응용통계연구 제10권 2호
1997년 9월 pp. 353-366

임상실험에서 그룹축차방법들의 비교

서 의 훈[1], 안 성 진[2], 임 동 훈[3]

요 약

본 논문에서는 주어진 손실함수에 대한 근사최적베이즈축차실험방법을 유도한다. 근사최적베이즈축차실험방법을 Pocock 실험방법, O'Brien and Fleming 실험방법과 ASN(average sample size) 함수와 베이즈 위험면에서 비교하기 위하여 몬테칼로(Monte-Carlo) 방법을 사용한다. 그룹축차실험방법에서 그룹 때문에 빚어지는 정보의 손실비율과 베이즈효율의 개념을 소개하고 여러 가지 다른 그룹 크기에 따른 정보의 손실을 측정한다.

1. 서 론

Anscombe(1963)은 임상실험에 결정이론적 접근(decision theoretic approach)을 시도하였다. 여기에서 환자들은 쌍으로 실험에 들어오고 반응값의 차이(처리1-처리2)는 $N(\theta, \sigma^2)$의 분포를 따른다고 가정한다. 처리를 받을 환자의 총수 N이 알려졌다고 가정하고 손실함수(loss function)는 열등한 처리를 받는 환자의 수에 $|\theta|$를 곱한 것으로 정의된다. n쌍의 환자들에 대한 반응값의 차이의 누적값을 S_n이라고 하자. Anscombe은 S_n의 부호에 따라 나머지 $(N-2n)$명의 환자들에게 처리1이나 처리2를 준다고 가정했다. 즉, $S_n>0$이면 나머지 환자들은 처리1을 받을 것이다.

θ이 사전확률분포 $\lambda(\theta)$를 가진다면 사후기대손실(posterior expected loss)은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$E[L]=nE[|\theta|]+(N-2n)\,E[\max\{0,-\theta\,sgn(S_n)\}] \qquad (1.1)$$

여기서 $E[\cdot]$는 S_n을 관측한 후 θ의 사후확률분포에 관한 기대값이다.

Chernoff 와 Petkau(1981)은 Anscombe 모형을 채택하고 사전확률분포 $\lambda(\theta)$가 평균이 μ_0이고 분산이 σ_0^2 인 정규분포인 경우를 다루었다. Chernoff(1972)가 개발한 방법을 사용하여 이산시간(discrete time) 문제를 연속시간위너과정(continuous time Wiener process) 문제로 근사시킨 다음 연속시간 문제에 대한 최적베이즈경계선(optimal Bayes boundary)과 베이즈위험(Bayes risk)을 구하였다.

임상실험에 여러 가지 그룹축차검정법들(group sequential tests)이 소개되었는데 그중에는

1) 경남 진주시 가좌동 900번지 경상대학교 통계학과 교수, 정보통신연구센타
2) 경남 진주시 가좌동 900번지 경상대학교 통계학과 교수, 정보통신연구센타
3) 경남 진주시 가좌동 900번지 경상대학교 통계학과 조교수, 정보통신연구센타

Pocock(1977), O'Brien and Fleming(1979), Lan and DeMets(1983)이 있다. Whitehead(1992)에 여러 가지 그룹축차실험방법들이 잘 정리되어 있다. 그러나 여러 가지 다른 형태의 그룹축차실험방법들의 장단점에 대한 연구는 거의 전무한 상태이다. Mallik and Shuma(1996)은 그룹축차임상실험문제를 척도변환(scale transformation)에 의해 연속시간베이즈축차문제에 연관시킬 수 있음을 보였다. 이 결과는 평균처리차가 음이라는 귀무가설과 평균처리차가 양이라는 대립가설을 검정하는 근사최적베이즈축차실험방법(approximate optimal Bayes group sequential design)을 얻는데 사용된다.

본 논문에서는 손실함수 (1.1)에 대한 근사최적베이즈축차실험방법을 유도할 것이다. Pocock(1977) 실험방법, O'Brien and Fleming(1979) 실험방법과 근사최적베이즈축차실험방법을 검정력함수와 ASN(average sample number) 함수면에서 비교하기 위하여 몬테칼로(Monte-Carlo) 방법을 사용할 것이다. 또한 손실함수 (1.1)하에서 이 방법들에 대한 베이즈위험을 추정할 것이다. 그룹축차실험방법에서 그룹 때문에 빚어지는 정보의 손실비율과 베이즈효율(Bayes efficiency)의 개념을 소개하고 여러 가지 다른 그룹 크기에 따른 정보의 손실을 측정할 것이다.

2. 베이즈 축차문제

Chernoff 와 Petkau(1981)은 베이즈 축차문제를 다루었다. Anscombe 손실함수 (1.1)을 사용하고 사전확률분포 $\lambda(\theta)$에 대해 평균이 μ_0이고 분산이 σ_0^2인 정규분포를 가정했다. 환자들의 n쌍을 처리한 후 반응값의 차이(처리1-처리2)를 각각 $X_1, \cdots, X_n$이라고 할 때 θ의 사후확률분포는 $N(Y_n^*, s_n^*)$가 되는 것을 보였다. 여기에서

$$Y_n^* = \frac{\sigma_0^{-2}\mu_0 + \sigma^{-2}\sum_{i=1}^{n} X_i}{\sigma_0^{-2} + n\sigma^{-2}}, \quad s_n^* = (\sigma_0^{-2} + n\sigma^{-2})^{-1} \tag{2.1}$$

이다. 그들은 또한 다음의 Lemma를 보였다.

Lemma : $n \geq m \geq 0$일 때 $(Y_n^* - Y_m^* \mid Y_m^*)$의 분포는 $N(0, s_m^* - s_n^*)$이고 $Y_n^* - Y_m^*$는 Y_m^*에 독립이다.

따라서 Y_n^*는 $Y_0^* = \mu_0$에서 출발하여 독립증분가우스과정(Gaussian process of independent increment) 같이 움직인다. 나머지 $(N-2n)$명의 환자들이 Y_n^*의 부호에 따라 처리를 선택하기 때문에 n쌍의 환자들을 처리한 후 실험중지에 따른 사후위험(혹은 기대손실)은

$$nE[|\theta|] + (N-2n)E[\max\{0, -sgn(Y_n^*)\theta\}]$$

이다. 여기서 $E[\cdot]$은 Y_n^*을 관측한 후 θ의 사후확률분포에 관한 기대값이다. 이것을 정리하면 사후위험은 다음과 같이 나타내질 수 있다.

$$N(s_n^*)^{\frac{1}{2}}\phi\left[(Y_n^*)(s_n^*)^{-\frac{1}{2}}\right]-\frac{1}{2}(N-2n)|Y_n^*| \tag{2.2}$$

여기서 $\psi(\mu)=\phi(\mu)+\mu\left\{\Phi(\mu)-\frac{1}{2}\right\}$이고 $\phi(\mu)$, $\Phi(\mu)$는 각각 표준정규분포의 확률밀도함수와 누적확률함수이다. (2.1)을 사용하면 사후위험 $d_1(y_n^*, s_n^*)$는 다음과 같다.

$$d_1(y^*, s^*)=N(s^*)^{\frac{1}{2}}\psi\left[y^*(s^*)^{-\frac{1}{2}}\right]-\sigma^2\left(s_0^{-1}-(s^*)^{-1}\right)|y^*| \tag{2.3}$$

여기서 $s_0^{-1}=\sigma_0^{-2}+\frac{1}{2}N\sigma^{-2}$ 이다.

실험을 중지하는데 가장 나은 축차과정을 선택하는 문제는 (y^*, s^*)로부터 시작하는 가우스 과정 Y_n^*가 관측된 후 기대위험 $E\{d_1(y^*+Y_n^*, s^*-\tau)\}$ 을 최소화하는 중지시간 τ을 선택하는 최적중지문제(optimal stopping problem)와 동일하다.

위 문제에서 부분합 $\sum_{i=1}^{n}X_i$의 이산축차과정은 t^*척도 단위당($0<t^*<\frac{N}{2}$) 흐름(drift) θ와 분산 σ^2인 연속시간위너과정(continuous time Wiener process)로 근사시킬 수 있다. $X(t')$, $0\le t'\le t^*$가 주어졌을 때 θ의 사후확률분포는 $N(Y^*, s^*)$가 된다. 여기서

$$Y^*=Y^*(s^*)=\frac{\sigma_0^{-2}\mu_0+\sigma^{-2}X(t^*)}{\sigma_0^{-2}+t^*\sigma^{-2}},\quad s^*=(\sigma_0^{-2}+t^*\sigma^{-2})^{-1}$$

이다. Chernoff(1972)는 $Y^*(s^*)$가 시작점이 (y_0^*, s_0^*)이고 $-s^*$ 척도단위당 흐름 0와 분산 1을 가지는 위너과정인 것을 보였다. 여기서 $s_0^*=\sigma_0^2$, $y_0^*=Y^*(s_0^*)=\mu_0$ 이다. t^*가 0에서 $\frac{N}{2}$으로 증가할 때 s^*는 s_0^*로부터 s_0로 감소한다. Chernoff and Petkau(1981)은 이런 연속시간문제에 대해 최적 베이즈중지경계선(optimal Bayes stopping boundary)을 구하였는데, 사전정보가 무시될 정도인 $\sigma_0^2\to\infty$인 경우에 있어서 최적연속시간베이즈중지경계선은 <표 1>과 <그림 1>의 $b(t)$와 같이 나타난다.

