

A Bayes Test for Equality of Intra-Subject Variabilities in 2×2 Crossover Design¹⁾

Hyun Sook Oh²⁾

Abstract

Various statistical methods for assessment of equivalence in average bioavailabilities have been developed under the assumption that the intra-subject variabilities for the test and reference formulations are the same. Without the assumption, assessing the equivalence in average bioavailabilities does not imply that the two formulations are therapeutically equivalent and exchangeable. The most commonly used test procedure for equality of variabilities in 2×2 crossover experiment is the so called Pitman-Morgan's adjusted F test based on the model without carryover effects (Chow and Liu(1992)). In this paper, a Bayesian method based on the Intrinsic Bayes Factor is proposed, which can be applied to the model with carryover effects.

Keywords : 2×2 crossover design, Bioequivalence, Bayes test, Intrinsic Bayes factor.

1. 서론

2×2 교차실험설계는 Grizzle(1965, 1974)과 Hills와 Armitage(1979)에 의해 개발되어 신약의 유용성 여부를 결정 짓는데 가장 많이 사용되는 실험설계이다. 이 실험은 대상환자를 랜덤하게 두 그룹으로 나누고 각 집단에서 한 환자에게 두 개의 처리를 교차하여 실험하게 된다. 과거 10여년 동안 이 실험설계에 관한 많은 연구가 진행되어 왔는데 주로 두 약의 측정오차의 분산이 같다는 가정하에서 두 처리효과의 평균에 대한 비교가 중심이 되었다. 이 실험설계의 가장 큰 문제점은 잔류효과(carryover effect)가 존재하면 처리효과 분석에 있어서 편의성을 갖게되는 것이다 (Jones and Kenward(1989)). 대부분의 고전적 분석에서는 충분한 휴약기간이 잔류효과를 상쇄할 수 있다는 가정하에 잔류효과를 무시한 모델을 설정하고 있다. 그러나 충분한 휴약기간에도 불구하고 잔류효과를 완전히 없앤다는 것은 거의 불가능하며 또한 신체적, 심리적인 변화로 인한 잔류효과는 여전히 남아있을 것이다.(Hills and Armitage(1979)). Grieve(1985)는 잔류효과의 가능성을 고려한 베이스 분석방법을 소개했는데, 이는 잔류효과를 배제한 모델과 잔류효과를 포함시킨 모델에 각각 가중치로서 사전정보확률(prior probability)을 주고 베이스 팩터(Bayes factor)를 이용하여 제제효과의 사후확률을 구하는 것이다.

본 논문은 두 약의 처리효과의 평균의 동등성에 대한 많은 통계적 방법들을 적용하기 전에 검

1) The author wishes to acknowledge the financial support of the Korean Research Foundation made in the program year of 1999.

2) Assistant Professor, Dept. of Statistics, Kyungwon University, Sunnam, 461-701.
E-mail : hoh@mail.kyungwon.ac.kr

증되어야 할 두 약의 치료효과의 분산의 동일성에 대한 베이즈 검정방법을 소개한다. 현재 가장 자주 이용되는 검정방법은 Pitman-Morgan's Adjusted F Test로서 Haynes(1981)에 의해 처음 제시되었으며, 잔류효과와 기간효과를 배제한 모델하에서 교차된 관측값들의 차와 합들간의 상관관계에 근거하여 검증하는 방법을 제시한 후, 기간효과를 포함시킨 모델에서는 이를 수정한 방법을 설명하였다 (Chow and Liu(1992)). 본 논문에서 소개될 베이즈 검증방법은 잔류효과를 포함시킨 모델에도 적용 가능한 방법으로서, 최근 Berger와 Pericchi(1996)가 제안한 최소시험자료(minimal training sample)를 이용한 Intrinsic Bayes Factor(이하 IBF)를 이용하는 것이다. Kim(1997)은 두 개의 다변량정규 모집단의 공분산행렬 비교에서 IBF를 이용하는 방법을 논의했으며, 본 논문에서 다루고자 하는 두 약의 분산의 비교는 Kim(1997)에서 제시된 모형의 한 예로서 그 연구결과 적용할 수 있다. 제 2절에서는 2×2 교차설계의 모형과 자료구조로 부터 앞으로 전개될 분석의 모형을 제시한다. 제 3절은 IBF를 이용한 베이즈 검증을 논하고 실제 예에 대한 시뮬레이션과 결론이 각각 제 4절과 제 5절에서 서술된다.

