



제 11 강. 임상시험1

이재원 교수
고려대학교 통계학과



주요내용



1. 임상시험의 개념과 각 단계의 이해
2. 임상시험계획서의 작성
3. 임상시험에 필요한 환자수 결정



임상시험의 개념과 각 단계의 이해

임상시험의 개념

- 어떠한 처리가 환자의 질병치료에 가장 효율적인가?

(예)

- 유방암 환자에게 약물만을 투여하는 치료 방법이 효과적인지 아니면 방사선치료를 병행하는 것이 효과적인가?
- 새로운 항암치료제가 과연 기존에 판매되고 있던 항암치료제에 비해서 치료율이 높은가?

의약학 연구 설계방법

관측연구(observational study)

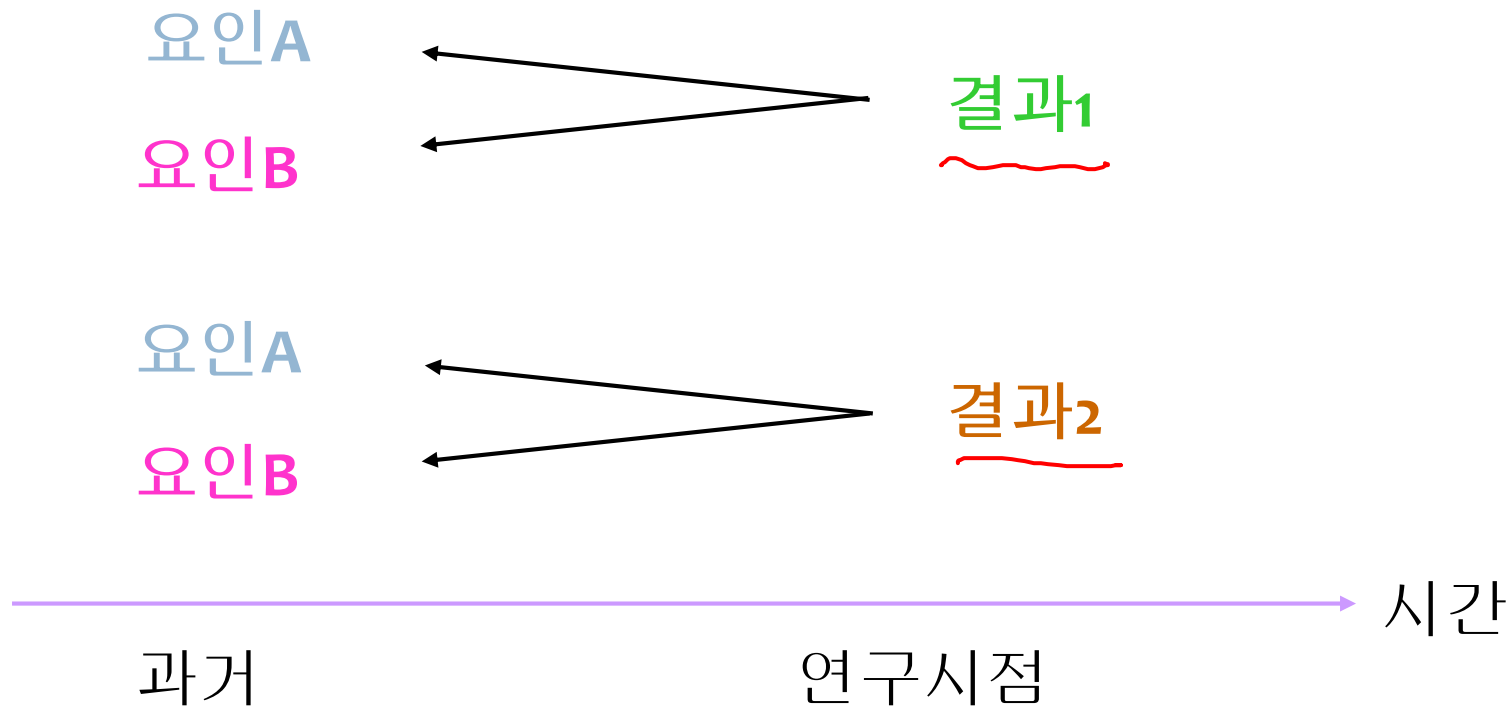
- 한 집단 또는 여러 집단 환자들의 상태와 특성을 단순히 관찰하여 분석

사례-대조연구(case-control study)

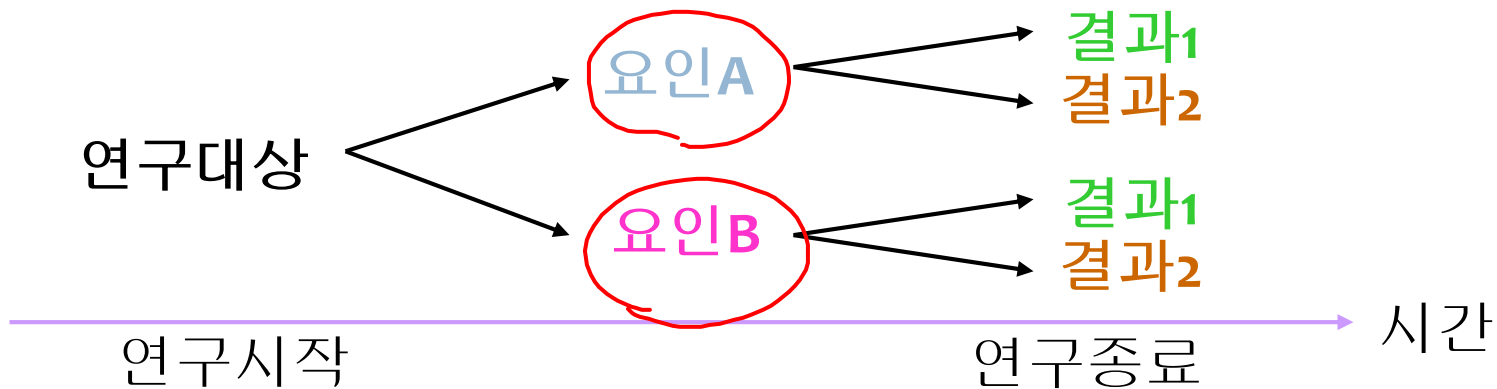
코호트 연구(cohort study)

현황연구(cross-sectional study)

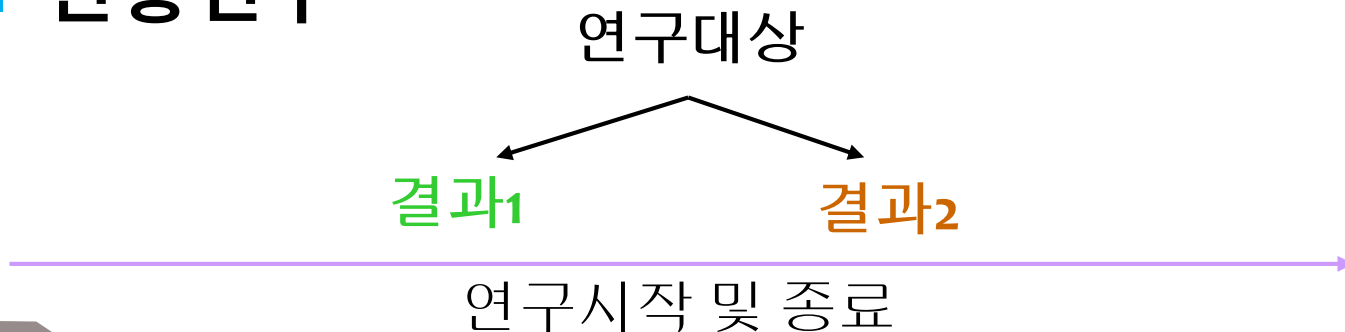
■ 사례-대조연구: 후향연구(retrospective)



■ 코호트 연구: 전향연구(prospective)



■ 현황연구



의약학 연구 설계방법

실험연구(experimental study)

- 연구자가 관심 있는 약물 또는 수술방법 등의 처리(treatment)를 연구대상자에게 실시한 후 그에 따른 효과를 측정함으로써 주어진 처리와 그에 따른 반응간의 인과관계를 규명
- 연구대상자가 사람인 경우 -> 임상시험

대조군의 형태

실험군(treatment group)

대조군(control group)

→ 과거대조군(historical controls)

- 시간, 비용 절감. 희귀질병 연구시 유용.

→ 확률화대조군(randomized controls)

- Bias감소. 통계적 추론 가능.

임상시험연구의 단계

제 1상 (Phase I)

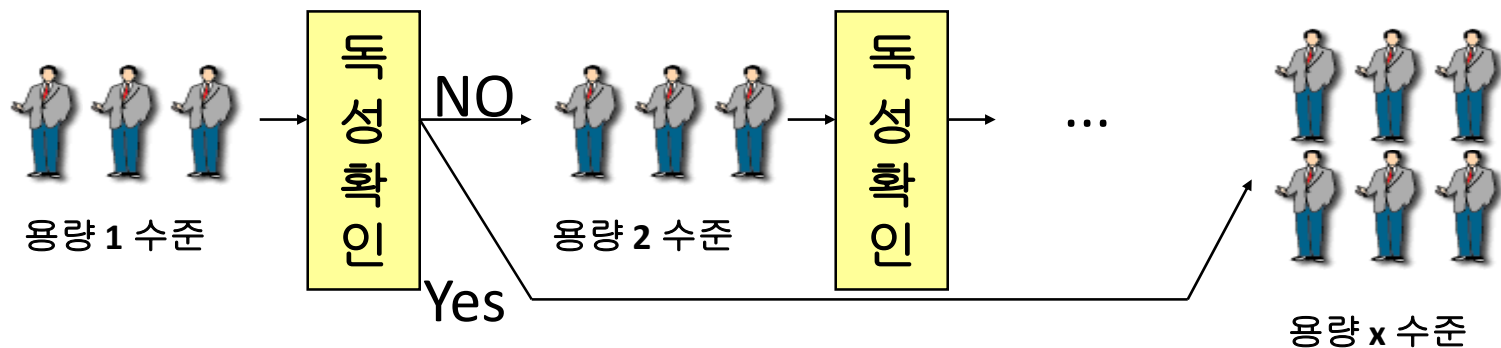
- 독성, 부작용 등 제한된 반응 관찰
- 투약기간, 방법, 최대용량(MTD) 결정

제 2상 (Phase II)

- 새로운 치료법의 효율성 판단
- 제2종 오류(효과 있는 약을 기각하는 오류)가 치명적

제 1 상 시험

독성, 부작용 등 제한된 반응 관찰
투약기간, 방법, 최대용량(MTD) 결정



독성실험단계(보통 3인), MTD결정단계(보통 6인)

제 2 상 시험

- Gastric cancer (2단계설계) -

$$H_0 : p \leq 0.2 \quad \text{vs.} \quad H_1 : p \geq 0.37$$

1단계 : 30명중 반응을 보이는 사람수가 4보다 작거나 같다

→ H_0 채택, 조기종료

30명중 반응을 보이는 사람수가 11보다 크거나 같다

→ H_1 채택, 조기종료

30명중 반응을 보이는 사람수가 5와 10사이(5와 10포함)

→ 2단계로

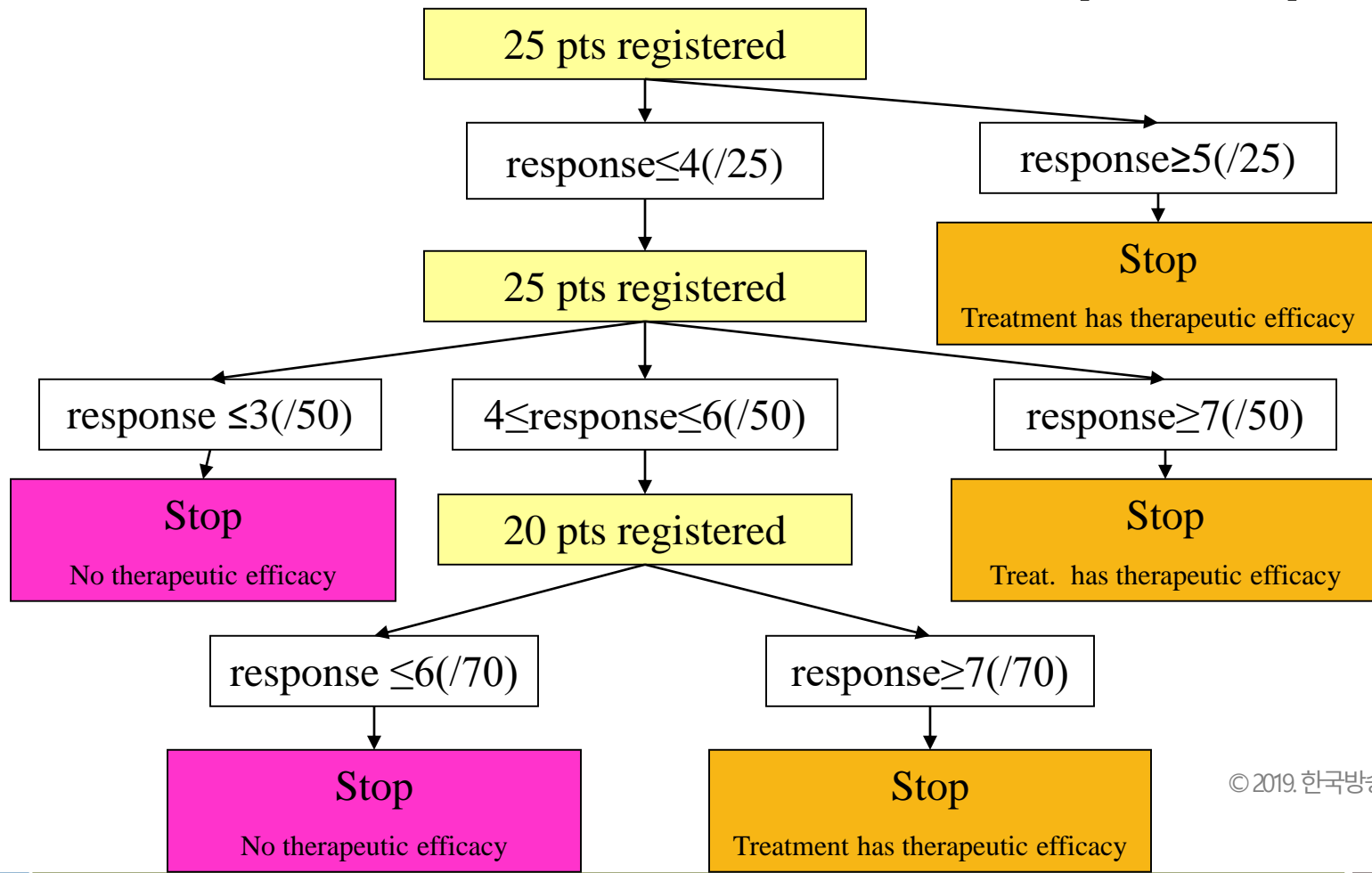
2단계 : 총 50명중 반응을 보이는 사람수가 15보다 작거나 같다

→ H_0 채택

총 50명중 반응을 보이는 사람수가 16보다 크거나 같다

→ H_1 채택

제 2 상 시험 - Colon cancer (3단계) -



임상시험연구의 단계

제 3상 (Phase III)

- 본격적인 임상시험의 단계
- 처리군과 대조군 필요
- 새로운 치료법 채택여부 결정

제 4상 (Phase IV)

- 시판 후 약의 부작용 및 효과에 대한 재평가
(Post Marketing Surveillance Study)



임상시험계획서의 작성

○○ 임상시험계획서의 주요 내용 ○○

- <표 9.1> National Cancer Institute 가이드라인

1. 연구의 목적(Objectives)
2. 연구의 배경(Backgrounds and Rationale)
3. 대상환자의 적격기준(Patient Eligibility Criteria)
4. 처리시행 계획(Treatment plan)
5. 약에 대한 정보(Pharmaceutical Information)
6. 환자의 참여절차
(Procedures for Patient Entry on Study)

○○ 임상시험계획서의 주요 내용 ○○

- <표 9.1> National Cancer Institute 가이드라인

7. 반응평가의 기준(Criteria for Response Assessment)
8. 환자의 관측(Monitoring of Patients)
9. 독성에 대한 용량 수정
(Dose Modification for Toxicity)
10. 중도탈락 기준(Off-Study Criteria)
11. 통계적인 고려(Statistical Consideration)
12. 기록될 사항(Records to be kept)
13. 연구 참여자(Participation)

○○ 임상시험계획서의 주요 내용 ○○

11. 통계적인 고려

- 대상환자수 결정
- 제 1종 오류, 제 2종 오류, 비교연구의 경우
찾으려고 하는 효과의 차이 기술
- 기대되는 환자 참여율 제시
- 연구기간, 참고자료 제시
- 조기종료 결정 기준, 연구목적에 맞는
통계방법 기술

ICH 가이드라인

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

E9 : STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 5 February 1998
by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.



ICH 가이드라인



STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 5 February 1998, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION	1
	1.1 Background and Purpose.....	1
	1.2 Scope and Direction.....	2
II.	CONSIDERATIONS FOR OVERALL CLINICAL DEVELOPMENT	3
	2.1 Trial Context.....	3
	2.1.1 Development Plan	3
	2.1.2 Confirmatory Trial	4
	2.1.3 Exploratory Trial.....	4
	2.2 Scope of Trials.....	4
	2.2.1 Population.....	4
	2.2.2 Primary and Secondary Variables.....	5
	2.2.3 Composite Variables.....	6
	2.2.4 Global Assessment Variables.....	6
	2.2.5 Multiple Primary Variables	7
	2.2.6 Surrogate Variables.....	7
	2.2.7 Categorical Variables.....	7
	2.3 Design Techniques to Avoid Bias.....	8
	2.3.1 Blinding.....	8
	2.3.2 Randomisation.....	9
III.	TRIAL DESIGN CONSIDERATIONS	11
	3.1 Design Configuration.....	11
	3.1.1 Parallel Group Design.....	11
	3.1.2 Crossover Design.....	11
	3.1.3 Factorial Designs.....	12
	3.2 Multicentre Trials.....	12
	3.3 Type of Comparison	14
	3.3.1 Trials to Show Superiority.....	14
	3.3.2 Trials to Show Equivalence or Non-inferiority.....	15
	3.3.3 Trials to Show Dose-response Relationship.....	16

ICH 가이드라인

Statistical Principles for Clinical Trials

3.4	Group Sequential Designs.....	16
3.5	Sample Size	17
3.6	Data Capture and Processing	18
IV.	TRIAL CONDUCT CONSIDERATIONS	18
4.1	Trial Monitoring and Interim Analysis	18
4.2	Changes in Inclusion and Exclusion Criteria.....	19
4.3	Accrual Rates.....	19
4.4	Sample Size Adjustment	19
4.5	Interim Analysis and Early Stopping.....	20
4.6	Role of Independent Data Monitoring Committee (IDMC).....	21
V.	DATA ANALYSIS CONSIDERATIONS	21
5.1	Prespecification of the Analysis	21
5.2	Analysis Sets	22
5.2.1	Full Analysis Set.....	22
5.2.2	Per Protocol Set.....	24
5.2.3	Roles of the Different Analysis Sets.....	24
5.3	Missing Values and Outliers.....	25
5.4	Data Transformation.....	25
5.5	Estimation, Confidence Intervals and Hypothesis Testing.....	26
5.6	Adjustment of Significance and Confidence Levels.....	26
5.7	Subgroups, Interactions and Covariates.....	27
5.8	Integrity of Data and Computer Software Validity.....	27
VI.	EVALUATION OF SAFETY AND TOLERABILITY	28
6.1	Scope of Evaluation.....	28
6.2	Choice of Variables and Data Collection.....	28
6.3	Set of Subjects to be Evaluated and Presentation of Data.....	28
6.4	Statistical Evaluation.....	29
6.5	Integrated Summary.....	30
VII.	REPORTING	30
7.1	Evaluation and Reporting.....	30
7.2	Summarising the Clinical Database.....	31
7.2.1	Efficacy Data	32
7.2.2	Safety Data.....	32
GLOSSARY	33

○○ 연구대상자수를 구하는 방법 ○○

고정설계법(fixed sample design)

- 연구 시작 전에 미리 고정된 수를 할당하여 연구를 시행

축차설계법(sequential design)

- 연구를 시행해 가면서 나타나는 결과에 따라 표본수 결정
- 유의수준, 검정력의 크기, 연구자가 원하는 차이의 정도, 중간분석의 여부, 통계기법 등을 고려하여 연구대상자 수 결정

통계적 가설검정의 개념

▶ 가설(hypothesis)

- 귀무가설 (H_0) (null hypothesis)
- 대립가설 (H_1) (alternative hypothesis)



$\begin{cases} H_0 : \text{병아리} \\ H_1 : \text{토끼} \end{cases}$

$\begin{cases} H_0 : \text{토끼} \\ H_1 : \text{병아리} \end{cases}$

- 단측검정(one-sided test) ($H_1 : P_1 > P_2$)
- 양측검정(two-sided test) ($H_1 : P_1 \neq P_2$)

통계적 가설검정의 개념

▶ 검정(testing)

	H_0 채택	H_0 기각
H_0 참		제 1 종오류(α)
H_0 거짓	제 2 종오류(β)	검정력($1-\beta$)

▶ 유의수준(significance level)

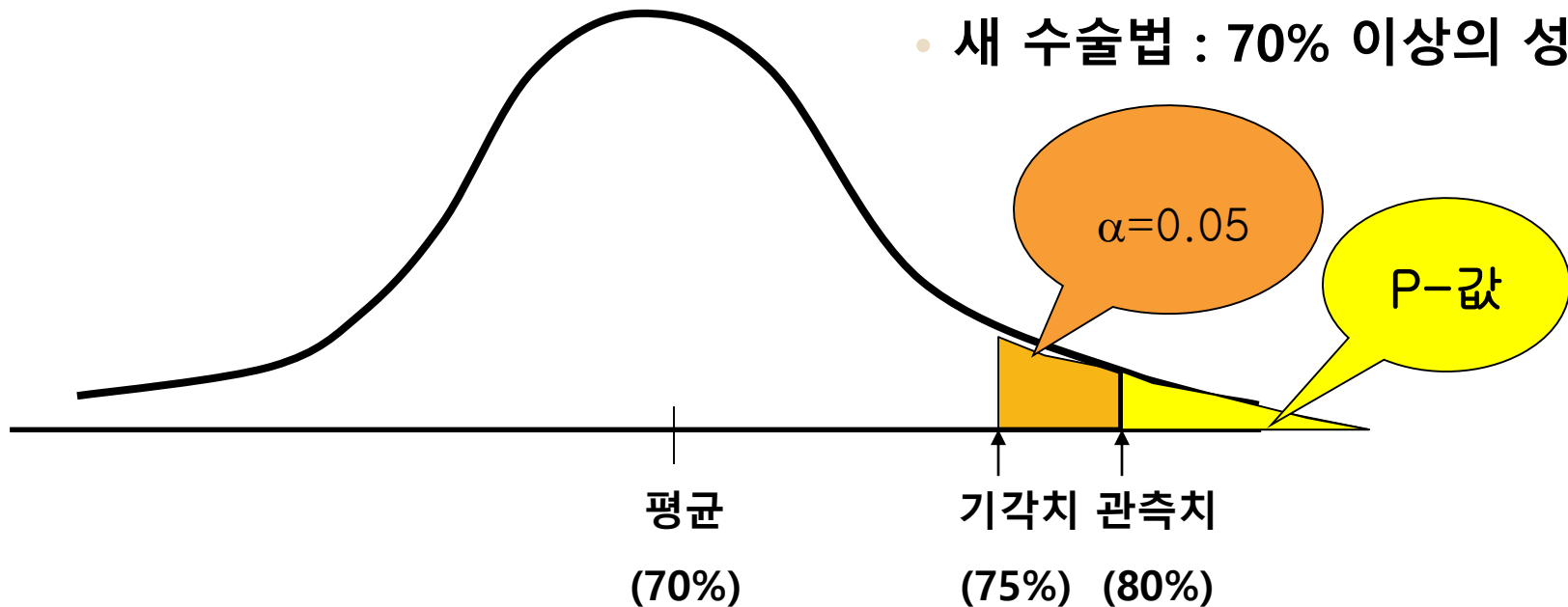
- 제1종 오류의 최대허용한계

▶ p-값(p-value)(또는 관측 유의수준)

통계적 가설검정의 개념

- p-값 (p-value)

- 기존 수술법 : 70% 성공률
- 새 수술법 : 70% 이상의 성공률



- $P\text{-값} < \alpha \Rightarrow$ 귀무가설 기각

연구대상자수의 결정

대립가설의 결정
(단측검정 혹은 양측검정)



유의수준(α), 검정력($1-\beta$),
기대되는 효과의 차이(δ) 결정

비율 비교

• 가설 : $H_0 : p_1 = p_2 \quad vs \quad H_1 : p_1 > p_2$

p_1 : 그룹 1에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율

p_2 : 그룹 2에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율

N : 그룹 1에 할당된 환자수

rN : 그룹 2에 할당된 환자수

비율 비교

- 연속보정이 없는 표본크기 공식

$$N = \frac{\{Z_{\alpha} \sqrt{(r+1)\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{r(p_1 - p_2)^2} \quad (9.4)$$

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

Z_α 값과 Z_β 값

<표9.3>, <표9.4>

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	2.240
0.01	2.326	2.576

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



임상시험에 필요한 환자수 결정

<예제 9.1>

실험군에서의 반응률이 $0.5(= p_1)$ 이고,
대조군에서의 반응률이 $0.3(= p_2)$ 일 때 실험군과
대조군의 반응률이 동일한지를 검정하려고 한다.
이 때 필요한 환자수를 계산해 보자.

교재 p.366 예제 9.1 박스에 대조군의 반응률을 p_1 에서 P_2 로 수정.

<예제 9.1> (계속)

$$\alpha = 0.05, \quad 1 - \beta = 0.8$$

$$H_0: p_1 = p_2 \quad H_1: p_1 \neq p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.96, \quad Z_{\beta} = 0.84, \quad r = 1$$

$$N = \frac{\{1.96\sqrt{2 \times 0.4 \times 0.6} + 0.84\sqrt{0.5 \times 0.5 + 0.3 \times 0.7}\}^2}{(0.5 - 0.3)^2} \approx 93$$

즉, 각 그룹에 93명의 환자가 필요, 필요한 총 환자수는 186명

연속보정이 있는 경우

- 표본의 크기가 작을 때에는 연속보정이 있는 다음의 식이 더욱 좋은 근사값을 제공함


$$N' = \frac{N}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{rN\delta}} \right)^2 \quad (9.5)$$

- 각 그룹으로부터 100p%의 환자가 다른 곳으로 이동하는 등의 이유로 추적 불가능한 경우

$$\frac{N}{1-p}$$

비율 비교시 환자 수 계산을 위한 R program

```
# 함수: 표본크기_양측검정(p1, p2, r, alpha, power)
# p1: 그룹 1(대조군)에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율
# p2: 그룹 2(실험군)에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율
# r: 할당비, N명의 환자가 그룹 1에, rN명의 환자가 그룹 2에 확률화를 통해
# 할당함, 두 그룹에 같은 수의 환자를 할당한다고 하면 r=1이 됨
# alpha: 유의수준
# power: 검정력
표본크기_비율비교_양측검정=function(p1, p2, r, alpha, power)
{
  delta=p1-p2; z_a=qnorm(1-alpha/2); z_b=qnorm(power);
  pbar=(p1+r*p2)/(r+1); a=z_a*sqrt((r+1)*pbar*(1-pbar)); b=z_b*sqrt(r*p1*(1-p1)+p2*(1-p2));
  n1=ceiling(((a+b)**2)/(r*delta**2)); c=1+sqrt(1+(2*(r+1))/(r*n1*delta));
  n2=ceiling((n1/4)*(c**2));
  c1=c("p1","p2","r","유의수준","검정력","환자수(연속성 수정 무)","환자수(연속성
수정 유)")
  c2=c(p1,p2,r,alpha,power,n1,n2)
  (cbind(c1,c2))
}
표본크기_비율비교_양측검정(0.5, 0.3, 1, 0.05, 0.80)
```



교재 p.367에서 “무”라는 글자를
추가해야 합니다.

- **qnorm 함수** : normal quantile function, 입력 값에 대한 정규분위수를 제공해줌.

비율 비교시 환자 수 계산을 위한 R 출력결과

```
> 표본크기_비율비교_양측검정(0.5, 0.3, 1, 0.05, 0.80)
```

	c1	c2
[1,]	"p1"	"0.5"
[2,]	"p2"	"0.3"
[3,]	"r"	"1"
[4,]	"유의수준"	"0.05"
[5,]	"검정력"	"0.8"
[6,]	"환자수(연속성 수정 무)"	"93"
[7,]	"환자수(연속성 수정 유)"	"103"

비율 비교시 환자 수 계산을 위한 R program

```
install.packages("TrialSize")
```

```
library(TrialSize)
```

```
#TwoSampleProportion.Equality(유의수준, 1-검정력, p1, p2, k, delta)
```

```
비율비교=TwoSampleProportion.Equality(0.05, 0.2, 0.5, 0.3, 1, 0.2)
```

```
비율비교
```

(k는 슬라이드 34의 할당비 r과 같습니다.)

이 함수를 사용하여 비율비교(양측검정)에 필요한 환자 수를 구한 결과 앞의 값과는 다르게 91이 나오는데, 그 이유는 이 함수는 아래와 같은 공식을 사용하고 있기 때문이다.

$$\left(N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{(p_1 - p_2)^2}, r = 1 \text{ 일 때} \right)$$

비율 비교시 환자 수 계산을 위한 R 출력결과

```
> library(TrialSize)
> 비율비교=TwoSampleProportion.Equality(0.05, 0.2, 0.5, 0.3, 1, 0.2)
> 비율비교
[1] 90.26212
```

비율 비교시 환자 수 계산을 위한 R program

```
# 함수: 표본크기_단측검정(p1, p2, r, alpha, power)
# p1: 그룹 1(대조군)에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율
# p2: 그룹 2(실험군)에서 일정한 시간 동안 발생한 사건의 비율
# r: 할당비, N명의 환자가 그룹 1에, rN명의 환자가 그룹 2에 확률화를 통해
# 할당함, 두 그룹에 같은 수의 환자를 할당한다고 하면 r=1이 됨
# alpha: 유의수준
# power: 검정력
표본크기_비율비교_단측검정=function(p1, p2, r, alpha, power)
{
  delta=p1-p2; z_a=qnorm(1-alpha); z_b=qnorm(power);
  pbar=(p1+r*p2)/(r+1); a=z_a*sqrt((r+1)*pbar*(1-pbar)); b=z_b*sqrt(r*p1*(1-p1)+p2*(1-p2))
  n1=ceiling(((a+b)**2)/(r*delta**2)); c=1+sqrt(1+(2*(r+1))/(r*n1*delta));
  n2=ceiling((n1/4)*(c**2))
  c1=c("p1","p2","r","유의수준","검정력","환자수(연속성 수정 무)","환자수(연속성 수정 유)")
  c2=c(p1,p2,r,alpha,power,n1,n2)
  (cbind(c1,c2))
}
표본크기_비율비교_단측검정(0.5, 0.3, 1, 0.05, 0.80)
```

- **qnorm 함수** : normal quantile function, 입력 값에 대한 정규분위수를 제공해줌.

