样本量估计及其在 nQuery 和 SAS 软件上的实现
——均数比较(六)

段重阳[1]　吕　朵[1]　陈平雁[2△]

1.2.2.5　基于比值交叉设计的等效性检验(连续变量)

方法:Chow 和 Liu (1992)[8,12-15] 等给出基于比值交叉设计的等效性检验(连续变量)的样本量估计是建立在非中心参数为 τ_1,τ_2 的非中心 t 分布上。其检验效能的计算公式为:

$$1-\beta=1-\text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)},2(n-1),\tau_2)-\text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)},2(n-1),\tau_1) \quad (1-23)$$

式中,τ_1 和 τ_2 为非中心参数

$$\tau_1=\frac{\left|\ln(\frac{\mu_T}{\mu_S})-\ln(\Delta_L)\right|\sqrt{n}}{\sqrt{2\sigma_d^2}};\quad \tau_2=\frac{\left|\ln(\frac{\mu_T}{\mu_S})-\ln(\Delta_U)\right|\sqrt{n}}{\sqrt{2\sigma_d^2}} \quad (1-24)$$

Δ_L 为下界,Δ_U 为上界,$\sigma_d=\sqrt{\ln(1+CV^2)}$,$CV$ 为变异系数,$CV=\sqrt{e^{MSE}-1}$,MSE 是方差分析的均方差,$MSE=\frac{\sigma_1^2+\sigma_2^2-2\rho\sigma_1\sigma_2}{2}$,$\rho$ 为两设计的相关系数。

在计算样本量时,一般先设定样本量初始值,然后迭代样本量直到所得的检验效能满足条件为止。此时的样本量,即研究所需的样本量。

【例 1-19】接例 1-18。研究者希望新药和传统药物的均数的比不低于 0.80 且不高于 1.25。假定数据经对数转换后服从正态分布。根据预实验实施的交叉实验,我们观测到经对数转换后的 MSE 为 0.03922,它的平方根是 0.198。试验为平衡设计。本研究在检验效能为 90% 的条件下,试估计样本量。

nQuery Advisor 7.0 实现:

设定检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能取 $1-\beta=90\%$。依据上述基础数据可知,$\Delta_L=0.8$,$\Delta_U=1.25$,$CV=0.196$,$\mu_T/\mu_S=1$,$\sqrt{MSE}=0.198$,注意,在第二列换了一个较大的 MSE。

在 nQuery Advisor 7.0 主菜单选择:

Goal:Make Conclusion Using:⊙ Means

Number of Groups:⊙ Two

Analysis Method:⊙ Equivalence

方法框中选择:

TOST for equivalence for ratio of means (logscale) for crossover design。

在弹出的样本量计算窗口将各参数键入,如图 1-46 所示,结果 n 分别为 12、24。

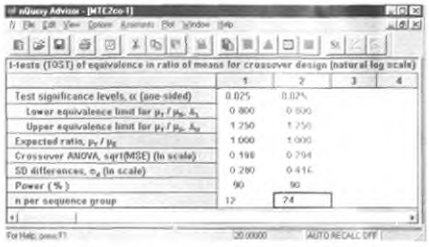

图 1-46　nQuery Advisor 7.0 关于例 1-19 样本量估计的参数设置与计算结果

SAS 9.2 软件实现:

```
PROC IML;
start MTE2co(a,Lelr,Uelr,rm,ca,power);
error=0;
if(a>1 | a<0) then do;error=1;print "error" "Test significance level must be in 0-1"; end;
if(Lelr>Uelr) then do;error=1;print "error" "Lower equivalence limit ratio must be <= Upper equivalence limit ratio"; end;
if(Uelr<Lelr) then do;error=1;print "error" "Upper equivalence limit ratio must be >= Lower equivalence limit ratio"; end;
if(rm<=Lelr | rm>=Uelr) then do;error=1;print "error" "Expected ratio must be in Leld-Ueld"; end;
if(rm<=0) then do;error=1;print "error" "Expected ratio must be >0"; end;
if(power>100 | power<1) then do;error=1;print "error" "Power(%) must be in 1-100"; end;
if(error=1) then stop;
if(error=0)then do;
sd=ca/sqrt(2);SDD=2*sd; n=2;
do until(pw1+pw2-1>=power/100);
```

1. 南方医科大学 公共卫生与热带医学学院 生物统计学系 2007 级本科生
2. 南方医科大学 公共卫生与热带医学学院 生物统计学系
△通讯作者:陈平雁

```
L_ncp = abs( log( rm )-log( Lelr ) )#sqrt( n )/( sd#
sqrt(2) );
U_ncp = abs( log( rm )-log( Uelr ) )#sqrt( n )/( sd#
sqrt(2) );
df = 2 * ( n-1 ); t = tinv( 1-a, df );
pw1 = 1-probt( t, df, L_ncp );
pw2 = 1-probt( t, df, U_ncp );
n = n + 0. 01; end;
n = ceil( n-0. 01 );
print a[ label = "Test significance level" ]
Lelr[ label = "Lower equivalence limit ratio" ]
Uelr[ label = "Upper equivalence limit ratio" ]
rm[ label = "Expected ratio" ]
ca[ label = "Crossover ANOVA, sqrt( MSE )" ]
SDD[ label = "SD differences" ]
power[ label = "Power( % )" ]
n[ label = "n per sequence group" ]; end;
finish MTE2co;
run MTE2co( 0. 025, 0. 8, 1. 25, 1, 0. 198, 90 );
run MTE2co( 0. 025, 0. 8, 1. 25, 1, 0. 294, 90 );
quit;
```

SAS 运行结果：

Test significance level	Lower equivalence limit ratio	Upper equivalence limit ratio	Expected ratio	Crossover ANOVA, sqrt (MSE)	SD differences	Power (%)	n per sequence group
0.025	0.8	1.25	1	0.198	0.2800143	90	12
0.025	0.8	1.25	1	0.294	0.4157788	90	24

图 1-47 SAS 9.2 关于例 1-19 样本量估计的参数设置与计算结果

1.2.2.6 基于比值两组设计的等效性检验(等级变量)

方法：Hauschke(1999) 等[16]给出基于比值两组设计的等效性检验(等级变量)的样本量估计是建立在非中心参数为 τ_1 和 τ_2 的非中心 t 分布上，其检验效能的计算公式为

$$1-\beta = 1 - \text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)}, 2(n-1), \tau_2) - \text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)}, 2(n-1), \tau_1) \quad (1-25)$$

式中，τ_1 和 τ_2 为非中心参数

$$\tau_1 = \frac{\left|\frac{\mu_T}{\mu_S} - \Delta_L\right|\sqrt{n}}{CV\sqrt{1+\Delta_L^2}};$$

$$\tau_2 = \frac{\left|\frac{\mu_T}{\mu_S} - \Delta_U\right|\sqrt{n}}{CV\sqrt{1+\Delta_U^2}} \quad (1-26)$$

Δ_L 为下界，Δ_U 为上界，$\sigma = \sqrt{\ln(1+CV^2)}$，$CV$ 为变异系数。

在计算样本量时，一般先设定样本量初始值，然后迭代样本量直到所得的检验效能满足条件为止。此时的样本量，即研究所需的样本量。

【例 1-20】某临床试验欲验证一种降血压的仿制药等效于其原研药。据发表的文献，已知传统药维持稳定血压的水平为 16，标准差为 2.8。根据临床专家的观点，仿制药与其原研药的均数比值不低于 0.850 且不高于 1.177 可认为临床等效。若采用平衡设计，试估计检验效能为 80% 时的样本量。

$H_0: \mu_T/\mu_S \leqslant 0.850$

$\mu_T/\mu_S \geqslant 1/0.850 = 1.1765$

变异系数设定为 $CV = 2.8/16 = 0.175$，试估计样本量。

nQuery Advisor 7.0 实现：

设定检验水准 $\alpha = 0.05$，检验效能取 $1-\beta = 80\%$。

依据上述基础数据可知，$\Delta_L = 0.85$，$\Delta_U = 1.177$，$CV = 0.175$，$\mu_T/\mu_S = 1$。

在 nQuery Advisor 7.0 主菜单选择：

Goal：Make Conclusion Using：⊙ Means

Number of Groups：⊙ Two

Analysis Method：⊙ Equivalence

方法框中选择：TOST for ratio of means for two-group design (original scale)。在弹出的样本量计算窗口将各参数键入，如图 1-48 所示，结果为 $n = 26$。

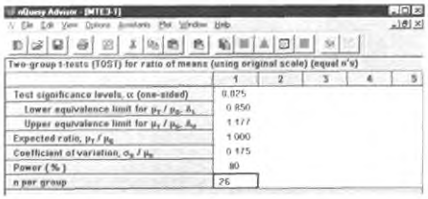

图 1-48 nQuery Advisor 7.0 关于例 1-20 样本量估计的参数设置与计算结果

SAS 9.2 软件实现：

```
PROC IML;
start MTE3( a, Lelr, Uelr, rm, CV, power );
error = 0;
if( a > 1 | a < 0 ) then do; error = 1; print "error"
"Test significance level must be in 0-1"; end;
if( Lelr > Uelr ) then do; error = 1; print "error"
"Lower equivalence limit ratio must be < = Upper e-
quivalence limit ratio"; end;
if( Uelr < Lelr ) then do; error = 1; print "error"
"Upper equivalence limit ratio must be > = Lower e-
quivalence limit ratio"; end;
if( rm < = Lelr | rm > = Uelr ) then do; error = 1;
print "error" "Expected ratio must be in Leld-Ueld";
```

```
end;
    if( rm < =0) then do;error = 1;print "error" "Expected ratio must be >0"; end;
    if( power > 100 | power < 1) then do; error = 1; print "error" "Power(%) must be in 1-100"; end;
    if( error = 1) then stop;
    if( error = 0) then do; n = 2;
    do until( pw1 + pw2-1 > = power/100);
    L_ncp = abs( rm-Lelr) #sqrt( n)/( CV#sqrt( 1 + Lelr##2));
    U_ncp = abs( rm-Uelr) #sqrt( n)/( CV#sqrt( 1 + Uelr##2));
    df = 2 * ( n-1); t = tinv( 1-a, df);
    pw1 = 1-probt( t, df, L_ncp);
    pw2 = 1-probt( t, df, U_ncp);
    n = n + 0. 01; end;
    n = ceil( n-0. 01);
    print a[ label = "Test significance level"]
    Lelr[ label = "Lower equivalence limit ratio"]
    Uelr[ label = "Upper equivalence limit ratio"]
    rm[ label = "Expected ratio"]
    CV[ label = "Coefficient of variability"]
    power[ label = "Power(%)"]
    n[ label = "n per group"]; end;
    finish MTE3;
    run MTE3(0. 025, 0. 85, 1. 177, 1, 0. 175, 80);
    quit;
```

SAS 运行结果：

Test significance level	Lower equivalence limit ratio	Upper equivalence limit ratio	Expected ratio	Coefficient of variability	Power (%)	n per group
0.025	0.85	1.177	1	0.175	80	26

图 1-49　SAS 9.2 关于例 1-20 样本量估计的参数设置与计算结果

1.2.2.7　基于比值交叉设计的等效性检验（等级变量）

方法：Hauschke（1999）等[16]给出的均数比率的样本量估计是建立在非中心参数为 τ_1 和 τ_2 的非中心 t 分布上。其检验效能的计算公式为：

$$1-\beta = 1 - \text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)}, 2(n-1), \tau_2) - \text{Prob}t(t_{1-\alpha,2(n-1)}, 2(n-1), \tau_1) \quad (1-27)$$

式中，τ_1 和 τ_2 为非中心参数

$$\tau_1 = \frac{\left|\frac{\mu_T}{\mu_S} - \Delta_L\right|\sqrt{2n}}{\sqrt{CV_b^2(1-\Delta_L)^2 + CV_i^2(1+\Delta_L^2)}} \quad (1-28)$$

$$\tau_2 = \frac{\left|\frac{\mu_T}{\mu_S} - \Delta_U\right|\sqrt{2n}}{\sqrt{CV_b^2(1-\Delta_U)^2 + CV_i^2(1+\Delta_U^2)}} \quad (1-29)$$

Δ_L 为下界，Δ_U 为上界，CV_b 代表组间变异系数，CV_i 代表不同阶段间变异系数。

在计算样本量时，一般先设定样本量初始值，然后迭代样本量直到所得的检验效能满足条件为止。此时的样本量，即研究所需的样本量。

【例 1-21】某项研究旨在评价某药物新剂型的药代动力学。采用二阶段交叉设计，该药原剂型为含化片剂，新剂型为吞服片剂，主要评价指标为服药 32 小时的血药浓度曲线下面积（AUC）。由以往研究数据获知，原剂型的 AUC 服从正态分布，阶段间（intra-subject）的变异系数 CV_i 为 0.158；个体间（between-subject）变异系数 CV_b 为 0.206。我们定义均数比值的等效区间为（0.90，1.111），并假定量总体均数的比值为 1（量总体均数相等），采用平衡设计，试估计检验效能为 90% 的样本量。

nQuery Advisor 7.0 实现：

设定检验水准 $\alpha = 0.05$，检验效能取 $1-\beta = 90\%$。依据上述基础数据可知，$\Delta_L = 0.9$，$\Delta_U = 1.111$，$\mu_T/\mu_S = 1$，$CV_b = 0.206$，$CV_i = 0.158$。在 nQuery Advisor 7.0 主菜单选择：

Goal：Make Conclusion Using：⊙ Means

Number of Groups：⊙ Two

Analysis Method：⊙ Equivalence

方法框中选择：TOST for ratio of means for cross-over design（original scale）。在弹出的样本量计算窗口将各参数键入，如图 1-50 所示，结果为 $n = 31$。

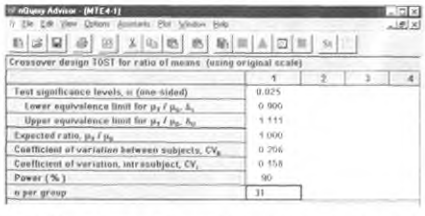

图 1-50　nQuery Advisor 7.0 关于例 1-21 样本量估计的参数设置与计算结果

SAS 9.2 软件实现：

```
PROC IML;
start MTE4( a, Lelr, Uelr, rm, CVb, CVi, power);
error = 0;
    if( a > 1 | a < 0) then do; error = 1; print "error" "Test significance level must be in 0-1"; end;
    if( Lelr > Uelr) then do; error = 1; print "error" "Lower equivalence limit ratio must be < = Upper equivalence limit ratio"; end;
    if( Uelr < Lelr) then do; error = 1; print "error"
```

```
"Upper equivalence limit ratio must be > = Lower equivalence limit ratio"; end;
    if(rm < = Lelr | rm > = Uelr) then do;error = 1;
print "error" "Expected ratio must be in Leld-Ueld";
end;
    if(rm < =0) then do;error = 1;print "error" "Expected ratio must be >0"; end;
    if(power > 100 | power < 1) then do;error = 1;
print "error" "Power(%) must be in 1-100"; end;
    if(error = 1) then stop;
    if(error = 0)then do;n = 2;
    do until(pwl + pw2-1 > = power/100);
    L_ncp = abs(rm-Lelr)#sqrt(2#n)/sqrt(CVb##2#
(1-Lelr)##2 + CVi##2 * (1 + Lelr##2)) ;
    U_ncp = abs(rm-Uelr)#sqrt(2#n)/sqrt(CVb##2#
(1-Uelr)##2 + CVi##2 * (1 + Uelr##2)) ;
    df = 2 * (n-1); t = tinv(1-a,df);
    pwl = 1-probt(t,df,L_ncp);
    pw2 = 1-probt(t,df,U_ncp);
    n = n + 0.01;end;n = ceil(n - 0.01);
    print a[label = "Test significance level"]
    Lelr[label = "Lower equivalence limit ratio"]
    Uelr[label = "Upper equivalence limit ratio"]
    rm[label = "Expected ratio"]
    CVb[label = "CV between subjects"]
    CVi[label = "CV intrasubject"]
    power[label = "Power(%)"]
    n[label = "n per group"];end;
    finish MTE4;
    run MTE4(0.025,0.9,1.111,1,0.206,0.158,
90);quit;
```

SAS 运行结果：

Test significance level	Lower equivalence limit ratio	Upper equivalence limit ratio	Expected ratio	CV between subjects	CV intrasubject	Power (%)	n per group
0.025	0.9	1.111	1	0.206	0.158	90	31

图 1-51 SAS 9.2 关于例 1-21 样本量估计的参数设置与计算结果

(上接第 455 页)

```
    if(error = 1) then stop;
    if(error = 0)then do;
    sd = sqrt(log(1 + CV##2));n = 2;
    do until(pwl + pw2-1 > = power/100);
    L_ncp = abs(log(rm)-log(Lelr))#sqrt(n)/(sd#
sqrt(2));
    U_ncp = abs(log(rm)-log(Uelr))#sqrt(n)/(sd#
sqrt(2));
    df = 2 * (n-1); t = tinv(1-a,df);
    pwl = 1-probt(t,df,L_ncp);
    pw2 = 1-probt(t,df,U_ncp);
    n = n + 0.01;end;
    n = ceil(n-0.01);
    print a[label = "Test significance level"]
    Lelr[label = "Lower equivalence limit ratio"]
    Uelr[label = "Upper equivalence limit ratio"]
    rm[label = "Expected ratio"]
    CV[label = "Coefficient of variation"]
    power[label = "Power(%)"]
    n[label = "n per group"];end;
    finish MTE2tg;
    run MTE2tg(0.025,0.8,1.25,1,0.196,90);
    quit;
```

SAS 运行结果：

Test significance level	Lower equivalence limit ratio	Upper equivalence limit ratio	Expected ratio	Coefficient of variation	Power (%)	n per group
0.025	0.8	1.25	1	0.196	90	21

图 1-45 SAS 9.2 关于例 1-18 样本量估计的参数设置与计算结果

样本量估计及其在nQuery和SAS软件上的实现——均数比较(六)

作者：段重阳， 吕朵， 陈平雁
作者单位：南方医科大学 公共卫生与热带医学学院 生物统计学系
刊名：中国卫生统计 ISTIC PKU
英文刊名：Chinese Journal of Health Statistics
年，卷(期)：2012,29(3)