2. 모형(Model)

대조약을 R, 시험약을 T로 표시하기로 하자. 확률화에 의해 나눈 두 그룹 중 그룹 1은 R-T, 그룹 2는 T-R의 순서로 투약된다. 일반적으로 두 그룹의 환자 수를 동일하게 하여 균형자료(balanced data)를 얻고자 하나 실험 도중 부작용 등으로 인하여 탈락되거나 중도포기하는 환자가 발생하게 된다. 이러한 환자는 실험에서 제외시키고 분석을 하게 되는데 따라서 그룹 1과 그룹 2에 각각 n_1, n_2 명의 환자 수가 있다고 가정한다. y_{ijk} 를 k 번째 그룹에서 i 번째 환자의 j 번째 투약기간의 처리에 대한 반응값이라고 하면 자료의 구조와 모형은 다음과 같이 나타낼 수 있다 (참조: 오현숙 등 (1998)).

	첫 번째 기간	두 번째 기간	합
그룹 1	대조약(R) $y_{111}, \dots, y_{n_111}$	시험약(T) $y_{121}, \dots, y_{n_121}$	$y_{..1}$
그룹 2	시험약(T) $y_{112}, \dots, y_{n_212}$	대조약(R) $y_{122}, \dots, y_{n_222}$	$y_{..2}$
합	$y_{.1.}$	$y_{.2.}$	$y_{...}$

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}, \quad i = 1, \dots, n_k; \quad j = 1, 2; \quad k = 1, 2,$$

여기서

μ : 전체 평균,

S_{ik} : k 번째 그룹의 i 번째 환자의 확률화 효과 변수로 $iid N(0, \sigma_s^2)$

P_j : j 번째 기간의 효과,

$F_{(j,k)}$: k 번째 그룹에서 j 번째 기간에 투여된 처리의 직접효과,

$C_{(j-1,k)}$: k 번째 그룹에서 $(j-1)$ 번째 기간에 투입된 처리의 잔류효과,

e_{ijk} : 각 실험단위에서 발생하는 관측오차 변수로 S_{ik} 와는 서로 독립이며,

$$e_{ijk} \sim \begin{cases} N(0, \sigma_R^2) & \text{if } j = k \\ N(0, \sigma_T^2) & \text{if } j \neq k \end{cases}$$

S_{ik} , e_{ijk} 를 제외한 나머지 효과들은 고정효과로 취급하여 다음의 제약식을 가정한다.

$$F_T = -F_R, P_1 = -P_2, C_T = -C_R.$$

각 그룹의 실험단위는 두 번의 기간에 따른 반응값을 가지며 실험단위들 간에는 서로 독립이므로 자료의 모형은 (1)과 같이 요약할 수 있다.

$$\mu_1 = \begin{pmatrix} \mu + P_1 + F_R \\ \mu + P_2 + F_T + C_R \end{pmatrix}, \quad \mu_2 = \begin{pmatrix} \mu + P_1 + F_T \\ \mu + P_2 + F_R + C_T \end{pmatrix},$$

$$\Sigma_1 = \begin{pmatrix} \sigma_R^2 + \sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_T^2 + \sigma_s^2 \end{pmatrix}, \quad \Sigma_2 = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_R^2 + \sigma_s^2 \end{pmatrix} \text{ 라고 할 때,}$$

$$y_{ik} = \begin{pmatrix} y_{1k} \\ y_{2k} \end{pmatrix} \sim N_2(\mu_k, \Sigma_k), \quad i = 1, \dots, n_k, \quad k = 1, 2 \tag{1}$$

따라서 두 약의 측정오차의 분산 σ_R^2 과 σ_T^2 의 동일성 문제는, 평균과 분산이 각각 μ_k, Σ_k ($k=1, 2$) 인 두 개의 이변량 정규모집단으로 부터 추출된 $n_k, k=1, 2$, 개의 표본들에 대하여 Σ_1 과 Σ_2 의 동일성을 다루는 것과 같다.

3. 베이즈 검증

M_0, M_1 을 각각 Σ_1 과 Σ_2 가 같을 때와 다를 때의 자료의 모형을 나타낸다고 하자. 즉,

$$M_0: \Sigma_1 = \Sigma_2 (= \Sigma); \quad M_1: \Sigma_1 \neq \Sigma_2.$$

위의 두 모델에 대한 베이저안 결정 방법은 각 모델의 사후확률을 구하여 그 값이 더 큰쪽을 선택하는 것이다. 각 모델의 사후확률은 $P(M_\alpha|y) = P(y|M_\alpha)P(M_\alpha)/P(y)$, $\alpha=0, 1$ 이며, 여기서 $P(M_\alpha)$ 는 모델 M_α 의 사전정보확률(prior probability)이고 $P(y)$ 는 y 의 주변확률밀도함수(marginal probability density function)를 나타낸다 (참조 : Berger(1985)). 한편, 모델 M_1 에 대한 모델 M_0 의 Bayes Factor(이하 BF)는

$$B_{01} = \frac{P(y|M_0)}{P(y|M_1)} = \frac{\int P(y|\theta_0)\pi(\theta_0)d\theta_0}{\int P(y|\theta_1)\pi(\theta_1)d\theta_1} \tag{2}$$

으로 정의되며, 모형 (1)에 대하여 $\theta_0 = (\mu_1, \mu_2, \Sigma)$, $\theta_1 = (\mu_1, \mu_2, \Sigma_1, \Sigma_2)$ 이고 $\pi(\theta_\alpha)$ 는 각 모수 θ_α 의 사전정보확률을 나타낸다. $P(M_0|y)$ 를 B_{01} 의 식으로 표현하면 다음과 같다.

$$P(M_0|y) = (1 + \frac{P(M_1)}{B_{01}P(M_0)})^{-1} = 1 - P(M_1|y)$$

그러므로, 각 모델에 대한 사전정보가 없다고 하면(가설검증에서의 일반적인 가정), 즉, $P(M_0) = P(M_1) = 0.5$ 일 때, B_{01} 의 값이 1보다 크면 모델 M_0 을 선택하고 그렇지 않으면 모델 M_1 을 선택한다. B_{01} 의 식 (2)에서 $P(y|\theta_\alpha)$, $\alpha = 1, 2$ 는 (1)의 이변량 정규분포의 확률밀도함수를 각각 나타내므로 각 모수의 사전정보확률 $\pi(\theta_\alpha)$ 를 설정하면 B_{01} 이 구해진다. 본 논문에서는 다음과 같은 일반적인 Jeffrey의 무정보사전정보확률을 고려하자(Jeffreys diffuse priors)(Kim(1997)). 임의의 상수 c_1, c_2 에 대하여,

$$\pi^N(\mu_1, \mu_2, \Sigma|M_0) = c_1|\Sigma|^{-\frac{3}{2}} \tag{3}$$

$$\pi^N(\mu_1, \mu_2, \Sigma_1, \Sigma_2|M_1) = c_2\Pi_{k=1}^2|\Sigma_k|^{-\frac{3}{2}}.$$

위 식 (3)의 π^N 에 대응되는 의미로서 모델 M_1 에 대한 모델 M_0 의 BF를 B_{01}^N 이라고 하면 그 식은 아래와 같다.

$$B_{01}^N = \frac{\int P(y|\theta_0)\pi^N(\theta_0)d\theta_0}{\int P(y|\theta_1)\pi^N(\theta_1)d\theta_1} = \frac{m^N(y|M_0)}{m^N(y|M_1)}, \tag{4}$$

$$m^N(y|M_0) = \int c_1(2\pi)^{-(n_1+n_2)}|\Sigma|^{-\frac{n_1+n_2+3}{2}} \exp\{-\frac{1}{2}\sum_{k=1}^2 n_k(\bar{y}_k - \mu_k)' \Sigma^{-1}(\bar{y}_k - \mu_k) - \frac{1}{2}tr[(n_1 + n_2 - 2)\Sigma^{-1}S_p]\} d\mu_1 d\mu_2 d\Sigma,$$

$$m^N(y|M_1) = \int c_2(2\pi)^{-(n_1+n_2)}\Pi_{k=1}^2|\Sigma_k|^{-\frac{n_k+3}{2}} \exp\{-\frac{1}{2}\sum_{k=1}^2 [n_k(\bar{y}_k - \mu_k)' \Sigma_k^{-1}(\bar{y}_k - \mu_k) + (n_k - 1)tr\Sigma_k^{-1}S_k]\} d\mu_1 d\mu_2 d\Sigma_1 d\Sigma_2,$$

$$\bar{y}_k = \sum_{i=1}^{n_k} y_{ik}, \quad k=1, 2,$$

$$S_k = \frac{\sum_{i=1}^{n_k} (y_{ik} - \bar{y}_k)(y_{ik} - \bar{y}_k)'}{n_k - 1}, \quad k=1, 2, \quad S_p = \frac{\sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (y_{ik} - \bar{y}_k)(y_{ik} - \bar{y}_k)'}{n_1 + n_2 - 2}.$$

위 식에서 각 적분은 다변량정규분포(μ_1, μ_2 에 대한 적분)함수와 Inverted Wishart 분포함수(Σ 또는 Σ_1, Σ_2 에 대한 적분)를 이용하여 구해진다. 그런데 무정보사전확률분포는 확률분포함수로서의 조건인 표본공간에서의 유한성을 (3)에서 처럼 종종 위배하기 때문에(impropriety), 이를 이용한 경우, B_{01}^N 은 이 임의의 상수의 비($\frac{c_1}{c_2}$)를 포함하게 되어 결정론에 이용될 수가 없다. 이러한 문제점을 보완한 것으로 표본에서 최소시험자료(minimal training sample)를 추출하여 부적합한(improper) 사전확률함수 π^N 을 적합한(proper) 확률함수로 전환시키는 방법이 Spiegelhalter와 Smith(1982) 등에 의해 제안되었고, 최근 여기서 한걸음 더 발전시켜, 추출되는 시험자료의 편의

성을 고려한 Intrinsic Bayes Factor(IBF)가 Berger와 Pericchi(1996)에 의해 제시되었다.

[정의 1] $y(l)$ 을 표본에서 일부 추출된 시험자료(전체 표본의 부분집합)라고 할 때,

$$m^N(y(l)|M_\alpha) = \int p(y(l)|\theta_\alpha, M_\alpha)\pi^N(\theta_\alpha|M_\alpha)d\theta_\alpha < \infty, \alpha = 0, 1 \tag{5}$$

의 조건을 만족하고, $y(l)$ 의 어떤 부분표본도 식 (5)를 만족하지 못할 때, $y(l)$ 을 적합한 최소시험자료(proper minimal training sample)라고 한다.

즉, 위의 식 (5)는 $y(l)$ 이 주어졌을 때 각 모델 M_α 에서의 사후확률, $\pi^N(\theta_\alpha|y(l), M_\alpha)$ 이 적합 (proper)한 확률함수일 조건임을 뜻한다. 적합한 최소시험자료 $y(l)$ 을 이용하여 구한 $\pi^N(\theta_\alpha|y(l), M_\alpha)$ 를 θ_α 의 사전정보확률로 이용하여 $y(l)$ 을 제외한 나머지 표본들, $y(-l)$ 에 대한 BF, $B_{01}(y(l))$ 를 Berger와 Pericchi(1996)에서는 Default Bayes Factor(이하 DBF)라고 명명했으며 그 식은 다음 정리에 요약된다.

<정리 1> (Berger and Pericchi(1996))

$$B_{01}(y(l)) = \frac{\int f(y(-l)|\theta_0, y(l), M_0)\pi^N(\theta_0|y(l), M_0)d\theta_0}{\int f(y(-l)|\theta_1, y(l), M_1)\pi^N(\theta_1|y(l), M_1)d\theta_1} = B_{01}^N B_{10}^N(y(l)) \tag{6}$$

여기서 B_{01}^N 은 (4)의 값이고, $B_{10}^N(y(l)) = \frac{\int f(y(l)|\theta_1, M_1)\pi^N(\theta_1|M_1)d\theta_1}{\int f(y(l)|\theta_0, M_0)\pi^N(\theta_0|M_0)d\theta_0}$ 이다.

따라서 (6)의 DBF는, 시험자료 $y(l)$ 이 (5)의 조건을 만족할 때, B_{01}^N 으로부터의 c_1/c_2 과 $B_{10}^N(y(l))$ 으로부터의 c_2/c_1 가 서로 곱해짐에 따라 임의의 상수를 포함하지 않게 됨을 알 수 있다. 그러므로 적합성을 만족하는 최소시험자료의 크기를 결정한 후, 표본에서 랜덤하게 시험자료를 추출하여 (6)의 DBF를 구하여 모델을 결정할 수 있다. IBF는추출된 최소시험자료에의 의존성을 배제할 목적으로 다음과 같이 정의된다.

[정의 2] $D = \{y(1), y(2), \dots, y(L)\}$ 이 모든 가능한 적합최소시험자료 $y(l)$ 들의 집합이라고 하자. Arithmetic Intrinsic Bayes Factor(AIBF)는 $y(l)$ 들에 대한 DBF의 산술평균이고, Geometric Intrinsic Bayes Factor(GIBF)는 $y(l)$ 들에 대한 DBF의 기하평균이다. 즉,

$$B_{01}^{AI} = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L B_{01}(y(l)), \quad B_{01}^{GI} = (\prod_{l=1}^L B_{01}(y(l)))^{1/L} .$$

그러므로, IBF를 구하기 위해서는, (1)의 확률밀도함수와 (3)에서 정의된 사전확률에 대하여, (5)의 조건을 만족시킬 최소시험자료의 크기를 결정하는 것이 우선적이다. Kim(1997)은 일반적인 두 개의 다변량정규 모집단의 공분산행렬 비교에서 IBF를 이용하는 방법을 논의했으며, 본 논문

에서 다루는 내용은 이변량정규 모집단의 공분산행렬 비교문제이므로 다음의 <정리 2>와 <정리 3>은 Kim(1997)의 정리를 적용한 결과이다.

<정리 2> (3)에서 정의된 Jeffrey의 무정보사전확률에 대하여, 적합성을 갖는 최소시험자료의 크기, $n_k^* = 3, k = 1, 2$ 이다.

따라서 확률화에 의해 나누어진 두 그룹의 각각에서 3쌍의 관측값, $y(l)$ 을 추출하여 최소시험 자료로서 이용하여 $B_{10}^N(y(l))$ 을 구한 후, 최소시험자료를 제외한 나머지 자료에 대하여 DBF, $B_{01}(y(l))$ 를 계산한다. 그 결과는 <정리 3>에 요약되어 있다.

<정리 3> $n_k^* = 3$ 인 적합최소시험자료 $y(l)$ 에 대한 DBF는

$$B_{01}(y(l)) = K \frac{|(n-2)S_p|^{-\frac{n-2}{2}} \prod_{k=1}^2 |2S_k^*|^{-1}}{\prod_{k=1}^2 |(n_k-1)S_k|^{-\frac{n_k-1}{2}} |4S_p^*|^2}$$

이고, $S_k^*, k = 1, 2, S_p^*$ 는 각각 최소시험자료 $y(l)$ 의 표본공분산행렬과 결합공분산행렬(식 (4)

참조)을 나타내며, K 는 상수로서 $K = 2\sqrt{\pi} \frac{\prod_{j=1}^2 \Gamma[(n-1-j)/2]}{\prod_{k=1}^2 \prod_{j=1}^2 \Gamma[(n_k-j)/2]}$ 이고 $n = n_1 + n_2$ 이다.

IBF는 모든 가능한 최소시험자료의 DBF를 <정리3>을 이용하여 구한 후 그들의 평균값을 구하면 된다. 단, 모든 가능한 최소시험자료의 집합의 크기 L 이 너무 큰 경우에는 계산이 다소 번거로운데 이러한 경우에는 일정횟수로 제한하여 최소시험자료를 랜덤하게 또는 계통적으로 추출하는 방법을 사용한다(Berger and Pericchi(1996)). 또, AIBF는 항상 GIBF 보다 크므로 GIBF는 간단한 모형을 선호하는 경향이 있다고 볼 수 있다.

4. 예제

[표 4.1]은 Liu와 Chow(1992)가 제시한 24명의 건강한 성인을 대상으로 표준 2×2 교차 실험을 실시한 자료로서, 동일 제제의 서로 다른 형식에 대한 생물학적 동등성을 시험하고자 조사되었다. 여기서 기존의 제제 형식은 50ml의 현탁액 형태이고, 동일 용량의 캡슐 형태를 시험 제제로 하여, 각 제제를 교차 투약한 다음, 지정된 시간에 여러 번의 혈액 채취를 통하여 0시간부터 32시간까지의 혈장 농도 시간-곡선(plasma or blood concentration-time curve; AUC)의 값을 구한 것이다.

먼저, 잔류효과 검증 결과 잔류효과가 존재하지 않는다는 결론을 얻었고(Ko and Oh(1999)), 이에 따라 잔류효과를 제외한 모형에서 두 분산 (σ_R^2, σ_T^2)이 같다는 가정하에, 평균에 대한 여러가지 생물학적 동등성검증법을 위 자료에 적용한 결과 동등하다는 결론이 나왔으며, 분산의 동일성에 대한 Pitman-Morgan의 수정된 검증법을 이용한 결과 P-값 = 0.92로서 분산의 동일성이 기각

되지 않았다(Chow and Liu (1992)).

본 논문에서 언급한 베이즈 방법을 적용하여 분산의 동일성을 검증해보자. 각 그룹의 관측값의 크기는 $n_k=12$ 이므로 모든 가능한 경우의 최소시험자료는 모두 $L=220 \times 220$ 개이다. 이들 모두에 대하여 계산하기에는 너무 번거로우므로 Berger와 Pericchi(1996)에서 제안한 것 처럼 모든 최소시험자료의 부분집합을 사용하기로 하자. 즉, 각 그룹에서 임의로 3쌍을 추출하여 DBF를 구하고 이 과정을 500회 반복 실시하여 그들의 평균인 IBF를 구한 결과 AIBF=1,869,016, GIBF=15,888.2 가 나왔다. 따라서 분산의 동일성은 기각되지 않으며, 이 값들이 아주 큰 것은 Pitman-Morgan의 수정된 검증법을 이용했을 때의 P-값이 0.92로서 매우 크다는 것과 일맥상통한다고 볼 수 있다. 또, AIBF의 값이 매우 크게 나타난 이유는 값이 매우 큰 극단값의 영향 때문이며, 최소값은 1,550, 중위수는 7,976이었다.

순서	시험 대상 번호	기간 I	기간 II	순서	시험 대상 번호	기간 I	기간 II
1	1	74.675	73.675	2	2	74.825	37.350
1	4	96.400	93.250	2	3	86.875	51.925
1	5	101.950	102.125	2	7	81.675	72.175
1	6	79.050	69.450	2	8	92.700	77.500
1	11	79.050	69.025	2	9	50.450	71.875
1	12	85.950	68.700	2	10	66.125	94.025
1	15	69.725	59.425	2	13	122.450	124.975
1	16	86.725	76.125	2	14	99.075	85.225
1	19	112.675	114.875	2	17	86.350	95.925
1	20	99.525	116.250	2	18	49.925	67.100
1	23	89.425	64.175	2	21	42.700	59.425
1	24	55.175	74.575	2	22	91.725	114.050

[표 4.1] 관측된 생체이용률 특성치(출처: Liu and Chow, 1992)