비율 비교시 환자수 계산을 위한 R 출력결과

```
> 표본크기_비율비교_단측검정(0.5, 0.3, 1, 0.05, 0.80)
```

	c1	c2
[1,]	"p1"	"0.5"
[2,]	"p2"	"0.3"
[3,]	"r"	"1"
[4,]	"유의수준"	"0.05"
[5,]	"검정력"	"0.8"
[6,]	"환자수(연속성 수정 무)"	"74"
[7,]	"환자수(연속성 수정 유)"	"84"

○ ○ 처리효과의 비열등성 및 동등성 검정 ○ ○

- 기존 치료법: p_1 , N 새 치료법: p_2 , rN

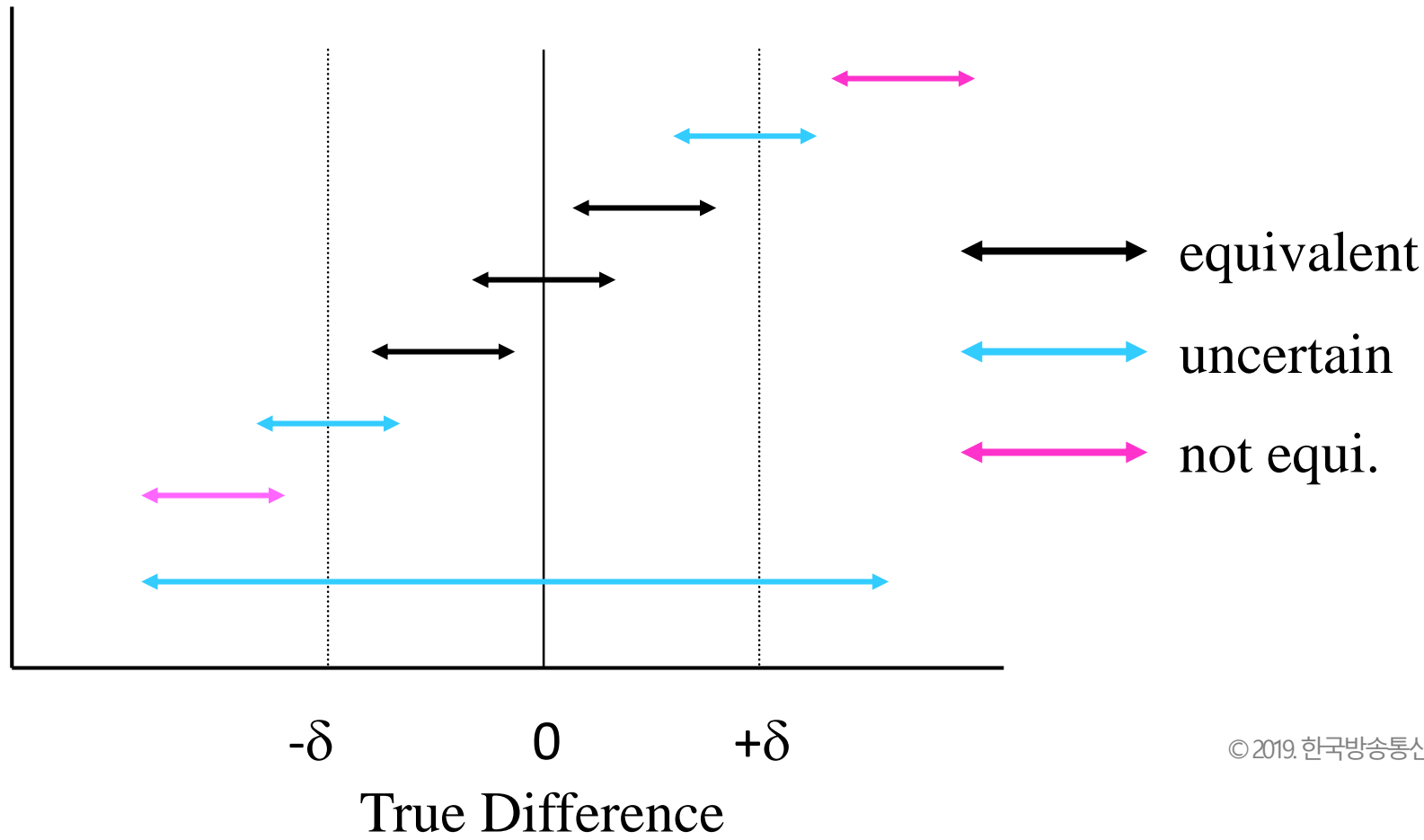
- $H_0 : p_1 - p_2 > \delta$ **vs** $H_1 : p_1 - p_2 \leq \delta$ (단측검정) 식 (9.6)

• 표본의 크기

$$N = \frac{\left\{ Z_\alpha \sqrt{(r+1) \bar{p}(1-\bar{p})} + Z_\beta \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right\}^2}{r(p_1 - p_2 - \delta)^2} \quad \text{식 (9.7)}$$
$$\bar{p} = (p_1 + rp_2)/(r+1)$$

cf. 동등성 검정 ($H_1 : |p_1 - p_2| \leq \delta$) : $Z_\alpha \rightarrow Z_{\frac{\alpha}{2}}, Z_\beta \rightarrow Z_{\frac{\beta}{2}}$

처리효과의 비열등성 및 동등성 검정



비열등성 검정시 환자 수 계산을 위한 R program

비열등성 검정시의 환자수 계산

```
표본크기_비열등성검정=function(p1, p2, delta, r, alpha, power)
{
  z_a=qnorm(1-alpha)
  z_b=qnorm(power)
  pbar=(p1+r*p2)/(r+1)
  a=z_a*sqrt((r+1)*pbar*(1-pbar))
  b=z_b*sqrt(r*p1*(1-p1)+p2*(1-p2));
  n=ceiling(((a+b)**2)/(r*(p1-p2-delta)**2))
  c1=c("p1","p2","델타","r","유의수준","검정력","표본의 크기")
  c2=c(p1,p2,delta,r,alpha,power,n)
  (cbind(c1,c2))
}
표본크기_비열등성검정(0.3, 0.3, 0.10, 1, 0.05, 0.80)
```

교재에는) 가 없는데
들어 가야 합니다



비열등성 검정시 환자 수 계산을 위한 R program

```
#TwoSampleProportion.NIS(유의수준, 1-검정력, p1, p2, k, p1-p2, delta)
```

```
비열등성=TwoSampleProportion.NIS(0.05, 0.2, 0.3, 0.3, 1, 0, 0.1)
```

```
비열등성
```

(k는 슬라이드 34의 할당비 r과 같습니다.)



비열등성 검정시 환자 수 계산

R 출력결과



```
> 표본크기_비열등성검정(0.3, 0.3, 0.10, 1, 0.05, 0.80)
```

	c1	c2
[1,]	"p1"	"0.3"
[2,]	"p2"	"0.3"
[3,]	"델타"	"0.1"
[4,]	"r"	"1"
[5,]	"유의 수준"	"0.05"
[6,]	"검정력"	"0.8"
[7,]	"표본의 크기"	"260"

```
> 비열등성=TwoSampleProportion.NIS(0.05, 0.2, 0.3, 0.3, 1, 0, 0.1)
```

```
> 비열등성
```

```
[1] 259.6674
```

평균 비교

- 콜레스테롤 수준, 혈압, 폐활량 등
반응변수 $y \sim N(\mu_i, \sigma^2)$, $i=1,2$ 그룹1-N명 그룹2-rN명
- $H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ vs. $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

- 표본 크기 공식

$$N = \frac{[2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2]}{\delta^2} \quad (9.11)$$

- $\delta \downarrow, \sigma^2 \uparrow, \alpha \downarrow, 1 - \beta \uparrow \Rightarrow N \uparrow$
- 단측검정일 때 Z_{α} 를 사용

<예제 9.2>

식이요법과 콜레스테롤 수준

실험군 vs. 대조군 : $\delta=20\text{mg/dl}$

각 집단의 분산 : $\sigma^2 = (50\text{mg/dl})^2$

$\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, 양측검정, $r=1$

$$N = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 (50)^2}{20^2} = 98.11$$

○ ○ ○ 평균비교시 환자 수 계산을 위한 R program ○ ○ ○

평균 비교시의 환자수 계산

sigma: 표준편차 (교재 p.374 분산 -> 표준편차로 수정 바랍니다.)

delta: 두 평균의 차이

r: 할당비, N명의 환자가 그룹 1에, rN명의 환자가 그룹 2에 확률화를 통해

할당함, 두 그룹에 같은 수의 환자를 할당한다고 하면 r=1이 됨

alpha: 유의수준

power: 검정력

표본크기_평균비교_양측검정=function(sigma, delta, r, alpha, power)

{

z_a=qnorm(1-alpha/2); z_b=qnorm(power);

n=ceiling((r+1)/r*(z_a+z_b)**2*sigma**2/delta**2);

c1=c("델타","유의수준","검정력","표본의 크기")

c2=c(delta,alpha,power,n)

cbind(c1,c2)

}

표본크기_평균비교_양측검정(50, 20, 1, 0.05, 0.80)

평균비교시 환자 수 계산을 위한 R program

```
#TwoSampleMean.Equality(유의수준, 1-검정력, sigma, k, delta)
```

```
평균비교=TwoSampleMean.Equality(0.05, 0.2, 50, 1, 20)
```

```
평균비교
```

(k는 슬라이드 34의 할당비 r과 같습니다.)

○○○ 평균비교시 환자 수 계산 R 출력결과 ○○○

```
> 표본크기_평균비교_양측검정(50, 20, 1, 0.05, 0.80)
```

	c1	c2
[1,]	"델타"	"20"
[2,]	"유의수준"	"0.05"
[3,]	"검정력"	"0.8"
[4,]	"표본의 크기"	"99"

```
> 평균비교=TwoSampleMean.Equality(0.05, 0.2, 50, 1, 20)
```

```
> 평균비교  
[1] 98.111
```

평균비교

- 평균수준의 변화(연구종료 후 수준-연구시작시 수준)

$$H_0: \Delta_1 - \Delta_2 = 0 \quad \text{vs.} \quad H_1: \Delta_1 - \Delta_2 \neq 0$$

< 예제 9.3 >

$$\sigma_{\Delta}^2 = (20\text{mg/dl})^2, \quad \alpha = 0.05, \quad 1 - \beta = 0.8, \quad R = 1$$

$$\Rightarrow N = 63$$

평균비교시 환자 수 계산 R 출력결과

```
> 표본크기_평균비교_양측검정(20, 10, 1, 0.05, 0.80)
```

	c1	c2
[1,]	"델타"	"10"
[2,]	"유의수준"	"0.05"
[3,]	"검정력"	"0.8"
[4,]	"표본의 크기"	"63"

```
> 평균비교2=TwoSampleMean.Equality(0.05, 0.2, 20, 1, 10)
```

```
> 평균비교2
```

```
[1] 62.79104
```

핵심정리

1. 임상시험 연구의 단계

- 제 1상 (Phase I)
- 제 2상 (Phase II)
- 제 3상 (Phase III)
- 제 4상 (Phase IV)

2. 환자수 결정

- 비율 비교
- 처리효과의 비열등성 검정
- 처리효과의 동등성 검정
- 평균비교



제11강

수고하셨습니다!

