

2×2 교차설계에 의한 생물학적동등성시험에서 결측치가 있을 때의 통계적 해석 방법

박상규 · 이재영* · 최성업** · 윤미경** · 이재휘** · 최영욱**†

중앙대학교 수확통계학부, *KAIST 테크노 경영대학원, **중앙대학교 약학대학
(2004년 8월 6일 접수 · 2004년 8월 18일 승인)

Statistical Interpretation of Bioequivalence in 2×2 Crossover Design with Missing Observations

Sang-Gue Park, Jae-Young Lee*, Sung-Up Choi**, Mi-Kyeong Yoon**, Jaehwi Lee** and Young Wook Choi**†

Department of Statistics, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

*Graduate School of Management, KAIST, Daejeon 305-701, Korea

**College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received August 6, 2004 · Accepted August 18, 2004)

ABSTRACT—Statistical interpretations in a bioequivalence trial are considered and studied when the missing observations occurred in 2×2 crossover experiment. Patel (1985) suggested the approximate test procedures for carryover effect and drug effect in 2×2 crossover design when some of data are missing in the second period. A modified Patel method is newly proposed to the bioequivalence trial and it is compared with the current method through the simulation study.

Key words—Bioequivalence, Incomplete 2×2 crossover design, Maximum likelihood estimators

생물학적동등성시험에서 일반적으로 채택하고 있는 교차설계법(crossover design)은 통계적 추론이 비교적 복잡한 연구 방법이다. 특히 2×2 교차설계법은 모형의 모수들이 서로 교락되어 있기 때문에 순서효과나 잔존효과 등의 일부 모수가 존재하지 않는다는 가정 하에서 나머지 모수들의 통계적 추론을 하게 된다.¹⁾ 따라서 이들 모수들이 존재하지 않는다고 가정할 때 이것이 타당성을 갖기 위해서는 실험이 계획되고 수행될 때 통계적 가정에 만족될 수 있는 실험이 되어야 한다. 예를 들어 프로토콜 상에 정의되어 있는 피험자 선택 기준에 의해서 피험자를 모집한 후에 확률화(randomization)를 반드시 거쳐야 한다는 것과 적당한 휴약기간(washout period)을 주어 잔존효과(carryover effect)가 존재하지 않도록 해야 한다는 것이 대표적인 것들이다.

식품의약품안전청(KFDA)으로부터 프로토콜을 승인 받아 생물학적동등성시험을 진행하다보면 실제로 피험자가 프로토콜을 위반하는 경우라든지 피험자가 시험을 포기하는 경우 등이 생길 수 있다. 예를 들면 일부 피험자가 프로토콜에서 금지하고 있는 사항을 위반했다든지 혹은 개인적인 사정에 의하여 2시기에 실험에 참여하지 못하게 되어 결측이 발생하는 경우가 바로 그것이다. 이런 경우에는 통상적으로 일부 결

측치가 존재하는 피험자의 자료를 모두 삭제하고 통계처리를 하고 있다. 그러나 2×2 교차설계에 의해 수행되는 생물학적동등성시험은 보통 20명에서 30명 사이의 피험자로 수행되어 표본 수가 작기 때문에 일부 관측치의 임의 삭제가 통계적 분석에 크게 영향을 미칠 가능성이 높다고 할 수 있다.

통계적으로 결측치가 존재하는 문제는 매우 중요한 연구 주제로 다루어져 왔지만 2×2 교차설계법에서는 결측치에 관한 문제가 그리 많이 다루어지지 않았다. Patel²⁾은 2×2 교차설계법을 이용한 임상시험 결과를 분석하는데 결측치가 존재할 때 분석하는 방법을 처음으로 제시하였다. Patel이 제시한 결과는 생물학적동등성시험의 결과에 적용하기에는 몇 가지 사전 연구가 필요하다. 첫 번째로는 Patel이 가정하고 있는 통계적 모형이 현재 KFDA에서 가정하고 있는 모형과 다르기 때문에 이를 수정하여 추론 과정을 재정립해야 한다는 것이고, 둘째는 이렇게 재정립된 통계적 추론이 20-30명의 피험자를 대상으로 실시되는 현 실험 상황에 맞는가 하는 것이다. 최근 Park 등³⁾은 Patel의 연구를 생물학적동등성 시험에 적용시켜 모수들에 관해 통계적 추론을 보고 하였는데, 이 연구에서는 Patel이 제시한 방법과 붓스트랩 방법, 그리고 결측치가 생긴 자료를 제외하고 분석하는 4가지 방법을 모의실험을 통해 통계적으로 비교하였다. 본 논문은 2×2 교차설계법에서 생물학적동등성시험을 수행할 때 제2시기에 피험자의 일부가 사정상 참여하지 못했을 때 관측치의 임의

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

삭제 없이 통계 처리에 모든 관측치를 포함하는 방법을 제시함으로써, 보다 개선된 생물학적동등성 통계 분석의 모델로 삼고자 한다.

통계적 방법론

생물학적동등성시험은 일반적으로 2×2 교차설계법에 의해서 이루어진다. 실험에 참여하는 n명의 피험자를 확률화를 통해 대조약 R을 먼저 먹고 나중에 시험약 T를 먹는 제 1군에 n₁명을 할당하고, 시험약 T를 먼저 먹고 대조약 R을 나중에 먹는 제 2군에 n₂를 할당한다. 실험을 수행하는 과정에서 제 1시기에 실험을 성공적으로 끝마쳤던 피험자들 중 일부가 제 2시기에 여러 가지 이유로 해서 실험에 참여하지 못했다 가정해보자. 즉, 제 1시기에 참여했던 피험자의 수는 n₁+n₂ (=n)이고 이 가운데 제 2시기에 참여한 피험자의 수는 m₁+m₂ (=m)이다.

Table I은 2×2 교차설계법에 의해서 수행된 생물학적동등성시험 자료이다. 확률변수 (y_{ilk}, y_{ik}), (i=1, ..., m_k; k=1, 2)는 생물학적동등성시험 결과 얻어지는 AUC 혹은 C_{max} 같은 대수로 변환된 관찰치로 서로 독립인 이변량 정규분포를 따른다고 하자. 즉,

$$(y_{ilk}, y_{ik}) \sim IN((\mu_{1k}, \mu_{2k}), \Gamma)$$

생물학적동등성시험에서 μ_{jk} 의 통계적 모형과 분산 공분산 행렬 Γ_k 는 일반적으로 다음과 같이 정의된다.¹⁾

$$\mu_{jk} = \mu + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)}, (j=1, 2; k=1, 2) \tag{1}$$

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \lambda_{11} & \lambda_{12} \\ \lambda_{12} & \lambda_{11} \end{pmatrix} \tag{2}$$

모형 (1)에서 P_j는 기간효과를, F_(j,k)는 제제효과를, C_(j-1,k)는 잔존효과를 의미하고, 제제효과와 잔존효과는 다음과 같이 다시 표현될 수 있다.

$$F_{(1,1)} = F_{(2,2)} = F_R; F_{(2,1)} = F_{(1,2)} = F_T \\ C_{(0,1)} = C_{(0,2)} = 0, C_{(1,1)} = C_R, C_{(1,2)} = C_T$$

즉, μ_{11} 과 μ_{22} 는 1군 1시기와 2군 2시기에서 대조약이 처리된 피험자의 반응 평균을 의미하고 μ_{21} 과 μ_{12} 는 1군 2시기와 2군 1시기에서 시험약이 처리된 피험자 반응 평균을 의미한다.

Table I과 같은 생물학적동등성시험에서 제제효과와 잔존효과 등 관심있는 모수들의 통계적 추론을 위해 확률벡터 \underline{Y}_1 와 \underline{Y}_2 를 다음과 같이 정의한다.

$$\underline{Y}_1' = (y_{11}', y_{12}', y_{11}'), \underline{Y}_2' = (y_{21}', y_{22}')$$

Table I—Data Structure of Bioequivalence in Incomplete Model

		Period	
		1	2
Group /Sequence	1	$\underline{y}_{11} = \begin{pmatrix} y_{111} \\ y_{211} \\ \vdots \\ y_{m_1 11} \end{pmatrix}$	$\underline{y}_{21} = \begin{pmatrix} y_{121} \\ y_{211} \\ \vdots \\ y_{m_1 21} \end{pmatrix}$
		$\underline{y}_{11} = \begin{pmatrix} y_{m_1+1,11} \\ \vdots \\ y_{n_1 11} \end{pmatrix}$	Missing
	2	$\underline{y}_{12} = \begin{pmatrix} y_{112} \\ y_{212} \\ \vdots \\ y_{m_2 12} \end{pmatrix}$	$\underline{y}_{22} = \begin{pmatrix} y_{122} \\ y_{222} \\ \vdots \\ y_{m_2 22} \end{pmatrix}$
		$\underline{y}_{12} = \begin{pmatrix} y_{m_2+1,12} \\ \vdots \\ y_{n_2 12} \end{pmatrix}$	Missing

식 (1)과 (2)를 이변량 정규분포를 기초로 구성된 우도함수에 적용하면 다음과 같은 모수들의 최우추정량들을 얻을 수 있다.

$$\hat{\mu}_{1k} = \bar{y}_{1k}^{(n_k)}, \hat{\mu}_{2k} = \bar{y}_{2k}^{(m_k)} + \hat{\rho}(\hat{\mu}_{1k} - \bar{y}_{1k}^{(m_k)}), \bar{y}_{jk}^{(c)} = \sum_{i=1}^c y_{ijk}/c,$$

$$s_{uv} = \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{m_k} (y_{iuk} - \bar{y}_{uk}^{(m_k)})(y_{ivk} - \bar{y}_{vk}^{(m_k)})/m,$$

$$(c = n_k \text{ or } m_k; u, v = 1, 2), \hat{\lambda}_{11} = \frac{n\hat{\lambda}_a + m\hat{\lambda}_b / (1 - \hat{\rho}^2)}{n + m},$$

$$\hat{\lambda}_{12} = \frac{\hat{\rho}}{1 - \hat{\rho}^2} \hat{\lambda}_b, \hat{\lambda}_a = \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (y_{i1k} - \hat{\mu}_{1k})^2 / n,$$

$$\hat{\lambda}_b^2 = \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{m_k} \{ (y_{i2k} - \hat{\mu}_{2k}) - \hat{\rho}(y_{i1k} - \hat{\mu}_{1k}) \}^2 / m,$$

$$\hat{\rho} = \frac{s_{12} + \sqrt{s_{12}^2 - (s_{11} + \hat{\lambda}_a)(s_{22} - \hat{\lambda}_a)}}{s_{11} + \hat{\lambda}_a}$$

여기서 $\hat{\rho}$ 는 Park 등³⁾에 의해서 논의된 Morrison⁴⁾에 의해서 제시된 완전히 관찰된 관측치만을 이용하는 추정량이 아니라 모든 관측치를 이용하는 추정량이고, $(\hat{\mu}_{1k}, \hat{\mu}_{2k})$ 의 근사 분산 공분산 행렬 Γ_k 는 다음과 같이 얻어진다.

$$\Gamma_k = \begin{pmatrix} \lambda_{11}/n_k & \lambda_{12}/n_k \\ \lambda_{12}/n_k & \lambda_{11}[(1 - \rho^2)/m_k + \rho^2/n_k] \end{pmatrix} \quad (3)$$

새롭게 정의된 $\hat{\rho}$ 는 Park 등³⁾에서 사용되었던 분석 방법보다 표준오차를 줄이는 효과를 가져 보다 정확한 통계적 추론을 행할 수 있게 된다.

통계적 가설 검정과 신뢰구간

생물학적동등성시험 결과를 분석할 때 가장 관심의 대상이 되는 것은 제제간의 생물학적동등성을 입증하는 것이지만 2×2 교차설계법에서는 제제효과의 통계적 추론을 다루기 전에 제제효과와 교락되어 있는 잔존효과에 대한 통계적 추론이 선행되어야 한다. 즉, 2×2 교차설계법을 이용해서 두 제제간에 생물학적동등성을 판단하고자 할 때 그 판단이 유효성을 가지려면 먼저 실험에서 잔존효과가 존재하지 않음을 입증해야 한다. 잔존효과에 대한 가설은 다음과 같다.

$$H_{01} : C_R - C_T = 0 \quad (4)$$

그리고 위 가설 (4)를 다시 표현하면 다음과 같다.

$$H_{01} : \theta = (\mu_{11} + \mu_{21}) - (\mu_{12} + \mu_{22}) = 0 \quad (5)$$

Patel²⁾은 가설 (5)에 대한 θ 의 최대우도 추정량에 기초한 검정통계량을 제안하였다.

$$Z_1 = \frac{\hat{\mu}_{11} + \hat{\mu}_{21} - \hat{\mu}_{12} - \hat{\mu}_{22}}{\sqrt{\sum_{k=1}^2 (\hat{\Gamma}_{11k} + 2\hat{\Gamma}_{12k} + \hat{\Gamma}_{22k})}}$$

여기서 $\hat{\Gamma}_{11k}, \hat{\Gamma}_{12k}$ 와 $\hat{\Gamma}_{22k}$ 는 식 (3)에 주어진 $(\hat{\mu}_{1k}, \hat{\mu}_{2k})$ 의 근사 분산 공분산 행렬 Γ_k 의 원소들의 일치추정치이다. 이 검정은 결측치가 존재하지 않는 경우 분산분석표에서 검정되는 F-검정과 일치하게 된다.

통계량 Z_1 은 귀무가설 하에서 m_1 과 m_2 가 충분히 클 때, 근사적인 정규분포를 따르게 된다. Patel은 소표본일 경우 $(n + m - 5)/2$ 인 자유도를 이용해서 t-분포를 사용하기를 제안하였다. 이 방법은 상당히 임의적이긴 하지만 만약 $n = m$ 이면 통계량 Z_1 은 자유도 $n - 2$ 인 정확한 t-분포를 따르기도 하고, Patel이 제시한 모의실험 결과를 보면 n 과 m 이 그리 차이가 나지 않는다면 비교적 정확한 것으로 보인다.

교차설계법에서 두 제제간의 잔존효과가 없다는 것이 판단되면 그 다음으로 중요한 것이 제제효과를 판단하는 것이다. 생물학적동등성의 제제효과에 대한 가설은 다음과 같이 만들 수 있다.

$$H_{02} : -\delta < F_R - F_T < \delta \quad (6)$$

위 가설 (6)을 다시 정리하면

$$H_{02} : -\delta < (\mu_{11} + \mu_{22}) - (\mu_{12} + \mu_{21}) < \delta \quad (7)$$

와 같이 표현할 수 있다. 여기서 δ 는 KFDA에 의해서 log (1.25)로 미리 알려져 있다. 가설 (7)은 Schuurmann⁴⁾의 TOST (two one-sided test)를 사용하거나 혹은 신뢰구간 방법을 이용하여 검정을 완성할 수 있다. KFDA는 90% 신뢰구간을 이용해서 제제간의 생물학적동등성을 판단하므로 Patel²⁾의 결과를 이용해서 다음과 같은 추측변량을 이용해서 신뢰구간을 구축한다.

$$Z_2 = \frac{(\hat{\mu}_{11} + \hat{\mu}_{22} - \hat{\mu}_{12} - \hat{\mu}_{21}) - (F_R - F_T)}{\sqrt{\sum_{k=1}^2 (\hat{\Gamma}_{11k} - 2\hat{\Gamma}_{12k} + \hat{\Gamma}_{22k})}}$$

변량 Z_2 는 표본의 크기가 클 때 근사적으로 정규분포를 따르게 되므로 이를 이용해서 제제효과의 차이 $F_R - F_T$ 의 근사적인 신뢰구간을 구할 수 있다. 하지만 생물학적동등성시험

은 보통 표본의 크기가 그리 크지 않기 때문에 이를 직접 사용하는데 문제가 있는데 이 경우 Patel은 Z_2 와 같은 형식의 변량이 자유도가 $m-2$ 인 t -분포를 사용하기를 제안하였다.

결측자료가 존재할 때 Patel의 방법을 현재 KFDA에서 규정하는 방법처럼 사용하려면 다음과 같이 수정해서 사용할 수 있을 것이다. 실험에서 얻은 원자료에 로그를 취한 후

(i) Patel의 통계량 Z_1 을 계산해서 Patel의 검정통계량을 이용해서 유의수준 5%에서 잔존효과 존재 여부를 검정한다.

(ii) 만약 잔존효과가 존재하지 않는다면 추측변량 Z_2 를 이용해서 제제효과에 대한 90% 신뢰구간을 계산할 수 있다. 이렇게 구성된 제제효과의 90% 신뢰구간을 $\log(0.8)$ 과 $\log(1.25)$ 와 비교하여 제제간의 생물학적동등성을 판단하게 된다.

Park 등³⁾은 변량 Z_2 에 기초한 신뢰구간과 붓스트랩 신뢰구간을 모의실험을 통해 비교하였고 Z_2 에 기초한 신뢰구간이 비교적 유의수준을 잘 맞추고 검정력도 우수하다는 것을 입증하였다. 본 논문에서 새롭게 제시된 상관계수 추정량 $\hat{\rho}$ 을 이용한 변량 Z_2 에 기초한 신뢰구간은 Park 등³⁾에서 논의된 추정량보다 통계적으로 효율적인 방법이기 때문에 Park 등에서 논의된 결과보다 유의수준도 잘 맞추고 검정력도 우수할 것으로 예상된다.

모의실험 결과 비교

두 제제간의 생물학적동등성을 판단하는데 제안된 통계적 방법의 유효성을 검증하기 위해 모의실험을 수행하였다. 모의실험에서는 제 2시기에 결측이 생기면 결측이 발생된 피험자를 제외하고 생물학적동등성을 비교하는 현재 KFDA에서 추천하고 있는 방법과 제 2시기에서 결측이 생겼을 때 이미 관측된 제 1시기에서의 관찰치를 제외하지 않고 통계적인 방법으로 이 값을 이용하는 본 연구논문에서 제안된 방법을 다양한 상황 하에서 비교하였다.

피험자의 수는 제제간의 생물학적동등성을 입증하는데 가장 보편적으로 사용하는 군당 12명을 기준으로 하였고 각 군당 각각 2명의 결측이 발생하는 경우와 한 군에서 1명과 다른 군에서 2명의 결측이 발생하는 경우를 가정하였다. 반응값은 SAS 프로그램을 통해 이변량 정규분포를 가정하고 대조약의 평균치를 100, 변동계수를 0.1, 두 기간 사이에 상관계수를 0.2, 0.5 및 0.8, 제제간의 평균차이를 -0.25, -0.2231, -0.2, -0.1, 0, 0.1, 0.2, 0.2231 및 0.25인 상황에서 각각 생성하였다. 대조약의 평균치를 100으로 하고 변동계수를 0.1로 가정한 이유는 기존의 문헌¹⁾에서 이루어진 생물학적동등성 모의실험에서 이러한 가정이 많이 이루어졌기 때문이고 두 기간의 상관계수가 0부터 1까지 다양하게 나타날 수 있

Table II—Bioequivalence Testing Simulation Results ($n_1 = n_2 = 12$, $m_1 = m_2 = 10$)

Correlation coefficient	Difference of mean	Method by KFDA	Method suggested in this study
0.2	-0.25	3	3
	-0.2231	45	54
	-0.2	289	336
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	304	360
	0.2231	54	55
0.5	0.25	1	1
	-0.25	2	2
	-0.2231	50	56
	-0.2	392	456
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	406	467
0.8	0.2231	47	54
	0.25	0	0
	-0.25	0	0
	-0.2231	54	57
	-0.2	700	716
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	746	750
	0.2231	49	53
	0.25	0	0

지만 비교적 상관이 적은 0.2, 중간 정도의 0.5, 상관이 높은 0.8이면 다양한 교차설계의 특성을 다 볼 수 있다는 판단 하에서 이루어졌다. 또한 제제간의 평균치를 변화시키면서 생물학적동등성 채택 변화 패턴을 관찰하였다. 모의실험은 각 상황 하에서 1000번의 반복을 통해 결과를 요약하였다.

Table II는 평균의 차이가 -0.25와 0.25인 경우를 제외하고 모두 두 제제간의 생동성이 인정되는 상황을 재현한 것이다. 따라서 -0.25와 0.25인 경우에는 생물학적동등성 판단이 낮을수록, 그 외의 경우에는 생물학적동등성 판단이 높을수록 방법론의 유효성이 높다고 하겠다. 제제간의 생물학적동등성 판단은 각 상황 하에서 각 군당 12명의 자료를 생성한 후에 제 2시기에서 각각 2개의 자료를 임의로 제거한 후 로그변환한 후 제제효과의 90% 신뢰구간을 $\log(0.8)$ 과 $\log(1.25)$ 와 비교하여 제제간의 생물학적동등성을 판단하였다. 전체적으로 제제간의 생물학적 비동등성이 나타나는 경우는 두 방법론이 같은 결과를 보여주고 있고 제제간의 생물학적 동등성이 나타나는 경우에는 새롭게 제안된 방법이 기존의

Table III—Bioequivalence Testing Simulation Results ($n_1 = n_2 = 12$, $m_1 = 11$, $m_2 = 10$)

Correlation coefficient	Difference of mean	Method by KFDA	Method suggested in this study
0.2	-0.25	5	5
	-0.2231	48	52
	-0.2	302	350
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	299	355
	0.2231	45	50
	0.25	0	2
0.5	-0.25	1	1
	-0.2231	47	57
	-0.2	424	487
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	410	467
	0.2231	46	53
	0.25	0	0
0.8	-0.25	0	0
	-0.2231	55	57
	-0.2	736	750
	-0.1	1000	1000
	0	1000	1000
	0.1	1000	1000
	0.2	755	766
	0.2231	45	54
	0.25	0	0

사용되고 있는 방법에 비해 제제간의 생동성을 더 올바르게 판단하고 있는 것으로 나타나고 있다. 예를 들어 두 기간의 상관계수가 0.2이고 제제간의 평균의 차이가 -0.2로 나타날 때 현재 KFDA에서 추천하고 있는 방법으로는 1000번 중 287번 제제간의 생물학적동등성을 판단하고 있고, 본 연구논문에서 제안한 방법으로는 336번 제제간의 생물학적동등성을 판단하고 있다. 즉, 본 연구논문에서 제안한 방법을 이용하면 현재 KFDA에서 추천하고 있는 방법으로 제제간의 생물학적동등성을 판단하는 것보다 49번 더 생물학적동등성을 판단할 수 있다는 것이다. 이런 현상은 두 시기간의 상관계수가 0.2로 비교적 낮을 때 두드러진 것으로 나타나고 있으며 다른 상황에서도 제안된 방법론이 기존의 방법보다 더 제제간의 생물학적동등성을 많이 판단하고 있음을 알 수 있다.

Table III는 각 군당 12명의 자료를 생성한 후에 제 2시기에서 한 군에서는 1명을 또 다른 군에서는 2명의 자료를 임의로 제거한 후 로그변환한 후 제제효과의 90% 신뢰구간을 $\log(0.8)$ 과 $\log(1.25)$ 와 비교하여 제제간의 생물학적동

등성을 판단하였다. Table III의 결과는 Table II의 결과와 매우 유사한 결과를 나타내고 있음을 쉽게 알 수 있다.

모의실험 결과를 참조하여보면 본 연구논문에서 제안된 방법이 기존에 KFDA에서 추천되고 있는 방법에 비해서 제제간의 생물학적동등성을 더 올바르게 판단하고 있음을 알 수 있다.

결 론

제제간의 생물학적동등성시험에서 실험 도중에 결측치가 발생하게 되면 결측치를 가지는 피험자를 제외하고 생물학적동등성을 입증하는 것이 현재 식품의약품안전청의 추천 사항이다. 하지만 적은 표본으로 실험을 수행하는 생물학적동등성시험의 경우 결측치를 가지는 피험자 자료의 제외가 결론에 크게 영향을 줄 수 있다는 것은 알려져 왔다.

본 연구에서는 제제간의 생물학적동등성시험에서 제 2시기에 일부 결측치가 발생했을 때 주어진 정보를 최대한 고려하여 제제간의 생물학적동등성을 판단할 수 있는 통계적 방법을 제안했다. 제안된 방법은 기존에 KFDA에서 추천하고 있는 방법이나 Park 등³⁾에 의해서 제시된 관측된 자료를 불완전하게 이용하는 방법에 비해서 주어진 모든 정보를 이용한다는 차원에서 통계적인 최적성을 가지고 있다고 하겠다. 또한 모의실험에서 보듯이 KFDA에서 추천된 방법을 사용하는 것보다 제제간의 생물학적동등성이 인정될 때 이를 생물학적동등성 제제로 판단하는 비율도 높기 때문에 제제간의 생물학적동등성시험에서 결측치가 존재할 때 본 연구 논문에서 제안된 방법의 사용을 적극 고려해야한다고 생각된다.

문 헌

- 1) S.C. Chow and J.P. Liu, *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Marcel Dekker, New York (2000).
- 2) H.I. Patel, Analysis of incomplete data in a two-period crossover design with reference to clinical trials, *Biometrika*, **72**, 411-418 (1965).
- 3) S. Park, Y. Choi, N. Lim and H. Shin, Bioequivalence for Crossover Experiment with Missing Observations, *The Korean Communications in Statistics*, **11**, 235-246 (2004).
- 4) D.F. Morrison, A test for equality of means of correlated variates with missing data on one response. *Biometrika*, **60**, 101-105 (1973).
- 5) D.J. Schuurmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **15**, 657-680 (1987).