嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

相等性檢定問題樣本數大小之決定

計畫類別：■個別型計畫　　　　□整合型計畫

計畫編號：CNPH-91-07

執行期間：91 年 1 月 1 日至 91 年 12 月 31 日

計畫主持人：王四切

共同主持人：

計畫參與人員：陶舜華、許瑞珍

執行單位：藥學系

中華民國　92　年　1　月　15　日

1. 前言

Wellek 在 1993 年對兩個存活函數(survival function)曲線的垂直距離不超過某一個特定的界限δ(δ >0)的對等性(equivalence)問題提出一致性強力檢定(Uniform Powerful Test)，若檢定的結論為拒絕虛無假設，那麼我們就接受對等性的對立假設，而信賴區間則是指定了拒絕虛無假設的範圍，因此是否拒絕虛無假設在實際上是很重要的。對於虛無假設的成立與否，需要有由棄卻域所決定的檢力函數(power function)，我們可以藉用非中心卡方分配(non-central chi-square distribution)，以 Wellek 方法中的檢定統計量求出檢力函數，在對等性研究的計劃階段中，臨床學者最感興趣的為如何決定樣本大小的問題，即要抽多大的樣本才能在兩個存活函數間對等的架構下，求得令人滿意的檢力。

本文提供一個在已知的檢力下去估計樣本大小的統計方法，在下一節，我們將提供一個根據對等性檢定的檢力函數來決定樣本大小的方法，第三節則舉一個例子說明。

2. 問題的陳述與解決的方法

在本文中，假設$S_1(\cdot)$與$S_2(\cdot)$為兩個連續的存活函數，為了不失一般性，我們將$S_1(\cdot)$視為在模式之下的基準存活函數(baseline survival function), Wellek 的主要目的是針對某個特定的δ值($\delta > 0$)，在以下的假設之下，得到一個合理的檢定，

$$\mathrm{H}: \sup_{t>0}\left|S_2(t)-S_1(t)\right| \geq \delta,\ \mathrm{K}: \sup_{t>0}\left|S_2(t)-S_1(t)\right| \geq \delta \tag{1}$$

對以上假設的問題, Wellek 處理的方法設定在故障率成比例(proportional hazards)，此時兩個存活函數的關係如下:

$$S_2(t)=\left[S_1(t)\right]^{\theta}，\quad 對\ \theta>0\ 及所有\ t>0，t\ 為存活時間。 \tag{2}$$

由(1)式(2)式, Wellek 得到兩個關係式:

$$(1+\varepsilon)^{-1}<\theta<1+\varepsilon \tag{3}$$

$$(1+\varepsilon)^{-\frac{1}{\varepsilon}}-(1+\varepsilon)^{-\frac{1+\varepsilon}{\varepsilon}}=\delta \tag{4}$$

在(4)式，當δ為已知數時，利用重覆的數值解法，可求得ε的值。因此假設兩組沒有相關的樣本$(T_1,\cdots,T_{n_1}),(T_{n_1+1},\cdots,T_{n_1+n_2})$代表故障時間，且令$T_i\sim S_1(\cdot)$，$1\leq i\leq n_1$，$T_i\sim S_2(\cdot)$，$n_1+1\leq i\leq n_1+n_2$，其故障函數$h(t)$為

$$h(t)=h_1(t)e^{Z_i\lambda},$$

其中$h_1(t)$為基準故障函數，$\lambda=\log(\theta)$，$Z_i=\begin{cases}0, & 當\ 1\leq i\leq n_1\\ 1, & 當\ n_1+1\leq i\leq n_1+n_2\end{cases}$ 。

(1) 式的檢定可重新書寫為檢定

$$\hat{H}:|\lambda| \geq \log(1+\varepsilon), \quad \hat{K}:|\lambda| < \log(1+\varepsilon) \tag{5}$$

利用中央極限定理， Wellek 得到這個檢定的棄卻域為

$$\left\{\sqrt{N}\left|\hat{\lambda}\right| / v(\hat{\lambda}) < \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})) \log(1+\varepsilon))\right\} \tag{6}$$

其中 $N =\ n_1 + n_2$，$\hat{\lambda}$ 為 λ 的最大概似估計值(Maximum Likelihood Estimate)。對任意的 $\omega > 0$，定義 $\hat{C}_{\alpha}(\omega)$ 如下:

$$\hat{C}_{\alpha}(\omega) = \left\{\text{自由度爲1及非中心係數爲}\omega^2\text{的卡方分配的}\alpha\text{分位數}\right\}^{1/2} \tag{7}$$

當 λ 滿足(6)式時， 則接受 $S_1(t)$ 與 $S_2(t)$ 兩存活函數具有對等性。
由(6)式，

$$P\left\{\sqrt{N}\left|\hat{\lambda}\right| / v(\hat{\lambda}) < \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})) \log(1+\varepsilon)) \middle| \lambda = \log(1+\varepsilon)\right\}$$

$$= P\left\{\sqrt{N}\left|\hat{\lambda}\right| / v(\hat{\lambda}) < \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})) \log(1+\varepsilon)) \middle| \lambda = -\log(1+\varepsilon)\right\}$$

$$= \alpha$$

令 $T = \sqrt{N}\left|\hat{\lambda}\right| / v(\hat{\lambda})$，因此檢力函數為

$$\beta(\Delta) = P\left\{|T| < c \middle| \lambda = \Delta\right\}, \tag{8}$$

其中 $c = \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})) \log(1+\varepsilon))$，$T^2$ 為具有參數為 $\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})\Delta$ 的非中心卡方分配，且 $\log(1+\varepsilon) < \Delta < \log(1+\varepsilon)$，

$$\beta(\Delta) = P\left\{|T| < c \;\middle|\; \lambda = \Delta\right\} = 1 - \beta, \tag{9}$$

其中 $c = \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda}))\Delta)$

由(8)式及(9)式，樣本數 N 可由下式解得:

$$\hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda})) \log(1+\varepsilon)) = \hat{C}_{\alpha}((\sqrt{N} / v(\hat{\lambda}))\Delta) \tag{10}$$

在 $\lambda = 0$ 的特殊情況下，檢力及樣本大小的計算將可化簡，從(5)式可看出，在 $[-\log(1+\varepsilon), \log(1+\varepsilon)]$ 的中點的非中心係數為 0，此時 T 為中心卡方分配的假設是合理的，即有

$$P\left\{|T| < c \middle| \lambda = 0\right\} = 1 - \beta, \tag{11}$$

其中 T^2 為自由度 1 的卡方分配, (11)式亦可表示為

$$P\left\{\left| T \right| < (\chi^2_{1-\beta})^{1/2} \middle| \lambda = 0\right\} = 1-\beta, \qquad (12)$$

其中 $\chi^2_{1-\beta}$ 為具有自由度為1的卡方分配的$1-\beta$的百分位數。

由(6)式及(12)式，可從以下的式子於所設定的檢力$1-\beta$下，可解得

$$\hat{C}_\alpha((\sqrt{N}/v(\hat{\lambda}))\log(1+\varepsilon)) = (\chi^2_{1-\beta})^{1/2} \qquad (13)$$

若選定$\delta = 0.15$(參考 Mann 1987)，則$\varepsilon = 0.5077$，且 $\log(1+\varepsilon) = 0.4106$,

最後，由於$v(\hat{\lambda})$需要由原始的資料估計，同時在(5)式的虛無假設下，我們可以得到

$N^{-1}I(\hat{\lambda})$ 機率逼近$1/v^2(\hat{\lambda})$,其中$I(\hat{\lambda})$為$\hat{\lambda}$的觀察訊息(observation information)。

因此，可取$v(\hat{\lambda}) = \sqrt{N}/I^{1/2}(\hat{\lambda})$，此外我們在本文的研究中建議以參數模式估計$\lambda$的變異數，當這些參數模式對資料的配適越好，它們對$\lambda$變異數的百分位數的估計也就越精確，在比例故障函數的假設下，我們的焦點是在一些特殊的壽命分配上，比如單一參數的指數分配，及具有兩參數指數分配的延伸分配（Pareto, Weibull, Gompertz 與 Extreme-value 等），其處理的過程分別列於以下的(i)與(ii)。

(i) $S_1(t), S_2(t)$ 分別具有單一參數的母體分配 $f_1(t,\alpha_1)$, $f_2(t,\alpha_2)$,則與$S_2(t)$在時間t的勝算比的對數g為

$$g(t;\alpha_1,\alpha_2) = \log\frac{h_1(t)}{h_2(t)},$$

g為常數且與t獨立，由泰勒展開式得

$$Var\{\hat{g}\} = (\frac{dg}{d\alpha_1})^2 A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_1\} + 2(\frac{dg}{d\alpha_1})(\frac{dg}{d\alpha_2})A\mathrm{cov}\{\hat{\alpha}_1,\hat{\alpha}_2\} + (\frac{dg}{d\alpha_2})^2 A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_2\}$$

$A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_1\}, A\mathrm{cov}\{\hat{\alpha}_1,\hat{\alpha}_2\}, A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_2\}$為漸近的變異數及共變異數。

(ii) $S_1(t), S_2(t)$ 分別具有單一參數的母體分配 $f_1(t,\alpha_1)$, $f_2(t,\alpha_2)$

當$\eta_1 = \eta_2 = \eta$， $S_1(t)$ 與$S_2(t)$在時間t的勝算比為常數且與t獨立，這兩個故障函數在這裏是成比例的。 令S_1與S_2 的勝算比的對數g為

$$g(t;\alpha_1,\alpha_2,\eta) = \log\frac{h_1(t)}{h_2(t)}$$

$$\begin{aligned} Var\{\hat{g}\} &= (\frac{dg}{d\alpha_1})^2 A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_1\} + (\frac{dg}{d\alpha_2})^2 A\mathrm{var}\{\hat{\alpha}_2\} + (\frac{dg}{d\eta})^2 A\mathrm{var}\{\hat{\eta}\} \\ &+ 2(\frac{dg}{d\alpha_1})(\frac{dg}{d\alpha_2})A\mathrm{cov}\{\hat{\alpha}_1,\hat{\alpha}_2\} + 2(\frac{dg}{d\alpha_1})(\frac{dg}{d\eta})A\mathrm{cov}\{\hat{\alpha}_1,\hat{\eta}\} \\ &+ 2(\frac{dg}{d\alpha_2})(\frac{dg}{d\eta})A\mathrm{cov}\{\hat{\alpha}_2,\eta\} \end{aligned}$$

參考文獻

Balakrishnan, N. and Cohen, A.C. (1991). Order Statistics and Inference: Estimation Methods. Academic Press, Inc.

Lawless, J. F. (1982). Statistical Models and Methods for Lifetime Data. New York: John Wiley.

Lieblein, J. and Zelen, M. (1956). Statistical investigation of the fatigue Life of deep groove ball bearing, Journal of Research National Bureau of Standards., 57, 273-316.

Stephens, M. A. (1977). Goodness fit for the extreme value distribution. Biometrika, 64, 583-588.

Wellek, S. (1993). A log-rank test for equivalence of two survival functions. Biometrics. 49, 877-881.