

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

根據聯結邊際廣義伽瑪分配的關聯結構函數研究

成本效益比率

研究生：張稚辰

指導教授：陳玉英 博士

中華民國一百年六月



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)

- ()回意(立即開放)
()回意(一年後開放)，原因是：_____。
()回意(二年後開放)，原因是：_____。
()回意(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：_____張稚辰_____ 學號：_____982205009_____

論文名稱：根據聯結邊際廣義伽瑪分配的關聯結構函數研究成本效益比率

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100年6月22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。

摘要

本文回顧近年來針對醫療成本效益分析的研究，比較傳統上所使用的方法如成本效益平面（cost-effectiveness plane）、成本效益增量比率（incremental cost-effectiveness ratio, 記做 ICER）、淨健康利益增量（incremental net health benefit, 記做 INHB）的優劣及特色。然而本文認為傳統方法具有不易解釋以及無法同時比較多個治療方案成本效益的困擾，因此提出單一治療方案成本效益比率（ratio of cost-effectiveness ratio, 記做 RCE）的概念做為新的評量準則。本研究中收集的資料為每一病患的存活時間和接受治療所付出的醫療成本，是為成對資料。由於在實務上，成本及存活時間大多為右偏分布，在考量兩者間具有相關性的情況下，提出使用適當的關聯結構函數建構二元廣義伽瑪分配。然後在此架構下利用最大概似法估計 RCE 且提供建構 RCE 信賴區間方法。本文在不同的關聯結構函數、相關係數、設限比例等條件下，藉由模擬研究探討本文所提供建構信賴區間方法的覆蓋機率、長度以及信賴上、下界的錯誤覆蓋率表現，並於最後提出一例子作為說明。

關鍵字: 成本效益分析；成本效益平面；成本效益增量比率；

淨健康利益增量；關聯結構函數；廣義伽瑪分配

Abstract

Reviewing researches in last decades on medical cost-effectiveness analysis (CEA), we analyze traditional measurements, e.g. cost-effectiveness plane, incremental cost-effectiveness ratio(ICER), and incremental net health benefit(INHB). These measurements are difficult to interpret and to apply for comparing multiple diagnostic methods. Therefore, we suggest the ratio of cost-effectiveness(RCE) as a new criteria. Which is the ratio of the cost of taking a certain medical therapy for a patient and the patients' survival time. In practical cases, the distributions of the correlated cost and survival time are generally right-skewed. Therefore, we employ appropriate copula to construct the joint generalized gamma distribution. Under the joint distribution, we find the maximum likelihood method estimate and hence the confidence interval for the RCE. The results of a simulation investigation of the coverage probability, interval length, lower and upper error rate of confidence interval for different censoring probabilities and degrees of correlation in several possible copulas functions are reported. Finally, the proposed method is illustrated by using an example.

Keywords: CEA ; cost-effectiveness plane ; ICER ; INHB ; Copula functions;
generalized gamma distribution

致謝辭

首先誠摯的感謝指導教授 陳玉英博士，在短暫的研究生涯中給予我的細心指導與照顧，讓我在統計專業知識、表達能力以及待人接物方面都有很好的進步，也很感激老師在我研究中遇到挫折以及錯誤的時候，耐心的幫助我克服。感謝口試委員 張淑惠博士、 嵇允嬋博士給予本篇論文許多寶貴的意見，讓我獲益良多，也使得本篇論文更加完整。另外也要感謝所上指導過我的老師們，在這段時間內教導我統計在各個領域的知識。

回想當年努力考上研究所的過程仍然歷歷在目，轉眼間兩年的研究生涯就快結束了，在這段時間內與同學們一起學習、一起玩樂擁有了好多美好的回憶，是非常開心的！

我也要感謝我的家人對我的栽培，也要感謝文明學長、秀琴、念純在我研究過程中給予我的大力協助。

在此特別要感謝女朋友嘉瑜以及她的家人，在我面臨人生最困難沮喪的時候在我身邊關心、鼓勵著我，讓我內心充滿著溫暖，使我有努力的動力！祝福你們。

張稚辰 謹致於

國立中央大學統計研究所

中華民國一百年六月

目錄

摘要	i
Abstract	ii
致謝辭	iii
目錄	iv
表目錄	v
圖目錄	vi
第一章 研究動機與目的	1
第二章 文獻回顧	7
2.1 建構成本效益增量比率信賴區間的方法	7
2.2 關聯結構函數	11
第三章 統計方法	17
3.1 單一治療方案本益比	17
3.2 二元廣義伽瑪分配之下的概似函數	19
3.3 本益比信賴區間	22
第四章 模擬研究	27
4.1 模擬方法	27
4.2 模擬結果	28
第五章 實例分析	31
第六章 結論及未來研究	33
參考文獻	35
附錄 A	37
附錄 B	40

表目錄

表一 成本效益平面決策分析表.....	45
表二 Bonferroni 方法建構成本效益增量比率信賴區間表	45
表三 三種阿基米德關聯結構函數的生成函數、參數空間與特例比較表.....	46
表四 三種阿基米德關聯結構函數的相關係數 θ 與 Kendall's τ 轉換式，及 τ 適用 範圍比較表	46
表五 完整資料之下，95%信賴區間的覆蓋機率估計值.....	47
表六 完整資料之下，95%信賴區間長度估計值.....	48
表七 完整資料之下，95%信賴區間上、下界的錯誤覆蓋機率估計值.....	49
表八 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間的覆蓋機率估計值.....	50
表九 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間長度估計值.....	51
表十 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間上、下界的錯誤覆蓋機率估計值.....	52
表十一 Frank 關聯結構函數聯結二元廣義伽瑪模型下的參數及平均成本、存活 時間及本益比估計表	53
表十二 血壓控制與否，對於第二型糖尿病患存活時間研究（UKPDS）整合統 計表	54
表十三 使用自助-t法建構處理組（控制血壓）及對照組（不控制血壓）的 95% 本益比信賴區間	54

圖目錄

圖一 成本效益平面	55
圖二 成本效益增量比率錯誤決策圖	55
圖三 淨健康利益增量函數示意圖	56
圖四 Bonferroni 方法建構成本效益增量比率信賴區間示意圖	57
圖五 Kendall's τ 為 0.2, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖	58
圖六 Kendall's τ 為 0.5, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖	58
圖七 Kendall's τ 為 0.8, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖	58

第一章 研究動機與目的

隨著生物醫療科技的進步以及醫療設備的精良，我們對於許多疾病有了更深層的認知，同時也發展出許多新的治療方法，例如癌症可以選擇開刀、化療及近年來新興的標靶治療等。每種疾病可能有多種治療方案可供醫生及病患選擇，然而每一種方案可能要付出的醫療成本以及其成效（如延長生命、延長復發時間等）都不盡相同。鑒於醫療資源的有限，經常考量醫療方案的成本及效益，選擇成本效益合理的方案。

針對某一特定疾病具有標準治療方案(T_0)，以及新的治療方案(T_1)可供病人選擇。定義 μ_{C_j} 和 μ_{E_j} 分別為治療方案 T_j 的成本與效益之平均值，其中 $j=0,1$ 。成本增量及效益增量分別定義為 $\Delta_C = \mu_{C_1} - \mu_{C_0}$ 及 $\Delta_E = \mu_{E_1} - \mu_{E_0}$ 。

對於評估 T_1 是否較 T_0 更具成本效益的問題，Black (1990) 率先提出成本效益平面(cost-effectiveness plane)的概念分析。成本效益平面是以 Δ_C 為縱軸、 Δ_E 為橫軸所建置的二維平面（如圖一），共有四個象限區域分別代表不同的解釋意義以及決策概念。圖中有一條通過原點且斜率為 λ 的直線WTP， λ 代表的意義為社會或者個人的對於感興趣的效益每一單位的最大願付值(willing-to-pay)，此直線將成本效益平面分為兩個部分，直線WTP上方的白色部分代表 T_0 優於 T_1 （拒絕域），而直線WTP下方

的灰色部分則代表 T_1 優於 T_0 (接受域)。故此法就是根據觀測點

$\Delta = (\Delta_E, \Delta_C)$ 與 WTP 直線在成本效益平面上的相對位置來做決策 (如表一)。然而 λ 值該如何界定是一個嚴肅且複雜的問題，因為在醫療經濟領域中此數值代表的意義為-生命的價值。

根據 Willan 和 Briggs (2006) 的研究以成本效益平面比較 T_0 及 T_1 的成本效益，主要比較 $\Delta = (\Delta_E, \Delta_C)$ 與 WTP 直線在成本效益平面上的相對位置。然而這也可以用另一種角度去分析，即為比較 $\Delta = (\Delta_E, \Delta_C)$ 的斜率 R 與直線 WTP 的斜率 λ 。而成本效益增量比率 (ICER) 的定義即為此斜率 R

$$ICER \equiv R = \frac{\Delta_C}{\Delta_E} = \frac{\mu_{C_1} - \mu_{C_0}}{\mu_{E_1} - \mu_{E_0}}。$$

