

## 1 - $\beta_1\beta_2$ 에 대한 소고

김 병 수

연세대학교 상경대학 응용통계학과

생물학적 동등성시험에서 이상치가 발생하였거나 혹은 그 이외의 요인으로 인하여 추가실험을 실시할 경우가 있다. 이 경우 추가시험을 행한 경우의 검정력\*은 흔히 다음 식(1)과 같이 계산하고 있다.<sup>1)</sup>

$$1-\beta = 1-\beta_1\beta_2 \quad (1)$$

단  $\beta_1 = 1$ 회째 시험의  $\beta$ 값

$\beta_2 = 2$ 회째 시험의  $\beta$ 값

본 논의에서는 추가 실험을 행한 경우 (1)의 검정력 계산절차가 어떠한 경우에 한하여 검정력의 측도(measure)로 사용할 수 있는지를 살펴보고자 한다.

식(1)이 적용되는 예를 들기 위하여 다음과 같이 가상적인 상황을 고려하여 보자. 김군과 박군은 대입 수험생으로서 각각 K대학과 P대학에 응시하고, 김군과 박군은 서로 모르는 사이라고 하자. 이제 두 학생이 입시를 치루는 데는 다음의 두가지 위험(risk)이 있다.

수험생 위험 : 실력이 되는데도 (입시의 변별력 부족등의 이유로) 낙방하다.

학교 위험 : 실력이 안되는데도 (입시의 변별력 부족등의 이유로) 합격하다.

수험생의 입장에서는 수험생위험이 발생할 확률을 작게 하고 싶은 것이고, 예를 들어 0.05 이하로 통제하고자 할 것이다. 따라서 수험생은 수험생위험을 제 1종 과오(혹은  $\alpha$  과오)로 설정하고 다음 식(2)와 같이 귀무가설  $H_0$ 과 대립가설  $H_a$ 를 구성할 것이다.

$$\begin{aligned} H_0 &: \text{입시에 합격하다.} \\ H_a &: \text{입시에 낙방하다.} \end{aligned} \quad (2)$$

그러나, 학교의 입장은 수험생의 입장과는 반대가

될 것이다. 즉, 학교측에서는 실력이 안되는 학생이 입학하는 위험이 더 심각하므로 귀무가설과 대립가설을 다음 식(3)과 같이 구성할 것이다.

$$\begin{aligned} H_0' &: \text{입시에 낙방하다.} \\ H_a' &: \text{입시에 합격하다.} \end{aligned} \quad (3)$$

생물학적 동등성 시험에서 수험생은 제약회사가 되고 학교는 규제당국 혹은 평가위원회가 될 것이다. 따라서 규제당국이 (2)와 (3)가운데 어떠한 형태의 가설을 설정하여야 할 것인가는 분명하다.

우리나라의 국립보건안전연구원은 고시 제88-1호, 제94-1호의 생물학적 동등성시험기준 및 개정 제16조(평가) 3항에서 분산분석을 언급하고 있는 것으로 보아 아직도 (2)의 형태의 귀무가설과 대립가설을 사용하고 있다고 판단된다. 따라서  $1-\beta_1\beta_2$ 를 식(2)의 귀무가설과 대립가설의 틀에서 논의하기로 하겠다.

$\beta_1$ 과  $\beta_2$ 를 각각 다음 (4)와 같이 정의하기로 하자.

$$\begin{aligned} \beta_1 &= \text{김군이 실력이 안되면서 K대에 붙을 확률} \\ \beta_2 &= \text{박군이 실력이 안되면서 P대에 붙을 확률} \end{aligned} \quad (4)$$

(4)와 두개 사상의 독립성 (김군과 박군은 모르는 사이)에 의하여  $1-\beta_1\beta_2$ 와  $(1-\beta_1)(1-\beta_2)$ 는 각각 다음 (5)와 (6)의 의미를 갖는다.

$$1-\beta_1\beta_2 = \text{두 학생이 모두 실력이 안되는데 적어도 한명은 떨어질 확률} \quad (5)$$

$$(1-\beta_1)(1-\beta_2) = \text{두 학생이 모두 실력이 안되는데 모두 다 떨어질 확률} \quad (6)$$

그러면, 두 대학입시의 종합적 변별력을 나타내는 측도로서  $1-\beta_1\beta_2$ 와  $(1-\beta_1)(1-\beta_2)$ 중 어느 것을 사용하여야 하는가? (5)와 (6)에서 보듯이 이 둘의 의미는

\*국립보건안전연구원 고시 제 88-1호 및 제 94-1호의 생물학적 동등성 시험기준 및 개정에서는 이 용어를 검출력으로 사용하고 있다.

Table I—김군과 박군이 각각 K대, P대에 지원할 경우  $\beta$  확률

상황	$\beta_1$	$\beta_2$	$1 - \beta_1\beta_2$	$(1 - \beta_1)(1 - \beta_2)$
(i)	0.4	0.5	0.8	0.3
(ii)	0.25	0.8	0.8	0.15

서로 다르므로 변별력이 갖는 의미를 어떻게 부여하느냐에 따라 선택될 수 있는 문제이다. 본 논의에서는 변별력의 측도로서  $1 - \beta_1\beta_2$ 에 초점을 맞추기로 하였다.

다음 Table I과 같은 가상적 상황(i)과 (ii)를 생각하여 보자.

상황(i)의 경우를 보면  $1 - \beta_1$ 과  $1 - \beta_2$ 가 모두 통상적인 검정력의 기준인 0.8이 안됨에도  $1 - \beta_1\beta_2$ 는 0.8이 되는 것을 알 수 있다. 개별적으로는 생물학적 동등성을 입증할 만한 충분한 증거를 제시하지 못하는 두개의 독립적인 실험결과에 맹목적(blindly)으로  $1 - \beta_1\beta_2$ 를 검정력의 측도로 적용하면  $1 - \beta_1\beta_2$ 가 0.8이 되어 결국 생물학적 동등성을 입증시켜주는 상황이 이론적으로 가능하다. 그러므로  $1 - \beta_1\beta_2$ 는 아무 때나 적용할 수 있는 검정력의 측도는 아님을 알 수 있다. 상황(ii)의 경우는 가령 김군이 지원한 K대는 상당히 까다롭고 박군이 지원한 P대는 쉽게 들어가는 대학이라고 하자. 이 경우 둘중에 한명이 낙방을 하였다면 낙방자는 김군이기가 쉽고 그것은 김군이 지원한 K대 입시의 변별력이 좋아서 김군을 떨어뜨린 경우로 생각할 수 있을 것이다.

생물학적 동등성시험에서 상황(ii)를 다음과 같이 기술할 수 있다. 검정력 접근법의 일반적 기준은  $1 - \beta_1 \geq 0.8, \Delta \leq 0.2$ 이지만 이 기준을 만족하지 못한다 하더라도 대상약품의 특성, 생체이용률의 측정상 불가피한 요소 등 여러 원인 때문에 제2종 과오가 커도 유효성, 안전성에 영향을 주지 않는다고 판단되거나, 혹은 제제적 요인은 없고 단지 緒方和 鮫島<sup>(2)</sup>가 지적하였듯이 이상치 또는 결측치 등의 부득이한 상황이라는 설명이 가능하다면 그 결과를 부인하지 않는 것이 바람직하다. 다만 이때 생물학적 동등성시험의 제규정에 적합하도록 추가실험을 권고할 수 있다. 이러한 소규모 추가실험에 기초한 의사 결정은  $\beta$ 오류( $\beta_2$ )가 매우 크게 되므로, 정밀하게 설계된 1차 실험 결과와 병합하게 될 경우 두 실험의 종합적 검정력으로서  $1 - \beta_1\beta_2$ 를 사용할 수 있다. 즉, 주실험과 부실험의 구분이 분

명할 경우 두 실험의 종합적 검정력으로서  $1 - \beta_1\beta_2$ 를 사용할 수 있다. 이상에서 한 논의는 모두 다음 두가지 통계적 절차로 구성되는 검정력 접근법(power approach)에 기초하고 있다.

(i) 두 제제간에 차이가 없다는 귀무가설을 F검정법으로 검정

(ii) 20%의 평균치의 차이를 검색하는 검정력의 사후평가

흔히 "80/20" 규정이라고도 불리워지는 (ii)의 절차와 분산분석법의 F검정법을 종합한 검정력 접근법은 1980년대 초까지 미국 FDA, Division of Bioequivalence에서 채택되었다.<sup>3)</sup> 그러나, Schuirmann이 식(3)의 형태와 같은 가설 설정하에서 두개의 단측검정 절차를 제안하고, 이 절차가 대부분의 경우 검정력 접근법보다 우수한 절차임을 입증하였다. 이에 미국 FDA에서도 1986년부터 Schuirmann<sup>4,5)</sup>의 두개의 단측검정절차, 혹은 90% 신뢰구간절차라고도 불리워지는 방법을 의사결정방법으로 사용하고 있는 것은 주목할 만한 점이다.

## 문 헌

- 1) 최광식, 생물학적 동등성시험 및 제도, 새로운 독성시험법의 개발, 1990 GLP교육 프로그램, 보건사회부, p. 87 (1990).
- 2) 緒方宏泰, 鮫島政義, 醫藥品のバイオアベイテビリティと生物學的同等性試驗, 藥業時報社, p. 75 (1993).
- 3) S.V. Dighe and W.P. Adams, Bioequivalence: A United States Regulatory Perspective, in *Pharmaceutical Bioequivalence*, P.G. Welling, F.L. Tse and S.V. Dighe(Eds), Marcel Dekker, Basel, p.367 (1991).
- 4) D.L. Schuirmann, On hypothesis testing to determine if the mean of a normal distribution is contained in a known interval, (Abstract), *Biometrics*, **37**, 617 (1981).
- 5) D.L. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **15**, 657-668 (1987).