

## Usefulness of AB/BA/AA/BB Crossover Design

Jusun Nam<sup>1)</sup>, Dongjae Kim<sup>2)</sup>

### Abstract

In this paper, we discuss the usefulness of AB/BA/AA/BB crossover design in sense of sample size. The result is that the AB/BA/AA/BB crossover design is more economical than AB/BA one if large carryover effect exists and so is it in the comparison with completely randomized design within-subject correlation is large.

Keywords : Crossover design, Clinical trials, Cost efficiency

### 1. 서론

의약학의 임상시험에서 AB/BA 교차계획법을 많이 사용한다. 교차계획법은 개체 안의 변동만으로 분석을 하기 때문에 상당히 정확한 검정법이다. 하지만 AB/BA 교차계획법은 이월효과가 동일하다는 가정에 대한 검정이 선행되어야하며, 이 가정을 만족시키지 못할 경우 AB/BA 교차계획법의 사용은 상당한 문제가 있다.

이월효과의 동일성 가정 검정을 위해 Grizzle(1965)이 제안했던 이 단계 방법(two-stage procedure)을 주로 사용하고 있다. 이 단계 방법은 첫 단계에서 이월효과 동일성 검정을 하고, 두 번째 단계에서 이월효과가 동일하다는 가정이 채택되면 두 시기의 자료를 모두 사용하여 치료효과를 검정하고, 이월효과가 동일하지 못하다는 결과가 나타나면 첫 시기의 자료만을 사용하여 치료효과에 대한 검정을 한다. 하지만 Brown(1980)은 'Grizzle이 제안했던 이 단계 검정 중 첫 단계인 이월효과 검정방법은 검정력이 상당히 낮아 제 구실을 못하고 있다.' 라고 충고하고 있다. 한 군당  $n$  명이 할당되어 있는 AB/BA 교차계획법에서 처리효과 차이 추정값의 분산은  $\sigma_e^2/n$ 인 것에 비해 이월효과 차이 추정값의 분산은  $4(2\sigma_s^2 + \sigma_e^2)/n$ 로 상당히 크다. 큰 분산으로 인하여 처리효과 검정에 맞는 표본수로 이월효과를 검정했을 경우, 이월효과 검정의 검정력이 상당히 낮아지게 된다.

Willan과 Pater(1986)는 '처리효과의 단측 검정을 위한 표본수 즉, 처리효과가  $\phi$ 만큼 존재할 때 유의수준  $\alpha$ 하에서 처리효과 검정의 검정력  $1 - \beta$ 가 되는 표본수로 이월효과를 검정했을 경우

- 
- 1) Research Assistant, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul, 137-701, Korea  
E-mail : jsnam@catholic.ac.kr
  - 2) Corresponding Author, Associate Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul, 137-701, Korea  
E-mail : djkim@catholic.ac.kr

검정력은

$$Z_{\beta_\lambda} = \frac{\left| \frac{\lambda}{\psi} \right| (Z_\alpha + Z_\beta) \sqrt{1 - \rho} - 2 Z_{0.05} \sqrt{1 + \rho}}{2 \sqrt{1 + \rho}}$$

가 되며, 여기서 상관계수  $\rho$ 는  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2 + \sigma_s^2}$  이다. 만약  $\rho=0$ ,  $\lambda/\psi=1$ ,  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$  으로 설정되었다면, 이월효과 검정력  $1 - \beta_\lambda$ 는 0.38이 되고, 동일 상황하에서  $\lambda/\psi$ 가 2 일 경우,  $1 - \beta_\lambda$ 는 0.80이 되지만,  $\rho \geq 0.5$  라면 검정력은 40%보다 작게 된다' 라고 말하고 있다.

Freeman(1989)은 Grizzle(1965)의 이 단계 분석법에 대해 두 단계의 분석의 연관성에 대해 초점을 맞춰 연구를 했다. 그들은 '이월효과의 존재여부의 검정과 두 시기 자료 모두를 이용하여 검정할 경우와 첫 번째 시기의 자료만을 사용하여 치료효과를 검정할 경우에도 두 검정은 연관성이 있다. 그로 인하여 이월효과가 존재하지 않을 경우에도 우리가 정해놓은 유의수준  $\alpha$ 보다 커지게 되고, 이월효과가 존재할 경우는 상당히 커지게 된다'라고 지적하고 있다.

AB/BA 교차계획법의 문제를 보완한 방법으로 AB/BA/AA/BB 교차계획법을 사용할 수가 있다. AB/BA/AA/BB 교차계획은 Balaam(1968)에 의해 제안된  $t^2$ 군( $t^2$ sequence)방법을 이용하여 제안된 두처리 두시기 교차계획법이다. AB/BA 교차계획이 한 명에게 시기마다 약을 교차하여 복용시키는 AB군과 BA군으로 이루어져있다면, AB/BA/AA/BB 교차계획은 교차시키는 AB군과 BA군에 두시기 모두 같은 약을 복용하는 AA군과 BB군을 포함시킨 계획법이다.(David등(1993)) 하지만 이 계획법은 교차계획을 채택하는 임상학자들의 주된 관심인 비용절감목적에 위배되어 잘 사용하지 않고 있다고 Brown(1980)이 언급한바 있다. 비경제적이라는 이유로 잘 사용되고 있지는 않지만 두 처리 두 시기 교차계획법 중에서 AB/BA/AA/BB 교차계획법이 최적이라는 것은 Laska등(1983)과 백운봉(1992)에 의해 알려진바 있다.

본 논문에서는 AB/BA/AA/BB 교차계획법의 경제적인 면을 고려해보고자 두 처리의 효과를 검정하는 다른 계획법들과 AB/BA/AA/BB 교차계획법과 동일상황하에 같은 검정력을 가지게 하는 표본비를 계산해 보고자 한다.

## 2. AB/BA/AA/BB 교차계획법과 AB/BA 교차계획법의 표본비

AB/BA/AA/BB 교차계획에는 한 그룹당  $m$ 명씩 할당되어, 총 표본수는  $4m$ 명이 할당되고, AB/BA 교차계획에서 한 그룹당  $n$ 명이 할당되어 총 표본수는  $2n$ 명이 된다. 그러므로 AB/BA/AA/BB 교차계획에 대한 AB/BA 교차계획의 표본비  $R_n$ 은 다음과 같이 정의된다.

$$R_n = \frac{2n}{4m}$$

AB/BA/AA/BB 교차계획과 AB/BA 교차계획에서 한 그룹 당 각각  $m$ 명,  $n$ 명이 할당되고 개체간의 변동은  $\sigma_s^2$ , 개체내 변동은  $\sigma_e^2$ 일 때 두 치료효과 차이의 추정값과 분산은 다음과 같다. AB/BA 교차계획의 추정값을  $\hat{\psi}_{2-seq}$ , AB/BA/AA/BB 교차계획의 추정값을  $\hat{\psi}_{4-seq}$  라 표현할 때, 아래와 같이 구해진다.

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_{2-seq} &= \widehat{(\psi_2 - \psi_1)} = \frac{1}{2} [(\bar{y}_{1.2} - \bar{y}_{1.1}) - (\bar{y}_{2.2} - \bar{y}_{2.1})] \\ \hat{\psi}_{4-seq} &= \widehat{(\psi_2 - \psi_1)} \\ &= \frac{1}{2} [(\bar{y}_{1.2} - \bar{y}_{1.1}) - (\bar{y}_{2.2} - \bar{y}_{2.1}) - (\bar{y}_{3.2} - \bar{y}_{3.1}) + (\bar{y}_{4.2} - \bar{y}_{4.1})] \\ \text{Var}(\hat{\psi}_{2-seq}) &= \frac{\sigma_e^2}{n} \quad \text{Var}(\hat{\psi}_{4-seq}) = \frac{2\sigma_e^2}{m}.\end{aligned}$$

### 2.1. 이월효과가 없을 때, 처리효과 검정시 동일한 검정력을 가지게 하는 표본비

이월효과가 없을 경우, 두 계획법의 추정값  $\hat{\psi}_{2-seq}$ ,  $\hat{\psi}_{4-seq}$  모두 그 기대값이  $\psi$ 로 불편추정량이 된다. 두 치료효과 차이가  $\psi_0$  만큼 있을 때, 대립가설  $H_1: \psi_2 - \psi_1 = \psi > 0$ , 유의수준  $\alpha$  하에서 검정력  $1 - \beta$ 를 가지게 하는 한 그룹당의 표본을 구하면 다음과 같다.

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot \sigma_e^2}{\psi_0^2}, \quad m = \frac{2(z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot \sigma_e^2}{\psi_0^2}$$

이월효과가 없을 때, 처리효과 검정시 동일한 검정력을 가지게 하는 표본비는

$$R_n = \frac{2n}{4m} = \frac{1}{4}$$

이 된다. 그러므로 AB/BA/AA/BB 교차계획법은 동일 상황에서 AB/BA 교차계획법과 동일 검정력을 가지기 위하여 AB/BA 교차계획법의 표본수의 4배를 필요로 한다.

### 2.2. 이월효과가 있을 때, 처리효과 검정시 동일한 검정력을 가지게 하는 표본비

이월효과가  $\lambda$ 만큼 있을 경우,  $\hat{\psi}_{4-seq}$ 의 기대값은  $\psi$ 로 불편추정량이 되지만  $\hat{\psi}_{2-seq}$ 의 기대값은  $\psi - \frac{\lambda}{2}$ 로 편의추정량이 된다. 그러므로 계획법의 한 그룹당 표본수는 AB/BA/AA/BB 교차계획법의 경우는 이월효과가 없는 경우와 동일하지만, AB/BA 교차계획법의 경우는 이월효과의 존재여부에 영향을 받는다.

Willan과 Pater(1986)가 제시했던 검정력 함수를 기초로, 대립가설  $H_1: \psi > 0$  하에서 유의수준  $\alpha$ , 두 치료차이  $\psi_0$  일 때 검정력  $1 - \beta$ 를 가지게 하는 AB/BA 교차계획법의 한 그룹당의 표본은 다음과 같다.

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot \sigma_e^2}{(\psi_0 - \frac{\lambda}{2})^2}$$

이월효과가  $\lambda$ 만큼 존재 할 때, 처리효과의 동일한 검정력을 가지게 하는 표본비  $R_n$ 은  $(\frac{\psi_0}{2\psi_0 - \lambda})^2$  (단,  $\lambda \leq 2\psi_0$ )이 된다. 다시 표현하면  $R_n$ 은  $(\frac{1}{2 - \lambda/\psi_0})^2$ 이므로 AB/BA/AA/BB 교차계획에 대한 AB/BA 교차계획의 표본비는 처리효과 차이와 이월효과 차이의 비  $\frac{\lambda}{\psi_0}$ 의 크기에 의존한다. 그러므로 동일 표본수이고 이월효과 차이가 처리효과 차이보다 클 경우 즉,  $\psi_0 < \lambda < 2\psi_0$  일 경우, AB/BA/AA/BB 교차계획법이 AB/BA 교차계획법보다 더 검정력이 높다.

### 2.3. 이월효과 검정시 동일한 검정력을 가지게 하는 표본비

AB/BA/AA/BB 교차계획과 AB/BA 교차계획에서 한 그룹당 각각  $m$ 명,  $n$ 명이 할당되고 개체간의 변동은  $\sigma_s^2$  개체내 변동은  $\sigma_e^2$  일 때, 두 이월효과차이의 추정치와 분산은 다음과 같다.

$$\hat{\lambda}_{2-seq} = \bar{y}_{2.1} + \bar{y}_{2.2} - \bar{y}_{1.1} - \bar{y}_{1.2}$$

$$\hat{\lambda}_{4-seq} = \bar{y}_{3.1} - \bar{y}_{3.2} + \bar{y}_{4.2} - \bar{y}_{4.1}$$

$$Var(\hat{\lambda}_{2-seq}) = \frac{4(2\sigma_s^2 + \sigma_e^2)}{n}, \quad Var(\hat{\lambda}_{4-seq}) = \frac{4\sigma_e^2}{m}$$

대립가설  $H_1: \lambda > 0$ , 두 치료차이  $\lambda_0$ , 유의수준  $\alpha$  일 때, 검정력  $1 - \beta$ 를 가지게 하는 한 그룹당의 표본을 구하면 다음과 같다.

$$n = \frac{4(2\sigma_s^2 + \sigma_e^2)(z_\alpha + z_\beta)^2}{\lambda_0^2}, \quad m = \frac{4\sigma_e^2(z_\alpha + z_\beta)^2}{\lambda_0^2}$$

이월효과 검정시 동일한 검정력을 가지게 하기 위한 표본비는 다음과 같이 구해진다.

$$R_n = \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} + 0.5 = \frac{\rho}{1-\rho} + 0.5$$

즉,  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} \geq 0.5$  일 경우 동일 표본수일 때 AB/BA/AA/BB 교차계획법의 검정력이 더 높아진다.

