

國立中央大學

統計研究所

博士論文

鑑別右設限存活資料中的最低有效劑量

指導教授：陳玉英博士

研究生：張玉媚

中華民國九十五年七月



國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

(93年5月最新修正版)

本授權書所授權之論文全文電子檔，為本人於國立中央大學，撰寫之碩/博士學位論文。(以下請擇一勾選)

- () 同意 (立即開放)
() 同意 (一年後開放)，原因是：_____。
() 同意 (二年後開放)，原因是：_____。
() 不同意，原因是：_____。

以非專屬、無償授權國立中央大學圖書館與國家圖書館，基於推動讀者間「資源共享、互惠合作」之理念，於回饋社會與學術研究之目的，得不限地域、時間與次數，以紙本、微縮、光碟及其它各種方法將上列論文收錄、重製、公開陳列、與發行，或再授權他人以各種方法重製與利用，並得將數位化之上列論文與論文電子檔以上載網路方式，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印。

研究生簽名：張玉媚

論文名稱：鑑別右設限存活資料中的最低有效劑量

指導教授姓名：陳玉英 博士

系所：統計 所 博士 碩士班

學號：88225013

日期：民國 95 年 7 月 14 日

備註：

1. 本授權書請填寫並親筆簽名後，裝訂於各紙本論文封面後之次頁（全文電子檔內之授權書簽名，可用電腦打字代替）。
2. 請加印一份單張之授權書，填寫並親筆簽名後，於辦理離校時交圖書館（以統一代轉寄給國家圖書館）。
3. 讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印上列論文，應依著作權法相關規定辦理。

摘 要

藥物劑量反應研究中一個重要的問題便是鑑別優於零劑量對照組的最低劑量水準，亦稱為最低有效劑量(minimum effective dose)。本文首先就右設限存活資料，根據加權對數秩統計量(weighted logrank statistics)建構類似對比形式的統計量，以封閉降階檢定程序(closed step-down testing procedure)鑑別最低有效劑量。當收集的資料除存活時間外，亦包含與病人生理狀態和病情相關的共變數時，此一最低有效劑量可能與研究中的共變數相關。為鑑別與共變數相關的最低有效劑量，我們分別在分層或不分層的Cox風險模式下，建立兩個處理組病人的存活中位數差異及限制平均壽命差異之信賴區間，並且應用於封閉降階的檢定之中。本文進一步使用蒙地卡羅(Monte Carlo)方法模擬風險函數(hazard function)成比例，及風險函數差異發生在早期的右設限存活資料，藉以研究所提檢定方法在小樣本情形下的誤差率及檢定力表現。我們也研究上述信賴區間在兩樣本問題中的覆蓋機率和區間寬度，並且探求及其應用於最低有效劑量的效率。最後，藉分析右設限存活資料說明本文所提各種方法的應用。

Abstract

Dose-response studies are frequently conducted to evaluate the treatment effects of a drug in animal experiments or clinical trials for drug development, where subjects or patients are randomly allocated to groups to receive several increasing dose levels of the drug and a zero-dose control. One factor of interest in such studies is to identify the minimum effective dose (MED) of the drug, where the MED is defined to be the smallest dose level producing a clinically important response that can be declared statistically significantly more effective than the placebo response. In this thesis, we first consider the closed step-down testing procedures based on three types of weighted logrank statistics to identify the MED for right-censored survival data. When the survival data are accompanied with covariates which are associated with patients' physiology and conditions, the identified MED may be related to the covariates under study. In order to identify the covariates-dependent MED, we construct confidence intervals for the difference of two median survival times and difference of two restricted mean lifetimes under the stratified and unstratified Cox models, respectively, and then apply with the step-down closed testing scheme. In this thesis, we further conduct a Monte Carlo study to investigate the relative error rate, power and bias performances of the competing procedures under proportional hazards alternative and early hazards difference for small sample size. We also investigate the coverage

probability and expected length of the confidence intervals stated above, and evaluate the efficiency of the application on MED identification. Finally, the use of those procedures is illustrated with a right-censored survival data.

致 謝 辭

首先要向我的指導教授 陳玉英博士表達深深的感謝之意。謝謝老師這幾年來對我的悉心指導，尤其當我在研究上遭遇挫折時，老師總是不厭其煩地協助我、指導我，給我寶貴的意見與鼓勵，因為有您的指導，我才有今天的成果。謝謝您！

另外，感謝我的口試委員：張淑惠教授、王維菁教授、樊采虹教授及鄒宗山教授，由於您們的指教與寶貴意見，讓我的論文更豐富完整。亦感謝本所的所有老師在課業上對我的細心指導，不但奠定我完成此論文的基礎，也讓我在研究上有所啟發。

在中央的這些日子，有錦華、春樹和昀寰的照顧，讓每天的學習生活充滿樂趣，每當有困惑時，也提供我解決方法。還有鐵人仁佑、大條家祥、blue 世鐘、ifman 義富、貴夫人齊全，不管生活上或學習上都給我很多幫忙和照顧，不斷給我鼓勵加油打氣，每天都在歡樂的氣氛中學習成長，讓我一路走來不孤單。真的非常謝謝您們，我要將這份喜悅與我的家人及好朋友們一起分享。

最後，謹將本文獻給我摯愛的爸爸媽媽，有你們的支持、包容和栽培，我才有今天的成就。謝謝我的哥哥姊姊對我默默的付出與鼓勵，讓我無所畏懼地勇往直前，順利完成學業，謝謝您們！

張玉媚 謹識於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十五年七月

目 錄

第一章 緒論	1
1.1 研究背景及目的	1
1.2 文獻回顧	5
1.2.1 封閉降階檢定程序	5
1.2.2 信賴區間降階檢定程序	7
1.2.3 存活中位數差異或比值之信賴區間	8
1.2.4 限制平均壽命差異之檢定	9
第二章 鑑別最低有效劑量之降階檢定	10
2.1 成對對比	10
2.2 組合群組對比	12
2.3 階層對比	14
第三章 鑑別最低有效劑量之存活中位數差異的條件信賴區間	16
3.1 不分層 Cox 模式	17
3.2 分層 Cox 模式	20
第四章 鑑別最低有效劑量之限制平均壽命差異的條件信賴區間	23
4.1 不分層 Cox 模式	24

4.2	分層 Cox 模式	26
4.3	限制時間點的決定	28
第五章	模擬研究	29
5.1	封閉降階檢定的模擬研究	29
5.2	兩樣本信賴區間的模擬研究	31
5.3	信賴區間降階檢定的模擬研究	33
第六章	資料分析	37
6.1	前列腺癌資料	37
6.2	檢定方法的應用	37
6.3	信賴區間的應用	39
第七章	結論	42
參考文獻	44
附錄	48

圖 目 錄

圖 1. 根據修正的 p 值鑑別 MED 之流程圖	54
圖 2. 根據信賴區間鑑別 MED 之流程圖	55
圖 3. 基準存活函數分布圖	56
圖 4. 給定共變數 $x=0.8$ 之存活函數分布圖	57
圖 5. 條件存活函數之信賴束估計	58
圖 6. 前列腺癌資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計	59
圖 7. 前列腺癌資料中不同劑量組與 SZ 大小($SZ \leq 20$ 及 $SZ > 20$)之 Kaplan-Meier 存活函數估計	59
圖 8. 前列腺癌病人的第 85 百分位數存活時間的差異之 95%信賴下 界	60
圖 9. 前列腺癌病人的存活中位數差異之 95%信賴下	60
圖 10. 前列腺癌病人的限制平均壽命差異之 95%信賴下界	61

表 目 錄

表 1. 前列腺癌資料之 WLR 統計值	62
表 2. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = n$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計	63
表 3. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計	64
表 4. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計	65
表 5. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計	66
表 6. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，一個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間覆蓋機率之估計	67
表 7. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，一個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間平均區間長度之估計	68
表 8. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，兩個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間覆蓋機率之估計	69
表 9. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，兩個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間平均區間長度之估計	70

表 10. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計	71
表 11. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計	71
表 12. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計	72
表 13. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計	73
表 14. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計	74
表 15. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計	75
表 16. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計	76
表 17. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計	77
表 18. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計	77
表 19. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及	

	$\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計	78
表 20.	不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計	79
表 21.	不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計	80
表 22.	不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計	81
表 23.	不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計	82

第一章 緒論

1.1 研究背景及目的

在醫藥的劑量反應研究中，數個漸增劑量水準經常與一零劑量對照組比較。此時，一個重要的問題便是鑑別優於零劑量對照組的最低劑量，其對應之劑量水準即為最低有效劑量(minimum effective dose，記為 MED)。針對服從常態分布的反應值，Ruberg (1989)根據樣本均數對比(contrast)建立單階檢定用以鑑別 MED。Tamhane et al. (1996)研究這些對比統計量的性質，並且建構具有較高鑑別力的封閉性多重檢定(closed multiple test)，此一封閉性檢定屬於多階檢定(multiple-step test)。Chen (1999)和 Chen 和 Jan (2002)則分別針對單元配置(one-way layout)及隨機集區設計(randomized block designs)中反應變數可能為順序尺度資料或非常態分布的情形，根據排序得到的秩(rank)提出無母數多階檢定。此外，Jan 和 Shieh (2004)根據平均秩的對比統計量建構多階檢定鑑別 MED。針對多群組資料，Jan 和 Chen (2004)進一步提出無母數封閉性多階檢定，同時鑑別多組的 MED。

另一方面，Hsu 和 Berger (1999) 針對服從常態分布的反應值，建議在每一階的比較中，建立平均反應值差異的信賴區間加以檢定；Bretz et al. (2003)則逐步建立樣本均數比值(ratio)的信賴區間鑑別 MED。上述兩種多重檢定不需做多重調整也能控制顯著水準，此外，也能提供 MED 以下的處理組與對照組差異的聯合信賴區間。

但是，在醫藥的動物實驗或臨床試驗劑量反應研究中，經常出現右設限(right-censored)存活資料。例如：卵巢瘤的骨髓移植研究以老鼠為實驗對象，施予不同的處理後，記錄老鼠的存活時間；若實驗觀察期結束，老鼠尚未死亡，則紀錄老鼠接受骨髓移植到實驗結束的時間為設限時間。又例如男性前列腺癌的臨床實驗中，施以不同劑量的雌激素賀爾蒙後，記錄研究中男性的存活時間(survival time);若觀察期結束，病患尚未死亡，或因其他原因死亡，則記錄病患從接受治療到實驗截止的時間為設限時間。所以，針對具有此種不完整的資料，本文在第二章考慮針對不同的對立假設，建構對比形式的加權對數秩(weighted logrank，記為WLR)統計量(Fleming 和 Harrington, 1991)，包含成對(pairwise)、組合群組(combined-groups)及階層(step) WLR 統計量，然後根據封閉降階檢定程序(closed step-down testing procedure)，在右設限存活資料之下鑑別 MED。

然而，上述檢定方法鑑別 MED 是根據兩存活函數的比較，其差異在臨床上是否具有顯著意義，顯然無法定義。為了解決此困難，我們考慮一個重要的參數即為存活中位數(median survival time)，用以了解存活分布的特性。已經有很多文獻探討單樣本存活中位數之區間估計，例如：Reid (1981), Brookmeyer 和 Crowley (1982), Emerson (1982)及 Slud et al. (1984)等。針對右設限存活資料的雙樣本問題，Wang 和 Hettmansperger (1990)整併兩個單樣本存活中位數之信賴區間(confidence interval)，建立一個雙樣本存活中位數差異之信賴區間。但是應用此方法必須估計存活時間的密度函數，為了避免此一麻煩，Su 和 Wei (1993)利用

Basawa 和 Koul (1988)所提的最短距離統計量(minimum dispersion statistics)，求取兩組存活中位數差異或比值的信賴區間。但是，此一信賴區間覆蓋參數的機率高於所設定的信賴水準。

但是，存活中位數只是對應存活函數等於 0.5 的一個值，忽略了存活函數以下所包含的訊息，為比較存活時間的長短，另一個重要的參數即為平均壽命。Irwin (1949)與 Kaplan 和 Meier (1958)針對右設限存活時間，一方面考量主要觀察到的時間為較短的時間，另一方面極長時間的存活函數估計誤差過大，因此建議平均壽命的計算應限制在某個時間區間 L 之內，稱為限制平均壽命(restricted mean lifetime)。Karrison (1987, 1997)則應用 Irwin (1949)方法，提出雙樣本限制平均壽命差異之檢定，並且討論此時間點 L 的選擇。

事實上，實務中收集的資料除存活時間外，經常伴有與病人生理狀態或病情相關的共變數(covariate)。為研究共變數對於病人存活時間的影響，一般的作法是配適 Cox (1972)比例風險模式(proportional hazards model)藉以了解共變數對相對風險的影響。例如: Dabrowska 和 Doksum (1987)在 Cox 比例風險模式下，建立已知給定共變數之下，單樣本存活中位數或存活平均數之條件信賴區間。Burr 和 Doss (1993)則推廣 Dabrowska 和 Doksum (1987)的結果，在 Cox 比例風險模式下建立單樣本存活中位數之信賴束(confidence band)。

在雙樣本的比較中，兩組病人的風險函數不一定成比例。為克服此一困難，Karrison (1987, 1997)引入分段指數模式(piecewise exponential model)，描述兩組病

人的相對風險在各時間段內成比例，進而比較兩組病人之限制平均壽命差異。

Zucker (1998)則介紹分層(stratified) Cox 模式，並且就限制平均壽命差異加以推論。在分層 Cox 模式下，雖然無需將時間分段，但是，在任何時間下，兩組共變數相同的病人的相對風險與其共變數無關。Kim (2001)進一步利用分層 Cox 模式，分別就基準組(baseline group)存活中位數差異及調整共變數之平均存活函數中位數差異建立其信賴區間。

值得一提的是，就分層 Cox 模式而言，具相同共變數的兩組病人，其相對風險與各自基準組病人相對風險相同，但是具相同共變數的兩組病人的存活中位數之差異或比值與其共變數可能有關。事實上實務中也有可能在任何時間下，兩組病人的相對風險可能與其共變數有關。因此，應該分別就兩組資料配適 Cox 模式，亦即不分層 Cox 模式。Chen 和 Tsiatis (2001)分別在同時考量處理組與共變數的 Cox 模式及前述的不分層 Cox 模式下，提出調整共變數後兩組病人之限制平均壽命差異的點估計。

本文分別在第三章及第四章討論如何針對右設限存活資料，在不分層及分層 Cox 模式之下，建立兩個存活中位數差異及限制平均壽命差異之信賴區間，然後結合雙樣本信賴區間及降階多重比較，鑑別最低有效劑量。本文在第五章進行相關的模擬研究，並且在第六章以實例說明本文所提方法之應用。最後，第七章為結論。

1.2 文獻回顧

1.2.1 封閉降階檢定程序

封閉降階檢定程序最早由 Marcus et al. (1976)提出，用於進行多個相依虛無假設的檢定。令虛無假設之下參數集合為 H ， $H = \{H_{0i}, i = 1, 2, \dots, k\}$ 。若 $H_{0i} \in H$ 且 $H_{0j} \in H$ ，意謂 $H_{0i} \cap H_{0j} \in H$ ，則 H 為具有交集封閉性(closed under intersection)的集合。Marcus et al. (1976)進一步證明，針對 $H_{0j} \subset H_{0i}$ ， $j \geq i$ 的情形，當 H_{0i} 在顯著水準為 α 時被拒絕，若且唯若對於所有的 $j \geq i$ ， H_{0j} 在顯著水準 α 之下亦被拒絕。換言之，每一個單一的虛無假設皆可用 α 顯著水準予以檢定。此一檢定方法的優點是可以控制族誤差率(Familywise error rate，簡寫為 FWE)，其中

$$\text{FWE} = \{\text{至少有一真實的 } H_{0i} \text{ 被拒絕}\}。$$

Tamhane et al. (1996)提出兩種降階檢定方法(記為 SD1 和 SD2)，Dunnnett 和 Tamhane (1998)結合兩者成一新的檢定方式，稱之為修正的降階檢定方法(記為 SD3)，而它們皆屬於封閉降階檢定。用封閉降階檢定程序鑑別右設限存活資料的最低有效劑量，集合 H 中的虛無假設通常設為 $H_{0i} : (S_0 = S_1 = \dots = S_i)$ ，對立假設設為 $H_{1i} : (S_i > S_0)$ ， $i = 1, 2, \dots, k$ ，其中 S_i 是服用第 i 個劑量水準的患者壽命之存活函數。此時最低有效劑量定義為非零劑量組的存活函數優於服用零劑量的最低劑量，即

$$\text{MED} = \min \{i : S_i > S_0, i = 1, 2, \dots, k\}。$$

假使高劑量沒有被證實有效，我們不會宣稱低劑量有效，因此，降階多重比較是從高劑量開始。令 $T_{(k_i)} = \max\{T_1, T_2, \dots, T_{k_i}\}$ 為檢定 $H_{0k_i} : (S_0 = S_1 = \dots = S_{k_i})$ 之檢定統計量，而且 $T_{(k_i)}$ 抽樣分布的上 100α 百分位數為 $t(\alpha; k_i)$ ，即 $P\{T_{(k_i)} \geq t(\alpha; k_i) | H_{0k_i}\} = \alpha$ 。第一個階段中令 $k_1 = k$ ，並且計算 $T_{(k_1)} = \max\{T_1, T_2, \dots, T_{k_1}\}$ 。當 $T_{(k_1)} < t(\alpha; k_1)$ ，便停止檢定並且接受虛無假設 $H_{0k} : (S_0 = S_1 = \dots = S_k)$ ，此時 $\hat{MED} = k+1$ ，即 MED 不在考量的劑量範圍內；否則，我們便拒絕 H_{0k} ，然後進入第二階段，檢定虛無假設 $H_{0(k-1)}$ 。歸納而言，在第 i 階段時，包含 k_i 個非零劑量水準與對照組的比較，其中 $k_i = k - i + 1$ ，對應的檢定統計量為 $T_{(k_i)} = \max\{T_1, T_2, \dots, T_{k_i}\}$ 。當 $T_{(k_i)} < t(\alpha; k_i)$ 或 $i=1$ ，便停止檢定，並且宣稱 $\hat{MED} = k_i + 1$ 或 $\hat{MED} = 1$ 。否則，繼續上述鑑別 MED。

綜合而言，此降階檢定方式在每個階段所採用的檢定統計量皆為數個統計量 T_i ， $i=1, 2, \dots, k_i$ ，的最大順序統計量。因此為順利達成檢定目的我們需求臨界點 $t(\alpha; k_i)$ ，此值的計算需仰賴此數個統計量的多變量抽樣分布或漸近多變量抽樣分布。

此外，Wright (1992) 提出利用修正的 p 值來進行降階檢定。在第 i 階段， T_1, T_2, \dots, T_{k_i} 中最大值为 $t_{(k_i)}$ ，計算 $p_i = P\{T_{(k_i)} \geq t_{(k_i)} | H_{0k_i}\}$ ，令修正的 p 值为 $p_i^* = \max(p_1, \dots, p_i)$ ，如果 $p_i^* \leq \alpha$ 且 $i > 1$ ，則 $k_{i+1} = k_i - 1$ ，然後進入下一階段；如果 $p_i^* > \alpha$ 或 $i=1$ ，便停止檢定，並且宣稱 $\hat{MED} = k_i + 1$ 或 $\hat{MED} = 1$ ，其修正的 p 值为 $p_{\hat{MED}}^*$ 。相關的檢定程序見流程圖(圖 1)。

1.2.2 信賴區間降階檢定程序

在單元配置實驗設計中，假設所得資料配適的模型為

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}, \quad j=1,2,\dots,n_i, i=0,1,\dots,k, \quad (1.1)$$

其中 μ_0 代表對照組(零劑量或服用安慰劑的平均反應)， μ_i 代表第 i 個劑量水準的平均反應， $i=1,2,\dots,k$ ，誤差項 ε_{ij} 是服從平均數為 0，變異數為 σ^2 之獨立的常態隨機變數。則第 i 個劑量水準樣本平均數 \bar{Y}_i 相互獨立且服從平均數為 μ_i ，變異數為 σ^2/n_i 的常態分布， $i=0,1,\dots,k$ 。當母體變異數 σ^2 未知，利用 S^2 估計 σ^2 ，其中

$$S^2 = \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 / \sum_{i=0}^k (n_i - 1)$$

為 σ^2 的不偏估計量， $\nu S^2 / \sigma^2$ 服從自由度為 $\nu = \sum_{i=0}^k (n_i - 1)$ 的卡方分布，並且 \bar{Y}_i 與 S^2 為獨立之統計量。若劑量反應越高代表劑量效應越佳，則最低有效劑量可定義為

$$MED = \min\{i : \mu_i > \mu_0 + \delta\},$$

其中 $\delta > 0$ 為門檻值(threshold)，代表著臨床上的顯著差異。因此，檢定統計量為

$$T_i = \frac{\bar{Y}_i - \bar{Y}_0 - \delta}{S\sqrt{1/n_0 + 1/n_i}}, \quad i=1,2,\dots,k. \quad (1.2)$$

在單元配置模式(1.1)下，Hsu 和 Berger (1999)利用(1.2)統計量，建立平均反應差異的信賴下界(lower confidence bound)

$$LCI_i = (\bar{Y}_i - \bar{Y}_0 - t_{\nu,\alpha} S\sqrt{1/n_0 + 1/n_i}), \quad i=1,2,\dots,k,$$

其中 $t_{\nu,\alpha}$ 為 t 分布之上 100α 百分位數(percentile)，並提出降階檢定程序來鑑別 MED。檢定程序見流程圖(圖 2)。若鑑別的 $MED=j^* (>2)$ ，則宣稱 $\mu_k - \mu_0 > \delta, \dots,$

$\mu_{j^*} - \mu_0 > \delta$ ，因為

$$P\{\mu_j - \mu_0 \geq \bar{Y}_j - \bar{Y}_0 - t_{v,\alpha} S \sqrt{1/n_0 + 1/n_j}, j=1, \dots, j^*-1\} \geq 1-\alpha,$$

可獲得 $\mu_j - \mu_0, j=1, 2, \dots, k$ 的信心水準為 $(1-\alpha) \times 100\%$ 的聯合信賴區間為

$$\mu_j - \mu_0 \in [\bar{Y}_j - \bar{Y}_0 - t_{v,\alpha} S \sqrt{1/n_0 + 1/n_j}, \infty), j=1, \dots, j^*-1, \mu_j - \mu_0 > \delta, j=j^*, \dots, k.$$

1.2.3 存活中位數差異或比值之信賴區間

令 $S_i(\cdot)$ 為第 i ($i=1, 2$) 組之存活函數， ξ_i 為相對應之存活中位數，即 $S_i(\xi_i) = 0.5$ 。令參數 $\tau = g(\xi_1, \xi_2)$ ， g 為某一個給定的函數。事實上第二組的存活中位數可表示成 $\xi_2 = h(\tau, \xi_1)$ ，若 $\tau = \xi_2 - \xi_1$ 則 $h(\tau, \xi_1) = \xi_1 + \tau$ ，若 $\tau = \xi_2 / \xi_1$ ，則 $h(\tau, \xi_1) = \tau \xi_1$ 。Su 和 Wei (1993) 針對 τ 的推論，建議如下估計式：

$$W(\tau, \xi_1) = \frac{(\hat{S}_1(\xi_1) - \frac{1}{2})^2}{\sigma_1^2(\hat{\xi}_1)} + \frac{(\hat{S}_2(h(\tau, \xi_1)) - \frac{1}{2})^2}{\sigma_2^2(\hat{\xi}_2)}, \quad (1.3)$$

其中 $\hat{S}_i(t)$ 為 Kaplan-Meier (1958) 存活函數估計量且 $\sigma_i^2(\hat{\xi}_i)$ 為當 $\xi_i = \hat{\xi}_i$ 時之變異數的 Greenwood (1926) 估計式， $i=1, 2$ 。在 (1.3) 的分子中， ξ_i 是干擾參數 (nuisance parameter)，因此，令 $G(\tau) = \min_{\xi_1} W(\tau, \xi_1)$ 為最小距離統計量 (minimum dispersion statistic, Basawa 和 Koul (1988))。又因為 $G(\tau)$ 的極限分布為自由度為 1 的卡方分布，記為 χ_1^2 ，所以， τ 的 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間為

$$I = \{\tau : G(\tau) < \chi_1^2(\alpha)\},$$

其中 $\chi_1^2(\alpha)$ 為卡方分布的上 100α 百分位數。

1.2.4 限制平均壽命差異之檢定

假設存活時間 T 的存活函數為 $S(t)$ ，則 T 的平均值定義為

$$\mu = \int_0^{\infty} S(t) dt \circ$$

Irwin (1949)和 Kaplan 和 Meier (1958)考量在存活時間為右設限時，限制存活時間在 $(0, L]$ 之間求得限制平均壽命(restricted mean life)：

$$\mu(L) = \int_0^L S(t) dt \circ \quad (1.4)$$

詳細的估計為將時間 $(0, L]$ 切成 I 個不相互重疊的子區間 $(t_0, t_1]$, $(t_1, t_2]$, ..., $(t_{I-1}, t_I]$ ，其中 $t_0 = 0$ 且 $t_I = L$ 。令 $\phi_i = t_i - t_{i-1}$ 且令 $\hat{S}(t_j)$ 為 S 在時間 t_j 的精算法(actuarial method)估計值，因此(1.4)的估計式為

$$\hat{\mu}(L) = \sum_{j=0}^I w_j \hat{S}(t_j) \circ$$

其中 $w_j = (\phi_{j+1} + \phi_j)/2$ ($\phi_0 = \phi_{I+1} \equiv 0$)。 $\hat{\mu}(L)$ 的變異數則是

$$V\{\hat{\mu}(L)\} = \sum_{j=1}^I w_j^2 V\{\hat{S}(t_j)\} + 2 \sum_{i < j} w_i w_j \text{cov}\{\hat{S}(t_i), \hat{S}(t_j)\} \circ$$

其中變異數 $V\{\hat{S}(t_j)\}$ 與 $\text{cov}\{\hat{S}(t_i), \hat{S}(t_j)\}$ 為 Greenwood (1926)估計式。Karrison (1987, 1997)直接應用兩組限制平均壽命的差異 $\widehat{\Delta\mu}(L) = \hat{\mu}_1(L) - \hat{\mu}_2(L)$ 比較兩處理組的療效， $\widehat{\Delta\mu}(L)$ 的標準差為 $se\{\widehat{\Delta\mu}(L)\} = [V\{\hat{\mu}_1(L)\} + V\{\hat{\mu}_2(L)\}]^{1/2}$ 。因為， $z = \widehat{\Delta\mu}(L) / se\{\widehat{\Delta\mu}(L)\}$ 的極限分布為標準常態分布，所以當 $z > z_\alpha$ 時，宣稱第一組比第二組有效，其中 z_α 為標準常態分布之上 α 百分位數。

第二章 鑑別最低有效劑量之降階檢定

假設存活時間 $T_{i1}, \dots, T_{in_i} \sim iid S_i$ ，對應的設限時間 $C_{i1}, \dots, C_{in_i} \sim iid F_i$ ， $i=0, 1, \dots,$

k ，其中 S_i 和 F_i 分別為 T_{iu} 和 C_{iu} 之存活函數。又假設 T_{iu} 和 C_{iu} 為獨立之隨機變數。

在右設限之下，我們真正觀察到的資料為 $X_{iu} = \min(T_{iu}, C_{iu})$ ，和設限指標

$\delta_{iu} = I\{T_{iu} \leq C_{iu}\}$ 。令計數過程(counting process)

$$D_i(t) = \#\{u : X_{iu} \leq t, \delta_{iu} = 1, u=1, 2, \dots, n_i\}$$

為計數第 i 組的病患在時間 t 之前的死亡人數，而其相對應的涉險過程(risk process)

$$Y_i(t) = \#\{u : X_{iu} \geq t, u=1, 2, \dots, n_i\}$$

為計數在時間 t 時第 i 組仍在涉險(仍存活或尚未設限)的病患人數。令 $S_0 < S_i$ 代表

對於所有時間 t ， $S_0(t) \leq S_i(t)$ ，且對於某些時間 t ， $S_0(t) < S_i(t)$ 。本文考慮就右設

限存活資料利用封閉降階檢定(圖 1)鑑別最低有效劑量

$$MED = \min\{i : S_i > S_0, i=1, 2, \dots, k\}。 \quad (2.1)$$

以下降階檢定中每一階的比較根據的是下述的三種不同對比，包含成對對比、組

合群組對比及階層對比。

2.1 成對對比

針對

$$H_{0i} : (S_0 = S_1 = \dots = S_i) \text{ 相對於 } H_{1i} : (S_i > S_0), i=1, 2, \dots, k,$$

的檢定問題，考慮的成對對比 WLR 檢定統計量為

$$U_i = \int_0^{t_{0i}} W_{0i}(t) \frac{Y_0(t)Y_i(t)}{Y_{0i}(t)} \left\{ \frac{dD_0(t)}{Y_0(t)} - \frac{dD_i(t)}{Y_i(t)} \right\}, \quad i=1,2,\dots,k,$$

其中 $t_{0i} = \sup\{t: Y_0(t)Y_i(t) > 0\}$ ， $Y_{0i}(t) = Y_0(t) + Y_i(t)$ ， $W_{0i}(t) = \{\hat{S}_{0i}(t)\}^\rho \{1 - \hat{S}_{0i}(t)\}^\gamma$ ，

$\rho, \gamma \geq 0$ ，是 Flaming 和 Harrington (1991) 所建議之權數， $\hat{S}_{0i}(t)$ 是合併對照組與

第 i 組樣本所估計的 Kaplan-Meier (1958) 存活函數估計量， $i=1,2,\dots,k$ 。當

$\rho = \gamma = 0$ 時， U_i 就是對數秩統計量 (Mantel, 1966)；當 $\rho = 1$ ， $\gamma = 0$ 時， U_i 就是

Peto-Prentice Wilcoxon 統計量 (記為 PPW , Peto 和 Peto (1972), Prentice (1978))。原

則上不同的風險函數型態，應使用不同的權數的 WLR 檢定。例如： LR 統計量在

風險函數成比例時有很高的檢定力； PPW 統計量則突顯風險函數在早期產生的差

異；而 $\rho = 1, \gamma = 1$ 與 $\rho = 0, \gamma = 1$ 則分別突顯風險函數在中、晚期的差異。

令

$$D_{0m}(t) = D_0(t) + D_m(t),$$

$$D_{0ml}(t) = D_0(t) + D_m(t) + D_l(t)$$

及

$$Y_{0ml}(t) = Y_0(t) + Y_m(t) + Y_l(t),$$

其中 $m \neq l = 1, 2, \dots, k$ 。再令 $N = \sum_{i=0}^k n_i$ 。Chen (1998) 推導在虛無假設 H_{0k} 之下，

$N^{-1/2}(U_1, \dots, U_k)$ 的極限分布為 k 維常態分布，其平均向量為零向量，漸近變異數共

變異數矩陣之一致估計式為 $\mathbf{S}_k^U = (s_{ml}^U / N)$ ，其中當 $m = l$ 時，

$$s_{mm}^U = \int_0^{t_{0m}} W_{0m}^2(t) \frac{Y_0(t)Y_m(t)}{Y_{0m}(t)} \left\{ 1 - \frac{\Delta D_{0m}(t) - 1}{Y_{0m}(t) - 1} \right\} \frac{dD_{0m}(t)}{Y_{0m}(t)},$$

當 $m \neq l$ 時，

$$s_{ml}^U = \int_0^{t_{0ml}} W_{0m}(t)W_{0l}(t) \frac{Y_0(t)Y_m(t)Y_l(t)}{Y_{0m}(t)Y_{0l}(t)} \left\{ 1 - \frac{\Delta D_{0ml}(t) - 1}{Y_{0ml}(t) - 1} \right\} \frac{dD_{0ml}(t)}{Y_{0ml}(t)},$$

其中 $t_{0ml} = \sup\{t : Y_0(t)Y_m(t)Y_l(t) > 0\}$ 。

為鑑別 MED，在封閉降階檢定中，第 i 階段的統計量為

$$U_{(k_i)}^* = \max(U_1^*, \dots, U_{k_i}^*), \quad (2.2)$$

其中 $U_i^* = U_i / \sqrt{s_{ii}^U}$ ， $i = 1, 2, \dots, k$ 。因此，在虛無假設 H_{0k} 之下， (U_1^*, \dots, U_k^*) 的極限

分布為 k 維常態分布，其平均向量為零向量，估計的共變異數矩陣為 $\mathbf{R}_k^U = (r_{ml}^U)$ ，

其中 $r_{mm}^U = 1$ ，及 $r_{ml}^U = s_{ml}^U / \sqrt{s_{mm}^U s_{ll}^U}$ ， $m \neq l = 1, 2, \dots, k$ 。然而，若各組具有相同的設限

分布及相同的樣本數，則 U_m^* 和 U_l^* 的漸近共變異數為 $1/2$ (Chen, 1998)。令 (Z_1, \dots, Z_{k_i})

為一個常態隨機向量，其平均向量為零向量，估計的共變異數矩陣為 $\mathbf{R}_{k_i}^U$ 。假設 $U_{(k_i)}^*$

的觀察值為 $u_{(k_i)}$ ，則其修正的 p 值為 $p_i^* = \max(p_1, \dots, p_i)$ ，其中對於 $j = 1, 2, \dots, i$ ，根

據 $U_{(k_j)}^*$ 所檢定的 p 值為

$$\begin{aligned} p_j &= P\{U_{(k_j)}^* \geq u_{(k_j)} \mid H_{0k_j}\} \approx P\{\max(Z_1, \dots, Z_{k_j}) \geq u_{(k_j)} \mid H_{0k_j}\} \\ &= 1 - P\{Z_l < u_{(k_j)}, l = 1, \dots, k_j\}. \end{aligned}$$

p 值可以利用 Gassmann et al. (2002) 的程式加以計算。

2.2 組合群組對比

若對立假設為

$$H_{2i} : (S_0 = S_1 = \dots = S_{i-1} < S_i), i = 1, 2, \dots, k,$$

我們考慮第二種形式之 *WLR* 統計量是將對照組及前 $i-1$ 處理組合併，再和第 i 個處理組進行比較。也就是考慮建構類似 Helmer 對比形式的組合群組 *WLR* 統計量：

$$G_i = \int_0^{t_i} W_{0+i}(t) \frac{Y_{0+(i-1)}(t)Y_i(t)}{Y_{0+i}(t)} \left\{ \frac{dD_{0+(i-1)}(t)}{Y_{0+(i-1)}(t)} - \frac{dD_i(t)}{Y_i(t)} \right\},$$

其中 $t_i = \sup\{t : Y_0(t)Y_1(t)\dots Y_i(t) > 0\}$ ， $D_{s+i}(t) = \sum_{j=s}^i D_j(t)$ 與 $Y_{s+i}(t) = \sum_{j=s}^i Y_j(t)$ 分別為第 s 組到第 i 組的總死亡人數及總涉險人數， $i=1, 2, \dots, k$ ，權數 $W_{0+i}(t)$ 是由對照組及前 i 個處理組合併的資料所估計。其變異數之一致估計式為

$$s_{ii}^G = \int_0^{t_i} W_{0+i}^2(t) \frac{Y_{0+(i-1)}(t)Y_i(t)}{Y_{0+i}(t)} \left\{ 1 - \frac{\Delta D_{0+i}(t) - 1}{Y_{0+i}(t) - 1} \right\} \frac{dD_{0+i}(t)}{Y_{0+i}(t)}, \quad i = 1, 2, \dots, k.$$

為鑑別 MED，令在第 i 階段降階檢定的統計量為

$$G_{(k_i)}^* = \max(G_1^*, \dots, G_{k_i}^*), \quad (2.3)$$

其中 $G_i^* = G_i / \sqrt{s_{ii}^G}$ ， $i = 1, 2, \dots, k$ 。在虛無假設 H_{0k} 之下， G_1, G_2, \dots, G_k 的共變異數為零 (Liu et al. 1993)。因此在虛無假設 H_{0k} 之下， (G_1^*, \dots, G_k^*) 的極限分布為 k 維常態分布，其平均向量為零向量，共變異數矩陣為單位矩陣。假設其觀察值為 $\mathbf{g}_{(k_i)}$ ，則其修正的 p 值為 $p_i^* = \max(p_1, \dots, p_i)$ ，其中對於 $j = 1, 2, \dots, i$ ，

$$p_j = P\{G_{(k_j)}^* \geq \mathbf{g}_{(k_j)} \mid H_{0k_j}\} \approx 1 - \{\Phi(\mathbf{g}_{(k_j)})\}^{k_j}$$

且 $\Phi(\cdot)$ 是一標準常態分布的分布函數。

2.3 階層對比

針對對立假設 H_{2i} ，我們亦可考慮階層形式之 WLR 統計量。此作法是將對照組與前 j 個處理組合併，與第 $i-j+1$ 組到第 i 組合併組比較。因此階層 WLR 統計量為

$$V_j^{(i)} = \int_0^{t_i} W_{0+i}(t) \frac{Y_{0+(j-1)}(t)Y_{j+i}(t)}{Y_{0+i}(t)} \left\{ \frac{dD_{0+(j-1)}(t)}{Y_{0+(j-1)}(t)} - \frac{dD_{j+i}(t)}{Y_{j+i}(t)} \right\}, \quad 1 \leq j \leq i \leq k. \quad (2.4)$$

於附錄 A 我們證明在虛無假設 H_{0i} 之下， $N^{-1/2}(V_1^{(i)}, \dots, V_i^{(i)})$ 的極限分布為 i 維常態分布，其平均向量為零向量，漸近變異數共變異數矩陣之一致估計式為

$\mathbf{S}_i^{V^{(i)}} = (s_{ml}^{V^{(i)}} / N)$ ，其中對於 $1 \leq j < m \leq i$ ，

$$s_{jj}^{V^{(i)}} = \int_0^{t_i} W_{0+i}^2(t) \frac{Y_{0+(j-1)}(t)Y_{j+i}(t)}{Y_{0+i}(t)} \left\{ 1 - \frac{\Delta D_{0+i}(t) - 1}{Y_{0+i}(t) - 1} \right\} \frac{dD_{0+i}(t)}{Y_{0+i}(t)},$$

且

$$s_{jm}^{V^{(i)}} = \int_0^{t_i} W_{0+i}^2(t) \frac{Y_{0+(j-1)}(t)Y_{m+i}(t)}{Y_{0+i}(t)} \left\{ 1 - \frac{\Delta D_{0+i}(t) - 1}{Y_{0+i}(t) - 1} \right\} \frac{dD_{0+i}(t)}{Y_{0+i}(t)}.$$

在第 i 階段降階檢定程序中，檢定統計量為

$$V_{(k_i)}^* = \max(V_1^{(k_i)*}, \dots, V_{k_i}^{(k_i)*}), \quad (2.5)$$

其中 $V_j^{(i)*} = V_j^{(i)} / \sqrt{s_{jj}^{V^{(i)}}}$ ， $1 \leq j \leq i$ 。因此，虛無假設 H_{0i} 之下， $(V_1^{(i)*}, \dots, V_i^{(i)*})$ 的極

限分布為 i 維常態分布，其平均向量為零向量，估計之共變異數矩陣為 $\mathbf{R}_i^V = (r_{jm}^{V^{(i)}})$ ，

其中 $r_{jm}^{V^{(i)}} = 1$ 且 $r_{jm}^{V^{(i)}} = s_{jm}^{V^{(i)}} / \sqrt{s_{jj}^{V^{(i)}} s_{mm}^{V^{(i)}}}$ ， $1 \leq j < m \leq i$ 。若各組的設限分布相同，也

就是 $F_j = F$ ， $j = 0, 1, \dots, i$ ，則 $V_j^{(i)*}$ 與 $V_l^{(i)*}$ 之漸近共變異數為

$$r_{jl}^{V^{(i)}} = \sqrt{\frac{(p_0 + \dots + p_{j-1})(p_l + \dots + p_i)}{(p_0 + \dots + p_{l-1})(p_j + \dots + p_i)}}, \quad \text{對於 } 1 \leq j \neq l \leq i.$$

若各組的樣本數又相同，則 $r_{jl}^{V^{(i)}}$ 可簡化為

$$r_{jl}^{V^{(i)}} = \sqrt{\frac{j(i-l+1)}{l(i-j+1)}}, \text{ 對於 } 1 \leq j \neq l \leq i。$$

令 (Z_1, \dots, Z_{k_i}) 是一個常態隨機向量，其平均向量為零向量，估計的共變異數矩陣為

$\mathbf{R}_{k_i}^V$ 。假設其觀察值為 $v_{(k_i)}$ ，則其修正的 p 值為 $p_i^* = \max(p_1, \dots, p_i)$ ，其中對於 $j=1,$

$2, \dots, i$,

$$\begin{aligned} p_j &= P\{V_{(k_j)}^* \geq v_{(k_j)} \mid H_{0k_j}\} \approx P\{\max(Z_1, \dots, Z_{k_j}) \geq v_{(k_j)} \mid H_{0k_j}\} \\ &= 1 - P\{Z_m < v_{(k_j)}, m = 1, \dots, k_j\}。 \end{aligned}$$

上述 p 值的計算一樣可以利用 Gassmann et al. (2002)之程式。

第三章 鑑別最低有效劑量之存活中位數差異的 條件信賴區間

在第二章鑑別 MED 是根據兩存活函數的比較，如(2.1)式，但差異必需多大才具有臨床上顯著差異？顯然在(2.1)式無法做門檻值調整來反應兩存活函數的差異。因此，我們考慮一個重要的參數即為存活中位數(median survival time)，用以了解存活分布的特性，再配合 Hsu 和 Berger (1999)提出的信賴區間降階檢定程序(1.2.2 節)鑑別 MED。此時，不但可以做門檻值的調整，亦可提供 MED 以下的處理組與對照組存活中位數差異的聯合信賴區間。然而，病人對服用的藥物劑量所產生的療效可能不同，視其病情嚴重程度或年齡等共變數而異，因此施予不同共變數病人的劑量水準需具有病人獨特性(patient specific)。所以，我們考慮的存活中位數差異的信賴區間是跟病人的共變數有關。

令 $\{(T_{ij}, C_{ij}), j=1, \dots, n_i\}, i=0, 1, \dots, k$ ，為互相獨立的存活時間及設限時間，其對應 T_{ij} 的共變數為 $q \times 1$ 維度隨機向量 $X_{i1}, \dots, X_{in_i}, i=0, 1, \dots, k$ 。假設在 X 已知情形之下， T 與 C 獨立。此時資料為 $\{(Y_{ij}, \delta_{ij}, X_{ij}), j=1, \dots, n_i\}, i=0, 1, \dots, k$ ，其中觀測到的時間為 $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ ，右設限指標為 $\delta_{ij} = I(T_{ij} \leq C_{ij})$ 。令 $S_i(t | \mathbf{x})$ 與 $\xi_i(\mathbf{x}), i=0, 1, \dots, k$ ，分別為第 i 組具共變數 \mathbf{x} 病人的條件存活函數及相對應的存活中位數。令 $N_{ij}(t) = I(T_{ij} \leq t, \delta_{ij} = 1)$ ， $\bar{N}_i(t) = \sum_j N_{ij}(t)$ 及 $J_{ij}(t) = I(Y_{ij} \geq t)$ ， $t \geq 0$ ，對於 $j=1, \dots, n_i, i=0, 1, \dots, k$ 。本章考慮修正及推廣 Su 和 Wei (1993)結果，分別在分

層或不分層的 Cox 風險模式下，建立兩組病人存活中位數差異

$$\tau_i(\mathbf{x}) = \xi_i(\mathbf{x}) - \xi_0(\mathbf{x}), \quad i = 0, 1, \dots, k,$$

的信賴區間。然後加以應用於鑑別與共變數相關的最低有效劑量

$$MED(\mathbf{x}) = \min\{i : \tau_i(\mathbf{x}) > \delta, i = 1, 2, \dots, k\},$$

其中 $\delta \geq 0$ 為門檻值。

3.1 不分層 Cox 模式

假設不同處理組內具相同共變數 \mathbf{x} 的病人與其基準病人之相對風險不一致，且與時間無關時，則可以分別就各處理組資料配適 Cox 模式，藉此了解處理間的風險比例。首先，在共變數為 \mathbf{x} 之下，於各組中考慮以下 Cox 比例風險模式

$$\lambda_i(t | \mathbf{x}) = \lambda_{0i}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_i \mathbf{x}), \quad i = 0, 1, \dots, k, \quad (3.1)$$

其中 $\lambda_{0i}(t)$ 為第 i 組之基準風險函數， $\boldsymbol{\beta}_i$ 為 $q \times 1$ 維度的未知參數， $i = 0, 1, \dots, k$ 。在此模式(3.1)之下，令 $\Lambda_{0i}(t)$ 為第 i 組之累積基準風險函數，其 Breslow (1975)估計式為

$$\hat{\Lambda}_{0i}(t) = \int_0^t \frac{d\bar{N}_i(u)}{\sum_{j=1}^n J_{ij}(u) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{X}_{ij})}, \quad i = 0, 1, \dots, k.$$

給定共變數 $\mathbf{X} = \mathbf{x}$ 之下，存活函數則透過 $\hat{S}_{0i}(t) = \prod_{u \leq t} \{1 - \hat{\Lambda}_{0i}(du)\}$ 與

$\hat{S}_i(t | \mathbf{x}) = \{\hat{S}_{0i}(t)\}^{\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{x})}$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ ，關係式估計求得。Burr 和 Doss (1993)建議

利用

$$\hat{\xi}_i(\mathbf{x}) = \sup\{t : \hat{S}_i(t | \mathbf{x}) \geq 0.5\}$$

估計 $\xi_i(\mathbf{x})$ ， $i=0, 1, \dots, k$ 。

值得注意的是，在對數部份概似函數(log partial likelihood function)估計 β_i 及推導其相關的性質時，會得到

$$S_i^{(r)}(\beta_i, t) = \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{X}_{ij}^{\otimes r} J_{ij}(t) \exp(\beta_i' \mathbf{X}_{ij}) \quad , \quad r = 0, 1, 2 \quad ,$$

$$E_i(\beta_i, t) = S_i^{(0)}(\beta_i, t)^{-1} S_i^{(1)}(\beta_i, t) \quad ,$$

$$V_i(\beta_i, t) = S_i^{(0)}(\beta_i, t)^{-1} S_i^{(2)}(\beta_i, t) - E_i(\beta_i, t)^{\otimes 2} \quad ,$$

其中對任何一個向量 \mathbf{a} ， $\mathbf{a}^{\otimes 0} = 1$ ， $\mathbf{a}^{\otimes 1} = \mathbf{a}$ 且 $\mathbf{a}^{\otimes 2} = \mathbf{a}\mathbf{a}'$ 。假設 $\int_0^t \lambda_{0i}(u) du < \infty$ 且

Anderson et al. (1993)條件 VII.2.1 (a)成立，則在觀察存活時間內 $0 \leq t \leq \tau$ ，對於 $r =$

$0, 1, 2$ ， $n_i^{-1} S_i^{(r)}(\beta_i, t) \xrightarrow{P} s_i^{(r)}(\beta_i, t)$ 上均勻收斂，其中 \xrightarrow{P} 表示機率收斂。令

$$\mathbf{e}_i(\beta_i, u) = s_i^{(0)}(\beta_i, u)^{-1} s_i^{(1)}(\beta_i, u) \quad \text{和} \quad \mathbf{v}_i(\beta_i, u) = s_i^{(0)}(\beta_i, u)^{-1} s_i^{(2)}(\beta_i, u) - \mathbf{e}_i(\beta_i, u)^{\otimes 2} \quad .$$

根據 Anderson et al. (1993)的推論 VII.2.4 及 VII.2.6，我們於附錄 C-1 證明

$\sqrt{n_i} \{\hat{S}_i(t | \mathbf{x}) - S_i(t | \mathbf{x})\}$ ， $i=0, 1, \dots, k$ ，分布收斂至

$$-S_i(t | \mathbf{x}) \exp(\beta_i' \mathbf{x}) W_i(a_i(t)) + S_i(t | \mathbf{x}) \exp(\beta_i' \mathbf{x}) \mathbf{h}_i(t | \mathbf{x})' \Sigma_i^{-1/2} \mathbf{Z}_i \quad , \quad (3.2)$$

其中 $W_i(\cdot)$ 是獨立的高斯過程， \mathbf{Z}_i 為與 $W_i(\cdot)$ 互相獨立的 $q \times 1$ 維度標準常態分布，

$$a_i(t) = \int_0^t \{s_i^{(0)}(\beta_i, u)\}^{-1} d\Lambda_{0i}(u) \quad , \quad \mathbf{h}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{e}_i(\beta_i, u)\} d\Lambda_{0i}(u) \quad ,$$

及

$$\Sigma_i = \int_0^\tau \mathbf{v}_i(\beta_i, u) s_i^{(0)}(\beta_i, u) d\Lambda_{0i}(u) \quad .$$

其平均數為 0，變異數為

$$\sigma_i^2(t|\mathbf{x}) = S_i^2(t|\mathbf{x}) \exp(2\boldsymbol{\beta}_i' \mathbf{x}) \{a_i(t) + \mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})' \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})\} ,$$

且變異數的一致估計式為

$$\hat{\sigma}_i^2(t|\mathbf{x}) = n_i^{-1} \hat{S}_i^2(t|\mathbf{x}) \exp(2\hat{\boldsymbol{\beta}}_i' \mathbf{x}) \{ \hat{a}_i(t) + \hat{\mathbf{h}}_i(t|\mathbf{x})' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \hat{\mathbf{h}}_i(t|\mathbf{x}) \} ,$$

其中

$$\hat{a}_i(t) = n_i \int_0^t \{S_i^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, u)\}^{-1} d\hat{\Lambda}_{0i}(u) ,$$

$$\hat{\mathbf{h}}_i(t|\mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{E}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, u)\} d\hat{\Lambda}_{0i}(u)$$

且

$$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i = n_i^{-1} \int_0^{\tau} \mathbf{V}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, u) S_i^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, u) d\hat{\Lambda}_{0i}(u) .$$

值得一提的是，Su 和 Wei (1993)討論之未引進共變數訊息的估計式(1.3)中，相關的變異數是在時間為估計之存活中位數那點計算，也就是 $\sigma_i^2(\hat{\xi}_i)$ ，所得之信賴區間也傾向保守。為改善此一缺失，我們考慮的變異數為存活中位數的函數。令 $\xi_i(\mathbf{x}) = h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x})\}$ 。因此考慮推廣的最小距離統計量如下：

$$G_1\{\tau_i(\mathbf{x})\} = \min_{\xi_0^*(\mathbf{x})} W_1\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} ,$$

其中

$$W_1\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} = \frac{\{\hat{S}_0(\xi_0^*(\mathbf{x})|\mathbf{x}) - 0.5\}^2}{\hat{\sigma}_0^2(\xi_0^*(\mathbf{x})|\mathbf{x})} + \frac{\{\hat{S}_i(h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}|\mathbf{x}) - 0.5\}^2}{\hat{\sigma}_i^2(h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}|\mathbf{x})} .$$

於附錄 B-1 我們推得在給定 $\mathbf{X}=\mathbf{x}$ 之下， $G_1\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 服從自由度為 1 的卡方分布，因此，存活中位數差異 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴區間 $CI_{li}(\mathbf{x})$ 為

$$CI_{li}(\mathbf{x}) = \{\tau_i(\mathbf{x}) : G_1\{\tau_i(\mathbf{x})\} < \chi_1^2(\alpha)\} , \quad (3.3)$$

其中 $\chi_1^2(\alpha)$ 為卡方分布的上 100 α 百分位數。

為利用 Hsu 和 Berger (1999) 的降階檢定程序鑑別 MED，必須先建立 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-2\alpha)\times 100\%$ 信賴區間，取其下界，事實上，此一下界即為 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴下界。因此，在不分層 Cox 模式下根據 $CI_1(\mathbf{x})$ 鑑別 MED，降階程序如圖 2 所示，此時將圖 2 的 LCI_i 代換成 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴下界即可。

3.2 分層 Cox 模式

當 $\beta_0 = \beta_1 = \dots = \beta_k = \beta$ ，模式(3.1)簡化為分層 Cox 模式如下：

$$\lambda_i(t|\mathbf{x}) = \lambda_{0i}(t) \exp(\beta' \mathbf{x}), \quad i=0, 1, \dots, k. \quad (3.4)$$

假設 $\tilde{\beta}$ 為 β 之最大部分概似估計值。給定共變數 $\mathbf{X}=\mathbf{x}$ 之下，因為

$S_i(t|\mathbf{x}) = \{S_{0i}(t)\}^{\exp(\beta' \mathbf{x})}$ ， $i=0, 1, \dots, k$ ，所以其估計式為

$$\tilde{S}_i(t|\mathbf{x}) = \prod_{u \leq t} \{1 - \tilde{\Lambda}_{0i}(du)\}^{\exp(\tilde{\beta}' \mathbf{x})}, \quad i=0, 1, \dots, k,$$

其中

$$\tilde{\Lambda}_{0i}(t) = \int_0^t \frac{d\tilde{N}_i(u)}{\sum_{j=1}^{n_i} J_{ij}(u) \exp(\tilde{\beta}' \mathbf{X}_{ij})}, \quad i=0, 1, \dots, k.$$

利用

$$\tilde{\xi}_i(\mathbf{x}) = \sup\{t : \tilde{S}_i(t|\mathbf{x}) \geq 0.5\}$$

估計 $\xi_i(\mathbf{x})$ ， $i=0, 1, \dots, k$ 。

在模式(3.4)之下， $\tilde{\beta}$ 是根據合併的 $k+1$ 組資料且把組別當分層變數估計而得，因此兩存活函數 $\tilde{S}_0(t|\mathbf{x})$ 與 $\tilde{S}_i(t|\mathbf{x})$ 相關。根據 Anderson et al. (1993) 之 VII.2.2

和 VII.2.3，於附錄 C-2 我們證明 $[\sqrt{n} \{ \tilde{S}_i(t | \mathbf{x}) - S_i(t | \mathbf{x}) \}, i=0, 1, \dots, k]$ 分布收斂至

$$-S_i(t | \mathbf{x}) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) W_i(b_i(t)) + S_i(t | \mathbf{x}) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \mathbf{k}_i(t | \mathbf{x})' \boldsymbol{\Sigma}^{-1/2} \mathbf{Z}, \quad (3.5)$$

其中 $W_i(\cdot)$ 是一維的高斯過程， \mathbf{Z} 為與 $W_i(\cdot)$ 互相獨立的 $q \times 1$ 維度標準常態分布，

$$b_i(t) = \int_0^t \{s_i^{(0)}(\boldsymbol{\beta}, u)\}^{-1} d\Lambda_{0i}(u), \quad \mathbf{k}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{e}_i(\boldsymbol{\beta}, u)\} d\Lambda_{0i}(u),$$

與

$$\boldsymbol{\Sigma} = \sum_{i=0}^k \int_0^\tau \mathbf{v}_i(\boldsymbol{\beta}, u) s_i^{(0)}(\boldsymbol{\beta}, u) d\Lambda_{0i}(u)。$$

其平均數為 0，共變異數為

$$\sigma(s, t | \mathbf{x}) = S_i(s | \mathbf{x}) S_j(t | \mathbf{x}) \exp(2\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \{ \phi_{ij} b_i(s \wedge t) + \mathbf{k}_i(s | \mathbf{x})' \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{k}_j(t | \mathbf{x}) \},$$

當 $i=j$ ，則 $\phi_{ij}=1$ ，否則， $\phi_{ij}=0$ ；代入相關的估計，共變異數之不偏估計式為

$$\tilde{\sigma}(s, t | \mathbf{x}) = n^{-1} \tilde{S}_i(s | \mathbf{x}) \tilde{S}_j(t | \mathbf{x}) \exp(2\tilde{\boldsymbol{\beta}}' \mathbf{x}) \{ \phi_{ij} \tilde{b}_i(s \wedge t) + \tilde{\mathbf{k}}_i(s | \mathbf{x})' \tilde{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1} \tilde{\mathbf{k}}_j(t | \mathbf{x}) \},$$

$$\tilde{b}_i(t) = n \int_0^t \{S_i^{(0)}(\tilde{\boldsymbol{\beta}}, u)\}^{-1} d\tilde{\Lambda}_{0i}(u),$$

$$\tilde{\mathbf{k}}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{E}_i(\tilde{\boldsymbol{\beta}}, u)\} d\tilde{\Lambda}_{0i}(u), \quad i, j = 0, 1, \dots, k,$$

且

$$\tilde{\boldsymbol{\Sigma}} = n^{-1} \sum_{i=0}^k \int_0^\tau \mathbf{V}_i(\tilde{\boldsymbol{\beta}}, u) S_i^{(0)}(\tilde{\boldsymbol{\beta}}, u) d\tilde{\Lambda}_{0i}(u)。$$

因此，為建立 $\tau_i(\mathbf{x}) = \xi_i(\mathbf{x}) - \xi_0(\mathbf{x})$ 的信賴區間，我們考慮

$$G_2\{\tau_i(\mathbf{x})\} = \min_{\xi_0^*(\mathbf{x})} W_2\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\},$$

其中

$$W_2\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} = \left(\begin{array}{c} \tilde{S}_0(\xi_0^*(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) - 0.5 \\ \tilde{S}_i(h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} | \mathbf{x}) - 0.5 \end{array} \right)' \hat{\Psi}_i^{-1}(\mathbf{x}) \left(\begin{array}{c} \tilde{S}_0(\xi_0^*(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) - 0.5 \\ \tilde{S}_i(h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} | \mathbf{x}) - 0.5 \end{array} \right),$$

且

$$\hat{\Psi}_i(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \tilde{\sigma}(\xi_0^*(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) & \tilde{\sigma}(\xi_0^*(\mathbf{x}), h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} | \mathbf{x}) \\ \tilde{\sigma}(\xi_0^*(\mathbf{x}), h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} | \mathbf{x}) & \tilde{\sigma}(h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}, h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} | \mathbf{x}) \end{pmatrix}.$$

因為兩存活函數 $\tilde{S}_0(t|\mathbf{x})$ 與 $\tilde{S}_i(t|\mathbf{x})$ 是相關的，因此 $W_2\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}$ 不再像 $W_1\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}$ 可寫成兩個二次式相加。值得注意的是，相關的變異數與共變異數 $\hat{\Psi}_i(\mathbf{x})$ 與對應之存活中位數有關。於附錄 B-2 我們證明給定 $\mathbf{X}=\mathbf{x}$ 之下， $G_2\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 服從自由度為 1 的卡方分布。因此，存活中位數差異 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴區間 $CI_{2i}(\mathbf{x})$ 為

$$CI_{2i}(\mathbf{x}) = \{\tau_i(\mathbf{x}) : G_2\{\tau_i(\mathbf{x})\} < \chi_1^2(\alpha)\}, \quad (3.6)$$

其中 $\chi_1^2(\alpha)$ 為卡方分布的上 100α 百分位數。

同樣地，為利用 Hsu 和 Berger (1999) 的降階檢定程序鑑別 MED，必須先建立 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-2\alpha)\times 100\%$ 信賴區間，取其下界，而此一下界即為 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴下界。因此，在分層 Cox 模式下則根據 $CI_2(\mathbf{x})$ 鑑別 MED，降階程序中只要將圖 2 的 LCL_i 代換成 $\tau_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴下界即可。

第四章 鑑別最低有效劑量之限制平均壽命差異的 條件信賴區間

接受不同處理的病人，可藉由存活中位數的差異了解其存活情形。但是，存活中位數只是對應存活函數為 0.5 的一個值，它忽略了存活函數下包含的訊息。此外，第二章所採用的 *WLR* 統計量只計算在每個死亡時間點上，各組死亡人數除上仍在涉險人數的差，而為考量兩個死亡時間的距離。與為更能反應存活分布的差異，我們針對右設限存活資料，利用限制平均壽命的差異比較兩組病人的存活情形，也就是觀察病人從進入試驗到時間 L 為止，視其期望平均存活時間的差異。

與第三章相同，所得資料為 $\{(Y_{ij}, \delta_{ij}, \mathbf{X}_{ij}), j=1, \dots, n_i\}$, $i=0, 1, \dots, k$ ，其中 $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ ，右設限指標為 $\delta_{ij} = I(T_{ij} \leq C_{ij})$ ， \mathbf{X}_{ij} 為對應 T_{ij} 的共變數。令 $S_i(t|\mathbf{x})$ 與 $\mu_i(\mathbf{x})$ ， $i=0, 1, \dots, k$ ，分別為第 i 組具共變數 \mathbf{x} 病人的條件存活函數及相對應的限制平均壽命，其中

$$\mu_i(\mathbf{x}) = \int_0^L S_i(t|\mathbf{x}) dt, \quad i=0, 1, \dots, k。$$

本章考慮分別在分層或不分層 Cox 風險模式下，建立兩組限制平均壽命差異

$$\Delta\mu_i(\mathbf{x}) = \mu_i(\mathbf{x}) - \mu_0(\mathbf{x}), \quad i=1, 2, \dots, k,$$

的信賴區間，再應用所求得之信賴區間鑑別與共變數相關的最低有效劑量

$$MED(\mathbf{x}) = \min\{i: \Delta\mu_i(\mathbf{x}) > \delta, i=1, 2, \dots, k\},$$

其中 $\delta \geq 0$ 為門檻值。

4.1 不分層 Cox 模式

基於 3.1 節的理由，我們在共變數 \mathbf{x} 下，於各組中考慮 Cox 比例風險模式(3.1)。

Chen 和 Tsiatis (2001)就各組分別在(3.1)模式中，建立調整共變數後兩樣本平均存活函數的限制平均壽命差異，但是我們考慮的是條件的限制平均壽命差異。於模式(3.1)之下， $\Lambda_{0i}(t)$ 與 $S_i(t|\mathbf{x})$ 以及對應的估計式皆在 3.1 節已經介紹，所以在此不再贅述。令 m_i 為第 i 組在時間 $[0, L]$ 死亡時間個數， $t_{i(1)}, t_{i(2)}, \dots, t_{i(m_i)}$ 為死亡時間。再令 $t_{i(0)} = 0$ ， $t_{i(m_i+1)} = L$ 。因此可利用

$$\hat{\mu}_i(\mathbf{x}) = \sum_{l=1}^{m_i+1} \hat{S}_i(t|\mathbf{x})(t_{i(l)} - t_{i(l-1)})$$

估計 $\mu_i(\mathbf{x})$ ，而 $\hat{S}_i(t|\mathbf{x}) = \{\hat{S}_{0i}(t)\}^{\exp(\hat{\beta}'\mathbf{x})}$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ 。 $\hat{\mu}_i(\mathbf{x})$ 不但考慮兩個死亡時間相差的距離，也計算兩條件存活函數的差異。

在(3.2)式第一部份的積分結果會收斂至隨機變數

$$G_i(\mathbf{x}) = \exp(\beta'_i \mathbf{x}) \int_0^L S_i(t|\mathbf{x}) W_i(t) dt。$$

由於 $W_i(\cdot)$ 是具有獨立增量(independent increment)的高斯過程，其變異數為 $a_i(t)$ ，

因此我們推得 $G_i(\mathbf{x})$ 為平均數 0 且變異數為

$$\text{var}\{G_i(\mathbf{x})\} = \exp(2\beta'_i \mathbf{x}) \int_0^L \int_0^L S_i(t|\mathbf{x}) S_i(u|\mathbf{x}) a_i(t \wedge u) dt du，$$

其中 $t \wedge u$ 代表 t 和 u 的最小值。 $\text{var}\{G_i(\mathbf{x})\}$ 可由

$$\psi_i(\mathbf{x}) = \exp(2\hat{\beta}'_i \mathbf{x}) \sum_{l=2}^{m_i+1} \sum_{l'=2}^{m_i+1} \hat{a}_i(t_{i(l-1)} \wedge t_{i(l'-1)}) \hat{S}_i(t_{i(l-1)}|\mathbf{x}) \hat{S}_i(t_{i(l'-1)}|\mathbf{x}) D_{il} D_{il'}，$$

估計，其中 $D_{il} = t_{i(l)} - t_{i(l-1)}$ 。

另一方面，(3.2)式第二部份的積分結果顯然為

$$\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{x}) = \exp(\boldsymbol{\beta}'_i \mathbf{x}) \int_0^L S_i(t | \mathbf{x}) \mathbf{h}_i(t | \mathbf{x}) dt ,$$

其中

$$\mathbf{h}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{e}_i(\boldsymbol{\beta}_i, u)\} d\Lambda_{0i}(u) ,$$

其估計式為

$$\hat{\mathbf{h}}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{E}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i, u)\} d\hat{\Lambda}_{0i}(u) .$$

代入相關的估計可得 $\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{x})$ 的估計式

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_i(\mathbf{x}) = \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}'_i \mathbf{x}) \sum_{l=2}^{m_i+1} \hat{S}_i(t_{i(l-1)} | \mathbf{x}) \hat{\mathbf{h}}_i(t_{i(l-1)} | \mathbf{x}) D_{il} .$$

根據上述結果得知， $\hat{\boldsymbol{\mu}}_i(\mathbf{x})$ 的極限分布為常態分布，其平均數為 $\boldsymbol{\mu}_i(\mathbf{x})$ ，變異數的

估計式為

$$\hat{\boldsymbol{\nu}}_i(\mathbf{x}) = n_i^{-1} \{ \boldsymbol{\psi}_i(\mathbf{x}) + \hat{\boldsymbol{\eta}}_i(\mathbf{x})' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i(\mathbf{x}) \} .$$

由於 W_i 互相獨立，因此， $\widehat{\Delta\boldsymbol{\mu}}_i(\mathbf{x}) = \hat{\boldsymbol{\mu}}_i(\mathbf{x}) - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0(\mathbf{x})$ 近似一常態分布，其平均數為

$\Delta\boldsymbol{\mu}_i(\mathbf{x})$ ，變異數可以

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\nu}}_{\Delta_i}(\mathbf{x}) &= n_0^{-1} \boldsymbol{\psi}_0(\mathbf{x}) + n_i^{-1} \boldsymbol{\psi}_i(\mathbf{x}) \\ &+ n_0^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_0(\mathbf{x})' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_0^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_0(\mathbf{x}) + n_i^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i(\mathbf{x})' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i(\mathbf{x}) , \quad i=1,2,\dots,k , \end{aligned}$$

估計之。則限制平均壽命差異 $\Delta\boldsymbol{\mu}_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴區間 $RM_{li}(\mathbf{x})$ 為

$$RM_{li}(\mathbf{x}) = \widehat{\Delta\boldsymbol{\mu}}_i(\mathbf{x}) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\boldsymbol{\nu}}_{\Delta_i}(\mathbf{x})} , \quad i=1,2,\dots,k . \quad (4.1)$$

利用 Hsu 和 Berger (1999) 的降階檢定程序鑑別 MED，僅需 $\Delta\boldsymbol{\mu}_i(\mathbf{x})$ 的

$(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴下界，即

$$RM_{li}(\mathbf{x}) = \widehat{\Delta\mu}_i(\mathbf{x}) - z_\alpha \sqrt{\widehat{v}_{\Delta_i}(\mathbf{x})}, \quad i=1, 2, \dots, k。$$

因此，在不分層 Cox 模式下根據 $RM_{li}(\mathbf{x})$ 鑑別 MED，降階程序如圖 2 所示，此時將圖 2 的 LCL_i 代換成信賴下界 $RM_{li}(\mathbf{x})$ 即可。

4.2 分層 Cox 模式

當不同處理組內具相同共變數 \mathbf{x} 的病人與其基準病人之相對風險一致，且與時間無關時，則可以配適分層 Cox 模式(3.3)，藉此了解處理間的風險比例。Zucker (1998)在此模式下討論調整共變數後，兩樣本限制平均壽命的差異。此節我們考慮建構兩樣本條件的限制平均壽命差異。

利用

$$\tilde{\mu}_i(\mathbf{x}) = \sum_{l=1}^{m_i+1} \tilde{S}_i(t|\mathbf{x})(t_{i(l)} - t_{i(l-1)})$$

估計 $\mu_i(\mathbf{x})$ ，而 $\tilde{S}_i(t|\mathbf{x}) = \{\tilde{S}_0(t)\}^{\exp(\tilde{\beta}'\mathbf{x})}$ ， $i=0,1,\dots,k$ 。

在(3.5)式第一部份的積分結果會收斂至隨機變數

$$H_i(\mathbf{x}) = \exp(\beta'\mathbf{x}) \int_0^L S_i(t|\mathbf{x}) W_i(t) dt。$$

由於 $W_i(\cdot)$ 是具獨立增量的高斯過程，其變異數為 $b_i(t)$ ，因此我們可推得 $H_i(\mathbf{x})$ 為平均數 0 且變異數為

$$\text{var}\{H_i(\mathbf{x})\} = \exp(2\beta'\mathbf{x}) \int_0^L \int_0^L S_i(t|\mathbf{x}) S_i(u|\mathbf{x}) b_i(t \wedge u) dt du，$$

其中 $t \wedge u$ 代表 t 和 u 的最小值，

$$S_i(t|\mathbf{x}) = \{S_{0i}(t)\}^{\exp(\beta'\mathbf{x})}， \quad b_i(t) = \int_0^t \{s_i^{(0)}(\beta, u)\}^{-1} d\Lambda_{0i}(u)。$$

$\text{var}\{H_i(\mathbf{x})\}$ 可由

$$\tilde{\psi}_i(\mathbf{x}) = \exp(2\tilde{\boldsymbol{\beta}}'\mathbf{x}) \sum_{l=2}^{m_i+1} \sum_{l'=2}^{m_i+1} \tilde{b}_i(t_{i(l-1)} \wedge t_{i(l'-1)}) \tilde{S}_i(t_{i(l-1)} | \mathbf{x}) \tilde{S}_i(t_{i(l'-1)} | \mathbf{x}) D_{il} D_{il'} ,$$

估計，其中 $b_i(t) = \int_0^t \{s_i^{(0)}(\boldsymbol{\beta}, u)\}^{-1} d\Lambda_{0i}(u)$ 及 $D_{il} = t_{i(l)} - t_{i(l-1)}$ 。

另一方面，(3.5)式第二部份的積分結果為

$$\boldsymbol{\Omega}_i(\mathbf{x}) = \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}) \int_0^L S_i(t | \mathbf{x}) \mathbf{k}_i(t | \mathbf{x}) dt ,$$

其中

$$\mathbf{k}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{e}_i(\boldsymbol{\beta}, u)\} d\Lambda_{0i}(u) ,$$

且代入其估計式 $\tilde{\mathbf{k}}_i(t | \mathbf{x}) = \int_0^t \{\mathbf{x} - \mathbf{E}_i(\tilde{\boldsymbol{\beta}}, u)\} d\tilde{\Lambda}_{0i}(u)$ 可得

$$\tilde{\boldsymbol{\Omega}}_i(\mathbf{x}) = \exp(\tilde{\boldsymbol{\beta}}'\mathbf{x}) \sum_{l=2}^{m_i+1} \tilde{S}_i(t_{i(l-1)} | \mathbf{x}) \tilde{\mathbf{k}}_i(t | \mathbf{x}) D_{il} .$$

根據上述結果及類似 4.1 節的推論得知， $\tilde{\mu}_i(\mathbf{x})$ 的極限分布為常態分布，其平均數

為 $\mu_i(\mathbf{x})$ ，變異數的估計式為

$$\tilde{v}_i(\mathbf{x}) = n^{-1} \{ \tilde{\psi}_i(\mathbf{x}) + \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_i(\mathbf{x})' \tilde{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_i(\mathbf{x}) \} .$$

由於 W_i 互相獨立，因此， $\widetilde{\Delta\mu}_i(\mathbf{x}) = \tilde{\mu}_i(\mathbf{x}) - \tilde{\mu}_0(\mathbf{x})$ 近似一常態分布，平均數為

$\Delta\mu_i(\mathbf{x})$ ，變異數可以

$$\tilde{v}_{\Delta_i}(\mathbf{x}) = n^{-1} \{ \tilde{\psi}_0(\mathbf{x}) + \tilde{\psi}_i(\mathbf{x}) + \{ \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_i(\mathbf{x}) - \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_0(\mathbf{x}) \}' \tilde{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1} \{ \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_i(\mathbf{x}) - \tilde{\boldsymbol{\Omega}}_0(\mathbf{x}) \} \} , \quad i = 1, 2, \dots, k ,$$

估計之。則限制平均壽命差異 $\Delta\mu_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間 $RM_{2i}(\mathbf{x})$ 為

$$RM_{2i}(\mathbf{x}) = \widetilde{\Delta\mu}_i(\mathbf{x}) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}_{\Delta_i}(\mathbf{x})} , \quad i = 1, 2, \dots, k . \quad (4.2)$$

一樣地，根據 Hsu 和 Berger (1999) 的降階檢定程序鑑別相關的 MED，步驟見

流程圖(圖 2)。將 $\Delta\mu_i(\mathbf{x})$ 的 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴下界，即

$$RM_{2i}(\mathbf{x}) = \widetilde{\Delta\mu}_i(\mathbf{x}) - z_\alpha \sqrt{\widetilde{U}_{\Delta_i}(\mathbf{x})}, \quad i=1,2,\dots,k,$$

取代圖 2 的 $L CI_i$ 代即可。

4.3 限制時間點之決定

限制時間點的決定沒有一定的方式，可依決策者的考量選取，但選取方法和準則必需客觀可行並且切合實務所需。本節定義

$$L_i = \sup\{t : S_i(t)G_i(t) \geq p\}, \quad 0 < p < 1, \quad i=0, 1, \dots, k,$$

其中 $G_i(t) = P\{C_i > t\}$ 為設限時間的存活函數。因此，在時間 L_i 之後第 i 組期望至少還有 $n_i S_i(L)G_i(L)$ 個病人尚在涉險中，然後再取 $L = \min\{L_0, L_1, \dots, L_k\}$ 。例如：假設當 $L=5$ 時 $S_i(L)=0.4$ ，設限時間的分布為均勻分布 $U(0,10)$ ，樣本數為 $n_i=100$ ，則在時間 $L=5$ 之後期望的涉險人數為 $100 \times 0.4 \times 0.5 = 20$ 。

此時間點的選取亦可依兩組風險函數的差異情形來決定，當風險函數差異成比例或呈晚期差異時，選擇的 L 越大，限制平均壽命的差異也越大；當風險函數差異發生在早期，則應選擇較小的 L ，避免當後期的風險無差異或風險函數交叉產生差異互相抵銷，而無法顯現出存活時間差異。但是，選擇的 L 也不宜過大，導致還在涉險的人數過少，而使得估計的存活函數的變異數過大。

第五章 模擬研究

5.1 封閉降階檢定的模擬研究

本節利用模擬研究比較成對(2.2)、組合群組(2.3)及階層(2.5)WLR 檢定，分別記為 U 、 G 及 V ，的實驗誤差率(EWE，在 H_{0k} 下錯誤鑑別 MED 的機率)、族誤差率(FWE，低估 MED 的機率)、檢定力(power，正確鑑別 MED 的機率)及偏誤(bias， $E(\hat{MED})-MED$)。

本論文考慮 $k=3$ 和 4 個處理組和一個對照組，在 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n = 10$ ，30 和 50 之下計算 EWE；在 $n=30$ 和 50 之下計算 FWE、檢定力和偏誤。所考量的存活函數為 Weibull 分布， $S(t) = e^{-(t/\theta)^2}$ ， $t > 0$ ，及 Lognormal 分布，設限分布為 $U(0, r)$ 。在 EWE 研究中，模擬存活函數的分布是尺度參數(scale parameter)為 1，形狀參數(shape parameter)為 2 的 Weibull 分布，此時 $r = 4.41$ 及 1.745 時，所對應之設限機率分別為 0.2 及 0.5；且模擬存活函數的分布平均數為 0、變異數 0.5 的 Lognormal 分布，此時 $r = 6.381$ 及 2.297 時，所對應之設限機率分別為 0.2 及 0.5。在 FWE、檢定力和偏誤之研究，模擬存活函數的分布是形狀參數為 2，但不同尺度參數 θ_i ， $i = 1, \dots, k$ ，的 Weibull 分布，及變異數為 0.5，但不同平均數 θ_i 的 Lognormal 分布， $i = 1, \dots, k$ 。劑量反應的配置包含順序型態(ordered pattern)及傘狀型態(umbrella pattern)。

模擬次數為 10,000 次，因此，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 下，族誤差率估計量的標

準誤約為 $0.002 (\approx \sqrt{(0.05)(0.95)/10,000})$ ，檢定力估計量的最大標準誤差約為 $0.005 (\approx \sqrt{(0.5)(0.5)/10,000})$ 。因為 EWE 的表現在 $k=3$ 和 4 很相似，因此只於表 2 列出 $k=4$ 的結果。而且由於在 FWE，power 和 bias 在 $k=3$ 和 4 ， $n=30$ 和 50 表現相似，所以只於表 3~5 列出 FWE，power 和 bias 在 $k=4$ 及 $n=50$ 的結果。當 $MED=1$ 時，FWE 為零，所以省略不列，若鑑別之 MED 不在 3 或 4 個劑量水準內，則令 $M\hat{E}D=4$ 或 5 。因為偏誤有正有負，這裡是計算平均的偏誤絕對值。

由表 2 可看出，當樣本數等於或大於 30，所有檢定之 EWE 皆控制在合理範圍內。當樣本數等於 10， U 與 V 之 PPW 檢定仍然維持他們的 EWE。然而對於小樣本而言， G 之 LR 及 PPW 檢定傾向保守外， U 與 V 之 LR 檢定沒有控制他們的 EWE。此外，由表 3 可得知，所有的檢定之 FWE 皆控制在合理範圍內。

由表 4 及表 5 檢定力及偏誤表現得知，在分布為 Weibull 時， LR 檢定的表現優於 PPW 檢定，但在 Lognormal 分布時， PPW 檢定則優於 LR 檢定。因為 Weibull 分布之風險函數成比例，而 Lognormal 分布的風險差異是呈現在早期。 V 在劑量反應為順序型態時表現最佳，但是在傘狀型態時表現就比較差，尤其是當劑量反應嚴重銳減時。一般而言，當 $MED=1$ 時， U 比 G 具有較高之檢定力；然而當 $MED>1$ 時， G 之檢定力則比 U 高。

綜合而言，當每一劑量水準的樣本數大於 30 時，三種 WLR 檢定之 EWE 及 FWE 皆獲得控制。就檢定力及偏誤的表現來看，當劑量反應為順序型態時，建議使用 V ；在傘狀型態時，則建議使用 U 或 G 。事實上，若真正的 MED 比較靠近

低劑量水準時， U 是比較適合的檢定；但如果真正的 MED 比較靠高劑量水準時，建議採用 G 來鑑別 MED。

5.2 兩樣本信賴區間的模擬研究

本節利用模擬研究比較 $CI_1(x)$ (3.3)、 $CI_2(x)$ (3.6) 與 Kim (2001) 提出的方法，記為 CI_{K_1} 及 CI_{K_2} ，其兩樣本存活中位數差異的 $(1-\alpha)\times 100\%$ 信賴區間之覆蓋機率 (coverage probability) 及平均區間長度 (expected confidence length) 的表現。我們考慮分層與不分層 Cox 模式，含有一個共變數 X 或兩個共變數 $\mathbf{X} = (X_1, X_2)$ ， X_1 與 X_2 的分布皆為 $U(0, 1)$ 且互相獨立。Kim (2001) 考慮的信賴區間是分別在基準病人共變數為 $x = 0.5$ 或 $x_1 = x_2 = 0.5$ (CI_{K_1}) 及調整所有病人的共變數之平均存活函數 (CI_{K_2}) 之下所建立。為了解不同的共變數 x 如何影響信賴區間的表現，在模擬研究中亦考慮 $CI_1(0.8)$ 和 $CI_2(0.8)$ 或者 $CI_1(0.5, 0.8)$ 和 $CI_2(0.5, 0.8)$ 。

模擬存活資料為服從不同尺度參數與形狀參數的 Weibull 分布，其存活函數為

$$S_{0i}(t) = \exp(-\alpha_i t^{\gamma_i}), \quad i=1, 2,$$

其中， $\alpha_i > 0, \gamma_i > 0$ ，分別為 Weibull 分布的尺度參數與形狀參數。考慮分層 Cox 模式包含一個共變數，迴歸係數 $\beta = 1.0$ 及兩個共變數，迴歸係數 $\beta' = (1.0, 1.0)$ ，但不同的 (α_i, γ_i) ， $i=1, 2$ ，如下所列：

- I. $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.20, \gamma_1 = \gamma_2 = 1.25$
- II. $\alpha_1 = 0.25, \alpha_2 = 0.10, \gamma_1 = \gamma_2 = 1.25$

III. $\alpha_1 = 0.09$, $\alpha_2 = 0.12$, $\gamma_1 = 1.75$, $\gamma_2 = 1.25$

IV. $\alpha_1 = 0.35$, $\alpha_2 = 0.09$, $\gamma_1 = 0.75$, $\gamma_2 = 1.5$

值得注意的是，在模式 I 或 II 之下，兩組的風險跟時間無關。然而，在模式 III 或 IV 之下，兩組的風險跟時間有關。事實上，由於 $\gamma_1 < 1$ 及 $\gamma_2 > 1$ ，在模式 IV 之下，兩組的風險函數甚至呈現交叉情形。另一方面，包含一個共變數的不分層 Cox 模式為 $\beta_1 = 4.0$ 和 $\beta_2 = 1.0$ 及包含兩個共變數的不分層 Cox 模式為 $\beta'_1 = (1.0, 1.0)$ 和 $\beta'_2 = (1.0, 4.0)$ ，但 (α_i, γ_i) , $i=1, 2$ ，如 I-IV 所列，稱為 V-VIII。基準存活函數分布與給定共變數 $x=0.8$ 之存活函數分布繪於圖 3 和圖 4。

每一模式的模擬次數為 5,000 次，兩處理組的樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，設限分配由 $U(0, 20)$ 分配生成，模式 I-VIII 之平均設限比例介於 17% ~ 25%。根據模擬的雙樣本存活資料分別求出與共變數有關存活中位數差異的 95% 和 90% 信賴區間，然後計數 5,000 個區間包含真正存活中位數差異的比率，藉以估計信賴區間的覆蓋機率及其平均區間長度。因此，在信心水準 95% (90%) 之下，覆蓋機率估計量的標準誤差約為 0.003 (0.004)。模擬結果列於表 6~9。

由表 6 和表 8 的結果得知，原本就針對分層 Cox 模式所設計的信賴區間 CI_{K_1} 、 CI_{K_2} 、 $CI_2(0.5)$ 和 $CI_2(0.8)$ 或 $CI_2(0.5, 0.5)$ 和 $CI_2(0.5, 0.8)$ 在模式 I-IV 之下，皆能維持其信心水準(confidence level)，但是在不分層 Cox 模式 V-VIII 之下便無法達到事先給定的信心水準。另一方面，不管在分層 Cox 模式還是不分層 Cox 模式， $CI_1(0.5)$ 、 $CI_1(0.8)$ 、 $CI_1(0.5, 0.5)$ 和 $CI_1(0.5, 0.8)$ 都能合理的控制其信心水準。

表 7 和表 9 的結果指出在分層 Cox 模式 I-IV 之下， $CI_2(0.5)$ 和 $CI_2(0.5, 0.5)$ 的平均區間長度與 CI_{K_1} 和 CI_{K_2} 不相上下。在這些模式中， CI_1 和 CI_2 有相當的覆蓋機率表現，但是 CI_2 的平均區間長度較 CI_1 短，主要是因為 CI_2 原本就適用於分層 Cox 模式。然而，在不分層 Cox 模式 V-VIII 之下， CI_2 顯的比 CI_{K_1} 和 CI_{K_2} 差。此外，當共變數由 0.5 增加到 0.8 時， CI_1 與 CI_2 在模式 I-VIII 之下的平均區間長度皆變短。這可能是因為 β 為正數，當共變數 x 增加時，存活函數 $\hat{S}(t|0.8)$ 比 $\hat{S}(t|0.5)$ 來的陡，因而其變異數亦變小，導致區間寬度變窄。為說明此現象，我們根據一筆模擬自存活分布為 $(\alpha, \gamma) = (0.2, 1.25)$ 的 Weibull 分布， $\beta = 4.0$ ，樣本數為 100 的資料，利用 Lin, Fleming 和 Wei (1994) 方法估計 $S(t|0.5)$ 與 $S(t|0.8)$ 的信賴束並繪於圖 5。由圖中可看出， $\xi(0.5)$ 的可能範圍為 $(1.95, 4.53)$ 比 $\xi(0.8)$ 的可能範圍 $(0.81, 1.37)$ 來的寬。

歸納而言，原本針對分層 Cox 模式所設計的信賴區間 CI_2 之覆蓋機率在真正的模式為不分層 Cox 模式時，傾向於低估。此外，針對不分層 Cox 模式所提之信賴區間 CI_1 ，在水準的表現上較穩健，不易受共變數的改變影響，但是當共變數遠離基準共變數時，其平均區間長度會傾向較短。

5.3 信賴區間降階檢定的模擬研究

本節利用模擬分別研究信賴區間 CI_1 (3.3) 和 CI_2 (3.6) 及 RM_1 (4.1) 和 RM_2 (4.2) 的實驗誤差率 (EWE)、族誤差率 (FWE)、檢定力 (power) 及偏誤 (bias)。同上節，我

們考慮分層與不分層 Cox 模式，共變數 X 為 $U(0, 1)$ 且基準病人共變數為 $x=0.5$ 。

為了解共變數 x 如何影響信賴區間的表現，在模擬研究中亦考慮 $x=0.8$ 。

本文考慮 $k=3$ 個處理組和一個對照組，在各組樣本數皆為 100 之下計算 EWE、FWE、檢定力和偏誤。在 EWE 研究中，模擬各組存活函數的分布為 Weibull， $(\alpha, \gamma) = (0.2, 1.25)$ 及 $(0.2, 1.5)$ ，且考慮 Cox 模式共變數之迴歸係數為 $\beta=1.0$ 與 $\beta=2.0$ 。在 FWE、檢定力和偏誤之研究，模擬存活函數為 Weibull 分布如下：

- I. $\gamma_i=1.25$ ， $\beta_i=1.0$ ，但不同尺度參數 α_i ， $i=1, 2, \dots, k$
- II. $\gamma_i=1.25$ ， $\beta = (2, 1, 1, 1)$ ，但不同尺度參數 α_i ， α_i 配置同 I
- III. 不同形狀參數 γ_i 與尺度參數 α_i ，但 α_i 配置同 I 且 $\beta_i=1.0$ ， $i=1, 2, \dots, k$
- IV. $\beta = (2, 1, 1, 1)$ ， α_i 與 γ_i 皆不同， α_i 配置同 I， γ_i 配置同 III， $i=0, 1, \dots, k$ 。

值得注意的是，模式 I、III 為分層 Cox 模式，而模式 II、IV 為不分層 Cox 模式。

劑量反應的配置包含順序型態(ordered pattern)及傘狀型態(umbrella pattern)，且令門檻值 $\delta=0$ 。

另外，限制時間點選取 $L=3.5$ 及 $L=4.0$ 做比較，在對照組的存活分布為 Weibull $(0.2, 1.25)$ 之下，存活機率分別約為 0.38 和 0.32，而期望還在涉險的人數分別約為 30 和 25 人。模擬次數為 10,000 次，顯著水準為 $\alpha=0.05$ 。於表 10~16 列出 CI_1 與 CI_2 的 EWE、FWE、power 和 bias 的， RM_1 和 RM_2 結果則列於表 17~23。由於模式 II 和 IV 在 $x=0.8$ 時 $MED=1$ ，因此 $FWE=0$ 省略不列。

由表 10 之 EWE 可看出，信賴區間 $CI_1(0.5)$ 與 $CI_2(0.5)$ 皆維持其水準，但 $CI_1(0.8)$

與 $CI_2(0.8)$ 在第一種模式下的 EWE 有偏低的情形。此外，由表 11 與表 12 可得知，在分層 Cox 模式(I 和 III)時， CI_1 與 CI_2 的 FEW 較低。在不分層 Cox 模式(II 和 IV)下， $CI_2(0.5)$ 的 FWE 超過顯著水準。

由表 13 ~ 16 檢定力與偏誤表現得知，在分層 Cox 模式下(I 和 III)， $CI_2(0.5)$ 的表現不輸於 $CI_1(0.5)$ 。當共變數 x 由 0.5 增加到 0.8 時， $CI_2(0.8)$ 比 $CI_1(0.8)$ 更具檢定力。另一方面，不分層 Cox 模式下(II 和 IV)的檢定力與偏誤表現結果顯示， $CI_2(0.5)$ 比 $CI_1(0.5)$ 有較高的檢定力，但是 $CI_2(0.5)$ 的 FWE 並沒有獲得控制。然而，當共變數 x 由 0.5 增加到 0.8 時， $CI_1(0.8)$ 比 $CI_2(0.8)$ 的表現好。因此，在不分層 Cox 模式下應採用 CI_1 鑑別 MED 較為恰當。

此外，由表 17 的結果得知，不管在 $x=0.5$ 或 0.8，或是 $L=3.5$ 或 4.0， RM_1 和 RM_2 的 EWE 都能控制在合理的範圍內。由表 18 及表 19 之 FWE 的表現可得知，在分層 Cox 模式(I 和 III)中，除了幾個劑量反應為傘狀型態的 FWE 較低外，其餘的 FWE 皆控制在合理的範圍內。但是在不分層 Cox 模式(II 和 IV)下， $RM_2(0.5)$ 的 FWE 無法獲得控制。

由表 20~ 23 檢定力及偏誤表現得知，在分層 Cox 模式下(I 和 III)， RM_2 的表現優於 RM_1 ，而且 $L=4.0$ 的檢定力比 $L=3.5$ 的檢定力更好。當共變數 x 由 0.5 增加到 0.8 時， $RM_2(0.8)$ 比 $RM_1(0.8)$ 更具檢定力。此外，不分層 Cox 模式下(II 和 IV)的檢定力與偏誤表現結果顯示， $RM_2(0.5)$ 比 $RM_1(0.5)$ 有較高的檢定力，但是由於 $RM_2(0.5)$ 的 FWE 並沒有控制其水準，因此不能說 $RM_2(0.5)$ 在模式 II 和 IV 之下較

好。然而，當共變數 x 由 0.5 增加到 0.8 時， $RM_1(0.8)$ 的表現優於 $RM_2(0.8)$ 。此外， $L=4.0$ 的檢定力比 $L=3.5$ 的檢定力更好。

值得注意的是， CI_1 與 CI_2 的 FWE 偏低，但是 RM_1 與 RM_2 的 FWE 較能維持其水準。此外，當 $L=3.5$ 時， RM_1 與 RM_2 檢定力的表現與 CI_1 與 CI_2 不相上下，但 $L=4.0$ 時， RM_1 與 RM_2 比 CI_1 與 CI_2 更具檢定力。

綜合而言， CI_1 與 RM_1 的表現不管在分層或不分層 Cox 模式皆能穩健的維持 EWE 和 FWE，且其檢定力及偏誤亦具有競爭力。除非能確定資料適合用分層 Cox 模式來描述，否則建議採用 CI_1 與 RM_1 。值得注意的是，模式 I 和 II 的風險函數差異成比例，模式 III 和 IV 的風險函數呈晚期差異，所以 $L=4.0$ 會比 $L=3.5$ 較具檢定力。因此，限制時間點 L 的選擇可依風險函數差異的型態來決定，但是若 L 選的過大，在時間 L 之後還在涉險的人數不足，可能導致估計的存活函數的變異數不穩定。

第六章 資料分析

6.1 前列腺癌資料

引用 Byar 和 Corle (1977)之前列腺癌(prostate cancer)資料。此一臨床實驗旨在研究接受不同處理的前列腺癌病人的存活機率是否有異。前列腺癌病人進入此一試驗後，被隨機分配接受對照組(服用安慰劑(placebo)或無雌激素 Diethylstilbestrol (DES))或 DES 劑量分別為 0.2 mg、1.0 mg 和 5.0 mg 的處理組，然後觀察其死亡時間。若觀察期結束，病患尚未死亡，或因其他原因死亡，則記錄病患從接受治療到實驗截止的時間為設限時間。實驗中前列腺癌病患共 479 人，其中對照組或第 0 組有 120 人，第 1 組(0.2 mg)有 120 人，第 2 組(1.0 mg)有 118 人，另有 121 人在第 3 組(5.0 mg)。這四組資料的 Kaplan-Meier (1958)存活函數估計繪於圖 6，WLR 統計量、估計的 MED 及修正的 p 值則列於表 2。由圖 6 可觀察出第 0 組和第 1 組的存活函數有交叉的現象，第 2 組存活機率最高，第 3 組反而沒有第 2 組好。以下兩節分別利用檢定與信賴區間方法鑑別 MED。

6.2 檢定方法的應用

利用封閉降階檢定方式，首先計算成對 LR 統計量 $u_{(3)} = u_{(2)} = 2.203$ 和 $u_{(1)} = -0.772$ ，其對應的 p 值為 $p_1 = P\{U_{(3)}^* \geq 2.203 | H_{03}\} \approx 0.036$ ， $p_2 = P\{U_{(2)}^* \geq 2.203 | H_{02}\} \approx 0.026$ 及 $p_3 = P\{U_{(1)}^* \geq -0.772 | H_{01}\} \approx 0.780$ 。因此，鑑別的 MED 為 2 (1.0 mg 雌激素)，

所對應之修正的 p 值為 $p_2^* = 0.036$ 。根據成對 PPW 統計量鑑別的 MED 也是 2 (1.0 mg 雌激素)，但修正的 p 值為 0.040。

組合群組 LR 統計量為 $g_{(3)} = g_{(2)} = 2.815$ 和 $g_{(1)} = -0.772$ ，其對應的 p 值為 $p_1 = P\{G_{(3)}^* \geq 2.815 | H_{03}\} \approx 0.007$ ， $p_2 = P\{G_{(2)}^* \geq 2.815 | H_{02}\} \approx 0.005$ 和 $p_3 = P\{G_{(1)}^* \geq -0.772 | H_{01}\} \approx 0.780$ 。因此，鑑別的 MED 為 2 (1.0 mg 雌激素)，所對應之修正的 p 值為 0.007。組合群組 PPW 統計量鑑別的 MED 也是 2 (1.0 mg 雌激素)，但修正的 p 值為 0.008。

最後，根據階層 LR 統計量進行封閉降階檢定。階層 LR 統計量為 $v_{(3)} = 2.992$ ，計算的 p 值為 $p_1 = P\{V_{(3)}^* \geq 2.992 | H_{03}\} = 0.004$ ，因此下一步為 $k_2 = 2$ 。因為 $v_{(2)} = 2.815$ ， $p_2 = P\{V_{(2)}^* \geq 2.815 | H_{02}\} = 0.005$ ，因此進入下一步 $k_3 = 1$ 。現在計算得 $p_3 = P\{V_{(1)}^* \geq -0.772 | H_{01}\} \approx 0.780$ ，所以我們鑑別的 MED 為 2 (1.0 mg 雌激素)，對應之修正的 p 值為 0.005。此外，階層 PPW 統計量鑑別的 MED 也是 2 (1.0 mg 雌激素)，修正的 p 值亦為 0.005。

由上述結果發現，三種 WLR 檢定鑑別的 MED 皆為 1.0 mg 雌激素，顯示前列腺病患接受 1.0 mg 雌激素足以延長存活時間。值得一提的是，病患的存活時間不只受劑量不同影響，亦可能受其他共變數影響，但是我們無法在 WLR 統計量中引入共變數的訊息。

6.3 信賴區間的應用

將修正的 Su 和 Wei (1993)方法應用於前列腺癌資料分析，利用信賴區間逐步降階程序(圖 2)鑑別 MED。第 1~3 組與第 0 組病人第 85 百分位數存活時間的差異分別為-3.76，17.25 和 8.50 (月)，對應的 95%信賴下界分別為-15.0，-4.0 和-2.0。令 $\delta=0$ ，因此降階第一步第 3 組與第 0 組比較結果顯示，信賴下界-2.0 低於 0，因此宣稱 5.0 mg 雌激素與對照組病人第 85 百分位數存活時間的差異大於-2.0 且鑑別的 MED 大於 5.0 mg。

此資料亦包含病人的共變數訊息，為了解共變數對前列腺癌病人存活時間的影響，我們挑選最顯著的共變數：腫瘤大小(size of primary tumor，簡稱 SZ，單位： cm^2)加以分析討論。圖 7 顯示估計的 Kaplan-Meier 存活函數有相交情形，所以利用劑量組別組與共變數 SZ ($\text{SZ} \leq 20$ 和 $\text{SZ} > 20$)配適單一 Cox 模式是不恰當的。接著在各組配適的 Cox 模式中加入與時間相關的共變數 $\text{SZ} \times t$ ，其參數檢定的 p 值分別為 0.42，0.10，0.31 與 0.82。表示 SZ 不會隨著時間經過影響病人的相對風險。接著將各組配適 Cox 模式，所得參數估計與其標準誤(standard error，簡記為 s.e.)分別為 $\hat{\beta}_0=0.052$ (s.e.=0.011)， $\hat{\beta}_1=0.052$ (s.e.=0.011)， $\hat{\beta}_2=0.059$ (s.e.=0.017)及 $\hat{\beta}_3=0.045$ (s.e.=0.011)。卡方檢定 $H_0: \beta_0 = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3$ 所得之 p -value 為 0.910，表示可以考慮配適分層 Cox 模式，配適結果為 $\tilde{\beta}=0.051$ (s.e.=0.02)。因此我們在分層 Cox 模式下分析此資料。

在給定不同 SZ 之下，為了與上述沒有考慮共變數的結果比較，我們估計第

1~3 組與第 0 組病人的第 85 百分位數存活時間差異的 95% 信賴下界，並繪圖於圖 8。根據圖 2 降階程序鑑別 MED，圖中之信賴下界建議，給定病人的 $SZ \leq 9$ ，鑑別的 MED 是 2 (1.0 mg 雌激素)。換句話說，病情不是太嚴重的病人，服用 1.0 mg 雌激素可以延長其壽命。但是給定病人的 $SZ > 9$ ，鑑別的 MED 是大於 5.0 mg 雌激素，也就是不在考慮的劑量範圍內。

此外，當給定 $SZ \geq 30$ 後，可求得每組存活中位數，因此估計第 1~3 組與第 0 組病人存活中位數差異之 95% 信賴下界，結果繪於圖 9。再次根據信賴區間降階程序鑑別 MED，圖中之信賴下界建議，給定病人的 $30 \leq SZ \leq 39$ ，鑑別的 MED 是 1.0 mg 雌激素。但是給定病人的 $SZ > 39$ ，鑑別的 MED 是大於 5.0 mg 雌激素，也就是不在考慮的劑量範圍內。由以上兩個結果發現，給定相同 SZ 的病人，根據不同的存活百分位數差異衡量之下，對其有效的最低劑量亦不同。例如：病人的 SZ 為 30 時，根據第 85 百分位數存活時間差異的 95% 信賴下界鑑別的 MED 是大於 5.0 mg 雌激素。然而，根據存活中位數差異之 95% 信賴下界鑑別的 MED 則是 1.0 mg 雌激素。因此，比較的基準不同，結果也會不一樣。

另一方面，針對 4.3 節選取限制時間 L 的方法，估計兩組病人的限制平均壽命差異的信賴下界。當 $L=40$ (月) 時，各組存活函數估計值大約為 45%，且涉險人數至少 50 人。因此在 $L=40$ 之下計算第 1~3 組與第 0 組病人限制平均壽命的差異，根據信賴區間降階檢定程序的結果發現，給定任何病人的 SZ，鑑別的 MED 皆大於 5.0 mg 雌激素。當 L 為 50 時，各組存活函數估計值大約為 38%，且涉險人數

至少 40 人。由限制平均壽命差異的 95%信賴下界發現，給定病人之 $SZ \leq 53$ ，鑑別的 MED 為 1.0 mg 雌激素，結果繪圖 10。而給定病人的 $SZ > 53$ 時，鑑別的 MED 是大於 5.0 mg 雌激素，也就是不在考慮的劑量範圍內。換言之，給定病人之 $SZ \leq 53$ ，服用 1.0 mg 雌激素的病人在未來 50 個月的平均壽命，比不服藥的病入的平均壽命長。由圖 6 可見病人的存活函數差異在中後期，所以當 $L=50$ 時才偵測出差異。

由以上結果發現，病人的腫瘤大小不同會影響 MED 鑑別結果。我們若忽略了病人的重要共變數時，易導致所得結論不一致。根據與共變數有關的存活百分數差異比較不同劑量組差異時，考量不同的百分位數所鑑別的 MED 雖然相同，但是，給定病人的共變數範圍卻不同。此外，在比較不同處理的療效時，限制平均壽命比存活百分位數提供的訊息多，更能將差異顯現出來。我們亦發現，利用信賴區間方法鑑別 MED 允許設定門檻值 δ ，但是 WLR 檢定無法做此調整，因此信賴區間方法在實務上的應用較具彈性。

第七章 結 論

本文主要探討右設限存活資料的最低有效劑量之鑑別。本文首先第二章介紹根據成對對比 *WLR*、組合群組對比 *WLR* 及階層對比 *WLR*，利用封閉降階檢定程序鑑別相關的最低有效劑量。模擬結果顯示，階層比較 *WLR* 在劑量反應為順序型態時表現最佳，但是在傘狀型態時表現就比較差，尤其是當劑量反應嚴重銳減時。此外，當 $MED=1$ 時，成對對比 *WLR* 比組合群組對比 *WLR* 具有較高之檢定力；然而當 $MED>1$ 時，組合群組對比 *WLR* 之檢定力則比成對對比 *WLR* 高。

針對病患的存活時間受劑量不同及共變數影響的情形，我們利用分層及不分層 Cox 比例風險模式，建立兩處理組病人的存活中位數及限制平均壽命差異之條件信賴區間。就雙樣本的模擬結果顯示，原本針對分層 Cox 模式所設計的信賴區間之覆蓋機率在真正的模式為不分層 Cox 模式時，低於設定的信心水準。此外，針對不分層 Cox 模式所提之信賴區間，在維持信心水準的表現上較為穩健，不易受共變數的改變影響，但是當共變數遠離基準共變數時，其平均區間長度會比在基準共變數之下的長度短。另外，除非我們能確定分層 Cox 模式是合適的，否則建議在不分層 Cox 模式下建立條件信賴區間。

本文應用上述雙樣本問題的信賴區間，透過封閉降階檢定，鑑別與共變數有關的 MED 。由模擬結果得知，在不分層 Cox 模式下的鑑別方法，不管在分層或不分層 Cox 模式之下皆能穩健的維持實驗及族誤差率，其檢定力與偏誤亦具有競爭

力。因此，若分層 Cox 模式具有疑慮時，本文建議採用在不分層 Cox 模式下建立的 MED 鑑別方法。

上述三種衡量存活分布差異的統計量各有優缺點。*WLR* 統計量是一般比較存活函數差異最普遍使用的方法且計算方便，但他並沒有考量兩個死亡時間的距離，亦無法加入門檻值的調整，能提供的訊息因此較有限。存活中位數則是對應存活函數為 0.5 的一個值，但是在現今醫療技術進步發達的時代，往往試驗結束後尚有超過一半以上的病人還活著，因此存活中位數不見得存在，我們只能衡量更高百分位數的差異。然而，限制平均壽命不但考量兩個死亡時間的距離，且涵蓋了存活函數之下的訊息，只要能客觀合理的選個限制時間點做比較，必定更能反應出平均存活時間的差異。此外，施予藥物治療時必需考量病人的獨特性，因此引進共變數的訊息再進行 MED 的鑑別是有必要的。

參 考 文 獻

- Anderson, P. K., Borgan, O., Gill, R. D. and Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer, New York.
- Basawa, I.V. and Koul, H.L. (1988). Large-sample statistics based on quadratic dispersion. *International Statistical Review* **56**, 199-219.
- Breslow, N. E. (1975). Analysis of survival data under the proportional hazards model. *International Statistical Review* **43**, 45-58.
- Bretz, F., Hothorn, L.A. and Hsu, J.C. (2003). Identifying effective dose and/or safe doses by stepwise confidence intervals for ratios. *Statistics in Medicine* **22**, 847-858.
- Brookmeyer, R. and Crowley, J. (1982). A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* **38**, 29-41.
- Burr, D. and Doss, H. (1993). Confidence bands for the median survival time as a function of the covariates in the Cox model. *Journal of the American Statistical Association* **88**, 1330-1340.
- Byar, D.P. and Corle, D.K. (1977). Selecting optimal treatment in clinical trials using covariate information. *Journal of Chronic Disease* **30**, 445-459.
- Chen, P.Y. and Tsiatis, A.A. (2001). Causal Inference on the difference of two restricted mean lifetime between two groups. *Biometrics* **57**, 1030-1038.
- Chen, Y.I. (1998). Simple-tree weighted logrank tests for right-censored data. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* **50**, 311-324.
- Chen, Y.I. (1999). Nonparametric identification of the minimum effective dose. *Biometrics* **55**, 1236-1240.
- Chen, Y. I. and Jan, S.L. (2002). Nonparametric identification of the minimum

- effective dose for randomized block design. *Communications in Statistics — Simulation & Computation*, **31**, 301-312.
- Cox D.R. (1972). Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* **34**,187-220.
- Dabrowska, D.M. and Doksum, K.A. (1987). Estimates and confidence intervals for median and mean life in the proportional hazard model. *Biometrika* **74**, 799-807.
- Dunnett, C.W. and Tamhane, A.C. (1998). Some new multiple-test procedures for dose finding. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **8**, 353-366.
- Emerson, J.D. (1982). Nonparametric confidence intervals for the median in the presence of right censoring. *Biometrics* **38**, 17-27.
- Fleming, T.R. and Harrington, D.P. (1991). *Counting process and survival analysis*. Wiley, New York.
- Gassmann, H.I., Deák, I., Szántai, T. (2002). Computing multivariate normal probabilities: A new look. *Journal of Computational and Graphical Statistics* **11**, 920-949.
- Greenwood, M. (1926). The natural duration of cancer. *Reports on public health and medical subjects* **33**, 1-26. London: Her Majesty's Stationery Office.
- Hsu, J.C. and Berger, R.L. (1999). Stepwise confidence intervals without multiplicity adjustment for dose-response and toxicity studies. *Journal of the American Statistical Association* **94**, 468-482.
- Irwin, J.O. (1949). The standard error of an estimate of exponential life. *Journal of Hygiene* **47**, 188-189.
- Jan, S.L. and Chen, Y.I. (2004). Nonparametric procedures for simultaneous identification of the minimum effective dose in each of several groups. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **14**, 781-789.
- Jan, S.L. and Shieh, G. (2004). Nonparametric multiple test procedures for dose finding.

- Communications in Statistics—Simulation and Computation* **33**, 1021-1037.
- Kaplan, E.L. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Annal of the Institute of Statistical Mathematics* **53**, 457-481.
- Karrison, T. (1987). Restricted mean life with adjustment for covariates. *Journal of the American Statistical Association* **82**, 1169-1176.
- Karrison, T. (1997). Use of Irwin's restricted mean life as an index for comparing survival in different treatment groups—Interpretation and power considerations. *Controlled Clinical Trials* **18**, 151-167.
- Kim, J. (2001). Confidence intervals for the difference of median survival times using the stratified Cox proportional hazards model. *Biometrical Journal* **43**, 781-790.
- Lin, D.Y., Fleming, T.R. and Wei, L.J. (1994). Confidence bands for survival curves under the proportional hazards model. *Biometrika* **81**, 73-81.
- Liu, P.Y., Green, S., Wolf, M. and Crowley, J. (1993). Testing against ordered alternatives for censored survival data. *Journal of the American Statistical Association* **88**, 153-160.
- Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports* **50**, 163-170.
- Marcus, R., Peritz, E. and Gabriel, K.R. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika* **63**, 655-660.
- Peto, R. and Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **135**, 185-206.
- Prentice, R.L. (1978). Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* **65**, 167-179.
- Reid, N. (1981). Estimating the median survival time. *Biometrika* **68**, 601-608.
- Ruberg, S.J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose. *Journal of the American Statistical Association* **84**, 816-822.

- Slud, E.V, Byar, D.P. and Green, S.B. (1984). A comparison of reflected versus test-based confidence intervals for the median survival time, based on censored data. *Biometrics* **40**, 587-600.
- Su, J.Q. and Wei, L.J. (1993). Nonparametric estimation for the difference or ratio of median failure times. *Biometrics* **49**, 603-607.
- Tamhane, A.C., Hochberg, Y. and Dunnett, C.W. (1996). Multiple test procedures for dose finding. *Biometrics* **52**, 21-37.
- Wang, J.L. and Hettmansperger, T.P. (1990). Two-sample inference for median survival times based on one-sample procedures for censored survival data. *Journal of the American Statistical Association* **85**, 529-536.
- Wright, S.P. (1992). Adjusted p -values for simultaneous inference. *Biometrics* **48**, 1005-1013.
- Zucker, D.M. (1998). Restricted mean life with covariates: Modification and extension of a useful survival analysis method. *Journal of the American Statistical Association* **93**, 702-709.

附 錄

附錄 A： $N^{-1/2}(V_1^{(i)}, \dots, V_i^{(i)})$ 的極限分布

利用鞅(martingale)的架構，階層對比統計量(2.3)可寫為

$$V_j^{(i)} = \sum_{l=0}^{j-1} \int_0^{t_i} \frac{K_j^{(i)}(t)}{Y_{0+(j-1)}(t)} dM_l(t) - \sum_{l=j}^i \int_0^{t_i} \frac{K_j^{(i)}(t)}{Y_{j+i}(t)} dM_l(t), \quad 1 \leq j \leq i,$$

其中 $K_j^{(i)}(t) = W_{0+i}(t)Y_{j+i}(t)/Y_{0+i}(t)$ ， $M_j(t) = D_j(t) - \int_0^t Y_j(t)d\Lambda(t)$ 為獨立且均數為 0 的

鞅， $\Lambda(t)$ 是共同的累積風險函數。假設當 $N \rightarrow \infty$ ， $n_j/N \rightarrow p_j$ ， $0 < p_j < 1$ ， $j=0, 1, \dots$ ，

k 。若 $Y_j(t)/n_j$ 與 $W_{0+i}(t)$ 分別在 $t \in [0, t_i]$ 均勻地機率收斂至 $\pi_j(t) = F_j(t-)S(t-)$ 及

$w_{0+i}(t)$ ，其中 $S(t)$ 為在虛無假設 H_{0i} 下的存活函數，則當 $N \rightarrow \infty$ ，

$$\frac{\{K_j^{(i)}(t)\}^2}{NY_{0+(j-1)}(t)} + \frac{\{K_j^{(i)}(t)\}^2}{NY_{j+i}(t)} \xrightarrow{p} h_{jj}^{(i)}(t), \quad \frac{K_j^{(i)}(t)K_l^{(i)}(t)}{NY_{0+(l-1)}(t)} \xrightarrow{p} g_{jl1}^{(i)}(t),$$

$$\frac{K_j^{(i)}(t)K_l^{(i)}(t)Y_{j+(l-1)}(t)}{NY_{0+(l-1)}(t)Y_{j+i}(t)} \xrightarrow{p} g_{jl2}^{(i)}(t), \quad \frac{K_j^{(i)}(t)K_l^{(i)}(t)}{NY_{j+i}(t)} \xrightarrow{p} g_{jl3}^{(i)}(t),$$

其中

$$h_{jj}^{(i)}(t) = \frac{w_{0+i}^2(t)\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_{j-1}\pi_{j-1}(t)\}\{p_j\pi_j(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}}{p_0\pi_0(t) + \dots + p_i\pi_i(t)}, \quad 1 \leq j \leq i,$$

且對於 $1 \leq j < l \leq i$ ，

$$g_{jl1}^{(i)}(t) = \frac{w_{0+i}^2(t)\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_{j-1}\pi_{j-1}(t)\}\{p_j\pi_j(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}\{p_l\pi_l(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}}{\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}^2},$$

$$g_{jl2}^{(i)}(t) = \frac{w_{0+i}^2(t)\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_{j-1}\pi_{j-1}(t)\}\{p_j\pi_j(t) + \dots + p_{l-1}\pi_{l-1}(t)\}\{p_l\pi_l(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}}{\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}^2},$$

$$g_{jl3}^{(i)}(t) = \frac{w_{0+i}^2(t) \{p_0\pi_0(t) + \dots + p_{j-1}\pi_{j-1}(t)\} \{p_0\pi_0(t) + \dots + p_{l-1}\pi_{l-1}(t)\} \{p_l\pi_l(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}}{\{p_0\pi_0(t) + \dots + p_i\pi_i(t)\}^2}.$$

令 $h_{jl}^{(i)}(t) = g_{jl1}^{(i)}(t) - g_{jl2}^{(i)}(t) + g_{jl3}^{(i)}(t)$ 。因此，根據鞅中央極限定理(Fleming 和 Harrington (1991)之定理 6.2.1)，在虛無假設 H_{0i} 之下， $N^{-1/2}(V_1^{(i)}, \dots, V_i^{(i)})$ 的極限分布為 i 維常態分布，其平均向量為零向量，變異數共變異數分別為

$$\sigma_{jj}^{V^{(i)}} = \int_0^{t_i} h_{jj}^{(i)}(t) \{1 - \Delta\Lambda(t)\} d\Lambda(t) \quad \text{和} \quad \sigma_{jl}^{V^{(i)}} = \int_0^{t_i} h_{jl}^{(i)}(t) \{1 - \Delta\Lambda(t)\} d\Lambda(t)$$

對於 $1 \leq j < m \leq i$ ，其中 $\Delta\Lambda(t) = \Lambda(t) - \Lambda(t-)$ 。

附錄 B-1： $G_1\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 的極限分布

令 $\mathbf{N}\{\hat{\xi}_0(\mathbf{x})\}$ 為給定共變數 \mathbf{x} 下 $\hat{\xi}_0(\mathbf{x})$ 的微小鄰域， $\xi_0(\mathbf{x})$ 為落在 $\mathbf{N}\{\hat{\xi}_0(\mathbf{x})\}$ 上的一點，且對於 $c > 0$ ， $\mathbf{N}\{\hat{\xi}_0(\mathbf{x})\} = \{\xi_0(\mathbf{x}) : \|\xi_0(\mathbf{x}) - \hat{\xi}_0(\mathbf{x})\| < cn_0^{-1/3}\}$ 。因此，利用 Gill (1980, p.37) 之 (3.2.13) 式、隨機積分(stochastic integrals)的極限性質及連續時間的鞅，便可推得

$$\begin{aligned} \hat{S}_0(\xi_0^*(\mathbf{x})|\mathbf{x}) - 0.5 &= \hat{S}_0(\xi_0(\mathbf{x})|\mathbf{x}) - 0.5 - f_0(\xi_0(\mathbf{x})|\mathbf{x})\{\xi_0^*(\mathbf{x}) - \xi_0(\mathbf{x})\} \\ &\quad + o_p(n_0^{-1/2} \vee |\xi_0^*(\mathbf{x}) - \hat{\xi}_0(\mathbf{x})|), \end{aligned}$$

其中 $f_0(\cdot|\mathbf{x})$ 是 $S_0(\cdot|\mathbf{x})$ 的密度函數且 $a \vee b$ 表示 a 和 b 的極大值。上式即為

$$\begin{aligned} \hat{S}_0(\xi_0^*(\mathbf{x})|\mathbf{x}) - 0.5 &= f_0(\xi_0(\mathbf{x})|\mathbf{x})\{\hat{\xi}_0(\mathbf{x}) - \xi_0^*(\mathbf{x})\} \\ &\quad + o_p(n_0^{-1/2} \vee |\xi_0^*(\mathbf{x}) - \hat{\xi}_0(\mathbf{x})|). \end{aligned} \tag{B.1}$$

令 $\xi_i^*(\mathbf{x}) = h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}$ 且 $\hat{\tau}_i(\mathbf{x}) = \hat{\xi}_i(\mathbf{x}) - \hat{\xi}_0(\mathbf{x})$ ， $i=1, 2, \dots, k$ 。因此

$$\hat{S}_i(\xi_i^*(\mathbf{x})|\mathbf{x}) - 0.5 = f_i(\xi_i(\mathbf{x})|\mathbf{x})[h\{\hat{\tau}_i(\mathbf{x}), \hat{\xi}_0(\mathbf{x})\} - h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}]$$

$$+o_p(n_i^{-1/2}\sqrt{|\xi_0^*(\mathbf{x})-\hat{\xi}_0(\mathbf{x})|}),$$

其中 $f_i(\cdot|\mathbf{x})$ 為 $S_i(\cdot|\mathbf{x})$ 的密度函數。所以

$$\begin{aligned} \hat{S}_i(\xi_i^*(\mathbf{x})|\mathbf{x})-0.5 &= f_i(\xi_i(\mathbf{x})|\mathbf{x}) \left[\frac{\partial h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x})\}}{\partial \tau_i(\mathbf{x})} \{\hat{\tau}_i(\mathbf{x})-\tau_i(\mathbf{x})\} \right. \\ &\quad \left. + \frac{\partial h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x})\}}{\xi_0^*(\mathbf{x})} \{\hat{\xi}_0(\mathbf{x})-\xi_0^*(\mathbf{x})\} \right] + o_p(n_i^{-1/2}\sqrt{|\xi_0^*(\mathbf{x})-\hat{\xi}_0(\mathbf{x})|}). \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

合併(B.1)和(B.2)可獲得

$$W_1\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} =$$

$$\begin{aligned} &\begin{pmatrix} \hat{\tau}_i(\mathbf{x})-\tau_i(\mathbf{x}) \\ \hat{\xi}_0(\mathbf{x})-\xi_0^*(\mathbf{x}) \end{pmatrix}' \Gamma_i'(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \sigma_0^2\{\xi_0(\mathbf{x})|\mathbf{x}\} & 0 \\ 0 & \sigma_i^2\{\xi_i(\mathbf{x})|\mathbf{x}\} \end{pmatrix}^{-1} \Gamma_i(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \hat{\tau}_i(\mathbf{x})-\tau_i(\mathbf{x}) \\ \hat{\xi}_0(\mathbf{x})-\xi_0^*(\mathbf{x}) \end{pmatrix} \\ &\quad + o_p(n_i^{-1}\sqrt{|\xi_0^*(\mathbf{x})-\hat{\xi}_0(\mathbf{x})|}), \end{aligned}$$

其中

$$\Gamma_i(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 0 & f_0(\xi_0(\mathbf{x})|\mathbf{x}) \\ f_i(\xi_i(\mathbf{x})|\mathbf{x}) \frac{\partial h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x})\}}{\partial \tau_i(\mathbf{x})} & f_i(\xi_i(\mathbf{x})|\mathbf{x}) \frac{\partial h\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x})\}}{\xi_0^*(\mathbf{x})} \end{pmatrix}.$$

因此， $G_1\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 漸進相等於 $\min_{\xi_0^*(\mathbf{x}) \in \mathbf{N}\{\xi_0(\mathbf{x})\}} W_1\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}$ ，且極限分布為自由度 1 的卡

方分布。

附錄 B-2： $G_2\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 的極限分布

令 $\mathbf{N}\{\tilde{\xi}_0(\mathbf{x})\}$ 為給定共變數 \mathbf{x} 下 $\tilde{\xi}_0(\mathbf{x})$ 的微小鄰域， $\xi_0(\mathbf{x})$ 為落在 $\mathbf{N}\{\tilde{\xi}_0(\mathbf{x})\}$ 上的任

一點，且對於 $c>0$ ， $\mathbf{N}\{\tilde{\xi}_0(\mathbf{x})\} = \{\xi_0(\mathbf{x}) : \|\xi_0(\mathbf{x}) - \tilde{\xi}_0(\mathbf{x})\| < cn_0^{-1/3}\}$ 。類似附錄 B-1 的推導

過程，可得

$$W_2\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\} = \begin{pmatrix} \tilde{\tau}_i(\mathbf{x}) - \tau(\mathbf{x}) \\ \tilde{\xi}_0(\mathbf{x}) - \xi_0^*(\mathbf{x}) \end{pmatrix}' \Gamma_i'(\mathbf{x}) \Psi_i^{-1}(\mathbf{x}) \Gamma_i(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \tilde{\tau}_i(\mathbf{x}) - \tau(\mathbf{x}) \\ \tilde{\xi}_0(\mathbf{x}) - \xi_0^*(\mathbf{x}) \end{pmatrix} \\ + o_p(n^{-1} \vee (\xi_1^*(\mathbf{x}) - \tilde{\xi}_1(\mathbf{x}))^2),$$

其中

$$\Psi_i(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} \sigma(\xi_0(\mathbf{x}), \xi_0(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) & \sigma(\xi_0(\mathbf{x}), \xi_i(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) \\ \sigma(\xi_0(\mathbf{x}), \xi_i(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) & \sigma(\xi_i(\mathbf{x}), \xi_i(\mathbf{x}) | \mathbf{x}) \end{pmatrix}.$$

於是， $G_2\{\tau_i(\mathbf{x})\}$ 漸進相等於 $\min_{\xi_0^*(\mathbf{x}) \in \mathbf{N}\{\tilde{\xi}_0(\mathbf{x})\}} W_2\{\tau_i(\mathbf{x}), \xi_0^*(\mathbf{x})\}$ ，其極限分布為自由度 1 的卡方分布。

附錄 C-1: $\sqrt{n_i}\{\hat{S}_i(t|\mathbf{x}) - S_i(t|\mathbf{x})\}$ 的極限分布

令

$$\hat{S}_{0i}(t) = \prod_{u \leq t} \{1 - \hat{\Lambda}_{0i}(du)\}, \\ S_{0i}(t) = \prod_{u \leq t} \{1 - \Lambda_{0i}(du)\}, \quad (\text{C.1})$$

且

$$\hat{S}_i(t|\mathbf{x}) = \prod_{u \leq t} \{1 - \hat{\Lambda}_{0i}(du)\}^{\exp(\hat{\beta}_i' \mathbf{x})}, \\ S_i(t|\mathbf{x}) = \prod_{u \leq t} \{1 - \Lambda_{0i}(du)\}^{\exp(\beta_i' \mathbf{x})}, \quad i = 0, 1, \dots, k.$$

根據 Anderson et al. (1993) 的推論 VII2.4 及 VII2.6，當 $n_i \rightarrow \infty$ ，

$$\sqrt{n_i}\{\hat{\Lambda}_{0i}(t) - \Lambda_{0i}(t)\} \xrightarrow{d} \{W_i(a_i(t)) - \mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})' \Sigma_i^{-1/2} \mathbf{Z}_i\}, \quad (\text{C.2})$$

其中 $a_i(t)$ ， $\mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})$ 及 Σ_i 定義於 3.1 節。因為

$$\sup_{0 \leq t \leq \tau + \epsilon} |\sqrt{n_i}\{\hat{S}_{0i}(t) - S_{0i}(t)\} - \sqrt{n_i}\{\exp(-\hat{\Lambda}_{0i}(t)) - \exp(-\Lambda_{0i}(t))\}| \xrightarrow{p} 0,$$

因此根據(C.1)式、(C.2)式及 delta-method 可證得

$$\sqrt{n_i}\{\hat{S}_{0_i}(t) - S_{0_i}(t)\} \xrightarrow{d} -S_{0_i}(t)\{W_i(a_i(t)) - \mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}_i^{-1/2}\mathbf{Z}_i\}。$$

再次利用 delta-method，便可推得當 $n_i \rightarrow \infty$ ，

$$\begin{aligned} \sqrt{n_i}\{\hat{S}_i(t|\mathbf{x}) - S_i(t|\mathbf{x})\} &= \sqrt{n_i}\{\hat{S}_{0_i}(t)^{\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i'\mathbf{x})} - S_{0_i}(t)^{\exp(\boldsymbol{\beta}_i'\mathbf{x})}\} \\ &\xrightarrow{d} -S_i(t|\mathbf{x})\exp(\boldsymbol{\beta}_i'\mathbf{x})W_i(a_i(t)) + S_i(t|\mathbf{x})\exp(\boldsymbol{\beta}_i'\mathbf{x})\mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}_i^{-1/2}\mathbf{Z}_i， \end{aligned}$$

即(3.2)式，其中 $W_i(\cdot)$ 是獨立的高斯過程， \mathbf{Z}_i 為與 $W_i(\cdot)$ 互相獨立的 $q \times 1$ 維度標準常態分布。其平均數為 0，變異數為

$$\sigma_i^2(t|\mathbf{x}) = S_i^2(t|\mathbf{x})\exp(2\boldsymbol{\beta}_i'\mathbf{x})\{a_i(t) + \mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}_i^{-1}\mathbf{h}_i(t|\mathbf{x})\}。$$

附錄 C-2: $\sqrt{n}\{\tilde{S}_i(t|\mathbf{x}) - S_i(t|\mathbf{x})\}$ 的極限分布

根據 Anderson et al. (1993) 之 VII.2.2 和 VII.2.3，當 $n \rightarrow \infty$ ，

$$\sqrt{n}\{\tilde{\Lambda}_{0_i}(t) - \Lambda_{0_i}(t)\} \xrightarrow{d} \{W_i(b_i(t)) - \mathbf{k}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}\mathbf{Z}\}， i=0,1,\dots,k， \quad (\text{C.3})$$

其中 $b_i(t)$ ， $\mathbf{k}_i(t|\mathbf{x})$ 及 $\boldsymbol{\Sigma}_i$ 定義於 3.2 節。因為

$$\sup_{0 \leq t \leq \tau + \varepsilon} |\sqrt{n_i}\{\tilde{S}_{0_i}(t) - S_{0_i}(t)\} - \sqrt{n_i}\{\exp(-\tilde{\Lambda}_{0_i}(t)) - \exp(-\Lambda_{0_i}(t))\}| \xrightarrow{p} 0$$

根據(C.3)式及 delta-method 可推得

$$\sqrt{n}\{\tilde{S}_{0_i}(t) - S_{0_i}(t)\} \xrightarrow{d} -S_{0_i}(t)\{W_i(b_i(t)) - \mathbf{k}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}\mathbf{Z}\}。$$

再次利用 delta-method，便可證得當 $n \rightarrow \infty$ ，

$$\begin{aligned} \sqrt{n}\{\tilde{S}_i(t|\mathbf{x}) - S_i(t|\mathbf{x})\} &\xrightarrow{d} \\ &-S_i(t|\mathbf{x})\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})W_i(b_i(t)) + S_i(t|\mathbf{x})\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})\mathbf{k}_i(t|\mathbf{x})'\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}\mathbf{Z}， \end{aligned}$$

即(3.5)式，其中 $W_i(\cdot)$ 是獨立的高斯過程， \mathbf{Z} 為與 $W_i(\cdot)$ 互相獨立的 $q \times 1$ 維度標準常態

分布。其平均數為 0，共變異數為

$$\sigma(s, t | \mathbf{x}) = S_i(s | \mathbf{x})S_j(t | \mathbf{x}) \exp(2\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \{ \phi_{ij} b_i(s \wedge t) + \mathbf{k}_i(s | \mathbf{x})' \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{k}_j(t | \mathbf{x}) \} ,$$

當 $i = j$ ，則 $\phi_{ij} = 1$ ，否則， $\phi_{ij} = 0$ 。

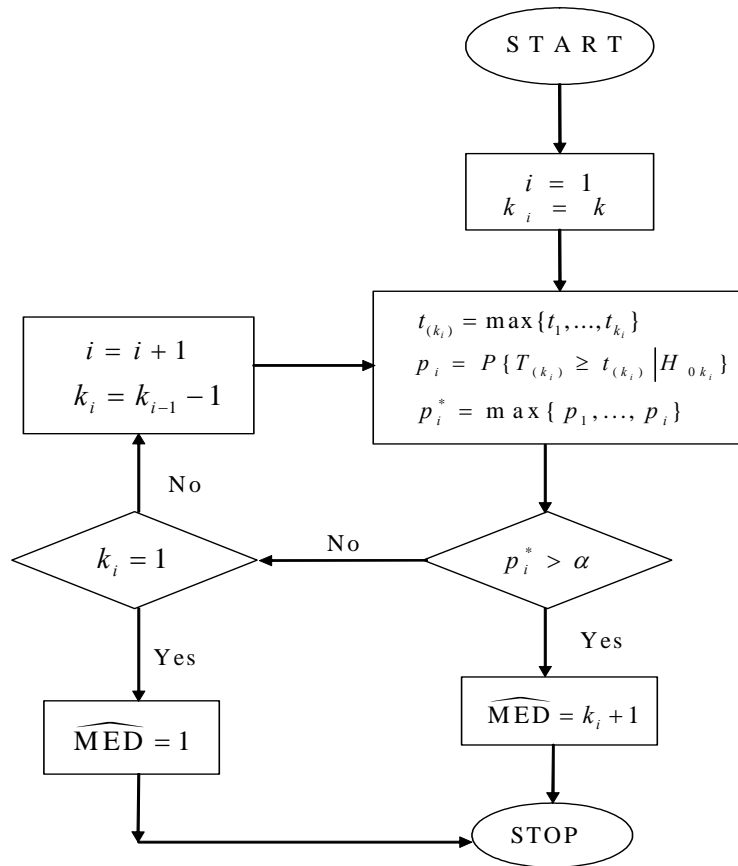


圖 1. 根據修正的 p 值鑑別 MED 之流程圖

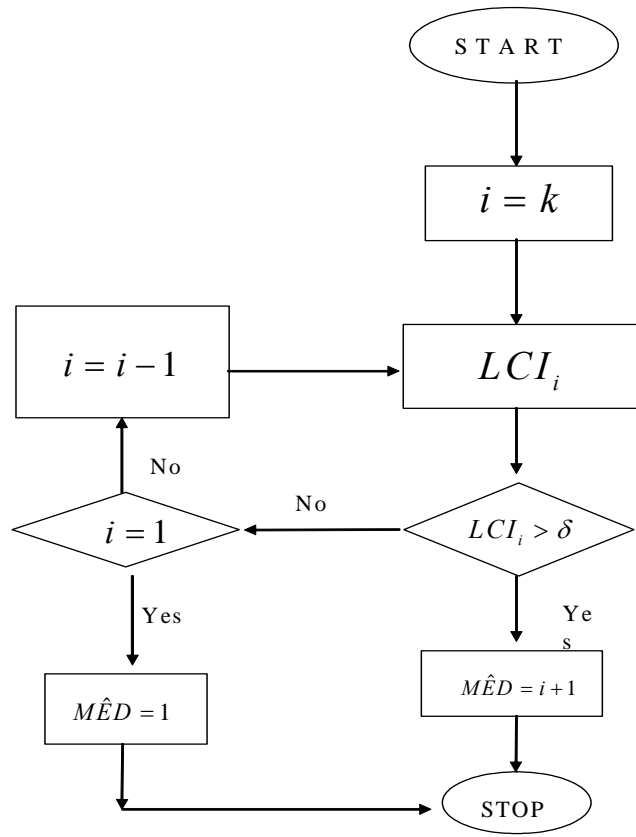


圖 2. 根據信賴區間鑑別 MED 之流程圖

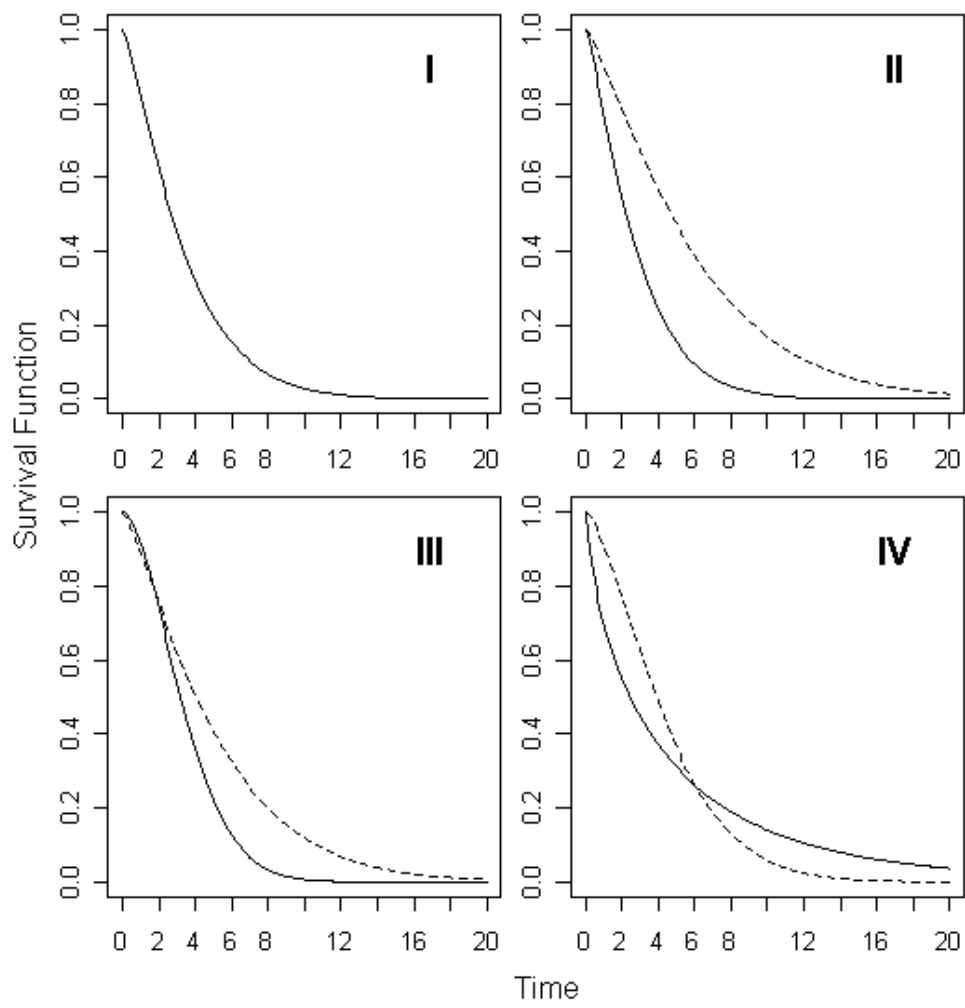


圖 3. 基準存活函數分布圖

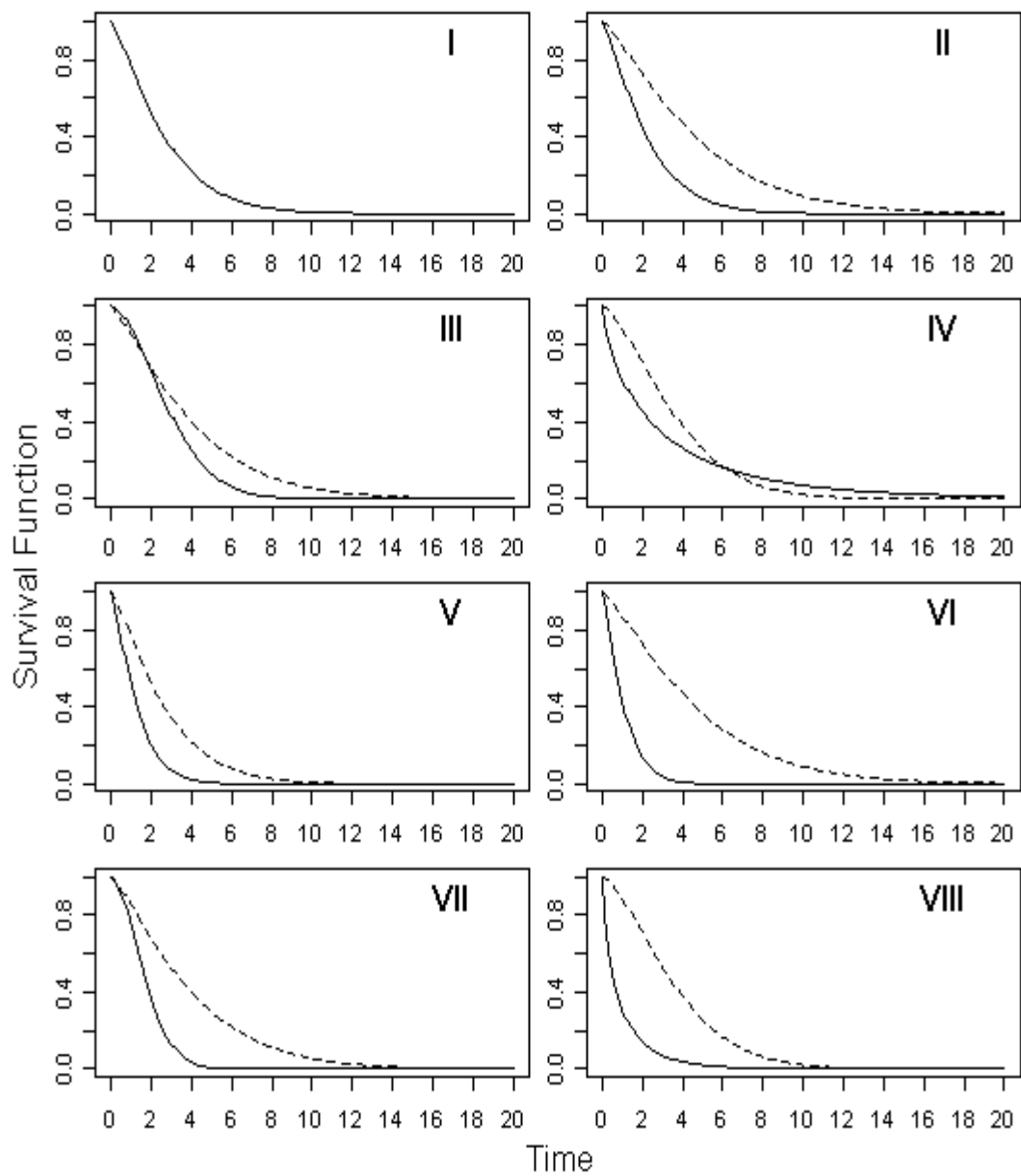


圖 4. 給定共變數 $x=0.8$ 之存活函數分布圖

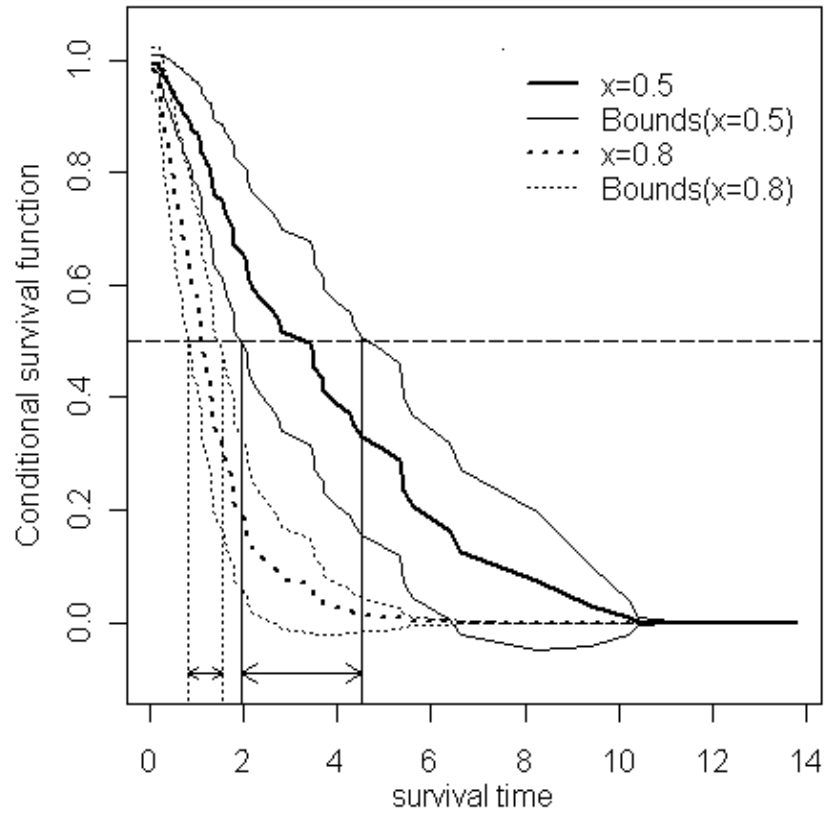


圖 5. 條件存活函數之信賴束估計

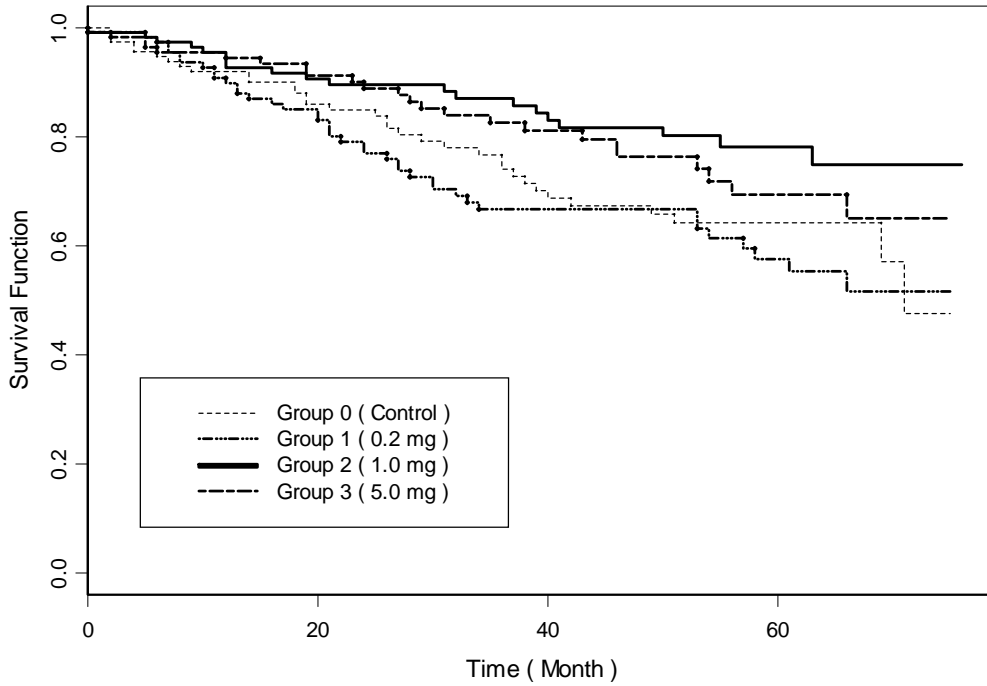


圖 6. 前列腺癌資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計

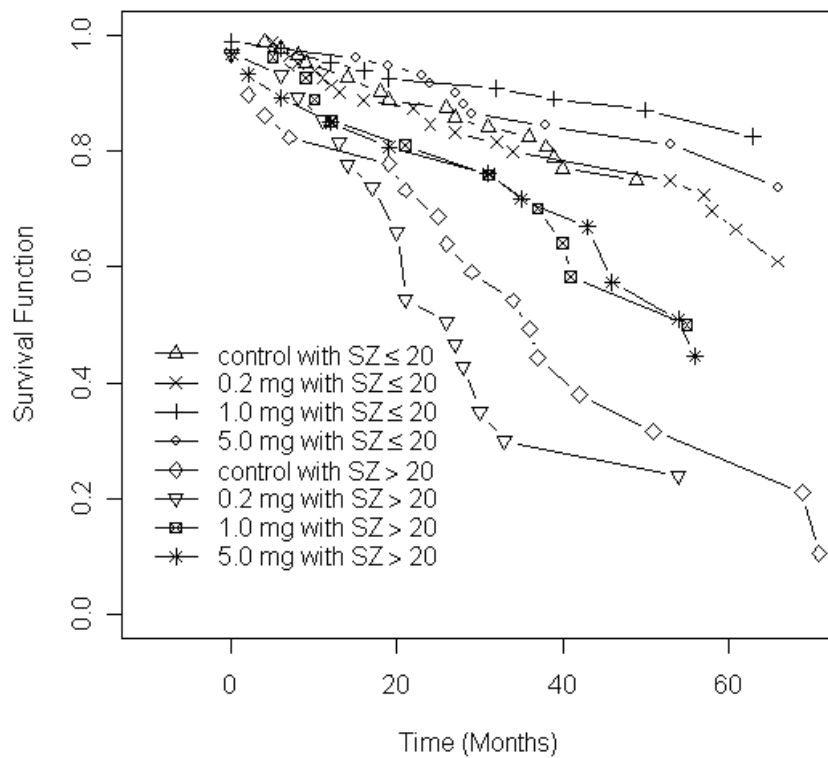


圖 7. 前列腺癌資料中不同劑量組與 SZ 大小($SZ \leq 20$ 及 $SZ > 20$)之 Kaplan-Meier 存活函數估計

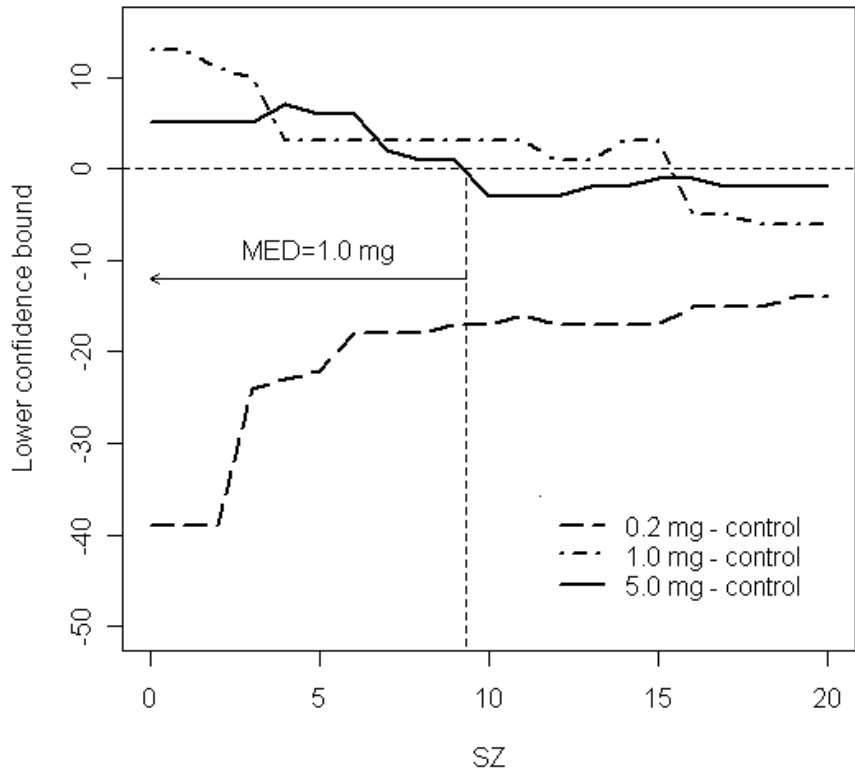


圖 8. 前列腺癌病人的第 85 百分位數存活時間的差異之 95%信賴下界

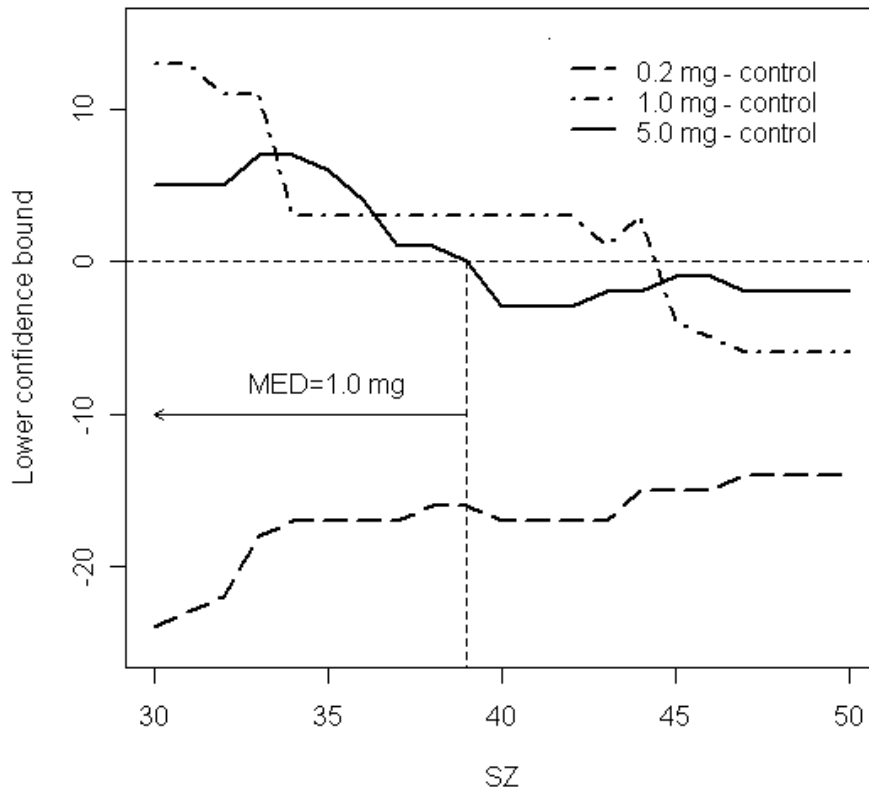


圖 9. 前列腺癌病人的存活中位數差異之 95%信賴下界

$L=50$

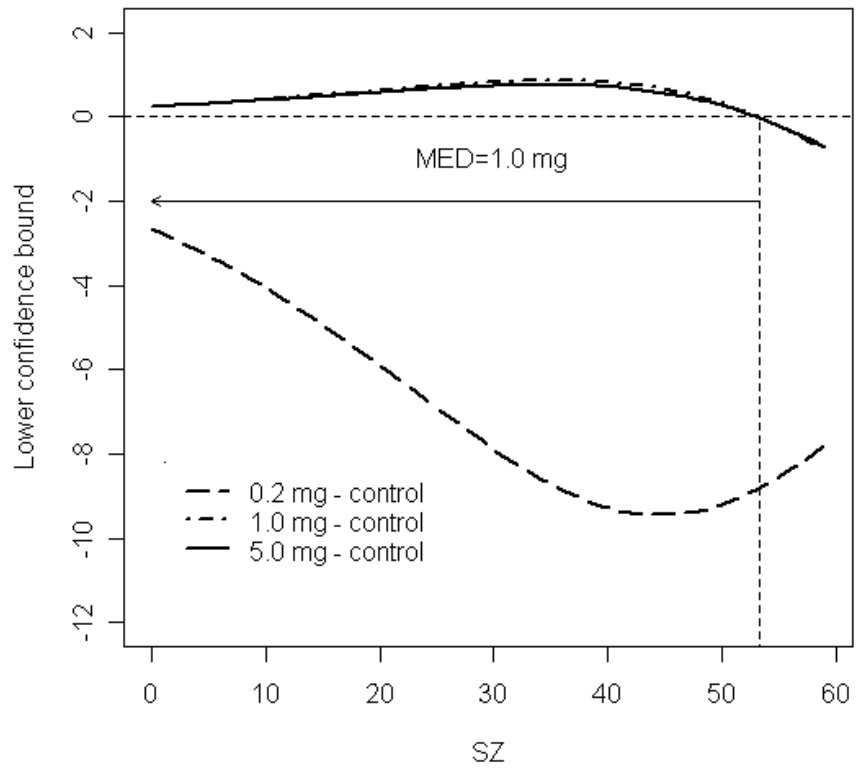


圖 10. 前列腺癌病人的限制平均壽命差異之 95%信賴下界

表 1. 前列腺癌資料之 *WLR* 統計值

	<i>i</i>	<i>LR</i>	<i>PPW</i>
$U_i^*(U_i, s_{ii}^U)$	1	-0.772 (-3.311, 18.381)	-0.810 (-2.836, 12.247)
	2	2.203 (8.063, 13.396)	6.824 (6.824, 9.923)
	3	1.336 (5.074, 14.411)	1.375 (4.414, 10.299)
$\hat{M\hat{E}D}$		2	2
Adjusted <i>p</i> -value		0.036	0.040
$G_i^*(G_i, s_{ii}^G)$	1	-0.772 (-3.311, 18.381)	-0.810 (-2.836, 12.247)
	2	2.815 (12.983, 21.273)	2.778 (10.782, 15.064)
	3	1.032 (12.983, 21.273)	1.106 (4.366, 15.588)
$\hat{M\hat{E}D}$		2	2
Adjusted <i>p</i> -value		0.007	0.008
$V_i^{(3)*}(V_i^{(3)}, s_{ii}^{(3)})$	1	1.045 (4.880, 21.808)	1.032 (4.097, 15.756)
	2	2.992 (16.198, 29.302)	3.009 (13.826, 21.118)
	3	1.032 (4.799, 21.638)	1.106 (4.366, 15.588)
$V_i^{(2)*}(V_i^{(2)}, s_{ii}^{(2)})$	1	0.721 (3.270, 20.571)	0.673 (2.574, 14.644)
	2	2.815 (12.983, 21.273)	2.778 (10.782, 15.064)
$V_i^{(1)*}(V_i^{(1)}, s_{ii}^{(1)})$	1	-0.772 (-3.311, 18.381)	-0.810 (-2.836, 12.247)
$\hat{M\hat{E}D}$		2	2
Adjusted <i>p</i> -value		0.005	0.005

表 2. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = n$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計

r	n	LR			PPW		
		U	G	V	U	G	V
Weibull							
4.410	10	0.062	0.045	0.061	0.051	0.036	0.053
	30	0.055	0.045	0.053	0.050	0.042	0.049
	50	0.050	0.044	0.049	0.046	0.043	0.046
1.745	10	0.059	0.039	0.057	0.051	0.030	0.052
	30	0.055	0.044	0.052	0.051	0.040	0.053
	50	0.049	0.043	0.049	0.048	0.040	0.049
Lognormal							
6.381	10	0.056	0.040	0.055	0.047	0.036	0.051
	30	0.055	0.046	0.054	0.050	0.044	0.049
	50	0.054	0.048	0.052	0.053	0.045	0.050
2.297	10	0.055	0.038	0.055	0.049	0.035	0.050
	30	0.055	0.043	0.054	0.051	0.045	0.053
	50	0.052	0.044	0.046	0.052	0.044	0.050

表 3. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計

θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	True MED	LR			PPW		
					U	G	V	U	G	V
Weibull, $r = 1.745$										
1	1	1	1.5	4	0.051	0.043	0.048	0.051	0.040	0.048
1	1	1.5	1.5	3	0.051	0.044	0.051	0.049	0.042	0.050
1	1.5	1.5	1.5	2	0.048	0.043	0.049	0.047	0.041	0.048
1	1	1.3	1.5	3	0.048	0.037	0.049	0.045	0.035	0.046
1	1.3	1.3	1.5	2	0.044	0.030	0.046	0.042	0.028	0.044
1	1	1.5	1	3	0.051	0.043	0.047	0.048	0.041	0.044
1	1	1.5	1.3	3	0.051	0.043	0.051	0.049	0.041	0.049
1	1.3	1.5	1.3	2	0.045	0.033	0.046	0.043	0.031	0.045
1	1.5	1.3	1	2	0.048	0.041	0.046	0.046	0.038	0.043
Lognormal, $r = 2.297$										
0	0	0	0.5	4	0.052	0.041	0.049	0.052	0.042	0.053
0	0	0.5	0.5	3	0.051	0.045	0.053	0.050	0.044	0.050
0	0.5	0.5	0.5	2	0.050	0.045	0.051	0.048	0.043	0.049
0	0	0.3	0.5	3	0.047	0.035	0.051	0.046	0.035	0.048
0	0.3	0.3	0.5	2	0.044	0.029	0.047	0.043	0.029	0.045
0	0	0.5	0	3	0.051	0.044	0.050	0.050	0.043	0.047
0	0	0.5	0.3	3	0.051	0.044	0.053	0.050	0.043	0.050
0	0.3	0.5	0.3	2	0.045	0.032	0.048	0.044	0.033	0.046
0	0.5	0.3	0	2	0.050	0.043	0.047	0.048	0.042	0.045

表 4. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，檢定力之估計

θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	True MED	LR			PPW		
					U	G	V	U	G	V
Weibull, $r=1.745$										
1	1	1	1.5	4	0.596	0.774	0.810	0.547	0.711	0.756
1	1	1.5	1.5	3	0.624	0.767	0.806	0.576	0.710	0.759
1	1.5	1.5	1.5	2	0.657	0.736	0.787	0.612	0.681	0.742
1.5	1.5	1.5	1.5	1	0.766	0.667	0.763	0.719	0.614	0.714
1	1	1.3	1.5	3	0.315	0.428	0.496	0.281	0.373	0.447
1	1.3	1.3	1.5	2	0.347	0.392	0.459	0.301	0.341	0.403
1.3	1.3	1.5	1.5	1	0.451	0.345	0.448	0.407	0.309	0.399
	Average (ordered)				0.537	0.587	0.653	0.492	0.534	0.603
1	1	1.5	1	3	0.603	0.750	0.440	0.555	0.693	0.359
1	1	1.5	1.3	3	0.611	0.756	0.773	0.562	0.698	0.715
1	1.3	1.5	1.3	2	0.364	0.415	0.489	0.319	0.364	0.433
1	1.5	1.3	1	2	0.619	0.709	0.518	0.576	0.652	0.438
1.3	1.5	1.3	1	1	0.479	0.380	0.371	0.431	0.338	0.320
1.3	1.5	1	1	1	0.471	0.378	0.223	0.423	0.336	0.187
	Average (umbrella)				0.525	0.565	0.469	0.478	0.514	0.409
	Overall Average				0.531	0.577	0.568	0.485	0.525	0.513
Lognormal, $r=2.297$										
0	0	0	0.5	4	0.630	0.795	0.828	0.668	0.826	0.850
0	0	0.5	0.5	3	0.654	0.784	0.822	0.689	0.820	0.850
0	0.5	0.5	0.5	2	0.688	0.761	0.815	0.724	0.795	0.844
0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.793	0.705	0.801	0.827	0.747	0.834
0	0	0.3	0.5	3	0.281	0.363	0.433	0.307	0.398	0.465
0	0.3	0.3	0.5	2	0.304	0.341	0.414	0.332	0.374	0.447
0.3	0.3	0.5	0.5	1	0.424	0.329	0.421	0.454	0.359	0.453
	Average (ordered)				0.539	0.583	0.648	0.572	0.617	0.678
0	0	0.5	0	3	0.635	0.768	0.440	0.670	0.802	0.434
0	0	0.5	0.3	3	0.640	0.771	0.777	0.675	0.805	0.812
0	0.3	0.5	0.3	2	0.327	0.372	0.445	0.355	0.408	0.477
0	0.5	0.3	0	2	0.648	0.733	0.502	0.680	0.763	0.518
0.3	0.5	0.3	0	1	0.458	0.366	0.356	0.488	0.403	0.377
0.3	0.5	0	0	1	0.453	0.365	0.221	0.482	0.402	0.219
	Average (umbrella)				0.527	0.563	0.457	0.558	0.597	0.473
	Overall Average				0.533	0.573	0.560	0.565	0.608	0.583

表 5. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, r)$ 、 $n_0 = n_1 = \dots = n_4 = 50$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，偏誤之估計

θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	True MED	LR			PPW		
					U	G	V	U	G	V
Weibull, $r = 1.745$										
1	1	1	1.5	4	0.239	0.091	0.053	0.290	0.162	0.109
1	1	1.5	1.5	3	0.436	0.221	0.099	0.524	0.321	0.166
1	1.5	1.5	1.5	2	0.556	0.449	0.198	0.660	0.591	0.279
1.5	1.5	1.5	1.5	1	0.611	1.164	0.628	0.729	1.345	0.767
1	1	1.3	1.5	3	0.856	0.687	0.466	0.943	0.800	0.553
1	1.3	1.3	1.5	2	1.312	1.331	0.855	1.444	1.489	0.991
1.3	1.3	1.5	1.5	1	1.393	2.120	1.390	1.544	2.265	1.552
	Average (ordered)				0.772	0.866	0.527	0.876	0.996	0.631
1	1	1.5	1	3	0.610	0.347	0.956	0.716	0.469	1.124
1	1	1.5	1.3	3	0.549	0.307	0.210	0.648	0.422	0.311
1	1.3	1.5	1.3	2	1.088	1.069	0.691	1.220	1.228	0.828
1	1.5	1.3	1	2	0.882	0.675	1.237	1.005	0.848	1.476
1.3	1.5	1.3	1	1	1.334	1.953	2.275	1.479	2.133	2.474
1.3	1.5	1	1	1	1.431	1.979	3.050	1.589	2.156	3.197
	Average (umbrella)				0.982	1.055	1.403	1.110	1.209	1.568
	Overall Average				0.869	0.953	0.931	0.984	1.095	1.064
Lognormal, $r = 2.297$										
0	0	0	0.5	4	0.201	0.075	0.034	0.168	0.043	0.002
0	0	0.5	0.5	3	0.389	0.190	0.070	0.326	0.132	0.042
0	0.5	0.5	0.5	2	0.495	0.396	0.142	0.407	0.313	0.099
0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.549	1.047	0.526	0.445	0.888	0.423
0	0	0.3	0.5	3	0.880	0.761	0.524	0.820	0.691	0.479
0	0.3	0.3	0.5	2	1.401	1.448	0.955	1.307	1.343	0.863
0.3	0.3	0.5	0.5	1	1.447	2.107	1.407	1.327	1.983	1.281
	Average (ordered)				0.766	0.861	0.523	0.686	0.770	0.456
0	0	0.5	0	3	0.546	0.308	0.946	0.481	0.242	0.967
0	0	0.5	0.3	3	0.510	0.284	0.210	0.446	0.219	0.158
0	0.3	0.5	0.3	2	1.119	1.131	0.754	1.029	1.015	0.675
0	0.5	0.3	0	2	0.819	0.608	1.286	0.730	0.521	1.250
0.3	0.5	0.3	0	1	1.326	1.909	2.307	1.213	1.767	2.243
0.3	0.5	0	0	1	1.392	1.926	3.052	1.277	1.786	3.068
	Average (umbrella)				0.952	1.028	1.426	0.863	0.925	1.394
	Overall Average				0.852	0.938	0.939	0.767	0.842	0.888

表 6. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，一個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間覆蓋機率之估計

Model	$1-\alpha$	CI_{K_1}	CI_{K_2}	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
I	.95	0.958	0.957	0.953	0.954	0.952	0.955
	.90	0.910	0.907	0.905	0.904	0.897	0.906
II	.95	0.944	0.943	0.952	0.954	0.956	0.953
	.90	0.892	0.891	0.905	0.905	0.905	0.909
III	.95	0.943	0.944	0.956	0.951	0.950	0.955
	.90	0.895	0.897	0.907	0.902	0.903	0.908
IV	.95	0.947	0.947	0.955	0.958	0.952	0.959
	.90	0.902	0.900	0.906	0.907	0.905	0.914
V	.95	0.785	0.770	0.948	0.750	0.943	0.640
	.90	0.678	0.660	0.895	0.628	0.890	0.516
VI	.95	0.809	0.830	0.952	0.775	0.936	0.631
	.90	0.707	0.737	0.906	0.664	0.891	0.516
VII	.95	0.883	0.876	0.956	0.870	0.949	0.709
	.90	0.802	0.795	0.906	0.784	0.895	0.596
VIII	.95	0.486	0.403	0.955	0.601	0.942	0.602
	.90	0.365	0.290	0.908	0.451	0.889	0.483

表 7. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，一個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間平均區間長度之估計

Model	$1-\alpha$	CI_{K_1}	CI_{K_2}	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
I	.95	1.860	1.879	1.878	1.874	1.815	1.618
	.90	1.561	1.577	1.565	1.561	1.517	1.353
II	.95	2.585	2.603	2.662	2.651	2.574	2.317
	.90	2.169	2.185	2.228	2.220	2.153	1.940
III	.95	2.279	2.269	2.368	2.347	2.360	2.050
	.90	1.913	1.904	1.986	1.960	1.976	1.715
IV	.95	2.508	2.454	2.688	2.665	2.466	2.127
	.90	2.104	2.060	2.215	2.198	2.053	1.776
V	.95	2.038	1.963	2.032	2.096	1.367	1.348
	.90	1.710	1.647	1.687	1.743	1.139	1.119
VI	.95	2.775	2.671	2.763	2.899	2.555	1.849
	.90	2.329	2.241	2.302	2.417	2.136	1.550
VII	.95	2.429	2.465	2.482	2.508	2.055	1.736
	.90	2.038	2.069	2.074	2.098	1.716	1.456
VIII	.95	2.226	1.945	3.454	2.699	1.732	1.703
	.90	1.868	1.632	2.851	2.198	1.444	1.415

表 8. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，兩個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間覆蓋機率之估計

Model	$1-\alpha$	CI_{K_1}	CI_{K_2}	(0.5, 0.5)		(0.5, 0.8)	
				CI_1	CI_2	CI_1	CI_2
I	.95	0.953	0.955	0.952	0.951	0.952	0.958
	.90	0.904	0.902	0.898	0.899	0.903	0.910
II	.95	0.941	0.939	0.954	0.955	0.947	0.954
	.90	0.895	0.887	0.908	0.908	0.901	0.909
III	.95	0.944	0.946	0.956	0.957	0.949	0.957
	.90	0.898	0.901	0.906	0.906	0.903	0.910
IV	.95	0.944	0.943	0.954	0.954	0.957	0.957
	.90	0.896	0.895	0.905	0.907	0.909	0.908
V	.95	0.824	0.822	0.947	0.792	0.941	0.606
	.90	0.729	0.726	0.897	0.676	0.889	0.479
VI	.95	0.782	0.828	0.955	0.735	0.942	0.560
	.90	0.670	0.742	0.909	0.618	0.893	0.443
VII	.95	0.892	0.890	0.958	0.881	0.943	0.733
	.90	0.824	0.821	0.906	0.801	0.891	0.625
VIII	.95	0.788	0.776	0.956	0.872	0.942	0.600
	.90	0.699	0.686	0.904	0.777	0.883	0.470

表 9. 樣本數為 $n_1 = n_2 = 100$ ，兩個共變數且設限分布為 $U(0, 20)$ 之 $(1-\alpha) \times 100\%$ 信賴區間平均區間長度之估計

Model	$1-\alpha$	CI_{K_1}	CI_{K_2}	(0.5, 0.5)		(0.5, 0.8)	
				CI_1	CI_2	CI_1	CI_2
I	.95	1.861	1.883	1.901	1.884	1.809	1.594
	.90	1.562	1.580	1.584	1.569	1.509	1.331
II	.95	2.578	2.523	2.714	2.659	2.648	2.282
	.90	2.164	2.117	2.272	2.226	2.218	1.913
III	.95	2.314	2.338	2.406	2.379	2.423	2.098
	.90	1.942	1.962	2.013	1.993	2.028	1.759
IV	.95	2.496	2.420	2.777	2.700	2.453	2.132
	.90	2.094	2.031	2.281	2.222	2.039	1.778
V	.95	1.991	1.974	2.030	2.048	1.485	1.275
	.90	1.671	1.657	1.690	1.699	1.238	1.059
VI	.95	2.776	2.588	2.873	2.927	2.430	1.917
	.90	2.330	2.172	2.393	2.440	2.030	1.607
VII	.95	2.463	2.471	2.504	2.550	2.048	1.741
	.90	2.067	2.074	2.090	2.133	1.714	1.456
VIII	.95	2.620	2.568	3.264	3.148	1.737	1.505
	.90	2.199	2.155	2.674	2.580	1.451	1.256

表 10. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計

$W(\alpha, \gamma)$	β	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
(0.2, 1.25)	1.0	0.045	0.044	0.042	0.041
(0.2, 1.50)	1.0	0.046	0.045	0.043	0.042
(0.2, 1.25)	2.0	0.045	0.042	0.046	0.045
(0.2, 1.50)	2.0	0.043	0.044	0.047	0.043

表 11. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0, \gamma = 1.25$										
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.042	0.042	3	0.038	0.040
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.038	0.038	2	0.034	0.038
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.031	0.032	2	0.025	0.027
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma = 1.25$										
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.043	0.080			
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.042	0.060			
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.032	0.055			

註： $x=0.8$ 時，模式 II 之下的 MED=1，其族誤差率為 0，因此從略。

表 12. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
族誤差率之估計

Model	α_0 γ_0	α_1 γ_1	α_2 γ_2	α_3 γ_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0$										
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.045	0.045	3	0.042	0.042
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.040	0.040	2	0.041	0.041
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.043	0.042	2	0.034	0.035
	1.5	1.5	1.25	1.25						
$\beta = (2, 1, 1, 1)$										
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.045	0.083			
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.044	0.064			
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.040	0.070			
	1.5	1.5	1.25	1.25						

註： $x=0.8$ 時，模式 IV 之下的 MED=1，其族誤差率為 0，因此從略。

表 13. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
檢定力之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0, \gamma = 1.25$										
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.709	0.710	3	0.505	0.642
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.554	0.570	2	0.366	0.479
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.506	0.514	1	0.284	0.408
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.285	0.288	2	0.184	0.235
	Average power						0.514	0.521		0.335
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma = 1.25$										
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.687	0.749	1	0.127	0.023
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.556	0.612	1	0.254	0.058
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.490	0.698	1	0.779	0.602
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.274	0.332	1	0.227	0.056
	Average power						0.502	0.598		0.347

表 14. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
檢定力之估計

Model	α_0 γ_0	α_1 γ_1	α_2 γ_2	α_3 γ_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0$										
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.921	0.922	3	0.766	0.864
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.896	0.904	2	0.673	0.790
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.910	0.912	1	0.593	0.765
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.717	0.724	2	0.438	0.555
	1.5	1.5	1.25	1.25						
Average power						0.861	0.866		0.618	0.744
$\beta = (2, 1, 1, 1)$										
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.919	0.902	1	0.131	0.023
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.889	0.890	1	0.266	0.064
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.897	0.968	1	0.929	0.862
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.711	0.743	1	0.262	0.071
	1.5	1.5	1.25	1.25						
Average power						0.854	0.876		0.397	0.255

表 15. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
偏誤之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0, \gamma = 1.25$										
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.197	0.196	3	0.410	0.271
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.633	0.603	2	0.986	0.764
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	1.149	1.137	1	1.808	1.425
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	1.294	1.286	2	1.508	1.404
	Average bias						0.818	0.806		1.178
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma = 1.25$										
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.216	0.068	1	1.715	2.126
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.615	0.472	1	1.067	1.615
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	1.210	0.674	1	0.489	0.903
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	1.314	1.135	1	1.525	2.223
	Average bias						0.839	0.587		1.199

表 16. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
偏誤之估計

Model	α_0 γ_0	α_1 γ_1	α_2 γ_2	α_3 γ_3	MED	$CI_1(0.5)$	$CI_2(0.5)$	MED	$CI_1(0.8)$	$CI_2(0.8)$
$\beta = 1.0$										
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	-0.021	-0.022	3	0.140	0.043
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.059	0.044	2	0.418	0.218
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.189	0.185	1	0.942	0.511
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.420	0.413	2	0.978	0.752
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias					0.172	0.166		0.620	0.381
$\beta = (2, 1, 1, 1)$										
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	-0.020	-0.090	1	1.625	1.961
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.058	0.007	1	0.844	1.161
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.213	0.064	1	0.151	0.291
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.440	0.294	1	1.107	1.631
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias					0.183	0.114		0.932	1.261

表 17. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，實驗誤差率之估計

$W(\alpha, \gamma)$	β	$x=0.5$				$x=0.8$			
		$L=3.5$		$L=4.0$		$L=3.5$		$L=4.0$	
		RM_1	RM_2	RM_1	RM_2	RM_1	RM_2	RM_1	RM_2
(0.2, 1.25)	1.0	0.056	0.054	0.055	0.053	0.052	0.055	0.052	0.055
(0.2, 1.50)	1.0	0.056	0.052	0.057	0.056	0.059	0.055	0.059	0.056
(0.2, 1.25)	2.0	0.052	0.056	0.052	0.053	0.053	0.052	0.054	0.053
(0.2, 1.50)	2.0	0.050	0.051	0.051	0.051	0.055	0.052	0.055	0.051

表 18. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，族誤差率之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$	
						RM_1	RM_2	RM_1	RM_2
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.5$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.054	0.053	0.054	0.053
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.049	0.048	0.050	0.048
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.039	0.039	0.040	0.041
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma=1.25$									
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.049	0.110	0.053	0.108
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.050	0.081	0.051	0.078
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.043	0.080	0.045	0.079
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.8$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.047	0.052	0.049	0.053
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.047	0.048	0.047	0.048
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.036	0.037	0.037	0.040

註： $x=0.8$ 時，模式 II 之下的 MED=1，其族誤差率為 0，因此從略。

表 19. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
族誤差率之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$		
	γ_0	γ_1	γ_2	γ_3		RM_1	RM_2	RM_1	RM_2	
	$\beta=1.0$						$x=0.5$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.058	0.058	0.058	0.058	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.050	0.050	0.049	0.049	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.051	0.051	0.053	0.052	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	$\beta = (2, 1, 1, 1)$									
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.052	0.118	0.053	0.110	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.055	0.079	0.054	0.075	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.045	0.091	0.047	0.088	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	$\beta=1.0$						$x=0.8$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.058	0.060	0.057	0.061	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.049	0.050	0.050	0.049	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.046	0.051	0.049	0.052	
	1.5	1.5	1.25	1.25						

註： $x=0.8$ 時，模式 IV 之下的 MED=1，其族誤差率為 0，因此從略。

表 20. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
檢定力之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$	
						RM_1	RM_2	RM_1	RM_2
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.5$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.697	0.705	0.739	0.745
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.551	0.581	0.610	0.634
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.527	0.534	0.586	0.593
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.307	0.317	0.342	0.351
	Average power					0.521	0.534	0.569	0.581
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma=1.25$									
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.686	0.753	0.720	0.782
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.559	0.637	0.612	0.681
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.505	0.755	0.563	0.798
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.301	0.392	0.333	0.421
	Average power					0.513	0.634	0.557	0.671
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.8$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.559	0.696	0.578	0.735
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.439	0.572	0.471	0.622
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.362	0.522	0.391	0.580
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.227	0.312	0.245	0.343
	Average power					0.397	0.526	0.421	0.570
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma=1.25$									
II	0.2	0.2	0.2	0.12	1	0.194	0.035	0.201	0.031
	0.2	0.2	0.12	0.12	1	0.336	0.082	0.348	0.077
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.881	0.744	0.904	0.785
	0.2	0.2	0.12	0.15	1	0.314	0.079	0.330	0.079
	Average power					0.431	0.235	0.446	0.243

表 21. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
檢定力之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$		
	γ_0	γ_1	γ_2	γ_3		RM_1	RM_2	RM_1	RM_2	
	$\beta = 1.0$						$x=0.5$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.888	0.889	0.913	0.916	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.858	0.867	0.904	0.911	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.875	0.883	0.936	0.944	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.676	0.682	0.757	0.765	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average power					0.824	0.830	0.878	0.884	
	$\beta = (2, 1, 1, 1)$									
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.890	0.858	0.916	0.877	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.846	0.865	0.896	0.898	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.863	0.947	0.928	0.974	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.668	0.765	0.751	0.821	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average power					0.817	0.859	0.873	0.893	
	$\beta = 1.0$						$x=0.8$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.797	0.881	0.838	0.907	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.717	0.851	0.782	0.899	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.692	0.865	0.763	0.926	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.490	0.654	0.555	0.733	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average power					0.674	0.813	0.735	0.866	
	$\beta = (2, 1, 1, 1)$									
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	1	0.239	0.040	0.251	0.037	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	1	0.379	0.084	0.395	0.077	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.965	0.928	0.979	0.963	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	1	0.349	0.094	0.359	0.091	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average power					0.483	0.287	0.496	0.292	

表 22. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
偏誤之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$	
						RM_1	RM_2	RM_1	RM_2
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.5$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.183	0.176	0.140	0.135
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.608	0.560	0.506	0.467
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	1.113	1.095	0.953	0.940
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	1.223	1.207	1.156	1.140
	Average bias					0.782	0.760	0.689	0.671
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma=1.25$									
II	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.201	-0.007	0.161	-0.028
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.596	0.376	0.502	0.309
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	1.177	0.535	1.023	0.437
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	1.226	0.941	1.165	0.893
	Average bias					0.800	0.465	0.713	0.417
$\beta=1.0, \gamma=1.25$						$x=0.8$			
I	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.333	0.188	0.310	0.146
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.823	0.575	0.762	0.489
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	1.584	1.124	1.507	0.973
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	1.388	1.222	1.353	1.158
	Average bias					1.032	0.777	0.983	0.692
$\beta = (2, 1, 1, 1), \gamma=1.25$									
II	0.2	0.2	0.2	0.12	1	1.514	1.998	1.482	1.978
	0.2	0.2	0.12	0.12	1	0.867	1.393	0.822	1.327
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.259	0.563	0.207	0.463
	0.2	0.2	0.12	0.15	1	1.223	1.956	1.164	1.909
	Average bias					0.966	1.478	0.919	1.419

表 23. 不同存活分布、設限分布為 $U(0, 20)$ 、 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 100$ 及 $\alpha = 0.05$ 之下，
偏誤之估計

Model	α_0	α_1	α_2	α_3	MED	$L=3.5$		$L=4.0$		
	γ_0	γ_1	γ_2	γ_3		RM_1	RM_2	RM_1	RM_2	
	$\beta=1.0$						$x=0.5$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	-0.022	-0.026	-0.051	-0.053	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.093	0.076	0.023	0.010	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.266	0.254	0.136	0.121	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.475	0.460	0.314	0.301	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias						0.191	0.185	0.125	0.119
	$\beta = (2, 1, 1, 1)$									
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	3	-0.006	-0.132	-0.035	-0.132	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.098	0.010	0.025	-0.029	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.299	0.112	0.156	0.055	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.509	0.187	0.344	0.089	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias						0.204	0.108	0.134	0.069
	$\beta=1.0$						$x=0.8$			
III	0.2	0.2	0.2	0.12	3	0.074	-0.016	0.034	-0.044	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	2	0.323	0.101	0.212	0.030	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.715	0.293	0.548	0.161	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	2	0.834	0.515	0.703	0.363	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias						0.487	0.231	0.374	0.150
	$\beta = (2, 1, 1, 1)$									
IV	0.2	0.2	0.2	0.12	1	1.374	1.870	1.341	1.867	
	1.5	1.5	1.5	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.12	1	0.655	1.029	0.624	0.984	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	0.2	0.12	0.12	0.12	1	0.077	0.153	0.047	0.077	
	1.5	1.25	1.25	1.25						
	0.2	0.2	0.12	0.15	1	0.786	1.235	0.733	1.136	
	1.5	1.5	1.25	1.25						
	Average bias						0.723	1.072	0.686	1.016