3. 그룹축차문제

Mallik and Shuma(1996)에 의하면 최적베이즈축차실험방법의 중지경계선은 척도변환을 사용하여 최적연속시간 베이즈중지경계선에 관련시킬 수 있다. 이산 그룹축차실험방법은 다음과 같이 나타내어진다 : 환자들 전체 $0.5N$쌍이 K개의 그룹으로 m쌍씩 ($km=0.5N$) 나누어진다. 그러면 중지는 오로지 $n=i\cdot m$, $i=1,\cdots,K$에서만 있을 수 있고 K번째 그룹후에는 반드시 중지한다. 따라서 이산시간그룹축차실험방법은 중지가 오직 $n=i\cdot m$, $i=1,\cdots,K$의 점에서만 일어나는 연속시간문제로 해석할 수 있다. 베이즈 틀에서 그룹축차문제는 다음과 같이 기술된다.

$$\overline{X}_{im} = \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m} X_{ij},\ i=1,2,\cdot,K$$

가 독립적이고 동일한 평균이 θ이고 분산이 $\tilde{\sigma}^2 = \frac{\sigma^2}{m}$인 정규분포를 따른다. 여기에서 θ의 사전확률분포는 평균 μ_0이고 분산이 σ_0^2인 정규분포이다. i번째 그룹에서 중지할 때 사후위험은 다음과 같다.

$$imE(|\theta|)+(2km-2im)E[\max\{0,-sgn(Y_n^*)\theta\}]$$
$$=m[iE(|\theta|)+2(k-i)E[\max\{0,-sgn(Y_n^*)\theta\}]]$$

여기서 $E(\cdot)$은 θ의 사후확률분포에 관한 기대값이다. 따라서 그룹축차문제는 $\frac{N}{2}$을 K로, σ^2을 $\tilde{\sigma}^2 = \frac{\sigma^2}{m}$로 대치한 완전축차문제(fully sequential problem)와 같다. 그러므로 이산시간문제에서 최적베이즈경계선과 베이즈위험을 일치하는 연속시간문제에 대한 것으로 근사시킬 수 있다. (2.2)을 사용하여 (y^*,s^*)에서 중지할 때 사후비용(posterior cost)은

$$d^*(y^*,s^*)=m\left[2K(s^*)^{\frac{1}{2}}\phi\left[y^*(s^*)^{-\frac{1}{2}}\right]-(k-i)|y^*|\right] \tag{3.1}$$

이다. 변환 $Y(s)=aY^*(s^*)$와 $s=a^2s^*$를 이용하고 $a^2=(\sigma_0^{-2}+\tilde{\sigma}^{-2}K)$ 을 넣으면

$$d^*(y,s)=m\left[2Ka^{-1}s^{\frac{1}{2}}\phi\left[ys^{-\frac{1}{2}}\right]-\tilde{\sigma}^2a(1-s^{-1})|y|\right],\ 1\le s\le s_0=\sigma_0^2(\sigma_0^{-2}+K\tilde{\sigma}^{-2}) \tag{3.2}$$

이다. $d_1^*(y,s)=m\tilde{\sigma}^2a(1-s^{-1})|y|$ 라고 하자. $d^*(y,s)$와 $d_1^*(y,s)$의 차이는 마팅게일(martingale)이기 때문에 두가지 비용함수에 대한 최적중지경계선은 같다. $d_1(y,s)$와 $d_1^*(y,s)$를 비교해 볼 때 최적그룹축차중지경계선이 최적연속시간경계선과 연관될 수 있음을 알 수 있다. $\sigma_0^2\to\infty$일 때

$$s=a^2s^*=Kt^{-1},\ t=1,2,\cdots,K$$

이다. K와 m을 안다면 <표 1>을 사용하여 그룹축차실험방법에 대한 최적베이즈중지경계선을 추정한다. 따라서 그룹축차실험방법과 완전축차실험방법은 시간척도를 변경시키므로서 연관시킬 수 있다. 즉, 그룹축차실험방법은 단계폭이 큰 완전축차실험방법과 같다고 할 수 있다.

4. 베이즈위험의 몬테칼로 추정치

중지경계선 $b_i, i=1,\cdots,K$에 대하여 중지시간의 기대치 $E_\theta(\tau)$와 검정력함수 $\Pi(\theta)$의 몬테칼로 추정치를 얻을 수 있다. 여기서 중지시간 τ은 다음과 같이 정의된다.

$$\tau = inf\left\{ i \mid \sum_{i=1}^{i} \sum_{j=1}^{m} X_{ij} \geq b_i \sqrt{im} \right\}$$

이 추정치들을 각각 $\hat{E}_\theta(\tau)$와 $\hat{\Pi}(\theta)$로 나타내면 각 θ에 대한 위험(risk)은 다음과 같이 추정할 수 있다.

$$\hat{R}(\theta) = |\theta| m \hat{E}_\theta(\tau) + (2Km - 2im)|\theta| \hat{\Pi}(\theta) \qquad (4.1)$$

(4.1)를 사용하여 (y^*, s^*)에서의 사후베이즈위험은

$$\hat{\rho}(y^*, s^*) = \int_{-\infty}^{\infty} \hat{R}(\theta) \cdot \frac{1}{\sqrt{s^*}} \phi\left(\frac{\theta - y^*}{\sqrt{s^*}} \right) d\theta \qquad (4.2)$$

이다.

Pocock(1977)과 O'Brien and Fleming(1979)은 그룹축차임상실험에서 사용할 수 있는 실험방법을 제시하였다. 이 실험방법들에 대한 중지경계선들은 <표 2>에 있다. 근사최적그룹축차경계선을 얻기 위하여 연속시간최적중지경계선에 대한 Chernoff(1965)의 경계선 수정방법을 적용할 수 있었다.

$$b_i^* = b_i - 0.5826/\sqrt{i+1}, \quad i = 1, 2, \cdots, K \qquad (4.3)$$

$K=10$인 경우에 (4.3)을 이용하여 수정되어진 표준화된 경계선과 Pocock 경계선, O'Brien-Fleming 경계선이 <그림 2>에 있다. 베이즈그룹축차실험방법, Pocock, O'Brien-Fleming 실험방법을 비교하기 위하여 $N=1,000$이고 $K=10$인 경우에 추정된 검정력함수 $\hat{\Pi}(\theta)$와 추정된 ASN 함수 $\hat{E}_\theta(\tau)$를 <그림 3>과 <그림 4>에 도시하였다. 또한 이 세가지 실험방법에 대해 추정된 베이즈위험 $\hat{R}(\theta)$을 <그림 5>에 보였다. (4.2)을 사용하여 $\hat{\rho}(0, t)$, $t = i/K$, $i = 1, 2, \cdots, K$를 계산하였다. $N=1,000$인 경우와 10,000인 경우에 베이즈그룹축차실험방법과 Pocock실험방법, O'Brien-Fleming 실험방법에 대한 $\hat{\rho}(0, t)$를 계산하여 각각 <표 3>과 <표 4>에 나타내었다. 또한 $N=1,000$이고 $K=10$인 경우에 이 세가지 실험방법에 대한 $\hat{\rho}(0, t)$를 <그림 6>에 도시하여 시각적으로 비교해 볼 수 있도록 하였다. 이상에서 베이즈 그룹축차실험방법은 ASN면이나 베이즈위험면에서 Pocock과 O'Brien-Fleming 실험방법에 비해 월등하게 좋다고 판단된다.

두가지 실험방법 P_1과 P_2에 대해 베이즈효율(Bayes Efficiency)을 BE로 나타내어 다음과 같이 정의한다.

$$\mathrm{BE}(P_1, P_2 | (y, s)) = \frac{\rho_{P_1}(y, s)}{\rho_{P_2}(y, s)}$$

여기서 $\rho_P(y, s)$는 (y, s)에서 실험방법 P의 사후위험이다. 만약 $\rho_P(y, s)$를 추정치 $\hat{\rho_P}(y, s)$로 대치하면 추정된 베이즈 효율이 되는데 이것을 $\widehat{\mathrm{BE}}(P_1, P_2 | (y, s))$로 나타내자. 또한 정보손실비율(percentage loss of information)을 PLI로 나타내어 다음과 같이 정의한다.

$$PLI = (1 - BE) \times 100\%$$

BE를 그 추정치로 대치하면 추정된 정보손실비율이 될 것이고 이것을 $\widehat{PLI}$로 나타내자. 위의 두 가지는 단위에 무관한 측도이다.

베이즈그룹축차실험방법에서 그룹 때문에 빚어지는 정보손실을 측정하는데 $\widehat{PLI}$을 사용하고자 한다. $K=2$, 3, 5, 10, 20일 때 $\widehat{\rho_K}(0,t)$를 계산하여 $\widehat{\rho_{20}}(0,1)$과 비교한다. $N=1,000$과 10,000에 대한 추정된 베이즈효율을 <표 5>에 나타내었고 추정된 정보손실비율은 <표 6>에 나타내었다. 이 값들은 단위에 무관한 측도이기 때문에 $N=1,000$이거나 10,000인 경우에 대해 실제적으로 같음을 알 수 있다. 이것은 본 시뮬레이션추정치들이 아주 만족할만하다고 평가할 수 있게 한다. 추정된 정보손실비율 $\widehat{PLI}$이 <그림 7>에 도시되었다. <그림 7>을 볼 때 $K=20$ 대신 $K=10$을 사용할 때는 작은 양의 정보손실이 있으나 $K=2$, 3, 5를 사용할 때는 상당한 정보손실이 있다는 것을 알 수 있다. 이 결과로서 임상실험에 10번 이상의 중간분석이 더 좋다는 것을 제안한다. 5년간의 임상실험에서 10번의 중간분석을 하기 위해서는 적어도 6개월에 한 번 중간분석을 해야할 것이다.

<표 1> 연속시간 베이즈 중지경계선

t	$b(t)$	t	$b(t)$
0.000001	4.747	0.16	1.234
0.000002	4.606	0.18	1.183
0.000005	4.412	0.20	1.136
0.00001	4.261	0.25	1.033
0.00002	4.102	0.3	0.947
0.00005	3.884	0.35	0.872
0.0001	3.711	0.4	0.804
0.0002	3.530	0.5	0.684
0.0005	3.279	0.6	0.577
0.001	3.077	0.7	0.474
0.002	2.865	0.8	0.370
0.005	2.566	0.85	0.314
0.01	2.326	0.9	0.251
0.02	2.074	0.95	0.174
0.04	1.808	0.97	0.134
0.06	1.646	0.99	0.077
0.08	1.529	0.995	0.054
0.1	1.437	0.999	0.024
0.12	1.359	0.9995	0.017
0.14	1.293	1.000	0.0

<표 2> Pocock과 O'Brien and Fleming의 중지경계선 b_i

K(그룹개수)	Pocock	O'Brien-Fleming
1		$1.960\sqrt{1/i}$
2	2.178	$1.978\sqrt{2/i}$
3	2.289	$2.004\sqrt{3/i}$
4	2.361	$2.024\sqrt{4/i}$
5	2.413	$2.040\sqrt{5/i}$
6	2.453	$2.053\sqrt{6/i}$
7	2.485	$2.063\sqrt{7/i}$
8	2.512	$2.072\sqrt{8/i}$
9	2.535	$2.080\sqrt{9/i}$
10	2.555	$2.086\sqrt{10/i}$

<표 3> $N=1,000$인 경우 베이즈 그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 사후베이즈 위험 $\hat{\rho}(0,t)$

	t	s	Bayes	Pocock	O'Brien-Fleming
$K=10$	0.10	0.1414	23.0608	56.4894	67.6395
	0.20	0.1000	20.0679	49.8230	55.2397
	0.30	0.0816	18.2860	44.7849	47.9509
	0.40	0.0707	16.9867	40.9818	43.0047
	0.50	0.0632	15.9633	38.0248	39.3858
	0.60	0.0577	15.1223	35.6559	36.6028
	0.70	0.0535	14.4115	33.7080	34.3828
	0.80	0.0500	13.7987	32.0707	32.5609
	0.90	0.0471	13.2621	30.6687	31.0311
	1.00	0.0447	12.7865	29.4497	29.7224
$K=5$	0.20	0.1000	24.2960	51.1040	57.0432
	0.40	0.0707	19.4783	41.4105	43.7854
	0.60	0.0577	16.9390	35.8352	37.0406
	0.80	0.0500	15.2412	32.1511	32.8462
	1.00	0.0447	13.9861	29.4873	29.9297
$K=3$	0.35	0.0756	25.3743	44.9820	48.6020
	0.65	0.0555	19.0048	34.7021	36.0491
	1.00	0.0447	15.9091	29.5627	30.2784
$K=2$	0.50	0.0632	26.3688	39.7468	41.7243
	1.00	0.0447	18.6517	29.9017	30.6028

<표 4> $N=10,000$인 경우 베이즈 그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 사후베이즈 위험 $\hat{\rho}(0,t)$

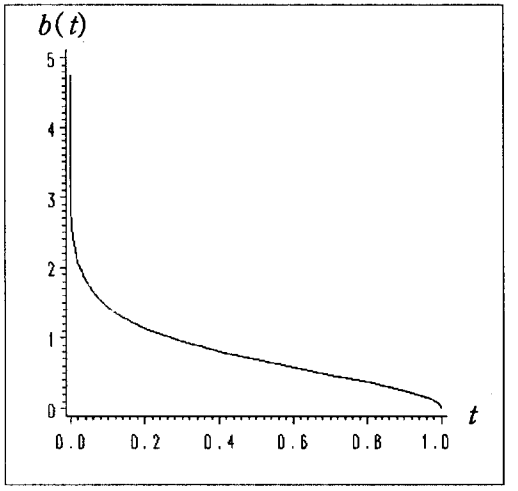
	t	s	Bayes	Pocock	O'Brien-Fleming
$K=10$	0.10	0.0447	72.6471	178.7016	213.6282
	0.20	0.0316	63.1524	157.6023	174.4292
	0.30	0.0258	57.5150	141.6650	151.4049
	0.40	0.0224	53.4170	129.6385	135.7894
	0.50	0.0200	50.1975	120.2869	124.3684
	0.60	0.0183	47.5562	112.7934	115.5871
	0.70	0.0169	45.3264	106.6298	108.5826
	0.80	0.0158	43.4045	101.4475	102.8342
	0.90	0.0149	41.7216	97.0095	98.0075
	1.00	0.0141	40.2296	93.1501	93.8785
$K=5$	0.20	0.0316	76.4449	161.3044	180.3385
	0.40	0.0224	61.2295	130.8145	138.5561
	0.60	0.0183	53.2305	113.2606	117.2835
	0.80	0.0158	47.8928	101.6374	104.0316
	1.00	0.0141	43.9534	93.2150	94.7984
$K=3$	0.35	0.0239	80.1381	142.4901	153.5375
	0.65	0.0175	60.0135	110.0262	113.8955
	1.00	0.0141	50.2301	93.7456	95.6533
$K=2$	0.50	0.0200	83.4787	125.2380	131.5661
	1.00	0.0141	59.1159	94.2287	96.4556

<표 5> $N=1,000$과 $N=10,000$인 경우 추정된 베이즈 효율

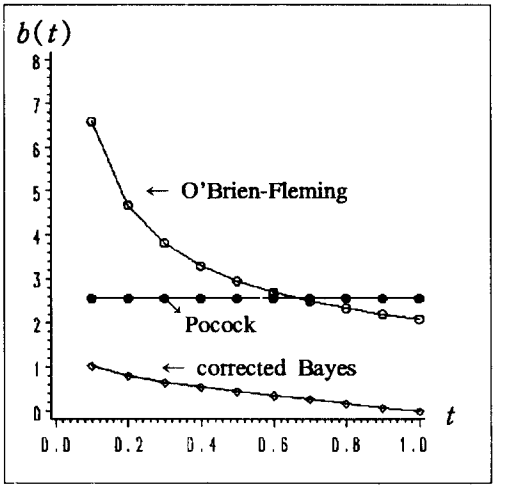
t	t	s	$K=2$	$K=3$	$K=5$	$K=10$	$K=20$
	0.05	0.2000					0.5628
	0.10	0.1414				0.5348	0.6040
	0.15	0.1155					0.6368
	0.20	0.1000			0.5076	0.6145	0.6664
	0.25	0.0894					0.6939
	0.30	0.0816				0.6744	0.7199
	0.35	0.0756		0.4860			0.7446
	0.40	0.0707			0.6331	0.7260	0.7682
	0.45	0.0667					0.7908
	0.50	0.0632	0.4677			0.7725	0.8127
$N=1,000$	0.55	0.0603					0.8338
	0.60	0.0577			0.7280	0.8155	0.8542
	0.65	0.0555		0.6489			0.8740
	0.70	0.0535				0.8557	0.8933
	0.75	0.0516					0.9121
	0.80	0.0500			0.8091	0.8937	0.9305
	0.85	0.0485					0.9484
	0.90	0.0471				0.9299	0.9660
	0.95	0.0459					0.9832
	1.00	0.0447	0.6612	0.7751	0.8817	0.9644	1.0000
	0.05	0.0632					0.5624
	0.10	0.0447				0.5341	0.6041
	0.15	0.0365					0.6372
	0.20	0.0316			0.5076	0.6144	0.6670
	0.25	0.0283					0.6946
	0.30	0.0258				0.6746	0.7206
	0.35	0.0239		0.4842			0.7453
	0.40	0.0224			0.6337	0.7264	0.7689
	0.45	0.0211					0.7915
	0.50	0.0200	0.4648			0.7730	0.8132
$N=10,000$	0.55	0.0191					0.8343
	0.60	0.0183			0.7289	0.8159	0.8546
	0.65	0.0175		0.6465			0.8744
	0.70	0.0169				0.8560	0.8936
	0.75	0.0163					0.9124
	0.80	0.0158			0.8102	0.8939	0.9307
	0.85	0.0153					0.9485
	0.90	0.0149				0.9300	0.9660
	0.95	0.0145					0.9832
	1.00	0.0141	0.6564	0.7725	0.8828	0.9645	1.0000

<표 6> $N=1,000$과 $N=10,000$인 경우 추정된 정보손실비율

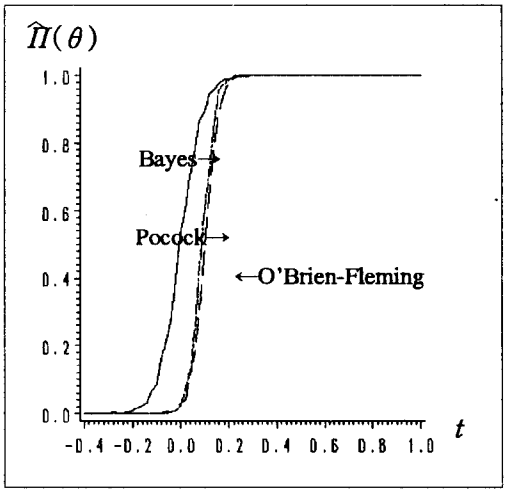
	t	s	$K=2$	$K=3$	$K=5$	$K=10$	$K=20$
$N=1,000$	0.05	0.2000					43.7179
	0.10	0.1414				46.5248	39.6039
	0.15	0.1155					36.3241
	0.20	0.1000			49.2345	38.5496	33.3632
	0.25	0.0894					30.6087
	0.30	0.0816				32.5615	28.0113
	0.35	0.0756		51.4004			25.5425
	0.40	0.0707			36.6895	27.4032	23.1826
	0.45	0.0667					20.9165
	0.50	0.0632	53.2334			22.7491	18.7334
	0.55	0.0603					16.6235
	0.60	0.0577			27.1988	18.4529	14.5802
	0.65	0.0555		35.1122			12.5962
	0.70	0.0535				14.4308	10.6657
	0.75	0.0516					8.7851
	0.80	0.0500			19.0890	10.6307	6.9502
	0.85	0.0485					5.1568
	0.90	0.0471				7.0147	3.4020
	0.95	0.0459					1.6838
	1.00	0.0447	33.8838	22.4859	11.8282	3.5561	0.0000
$N=10,000$	0.05	0.0632					43.7590
	0.10	0.0447				46.5893	39.5889
	0.15	0.0365					36.2772
	0.20	0.0316			49.2428	38.5593	33.2988
	0.25	0.0283					30.5356
	0.30	0.0258				32.5371	27.9356
	0.35	0.0239		51.5820			25.4681
	0.40	0.0224			36.6297	27.3615	23.1123
	0.45	0.0211					20.8523
	0.50	0.0200	53.5195			22.7027	18.6758
	0.55	0.0191					16.5736
	0.60	0.0183			27.1070	18.4096	14.5374
	0.65	0.0175		35.3457			12.5605
	0.70	0.0169				14.3958	10.6375
	0.75	0.0163					8.7629
	0.80	0.0158			18.9830	10.6053	6.9337
	0.85	0.0153					5.1457
	0.90	0.0149				6.9995	3.3955
	0.95	0.0145					1.6813
	1.00	0.0141	34.3640	22.7529	11.7217	3.5504	0.0000



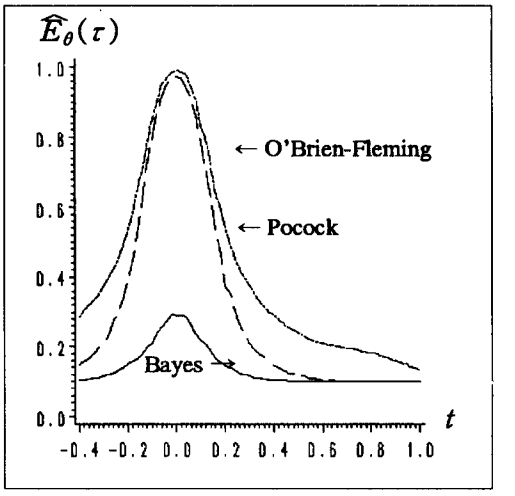
<그림 1> 최적연속시간 베이즈중지경계선



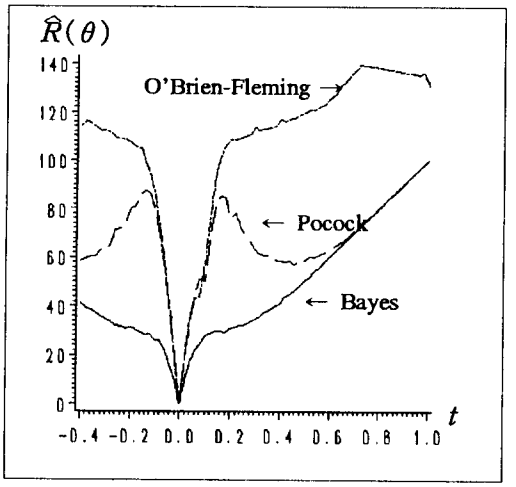
<그림 2> $K=10$인 경우, 수정된 베이즈 경계선, Pocock 경계선, O'Brien-Fleming 경계선



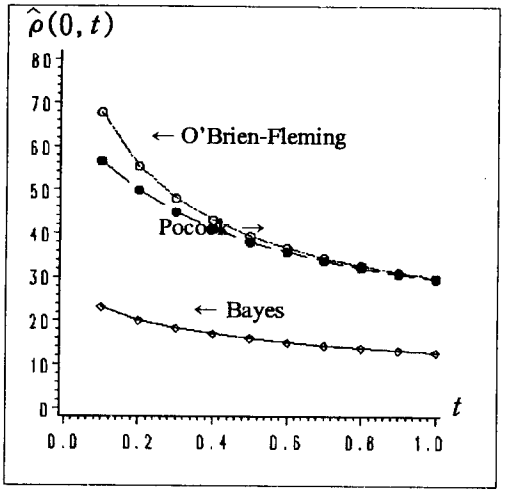
<그림 3> $N=1,000$, $K=10$인 경우, 베이즈그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 추정된 검정력 함수



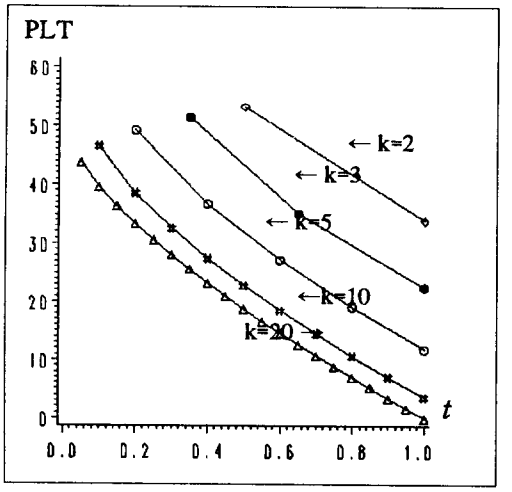
<그림 4> $N=1,000$, $K=10$인 경우, 베이즈그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 추정된 ASN 함수



<그림 5> $N=1,000$, $K=10$인 경우, 베이즈그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 추정된 베이즈 위험



<그림 6> $N=1,000$, $K=10$인 경우, 베이즈그룹축차방법, Pocock 방법, O'Brien-Fleming 방법에 대한 $\hat{\rho}(0,t)$



<그림 7> 베이즈그룹축차실험방법에 대한 정보손실비율

참 고 문 헌

[1] Anscombe, F. J. (1963). Sequential medical trials, *Journal of American Statistical Association*, 58, 365-383.

[2] Chernoff, H. (1965). Sequential tests for the mean of a normal distribution IV (discrete case), *Ann. Math.Statist.*, 36, 55-68.

[3] Chernoff, H. (1972). *Sequential analysis and optimal design.* SIAM, J.W.Arrowsmith, Bristol.

[4] Chernoff, H. and Petkau, A. J. (1981). Sequential medical trials involving Paired data, *Biometrika*, 68, 119-32.

[5] Chernoff, H. and Petkau, A. J. (1986). Numerical methods for bayes sequential decision problems, *SIAM Journal on Scientific and Statical Computing*, 7, 46-59.

[6] Eales, J. D. and Jennison, C. (1995). Optimal two-sided group sequential tests, *Sequential Analysis*, 14(4), 273-286.

[7] Lan, K. K. G. and DeMets, D. (1983). Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrics*, 70, 659-663.

[8] Lewis, R. J. and Berry, D. A. (1994). Group sequential clinical trials: A classical evaluation of bayesian decision-theoretic design, *Journal of the American Statistical Association*, 89, 1528-1534.

[9] Mallik, A and Shuma, C. (1996). *A Note On Group Sequential Medical Trials*, Technical Report #96-2, Dept. of Statistics, SUNY at Buffalo, Buffalo, New York.

[10] Mallik, A and Yao, Y. C. (1984). Bounds for the bayes risk for testing sequentially the sign of the drift parameter of a wiener process, *The Annals of Statistics*, 12(3), 1117-1123.

[11] O'Brien, P.C. and Fleming, T. R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 35, 549-556.

[12] Pocock, S. J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*, 64, 191-199.

[13] Pocock, S. J. (1979). Allocation of Patients to treatment in clinical trials. *Biometrics*, 35, 183-197.

[14] Siegmund, D. (1985). *Sequential Analysis: Tests and Confidence Intervals*, Springer-Verlag, New York, 1985.

[15] Whitehead, J. (1992). *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*, Ellis Harwood, Chichester.

A Comparison of Group Sequential Methods in Clinical Trials

Euy-Hoon Suh[1], Sung-Jin Ahn[2], Dong-Hoon Lim[3]

Abstract

In this paper, we derive an approximate optimal Bayes group sequential design for a given loss function. We use the Monte-Carlo method to compare the ASN(average sample size) function and Bayes risk of approximate optimal Bayes group sequential design, Pocock design and O'Brien and Fleming design. Also introduced is the concept of Bayes efficiency and percentage loss of information due to grouping for the group sequential design and use it to measure the loss of information for different group sizes.

1) Professor, Department of Statistics, Information & Telecommunication Research Center, Gyeongsang National University, 900 Gazwa-Dong, Chinju, 660-701, Korea.

2) Professor, Department of Statistics, Information & Telecommunication Research Center, Gyeongsang National University, 900 Gazwa-Dong, Chinju, 660-701, Korea.

3) Assistant Professor, Department of Statistics, Information & Telecommunication Research Center, Gyeongsang National University, 900 Gazwa-Dong, Chinju, 660-701, Korea.