

國立交通大學

統計學研究所

博士論文

發生非獨立右設限下臨床試驗樣本數的計算

**Calculation of Sample Size for Clinical Trials in
Presence of Dependent Right Censoring**



研 究 生：黃清煜

指導教授：彭南夫 博士

中華民國 九十六 年 十 月

發生非獨立右設限下臨床試驗樣本數的計算

**Calculation of Sample Size for Clinical Trials in Presence of
Dependent Right Censoring**

研 究 生：黃清煜

Student : Ching-yu Huang

指導教授：彭南夫

Advisor : Nan-Fu Peng



Ph.D

in

Institute of Statistics

October 2007

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國九十六年十月

發生非獨立右設限下臨床試驗樣本數的計算

學生：黃清煜

指導教授：彭南夫

國立交通大學統計學研究所 博士班

摘要

本篇論文的内容，主要是提出當臨床試驗發生有非獨立右設限(dependent right censoring)下，樣本數的計算方法。更清楚的說明是，比較不同組別的生存曲線(survival curve)，考慮生存時間與設限時間不獨立，並且選用 log-rank 檢定為衡量尺度下，發展出用條件連續時間型馬可夫鏈(continuous time Markov chain)的計算樣本數方法。考慮臨床試驗發生有非獨立右設限(dependent right censoring)發展樣本數計算方法，是一項創新的方法。此一創新的方法，至少在現今的文獻中，未有人提出相關的方法。

我們所提出的方法，是以 Lakatos(1988)的方法做為基礎。由於此方法的計算過程有不完善的地方，所以先對於 Lakatos(1988)方法的改良，以連續時間型馬可夫鏈模型，改良其計算過程，使得計算出的樣本數量，有更好的說服力。再來是，考量臨床試驗發生有非獨立右設限下，用條件(conditional)連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程，來計算樣本數量，這是創新的方法，目前尚未有這方面的文獻出現。期望我們的方法，在決定樣本數量時，是一個重要的參考依據。

對於非獨立右設限的設定，我們將針對當生存時間與設限時間的關係，用 Gumbel-Barnett copula(Gumbel, 1960；Barnett V.,1980；Hutchinson and Lai, 1990)來描述，發展樣本數計算的新方法。此一 copula 是屬於 Archimedean Copula 族(Nelsen, 2006)。

Calculation of Sample Size for Clinical Trials in Presence of Dependent Right Censoring

Student: Ching-Yu Huang

Advisor: Nan-Fu Peng

Institute of Statistics
National Chiao Tung University

Abstract

In this thesis, we propose a new model, conditional continuous time Markov chain, modeling the process of clinical trials in presence of dependent right censoring. Based on this model, we can calculate the sample size to satisfy the given significance level and power. We use the log-rank test to detect the difference of treatment effects. This work extends the method proposed by Lakatos(1988, *Biometrics* **44**, 229-241). We use the Gumbel-Barnett copula(Gumber,1960) to model the dependent structure of survival time and censoring time. Using this new method, we find that as the value of this copula parameter increase the more sample size we need.

KEY WORDS : Conditional continues time Markov chain; Dependent right censoring; Gumbel-Barnett copula

誌 謝

首先感謝彭南夫老師，細心指導，讓我順利完成論文撰寫。感謝陳鄰安老師的關心與鼓力，讓我能心情安定，從事研究。也感謝洪慧念老師，在研究課題上的協助。感謝口試委員，許英麟老師和林宗儀老師，對於論文的建議與細心更正內容。感謝研究室的每一個夥伴，尤其是秋婷學妹，讓我每天感受到愉快的氣氛。

感謝永遠支持我的爸爸和媽媽，真的很感謝你們。

另外，感謝北大門前土地公的保佑，讓我順利完成學業。



目錄

第零章	前言	1
第一章	計算臨床試驗樣本數的介紹	2
1.1	現有方法與文獻的整理	2
1.1.1	比較標地(統計假設檢定的敘述)	2
1.1.2	考慮臨床試驗過程的複雜狀況	3
1.1.3	兩組比較與多組比較	4
1.1.4	對於 proportional hazard 假設	5
1.1.5	每組試驗人數是否相同	5
1.2	非獨立設限的模型	6
1.3	連續時間型馬可夫鏈	7
1.3.1	定義連續時間型馬可夫鏈	8
1.3.2	轉移機率矩陣與轉移率矩陣	8
第二章	介紹利用馬可夫鏈計算臨床試驗樣本數的方法-----Lakatos 的方法以及 延伸(Ahnn and Anderson, 1998)	10
2.1	簡介	10
2.2	兩組比較的方法(Lakatos, 1986,1988)	11
2.2.1	log-rank 統計量	11
2.2.2	樣本數、顯著水準(α)、檢定力($1 - \beta$)和 log-rank 統計量的關係	12
2.2.3	用離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，得到計算樣本數的公 式	13
2.3	多組比較的推廣(S. Ahnn et al. 1998)	20
第三章	利用連續時間型馬可夫鏈(continuous time Markov Chain)計算臨床試驗樣 本數	25
3.1	動機、符號定義以及基本假設	25
3.1.1	動機	25
3.1.2	符號定義	27
3.1.3	基本假設	28
3.2	計算兩組比較的臨床試驗樣本數	28
3.2.1	轉移率矩陣 Q 與轉移機率矩陣 Γ	28
3.2.2	計算樣本數	30
3.3	計算多組比較的臨床試驗樣本數	35
第四章	在發生不獨立設限情況下，用條件連續時間型馬可夫鏈計算臨床試驗樣 本數	41
4.1	簡介條件連續時間型馬可夫鏈的概念與瓶頸問題	41
4.1.1	簡介條件連續時間型馬可夫鏈的概念	41

4.1.2 瓶頸問題	43
4.2 計算兩組比較的臨床試驗樣本數	43
4.2.1 隨機變數與參數的設定(Gumbel-Barnett copula)	43
4.2.2 轉移機率矩陣和狀態機率向量	44
4.2.3 樣本數的計算	51
4.3 多組比較的臨床試驗樣本數計算方法	52
第五章 計算樣本數的模擬試驗	55
5.1 連續時間型馬可夫鏈，計算出兩組比較的臨床試驗樣本數	55
5.2 連續時間型馬可夫鏈，計算出多組比較的臨床試驗樣本數	58
5.3 條件連續時間型馬可夫鏈計算發生有非獨立設限的臨床試驗樣本數 ...	60
5.3.1 樣本數量與 Gumber-Barnett copula 參數 θ 的關係	60
5.3.2 樣本數計算的例子	61
第六章 結論與後續發展	64
Appendix One (Lamma 4.1 驗證)	65
Appendix Two(如何生成非獨立的隨機變數)	67
A.2.1 條件取樣法(conditional sampling)	67
A.2.2 橢圓的取樣(Elliptical sampling)	68
A.2.3 (Mixtures of powers simulation)	68
A.2.4 離散型變數的模擬	69
References	70

表目錄

表 1-1	計算臨床試驗樣本數方法的性質	5
表 2-1	在第 l 個死亡發生時，兩組試驗組 (Tr_1, Tr_2) 的人數情況。	11
表 2-2	在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。	20
表 3-1	在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。	33
表 5-1	給定四種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	53
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-3	給定兩種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	59
表 A-1	條件 copula 的舉例	64

圖目錄

圖 2-1	左邊的曲線，代表 log-rank 統計量，在 H_0 的條件下，漸近的分配是 $N(0,1)$ 。右邊的曲線代表的是 log-rank 統計量，在特定的對立假設下，漸近的分配是 $N(\mu_1,1)$ 。另外，圖裡還標示了型一誤差和型二誤差(分別為 α 和 β)的配置狀況。	13
圖 2-2	圖形是四種狀態的連絡示意圖，其中狀態 l 和狀態 e 是吸入型狀態 (absorbing state)，表示一但進入就不會再改變，狀態 Tr_1 和狀態 Tr_2 是允許互換。	14
圖 2-3	四條卡方分配的曲線。固定 d.f. 為 2，實線非中心參數是 0，虛線的非中心參數是 1，點線的非中心參數為 2，點虛線的非中心參數是 3。 .19	
圖 2-4	較細的曲線是自由度為 2 的卡方分配，較粗的曲線，是非中心參數為 $\tau = 12.65$ 的非中心卡方分布的機率密度曲線，自由度為 2。圖形中還標示了型 I 誤差與型 II 誤差的位置，其中 $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.1$ 。	20
圖 3-1	給定一單位時間轉移機率矩陣，用 Lakato(1988)計算方法所得出.....	24
圖 4-1	給定設限時間 t_c ，受試驗者在這個給定時間的前後，	40
圖 4-2	每一組的樣本數分別為 30,40,50 和 60(由左至右)的 log rank 檢定統計量	51

表目錄

表 1-1	計算臨床試驗樣本數方法的性質	5
表 2-1	在第 l 個死亡發生時，兩組試驗組 (Tr_1, Tr_2) 的人數情況。	11
表 2-2	在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。	20
表 3-1	在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。	33
表 5-1	給定四種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	53
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-2	給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	56
表 5-3	給定兩種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。	59
表 A-1	條件 copula 的舉例	64

圖目錄

圖 2-1	左邊的曲線，代表 log-rank 統計量，在 H_0 的條件下，漸近的分配是 $N(0,1)$ 。右邊的曲線代表的是 log-rank 統計量，在特定的對立假設下，漸近的分配是 $N(\mu_1,1)$ 。另外，圖裡還標示了型一誤差和型二誤差(分別為 α 和 β)的配置狀況。	13
圖 2-2	圖形是四種狀態的連絡示意圖，其中狀態 l 和狀態 e 是吸入型狀態 (absorbing state)，表示一但進入就不會再改變，狀態 Tr_1 和狀態 Tr_2 是允許互換。	14
圖 2-3	四條卡方分配的曲線。固定 d.f. 為 2，實線非中心參數是 0，虛線的非中心參數是 1，點線的非中心參數為 2，點虛線的非中心參數是 3。 .	19
圖 2-4	較細的曲線是自由度為 2 的卡方分配，較粗的曲線，是非中心參數為 $\tau = 12.65$ 的非中心卡方分布的機率密度曲線，自由度為 2。圖形中還標示了型 I 誤差與型 II 誤差的位置，其中 $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.1$ 。	20
圖 3-1	給定一單位時間轉移機率矩陣，用 Lakato(1988)計算方法所得出.....	24
圖 4-1	給定設限時間 t_c ，受試驗者在這個給定時間的前後，	40
圖 4-2	每一組的樣本數分別為 30,40,50 和 60(由左至右)的 log rank 檢定統計量	51

第零章 前言

本篇論文的内容，主要是提出當臨床試驗發生有非獨立右設限(dependent right censoring)下，樣本數的計算方法。更清楚的說明是，比較不同組別的生存曲線(survival curve)，考慮生存時間與設限時間不獨立，並且選用 log-rank 檢定為衡量尺度下，發展出用條件連續時間型馬可夫鏈(continuous time Markov chain)的計算樣本數方法。考慮臨床試驗發生有非獨立右設限(dependent right censoring)發展樣本數計算方法，是一項創新的方法。此一創新的方法，至少在現今的文獻中，未有人提出相關的方法。

我們所提出的方法，是以 Lakatos(1988)的方法做為基礎。由於此方法的計算過程有不完善的地方，所以先對於 Lakatos(1988)方法的改良，以連續時間型馬可夫鏈模型，改良其計算過程，使得計算出的樣本數量，有更好的說服力。再來是，考量臨床試驗發生有非獨立右設限下，用條件(conditional)連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程，來計算樣本數量，這是創新的方法，目前尚未有這方面的文獻出現。期望我們的方法，在決定樣本數量時，是一個重要的參考依據。

對於非獨立右設限的設定，我們將針對當生存時間與設限時間的關係，用 Gumbel-Barnett copula(Gumbel, 1960; Barnett V.,1980; Hutchinson and Lai, 1990)來描述，發展樣本數計算的新方法。此一 copula 是屬於 Archimedean Copula 族(Nelsen, 2006)。

論文將分成六個章節，第一章主要是文獻的回顧，並且介紹計算上，須要用到的準備知識。第二章將詳細回顧兩個方法，包含有兩組比較的臨床試驗樣本數計算方法(Lakatos,1988)，多組比較的臨床試驗樣本數計算方法(Ahnn and Anderson, 1998)。第三章將把第二章的方法，改良以連續時間型馬可夫鏈來計算樣本數。而第四章則是以條件時間型馬可夫鏈，提出創新計算的方法。第五章是介紹一些數值分析的結果，第六章則是簡單說明結論與後續發展。

第一章 計算臨床試驗樣本數的介紹

在第一章的內容裡，會把過去計算樣本數的方法分類與整理，另外會介紹本論文所提出的方法，所運用的基礎知識。第 1.1 節將會回顧現有文獻，把各種方法依照五種面向分類討論與整理。另外，在接下來兩節內容，是本篇論文其它章節內容的基礎知識。第 1.2 節的內容裡，會介紹用來描述非獨立設限(dependent censoring)三個模型。第 1.3 節的內容中，將簡單介紹連續時間型馬可夫鏈。

1.1 現有方法與文獻的整理

對於如何計算臨床試驗樣本數的議題，已經有相當多量的文獻發表。大約是從 1980 年開始，有較多量的相關文獻可供參考。這個議題的發展，到目前為止，還持續發展中。我們就一些著名的相關期刊(例如 *Biometrika*, *Biometrics*, *Statistic in Medicine*, *Controlled Clinical Trials*, *Life Data Analysis*, 和 *Clinical Trials* 等等…)，找出了許多關於如何計算臨床試驗樣本數方法的文章。我們將根據五個面向，對已經發表文獻裡的方法討論，加以分類。

- (1) 比較標的(統計假設檢定的敘述)
- (2) 考慮臨床試驗過程複雜狀況
- (3) 兩組與多組的比較
- (4) 對於 proportional hazard 假設
- (5) 每組分配的試驗人數是否相同

1.1.1 比較標的(統計假設檢定的敘述)

治療效果的表現，會有不同型式的描述，形成不同的比較標的。在統計分析時，訂出不同的統計假設檢定的敘述，也就是說不同的虛無假設與對立假設內容。歸功於統計學的發展，有一些合適的方法可以運用在醫學試驗的分析上。讓醫學的研究結果，透過統計方法的分析，能夠有更清楚的瞭解。我們把比較標的，主要分成兩種類型。

- (1) **以特定參數做為比較標的**，例如說是生命的期望值。Lachin(1981)整理出期望值、比例和相關性參數的比較下，所需要樣本數的公式。Hauschke et al.(1999)比較的標地是數據期望值的比值。Schouten(1999)考慮組別分配的樣本數不同並且變異數不同下，生命期望值的比較。Singer(2001)設想在組別變異數不同下，檢驗數據期望值的比較。Xiong et al.(2003)則是考慮臨床試驗發生有型二設限下，以生存時間的期望值做為比較標地。Chu et al.(2006)考慮發生有左設限(left censoring)下，比較組別試驗者檢測得出數據的期望值。
- (2) **以生存曲線，做為比較標地的方法**。在倖存資料分析(survival data analysis)的發展上，生存曲線是最主要的角色。Kaplan and Meier(1958)對於生存曲線，發明了著名估計方法，幾乎沒有人不知。臨床試驗組別治療效果的比較，常

投射以生存曲線的異同當作比較標的。這一類的方法，時常伴隨使用 log-rank 檢定，做為衡量生存曲線異同的判定尺度。舉例說明，Freedman(1982)製作出以 log-rank 檢定為衡量標準時，所需要樣本數量的查詢表格。

Schoenfeld(1981)考量發生獨立的右設限下，探討了 Log rank 統計量在對立假設下，近似分配的性質，並且推導出樣本數的計算公式。這一篇文章，成為很多樣本數計算方法的重要的參考根據。Lakatos(1986,1988)用離散時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程下，計算出適當的樣本數量。Ahnn and Anderson(1998)、Jiang et al.(2004)和 Bingbing and Patricia (2006)皆延續了 Lakatos(1988)的方法，用離散時間型馬可夫鏈，建構臨床試驗過程，計算樣本數量。其它屬於這一類的文獻有 Lachin and Foulkes(1986)、Jung(2002)、Halabi and Singh(2004)、Barthel et al.(2006)等等…。

生存曲線的比較，可以看成是過程的比較，特定參數的比較，只是點的比較。我們比較感興趣的是過程的比較。在後面其它面向的分類與討論，我們把焦點放在生存曲線的比較方法上。

1.1.2 考慮臨床試驗過程的複雜狀況

人，號稱地球最先進的生物，行為是多樣複雜的。可想而知，以人為受試者的臨床試驗，其過程是複雜的。受試驗者的表現，時常有意外的情況發生。計算樣本數時，必須盡可能得考慮試驗過程中，可能發生的狀況。試驗者在過程中，除了可能會發生有興趣觀察的事件外，我們主要探討的其他狀況，有下列兩種情況：

- (1) **右設限(right censoring)**：在大部份的臨床試驗中，觀察者不能得到一些病人，完整發生事件的資訊。這些人參與臨床試驗的時間，稱做被設限了(censored)。如果受試者發生事件的時間，被限制在某種時間之前，這種情況稱為右設限(right censoring)，也稱為型一設限(Type I censoring)。觀察者不能知道受試者在停止參與治療後，會發生什麼情況。設限的發生不外乎是來自於試驗為期時間的因素，或者是受試者本身的因素。前者，可稱為行政設限(administrative censoring)。不管是何種型態的設限，受試者的治療效果的資訊，在發生設限後，都遺失了。為了維持給定的檢定水準，在考量會發生設限下，樣本數需要適當得增加。本論文要討論的，是考慮右設限的狀況下，樣本數的計算。而生存時間與設限時間的關係可以是獨立的和不獨立的。在第三章的方法中，我們考慮的是獨立的情況。在第四章中，則考慮生存時間與設限時間不獨立的情況。另外，我們假設，臨床試驗為期兩單位時間。固定試驗期間下，考量右設限發生，所需要的樣本數量。樣本數增加的方式，依照演進，主要有下列兩種，
 - (a) 試驗結束時，估計會有多少比例的受試驗者發生設限，而增補。這是一個很基本的作法，優點是簡單計算。但是發生設限的時間不一致，這種

做法容易增加過多的樣本數。

- (b) 依照過程的發展，全盤考量下計算出適當的樣本數。相信這種方式，比較能避免不必要的增補。大部份的文獻，都是以這種方式，計算樣本數。

目前，所找出的計算臨床試驗樣本數的文獻，對於設限的發生，都假設與生存時間獨立，也就是假設為獨立設限(independent censoring)。Shih(2002)指出，在臨床試驗中，會發生非獨立設限(dependent censoring)的情況，需要正視這種情況。基於還未見到有計算樣本數的文獻，考量非獨立設限(dependent censoring)，我們將嘗試提出一套新方法。

- (2) **非遵照者(non-complier)**：受試驗者，在治療過程中，有可能因為某些原因，例如 (a) 藥物的副作用。

- (b) 生活習慣難以改變。

- (c) 沒有充份瞭解藥物的正確使用方式。

- (d) 家人的影響。

- (e) 受試者後悔。

不能一致得維持分配到的治療方法。在計算樣本數方法的文獻中，對於非遵照者的行為，大多以轉組來對應。並且原先分配的組別並沒有改變，而治療效果的表現上會改變，參考的文獻有 Lakatos(1988)、Ahnn and Anderson(1998)、Jiang et al.(2004)和 Bingbing and Patricia(2006)。對於這一方面的因素，我們目前還未能有清楚的瞭解。因此，我們先將非遵照者的發生，當成與生存時間是獨立的情況。

1.1.3 兩組比較與多組比較

臨床試驗的設計中，受試者分成兩組不同治療方式來比較，是最常見到的。文獻中所找到的方法，大部份是針對於兩組比較的臨床試驗。這一類的文獻眾多，只列舉一部份，例如 Schoenfeld(1981)、Freedman(1982)、和 Lakatos(1986,1988)等等…。臨床試驗的設計，有時需要把受試者分成多組來比較。多組比較的樣本數計算，並非直接把兩組比較的結果，等比例的依照組別數增加。這樣的樣本數計算，並不能有效得達到檢定品質的要求標準。對於多組比較的樣本數計算方法，我們也只舉一部份的例子，Ahnn et al. (1995)把 Schoenfeld(1981)推廣到多組比較。同樣的作者 Ahnn and Anderson (1998)，又把 Lakatos(1988)的方法，推廣到多組比較的臨床試驗。Jung and Hui(2002)把 Ahnn and Anderson (1995)的方法改良，以不同的方式找到非中心卡方分配參數的計算，使得計算出的樣本數有更接近目標檢定力。其它的還有 Natarajan et al.(1996)、Halabi and Singh(2004)、和 Barthel et al.(2006)。

1.1.4 對於 proportional hazard 假設

計算臨床試驗樣本數的方法中，可以將有無 proportional hazard 假設分類。一般來說，有 proportional hazard 假設的方法，視臨床試驗為一個穩定的過程。其組別治療效果的差異，可以用 proportional hazard 來表達。所以這一類型的方法，可以推導出一個簡單的樣本數計算公式。例如 Schoenfeld(1981)、Freedman(1982)等等…。如果考慮設限的發生、轉組的情況和不遵照指示的試驗者，視臨床試驗的過程，是複雜的。試驗者在治療效果的表現上，沒有特別假設 proportional hazard。這一類的方法有 Lakatos(1988)、Ahn et al. (1998)和 Barthel et al.(2006)等等…。

1.1.5 每組試驗人數是否相同

文獻中，大部份的方法是考慮組別分配的試驗人數是相同的。但是有一些狀況下，例如受試驗者可以選擇組別、治療方法的成本不同，形成不同組別有不同試驗人數的狀況。在考量組別試驗人數不同下，計算樣本數的方法，例如 Schouten(1999)和 Halabi et al.(2004)等等…。在表 1-1，我們列舉一部份的文獻，依照五個考慮的性質做整理。

表 1-1 計算臨床試驗樣本數方法的性質

作者	年份	設定要項					輸出	
		Non-equal location	Non-proportional hazard	Loss to follow-up	Cross-over	Multi-arm	Sample size	Number of death
L.S. Freedman	1982			V	V		V	V
Schoenfeld and Richter	1982		V					
Schoenfeld	1983		V	V	V		V	V
Edward Lakatos	1988		V	V	V		V	V
Lachin and Foulkes	1986			V	V		V	
S. Ahnn and S. J. Anderson	1995, 1998		V	V V	V V	V V	V V	V V
Sin-Ho Jung	2002					V		
S. Halabi and B. Singh	2004							
Qi Jiang, S. Snapinn and B. Iglewicz	2004		V	V	V		V	V
A. Latouche, R. Porcher and S. Chevret	2004			V			V	
Halabi S and Singh B.	2004	V		V		V	V	

現有的文獻中，設限的發生都是考慮獨立設限，與生存時間無關。現實的情況中，生存時間跟設限時間不一定是獨立的情況(Lagakos, 1979; Shih, 2002)。我們將在下一小節中，介紹三個常用來描述生存時間跟設限時間不獨立關係的模型。在第四章的內容中，會用 Gumber-Barnett copula 來發展樣本數的計算方法。

1.2 非獨立設限的模型

在本節的內容中，我們將介紹三個常用來描述非獨立設限的 Archimedean copulas 模型(Nelsen, 2006)，也就是描述生存時間與設限時間關係的模型。本論文最主要的章節是第四章，介紹發生有非獨立設限下的臨床試驗，如何以條件連續時間型馬可夫鏈的模型建構。我們將以其中一個描述關係的模型，來發展樣本數計算的方法。

非獨立設限的分析，常用 Copula 模型來分析(Zheng and Klein, 1995)。我們先對於 copula，做一簡單的定義。

定義：copula(Nelsen, 2006)

copula 是一 $[0,1]^2 \rightarrow [0,1]$ 的函數 $C(u, v)$ 。經參數化，可寫成 $C_\theta(u, v)$ 。具有下列兩種性質：

1. $C_\theta(u, 0) = C_\theta(0, v) = 0$ 並且 $C_\theta(1, u) = u$ $C_\theta(1, v) = v$, $u, v \in [0, 1]$
2. $C_\theta(u_2, v_2) - C_\theta(u_2, v_1) - C_\theta(u_1, v_2) + C_\theta(u_1, v_1) \geq 0$,
 $u_1, u_2, v_1, v_2 \in [0, 1]$, $u_1 \leq u_2$, $v_1 \leq v_2$ 。

我們將以一個屬於 Archimedean copula 族的成員，來建構生存時間與設限時間的關係。先對 Archimedean copula，做簡單的定義，

定義：Archimedean copula

如果一個 copula 可以寫成下列的型式，則可稱這個 copula 為 Archimedean copula

$$C_\theta(u, v) = \phi_\theta^{-1} \{ \phi_\theta(u) + \phi_\theta(v) \}$$

其中 $\phi_\theta : [0, 1] \rightarrow [0, \infty]$ 滿足 $\phi_\theta(1) = 0$, $\phi'_\theta(t) < 0$, $\phi''_\theta(t) > 0$ 。函數 $\phi_\theta(\bullet)$ 稱為 copula 的產生者(generator)

接下來，我們將介紹三個有名的 Archimedean copula。

● Clayton copula(1978)

$$\begin{aligned} \text{Generator function: } \phi_{\theta}(t) &= \frac{t^{-\theta} - 1}{\theta}, \quad \theta > 0 \\ C_{\theta}(u, v) &= \{u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1\}^{-1/\theta} \end{aligned} \quad (1.1)$$

● Frank copula(1979)

$$\begin{aligned} \text{Generator function: } \phi_{\theta}(t) &= \log\left(\frac{1-\theta}{1-\theta^t}\right), \quad \theta > 0 \\ C_{\theta}(u, v) &= \log\left[1 + \frac{(\theta^u - 1)(\theta^v - 1)}{\theta - 1}\right] \end{aligned} \quad (1.2)$$

● Gumbel-Barnett copula(1960)

$$\begin{aligned} \text{Generator function: } \phi_{\theta}(t) &= \log(1 - \theta \log(t)), \quad \theta \in (0, 1] \\ C_{\theta}(u, v) &= uv \exp\{-\theta \log(u) \log(v)\} \end{aligned} \quad (1.3)$$

如何將 copula 的結構，應用在描述生存時間 S ，和設限時間 C ，我們可以用下列的式子，說明應用的方法。

$$\Pr(S > s, C > c) = C_{\theta}\{\Pr(S > s), \Pr(C > c)\}. \quad (1.4)$$

在第四章的內容中，我們將以 Gumber-Barnett copula 來建構生存時間與設限時間的關係。並且，我們進一步假設生存時間與設限時間的邊際分配都是指數分配。假設 $S \sim \exp(\lambda_s)$ ， $C \sim \exp(\lambda_c)$ ，代入式子(1.4)可得，

$$\Pr(S > s, C > c) = \exp(-\lambda_s s - \lambda_c c - \theta s c). \quad (1.5)$$

式子(1.5)也在 Flemming and Harrington(1991)介紹過。在將式子(1.2)分別對兩隨機變數偏微分，可得聯合機率密度函數 $f_{\theta}(s, c | \lambda_s, \lambda_c)$ ，

$$f_{\theta}(s, c | \lambda_s, \lambda_c) = [-\theta + (\lambda_s + \theta c)(\lambda_c + \theta s)] \exp(-\lambda_s s - \lambda_c c - \theta s c). \quad (1.6)$$

1.3 連續時間型馬可夫鏈

本篇論文，主要是以連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程，來計算出樣本數。在第三章的內容裡，對於 Lakatos(1988)的方法，將以連續時間型馬可夫鏈取代離散型馬可夫鏈，計算樣本數。對於連續時間型馬可夫鏈，我們將在本節做簡單的介紹。

1.3.1 定義連續時間型馬可夫鏈

假設狀態空間 S ，是離散並且可數的。我們定義連續時間型馬可夫鏈如下，

定義：

讓 $S = \{s_1, s_2, \dots\}$ 是一個狀態的集合，並且 $\{X(t): t \geq 0\}$ 是符合下列條件的隨機變數，

$$\forall t \geq 0 \quad \Pr[X(t) \in S] = 1 \quad .$$

任取 n 個時間 $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ ，和狀態 x_1, x_2, \dots, x_n ，如果

$$\Pr[X(t_{n+1}) = x_{n+1} | X(t_1) = x_1, \dots, X(t_n) = x_n] = \Pr[X(t_{n+1}) = x_{n+1} | X(t_n) = x_n]$$

當 $\Pr[X(t_1) = x_1, \dots, X(t_n) = x_n] \neq 0$ 。然後，稱 $\{X(t)\}$ 是連續時間型馬可夫鏈。

另外，方便起見，設定 $X(t)$ 為右連續的函數。接下來，我們將介紹連續時間型馬可夫鏈要件，轉移機率矩陣與轉移率矩陣。

1.3.2 轉移機率矩陣與轉移率矩陣

(1) 轉移機率矩陣

定義：

- 轉移機率

$$p_{i \rightarrow j}(s, t) = p_{i,j}(s, t) = \Pr[X(t) = j | X(s) = i]$$

- 轉移機率矩陣(假設有 n 個狀態)

$$p(s, t) = [p_{i,j}(s, t)] = \begin{bmatrix} p_{0,0}(s, t) & p_{0,1}(s, t) & \cdots & p_{0,n}(s, t) \\ p_{1,0}(s, t) & p_{1,1}(s, t) & \cdots & p_{1,n}(s, t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{n,0}(s, t) & p_{n,1}(s, t) & \cdots & p_{n,n}(s, t) \end{bmatrix}$$

- 狀態機率向量

$$\underline{p}(t) = (p_0(t), p_1(t), \dots, p_n(t))^T$$

依照上面的定義，我們有兩個性質介紹：

性質 1： 轉移機率矩陣，對每一列的元素加總，其和為一。

性質 2： 轉移機率矩陣符合 Chapman-Kolmogorov 等式，也就是說

$$p(s, t) = p(s, u)p(u, t) \quad \text{如果 } s < u < t$$

(2) 轉移率矩陣

定義：

轉移率矩陣 $Q(s) = (q_{i,j}(s))$ ，是一個由一組時間的連續函數所組成的矩陣。並且具有下列特性

- 對於所有的 i 與時間 s ， $\sum_j q_{i,j}(s) = 0$
- 當 $h \rightarrow 0$ ， $p_{i,j}(s, s+h) \sim \delta_{i,j} + q_{i,j}(s)h + o(h)$
- $q_{i,j}(s) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{p_{ij}(s, s+h) - \delta_{ij}}{h} \geq 0$ ， $i \neq j$
- $q_{i,i}(s) = -\sum_{j, j \neq i} q_{i,j}(s) \leq 0$

有了上述的基本介紹，下面將介紹很重要的定理。

定理(1.1)(Ross,1996)：

連續時間型馬可夫鏈，其轉移機率矩陣 $p(s,t)$ ，滿足下列兩個微分等式 (Kolmogorov backward and forward equations)

- $\frac{\partial}{\partial s} p(s,t) = Q(s)p(s,t)$
- $\frac{\partial}{\partial t} p(s,t) = p(s,t)Q(t)$

在第三章，改良 Lakatos(1988)方法的計算過程中，將會使用下列的定理結果。

定理(1.2)(Ross,1996)：

如果試驗過程中，轉移率矩陣是不隨時間改變的常數矩陣 Q ，則從時間 0 出發，到時間 t 的轉移機率矩陣，可以由下列的式子計算，

$$p(0,t) = \exp(Qt) = I + Qt + \frac{Q^2 t^2}{2!} + \frac{Q^3 t^3}{3!} + \dots \quad (1.6)$$

另外，有關於連續時間型馬可夫鏈的應用，會在第三章與第四章有詳細的介紹。特別在第 4.2.2 節的內容中，我們會介紹 Peng(2000)所提出的定理。因為有這個定理的結果，幫助我們在計算樣本數的過程中，有一個很好的計算方法，能夠更快速得計算出所須要的樣本數量。定理的內容，我們將於第 4.2.2 節的內容裡介紹。

第二章 介紹利用馬可夫鏈計算臨床試驗樣本數的方法

---Lakatos 的方法以及延伸(Ahnn and Anderson, 1998)

2.1 簡介

馬可夫鏈已經廣泛地被運用生物統計，在描述生物行為或者是疾病的隨機過程。Yang(2002)將馬可夫鏈應用在生態研究上，描述複雜的生物行為。Tan(1994)，利用馬可夫鏈的模型，描述愛滋病的病程。

Lakatos(1986)首先利用離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗的複雜過程，對於兩組做比較的臨床試驗，用 log-rank 檢定兩組生存函數的異同時，計算出適當的取樣數。Ahnn and Anderson(1998)將此方法，作進一步的延伸，推廣到計算多組的臨床試驗樣本數。依照這個推廣的結果，樣本數不是直接利用兩組比較計算所得的結果，依照組數成比例增加。

臨床試驗最重要的是比較不同治療方法的效果，如果以生存時間的分配做為治療效果的表現，不同組別生存時間分配的差異就代表治療效果的差異。因此，我們可以先建立統計假設檢定的兩方面敘述，也就是虛無假設(null hypothesis)與對立假設(alternative hypothesis)。虛無假設和對立假設的陳述分別是 H_0 和 H_1 ，陳述內容如下，

$$H_0 : S_{T_1} = S_{T_2} \quad \text{vs} \quad H_a : S_{T_1} \neq S_{T_2} . \quad (2.1)$$

其中， S_{T_1} 和 S_{T_2} 分別表示兩個不同試驗組別的生存分配函數(survival time distribution function)。在此，並沒有對生存分配函數，指定是那一類的分配。另一方面，必須先給定這個統計假設檢定的顯著水準(significant level)和檢定力(test power)。一般以符號 α ，代表顯著水準；以符號 $(1 - \beta)$ ，代表檢定力。這兩個值，可以說明統計假設檢定的品質。越多的樣本數目，越容易讓達成統計假設檢定要求的品質。log-rank 很普遍用來比較不同組別生存曲線，做為衡量的尺度。因此，很自然得使用 log-rank 檢定來檢定式子(2.1)的陳述內容。

在本章的內容裡，會對 Lakatos(1988)和 Ahnn and Anderson(1998)的計算樣本數方法，有詳細的介紹。本章第 2.2 節，介紹兩組比較的 Lakatos(1988)方法，第 2.3 節會說明這個方法的延伸(Ahnn and Anderson, 1998)，也就是算出多組比較的臨床試驗所需要的樣本數。

2.2 兩組比較的方法(Lakatos, 1986,1988)

Lakatos(1986,1988)，利用離散時間型馬可夫鏈的模型，建構了分為兩組實驗的臨床實驗過程。在給定顯著水準(α)、檢定力($1-\beta$)、和特定的對立假設下，估算出以 Log-rank 檢定為衡量尺度，所需要的取樣數。而對立假設的描述，為給定的一單位時間轉移機率矩陣。log-rank 檢定是一個非常普遍，用來比較生存曲線的衡量尺度(Mantel, 1966)。在這個方法裡，設想一個臨床試驗，受試者在試驗開始前，先被隨機分配到兩個不同治療方式的組別。在試驗期間裡，觀察每位受試者的生存時間。Lakatos(1986,1988)假設試驗期間，受試者可會發生有失去追蹤，不願意維持原有治療方式而轉換治療組別，而無法觀察到受試者完整的試驗過程。Lakatos(1986,1988)用離散時間型馬可夫鏈，來描述臨床試驗的過程。藉由這種建構的方式，可以先列出一序列的狀態機率向量值(state probability)，來進行樣本數的計算。這一個方法，主要可以分成三個方面來了解這個方法。

- (1) log-rank 統計量。
- (2) 樣本數、顯著水準(α)、檢定力($1-\beta$)和 log-rank 統計量的關係。
- (3) 用離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，得到計算樣本數的公式。

在本節中，依據上述的三個主要方向，細分成三小節來介紹這個方法。第 2.2.1 節的內容，將說明如何列出 log-rank 統計量。第 2.2.2 節中，會把樣本數、顯著水準(α)、檢定力($1-\beta$)和 log-rank 統計量的關係，做詳細說明。第 2.2.3 小節則是說明如何用離散時間型馬可夫鏈，建構一個臨床試驗過程，並且如何進一步計算，得到計算樣本數大小的方法。

2.2.1 log-rank 統計量

Lakatos(1986,1988)的方法是用 log-rank 檢定做為兩試驗組生存分配的衡量尺度，因此應先對於 log-rank 統計量有所認識。先假設一個有兩組(Tr_1, Tr_2)要比較的臨床試驗，在試驗結束時總共會有 d 個人死亡。在每一個死亡的時間點，可以把試驗的人數資料，整理成下列的表格，

表 2-1 在第 l 個死亡發生時，兩組試驗組(Tr_1, Tr_2)的人數情況。

治療組別	Tr_1	Tr_2	總數
死亡數目	M_{1l}	M_{2l}	1
面對死亡數目	N_{1l}	N_{2l}	N_l

其中， $l=1,2,\dots,d$ 。 M_{1l} 是第一組死亡的數目， M_{2l} 是第二組死亡的數目。因為每一個死亡的時間點，死亡的個數會是1，所以 $M_{1l} + M_{2l} = 1$ 。 N_{1l} 是第一組在第 l 個死亡前，接受治療的總人數； N_{2l} 是第二組在第 l 個死亡前，接受治療的總人數。所以， $N_l = N_{1l} + N_{2l}$ 。列出 Log-rank 統計量(L_s)如下(Mantel, 1966)，

$$L_S = \frac{\sum_{l=1}^d \left(M_{1l} - \frac{N_{1l}}{N_l} \right)}{\left(\sum_{l=1}^d \left(\frac{N_{1l} N_{2l}}{N_l^2} \right) \right)^{1/2}}. \quad (2.2)$$

對於 log-rank 統計量的分配，不能找到確切的分配，但是可以由漸近的性质來了解。根據 Schoenfeld(1981)的結果，當樣本數足夠大時，log-rank 統計量會逼近到變異數是1的常態分配。在虛無假設下，逼近分配的期望值是0；在對立假設下，則取決於樣本數和試驗組生存函數的差距。

2.2.2 樣本數、顯著水準(α)、檢定力($1-\beta$)和 log-rank 統計量的關係

在這一小節中，我們將說明樣本數、顯著水準(α)、檢定力($1-\beta$)和統計量的漸近分配之間的關係。在虛無假設下，log-rank 統計量會趨近到標準常態分配，因此可以先決定出拒絕域的範圍。由檢定假設的陳述(2.1)，等同於考慮雙尾的檢定。可以定出拒絕域 C 為，

$$C = \{L_S : L_S > Z_{\alpha/2} \text{ or } L_S < -Z_{\alpha/2}\}. \quad (2.3)$$

其中 $Z_{\alpha/2}$ 是標準常態分配的 $\alpha/2$ 分位數。在給定顯著水準 α ，拒絕域會符合下列的條件，

$$P(L_S \in C | H_0) = \alpha. \quad (2.4)$$

由 Schoenfeld(1981)，有一個特別的結果。log-rank 統計量在對立假設下，漸近分配為變異數仍然是1的常態分配，而期望值跟樣本數和生存函數的差異有關。樣本數越大，或是生存函數的差異越大，期望值的絕對值就越大。在任意特定的對立假設下，也就是說生存函數的差異固定下，樣本數越大，log-rank 統計量的漸近分配會越偏離標準常態分配，也就是越容易檢測出對立假設陳述的生存函數差異，越容易達到檢定力($1-\beta$)的要求。基於以上的緣由，要找到適當樣本數的最少要求，可以先去找 log-rank 統計量趨近常態分配期望值的邊界值。在任意的對立假設下，要達到顯著水準(α)以及檢定力($1-\beta$)的要求，可以找到 μ_1 ，讓趨近常態分配的期望值是此值，所以 log-rank 統計量的漸近分配指定為期望值是 μ_1 ，變異數是1的常態分配。因此，在任意的對立假設下，檢定力可以達到($1-\beta$)，

$$P(L_S \in C | H_1) = 1 - \beta. \quad (2.5)$$

在圖 2-1 中，表示如果生存函數的差異是正的情況下，在給定顯著水準(α)以及檢定力($1 - \beta$)，趨近常態分配期望值 μ_1 的位置。

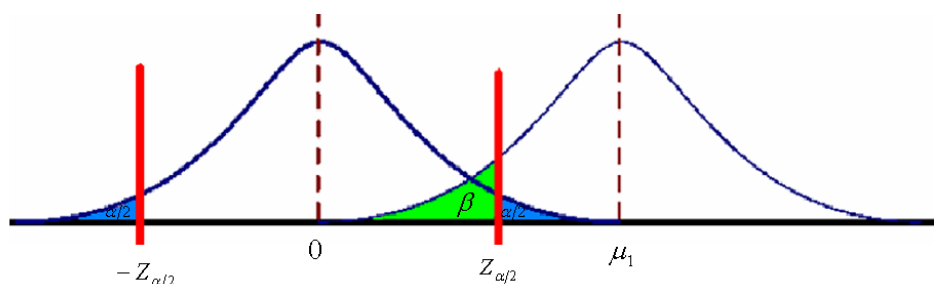


圖 2-1 左邊的曲線，代表 log-rank 統計量，在 H_0 的條件下，漸近的分配是 $N(0,1)$ 。右邊的曲線代表的是 log-rank 統計量，在特定的對立假設下，漸近的分配是 $N(\mu_1, 1)$ 。另外，圖裡還標示了型一誤差和型二誤差(分別為 α 和 β)的配置狀況。

由下列的推導，

$$\begin{aligned}
 &P(L_S \in C | \mu_1) \\
 &= P(L_S > Z_{\alpha/2} | \mu_1) \\
 &= P\left(\frac{L_S - \mu_1}{1} > \frac{Z_{\alpha/2} - \mu_1}{1} | \mu_1\right) \\
 &\therefore \frac{Z_{\alpha/2} - \mu_1}{1} = -Z_\beta \\
 &\mu_1 = Z_{\alpha/2} + Z_\beta
 \end{aligned}$$

可以得到，

$$\mu_1 = Z_{\alpha/2} + Z_\beta. \quad (2.6)$$

經過以上的說明，得到一個小結論。在任意的對立假設下，給定顯著水準(α)以及檢定力($1 - \beta$)，要找適當樣本數的最低門檻時，可以先令 log-rank 統計量的漸近分配為期望值是 μ_1 ，變異數是1的常態分配。並且， μ_1 的選取由顯著水準(α)、檢定力($1 - \beta$)和生存函數差異的正負方向來決定。在下一小節中，要說明 Lakatos(1986,1988)如何利用離散時間型馬可夫鏈，描述複雜的臨床試驗過程，並且可以將 log-rank 統計量的近似期望值化成是狀態機率向量的序列與試驗期間估計死亡總數的函數。把這個結果與 μ_1 令成相等，可以先解出試驗期間估計的死亡總數。

2.2.3 用離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，得到計算樣本數的公式

狀態的集合(space of states)，轉移機率矩陣(transition probabilities matrix)，初始機率向量(initial probabilities vector)，是利用離散時間型馬可夫鏈來描述臨床試驗

過程裡的組成元素。馬可夫鏈基本的性質，就是所謂的馬可夫特性(Markov property)。這個性質簡單得說，現在的狀態，只跟前一個狀態有關，跟更早的歷程無關。考慮臨床試驗的過程，保有這個特性，可以用馬可夫鏈來描述。

建構模型的首要步驟，是考慮在臨床試驗過程中，會隨機進入的狀態集合。在 Lakatos(1988)方法中，考慮每位受試者在試驗過程中，主要可能發生的四種狀態，

- (1) 發病死亡的狀態，用代號 e 表示。
- (2) 失去追蹤的狀態，用代號 l 表示。
- (3) 在對照組進行試驗的狀態，用代號 Tr_1 表示。
- (4) 在實驗組進行的狀態，用代號 Tr_2 表示。

令 S 是四種狀態所成的集合，所以 $S = \{e, l, Tr_1, Tr_2\}$ 。可以參考圖 2-2，說明四種狀態的聯絡情況。

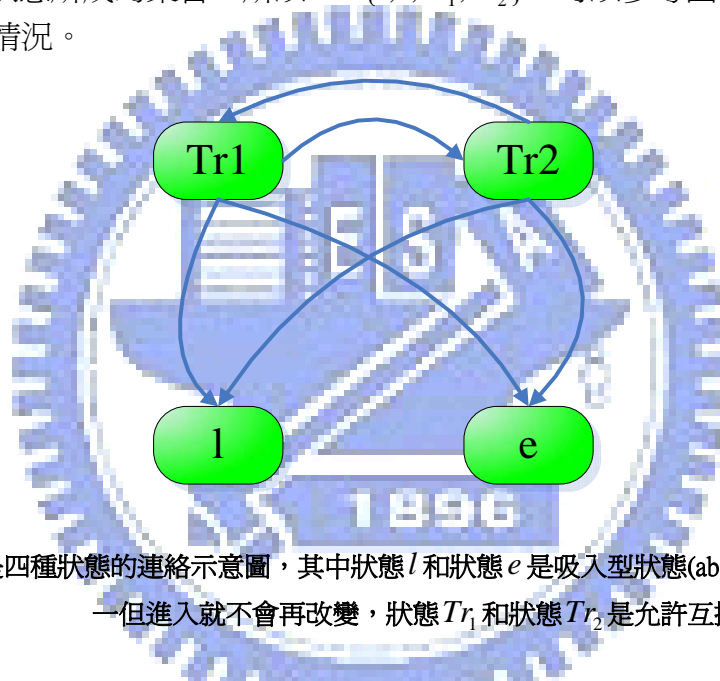


圖 2-2 圖形是四種狀態的連絡示意圖，其中狀態 l 和狀態 e 是吸入型狀態(absorbing state)，表示一旦進入就不會再改變，狀態 Tr_1 和狀態 Tr_2 是允許互換。

說明完有那些狀態，以及狀態之間的連絡關係後，接下來的步驟是要找到轉移機率矩陣。因為有四種狀態，所以轉移機率矩陣會是一個 4×4 的矩陣。這個矩陣描述的是，現有狀態在下一個時間點會進入每一種狀態的機率值。如果這個矩陣不隨時間改變，稱這個馬可夫鏈具有穩定性(stationary 或 homogenous)。第 $i-1$ 個時間點到第 i 個時間點的轉移機率矩陣，表示為，

$$\Gamma = \begin{bmatrix} p_{ee} & p_{el} & p_{eTr_1} & p_{eTr_2} \\ p_{le} & p_{ll} & p_{lTr_1} & p_{lTr_2} \\ p_{Tr_1e} & p_{Tr_1l} & p_{Tr_1Tr_1} & p_{Tr_1Tr_2} \\ p_{Tr_2e} & p_{Tr_2l} & p_{Tr_2Tr_1} & p_{Tr_2Tr_2} \end{bmatrix} . \quad (2.7)$$

矩陣裡的每一個元素值，表示一種機率值，所以都大於等於 0，小於等於 1。代表的意思方面，隨意拿 p_{Tr_1l} 來說。指的是在此刻，處於狀態 Tr_1 的條件下，在下

一個時間，會在狀態 l 的機率。其它的元素，可以類推。因為狀態 l 和狀態 e 是吸入型狀態，所以可以得到更進一步的型式為，

$$\Gamma = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ p_{Tr_1e} & p_{Tr_1l} & p_{Tr_1Tr_1} & p_{Tr_1Tr_2} \\ p_{Tr_2e} & p_{Tr_2l} & p_{Tr_2Tr_1} & p_{Tr_2Tr_2} \end{bmatrix}. \quad (2.8)$$

另外第 i 個時間點的狀態機率向量為，

$$D_i^{Tr_1} = [d_{1,i}^{Tr_1} \quad d_{2,i}^{Tr_1} \quad d_{3,i}^{Tr_1} \quad d_{4,i}^{Tr_1}],$$

$$D_i^{Tr_2} = [d_{1,i}^{Tr_2} \quad d_{2,i}^{Tr_2} \quad d_{3,i}^{Tr_2} \quad d_{4,i}^{Tr_2}].$$

向量裡的元素值，也是機率值。在這理要強調的是， $D_i^{Tr_1}$ 意思是說，受試者初始的狀態是 Tr_1 ，在時間 i 的狀態機率向量。用下列的關係式子，可以得到前後時間的狀態機率向量的關係。

$$D_i^{Tr_j} = D_{i-1}^{Tr_j} \Gamma, \quad j=1,2. \quad (2.9)$$

意思是說狀態機率向量只要乘上轉移機率矩陣，就可以得到下一個時間點的狀態機率向量。臨床試驗一開始，實驗組的受試者是一定會在實驗組進行試驗，對照組的受試者一定在試驗組進行試驗，所以可以設定試驗者的初始狀態機率向量如下，

$$D_0^{Tr_1} = [0 \quad 0 \quad 1 \quad 0],$$

$$D_0^{Tr_2} = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1].$$

實際轉移機率矩陣的元素值，在 Lakatos(1988)的方法中，從領先試驗(pilot study)的資訊而來。假設可以獲得的資訊有一年時的死亡率，失去追蹤的比率，和換組的比率，由這些資訊可先找出一年時間的轉移機率矩陣 Γ_1 。只有一年時間的轉移機率矩陣，如何去呈現這一年內的過程？在這個方法中，先把一年分成 M 等分，去找到小時段的轉移機率矩陣 Γ_* ，並且要滿足，

$$(\Gamma_*)^M \approx \Gamma_1. \quad (2.10)$$

意思是說小時段的轉移機率矩陣 Γ_* ，經過 M 次轉換後，累計的結果會是一年的轉移機率矩陣 Γ_1 。Lakatos 的取法是將 Γ_* 非對角線元素，用 Γ_1 的非對角線元素做轉換後取代。轉換的意思是，任取一個 Γ_1 的非對角線的元素，稱作 x ，轉換如

下，

$$1 - (1 - x)^{1/M}. \quad (2.11)$$

將上述的值，帶入 Γ_* 的相對應位置，可以獲得小單位時間的轉移機率矩陣。假設把一年的時間分成 M 等份，時間點分別為 t_1, t_2, \dots, t_M 。根據上面的說明，可以得到兩個組別 M 個時間點的狀態機率向量， $D_1^{T_1}, D_2^{T_1}, \dots, D_M^{T_1}$ 和 $D_1^{T_2}, D_2^{T_2}, \dots, D_M^{T_2}$ 。Lakatos(1988)以這兩個組別的狀態機率向量序列，做為描述臨床試驗過程的具體依據。

首先，把log-rank統計量做進一步得分析。將臨床試驗期間分成 M 個等份，假設在各等份內有 d_1, d_2, \dots, d_M 個死亡數。定義參數 ϕ_{ik} 和 θ_{ik} ，

- (1) ϕ_{ik} ：當發生第 i 個時段的第 k 個死亡前一刻， Tr_1 組面對死亡(at risk)的人數除以 Tr_2 組面對死亡的人數。
- (2) θ_{ik} ：當發生第 i 個時段的第 k 個死亡前一刻， Tr_1 組風險(hazard)除以 Tr_2 組風險的人數。

有了以上的參數定義，log-rank 近似期望值可以表示成下列的式子(Freedman, 1982)，

$$E(L_S) \approx \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{k=1}^{d_i} \left(\frac{\phi_{ik} \theta_{ik}}{1 + \phi_{ik} \theta_{ik}} - \frac{\phi_{ik}}{1 + \phi_{ik}} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \sum_{k=1}^{d_i} \frac{\phi_{ik}}{(1 + \phi_{ik})^2} \right]^{1/2}}. \quad (2.12)$$

如果臨床試驗期間的分割夠細，上述的參數可以獲得進一步的假設，

$$\begin{aligned} \phi_{ik} &\equiv \phi_i, \\ \theta_{ik} &\equiv \theta_i \end{aligned}$$

因此，可以把式子(2.12)改寫為下列的式子，

$$E(L_S) \approx \frac{\sum_{i=1}^M d_i \left(\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M d_i \frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2} \right]^{1/2}}. \quad (2.13)$$

定義 $\rho_i = d_i/d$ ，其中 d 是總死亡數目， ρ_i 是第 i 個時段裡，佔試驗總死亡的比率。所以式子(2.13)又可以寫成下列的式子，

$$E(L_S) \approx \frac{\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2} \right) \right]^{1/2}} \times \sqrt{d}. \quad (2.14)$$

回憶在上一小節中，用離散時間型馬可夫鏈，描述臨床試驗的過程，可以得到狀態機率向量序列，

$$D_i^{T_{r_1}} = \begin{bmatrix} d_{1,i}^{T_{r_1}} & d_{2,i}^{T_{r_1}} & d_{3,i}^{T_{r_1}} & d_{4,i}^{T_{r_1}} \end{bmatrix}$$

$$D_i^{T_{r_2}} = \begin{bmatrix} d_{1,i}^{T_{r_2}} & d_{2,i}^{T_{r_2}} & d_{3,i}^{T_{r_2}} & d_{4,i}^{T_{r_2}} \end{bmatrix}, \quad i = 1, 2, \dots, M \quad .$$

$d_{1,i}^{T_{r_1}}$ 、 $d_{2,i}^{T_{r_1}}$ 、 $d_{3,i}^{T_{r_1}}$ 和 $d_{4,i}^{T_{r_1}}$ 的意思是第一組，在第 i 個時間點分別處於四種狀態 e 、 l 、

Tr_1 和 Tr_2 的機率。 $d_{1,i}^{T_{r_2}}$ 、 $d_{2,i}^{T_{r_2}}$ 、 $d_{3,i}^{T_{r_2}}$ 和 $d_{4,i}^{T_{r_2}}$ 的意思是第二組，在第 i 個時間點分別處於四種狀態 e 、 l 、 Tr_1 和 Tr_2 的機率。估算第 i 個時段裡，佔試驗總死亡的比率 ρ_i 的時候，可以用第 i 個時間點兩組處於狀態 e 的機率，減去第 $i-1$ 個時間點處於狀態 e 的機率，當做是第 i 個時間的死亡量。這個死亡量除以試驗結束兩組會處於狀態 e 的機率，得出來的值當做是 ρ_i 的估算。計算式子如下，

$$\rho_i = \frac{(d_{1,i}^{T_{r_1}} - d_{1,i-1}^{T_{r_1}}) + (d_{1,i}^{T_{r_2}} - d_{1,i-1}^{T_{r_2}})}{P_{Tr_1} + P_{Tr_2}} \quad (2.15)$$

P_{Tr_1} 和 P_{Tr_2} 表示試驗結束兩組會處於狀態 e 的機率。要估算在第 i 個時間點，兩組試驗者面臨死亡人數的比值 ϕ_i 的時候，可以用前一個時間點，還沒進入狀態 e 或是 l 的機率，來代表面臨死亡人數的量。比值可以由下列的式子算出，

$$\phi_i = \frac{d_{3,i-1}^{T_{r_1}} + d_{4,i-1}^{T_{r_1}}}{d_{3,i-1}^{T_{r_2}} + d_{4,i-1}^{T_{r_2}}} \quad (2.16)$$

θ_i 是在第 i 個時間點，兩組風險(hazard)的比率。先要計算出各組在第 i 時間的風險，假設 $\lambda_i^{T_{r_1}}$ 和 $\lambda_i^{T_{r_2}}$ 分別表示兩組試驗在第 i 時間的風險率。利用風險率與狀態機率向量的關係，可以先估算出 $\lambda_i^{T_{r_1}}$ 和 $\lambda_i^{T_{r_2}}$ 。參考 Kaplan and Meier(1958)，用下列的計算式子來解釋，

$$\exp(-\lambda_1^{T_{r_1}} \times \Delta) = \left[1 - \frac{d_{1,1}^{T_{r_1}} - d_{1,0}^{T_{r_1}}}{d_{3,0}^{T_{r_1}} + d_{4,0}^{T_{r_1}}} \right] \quad (2.17)$$

其中 $\Delta = t_j - t_{j-1}$ 。

$$\begin{aligned} \exp(-\lambda_1^{Tr_1} \times \Delta - \lambda_2^{Tr_1} \times \Delta) &= \left[1 - \frac{d_{1,1}^{Tr_1} - d_{1,0}^{Tr_1}}{d_{3,0}^{Tr_1} + d_{4,0}^{Tr_1}} \right] \times \left[1 - \frac{d_{1,2}^{Tr_1} - d_{1,1}^{Tr_1}}{d_{3,1}^{Tr_1} + d_{4,1}^{Tr_1}} \right] \\ &\vdots \\ \exp(-\sum_{j=1}^i \lambda_j^{Tr_1} \times \Delta) &= \prod_{j=1}^i \left[1 - \frac{d_{1,j}^{Tr_1} - d_{1,j-1}^{Tr_1}}{d_{3,j-1}^{Tr_1} + d_{4,j-1}^{Tr_1}} \right]. \end{aligned} \quad (2.18)$$

從式子(2.14)可以得到，

$$-\lambda_1^{Tr_1} \times \Delta = \log \left[1 - \frac{d_{1,1}^{Tr_1} - d_{1,0}^{Tr_1}}{d_{3,0}^{Tr_1} + d_{4,0}^{Tr_1}} \right]. \quad (2.19)$$

如果將(2.18)的結果，代入(2.17)，可以得到，

$$-\lambda_2^{Tr_1} \times \Delta = \log \left[1 - \frac{d_{1,2}^{Tr_1} - d_{1,1}^{Tr_1}}{d_{3,1}^{Tr_1} + d_{4,1}^{Tr_1}} \right].$$

進一步得，可以得到一般的型式，

$$-\lambda_i^{Tr_1} \times \Delta = \log \left[1 - \frac{d_{1,i}^{Tr_1} - d_{1,i-1}^{Tr_1}}{d_{3,i-1}^{Tr_1} + d_{4,i-1}^{Tr_1}} \right]. \quad (2.20)$$

同樣的道理，可以去計算第二組的風險，會有下列的結果，

$$-\lambda_i^{Tr_2} \times \Delta = \log \left[1 - \frac{d_{1,i}^{Tr_2} - d_{1,i-1}^{Tr_2}}{d_{3,i-1}^{Tr_2} + d_{4,i-1}^{Tr_2}} \right]. \quad (2.21)$$

將式子(2.19)除以式子(2.20)，可以得到 θ_i ，

$$\theta_i = \frac{\log \left(1 - \frac{d_{1,i}^{Tr_1} - d_{1,i-1}^{Tr_1}}{d_{3,i-1}^{Tr_1} + d_{4,i-1}^{Tr_1}} \right)}{\log \left(1 - \frac{d_{1,i}^{Tr_2} - d_{1,i-1}^{Tr_2}}{d_{3,i-1}^{Tr_2} + d_{4,i-1}^{Tr_2}} \right)}. \quad (2.22)$$

由以上的計算，知道 log-rank 統計量的近似值，可以看成是狀態機率向量序列的某個函數乘上總死亡人數 d 的開根號值，用下列的式子說明，

$$E(L_S) \approx e(\{D\}) \times \sqrt{d}. \quad (2.23)$$

$\{D\}$ 表示為狀態機率向量序列， e 表示為某個函數。所以，

$$e(\{D\}) = \frac{\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2} \right) \right]^{1/2}}.$$

在本小節的前半段內容中，知道說如果 log-rank 統計量的期望值是 $(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})$ ，可以讓檢定力達到 $(1 - \beta)$ 的水準。所以如果讓下列的式子成立，

$$e(\{D\}) \times \sqrt{d} = Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}.$$

根據 Lakatos(1988)，死亡數目 d 的解為，

$$d = \frac{[Z_{\alpha/2} (\sum \rho_i \eta_i)^{1/2} + Z_{\beta} (\rho_i \eta_i)^{1/2}]^2}{(\sum \rho_i \gamma_i)^2}. \quad (2.24)$$

其中，

$$\gamma_i = \frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i},$$

$$\eta_i = \frac{\phi_i}{1 + \phi_i}.$$

就可以先解出符合假設檢定，顯著水準是 α ，檢定力是 $(1 - \beta)$ 的條件下，所需要看到的死亡總數 d 。如果取樣總數是 N ，與臨床試驗到期的兩組死亡率 P_{T_1} 、 P_{T_2} 和死亡總數 d 有下列的關係，

$$d = \frac{N}{2} \times P_{T_1} + \frac{N}{2} \times P_{T_2}.$$

所以取樣總數 N ，最後可由下列的式子算出，

$$N = 2d / (p_{T_1} + p_{T_2}). \quad (2.25)$$

最後得到的總抽樣數 N ，相信會達到假設檢定的統計條件要求。以上的內容，是介紹 Lakatos(1988)如何用離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，並且計算滿足統計假設檢定要求條件下的適當樣本數。臨床試驗不一定只有兩組試驗做比較，在下一節中，要介紹 Ahn and Anderson(1998)方法，將 Lakatos(1988)的方法，推廣到多組比較的臨床試驗，所需要的適當樣本數。

2.3 多組比較的推廣(Ahnn and Anderson, 1998)

本節的內容在介紹 Ahnn and Anderson(1998)方法，將 Lakatos(1988)的方法，推廣到多組的比較。考慮一個臨床試驗，總共有 N 個病人，被隨機分配到 k 個不同的組別 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ ，接受不同的治療方式。假設在試驗期間，可以觀察到 d 個在不同時間的死亡人數，而且 d 個不同時間的關係是 $t_1 < t_2 < \dots < t_d$ 。 M_{jl} 是組別 Tr_j 在時間 t_l ，發生死亡的個數。 N_{jl} 是組別 Tr_j 在時間 t_l 之前，面對死亡(at risk)的人數。 N_l 是每一組在時間 t_l 之前，面對死亡的總人數。可以在每一個死亡發生的時後，把人數的情況，整理成下列的表格，

表 2-2 在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。

治療組別	Tr_1	Tr_2	\dots	Tr_k	總數
死亡數目	M_{1l}	M_{2l}	\dots	M_{kl}	1
面對死亡數目	N_{1l}	N_{2l}	\dots	N_{kl}	N_l

令 S_j 和 V_{jp} 為，

$$S_j = \sum_{l=1}^d \left(M_{jl} - \frac{N_{jl}}{N_l} \right),$$

$$V_{jp} = \sum_{l=1}^d \left(\frac{N_{jl}}{N_l} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{N_{pl}}{N_l} \right).$$

其中 $\delta_{jp} = 0$ ，如果 $j \neq p$ ； $\delta_{jp} = 1$ ，如果 $j = p$ 。並且令 X 和 V 為，

$$X = (S_2, S_3, \dots, S_k)^T,$$

$$V = \begin{bmatrix} V_{22} & V_{23} & \dots & V_{2k} \\ V_{32} & V_{33} & \dots & V_{3k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ V_{k2} & V_{k3} & \dots & V_{kk} \end{bmatrix}.$$

爲了要比較 K 組的生存函數，仍然以 log-rank test 做爲衡量的尺度，可以列出多維度的 log-rank 統計量如下，

$$L_S = X^T V^{-1} X. \quad (2.26)$$

根據 Andersen et al.(1993)，在虛無假設下，log-rank 統計量的漸近分配是自由度為 $K-1$ 的卡方分配 (χ^2_{K-1} distribution)。在對立假設下，Log-rank 統計量會趨近於自由度是 $(k-1)$ 的非中心卡方分配 (non-central χ^2 distribution)，非中心參數 (non-centrality parameter) 是 τ 。在前一節中有提到過，Schoenfeld(1981)有推導出，在對立假設下，兩組比較的 log-rank 統計量的漸近分配。

Ahnn(1998)的方法是，仿照 Lakatos(1988)方法推導過程，在對立假設下，找出了多組比較的 log-rank 統計量漸近分配的漸近非中心參數 τ 。在每一特定的對立假設下，樣本數越大，非中心參數 τ 也會越大。可以參考圖 2-3，觀察非中心卡方分配的機率密度的圖形，固定自由度下，非中心參數 τ 越大，右尾巴的比例越多。

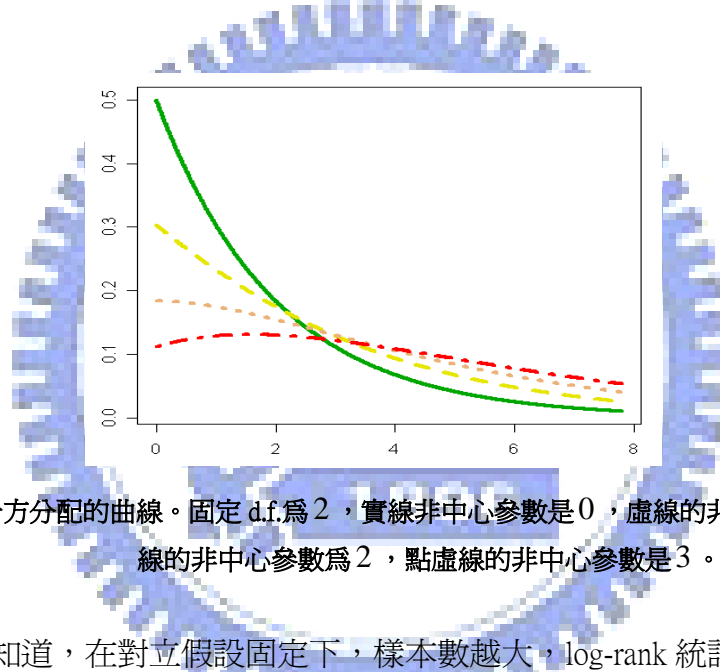


圖 2-3 四條卡方分配的曲線。固定 df. 為 2，實線非中心參數是 0，虛線的非中心參數是 1，點線的非中心參數為 2，點虛線的非中心參數是 3。

因此，可以知道，在對立假設固定下，樣本數越大，log-rank 統計量漸近分配的非中心參數 τ 越大。給定顯著水準 α 下，樣本數越多，檢定力越高。所以，可以先選定非中心參數 τ 的值，而這個值能夠讓檢定力達到 $(1-\beta)$ 的要求。相同於前一節的過程，藉由離散時間型馬可夫鏈描述多組比較的臨床試驗過程，找到近似的非中心參數 τ ，可以化成死亡總數和狀態機率向量序列的函數。而狀態機率向量序列，由先驗資訊中和特定的對立假設，是已知的。所以兩方面得出的非中心參數 τ ，指定為相同，可以求得死亡總數的估算。

舉例來說，考慮一個有三組比較的臨床試驗，用 log-rank 檢定做為衡量尺度，如果顯著水準定為 $\alpha = 0.05$ ，檢定力設定是 $1-\beta = 0.9$ 。可以利用統計軟體，找到適當的非中心參數 τ 。讓假設檢定的，在固定對立假設敘述下，達到設定的水準。參考圖 2-4，利用統計語言 R，找到當非中心參數 $\tau = 12.65$ 的時候，達到要求的檢定力水準。

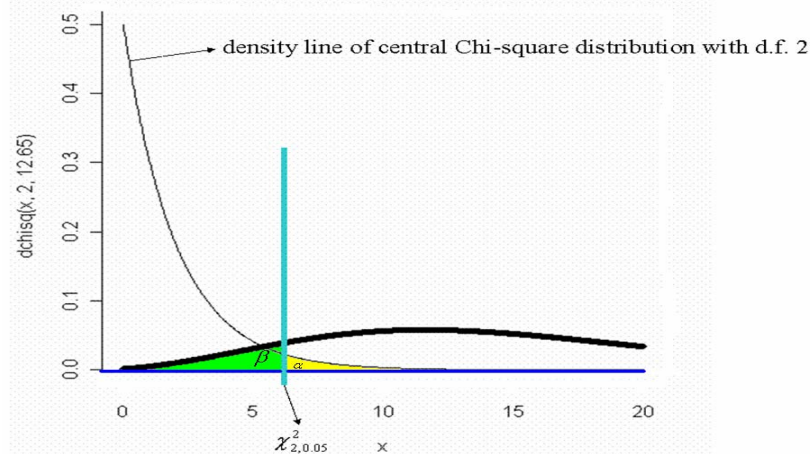


圖 2-4 較細的曲線是自由度為 2 的卡方分配，較粗的曲線，是非中心參數為 $\tau = 12.65$ 的非中心卡方分布的機率密度曲線，自由度為 2。圖形中還標示了型 I 誤差與型 II 誤差的位置，其中 $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.1$ 。

接下來要說明的是，利用離散時間型馬可夫鏈的模型，計算 log-rank 統計量漸近分配的非中心參數 τ 。如果試驗分成 M 等份， d_i 是第 i 個期間，死亡的數目。 N_{ji_p} 是第 j 個試驗組，在第 i 個期間的第 p 個死亡前，面對死亡的人數。 λ_{ji_p} 是第 j 個試驗組，在第 i 個期間的第 p 個死亡前的風險(hazard)。定義 ϕ_{ji_p} 、 θ_{ji_p} 如下，

$$\phi_{ji_p} = \frac{N_{ji_p}}{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri_p}},$$

$$\theta_{ji_p} = \frac{\lambda_{ji_p}}{\left[\frac{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri_p} \lambda_{ri_p}}{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri_p}} \right]}.$$

由 Ahnn et al.(1995)，非中心參數 τ 可以用下列的式子計算出來，

$$\tau = E(X^T) V^{-1} E(X). \quad (2.27)$$

其中，

$$E(X) = \begin{pmatrix} E(S_2) \\ \vdots \\ E(S_k) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{N_{2i_p} \lambda_{2i_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p} \lambda_{ri_p}} - \frac{N_{2i_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{N_{ki_p} \lambda_{2i_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p} \lambda_{ri_p}} - \frac{N_{ki_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p}} \right) \end{pmatrix},$$

$$= \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{\phi_{2i_p} \theta_{2i_p}}{1 + \phi_{2i_p} \theta_{2i_p}} - \frac{\phi_{2i_p}}{1 + \phi_{2i_p}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{\phi_{ki_p} \theta_{ki_p}}{1 + \phi_{ki_p} \theta_{ki_p}} - \frac{\phi_{ki_p}}{1 + \phi_{ki_p}} \right) \end{pmatrix}$$

而 V 矩陣的元素 (j, p) ,

$$V_{jp} = \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{N_{ji_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{N_{qi_p}}{\sum_{r=1}^k N_{ri_p}} \right).$$

$$= \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{\phi_{ji_p}}{1 + \phi_{ji_p}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{\phi_{qi_p}}{1 + \phi_{qi_p}} \right)$$

如果時間分割夠細，可以假設 $\theta_{ji_p} = \theta_{ji}$, $\phi_{ji_p} = \phi_{ji}$ 。再令 $d = \sum_{i=1}^M d_i$, 並且令 $\rho_i = d_i/d$, 還有定義 Θ 和 V_* 爲，

$$\Theta = (1/d)E(X) = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_{2i} \theta_{2i}}{1 + \phi_{2i} \theta_{2i}} - \frac{\phi_{2i}}{1 + \phi_{2i}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_{ki} \theta_{ki}}{1 + \phi_{ki} \theta_{ki}} - \frac{\phi_{ki}}{1 + \phi_{ki}} \right) \end{pmatrix},$$

$$V_* = \begin{bmatrix} v_{22} & v_{23} & \cdots & v_{2k} \\ v_{32} & v_{33} & \cdots & v_{3k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ v_{k2} & v_{k3} & \cdots & v_{kk} \end{bmatrix}.$$

其中， V_* 的第 (j, p) 個元素是，

$$v_{jp} = \sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_{ji}}{1 + \phi_{ji}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{\phi_{qi}}{1 + \phi_{qi}} \right).$$

然後可以得到參數 τ 的近似值爲，

$$\tau = d\Theta^T V_*^{-1} \Theta. \quad (2.28)$$

參考 2.2.2 小節的介紹，用離散時間型的馬可夫鏈，描述多組比較的臨床試驗。其詳細的建構過程，不再多加敘述，在這裡僅列出狀態機率向量序列。假設可以把試驗分成 M 等份，可以得到狀態機率向量，

$$D_i^{Tr_j} = [d_{1,i}^{Tr_j} \quad d_{2,i}^{Tr_j} \quad \cdots \quad d_{k+2,i}^{Tr_j}].$$

其中 $j=1,2,\dots,k$ ， $i=1,2,\dots,M$ 。可以利用狀態機率向量序列，估算出 ϕ 、 θ 、 ρ ，因為與 2.2.3 節的計算的方式相同，在此不再敘述一次。相同地，得到的結果是，可以把 log-rank 統計量的近似期望值，寫成一個狀態機率向量序列的函數乘上死亡的總數 d 。

由以上兩方面對於 log-rank 統計量的期望值討論，如果把兩點的結果，令成相等，就能先解出死亡總數 d 。由狀態機率向量序列，可以得到每組試驗，在試驗結束時累計的死亡率 $(p_{Tr_1}, p_{Tr_2}, \dots, p_{Tr_k})$ 。最後，用下列的計算式子，可以得到需要的樣本數 n ，

$$n = \frac{kd}{\sum_{j=1}^k p_{Tr_j}}. \quad (2.29)$$

如果一個多組比較的臨床試驗，以生存函數，作為治療效果的表現。為了比較各試驗組的生存函數，以 log-rank test 為衡量異同的尺度。如果試驗前可以有取樣數達到 n 以上的數量，預計能夠達到顯著水準是 α ，並且檢定力達到 $(1-\beta)$ 的檢定假設水準。

第三章 利用連續時間型馬可夫鏈(continuous time Markov Chain)計算臨床試驗樣本數

在本章中，我們將利用連續時間型馬可夫鏈，來計算臨床試驗樣本數，以改善 Lakatos(1988)和其系列方法中計算過程的不盡完善之處。本章的第 3.1 節，會說明用連續時間型馬可夫鏈，計算臨床試驗樣本數的動機和計算所需要的符號定義。在第 3.2 節裡，會說明運用連續時間型馬可夫鏈，建構兩組比較的臨床試驗過程，以計算出樣本數，與 Lakatos(1988)的方法對照。第 3.3 節是說明用連續時間型馬可夫鏈建構多組比較的臨床試驗過程，來樣本數的計算過程，對照於 Ahnn and Anderson(1998)的方法。

3.1 動機、符號定義以及基本假設

在這一節中，將分成三小節討論。第 3.1.1 小節中，我們將敘述用連續時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程的動機所在。在第 3.1.2 小節中，將定義需要使用的主要符號。第 3.1.3 節裡，我們會說明用連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程時，所需要設定的基本假設。

3.1.1 動機

我們發現 Lakatos(1988)的方法中，以離散時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，有不盡完善的地方。讓計算得出的樣本數量，不能有充份的解釋性。我們認為，如果改用連續時間型馬可夫鏈，會有所改善，讓計算得出的樣本數，有完好的解釋性。

根據 Lakatos(1988)的方法，計算臨床試驗樣本數時，可以由領先試驗(pilot study)所得資訊，先設定出一單位時間的轉移機率矩陣(Γ_1)。由一單位時間的轉移機率矩陣，如何去呈現這一單位時間內的，甚至一單位時間以上的細部過程？Lakatos(1988)的方法是運用離散時間型馬可夫鏈的模型，來呈現臨床試驗的過程。在第 2.2.3 節中，有介紹過，我們再回憶一次。他們先把一單位時間分成 M 等分，去找小段時間的轉移機率矩陣(Γ_*)，目的是要滿足式子(2.9)，也就是下列的式子，

$$(\Gamma_*)^M = \Gamma_1.$$

意思是說，臨床試驗的受試者，在經過一單位時間後，其累積的機率，會與一單位時間的轉移機率矩陣 Γ_1 相符合。他們取得小段時間轉移機率矩陣(Γ_*)的作法，是將小段時間的轉移機率矩陣(Γ_*)非對角線元素，用一單位時間的轉移機率矩陣(Γ_1)非對角線元素做轉換後取代。如果 x 是一個轉移機率矩陣(Γ_1)的非對角線的元素，經過式子(2.10)的轉換方式，也就是下列的式子，

$$1 - (1 - x)^{1/M}.$$

將上述的值，帶入小段時間轉移機率矩陣(Γ_*)的相對應位置。而對角線的元素，則以 1 減去對應行的非對角線元素值代入。對於多少等份 M ，應該如何選取，Lakatos 並沒有討論。在 Lakatos(1988)的文章中 M 是取 10，我們發現 $(\Gamma_*)^{10}$ 並沒有很接近一單位時間的轉移機率矩陣(Γ_1)。下列的矩陣是 Lakatos(1988)的文章中的舉例，為一單位時間的轉移機率矩陣，

$$\begin{array}{c} e \quad l \quad Tr_1 \quad Tr_2 \\ e \left[\begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .3935 & .03 & .5365 & .04 \\ .6321 & .03 & .05 & .2879 \end{array} \right] . \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \end{array}$$

在 M 選取 10，計算出的一單位時間的轉移機率矩陣如下，

$$\begin{array}{c} e \quad l \quad Tr_1 \quad Tr_2 \\ e \left[\begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .393 & .024 & .563 & .019 \\ .619 & .02 & .024 & .336 \end{array} \right] . \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \end{array}$$

比較上述的兩個矩陣，不難看出有不少的差距。Lakatos(1988)對於這一點，歸因在允許轉組所造成的，但我們認為是計算上的瑕疵。不管 M 是選取多少，都必須會有 $(\Gamma_*)^M = \Gamma_1$ 的結果。顯然這個方法存在了不完善的地方，我們認為利用連續時間型馬可夫鏈的模型來看待臨床試驗的過程，會改善這個不完善的情況，並且有更好的解釋性。在第 3.2 節中，我們會先詳細說明如何用連續時間型馬可夫鏈來改善，並且會在第五章中，會列出相關的計算結果。

另外，我們再舉一個例子，說明 Lakatos(1988)方法的缺點。下列矩陣為另一個給定的一單位時間轉移機率矩陣。

$$\begin{array}{c} e \quad l \quad Tr_1 \quad Tr_2 \\ e \left[\begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .5069 & .0673 & .4158 & .011 \\ .6053 & .0607 & .011 & .323 \end{array} \right] . \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \end{array}$$

我們依照 Lakatos(1988)的方法，變化時間的分段數目下，計算樣本數。並且將計算結果整理，以分段數對應樣本數畫圖，其結果如圖 3-1 所表示。

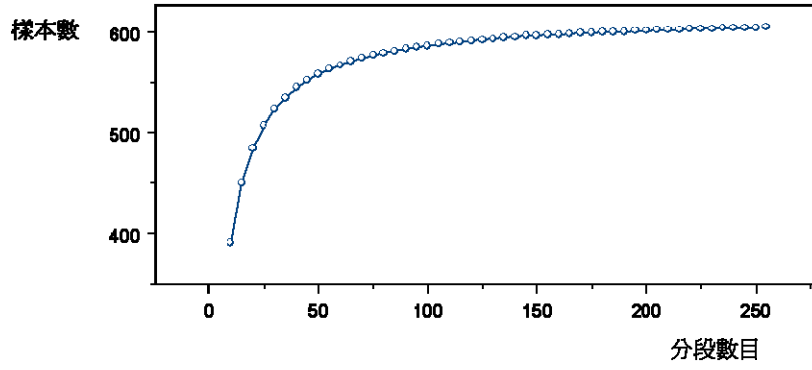


圖 3-1 給定一單位時間轉移機率矩陣，用 Lakato(1988)計算方法所得出
分段數目與樣本數的關係圖。

在這個例子的計算結果中，我們發現時間分段數目會跟樣本數有關係。分段數目到達一定數量上，樣本數有趨近於 600 的趨勢。不同的取樣數，會有不同的檢定力，並且 Lakatos(1988)在文獻中沒有提出分段數目的建議。我們認為，這是一個很嚴重的缺點。因此我們提出改以連續時間型馬可夫鏈模型，來計算臨床試驗的樣本數。

3.1.2 符號定義

I 單位矩陣，對角線元素是 1，非對角線元素是 0。

T 試驗為期長度，通常以年為單位。

Tr_i 第 i 個試驗組的代號。

Γ_t $(k+2)(k+2)$ 的轉移機率矩陣，
$$\begin{bmatrix} p_{11}(t) & p_{12}(t) & \cdots & p_{1(k+2)}(t) \\ p_{21}(t) & p_{22}(t) & \cdots & p_{2(k+2)}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{(k+2)1}(t) & p_{(k+2)2}(t) & \cdots & p_{(k+2)(k+2)}(t) \end{bmatrix}$$
 在時間

t 的時後，臨床試驗過程的轉移機率矩陣。

Q $(k+2)(k+2)$ 的轉移率矩陣，
$$\begin{bmatrix} q_{11} & q_{12} & \cdots & q_{1(k+2)} \\ q_{21} & q_{22} & \cdots & q_{2(k+2)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{(k+2)1} & q_{(k+2)2} & \cdots & q_{(k+2)(k+2)} \end{bmatrix}, k \text{ 表示有多少}$$

試驗組。在本章的內容中，轉移率矩陣 Q 是不隨時間改變的常數矩陣。

$D_t^{Tr_i}$ 第 i 組試驗組在時間 t 的狀態機率向量， $[d_{1,t}^{Tr_i}, d_{2,t}^{Tr_i}, \dots, d_{k+2,t}^{Tr_i}]$ 。第一個元素 $d_{1,t}^{Tr_i}$ ，

代表在 t 時間時，在死亡狀態的機率。第二個元素 $d_{2,t}^{Tr_i}$ 代表在 t 時間時，在發生失去追蹤狀態的機率。

$D_0^{T_i}$ 是初始的狀態機率向量，因為分配到第 i 組的試驗者，時間為 0 的時後，一

定處於狀態 Tr_i ，所以其中第 $i+2$ 個元素是 1 外，其餘元素都是 0。

Δ 極小的時間長度。

L_S log-rank 統計量。

$\lambda_i^{T_i}$ 第 i 組試驗組在時間 t 的風險率(hazard rate)。

ρ_t 在時間 t 瞬間，死亡的人數佔試驗到期時總死亡的比率。

$[\cdot]_i$ 列向量的第 i 個元素。

3.1.3 基本假設

用連續時間型馬可鏈建構臨床實驗過程之前，必須對於臨床試驗的過程做假設。主要有兩項假設，

- (1) 臨床試驗的過程具有馬可夫性質(Markov property)。
- (2) 齊一性的馬可夫鏈(homogeneous Markov Chain)。

受試驗者在試驗期間，除了可能會發生死亡，失去追蹤外，還會有隨機沒有遵守治療規則的情況。我們假設不遵守原定治療方式的行為，在馬可夫鏈的設定下，以轉移去接受另外一個治療方式來描述，但是仍然屬於原治療方式的組別。當轉移去接受另外一個治療方式，實際上不會馬上顯現另外一個治療方式的效果，應該是經過一段過渡時期，才會轉為另外一個治療方式的效果。我們先假設轉移去接受另外一個治療方式的時後，馬上表現另外一個治療方式的效果。接下來，我們開始實際介紹用連續時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，並且說明如何計算出樣本數。

3.2 計算兩組比較的臨床試驗樣本數

本節主要是介紹如何用連續時間型馬可夫鏈描述兩組比較的臨床試驗，以計算所需要的樣本數大小。可以與 2.2 節的內容，作一番對照。本節內容分成兩小節，第 3.2.1 節介紹轉移率矩陣 Q (transition rate matrix)，如何從給定的一單位時間轉移矩陣，計算得出。並且如何計算試驗期間內，任意時間的轉移機率矩陣。第 3.2.2 節的內容是，進一步計算樣本數的公式。

3.2.1 轉移率矩陣 Q 與轉移機率矩陣 Γ_t

用連續時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，主要需要兩大要件，有轉移率矩陣 Q 和任意時間的轉移機率矩陣 Γ_t 。有了兩大要件，就能計算出試驗期間內，任意時間的狀態機率向量，來描述臨床試驗過程。接下來，依序說明兩大要件的計算方法。

(1) 計算轉移率矩陣 Q

已知一單位時間的轉移機率矩陣 Γ_1 ，如何算出轉移率矩陣 Q ？轉移率矩陣 Q 假設不會隨時間變化，也就是說我們先用齊一的連續時間型馬可夫鏈過程，來當作試驗過程的近似表現。根據定理(1.2)，一單位時間的轉移機率矩陣 Γ_1 和轉移率矩陣 Q 會有下列式子的關係，

$$\Gamma_1 = e^{Q \times 1}. \quad (3.1)$$

可以把式子(3.1)，做下列的計算，

$$Q = \log(\Gamma_1). \quad (3.2)$$

將轉移率矩陣 Q ，對於單位矩陣附近的泰勒展開式，可以得到 Q 很精確的逼近，

$$Q = (\Gamma_1 - I) - \frac{(\Gamma_1 - I)^2}{2} + \dots \quad (3.3)$$

這個方式的逼近，保有轉移率矩陣 Q 的基本性質如下，

(a.) 非對角線元素值大於等於0，對角線元素小於等於0。

(b.) $\sum_{j=1}^4 q_{ij} = 0$ 對於每一列的元素(element)加總，總合會是0。

(c.) $\sum_{i \neq j} q_{ij} = -q_{ii}$ 對於每一列元素，在對角線元素之值，會是同一列非對角線元素和的值取負號。

(2) 計算轉移機率矩陣 Γ_t

時間為 t 的轉移機率矩陣，與式子(3.1)相同得，根據定理(1.2)，可以用下列的方式計算出，

$$\Gamma_t = e^{Q \times t}. \quad (3.4)$$

根據矩陣的泰勒展開式，可以找到在時間 t 的轉移機率矩陣 Γ_t 逼近

$$e^{Qt} = I + Qt + \frac{(Qt)^2}{2!} + \frac{(Qt)^3}{3!} + \dots \quad (3.5)$$

在 Ross(1996)的書中，式子(3.5)有適當的計算方法，如下列式子，

$$e^{Qt} = \lim_{n \rightarrow \infty} (I + Qt/n)^n. \quad (3.6)$$

如果 n 取夠大，我們可以用上式的結果得到 Γ_t 的良好逼近。書上建議讓 $n = 2^k$ ，然後照下列的方法相乘，

$$\begin{aligned}
(I + Qt/n) * (I + Qt/n) &= (I + Qt/n)^{2^1} \\
(I + Qt/n)^2 * (I + Qt/n)^2 &= (I + Qt/n)^{2^2} \\
&\vdots \\
(I + Qt/n)^{2^{k-1}} * (I + Qt/n)^{2^{k-1}} &= (I + Qt/n)^{2^k}
\end{aligned}$$

因此，我們可以找到 t 時間的轉移機率矩陣 Γ_t 。再利用下列的式子，算出時間 t 的狀態機率向量，

$$D_t^{Tr_i} = D_0^{Tr_i} \Gamma_t. \quad (3.7)$$

意思是說，在時間為0的時後，分配為 Tr_i 組的試驗者，在時間為 t 時後的狀態機率向量，是初始的狀態機率向量乘上時間 t 的轉移機率矩陣。利用式子(3.7)，可以得出在試驗期間，任意時間點的狀態機率向量。

假設狀態機率向量可以微分，可以得到下列的式子，

$$\frac{\partial D_t^{Tr_i}}{\partial t} = (D_0^{Tr_i} e^{Qt}) Q. \quad (3.8)$$

當 $\Delta \rightarrow 0$ ，可以推得下列的式子，

$$\frac{D_{t+\Delta}^{Tr_i} - D_t^{Tr_i}}{\Delta} = D_0^{Tr_i} e^{Qt} Q. \quad (3.9)$$

如果上述的式子，兩邊同乘 Δ ，可以進一步得到很短間隔時間，狀態機率向量的差異，

$$D_{t+\Delta}^{Tr_i} - D_t^{Tr_i} = \Delta D_0^{Tr_i} e^{Qt} Q. \quad (3.10)$$

在下一小節的內容中，會用到式子(3.10)，在這裡先預告。

3.2.2 計算樣本數

我們將仿照第 2.2 節計算兩組比較臨床試驗樣本數的過程，改以連續時間型馬可夫鏈模型，進行臨床試驗樣本數的計算。回憶第 2.2 節的內容，計算樣本數，需要先做 log-rank 統計量期望值的計算。在本單元裡，經過一系列的推導過程，可以把 log-rank 統計量的期望值，寫成積分的型式。根據第 2.2 節的計算過程，我們要利用任何時間 t 的狀態機率向量，先計算出試驗期間內，任意時間的三種參數值。包含有：

- (1) t 時間的死亡量佔臨床試驗結束時總死亡量的比率 ρ_t 。
- (2) t 時間兩組試驗組面對風險的人數比 ϕ_t 。
- (3) t 時間兩組試驗組的風險率比 θ_t 。

接下來，我們將依序介紹計算方法。先將第 2.2 節的計算方式列出，用對照的方式來說明以連續時間型馬可夫鏈模型的計算方法。

- t 時間的死亡量佔臨床試驗結束時總死亡量的比率 ρ_i

式子(2.15)，是計算第 i 個時段裡，死亡量佔臨床試驗到期時總死亡量的比率。爲了對照說明，在這裡再把式子列出一次。如下，

$$\rho_i = \frac{(d_{1,i}^{T_{r_1}} - d_{1,i-1}^{T_{r_1}}) + (d_{1,i}^{T_{r_2}} - d_{1,i-1}^{T_{r_2}})}{P_{T_{r_1}} + P_{T_{r_2}}}.$$

如果第 i 個時間和第 $i-1$ 個時間，相差足夠短，假設相差 Δ 時間，並且第 i 個時間點是 t 時間。利用式子(3.10)，可以有下列的推導 (將 i 用 t 取代，所以 $i-1$ 用 $t-\Delta$ 取代)，

$$d_{1,t}^{T_{r_1}} - d_{1,t-\Delta}^{T_{r_1}} = [\Delta D_0^{T_{r_1}} e^{Q_{r_1} \Delta}],$$

$$d_{1,t}^{T_{r_2}} - d_{1,t-\Delta}^{T_{r_2}} = [\Delta D_0^{T_{r_2}} e^{Q_{r_2} \Delta}].$$

於是我們可以得到 $(t-\Delta)$ 時間到 t 時間死亡量佔到期時總死亡量的比率 ρ_t 爲，

$$\rho_t = \frac{\Delta [(D_0^{T_{r_1}} + D_0^{T_{r_2}}) e^{Q_{r_1} \Delta}]}{P_{T_{r_1}} + P_{T_{r_2}}}. \quad (3.11)$$

另外，爲了方便說明推導 log-rank 統計量的期望值，成爲積分的形式，我們再定義 φ_t 爲，

$$\varphi_t = \frac{[(D_0^{T_{r_1}} + D_0^{T_{r_2}}) e^{Q_{r_1} \Delta}]}{P_{T_{r_1}} + P_{T_{r_2}}}.$$

所以，

$$\rho_t = \Delta \varphi_t. \quad (3.12)$$

- t 時間兩組試驗組面對風險的人數比 ϕ_i

式子(2.16)是計算在第 i 個時間點，兩組試驗者面臨死亡人數的比值。比值可以由下列的式子算出，

$$\phi_i = \frac{d_{3,i-1}^{T_{r_1}} + d_{4,i-1}^{T_{r_1}}}{d_{3,i-1}^{T_{r_2}} + d_{4,i-1}^{T_{r_2}}}.$$

將 i 用 t 取代並且 $i-1$ 用 $t-\Delta$ 取代，

$$\phi_t = \frac{d_{3,t-\Delta}^{T_{r_1}} + d_{4,t-\Delta}^{T_{r_1}}}{d_{3,t-\Delta}^{T_{r_2}} + d_{4,t-\Delta}^{T_{r_2}}}. \quad (3.13)$$

如果 $\Delta \rightarrow 0$ ，可以有下列的式子，

$$\phi_t = \frac{d_{3,t}^{T_{r_1}} + d_{4,t}^{T_{r_1}}}{d_{3,t}^{T_{r_2}} + d_{4,t}^{T_{r_2}}}. \quad (3.14)$$

再利用式子(3.7)，我們可以得到，

$$\phi_t = \frac{\left[D_0^{T_{r_1}} e^{Q_t} \right]_3 + \left[D_0^{T_{r_1}} e^{Q_t} \right]_4}{\left[D_0^{T_{r_2}} e^{Q_t} \right]_3 + \left[D_0^{T_{r_2}} e^{Q_t} \right]_4}. \quad (3.15)$$

● t 時間兩組試驗組的風險率比 θ_t

先取試驗組 T_{r_1} 討論，我們把風險率看成是時間的函數。時間 t 時，狀態機率向量的第一個元素 $d_{1,t}^{T_{r_1}}$ ，我們解釋為，分配到第1組的試驗者，在時間 t 之內，進入了死亡的狀態的機率。所以，我們用下列的式子說明，

$$\left[D_t^{T_{r_1}} \right]_1 = d_{1,t}^{T_{r_1}} = pr\{\text{一開始分配到第1組受試者, 在 } t \text{ 時間內死亡}\}.$$

這個機率值，我們看成是風險率從時間 0 到時間 t ，累積的結果，寫成下列的式子來表達，

$$d_{1,t}^{T_{r_1}} = 1 - \exp\left(-\int_0^t \lambda_s^{T_{r_1}} dt\right). \quad (3.16)$$

式子(3.16)的等號兩邊，對於時間 t 微分，可以得到式子(3.17)的結果。

$$\begin{aligned} \frac{\partial(d_{1,t}^{T_{r_1}})}{\partial t} &= \lambda_t^{T_{r_1}} \exp\left(-\int_0^t \lambda_s^{T_{r_1}} ds\right), \\ \lambda_t^{T_{r_1}} &= \frac{\frac{\partial(d_{1,t}^{T_{r_1}})}{\partial t}}{\exp\left(-\int_0^t \lambda_s^{T_{r_1}} ds\right)}, \end{aligned} \quad (3.17)$$

在式子(3.17)等號右邊的分子方面，可以利用式子(3.8)，得到下列的結果，

$$\frac{\partial(d_{1,t}^{T_{r_1}})}{\partial t} = \left[\frac{\partial D_t^{T_{r_1}}}{\partial t} \right]_1 = \left[D_0^{T_{r_1}} e^{Q_t} Q \right]_1.$$

而式子(3.17)等號右邊的分子方面，由式子(3.16)可以得到，

$$\exp\left(-\int_0^t \lambda_s^{T_{r_1}} dt\right) = 1 - d_{1,t}^{T_{r_1}}.$$

由上述的說明，我們可以把式子(3.17)整理成以下的結果，

$$\lambda_t^{T_{r_1}} = \frac{\left[D_0^{T_{r_1}} e^{Q_t} Q \right]_1}{1 - d_{1,t}^{T_{r_1}}}. \quad (3.18)$$

一樣的道理，可以得到第二組試驗組在時間 t 的風險率 $\lambda_t^{Tr_2}$ ，

$$\lambda_t^{Tr_2} = \frac{[D_0^{Tr_2} e^{Q_t} Q]_{\parallel}}{1 - d_{1,t}^{Tr_2}}. \quad (3.19)$$

把式子(3.18)除以式子(3.19)，可以得到 t 時間的風險率的比值 θ_t ，

$$\theta_t = \frac{\lambda_t^{Tr_1}}{\lambda_t^{Tr_2}} = \frac{[D_0^{Tr_1} e^{Q_t} Q]_{\parallel}}{1 - d_{1,t}^{Tr_1}} \bigg/ \frac{[D_0^{Tr_2} e^{Q_t} Q]_{\parallel}}{1 - d_{1,t}^{Tr_2}}. \quad (3.20)$$

接下來，我們將用上述的結果，推導 log-rank 統計量的期望值。由式子(2.14)，知道 log-rank 統計量的近似期望值可以寫成下列的形式，

$$\frac{\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i \theta_i}{1 + \phi_i \theta_i} - \frac{\phi_i}{1 + \phi_i} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_i}{(1 + \phi_i)^2} \right) \right]^{1/2}} \times \sqrt{d}.$$

假設把一年的時間分成 M 等份，時間點分別為 t_1, t_2, \dots, t_M ，並且時間點の間隔都是 Δ 時間。讓 i 用時間點 t_i 代入，可以將上述的式子改寫成下列的形式，

$$\frac{\sum_{i=1}^M \rho_{t_i} \left(\frac{\phi_{t_i} \theta_{t_i}}{1 + \phi_{t_i} \theta_{t_i}} - \frac{\phi_{t_i}}{1 + \phi_{t_i}} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \rho_{t_i} \left(\frac{\phi_{t_i}}{(1 + \phi_{t_i})^2} \right) \right]^{1/2}} \times \sqrt{d}. \quad (3.21)$$

以式子(3.12)的結果，代入式子(3.21)，

$$\frac{\sum_{i=1}^M \Delta \varphi_{t_i} \left(\frac{\phi_{t_i} \theta_{t_i}}{1 + \phi_{t_i} \theta_{t_i}} - \frac{\phi_{t_i}}{1 + \phi_{t_i}} \right)}{\left[\sum_{i=1}^M \Delta \varphi_{t_i} \left(\frac{\phi_{t_i}}{(1 + \phi_{t_i})^2} \right) \right]^{1/2}} \times \sqrt{d}. \quad (3.22)$$

當 $M \rightarrow \infty$ (或是 $\Delta \rightarrow 0$)，可以把式子(3.22)看成是下列式子的逼近，

$$\frac{\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt}{\left[\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} \times \sqrt{d}. \quad (3.23)$$

可以由式子(3.11)、(3.15)和(3.20)算出任意時間 t 的參數值，代入式子(3.23)。我們用以上的結果，整理成一個定理。

定理 3.2

一個兩組比較的臨床試驗，如果用齊一性的連續時間型馬可夫鏈的模型來建構。在對立假設下，也就是給定一單位時間的轉移機率矩陣，可以先決定轉移率矩陣。而兩組比較的 log-rank 統計量期望值，可以得到式子(3.22)的積分型式，也就是說，

$$E(L_S) = \frac{\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt}{\left[\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} \times \sqrt{d} \quad .$$

(式子中的參數，可以由式子(3.11)~(3.20)計算得出)

回憶第 2.2 節的最後一部份的內容，介紹計算樣本數的最後步驟。相同的原理，爲了達到給定的檢定水準，log-rank 統計量的期望值要等於 $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}$ ，所以可以得到下列的式子，

$$\frac{\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt}{\left[\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} \times \sqrt{d} = Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} . \quad (3.24)$$

式子(3.24)等號左邊，除了 \sqrt{d} 外，可以由任意時間 t 的狀態機率向量得到，而等號右邊 $Z_{\alpha/2}$ 與 Z_{β} 是標準常態分配的 $\alpha/2$ 和 β 分位數，查表可得，因此我們可以先解出符合假設檢定，顯著水準是 α ，檢定力是 $(1 - \beta)$ 的條件下，所需要看到的死亡總數 d ，

$$d = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \frac{\left(\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt \right)^2}{\left[\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} .$$

最後，如果取樣總數是 N ，與臨床試驗到期的兩組死亡率 P_{Tr_1} 、 P_{Tr_2} 和死亡總數 d 有下列的關係，

$$d = \frac{N}{2} \times P_{Tr_1} + \frac{N}{2} \times P_{Tr_2}. \quad (3.25)$$

其中 P_{Tr_1} 、 P_{Tr_2} ，可以由時間為 T 時的兩組試驗組的狀態機率向量中，第一個元素得知，符號為 $d_{1,T}^{Tr_1}$ 和 $d_{1,T}^{Tr_2}$ 。所以取樣總數 N ，最後可由下列的式子算出，

$$N = 2d / (P_{Tr_1} + P_{Tr_2}). \quad (3.26)$$

以上是如何用連續時間型馬可夫鏈，來計算兩組比較臨床試驗樣本數的所有過程。我們將在第 5.1 節中，介紹用此方法的模擬計算結果。接下來要介紹的是，用連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗下，計算多組比較的臨床試驗樣本數。

3.3 計算多組比較的臨床試驗樣本數

上一節中，介紹了兩組比較的樣本數計算方法，在本節中，我們將繼續介紹，用連續型馬可夫鏈，計算多組比較的臨床試驗樣本數。計算的過程，可以拿第 2.2 節的內容，做一番對照。另外，如何以一單位時間的轉移機率矩陣，計算出轉移率矩陣的方法，在第 3.2 節前半部，已經有詳細的介紹。差別只在於，比較的組數增加，轉移率矩陣、轉移矩陣和狀態機率向量的維度增加。所以在本節中，不再重覆相同的說明。我們先來了解試驗過程的說明，以及多組比較的 log rank 檢定統計量。雖然這一部份也在第 2.3 節裡介紹過，方便在這一節說明起見，我們將重覆敘述。

考慮一個多組比較的臨床試驗，總共有 N 個病人，被隨機分配到 k 個不同的組別 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ ，接受不同的治療方式。假設在試驗期間，可以觀察到 d 個在不同時間死亡的人數，而且 d 個不同時間的關係是 $t_1 < t_2 < \dots < t_d$ 。 M_{jl} 是組別

Tr_j 在時間 t_l ，發生死亡的個數。 N_{jl} 是組別 Tr_j 在時間 t_l 之前，面對死亡(at risk)

的人數。 N_j 是每一組在時間 t_l 之前，面對死亡的總人數。可以在每一個死亡發生的時後，把人數的情況，可以整理成表格(3-1)的樣子，

表 3-1 在第 l 個死亡發生時， k 組試驗組 $(Tr_1, Tr_2, \dots, Tr_k)$ 的人數情況。

治療組別	Tr_1	Tr_2	\dots	Tr_k	總數
死亡數目	M_{1l}	M_{2l}	\dots	M_{kl}	1
面對死亡數目	N_{1l}	N_{2l}	\dots	N_{kl}	N_l

然後可以列出多維的 log-rank 統計量。在此，我們再一次列出統計量，以及統計量的討論如下。

令 S_j 和 V_{jp} 為，

$$S_j = \sum_{l=1}^d \left(M_{jl} - \frac{N_{jl}}{N_l} \right). \quad (3.27)$$

$$V_{jp} = \sum_{l=1}^d \left(\frac{N_{jl}}{N_l} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{N_{ql}}{N_l} \right). \quad (3.28)$$

其中 $j = 2, 3, \dots, k$ 。如果 $j \neq p$ ， $\delta_{jp} = 0$ ；如果 $j = p$ ， $\delta_{jp} = 1$ 。還有下列的定義，

$$X = (S_2, S_3, \dots, S_k)^T,$$

$$V = \begin{bmatrix} V_{22} & V_{23} & \dots & V_{2k} \\ V_{32} & V_{33} & \dots & V_{3k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ V_{k2} & V_{k3} & \dots & V_{kk} \end{bmatrix}$$

爲了要比較 K 組的生存函數，列出多維度的 log-rank 統計量如下，

$$L_S = X^T V^{-1} X. \quad (3.29)$$

根據 Ahdersen(1993)和 Ahnn and Andeson(1998)，我們知道多組比較的 log rank 統計量在虛無假設和對立假設的漸近分配。在虛無假設下，log rank 統計量的漸近分配是中心卡方分配，其自由度是 $k-1$ (也就是比較組數減一)。在對立假設下，log rank 統計量是自由度為 $k-1$ 的非中心卡方分配，其非中心參數為 τ 。Ahnn and Andeson(1998)指出，非中心參數 τ ，爲下列式子，

$$\tau = E(X^T) [E(V)]^{-1} E(X). \quad (3.30)$$

如何利用上述的知識，計算出多組比較的臨床試驗樣本數，原理在第 2.3 節介紹有詳盡的說明，我們就其結論，繼續這一單元的介紹。接下來，所要進行的步驟是，改用連續時間型馬可夫鏈的模型，計算 log-rank 統計量漸近分配的非中心參數值，也就是計算式子(3.30)的近似值。

定義 N_{ji} 是第 j 個試驗組，在第 i 個期間，面對死亡的人數， λ_{ji} 是第 j 個試

驗組，在第 i 個期間風險(hazard)。另外還有 ϕ_{ji} 、 θ_{ji} ，

$$\phi_{ji} = \frac{N_{ji}}{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri}}. \quad (3.31)$$

$$\theta_{ji} = \frac{\lambda_{ji}}{\left[\frac{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri} \lambda_{ri}}{\sum_{r=1, r \neq j}^k N_{ri}} \right]}. \quad (3.32)$$

d_i 是第 i 個期間，死亡的數目。令 $d = \sum_{i=1}^M d_i$ ，並且令 $\rho_i = d_i/d$ 。還有，

$$\Theta = (1/d)E(X) \approx \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_{2i} \theta_{2i}}{1 + \phi_{2i} \theta_{2i}} - \frac{\phi_{2i}}{1 + \phi_{2i}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \sum_{p=1}^{d_i} \left(\frac{\phi_{ki} \theta_{ki}}{1 + \phi_{ki} \theta_{ki}} - \frac{\phi_{ki}}{1 + \phi_{ki}} \right) \end{pmatrix},$$

並且， V_* 的第 (j, p) 個元素是，

$$V_{jp} \approx \sum_{i=1}^M \rho_i \left(\frac{\phi_{ji}}{1 + \phi_{ji}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{\phi_{qi}}{1 + \phi_{qi}} \right).$$

其中 $\delta_{jp} = 0$ ，如果 $j \neq p$ ； $\delta_{jp} = 1$ ，如果 $j = p$ 。Ahnn and Anderson(1988)指出，多組比較的 log-rank 統計量，其漸近分配非中心參數 τ 的近似值會有下列的形式，

$$\tau \approx d\Theta^T V_*^{-1} \Theta. \quad (3.33)$$

接下來，我們要根據式子(3.31)，利用連續時間型馬可夫鏈的模型，計算非中心參數 τ 的近似值。一樣地，要先算出下列三種在不同時間的參數值，

- (1) t 時間死亡量佔臨床試驗到期總死亡量的比率 ρ_t 。
- (2) 在 t 時間，第 i 試驗組面臨死亡風險數量與其它組別總面臨風數量的比率

ϕ_{ji} (也就是式子(3.31))。

- (3) 時間 t 時，第 i 組的風險率 $\lambda_i^{T_i}$ (hazard rate)，然後計算出 θ_{ji} (見式子(3.32))。

接下來，我們依序介紹其計算方法。

- t 時間死亡量佔臨床試驗到期總死亡量的比率 ρ_t

我們直接推廣兩組比較中，計算的結果。式子(3.11)是兩組比較的計算方式，推廣到多組比較的情況，會有下列的結果，

$$\rho_t = \frac{\Delta \sum_{i=1}^k [D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_1}{\sum_{i=1}^k d_{1,T}^{Tr_i}}. \quad (3.34)$$

爲了方便後續的推導，令 $\gamma_t = \frac{\sum_{i=1}^k [D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_1}{\sum_{i=1}^k d_{1,T}^{Tr_i}}$ ，我們可以得到，

$$\rho_t = \Delta \gamma_t. \quad (3.35)$$

- 在 t 時間，第 i 試驗組面臨死亡風險數量與其它組別總面臨風數量的比率 ϕ_{ji}

對於式子(3.15)的結果，推廣到多組比較的情況，可以有下列的結果，

$$\phi_{ji} = \frac{[D_0^{Tr_j} e^{Q_t}]_3 + [D_0^{Tr_j} e^{Q_t}]_4}{\sum_{i \neq j} ([D_0^{Tr_i} e^{Q_t}]_3 + [D_0^{Tr_i} e^{Q_t}]_4)}. \quad (3.36)$$

- 時間 t 時，第 i 組的風險率 $\lambda_t^{Tr_i}$ (hazard rate)，然後計算出 θ_{ji}

可以直接利用式子(3.18)的結果，

$$\lambda_t^{Tr_i} = \frac{[D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_1}{1 - d_{1,t}^{Tr_i}}. \quad (3.37)$$

另外，

$$\theta_{ji} = \frac{\frac{[D_0^{Tr_j} e^{Q_t} Q]_1}{1 - d_{1,t}^{Tr_j}}}{\frac{\sum_{i \neq j} ([D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_3 + [D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_4) \times \frac{[D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_1}{1 - d_{1,t}^{Tr_i}}}{\sum_{i \neq j} ([D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_3 + [D_0^{Tr_i} e^{Q_t} Q]_4)}}. \quad (3.38)$$

當 $0 < t_1 < \dots < t_M = T$ ， $t_i - t_{i-1} = \Delta$ ， $i = 1, 2, \dots, M$ 。意思是說，將試驗期間 T 分成 M 等分，再將公式做以下的推導，

$$\Theta = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \rho_{t_i} \left(\frac{\phi_{2t_i} \theta_{2t_i}}{1 + \phi_{2t_i} \theta_{2t_i}} - \frac{\phi_{2t_i}}{1 + \phi_{2t_i}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \rho_{t_i} \left(\frac{\phi_{kt_i} \theta_{kt_i}}{1 + \phi_{kt_i} \theta_{kt_i}} - \frac{\phi_{kt_i}}{1 + \phi_{kt_i}} \right) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^M \Delta \gamma_{t_i} \left(\frac{\phi_{2t_i} \theta_{2t_i}}{1 + \phi_{2t_i} \theta_{2t_i}} - \frac{\phi_{2t_i}}{1 + \phi_{2t_i}} \right) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^M \Delta \gamma_{t_i} \left(\frac{\phi_{kt_i} \theta_{kt_i}}{1 + \phi_{kt_i} \theta_{kt_i}} - \frac{\phi_{kt_i}}{1 + \phi_{kt_i}} \right) \end{pmatrix}.$$

讓 $M \rightarrow \infty$ ，可以得到

$$\Theta^* = \begin{pmatrix} \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{2t} \theta_{2t}}{1 + \phi_{2t} \theta_{2t}} - \frac{\phi_{2t}}{1 + \phi_{2t}} \right) dt \\ \vdots \\ \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{kt} \theta_{kt}}{1 + \phi_{kt} \theta_{kt}} - \frac{\phi_{kt}}{1 + \phi_{kt}} \right) dt \end{pmatrix}. \quad (3.39)$$

同樣的道理，可以得到 V_{**} 。而 V_{**} 的 (j, q) 的元素是

$$V_{jp} = \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{jt}}{1 + \phi_{jt}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{\phi_{pt}}{1 + \phi_{pt}} \right) dt. \quad (3.40)$$

由以上的討論，我們可以用一個定理來說明得到的結果。

定理 3.3

一個多組比較的臨床試驗，如果用齊一性的連續時間型馬可夫鏈的模型來建構。在對立假設下，也就是給定一單位時間的轉移機率矩陣，可以先決定轉移率矩陣。多維度的 log-rank 統計量的非中心參數 τ ，可以得到下列積分的型式，也就是說，

$$\tau = d \Theta^{*T} V_{**}^{-1} \Theta^* \quad (3.41) \quad .$$

其中，

$$\Theta^* = \begin{pmatrix} \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{2t} \theta_{2t}}{1 + \phi_{2t} \theta_{2t}} - \frac{\phi_{2t}}{1 + \phi_{2t}} \right) dt \\ \vdots \\ \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{kt} \theta_{kt}}{1 + \phi_{kt} \theta_{kt}} - \frac{\phi_{kt}}{1 + \phi_{kt}} \right) dt \end{pmatrix} \quad (3.42) \quad .$$

V_{**} 的 (j, q) 的元素是，

$$V_{jp} = \int_0^T \gamma_t \left(\frac{\phi_{jt}}{1 + \phi_{jt}} \right) \left(\delta_{jp} - \frac{\phi_{pt}}{1 + \phi_{pt}} \right) dt \quad (3.43) \quad .$$

$\delta_{jp} = 0$ ，如果 $j \neq p$ ； $\delta_{jp} = 1$ ，如果 $j = p$ 。(式子裡的相關參數可以由式子 (3.34)~(3.38) 得到)

給定 α 、 β 和知道自由度是 $(k-1)$ ，可以先利用軟體找出非中心卡方分佈

(non-central χ^2)的參數 τ 值，我們令找到的值為 $\tau_{\alpha,\beta}$ 。所以，可以得到下列的關係式，

$$\tau_{\alpha,\beta} = d\Theta^{*T}V_{**}^{-1}\Theta^*. \quad (3.44)$$

式子(3.42)等號右邊，除了 d 外，可以由任意時間 t 的狀態機率向量得到。因此我們可以先解出符合假設檢定，顯著水準是 α ，檢定力是 $(1-\beta)$ 的條件下，所需要看到的死亡總數 d 。最後，如果取樣總數是 N ，與臨床試驗到期的 k 組死亡率

$P_{T_{r_1}}, P_{T_{r_2}}, \dots, P_{T_{r_k}}$ 和死亡總數 d 有下列的關係，

$$d = \frac{N}{k} \times P_{T_{r_1}} + \frac{N}{k} \times P_{T_{r_2}} + \dots + \frac{N}{k} \times P_{T_{r_k}}. \quad (3.45)$$

其中 $P_{T_{r_1}}, P_{T_{r_2}}, \dots, P_{T_{r_k}}$ ，可以由時間為 T 時的 k 組試驗組的狀態機率向量中，第一個元素得知，符號為 $d_{1,T}^{T_{r_1}}, d_{1,T}^{T_{r_2}}, \dots, d_{1,T}^{T_{r_k}}$ 。所以取樣總數 N ，最後可由下列的式子算出，

$$N = kd / (P_{T_{r_1}} + P_{T_{r_2}} + \dots + P_{T_{r_k}}). \quad (3.46)$$

以上是如何用連續時間型馬可夫鏈，來計算多組比較臨床試驗樣本數的所有過程。下一章的內容中，我們將考慮臨床試驗發生有非獨立設限下，如何以條件連續時間型馬可夫鏈，計算所需要的樣本數量。

第四章 在發生不獨立設限情況下，用條件連續時間型馬可

夫鏈計算臨床試驗樣本數

在本章中，我們提出條件連續時間型馬可夫鏈(conditional continuous time Markov Chain)的模型，描述發生有生存時間和設限時間不獨立情況的臨床試驗過程。以 log-rank 檢定做為評斷生存曲線異同的衡量準則，找到生存時間和設限時間不獨立情況下適當的取樣數目。我們將生存時間與設限時間的關係，用 Gumbel-Barnett copula 來描述。此種 copula 是屬於 Archimedean copula 族(Nelsen, 2006)，並且在 Fleming and Harrington(1991)的書籍中，也有介紹過。另外，我們保留了 Lakatos(1988)的方法中，允許受試驗者，在試驗過程中，轉換治療方式的做法。還有的是，有一個很重要的假設是，受試者的組別是試驗一開始就決定了，不會變動。

本章主要分成三節，說明我們提出的新方法。在第 4.1 節中，會將我們新提出的條件連續型馬可夫鏈做簡單的介紹。在第 4.2 節中，我們要介紹如何計算兩組比較的臨床試驗樣本數。包含了如何用條件連續時間型馬可夫鏈的模型，描述存在有不獨立設限的臨床試驗過程，還有如何用建構好的模型，計算出檢定假設敘述下，符合給定檢定水準的適當樣本數。在多組比較的樣本數方面，對於非獨立設限下，檢定統計量的漸近分配，未能充分瞭解，所以在方法上，不會與兩組比較的計算方法一致，我們將搭配以模擬的方式，計算多組的樣本數。這一部份的說明，安排在第 4.3 節。

4.1 簡介條件連續時間型馬可夫鏈的概念與瓶頸問題

本單元的內容，主要先以兩組比較的臨床試驗說起。

4.1.1 簡介條件連續時間型馬可夫鏈的概念

為了計算存在有不獨立設限(dependent censoring)的臨床試驗樣本數，我們提出一個新的模型，條件連續時間型馬可夫鏈。我們認為這個新模型，可以適當地描述當生存時間跟設限時間是不獨立(dependent)的臨床試驗過程。在本章所提出的方法，主要包含了四項重要的想法。

- (1) 樣本數的決定，在於執行臨床試驗前。並不會有太多的資訊，所以先假設生存時間的邊際分配都是指數分配(exponential distribution)
- (2) 對於生存時間和設限時間的關係，我們用 Gumber-Barnett copula 來描述，其中會有一參數，以 θ 來表示。
- (3) 受試者的狀態機率向量，決定於初始時間與到達時間的累積變化。我們把存在有不獨立設限(dependent censoring)臨床試驗過程，看做是一種非齊次的馬可夫鏈 (nonhomogeneous Markov chain)過程。

(4) 給定試驗者的設限時間之下，試驗的過程保有馬可夫性質(Markov property)。

我們考慮的馬可夫模型，轉移率矩陣會隨時間不同而變動，在第 4.2 節的內容會詳細介紹如何累積轉移機率的變化，形成轉移機率矩陣。我們根據 Gumber-Barnett copula，用條件連續時間型馬可夫鏈，可以先算出給定設限時間下，不同時間的轉移機率矩陣。因而得出不同時間的狀態機率向量，以進行樣本數的計算。

在第二章有介紹過，關於兩組比較的臨床試驗，如何套入馬可夫鏈來描述，試驗者在試驗過程考慮有四種狀態如下，

- (1) e ：發生死亡
- (2) l ：失去追蹤
- (3) Tr_1 ：在試驗組試驗中
- (4) Tr_2 ：在對照組試驗中

其中狀態 e 和狀態 l 是(absorbing state)，一旦進入這類 state，就不再改變狀態。可以參考圖 2-2，瞭解狀態之間的連絡情況。

用條件連續時間型馬可夫鏈描述發生有不獨立設限的臨床試驗過程，最主要的概念是，給定試驗者的設限時間之下，試驗的過程保有馬可夫性質。如果給定試驗者的設限時間為 t_c ，意思是說，這個試驗者從分配到的組別出發，在時間 t_c 的時候會發生設限。我們把臨床試驗的過程，分成兩個部份來看。一個部份是時間 0 到時間 t_c ，另一個部份是 t_c 之後。參看圖 4-1，在時間 t_c 之前，受試者由狀態 Tr_1 或者是 Tr_2 出發，然後可能會在這兩個狀態間遊走。一旦進入狀態 e ，就不會改變狀態了。在時間 t_c 之前，不會進入狀態 l 。過了時間 t_c ，就只有狀態 l ，可以選擇。時間 t_c 之前，還不會發生設限，可以用連續時間型馬可夫鏈，描述時間 0 到 t_c 的過程。時間 t_c 之後，一定進入狀態 l 。我們將會在第 4.2 節中，詳細介紹以條件連續時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程下，如何計算出不同時間的轉移機率矩陣和狀態機率向量，以及如何計算出樣本數。

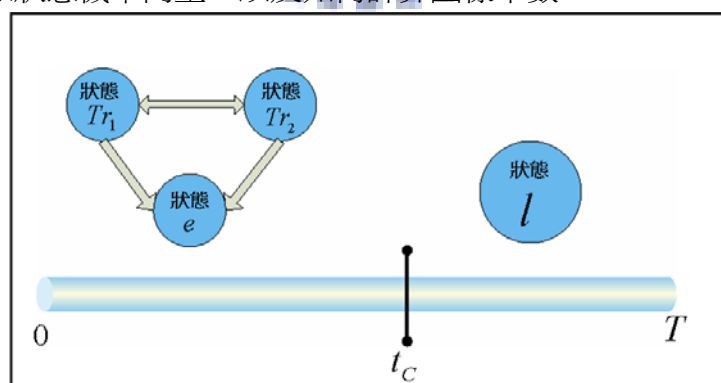


圖 4-1 給定設限時間 t_c ，受試驗者在這個給定時間的前後，可能進入狀態的示意圖。

4.1.2 瓶頸問題

考慮存在有不獨立設限下，計算以 log-rank 檢定(Mantel ,1966)為比較生存曲線的衡量標準，所需要的樣本數，會遇到下列兩個問題。

- (1) log-rank 檢定是否還適用？
- (2) 檢定統計量在虛無假設與對立假設下的漸近分配

關於第一個問題，如果以第 4.2.1 節所做的設定，仍然可以用 log-rank 檢定來辨別生存取線的異同。因此，我們仍然以大家所熟知的 log-rank 檢定 (Mantel ,1966)，做為比較生存曲線的衡量標準。

關於第二個問題方面，先回憶第二和第三章的內容中，兩組比較的 log rank 統計量漸近分配是根據 Schoenfeld(1981)。在內容中提到，log rank 統計量的漸近分配，會趨近到變異數是1的常態分配。在虛無假設下，漸近常態分配期望值是 0；在對立假設下，期望值跟樣本數和兩組的生存函數有關。在第三章中，我們利用這個結果，加上用連續時間型馬可夫鏈描述臨床試驗過程，把顯著水準、統計檢定力、需要觀察到的死亡人數、和對立假設敘述的關係建立起來，而計算出樣本數。由 Schoenfeld(1981)的證明過程，我們找到了仍然可以延用的理由，將在第 4.2.3 節中，詳細說明。

4.2 計算兩組比較的臨床試驗樣本數

這一小節中，我們要介紹用條件連續時間型馬可夫鏈，描述存在有不獨立設限的臨床試驗過程，來計算出兩組比較的臨床試驗樣本數。

第 4.2.1 小節會對符號以及隨機變數分配的設定做說明，第 4.2.2 小節要介紹，在這個模型下，如何算轉移機率矩陣和狀態機率向量。

4.2.1 隨機變數與參數的設定(Gumbel-Barnett copula)

我們把隨機變數，以是否獨立，分成兩部份。關於非獨立的部份是生存時間與設限時間的關係，我們將以 Gumbel-Barnett copula 來描述。根據 Gumbel(1960)分析此 copula 的參數 θ 與相關係數的關係， θ 的範圍是 0 到 1。 θ 等於 0 的時候，相關係數是 0， θ 等於 1 的時候，相關係數相當於 -0.40365 。也就是說， θ 的值越大，負相關的程度越大。獨立的部份是對於轉換組別，假設轉組與生存時間和設限時間獨立。

- (1) 非獨立部份：關於這一部份，先考慮下列四種時間的隨機變數，

T_{1s} : 第一個試驗組的生存時間
 T_{1c} : 第一個試驗組的設限時間
 T_{2s} : 第二個試驗組的生存時間
 T_{2c} : 第二個試驗組的設限時間

以上的四個隨機變數，假設邊際分配都是指數分配，參數的設定如下，

$$T_{1s} \sim \exp(\lambda_{1s})$$

$$T_{1c} \sim \exp(\lambda_c)$$

$$T_{2s} \sim \exp(\lambda_{2s})$$

$$T_{2c} \sim \exp(\lambda_c)$$

我們進一步得，對於第一試驗組和第二試驗組的生存時間和設限時間的關係做假設，以 Gumber-Barnett copula 來描述生存時間與設限時間的關係。假設第一試驗組，生存時間和設限時間的聯合分配函數如下，

$$p(T_{1s} > t_{1s}, T_{1c} > t_{1c}) = \exp(-\lambda_{1s}t_{1s} - \lambda_c t_{1c} - \theta_{1s}t_{1c}). \quad (4.1)$$

而第二試驗組的，生存時間和設限時間的聯合分配函數為，

$$p(T_{2s} > t_{2s}, T_{2c} > t_{2c}) = \exp(-\lambda_{2s}t_{2s} - \lambda_c t_{2c} - \theta_{2s}t_{2c}). \quad (4.2)$$

- (2) 獨立部份：這一部份是對於試驗者轉組的假設。我們假設轉組不會與生存時間和設限時間有關，並且延續 Lakatos(1988)的做法，將這一部份的參數在計算時，是預先給定的。

4.2.2 轉移機率矩陣和狀態機率向量

在計算臨床試驗樣本數前，必須藉由試驗期間內，任意時間的轉移機率矩陣。但是在非齊次馬可夫鏈下，轉移機率矩陣不是容易得到的。幸運得，我們所設定的轉移率矩陣，可以運用 Peng(2000)的結果，計算出轉移機率矩陣。接下來，我們將詳細介紹。對於轉移率矩陣的設定，說明如下。

● 轉移率矩陣的形式

先定義 $A_{t_c}(t)$ 和 $B_{t_c}(t)$ 如下，

$$A_{t_c}(t) = \frac{f(T_{1c} = t_c, T_{1s} = t)}{p(T_{1c} = t_c, T_{1s} \geq t)}, t < t_c. \quad (4.3)$$

$$B_{t_c}(t) = \frac{f(T_{2c} = t_c, T_{2s} = t)}{p(T_{2c} = t_c, T_{2s} \geq t)}, t < t_c. \quad (4.4)$$

可以由 4.2.1 小節的設定，對 $A_{t_c}(t)$ 和 $B_{t_c}(t)$ ，做運算。我們先計算式子(4.3)右邊的分子，

$$\begin{aligned} & f(T_c = t_c, T_{1s} = t_{1s}) \\ &= \frac{\partial^2 (p(T_c > t_c, T_{1s} > t_{1s}))}{\partial T_c \partial T_{1s}} \\ &= (-\theta + (\lambda_c + \theta_{1s})(\lambda_{1s} + \theta_c)) \exp(-\lambda_{1s}t_{1s} - \lambda_c t_c - \theta_{1s}t_c) \end{aligned}$$

計算式子(4.3)右邊的分母，

$$\begin{aligned} & P(T_c = t_c, T_{1s} > t_{1s}) \\ &= -\frac{\partial(p(T_c > t_c, T_{1s} > t_{1s}))}{\partial T_c} \\ &= (\lambda_c + \theta_{1s}) \exp(-\lambda_{1s} t_{1s} - \lambda_c t_c - \theta_{1s} t_c) \end{aligned}$$

因此我們可以計算出如下的結果，

$$A_{t_c}(t) = \lambda_{1s} + \theta_c - \frac{\theta}{\lambda_c + \theta}. \quad (4.5)$$

同樣得計算方式，可以得到 $B_{t_c}(t)$

$$B_{t_c}(t) = \lambda_{2s} + \theta_c - \frac{\theta}{\lambda_c + \theta}. \quad (4.6)$$

另外，我們假設 a 和 b 是不隨時間而改變的常數，在時間 $0 \sim t_c$ 裏，還沒發生設限下，任何時間 t 的轉移率矩陣(transition rate matrix) $Q_{t_c}(t)$ ，可以用下列的方法表示，

$$Q_{t_c}(t) = \begin{matrix} & \begin{matrix} e & l & Tr_1 & Tr_2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} e \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_{t_c}(t) & 0 & -(A_{t_c}(t) + a) & a \\ B_{t_c}(t) & 0 & b & -(B_{t_c}(t) + b) \end{bmatrix} \end{matrix}, t \leq t_c. \quad (4.7)$$

$Q_{t_c}(t)$ 是 (4×4) 的矩陣，會隨著時間 t 不同而不同。

● 轉移機率矩陣的計算

計算轉移機率矩陣時，必須利用到一個輔助定理(Lemma)和一個定理。接下來，我們先介紹輔助定理和定理。

Lemma 4.1

根據式子(4.7)，轉移率矩陣 Q_{t_c} 是可交替的。也就是說，給定兩個不同的時間 t_1 和 t_2 ，會有下列的關係，

$$Q_{t_c}(t_1)Q_{t_c}(t_2) = Q_{t_c}(t_2)Q_{t_c}(t_1). \quad (4.8)$$

証明：Lemma 4.1 的驗證過程，將列在附錄一。



有了 Lemma 4.1，可以進一步運用下列的定理，計算出轉移機率矩陣。

定理 4.1 (Peng, 2000)

考慮一個狀況集合為 $\{1, 2, \dots\}$ 的連續時間非齊次馬可夫鏈 $X(t)$ ，其轉移率矩陣跟時間有關，符號定為 $Q(t) = (q_{ij}(t))$ 。定義 $p_{ij}(s, t) = p(X(t) = j | X(s) = i)$ 為時間 s 從狀態 i ，在時間 t 時到達狀態 j 的轉移機率。其 Kolmogorov 前向(forward)和後向(backward)微分等式可寫成下列的型式，

$$\begin{aligned}\frac{\partial p(s, t)}{\partial t} &= p(s, t)Q(t) \\ \frac{\partial p(s, t)}{\partial s} &= -Q(s)p(s, t).\end{aligned}\quad (4.9)$$

其中 $P(s, t) = (p_{ij}(s, t))$ ，並且 $\partial p(s, t) / \partial t = (\partial p_{ij}(s, t) / \partial t)$ 。

- 給定時間 t ，如果 $|q_{ij}(\tau)| < \infty$ ， $\forall \tau \leq t$ ，式子(4.9)的解是惟一的(Feller, 1968)。
- 上述的解可以寫成

$$\begin{aligned}p(s, t) &= I + \int_s^t Q(x)dx + \int_s^t \int_s^x Q(x)Q(y)dydx + \int_s^t \int_s^x \int_s^y Q(x)Q(y)Q(z)dzdydx + \dots \\ &= I + \int_s^t Q(x)dx + \int_s^t \int_s^x Q(y)Q(x)dydx + \int_s^t \int_s^x \int_s^y Q(z)Q(y)Q(x)dzdydx + \dots\end{aligned}\quad (4.10)$$

- 如果 $Q(t)$ 是可交替的，也就是說 $Q(x)Q(y) = Q(y)Q(x)$ ， $\forall x, y$ ，式子(4.10)會有很好的型式如下，

$$p(s, t) = \exp\left(\int_s^t Q(x)dx\right)\quad (4.11)$$



在下面的內容，我們將詳細說明運用定理 4.1 計算轉移機率矩陣。

● **如何衡量試驗期間的轉移機率矩陣**

對於時間 τ_1 ($\tau_1 \leq t_c$) 的轉移機率矩陣 $T_1(0, \tau_1 | T_c = t_c)$ ，可以用下面的方法來計算，

$$T_1(0, \tau_1 | T_C = t_c) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ R_{31,t_c}(\tau_1) & 0 & R_{33,t_c}(\tau_1) & R_{34,t_c}(\tau_1) \\ R_{41,t_c}(\tau_1) & 0 & R_{43,t_c}(\tau_1) & R_{44,t_c}(\tau_1) \end{bmatrix} = \exp\left(\int_0^{\tau_1} Q_{t_c}(t) dt\right), \tau_1 \leq t_c. \quad (4.12)$$

如果時間超過設限時間 t_c ，假設 $\tau_2 > t_c$ ，因為設限已經發生，也就是說一定進入狀態 l 。所以轉移機率矩陣將不再變化，而還未發生死亡的受試者將一定進入狀態 l 。轉移機率矩陣累積到時間 t_c ，

$$T_1(0, t_c | T_C = t_c) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ R_{31,t_c}(t_c) & 0 & R_{33,t_c}(t_c) & R_{34,t_c}(t_c) \\ R_{41,t_c}(t_c) & 0 & R_{43,t_c}(t_c) & R_{44,t_c}(t_c) \end{bmatrix} = \exp\left(\int_0^{t_c} Q_{t_c}(t) dt\right). \quad (4.13)$$

而用 $T_2(0, \tau_2 | T_C = t_c)$ ，真正表示 τ_2 時間的轉移機率矩陣，我們列出如下，

$$T_2(0, \tau_2 | T_C = t_c) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ R_{31,t_c}(t_c) & 1 - R_{31,t_c}(t_c) & 0 & 0 \\ R_{41,t_c}(t_c) & 1 - R_{41,t_c}(t_c) & 0 & 0 \end{bmatrix}, \tau_2 > t_c. \quad (4.14)$$

由基本的轉移機率矩陣的性質，可以知道，

$$1 - R_{31,t_c}(t_c) = R_{33,t_c}(t_c) + R_{34,t_c}(t_c),$$

$$1 - R_{41,t_c}(t_c) = R_{43,t_c}(t_c) + R_{44,t_c}(t_c).$$

而在式子(4.14)主要表達了兩個意義：

- (1) 在時間 t_c 後，還沒死亡的，都只能進入狀態 l 。
- (2) 因為設限的發生，臨床試驗受試者不能被觀察到，所以轉移率矩陣是零矩陣，而轉移機率矩陣不會有變化。

由以上的說明，我們可以瞭解設限時間 t_c 與時間為 t 的轉移機率矩陣的關係。時間為 t 的轉移機率矩陣，會因為不同給定的設限時間，有不同的變化累積，而有不同的轉移機率矩陣。而設限時間是隨機變數，如果把時間為 t 的轉移機率矩陣看成是設限時間的函數，我們把這個函數，以符號 $\Gamma(0, t | T_C = t_c)$ 表示。將

$\Gamma(0, t | T_C = t_c)$ 對於設限時間的邊際分配做積分。如果我們定義 $f_c(s), s \geq 0$ 是設限

時間的機率密度函數，我們把積分出來的結果以符號 $\Gamma(0,t)$ 來表示，所以可以用下列的式子說明，

$$\Gamma(0,t) = \int_0^{\infty} \Gamma(0,t|T_C = t_C) f_C(t_C) dt_C. \quad (4.15)$$

我們選擇 $\Gamma(0,t)$ 當成是，時間為 t 的轉移機率矩陣。將式子(4.15)利用式子(4.12)和式子(4.14)，做下列的推導，

$$\Gamma(0,t) = \int_0^t T_2(0,t_C|T_C = t_C) f_C(t_C) dt_C + \int_t^{\infty} T_1(0,t|T_C = t_C) f_C(t_C) dt_C. \quad (4.16)$$

再根據式子(4.13)，因而式子(4.16)等號右邊的積分可以有下列的計算結果，

$$\int_t^{\infty} T_1(0,t|T_C = t_C) f_C(t_C) dt_C = \int_t^{\infty} \exp\left(\int_t^{t_C} Q_{t_C}(s) ds\right) f_C(t_C) dt_C. \quad (4.17)$$

設定一個 (4×4) 的矩陣 H 為，

$$H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.18)$$

可以把式子(4.14)，寫成下列的形式，

$$T_2(0,\tau_2|T_C = t_C) = \exp\left(\int_0^{t_C} Q_{t_C}(s) ds\right) * H, \tau_2 \geq t_C. \quad (4.19)$$

所以，我們可以把式子(4.16)等號右邊的積分，改寫成下列的式子，

$$\int_0^t T_2(0,t_C|T_C = t_C) f_C(t_C) dt_C = \int_0^t \left[\exp\left(\int_0^{t_C} Q_{t_C}(s) ds\right) * H \right] * f_C(t_C) dt_C. \quad (4.20)$$

可以根據式子(4.17)和式子(4.20)，將式子(4.16)進一步得寫成，

$$\Gamma(0,t) = \int_0^t \left[\exp\left(\int_0^{t_C} Q_{t_C}(s) ds\right) * H \right] f_C(t_C) dt_C + \int_t^{\infty} \exp\left(\int_t^{t_C} Q_{t_C}(s) ds\right) f_C(t_C) dt_C. \quad (4.21)$$

對於式子(4.21)的實際計算，可以利用黎曼和與 Ross(1996)所提出的方式來逼近。

● 參數的估算(如何形成非線性方程組解參數)

回憶一下第 4.2.1 節，對於隨機變數的設定，以及式子(4.7)，如果知道簡易模型的四個參數 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ ，以及 a, b 兩個常數參數，我們就能夠算出任意時間的轉移機率矩陣。延續第二章介紹 Lakatos(1988)方法，計算樣本數時，由領先試驗，可以得到一單位時間的轉移機率矩陣。我們也將利用這一單位時間的轉移機率矩陣，考慮第 4.2.1 節的設定下，先對於參數做估計，然後再找出適當的樣本數。對於參數估計的部份，我們將詳細說明。由式子(4.21)，根據我們所提出的條件連續時間型馬可夫鏈，可以計算出一單位時間的轉移機率矩陣 $\Gamma(0,1)$ 。我們用下列的式子說明計算的方法，

$$\Gamma(0,1) = \int_0^1 \exp\left(\int_0^{t_c} Q_{t_c}(s) ds\right) * H \left[f(t_c) dt_c + \int_1^\infty \exp\left(\int_0^1 Q_{t_c}(s) ds\right) f_c(t_c) dt_c \right]. \quad (4.22)$$

如果把從領先試驗得到的一單位時間轉移機率矩陣看成相等於 $\Gamma(0,1)$ ，可以得出第 4.2.1 節所設定參數的非線性方程組。由數質分析的方式，解出參數近似的值。有了參數近似的值，我們可以再利用式子(4.21)，得到任意時間 t 時的轉移機率矩陣 $\Gamma(0,t)$ 。接下來，我們先詳細說明如何解參數的非線性方程組。式子(4.21)中，等號右邊的第一個積分，可以化成下列型式的矩陣，

$$\begin{bmatrix} F_c(1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & F_c(1) & 0 & 0 \\ X_1 & X_2 & 0 & 0 \\ X_3 & X_4 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.23)$$

其中， $F_c(1)$ 是設限時間的分配函數，當時間為 1 時的值。另外 $0 \leq X_1, X_2, X_3, X_4 \leq F_c(1)$ ，並且，

$$\begin{aligned} X_1 + X_2 &= F_c(1) \\ X_3 + X_4 &= F_c(1) \end{aligned}$$

我們可以發現，矩陣(4.23)的自由度是 2。在式子(4.21)中，等號右邊的第二個積分，可以有下列型式的矩陣型式，

$$\begin{bmatrix} 1 - F_c(1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 - F_c(1) & 0 & 0 \\ Y_1 & 0 & Y_2 & Y_3 \\ Y_4 & 0 & Y_5 & Y_6 \end{bmatrix}. \quad (4.24)$$

其中， $0 \leq Y_1, Y_2, \dots, Y_6 \leq 1 - F_c(1)$ ，並且，

$$\begin{aligned} Y_1 + Y_2 + Y_3 &= 1 - F_c(1) \\ Y_4 + Y_5 + Y_6 &= 1 - F_c(1) \end{aligned}$$

由以上的分析，矩陣(4.24)的自由度是4。所以式子(4.21)等號右邊兩個積分的結果，相加後所得出的矩陣是兩個自由度加四個自由度，總共有六個自由度。我們把結果，用下列的型式來表示，

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \Lambda_1 & \Lambda_2 & \Lambda_3 & \Lambda_4 \\ \Lambda_5 & \Lambda_6 & \Lambda_7 & \Lambda_7 \end{bmatrix}. \quad (4.25)$$

其中， $0 \leq \Lambda_1, \Lambda_2, \dots, \Lambda_8 \leq 1$ ，並且，

$$\begin{aligned} \Lambda_1 + \Lambda_2 + \Lambda_3 + \Lambda_4 &= 1 \\ \Lambda_5 + \Lambda_6 + \Lambda_7 + \Lambda_8 &= 1 \end{aligned}$$

由第 4.2.1 節，以及式子(4.7)，知道總共有六個參數 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ ，以及 a, b 。但是我們只關心四個參數 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ 。另外 a, b 兩個常數參數，是給定的。對於這種做法，主要基於下列兩個理由：

- (1) a, b 兩個常數參數，有別於四個參數 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ 。 a, b 是第 4.2.1 節所設定之簡易模型外的參數，並且這個簡易模型是一種粗略的模型。如果將 a, b 納入，跟四個參數 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ 同一系統裡估算，有可能因為簡易模型的錯誤，造成 a, b 估計上，更大的錯誤。
- (2) 一般來說，轉組的數量並不大，所以我們認為在相對不重要下，在估計參數時，我們先給定 a, b 兩個常數參數。在 Lakatos(1988)的方法中，也是一樣的作法。

如果由領先試驗，所得到一單位時間的轉移機率矩陣為，

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \zeta_1 & \zeta_2 & \zeta_3 & \zeta_4 \\ \zeta_5 & \zeta_6 & \zeta_7 & \zeta_8 \end{bmatrix}.$$

我們可以形成下列的非線性方程組，解出 $\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta$ 的估算，

$$\Lambda_1(\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta | a, b) = \zeta_1,$$

$$\Lambda_2(\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta | a, b) = \zeta_2,$$

$$\Lambda_5(\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta | a, b) = \zeta_5,$$

$$\Lambda_6(\lambda_{1s}, \lambda_{2s}, \lambda_c, \theta | a, b) = \zeta_6.$$

接下來，要計算的是狀態機率向量。計算的方式，並沒有跟前面章節介紹的不同。要找到試驗期間任一時間 t 的狀態機率向量，只要用初始狀態機率向量乘上時間 t 的轉移機率矩陣，就能得到時間 t 的狀態機率向量。可以回憶一下式子(3.7)，列出如下，

$$D_t^{T_1} = D_0^{T_1} \Gamma(t).$$

在此，我們利用了條件連續時間型馬可夫鏈的模型，建構了存在有不獨立設限時間的臨床試驗過程。可以得到試驗期間內，任意時間的狀態機率向量。一樣得，計算樣本數時，利用任意時間的狀態機率向量來計算。在下一小節中，我們將詳細介紹如何使用建構好的資訊，計算樣本數。

4.2.3 樣本數的計算

先回憶前面兩章都有介紹過的，兩組比較的 log-rank 統計量。一個有兩組試驗組(Tr_1, Tr_2)要比較的臨床試驗，假設在試驗結束時總共會有 d 個人死亡，並且同一時間最多死亡總數是1。在每一個死亡的時間點，可以把試驗的人數資料，整理成表 2-1，我們再列出一次如下，

治療組別	Tr_1	Tr_2	總數
死亡數目	M_{1l}	M_{2l}	1
面對死亡數目	N_{1l}	N_{2l}	N_l

其中， $l=1,2,\dots,d$ 。 M_{1l} 是第一組死亡的數目， M_{2l} 是第二組死亡的數目。因為每一個死亡的時間點，死亡的個數會是1，所以 $M_{1l} + M_{2l} = 1$ 。 N_{1l} 是第一組在第 l 個死亡前，接受治療的總人數； N_{2l} 是第二組在第 l 個死亡前，接受治療的總人數。所以， $N_l = N_{1l} + N_{2l}$ 。為了比較兩組試驗組，生存曲線的異同，根據 Mantel (1966)，可以列出 Log-rank 統計量(L_s)如下，

$$L_s = \frac{\sum_{l=1}^d \left(M_{1l} - \frac{N_{1l}}{N_l} \right)}{\left(\sum_{l=1}^d \left(\frac{N_{1l} N_{2l}}{N_l^2} \right) \right)^{1/2}}. \quad (4.26)$$

我們知道根據 Schoenfeld(1981)的結果，可以得出 Log-rank 統計量(L_s)的漸近分配。其證明的過程，我們找出一項關鍵的判斷條件。以本文符號來說明的話，其判段的條件為，給定 N_{1l} 、 N_{2l} ($l=1,2,\dots,d$)， $\{M_{1l}\}$ 是否可以當做是一系列的獨立伯努力(Bernolli)隨機變數？因為試驗者之間是獨立的，並且我們在第 4.2.1 節所

做的設定，不會影響 $\{M_{it}\}$ 是不是可以當做是一系列的獨立伯努力(Bernoulli)隨機變數。所以我們得到一個結論是，對於第 4.2.1 節的設定下，仍然可以用 Schoenfeld(1981)的結果來進一步計算出所需要的樣本數量。

我們將以上的說明，整理成下列的定理，其證明可以參考 Schoenfeld(1981)的內容。

定理 4.2

Log-rank 統計量如式子(4.26)，當生存時間與設限時間以第 4.2.1 節的設定下，其漸近分配會是一個變異數為 1 的常態分配。在虛無假設下，漸近分配的期望值是 0。在每一種固定的對立假設下，Log-rank 統計量近似分配依然是變異數為 1 的常態分配，期望值與樣本數有關。

有了上述定理的結果，並且可以由第 4.2.2 節計算出試驗期間內，任意時間的狀態機率向量，計算出樣本數。其後續的步驟與第 3.2 節的內容，除了如何計算出狀態機率向量的方法上，沒有不相同的地方，所以在此就不再介紹一次。

4.3 多組比較的臨床試驗樣本數計算方法

本單元要介紹多組比較的臨床試驗，考慮發生非獨立右設限(dependent right censoring)下，以多組比較的 Log-rank 檢定為衡量標準時，樣本數的計算。與前一單元相同地，可以用條件連續時間型馬可夫鏈來建構臨床試驗過程。但不可避免的，在計算樣本數前，有兩個問題需要釐清。

- (1) log-rank 檢定是否還適用？
- (2) 檢定統計量在虛無假設與對立假設下的近似分配？

關於第一個問題，仍然可以用第 4.1.2 節的說明理由，使用 log-rank 檢定。但是在第二個問題上，目前我們沒有辦法完整回答。在此狀況下，我們嘗試找出計算的方法。在考慮發生有非獨立設限，O'Gorman and Akritas(2004)證明出多組比較的 log-rank 檢定統計量在虛無假設下，也就是說組別的生存曲線沒有差異時，其近似分配為卡方分配。所以給定型一誤差水準下，可以先找到拒絕域。另一方面，可以運用第 4.2.1 節與第 4.2.2 節，找到參數的估算值。有了參數的估算值，可以透過模擬，可以找到固定樣本下，對立假設的近似分配，因而可以得到近似的檢定力。利用篩選的方式，找到適當的樣本數。

我們先用模擬的方式，了解固定對立假設下，樣本數與多組比較的 log rank 檢定統計量近似分配的關係。為了方便討論，我們考慮一個三組比較的臨床試驗。我們依然以 Gumber-Barnett copula 來描述生存時間與設限時間的關係。延伸第 4.2.1 節對於兩組比較的臨床試驗，隨機變數的設定，三組比較的臨床試驗設定如下，

- (1) 非獨立部份：關於這一部份，先考慮下列六種時間的隨機變數，

T_{1S} : 第一個試驗組的生存時間
 T_{1C} : 第一個試驗組的設限時間
 T_{2S} : 第二個試驗組的生存時間
 T_{2C} : 第二個試驗組的設限時間
 T_{3S} : 第三個試驗組的生存時間
 T_{3C} : 第三個試驗組的設限時間

以上的六個隨機變數，假設邊際分配都是指數分配，參數的設定如下，

$$\begin{aligned}
 T_{1S} &\sim \exp(\lambda_{1S}) \\
 T_{1C} &\sim \exp(\lambda_{1C}) \\
 T_{2S} &\sim \exp(\lambda_{2S}) \\
 T_{2C} &\sim \exp(\lambda_{2C}) \\
 T_{3S} &\sim \exp(\lambda_{3S}) \\
 T_{3C} &\sim \exp(\lambda_{3C})
 \end{aligned}$$

我們進一步得，對於第一、二和三試驗組的生存時間和設限時間的關係做假設，以 Gumber-Barnett copula 來描述生存時間與設限時間的關係。假設第一試驗組，生存時間和設限時間的聯合分配函數如下，

$$p(T_{1S} > t_{1S}, T_{1C} > t_{1C}) = \exp(-\lambda_{1S}t_{1S} - \lambda_{1C}t_{1C} - \theta t_{1S}t_{1C}).$$

而第二試驗組的，生存時間和設限時間的聯合分配函數為，

$$p(T_{2S} > t_{2S}, T_{2C} > t_{2C}) = \exp(-\lambda_{2S}t_{2S} - \lambda_{2C}t_{2C} - \theta t_{2S}t_{2C}).$$

第三試驗組的，生存時間和設限時間的聯合分配函數為，

$$p(T_{3S} > t_{3S}, T_{3C} > t_{3C}) = \exp(-\lambda_{3S}t_{3S} - \lambda_{3C}t_{3C} - \theta t_{3S}t_{3C}).$$

(2) 獨立部份：這一部份是對於試驗者轉組的假設。我們假設轉組不會與生存時間和設限時間有關，並且假設停留的時間是指數分配。比如說，考慮從第一組到第二組，其停留在第一組的時間 $T_{1 \rightarrow 2} \sim \exp(a_{12})$ 。所以需要再設定六個參數 $a_{12}, a_{13}, a_{21}, a_{23}, a_{31}, a_{32}$ 。

給定參數值 $\lambda_{1S} = 0.2$ 、 $\lambda_{2S} = 0.5$ 、 $\lambda_{3S} = 1.0$

$$\lambda_{1C} = 0.1, \lambda_{2C} = 0.1, \lambda_{3C} = 0.1$$

$$\theta = 0.02$$

$$a_{12} = 0.04, a_{13} = 0.04$$

$$a_{21} = 0.04, a_{23} = 0.05$$

$$a_{31} = 0.05, a_{32} = 0.04$$

分別以每組樣本數為 30、40、50、和 60，做 2500 次的模擬。每做一次可得一 log rank 檢定統計量的值。最後把資料，用統計軟體畫其機率密度圖。我們發現，樣本數增加，其機率密度的圖形會往右移，是一單調的變化，可以參考圖 4-2。所以，三組比較的臨床試驗樣本數的選取，在考慮非獨立設限下，我們認為可以用模擬搜尋選取的方式，找到樣本數量。

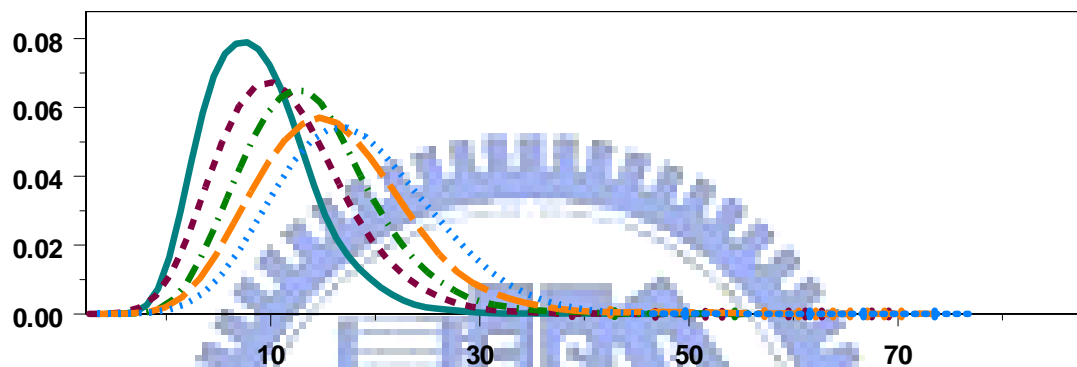


圖 4-2 每一組的樣本數分別為 30,40,50 和 60(由左至右)的 log rank 檢定統計量的模擬機率密度圖，模擬次數為 2500。

對於發生有非獨立設限下，多組比較臨床試驗樣本數的計算方法，可以分成下面幾個步驟進行，

1. 取得一單位時間的轉移機率矩陣。
2. 估計參數。
3. 用估計的參數，模擬出每個固定樣本下的統計量分配。
4. 找到最適當的樣本數。

第五章 計算樣本數的模擬試驗

本章主要的內容，是把第三章與第四章所提出的方法模擬試驗，我們將第五章分為三個小節。第 5.1 節要介紹的是，用連續時間型馬可夫鏈，計算出兩組比較的臨床試驗樣本數。第 5.2 節的內容中，我們將介紹用連續時間型馬可夫鏈計算多組比較的臨床試驗樣本數方法的模擬試驗。第 5.3 節要說明的模擬試驗是，對於在第四章所提出臨床試驗發生有非獨立設限的情況的計算方法。在以下的操作中，皆考慮可以由領先試驗，獲得一單位時間的轉移機率矩陣。臨床試驗為期的時間為兩單位時間，假設試驗者皆為時間 0 的時後，進入試驗。在兩組比較的試驗，我們考慮的是雙尾的檢定，而三組比較的則是考慮單尾的檢定。

5.1 連續時間型馬可夫鏈，計算出兩組比較的臨床試驗樣本數

回顧第三章的內容，計算樣本數時，可以先從領先試驗，定出一單位時間的轉移機率矩陣。我們延續在 Lakatos(1988)文章中，所舉出來的例子，定出一單位時間的轉移機率矩陣，我們將矩陣列出如下，

$$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 \\ e & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ l & \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ Tr_1 & \begin{bmatrix} .3935 & .03 & .5365 & .04 \end{bmatrix} \\ Tr_2 & \begin{bmatrix} .6321 & .03 & .05 & .2879 \end{bmatrix} \end{matrix} \quad (5.1)$$

有了一單位時間的轉移機率矩陣，根據第 3.2.1 節的內容，我們可以用式子(3.3)，先找出對應的轉移率矩陣。藉由編寫 C 電腦語言程式做計算，將矩陣(5.1)所對應的轉移率矩陣，列出如下，

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ .49063 & .03853 & -.62722 & .09805 \\ 1.06442 & .04964 & .12257 & -1.23662 \end{bmatrix} \quad (5.2)$$

一樣地，根據第 3.2.1 節的內容，在計算出對應於一單位時間轉移機率矩陣的轉移率矩陣，我們就可以利用式子(3.6)，計算出在試驗期間，任意時間的轉移機率矩陣。我們認為將矩陣(5.2)代入式子(3.6)，計算出的一單位時間的轉移機率矩陣，會與矩陣(5.1)相符合。但是我們發現，在 Lakatos(1988)的文章裡所列出的計算數字，並沒有符合這個條件。我們先把 Lakatos(1988)所算出的結果，列出如下，

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .393 & .024 & .563 & .019 \\ .619 & .02 & .024 & .336 \end{bmatrix}. \quad (5.3)$$

而使用我們的方法是將矩陣(5.2)代入式子(3.6)，計算出一單位時間的轉移機率矩陣列於下面，

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .39404 & .03002 & .53663 & .03931 \\ .62869 & .02985 & .04914 & .29230 \end{bmatrix}. \quad (5.4)$$

我們認為給定的一單位時間轉移矩陣，是從試驗開始，經過一單位時間，累積變化的結果。試驗過程經過一單位時間，其轉移機率矩陣要和給定的一單位轉移機率矩陣相吻合。但是，矩陣(5.3)與矩陣(5.1)顯然有一些差距。我們認為，出現差距的原因，是 Lakatos(1988)把試驗期間分段時，找小段時間的轉移機率矩陣的計算方法上，出現問題。並不能保證經過一單位時間時，會有給定一單位時間的轉移機率矩陣的累積效果。但是 Lakatos(1988)對於這一點的解釋，歸因於試驗者轉組的關係。我們認為，過程的累積結果是固定的，無論經過了什麼過程。這樣的話，計算出的樣本數，才會有好的解釋性。所以我們認為，Lakatos(1988)的分段找出小時段轉移機率矩陣的方式，是不恰當的。對於 Lakatos(1988)的方法，有不少的相關文章，繼續利用這種方式來建構臨床試驗過程，在文獻中可以找到的文章有 Ahnn et al.(1998)、Jiang et al.(2004)、Bingbing et al.(2006)。如果改用我們的方法，將明顯得改善這個計算誤差，讓計算得出的樣本數量，有更好的解釋性。

根據第 3.2 節的內容，在計算出轉移率矩陣後，我們可以算出試驗期間內，不同時間的狀態機率向量。而接下來的步驟是，估算出 log-rank 統計量的期望值。在第 3.2.2 節的內容，有詳細的介紹計算公式。經過了必要的計算過程後，參考式子(3.24)，我們可以估算出 log-rank 統計量的期望值會有下列的結果，

$$\begin{aligned} 0.31455 \times \sqrt{d} &\approx \frac{\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt}{\left[\int_0^T \varphi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} \times \sqrt{d} \\ &= Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \end{aligned} \quad (5.5)$$

其中 d 是可以觀察到的死亡數目。如果給定 $\alpha = 0.05$ ， $1 - \beta = 0.9$ ，我們可以先利用式子(3.25)，將 d 估算出來，

$$\begin{aligned} 0.31455 \times \sqrt{d} &= Z_{0.025} + Z_{0.1} \\ d &= \left(\frac{Z_{0.025} + Z_{0.1}}{0.31455} \right)^2. \end{aligned} \quad (5.6)$$

將 $Z_{0.025} = 1.96$ 和 $Z_{0.1} = 1.282$ 代入式子(5.6)，估算出 $d = 106$ 。最後再利用式子(3.25)，計算兩組比較臨床試驗所需要的樣本數。

$$N = 2 \times \frac{106}{0.6303 + 0.83139} \approx 144.$$

表 5-1 給定四種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。

一單位時間轉移機率矩陣					(α, β)		Sample size (estimated power)	
$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 \\ e & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ l & \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ Tr_1 & \begin{bmatrix} .3935 & .03 & .5365 & .04 \end{bmatrix} \\ Tr_2 & \begin{bmatrix} .6321 & .03 & .05 & .2879 \end{bmatrix} \end{matrix}$					(0.05,0.1)	(0.1,0.1)	144 (0.905)	118 (0.906)
					(0.05,0.2)	(0.1,0.2)	108 (0.851)	84 (0.822)
					(0.05,0.3)	(0.1,0.3)	84 (0.712)	64 (0.706)
					(0.05,0.1)	(0.1,0.1)	402 (0.887)	328 (0.889)
$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 \\ e & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ l & \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ Tr_1 & \begin{bmatrix} .4865 & .03 & .4435 & .04 \end{bmatrix} \\ Tr_2 & \begin{bmatrix} .6321 & .03 & .05 & .2879 \end{bmatrix} \end{matrix}$					(0.05,0.2)	(0.1,0.2)	300 (0.808)	236 (0.791)
					(0.05,0.3)	(0.1,0.3)	236 (0.677)	180 (0.685)
					(0.05,0.1)	(0.1,0.1)	202 (0.914)	164 (0.912)
					(0.05,0.2)	(0.1,0.2)	150 (0.801)	118 (0.809)
$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 \\ e & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ l & \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ Tr_1 & \begin{bmatrix} .2212 & .03 & .7088 & .04 \end{bmatrix} \\ Tr_2 & \begin{bmatrix} .3935 & .03 & .05 & .5265 \end{bmatrix} \end{matrix}$					(0.05,0.3)	(0.1,0.3)	118 (0.690)	90 (0.730)
					(0.05,0.1)	(0.1,0.1)	534 (0.899)	434 (0.902)
					(0.05,0.2)	(0.1,0.2)	398 (0.799)	314 (0.824)
					(0.05,0.3)	(0.1,0.3)	312 (0.703)	240 (0.727)

5.2 連續時間型馬可夫鏈，計算出多組比較的臨床試驗樣本數

在這一節的內容中，我們要介紹的是多組樣本數計算的模擬試驗。下面所列出一個三組比較的一單位時間轉移機率矩陣，

$$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 & Tr_3 \\ \begin{matrix} e \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \\ Tr_3 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ .4865 & .03 & .4035 & .04 & .04 \\ .5276 & .03 & .05 & .3524 & .04 \\ .6321 & .03 & .05 & .05 & .2379 \end{bmatrix} \end{matrix} \quad (5.7)$$

首先，依照矩陣(5.7)，我們可以算出對應的轉移率矩陣。一樣的，我們編寫了 C 電腦語言程式來計算。將計算的結果，列於下面，

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ .66284 & .04170 & -.91737 & .09715 & .11568 \\ .76226 & .04363 & .12329 & -1.05098 & .12180 \\ 1.07424 & .04985 & .14274 & -1.15411 & -1.42094 \end{bmatrix} \quad (5.8)$$

有了矩陣(5.8)的結果，我們可以得到試驗期間內，任意時間的轉移機率矩陣。回憶一下第二章與第三章的內容，介紹過計算多組比較樣本數的基本原理。利用 Andersen et al.(1993)，多組比較的 log-rank 統計量，在對立假設下，log-rank 統計量會趨近於自由度為組別數減掉一的非中心卡方分配。因此，在給定 α 、 β 下，可以先找到適當的非中心參數值。如果給定 $\alpha = 0.05$ 和 $\beta = 0.1$ ，我們可以先找到非中心參數 τ 。可以用查表的方式找到非中心參數，這一部份要參考 Haynam et al.(1962)。當然，也可以用統計軟體來找尋。我們使用統計軟體 R，來找到適當的非中心參數值。將找尋的一些過程，列在下面。

由下列指令，我們找到拒絕域的臨界值為 5.991465，

```
> qchisq(0.95,2)
[1] 5.991465
```

在下列的指令中，我們找尋一個適當的非中心參數。在此非中心參數下，檢定力可以達到 90%的水準，

```
> qchisq(0.1,2,12.6535)
[1] 5.991182
> qchisq(0.1,2,12.6538)
[1] 5.991376
> qchisq(0.1,2,12.6539)
[1] 5.991441
> qchisq(0.1,2,12.654)
[1] 5.991506
```

所以，在這個例子中，我們選擇非中心參數為 $\tau = 12.654$ 。另一方面，第 3.3 節介紹了以連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程之下，如何找相對應的非中心參數下。經過了第 3.3 節，相關的計算過程，並且參考式子(3.43)。我們將

$$\tau_{\alpha,\beta} \approx 12.654.$$

$$\Theta^{*T} V_{**}^{-1} \Theta^* \approx 0.02254.$$

代入式子(3.43)，得到下列的方程式，

$$12.6539 = d \times 0.02254.$$

因此，我們可以先算出 $d = 561$ 。最後根據式子(3.45)，我們可以得到樣本數量。

$$3 \times \frac{561}{0.72951 + 0.76306 + 0.83127} \approx 725. \quad (5.10)$$

其中，在式子(5.10)中，數值 0.72951 為試驗到期時，分配到第一試驗組的試驗者，死亡狀態的機率值，可以由到期時間的狀態機率向量的第一個元素得知。而 0.76306 是第二試驗組的試驗者，試驗到期時，死亡狀態的機率值。0.83127 則是第三組的。

表 5-2 給定兩種三組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算六種給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。

一單位時間轉移機率矩陣						(α, β)		Sample size (estimated power)	
$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 & Tr_3 \\ e & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ l & \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ Tr_1 & .4865 & .03 & .4035 & .04 & .04 \\ Tr_2 & .5276 & .03 & .05 & .3524 & .04 \\ Tr_3 & .6321 & .03 & .05 & .05 & .2379 \end{matrix}$						(0.025,0.1)	(0.05,0.1)	845 (0.965)	725 (0.921)
						(0.025,0.2)	(0.05,0.2)	658 (0.855)	552 (0.827)
						(0.025,0.3)	(0.05,0.3)	538 (0.74)	442 (0.766)
						(0.025,0.1)	(0.05,0.1)	1104 (0.95)	948 (0.95)
						(0.025,0.2)	(0.05,0.2)	861 (0.842)	720 (0.826)
						(0.025,0.3)	(0.05,0.3)	702 (0.702)	576 (0.734)

5.3 條件連續時間型馬可夫鏈計算發生有非獨立設限的臨床試驗樣

本數

本節中，要介紹用條件連續時間型馬可夫鏈，來計算發生有不獨立設限下，臨床試驗樣本數的模擬試驗過程。在第四章的內容中，我們已經詳細介紹如何用條件連續時間型馬可夫鏈建構發生有不獨立設限的臨床試驗過程，也有相關計算公式的介紹。我們將在這一節的內容中，介紹如何模擬試驗第四章所介紹的方法。首先，我們先計算兩組比較的臨床試驗所需要的樣本數。

我們將本單元分成兩部份來介紹，第 5.3.1 節中，我們將做一些計算，探討樣本數量與 Gumber-Barnett copula 參數 θ 的關係。第 5.3.2 節裡，我們將舉一個例子，在給定一單位時間的轉移機率矩陣，計算出樣本數量。

5.3.1 樣本數量與 Gumber-Barnett copula 參數 θ 的關係

依照第 4.2.1 節，對於參數符號的設定，除了 copula 參數 θ 外，我們先讓參數值為某一固定值。將變化 θ 的值，觀察不一樣的 θ 值，對於樣本數量會有何改變。我們將 θ 從 0 ~ 1，每隔 0.1 計算一次樣本數量。其他參數值，我們固定為，

$$\lambda_{1s} = 0.75 \quad \lambda_{2s} = 1.0 \quad \lambda_c = 0.1 \quad a = 0.03 \quad b = 0.03 \circ$$

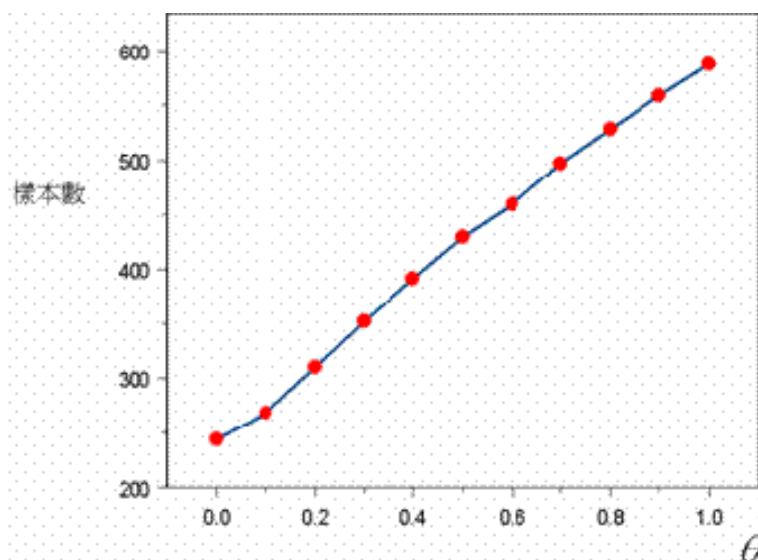


圖 5-1 固定參數值與給定 $\alpha = 0.1$ 、 $\beta = 0.2$ ， θ 與樣本數的關係圖。樣本數為每一組的取樣數目。

從計算的結果，可以參考圖 5-1，發現 θ 值越大，計算出的樣本數量越多。我們認為這個計算結果，是合理的。根據 Gumbel(1960)的分析， θ 值越大，表示負相關的程大。在此情況下，對於 hazard rate 較小的一組，也就是治療效果較好的，會因為隨機的關係，生存時間長的受試者，觀察到的是設限時間，以至於無法說明有較好的治療效果。所以要維持相同的檢定水準下，當 θ 越大，需要的樣本數要越多。

5.3.2 樣本數計算的例子

與前兩節的操作內容中，相同地我們設想可以從領先試驗得到一單位時間的轉移機率矩陣。不同的是，由於考慮臨床試驗過程存在有不獨立設限的情況，也就是說生存時間和設限時間有關，轉移率矩陣會隨時間而變化。所以，我們必須要先對轉移率矩陣如何隨時間改變，有所了解。在沒有其它的資訊下，我們只好嘗試對部份的隨機變數，設計了一些簡單的架構。在第 4.2 節裡，詳細說明隨機變數的設定，我們是用 Gumber-Barnett copula 來描述生存時間與設限時間的關係。也詳細說明了，如果用條件連續時間型馬可夫鏈建構臨床試驗過程，如何衡量轉移機率矩陣。我們假設由領先試驗，獲得矩陣(5.10)，

$$\begin{matrix} & e & l & Tr_1 & Tr_2 \\ \begin{matrix} e \\ l \\ Tr_1 \\ Tr_2 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ .564 & .112 & .339 & .003 \\ .616 & .102 & .003 & .279 \end{bmatrix} \end{matrix} \quad (5.10)$$

根據第 4.2 節的內容，我們要先估計出一些隨機變數的參數值。有四個參數需要估計， λ_{1s} 、 λ_{2s} 、 λ_c 、 θ 。在第 4.2.2 節中，對於參數估算的技巧，有詳細的說明。我們可以形成一非線性方程組，來估算出對應於矩陣(5.10)的參數值。參考 Vetterling al et.(1992)，編寫出解非線性方程組的 C 語言程式。因為方程組是複雜的，不一定能微分，在 C 語言程式中，掛入 Vetterling al et.(1992)所提供的 broydn.h 副程式，來解出參數值。在給定適當的起始值，我們解出對應於矩陣(5.10)的參數值，將結果列於下表，

參數	λ_{1s}	λ_{2s}	λ_c	θ
估算值	0.9449	1.166478	0.154465	0.082312

有了以上的參數估算值，我們就可以算出在試驗期間，任意時間的轉移機率矩陣。接下來，我們要利用轉移機率矩陣，估算 log-rank 統計量的期望值，形成如式子(5.5)的結果。我們將結果列在下面，

$$0.08821 \times \sqrt{d} \approx \frac{\int_0^T \phi_t \left(\frac{\phi_t \theta_t}{1 + \phi_t \theta_t} - \frac{\phi_t}{1 + \phi_t} \right) dt}{\left[\int_0^T \phi_t \left(\frac{\phi_t}{(1 + \phi_t)^2} \right) dt \right]^{1/2}} \times \sqrt{d} = Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \quad (5.11)$$

其中 d 是可以觀察到的死亡數目。如果給定 $\alpha = 0.1$ ， $1 - \beta = 0.9$ ，我們可將 d 估算出來，

$$0.08821 \times \sqrt{d} = Z_{0.05} + Z_{0.1} \quad (5.12)$$

$$d = \left(\frac{Z_{0.05} + Z_{0.1}}{0.08821} \right)^2$$

將 $Z_{0.05} = 1.645$ 和 $Z_{0.1} = 1.282$ 代入式子(5.12)，估算出 $d = 1100$ 。最後再利用式子(2.25)，計算兩組比較臨床試驗所需要的樣本數。

$$N = 2 \times \frac{1100}{0.76166 + 0.81229} \approx 1398. \quad (5.13)$$

其中，在式子(5.13)中，數值 0.76166 為試驗到期時，分配到第一試驗組的試驗者，死亡狀態的機率值，可以由到期時間的狀態機率向量的第一個元素得知。而 0.81229 是第二試驗組的試驗者，試驗到期時，死亡狀態的機率值。利用模擬，估計的檢定力達到 0.938。

表 5-3 給定兩種兩組比較臨床試驗，一單位時間的轉移機率矩陣。每一種例子下，計算給定 (α, β) 下，所得樣本數的結果。在樣本數目下，列出參考的模擬檢定力值。

一單位時間轉移機率矩陣 (給定 $a=0.01$, $b=0.01$)	(α, β)	Sample size (estimated power)
$ \begin{array}{c} e \quad l \quad Tr_1 \quad Tr_2 \\ e \left[\begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ l \left[\begin{array}{cccc} 0 & 1 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ Tr_1 \left[\begin{array}{cccc} .564 & .112 & .339 & .003 \end{array} \right] \\ Tr_2 \left[\begin{array}{cccc} .616 & .102 & .003 & .279 \end{array} \right] \end{array} $ (0.9449, 1.166478, 0.154465, 0.082312)	(0.1,0.1)	1398 (0.938)
$ \begin{array}{c} e \quad l \quad Tr_1 \quad Tr_2 \\ e \left[\begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ l \left[\begin{array}{cccc} 0 & 1 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ Tr_1 \left[\begin{array}{cccc} .526 & .115 & .356 & .003 \end{array} \right] \\ Tr_2 \left[\begin{array}{cccc} .616 & .102 & .003 & .279 \end{array} \right] \end{array} $ (0.894118, 1.17429, 0.150217, 0.095785)	(0.1,0.1)	850 (0.934)

第六章 結論與後續發展

在第三章中，我們將 Lakatos(1988)與 Ahnn(1998)的方法，改用連續時間型馬可夫鏈的模型，讓計算得到的臨床試驗樣本數，具有更好的解釋性。並且在第四章中，我們提出用條件連續時間型馬可夫鏈，計算發生有非獨立右設限下臨床試驗樣本數。這個方法是創新的，還未有相關的文獻。目前，我們所提出的新方法還在嘗試階段，仍有許多方面需要探討。

- (1) 對於生存時間與設限時間的關係，本篇論文用一特別的 copula 來描述。還有許多 copula 的模型，值得探討。
- (2) 對於發生有非獨立設限下，多組比較所用的統計檢定量，其漸近分配未明，以至未能有完整的計算公式。
- (3) 本論文所發展的方法，還未找到一個實際的情況下，加以應用。
- (4) 臨床試驗是一個複雜的過程，我們還有未考慮會影響樣本數的因素(組別人數分配不同、受試驗者不同時間開始治療)



Appendix One (Lamma 4.1 驗證)

根據式子(4.5)和(4.6)，

$$A_{t_c}(t) = \lambda_{1s} + \theta t_c - \frac{\theta}{\lambda_c + \theta t},$$

$$B_{t_c}(t) = \lambda_{2s} + \theta t_c - \frac{\theta}{\lambda_c + \theta t},$$

$$\text{令 } e(t) = \theta t_c - \frac{\theta}{\lambda_c + \theta t}$$

所以，我們可以把 A_{t_c} 和 B_{t_c} 改寫成，

$$\begin{aligned} A_{t_c}(t) &= \lambda_{1s} + e(t) \\ B_{t_c}(t) &= \lambda_{2s} + e(t) \end{aligned} \quad (\text{A1-01})$$

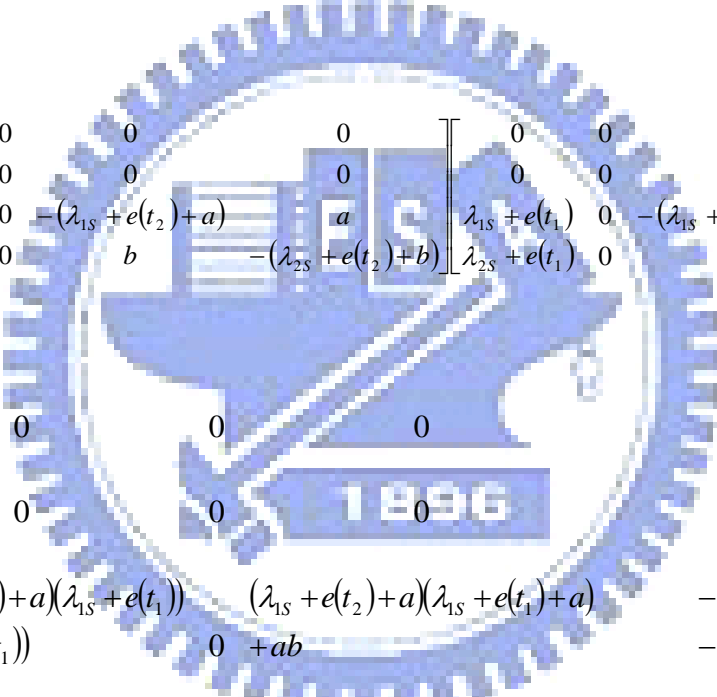
將式子(A-01)代入式子(4.7)，可以得到下列的矩陣型式，

$$\begin{aligned} Q_{t_c}(t) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_{t_c}(t) & 0 & -(A_{t_c}(t) + a) & a \\ B_{t_c}(t) & 0 & b & -(B_{t_c}(t) + b) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda_{1s} + e(t) & 0 & -(\lambda_{1s} + e(t) + a) & a \\ \lambda_{2s} + e(t) & 0 & b & -(\lambda_{2s} + e(t) + b) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

取兩個不同的時間 t_1 和 t_2 ，分別計算 $Q_{t_c}(t_1)Q_{t_c}(t_2)$ 與 $Q_{t_c}(t_2)Q_{t_c}(t_1)$ ，

$$\begin{aligned} &Q_{t_c}(t_1)Q_{t_c}(t_2) \\ &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda_{1s} + e(t_1) & 0 & -(\lambda_{1s} + e(t_1) + a) & a \\ \lambda_{2s} + e(t_1) & 0 & b & -(\lambda_{2s} + e(t_1) + b) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda_{1s} + e(t_2) & 0 & -(\lambda_{1s} + e(t_2) + a) & a \\ \lambda_{2s} + e(t_2) & 0 & b & -(\lambda_{2s} + e(t_2) + b) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

$$= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -(\lambda_{1s} + e(t_1) + a)(\lambda_{1s} + e(t_2)) + a(\lambda_{2s} + e(t_2)) & (\lambda_{1s} + e(t_1) + a)(\lambda_{1s} + e(t_2) + a) & -a(\lambda_{1s} + e(t_1) + a) & -a(\lambda_{2s} + e(t_2) + b) \\ b(\lambda_{1s} + e(t_2)) - (\lambda_{2s} + e(t_1) + b)(\lambda_{2s} + e(t_2)) & 0 & -b(\lambda_{1s} + e(t_2) + a) & ab \\ & & -b(\lambda_{2s} + e(t_1) + b) & +(\lambda_{2s} + e(t_1) + b)(\lambda_{2s} + e(t_2) + b) \end{bmatrix}$$



$$\mathcal{Q}_{t_c}(t_2)\mathcal{Q}_{t_c}(t_1) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda_{1s} + e(t_2) & 0 & -(\lambda_{1s} + e(t_2) + a) & a & \lambda_{1s} + e(t_1) & 0 & -(\lambda_{1s} + e(t_1) + a) & a \\ \lambda_{2s} + e(t_2) & 0 & b & -(\lambda_{2s} + e(t_2) + b) & \lambda_{2s} + e(t_1) & 0 & b & -(\lambda_{2s} + e(t_1) + b) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -(\lambda_{1s} + e(t_2) + a)(\lambda_{1s} + e(t_1)) + a(\lambda_{2s} + e(t_1)) & (\lambda_{1s} + e(t_2) + a)(\lambda_{1s} + e(t_1) + a) & -a(\lambda_{1s} + e(t_2) + a) & -a(\lambda_{2s} + e(t_1) + b) \\ b(\lambda_{1s} + e(t_1)) - (\lambda_{2s} + e(t_2) + b)(\lambda_{2s} + e(t_1)) & 0 & -b(\lambda_{1s} + e(t_1) + a) & ab \\ & & -b(\lambda_{2s} + e(t_2) + b) & +(\lambda_{2s} + e(t_2) + b)(\lambda_{2s} + e(t_1) + b) \end{bmatrix}$$

比較計算的結果，我們發現 $\mathcal{Q}_{t_c}(t_1)\mathcal{Q}_{t_c}(t_2) = \mathcal{Q}_{t_c}(t_2)\mathcal{Q}_{t_c}(t_1)$ 。因此，轉移率矩陣 \mathcal{Q}_{t_c} 是可交替的。

Appendix Two(如何生成非獨立的隨機變數)

“模擬是一個很重要的方式，來瞭解現有隨機變數的相關結構”。參考 Pravin(2005)的內容，在此附錄中，我們將介紹一些生成相關隨機變數的方法。其中，隨機變數的相關性是用 copula 來描述。

我們將介紹的有，

1. 條件取樣法(conditional sampling)
2. 橢圓的取樣(Elliptical sampling)
3. (Mixtures of powers simulation)
4. 離散型變數的模擬

A.2.1 條件取樣法(conditional sampling)：

在生成相關的隨機變數中，這一個方法只需要簡單的過程。根據一 copula 生成非獨立的隨機變數的步驟，列出如下，

- (1) 生成兩個隨機變數 u_1, u_2 ，來自於獨立的標準 uniform 分配。
- (2) 令 $v_1 = u_1$ 。
- (3) 利用給定 u_1 下的條件 copula，計算出 v_2 。也就是運用下列的式子計算，

$$u_2 = \frac{\partial}{\partial u_1} C(u_1, v_2). \quad (\text{A2-01})$$

- (4) 找出 $x = F_x^{(-1)}(v_1)$ ，其中 $F_x^{(-1)}$ 是 F_x 的類反函數(quasi-inverse)。其中類反函數的定義，可以參考 Nelsen(2006)。
- (5) 同步驟(4)的方式，找出 $y = F_y^{(-1)}(v_2)$ ，其中 $F_y^{(-1)}$ 是 F_y 的類反函數(quasi-inverse)。

由(1)~(4)的步驟，我們可以找到數對 (x, y) ，是一組非獨立的隨機變數，其關係是以一 copula 來描述。接下來，我們舉一個例子來說明。

例子 A.2.1(如何生成一組隨機變數，服從 Clayton copula)：

先產生一組獨立標準 uniform 分配的隨機變數 (u_1, u_2) 。下列式子為 Clayton(1978) copula 的型式，

$$C(v_1, v_2; \theta) = (v_1^{-\theta} + v_2^{-\theta} - 1)^{-1/\theta}. \quad (\text{A2-02})$$

並且計算 $\partial C(v_1, v_2; \theta) / \partial v_1$ 。計算過程如下，

$$\frac{\partial}{\partial v_1} C(v_1, v_2; \theta) = -\frac{1}{\theta} (v_1^{-\theta} + v_2^{-\theta} - 1)^{(-1/\theta)-1} \times v_1^{-\theta-1}. \quad (\text{A2-03})$$

令 $v_1 = u_1$ ，並且令 $u_2 = \partial C(v_1, v_2; \theta) / \partial v_1$ ，由式子(A03)可以解出 v_2 有下列式子的結果，

$$v_2 = \left(u_1^{-\theta} \left(u_2^{-\theta/(\theta+1)} - 1 \right) + 1 \right)^{-1/\theta}. \quad (\text{A2-04})$$

因此，我們可以得到數對 (v_1, v_2) ，再利用步驟(4)與(5)，就能得到服從 Clayton(1978) copula 的隨機變數。在表 A-1 中，列舉出幾個可以運用條件 copula 方法產生隨機變數的例子，以提供參考。

表 A-1 條件 copula 的舉例

Copula	條件 copula 的型式
Clayton	$v_2 = \left(u_1^{-\theta} \left(u_2^{-\theta/(\theta+1)} - 1 \right) + 1 \right)^{-1/\theta}$
Frank	$v_2 = -\frac{1}{\theta} \log \left(1 + \frac{u_2(1 - e^{-\theta})}{u_1(e^{-\theta u_1} - 1) - e^{-\theta u_1}} \right)$
FGM	$v_2 = 2u_2 / (\sqrt{B} - A)$ $A = \theta(2u_1 - 1) ; B = [1 - \theta(2u_1 - 1)]^2 + 4\theta u_2(2u_1 - 1)$

A.2.2 橢圓的取樣(Elliptical sampling)

這一部分要介紹的方法是，以 Gaussian copula 來生成橢圓分配(elliptical distributions)的隨機變數，比如說 bivariate normal 和 bivariate t -distribution。生成隨機變數的步驟，列出如下，

- (1) 生成兩個獨立的隨機變數 u_1, u_2 ，來自於標準常態分配。
 - (2) 令 $y_1 = u_1$ 。
 - (3) 令 $y_2 = u_1 \times \theta + u_2 \sqrt{1 - \theta^2}$ 。
 - (4) 令 $v_1 = \Phi(y_1)$ 、 $v_2 = \Phi(y_2)$ ，其中 Φ 是標準常態分配的累積機率函數。
- 因此，數對 (v_1, v_2) 是服從 Gaussian copula 的一組隨機變數。

A.2.3 (Mixtures of powers simulation)

如果要用條件取樣法，生成 Gumbel 類型的 copula，在計算式子(A2-01)的時後，一般運用迭代(iterative solution)的方式計算，增加了許多計算的時間成本。Marshall et al.(1988)建議了另外一種根據於 mixtures of powers 的計算演算法，來產生 Gumbel 類型 copula 的隨機變數。下列為生成 Gumbel copula 隨機變數的參考演

算法。

- (1) 產生一個隨機變數 $\eta \sim U(0, \pi)$ 。
- (2) 產生一個隨機變數 $\omega \sim \exp(1)$ 。
- (3) 讓 $\alpha = 1/\theta$ ，計算出 z ，

$$z = \frac{\sin((1-\alpha)\eta)(\sin(\alpha\eta))^{\frac{\alpha}{1-\alpha}}}{\sin(\eta)^{\frac{1}{1-\alpha}}}。$$

- (4) 令 $\gamma = (z/\omega)^{(1-\alpha)/\alpha}$
- (5) 產生兩個獨立的隨機變數 $u_1, u_2 \sim U(0,1)$
- (6) 令 $v_i = \exp(-(-\gamma^{-1} \ln u_i)^{1/\theta})$ for $i = 1, 2$

因此，我們可以得到來自於 Gumbel copula 的隨機變數 (v_1, v_2) 。

A.2.4 離散型變數的模擬

這一部份的內容，介紹利用 Devroye(1986)的方法，生成相關的離散普瓦松隨機變數。將演算法列出如下，

- (1) 先用先前所介紹的方法，依照需要探討的 copula，生成一組相關的隨機變數 (v_1, v_2) 。
- (2) 令普瓦松分配的期望值為 μ_1 ，使得 $\Pr(Y_1 = 0) = \exp(-\mu_1)$ 。
- (3) 讓 $Y_1 = 0$ ， $P_0 = \exp(-\mu_1)$ ， $S = P_0$ 。
- (4) 如果 $v_1 < S$ ， $Y_1 = 0$ 。
- (5) 如果 $u_1 > S$ ，我們則做下列的動作，直到 $v_1 < S$
 - (a) $Y_1 \leftarrow Y_1 + 1$
 - (b) $P_0 \leftarrow \mu_1 P_0 / Y_1$
 - (c) $S \leftarrow S + P_0$

由以上的過程，我們先生成了 Y_1 。一樣地，把 v_1 和 μ_1 換成 v_2 和 μ_2 ，則可生成 Y_2 。而所生成的數對 (Y_1, Y_2) ，是服從某種 copula 的隨機變數。

References

- Ahnn S, Anderson SJ. Sample size determination for comparing more than two survival distributions. *Statistics in Medicine* 1995; **14**: 2273-2282.
- Ahnn S, Anderson SJ. Sample size determination in complex clinical trials comparing more than two groups for survival endpoints. *Statistics in Medicine* 1998; **17**: 2525-2534.
- Anderson P. K., Borgan O., Gill R. D., Keiding N. *Statistical Models Based on Counting Processes* 1993.
- Barthel FMS, Babiker A, Royston P, Parmar MKB. Evaluation of sample size and power for multi-arm survival trials allowing for non-uniform accrual, non-proportional hazards, loss to follow-up and cross-over. *Statistics in Medicine* 2006; **25**: 2521-2542.
- Barnett V. Some bivariate uniform distributions. *Comm Statist A-Theory Methods* 1980; **9**: 453-461.
- Bingbing Li, Patricia Grambsch. Sample size calculation in survival trials accounting for time-varying relationship between noncompliance and risk of outcome event. *Clinical Trials* 2006; **3**: 349-359.
- Clayton DG. A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika* 1978; **65**: 141-151.
- Chu H., Nie L., Cole S. R. Sample size and statistical power assessing the effect of interventions in the context of mixture distributions with detection limits. *Statistics in Medicine* 2006; **25**: 2647-2657.
- Devroye L. Non-uniform random variate generation. *New york : Springer-Verlag* 1986.
- Emoto S. E., Matthews P. C. A weibull model for dependent censoring. *The Annals of Statistics* 1990; **18**: 1556-1577.
- Feller W. An Introduction to Probability Theory and Its Application. *John Wiley & Sons Inc.* 1968. 3rd edition.

Fleming T. R., Harrington D. P. Counting Processes and Survival Analysis.
Wiley-Interscience Publication 1991.

Frank MJ. On the simultaneous associativity of $F(x, y)$ and $x + y - F(x, y)$.
Aequationes Math 1979; **19**: 194-226.

Freedman LS. Tables of number of patients required in clinical trials using the logrank test.
Statistics in Medicine 1982; **1**: 121-129.

Friedman L. M., Furberg C. D., DeMets D. L. Fundamentals of clinical trials. *Springer*
1998; Third Edition.

Gumbel E. Bivariate exponential distributions. *J Amer Statist Assoc* 1960; **55**: 698-707

Halabi S., Singh B., Sample size determination for comparing several survival curves with unequal allocations. *Statistics in Medicine* 2004; **23**: 1793-1815.

Hauschke D, Kieser M, Diletti E, Burke M. Sample size determination for proving equivalence based on the ratio of two means for normally distributed data. *Statistics in Medicine* 1999; **18**: 93-105.

Haynam G. E., Govindarajulu Z., Leone F. C. Tables of the cumulative noncentral Chi-square distribution. *Case Statistical Laboratory* 1962; **104**.

Hutchinson TP, Lai CD. Continuous Bivariate Distributions, Emphasising Applications.
Rumsby Scientific Publishing, Adelaide 1990.

Jiang Q, Snapinn S, Iglewicz B. Calculation of sample size in survival trials: The impact of informative noncompliance. *Biometrics* 2004; **60**: 800-806.

Jung SH, Hui S. Sample size calculation for rank tests comparing K survival distribution.
Lifetime Data Analysis 2002; **8**: 361-373.

Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; **53**: 457-481.

Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1981; **2**: 93-113.

Lachin JM, Foulkes MA. Evaluation of sample size and power for analysis of survival with allowance for nonuniform patients entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics* 1986; **42**: 507-519.

Lagakos S. W. General right censoring and its impact on the analysis of survival data. *Biometrics* 1979; **35-1**: 139-156.

Lakatos E. Sample size determination in clinical trials with time-dependent rates of losses and noncompliance. *Controlled Clinical Trials* 1986; **7**: 189-199.

Lakatos E. Sample size based on the log-rank statistics in complex trials. *Biometrics* 1988; **44**: 229-241.

Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports* 1966; **50-3**: 163-170.

Natarajan R., Turnbull B. W., Slate E. H., Clark L. C. A computer program for sample size and power calculations in the design of multi-arm and factorial clinical trials with survival time endpoints. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1996; **49**:137-147.

Nan Fu Peng. Transition probabilities of nonhomogenous Markov chain. (*The Manuscript of Peng*) 2000.

Nelsen R. B., An introduction to copulas. *Springer* 2006; **Second Edition**.

O' Gorman J. T., Akritas G. Nonparametric models and methods for designs with dependent censored data : part II. *Journal of Nonparametric Statistics* 2004; **16**: 613-622.

Pravin K. T., David M. Z. Copula modeling:An introduction for practitioners. *Foundations and Trends in Econometrics* 2005; **1-1**: 1-111.

Ross S. Stochastic Processes. *John Wiley & Sons, Inc* 1996; **Second Edition**.

Schoenfeld D. The asymptotic properties of nonparametric tests for comparing survival distributions. *Biometrika* 1981; **68**: 316-319.

Schouten H. J. A. Sample size formula with a continuous outcome for unequal group sizes and unequal variances. *Statistics in Medicine* 1999; **18**: 87-91.

Singer J. A simple procedure to compute the sample size needed to compare two independent groups when the population variances are unequal. *Statistics in Medicine* 2001; **20**: 1089-1095.

Shih W. J. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2002; **3**:4.

Tan W. Y. First passage probability distributions in Markov models and the HIV incubation period under treatment. *Mathematical and Computer Modelling* 1994; **19**: 53-66.

Tsiatis A. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1975; **72-1**: 20-22.

Vetterling W. T., Teukolsky S. A., Press W. H., Flannery B. P. *Numerical Recipes Example Book(C)* 1992.

Xiong C., Yan Y., Ji M. Sample sizes for comparing means of two lifetime distributions with type II censored data: application in an adding intervention study. *Controlled Clinical Trial* 2003; **24**: 283-293.

Yang H. C. The applications of Markov chain models and Kernel smoothing in capture-recapture experiments. *The dissertation by Yang* 2002.

Zheng M., Klein J. P. Estimates of marginal survival for dependent competing risks based on an assumed copula. *Biometrika* 1995; **82-1**: 127-138.