5. 결론

2×2 교차설계실험의 문제점은 잔류효과존재의 가능성이라고 할 수 있다. 즉, 잔류효과 존재시 두 약의 평균의 동등성 분석에 있어 편의성(unbiasedness)을 갖게 되는 것이다. 이에 대한 고전적 접근 방식은 먼저 잔류효과의 유무를 검증한 후, 검증결과 잔류효과가 존재하는 경우에는 첫 번째 기간만의 자료(전체 자료의 1/2)만으로 평행설계(parallel design) 분석을 수행하고, 그렇지 않은 경우에는 모형에서 잔류효과를 제외시킨 후 분석을 실시한다. 전자의 경우, 자료의 손실이 매우 크고, 후자의 경우는 심리적, 신체적 잔류효과를 고려하지 않은 너무 극단적인 방식이며, 분산의 동일성 검증에 대한 분석으로 가장 많이 이용되는 Pitman-Morgan's Adjusted F test는 잔류효과를 제외시킨 경우에만 적용되는 분석방법이다. 본문에서 제시한 베이저안 검증 방법은 잔류효과를 포함한 모형을 바탕으로 한 더욱 확장된 분석방법이라 할 수 있으며, 고전적 분석의 잔류효과의 검증결과 잔류효과가 없다고 보는 제 4절의 Liu와 Chow의 예에서는 Pitman-Morgan's Adjusted

F test와 동일한 결과를 얻음을 보였다.

분산의 동일성 검증은 평균의 동등성 검증의 전제조건으로서 그 의미가 있으며, 최근 두 약의 생물학적 동등성 검증의 주요 관심동향은 평균과 분산의 동시 동등성 검증으로 이른바 "population bioequivalence"라고 한다(Anderson and Hauck(1990)). 이에 대한 베이지안 검증 방법은 현재 연구진행 중이다.

6. 참고문헌

- [1] Anderson, S. and Hauck, W.W. (1990). Consideration of individual bioequivalence, *J. of Pharmacokin. and Biopharm.*, **18**, 259-273.
- [2] Berger, J. O. (1985). *Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York.
- [3] Berger, J. O. and Pericchi, L. R. (1996). The intrinsic Bayes Factor for model selection and prediction, *Journal of the American Statistical Association* **91**, 109-122.
- [4] Chow, S. C. and Liu, J. P. (1992). *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- [5] Grieve, A. P. (1985). A Bayesian analysis of the two-period crossover design for clinical trials, *Biometrics* **41**, 979-990.
- [6] Grizzle, J. E. (1965). The two-period change-over design and its use in clinical trial, *Biometrics* **21**, 467-480. Corrigenda in *Biometrics* **30**, 727(1974).
- [7] Haynes, J. D. (1981). Statistical simulation study of new proposed uniform requirement for bioequivalency studies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **70**, 673-675.
- [8] Hills, M. and Armitage, P. (1979). The two-period cross-over clinical trial. *British Journal of Clinical Pharmacology* **8**, 7-20.
- [9] Jones, B. and Kenward, M. G. (1989). *Design and Analysis of Crossover Trials*, Chapman Hall, London, England.
- [10] Kim, H. J. (1997). A predictive two-group multinormal classification rule accounting for model uncertainty, *Journal of the Korean Statistical Society* **26**, 477-491.
- [11] Ko, S.G. and Oh, H. S. (1999). Assessment and interpretation of bioequivalence for two drug formulations using crossover design, *The Korean Communications in Statistics*, **6**, 601-609.
- [12] Liu, J. P. and Chow, S. C. (1992). On the assessment of variability in bioavailability/bioequivalence studies, *Communications in Statistics-Theory and Methods*. **21**(9), 2591-2607
- [13] Oh, H. S., Ko, S. G., Kim, J. I and Park, S. G. (1998). Assessing bioequivalence with two new drug formulations and a reference formulation, *The Korean Journal of Applied Statistics* **12**, 241-251
- [14] Spiegelhalter, D. J. and Smith, A.F.M. (1982). Bayes Factors for linear and log-linear models with vague prior information, *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, **44**, 377-387.