

# 최소 효과 용량을 정하는 축차 검정법

박수진<sup>1</sup> · 김동재<sup>2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의학통계학과, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의학통계학과

(2009년 7월 접수, 2009년 8월 채택)

## 요약

신약 개발 연구 또는 임상시험에서 개발된 약이 0용량 대조군과 비교해 유의한 효과 차이가 있어 신체에 반응할 수 있는 최소 복용량을 결정하는데, 이 최소 복용량을 최소 효과 용량(Minimum Effective Dose; MED)이라 한다. 이 논문에서는 최소 효과 용량을 확인하기 위하여 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 축차 검정법을 제안하였다. 또한 모의실험을 통하여 기존의 검정법과 제안한 검정법의 실험유의수준(experimental significance level)과 검정력(power)을 비교하였다.

주요용어: 최소 효과 용량, 축차 검정법, 업데이트드 대조군.

## 1. 서론

신약 개발 연구(drug development studies) 또는 임상시험(clinical trials)에서 약의 효과가 나타나는 복용량을 찾기 위해 약의 몇몇 수준의 용량과 0용량 수준(zero-dose level)의 대조군을 비교한다. 이러한 비교로 약의 유의한 효과 차이가 있는 최소의 효과 용량 수준을 정하게 되는데 이때 최소 효과 용량 수준을 최소 효과 용량(Minimum Effective Dose; MED)이라 한다 (Ruberg, 1989). 최소 효과 용량을 확인 하는 검정 중 축차(Sequential) 검정법은 용량 수준을 증가시키고 각 단계의 용량 수준과 0용량 수준의 대조군을 비교하여 최소 효과 용량 수준이 확인 되는 순간에 나머지 용량 수준과의 비교 없이 검정을 마치는 검정법이다. 그리고 준비된 모든 단계 용량 수준까지 최소 효과 용량 수준이 확인 되지 않는 경우 이를 최소 효과 용량이 없다는 결론을 내리게 된다. 따라서 축차 검정법은 최소 효과 용량 수준이 확인 되면 남은 용량 수준의 그룹을 필요로 하지 않기 때문에 다른 일원배치모형에서의 최소 효과 용량을 찾는 검정법에 비해 표본수가 적고 비용도 저렴하게 들 것으로 기대된다.

최소 효과 용량을 정하는 검정법 중 기존의 축차 검정법으로는 Nakamura와 Douke (2007)가 제안한 검정법이 있다. 이 검정법은 모수적 방법으로 오차항이 정규분포를 따르고 공통분산을 갖는다는 가정 아래 제안된 방법이다. 또한 고정된 0용량 수준의 대조군과 몇몇 용량 수준들과 비교함으로써 최소 효과 용량을 찾는 검정법이다. 이 검정법의 경우 각 단계 검정에서 동일한 대조군과 비교를 하기 때문에 각 단계의 검정통계량은 귀무가설 아래에서 독립이 아니다. 따라서 복잡한 계산을 통해 기각값을 구해야 한다는 단점이 있다. 다른 기존의 축차 검정법으로는 Kim과 Wolfe (1995)가 제안한 비모수적 방법이 있다. 이 검정법은 구체적인 분포함수 가정없이 제안된 방법으로 업데이트드 대조군(updated control)의 중앙값을 이용하여 다른 용량 수준을 비교 하는 검정법이다. 그러나 이 검정법은 꼬리가 얇은 특정 분포에서 모수적 방법에 비해 검정력이 떨어진다는 단점이 있다.

<sup>2</sup>교신저자: (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수.

E-mail: djkim@catholic.ac.kr

본 논문에서는 이러한 단점을 보완하기 위해 단계별로 업데이트드 대조군을 이용하여 각 단계의 검정통계량이 귀무가설 아래에서 독립이 되는 모수적 검정법을 제안하였다. 또, 최소 효과 용량을 찾기 위한 기존 측차 검정법인 Nakamura와 Douke (2007)가 제안한 모수적 검정과 Kim과 Wolfe (1995)가 제안한 비모수적 검정, 본 논문에서 제안한 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 검정의 검정력을 비교하기 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실시하였다.

## 2. 측차 검정법

### 2.1. 측차 검정법의 가설

0용량 수준 대조군의 확률표본  $X_{0j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 은 평균이  $\mu_0$ 이고 분산이  $\sigma^2$ 인 분포에서 추출된 확률변수이다. 또한  $i$ 단계 용량 수준의 확률표본  $X_{ij}(i = 0, 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n)$ 은 평균이  $\mu_i$ 이고 분산이  $\sigma^2$ 인 분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 하자.

최소 효과 용량을 찾기 위한 검정의 가설은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} = \mu_i \\ H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i \quad (i = 1, 2, \dots, k). \end{aligned} \quad (2.1)$$

최소 효과 용량을 찾기 위한 검정의 경우 각 용량 수준은 0용량 수준 대조군보다 효과가 나쁘지 않다는 가정하에 단측검정을 시행한다.

이때  $i$ 단계 용량 수준이 최소 효과 용량이라면 다음과 같이 표현한다.

$$\text{MED} = \{i : \mu_i > \mu_0\} \quad (2.2)$$

측차 검정법에서 각 단계별 가설은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \text{1-step} \quad H_0^{(1)} : \mu_0 = \mu_1 \quad \text{versus} \quad H_1^{(1)} : \mu_0 < \mu_1 \\ \vdots \\ \text{\textit{i}-step} \quad H_0^{(i)} : \mu_0 = \mu_i \quad \text{versus} \quad H_1^{(i)} : \mu_0 < \mu_i \\ \vdots \\ \text{\textit{k}-step} \quad H_0^{(k)} : \mu_0 = \mu_k \quad \text{versus} \quad H_1^{(k)} : \mu_0 < \mu_k \end{aligned} \quad (2.3)$$

이때  $i$ 단계 검정에서 귀무가설을 기각하지 못한다면  $H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_i = \mu$ 이고  $\mu = 0$ 으로 한다.

### 2.2. Nakamura와 Douke의 모수적 방법

Nakamura와 Douke (2007)가 제안한 모수적 검정법은 최소 효과 용량을 정하는 측차 검정법으로 고정된 0용량 수준의 대조군과 몇몇 용량 수준들과 비교 하는 검정법이다. 이때 각 단계별 검정 절차는 다음과 같다.

