

다중 그룹 상황에서의 최소 효과 용량을 정하는 비모수적 검정법

배수현^a, 김동재^{1,a}

^a가톨릭대학교 대학원 의학통계학과

요약

신약 개발 연구 또는 임상시험에서 개발된 약이 0용량 대조군과 비교해 효과 차이가 있는 가장 작은 용량을 최소 효과 용량(MED)이라 한다. 본 논문에서는 다중 그룹 상황에서 동시적(simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하기 위하여 위치(placement)에 기초한 비모수적 방법을 제시하였다. 또한 Monte Carlo 모의실험을 통하여 기존에 제시된 검정법과 본 논문에서 제안한 검정법의 검정력(power)과 FWE(Family-wise Error Rate)를 비교하였다.

주요어: 최소 용량 효과(MED), 위치(placement), 다중-그룹.

1. 서론

용량 반응의 연구에서 독물학 연구와 신약 개발 연구의 초점은 다르다. 독물학 연구의 가장 큰 목적은 고려된 사항 안에서 독소의 안정성을 확인하는 것이다. 그에 반해 신약 개발의 주된 목적은 몇몇 증가하는 용량 수준에서 0용량 수준(zero-dose level)의 대조군과 효과 차이가 있는 최소 용량 수준을 정하는 것이다. 이러한 최소 용량 수준을 최소 효과 용량(Minimum Effective Dose; MED)이라 한다 (Ruberg, 1989).

최소 효과 용량을 확인하기 위한 비모수적 방법은 많은 발전을 하였다. 예를 들어 일원 배치 모형에서 Shirley (1977)와 Williams (1986)는 용량 반응 가정이 단조증가(monotonically increasing)하는 경우에 표본평균의 등위 회귀에 근거한 검정법을 제시하였다. 또한 Chen과 Wolfe (1993)는 처리 효과가 일정 용량 수준까지 증가하다가 그 용량 수준 이상부터는 효과가 감소되는 우산형 패턴(umbrella pattern) 가정에서 검정법을 제안하였고, Chen (1999)은 용량 반응의 패턴 가정에 관계없이 최소 효과 용량을 확인하는 Mann-Whitney 통계량을 이용한 step-down closed 검정법을 제시하였다. 랜덤화 블록 모형에서는 Williams (1986)의 검정법을 확장한 House (1986) 검정법과 Chen (1999)의 검정법을 확장한 Chen과 Jan (2002)의 검정법이 있다.

그러나 신약 개발 연구 안에 여러 관심 있는 요인 때문에 다중 그룹 상황이 포함되어 있다면 최소 효과 용량은 각각의 그룹 안에서 다르게 나타날 것이다. 그래서 각각의 그룹 안에서 동시적(simultaneous)으로 최소 효과 용량을 확인하는 것이 중요하게 되었다. 기존에 각각의 그룹 안에서 동시적(simultaneous)으로 최소 효과 용량을 확인하는 검정법으로는 Jan과 Chen (2004)이 제안한 검정법이 있다. 이 검정법은 Mann-Whitney 통계량을 이용한 Chen (1999)의 step-down closed 검정법을 확장시킨 방법이다.

본 논문에서는 대조군의 크기가 점점 커질수록 더 유용할 것으로 보이는 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 위치 통계량(linear placement statistic)을 Jan과 Chen (2004) 검정법의 Mann-Whitney 통계

¹ 교신저자: (137-701) 서울특별시 서초구 반포4동, 가톨릭대학교 대학원 의학통계학과, 교수.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr

량 대신 이용하여 다중 그룹 상황에서 동시적(Simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하기 위한 검정법을 제안한다. 위치(placement)를 Updated와 Fixed의 두 가지 형태로 나타내었고, 각각의 위치에 대하여 정규 점수함수(normal score function)와 지수 점수함수(exponential score function)를 이용하여 선형 위치 통계량을 제시하였다. 또한, 기존의 Jan과 Chen (2004) 검정법과 본 논문에서 제안한 검정법의 검정력(power), FWE(Family-Wise Error Rate), 검정력 결여(lack of power)를 비교하기 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실시하였다.

2. 방법

Jan과 Chen (2004)의 논문은 가설을 검정하기 위해 step-down closed 방법을 사용하는데 이 방법은 대조군의 표본수에 대비하여 다른 시험군의 표본수에 큰 영향을 받는다는 특성이 있다. 한 군의 표본수가 다른 군의 표본수보다 상대적으로 큰 상황을 가정해 보자. 모집단의 분포가 연속형이란 가정 하에서 이표본(two-sample) 분포 무관 검정에서 주로 사용되는 것은 윌콕슨 순위합검정(Wilcoxon rank sum test) 등과 같은 선형 순위 검정(linear rank test)이지만, 이러한 상황에서 더욱 유용한 방법으로는 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 위치 검정(line placement test)이 있다. 선형 위치 검정은 표본 크기가 큰 집단의 나열된 관찰값들 안에서 표본 크기가 작은 관찰값들의 위치(Placement)에 기초한 절차이다.

2.1. 선형 위치(linear placement)와 점수함수(score function)의 소개

X_1, \dots, X_m 과 Y_1, \dots, Y_n 을 분포함수가 각각 $F(\cdot)$ 과 $G(\cdot)$ 인 모집단으로부터 추출한 서로 독립인 확률 표본이라 하자. $U_i = F_m(Y_i)$, $i = 1, \dots, n$ 으로 부터 벡터 $\mathbf{U} = (U_1, \dots, U_n)$ 을 정의한다. 여기서 $F_m(\cdot)$ 은 X 들의 표본 분포 함수이다. X 들 안에서 Y_i 들의 위치(Placement)를 다음과 같이 정의한다.

$$mU_i = [X\text{들의 개수} \leq Y_i].$$

그리고 ξ 은 $[0,1]$ 에서 정의된 실변수 르베그 가측 함수(Lebesgue measurable functions)집합이라 한다면 다음과 같은 형태의 모든 통계량을 선형 위치 통계량으로 정의한다.

$$S_{n,m} = \sum_{i=1}^n \phi_m(U_i), \quad \phi_m(\cdot) \in \xi,$$

여기서 $\phi_m(\cdot)$ 은 점수함수(score function)로 X 분포에서의 Y_i 들의 누적확률에 대한 함수이다. 선형 위치 통계량을 만드는 특별한 점수 함수로는 $\phi_m(x) = x$ 인 균일 점수함수, $\phi_m(x) = \Phi^{-1}(x)$ ($\Phi(t) = \int_{-\infty}^t 1/\sqrt{2\pi} e^{-u^2/2} du$)인 정규(normal) 점수함수, $\phi_m(x) = -\ln(1-x)$ 인 지수(exponential) 점수함수가 있다. 각각의 점수함수에 따른 선형 위치 통계량은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} S_{n,m}^U &= \sum_{i=1}^n mU_i, \\ S_{n,m}^{NS} &= \sum_{i=1}^n \Phi^{-1} \left[\frac{mU_i + 1}{m + 2} \right], \\ S_{n,m}^E &= - \sum_{i=1}^n \ln \left[1 - \frac{mU_i}{m + 1} \right]. \end{aligned}$$

특히 균등 점수함수일 때는 이 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량과 Mann-Whitney-Wilcoxon 통계량의 검정결과가 동일하다.

귀무가설 $H_0 : F(\cdot) \equiv G(\cdot)$ 하에서 선형 위치 통계량 $S_{n,m} = \sum_{i=1}^n \phi_m(U_i)$ 의 평균과 분산은 아래와 같다.

$$E_0(S_{n,m}) = \bar{\phi}_m,$$

$$\text{Var}_0(S_{n,m}) = \frac{n(m+n+1)}{(m+1)(m+2)} \left[\sum_{i=1}^m \phi_m^2\left(\frac{i}{m}\right) - (m+1)\bar{\phi}_m^2 \right],$$

여기서 $\bar{\phi}_m = [\sum_{i=1}^m \phi_m(i/m)]/(m+1)$ 이다.

마지막으로 이런 선형 위치 통계량 $S_{n,m}$ 에 기초하여 두 표본 X 와 Y 가 동일한 모집단에서 나왔는지를 검정하기 위한 기각역은 점수함수 $\phi_m(\cdot)$ 에 의존한다. 만약 $S_{n,m} \geq S_\alpha$ 이면 귀무가설을 기각한다. 여기서 S_α 는 귀무가설 분포의 상위 α 백분위수이다.

2.2. 선형 위치(linear placement)를 이용한 Jan과 Chen (2004) 검정법의 확장

이 절에서는 Updated와 Fixed의 위치(Placement)에 대하여 정규 점수함수(normal score function)와 지수 점수함수(exponential score function)를 사용한 선형 위치 통계량을 이용하여 다중 그룹 상황에서 동시적(Simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 정하는 비모수적 검정법을 제안한다.

그룹 수준이 r 이고 $0, 1, \dots, c$ 로써 증가하는 용량 수준의 군이 존재한다고 가정하자. 여기서 0은 0용량 수준 또는 위약 대조군을 나타낸다. Y_{iju} 는 i 번째 그룹, j 번째 용량의 u 번째 관찰값으로 정의한다 ($i = 1, \dots, r, j = 0, 1, \dots, c, u = 1, \dots, n$).

모든 Y_{iju} 는 상호 독립이고 각 연속형 확률분포 $F_{ij}(y) = F(Y - \mu_{ij})$ 을 따른다고 가정하자. 여기서 μ_{ij} 는 i 번째 그룹의 j 번째 용량 효과를 나타낸다. i 번째 그룹의 최소 효과 용량을 $\text{MED}_i = \min\{j : \mu_{ij} > \mu_{i0}\}$ 로 정의한다. 이러한 다중 그룹 상황에서 각각 그룹의 최소 효과 용량을 동시적(simultaneous)으로 확인하기 위한 Tamhane 등 (1996)의 가설족 $\mathbf{H} = [(H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r}) : 1 \leq j_1, \dots, j_r \leq c]$ 으로써의 순차적 가설을 아래와 같이 정의한다. 여기서 $(H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r})$ 은 가설 $H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r}$ 의 동시적 검정을 나타낸다.

$$H_{0,ij_i} : \mu_{i0} = \mu_{i1} = \dots = \mu_{ij_i},$$

$$H_{1,ij_i} : \mu_{i0} = \mu_{i1} = \dots = \mu_{ij_i-1} < \mu_{ij_i}, \quad j_i = 1, \dots, c.$$

그러므로 가설 $(H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r})$ 의 α -level closed 절차 (Tamhane 등, 1996)를 동시적(simultaneous) MED_i 를 확인하기 위해 이용할 수 있다. closed testing scheme strongly controls the family-wise error rate(FWE)는 적어도 하나는 사실인 H_{0,ij_i} 를 기각할 확률이다. 만약 j_i^* 가 H_{0,ij_i} 를 기각할 수 있는 가장 작은 j_i 라면 j_i^* 를 i 번째 그룹의 $\widehat{\text{MED}}_i$ 라고 한다. j_i 에서 아래첨자 i 의 사용은 동시적(simultaneous) MED_i 를 확인하기 위해 필요하다.

이제부터 Updated와 Fixed의 위치(placement)에 대하여 정규 점수함수(normal score function)와 지수 점수함수(exponential score function)를 이용한 선형 위치 통계량을 제시하겠다.

2.2.1. Updated 위치를 이용한 통계량

i 번째 그룹에서 0용량 대조군을 포함한 j 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준들의 조합군과 비교하는 j 번째 용량 수준의 u 번째 관찰값, Y_{iju} 의 Updated 위치를 아래와 같이 정의한다.

$$m_{ij}U_{iju} = [Y_{isv} \text{들의 개수} \leq Y_{iju}], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c, u = 1, \dots, n, s = 0, \dots, j-1, v = 1, \dots, n,$$

여기서 v 는 s 번째 용량수준의 표본을 나타내고 m_{ij} 는 j 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준들의 총 표본수를 나타낸다. 즉, $m_{ij} = \sum_{s=0}^{j-1} n$ 이다.

동시적 검정을 위하여 i 번째 그룹에서 j 번째 용량 수준보다 작은 모든 용량 수준들의 조합군과 비교하는 j 번째 용량 수준의 정규 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 T_{ij} 와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 E_{ij} 는 다음과 같다.

$$T_{ij} = S_{n,m_{ij}}^{NS} = \sum_{u=1}^n \Phi \left[\frac{m_{ij} U_{iju} + 1}{m_{ij} + 2} \right], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c,$$

$$E_{ij} = S_{n,m_{ij}}^E = \sum_{u=1}^n \ln \left[1 - \left(\frac{m_{ij} U_{iju}}{m_{ij} + 1} \right) \right], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c.$$

또한 다른 그룹간 관찰값은 독립이므로 귀무가설 ($H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r}$)하에서 T_{ij} 와 E_{ij} 의 평균과 분산은 다음과 같다.

$$E(T_{ij}) = 0$$

$$\text{Var}(T_{ij}) = \frac{n(m_{ij} + n + 1)v_{m_{ij}+1}}{(m_{ij} + 1)(m_{ij} + 2)}, \quad v_{m_{ij}+1} = \sum_{l=1}^{m_{ij}+1} \left[\Phi^{-1} \left(\frac{l}{m_{ij} + 2} \right) \right]^2,$$

$$E(E_{ij}) = \frac{n \left[(m_{ij} + 1) \ln(m_{ij} + 1) - \ln((m_{ij} + 1)!) \right]}{m_{ij} + 1} = n\bar{\phi}_{m_{ij}},$$

$$\text{Var}(E_{ij}) = \frac{n(m_{ij} + n + 1) \left[q_{m_{ij}+1} - (m_{ij} + 1)! \bar{\phi}_{m_{ij}}^2 \right]}{(m_{ij} + 1)(m_{ij} + 2)}, \quad q_{m_{ij}+1} = \sum_{l=1}^{m_{ij}+1} \left[\ln \left(\frac{l}{m_{ij} + 1} \right) \right]^2.$$

대표본하에서 통계량 $(T_{ij} - E(T_{ij})) / \sqrt{\text{Var}(T_{ij})}$ 와 $(E_{ij} - E(E_{ij})) / \sqrt{\text{Var}(E_{ij})}$ 가 정규분포함을 이용하여 step-down closed 방법을 위한 정규 점수함수를 이용한 통계량 NH_{ij}^{NS} 와 지수 점수함수를 이용한 통계량 NH_{ij}^E 를 다음과 같이 정의한다.

$$\text{NH}_{ij}^{NS} = \frac{[T_{ij} - E(T_{ij})]}{\sqrt{\text{Var}(T_{ij})}}, \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c,$$

$$\text{NH}_{ij}^E = \frac{[E_{ij} - E(E_{ij})]}{\sqrt{\text{Var}(E_{ij})}}, \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c.$$

$H_{0,ij}$ ($j = 1, \dots, c$)하에서 NH_{ij}^{NS} 는 근사적으로 표준정규분포하며 통계량 $\text{NH}_{i1}^{NS}, \text{NH}_{i2}^{NS}, \dots, \text{NH}_{ic}^{NS}$ 은 상관관계가 없고, NH_{ij}^E 는 근사적으로 표준정규분포하며 통계량 $\text{NH}_{i1}^E, \text{NH}_{i2}^E, \dots, \text{NH}_{ic}^E$ 은 상관관계가 없다. 사영 이론 (Randles와 Wolfe, 1979)에 의해 귀무가설 $H_{0,ic}$ 하에서 $(\text{NH}_{i1}^{NS}, \text{NH}_{i2}^{NS}, \dots, \text{NH}_{ic}^{NS})$ 와 $(\text{NH}_{i1}^E, \text{NH}_{i2}^E, \dots, \text{NH}_{ic}^E)$ 는 근사적으로 평균이 0이고 항등 공분산행렬인 c -변량 정규분포를 따른다. 게다가 서로 다른 그룹간 관찰값은 독립이므로 $H_{0,ic}$ ($i = 1, \dots, r$)에서 $(\text{NH}_{11}^{NS}, \dots, \text{NH}_{1c}^{NS}, \dots, \text{NH}_{r1}^{NS}, \dots, \text{NH}_{rc}^{NS})$ 와 $(\text{NH}_{11}^E, \dots, \text{NH}_{1c}^E, \dots, \text{NH}_{r1}^E, \dots, \text{NH}_{rc}^E)$ 는 근사적으로 평균이 0벡터이고 항등상관행렬인 $r \times c$ -변량 정규분포를 따른다.

이제 Updated 위치로부터 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 $\text{NH}^{NS}, \text{NH}^E$ 검정 통계량을 이용하여 확장된 step-down closed (Tamhane 등, 1996) 방법으로 동시적(simultaneous) 가설 $H_{0,ij}$ ($i =$

$1, \dots, r, 1 \leq j_1, \dots, j_r \leq c$) 을 검정, 다중 그룹 상황에서 동시적(simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하겠다.

검정통계량 Z_{ij} ($i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c$)은 평균이 0벡터이고 상관행렬 R 은 단위상관행렬인 근사적 정규분포를 가정하자. $Z_{(r \times c)} = \max[Z_{ij} : 1 \leq i \leq r, 1 \leq j \leq c]$ 를 나타낸다. $z_{(r \times c)}$ 와 $Z[\alpha, r \times c, R]$ 를 $Z_{(r \times c)}$ 의 관찰값과 상위 α 백순위수라고 하자. 여기서 $Z[\alpha, r \times c, R]$ 은 단위상관행렬 R 이 사용되므로 $Z[\alpha, k_1, R] = Z[\alpha, k_1, \rho = 0]$ 은 Hochberg와 Tamhane (1987)의 표 6에서 찾을 수 있다. 첫 번째 단계에서 c_{1i} 를 i 번째 그룹 안에서 검정하는 가설의 수, $k_1 = c_{1i} + \dots + c_{1r}$ 를 검정하는 총 가설의 수라고 하자. $z_{(k_1)}$ 이 $g(k_1)$ 번째 그룹의 $d(k_1)$ 용량에서 발생하였다고 가정하자. 여기서 $g(k_1)$ 과 $d(k_1)$ 는 $z_{(k_1)}$ 의 원래 처리 그룹과 처리 용량 수준을 나타낸다. $z_{(k_1)} \geq Z[\alpha, r \times c, R]$ 이라면 모든 $j = d(k_1), \dots, c_{1g(k_1)}$ 에 대하여 $H_{0,g(k_1)j}$ 을 기각하고 그렇지 않으면 검정을 멈춘다. 즉, $z_{(k_1)} \geq Z[\alpha, r \times c, R]$ 이면 $g(k_1)$ 그룹의 $d(k_1), \dots, c_{1g(k_1)}$ 용량 수준을 제외하고 재정의된 각 그룹의 가설수 c_{2i} 와 모든 그룹의 가설수 k_{2i} 를 가지고 두 번째 단계로 들어가고 그렇지 않으면 검정을 멈추고 모든 귀무가설을 수용한다. 일반적으로 남겨진 총 가설수 k_l 개를 가진 l 번째 단계에서의 검정에서 $g(k_l)$ 번째 그룹의 $d(k_l)$ 용량 수준에서 발생한 $z_{(k_l)}$ 이 유의하다면 모든 $j = d(k_l), \dots, c_{lg(k_l)}$ 에서 $H_{0,g(k_l)j}$ 를 기각하고, 그렇지 않으면 검정을 종료한다. 만약 m 번째 단계에서 검정이 종료되었다면, $c_{mi} + 1$ 로서 MED_i 를 추정한다. 즉, $\widehat{MED}_i = c_{m_i+1}, i = 1, \dots, r$ 이다.

2.2.2. Fixed 위치를 이용한 통계량

i 번째 그룹에서 고정된 0용량 대조군과 비교하는 j 번째 용량의 u 번째 관찰값, Y_{iju} 의 Fixed 위치를 아래와 같이 정의한다.

$$m_{ij}^* U_{iju}^* = [Y_{i0v} \text{들의 개수} \leq Y_{iju}], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c, u = 1, \dots, n, v = 1, \dots, n,$$

여기서 v 는 0용량 수준의 표본을 나타내고 m_{ij}^* 는 0용량 수준의 표본수를 나타낸다. 즉 $m_{ij}^* = n$ 이다.

동시적 검정을 위하여 i 번째 그룹에서 고정된 0용량 대조군과 비교하는 j 번째 용량 수준의 정규 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 T_{ij}^* 와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량 E_{ij}^* 는 다음과 같다.

$$T_{ij}^* = S_{n,m,ij}^{NS^*} = \sum_{u=1}^n \Phi \left[\frac{m_{ij}^* U_{iju}^* + 1}{m_{ij}^* + 2} \right], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c,$$

$$E_{ij}^* = S_{n,m,ij}^{E^*} = \sum_{u=1}^n \ln \left[1 - \left(\frac{m_{ij}^* U_{iju}^*}{m_{ij}^* + 1} \right) \right], \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c.$$

다른 그룹간 관찰값은 독립이므로 귀무가설 ($H_{0,1j_1}, \dots, H_{0,rj_r}$)하에서 T_{ij}^* 와 E_{ij}^* 의 평균과 분산은 아래와 같다

$$E(T_{ij}^*) = 0,$$

$$\text{Var}(T_{ij}^*) = \frac{n(2n+1)v_{n+1}}{(n+1)(n+2)}, \quad v_{n+1} = \sum_{l=1}^{n+1} \left[\Phi^{-1} \left(\frac{l}{n+2} \right) \right]^2,$$

$$E(E_{ij}^*) = \frac{n[(n+1)\ln(n+1) - \ln((n+1)!)]}{n+1} = n\bar{\phi}_n,$$

$$\text{Var}(E_{ij}^*) = \frac{n(2n+1)[q_{n+1} - (n+1)! \bar{\phi}_n^2]}{(n+1)(n+2)}, \quad q_{n+1} = \sum_{l=1}^{n+1} \left[\ln \left(\frac{l}{n+1} \right) \right]^2.$$

대표분하에서 통계량 $(T_{ij}^* - E(T_{ij}^*)) / \sqrt{\text{Var}(T_{ij}^*)}$ 와 $(E_{ij}^* - E(E_{ij}^*)) / \sqrt{\text{Var}(E_{ij}^*)}$ 가 정규분포함을 이용하여 step-down closed 방법을 위한 정규 점수함수를 이용한 통계량 NP_{ij}^{NS} 와 지수 점수함수를 이용한 통계량 NP_{ij}^E 를 다음과 같이 정의한다.

$$\text{NP}_{ij}^{NS} = \frac{[T_{ij}^* - E(T_{ij}^*)]}{\sqrt{\text{Var}(T_{ij}^*)}}, \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c,$$

$$\text{NP}_{ij}^E = \frac{[E_{ij}^* - E(E_{ij}^*)]}{\sqrt{\text{Var}(E_{ij}^*)}}, \quad i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c.$$

$H_{0,ij} (j = 1, \dots, c)$ 하에서 NP_{ij}^{NS} 와 NP_{ij}^E 는 근사적 표준정규분포하며 $\text{NP}_{i1}^{NS}, \text{NP}_{i2}^{NS}, \dots, \text{NP}_{ic}^{NS}$ 간 상관관계와 $\text{NP}_{i1}^E, \text{NP}_{i2}^E, \dots, \text{NP}_{ic}^E$ 간 상관관계는 j 와 j' 이 같은 경우를 제외하고는 Hettmansperger (1984)안에 A13이론의 결과로 1/2에 가까워진다. 그러므로 사영 이론 (Randles와 Wolfe, 1979)에 의해 귀무가설 $H_{0,ic}$ 하에서 $(\text{NP}_{i1}^{NS}, \text{NP}_{i2}^{NS}, \dots, \text{NP}_{ic}^{NS})$ 와 $(\text{NP}_{i1}^E, \text{NP}_{i2}^E, \dots, \text{NP}_{ic}^E)$ 는 근사적으로 평균이 0이고, 상관계수행렬 $A = (\rho_{jj'})$ 인 c -변량 정규분포를 따른다. 게다가 서로 다른 그룹간 관찰값은 독립이므로 귀무가설 $H_{0,ic} (i = 1, \dots, r)$ 하에서 $(\text{NP}_{i1}^{NS}, \dots, \text{NP}_{ic}^{NS}, \dots, \text{NP}_{i1}^{NS}, \dots, \text{NP}_{ic}^{NS})$ 와 $(\text{NP}_{i1}^E, \dots, \text{NP}_{ic}^E, \dots, \text{NP}_{i1}^E, \dots, \text{NP}_{ic}^E)$ 는 근사적으로 평균이 0벡터이고 상관행렬 $R = \text{diag}(A, \dots, A)$ 인 근사적 $r \times c$ -변량 정규분포를 따른다.

이제 Fixed 위치로부터 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 $\text{NP}^{NS}, \text{NP}^E$ 검정 통계량을 이용하여 확장된 step-down closed (Tamhane 등, 1996) 방법으로 동시적(simultaneous) 가설 $H_{0,ij_i} (i = 1, \dots, r, 1 \leq j_1, \dots, j_r \leq c)$ 을 검정, 다중 그룹 상황에서 동시적(simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하겠다.

검정통계량 $Z_{ij} (i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c)$ 은 평균이 0벡터이고 상관행렬이 $R = \text{diag}(A, \dots, A)$ 근사적 정규분포를 가정하자. $Z_{(r \times c)} = \max[Z_{ij} : 1 \leq i \leq r, 1 \leq j \leq c]$ 를 나타낸다. $z_{(r \times c)}$ 와 $Z[\alpha, r \times c, R]$ 를 $Z_{(r \times c)}$ 의 관찰값과 상위 α 백분위수라고 하자. 여기서 $Z[\alpha, r \times c, R]$ 의 상관계수행렬 R 이 product correlation structure (Hochberg와 Tamhane, 1987)이 아니므로 계산이 어렵다. 그래서 상관계수행렬 R 안에 들어간 비대각 값을 그들의 산술평균 $\bar{\rho}_l$ 으로 대신하는 Dunnett와 Tamhane (1991)이 제안한 근사적이고 덜 보수적인 방법을 이용하였다. 그러면 $Z[\alpha, k_l, R] = Z[\alpha, k_l, \rho = \bar{\rho}_l]$ 이므로 계산이 쉽고 Hochberg와 Tamhane (1987)의 표 4에서도 찾을 수 있다.

각각의 그룹의 효과 용량을 찾기 위한 Fixed 위치에 대한 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량의 확장된 step-down closed (Tamhane 등, 1996) 방법은 2.2.1 절의 방법과 동일하다.

3. 모의실험

다중 그룹 상황에서 동시적(simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인을 위한 기존의 방법인 Jan과 Chen (2004)의 NH, NP 검정법과 본 논문에서 제시한 Updated 위치로부터 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 $\text{NH}^{NS}, \text{NH}^E$ 검정법과 Fixed 위치로부터 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 $\text{NP}^{NS}, \text{NP}^E$ 검정법의 검정력(power), FWE(family-wise error rate)를 비교하기 위하여 Monte Carlo 모의실험을 실행하였다. 검정력(power)은 모든 그룹에서 0용량 대조군과 유의한 차이가 있는 실제(true) 최소 효과 용량을 추정해 내는 비율이고 FWE는 어떤 그룹에서 효과가 없는 (0용량 대조군과

표 1: $\alpha = 0.05, r = 2, c = 3$ 에서 추정된 검정력과 FWE; 정규분포

그룹	θ_{10}	θ_{20}	θ_{30}	N	Power						FWE					
					NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E	NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E
1	0	0	4.5	7	0.874	0.677	0.884	0.884	0.657	0.634	0.041	0.036	0.049	0.050	0.046	0.043
2	0	4.5	4.5	10	0.952	0.876	0.946	0.941	0.885	0.862	0.040	0.045	0.046	0.050	0.044	0.045
1	0	0	4.5	7	0.750	0.670	0.756	0.740	0.704	0.666	0.048	0.047	0.049	0.049	0.046	0.041
2	4.5	4.5	4.5	10	0.911	0.909	0.917	0.903	0.907	0.888	0.046	0.043	0.045	0.046	0.042	0.039
1	0	4.5	4.5	7	0.805	0.767	0.799	0.777	0.769	0.730	0.039	0.041	0.041	0.034	0.042	0.035
2	4.5	4.5	4.5	10	0.920	0.914	0.923	0.916	0.915	0.900	0.053	0.054	0.052	0.044	0.052	0.044
1	0	0	4.5	7	0.573	0.372	0.595	0.604	0.356	0.341	0.037	0.036	0.043	0.047	0.041	0.040
2	0	3	4.5	10	0.794	0.601	0.802	0.794	0.623	0.595	0.040	0.044	0.045	0.050	0.043	0.045
1	0	4.5	3	7	0.510	0.490	0.500	0.469	0.491	0.451	0.032	0.034	0.033	0.028	0.035	0.030
2	3	4.5	3	10	0.722	0.729	0.722	0.685	0.728	0.686	0.046	0.048	0.043	0.038	0.044	0.039
1	0	0	4.5	7	0.409	0.375	0.436	0.417	0.421	0.385	0.030	0.032	0.035	0.038	0.034	0.031
2	3	4.5	3	10	0.650	0.678	0.671	0.643	0.678	0.641	0.040	0.040	0.043	0.045	0.040	0.037
1	0	0	4.5	7	0.861	0.640	0.874	0.876	0.603	0.609	0.041	0.036	0.050	0.052	0.047	0.043
2	0	4.5	3	10	0.947	0.873	0.943	0.939	0.878	0.858	0.045	0.050	0.051	0.052	0.050	0.047
1	0	0	4.5	7	0.113	0.106	0.117	0.116	0.121	0.110	0.026	0.025	0.029	0.029	0.028	0.026
2	1.5	3	4.5	10	0.180	0.206	0.194	0.186	0.205	0.193	0.033	0.036	0.034	0.038	0.034	0.035
1	0	3	4.5	7	0.110	0.098	0.117	0.107	0.101	0.086	0.020	0.024	0.021	0.020	0.025	0.023
2	1.5	3	4.5	10	0.213	0.205	0.223	0.203	0.201	0.176	0.027	0.031	0.028	0.027	0.031	0.028
1	0	4.5	4.5	7	0.152	0.159	0.160	0.148	0.165	0.149	0.023	0.025	0.024	0.021	0.025	0.022
2	1.5	3	4.5	10	0.237	0.263	0.241	0.223	0.258	0.235	0.025	0.026	0.026	0.023	0.027	0.024
1	0	3	4.5	7	0.370	0.313	0.381	0.350	0.314	0.278	0.031	0.036	0.032	0.027	0.038	0.031
2	3	4.5	3	10	0.652	0.581	0.658	0.611	0.574	0.517	0.041	0.043	0.040	0.033	0.043	0.036
1	0	4.5	3	7	0.793	0.732	0.792	0.773	0.747	0.710	0.040	0.043	0.042	0.035	0.045	0.037
2	4.5	4.5	4.5	10	0.917	0.910	0.919	0.915	0.909	0.896	0.051	0.051	0.050	0.041	0.050	0.042

처리 효과가 같은) 처리 용량 수준을 최소 효과 용량으로 추정하는 비율이다.

$$\text{Power} = \frac{\text{모든 그룹에서 실제 MED를 MED로 추정하는 갯수}}{\text{시험 반복수}},$$

$$\text{FWE} = \frac{\text{어떤 그룹에서 효과가 없는 용량 수준을 MED로 추정하는 갯수}}{\text{시험 반복수}}.$$

이 모의실험은 그룹 수준 $i = 2$ 에서는 처리 용량 수준 $j = 3$ 으로 하고 그룹 수준 $i = 3$ 에서는 처리 용량 수준 $j = 4$ 로 하며 각 군에서 처리 용량의 반복수는 $n = 7, 10$ 으로 한다. 난수는 정규분포와 지수분포에서 발생하였으며, 각각 SAS 함수 RANNOR과 RANEXP를 사용하였다. 정규분포는 같은 분산이지만 다른 평균 θ_{ij} 이고 지수 분포에서는 다양한 척도 모수(θ_{ij})에서 생성하였다. 계획된 대립 형태는 $\theta_{i_0} = \theta_{ij} - \theta_{10} (i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, c)$ 의 값에 해당한다. 이 상황에서 검정력과 FWE를 얻기 위해 10,000번 반복 실험한다. 이 결과를 표 1부터 표 4에 정리하였다.

모의실험에 나타난 FWE의 결과를 그룹 수준으로 나누어서 살펴보자. 먼저 표 1에 제시된 그룹은 2수준이고 처리 용량은 3수준인 정규분포에 FWE는 n 이 10인 경우 실제 최소 효과 용량이 1수준에서 0용량과의 효과 차이가 1.5인 그룹이 하나라도 존재한 경우에 기존 Jan과 Chen의 NH, NP 통계량과 제안된 통계량 NH^{NS}, NH^E, NP^{NS}, NP^E 모두 0.025에서 0.035으로 0.05보다 낮게 나타났다. 그 외의 n 이 10인 경우에는 각 그룹의 최소 효과 용량 수준에 관계없이 모든 통계량의 FWE가 0.05정도로 잘 제어가 되었다. 표 2에 제시된 그룹은 2수준이고 처리 용량은 3수준인 지수분포에 n 이 10인 경우 모든 검정 통계량이 대부분의 경우 FWE가 0.05정도로 제어가 잘 되었다. 표 1과 표 2에서 그룹은 2수준이고

표 2: $\alpha = 0.05, r = 2, c = 3$ 에서 추정된 검정력과 FWE; 지수분포

그룹	θ_{10}	θ_{20}	θ_{30}	N	Power						FWE					
					NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E	NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E
1	0	0	4.5	7	0.771	0.575	0.845	0.897	0.610	0.660	0.043	0.040	0.051	0.053	0.045	0.044
2	0	4.5	4.5	10	0.916	0.816	0.934	0.944	0.862	0.899	0.044	0.046	0.049	0.052	0.045	0.046
1	0	0	4.5	7	0.652	0.591	0.724	0.767	0.674	0.709	0.040	0.042	0.044	0.046	0.041	0.041
2	4.5	4.5	4.5	10	0.863	0.853	0.897	0.921	0.883	0.916	0.051	0.048	0.050	0.052	0.047	0.045
1	0	4.5	4.5	7	0.712	0.686	0.755	0.800	0.725	0.769	0.043	0.045	0.044	0.037	0.047	0.039
2	4.5	4.5	4.5	10	0.889	0.886	0.912	0.935	0.904	0.930	0.050	0.051	0.049	0.042	0.050	0.042
1	0	0	4.5	7	0.686	0.472	0.767	0.841	0.504	0.557	0.037	0.035	0.044	0.045	0.041	0.038
2	0	3	4.5	10	0.871	0.731	0.907	0.930	0.792	0.846	0.044	0.048	0.048	0.050	0.048	0.046
1	0	4.5	3	7	0.611	0.587	0.649	0.698	0.630	0.674	0.039	0.043	0.043	0.037	0.047	0.039
2	3	4.5	3	10	0.826	0.828	0.863	0.895	0.859	0.894	0.047	0.049	0.047	0.041	0.048	0.042
1	0	0	4.5	7	0.535	0.481	0.608	0.651	0.566	0.602	0.039	0.040	0.043	0.045	0.042	0.040
2	3	4.5	3	10	0.787	0.781	0.836	0.872	0.822	0.866	0.047	0.047	0.048	0.049	0.046	0.044
1	0	0	4.5	7	0.762	0.560	0.831	0.895	0.595	0.648	0.037	0.034	0.047	0.049	0.045	0.042
2	0	4.5	3	10	0.918	0.820	0.935	0.941	0.864	0.898	0.043	0.049	0.049	0.054	0.050	0.050
1	0	0	4.5	7	0.311	0.283	0.358	0.385	0.342	0.361	0.033	0.032	0.035	0.037	0.035	0.034
2	1.5	3	4.5	10	0.533	0.555	0.599	0.644	0.600	0.653	0.040	0.044	0.042	0.044	0.043	0.038
1	0	3	4.5	7	0.355	0.332	0.396	0.435	0.368	0.393	0.027	0.030	0.029	0.026	0.032	0.028
2	1.5	3	4.5	10	0.576	0.579	0.635	0.685	0.624	0.671	0.039	0.042	0.038	0.035	0.039	0.036
1	0	4.5	4.5	7	0.381	0.382	0.417	0.447	0.415	0.439	0.030	0.033	0.032	0.026	0.035	0.028
2	1.5	3	4.5	10	0.592	0.614	0.645	0.688	0.654	0.697	0.044	0.046	0.045	0.037	0.045	0.038
1	0	3	4.5	7	0.563	0.519	0.616	0.673	0.559	0.599	0.036	0.040	0.039	0.033	0.043	0.035
2	3	4.5	3	10	0.798	0.768	0.839	0.879	0.806	0.850	0.051	0.054	0.051	0.046	0.053	0.047
1	0	4.5	3	7	0.717	0.684	0.758	0.806	0.730	0.770	0.037	0.040	0.039	0.034	0.041	0.036
2	4.5	4.5	4.5	10	0.882	0.875	0.904	0.929	0.894	0.924	0.051	0.053	0.052	0.046	0.053	0.046

처리 용량은 3수준인 경우 정규분포와 지수분포에 상관없이 n 이 7인 경우는 정규분포와 지수분포에서 두 그룹의 0용량과의 효과 차이가 4.5이고 그때의 최소 효과 용량 수준이 2수준과 3수준 또는 1수준과 3수준인 경우에 FWE가 0.05로 잘 제어되었다. 또한, 두 그룹 중 한 그룹의 효과 차이가 1.5이고 그때의 최소 효과 용량 수준이 1수준인 경우에는 모든 통계량에서 0.021에서 0.029로 0.05보다 낮게 나왔다. 한 그룹의 효과 차이가 나는 최소 효과 용량 수준이 2수준이고 다른 그룹의 효과 차이가 나는 최소 효과 용량 수준이 3수준인 경우 기존의 NH와 NP 통계량은 0.036에서 0.037로 0.05보다 낮게 나타났고 제시된 NH^{NS}, NH^E, NP^{NS}, NP^E은 0.043에서 0.052로 0.05에 근접하여 제어가 잘되었다. 그 외의 경우에 대해서는 0.032에서 0.040으로 0.05보다 조금 낮게 나타났다.

표 3에 제시된 그룹은 3수준이고 처리 용량은 4수준에 정규분포에서 FWE는 n 이 10인 경우 효과 차이가 1.5인 그룹이 있는 경우에는 모든 통계량에서 FWE가 0.029에서 0.034로 모든 통계량에서 0.05보다 낮게 나타났다. 나머지 경우에 대해서 FWE는 0.034에서 0.044로 0.05보다 조금 낮게 나왔다. 각각 살펴보면 각 그룹의 최소 효과 용량 수준이 2수준과 3수준과 4수준인 경우 기존에 제시된 NH와 NP 통계량의 FWE는 0.033에서 0.040으로 제안된 NH^{NS}, NH^E, NP^{NS}, NP^E의 FWE 0.042에서 0.047보다 낮았다. 표 4에 제시된 그룹은 3수준이고 처리 용량은 4수준에 정규분포에서 FWE는 n 이 10인 경우 효과 차이가 1.5인 그룹이 있는 경우에는 모든 통계량에서 FWE가 0.036에서 0.044로 0.05보다 조금 낮게 나왔다. 효과 용량 수준이 2수준과 3수준과 4수준인 경우 기존에 제시된 NH와 NP 통계량은 FWE는 0.032에서 0.040으로 제안된 NH^{NS}, NH^E, NP^{NS}, NP^E의 FWE 0.042에서 0.047보다 낮았다. 표 3과 표 4에서 그룹은 3수준이고 처리 용량은 4수준인 경우 정규분포와 지수분포에 상관없이 n 이 10인 경우 정규분포와 지수분포에서 각 그룹의 최소 효과 용량 수준이 3수준과 2수준과 1수준

표 3: $\alpha = 0.05, r = 3, c = 4$ 에서 추정된 검정력과 FWE; 정규분포

그룹	θ_{10}	θ_{20}	θ_{30}	θ_{40}	N	Power						FWE					
						NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E	NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E
1	0	0	0	6	7	0.955	0.809	0.946	0.947	0.814	0.806	0.032	0.027	0.041	0.040	0.036	0.038
2	0	0	6	6	10	0.956	0.951	0.950	0.950	0.948	0.939	0.037	0.034	0.043	0.044	0.038	0.042
3	0	6	6	6													
1	0	0	6	6	7	0.919	0.903	0.912	0.894	0.886	0.862	0.037	0.034	0.046	0.036	0.044	0.039
2	0	6	6	6	10	0.954	0.946	0.948	0.954	0.949	0.948	0.044	0.051	0.050	0.042	0.049	0.046
3	6	6	6	6													
1	0	0	0	6	7	0.472	0.215	0.506	0.501	0.238	0.236	0.028	0.023	0.033	0.033	0.030	0.032
2	0	0	4.5	6	10	0.713	0.486	0.735	0.722	0.521	0.499	0.038	0.035	0.042	0.046	0.040	0.045
3	0	3	4.5	6													
1	0	0	6	4.5	7	0.380	0.360	0.383	0.314	0.353	0.316	0.031	0.032	0.035	0.028	0.036	0.034
2	0	4.5	6	4.5	10	0.618	0.604	0.631	0.567	0.625	0.583	0.041	0.047	0.046	0.037	0.046	0.044
3	3	4.5	6	4.5													
1	0	0	0	6	7	0.874	0.624	0.877	0.872	0.641	0.632	0.030	0.026	0.038	0.039	0.034	0.035
2	0	0	6	4.5	10	0.944	0.883	0.942	0.936	0.889	0.868	0.036	0.033	0.040	0.044	0.038	0.044
3	0	4.5	6	4.5													
1	0	0	0	6	7	0.502	0.294	0.522	0.523	0.310	0.308	0.028	0.025	0.035	0.037	0.030	0.033
2	0	0	6	6	10	0.720	0.523	0.745	0.728	0.554	0.533	0.036	0.031	0.041	0.042	0.037	0.043
3	0	3	4.5	6													
1	0	0	0	6	7	0.826	0.483	0.845	0.840	0.503	0.495	0.029	0.023	0.036	0.037	0.030	0.031
2	0	0	4.5	6	10	0.937	0.815	0.939	0.932	0.832	0.806	0.035	0.031	0.038	0.044	0.036	0.039
3	0	4.5	6	4.5													
1	0	0	4.5	6	7	0.055	0.042	0.061	0.047	0.046	0.039	0.023	0.021	0.026	0.023	0.024	0.024
2	0	3	4.5	6	10	0.130	0.106	0.138	0.111	0.117	0.101	0.029	0.029	0.034	0.030	0.033	0.033
3	1.5	3	4.5	6													
1	0	0	6	6	7	0.090	0.090	0.097	0.071	0.091	0.084	0.027	0.027	0.032	0.025	0.032	0.029
2	0	4.5	6	4.5	10	0.161	0.165	0.168	0.138	0.177	0.165	0.033	0.033	0.036	0.033	0.034	0.034
3	1.5	3	4.5	6													
1	0	0	4.5	6	7	0.392	0.363	0.395	0.326	0.351	0.315	0.034	0.032	0.039	0.028	0.037	0.033
2	0	6	6	6	10	0.629	0.615	0.636	0.569	0.630	0.587	0.038	0.040	0.043	0.036	0.041	0.041
3	3	4.5	6	4.5													
1	0	0	6	4.5	7	0.581	0.431	0.594	0.561	0.416	0.384	0.035	0.034	0.041	0.031	0.039	0.036
2	0	3	4.5	6	10	0.789	0.624	0.794	0.775	0.645	0.611	0.045	0.049	0.052	0.043	0.048	0.048
3	6	6	6	6													

