

연구방법론				번호: I - B - 4	
제 목	국문	항암제 2상 임상시험자료의 투여주기에 따른 치료효과의 평가			
	영문	Saddlepoint Approximations for GEE in Phase II clinical trial on anti-cancer chemotherapeutics			
저 자 및 소 속	국문	임희정 <sup>1)</sup> , 박병주 <sup>1),2)</sup> 1) 서울대학교 의과대학 예방의학교실, 2) 서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터			
	영문	Hoi-Jeong Lim <sup>1)</sup> , Byoung Joo Park <sup>1),2)</sup> 1) Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine; 2) Clinical Trial Center, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital			
분 야	역 학 연구방법론	발 표 자	임희정	발표형식	구 연
			일반회원		
진행상황	연구중 → 완료예정시기: 2002년 12월				
<p>1. 연구목적 : 표준요법에 실패한 전이성 유방암 환자를 대상으로 제넥솔주(paclitaxel)의 효과를 검증하기 위한 제 2상 임상시험에서 반복 측정된 반응변수, 투여 주기에 따른 치료 효과의 2주기와 4주기 및 2주기와 6주기의 차이를 비교하는 데 있어 일반화된 추정 방정식(Generalized Estimating Equations, GEE)을 이용하여 말 안장점 접근 (Saddlepoint Approximation) 방법을 통해 참값에 더 가까운 p값을 얻고자 한다.</p> <p>2. 연구방법 : 제 2상 임상시험에서 표준요법에 실패한 유방암 환자를 대상으로 계획된 연구 대상수는 45명으로 제넥솔주(paclitaxel)를 1 cycle에 175mg/m<sup>2</sup> 를 투여하고 그 cycle을 매 3주마다 반복한다. 명확한 질병 진행이 없는 경우 환자는 가능한 최소 4 cycle동안 시험에 참가하여야 한다. 이전 cycle의 종양 측정 결과에 따라 다음 cycle의 제넥솔주 치료 속계 여부를 판단한다. 같은 개체(subject)에 대하여 두 번 반복 측정하여 얻어진 이변량 이분성의 결과치(bivariate binary outcomes)가 서로 반복 측정한 것이 독립이라면 로지스틱 회귀 모형으로 MLE(Maximum Likelihood Estimator)를 얻을 수 있으나 같은 개체에 관하여 반복 측정한 것이기 때문에 이들 사이에 상관 관계가 존재한다. 이럴 경우 일반화된 추정방정식(Generalized Estimating Equations)을 이용하여 GEE 추정치를 얻는다. 그러나 이 GEE 방법론은 표본크기가 큰 경우를 가정한 것이므로 연구 대상수가 45명으로 표본 크기가 적은 경우를 근사시키기 위한 말 안장점 접근 (Saddlepoint Approximations) 방법을 적용, Lugannani-Rice Formula를 이용하여 p값을 구한다. 이 방법을 적용시키기 위하여 일반 말 안장점 방법(General saddlepoint method)을 통하여 누적적률 생성 함수(Cumulant Generating Function, CGF)를 구하여 접근시키는 방법을 적용한다.</p> <p>3. 연구결과 : GEE 방법만을 이용하여 2 cycle 과 4 cycle 간의 차이에 대한 GEE estimate에 관한 p값은 0.19이나 2 cycle 과 6 cycle 간의 차이에 대한 GEE estimate에 관한 p값은 0.0125로 통계적 유의성이 검증되었다. 그러나 GEE 방법과 saddlepoint 방법을 함께 이용했을 때의 p값은 각각 감소하였다.</p> <p>4. 고찰 : 임상시험은 사람을 대상으로 하는 만큼 하나 하나의 데이터가 소중하고 얻기가 쉽지 않</p>					

다. 때로 귀중한 자료를 얻었음에도 불구하고 표본수가 너무 적어 참값에 동떨어진 통계분석 결과를 얻거나 그 자료를 버려야 하는 경우가 발생한다. 그러나 이 연구 결과를 통하여 보여지는 것과 같이 표본크기가 적을 때 단순히 GEE 방법을 사용하는 것보다 말안장점(saddlepoint) 근사를 하는 것이 더 참값에 가깝게 된다. GEE 방법 뿐만 아니라 다른 통계분석법에서도 이와 유사한 방법을 적용시켜 표본수가 작은 경우(심지어는 표본수가 하나일때조차도)에도 우리는 이 데이터를 버리지 않고 유용한 결과를 얻을 수 있다는 점에서 적극적으로 활용할 가치가 있다고 판단된다.