0용량 수준 대조군의 확률표본  $X_{0j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 는 정규분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 하자. 1단계 검정에서 1단계 용량 수준의 확률표본  $X_{1j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 는 정규분포에서 추출된 확률변

수이며 상호독립이라 할 때 1단계 가설  $H_0^{(1)} : \mu_0 = \mu_1$ 에 대하여 검정통계량은 다음과 같다.

$$T_1 = \frac{Y_1}{\sqrt{\frac{S}{2(n-1)}}}$$

이때  $Y_1 = (\bar{X}_1 - \bar{X}_0)/\sqrt{(2\sigma^2)/n} \sim N(0, 1)$ ,  $U_0 = \{\sum_{j=1}^n (X_{0j} - \bar{X}_0)^2\}/\sigma^2 \sim \chi^2(n-1)$ ,  $U_1 = \{\sum_{j=1}^n (X_{1j} - \bar{X}_1)^2\}/\sigma^2 \sim \chi^2(n-1)$ ,  $S = U_0 + U_1 \sim \chi^2(2(n-1))$ 이고  $g(s)$ 는  $S$ 의 확률밀도함수이다.  $\bar{X}_1$ 는 1단계 용량수준의 평균이며  $\bar{X}_0$ 는 0용량 수준 대조군의 평균이다. 또한  $T_1$ 은 자유도가  $2(n-1)$ 인  $t$ 분포를 따른다. 1단계 기각값을  $r_1$ 이라 할 때  $T_1 \leq r_1$ 이면 귀무가설  $H_0^{(1)}$ 을 기각하지 못하고 2단계 검정으로 넘어가며 그렇지 않으면 1용량 수준은 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다.

일반적으로  $i$ 단계 검정에서  $i$ 단계 용량 수준의 확률표본  $X_{ij} (i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n)$ 는 정규분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 할 때  $i$ 번째 가설  $H_0^{(i)} : \mu_0 = \dots = \mu_i$ 에 대하여 검정통계량은 다음과 같다.

$$T_i = \frac{Y_i}{\sqrt{\frac{S + U_2 + \dots + U_i}{(i+1)(n-1)}}}, \quad (i = 1, 2, \dots, k), \quad (2.4)$$

$Y_i = (\bar{X}_i - \bar{X}_0)/\sqrt{(2\sigma^2)/n} \sim N(0, 1)$ ,  $U_0 = \{\sum_{j=1}^n (X_{0j} - \bar{X}_0)^2\}/\sigma^2 \sim \chi^2(n-1)$ ,  $U_i = \{\sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_i)^2\}/\sigma^2 \sim \chi^2(n-1)$ 이고  $g(u_i)$ 는  $U_i$ 의 확률밀도함수이다.  $\bar{X}_i$ 는  $i$ 단계 용량 수준의 평균이며  $\bar{X}_0$ 는 0용량 수준 대조군의 평균이다. 또한  $T_i$ 는 자유도가  $(i+1)(n-1)$ 인  $t$ 분포를 따른다.  $i$ 단계 기각값을  $r_i$ 이라 할 때  $T_i \leq r_i$ 이면 귀무가설  $H_0^{(i)}$ 을 기각하지 못하고 다음 단계 검정으로 넘어가며 만약  $k$ 단계일 경우 최소 효과 용량은 없다는 귀무가설을 채택한다. 그렇지 않으면  $i$ 용량 수준이 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다.

이때  $T_i$ 's은 귀무가설 아래에서 서로 독립이 아니므로 Lan과 DeMets (1983)의 방법을 이용하여 각 단계별 유의수준을 다음과 같은 세가지 방법으로 정한다.

(1) normal 방법

$$\alpha_i = 2 \left[ 1 - \Phi \left( Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{k}{i}} \right) \right], \quad (2.5)$$

여기서  $\Phi(\cdot)$ 는 표준정규분포의 분포함수이다.

(2) at 방법

$$\alpha_i = i \times \frac{\alpha}{k} \quad (2.6)$$

(3) log 방법

$$\alpha_i = \alpha \times \log \left[ 1 + (e-1) \frac{i}{k} \right] \quad (2.7)$$

각 단계별 검정의 기각값은 귀무가설 아래에서  $t$ 분포의 상위  $100(1-\alpha)$  백분위수가 아닌 위의 방법으로 정해진 유의수준으로 하며  $Z_1 = z_1^*$ ,  $U_i = u_i^*$ ,  $S = s^*$ 로 주어졌을 때 다음 식에 의해 얻을 수 있다.

$$\begin{aligned} 1 - \alpha &= \Pr(T_1 \leq r_1, \dots, T_k \leq r_k) \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \left[ \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} \left( \int_{-\infty}^{r_1 \sqrt{\frac{s^*}{n-1}}} f(v^*) dv^* \right) \left( \int_{-\infty}^{r_2 \sqrt{\frac{s^*+u_2^*}{2(n-1)}}} f(v^*) dv^* \right) \times \dots \right. \\ &\quad \left. \times \left( \int_{-\infty}^{r_k \sqrt{\frac{s^*+u_2^*+\dots+u_k^*}{(k+1)(n-1)}}} f(v^*) dv^* \right) g(u_2^*) \dots g(u_k^*) du_2^* \dots du_k^* \right] g(s^*) h(z_1^*) ds^* dz_1^*, \quad (2.8) \end{aligned}$$

여기서  $Z_1 \sim N(0, 1)$ 이고  $Z_1$ 의 확률밀도함수는  $h(z_1)$ 이며  $f(v^*)$ 는  $N(-z_1^*, 1)$ 의 확률밀도함수이다.

### 2.3. Kim과 Wolfe의 비모수적 방법

최소 효과 용량을 정하는 축차 검정법중 다른 검정법으로는 Kim과 Wolfe (1995)가 제안한 비모수적 검정법이 있다. 이 검정법은 구체적인 분포함수 가정없이 제안된 방법으로 업데이트드 대조군(updated control)의 중앙값을 이용하여 다른 용량 수준을 비교 하는 방법이다. 이때 각 단계별 검정 절차는 다음과 같다.

1단계 검정에서  $X_{0j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 는 0용량 수준 대조군의 확률표본이며  $X_{1j}(j = 1, 2, \dots, n_1)$ 는 1단계 용량 수준의 확률표본이다. 0용량 수준 대조군의 중앙값을  $M_1$ 이라 할 때 1단계 가설  $H_0^{(1)} : \mu_0 = \mu_1$ 에 대하여 검정통계량은 다음과 같다.

$$N_1 = [M_1 \text{보다 큰 } X_{1j} \text{의 개수가 } r \text{개 만큼 되었을 때 1단계 용량 수준의 개수}]$$

여기서  $r$ 은 미리 지정된 수이다. 기각값은  $n_0(\alpha_1, r, m_1)$ 으로  $m_1 = n$ 이며 이 기각값은 귀무가설 아래에서  $N_1$ 분포의  $100(\alpha_1)$  백분위수 하한값으로 Wolfe (1977)에서 제시된 테이블을 이용한다. 이때  $N_1 > n_0(\alpha_1, r, m_1)$ 이면 귀무가설  $H_0^{(1)}$ 을 기각하지 못하고 2단계 검정으로 넘어가며 그렇지 않으면 1용량 수준이 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다

일반적으로  $i$ 단계 검정에서 업데이트드 대조군은  $X_{01}, \dots, X_{0n}, \dots, X_{i-1,1}, \dots, X_{i-1,n}$ 이며  $X_{ij}(i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n_i)$ 은  $i$ 단계 용량 수준의 확률표본이다. 이때 업데이트드 대조군의 중앙값을  $M_i$ 이라 할때  $i$ 번째 가설  $H_0^{(i)} : \mu_0 = \dots = \mu_i$ 에 대하여 검정통계량은 다음과 같다.

$$N_i = [M_i \text{보다 큰 } X_{ij} \text{의 개수가 } r \text{개 만큼 되었을 때 } i \text{단계 용량 수준의 개수}] \quad (2.9)$$

$i$ 단계 검정은  $N_i > n_0(\alpha_i, r, m_i)$ 이면 귀무가설  $H_0^{(i)}$ 을 기각하지 못하고 다음 단계 검정으로 넘어가며 만약  $k$ 단계 검정일 경우 최소 효과 용량은 없다라는 귀무가설을 채택한다. 그렇지 않으면  $i$ 용량 수준이 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다.

이때  $N_i$ 's는 귀무가설 아래에서 독립이기 때문에 각 단계별 동일 유의수준인  $\alpha_0$ 으로 하며  $\alpha_0 = \alpha^* = 1 - (1 - \alpha_0)^k$ 으로 얻어 질 수 있다.

### 2.4. 제안된 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 방법

기존의 축차 검정법 중 Nakamura와 Douke (2007)가 제안한 검정법은 각 단계의 검정통계량이 귀무가설 아래에서 독립이 아니므로 복잡한 계산을 통해 기각값을 구해야 한다는 단점이 있다. 또한 Kim과 Wolfe (1995)가 제안한 검정법은 꼬리가 얇은 특정 분포에서 모수적 방법에 비해 검정력이 떨어진다는 단점이 있다. 이러한 기존 검정법의 단점을 보완하기 위하여 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 방법을 제안하였다. 이때 제안된 검정법의 각 단계별 검정 절차는 다음과 같다.

1단계 검정에서 0용량 수준 대조군의 확률표본  $X_{0j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 과 1단계 용량 수준의 확률표본  $X_{1j}(j = 1, 2, \dots, n)$ 은 정규분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 하자. 이때 1단계 용량 수준의 평균과 0용량 수준 대조군의 평균의 분포는 다음과 같다.

$$\bar{X}_1 = \frac{\sum_{j=1}^n X_{1j}}{n} \sim N\left(\mu_1, \frac{\sigma^2}{n}\right), \quad \bar{X}_0 = \frac{\sum_{j=1}^n X_{0j}}{n} \sim N\left(\mu_0, \frac{\sigma^2}{n}\right) \quad (2.10)$$

1단계 귀무가설  $H_0^{(1)} : \mu_0 = \mu_1$  아래에서  $\bar{X}_1 - \bar{X}_0 \sim N(0, 2\sigma^2/n)$ 이므로

$$Y_1 = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{\sqrt{\frac{2\sigma^2}{n}}} \sim N(0, 1), \quad U_0 = \frac{\sum_{j=1}^n (X_{0j} - \bar{X}_0)^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(n-1),$$

$$U_1 = \frac{\sum_{j=1}^n (X_{1j} - \bar{X}_1)^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(n-1), \quad S_1 = U_0 + U_1 \sim \chi^2(2(n-1)),$$

따라서 1단계 검정통계량은 다음과 같이 정의 한다.

$$T_1 = \frac{Y_1}{\sqrt{\frac{S_1}{2(n-1)}}} \sim t(2(n-1)). \quad (2.11)$$

유의수준  $\alpha_1$ 일 때 1단계 검정의 기각값은  $t_{1-\alpha_1}(2(n-1))$ 이다. 1단계 검정은  $T_1 \leq t_{1-\alpha_1}(2(n-1))$ 이면 귀무가설  $H_0^{(1)}$ 을 기각하지 못하고 2단계 검정으로 넘어가며 그렇지 않으면 1용량 수준이 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다.

일반적으로  $i$ 단계 검정에서 업데이트 대조군은  $X_{01}, \dots, X_{0n}, \dots, X_{i-1,1}, \dots, X_{i-1,n}$ 이며  $X_{ij} (i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n)$ 은  $i$ 단계 용량 수준의 확률표본으로 정규분포에서 추출된 확률변수이며 상호독립이라 하자. 이때  $i$ 단계 용량 수준의 평균과 업데이트 대조군의 평균  $\bar{X}_i^*$ 의 분포는 다음과 같다.

$$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^n X_{ij}}{n} \sim N\left(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n}\right), \quad \bar{X}_i^* = \frac{\sum_{u=0}^{i-1} \sum_{j=1}^n X_{uj}}{in} \sim N\left(\frac{\sum_{u=0}^{i-1} \mu_u}{i}, \frac{\sigma^2}{in}\right), \quad (2.12)$$

이때  $i$ 단계 귀무가설  $H_0^{(i)} : \mu_0 = \dots = \mu_i$  아래에서  $\bar{X}_i - \bar{X}_i^* \sim N(0, (i+1)\sigma^2/(in))$ 이므로

$$Y_i = \frac{\bar{X}_i - \bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{(i+1)\sigma^2}{in}}} \sim N(0, 1), \quad U_0 = \frac{\sum_{j=1}^n (X_{0j} - \bar{X}_0)^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(n-1),$$

$$U_i = \frac{\sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(n-1), \quad S_i = U_0 + U_1 + \dots + U_i \sim \chi^2((i+1)(n-1)),$$

$g(s_i)$ 는  $S_i$ 의 확률밀도함수이다.

따라서  $i$ 단계 검정통계량은 다음과 같이 정의 한다.

$$T_i = \frac{Y_i}{\sqrt{\frac{S_i}{(i+1)(n-1)}}} \sim t((i+1)(n-1)), \quad (i = 1, 2, \dots, k). \quad (2.13)$$

유의수준  $\alpha_i$ 일 때  $i$ 단계 검정의 기각값은  $t_{1-\alpha_i}((i+1)(n-1))$ 이다.  $i$ 단계 검정은  $T_i \leq t_{1-\alpha_i}((i+1)(n-1))$ 이면 귀무가설  $H_0^{(i)}$ 을 기각하지 못하고 다음 단계 검정으로 넘어가며 만약  $k$ 단계일 경우 최소 효과 용량은 없다는 귀무가설을 채택한다. 그렇지 않으면  $i$ 용량 수준이 최소 효과 용량으로 결정하고 검정을 마친다.

