

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

右設限存活資料中每日可服劑量之統計推論

指導教授：陳玉英 博士

研究生：林文明

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

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： _____
()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： _____ 林文明 _____ 學號： _____ 93225018 _____

論文名稱： _____ 右設限存活資料中每日可服劑量之統計推論 _____

指導教授姓名： _____ 陳玉英 博士 _____

系所： _____ 統計研究所 _____ 所 博士班 碩士班

日期：民國 95 年 7 月 17 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/paper.htm> 查閱下載。
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）。

摘要

毒物研究中每日可服劑量(Allowable Daily Intakes；簡稱 ADI)之決定是一項重要的課題，因為服用過多的劑量將會有毒性反應產生。本文研究如何就多組符合 Cox 比例風險模式之右設限資料，根據機率衡量及限制平均壽命衡量建立額外風險，並且在一定的安全閾值下，估計毒物標竿劑量及其信賴下限，做為 ADI 的估計值。之後，藉由模擬研究探討額外風險要求下機率衡量與限制平均壽命衡量建構的標竿劑量信賴下界之覆蓋機率及其與真正標竿劑量的偏誤。最後，以一實例說明本文所提方法之應用。

Absract

In toxicity study, how to determine ADI (Allowable Daily Intakes) is an important issue because of taking the dose over acceptable region may cause an abnormal adverse. According to safe threshold values demand, we use two statistical methods to estimate ADI - one is probability measurement, and the other is restricted mean life time measurement under Cox proportional hazard model for right-censored survival data. We further conduct a simulation study to investigate the coverage probability of the lower confidence limit for benchmark dose (BMD) and bias under these two measurements. Finally, the use of those procedures is illustrated with a right-censored survival data

致謝辭

本論文得以順利完成由衷感謝指導教授 陳玉英博士，陳老師在學生就讀研究所期間的殷殷教誨令我受益非淺，此外，感謝老師帶領學生一窺統計學術殿堂。還要感謝口試委員稽允嬋老師、曾議寬老師與黃怡婷老師在論文口試當天，不吝對學生論文提出指正，並提供許多寶貴意見與建議，致使本論文內容更加充實完善，在此致上十二萬分的謝意。

感謝玉媚學姊，在我論文最後階段大力幫助，使得本論文得以如期完成，在此致上我最衷心的謝意。在研究所兩年期間，感謝家人的支持與配合。謝謝筱媛在我身邊，隨時幫我加油打氣，沒有你的體諒，就沒有我現在的成果。同時，也要感謝陽明大學醫技所-小芬同學所提供的實驗經驗與放射線的相關知識。而在碩二這一年，感謝明珠學姊與政學的加油打氣。最後，謝謝海歲與吳國宗老師在我對未來感到徬徨時，提供寶貴的意見。

僅將本文獻給我的家人、親友、以及所有愛護關心我的人。

林文明謹識於
中央大學統計研究所
中華民國九十五年七月

目錄

第一章	研究動機及目的.....	1
第二章	文獻回顧.....	3
2.1	標竿劑量.....	4
2.2	輻射劑量.....	5
2.3	比例風險模式.....	6
2.4	限制平均存活壽命.....	7
第三章	統計方法.....	10
3.1	額外風險要求下的每日可服劑量估計.....	10
3.2	限制平均壽命額外風險之每日可服劑量估計.....	13
第四章	模擬研究.....	15
4.1	模擬方法.....	15
4.2	模擬結果.....	16
第五章	實例分析.....	18
第六章	結論及未來可行之研究.....	21
	參考文獻.....	22

圖目錄

圖 1	對照組及處理組存活資料分配之下的異常機率.....	24
圖 2	X-放射線資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計.....	24
圖 3	X-放射線資料之對數累積危險函數估計.....	25
圖 4	Cox-Snell 殘差圖.....	25
圖 5	不同標竿風險要求下配適 Cox 比例風險模式之 BMD 與 BMDL 估計值.....	26

表目錄

表 1	現行法規輻射品質因素.....	27
表 2	現行法規分佈因素.....	27
表 3	每年最大許可劑量的指引值.....	27
表 4	生物性破壞的參考值.....	27
表 5	X 放射線實驗中老鼠隻數.....	28
表 6	雌性 RFM 老鼠照射五種不同 X-放射線劑量之死亡天數.....	29
表 7	在 Cox 比例風險模式下，已知異常機率 $1-p$ 時，X-放射線劑量 之 ADI 估計值.....	31
表 8	在 Cox 比例風險模式下，已知異常時間 t_0 時，X-放射線劑量之 ADI 估計值.....	31
表 9	在 Cox 比例風險模式下，各種限制平均壽命估計的 X-放射線 劑量之 ADI 估計值.....	32
表 10	已知異常機率 0.01-韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴 下限.....	33
表 11	已知異常機率 0.01-龔柏茲分配比例風險模式下標竿劑量 95%信 賴下限.....	35
表 12	已知異常時間-韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下 限.....	37
表 13	已知異常時間-龔柏茲分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴	

下限.....	39
表 14 限制平均存活時間-韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信 賴下限.....	41
表 15 限制平均存活時間-龔柏茲分配比例風險模式下標竿劑量 95% 信賴下限.....	43

第一章 研究動機及目的

在毒物研究中每日可服劑量(allowable daily intakes；簡稱 ADI)的決定是一項重要課題，因為若服用過多的毒物劑量，可能產生毒性反應。傳統上，估計 ADI 的方法是先利用檢定方法找出與對照組沒有統計顯著差異的最高劑量水準(no-observed-effect level；簡寫 NOEL)，再應用安全因子(safety factor)調整 NOEL(Ryan, 1992)。但是若實驗個體太少，應用此一傳統方法將導致統計檢定不易達到顯著，因此會高估 ADI。另一方面，就實驗設計而言，若處理組配置的劑量過低，可能導致最高劑量組就是 ADI；反之，若處理組配置的劑量過高，可能導致最低劑量組顯著異於對照組，將無法估計 ADI。

由於傳統決定每日可服劑量有上述缺點，所以 Crump (1984)提出配適劑量反應模式的想法，利用額外風險(extra risk)，求出標竿劑量(benchmark dose；BMD)的信賴下限，藉以估計 ADI。此一標竿劑量適用於離散型或連續型之劑量反應資料。針對離散型資料，假設 $P(d)$ 為受測者接受毒物劑量 d 會產生毒性反應的機率，則額外風險定義為

$$ER(d) = \frac{P(d) - P(0)}{1 - P(0)}。$$

至於連續型資料，令 $\mu(d)$ 為受測者接受毒物劑量 d 時的平均反應值，此時額外風險定義為

$$ER(d) = \frac{\mu(d) - \mu(0)}{\mu(0)}。$$

Crump (1984)建議在一定的標竿風險(benchmark risk; BMR)之下，求出 BMD 估計式 \hat{d} ，使得 $ER(\hat{d}) = BMR$ ，然後再求出 \hat{d} 的信賴下界，是為 BMDL，以此估計 ADI。

鑑於離散型資料易於定義何謂異常(畸形與非畸形)，但連續型資料則難以明確界定異常反應，如血液濃度或體重改變(Kodell & West, 1993);又如受重金屬污染，水中藻類生長的長度(Piegorsch et al., 2005)等。因此，Kodell & West (1993)進一步延伸 Gaylor & Slikker (1990) 比較暴露於 d 劑量與基準劑量 $d=0$ 反應差異的想法，利用常態分配機率轉換定義風險函數。Al-Saidy et al. (2003)則引用此一風險函數定義額外風險，利用參數的最大概似估計式(MLE)之近似常態分配，在大樣本下探討毒物反應的風險。與 Crump (1984)不同的是，Al-Saidy et al. (2003)是建立額外風險的聯合信賴束上限(simultaneous confidence upper band)，而非額外風險的信賴上界(confidence upper limit)。

在臨床或動物實驗中，若觀察值為受測者的存活時間或產生反應所需時間，則經常會有右設限資料的產生。革惠雯 (2000)將存活時間配適對數線性模式，在韋伯分配下提出 BMD 找尋方法並且估計 ADI。王宏福 (2001)進一步針對革惠雯 (2000)所提方法，利用無母數方法估計 ADI。本文則利用存活函數定義風險函數，並且在比例風險

模式(Cox,1972)之下研究 BMD 及 ADI 的估計。

本文第二章介紹標竿劑量、輻射物理的一些相關知識、Cox 比例風險模式及設限平均壽命。第三章就額外風險要求，估計最高可接受的安全劑量。第四章為模擬研究，藉以評估本文所提統計方法的優缺點。第五章為輻射劑量的實例分析，說明本文所提統計方法之應用。最後在第六章綜合上述研究加以結語，並討論未來可能的研究方向。

第二章 文獻回顧

2.1 標竿劑量

令 $Y(d)$ 為受測者服用毒物劑量 d 之反應。假設 $Y(d) = \mu(d) + \varepsilon$ ，其中 $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ ， $\mu(d)$ 為服用毒物劑量 d 之平均反應值。Kodell & West (1993) 延伸 Gaylar & Slikker (1990) 比較暴露於 d 劑量與基準劑量 $d=0$ 反應差異的想法，針對毒性越強，反應值越低情形提出風險函數

$$R(d) = P\{Y(d) \leq \mu(0) - c\sigma\},$$

其中 c 為 2 或 3。若 $c=2$ 時， $R(0)$ 為 0.02；當 $c=3$ 時， $R(0)$ 為 0.001。

Kodell & West (1993) 利用 $R(d) - R(0)$ 評估毒物劑量之風險。Al-Saidy et al. (2003) 則利用額外風險

$$R_E(d) = \frac{R(d) - R(0)}{1 - R(0)},$$

評估毒物風險。此一額外風險為相對風險衡量，當劑量由 0 增加到 d 時，風險增加量相對於零劑量至完全產生毒性的風險增加量。

事實上，依據美國環境保護局 (2000) 的建議，額外風險不得超過某一標竿風險 BMR，其中 BMR 介於 0.01 到 0.1 之間。此一 BMR 即為安全性的閾值(threshold value)。因此，在給定 BMR 之下，即可找出相對應的標竿劑量(benchmark dose，簡稱為 BMD)。為了提供安全劑量的保守估計，Crump (1984) 建議求得此一標竿劑量的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下限，簡記為 BMDL，為最高的可接受劑量，亦即 ADI 之估計。

2.2 輻射劑量

身為現代人所要面臨的一大問題即是輻射問題。例如：X光可幫助醫師找出病因，也可藉由輻射殺死癌細胞。不過，醫學上已有許多文獻指出，接受過量的輻射物質可能導致癌症產生。因此，輻射安全劑量的決定是一個重要議題。國際輻射防護委員會叢刊 (1990)指出，工人平均一年暴露量應在 2 *rems* 以下，一般民眾應在 0.1 *rem* 以下，而其他相關法規數值，台灣的標準亦與國際同步。

為了解輻射劑量問題，首先必須認識輻射單位。物質受到輻射時單位質量所吸收的輻射平均能量稱為吸收劑量，其單位為格雷(Gy)或雷得(*rad*)，其中 1 Gy=100 *rads*。此外，吸收劑量乘以等效因子則為等效劑量，其單位為倫目(*rem*)、西弗(*Sv*)或毫西弗(*mSv*)，其中 1 *Sv*=1000 *mSv*=100 *rems*。事實上，

$$rems = rads \cdot QF \cdot DF,$$

其中 *QF* 為品質因素(quality factor)，即輻射透過身體時失去的能量，以每單位經過的路徑加以量度。一般而言，具較高 *QF* 值的輻射相對地會產生更高的生物損壞。相關法規數值如表 1 所列。*DF* 則為分佈因素(distribution factor)，反應不同的身體器官所受的影響。因為輻射可能不是平均分配在身體上，所以整個身體的輻射的分佈因素是一，即 *DF*=1，但是身體各部位之 *DF* 不盡相同。相關的法規數值如表 2

所列。

依據游離輻射防護安全標準(2002)法規規定相關人員的最大年許可劑量，如表 3 所示。輻射劑量不應超過此一推薦劑量，超過此推薦劑量可能導致非常嚴重的影響。表 4 列示接受的劑量所造成的生物性破壞程度。

2.3 比例風險模式

假設 T 為開始觀測到事件發生的時間，當事件為死亡時， T 即為存活時間。令 T 的機率密度函數為 $f(t)$ ，其累積分配函數為 $F(t)$ ，則 T 的存活函數(survival function)為

$$S(t) = \Pr(T > t) = 1 - F(t)。$$

存活時間 T 的風險函數(hazard function)為

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \{\ln S(t)\}。$$

為考量受測者的死亡風險受劑量水準 d 的影響，令 $h_0(t)$ 為基準組 ($d = 0$) 受測者的基準風險函數(baseline hazard function)。在 Cox (1972) 比例風險模式之下，

接受劑量 d 受測者的風險函數 $h(t|d)$ 為

$$h(t|d) = \psi(d)h_0(t)，$$

其中 $\psi(d)$ 為 d 的非負函數。傳統定義 $\psi(d) = \exp(\beta d)$ ，因此，比例風險模式之下的存活函數為

$$S(t|d) = \{S_0(t)\}^{\exp(\beta d)},$$

其中 $S_0(t)$ 為對應 $h_0(t)$ 的基準存活函數， $S(t|d)$ 則為對應 $h(t|d)$ 的存活函數。

因為

$$\ln\left\{\frac{\ln S(t|d)}{\ln S_0(t)}\right\} = \beta d,$$

可先求出部分最大概似估計式 (partial maximal likelihood estimate)

$\hat{S}(t|d)$ 與 $\hat{S}_0(t)$ ，然後繪出 $\ln\left\{\frac{\ln \hat{S}(t|d)}{\ln \hat{S}_0(t)}\right\}$ 對存活時間 t 的散佈圖。

若此圖呈現水平線，則存活時間可以合理配適 Cox 比例風險模式分析此兩組資料。

2.4 限制平均存活壽命

若 T 為存活時間，則平均壽命為 $\int_0^{\infty} S(t)dt$ 。令 C 為對應 T 的設限時間，因為實驗中的動物可能在實驗期限截止時仍然存活，因此，實驗中經常可以觀察到的資料為 $Y = \min\{T, C\}$ 及設限指標 δ ，若 $T \leq C$ ，則 $\delta = 0$ ；若 $T > C$ ，則 $\delta = 1$ ，此即為右設限存活資料。針對此種資料，Irwin (1949) 提出將存活時間限制在合適選取的時間點 τ 之內，即

$$\mu_{\tau} = \int_0^{\tau} S(t)dt。$$

將區間 $[0, \tau]$ 分成 L 個子區間， $(0, t_1]$, $(t_1, t_2]$, ..., $(t_{L-1}, \tau]$ ，令 $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$ ，

$i=1, \dots, L$ ，則 $S(t_i)$ 估計式為 $\hat{S}(t_i)$ ，且 μ_τ 估計式為

$$\hat{\mu}_\tau = \sum_{i=1}^L \hat{S}(t_{i-1}) \left(\frac{\Delta_{i-1} + \Delta_i}{2} \right),$$

其中 $t_0 = 0$ 、 $t_L = \tau$ 及 $\Delta_0 = 0$ 。Kaplan and Meier (1958) 建議以有效樣本準則決定 τ 為

$$\tau = \max \left\{ t : \frac{\hat{S}(t)(1 - \hat{S}(t))}{\hat{V}(\hat{S}(t))} > \frac{2}{3} N \right\},$$

其中 $\hat{V}(\hat{S}(t))$ 中為 Greenwood 公式， N 為總樣本數。

若實驗中設有一對照組與處理組，Karrison (1987) 提出存在共變數之限制平均壽命兩組獨立樣本比較方法，在基準風險為分段指數模式 (piecewise exponential model) 與 Cox 比例風險模式下進行推論。而 Zucker (1998) 則在分層 Cox 比例風險模式 (stratified Cox model) 下進行推論。Zucker (1998) 假設基準風險函數為 S_{0i} ，其限制平均壽命為

$$\mu_{0i,\tau}(0) = \int_0^\tau S_{0i}(t) dt,$$

其中 $i=0,1$ ，分別代表對照組與處理組。設 $T_{i(p)}$ 表示第 i 組發生存活時間的順序時間， $Y_{ij}(u)$ 為指標函數，若第 i 組第 j 受測者在時間 u 尚未發生設限與存活時間則記為 1，否則記為 0， n_i 為第 i 組樣本數。則 S_{0i} 估計式為

$$\hat{S}_{0i}(t) = \exp \left(- \sum_{p: T_{i(p)} \leq t} \left[\sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}(T_{i(p)}) \exp(\hat{\beta} Z_{ij}) \right] \right)^{-1},$$

其中 Z_{ij} 為第 i 組第 j 受測者的共變數， $\hat{\beta}$ 為 β 的部分最大概似估計值。

因此，

$$\hat{\mu}_{0i,\tau} = \sum_{p=1}^{L_i+1} \hat{S}_{0i}(T_{i(p-1)})(T_{i(p)} - T_{i(p-1)})$$

其中 L_i 為第 i 組在區間 $[0, \tau]$ 所發生存活時間總次數， $T_{i(0)} = 0$ 、 $T_{i(L_i+1)} = \tau$ 。

第三章 統計方法

3.1 額外風險要求下的每日可服劑量估計

在毒物實驗中，接受零劑量對照組受測者的存活時間可能具有異常反應，由此可定義零劑量之下的風險，也可延伸定義其他劑量組之下的風險。如圖 1 所示，若斜線部分顯示存活時間異常低於 100 的比例或機率，則接受某一毒物劑量(處理組)受測者的異常比例將增加，此即為毒性反應所致。

令 $S(t|d)$ 為接受劑量 d 受測者在時間 t 的存活函數，則圖 1 斜線部分，即異常機率為 $1-S(t|d)$ 。令 $p = S(t_0|0)$ ，則可定義額外風險為

$$R_E(d) = \frac{F(t_0|d) - F(t_0|0)}{1 - F(t_0|0)} = \frac{S(t_0|0) - S(t_0|d)}{S(t_0|0)} = 1 - \frac{S(t_0|d)}{p}。$$

此一額外風險為相對的風險測量值，當劑量由 0 增為 d 時，接受劑量 d 受測者存活至時間 t_0 降低之機率相對於接受零劑量受測者於時間 t_0 之前死亡的機率。在安全閾值 BMR 下，令

$$R_E(d) = 1 - \frac{S(t_0, d)}{p} = BMR，$$

則可求解得知 BMD。在 Cox 比例風險模式下為

$$BMD = \frac{1}{\beta} \ln \left\{ \frac{\ln[p(1 - BMR)]}{\ln p} \right\} = \frac{C}{\beta}，$$

其中 $C = \ln\{\ln[p(1 - BMR)]/\ln p\}$ 。

上式 BMD 中僅涉及未知參數 β 及 p 。 β 可藉由 Cox 比例風險模式加以估計，但是 $p = S(t_0, 0)$ 需要進一步研究。一般而言，若實驗者提供對

照組的異常可能性 p ，則可以求得對應的存活時間 t_0 ，亦即 $t_0 = \sup\{t: S(t,0) \geq p\}$ 。但是，求解 BMD 時，無需此一 t_0 之訊息。因此 BMD 估計為

$$\hat{BMD} = C / \hat{\beta}，$$

其中 $\hat{\beta}$ 為參數 β 的部分最大概似估計量。事實上， \hat{BMD} 的抽樣分配僅與 $\hat{\beta}$ 的抽樣分配有關，因此，利用 Delta 方法(Casella & Berger, 2002)可求得 \hat{BMD} 的漸近分配為具有均值 BMD ，變異數為 $\left(\frac{C}{\beta^2}\right)^2 \sigma_{\hat{\beta}}^2$ 的常態分配，記作

$$\hat{BMD} \xrightarrow{d} N\left(BMD, \left(\frac{C}{\beta^2}\right)^2 \sigma_{\hat{\beta}}^2\right)。$$

先求 β 及標準差 $\sigma_{\hat{\beta}}$ 的一致估計式 $\hat{\beta}$ 及 $s.e(\hat{\beta})$ 後，進一步求得 BMD 的 $100(1-\alpha)\%$ 的信賴下限為

$$\hat{BMD} - z_{\alpha} \frac{C}{\hat{\beta}^2} s.e(\hat{\beta})。$$

此外，我們也可以利用變數變換，先求得 $(\hat{BMD})^{-1}$ 的漸近分配：

$$(\hat{BMD})^{-1} \xrightarrow{d} N\left(\frac{1}{BMD}, \frac{\sigma_{\hat{\beta}}^2}{C^2}\right)。$$

然後，求出 $(\hat{BMD})^{-1}$ 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴上限，進一步即可求得 BMD 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下限為

$$\left(\frac{1}{\hat{BMD}} + z_{\alpha} \cdot \frac{s.e(\hat{\beta})}{C}\right)^{-1}。$$

另一方面，若給定異常時間 t_0 ，則可以根據對照組的存活函數決定 p ，即 $p = S(t_0, 0)$ 。但是對照組存活函數 $S(t_0, 0)$ 亦是未知的，因此在給定 t_0 之下，可以根據 Kaplan-Meier (1958) 存活函數估計 p ，亦即 $\hat{p} = \hat{S}(t, 0)$ 。所以，在給定 t_0 之下，BMD 估計式為

$$\tilde{BMD} = \tilde{C} / \hat{\beta},$$

其中 $\tilde{C} = \ln \left\{ \ln \left[\hat{p}(1 - BMR) \right] / \ln \hat{p} \right\}$ ， $\hat{\beta}$ 為參數 β 的部分最大概似估計量。

鑒於 \tilde{BMD} 中涉及 $\hat{S}(t, 0)$ 與 $\hat{\beta}$ ，應用 Delta 方法也難以求解其漸近抽樣分配，所以本文擬應用自助法(Bootstrapping Method)求得其抽樣分配的上 α 百分位，其步驟如下：

步驟一：從對照組與處理組資料中進行重抽樣，重抽樣樣本數與原組別樣本數一樣。

步驟二：就步驟一所抽取樣本計算 \tilde{BMD} ，記為 \tilde{BMD}' 。

步驟三：重複步驟一及步驟二 1000 次，可得重抽樣樣本的 \tilde{BMD} ，記為 $\tilde{BMD}'_1, \dots, \tilde{BMD}'_{1000}$ 。

步驟四：將 1000 個統計值排序，使得 $\tilde{BMD}'_{(1)} < \dots < \tilde{BMD}'_{(1000)}$ 。則第 1000α 個位置為 BMD 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下限，即 BMDL 或 ADI 估計值。

3.2 限制平均壽命額外風險之每日可服劑量估計

因為受測者之壽命為毒物劑量之遞減函數，考慮限制平均壽命下之額外風險

$$MR_E(d) = \frac{\mu_\tau(0) - \mu_\tau(d)}{\mu_\tau(0)} = 1 - \frac{\mu_\tau(d)}{\mu_\tau(0)},$$

其中 $\mu_\tau(d) = \int_0^\tau S(t|d)dt$ 為劑量 d 之下的受測者在 $[0, \tau]$ 之內的平均壽命。

此一額外風險為相對風險測量值，相對於對照組限制平均壽命服用毒物劑量 d 之受測者的限制平均壽命減少量。此外， τ 由涉險機率決定，即

$$\tau = \max\{t : S(t|0)G(t|0) \geq k\} = \max\{t : \Pr(T > t)\Pr(C > t) \geq k\},$$

其中 T 為存活時間， C 為對應 T 的設限時間， $k \in (0,1)$ 。

在安全閾值 BMR 下，可求解下式得到 BMD ，即

$$BMD = \sup_d \left\{ d : \frac{\mu_\tau(0) - \mu_\tau(d)}{\mu_\tau(0)} \leq BMR \right\}.$$

在 Cox 比例風險模式下

$$BMD = \sup_d \left\{ d : 1 - BMR \leq \frac{\mu_\tau(d)}{\mu_\tau(0)} \right\}.$$

其中 $\mu_\tau(d) = \int_0^\tau S(t|0) \exp(\beta d) dt$ ， $\mu_\tau(0) = \int_0^\tau S(t|0) dt$ 。其估計式分別為

$$\hat{\mu}_\tau(0) = \sum_{i=1}^{L+1} \hat{S}_0(T_{(i-1)})(T_{(i)} - T_{(i-1)}),$$

$$\hat{\mu}_\tau(d) = \sum_{i=1}^{L+1} \left[\hat{S}_0(T_{(i-1)}) \right]^{\exp(\hat{\beta}d)} (T_{(i)} - T_{(i-1)}),$$

其中 L 為在區間 $[0, \hat{\tau}]$ 所發生存活時間總次數， $T_{(0)} = 0$ 、 $T_{(L+1)} = \hat{\tau}$ ，而 $\hat{S}_0(t)$ 則由 Kaplan-Meier 存活函數估計之。而 τ 估計值為涉險人數大於等於 nk 的最大時間點， n 為對照組樣本數。因此，BMD 估計式為

$$\hat{BMD} = \sup_d \left\{ d : 1 - BMR \leq \frac{\hat{\mu}_\tau(d)}{\hat{\mu}_\tau(0)} \right\}。$$

因為 \hat{BMD} 的抽樣分配難求，本文以自助法求出 \hat{BMD} 抽樣分配的上 α 百分位，即可求出 BMDL，亦即 ADI 的估計，其步驟如下：

步驟一：從對照組與處理組資料中進行重抽樣，重抽樣樣本數與原組別樣本數一樣。

步驟二：就步驟一所抽取樣本計算 \hat{BMD} ，記為 \hat{BMD}' 。

步驟三：重複步驟一及步驟二 1000 次，可得重抽樣樣本的 \hat{BMD} ，記為 $\hat{BMD}'_1, \dots, \hat{BMD}'_{1000}$ 。

步驟四：將 1000 個統計值排序，使得 $\hat{BMD}'_{(1)} < \dots < \hat{BMD}'_{(1000)}$ 。則第 100α 個位置為 BMD 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下限，即 BMDL 或 ADI 估計值。

第四章 模擬研究

4.1 模擬方法

本文的模擬研究考慮一個零劑量對照組(第 0 組)及 4 個漸增劑量水準的處理組(第 1、2、3 及 4 組)，並且假設劑量水準分別為 0、50、100、150 及 300。除韋伯比例風險模式，也考慮時間變數服從龔柏茲分配(Gompertz distribution)的 Cox 比例風險模式。

本章分別就給定時間 t_0 、 p 與限制平均存活時間下模擬研究。針對時間 t_0 情況，設定 $t_0 = \sup_t \{S_0(t) < p\}$ ，其中 $p=0.01$ 及 0.05 ；而針對異常反應機率，設定異常機率為 0.01 ；至於設限平均壽命，則考慮切點為涉險機率尚餘 0.2 及 0.4 情況。在各組樣本數皆為 100 的情形下，分別就資料 30% 及 50% 設限比例，研究不同設限比例對於 BMDL 覆蓋機率的影響。韋伯分配形狀參數為 1.0 及 3.0 ，尺度參數為 10^{-4} 及 10^{-2} 。龔柏茲分配的形狀參數為 0.001 及 0.1 ，尺度參數為 10^{-6} 及 10^{-3} 。 β 皆設定為 0.005 及 0.01 。此處 BMR 設為 0.01 及 0.1 。此外，設限時間為均勻分配 $U(0,R)$ ，其中 R 值由設限機率(存活時間大於設限時間之機率)決定，即時間變數服從韋伯分配時為

$$P(T > U) = \int_0^R \left(1 - \frac{t}{R}\right) \left[\lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(\beta d - \lambda e^{\beta d} t^\gamma)\right] dt,$$

而時間變數服從龔柏茲分配時為

$$P(T > U) = \int_0^R \left(\frac{1}{R}\right) \exp\left[\frac{\lambda}{\theta} (1 - \exp(\theta t)) \exp(\beta d)\right] dt.$$

例如時間變數服從韋伯分配時，在 $\lambda = 0.01$ ， $\gamma = 1$ 情形下，設限機率為 0.3 時， $R = 319.6$ ；若時間變數服從龔柏茲分配時，在 $\lambda = 0.001$ ， $\theta = 0.1$ 情形下，設限機率為 0.5 時， $R = 80$ 。

在上述的每一種情形下，利用 IMSL 副程式庫中的 RNUN 生成均勻分配 $U(0,1)$ 樣本，再根據機率積分轉換生成所需的時間變數資料。本章模擬母體 BMD 之 95%信賴下限，重複次數一千次。其中自助法每次重抽樣 200 次。為檢視母體標竿劑量與 BMDL 遠離情形，定義偏誤(bias)為 BMD 減平均 BMDL，並且計算 BMDL 小於母體 BMD 的相對次數，估計其覆蓋機率。

4.2 模擬結果

在 95%信賴水準之下，模擬次數一千次，覆蓋機率之標準誤差為 0.0095。因此，模擬次數一千次時，在三倍標準誤差下，合理覆蓋機率介於(0.929,0.970)之間，若覆蓋機率在此一範圍內，則判定 BMDL 為合理的 BMD 之 95%信賴下界。

表 10 及表 11 為給定異常機率 0.01 之模擬結果。由表得知，變數變換方法覆蓋機率皆在可容忍誤差範圍內，反觀 Delta 方法覆蓋機率高於可容忍誤差範圍，並且隨著設限比例增加，Delta 方法覆蓋機率越高。而變數變換方法所得偏誤皆比 Delta 方法所得之偏誤低，這

是因為 Delta 方法較為保守，覆蓋機率超過設定之信心水準，所以下限較小，偏誤大。參數方面，除 β 值對偏誤有所影響外，改變形狀參數與尺度參數對偏誤影響不大。

表 12 與表 13 為給定異常時間之模擬結果。由表可知，考量異常時間的模擬表現不佳，小於給定時間有 5% 受測者異常反應之覆蓋機率皆在 0.90 附近，且部分偏誤為負，至於小於給定時間有 1% 受測者異常的模擬表現情形更加嚴重。這是因為對照組異常機率小所求之 BMD 估計比異常機率大之 BMD 估計大 (Crump, 1984)，而若在資料中給定的異常時間尚無死亡發生，此時存活機率為 1，將造成 BMD 高估。

表 14 與表 15 為考慮限制平均壽命下之額外風險模擬結果。由表可知，絕部分覆蓋機率皆在合理範圍內，但部分覆蓋機率偏低。偏誤部分，隨著安全閥值設定越嚴苛，偏誤則越小。值得一提的是，在同樣參數下，限制平均壽命偏誤低於給定異常機率之變數變換方法的偏誤。

第五章 實例分析

Patel and Hoel (1973)曾引用 Upton et al. (1969)的實驗資料研究血癌和接受 X-放射線的劑量是否有關。實驗中選取 535 隻雌性的 RFM 老鼠，隨機分成五組，全身照射 X-放射線。待其死亡立刻進行解剖，若發現死因是血癌，則紀錄該老鼠自實驗開始至死亡的時間(存活時間)；若老鼠並非死於血癌，或實驗中止時，該老鼠未患血癌，則觀測時間列為右設限時間。因為 X 光的 QF 值為 1，全身照射 DF 值為 1，由 2.2 節的等效劑量得知本實例中劑量($rads$)亦為等效劑量($rems$)。詳細數據資料如表 5 及表 6 所示。

根據實驗資料，我們將零劑量組視為對照組，其餘各組視為處理組。利用 Kaplan-Meier 方法估計這五組資料的存活函數和對數累積危險函數，並繪於圖 2 和圖 3。

圖 2 顯示，隨著 X 放射線劑量的增加，存活函數隨之下降，此表示有毒性反應產生。圖 3 則顯示隨著時間上升，圖樣略呈下降情形。圖 4 則為 Cox-Snell 殘差圖，其圖行呈現通過原點之 45 度直線。若使用 SAS 套裝軟體檢定時間相依模式，所得 p-值為 0.14，這表示資料並無明顯違反 Cox 比例風險模式假設，因此我們將資料配適 Cox 比例風險模式估計 BMD 並求得 BMDL，藉以估計 ADI。

根據五組右設限存活資料配適 Cox 比例風險模式，得知

$\hat{\beta} = 3.7 \times 10^{-3}$ 及 $s.e(\hat{\beta}) = 7.55 \times 10^{-4}$ 。本章分別就給定時間 t_0 、 p 與限制平均壽命下分析討論。針對時間 t_0 情況，實驗老鼠平均壽命二至三年，出生後 1 年與 1.25 年相當於人類 35 及 45 歲，通常老鼠出生滿三個月即進行實驗。因此，人類 35 與 45 歲，相當於本資料 275 與 366 天。故，針對時間 t_0 情況，假設低於時間 275 與 366 天為異常；而針對異常機率 $1-p$ ，假設對照組老鼠具異常機率為 0.01 及 0.05；至於限制平均壽命，則考慮涉險人數尚餘 10%、20%、30% 與 40% 情況下分析。在上所述情況下，分別就安全閾值 BMR 為 0.0001、0.001、0.01 與 0.1，求出本文所提統計方法的 BMD 95% 信賴下限，即為 ADI 之估計值，結果列於表 7 至表 9。

由表 7 得知，在不同安全閾值下，變數變換方法所求信賴下限皆比 Delta 方法所求之信賴下限值大，顯示變數變換方法求得 BMD 之信賴下限較為精確。在不同的 p 下，額外風險 ADI 估計值差異頗大，顯示 p 的選取極為重要。表 8 與表 9 為執行 1000 次自助法，然後取第 100 位順序統計值為 ADI 估計值。表 8 之 BMDL 與給定 p 情況類似。而限制平均壽命在安全閾值 0.001 以下，各種準則所求 ADI 差異不大。最後，若以現行國際放射線法規數值檢視額外風險下之 ADI 估計，限制平均壽命與機率衡量之安全閾值設定必須分別小於 0.001 與 0.0001 才合乎法規數值。

在給定 $p = 0.99$ ，圖 5 繪出額外風險要求下之變數變換方法，配適 Cox 比例風險模式，得出相對應之 BMD 及 BMDL。此外，從表 3 得知，輻射工人及一般民眾整個身體每年最大許可劑量分別為 5 *rems* 及 0.5 *rem*，因此圖 5 也一併繪出以供參考。

第六章 結論和未來可行之研究

本文所提統計方法針對具有存活資料的毒物實驗資料，研究毒物標竿劑量之信賴下限 BMDL，藉以估計每日可服劑量。由模擬資料可知，限制平均壽命下額外風險偏誤小於機率衡量額外風險之偏誤，顯示限制平均壽命衡量之 ADI 估計較為準確。因此，當各組存活時間服從 Cox 比例風險模式時，建議使用限制平均壽命衡量估計 BMDL，即 ADI。安全閾值則建議低於 0.0001，以符合現行法規數值。至於評估風險中的 p 、 t_0 選取仍可遵循專業實驗人員的意見。

本文僅就比例風險模式下之每日可服劑量加以估計。事實上，許多實驗資料並不服從比例風險模式，但可能服從加速失敗時間模式。此時，可以考慮在加速失敗時間模式之下，估計毒物標竿劑量，此為未來可行方向之一。

參考文獻

1. Al-Saidy, Obaid M., and Piegorsch, Walter W., and West, R. Webster, and Daniela K. Nitcheva. (2003). Confidence Bands for Low-Dose Risk Estimation with Quantal Response Data. *Biometrics* **59**, 1056-1062.
2. Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B* **34**, 187-220.
3. Crump, Kenny S. (1984). A New Method for Determining Allowable Daily Intakes. *Fundamental and applied toxicology* **4**, 854-87.
4. Casella, G. and Berger, R.L. (2002). *Statistical Inference*. Duxbury.
5. Gaylor, D.W. and Slikker, W. L. (1990). Risk Assessment for Neurotoxic Effects. *NeuroToxicology* **11**, 211-218.
6. Gaylor, David W. (1996). Quantalization of Continuous Data for Benchmark Dose Estimation. *Regulatory toxicology and pharmacology* **24**, 246-250.
7. Irwin, J. O. (1949). The Standard Error of an Estimate of Expectational Life. *Journal of Hygiene* **47**, 188-189.
8. Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimator from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* **53**, 457-481.
9. Karrison, Theodore (1987). Restricted mean life with adjustment for covariates. *Journal of the American Statistical Association* **82**, 1169-1176.
10. Kodell, Ralph L. and West, Ronnie W. (1993). Upper Confidence Limits on Excess Risk for Quantitative Responses. *Risk Analysis* **13**, 177-182.
11. Piegorsch, Walter W. and West, R. Webster and Pan, Wei and Kodell, Ralph L. (2005). Low dose risk estimation via simultaneous statistical inferences. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. C* **54**, 245-258

12. Ryan, Louise (1992). Quantitative Risk Assessment for Developmental Toxicity. *Biometrics* **48**, 163-174.
13. Upton, A.C., Allen, R.C., Brown, R.C., Clapp, N.K., Conklin, J.W., Cosgrove, G.E., Darden, Jr., E.B., Kastenbaum, M.A., Odell, Jr., T.T., Serrano, L.J., Tyndall, R.L. and Walburg, Jr., H.E. (1969). Quantitative Experimental Study of Low-Level Radiation Carcinogenesis. *Radiation- Induced Cancer, International Atomic Energy Agency, Vienna*, 425-438.
14. Zucker, David 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.
15. 王宏福 (2001) ，右設限資料之下每日可服劑量之研究，國立成功大學統計學研究所。
16. 革惠雯 (2000) ，右設限資料之下每日可服劑量之研究，國立中央大學統計研究所。
17. 離輻射防護
http://www.csmu.edu.tw/radi/public_html/laws.htm

附圖

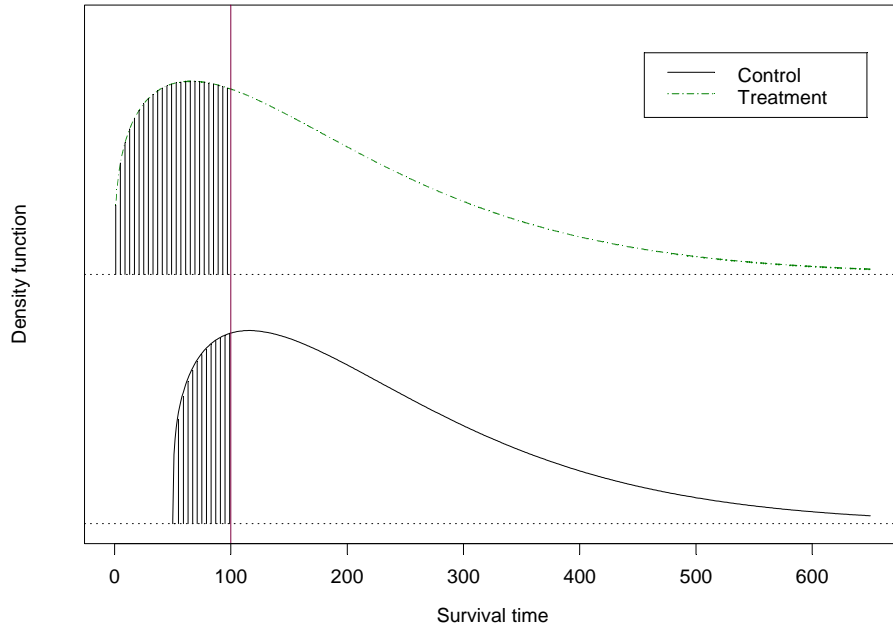


圖 1 對照組及處理組存活資料分配之下的異常

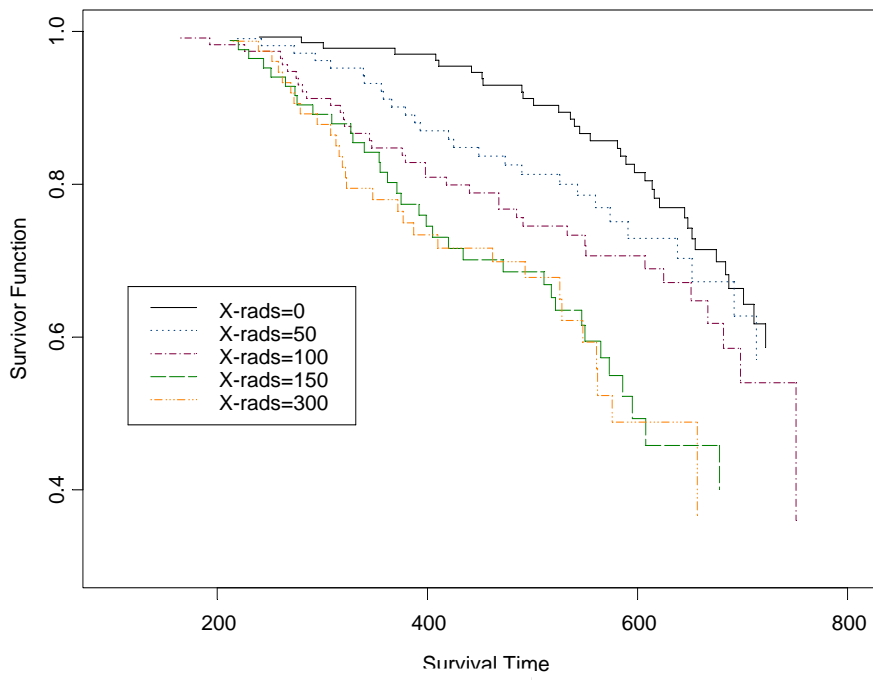


圖 2 X-放射線資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計。

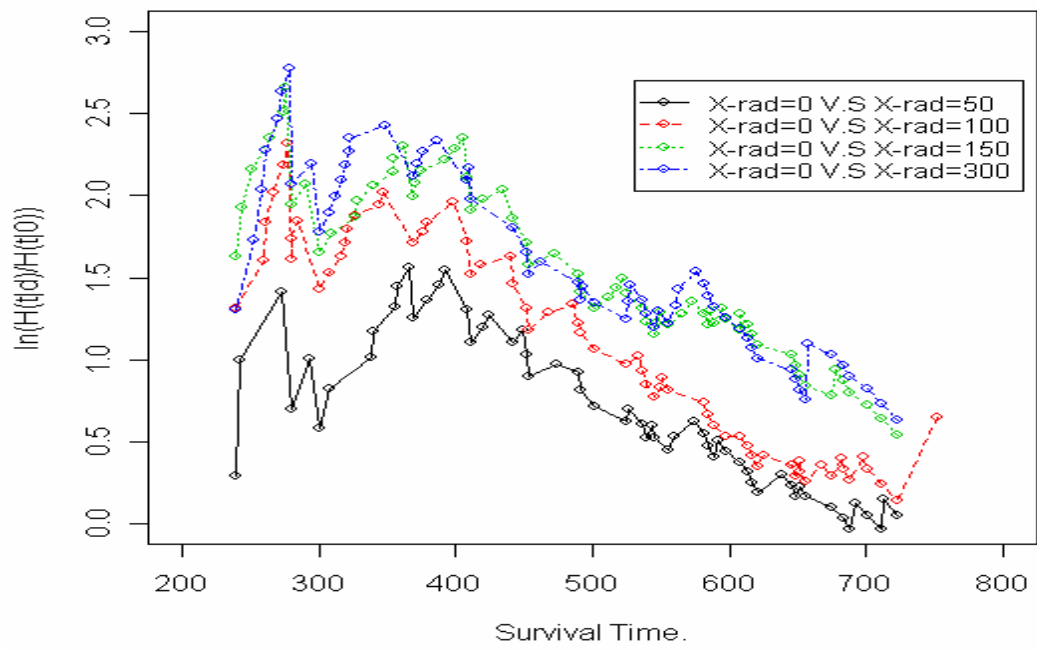


圖 3 X-放射線資料之對數存活函數估計。

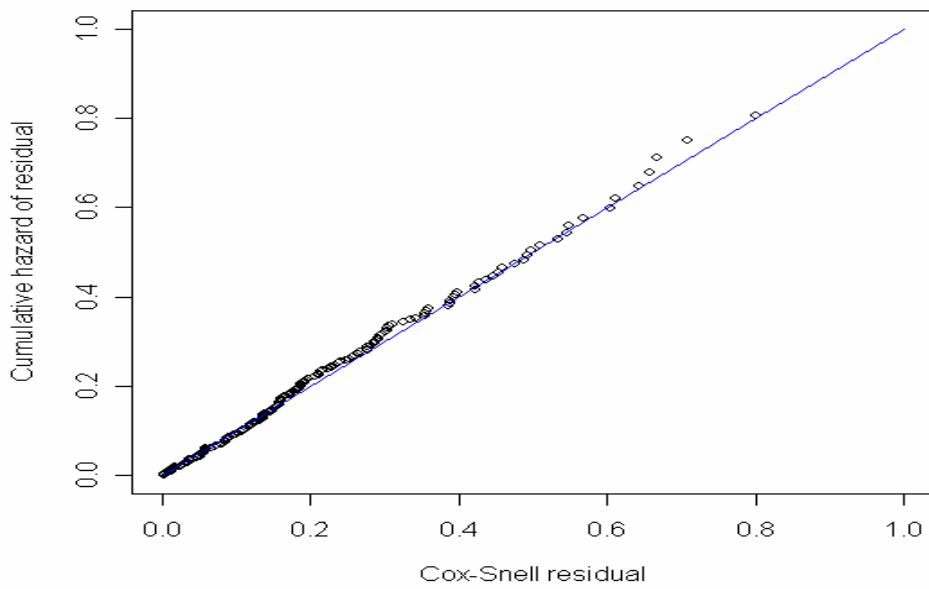


圖 4 Cox-Snell 殘差圖。

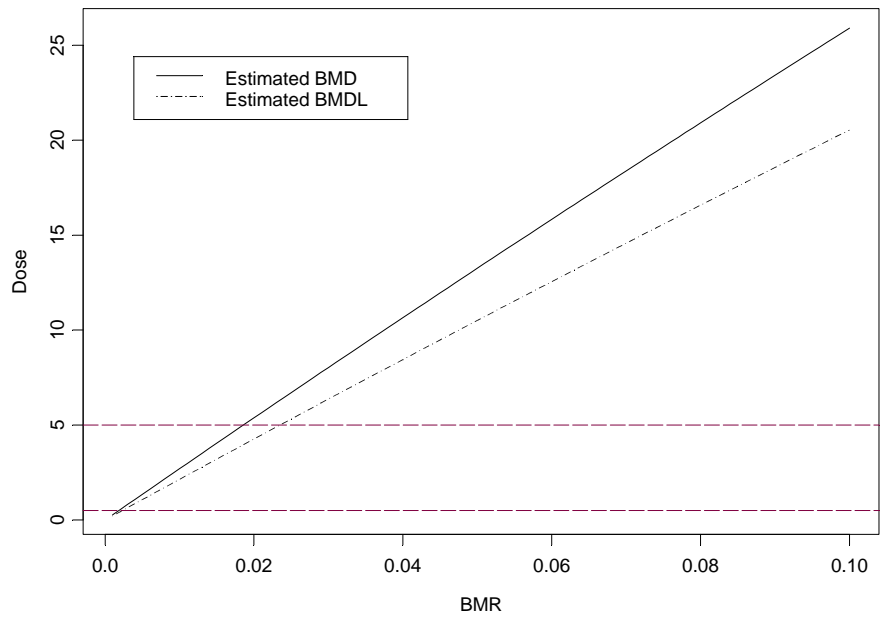


圖 5 不同標竿風險要求下配適 Cox 比例風險模式之 BMD 與 BMDL 估計值。

附表

表 1 現行法規輻射品質因素。

輻射	<i>QF</i>
X-光	1
γ-輻射	1
β-粒子	1
熱中子	5
中子, 0.1-10 MeV	10
質子	10
α-粒子	20

表 2 現行法規分佈因素。

組織	<i>DF</i>
性腺	0.25
乳房	0.15
紅骨髓	0.12
肺	0.12
甲狀腺	0.03
骨	0.03
其他器官	0.30

表 3 每年最大許可劑量的指引值(包括必須的醫療照射)。

人員	照射類型	最大的許可劑量 (mSv/y)
輻射工人	整個身體，生殖器官，眼睛的晶狀體	50
	整個身體的皮膚	300
	手及腳	750
一般民眾	整個身體	5
	生殖器官	1.7

表 4 生物性破壞的參考值。

劑量(rem)	生物破壞性
50	輕微短暫的血變化，但未必會造成嚴重的永久影響。
100	疲勞及可能嘔吐，在血中有明顯的變化及縮短壽命。
400	能在兩星期內死亡，而半數會在短期內去世。

表 5 X 放射線實驗中老鼠隻數。

劑量(rads)	0	50	100	150	300
老鼠隻數	141	112	117	85	80
設限老鼠隻數	106	85	80	50	51
設限比例	75%	75%	68%	59%	64%

表 6 雌性 RFM 老鼠照射五種不同 X-放射線劑量之死亡天數。

X-放射線 之劑量	存活時間									
0 rads	172	204	240*	264	269	273	280*	283	301	301*
	303	319	331	359	369*	374	381	399	408*	409
	411*	414	419	422	433	442*	446	451	452*	453*
	473	484	487	489	490*	491*	496	501*	507	517
	524	525*	533	536	536*	536	540*	540	545*	552
	554	555*	559	571	572	580	581*	584*	584	588
	588	589*	595	596	597*	601	606	607*	613	614*
	615	615	616*	616	617	617	618	621*	621	624
	627	633	636	640	645*	648*	648	649	652*	655*
	657	659	666	668	669	670	675*	678	682	683
	684*	684	686	687	687*	689	689	699	700	701*
	703	703	705	705	710	710	711*	711	713	714
	720	722*	722	723	729	733	734	735	736	737
	737	746	750	754	769	778	794	795	811	836
	899									
50 rads	141	149	172	193	210	219*	242*	246	258	264
	271	273*	290	293*	308*	322	339*	340*	347	351
	351	351	356*	358*	366*	379*	388*	391	393*	396
	400	416	420*	425*	431	432	441	449*	459	474*
	475	475	477	484	487	490*	509	512	515	519
	526*	531	535	538	540	543*	545	545	547	547
	548	548	554	557	560*	561	565	567	568	568
	574*	576	580	581	581	585	586	588	591*	594
	619	625	631	636	638*	638	644	645	645	652*
	657	657	673	676	676	678	681	692*	704	705
	710	713*	713	715	717	721	729	730	744	752
	758	760								

續表 6

X-放射線 之劑量	存活時間									
100 rads	149	165*	193*	195	219	226*	260*	262*	267*	275*
	276	277*	281*	285*	293	294	303	308*	317*	320*
	321*	326	327*	333	344	345*	347*	355	360	376*
	379*	379	398*	398*	404	418*	423	424	425	440
	440*	443	461	468*	468*	478	480	485*	489	491*
	501	502	521	526	531	533*	534	535	543	544
	544	546	547	550*	551*	553	572	573	575	578
	582	584	584	594	605	607*	618	619	621	625*
	627	628	631	635	636	638	640	643	648	651*
	652	657	659	659	666	667*	670	680	682*	687
	691	692	693	697	698*	702	703	706	709	713
716	719	735	743	751*	757	788				
150 rads	212*	215	220*	230*	240	244*	251*	265*	270	274*
	276*	291*	298	309*	327*	329*	336	340*	341	348
	352	354*	355*	358	362	362*	364	367	371*	372
	375*	392*	399*	405*	415	420*	428	434*	439	463
	463	472*	473	478	511*	518*	522*	525	528	533
	537	537	540	547*	549	550*	551	562	565*	572
	573*	574	579	582	583	586	586*	595*	596	599
	605	608*	614	617	647	657	663	678*	681	692
	703	714	740	749	763					
	300 rads	143	215	215*	232	238	239*	243	247	252
258*		262*	270*	273*	279*	295*	300	308*	313*	316*
319*		322*	323*	339	340	343	348*	350	360	372*
377*		377	387*	396	403	405	405	409	410*	462
462*		463	470	476	478	479	493*	497	499	499
500		503	516	516	519	523	526*	528*	548	548
548*		557	557	561*	562*	576*	577	586	622	623
628		634	637	638	646	655	657*	659	686	693

註：*為存活時間

資料來源：Upton et al. (1969)

表 7 在 Cox 比例風險模式下，已知異常機率 $1-p$ 時，X-放射線劑量之 ADI 估計值。

$1-p$	BMR	Delta 方法	變數變換方法
0.01	10^{-4}	1.78	2.00
	10^{-3}	17.04	19.20
	10^{-2}	124.45	140.26
	10^{-1}	438.26	493.91
0.05	10^{-4}	0.35	0.40
	10^{-3}	3.47	3.91
	10^{-2}	32.12	36.21
	10^{-1}	200.46	225.92

表 8 在 Cox 比例風險模式下，已知異常時間 t_0 時，X-放射線劑量之 ADI 估計值。

t_0	BMR	BMDL
275	10^{-4}	1.31
	10^{-3}	13.07
	10^{-2}	110.90
	10^{-1}	454.45
366	10^{-4}	0.61
	10^{-3}	5.87
	10^{-2}	52.86
	10^{-1}	301.04

表 9 在 Cox 比例風險模式下，各種限制平均壽命估計的 X-放射線劑量之 ADI 估計值。

BMR 準則	10^{-6}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
0.1N	0.27	2.87	26.05	>200
0.2N	0.29	2.98	30.80	>200
0.3N	0.36	3.18	31.29	>200
0.4N	0.39	4.04	38.01	>200

表 10 已知異常機率 0.01-韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限。

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					Delta 方法	變數變換	Delta 方法	變數變換
30%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	3.56	2.95	0.989	0.944
				0.01	25.51	21.02	0.991	0.951
				0.10	91.63	76.12	0.982	0.953
			0.01	0.001	1.10	0.99	0.969	0.950
				0.01	7.71	6.87	0.971	0.955
				0.10	27.91	24.98	0.964	0.949
	10^{-2}	0.005	0.001	3.56	2.95	0.989	0.942	
			0.01	25.53	21.04	0.990	0.957	
			0.10	91.71	76.16	0.984	0.951	
		0.01	0.001	1.10	0.99	0.966	0.946	
			0.01	7.71	6.87	0.972	0.956	
			0.10	27.94	25.00	0.964	0.948	
3.0	10^{-4}	0.005	0.001	3.55	2.97	0.983	0.952	
			0.01	25.33	21.01	0.986	0.951	
			0.10	90.39	75.28	0.976	0.950	
		0.01	0.001	1.09	0.98	0.971	0.957	
			0.01	7.55	6.76	0.969	0.954	
			0.10	27.28	24.52	0.963	0.943	
	10^{-2}	0.005	0.001	3.56	2.97	0.983	0.953	
			0.01	25.40	21.06	0.986	0.951	
			0.10	90.64	75.48	0.977	0.946	
		0.01	0.001	1.09	0.98	0.968	0.956	
			0.01	7.56	6.77	0.970	0.954	
			0.10	27.30	24.54	0.964	0.943	

續表 10

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					Delta 方法	變數變換	Delta 方法	變數變換
50%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	4.30	3.42	0.999	0.950
				0.01	30.35	23.73	0.996	0.959
				0.10	109.67	86.90	0.993	0.950
			0.01	0.001	1.32	1.16	0.976	0.947
				0.01	9.10	7.87	0.972	0.951
				0.10	33.25	28.99	0.974	0.948
	10^{-2}	0.005	0.001	4.30	3.42	0.999	0.951	
			0.01	30.39	23.77	0.996	0.960	
			0.10	109.65	86.86	0.993	0.951	
		0.01	0.001	1.32	1.15	0.976	0.950	
			0.01	9.09	7.86	0.974	0.951	
			0.10	33.23	28.98	0.975	0.947	
	3.0	10^{-4}	0.005	0.001	4.24	3.41	0.992	0.944
				0.01	30.19	24.02	0.993	0.952
				0.10	107.94	86.56	0.993	0.954
			0.01	0.001	1.28	1.13	0.973	0.955
				0.01	8.92	7.82	0.978	0.953
				0.10	32.07	28.25	0.968	0.946
10^{-2}	0.005	0.001	4.23	3.41	0.992	0.947		
		0.01	30.09	23.97	0.993	0.957		
		0.10	107.55	86.33	0.993	0.952		
	0.01	0.001	1.28	1.13	0.973	0.955		
		0.01	8.94	7.84	0.979	0.950		
		0.10	32.09	28.25	0.967	0.949		

表 11 已知異常機率 0.01-龔柏茲分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限。

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					Delta 方法	變數變換	Delta 方法	變數變換
30%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	3.57	2.99	0.984	0.944
				0.01	25.45	21.11	0.986	0.943
				0.10	90.89	75.71	0.981	0.952
			0.01	0.001	1.10	0.99	0.974	0.955
				0.01	7.59	6.79	0.969	0.950
				0.10	27.47	24.69	0.967	0.948
	10^{-3}	0.005	0.001	3.56	2.95	0.983	0.949	
			0.01	25.61	21.12	0.990	0.956	
			0.10	91.78	76.19	0.985	0.950	
		0.01	0.001	1.10	0.99	0.969	0.948	
			0.01	7.73	6.88	0.972	0.956	
			0.10	28.00	25.06	0.960	0.950	
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	3.59	3.01	0.980	0.950
				0.01	25.49	21.12	0.982	0.946
				0.10	90.92	75.69	0.983	0.947
			0.01	0.001	1.10	1.00	0.970	0.958
				0.01	7.61	6.81	0.966	0.950
				0.10	27.42	24.64	0.964	0.946
10^{-3}		0.005	0.001	3.59	3.00	0.983	0.952	
			0.01	25.46	21.09	0.982	0.946	
			0.10	91.21	75.94	0.982	0.953	
		0.01	0.001	1.10	0.99	0.973	0.950	
			0.01	7.60	6.80	0.971	0.952	
			0.10	27.60	24.79	0.965	0.944	

續表 11

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					Delta 方法	變數變換	Delta 方法	變數變換
50%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	4.27	3.44	0.989	0.949
				0.01	30.70	24.55	0.993	0.960
				0.10	108.63	87.01	0.992	0.954
			0.01	0.001	1.30	1.15	0.974	0.961
				0.01	9.16	8.03	0.979	0.953
				0.10	32.64	28.70	0.969	0.946
	10^{-3}	0.005	0.001	4.28	3.41	0.999	0.949	
			0.01	30.32	23.74	0.997	0.960	
			0.10	109.07	86.33	0.991	0.953	
		0.01	0.001	1.32	1.15	0.976	0.950	
			0.01	9.07	7.86	0.976	0.954	
			0.10	33.10	28.89	0.968	0.951	
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	4.23	3.42	0.990	0.953
				0.01	30.34	24.35	0.993	0.954
				0.10	107.64	86.61	0.991	0.956
			0.01	0.001	1.28	1.14	0.977	0.957
				0.01	9.02	7.94	0.979	0.949
				0.10	32.26	28.48	0.974	0.948
10^{-3}		0.005	0.001	4.50	3.56	0.997	0.947	
			0.01	32.06	24.99	0.996	0.952	
			0.10	114.13	89.71	0.992	0.951	
		0.01	0.001	1.29	1.14	0.975	0.952	
			0.01	9.05	7.91	0.976	0.951	
			0.10	32.41	28.44	0.966	0.954	

表 12 已知異常時間-韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限。

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					p=0.01	p=0.05	p=0.01	p=0.05
30%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	-538.27	-4.27	0.634	0.886
				0.01	-604.59	5.16	0.624	0.888
				0.10	-467.93	52.75	0.658	0.898
			0.01	0.001	-284.63	-2.30	0.634	0.894
				0.01	-322.44	2.34	0.624	0.894
				0.10	-305.76	25.01	0.616	0.894
	10^{-2}	0.005	0.001	-520.58	-4.25	0.648	0.886	
			0.01	-607.81	5.19	0.626	0.888	
			0.10	-491.23	52.79	0.648	0.898	
		0.01	0.001	-285.27	-2.31	0.634	0.894	
			0.01	-297.45	2.32	0.650	0.892	
			0.10	-342.04	24.98	0.584	0.890	
3.0	10^{-4}	0.005	0.001	-572.55	-12.62	0.606	0.898	
			0.01	-544.95	-4.52	0.654	0.896	
			0.10	-560.55	44.74	0.608	0.908	
		0.01	0.001	-300.36	-6.81	0.612	0.900	
			0.01	-380.85	-2.93	0.566	0.900	
			0.10	-278.62	20.47	0.642	0.902	
	10^{-2}	0.005	0.001	-539.06	-12.61	0.628	0.898	
			0.01	-566.04	-4.52	0.642	0.896	
			0.10	-525.12	44.69	0.628	0.906	
		0.01	0.001	-302.96	-6.82	0.615	0.898	
			0.01	-339.30	-2.95	0.608	0.900	
			0.10	-272.24	20.44	0.645	0.896	

續表 12

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率			
					p=0.01	p=0.05	p=0.01	p=0.05		
50%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	-494.86	1.31	0.645	0.909		
				0.01	-533.79	11.7	0.645	0.891		
				0.10	-472.74	54.29	0.647	0.890		
			0.01	0.001	-267.84	1.06	0.647	0.896		
				0.01	-315.84	5.95	0.625	0.887		
				0.10	-289.54	30.10	0.617	0.901		
				10^{-2}	0.005	0.001	-537.33	-3.80	0.625	0.902
					0.01	-563.99	5.67	0.627	0.900	
					0.10	-568.23	53.40	0.592	0.894	
	3.0	10^{-4}	0.005	0.001	-534.24	3.28	0.620	0.898		
				0.01	-581.23	30.05	0.625	0.899		
				0.10	-517.92	170.93	0.615	0.901		
			0.01	0.001	-3.6.36	1.63	0.602	0.890		
				0.01	-344.61	14.91	0.592	0.892		
				0.10	-270.83	84.24	0.635	0.902		
				10^{-2}	0.005	0.001	-535.15	-17.29	0.620	0.892
					0.01	-582.31	-10.31	0.625	0.896	
					0.10	-517.89	38.93	0.615	0.888	
0.01	0.001	-306.38	-9.41	0.603	0.894					
	0.01	-344.59	-6.14	0.593	0.894					
	0.10	-270.90	17.12	0.635	0.896					

表 13 已知異常時間-龔柏茲分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限。

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					p=0.01	p=0.05	p=0.01	p=0.05
30%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	-536.03	-21.64	0.632	0.908
				0.01	-636.89	-11.39	0.600	0.892
				0.10	-558.35	59.82	0.612	0.906
			0.01	0.001	-303.04	-11.76	0.612	0.918
				0.01	-323.14	-6.56	0.624	0.890
				0.10	-285.89	28.66	0.632	0.918
	10^{-3}	0.005	0.001	-470.75	-9.64	0.680	0.906	
			0.01	-584.10	5.55	0.634	0.900	
			0.10	-579.33	55.94	0.608	0.904	
		0.01	0.001	-274.55	-5.29	0.646	0.906	
			0.01	-331.72	2.48	0.618	0.902	
			0.10	-295.12	26.64	0.626	0.910	
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	-631.19	-32.95	0.570	0.892
				0.01	-639.68	-20.83	0.596	0.902
				0.10	-593.28	57.28	0.584	0.906
			0.01	0.001	-309.50	-17.88	0.600	0.904
				0.01	-384.62	-11.87	0.564	0.902
				0.10	-382.25	27.34	0.540	0.914
10^{-3}		0.005	0.001	-602.92	-12.42	0.588	0.906	
			0.01	-596.51	-1.19	0.628	0.896	
			0.10	-599.45	58.05	0.590	0.904	
		0.01	0.001	-289.42	-6.85	0.628	0.910	
			0.01	-316.48	-1.10	0.630	0.892	
			0.10	-332.41	27.79	0.596	0.916	

續表 13

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					p=0.01	p=0.05	p=0.01	p=0.05
50%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	-626.14	-39.97	0.560	0.888
				0.01	-715.69	-20.92	0.542	0.884
				0.10	-600.87	53.87	0.572	0.910
			0.01	0.001	-323.92	-21.81	0.574	0.894
				0.01	-316.35	-11.90	0.618	0.890
				0.10	-343.53	25.30	0.568	0.902
	10^{-3}	0.005	0.001	-544.00	-12.25	0.616	0.902	
			0.01	-506.37	2.07	0.668	0.902	
			0.10	-504.86	55.19	0.628	0.898	
		0.01	0.001	-278.14	-6.77	0.636	0.902	
			0.01	-311.91	0.56	0.624	0.898	
			0.10	-312.26	26.24	0.600	0.900	
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	-676.35	-57.27	0.526	0.884
				0.01	-699.75	-34.17	0.554	0.874
				0.10	-725.34	38.33	0.506	0.894
			0.01	0.001	-362.28	-30.90	0.530	0.878
				0.01	-421.18	-18.80	0.508	0.878
				0.10	-346.66	16.60	0.556	0.896
10^{-3}		0.005	0.001	-517.13	-14.51	0.630	0.886	
			0.01	-613.48	-7.89	0.600	0.904	
			0.10	-533.58	58.64	0.610	0.906	
		0.01	0.001	-275.83	-8.28	0.636	0.908	
			0.01	-321.96	-4.69	0.616	0.898	
			0.10	-327.15	28.00	0.584	0.912	

表 14 限制平均時間，韋伯分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					0.2N	0.4N	0.2N	0.4N
30%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	0.07	0.19	0.950	0.948
				0.01	0.71	1.10	0.951	0.936
				0.10	6.70	10.19	0.951	0.946
			0.01	0.001	0.03	0.06	0.956	0.962
				0.01	0.51	0.73	0.957	0.950
				0.10	2.75	4.50	0.963	0.960
	10^{-2}	0.005	0.001	0.07	0.11	0.942	0.938	
			0.01	0.71	1.10	0.950	0.938	
			0.10	6.72	10.20	0.952	0.948	
		0.01	0.001	0.03	0.06	0.962	0.964	
			0.01	0.35	0.51	0.958	0.957	
			0.10	2.76	4.50	0.965	0.952	
	3.0	10^{-4}	0.005	0.001	0.14	0.31	0.929	0.940
				0.01	1.46	3.05	0.931	0.935
				0.10	13.99	22.03	0.936	0.937
			0.01	0.001	0.67	0.15	0.940	0.938
				0.01	0.60	1.43	0.944	0.937
				0.10	9.70	9.94	0.950	0.947
10^{-2}		0.005	0.001	0.16	0.33	0.936	0.930	
			0.01	1.46	3.05	0.945	0.954	
			0.10	14.00	22.07	0.934	0.924	
		0.01	0.001	0.06	0.16	0.945	0.952	
			0.01	0.61	1.42	0.931	0.947	
			0.10	5.43	9.93	0.935	0.940	

續表 14

設限比例	γ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					0.2N	0.4N	0.2N	0.4N
50%	1.0	10^{-4}	0.005	0.001	0.18	0.37	0.930	0.940
				0.01	1.09	4.77	0.948	0.937
				0.10	9.51	13.37	0.947	0.950
			0.01	0.001	0.13	0.15	0.965	0.942
				0.01	0.63	2.06	0.951	0.941
				0.10	6.17	7.90	0.960	0.958
	10^{-2}	0.005	0.001	0.11	0.36	0.962	0.954	
			0.01	1.59	2.67	0.958	0.938	
			0.10	9.55	12.31	0.949	0.943	
		0.01	0.001	0.05	0.18	0.969	0.963	
			0.01	0.58	0.82	0.952	0.961	
			0.10	4.67	10.69	0.949	0.957	
	3.0	10^{-4}	0.005	0.001	0.41	1.01	0.952	0.938
				0.01	2.05	4.98	0.942	0.933
				0.10	17.90	33.67	0.959	0.965
			0.01	0.001	0.09	0.51	0.933	0.948
				0.01	0.91	11.00	0.933	0.937
				0.10	6.62	13.64	0.953	0.948
10^{-2}		0.005	0.001	0.33	0.51	0.944	0.928	
			0.01	2.13	4.98	0.926	0.926	
			0.10	17.76	32.18	0.947	0.930	
		0.01	0.001	0.10	0.25	0.942	0.942	
			0.01	0.95	2.42	0.939	0.945	
			0.10	7.04	13.77	0.932	0.930	

表 15 限制平均時間，龔伯茲分配比例風險模式下標竿劑量 95%信賴下限。

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率		
					0.2N	0.4N	0.2N	0.4N	
30%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	0.31	0.60	0.946	0.946	
				0.01	3.62	6.08	0.959	0.930	
				0.10	25.74	35.13	0.951	0.943	
			0.01	0.001	0.001	0.33	0.27	0.936	0.939
					0.01	1.41	2.71	0.942	0.940
					0.10	11.34	21.04	0.954	0.938
	0.01	10^{-3}	0.005	0.001	0.07	0.13	0.955	0.947	
				0.01	0.47	1.20	0.941	0.952	
				0.10	8.00	19.95	0.945	0.958	
			0.01	0.001	0.001	0.03	0.06	0.964	0.957
					0.01	0.71	2.43	0.954	0.962
					0.10	3.35	11.75	0.951	0.950
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	0.61	0.91	0.941	0.947	
				0.01	6.64	10.41	0.953	0.945	
				0.10	28.59	43.34	0.965	0.934	
			0.01	0.001	0.001	0.43	0.61	0.938	0.938
					0.01	2.28	4.81	0.930	0.945
					0.10	2.18	17.18	0.961	0.948
0.01	10^{-3}	0.005	0.001	0.25	0.39	0.941	0.938		
			0.01	2.22	3.84	0.940	0.943		
			0.10	19.09	27.76	0.945	0.939		
		0.01	0.001	0.001	0.09	0.17	0.952	0.939	
				0.01	0.92	1.71	0.950	0.942	
				0.10	7.15	21.69	0.942	0.943	

續表 15

設限比例	θ	λ	β	BMR	偏誤		覆蓋機率	
					0.2N	0.4N	0.2N	0.4N
50%	0.001	10^{-6}	0.005	0.001	0.71	2.31	0.934	0.927
				0.01	4.11	7.13	0.93	0.925
				0.10	27.48	37.42	0.945	0.932
			0.01	0.001	0.53	1.34	0.927	0.931
				0.01	1.73	4.89	0.932	0.956
				0.10	13.45	24.1	0.943	0.937
	10^{-3}	0.005	0.001	0.09	0.59	0.940	0.943	
			0.01	0.59	1.33	0.962	0.957	
			0.10	14.46	38.32	0.958	0.936	
		0.01	0.001	0.05	0.35	0.951	0.952	
			0.01	0.81	2.96	0.942	0.940	
			0.10	6.36	15.4	0.945	0.947	
	0.01	10^{-6}	0.005	0.001	0.91	6.53	0.947	0.945
				0.01	7.50	19.84	0.934	0.942
				0.10	49.77	80.82	0.937	0.959
			0.01	0.001	0.51	2.73	0.939	0.937
				0.01	3.27	9.28	0.951	0.922
				0.10	3.21	19.09	0.949	0.931
10^{-3}		0.005	0.001	0.31	0.61	0.936	0.931	
			0.01	3.09	6.05	0.944	0.932	
			0.10	23.56	36.9	0.937	0.947	
		0.01	0.001	0.13	0.29	0.930	0.931	
			0.01	1.57	3.26	0.957	0.933	
			0.10	8.78	27.48	0.933	0.943	