

## 2×k 교차설계법에서 생물학적 동등성 추가시험의 통계적 절차<sup>†</sup>

우화형<sup>1</sup> · 박상규<sup>2</sup>

<sup>1</sup>중앙대학교 대학원 통계학과 · <sup>2</sup>중앙대학교 응용통계학과

접수 2014년 7월 4일, 수정 2014년 7월 28일, 게재확정 2014년 8월 4일

### 요약

현재 식품의약품안전처에서는 2008년 7월부터 2×2 교차설계법으로 수행된 제제간의 생물학적 동등성 입증에 실패했을 때 1회에 한하여 추가시험을 허용하고 있다. 하지만 최근 생체이용률의 변동계수가 30% 이상인 고변동성 제제가 많이 등장하면서 2×2 교차설계법에 의한 생물학적 동등성 시험 수행에 지나치게 많은 피험자가 소요되면서 그 대안으로 2×4 혹은 2×3 교차설계법을 활용해야 하는 필요성이 증대되고 있다. 본 연구에서는 2×4 혹은 2×3 교차설계법에 기반한 제제의 생물학적 동등성 평가의 추가시험에 대한 통계적 절차를 제안하고 논의하고자 한다.

주요용어: 고변동성 제제, 생물학적 동등성, 일관성, 일관성 검정, 추가시험, 2×k 교차 교차설계법.

### 1. 서론

특허 기간이 만료된 오리지널 의약품과 주성분, 함량 및 제형이 동일하게 복제된 제네릭 의약품은 생물학적 동등성 (이하 '생동성'이라 한다) 시험을 통해 오리지널 의약품과 약효가 동등하다는 것을 입증하면 시장에 진입할 수 있다. 즉, 제네릭 의약품을 승인받기 위해 반드시 거쳐야 하는 생동성 시험은 제제학적으로 동등한 두 제제의 동등성 입증에 위해 실시하는 생체내 실험으로, 통계학적으로 두 제제의 생체이용률의 유사성을 비교하는 시험을 의미한다. 생동성 평가에 사용되는 생체이용률 지표는 제제의 주성분 또는 그 활성대사체가 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 측정하는 혈중농도-시간곡선하 면적 AUC와 최고혈중농도를 나타내는 Cmax 등이 사용된다.

현재 식품의약품안전처에서는 두 제제의 생동성 평가방법으로 2×2 교차설계법을 이용하여 두 제제의 생체이용률의 평균을 비교하는 방법을 사용하고 있다. 하지만 최근 2×2 교차설계법에 의한 생동성 시험을 설계할 때 피험자 크기가 지나치게 커지는 현상이 발생하고 있는데 이는 바로 최근 특허가 만료가 된 의약품들이 생체이용률의 변동계수가 30% 이상인 변동성이 큰 제제가 주류를 이루고 있기 때문이다. 생동성 시험에 지나치게 많은 피험자를 투입된다는 것이 바람직하지 않다는 윤리적인 이슈도 제기되고 있고, 시험 인프라가 좋지 않은 우리나라 상황에서 불필요한 실험오차를 크게 한다는 이슈도 제기되고 있다 (Jeong과 Park, 2011). 그래서 그 대안으로 2×4 혹은 2×3 교차설계법 등 교차의 교차설계법을 이용하여 생동성 평가가 시도되고 있다 (Noh와 Park, 2013). 하지만 고변동성 제제의 경우 교차 교차

<sup>†</sup> 이 논문은 2014년도 중앙대학교 연구년 결과물로 제출됨.

<sup>1</sup> (156-756) 서울특별시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 대학원 통계학과, 박사과정.

<sup>2</sup> 교신저자 : (156-756) 서울특별시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 응용통계학과, 교수.

E-mail: spark@cau.ac.kr

설계법을 활용하여도 높은 변동성 때문에 여전히 적지 않은 피험자들이 요구되고 있지만, 적은 수의 피험자로 시험을 수행하고 또 이에 기인하는 낮은 검정력 이슈로 두 제제의 동등성을 입증하는데 실패하기도 한다.

식품의약품안전처에서는 2008년 7월부터 생동성 추가시험에 대해 Standard for pharmaceutical equivalence test 제16조로 규정하고 있는데, 추가시험은 규정 제13조의 시험예수로 생동성 입증에 안 되는 경우에 1회에 한하여 추가로 실시하는 시험을 의미한다. 현재 식품의약품안전처의 의약품동등성 시험기준에서는 제제간의 생동성 입증에 되지 않은 첫 번째 시험 (이하 ‘본시험’)과 추가로 실시하는 두 번째 시험 (이하 ‘추가시험’) 모두 2×2 교차설계법을 기준으로 설명하고 있고, Park 등 (2010)은 2×2 교차설계법에 기반한 본시험과 추가시험의 통계적 모형을 논의하였다. 하지만 고변동성 제제의 생동성 시험에 많이 활용될 수 있는 2×k 교차설계법에서 생동성 추가시험에 대해서는 논의된 바가 없어, 본 연구에서는 2×4, 2×3 교차 교차설계법에서 생동성 추가시험에 대한 통계적 절차를 제안하고 논의하고자 한다.

### 2. 2×2 교차설계법에 의한 생동성 통계 모형

식품의약품안전처에서 규정하고 있는 생동성 시험은 Standard for pharmaceutical equivalence test (Ministry of Food and Drug Safety, 2014) 제14조 제1항에 의하여 Table 2.1과 같이 2×2 교차설계법으로 시험을 실시한다. 여기서 R은 대조약 (오리지널 의약품), T는 시험약 (제네릭 의약품)을 나타낸다.

Table 2.1 2×2 Crossover design

		Period		
		1	2	3
Sequence	1	R	Washout	T
	2	T	Period	R

Table 2.1의 설계에 따른 통계 모형은 다음과 같이 정의한다 (Chow와 Liu, 2008).

$$\begin{aligned}
 y_{jkl} &= \mu + g_j + S_{l(j)} + p_k + \pi_{jk} + \epsilon_{jkl} \\
 j &= 1, 2; k = 1, 2; l = 1, 2, \dots, n_{1j} \\
 S_{l(j)} &\sim iidN(0, \sigma_s^2), \epsilon_{jkl} \sim iidN(0, \sigma_\epsilon^2)
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

여기에서  $y_{jkl}$ 는  $j$ 번째 순서,  $k$ 번째 기간에 ( $j, k$ )번째 제제를 투여한  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 생체이용률을 로그 변환한 값이고,  $\mu$ 는 전체 평균,  $g_j$ 는  $j$ 번째 순서효과,  $p_k$ 는  $k$ 번째 기간효과,  $\pi_{jk}$ 는 ( $j, k$ )번째 제제효과이다. 순서효과, 기간효과, 제제효과는 다음의 조건을 만족한다.

$$\sum_{j=1}^2 g_j = 0, \sum_{k=1}^2 p_k = 0, \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \pi_{jk} = 0, \pi_{jk} = \begin{cases} \pi_R, (j, k) = (1, 1), (2, 2) \\ \pi_T, (j, k) = (1, 2), (2, 1) \end{cases}$$

$S_{l(j)}$ 는  $j$ 번째 순서,  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 피험자의 변동을 나타내는 확률변수이고,  $\epsilon_{jkl}$ 는  $j$ 번째 순서,  $k$ 번째 기간,  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 제제의 변동을 나타내는 확률변수이다.  $S_{l(j)}$ 와  $\epsilon_{jkl}$ 는 서로 독립을 가정하고,  $S_{l(j)}$ 의 분산  $\sigma_s^2$ 은 피험자 변동에 기인한 피험자간 변동,  $\epsilon_{jkl}$ 의 분산  $\sigma_\epsilon^2$ 은 제제변동에 기인한 피험자내 변동을 의미한다.

현재 식품의약품안전처에서 규정하고 있는 생동성 시험 기준은 두 제제간의 제제효과 차이 ( $\pi_R - \pi_T$ )의 90% 신뢰구간이 생동성 평가 기준인 ( $\log 0.8, \log 1.25$ )에 포함되면 두 제제간의 생동성을 인정한다.

다. 제제효과의 차이 ( $\pi_R - \pi_T$ )의 90% 신뢰구간은 다음과 같다.

$$\left( \hat{\pi} - t(0.05, n_{11} + n_{12} - 2) \sqrt{\frac{MS_{Intra}}{2} \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} \right)}, \hat{\pi} + t(0.05, n_{11} + n_{12} - 2) \sqrt{\frac{MS_{Intra}}{2} \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} \right)} \right) \quad (2.2)$$

여기서  $t(0.05, n_{11} + n_{12} - 2)$ 는 자유도  $n_{11} + n_{12} - 2$ 인  $t$ 분포의 상위 5% 백분위이다. 식 (2.2)의  $MS_{Intra}$ 는 아래 분산분석표 Table 2.2를 통해 얻어질 수 있다. 분산분석표 유도에 대한 자세한 설명은 Chow와 Liu (2008)을 참고 바란다.

**Table 2.2** ANOVA table for model (2.1)

Source of variation	Degrees of freedom	Mean squares(MS)	E(MS)
<b>Between-subjects</b>			
Sequence effect	1	$MS_{Seq}$	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11}+n_{12}} (g_1 - g_2)^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Residuals	$n_{11} + n_{12} - 2$	$MS_{Inter}$	$2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
<b>Within-subjects</b>			
[1ex] Drug effect	1	$MS_{Drug}$	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11}+n_{12}} (\pi_R - \pi_T)^2 + \sigma_e^2$
Period effect	1	$MS_{Period}$	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11}+n_{12}} (p_1 - p_2)^2 + \sigma_e^2$
Residuals	$n_{11} + n_{12} - 2$	$MS_{Intra}$	$\sigma_e^2$
Total	$2(n_{11} + n_{12}) - 1$		

생동성 시험 수행 후 식 (2.2)에 의해 두 제제간의 동등성 입증을 실패했을 때 식품의약품안전처는 Standard for pharmaceutical equivalence test (Ministry of Food and Drug Safety, 2014) 제16조를 통해 추가시험의 기회를 제공하고 있다.

제16조(추가시험) 제13조의 시험예수로 생동성 입증이 안되는 경우에는 1회에 한하여 추가시험을 실시할 수 있으며, 그 결과는 선행된 결과와 총괄해서 최종 분석되어야 한다. 다만, 제17조의 평가에 이용되기 위해서는 다음 각 호의 사항 모두를 만족하여야 한다.

1. 본시험과 동일한 시험계획서에 따라 시험
2. 군당 최소 12명 이상
3. 본시험과의 일관성(consistency)을 통계적으로 입증(유의수준 0.05이하)하기 위하여 다음 각 항의 1을 만족하여야 한다. 단, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법으로 일관성을 검증할 수도 있다.
  - 가. 본시험과 추가시험의 잔차평균제곱의 비(두 개 중 작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F-분포의 상위 5%값보다 작아야 한다.
  - 나. 본시험과 추가시험 간의 제제효과의 교호작용(interaction)이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 한다.
4. 추가시험 실시 여부를 시험계획서에 명기

위 규정을 적용하기 위해 다음과 같이  $2 \times 2$  교차설계법으로 이루어진 생동성 본시험과 추가시험을 포함하는 통계적 모형을 고려할 수 있다.

$$y_{ijkl} = \mu + \rho_i + g_{j(i)} + S_{l(ij)} + p_{k(i)} + \pi_{jk} + (\rho\pi)_{ijk} + \epsilon_{ijkl} \quad (2.3)$$

$i = 1, 2; j = 1, 2; k = 1, 2; l = 1, 2, \dots, n_{ij}$

$S_{l(ij)} \sim iidN(0, \sigma_s^2); \epsilon_{ijkl} \sim iidN(0, \sigma_e^2)$

여기에서  $y_{ijkl}$ 는  $i$ 번째 연구,  $j$ 번째 순서,  $k$ 번째 기간에  $(j, k)$ 번째 제제를 투여한  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 생체이용률값을 로그 변환한 것이다.  $\rho_i$ 는  $i$ 번째 연구효과이고,  $g_{j(i)}$ 는  $i$ 번째 연구에서  $j$ 번째 순서효과이고,  $p_{k(i)}$ 는  $i$ 번째 연구에서  $k$ 번째 기간효과이고,  $\pi_{jk}$ 는  $(j, k)$ 번째 제제효과이다. 그리고  $(\rho\pi)_{ijk}$ 는  $i$ 번째 연구와  $(j, k)$ 번째 제제의 교호작용효과이다.  $S_{l(ij)}$ 는  $i$ 번째 연구,  $j$ 번째 순서의  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 피험자 변동을 나타내며,  $\epsilon_{ijkl}$ 는  $i$ 번째 연구,  $j$ 번째 순서,  $k$ 번째 기간,  $l$ 번째 피험자에게서 얻은 제제 변동을 나타낸다.  $S_{l(ij)}$ 와  $\epsilon_{ijkl}$ 는 각각  $S_{l(ij)} \sim iid N(0, \sigma_s^2)$ 와  $\epsilon_{ijkl} \sim iid N(0, \sigma_e^2)$ 을 따르며, 상호 독립을 가정한다. 또한 연구효과, 순서효과, 기간효과, 제제효과 그리고 연구\*제제효과는 다음의 조건을 만족하고,  $n_i (= n_{i1} + n_{i2})$ , ( $i = 1, 2$ )는 각각 본시험과 추가시험의 피험자 크기를 의미한다.

$$\sum_{j=1}^2 g_{j(i)} = 0, \sum_{k=1}^2 p_{k(i)} = 0, \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \pi_{jk} = 0, \sum_{j=1}^2 \rho\pi_j = 0$$

$$\pi_{jk} = \begin{cases} \pi_R, (j, k) = (1, 1), (2, 2) \\ \pi_T, (j, k) = (1, 2), (2, 1), \end{cases} \quad (\rho\pi)_{ijk} = \begin{cases} \rho\pi_1, (i, j, k) = (1, 1, 1), (1, 2, 2), (2, 1, 2), (2, 2, 1) \\ \rho\pi_2, (i, j, k) = (1, 1, 2), (1, 2, 1), (2, 1, 1), (2, 2, 2) \end{cases}$$

모형 (2.3)에 대응되는 분산분석표는 Table 2.3과 같다.

**Table 2.3** ANOVA table for model (2.3)

Source of variation	Degrees of freedom	Mean squares(MS)	E(MS)
<b>Between-subjects</b>			
Study effect	1	$MS_{Study}$	$\frac{2n_1n_2}{n_1+n_2} (\rho_1 - \rho_2)^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Sequence effect	2	$MS_{Seq(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{n_i} (g_{1(i)} - g_{2(i)})^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Residuals	$n_1 + n_2 - 4$	$MS_{Inter}$	$2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
<b>Within-subjects</b>			
Drug effect	1	$MS_{Drug}$	$\frac{8(\pi_R - \pi_T)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Period effect	2	$MS_{Period(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{n_i} (p_{1(i)} - p_{2(i)})^2 + \sigma_e^2$
Study*Drug effect	1	$MS_{Study*Drug}$	$\frac{8(\rho\pi_1 - \rho\pi_2)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Residuals	$n_1 + n_2 - 4$	$MS_{Intra}$	$\sigma_e^2$
Total	$2(n_1 + n_2) - 1$		

추가시험 규정 중 가항을 입증하는 방법은 본시험과 추가시험에서 각각 얻은 분산분석표로부터 얻은 피험자내 변동의 유사성을 유의수준 5%에서 비교하는 것이다. 즉, 본시험과 추가시험의 피험자내 잔차의 평균제곱합 중 작은 것을  $MSE_S$ , 큰 것을  $MSE_L$ 라 하고 이를 다음과 같이 F-검정을 통해 두 시험의 변동이 유사한지 검정할 수 있다.

$$\frac{MSE_L}{MSE_S} \sim F(\text{분자의 자유도}, \text{분모의 자유도}) \tag{2.4}$$

나항을 입증하는 방법은 본시험과 추가시험간의 제제효과의 교호작용이 유의수준 5%에서 유의하지 않음을 보이는 것으로 이것은 Table 2.4의 분산분석표에서 연구\*제제효과가 유의수준 5%에서 유의하지 않음을 검정을 통해 보여줌으로써 두 시험간의 일관성을 검정할 수 있다.

위와 같은 방법으로 본시험과 추가시험간의 일관성 검정을 통해 일관성이 확보되지 않으면 두 시험의 자료들은 통합할 수 없으며 생동성은 결국 실패한 것으로 판단하고, 두 시험간의 일관성이 확보되었다면 두 시험의 자료를 통합하여 식 (2.2)와 같이 제제효과의 차이  $(\pi_R - \pi_T)$ 의 90% 신뢰구간을 구하여 신뢰구간이 생동성 판단 기준인  $(\log 0.8, \log 1.25)$ 에 포함되면 생동성 입증이 성공한 것으로, 그렇지 않으면 생동성 입증이 실패한 것으로 판단한다. 보다 자세한 모형 및 통계적 추론 절차는 Park 등 (2010)을 참고하기 바란다.

### 3. 2x4교차설계법에 의한 생동성 추가시험

#### 3.1. 통계 모형

최근 Noh와 Park (2013)은 2x4 교차설계법으로 진행된 제제간의 생동성 평가에 대한 통계적 절차를 논의했다. 2x4 교차설계법에 대한 논의는 Noh와 Park을 참고하고, 2x4 교차설계법에서 생동성 추가 시험의 통계 모형을 논의하기로 한다. 식 (3.1)은 2x4 교차설계법으로 진행된 본시험에서 제제간의 생동성을 입증하는데 실패하고 추가시험을 수행한 후 본시험과 추가시험 모두를 포함한 모형이다.

$$\begin{aligned}
 y_{ijkl} &= \mu + \rho_i + g_{j(i)} + S_{l(ij)} + p_{k(i)} + \pi_{jk} + (\rho\pi)_{ijk} + \epsilon_{ijkl} \\
 i &= 1, 2; j = 1, 2; k = 1, 2, 3, 4; l = 1, 2, \dots, n_{ij} \\
 S_{l(ij)} &\sim iidN(0, \sigma_s^2); \epsilon_{ijkl} \sim iidN(0, \sigma_\epsilon^2)
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

모형 (3.1)에 대한 조건은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^2 \rho_i &= 0, \sum_{j=1}^2 g_{j(i)} = 0, \sum_{k=1}^4 p_{k(i)} = 0, \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^4 \pi_{jk} = 0, \sum_{i=1}^2 \rho\pi_i = 0 \\
 \pi_{jk} &= \begin{cases} \pi_R, (j, k) = (1, 1), (1, 3), (2, 2), (2, 4) \\ \pi_T, (j, k) = (1, 2), (1, 4), (2, 1), (2, 3) \end{cases} \\
 (\rho\pi)_{ijk} &= \begin{cases} \rho\pi_1, (i, j, k) = (1, 1, 1), (1, 1, 3), (1, 2, 2), (1, 2, 4), (2, 1, 2), (2, 1, 4), (2, 2, 1), (2, 2, 3) \\ \rho\pi_2, (i, j, k) = (1, 1, 2), (1, 1, 4), (1, 2, 1), (1, 2, 3), (2, 1, 1), (2, 1, 3), (2, 2, 2), (2, 2, 4) \end{cases}
 \end{aligned}$$

추가시험의 일관성 검증을 위해 분산분석표 유도가 필요한데, 모형 (3.1)에 대한 분산분석표는 다음과 같은 분해과정을 통해 얻어진다.

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^4 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y}_{\dots})^2 &= \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^4 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y}_{ij.l})^2 + 4 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (\bar{y}_{ij.l} - \bar{y}_{\dots})^2 \\
 SST &= SS_{Between} + SS_{Within}
 \end{aligned}$$

피험자간 변동  $SS_{Between}$ 는 다음과 같이 연구효과 변동  $SS_{Study}$ 와 연구에 따른 순서효과 변동  $SS_{Sequence(Study)}$  그리고 피험자간 잔차  $SS_{Inter}$ 로 분해된다.

$$\begin{aligned}
 SS_{Study} &= (\bar{y}_{111.} + \bar{y}_{112.} + \bar{y}_{113.} + \bar{y}_{114.} + \bar{y}_{121.} + \bar{y}_{122.} + \bar{y}_{123.} + \bar{y}_{124.} \\
 &\quad - \bar{y}_{211.} - \bar{y}_{212.} - \bar{y}_{213.} - \bar{y}_{214.} - \bar{y}_{221.} - \bar{y}_{222.} - \bar{y}_{223.} - \bar{y}_{224.})^2 \\
 &\quad / 4 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)
 \end{aligned}$$

$$SS_{Sequence(Study)} = \sum_{i=1}^2 \frac{(\overline{y_{i11}} + \overline{y_{i12}} + \overline{y_{i13}} + \overline{y_{i14}} - \overline{y_{i21}} - \overline{y_{i22}} - \overline{y_{i23}} - \overline{y_{i24}})^2}{4 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$SS_{Inter} = SS_{Between} - SS_{Study} - SS_{Sequence(Study)}$$

피험자내 변동  $SS_{Within}$ 은 Table 3.1과 Table 3.2의 직교대비를 활용하여 연구에 따른 기간효과 변동  $SS_{Period(Study)}$ , 제제효과 변동  $SS_{Drug}$ , 연구\*제제효과 변동  $SS_{Study*Drug}$ , 피험자내 잔차  $SS_{Intra}$ 로 분해된다.

$$SS_{Period(Study)} = \sum_{i=1}^2 \frac{(\overline{y_{i11}} + \overline{y_{i12}} - \overline{y_{i13}} - \overline{y_{i14}} + \overline{y_{i21}} + \overline{y_{i22}} - \overline{y_{i23}} - \overline{y_{i24}})^2}{4 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$+ \sum_{i=1}^2 \frac{(\overline{y_{i11}} - \overline{y_{i12}} + \overline{y_{i13}} - \overline{y_{i14}} + \overline{y_{i21}} - \overline{y_{i22}} + \overline{y_{i23}} - \overline{y_{i24}})^2}{4 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$+ \sum_{i=1}^2 \frac{(-\overline{y_{i11}} + \overline{y_{i12}} + \overline{y_{i13}} - \overline{y_{i14}} - \overline{y_{i21}} + \overline{y_{i22}} + \overline{y_{i23}} - \overline{y_{i24}})^2}{4 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$SS_{Drug} = (\overline{y_{111}} - \overline{y_{112}} + \overline{y_{113}} - \overline{y_{114}} - \overline{y_{121}} + \overline{y_{122}} - \overline{y_{123}} + \overline{y_{124}} + \overline{y_{211}} - \overline{y_{212}} + \overline{y_{213}} - \overline{y_{214}} - \overline{y_{221}} + \overline{y_{222}} - \overline{y_{223}} + \overline{y_{224}})^2$$

$$/4 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)$$

$$SS_{Study*Drug} = (\overline{y_{111}} - \overline{y_{112}} + \overline{y_{113}} - \overline{y_{114}} - \overline{y_{121}} + \overline{y_{122}} - \overline{y_{123}} + \overline{y_{124}} - \overline{y_{211}} + \overline{y_{212}} - \overline{y_{213}} + \overline{y_{214}} + \overline{y_{221}} - \overline{y_{222}} + \overline{y_{223}} - \overline{y_{224}})^2$$

$$/4 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)$$

$$SS_{Intra} = SS_{Within} - SS_{Period(Study)} - SS_{Drug} - SS_{Study*Drug}$$

**Table 3.1** Orthogonal contrasts for  $SS_{Period}$

Sequence	$SS_{P_1}$				$SS_{P_2}$				$SS_{P_3}$			
	Period				Period				Period			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	1	-1
2	1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	1	-1

**Table 3.2** Orthogonal contrasts for  $SS_{Drug}$  and  $SS_{Study*Drug}$

Sequence	$SS_{Drug}$				$SS_{Study*Drug}$							
	Period				Original trial				Add-on trial			
	1	2	3	4	Period				Period			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
2	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	1	-1	1	-1

이를 정리한 분산분석표는 Table 3.3과 같다.

**Table 3.3** ANOVA table for model (3.1)

Source of variation	Degrees of freedom	Mean squares(MS)	E(MS)
<b>Between-subjects</b>			
Study effect	1	$MS_{Study}$	$\frac{16(\rho_1 - \rho_2)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + 4\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Sequence effect	2	$MS_{Seq(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{2n_{i1}n_{i2}}{(n_{i1}+n_{i2})} (g_{1(i)} - g_{2(i)})^2 + 4\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Residuals	$n_1 + n_2 - 4$	$MS_{Inter}$	$4\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
<b>Within-subjects</b>			
Drug effect	1	$MS_{Drug}$	$\frac{16(\pi_R - \pi_T)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Period effect	6	$MS_{Period(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{6(n_{i1}+n_{i2})} [\{(p_{1(i)} + p_{2(i)}) - (p_{3(i)} + p_{4(i)})\}^2 + \{(p_{1(i)} + p_{3(i)}) - (p_{2(i)} + p_{4(i)})\}^2 + \{(p_{2(i)} + p_{3(i)}) - (p_{1(i)} + p_{4(i)})\}^2] + \sigma_e^2$
Study*Drug effect	1	$MS_{Study*Drug}$	$\frac{16(\rho\pi_1 - \rho\pi_2)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Residuals	$3(n_1 + n_2) - 8$	$MS_{Intra}$	$\sigma_e^2$
Total	$4(n_1 + n_2) - 1$		

### 3.2. 추가시험의 일관성 검정 및 생동성 판단

추가시험의 일관성을 검정하기 위해 2장에서처럼 본시험과 추가시험에서 각각 얻은 피험자내 잔차의 평균제곱합들의 비를 이용하여 식 (2.4)의 F-검정을 통해 두 시험의 실험오차가 유사한지 검정하고, Table 3.3 분산분석표에 있는 연구\*제제효과가 유의하지 않음을 유의수준 5%에서 검정하여 두 시험간의 일관성을 검정할 수 있다.

두 시험간의 일관성이 확보되면 본시험과 추가시험을 통합한 후 식 (2.2)를 이용하여 제제효과와의 차이의 90% 신뢰구간을 계산한다. 이렇게 계산된 신뢰구간이  $(\log 0.8, \log 1.25)$ 에 포함되면 제제간의 생동성이 성공, 그렇지 않으면 생동성이 실패한 것으로 판단한다.

## 4. 2×3 교차설계법에 의한 생동성 추가시험

### 4.1. 통계 모형

2×3 교차설계법은 2×2 교차설계법의 각 군에서 대조약 혹은 시험약을 한 번씩 더 복용하는 것으로 두 번의 순서와 각 순서에 세 번의 기간을 갖는 시험 설계 (RTT, TRR)이다. 2×3 교차설계법으로 수행된 생동성 시험 분석은 Noh와 Park (2013)을 참고하기 바란다. 2×3 교차설계법으로 수행된 생동성 추가시험의 통계적 모형과 조건은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 y_{ijkl} &= \mu + \rho_i + g_{j(i)} + S_{l(ij)} + p_{k(i)} + \pi_{jk} + (\rho\pi)_{ijk} + \epsilon_{ijkl} \\
 i &= 1, 2; j = 1, 2; k = 1, 2, 3; l = 1, 2, \dots, n_{ij} \\
 S_{l(ij)} &\sim iidN(0, \sigma_s^2); \epsilon_{ijkl} \sim iidN(0, \sigma_e^2)
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

$$\sum_{i=1}^2 \rho_i = 0, \sum_{j=1}^2 g_{j(i)} = 0, \sum_{k=1}^3 P_{k(i)} = 0, \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^3 \pi_{(jk)} = 0, \sum_{i=1}^2 \rho \pi_i = 0$$

$$\pi_{jk} = \begin{cases} \pi_R, (j, k) = (1, 1), (2, 2), (2, 3) \\ \pi_T, (j, k) = (1, 2), (1, 3), (2, 1) \end{cases}$$

$$(\rho \pi)_{ijk} = \begin{cases} \rho \pi_1, (i, j, k) = (1, 1, 1), (1, 2, 2), (1, 2, 3), (2, 1, 2), (2, 1, 3), (2, 2, 1) \\ \rho \pi_2, (i, j, k) = (1, 1, 2), (1, 1, 3), (1, 2, 1), (2, 1, 1), (2, 2, 2), (2, 2, 3) \end{cases}$$

2×3 교차설계법에서 생동성 추가시험의 통계 모형은 다음과 같이 분해된다.

$$\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y}_{\dots})^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y}_{ij.l})^2 + 3 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (\bar{y}_{ij.l} - \bar{y}_{\dots})^2$$

$$SST = SS_{Between} + SS_{Within}$$

2×2 또는 2×4 교차설계법에서 생동성 추가시험처럼 총변동  $SST$ 는 피험자간 변동  $SS_{Between}$ 과 피험자내 변동  $SS_{Within}$ 으로 분해되고, 피험자간 변동  $SS_{Between}$ 는 다시 연구효과 변동  $SS_{Study}$ 와 연구에 따른 순서효과 변동  $SS_{Sequence(Study)}$  그리고 피험자간 잔차  $SS_{Inter}$ 로 분해되며 이들 효과에 대한 제곱합은 다음과 같이 계산된다.

$$SS_{Study} = \frac{(\bar{y}_{111.} + \bar{y}_{112.} + \bar{y}_{113.} + \bar{y}_{121.} + \bar{y}_{122.} + \bar{y}_{123.} - \bar{y}_{211.} - \bar{y}_{212.} - \bar{y}_{213.} - \bar{y}_{221.} - \bar{y}_{222.} - \bar{y}_{223.})^2}{3 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)}$$

$$SS_{Sequence(Study)} = \sum_{i=1}^2 \frac{(\bar{y}_{i11.} + \bar{y}_{i12.} + \bar{y}_{i13.} - \bar{y}_{i21.} - \bar{y}_{i22.} - \bar{y}_{i23.})^2}{3 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$SS_{Inter} = SS_{Between} - SS_{Study} - SS_{Sequence(Study)}$$

피험자내 변동  $SS_{Within}$ 은 Table 4.1과 Table 4.2의 직교대비표를 이용하여 연구에 따른 기간효과 변동  $SS_{Period(Study)}$ , 제제효과 변동  $SS_{Drug}$ , 연구\*제제효과 변동  $SS_{Study*Drug}$ , 피험자내 잔차  $SS_{Intra}$ 로 분해된다.

$$SS_{Period(Study)} = \sum_{i=1}^2 \frac{(\bar{y}_{i11.} - \bar{y}_{i12.} + \bar{y}_{i21.} - \bar{y}_{i22.})^2}{2 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$+ \sum_{i=1}^2 \frac{(\bar{y}_{i11.} + \bar{y}_{i12.} - 2\bar{y}_{i13.} + \bar{y}_{i21.} + \bar{y}_{i22.} - 2\bar{y}_{i23.})^2}{6 \left( \frac{1}{n_{i1}} + \frac{1}{n_{i2}} \right)}$$

$$SS_{Drug} = \frac{(2\bar{y}_{111.} - \bar{y}_{112.} - \bar{y}_{113.} - 2\bar{y}_{121.} + \bar{y}_{122.} + \bar{y}_{123.} + 2\bar{y}_{211.} - \bar{y}_{212.} - \bar{y}_{213.} - 2\bar{y}_{221.} + \bar{y}_{222.} + \bar{y}_{223.})^2}{6 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)}$$

$$SS_{Study*Drug} = (2\bar{y}_{111} - \bar{y}_{112} - \bar{y}_{113} - 2\bar{y}_{121} + \bar{y}_{122} + \bar{y}_{123} - 2\bar{y}_{211} + \bar{y}_{212} + \bar{y}_{213} + 2\bar{y}_{221} - \bar{y}_{222} - \bar{y}_{223})^2 / 6 \left( \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)$$

$$SS_{Intra} = SS_{Within} - SS_{Period(Study)} - SS_{Drug} - SS_{Study*Drug}$$

**Table 4.1** Orthogonal contrasts for  $SS_{Period}$

Sequence	$SS_{P_1}$			$SS_{P_2}$		
	Period			Period		
	1	2	3	1	2	3
1	1	-1	0	1	1	-2
2	1	-1	0	1	1	-2

**Table 4.2** Orthogonal contrasts for  $SS_{Drug}$  and  $SS_{Study*Drug}$

Sequence	$SS_{Drug}$			$SS_{Study*Drug}$					
	Period			Original trial			Add-on trial		
	1	2	3	Period			Period		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	2	-1	-1	2	-1	-1	-2	1	1
2	-2	1	1	-2	1	1	2	-1	-1

이를 정리한 분산분석표는 Table 4.3과 같다.

**Table 4.3** ANOVA table for model (4.1)

Source of variation	Degrees of freedom	Mean squares(MS)	E(MS)
<b>Between-subjects</b>			
Study effect	1	$MS_{Study}$	$\frac{12(\rho_1 - \rho_2)^2}{\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + 3\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Sequence effect	2	$MS_{Seq(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{3n_{i1}n_{i2}}{2(n_{i1}+n_{i2})} \left\{ (g_{1(i)} - g_{2(i)}) - \frac{(\pi_R - \pi_T)}{3} - \frac{(\rho\pi_1 - \rho\pi_2)}{3} \right\}^2 + 3\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
Residuals	$n_1 + n_2 - 4$	$MS_{Inter}$	$3\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
<b>Within-subjects</b>			
Drug effect	1	$MS_{Drug}$	$\frac{32(\pi_R - \pi_T)^2}{3\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Period effect	4	$MS_{Period(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{2(n_{i1}+n_{i2})} \left\{ (p_{1(i)} - p_{2(i)})^2 + \frac{1}{3}(p_{1(i)} + p_{2(i)} - 2p_{3(i)})^2 \right\} + \sigma_e^2$
Study*Drug effect	1	$MS_{Study*Drug}$	$\frac{32(\rho\pi_1 - \rho\pi_2)^2}{3\left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}\right)} + \sigma_e^2$
Residuals	$2(n_1 + n_2) - 6$	$MS_{Intra}$	$\sigma_e^2$
Total	$3(n_1 + n_2) - 1$		

#### 4.2. 추가시험의 일관성 검정 및 생동성 판단

2×3 교차설계법에서 생동성 추가시험의 일관성 검정 및 생동성 판단은 3장과 유사하게 본시험과 추가시험에서 각각 얻은 피험자내 잔차의 평균제곱합들의 비를 이용하여 식 (2.4)의 F-검정을 통해 두 시험의 실험오차가 유사한지 검정하고, Table 4.3의 분산분석표에 있는 연구\*제제효과가 유의하지 않음을 유의수준 5%에서 검정하여 두 시험간의 일관성을 검정할 수 있다. 두 시험간의 일관성이 확보되면 본시험과 추가시험 자료를 통합하여 식 (2.2)처럼 제제효과의 차이의 90% 신뢰구간을 구하여 신뢰구간이 (log0.8, log1.25)에 포함되면 생동성 입증에 성공한 것으로, 그렇지 않으면 생동성 입증이 실패한 것으로 판단한다.

### 5. 예제

#### 5.1. 2×4 교차설계법에서 생동성 추가시험의 예

다음은 군당 12명씩 배정되어 각 순서에 4회의 기간에 걸쳐 대조약과 시험약을 교대로 복용한 2×4 교차설계된 생동성 추가시험의 가상 생체이용률 자료이다.

Table 5.1 Bioequivalence trials based on 2×4 crossover design

Sequence	Original trial				Add-on trial				
	Period				Period				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
1(RTRT)	960	924	728	1209	960	1028	1277	1019	
	1568	1554	810	617	1865	1609	1084	871	
	948	1330	470	884	1045	1405	557	857	
	1069	1783	1306	851	1069	1673	1062	985	
	995	924	928	1958	1095	1892	992	1795	
	1153	1323	1279	1346	915	1433	2227	1434	
	631	1619	960	3390	639	1661	1060	2333	
	1426	540	940	716	1326	955	1246	871	
	1096	1583	860	1414	1109	1558	860	1500	
	1631	1594	340	1557	1563	1494	542	1445	
	1696	1109	1109	1062	1669	1080	939	1106	
	683	1261	1916	1263	738	1364	1899	1056	
	2(TRTR)	1503	685	1456	952	1250	968	956	1005
		2177	1302	988	1561	2017	1912	1098	1255
1010		1203	752	1475	1101	1020	675	1347	
1454		1762	1285	861	1344	1576	1325	1186	
1072		2100	1688	620	1372	2330	1456	1760	
830		1065	3982	861	983	1161	3482	856	
1459		2068	1835	1146	945	1868	1683	1814	
1917		1336	1778	925	1891	1233	1677	825	
1825		1149	1050	914	1782	1214	950	1951	
1529		1385	352	974	1429	1138	475	1177	
310		1106	1929	1049	321	918	1829	1104	
716		863	1919	1363	716	911	1713	1234	

본시험 자료를 통해 제제간의 생동성 평가 결과 Table 5.1의 원편 자료로부터 얻은 제제효과의 차이의 90% 신뢰구간은 (-0.2323, -0.0888)로 생동성 판단 기준인 (-0.2231, 0.2231)안에 포함되지 않아 제제간의 동등성 입증은 실패한 것으로 판단한다. 따라서 규정에 따라 추가시험을 실시하여 Table 5.1의 오른편 자료를 얻었다. 생동성 추가시험 규정을 적용하기 위해 본시험과 추가시험의 분산분석표를 각각 Table 5.2, Table 5.3으로 통합된 자료를 이용해 분산분석표 Table 5.4도 유도하였다.

**Table 5.2** ANOVA table for original bioequivalence trials

sources	degrees of freedom	sums of squares	mean squares	F statistics	Pr(> F)
<b>Between-subjects</b>					
Sequence effect	1	0.188	0.1876	1.753	0.199
Residuals	22	2.355	0.1070		
<b>Within-subjects</b>					
Drug effect	1	0.618	0.6184	2.934	0.091
Period effect	3	0.246	0.0818	0.388	0.762
Residuals	68	14.331	0.2107		
<b>Total</b>	<b>95</b>				

**Table 5.3** 2x4 ANOVA table for add-on trials

sources	degrees of freedom	sums of squares	mean squares	F statistics	Pr(> F)
<b>Between-subjects</b>					
Sequence effect	1	0.042	0.0419	0.354	0.558
Residuals	22	2.600	0.1182		
<b>Within-subjects</b>					
Drug effect	1	0.110	0.1104	0.765	0.385
Period effect	3	0.420	0.1401	0.971	0.412
Residuals	68	9.819	0.1444		
<b>Total</b>	<b>95</b>				

추가시험의 일관성 검정 가항인 두 시험의 실험오차를 비교하는 것으로 Table 5.2 분산분석표의 피험자내 잔차의 평균제곱합과 Table 5.3 분산분석표의 피험자내 잔차의 평균제곱합을 비교하면 다음과 같다.

$$F = \frac{0.2107}{0.1444} = 1.459$$

F=1.459는 자유도 (68, 68)인 F-분포를 통해 얻은 5% 유의수준 1.4944보다 작으므로 두 시험의 실험오차는 동등하다고 볼 수 있다.

추가시험의 일관성 검정 나항인 본시험과 추가시험간의 제제효과의 교호작용의 유의성 검정은 Table 5.4 분산분석표의 연구\*제제효과의 p-value가 0.4474로 유의수준 5%에서 유의하지 않으므로 위의 두 가지 검정 결과에 근거하여 본시험과 추가시험은 일관성이 확보되었다고 볼 수 있다. 따라서 두 시험의 자료를 통합할 수 있으며 통합한 자료로 구한 제제효과의 차이의 90% 신뢰구간이 (-0.2149, -0.0134)이므로 생동성 판단 기준안에 포함되어 생동성을 입증할 수 있다.

**Table 5.4** ANOVA table for the combined bioequivalence trials

sources	degrees of freedom	sums of squares	mean squares	F statistics	Pr(> F)
<b>Between-subjects</b>					
Study effect	1	0.133	0.1330	1.181	0.283
Sequence effect	2	0.230	0.1148	1.019	0.369
Residuals	44	4.955	0.1126		
<b>Within-subjects</b>					
Drug effect	1	0.626	0.6258	3.524	0.0626
Period effect	6	0.666	0.1110	0.625	0.7100
Study*Drug effect	1	0.103	0.1031	0.581	0.4474
Residuals	136	24.149	0.1776		
<b>Total</b>	<b>191</b>				

## 6. 결론

최근 고변동성 제제의 생동성 평가에 대한 논의가 활발하게 이루어지고 있고, 일부 고변동성 제제의 생동성 시험에서  $2 \times 4$  혹은  $2 \times 3$  교차설계법이 시도되고 있는데도 (Noh와 Park, 2013) 관련 추가시험에 대한 통계적 절차가 문헌상에 존재하지 않고 있다.

본 연구에서는 이를 위해  $2 \times 4$ ,  $2 \times 3$  교차설계법으로 제제간의 생동성을 평가할 때 관련 추가시험의 통계적 절차를 제안하였다. 특히 제제간의 생동성 승인 절차에 반드시 제출되어야 하는 생동성 본시험과 추가시험의 통계적 모형 및 관련 분산분석표를 유도하였고, 사례를 통해  $2 \times k$  교차설계법으로 진행되는 생동성 시험 분석의 이해를 도모하였다. 본 연구는 고차 교차설계법으로 진행된 생동성 추가시험의 이론적 과정을 제시했고, 향후 식품의약품안전처에서 제제간의 생동성을 추가시험을 통해 평가할 때 이론적 근거를 제공했다는 데 의의가 있다고 하겠다.

## References

- Chow, S. C. and Liu, J. (2008). *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*, Third edition, Chapman & Hall/CRC, New York.
- Jeong, G. and Park, S. (2011). On evaluation of bioequivalence for highly variable drugs. *The Korean Journal of Applied Statistics*, **24**, 1055-1076.
- Ministry of Food and Drug Safety (2014). *Standard for pharmaceutical equivalence test*, 2014-49, Ministry of Food and Drug Safety, Korea.
- Noh, S. and Park, S. (2013). Some statistical considerations on  $2 \times k$  crossover designs for bioequivalence trial. *The Korean Journal of Applied Statistics*, **26**, 675-686.
- Park, S., Nam, B., Chung, Y., Lee, J. and Jeong, G. (2010). Statistical considerations of the add-on test on bioequivalence trial. *Communications for Statistical Applications and Methods*, **17**, 107-115.

## Statistical procedures of add-on trials for bioequivalence in 2xk crossover designs<sup>†</sup>

Hwahyoung Woo<sup>1</sup> · Sang-Gue Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Statistics, Graduate School of Chung-Ang University

<sup>2</sup>Department of Applied Statistics, Chung-Ang University

Received 4 July 2014, revised 28 July 2014, accepted 4 August 2014

### Abstract

Currently Ministry of food and drug safety allows add-on trial when the bioequivalence between two drugs fails to show since July 1, 2008. However, bioequivalence of highly variable drugs based on 2x2 crossover designs would require too many subjects, so the alternative designs like 2x4 or 2x3 crossover experiments are preferred. In this paper, we propose and discuss the statistical procedures for add-on trials in 2x4 and 2x3 crossover designs.

*Keywords:* Add-on trials, bioequivalence, consistency tests, crossover designs, highly variable drugs.

---

<sup>†</sup> This research was supported by the Chung-Ang University research grant in 2014.

<sup>1</sup> Ph.D student, Department of Statistics, Graduate School of Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea.

<sup>2</sup> Corresponding author: Professor, Department of Applied Statistics, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea. E-mail: spark@cau.ac.kr