이때 각 단계에서 유의수준을  $\alpha_i$ 라 하면 전체 유의수준  $\alpha^*$ 은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\alpha^* &= \Pr(\text{reject } H_0 | H_0 \text{ is true}) \\ &= \sum_{i=1}^k \Pr[T_i > t_{1-\alpha_i}((i+1)(n-1)) \text{ and } T_u \leq t_{1-\alpha_u}((i+1)(n-1)), u = 1, 2, \dots, i-1] \\ &= \alpha_1 + \alpha_2(1 - \alpha_1) + \dots + \alpha_k(1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2) \dots (1 - \alpha_{k-1})\end{aligned}$$

업데이트드 대조군을 이용하여 귀무가설 아래에서  $T_i$ 's는 독립이다 (Terpstra, 1952). 여기서 각 단계별 동일 유의수준  $\alpha_0$ 로 하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\alpha^* &= \alpha_0 + \alpha_0(1 - \alpha_0) + \dots + \alpha_0(1 - \alpha_0)(1 - \alpha_0) \dots (1 - \alpha_0) \\ &= 1 - (1 - \alpha_0)^k\end{aligned}\tag{2.14}$$

따라서 유의수준  $\alpha_0$ 일 때  $i$ 단계 검정의 기각값은  $t_{1-\alpha_0}((i+1)(n-1))$ 이다.

### 3. 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 방법의 검정력

본 논문에서는 기존의 검정법의 단점을 보완하기 위하여 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 검정법을 제안하였다. 이때 제안된 업데이트드 대조군을 이용한 모수적 검정 방법의 검정력을 구하여 보자.

$i$ 단계에서의 검정통계량은 식 (2.13)에서 다음과 같이 나타 낼 수 있다.

$$\begin{aligned}T_i &= \frac{\bar{X}_i - \bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{(i+1)\sigma^2}{in}}} / \sqrt{\frac{S_i}{(i+1)(n-1)}} = \frac{\bar{X}_i - \bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}} / \sqrt{\frac{S_i(i+1)}{(i+1)(n-1)}} \\ &= \left( \sqrt{i} \times \frac{\bar{X}_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} - \frac{\bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}} \right) \times \sqrt{\frac{(n-1)}{S_i}}\end{aligned}\tag{3.1}$$

$i$ 단계 귀무가설은  $H_0^{(i)} : \mu_0 = \dots = \mu_i = \mu$ 이며  $\mu = 0$ 으로 한다. 이때  $i$ 단계 검정에서 귀무가설 아래에서 다음과 같으며

$$Z_i = \frac{\bar{X}_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} \sim N(0, 1), \quad Z_i^* = \frac{\bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}} \sim N(0, 1).$$

$i$ 단계 대립가설  $H_1^{(i)} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i$  아래에서는 다음과 같다.

$$Z_i = \frac{\bar{X}_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} \sim N\left(\frac{\mu_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}}, 1\right), \quad Z_i^* = \frac{\bar{X}_i^*}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}} \sim N\left(\frac{\mu_i^*}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}}, 1\right),$$

여기서  $h(z_i^*)$ 는  $Z_i^*$ 의 확률밀도함수이다.

$Z_i^* = z_i^*$ ,  $S_i = s_i$ 로 주어졌을 때  $T_i^*$ 는 다음과 같이 표현된다.

$$T_i^* = \left( \sqrt{i} \times \frac{\bar{X}_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} - z_i^* \right) \times \sqrt{\frac{(n-1)}{s_i}} = V_i^* \times \sqrt{\frac{(n-1)}{s_i}}\tag{3.2}$$

이때  $Z_i^* = z_i^*$ 로 주어졌을 때  $V_i^*$ 는 다음과 같은 분포를 따른다.

$$V_i^* = \left( \sqrt{i} \times \frac{\bar{X}_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} - z_i^* \right) \sim N \left( \frac{\mu_i}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{in}}} - z_i^*, i \right),$$

여기서  $f(v_i^*)$ 는  $V_i^*$ 의 확률밀도함수이다.

검정력은  $MED = \{i : \mu_i > \mu_0\}$ 이면 다음과 같이 표현할 수 있으며

$$1 - \beta = \Pr[T_1 \leq t_{1-\alpha_0}(2(n-1)), \dots, T_{i-1} \leq t_{1-\alpha_0}(i(n-1)), T_i > t_{1-\alpha_0}((i+1)(n-1))] \quad (3.3)$$

$t_i = t_{1-\alpha_0}((i+1)(n-1))$ 라 할 때 위의 식 (3.3)을 이용하여 검정력은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned} 1 - \beta &= \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} \Pr(T_1 \leq t_1, \dots, T_{i-1} \leq t_{i-1}, T_i > t_i | Z_1^* = z_1^*, \dots, Z_i^* = z_i^*, \\ &\quad S_1 = s_1, \dots, S_i = s_i) g(s_1) \dots g(s_i) ds_1 \dots ds_i h(z_1^*) \dots h(z_i^*) dz_1^* \dots dz_i^* \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} \Pr \left( V_1^* \times \sqrt{\frac{n-1}{s_1}} \leq t_1 \right) \times \dots \times \left( V_{i-1}^* \times \sqrt{\frac{n-1}{s_{i-1}}} \leq t_{i-1} \right) \\ &\quad \times \left( V_i^* \times \sqrt{\frac{n-1}{s_i}} > t_i \right) g(s_1) \dots g(s_i) ds_1 \dots ds_i h(z_1^*) \dots h(z_i^*) dz_1^* \dots dz_i^* \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} \left( V_1^* \leq t_1 \times \sqrt{\frac{s_1}{n-1}} \right) \times \dots \times \left( V_{i-1}^* \leq t_{i-1} \times \sqrt{\frac{s_{i-1}}{n-1}} \right) \\ &\quad \times \left( V_i^* > t_i \times \sqrt{\frac{s_i}{n-1}} \right) g(s_1) \dots g(s_i) ds_1 \dots ds_i h(z_1^*) \dots h(z_i^*) dz_1^* \dots dz_i^* \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} \left[ \left( \int_{-\infty}^{t_1 \times \sqrt{\frac{s_1}{n-1}}} f(v_1^*) dv_1^* \right) \times \dots \times \left( \int_{-\infty}^{t_{i-1} \times \sqrt{\frac{s_{i-1}}{n-1}}} f(v_{i-1}^*) dv_{i-1}^* \right) \right. \\ &\quad \left. \times \left( \int_{t_i \times \sqrt{\frac{s_i}{n-1}}}^{\infty} f(v_i^*) dv_i^* \right) \right] g(s_1) \dots g(s_i) ds_1 \dots ds_i h(z_1^*) \dots h(z_i^*) dz_1^* \dots dz_i^* \quad (3.4) \end{aligned}$$

이때 위의 식 (3.4)을 정리하면 검정력은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} 1 - \beta &= \left[ \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \int_{-\infty}^{t_1 \times \sqrt{\frac{s_1}{n-1}}} f(v_1^*) dv_1^* g(s_1) ds_1 h(z_1^*) dz_1^* \right] \times \dots \\ &\quad \times \left[ \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \int_{-\infty}^{t_{i-1} \times \sqrt{\frac{s_{i-1}}{n-1}}} f(v_{i-1}^*) dv_{i-1}^* g(s_{i-1}) ds_{i-1} h(z_{i-1}^*) dz_{i-1}^* \right] \\ &\quad \times \left[ \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} \int_{t_i \times \sqrt{\frac{s_i}{n-1}}}^{\infty} f(v_i^*) dv_i^* g(s_i) ds_i h(z_i^*) dz_i^* \right]. \quad (3.5) \end{aligned}$$

#### 4. 모의 실험 및 결과

최소 효과 용량을 알고자 하는 측차 검정법 중 논문에서 제시된 고정된 0용량 수준 대조군을 이용한 모수적 검정법과 업데이트드 대조군의 중앙값을 이용한 비모수적 검정법, 제안된 업데이트드 대조군을 이

표 4.1.  $\alpha^* = 0.05$ 일때 단계별  $\alpha_i$  비교

method	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_3$
normal	0.0007	0.0164	0.05
at	0.0167	0.0333	0.05
log	0.0226	0.0382	0.05

표 4.2. 단계별 기각값 비교

method	$n$	$r_1$	$r_2$	$r_3$	$n$	$r_1$	$r_2$	$r_3$
normal	10	3.779	2.264	1.820	15	3.553	2.220	1.803
at	10	2.304	2.160	2.071	15	2.238	2.124	2.047
log	10	2.151	2.171	2.195	15	2.096	2.134	2.168
method	$n$	$t_1$	$t_2$	$t_3$	$n$	$t_1$	$t_2$	$t_3$
$\alpha_0$	10	2.295	2.233	2.204	15	2.230	2.192	2.173

용한 모수적 검정법의 실험유의수준(experimental significance level)과 검정력(power), 전체 필요 평균 관측도수(Average Number of Observations Required)를 비교하기 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실시하였다.

처리수는 3으로 하고 모수적 방법인 경우 각 용량수준에서 표본수  $n$ 을 10과 15로 하였다. 비모수적 방법인 경우 초기 0용량 수준 대조군의 표본수  $n$ 을 10과 15로 하였고  $n = 10$ 인 경우  $r$ 의 수가 작을 때 실험유의수준이 크게 벗어나는 문제점이 있어  $r$ 은  $n$ 이 10과 15일 때 모두 7로 하였다. 모집단의 분포로는 정규분포, 이종지수분포, 코쉬분포를 채택하고 SAS의 RANNOR함수를 이용하여 정규분포의 난수를, RANCOU함수를 이용하여 코쉬분포의 난수를 생성하였다. 이종지수분포의 난수는 균일분포의 RANUNI함수와 역변환 기법을 이용하여 생성하였다. 0용량 수준 대조군의 평균인  $\mu_0$ 은 0으로 하고 각 단계별 평균  $\mu_1, \mu_2, \mu_3$ 을 1 혹은 2 혹은 3으로 변화시켰다. 전체 유의수준  $\alpha^*$ 는 0.05로 하였으며 이때 기존의 고정된 0용량 수준 대조군을 이용한 모수적 방법의 단계별 유의수준은 표 4.1 같이 정해진다.

또한 업데이트드 대조군을 이용한 비모수 방법과 제안된 모수 방법에서 단계별 동일한 유의수준은 전체 유의수준을 0.05로 하여  $0.05 = 1 - (1 - \alpha_0)^3$ 일 때  $\alpha_0 = 0.017$ 이다. 이때 단계별 유의수준에 따른 모수 방법의 기각값은 표 4.2을, 비모수 방법에서의 기각값은 귀무가설 아래에서  $N_i$ 분포의  $100(\alpha_0)$  백분위수 하한값으로 Wolfe (1977)에서 제시된 테이블을 이용하였으며 필요에 따라 randomization test를 시행하였다. 또한 각 검정법들의 검정력을 비교하기 위하여 10,000번 반복 시행하였다. 이 결과를 표 4.3, 4.4, 4.5에 정리하였다.

모의실험의 결과 실험유의수준은 기존의 모수적 방법과 제안된 모수적 방법의 경우  $n$ 이 10과 15일 때 정규분포와 이종지수분포에서 0.05정도로 잘 제어가 된 것으로 나타난다. 코쉬분포에서는 실험유의수준이 0.25에서 0.3정도로 0.5보다 낮게 나타났다. 비모수 방법의 경우  $n$ 이 10과 15인 경우 모든 분포에서 실험유의수준이 0.6정도로 제어가 잘 안되는 것으로 나타났다. 각각 살펴보면 기존의 모수 방법 중 normal 방법으로 유의수준을 정한 검정법은 정규분포에서  $n$ 이 10일 때, 이종지수분포에서  $n$ 이 15일 때 실험유의수준이 0.05정도이며 정규분포에서  $n$ 이 15일 때, 이종지수분포에서  $n$ 이 10일 때 실험유의수준이 0.05를 조금 넘어가는 것을 알 수 있다. 코쉬분포에서는  $n$ 이 10과 15일 때 실험유의수준이 0.03정도로 0.05보다 낮게 나타났다. at 방법으로 유의수준을 정한 검정법은 정규분포와 이종지수분포에서  $n$ 이 10과 15일 때 실험유의수준이 모두 0.05정도이며 코쉬분포에서는 실험유의수준이 0.025정도로 0.05보다 낮게 나타났다. log 방법으로 유의수준을 정한 검정법은 정규분포에서  $n$ 이 10인 경우, 이종지수분포에서는  $n$ 이 10과 15인 경우 실험유의수준이 0.05정도로 나타났고 정규분포에서  $n$ 이 15일



표 4.3.  $\alpha = 0.05$ ,  $k = 3$ 에서 추정된 유의수준과 검정력; 정규분포

$\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3$	$n$	FCG						UCG		NUCG	
		normal		at		log		$\alpha_0$		$\alpha_0$	
		power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$
0,0,0,0	10	0.0487	29.85	0.0500	29.52	0.0499	29.41	0.0497	29.50	0.0609	43.46
0,0,0,1	10	0.6387	29.83	0.5289	29.49	0.4764	29.37	0.6720	29.48	0.3832	37.54
0,0,0,2	10	0.9802	29.85	0.9586	29.52	0.9501	29.42	0.9673	29.51	0.8536	36.54
0,0,1,1	10	0.4895	25.09	0.5132	24.54	0.5046	24.52	0.6210	23.46	0.3033	29.95
0,0,1,2	10	0.5016	24.97	0.5264	24.40	0.5163	24.37	0.6373	23.29	0.2978	28.65
0,0,2,2	10	0.9835	20.15	0.9719	19.95	0.9658	19.90	0.9801	19.87	0.8127	23.72
0,0,2,3	10	0.9827	20.16	0.9682	19.95	0.9622	19.90	0.9794	19.84	0.8176	23.50
0,1,1,1	10	0.1025	23.84	0.4842	18.42	0.5437	17.56	0.4877	19.40	0.3279	22.25
0,1,2,2	10	0.1036	19.16	0.4961	15.18	0.5474	14.67	0.4991	15.35	0.3271	15.78
0,1,2,3	10	0.0998	19.16	0.4827	15.29	0.5396	14.72	0.4856	15.47	0.3322	15.44
0,1,2,1	10	0.1060	19.11	0.4870	15.26	0.5448	14.68	0.4898	15.47	0.3199	17.30
0,2,2,2	10	0.7370	12.76	0.9806	10.22	0.9861	10.16	0.9806	10.29	0.8161	9.77
0,2,3,3	10	0.7371	12.63	0.9802	10.20	0.9877	10.12	0.9806	10.19	0.8112	8.75
0,2,3,2	10	0.7354	12.65	0.9801	10.20	0.9861	10.14	0.9805	10.20	0.8159	8.77
0,0,0,0	15	0.0513	44.72	0.0491	44.30	0.0503	44.13	0.0485	44.27	0.0525	43.41
0,0,0,1	15	0.8113	44.78	0.7271	44.28	0.6824	44.08	0.8496	44.25	0.3977	37.47
0,0,0,2	15	0.9808	44.70	0.9634	44.20	0.9586	44.04	0.9655	44.22	0.8575	36.12
0,0,1,1	15	0.6931	34.59	0.7130	33.86	0.7048	33.84	0.8151	32.31	0.3047	29.42
0,0,1,2	15	0.7004	34.48	0.7155	33.69	0.7069	33.65	0.8157	32.17	0.3062	28.15
0,0,2,2	15	0.9997	30.00	0.9845	29.77	0.9782	29.68	0.9837	29.76	0.8210	23.12
0,0,2,3	15	0.9985	30.00	0.9818	29.75	0.9753	29.65	0.9823	29.73	0.8181	23.13
0,1,1,1	15	0.2423	30.63	0.6899	21.98	0.7364	21.04	0.6936	23.04	0.3203	21.32
0,1,2,2	15	0.2413	26.40	0.6898	19.66	0.7355	18.98	0.6934	19.62	0.3180	15.26
0,1,2,3	15	0.2462	26.32	0.6999	19.50	0.7446	18.83	0.7029	19.49	0.3192	15.08
0,1,2,1	15	0.2428	26.37	0.6937	19.61	0.7377	18.95	0.6959	19.60	0.3133	16.16
0,2,2,2	15	0.9647	15.53	0.9991	15.01	0.9995	15.01	0.9991	15.02	0.8309	9.15
0,2,3,3	15	0.9566	15.65	0.9991	15.01	0.9993	15.01	0.9991	15.01	0.8254	8.52
0,2,3,2	15	0.9586	15.62	0.9993	15.01	0.9998	15.00	0.9994	15.01	0.8213	8.57

\* FCG: 고정된 0용량 수준 대조군을 이용한 모수 방법  
 normal, at, log - 유의수준 보정방법  
 UCG: 업데이트드 대조군을 이용한 제안된 모수 방법  
 NUCG: 업데이트드 대조군을 이용한 비모수 방법  
 $N^*$ : 평균 필요 표본수

때 실험유의수준이 0.05를 조금 넘어가는 것을 알 수 있다. 코쉬분포에서는  $n$ 이 10과 15일 때 실험유의수준이 0.025정도로 0.05보다 낮게 나타났다. 제안된 모수적 방법의 경우 정규분포와 이중지수분포시  $n$ 이 10과 15일 때 실험유의수준이 모두 0.05정도이며 코쉬분포에서는  $n$ 이 10과 15일때 실험유의수준이 0.25정도로 0.05보다 낮게 나타났다. 기존의 비모수 검정법의 경우 모든 분포에서  $n$ 이 10인 경우는 실험유의수준이 0.06보다 높게 나타났으며  $n$ 이 15인 경우는 실험유의수준이 0.055정도로 높게 나타나 실험유의수준이 제어가 잘 안된 것으로 나타났다.

고정된 0용량 수준 대조군을 이용한 모수 방법과 제안된 업데이트드 대조군을 이용한 모수 방법은 모든 분포에서 모든 단계 검정에서 표본수가 10인 경우보다 표본수가 15인 경우 검정력이 높게 나타났다. 업

표 4.4.  $\alpha = 0.05$ ,  $k = 3$ 에서 추정된 유의수준과 검정력; 이중시수분포

$\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3$	$n$	FCG						UCG		NUCG	
		normal		at		log		$\alpha_0$		$\alpha_0$	
		power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$
0,0,0,0	10	0.0512	29.85	0.0496	29.51	0.0484	29.42	0.0492	29.51	0.0638	43.56
0,0,0,1	10	0.4154	29.86	0.3150	29.56	0.2752	29.48	0.4144	29.57	0.3206	37.86
0,0,0,2	10	0.8866	29.83	0.8277	29.58	0.7937	29.47	0.9092	29.58	0.6810	36.82
0,0,1,1	10	0.2852	27.15	0.3119	26.61	0.3036	26.58	0.3736	25.99	0.2389	30.74
0,0,1,2	10	0.2805	27.19	0.3029	26.67	0.2962	26.61	0.3721	25.96	0.2351	29.59
0,0,2,2	10	0.8121	21.87	0.8219	21.49	0.8147	21.46	0.8964	20.73	0.5917	25.65
0,0,2,3	10	0.8137	21.86	0.8234	21.49	0.8155	21.45	0.8957	20.75	0.5950	25.40
0,1,1,1	10	0.0457	26.51	0.2973	22.53	0.3443	21.81	0.3007	23.26	0.2472	24.33
0,1,2,2	10	0.0425	21.50	0.2943	18.62	0.3420	18.15	0.2972	19.29	0.2563	18.26
0,1,2,3	10	0.0392	21.51	0.2908	18.64	0.3378	18.15	0.2948	19.28	0.2543	17.80
0,1,2,1	10	0.0468	21.42	0.2984	18.57	0.3450	18.08	0.3016	19.18	0.2503	20.49
0,2,2,2	10	0.3870	17.79	0.8014	12.86	0.8355	12.44	0.8037	13.39	0.5996	13.46
0,2,3,3	10	0.3694	16.45	0.7986	12.10	0.8348	11.73	0.8005	12.28	0.6012	11.57
0,2,3,2	10	0.3759	16.43	0.8057	12.06	0.8394	11.72	0.8086	12.22	0.6091	11.84
0,0,0,0	15	0.0466	44.76	0.0457	44.34	0.0457	44.17	0.0454	44.36	0.0548	43.05
0,0,0,1	15	0.5513	44.77	0.4399	44.25	0.3939	44.05	0.5676	44.26	0.3408	37.52
0,0,0,2	15	0.9587	44.78	0.9270	44.34	0.9109	44.17	0.9594	44.32	0.6765	36.47
0,0,1,1	15	0.4129	38.80	0.4363	38.03	0.4262	37.96	0.5276	36.64	0.2342	30.29
0,0,1,2	15	0.4151	38.76	0.4377	37.94	0.4297	37.87	0.5309	36.54	0.2380	29.09
0,0,2,2	15	0.9355	30.96	0.9312	30.58	0.9227	30.49	0.9642	30.08	0.5934	25.43
0,0,2,3	15	0.9374	30.93	0.9317	30.54	0.9233	30.46	0.9657	30.01	0.5951	25.12
0,1,1,1	15	0.0905	37.19	0.4177	29.91	0.4696	28.77	0.4216	31.11	0.2489	22.92
0,1,2,2	15	0.0947	29.49	0.4238	24.31	0.4726	23.58	0.4273	24.87	0.2413	17.80
0,1,2,3	15	0.0912	29.55	0.4236	24.32	0.4730	23.57	0.4272	24.87	0.2475	17.37
0,1,2,1	15	0.0981	29.45	0.4276	24.32	0.4764	23.58	0.4301	24.88	0.2521	18.91
0,2,2,2	15	0.6556	20.85	0.9358	16.23	0.9487	15.99	0.9364	16.47	0.6003	12.72
0,2,3,3	15	0.6511	20.24	0.9326	16.02	0.9471	15.80	0.9337	16.04	0.6084	11.21
0,2,3,2	15	0.6395	20.42	0.9303	16.05	0.9465	15.81	0.9312	16.07	0.6085	11.37

