

# 의약통계기초론

## : 의약학분야에서의 통계

성균관대학교 약학대학

정한얼

## ▪ 담당강사

- 정한얼 (성균관대학교 약학대학 박사후연구원 및 강사)
  - 학력
    - 한국과학기술원(KAIST) 생명과학 학사 (2011-2016)
    - 서울대학교 보건대학원 보건학(역학) 석사 (2016-2018, 지도교수: 조성일 교수님)
    - 성균관대학교 약학대학 약학 박사 (2018-2021, 지도교수: 신주영 교수님, 세부전공: 약물역학)
  - 경력
    - 성균관대학교 약학대학 박사후연구원 (2021-현재)
    - 성균관대학교 약학대학 강사 (2021-현재)

# 강의소개

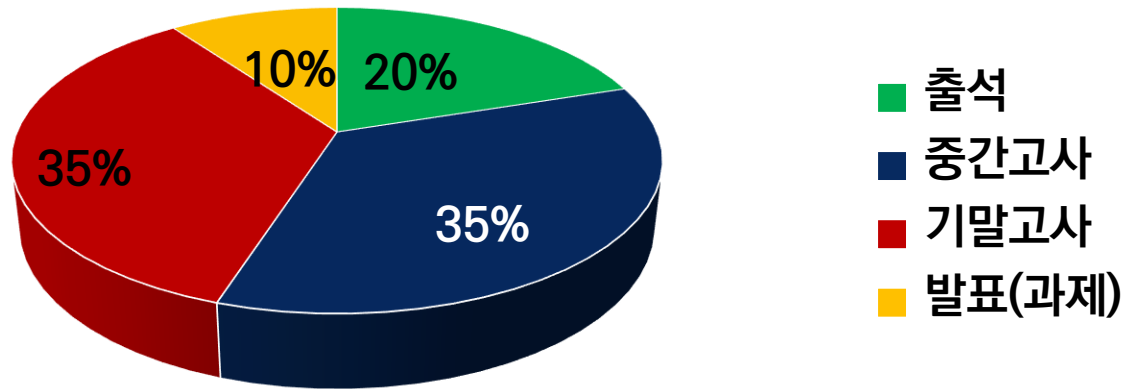
## 강의일정

주차 (일자)	강의내용	주차 (일자)	강의내용
1주차 (9/3)	의약학분야에서의 통계	9주차 (10/29)	상관분석과 회귀분석
2주차 (9/10)	확률, 확률분포, 그리고 표본분포의 이해	10주차 (11/5)	다중회귀분석
3주차 (9/17)	범주형 자료분석	11주차 (11/12)	로지스틱 회귀분석
4주차 (9/24)	연속형 자료분석 1	12주차 (11/19)	생존자료 분석 1
5주차 (10/1)	연속형 자료분석 2	13주차 (11/26)	생존자료 분석 2
6주차 (10/8)	시계열 분석	14주차 (12/3)	학생 과제물 발표(2): 의약학통계 적용사례 논문
7주차 (10/15)	학생 과제물 발표(1): 의약학통계 적용사례 논문	15주차 (12/10)	기말고사
8주차 (10/22)	중간고사		

# 강의소개

## ■ 성적평가

### • 평가기준



### • 학생발표: 개인발표 (과제제출 방식 추후 공지 예정)

- 발표 1 (~10/13): 기술통계량 / 시계열 분석이 활용된 의약학 논문 선택, 요약, 발표
- 발표 2 (~12/1): 회귀분석 / 로지스틱 회귀분석 / 생존분석이 활용된 의약학 논문 선택, 요약, 발표
- 제출자료: 논문 원문, 발표자료
- 발표 시간: 15분 (발표자 선정 시 만점 부여)

# 목차

1. 통계학의 정의
2. 의약학분야에서의 통계
3. 모집단과 표본
4. 통계적 추론
5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법

# 목차

1. 통계학의 정의
2. 의약학분야에서의 통계
3. 모집단과 표본
4. 통계적 추론
5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법

# 통계학의 정의

## ▪ 통계학(Statistics)의 어원

- “영토 내의 과세 가능한 농지” 또는 “군사목적에 따른 젊은 남자의 수 파악” 목적으로 최초 발달
- “국가(state)의 상태(state)를 살핀다” 라는 의미에서 시작

## ▪ 통계학의 정의

- 일반적 의미
  - ① 자료, 데이터; ② 수적 관찰; ③ 수량적 정보
- 학문적 의미
  - ① 통계학적 방법
  - ② 수량적 자료를 수집, 처리, 제시, 분석하고 나아가 결론을 도출하는 방법을 과학적으로 연구하는 학문

# 통계학의 정의

## 통계학의 종류

구분	기술통계학 (Descriptive Statistics)	추론통계학 (Inferential Statistics)
목적	특정 집단의 자료를 수집, 정리, 분석하고 해당 집단의 특성, 성질을 기술	관찰된 소집단의 자료를 통해 미지의 전체 집단으로 결과를 일반화
목표	서술을 목표로 함 (대표값, 표, 그림 등)	추론을 목표로 함 (추정, 가설검정 등)
예시	시험성적 특징을 평균 및 범위로 제시하고자 함	새로 개발된 백신의 효과를 증명하기 위해서 모집된 연구 참여자를 대상으로 임상시험을 수행하여 전체 집단에서의 백신의 효과를 추정하고자 함



# 목차

1. 통계학의 정의
- 2. 의약학분야에서의 통계**
3. 모집단과 표본
4. 통계적 추론
5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법

# 의약학분야에서의 통계

## ■ 의약학통계학(Biostatistics)이란?

- 자료를 수집하고, 자료가 지니고 있는 뜻을 기술하고 (기술통계학), 결론을 도출하여 (추론통계학) 보건학, 의학 등에서 주로 발생하는 현상을 다루는 통계학의 한 분야
- 의약학통계학을 다뤄야하는 이유는 주요 연구 주제인 “생물학적 현상”은 물리학적, 화학적 현상과 같이 일정한 법칙에 따라 결정되지 않고 항상 일정하지 않으며, 변화가 많기 때문
  - 산(Acid)에 리트머스 시험지를 담그면 항상 빨간색으로 변함
  - 두통이 있는 환자에게 아스피린을 투여한다고 해도 항상 두통이 해소되는 것은 아님
- 이러한 생물학적 현상의 차이는 실제 차이이거나 확률적 변동(Random Variation)에 의해 발생하므로, 연구자는 어느 정도가 확률적 변동에 의한 차이이고 어느 정도가 실제 차이인지 판단해야 하는데, 이러한 과정을 통계학적 방법을 활용하여 수행할 수 있기 때문

# 의약학분야에서의 통계

## ■ 의약학통계학 기반 의사결정 예시

- 새로운 의약품의 허가를 승인 할 것인지?
  - 임상시험 결과를 기반으로 시판허가 여부 판단: 우위성 검정, 동등성 검정, 비열등성 검정
- 생산된 의약품의 품질은 일정한가?
  - Quality-by-Design(QbD) 시스템을 통해 의약품 품질 평가: 통계적 기법 기반 시스템
- 새로운 의약품을 급약품목으로 등재할 것인가?
  - 경제성 평가 후 등재여부 판단: 비용분석, 생존분석 등을 활용한 안전성, 유효성 평가
- 시판 중인 의약품을 시판중지 또는 사용제한 조치를 할 것인가?
  - 약물감시, 관찰연구 수행 후 판단: 실마리정보 탐지, 발생률, 생존분석 등 활용한 안전성, 유효성 평가

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(1)

### • Vioxx (Rofecoxib)

- Merck사에서 출시한 COX-2 inhibitor, 다른 의약품보다 GI 관련 이상반응 적은 장점 보유
- Timeline: Rofecoxib Scandal
  - 1998년 11월: 8개 연구결과(총 연구대상자: 5,400명)를 기반으로 미국 FDA에 허가 요청
  - 1999년 1월: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research study(VIGOR study) 시작
    - \* 8,000명 이상을 모집한 큰 연구, Naproxen을 대조약으로 설정하여 GI 관련 이상반응 안전성 평가
  - 1999년 5월: 미국 FDA Vioxx 시판 허가
  - 1999년 10월: VIGOR study 1st 미팅, GI 이상반응 발생 Vioxx군 < Naproxen군 확인

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)

### • Vioxx (Rofecoxib)

- VIGOR study 2차 미팅 이후, Vioxx로 인한 심각한 심혈관계 이상반응 지속적 보고

- \* 1999년 12월: Naproxen군 대비 Vioxx군에서 2배 이상 발생

- \* 연구의 결과변수로 심혈관계 이상반응 추가

- 2000년 3월: VIGOR study 연구결과 도출

- 2000년 5월: NEJM에 VIGOR study 연구결과 논문 제출

- \* 2배 이상의 심혈관계 이상반응 위험이 관찰되었음에도 불구하고 최종결론을 GI 관련 이상반응이 적다는 것에만 초점

- 판매 지속 및 대장용종 예방효과에 대한 추가 임상시험 시작

#### CONCLUSIONS

In patients with rheumatoid arthritis, treatment with rofecoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, **is associated with significantly fewer clinically important upper gastrointestinal events** than treatment with naproxen, a nonselective inhibitor.

#### VIGOR data: Higher cardiovascular risk with rofecoxib than with naproxen

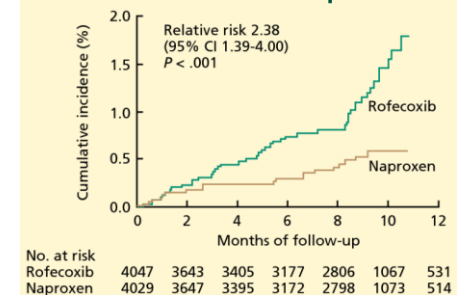


FIGURE 1. Time to cardiovascular adverse event in the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) trial.

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(3)

### • Vioxx (Rofecoxib)

- 2002년부터 2004년까지 Vioxx의 심혈관계 이상반응 위험성을 확인한 연구 다수 출판

**TABLE 1**

**Epidemiologic studies of rofecoxib and cardiovascular risk**

	STUDY	N (TOTAL)	N (ROFECOXIB)*	RELATIVE RISK†	P-VALUE	
Myocardial Infarction	Solomon et al <sup>6</sup>	54,475	941	1.40	.005	2004
MI and CV death	Ray et al <sup>7</sup>	378,776	24,132	1.93	.024	2002
Congestive Heart Failure	Mamdani et al <sup>24</sup>	166,964	12,156	1.0	NS	2003
	Mamdani et al <sup>25</sup>	138,882	14,583	1.8	< .05	2004
Composite of MI and sudden cardiac death	Graham et al <sup>5</sup>	1,394,764	26,748	3.15	< .05	2004

\*Rofecoxib use of 1–30 days (Solomon et al<sup>6</sup>), new use of rofecoxib > 25 mg (Ray et al<sup>7</sup>), any use of rofecoxib (both of the Mamdani et al studies<sup>24,25</sup>), and current use of rofecoxib > 25 mg (Graham et al<sup>5</sup>).

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(4)

- Vioxx (Rofecoxib)

- 2004년 9월: 하지만 대장용종 예방효과에 관한 또 다른 임상시험 (APPROVe study) 에서 역시 Vioxx로 인한 심각한 심혈관계 이상반응의 위험이 확인되자 자발적으로 시장철수

- \* Vioxx 복용 후 18개월 후에 심각한 심혈관계 이상반응 발생

- 미국에서만 약 200만여 명이 복용했을 것으로 추정
- 이후 Lancet 저널에 게재된 연구에 따르면, 총 88,000여 명의 환자가 심근경색을 경험했고 그 중 38,000여 명이 사망한 것으로 밝혀짐

# 의약학분야에서의 통계

## ■ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)



- Avandia (Rosiglitazone)

- GSK에서 출시한 TZD (당뇨병 치료제), 시판중인 Troglitazone보다 간독성 적은 장점 보유
- Timeline: Rosiglitazone Controversy
  - 1999년 5월: 美FDA는 심사위원들의 이상지질효과, 부종, 심근허혈증 우려 표출에도 불구하고 Rosiglitazone 시판 승인
  - 1999년 7월: 저명한 내분비내과 전문의가 Rosiglitazone의 심혈관계 안전성 우려 공공 제기
  - 2001년 1월: Thiazolidinediones 계열 약물과 심부전 발생 위험 간 연관성 연구결과 보고
  - 2002년 12월: 美FDA “Rare Reports” of Rosiglitazone-induced 울혈성심부전 경고 문구 추가



# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)

### • Avandia (Rosiglitazone)

- 2005년 9월: 37개 Rosiglitazone 임상시험 분석 결과 높은 심근허혈증 위험 발견 (GSK 내부 연구)
  - \* 결과는 GSK 홈페이지에 게시 및 미국 FDA와 공유 되었으나 학술논문으로 출판되지는 않음
- 2006년 9월: Rosiglitazone군에서 심혈관계 AE & 울혈성심부전 발생 더 많음 (DREAM 연구)
- 2006년 10월: 42개 임상시험 분석 결과 더 강한 CV AE와의 연관성 파악 (GSK 내부 연구)
  - \* 결과는 GSK 홈페이지에 게시 및 미국 FDA와 공유 되었으나 학술논문으로 출판되지는 않음
- 2006년 12월: Rosiglitazone군에서 심근경색 발생이 더 많이 보고됨 (ADOPT 연구)

# 의약학분야에서의 통계

## ■ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)

### • Avandia (Rosiglitazone)

#### ➔ Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial

The DREAM (Diabetes REduction Assessment)

##### Summary

**Background** Rosiglitazone is a thiazolidinedione. The aim of this study was to assess of developing the condition.

**Methods** 5269 adults aged 30 years or older with no previous cardiovascular disease were randomised to rosiglitazone (8 mg daily; n=2365) or placebo (n=2365) in a composite of incident diabetes.

**Findings** At the end of study, 59 individuals in the rosiglitazone group and 79 in the placebo group were much the same in both groups. 306 (11.6%) individuals in the rosiglitazone group developed heart failure, compared with 308 (11.6%) in the placebo group.

