



## تعیین اندازه‌ی نمونه‌ی یک آزمایش با استفاده از روش لیندلی

حمید پزشک

دانشگاه تهران

چکیده. در این مقاله اندازه‌ی بهینه‌ی یک آزمایش تصادفی را برای حالتی که تابع مطلوبیت، تابعی از نسبت میانگین به واریانس تابع چگالی پسین پارامتر مورد علاقه است به دست می‌آوریم و از روش بیزی که رایفا و شلايفر (۱۹۶۱) به کار گرفتند و توسط لیندلی (۱۹۹۷) و اوهاگان و استیونس (۲۰۰۱) توسعه یافت، استفاده می‌کنیم. فرض‌هایی که در نظر خواهیم گرفت از یک دیدگاه، مسئله را بسیار ساده می‌کند و شاید با آنچه در عمل رخ می‌دهد، تفاوت به وجود آورد اما هدف این است که نشان دهیم مسئله در یک حالت خاص دارای جواب صریح و قابل تعمیم به حالت‌های پیچیده‌تر است.

واژگان کلیدی. اندازه‌ی نمونه؛ رهیافت بیزی؛ تابع مطلوبیت؛ هزینه؛ سود خالص؛ روش MEU.

### ۱ مقدمه

از زمانی که گروندی و همکاران (۱۹۵۶) مسئله‌ی تعیین اندازه‌ی نمونه‌ی یک آزمایش تصادفی را با به‌کارگیری روش‌های نظریه‌ی تصمیم بیزی معرفی کردند، نزدیک به نیم قرن می‌گذرد. این روش که در سال ۱۹۹۷ توسط لیندلی دوباره مطرح شد، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. استالارد (۱۹۹۸) با به‌کارگیری این روش در فاز دوم آزمایش‌های بالینی، اندازه‌ی نمونه را با ماکسیمم‌سازی تابع مطلوبیتی خاص به دست می‌آورد. پزشک و گیتینز (۱۹۹۹) مسئله‌ی تعیین اندازه‌ی نمونه را با استفاده از روش بیز برای

یک آزمایشی بالینی مطرح و آن را برای حالتی خاص حل می‌کنند. اوهاگان و استیونس (۲۰۰۱) یک تابع هدف شامل هزینه و سود انجام یک آزمایشی تصادفی مطرح می‌کنند و با بهینه‌سازی آن تابع هدف، اندازه‌ی نمونه‌ی آزمایشی تصادفی را به روش بیزی به دست می‌آورند. پزشکی (۲۰۰۳) مروری از روش‌های مختلف بیزی برای تعیین اندازه‌ی نمونه‌ی آزمایشی تصادفی به دست می‌دهد.

در این مقاله با به‌کارگیری روش رایفا و شلايفر (۱۹۶۱) اندازه‌ی نمونه‌ی یک آزمایشی تصادفی را با توجه به رهیافت کاملاً بیزی به دست می‌آوریم. فرض‌هایی را که به کار می‌گیریم، تا حدی از کلیت مسئله در عمل می‌کاهد ولی هدف اصلی این است که نشان دهیم مسئله در حالت خاص دارای جواب صریح و قابل تعمیم به حالت‌های کلی‌تر است.

فرض می‌کنیم داده‌ها از یک توزیع نرمال  $N(\theta, \sigma^2)$  که در آن  $\sigma^2$  معلوم و  $\theta$  نامعلوم است به دست آمده‌اند. برای  $\theta$  یک چگالی پیشین در نظر می‌گیریم.

در بخش ۲، صورت مسئله‌ی تعیین اندازه‌ی نمونه را به‌طور رسمی مطرح می‌کنیم. نمادها و تابع هدف را نیز در این بخش معرفی می‌کنیم.

در بخش ۳ با معرفی یک تابع مطلوبیت خاص، مسئله‌ی تعیین اندازه‌ی نمونه را از دیدگاه بیز مطرح می‌کنیم و به بهینه‌سازی تابع هدف می‌پردازیم تا اندازه‌ی نمونه‌ی آزمایشی تصادفی را بر اساس ماکسیمم‌سازی سود حاصل از آزمایشی تصادفی به دست آوریم. سپس نقاط قوت و ضعف الگوی معرفی شده را مورد بررسی قرار می‌دهیم و یک مثال ارائه می‌کنیم.

## ۲ نمادها

فرض کنید  $X_i$ ،  $(i = 1, 2, \dots)$ ، دنباله‌ای از متغیرهای تصادفی مستقل نرمال  $N(\theta, \sigma^2)$  باشند که در آن  $\sigma^2$  معلوم است. همچنین، فرض کنید  $\theta$  دارای توزیع پیشین نرمال  $N(\mu, \tau^2)$  است. اگر  $\bar{X}$  میانگین یک نمونه‌ی  $n$  تایی از  $X_i$ ها باشد آن‌گاه خواهیم داشت  $\theta | \bar{x}_n \sim N(\mu', \tau'^2)$  که در آن

$$(۱) \quad \mu' = \frac{\sigma^2 \mu + n \tau^2 \bar{x}_n}{\sigma^2 + n \tau^2}, \quad \tau'^2 = \frac{\sigma^2 \tau^2}{\sigma^2 + n \tau^2}.$$

حال با استفاده از روش MEU (Maximization of Expected Utility) که توسط لپندلی (۱۹۹۷) ارائه شده است، تابع هدف مسئله را می‌نویسیم و اندازه‌ی نمونه را به دست می‌آوریم. در این روش، تابع مطلوبیت با  $U(n, x, a, \theta)$  نشان داده می‌شود که با آن می‌توان سود نمونه‌ای به‌اندازه‌ی  $n$  را در به دست آوردن نتیجه‌ی  $x$ ، وقتی تصمیم  $a$  را می‌گیریم و مقدار پارامتر  $\theta$  است، به دست آورد.

اندازه‌ی نمونه‌ی  $n$  در این روش به صورت زیر به دست می‌آید:

$$(۲) \quad r(n) = \max_n \left\{ \int_x \max_a \left( \int_{\theta} u(n, x, a, \theta) f^n(\theta|a, x) d\theta \right) f(x|n) dx \right\},$$

که در آن  $f^n(\theta|a, x)$  تابع چگالی پسین و  $f(x|n)$  تابع چگالی پیشگو است. فرض می‌شود که تابع مطلوبیت به  $x$  بستگی ندارد و تابعی خطی به صورت زیر است:

$$u(n, x, a, \theta) = u(a, \theta) - cn,$$

که در آن  $c$  عددی ثابت است و  $cn$  بیش‌تر به عنوان هزینه‌ی نمونه‌ای به اندازه‌ی  $n$  در نظر گرفته می‌شود. بنا بر این، رابطه‌ی (۲) را می‌توان به صورت زیر ساده‌تر کرد:

$$(۳) \quad r(n) = \max_n \left\{ \int_x \max_a \left( \int_{\theta} u(a, \theta) f^n(\theta|x) d\theta \right) f(x|n) dx - cn \right\}.$$

توجه کنید که انتخاب  $a$  تأثیری بر  $\theta$  به شرط  $x$  و  $n$  ندارد، پس در رابطه‌ی (۳) به جای  $f^n(\theta|a, x)$  نماد  $f^n(\theta|x)$  را قرار داده‌ایم.

همان‌طور که توسط لیندلی (۱۹۹۷) اشاره شد، روش MEU از دیدگاه نظری روشی مناسب برای تعیین اندازه‌ی نمونه است، زیرا نخست آن‌که روشی منسجم است، دوم آن‌که یک الگوریتم خوش‌تعریف مشتمل بر یک سری امید ریاضی و ماکسیمم‌سازی برای آن موجود است، و سوم آن‌که بسیار انعطاف‌پذیر است زیرا طیفی گسترده از توابع مطلوبیت را می‌توان در آن به کار گرفت. با به‌کارگیری روش MEU تابع هدف مسئله‌ی مورد نظر ما به صورت زیر خواهد بود:

$$r(n) = \int_{\bar{x}_n} \int_{\theta} u(\bar{x}_n, \theta) f^n(\theta|\bar{x}_n) f(\bar{x}_n) d\theta d\bar{x}_n - cn,$$

که در آن می‌خواهیم اندازه‌ی نمونه‌ی  $n$  را به گونه‌ای بیابیم که تابع بالا ماکسیمم شود. با استفاده از رابطه‌ی (۱) و توجه به این مطلب که  $\bar{X}_n$  دارای چگالی  $N(\mu, \frac{n\tau^2 + \sigma^2}{n})$  است، داریم:

$$r(n) = \int_{\bar{x}_n} \int_{\theta} u(\bar{x}_n, \theta) \sqrt{\frac{n}{2\pi(n\tau^2 + \sigma^2)}} \exp\left\{ \frac{-n}{2(n\tau^2 + \sigma^2)} (\bar{x}_n - \mu)^2 \right\} d\bar{x}_n - cn.$$

در بخش بعدی تابع مطلوبیت را به عنوان تابعی از میانگین چگالی پسین معرفی می‌کنیم.

### ۳ تعیین اندازه‌ی نمونه

فرض کنید تابع مطلوبیت به صورت زیر باشد:

$$u(\bar{x}_n, \theta) = \left\{ k_1 \left( \frac{\mu' - \theta_0}{\tau'} \right) + k_2 \right\} b,$$

که در آن  $k_1$  و  $k_2$  و  $\theta_0$  و  $b$  اعداد ثابت‌اند و  $k_1 > 0$  و  $b > 0$ .

یکی از مزایای به‌کارگرفتن چنین تابع مطلوبیتی این است که اگر  $\theta_0$  میزان تأثیر یک نوع داروی خاص موجود در بازار باشد و  $\theta$  میانگین تأثیر داروی جدیدی باشد که قرار است وارد بازار شود و به‌خاطر عدم قطعیتی که در مورد  $\theta$  داریم، یک تابع چگالی پیشین برای آن در نظر گرفته‌ایم، آن‌گاه این تابع مطلوبیت می‌تواند به‌عنوان سود حاصل از مصرف بعدی داروی جدید در نظر گرفته شود. یعنی، چنان‌چه در اثر مصرف هر واحد دارو،  $b$  واحد سود نصیب داروساز شود آن‌گاه  $u(\bar{x}_n, \theta)$  حاصل ضرب تعداد کل مصرف‌کنندگان بعدی و سود هر واحد را نشان می‌دهد.

اگر  $z_i = x_i - \theta_0$  ( $i = 1, 2, \dots$ ) را در نظر بگیریم، آن‌گاه تابع مطلوبیت را می‌توانیم به‌شکل زیر ساده‌تر کنیم:

$$(۴) \quad u(\bar{z}_n, \theta - \theta_0) = b \left\{ k_1 \left( \frac{\mu'}{\tau'} \right) + k_2 \right\},$$

که در آن  $\mu'$  و  $\tau'$  میانگین و انحراف معیار توزیع پسین  $\delta = \theta - \theta_0$  هستند. در این صورت تابع هدف می‌تواند به‌شکل زیر نوشته شود:

$$(۵) \quad r(n) = \int_{\bar{z}_n} \int_{\theta} u(\bar{z}_n, \theta - \theta_0) f^n(\theta | \bar{z}_n) f(\bar{z}_n) d\theta d\bar{z}_n - cn.$$

با جایگذاری رابطه‌ی (۴) در (۵) و محاسبه‌ی انتگرال داخلی، سرانجام، تابع هدف به‌شکل زیر ساده می‌شود:

$$r(n) = \int_{\bar{z}_n} \left\{ k_1 \left( \frac{\mu'}{\tau'} \right) + k_2 \right\} b f(\bar{z}_n) d\bar{z}_n - cn.$$

با جایگذاری مقادیر  $\mu'$  و  $\tau'$  برای  $\delta = \theta - \theta_0$  خواهیم داشت:

$$r(n) = \int_{\bar{z}_n} k_1 b \left\{ \left( \frac{\sigma^\gamma \mu + n\tau^\gamma \bar{z}_n}{\sigma^\gamma + n\tau^\gamma} \right) \times \left( \frac{1}{\sqrt{\frac{\sigma^\gamma \tau^\gamma}{\sigma^\gamma + n\tau^\gamma}}} \right) \right\} f(\bar{z}_n) d\bar{z}_n + \int_{\bar{z}_n} k_2 b f(\bar{z}_n) d\bar{z}_n - cn.$$

از این‌جا خواهیم دید:

$$\frac{r(n)}{k\sqrt{b}} - \frac{k\gamma}{k\sqrt{b}} \left(\frac{\mu}{\sigma}\right) = \left\{ \left(\frac{\tau^2}{\sigma}\right)^{-\gamma} + n \right\}^{-\frac{1}{\gamma}} \frac{\mu}{\sigma} - \frac{c}{k\sqrt{b}} n.$$

با تغییر متغیر  $R(n) = \frac{r(n)}{k\sqrt{b}} - \frac{k\gamma}{k\sqrt{b}} \left(\frac{\mu}{\sigma}\right)$  خواهیم داشت:

$$R(n) = (T^{-\gamma} + n)^{\frac{1}{\gamma}} D - Cn,$$

$$T = \frac{\tau}{\sigma}, D = \frac{\mu}{\sigma}, C = \frac{c}{k\sqrt{b}}$$

که در آن  $T = \frac{\tau}{\sigma}$  و  $D = \frac{\mu}{\sigma}$ ،  $C = \frac{c}{k\sqrt{b}}$  برای به دست آوردن اندازه‌ی نمونه‌ی بهینه فرض می‌کنیم  $R(n)$  تابعی پیوسته از  $n$  است و قرار می‌دهیم

$$\frac{dR(n)}{dn} = 0$$

$$\frac{dR(n)}{dn} = \frac{1}{\gamma} (T^{-\gamma} + n)^{-\frac{1}{\gamma}} D - C = 0.$$

به‌سادگی اثبات می‌شود که آن مقدار از  $n$  که تابع هدف بالا را ماکسیمم می‌کند، برابر است با:

$$(6) \quad n^* = \left[ \left( \frac{D}{\gamma C} \right)^{\gamma} - T^{-\gamma} \right] + 1,$$

که در آن  $[x]$  نشانه‌ی جزء صحیح  $x$  است.

توجه به این نکته ضروری است که اگر  $C > \frac{1}{\gamma} DT$  آن‌گاه  $n^* = 0$  و این بدان معنی است که هزینه‌ی

انجام آزمایش به‌ش از سودی است که از آن به دست خواهد آمد.

### ۳/۱ پارامترهایی که در تعیین اندازه‌ی نمونه مؤثرند

از رابطه‌ی (۶) متوجه می‌شویم که مقدار بهینه‌ی اندازه‌ی نمونه فقط تابعی از پارامترهای  $T$ ،  $C$  و  $D$  است که می‌توان آن‌ها را به شکل زیر تعبیر کرد:

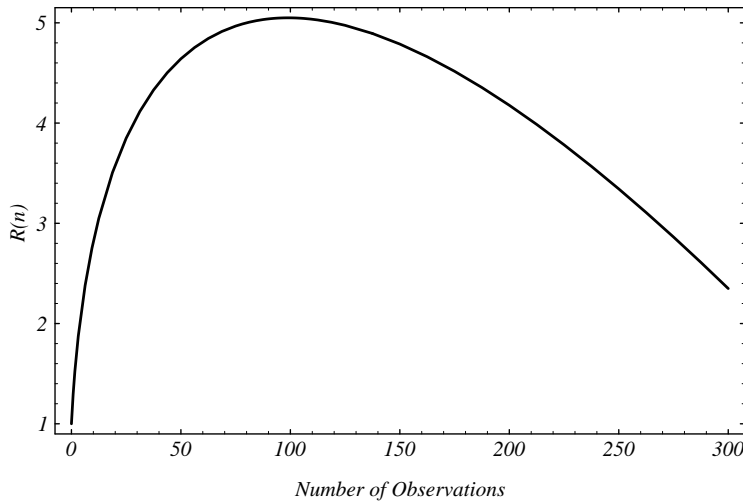
$C$ : نسبت هزینه به سود،

$T$ : نوعی اندازه‌گیری از جهل پیشین ما درباره‌ی  $\theta$ ،  $E_{prior}(\delta) = \mu - \theta$ ،

$D$ : نوعی اندازه‌گیری از امید ریاضی پیشین ما از بیش‌تر بودن  $\theta$  از  $\theta_0$ .

مثال. در آزمایش‌ای برای استنباط درباره‌ی  $\delta$  (که می‌تواند میزان متوسط برتری تیمار جدید نسبت به تیمار

قدیمی در یک آزمایشی بالینی در نظر گرفته شود) نسبت هزینه به سود  $C = 0.05$ ،  $T = 1$  و  $D = 1$  فرض شده‌اند. تابع هدف  $R(n)$  را نسبت به  $n$  رسم و  $n^*$  را بر اساس رابطه‌ی (۶) محاسبه می‌کنیم.



نمودار ۱. تابع هدف یا امید ریاضی سود خالص برای  $D = 1$ ،  $T = 1$  و  $C = 0.05$ .

اندازه‌ی بهینه برای آزمایشی‌ای که تابع هدف آن در نمودار ۱ رسم شده برابر است با  $n^* = 99$ . محاسبات نشان می‌دهد که  $n^*$  تابعی نزولی از  $C$  ولی تابعی صعودی از هر دوی  $T$  و  $D$  است. این که  $n^*$  باید تابعی نزولی از نسبت هزینه به سود باشد و همچنین صعودی بودن  $n^*$  به‌عنوان تابعی از  $T$ ، منطقی است اما چرا وقتی ما انتظار داریم  $\theta$  از  $\theta_0$  بیش‌تر باشد نیاز به اندازه‌ی نمونه‌ی بزرگ‌تر داریم؟ یعنی این که  $n^*$  تابعی صعودی از  $D$  است که غیرمنطقی به نظر می‌رسد. این ضعف در واقع به علت انتخاب ما از تابع مطلوبیت به‌وجود آمده است که آن را تابعی خطی از  $\mu'$  یعنی امید ریاضی چگالی پسین  $\theta_0 - \theta = \delta$  در نظر گرفتیم و اجازه دادیم تابع  $k_1 \left(\frac{\mu'}{T}\right) + k_2$  تا بی‌نهایت تغییر کند. یک اصلاح در تابع مطلوبیت که آن را از بالا کراندار کند از این مشکل جلوگیری خواهد کرد.

### مرجع‌ها

Grundy, P.M.; Healy, M.J.R.; Rees, D.H. (1956). Economic Choice of the Amount of Experimentation. *J. R. Statist. Soc. A* 18, 32-48.

- Lindley, D.V. (1997). The Choice of Sample Size. *The Statistician* **46**, 129-166.
- ÓHagan, A.; Stevens, J.W. (2001). A Framework for Cost-Effectiveness Analysis of Clinical Trial Data. *Health Econ.* **10**, 302-315.
- Pezeshk, H. (2003). Bayesian Techniques for Sample Size Determination Clinical Trials: A Short Review. *Stat. Methods Med. Res.* **12**, 489-504.
- Pezeshk, H.; Gittins, J. (1999). Sample Size Determination in Clinical Trials. *Student* **3**, 19-26.
- Raiffa, H.; Schlaifer, R. (1961). *Appl. Statist. Decis. Theory*. Cambridge, MA, USA. Harvard University Graduate School of Business Administration, Division of Research.
- Stallard, N. (1998). Sample size Determination for Phase II Clinical Trials Based on Bayesian Decision Theory. *Biometrics* **54**, 279-294.

دریافت:	۴ خرداد ۱۳۸۳
آخرین اصلاح:	۹ مهر ۱۳۸۴

حمید پزشکی

قطب زیست‌ریاضی (بیومتمتیک)،

دانشکده‌ی ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر،

پردیس علوم، دانشگاه تهران،

خیابان انقلاب اسلامی،

تهران، ایران.

پيام‌نگار: [pezeshk@khayam.ut.ac.ir](mailto:pezeshk@khayam.ut.ac.ir)

