

LD50 추정을 위한 방법론 비교

연세대학교 대학원
의학전산통계학협동과정
의학통계학전공
최 선 규

LD50 추정을 위한 방법론 비교

지도 정 인 경 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 12월 일

연세대학교 대학원
의학전산통계협동과정

최 선 규

최선규의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 정 인 경 _____ 인

심사위원 _____ 남 정 모 _____ 인

심사위원 _____ 송 기 준 _____ 인

연세대학교 대학원

2013년 12월 일

차 례

그림 차례	ii
표 차례	ii
국문 요약	iii
제1장 서론	1
1.1 연구 배경 및 목적	1
1.2 연구 내용 및 방법	1
1.3 논문의 구성	2
제2장 이론적 배경	3
2.1. Dixon's up and down 실험 설계	3
2.2. Turning point estimator	4
2.3 로지스틱/프로빗/부 로그-로그 추정치	4
2.4 isotonic regression 추정치	6
제3장 모의실험	8
3.1 모의실험 설정	8
3.2 모의실험 결과	9
3.2.1 실험횟수	11
3.2.2 편향	12
3.2.3 포함률	15
3.2.4 표준오차	17
제4장 Remifentanil 자료	19
제5장 결론 및 고찰	21
참고 문헌	23
부록	24
영문 요약	36

그 립 차 례

그림1. Dixon's up-and-down method을 이용한 propofol 용량 임상 실험	3
그림2. 로짓 용량반응 모형, 초기용량 2, 용량간격 0.5 pair의 횟수가 6인 상황에서 5가지 LD50추정량	10
그림3. pair의 횟수, 용량 간격, 초기 용량 별 실험횟수	12
그림4. pair의 횟수, 추정방법 별 편향(대칭형태 용량반응모형)	13
그림5. pair의 횟수, 추정방법 별 편향(로그 용량반응모형)	14
그림6. 용량 간격, 추정방법 별 편향	14
그림7. 초기 용량, 추정방법 별 편향	15
그림8. pair의 횟수, 추정방법 별 95% 포함률	16
그림9. 용량 간격, 추정방법 별 95% 포함률	16
그림10. 초기 용량, 추정방법 별 95% 포함률	17
그림11. pair의 횟수, 추정방법 별 추정량의 표준오차	18
그림12. remifentanil 실험 결과	20

표 차 례

표1. Remifentanil 자료 LD50 추정량과 95% 신뢰구간	20
--	----

국문요약

LD50 추정을 위한 방법론 비교

임상연구 또는 임상시험에서 약의 투여량을 정하는 문제는 굉장히 중요하다. 마취제의 투여량을 정하기 위한 임상시험에서는 Dixon(1948)'s up-and-down method를 많이 이용하는데, 이때 연속적으로 약을 투여하면서 약의 독성(toxicity)이 성공에서 실패로 일어나는 횟수가 최소 6번 발생할 때까지 임상시험 대상자를 모집하는 경우가 보통이다. 그러나 발생 횟수에 대한 근거가 불명확하고, LD50을 추정하는 turning point estimator(TPE)에 대한 정확성이 의심되고 있다. 따라서 이 연구에서는 LD50을 추정하는 모수적 방법(logistic estimator, probit estimator, complementary log-log estimator)과 비모수적 방법(turning point estimator, isotonic regression estimator)을 모의실험을 통해 비교하고자 한다. 발생횟수, 초기 용량, 용량에 따른 반응률, 용량 간격 등을 달리하여 Dixon's up-and-down method 설계에 기초하여 자료를 생성하였다. 특정 상황에서 1000번을 반복하여 LD50의 추정치의 편향(bias)과 95% 포함률(coverage rate)을 비교하였고, 발생 횟수에 따라 결과의 차이가 있는지 검토하였다.

모의실험 결과 LD50을 추정하는 5가지 방법 중에서 isotonic regression 추정치가 편향과 포함률 측면에서 가장 좋은 추정량으로 확인했고, TPE가 다른 방법들의 추정량보다 편향이 크고, 포함률이 낮다는 사실을 발견했다. 모수적 방법들의 추정량이 특정 상황에서 표준오차가 불규칙하게 커지는 현상을 보였다.

실제 Remifentanil 자료를 가지고 분석한 결과, 모의실험의 결과와 마찬가지로 TPE가 과소추정 되는 것을 알 수 있었다. 그리고 모수적 방법들의 신뢰구간의 길이가 상대적으로 넓다는 것을 확인했다.

핵심 되는 말: Dixon's up and down, turning point estimator, isotonic regression

제 1장 서론

1.1 연구 배경 및 목적

임상시험에서 약의 용량을 결정하는 문제는 임상적인 효과도 중요하고 윤리적인 측면에서도 매우 중요한 문제이다. 왜냐하면 약의 용량에 따라서 약의 효능이 증가하지만 마찬가지로 약이 가지고 있는 독성 역시도 증가하게 되기 때문이다.

고전적으로 마취제의 투여량을 정하는데 기준이 되는 측도로 LD50이 사용된다. LD50이란 치사할 확률이 50%가 되는 약의 용량을 의미하는데, 이를 추정하는데 Dixon(1948)'s up-and-down method가 일반적으로 사용된다. Dixon의 실험 설계는 약의 독성이 발현되는 사건을 성공이라 정의하고 반대의 경우를 실패라 정의할 때, 성공에서 실패로 일어나는 횟수가 최소 6번 발생할 때까지 임상시험 대상자를 모집하는 경우가 보통이다. 최소 횟수는 임상시험 연구대상자의 수가 결정되는 Dixon's up-and-down method에서 중요한 요소이다. 그러나 이 횟수에 대한 임상적 근거와 이론적 근거가 불명확하다. 또한 Dixon's up-and-down method에서 LD50을 추정하는데 일반적으로 사용되던 Turning point estimator(TPE)에 대한 정확성이 의심되고 있다.(Pace, 2007)

이를 위해, 본 연구에서는 Dixon's up-and-down method에서 성공에서 실패로 일어나는 횟수의 의미와 LD50을 추정하는 모수적 방법(logistic estimator, probit estimator, complementary log-log estimator)과 비모수적 방법(TPE, isotonic regression estimator)을 모의실험 통해서 비교해 보고자 한다.

1.2 연구 내용 및 방법

본 연구의 모의실험에서는 LD50을 추정하는 방법들의 비교를 위해 이 실험

계획에서 중요한 요소들인 초기 용량, 용량에 따른 반응률, 용량의 간격, 최소횟수를 달리하면서 Dixon's up-and-down method 설계에 기초하여 자료를 생성하였다. 각 상황별로 1000번씩 반복해서 실험하였고, 각각의 LD50과 95%신뢰구간을 추정하였다. 실험마다 소요된 실험횟수와 추정된 LD50을 통해 편향(bias)을 계산하고, 각 실험마다 95%신뢰구간 안에 포함된 실제 LD50의 수를 계수하여 95% 포함률(coverage rate)을 계산한다. 그리고 각 상황별 추정량들의 표준편차를 계산하여 표준오차(standard error)를 구하고, 이를 통해서 LD50을 추정하는 방법들을 비교한다.

1.3 논문의 구성

제 1장에서는 연구의 배경 및 목적과 연구 내용 및 방법을 소개하였다. 제 2장에서는 본 연구에 기초가 되는 Dixon's up-and-down method를 설명하고 LD50을 추정하는 모수적 방법(logistic estimator, probit estimator, complementary log-log estimator)과 비모수적 방법(TPE, isotonic regression estimator)에 대해 각각 설명한다. 제 3장에서는 소개한 방법들을 비교하기 위한 모의실험 설계 방법의 설정과 실험 결과들에 대해 기술한다. 4장에서는 실제 임상시험 자료를 통해 분석해 보고, 마지막으로 제 5장에서는 본 논문에 대한 결론 및 고찰에 대해 논의한다.

제 2장 이론적 배경

2.1 Dixon's up and down 실험 설계

약들의 독성을 비교하는 일은 쉽지 않다. 이러한 비교를 위해 치사 확률이 50%가 되는 용량을 의미하는 LD50이 사용된다. LD50을 통한 약들의 독성 비교에 예를 들면 A약의 LD50이 B약의 LD50보다 크다면 A약이 더 독성이 강하다고 판단하는 것이다. Dixon's up and down 실험 설계는 Dixon과 Mood(1948)가 제안한 LD50을 추정하기 위한 실험 계획이다.

이 설계는 연속적으로 연구대상자가 복용할 약의 용량이 할당되는 방법으로, 용량들과 용량 간격 그리고 초기용량이 정해진 상태에서 시작된다. 한 환자의 용량은 그전 환자에 투여된 환자의 용량과 독성 반응 여부로 결정되는데, 만약 전 환자의 반응이 실패(독성반응이 없는 것)로 나온다면 다음 환자에 투여되는 용량은 그 전 용량에서 한 단계 높이고, 반대로 성공(독성 반응이 있는 것)으로 나온다면 그 전 용량에서 한 단계 낮추게 된다. 그리고 성공에서 실패로 연속적으로 나오는 사건을 cross-over pair라 정의하는데, pair의 수가 최소 6번 나올 때 까지 진행하는 설계가 Dixon's up and down 실험 설계이다.

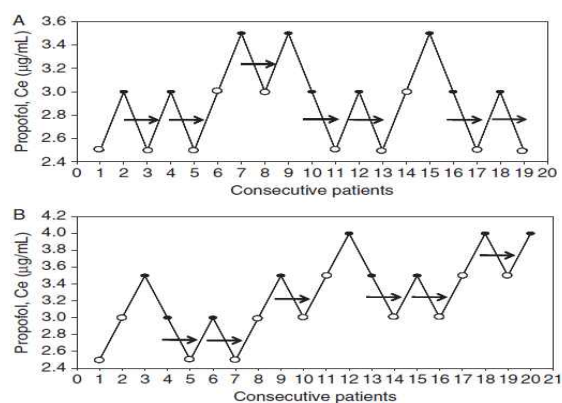


그림1. Dixon's up-and-down method을 이용한 propofol 용량 임상 실험

실제 Dixon's up and down이 활용되는 예를 통해 설명하자면, 그림1은 간질 환자와 비간질 환자 간의 propofol 용량의 차이를 검증하는 임상시험(Eun Mi Choi, 2011) 결과를 보여주는 그림이다. 이 실험에 사용된 실험계획방법이 Dixon's up and down 이다. 간질환자군(A)에서 보자면 초기 용량 2.5에서 propofol의 독성 반응이 없어서 그 다음 환자에는 한 단계(0.5) 높은 3.0을 투약하고, 3.0에서는 독성 반응이 발현하여서 그 다음 환자는 한 단계를 낮추어서 2.5를 투약한다. 이러한 방식으로 약의 반응이 일어나고 그 다음환자에 게서는 반응이 없는 경우가 최소 6번이 일어날 때까지 실험 하고, 총 19번의 실험이 진행된다.

위에서 소개한 Dixon's up and down 설계를 통해 나온 결과들을 통하여 LD50을 추정할 때 다음과 같은 방법들이 사용된다.

2.2 Turning Point estimator

LD50을 추정하는 많은 방법들 중에서 처음 고안된 방법은 Dixon과 Mood(1948)가 고안한 추정치 이다. 이 추정치를 구하는 방법은 모든 나온 결과들의 평균값으로 추정치를 정하는 비모수적 추정 방법이다.

하지만 최근 일반적으로 사용되는 방법은 Choi(1990)가 고안한 방법인 TPE 이다. 이 추정치는 pair에 나온 용량들의 평균값으로 LD50을 추정하는 비모수적 방법의 값이다. 그리고 Choi(1990)가 모의실험을 통해서 Dixon과 Mood의 추정치 보다 항상 더 짧은 신뢰구간을 가지면서 더 좋은 포함률(coverage rate)을 가지는 것을 증명했다.

2.3 로지스틱 / 프로빗 / 부 로그-로그 추정치

약의 용량을 결정하는 임상시험에서의 결과 값은 이진형 자료이다. 종속변수가 연속형 자료일 때 모형을 통해 분석하는 일반적인 방법이 선형 회귀분석

이다. 그리고 종속변수가 범주형 자료일 때 모형을 통해 분석할 때 사용되는 방법은 매개가 되는 연결함수를 이용하는 것이다. 연결함수의 형태에 따라 여러 가지 회귀모형들이 존재하는데, 이 중 특히 이진형 자료에 적합 하는 연결 함수에는 일반적으로 이용되는 로짓과 프로빗, 부 로그-로그 연결 함수가 있다. 로짓은 오즈에 로그를 취한 형태이고, 프로빗은 표준정규분포의 누적분포 함수에 역함수를 취한 형태이다. 마지막으로 부 로그-로그는 마이너스 로그로 취한 값에 다시 로그를 취한 형태이다. 이 세가지 연결함수를 식으로 표현하면 다음과 같다.

로짓(logit)

$$= \log \left\{ \frac{p}{1-p} \right\}, \quad p = \text{독성이 일어날 확률}$$

프로빗(probit)

$$\eta = \Phi^{-1}(-p), \quad \Phi(\cdot) \text{는 정규분포의 누적함수}$$

부 로그-로그(complementary log-log)

$$\eta = \log(-\log(1-p))$$

위의 연결 함수들을 통해 적합한 모형을 가지고 약의 용량에 따른 약의 독성의 확률을 추정하는 관계식을 만들 수 있다. 따라서 관계식을 역으로 추정하면 구하고자 하는 독성이 50%가 되는 약의 용량인 LD50을 추정할 수 있다.

2.3 Isotonic regression 추정치

용량 반응(dose-response)은 일반적으로 ‘용량이 증가할수록 약의 독성이 증가한다.’ 라는 가정을 내포한다. 이러한 가정의 순서적 제약을 가지고 모형에 적합하여 분석하는 통계적 방법 중 하나가 isotonic regression 이다. Isotonic regression에서 가정의 순서적 제약을 처리하는 여러 알고리즘이 있는데, 그중 가장 보편적으로 사용되는 알고리즘이 pooled adjacent-violators algorithm(PAVA)이다.

PAVA는 용량 반응 실험에서 다음과 같이 사용된다.

각 용량에서의 독성이 일어나는 반응률은 다음과 같다.

$$R_k = p_k$$

N_k 는 k용량에서의 환자 수이고, N_{k+1} 는 k+1용량에서의 환자 수이며, p_k 는 k번째 용량에서의 반응 수이다.

가장 작은 용량에서부터 시작해서, 반응률 순서제약($\hat{p}_k \leq \hat{p}_{k+1}$)을 위반하는 인접한 용량의 짝을 찾는다.

그 위반된 용량의 짝에는 환자의 수를 가중치로 하는 평균으로 반응률을 대체한다.

$$p_k^* = p_{k+1}^* = \frac{N_k \hat{p}_k + N_{k+1} \hat{p}_{k+1}}{N_k + N_{k+1}}$$

이때 p_k^* 를 PAVA 추정치라 한다.

이와 같은 작업을 순서제약을 위반하는 용량의 짝이 없을 때까지 반복적으로 진행한다.

위 알고리즘을 통해서 약의 독성이 발현할 확률을 구할 수 있고, 관계식을 역으로 이용하면 약의 독성이 발현할 확률이 50%가 되는 약의 용량인 LD50을 추정할 수 있다.

제 3장 모의실험

3.1 모의실험의 설정

제 3장에서는 Dixon's up and down 실험 설계에서 제 2장에서 소개했던 LD50을 추정하는 방법들을 모의실험을 통해 비교하고자 한다.

Dixon's up and down 실험 설계를 기초로 하여 실험의 중요 요소인 용량반응모형, pair의 수, 초기 용량과 용량간격을 변경해 가며 모의실험을 진행하였다. 용량반응 모형은 선형모형, 로짓모형, 로그모형 그리고 지수모형으로 가정하였다. 선형모형형태와 로짓모형형태는 LD50을 기준으로 대칭인 모양이고, 로그모형 형태는 낮은 용량에서 독성이 일어날 확률이 급진적으로 커지고 높은 용량에서는 변화가 적은 모양이며, 마지막으로 지수모형형태는 낮은 용량에서는 독성이 일어날 확률의 증가폭이 작지만, 높은 용량에서부터 급진적으로 커지는 모양이다.

실제 LD50의 용량은 대칭의 모양인 선형모형과 로짓모형의 경우에는 3이고, 로그모형에서는 2, 지수모형에서는 4로 정하였다. 4가지 용량반응 모형에서 모두 최대 허용 용량은 5.5이고 최소 허용 용량은 0.5로 설정하였다. pair의 수에 따른 LD50의 변화를 살펴보기 위해 pair의 수를 4에서 8까지 주어 실험하였고, 초기 용량도 1에서 4까지 변화를 주면서 실험하였다. 마지막으로 용량의 간격을 0.25, 0.4, 0.5, 0.7, 1로 설정해 각 상황별로 1000번씩 반복하여 실험을 하였다.

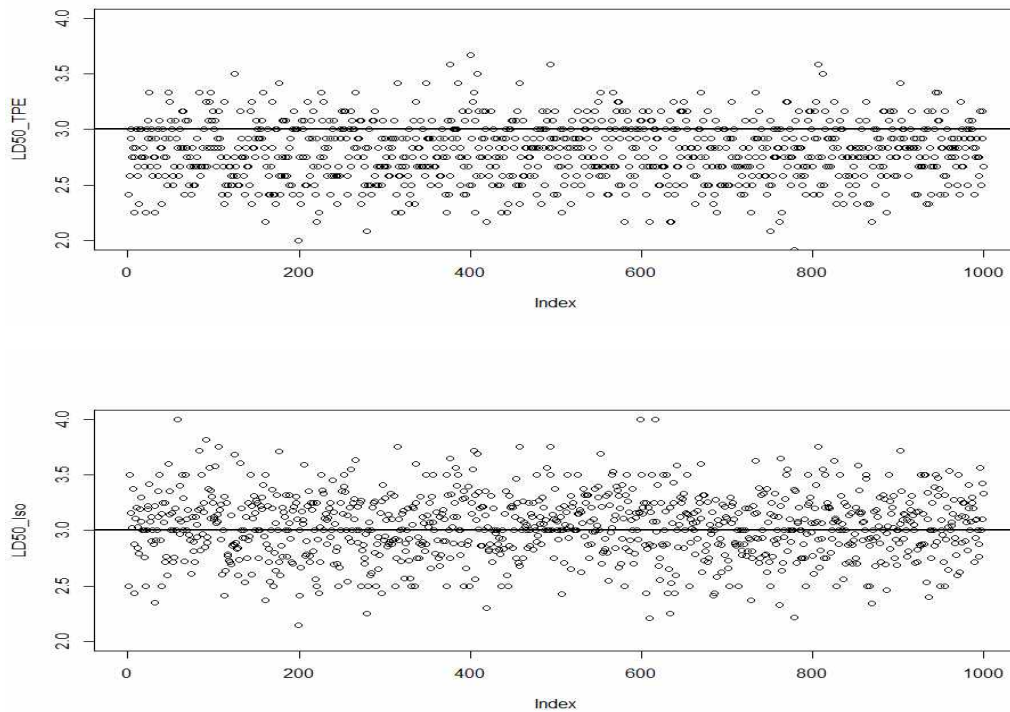
각 상황마다 실험 횟수를 구하고, 추정 방법별로 LD50을 추정하여 그 정확도를 살펴보기 위해 추정치에서 실제 LD50의 차를 이용해 편향(bias)을 계산하고 추정치들의 표준편차를 구해서 표준오차(standard error)를 계산한다. 또한 방법별로 95%신뢰구간을 구하여 95%포함률(coverage rate)을 계산한다. 각

pair의 횡수와 초기 용량 그리고 용량의 간격 별로 실험 횡수와 편향, 표준오차 그리고 95%포함률을 통해 LD50 추정 방법들을 비교한다.

모든 모의실험은 R 프로그램 버전 3.0.1에서 구현한다. 모수적 추정방법들은 glm 함수를 이용하고, isotonic regression은 cir.upndown 함수를 이용한다.

3.2 모의실험의 결과

3.2절에서는 3.1절에서 설정한 방식대로 생성된 자료를 통해 실험횡수와 편향과 95%포함률과 표준오차에 대해 각 방법별로 pair의 횡수와 초기 용량, 용량의 간격에 따라 비교한다.



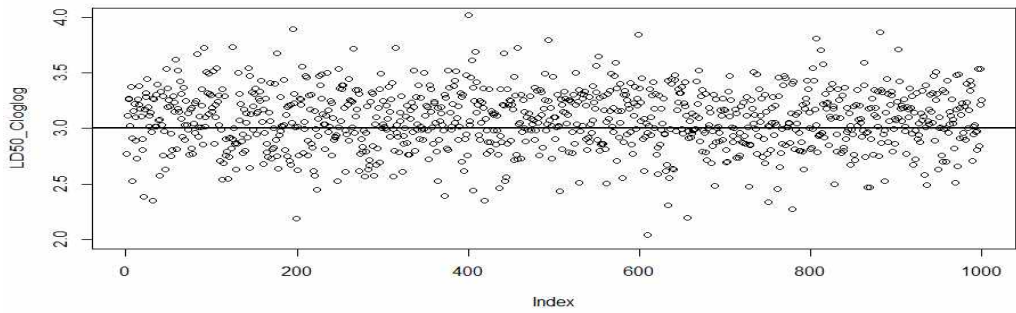
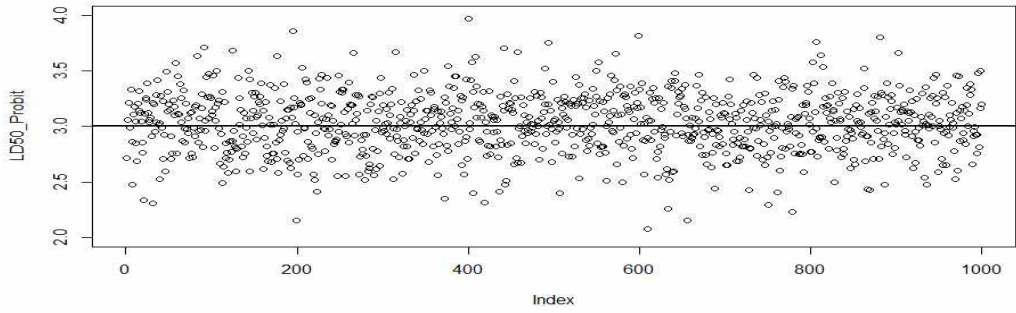
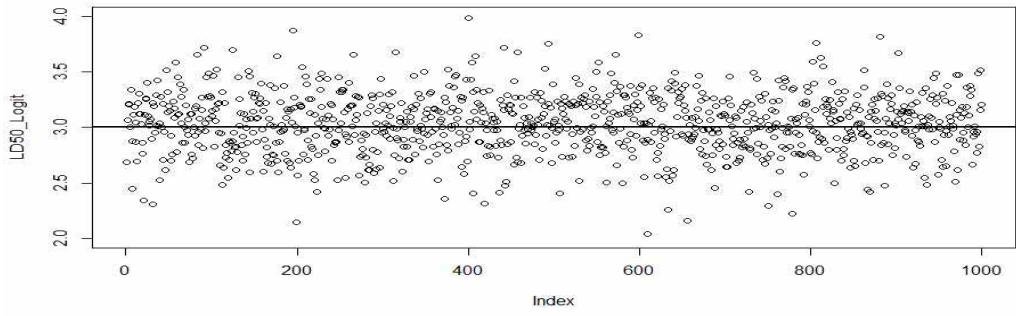
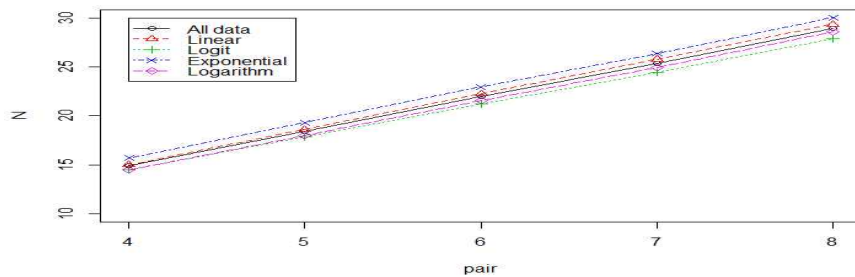


그림2. 로짓 용량반응 모형, 초기용량 2, 용량간격 0.5
 pair의 횟수가 6인 상황에서 5가지 LD50추정량

우선, 각 5가지의 추정량들의 양상을 살펴보기 위해 로짓 용량반응 모형에 초기 용량이 2이고, 용량간격이 0.5이고 pair의 횟수가 6인 경우에 1000번 실험한 추정량의 결과를 모아놓은 것이 그림2이다. 그림2를 통해, TPE의 경우 다른 추정량들에 비해서 과소 추정되고 분산이 상대적으로 크다는 것을 알 수 있다. LD50을 추정하는 방법들 간의 더욱 자세한 비교를 위해서 실험횟수와 각 상황에서 1000번의 실험을 통해 구해진 방법별 추정량의 편향, 표준오차 그리고 포함률을 pair의 수와 용량간격, 초기용량으로 나누어서 살펴보았다.

3.2.1 실험 횟수

실험횟수는 추정 방법들에 대해서는 무관하고, pair의 횟수와 용량간격, 초기용량에 따라 달라진다. 그림3은 모든 자료와 각 용량반응 모형별로 실험횟수를 나타낸 그림이다. 살펴보면, 당연하게도 pair의 횟수가 증가함에 따라서 실험횟수가 증가하고 반대로 용량 간격이 커질수록 실험횟수는 감소하는 추세를 보인다. 초기용량은 실제 LD50값과 멀어질수록 실험횟수가 증가한다고 판단된다. 그리고 변동 폭을 보았을 때 pair의 횟수에 따른 차이가 가장 큰 것으로 나타나서, 실험 횟수 즉 연구대상자의 수를 결정하는데 가장 중요한 요소가 pair의 수인 것을 다시금 확인하였다.



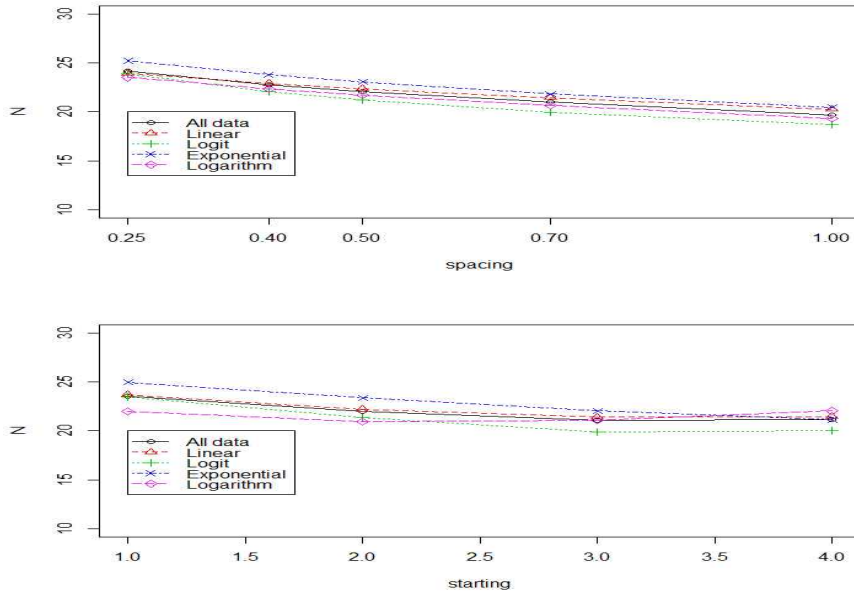


그림3. pair의 횃수, 용량 간격, 초기 용량 별 실험횃수

3.2.2 편향(bias)

편향은 추정치와 참값의 차이 값으로 추정치의 정확도를 나타내는 지표이다. 그림3은 대칭형 용량반응모형(선형모형, 로짓모형)에서 pair의 횃수에 따른 편향을 그린 그림이다. 살펴보면, pair의 횃수에 따른 편향의 차이가 크지 않으나, TPE가 다른 방법들에 비하여 큰 값을 가지는 것을 알 수 있다. 그리고 나머지 방법들 간에 차이는 크지 않으나 부 로그-로그가 상대적으로 TPE를 제외한 방법들 중에서는 편향이 큰 것으로 판단된다.

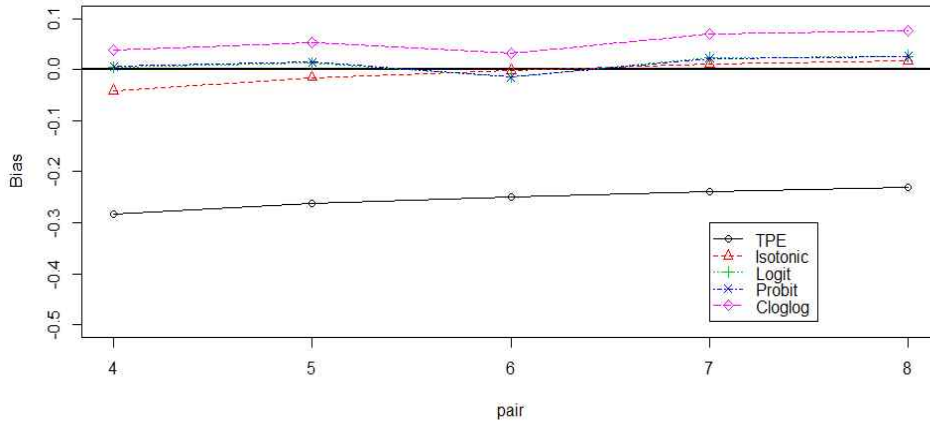


그림4. pair의 횟수, 추정방법 별 편향(대칭형태 용량반응모형)

로그 용량반응모형에서는 pair의 횟수에 따른 편향이 다른 용량반응 모형들과는 다른 양상을 가지는데, 그림4를 통해 살펴보면, pair의 횟수별로 편향의 차이가 크지 않으나, TPE가 다른 추정량들에 비하여 작은 편향을 가지는 것을 알 수 있다. 로그 모형이 다른 용량반응 모형들에 비해 낮은 실제 LD50을 가지는 특성이 있으므로, 낮은 LD50인 경우에는 TPE가 편향의 측면에서 효율적인 추정량이 될 수 있다고 판단된다. 다른 특징으로는 다른 용량반응 모형에서와 다르게 과대추정 되는 형태를 보이는 것으로 보인다.

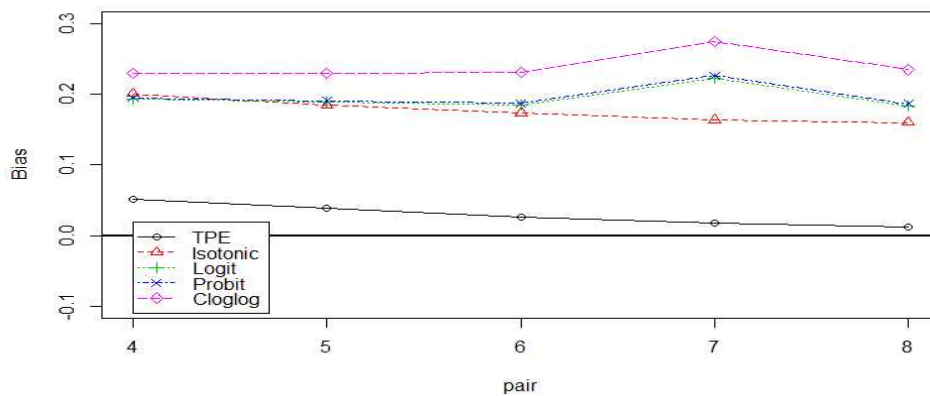


그림5. pair의 횃수, 추정방법 별 편향(로그 용량반응모형)

그림6은 용량 간격에 따른 편향을 그린 그림이다. 그림6을 통해 용량의 간격 별로 일정한 추세가 보이는 것으로 판단된다. 이번에도 TPE가 다른 방법들에 비하여 과소추정 되면서 실제 LD50과의 거리가 큰 값을 가지는 것을 알 수 있으며 용량의 간격이 커짐에 따라 편향의 절대값도 커지는 추세를 보인다. 나머지 방법들은 용량 간격이 0.4, 0.5일 경우가 편향이 0에 가까워지고 이와 멀어질수록 0과의 거리가 있는 경향을 보인다. 이를 통해 위의 모의 실험 설정에서는 용량 간격으로 0.4나 0.5가 편향을 가지고만 판단할 때 적절한 용량간격이라고 판단된다. 전체적으로는 용량간격이 커질수록 편향이 커지는 양상을 보인다.

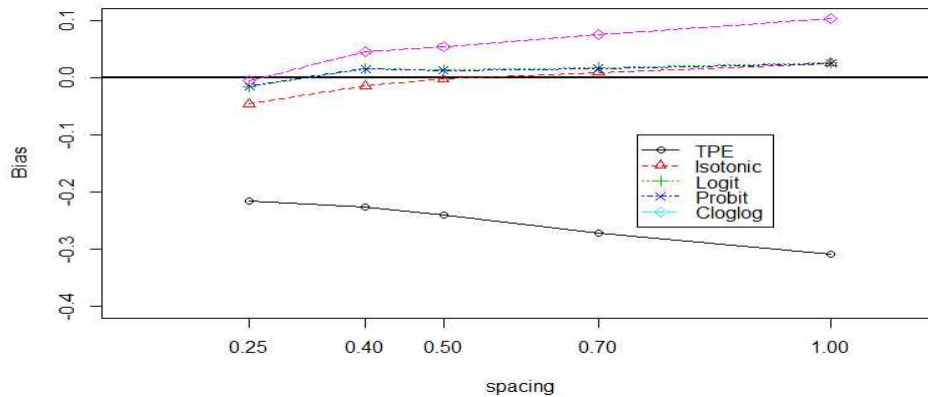


그림6. 용량 간격, 추정방법 별 편향

초기 용량에 따른 편향을 그림7을 통해 살펴보면, 전체적으로 초기 용량이 증가함에 따라서 편향이 증가하는 경향이 있다. 이번에도 TPE가 다른 방법들의 추정치와 비교하여 편향의 절대값이 큰 값을 가지는 것을 알 수 있으며, TPE는 초기용량이 4인 경우가 가장 편향이 0에 가깝고 다른 방법들은 대체로 초기용량이 2인 경우가 편향이 0에 가깝다.

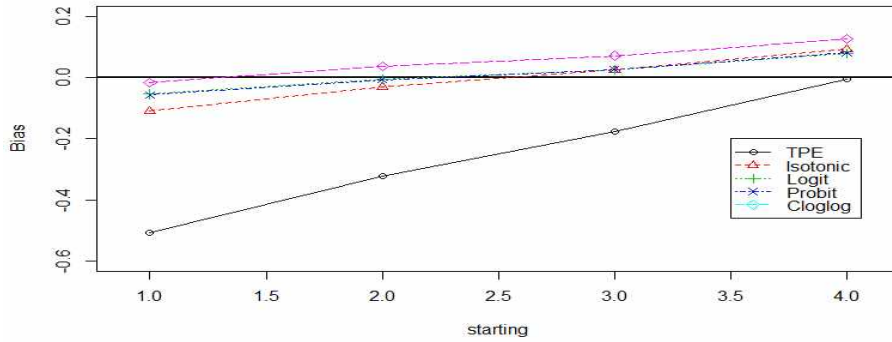


그림7. 초기 용량, 추정방법 별 편향

3.2.3 포함률(coverage rate)

상황별로 1000번의 실험을 통해 각 추정 방법들에 따라 LD50을 추정하고, 각 실험한 자료들을 이용해 방법별로 95% 신뢰구간을 구한다. 구한 신뢰구간에 실제 LD50이 포함된 수를 계수하여 포함률을 계산한다. 우선, pair의 횟수에 따른 95% 포함률을 그린 그림8을 통해 살펴보면, 본 연구의 모의실험에서는 전체적으로 pair에 따라서 포함률이 큰 차이가 없다. 다만, TPE 방법이 다른 방법들에 비해 포함률이 낮고, isotonic regression 추정치가 포함률이 다른 방법들에 비해 0.95에 가깝다. 또한 모수적 방법들은 TPE와 isotonic regression 추정치 사이의 값에서 비슷한 포함률 수치를 가진다.

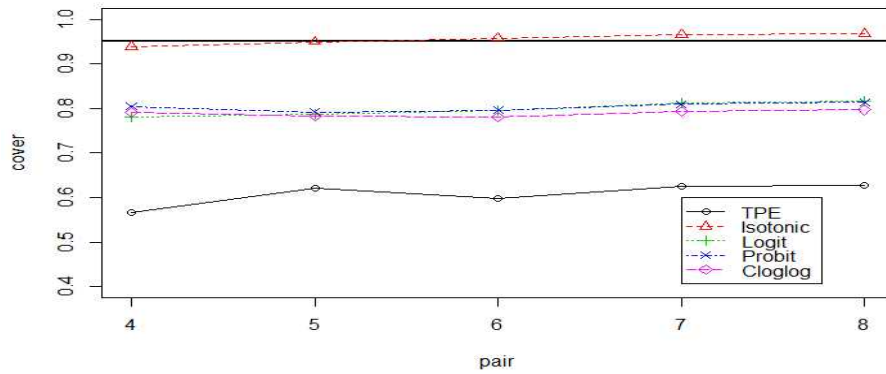


그림8. pair의 횟수, 추정방법 별 95% 포함률

그림9는 용량 간격에 따른 포함률을 그린 그림이다. 전체적으로 용량 간격이 커짐에 따라서 포함률이 증가한다. 용량 간격이 0.4, 0.5 인 경우 isotonic regression 방법의 추정량이 포함률이 95%와 비슷한 값을 가지고 나머지 방법들은 용량 간격이 클수록 포함률이 95%에 가까워진다. TPE 방법의 포함률이 다른 방법들의 포함률에 비해 모든 용량에서 작은 값을 가진다.

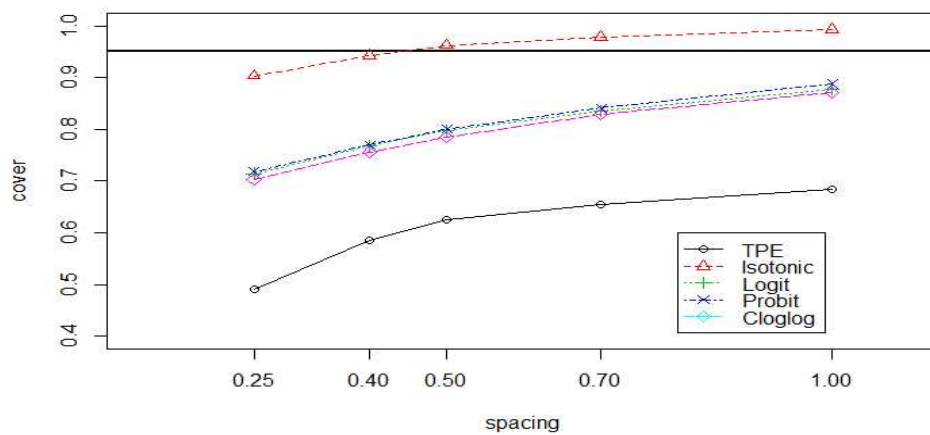


그림9. 용량 간격, 추정방법 별 95% 포함률

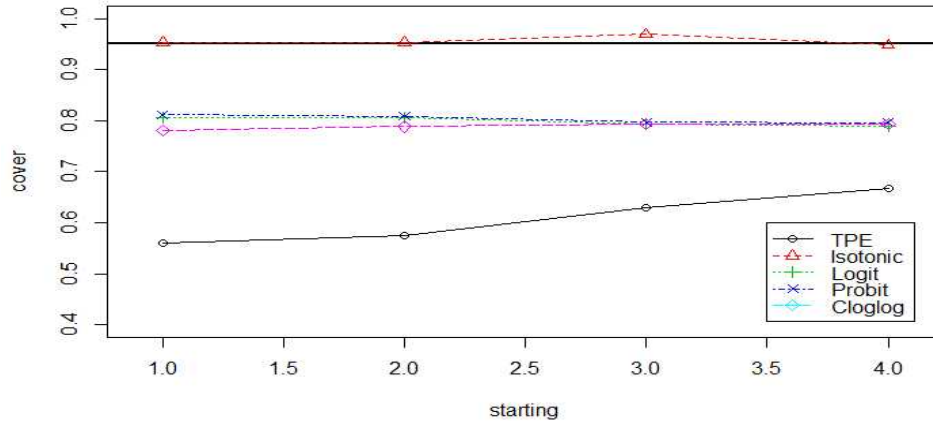


그림10. 초기 용량, 추정방법 별 95% 포함률

초기 용량에 따른 95% 포함률을 그림10을 통해 살펴보면, TPE 방법을 제외하고 초기 용량에 따른 95% 포함률이 차이가 없게 나타났다. TPE 방법은 초기 용량이 커질수록 95% 포함률이 커지는 양상을 보였다.

3.2.4 표준오차(standard error)

용량반응 모형과 용량 간격, 초기용량을 달리한 각 상황별로 1000번의 실험을 통해 방법별로 1000개의 추정량이 구해진다. 구해진 추정량들의 평균을 통해 표준편차를 구하고 이를 추정량의 표준오차로 정의하여 비교한다. 그림 11은 pair의 수에 따른 LD50을 추정하는 방법들의 추정량의 표준오차를 그린 그림이다.

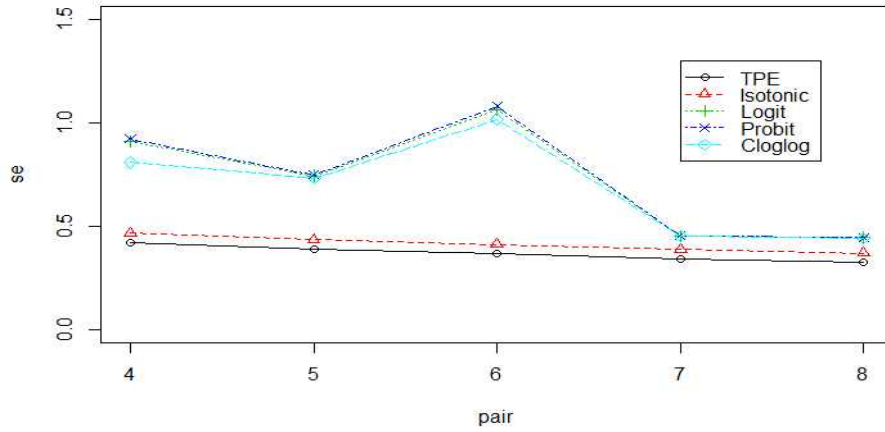


그림11. pair의 횟수, 추정방법 별 추정량의 표준오차

그림11에서 TPE 방법과 isotonic 추정량의 표준오차는 pair에 따라 큰 차이를 보이지 않지만, 모수적 방법들의 표준오차는 비모수적인 두 방법들에 비해서 상대적으로 큰 값을 가지는 것을 알 수 있고, 불규칙적인 양상을 보인다. 이러한 결과가 나타난 이유가 모수적 추정방법이 종속변수가 0이나 1의 비율이 압도적으로 많을 때, 추정을 못하는 경우가 있고, 표준 오차에 경우 한, 두 개의 특이 값에 의하여 크게 영향을 받기 때문이라고 생각된다.

제 4장 Remifentanil 자료

이번 장에서는 remifentanil 자료를 가지고 앞에서 소개한 LD50을 추정하는 5가지의 방법으로 추정량과 95% 신뢰구간을 구하여 비교하였다.

4.1 자료 설명

이 자료는 기관 삽관에 따르는 혈역학적 반응을 억제하기 위한 약인 remifentanil의 적정 농도를 구하기 위하여 기관 삽관이 필요하여 전신마취를 받는 건강한 성인을 대상으로 진행한 실험의 결과이다. 실험 설계는 up and down 방식으로 진행되었고, 농도 2로 시작하여 성공과 실패에 따라 1단위를 증감하며 진행하여 성공에서 실패가 3번 교차하는 농도에서 0.5단위로 증감 정도를 감소시켜 진행하고 다시 성공에서 실패가 3번 교차하면 종료하는 것으로 계획하였으나 총 다섯 번의 pair만 진행되었다. 성기관삽관 후 심박수가 100이상으로 증가하거나, 평균동맥압이 기저치에 비해 20%이상 증가하는 경우, 또는 환자가 기침하는 경우를 실패로 정의하였고, 총 19명의 환자가 실험에 참여하였다.

4.2 자료 분석

19명의 환자들의 실험 결과는 다음 그림이 그림12와 같다.

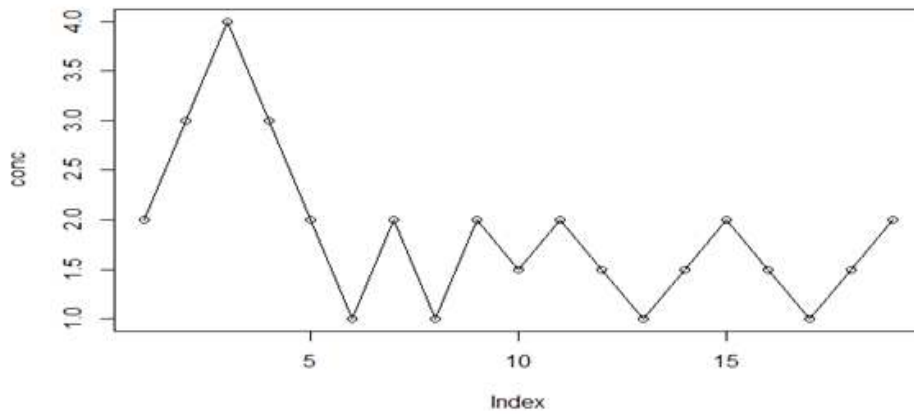


그림12. remifentanyl 실험 결과

위의 실험 결과를 가지고 LD50을 추정한 결과가 표1에 정리되어 있다.

표1. Remifentanyl 자료 LD50 추정량과 95% 신뢰구간

추정량	LD50	95% C. I.
TPE	1.45	(1.27-1.63)
Isotonic	1.63	(1.42-1.74)
로지스틱	1.72	(1.18-2.27)
프로빗	1.77	(1.16-2.37)
부 로그-로그	1.80	(0.98-2.62)

표1에 있는 결과를 살펴보면, 모의실험을 통해서 TPE 방법이 과소 추정하는 경향을 보였던 것과 마찬가지로 TPE로 추정한 LD50이 다른 방법들에 비해 작은 값을 가지는 것을 다시 한 번 확인 할 수 있었다. 그리고 모수적인 방법이 상대적으로 신뢰구간의 넓이가 더 길다는 것을 알 수 있다.

제 5장 결론 및 고찰

임상시험에서 약의 적절한 용량을 정하는 것은 매우 중요한 문제이다. 마취과에서는 적절한 마취 투여량을 정하기 위해 Dixon's up and down 실험계획을 통한 LD50을 추정한다. 본 연구에서는 LD50을 추정하는 여러 방법들을 다양한 상황을 고려하여 모의실험을 통해 편향과 포함률 그리고 표준오차 측면에서 비교하였다. 모의실험의 설정과 결과는 부록에 첨부한다.

Dixon이 처음 이 실험계획을 고안했을 때 최소한 6번의 pair가 있을 때까지 실험을 진행하는 것으로 하였고, 지금까지 대부분의 임상시험이 dixon의 의견을 반영하였다. 하지만 본 연구에서, pair의 수에 따른 LD50 추정량의 편향이나 95% 포함률에는 큰 차이가 없음을 보였다. pair의 수가 증가함에 따라 실험의 횟수는 증가하고, 실험의 횟수는 해당 실험에 참가하는 연구 대상자의 수를 의미한다. 본 연구의 결과를 이용해 pair의 수를 줄이는 의견은 윤리적인 측면에서 살펴보면, 해당 약이 실제로 좋은 효과를 가지는 약이라면 적은 수의 사람으로 최대한 빨리 실험이 진행되어서 적절한 용량으로 더 빠른 시간 내에 사람들에게 적용될수록 할 수 있다는 이점이 있다. 반면에 실제로 부작용이 심한 약이라면, 가능한 적은 사람이 참여한다는 부분에서도 위의 의견이 올바른 의사결정이라고 할 수 있다. 그리고 연구대상자의 수는 경제적인 자원 소모와 연결된다. 정리하면, 비슷한 결과를 낸다면 가능한 더 적은 실험횟수와 연구대상자의 수로 진행되는 것이 경제적으로나 윤리적으로 합당한 판단이 된다.

Dixon의 실험계획에서 중요한 요소 중 하나인 용량 간격이 커짐에 따라 실험횟수가 줄어드는 것을 알 수 있었지만 편향과 95% 포함률을 살펴보면 용량 간격이 클수록 항상 가장 좋은 결과를 내는 것을 아님을 모의실험 결과를 통해 알 수 있다. 또한 용량 간격이 크다는 것은 그만큼 빨리 환자에게 위험이 노출될 가능성이 크다는 점이 윤리적인 측면에서 문제가 된다. 그리고 큰 용량 간격이 항상 좋은 결과를 도출하는 것은 아니므로 앞으로의 실험에서는 용

량간격을 정하는 문제에 대해서 신중히 고려해야 한다.

초기 용량은 고전적으로 임상적인 의미나 통계적 유의성 대신에 윤리적인 측면을 고려해 가능한 낮은 용량에서 결정되었다. 모의실험 결과에서는 편향의 측면에서 초기 용량이 낮은 것이 더 나쁜 결과로 나타났다. 물론 윤리적인 측면이 매우 중요하지만 본 연구를 통해서 낮은 초기 용량이 실험횟수를 늘리고 대부분의 방법에서 95%포함률을 낮추고 편향을 키운다는 사실을 알 수 있다.

LD50을 추정하는 방법들을 비교해 보면, TPE방법이 일반적으로 과소추정 되어 편향의 절대값이 크고 95% 포함률이 다른 방법들에 비해 낮다는 사실을 모의실험 결과와 실제 자료 분석 결과를 통하여 알 수 있었다. 그와 반대로 isotonic regression 추정치가 다른 방법들의 추정치보다 편향의 절대값이 작고 포함률이 95%에 가깝다는 점에서 우수하다는 것을 알 수 있다. 또한 모수적인 기법인 로지스틱, 프로빗, 부 로그-로그 방법이 상황에 따라서 표준오차가 불규칙하게 커지는 것을 확인하였고, 실제 자료분석에서 상대적으로 넓은 신뢰구간을 갖는다는 것을 확인하였다.

결론적으로 이 연구를 통해 Dixon's up and down 실험계획에서 pair의 횟수를 경제적인 측면에서 보다 효율성 있고 윤리적인 측면에서 더 올바른 의미를 가질 수 있게 선정 할 수 있고, 적절한 용량간격을 정하는 것의 중요성을 다시금 확인할 수 있다고 판단된다. 또한 기존에 초기 용량을 정하는 기준이 윤리적인 측면만 고려한 것에 대하여 낮은 초기 용량이 편향이 크다는 것과 포함률이 낮다는 점을 기술하였다. 그리고 LD50을 추정하는 5가지 방법들 중에서 isotonic regression 추정치가 우수하다는 사실을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

Dixon, W. J. and Mood, Am M. 1948. "A method for obtaining and analyzing sensitivity data" . *Journal of the American Statistical Association*, 43.241: 109-126.

Dixon, W. J. 1965. "The up-and-down method for small samples" . *Journal of the American Statistical Association*, 60.312: 967-978.

Choi, S.C. 1990. "Interval estimation of the LD50 based on an up-and-down experiment" .*Biometrics* , 46:485-92

Stylianou, Mario and Flournoy, Nancy. 2002. "Dose Finding Using the Biased Coin Up-and-Down Design and Isotonic Regression" . *Biometrics*, 58.1: 171-177.

Pace, Nathan L. and Stylianou, Mario. P. 2007. "Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research" . *Anesthesiology*, 107.1: 144-152.

Ivanova, Anastasia. 2003. "Improved up-and-down designs for phase I trials" . *Statistics in medicine*, 22.1: 69-82.

Agresti, Alan. 2007. An introduction to categorical data analysis. *New York: Wiley*, 1996.

부 록

A-1 실제 LD50=3, 선형 모형, 시작용량 1인 상황에서 포함률

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.633	0.981	0.852	0.858	0.830
	7	0.610	0.992	0.845	0.842	0.817
	6	0.584	0.983	0.801	0.815	0.804
	5	0.649	0.982	0.837	0.859	0.825
	4	0.597	0.980	0.823	0.857	0.842
Spacing =0.7	8	0.577	0.971	0.824	0.826	0.809
	7	0.583	0.964	0.796	0.796	0.778
	6	0.544	0.958	0.762	0.766	0.748
	5	0.591	0.961	0.795	0.802	0.792
	4	0.547	0.936	0.756	0.803	0.763
Spacing =0.5	8	0.532	0.959	0.810	0.810	0.783
	7	0.546	0.944	0.784	0.782	0.756
	6	0.497	0.944	0.741	0.742	0.713
	5	0.514	0.936	0.730	0.737	0.711
	4	0.435	0.884	0.721	0.753	0.720
Spacing =0.4	8	0.475	0.931	0.746	0.749	0.723
	7	0.478	0.927	0.731	0.737	0.708
	6	0.473	0.908	0.725	0.727	0.690
	5	0.434	0.881	0.673	0.679	0.655
	4	0.368	0.858	0.644	0.669	0.623
Spacing =0.25	8	0.333	0.881	0.708	0.711	0.677
	7	0.335	0.869	0.705	0.712	0.671
	6	0.311	0.829	0.679	0.685	0.644
	5	0.275	0.800	0.643	0.654	0.606
	4	0.261	0.769	0.621	0.642	0.596

A-2 실제 LD50=3, 선형 모형, 시작용량 2인 상황에서 포함률

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.654	0.987	0.842	0.841	0.812
	7	0.633	0.985	0.848	0.851	0.823
	6	0.640	0.990	0.832	0.836	0.824
	5	0.649	0.988	0.849	0.870	0.876
	4	0.616	0.983	0.813	0.884	0.883
Spacing =0.7	8	0.589	0.976	0.796	0.792	0.790
	7	0.609	0.969	0.822	0.823	0.817
	6	0.596	0.962	0.785	0.790	0.771
	5	0.568	0.955	0.772	0.784	0.765
	4	0.538	0.950	0.748	0.791	0.783
Spacing =0.5	8	0.532	0.954	0.783	0.771	0.768
	7	0.501	0.952	0.766	0.756	0.753
	6	0.514	0.941	0.733	0.737	0.730
	5	0.502	0.903	0.722	0.725	0.706
	4	0.464	0.893	0.688	0.729	0.731
Spacing =0.4	8	0.494	0.935	0.753	0.756	0.738
	7	0.514	0.940	0.756	0.752	0.729
	6	0.464	0.910	0.718	0.717	0.695
	5	0.450	0.875	0.687	0.693	0.687
	4	0.452	0.872	0.663	0.690	0.670
Spacing =0.25	8	0.413	0.898	0.713	0.710	0.693
	7	0.403	0.873	0.680	0.683	0.656
	6	0.348	0.858	0.648	0.642	0.633
	5	0.329	0.813	0.628	0.642	0.616
	4	0.324	0.766	0.617	0.661	0.624

A-3 실제 LD50=3, 선형 모형, 시작용량 3인 상황에서 포함률

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.659	0.986	0.873	0.866	0.856
	7	0.669	0.984	0.846	0.838	0.834
	6	0.663	0.988	0.835	0.841	0.828
	5	0.699	0.984	0.795	0.839	0.854
	4	0.627	0.983	0.757	0.859	0.863
Spacing =0.7	8	0.654	0.975	0.820	0.812	0.809
	7	0.644	0.982	0.814	0.804	0.813
	6	0.595	0.967	0.784	0.787	0.780
	5	0.626	0.965	0.771	0.784	0.790
	4	0.620	0.968	0.741	0.799	0.802
Spacing =0.5	8	0.602	0.961	0.765	0.753	0.750
	7	0.620	0.966	0.773	0.769	0.763
	6	0.594	0.956	0.760	0.759	0.752
	5	0.591	0.948	0.705	0.723	0.727
	4	0.565	0.944	0.686	0.735	0.736
Spacing =0.4	8	0.565	0.946	0.739	0.732	0.726
	7	0.586	0.954	0.732	0.724	0.724
	6	0.549	0.930	0.714	0.714	0.708
	5	0.572	0.927	0.678	0.690	0.696
	4	0.523	0.926	0.673	0.723	0.726
Spacing =0.25	8	0.510	0.909	0.664	0.660	0.656
	7	0.501	0.904	0.659	0.651	0.649
	6	0.516	0.899	0.669	0.659	0.655
	5	0.501	0.900	0.618	0.626	0.640
	4	0.486	0.904	0.660	0.707	0.717

A-4 실제 LD50=3, 선형 모형, 시작용량 4인 상황에서 포함률

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.716	0.991	0.833	0.833	0.822
	7	0.718	0.992	0.846	0.847	0.845
	6	0.668	0.994	0.802	0.820	0.815
	5	0.742	0.988	0.816	0.853	0.846
	4	0.690	0.980	0.779	0.897	0.872
Spacing =0.7	8	0.687	0.974	0.814	0.812	0.803
	7	0.716	0.973	0.806	0.808	0.804
	6	0.687	0.960	0.770	0.779	0.781
	5	0.703	0.950	0.761	0.777	0.783
	4	0.626	0.958	0.720	0.791	0.796
Spacing =0.5	8	0.687	0.950	0.790	0.789	0.774
	7	0.680	0.950	0.763	0.761	0.768
	6	0.626	0.933	0.744	0.746	0.752
	5	0.639	0.912	0.696	0.718	0.710
	4	0.579	0.905	0.682	0.734	0.727
Spacing =0.4	8	0.625	0.929	0.736	0.736	0.739
	7	0.624	0.924	0.724	0.725	0.723
	6	0.581	0.900	0.673	0.673	0.681
	5	0.587	0.891	0.700	0.708	0.717
	4	0.552	0.863	0.620	0.678	0.684
Spacing =0.25	8	0.507	0.863	0.667	0.675	0.683
	7	0.490	0.860	0.655	0.652	0.663
	6	0.493	0.849	0.642	0.646	0.656
	5	0.447	0.781	0.595	0.604	0.614
	4	0.354	0.751	0.552	0.587	0.588

A-5 실제 LD50=3, 로짓 모형, 시작용량 1인 상황에서 포함률

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.713	1.000	0.900	0.894	0.858
	7	0.678	1.000	0.927	0.922	0.904
	6	0.675	1.000	0.927	0.924	0.89
	5	0.735	0.997	0.917	0.917	0.888
	4	0.671	1.000	0.960	0.958	0.925
Spacing =0.7	8	0.695	0.999	0.881	0.865	0.845
	7	0.727	0.996	0.880	0.876	0.848
	6	0.674	0.998	0.872	0.871	0.857
	5	0.626	0.998	0.869	0.888	0.862
	4	0.609	0.989	0.894	0.913	0.859
Spacing =0.5	8	0.662	0.990	0.842	0.837	0.803
	7	0.688	0.994	0.867	0.869	0.839
	6	0.643	0.989	0.867	0.862	0.832
	5	0.684	0.993	0.849	0.843	0.812
	4	0.605	0.985	0.878	0.870	0.851
Spacing =0.4	8	0.632	0.979	0.855	0.851	0.819
	7	0.634	0.984	0.849	0.849	0.818
	6	0.610	0.987	0.837	0.835	0.811
	5	0.622	0.973	0.848	0.843	0.805
	4	0.561	0.964	0.833	0.831	0.808
Spacing =0.25	8	0.564	0.973	0.813	0.816	0.78
	7	0.541	0.970	0.828	0.839	0.791
	6	0.553	0.957	0.807	0.811	0.771
	5	0.526	0.959	0.789	0.794	0.751
	4	0.479	0.966	0.774	0.775	0.738

A-6 실제 LD50=3, 로짓 모형, 시작용량 2인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.725	1.000	0.929	0.922	0.894
	7	0.677	1.000	0.913	0.907	0.886
	6	0.643	0.998	0.918	0.917	0.882
	5	0.759	0.999	0.940	0.940	0.929
	4	0.692	0.999	0.965	0.964	0.947
Spacing =0.7	8	0.657	0.996	0.905	0.907	0.865
	7	0.700	0.990	0.884	0.884	0.846
	6	0.721	0.990	0.904	0.902	0.882
	5	0.701	0.985	0.886	0.881	0.863
	4	0.618	0.985	0.919	0.903	0.893
Spacing =0.5	8	0.656	0.988	0.848	0.852	0.816
	7	0.676	0.991	0.863	0.858	0.825
	6	0.654	0.990	0.862	0.855	0.826
	5	0.699	0.983	0.850	0.844	0.816
	4	0.601	0.982	0.868	0.867	0.838
Spacing =0.4	8	0.616	0.980	0.854	0.849	0.815
	7	0.640	0.978	0.852	0.847	0.828
	6	0.601	0.966	0.834	0.826	0.806
	5	0.598	0.968	0.823	0.817	0.8
	4	0.613	0.960	0.831	0.825	0.793
Spacing =0.25	8	0.574	0.971	0.802	0.804	0.766
	7	0.565	0.970	0.808	0.807	0.765
	6	0.513	0.958	0.784	0.786	0.756
	5	0.526	0.951	0.774	0.772	0.738
	4	0.474	0.936	0.786	0.781	0.756

A-7 실제 LD50=3, 로짓 모형, 시작용량 3인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.738	1.000	0.918	0.916	0.877
	7	0.673	0.999	0.891	0.886	0.859
	6	0.651	1.000	0.923	0.920	0.887
	5	0.773	1.000	0.923	0.923	0.934
	4	0.674	1.000	0.961	0.956	0.942
Spacing =0.7	8	0.723	0.999	0.897	0.885	0.863
	7	0.695	0.997	0.894	0.885	0.878
	6	0.651	0.998	0.852	0.845	0.834
	5	0.757	0.999	0.892	0.886	0.901
	4	0.661	0.995	0.901	0.892	0.895
Spacing =0.5	8	0.700	0.991	0.853	0.846	0.84
	7	0.688	0.989	0.847	0.835	0.819
	6	0.666	0.991	0.827	0.823	0.796
	5	0.725	0.993	0.847	0.839	0.846
	4	0.662	0.985	0.864	0.854	0.863
Spacing =0.4	8	0.685	0.989	0.832	0.824	0.818
	7	0.676	0.991	0.816	0.806	0.79
	6	0.654	0.986	0.829	0.814	0.805
	5	0.682	0.976	0.811	0.804	0.816
	4	0.603	0.976	0.822	0.806	0.814
Spacing =0.25	8	0.606	0.979	0.757	0.750	0.753
	7	0.633	0.974	0.758	0.745	0.737
	6	0.586	0.968	0.755	0.747	0.729
	5	0.637	0.968	0.740	0.728	0.736
	4	0.551	0.955	0.760	0.754	0.754

A-8 실제 LD50=3, 로짓 모형, 시작용량 4인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.783	0.999	0.926	0.920	0.895
	7	0.732	1.000	0.917	0.910	0.894
	6	0.681	1.000	0.921	0.921	0.902
	5	0.822	1.000	0.935	0.932	0.928
	4	0.725	1.000	0.966	0.966	0.941
Spacing =0.7	8	0.734	0.993	0.892	0.895	0.89
	7	0.749	0.985	0.882	0.884	0.872
	6	0.777	0.990	0.891	0.888	0.882
	5	0.756	0.988	0.894	0.888	0.879
	4	0.669	0.994	0.870	0.864	0.859
Spacing =0.5	8	0.766	0.994	0.839	0.831	0.825
	7	0.755	0.990	0.846	0.838	0.819
	6	0.718	0.985	0.821	0.816	0.806
	5	0.792	0.990	0.857	0.853	0.844
	4	0.711	0.967	0.882	0.872	0.864
Spacing =0.4	8	0.752	0.969	0.832	0.834	0.825
	7	0.746	0.975	0.840	0.839	0.845
	6	0.698	0.963	0.811	0.806	0.798
	5	0.727	0.969	0.801	0.797	0.805
	4	0.723	0.938	0.804	0.796	0.798
Spacing =0.25	8	0.674	0.955	0.766	0.769	0.775
	7	0.682	0.956	0.790	0.786	0.796
	6	0.638	0.955	0.779	0.775	0.783
	5	0.633	0.950	0.737	0.734	0.75
	4	0.525	0.897	0.745	0.747	0.751

A-9 실제 LD50=4, 지수 모형, 시작용량 1인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.509	0.991	0.847	0.842	0.853
	7	0.536	0.978	0.846	0.84	0.851
	6	0.559	0.982	0.852	0.847	0.834
	5	0.579	0.985	0.844	0.84	0.837
	4	0.53	0.953	0.826	0.816	0.805
Spacing =0.7	8	0.503	0.978	0.853	0.849	0.838
	7	0.485	0.97	0.84	0.835	0.818
	6	0.509	0.965	0.826	0.824	0.813
	5	0.523	0.953	0.815	0.809	0.794
	4	0.487	0.937	0.805	0.801	0.773
Spacing =0.5	8	0.476	0.96	0.843	0.847	0.815
	7	0.463	0.95	0.81	0.812	0.787
	6	0.47	0.938	0.789	0.791	0.762
	5	0.418	0.913	0.767	0.766	0.739
	4	0.407	0.904	0.751	0.748	0.723
Spacing =0.4	8	0.411	0.935	0.817	0.823	0.793
	7	0.413	0.936	0.828	0.832	0.795
	6	0.38	0.89	0.775	0.777	0.742
	5	0.38	0.89	0.767	0.768	0.72
	4	0.321	0.81	0.693	0.701	0.653
Spacing =0.25	8	0.265	0.861	0.812	0.815	0.772
	7	0.233	0.855	0.797	0.803	0.759
	6	0.215	0.812	0.738	0.75	0.688
	5	0.19	0.735	0.701	0.711	0.646
	4	0.192	0.676	0.665	0.676	0.614

A-10 실제 LD50=4, 지수 모형, 시작용량 2인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.509	0.985	0.863	0.857	0.85
	7	0.545	0.986	0.86	0.854	0.854
	6	0.558	0.982	0.86	0.861	0.85
	5	0.598	0.977	0.848	0.844	0.846
	4	0.523	0.959	0.83	0.829	0.828
Spacing =0.7	8	0.518	0.969	0.829	0.826	0.814
	7	0.552	0.973	0.832	0.837	0.823
	6	0.508	0.964	0.818	0.813	0.809
	5	0.524	0.961	0.825	0.829	0.806
	4	0.49	0.923	0.783	0.79	0.779
Spacing =0.5	8	0.454	0.947	0.818	0.817	0.805
	7	0.48	0.939	0.796	0.793	0.763
	6	0.441	0.924	0.773	0.77	0.74
	5	0.472	0.92	0.785	0.779	0.76
	4	0.421	0.887	0.749	0.742	0.714
Spacing =0.4	8	0.418	0.929	0.805	0.802	0.782
	7	0.421	0.91	0.791	0.79	0.766
	6	0.409	0.903	0.774	0.774	0.74
	5	0.422	0.867	0.716	0.716	0.673
	4	0.341	0.853	0.696	0.689	0.669
Spacing =0.25	8	0.285	0.877	0.751	0.753	0.707
	7	0.306	0.869	0.731	0.736	0.699
	6	0.276	0.83	0.702	0.706	0.653
	5	0.216	0.754	0.626	0.623	0.579
	4	0.202	0.715	0.619	0.625	0.572

A-11 실제 LD50=4, 지수 모형, 시작용량 3인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.543	0.986	0.86	0.859	0.857
	7	0.546	0.985	0.859	0.854	0.85
	6	0.557	0.987	0.832	0.829	0.821
	5	0.619	0.981	0.845	0.841	0.854
	4	0.558	0.982	0.842	0.842	0.852
Spacing =0.7	8	0.529	0.967	0.821	0.816	0.821
	7	0.529	0.967	0.816	0.814	0.809
	6	0.547	0.962	0.804	0.8	0.797
	5	0.547	0.958	0.797	0.793	0.779
	4	0.524	0.955	0.808	0.799	0.801
Spacing =0.5	8	0.498	0.959	0.795	0.792	0.79
	7	0.506	0.941	0.766	0.761	0.737
	6	0.496	0.945	0.762	0.757	0.744
	5	0.508	0.924	0.77	0.77	0.749
	4	0.464	0.902	0.739	0.735	0.715
Spacing =0.4	8	0.457	0.935	0.754	0.756	0.741
	7	0.475	0.92	0.745	0.744	0.725
	6	0.447	0.913	0.717	0.713	0.707
	5	0.433	0.892	0.707	0.705	0.686
	4	0.478	0.887	0.73	0.725	0.697
Spacing =0.25	8	0.379	0.897	0.685	0.685	0.657
	7	0.374	0.846	0.672	0.675	0.638
	6	0.364	0.854	0.636	0.639	0.618
	5	0.364	0.817	0.648	0.642	0.61
	4	0.299	0.76	0.622	0.618	0.588

A-12 실제 LD50=4, 지수 모형, 시작용량 4인 상황에서 편향

spacing	Pair N	TPE	Isotonic	Logit	Probit	Cloglog
Spacing =1	8	0.597	0.99	0.851	0.842	0.853
	7	0.597	0.995	0.842	0.839	0.848
	6	0.633	0.991	0.873	0.871	0.867
	5	0.632	0.985	0.847	0.834	0.855
	4	0.634	0.985	0.877	0.866	0.873
Spacing =0.7	8	0.602	0.98	0.812	0.805	0.813
	7	0.635	0.978	0.834	0.834	0.827
	6	0.57	0.974	0.803	0.797	0.792
	5	0.667	0.98	0.837	0.828	0.843
	4	0.575	0.958	0.855	0.841	0.844
Spacing =0.5	8	0.566	0.966	0.756	0.748	0.751
	7	0.613	0.972	0.778	0.773	0.776
	6	0.592	0.956	0.792	0.783	0.777
	5	0.639	0.965	0.757	0.752	0.753
	4	0.54	0.937	0.77	0.754	0.766
Spacing =0.4	8	0.565	0.947	0.742	0.736	0.735
	7	0.574	0.952	0.741	0.739	0.73
	6	0.567	0.939	0.749	0.742	0.736
	5	0.619	0.94	0.726	0.723	0.72
	4	0.52	0.914	0.751	0.736	0.736
Spacing =0.25	8	0.517	0.921	0.7	0.693	0.703
	7	0.522	0.93	0.679	0.668	0.663
	6	0.52	0.915	0.694	0.686	0.68
	5	0.531	0.914	0.666	0.658	0.668
	4	0.483	0.906	0.665	0.658	0.67

ABSTRACT

The comparison of method for estimating LD50

Choi, Sun Kyu

Dept. of Biostatistics and Computing

The Graduate School

Yonsei University

In clinical trials, it is important to decide the dose level at which a desired probability of toxic reaction is obtained. Dixon(1948)'s method is generally used in a clinical trial for determining the dose level of anesthetic drugs. The method usually recruits subjects until there are at least six cross-over pairs of the toxicity turning success into failure while the subjects are sequentially assigned to dose levels of a drug one at a time. However, the rationale on the number of cross-over pairs is not clear. Also, the accuracy about the turning point estimator (TPE) that estimates the LD50 is being suspected. In this study, parametric methods (logistic estimator, probit estimator, complementary log-log estimator) and non-parametric methods (turning point estimator, isotonic regression estimator) for estimating the LD50 are compared through simulation. Data were generated on the basis of Dixon's up and down design. The bias and 95% coverage rate of confidence intervals of each method were compared under different situations with various initial dose levels, dose-response models and dose spacing schemes. We also examined whether there are differences depending on the numbers of cross-over pairs.

The simulation study shows that the isotonic regression method is the best for estimating the LD50 in terms of bias and coverage rate. The bias of the TPE is greater and the coverage rate of that is lower than the other methods. Parametric methods have unstable standard errors.

In analysis of a real data example of Remifentanyl, the TPE estimates the LD50 lower than the other methods, similarly to the results of simulation. Parametric methods have wider confidence intervals than the other methods.

Key word: Dixon's up and down, turning point estimator, isotonic regression