**Interpretation** Rosiglitazone at 8 mg daily had no effect on the likelihood of regression to normoglycaemia.

	Rosiglitazone group (n=2635)	Placebo group (n=2634)	HR (95% CI)	p
Composite primary outcome*	306 (11.6%)	686 (26.0%)	0.40 (0.35-0.46)	<0.0001
Diabetes	280 (10.6%)	658 (25.0%)	0.38 (0.33-0.44)	<0.0001
Diagnosed by FPG/OGTT	231 (8.8%)	555 (21.1%)	0.38 (0.33-0.44)	<0.0001
Physician diagnosed	49 (1.9%)	103 (3.9%)	0.47 (0.33-0.66)	<0.0001
Death	30 (1.1%)	33 (1.3%)	0.91 (0.55-1.49)	0.7
Regression (FPG <6.1 mmol/L)†	1330 (50.5%)	798 (30.3%)	1.71 (1.57-1.87)	<0.0001
Regression (FPG <5.6 mmol/L)†	1016 (38.6%)	540 (20.5%)	1.83 (1.65-2.04)	<0.0001
Cardiovascular events composite*	75 (2.9%)	55 (2.1%)	1.37 (0.97-1.94)	0.08
Myocardial infarction	15 (0.6%)	9 (0.3%)	1.66 (0.73-3.80)	0.2
Stroke	7 (0.3%)	5 (0.2%)	1.39 (0.44-4.40)	0.6
Cardiovascular death	12 (0.5%)	10 (0.4%)	1.20 (0.52-2.77)	0.7
Confirmed heart failure‡	14 (0.5%)	2 (0.1%)	7.03 (1.60-30.9)	0.01
New angina	24 (0.9%)	20 (0.8%)	1.20 (0.66-2.17)	0.5
Revascularisation	35 (1.3%)	27 (1.0%)	1.29 (0.78-2.14)	0.3
Myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death	32 (1.2%)	23 (0.9%)	1.39 (0.81-2.37)	0.2

Data are number (%). \*Rows are not mutually exclusive for components of the composite—if a participant had more than one component of the composite then they are counted in the relevant row. †Regression implies achieving a normal fasting glucose concentration (as defined in both rows) and 2-h plasma glucose level. ‡Defined as acute treatment with at least two of the following criteria: typical signs and symptoms, typical radiological evidence, use of diuretics, vasodilators, or inotropes. FPG=fasting plasma glucose. OGTT=oral glucose tolerance test.

Table 2: Primary and other outcomes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLE

## Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy

Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Steven M. Haffner, M.D., William H. Herman, M.D., M.P.H., Rury R. Holman, F.R.C., Barbara G. Kravitz, M.S., John M. Lachin, Sc.D., M. C. Bernard Zinman, M.D., F.R.C.P.C., and Giancarlo Viberti for the ADOPT Study Group \*

Table 2. Adverse Events, Laboratory Assessment, Concomitant Use of Cardiovascular Drugs, Hospitalization, and Death.*						
Variable	Rosiglitazone (N=1456)		Metformin (N=1456)		Glyburide (N=1441)	
	Serious Events	Total Events	Serious Events	Total Events	Serious Events	Total Events
Adverse events — no. of patients (%)						
Total events	346 (23.8)	1338 (91.9)	331 (22.8)	1341 (92.2)	308 (21.4)	1321 (91.7)
Cardiovascular disease	49 (3.4)	62 (4.3)	46 (3.2)	58 (4.0)	26 (1.8)†	41 (2.8)
Myocardial infarction						
Fatal	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.2)
Nonfatal	22 (1.5)	25 (1.7)	18 (1.2)	21 (1.4)	11 (0.8)	15 (1.0)
Congestive heart failure (investigator-reported)	12 (0.8)	22 (1.5)	12 (0.8)	19 (1.3)	3 (0.2)†	9 (0.6)†
Stroke	13 (0.9)	16 (1.1)	17 (1.2)	19 (1.3)	12 (0.8)	17 (1.2)
Peripheral vascular disease	7 (0.5)	36 (2.5)	6 (0.4)	27 (1.9)	4 (0.3)	31 (2.2)
Gastrointestinal events	8 (0.5)	335 (23.0)	7 (0.5)	357 (24.5)	3 (0.2)	316 (21.9)
Nausea	2 (0.1)	112 (7.7)	0	170 (11.7)‡	0	99 (6.9)
Vomiting	0	58 (4.0)	1 (0.1)	84 (5.8)‡	0	45 (3.1)
Diarrhea	1 (0.1)	129 (8.9)	1 (0.1)	345 (23.7)‡	0	142 (9.9)
Abdominal discomfort	5 (0.3)	161 (11.1)	6 (0.4)	224 (15.4)‡	3 (0.2)	163 (11.3)
Hypoglycemia§	1 (0.1)	142 (9.8)	1 (0.1)	168 (11.6)	8 (0.6)†	557 (38.7)‡
Weight gain	3 (0.2)	100 (6.9)	0	18 (1.2)‡	0	47 (3.3)‡
Edema	2 (0.1)	205 (14.1)	0	104 (7.2)‡	2 (0.1)	123 (8.5)‡
Laboratory assessment¶						
ALT — IU/L						
Mean	21.4		24.9‡		27.2‡	
95% CI	20.6-22.2		24.1-25.8		26.3-28.1	
ALT >3 times upper limit of normal — no. of patients (%)	14 (1.0)		16 (1.1)		11 (0.8)	
Hematocrit — %						
Mean	40.6		41.6‡		42.7‡	
95% CI	40.4-40.8		41.4-41.8		42.5-42.9	
Hematocrit <25 percentage points below the reference range — no. of patients (%)	41 (2.8)		22 (1.5)†		14 (1.0)†	
LDL cholesterol — mg/dL						
Mean	104.0		96.5‡		99.3‡	
95% CI	101.7-106.4		94.4-98.8		96.9-101.9	

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)

### • Avandia (Rosiglitazone)

- 2007년 1월: GSK의 Rosiglitazone-심혈관계 이상반응 메타분석 위한 환자단위 자료 요청 거절했으나 Pioglitazone 요청 승인
- 2007년 5월 1일: 42개의 Rosiglitazone-심혈관계 이상반응 메타분석 연구 결과 투고
- 2007년 5월 3일: 투고된 연구 리뷰어가 논문의 사본 GSK에 송부; GSK 내부 분석 결과 메타분석 결과와 일치
- 2007년 5월 21일: Rosiglitazone-심혈관계 이상반응 메타분석 결과 출판
- 2007년 7월 30일: 미국 FDA 자체 Rosiglitazone-심혈관계 이상반응 메타분석 결과 통계적으로 유의한 위험 보고 (RR 1.4)

# 의약학분야에서의 통계

## ■ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 안전성(2)

- Avandia (Rosiglitazone)



### Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

**Table 5. Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes for Patients Receiving Rosiglitazone versus Several Comparator Drugs.**

Comparator Drug	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>Myocardial infarction</b>		
Metformin	1.14 (0.70–1.86)	0.59
Sulfonylurea	1.24 (0.78–1.98)	0.36
Insulin	2.78 (0.58–13.3)	0.20
Placebo	1.80 (0.95–3.39)	0.07
Combined comparator drugs	1.43 (1.03–1.98)	0.03
<b>Death from cardiovascular causes</b>		
Metformin	1.13 (0.34–3.71)	0.84
Sulfonylurea	1.42 (0.60–3.33)	0.43
Insulin	5.37 (0.51–56.52)	0.16
Placebo	1.22 (0.64–2.34)	0.55
Combined comparator drugs	1.64 (0.98–2.74)	0.06

**Table 4. Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.**

Study	Rosiglitazone Group no. of events/total no. (%)	Control Group no. of events/total no. (%)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>Myocardial infarction</b>				
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03
<b>Death from cardiovascular causes</b>				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06

Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med (2007).

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

- 진통제 및 NSAIDs 장기 복용으로 인한 GI 및 심혈관계 이상반응을 피하기 위하여 골관절염에 처방
  - 전 세계적으로 2.4조원에 달하는 높은 판매량 보이는 대표적인 건강기능식품
  - 국내에서의 매출 역시 매년 3,000억 원에 달하는 규모
- 하지만 2010년 9월, 글루코사민이 골관절염 치료에 있어 위약 대비 차이가 없는 것 뿐만 아니라 장기 복용 시 위장 기능이 약한 사람들에게는 골관절염이 오히려 악화된다는 주장이 해외에서 제기
- 비슷한 시기에 한국보건의료연구원에서도 40세 이상 일반 성인 및 근골격계 질환자를 대상으로 체계적 문헌고찰을 통해 골관절염 환자에서 글루코사민의 치료효과 연구결과를 발표

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

- 글루코사민은 연골 세포 주변 및 내부에서 발견되는 물질
  - 다섯 가지 제형이 있으며, 국내에서는 의약품과 건강기능식품으로 인허가 가능
  - 2010년 기준 국내 일반의약품 중 글루코사민 함유 의약품은 20품목
- 골관절염은 관절 내부 연골의 약화로 통증이 생기고 기능이 제한되는 만성질환
  - 2009년 국민건강영양조사 연구결과에 따르면, 65세 이상 여성 2명 중 1명이 유병환자였고 70세 이상 여성의 경우에는 56.2%이 유병환자였음

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

- 글루코사민의 임상적 유효성 확인을 위해 RCT 대상 체계적 문헌고찰 수행
- ① 골관절염 환자에서 글루코사민은 통증을 감소시키는가?
- ② 골관절염 환자에서 글루코사민은 관절기능을 향상시키는가?
- ③ 골관절염 환자에서 글루코사민은 관절강 소실을 예방하는가?
- ④ 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴 복합제는 통증 감소 및 관절기능을 향상시키는가?
- ⑤ 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴 복합제는 관절강 소실을 예방하는가?
- ⑥ 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴 복합제는 안전한가?

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

#### ① 골관절염 환자에서 글루코사민은 통증을 감소시키는가?

- 18편 연구결과를 통합한 결과, 위약에 비해 글루코사민의 통증감소 효과가 있었으나, 글루코사민 제조사의 지원을 받지 않은 연구에서는 통증감소 효과의 차이가 없었음.

\* Standardized Mean Difference(SMD): -0.44(95% CI -0.73 to -0.16) vs. -0.01(95% CI -0.11 to -0.09)

#### ② 골관절염 환자에서 글루코사민은 관절기능을 향상시키는가?

- 16편 연구결과를 통합한 결과, 위약에 비해 글루코사민의 관절기능 향상 효과가 있었으나, 글루코사민 제조사의 지원을 받지 않은 연구에서는 관절기능향상 효과의 차이가 없었음.

\* SMD: -0.17(95% CI -0.29 to -0.06) vs. -0.00(95% CI -0.17 to 0.04)



# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

#### ③ 골관절염 환자에서 글루코사민은 관절강 소실을 예방하는가?

- 4편 연구결과를 통합한 결과, 위약에 비해 글루코사민의 관절강 소실 예방 효과가 있었으나, Blinding 처리된 연구참여자들에게서는 관절강 소실 예방 효과가 없었음.

\* SMD: 0.20(95% CI 0.13 to 0.27) vs. 0.17(95% CI -0.02 to 0.27)

#### ④ 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴 복합제는 통증 감소 및 관절기능을 향상시키는가?

- 2편 연구결과를 통합한 결과, 위약에 비해 글루코사민+콘드로이틴 복합제의 통증감소 효과와 관절기능 향상에 대한 효과의 차이가 없었음.

\* SMD: 0.01(95% CI -0.33 to 0.35) & -0.14(95% CI -0.28 to 0.01)

# 의약학분야에서의 통계

## ▪ 의약품 관련 연구결과 기반 의사결정 사례: 유효성

### • 글루코사민 (Glucosamine)

- 정리하면, 글루코사민의 통증 감소, 기능 향상, 관절강 소실 예방 효과의 일관성이 없었음.
- 특히, 글루코사민 제조사의 지원 여부에 따라 통증감소 및 기능 향상 효과의 결과가 달랐고, Blinding 여부에 따라도 통증감소 효과가 서로 달랐음
- 글루코사민의 효과가 없다는 위의 근거에 따라, 2010년 12월 해당품목에 대한 허가사항이 변경

### 식품의약품안전처 허가사항 변경(2010년 12월)

(변경 전) 골관절염(퇴행성관절질환)에 사용할 수 있다.

(변경 후) 경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절질환)에 사용할 수 있다.

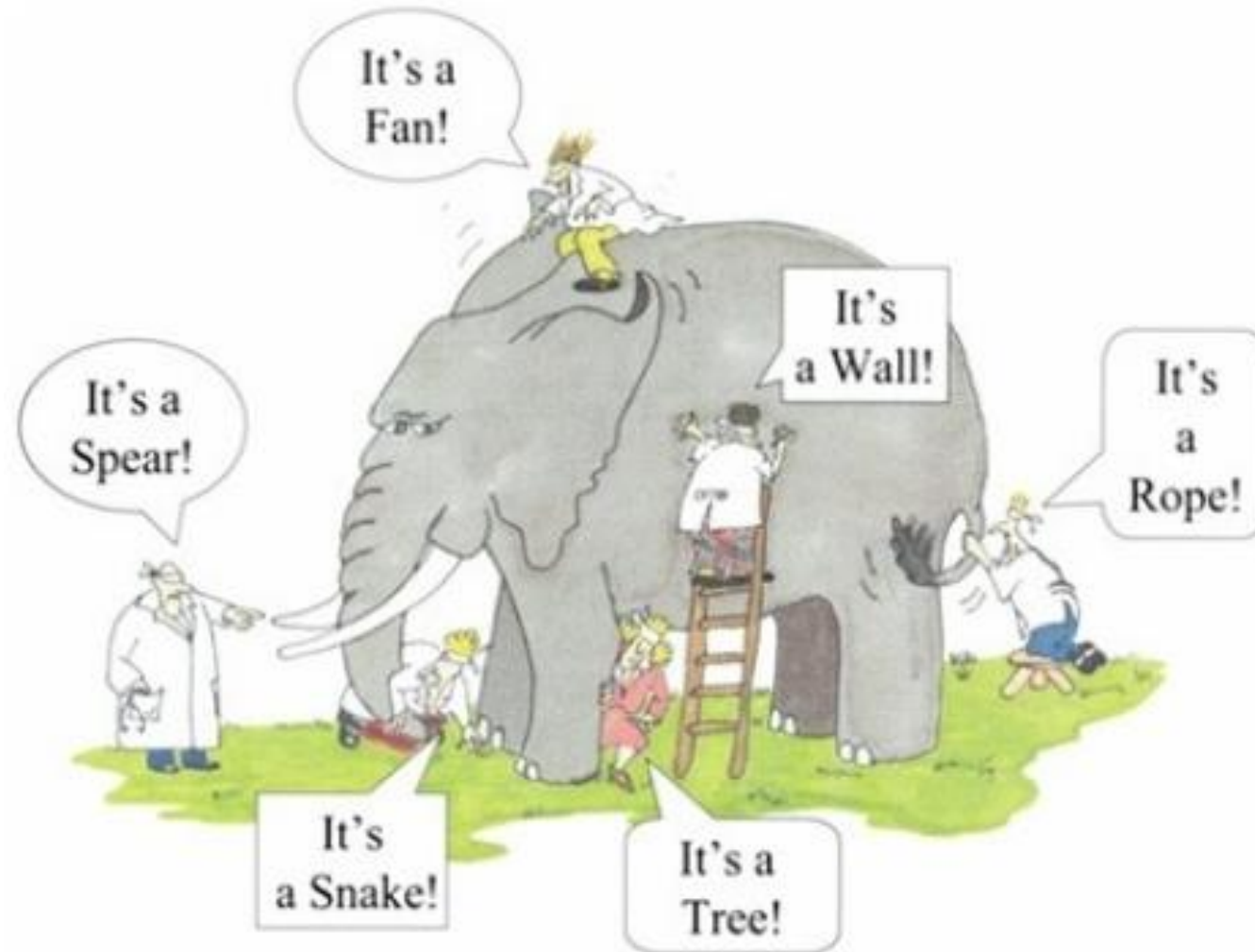
- 2012년 3월까지 급여품목에서 모두 제외

# 목차

1. 통계학의 정의
2. 의약학분야에서의 통계
- 3. 모집단과 표본**
4. 통계적 추론
5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법

# 모집단과 표본

## ▪ 코끼리의 진짜 특징은?



# 모집단과 표본

## ■ 모집단의 정의

- 연구자가 관심을 가지는 개체들의 집단을 의미
  - 조사단위에 따라 “유한모집단” 과 “무한모집단” 으로 구분
    - 유한모집단: 2022년 1학기 성균관대학교 약학대학 대학원에 재학 중인 대학원생
    - 무한모집단: 향후 성균관대학교 약학대학 대학원에 입학할 모든 대학원생
- 모집단을 설정해야 하는 이유는
  - ① 연구대상자의 범위를 설정하고,
  - ② 조사결과 해석의 한계를 명확하게 하기 위함이나,
- 비용, 시간 등 제약으로 인하여 불가능하기 때문에 표본을 통해 연구를 수행

# 모집단과 표본

## ▪ 표본의 정의

- 모집단에서 추출한 모집단의 일부를 의미
- 표본은 독립적으로 존재하는 것이 아니고 모집단이 설정된 후 비로서 결정  
===

- 모집단과 표본의 예시

- 예시1: (모집단) 성균관대학교 약학대학 대학원에 재학 중인 대학원생

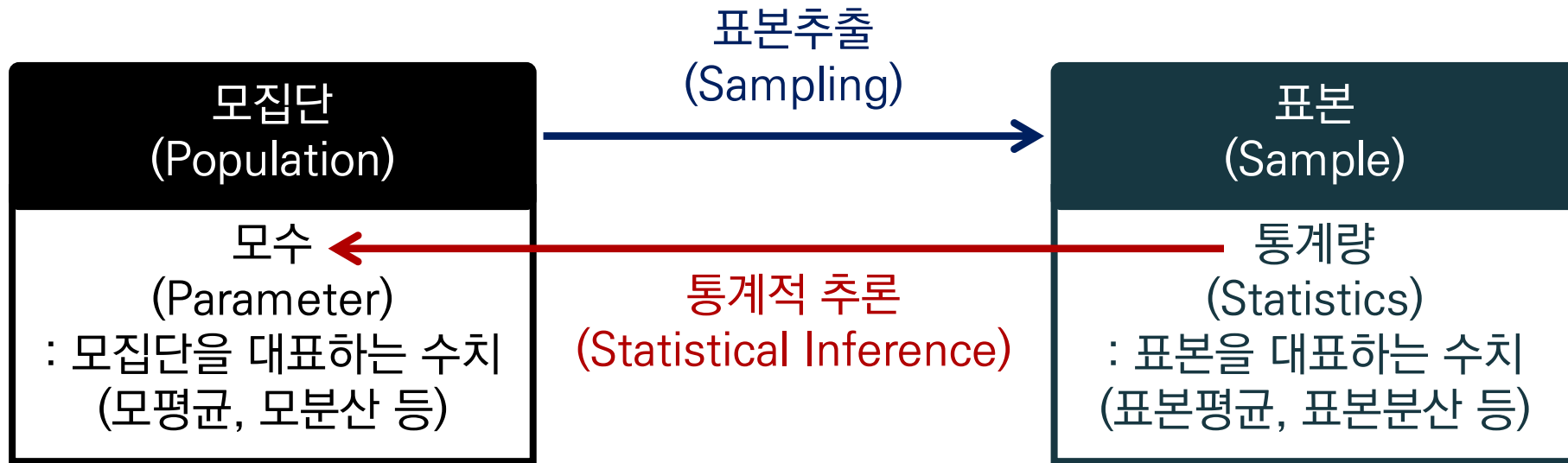
(표본) 재학 중인 대학원생 중 강의 만족도 파악을 위해 선택된 30명

- 예시2: (모집단) 24시간 동안 코로나19 환자의 체온

(표본) 간호사에 의해 4시간 단위로 측정된 체온

# 모집단과 표본

## ▪ 모집단과 표본의 관계



### • 표본추출

- 확률표본 추출방법: 단순 확률 추출, 계통 추출, 층화 추출, 집락 추출
- 비확률표본 추출방법: 연속 추출, 편의 추출, 판단 추출

### • 통계적 추론: 표본에서 산출된 값을 바탕으로 모집단의 모수에 관한 의사결정이나 예측

# 목차

1. 통계학의 정의
2. 의약학분야에서의 통계
3. 모집단과 표본
- 4. 통계적 추론**
5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법



# 통계적 추론

## ▪ 통계적 추론

- 표본에서 얻어진 결과를 기초로 모집단에 대한 결론을 이끌어내는 과정
  - 모수추정, 가설검정으로 구분
- 모수추정
  - 표본자료를 이용하여 모수를 근사적으로 계산하는 것
  - 점추정과 구간추정으로 구분
- 가설검정
  - 어떤 사실의 원인을 설명하거나 이론체계를 연역하기 위하여 가정적으로 설정한 주장을 평가하는 과정
    - 2개 이상의 변인들 간의 관계에 대한 잠정적인 결론
    - 실제 검증하기 전에 연구자가 세운 결론

# 통계적 추론

## ▪ 모수추정: 점추정

- 모집단의 모수를 단일 값으로 추정하는 방법이며 단일 값을 ‘추정량’라고 부름  
 (예시) 성균관대학교 약학대학 대학원생의 평균 신장을 추정하기 위하여,  
 의약통계기초론을 듣는 학생 63명을 추출, 조사하여 평균을 계산하였더니 165cm였다.  
 -> 표본의 산술평균을 계산하여 모집단의 모수를 “165cm”라는 추정량으로 점추정
- 모평균, 모분산, 모비율의 점추정

모평균	모분산	모비율
$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \cdots + X_n}{n}$	$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$	$\hat{P} = \frac{X}{n}$

# 통계적 추론

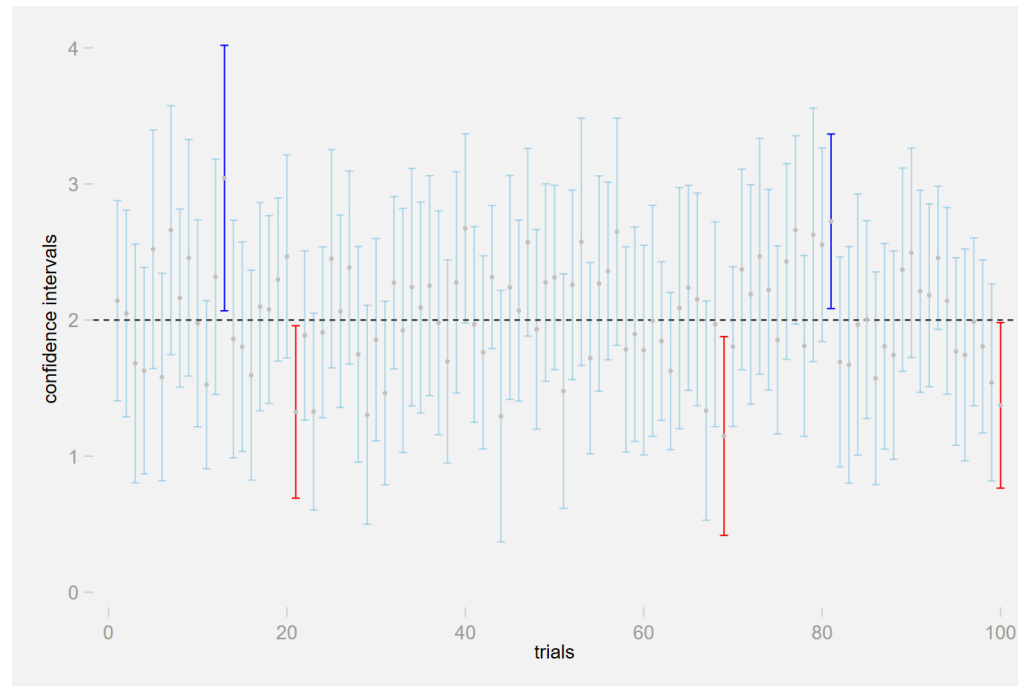
## ▪ 모수추정: 구간추정

- 점추정은 표본에 따라 달라질 수 있으므로 추정량이 모수와 항상 정확히 일치한다고 하기 힘들
  - 즉, 추정량이 모수로부터 벗어날 가능성에 대한 검토가 필요
- 구간추정 (=신뢰구간 추정) 이란 모수가 속할 가능성이 높은 구간을 설정하여,  
해당 구간 내에 모수가 포함되었을 것이라고 주장하는 것 → 보통 95% 신뢰구간을 많이 사용
  - 신뢰구간이라는 영역을 설정하여 주어진 구간 내에 모수가 위치할 가능성을 계산하는 방식
- 95% 신뢰구간의 정의: 같은 모형에서 반복해서 표본을 얻어 신뢰구간을 얻을 때,  
신뢰구간이 참 모수값을 포함할 확률이 95%가 되도록 만들어진 구간
  - \* Were this procedure to be repeated on multiple samples, the calculated confidence interval  
(which would differ for each sample) would encompass the true population parameter 95% of the time

# 통계적 추론

## ■ 모수추정: 구간추정

- 표본평균이 2이라고 가정했을 때, 표본 추출을 100번 수행하여 95% 신뢰구간을 100개 산출
- 95개는 표본평균을 포함하고 5개는 표본평균을 포함하지 않음



# 통계적 추론

## ▪ 모수추정: 구간추정

- (예시) 모평균의 신뢰구간 추정

$$= \text{평균} \pm (\text{신뢰계수} \times \text{표준오차})$$

$$= \text{평균} \pm (\text{신뢰계수} \times [\text{모표준편차} / \text{표본수}])$$

- 신뢰구간: 추정된 구간이 모수를 실제로 포함할 ‘신뢰도’를 표시한 구간추정

90% 신뢰구간



95% 신뢰구간



99% 신뢰구간



신뢰구간을 좁히면

정밀함 ↑

신뢰구간을 넓히면

정밀함 ↓

- 신뢰구간 설정에 따라 가설검정의 결과가 바뀔 수 있음을 암시

# 통계적 추론

## ▪ 가설검정의 절차

- ① 가설설정: 분석하고자 하는 목적에 따라 귀무가설 및 대립가설을 설정
  - 귀무가설(Null Hypothesis,  $H_0$ ): 가설을 검증하기 위해 내세운 가설
    - (예시) 메틸페니데이트 복용으로 인해 심근경색이 발생하지 않는다.
  - 대립가설(Alternative Hypothesis,  $H_1$ ): 연구자가 검증하고자 하는 가설
    - (예시) 메틸페니데이트 복용으로 인해 심근경색이 발생할 수 있다.
- ② 검정통계방법 선택: 자료의 종류에 따라 선택
- ③ 유의수준 설정: 제1종 오류( $\alpha$ )
- ④ 검정통계량 계산: 표본을 통해 수집된 자료를 활용하여 계산
- ⑤ 의사결정:  $p\text{-value} \leq \alpha$  이면 귀무가설을 기각하고,  $p\text{-value} > \alpha$  이면 귀무가설을 기각할 수 없음

# 통계적 추론

## ▪ p-value 정의

### • 예시

- 새롭게 개발한 신약의 효과를 평가하기 위하여 가설검정을 실시

- 검정통계량에 따른 p-value를 산출한 결과 0.0911

- 이때 0.0911라는 값을 해석한다면,

우리가 신약의 효과가 있다고 결론을 내린다면,

‘실제로 효과가 없는데도 효과가 있다고 잘못된 결론을 내릴 확률이 9.11%이다’ 라고 할 수 있음

### • 즉, 유의수준을 0.05하에 라는 뜻은

‘우리가 가설검정을 통해 주장하고자 하는 연구결과가 실제로 잘못될 확률이 5%라고 가정했을 때’ 임

- 유의수준 5% 하에 신약이 효과가 있다고 주장한다. 다만, 5% 확률로 우리 결과가 잘못된 것일 수 있다.

## ▪ 가설검정 예시

### 예시: 새로운 천식 치료제 효과평가

20명의 천식 환자를 모집하여 무작위로 10명씩 두 군으로 분류한 후에, 10명에게는 새로운 치료제를, 나머지 10명에게는 기존 치료제를 투여한 후 치료효과를 비교하였다. 그 결과, 새로운 치료제를 받은 군에서는 6명이 치료효과를 보였으며, 기존 치료제를 받은 군에서는 3명이 치료효과를 보였다.

과연 새로운 치료제의 효과가 우수하다고 말할 수 있을까?

- 실제 치료 효과의 차이? 우연(확률적 변동)에 의한 차이?
  - 귀무가설: 치료제의 종류와 치료효과 유무는 서로 독립이다. (관계 없음)
  - 대립가설: 치료제의 종류와 치료효과 유무는 서로 독립이 아니다. (관계 있음)



# 통계적 추론

## ▪ 가설검정 예시

- 치료제 종류와 치료효과 유무에 따른  $2 \times 2$  빈도표

	새로운 치료제	기존 치료제	계
치료효과 유	6	3	9
치료효과 무	4	7	11

- 비율차이검정(카이제곱검정): 치료제 종류와 치료효과 유무의 독립성을 검정
- 유의수준: 0.05
- 검정통계량: 1.82  $\rightarrow$  p-value > 0.05
- 귀무가설을 기각할 수 없음: 통계적으로 유의한 차이가 있다고 할 수 없다.
- 즉, “새로운 치료제가 기존 치료제보다 더 좋다고 할 수 없다”는 최종 결론 도출

# 통계적 추론

## ▪ 가설검정의 종류

- 양측검정(Two-sided Test): 대립가설을 'A와 B가 서로 다르다'고 설정했을 때 사용
  - (예시) 귀무가설: A약과 B약의 혈압강하 효과가 서로 같다.  
대립가설: A약과 B약의 혈압강하 효과가 서로 같지 않다.
- 단측검정(One-sided Test): 대립가설을 'A가 B보다 크다 또는 작다'고 설정했을 때 사용
  - (예시) 귀무가설: A약과 B약의 혈압강하 효과가 서로 같다.  
대립가설: A약의 혈압강하 효과가 B약의 혈압강하 효과보다 더 크다.

# 통계적 추론

## ▪ 가설검정에서의 오류

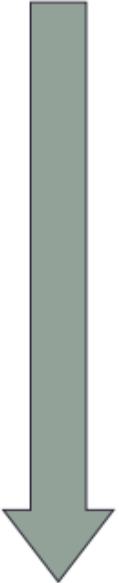
- 가설검정은 표본을 통해 수행되기 때문에 표본 추출에 따라 잘못된 결론을 내릴 수 가능성 존재

가설검정 결과	실제 상황	귀무가설이 사실	귀무가설이 허위
귀무가설 채택		옳은 결정	제2종 오류( $\beta$ )
귀무가설 기각		제1종 오류( $\alpha$ ) - 유의수준	옳은 결정( $1-\beta$ ) - 검정력

- 제1종 오류: 귀무가설이 사실인데 가설검정의 결과가 귀무가설을 기각하는 오류; false positive
- 제2종 오류: 귀무가설이 허위인데 가설검정의 결과가 귀무가설을 채택하는 오류; false negative
- 통계적 검정력( $1-\beta$ ): 귀무가설이 참이 아닌 경우, 가설검정의 결과가 귀무가설을 기각할 능력의 정도
  - 보편적으로  $\alpha$ 는 0.05 이하,  $1-\beta$ 는 0.8 또는 0.9로 설정하여 가설검정 수행

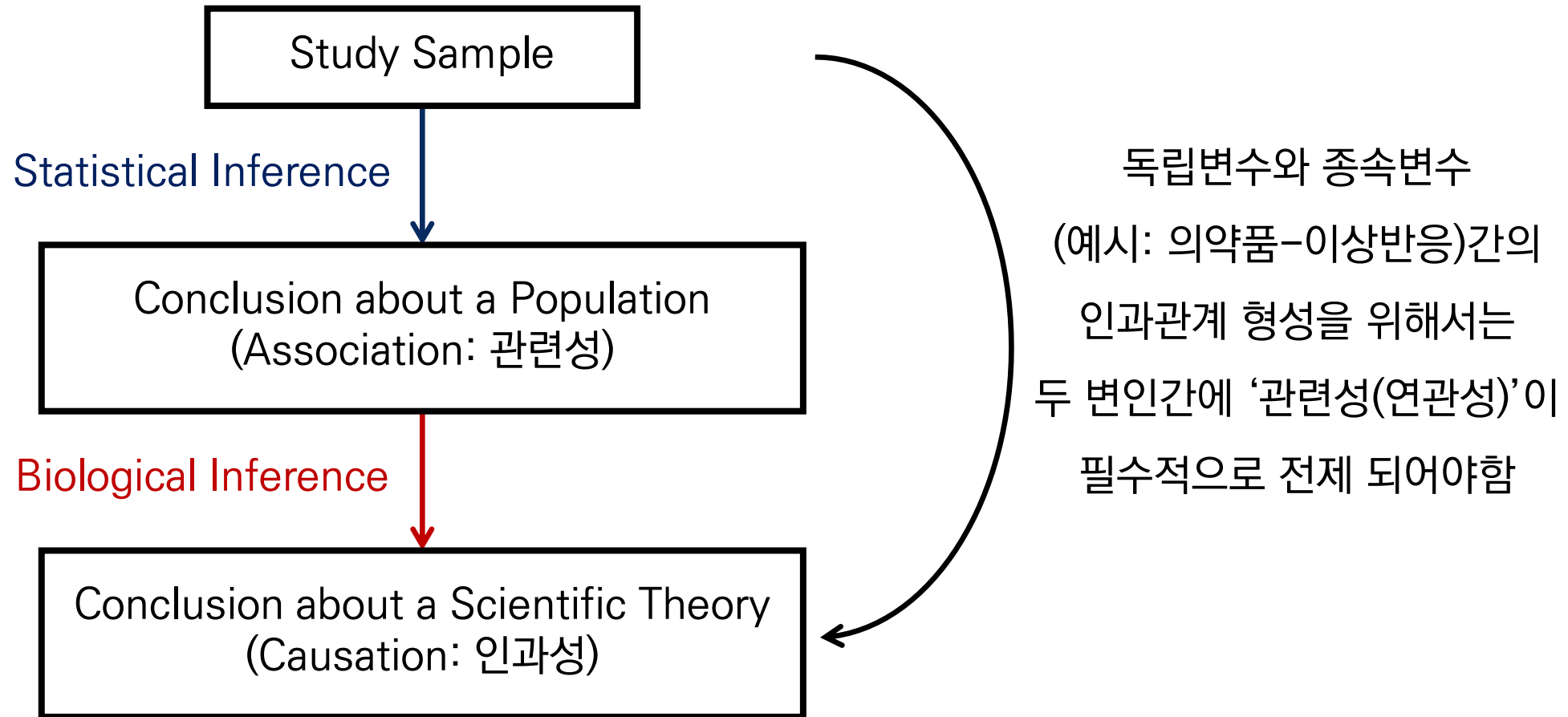
# 통계적 추론

## ▪ 의약학 분야에서의 연구설계

구분 (Intervention)	연구설계	구분 (인과관계)	설득력의 크기
관찰적 연구	환자사례보고 [Case report]	기술적 연구 [관련성 평가, Association]	가장 약함  가장 강함
	환자군연구 [Case series study]		
	단면연구/생태학적 연구 [Cross-sectional/Ecologic study]		
	환자-대조군연구 [Case-control study]	분석적 연구 [인과성 평가, Causation]	
	코호트연구 [Cohort study]		
실험적 연구	무작위배정 임상시험 [Randomized clinical trial]		

# 통계적 추론

## ▪ 과학적 연구의 단계



# 목차

1. 통계학의 정의
2. 의약학분야에서의 통계
3. 모집단과 표본
4. 통계적 추론
- 5. 자료의 종류 및 적합한 통계분석방법**

# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법

## ■ 종류에 따른 분류

- 양적자료 vs. 질적자료
  - 양적자료: 연속형 자료라고도 하며, 구간형 자료와 비율형 자료로 분류 (예시: 나이, 키, 몸무게 등)
  - 질적자료: 범주형 자료라고도 하며, 명목형 자료와 순서형 자료로 분류 (예시: 성별, 혈액형, 인종 등)

## ■ 기능에 따른 분류

- 독립변수 vs. 종속변수
  - 독립변수: 영향을 미치는 변수
  - 종속변수: 영향을 받는 변수

(예시) 아버지의 키가 크면 아들의 키도 크다: 아버지의 키가 독립변수; 아들의 키가 종속변수

# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법

## ▪ 평균차이검정 (종속변수: 연속형 & 독립변수: 범주형)

- 독립표본 t-test

### 예시: 새로운 혈압강하제 효과평가

30명의 고혈압 환자를 모집하여 무작위로 15명씩 두 군으로 분류한 후에, 15명에게는 새로운 치료제를, 나머지 15명에게는 기존 치료제를 투여한 후 혈압강하 효과를 비교하기 위해 복용 전과 복용 후의 혈압 차이를 측정하였다.  
그 결과, 새로운 치료제를 받은 군에서는 평균 혈압감소 수치가 10mmHg였고 기존 치료제를 받은 군에서는 평균 혈압감소 수치가 5mmHg인 것으로 나타났다.

과연 새로운 치료제의 효과가 우수하다고 말할 수 있을까?

- 20명의 환자에서 혈압강하제 복용 전과 후의 수치를 각각 비교한다면 -> 대응표본 t-test
- 비교하고자 하는 혈압강하제 종류가 3개라서 10명씩 3개 그룹을 비교한다면 -> 분산분석 (ANOVA)



# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법

## ■ 비율차이검정(종속변수: 범주형 & 독립변수: 범주형)

- 독립성 검정

### 예시: 새로운 천식 치료제 효과평가

20명의 천식 환자를 모집하여 무작위로 10명씩 두 군으로 분류한 후에, 10명에게는 새로운 치료제를, 나머지 10명에게는 기존 치료제를 투여한 후 치료효과를 비교하였다. 그 결과, 새로운 치료제를 받은 군에서는 6명이 치료효과(반응률 60%)를 보였으며, 기존 치료제를 받은 군에서는 3명이 치료효과(반응률 30%)를 보였다.

과연 새로운 치료제의 효과가 우수하다고 말할 수 있을까?

- 20명의 환자에서 혈압강하제 복용 전과 후의 치료효과를 각각 비교한다면 → McNemar 검정

# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법

## ■ 회귀분석

- 종속변수의 종류에 따른 회귀분석 방법의 차이

### 예시: 새로운 비만 치료제 효과평가

20명의 비만 환자를 모집하여 무작위로 10명씩 두 군으로 분류한 후에, 10명에게는 비만 치료제를 투여, 나머지 10명에게는 식이요법을 하도록 한 후 체중감소 효과를 비교하고자 하며 측정방법은 아래와 같이 두 방법으로 할 예정이다.

과연 두 가지 측정방법 모두에서 새로운 치료제의 효과가 우수하다고 말할 수 있을까?

	1번 방법	2번 방법
체중감량 효과 측정방법	비만치료 전과 후의 실제 체중 차이로 정의	비만치료 전과 후의 실제 체중 차이가 5kg 이상이면 비만치료 성공, 아니면 실패로 정의
통계분석 방법	종속변수가 연속형 -> <b>일반 회귀분석</b>	종속변수가 범주형 -> <b>로지스틱 회귀분석</b>

# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법

## ■ 생존분석(종속변수: 범주형+생존시간)

- Kaplan-Meier 분석

### 예시: 면역항암제 효과평가

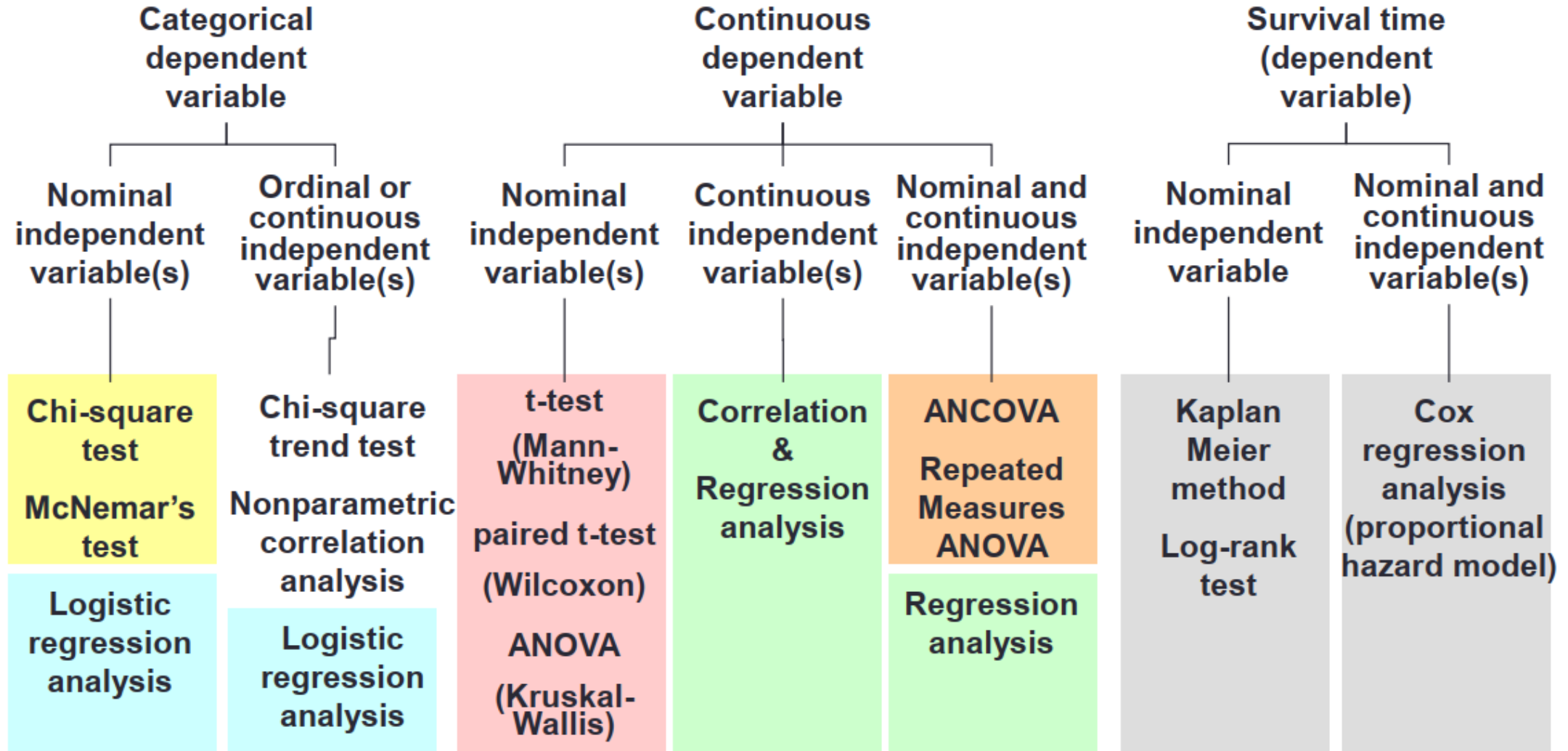
20명의 비소세포폐암 환자를 모집하여 무작위로 10명씩 두 군으로 분류한 후에, 10명에게는 면역항암제를, 나머지 10명에게는 도세탁셀을 투여한 후 치료효과를 비교하기 위하여 암으로 사망하기까지의 생존시간을 측정하였다.

그 결과, 면역항암제를 투여 받은 군에서의 전체 생존기간의 중앙값은 7.5개월 이었고 도세탁셀을 투여 받은 군에서의 전체 생존기간의 중앙값은 4.6개월인 것으로 나타났다.

과연 면역항암제의 효과가 우수하다고 말할 수 있을까?

- 도세탁셀 투여군 대비 면역항암제 투여군의 생존율을 상대적으로 비교한다면 -> 콕스비례위험모형

# 자료의 종류와 적합한 통계분석방법



**감사합니다**

**haneoljeong@hotmail.com**