\* FCG: 고정된 0용량 수준 대조군을 이용한 모수 방법

normal, at, log - 유의수준 보정방법

UCG: 업데이트드 대조군을 이용한 제안된 모수 방법

NUCG: 업데이트드 대조군을 이용한 비모수 방법

 $N^*$ : 평균 필요 표본수

데이터드 대조군을 이용한 비모수 방법은 모든 분포에서 0용량 수준 대조군의 표본수가 10 혹은 15인 경우 비슷한 검정력 나타났다. 또한 비교하는 전체 검정법은 모든 분포에서 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 1인 경우보다 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 2인 경우 검정력이 더 높게 나타났다. 그리고 1단계나 2단계 검정에서 유의한 차이가 있는 경우 평균 변화가 계속 증가하거나, 증가하다 감소한 경우, 증가하다 일정해지는 경우 모두 비슷한 검정력이 나타났다. 단계별  $\alpha_i$ 를 정하는 방법중 normal 방법인 경우 위의 표 4.1과 4.2에서 보듯이 1단계 검정시  $\alpha_1$ 이 매우 낮아 각각이 매우 높다. 따라서 모의실험 결과 1단계에서 최소 효과 용량이 나타나는 경우 검정력이 매우 낮게 나오는 것을 알 수 있다.

표 4.5.  $\alpha = 0.05, k = 30$ 에서 추정된 유의수준과 검정력; 코쉬분포

$\mu_0, \mu_1, \mu_2, \mu_3$	n	FCG						UCG		NUCG	
		normal		at		log		$\alpha_0$		$\alpha_0$	
		power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$	power	$N^*$
0,0,0,0	10	0.0332	29.93	0.0236	29.82	0.0220	29.76	0.0244	29.83	0.0654	43.59
0,0,0,1	10	0.0760	29.95	0.0420	29.83	0.0299	29.77	0.0441	29.83	0.2032	38.71
0,0,0,2	10	0.1623	29.93	0.1097	29.81	0.0885	29.73	0.1291	29.81	0.4208	37.62
0,0,1,1	10	0.0370	29.63	0.0449	29.43	0.0429	29.41	0.0506	29.37	0.1324	33.27
0,0,1,2	10	0.0366	29.63	0.0431	29.46	0.0777	29.41	0.0484	29.41	0.1284	31.83
0,0,2,2	10	0.1150	28.85	0.1291	28.59	0.1263	28.57	0.1490	28.39	0.3147	29.13
0,0,2,3	10	0.1157	28.84	0.1302	28.56	0.1263	28.54	0.1484	28.37	0.3116	28.92
0,1,1,1	10	0.0026	29.56	0.0488	28.68	0.0637	28.42	0.0492	28.85	0.1471	29.36
0,1,2,2	10	0.0030	28.85	0.0515	27.93	0.0699	27.66	0.0522	28.18	0.1403	23.72
0,1,2,3	10	0.0018	28.83	0.0481	27.98	0.0610	27.79	0.0488	28.20	0.1429	22.77
0,1,2,1	10	0.0031	28.83	0.0478	27.98	0.0638	27.74	0.0487	28.19	0.1392	26.74
0,2,2,2	10	0.0253	28.51	0.1571	26.24	0.1844	25.78	0.1590	26.53	0.3181	20.85
0,2,3,3	10	0.0273	27.41	0.1585	25.39	0.1842	25.01	0.1597	25.86	0.3191	17.87
0,2,3,2	10	0.0256	27.47	0.1556	25.48	0.1845	25.06	0.1571	25.92	0.3253	19.20
0,0,0,0	15	0.0324	44.91	0.0261	44.69	0.0261	44.61	0.0263	44.70	0.0592	43.05
0,0,0,1	15	0.0751	44.91	0.0455	44.75	0.0332	44.67	0.0465	44.73	0.2044	38.24
0,0,0,2	15	0.1551	44.90	0.1076	44.69	0.0887	44.58	0.1311	44.70	0.4218	37.21
0,0,1,1	15	0.0391	44.41	0.0460	44.17	0.0434	44.12	0.0523	44.07	0.1324	32.87
0,0,1,2	15	0.0350	44.48	0.0416	44.22	0.0403	44.14	0.0484	44.12	0.1332	31.28
0,0,2,2	15	0.1193	43.21	0.1331	42.85	0.1301	42.80	0.1551	42.51	0.3183	28.63
0,0,2,3	15	0.1149	43.28	0.1307	42.88	0.1266	42.82	0.1501	42.58	0.3139	28.31
0,1,1,1	15	0.0029	44.38	0.0486	43.04	0.0618	42.69	0.0497	43.22	0.1421	28.11
0,1,2,2	15	0.0027	43.14	0.0488	41.88	0.0627	41.57	0.0496	42.19	0.1438	22.67
0,1,2,3	15	0.0036	43.11	0.0515	41.74	0.0689	41.36	0.0528	42.09	0.1465	22.14
0,1,2,1	15	0.0026	43.18	0.0513	41.84	0.0649	41.55	0.0522	42.21	0.1397	25.32
0,2,2,2	15	0.0340	42.48	0.1647	39.08	0.1916	38.41	0.1667	39.52	0.3162	19.58
0,2,3,3	15	0.0316	40.95	0.1642	37.84	0.1902	37.28	0.1661	38.49	0.3132	17.36
0,2,3,3	15	0.0299	41.12	0.1603	38.03	0.1850	37.49	0.1619	38.70	0.3226	18.05

\* FCG: 고정된 0-용량 수준 대조군을 이용한 모수 방법  
 normal, at, log - 유의수준 보정방법  
 UCG: 업데이트드 대조군을 이용한 제안된 모수 방법  
 NUCG: 업데이트드 대조군을 이용한 비모수 방법  
 $N^*$ : 평균 필요 표본수

검정 방법을 비교해 보면 log 방법으로 유의수준을 정한 기존의 모수 방법은 정규분포와 이중지수분포 시 1단계에서 유의한 차이가 있는 경우 검정력이 높게 나타났다. normal 방법으로 유의수준을 정한 기존 모수 방법은 정규분포시 2단계 혹은 3단계 검정에서 유의한 차이가 있으며 그 평균 차가 2 차이가 날 때 높은 검정력이 나타났다. 또한 제안된 모수적 방법은 정규분포시 2단계 혹은 3단계 검정에서 유의한 차이가 있으며 그 평균 차가 1인 경우 검정력이 높게 나타났고 이중지수분포시 2단계 혹은 3단계 검정에서 유의한 차이가 있을 경우 검정력이 높게 나왔다. 그리고 제안된 모수적 방법인 경우 정규분포와 이중지수분포시 1단계 검정에서 유의한 차이가 있고 그 평균 차이가 2인 경우 log 방법으로 유의수준을 정한 모수적 방법의 검정력과 비슷한, 높은 검정력이 나왔다. 비모수 방법의 경우 정규분포와 이중지수 분

포시 다른 모수 방법에 비해 낮았으며 코쉬분포에서 가장 높게 검정력이 나타났다. at 방법으로 유의수준을 정한 모수 방법인 경우 다른 모수 방법에 비해 전반적으로 낮은 검정력을 보였다.

측차 검정법의 경우 최소 효과 용량이 확인되는 경우 다른 용량 수준과 비교없이 검정을 마치게 되는데 이때 전체 필요한 표본수가 작아지게 된다. 모의실험의 결과 모든 검정법은 3단계 검정에서 유의한 차이가 있는 경우보다 1단계 검정에서 유의한 차이가 있는 경우 전체 필요 평균 관측도수(Average Number of Observations Required)가 적어지는 것을 알 수 있다. 모든 검정법은 모든 분포에서 1단계 검정과 2단계 검정에서 유의한 차이가 있을 때 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 1인 경우보다 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 2인 경우 전체 필요 평균 관측도수가 더 낮게 나타났다. 또한 모든 검정법은 모든 분포에서 3단계 검정에서 유의한 차이가 있을 때 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 1인 경우와 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 2인 경우 전체 필요 평균 관측도수가 비슷하게 나타났다. 모든 단계 검정과 모든 분포에서 기존의 모수적 방법과 제안된 모수적 방법 중 log 방법으로 유의수준을 정한 모수 방법이 전반적으로 전체 필요 평균 관측도수가 낮은 것으로 나타났다. 비모수 방법의 경우 모든 단계 검정과 모든 분포에서 1단계 검정에서 유의한 차이가 있는 경우 전체 필요 평균 관측도수가 가장 낮게 나타났고 3단계에서 유의한 차이가 있는 경우 가장 높게 나타났다. 또한 모든 검정법은 1단계 검정에서 유의한 차이가 있으며 대조군 평균이 0, 최소 효과 용량 수준 군의 평균이 1일 때 평균변화가 증가하다 일정한 경우가 계속 증가하거나 증가하다 감소하는 경우보다 전체 필요 평균 관측도수가 높게 나타났다.

## 5. 결론 및 고찰

기존의 측차 검정법 중 모수적 검정법은 기각값을 찾는 데 어렵다는 단점이 있고 비모수 방법은 꼬리가 얇은 특정 분포에서 모수적 방법에 비하여 검정력이 떨어지는 단점이 있다. 본 논문에서는 이러한 단점을 보완하기 위해 초기 0용량 수준 대조군에서 각 단계마다 업데이트드 대조군을 이용하여,  $t$ 분포의 백분위수를 기각값으로 하는 모수적 검정법을 실시하는 방법을 제안하였다.

모의실험 결과로부터 최소 효과 용량을 정하기 위한 검정법 중 정규분포와 이중지수분포에서 1단계에서 효과 차이가 있으면 log 방법을 이용한 모수적 검정법이, 2단계와 3단계에서 효과차이가 있다면 normal 방법을 이용한 모수적 검정법과 제안된 모수적 검정법이 더 효율적이다. 또한 코쉬분포처럼 꼬리가 두터운 분포를 따를 경우 업데이트드 대조군을 이용한 비모수 검정법이 더 효율적이다.

제안된 모수적 방법은 초기 단계에서 최소 효과 용량을 확인하게 되면 필요한 전체 표본수가 적어지게 되고 비용도 절감하게 되는 장점이 있다. 또한 단계마다 업데이트드 대조군을 이용함으로써  $t$ 분포의 백분위수로 기각값을 찾을 수 있어 기존의 고정된 0용량 수준의 대조군을 이용한 모수적인 방법의 단점을 보완할 수 있다. 하지만 각 군의 표본수의 크기가 작게 되면 전반적으로 검정력이 낮다는 문제점과 꼬리가 두꺼운 분포에서 매우 낮은 검정력은 갖는다는 점, 평균의 차이가 적을수록 검정력이 낮다는 문제점이 보이고 있다. 이는 추후에 더 보완해야 할 것으로 보인다.

## 참고문헌

- Kim, D. and Wolfe, D. A (1995). Distribution-free partially sequential tests for treatments versus control setting, *Biometrical Journal*, **37**, 259-271.
- Lan, K. K. G. and DeMets, D. L. (1983). Discrete sequential boundaries for clinical trials, *Biometrika*, **70**, 659-663.
- Nakamura, T. and Douke, H. (2007). Development of sequential multiple comparison procedure for dose response test, *Biometrical Journal*, **49**, 30-39.

- Ruberg, S. J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose, *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 816–822.
- Terpstra, T. J. (1952). The asymptotic normality and consistency of Kendall's test against trend, When ties are present in one ranking, *Indagatione Mathematicae*, **14**, 327–333.
- Wolfe, D. A. (1977). Two-stage two-sample median test, *Technometrics*, **19**, 495–501.

# Parametric Sequential Test Procedure to Find the Minimum Effective Dose

Su Jin Park<sup>1</sup> · Dongjae Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea

(Received July 2009; accepted August 2009)

---

## Abstract

In new drug development studies or clinical trials, zero-dose control is needed in general to determine the lowest dose level for a new drug which can act with our bodies. When the lowest dose level compared with zero-dose control has significant difference in effect, it is referred as minimum effective dose(MED). We propose, in this paper, parametric sequential test using updated control to identify the minimum effective dose(MED) level. Monte Carlo Simulation is adapted to examine the power and experimental significance levels of the proposed method with other methods.

**Keywords:** Minimum effective dose, sequential test, updated control.

---

---

<sup>2</sup>Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr