



RA 담당자를 위한 임상통계



(주) 유한양행
최용



강의 목표



- ❖ 통계학의 기초 개념의 이해
- ❖ 통계분석의 기초 이론의 이해
- ❖ 피험자 수 산출





목 차



I. 통계의 기초개념 및 기초이론

II. 데이터 유형 및 통계적 분석 방법

- (1) 데이터 유형
- (2) 통계적 가설검정의 원리
- (3) 탐색적 자료분석
- (4) 연속형 자료(양적 자료)의 분석 및 해석
- (5) 범주형 자료(질적 자료)의 분석 및 해석

III. 피험자 수 산출



1. 통계의 기초개념 및 기초이론

◆ 통계학(statistics)이란?

통계학(statistics)의 어원

- 라틴어의 “status(국가 또는 상태)”에서 유래된 것으로 국가 또는 정치와 밀접한 관계가 있는 학문이었음
- “국가산술(status arithmetic)”에서 출발

통계학이란?

주어진 문제에 대하여 합리적인 답을 줄 수 있도록 숫자로 표시되는 정보(data)를 수집하고 정리하며, 이를 해석하고 신뢰성 있는 결론을 이끌어 내는 방법을 연구하는 과학의 한 분야

“국가 산술”

“意思決定科學”





I. 통계의 기초개념 및 기초이론



의학연구에서 통계적 질문 예

- 두 약제의 비교 → 서로 동등/비열등/우월한가?
- 용량반응시험(dose response study)
 - 가장 적정용량은 얼마인가?
 - 고용량군이 저용량군보다 효과가 높다고 할 수 있는가?
 - 용량이 높을 수록 효과가 크다고 할 수 있는가?
- 항암제 임상시험(cancer study) → 두 그룹의 위험률이 동일한가?

예 1) 아스피린과 심근경색과의 연관성 연구, 아스피린 vs. Placebo

- 각 그룹에서 심근경색 발생비율은?
- 심근경색 발생 비율은 통계적으로 유의한 차이가 있는가?

예 2) 고혈압 환자에서 혈압강하제의 유효성 평가 연구

- 평균 혈압변화량은?
- 이 약은 혈압강하에 효과가 있다고 할 수 있는가?

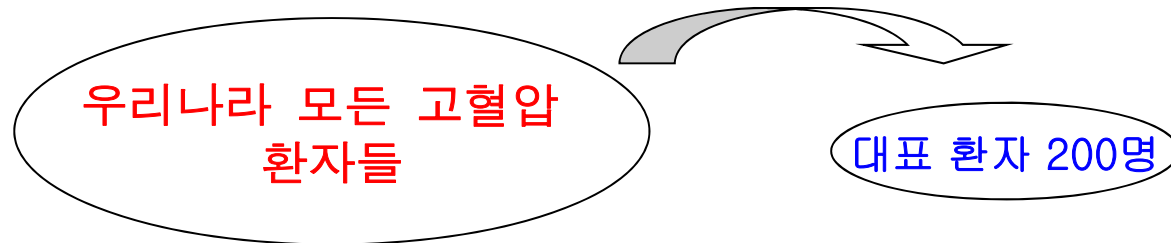


1. 통계의 기초개념 및 기초이론

◆ 통계용어 및 기초개념

① 모집단과 표본 (population and sample)

“우리나라 고혈압 환자들의 평균 혈압 수치는 얼마인가?”

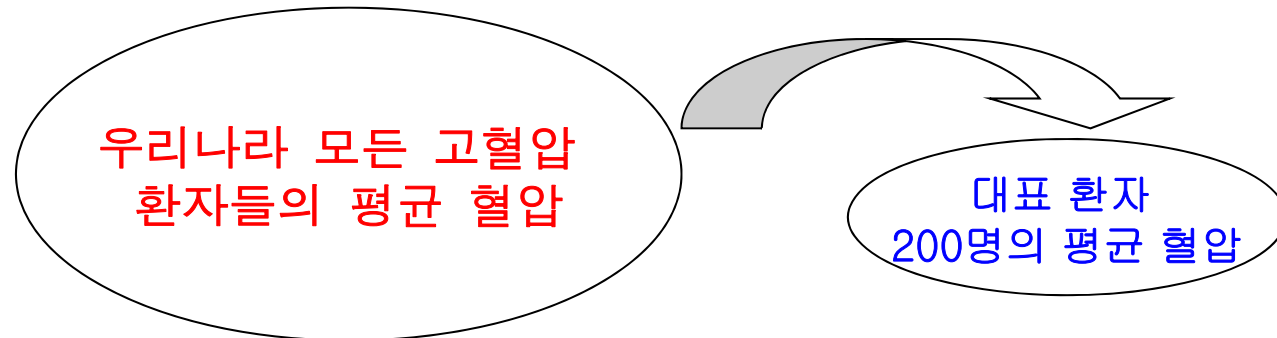


모집단 (population)	정보를 얻고자 하는 대상 또는 자료의 총 집단 수행된 연구 결과가 일반화되어 적용되어질 대상집단
표본 (sample)	사전에 고안된 구체적인 기준에 따라 모집단으로부터 추출된 대상집단 모집단의 모수에 대한 추정을 하기 위해 사용 표본의 원 모집단에 대한 대표성이 있어야 함

1. 통계의 기초개념 및 기초이론

② 모수와 통계량 (parameter & statistic)

“우리나라 고혈압 환자들의 평균 혈압 수치는 얼마인가?”



모수 (parameter)	모집단의 특성 (모평균: μ , 모분산: σ^2 , 모비율: p)
통계량 (statistic)	표본의 특성 (표본평균: $\bar{X}$, 표본분산: S^2 , 표본비율: $\hat{p}$)

※ 통계량은 모수(parameter)의 값을 추정하기 위해 사용



1. 통계의 기초개념 및 기초이론

③ 평균과 분산, 자유도

“항고혈압제 투여 전과 투여 후 혈압의 평균과 분산은 얼마인가?”

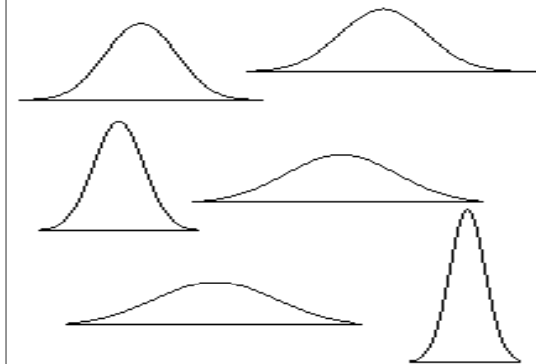
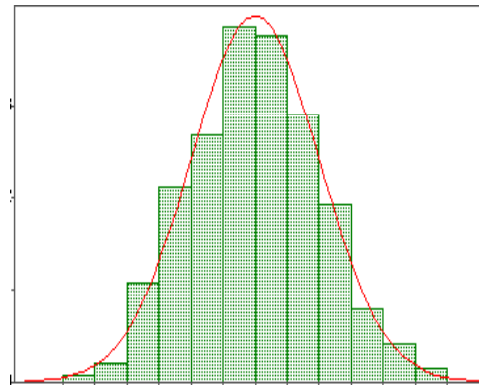
수축기 혈압	
투여 전	투여 후
151.5±11.4 [148, 155]	126.5±9.6 [124, 129]

평균 (mean)	중심위치의 측도 자료가 어떤 값을 중심으로 분포되어 있는 지를 나타내는 측도 [중심위치 측도] 평균, 중앙값, 최빈수, 분위수 등
분산 (variance)	산포의 측도 자료가 평균을 중심으로 얼마나 넓게 퍼져 있는 지를 나타내는 측도 [산포 측도] 범위, 편차, 변동계수 등
자유도 (degree of freedom, df)	자유로운 정도 예) 자료의 평균으로부터 편차의 합은 0이다. 따라서 (n-1)개의 편차의 값을 알면, 나머지 한 개의 편차의 값은 자동적으로 정해지므로 (n-1)개의 값들만이 자유롭게 결정된다는 의미

I. 통계의 기초개념 및 기초이론

④ 표준편차와 표준오차 (SD & SE)

수축기 혈압 (n=50)	
투여 전	투여 후
151.5±11.4	126.5±9.6
[148, 155]	[124, 129]

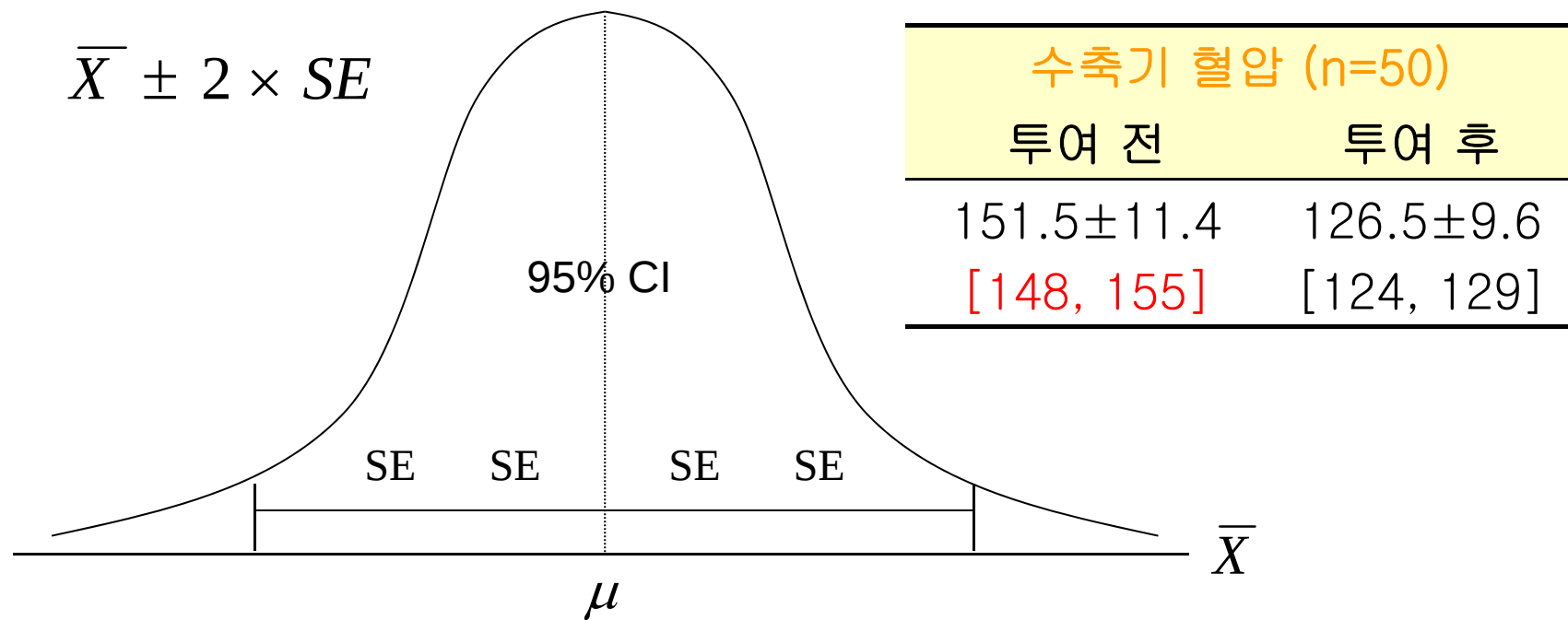


표준편차 (standard deviation)	분산의 양의 제곱근 표본의 관측치들이 표본평균으로부터 얼마나 떨어져 있는 지를 나타내는 척도
표준오차 (standard error)	표준편차를 표본수의 제곱근으로 나눈 값 ($SD / \sqrt{n}$) 표본평균이 모평균으로부터 얼마나 떨어져 있는 지를 나타내는 척도 표본에서 계산된 표본평균으로 모집단의 참 평균을 추정하는데 대한 불확실성의 정도를 표시하는 통계량



I. 통계의 기초개념 및 기초이론

⑤ 평균의 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)



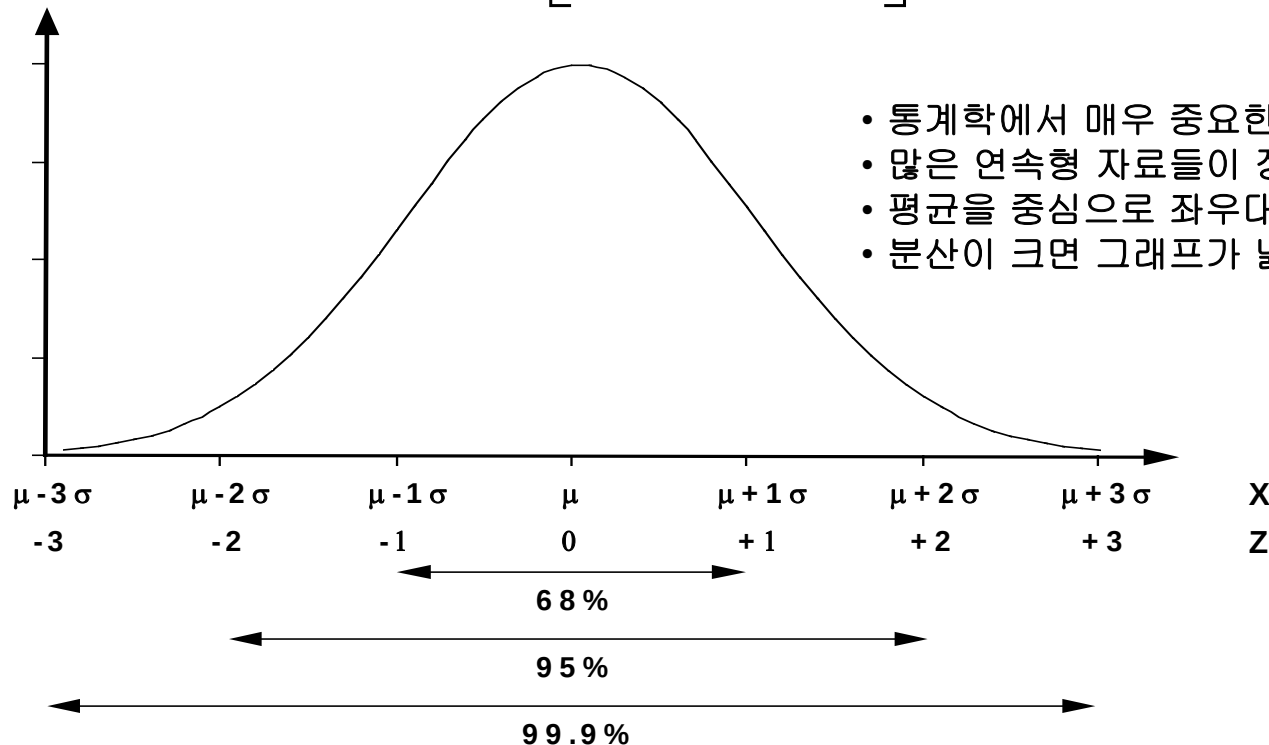
$$\bar{X} \pm 2 \times SE = \bar{X} \pm 2 \times \frac{SD}{\sqrt{n}} = 151.5 \pm 2 \times \frac{11.4}{\sqrt{50}} = [148, 155]$$

I. 통계의 기초개념 및 기초이론

⑥ 정규분포 (normal distribution)

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2} \frac{(x-\mu)^2}{\sigma^2}\right]$$

- T-분포: t-test
- F-분포: ANOVA
- χ^2 -분포: R*C 범주형 표
- 지수분포: 생존분석



- 통계학에서 매우 중요한 분포
- 많은 연속형 자료들이 정규분포에 매우 근접
- 평균을 중심으로 좌우대칭의 종 모양
- 분산이 크면 그래프가 넓게 퍼지며 작으면 좁게 분포



I. 통계의 기초개념 및 기초이론

⑦ 추정과 검정 (estimation & testing)

“우리나라 고혈압 환자들의 평균 혈압 수치는 얼마인가?”

- 추정 $\begin{cases} \bar{X} = 128 \\ 95\% \text{ CI} = [105, 141] \end{cases}$

우리나라 모든
고혈압 환자

대표 환자 200명

- 검정 $H_0 : \mu \leq 120 \text{ vs. } H_1 : \mu > 120$

추정 (estimation)	표본을 이용하여 모집단(모수)의 근사치 통계량을 계산 점추정, 구간추정
검정 (testing)	미지의 모수에 대한 주장이나 추측이 옳고 그름을 판단하는 과정 귀무가설: 대립가설에 상반되는 가설 대립가설: 자료로부터 강력한 증거에 의하여 입증하고자 하는 가설



1. 통계의 기초개념 및 기초이론

⑧ 모수통계학 vs. 비모수통계학 (parametric vs. nonparametric statistics)





II. 데이터 유형 및 통계적 분석 방법





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



데이터의 유형

- 질적 자료와 양적 자료 (qualitative data & quantitative data)

질적 자료
(범주형 자료)

명목형 자료 (nominal data) : 순서에 의미가 없는 데이터

Ex. 남/여, 흡연/비흡연, 성공/실패, A/B/O/AB

순서형 자료 (ordinal data) : 순서에 의미가 있는 데이터

Ex. 교통의 감소정도: 전혀 효과 없음 / 효과 있음 / 매우 효과 있음

양적 자료
(연속형 자료)

이산형 자료 (discrete data) : 이산적인 값을 가지는 데이터

Ex. 출산회수, 일정기간 동안의 재발 회수

연속형 자료 (continuous data) : 연속적인 값을 가지는 데이터

Ex. 체중, 신장, 혈압, 혈청 콜레스테롤 수치

※ **중도절단 자료** (censored data) : 생존시간(survival time) 자료





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



- 다양한 통계분석 방법의 예

피셔의 정확검정 (Fisher's exact test)

짝지은 t-검정 (paired t-test)

회귀분석(regression analysis)

카플란-마이어 방법

이표본 t-검정(two sample t-test)

부호순위 검정(signed rank test)

공분산분석 (ANCOVA)

분산분석 (ANOVA)

Cox의 회귀분석

로그-선형모형 (log-linear model)

순위합 검정(rank sum test)

반복측정 분산분석

카이제곱 검정 (chi-square test)

로그순위 검정(log-rank test)



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



통계적 가설검정의 원리

예1) 기존 치료제의 유효율이 60%(30/50명), 새로운 치료제의 유효율이 80%(40/50명)

H_0 (귀무가설)

신약의 치료효과는
기존의 약과
차이가 없다

H_1 (대립가설)

신약의 치료효과가
기존의 약보다
좋다

가설검정	모수에 대한 가설의 옳고 그름을 판단하는 절차
제1종 오류 (Type I error, α)	귀무가설이 사실임에도 불구하고 이를 기각하는 오류
제2종 오류 (Type II error, β)	대립가설이 사실임에도 불구하고 이를 기각하는 오류
검정력 (power)	귀무가설이 사실이 아닐 때, 귀무가설을 기각하게 될 확률
유의수준	제 1 종 오류가 일어날 확률의 최대허용치





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



모집단의 진실	표본을 이용한 가설검정 결과	
	H_0 채택	H_0 기각
H_0 참	옳음($1 - \alpha$)	제1종 오류(α)
H_1 참(H_0 거짓)	제2종 오류(β)	옳음 ($1 - \beta$ = 검정력)

예1) 신약의 치료율 80%

치료효과가 같은데
우연히
더 좋게 나온 경우

신약의 치료효과가
사실상
더 좋기 때문에
나온 경우

➔ 치료효과가 같을 때에 우연히 20% 이상의 차이가 나타날 확률을 계산해야 한다.
이 확률이 극히 작다면 귀무가설을 기각할 만한 충분한 증거가 된다고 할 수 있다.

p -값 (p-value)	귀무가설을 기각할 수 있는 최소의 유의수준 (유의확률)
------------------	--------------------------------





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



- 예2) 기존 치료제의 과거 연구 결과 주 평가변수에 대한 평균이 0.6 이하이다. 100명의 피험자를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 주 평가변수에 대한 평균이 0.63, 표준편차 0.11로 나타났다.
새로운 치료제의 효과가 0.6보다 높다고 할 수 있겠는가?
(단, 유의수준 $\alpha = 0.05$ 로 한다)

$$H_0 : \mu \leq 0.6\text{mg}, \quad H_1 : \mu > 0.6\text{mg}$$

$$Z = \frac{\bar{x} - 0.6}{s / \sqrt{n}} = \frac{0.63 - 0.6}{0.11 / \sqrt{100}} = 2.727$$

$$\begin{aligned} \text{유의확률(p-value)} : \quad p(0.63) &= p(\bar{X} \geq 0.63 \mid \mu = 0.6) \\ &= p(Z \geq 2.727) = 0.0033 \end{aligned}$$

➔ 주어진 자료에 의하면 새로운 치료제의 효과가 0.6보다 높다고 할 수 있다.

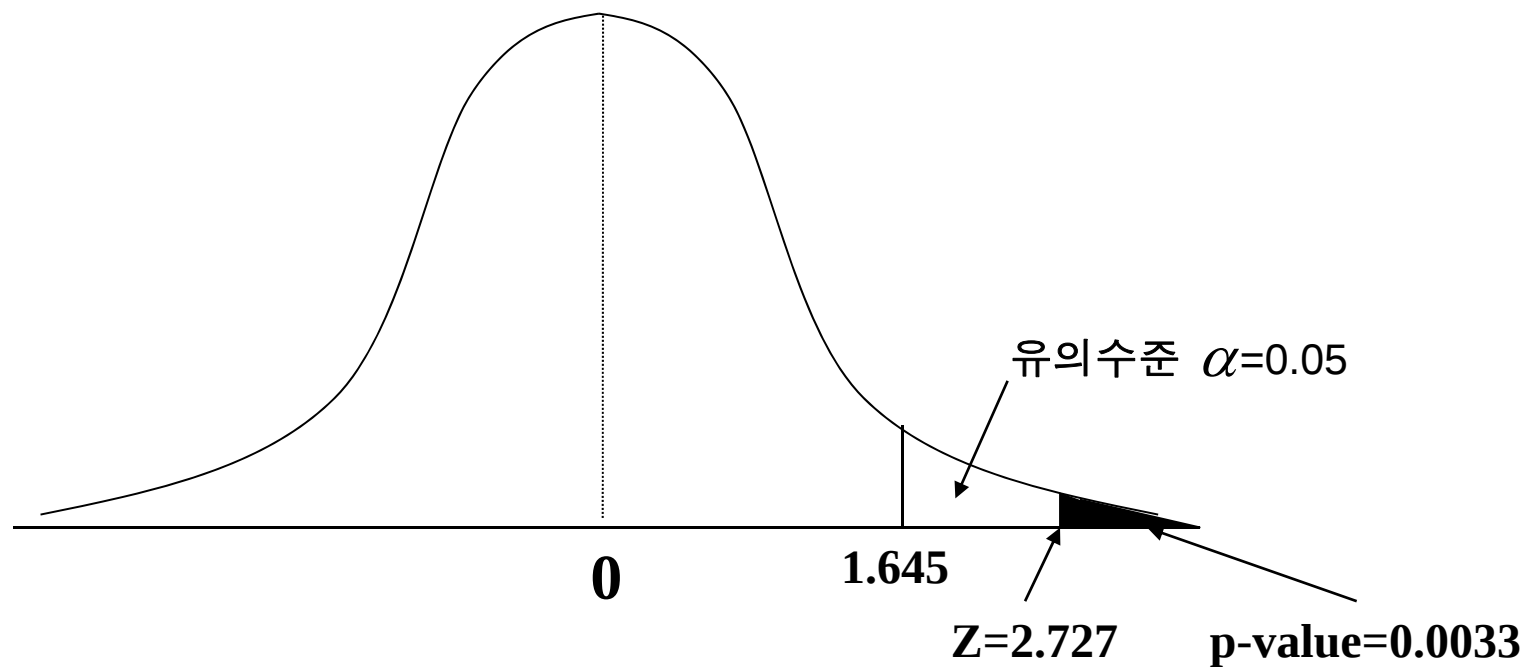




II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



유의수준 $\alpha=0.05$ 인 기각역 : $Z \geq z_{1-\alpha} = 1.645$





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



탐색적 자료 분석 및 해석

❖ 자료분석의 단계

✓ 탐색적 자료분석 (EDA: exploratory data analysis)

- 자료의 특징과 내재하는 구조적 관계를 파악하기 위한 기법들
- 탐색적 자료분석을 통해 확증적 분석을 위한 적합한 분석방법을 결정하는 근거제공
- 기초통계량, 그림 등

✓ 확증적 자료분석

- 수집된 정보와 증거에 대한 실증적 평가에 중점
- t-test, ANOVA, Regression 등
- 통계적 추론 : 점추정치, 신뢰구간, p-value





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



예) 평균연봉의 대표값

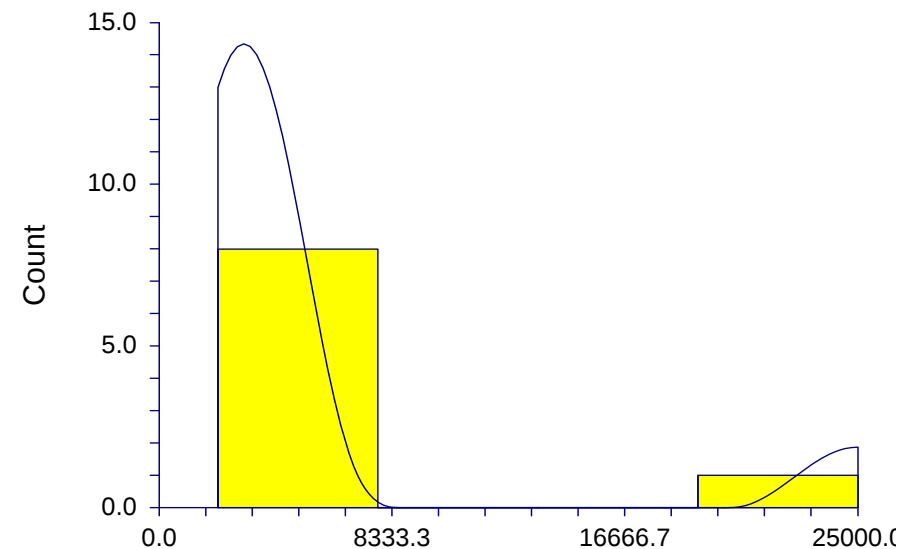
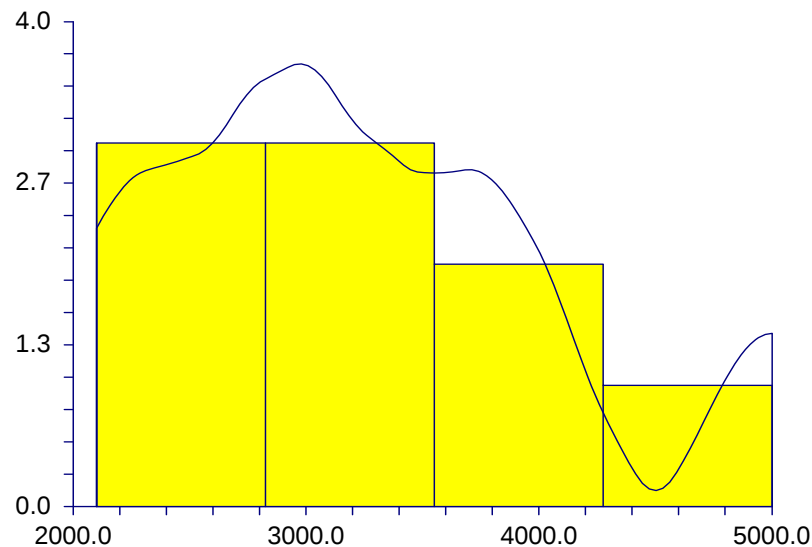
2100, 2350, 2700, 2900, 3100, 3400, 3700, 4000, 5000

⇒ 평균연봉(산술평균(중앙값)): 3250 (3100)

2100, 2350, 2700, 2900, 3100, 3400, 3700, 4000, 25000

⇒ 평균연봉: 5472 (3100)

Histogram



• 평균: 이상치에 민감

• 중앙값: 이상치에 대한 저항성을 가짐 → 탐색적 분석에서 대표값으로 적합

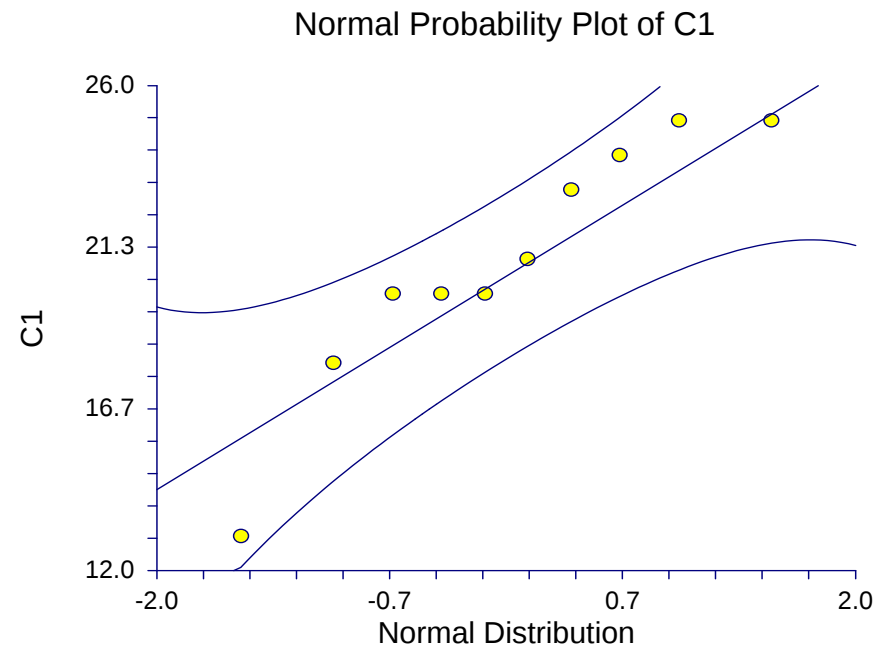
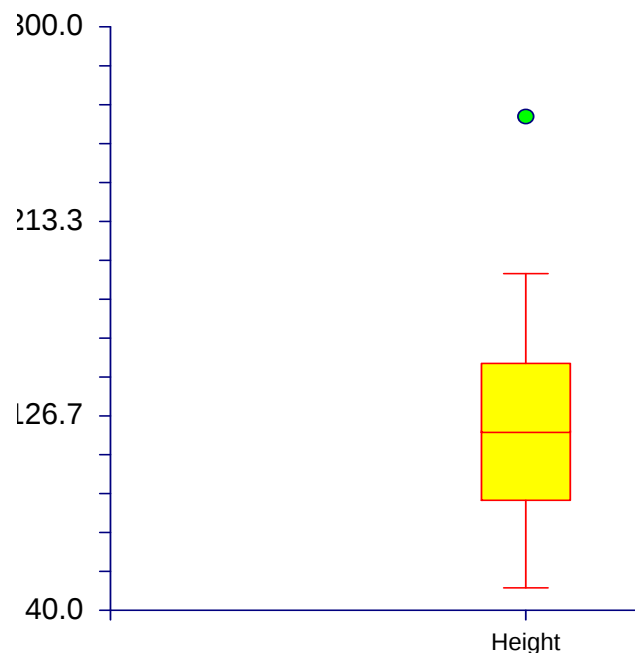


II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



❖ 예) 자료의 정규성 검토

❖ T-test, ANOVA, Regression (정규성 가정이 요구됨)



- Kolmogorov-Smirnov Test
- Box-plot / Q-Q plot을 통해 정규성 검토
- 모수적 검정은 정규성하에서 검정력이 최대
- 정규성 만족하지 않을 경우 비모수 검정법 사용

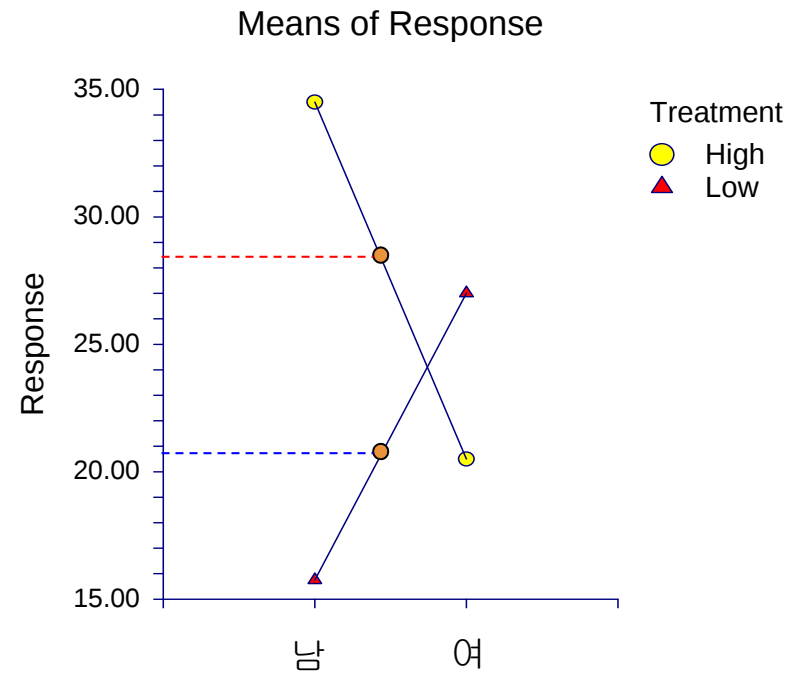
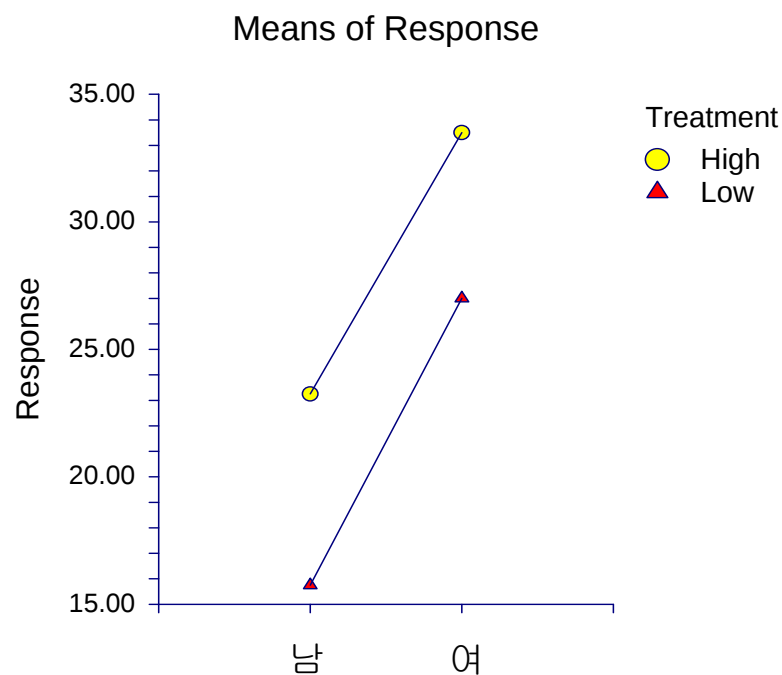


II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



❖ 예) 교호작용

- ❖ ANOVA, Regression
- ❖ 2 treatment, Sex



- 교호작용이 존재하는 경우 성별에 따른 치료효과가 틀리게 나타남.
- 남녀 각각에 대한 검정이 요구됨

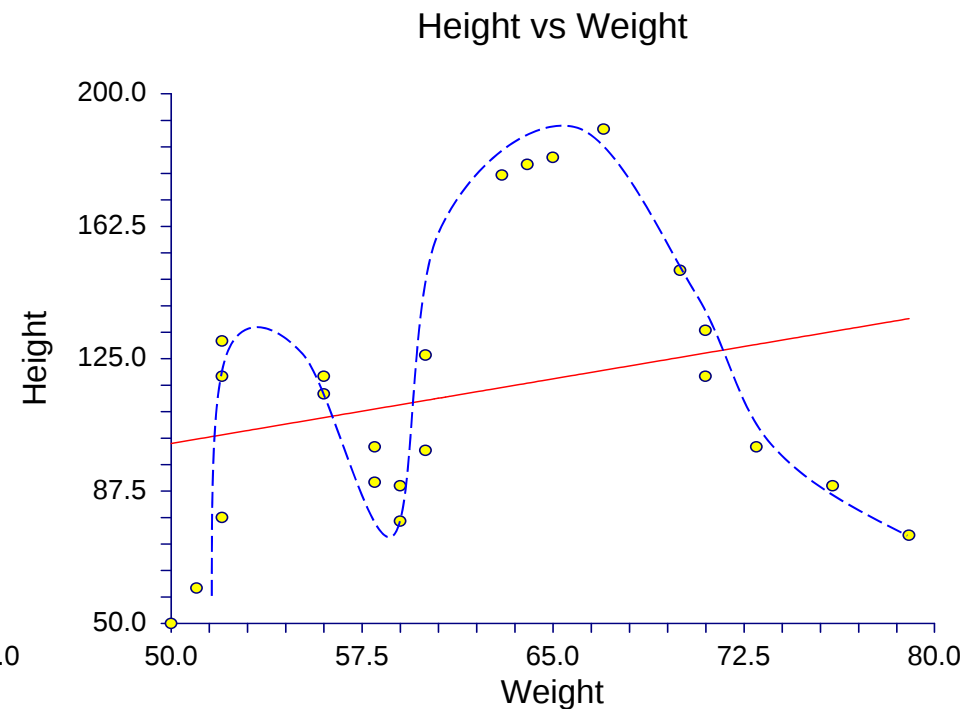
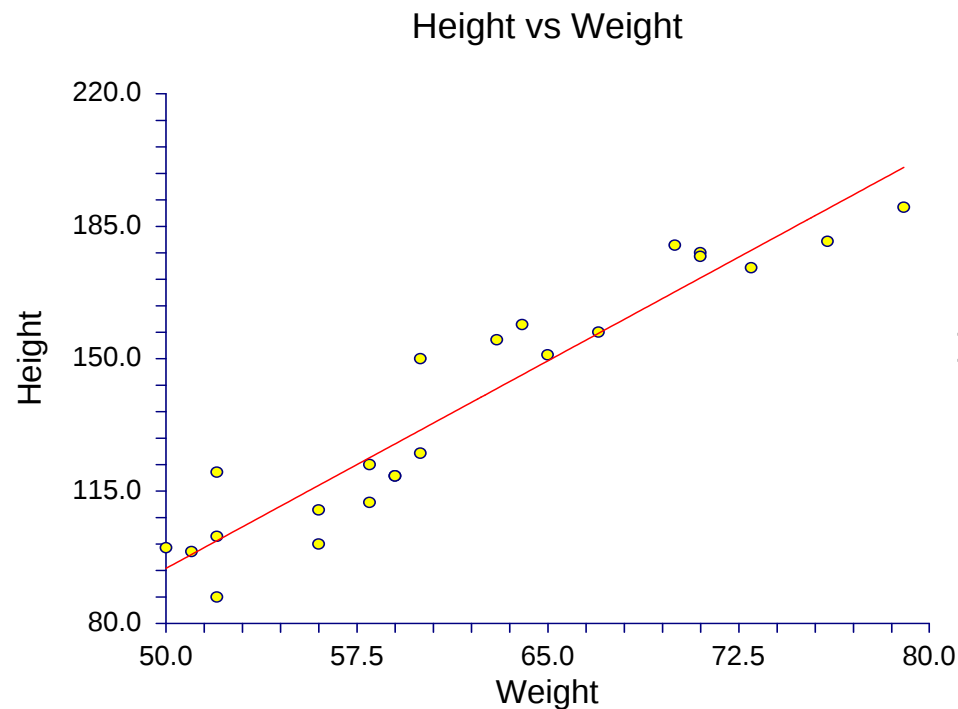


II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



❖ 예) 선형성 검토

❖ Correlation, Regression (정규성 가정이 요구됨)



- 키와 몸무게가 선형적으로 증가하는 것이 맞는가?
- 다른 특성을 고려해야하는가? 2차항, 3차항, 고차항



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



◆ 연속형 자료의 분석 및 해석

① 두 집단의 평균 비교 : A. 모분산이 알려진 정규모집단의 경우

예) 혈중 칼슘량의 비교

[대상] 부갑상선 기능 항진증 환자 및 건강한 사람

[목적] 환자그룹과 정상그룹의 혈청 중 칼슘량을 비교 평가하기 위한 것

[가정] 각 그룹의 대상은 정규모집단에서 독립적으로 뽑힌 확률 표본

모분산은 각각 0.69, 0.175로 알려져 있음

[가설] 두 그룹의 혈중 칼슘량 평균이 같다 vs. 같지 않다 (유의수준 $\alpha=0.05$ 가정)

	환자 그룹	정상인 그룹
1	13	9
2	15	10
...	...	...





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



[표 1] 혈중 칼슘량

	환자 그룹	정상인 그룹	Z	p-value
혈중 칼슘량의 평균	12.9	9.9	7.68	<0.0001

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

$$Z = \frac{(\bar{x} - \bar{y}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2}} = \frac{12.9 - 9.9}{\sqrt{0.69 / 5 + 0.175 / 12}} = 7.68$$

[결론] 유의수준 5%에서 귀무가설이 기각된다. 즉 부갑상선 기능 항진증의 환자와 건강한 사람의 혈청 중의 칼슘량은 다르다고 할 수 있다.





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



B. 모분산이 알려지지 않은 경우 (표본크기가 큰 경우)

모분산의 추정치로 **표본분산**을 사용하여 검정을 실시하게 된다.

$$Z = \frac{(\bar{x} - \bar{y}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{s_1^2 / n_1 + s_2^2 / n_2}}$$

<평균 차이에 대한 95% 신뢰구간>

$$\left((\bar{x} - \bar{y}) - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}, \quad (\bar{x} - \bar{y}) + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} \right)$$





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



C. 모분산이 알려지지 않은 경우 (소표본의 경우)

- 모분산이 같은 경우

$$t = \frac{(\bar{x} - \bar{y}) - (\mu_1 - \mu_2)}{s_p \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}} \sim t(n_1 + n_2 - 2)$$

$$\text{합동분산: } s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

- 모분산이 다른 경우

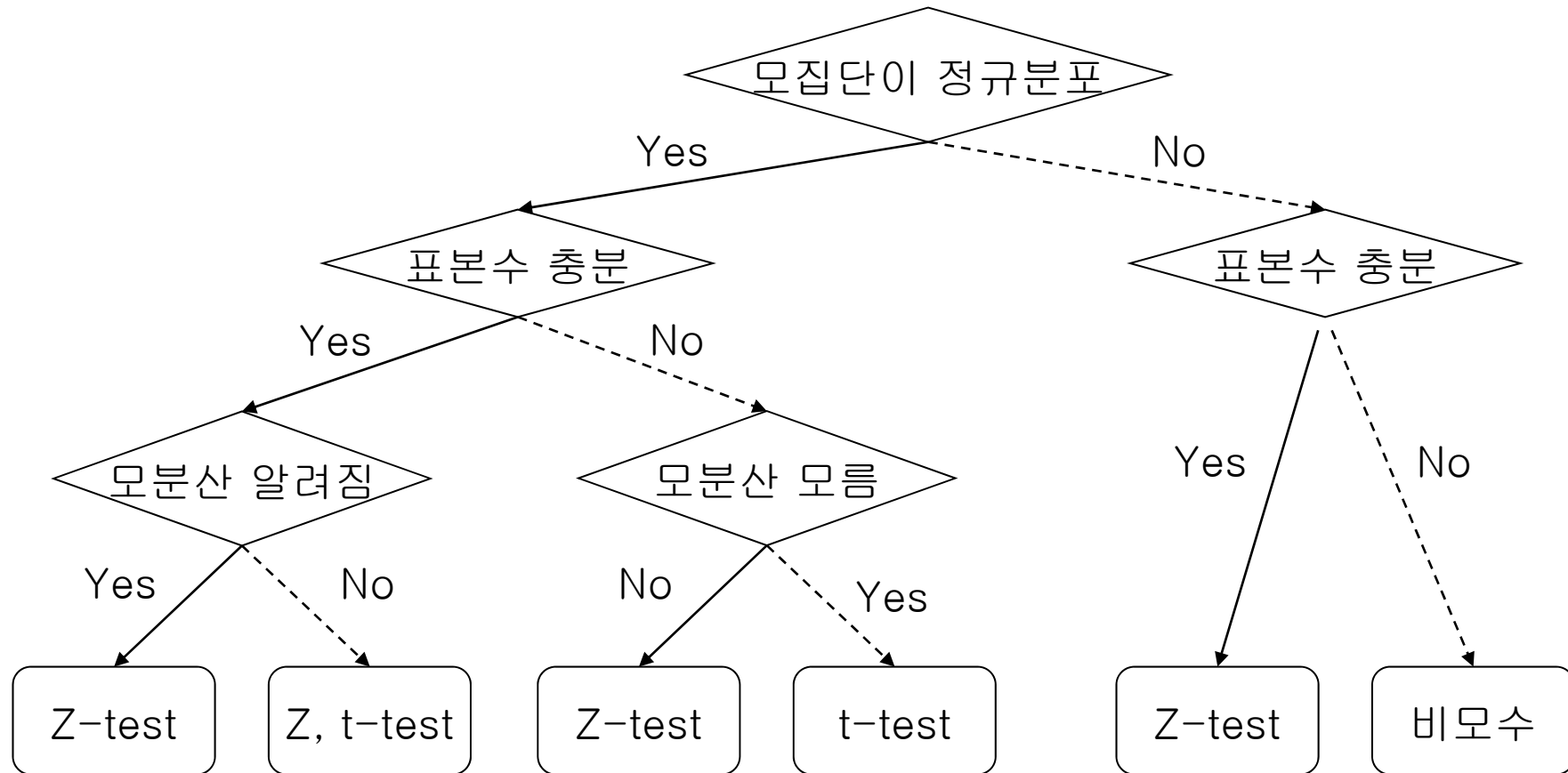
$$t = \frac{(\bar{x} - \bar{y}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} \sim t(v)$$

$$v = \frac{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)^2}{(s_1^2/n_1)^2/(n_1 - 1) + (s_2^2/n_2)^2/(n_2 - 1)}$$





단일 모집단의 모평균에 대한 검정 절차





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



② 짝지은 표본의 비교 (짝지은 t-검정, paired t-test)

예) 혈압강하제의 효과 비교 (단일시험)

[대상] 고혈압 환자

[목적] 혈압강하제 투여 전 대비 투여 후의 혈압 감소 정도를 평가하기 위한 것

[가설] 투여 전/후 혈압차이가 0 (or δ) 이다. vs. 0 (or δ)보다 작다.

혈압 (N=15)			
	투여 전	투여 후	차이
1	90	72	-18
2	56	55	-1
3	88	79	-9
...	...	...	
15	54	61	7



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



$$H_0 : d = \delta (= 0) \quad \text{vs.} \quad H_1 : d < \delta (= 0)$$

$$t = \frac{\bar{d} - \delta}{s_d / \sqrt{n}} \sim t(n - 1)$$

평균 변화	Paired t-test	p-value
-4.53	-1.864	0.0417

$$t = \frac{\bar{d} - \delta}{s_d / \sqrt{n}} = \frac{-4.53 - 0}{9.41 / \sqrt{15}} = -1.864 \sim t(15 - 1)$$

[결론] 유의수준을 5%로 하였을 때, $-t_{0.05}(14) = -1.761$ 이므로, $t < -t_{0.05}(14)$ 가 되어 귀무가설 기각된다. 즉 “투여 전/후에 혈압 차이가 없다”는 귀무가설을 기각할 만한 충분한 증거가 있으므로 새로운 약이 혈압을 내린다고 할 수 있다.





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



③ 짝지은 자료와 독립인 두 집단간의 검정시의 비교

- ❖ Two sample t-test의 가정
 - ❖ 두 집단은 서로 독립(즉, 두 집단간의 상관관계는 없다)
- ❖ Paired t-test
 - ❖ 두 집단은 서로 상관되어 있음(즉, 상관관계가 0이 아님. 일반적으로 양의 상관을 가정)
 - ❖ 예: 한 개체 내에서 치료 전후의 비교
- ❖ 짝지은 자료를 독립적인 자료로 가정하여 two sample t-test를 실시한 경우, paired t-test를 하는 경우보다 통계적 검정력이 감소하게됨.
- ❖ 그러므로, 짝지은 자료의 경우 paired t-test 를 수행하는 것이 바람직함.

* 혈압자료

Method	T 통계량 값	P-value
Paired t-test	-1.864	0.0417
Two sample t-test	-1.02	0.1593

(참고: 치료 전 후의 혈압간의 상관계수: 0.83)





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



③ 여러 집단의 평균 비교 (한 개의 요인을 고려하는 경우)

예) GAD 환자에서 SN-X95 의 효과 연구

[대상] GAD 환자

[목적] 세 그룹 간 HAM-A test scores를 비교 평가하기 위한 것

[가설] 세 그룹의 HAM-A test scores는 차이가 없다 vs. 차이를 보인다

[가정] 각 그룹은 정규분포를 따르는 모집단에서 독립적으로 추출된 표본이며
각 그룹은 동일한 분산을 가진다.

Placebo	Low Dose (25mg)	High Dose (100mg)
22	21	16
26	18	21
29	...	31
...	35	25
32		...
		17



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



요약 통계량 (summary statistics)

	Group			Overall
	Placebo	Lo-Dose	Hi-Dose	
N	16	15	17	48
MEAN	28.000	23.800	21.588	24.417
SD	5.033	4.963	4.974	5.588





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \text{Not } H_0$$

	제곱합	자유도	평균제곱합	F
처리	SSG	k-1	MSG=SSG/(k-1)	F=MSG/MSE
오차	SSE	n-k	MSE=SSE/(n-k)	
계	SST=SSG+SSE	n-1		

$$\begin{cases} SST = \sum_i \sum_j (y_{ij} - \bar{y})^2 \\ SSG = \sum_i n_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \\ SSE = SST - SSG \end{cases}$$

	제곱합	자유도	평균제곱합	F
Group	347.15	2	173.57	6.97
Error	1120.52	45	24.90	
Total	1467.67	47		

$$F = \frac{SSG / (k - 1)}{SSE / (n - k)} = \frac{347.15 / (3 - 1)}{1120.52 / (48 - 3)} = 6.97, \quad p\text{-value} = 0.0023$$





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



[결론]

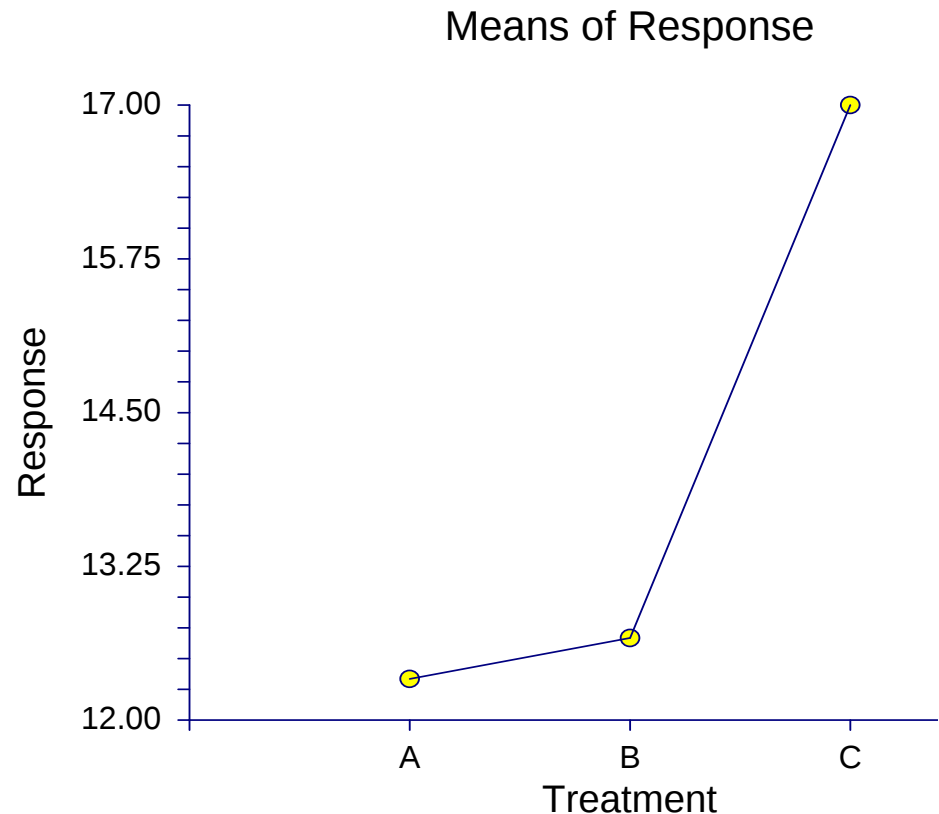
유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각한다. 즉, 세 그룹 간 평균 HAM-A test scores에서 통계적으로 유의한 차이를 보인다고 할 수 있다.

그러면, “어떠한 그룹들 간에 차이를 보이는가?”의 질문이 생긴다.

➔ 다중비교(Multiple Comparison)를 이용한 그룹 간 비교를 실시한다.

➔ 단, 다중 비교 시 비교 회수 증가에 따른 제 1종 오류(Type I error)의 증가로 유의수준의 보정을 고려해야 한다.

➔ Scheffe, Duncan, Bonferroni 등





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



④ 공변량과 공분산분석(covariate, ANCOVA)

공변량이란?

- 임상시험에서 처리요인(treatment effect)이 아니면서 반응변수에 영향을 주는 요인
- 반응변수와 선형관계를 이루는 요인으로 연속형 변수

공분산분석

- 공변량이 반응변수에 주는 영향을 통제하여 처리요인의 효과를 평가하고자 하는 분석방법
- 공분산분석 모형 = 분산분석모형 + 회귀분석모형

보정된 평균

- 공분산분석 시 유효성 평가변수의 처리수준 별 보정된 평균
- 보정된 평균(adjusted means) =
[그룹 1 유효성 평가변수의 평균]
- [(공변량과 유효성 평가변수의 선형관계의 정도)
x (그룹 1 공변량 평균 - 전체 공변량 평균)]





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



④ 공변량과 공분산분석(covariate, ANCOVA)

예) Triglyceride Changes Adjusted for Glycemic Control

[대상] NIDDM(Non-Insulin Dependent Diabetic) 환자

[목적] 그룹 간 Triglyceride levels의 평균감소 정도를 비교하기 위한 것

[공변량] Hemoglobin A_{1c} levels에 의해 측정된 Glycemic control 정도

(상관정도: HbA_{1c}이 한 단위 증가할 때 TG % change는 11.3배 감소함)

Test Drug			Control		
	HbA _{1c}	TG % change		HbA _{1c}	TG % change
1	7.0	5	1	5.1	10
2	6.0	10	2	6.0	15
3	7.1	-5	3	7.2	-15
...			...		
16	7.0	-10	18	6.5	-10





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



공변량을 고려하지 않은 경우

[표 1] 유효성 평가변수 결과 : TG % change

Mean Response	Fibralo (T, N=16)	Gemfibrozil (C, N=18)	F	p-value
TG % change	-4.1%	-10.3%	1.18	0.2858

공변량을 고려한 경우

[표 1] 유효성 평가변수 결과 : TG % change

Adjusted Mean Response	Fibralo (T, N=16)	Gemfibrozil (C, N=18)	F	p-value
TG % change	-1.8%	-12.6%	9.24	0.0048





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



	Fibrilo (T, N=16)	Gemfibrozil (C, N=18)	전체
TG % change	-4.1%	-10.3%	-7.4%
HbA _{1c}	7.0	6.6	6.8

T그룹의
보정 평균
(-1.8)

=

T그룹
TG 평균
(-4.1)

-

TG와 HbA_{1c}의
선형관계 정도
(-11.3)

x

T그룹 HbA_{1c} 평균 - 전체 HbA_{1c} 평균
(7.0 - 6.8)

C그룹의
보정 평균
(-12.6)

=

C그룹
TG 평균
(-10.3)

-

TG와 HbA_{1c}의
선형관계 정도
(-11.3)

x

C그룹 HbA_{1c} 평균 - 전체 HbA_{1c} 평균
(6.6 - 6.8)





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



처리요인 외 요인 제어방법

- 임상시험 운영 단계

처리배치의 확률화(randomization)
짝짓기 기법(matching)

- 분석 단계

공분산분석, 회귀분석 등

※ 처리효과 외에 평가변수에 영향을 주는 요인을 적절히 통제하여 결과를 검토하는 것이 중요하다.





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



◎ t-test에 대응하는 비모수 통계방법

- ❖ One sample t-test or paired t-test
 - Wilcoxon signed rank test
- ❖ Two sample t-test
 - ❖ Wilcoxon rank sum test
- ❖ One way ANOVA
 - ❖ Kruskal-Wallis test
- ❖ Repeated one way ANOVA
 - ❖ Freidman test





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



◇ 범주형 자료의 분석 및 해석

① 범주형 자료의 기술 : 비율의 차, 상대위험율, 오즈비

예) 위염치료제의 유효성 평가 연구

	효과있음	효과없음	
T 그룹	20 (40%, N11)	30 (60%, N12)	50(N1.)
C 그룹	10 (20%, N21)	40 (80%, N22)	50(N2.)
전체	30 (30%, N.1)	70 (70%, N.2)	100(N)

• 비율의 차 : $0.4 - 0.2 = 0.2$

• 상대위험율(relative risk, RR) :
반응율의 비 $= (N11/N1.) / (N21/N2.)$
 $= 0.4 / 0.2 = 2$

• 오즈비(odds ratio, OR) :
각 그룹에서 오즈의 비 $= \frac{0.4/0.6}{0.2/0.8} = 2.7$
($= N11 \cdot N22 / (N12 \cdot N21)$)

➔ 비율의 차이가 클수록, 상대위험율과 오즈비가 1보다 클수록 Test drug이
효과를 보일 확률이 높음





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



② 카이제곱 검정(chi-square test)

예) 위염치료제의 유효성 평가 연구

[대상] 급성 및 만성 위염 환자

[목적] 위염 환자에서 전반 개선도의 유효율을 비교 평가하기 위한 것

[가설] 전반개선도의 유효율이 동일하다 vs. 동일하지 않다 (유의수준 $\alpha = 0.05$)

	효과있음	효과없음	
T 그룹	20 (40%)	30 (60%)	50
C 그룹	10 (20%)	40 (80%)	50
전체	30 (30%)	70 (70%)	100



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법

관측빈도

	효과있음	효과없음	
T 그룹	20 (40%)	30 (60%)	50
C 그룹	10 (20%)	40 (80%)	50
전체	30 (30%)	70 (70%)	100

기대빈도

	효과있음	효과없음	
T 그룹	15 (30%)	35 (70%)	50
C 그룹	15 (30%)	35 (70%)	50
전체	30 (30%)	70 (70%)	100

$$H_0 : p_1 = p_2 \text{ vs. } H_1 : p_1 \neq p_2$$

$$\chi^2 = \sum_{\text{행}} \sum_{\text{열}} \frac{(\text{관측빈도} - \text{기대빈도})^2}{\text{기대빈도}} = 4.7619, \quad p\text{-value} = 0.0291$$

[결론]

유효율이 Test drug과 control 간에 통계적으로 유의하게 차이가 있다고 할 수 있다.



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



<실습>

관측빈도

	효과있음	효과없음	
T 그룹	10 (25%)	30 (75%)	40
C 그룹	10 (17%)	50 (83%)	60
전체	20 (20%)	80 (80%)	100

기대빈도

	효과있음	효과없음	
T 그룹	8(N_{11})	32	40($N_{1.}$)
C 그룹	12	48	60
전체	20 ($N_{.1}$)	80	100(N)

•기대빈도: $N_{ij} = N_{i.} * N_{.j} / N$

예) $N_{11} = 40(N_{1.}) * 20(N_{.1}) / 100(N) = 8$

$$\chi^2 = \frac{4}{8} + \frac{4}{32} + \frac{4}{12} + \frac{4}{48} = 1.0417,$$

$$p - value = 0.3074$$





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



③ 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)

- 카이제곱 검정의 대안
- 기대도수가 5미만인 칸이 전체의 20%를 초과하는 경우에 사용
- 정확한 확률분포에 근거하여 p-값 계산

예) CABG 후 CHF 발생율의 비교 연구

[대상] 관상동맥 우회술(coronary artery bypass surgery, CABG) 시술 환자

[목적] CABG 시술 환자에서 adenosine-releasing agent (ARA) or Placebo
투여 후 CHF 발생율을 비교 평가하기 위한 것

[가설] CHF 발생율이 동일하다 vs. Placebo 그룹보다 발생율이 낮다 ($\alpha = 0.05$)



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법

	CHF 발생여부		
	Yes	No	
Test drug	2	33	35
Control	5	15	20
전체	7	48	55

Fisher's 정확 확률 계산을 위한 'Extreme' Tables

Yes	No	Yes	No	Yes	No
2	33	1	34	0	35
5	15	6	14	7	13



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



$$H_0 : p_1 = p_2 \text{ vs. } H_1 : p_1 < p_2$$

$$prob_1 = \frac{7! \times 48! \times 35! \times 20!}{55! \times 2! \times 5! \times 33! \times 15!} = 0.04546, \quad prob_2 = 0.00669, \quad prob_3 = 0.00038$$

$$p - value = 0.04546 + 0.00669 + 0.00038 = 0.0525$$

[결론]

유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 없다. 즉, Test drug의 CHF 발생율이 control group보다 통계적으로 유의하게 낮다는 충분한 증거가 없다.



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법

④ 맥네마 검정(McNemar test)

- 쌍체 자료(paired data)에서 2개의 비율을 비교하기 위한 분석방법

예) T 약제 투여 전/후에 측정한 Bilirubin의 정상/비정상 결과 비교

[대상] T 약제 투여 환자

[목적] T 약제 투여 전과 후에 측정한 Bilirubin의 비정상 비율에 변화가 있는가를 평가하기 위한 것

[가설] 약제 투여 전과 후의 비정상 비율에 변화가 없다 vs. 변화가 있다

Pre-Treatment	Post-Treatment		
	Normal	Abnormal	
Normal	60	14	74
Abnormal	6	6	12
	66	20	86

II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법

$$H_0 : p_1 = p_2 \text{ vs. } H_1 : p_1 \neq p_2$$

Pre-Treatment	Post-Treatment		
	Normal	Abnormal	
Normal	60	B=14	74
Abnormal	C=6	6	12
	66	20	86

$$\chi^2 = \frac{(B - C)^2}{B + C} = \frac{(14 - 6)^2}{14 + 6} = 3.20, \quad p\text{-value} = 0.0736$$

[결론]

유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 없다. 즉, T 약제 투여 후 비정상 비율의 변화가 발생했다는 충분한 증거가 없다.



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



⑤ Cochran-Mantel-Haenszel 검정

- 층화 표본에서 2개의 반응율을 비교하기 위한 분석방법
- 층은 시험기관, 성별, 연령그룹, 중증도 등의 환자 소집단(subgroup)을 의미한다.
- 층 내 표본크기(within-strata sample sizes)에 따른 가중화를 통해 보정됨

예) Diabetic Ulcers 환자에서 Dermotel Response

[대상] Diabetic Ulcers 환자

[목적] Diabetic Ulcers 환자에서 궤양 면적 감소에 따른 유효율을 비교 평가하기 위한 것

[가설] 두 그룹의 유효율이 같다 vs. 다르다 ($\alpha = 0.05$)



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법

Study Center 1	유효여부		
	Yes	No	
Test drug	26	4	30
Control	18	11	29
전체	44	15	59

3	유효여부		
	Yes	No	
Test drug	7	5	12
Control	4	6	10
전체	11	11	22

$$H_0 : p_1 = p_2 \text{ vs. } H_1 : p_1 \neq p_2$$

2	유효여부		
	Yes	No	
Test drug	8	3	11
Control	7	5	12
전체	15	8	23

4	유효여부		
	Yes	No	
Test drug	11	6	17
Control	9	5	14
전체	20	11	31

$$\chi^2_{CMH} = 4.039, \quad p\text{-value} = 0.0445$$

- 층을 고려하지 않은 경우

	유효여부		
	Yes	No	
Test drug	52	18	70
Control	38	27	65
전체	90	45	135

$$\chi^2 = 3.7978, \quad p\text{-value} = 0.0513$$



II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



층을 고려
한 경우

Study Center	Response rates				Chi-Square	P-value
	Test	(n)	Control	(n)		
1	86.7%	(30)	62.1%	(29)	4.706	0.030*
2	72.7%	(11)	58.3%	(12)	0.524	0.469
3	58.3%	(12)	40.0%	(10)	0.733	0.392
4	64.7%	(17)	64.3%	(14)	0.001	0.981
Overall	74.3%	(70)	58.5%	(65)	4.039	0.044*

층을 고려
하지 않은
경우

	유효여부		Total	Chi-Square	P-value
	Yes	No			
Test drug	52 (74.3%)	18	70		
Control	38 (58.5%)	27	65	3.7978	0.0513
전체	90	45	135		





II. 데이터의 유형 및 통계적 분석 방법



◆ 기타 통계분석 방법

반복측정 분산분석(Repeated Measures ANOVA)

교차설계(Crossover Design)에 따른 분석방법

로지스틱 회귀 분석 (Logistic Regression Analysis)

로그선형 모형(Loglinear model)을 이용한 다차원 연관성 분석방법 등

◆ 기타 통계적 고려사항

소집단 분석 (Subgroup Analysis)

결측치 자료(missing data) 및 결측치 대체방법(missing imputation)

다중 비교 및 다중 검정 (Multiple comparisons and Multiple tests) 등





III. 피험자 수 산출





피험자 수 산출의 의미



❖ 치료법에 따른 B형간염 항원 양성자의 음전율을 관찰한 결과

	치료법A	치료법B	
음 전	52	48	100
무반응	48	52	100
	100	100	200

$$\chi^2 = 0.32, df = 1, p > 0.05$$

	치료법A	치료법B	
음 전	5200	4800	10000
무반응	4800	5200	10000
	10000	10000	20000

$$\chi^2 = 32.0, df = 1, p < 0.01$$

- 20,000명 표본을 대상으로 연구할 가치가 있나?(연구비, 기간)
- 200명에서 차이를 보이지 않고 20,000명에서 차이를 보이는 치료법이 임상적으로 적용할 만한 가치가 있나?





피험자 수 산출의 의미



- ◆ RCT(Randomized Controlled Trial)의 필요성 증대
- ◆ 연구 결과의 통계적 판단을 위한 적절한 표본 수
- ◆ 경비와 시간 감안한 표본 수
- ◆ 통계적, 임상적 판단이 포함된 표본 수





피험자 수 산출의 의미



◆ 피험자 수 산출에 필요한 사항

- **A primary variable**(일차유효성 평가변수 형태)
- **The test statistic**(검정통계량)
- **The null hypothesis**(귀무가설)
- **The type I error**(제1종 오류)
- **The type II error**(제2종 오류)
- **The approach to dealing with treatment withdrawals and protocol violations**





피험자 수 산출의 의미



제 3 상 임상시험

- 비율 비교 - 비교 우위, 비열등성/동등성
- 평균 비교 - 비교 우위, 비열등성/동등성
- 변화율 비교
- 생존분포 비교
- 세 그룹 이상의 비율/평균 비교 등

피험자 수의 결정에 영향을 주는 요인들

- 유의수준(significance level, α)
- 검정력(power, $1 - \beta$)
- 원하는 정도의 차이(delta, δ)
- 양측 또는 단측 검정(two-sided or one-sided test)
- 통계적 검정방법
- 중간분석 등





피험자 수 산출의 의미



자주 사용되는 Z_α 값

유의수준(α)	단측검정(Z_α)	양측검정($Z_{\alpha/2}$)
0.10	1.282	1.645
0.05	1.645	1.960
0.025	1.960	2.326
0.01	2.326	2.576

자주 사용되는 Z_β 값

검정력($1-\beta$)	Z_β
0.50	0.00
0.60	0.25
0.70	0.53
0.80	0.84
0.85	1.03
0.90	1.282
0.95	1.645
0.975	1.960
0.99	2.326





피험자 수 산출의 의미



◆ 동등성 및 비열등성 임상시험

- ❖ 신약을 기존 치료제 대조약물과 비교할 때, 유효성 측면에서는 두 약물이 유사하지만 안전성, 복용의 편리성, 비용 등의 측면에서는 신약이 더 효과적일 것이라고 기대될 경우 신약의 유효성이 기존 치료약물과 임상적으로 유사하거나 혹은 동등/비열등하다는 것을 주장하고자 하는 임상시험

❖ 예) 뇨실금 임상시험

- ❖ 복약을 통해 소변 회수가 너무 많아지거나 또는 너무 적어지것을 확인





동등성/비열등성 임상시험



- ❖ Equivalence testing $\neq$ Equality testing
 - ❖ Rarely by equality we mean **exact** equality
 - ❖ Exact equality of two treatments cannot be proven, i.e. we cannot prove the hypothesis $H_A: A=B$
 - ❖ The alternative is to write the hypothesis as
 - ❖ $H_A: |A-B| < \delta$ for some small δ – equivalence
 - ❖ $H_A: A-B < \delta$ for some small δ – non-inferiority



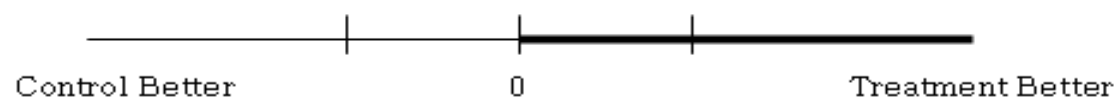


동등성/비열등성 임상시험

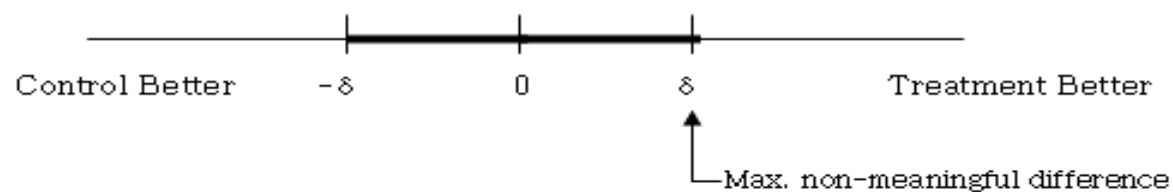


Definitions/Terminology

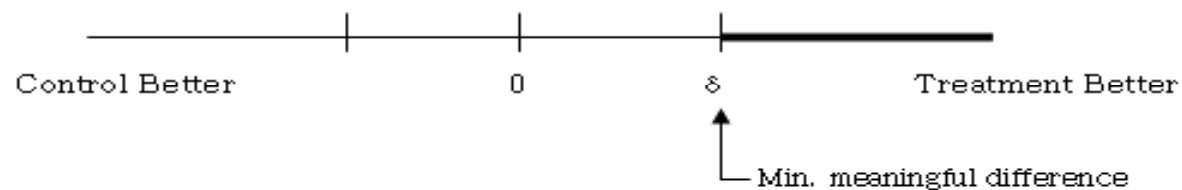
Superior



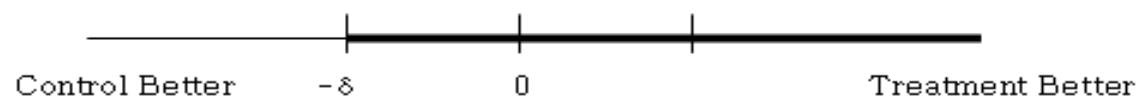
Clinically Equivalent



Clinically Superior



Clinically Non-inferior





동등성/비열등성 임상시험



- ❖ 일반적인 차이성 임상시험에서의 가설
 - ❖ 귀무가설: 두 치료효과에 차이가 없다
 - ❖ 대립가설: 두 치료효과에 차이가 있다
- ❖ 동등성 임상시험에서의 가설
 - ❖ 귀무가설: 두 군의 치료효과 차이는 동등한 인정 한계인 δ 보다 크거나 같다.
 - ❖ 대립가설: 두 군의 치료효과 차이는 동등성 인정 한계인 δ 미만이다.
- ❖ 차이성 임상시험과 동등성 임상시험에서의 통계적 가설

차이성 임상시험	동등성 임상시험
$H_0 : \mu_T - \mu_R = 0$	$H_0 : \mu_T - \mu_R \geq \delta$
$H_A : \mu_T - \mu_R \neq 0$	$H_A : \mu_T - \mu_R < \delta$





동등성/비열등성 임상시험



❖ 동등성 인정 한계 Δ

- ❖ 신약이 기존 치료제 대조 임상시험에서 임상적으로 동등하다는 결론을 얻었을 때, 신약의 유효성을 보장할 수 있는 적절한 δ 의 선정이 중요
- ❖ 동일한 (유사한) 조건에서 수행된 다른 여러 임상시험의 결과를 참조
- ❖ δ 의 선정은 동등성 임상의 계획단계에서 가장 어려운 문제중의 하나
- ❖ (통계적 개념 + 임상적 개념)
- ❖ FDA anti-infective drug guideline (on difference in proportion)

Δ (%)	Response rate for reference drug (%)
20	50-80
15	80-90
10	90-95
5	> 95





동등성/비열등성 임상시험



❖ 분석방법

- ❖ 두 치료군간 평균값의 차이에 대한 95%신뢰구간 계산
- ❖ 동등성의 경우
 - ❖ 95%신뢰구간이 $\pm \delta$ 이내인 경우 동등으로 판정
- ❖ 비열등의 경우
 - ❖ T-C의 95%신뢰하한(=90%신뢰구간의 신뢰하한)이 $-\delta$ 보다 큰 경우 비열등으로 판정
 - ❖ 비열등의 경우, 표본수 계산시 유의수준 2.5% 설정할 것을 권장





피험자 수 산출 공식 및 예제



① 비율 비교 (비교 우위, 연속보정이 없는 경우, Fleiss 1973)

$$H_0: p_1 = p_2 (\delta = p_1 - p_2 = 0) \quad H_1: p_1 > p_2 (\delta = p_1 - p_2 > 0)$$

$$N = \frac{\{Z_\alpha \sqrt{(r+1)\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_\beta \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$

$$\bar{p} = (p_1 + rp_2) / (r + 1)$$

Z_α : α 에 해당하는 표준정규분포의 임계치

r : 대조군과 시험군 피험자 수의 비(대조군 N명, 시험군 rN명)

cf.) 양측검정인 경우(즉 $H_1: p_1 \neq p_2$ 일 때)는 z_α 대신 $z_{\alpha/2}$ 를 대입함





피험자 수 산출 공식 및 예제



실습) 시험군 반응율 0.5, 대조군 반응율 0.3일때 시험군과 대조군의 반응율이 동일한지를 보고자 한다. 유의수준 5%, 검정력 80%로 하고 양측검정을 실시한다고 하자. 이 때 필요한 피험자 수를 산출해 보자.

$$N = \frac{\{Z_{\alpha}\sqrt{(r+1)\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta}\sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$
$$= \frac{\{1.96\sqrt{(1+1)0.4(1-0.4)} + 0.84\sqrt{0.5(1-0.5) + 0.3(1-0.7)}\}^2}{(0.5-0.3)^2} \approx 93$$





피험자 수 산출 공식 및 예제



② 비율비교 (비열등성 or 동등성)

비열등성: $H_0: P_T - P_C \leq -\delta$ vs. $H_1: P_T - P_C > -\delta$

동등성: $H_0: |P_T - P_C| > \delta$ vs. $H_1: |P_T - P_C| \leq \delta$

$$N = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 [P_T(1 - P_T) + P_C(1 - P_C)]}{(P_C - P_T - \delta)^2} \quad - \text{비열등성}$$

$$N = \frac{(Z_\alpha + Z_{\beta/2})^2 [P_T(1 - P_T) + P_C(1 - P_C)]}{(|P_C - P_T| - \delta)^2} \quad - \text{동등성}$$

Z_α : α 에 해당하는 표준정규분포의 임계치

δ : 동등성 or 비열등성 한계(>0)

σ^2 : 분산

* 일반적으로 두 비율은
같다고 설정함($P_1 - P_2 = 0$)

cf.) $P_T - P_C$ 의 $100(1 - \alpha)\%$ 신뢰구간의 하한이 $-\delta$ 보다 크면 비열등하다고 결론

$P_T - P_C$ 의 $100(1 - \alpha)\%$ 신뢰구간이 $(-\delta, \delta)$ 구간 안에 들어오면 동등하다고 결론





피험자 수 산출 공식 및 예제



실습) 치매환자에게 Drug A의 치매치료 반응율이 시판 약물인 Aricept과 비교시 비열등함을 보이려고 한다. 일반적으로 Aricept의 반응율을 45%라고 가정하고 이때 비열등성 한계를 15%라 가정한다. 이때 필요한 환자수를 계산해보자

2

=> 시험디자인: 비열등성(시험군이 대조군에 비해 열등하지 않음)

=> 반응율: 45%

=> 비열등성 한계: 10%

=> 유의수준: 2.5%, 검정력: 80%

$$N = \frac{[2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P_1(1 - P_1)]}{\delta^2}$$
$$= \frac{[2(1.96 + 0.84)^2 0.45 * 0.55]}{0.15^2} = 173$$





피험자 수 산출 공식 및 예제



③ 평균비교 (비교 우위)

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0 \quad H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

$$N = \frac{[2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2]}{\delta^2}$$

Z_{α} : α 에 해당하는 표준정규분포의 임계치

δ : 두 그룹 간의 관심 있는 평균의 차이

σ^2 : 분산

cf.) 단측검정인 경우 Z_{α} 를 사용함





피험자 수 산출 공식 및 예제



실습) 식이요법이 콜레스테롤 수준에 미치는 영향을 알아보기 위한 연구에서 식이요법을 실시한 시험군이 대조군에 비해 콜레스테롤 수준에서 20mg/dl 만큼의 차이가 있음을 보이게 하 할 때 필요한 환자 수를 계산해보자.
단 선행연구로부터 각 그룹의 분산이 $(50\text{mg/dl})^2$ 으로 추정되었다고 하자.

=> 시험디자인: 우월성(시험군이 대조군에 비해 우월함)

=> 평균차: 20mg/dl, 표준편차: 50mg/dl

=> 유의수준: 5%, 검정력: 80%

$$N = \frac{[2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2]}{\delta^2}$$
$$= \frac{[2(1.96 + 0.84)^2 50^2]}{20^2} = 98$$





피험자 수 산출 공식 및 예제



④ 평균비교 (비열등성 or 동등성)

비열등성: $H_0: \mu_T - \mu_C \leq -\delta$ vs. $H_1: \mu_T - \mu_C > -\delta$

동등성: $H_0: |\mu_T - \mu_C| \geq \delta$ vs. $H_1: |\mu_T - \mu_C| < \delta$

$$N = \frac{[2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2]}{(\mu_C - \mu_T - \delta)^2} \quad - \text{비열등성}$$

$$N = \frac{[2(Z_\alpha + Z_{\beta/2})^2 \sigma^2]}{(|\mu_C - \mu_T| - \delta)^2} \quad - \text{동등성}$$

* 일반적으로 두 평균차는 같다고 설정함 ($\mu_1 - \mu_2 = 0$)

Z_α : α 에 해당하는 표준정규분포의 임계치

δ : 동등성 or 비열등성 한계 > 0

σ^2 : 분산

cf.) $\mu_T - \mu_C$ 의 $100(1 - \alpha)\%$ 신뢰구간의 하한이 $-\delta$ 보다 크면 비열등하다고 결론

$\mu_T - \mu_C$ 의 $100(1 - \alpha)\%$ 신뢰구간이 $(-\delta, \delta)$ 구간 안에 들어오면 동등하다고 결론





❖ 분석대상군

- ❖ ITT/PP모두 분석하여 그 결과를 비교하여야 함.
- ❖ 우월성처럼 주분석군을 반드시 설정하지 않음. 둘다 유의한 결과를 얻는 것이 최선임.
- ❖ PP분석군이 반드시 주분석이 되지 않을 수 있음.
 - ❖ 탈락율, 계획서 위반율, 이상반응 등에 따라 틀림.





참고자료



- 이재원, 박미라, 유한나(2005) 생명과학연구를 위한 통계적 방법, 자유 아카데미
 - 임상시험 실무자 대상 통계 워크샵(2005) 임상시험 연구회, 통계분과
 - 허명희 비교연구를 위한 통계적 방법론, 자유 아카데미
 - Walker G.A.(2002) Common Statistical Methods for Clinical Research with SAS Examples, SAS
- (6) Alan Agresti(2002) Categorical Data Analysis, A John Wiley & Sons





Thank You !

