

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

右方設限資料下兩個存活函數比率

聯合信賴界限之研究

研究生：蔡立杰

指導教授：陳玉英 博士

中華民國 九十九 年 六 月



國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

(98年4月最新修正版)

本授權書所授權之論文全文電子檔(不包含紙本、詳備註1說明)，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：_____。
()同意(三年後開放)，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「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：_____ 蔡立杰 _____ 學號：_____ 972205008 _____

論文名稱：右方設限資料下兩個存活函數比率聯合信賴界限之研究

指導教授姓名：_____ 陳玉英 博士 _____

系所：_____ 統計研究 _____ 所 博士班 碩士班

日期：民國 99 年 7 月 14 日

備註：

1. 本授權書之授權範圍僅限電子檔，紙本論文部分依著作權法第 15 條第 3 款之規定，採推定原則即預設同意圖書館得公開上架閱覽，如您有申請專利或投稿等考量，不同意紙本上架陳列，須另行加填聲明書，詳細說明與紙本聲明書請至 <http://thesis.lib.ncu.edu.tw/> 下載。
2. 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)。
3. 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)。
4. 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。

右方設限資料下兩個存活函數比率 聯合信賴界限之研究

摘要

某一種新藥想成為專利藥的合格替代藥品必須通過非劣性檢定。目前文獻中針對右方設限存活資料，是根據建構信賴界限進行非劣性檢定。本文根據 Freitag 等人(2006)提出的逐點檢定及最小上界檢定、Parzen 等人(1997)提出一個模擬方法及 McKeague 和 Zhao(2002)以經驗概似函數建構之四個不同的信賴下界及在資料符合比例風險假設下，用 Cox 模型推導出信賴下界。本文藉由模擬研究探討所提的五種信賴下界的覆蓋機率及與真實質之差距。最後，以一個實例說明上述五種信賴下界之應用。

關鍵字:非劣性檢定、聯合信賴界限

A study of simultaneous confidence bounds for ratio of two survival functions with right censored data

Abstract

A new drug to become an alternative medicine of a qualified patent medicine must be through non-inferiority test. Currently literature for right censored survival data is based on constructing a confidence bound for non-inferiority test. In this article, we proposed four different confidence bounds based on Freitag et al (2006) proposed pointwise test, and supremum test, Parzen et al (1997) proposed a simulation method, McKeague and Zhao (2002) has constructed empirical likelihood function. And the data meet the proportional hazards assumption, using Cox models derived a confidence bound. A simulation study is then conducted to compare the coverage probability and the difference between the proposed confidence bounds and the true value. Finally, the application of the proposed confidence bounds is illustrated by using a real data.

Keywords: non-inferiority test, simultaneous confidence bounds

誌謝辭

首先要感謝指導教授 陳玉英博士這一年的悉心照顧與教導，除了在學業上獲益良多外，也對待人處事更加圓融，當研究過程遇到瓶頸時，老師總會適時為我指引一條明路，因此本篇論文才得以順利完成，亦感謝口試委員 稽允嬋教授及 曾議寬教授的寶貴意見，使得本篇論文更加完整。最後感謝所上所有老師與所辦小姐這兩年各方面的教導與照顧。

感謝大學老師 曾玉玲教授，因為上了老師的數理統計課，老師的認真而風趣的教學，而使得我對統計這門學問產生興趣，進而投入了統計的研究領域。再來要感謝光祿學長、啟軒學長、文明學長及雅珊學姐為我解決了許多研究上的問題，並且鼓勵我勇於面對問題並嘗試解決，感謝渣學長、小B學姊，在我碩一時，對我學業上幫助。感謝研究夥伴庭慧及大飛，耐心聆聽我的問題，試圖替我想出解決辦法，並不間斷地互相加油打氣，能和你們分在同一個group，我真的覺得十分幸運！

感謝97級所有同學這兩年的照顧，大家一起讀書與遊玩，使我在這兩年研究生的生活充滿了歡笑，即使遇到了研究的低潮期，依然能撐了過來。感謝宿舍停電遊玩團，在宿舍停電時，跑去不少的地方玩，讓生活增添了不少歡笑與樂趣。

感謝企鵝，這兩年來互相加油打氣，在我遇到低潮時，給了我許多的安慰，謝謝你的體貼與照顧。最後要感謝我的家人及所有支持我、幫助我的朋友，因為你們的支持讓我能夠安心完成學業，僅將此文獻給所有關心我的朋友們。

蔡立杰 謹致於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十九年六月

目 錄

摘 要.....	i
Abstract.....	ii
誌 謝 辭.....	iii
目 錄.....	v
表 目 錄.....	vii
圖 目 錄.....	viii
第一章 研究之動機與目的.....	1
第二章 文章回顧.....	5
2.1 逐點檢定	5
2.2 最小上界檢定	7
2.3 模擬方法	9
2.4 經驗概似函數法.....	11
第三章 統計方法.....	18
3.1 在Cox模型下之非劣性檢定.....	18
3.2 在無母數假設下之非劣性檢定.....	22
第四章 模擬研究.....	26
4.1 模擬方法.....	26
4.2 模擬結果.....	27

第五章 實例分析.....	30
第六章 結論與討論.....	33
參考文獻.....	35

表 目 錄

表 1 在顯著水準 $\alpha = 0.05$, $n_0 = n_1 = 50$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$ 時, CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之覆蓋機率估計值。.....	37
表 2 在顯著水準 $\alpha = 0.05$, $n_0 = n_1 = 100$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$ 時, CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之覆蓋機率估計值。.....	38
表 3 在顯著水準 $\alpha = 0.05$, $n_0 = n_1 = 50$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$ 時, CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之 T 值, $T_i = CLB_i - \theta / \sqrt{n}$ 。	39
表 4 在顯著水準 $\alpha = 0.05$, $n_0 = n_1 = 100$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$ 時, CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之 T 值, $T_i = CLB_i - \theta / \sqrt{n}$ 。	40
表 5 肺癌患者接受不同藥劑的存活時間。	41

圖目錄

- 圖 1 五種模型下的活性控制組與處理組的存活函數 42
- 圖 2 肺癌資料兩組存活函數的Kaplan-Meier估計曲線 43
- 圖 3 肺癌資料存活函數比率的各種不同方法建構之信賴下界 ... 44

第一章 研究之動機與目的

一般而言，針對治療某一種疾病且已通過檢驗上市的專利藥品價值較為昂貴，在專利權過期後若有其他藥品也能治療這一種疾病，可能安全性較高或較為便宜，則其上市之前，必須驗證其藥效相較於該專利藥品不會太差。檢定此一新藥藥效不低於專利藥品藥效於一個可容許之範圍，稱為非劣性檢定(non-inferiority test)，而此一可容許範圍則稱為非劣性邊際值(non-inferiority margin)，記為 δ 。在非劣性檢定的實驗中，病人被隨機分派至處理組(test group)和活性控制組(active control group) 分別服用新藥和專利藥品。因為專利藥品已通過藥品檢驗，優於接受寬心劑的非活性控制組一定效應，非劣性邊際值 δ 應該小於此一效應。因此，通過非劣性檢定之新藥所具備的療效，至少不會比非活性控制組差。

針對各種資料型態，皆有文獻探討相關藥物的非劣性檢定。Wiens (2002)提出根據兩個常態母體平均數差異進行非劣性檢定。Bristol (1993)提出根據中位數(median)差異或風險比率(hazard ratio)進行非劣性檢定。Stallard 和 Whitehead (1996)則針對當兩組患慢性病動物的存活時間服從具相同形狀參數(shape parameter)的韋伯分布情形，亦即具比例風險的韋伯分布之下，以其風險比率之對數進行動物藥物的

非劣性檢定。Fleming (1990)、Com-Nougue 等人(1993)、Wellek (1993) 和 Rothman 等人(2003)則進一步考慮在 Cox 比例風險模型(Cox proportional hazard model)下，藉由衡量兩組病人的風險比進行非劣性檢定。Wei 和 Gail(1983)則考慮在加速失敗時間(accelerated failure times, 簡記為 AFT) 模型下，估計兩組病人的尺度因子(scale factor)。事實上，Wei 和 Gail(1983)的方法也可用於非劣性檢定。

當資料不符合 Cox 或 AFT 模型時，Com-Nougue 等人(1993)也曾建議衡量兩個存活函數在某一個特定時間點的差異進行非劣性檢定，Su 和 Wei (1993)則針對一般的雙樣本問題建議兩組存活中位數差異或存活中位數比率(ratio)的區間估計，上述的結果成果皆可作為新藥非劣性檢定的廣泛應用。

針對存活資料而言，兩種處理效應的比較，存活函數應仍是主要考量，所以，Freitag 等人(2006)建議根據存活函數差異進行藥物的非劣性檢定。令 $S_0(t)$ 為活性控制組病人的存活函數， $S_1(t)$ 為處理組病人的處理組病人的存活時間，又令 $d(t) = S_0(t) - S_1(t)$ ，在非劣性邊際值 $\delta > 0$ 給定之下，Freitag 等人(2006)討論的非劣性檢定之虛無假說與對立假說設為：

$$H_{10} : d(t) \geq \delta, \text{ 至少存在一個 } t, t \in [\tau_0, \tau_1]$$

和

$$H_{1a} : d(t) < \delta, \text{ 對所有的 } t, t \in [\tau_0, \tau_1],$$

其中 $[\tau_0, \tau_1]$ 為我們感興趣之時間區間。Freitag 等人(2006)提出二種建構存活函數在時間域 $[\tau_0, \tau_1]$ 內的差異之信賴區域，藉以檢定新藥相對於專利藥的非劣性，其中一種是屬於有限時間點的存活函數差異之信賴區域，另一種則是利用存活函數的最大差異建構的信賴區域。前者並非聯合信賴區域，其涵蓋真值的機率低於名目的信賴水準，後者則與時間無關，無法反應存活函數差異隨著時間的變化。因此，本文參考 Parzen 等人(1997)及 McKeague 和 Zhao(2002)提出兩種建構聯合信賴區域(simultaneous confidence intervals)的方式進行非劣性檢定。

在考慮兩組病人存活函數的差異在存活函數值很小時，它們的差異可能不是很明顯，此時可能存活函數的比率(ratio)可以提供更多適當的比較，故在本文考慮根據在一段感興趣的時間區間內存活函數的比率檢驗新藥之非劣性。就比率而言，尤其是當分母的值很小時，對比率的影響相當大，所以，本文使用活性控制組病人的存活函數作為分母，因為活性控制組病人服用具一定療效且已上市藥品，其存活函數通常不會太小。此外，我們對存活函數的比率取對數，得到非劣性檢定之虛無假說與對立假說為：

$$H_{20} : \log(S_1(t)) - \log(S_0(t)) \leq \delta, \text{ 至少存在一個 } t, t \in [\tau_0, \tau_1]$$

相較於

$$H_{2a} : \log(S_1(t)) - \log(S_0(t)) > \delta, \text{ 對所有的 } t, t \in [\tau_0, \tau_1],$$

一般而言，此時的非劣性邊際值 δ 取為 $\log(0.8) = -0.223$ 。

第二章將回顧在右方設限資料中，Freitag 等人(2006)提出的逐點檢定及最小上界檢定，Parzen 等人(1997)和 McKeague 和 Zhao(2002)所提出的聯合信賴區域。本文的第三章先推導在資料符合 Cox 的比例風險的假設下，建構 $\log(S_1(t)) - \log(S_0(t))$ 的聯合信賴區域，接著參考 Parzen 等人(1997)及 McKeague 和 Zhao(2002)所提出的方法建構 $\log(S_1(t)) - \log(S_0(t))$ 的聯合信賴區域。第四章則利用模擬方法研究上述信賴區域之覆蓋概率(coverage probability)及大小(size)。第五章以實例說明上述方法之應用。最後，在第六章進行討論與總結。

第二章 文章回顧

在本章中，我們依序回顧 Freitag 等人(2006)提出的逐點檢定與最小上界檢定、Parzen 等人(1997)提出一個以模擬方法建構之聯合信賴區域以及 McKeague 和 Zhao(2002)所提出以經驗概似函數建構之聯合信賴區域。

2.1 逐點檢定

針對非劣性檢定之虛無假說 $H_{10} : d(t) \geq \delta$ ，至少存在一個 $t, t \in [\tau_0, \tau_1]$ 與對立假說 $H_{1a} : d(t) < \delta$ ，對所有的 $t, t \in [\tau_0, \tau_1]$ ，其中 $\delta > 0$ 為非劣性邊際值。Freitag 等人(2006)建議對時間區間 $[\tau_0, \tau_1]$ 內所有觀察到有病人死亡之時間點建立 $d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界，對於每個有病人死亡之時間點，若其 $d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界皆低於 δ ，則拒絕虛無假說 H_{10} ，亦即可宣稱新藥相對於專利藥是具非劣性。上述檢定方法是根據 Berger(1982)提出的交集聯集檢定(intersection-union test, IUT)而建立，稱之為顯著水準 α 的逐點檢定(pointwise test)。

令 n_i 為第 i 組病人的樣本數， $i=0$ 代表活性控制組， $i=1$ 為處理組。令 $\{T_{ij}, j=1, \dots, n_i\}$ 為第 i 組病人的存活時間。假設 T_{i1}, \dots, T_{in_i} 為獨立且服從累積分布函數為 F_i 之隨機變數，則存活函數為 $S_i = 1 - F_i$ 。此外，令 $\{U_{ij}, j=1, \dots, n_i\}$ 為對應之設限時間。假設其累積分布函數為

G_i ，且 U_{ij} 和 T_{ij} 為獨立之隨機變數。在此右設限資料中，觀測到的時間為 $X_{ij} = \min(T_{ij}, U_{ij})$ ，而 $\Delta_{ij} = I\{T_{ij} \leq U_{ij}\}$ 為其設限指標。令

$K_n = n_0 n_1 / (n_0 + n_1)$ ，Freitag 和 Munk(2005)證明當 n_0 和 n_1 趨近無窮大，且 $n_1 / (n_0 + n_1)$ 趨近一個介於 0 和 1 的值時， $\sqrt{K_n}(\hat{d}(t) - d(t))$ 收斂至期望值 0 和變異數為 $\sigma_d^2(t)$ 的高斯過程(Gaussian process)，其中

$\hat{d}(t) = \hat{S}_0(t) - \hat{S}_1(t)$ ， $\hat{S}_0(\cdot)$ 和 $\hat{S}_1(\cdot)$ 分別為活性控制組與處理組病人存活函數的 Kaplan-Meier 估計值。Freitag 等人(2006)建議使用自助法

(bootstrap method)建立 $d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界。其步驟如下：

步驟一：從原始樣本 $\{X_{ij}, \Delta_{ij}, j=1, \dots, n_i\}$ ， $i=0, 1$ ，中分別重複抽取 B 個

自助樣本，樣本數為 m_i ，記 $\{X_{ij}^*, \Delta_{ij}^*, j=1, \dots, m_i\}$ ， $i=0, 1$ 。根

據第 b 個自助樣本 Kaplan-Meier 估計值 $\hat{S}_{0b}^*(\cdot)$ 和 $\hat{S}_{1b}^*(\cdot)$ ，進而得

到 $d(t)$ 的自助估計 $\hat{d}_b^*(t) = \hat{S}_{0b}^*(\cdot) - \hat{S}_{1b}^*(\cdot)$ ， $t \in [\tau_0, \tau_1]$ ， $b=1, \dots, B$ 。

步驟二：先將 $\{\hat{d}_b^*(t), b=1, \dots, B\}$ 由小至大排序，得 $\hat{d}_{(1)}^*(t) < \dots < \hat{d}_{(B)}^*(t)$ 。

取 $\hat{d}_{(B(1-\alpha))}^*(t)$ 作為 $d(t)$ 的 $100(1-\alpha)$ 百分位(percentile, PC)估

計值。

步驟三：利用加速偏度矯正(bias-corrected accelerated, BC_a)方法估計

$d(t)$ 的 $100(1-\alpha)$ 百分位。在合併的 $n = n_0 + n_1$ 資料中，計算

$\hat{d}_{-k}(t)$ 為刪除第 k 筆資料的 $\hat{d}(t)$ 值。再計算

$$\overline{\hat{d}_{-k}(t)} = 1/n \sum_{k=1}^n \hat{d}_{-k}(t)。$$

令

$$\hat{a} = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\overline{\hat{d}_{-k}(t)} - \hat{d}_{-i}(t) \right)^3}{6 \left(\sum_{i=1}^n \left(\overline{\hat{d}_{-k}(t)} - \hat{d}_{-i}(t) \right)^2 \right)^{3/2}},$$

再令

$$\hat{z}_0 = \Phi^{-1} \left(\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B I \{ \hat{d}_b^*(t) < \hat{d}(t) \} \right),$$

其中 Φ 為標準常態分布的累積分布函數， z_α 為標準常態分布的第 α 百分位數， \hat{z}_0 為一偏度矯正(bias-corrected)項的估計值，而 \hat{a} 為加速常數(acceleration constant)的估計值，最後，得到

$$\tilde{\alpha} = \Phi \left(\hat{z}_0 + \frac{\hat{z}_0 + z_\alpha}{1 - \hat{a}(\hat{z}_0 + z_\alpha)} \right),$$

所以取 $\hat{d}_{(B(1-\tilde{\alpha}))}^*(t)$ 為 $\hat{d}(t)$ 的 $100(1-\alpha)$ 百分位。Shao 和 Tu(1995)指出由步驟三所得之信賴區域較步驟二所得之信賴區域更為精準。

2.2 最小上界檢定

由於觀測到的死亡時間點過多，易造成逐點檢定過於保守，Freitag 等人(2006)建議建立 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界進行非劣性檢定。若 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界小於 δ ，則拒絕虛無假說 H_{10} ，宣稱新藥非劣於專利藥。上述之檢定方法稱為最小上

界檢定(supremum test)。Freitag 等人(2006)建議使用 hybrid 自助法

(Shao 和 Tu, 1995)建立 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界。令 w_α 為

$\sqrt{K_n} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t) - \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t) \right)$ 分布的第 100α 百分位數，則

$$P \left(\sqrt{K_n} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t) - \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t) \right) \geq w_\alpha \right) = 1 - \alpha \quad (2.2.1),$$

其中 w_α 可由

$$\sqrt{K_m} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_b^*(t) - \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t) \right), \quad b = 1, \dots, B$$

中的第 α 百分位數加以估計，記為

$$\sqrt{K_m} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_b^*(t) \right)_\alpha - \sqrt{K_m} \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t)。$$

則由(2.2.1)式得知 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界為

$$\frac{\sqrt{K_n} + \sqrt{K_m}}{\sqrt{K_n}} \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t) - \frac{\sqrt{K_m}}{\sqrt{K_n}} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_b^*(t) \right)_\alpha。$$

使用 hybrid 自助法建立 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界的步驟如

下：

步驟一：從原始樣本 $\{X_{ij}, \Delta_{ij}, j = 1, \dots, n_i\}$, $i = 0, 1$, 中分別重複抽取 B 個

自助樣本，樣本數為 m_i ，記作 $\{X_{ij}^*, \Delta_{ij}^*, j = 1, \dots, m_i\}$, $i = 0, 1$ 。

根據第 b 個自助樣本 Kaplan-Meier 估計值 $\hat{S}_{0b}^*(\cdot)$ 和 $\hat{S}_{1b}^*(\cdot)$ ，進

而得到 $d(t) = \hat{S}_{0b}^*(\cdot) - \hat{S}_{1b}^*(\cdot)$ 的自助估計值 $\hat{d}_b^*(t)$, $t \in [\tau_0, \tau_1]$ ，由

此可計算 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_b^*(t)$, $b = 1, \dots, B$ 。

步驟二： $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上界為

$$\left(1 + \sqrt{\frac{m_0 m_1 (n_0 + n_1)}{n_0 n_1 (m_0 + m_1)}}\right) \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}(t) - \sqrt{\frac{m_0 m_1 (n_0 + n_1)}{n_0 n_1 (m_0 + m_1)}} \left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_b^*(t)\right)_\alpha,$$

其中 $\left(\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}^*(t)\right)_\alpha$ 為 $\sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_1^*(t), \dots, \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{d}_B^*(t)$ 的第 100α 百分位數。Freitag 等人(2006)的模擬結果顯示最小上界檢定不像逐點檢定保守，且它具有更高的檢定力。

2.3 模擬方法

Parzen 等人(1997)提出以一個模擬方法來建構 $g(S_0(t), S_1(t))$ 之聯合信賴區域，其中 $g(x)$ 為一個任意平滑函數。Parzen 等人(1997)首先考慮

$$V(t) = n^{1/2} v(t) \left\{ g(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t)) - g(S_0(t), S_1(t)) \right\}, \quad t \in [\tau_0, \tau_1], \quad (2.3.1)$$

其中 $v(t)$ 為 $g(S_0(t), S_1(t))$ 的標準差。若 $g(x)$ 是一平滑函數(smooth function)，根據泰勒定理

$$\begin{aligned} g(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t)) &\approx g(S_0(t), S_1(t)) \\ &\quad + g_0(S_0(t), S_1(t)) (\hat{S}_0(t) - S_0(t)) \\ &\quad + g_1(S_0(t), S_1(t)) (\hat{S}_1(t) - S_1(t)), \end{aligned}$$

其中 g_i 是 g 函數對第 i 個參數的偏導數。將上式代回(2.3.1)式化簡，則

$V(t)$ 與下式有近似之分布

$$n^{1/2} v(t) \left\{ g_0(S_0(t), S_1(t)) (\hat{S}_0(t) - S_0(t)) + g_1(S_0(t), S_1(t)) (\hat{S}_1(t) - S_1(t)) \right\}。$$

根據 Fleming 和 Harrington(1991)的結果，得知

$n^{1/2}(\hat{S}_i(t) - S_i(t))$ 的近似分布與下列過程相同：

$$U_i(t) = -n^{1/2}S_i(t) \int_0^t \left\{ \sum_{k=1}^{n_i} I(X_{ik} \geq s) \right\}^{-1} d \left\{ \sum_{j=1}^{n_i} M_{ij}(s) \right\},$$

其中 $I(\cdot)$ 是指標函數，

$$M_{ij}(t) = I(X_{ij} \leq t; \hat{\Delta}_{ij} = 1) - \int_0^t I(X_{ij} \geq s) d\Lambda_i(s),$$

$\Lambda_i(\cdot)$ 是第 i 組病人的累積風險函數(cumulative hazard function)，而

$M_{ij}(t)$ 為一個鞅(martingale)。因此，以 $U_i(t)$ 取代

$n^{1/2}(\hat{S}_i(t) - S_i(t))$, $i=1, 2$ ，可將 $V(t)$ 改寫為

$$V(t) = v(t) \left\{ g_0(S_0(t), S_1(t))U_0(t) + g_1(S_0(t), S_1(t))U_1(t) \right\}.$$

接著，Parzen 等人考慮一個 $U_i(t)$ 的估計過程 $\tilde{U}_i(t)$ 是以觀測到之 \tilde{S}_i 、 x_{ij}

及 Δ_{ij} 取代 $U_i(t)$ 裡的 S_i 、 X_{ij} 與 $\hat{\Delta}_{ij}$ ，且以 $Z_{ij} \left\{ I(x_{ij} \leq s; \delta_{ij} = 1) \right\}$ 代替

$M_{ij}(s)$ ，其中 $\{Z_{ij}, j=1, \dots, n_i, i=0, 1\}$ 為由標準常態母體抽出的一個隨

機樣本，得到

$$\tilde{U}_i(t) = -n^{1/2}\tilde{S}_i(t) \sum_{j=1}^{n_i} \left[\left\{ \sum_{k=1}^{n_i} I(x_{ik} \geq x_{ij}) \right\}^{-1} I(x_{ij} \leq t) \Delta_{ij} Z_{ij} \right],$$

所以 $V(t)$ 可估計為

$$\tilde{V}(t) = \hat{v}(t) \left\{ g_0(\tilde{S}_0(t), \tilde{S}_1(t))\tilde{U}_0(t) + g_1(\tilde{S}_0(t), \tilde{S}_1(t))\tilde{U}_1(t) \right\},$$

其中 $\hat{v}(t)$ 為 $v(t)$ 的觀測值。令 $\tilde{G} = \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} |\tilde{V}(t)|$ ，可得 $g(S_0(t), S_1(t))$ 之

100(1- α)% 聯合信賴區域為

$$\left\{ g\left(\tilde{S}_0(t), \tilde{S}_1(t)\right) \pm n^{-1/2} c(\alpha) \hat{v}^{-1}(t); \tau_0 \leq t \leq \tau_1 \right\},$$

其中 $c(\alpha)$ 為 \tilde{G} 分布的上 α 百分位數，本文利用模擬生成 $\{\tilde{G}_1, \dots, \tilde{G}_N\}$ ，

則 $c(\alpha) = \tilde{G}_{(N(1-2\alpha))}$ ， N 為模擬跑的次數。

2.4 經驗概似函數法

Mckeague 和 Zhao(2002)提出建構兩組病人的存活函數 $S_0(\cdot)$ 和

$S_1(\cdot)$ 的經驗概似函數(empirical likelihood function)為

$$L\left(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t)\right) = \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \hat{S}_i(X_{ij}-) - \hat{S}_i(X_{ij}) \right\}^{\Delta_{ij}} \hat{S}_i(X_{ij})^{1-\Delta_{ij}},$$

其中 \hat{S}_i 屬於 Γ ， Γ 是一個所有值域在 $[0, \infty)$ 的存活函數空間。

令 $\theta(t) = S_0(t) / S_1(t)$ ，在對於某個給定的 t ， $\hat{\theta}(t)$ 的經驗概似比

(empirical likelihood ratio)為

$$R\left(\hat{\theta}(t), t\right) = \frac{\sup \left\{ L\left(\hat{S}_0, \hat{S}_1\right) : \hat{S}_0 / \hat{S}_1 = \hat{\theta}(t), \left(\hat{S}_0, \hat{S}_1\right) \in \Gamma \times \Gamma \right\}}{\sup \left\{ L\left(\hat{S}_0, \hat{S}_1\right) : \left(\hat{S}_0, \hat{S}_1\right) \in \Gamma \times \Gamma \right\}},$$

再令排序的非設限存活時間(ordered uncensored survival time)為

$0 \leq Y_{i1} \leq \dots \leq Y_{iN_j} < \infty$ 。假設在時間點 Y_{ij} 之前的涉險人數為

$r_{ij} = \sum_{k=1}^{n_j} 1_{\{X_{ik} \geq Y_{ij}\}}$ ，在時間點 Y_{ij} 的死亡人數為 $d_{ij} = \sum_{k=1}^{n_j} 1_{\{X_{ik} = Y_{ij}, \Delta_{ik} = 1\}}$ 。接

著令 $K_i(t) = \#\{j: Y_{ij} \leq t\}$ ， $D_i = \max_{j: Y_{ij} \leq t} (d_{ij} - r_{ij})$ 和

$p_{ij} = P(T_i > Y_{ij} | T_i > Y_{ij-1})$ 。所以， $\hat{S}_i(X_{ij}) = p_{i1} p_{i2} \dots p_{ij}$ ，

$\hat{S}_i(X_{ij}-) = p_{i1} p_{i2} \dots p_{ij-1}$ ，得知 $\hat{S}_i(X_{ij}-) - \hat{S}_i(X_{ij}) = p_{i1} p_{i2} \dots p_{ij-1} (1 - p_{ij})$ 。

因此，上述之經驗概似函數可改寫為

$$\begin{aligned}
L(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t)) &= \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^{N_i} \left\{ \hat{S}_i(X_{ij-}) - \hat{S}_i(X_{ij}) \right\}^{\Delta_{ij}} \hat{S}_i(X_{ij})^{1-\Delta_{ij}} \\
&= \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^{N_i} \left\{ \hat{S}_i(X_{ij-}) - \hat{S}_i(X_{ij}) \right\}^{d_{ij}} \hat{S}_i(X_{ij})^{r_{ij}-d_{ij}} \\
&= \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^{N_i} \left\{ p_{i1} p_{i2} \cdots p_{ij-1} (1-p_{ij}) \right\}^{d_{ij}} \left\{ p_{i1} p_{i2} \cdots p_{ij} \right\}^{r_{ij}-d_{ij}} \\
&= \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^{N_i} (1-p_{ij})^{d_{ij}} (p_{ij})^{r_{ij}-d_{ij}}
\end{aligned}$$

，對數經驗概似函數則為

$$\log\left(L(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t))\right) = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{N_i} \left\{ d_{ij} \ln(1-p_{ij}) + (r_{ij}-d_{ij}) \ln(p_{ij}) \right\} \circ$$

進一步得知對數經驗概似比(log-empirical likelihood ratio)為

$$\begin{aligned}
-2\log R(\hat{\theta}(t), t) &= -2\log \frac{\sup\left\{L(\hat{S}_0, \hat{S}_1) : \hat{S}_0 / \hat{S}_1 = \hat{\theta}(t), (\hat{S}_0, \hat{S}_1) \in \Gamma \times \Gamma\right\}}{\sup\left\{L(\hat{S}_0, \hat{S}_1) : (\hat{S}_0, \hat{S}_1) \in \Gamma \times \Gamma\right\}} \\
&= -2 \frac{\sup\left\{\log\left(L(\hat{S}_0, \hat{S}_1)\right) : \hat{S}_0 / \hat{S}_1 = \hat{\theta}(t), (\hat{S}_0, \hat{S}_1) \in \Gamma \times \Gamma\right\}}{\sup\left\{\log\left(L(\hat{S}_0, \hat{S}_1)\right) : (\hat{S}_0, \hat{S}_1) \in \Gamma \times \Gamma\right\}} \circ
\end{aligned}$$

求取 $-2\log R(\hat{\theta}(t), t)$ 需要分別求得其分母與分子。分子是在

$\prod_{j=1}^{K_i(t)} p_{ij} = S_i(t)$, $i=0,1$ 且滿足 $S_0(t) / S_1(t) = \theta(t)$ 的情況下，求出

$\log\left(L(\hat{S}_0, \hat{S}_1)\right)$ 的極大值。值得一提的是，最大化 $\log\left(L(\hat{S}_0, \hat{S}_1)\right)$ 等同於

最大化

$$l(\lambda) = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{N_i} \left\{ d_{ij} \ln(1 - p_{ij}) + (r_{ij} - d_{ij}) \ln(p_{ij}) \right\} + \lambda \left\{ \sum_{j=1}^{K_0(t)} \ln(p_{0j}) - \ln(S_0(t)) \right\} \\ - \lambda \left\{ \sum_{j=1}^{K_1(t)} \ln(p_{1j}) - \ln(S_1(t)) \right\} - \lambda \ln(\theta(t)) \quad \circ$$

先將 $l(\lambda)$ 化簡為

$$l(\lambda) = \sum_{j=0}^{K_0(t)} \left\{ d_{0j} \ln(1 - p_{0j}) + (r_{0j} - d_{0j} + \lambda) \ln(p_{0j}) \right\} \\ + \sum_{j=0}^{K_1(t)} \left\{ d_{1j} \ln(1 - p_{1j}) + (r_{1j} - d_{1j} - \lambda) \ln(p_{1j}) \right\} \\ + \sum_{i=0}^1 \sum_{j=K_i(t)+1}^{N_i} \left\{ d_{ij} \ln(1 - p_{ij}) + (r_{ij} - d_{ij}) \ln(p_{ij}) \right\} \\ - 2\lambda \ln(\theta(t)) \quad ,$$

再利用 Lagrange 方法求其極大值。

分別針對 p_{0j} 與 p_{1j} 求 $l(\lambda)$ 的偏微分且令為 0，得到

$$\frac{d}{dp_{ij}} l(\lambda) = \sum_{j=0}^{K_i(t)} \left\{ \frac{-d_{ij}}{1 - p_{ij}} + \frac{r_{ij} - d_{ij} + \lambda}{p_{ij}} \right\} + \sum_{j=K_i(t)+1}^{N_i} \left\{ \frac{-d_{ij}}{1 - p_{ij}} + \frac{r_{ij} - d_{ij}}{p_{ij}} \right\} = 0, \quad i = 0, 1 \quad ,$$

可得到 p_{ij} 之受限制之最大概似估計量為

$$\tilde{p}_{0j} = 1 - d_{0j} / (r_{0j} + \lambda), \quad \text{for } j = 1, \dots, K_0(t) \quad ,$$

$$\tilde{p}_{0j} = 1 - d_{0j} / r_{0j}, \quad j = K_0(t) + 1, \dots, N_0 \quad ,$$

$$\tilde{p}_{1j} = 1 - d_{1j} / (r_{1j} - \lambda), \quad \text{for } j = 1, \dots, K_1(t) \quad ,$$

$$\tilde{p}_{1j} = 1 - d_{1j} / r_{1j}, \quad j = K_1(t) + 1, \dots, N_1 \quad ,$$

進而得到存活函數之受限制之最大概似估計量為

$$\prod_{j=1}^{K_0(t)} \tilde{p}_{0j} = \prod_{j=1}^{K_0(t)} 1 - d_{0j} / (r_{0j} + \lambda) = \tilde{S}_0(t) \quad ,$$

$$\prod_{j=1}^{K_1(t)} \tilde{p}_{1j} = \prod_{j=1}^{K_1(t)} 1 - d_{1j} / (r_{1j} - \lambda) = \tilde{S}_1(t) \circ$$

而分母的最大值為經驗概似函數的最大值，對經驗概似函數取對數分

別對 p_{0j} 與 p_{1j} 取偏微且令為 0，可得

$$\frac{d}{dp_{ij}} \log \left(L(\hat{S}_0(t), \hat{S}_1(t)) \right) = \sum_{j=1}^{N_i} \left\{ \frac{-d_{ij}}{1 - p_{ij}} + \frac{r_{ij} - d_{ij}}{p_{ij}} \right\} = 0 \text{ ,}$$

可得到 p_{ij} 之最大概似估計量為

$$\bar{p}_{0j} = 1 - d_{0j} / r_{0j}, j = 1, \dots, N_0 \text{ ,}$$

$$\bar{p}_{1j} = 1 - d_{1j} / r_{1j}, j = 1, \dots, N_1 \text{ ,}$$

而存活函數之最大概似估計量為

$$\prod_{j=1}^{K_0(t)} \bar{p}_{0j} = \prod_{j=1}^{K_0(t)} 1 - d_{0j} / r_{0j} = \bar{S}_0(t) \text{ ,}$$

$$\prod_{j=1}^{K_1(t)} \bar{p}_{1j} = \prod_{j=1}^{K_1(t)} 1 - d_{1j} / r_{1j} = \bar{S}_1(t) \circ$$

將 $\tilde{S}_0(t)$ 、 $\tilde{S}_1(t)$ 、 $\bar{S}_0(t)$ 及 $\bar{S}_1(t)$ 代回(2.4.1)式，可將其改寫為

$$\begin{aligned} -2 \log R(\hat{\theta}(t), t) &= -2 \left[\log(L(\tilde{S}_0, \tilde{S}_1)) - \log(L(\bar{S}_0, \bar{S}_1)) \right] \\ &= -2 \left[\sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{K_i(t)} \left\{ d_{ij} \ln(1 - \tilde{p}_{ij}) + (r_{ij} - d_{ij}) \ln(\tilde{p}_{ij}) \right\} - \right. \\ &\quad \left. \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{K_i(t)} \left\{ d_{ij} \ln(1 - \bar{p}_{ij}) + (r_{ij} - d_{ij}) \ln(\bar{p}_{ij}) \right\} \right] \\ &= -2 \left[\sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{K_i(t)} \left\{ d_{ij} \ln \left(\frac{1 - \tilde{p}_{ij}}{1 - \bar{p}_{ij}} \right) + (r_{ij} - d_{ij}) \ln \left(\frac{\tilde{p}_{ij}}{\bar{p}_{ij}} \right) \right\} \right] \text{ ,} \end{aligned}$$

將 \tilde{p}_{0j} 、 \tilde{p}_{1j} 、 \bar{p}_{0j} 及 \bar{p}_{1j} 代入，化簡可得

$$\begin{aligned}
-2\log R(\hat{\theta}(t), t) &= -2 \sum_{j=1}^{K_0(t)} \left((r_{0j} - d_{0j}) \log \left(1 + \frac{\lambda}{r_{0j} - d_{0j}} \right) - r_{0j} \log \left(1 + \frac{\lambda}{r_{0j}} \right) \right) \\
&\quad - 2 \sum_{j=1}^{K_1(t)} \left((r_{1j} - d_{1j}) \log \left(1 - \frac{\lambda}{r_{1j} - d_{1j}} \right) - r_{1j} \log \left(1 - \frac{\lambda}{r_{1j}} \right) \right) , \quad (2.4.1) ,
\end{aligned}$$

其中 λ 須滿足下列兩式

$$D_0 < \lambda < -D_1 ,$$

和

$$\log \prod_{j=1}^{K_0(t)} \left[1 - d_{0j} / (r_{0j} + \lambda) \right] - \log \prod_{j=1}^{K_1(t)} \left[1 - d_{1j} / (r_{1j} - \lambda) \right] = \log(\hat{\theta}(t)) , \quad (2.4.2)$$

$\log(\hat{\theta}(t))$ 為 $-\lambda$ 的函數，且此函數連續且嚴格遞增。

令 $H_i(s) = S_i(s)(1 - G_i(s))$ ，又令 τ_0 與 τ_1 使得 $S_i(\tau_0) < 1$ 、 $\tau_1 \geq \tau_0$ 及

$H_i(\tau_1) > 0$ ，Mckeague 和 Zhao 假設當 $n = n_0 + n_1$ 趨近於無窮大時， n_i / n

會趨近 p_i ， $0 < p_i < 1$ ， $i = 0, 1$ ，則

$$\sigma_i^2(t) = \int_0^t \frac{dF_i(s)}{S_i(s)H_i(s-)} , \quad t \in [\tau_0, \tau_1]$$

和

$$\sigma^2(t) = \sigma_0^2(t) / p_0 + \sigma_1^2(t) / p_1 .$$

Andersen 等人(1993)證明：

$$\hat{\sigma}_i^2(t) = n_i \sum_{j: Y_{ij} \leq t} \frac{d_{ij}}{r_{ij}(r_{ij} - d_{ij})}$$

為一 $\sigma_i^2(t)$ 的均勻一致估計量(uniformly consistent estimator)。因此，

$\hat{\sigma}^2(t) = n \left[\hat{\sigma}_0^2(t) / n_0 + \hat{\sigma}_1^2(t) / n_1 \right]$ 為 $\sigma^2(t)$ 的均勻一致估計量。若滿足上

述之條件，Mckeague 和 Zhao(2002)證明 $-2\hat{\sigma}^2(t)\log R(\theta(t),t)$ 會分布收斂至 $U^2(t)$ ，其中 $U(t)$ 為一期望值為 0，變異數為 $\sigma^2(t)$ 的高斯鞅 (Gaussian martingale)。

因此，

$$-2\log R(\theta(t),t) \xrightarrow{D} \left(\frac{B(\sigma^2(t))}{\sigma(t)} \right)^2, t \in [\tau_0, \tau_1],$$

其中 B 為標準維納過程 (standard Wiener process)。則可得一個

$\theta(t) = S_0(t) / S_1(t)$ 的漸近 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區域為

$$B = \left\{ (t, \hat{\theta}(t)) : -2\log R(\hat{\theta}(t), t) \leq c_\alpha [\hat{e}_0, \hat{e}_1], t \in [\tau_0, \tau_1] \right\},$$

其中 $\hat{e}_i = \hat{\sigma}^2(\tau_i)$ ， $c_\alpha [e_0, e_1]$ 為 $\sup_{t \in [e_0, e_1]} |B^2(t)/t|$ 的分布之上 α 百分位數。

定義(2.4.1)式之右側等式為 $\psi(\lambda)$ ，則

$$\begin{aligned} \psi(\lambda) = & -2 \sum_{j=1}^{K_1(t)} \left((r_{1j} - d_{1j}) \log \left(1 + \frac{\lambda}{r_{1j} - d_{1j}} \right) - r_{1j} \log \left(1 + \frac{\lambda}{r_{1j}} \right) \right) \\ & -2 \sum_{j=1}^{K_0(t)} \left((r_{0j} - d_{0j}) \log \left(1 - \frac{\lambda}{r_{0j} - d_{0j}} \right) - r_{0j} \log \left(1 - \frac{\lambda}{r_{0j}} \right) \right). \end{aligned}$$

可發現 $\psi(\lambda)$ 滿足下列性質：

(1) 因 $\psi(\lambda)$ 的導數為

$$\psi'(\lambda) = \sum_{i=1}^{K_1(t)} \frac{2\lambda d_{1i}}{(r_{1i} - d_{1i} + \lambda)(r_{1i} + \lambda)} + \sum_{i=1}^{K_2(t)} \frac{2\lambda d_{0i}}{(r_{0i} - d_{0i} - \lambda)(r_{0i} - \lambda)},$$

當 λ 屬於時間區間 $(D_1, 0)$ 時， $\psi'(\lambda)$ 為負值，當 λ 屬於時間區間 $(0, -D_0)$

時， $\psi'(\lambda)$ 為正值，且 $\psi'(0) = 0$ 。所以可知 $\psi(\lambda)$ 在時間區間 $(D_1, 0]$ 時

為嚴格遞減，在時間區間 $[0, -D_0)$ 時為嚴格遞增。

(2) 當 λ 趨近於 D_1 時， $\psi(\lambda)$ 趨近無窮大，當 λ 趨近於 $-D_0$ 時 $\psi(\lambda)$ 趨近負無窮大。

根據上述性質，我們可找到兩個根為 λ_L 與 λ_U 使得

$\psi(\lambda_L) = \psi(\lambda_U) = c_\alpha[\hat{e}_0, \hat{e}_1]$ 且 $\{\lambda : \psi(\lambda) \leq c_\alpha[\hat{e}_0, \hat{e}_1]\} = [\lambda_L, \lambda_U]$ 。又因 $\hat{\theta}(t)$

為 λ 的遞增函數須滿足(2.4.2)式，所以可得 $\theta(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 的信賴

區間為 $[\theta_L, \theta_U]$ ，其中

$$\theta_L = \prod_{i=1}^{K_0(t)} [1 - d_{0i} / (r_{0i} + \lambda_L)] / \prod_{i=1}^{K_1(t)} [1 - d_{1i} / (r_{1i} - \lambda_L)] ,$$

以 λ_U 代替 λ_L 可得，

$$\theta_U = \prod_{i=1}^{K_0(t)} [1 - d_{0i} / (r_{0i} + \lambda_U)] / \prod_{i=1}^{K_1(t)} [1 - d_{1i} / (r_{1i} - \lambda_U)] 。$$

第三章 統計方法

本章考慮分別在 Cox 模型下與在無母數的假設下進行新藥(第 1 組)相對於專利藥(第 0 組)的非劣性檢定，其中的虛無假說為 $H_{20} : \log(S_1(t) / S_0(t)) \leq \delta$ 與對立假說為 $H_{2a} : \log(S_1(t) / S_0(t)) > \delta$ 。在求出 $\log(S_1(t) / S_0(t))$ 之信賴下界之後，若此一信賴下界大於所設定之非劣性邊際值 δ ，則拒絕 H_{20} ，宣稱新藥非劣於專利藥。

3.1 在Cox模型下之非劣性檢定

若資料符合比例風險(proportional hazard)之假設，則可以考慮在 Cox 模型之下建構 $\log(S_1(t) / S_0(t))$ 之信賴下界，藉以進行新藥的非劣性檢定。

Cox 模型描述共變數為 z 的風險函數為

$$\lambda(t | z) = \lambda_0(t) \exp(\beta z),$$

其中 z 為處理組別的指標變數， $z=0$ 代表病人屬於服用專利藥活，若病人服用新藥，則 $z=1$ ， $\lambda_0(t)$ 為基準風險函數(baseline hazard function)。

在 Cox 模型之下，其存活函數為

$$S(t | z) = \exp\{-\Lambda_0(t) \exp(\beta z)\},$$

其中 $\Lambda_0(t)$ 為基準累積風險函數。事實上，

$$\log\left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)}\right) = -\Lambda_0(t)\exp(\beta z) - (-\Lambda_0(t)) = \Lambda_0(t)(1 - \exp(\beta))。$$

令 $S^{(0)}(\beta, t) = \sum_{i=1}^n \exp(\beta z_i) J_i(t)$ ，其中 $J_i(t) = I(X_i \geq t)$ ，則

$$\Lambda(t) = \int_0^t \frac{1}{S^{(0)}(\beta, u)} dN(u)，其中 N(u) = \sum_{i=1}^n I(X_i \leq u)。$$

令 $\hat{\beta}$ 和 $\hat{\Lambda}_0(t)$ 分別為 β 和 $\Lambda_0(t)$ 的估計式，則存活函數可估計為

$$\hat{S}(t|z) = \exp\{-\hat{\Lambda}_0(t)\exp(\hat{\beta}z)\}，$$

進一步，可估計兩組存活函數比率的對數為

$$\log\left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)}\right) = -\hat{\Lambda}_0(t)\exp(\hat{\beta}z) + \hat{\Lambda}_0(t) = \hat{\Lambda}_0(t)(1 - \exp(\hat{\beta}))。$$

接著我們考慮

$$\begin{aligned} & \sqrt{n} \left\{ \log\left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)}\right) - \log\left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)}\right) \right\} \\ &= \sqrt{n} \left\{ \hat{\Lambda}_0(t)(1 - \exp(\hat{\beta})) - \Lambda_0(t)(1 - \exp(\beta)) \right\} \\ &= \sqrt{n} \left\{ \hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t) \right\} - \sqrt{n} \left\{ \hat{\Lambda}_0(t)(1 - \exp(\hat{\beta})) - \Lambda_0(t)(1 - \exp(\beta)) \right\}。 \end{aligned}$$

因為 $\exp(\hat{\beta}) \approx \exp(\beta) + (\hat{\beta} - \beta)\exp(\beta)$ ，

得知

$$\sqrt{n} \left\{ \hat{\Lambda}_0(t)(1 - \exp(\hat{\beta})) - \Lambda_0(t)(1 - \exp(\beta)) \right\}$$

可近似為

$$\exp(\beta) \left\{ \sqrt{n}(\hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t)) + \sqrt{n}(\hat{\beta} - \beta)\hat{\Lambda}_0(t) \right\}，$$

因此，

$$\sqrt{n} \left\{ \log \left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)} \right) - \log \left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)} \right) \right\}$$

可近似為

$$\begin{aligned} & \sqrt{n} \left(\hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t) \right) - \exp(\beta) \left\{ \sqrt{n} \left(\hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t) \right) + \sqrt{n} \left(\hat{\beta} - \beta \right) \hat{\Lambda}_0(t) \right\} \\ & = (1 - \exp(\beta)) \sqrt{n} \left\{ \left(\hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t) \right) \right\} - \exp(\beta) \sqrt{n} \left(\hat{\beta} - \beta \right) \hat{\Lambda}_0(t) . \end{aligned}$$

令

$$S^{(1)}(\beta, t) = \frac{\partial}{\partial \beta} S^{(0)}(\beta, t) = \sum_{i=1}^n z_i \exp(\beta z_i) J_i(t) ,$$

$$S^{(2)}(\beta, t) = \frac{\partial^2}{\partial \beta^2} S^{(0)}(\beta, t) = \sum_{i=1}^n z_i^2 \exp(\beta z_i) J_i(t) ,$$

$$E(\beta, t) = S^{(1)}(\beta, t) / S^{(0)}(\beta, t) ,$$

$$\begin{aligned} V(\beta, t) &= S^{(2)}(\beta, t) / S^{(0)}(\beta, t) - (E(\beta, t))^2 \\ &= S^{(2)}(\beta, t) / S^{(0)}(\beta, t) - (S^{(1)}(\beta, t) / S^{(0)}(\beta, t))^2 , \end{aligned}$$

$$b(t) = \int_0^t E(\hat{\beta}, u) d\hat{\Lambda}_0(u) ,$$

$$a(t) = n \int_0^t \frac{1}{S^{(0)}(\hat{\beta}, u)} d\hat{\Lambda}_0(u) ,$$

$$\sigma_\tau^2 = n^{-1} \int_0^\tau V(\hat{\beta}, u) S^{(0)}(\hat{\beta}, u) d\hat{\Lambda}_0(u) ,$$

Andersen 等人(1993)和 Billingsley(1968)證明，當 n 趨近於無窮大時，

$\left(\sqrt{n} \left\{ \hat{\Lambda}_0(t) - \Lambda_0(t) \right\}, \sqrt{n} \left\{ \hat{\beta} - \beta \right\} \right)$ 會分布收斂至 $(W(t) - b(t)Y, Y)$ ，其中

$W(t)$ 為一個期望值為 0，變異數為 $a(t)$ 的高斯鞅， Y 為期望值 0，變

異數為 $(\sigma_\tau^2)^{-1}$ 的常態分布，另外 Andersen 等人(1993)亦證明了 $W(t)$ 與

Y 為相互獨立。

因此，當 n 趨近於無窮大時，

$$\begin{aligned} & \sqrt{n} \left\{ \log \left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)} \right) - \log \left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)} \right) \right\} \\ & \xrightarrow{d} (1 - \exp(\beta)) \{W(t) - b(t)Y\} - \exp(\beta) \Lambda_0(t) Y \\ & = (1 - \exp(\beta)) W(t) - \{(1 - \exp(\beta)) b(t) + \exp(\beta) \Lambda_0(t)\} Y \equiv L(t) , \end{aligned}$$

我們亦可求出 $L(t)$ 的變異數

$$\begin{aligned} \sigma_L^2(t) & \equiv \text{Var}(L(t)) \\ & = \text{Var} \left((1 - \exp(\beta)) W(t) - \{(1 - \exp(\beta)) b(t) + \exp(\beta) \Lambda_0(t)\} Y \right) \\ & = (1 - \exp(\beta))^2 \text{Var}(W(t)) + \{(1 - \exp(\beta)) b(t) + \exp(\beta) \Lambda_0(t)\}^2 \text{Var}(Y) \\ & = (1 - \exp(\beta))^2 a(t) + \{(1 - \exp(\beta)) b(t) + \exp(\beta) \Lambda_0(t)\}^2 (\sigma_\tau^2)^{-1} , \end{aligned}$$

代入 β 、 $a(t)$ 、 $b(t)$ 、 $\Lambda_0(t)$ 及 σ_τ^2 之估計量可得

$$\hat{\sigma}_L^2(t) = (1 - \exp(\hat{\beta}))^2 \hat{a}(t) + \{(1 - \exp(\hat{\beta})) \hat{b}(t) + \exp(\hat{\beta}) \hat{\Lambda}_0(t)\}^2 (\hat{\sigma}_\tau^2)^{-1} ,$$

Billingsley(1968)證明 $\hat{\sigma}_v^2(t)$ 為 $\sigma_v^2(t)$ 的一致估計量。

Andersen 等人(1993)證明： $a(t)$ 、 $b(t)$ 、 $\Lambda_0(t)$ 及 σ_τ^2 之估計量可用下列

式子來估計

$$\begin{aligned} \hat{\Lambda}_0(t) & = \sum_{i=1}^{k(t)} \frac{d_i}{\sum_{l=1}^n J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)} , \\ \hat{a}(t) & = n \sum_{i=1}^{k(t)} \frac{d_i}{\left\{ \sum_{l=1}^n J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l) \right\}^2} , \end{aligned}$$

$$\hat{b}(t) = \sum_{i=1}^{k(t)} d_i \frac{\sum_{l=1}^n Z_l J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)}{\left\{ \sum_{l=1}^n J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l) \right\}^2},$$

$$\hat{\sigma}_\tau^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{k(\tau)} \left(\frac{\sum_{l=1}^n Z_l^2 J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)}{\sum_{l=1}^n J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)} - \left[\frac{\sum_{l=1}^n Z_l J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)}{\sum_{l=1}^n J_l(t_i) \exp(\hat{\beta} Z_l)} \right]^2 \right).$$

因此，根據 Slutsky's Theorem

$$\frac{\sqrt{n} \left\{ \log \left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)} \right) - \log \left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)} \right) \right\}}{\hat{\sigma}_L^2(t)} \xrightarrow{d} \frac{L(t)}{\sigma_L^2(t)} \equiv L'(t)$$

$$\frac{\sqrt{n} \sup_{\tau_0 \leq t \leq \tau_1} \left\{ \log \left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)} \right) - \log \left(\frac{S(t|z=1)}{S(t|z=0)} \right) \right\}}{\hat{\sigma}_L^2(t)} \xrightarrow{d} \sup_{\tau_0 \leq t \leq \tau_1} L'(t) \equiv L''(t),$$

因此我們可得 $\log(S(t|z=1)/S(t|z=0))$ 之信賴下界為

$$CLB_c = \left\{ \log \left(\frac{\hat{S}(t|z=1)}{\hat{S}(t|z=0)} \right) - l(\alpha) \hat{\sigma}_L^2(t) / \sqrt{n}, t \in [\tau_0, \tau_1] \right\},$$

其中 $l(\alpha)$ 為 $L''(t)$ 的上 α 百分位數。

3.2 在無母數假設下之非劣性檢定

接下來，我們參考 Freitag 等人(2006)、Parzen 等人(1997)以及 Mckeague 和 Zhao(2002)所提出的四種方法建構信賴下界。

3.2.1 逐點檢定

令 $r(t) = \log(S_1(t)/S_0(t))$ ，參考 Freitag 等人(2006)透過自助法建立

$d(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界之步驟，將其中的 d 以 r 取代，可建構出

$r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 加速偏度矯正信賴下界為

$$CLB_{F1} = \left\{ \hat{r}_{(B\hat{\alpha})}^*(t), t \in [\tau_0, \tau_1] \right\} \circ$$

3.2.2 最小上界檢定

本文參考 Freitag 等人(2006)建立 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界

進行非劣性檢定，若 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界大於 δ ，則拒

絕虛無假說 H_{20} ，宣稱新藥非劣於專利藥。

令 $w_{1-\alpha}$ 是 $\sqrt{K_n} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t) - \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t) \right)$ 的分布的第 $100(1-\alpha)$ 百分位

數，則

$$P \left(\sqrt{K_n} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t) - \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t) \right) \leq w_{1-\alpha} \right) = 1 - \alpha \quad , \quad (3.2.2.1)$$

其中 $w_{1-\alpha}$ 可由

$$\sqrt{K_m} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_b^*(t) - \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t) \right), \quad b = 1, \dots, B$$

的第 $100(1-\alpha)$ 百分位數加以估計，記為

$$\sqrt{K_m} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_b^*(t) \right)_{(1-\alpha)} - \sqrt{K_m} \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t)$$

由(3.2.2.1)式可得 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界為

$$\frac{\sqrt{K_n} + \sqrt{K_m}}{\sqrt{K_n}} \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t) - \frac{\sqrt{K_m}}{\sqrt{K_n}} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_b^*(t) \right)_{(1-\alpha)} \circ$$

因此，透過 hybrid 自助法建立 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界的步驟

如同第二章第二節所述，得知 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} r(t)$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界

CLB_{F_2} 為

$$\left(1 + \sqrt{\frac{m_0 m_1 (n_0 + n_1)}{n_0 n_1 (m_0 + m_1)}}\right) \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}(t) - \sqrt{\frac{m_0 m_1 (n_0 + n_1)}{n_0 n_1 (m_0 + m_1)}} \left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_b^*(t) \right)_{(1-\alpha)},$$

其中 $\left(\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_b^*(t) \right)_{(1-\alpha)}$ 為 $\inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_1^*(t), \dots, \inf_{t \in [\tau_0, \tau_1]} \hat{r}_B^*(t)$ 第 $100(1-\alpha)$

百分位數。

3.2.3 模擬方法

本文取 $g(S_0(t), S_1(t)) = \log(S_1(t) / S_0(t))$ ，然後考慮一過程：

$$V(t) = n^{1/2} v(t) \left\{ \log(\hat{S}_1(t) / \hat{S}_0(t)) - \log(S_1(t) / S_0(t)) \right\},$$

其中 $v(t)$ 為 $g(S_0(t), S_1(t))$ 的標準差，因 $g(x)$ 為平滑函數，所以 $V(t)$ 可

漸近於

$$n^{1/2} v(t) \left\{ -\frac{1}{S_0(t)} (\hat{S}_0(t) - S_0(t)) + \frac{1}{S_1(t)} (\hat{S}_1(t) - S_1(t)) \right\},$$

根據 Parzen 等人的文章，我們可用下列過程來近似 $\{V(t)\}$ 的分布，

$$\tilde{V}(t) = \hat{v}(t) \left\{ -\frac{1}{\tilde{S}_0(t)} \tilde{U}_0(t) + \frac{1}{\tilde{S}_1(t)} \tilde{U}_1(t) \right\},$$

其中

$$\tilde{U}_i(t) = -n^{1/2} \tilde{S}_i(t) \sum_{j=1}^{n_i} \left[\left\{ \sum_{k=1}^{n_i} I(x_{ik} \geq x_{ij}) \right\}^{-1} I(x_{ij} \leq t) \Delta_{ij} Z_{ij} \right], \quad i=0,1,$$

令 $\tilde{G} = \sup_{t \in [\tau_0, \tau_1]} |\tilde{V}(t)|$ ，則 $\log(S_1(t) / S_0(t))$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 聯合信賴下界

為

$$\left\{ \log \left(\frac{\tilde{S}_1(t)}{\tilde{S}_0(t)} \right) - n^{-1/2} c(\alpha) \hat{v}^{-1}(t); \tau_0 \leq t \leq \tau_1 \right\},$$

其中 $c(\alpha)$ 為 \tilde{G} 分布的上 2α 百分位數。本文利用模擬生成

$\{\tilde{G}_1, \dots, \tilde{G}_N\}$ ，則 $c(\alpha) = \tilde{G}_{N(1-2\alpha)}$ ，所以 $\log(S_1(t)/S_0(t))$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 聯

合信賴下界 CLB_p 為

$$\left\{ \log \left(\frac{\tilde{S}_1(t)}{\tilde{S}_0(t)} \right) - n^{-1/2} \tilde{G}_{N(1-2\alpha)} \tilde{v}^{-1}(t); \tau_0 \leq t \leq \tau_1 \right\}。$$

3.2.4 經驗概似函數法

參考 Mckeague 和 Zhao(2002)，得知 $\theta(t) = S_1(t)/S_0(t)$ 的漸近

$100(1-\alpha)\%$ 信賴區域為

$$\theta_L = \prod_{i=1}^{K_1(t)} [1 - d_{1i} / (r_{1i} + \lambda_L)] / \prod_{i=1}^{K_0(t)} [1 - d_{0i} / (r_{0i} - \lambda_L)],$$

$$\theta_U = \prod_{i=1}^{K_1(t)} [1 - d_{1i} / (r_{1i} + \lambda_U)] / \prod_{i=1}^{K_0(t)} [1 - d_{0i} / (r_{0i} - \lambda_U)].$$

本文只須建構信賴下界，因此，本文找一個根 λ'_L 使得

$\psi(\lambda'_L) = c_{2\alpha} [\hat{e}_0, \hat{e}_1]$ ，可得 $\theta(t)$ 的 $100(1-\alpha)$ 的信賴下界為

$$\theta'_L = \prod_{i=1}^{K_1(t)} [1 - d_{1i} / (r_{1i} + \lambda'_L)] / \prod_{i=1}^{K_0(t)} [1 - d_{0i} / (r_{0i} - \lambda'_L)].$$

經由轉換保型性質(transformation-preserving property)，可得 $\log(\theta(t))$

的 $100(1-\alpha)\%$ 的信賴區間 CLB_{MZ} 為

$$\log(\theta'_L) = \log \left(\prod_{j=1}^{K_1(t)} \left[1 - \frac{d_{1j}}{r_{1j} + \lambda'_L} \right] \right) - \log \left(\prod_{j=1}^{K_0(t)} \left[1 - \frac{d_{0j}}{r_{0j} - \lambda'_L} \right] \right)。$$

第四章 模擬研究

4.1 模擬方法

本文模擬研究在 Cox 模型下所建構的信賴下界 CLB_c 與 Freitag 等人 (2006)、Parzen 等人 (1997) 以及 Mckeague 和 Zhao (2002) 所提出的四種信賴下界 CLB_{F1} 、 CLB_{F2} 、 CLB_P 和 CLB_{MZ} 之覆蓋機率及大小 (size)，我們定義

$$T = \frac{\sum_{t \in \{Y_{ij}: \tau_0 \leq Y_{ij} \leq \tau_1\}} |CLB(t) - r(t)|}{\sqrt{n}},$$

$r(t)$ 為 $\log(S_1(t) / S_0(t))$ 之真值， T 為信賴下界與真值之平均距離， T 越小越好 (代表信賴下界與真值越靠近，信賴下界的 size 越小)，我們對所觀測到的每一個時間點求 $|CLB(t) - r(t)|$ 的值，最後將所觀測到之所有 $|CLB(t) - r(t)|$ 值加總在除以總樣本數。模擬資料考慮活性控制組與處理組的存活時間皆服從形狀參數 γ_i 和尺度參數 λ_i 的韋伯分布，存活函數為

$$S_i(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda_i}\right)^{\gamma_i}\right), \quad t > 0, \quad \gamma_i > 0, \quad \lambda_i > 0, \quad i = 0, 1.$$

本模擬考慮活性控制組的存活時間服從形狀參數 $\gamma_0 = 1$ ，尺度參數 $\lambda_0 = 100$ 的韋伯分布，平均壽命 $\mu_0 = 100$ ，中位數 $m_0 = 69.315$ 。我們考慮在處理組的形狀參數 γ_1 和尺度參數 λ_1 分別為

$\gamma_1 = 1$, $\lambda_1 = 50$ ($\mu_1 = 50$, $m_1 = 34.657$)、

$\gamma_1 = 1$, $\lambda_1 = 70$ ($\mu_1 = 70$, $m_1 = 48.520$)、

$\gamma_1 = 1$, $\lambda_1 = 90$ ($\mu_1 = 90$, $m_1 = 62.383$)、

$\gamma_1 = 0.95$, $\lambda_1 = 50$ ($\mu_1 = 51.170$, $m_1 = 33.995$)、

$\gamma_1 = 1.05$, $\lambda_1 = 50$ ($\mu_1 = 49.039$, $m_1 = 35.268$)、

五種情況下進行討論。五種模型之存活函數繪於圖 1。其中前 3 種的存活函數服從比例風險的假設。令設限時間服從 $U(0, R)$, R 由設限比例(censoring proportion) p 決定, 考慮 $p=0, 0.2, 0.5$ 的情形, 兩組樣本數為 n_0 與 n_1 , 考慮 $(n_0, n_1)=(50,50), (100, 100)$, 2 種情形, 觀測時間之範圍 (τ_0, τ_1) 為 $(20, 100)$ 。

4.2 模擬結果

模擬次數為 1000 次, 顯著水準 $\alpha = 0.05$ 的情況下, 覆蓋機率估計值的標準誤為 $\sqrt{0.05 \times 0.95 / 1000} \approx 0.007$, 在 2 倍標準誤之下, 合理的覆蓋機率估計值約介於 $(0.936, 0.964)$ 之間。表 1 與表 2 分別為在兩組樣本數皆為 50 與 100 的情形下, CLB_c 與 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之覆蓋機率估計值, 從這兩張表中皆可發現無論在任何模型下以逐點檢定法做出的信賴下界 CLB_{F1} 之覆蓋機率估計值皆無法達到本文所設定的 0.95 信賴水準, 而以最大下界法所做出的信賴下界 CLB_{F2} 雖比 CLB_{F1} 好, 但某些模型下, 覆蓋機率估計值依然不能達到 0.95 信賴水準。Parzen

等人(1997)以模擬方法建構出來的信賴下界 CLB_p 之覆蓋機率估計值在設限比例不大($p=0, 0.2$)時，皆可達到本文設定的信賴水準 0.95，但設限比例大時，因遺失的資訊過多，造成所建構的信賴下界無法維持 0.95 的信賴水準。而 Mckeague 和 Zhao(2002)所提出的 CLB_{MZ} 雖然有點過度保守，但它們能在設限比例達 0.5 時，使得覆蓋機率尚能保持在 0.95 以上。而在資料是符合比例風險假設下，以 Cox 模型所建構的 CLB_c 的覆蓋機率估計值與本文所設定之信賴水準 0.95 較為接近，所以它能提供一個信賴水準接近 0.95 的信賴下界。

表 3 與表 4 為兩組樣本數皆為 50 與 100 的情形下， CLB_c 與 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之 T 值。雖然 CLB_{F1} 之 T 值是最小的，但因 CLB_{F1} 之覆蓋機率估計值並未達到本文所設定的 0.95 信賴水準，因此， CLB_{F1} 之 T 值並不具有比較的意義。在某些模型下， CLB_{F2} 之 T 值也不具有比較的意義，但在此處還是把它拿出來一起討論。而明顯的看得出來，因 Mckeague 和 Zhao(2002)提出的方法過於保守，造成 CLB_{MZ} 之 T 值都過大。而在比較 CLB_{F2} 、 CLB_p 和 CLB_{MZ} 時，不論是在何種條件下， CLB_p 的 T 值都是最小的，因為在設限比例不大($p=0, 0.2$)時， CLB_p 的覆蓋機率能夠維持在本文所設定的 0.95 信賴水準，所以在設限比例不大($p=0, 0.2$)時，本文選擇使用 Parzen 等人(1997)提出的 CLB_p 當我們資料的信賴下界，而在設限比例較大($p=0.5$)時，因無母數方法只

有 CLB_{MZ} 能達到本文所設定的 0.95 信賴水準，所以儘管 CLB_{MZ} 所產生的 T 值是最大的，在設限比例較大時，本文仍然建議使用 CLB_{MZ} 當我們資料的信賴下界。若能得知我們的資料是符合比例風險假設的話，我們則可以使用 CLB_c 當資料的信賴下界，因為 CLB_c 是一個信賴水準接近 0.95 的信賴下界，且能提供我們較小的 T 值，也就是 CLB_c 與真值較為接近。

綜合模擬結果可知，當設限比例不大 ($p=0, 0.2$) 時，本文建議使用 Parzen 等人(1997)提出的方法建構信賴下界，因為其下界不如 Mckeague 和 Zhao(2002)提出的過於保守， T 值較小，代表 size 較小，顯示所建構之信賴下界與真值較為接近，但若在設限比例較大 ($p=0.5$) 時，本文建議使用 Mckeague 和 Zhao(2002)提出的方法，因為只有他們所提出之信賴下界能使覆蓋機率維持在我們所設定之 0.95 水準。但若能得知資料符合比例風險假設，本文則建議使用 Cox 模型推出的 CLB_c ，因此信賴下界能使覆蓋機率估計值維持在本文所設定之 0.95 水準，且提供較小之 T 值。

第五章 實例分析

退役軍人管理局肺癌研究小組(Veterans Administration Lung Cancer Study Group)進行一項臨床試驗，將 137 位罹患肺癌病人隨機分配至兩組接受不同化學藥劑的治療，其中活性控制組接受專利藥，處理組服用新藥，分別記錄兩組病人之存活時間。若病人在中途離開實驗，或在實驗結束時，病人尚未死亡，或是因其他原因死亡，則記錄該病人從開始到最後一次觀測的時間為設限時間。這組資料整理於表 5，此資料來源為 Kalbfleisch 和 Prentice (1980)的附錄一。其中，活性控制組病人有 69 位，設限人數為 5 人，設限比例為 0.072，處理組病人有 68 位，設限人數為 4 人，設限比例為 0.059。

兩組存活函數 Kaplan-Meier 估計量繪於圖 2，由圖 2 可知，兩組存活曲線在一開始的下降幅度較大，而後期下趨勢度較緩慢，一開始兩組存活函數並沒有明顯的差異，而從大約第 20 天開始，處理組病人的存活函數逐漸明顯的低於活性控制組的，其中在第 100 天左右，兩組存活函數的差異甚至趨近於 0.2，而大約從第 160 天後，處理組的存活函數皆高於活性控制組。我們欲檢定試驗藥劑相較於標準藥劑是否具備非劣性，而 Freitag 等人(2006)提出的逐點檢定之覆蓋機率明顯達不到本文所設定的信賴水準 0.95，所以在本章並不討論逐點檢定。接著本章分別根據 Freitag 等人(2006)提出的最大下界檢定所建構

的信賴下界 CLB_{F_2} 、Parzen 等人(1997)提出的模擬方法所建構的聯合信賴下界 CLB_P 及 Mckeague 和 Zhao(2002)所提出以經驗概似函數所建構的聯合信賴下界 CLB_{MZ} 進行非劣性檢定，而我們對此筆資料做 Schoenfeld residual test (H_0 : 此筆資料符合比例風險假設)， P -value=0.112>0.05。所以此筆資料符合比例風險假設，我們也使用半母數的 Cox 模型對此筆資料做推論。

在檢定之前先給定 $\delta = \log(0.8) = -0.223$ ，觀測時間取 $[24,143]$ ，又令顯著水準為 0.05。此資料存活函數比率的 Kaplan-Meier 估計值與四種方法所建構之信賴下界繪於圖 3，由圖 3 可知，四種方法所建構之信賴下界皆有低於 -0.223 的點。Freitag 等人(2006)提出 $\inf_{t \in [24,143]} r(t)$ 的 95% 信賴下界的最小值為 -0.761 低於 -0.223 ，而 Parzen 等人(1997)提出的聯合信賴下界最小值為 -1.188 及 Mckeague 和 Zhao(2002)所提出以經驗概似函數建構的聯合信賴下界為 -2.379 也皆低於 -0.223 ，而 Cox 模型所建構的 CLB_c 最小值為 -0.758 也低於 -0.223 ，因此四種方法試驗藥劑皆無法通過非劣性檢定，亦即試驗藥劑相對於標準藥劑是不具有非劣性。但從圖 3 也可知道 Freitag 等人(2006)提出的 CLB_{F_2} 無法提供我們隨者時間變化的存活函數的比率，但 Parzen 等人(1997)、Mckeague 和 Zhao(2002)和以 Cox 模型所推出的 CLB_P 、 CLB_{MZ} 和 CLB_c 皆能提供隨者時間變化的存活函數的比率，這會使我們對這兩組存活

函數的比率的變化有一個較清晰的印象。而此筆資料的設限比例並不大且符合比例風險假設，所以我們建議使用 Cox 模型所推出的 CLB_c 作為此資料之信賴下界。

第六章 結論與討論

本文根據不同方法建構之信賴下界進行非劣性檢定，可知以 Freitag 等人(2006)提出的逐點檢定與最大下界檢定所建構之信賴下界， CLB_{F1} 無法達到本文所設定的 0.95 信賴水準， CLB_{F2} 並非在所有的模型下都能達到本文所設定的 0.95 信賴水準。Parzen 等人(1997)所提出的 CLB_p 在設限比例不大時，可使覆蓋機率維持在設定的 0.95 信賴水準之上，且具有較小的 T 值，代表所建構之信賴下界 size 較小，顯示所建構之信賴下界與真實值較為接近，而 Mckeague 和 Zhao(2002)所提供的 CLB_{MZ} 在設限比例較大時，依然可以使覆蓋機率維持在設定的 0.95 信賴水準之上，提供我們一個具有 0.95 信賴水準的信賴下界。若得知資料符合比例風險假設，以 Cox 模型所建構的 CLB_c 為一個信賴水準接近 0.95 的信賴下界，且具有最小的 T 值，顯示所建構之信賴下界與真值的平均距離最短。

在本文依靠存活函數的比率來進行非劣性檢定，而事實上，還有許多的參數能進行非劣性檢定，例如：兩組存活函數的中位數的差異、兩組風險函數的比率等，因此能嘗試以不同的參數來進行非劣性檢定。而同樣的治療方式在不同的病人可能會產生不同的療效，視其病人病情的嚴重程度、體質、年齡甚至性別之不同而異，因此在估計病人的存活函數應將病人的共變數考慮引入做調整。另外，非劣性邊際

值 δ 該如何選取，也是另一個值得研究的議題。

參考文獻

1. Andersen, P. K., Borgan, O., Gill, R. D., and Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Processes*. Series in Statistics. Springer: New York.
2. Berger, R. L. (1982). Multiparameter hypothesis testing and acceptance sampling. *Technometrics* **24**, 295-300.
3. Billingsley, P. (1968). *Convergence of Probability Measures*. Series in Probability and Mathematical Statistics. New York: Wiley.
4. Bristol, D.R. (1993). Planning survival studies to compare a treatment to an active control. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **3**, 153-158.
5. Com-Nougue, C., Rodary, C., and Patte, C. (1993). How to establish equivalence when data are censored: A randomized trial of treatment for B non-Hodgkin lymphoma. *Statistics in Medicine* **12**, 1353-1364.
6. Fleming, T. R. (1990). Evaluation of active control trials in AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **3**, S82-S87.
7. Fleming, T. R. and Harrington, D. P. (1991). *Counting processes and survival analysis*. Series in Probability and Mathematical Statistics. New York: Wiley.
8. Freitag, G. and Munk, A. (2005). Consistency of bootstrap procedures for the nonparametric assessment of non inferiority with random censorship. Technical Report, Georg-August-Universität Göttingen, Germany.
9. Freitag, G., Lange, S., and Munk, A. (2006). Nonparametric assessment of noninferiority with censored data. *Statistics in Medicine* **25**, 1201-1217.
10. Kalbfleisch, J. D. and Prentice, R. L. (1980). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York: Wiley.
11. McKeague, I. W. and Zhao, Y. (2002). Simultaneous confidence bands for ratios of survival functions via empirical likelihood. *Statistics & Probability Letters* **60**, 405-415.
12. Parzen, M. I., Wei, L. J., and Ying, Z. (1997). Simultaneous confidence intervals for the difference of two survival functions. *Scandinavian Journal of Statistics* **24**, 309-314.
13. Rothmann, M., Li, N., Chen, G., Chi, G. Y. H., Temple, R., and Tsou, H. H. (2003). Design and analysis of non-inferiority mortality trials

- in oncology. *Statistics in Medicine* **22**, 239-264.
14. Shao, J. and Tu, D. (1995). *The Jackknife and Bootstrap*. Series in Statistics. Springer: New York.
 15. Stallard, N. and Whitehead, A. (1996). An alternative approach to the analysis of animal carcinogenicity studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **23**, 244-248.
 16. Su, J. Q. and Wei, L. J. (1993). Nonparametric estimation for the difference or ratio of median failure times. *Biometrics* **49**, 603-607.
 17. Wei, L. J. and Gail, M. H. (1983). Nonparametric estimation for a scale-change with censored observations. *Journal of the American Statistical Association* **78**, 382-388.
 18. Wellek, S. (1993). A log-rank test for equivalence of two survivor functions. *Biometrics* **49**, 877-881.
 19. Wiens, B. (2002). Choosing an equivalence limit for non-inferiority or equivalence studies. *Controlled Clinical Trials* **23**, 2-14.

表 1 在顯著水準 $\alpha = 0.05$ ， $n_0 = n_1 = 50$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$

時， CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之覆蓋機率估計值。

α_1	λ_1	p	CLB_c	CLB_{F1}	CLB_{F2}	CLB_P	CLB_{MZ}
1	50	0	0.943	0.794	0.911	0.985	1.000
1	50	0.2	0.915	0.764	0.880	0.977	0.993
1	50	0.5	0.918	0.496	0.742	0.843	0.954
1	70	0	0.968	0.789	0.898	0.990	0.998
1	70	0.2	0.961	0.759	0.875	0.991	0.987
1	70	0.5	0.960	0.697	0.889	0.976	0.983
1	90	0	1.000	0.783	0.962	0.995	0.998
1	90	0.2	1.000	0.743	0.955	0.994	0.989
1	90	0.5	1.000	0.712	0.966	0.992	0.988
0.95	50	0	0.893	0.805	0.899	0.980	0.999
0.95	50	0.2	0.881	0.768	0.876	0.981	0.989
0.95	50	0.5	0.877	0.508	0.755	0.842	0.928
1.05	50	0	0.964	0.785	0.912	0.987	0.999
1.05	50	0.2	0.926	0.764	0.888	0.980	0.990
1.05	50	0.5	0.924	0.477	0.729	0.809	0.928

表 2 在顯著水準 $\alpha = 0.05$ ， $n_0 = n_1 = 100$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$

時， CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之覆蓋機率估計值。

α_1	λ_1	p	CLB_c	CLB_{F1}	CLB_{F2}	CLB_P	CLB_{MZ}
1	50	0	0.956	0.751	0.920	0.995	0.999
1	50	0.2	0.937	0.767	0.898	0.989	0.995
1	50	0.5	0.917	0.507	0.731	0.844	0.955
1	70	0	0.968	0.739	0.879	0.991	0.997
1	70	0.2	0.954	0.757	0.896	0.994	0.994
1	70	0.5	0.936	0.729	0.914	0.979	0.991
1	90	0	0.999	0.761	0.931	0.995	0.997
1	90	0.2	0.999	0.755	0.943	0.998	0.996
1	90	0.5	1.000	0.750	0.952	0.995	0.996
0.95	50	0	0.897	0.759	0.922	0.986	0.999
0.95	50	0.2	0.866	0.771	0.892	0.987	0.995
0.95	50	0.5	0.859	0.504	0.740	0.840	0.958
1.05	50	0	0.974	0.748	0.919	0.982	0.999
1.05	50	0.2	0.933	0.765	0.894	0.985	0.995
1.05	50	0.5	0.926	0.492	0.707	0.827	0.950

表 3 在顯著水準 $\alpha = 0.05$ ， $n_0 = n_1 = 50$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$

時， CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之 T 值， $T_i = |CLB_i - \theta| / \sqrt{n}$ 。

α_1	λ_1	p	CLB_c	CLB_{F1}	CLB_{F2}	CLB_P	CLB_{MZ}
1	50	0	1.294	2.578	5.806	3.755	7.823
1	50	0.2	0.984	2.261	5.414	3.391	6.544
1	50	0.5	0.525	1.225	2.720	1.916	3.866
1	70	0	1.184	1.902	3.341	3.098	6.153
1	70	0.2	0.955	1.705	3.063	2.711	5.331
1	70	0.5	0.585	1.251	2.811	2.000	3.632
1	90	0	1.094	1.551	2.158	2.571	5.088
1	90	0.2	0.902	1.387	1.973	2.395	4.507
1	90	0.5	0.607	1.140	1.868	1.824	3.313
0.95	50	0	1.142	2.490	5.224	3.599	7.631
0.95	50	0.2	0.899	2.202	4.898	3.244	6.379
0.95	50	0.5	0.487	1.199	2.541	1.860	3.777
1.05	50	0	1.442	2.658	6.365	3.812	8.025
1.05	50	0.2	1.094	2.317	5.971	3.531	6.638
1.05	50	0.5	0.538	1.257	2.917	1.929	3.931

表 4 在顯著水準 $\alpha = 0.05$ ， $n_0 = n_1 = 100$ 且設限機率為 $p = 0, 0.2, 0.5$

時， CLB_c 及 $CLB_{F1} - CLB_{MZ}$ 之 T 值， $T_i = |CLB_i - \theta| / \sqrt{n}$ 。

α_1	λ_1	p	CLB_c	CLB_{F1}	CLB_{F2}	CLB_P	CLB_{MZ}
1	50	0	1.340	2.312	6.740	3.860	10.782
1	50	0.2	1.031	2.121	6.154	3.415	8.995
1	50	0.5	0.543	1.268	3.435	2.103	5.291
1	70	0	1.227	1.753	3.702	3.106	8.513
1	70	0.2	0.999	1.591	3.416	2.809	7.354
1	70	0.5	0.605	1.230	3.265	2.027	7.012
1	90	0	1.121	1.462	2.162	2.718	7.048
1	90	0.2	0.945	1.337	2.043	2.444	6.221
1	90	0.5	0.628	1.066	1.871	1.889	6.382
0.95	50	0	1.147	2.236	6.051	3.691	10.509
0.95	50	0.2	0.924	2.046	5.520	3.293	8.795
0.95	50	0.5	0.497	1.229	3.140	2.046	7.324
1.05	50	0	1.528	2.389	7.442	3.975	11.069
1.05	50	0.2	1.131	2.195	6.830	3.441	9.181
1.05	50	0.5	0.564	1.299	3.714	2.180	7.649

表 5 肺癌患者接受不同藥劑的存活時間。

	存活時間							
標準藥劑	72	411	228	126	118	10	82	110
	314	100+	42	8	144	25+	11	30
	384	4	54	13	123+	97+	153	59
	117	16	151	22	56	21	18	139
	20	31	52	287	18	51	122	27
	54	7	63	392	10	8	92	35
	117	132	12	162	3	95	177	162
	216	553	278	12	260	200	156	182+
	143	105	103	250	100			
試驗藥劑	999	112	87+	231+	242	991	111	1
	587	389	33	25	357	467	201	1
	30	44	283	15	25	103+	21	13
	87	2	20	7	24	99	8	99
	61	25	95	80	51	29	24	18
	83+	31	51	90	52	73	8	36
	48	7	140	186	84	19	45	80
	52	164	19	53	15	43	340	133
	111	231	378	49				

註:+為設限時間

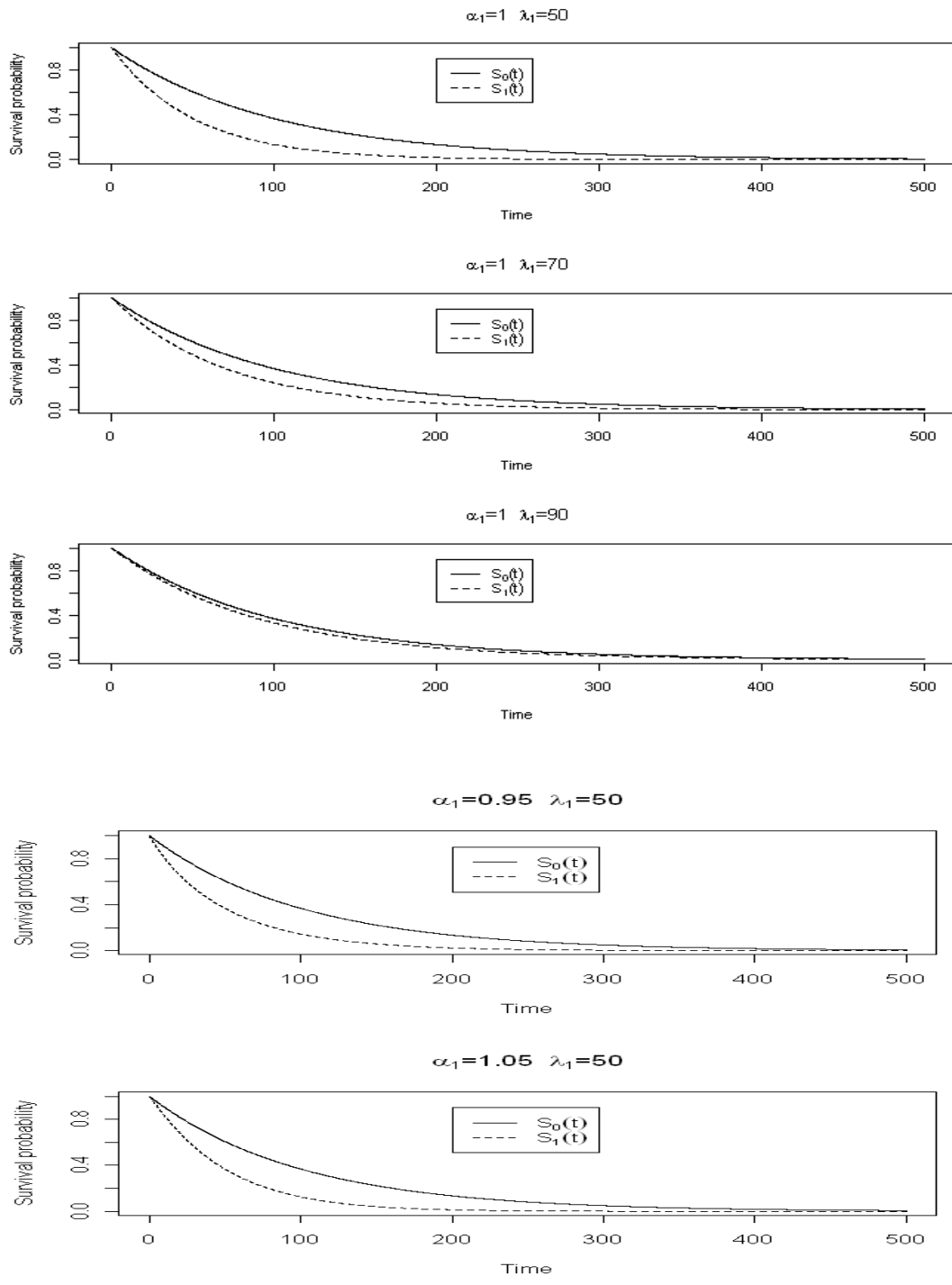


圖 1 五種模型下的活性控制組與處理組的存活函數

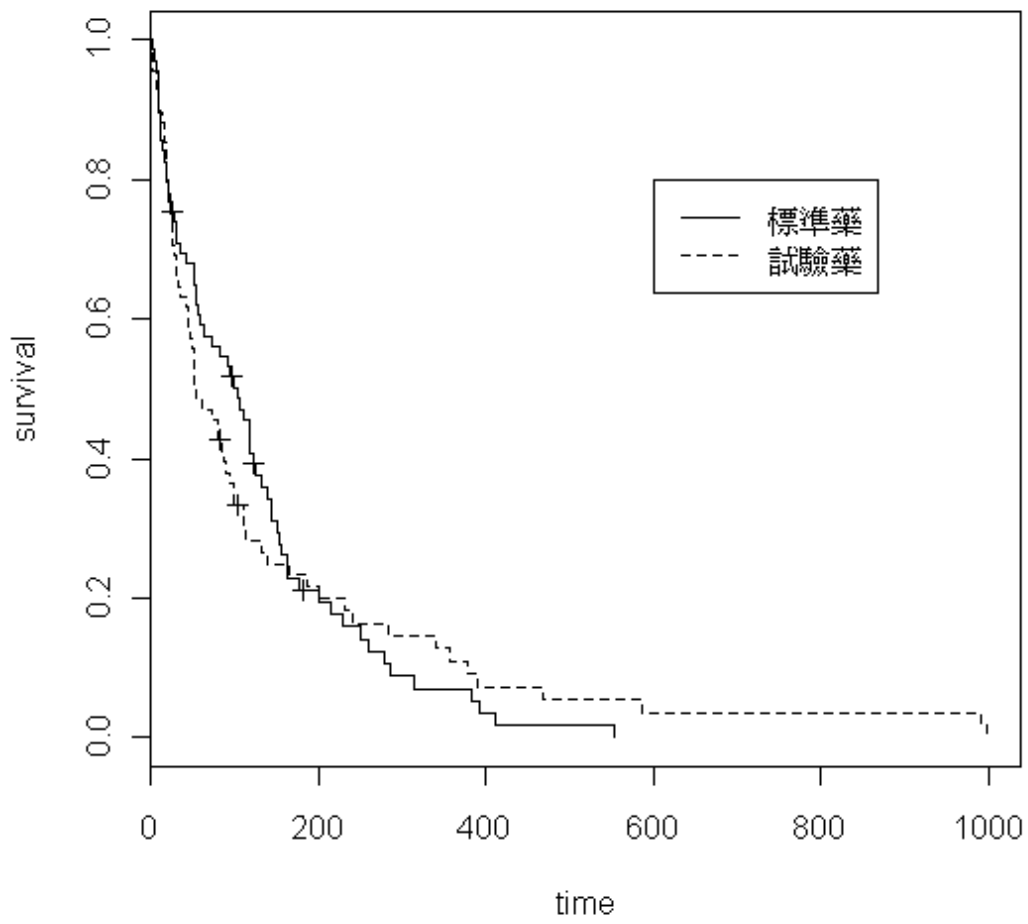


圖 2 肺癌資料兩組存活函數的 Kaplan-Meier 估計曲線

Simultaneous confidence bound

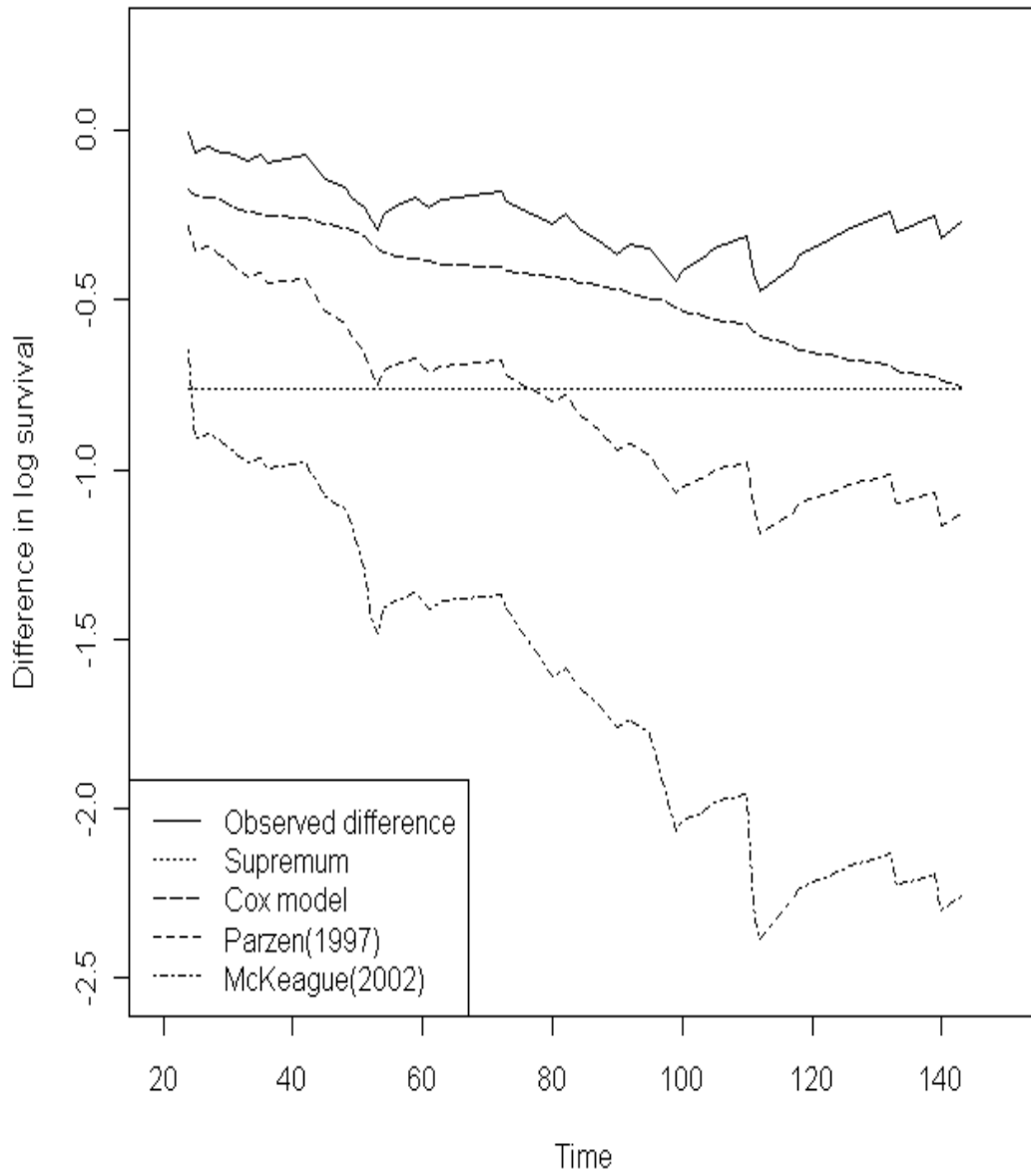


圖 3 肺癌資料存活函數比率的各種不同方法建構之信賴下界