

두 모비율의 비열등성 시험에서 오즈비를 이용한 근사 무조건적 검정

서영열¹ · 김동재²

¹가톨릭대학교 의학통계학과, ²가톨릭대학교 의학통계학과

(2009년 7월 접수, 2009년 7월 채택)

요약

두 모비율의 비열등성 시험의 가설에는 두 비율의 차(difference), 비(ratio) 그리고 오즈비(odds ratio)를 이용할 수 있다. Kang과 Chen (2000)이 제안한 두 치료율의 차에 대한 근사 무조건적 검정(Approximate Unconditional test)과 두 치료율의 비에 대한 검정은 실패율을 고려하지 않았으므로 귀무가설이 기각되었을 때 치료율이 비열등하다고 주장할 수 있으나 실패율도 비열등하다고 주장하기에는 문제의 여지가 있다. 오즈비에 대한 검정으로 Chen 등 (2000)이 제안한 점근적 검정(Asymptotic test)은 대표본 이론에 근거하여 검정하기 때문에 소표본에서 제 1종의 오류를 범할 확률이 유의수준보다 클 수 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 본 논문에서는 기존의 오즈비 가설에 대한 점근적 검정에 기초하여 근사 무조건적 검정을 제안하였다. 또한 점근적 검정과 검정력을 비교하고, 근사 무조건적 검정에서 세 가설 간에 검정력을 비교하였다.

주요어: 비열등성, 두 모비율, 근사 무조건적 검정, 오즈비.

1. 서론

비열등성 시험(non-inferiority trials)은 일반적으로 다음의 세 가지 목적으로 설계된다: 시험약이 위약에 비해 나은 효과가 있음을 입증하거나, 시험약의 효과가 대조약 효과의 특정 백분율이 유지됨을 보이거나 혹은 시험약의 효과가 대조약의 효과에 비해 열등하지 않음을 증명하는 것이다 (Tsong 등, 2003). 그 세 가지 목적 중에서 국내 많은 제약회사들은 주로 신약이나 새로운 치료법의 효과가 기존 것보다 열등하지 않음을 보이기 위해 비열등성 시험을 시행하는데, 이는 치료율 이외에 부작용이 적거나 치료법이 쉽거나 비용이 싸리라고 예상된다면 충분히 개발할 가치가 있기 때문이다.

현실적인 문제에서 연속형의 반응값을 가지는 치료의 효과에 대한 평균을 비교하기도 하지만, 치료의 결과가 성공이나 실패만을 가지는 치료율을 비교하기도 한다. 예를 들어 항암제를 개발하는 임상시험에서 가장 중요한 변수는 치료율인데 이 경우 기존의 항암제의 치료율을 p_1 으로 하고 새로운 항암제의 치료율을 p_2 로 하여, 두 치료율에 차이가 있는지 검정할 수 있다.

Ng (2008)에서 모비율의 비열등성 가설은 치료율에 대한 차(difference), 비(ratio) 그리고 오즈비(odds ratio)를 이용하여 정의할 수 있는데 기존 치료의 성공율이 매우 높을 때 치료율의 차와 비에 기초한 비열등성 가설은 문제가 될 수 있다고 언급하였다. 예를 들어, 기존 치료율인 p_1 이 0.95이고, 비열등성 한계인 δ 가 0.1일 때 $H_0 : p_1 - p_2 \geq 0.1$ vs. $H_1 : p_1 - p_2 < 0.1$ 을 검정한다고 하자. 이 검정의 귀무가설

²교신저자: (137-701)서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수.

E-mail: djkim@catholic.ac.kr

이 기각될 때 p_2 는 0.85보다 크리라고 결론을 내릴 수 있다. 이는 치료율의 측면에서는 합리적이다. 그러나 기존 치료의 실패율은 0.05이고 귀무가설이 기각될 때 새로운 치료의 실패율이 0.15보다는 작으리라고 생각할 수 있다. 이는 새로운 치료의 실패율의 기존 치료에 비해 최대 2배 이상의 차이를 보이기 때문에 새로운 치료의 실패율이 열등하지 않다고 주장하는 것은 문제의 여지가 있다. 이러한 이유로 Ng (2008)는 모비율의 비열등성 가설로 오즈비(odds ratio)를 이용하도록 제안하였다.

두 모비율의 비열등성 검정에서 대표본 이론에 근거한 점근적 검정(Asymptotic test)은 소표본일 때 제 1종의 오류를 범할 확률이 유의수준보다 클 수 있으므로 Kang과 Chen (2000)은 차의 근사 무조건적 검정(Approximate Unconditional test)을 제안하였다. 이 검정법은 소표본에서도 제 1종의 오류를 범할 확률을 유의수준 이하로 조정하면서 검정력을 점근적 검정만큼 보장 받을 수 있는 장점이 있다.

본 논문에서는 모비율의 비열등성 검정에서 Chen 등 (2000)이 제안한 오즈비 가설에 대한 점근적 검정(Asymptotic test)에 기초하여 오즈비에 대한 근사 무조건적 검정(Approximate Unconditional test)을 제안하였다. 그리고 차(difference), 비(ratio)의 근사 무조건적 검정과 제안한 검정 간에 검정력을 비교하고, 오즈비 가설에 대한 점근적 검정과 제안한 근사 무조건적 검정의 검정력을 비교하였다.

2. 두 모비율의 비열등성 시험에 대한 가설검정

X_1 과 X_2 를 각각 독립이고, 이항분포 $b(n_1, p_1)$ 과 $b(n_2, p_2)$ 를 따르는 확률변수라 하자. p_1 을 기존 방법에 대한 치료율이라 하고 p_2 를 새로운 방법에 대한 치료율이라 할 때, 기존 방법의 치료율이 새로운 방법의 치료율보다 크리라고 예상되므로 $p_1 > p_2$ 를 가정한다. 이 때 두 비율의 차(difference)에 대한 비열등성 가설은

$$H_0 : p_1 - p_2 \geq \delta \quad \text{vs.} \quad H_1 : p_1 - p_2 < \delta, \quad \delta > 0 \quad (2.1)$$

이다. 여기서 δ 는 실험 전 임상적인 정보를 이용하여 결정되는 양의 실수이다. 또한 두 비율의 비(ratio)에 대한 비열등성 가설은

$$H_0 : \frac{p_1}{p_2} \geq \gamma \quad \text{vs.} \quad H_1 : \frac{p_1}{p_2} < \gamma, \quad \gamma > 1 \quad (2.2)$$

이다. 여기서 γ 은 실험 전에 임상적인 정보를 이용하여 결정되는 1보다 큰 양의 실수이다. 두 비율의 오즈비(odds ratio)에 대한 비열등성 가설은

$$H_0 : \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \geq \psi \quad \text{vs.} \quad H_1 : \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} < \psi, \quad \psi > 1 \quad (2.3)$$

이다. 여기서 ψ 는 실험 전에 임상적인 정보를 이용하여 결정되는 1보다 큰 양의 실수이다. 즉, 새로운 방법의 치료율이 기존 방법의 치료율보다 작더라도 그 차이가 임상적으로 허용할 수 있는 정도라면 두 치료율이 차이가 없다고 판단한다. 또한 새로운 방법의 치료율이 기존 방법보다 크다면 이는 새로운 방법의 도입에 대해서 강하게 주장할 수 있는 근거가 되므로 대립가설에 포함된다.

2.1. 두 비율의 차(difference)에 대한 근사 무조건적 검정

Kang과 Chen (2000)은 가설 (2.1)에 대한 근사 무조건적 검정(Approximate Unconditional test)을 제안하였는데, 그 검정 방법은 다음과 같다. 관측된 벡터 (x_1^0, x_2^0) 가 주어졌을 때, 검정통계량 Z_1 은

$$Z_1(x_1^0, x_2^0) = \frac{x_1^0/n_1 - x_2^0/n_2 - \delta}{\hat{p}(1-\hat{p})/n_1 + (\hat{p}-\delta)(1-\hat{p}+\delta)/n_2}$$

이고, p -value는

$$\begin{aligned} p\text{-value} &= P_{H_0} (Z_1(X_1, X_2) \leq Z_1(x_1^0, x_2^0) | \hat{p}) \\ &= \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}^{x_1} (1 - \hat{p})^{n_1 - x_1} (\hat{p} - \delta)^{x_2} (1 - \hat{p} + \delta)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{[Z_1(x_1, x_2) \leq Z_1(x_1^0, x_2^0)]} \end{aligned}$$

이다. 여기서, $\hat{p} = \hat{p}(x_1^0, x_2^0)$ 는 귀무가설 하에서 다음의 우도함수

$$P_{H_0} (X_1 = x_1^0, X_2 = x_2^0) = \binom{n_1}{x_1^0} \binom{n_2}{x_2^0} p^{x_1^0} (1 - p)^{n_1 - x_1^0} (p - \delta)^{x_2^0} (1 - p + \delta)^{n_2 - x_2^0}$$

를 최대로 하는 p 의 값이다. 또한 근사 무조건적 검정의 기각역은

$$R(\alpha) = \{ (x_1^0, x_2^0) | p\text{-value}(x_1^0, x_2^0) \leq \alpha \}$$

이다. 이 기각역을 이용하여 검정의 제 1종의 오류를 범할 확률과 검정력을 계산하면 제 1종의 오류를 범할 확률은

$$P_1(p, \delta, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p^{x_1} (1 - p)^{n_1 - x_1} (p - \delta)^{x_2} (1 - p + \delta)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{[Z_1(x_1, x_2) \in R(\alpha)]}$$

이고, 검정력은

$$P_1(p_1, p_2, \delta, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{[Z_1(x_1, x_2) \in R(\alpha)]}$$

이다.

2.2. 두 비율의 비(ratio)에 대한 근사 무조건적 검정

본 논문에서는 세 가설에 대한 검정의 비교를 위해 비에 대한 근사 무조건적 검정을 제안하였는데, 그 검정 방법은 다음과 같다. 관측된 벡터 (x_1^0, x_2^0) 가 주어졌을 때, 가설 (2.2)에 대한 검정의 검정통계량 Z_2 는

$$Z_2(x_1^0, x_2^0) = \frac{x_1^0/n_1 - \gamma(x_2^0/n_2)}{\hat{p}(1 - \hat{p})/n_1 + \hat{p}(\gamma - \hat{p})/n_2}$$

이고, p -value는

$$\begin{aligned} p\text{-value} &= P_{H_0} (Z_2(X_1, X_2) \leq Z_2(x_1^0, x_2^0) | \hat{p}) \\ &= \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}^{x_1} (1 - \hat{p})^{n_1 - x_1} \left(\frac{\hat{p}}{\gamma}\right)^{x_2} \left(1 - \frac{\hat{p}}{\gamma}\right)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{[Z_2(x_1, x_2) \leq Z_2(x_1^0, x_2^0)]} \end{aligned}$$

이다. 여기서 $\hat{p} = \hat{p}(x_1^0, x_2^0)$ 는 귀무가설 하에서 다음의 우도함수

$$P_{H_0} (X_1 = x_1^0, X_2 = x_2^0) = \binom{n_1}{x_1^0} \binom{n_2}{x_2^0} p^{x_1^0} (1 - p)^{n_1 - x_1^0} \left(\frac{p}{\gamma}\right)^{x_2^0} \left(1 - \frac{p}{\gamma}\right)^{n_2 - x_2^0}$$

를 최대로 하는 p 의 값이다. 이 검정의 제 1종의 오류를 범할 확률은 기각역 $R(\alpha)$ 에 대하여

$$P_2(p, \gamma, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p^{x_1} (1 - p)^{n_1 - x_1} \left(\frac{p}{\gamma}\right)^{x_2} \left(1 - \frac{p}{\gamma}\right)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{[Z_2(x_1, x_2) \in R(\alpha)]}$$

이고, 검정력은

$$P_2(p_1, p_2, \gamma, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} \mathbf{I}_{[Z_2(x_1, x_2) \in R(\alpha)]}$$

이다.

2.3. 두 비율의 오즈비(odds ratio)에 대한 점근적 검정

Chen 등 (2000)은 로그 오즈비를 이용하여 두 비율의 오즈비에 대한 점근적 검정을 제안하였다. 이 검정에서 $X_1, X_2, n_1 - X_1, n_2 - X_2$ 의 변수들 중 하나라도 0의 값을 갖게 될 때 $\log(\psi)$ 와 표본분산을 계산할 수 없으므로 각 변수에 0.5의 값을 더하여 가설 (2.3)에 대한 점근적 검정을 시행하였다. 관측된 벡터를 (x_1^0, x_2^0) ,

$$\log \hat{\psi} = \frac{(x_1^0 + 0.5)(n_2 - x_2^0 + 0.5)}{(x_2^0 + 0.5)(n_1 - x_1^0 + 0.5)}$$

라 할 때, 검정통계량 Z_3 는

$$Z_3 = \frac{\log \hat{\psi} - \log \psi}{\sqrt{\text{var}(\log \hat{\psi})}}$$

이며, Z_3 는 귀무가설 하에서 근사적으로 $N(0, 1)$ 을 따른다. 여기서, $\log \hat{\psi}$ 의 분산은

$$\text{var}(\log \hat{\psi}) = \frac{1}{x_1^0 + 0.5} + \frac{1}{n_1 - x_1^0 + 0.5} + \frac{1}{x_2^0 + 0.5} + \frac{1}{n_2 - x_2^0 + 0.5}$$

이다. 이 검정은 표준정규분포를 따르므로 기각역은

$$R'(\alpha) = \{(x_1^0, x_2^0) | Z_3(x_1^0, x_2^0) \geq -Z(\alpha)\}$$

이다. 이 기각역을 이용하여 제 1종의 오류를 범할 확률과 검정력을 계산하면 제 1종의 오류를 범할 확률은

$$P_3(p, \psi, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p^{x_1} (1-p)^{n_1-x_1} \left[\frac{p}{p+\psi-\psi p} \right]^{x_2} \left[\frac{\psi-\psi p}{p+\psi-\psi p} \right]^{n_2-x_2} \mathbf{I}_{[Z_3(x_1, x_2) \in R'(\alpha)]}$$

이고, 검정력은

$$P_3(p_1, p_2, \psi, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} \mathbf{I}_{[Z_3(x_1, x_2) \in R'(\alpha)]}$$

이다.

2.4. 제안된 두 비율의 오즈비(odds ratio)에 대한 근사 무조건적 검정

오즈비에 대한 검정은 $X_1, X_2, n_1 - X_1, n_2 - X_2$ 의 변수들 중 하나라도 0을 갖게 될 때 $\log(\psi)$ 와 표본분산을 계산할 수 없으므로, 각 변수에 0.5의 값을 더하여 검정하는 로그 오즈비를 이용한 점근적 검정에 기초하여 근사 무조건적 검정을 제안하였다. 관측된 벡터를 (x_1^0, x_2^0) ,

$$\log \hat{\psi} = \frac{(x_1^0 + 0.5)(n_2 - x_2^0 + 0.5)}{(x_2^0 + 0.5)(n_1 - x_1^0 + 0.5)}$$

라 할 때, 검정통계량 Z_4 는

$$Z_4 = \frac{\log \hat{\psi} - \log \psi}{\sqrt{\text{var}(\log \hat{\psi})}}$$

이고, $\log \hat{\psi}$ 의 분산은

$$\text{var}(\log \hat{\psi}) = \frac{1}{n_1 \hat{p} + 0.5} + \frac{1}{n_1(1 - \hat{p}) + 0.5} + \frac{1}{n_2 \left(\frac{\hat{p}}{\hat{p} + \psi - \psi \hat{p}} \right) + 0.5} + \frac{1}{n_2 \left(\frac{\psi - \psi \hat{p}}{\hat{p} + \psi - \psi \hat{p}} \right) + 0.5}$$

이다. 또한 이 검정의 p -value는

$$\begin{aligned} p\text{-value} &= P_{H_0}(Z_4(X_1, X_2) \leq Z_4(x_1^0, x_2^0) | \hat{p}) \\ &= \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}^{x_1} (1 - \hat{p})^{n_1 - x_1} \left(\frac{\hat{p}}{\hat{p} + \psi - \psi \hat{p}} \right)^{x_2} \left(\frac{\psi - \psi \hat{p}}{\hat{p} + \psi - \psi \hat{p}} \right)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{\{Z_4(x_1, x_2) \leq Z_4(x_1^0, x_2^0)\}} \end{aligned}$$

이다. 여기서 $\hat{p} = \hat{p}(x_1^0, x_2^0)$ 는 귀무가설 하에서 다음의 우도함수

$$P_{H_0}(X_1 = x_1^0, X_2 = x_2^0) = \binom{n_1}{x_1^0} \binom{n_2}{x_2^0} p^{x_1^0} (1 - p)^{n_1 - x_1^0} \left(\frac{p}{p + \psi - \psi p} \right)^{x_2^0} \left(\frac{\psi - \psi p}{p + \psi - \psi p} \right)^{n_2 - x_2^0}$$

를 최대로 하는 p 의 값이다. 이 검정의 제 1종의 오류를 범할 확률은 기각역 $R(\alpha)$ 에 대하여

$$P_4(p, \psi, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p^{x_1} (1 - p)^{n_1 - x_1} \left(\frac{p}{p + \psi - \psi p} \right)^{x_2} \left(\frac{\psi - \psi p}{p + \psi - \psi p} \right)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{\{Z_4(x_1, x_2) \in R(\alpha)\}}$$

이고, 검정력은

$$P_4(p_1, p_2, \psi, \alpha) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2} \mathbf{I}_{\{Z_4(x_1, x_2) \in R(\alpha)\}}$$

이다.

3. 모비율의 차, 비, 오즈비 가설에 대한 근사 무조건적 검정의 비교

본 논문에서는 두 모비율의 오즈비 가설에 대한 근사 무조건적 검정을 제안하였으며, 이 검정과 차, 비 가설에 대한 근사 무조건적 검정 간의 제 1종 오류를 범할 확률과 검정력을 비교하였다.

세 가설을 비교하기 위해 p_1, p_2 가 동일한 값을 갖도록 각 가설에 대한 임상적 정보를 정해야 한다. 먼저 차의 가설에 대한 임상적 정보인 δ 는 Huque와 Dubey (1990)가 제안한 값들을 사용하였다. 이 값들은 미국 식품의약안전청이 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 기대하는 외용제제들의 생물학적 동등성 실험을 할 때, 생물학적 동등성을 판단하는 최대허용치이다.

기존 방법의 치료율 p_1	임상적 정보 δ
0.5 ~ 0.8	0.2
0.8 ~ 0.9	0.15
0.9 ~ 0.95	0.1
≥ 0.95	0.05

표 3.1. 두 비율의 차, 비 그리고 오즈비 가설에 대한 근사 무조건적 검정의 제 1종 오류(Type I error) 비교 ($\alpha = 0.05$)

sample size (n_1, n_2)	p_1	p_2	임상적인 정보			제 1종 오류 비교		
			δ	γ	ψ	가설[1]	가설[2]	가설[3]
(10, 10)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0451	0.0427	0.0434
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0451	0.0449	0.0434
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0323	0.0318	0.0511
(20, 20)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0398	0.0452	0.0430
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0398	0.0464	0.0430
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0375	0.0371	0.0433
(30, 30)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0443	0.0455	0.0456
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0443	0.0462	0.0431
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0397	0.0473	0.0423
(50, 50)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0486	0.0467	0.0467
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0486	0.0501	0.0467
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0482	0.0477	0.0454
(10, 20)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0525	0.0324	0.0437
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0427	0.0429	0.0538
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0381	0.0356	0.0476
(20, 40)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0448	0.0458	0.0535
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0476	0.0473	0.0507
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0478	0.0481	0.0440
(20, 10)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0427	0.0465	0.0538
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0525	0.0507	0.0437
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0684	0.0683	0.0776
(40, 20)	0.5	0.3	0.2	1.666	2.333	0.0476	0.0467	0.0507
	0.7	0.5	0.2	1.4	2.333	0.0448	0.0441	0.0535
	0.9	0.8	0.1	1.125	2.25	0.0593	0.0507	0.0500

가설[1]: 차(difference), 가설[2]: 비(ratio), 가설[3]: 오즈비(odds ratio)

비와 오즈비의 가설에 대한 임상적 정보인 γ 와 ψ 는 차의 가설에서 임상적 정보인 δ 에 따라 결정되는 p_1, p_2 와 같은 값을 갖도록 정하였다. 예를 들어, 차의 가설에서 p_1 이 0.5이고 δ 가 0.2일 때 $p_1 - p_2 = \delta$ 의 조건에 만족하는 p_2 는 0.3인데 비의 가설에서는 γ 가 1.666일 때 $p_1/p_2 = \gamma$ 의 조건에서 p_2 가 0.3이며, 오즈비의 가설에서는 ψ 가 2.333일 때 $p_1(1-p_2)/p_2(1-p_1) = \psi$ 의 조건에서 p_2 가 0.3으로 알아진다. 이와 같은 방법으로 p_1 의 모든 경우에 대해 비와 오즈비의 가설에 대한 임상적 정보를 구하면 다음과 같다.

기존 방법에 대한 치료를 p_1	가설 (2.1)의 임상적 정보 δ	가설 (2.2)의 임상적 정보 γ	가설 (2.3)의 임상적 정보 ψ	새로운 방법에 대한 치료를 p_2
0.5	0.2	1.666	2.333	0.3
0.6	0.2	1.500	2.250	0.4
0.7	0.2	1.400	2.333	0.5
0.8	0.2	1.333	2.666	0.6
0.85	0.15	1.214	2.428	0.7
0.9	0.1	1.125	2.450	0.8
0.95	0.05	1.055	2.111	0.9

표 3.2. 두 비율의 차, 비 그리고 오즈비 가설에 대한 근사 무조건적 검정의 검정력(Power) 비교 ($\alpha = 0.05$)

sample size (n_1, n_2)	p_1	p_2	임상적인 정보			성공확률에 대한 검정력			실패확률에 대한 검정력		
			δ	γ	ψ	가설[1]	가설[2]	가설[3]	가설[1]	가설[2]	가설[3]
(10, 10)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.210	0.273	0.234	0.210	0.273	0.234
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.362	0.474	0.384	0.107	0.127	0.384
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.556	0.695	0.548	0.045	0.043	0.548
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.227	0.255	0.185	0.227	0.103	0.185
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.407	0.473	0.337	0.101	0.028	0.337
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.655	0.755	0.574	0.030	0.002	0.574
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.097	0.097	0.122	0.097	0.005	0.122
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.162	0.162	0.181	0.030	0.000	0.181
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.240	0.240	0.245	0.001	0.000	0.245
(20, 20)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.319	0.456	0.374	0.319	0.456	0.374
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.569	0.748	0.612	0.134	0.188	0.612
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.805	0.931	0.812	0.040	0.045	0.812
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.372	0.459	0.301	0.372	0.154	0.301
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.689	0.788	0.556	0.167	0.029	0.556
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.934	0.974	0.811	0.041	0.002	0.811
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.209	0.209	0.183	0.209	0.031	0.183
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.446	0.446	0.351	0.099	0.003	0.351
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.773	0.773	0.552	0.022	0.000	0.552
(30, 30)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.449	0.588	0.488	0.449	0.588	0.488
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.745	0.880	0.761	0.182	0.237	0.761
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.933	0.986	0.932	0.044	0.046	0.932
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.517	0.600	0.429	0.517	0.200	0.429
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.851	0.915	0.729	0.226	0.029	0.729
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.989	0.998	0.934	0.047	0.001	0.934
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.285	0.339	0.215	0.285	0.048	0.215
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.606	0.667	0.446	0.123	0.005	0.446
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.935	0.943	0.742	0.048	0.000	0.742
(50, 50)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.620	0.788	0.686	0.620	0.788	0.686
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.909	0.979	0.928	0.247	0.339	0.928
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.993	1.000	0.993	0.049	0.047	0.993
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.708	0.793	0.599	0.708	0.289	0.599
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.964	0.988	0.902	0.304	0.030	0.902
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	1.000	1.000	0.994	0.046	0.000	0.994
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.485	0.495	0.302	0.485	0.068	0.302
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.868	0.885	0.599	0.222	0.006	0.599
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.998	0.999	0.907	0.067	0.000	0.907
(10, 20)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.263	0.317	0.291	0.263	0.317	0.291
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.454	0.587	0.494	0.128	0.126	0.494
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.671	0.837	0.683	0.052	0.032	0.683
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.281	0.347	0.250	0.306	0.099	0.250
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.533	0.649	0.436	0.148	0.016	0.436
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.812	0.932	0.671	0.044	0.000	0.671
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.174	0.173	0.138	0.216	0.001	0.138
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.347	0.347	0.212	0.092	0.000	0.212
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.577	0.577	0.261	0.006	0.000	0.261

가설[1]: 차(difference), 가설[2]: 비(ratio), 가설[3]: 오즈비(odds ratio)

(표 3.2 계속)

sample size (n_1, n_2)	p_1	p_2	임상적인 정보			성공확률에 대한 검정력			실패확률에 대한 검정력		
			δ	γ	ψ	가설[1]	가설[2]	가설[3]	가설[1]	가설[2]	가설[3]
(20, 40)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.411	0.605	0.463	0.411	0.605	0.463
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.719	0.891	0.732	0.162	0.246	0.732
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.920	0.989	0.904	0.045	0.046	0.904
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.486	0.614	0.387	0.450	0.198	0.387
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.831	0.923	0.675	0.186	0.031	0.675
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.989	0.999	0.895	0.046	0.001	0.895
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.318	0.356	0.216	0.305	0.016	0.216
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.629	0.704	0.409	0.144	0.000	0.409
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.941	0.956	0.591	0.040	0.000	0.591
(20, 10)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.263	0.319	0.291	0.263	0.319	0.291
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.458	0.544	0.477	0.123	0.146	0.477
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.674	0.766	0.677	0.043	0.046	0.677
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.306	0.316	0.246	0.281	0.110	0.246
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.548	0.573	0.454	0.124	0.028	0.454
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.814	0.853	0.724	0.030	0.003	0.724
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.216	0.216	0.229	0.174	0.032	0.229
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.368	0.368	0.378	0.076	0.005	0.378
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.551	0.551	0.554	0.013	0.000	0.554
(40, 20)	0.5	0.5	0.2	1.666	2.333	0.411	0.514	0.463	0.411	0.514	0.463
	0.5	0.6	0.2	1.666	2.333	0.689	0.807	0.742	0.177	0.212	0.742
	0.5	0.7	0.2	1.666	2.333	0.897	0.960	0.923	0.048	0.047	0.923
	0.7	0.7	0.2	1.4	2.333	0.450	0.482	0.428	0.486	0.186	0.428
	0.7	0.8	0.2	1.4	2.333	0.777	0.821	0.728	0.209	0.035	0.728
	0.7	0.9	0.2	1.4	2.333	0.971	0.986	0.943	0.044	0.001	0.943
	0.9	0.9	0.1	1.125	2.25	0.305	0.288	0.244	0.318	0.058	0.244
	0.9	0.95	0.1	1.125	2.25	0.590	0.579	0.489	0.128	0.009	0.489
	0.9	0.99	0.1	1.125	2.25	0.903	0.902	0.815	0.030	0.000	0.815

가설[1]: 차(difference), 가설[2]: 비(ratio), 가설[3]: 오즈비(odds ratio)

두 모비율의 차, 비 그리고 오즈비에 대한 근사 무조건적 검정을 비교하기 위해 각 집단의 표본수 (n_1, n_2)는 (10, 10), (20, 20), (30, 30), (50, 50), (10, 20), (20, 40), (20, 10), (40, 20)으로 조사하였다. 제 1종의 오류를 범할 확률을 비교하기 위해서 p_1 은 0.5, 0.7, 0.9을 고려하였으며 그 결과는 표 3.1에 제시하였다. 검정력을 비교하기 위해서 기존 치료율과 새로운 치료율인 (p_1, p_2)는 (0.5, 0.5), (0.5, 0.6), (0.5, 0.7), (0.7, 0.7), (0.7, 0.8), (0.7, 0.9), (0.9, 0.9), (0.9, 0.95), (0.9, 0.99)를 조사하였으며 그 결과는 표 3.2에 제시하였다.

표 3.1에서 제시한 제 1종 오류 비교에 대한 결과를 보면 대체로 유의수준 5%에 근접한 결과를 보였으며, 특히 표본수의 비율이 $n_1 > n_2$, $n_1 < n_2$, $n_1 = n_2$ 의 순으로 높은 확률을 보였다. 구체적으로는 표본수 (20, 20)일 때 차의 검정에 대한 제 1종 오류를 범할 확률이 4%에 미치지 못하여 다른 경우에 비해 작게 나타났으며, 표본수가 (20, 10)이고 p_1 이 0.9일 때 세 검정 모두 7%에 근접하거나 넘는 것을 볼 수 있었다. 또한 표본수가 (40, 20)이고 p_1 이 0.9일 때 차의 검정에 대한 제 1종 오류를 범할 확률이 0.0593으로 다소 높게 나타났다.

표 4.1. 오즈비 가설에 대해서 점근적 검정 $[Z_3]$ 와 근사 무조건적 검정 $[Z_4]$ 의 제 1종 오류(Type I error) 비교 ($\alpha = 0.05$)

size	p_1	p_2	ψ	Z_3	Z_4	size	p_1	p_2	ψ	Z_3	Z_4
$n_1 = 10$	0.5	0.3	2.333	0.0525	0.0434	$n_1 = 30$	0.5	0.3	2.333	0.0514	0.0457
$n_2 = 10$	0.6	0.4	2.25	0.0565	0.0395	$n_2 = 30$	0.6	0.4	2.25	0.0445	0.0445
	0.7	0.5	2.333	0.0525	0.0434		0.7	0.5	2.333	0.0514	0.0431
	0.8	0.6	2.666	0.0402	0.0402		0.8	0.6	2.666	0.0548	0.0497
	0.85	0.7	2.428	0.0492	0.0492		0.85	0.7	2.428	0.0530	0.0455
	0.9	0.8	2.25	0.0306	0.0511		0.9	0.8	2.25	0.0488	0.0423
	0.95	0.9	2.111	0.0087	0.0304		0.95	0.9	2.111	0.0527	0.0354
$n_1 = 20$	0.5	0.3	2.333	0.0514	0.0430	$n_1 = 50$	0.5	0.3	2.333	0.0533	0.0466
$n_2 = 20$	0.6	0.4	2.25	0.0445	0.0392	$n_2 = 50$	0.6	0.4	2.25	0.0520	0.0489
	0.7	0.5	2.333	0.0514	0.0430		0.7	0.5	2.333	0.0533	0.0467
	0.8	0.6	2.666	0.0548	0.0467		0.8	0.6	2.666	0.0558	0.0467
	0.85	0.7	2.428	0.0530	0.0409		0.85	0.7	2.428	0.0550	0.0483
	0.9	0.8	2.25	0.0488	0.0433		0.9	0.8	2.25	0.0537	0.0454
	0.95	0.9	2.111	0.0527	0.0372		0.95	0.9	2.111	0.0519	0.0426

Z_3 : 점근적 검정방법, Z_4 : 근사 무조건적 검정방법

표 3.2에서 제시한 검정력 비교에서 성공확률에 대한 검정력은 대체로 비의 가설, 차의 가설, 오즈비의 가설 순서로 검정력이 높게 나타났는데, 비의 가설에 대한 검정력과 오즈비 가설에 대한 검정력의 차이는 표본수가 (30, 30)으로 동일 표본수일 때보다 (40, 20)으로 $n_1 > n_2$ 일 때 작게 나타났다. 구체적으로는 표본수가 (10, 10), (20, 10)이고 p_1 이 0.9일 때 오즈비의 가설이 다른 가설에 비해 검정력이 높게 나타났으며, 표본수가 (40, 20)이고 p_1 이 0.9일 때는 차의 가설에서 가장 높은 검정력을 보였다. 실패확률에 대한 검정력은 대체로 오즈비의 가설이 높은 검정력을 보였으며 표본수의 비에 대해서 보면 $n_1 = n_2$ 일 때 검정력이 가장 높게 나타났고, $n_1 > n_2$ 일 때 가장 낮게 나타났다. 또한 (p_1, p_2) 가 (0.5, 0.5)일 때는 비의 가설에서 검정력이 가장 높게 나타났으며, (0.7, 0.7), (0.9, 0.9)의 경우에는 차의 가설에서 가장 높게 나타났다.

4. 오즈비의 가설에 대한 점근적 검정과 근사 무조건적 검정의 비교

본 논문에서는 오즈비의 가설에 대한 점근적 검정에 기초하여 근사 무조건적 검정을 제안하였으며, 두 검정 간의 제 1종 오류를 범할 확률과 검정력을 비교하였다.

점근적 검정과 제안된 검정을 비교하기 위해 표본수 (n_1, n_2) 는 (10, 10), (20, 20), (30, 30), (50, 50)으로 조사하였다. 두 검정의 제 1종의 오류를 범할 확률을 비교하기 위해 기존 방법에 대한 치료율인 p_1 은 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95에 대해 조사하였으며 그 결과는 표 4.1에 제시하였다. 두 검정에 대한 검정력을 비교하기 위해서 기존 치료율과 새로운 치료율인 (p_1, p_2) 는 (0.5, 0.5), (0.5, 0.7), (0.6, 0.6), (0.6, 0.8), (0.7, 0.7), (0.7, 0.9), (0.8, 0.8), (0.8, 0.95), (0.85, 0.85), (0.85, 0.95), (0.9, 0.9), (0.9, 0.95) 그리고 (0.95, 0.95)에 대해서 검정력을 비교하였으며 그 결과는 표 4.2에 제시하였다.

표 4.1에서 제시한 두 검정에 대한 제 1종의 오류를 범할 확률을 보면 대체로 근사 무조건적 검정이 점근적 검정에 비해 작은 확률을 보였다. 즉, 점근적 검정은 대부분 5%를 넘는 확률을 보였으며, (n_1, n_2) 가 (10, 10)이고 p_1 이 0.95일 때는 1%에도 미치지 않았다. 근사 무조건적 검정은 대부분 5%를 넘지 않는 근접한 확률을 보였으며, 5%를 넘더라도 크게 벗어나지 않았다.

표 4.2. 오즈비 가설에 대해서 점근적 검정[Z_3]와 근사 무조건적 검정[Z_4]의 검정력(Power) 비교 ($\alpha = 0.05$)

size	p_1	p_2	ψ	Z_3	Z_4	size	p_1	p_2	ψ	Z_3	Z_4
$n_1 = 10$	0.5	0.5	2.333	0.252	0.234	$n_1 = 30$	0.5	0.5	2.333	0.531	0.488
$n_2 = 10$	0.5	0.7	2.333	0.597	0.548	$n_2 = 30$	0.5	0.7	2.333	0.940	0.932
	0.6	0.6	2.25	0.246	0.195		0.6	0.6	2.25	0.447	0.446
	0.6	0.8	2.25	0.589	0.561		0.6	0.8	2.25	0.936	0.928
	0.7	0.7	2.333	0.231	0.185		0.7	0.7	2.333	0.442	0.429
	0.7	0.9	2.333	0.613	0.574		0.7	0.9	2.333	0.944	0.934
	0.8	0.8	2.666	0.197	0.197		0.8	0.8	2.666	0.475	0.441
	0.8	0.95	2.666	0.485	0.485		0.8	0.95	2.666	0.917	0.900
	0.85	0.85	2.428	0.167	0.167		0.85	0.85	2.428	0.332	0.310
	0.85	0.95	2.428	0.333	0.333		0.85	0.95	2.428	0.723	0.743
	0.9	0.9	2.25	0.054	0.122		0.9	0.9	2.25	0.246	0.215
0.9	0.95	2.25	0.065	0.181	0.9	0.95	2.25	0.443	0.446		
0.95	0.95	2.111	0.011	0.052	0.95	0.95	2.111	0.122	0.123		
$n_1 = 20$	0.5	0.5	2.333	0.431	0.374	$n_1 = 50$	0.5	0.5	2.333	0.691	0.686
$n_2 = 20$	0.5	0.7	2.333	0.852	0.812	$n_2 = 50$	0.5	0.7	2.333	0.994	0.993
	0.6	0.6	2.25	0.314	0.314		0.6	0.6	2.25	0.625	0.621
	0.6	0.8	2.25	0.813	0.808		0.6	0.8	2.25	0.993	0.991
	0.7	0.7	2.333	0.331	0.301		0.7	0.7	2.333	0.616	0.599
	0.7	0.9	2.333	0.845	0.811		0.7	0.9	2.333	0.995	0.994
	0.8	0.8	2.666	0.340	0.301		0.8	0.8	2.666	0.631	0.599
	0.8	0.95	2.666	0.772	0.769		0.8	0.95	2.666	0.988	0.984
	0.85	0.85	2.428	0.242	0.250		0.85	0.85	2.428	0.494	0.463
	0.85	0.95	2.428	0.515	0.598		0.85	0.95	2.428	0.914	0.900
	0.9	0.9	2.25	0.174	0.183		0.9	0.9	2.25	0.333	0.302
0.9	0.95	2.25	0.266	0.350	0.9	0.95	2.25	0.644	0.599		
0.95	0.95	2.111	0.059	0.101	0.95	0.95	2.111	0.175	0.160		

Z_3 : 점근적 검정방법, Z_4 : 근사 무조건적 검정방법

표 4.2에서 제시한 두 검정에 대한 검정력의 결과를 보면 점근적 검정이 근사 무조건적 검정과 대체로 동일하나 조금 높은 검정력을 보였다. 그러나 (n_1, n_2) 가 (10, 10), (20, 20)이고 (p_1, p_2) 가 (0.9, 0.9), (0.9, 0.95), (0.95, 0.95)일 때는 근사 무조건적 검정의 검정력이 점근적 검정에 비해 높게 나타나는 것을 볼 수 있었다.

5. 결론 및 고찰

본 논문에서는 두 모비율의 오즈비(odds ratio) 가설에 대한 근사 무조건적 검정을 제안하고 기존의 방법인 점근적 검정과 비교하였으며, 두 모비율의 차(difference), 비(ratio)의 가설에 대한 근사 무조건적 검정과 비교하였다.

본 논문에서 제안한 검정과 점근적 검정과의 제 1종의 오류를 범할 확률을 비교해 본 결과, 유의수준 5%에서 점근적 검정의 제 1종의 오류를 범할 확률이 5%를 넘는데 반해 제안된 검정은 대체로 5%를 넘지 않았다. 두 검정의 검정력 비교에서는 제안된 검정의 검정력이 점근적 검정의 검정력에 5%내의 차이로 보장받을 수 있었다.

두 모비율의 세 가설에 대한 근사 무조건적 검정의 성공 확률에 대한 검정력의 비교에서 제안된 검정의 검정력이 다른 두 검정에 비해 다소 작은 검정력을 보였지만, 기존 치료에 대한 표본 할당비율 높을 수록 유사한 결과를 보였다. 또한 새로운 방법의 치료율이 기존 방법의 치료율보다 크고 1에 가까운 값을 가질 수록 검정력의 차이가 작아졌다. 실패확률에 대한 검정력의 비교에서는 차와 비의 검정은 치료율이 1에 가까워 질수록 검정력이 현저하게 떨어지는 반면에 제안된 검정은 치료율에서와 동일한 검정력을 보였다. 특히 새로운 방법의 치료율이 기존 방법의 치료율보다 커지며 표본수가 증가할 수록 다른 검정에 비해 월등한 검정력을 보였다.

따라서 본 논문에서 제안한 오즈비를 이용한 근사 무조건적 검정은 소표본의 시험에서도 점근적 검정에 비해 제 1종의 오류를 범할 확률을 유의수준 이하로 조정할 수 있을 뿐만 아니라 점근적 검정의 검정력 만큼 보장받을 수 있는 장점이 있다. 또한 제안된 오즈비 가설은 다른 두 가설에서 고려하지 않은 실패율까지 고려했기 때문에 검정 간의 비교에서 다소 검정력이 떨어지지만 실패율에 대해서도 동일한 검정력으로 보장받을 수 있다. 그리고 다른 두 가설에 대한 검정과의 검정력의 차이는 대표본에서 큰 차이를 보이지 않을 것으로 보인다. 그러므로 새로운 방법이 기존 방법보다 열등하지 않음을 보이기 위해 두 치료율에 대한 비열등성 시험을 시행할 경우 실패율을 고려한 오즈비의 가설에 대한 근사 무조건적 검정이 적합할 것이다.

부록: 가설(2.3)에 대한 최우추정량

$p_1 = p$ 이고 $\theta = n_2/n_1$ 라 할 때, $(0, 1)$ 의 범위에서 최우추정량은 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$ax^2 + bx + c = 0$$

$$a = \psi - 1, \quad b = [\hat{p}_1 + \theta\hat{p}_2 - \psi\hat{p}_1 - \psi\theta\hat{p}_2 - \psi - \theta], \quad c = \psi(\hat{p}_1 + \theta\hat{p}_2)$$

$$p = p_1 = \frac{-b - (b^2 - 4ac)^{\frac{1}{2}}}{2a}, \quad p_2 = \frac{p}{p + \psi - \psi p}$$

참고문헌

Chen, J. J., Tsong, Y. and Kang, S. H. (2000). Tests for equivalence or noninferiority between two proportions, *Drug Information Journal*, **34**, 569-578.

Huque, M. F. and Dubey, S. (1990). Design and analysis for therapeutic equivalence clinical trials with binary clinical endpoints, In *The 1990 Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association*, 91-98.

Kang, S. H. and Chen, J. J. (2000). An approximate unconditional test of non-inferiority between two proportions, *Statistics in Medicine*, **19**, 2089-2100.

Ng, T. H. (2008). Noninferiority hypotheses and choice of noninferiority margin, *Statistics in Medicine*, **27**, 5392-5406.

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

An Approximate Unconditional Test of Non-Inferiority for Two Proportions Based on Odds Ratio

Young Yeol Seo¹ · Dongjae Kim²

¹Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea;

²Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea

(Received July 2009; accepted July 2009)

Abstract

The hypotheses of difference, ratio and odds ratio between two proportions are used for the non-inferiority trial. The approximate unconditional test suggested by Kang and Chen (2000) based on difference and ratio have the potential problem against the failure rate. When the sample size is small, the type I errors of the asymptotic test using the normal approximation suggested by Chen *et al.* (2000) tends to exceed the nominal level. Therefore, we propose the approximate unconditional test based on odds ratio and compare the test with the asymptotic test. And we compare the three hypotheses used in the approximate unconditional tests of two proportions with respect to the type I errors and power.

Keywords: Non-inferiority, two-proportions, an approximate unconditional test, odds ratio.

²Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr