

Comparison of Single Imputation Methods in 2×2 Cross-Over Design with Missing Observations

Bobae Jo^a · Dongjae Kim^{a,1}

^aDepartment of Biomedicine · health science, The Catholic University of Korea

(Received March 25, 2015; Revised May 5, 2015; Accepted May 6, 2015)

Abstract

A cross-over design is frequently used in clinical trials (especially in bioequivalence tests with a parametric method) for the comparison of two treatments. Missing values frequently take place in cross-over designs in the second period. Usually, subjects that have missing values are removed and analyzed. However, it can be unsuitable in clinical trials with a small sample size. In this paper, we compare single imputation methods in a 2×2 cross-over design when missing values exist in the second period. Additionally, parametric and nonparametric methods are compared after applying single imputation methods. A Monte-Carlo simulation study compares type I error and the power of methods.

Keywords: cross-over design, nonparametric, single imputation

1. 서론

의과학 분야에서 임상시험(clinical trials)을 통한 새로운 약제 또는 치료법의 개발은 매우 중요하며 일반적인 일이다. 특히 제 3상 임상시험(phase III clinical trials)에서는 기존의 약제 또는 치료법과 비교 연구를 하여야만 한다. 이와 같이 두 가지 처리를 비교하는 방법은 독립인 두 표본의 여러 가지 검정법들(two-sample test)이 널리 이용된다. 그러나 이 방법은 각 개체의 치료 전 상태가 매우 다를 수 있고 또한 치료에 대한 반응 역시 매우 다를 수 있다는 어려움이 있다. 이를 보완하기 위한 한 방법으로 두 가지 처리를 같은 개체에 교차시켜 적용하는 실험계획법을 교차계획법(cross-over design)이라 한다 (Kim, 1999).

가장 단순한 2×2 교차계획법은 같은 개체에게 두 가지 처리, 즉 A와 B 처리를 모두 적용하게 된다. 처리의 적용 순서에 의해 달라질 수 있는 처리의 효과를 감안하여, 계획된 연구 대상자의 절반의 개체들에게 처리 A를 먼저 적용한 후 처리 B를 적용하고, 다른 군은 그 반대의 순서로 처리를 적용한다. 이 때 어떤 개체가 치료순서 AB군에 속하고 어떤 개체가 치료순서 BA군에 속하게 될지를 랜덤하게 결정한다 (Park과 Song, 1998). 이 2×2 교차계획 자료의 분석은 두 가지 처리의 직접 효과(direct effect)의 차이 여부 검정에 주목적이 있으며, 이월 효과(carry-over effect)와 시기 효과(period effect)의 차이 유무도 검정할 수 있다 (Kim, 1999).

신약의 특허기간이 만료되면 원개발 이외의 다른 제약회사들도 복제약을 생산하여 판매할 수 있게 된다. 복제약(generic drug)은 그 효능과 안전성을 증명하기 위하여 신약이 했던 모든 임상시험을 반복할

¹Corresponding author: Department of Biomedicine · health science, The Catholic University of Korea, Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr

필요는 없다. 대신 생물학적 동등성 시험이라 불리는 비교적 간단한 시험을 통하여 복제약이 원개발의 약품(오리지널약, brand-name drug)과 생물학적으로 동등함을 보이면 심사기관으로부터 복제약으로서 시판허가를 받을 수 있다 (Kang, 2013). “생물학적 동등성(이하 “생동성”이라 한다)시험”이란 생동성 입증에 위하여 실시하는 생체 내 시험의 하나로 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다. 또한 생체이용률을 측정하기 위해서는 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUCt)와 최고혈중농도(Cmax)가 사용된다. 이렇게 얻어진 대조약과 시험약의 AUCt와 Cmax는 로그변환 후 얻어지는 평균치의 차의 90% 신뢰구간이 $\log(0.8)$ 과 $\log(1.25)$ 사이에 들어오면, 두 약은 생물학적으로 동등하다고 판단한다 (Ministry of Food and Drug Safety, 2008).

생물학적 동등성 시험을 위한 디자인으로서 2×2 교차시험이 권고되고 있다. 2×2 교차계획법에서 생물학적 동등성 시험을 검정하는 방법은 신뢰구간을 사용하는 방법과 TOST(two one-sided test procedure)방법이 있다. 이들은 사실상 동일한 t 검정(모수적) 방법이다 (Kang, 2013). 전형적인 생물학적 동등성 시험에서는 표본크기가 대체로 매우 적은 편이다. 이러한 상태에서 정규성 가정을 검토하게 되면 검정력이 매우 낮으므로 생물학적 동등성 시험에서 로그변환된 자료가 정규분포를 따르는지의 여부를 통계적으로 검정하는 것을 권하지 않고 있다. 통계학 학문적인 관점에서 이는 문제점이 있다. 이러한 문제점을 보완할 방법으로는 정규성 가정이 필요하지 않은 비모수적 방법들이 있다 (Kang, 2013). Koch (1972)는 2×2 교차계획법에서 Wilcoxon rank-sum 검정을 적용한 비모수적 방법을 제안하였고 Kim (1999)은 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 placement 통계량을 적용한 2×2 교차계획법에서의 비모수적 방법을 제안하였다.

결측치란 임상시험계획서에 계획된 대로 특정 피험자에게서 특정 변수를 특정 시점에 측정하여 관측치를 얻어야 하는데 얻지 못한 경우를 말한다. 결측치가 발생하는 이유는 다양하다. 예를 들어 임상시험을 진행하면서 피험자가 프로토콜을 위반하는 경우라든지 피험자가 임상시험 중에 다양한 이유로 참여를 중단하는 경우 등이 생길 수 있다. 이러한 결측치는 결측치 발생의 여부가 반응값에 상관없이 완전하게 랜덤하게 발생한 MCAR(Missing completely at random), 관측값에만 관련이 있고 결측값에는 무관한 MAR(missing at random), 관측값과 결측값 모두에 의존하는 MNAR(missing not at random)으로 분류될 수 있다 (Kang, 2013).

2×2 교차계획법에서 생물학적 동등성 시험을 진행하다보면 1시기에 임상시험에 참여하였던 환자가 2시기에 시험에 참여하지 못하게 되어 결측이 발생하는 경우가 있다. 이런 경우에는 통상적으로 일부 결측치가 존재하는 피험자의 자료를 모두 삭제하고 통계분석을 하고 있다. 그러나 2×2 교차계획법에 의해 수행되는 생물학적 동등성 시험은 보통 20~30명 사이의 적은 피험자(표본수)로 수행되어 일부 관측치의 임의삭제가 통계적 분석에 크게 영향을 미칠 가능성이 높다고 할 수 있다. 통계적으로 결측치가 존재하는 문제는 매우 중요한 연구주제로 다루어져 왔지만 2×2교차계획법에서는 결측치에 관한 문제가 그리 많이 다루어지지 않았다 (Park 등, 2004).

Patel (1965)은 처음으로 2×2 교차계획법의 임상시험에서 2시기에 결측치가 존재할 때 모수의 최대우도추정량에 기초한 분석방법을 제시하였다. Park 등 (2004)은 Patel (1965)의 결과를 식품의약품안전처에서 가정하고 있는 모형에 적용하여 소표본으로 이루어지는 생물학적 동등성 시험의 결과에 적용하고 제제간의 생물학적 동등성을 판단할 수 있는 통계적 방법을 제안하여 식품의약품안전처에서 추천하고 있는 방법보다 검정력이 높아짐을 보였다. 하지만 이 방법 역시 모수들의 최대우도추정량을 이용한 모수적 검정법으로써 2×2 교차계획법에서 2시기에 결측치가 발생하였을때 다양한 비모수적 검정법에 적용하는 데에 한계가 있다. 결측치를 처리하는 다른 방법으로는 단순대체법이 있다. 단순대체법은 사

용법이 간편하고 효율성이 있지만 추정량의 표준오차의 과소추정 또는 계산의 난해성의 문제를 가지고 있다 (Yun, 2004). 하지만 시험약에 유리한 방향으로 편이가 발생하지 않는다면, 즉 보수적이라면 단순 대체법이 임상시험에서 받아들여질 수 있다 (Kang, 2013).

단순대체법(single imputation)란 각각의 결측치들을 각각 하나의 다른 값으로 대체하는 방법을 말한다. 아래에 단순대체법들 중 대표적이며 2×2 교차계획법에 적용가능한 방법들을 소개한다.

1.1. 평균대체법(mean imputation)

평균대체법은 수집된 표본을 임의의 대체층으로 나누어 각 층내의 관측값들의 평균을 구하여 그 층의 모든 결측값에 평균을 대체하는 방법이다 (Lee, 2007). 평균대체법은 사용법이 간단하고 Complete case analysis에 비해 효율성이 향상되지만 통계량의 표준오차가 과소 추정되는 문제가 있다 (Yun, 2004).

1.2. 랜덤대체법(Hot-deck imputation by simple random sampling with replacement)

이 방법은 각 피험자들에서 얻어진 공변량을 이용하여, 공변량 값이 같거나 유사한 피험자들로 그룹을 만든 후, 그 그룹 안에서 얻어진 값을 복원추출로 뽑아 결측치를 대체하는 방법이다 (Kang, 2013). 이 방법은 평균대체법의 추정량의 표준오차가 과소 추정되는 문제는 보완되지만, 간단한 문제를 제외한 경우에 추정량의 표준오차 계산이 어려운 문제가 있다 (Yun, 2004).

1.3. 최근방대체법(nearest neighbor imputation)

이 방법은 핫덱방법 중 하나로 각 피험자들에게서 얻어진 공변량들을 이용하여 개체들간의 거리를 구한 후 공변량의 가장 가까운 거리의 관측값을 결측치에 대체하는 방법이다. 예를 들어 $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ 인 이변량 자료가 있다고 가정하자. r 은 n 개의 y 중 관측된 값의 수이고, $m = n - r$ 은 결측된 y 의 값의 수이며, 모든 x 는 관측되었다. 여기서 y_{r+1}, \dots, y_n 은 결측된 값이다. $y_i (1 \leq i \leq r)$ 를 관측된 y , $y_j (r+1 \leq j \leq n)$ 를 결측된 y 라하면 x_i 는 x_j 의 가장 가까운 이웃이다. 즉, $|x_i - x_j| = \min_{1 \leq l \leq r} |x_l - x_j|$ 이다. 이 때, y_i 의 값을 y_j 에 대체한다 (Chen과 Shao, 2000). 이 방법 역시 랜덤대체법과 마찬가지로 평균대체법의 추정량의 표준오차가 과소 추정되는 문제는 보완되지만, 간단한 문제를 제외한 경우에 추정량의 표준오차 계산이 어려운 문제가 있다 (Yun, 2004).

2×2 교차설계법에서 2시기에 결측치가 발생하였을 때 위의 단순대체법들의 비교는 아직 이루어지지 않았다. 이에 본 논문에서는 소표본으로 진행되는 2×2 교차계획법에서 MCAR 가정 하에 2시기에 결측이 발생하였을 때 결측치를 한 개의 값으로 대체하는 단순대체법들을 사용하여 자료의 손실을 줄이고자 하였으며 이를 결측이 발생한 개체를 삭제하고 분석하는 Complete case analysis와 비교하였다. 더불어 표본크기가 충분하지 않을 때 정규성 가정을 만족하기에 어려움이 있는 2×2 교차계획법을 고려하여 정규성 검정이 필요하지 않은 비모수적 방법인 Koch (1972)와 Kim (1999)의 방법과 모수적 방법인 Hills-Armitage (1979)의 방법의 유의수준과 검정력을 비교하였다.

2. 방법

2.1. 2×2 교차계획법의 수리적 모형과 분석방법

2.1.1. 수리적 모형 Grizzle (1965)의 논문으로부터 2×2 교차계획법의 적절한 모형은

$$y_{ijk} = \mu + b_{ij} + p_k + \tau_l + \rho_{l'} + e_{ijk}, \quad (2.1)$$

$$(i = 1, 2; j = 1, 2, \dots, n_i; k = 1, 2; l, l' = 1, 2)$$

이다.

μ : 총 평균, b_{ij} : i 번째 순서(군)에서의 j 번째 환자의 랜덤 효과, p_k : k 번째 시기의 효과,
 τ_l : l 번째 처리의 직접 효과, $\rho_{l'}$: l' 번째 처리의 이월 효과, e_{ijk} : 측정값의 랜덤오차.

이 경우 b_{ij} 와 e_{ijk} 는 서로 독립이고 각각 평균이 0인 정규분포를 따른다고 가정한다. Grizzle은 이 모형에서 두 처리의 직접 효과(treatment effect), 이월 효과(carry-over effect), 시기 효과(period effect)에 대한 검정법을 제안하였다. 본 논문에서도 정규성 가정만을 포함하지 않고 직접 효과, 이월 효과, 시기 효과를 검정한다.

2.1.2. 이월 효과의 동일성 검정 실제로는 이월 효과가 없음을 검정하기 원하지만 시기 효과가 있는 경우에는 이월 효과가 없음을 검정할 수가 없다. 따라서 시기 효과의 유무를 알 수 없으므로 두 약물의 이월효과가 같다는 가설을 검정한다. 식 (2.1)로부터 같은 환자의 두 관측값은

$$y_{ij1} + y_{ij2} = 2(\mu + b_{ij}) + (p_1 + p_2) + (\tau_1 + \tau_2) + 2\rho_i + (e_{ij1} + e_{ij2}) \quad (2.2)$$

이고 ρ_i 는 i '순서에서 i 번째 처리의 이월 효과를 나타낸다. 그러므로 이월 효과의 동일성 검정

$$H_{0\rho} : \rho_1 = \rho_2$$

은 개체 안에서의 합을 모수적 방법과 비모수적 방법에 적용하여 검정할 수 있다.

2.1.3. 이월 효과가 없을 때의 처리 효과의 검정 위의 검정과정에서 이월 효과가 없다고 가정한 처리 효과의 검정은 식 (1.1)로부터 같은 환자의 두 관측값의 차이가

$$y_{ij1} - y_{ij2} = (p_1 - p_2) + (-1)^{i+1}(\tau_1 - \tau_2) + (e_{ij1} - e_{ij2}) \quad (2.3)$$

이고 순서 $AB(1$ 군)에서 $(-1)^{i+1} = 1$, 순서 $BA(2$ 군)에서 $(-1)^{i+1} = -1$ 이다. 그러므로 두 처리의 직접 효과의 차이가 없다는 가설

$$H_{0\tau} : \tau_1 = \tau_2$$

의 검정은 개체 안에서의 차를 모수적 방법과 비모수적 방법에 적용하여 검정할 수 있다. 만약 두 치료의 이월 효과의 동일성 검정에서 이월 효과에 차이가 있다고 결과가 나온 경우, 두 번째 시기에 대한 관측값에 첫 번째 치료의 이월 효과가 함께 섞여 있으므로(contaminated) 첫 번째 시기의 관측값으로만 처리의 효과를 검정하게 된다. 그러므로 치료의 이월 효과가 있는 경우에는 결과적으로 첫 번째 시기의 독립된 두 군의 측정값만으로 단순히 unpaired t 검정하여 처리효과의 차이를 알아내게 되므로, 두 시기의 자료를 모두 사용하는 교차계획법의 장점이 없게 된다.

2.1.4. 이월 효과가 없을 때의 시기 효과의 검정 만일 $\rho_1 = \rho_2$ 가 성립한다면 같은 환자의 두 관측값의 차이가 식 (2.2)와 같이 성립하게 된다. 이때 순서 AB 에서는 $y_{ij1} - y_{ij2}$, 순서 BA 에서는 $y_{ij2} - y_{ij1}$ 의 교차차이(cross over difference)를 고려하면 시기 효과의 차이가 없다는 가설

$$H_{0p} : p_1 = p_2$$

의 검정은 환자 안에서의 교차 차이를 모수적 방법과 비모수적 방법에 적용하여 검정할 수 있다.

3. 모의실험의 계획 및 결과

본 논문에서는 2시기에서 결측이 발생한 2×2 교차계획법에서 Complete case analysis와 단순대체법인 평균대체법, 랜덤대체법, 최근방대체법을 적용한 후, 모수적 방법인 Hills-Armitage (1979) 방법과 Koch (1972)의 Wilcoxon rank-sum 검정을 적용한 비모수적 방법, Kim (1999)의 Orban과 Wolfe (1982)가 제안한 선형 placement 통계량을 적용한 비모수적 방법을 비교하였다. 여기서 Kim (1999)의 방법은 지수점수함수, 정규점수함수일 때의 두 가지 방법을 이용하여 총 네 가지 방법을 비교하였다.

표본수는 생물학적 동등성 시험기준 제13조(시험예수) 시험예수는 적절한 통계 처리가 가능한 예수로서 주성분의 특성에 따라 적절히 가감하며, 최소 군당 12명 이상을 원칙으로 한다. 식품의약품안전처 (Ministry of Food and Drug Safety, 2008)를 고려하여 각 군당 12명으로 한다. 또, 결측치의 생성은 군당 각 1개씩(결측비율 8.3%), 1군에 1개와 2군에 2개(결측비율 12.5%), 각 군당 2개씩(결측비율 16.7%)를 랜덤하게 생성하여 비교하였다.

세 가지 효과(이월 효과, 처리 효과, 시기 효과)에서 각각 차이가 없는 경우와 있는 경우를 고려하였으며 각 효과의 검정은 교차계획법의 검정 방법에 따라 시행하였다. 이월 효과의 검정에서 귀무가설을 채택할 경우에만 두 시기의 자료를 모두 이용한 처리 효과 검정(Treatment A)을 하며 이월 효과의 검정에서 귀무가설을 기각할 경우에는 첫 번째(Treatment B) 시기의 자료만을 이용하여 검정을 하였다. 시기 효과 검정의 경우 역시 이월 효과의 검정에서 귀무가설을 채택할 경우에만 이월 효과가 없다고 가정하고 시기 효과의 검정을 실시하였다. 이러한 절차를 고려하여 이월 효과의 차이가 없을 때 시기 효과의 차이가 있는 경우와 없는 경우, 이월 효과의 차이가 있을 때 시기 효과의 차이가 있는 경우와 없는 경우를 고려하여 모의실험을 하였다. 또한 이월 효과의 검정은 개체에서 측정된 수치의 합을 이용한 검정으로 비교적 정밀도(precision)가 떨어지는 예민하지 않은 검정이므로 효과의 차이를 $\theta_p = 1.5$ 로 하였으며 반대로 개체에서 측정된 수치의 차를 사용하여 비교적 정밀도가 높은 예민한 검정법(sensitive test)인 처리 효과와 시기 효과의 검정은 효과의 차이를 $\theta_r = \theta_p = 0.8$ 로 주었다.

SAS 9.3에서 정규분포, 지수분포, 이중지수분포, Cauchy분포의 난수를 생성하여 모두 네 가지의 모집단 분포를 생성하였으며 유의수준 α 는 0.05로 하였다. 또한 균일분포로 난수를 생성하여 2시기에 결측을 발생시켰다. 각 단순대체법들과 검정법들의 검정력을 비교하기 위하여 10,000번 반복 실험 하였다.

각 군의 결측이 1개일 때($\text{missing}_1 = 1, \text{missing}_2 = 1$)의 정규분포와 지수분포의 결과는 Table 3.1에 나타내었고 이중지수분포와 Cauchy분포의 결과는 Table 3.2에 나타내었다. 1군에서 1개($\text{missing}_1 = 1$), 2군에서 2개($\text{missing}_2 = 2$)의 결측이 발생했을 때 정규분포와 지수분포의 결과는 Table 3.3에 나타내었으며 각 군의 결측이 2개일 때($\text{missing}_1 = 2, \text{missing}_2 = 2$)의 이중지수분포와 Cauchy분포의 결과는 Table 3.4에 나타내었다. 각 방법의 총 10,000번 반복 중 이월 효과의 검정에 따라 처리 효과(Treatment A, Treatment B) 및 시기 효과의 검정을 시행하므로 결과가 10,000번을 만족하지 않아 각 검정력을 반복수와 같이 표시하였다.

결측비율이 가장 낮은 각 군당 1개씩의 결측이 발생한 결과에서는 대부분의 단순대체법들을 적용한 검정법들의 검정력이 Complete case analysis에 비해 높아졌으나 정규분포, 지수분포, 이중지수분포에서 Hills-Armitage (1979)의 방법의 이월효과 검정, 이월효과가 없을 때의 처리효과(Treatment A) 및 시기효과 검정에서 랜덤대체법과 최근방대체법의 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮았으며 Cauchy분포에서 Hills-Armitage (1979)의 방법의 이월효과 검정, 이월효과가 없을 때의 처리효과 및 시기효과 검정에서 평균대체법, 랜덤대체법, 최근방대체법의 검정력이 Complete case analysis보다 낮았다. 그리고 Cauchy분포에서 Koch (1972)의 방법과 정규점수함수와 지수점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법이 평균대체법을 사용한 이월효과 검정과 이월효과가 없을 때 처리효과 검정에서 유

Table 3.1. Simulation result for missing₁ = 1, missing₂ = 1

θ_ρ	θ_τ	θ_p	T				W				$P_{(n)}$				$P_{(e)}$					
			C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N		
Nor	0	0	CO	0.052	0.047	0.046	0.048	0.048	0.047	0.045	0.048	0.046	0.044	0.042	0.045	0.047	0.047	0.045	0.048	
			TA	0.050	0.044	0.042	0.043	0.046	0.043	0.040	0.044	0.044	0.040	0.038	0.041	0.044	0.044	0.043	0.047	
			(R)	(473)	(421)	(404)	(410)	(436)	(408)	(381)	(418)	(424)	(385)	(367)	(387)	(415)	(422)	(411)	(444)	
			TB	0.301	0.233	0.242	0.215	0.284	0.198	0.201	0.182	0.027	0.214	0.215	0.183	0.256	0.213	0.215	0.193	
			(R)	(155)	(110)	(110)	(104)	(137)	(93)	(91)	(88)	(122)	(94)	(89)	(82)	(120)	(100)	(96)	(93)	
			P	0.047	0.040	0.041	0.043	0.043	0.039	0.041	0.043	0.042	0.038	0.040	0.041	0.044	0.044	0.046	0.044	
	(R)	(443)	(384)	(387)	(405)	(408)	(374)	(388)	(409)	(397)	(363)	(381)	(391)	(422)	(420)	(435)	(423)			
	0	0.8	0.8	CO	0.050	0.049	0.050	0.053	0.046	0.050	0.050	0.052	0.045	0.047	0.049	0.051	0.046	0.050	0.052	0.050
				TA	0.716	0.729	0.711	0.715	0.682	0.707	0.689	0.685	0.671	0.698	0.682	0.681	0.720	0.747	0.736	0.735
				(R)	(6808)	(6927)	(6752)	(6772)	(6499)	(6715)	(6546)	(6501)	(6407)	(6652)	(6484)	(6465)	(6867)	(7095)	(6975)	(6979)
				TB	0.525	0.504	0.492	0.497	0.490	0.495	0.503	0.482	0.494	0.487	0.494	0.474	0.765	0.759	0.772	0.767
				(R)	(261)	(249)	(246)	(263)	(227)	(247)	(253)	(248)	(221)	(227)	(243)	(241)	(352)	(378)	(399)	(385)
P				0.718	0.729	0.716	0.711	0.685	0.708	0.691	0.687	0.676	0.700	0.687	0.678	0.717	0.750	0.734	0.736	
(R)	(6818)	(6934)	(6798)	(6733)	(6529)	(6727)	(6563)	(6511)	(6458)	(6673)	(6533)	(6432)	(6844)	(7123)	(6961)	(6991)				
1.5	0	0	CO	0.656	0.668	0.656	0.654	0.620	0.647	0.628	0.623	0.613	0.642	0.624	0.619	0.662	0.699	0.682	0.684	
			TA	0.664	0.655	0.621	0.625	0.626	0.627	0.592	0.605	0.618	0.623	0.591	0.602	0.422	0.433	0.400	0.416	
			(R)	(2283)	(2176)	(2137)	(2160)	(2378)	(2215)	(2203)	(2281)	(2391)	(2233)	(2226)	(2294)	(1427)	(1303)	(1271)	(1317)	
			TB	0.042	0.031	0.032	0.032	0.041	0.032	0.032	0.032	0.040	0.030	0.030	0.032	0.056	0.047	0.048	0.048	
			(R)	(275)	(207)	(207)	(208)	(254)	(205)	(198)	(200)	(244)	(195)	(189)	(195)	(372)	(326)	(325)	(326)	
			P	0.663	0.677	0.657	0.663	0.625	0.656	0.634	0.635	0.620	0.643	0.634	0.627	0.672	0.700	0.681	0.680	
(R)	(2278)	(2249)	(2261)	(2291)	(2374)	(2318)	(2359)	(2396)	(2398)	(2303)	(2387)	(2387)	(2270)	(2105)	(2162)	(2153)				
1.5	0.8	0.8	CO	0.658	0.670	0.651	0.653	0.622	0.647	0.627	0.624	0.614	0.640	0.620	0.618	0.664	0.697	0.680	0.683	
			TA	0.055	0.052	0.057	0.060	0.050	0.050	0.057	0.059	0.049	0.050	0.052	0.057	0.054	0.061	0.060	0.067	
			(R)	(187)	(170)	(197)	(208)	(188)	(176)	(212)	(223)	(189)	(181)	(199)	(217)	(181)	(185)	(193)	(212)	
			TB	0.584	0.562	0.568	0.565	0.562	0.550	0.550	0.552	0.551	0.545	0.548	0.549	0.593	0.600	0.603	0.601	
			(R)	(3840)	(3766)	(3696)	(3686)	(3492)	(3553)	(3451)	(3442)	(3379)	(3486)	(3398)	(3392)	(3941)	(4186)	(4095)	(4104)	
			P	0.998	0.999	0.999	0.999	0.995	0.998	0.998	0.998	0.994	0.996	0.997	0.996	0.993	0.996	0.995	0.995	
(R)	(3414)	(3300)	(3486)	(3469)	(3763)	(3528)	(3723)	(3755)	(3839)	(3590)	(3787)	(3803)	(3336)	(3013)	(3186)	(3152)				
Exp	0	0	CO	0.046	0.044	0.045	0.043	0.046	0.046	0.046	0.047	0.045	0.047	0.045	0.046	0.043	0.048	0.045	0.048	
			TA	0.045	0.044	0.043	0.044	0.045	0.050	0.046	0.048	0.041	0.047	0.044	0.047	0.044	0.046	0.044	0.047	
			(R)	(428)	(420)	(408)	(416)	(429)	(472)	(442)	(453)	(387)	(445)	(421)	(443)	(419)	(435)	(419)	(445)	
			TB	0.333	0.257	0.240	0.247	0.302	0.266	0.269	0.257	0.318	0.247	0.259	0.250	0.326	0.261	0.260	0.261	
			(R)	(154)	(113)	(108)	(106)	(139)	(123)	(124)	(121)	(142)	(115)	(116)	(116)	(140)	(125)	(116)	(124)	
			P	0.042	0.041	0.041	0.041	0.046	0.047	0.045	0.047	0.044	0.043	0.042	0.044	0.043	0.049	0.044	0.048	
	(R)	(403)	(389)	(388)	(389)	(443)	(446)	(431)	(447)	(418)	(413)	(397)	(421)	(409)	(462)	(418)	(453)			
	0	0.8	0.8	CO	0.051	0.049	0.048	0.047	0.051	0.053	0.052	0.054	0.049	0.049	0.049	0.051	0.046	0.051	0.050	0.053
				TA	0.729	0.739	0.725	0.729	0.780	0.803	0.785	0.784	0.752	0.774	0.755	0.757	0.777	0.800	0.791	0.789
				(R)	(6915)	(7027)	(6899)	(6942)	(7407)	(7605)	(7447)	(7418)	(7148)	(7361)	(7178)	(7179)	(7405)	(7590)	(7516)	(7475)
				TB	0.539	0.551	0.541	0.543	0.589	0.594	0.600	0.597	0.526	0.542	0.572	0.543	0.806	0.813	0.814	0.805
				(R)	(275)	(272)	(260)	(257)	(300)	(316)	(310)	(320)	(258)	(262)	(278)	(277)	(374)	(413)	(407)	(424)
P				0.728	0.743	0.729	0.728	0.782	0.803	0.789	0.786	0.756	0.774	0.760	0.758	0.779	0.801	0.790	0.790	
(R)	(6912)	(7058)	(6941)	(6935)	(7422)	(7599)	(7478)	(7436)	(7191)	(7359)	(7234)	(7190)	(7427)	(7603)	(7506)	(7480)				
1.5	0	0	CO	0.688	0.698	0.682	0.680	0.742	0.766	0.746	0.743	0.688	0.707	0.691	0.688	0.651	0.674	0.658	0.658	
			TA	0.636	0.631	0.608	0.608	0.689	0.700	0.663	0.655	0.643	0.659	0.626	0.617	0.533	0.550	0.524	0.517	
			(R)	(1986)	(1904)	(1935)	(1946)	(1777)	(1640)	(1682)	(1682)	(2008)	(1929)	(1935)	(1929)	(1859)	(1795)	(1790)	(1767)	
			TB	0.037	0.030	0.030	0.030	0.040	0.032	0.032	0.033	0.040	0.031	0.031	0.031	0.058	0.053	0.054	0.055	
			(R)	(253)	(206)	(201)	(204)	(300)	(241)	(240)	(242)	(273)	(222)	(217)	(216)	(379)	(357)	(354)	(359)	
			P	0.628	0.634	0.634	0.635	0.669	0.697	0.703	0.696	0.637	0.654	0.641	0.645	0.634	0.660	0.657	0.658	
(R)	(1960)	(1914)	(2017)	(2033)	(1725)	(1632)	(1784)	(1788)	(1990)	(1915)	(1980)	(2016)	(2212)	(2151)	(2245)	(2248)				
1.5	0.8	0.8	CO	0.678	0.688	0.676	0.675	0.736	0.762	0.743	0.742	0.681	0.706	0.687	0.690	0.643	0.674	0.657	0.661	
			TA	0.047	0.044	0.044	0.042	0.050	0.050	0.048	0.052	0.044	0.041	0.043	0.045	0.043	0.047	0.049	0.048	
			(R)	(152)	(138)	(143)	(136)	(133)	(120)	(124)	(135)	(139)	(121)	(134)	(141)	(153)	(153)	(168)	(161)	
			TB	0.651	0.634	0.639	0.638	0.752	0.754	0.758	0.756	0.706	0.701	0.706	0.703	0.669	0.667	0.671	0.670	
			(R)	(4415)	(4358)	(4317)	(4305)	(5528)	(5742)	(5629)	(5605)	(4808)	(4949)	(4852)	(4849)	(4301)	(4495)	(4411)	(4428)	
			P	0.988	0.989	0.989	0.990	0.992	0.995	0.994	0.995	0.988	0.990	0.989	0.989	0.982	0.986	0.986	0.987	
(R)	(3177)	(3090)	(3208)	(3214)	(2625)	(2371)	(2556)	(2572)	(3152)	(2914)	(3094)	(3071)	(3507)	(3210)	(3378)	(3345)				

+ Nor: Normal, Exp: Exponential
 + T: Hills-Armitage's method, W: Koch's method, $P_{(n)}$: Kim's method with normal score function, $P_{(e)}$: Kim's method -with exponential score function
 + θ_ρ : carry-over effect, θ_τ : Treatment effect, θ_p : period effect
 + CO: Carry-Over, TA: Treatment A, TB: Treatment B, (R): Replications, P: Period
 + C: Complete case analysis, M: Mean Imputation, H: Hotdeck Imputation, N: Nearest Neighbor Imputation

의수준 α 가 0.05 이하로 통제되지 않았다. 또한 단순대체법들 중 평균대체법의 효과가 네 가지 분포 모두에서 가장 높았으며 랜덤대체법과 최근방대체법의 효과는 비슷하였다. 평균대체법의 효과는 다른 결측비율들에서도 가장 높았다.

다음으로 결측비율이 높은 1군에 1개와 2군에 2개의 결측이 발생한 결과에서는 정규점수함수를 이용한

Table 3.2. Simulation result for missing₁ = 1, missing₂ = 1

θ_ρ	θ_τ	θ_p	T				W				$P_{(n)}$				$P_{(e)}$					
			C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N		
D.E	0	0	0	CO	0.047	0.045	0.043	0.044	0.044	0.048	0.046	0.048	0.045	0.046	0.043	0.045	0.044	0.048	0.047	0.049
				TA	0.045	0.045	0.045	0.044	0.044	0.047	0.044	0.046	0.043	0.045	0.042	0.045	0.042	0.046	0.043	0.048
				(R)	(428)	(425)	(432)	(419)	(416)	(447)	(418)	(437)	(408)	(425)	(405)	(428)	(402)	(434)	(413)	(457)
				TB	0.307	0.255	0.252	0.233	0.309	0.252	0.256	0.240	0.307	0.241	0.252	0.225	0.235	0.242	0.233	0.215
	(R)	(144)	(114)	(109)	(102)	(137)	(121)	(117)	(115)	(137)	(110)	(109)	(100)	(104)	(116)	(110)	(106)			
	P	0.049	0.048	0.046	0.050	0.048	0.051	0.048	0.048	0.046	0.047	0.045	0.047	0.046	0.048	0.048	0.051			
	(R)	(469)	(459)	(443)	(473)	(457)	(486)	(459)	(459)	(442)	(448)	(430)	(445)	(438)	(458)	(457)	(480)			
	0	0.8	0.8	CO	0.051	0.050	0.050	0.049	0.052	0.053	0.049	0.053	0.048	0.050	0.048	0.050	0.049	0.052	0.049	0.053
				TA	0.455	0.462	0.447	0.451	0.468	0.491	0.471	0.471	0.448	0.472	0.451	0.455	0.503	0.533	0.516	0.520
				(R)	(4313)	(4387)	(4244)	(4283)	(4434)	(4654)	(4480)	(4463)	(4262)	(4487)	(4300)	(4322)	(4785)	(5050)	(4910)	(4927)
				TB	0.435	0.448	0.432	0.436	0.442	0.440	0.419	0.404	0.433	0.427	0.438	0.404	0.697	0.688	0.693	0.684
	(R)	(222)	(223)	(217)	(215)	(228)	(231)	(207)	(212)	(209)	(212)	(208)	(201)	(341)	(355)	(340)	(364)			
P	0.453	0.459	0.443	0.445	0.465	0.488	0.467	0.471	0.441	0.466	0.446	0.449	0.497	0.531	0.514	0.518				
(R)	(4296)	(4357)	(4204)	(4232)	(4408)	(4623)	(4438)	(4459)	(4195)	(4424)	(4251)	(4263)	(4728)	(5037)	(4886)	(4903)				
1.5	0	0	CO	0.406	0.415	0.401	0.403	0.418	0.442	0.423	0.428	0.399	0.424	0.404	0.409	0.458	0.489	0.476	0.480	
			TA	0.399	0.398	0.372	0.384	0.407	0.420	0.393	0.402	0.385	0.402	0.383	0.386	0.230	0.244	0.237	0.231	
			(R)	(2367)	(2330)	(2229)	(2292)	(2365)	(2341)	(2268)	(2300)	(2312)	(2314)	(2282)	(2279)	(1249)	(1247)	(1241)	(1203)	
			TB	0.051	0.038	0.039	0.040	0.052	0.040	0.040	0.040	0.053	0.039	0.039	0.039	0.068	0.062	0.063	0.063	
(R)	(208)	(159)	(158)	(160)	(217)	(175)	(170)	(172)	(213)	(163)	(158)	(161)	(311)	(303)	(300)	(302)				
P	0.399	0.386	0.389	0.404	0.427	0.412	0.412	0.391	0.408	0.394	0.395	0.442	0.471	0.453	0.454					
(R)	(2330)	(2332)	(2314)	(2322)	(2348)	(2378)	(2375)	(2356)	(2351)	(2349)	(2350)	(2333)	(2396)	(2408)	(2374)	(2361)				
1.5	0.8	0.8	CO	0.406	0.411	0.400	0.398	0.418	0.440	0.422	0.420	0.399	0.415	0.403	0.401	0.453	0.484	0.472	0.474	
			TA	0.048	0.047	0.043	0.046	0.045	0.048	0.046	0.048	0.045	0.046	0.044	0.047	0.050	0.053	0.053	0.062	
			(R)	(283)	(274)	(257)	(279)	(264)	(267)	(267)	(279)	(269)	(269)	(260)	(283)	(275)	(274)	(282)	(327)	
			TB	0.520	0.482	0.487	0.482	0.551	0.520	0.521	0.522	0.534	0.502	0.507	0.501	0.566	0.556	0.561	0.550	
(R)	(2113)	(1982)	(1946)	(1915)	(2306)	(2285)	(2197)	(2194)	(2130)	(2086)	(2044)	(2008)	(2567)	(2690)	(2648)	(2610)				
P	0.916	0.922	0.914	0.915	0.919	0.933	0.926	0.922	0.907	0.921	0.912	0.910	0.914	0.932	0.923	0.925				
(R)	(5437)	(5431)	(5484)	(5511)	(5342)	(5230)	(5354)	(5343)	(5454)	(5386)	(5448)	(5451)	(4997)	(4814)	(4875)	(4860)				
Cau	0	0	0	CO	0.021	0.020	0.019	0.018	0.049	0.058	0.045	0.049	0.047	0.055	0.045	0.047	0.045	0.061	0.050	0.050
				TA	0.021	0.019	0.017	0.019	0.048	0.057	0.046	0.048	0.046	0.056	0.045	0.046	0.045	0.059	0.049	0.051
				(R)	(203)	(190)	(171)	(187)	(457)	(532)	(443)	(459)	(434)	(527)	(433)	(442)	(433)	(556)	(467)	(481)
				TB	0.184	0.130	0.147	0.132	0.268	0.203	0.262	0.228	0.264	0.206	0.256	0.231	0.286	0.218	0.238	0.239
	(R)	(38)	(26)	(28)	(24)	(132)	(118)	(118)	(111)	(125)	(114)	(114)	(108)	(128)	(132)	(118)	(120)			
	P	0.019	0.018	0.017	0.017	0.045	0.053	0.045	0.046	0.044	0.053	0.045	0.045	0.043	0.054	0.044	0.047			
	(R)	(184)	(176)	(164)	(168)	(430)	(500)	(433)	(436)	(423)	(498)	(428)	(430)	(414)	(508)	(422)	(450)			
	0	0.8	0.8	CO	0.022	0.021	0.018	0.021	0.048	0.057	0.045	0.049	0.045	0.054	0.044	0.047	0.043	0.055	0.047	0.049
				TA	0.053	0.050	0.048	0.048	0.156	0.166	0.149	0.155	0.138	0.152	0.137	0.141	0.180	0.201	0.188	0.193
				(R)	(514)	(492)	(471)	(471)	(1483)	(1563)	(1424)	(1479)	(1313)	(1438)	(1313)	(1342)	(1725)	(1894)	(1787)	(1835)
				TB	0.267	0.220	0.235	0.222	0.365	0.319	0.359	0.332	0.366	0.287	0.319	0.319	0.599	0.522	0.551	0.544
	(R)	(58)	(47)	(43)	(47)	(174)	(182)	(162)	(161)	(165)	(156)	(141)	(151)	(260)	(288)	(259)	(267)			
P	0.054	0.051	0.049	0.049	0.156	0.168	0.156	0.158	0.141	0.153	0.142	0.144	0.180	0.198	0.189	0.189				
(R)	(526)	(503)	(478)	(476)	(1486)	(1587)	(1490)	(1505)	(1348)	(1446)	(1355)	(1369)	(1720)	(1873)	(1804)	(1799)				
1.5	0	0	CO	0.048	0.046	0.044	0.044	0.145	0.156	0.144	0.145	0.130	0.143	0.132	0.130	0.171	0.191	0.180	0.180	
			TA	0.043	0.043	0.040	0.042	0.144	0.152	0.141	0.147	0.128	0.135	0.126	0.131	0.062	0.072	0.068	0.066	
			(R)	(412)	(408)	(386)	(403)	(1229)	(1285)	(1207)	(1259)	(1116)	(1160)	(1092)	(1136)	(512)	(585)	(561)	(543)	
			TB	0.106	0.063	0.068	0.061	0.118	0.087	0.089	0.093	0.118	0.086	0.089	0.094	0.141	0.113	0.121	0.124	
(R)	(51)	(29)	(30)	(27)	(171)	(135)	(128)	(135)	(153)	(122)	(118)	(122)	(242)	(216)	(217)	(223)				
P	0.045	0.043	0.041	0.042	0.143	0.159	0.148	0.150	0.130	0.143	0.131	0.137	0.166	0.182	0.175	0.178				
(R)	(428)	(406)	(388)	(399)	(1224)	(1338)	(1266)	(1278)	(1129)	(1230)	(1140)	(1189)	(1378)	(1471)	(1438)	(1458)				
1.5	0.8	0.8	CO	0.048	0.047	0.045	0.045	0.144	0.159	0.143	0.148	0.131	0.140	0.129	0.134	0.168	0.187	0.180	0.181	
			TA	0.020	0.018	0.018	0.018	0.049	0.056	0.044	0.049	0.045	0.054	0.044	0.047	0.049	0.063	0.051	0.054	
			(R)	(190)	(171)	(170)	(174)	(419)	(469)	(380)	(421)	(394)	(468)	(382)	(403)	(405)	(514)	(414)	(442)	
			TB	0.284	0.241	0.249	0.245	0.472	0.433	0.454	0.452	0.458	0.421	0.439	0.432	0.508	0.461	0.480	0.475	
(R)	(135)	(113)	(111)	(109)	(678)	(687)	(650)	(668)	(601)	(590)	(568)	(580)	(851)	(863)	(862)	(858)				
P	0.125	0.122	0.117	0.117	0.382	0.394	0.382	0.385	0.343	0.355	0.342	0.346	0.387	0.410	0.399	0.401				
(R)	(1189)	(1164)	(1120)	(1117)	(3269)	(3319)	(3274)	(3282)	(2983)	(3055)	(2976)	(2997)	(3221)	(3332)	(3277)	(3289)				

+ D.E: Double Exponential, Cau: Cauchy
 + T: Hills-Armitage's method, W: Koch's method, $P_{(n)}$: Kim's method with normal score function, $P_{(e)}$: Kim's method with exponential score function
 + θ_ρ : carry-over effect, θ_τ : Treatment effect, θ_p : period effect
 + CO: Carry-Over, TA: Treatment A, TB: Treatment B, (R): Replications, P: Period
 + C: Complete case analysis, M: Mean Imputation, H: Hotdeck Imputation, N: Nearest Neighbor Imputation

Kim (1999)의 방법에서 랜덤대체법과 최근대체법의 검정력이 이월효과의 검정, 이월효과가 없을 때의 처리효과 및 시기효과의 검정에서 Complete case analysis에 비해 낮아지는 것을 볼 수 있었고 특히 Cauchy분포에서 Hills-Armitage (1979)의 방법에서 모든 단순대체법들을 적용한 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮았으며 정규점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법에서 랜덤대체법과 최근대

Table 3.3. Simulation result for missing₁ = 1, missing₂ = 2

θ_ρ	θ_τ	θ_p	T				W				$P_{(n)}$				$P_{(e)}$					
			C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N		
Nor	0	0 0	CO	0.046	0.043	0.043	0.043	0.041	0.042	0.041	0.042	0.045	0.040	0.040	0.040	0.046	0.041	0.044	0.045	
			TA	0.055	0.049	0.047	0.049	0.046	0.046	0.046	0.048	0.052	0.045	0.045	0.047	0.051	0.047	0.048	0.050	
			(R)	(522)	(467)	(448)	(470)	(438)	(445)	(443)	(459)	(496)	(431)	(434)	(453)	(484)	(452)	(455)	(473)	
			TB	0.305	0.229	0.198	0.216	0.246	0.188	0.183	0.176	0.251	0.192	0.184	0.178	0.275	0.230	0.214	0.215	
			(R)	(139)	(99)	(86)	(92)	(101)	(78)	(75)	(74)	(114)	(76)	(73)	(72)	(127)	(94)	(94)	(96)	
			P	0.050	0.045	0.044	0.047	0.045	0.045	0.041	0.048	0.049	0.041	0.039	0.045	0.050	0.045	0.043	0.049	
	(R)	(478)	(430)	(419)	(447)	(427)	(427)	(392)	(462)	(470)	(396)	(371)	(428)	(476)	(428)	(414)	(467)			
	0	0.8	0.8	CO	0.050	0.053	0.053	0.054	0.042	0.053	0.050	0.051	0.047	0.050	0.047	0.048	0.048	0.050	0.051	0.052
				TA	0.686	0.709	0.689	0.688	0.639	0.688	0.657	0.655	0.661	0.677	0.651	0.648	0.701	0.729	0.713	0.710
				(R)	(6520)	(6714)	(6525)	(6504)	(6126)	(6519)	(6246)	(6217)	(6297)	(6432)	(6206)	(6166)	(6673)	(6931)	(6769)	(6728)
				TB	0.489	0.487	0.496	0.494	0.488	0.509	0.501	0.500	0.492	0.487	0.490	0.489	0.779	0.775	0.769	0.778
				(R)	(244)	(258)	(262)	(267)	(203)	(269)	(250)	(257)	(231)	(241)	(230)	(235)	(376)	(385)	(390)	(407)
				P	0.692	0.718	0.691	0.696	0.642	0.691	0.660	0.665	0.662	0.682	0.654	0.662	0.708	0.738	0.718	0.720
	(R)	(6576)	(6801)	(6540)	(6585)	(6149)	(6547)	(6270)	(6304)	(6308)	(6481)	(6235)	(6306)	(6733)	(7014)	(6813)	(6824)			
	1.5	0	0	CO	0.639	0.667	0.641	0.638	0.583	0.638	0.609	0.603	0.604	0.625	0.599	0.595	0.659	0.682	0.669	0.663
				TA	0.635	0.647	0.608	0.612	0.583	0.619	0.571	0.579	0.606	0.615	0.568	0.568	0.410	0.431	0.385	0.383
				(R)	(2294)	(2153)	(2182)	(2218)	(2431)	(2242)	(2233)	(2297)	(2397)	(2303)	(2279)	(2305)	(1398)	(1370)	(1271)	(1291)
				TB	0.041	0.033	0.033	0.035	0.039	0.034	0.035	0.036	0.045	0.032	0.033	0.034	0.061	0.054	0.055	0.055
				(R)	(260)	(220)	(214)	(221)	(229)	(215)	(210)	(214)	(269)	(201)	(196)	(199)	(401)	(368)	(365)	(363)
				P	0.626	0.660	0.626	0.633	0.588	0.635	0.599	0.603	0.601	0.622	0.589	0.591	0.656	0.680	0.655	0.668
	(R)	(2264)	(2197)	(2248)	(2295)	(2452)	(2302)	(2343)	(2393)	(2379)	(2331)	(2363)	(2396)	(2239)	(2161)	(2166)	(2254)			
	1.5	0.8	0.8	CO	0.639	0.667	0.643	0.642	0.589	0.642	0.612	0.607	0.613	0.632	0.604	0.606	0.661	0.688	0.676	0.671
				TA	0.049	0.053	0.052	0.052	0.042	0.052	0.049	0.054	0.051	0.047	0.050	0.051	0.056	0.054	0.070	0.070
				(R)	(177)	(175)	(184)	(185)	(174)	(185)	(192)	(211)	(198)	(172)	(199)	(201)	(191)	(168)	(225)	(230)
TB				0.579	0.558	0.567	0.567	0.543	0.524	0.532	0.532	0.556	0.520	0.529	0.525	0.602	0.594	0.597	0.594	
(R)				(3702)	(3723)	(3645)	(3640)	(3197)	(3362)	(3251)	(3231)	(3409)	(3286)	(3196)	(3181)	(3978)	(4090)	(4036)	(3983)	
P				0.998	0.998	0.995	0.996	0.996	0.998	0.993	0.994	0.997	0.998	0.994	0.994	0.999	0.999	0.995	0.995	
(R)	(3601)	(3323)	(3557)	(3563)	(4093)	(3571)	(3857)	(3902)	(3858)	(3676)	(3932)	(3923)	(3381)	(3115)	(3221)	(3276)				
Exp	0	0 0	CO	0.046	0.046	0.043	0.044	0.043	0.049	0.044	0.047	0.049	0.046	0.043	0.046	0.049	0.050	0.048	0.052	
			TA	0.046	0.044	0.044	0.043	0.044	0.047	0.043	0.045	0.049	0.045	0.042	0.045	0.044	0.039	0.039	0.042	
			(R)	(438)	(422)	(418)	(414)	(418)	(447)	(415)	(432)	(461)	(428)	(404)	(425)	(414)	(369)	(375)	(393)	
			TB	0.251	0.165	0.169	0.163	0.222	0.138	0.132	0.134	0.236	0.163	0.154	0.145	0.270	0.231	0.217	0.203	
			(R)	(114)	(75)	(73)	(71)	(96)	(68)	(58)	(63)	(115)	(75)	(66)	(67)	(132)	(116)	(105)	(106)	
			P	0.044	0.043	0.042	0.043	0.040	0.049	0.043	0.044	0.047	0.045	0.041	0.042	0.047	0.048	0.042	0.044	
	(R)	(418)	(413)	(401)	(406)	(383)	(463)	(408)	(419)	(448)	(429)	(396)	(404)	(447)	(455)	(400)	(414)			
	0	0.8	0.8	CO	0.047	0.047	0.042	0.047	0.042	0.046	0.042	0.047	0.047	0.044	0.040	0.045	0.048	0.048	0.045	0.047
				TA	0.711	0.734	0.711	0.713	0.742	0.791	0.762	0.759	0.741	0.753	0.728	0.729	0.762	0.785	0.777	0.768
				(R)	(6779)	(6992)	(6811)	(6792)	(7111)	(7544)	(7300)	(7230)	(7061)	(7198)	(6990)	(6962)	(7250)	(7469)	(7422)	(7320)
				TB	0.526	0.500	0.495	0.532	0.539	0.578	0.561	0.578	0.555	0.571	0.545	0.561	0.816	0.816	0.830	0.817
				(R)	(246)	(234)	(208)	(251)	(227)	(268)	(233)	(274)	(262)	(251)	(220)	(250)	(391)	(391)	(375)	(387)
				P	0.705	0.732	0.711	0.709	0.741	0.790	0.767	0.766	0.736	0.758	0.735	0.735	0.763	0.791	0.777	0.775
	(R)	(6718)	(6979)	(6813)	(6752)	(7098)	(7535)	(7353)	(7301)	(7012)	(7245)	(7053)	(7018)	(7267)	(7529)	(7420)	(7386)			
	1.5	0	0	CO	0.665	0.685	0.664	0.667	0.703	0.753	0.727	0.723	0.674	0.690	0.666	0.667	0.637	0.662	0.645	0.648
				TA	0.612	0.605	0.576	0.584	0.644	0.669	0.637	0.631	0.620	0.630	0.592	0.591	0.505	0.504	0.475	0.476
				(R)	(2051)	(1907)	(1936)	(1943)	(1912)	(1650)	(1741)	(1749)	(2023)	(1950)	(1977)	(1970)	(1837)	(1703)	(1687)	(1674)
				TB	0.040	0.025	0.025	0.026	0.038	0.029	0.030	0.030	0.045	0.029	0.029	0.029	0.062	0.048	0.048	0.049
				(R)	(267)	(172)	(167)	(171)	(266)	(219)	(215)	(216)	(302)	(199)	(191)	(194)	(392)	(316)	(311)	(315)
				P	0.602	0.620	0.609	0.602	0.646	0.680	0.675	0.669	0.631	0.634	0.622	0.621	0.636	0.652	0.643	0.643
	(R)	(2019)	(1953)	(2049)	(2005)	(1917)	(1679)	(1845)	(1855)	(2059)	(1963)	(2078)	(2069)	(2312)	(2202)	(2285)	(2262)			
	1.5	0.8	0.8	CO	0.664	0.689	0.668	0.665	0.702	0.750	0.723	0.716	0.673	0.690	0.665	0.662	0.635	0.663	0.643	0.644
				TA	0.048	0.049	0.048	0.045	0.051	0.059	0.058	0.061	0.049	0.047	0.048	0.050	0.047	0.048	0.049	0.057
				(R)	(160)	(153)	(158)	(149)	(151)	(148)	(160)	(173)	(159)	(144)	(160)	(168)	(173)	(162)	(176)	(204)
TB				0.623	0.602	0.607	0.611	0.722	0.720	0.726	0.727	0.691	0.669	0.670	0.671	0.656	0.645	0.645	0.645	
(R)				(4136)	(4149)	(4050)	(4062)	(5068)	(5398)	(5247)	(5210)	(4652)	(4617)	(4456)	(4441)	(4168)	(4278)	(4144)	(4154)	
P				0.985	0.990	0.988	0.988	0.985	0.992	0.990	0.990	0.984	0.986	0.985	0.987	0.982	0.984	0.985	0.984	
(R)	(3311)	(3078)	(3282)	(3306)	(2938)	(2480)	(2741)	(2807)	(3218)	(3056)	(3304)	(3340)	(3585)	(3315)	(3516)	(3504)				

+ Nor: Normal, Exp: Exponential
 + T: Hills-Armitage's method, W: Koch's method, $P_{(n)}$: Kim's method with normal score function, $P_{(e)}$: Kim's method -with exponential score function
 + θ_ρ : carry-over effect, θ_τ : Treatment effect, θ_p : period effect
 + CO: Carry-Over, TA: Treatment A, TB: Treatment B, (R): Replications, P: Period
 + C: Complete case analysis, M: Mean Imputation, H: Hotdeck Imputation, N: Nearest Neighbor Imputation

체법의 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮았다. 또한 Cauchy분포에서 Koch (1972)의 방법과 정규점수함수와 지수점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법이 평균대체법을 사용한 이월효과 검정과 이월효과가 없을 때의 처리효과의 검정 및 시기효과의 검정에서 유의수준 α 가 0.05 이하로 통제되지 않았다.

Table 3.4. Simulation result for missing₁ = 2, missing₂ = 2

θ_ρ	θ_τ	θ_p	T				W				$P_{(n)}$				$P_{(e)}$				
			C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N	C	M	H	N	
D.E	0	0 0	CO	0.049	0.051	0.049	0.050	0.044	0.049	0.045	0.047	0.050	0.045	0.046	0.044	0.050	0.046	0.041	0.045
			TA	0.047	0.048	0.044	0.048	0.042	0.047	0.039	0.047	0.046	0.044	0.043	0.046	0.047	0.042	0.041	0.046
			(R)	(448)	(456)	(416)	(454)	(402)	(450)	(376)	(445)	(441)	(415)	(411)	(438)	(443)	(397)	(391)	(438)
			TB	0.299	0.257	0.234	0.226	0.264	0.193	0.196	0.187	0.303	0.204	0.196	0.178	0.306	0.256	0.246	0.221
			(R)	(147)	(132)	(115)	(113)	(117)	(94)	(88)	(88)	(151)	(92)	(91)	(78)	(154)	(117)	(102)	(100)
			P	0.048	0.049	0.043	0.048	0.044	0.047	0.043	0.048	0.050	0.044	0.046	0.043	0.053	0.048	0.045	0.052
	0	0.8 0.8	CO	0.049	0.048	0.045	0.049	0.045	0.048	0.042	0.047	0.051	0.043	0.043	0.044	0.051	0.043	0.041	0.046
			TA	0.419	0.448	0.426	0.425	0.409	0.459	0.423	0.426	0.420	0.434	0.422	0.406	0.476	0.509	0.484	0.485
			(R)	(3983)	(4261)	(4065)	(4046)	(3903)	(4373)	(4056)	(4056)	(3986)	(4151)	(4037)	(3883)	(4516)	(4868)	(4643)	(4629)
			TB	0.406	0.383	0.374	0.359	0.430	0.394	0.386	0.389	0.433	0.386	0.399	0.380	0.705	0.716	0.741	0.678
			(R)	(200)	(185)	(167)	(176)	(192)	(187)	(161)	(183)	(222)	(167)	(173)	(166)	(361)	(305)	(303)	(312)
			P	0.415	0.448	0.426	0.424	0.405	0.463	0.427	0.427	0.419	0.439	0.431	0.408	0.479	0.511	0.489	0.488
	1.5	0 0	CO	0.372	0.401	0.374	0.380	0.367	0.413	0.380	0.379	0.377	0.391	0.380	0.361	0.435	0.465	0.443	0.441
			TA	0.358	0.374	0.348	0.345	0.347	0.384	0.342	0.341	0.362	0.363	0.343	0.330	0.222	0.193	0.170	0.172
			(R)	(2249)	(2241)	(2176)	(2139)	(2194)	(2253)	(2119)	(2117)	(2254)	(2210)	(2126)	(2104)	(1253)	(1031)	(948)	(960)
			TB	0.048	0.028	0.029	0.028	0.047	0.029	0.031	0.028	0.051	0.026	0.032	0.027	0.078	0.050	0.052	0.051
			(R)	(179)	(111)	(110)	(106)	(174)	(118)	(116)	(107)	(192)	(101)	(122)	(97)	(339)	(234)	(231)	(226)
			P	0.365	0.387	0.369	0.373	0.351	0.401	0.372	0.367	0.368	0.381	0.373	0.354	0.421	0.443	0.422	0.423
	1.5	0.8 0.8	CO	0.379	0.409	0.381	0.385	0.372	0.416	0.376	0.380	0.379	0.395	0.377	0.364	0.440	0.465	0.442	0.442
			TA	0.051	0.050	0.046	0.051	0.044	0.049	0.043	0.051	0.050	0.048	0.047	0.048	0.057	0.058	0.053	0.063
			(R)	(319)	(297)	(283)	(311)	(274)	(288)	(271)	(316)	(311)	(292)	(295)	(308)	(320)	(312)	(298)	(350)
			TB	0.504	0.441	0.444	0.440	0.525	0.483	0.487	0.480	0.520	0.458	0.479	0.452	0.569	0.520	0.523	0.511
			(R)	(1909)	(1802)	(1693)	(1695)	(1954)	(2008)	(1829)	(1826)	(1974)	(1810)	(1808)	(1646)	(2503)	(2417)	(2311)	(2258)
			P	0.893	0.915	0.902	0.902	0.886	0.929	0.904	0.900	0.890	0.912	0.899	0.887	0.903	0.926	0.909	0.912
Cau	0	0 0	CO	0.021	0.022	0.017	0.019	0.043	0.064	0.041	0.046	0.046	0.060	0.042	0.042	0.048	0.061	0.042	0.048
			TA	0.021	0.019	0.019	0.019	0.043	0.066	0.045	0.048	0.049	0.061	0.049	0.045	0.047	0.062	0.044	0.046
			(R)	(201)	(187)	(186)	(182)	(415)	(621)	(432)	(455)	(465)	(575)	(467)	(427)	(446)	(584)	(425)	(434)
			TB	0.157	0.100	0.094	0.091	0.221	0.135	0.170	0.170	0.241	0.148	0.178	0.179	0.285	0.172	0.212	0.205
			(R)	(33)	(22)	(16)	(17)	(94)	(86)	(69)	(79)	(110)	(88)	(75)	(75)	(137)	(104)	(88)	(99)
			P	0.022	0.022	0.018	0.020	0.043	0.066	0.042	0.046	0.051	0.061	0.046	0.046	0.050	0.061	0.043	0.044
	0	0.8 0.8	CO	0.020	0.022	0.018	0.020	0.043	0.064	0.041	0.046	0.049	0.061	0.043	0.043	0.047	0.061	0.042	0.045
			TA	0.051	0.053	0.046	0.044	0.138	0.175	0.140	0.149	0.143	0.160	0.138	0.135	0.181	0.211	0.180	0.186
			(R)	(497)	(516)	(449)	(429)	(1322)	(1634)	(1343)	(1420)	(1357)	(1499)	(1316)	(1291)	(1727)	(1979)	(1720)	(1777)
			TB	0.317	0.206	0.199	0.200	0.394	0.268	0.295	0.301	0.396	0.253	0.302	0.295	0.613	0.477	0.553	0.535
			(R)	(64)	(45)	(35)	(40)	(170)	(171)	(120)	(138)	(192)	(154)	(131)	(127)	(287)	(290)	(230)	(242)
			P	0.053	0.052	0.047	0.049	0.136	0.174	0.143	0.149	0.142	0.157	0.138	0.134	0.185	0.200	0.174	0.181
	1.5	0 0	CO	0.050	0.051	0.046	0.047	0.130	0.160	0.131	0.138	0.135	0.147	0.130	0.124	0.174	0.192	0.170	0.176
			TA	0.047	0.047	0.041	0.045	0.132	0.149	0.124	0.135	0.136	0.136	0.124	0.121	0.071	0.069	0.055	0.056
			(R)	(450)	(448)	(389)	(431)	(1144)	(1250)	(1080)	(1162)	(1177)	(1163)	(1082)	(1064)	(589)	(557)	(457)	(463)
			TB	0.110	0.051	0.052	0.049	0.122	0.064	0.075	0.074	0.136	0.063	0.086	0.071	0.160	0.103	0.115	0.112
			(R)	(55)	(26)	(24)	(23)	(158)	(102)	(98)	(102)	(183)	(92)	(112)	(88)	(279)	(198)	(194)	(197)
			P	0.049	0.048	0.040	0.046	0.128	0.157	0.126	0.133	0.131	0.143	0.123	0.119	0.167	0.179	0.151	0.159
	1.5	0.8 0.8	CO	0.048	0.050	0.044	0.046	0.127	0.159	0.127	0.137	0.132	0.147	0.125	0.122	0.172	0.192	0.166	0.173
			TA	0.018	0.018	0.016	0.018	0.044	0.061	0.040	0.047	0.051	0.060	0.045	0.043	0.054	0.072	0.048	0.051
			(R)	(174)	(170)	(154)	(176)	(385)	(511)	(349)	(404)	(442)	(512)	(395)	(374)	(444)	(585)	(398)	(424)
			TB	0.307	0.237	0.255	0.241	0.440	0.339	0.398	0.372	0.436	0.313	0.386	0.346	0.503	0.394	0.446	0.413
			(R)	(146)	(118)	(111)	(111)	(557)	(539)	(506)	(508)	(577)	(459)	(483)	(422)	(867)	(758)	(739)	(716)
			P	0.126	0.125	0.117	0.117	0.333	0.378	0.350	0.356	0.331	0.341	0.333	0.320	0.380	0.399	0.377	0.384

+ D.E: Double Exponential, Cau: Cauchy
 + T: Hills-Armitage's method, W: Koch's method, $P_{(n)}$: Kim's method with normal score function, $P_{(e)}$: Kim's method -with exponential score function
 + θ_ρ : carry-over effect, θ_τ : Treatment effect, θ_p : period effect
 + CO: Carry-Over, TA: Treatment A, TB: Treatment B, (R): Replications, P: Period
 + C: Complete case analysis, M: Mean Imputation, H: Hotdeck Imputation, N: Nearest Neighbor Imputation

결측비율이 가장 높은 각 군당 2개씩의 결측이 발생한 결과에서는 정규분포, 지수분포, 이중지수분포에서 정규점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법에서 최근방대체법의 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮아지는 것을 볼 수 있었으며 Cauchy분포에서는 Hills-Armitage (1979)의 방법과 정규점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법에서 이월효과의 검정, 이월효과가 없을 때의 처리효과 및 시기효

과의 검정에서 랜덤대체법과 최근방대체법의 검정력이 낮아지는 것을 볼 수 있었다. 또한 Cauchy분포의 이월효과의 검정, 이월효과가 없을 때의 처리효과 및 시기효과의 검정에서 랜덤대체법을 적용한 지수점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법의 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮았다. 그리고 Cauchy분포에서 Koch (1972)의 방법과 정규점수함수와 지수점수함수를 이용한 Kim (1999)의 방법이 평균대체법을 사용한 이월효과의 검정과 이월효과가 없을 때의 처리효과의 검정 및 시기효과의 검정에서 유의수준 α 가 0.06보다 높은 값을 가지며 결측비율이 낮은 다른 Cauchy분포의 결과들보다 높은 값을 가졌다.

또한 전체적인 결과에서 이월효과가 있을 경우 1시기의 자료만을 가지고 처리효과를 검정(treatment B)을 하는 경우에는 결측치를 대체한 방법들의 검정력이 정규분포, 지수분포, 이중지수분포, Cauchy분포에서 Complete case analysis보다 낮아지는 것을 볼 수 있었다. 정규분포, 지수분포, 이중지수분포에서 결측비율의 차이에 따른 각 Complete case analysis와 평균대체법들의 결측비율에 따른 검정력의 차이를 비교하였을 때 결측발생비율이 적은 Table 3.1, Table 3.2, Table 3.3, Table 3.4 순으로 검정력이 높았다. 이는 결측치의 발생이 많아질수록 단순대체법을 사용하더라도 자료의 손실이 적은 자료를 사용하는 것이 검정력이 더 높다는 것을 보였다.

4. 결론 및 고찰

본 논문에서는 소표본으로 이루어지는 2×2 교차설계법에서 2시기에 결측치가 발생했을 때 Complete case analysis와 단순대체법들을 적용한 모수적 방법과 비모수적 방법들을 몬테카를로 모의실험(Monte-Carlo simulation)을 통하여 비교하였다.

모의실험 결과 단순대체법들을 적용한 검정법들의 검정력이 Complete case analysis에 비해 이월효과와 이월효과가 없을 때 처리효과의 검정 및 시기효과의 검정에서 높아지는 경향을 보였다. 또한 비모수적 방법들의 검정력이 모수적 방법에 비해 높은 것을 확인할 수 있었다. 따라서 소표본으로 이루어지는 2×2 교차설계법에서 단순대체법들을 적용하는 것과 비모수적 검정법들을 사용하는 것이 유용할 것으로 여겨진다.

하지만 산포도가 큰 분포에서 평균대체법을 적용한 비모수적 검정법들의 유의수준이 잘 통제되지 않았다. 이는 표준오차가 과소추정되어 가설검정에서 효과가 있는 쪽으로 편이가 발생했을 것이라 여겨진다. 또한 랜덤대체법과 최근방대체법을 적용한 Hills-Armitage (1979)의 방법과 Kim (1999)의 방법들에서 검정력이 Complete case analysis에 비해 낮았다.

따라서 산포도가 큰 분포의 비모수적 검정법에서도 유의수준이 잘 통제되며 다양한 검정법의 검정력에 안정적으로 효과가 있는 2×2 교차계획법에 적용가능한 단순대체법과 이외의 결측치 처리방법의 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

References

- Chen, J. and Shao, J. (2000). Nearest neighbor imputation for survey data, *Journal of Official Statistics*, **16**, 113–131.
- Grizzle, J. E. (1965). The two-period change over design and its use in clinical trials, *Biometrics*, **21**, 467–480.
- Hills, A. V. and Armitage, P. (1979). The two-period cross-over clinical trial, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **8**, 7–20.
- Kang, S. (2013). *Medical Statistics Needed for Drug Development*, 2nd edition, Free Academy.
- Kim, D. (1999). Distribution-free tests for cross-over design data, *The Korean Communications in Statistics*,

- 6, 151–157.
- Koch, G. G. (1972). The use of none-parametric methods in the statistical analysis of the two-period change over design, *Biometrics*, **28**, 577–584.
- Lee, N. (2007). *A Study of Imputation Methods with Regression Analysis*, Statistics Korea.
- Ministry of Food and Drug Safety (2008). Bioequivalence test criteria.
- 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**, 666–671.
- Park, Y. and Song, H. (1998). *Analysis of Repeated Measures and Cross-Over Design*, Freecademy.
- Park, S., Lee, J., Choi, S., Yoon, M., Lee, J. and Choi, Y. (2004). Statistical interpretation of bioequivalence in 2×2 crossover design with missing observations, *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*, **34**, 379–383.
- Patel, H. I. (1965). Analysis of incomplete data in a two-period crossover design with reference to clinical trials, *Biometrika*, **72**, 411–418.
- Yun, S. (2004). Imputation of missing values, *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, **37**, 209–211.

2×2 교차계획법에서 결측치가 있을 때의 결측치 처리 방법 비교에 관한 연구

조보배^a · 김동재^{a,1}

^a가톨릭대학교 의생명·건강과학과

(2015년 3월 25일 접수, 2015년 5월 5일 수정, 2015년 5월 6일 채택)

요약

의과학 분야에서 교차계획법은 임상시험을 통한 두 처리의 비교 검정에 이용되고 있으며 생물학적 동등성 시험에 자주 이용되고 있다. 2×2 교차계획법에서 2시기에 결측치가 발생했을 때 통상적으로 결측치가 발생한 개체를 삭제하고 모수적 검정을 한다. 하지만 소표본으로 진행되는 2×2 교차계획법에서 일부 관측치의 삭제가 통계적 분석에 크게 영향을 미칠 수 있다. 본 논문에서는 소표본으로 이루어지는 2×2 교차계획법에서 2시기에 결측치가 발생했을 때 단순대체법들을 적용한 후 Hills-Armitage (1979)의 모수적 검정법과 Koch (1972)와 Kim (1999)이 제안한 비모수적 검정법들의 제 1종오류와 검정력을 몬테카를로 모의실험(Monte-Carlo simulation)을 통하여 비교하였다.

주요용어: 교차계획법, 비모수 방법, 단순대체법

¹교신저자: (137-701) 서울 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 의생명·건강과학과.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr