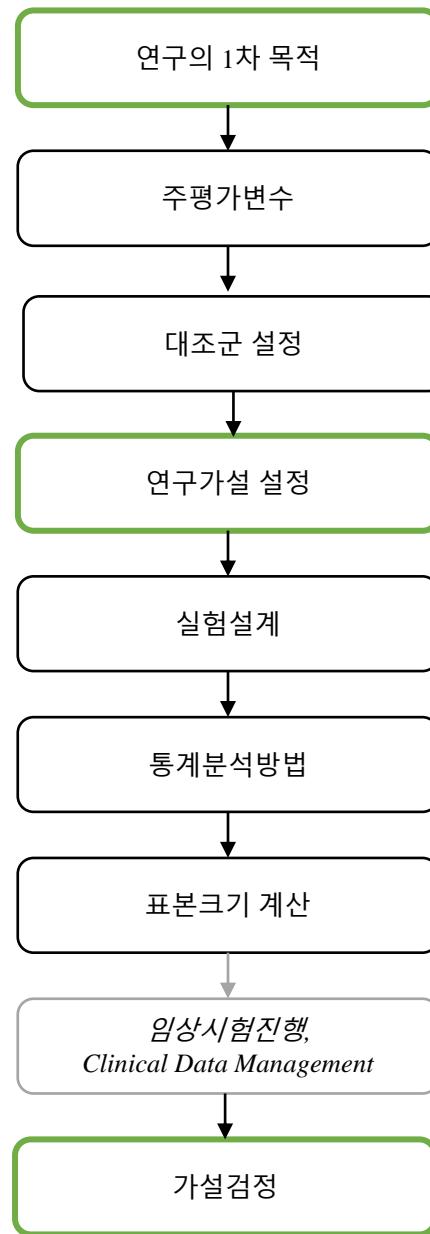


# 학술인이 알아야하는 의학통계

## - 임상시험 -

임지연  
동국대학교 의과대학  
DM통계연구소/의학통계학교실



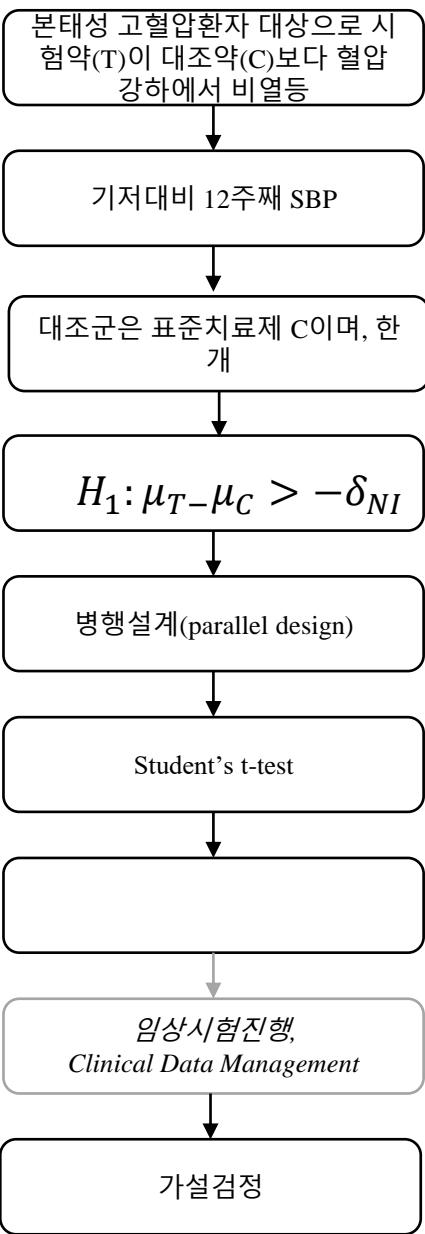
적절한 유의수준( $\alpha$ ) 미리 결정

Equality Test  
Superiority Trial  
Non-Inferiority Trial  
Equivalence Trial

$p - value < \alpha \Rightarrow H_0$  기각

$100(1 - \alpha)\% C.I.$

L U



1

## Hypothesis Testing Type of Comparison

## Type of Comparison in CT : Test for Equality

가정: 1)  $\mu_T - \mu_C > 0$  : Favors Test

2) Two sample parallel Group Design

L : the lower bound for two sided  $100(1-\alpha)$  % C.I

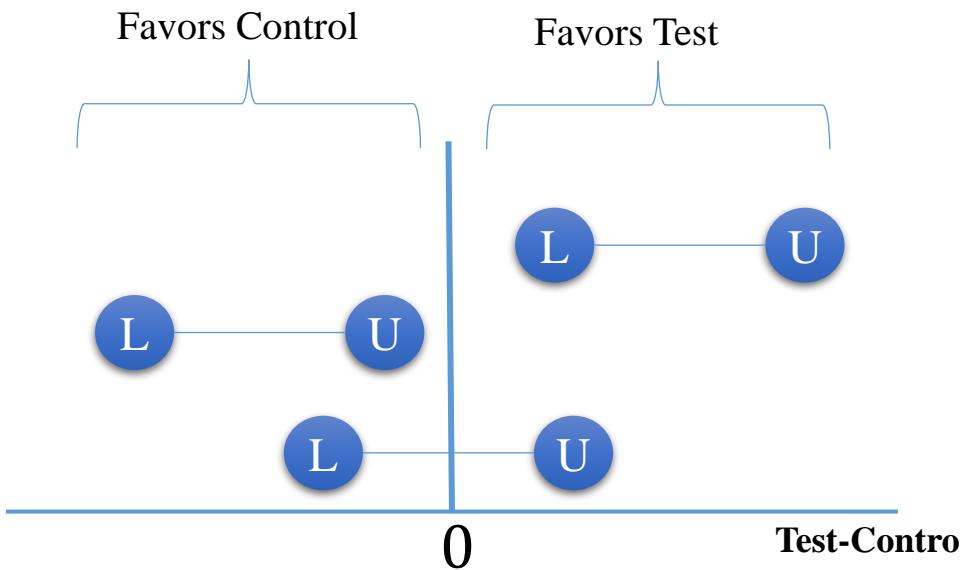
U : the upper bound for two sided  $100(1-\alpha)$  % C.I

- 일차목적 하나
- 일차변수 하나
- 유의수준 :  $\alpha$

## Type of Comparison in CT : Test for Equality

가설:

$$H_0: \mu_T - \mu_C = 0 \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_T - \mu_C \neq 0$$



$p-value < \alpha \Rightarrow H_0$  기각 (T)

$p-value < \alpha \Rightarrow H_0$  기각 (C)

$p-value \geq \alpha \Rightarrow H_0$  기각못함

# Type of Comparison in CT : Superiority Trial

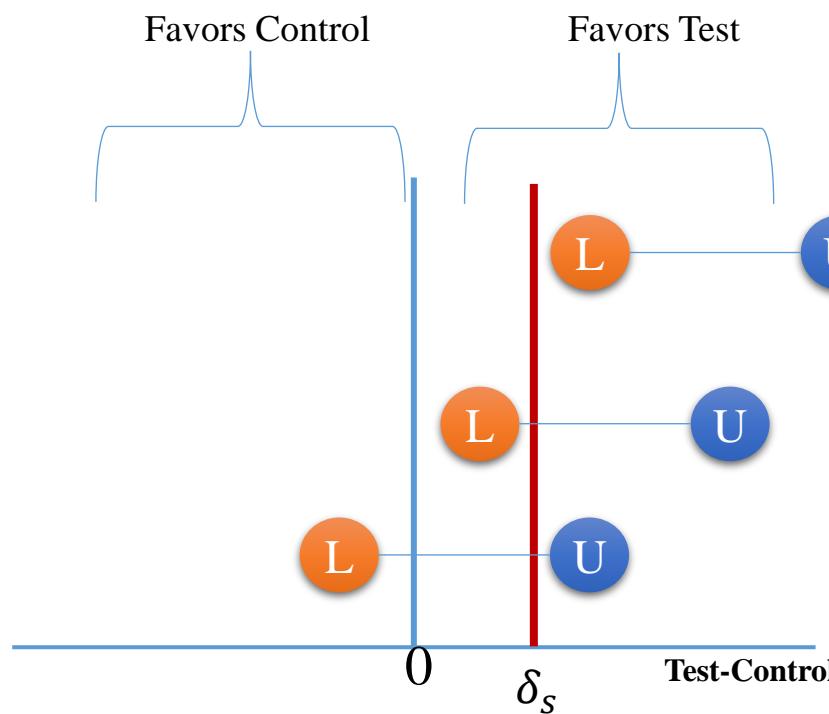
가설:

$$H_0 : \mu_T - \mu_C \leq \delta_s$$

vs

$$H_1 : \mu_T - \mu_C > \delta_s$$

$\delta_s \geq 0$ ,  $\delta_s$ : 우월성한계치



# Type of Comparison in CT : Non-Inferiority Trial

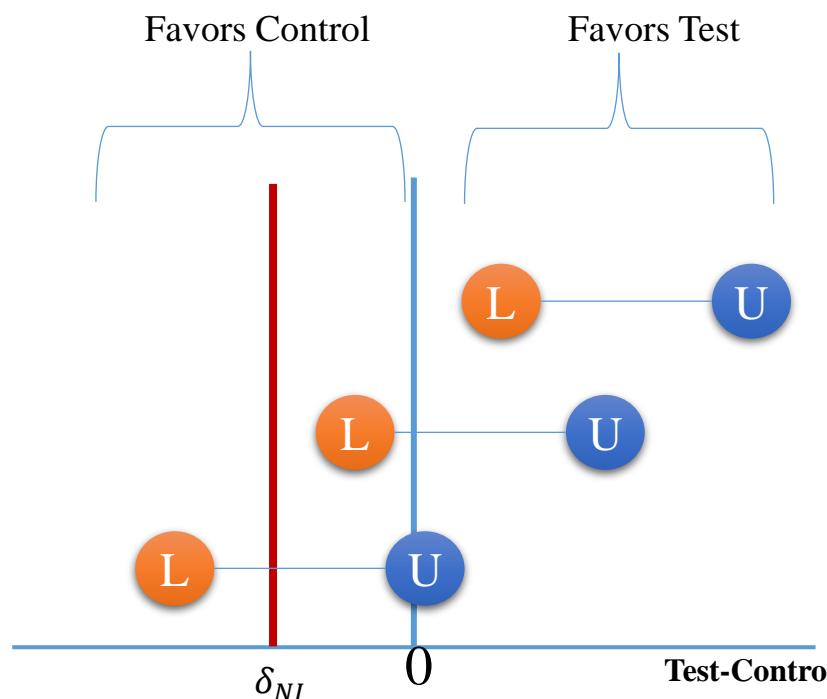
가설:

$$H_0: \mu_T - \mu_C \leq \delta_{NI}$$

vs

$$H_1: \mu_T - \mu_C > \delta_{NI}$$

$\delta_{NI} < 0$ ,  $\delta_{NI}$ : 비열등성한계치



**NI**

**O**

**O**

**X**

$$L > \delta_{NI} \Rightarrow H_0 \text{ 기각}$$

$$p-value < \alpha \Rightarrow H_0 \text{ 기각}$$

$$L > \delta_{NI} \Rightarrow H_0 \text{ 기각}$$

$$p-value \geq \alpha \Rightarrow H_0 \text{ 기각못함}$$

$$L < \delta_{NI} \Rightarrow H_0 \text{ 기각못함}$$

$$p-value \geq \alpha \Rightarrow H_0 \text{ 기각못함}$$

# Type of Comparison in CT : Equivalence Trial

가설:

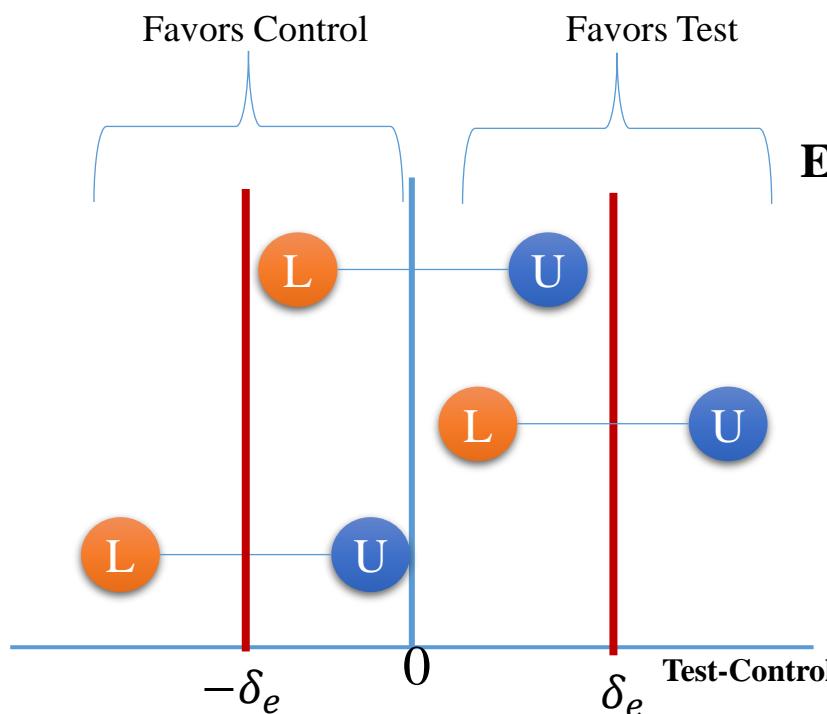
$$H_0 : |\mu_T - \mu_C| \geq \delta_e$$

vs

$$H_1 : |\mu_T - \mu_C| < \delta_e$$

$$-\delta_e < \mu_T - \mu_C < \delta_e$$

$\delta_e$ : 동등성한계치



## Equivalence

O  $-\delta_e < L & U < \delta_e \Rightarrow H_0$  기각  $p-value \geq \alpha \Rightarrow H_0$  기각못함

X  $-\delta_e < L & U > \delta_e \Rightarrow H_0$  기각못함  $p-value < \alpha \Rightarrow H_0$  기각

X  $-\delta_e > L & U < \delta_e \Rightarrow H_0$  기각못함  $p-value < \alpha \Rightarrow H_0$  기각

2

## Primary Endpoint

# Primary Variables

- 임상적 연관성이 가장 높고 임상시험의 주요 목적과 직접적으로 연관되는 증거를 나타내 주는 것이어야 함.
  - 일반적으로 하나의 일차변수가 존재
  - 대부분의 확증시험의 주 목적은 유효성에 대한 과학적 증거를 제시하는 것이기 때문에 일차변수는 대부분 유효성 평가 변수
- 일차변수 선정방법 :
  - ✓ 관련 연구 분야에서 선택된 기준 및 표준에 근거하여야 함
  - ✓ 기존 연구 또는 이미 발표된 논문에서 얻어진 경험에 의해 뒷받침되는 믿을 만하고 정당화된 변수의 사용이 추천
  - ✓ 선정/제외기준에 적합한 피험자 집단에서 임상적 치료 효과를 타당하고 신뢰성 있게 측정한다는 충분한 근거에 따라 선정되어야 함
  - ✓ 일반적으로 피험자 수를 추정하는데 이용됨
- 주의사항
  - ✓ 임상시험계획서에 통계적 분석에 사용될 일차변수에 대한 정확한 정의를 명시
  - ✓ 선정된 일차 변수의 임상적 의의 및 측정 과정에 대한 타당성 등도 임상시험계획서에서 언급되고 정당화되어야 함.
  - ✓ 맹검 해제 후 주요 변수를 재정의하는 것은, 평가하기 어려운 비뚤림을 발생시킬 수 있으므로 대개 인정하기 어려움
  - ✓ 주 목적으로부터 정의된 임상 효과가 한가지 이상의 방법으로 측정될 경우에 임상시험계획서는 그 중 하나를 일차변수로 정의해야 하며, 그 일차변수는 임상적 의의, 중요성, 객관성 및 다른 관련된 특성들에 대한 근거를 갖고 있어야 함.

# Stratified (Block) Randomization

- 예후인자에 의한 영향이 비교대상이 되는 두 군간에 비슷하도록 만들어주는 배정법
- 결론 도출에 영향을 주는 교란변수를 통제하기 위한 방법

STEP1: 예후 요인을 연구설계단계에서 결정

STEP2: 예후 요인에 따라 구분된 각 층내에서 블록무작위배정

예후요인 - 성별, 연령, 병기, 체중, 인종, 질병의 중증도 등

EX)

BLOCK SIZE =4

층화변수 : 연령(40~49세, 50~59세, 60~69세),  
성별(남,여),  
흡연력(흡연, 금연, 비흡연군)

공변량(covariates) : 처치 노출전 변수로  
통계분석시 반영

층	연령	성별	흡연	배정
1	40~49	M	흡연	AABB, ABBA, ...
2			비흡연	ABBA, BABA, ...
3			금연	BBAA, ABBA, ...
4	50~59	F	흡연	ABAB, ABBA, ...
5			비흡연	BAAB, BBAA, ...
6			금연	AABB, ABBA, ...
7	50~59	M	흡연	ABBA, BABA ...
8			비흡연	BBAA, ABBA, ...
9			금연	ABAB, ABBA, ...
10	50~59	F	흡연	BAAB, BBAA, ...
11			비흡연	BAAB, BBAA, ...
12			금연	AABB, ABBA, ...
...	...	...	...	...
18	...	...	...	...

3

## 통계분석군(Statistical Analysis Set)

- ITT principle
- Full Analysis Set
- Per Protocol Set

# Statistical Analysis Population Set

## ■ PPS(Per Protocol Set)

→ 무작위 배정된 모든 대상자군에서 과학적 모델을 이용하여 분석하였을 때 이들 자료로써 충분히 치료 효과를 나타낼 수 있도록 임상시험 계획서에 순응하여 연구를 종료한 연구대상 집단

→ 다음과 같은 기준에 따라 정의 가능

- 1) 미리 정한 최소 기간 이상의 치료를 완료한 경우
- 2) 주 결과변수의 측정치를 이용할 수 있는 경우
- 3) 선정기준을 포함하여 임상시험계획서의 주요한 기준을 위반하지 않은 경우

\*예상되는 오류 :

- 치료군 배정오류, 병용금지약물의 사용, 낮은 순응도, 추적관찰 실패, 결측치 발생, 기타 임상시험계획서 위반 등

## ■ FAS(Full Analysis Set)

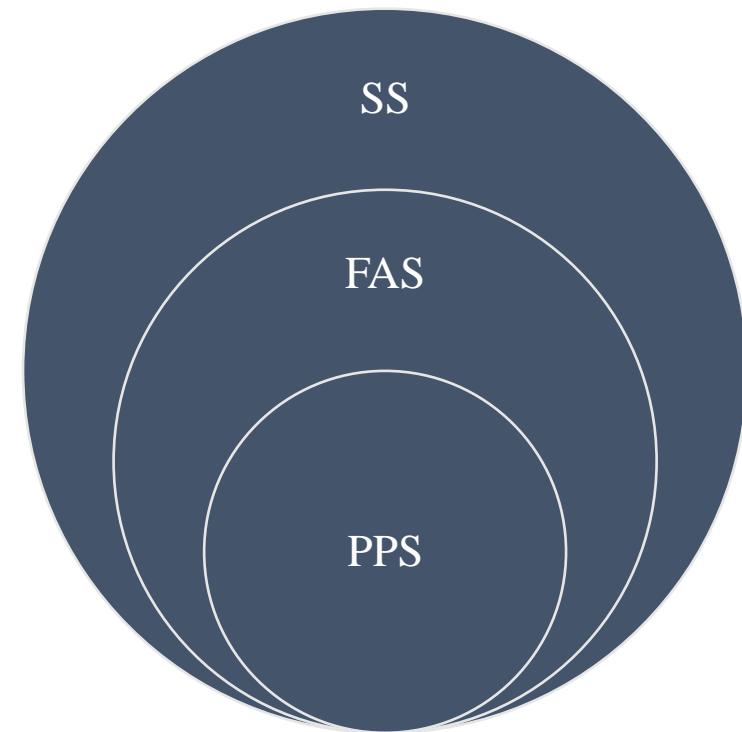
ITT 원칙에 의해 제공되는 개념과 가능한 한 근접하는 이상적인 연구대상 집단.

➔ 이것은 모든 무작위 배정된 대상자로부터 최소한의 제외사유가 정당한 연구대상자를 제거한 피험자군

- 예) - 주요한 선정기준을 위배하거나
- 임상시험용 의약품을 단 한번이라도 투여 받지 못하거나
  - 무작위 배정 이후 자료가 전무한 것

## ■ SS(Safety Set)

무작위배정 이후 임상시험용 의약품을 단 한번이라도 투여 받은 대상자



# Statistical Analysis Population Set

## ■ Roles of the Different Analysis Set:

Minimize Bias, Demonstrate lack of sensitivity

- 어떠한 대상자군을 사용하더라도 주요한 임상시험의 결과가 달라지지 않는다는 것을 입증할 필요가 있다(robustness).
  - 확증시험에서는 FAS, PPS 모두 분석하고 이에 두 분석방법에 차이가 있다면 결과에 대한 고찰 및 해석의 단서가 될 수 있다.
  - 어떤 경우에는 분석 대상 대상자군을 달리 선택함에 따라 결과가 달라지는 것에 대한 추가적인 탐색적 분석을 계획하는 것이 권장 될 수 있다.

# Statistical Analysis Population Set

우울증 치료에 관한 이중눈가림법 임상시험

시험목적 : 새로 개발된 항우울제(TEST)와 기존의 항우울제와 비교

	신약	대조약
FAS	20	15
PPS	12	14
no. of Success	8	6

$$\text{신약} : 8/20 = 0.40$$

$$\text{대조약} : 6/15 = 0.40$$

$$\text{신약} : 8/12 = 0.67$$

$$\text{대조약} : 6/14 = 0.43$$

## Check Points

- Robustness
- Primary statistical analysis set
- Sample Size

# Statistical Analysis Population Set

- 1차 유효성 평가변수 : 백신 접종 후 항체 양전율
- 주 분석 대상군 : PPS
- NI margin : -0.05

## Seroprotection rate at 4 weeks after the final vaccination

Analysis Set	Test	Control	One sided 95% CI
Per-Protocol	100 % (93/93)	96.74 % (89/92)	(0.003, 0.086)*
Full Analysis	100 % (105/105)	97.03 % (98/101)	(0.003, 0.078)*

\* Exact binomial confidence interval

4

## Multiplicity Problem

# Multiplicity Problem

✓ 임상시험의 1차 목적

$H_{11}$  or  $H_{12}$ ,  $H_{11}$  and  $H_{12}$ ,

✓ 1차 유효성 평가변수의 개수

A or B, A and B

주의 )

- PK study : AUC, Cmax
- combination drug : 두 개의 고혈압 제제의 복합제 개발
- combined vaccine

4가 백신(DTPB)을 개발

일차평가변수 :

- anti-HBs, anti-Diphtheria, anti-Tetanus, 각 항체별 예방 가능한 항체반응을 획득하는 피험자 비율 및
- anti-PT, anti-FHA에 대한 백신반응을 획득하는 피험자 비율

# Multiplicity Problem

## Primary Variables : Composite Variable

- 주 목적과 결부된 다중측정치로부터 하나의 일차변수가 선택될 수 없는 경우

- ▶ 다중 측정치를 단일 또는 복합변수로 통합하거나 조합할 수 있음
- ▶ 실제로 일차변수가 때때로 다중적 임상 검사치의 조합으로 나타나기도 함

예) 관절염, 정신질환 등에서 사용하는 평가 척도.

이러한 접근은 다중성 문제를 해결하여 제1종 오류를 조정해 줄 필요는 없음

다중 검사치의 조합 방법은 임상시험계획서에 명시되어야 하고, 임상적으로 적절한 유용성의 관점에서 얻질 결과 척도에 대한 설명도 제시되어야 한다. 복합변수가 일차변수로 사용되는 경우에 각 구성 성분이 타당성과 의미를 가지고 있다면, 종종 구성 성분 별로 분석된다. 평가 척도가 일차변수로 사용되는 경우에는 그 내용 타당도, 평가자간 신뢰도, 평가자내 신뢰도, 질병 위중도의 변화 감지를 위한 반응도와 같은 요소들을 고려하여야 한다.

【부 록】 한글판 WOMAC 지수

한글판 WOMAC 지수						
구분	항목과 평가내용	평가				
		불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	걷기					
2	계단 오르기					
3	야간					
4	휴식					
5	체중부하					
		불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	아침 경직					
2	낮 동안의 경직					
		불편하지 않다	조금 불편하다	보통이다	많이 불편하다	매우 많이 불편하다
1	계단 내려오기					
2	계단 올라가기					
3	앉은 자세에서 일어나기					
4	서기					
5	무릎 굽히기					
6	평지 걷기					
7	자동차 타기와 내리기					
8	쇼핑가기					
9	양말신기					
10	침대에서 일어나기					
11	양말벗기					
12	침대에 눕기					
13	욕조에 들어가기와 나오기					
14	앉기					
15	화장실에 들어가기와 나오기					
16	힘든 집안일					
17	가벼운 집안일					

Scale(point)	Subscale
Pain(20)	Pain walking, pain on stairs, night pain, sitting pain, standing pain
Stiffness(8)	morning, day
Physical function(68)	Going down stairs, going up stairs, arising from sitting, standing, bending, walking on flat ground, getting in and out of a car, shopping, put on socks, arising from bed, taking off socks, lying down, getting in and out of bath, sitting, getting on and off the toilet, heavy chores, light chores
Total(96)	

# Multiple Primary Variables

- 때로 각각의 변수가 치료 효과의 범위를 충분히 반영할 수 있는 측도라면, 이들 중 하나 이상의 변수들을 주 효과 변수로 함께 사용하는 것이 권장되기도 함
- 다중일차변수에 대한 계획된 해석 방법은 면밀하게 기술되어야 함
- 어떤 변수에 영향을 미치는지 여부와 임상시험의 객관성을 확보하기 위하여 최소의 변수만 필요한 것인지, 아니면 모든 변수가 다 필요한 것인지를 명백히 하여야 함
- 주 가설 또는 연구 대상인 가설과 평가 변수(예컨대 평균, %, 분포)들은 미리 정의된 일차변수와 관련하여 명확하게 기술되어야 하고, 통계적 추론을 위한 접근 방법도 명백히 묘사되어야 함
- 다중 비교시에 발생할 수 있는 문제와 관련하여 제 1종 오류에 대한 효과를 설명하고, 그 조절 방법도 임상시험계획서에 명시하여야 함
- 제시된 일차변수간의 상관도는 제 1종 오류에 대한 영향을 평가할 때 고려하여야 함
- 임상시험의 목적이 일차 변수들의 효과를 증명하는 데 있다면 제 1종 오류를 조절할 필요는 없지만 제 2종 오류나 피험자 수에 대한 영향은 주의 깊게 고려하여야 함

# Multiplicity Problem

## Multiple Primary Objectives

FDA U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

### 3-arm trials with a new treatment, an active control, and placebo

- Comparisons of interest:
  - Is new treatment superior to placebo?
  - Is the active control superior to placebo?
  - Is the new treatment at least non-inferior to active control with a specified margin of non-inferiority?
- Approaches:
  - Koch and Rohmel (2004); Hauschke and Pigeot (2005); Rohmel and Pigeot (2009)

48

FDA U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

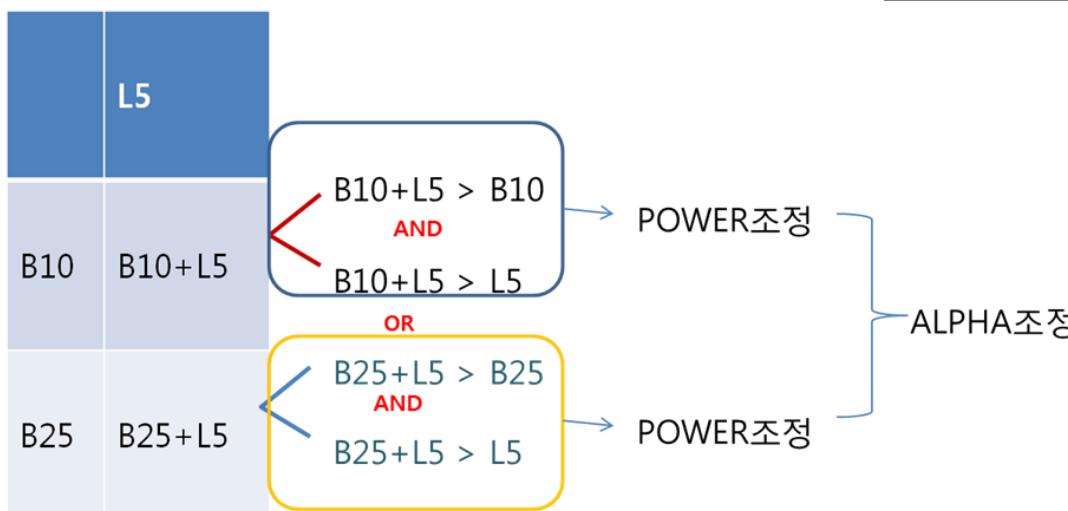
www.fda.gov

### Drugs combination trials

- Usually a factorial trial with treatments A+B, A, B and placebo; A and B are approved components
- Important comparisons: A+B vs A, A+B vs B, and A+B vs. placebo
  - No multiplicity adjustment. Each test is performed at the 0.025 level by 1-sided test
- Other comparisons: A vs. placebo, and B vs. placebo
- Statistical test strategy much more involved:
  - when multiple drug combination (e.g., drugs A, B, C combined), multiple doses and multiple endpoints

47

Source : www.fda.gov



21

# Multiplicity Problem

## Multiple Comparison

나병환자치료를 위한 신약(T)개발.

신약(T)과 기준치료제 (C) 및 위약(P)비교, 각 군당 10명.

나병균(leprosy bacilli) 수 측정

신약(T)	위약(Placebo)	대조약(C)
6	0	13
0	2	10
2	3	18
8	1	5
11	18	23
4	4	12
13	14	5
1	9	16
8	1	1
0	9	20

## One-way ANOVA

group	관측치 수	Mean±SE	p-value	Multiple Comparison
Control(1)	10	12.3±2.26	0.0305	1=2, 2=3,
Placebo(2)	10	6.1±1.95		
Test(3)	10	5.3±1.47		

- P-value from One-way ANOVA
- Multiple comparison by Tukey's method

### Duncan's Multiple Range Test

Means with the same letter are not significantly different.

Duncan Grouping	Mean	N	group
A	12.300	10	Control
B	6.100	10	Placebo
B	5.300	10	Test

### Tukey's Studentized Range (HSD)

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	group
A	12.300	10	Control
A	6.100	10	Placebo
B	5.300	10	Test

### Student-Newman-Keuls Test

Means with the same letter are not significantly different.

SNK Grouping	Mean	N	group
A	12.300	10	Control
B	6.100	10	Placebo
B	5.300	10	Test

### Bonferroni (Dunn) t Tests

Means with the same letter are not significantly different.

Bonferroni Grouping	Mean	N	group
A	12.300	10	Control
A	6.100	10	Placebo
B	5.300	10	Test

cf) Dunnett's Test

5

## Sample Size Calculation

# Procedures for Sample Size Calculation

In practice, two kinds of errors occur when testing hypotheses.

$$\alpha = P(\text{type I error}) = P(\text{reject } H_0 \text{ when } H_0 \text{ is true})$$

$$1 - \alpha = 1 - P(\text{type I error}) = 1 - P(\text{reject } H_0 \text{ when } H_0 \text{ is true}) \\ = P(\text{fail to reject } H_0 \text{ when } H_0 \text{ is true})$$

Ex)

$$X_i \sim \text{iid } N(\mu, \sigma^2), i = 1, \dots, n$$

When  $\sigma^2$  is known, a  $(1 - \alpha)$  100% CI for  $\mu$  can be obtained as

$$\bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$E = |\bar{x} - \mu| = z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} : \text{maximum error}$$

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \sigma^2}{E^2}$$

$$\beta = P(\text{type II error}) = P(\text{fail to reject } H_0 \text{ when } H_0 \text{ is false})$$

$$\text{Power} = 1 - \beta = P(\text{reject } H_0 \text{ when } H_0 \text{ is false})$$

we assume (i)  $\sigma_T^2$  and  $\sigma_C^2$  are known, (ii)  $n_T = n_C = n$ .

Z-statistic can be used to test the mean difference.

The Z-test is given by

$$Z = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n} + \frac{\sigma_C^2}{n}}} \sim N(0, 1), \quad \text{under } H_0: \mu_T - \mu_C = 0$$

$$R: |Z| > z_{\alpha/2}$$

$$\mu^* = \frac{\delta}{\sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n} + \frac{\sigma_C^2}{n}}} > 0 \sim N(\mu^*, 1), \quad \text{under } H_1: \mu_T - \mu_C = \delta$$

The corresponding power is then given by

$$P\{|N(\mu^*, 1)| > z_{\alpha/2}\} \approx P\{N(\mu^*, 1) > z_{\alpha/2}\} \\ = P\{N(0, 1) > z_{\alpha/2} - \mu^*\}.$$

To achieve the desired power of  $(1 - \beta)100\%$ , we set

$$z_{\alpha/2} - \mu^* = -z_\beta.$$

This leads to

$$n = \frac{(\sigma_T^2 + \sigma_C^2)(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{\delta^2}.$$

# Procedures for Sample Size Calculation

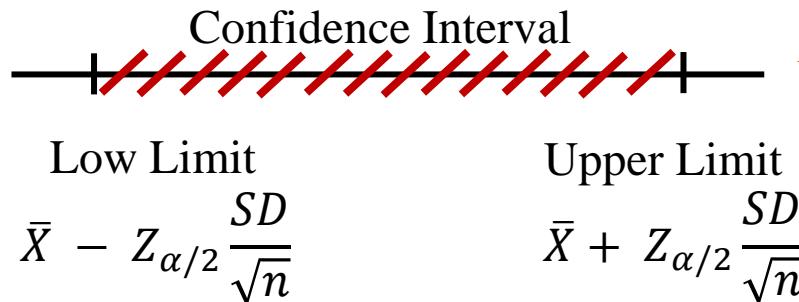
## Precision Analysis

정해진 Type I error(Significance level,  $\alpha$ )에서 희망하는 정밀도가 존재한다는 방식으로 표본 크기를 구함  
간단하고 계산하기 쉽지만 차이의 참값을 탐지할 가능성이 낮음

### Formula

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \sigma^2}{E^2}$$

$z_{\alpha/2}$  : 표준 정규분포의  $\frac{\alpha}{2}$ 째 백분위수, E :  $\mu$  추정에 있어 최대 오차



신뢰구간의 정밀도  
는 구간의 넓이에  
좌우됨

# Procedures for Sample Size Calculation

## Power Analysis

TypeIerror(Significance level,  $\alpha$ )가 주어진 상태에서 바람직한 Statistical power( $1 - \beta$ )을 얻기 위해  
표본 크기를 선택하는 방법  
임상연구에서 표본크기를 추정하기 위해 주로 사용

Type of comparison	$H_1$	$H_0$	Sample size for control group	Sample size for test group
Test for Equality	$\mu_t - \mu_c \neq \delta$	$\mu_t - \mu_c = \delta$	$n_c = \frac{(1 + 1/k)\sigma^2(Z_{\alpha/2}^2 + Z_\beta^2)}{(\mu_t - \mu_c - \delta)^2}$	$n_t = kn_c$
Test for Superiority	$\mu_t - \mu_c > \delta (> 0)$	$\mu_t - \mu_c \leq \delta$	$n_c = \frac{(1 + 1/k)\sigma^2(Z_{\alpha/2}^2 + Z_\beta^2)}{((\mu_t - \mu_c) - \delta)^2}$	$n_t = kn_c$
Test for Non-inferiority	$\mu_t - \mu_c > \delta (< 0)$	$\mu_t - \mu_c \leq \delta$	$\delta > 0 : Superiority,$ $\delta < 0 : Non-inferiority$	
Test for Equivalence	$ \mu_t - \mu_c  < \delta$	$ \mu_t - \mu_c  \geq \delta$	$n_c = \frac{(1 + 1/k)\sigma^2(Z_{\alpha/2}^2 + Z_\beta^2)}{(\delta -  \mu_t - \mu_c )^2}$	$n_t = kn_c$

### Formula

가정

- 1) 이표본 평행설계
- 2) 모분산( $\sigma^2$ )을 있다고 가정
- 3) 시험군과 대조군의 모분산은  $\sigma^2$ 로 서로 같음
- 4)  $\mu_t - \mu_c$ 는 시험군의 모평균( $\mu_t$ )과 대조군의 모평균( $\mu_c$ )의 차이
- 5)  $\mu_t - \mu_c > 0$ 일 때 대조군 대비 시험군이 더 낫다고 판단
- 6)  $\delta$ 은 효과차이 검정에서의 임상적으로 유의한 차이, 비열등성 검정에서의 비열등성 한계, 우월성 검정에서의 우월성 한계, 동등성 검정에서의 동등성 한계로 가정

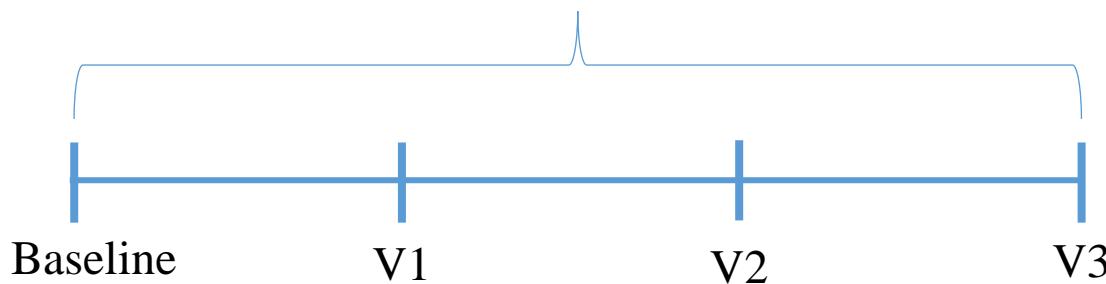
- 7) k는 할당비에 대한 상수
- 8)  $n_t$ 는 시험군의 표본 크기이고  $n_c$ 는 대조군의 표본 크기
- 9)  $Z_{\frac{\alpha}{2}}$ ,  $Z_\alpha$ ,  $Z_\beta$ ,  $Z_{\frac{\beta}{2}}$ 은 표준 정규분포의  $\frac{\alpha}{2} th$ 째,  $\alpha$ 째,  $\beta$ 째,  $\frac{\beta}{2} th$ 째 백분위수이다

# 6

## Analysis of Covariance

# ● 공분산분석(Analysis of Covariance)

- Subjects/patients의 기저상태가 동질하지 않을때
- response/dependent variable에 영향을 미치리라 판단되는 제3의변수-혼란변수, 층화요인, 예후인자-를 고려
- 연구 계획단계에서 미리 정의



# ● 공분산분석(Analysis of Covariance)

- 분산분석과 회귀분석이 결합된 형태
- 분산분석모형에 연속변수를 추가하여 오차를 줄이면서 분석의 정밀도를 높일 수 있는 방법
- 예) 일원분산분석모형에 회귀변수 하나 더해진 형태

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta x_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

$y$  : 반응변수

$\alpha_i$  : 요인 A의 i번째 수준의 효과(i번째 수준=각각의 group)

$x$  : 회귀변수, 공변수(Covariate, Concomitant Variable)

$\beta$  : 회귀계수

$i = 1, \dots, k, j = 1, \dots, n_i$

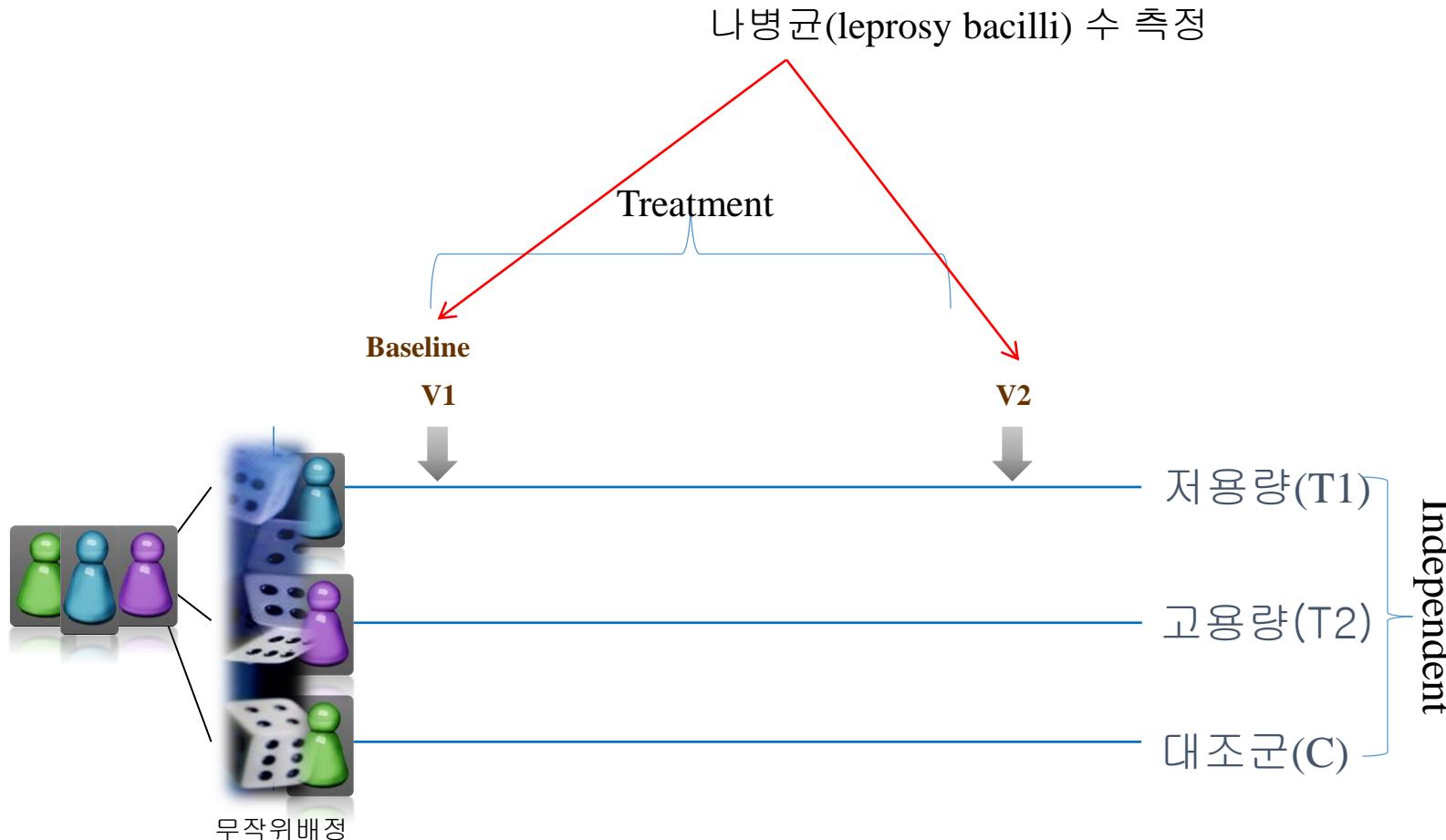
- 공분산분석 가설

$$H_0 : \alpha_i = 0 \text{ for all } i$$

$$H_1 : \alpha_i \neq 0 \text{ for at least one } i$$

# ● Study Design : Parallel Design

Ex) 나병환자치료를 위한 신약 개발.  
신약 저용량(T1), 고용량(T2)와 기존치료제 (C)비교  
각 군당 10명.



## ●example

신약(T1)		신약(T2)		대조약(C )	
치료전(baseline)	치료후(V2)	치료전(baseline)	치료후(V2)	치료전(baseline)	치료후(V2)
11	6	6	0	16	13
8	0	6	2	13	10
5	2	7	3	11	18
14	8	8	1	9	5
19	11	18	18	21	23
6	4	8	4	16	12
10	13	19	14	12	5
6	1	8	9	12	16
11	8	5	1	7	1
3	0	15	9	12	20

▷ covariate : 치료전의 세균수 (치료후의 세균수는 치료전의 세균수에 크게 의존하므로)

## ● Assumption for ANCOVA

A1. 처리별 기울기가 동일하다.

Step 1 : 기울기의 동질성 검정

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_a \quad \leftarrow \text{공분산 분석을 하려면 기울기 동질성이 만족되어야 함. 즉, 이 가설은 기각되면 안됨.}$$

A2. 공변량의 효과는 0이 아니다.

Step 2 : 회귀계수들의 동질성검증으로 확립된 공통기울기(공변량의 효과)  $\beta = 0$  인지를 검증

$$H_0 : \beta = 0 \quad \leftarrow \text{공분산 분석을 하려면 이 가설은 기각되어야 함.}$$

# ● Example : Output

A1. 처리별 기울기가 동일하다.

Step 1 : 기울기의 동질성 검정

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_a$$

Dependent Variable: y (Visit 2 나병균수)

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	5	891.14205	178.22841	10.76	<.0001
Error	24	397.55795	16.564915		
Corrected Total	29	1288.7			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y Mean
0.691505	51.51901	4.070002	7.9

H0기각못함.  
기울기 동질성 만족

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
drug	2	8.5025845	4.2512923	0.26	0.7757
X (baseline)	1	564.56753	564.56753	34.08	<.0001
x*drug	2	19.644645	9.8223226	0.59	0.5606

\* 공분산 분석을 하려면 기울기 동질성이 만족되어야 함

# ● Example : Output

A2. 공변량의 효과는 0이 아니다.

Step 2 : 회귀계수들의 동질성검증으로 확립된 공통기울기(공변량의 효과)가 0인지 검증

$$H_0 : \beta = 0$$

Dependent Variable: y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	871.4974	290.49913	18.1	<.0001
Error	26	417.2026	16.046254		
Corrected Total	29	1288.7			

세운 모형이 적합

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y Mean
0.676261	50.70604	4.005778	7.9

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
drug	2	68.553711	34.276855	2.14	0.1384
X(공변량)	1	577.8974	577.8974	36.01	<.0001

H0기각 →  
공변량이 유의

\*공분산 분석을 하려면  
이 가설은 기각되어야 함.

p-value(=0.1384)>0.05 → 치료전의 나병수를 감안한 상태에서 세개의 나병치료약은 서로 다르지 않다.

# ● Example : Output

## LSMean

drug	y	LSMEAN	Standard Error	LSMEAN Number
Control	<b>10.1611017</b>	1.3159234		<b>1</b>
Test 1	<b>6.7149635</b>	1.2884943		<b>2</b>
Test 2	<b>6.8239348</b>	1.272469		<b>3</b>

Least Squares Means for effect drug

Pr > |t| for H0: LSMean(i)=LSMean(j)

Dependent Variable: y

i/j	1	2	3
1		0.0793	0.0835
2			0.9521
3			

## Visit2

drug	MEAN	Standard Error	P-value	One-way ANOVA :
Control	12.3	2.2610224	0.0305	
Test 1	5.3	1.4685594		
Test 2	6.1	1.9462214		

## ● Example : Table

		p-value from ANCOVA	LSMean	SE	95% CI
					하한값 상한값
ANCOVA parameter					
	Drug	0.1384			
	Baseline	<.0001			
Least Square Means and Drug difference					
	Test 1		6.71	1.288	4.066 9.364
	Test 2		6.82	1.272	4.208 9.440
	Control		10.16	1.316	7.456 12.866
	Test 1 - Control	0.0793			-7.324 .432
	Test 2- Control	0.0835			-7.148 .474
	Test 1-Test 2	0.9521			-3.799 3.581

---

# Q & A



rachun@hanmail.net