	2.9	6	0.5106	0.0090	0.2093	0.0000	0.8730	0.9521	0.9328
						10	0.3391	0.0001	0.0749	0.0000	0.8071	0.8826	0.8833
double exponential	0	1	2	3	1.9	6	0.2429	0.0017	0.0447	0.0000	0.7673	0.8923	0.8600
						10	0.0894	0.0000	0.0048	0.0000	0.6225	0.7348	0.7366
	0	1	3	5	2.9	6	0.0455	0.0001	0.0008	0.0000	0.3431	0.5276	0.4688
						10	0.0030	0.0000	0.0000	0.0000	0.1262	0.2031	0.2039
cauchy	0	1	2	3	1.9	6	0.4167	0.0040	0.1830	0.0000	0.9557	0.9872	0.9807
						10	0.2418	0.0000	0.0692	0.0000	0.9528	0.9793	0.9797
	0	1	3	5	2.9	6	0.2332	0.0010	0.0483	0.0000	0.8907	0.9523	0.9360
						10	0.0810	0.0000	0.0069	0.0000	0.8832	0.9301	0.9306

Table 3.3과 Table 3.4는 용량 수준의 개수(k)가 6으로 증가시켰을 때의 결과로서 전체적으로 k 가 3일 때보다 FWE는 작아지면서 검정력은 높아졌다. 모집단의 분포가 정규분포이거나 이중지수분포인 경우에는 본 논문에서 제안한 위치를 이용한 통계량(FE, FN, UE, UN) 모두 다른 조건에 관계없이 FWE를 잘 제어하면서 검정력도 높게 나타났다. 특히, UN은 모집단의 분포에도 관계없이 모든 조건 하에서 FWE를 잘 제어함과 동시에 높은 검정력을 보였다.

k 가 3일 때와 마찬가지로 위치에 지수 점수함수를 이용한 FE와 NE를 제외하고는 용량 수준별 표본

Table 3.3. Power of estimated MSMED($k=6, \alpha=0.05$)

분포	μ_0 θ_0	μ_1 θ_1	μ_2 θ_2	μ_3 θ_3	μ_4 θ_4	μ_5 θ_5	μ_6 θ_6	δ	n	POWER							
										FN	FE	UN	UE	W	SU	SD	
normal	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.8398	0.9991	1.0000	1.0000	0.4115	0.1259	0.2233	
	10	0.9678	1.0000	1.0000	1.0000	0.6406	0.1570		0.4288								
	0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.9940	1.0000	1.0000	1.0000	0.9252	0.4838	0.8139	
	10	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	0.9945	0.3897		0.9757								
	exponential	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.4185	0.6127	0.9280	0.6207	0.0362	0.0130	0.0143
		10	0.5539	0.2594	0.9851	0.2594	0.0153	0.0392		0.0365							
0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.4213	0.8365	0.9745	0.8451	0.0661	0.0226	0.0224		
10		0.5419	0.5859	0.9973	0.5859	0.1213		0.0634	0.0444								
double exponential		0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.7526	0.9910	1.0000	0.9925	0.2375	0.0849	0.1059
		10	0.9099	0.9683	1.0000	0.9683	0.3818	0.1409		0.2097							
	0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.9537	1.0000	1.0000	1.0000	0.6808	0.3761	0.4781	
	10	0.9970	0.9994	1.0000	0.9994	0.8882	0.4999		0.7554								
	cauchy	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.5693	0.7683	0.9919	0.7722	0.0105	0.0017	0.0020
		10	0.7599	0.4934	0.9996	0.4934	0.0146	0.0044		0.0034							
0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.7584	0.9143	0.9999	0.9156	0.0419	0.0110	0.0133		
10		0.9165	0.7278	1.0000	0.7278	0.0460		0.0153	0.0148								

Table 3.4. FWE of estimated MSMED($k=6, \alpha=0.05$)

분포	μ_0 θ_0	μ_1 θ_1	μ_2 θ_2	μ_3 θ_3	μ_4 θ_4	μ_5 θ_5	μ_6 θ_6	δ	n	POWER							
										FN	FE	UN	UE	W	SU	SD	
normal	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.1602	0.0009	0.0000	0.0000	0.5885	0.7769	0.7767	
	10	0.0322	0.0000	0.0000	0.0000	0.3594	0.5496		0.5712								
	0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.0060	0.0000	0.0000	0.0000	0.0748	0.1866	0.1861	
	10	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0055	0.0207		0.0243								
	exponential	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.5723	0.0080	0.0625	0.0000	0.9036	0.9774	0.9630
		10	0.4424	0.0000	0.0112	0.0000	0.9809	0.9453		0.9451							
0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.5769	0.0086	0.0238	0.0000	0.8878	0.9646	0.9511		
10		0.4579	0.0000	0.0025	0.0000	0.8605		0.9366	0.9402								
double exponential		0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.2474	0.0015	0.0000	0.0000	0.7624	0.8945	0.8941
		10	0.0901	0.0000	0.0000	0.0000	0.6182	0.7734		0.7903							
	0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.0463	0.0000	0.0000	0.0000	0.3192	0.5226	0.5219	
	10	0.0030	0.0000	0.0000	0.0000	0.1118	0.2259		0.2446								
	cauchy	0 1 2 3 4 5 6							4.9	6	0.4143	0.0039	0.0072	0.0000	0.9568	0.9969	0.9888
		10	0.2393	0.0000	0.0001	0.0000	0.9484	0.9942		0.9867							
0 1 3 5 7 9 11							8.9	6	0.2367	0.0013	0.0001	0.0000	0.9171	0.9852	0.9708		
10		0.0835	0.0000	0.0000	0.0000	0.9105		0.9799	0.9670								

수(n)가 증가할수록 좋은 결과를 보였으며, 용량 수준별 간격이 커지면 결과가 더 나아졌다. 기존의 방법들 중 W는 k 가 6으로 커지면서 FWE는 작아지고 검정력은 커졌지만 그 정도가 미미한 수준이다. 한편, SD와 SU는 k 가 6으로 커지면서 오히려 검정력이 더 떨어지는 결과를 보였다. 결과적으로 W와 SD는 정규분포 하에서 용량 수준별 표본 수와 간격이 모두 클 때에만 좋은 결과가 나타났고, SU는 어떠한 조건에서도 결과가 좋지 않았다.

4. 결론 및 고찰

본 논문에서는 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 찾기 위한 비모수적 방법으로 위치를 이용한 통계량을 제안하여 기존의 모수적 방법을 이용한 통계량과 비교하였다. 모의실험 결과로부터 위치에 지수 점수함수를 이용한 FE와 UE가 FWE를 가장 낮게 제어하지만 검정력이 또한 낮다는 단점이 있었다. 위치에 정규 점수함수를 이용한 통계량 FN과 UN은 검정력은 높으나 FWE이 다소 높아 잘 제어하지 못하는 결과를 보였다. 이러한 FN과 UN의 단점은 용량별 표본 수를 늘리거나 용량 수준별 간격을 크게 하면 FWE가 작아지면서 단점이 보완된다. 거기에 모집단의 분포가 정규분포라는 조건까지 만족된다면 UN은 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 추정하는데 사용할 수 있는 좋은 통계량이라고 할 수 있다.

본 논문에서 제안하는 방법과 비교하고자 했던 모수적 방법은 대체적으로 FWE를 전혀 통제하지 못하는 결과를 보였다. 이는 모수적 방법에 공통적으로 사용된 t -statistics의 계산과정에서 분모에 들어가는 평균제곱오차(Mean square error; MSE) 값이 크면 통계량의 값이 작아지고, 결과적으로 귀무가설을 기각하기가 어려워지면서 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 실제보다 높게 추정하게 되면서 FWE가 높아지기 때문인 것으로 보인다. 다시 말해서, MED와 MSD를 모두 실제보다 높게 추정하게 되면 실제로는 안전성을 보장할 수 없는 용량을 안전하다고 위험한 판단을 내릴 우려가 생긴다. 따라서 MED와 MSD를 동시에 추정하여 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 알고자 때에는 t -statistics을 이용한 기존의 방법 사용에 매우 신중을 기해야 할 것이다.

본 논문에서 제안하는 방법으로 유효하고 안전한 약물의 치료 범위를 추정하고자 할 때에는 용량별 표본 수가 10개 이상으로 충분히 크지, 용량 수준별 간격이 2 이상의 차이를 두고 있는지 등의 확인이 필요할 것이다. 이러한 조건이 만족되지 않으면 FWE가 잘 제어되지 않아 잘못 추정할 우려가 있기 때문이다. 이는 추후에 더 보완해야 할 사항이다.

References

- Bauer, P., Brannath, W. and Posch, M. (2001). Multiple Testing for Identifying Effective and Safe Treatments, *Biometrical Journal*, **43**, 605–616.
- Dunnett, C. W. and Tamhane, A. C. (1991). Step-down multiple tests for comparing treatments with a control in unbalanced one-way layouts, *Statistics in Medicine*, **10**, 939–947.
- Dunnett, C. W. and Tamhane, A. C. (1992). A step-up multiple test procedure, *Journal of the American Statistical Association*, **87**, 162–170.
- Orban, J. and Wolfe, D. A. (1982). A class of distribution-free-two-sample tests based on placement, *Journal of the American Statistical Association*, **77**, 666–671.
- Tamhane, A. C. and Logan, B. R. (2002). Multiple Test Procedures for Identifying the Minimum Effective and Maximum Safe Doses of a Drug, *Journal of the American Statistical Association*, **97**, 293–301.
- Tamhane, A. C., Hochberg, Y. and Dunnett, C. W. (1996). Multiple Test Procedures for Dose Finding, *Biometrics*, **52**, 21–37.
- Williams, D. A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose level, *Biometrics*, **27**, 103–117.

유효하고 안전한 용량 결정에 위치를 이용한 비모수적 방법

김선혜^a · 김동재^{a,1}

^a가톨릭대학교 의생명 · 건강과학과

(2014년 10월 01일 접수, 2014년 10월 28일 수정, 2014년 11월 10일 채택)

요약

일반적으로 약제 용량 결정 연구는 대조군과 여러 용량 수준을 비교하여 유효성과 안전성을 동시에 만족하는 약물의 치료 범위(therapeutic window)를 찾아내는 데에 관심이 있다. 이 논문에서는 안전성과 유효성을 동시에 만족하는 용량 결정을 위하여 선형 위치(linear placement)에 점수함수(score function)를 이용한 비모수적 검정법을 제안하였다. 또한 Monte Carlo 모의실험을 통하여 기존의 모수적 방법들과 검정력(power)과 FWE(family-wise error rate)를 비교하였다.

주요용어: 유효성, 안전성, 용량범위, 위치.

¹교신저자: (137-701) 서울 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 의생명 · 건강과학과, 교수.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr