비열등성 임상시험에서 인정 한계와 그에 따른 통계량에 관한 연구

연세대학교 대학원
의학전산통계학협동과정
의학통계학전공
임 현 선

비열등성 임상시험에서 인정 한계와 그에 따른 통계량에 관한 연구

지도 남 정 모 교수

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함

2008년 7월 일

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

임 현 선

임현선의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2008년 7월 일

감 사 의 글

논문을 쓰겠다는 생각만 앞서서 무턱대고 연구실에 찾아간 저를 묵묵히 받아주신 남정모교수님께 먼저 고개 숙여 감사드립니다. 바쁘신 와중에도 항상 따뜻하게 논문을 지도해주시는 모습에 존경스러웠고, 우여곡절이 많았지만 항상 응원을 보내주신 모습에 더욱 고개가 숙여집니다.

먼저 웃음을 건네주시는 강대룡교수님, 따끔한 일침으로 논문에 대한 애정을 보여주신 김진흠교수님, 심사를 챙겨주신 남병호박사님, 막바지까지 여러모로 신경을 써준 송기준 박사께 깊이 감사드립니다. 그리고 불평하지 않고 손과 발이 되어준 김윤남, 최은희, 이진아, 박정인 동생들에게 감사의 뜻을 전하고 싶습니다. 언니처럼 살가운 박소희박사님, 밝게 웃으면서 도움을 주는 윤필경, 이번 논문을 통하여 더욱 진가를 알게 된 이명희, 나의 죽마고우 노혜자, 강형숙, 나금보, 최혜현에게 고마움을 전합니다.

항상 자상하게 대해주는 도희오빠와 따뜻한 시선을 보내주는 항순언니에게 고마움을 전하고 언제 어디서나 그림자처럼 같이 행동하는 윤희언니에게 지금처럼만 평생토록 함께하길 바랍니다. 그리고 나의 귀염둥이들 첫조카 경태, 정이 가는 정우, 나랑 비슷한 민우에게 이모(고모)가 사랑한다고 전합니다.

마지막으로 보잘 것 없는 딸에게 무한적으로 신뢰하며 애정을 쏟는 임영산과 한춘지께 이 논문을 바칩니다.

2008년 7월

임현선 올림

차 례

국 문 요 약 ····· v

제 1 장 서 론 ····· 1

1.1 연구 배경 ····· 1

1.2 연구 필요성 ····· 6

1.3 연구 목적 ····· 8

제 2 장 기존 비열등성 한계 설정 방법 ····· 9

2.1 고정된 비열등성 한계 설정 방법 ····· 10

2.1.1 비열등성 검정의 통계적 가설 ····· 10

2.1.2 고정된 비열등성 한계 ····· 10

2.1.3 고정된 비열등성 한계의 검정통계량 ····· 12

2.1.4 고정된 비열등성 한계의 연구대상자 수 ····· 13

2.1.5 고정된 비열등성 한계와 검정통계량의 특성 ····· 14

2.2 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계 설정 방법 ····· 15

2.2.1 비열등성 검정의 통계적 가설 ····· 15

2.2.2 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계 ····· 15

2.2.3 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계의 검정통계량 ····· 17

2.2.4 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계의 연구대상자 수 ·18

2.2.5 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계와 검정통계량의 특성 20

2.3 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계 설정 방법 ··21

2.3.1 비열등성 검정의 통계적 가설 ····· 21

2.3.2 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계 ····· 22

2.3.3 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 검정통계량 ····· 23

2.3.4 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 연구대상자 수 ····· 25

2.3.5 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계와 검정통계량의 특성 27

제 3 장 새로운 비열등성 한계 설정 방법 ····· 29
3.1 새로운 비열등성 한계 정의 ····· 29
3.2 새로운 비열등성 한계의 검정통계량 ····· 31
3.3 새로운 비열등성 한계의 연구대상자 수 ····· 32
3.4 비열등성 한계 설정 방법들과 그에 따른 검정 절차에 대한 모의 실험 33
제 4 장 연구 결과 ····· 39
4.1 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계와 연구대상자 수 39
4.1.1 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따른 비열등성 한계 ·39
4.1.2 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따른 각 방법들의 연구대상자 수 43
4.2 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류의 변화 ····· 46
4.2.1 기존 대조약의 효과 변화에 따른 제 1종 오류 변화 ····· 47
4.2.2 위약효과 변화에 따른 제 1종 오류 변화 ····· 48
4.3 일치성 가정 위배 시 검정력의 변화 ····· 56
4.3.1 기존 대조약의 효과 변화에 따른 검정력 변화 ····· 56
4.3.2 위약효과 변화에 따른 검정력 변화 ····· 57
4.4 일치성 가정 위배 시 비열등성 한계의 상수 설정에 따른 민감도 분석 61
4.4.1 상수가 변할 때 기존 대조약의 효과 변화에 따른 제 1종 오류와 검정력 변화 61
4.4.2 상수가 변할 때 위약효과 변화에 따른 제 1종 오류와 검정력 변화 ·· 62
제 5 장 고 찰 ····· 67
제 6 장 결 론 ····· 71
참 고 문 헌 ····· 72
부 록 1. 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류의 변화 ····· 75
부 록 2. 일치성 가정 위배 시 검정력의 변화 ····· 83
부 록 3. 일치성 가정 위배 시 비열등성 한계의 상수 설정에 따른 민감도 분석 87
부 록 4. 제안한 비열등성 한계 설정 방법 프로그램 코드(R version 2.6.1) ····· 102
ABSTRACT ····· 106

그 림 차 례

그림 1. FDA 방법의 검정력과 제 1종 오류 ····· 14

그림 2. 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법과 2단계 검정 절차 및 기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들과 1단계 검정 절차 ····· 37

그림 3. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계 ····· 42

그림 4. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 작은 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 ····· 53

그림 5. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계와 비슷한 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 ····· 54

그림 6. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 큰 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 ····· 55

그림 7. 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7인 경우에 일치성 가정 위배 시 검정력 60

그림 8. 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률, ε(epsilon)이 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류 ····· 64

그림 9. 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, r이 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류 ····· 65

그림 10. 누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이, d가 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류 ····· 66

표 차 례

표 1. 비열등성 한계를 설정하기 위한 방법과 관련된 가이드라인 ····· 5
표 2. 본 연구에서 사용되는 기호와 이에 대한 설명 ····· 9
표 3. 질환에 따른 비열등성 한계 가이드라인 ····· 12
표 4. 모의 실험 시 기존 대조약의 효과와 위약효과 설정 ····· 35
표 5. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계 ····· 41
표 6. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 각 방법들의 연구대상자 수 45
표 7. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 50
표 8. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 · 51
표 9. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류 · 52
표 10. 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7일 때 일치성 가정 위배 시 검정력 ····· 59

국 문 요 약

비열등성 임상시험에서 인정 한계와 그에 따른 통계량에 관한 연구

임상시험에서 현재 치료약의 효과가 인정되어 사용되고 있는 기존 치료약이 있다면 대조군을 위약으로 처리한다는 것은 윤리적인 문제가 야기될 수 있다. 이런 윤리적인 문제를 해결하기 위해 대조군을 기존 치료약(active control)으로 설정하고 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과에 비해 열등하지 않음을 알아보는 비열등성 임상시험이 많이 요구되고 있다. 더구나 비열등하지만 비용이 저렴하거나 부작용이 적다면 현실적으로 사용하는 데는 큰 도움이 될 수 있다.

비열등성 임상시험에서 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 열등하지 않다는 인정 한계, 즉 비열등성 한계는 임상적으로나 통계학적으로 의미가 있게 설정되어야 한다. 그동안 많은 실제 비열등성 임상시험에서 비열등성 한계는 임상적인 면만을 고려하거나 또는 통계학적인 면만을 고려하여 설정되었다. 따라서 본 논문의 목적은 임상적인 측면과 통계학적인 측면을 모두 고려한 새로운 비열등성 한계 설정 방법을 제안하고자 하였다.

본 연구에서 제안한 비열등성 한계는 통계학적인 측면만 고려한 Chow등이 제시한 비열등성 한계와 임상적인 측면만 고려한 Rohmel이 제시한 비열등성 한계 중 최소값으로 정의하였다. 또한 모의실험을 통하여 일치성 가정이 만족되지 않는 경우에 기존의 비열등성 임상시험에서 사용된 방법들과 본 연구에서 제안한 방법의 제 1종 오류와 검정력을 살펴보았다.

본 연구에서 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법은 CHMP(2005) 가이드라인에서 제시한 비현실적인 비열등성 한계 설정의 제한점을 해결하였다.

그리고 일치성 가정이 위배되어, 과거 임상시험의 대조약의 효과와 현재 임상

시험의 대조약의 효과가 다른 경우에 기존의 비열등성 한계 설정 방법들은 제 1종 오류를 일정하게 유지하지 못하였지만 새롭게 제안한 비열등성 설정 방법은 제 1종 오류를 일정하게 유지할 수 있었다.

또한, 과거 임상시험의 위약효과와 현재 임상시험의 위약효과가 다른 경우에 본 연구에서 제안한 방법과 기존에 사용된 방법들 모두 제 1종 오류를 일정하게 유지하지 못하였지만 본 연구에서 제안한 방법이 다른 기존 방법보다 제 1종 오류를 낮게 유지하였다.

검정력을 살펴보면, 일치성 가정이 위배될 때 본 연구에서 제안한 방법과 기존에 사용된 방법들의 검정력이 모두 일정하였다. 단, Chow등이 제시한 비열등성 한계를 설정하는 방법의 검정력은 과거 임상시험의 대조약의 효과가 0.9이상이면 낮아졌다.

CHMP(2005) 가이드라인에서 지적한 문제점과 제 1종 오류 및 검정력을 살펴보니, 본 연구에서 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법이 비열등성 임상시험에서 인정 한계를 설정하는 데 유용하게 활용될 수 있으며 일치성 가정이 위배될 때 더욱 장점을 발휘할 수 있을 것으로 생각된다.

향후 연구에서는 위약효과가 잘못 설정되었을 때 적당한 비열등성 한계를 구하는 방법에 대한 연구가 필요하며, 본 연구에서는 유효평가변수(endpoint)를 치료비율(proportion)만 다루었는데, 자료 형태가 치료비율뿐만 아니라 상대위험도(relative risk)나 위험비(Hazard ratio)인 경우 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대해서 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

핵심어 : 비열등성 한계, 비열등성 임상시험, 기존 대조군 임상시험,
위약 대조군 임상시험, 제 1종 오류, 검정력, 일치성 가정, 민감도 분석

제 1 장 서 론

1.1 연구 배경

일반적으로 임상시험에서 새로운 치료약의 처리효과(treatment effect)를 연구하기 위해 흔히 대조군을 위약(placebo)으로 하여 연구한다. 그러나 현재 치료약의 효과가 인정되어 사용되고 있는 기존 치료약이 있다면 대조군을 위약으로 처리한다는 것은 윤리적인 문제가 야기될 수 있다. 이런 윤리적인 문제를 해결하기 위해 대조군을 기존 치료약(active control)으로 설정하고 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과에 비해 열등하지 않음을 알아보는 비열등성 임상시험이 많이 요구되고 있다. 더구나 비열등하지만 비용이 저렴하거나 부작용이 적다면 현실적으로 사용하는 데는 큰 도움이 될 수 있다. 이와 같은 측면에서 최근에 비열등성 임상시험이 점차 증가하고 있다(D'Agostino, 2002).

비열등성 임상시험에서 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 열등하지 않다는 인정 한계, 즉 비열등성 한계(non-inferiority margin, △)가 임상적으로나 통계학적으로 의미 있게 설정해 주어야 한다(ICH E10, 2000).

지금까지 제시되었던 비열등성 한계들에 대해 살펴보면 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA, 1992)에서는 감염 질환에 대해 기존 대조약의 효과가 0.9이상이면 비열등성 한계를 0.1, 기존 대조약의 효과가 0.8에서 0.9사이이면 비열등성 한계를 0.15, 기존 대조약의 효과가 0.8미만이면 비열등성 한계를 0.2로 임상적인 측면을 고려한 비열등성 한계를 제시하였다. 유럽의약품평가위원회(Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP, 1997) 가이드라인은 대부분 질환에서 반응률 차이에 대한 비열등성 한계를 0.1로 제시하였다. 그 외 FDA는 요로감염증, 혈전용해제, 염증치료제 및 류마티스치료제 등에서 비열등성 한계를 제시하였고, CPMP는 백신과 고혈압치료제 등에서 비열등성 한계를 제시하였다. 또한 국제간질협회(International League Against Epilepsy, ILAE)는 간질치료

제, 미국치과협회(American Dental Association, ADA)는 치과의술에서 비열등성 한계를 제시하였다(Lange et al., 2005; Proskin et al., 1995).

FDA 비열등성 한계의 문제점은 Rohmel이 제시한 바와 같이(Rohmel, 2001) 검정력과 제 1종 오류가 비연속적인 양상을 보인다는 점이다. 예를 들면 기존 대조약의 효과가 0.8이나 0.9인 지점에서 FDA 비열등성 한계는 0.20에서 0.15로 바뀌거나 0.15에서 0.10로 바뀌기 때문에 FDA 방법의 검정력과 제 1종 오류는 비연속적인 양상을 보였다. CPMP 방법은 비열등성 한계를 설정하는 기준이 FDA 방법보다 엄격하지만 CPMP 방법의 검정력이나 제 1종 오류도 비연속적인 양상은 마찬가지였다.

이런 제한점을 보안하고자 Rohmel은 비열등성 한계가 상수처럼 일정한 값으로 제시하지 않고 부드러운 곡선 함수의 특징을 가지도록 설정하는 방법들을 두 가지 제안하였다. 첫째는 FDA 비열등성 한계와 CPMP 비열등성 한계의 사이를 통과하는 부드러운 곡선 형태로 비열등성 한계를 설정하는 방법이고 두 번째는 누적 표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률이 상수(d)로 유지하도록 설정하는 비열등성 한계를 제시하였다. Rohmel의 첫 번째 방법은 기존 치료약의 효과가 0이나 1일 때 비열등성 한계값이 0으로 설정되지 않지만 Rohmel의 두 번째 방법은 기존 치료약의 효과가 0이나 1일 때 비열등성 한계값이 0으로 설정되고, 상수(d)를 바꿔주면서 비열등성 한계값을 전체적으로 낮거나 높게 조정해 줄 수 있으며 누적 표준정규분포를 임의의 누적분포를 일반화시킬 수 있는 장점을 가지고 있다(Rohmel, 1998; Rohmel, 2001).

그 외 방법으로는 Philips(2003)가 비열등성 한계를 선형함수(linear non-inferiority margin)로 제시하였다(Philips, 2003). 선형 비열등성 한계는 절편과 기울기를 설정할 때 절편을 FDA에서 정한 비열등성 한계로 정하고 기울기를 0으로 하면 FDA에서 비열등성 한계를 설정하는 방법과 동일하게 설정할 수 있다. 그러므로 이전에 사용했던 고정된 비열등성 한계를 설정하는 방법을 선형 비열등성 한계를 설정하는 방법으로 전환하여 사용할 수 있다(Philips, 2003).

위와 같이 기존 대조약의 효과만을 이용하여 비열등성 한계를 설정한 방법들은 기존 대조약의 효과에 대해 검정력을 일정하게 유지하고 나중에 관찰된 새로

운 치료약의 효과에 대해 독립적인 특징을 가지고 있지만 위약효과를 고려하지 못하는 한계를 가지고 있다.

예를 들어 기존 대조약의 효과에 대한 참(true)값이 0.70일 때 Rohmel 방법의 비열등성 한계는 약 0.19로 추정된다. 연구대상자 수는 100이라고 가정하고 새로운 치료약의 효과에 대한 참(true)값이 0.65이면 비열등성 검정을 위한 전통적인 신뢰구간 방법을 사용하여 기각치는 0.56이다. 0보다 큰 값이므로 귀무가설을 기각할 수 있다. 즉, 새로운 치료약의 효과는 기존 치료약의 효과와 비열등하다라고 결론을 내릴 수 있다. 그러나 위와 동일한 상황에서, 위약효과에 대한 참(true)값이 0.50이라면 비열등성 한계는 0.5×(기존 치료약의 효과-위약효과)로 설정되고 기각치를 구해보면 -0.08이다. 0보다 작은 값이므로 귀무가설을 기각하지 못한다. 즉, 위약효과가 0.50이라면, 새로운 치료약의 효과인 0.65는 기존 치료약의 효과인 0.70과 비열등하다라고 결론을 내릴 수 없다.

이와 같이 위약효과에 따라서 비열등성 검정의 기각 여부가 달라질 수 있고 기존 대조약의 효과만의 함수로 비열등성 한계를 설정하는 방법은 위약효과를 고려하지 못한다. 이런 위약효과를 고려하지 못하는 문제점을 극복하고자 비열등성 한계를 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 일부로 설정하는 방법이 제안되었다. 그 예로서 점추정(point estimate) 방법(CBER/FDA, 1999), 직접검정(direct test) 방법(Holmgren, 1999), 95% 신뢰구간하한(95% lower confidence limit) 방법(CBER/FDA, 1999)과 Chow등이 제안한 방법(Chow and Shao, 2006)등이 있다.

비열등성 한계를 설정하기 위한 점추정 방법에서 비열등성 한계를 과거 임상시험에서 대조약과 위약의 효과 차이의 일부로 정의하였다. 비열등성 한계를 설정할 때, 과거 임상시험에서 구해진 대조약의 효과 및 위약효과를 사용하기 때문에 현재 임상시험에서 구해진 대조약의 효과 및 위약효과와의 차이나 표준오차가 생길 수 있다. 이처럼 과거 임상시험에서 구해진 대조약과 위약의 효과 차이에 대한 변이성을 고려하기 위해 95% 신뢰구간하한 방법은 비열등성 한계를 과거 임상시험에서 구해진 대조약과 위약의 효과 차이의 95% 신뢰구간하한으로 정의되었다(CBER/FDA, 1999). 또한, 직접검정 방법에서는 비열등성 한계를 이미 알려진 상수가 아닌 과거 임상시험에서 대조약과 위약의 효과 차이를 추정하여 정의되었으

며 추정된 변수들의 표준오차를 고려하였다(Holmgren, 1999). Chow등이 제시한 비열등성 한계를 설정하는 방법은 새로운 치료약과 위약의 효과 차이의 분포를 비열등성 한계를 정의할 때 이용하여, 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등하고 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월함을 고려할 수 있도록 비열등성 한계를 정의하였다(Chow and Shao, 2006).

그 외 비열등성 한계를 설정하는 방법과 관련하여 ICH(International Conference on Harmonisation)나 CPMP에서는 비열등성 한계에 대한 가이드라인을 제시하였다. ICH E9 가이드라인(1998)에서는 동등성 한계를 프로토콜에 명시되어야 한다고 제안하였고 ICH E10 가이드라인(2000)에서는 비열등성 한계를 통계학적인 관점과 임상적인 판단 두 가지 기준으로 설정되어야 한다고 제안하였다. CPMP 가이드라인(2000)에서는 동등성 한계를 설정할 때 외부 정보를 이용해야한다고 제안하였고 CHMP 가이드라인(2005)에서는 비열등성 한계를 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 일부로 설정하는 방법이 적절치 않을 수 있다고 문제점을 지적하였다. 이 방법은 위약효과에 비해 기존 대조약의 효과가 크다면 비열등성 한계를 크게 추정하는 특성을 가지고 있다. 즉, 기존 대조약의 효과가 크다는 것은 단지 그 효과가 높다는 것이지 비열등성 한계를 크게 추정해도 된다는 의미는 아니기 때문에, 이 경우 잘못된 비열등성 한계를 선택할 수 있다는 것이다. 각 가이드라인 본문 내용은 표 1에 정리하였다.

현재까지 비열등성 한계에 대한 공식적인 가이드라인들이 많이 발표되었을 뿐만 아니라 적절한 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대한 많은 연구가 진행되었다. 그러나 아직까지 비열등성 한계를 설정하는 최적의 방법을 찾지 못하고 있고 현실적으로 어려울 수 있다. 앞으로 의료분야에서 수많은 치료법에 대한 비열등성 임상시험이 진행될 것을 고려할 때, 최적의 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대한 연구는 매우 의미가 있을 것으로 생각된다.

표 1. 비열등성 한계를 설정하기 위한 방법과 관련된 가이드라인

Guideline	내 용
ICH E9 1998	*Statistical Principles for Clinical Trials* *An equivalence margin should be specified in the protocol; this margin is the largest difference that can be judged as being clinically acceptable and should be smaller than differences observed in superiority trials of the active comparator.* *For the active control equivalence trial, both the upper and the lower equivalence margins are needed, while only the lower margin is needed for the active control non-inferiority trial. The choice of equivalence margins should be justified clinically.*
ICH E10 2000	*Choice of Control Group and Related Issues in Clinical trials* *The margin chosen for a non-inferiority trial cannot be greater than the smallest effect size that the active drug would be reliably expected to have compared with placebo in the setting of the planned trial....* *The determination of the margin in a non-inferiority trial is based on both statistical reasoning and clinical judgment, should reflect uncertainties in the evidence on which the choice is based, and should be suitably conservative.*
CPMP 2000	*Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-inferiority* *These considerations apply equally to the 95% confidence intervals used for clinical equivalence and for non-inferiority. The confidence interval based on the results of the trial is always the bests summary of the outcome. It is the choice of equivalence margin that is subject to bias. This should be chosen on the basis of external information and not chosen to fit the data.*
CHMP 2005	*Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin* *It is not appropriate to define the non-inferiority margin as a proportion of the difference between active comparator and placebo. Such ideas were formulated with the aim of ensuring that the test product was superior to (a putative) placebo; however they may not achieve this purpose. If the reference product has a large advantage over placebo this does not mean that large differences are unimportant, it just means that the reference product is very efficacious.*

1.2 연구 필요성

최근에는 기존 대조약과 위약의 효과 차이에 근거를 둔 비열등성 한계 설정 방법을 많이 사용하고 있다. 이처럼 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법은 과거 임상시험의 대조약과 위약의 효과 차이를 사용한다. 따라서 현재 임상시험의 대조약과 위약의 효과 차이가 과거 임상시험의 대조약과 위약의 효과 차이와 같다는 가정이 필요하며 비열등성 임상시험에서 이 가정을 일치성 가정(constancy assumption)이라고 정의하였다.

그러나 시간이 지남에 따라 대조약의 효과나 위약효과가 변할 수 있기 때문에 예전 값을 그대로 사용하기 어려우며, 또한 현재 진행하는 연구계획과 동일하게 진행된 과거 임상자료를 찾는 것도 쉬운 일이 아니다. 예를 들어, 등록된 환자 적격 기준, 투여량, 유효평가변수 설정, 동시에 수반되는 약물 등 연구 설계가 다를 수 있다. 그러므로 비열등성 한계 설정 시 이와 같은 이유 등으로 일치성을 가정하는 것이 현실적으로 어려운 경우가 많다(Snappin, 2004).

기존에 제시된 비열등성 한계를 설정하는 방법 중 점추정을 이용하여 비열등성 한계를 설정하는 방법은 비열등성 한계치에 대한 변이성을 고려하지 않았기 때문에, 일치성 가정이 만족되어도 제 1종 오류가 유의수준보다 높게 나타났다.

직접검정을 이용하는 방법은 비열등성 한계치에 대한 변이성을 고려하기 위해서 비열등성 한계에 대한 표준오차를 사용하므로, 일치성 가정이 만족된다면 위약효과, 기존 대조약의 효과에 상관없이 제 1종 오류를 유의수준으로 일정하게 유지하였다(Hung et al., 2003).

95% 신뢰구간하한으로 비열등성 한계를 설정하는 방법은 비열등성 한계치에 대한 변이성을 고려하기 위해서 상당히 보수적인 방법인 95% 신뢰구간하한치로 비열등성 한계를 정의하기 때문에, 일치성 가정이 만족되지 않을 때에도 직접검정을 이용한 방법보다 제 1종 오류를 낮게 유지하였다(Wang et al., 2002).

그리고 Chow 등은 비열등성 한계치에 대한 변이성을 고려하기 위해서 비열등성 한계에 대한 표준오차를 사용할 뿐만 아니라, 새로운 치료약과 위약의 효과 차

이의 분포를 이용하여 새로운 치료약의 효과가 위약효과보가 우월하지 않을 확률을 비열등성 한계에 이용해 줌으로써 가장 보수적인 한계로 설정할 수 있었다 (Chow and Shao, 2006).

그러나 기존에 제시된 비열등성 한계를 설정하는 방법이 아주 보수적인 방법이라 해도 과거 임상시험의 대조약의 효과와 위약효과를 이용한다면 일치성 가정 문제를 해결할 수는 없었다.

또한, 기존 대조약의 효과만을 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법들은 연구 계획 단계에서 과거 임상시험의 대조약의 효과를 사용하여 비열등성 한계를 설정한다. 설정된 비열등성 한계를 이용하여 연구대상자 수를 산정하고, 산정된 연구대상자 수만큼 현재 임상시험을 진행한다. 임상시험이 모두 진행된 후, 현재 임상시험의 대조약의 효과를 사용하여 다시 비열등성 한계를 설정하고 이를 비열등한지 알아보기 위해 검정 절차를 진행한다. Rohmel은 이와 같이 진행한다면, 연구대상자 수가 현재 임상시험의 비열등성 한계로부터 구한 값이 아니므로 적절하지 않을 수 있다고 지적하였다(Rohmel, 1998).

본 논문에서는 과거 임상시험의 자료를 사용하기 때문에 발생하는 일치성 가정의 문제를 해결하고자, 현재 임상시험의 자료를 이용하여 비열등성 한계와 연구대상자 수를 설정하는 방법에 대해 연구해 보았다. 또한, CHMP 가이드라인(2005)에서 제시한 문제점을 해결하고자 임상적인 측면을 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법과 통계적학인 측면을 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법 모두 이용하여 실제적인 비열등성 한계를 설정하도록 제안하였다.

1.3 연구 목적

본 논문에서는 비열등성 임상시험에서 비열등성 한계를 설정하는 방법과 그에 따른 검정통계량을 제안하고자 한다. 본 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 임상적인 측면과 통계학적인 측면을 고려한 비열등성 한계를 설정하는 방법을 제시한다.

둘째, 새롭게 제안한 비열등성 한계를 이용하여 새로운 치료약과 기존 대조약의 효과 차이에 대한 2단계 검정 절차를 제시한다.

셋째, 일치성 가정이 위배될 때 기존의 방법들과 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류와 검정력 변화를 비교한다.

넷째, 본 연구에서 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법이 어느정도 일치성 가정에 민감한지 검토하기 위하여 민감도 분석(sensitivity analysis)을 시행한다.

제 2 장 기존 비열등성 한계 설정 방법

앞으로 비열등성 한계와 검정통계량을 설명할 때 사용되는 기호는 다음과 같다(표 2).

표 2. 본 연구에서 사용되는 기호와 이에 대한 설명

기 호	설 명
Δ	새로운 치료약의 효과와 기존 대조약의 효과의 비열등성 한계
δ	새로운 치료약의 효과와 위약효과의 우월성 한계
$\lambda(r^{\dagger})$	기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율
θ_A	현재 임상시험에서 대조약의 효과
θ_P	현재 임상시험에서 위약효과
θ_T	현재 임상시험에서 새로운 치료약의 효과
$\theta_{A\|H}$	과거 임상시험에서 대조약의 효과
$\theta_{P\|H}$	과거 임상시험에서 위약효과
n_T	현재 임상시험에서 새로운 치료약에 배정된 연구대상자 수
n_A	현재 임상시험에서 대조약에 배정된 연구대상자 수
$n_{A\|H}$	과거 임상시험에서 대조약에 배정된 연구대상자 수
$n_{P\|H}$	과거 임상시험에서 위약에 배정된 연구대상자 수
SE_{T-A}	현재 임상시험에서 새로운 치료약과 대조약의 효과 차이에 대한 표준오차
$SE_{A\|H-P\|H}$	과거 임상시험에서 대조약과 위약의 효과 차이에 대한 표준오차
SE_{T-P}	현재 임상시험에서 새로운 치료약과 위약의 효과 차이에 대한 표준오차

† : Chow(2006)에서만 사용된 기호임.

지금부터 기존에 제시된 비열등성 한계를 설정하는 방법들에 대해서 살펴보고자 한다. 첫째, 비열등성 한계를 고정된 값으로 설정하는 경우로, FDA(1992), CPMP(1997), ILAE(1998), ADA(1995)등에서 질환에 따라 비열등성 한계값을 제시하였다. 둘째, 비열등성 한계값을 고정된 상수가 아닌 기존 대조약의 효과를 고려한 경우로, Rohmel(1998, 2001)이나 Philips(2003)가 곡선이나 직선 함수로 비열등성 한계를 설정하는 방법을 제안하였다. 셋째, 기존 대조약의 효과뿐만 아니라 위약효과를 고려할 수 있도록, FDA(1999)에서는 점추정 방법과 95% 신뢰구간하한 방법을 제안하였고 Holmgren(1999)는 직접검정 방법, Chow등(2006)이 비열등성 한계 설정하는 방법들을 제안하였다.

2.1 고정된 비열등성 한계 설정 방법

2.1.1 비열등성 검정의 통계적 가설

새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 나쁘지 않음을 검정할 때 비열등성 한계를 $\Delta(\Delta > 0)$라 하면 가설은 식 (2.1)과 같다.

$$H_0 : \theta_T - \theta_A \leq -\Delta \quad vs. \quad H_1 : \theta_T - \theta_A > -\Delta \ . \tag{2.1}$$

2.1.2 고정된 비열등성 한계

FDA, CPMP, ILAE, ADA 등에서 임상적인 비열등성 한계를 설정하는 방법들을 제시하였다. FDA에서 감염치료제에서 기존 대조약의 효과가 0.8미만이면 비열등성 한계를 0.2로 제시하였고 기존 대조약의 효과가 0.8이상 0.9미만이면 비열등성 한계를 0.15, 기존 대조약의 효과가 0.9이상이면 비열등성 한계를 0.1로 제시하

였다. 다시 말하면 FDA 방법의 비열등성 한계는 식 (2.2)과 같다(FDA, 1992).

$$\Delta = \begin{cases} 0.2, & \theta_A < 0.8 \\ 0.15, & 0.8 \le \theta_A < 0.9 \\ 0.1, & \theta_A \ge 0.9 \end{cases} . \quad (2.2)$$

CPMP는 대부분 질환에 대하여 기존 대조약의 효과가 0.9이하이면 비열등성 한계를 0.1, 기존 대조약의 효과가 0.9초과하면 비열등성 한계를 0.1보다 작은 값으로 제시하였다. 다시 말하면 CPMP 방법의 비열등성 한계는 식 (2.3)과 같다(CPMP, 1997).

$$\Delta = \begin{cases} 0.1, & \theta_A \le 0.9 \\ 0.1\text{보다 작은 값}, & \theta_A > 0.9 \end{cases} \quad (2.3)$$

그 외 FDA에서는 요로감염증, 혈전용해제, 염증치료제 및 류마티스치료제 등에서 비열등성 한계를 제시하였고 CPMP에서는 백신과 고혈압치료제 등에서 비열등성 한계를 제시하였다. 또한 ILAE는 간질치료제, ADA는 치과의술에서 비열등성 한계를 제시하였다(Lange et al., 2005; Proskin et al., 1995).

표 3. 질환에 따른 비열등성 한계 가이드라인

질 환	연도	기관	결과	차이 측정	비열등성 한계	문헌
감염치료제	1992 1997	FDA CPMP	반응률 반응률	차이 차이	10-20%[1] 10%	(FDA, 1992) (CPMP, 1997)
요로감염증	1998	FDA	반응률	차이	15%	(FDA, 1998)
간질치료제	1998	ILAE[2]	반응률	차이	20%	(Anonymous, 1998)
백신	1999	CPMP	방어률	차이	10%	(CPMP 1999)
항레트로바이러스	1999	FDA	성공률[3]	차이	10%	(FDA, 1999)
혈전용해제	2000	(FDA)[4]	단기간 사망률	상대 위험률	1.143	(Anonymous, 2000)
염증치료제와 류마티스치료제	1988	FDA	개선 (양)[5]	비율	0.6	(FDA, 1988)
치과의술	1995	ADA[2]	악화 (양)[5]	비율	1.1	(Proskin et al., 1995)
고혈압치료제	1998	CPMP	확장기혈압 축소	차이	2mmHg	(CPMP, 1998)

1 실제 임상시험에서 관찰된 반응률에 의존함

2 ILAE : International League Against Epilepsy;
ADA : American Dental Association

3 proportion of patients with plasma HIV RNA level below the detection limit

4 indirectly taken from reference (Anonymous, 2000)

5 e.g. score

2.1.3 고정된 비열등성 한계의 검정통계량

비열등성 한계를 고정된 값으로 설정한 경우 검정통계량은 다음과 같다.

$$T_{Fixed} = \frac{\hat{\theta}_T - \hat{\theta}_A + \Delta}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)}{n_A}}}$$

여기서, $\widetilde{\theta}_T$, $\widetilde{\theta}_A$는 귀무가설 하에서 $r = n_A/n_T$일 때 제한된 최대우도추정량(restricted maximum likelihood estimators, RMLE)이며 다음과 같이 구해진다(Farrington et al., 1990).

$$\widetilde{\theta}_T = 2u\cos(w) - b/3a, \quad \widetilde{\theta}_A = \widetilde{\theta}_T + \Delta$$

여기서, $u = sgn(v)[b^2/(3a)^2 - c/3a]^{1/2}$, $v = b^3/(3a)^3 - bc/(6a^2) + d/2a$,

$w = [\pi - \cos^{-1}(v/u^3)]/3$

$a = 1 + r,\ b = -[1 + r + \theta_T + r\theta_A - \Delta(r+2)]$

$c = \Delta^2 - \Delta(2\theta_T + r + 1) + \theta_T + r\theta_A,\ d = \theta_T\Delta(1-\Delta)$ 이다.

검정통계량 T_{Fixed}는 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.1)을 기각할 수 있다(Zhang, 2006).

$$T_{Fixed} = \frac{\widehat{\theta}_T - \widehat{\theta}_A + \Delta}{\sqrt{\frac{\widetilde{\theta}_T(1-\widetilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\widetilde{\theta}_A(1-\widetilde{\theta}_A)}{n_A}}} > z_{1-\alpha/2} .$$

2.1.4 고정된 비열등성 한계의 연구대상자 수

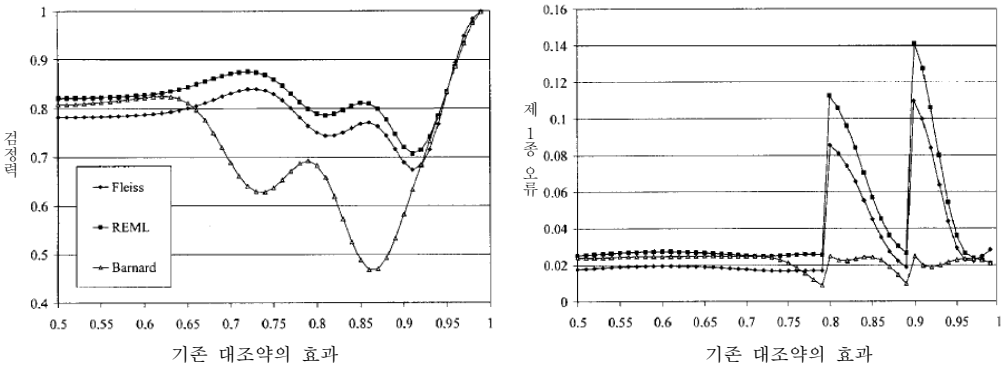
고정된 비열등성 한계 설정 방법에서 연구대상자 수는 다음과 같다.

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\widetilde{\theta}_T(1-\widetilde{\theta}_T)}{1-\lambda_n} + \frac{\widetilde{\theta}_A(1-\widetilde{\theta}_A)}{\lambda_n}} + z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta_T(1-\theta_T)}{1-\lambda_n} + \frac{\theta_A(1-\theta_A)}{\lambda_n}} \right\}^2}{(\theta_T - \theta_A + \Delta)^2}$$

여기서, $\widetilde{\theta}_T$, $\widetilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이고, $\lambda_n = n_A/(n_A + n_T)$ 이다(Zhang, 2006).

2.1.5 고정된 비열등성 한계와 검정통계량의 특성

고정된 비열등성 한계의 문제점은 다음과 같다. 예를 들면, 기존 대조약의 효과의 참(true)값이 0.8이고 새로운 치료약의 효과의 참(true)값이 0.65이라면 FDA 비열등성 한계(식 2.2)에 따라 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과에 비해 비열등하다라고 결론을 내릴 수 있다. 그러나 실제적으로 병원에서 임상시험을 할 때, 기존 대조약의 효과의 참값은 0.8이지만, 임의성(randomness)을 고려한다면 기존 대조약의 효과가 0.8이상일 경우 약 50%, 기존 대조약의 효과가 0.8미만일 경우가 약 50%정도로 조사될 것이다. 그러므로 기존 대조약의 효과의 참값에 따라서 비열등성 한계를 0.15로 설정하여야 하지만 한계를 0.20으로 선택할 경우가 약 50%정도가 되므로 제 1종 오류는 커질 수 있었다. 또한 기존 대조약의 효과가 0.9일 때도 마찬가지 결과가 나타났다. 기존치료약의 효과가 0.8이나 0.9인 지점에서 FDA 비열등성 한계는 0.2에서 0.15로 바뀌거나 0.15에서 0.1로 바뀌기 때문에, FDA 방법의 검정력이나 제 1종 오류는 비연속적인 양상을 보였다(Rohmel, 2001). 그림 1은 FDA에서 제안한 비열등성 한계 설정 방법(식 2.2)의 검정력과 제 1종 오류에 대한 모의실험 결과를 그림으로 보여주고 있다.



Fleiss : 연속 수정값을 적용한 검정통계량, REML : 제한된 최대우도추정량을 사용한 검정통계량, Barnard : 정확 검정통계량

그림 1. FDA에서 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 검정력과 제 1종 오류

2.2 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계 설정 방법

2.2.1 비열등성 검정의 통계적 가설

비열등성 임상시험에서 비열등성 한계를 고정된 값이 아닌 기존 대조약의 효과의 함수 $\Delta(\theta_A)$로 정의한다면 가설은 식 (2.4)와 같다.

$$H_0: \theta_T - \theta_A \leq -\Delta(\theta_A) \quad vs. \quad H_1: \theta_T - \theta_A > -\Delta(\theta_A) \tag{2.4}$$

2.2.2 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계

기존 대조약의 효과가 0.8이나 0.9인 지점에서 FDA에서 제안한 비열등성 한계는 0.2에서 0.15로 바뀌거나 0.15에서 0.1로 바뀌기 때문에 FDA 방법의 검정력이나 제 1종 오류는 비연속적인 양상을 보였다. Rohmel는 FDA 방법(식 2.2)이나 CPMP 방법(식 2.3)의 대안으로 비열등성 한계가 다음 두 원칙을 따라야한다고 주장하였다. 첫째, 비열등성 한계가 기존 대조약의 효과에 대해 다양하고 임상적으로나 통계학적으로 타당해야한다. 둘째, 동등성 한계의 곡선은 부드러워야한다.

이 두 가지 원칙을 고려해서 첫째, 비열등성 한계는 기존 대조약의 효과에 대해 검정력을 일정하게 유지되고 나중에 관찰된 새로운 치료약의 효과에 대해서 독립적이어야 한다는 조건을 만족하는 비열등성 한계를 식 (2.5)과 같이 제안하였다.

$$\triangle = 0.223\sqrt[3]{\theta_A(1-\theta_A)},\ \triangle = 0.333\sqrt{\theta_A(1-\theta_A)} \tag{2.5}$$

Rohmel은 $0.223\sqrt[3]{\theta_A(1-\theta_A)}$로 설정된 비열등성 한계가 $0.333\sqrt{\theta_A(1-\theta_A)}$로 설

정된 비열등성 한계보다 더 낫다고 제안하였다(Rohmel, 2001).

둘째, Rohmel은 비열등성 한계가 누적 표준정규분포에서 θ_A까지 확률과 $(\theta_A - \Delta(\theta_A))$까지 확률의 차이를 상수 d로 유지할 수 있도록 설정하였다. 다시 말하면 비열등성 한계를 식 (2.6)과 같이 제안하였다(Rohmel, 1998).

$$\Delta(\theta_A) = \theta_A - \Phi(\Phi^{-1}(\theta_A) - d) \tag{2.6}$$

이 비열등성 한계는 기존 대조약의 효과가 0이나 1로 갈 때 비열등성 한계가 0으로 가는 특성을 가지고 있다. 또한 비열등성 한계를 설정할 때 정규분포에만 국한하지 않고 좀 더 다양한 분포로 일반화할 수 있는 장점이 있다. 예를 들어, 일반적인 분포로 비열등성 한계를 설정한다면 비열등성 한계는 다음과 같다.

$$\Delta(\theta_A) = \theta_A - F(F^{-1}(\theta_A) - d), \quad \text{F: 분포함수}$$

앞으로 이 논문에서 Rohmel이 제안한 비열등성 한계 설정 방법이라 함은 두 번째 비열등성 한계(식 2.6)를 말한다.

Rohmel 첫 번째 방법은 FDA 방법(식 2.2)과 CPMP 방법(식 2.3) 사이를 지나가고 기존 대조약의 효과 0.9이고 새로운 치료약의 효과 0.8인 점을 지나간다. 참고로 기존 대조약의 효과 0.9이고 새로운 치료약의 효과 0.8인 점은 FDA 방법(식 2.2)이나 CPMP 방법(식 2.3) 모두 지나가는 점이다.

또한, 기존 대조약의 효과만을 고려한 비열등성 한계를 설정한 방법 중 Philips(2003)는 비열등성 한계를 선형함수인 식 (2.7)과 같이 제안하였다.

$$\Delta(\theta_A) = a + b\theta_A \tag{2.7}$$

선형 방법은 Rohmel의 방법(식 2.5; 식 2.6)처럼 검정력이 상수로 유지하고 나중에 관찰된 새로운 치료약의 효과에 대해 독립적이다.

또한, 선형 방법은 FDA 방법(식 2.2)에 맞게 a, b를 구할 수 있었다. 예를 들어 기존 대조약의 효과가 0.85이면 FDA 방법(식 2.2)은 0.15이고 기존 대조약의 효과가 0.95이면 FDA 방법(식 2.2)은 0.1로 산정되었다. 이 값을 선형 방법에 대입하면 a=0.575, b=-0.5로 계산되었다. 선형 방법은 a와 b의 값에 따라 비열등성 한계를 다양하게 구할 수 있었다.

2.2.3 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계의 검정통계량

기존 대조약의 효과만 고려하는 비열등성 한계의 경우에 검정통계량은 델타 방법(Delta method)을 이용하여 구한다. Rohmel(2001)의 첫 번째 방법, $0.223\sqrt[3]{\theta_A(1-\theta_A)}$에 대해 검정통계량 $T_{Rohmel1}$은 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.4)을 기각할 수 있으므로 비열등성을 만족한다.

$$T_{Rohmel1}= \frac{\hat{\theta}_T-\hat{\theta}_A+0.223\sqrt[3]{\hat{\theta}_A(1-\hat{\theta}_A)}}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)}{n_A}\left\{\frac{0.0743(1-2\tilde{\theta}_A)}{(\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A))^{2/3}}-1\right\}^2+\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T}}} > z_{1-2/\alpha}$$

여기서, $\tilde{\theta}_T$, $\tilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

Rohmel(1998)의 두 번째 방법(식 2.6)에 대해 검정통계량 T_{Rohmel}은 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.4)을 기각할 수 있다.

$$T_{Rohmel}= \frac{\hat{\theta}_T-F(F^{-1}(\hat{\theta}_A)-d)}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)f(F^{-1}(\tilde{\theta}_A)-d)^2}{n_A f(F^{-1}(\tilde{\theta}_A))^2}+\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T}}} > z_{1-2/\alpha} \qquad (2.8)$$

여기서, f는 임의의 확률밀도함수, F는 분포함수이고 $\widetilde{\theta}_T$, $\widetilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

비열등성 한계를 선형함수(식 2.7)로 설정하는 경우 검정통계량 T_{Linear}는 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.4)을 기각할 수 있다.

$$T_{Linear} = \frac{\widehat{\theta}_T - (1-b)\widehat{\theta}_A + a}{\sqrt{\frac{\widetilde{\theta}_T(1-\widetilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\widetilde{\theta}_A(1-\widetilde{\theta}_A)}{n_A}(1-b)^2}} > z_{1-\alpha/2}$$

여기서, a와 b는 임의의 값이고 $\widetilde{\theta}_T$, $\widetilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

2.2.4 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계의 연구대상자 수

연구 계획 단계에서 기존 대조약의 효과를 고려하여 비열등성 한계를 설정하였다면 몇 명의 연구대상자 수만큼 연구를 진행할지 설정하여야 한다. 먼저 Rohmel(2001) 첫 번째 방법(식 2.5)의 연구대상자 수는 다음과 같이 구해진다.

$$n = (0.223\sqrt[3]{\theta_A(1-\theta_A)})^{-2} \times \left(z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\overline{\theta_A}(1-\overline{\theta_A})\left\{\frac{0.0743(1-2\overline{\theta_A})}{(\overline{\theta_A}(1-\overline{\theta_A}))^{2/3}}-1\right\}^2}{\lambda_n} + \frac{\overline{\theta_T}(1-\overline{\theta_T})}{1-\lambda_n}} + z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta(1-\theta)\left\{\frac{0.0743(1-2\theta)}{(\theta(1-\theta))^{2/3}}-1\right\}^2}{\lambda_n} + \frac{\theta(1-\theta)}{1-\lambda_n}}\right)^2$$

여기서, $\theta_T = \theta_A = \theta$, $\lambda_n = n_A/(n_A + n_T)$ 이다.

임의의 분포 F에서 기존 대조약의 효과까지 확률과 기존 대조약의 효과에서 비열등성 한계를 뺀 값까지 확률을 일정한 값(d)으로 유지하는 비열등성 한계, Rohmel(1998) 두 번째 방법(식 2.6)의 연구대상자 수는 식 (2.9)과 같다.

$$n = (\theta_A - F(F^{-1}(\theta_A) - d))^{-2} \times (z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\overline{\theta_A}(1-\overline{\theta_A})\frac{f(F^{-1}(\overline{\theta_A})-d)^2}{f(F^{-1}(\overline{\theta_A}))^2}}{\lambda_n} + \frac{\overline{\theta_T}(1-\overline{\theta_T})}{1-\lambda_n}} + z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta(1-\theta)\frac{f(F^{-1}(\theta)-d)^2}{f(F^{-1}(\theta))^2}}{\lambda_n} + \frac{\theta(1-\theta)}{1-\lambda_n}})^2 \quad (2.9)$$

여기서, $\theta_T = \theta_A = \theta$, $\lambda_n = n_A/(n_A + n_T)$ 이다.

선형함수(식 2.7)로 비열등성 한계를 설정한 경우 연구대상자 수는 다음과 같다.

$$n = (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \left[\frac{\frac{\theta_T(1-\theta_T)}{1-\lambda_n} + \frac{(1-b)^2\theta_A(1-\theta_A)}{\lambda_n}}{(\theta_T - (1-b)\theta_A + a)^2} \right]$$

여기서, a와 b는 임의의 값이고 $\lambda_n = n_A/(n_A + n_T)$ 이다.

2.2.5 기존 대조약의 효과를 고려한 비열등성 한계와 검정통계량의 특성

기존 대조약의 효과의 함수로 비열등성 한계를 설정하는 방법은 고정된 비열등성 한계 설정 방법과는 달리, 검정력과 제 1종 오류를 일정하게 유지되지만 위약효과를 고려하지 못하였다.

예를 들어 기존 대조약의 효과에 대한 참(true)값이 0.70일 때 Rohmel 방법의 비열등성 한계는 약 0.19로 추정된다. 연구대상자 수는 100이라고 가정하고 새로운 치료약의 효과에 대한 참(true)값이 0.65이면 비열등성 검정을 위한 전통적인 신뢰구간 방법을 사용하여 기각치는 0.56이다. 0보다 큰 값이므로 귀무가설을 기각할 수 있다. 즉, 새로운 치료약의 효과는 기존 치료약의 효과와 비열등하다라고 결론을 내릴 수 있다.

그러나 위와 동일한 상황에서, 위약효과에 대한 참(true)값이 0.50이라면 비열등성 한계는 0.5×(기존 치료약의 효과-위약효과)로 설정되고 기각치를 구해보면 -0.08이다. 0보다 작은 값이므로 귀무가설을 기각하지 못한다. 즉, 위약효과가 0.50이라면, 새로운 치료약의 효과인 0.65는 기존 치료약의 효과인 0.70과 비열등하다라고 결론을 내릴 수 없다.

이와 같이 위약효과에 따라서 비열등성 검정의 기각 여부가 달라질 수 있고 기존 대조약의 효과만의 함수로 비열등성 한계를 설정하는 방법은 위약효과를 고려하지 못한다.

기존 대조약의 효과의 함수로 비열등성 한계를 설정하는 방법 중 선형 방법(식 2.7)에서 a=Δ, b=0이면 고정된 비열등성 한계 설정 방법으로 설정할 수 있었다. 이전에 사용했던 고정 방법을 선형 방법으로 전환하여 사용할 수 있으므로 이전에 사용된 약을 승인받기 위한 과정을 문제없이 동의하여 수용할 수 있었다. 선형 방법은 계산하기에 복잡하지 않을 뿐만 아니라, 검정력을 일정하게 유지되고 독립적이었다. 연구자들은 선형 방법을 이용하여 연구대상자 수를 현실성이 있게 추정하였고 성공률이 낮아지면 선형 비열등성 한계가 커지므로 문제점이 발생하였다(Philips, 2003).

2.3 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계 설정 방법

2.3.1 비열등성 검정의 통계적 가설

비열등성 임상시험에서 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하고, 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등함을 만족하길 원한다면 (Holmgren, 1999; Wang et al., 2002; Wiens, 2002) 이에 대한 가설은 다음과 같다.

$$H_0: \theta_T - \theta_P \leq \lambda(\theta_A - \theta_P) \quad vs. \quad H_1: \theta_T - \theta_P > \lambda(\theta_A - \theta_P)$$

위의 가설을 다시 쓰면 식 (2.10)과 같다.

$$H_0: \theta_T - \theta_A \leq -(1-\lambda)(\theta_A - \theta_P) \ vs. \ H_1: \theta_T - \theta_A > -(1-\lambda)(\theta_A - \theta_P) \quad (2.10)$$

λ는 0에서 1사이의 값이고, λ가 1보다 작은 이유는 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 덜 효과적이기 때문이다. 만약 $\lambda = 0$이면 위의 가설(식 2.10)은 다음과 같이 쓸 수 있고 이 가설은 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하다라는 가설과 동일하다.

$$H_0: \theta_T - \theta_P \leq 0 \ \ vs. \ \ H_1: \theta_T - \theta_P > 0$$

만약 $\lambda = 1$이면 위의 가설(식 2.10)은 다음과 같이 쓸 수 있고 이 가설은 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 우월하다라는 가설과 동일하다.

$$H_0: \theta_T - \theta_A \leq 0 \ \ vs. \ \ H_1: \theta_T - \theta_A > 0$$

2.3.2 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계

비열등성 한계를 설정하는 방법 중 점추정 방법은 기존 대조약과 위약효과의 효과 차이$(\theta_A - \theta_P)$로 추정하는데, 과거 임상시험에서 구해진 대조약과 위약효과의 효과 차이$(\theta_{A|H} - \theta_{P|H})$를 사용한다. 비열등성 한계를 설정하기 위한 점추정 방법을 다시 쓰면 식 (2.11)과 같다(CBER/FDA, 1999).

$$\Delta = (1-\lambda)(\theta_{A|H} - \theta_{P|H}) \tag{2.11}$$

비열등성 한계를 설정하는 방법 중 95% 신뢰구간하한 방법은 과거 임상시험의 대조약과 위약효과의 효과 차이$(\theta_{A|H} - \theta_{P|H})$와 현재 임상시험의 대조약과 위약효과의 효과 차이$(\theta_A - \theta_P)$에 대한 차이와 표준오차를 고려하기 위해서 비열등성 한계를 과거 임상시험의 대조약과 위약효과의 효과 차이$(\theta_{A|H} - \theta_{P|H})$의 95% 신뢰구간하한으로 설정하였다. 다시 쓰면 95% 신뢰구간하한 방법은 식 (2.12)와 같다(CBER/FDA, 1999).

$$\Delta = (1-\lambda)(\theta_{A|H} - \theta_{P|H} - z_{1-\alpha/2} SE_{A|H-P|H}) \tag{2.12}$$

비열등성 한계를 설정하는 방법 중 직접검정 방법은 새로운 치료약과 기존 대조약의 효과 차이$(\theta_T - \theta_A)$를 이미 알려진 비열등성 한계값으로 비교하지 않고, 비열등성 한계에 사용하는 기존 대조약과 위약의 효과 차이$(\theta_A - \theta_P)$를 추정하여 비열등성 검정을 하였다. 즉, 새로운 치료약의 효과와 위약효과의 비교를 기존 대조약의 효과 대 새로운 치료약의 효과의 추정값과 기존 대조약의 효과 대 위약효과의 추정값을 합성하여 비교하였다. 직접검정 방법은 비열등성 한계를 정의하지 않았고 기존 대조약과 위약의 효과 차이에 대한 표준오차를 고려하였다(Holmgren, 1999).

비열등성 한계를 설정하는 방법 중 Chow 방법에서는 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등하고 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하다면 $\theta_T-\theta_A > -\Delta$ 이고 $\theta_T-\theta_P > \delta$를 만족하여야 한다. 비열등성 한계의 가장 큰 값은 $\Delta=\theta_A-\theta_P-\delta$ 이고 $\Delta=r\delta$를 δ에 대입하면 비열등성 한계는 $\Delta=\frac{r}{1+r}(\theta_A-\theta_P)$로 나타낼 수 있었다. 위에서 제시한 점추정 방법(식 2.11)이나 95% 신뢰구간하한 방법(식 2.12)과 동일한 형태이다.

또한, Chow는 비열등성 한계의 변이성을 고려하기 위해 $\hat{\theta}_T$과 $\hat{\theta}_P$를 θ_T와 θ_P의 표본 추정량이고 $\hat{\theta}_T-\hat{\theta}_P$의 평균은 $\theta_T-\theta_P$이고 표준오차가 SE_{T-P}인 정규분포를 따른다고 가정하였다. 그러면 $\theta_T=\theta_A-\Delta$일 때 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않은 확률, $P(\hat{\theta}_T-\hat{\theta}_P<\delta)=\Phi\left(\frac{\delta+\Delta-(\theta_A-\theta_P)}{SE_{T-P}}\right)$으로 나타난다. $P(\hat{\theta}_T-\hat{\theta}_P<\delta)$가 0.5보다 작은 ε이라고 정의하면 $\Delta=\theta_A-\theta_P-\delta-z_{1-\varepsilon}SE_{T-P}$이고 여기서, $z_\alpha=\Phi^{-1}(\alpha)$이다.

$\delta=\Delta/r$를 위의 식에 대입하면, 비열등성 한계를 설정하기 위한 Chow 방법은 식 (2.13)과 같다(Chow and Shao, 2006).

$$\Delta=\frac{r}{1+r}(\theta_A-\theta_P-z_{1-\varepsilon}SE_{T-P}) \tag{2.13}$$

2.3.3 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 검정통계량

비열등성 한계를 점추정 방법(식 2.11)으로 설정한 경우, 검정통계량 T_{point}는 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.10)을 기각할 수 있다. 즉, 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과에 비해 비열등하다라는 의미이다.

$$T_{point} = \frac{\hat{\theta}_T - \hat{\theta}_A + (1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}} - \widehat{\theta_{P|H}})}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)}{n_A}}} > z_{1-\alpha/2}$$

여기서, $\tilde{\theta}_T$, $\tilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

한편, 신뢰구간하한 방법(식 2.12)의 검정통계량 $T_{95\%CI}$은 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.10)을 기각할 수 있다. 점추정 방법의 검정통계량 T_{point}과 비교해 보면, $T_{95\%CI}$는 굉장히 보수적임을 볼 수 있다.

$$T_{95\%CI} = \frac{\hat{\theta}_T - \hat{\theta}_A + (1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}} - \widehat{\theta_{P|H}} - z_{1-\alpha/2}\widehat{SE_{A|H-P|H}})}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)}{n_A}}} > z_{1-\alpha/2}$$

여기서, $\tilde{\theta}_T$, $\tilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

직접검정 방법의 검정통계량 T_{direct}는 표준정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.10)을 기각할 수 있다. 분모를 보면 과거 임상시험의 대조약의 효과와 위약효과의 효과 차이에 대한 표준오차를 고려하였다.

$$T_{direct} = \frac{\hat{\theta}_T - \hat{\theta}_A + (1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}} - \widehat{\theta_{P|H}})}{\sqrt{\frac{\tilde{\theta}_T(1-\tilde{\theta}_T)}{n_T} + \frac{\tilde{\theta}_A(1-\tilde{\theta}_A)}{n_A} + (1-\lambda)^2\left(\frac{\widehat{\theta_{A|H}}(1-\widehat{\theta_{A|H}})}{n_{A|H}} + \frac{\widehat{\theta_{P|H}}(1-\widehat{\theta_{P|H}})}{n_{P|H}}\right)}} > z_{1-\alpha/2}$$

여기서, $\tilde{\theta}_T$, $\tilde{\theta}_A$는 제한된 우도추정량이다.

새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률(ε)를 고려하여 비열

등성 한계를 설정하는 Chow 방법(식 2.13)의 검정통계량 T_{Chow}는 정규분포를 따르므로 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.10)을 기각할 수 있다. 즉, '새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 열등하다'라는 귀무가설을 기각하므로 '새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등하다'라는 결론을 내릴 수 있다.

$$T_{Chow}=\frac{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}+\frac{r}{1+r}(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}}-z_{1-\varepsilon}\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T}+\frac{\sigma_{P|H}^2}{n_{P|H}}})}{\sqrt{\frac{\widehat{\sigma_T^2}}{n_T}+\frac{\widehat{\sigma_A^2}}{n_A}+\left(\frac{r}{1+r}\right)^2\left(\frac{\widehat{\sigma_{A|H}^2}}{n_{A|H}}+\frac{\widehat{\sigma_{P|H}^2}}{n_{P|H}}\right)}} \quad > \quad z_{1-\alpha/2} \quad (2.14)$$

2.3.4 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 연구대상자 수

기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계에서 점추정 방법(식 2.11)의 연구대상자 수는 다음과 같다.

$$n=\frac{(z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\widetilde{\theta_T}(1-\widetilde{\theta_T})}{1-\lambda_n}+\frac{\widetilde{\theta_A}(1-\widetilde{\theta_A})}{\lambda_n}}+z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta_T(1-\theta_T)}{1-\lambda_n}+\frac{\theta_A(1-\theta_A)}{\lambda_n}})^2}{\left\{\theta_T-\theta_A+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})\right\}^2}$$

여기서, $\widetilde{\theta_T}$, $\widetilde{\theta_A}$는 제한된 우도추정량이고 $\lambda_n=n_A/(n_A+n_T)$ 이다.

$(\theta_{A|H}-\theta_{P|H})$와 $(\theta_A-\theta_P)$의 차이와 표준오차를 고려한 신뢰구간하한 방법(식 2.12)의 연구대상자 수는 다음과 같다.

$$n=\frac{(z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\widetilde{\theta_T}(1-\widetilde{\theta_T})}{1-\lambda_n}+\frac{\widetilde{\theta_A}(1-\widetilde{\theta_A})}{\lambda_n}}+z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta_T(1-\theta_T)}{1-\lambda_n}+\frac{\theta_A(1-\theta_A)}{\lambda_n}})^2}{\left\{\theta_T-\theta_A+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}}-z_{1-\alpha/2}\widehat{SE_{A|H-P|H}})\right\}^2}$$

여기서, $\widetilde{\theta_T}$, $\widetilde{\theta_A}$는 제한된 우도추정량이고 $\lambda_n=n_A/(n_A+n_T)$ 이다.

비열등성 한계를 상수가 아니라 추정하여 설정하는 직접검정 방법의 연구대상자 수는 다음과 같다.

$$\begin{aligned}n=&\left\{\theta_T-\theta_A+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})\right\}^{-2}\times\\&(z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\widetilde{\theta_T}(1-\widetilde{\theta_T})}{1-\lambda_n}+\frac{\widetilde{\theta_A}(1-\widetilde{\theta_A})}{\lambda_n}+(1-\lambda)^2\frac{\widehat{\theta_{A|H}}(1-\widehat{\theta_{A|H}})}{n_{A|H}}+\frac{\widehat{\theta_{P|H}}(1-\widehat{\theta_{P|H}})}{n_{P|H}}}\\&+z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta_T(1-\theta_T)}{1-\lambda_n}+\frac{\theta_A(1-\theta_A)}{\lambda_n}+(1-\lambda)^2\frac{\widehat{\theta_{A|H}}(1-\widehat{\theta_{A|H}})}{n_{A|H}}+\frac{\widehat{\theta_{P|H}}(1-\widehat{\theta_{P|H}})}{n_{P|H}}})^2\end{aligned}$$

여기서, $\widetilde{\theta_T}$, $\widetilde{\theta_A}$는 제한된 우도추정량이고 $\lambda_n=n_A/(n_A+n_T)$ 이다.

가장 보수적일 수 있는 Chow 방법(식 2.13)의 연구대상자 수는 식 (2.15)와 같다.

$$\begin{aligned}&\theta_T-\theta_A+\frac{r}{1+r}\left(\theta_{A|H}-\theta_{P|H}-z_{1-\varepsilon}\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T}+\frac{\sigma_{P|H}^2}{n_{P|H}}}\right)\\&=(z_{1-\alpha/2}+z_{1-\beta})\sqrt{\frac{\widehat{\sigma_T^2}}{n_T}+\frac{\widehat{\sigma_A^2}}{n_A}+\left(\frac{r}{1+r}\right)^2\left(\frac{\widehat{\sigma_{A|H}^2}}{n_{A|H}}+\frac{\widehat{\sigma_{P|H}^2}}{n_{P|H}}\right)}\end{aligned}\qquad(2.15)$$

n_T를 구하려면 모든 모수에 대한 초기값을 설정하고 수치해석적인 방법을 이용하여 구하였다. 이 논문에서는 Newton-Raphson 방법을 사용하여 추정하였다.

2.3.5 기존 대조약의 효과와 위약효과를 고려한 비열등성 한계와 검정통계량의 특성

귀무가설 하에서 점추정 방법(식 2.11)의 최대 제 1종 오류는 다음과 같이 추정된다.

$$\begin{aligned}
&\Pr\left\{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}-1.96\widehat{SE_{T-A}}>-(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})\right\}\\
&=\Pr\left\{\frac{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})}{\sqrt{\widehat{SE_{T-A}^2}+(1-\lambda)^2\widehat{SE_{A|H-P|H}^2}}}>1.96h\right\}\\
&=1-\Phi(1.96h)
\end{aligned}$$

여기서, $h=\left\{\widehat{SE_{T-A}}\right\}/\sqrt{\widehat{SE_{T-A}^2}+(1-\lambda)^2\widehat{SE_{A|H-P|H}^2}}$ 이다.

h는 항상 1보다 작으므로, 점추정 방법은 일치성 가정이 만족될 때 최대 제 1종 오류를 유의수준보다 크게 유지되므로 보수적이지 않다(Hung et. al., 2003).

한편, 비열등성 한계를 설정하는 방법 중 95% 신뢰구간하한으로 설정하는 방법(식 2.12)은 보수적이라 예상할 수 있다. 귀무가설 하에서 95% 신뢰구간하한 방법의 최대 제 1종 오류는 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
&\Pr\left\{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}-1.96\widehat{SE_{T-A}}>-(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}}-1.96\widehat{SE_{A|H-P|H}})\right\}\\
&=\Pr\left\{\frac{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})}{\sqrt{\widehat{SE_{T-A}^2}+(1-\lambda)^2\widehat{SE_{A|H-P|H}^2}}}>1.96f\right\}\\
&=1-\Phi(1.96f)
\end{aligned}$$

여기서, $f=\left\{\widehat{SE_{T-A}}+(1-\lambda)\widehat{SE_{A|H-P|H}}\right\}/\sqrt{\widehat{SE_{T-A}^2}+(1-\lambda)^2\widehat{SE_{A|H-P|H}^2}}$

f는 항상 1보다 크므로, 95% 신뢰구간하한 방법은 일치성 가정이 만족될 때 최대 제 1종 오류를 유의수준보다 작게 유지되므로 보수적이다(Hung et. al., 2003).

비열등성 한계의 표준오차를 고려하는 직접검정 방법을 살펴보면, 귀무가설 하에서 직접검정 방법의 최대 제 1종 오류는 다음과 같이 추정된다.

$$\frac{\widehat{\theta_T}-\widehat{\theta_A}+(1-\lambda)(\widehat{\theta_{A|H}}-\widehat{\theta_{P|H}})}{\sqrt{\widehat{SE^2_{T-A}}+(1-\lambda)^2\widehat{SE^2_{A|H-P|H}}}} > 1.96$$

직접검정 방법은 일치성 가정이 만족될 때, 새로운 치료약의 효과에 상관없이 최대 제 1종 오류를 유의수준으로 유지되었다(Hung et. al., 2003).

비열등성 한계를 설정하는 방법 중 Chow 방법(식 2.13)은 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률(ε)을 사용함으로서, 비열등성 한계가 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않도록 설정하였고 한계의 변이성에 대해서도 고려하였다. 연구대상자 수에 의존하여 비열등성 한계를 선정하는 것은 빈도론자의 통계적인 원리에 위배되지 않았고 표본 추정의 변이성을 고려하는 상황에서는 피할 수 없었다고 주장하였다. Chow는 과거 임상시험의 정보가 존재하지 않을 때에도 비열등성 한계를 설정하는 방법과 그에 따른 검정통계량을 제시하였다(Chow and Shao, 2006).

제 3 장 새로운 비열등성 한계 설정 방법

3.1 새로운 비열등성 한계 정의

비열등성 임상시험에서 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 열등하지 않다는 인정 한계, 즉 비열등성 한계는 임상적으로나 통계학적으로 의미가 있게 설정되어야 한다(ICH E10, 2000). 기존에 제시된 비열등성 한계를 설정하는 방법들은 임상적인 측면만을 고려하거나(FDA, 1992; CPMP, 1997; Rohmel, 1998; Rohmel, 2001) 또는 통계학적인 측면만을 고려하여(CBER/FDA, 1999; Holmgren, 1999; Philips, 2003; Chow and Shao, 2006) 설정되었다.

따라서 본 논문에서는 기존에 제시된 비열등성 한계들의 문제점을 극복하고자 통계학적인 측면에 근거를 둔 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 함수로 구성한 비열등성 한계와 임상적인 측면에 근거를 둔 기존 대조약의 효과의 함수로 구성한 비열등성 한계를 조합하여 새로운 비열등성 한계 설정 방법을 제안하였다.

정의한대로 새롭게 제안한 비열등성 한계는 기존에 제시된 비열등성 한계들의 조합으로 구성된다. 기존에 제시된 비열등성 한계들의 특성을 살펴보면 다음과 같다.

기존 대조약의 효과에만 근거를 둔 비열등성 한계 중에서는 Rohmel 방법(식 2.6)이 위약효과에 영향을 받지 않았고, 기존 대조약의 효과가 0이나 1로 갈 때 비열등성 한계를 0으로 설정되었다. 또한, 비열등성 한계 값이 0.2를 초과하지 않는 특징이 있고, 비열등성 한계를 설정할 때 필요한 분포를 정규분포에만 국한하지 않고 다양한 분포로 일반화할 수 있는 장점이 있었다.

기존 대조약과 위약의 효과 차이에 근거를 둔 비열등성 한계 중에서는 Chow가 제안한 방법이 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률(ε)을 고려함으로서, 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등하고 새로

운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하게 비열등성 검정을 진행할 수 있었다.

ε의 값에 따라 달라질 수 있지만, Chow 방법(식 2.13)이 다른 95% 신뢰구간하한 방법, 점추정 방법, 직접검정 방법들보다 가장 보수적일 수 있었다. 그러므로 일치성 가정이 위배될 때 즉, 현재 임상시험의 대조약과 위약의 효과 차이가 과거 임상시험의 대조약과 위약의 효과 차이와 다를 때 Chow 방법(식 2.13)의 제 1종 오류는 제일 작게 유지될 수 있었다.

또한, 비열등성 한계에 대한 변이성을 고려하기 위해서 직접검정 방법과 같이 비열등성 한계에 대한 표준오차를 검정통계량에 사용하였고, 95% 신뢰구간하한 방법의 비열등성 한계인 $(1-\lambda)(\theta_{A|H}-\theta_{P|H}-z_{1-\alpha/2}SE_{A|H-P|H})$과 비슷한 형태로 비열등성 한계를 $\frac{r}{1+r}(\theta_A-\theta_P-z_{1-\varepsilon}SE_{T-P})$로 설정하였다.

위에서 언급한 기존 비열등성 한계 설정 방법들의 특성을 고려하여, 새로운 비열등성 한계를 구체적으로 정의하면 다음과 같다.

새로운 비열등성 한계는 Chow가 제안한 비열등성 한계(식 2.13)와 Rohmel이 제안한 비열등성 한계(식 2.6) 중 최소값으로 정의하였다. 즉, 식 (3.1)과 같다.

$$\Delta_{Adaptive}=\Delta_{Chow}I(\Delta_{Chow}\le\Delta_{Rohmel})+\Delta_{Rohmel}I(\Delta_{Chow}>\Delta_{Rohmel}). \quad (3.1)$$

$I(x)$은 식별함수이고 각 비열등성 한계를 식에 대입하면 다음과 같다.

$$\Delta_{Adaptive}=\frac{r}{1+r}\left(\theta_A-\theta_{P|H}-z_{1-\varepsilon}\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T}+\frac{\sigma_{P|H}^2}{n_{P|H}}}\right)I(\Delta_{Chow}\le\Delta_{Rohmel})\ .$$
$$+\left(\theta_A-F(F^{-1}(\theta_A)-d)\right)I(\Delta_{Chow}>\Delta_{Rohmel})$$

여기서, f는 임의의 확률밀도함수, F는 분포함수를 의미한다.

새롭게 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법의 특징을 살펴보면 다음과 같

다. 정의에 따르면 통계학적인 측면과 임상적인 측면 모두 고려할 수 있었고, 임상적인 측면을 고려한 비열등성 한계를 이용하여 비열등성 한계의 최대값을 정해줌으로서, CHMP(2005)의 가이드라인에서 지적한 문제점을 보안할 수 있었다.

3.2 새로운 비열등성 한계의 검정통계량

새로운 비열등성 한계 설정하는 방법을 정의하였다면 비열등성 검정을 하기 위해서 검정통계량에 대해 살펴보아야 한다. Chow 방법의 검정통계량 T_{Chow}(식 2.14)와 Rohmel 방법의 검정통계량 T_{Rohmel}(식 2.8)은 표준정규분포를 따르므로 새로운 비열등성 한계를 설정하는 방법의 검정통계량 $T_{Adaptive}$는 점근적으로 표준정규분포를 따르고 다음과 같다.

$$T_{Adaptive} = T_{Chow} I(\Delta_{Chow} \le \Delta_{Rohmel}) + T_{Rohmel} I(\Delta_{Chow} > \Delta_{Rohmel}) \ .$$

새롭게 제안한 방법의 검정통계량 $T_{Adaptive}$는 다음과 같은 조건을 만족하면 귀무가설(식 2.10)을 기각할 수 있다.

$$T_{Adaptive} = \frac{\hat{\theta}_T - \hat{\theta}_A + \frac{r}{1+r}\left(\hat{\theta}_A - \widehat{\theta_{P|H}} - z_{1-\varepsilon}\sqrt{\frac{\hat{\sigma}_T^2}{n_T} + \frac{\widehat{\sigma_{P|H}^2}}{n_{P|H}}}\right)}{\sqrt{\frac{\hat{\sigma}_T^2}{n_T} + \frac{\hat{\sigma}_A^2}{n_A} + \left(\frac{r}{1+r}\right)^2\left(\frac{\hat{\sigma}_A^2}{n_A} + \frac{\widehat{\sigma_{P|H}^2}}{n_{P|H}}\right)}} \times I(\Delta_{Chow} \le \Delta_{Rohmel})$$

$$+ \frac{\hat{\theta}_T - F(F^{-1}(\hat{\theta}_A) - d)}{\sqrt{\frac{\widetilde{\theta_A}(1-\widetilde{\theta_A}) f(F^{-1}(\widetilde{\theta_A}) - d)^2}{n_A f(F^{-1}(\widetilde{\theta_A}))^2} + \frac{\widetilde{\theta_T}(1-\widetilde{\theta_T})}{n_T}}} \times I(\Delta_{Chow} > \Delta_{Rohmel})$$

$$> z_{1-\alpha/2}$$

여기서, f는 임의의 확률밀도함수, F는 분포함수를 의미한다.

3.3 새로운 비열등성 한계의 연구대상자 수

비열등성 임상시험을 진행하기 위해 필요한 연구대상자 수는 비열등성 한계에 따라서 추정된다. 새로운 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대한 연구대상자 수는 다음과 같이 추정된다.

$$n_{Adaptive} = n_{Chow} I(\Delta_{Chow} \le \Delta_{Rohmel}) + n_{Rohmel} I(\Delta_{Chow} > \Delta_{Rohmel})$$

n_{chow}(식 2.15)는 다음 식을 만족하는 값이다.

$$\theta_T - \theta_A + \frac{r}{1+r}\left(\theta_A - \theta_{P|H} - z_{1-\varepsilon}\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T} + \frac{\sigma_{P|H}^2}{n_{P|H}}}\right)$$
$$= (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})\sqrt{\frac{\widehat{\sigma_T^2}}{n_T} + \frac{\widehat{\sigma_A^2}}{n_A} + \left(\frac{r}{1+r}\right)^2\left(\frac{\widehat{\sigma_A^2}}{n_A} + \frac{\widehat{\sigma_{P|H}^2}}{n_{P|H}}\right)}$$

n_{Rohmel}(식 2.9)는 다음과 같다.

$$n_{Rohmel} = (z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\widetilde{\theta_A}(1-\widetilde{\theta_A})f(F^{-1}(\widetilde{\theta_A}) - d)^2}{\lambda_n f(F^{-1}(\widetilde{\theta_A}))^2} + \frac{\widetilde{\theta_T}(1-\widetilde{\theta_T})}{1-\lambda_n}}$$
$$+ z_{1-\beta}\sqrt{\frac{\theta(1-\theta)f(F^{-1}(\theta) - d)^2}{\lambda_n f(F^{-1}(\theta))^2} + \frac{\theta(1-\theta)}{1-\lambda_n}}\ )^2 / (\theta - F(F^{-1}(\theta) - d))^2$$

여기서, $\widetilde{\theta_T}$, $\widetilde{\theta_A}$는 제한된 우도추정량, $\lambda_n = n_A/(n_A + n_T)$, $\theta_A = \theta_T = \theta$,
f는 임의의 확률밀도함수, F는 분포함수를 의미한다.

3.4 비열등성 한계 설정 방법들과 그에 따른 검정 절차에 대한 모의 실험

각 비열등성 한계 설정 방법들과 그에 따른 비열등성 검정 절차에 대한 모의 실험을 진행하여 다음 4가지 사항에 대한 결과를 구하였다.

첫째, 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따라 각 비열등성 한계들과 그에 따른 연구대상자 수를 추정하였다.

둘째, 일치성 가정이 위배될 때, 기존 비열등성 한계 설정 방법들의 검정 절차를 통하여 제 1종 오류와 검정력을 살펴보았다.

셋째, 일치성 가정이 위배될 때, 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법과 그에 따른 2단계 비열등성 검정 절차를 통하여 제 1종 오류와 검정력을 살펴보았다.

넷째, 일치성 가정이 위배 시, ε, r 및 d의 값에 따라 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류나 검정력이 얼마나 민감하게 반응하는지 알아보기 위해 민감도 분석을 실행하였다.

모의 실험을 통하여 각 비열등성 한계들과 그에 따른 통계량을 구하기 위해서 먼저 기존 대조약의 효과와 위약효과를 설정하고 각 비열등성 한계에 필요한 상수들을 정한다.

기존 대조약의 효과는 0.1에서 0.9까지 0.1씩 증가하고 위약효과는 0.0에서 (기존 대조약의 효과-0.1)까지 0.1씩 증가하게 정하였다.

비열등성 한계를 추정하기 위해 필요한 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, λ는 0.5로 정하고 Chow 방법(식 2.13)에서 λ와 같은 의미인 r은 1로 설정하였다. Chow 방법에서 $\alpha = 0.025$이고 $1-\beta = 0.8$일 때 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률 ε은 0.0064이므로 $\varepsilon = 0.0064$로 정하였다. Rohmel 방법(식 2.6)에서 누적 표준정규분포에서 θ_A까지 확률과 $(\theta_A - \Delta(\theta_A))$까지 확률의 차이, d는 일반적으로 0.50나 0.33을 많이 사용한다. 이 논문에서는 d=0.50으로 정하였다.

각 비열등성 한계를 설정할 때 필요한 상수들을 설정하였다면 비열등성 한계를 추정할 수 있다. 기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들은 과거 임상시험의

대조약의 효과와 위약효과를 사용하지만, 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법은 현재 임상시험의 대조약의 효과를 사용한다.

이 논문에서 제안한 방법의 비열등성 한계를 설정할 때 현재 임상시험의 대조약의 효과를 사용하는 방법을 살펴보면, 먼저 연구 계획 단계에서 비열등성 한계를 0.2로 설정하여 연구대상자 수를 추정한다. 추정된 수만큼 연구를 진행하면서 현재 임상시험의 대조약의 효과를 추정하고 추정된 대조약의 효과를 가지고 Rohmel의 비열등성 한계와 Chow의 비열등성 한계를 다시 추정하였다. 다시 추정된 비열등성 한계를 가지고 정확한 연구대상자 수를 다시 산정하여 부족한 수만큼 연구를 더 진행하였다. 그러면 현재 임상시험의 대조약의 효과를 근거로 새롭게 제안한 비열등성 한계를 추정할 수 있다.

비열등성 한계들을 설정하였다면 각 방법들의 연구대상자 수와 검정통계량을 구하기 위해서 필요한 제 1종 오류, 검정력 및 자료 생성 과정은 다음과 같이 설정하였다.

제 1종 오류(α)는 0.025로 정하였고 검정력($1-\beta$)는 0.80으로 정하였다. 자료 생성 과정에서 과거 임상시험 자료의 모수($\theta_{A|H}$, $\theta_{P|H}$)는 위에서 주어진 값으로 설정되었고 모수의 분포는 연구대상자 수가 200인 정규분포를 따른다고 가정하였다. 현재 임상시험에서 새로운 치료약(X_T)과 기존 대조약의 효과(X_A)는 이항분포를 따른다고 가정하였고 비열등성 한계에 따라 추정된 연구대상자 수만큼 자료를 생성하였다. 또한, 기존 대조약의 연구대상자 수(n_A)와 새로운 치료약의 연구대상자 수(n_T)는 동일하다고 가정하였다.

각 비열등성 한계를 설정하는 방법들의 검정 절차를 통하여 제 1종 오류와 검정력을 구하기 위해서는 귀무가설과 대립가설을 설정해야 한다.

귀무가설 하에서 제 1종 오류를 추정하기 위해서 새로운 치료약의 효과는 $\hat{\theta}_T = \hat{\theta}_A - \hat{\triangle}$로 가정하였고, 대립가설 하에서 검정력을 추정하기 위해서 새로운 치료약의 효과는 $\hat{\theta}_T = \hat{\theta}_A$로 가정하였다.

귀무가설과 대립가설을 위와 같이 가정하였다면 제 1종 오류와 검정력은 검정

절차를 통하여 1000번 반복한 평균값으로 추정하였다.

일치성 가정이 위배될 때, 각 비열등성 한계들의 제 1종 오류와 검정력 변화를 살펴보기 위하여 현재 임상시험의 대조약의 효과와 위약효과는 다음과 같이 설정하였다(표 4).

표 4. 모의 실험 시 기존 대조약의 효과와 위약효과 설정

기존 대조약의 효과	위약효과	비열등성 한계		
		Chow	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.041	0.063	0.039
0.3	0.0	0.116	0.147	0.116
0.5	0.0	0.192	0.191	0.191
0.5	0.2	0.106	0.191	0.105
0.7	0.0	0.267	0.190	0.190
0.7	0.2	0.185	0.190	0.186
0.7	0.4	0.101	0.190	0.100
0.9	0.0	0.343	0.117	0.117
0.9	0.2	0.262	0.117	0.117
0.9	0.4	0.181	0.117	0.117
0.9	0.6	0.100	0.117	0.100

각 비열등성 한계 설정 방법들의 제 1종 오류를 살펴보기 위해 기존 대조약의 효과가 동일한 상태에서 위약효과를 바꾼 경우, 위약효과가 동일한 상태에서 기존 대조약의 효과를 바꾼 경우, 기존 대조약의 효과가 큰 경우와 작은 경우에 대해 각 비열등성 한계들의 제 1종 오류 결과를 살펴보았다.

그 외에도 이 논문에서 제안한 방법의 제 1종 오류를 좀 더 구체적으로 살펴보기 위해서는 Chow 방법이 Rohmel 방법보다 작은 경우, 비슷한 경우, 큰 경우 제 1종 오류는 어떻게 변하는지 살펴보았다.

검정력은 각 비열등성 한계 설정 방법들에서 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.1에서 0.9까지 0.2씩 증가하는 경우에 일치성 가정이 위배되면 어떤 변화가

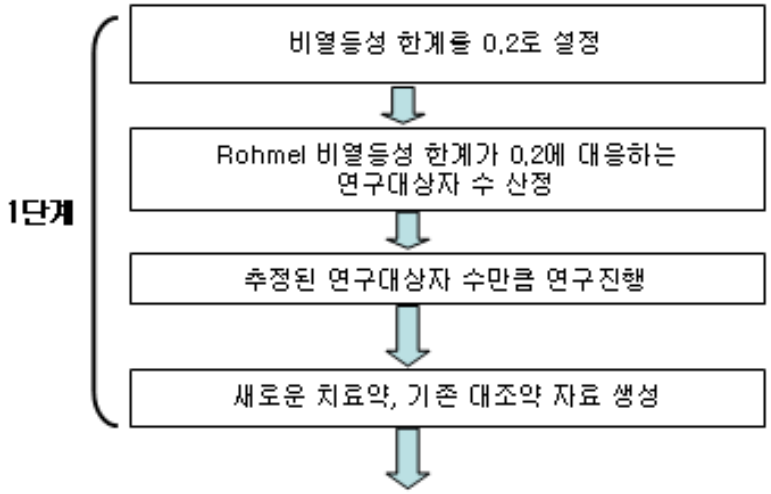
생기는지 추정하였다.

또한, 이 논문에서 제안한 방법이 일치성 가정이 위배되면 ε, r 및 d의 값이 변함에 따라 어느정도 민감하게 제 1종 오류와 검정력이 변하는지 살펴보기 위하여 다음과 같이 설정하였다.

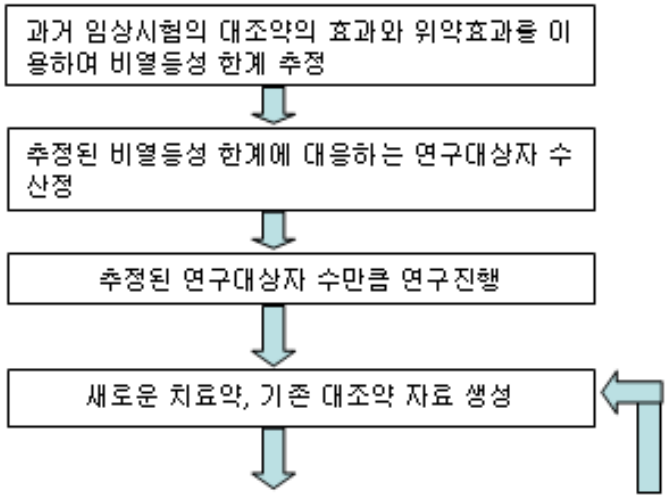
비열등성 한계 설정할 때 필요한 ε는 0.0064에서 0.1로 변한 경우, r이 0.1에서 0.5로 변한 경우와 d가 0.5에서 0.33으로 변한 경우 Chow가 제안한 방법, Rohmel이 제안한 방법 및 새롭게 제안한 방법들에 대한 비열등성 한계, 연구대상자 수, 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류와 검정력을 추정하였다.

그림 2는 비열등성 한계들의 설정 방법들과 그에 따른 비열등성 검정 절차에 대한 모의 실험 과정을 단계별로 설명하였다. 모의 실험은 통계소프트웨어 R version 2.6.1로 구현하였고 Chow 방법의 연구대상자 수는 직접 계산하기 어려워서 Newton-Raphson 방법을 사용하여 추정하였다.

새로운 비열등성 한계 설정 방법과 2단계 검정 절차



기존 비열등성 한계 설정 방법들과 1단계 검정 절차



(계속)

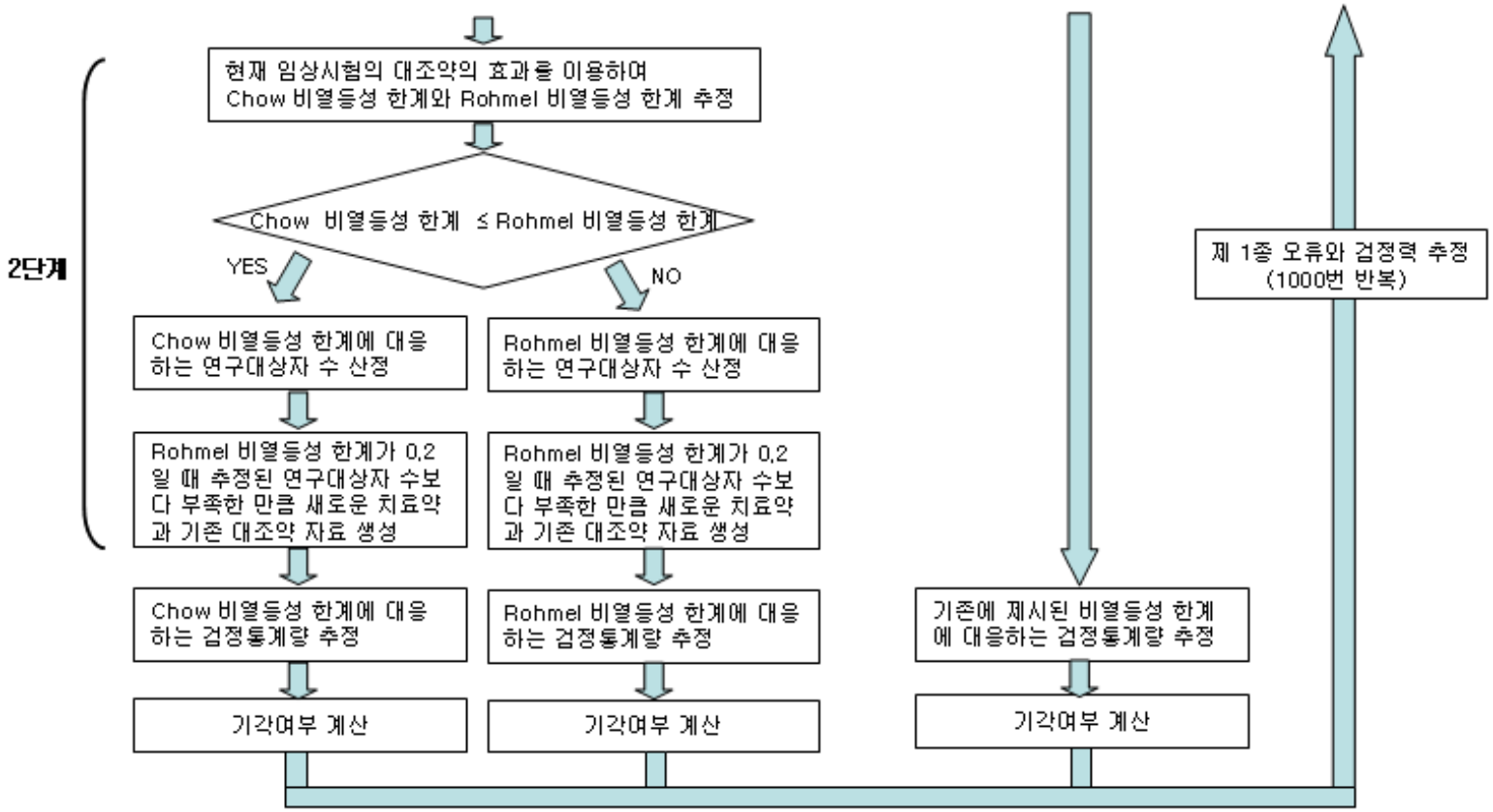


그림 2. 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법과 2단계 검정 절차 및 기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들과 1단계 검정 절차

제 4 장 연구 결과

4.1 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계와 연구대상자 수

일치성 가정이 위배되어 각 비열등성 한계를 설정하는 방법들의 제 1종 오류와 검정력의 변화를 살펴보기 전에, 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따라 각 방법들의 비열등성 한계가 어떻게 변하는지 추정해보고 추정된 비열등성 한계에 따라서 각 방법들의 연구대상자 수는 얼마로 산정되는지 알아보고자 한다.

4.1.1 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따른 비열등성 한계

기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따라 기존에 제시된 비열등성 한계들과 새롭게 제안한 비열등성 한계를 추정해 보았고 그 결과는 표 5와 같다. 그림 3은 표 5의 결과를 그림으로 나타내었다.

먼저 기존에 제시된 비열등성 한계들에 대해서 살펴보면, 기존 대조약의 효과가 커짐에 따라 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 비열등성 한계는 점점 커졌다. Rohmel 방법과 FDA 방법의 비열등성 한계는 기존 대조약의 효과가 커짐에 따라 커지다가 작아졌다.

위약효과가 변함에 따른 기존에 제시된 비열등성 한계들의 변화를 살펴보면, 위약효과가 커짐에 따라 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 비열등성 한계는 작아졌다. 그러나 Rohmel 방법과 FDA 방법의 비열등성 한계는 위약효과 변화에 상관없이 일정하였다.

이 논문에서 제안한 비열등성 한계가 기존 대조약의 효과와 위약효과에 따라서 어떻게 변하는지 살펴보면, 기존 대조약의 효과가 0.6보다 작을 때는 위약효과에 상관없이 새롭게 제안 방법의 비열등성 한계는 Chow 방법의 비열등성 한계로

추정되었다. 왜냐하면 이런 경우에는 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 항상 작기 때문이다.

기존 대조약의 효과가 각각 0.6, 0.7, 0.8, 0.9이고 위약효과가 0.1, 0.2, 0.3, 0.6미만인 경우에 제안 방법의 비열등성 한계는 Rohmel 방법의 비열등성 한계로 추정되었고, 위약효과가 0.1, 0.2, 0.3, 0.6이상인 경우에 제안 방법의 비열등성 한계는 Chow 방법의 비열등성 한계로 추정되었다.

이 논문에서 제안한 비열등성 한계의 특징을 요약해보면, 기존 대조약의 효과가 작은 경우에는 제안한 방법의 비열등성 한계는 Chow가 제안한 비열등성 한계로 설정되었고, 기존 대조약의 효과가 큰 경우에는 위약효과에 따라서 Rohmel 방법이나 Chow 방법으로 설정되었다.

표 5. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계

기존 대조약 효과	위약 효과	비열등성 한계					
		Chow	Lower CI*	직접검정	Rohmel+	FDA	제안
0.1	0.0	0.041	0.029	0.050	0.063	0.100	0.039
0.2	0.0	0.079	0.072	0.100	0.110	0.150	0.077
	0.1	–	0.015	0.050	0.110	0.150	–
0.3	0.0	0.116	0.118	0.150	0.147	0.200	0.116
	0.1	0.070	0.062	0.100	0.147	0.200	0.068
	0.2	–	0.008	0.050	0.147	0.200	–
0.4	0.0	0.154	0.166	0.200	0.174	0.200	0.154
	0.1	0.110	0.110	0.150	0.174	0.200	0.109
	0.2	0.064	0.056	0.100	0.174	0.200	0.062
	0.3	–	0.004	0.050	0.174	0.200	–
0.5	0.0	0.192	0.215	0.250	0.191	0.200	0.191
	0.1	0.149	0.160	0.200	0.191	0.200	0.149
	0.2	0.106	0.106	0.150	0.191	0.200	0.105
	0.3	–	0.053	0.100	0.191	0.200	0.058
	0.4	–	0.001	0.050	0.191	0.200	–
0.6	0.0	0.230	0.266	0.300	0.197	0.200	0.197
	0.1	0.188	0.210	0.250	0.197	0.200	0.189
	0.2	0.146	0.156	0.200	0.197	0.200	0.146
	0.3	0.103	0.104	0.150	0.197	0.200	0.102
	0.4	–	0.052	0.100	0.197	0.200	0.056
	0.5	–	0.001	0.050	0.197	0.200	–
0.7	0.0	0.267	0.318	0.350	0.190	0.200	0.190
	0.1	0.226	0.262	0.300	0.190	0.200	0.190
	0.2	0.185	0.208	0.250	0.190	0.200	0.186
	0.3	0.143	0.155	0.200	0.190	0.200	0.143
	0.4	0.101	0.104	0.150	0.190	0.200	0.100
	0.5	–	0.053	0.100	0.190	0.200	0.055
	0.6	–	0.004	0.050	0.190	0.200	–
0.8	0.0	0.305	0.372	0.400	0.166	0.150	0.166
	0.1	0.264	0.315	0.350	0.166	0.150	0.166
	0.2	0.223	0.261	0.300	0.166	0.150	0.166
	0.3	0.182	0.208	0.250	0.166	0.150	0.166
	0.4	0.141	0.156	0.200	0.166	0.150	0.142
	0.5	0.100	0.106	0.150	0.166	0.150	0.099
	0.6	–	0.056	0.100	0.166	0.150	0.056
	0.7	–	0.008	0.050	0.166	0.150	–
0.9	0.0	0.343	0.429	0.450	0.117	0.100	0.117
	0.1	0.302	0.371	0.400	0.117	0.100	0.117
	0.2	0.262	0.315	0.350	0.117	0.100	0.117
	0.3	0.221	0.262	0.300	0.117	0.100	0.117
	0.4	0.181	0.210	0.250	0.117	0.100	0.117
	0.5	0.140	0.160	0.200	0.117	0.100	0.117
	0.6	0.100	0.110	0.150	0.117	0.100	0.100
	0.7	0.059	0.062	0.100	0.117	0.100	0.058
	0.8	–	0.015	0.050	0.117	0.100	–

* Lower CI : 95% 신뢰구간하한 비열등성 한계(이하 생략)
+ Rohmel : Rohmel의 두 번째 비열등성 한계(이하 생략)

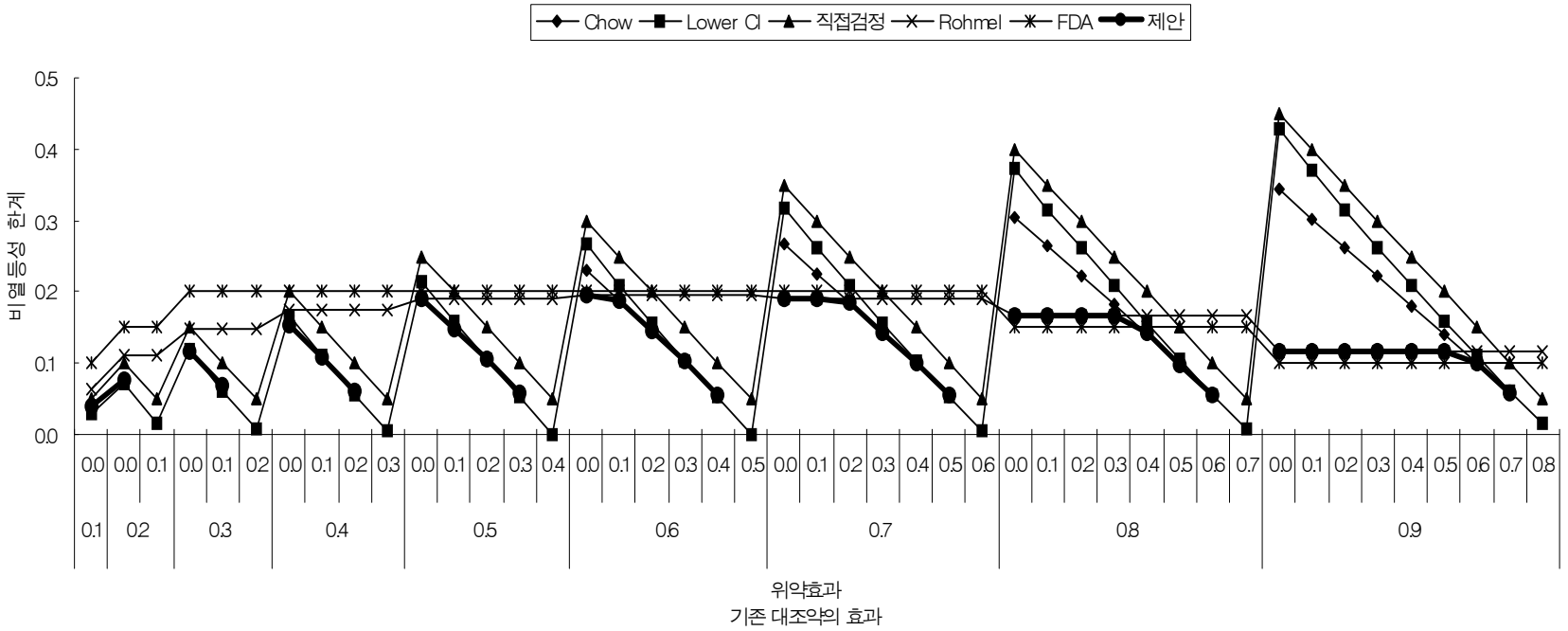


그림 3. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 비열등성 한계

4.1.2 기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따른 각 방법들의 연구대상자 수

기존 대조약의 효과와 위약효과가 변함에 따라 각 비열등성 한계 설정 방법들의 연구대상자 수를 구한 결과는 표 6과 같다.

먼저 기존 대조약의 효과가 변함에 따라 연구대상자 수의 변화를 살펴보면, 기존 대조약의 효과가 커짐에 따라 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 연구대상자 수는 점점 작아졌다. Rohmel 방법과 FDA 방법의 연구대상자 수는 기존 대조약의 효과가 커짐에 따라 작아지다가 커졌다.

또한, 위약효과가 변할 때 연구대상자 수가 어떤 변화를 갖는지 살펴보면, 위약효과가 커짐에 따라 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 연구대상자 수는 커졌지만 Rohmel 방법과 FDA 방법의 연구대상자 수는 위약효과 변화에 상관없이 일정하게 유지되었다.

기존에 제시된 방법들의 연구대상자 수를 구할 때 특징을 살펴보면, Chow 방법의 연구대상자 수를 구할 때는 수치해석적인 방법을 사용하므로 위약효과가 기존 대조약의 효과와 비슷해지면 연구대상자 수가 구해지지 않는 경우가 발생하였다. 95% 신뢰구간하한 방법의 연구대상자 수는 위약효과가 기존 대조약의 효과와 비슷해지면 상당히 큰 값으로 구해졌다.

이 논문에서 제안한 방법의 연구대상자 수를 구한 결과는 다음과 같다. 기존 대조약의 효과가 0.6보다 작을 때는 이 논문에서 제안한 방법의 연구대상자 수는 Chow 방법의 연구대상자 수(식 2.15)로 추정되었다. 기존 대조약의 효과가 각각 0.6, 0.7, 0.8, 0.9이고 위약효과가 0.1, 0.2, 0.3, 0.6미만인 경우에 새롭게 제안한 방법의 연구대상자 수는 Rohmel 방법의 연구대상자 수로 추정되었고, 위약효과가 0.1, 0.2, 0.3, 0.6이상인 경우에 새롭게 제안한 방법의 연구대상자 수는 Chow 방법의 연구대상자 수로 추정되었다.

제안한 방법의 연구대상자 수를 구할 때 특징을 살펴보면, Chow 방법의 연구대상자 수와 새롭게 제안한 방법에서 Chow 방법을 선택했을 때의 연구대상자 수가 다소 다르게 나타날 수 있는데, 그 이유는 Chow 방법은 과거 임상시험의 대조

약의 효과로 비열등성 한계를 산정하므로 과거 임상시험의 연구대상자 수인 200을 사용하여 연구대상자 수를 추정하는 식을 구성한다.

그러나 새롭게 제안한 방법은 현재 임상시험의 대조약의 효과로 비열등성 한계를 산정하므로 현재 임상시험의 연구대상자 수인 n_{Chow}를 사용하여 연구대상자 수를 추정하는 식을 구성하기 때문에 각 추정된 연구대상자 수가 다를 수 있었다.

또한, Rohmel 방법에서 연구대상자 수를 추정하는 식은 새롭게 제안한 방법에서 Rohmel 방법을 선택했을 때의 연구대상자 수를 추정하는 식과 다르다. 그 이유는 기존에 제시한 Rohmel 방법에서는 비열등성 한계를 설정할 때 사용되는 과거 임상시험의 대조약의 효과가 연구대상자 수를 설정할 때 사용되는 현재 임상시험의 대조약의 효과와 서로 상쇄될 수 없었다.

그러나 새롭게 제안한 방법에서 Rohmel 방법을 선택했을 때의 연구대상자를 추정하는 식에서는 비열등성 한계를 산정할 때 사용한 현재 임상시험의 기존 대조약의 효과가 연구대상자 수를 산정할 때 사용한 현재 임상시험의 기존 대조약의 효과와 서로 상쇄되므로 기존에 제시된 Rohmel 방법의 연구대상자 수를 추정하는 식과 다르게 되었다.

다시 간략히 말하자면, 기존에 제시된 비열등성 한계를 설정하는 방법들은 비열등성 한계를 설정할 때 과거 임상시험의 대조약의 효과를 쓰고, 이 논문에서 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법은 비열등성 한계를 설정할 때 현재 임상시험의 대조약의 효과를 쓰므로 연구대상자 수를 구하는 추정식이 달라질 수 밖에 없었다.

표 6. 기존 대조약의 효과와 위약효과 변화에 따른 각 방법들의 연구대상자 수

기존 대조약 효과	위약 효과	연구대상자 수					
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	FDA	제안
0.1	0.0	1665	3452	1175	748	290	1062
0.2	0.0	544	633	329	270	144	469
	0.1	–	14132	1329	270	144	–
0.3	0.0	287	250	154	160	85	277
	0.1	1661	917	351	160	85	983
	0.2	–	57473	1415	160	85	–
0.4	0.0	177	131	90	119	90	178
	0.1	416	301	161	119	90	381
	0.2	11021	1166	366	119	90	1850
	0.3	–	298293	1474	119	90	–
0.5	0.0	115	79	–[1]	101	92	88
	0.1	207	–[1]	93	101	92	207
	0.2	546	338	166	101	92	471
	0.3	–	1348	377	101	92	3167
	0.4	–	1700799	1517	101	92	–
0.6	0.0	75	49	38	92	90	105
	0.1	118	81	56	92	90	122
	0.2	218	148	90	92	90	216
	0.3	612	341	161	92	90	514
	0.4	–	1361	366	92	90	5248
	0.5	–	1652936	1474	92	90	–
0.7	0.0	48	32	26	95	85	113
	0.1	69	48	36	95	85	113
	0.2	108	79	53	95	85	113
	0.3	202	144	85	95	85	202
	0.4	574	327	154	95	85	489
	0.5	–	1257	351	95	85	5813
	0.6	–	286560	1415	95	85	–
0.8	0.0	28	20	17	116	144	143
	0.1	38	29	23	116	144	143
	0.2	54	45	33	116	144	143
	0.3	85	73	49	116	144	143
	0.4	155	132	79	116	144	160
	0.5	414	294	144	116	144	378
	0.6	–	1051	329	116	144	3287
	0.7	–	54074	1330	116	144	–
0.9	0.0	13	12	10	210	290	263
	0.1	16	17	14	210	290	263
	0.2	22	25	19	210	290	263
	0.3	31	38	28	210	290	263
	0.4	48	62	42	210	290	263
	0.5	87	111	69	210	290	263
	0.6	210	238	126	210	290	210
	0.7	2442	761	290	210	290	1140
	0.8	–	12513	1176	210	290	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

4.2 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류의 변화

일치성 가정이 위배될 때, 즉 현재 임상시험의 대조약의 효과는 일정하고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 변한 경우와 현재 임상시험의 위약효과는 일정하고 과거 임상시험의 위약효과가 변한 경우에, 기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들과 이 논문에서 제안한 방법의 제 1종 오류를 추정해 보았다. 그 결과는 표 7, 8, 9, 그림 4, 5, 6 및 부록 1과 같다.

표 7, 8, 9는 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 각각 0.0, 0.2, 0.4인 경우에 일치성 가정이 위배될 때 각 방법들의 제 1종 오류를 추정한 결과이다.

일치성 가정이 위배되어, 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류를 살펴보면 그림 4, 5, 6과 같다. 크게 3가지 경우로 나눠서 기존에 제시된 방법뿐만 아니라 이 논문에서 제안한 방법의 제 1종 오류를 살펴보았다.

첫째, 현재 임상시험에서 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 작은 경우(그림 4), 둘째, 현재 임상시험에서 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계와 비슷한 경우(그림 5), 셋째, 현재 임상시험에서 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 큰 경우(그림 6)이다.

첫 번째의 경우의 대표적인 예는 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.3이고 위약효과가 0.0일 때와 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 0.4인 경우(그림 4)이다.

두 번째의 대표적인 예는 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.5이고 위약효과가 0.0일 때와 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 0.2인 경우(그림 5)이다.

마지막으로 세 번째의 대표적인 예는 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 0.0일 때와 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.9이고 위약효과가 0.2인 경우(그림 6)이다.

그 외 표 4에서 언급한 경우, 즉 현재 임상시험의 대조약의 효과가 작은 경우와 큰 경우들의 결과를 부록 1에 수록하였다.

4.2.1 기존 대조약의 효과 변화에 따른 제 1종 오류 변화

표 7, 8, 9 및 부록 1에서 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조약의 효과는 일정한데 과거 임상시험의 대조약의 효과가 변할 때 기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류 결과를 살펴보면 다음과 같다.

현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과를 크게 설정하면 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법의 제 1종 오류는 유의수준보다 더 커졌다.

현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과를 작게 설정하면 위 방법들의 제 1종 오류는 유의수준보다 작은 값으로 얻어졌다.

기존 대조약의 효과만을 고려하는 Rohmel 방법의 제 1종 오류는 현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과를 크게 설정하면 커지다가 작아지는 경향을 보여주었다.

이 논문에서 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류는 일치성 가정이 위배되면 어떤 결과를 나타내는지 알아보면 그림 4, 5, 6과 같다.

그림 4, 5, 6의 결과를 보면 현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과가 커지거나 작아져도 이 논문에서 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류는 일정하게 유지됨을 볼 수 있었다. 그 이유는 일치성 가정의 위배 여부에 상관없이, 새롭게 제안한 방법의 비열등성 한계는 현재 임상시험의 대조약의 효과를 사용하여 추정되므로 과거 임상시험의 대조약의 효과에는 영향을 받지 않았다. 그러므로 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류는 일치성 가정이 위배되어도 일정한 값으로 유지될 수 있었다.

4.2.2 위약효과 변화에 따른 제 1종 오류 변화

일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 위약효과는 일정하고 과거 임상시험의 위약효과는 변화시키면 기존에 제시된 방법들과 이 논문에서 제안한 방법의 제 1종 오류의 변화는 다음과 같다.

현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과를 크게 설정한 경우, Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 제 1종 오류는 유의수준보다 작은 값이 얻어졌다.

현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과를 작게 설정한 경우 위 방법들에서 제 1종 오류는 유의수준보다 더 크게 나타났다.

Rohmel 방법은 비열등성 한계를 설정할 때 위약효과를 포함하고 있지 않으므로 현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과에 크거나 작은 것에 상관없이 제 1종 오류를 유의수준으로 일정하게 유지되었다.

위의 결과는 기존에 제시된 비열등성 한계들의 제 1종 오류를 살펴보았고 새롭게 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 제 1종 오류를 살펴보면 그림 4, 5, 6과 같다. 크게 3가지 경우로 나눠서 이 논문에서 제안한 방법의 제 1종 오류를 살펴보았다.

첫 번째의 경우(그림 4)는 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과를 작게 설정하면 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준보다 커졌다. 그러나 과거 임상시험의 대조약의 효과가 각각 0.6, 0.7, 0.8, 0.9인 경우 위약효과가 0.1, 0.2, 0.3, 0.6이하에서는 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류가 계속 증가되지 않음을 보였다. 그 이유는 Rohmel이 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 영향 때문이었다.

일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과를 크게 설정하면 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준보다 작아졌다. 그 이유는 위약효과를 크게 설정하므로 비열등성 한계는 더욱 작아질 것이고 그러면 귀무가설을 기각할 확률은 더욱 작아진다. 귀무가설을 기각할 확률이 더

작아진다는 뜻은 귀무가설이 맞을 때 귀무가설을 기각할 확률, 즉 제 1종 오류도 작아진다는 의미이다.

그러므로 첫 번째의 경우, 즉 현재 임상시험에서 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 작은 경우에 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류는 일치성 가정이 위배되면 유의수준으로 일정하게 유지되지 않음을 보여주었다.

두 번째의 경우(그림 5)는 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과가 크거나 작게 변하여도 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 일정하게 유지하거나 더욱 작아짐을 볼 수 있었다. 제 1종 오류를 유의수준으로 일정하게 유지하는 이유는 Rohmel이 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 영향 때문이고 더욱 작아지는 이유는 위약효과를 작게 설정했기 때문이다.

마지막으로 세 번째의 경우(그림 6)에서 새롭게 제안한 제 1종 오류의 결과는 두 번째의 경우, 즉 Chow의 비열등성 한계가 Rohmel의 비열등성 한계와 비슷한 경우와 같은 양상이다. 이미 현재 임상시험에서 Chow가 제안한 방법의 비열등성 한계가 Rohmel이 제안한 방법의 비열등성 한계보다 큰 상태로, 일치성 가정이 위배되어 과거 임상시험의 위약효과를 작게 설정하여 Chow의 비열등성 한계를 크게 잡아줘도 위약효과에 영향을 받지 않는 Rohmel 비열등성 한계가 이미 작게 설정되어 있으므로 새롭게 제안한 방법의 제 1종 오류는 변하지 않았다.

표 7. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.0(Chow>Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.024
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.017
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.005	0.014
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.005	0.016
	0.2	–	0.000	0.000	0.002	0.015
0.4	0.0	0.001	0.000	0.000	0.019	0.006
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.009	0.016
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.016	0.008
	0.3	–	0.000	0.000	0.021	0.000
0.5	0.0	0.000	0.000	–[1]	0.026	0.013
	0.1	0.000	–[1]	0.000	0.025	0.013
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.036	0.003
	0.3	–	0.000	0.000	0.031	0.001
	0.4	–	0.000	0.000	0.025	0.000
0.6	0.0	0.007	0.007	0.006	0.032	0.015
	0.1	0.000	0.001	0.002	0.031	0.013
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.033	0.009
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.040	0.001
	0.4	–	0.000	0.000	0.031	0.000
	0.5	–	0.000	0.000	0.039	0.000
0.7	0.0	0.026	0.019	0.027	0.028	0.024
	0.1	0.001	0.010	0.013	0.028	0.018
	0.2	0.001	0.000	0.003	0.034	0.013
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.032	0.005
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.031	0.000
	0.5	–	0.000	0.000	0.034	0.000
	0.6	–	0.000	0.000	0.038	–
0.8	0.0	0.052	0.062	0.065	0.005	0.024
	0.1	0.027	0.049	0.047	0.010	0.018
	0.2	0.005	0.006	0.007	0.011	0.013
	0.3	0.000	0.000	0.002	0.010	0.000
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.008	0.000
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.008	0.000
	0.6	–	0.000	0.000	0.007	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.003	–
0.9	0.0	0.053	0.092	0.216	0.000	0.016
	0.1	0.041	0.074	0.127	0.000	0.018
	0.2	0.030	0.042	0.062	0.000	0.019
	0.3	0.011	0.009	0.013	0.000	0.002
	0.4	0.003	0.001	0.004	0.000	0.000
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.002	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

표 8. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2(Chow≈Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.015
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.001	0.022
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.003	0.029
	0.2	–	0.000	0.000	0.006	0.014
0.4	0.0	0.002	0.000	0.006	0.012	0.029
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.011	0.016
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.011	0.018
	0.3	–	0.000	0.000	0.011	0.002
0.5	0.0	0.027	0.035	–[1]	0.028	0.015
	0.1	0.002	–[1]	0.001	0.031	0.016
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.033	0.009
	0.3	–	0.000	0.000	0.035	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.031	0.000
0.6	0.0	0.078	0.091	0.072	0.035	0.027
	0.1	0.020	0.039	0.030	0.046	0.021
	0.2	0.000	0.004	0.000	0.038	0.017
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.047	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.034	0.000
	0.5	–	0.000	0.000	0.022	0.000
0.7	0.0	0.111	0.151	0.123	0.042	0.025
	0.1	0.055	0.087	0.113	0.023	0.022
	0.2	0.020	0.028	0.021	0.025	0.018
	0.3	0.001	0.003	0.006	0.034	0.001
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.030	0.000
	0.5	–	0.000	0.000	0.020	0.000
	0.6	–	0.000	0.000	0.033	–
0.8	0.0	0.138	0.212	0.162	0.011	0.023
	0.1	0.102	0.173	0.183	0.007	0.019
	0.2	0.048	0.083	0.087	0.008	0.016
	0.3	0.021	0.023	0.034	0.009	0.002
	0.4	0.003	0.004	0.003	0.015	0.000
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.007	0.000
	0.6	–	0.000	0.000	0.009	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.007	–
0.9	0.0	0.130	0.218	0.347	0.001	0.025
	0.1	0.106	0.232	0.256	0.000	0.032
	0.2	0.078	0.157	0.160	0.001	0.009
	0.3	0.041	0.067	0.065	0.000	0.001
	0.4	0.016	0.021	0.034	0.000	0.000
	0.5	0.002	0.004	0.007	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.000	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

표 9. 현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4(Chow<Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.224
0.2	0.0	0.001	0.000	0.000	0.000	0.255
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.232
0.3	0.0	0.043	0.059	0.029	0.001	0.247
	0.1	0.000	0.000	0.001	0.003	0.245
	0.2	–	0.000	0.000	0.006	0.232
0.4	0.0	0.153	0.179	0.106	0.012	0.244
	0.1	0.021	0.035	0.026	0.011	0.252
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.011	0.233
	0.3	–	0.000	0.000	0.011	0.106
0.5	0.0	0.299	0.343	–[1]	0.028	0.242
	0.1	0.166	–[1]	0.112	0.031	0.258
	0.2	0.014	0.023	0.014	0.033	0.221
	0.3	–	0.000	0.000	0.035	0.112
	0.4	–	0.000	0.000	0.031	0.004
0.6	0.0	0.358	0.379	0.327	0.035	0.246
	0.1	0.223	0.317	0.232	0.046	0.269
	0.2	0.118	0.180	0.075	0.038	0.223
	0.3	0.007	0.028	0.018	0.047	0.113
	0.4	–	0.000	0.000	0.034	0.010
	0.5	–	0.000	0.000	0.022	0.000
0.7	0.0	0.371	0.416	0.366	0.042	0.239
	0.1	0.337	0.382	0.339	0.023	0.230
	0.2	0.223	0.259	0.192	0.025	0.234
	0.3	0.090	0.144	0.097	0.034	0.101
	0.4	0.007	0.027	0.022	0.030	0.008
	0.5	–	0.000	0.001	0.020	0.000
	0.6	–	0.000	0.000	0.033	–
0.8	0.0	0.361	0.423	0.371	0.011	0.242
	0.1	0.340	0.458	0.374	0.007	0.264
	0.2	0.268	0.329	0.286	0.008	0.222
	0.3	0.172	0.242	0.231	0.009	0.111
	0.4	0.085	0.158	0.067	0.015	0.010
	0.5	0.007	0.022	0.019	0.007	0.000
	0.6	–	0.000	0.001	0.009	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.007	–
0.9	0.0	0.236	0.399	0.499	0.001	0.226
	0.1	0.232	0.455	0.402	0.000	0.242
	0.2	0.219	0.366	0.342	0.001	0.218
	0.3	0.168	0.274	0.221	0.000	0.107
	0.4	0.127	0.226	0.187	0.000	0.005
	0.5	0.038	0.151	0.090	0.000	0.000
	0.6	0.015	0.034	0.027	0.000	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.000	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

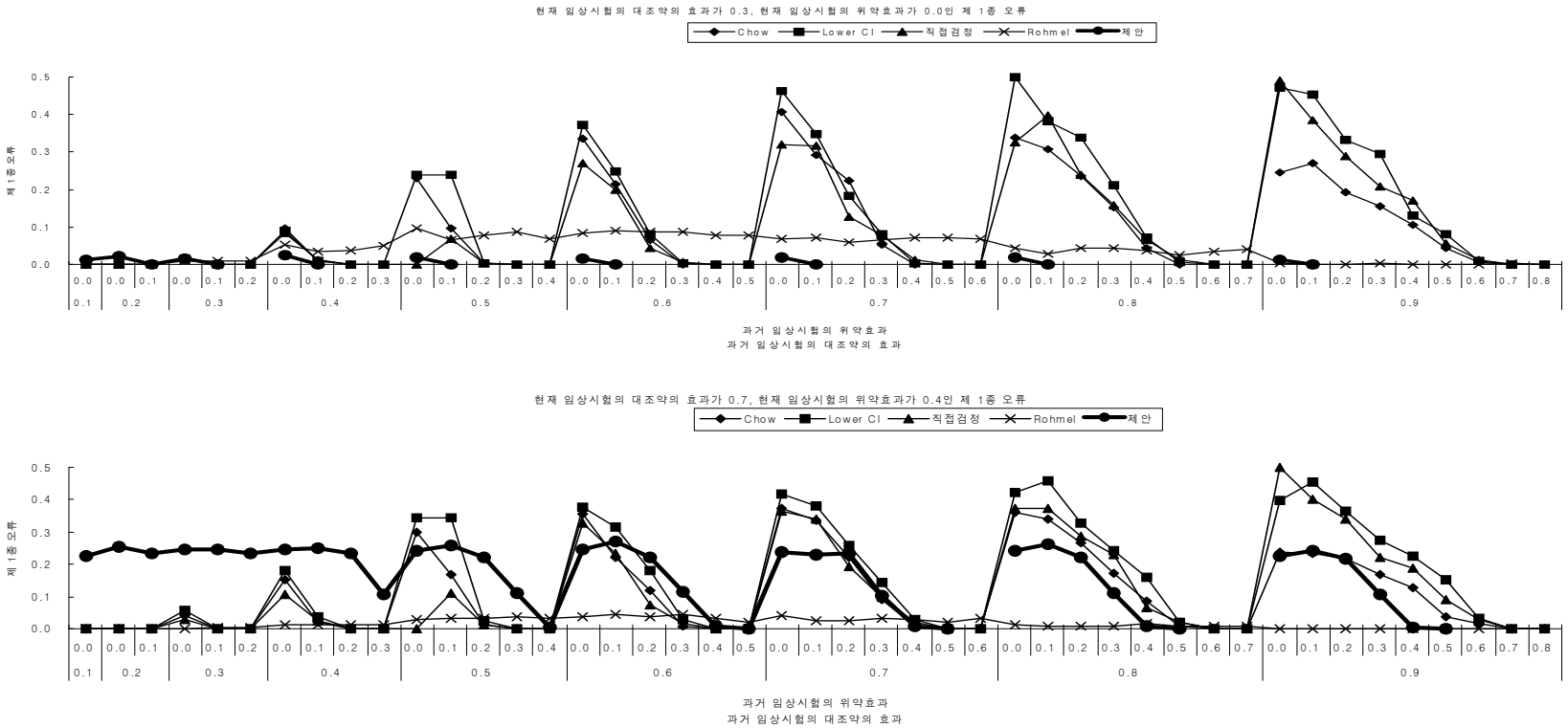


그림 4. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 작은 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

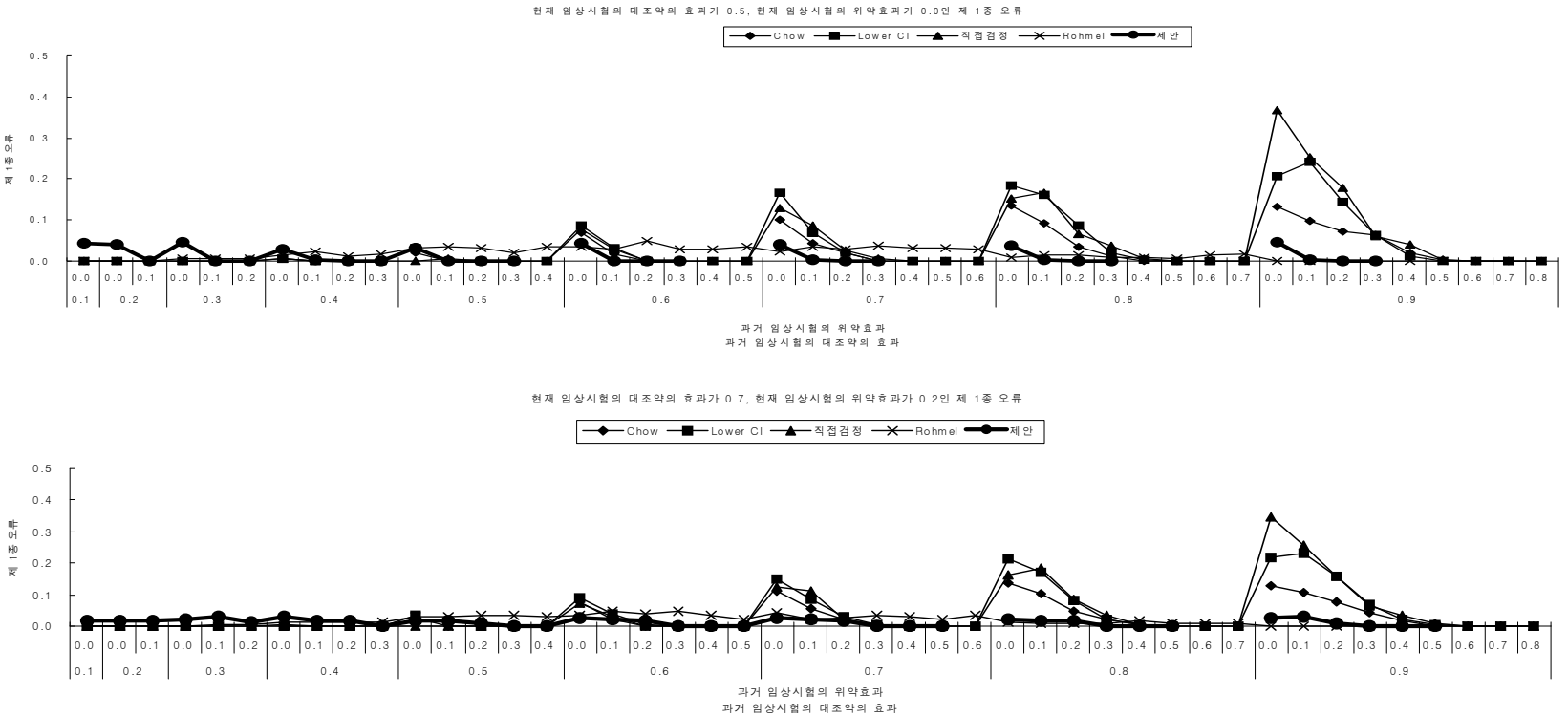


그림 5. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계와 비슷한 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

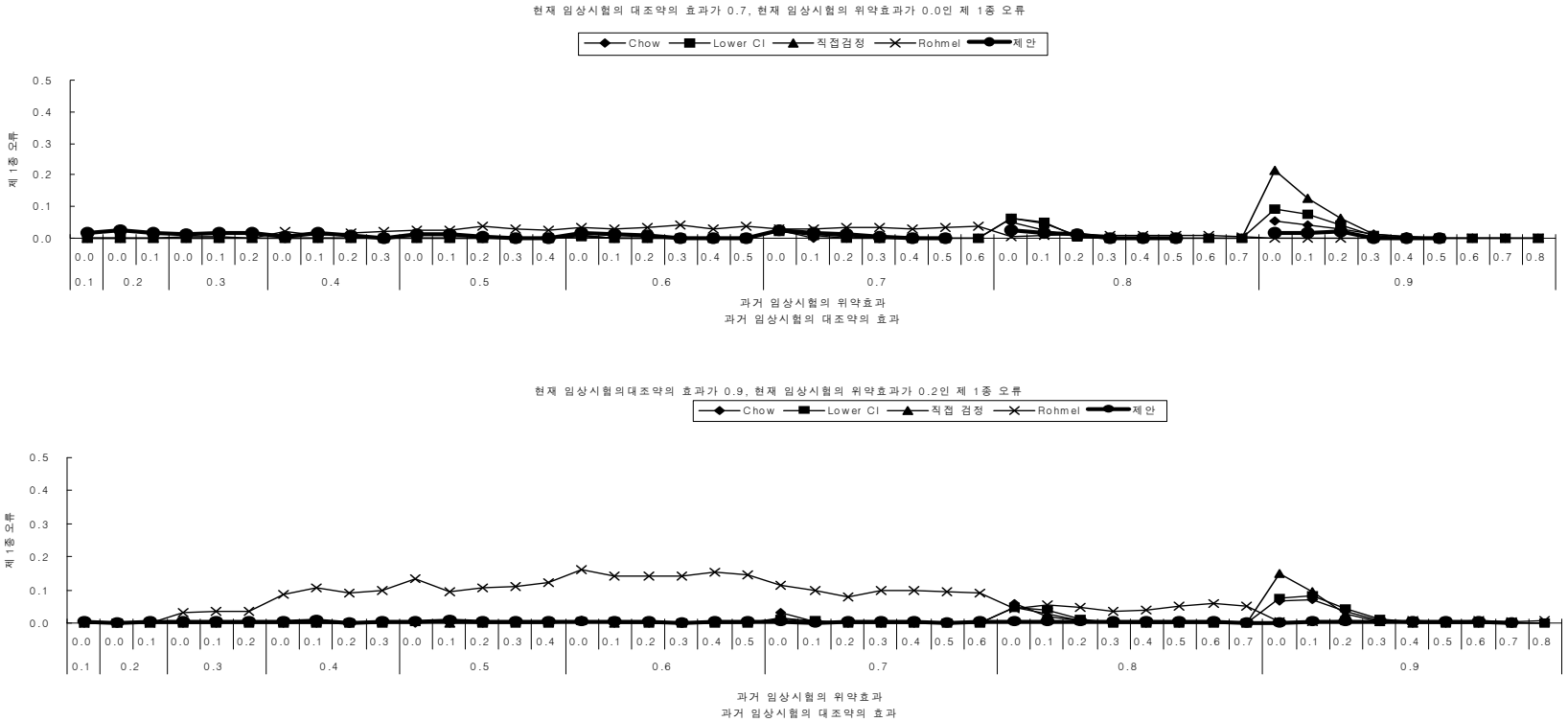


그림 6. Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 큰 경우에 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

4.3 일치성 가정 위배 시 검정력의 변화

일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과가 크거나 작게 되었을 때 기존에 제시한 비열등성 한계 설정 방법들과 이 논문에서 제안한 방법에 대한 검정력을 살펴보았다. 또한, 현재 임상시험의 위약효과보다 과거 임상시험의 위약효과가 크거나 작게 변할 때 검정력을 살펴보았다.

4.3.1 기존 대조약의 효과 변화에 따른 검정력 변화

현재 임상시험의 대조약의 효과가 일정하고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 변함에 따른 각 비열등성 한계 설정 방법들의 검정력 결과는 표 10, 그림 7 및 부록 2와 같다. 표 10은 현재 임상시험의 대조군의 효과가 0.7인 경우에 과거 임상시험의 대조군의 효과가 변함에 따른 검정력 결과이고, 그림 7은 표 10의 결과를 그림으로 나타내었다. 그 외 현재 임상시험의 대조군의 효과가 각각 0.1, 0.3, 0.5, 0.9인 경우일 때 일치성 가정이 위배 시, 검정력의 결과를 부록 2에 수록하였다.

일반적으로 비열등성 검정에서 검정력에 대한 개념을 살펴보면 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조군 효과보다 과거 임상시험의 대조군 효과가 커지면 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법의 비열등성 한계는 크게 설정된다. 그러면 크게 설정된 비열등성 한계에 따라 연구대상자 수가 작아질 것이다. 설정된 연구대상자 수가 필요한 연구대상자 수보다 작기 때문에 검정력은 떨어져야 한다. 그러나 검정력을 추정하는 비열등성 검정통계량은 크게 설정된 비열등성 한계를 분자에 포함하기 때문에 검정력이 떨어지지 않는다. 표 10, 그림 7 및 부록 2의 결과를 보면, 일치성 가정이 위배되었을 때 각 방법들의 검정력이 거의 일정하게 유지됨을 볼 수 있다.

기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들의 검정력 결과를 구체적으로 살펴보면 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조약의 효과가 일정하고 과거

임상시험의 대조약의 효과가 크거나 작아지는 것에 상관없이 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법, Rohmel 방법의 검정력은 거의 일정하게 유지되었다.

그러나 Chow 방법은 일치성 가정이 위배될 때 검정력이 변하였다. 구체적으로 살펴보면 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조군의 효과가 각각 0.3, 0.5, 0.7이고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 크거나 작아짐에 따라 Chow 방법의 검정력은 거의 일정하게 유지되었다. 그러나 현재 임상시험의 대조군의 효과가 각각 0.3, 0.5, 0.7이고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 0.9이면 Chow 방법의 검정력은 약 0.4로 작아졌다. 또한, 과거 임상시험의 대조약의 효과를 작게 설정하여 0.1이나 0.2이면 Chow 방법의 검정력은 약 0.6에서 0.7사이로 떨어졌다.

대조약의 효과가 작거나 큰 경우에 살펴보면, 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.1이거나 0.9이고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 0.9이거나 0.1이면 Chow 방법의 검정력은 일정하게 유지되었지만 과거 임상시험의 대조약의 효과가 0.3, 0.5, 0.7이면 Chow 방법의 검정력은 0.9이상으로 커졌다.

기존에 제시된 방법들의 검정력에 대해 요약하자면, 기존에 제시된 방법들의 검정력은 일치성 가정이 위배되어도 거의 일정하게 유지되었고 Chow 방법의 경우는 다소 예외적인 부분이 있었다.

이 논문에서 제안한 방법의 검정력을 살펴보면 일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조약의 효과가 일정하고 과거 임상시험의 대조약의 효과가 크거나 작아져도 제안한 방법의 검정력은 일정하게 유지되었다. 제안한 방법의 검정력이 일정하게 유지되는 이유는 새롭게 제안한 방법의 비열등성 한계를 설정할 때 과거 임상시험의 대조약의 효과에 영향을 받지 않기 때문이기도 하다.

4.3.2 위약효과 변화에 따른 검정력 변화

검정력을 추정할 때, 대립가설을 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과와 동일하다라고 설정하기 때문에 현재 임상시험의 위약효과는 사용되지 않는다. 그러므로 검정력에서 위약효과에 따른 일치성 가정의 문제점을 다룰 수 없지만 과거 임상시험의 위약효과 변화에 따른 검정력 결과를 보고자 한다.

기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들의 검정력 결과를 표 10, 그림 7 및 부록 2에서 살펴보면, 과거 임상시험의 위약효과에 상관없이 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 및 Rohmel 방법의 검정력은 일정하게 유지되었다. 그러나 직접검정 방법의 검정력은 과거 임상시험의 대조약의 효과와 위약효과가 비슷해진 경우에 0.267까지 작아졌다.

새롭게 제안한 방법의 검정력은 과거 임상시험의 위약효과에 상관없이 거의 일정하게 유지되었고 과거 임상시험의 대조약의 효과와 위약효과가 비슷해진 경우에 새롭게 제안한 방법의 검정력은 일정하게 유지되지 않고 다소 커졌다.

표 10. 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7일 때 일치성 가정 위배 시 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7 일치성 가정 위배 시 검정력				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.567	0.738	0.619	0.724	0.814
0.2	0.0	0.747	0.778	0.696	0.767	0.838
	0.1	–	0.791	0.499	0.776	0.823
0.3	0.0	0.820	0.793	0.775	0.771	0.819
	0.1	0.909	0.763	0.696	0.796	0.811
	0.2	–	0.813	0.379	0.802	0.795
0.4	0.0	0.861	0.783	0.823	0.815	0.814
	0.1	0.882	0.830	0.808	0.829	0.798
	0.2	0.999	0.825	0.688	0.803	0.813
	0.3	–	0.807	0.317	0.839	0.833
0.5	0.0	0.866	0.825	–[1]	0.829	0.824
	0.1	0.881	–[1]	0.808	0.834	0.826
	0.2	0.873	0.839	0.774	0.825	0.827
	0.3	–	0.805	0.708	0.822	0.829
	0.4	–	0.825	0.268	0.826	0.841
0.6	0.0	0.863	0.762	0.809	0.802	0.814
	0.1	0.848	0.811	0.820	0.798	0.797
	0.2	0.852	0.807	0.767	0.810	0.818
	0.3	0.902	0.808	0.751	0.826	0.858
	0.4	–	0.823	0.702	0.830	0.865
	0.5	–	0.832	0.285	0.831	0.972
0.7	0.0	0.815	0.761	0.799	0.820	0.840
	0.1	0.836	0.773	0.826	0.776	0.813
	0.2	0.821	0.790	0.795	0.790	0.817
	0.3	0.830	0.776	0.775	0.800	0.794
	0.4	0.863	0.817	0.755	0.825	0.864
	0.5	–	0.804	0.672	0.813	0.973
	0.6	–	0.790	0.337	0.804	–
0.8	0.0	0.706	0.682	0.708	0.738	0.806
	0.1	0.658	0.784	0.804	0.740	0.816
	0.2	0.724	0.745	0.759	0.736	0.828
	0.3	0.711	0.749	0.778	0.740	0.809
	0.4	0.717	0.753	0.728	0.721	0.846
	0.5	0.769	0.764	0.730	0.727	0.974
	0.6	–	0.780	0.648	0.745	–
	0.7	–	0.801	0.383	0.736	–
0.9	0.0	0.436	0.634	0.776	0.707	0.798
	0.1	0.483	0.722	0.763	0.725	0.814
	0.2	0.435	0.666	0.708	0.706	0.798
	0.3	0.479	0.676	0.685	0.722	0.810
	0.4	0.502	0.671	0.724	0.724	0.850
	0.5	0.509	0.711	0.675	0.705	0.973
	0.6	0.550	0.704	0.676	0.723	–
	0.7	0.832	0.715	0.628	0.726	–
	0.8	–	0.703	0.475	0.701	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

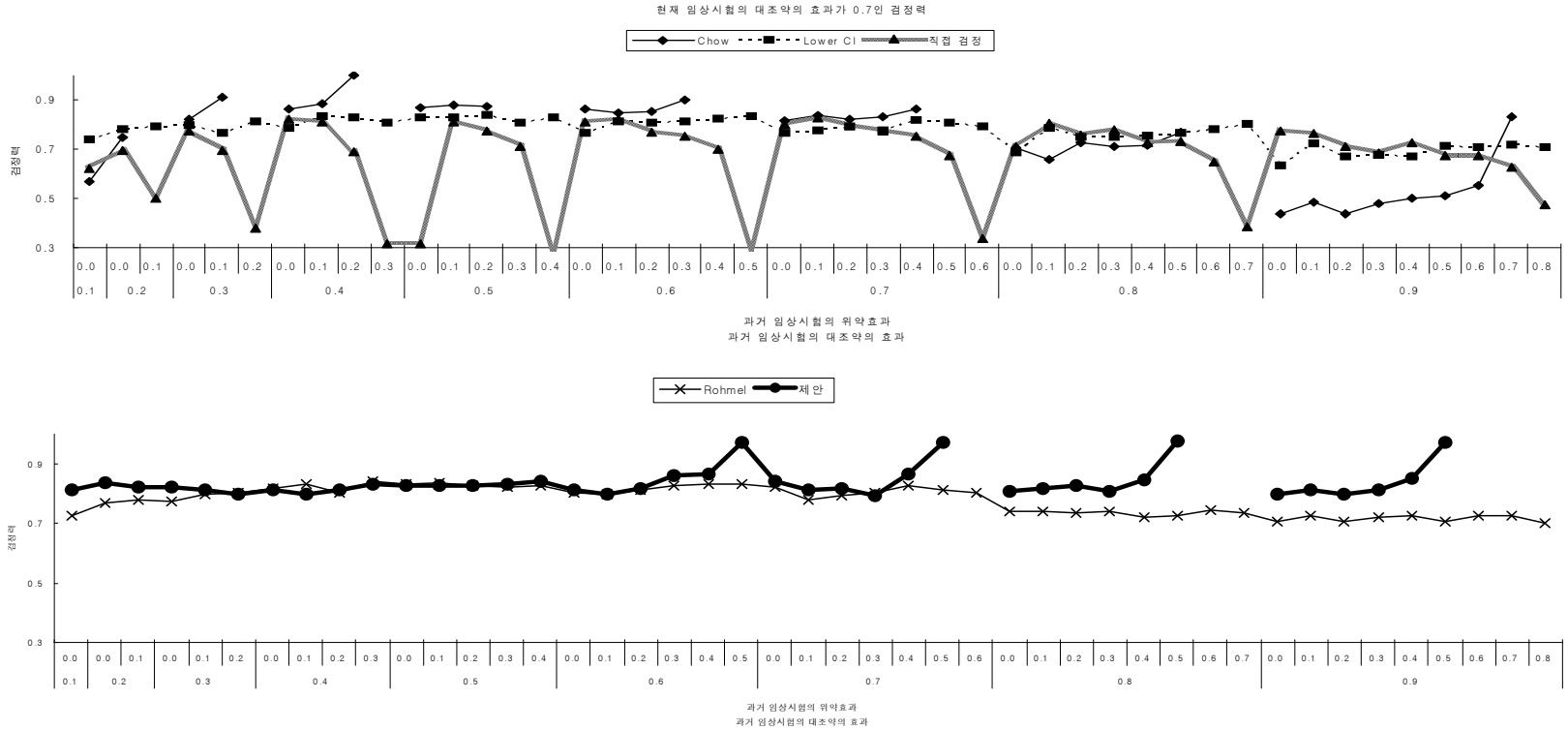


그림 7. 현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.7인 경우에 일치성 가정 위배 시 검정력

4.4 일치성 가정 위배 시 비열등성 한계의 상수 설정에 따른 민감도 분석

이 논문에서 제안한 비열등성 한계를 설정하는 방법이 상수 설정에 따라 어느 정도 일치성 가정에 민감한지 검토하기 위하여 민감도 분석을 시행하였다.

비열등성 한계를 설정할 때, Chow 방법에서 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률인 ε, 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율인 r, Rohmel 방법에서 누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이인 d가 변함에 따라, Chow가 제안한 방법(식 2.13), Rohmel이 제안한 방법(식 2.6), 이 논문에서 제안한 방법(식 3.1)들의 비열등성 한계와 연구대상자 수를 추정하였고 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류 및 검정력을 추정해 보았다. 그 결과는 그림 8, 9, 10 및 부록 3과 같다.

그림 8은 ε가 변할 때 위의 방법들의 비열등성 한계와 제 1종 오류를 구해보았고 그림 9는 r이 변할 때 비열등성 한계와 제 1종 오류를 그려보았다. 그리고 그림 10은 d가 변할 때 비열등성 한계와 제 1종 오류를 구하였다.

상수가 변함에 따라 비열등성 한계가 어떻게 변하는지 살펴보면, ε는 0.0064에서 0.1로 변한 경우에 Chow 방법의 비열등성 한계는 커졌고, r이 1.0에서 0.5로 변한 경우에 Chow 방법의 비열등성 한계는 작아졌다. d가 0.50에서 0.33으로 변한 경우에 Rohmel 방법의 비열등성 한계도 작아졌다.

4.4.1 상수가 변할 때 기존 대조약의 효과 변화에 따른 제 1종 오류와 검정력 변화

기존에 제시된 비열등성 한계 설정 방법들에서 상수가 변하고 일치성 가정이 위배되어 과거 임상시험의 대조약의 효과가 변한다면, 각 방법들의 제 1종 오류나 검정력이 어떻게 변하는지 살펴보면 다음과 같다.

일치성 가정이 위배되어, 현재 임상시험의 대조약의 효과보다 과거 임상시험의 대조약의 효과가 크거나 작아짐에 따라 Chow 방법의 제 1종 오류는 ε을 크게 하

거나 r을 작게 설정한다고 변하는 경향에는 영향을 미치지 않았다. Rohmel 방법의 d도 마찬가지였다.

검정력은 과거 임상시험의 대조약의 효과가 변하여도 상수가 변함에 따라서는 일정하게 유지됨을 볼 수 있었다.

위와 같은 상황에서 이 논문에서 제안한 방법에 대한 제 1종 오류나 검정력을 구해보면 다음과 같다.

ε=0.1로 설정하여 제안한 방법, r=0.5로 설정하여 제안한 방법 및 d=0.33로 설정하여 제안한 방법은 일치성 가정이 위배되어도 비열등성 한계를 현재 임상시험의 대조약의 효과로 사용하여 추정하므로 제 1종 오류는 일정하게 유지되었다.

검정력도 제 1종 오류와 마찬가지로 과거 임상시험의 효과가 변하여도 현재 임상시험의 대조약의 효과를 사용하여 추정하므로 일정하게 유지되었다.

4.4.2 상수가 변할 때 위약효과 변화에 따른 제 1종 오류와 검정력 변화

그림 8, 9, 10 및 부록 3의 결과를 보면 ε, r, d가 변해도 현재 임상시험의 위약효과가 일정하고 과거 임상시험의 위약효과의 변함에 따라 기존에 제시한 방법들의 제 1종 오류와 검정력은 변하지 않았다.

위와 같은 상황에서 이 논문에서 제안한 방법을 살펴보면 현재 임상시험의 기존 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 0.2인 경우에 ε=0.0064인 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 유지, r=1.0인 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 유지, d=0.50인 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 유지하였다.

ε, r, d의 값에 변화를 줘서 ε=0.1인 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 유지하고 r=0.5인 제안한 방법의 제 1종 오류는 계속 증가하여 약 0.120까지 커졌다. 그리고 d=0.33인 제안한 방법의 제 1종 오류는 유의수준으로 유지하였다.

또 다른 예로, 일치성 가정이 만족될 때 Chow 방법의 비열등성 한계가 Rohmel 방법의 비열등성 한계보다 작은 경우에 결과를 보면 다음과 같다.

현재 임상시험의 기존 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 0.4인 경우에 일치

성 가정이 위배되면 ε=0.0064인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.300까지 커졌고 ε=0.1인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.200까지 커졌으므로 다소 낮아졌다.

위와 동일한 상황에서, r=1.0인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.250까지 커졌고 r=0.5인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.430까지 커졌으므로 더욱 커졌다.

그리고 d=0.50인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.270까지 커졌고 d=0.33인 제안한 방법의 제 1종 오류는 약 0.080까지 커졌으므로 많이 낮아졌다.

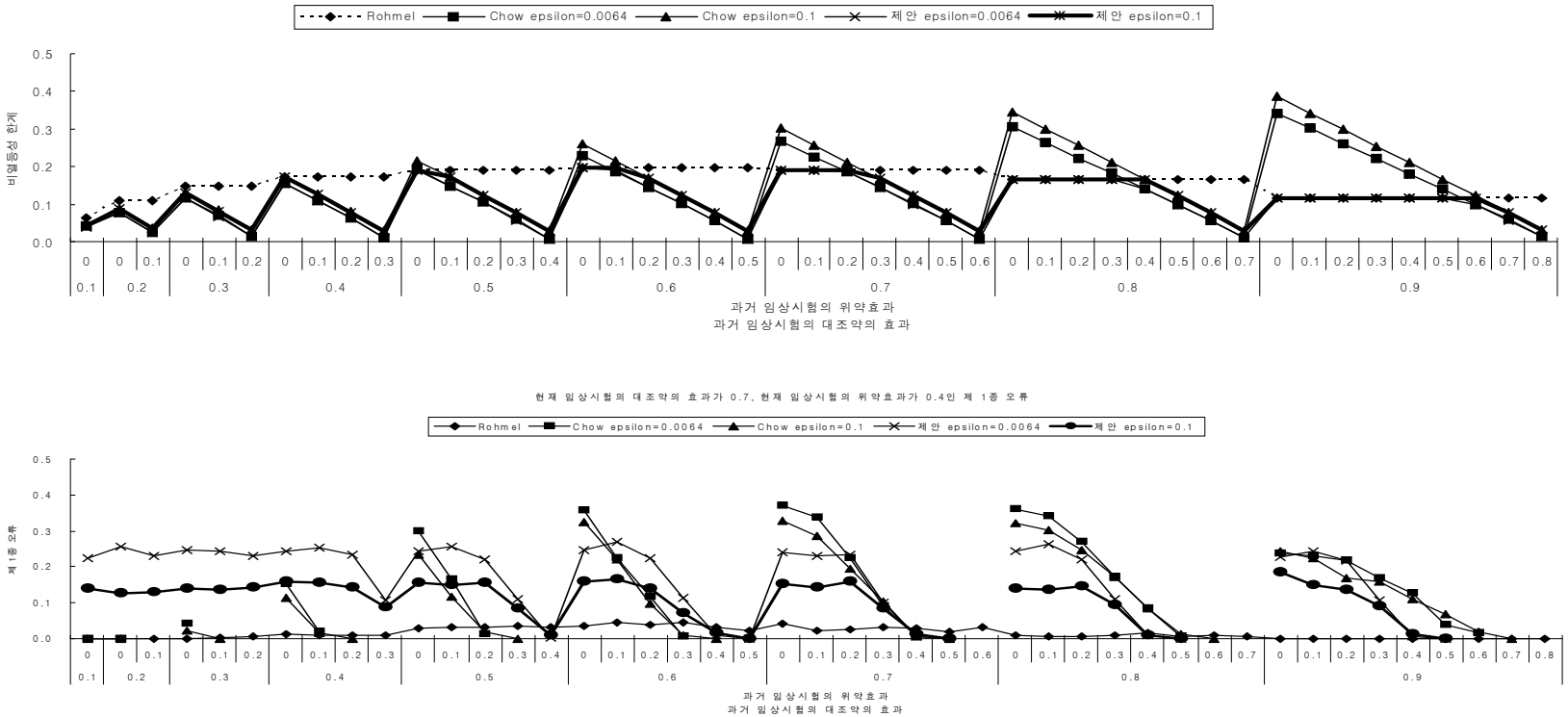


그림 8. 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률, ε(epsilon)이 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류

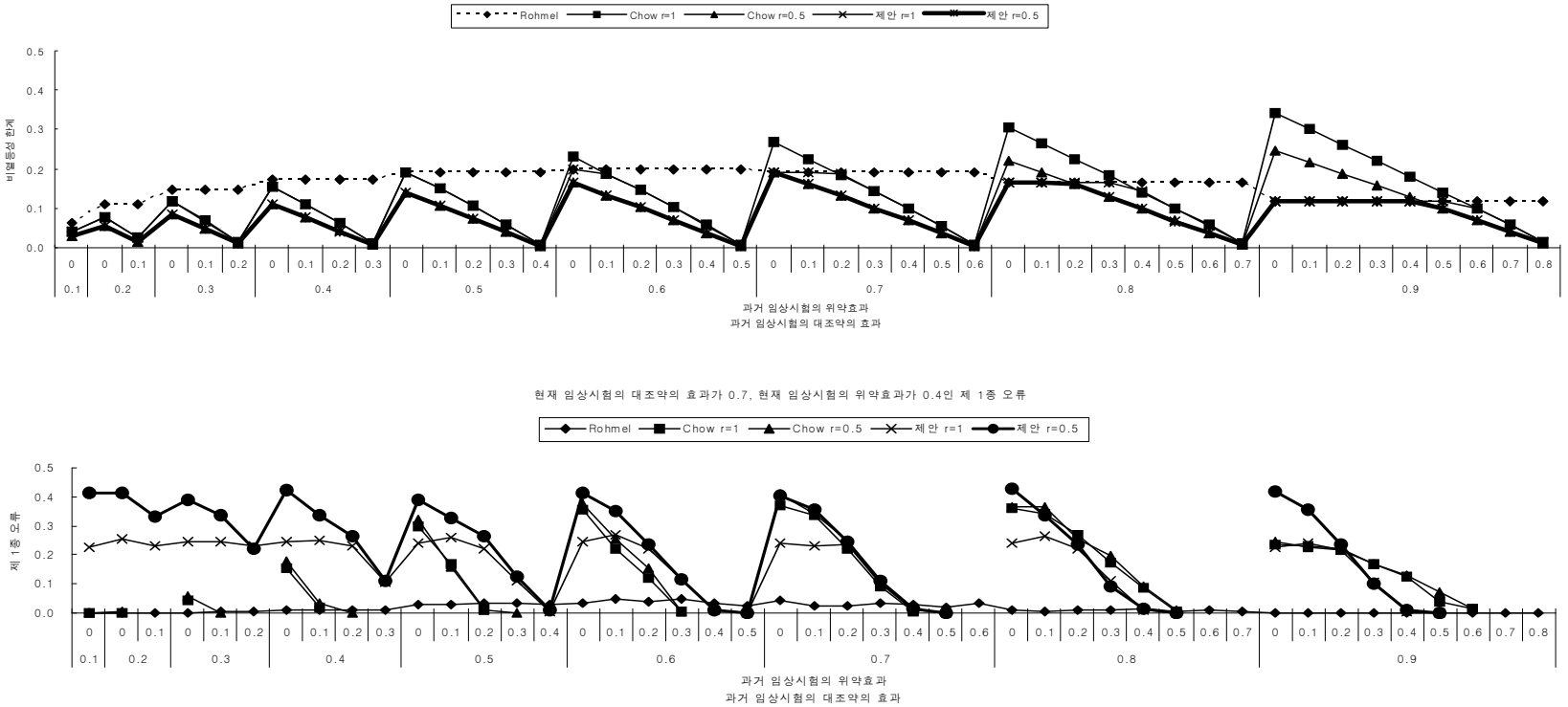


그림 9. 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, r이 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류

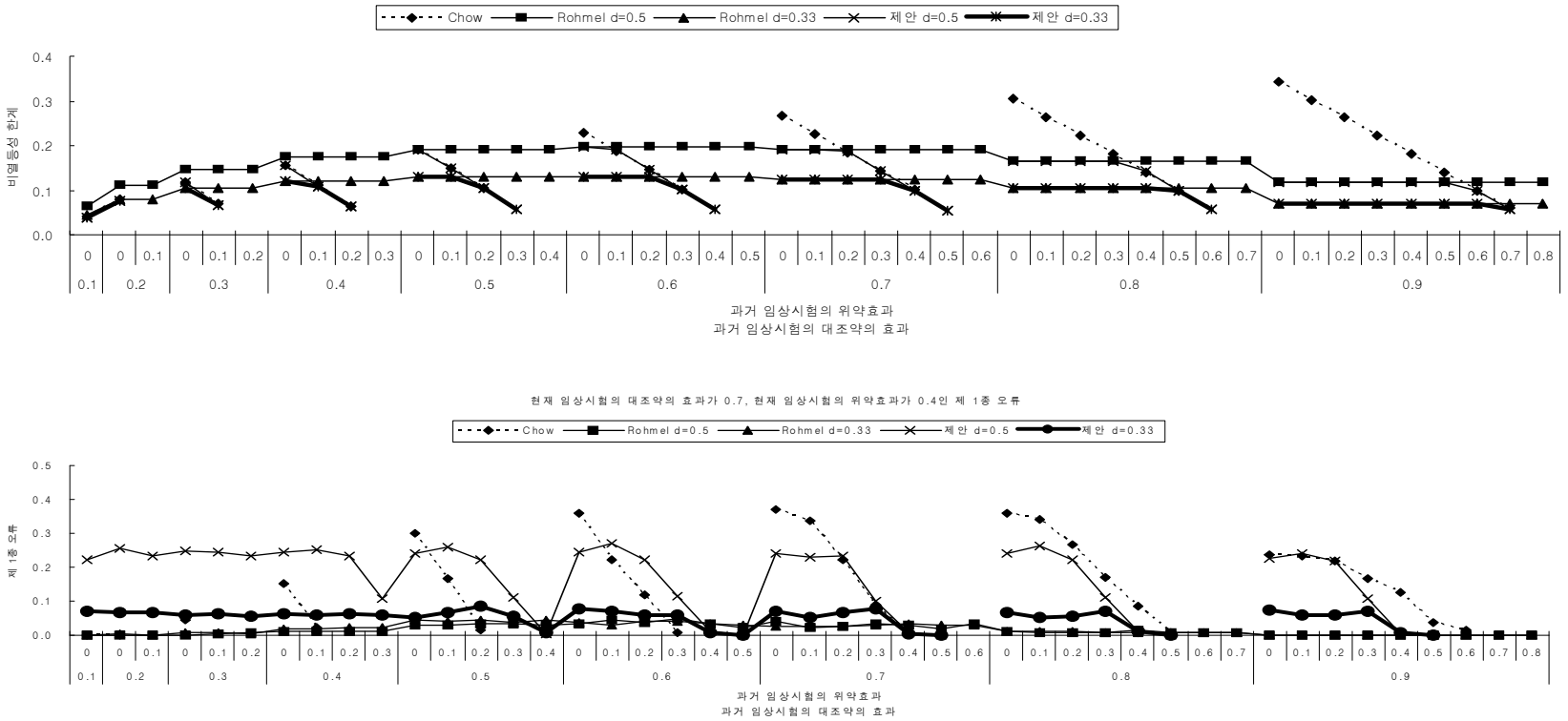


그림 10. 누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이, d가 변함에 따른 비열등성 한계와 제 1종 오류

제 5 장 고 찰

비열등성 임상시험에서는 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 열등하지 않다는 인정 한계, 즉 비열등성 한계(non-inferiority margin, △)를 임상적으로나 통계학적으로 의미 있게 설정해 주어야 한다(ICH E10, 2000).

기존에 제시된 비열등성 한계들의 장단점을 살펴보면, FDA 비열등성 한계는 임상적인 측면을 근거로 하여 도출된 방법이지만, 이 방법의 문제점은 Rohmel이 제시한 바와 같이(Rohmel, 2001) 검정력과 제 1종 오류가 비연속적인 양상을 보인다는 점이다. 예를 들면 기존 대조약의 효과가 0.8이나 0.9인 지점에서 FDA 비열등성 한계는 0.20에서 0.15로 바뀌거나 0.15에서 0.10로 바뀌기 때문에 FDA 방법의 검정력과 제 1종 오류는 비연속적인 양상을 보였다(Rohmel, 2001). CPMP 방법은 비열등성 한계를 설정하는 기준이 FDA 방법보다 엄격하지만 CPMP 방법의 검정력이나 제 1종 오류도 비연속적인 양상은 마찬가지였다.

FDA 방법과 CPMP 방법의 사이를 지나가는 곡선으로 설정된 Rohmel 방법(식 2.3)은 검정력과 제 1종 오류는 일정하게 유지되었지만 위약효과를 고려하지 못한다는 제한점을 가지고 있었다.

그에 반해 통계학적인 측면을 근거로 도출된 점추정 방법(식 2.11), 95% 신뢰구간하한 방법(식 2.12), 직접검정 방법, Chow 방법(식 2.13)들은 위약효과는 고려할 수 있어서 최근 비열등성 임상시험에서 많이 사용되지만, 일치성 가정이 위배되면 제 1종 오류는 일정하게 유지되지 않았다.

실제 임상시험을 진행할 때, 일치성 가정에 대해 살펴보면 시간이 지남에 따라 대조약의 효과나 위약효과가 변할 수 있기 때문에 예전 값을 그대로 사용하기 어려우며, 또한 현재 진행하는 연구계획과 동일하게 진행된 과거 임상자료를 찾는 것도 쉬운 일이 아니다. 예를 들어, 등록된 환자 적격 기준, 투여량, 유효평가변수 설정, 동시에 수반되는 약물 등 연구 설계가 다를 수 있다. 그러므로 비열등성 한계 설정 시 이와 같은 이유 등으로 일치성을 가정하는 것이 현실적으로 어려운

경우가 많다(Snappin, 2004).

또한, 위와 같은 방법들의 다른 문제점을 살펴보면, 기존 대조약의 효과가 0.7이고 위약효과가 없는 0.0일 때, 연구에 필요한 대상자 수를 모의실험을 통해 추정한 결과, Chow 방법은 48명, 95% 신뢰구간하한 방법은 32명, 직접검정 방법은 26명이었고 Rohmel 방법이나 FDA 방법에서는 위약효과 변화에 상관없이 95명이나 85명이었다. 연구대상자 수가 커지면 연구비의 증가로 인해 Rohmel 방법이나 FDA 방법보다는 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법이 선호되겠지만, 이 방법들을 선택하게 되면 비열등성 한계가 각각 0.267(Chow), 0.318(95% 신뢰구간하한), 0.350(직접검정)으로 실제 임상적인 측면에서 비열등성 한계에 적절치 않은 큰 수가 될 수도 있다.

이런 문제점이 발생하면서 CHMP 가이드라인(2005)에서는 공식적으로 비열등성 한계를 기존 대조약과 위약의 효과 차이의 일부로 설정하는 방법이 적절치 않을 수 있다고 지적하였다. 이 방법들은 위약효과에 비해 기존 대조약의 효과가 크다면 비열등성 한계를 크게 추정하는 특성을 가지고 있다. 즉, 기존 대조약의 효과가 크다는 것은 단지 그 효과가 높다는 것이지 비열등성 한계를 크게 추정해도 된다는 의미는 아니기 때문에, 이 경우 잘못된 비열등성 한계를 설정할 수 있다는 것이다. 그러므로 최근에 많이 사용되는 점추정 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, Chow 방법 등을 이용하여 그 한계를 설정한다면 현실성 없는 결과를 초래할 수도 있다.

이런 기존 방법들의 문제점들을 해결하고자 본 논문에서는 임상적인 측면을 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법과 통계적학인 측면을 고려하여 비열등성 한계를 설정하는 방법을 조합하여 새로운 비열등성 한계 설정 방법을 제안하였다. 즉, 제안한 방법은 통계학적인 측면만 고려한 Chow등이 제시한 비열등성 한계와 임상적인 측면만 고려한 Rohmel이 제시한 비열등성 한계 중 최소값으로 정의하였다.

이 논문에서 제안한 방법의 특징을 살펴보면, 일치성 가정이 위배되어, 과거 임상시험의 대조약의 효과와 현재 임상시험의 대조약의 효과가 다른 경우에 제 1종 오류는 유의수준으로 일정하게 유지되었다. 그런데 과거 임상시험의 위약효과와

현재 임상시험의 위약효과가 다른 경우에 제 1종 오류는 일정하게 유지되지 않았다.

또한, 제안한 방법의 비열등성 한계의 최대값을 0.2이하로 설정함으로서, CHMP(2005) 가이드라인에서 지적된 비현실적인 비열등성 한계 설정의 문제점을 해결하였다.

일치성 가정 위배될 때 상수가 변함에 따른 민감도 분석 결과를 보면, 기존에 제시된 방법들은 상수가 변함에 따라 제 1종 오류는 아무런 영향을 받지 않았고 이 논문에서 제안한 방법은 r이 낮아지면 제 1종 오류는 유의수준으로 일정하게 유지되지 않았고, ε이 높아지거나 d가 낮아지면 제 1종 오류는 유의수준으로 일정하게 유지되었다. 그러므로 새롭게 제안한 방법은 과거 임상시험 자료에 대한 정보, 특히 위약효과에 대한 정보가 불충분할 때 d값을 낮게 설정하면 제 1종 오류는 일정하게 유지될 수 있으므로, 임상 자료의 특성에 따라 ε, r 및 d를 적절히 설정하여 활용하는 것이 실제 비열등성 임상시험에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

최근 논문 중 비열등성 임상시험에서 비열등성 한계를 설정할 때 임상적인 측면과 통계학적인 측면을 모두 고려한 경우를 살펴보면, Gao(2008)가 두 가지 목적을 가지고 비열등성 임상시험을 접근하였다. 첫째, 새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하다를 검정하기 위해 직접검정 방법으로 접근하였고 둘째, 새로운 치료약의 효과가 기존 대조약의 효과보다 비열등하다를 검정하기 위해 임상적인 면을 고려한 비열등성 한계, 임의의 상수인 M_C로 접근하였다.

Gao 방법과 이 논문에서 제안한 방법(식 3.1) 간의 공통점은 비열등성 임상시험에서 비열등성 한계를 설정할 때 통계학적인 측면과 임상적인 측면을 모두 고려하였다는 점이다.

다른 점은 Gao 방법은 통계학적인 측면을 고려한 직접검정 방법과 임상적인 측면을 고려한 임의의 비열등성 한계, M_C를 사용하였다. 그리고 기존에 제시된 비열등성 한계 설정하는 방법을 새로운 치료약의 효과와 기존 대조약의 효과 간의 비열등성 검정에 초점을 맞추지 않았고 새로운 치료약의 효과와 위약효과 간

의 우월성 검정에 초점을 맞추어 진행하였다.

이 논문에서 제안한 방법(식 3.1)은 통계학적인 측면을 고려한 Chow등이 제안한 방법(식 2.13)과 임상적인 측면을 고려한 Rohmel이 제안한 방법(식 2.6)을 사용되었다.

Gao(2008) 방법의 제한점은 통계학적인 측면을 고려한 직접검정 방법이 사용되었기 때문에 일치성 가정이 위배되면 제 1종 오류는 유의수준으로 일정하게 유지되지 않았고, 임상적인 측면을 고려한 임의의 값, M_C를 연구자가 주관적으로 설정해야 하는 문제점이 해결되지 않았다.

이 논문에서 제안한 방법은 직접검정 방법보다 더 보수적일 수 있는 Chow등이 제안한 방법을 사용하기 때문에 일치성 가정이 위배되면 제안한 방법의 제 1종 오류는 Gao 방법의 제 1종 오류보다 유의수준이하로 일정하게 유지될 수 있었다. 또한, 제안한 방법의 제 1종 오류는 2단계 검정절차를 통하여 추정되므로 일치성 가정 위배 여부에 영향을 덜 받았다.

임상적인 측면에서, Gao 방법은 비열등성 한계를 임의의 상수로 사용하므로 연구자에 따라 다소 주관적일 수 있지만, 이 논문에서 제안한 방법은 임상적인 측면을 고려한 Rohmel 방법을 사용하므로 객관적인 비열등성 한계를 설정할 수 있었다.

앞에서도 언급했지만 이 논문에서 제안한 방법의 제한점은 과거 임상시험의 위약효과와 현재 임상시험의 위약효과가 다른 경우에 제 1종 오류를 일정하게 유지하지 못하였다. 또한, 자료 형태가 치료비율(proportion)인 경우에 대해서만 비열등성 한계 설정 방법에 대해 살펴보았다.

향후 연구에서는 위약효과가 잘못 설정되었을 때 적당한 비열등성 한계를 구하는 방법에 대한 연구가 필요하며, 본 논문에서는 유효평가변수(endpoint)를 치료비율만 다루었는데, 자료 형태가 치료비율뿐만 아니라 상대위험도(relative risk)나 위험비(Hazard ratio)인 경우 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대해서 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

제 6 장 결 론

본 논문에서는 비열등성 한계를 설정하기 위한 방법들에 대해 연구해 보았다.

일치성 가정이 위배되어, 과거 임상시험의 대조약의 효과와 현재 임상시험의 대조약의 효과를 다르게 설정한 경우에 기존에 제시된 모든 비열등성 한계 설정 방법들의 제 1종 오류는 일정하게 유지되지 않았다. 그리고 과거 임상시험의 위약효과와 현재 임상시험의 위약효과를 다르게 설정한 경우에 Chow 방법, 95% 신뢰구간하한 방법, 직접검정 방법들의 제 1종 오류는 일정하게 유지되지 않았지만 Rohmel 방법에서는 과거 임상시험의 위약효과와 상관없이 제 1종 오류가 일정하게 유지되었다.

이 논문에서 제안한 비열등성 한계 설정 방법의 장점은 임상적인 측면과 통계학적인 측면이 모두 고려되었고 비열등성 한계의 최대값을 0.2이하로 설정함으로서 CHMP(2005) 가이드라인에서 제시된 비현실적인 비열등성 한계 설정의 문제점을 해결할 수 있었다. 그리고 일치성 가정이 위배되어, 과거 임상시험의 대조약의 효과와 현재 임상시험의 대조약의 효과가 다른 경우에 제 1종 오류는 일정한 값으로 유지되었다.

제안한 방법의 단점은 과거 임상시험의 위약효과와 현재 임상시험의 위약효과가 다른 경우에 제 1종 오류는 일정하게 유지되지 않았다. 그러나 기존 대조약의 효과가 0.5보다 큰 경우에 제 1종 오류는 일정하게 유지되거나 계속 증가시키지 않을 수 있었다. 또한, 본 논문에서는 유효평가변수가 치료비율에 대해서만 다루었지만 상대위험도나 위험비인 경우에 비열등성 한계를 설정하는 방법에 대한 연구가 진행되어야 하겠다.

위의 결과를 살펴보면 본 논문에서 제안한 방법은 비열등성 임상시험에서 인정 한계를 설정하는 데 유용하게 활용될 수 있으며, 일치성 가정이 위배될 때 더욱 장점을 발휘할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Statistics in Medicine, 2006:25(10);1628-38.

CBER/FDA Memorandum. Summary of CBER considerations on selected aspects of active controlled trial design and analysis for the evaluation of thrombolytics in acute MI, June 1999.

Chan, I. S. Exact tests of equivalence and efficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. Statistics in Medicine, 1998:17(12);1403-13.

Chan, I. S. Power and sample size determination for noninferiority trials using an exact method. Journal of biopharmaceutical statistics, 2002:12(4);457-69.

Chow, S. C., Shao, J. On non-inferiority margin and statistical tests in active control trials. Statistics in Medicine, 2006:25(7);1101-13.

CPMP EWP. Evaluation of New Anti-Bacterial Products. Final. 1997.

CPMP. Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-inferiority, 2000.

D'Agostino, R. B., Sr. Massaro, J. M., Sullivan, L. M. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. Statistics in Medicine, 2003:22(2);169-86.

Farrington, C. P., Manning, G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with the null hypothesis of non-zero difference or non-unit relative risk. Statistics in Medicine, 1990:9(12);1447-1454.

FDA, Division of Anti-Infective Drug Product. Points to Consider, 1992.

Gao, P., Ware, J. H. Assessing non-inferiority: A combination approach. Statistics in Medicine, 2008:27;392-408.

Holmgren, E. B. Establishing equivalence by showing that a specified percentage of the effect of the active control over placebo is maintained. Journal of biopharmaceutical statistics, 1999:9(4);651-9.

Hung, H. M. J., Wang, S. J., Tsong, Y., Lawrence, J., O'Neill, R. T. Some fundamental issues for non-inferiority testing in active controlled trials. Proceedings of Biopharmaceutical Section of American Statistical Association, 2001.

Hung, H. M., Wang, S. J., O'Neill, R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. Biometrical journal, 2005:47(1);28-36. discussion 99-107.

ICH E9. Statistical principles for clinical Trials. 1998.

ICH E10. Choice of control group and related issues in clinical trials. 2000.

James Hung, H. M., Wang, S. J., Tsong, Y., Lawrence, J., O'Neil, R. T. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. Statistics in Medicine, 2003:22(2);213-25.

Lange, S., Freitag, G. Choice of delta: requirements and reality--results of a systematic review. Biometrical journal, 2005:47(1);12-27. discussion 99-107.

Phillips, K. F. A new test of non-inferiority for anti-infective trials. Statistics in Medicine, 2003:22(2);201-12.

Rohmel, J. Statistical considerations of FDA and CPMP rules for the investigation of new anti-bacterial products. Statistics in Medicine, 2001:20(17-18);2561-71.

Rohmel, J. Therapeutic equivalence investigations: statistical considerations. Statistics in Medicine, 1998:17(15-16);1703-14.

Snapinn, S. M. Alternatives for discounting in the analysis of noninferiority

trials. Journal of biopharmaceutical statistics, 2004:14(2);263-73.

Tsong, Y., Wang, S. J., Hung, H. M. J., Cui, L. Objectives, designs and analysis of non-inferiority active controlled clinical trial. Proceedings of Biopharmaceutical Section of American Statistical Association, 2001.

Tsong, Y., Chen, W. J. Noninferiority testing beyond simple two-sample comparison. Journal of biopharmaceutical statistics, 2007:17(2);289-308.

Tsong, Y., Wang, S. J., Hung, H. M., Cui, L. Statistical issues on objective, design, and analysis of noninferiority active-controlled clinical trial. Journal of biopharmaceutical statistics, 2003:13(1);29-41.

Wang, S. J., Hung, H. M. TACT method for non-inferiority testing in active controlled trials. Statistics in Medicine, 2003:22(2);227-38.

Wang, S. J., Hung, H. M., Tsong, Y. Utility and pitfalls of some statistical methods in active controlled clinical trials. Controlled clinical trials, 2002:23(1);15-28.

Wiens, B. L. Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. Controlled clinical trials, 2002:23(1);2-14.

Zhang, Z. Non-inferiority testing with a variable margin. Biometrical journal, 2006:48(6);958-65.

부 록 1. 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류의 변화

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.1, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.1, 위약효과=0.0(Chow<Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.003	0.001	0.000	0.000	0.016
0.2	0.0	0.393	0.247	0.060	0.052	0.011
	0.1	–	0.000	0.000	0.046	–
0.3	0.0	0.829	0.585	0.400	0.208	0.010
	0.1	0.067	0.189	0.057	0.204	–
	0.2	–	0.000	0.000	0.223	–
0.4	0.0	0.951	0.739	0.622	0.382	0.016
	0.1	0.777	0.562	0.335	0.399	–
	0.2	0.000	0.146	0.041	0.396	–
	0.3	–	0.000	0.000	0.419	–
0.5	0.0	0.975	0.824	–[1]	0.524	0.014
	0.1	0.937	–[1]	0.620	0.560	–
	0.2	0.721	0.593	0.347	0.524	–
	0.3	–	0.088	0.032	0.532	–
	0.4	–	0.000	0.000	0.539	–
0.6	0.0	0.982	0.865	0.779	0.490	0.008
	0.1	0.969	0.810	0.767	0.487	–
	0.2	0.907	0.744	0.523	0.494	–
	0.3	0.678	0.541	0.275	0.502	–
	0.4	–	0.094	0.036	0.488	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.473	–
0.7	0.0	0.961	0.882	0.763	0.435	0.016
	0.1	0.962	0.824	0.799	0.450	–
	0.2	0.938	0.745	0.631	0.431	–
	0.3	0.890	0.712	0.569	0.486	–
	0.4	0.591	0.483	0.329	0.442	–
	0.5	–	0.091	0.050	0.443	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.441	–
0.8	0.0	0.909	0.858	0.703	0.318	0.018
	0.1	0.908	0.785	0.791	0.323	–
	0.2	0.897	0.825	0.684	0.326	–
	0.3	0.861	0.772	0.675	0.330	–
	0.4	0.807	0.642	0.465	0.363	–
	0.5	0.519	0.513	0.274	0.319	–
	0.6	–	0.126	0.033	0.297	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.298	–
0.9	0.0	0.699	0.819	0.812	0.062	0.022
	0.1	0.699	0.752	0.738	0.067	–
	0.2	0.735	0.667	0.669	0.053	–
	0.3	0.688	0.728	0.527	0.068	–
	0.4	0.702	0.592	0.585	0.056	–
	0.5	0.585	0.525	0.405	0.062	–
	0.6	0.399	0.419	0.261	0.061	–
	0.7	0.002	0.123	0.031	0.056	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.072	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음, –[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.3, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.3, 위약효과=0.0(Chow<Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.013
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.001	0.022
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.000
0.3	0.0	0.019	0.017	0.011	0.010	0.015
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000
	0.2	–	0.000	0.000	0.008	–
0.4	0.0	0.096	0.090	0.084	0.053	0.026
	0.1	0.008	0.008	0.011	0.035	0.000
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.037	–
	0.3	–	0.000	0.000	0.050	–
0.5	0.0	0.230	0.238	–[1]	0.097	0.018
	0.1	0.096	–[1]	0.068	0.065	0.000
	0.2	0.003	0.004	0.003	0.077	–
	0.3	–	0.000	0.000	0.086	–
	0.4	–	0.000	0.000	0.067	–
0.6	0.0	0.336	0.374	0.271	0.083	0.016
	0.1	0.214	0.250	0.198	0.089	0.000
	0.2	0.066	0.080	0.043	0.087	–
	0.3	0.001	0.004	0.005	0.087	–
	0.4	–	0.000	0.000	0.077	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.078	–
0.7	0.0	0.407	0.464	0.320	0.068	0.019
	0.1	0.293	0.347	0.318	0.072	0.000
	0.2	0.224	0.182	0.128	0.060	–
	0.3	0.054	0.081	0.078	0.064	–
	0.4	0.001	0.004	0.013	0.070	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.071	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.069	–
0.8	0.0	0.338	0.500	0.326	0.045	0.018
	0.1	0.308	0.383	0.399	0.028	0.000
	0.2	0.237	0.340	0.239	0.043	–
	0.3	0.152	0.211	0.158	0.045	–
	0.4	0.044	0.071	0.064	0.037	–
	0.5	0.000	0.005	0.011	0.026	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.034	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.041	–
0.9	0.0	0.246	0.473	0.492	0.002	0.013
	0.1	0.271	0.454	0.386	0.000	0.000
	0.2	0.194	0.333	0.289	0.001	–
	0.3	0.156	0.294	0.208	0.002	–
	0.4	0.107	0.129	0.170	0.001	–
	0.5	0.045	0.080	0.057	0.001	–
	0.6	0.007	0.008	0.011	0.001	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.003	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.000	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.5, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.5, 위약효과=0.0(Chow≈Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.044
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.039
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.001
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.006	0.045
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000
	0.2	–	0.000	0.000	0.007	0.000
0.4	0.0	0.005	0.005	0.005	0.013	0.029
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.022	0.002
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000
	0.3	–	0.000	0.000	0.016	0.000
0.5	0.0	0.019	0.032	–[1]	0.032	0.031
	0.1	0.000	–[1]	0.005	0.035	0.001
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.032	0.000
	0.3	–	0.000	0.000	0.020	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.035	–
0.6	0.0	0.068	0.085	0.077	0.035	0.043
	0.1	0.016	0.032	0.029	0.029	0.001
	0.2	0.000	0.000	0.001	0.049	0.000
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.029	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.028	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.034	–
0.7	0.0	0.100	0.167	0.130	0.024	0.040
	0.1	0.044	0.070	0.086	0.034	0.002
	0.2	0.019	0.020	0.026	0.028	0.000
	0.3	0.000	0.001	0.005	0.036	0.000
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.031	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.031	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.029	–
0.8	0.0	0.135	0.184	0.152	0.009	0.038
	0.1	0.093	0.160	0.167	0.013	0.002
	0.2	0.035	0.087	0.067	0.013	0.000
	0.3	0.011	0.020	0.037	0.009	0.000
	0.4	0.000	0.002	0.007	0.010	–
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.006	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.015	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.018	–
0.9	0.0	0.133	0.206	0.367	0.000	0.046
	0.1	0.098	0.240	0.254	0.000	0.003
	0.2	0.072	0.143	0.178	0.001	0.000
	0.3	0.063	0.062	0.060	0.000	0.000
	0.4	0.020	0.011	0.039	0.000	–
	0.5	0.004	0.001	0.002	0.000	–
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.000	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.5, 위약효과=0.2일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.5, 위약효과=0.2(Chow<Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.250
0.2	0.0	0.001	0.002	0.000	0.000	0.252
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.087
0.3	0.0	0.027	0.050	0.021	0.006	0.258
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.005	0.112
	0.2	–	0.000	0.000	0.007	0.007
0.4	0.0	0.117	0.188	0.104	0.013	0.258
	0.1	0.015	0.035	0.028	0.022	0.120
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.011	0.010
	0.3	–	0.000	0.000	0.016	0.000
0.5	0.0	0.223	0.323	–[1]	0.032	0.296
	0.1	0.134	–[1]	0.096	0.035	0.115
	0.2	0.011	0.032	0.023	0.032	0.014
	0.3	–	0.000	0.000	0.020	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.035	–
0.6	0.0	0.300	0.356	0.311	0.035	0.275
	0.1	0.226	0.321	0.242	0.029	0.138
	0.2	0.107	0.129	0.081	0.049	0.012
	0.3	0.006	0.016	0.010	0.029	0.000
	0.4	–	0.000	0.000	0.028	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.034	–
0.7	0.0	0.302	0.452	0.363	0.024	0.253
	0.1	0.272	0.396	0.317	0.034	0.126
	0.2	0.175	0.251	0.217	0.028	0.011
	0.3	0.072	0.146	0.101	0.036	0.000
	0.4	0.005	0.027	0.017	0.031	–
	0.5	–	0.000	0.000	0.031	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.029	–
0.8	0.0	0.284	0.429	0.363	0.009	0.267
	0.1	0.286	0.433	0.403	0.013	0.121
	0.2	0.227	0.318	0.287	0.013	0.009
	0.3	0.154	0.250	0.217	0.009	0.000
	0.4	0.072	0.137	0.090	0.010	–
	0.5	0.008	0.030	0.019	0.006	–
	0.6	–	0.000	0.000	0.015	–
	0.7	–	0.000	0.000	0.018	–
0.9	0.0	0.237	0.386	0.532	0.000	0.281
	0.1	0.214	0.394	0.440	0.000	0.109
	0.2	0.189	0.360	0.336	0.001	0.012
	0.3	0.131	0.275	0.256	0.000	0.000
	0.4	0.079	0.227	0.218	0.000	–
	0.5	0.050	0.127	0.097	0.000	–
	0.6	0.013	0.043	0.025	0.000	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.000	–
	0.8	–	0.000	0.000	0.000	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.0일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.0(Chow>Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.003
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.031	0.003
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.037	0.001
	0.2	–	0.000	0.000	0.034	0.001
0.4	0.0	0.000	0.000	0.000	0.088	0.003
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.108	0.001
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.089	0.002
	0.3	–	0.000	0.000	0.100	0.004
0.5	0.0	0.000	0.000	–[1]	0.134	0.004
	0.1	0.000	–[1]	0.000	0.094	0.004
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.108	0.004
	0.3	–	0.000	0.000	0.110	0.004
	0.4	–	0.000	0.000	0.123	0.001
0.6	0.0	0.000	0.000	0.000	0.162	0.007
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.141	0.003
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.143	0.004
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.143	0.001
	0.4	–	0.000	0.000	0.155	0.004
	0.5	–	0.000	0.000	0.144	0.002
0.7	0.0	0.003	0.000	0.001	0.116	0.003
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.097	0.007
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.078	0.010
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.098	0.002
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.098	0.003
	0.5	–	0.000	0.000	0.093	0.004
	0.6	–	0.000	0.000	0.089	0.001
0.8	0.0	0.013	0.005	0.008	0.045	0.002
	0.1	0.004	0.005	0.003	0.056	0.008
	0.2	0.000	0.002	0.001	0.048	0.006
	0.3	0.000	0.002	0.000	0.037	0.001
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.039	0.001
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.051	0.004
	0.6	–	0.000	0.000	0.058	0.002
	0.7	–	0.000	0.000	0.051	0.000
0.9	0.0	0.019	0.012	0.068	0.003	0.004
	0.1	0.023	0.020	0.016	0.004	0.006
	0.2	0.006	0.016	0.004	0.009	0.001
	0.3	0.000	0.008	0.001	0.004	0.004
	0.4	0.000	0.004	0.000	0.006	0.002
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.005	0.004
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.006	0.006
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000
	0.8	–	0.000	0.000	0.007	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.2일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.2(Chow>Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.002
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.031	0.002
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.037	0.005
	0.2	–	0.000	0.000	0.034	0.003
0.4	0.0	0.000	0.000	0.000	0.088	0.004
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.108	0.007
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.089	0.000
	0.3		0.000	0.000	0.100	0.002
0.5	0.0	0.000	0.000	–[1]	0.134	0.003
	0.1	0.000	–[1]	0.000	0.094	0.006
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.108	0.004
	0.3	–	0.000	0.000	0.110	0.002
	0.4	–	0.000	0.000	0.123	0.005
0.6	0.0	0.008	0.002	0.008	0.162	0.003
	0.1	0.000	0.002	0.000	0.141	0.003
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.143	0.005
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.143	0.001
	0.4	–	0.000	0.000	0.155	0.002
	0.5	–	0.000	0.000	0.144	0.002
0.7	0.0	0.030	0.012	0.017	0.116	0.002
	0.1	0.005	0.006	0.002	0.097	0.001
	0.2	0.000	0.001	0.001	0.078	0.005
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.098	0.002
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.098	0.004
	0.5	–	0.000	0.000	0.093	0.001
	0.6	–	0.000	0.000	0.089	0.004
0.8	0.0	0.058	0.049	0.047	0.045	0.003
	0.1	0.018	0.038	0.026	0.056	0.003
	0.2	0.007	0.010	0.009	0.048	0.003
	0.3	0.002	0.001	0.000	0.037	0.005
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.039	0.002
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.051	0.002
	0.6	–	0.000	0.000	0.058	0.004
	0.7	–	0.000	0.000	0.051	0.000
0.9	0.0	0.065	0.073	0.151	0.003	0.001
	0.1	0.071	0.082	0.093	0.004	0.003
	0.2	0.036	0.045	0.027	0.009	0.002
	0.3	0.006	0.012	0.005	0.004	0.003
	0.4	0.001	0.002	0.000	0.006	0.002
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.005	0.003
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.006	0.003
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000
	0.8	–	0.000	0.000	0.007	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.4일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.4(Chow>Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.002
0.3	0.0	0.000	0.000	0.000	0.031	0.002
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.037	0.005
	0.2	–	0.000	0.000	0.034	0.003
0.4	0.0	0.002	0.000	0.001	0.088	0.004
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.108	0.007
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.089	0.000
	0.3	–	0.000	0.000	0.100	0.002
0.5	0.0	0.032	0.014	–[1]	0.134	0.003
	0.1	0.002	–[1]	0.000	0.094	0.006
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.108	0.004
	0.3	–	0.000	0.000	0.110	0.002
	0.4	–	0.000	0.000	0.123	0.005
0.6	0.0	0.113	0.053	0.055	0.162	0.003
	0.1	0.019	0.014	0.017	0.141	0.003
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.143	0.005
	0.3	0.000	0.000	0.000	0.143	0.001
	0.4	–	0.000	0.000	0.155	0.002
	0.5	–	0.000	0.000	0.144	0.002
0.7	0.0	0.203	0.100	0.079	0.116	0.002
	0.1	0.089	0.054	0.055	0.097	0.001
	0.2	0.018	0.010	0.009	0.078	0.005
	0.3	0.000	0.001	0.000	0.098	0.002
	0.4	0.000	0.000	0.000	0.098	0.004
	0.5	–	0.000	0.000	0.093	0.001
	0.6	–	0.000	0.000	0.089	0.004
0.8	0.0	0.230	0.140	0.112	0.045	0.003
	0.1	0.158	0.133	0.106	0.056	0.003
	0.2	0.063	0.038	0.046	0.048	0.003
	0.3	0.026	0.005	0.017	0.037	0.005
	0.4	0.002	0.000	0.001	0.039	0.002
	0.5	0.000	0.000	0.000	0.051	0.002
	0.6	–	0.000	0.000	0.058	0.004
	0.7	–	0.000	0.000	0.051	0.000
0.9	0.0	0.184	0.185	0.340	0.003	0.001
	0.1	0.170	0.196	0.210	0.004	0.003
	0.2	0.131	0.116	0.111	0.009	0.002
	0.3	0.063	0.043	0.041	0.004	0.003
	0.4	0.020	0.011	0.019	0.006	0.002
	0.5	0.003	0.000	0.001	0.005	0.003
	0.6	0.000	0.000	0.000	0.006	0.003
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000
	0.8	–	0.000	0.000	0.007	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.6일 때 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9, 위약효과=0.6(Chow<Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.012
0.2	0.0	0.001	0.000	0.000	0.000	0.013
	0.1	–	0.000	0.000	0.000	0.013
0.3	0.0	0.040	0.011	0.005	0.031	0.013
	0.1	0.000	0.000	0.000	0.037	0.021
	0.2	–	0.000	0.000	0.034	0.014
0.4	0.0	0.237	0.075	0.049	0.088	0.015
	0.1	0.011	0.003	0.008	0.108	0.013
	0.2	0.000	0.000	0.000	0.089	0.015
	0.3	–	0.000	0.000	0.100	0.014
0.5	0.0	0.465	0.260	–[1]	0.134	0.012
	0.1	0.212	–[1]	0.038	0.094	0.022
	0.2	0.010	0.003	0.003	0.108	0.009
	0.3	–	0.000	0.000	0.110	0.013
	0.4	–	0.000	0.000	0.123	0.007
0.6	0.0	0.595	0.274	0.221	0.162	0.016
	0.1	0.391	0.241	0.165	0.141	0.014
	0.2	0.160	0.065	0.033	0.143	0.007
	0.3	0.001	0.000	0.004	0.143	0.024
	0.4	–	0.000	0.000	0.155	0.016
	0.5	–	0.000	0.000	0.144	0.027
0.7	0.0	0.628	0.368	0.337	0.116	0.013
	0.1	0.523	0.295	0.284	0.097	0.014
	0.2	0.357	0.176	0.133	0.078	0.014
	0.3	0.139	0.078	0.044	0.098	0.019
	0.4	0.000	0.001	0.003	0.098	0.019
	0.5	–	0.000	0.000	0.093	0.010
	0.6	–	0.000	0.000	0.089	0.008
0.8	0.0	0.580	0.424	0.348	0.045	0.012
	0.1	0.496	0.414	0.368	0.056	0.011
	0.2	0.393	0.261	0.220	0.048	0.016
	0.3	0.274	0.159	0.121	0.037	0.012
	0.4	0.116	0.058	0.039	0.039	0.010
	0.5	0.006	0.001	0.006	0.051	0.023
	0.6	–	0.000	0.000	0.058	0.010
	0.7	–	0.000	0.000	0.051	0.000
0.9	0.0	0.387	0.386	0.519	0.003	0.015
	0.1	0.414	0.450	0.415	0.004	0.015
	0.2	0.326	0.343	0.293	0.009	0.022
	0.3	0.283	0.234	0.175	0.004	0.014
	0.4	0.188	0.136	0.134	0.006	0.017
	0.5	0.094	0.053	0.040	0.005	0.015
	0.6	0.013	0.004	0.007	0.006	0.016
	0.7	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000
	0.8	–	0.000	0.000	0.007	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

부 록 2. 일치성 가정 위배 시 검정력의 변화

현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.1일 때 일치성 가정 위배 시 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.1 일치성 가정 위배 시 검정력				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.878	0.785	0.661	0.752	0.801
0.2	0.0	0.972	0.860	0.800	0.865	0.795
	0.1	–	0.854	0.476	0.858	–
0.3	0.0	0.989	0.907	0.886	0.887	0.816
	0.1	0.998	0.864	0.794	0.878	–
	0.2	–	0.895	0.298	0.890	–
0.4	0.0	0.993	0.895	0.922	0.925	0.804
	0.1	0.993	0.911	0.900	0.917	–
	0.2	1.000	0.912	0.779	0.919	–
	0.3	–	0.892	0.240	0.913	–
0.5	0.0	0.996	0.925	–[1]	0.942	0.801
	0.1	1.000	–[1]	0.926	0.932	–
	0.2	0.998	0.922	0.886	0.930	–
	0.3	–	0.908	0.816	0.958	–
	0.4	–	0.907	0.158	0.927	–
0.6	0.0	0.994	0.939	0.903	0.919	0.817
	0.1	0.989	0.929	0.943	0.921	–
	0.2	0.995	0.928	0.886	0.900	–
	0.3	0.998	0.912	0.860	0.902	–
	0.4	–	0.901	0.770	0.904	–
	0.5	–	0.900	0.172	0.913	–
0.7	0.0	0.984	0.922	0.874	0.902	0.805
	0.1	0.989	0.905	0.934	0.902	–
	0.2	0.987	0.900	0.893	0.911	–
	0.3	0.993	0.906	0.869	0.923	–
	0.4	0.989	0.899	0.848	0.920	–
	0.5	–	0.881	0.764	0.919	–
	0.6	–	0.880	0.209	0.904	–
0.8	0.0	0.940	0.923	0.809	0.890	0.823
	0.1	0.950	0.880	0.899	0.875	–
	0.2	0.955	0.901	0.859	0.893	–
	0.3	0.961	0.896	0.887	0.883	–
	0.4	0.965	0.874	0.822	0.904	–
	0.5	0.968	0.866	0.796	0.889	–
	0.6	–	0.857	0.728	0.888	–
	0.7	–	0.848	0.315	0.872	–
0.9	0.0	0.744	0.862	0.876	0.833	0.799
	0.1	0.756	0.816	0.829	0.796	–
	0.2	0.785	0.759	0.806	0.833	–
	0.3	0.794	0.834	0.758	0.812	–
	0.4	0.808	0.760	0.817	0.812	–
	0.5	0.811	0.761	0.762	0.829	–
	0.6	0.843	0.783	0.799	0.793	–
	0.7	0.985	0.788	0.675	0.805	–
	0.8	–	0.811	0.407	0.817	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.3일 때 일치성 가정 위배 시 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.3 일치성 가정 위배 시 검정력				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.580	0.705	0.617	0.725	0.788
0.2	0.0	0.740	0.784	0.713	0.770	0.802
	0.1	–	0.777	0.488	0.773	0.838
0.3	0.0	0.794	0.769	0.769	0.783	0.782
	0.1	0.899	0.781	0.701	0.780	0.821
	0.2	–	0.814	0.383	0.774	–
0.4	0.0	0.858	0.808	0.806	0.808	0.812
	0.1	0.884	0.818	0.791	0.819	0.814
	0.2	0.998	0.798	0.691	0.824	–
	0.3	–	0.810	0.305	0.834	–
0.5	0.0	0.874	0.823	–[1]	0.836	0.816
	0.1	0.854	–[1]	0.818	0.844	0.801
	0.2	0.896	0.826	0.772	0.846	–
	0.3	–	0.829	0.692	0.840	–
	0.4	–	0.819	0.276	0.864	–
0.6	0.0	0.834	0.848	0.820	0.829	0.808
	0.1	0.854	0.837	0.834	0.810	0.830
	0.2	0.857	0.835	0.766	0.808	–
	0.3	0.903	0.805	0.762	0.811	–
	0.4	–	0.827	0.668	0.817	–
	0.5	–	0.825	0.277	0.810	–
0.7	0.0	0.792	0.823	0.803	0.816	0.805
	0.1	0.811	0.792	0.813	0.810	0.836
	0.2	0.814	0.791	0.773	0.807	–
	0.3	0.810	0.805	0.769	0.825	–
	0.4	0.852	0.796	0.751	0.795	–
	0.5	–	0.787	0.695	0.811	–
	0.6	–	0.807	0.334	0.819	–
0.8	0.0	0.686	0.771	0.696	0.760	0.801
	0.1	0.720	0.760	0.800	0.804	0.829
	0.2	0.706	0.819	0.751	0.775	–
	0.3	0.720	0.810	0.776	0.785	–
	0.4	0.709	0.773	0.738	0.811	–
	0.5	0.770	0.794	0.710	0.778	–
	0.6	–	0.804	0.675	0.794	–
	0.7	–	0.768	0.350	0.779	–
0.9	0.0	0.451	0.644	0.788	0.711	0.824
	0.1	0.479	0.712	0.731	0.688	0.834
	0.2	0.455	0.677	0.687	0.738	–
	0.3	0.478	0.714	0.658	0.729	–
	0.4	0.456	0.676	0.771	0.704	–
	0.5	0.489	0.693	0.699	0.721	–
	0.6	0.541	0.732	0.717	0.691	–
	0.7	0.828	0.718	0.635	0.708	–
	0.8	–	0.705	0.446	0.721	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음
–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.5일 때 일치성 가정 위배 시 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.5 일치성 가정 위배 시 검정력				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.526	0.696	0.626	0.669	0.710
0.2	0.0	0.670	0.746	0.683	0.752	0.736
	0.1	–	0.744	0.479	0.739	0.825
0.3	0.0	0.771	0.780	0.762	0.775	0.729
	0.1	0.865	0.764	0.694	0.748	0.798
	0.2	–	0.778	0.372	0.758	0.820
0.4	0.0	0.774	0.803	0.795	0.808	0.736
	0.1	0.804	0.767	0.771	0.783	0.834
	0.2	0.993	0.806	0.705	0.793	0.818
	0.3	–	0.789	0.329	0.802	0.905
0.5	0.0	0.831	0.829	–[1]	0.772	0.722
	0.1	0.813	–[1]	0.798	0.777	0.816
	0.2	0.852	0.777	0.776	0.783	0.839
	0.3	–	0.792	0.686	0.779	0.913
	0.4	–	0.807	0.305	0.783	–
0.6	0.0	0.779	0.759	0.770	0.797	0.715
	0.1	0.801	0.793	0.796	0.773	0.837
	0.2	0.810	0.785	0.766	0.798	0.836
	0.3	0.844	0.783	0.731	0.787	0.911
	0.4	–	0.752	0.658	0.789	–
	0.5	–	0.801	0.299	0.792	–
0.7	0.0	0.704	0.727	0.776	0.776	0.731
	0.1	0.712	0.764	0.780	0.757	0.830
	0.2	0.703	0.744	0.737	0.768	0.823
	0.3	0.776	0.792	0.756	0.799	0.929
	0.4	0.799	0.784	0.718	0.753	–
	0.5	–	0.774	0.665	0.786	–
	0.6	–	0.773	0.357	0.783	–
0.8	0.0	0.570	0.689	0.714	0.723	0.739
	0.1	0.630	0.738	0.793	0.717	0.817
	0.2	0.625	0.704	0.751	0.733	0.854
	0.3	0.633	0.718	0.757	0.717	0.917
	0.4	0.661	0.756	0.704	0.716	–
	0.5	0.696	0.770	0.709	0.720	–
	0.6	–	0.744	0.618	0.704	–
	0.7	–	0.737	0.386	0.715	–
0.9	0.0	0.430	0.588	0.750	0.749	0.708
	0.1	0.429	0.629	0.707	0.712	0.831
	0.2	0.413	0.662	0.718	0.704	0.821
	0.3	0.392	0.617	0.652	0.695	0.905
	0.4	0.388	0.682	0.710	0.717	–
	0.5	0.415	0.673	0.690	0.699	–
	0.6	0.482	0.687	0.664	0.697	–
	0.7	0.796	0.716	0.612	0.701	–
	0.8	–	0.674	0.450	0.718	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

현재 임상시험의 대조약의 효과가 0.9일 때 일치성 가정 위배 시 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.9 일치성 가정 위배 시 검정력				
		Chow	Lower CI	직접검정	Rohmel	제안
0.1	0.0	0.871	0.801	0.673	0.777	0.903
0.2	0.0	0.965	0.861	0.821	0.867	0.889
	0.1	–	0.863	0.452	0.851	0.894
0.3	0.0	0.991	0.889	0.888	0.890	0.910
	0.1	0.996	0.894	0.785	0.874	0.890
	0.2	–	0.914	0.307	0.902	0.901
0.4	0.0	0.994	0.912	0.910	0.923	0.880
	0.1	0.991	0.906	0.865	0.932	0.898
	0.2	1.000	0.912	0.778	0.921	0.907
	0.3	–	0.908	0.252	0.935	0.881
0.5	0.0	0.994	0.928	–[1]	0.906	0.873
	0.1	0.990	–[1]	0.920	0.904	0.883
	0.2	1.000	0.930	0.897	0.901	0.907
	0.3	–	0.912	0.770	0.914	0.888
	0.4	–	0.926	0.168	0.905	0.902
0.6	0.0	0.993	0.881	0.915	0.913	0.879
	0.1	0.991	0.895	0.925	0.894	0.881
	0.2	0.997	0.881	0.868	0.926	0.917
	0.3	0.993	0.918	0.839	0.902	0.878
	0.4	–	0.902	0.750	0.925	0.902
	0.5	–	0.906	0.190	0.911	0.871
0.7	0.0	0.989	0.868	0.893	0.875	0.892
	0.1	0.987	0.885	0.928	0.861	0.883
	0.2	0.988	0.880	0.882	0.871	0.902
	0.3	0.985	0.907	0.875	0.843	0.903
	0.4	0.993	0.890	0.838	0.872	0.899
	0.5	–	0.896	0.761	0.840	0.890
	0.6	–	0.888	0.235	0.846	0.849
0.8	0.0	0.952	0.808	0.826	0.846	0.891
	0.1	0.943	0.881	0.903	0.826	0.908
	0.2	0.940	0.838	0.829	0.846	0.894
	0.3	0.954	0.829	0.884	0.830	0.892
	0.4	0.958	0.866	0.826	0.826	0.887
	0.5	0.966	0.881	0.820	0.847	0.893
	0.6	–	0.853	0.720	0.849	0.832
	0.7	–	0.855	0.283	0.840	0.908
0.9	0.0	0.756	0.760	0.893	0.782	0.903
	0.1	0.774	0.804	0.834	0.758	0.902
	0.2	0.803	0.791	0.823	0.787	0.894
	0.3	0.791	0.719	0.779	0.745	0.892
	0.4	0.826	0.780	0.820	0.764	0.909
	0.5	0.837	0.782	0.760	0.757	0.905
	0.6	0.835	0.806	0.794	0.780	0.831
	0.7	0.984	0.799	0.695	0.774	0.917
	0.8	–	0.780	0.399	0.769	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

–[1] : 제한된 최대우도추정량을 구할 수 없음

부 록 3. 일치성 가정 위배 시 비열등성 한계의 상수 설정에 따른 민감도 분석

새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률, ε에 따른 비열등성 한계

기존 대조약 효과	위약 효과	비열등성 한계				
		Rohmel	Chow		제안	
			$\varepsilon = 0.0064$	$\varepsilon = 0.1$	$\varepsilon = 0.0064$	$\varepsilon = 0.1$
0.1	0.0	0.063	0.041	0.045	0.039	0.043
0.2	0.0	0.110	0.079	0.087	0.077	0.087
	0.1	0.110	–	–	–	0.036
0.3	0.0	0.147	0.116	0.130	0.116	0.130
	0.1	0.147	0.070	0.083	0.068	0.082
	0.2	0.147	–	–	–	–
0.4	0.0	0.174	0.154	0.173	0.154	0.173
	0.1	0.174	0.110	0.127	0.109	0.127
	0.2	0.174	0.064	0.080	0.062	0.079
	0.3	0.174	–	–	–	–
0.5	0.0	0.191	0.192	0.216	0.191	0.191
	0.1	0.191	0.149	0.171	0.149	0.171
	0.2	0.191	0.106	0.125	0.105	0.124
	0.3	0.191	–	0.078	0.058	0.077
	0.4	0.191	–	–	–	–
0.6	0.0	0.197	0.230	0.259	0.197	0.197
	0.1	0.197	0.188	0.214	0.189	0.197
	0.2	0.197	0.146	0.169	0.146	0.169
	0.3	0.197	0.103	0.123	0.102	0.123
	0.4	0.197	–	0.077	0.056	0.076
	0.5	0.197	–	–	–	–
0.7	0.0	0.190	0.267	0.302	0.190	0.190
	0.1	0.190	0.226	0.257	0.190	0.190
	0.2	0.190	0.185	0.212	0.186	0.190
	0.3	0.190	0.143	0.167	0.143	0.168
	0.4	0.190	0.101	0.122	0.100	0.122
	0.5	0.190	–	0.077	0.055	0.076
	0.6	0.190	–	–	–	–
0.8	0.0	0.166	0.305	0.345	0.166	0.166
	0.1	0.166	0.264	0.300	0.166	0.166
	0.2	0.166	0.223	0.256	0.166	0.166
	0.3	0.166	0.182	0.211	0.166	0.166
	0.4	0.166	0.141	0.167	0.142	0.166
	0.5	0.166	0.100	0.122	0.099	0.122
	0.6	0.166	–	0.077	0.056	0.076
	0.7	0.166	–	–	–	–
0.9	0.0	0.117	0.343	0.389	0.117	0.117
	0.1	0.117	0.302	0.343	0.117	0.117
	0.2	0.117	0.262	0.299	0.117	0.117
	0.3	0.117	0.221	0.255	0.117	0.117
	0.4	0.117	0.181	0.210	0.117	0.117
	0.5	0.117	0.140	0.166	0.117	0.117
	0.6	0.117	0.100	0.122	0.100	0.117
	0.7	0.117	0.059	0.077	0.058	0.077
	0.8	0.117	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률, ε에 따른 연구대상자 수

기존 대조약 효과	위약 효과	연구대상자 수				
		Rohmel	Chow		제안	
			$\varepsilon = 0.0064$	$\varepsilon = 0.1$	$\varepsilon = 0.0064$	$\varepsilon = 0.1$
0.1	0.0	748	1665	1246	1062	843
0.2	0.0	270	544	410	469	374
	0.1	270	–	–	–	6623
0.3	0.0	160	287	222	277	219
	0.1	160	1661	828	983	633
	0.2	160	–	–	–	–
0.4	0.0	119	177	136	178	140
	0.1	119	416	291	381	279
	0.2	119	11021	1502	1850	899
	0.3	119	–	–	–	–
0.5	0.0	101	115	89	88	88
	0.1	101	207	151	207	155
	0.2	101	546	337	471	316
	0.3	101	–	2367	3167	1114
	0.4	101	–	–	–	–
0.6	0.0	92	75	58	105	105
	0.1	92	118	89	122	105
	0.2	92	218	152	216	156
	0.3	92	612	347	514	324
	0.4	92	–	2865	5248	1203
	0.5	92	–	–	–	–
0.7	0.0	95	48	38	113	113
	0.1	95	69	52	113	113
	0.2	95	108	80	113	113
	0.3	95	202	137	202	142
	0.4	95	574	311	489	295
	0.5	95	–	2355	5813	1106
	0.6	95	–	–	–	–
0.8	0.0	116	28	22	143	143
	0.1	116	38	29	143	143
	0.2	116	54	41	143	143
	0.3	116	85	62	143	143
	0.4	116	155	106	160	143
	0.5	116	414	232	378	229
	0.6	116	–	1215	3287	817
	0.7	116	–	–	–	–
0.9	0.0	210	13	10	263	263
	0.1	210	16	13	263	263
	0.2	210	22	17	263	263
	0.3	210	31	23	263	263
	0.4	210	48	35	263	263
	0.5	210	87	58	263	263
	0.6	210	210	122	210	263
	0.7	210	2442	448	1140	401
	0.8	210	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

ε에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2(Chow≈Rohmel) 일치성 가정 위배 시 제 1종 오류				
		Rohmel	Chow		제안	
			$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$	$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.015	0.022
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.015	0.023
	0.1	0.000	–	–	0.015	0.015
0.3	0.0	0.001	0.000	0.000	0.022	0.017
	0.1	0.003	0.000	0.000	0.029	0.017
	0.2	0.006	–	–	0.014	0.014
0.4	0.0	0.012	0.002	0.005	0.029	0.017
	0.1	0.011	0.000	0.000	0.016	0.014
	0.2	0.011	0.000	0.000	0.018	0.021
	0.3	0.011	–	–	0.002	0.007
0.5	0.0	0.028	0.027	0.025	0.015	0.015
	0.1	0.031	0.002	0.001	0.016	0.017
	0.2	0.033	0.000	0.000	0.009	0.028
	0.3	0.035	–	0.000	0.000	0.008
	0.4	0.031	–	–	0.000	0.000
0.6	0.0	0.035	0.078	0.078	0.027	0.017
	0.1	0.046	0.020	0.025	0.021	0.023
	0.2	0.038	0.000	0.001	0.017	0.019
	0.3	0.047	0.000	0.000	0.000	0.001
	0.4	0.034	–	0.000	0.000	0.000
	0.5	0.022	–	–	0.000	0.000
0.7	0.0	0.042	0.111	0.096	0.025	0.031
	0.1	0.023	0.055	0.060	0.022	0.015
	0.2	0.025	0.020	0.028	0.018	0.015
	0.3	0.034	0.001	0.004	0.001	0.005
	0.4	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.5	0.020	–	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.033	–	–	–	–
0.8	0.0	0.011	0.138	0.129	0.023	0.014
	0.1	0.007	0.102	0.091	0.019	0.014
	0.2	0.008	0.048	0.062	0.016	0.019
	0.3	0.009	0.021	0.021	0.002	0.008
	0.4	0.015	0.003	0.003	0.000	0.000
	0.5	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.009	–	0.000	–	–
	0.7	0.007	–	–	–	–
0.9	0.0	0.001	0.130	0.127	0.025	0.014
	0.1	0.000	0.106	0.100	0.032	0.019
	0.2	0.001	0.078	0.069	0.009	0.013
	0.3	0.000	0.041	0.064	0.001	0.002
	0.4	0.000	0.016	0.025	0.000	0.000
	0.5	0.000	0.002	0.005	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.8	0.000	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

ε에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4(Chow<Rohmel) 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류				
		Rohmel	Chow		제안	
			$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$	$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.224	0.140
0.2	0.0	0.000	0.001	0.000	0.255	0.126
	0.1	0.000	–	–	0.232	0.131
0.3	0.0	0.001	0.043	0.024	0.247	0.141
	0.1	0.003	0.000	0.000	0.245	0.137
	0.2	0.006	–	–	0.232	0.142
0.4	0.0	0.012	0.153	0.114	0.244	0.159
	0.1	0.011	0.021	0.016	0.252	0.157
	0.2	0.011	0.000	0.000	0.233	0.143
	0.3	0.011	–	–	0.106	0.088
0.5	0.0	0.028	0.299	0.235	0.242	0.155
	0.1	0.031	0.166	0.116	0.258	0.148
	0.2	0.033	0.014	0.018	0.221	0.157
	0.3	0.035	–	0.000	0.112	0.083
	0.4	0.031	–	–	0.004	0.011
0.6	0.0	0.035	0.358	0.325	0.246	0.160
	0.1	0.046	0.223	0.222	0.269	0.165
	0.2	0.038	0.118	0.099	0.223	0.139
	0.3	0.047	0.007	0.011	0.113	0.072
	0.4	0.034	–	0.000	0.010	0.017
	0.5	0.022	–	–	0.000	0.000
0.7	0.0	0.042	0.371	0.329	0.239	0.151
	0.1	0.023	0.337	0.287	0.230	0.143
	0.2	0.025	0.223	0.195	0.234	0.160
	0.3	0.034	0.090	0.105	0.101	0.083
	0.4	0.030	0.007	0.005	0.008	0.014
	0.5	0.020	–	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.033	–	–	–	–
0.8	0.0	0.011	0.361	0.322	0.242	0.139
	0.1	0.007	0.340	0.302	0.264	0.136
	0.2	0.008	0.268	0.246	0.222	0.147
	0.3	0.009	0.172	0.172	0.111	0.095
	0.4	0.015	0.085	0.086	0.010	0.009
	0.5	0.007	0.007	0.012	0.000	0.000
	0.6	0.009	–	0.000	–	–
	0.7	0.007	–	–	–	–
0.9	0.0	0.001	0.236	0.245	0.226	0.184
	0.1	0.000	0.232	0.224	0.242	0.150
	0.2	0.001	0.219	0.169	0.218	0.137
	0.3	0.000	0.168	0.159	0.107	0.091
	0.4	0.000	0.127	0.109	0.005	0.012
	0.5	0.000	0.038	0.067	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.015	0.020	–	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.8	0.000	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

새로운 치료약의 효과가 위약효과보다 우월하지 않을 확률, ε에 따른 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7 일치성 가정이 위배 시 검정력				
		Rohmel	Chow		제안	
			$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$	$\varepsilon=0.0064$	$\varepsilon=0.1$
0.1	0.0	0.724	0.567	0.552	0.814	0.835
0.2	0.0	0.767	0.747	0.727	0.838	0.793
	0.1	0.776	–	–	0.823	0.793
0.3	0.0	0.771	0.820	0.817	0.819	0.828
	0.1	0.796	0.909	0.860	0.811	0.814
	0.2	0.802	–	–	0.795	0.797
0.4	0.0	0.815	0.861	0.852	0.814	0.805
	0.1	0.829	0.882	0.854	0.798	0.814
	0.2	0.803	0.999	0.935	0.813	0.828
	0.3	0.839	–	–	0.833	0.803
0.5	0.0	0.829	0.866	0.856	0.824	0.815
	0.1	0.834	0.881	0.868	0.826	0.825
	0.2	0.825	0.873	0.891	0.827	0.811
	0.3	0.822	–	0.975	0.829	0.831
	0.4	0.826	–	–	0.841	0.827
0.6	0.0	0.802	0.863	0.838	0.814	0.826
	0.1	0.798	0.848	0.857	0.797	0.791
	0.2	0.810	0.852	0.860	0.818	0.830
	0.3	0.826	0.902	0.886	0.858	0.810
	0.4	0.830	–	0.972	0.865	0.840
	0.5	0.831	–	–	0.972	0.878
0.7	0.0	0.820	0.815	0.784	0.840	0.828
	0.1	0.776	0.836	0.801	0.813	0.839
	0.2	0.790	0.821	0.817	0.817	0.813
	0.3	0.800	0.830	0.793	0.794	0.819
	0.4	0.825	0.863	0.830	0.864	0.814
	0.5	0.813	–	0.947	0.973	0.878
	0.6	0.804	–	–	–	–
0.8	0.0	0.738	0.706	0.706	0.806	0.806
	0.1	0.740	0.658	0.683	0.816	0.834
	0.2	0.736	0.724	0.685	0.828	0.823
	0.3	0.740	0.711	0.693	0.809	0.832
	0.4	0.721	0.717	0.716	0.846	0.837
	0.5	0.727	0.769	0.732	0.974	0.878
	0.6	0.745	–	0.852	–	–
	0.7	0.736	–	–	–	–
0.9	0.0	0.707	0.436	0.456	0.798	0.816
	0.1	0.725	0.483	0.435	0.814	0.809
	0.2	0.706	0.435	0.438	0.798	0.849
	0.3	0.722	0.479	0.470	0.810	0.830
	0.4	0.724	0.502	0.459	0.850	0.831
	0.5	0.705	0.509	0.467	0.973	0.877
	0.6	0.723	0.550	0.479	–	–
	0.7	0.726	0.832	0.580	–	–
	0.8	0.701	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, r에 따른 비열등성 한계

기존 대조약 효과	위약 효과	비열등성 한계				
		Rohmel	Chow		제안	
			r=1	r=0.5	r=1	r=0.5
0.1	0.0	0.063	0.041	0.029	0.039	0.028
0.2	0.0	0.110	0.079	0.056	0.077	0.055
	0.1	0.110	–	–	–	–
0.3	0.0	0.147	0.116	0.084	0.116	0.083
	0.1	0.147	0.070	0.048	0.068	0.047
	0.2	0.147	–	–	–	–
0.4	0.0	0.174	0.154	0.111	0.154	0.111
	0.1	0.174	0.110	0.077	0.109	0.077
	0.2	0.174	0.064	0.043	0.062	0.042
	0.3	0.174	–	–	–	–
0.5	0.0	0.191	0.192	0.138	0.191	0.138
	0.1	0.191	0.149	0.106	0.149	0.106
	0.2	0.191	0.106	0.073	0.105	0.073
	0.3	0.191	–	–	0.058	0.039
	0.4	0.191	–	–	–	–
0.6	0.0	0.197	0.230	0.166	0.197	0.166
	0.1	0.197	0.188	0.134	0.189	0.134
	0.2	0.197	0.146	0.103	0.146	0.102
	0.3	0.197	0.103	0.071	0.102	0.070
	0.4	0.197	–	–	0.056	0.038
	0.5	0.197	–	–	–	–
0.7	0.0	0.190	0.267	0.193	0.190	0.190
	0.1	0.190	0.226	0.162	0.190	0.163
	0.2	0.190	0.185	0.131	0.186	0.131
	0.3	0.190	0.143	0.100	0.143	0.100
	0.4	0.190	0.101	0.069	0.100	0.069
	0.5	0.190	–	–	0.055	0.037
	0.6	0.190	–	–	–	–
0.8	0.0	0.166	0.305	0.221	0.166	0.166
	0.1	0.166	0.264	0.190	0.166	0.166
	0.2	0.166	0.223	0.160	0.166	0.160
	0.3	0.166	0.182	0.129	0.166	0.129
	0.4	0.166	0.141	0.099	0.142	0.099
	0.5	0.166	0.100	0.069	0.099	0.068
	0.6	0.166	–	–	0.056	0.038
	0.7	0.166	–	–	–	–
0.9	0.0	0.117	0.343	0.248	0.117	0.117
	0.1	0.117	0.302	0.218	0.117	0.117
	0.2	0.117	0.262	0.188	0.117	0.117
	0.3	0.117	0.221	0.158	0.117	0.117
	0.4	0.117	0.181	0.128	0.117	0.117
	0.5	0.117	0.140	0.098	0.117	0.098
	0.6	0.117	0.100	0.069	0.100	0.069
	0.7	0.117	0.059	0.040	0.058	0.039
	0.8	0.117	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, r에 따른 연구대상자 수

기존 대조약 효과	위약 효과	연구대상자 수				
		Rohmel	Chow		제안	
			r=1	r=0.5	r=1	r=0.5
0.1	0.0	748	1665	3131	1062	1878
0.2	0.0	270	544	1011	469	863
	0.1	270	–	–	–	–
0.3	0.0	160	287	542	277	497
	0.1	160	1661	3228	983	1909
	0.2	160	–	–	–	–
0.4	0.0	119	177	333	178	324
	0.1	119	416	823	381	722
	0.2	119	11021	25611	1850	3543
	0.3	119	–	–	–	–
0.5	0.0	101	115	217	88	217
	0.1	101	207	397	207	381
	0.2	101	546	1074	471	896
	0.3	101	–	–	3167	6480
	0.4	101	–	–	–	–
0.6	0.0	92	75	142	105	144
	0.1	92	118	227	122	226
	0.2	92	218	422	216	403
	0.3	92	612	1206	514	983
	0.4	92	–	–	5248	9846
	0.5	92	–	–	–	–
0.7	0.0	95	48	91	113	113
	0.1	95	69	131	113	133
	0.2	95	108	211	113	210
	0.3	95	202	395	202	379
	0.4	95	574	1140	489	939
	0.5	95	–	–	5813	10663
	0.6	95	–	–	–	–
0.8	0.0	116	28	53	143	143
	0.1	116	38	72	143	143
	0.2	116	54	104	143	107
	0.3	116	85	164	143	165
	0.4	116	155	311	160	303
	0.5	116	414	855	378	741
	0.6	116	–	–	3287	6878
	0.7	116	–	–	–	–
0.9	0.0	210	13	24	263	263
	0.1	210	16	31	263	263
	0.2	210	22	42	263	263
	0.3	210	31	60	263	263
	0.4	210	48	95	263	263
	0.5	210	87	170	263	171
	0.6	210	210	420	210	400
	0.7	210	2442	4451	1140	2330
	0.8	210	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

r에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2(Chow≈Rohmel) 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류				
		Rohmel	Chow		제안	
			r=1	r=0.5	r=1	r=0.5
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.015	0.113
0.2	0.0	0.000	0.000	0.000	0.015	0.103
	0.1	0.000	–	–	0.015	0.064
0.3	0.0	0.001	0.000	0.001	0.022	0.105
	0.1	0.003	0.000	0.000	0.029	0.079
	0.2	0.006	–	–	0.014	0.028
0.4	0.0	0.012	0.002	0.004	0.029	0.112
	0.1	0.011	0.000	0.000	0.016	0.064
	0.2	0.011	0.000	0.000	0.018	0.014
	0.3	0.011	–	–	0.002	0.000
0.5	0.0	0.028	0.027	0.030	0.015	0.124
	0.1	0.031	0.002	0.002	0.016	0.063
	0.2	0.033	0.000	0.000	0.009	0.014
	0.3	0.035	–	–	0.000	0.003
	0.4	0.031	–	–	0.000	0.000
0.6	0.0	0.035	0.078	0.090	0.027	0.119
	0.1	0.046	0.020	0.029	0.021	0.069
	0.2	0.038	0.000	0.001	0.017	0.015
	0.3	0.047	0.000	0.000	0.000	0.002
	0.4	0.034	–	–	0.000	0.000
	0.5	0.022	–	–	0.000	0.000
0.7	0.0	0.042	0.111	0.130	0.025	0.118
	0.1	0.023	0.055	0.088	0.022	0.065
	0.2	0.025	0.020	0.026	0.018	0.025
	0.3	0.034	0.001	0.004	0.001	0.000
	0.4	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.5	0.020	–	–	0.000	0.000
	0.6	0.033	–	–	–	–
0.8	0.0	0.011	0.138	0.162	0.023	0.116
	0.1	0.007	0.102	0.104	0.019	0.067
	0.2	0.008	0.048	0.054	0.016	0.023
	0.3	0.009	0.021	0.021	0.002	0.001
	0.4	0.015	0.003	0.002	0.000	0.000
	0.5	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.009	–	–	–	–
	0.7	0.007	–	–	–	–
0.9	0.0	0.001	0.130	0.149	0.025	0.119
	0.1	0.000	0.106	0.121	0.032	0.068
	0.2	0.001	0.078	0.065	0.009	0.020
	0.3	0.000	0.041	0.051	0.001	0.000
	0.4	0.000	0.016	0.019	0.000	0.000
	0.5	0.000	0.002	0.002	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.8	0.000	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

r에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4(Chow<Rohmel) 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류				
		Rohmel	Chow		제안	
			r=1	r=0.5	r=1	r=0.5
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.224	0.413
0.2	0.0	0.000	0.001	0.004	0.255	0.414
	0.1	0.000	–	–	0.232	0.330
0.3	0.0	0.001	0.043	0.057	0.247	0.388
	0.1	0.003	0.000	0.000	0.245	0.338
	0.2	0.006	–	–	0.232	0.223
0.4	0.0	0.012	0.153	0.179	0.244	0.424
	0.1	0.011	0.021	0.032	0.252	0.336
	0.2	0.011	0.000	0.000	0.233	0.266
	0.3	0.011	–	–	0.106	0.109
0.5	0.0	0.028	0.299	0.320	0.242	0.391
	0.1	0.031	0.166	0.160	0.258	0.327
	0.2	0.033	0.014	0.012	0.221	0.266
	0.3	0.035	–	0.000	0.112	0.124
	0.4	0.031	–	–	0.004	0.010
0.6	0.0	0.035	0.358	0.376	0.246	0.415
	0.1	0.046	0.223	0.253	0.269	0.349
	0.2	0.038	0.118	0.154	0.223	0.235
	0.3	0.047	0.007	0.007	0.113	0.113
	0.4	0.034	–	–	0.010	0.012
	0.5	0.022	–	–	0.000	0.000
0.7	0.0	0.042	0.371	0.407	0.239	0.404
	0.1	0.023	0.337	0.342	0.230	0.356
	0.2	0.025	0.223	0.250	0.234	0.246
	0.3	0.034	0.090	0.108	0.101	0.111
	0.4	0.030	0.007	0.008	0.008	0.014
	0.5	0.020	–	–	0.000	0.000
	0.6	0.033	–	–	–	–
0.8	0.0	0.011	0.361	0.363	0.242	0.430
	0.1	0.007	0.340	0.364	0.264	0.338
	0.2	0.008	0.268	0.254	0.222	0.234
	0.3	0.009	0.172	0.196	0.111	0.090
	0.4	0.015	0.085	0.090	0.010	0.016
	0.5	0.007	0.007	0.010	0.000	0.000
	0.6	0.009	–	–	–	–
	0.7	0.007	–	–	–	–
0.9	0.0	0.001	0.236	0.244	0.226	0.420
	0.1	0.000	0.232	0.227	0.242	0.358
	0.2	0.001	0.219	0.217	0.218	0.237
	0.3	0.000	0.168	0.168	0.107	0.103
	0.4	0.000	0.127	0.128	0.005	0.010
	0.5	0.000	0.038	0.071	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.015	0.016	–	–
	0.7	0.000	0.000	–	–	–
	0.8	0.000	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

기존 대조약과 위약의 효과 차이의 분율, r에 따른 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7 일치성 가정이 위배 시 검정력				
		Rohmel	Chow		제안	
			r=1	r=0.5	r=1	r=0.5
0.1	0.0	0.724	0.567	0.613	0.814	0.819
0.2	0.0	0.767	0.747	0.748	0.838	0.847
	0.1	0.776	–	–	0.823	0.784
0.3	0.0	0.771	0.82	0.808	0.819	0.798
	0.1	0.796	0.909	0.885	0.811	0.799
	0.2	0.802	–	–	0.795	0.807
0.4	0.0	0.815	0.861	0.860	0.814	0.835
	0.1	0.829	0.882	0.873	0.798	0.799
	0.2	0.803	0.999	0.998	0.813	0.803
	0.3	0.839	–	–	0.833	0.817
0.5	0.0	0.829	0.866	0.873	0.824	0.812
	0.1	0.834	0.881	0.882	0.826	0.806
	0.2	0.825	0.873	0.898	0.827	0.819
	0.3	0.822	–	–	0.829	0.817
	0.4	0.826	–	–	0.841	0.828
0.6	0.0	0.802	0.863	0.836	0.814	0.813
	0.1	0.798	0.848	0.852	0.797	0.804
	0.2	0.810	0.852	0.865	0.818	0.777
	0.3	0.826	0.902	0.895	0.858	0.815
	0.4	0.830	–	–	0.865	0.845
	0.5	0.831	–	–	0.972	0.950
0.7	0.0	0.820	0.815	0.800	0.840	0.787
	0.1	0.776	0.836	0.814	0.813	0.799
	0.2	0.790	0.821	0.818	0.817	0.816
	0.3	0.800	0.83	0.795	0.794	0.807
	0.4	0.825	0.863	0.860	0.864	0.828
	0.5	0.813	–	–	0.973	0.950
	0.6	0.804	–	–	–	–
0.8	0.0	0.738	0.706	0.681	0.806	0.818
	0.1	0.740	0.658	0.697	0.816	0.811
	0.2	0.736	0.724	0.691	0.828	0.791
	0.3	0.740	0.711	0.681	0.809	0.797
	0.4	0.721	0.717	0.721	0.846	0.829
	0.5	0.727	0.769	0.762	0.974	0.963
	0.6	0.745	–	–	–	–
	0.7	0.736	–	–	–	–
0.9	0.0	0.707	0.436	0.453	0.798	0.817
	0.1	0.725	0.483	0.456	0.814	0.793
	0.2	0.706	0.435	0.448	0.798	0.846
	0.3	0.722	0.479	0.487	0.810	0.819
	0.4	0.724	0.502	0.450	0.850	0.842
	0.5	0.705	0.509	0.485	0.973	0.960
	0.6	0.723	0.55	0.511	–	–
	0.7	0.726	0.832	0.801	–	–
	0.8	0.701	–	–	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이, d에 따른 비열등성 한계

기존 대조약 효과	위약 효과	비열등성 한계				
		Chow	Rohmel		제안	
			d=0.5	d=0.33	d=0.5	d=0.33
0.1	0.0	0.041	0.063	0.046	0.039	0.039
0.2	0.0	0.079	0.110	0.079	0.077	0.077
	0.1	–	0.110	0.079	–	–
0.3	0.0	0.116	0.147	0.104	0.116	0.104
	0.1	0.070	0.147	0.104	0.068	0.068
	0.2	–	0.147	0.104	–	–
0.4	0.0	0.154	0.174	0.120	0.154	0.120
	0.1	0.110	0.174	0.120	0.109	0.109
	0.2	0.064	0.174	0.120	0.062	0.062
	0.3	–	0.174	0.120	–	–
0.5	0.0	0.192	0.191	0.129	0.191	0.129
	0.1	0.149	0.191	0.129	0.149	0.129
	0.2	0.106	0.191	0.129	0.105	0.105
	0.3	–	0.191	0.129	0.058	0.058
	0.4	–	0.191	0.129	–	–
0.6	0.0	0.230	0.197	0.131	0.197	0.131
	0.1	0.188	0.197	0.131	0.189	0.131
	0.2	0.146	0.197	0.131	0.146	0.131
	0.3	0.103	0.197	0.131	0.102	0.102
	0.4	–	0.197	0.131	0.056	0.056
	0.5	–	0.197	0.131	–	–
0.7	0.0	0.267	0.190	0.123	0.190	0.123
	0.1	0.226	0.190	0.123	0.190	0.123
	0.2	0.185	0.190	0.123	0.186	0.123
	0.3	0.143	0.190	0.123	0.143	0.123
	0.4	0.101	0.190	0.123	0.100	0.100
	0.5	–	0.190	0.123	0.055	0.055
	0.6	–	0.190	0.123	–	–
0.8	0.0	0.305	0.166	0.104	0.166	0.104
	0.1	0.264	0.166	0.104	0.166	0.104
	0.2	0.223	0.166	0.104	0.166	0.104
	0.3	0.182	0.166	0.104	0.166	0.104
	0.4	0.141	0.166	0.104	0.142	0.104
	0.5	0.100	0.166	0.104	0.099	0.099
	0.6	–	0.166	0.104	0.056	0.056
	0.7	–	0.166	0.104	–	–
0.9	0.0	0.343	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.1	0.302	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.2	0.262	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.3	0.221	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.4	0.181	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.5	0.140	0.117	0.071	0.117	0.071
	0.6	0.100	0.117	0.071	0.100	0.071
	0.7	0.059	0.117	0.071	0.058	0.058
	0.8	–	0.117	0.071	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이, d에 따른 연구대상자 수

기존 대조약 효과	위약 효과	연구대상자 수				
		Chow	Rohmel		제안	
			d=0.5	d=0.33	d=0.5	d=0.33
0.1	0.0	1665	748	1361	1062	1062
0.2	0.0	544	270	525	469	469
	0.1	–	270	525	–	–
0.3	0.0	287	160	327	277	282
	0.1	1661	160	327	983	983
	0.2	–	160	327	–	–
0.4	0.0	177	119	253	178	224
	0.1	416	119	253	381	381
	0.2	11021	119	253	1850	1850
	0.3	–	119	253	–	–
0.5	0.0	115	101	224	88	236
	0.1	207	101	224	207	236
	0.2	546	101	224	471	471
	0.3	–	101	224	3167	3167
	0.4	–	101	224	–	–
0.6	0.0	75	92	214	105	234
	0.1	118	92	214	122	234
	0.2	218	92	214	216	234
	0.3	612	92	214	514	514
	0.4	–	92	214	5248	5248
	0.5	–	92	214	–	–
0.7	0.0	48	95	231	113	260
	0.1	69	95	231	113	260
	0.2	108	95	231	113	260
	0.3	202	95	231	202	260
	0.4	574	95	231	489	489
	0.5	–	95	231	5813	5813
	0.6	–	95	231	–	–
0.8	0.0	28	116	301	143	345
	0.1	38	116	301	143	345
	0.2	54	116	301	143	345
	0.3	85	116	301	143	345
	0.4	155	116	301	160	345
	0.5	414	116	301	378	378
	0.6	–	116	301	3287	3287
	0.7	–	116	301	–	–
0.9	0.0	13	210	586	263	678
	0.1	16	210	586	263	678
	0.2	22	210	586	263	678
	0.3	31	210	586	263	678
	0.4	48	210	586	263	678
	0.5	87	210	586	263	678
	0.6	210	210	586	210	678
	0.7	2442	210	586	1140	1140
	0.8	–	210	586	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

d에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.2(Chow≈Rohmel) 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Rohmel		제안	
			d=0.5	d=0.33	d=0.5	d=0.33
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.015	0.029
0.2	0.0	0.000	0.000	0.002	0.015	0.024
	0.1	–	0.000	0.000	0.015	0.016
0.3	0.0	0.000	0.001	0.008	0.022	0.014
	0.1	0.000	0.003	0.007	0.029	0.021
	0.2	–	0.006	0.003	0.014	0.023
0.4	0.0	0.002	0.012	0.020	0.029	0.018
	0.1	0.000	0.011	0.019	0.016	0.023
	0.2	0.000	0.011	0.024	0.018	0.021
	0.3	–	0.011	0.022	0.002	0.019
0.5	0.0	0.027	0.028	0.044	0.015	0.025
	0.1	0.002	0.031	0.041	0.016	0.017
	0.2	0.000	0.033	0.046	0.009	0.023
	0.3	–	0.035	0.036	0.000	0.022
	0.4	–	0.031	0.043	0.000	0.000
0.6	0.0	0.078	0.035	0.036	0.027	0.014
	0.1	0.020	0.046	0.028	0.021	0.016
	0.2	0.000	0.038	0.039	0.017	0.016
	0.3	0.000	0.047	0.040	0.000	0.018
	0.4	–	0.034	0.034	0.000	0.000
	0.5	–	0.022	0.029	0.000	0.000
0.7	0.0	0.111	0.042	0.025	0.025	0.014
	0.1	0.055	0.023	0.027	0.022	0.018
	0.2	0.020	0.025	0.026	0.018	0.021
	0.3	0.001	0.034	0.029	0.001	0.028
	0.4	0.000	0.030	0.033	0.000	0.000
	0.5	–	0.020	0.031	0.000	0.000
	0.6	–	0.033	0.029	–	–
0.8	0.0	0.138	0.011	0.010	0.023	0.018
	0.1	0.102	0.007	0.011	0.019	0.025
	0.2	0.048	0.008	0.011	0.016	0.023
	0.3	0.021	0.009	0.008	0.002	0.024
	0.4	0.003	0.015	0.008	0.000	0.003
	0.5	0.000	0.007	0.006	0.000	0.000
	0.6	–	0.009	0.007	–	–
	0.7	–	0.007	0.009	–	–
0.9	0.0	0.130	0.001	0.000	0.025	0.019
	0.1	0.106	0.000	0.000	0.032	0.015
	0.2	0.078	0.001	0.000	0.009	0.021
	0.3	0.041	0.000	0.001	0.001	0.021
	0.4	0.016	0.000	0.000	0.000	0.003
	0.5	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.8	–	0.000	0.000	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

d에 따른 제 1종 오류(현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4)

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 대조약의 효과=0.7, 위약효과=0.4(Chow<Rohmel) 일치성 가정이 위배 시 제 1종 오류				
		Chow	Rohmel		제안	
			d=0.5	d=0.33	d=0.5	d=0.33
0.1	0.0	0.000	0.000	0.000	0.224	0.069
0.2	0.0	0.001	0.000	0.002	0.255	0.065
	0.1	–	0.000	0.000	0.232	0.067
0.3	0.0	0.043	0.001	0.008	0.247	0.058
	0.1	0.000	0.003	0.007	0.245	0.062
	0.2	–	0.006	0.003	0.232	0.057
0.4	0.0	0.153	0.012	0.020	0.244	0.063
	0.1	0.021	0.011	0.019	0.252	0.061
	0.2	0.000	0.011	0.024	0.233	0.062
	0.3	–	0.011	0.022	0.106	0.058
0.5	0.0	0.299	0.028	0.044	0.242	0.052
	0.1	0.166	0.031	0.041	0.258	0.065
	0.2	0.014	0.033	0.046	0.221	0.085
	0.3	–	0.035	0.036	0.112	0.056
	0.4	–	0.031	0.043	0.004	0.008
0.6	0.0	0.358	0.035	0.036	0.246	0.078
	0.1	0.223	0.046	0.028	0.269	0.069
	0.2	0.118	0.038	0.039	0.223	0.060
	0.3	0.007	0.047	0.040	0.113	0.059
	0.4	–	0.034	0.034	0.010	0.008
	0.5	–	0.022	0.029	0.000	0.000
0.7	0.0	0.371	0.042	0.025	0.239	0.071
	0.1	0.337	0.023	0.027	0.230	0.051
	0.2	0.223	0.025	0.026	0.234	0.068
	0.3	0.090	0.034	0.029	0.101	0.078
	0.4	0.007	0.030	0.033	0.008	0.005
	0.5	–	0.020	0.031	0.000	0.000
	0.6	–	0.033	0.029	–	–
0.8	0.0	0.361	0.011	0.010	0.242	0.067
	0.1	0.340	0.007	0.011	0.264	0.053
	0.2	0.268	0.008	0.011	0.222	0.057
	0.3	0.172	0.009	0.008	0.111	0.070
	0.4	0.085	0.015	0.008	0.010	0.012
	0.5	0.007	0.007	0.006	0.000	0.000
	0.6	–	0.009	0.007	–	–
	0.7	–	0.007	0.009	–	–
0.9	0.0	0.236	0.001	0.000	0.226	0.073
	0.1	0.232	0.000	0.000	0.242	0.061
	0.2	0.219	0.001	0.000	0.218	0.059
	0.3	0.168	0.000	0.001	0.107	0.071
	0.4	0.127	0.000	0.000	0.005	0.007
	0.5	0.038	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.6	0.015	0.000	0.000	–	–
	0.7	0.000	0.000	0.000	–	–
	0.8	–	0.000	0.000	–	–

– : 연구대상자 수를 구할 수 없음

누적표준정규분포에서 기존 치료약의 효과까지 확률과 (기존 치료약의 효과-비열등성 한계)까지 확률의 차이, d에 따른 검정력

과거 대조약 효과	과거 위약 효과	현재 임상시험의 대조약의 효과=0.7인 검정력				
		Chow	Rohmel		제안	
			d=0.5	d=0.33	d=0.5	d=0.33
0.1	0.0	0.567	0.724	0.702	0.814	0.815
0.2	0.0	0.747	0.767	0.753	0.838	0.798
	0.1	-	0.776	0.780	0.823	0.826
0.3	0.0	0.82	0.771	0.800	0.819	0.821
	0.1	0.909	0.796	0.797	0.811	0.826
	0.2	-	0.802	0.804	0.795	0.786
0.4	0.0	0.861	0.815	0.812	0.814	0.795
	0.1	0.882	0.829	0.820	0.798	0.805
	0.2	0.999	0.803	0.818	0.813	0.816
	0.3	-	0.839	0.813	0.833	0.798
0.5	0.0	0.866	0.829	0.830	0.824	0.814
	0.1	0.881	0.834	0.842	0.826	0.833
	0.2	0.873	0.825	0.832	0.827	0.788
	0.3	-	0.822	0.831	0.829	0.828
	0.4	-	0.826	0.818	0.841	0.845
0.6	0.0	0.863	0.802	0.802	0.814	0.820
	0.1	0.848	0.798	0.816	0.797	0.825
	0.2	0.852	0.810	0.814	0.818	0.835
	0.3	0.902	0.826	0.805	0.858	0.837
	0.4	-	0.830	0.822	0.865	0.851
	0.5	-	0.831	0.803	0.972	0.973
0.7	0.0	0.815	0.820	0.817	0.840	0.826
	0.1	0.836	0.776	0.805	0.813	0.811
	0.2	0.821	0.790	0.795	0.817	0.797
	0.3	0.83	0.800	0.804	0.794	0.828
	0.4	0.863	0.825	0.812	0.864	0.844
	0.5	-	0.813	0.799	0.973	0.980
	0.6	-	0.804	0.832	-	-
0.8	0.0	0.706	0.738	0.794	0.806	0.822
	0.1	0.658	0.740	0.789	0.816	0.819
	0.2	0.724	0.736	0.751	0.828	0.837
	0.3	0.711	0.740	0.759	0.809	0.788
	0.4	0.717	0.721	0.753	0.846	0.846
	0.5	0.769	0.727	0.765	0.974	0.976
	0.6	-	0.745	0.761	-	-
	0.7	-	0.736	0.766	-	-
0.9	0.0	0.436	0.707	0.732	0.798	0.819
	0.1	0.483	0.725	0.709	0.814	0.793
	0.2	0.435	0.706	0.727	0.798	0.805
	0.3	0.479	0.722	0.732	0.810	0.835
	0.4	0.502	0.724	0.726	0.850	0.841
	0.5	0.509	0.705	0.727	0.973	0.981
	0.6	0.55	0.723	0.711	-	-
	0.7	0.832	0.726	0.748	-	-
	0.8	-	0.701	0.696	-	-

- : 연구대상자 수를 구할 수 없음

부 록 4. 제안한 비열등성 한계 설정 방법 프로그램 코드 (R version 2.6.1)

#Newton Raphson 방법을 사용하기 위한 library 불러오기;

```
library(animation)
```

#변수 초기화;

```
pa<-NA;pp<-NA;hat.pa<-NA;hat.pp<-NA;pt<-NA;pa.current<-NA;n<-NA;n.current<-NA;delta<-NA;xt<-NA
;xa<-NA;W<-NA;sum_yo<-NA;W.mean<-NA;delta.Rohmel2<-NA; Rohmel2.d<-0.5;n.Rohmel2<-NA;
xt.Rohmel2<-NA;xa.Rohmel2<-NA;xt2.Rohmel2<-NA;xa2.Rohmel2<-NA;W.Rohmel2<-NA;sum_yo.Rohmel2<-NA
;W.Rohmel2.mean<-NA;aaa<-NA;niter<-NA; iter<-NA;
a.Rohmel2<-NA;b.Rohmel2<-NA;c.Rohmel2<-NA;d.Rohmel2<-NA;u.Rohmel2<-NA;v.Rohmel2<-NA;w.Rohmel2<
-NA;pt.Rohmel2<-NA;pa.Rohmel2<-NA;a2.Rohmel2<-NA;b2.Rohmel2<-NA;c2.Rohmel2<-NA;d2.Rohmel2<-NA;
u2.Rohmel2<-NA;v2.Rohmel2<-NA;w2.Rohmel2<-NA;pt2.Rohmel2<-NA;pa2.Rohmel2<-NA;delta.mean<-NA;
delta.Rohmel2.mean<-NA;n.current.mean<-NA; n.Rohmel2.mean<-NA;
delta.adj<-NA;W.adj<-NA;n.adj<-NA;delta.adj.mean<-NA;W.adj.mean<-NA;n.adj.mean<-NA;
sum_yo.adj<-NA;treat<-NA;npa<-NA;pt50.current<-NA;pa50.current<-NA;xt50.Rohmel2<-NA;xa50.Rohme
l2<-NA;xt0.Rohmel2<-NA;xa0.Rohmel2<-NA; xt0<-NA;
xa0<-NA;pt.current.mean<-NA;meanxt50<-NA;meanxa50<-NA;delta50.Rohmel2<-NA;
a<-1; b<-10; c<-1; d<-10;
matrix1<-(b-a+1)*(d-c+1)
matrix2<-(b-a)*(d-c)
delta<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));delta.Rohmel2<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));delta2.Rohmel2<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));delta.adj<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));
n.current<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));n.Rohmel2<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));n2.Rohmel2<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));n.adj<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));
W<-NA;W.Rohmel2<-NA;W.adj<-NA;W.adj.mean<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));W.mean<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));W.Rohmel2.mean<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));
W.dist<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));W.Rohmel2.dist<-matrix(NA,nrow=(b-a+1),
ncol=(d-c+1));W.adj.dist<-matrix(NA,nrow=(b-a+1), ncol=(d-c+1));
sum_yo<-NA;sum_yo.Rohmel2<-NA;sum_yo.adj<-NA;
```

#모수 설정;

```
for(paiter in a:b){
for (ppiter in 1:(paiter)){
pa<-paiter*0.1
pp<-ppiter*0.1-0.1
n<-200;#historical data 모수선택시 필요한 n수;
```

```
hat.pa<-pa
hat.pp<-pp
pt<-pa
alpha = 0.05;beta=0.20;eta<-0.0064;r<-1;rr<-1;lambda<-0.5;n.hist<-n;#historcial data의 n수;
zstar1 = qnorm(1-alpha);zstar05=qnorm(1-alpha/2);zstar2 = qnorm(1-beta);zstareta=qnorm(1-eta);
```

#Rohmel 방법에서 비열등성 한계가 0.2일 때 연구대상자 수 정하기;

```
pa50.current<-0.5
delta50.Rohmel2<-0.20
n.Rohmel2[paiter,
ppiter]<-(zstar05*sqrt(pa50.current*(1-pa50.current)*(dnorm((qnorm(pa50.current)-Rohmel2.d))/d
norm(qnorm(pa50.current)))^2+
pa50.current*(1-pa50.current))+(zstar2)*sqrt(pa50.current*(1-pa50.current)*(dnorm((qnorm(pa50.
current)-Rohmel2.d))/dnorm(qnorm(pa50.current)))^2+
pa50.current*(1-pa50.current)))^2/(delta50.Rohmel2)^2
xa50.Rohmel2<-pa50.current
```

#Rohmel 방법에서 현재 임상시험의 대조약의 효과를 이용하여 비열등성 한계와 연구대상자 수 구하기;

```
delta2.Rohmel2[treat,iter]<-mean(xa50.Rohmel2)-pnorm(qnorm(mean(xa50.Rohmel2))-Rohmel2.d)
a.Rohmel2<-1+rr
b.Rohmel2<--(1+rr+mean(xa50.Rohmel2)+rr*mean(xa50.Rohmel2)-delta2.Rohmel2[treat,iter]*(rr+2))
c.Rohmel2<-(delta2.Rohmel2[treat,iter])^2-delta2.Rohmel2[treat,iter]*(2*mean(xa50.Rohmel2)+rr+
1)+mean(xa50.Rohmel2)+rr*mean(xa50.Rohmel2)
d.Rohmel2<-mean(xa50.Rohmel2)*delta2.Rohmel2[treat,iter]*(1-delta2.Rohmel2[treat,iter])
v.Rohmel2<-(b.Rohmel2^3)/(3*a.Rohmel2)^3-b.Rohmel2*c.Rohmel2/(6*a.Rohmel2^2)+d.Rohmel2/(2*a.Ro
hmel2)
u.Rohmel2<-sign(v.Rohmel2)*(b.Rohmel2^2/(3*a.Rohmel2)^2-c.Rohmel2/(3*a.Rohmel2))^(1/2)
w.Rohmel2<-(pi+cos(v.Rohmel2/u.Rohmel2^3)^(-1))/3
pt.Rohmel2<-2*u.Rohmel2*cos(w.Rohmel2)-b.Rohmel2/(3*a.Rohmel2)
pa.Rohmel2<-pt.Rohmel2+delta2.Rohmel2[treat,iter]
n2.Rohmel2[treat,iter]<-(zstar05*sqrt(pa.Rohmel2*(1-pa.Rohmel2)*(dnorm((qnorm(pa.Rohmel2)-Rohm
el2.d))/dnorm(qnorm(pa.Rohmel2)))^2+
pt.Rohmel2*(1-pt.Rohmel2))+(zstar2)*sqrt(pa50.current*(1-pa50.current)*(dnorm((qnorm(pa50.curr
ent)-Rohmel2.d))/dnorm(qnorm(pa50.current)))^2+
pa50.current*(1-pa50.current)))^2/(delta2.Rohmel2[treat,iter])^2
```

#Chow 방법에서 현재 임상시험의 대조약의 효과를 이용하여 비열등성 한계와 연구대상자 수 구하기;

```
meanxa50<-mean(xa50.Rohmel2)
aaa= newton.method(function(x)
meanxa50-meanxa50+r/(r+1)*(meanxa50-hat.pp-zstareta*sqrt(meanxa50*(1-meanxa50)/x+hat.pp*(1-hat
.pp)/n.hist))-(zstar05+zstar2)*sqrt(meanxa50*(1-meanxa50)/x+meanxa50*(1-meanxa50)/x+(r/(r+1))^
2*(meanxa50*(1-meanxa50)/x+hat.pp*(1-hat.pp)/n.hist)), rg = c(0,1000), init = 10)
```

```
 n.current[paiter, ppiter]<-aaa$root
 delta[paiter,
ppiter]<-r/(r+1)*(meanxa50-hat.pp-zstareta*sqrt(meanxa50*(1-meanxa50)/n.current[paiter,
ppiter]+hat.pp*(1-hat.pp)/n.hist))
```

#각 방법들의 기각률 정하기;

```
 for(iter in 1:1000){
 pt.current<-0.5-0.191
 pa.current<-0.5
 xa50.Rohmel2binom<-rbinom(n.Rohmel2[paiter, ppiter],1,pa50.current)
 if (n.current[paiter, ppiter] !="Inf" && n.current[paiter, ppiter] !="-Inf" &&
n.current[paiter, ppiter] !="NaN") xt<-rbinom(n.current[paiter, ppiter],1,pt.current)
 if (n.current[paiter, ppiter]> n.Rohmel2[paiter, ppiter]) {if (n.current[paiter, ppiter]
!="Inf" && n.current[paiter, ppiter] !="-Inf" && n.current[paiter, ppiter] !="NaN")
{xa0<-rbinom(n.current[paiter, ppiter]-n.Rohmel2[paiter, ppiter],1,pa.current)
 xa<-c(xa50.Rohmel2binom, xa0)}}
 if (n.current[paiter, ppiter]<= n.Rohmel2[paiter, ppiter])
xa<-xa50.Rohmel2binom[1:n.current[paiter, ppiter]]

 W[iter]<-mean(xt)-mean(xa)+delta[paiter, ppiter]-zstar05*sqrt(var(xt)/n.current[paiter,
ppiter]+var(xa)/n.current[paiter, ppiter]+(r/(r+1))^2*(meanxa50*(1-meanxa50)/n.current[paiter,
ppiter]+hat.pp*(1-hat.pp)/n.hist))
 ifelse (W[iter]>0, sum_yo[iter]<-1, sum_yo[iter]<-0)

 if (n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="Inf" && n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="-Inf" &&
n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="NaN") xt2.Rohmel2<-rbinom(n2.Rohmel2[paiter,
ppiter],1,pt.current)
 if (n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="Inf" && n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="-Inf" &&
n2.Rohmel2[paiter, ppiter] !="NaN")  {xa0.Rohmel2<-rbinom(n2.Rohmel2[paiter,
ppiter]-n.Rohmel2[paiter, ppiter],1,pa.current)
 xa2.Rohmel2<-c(xa50.Rohmel2binom, xa0.Rohmel2)}
 a2.Rohmel2<-1+rr
 b2.Rohmel2<--(1+rr+mean(xt2.Rohmel2)+rr*mean(xa2.Rohmel2)-delta2.Rohmel2[paiter,
ppiter]*(rr+2))
 c2.Rohmel2<-(delta2.Rohmel2[paiter, ppiter])^2-delta2.Rohmel2[paiter,
ppiter]*(2*mean(xt2.Rohmel2)+rr+1)+mean(xt2.Rohmel2)+rr*mean(xa2.Rohmel2)
 d2.Rohmel2<-mean(xa2.Rohmel2)*delta2.Rohmel2[paiter, ppiter]*(1-delta2.Rohmel2[paiter,
ppiter])
 v2.Rohmel2<-(b2.Rohmel2^3)/(3*a2.Rohmel2)^3-b2.Rohmel2*c2.Rohmel2/(6*a2.Rohmel2^2)+d2.Rohmel2/
(2*a2.Rohmel2)
 u2.Rohmel2<-sign(v2.Rohmel2)*(b2.Rohmel2^2/(3*a2.Rohmel2)^2-c2.Rohmel2/(3*a2.Rohmel2))^(1/2)
 w2.Rohmel2<-(pi+cos(v2.Rohmel2/u2.Rohmel2^3)^(-1))/3
 pt2.Rohmel2<-2*u2.Rohmel2*cos(w2.Rohmel2)-b2.Rohmel2/(3*a2.Rohmel2)
```

```
 pa2.Rohmel2<-pt2.Rohmel2+delta2.Rohmel2[paiter, ppiter]
 W.Rohmel2[iter]<-mean(xt2.Rohmel2)-mean(xa2.Rohmel2)+delta2.Rohmel2[paiter,
ppiter]-zstar05*sqrt(pa2.Rohmel2*(1-pa2.Rohmel2)*(dnorm((qnorm(pa2.Rohmel2)-Rohmel2.d))^2)/(n2
.Rohmel2[paiter, ppiter]*dnorm(qnorm(pa2.Rohmel2))^2)+
pt2.Rohmel2*(1-pt2.Rohmel2)/n2.Rohmel2[paiter, ppiter])
 ifelse (W.Rohmel2[iter]>0, sum_yo.Rohmel2[iter]<-1, sum_yo.Rohmel2[iter]<-0)
```

#새로운 비열등성 한계를 설정하고 연구대상자 수, 기각률 정하기;

```
 delta.adj[paiter, ppiter]<-min(delta[paiter, ppiter], delta2.Rohmel2[paiter, ppiter])
 if (delta.adj[paiter, ppiter]==delta[paiter, ppiter]) W.adj[iter]<-W[iter]
 if (delta.adj[paiter, ppiter]==delta[paiter, ppiter]) n.adj[paiter, ppiter]<-n.current[paiter,
ppiter]
 if (delta.adj[paiter, ppiter]==delta2.Rohmel2[paiter, ppiter]) W.adj[iter]<-W.Rohmel2[iter]
 if (delta.adj[paiter, ppiter]==delta2.Rohmel2[paiter, ppiter]) n.adj[paiter,
ppiter]<-n2.Rohmel2[paiter, ppiter]
 ifelse (W.adj[iter]>0, sum_yo.adj[iter]<-1, sum_yo.adj[iter]<-0)
 }
 W.adj.mean[paiter, ppiter]<-mean(sum_yo.adj)
 W.mean[paiter, ppiter]<-mean(sum_yo)
 W.Rohmel2.mean[paiter, ppiter]<-mean(sum_yo.Rohmel2)
 }
 }
```

ABSTRACT

A Study of Non-inferiority Margins and Statistical Tests in Active Controlled Trials

Hyunsun, Lim
Dept. of Biostatistics and Computing
The Graduate School
Yonsei University
(Directed by Professor Chung Mo Nam, Ph.D.)

It is unethical to use a placebo control when established and effective therapies, active control agents, are available in clinical trials. A response to this problem in the investigation of a new test therapy is to replace the placebo control by an established therapy. For example, the new therapy is less toxic or less expensive although the test therapy is not inferior to the active control agent. As a result, clinical trial for establishment of non-inferiority of a test therapy as compared to an active control agent has become very popular in drug research and development.

The test therapy is not inferior to the active control agent in the sense that the effect of the test therapy is not below some non-inferiority margin when compared with the efficacy of the active control agent. The determination of the margin in a non-inferiority trial is based on both statistical reasoning and clinical judgment. The determination of the margin is based on only statistical reasoning or only clinical judgment for

non-inferiority trials in past research.

In the thesis, I proposed the adaptive non-inferiority margin as defined as a combination of the non-inferiority margin based on statistical reasoning with the non-inferiority margin based on clinical judgment. The adaptive non-inferiority margin is defined as minimization between Chow's non-inferiority margin as a proportion of the difference between active comparator and placebo and Rohmel's non-inferiority margin as the only active comparator's function.

In simulation, the adaptive non-inferiority margin gave a response to the problem to define the non-inferiority margin as a proportion of the difference between the active comparator and placebo mentioned in CHMP(2005) guidelines.

The Type I error for previously proposed non-inferiority margins would not be constant, regardless of what constant assumption holds, i.e. the active control effects are equal in the current and the historical patient populations but the Type I error for adaptive non-inferiority margin would always be constant, regardless of what constant assumption holds, i.e. the active control effects are equal in the current and the historical patient populations.

The Type I error for adaptive non-inferiority margin and previously proposed non-inferiority margins would not always be constant in violation of constant assumption, i.e. the placebo effects are not equal in the current and the historical patient populations.

The power for an adaptive non-inferiority margin and previously proposed non-inferiority margins would always be constant, regardless of constant assumption holds. Exceptionally, if active control effect in historical clinical trials is above 0.9, the power for Chow's non-inferiority margin is lowered.

As previously stated, an adaptive non-inferiority margin would be useful for the determination of the margin in a non-inferiority trial as well as would be thought that have the advantage in violation of constant assumption.

More research is necessary on how to keep constant the Type I error when the placebo effects are changed with time and deal with relative risks or hazard ratios in addition to proportions in the development of non-inferiority margin though the thesis conducts for endpoint as only proportions.

Key words : Non-inferiority margin, Non-inferiority trials,
Active controlled trials, Placebo controlled trials, Type I error,
Power, Constancy assumption, Sensitivity analysis