인 경우 그 때의 그룹에서 0용량과의 효과 차이가 6인 경우가 두 그룹 이상 존재하고 나머지 한 그룹의 효과 차이가 3보다 큰 경우에만 모든 통계량에서 0.05에 근접하였다. 또한, n 이 7인 경우에 효과 차이가 1.5인 그룹이 있는 경우에는 FWE가 0.023에서 0.033으로 모든 통계량에서 0.05보다 낮게 나타났다. 또한 각 그룹에서 0용량과의 효과 차이가 3 또는 4.5인 그룹이 2개 이상 존재 한다면 그때의 FWE도 모든 통계량에서 0.025에서 0.033으로 잘 제어가 되지 않았다. 각각을 살펴보면 최소 효과 용량 수준이 2수준과 3수준과 4수준인 경우 제안된 통계량 NH^{NS}, NH^E, NP^{NS}, NP^E의 FWE 0.033에서 0.038로 기존에 제시된 NH와 NP 통계량의 FWE 0.023에서 0.035보다 잘 된 것으로 나타났다.

모의실험 나타난 검정력의 결과를 그룹 수준으로 나누어서 살펴보면 표 1에서 제시된 그룹은 2수준이고 처리 용량은 3수준 일때 정규분포에서 기존의 NH 통계량과 NH^{NS} 통계량의 경우 모든 경우에 비슷한 검정력이 나타났으며 두 통계량의 검정력이 다른 검정력 보다 높게 나타났다. 표 2에서 제시된 그룹은 2수준이고 처리 용량은 3수준에 지수분포에서 0용량과의 효과 차이가 1.5이고 그때의 최소 효과 용량 수준이 1수준인 경우를 제외하고는 NH^E 통계량이 다른 통계량에 비하여 검정력이 높게 나왔

표 4: $\alpha = 0.05, r = 3, c = 4$ 에서 추정된 검정력과 FWE; 지수분포

그룹	θ_{10}	θ_{20}	θ_{30}	θ_{40}	N	Power						FWE					
						NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E	NH	NP	NH ^{NS}	NH ^E	NP ^{NS}	NP ^E
1	0	0	0	6	7	0.747	0.378	0.838	0.900	0.479	0.562	0.031	0.027	0.042	0.042	0.035	0.039
2	0	0	6	6	10	0.912	0.757	0.937	0.944	0.836	0.886	0.040	0.034	0.045	0.047	0.040	0.044
3	0	6	6	6													
1	0	0	6	6	7	0.637	0.557	0.717	0.743	0.612	0.656	0.036	0.034	0.045	0.035	0.043	0.040
2	0	6	6	6	10	0.884	0.847	0.914	0.932	0.891	0.919	0.046	0.050	0.052	0.045	0.050	0.046
3	6	6	6	6													
1	0	0	0	6	7	0.558	0.225	0.684	0.775	0.299	0.358	0.031	0.022	0.039	0.041	0.029	0.032
2	0	0	4.5	6	10	0.817	0.576	0.883	0.917	0.685	0.764	0.035	0.032	0.041	0.043	0.039	0.043
3	0	3	4.5	6													
1	0	0	6	4.5	7	0.439	0.378	0.510	0.512	0.431	0.466	0.032	0.032	0.041	0.033	0.041	0.037
2	0	4.5	6	4.5	10	0.742	0.708	0.799	0.821	0.774	0.828	0.041	0.046	0.046	0.040	0.045	0.044
3	3	4.5	6	4.5													
1	0	0	0	6	7	0.684	0.323	0.789	0.866	0.414	0.486	0.031	0.024	0.040	0.039	0.031	0.035
2	0	0	6	4.5	10	0.892	0.718	0.927	0.941	0.809	0.864	0.036	0.034	0.042	0.044	0.039	0.042
3	0	4.5	6	4.5													
1	0	0	0	6	7	0.588	0.255	0.702	0.780	0.333	0.393	0.030	0.026	0.037	0.039	0.032	0.034
2	0	0	6	6	10	0.822	0.615	0.883	0.915	0.719	0.788	0.036	0.030	0.041	0.044	0.037	0.039
3	0	3	4.5	6													
1	0	0	0	6	7	0.658	0.296	0.779	0.857	0.380	0.453	0.027	0.022	0.036	0.037	0.031	0.033
2	0	0	4.5	6	10	0.879	0.671	0.922	0.937	0.769	0.839	0.038	0.032	0.044	0.047	0.040	0.043
3	0	4.5	6	4.5													
1	0	0	4.5	6	7	0.203	0.156	0.251	0.244	0.188	0.201	0.027	0.027	0.034	0.028	0.033	0.031
2	0	3	4.5	6	10	0.447	0.393	0.519	0.537	0.470	0.533	0.037	0.040	0.044	0.039	0.044	0.044
3	1.5	3	4.5	6													
1	0	0	6	6	7	0.231	0.207	0.280	0.265	0.242	0.258	0.027	0.028	0.033	0.025	0.033	0.032
2	0	4.5	6	4.5	10	0.474	0.460	0.537	0.546	0.532	0.584	0.036	0.040	0.044	0.041	0.045	0.045
3	1.5	3	4.5	6													
1	0	0	4.5	6	7	0.448	0.382	0.527	0.525	0.436	0.475	0.030	0.029	0.039	0.032	0.038	0.034
2	0	6	6	6	10	0.750	0.706	0.810	0.834	0.782	0.836	0.038	0.045	0.045	0.037	0.045	0.043
3	3	4.5	6	4.5													
1	0	0	6	4.5	7	0.518	0.404	0.615	0.660	0.462	0.494	0.031	0.033	0.041	0.034	0.040	0.036
2	0	3	4.5	6	10	0.830	0.725	0.883	0.917	0.791	0.842	0.042	0.048	0.049	0.043	0.048	0.048
3	6	6	6	6													

다. 또한 모든 경우에서 NH^{NS} 통계량의 검정력이 NH 통계량의 검정력보다 높게 나타났다. 표 1과 표 2에서 제시된 그룹은 2수준이고 처리 용량은 3수준에서 업데이트 대조군을 이용한 NH, NH^{NS}, NH^E 통계량은 0용량과의 효과 차이가 4.5와 같이 같을 경우 그때의 각 그룹의 최소 효과 용량 수준이 2수준과 3수준 일때의 검정력이 가장 높았으며, 다음으로 1수준과 2수준에서의 검정력이 다음으로 높았고 1수준과 3수준인 경우가 가장 낮았다. 고정된 0용량 대조군을 이용한 NP, NP^{NS}, NP^E의 경우에는 같은 상황에서 1수준과 2수준에서 검정력이 가장 높았으며 다음으로 1수준과 3수준, 2수준과 3수준 순으로 높았다.

표 3에서 제시된 그룹은 3수준이고 처리 용량은 4수준에 정규분포에서 NH 통계량과 NH^{NS} 통계량의 검정력이 모든 경우에 비슷하게 나왔으며 다른 통계량과 비교하여 검정력 우수했다. 또한 기존의 NP 통계량과 NP^{NS} 통계량은 표본수가 10인 경우 비슷한 검정력을 가졌으며, 특히 최소 효과 용량 수준이 1수준이고 0용량과의 효과 차이가 1.5 또는 3과 같이 작은 차이가 있으면 다른 검정력에 비교하여 상대적으로 높은 검정력을 가졌다. NP^E 통계량의 경우는 그룹 수준과 용량 수준이 커졌음에도 표

본수가 10인 경우 최소 효과 용량 수준이 1수준이고 0용량과의 효과 차이가 1.5 또는 3과 같이 작은 차이가 있으면 다른 검정력에 비교하여 상대적으로 높은 검정력을 나타냈으나 NP 통계량과 NP^{NS} 통계량의 경우에는 그룹 수준과 용량 수준이 커짐에 따라 상대적으로 다른 통계량보다 좋은 검정력을 나타내지 못하였다. 표 4에서 제시된 그룹은 3수준이고 처리 용량은 4수준에 지수분포에서 NH^E 통계량의 검정력이 다른 통계량에 비하여 검정력이 우수하였다. NP^E 통계량의 경우는 표본수가 10인 경우 최소 효과 용량 수준이 1수준이고 0용량과의 효과 차이가 1.5 또는 3과 같이 작은 차이가 있으면 다른 검정력에 비교하여 상대적으로 높은 검정력을 가졌다. 정규분포에서와 마찬가지로 통계량의 경우는 표본수가 10인 경우 최소 효과 용량 수준이 1수준이고 0용량과의 효과 차이가 1.5 또는 3과 같이 작은 차이가 있으면 다른 검정력에 비교하여 상대적으로 높은 검정력을 나타냈으나 NP 통계량과 NP^{NS} 통계량의 경우에는 그룹 수준과 용량 수준이 커짐에 따라 상대적으로 다른 통계량보다 좋은 검정력을 나타내지 못하였다. 표 3과 표 4에서 제시된 3수준이고 처리 용량은 4수준에 제시된 모든 분포에서 업데이트 대조군을 이용한 NH , NH^{NS} , NH^E 통계량은 나머지 두 그룹의 최소 효과 용량 수준은 2수준과 3수준이라는 같은 상황에서 최소 효과 용량 수준이 1수준으로 포함한 경우보다 4수준으로 포함하는 경우가 검정력이 높았고, 반대로 고정된 0용량 대조군을 이용한 NP, NP^{NS} , NP^E 통계량의 경우에는 4수준으로 포함된 경우보다 1수준이 포함된 경우보다 검정력이 높게 나타났다.

4. 결론 및 고찰

본 논문에서는 한 군의 표본수가 다른 군의 표본수보다 상대적으로 큰 상황에서 유용할 것으로 보이는 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 위치 통계량(linear placement statistic)을 Jan과 Chen (2004) 검정법의 Mann-Whitney 통계량 대신 이용하여 다중 그룹 상황에서 동시적(Simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하기 위한 검정법을 제안하였다.

본 논문의 모의실험 결과로부터 다중 그룹 상황에서 동시적으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 정하기 위한 검정법 중 정규분포에서는 0용량에서의 효과차이가 크다면 Jan과 Chen의 Helmert 형태의 통계량 NH 와 Updated 위치로부터 정규 점수함수를 이용한 선형 위치 검정법 NH^{NS} 통계량이 효율적이다. 또한 0용량에서의 효과차이가 작고 최소 효과 용량 수준이 1수준인 그룹이 하나라도 존재한다면 Jan과 Chen의 Pairwise 형태의 통계량 NP와 Fixed 위치로부터 정규 점수함수를 이용한 선형 위치 검정법 NP^{NS} 통계량이 다른 통계량에 비하여 상대적으로 더 효율적이다. 지수분포에서는 0용량에서의 효과차이가 크다면 Updated 위치로부터 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 검정법 NH^E 통계량이 효율적이고 0용량에서의 효과차이가 작고 최소 효과 용량 수준이 1수준인 그룹이 하나라도 존재한다면 Fixed 위치로부터 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 검정법 NP^E 통계량이 다른 통계량에 비하여 더 효율적이다.

하지만 다중 그룹 상황에서 동시적(simultaneous)으로 각각 그룹의 최소 효과 용량을 확인하기 위하여 Updated와 Fixed의 위치에 대하여 정규 점수함수와 지수 점수함수를 이용한 선형 위치 통계량을 사용하는데 있어서 각 군의 표본 크기가 작게 되면 전반적으로 검정력이 낮아진다는 문제와 그룹 중에 최소 효과 용량수준이 1수준인 경우 그 수준에서 1.5와 같이 0용량과의 효과 차이가 작은 그룹이 하나라도 존재 한다면 매우 낮은 검정력을 갖고, FWE 또한 제어가 잘 되지 않는다는 점의 문제점이 보이고 있다. 이는 추후에 더 보완해야 할 것으로 보인다.

참고 문헌

Chen, Y. I. (1999). Nonparametric identification of the minimum effective dose, *Biometrics*, **55**, 1236–1240.

- Chen, Y. I. and Jan, S. L. (2002). Nonparametric identification of the minimum effective dose for randomized block designs, *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, **31**, 310–312.
- Chen, Y. I. and Wolfe, D. A. (1993). Nonparametric procedures for comparing umbrella pattern treatment effect with a control in a one-way layout, *Biometrics*, **49**, 455–465.
- Dunnett, C. W. and Tamhane, A. C. (1991). Step-down multiple tests for comparing treatments with a control in unbalanced one-way layouts, *Statistics in medicine*, **10**, 939–947.
- Hettmansperger, T. P. (1984). *Statistical Inference Based on Ranks*, John Wiley & Sons, New York.
- Hochberg, Y. and Tamhane, A. C. (1987). *Multiple Comparison Procedures*, John Wiley & Sons, New York.
- House, D. E. (1986). Nonparametric version of Williams' test for a randomized block design, *Biometrics*, **42**, 197–190.
- Jan, S. L. and Chen, Y. I. (2004). Nonparametric procedures for simultaneous identification of the minimum effective dose in each of several groups, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **14**, 781–789.
- Orban, J. and Wolfe, D. A. (1982). A class of distribution-free two-sample tests based on placements, *Journal of the American Statistical Association*, **77**, 666–672.
- Randles, R. H. and Wolfe, D. A. (1979). *Introduction to the Theory of Nonparametric Statistics*, John Wiley & Sons, New York.
- Ruberg, S. J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose, *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 816–822.
- Shirley, E. (1977). A nonparametric equivalent of Williams' test for comparing increasing dose levels of a treatment, *Biometrics*, **33**, 386–389.
- Tamhane, A. C., Hochberg, Y. and Dunnett, C. W. (1996). Multiple test procedures for dose finding, *Biometrics*, **52**, 21–37.
- Williams, D. A. (1986). A note on Shirley's nonparametric test for comparing several dose levels with a zero-dose control, *Biometrics*, **42**, 183–186.

Nonparametric Procedures for Finding the Minimum Effective Dose in Each of Several Group

Suhyun Bae^a, Dongjae Kim^{1,a}

^aDepartment of Biostatistics, The Catholic University

Abstract

The primary interest of drug development studies is to estimate the smallest dose that shows a significant difference from the zero-dose control. The smallest dose is called the Minimum Effective dose(MED). In this paper, we suggest a nonparametric procedure to simultaneously find the MED of each group based on placements. The Monte Carlo simulation is adapted to estimate the power and the family-wise error rate(FWE) of the new procedures with those of discussed nonparametric tests to find MED.

Keywords: Minimum Effective Dose(MED), placement, multi-group.

¹ Corresponding author: Associate Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr