이제는 응용통계학의 실천에 눈을 돌릴 때

백 운 붕*

1. 머리말

1981년 통계학회 창립 10주년 기념행사에서 필자는 "통계이론의 현황과 장래"에 관해서 소견을 발표한 바 있다. 그후 10년, 우리의 통계이론은 질적으로나 양적으로나 크게 발전하여, 이것이 학회지 "통계학연구"에 잘 나타나고 있다. 이제는 우리의 "통계학연구"는 세계 어디에 내 놓아도 손색이 없는, 여러사람의 눈을 끌 수 있는 학술지가 되었다. 학회에서는 또 "응용통계연구"을 1987년도부터 발간하고 있다. 지난 4년간의 "응용통계연구"에 게재된 논문내용을 보면, 보는 관점에 따라서 다르겠지만, 이론분야가 19편(42%) 해설논문이 12편(27%)이고, 사례연구 5편(11%), 논술 9편(20%)과 같이 되어 있어 여전히 이론적 논문이 주류을 이루고 있다. 한편 고려대 통계연구소 발행의 "응용통계"의 경우는 이론 20%, 해설논문 30%, 사례연구 18%, 그리고 나머지를 번역, 소개, 서평 등이 차지하고 있어 해설논문과 사례연구를 합하면 거의 50%에 이른다.

"응용통계연구" 제2권 1호에 윤기중교수는 "통계학과 응용"이라는 특별기고에서 "통계학의 이론개척과 발전을 위해서 응용분야의 연구에 주력해야 할 필요성"을 통계학발전사에 나타난 증거에 입각해서 밝히고 강조하고 있다.

이제는 이러한 통계학의 응용분야의 연구에 그치지 않고 통계학응용의 실천, 예를 들면 공산품의 품질을 향상시키기 위한 통계적 방법의 이해와 연구, 새로운 의약품의 개발과 제조를 위하여 필요한 통계적 방법, 구체적으로 말해서 Bioassay를 위한 실험계획과 분석 등등에 통계학자가 관심을 가지고 적극적으로 협력할 때라고 생각한다.

2. 품질향상을 위한 Taguchi방법

미국의 통계학계에서는 물론, 품질관리분야에서도 전혀 알려져 있지 않

* 전 고려대학교 통계학과

었던 일본인 Genichi Taguchi가 1980년 AT&T의 Bell Lab에 다녀온 후 10년이 지난 오늘, 그의 업적은 미국의 통계적 품질관리 학자나 엔지니어들에 의해서 널리 수용 실천되고 있다. 많은 엔지니어들이 표준적인 실험계획을 Taguchi방법에 따라서 실시하고 있으며 그가 사용하고 있는 방법보다 월등하게 나은 통계적 방법이 있는 경우에도 Taguchi방법을 고집하고 있는 실정이다. 물론, 그동안 Taguchi방법은 통계학자나 품질관리 이론가들에 의해서 상당히 비판적으로 받아들여져 왔다. 그의 방법중 어느 것은 모호하고 오도(misleading)되기 쉬운 것으로 판명되고 있다. 그럼에도 불구하고 많은 엔지니어들은 이와 같은 Taguchi방법에 대한 반론이나 개선제안에 대해서 쓸데없는 걱정이라고 하여 귀를 기울이지 않고 있다는 것이다.

Taguchi는 생산계획과 공정의 개선을 위하여 통계적 실험계획법을 사용해서 크게 성과를 올린 사람이고, 이와 같은 그의 방법은 엔지니어들이 오랫동안 기다렸던 것, 따라서 Taguchi방법이 크게 환영받았던 것이며 이로 인하여 통계학은 통계전문가가 아닌 사람들에 의해서 이해되고 사용되게 되었다는 것이다.

그러면 Taguchi방법중 어떤 것이 모호하고 오도되기 쉬운 것인가? 이에 대한 연구자들의 견해를 어떻게 받아들이고, 통계학자로서 Taguchi방법을 어떻게 이해하고 이것을 실행하는데 도움을 주어야 할 것인가?

가. 직교배열표(orthogonal arrays)에 의한 실험계획에서 교호작용(interactions)을 무시한 오직 주효과만의(main effects only) 계획을 사용한다는 것.

Taguchi의 직교배열표를 이용한 실험계획은 전통적인 방법에서 보면 '부분실시법(fractional replication)'이라는 것으로서, 이러한 경우 교호작용의 취급문제가 중요한 과제로 등장한다. 그러므로, 우리가 배워온 전통적인 실험계획법에서는 2요인 이상의 모든 교호작용이 무시될 때의 Resolution III design, 3요인 이상의 모든 교호작용이 무시되고 2요인 교호작용은 무시될 수 없을지 모르나 주효과와는 교락되지 않는 Resolution IV design, 그리고 3요인 이상의 모든 교호작용이 무시될 때 주효과와 2요인 교호작용이 편이없이 구해지는 Resolution V design 등을 구상하게 되어 있는 것이다. 그러므로 Resolution III design에 의한 결과에서 2요인 교호작용의 존재가 의심스러울 때는 사용한 계획의 fold-over design을 추가로 실시하여 전체로서 Resolution IV design이 되도록 하는 방법을 권장하게 된 것이다. 여기에서, 필자는 Taguchi방법에서의 주효과위주의 실험계획을 다음과 같이 이해하고자 한다.

3×3 라틴방격은 Taguchi의 $L_9(3^4)$의 3개열에 행, 열, 그리고 처리(3개 수준을 A, B, C로 표시함)를 할당하여 구성할 수 있다. 이것을 상품판매실험에 응용하는 경우라면 행인자로 규모가 다른 3개의 상점, 열인자로는 세

지역을, 그리고 처리인자로는 3개 상품종류를 생각할 수 있을 것이다. 이것을 요인실험의 입장에서 보면 3^3-요인실험의 1/3실시인 부분실시법인 것이다. 그러나 이와 같은 Latin Square를 사용해서 실험하는 경우, 아무도 요인간의 교호작용을 생각하지 않는다 (물론 Tukey의 non-additivity test를 염두에 새겨두어야 하는 것이지만). 그레코-라틴방격의 경우도 마찬가지이다. 3x3 그레코-라틴방격은 $L_9(3^4)$의 4개열을 이용해서 구성할 수 있는 주효과 실험계획인 것이다. 이와 같이, 인자간의 교호작용을 무시한 실험계획이 서방세계에서도 일찍부터 사용되어온 것이 사실이고, Taguchi방법은 이와 같은 것을 좀더 광범위하게 직교배열표를 이용해서 적용하고 있는 것이라고 이해할 수도 있을 것이다. 또 교호작용이 존재하는 경우에, 이것을 인지하지 못하고 이와 교락하고 있는 주효과로 오인하는 경우 어떤 일이 생기는가, 교호작용도 있고 이와 교락되어 있는 주효과자체도 존재하는 경우 어떤 문제가 제기되는가 등을 생각해 볼 때 크게 잘못되는 일은 그렇게 많을 것 같지는 않다. 물론, 이와 같은 주효과위주의 실험계획법을 언제나 주무기로 사용하는 것에 무조건 동의하는 것은 아니다. 다만 우리는 이와 같이 Taguchi의 실험계획법을 이해하고, 그러나 그의 단점을 보완하면서 그의 방법을 적극적으로 받아들여 활용하는 것이 우리의 공산품 품질향상을 위하여 시급히 요구되는 것이라고 생각한다.

나. Taguchi가 창안하고 도처에서 사용하고 있는 누적법(accumulation analysis)은 적절한 방법이 아니라는 것.

누적법은 중요한 요인효과를 색출하는데 상당한 검출력을 가지고 있으나 불필요하게 복잡한 통계분석절차를 거쳐야되는 것이 흠이고, 특히 누적된 범주간의 도수가 서로 독립이 아니라는 것이 논리상의 결함이라는 것이다. Box와 Jones같은 사람들은 Taguchi의 누적법은 필요이상으로 복잡할뿐만 아니라 효율성도 떨어지는 것으로서 가르쳐도 안되고 권장되어서도 안된다고 부정적인 견해를 표명하고 있다(1986). 또 최근에 Hamada와 Wu(1990, 1991)는 누적법에 대한 그간의 연구결과를 정리 비판하고 결론적으로 Taguchi의 누적법은 권장할만한 것이 못된다고 하고 이에 대체될 수 있는 몇가지 기존 방법을 논의 평가하고 아울러 효과적인 방법을 제안하고 있다.

Taguchi는 누적법을 창안하므로써 손대기 어려운 여러가지 현실문제를 통계적으로 해결할 수 있었던 것으로 짐작된다. 그는 다요인(multi-factor)에 관한 요인실험에서 얻는 범주형자료(categorical data)도 이 방법에 의해서 쉽게 해결할 수가 있었던 것이다. 이와 같이 Taguchi방법은 누적법을 빼놓고 논의할 수가 없다. 한편, 이 방법이 불필요하게 계산이 복잡하다고는 하나 어느 한가지 경우에 대한 분석요령이 이해 납득되면 거의 동일한 방법으로 다른 경우에도 그대로 적용할 수가 있다. 아마도 이러한 점이 엔지니어들에게는 쉽게 이해되어 응용할 수 있는 능력을 키워주었던 것으로

생각된다.

그러면 Taguchi의 누적법의 사용에서 생기는 오류(잘못)가 어느 정도 심각하며 빈번히 일어날 수 있는 것인가, 또 통계학자들의 걱정은 실제적으로는 무시해도 좋을 정도인가 등이 연구되어야 할 것이다. 여기에서 한걸음 더 나아가서 엔지니어들이 납득할 수 있는 Taguchi의 누적법에 대신되는 어떤 방법이, 필요에 따라서는 이용될 수 있도록 마련되고 보급되어야 할 것이다. 이와 같은 것이 통계학계의 한 과제라고 생각한다.

다. Performance measures로써 SN비율의 사용이 때로는 납득하기 어렵다는 것

계획된 실험아래 동일조건 또는 몇가지 다른 조건아래 같은 시험단위를 반복해서 실험측정하여 Taguchi는 시험단위별로 SN비율(Signal-to-Noise ratio)을 계산한다. 그리고 대개의 경우 이것을 decibel단위로 변환하여 사용하고 있다. 여기에서 문제는 SN비율의 사용이 언제나 Taguchi가 달성하고자하는 것을 보증하느냐 하는 것이다. 이에 대한 대답은 No! 이다. Leon, Shoemaker와 Kacker(1987)는 Taguchi의 SN비율을 일반화하여 PerMIA (performance measures independent of adjustment)라는 것을 제안하였고 Box(1988)는 SN비율의 사용이 적절할 때는 단순이 측정치 y대신에 log y로 변환하여 분석하므로써 목적을 달성할 수 있다 하여 SN비율 대신에 변수변환하는 것이 현명하다고 결론짓고, 무엇보다도 자료에 대한 정보를 얻기위하여 데이타분석법(EDA)을 활용할 것을 권장하고 있다.

Taguchi의 SN비율은 기본적으로 다음 세가지 경우에 대해서 정의되어 있다.

(1) The smaller the better. (2) The larger the better. (3) A specific target value is the best.

이외에 문제에 따라서 융통성 있게 SN비율을 정의하여 사용하고 있다. Kacker(1985)에 따르면 Taguchi가 60개이상의 상이한 SN비율을 정의한 바 있다고 말하드라고 전하고 있다.

Taguchi의 SN비율은 공학적인 사고방식에서 나온 하나의 기술적인 idea라고 생각된다. 그러나 통계학자들은 통계학적 관점에서 엄밀히 따져야함은 물론이다. 이와 같이 함으로써 엔지니어와 통계학자간의 대화가 이루어지고 엔지니어들도 자신을 가지고 품질관리공학발전에 공헌하고 제품의 품질향상에 도움을 줄 수 있을 것이다.

3. 신약개발과 Pharmaceutical Statistics

가. 독성실험과 통계적방법

Hayes(1989)의 Principles and Method of Toxicology의 제15장은

'Statistics for Toxicologist'라는 것으로 독성(독물)학자 Gad와 통계학자 Weil에 의해서 저술되어 있다. 우리는 Toxicology를 독성학 또는 독물학이라고 번역한다. 통계학 교과서에서도 독성에 관한 동물실험예를 볼 수가 있다. 예를 들면 Box, Hunter와 Hunter(1978)의 p.228에 이와 같은 실험에서 얻은 데이타가 실려있다. 그리고 이와 같은 경우의 처리내 분산을 안정시키기 위한 변수변환을 설명하고 있다.

위의 Hayes책의 제15장에서 저자들은 독성학분야에서의 원리와 실제를 이해하는데 통계적 방법의 필요성이 점점 제고되고 있다고 말하고, 어려운 당면문제는 통계학전공자이면서 독성학자이거나 독성학전공자이면서 통계학자인 연구자를 찾아보기 어렵다는 것이다. 이와 같은 연구자가 필요하다는 것은 이 두 분야의 전공자가 서로 긴밀히 협력해야만 문제를 해결할 수 있다는 말로도 된다. 이들 관계를 다음과 같이 요약 설명하고 있다. 실험결과에 대해서 양쪽 학자간에 의견이 같을 때는 물론 문제가 없다. 그러나 통계학자와 독성학자간에 의견차이가 있을 경우는 독성학자의 의견에 따라야 한다. 수치데이타를 아무리 면밀하게 계산하였다 하여도 생물학적인 전문적인 판단을 대신할 수는 없다는 것이다. 그렇다고 해서 통계학적 데이타분석 결과는 전적으로 무시하고 생물학적인 선입견에만 의존한 판단이 옳다는 것은 아니다. 그러므로 양자간의 대화와 서로의 전문분야에 대한 이해가 응용통계학의 실천에 있어서 절대적으로 필요한 것이다.

저자들은 우선 통계적 방법 각 분야에 걸쳐서 예제와 함께 계산요령을 설명하고 있다. 그리고 이들을 어떻게 응용하는가를 해설하고 있다. 한두가지 예를 들어 본다. 실험대상 동물의 50%가 죽음의 반응을 나타내는 median lethal dose (LD_{50}) 또는 median effective dose (ED_{50})의 독성수준을 추정하는 방법으로는 Thompson의 이동평균법이 가장 효과적이라든지, 동물실험에서 몸무게 또는 어느 일부 기관의 무게와 같은 측정치집단에 대한 분석에서, 특히 표본의 크기가 작을 때는 Kruskal-Wallis의 비모수적 방법의 사용이 적절하다는 등 구체적으로 응용방법을 제시하고 있다.

나. 신약을 개발하고자 한다

1990년 12월 12일자 동아일보 제18면에 다음과 같은 기사가 실려 있다. "한미간의 파이푸라인 프로덕트(pipeline product, 미시판물질) 보호협정의 효력발생을 앞두고 국내 제약업계가 전전긍긍하고 있다." "파이프라인 프로덕트는 지난 80년이후 미국에서 새로 개발되었으나 아직 상품화가 안되어 시판되고 있지 않는 물질로서 지난 86년 8월 협정에 의해 우리정부가 이들 미국의 미시판물질까지 보호해 주기로 한 것." "이 협정체결로 국내 제약업계는 현재 큰 타격을 받고 있는 것으로 알려지고 있다. 미국측에서 의약품 생산의 물질특허도입에 대해 엄청난 로열티를 요구해오고 있기 때문이다. 더구나 시장성이 좋은 품목은 미국측에서 한국시장에 대한 직판전략까지 짜

고 있다는 것이다." "이에 따라 제약업계, 보사부, 학계 등 관련 전문가들은 국내 제약업계가 장기적으로 살아남고 우리국민을 외국업계의 폭리로부터 보호할 수 있는 유일한 길은 우리도 업계와 정부가 공동으로 신물질과 신약개발을 위한 연구와 지원에 과감한 투자를 하는 것이라고 입을 모으고 있다." "신약개발에는 엄청난 돈과 시간과 노력이 투입되나 일단 성공을 거두었을 경우 부가가치율이 1천배에 이를만큼 고부가가치 산업의 특성을 가지고 있다." "전문가들에 따르면 대개 1만개의 신물질중에서 세계적으로 판매될 수 있는 신약은 겨우 한 품목이 나올만큼 신약개발이 어려우며 이 경우 신물질의 합성과 추출에 성공했다 하더라도 급성독성시험, 동물시험, 생식독성시험, 1, 2단계 임상시험, 만성독성시험, 3단계 임상시험, 특수독성시험 등 약품으로서의 개발과정에 1억달러 상당의 투자와 10년정도의 개발기간이 소요된다는 것." "그런데 국내 제약업계는 370개 업체 대부분이 영세성을 면치못해 연구기관을 설립 운영하거나 연구투자를 할 여력이 없다는 것." "업체측은 정부가 연구개발비 지원은 제대로 못한다 하더라도 정부기관에서 신약개발에 따르는 독성시험, 동물시험 등 각종 시험만이라도 대행하여 업체를 지원해 줄 것을 바라고 있다." "현재 정부기관중 이같은 지원을 할 수 있는 기관으로 보사부산하 국립보건안전연구원이 있으나 이같은 지원업무를 원활히 수용하기에는 조직이나 시설이 태부족한 실정" 이라고 보도하고 있다.

여기에서의 '독성시험'에 관해서는 위의 소절 가에서 언급한 바와 같다. 그리고 거기에 통계적 실험계획과 분석이 얼마나 관여하게 될 것인가를 암시한 바 있다. 이제 신약개발이라는 관점에서 통계학의 역할을 좀더 살펴보기로 한다.

다. 신약개발에서의 통계학의 역할

미국에서의 예를 소개한다(Berry(1990), Peace(1988)). 제약회사에서 5년 내지 10년에 걸친 연구개발후 회사는 NDA(new drug application)을 FDA(food and drug administration)에 제출한다. FDA에서는 이것을 여러가지로 검토하여 1년 내지 3년후에 미국내에서 시판할 것을 허가한다. 그런데 이러한 NDA를 제출하기 훨씬 전에 제약회사는 개발한 새 약이 인간에게 안전하고 효과적이라고 최종적인 판단을 하여 인간을 상대로 실험을 실시하는 단계를 거쳐 그 약품을 발전시키기로 결정했을 것이다. 미국에서 인간을 상대로 약효를 실험하자면 IND(notice of claimed investigational new drug exemption)를 FDA에 제출해야 한다.

인간을 상대로 하는 약효실험 (임상실험)은 3단계에 걸쳐서 실시된다. 제 1단계 실험(phase 1 trial)은 탐색적인 실험이라고 할 수 있고, 제 2단계 실험은 제 3단계의 확정적인 실험에 이르는 중간 단계실험이라고 할 수 있다. 이러한 것이 동아일보 기사중의 1, 2단계 임상시험, 3단계 임상시험

이라는 것에 해당할 것이다.

potency(효력), dose range(투약분량 범위), 그리고 effective doses(효과적인 투약량)와 같은 제약 파라미터(pharmaceutical parameters)는 제약개발의 여러 단계에 있어서 실험을 통해서 결정되는 것이므로 bioassay를 위한 실험의 계획과 분석에 대한 통계학응용이 필수적으로 된다. Biological assay(bioassay)는 이제는 생물체에 대한 약의 효과를 연구하는데 필수적으로 사용되는 방법이라고 널리 받아들여지고 있다. 이와 같은 그 고유의 사용법으로 인하여 Bioassay Statistics는 Chemometrics, Econometrics, 또는 Psychometrics 등과 더불어 응용통계학의 한 독립된 분과로 다루어지고 있다.

이와 같은 사정을 충분히 인지하고 있는 FDA에서도 신약개발에서 통계적 방법을 필수적으로 적용할 것을 요구하고 있다. 이것이 NDA처리과정에 잘 나타나고 있다.

일단 NDA가 FDA에 의해서 접수되면 NDA에 대한 평가(review)가 시작된다. 이때 주요 Reviewer들은 다섯 분야의 사람들로 구성된다. 이중의 한 중요 분야의 담당자가 Statistical Reviewer이다. 이 사람은 첫째로 적절하고 잘 제어된 연구계획아래에서의 통계적 분석을 평가하고 아울러 human safety data의 분석을 평가한다. 그리고 필요하다면 NDA에 대한 추가적인 분석을 요구하기도 한다.

Bioassay에 대한 표준적인 교과서로는 Finney(1964)의 Statistical method in Biological Assay를 들 수가 있을 것이다. 이 책에서는 기초적인 통계적 방법을 설명한 다음에, parallel line assay를 위한 실험계획법과 분석, 그리고 slope ratio assay 등 낯설은 용어가 많이 나타난다. 그러나 컴퓨터의 활용이 전제되어 있지 않기 때문에 통계분석을 위한 방법이나 계산요령이 상세히 설명되어 있다. 필자는 이 책에 설명된 10여개의 예에 대해서 SAS를 이용한 분석을 적용할 수 있는 가능한 방법을 찾아보았다. 또 SAS패키지속의 sample에서도 bioassay와 관련된 분석예를 찾아볼 수가 있다. 즉, NPAR1W1.SAS, NPAR01EX.SAS가 이와 같은 것이고, 허명회(1989)의 p30과 p80에는 PROC CATMOD에 의한 분석 예가 실려 있다.

라. 비교하며 생각해 본다

신약개발을 위한, 더욱 일반적으로 Bioassay를 위한 통계적 방법은 전통적인 것의 응용으로써 우리가 접근하기 쉬운 분야라고 할 수 있다. 분명히 Taguchi방법보다는 우리에게 익숙한 내용들임에는 틀림없다. 그러나, 왜 그런지 우리 가까이에 있는 느낌을 주지 않는다.

Taguchi방법은 일본의 영향탓이건, 미국영향탓이건, 우리 산업계에서 먼저 받아들이고 통계학자들이 그 후에 참여하는 식으로 되어 있어서 무엇보다도 엔지니어와 통계학자와의 대화의 길이 열려 있다는 것이 현실적 특징

이라고 할 수 있다. 이에 반하여 Bioassay쪽은 제약회사는 물론, 관련 연구소에서도 손을 대지못하고 있는 것이 사실인 것 같고 통계학자 사이에서도 별로 논의되지 않고 있어, 우리에게서 멀리 떨어져 있는 느낌을 갖게 한다.

통계학자중에서 이 방면에 관심을 가지고 연구하는 사람이 많이 늘어나고, 연구기관에 참여하는 것이 필요한 때라고 생각한다.

4. 맺는말

우리나라에서 통계학 그 중에서도 실험계획법은 농사시험장에서 제일 먼저 수용하여 실천하여 왔다. 이것은 Fisher의 연구가 농업시험장에서 이루어졌다는 데도 관계가 있을 것이지만, 해방후 미 군정하에서 우리나라는 농업국이라고 해서, 미국고문단을 통해서 농업실험의 계획과 분석에 대한 통계학적 처리절차가 일찍부터 도입되었던 것이다.

표본조사는 통계학의 직접적인 실천이고 경제통계학은 경제학과 융합되어 계량경제학을 창출하여 통계학이 마치 경제학의 한 분과인 것같은 인상을 줄 정도까지 되었다.

응용통계학이라는 말이 우리나라에서 처럼 많이 사용되는 곳도 별로 없을 것이다. 그러면서도 응용통계학은 실천되지 않고 있다. 통계학전공의 학과로서 그 명칭은 어떻게 되어 있든간에 실천적인 응용통계과목이 더 많이 교과과정에 추가되어 응용통계학의 실천에 관심과 흥미를 가지게 되고, 여기에 더 하여 컴퓨터를 능숙하게 다룰 줄 알게 된다면 더할 나위가 없을 것이다. 이렇게 해서 통계학과 출신도 쓸모있는 기술자라는 인식이 상식화되는 날이 다가오기를 기원할 따름이다.

참 고 문 헌

1. 윤기중(1989). 통계학과 응용, 응용통계연구 2권 1호, 1-17.
2. 허명회(1989). SAS 범주형 데이타분석, 자유아카데미.
3. Berry, D.A.(1990). *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences*, Marcel Dekker, Inc.
4. Box, G.E.P.(1988). Signal-to-noise ratios, performance criteria and transformations, *Technometrics*, Vol.30, 1-17.
5. Box, G.E.P., Hunter, W.G. and Hunter, J.S.(1978). *Statistics for Experimenters*, John Wiley & Sons.
6. Box, G.E.P. and Jones, S.(1986). Discussion for Nair's paper entitled "Testing in industrial experiments with categorical data", *Technometrics*, Vol.28, 283-291.
7. Finney, D.J.(1964). *Statistical Method in Biological Assay*, 2nd ed. Harfner Pub. Co.

8. Gad, S.G. and Weil, C.S.(1989). Statistics for toxicology, the Chapter 15 in *Principles and Method of Toxicology* edited by Hayes, A.W., Raven Press.
9. Hamada, M. and Wu, C.F.J.(1990). A critical look at accumulation analysis and related methods, *Technometrics*, Vol.32, 119-162.
10. Hamada, M. and Wu, C.F.J.(1991). Analysis of censored data from highly fractionated experiment, *Technometrics*, Vol.33, 25-38.
11. Kacker, R.N.(1985). Off-line quality control, parameter design, and the Taguchi methods, *Journal of Quality Technology*, Vol.17, 176-209.
12. Leon, R.V., Shoemaker, A.C. and Kacker, R.N.(1987). Performance measures independent of adjustment, *Technometrics*, Vol.29, 253-265.
13. Peace, K.E.(1988). *Biopharmaceutical Statistics for Drug Development*, Marcel Dekker, Inc.