개체내의 변동과 개체간의 변동의 비  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2}$  의 값에 따른 표본비를 구하면 다음과 같다.

- i)  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 0.5 ; \rho = 0.33 \quad \Rightarrow \quad R_n = 1$
- ii)  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 1 ; \rho = 0.5 \quad \Rightarrow \quad R_n = 1.5$
- iii)  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 3 ; \rho = 0.75 \quad \Rightarrow \quad R_n = 3$
- iv)  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 9 ; \rho = 0.9 \quad \Rightarrow \quad R_n = 9.5$

표본비  $R_n$  은 개체내의 변동  $\sigma_e^2$  와 개체간의 변동  $\sigma_s^2$  의 비에 의존한다. 개체간의 변동이 개체내의 변동의 0.5배가 될 때, 두 계획법의 총 표본은 동일하게 된다. 여기서 개체내의 변동은 한 개체에서 얻어진 여러 관측치들의 차이로 인한 변동을 말하고, 개체간의 변동은 여러 개체들에게서 얻어진 여러 관측치들에서 개인의 특성(개인차)으로 인한 변동을 의미한다. 예를 들면, A 사람이 동일 상황에서 치료제를 두 번 반복하여 먹었을 때, 그 두 번의 관측치의 차이로 생기는 변동이 개체내 변동을 의미하고, 동일 상황에서 A와 B 두사람이 치료제를 먹었을 때 두 사람의 몸무게, 과거력등의 차이로 생기는 변동이 개체간의 변동을 의미한다. 사람마다의 체질과 과거력 등의 차이로 인하여 개체간의 변동이 개체내의 변동보다 상당히 큰 것이 현실이다. 그러므로 변동비가 1보다 작다라는 것은 현실적으로 불가능하다. 개체내 변동과 개체간의 변동이 동일하다고 했을 경우에도 표본비  $R_n$  은 1.5로 AB/BA 교차계획법은 AB/BA/AA/BB 교차계획법의 1.5배의 비용이 들게 되며, 개체간의 변동이 개체내의 변동의 9배가 될 경우는 무려 9.5배의 비용이 들게 된다.

### 3. AB/BA/AA/BB 교차계획법과 완전 랜덤화 계획법의 표본비

많은 연구자들은 이월효과가 존재할 때, 교차분석법을 사용하는 대신 완전 랜덤화 계획법(CRD ; completely randomized design)을 사용하라고 충고하고 있다. AB/BA 교차분석에서는 처리효과를 검정하기 전에 먼저 Grizzle이 제시한 이월효과가 동일하다는 검정을 선행하지만, 앞에서 말한

것처럼 이 검정의 검정력이 낮아서 실질적인 도움을 주지 못하고 있다고 Brown(1980)은 충고하고 있다. 또 그는 그의 논문에서 AB/BA 교차분석에서 이월효과가 처리효과의 0.5배의 크기로 존재할 때, 이월효과 검정의 검정력과 동일상황에서의 완전 랜덤화 계획법에서의 처리효과 검정의 검정력이 같아지게 만드는 표본비를 제시했다. 보통 이월효과의 검정시 유의수준 0.1에서 하므로 이 경우도 이월효과의 검정은 유의수준 0.1, 완전 랜덤화 계획법에서는 유의수준 0.05에서 동일한 검정력 0.95을 가지는 표본수를 계산했다. 개체간 변동과 개체내의 변동이 동일할 때, 즉,  $\sigma_s^2 = \sigma_e^2$ , AB/BA 교차계획법은 완전 랜덤화 계획법의 10배의 표본을 필요로 했다. 본 논문에서는 이월효과가 있을 때도 처리효과 검정이 가능한 AB/BA/AA/BB 교차계획법과 완전 랜덤화 계획법의 동일상황하에서 동일 검정력을 가지게 되는 표본수의 비를 제시한다.

$R_p$ 를 AB/BA/AA/BB 교차계획에 대한 완전 랜덤화 계획법의 표본비라 할 때, AB/BA/AA/BB 교차계획에는 한 그룹당  $m$ 명씩 할당되어, 총 표본수는  $4m$ 명이 할당되고, 완전 랜덤화 계획법에서 한 그룹당  $p$ 명이 할당되어 총 표본수는  $2p$ 명이 된다. 그러므로  $R_p$ 은 다음과 같이 정의된다.

$$R_p = \frac{2p}{4m}$$

AB/BA/AA/BB 교차계획의 두 치료효과 차이에 대한 추정값과 분산은 위에서 제시했던 것과 동일하며, 완전 랜덤화 계획법에서는 한 그룹당  $p$ 명이 할당되고 개체간의 변동은  $\sigma_s^2$  개체내 변동은  $\sigma_e^2$  일 때, 두 치료효과 차이의 추정값과 분산은 다음과 같다. 앞으로 완전 랜덤화 계획법에서의 치료효과 차이의 추정값을  $\hat{\psi}_{CRD}$  로 표현한다.

$$\hat{\psi}_{CRD} = \bar{y}_2 - \bar{y}_1, \quad Var(\hat{\psi}_{CRD}) = \frac{2(\sigma_s^2 + \sigma_e^2)}{p}$$

두 계획법의 추정값  $\hat{\psi}_{4-seq}$ ,  $\hat{\psi}_{CRD}$  의 기대값은 모두  $\psi$  로 불편추정량이 된다. 대립가설  $H_1: \psi > 0$  하에서 유의수준  $\alpha$ , 두 치료효과 차이가  $\psi_0$  일 때, 검정력  $1 - \beta$ 를 가지게 하는 AB/BA/AA/BB 교차계획의 표본은 위에서 제시된 것과 동일하다. 완전 랜덤화 계획법의 한 그룹당의 표본을 구하기 위한 검정력 함수는

$$Z_{\beta, \psi_{CRD}} = \frac{\sqrt{p}\psi - Z_\alpha \sqrt{2(\sigma_e^2 + \sigma_s^2)}}{\sqrt{2(\sigma_e^2 + \sigma_s^2)}}$$

이 되고, 이를 기초로 유의수준  $\alpha$ , 검정력  $1 - \beta$ 을 가지게 완전 랜덤화 계획법의 한 그룹당의 표본수는 다음과 같다.

$$p = \frac{2(z_\alpha + z_\beta)^2(\sigma_s^2 + \sigma_e^2)}{\phi_0^2}$$

두 계획법의 치료효과 검정시의 표본비  $R_p$ 은  $\frac{1}{2} \left( \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} + 1 \right)$  이 된다. 그러므로 동일한 상황에서  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} \geq 1$  이라면, 동일 표본수일 때 AB/BA/AA/BB 교차계획이 더 검정력이 높게 된다.  $\frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2}$  의 값에 따른 표본비를 구하면 다음과 같다.

$$\text{i) } \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 0.5 ; \rho = 0.33 \quad \Rightarrow \quad R_p = 0.75$$

$$\text{ii) } \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 1 ; \rho = 0.5 \quad \Rightarrow \quad R_p = 1$$

$$\text{iii) } \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 3 ; \rho = 0.75 \quad \Rightarrow \quad R_p = 2$$

$$\text{iv) } \frac{\sigma_s^2}{\sigma_e^2} = 9 ; \rho = 0.9 \quad \Rightarrow \quad R_p = 5$$

개체내 변동과 개체간의 변동이 동일하다고 했을 경우에는 표본비  $R_p$ 는 1로 완전 랜덤화 계획법과 AB/BA/AA/BB 교차계획법의 표본수는 동일하게 된다. 그러나 개체간의 변동이 개체내의 변동보다 클 경우는 완전 랜덤화 계획법의 경우 더 많은 표본을 필요로 했으며, 개체간의 변동이 개체내의 변동의 3배가 될 경우는 2배, 개체간의 변동이 개체내의 변동의 9배일 경우는 5배의 표본이 필요했다.

하지만 AB/BA/AA/BB 교차계획과 AB/BA 교차계획의 비교와는 달리 단순히 표본수로만 비용에 관한 비교를 할 수 없다. Brown(1980)이 AB/BA 교차계획과 완전 랜덤화 계획법의 비용의 비교에서 고려했던 것처럼, 환자모집에 드는 비용을  $S_0$ , 모집된 사람을 주어진 기간에 관리하고 측정하는데 드는 비용을  $S_1$  이라 할 때, 교차계획에서 한 명에게 드는 비용은  $S_0 + 2S_1$ , 완전 랜덤화 계획법에서 한 명에게 드는 비용은  $S_0 + S_1$  이므로, 각 계획법의 총비용  $S_{4-seq}$ ,  $S_{CRD}$ 는 다음과 같다.

$$S_{4-seq} = 4mS_0 + 8mS_1$$

$$S_{CRD} = 2pS_0 + 2pS_1$$

총 비용의 비  $R_{cost}$ 는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$R_{\text{cost}} = \frac{S_{\text{CRD}}}{S_{4\text{-seq}}} = \frac{2\rho S_0 + 2\rho S_1}{4mS_0 + 8mS_1} = R_p \times \frac{1 + S_1/S_0}{1 + 2S_1/S_0}$$

총 비용의 비  $R_{\text{cost}}$ 는 총 표본의 비  $R_p$ 와 환자모집과 관리의 비용의 비  $S_1/S_0$ 에 영향을 받는다. 이 값들에 따른 총 비용의 비  $R_{\text{cost}}$ 는 표와 같다. 총 비용의 비  $R_{\text{cost}}$ 는 환자모집과 관리의 비용의 비  $S_1/S_0$ 가 작아질수록, 그리고 총 표본수의 비  $R_p$ 가 커질수록 커지게 된다.  $R_p$ 는  $\sigma_s^2/\sigma_e^2$ 에 의존하고, 변동의 비가 커지면 커질수록 표본비  $R_p$ 도 커진다. 그러므로  $R_{\text{cost}}$  또한 변동비가 커질수록 커지게 된다. 위에서도 언급한 바 있듯이, 사람마다의 체질과 과거력 등의 개체의 불균형으로 개체간의 변동이 개체내의 변동보다 상당히 큰 것이 현실이다. 그러므로 환자모집에 많은 비용이 들고, 환자들의 불균형이 심각할 경우(개체간의 변동이 클 경우), 완전 랜덤화 계획법보다 AB/BA/AA/BB 교차계획법을 사용하는 것이 더 경제적이다. 만약 한 명을 모집할 때 드는 비용과 한 명을 한 시기를 측정하고 관리하는데 드는 비용이 동일하다면,  $R_p$ 가 1.5보다 클 때 AB/BA/AA/BB 교차계획의 총비용이 완전 랜덤화 계획법의 총비용보다 더 적게 든다. 그러므로  $\sigma_s^2 > 2\sigma_e^2$  ( $\rho > 0.6667$ )일 경우 AB/BA/AA/BB 교차계획의 비용이 더 적게 든다.

< 표 > 총 표본의 비  $R_p$ 와 환자모집과 관리의 비용의 비  $S_1/S_0$ 에 따른 AB/BA/AA/BB 교차계획법과 완전 랜덤화 계획법의 총 비용의 비

|            |     | $S_1/S_0^*$ |      |        |        |        |
|------------|-----|-------------|------|--------|--------|--------|
|            |     | 0.5         | 0.75 | 1      | 1.25   | 1.5    |
| $R_p^{**}$ | 0.5 | 0.375       | 0.35 | 0.3333 | 0.3214 | 0.3125 |
|            | 1   | 0.75        | 0.7  | 0.6667 | 0.6429 | 0.625  |
|            | 1.5 | 1.125       | 1.05 | 1      | 0.9643 | 0.9375 |
|            | 2   | 1.5         | 1.4  | 1.3333 | 1.2857 | 1.25   |
|            | 2.5 | 1.875       | 1.75 | 1.6675 | 1.6071 | 1.5625 |
|            | 3   | 2.25        | 2.1  | 2      | 1.9886 | 1.875  |
|            | 3.5 | 2.625       | 2.45 | 2.3333 | 2.25   | 2.1875 |
|            | 4   | 3           | 2.8  | 2.6667 | 2.5714 | 2.5    |
|            | 4.5 | 3.375       | 3.15 | 3      | 2.8929 | 2.8125 |
|            | 5   | 3.75        | 3.5  | 3.3333 | 3.2143 | 3.125  |

\*  $S_1$  = 환자의 시기당 관측, 관리 비용 ;  $S_0$  = 환자 모집 비용

\*\*  $R_p$  = 총 표본의 비

#### 4. 결 과

이월효과가 없을 경우 AB/BA/AA/BB 교차계획법은 AB/BA 교차계획법보다 많은 비용이 든



다. 하지만, 이월효과가 존재하지 않는다는 확신이 없는 경우 두 계획법에서 이월효과의 검정력을 갖게 하기 위해서는 개체간의 변동  $\sigma_s^2$ 가 개체내 변동  $\sigma_e^2$ 의 0.5배보다 크다면, AB/BA 교차계획법은 AB/BA/AA/BB 교차계획법보다 더 많은 표본수를 필요로 하게 된다. 현실적으로 개체간의 변동이 개체내의 변동보다 크다. 그러므로 이월효과의 부재가 확실한 경우 AB/BA 교차계획법을 사용하는 것이 비용절감을 가지고 오지만, 이월효과의 존재가 의심될 경우 AB/BA/AA/BB 교차계획법을 사용하는 것이 더 경제적으로 이익이 된다.

또한 두 개의 처리의 효과를 비교하는 대표적인 계획법인 완전 랜덤화 계획법과 AB/BA/AA/BB 교차계획법과 비교를 해본 결과, 개체간의 변동  $\sigma_s^2$ 가 개체내 변동  $\sigma_e^2$ 의 0.5배보다 클 경우, 완전 랜덤화 계획법의 경우가 AB/BA/AA/BB 교차계획법보다 더 많은 표본수를 필요로 했다. 비용적인 면을 고려해보기 위해 Brown의 비용공식을 이용하여 비교해보았다. 환자모집에 드는 비용을  $S_0$ , 모집된 사람을 주어진 기간에 관리하고 측정하는데 드는 비용을  $S_1$ 이라 가정했을 때, 환자 모집에 많은 비용이 들고( $S_0$ 가 크고), 환자들의 불균형이 심각할(개체간의 변동이 클) 경우, 완전 랜덤화 계획법보다 AB/BA/AA/BB 교차계획법을 사용하는 것이 더 경제적이다. 특히 한 명을 모집할 때 드는 비용과 한 명을 한 시기를 측정하고 관리하는데 드는 비용이 동일하다면, 개체간의 변동  $\sigma_s^2$ 이 개체내의 변동  $\sigma_e^2$ 의 2배보다 클 경우일 경우, 즉  $\rho$ 가 0.6667보다 클 경우 AB/BA/AA/BB 교차계획법을 사용하는 것이 더 비용 절감 효과를 가지고 온다.

## 참고문헌

- [1] 백운봉(1992), Grizzle의 두 시기 교차계획법에 대한 고찰, <응용통계>, 제 7권, 13-26.
- [2] Balaam, L.N.(1968), A two-period design with  $t^2$  experimental units, *Biometrics*, vol. 24 61-73.
- [3] Brown, B.W.(1980), The crossover experiment for clinical trials, *Biometrics*, vol. 36 ,69-79.
- [4] Freeman, P.R.(1989), The performance of the two-stage analysis of two treatment, two period crossover trials, *Statistics in Medicine*, vol. 8, 1421-1432.
- [5] Grizzle, J.R.(1965), The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics*, vol. 21, 467-480.
- [6] Laska, E., Meisner, M., Kushner, H.B.,(1983), Optimal crossover designs in the presence of carryover effects. *Biometrics*, vol. 39, 1087-1091.
- [7] David, A.R., Marc, A.E, Richard, J.A.(1993), Cross-over Experiments. Marcel Dekker INC.
- [8] Willan, A.R., Pater, J.L.(1986), Carryover and the two-period crossover clinical trials. *Biometrics*, vol. 42, 593-599

[ 2003년 2월 접수, 2003년 3월 채택 ]