成本效益增量比率即為接受 T_1 比接受 T_0 所額外得到的一單位效益，需要額外付出的成本。

但成本效益增量比率的概念並非單純的比較 R 值與 λ 的大小即可做出結論，如圖二所示，以點 a1 與點 a2 計算出來的 R 值都相同且大於 λ ，但點 a1 是落在拒絕域，而點 a2 則是落在接受域；點 b1 與點 b2 亦是如此。顯示出雖然是相同的成本效益增量比率值，其代表的意義卻可能是相反的。為了避免做出上述錯誤決策，成本效益增量比率的分母值 Δ_E 就扮演了決定性的角色。如圖二所示，若 $\Delta_E > 0$ (I、IV 象限) 且 $R < \lambda$ ，則宣稱 T_1 較 T_0 更具成本效益；若 $\Delta_E < 0$ (II、III 象限) 且 $R > \lambda$ ，則宣稱 T_1 較 T_0 更具成本效益。

在成本效益增量比率的架構下，探討 T_1 是否較 T_0 更具成本效益，所以，檢定的統計假設為

$$H_0: R \geq \lambda \text{ if } \Delta_E > 0 \text{ or } R \leq \lambda \text{ if } \Delta_E < 0$$

$$H_1: R < \lambda \text{ if } \Delta_E > 0 \text{ or } R > \lambda \text{ if } \Delta_E < 0$$

明顯地，以成本效益增量比率分析成本效益是相對複雜，且其代表意義具有不易解釋的問題。

鑑於成本效益增量比率的意義有解釋及應用上的困難，由 Stinnett 和 Mullahy (1998) 提出另一種成本效益衡量值。其主要概念是透過社會或者個人對於感興趣的效益每一單位的最大願付值 λ ，分別計算 T_0 及 T_1 的總體淨利益（以金錢計）再進行比較。首先定義對於治療方案 $T_j, j=0,1$ 的淨健康利益（NHB）如下：

$$NHB_j(\lambda) = \lambda\mu_{E_j} - \mu_{C_j} \text{。}$$

則 T_1 相較於 T_0 的淨健康利益增量（INHB）定義為

$$\begin{aligned} INHB(\lambda) &= NHB_1(\lambda) - NHB_0(\lambda) \\ &= (\lambda\mu_{E_1} - \mu_{C_1}) - (\lambda\mu_{E_0} - \mu_{C_0}) \text{。} \\ &= \lambda(\mu_{E_1} - \mu_{E_0}) - (\mu_{C_1} - \mu_{C_0}) \\ &= \lambda\Delta_E - \Delta_C \end{aligned}$$

在淨健康利益增量的架構下，我們關心 T_1 是否較 T_0 更具成本效益，所以，檢定的統計假設為

$$H_0: INHB(\lambda) \leq 0 \text{ vs } H_1: INHB(\lambda) > 0 \text{。}$$

淨健康利益增量的假設檢定與成本效益增量比率的假設檢定是完全對應的，因為 $INHB(\lambda) < 0$ 對應（圖二）成本效益平面上 WTP 上方白色部分（拒絕域），而 $INHB(\lambda) > 0$ 則對應 WTP 下方灰色部分（接受域），與成本效益增量比率決策條件是相同。

根據 Willan 和 Briggs (2006) 的結果，由於淨健康利益增量的定義為 λ 的函數，所以可以對 λ 做敏感度分析，其做法針對不同的 λ 估計出相對應的淨健康利益增量及其信賴區間，並將其畫在以淨健康利益增量為縱軸， λ 為橫軸的圖上（如圖三）。圖中直線 $\widehat{INHB}(\lambda)$ 代表的意義為在不同 λ 值的情況下淨健康利益增量的估計值，曲線 U 以及曲線 L 則分別代表在不同 λ 值下淨健康利益增量的信賴上界、下界連線。U 以及 L 分別與橫軸相交於點 a 及點 c，故當最大願付值 λ^* 小於點 a，則因淨健康利益增量的信賴上界均小於 0 則建議 T_0 更具成本效益；若最大願付值 λ^* 大於點 c，則因淨健康利益增量的信賴下界均大於 0 則建議 T_1 更具成本效益；最後若願付值 λ^* 介於點 a 及點 b 之中則 T_1 與 T_0 的成本效益沒有顯著的差異，建議決策者可依個人對於 T_1 與 T_0 治療特色的喜好而定。

直線 $\widehat{INHB}(\lambda)$ 與橫軸相交於點 b，此點恰為成本效益增量比率的估計值 \hat{R} ，原因如下：

$$\widehat{INHB}(\lambda) = 0 \Leftrightarrow \lambda \hat{\Delta}_E - \hat{\Delta}_C = 0 \Leftrightarrow \lambda = \frac{\hat{\Delta}_C}{\hat{\Delta}_E} = \hat{R},$$

此外 a、c 兩點所包含的區間恰為成本效益增量比率以費勒方法 (Fieller's

method) 所建構的信賴區間 (Heitjan, 2000), 最後直線 $\widehat{INHB}(\lambda)$ 與縱軸相交於點 d, 且 U、L 與縱軸分別相交於點 e 及點 f, 而 e、f 兩點所包含的區間為 $-\Delta_C$ 的信賴區間, 亦可提供成本增量 Δ_C 的統計分析。然而在某些情況 L 與縱軸不相交, 則成本效益增量比率的信賴下界不存在為 $-\infty$, 若 U 與縱軸沒有相交, 則成本效益增量比率的信賴上界不存在為 ∞ , 最後若 U 與 L 皆與縱軸不相交則定義成本效益增量比率的信賴區間為整個成本效益平面。

淨健康利益增量是一種針對不同的最大願付值給予決策建議的方法, 並避免了成本效益增量比率在統計分析上的困擾, 並間接提供成本效益增量比率的推論。此外淨利益概念是利於解釋的, 亦無同一成本效益增量比率值卻有兩種不同解釋的問題。但如同成本效益平面, 淨健康利益增量本質上為 λ 值的函數, 因此決策者該如何為生命定價仍是一大問題。

鑑於成本效益增量比率不易解釋、成本效益平面和淨健康利益增量需考量最大願付值的困擾, 本文建議單一治療方案的本益比 (RCE) 的概念評量成本效益。在假設病患的成本與效益 (存活時間) 皆服從廣義伽瑪分配的條件下, 利用關聯結構函數 (Copulas) 聯合兩邊際廣義伽瑪分配以探討其相關性。本文亦提供建構單一治療方案的本益比信賴區間方法, 作為統計分析的工具。

本文第二章介紹傳統上建構成本效益增量比率信賴區間的方式, 並介

紹關聯結構函數的概念與使用方法。第三章首先介紹本文提出的單一治療方案成本效益比率的概念，接著說明如何利用關聯結構函數建立成本及效益二元隨機變數的聯合機率密度函數及聯合存活函數，並建立最大概似函數估計相關參數，最後提供建構單一治療方案成本效益比率的信賴區間方法。第四章利用模擬方法研究單一治療方案成本效益比率信賴區間的覆蓋機率（coverage probability）。第五章利用一例說明單一治療方案成本效益比率的應用。最後在第六章綜合以上研究做結論，並討論未來可能研究方向。

第二章 文獻回顧

2.1 建構成本效益增量比率信賴區間的方法

I. Bonferroni 方法

根據 Laska et al. (1997) 和 Gardiner et al. (2001) 的研究結果，此方法是先建構 Δ_C 的 $100(1-\alpha_C)\%$ 信賴區間 (L_1, U_1) ，以及 Δ_E 的 $100(1-\alpha_E)\%$ 信賴區間 (L_2, U_2) ，其中 $\alpha_C + \alpha_E \leq \alpha$ 。再利用成本效益平面上 $L_1 < \Delta_C < U_1, L_2 < \Delta_E < U_2$ 包圍的一矩型區域（如圖四）找出成本效益增量比率的信賴區間。應用 Bonferroni 不等式

$$P(L_1 < \Delta_C < U_1, L_2 < \Delta_E < U_2) \geq 1 - \alpha_C - \alpha_E \geq 1 - \alpha$$

可知此信賴區間的信心水準為 $100(1-\alpha)\%$ 。由於 L_1, U_1, L_2, U_2 不一定為正數，所以在成本效益平面上圍起來的區域會個別數值的正負號而有所不同。例如 T_1 的成本顯著高於 T_0 ($L_1 > 0$) 且效益也顯著高於 T_0 ($L_2 > 0$) 如圖四 A，成本效益增量比率的信賴區間為

$$(L, U) = \left(\frac{L_1}{U_2}, \frac{U_1}{L_2} \right)$$

；又若 T_1 的成本顯著高於 T_0 ($L_1 > 0$) 但效益顯著低於 T_0 ($U_2 < 0$) 如圖四 B，成本效益增量比率的信賴區間為

$$(L, U) = \left(\frac{U_1}{U_2}, \frac{L_1}{L_2} \right)$$

共有九種情況整理如表二及圖四。然而若效益增量 Δ_E 不顯著（信賴區間包含0），則成本效益增量比率不存在有限的信賴區間。此法假設成本與效益間不相關，也無限制 \hat{R} 必須服從常態分配或者對稱假設。

II. 費勒方法

根據 Briggs et al. (1999)、Chaudhary 和 Stearns (1996) 的研究、應用費勒 (Fieller's) 定理，假設 \hat{R} 的分子 $\hat{\Delta}_C$ 與分母 $\hat{\Delta}_E$ 服從二元常態分配，所以 $\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E$ 亦服從常態分配。若 $\hat{\Delta}_C$ 與 $\hat{\Delta}_E$ 皆為不偏估計量，則

$$\begin{aligned} E(\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E) &= E(\hat{\Delta}_C) - \frac{\Delta_C}{\Delta_E} E(\hat{\Delta}_E) \\ &= \Delta_C - \frac{\Delta_C}{\Delta_E} \Delta_E \\ &= 0 \end{aligned}$$

因此

$$\frac{(\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E)}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E)}} = \frac{(\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E)}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\Delta}_C) + R^2\text{Var}(\hat{\Delta}_E) - 2RCov(\hat{\Delta}_C, \hat{\Delta}_E)}} \sim N(0,1)$$

而成本效益增量比率的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間滿足下式

$$P \left(\frac{|\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E|}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\Delta}_C) + R^2\text{Var}(\hat{\Delta}_E) - 2RCov(\hat{\Delta}_C, \hat{\Delta}_E)}} \leq z_{1-\alpha/2} \right) = 1 - \alpha$$

$$\text{令 } f(R) = \frac{(\hat{\Delta}_C - R\hat{\Delta}_E)^2}{\text{Var}(\hat{\Delta}_C) + R^2\text{Var}(\hat{\Delta}_E) - 2RCov(\hat{\Delta}_C, \hat{\Delta}_E)} - z_{1-\alpha/2}^2$$

經過解根運算過後即可得到成本效益增量比率的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間

$$R \in \hat{R} \left\{ \frac{1 - z_{1-\alpha/2}^2 c \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{a + b - 2c - z_{1-\alpha/2}^2 (ab - c^2)}}{1 - z_{1-\alpha/2}^2 a} \right\},$$

$$\text{其中 } a = \frac{\widehat{\text{Var}}(\hat{\Delta}_E)}{\hat{\Delta}_E^2}, b = \frac{\widehat{\text{Var}}(\hat{\Delta}_C)}{\hat{\Delta}_C^2}, c = \frac{\widehat{\text{Cov}}(\hat{\Delta}_E, \hat{\Delta}_C)}{\hat{\Delta}_E \hat{\Delta}_C}.$$

此法將 \hat{R} 的分布為可能有偏的情況納入考量，所以建構的信賴區間不會對稱於點估計值 \hat{R} 。

Laska et al. (1997) 的研究中證明費勒方法建構的信賴區間會包含在 Bonferroni 方法建構的信賴區間裡，因後者並沒有考量成本及效益的相關性導致信賴區間的長度較寬。

Briggs et al. (1999)、Willan 和 O'Brien (1996)、Chaudhary 和 Stearns (1996)、Polsky et al. (1997)、Gardiner et al. (2001)、Willan 和 Briggs(2006)的研究中皆建議使用此方法建構成本效益增量比率的信賴區間。

III. 自助費勒方法

根據 Wang 和 Zhao (2008) 的研究，若 T_0 、 T_1 的觀察值 n_0 與 n_1 具有設限的情況發生時，建議使用自助費勒 (Bootstrap-Fieller) 方法建構成本效益增量比率的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間，其演算步驟如下：

步驟一 根據原始資料，計算 $\hat{\Delta}_C = \hat{\mu}_{C_1} - \hat{\mu}_{C_0}$ 、 $\hat{\Delta}_E = \hat{\mu}_{E_1} - \hat{\mu}_{E_0}$

步驟二 在 T_0 的 n_0 對觀察值中，抽出大小為 n_0 對的隨機樣本並計算

$$\hat{\mu}_{C_0}^*、\hat{\mu}_{E_0}^*、\widehat{Var}(\hat{\mu}_{C_0}^*)、\widehat{Var}(\hat{\mu}_{E_0}^*) \text{ 以及 } \widehat{Cov}(\hat{\mu}_{C_0}^*, \hat{\mu}_{E_0}^*)。$$

在 T_1 的 n_1 對觀察值中，抽出大小為 n_1 對的隨機樣本並計算

$$\hat{\mu}_{C_1}^*、\hat{\mu}_{E_1}^*、\widehat{Var}(\hat{\mu}_{C_1}^*)、\widehat{Var}(\hat{\mu}_{E_1}^*) \text{ 以及 } \widehat{Cov}(\hat{\mu}_{C_1}^*, \hat{\mu}_{E_1}^*)。$$

步驟三 計算統計量

$$T_b^*(\hat{R}) = \frac{\hat{\Delta}_C^{*b} - \hat{R}\hat{\Delta}_E^{*b}}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\Delta}_C^{*b}) + \hat{R}^2 \widehat{Var}(\hat{\Delta}_E^{*b}) - 2\hat{R}\widehat{Cov}(\hat{\Delta}_C^{*b}, \hat{\Delta}_E^{*b})}}$$

其中 $\hat{\Delta}_C = \hat{\mu}_{C_1} - \hat{\mu}_{C_0}$ 、 $\hat{\Delta}_E = \hat{\mu}_{E_1} - \hat{\mu}_{E_0}$ ，而 \hat{R} 為原始觀察資料對成本效益增量比率的估計值。

步驟四 重複步驟二至四 B 次 (即 $b=1,2,\dots,B$) 得到

$$T_1^*(\hat{R}), T_2^*(\hat{R}), \dots, T_B^*(\hat{R})。$$

步驟五 令 $q_{\alpha/2}$ 與 $q_{(1-\alpha/2)}$ 為 $T_b^*(\hat{R})$ 的第 $100\alpha/2$ 與 $100(1-\alpha/2)$ 百分位

數，因此成本效益增量比率的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間為

$$\left\{ R: q_{\alpha/2} \leq T(R) \leq q_{(1-\alpha/2)} \right\},$$

其中

$$T(R) = \frac{\widehat{\Delta}_C - R\widehat{\Delta}_E}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{\Delta}_C) + R^2\widehat{Var}(\widehat{\Delta}_E) - 2R\widehat{Cov}(\widehat{\Delta}_C, \widehat{\Delta}_E)}}。$$

2.2 關聯結構函數

一般而言當考慮多個隨機變數之間具有相關性的情況，大多以建構多維常態分配模型來進行分析，但是此方法將會限制各邊際分配須服從常態假設，然而在許多情況下此條件是不符合的。而關聯結構函數(Copula)則提供了使用任意邊際分配建構多元聯合分配的方法。

根據 Nelsen(2006)的結果，令 W_1, \dots, W_n 的累積分配函數分別為 F_1, \dots, F_n ，則 (W_1, \dots, W_n) 的聯合累積分配函數 $F(w_1, \dots, w_n)$ 可以表示為 $C[F_1(w_1), \dots, F_n(w_n)]$ ，其中函數 C 滿足下列四個條件：

1. $C: [0,1]^n \rightarrow [0,1]$ ；
2. 若 $F_i(w_i) = 0$ for $i = 1, \dots, n$ ，則 $C[F_1(w_1), \dots, F_n(w_n)] = 0$ ；
3. C 為遞增函數： $\frac{dC^n}{dw_1 \dots dw_n} \geq 0$ ；
4. C 的邊際函數 C_i 滿足：

$$C_i = C[1, \dots, 1, u, 1, \dots, 1] = u, \text{ 其中 } u \in [0,1]$$

根據 Sklar (1959) 的定理，若邊際函數 F_1, \dots, F_n 皆為連續函數，則 C 具有

唯一性。因此 (W_1, \dots, W_n) 的聯合機率密度函數 $f(w_1, \dots, w_n)$ 可以展開為

$$\begin{aligned} f(w_1, \dots, w_n) &= \frac{\partial F(w_1, \dots, w_n)}{\partial w_1 \dots \partial w_n} = \frac{\partial C[F_1(w_1), \dots, F_n(w_n)]}{\partial w_1 \dots \partial w_n} = \frac{\partial C(u_1, \dots, u_n)}{\partial u_1 \dots \partial u_n} \times \prod_{i=1}^n \frac{\partial F_i(w_i)}{\partial t_i} \\ &= c(u_1, \dots, u_n) \times \prod_{i=1}^n f_i(w_i) \end{aligned}$$

其中 $u_i = F_i(w_i), i=1, \dots, n$ ， $c(u_1, \dots, u_n)$ 則為關聯結構的密度函數。

由上述可知，若求得關聯結構函數的密度函數 c ，則聯合機率密度函數即為關聯結構函數的密度函數 c 與欲連結之邊際分配的機率密度函數相乘，建構上是相當便利的。

令 $\bar{F}(x) = 1 - F(x) = P(X > x)$ ，其中 F 為隨機變數 X 的累積分配函數。若二元隨機變數 (X, Y) 的聯合累積分配函數為 H ，其聯合存活函數定義為

$$\begin{aligned} \bar{H}(x, y) &= P(X > x, Y > y) \\ &= 1 - F(x) - G(y) + H(x, y) \\ &= \bar{F}(x) + \bar{G}(y) - 1 + C^{Copula}(F(x), G(y)) \\ &= \bar{F}(x) + \bar{G}(y) - 1 + C^{Copula}(1 - \bar{F}(x), 1 - \bar{G}(y)) \end{aligned} \tag{2.1}$$

定義

$$\hat{C}(u, v) = u + v - 1 + C(1 - u, 1 - v)$$

為存活關聯結構函數。因此二元隨機變數 (X, Y) 的聯合存活函數可改寫為：

$$\bar{H}(x, y) = \hat{C}(\bar{F}(x), \bar{G}(y))。$$

關聯結構函數有許多不同的形式，並具有不同的特性。大致上可以分

為橢形關聯結構函數以及阿基米德關聯結構函數兩大族。而後者因為具有許多良好性質，對於分析上提供了更多的便利性，故本文主要介紹阿基米德關聯結構函數並舉其常用的例子說明。

阿基米德關聯結構函數可定義如下：

若 φ 為具有連續、嚴格遞減的突 (convex) 函數，其映射 $[0,1]$ 至 $[0,\infty]$ ，即 $\varphi:[0,1] \rightarrow [0,\infty]$ 滿足 $\varphi(1)=0$ 。定義 φ 的 *pseudo-inverse* 函數為 $\varphi^{[-1]}$ ，其定義域為 $[0,\infty]$ ，值域為 $[0,1]$ 可得

$$\varphi^{[-1]}(t) = \begin{cases} \varphi^{-1}(t), & 0 \leq t \leq \varphi(0) \\ 0 & , \varphi(0) \leq t < \infty \end{cases}$$

可知 $\varphi^{[-1]}$ 在區間 $[0,\infty]$ 為連續且非遞增，且在區間 $[0,\varphi(0)]$ 為嚴格遞減，此外 $\varphi^{[-1]}(\varphi(u)) = u$ 且

$$\begin{aligned} \varphi(\varphi^{[-1]}(t)) &= \begin{cases} t & , 0 \leq t \leq \varphi(0) \\ \varphi(0) & , \varphi(0) \leq t < \infty \end{cases} \\ &= \min(t, \varphi(0)) \end{aligned}$$

若滿足 $\varphi(0) = \infty$ 則 $\varphi^{[-1]} = \varphi^{-1}$ 此時稱 φ 為嚴格的 (*strict*)。

最後凡關聯結構函數符合如下型式：

$$C(u, v) = \varphi^{[-1]}(\varphi(u) + \varphi(v))$$

即屬於阿基米德關聯結構函數族，而函數 φ 則稱為生成函數 (*generator*)。

以下介紹三個較為知名成員：

I. Frank 關聯結構函數

若生成函數為 $\varphi_\theta(t) = -\ln \frac{e^{-\theta t} - 1}{e^{-\theta} - 1}$ ，其中 θ 為衡量兩變數之間相

關性的參數，則 Frank (1979) 關聯結構函數滿足

$$C_\theta^{Frank}(u, v) = \begin{cases} -\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right), & \text{if } \theta \neq 0 \\ uv & \text{if } \theta = 0 \end{cases} \quad (2.2)$$

而其密度函數為

$$c_\theta^{Frank}(u, v) = \begin{cases} \frac{\theta e^{-\theta(u+v)}(1 - e^{-\theta})}{(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v})^2}, & \text{if } \theta \neq 0 \\ 1 & \text{if } \theta = 0 \end{cases} \quad (2.3)$$

II. Gumbel 關聯結構函數

若生成函數為 $\varphi_\theta(t) = (-\ln t)^\theta$ ，其中 θ 為衡量兩變數之間相關性的參數，則稱

$$C_\theta^{Gumbel}(u, v) = \begin{cases} \exp \left\{ -\left((-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta \right)^{\frac{1}{\theta}} \right\}, & \text{if } \theta > 1 \\ 1 & \text{if } \theta = 1 \end{cases} \quad (2.4)$$

為 Gumbel (1960b) 關聯結構函數。其密度函數為

$$c_\theta^{Gumbel}(u, v) = \begin{cases} \left(\frac{1}{uv} \right) (\ln u \ln v)^{\theta-1} \exp \left\{ -\left((-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta \right)^{\frac{1}{\theta}} \right\} \\ \cdot \left((-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta \right)^{\frac{1}{\theta}-2} \left(\theta - 1 + \left((-\ln u)^\theta + (-\ln v)^\theta \right)^{\frac{1}{\theta}} \right), & \text{if } \theta > 1 \\ 0 & \text{if } \theta = 1 \end{cases} \quad (2.5)$$

III. Clayton 關聯結構函數

若生成函數為 $\varphi_\theta(t) = (t^{-\theta} - 1)/\theta$ ，其中 θ 為衡量兩變數之間相關

性的參數，則 Clayton 關聯結構函數的型式為

$$C_\theta^{Clayton}(u, v) = \begin{cases} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}}, & \text{if } \theta > 0 \\ uv & \text{if } \theta = 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

其密度函數為

$$c_\theta^{Clayton}(u, v) = \begin{cases} (1 + \theta)(uv)^{-(1+\theta)}(u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-2}, & \text{if } \theta > 0 \\ 1 & \text{if } \theta = 0 \end{cases} \quad (2.7)$$

表四列示上述關聯結構函數的生成函數、其相關性參數 θ 的範圍和特例。

根據 Desu 和 Raghavarao(2003)的結果， $\{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\}$ 為來自 (X, Y) 二元隨機變數的 n 對觀察值。若 $(x_i - x_j)(y_i - y_j) > 0$ 則稱 (x_i, y_i) 與 (x_j, y_j) 一致 (concordant)；而若 $(x_i - x_j)(y_i - y_j) < 0$ 則稱 (x_i, y_i) 與 (x_j, y_j) 不一致 (discordant)。

令 N_c 及 N_d 分別為 n 對觀察值中，任兩對比較後具有一致、不一致的總數；則 Kendall's τ 定義如下：

$$\tau = \frac{N_c - N_d}{\binom{n}{2}}。$$

其中 $-1 \leq \tau \leq 1$ ，當 $\tau = 0$ 時代表 X 與 Y 獨立。

阿基米德關聯結構函數中的相關性參數 θ 與 Kendall's τ 具有函數對應

關係如下：

$$\tau = 1 + 4 \int_0^1 \frac{\varphi_{\theta}(t)}{\varphi_{\theta}'(t)} dt$$

其中 φ 為生成函數。因 Frank 關聯結構函數的 Kendall's τ 轉換式無法化簡成 close form，因此在不失一般性下利用 Debye 函數：

$$D_k(x) = \frac{k}{x^k} \int_0^x \frac{t^k - 1}{e^t} dt$$

來簡化表示。表五列示 Clayton、Gumbel 和 Frank 關聯結構函數的相關性參數 θ 與 Kendall's τ 函數關係，及適用的 Kendall's τ 範圍。可知 Clayton 和 Frank 關聯結構函數可以描述正相關以及負相關，而 Gumbel 關聯結構函數只能描述非負相關的情況。

而圖五、圖六、圖七則分別為三種阿基米德關聯結構函數在不同的 Kendall's τ 情況下的關聯結構密度函數圖。可以發現不同的關聯結構函數在左下角 $(0, 0)$ 以及右上角 $(1, 1)$ 附近的尾部相關特性是有差異的，對於可描述的情境也是有所不同。因此使用關聯結構函數聯結兩邊際隨機變數，可以根據所欲描述的相關性特色如正相關或負相關，以及尾部相關的特性做為選擇的考量。

第三章 統計方法

本文第一章介紹的三種成本效益分析方法，除了推論方法上的缺點之外，目的皆為同時比較兩種治療方案的成本效益。然而若同時比較多個治療方案，除了淨健康利益增量可以計算各別的淨利益以供比較之外，成本效益增量比率只能透過兩兩比較再交叉分析，在分析上並不便利。所以本文考量單一治療方案成本效益比率（RCE）或者簡稱為本益比。如此即可根據每一個治療方案的本益比進行二個或多個治療方案間的比較。本文的主要研究即是提出有母數方法估計此一本益比並建構其信賴區間。

3.1 單一治療方案本益比

在此考量成本（C）為病患就醫所付出的金錢，而效益（E）則為病人接受治療後的存活時間。本文定義此一治療方案的本益比為

$$RCE = \frac{\mu_C}{\mu_E} ,$$

其意義是此一治療方案平均得到一單位的效益需付出的平均成本。

由於病人的存活時間（E）一般而言是服從右偏分配，且醫療成本（C）也是符合右偏分配（Dinh 和 Zhou, 2006；Zou 等人, 2009），因此本文假設變數 C 和 E 均服從廣義伽瑪分配，因為其為一個廣泛的右偏分配族。

廣義伽瑪模型最早出現在 Stacy (1962) 年的文章中，此一分配包含了許多常見的分配，例如伽瑪分配(Gamma distribution)、韋伯分配(Weibull distribution)、指數分配(Exponential distribution)、對數常態分配(Log normal distribution)等。根據 Cox 等人(2007)的結果，若隨機變數 Y 服從廣義伽瑪分配，則其機率密度函數 ($p.d.f$) 為

$$f_{GG}(y) = \frac{|\lambda|}{\sigma y \Gamma(\lambda^{-2})} \left[\lambda^{-2} (e^{-\beta} y)^{\lambda/\sigma} \right]^{\lambda^{-2}} \exp \left[-\lambda^{-2} (e^{-\beta} y)^{\lambda/\sigma} \right] \quad (3.1)$$

其中 $\beta \in \mathbb{R}$ 為位置參數， $\sigma > 0$ 為尺度參數，且 $\lambda \in \mathbb{R}$ 為形狀參數。

進一步可求得 Y 的存活函數為

$$S_{GG}(y) = \begin{cases} 1 - \Gamma \left[\lambda^{-2} (e^{-\beta} y)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2} \right] & \text{if } \lambda > 0 \\ \Gamma \left[\lambda^{-2} (e^{-\beta} y)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2} \right] & \text{if } \lambda < 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

其中 $\Gamma(y; \gamma) = \int_0^y x^{\gamma-1} e^{-x} dx / \Gamma(\gamma)$ 為不完整伽瑪函數，亦為平均數及變異數均為 γ ($\gamma > 0$) 的伽瑪隨機變數的累積分配函數 ($c.d.f$)。根據 Gomes 等人 (2008) 的研究，得知廣義伽瑪分配的期望值為

$$E(Y) = \frac{\lambda^{\frac{2\sigma}{\lambda}} e^{\beta} \Gamma \left(\lambda^{-2} + \frac{\sigma}{\lambda} \right)}{\Gamma(\lambda^{-2})}$$

為了能廣泛的推論本益比，本文考慮成本及存活時間皆為服從廣義伽瑪分配的隨機變數，亦即

$$C \sim GG_C(\beta_1, \sigma_1, \lambda_1)$$

$$E \sim GG_E(\beta_2, \sigma_2, \lambda_2)。$$

因此，單一治療方案的本益比即為

$$RCE = \frac{\mu_C}{\mu_E} = \frac{\frac{\lambda_1^{2\frac{\sigma_1}{\lambda_1}} e^{\beta_1} \Gamma\left(\lambda_1^{-2} + \frac{\sigma_1}{\lambda_1}\right)}{\Gamma(\lambda_1^{-2})}}{\frac{\lambda_2^{2\frac{\sigma_2}{\lambda_2}} e^{\beta_2} \Gamma\left(\lambda_2^{-2} + \frac{\sigma_2}{\lambda_2}\right)}{\Gamma(\lambda_2^{-2})}} \quad .$$

3.2 二元廣義伽瑪分配之下的概似函數

由於本方法為有母數方法且本益比的型態為兩邊際分配相關參數的函數，故以最大概似估計法來估計這些參數進而估計本益比，首先必須建立對應的概似函數。

本文考量病人接受治療時付出的成本與其得到的效益具有相關性，所以在此使用關聯結構函數的概念建構以成本與效益為兩邊際分配的聯合機率模型。假設成本與效益之間具有正相關的條件下，考慮以三種關聯結構函數建構聯合機率密度函數及其聯合存活函數，即 Gumbel，Frank 和 Clayton 關聯結構函數。

在考量關聯結構函數聯結兩個邊際廣義伽瑪分配之下，成本與存活時間變數的聯合機率密度函數為

$$\begin{aligned} f_{C,E}^{Copula}(c,e) &= c_{\theta}^{Copula}(u,v) \cdot f_{GG}^C(c) \cdot f_{GG}^E(e) \\ &= c_{\theta}^{Copula}(1 - S_{GG}^C(c), 1 - S_{GG}^E(e)) \cdot f_{GG}^C(c) \cdot f_{GG}^E(e) \end{aligned} \quad (3.3)$$

其中 f_{GG}^C 、 f_{GG}^E (3.1) 分別為成本及效益的機率密度函數， S_{GG}^C 、 S_{GG}^E (3.2)

則分別為成本及效益的存活函數，而 c_{θ}^{Copula} (2.3)、(2.5)、(2.7) 是根據不同選擇而定的關聯結構密度函數。聯合存活函數 (2.1) 為

$$\overline{H}_{C,E}^{Copula}(c,e) = S_{GG}^C(c) + S_{GG}^E(e) - 1 + C_{\theta}^{Copula}(1 - S_{GG}^C(c), 1 - S_{GG}^E(e)) \quad (3.4)$$

其中 C_{θ}^{Copula} (2.2)、(2.4)、(2.6) 是根據不同選擇而定的關聯結構函數。

令 C_i 及 E_i 分別為第 i 個病人的就醫成本及效益 (存活時間)，而 U_i 為對應 E_i 的右設限時間，且 E_i 與 U_i 獨立。就獨立接受治療的 n 個病人而言，在右設限之下，可以觀察到的存活時間以及其設限指標為

$\{E_i^*, d_i, i=1, 2, \dots, n\}$ ，其中 $E_i^* = \min(E_i, U_i)$ ， $d_i = I(E_i < U_i) = 1$ 若 $E_i < U_i$ ；否則 $d_i = 0$ 。同時若第 i 個病人的存活時間設限則其成本亦為設限資料 C_i^* 。

所以在成對右設限的情況下，可觀察到的病人的成本效益資料

$(C_i, E_i), i=1, 2, \dots, n$ ，有兩種可能情形： C_i 及 E_i 皆為完整資料 ($d_i = 1$)；或者 C_i 及 E_i 皆為右設限資料 ($d_i = 0$)。

因此，根據右設限的成對資料，以關聯結構函數聯結兩邊際廣義伽瑪分配的二元隨機變數以建立參數 $\underline{p} = (\beta_1, \sigma_1, \lambda_1, \beta_2, \sigma_2, \lambda_2, \theta)$ 的概似函數為

$$L(\underline{p}) = \prod_{\{d_i=1\}} f_{C,E}^{Copula}(c_i^*, e_i^*) \prod_{\{d_i=0\}} P(C_i > c_i^*, E_i > e_i^*) \quad (3.5)$$

$$= \prod_{\{d_i=1\}} f_{C,E}^{Copula}(c_i^*, e_i^*) \prod_{\{d_i=0\}} \overline{H}_{C,E}^{Copula}(c_i^*, e_i^*)$$

其中 $f_{C,E}^{Copula}$ (3.3) 及 $\overline{H}_{C,E}^{Copula}$ (3.4) 則是聯合機率密度函數和聯合存活函數。

令對數概似函數為

$$l(\underline{p}) = \log L(\underline{p}) = \sum_{i=1}^n d_i \cdot \log \left[f_{C,E}^{Copula}(c_i^*, e_i^*) \right] + (1 - d_i) \cdot \log \left[\overline{H}_{C,E}^{Copula}(c_i^*, e_i^*) \right]。$$

在資料 $\{(c_i^*, e_i^*, d_i), i=1, 2, \dots, n\}$ 給定之下，應用 **R** 統計軟體中的附屬程式

nlm，根據對數概似函數可求得 \underline{p} 的最大概似估計值

$$\hat{\underline{p}} = (\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_1, \hat{\lambda}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\sigma}_2, \hat{\lambda}_2, \hat{\theta}) \text{ 及其 Hessian 矩陣}$$

$$H(\underline{p}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \beta_1 \partial \sigma_1} & \dots & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \beta_1 \partial \sigma_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \beta_1 \partial \lambda_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \beta_1 \partial \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_1 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_1 \partial \sigma_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_1 \partial \lambda_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_1 \partial \theta} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_2 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_2 \partial \sigma_1} & \dots & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_2^2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_2 \partial \lambda_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \sigma_2 \partial \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \lambda_2 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \lambda_2 \partial \sigma_1} & \dots & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \lambda_2 \partial \sigma_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \lambda_2^2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \lambda_2 \partial \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \theta \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \theta \partial \sigma_1} & \dots & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \theta \partial \sigma_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \theta \partial \lambda_2} & \frac{\partial^2 l(\underline{p})}{\partial \theta^2} \end{pmatrix}_{\underline{p}=\hat{\underline{p}}}$$

可進一步求得 $\hat{\underline{p}}$ 的變異數-共變異數矩陣的估計式為

$$\hat{\Sigma} = H^{-1}(\hat{\underline{p}})，$$

其中 $H^{-1}(\hat{\underline{p}})$ 為 $H(\hat{\underline{p}})$ 的反矩陣。

由於參數關聯結構的相關性參數 θ ，在此方法中實質上扮演的角色為干擾參數 (Nuisance parameter)，對於估計其他 6 個參數是有影響的，而

最後不論是估計本益比或者是建構其信賴區間，不會使用到 θ 的估計值，

在此為了方便起見定義 $\tilde{p}^{(-1)} = (\beta_1, \sigma_1, \lambda_1, \beta_2, \sigma_2, \lambda_2)$ ，其估計式為

$\hat{\tilde{p}}^{(-1)} = (\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_1, \hat{\lambda}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\sigma}_2, \hat{\lambda}_2)$ ；而 $\hat{\Sigma}^{(-1)}$ 為 $\hat{\Sigma}$ 中除去與 $\hat{\theta}$ 有關部分後餘下的矩陣，其為 $\hat{\tilde{p}}^{(-1)}$ 的變異數-共變異數矩陣，即

$$\hat{\Sigma}^{(-1)} = \begin{pmatrix} \widehat{Var}(\hat{\beta}_1) & \widehat{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_1) & \dots & \widehat{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_2) & \widehat{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\lambda}_2) \\ \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_1, \hat{\beta}_1) & \widehat{Var}(\hat{\sigma}_1) & \dots & \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_1, \hat{\sigma}_2) & \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_1, \hat{\lambda}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_2, \hat{\beta}_1) & \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_2, \hat{\sigma}_1) & \dots & \widehat{Var}(\hat{\sigma}_2) & \widehat{Cov}(\hat{\sigma}_2, \hat{\lambda}_2) \\ \widehat{Cov}(\hat{\lambda}_2, \hat{\beta}_1) & \widehat{Cov}(\hat{\lambda}_2, \hat{\sigma}_1) & \dots & \widehat{Cov}(\hat{\lambda}_2, \hat{\sigma}_2) & \widehat{Var}(\hat{\lambda}_2) \end{pmatrix}$$

3.3 本益比信賴區間

由於本益比本身為一比率，且其分子 $E(C)$ 和分母 $E(E)$ 皆為正數，本文先對本益比取對數為 $\log RCE$ ，並建構 $\log RCE$ 的信賴區間 (L^*, U^*) ，再將此信賴區間的兩個端點進行指數函數轉換即可得到本益比的信賴區間。

因此為求 $\log RCE$ 的信賴區間，必須先求得 $\log \widehat{RCE}$ 及 $\log \widehat{RCE}$ 的變異數如下：

$$\begin{aligned} Var(\log \widehat{RCE}) &= Var\left(\log\left(\frac{\widehat{E(C)}}{\widehat{E(E)}}\right)\right) \\ &= Var\left(\log(\widehat{E(C)}) - \log(\widehat{E(E)})\right) \end{aligned}$$

$$= \text{Var} \left(\log \left(\frac{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} e^{\hat{\beta}_1} \Gamma \left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} \right)}{\Gamma(\hat{\lambda}_1^{-2})} \right) - \log \left(\frac{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} e^{\hat{\beta}_2} \Gamma \left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} \right)}{\Gamma(\hat{\lambda}_2^{-2})} \right) \right)$$

令

$$\begin{aligned} g(\tilde{p}^{(-1)}) &= g(\beta_1, \sigma_1, \lambda_1, \beta_2, \sigma_2, \lambda_2) \\ &= \log \left(\frac{\lambda_1^{2\frac{\sigma_1}{\lambda_1}} e^{\beta_1} \Gamma \left(\lambda_1^{-2} + \frac{\sigma_1}{\lambda_1} \right)}{\Gamma(\lambda_1^{-2})} \right) - \log \left(\frac{\lambda_2^{2\frac{\sigma_2}{\lambda_2}} e^{\beta_2} \Gamma \left(\lambda_2^{-2} + \frac{\sigma_2}{\lambda_2} \right)}{\Gamma(\lambda_2^{-2})} \right) \end{aligned}$$

則 $\text{Var}(\log \widehat{RCE}) = \text{Var}\left(g\left(\hat{\tilde{p}}^{(-1)}\right)\right)$ 。因為其為相關參數的函數，進一步利用

Delta 方法求得 $\text{Var}(\log \widehat{RCE})$ 並且估計如下：

$$\widehat{\text{Var}}(\log \widehat{RCE}) = \widehat{D} \widehat{\Sigma}^{(-1)} \widehat{D}' ,$$

其中 $\widehat{D} = \left[\frac{\partial g}{\partial \beta_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \sigma_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \lambda_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \beta_2} \quad \frac{\partial g}{\partial \sigma_2} \quad \frac{\partial g}{\partial \lambda_2} \right]_{\tilde{p}^{(-1)} = \hat{\tilde{p}}^{(-1)}}$ 簡記為

$\widehat{D} = \left[\frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_1} \quad \frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_2} \quad \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_2} \quad \frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_2} \right]$ ， \widehat{D}' 為 \widehat{D} 的轉置矩陣。

而向量 \widehat{D} 中的各分量經推導後結果如下：

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_1} = 1 ,$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_1} = \hat{\lambda}_1^{-1} \left[2 \ln(\hat{\lambda}_1) + \Psi \left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} \right) \right] ,$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_1} = \hat{\lambda}_1^{-3} \left[2 \hat{\sigma}_1 \hat{\lambda}_1 (1 - \ln(\hat{\lambda}_1)) - \Psi \left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} \right) (2 + \hat{\sigma}_1 \hat{\lambda}_1) + 2 \Psi \left(\hat{\lambda}_1^{-2} \right) \right] ,$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_2} = -1,$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_2} = -\hat{\lambda}_2^{-1} \left[2 \ln(\hat{\lambda}_2) + \Psi \left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} \right) \right],$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_2} = -\hat{\lambda}_2^{-3} \left[2 \hat{\sigma}_2 \hat{\lambda}_2 (1 - \ln(\hat{\lambda}_2)) - \Psi \left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} \right) (2 + \hat{\sigma}_2 \hat{\lambda}_2) + 2 \Psi \left(\hat{\lambda}_2^{-2} \right) \right],$$

其中 Ψ 為 digamma 函數，其定義為

$$\Psi(x) = \frac{d}{dx} \ln \Gamma(x) = \frac{\Gamma'(x)}{\Gamma(x)}.$$

根據最大概似估計式在大樣本下具有近似常態分布的性質，本文考慮

第一種 logRCE 的 $100(1-\alpha)\%$ 近似信賴區間為

$$(L^*, U^*) = \left(\log \widehat{RCE} + z_{\alpha/2} \times \sqrt{\widehat{Var}(\log \widehat{RCE})}, \log \widehat{RCE} + z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\widehat{Var}(\log \widehat{RCE})} \right)$$

其中 z_a 為標準常態分配的 $100a$ 百分位數。因為，此一信賴區間是對稱的

($z_{1-\alpha/2} = -z_{\alpha/2}$)，本文進一步考慮使用有母數自助-t 方法 (Efron 和

Tibshirani, 1993) 建構 logRCE 的近似信賴區間，其演算步驟如下：

步驟一 選擇適當的關聯結構函數並利用原始資料及 (3.5) 式估計相關參

數 $\hat{p}^{(-1)}$ ，進而估計 logRCE 為 $\log \widehat{RCE}$ ，並且求得 $\log \widehat{RCE}$ 之標準差的估計值為 $\hat{\sigma}(\log \widehat{RCE}) = \sqrt{\widehat{Var}(\log \widehat{RCE})}$ 。

步驟二 利用有母數自助-t 法，在**步驟一**所選擇的關聯結構函數下以(3.3)

式為聯合分配模型並以 $\hat{p}^{(-1)}$ 為參數生成隨機樣本 x^{*b} ；計算 $\log \widehat{RCE}^{*b}$ 以及 $\hat{\sigma}(\log \widehat{RCE}^{*b})$ 。

步驟三 計算 $\hat{t}^*(b) = \frac{\log \widehat{RCE}^{*b} - \log \widehat{RCE}}{\hat{\sigma}(\log \widehat{RCE}^{*b})}$ 。

步驟四 重複步驟二至三 B 次，可得 $\hat{t}^*(1), \hat{t}^*(2), \dots, \hat{t}^*(B)$ 。

步驟五 令 $k_1 = [(B+1)\alpha/2], k_2 = [(B+1)(1-\alpha/2)]$ ，(其中 $[]$ 為高斯符

號)。將 $\hat{t}^*(1), \hat{t}^*(2), \dots, \hat{t}^*(B)$ 依小至大排列後，取第 k_1 個數為 $\hat{t}^{*(\alpha/2)}$ ，取第 k_2 個數為 $\hat{t}^{*(1-\alpha/2)}$ 。

步驟六 建構 logRCE 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間

$$(L^*, U^*) = \left(\log \widehat{RCE} - \hat{t}^{*(1-\alpha/2)} \hat{\sigma}(\log \widehat{RCE}), \log \widehat{RCE} - \hat{t}^{*(\alpha/2)} \hat{\sigma}(\log \widehat{RCE}) \right)。$$

利用大樣本性質求得 logRCE 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間 (L^*, U^*) 後，將信賴區間的兩個端點進行指數函數轉換，即可得本益比的 $100(1-\alpha)\%$ 近似信賴區間如下：

$$(L, U) = \left(e^{\log \widehat{RCE} + z_{\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\log \widehat{RCE})}}, e^{\log \widehat{RCE} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\log \widehat{RCE})}} \right)。$$

同理，藉由有母數自助-t 方法建構本益比的 $100(1-\alpha)\%$ 近似信賴區間為

$$(L, U) = \left(e^{\log \widehat{RCE} - \hat{t}^{*(1-\alpha/2)} \hat{\sigma}(\log \widehat{RCE})}, e^{\log \widehat{RCE} - \hat{t}^{*(\alpha/2)} \hat{\sigma}(\log \widehat{RCE})} \right)。$$

此外本文亦考慮費勒方法，以樣本平均值 \bar{C} 和 \bar{E} 估計本益比的分子 $E(C)$ 及分母 $E(E)$ ，並假設 \bar{C} 和 \bar{E} 來自二元常態分配，則本益比的 $100(1-\alpha)\%$ 近似信賴區間如下：

$$RCE \in \widehat{RCE} \left\{ \frac{1 - z_{1-\alpha/2}^2 c \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{a + b - 2c - z_{1-\alpha/2}^2 (ab - c^2)}}{1 - z_{1-\alpha/2}^2 a} \right\},$$

其中 $a = \frac{\widehat{Var}(\bar{E})}{\bar{E}^2}$, $b = \frac{\widehat{Var}(\bar{C})}{\bar{C}^2}$, $c = \frac{\widehat{Cov}(\bar{E}, \bar{C})}{\bar{E}\bar{C}}$ 。為避免 \bar{C} 和 \bar{E} 不符合來自

二元常態分配假設，可使用自助費勒方法建構本益比的 $100(1-\alpha)\%$ 近似信賴區間，其演算步驟如下：

步驟一 根據原始資料，計算 \bar{C} 、 \bar{E} 、 $\widehat{Var}(\bar{C})$ 、 $\widehat{Var}(\bar{E})$ 、 $\widehat{Cov}(\bar{C}, \bar{E})$ 及 \widehat{RCE}

步驟二 從原始資料的 n 對觀察值中，抽出大小為 n 對的隨機樣本並計算

$$\bar{C}^*、\bar{E}^*、\widehat{Var}(\bar{C}^*)、\widehat{Var}(\bar{E}^*) \text{ 以及 } \widehat{Cov}(\bar{C}^*, \bar{E}^*)。$$

步驟三 計算統計量

$$T_b^*(\widehat{RCE}) = \frac{\bar{C}^{*b} - \widehat{RCE} \bar{E}^{*b}}{\sqrt{\widehat{Var}(\bar{C}^{*b}) + \widehat{RCE}^2 \widehat{Var}(\bar{E}^{*b}) - 2\widehat{RCE} \widehat{Cov}(\bar{C}^{*b}, \bar{E}^{*b})}}$$

步驟四 重複步驟二至三 B 次（即 $b=1, 2, \dots, B$ ）得到

$$T_1^*(\widehat{RCE}), T_2^*(\widehat{RCE}), \dots, T_B^*(\widehat{RCE})。$$

步驟五 令 $q_{\alpha/2}$ 與 $q_{(1-\alpha/2)}$ 為 $T_b^*(\widehat{RCE})$ 的第 $100\alpha/2$ 與 $100(1-\alpha/2)$ 百分位

數，因此本益比的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴區間為

$$\left\{ RCE : q_{\alpha/2} \leq T(RCE) \leq q_{(1-\alpha/2)} \right\},$$

$$\text{其中 } T(RCE) = \frac{\bar{C} - RCE \bar{E}}{\sqrt{\widehat{Var}(\bar{C}) + RCE^2 \widehat{Var}(\bar{E}) - 2RCE \widehat{Cov}(\bar{C}, \bar{E})}}。$$

第四章 模擬研究

本節主要目的為探討費勒方法 (F)、自助費勒方法 (BF)、大樣本性質方法 (M) 及有母數自助-t 方法 (Bt) 四種本益比的近似信賴區間，在覆蓋機率 (Coverage probability)、信賴區間上、下界的錯誤覆蓋率以及信賴區間長度的表現。

4.1 模擬方法

本模擬設定成本變量來自位置參數為 8、尺度參數為 2 且形狀參數為 1 的廣義伽瑪分配記為 $GG(8, 2, 1)$ 、而存活時間變量則來自 $GG(2.45, 0.55, 1)$ 。在相關性 kendall's τ 為 0.2、0.5 及 0.8 的情形下，以 Frank、Clayton 及 Gumbel 三種關聯結構函數建構成本及存活時間的二元聯合模型。並在樣本數 $n=200, 500$ 及 1000 的設定下，生成設限的 (成本，存活時間) 數對，在此考量存活時間的設限分配則為服從均勻分配 $U(0, r)$ ，其中 r 則依照設限比例而訂，若觀察到的存活時間為設限，則成本須以真實存活時間與存活設限時間的比例做調整 $\left[C^* = C \times \frac{U}{E} \right]$ 。

此外 BF 及 Bt 法的 bootstrap 次數為 1000 次，而模擬的重複次數為 1000 次。因此覆蓋機率及長度分別為模擬出來的 1000 信賴區間包含真實本益

比的比例及平均長度。另外若目標設定為建構 95%的信賴區間，則估計覆蓋機率的標準誤差大約為 $0.007\left(=\sqrt{\frac{0.05\times 0.95}{1000}}\right)$ ，兩倍標準差的範圍約為 (0.936, 0.964)；而估計信賴上、下界的錯誤覆蓋機率誤差大約為 0.005 $\left(=\sqrt{\frac{0.025\times 0.975}{1000}}\right)$ ，兩倍標準差的範圍約為 (0.15, 0.35)。

4.2 模擬結果

表五為完整資料且信心水準為 95%之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴區間的覆蓋機率估計值，從表中結果可以發現在不同的模型設定下 F 除了樣本數達 1000，其他幾乎都是覆蓋機率不足達不到目標值 95，BF 則是無法穩定的維持在目標值 95 附近，而 M 及 Bt 可以穩健的維持在目標值 95 上下。

表六為完整資料且信心水準為 95%之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴區間的長度估計值，隨著樣本數增加以及相關性增強，這四種信賴區間的長度都有變短的趨勢，此外信賴區間長度則無明顯差異。

表七為完整資料且信心水準為 95%之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴區間上、下界的錯誤覆蓋機率估計值，結果顯示在不同的模型設定下 F 及 MLE 的信賴區間下界皆有錯誤率不足，且信賴區間上界錯誤率太多的問題；而 BF 則是在某些狀況下會有信賴區間下界錯誤率不足，且信賴區間

上界錯誤率太多的現象；最後 Bt 在信賴區間上、下界的錯誤率的表現是相當平衡的且可以穩定維持在目標值 2.5 附近。

表八為設限率為 0.2 且信心水準為 95% 之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴區間的覆蓋機率估計值，在不同的模型設定下皆可明顯的看出 M 及 Bt 隨著樣本數增大覆蓋機率越來越不足；而 F 及 BF 的覆蓋機率皆隱約有隨著相關性增強而下降的趨勢，其中又以 BF 的覆蓋機率表現較為優異。

表九為設限率為 0.2 且信心水準為 95% 之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴區間的長度估計值，皆隨著樣本數增加以及相關性增強長度都有變短的趨勢。然而可以清楚的看出 M 及 Bt 的信賴區間比 F 及 BF 要來的寬的多。

表十為設限率為 0.2 且信心水準為 95% 之下，F、BF、M 及 Bt 四種信賴上、下界的錯誤覆蓋機率估計值，M 及 Bt 不論在何種模型假設下皆有信賴區間下界錯誤率高且信賴區間上界錯誤率不足的情形；而 F 及 BF 在 Frank 及 Clayton 關聯結構函數的模型下，大多數情況都是信賴區間下界錯誤率不足且信賴上界錯誤率高，僅有少部份表現好，而在 Gumbel 關聯結構函數模型下則是一致都有信賴區間下界錯誤率不足且信賴區間上界錯誤率高的狀況。

為釐清本文 M 及 Bt 方法在資料為設限情況之下建構本益比近似信賴區間表現不佳的原因，在此以 Frank 關聯結構函數為例，在完整資料及設限率為 0.2 的條件下比較二元分配模型參數、平均成本、平均壽命以及本

益比估計值的表現。觀察表十一可發現隨著設限率的增加，不論在何種二元分配模型假設下參數估計的標準誤均有加大的現象，此外本文提出的本益比是這些分配參數的一比率，由於比率統計量天性就有偏誤的特性，所以在此本益比不僅點估計值變大偏離了真實值，也有標準誤加大的情況。綜合以上原因使得 M 及 Bt 所建構的信賴區間範圍皆有向真實值右邊偏移的情形，因此導致信賴區間下界錯誤率提高，而覆蓋機率不足的現象。

由上述模擬結果得知，本文提出建構本益比信賴區間方法適用於完整觀測資料，並且建議使用 Bt 法來建構其信賴區間；若資料有設限的情形不論是 M 還是 Bt 均無法有令人滿意的表現，並建議以 BF 方法建構本益比信賴區間。

第五章 實例分析

根據中華民國糖尿病衛教協會的介紹，糖尿病為一種代謝疾病，在正常情況下，身體會將吃進去的醣類食物轉變為葡萄糖，經由血液運送至身體各部位做為能源。而胰島素是胰臟 β 細胞製造的一種荷爾蒙，負責幫助血中的葡萄糖進入細胞，當胰島素作用不佳時，血中的葡萄糖無法進入細胞，於是血糖濃度就會升高，形成糖尿病。而依照病因又可將糖尿病分為如下三型：

I. 第一型糖尿病-胰島素依賴型糖尿病

任何年齡都可能發病，但大多數在 30 歲以前診斷出來。因自我免疫破壞胰臟 β 細胞，導致身體缺乏胰島素。必須每天注射胰島素，並配合適當的飲食與運動，以維持血糖控制。

II. 第二型糖尿病-非胰島素依賴型糖尿病

任何年齡都可能發病，但大多數在 30 歲之後診斷出來。體中胰島素正常製造，但是因為體細胞與胰島素產生阻抗，導致血液中的葡萄糖無法順利進入細胞中使用。在台灣，98%的糖尿病人屬於此類。

III. 其他型糖尿病

續發性糖尿病：因為其他疾病所引起的糖尿病；妊娠性糖尿病：妊娠

期間顯現的糖尿病。

本節參考 Willan 和 Briggs (2006) 的研究，由於高血壓已經被證實容易引發心血管疾病，對於罹患第二型糖尿病的病患而言更是個高風險因子。英國牛津大學糖尿病測試單位 (Diabetes Trials Unit University of Oxford) 於 1977 至 1997 年間，進行了一項名為 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 的研究，將 5102 位首度診斷出罹患第二型糖尿病且具有高血壓問題的病患進行資格篩選，最後有 1138 位患者加入對照組 (不進行血壓控制)，2729 位患者加入處理組 (血壓控制)，觀察控制血壓與否對於第二型糖尿病且具高血壓患者的存活時間是否具有影響性。實驗結果整理如表十二。

本文根據表十二，假設對照組與處理組的成本與效益皆服從韋伯分配，並透過表中平均值與標準誤反推韋伯分配的參數，再假設處理組與對照組病人花費成本與效益二元資料均以 Frank 關聯結構函數作聯結並設定相關係數 kendall's τ 為 0.5 的條件下，分別根據原始樣本數 1138 與 2729 生成半虛擬資料，估計對照組與處理組的本益比並以有母數自助-t 方法建構各自本益比的 95% 信賴區間，結果如表十三。

最後利用 Bonferroni 方法,根據表十三的結果建構 $RCE_{\text{處理組}/\text{對照組}}$ 的 90% 信賴區間為 (0.84, 1.26)，因為此信賴區間包含 1，所以在信心水準為 90% 的情況下，對照組與處理組的成本效益無顯著差異。

第六章 結論及未來研究

本文回顧了過去文獻上關於成本效益評量方法的研究，為了提供更加容易解釋以及比較的前提下，提出了新的評量法則本益比的概念，並提供建構本益比近似信賴區間的方法。

由於本益比為一比率，而比率統計量天性就有估計偏誤的情況，在本文假設成本變數及效益變數皆服從廣義伽瑪分配的條件下，本益比的分子及分母亦為一比率，使得對於估計本益比的偏誤問題變得更為敏感。經由模擬可知在觀測資料為完整的條件下本益比估計量偏誤情況較為輕微，因此大樣本性質方法及有母數自助-t 方法在覆蓋機率上仍有不錯的表現；此外有母數自助-t 方法在信賴區間上、下界錯誤覆蓋率的表現又較大樣本性質方法優異，若考量建構本益比單邊的信賴界限，建議使用有母數自助-t 方法。但是當資料有設限的情況下由於有效樣本數減少，導致偏誤的情況變得嚴重，因此造成大樣本性質方法及自助-t 方法在覆蓋機率以及信賴區間上、下界的錯誤率的表現不理想，故資料為設限情況下，建議使用自助費勒方法建構本益比信賴區間是相對理想的。

即便如此本益比仍然是一個不錯的概念，未來可以嘗試將效益的部分納入存活函數或者生活品質 (QOL) 等概念，由於存活函數與生活品質均

為時間 t 的函數，因此成本亦可考量為某一特定結構的時間相依函數，這樣可以針對不同時間點去看某治療方案在 t 時間點的本益比。

參考文獻

1. Black, W. C. (1990) . The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Medical Decision Making* **10**, 212–214.
2. Briggs, A. H., Mooney, C. Z. and Wonderling, D. E. (1990) . Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine* **18**, 3245-3262.
3. Cox, C., Chu, H., Schneider, M. F. and Munoz, A. (2007) . Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Statistics in Medicine* **26**, 4352-4374.
4. Chaudhary, M. A., Stearns, S. C. (1996) Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: An example from a randomized trial. *Statistics in Medicine* **15**, 1447-1458.
5. Dinh, P. and Zhou, X.H. (2006) . Nonparametric statistical method for cost-effectiveness analyses. *Biometrics* **62**, 576-588.
6. Desu, M. M. and Raghavarao. (2003) . *Nonparametric Statistical Methods for Complete and Censored Data*. Chapman and Hall: New York.
7. Efron, B. and Tibshirani, R. (2003) . *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman and Hall: New York.
8. Gomes, O., Combes, C. and Dussauchoy, A. (2008) . Parameter estimation of the generalized gamma distribution. *Mathematics and Computers in Simulation* **79**, 955-963.
9. Gardiner, J. C., Huebner, M., Jetton, J. and Bradley, C. J. (2001) . On parametric confidence intervals for the cost-effectiveness ratio. *Biometrical Journal* **43**, 283-296.
10. Heitjan, D. F. (2000) . Fieller's method and net health benefits. *Health Economics* **9**, 327-335.

11. Laska, E. M., Meisner, M. and Siegel, C. (1997) . Statistical inference for cost-effectiveness ratios. *Health Economics* **6**, 229–242.
12. Nelsen, R. B. (2006). *An Introduction to Copulas* 2nd ed. Springer Science: New York.
13. Polsky, D., Glick, H. A., Willke, R. and Schulman, K. (1997) . Confidence intervals for cost-effectiveness ratios : A comparison of four method. *Health Economics* **6**, 243-252.
14. Stinnett, A. A., Mullahy, J. (1998) . Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* **18**, 68-80.
15. Stacy, E.W. (1962) . A generalization of the gamma distribution. *Annals of Mathematical Statistics* **33**, 1187-1192.
16. Wang, H. K. and Zhao, H. W. (2008) . A study on confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios. *Biometrical Journal* **50**, 505-514.
17. Willan, A. R., and O'Brien, B. J. (1996) . Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: An application of Fieller's theorem. *Health Economics* **5**, 297-305.
18. Willan, A. R. and Briggs, A. H. (2006) . *Statistical Analysis of Cost-effectiveness Data (Statistics in Practice)*. Wiley: Chichester.
19. Zou, G.Y., Taleban, J. and Hou, C.Y. (2009) . Confidence interval estimation for lognormal data with application to health economics. *Computational Statistics and Data Analysis* **53**, 3755-3746.

附錄 A

關聯結構密度函數推導

A.1 Clayton Copula Density

$$C_{\theta}^{Clayton}(u, v) = \begin{cases} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}}, & \text{if } \theta > 0 \\ uv & \text{if } \theta = 0 \end{cases}$$

當 $\theta > 0$ 時

$$\begin{aligned} c_{\theta}^{Clayton}(u, v) &= \frac{\partial^2}{\partial u \partial v} C_{\theta}^{Clayton}(u, v) \\ &= \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\partial}{\partial v} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial u} \left(-\frac{1}{\theta} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-1} (-\theta) v^{-\theta-1} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial u} \left((u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-1} v^{-\theta-1} \right) \\ &= v^{-\theta-1} \left(-\frac{1}{\theta} - 1 \right) (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-2} (-\theta) u^{-\theta-1} \\ &= (1+\theta)(uv)^{-(1+\theta)} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-2} \end{aligned}$$

因此

$$c_{\theta}^{Clayton}(u, v) = \begin{cases} (1+\theta)(uv)^{-(1+\theta)} (u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1)^{\frac{1}{\theta}-2}, & \text{if } \theta > 0 \\ 1 & \text{if } \theta = 0 \end{cases}$$

A.2 Gumbel Copula Density

$$C_{\theta}^{Gumbel}(u, v) = \begin{cases} \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\}, & \text{if } \theta > 1 \\ 1 & \text{if } \theta = 1 \end{cases}$$

當 $\theta > 1$ 時,

$$c_{\theta}^{Gumbel}(u, v) = \frac{\partial^2}{\partial u \partial v} C_{\theta}^{Gumbel}(u, v) = \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\partial}{\partial v} \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \right)$$

其中

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial v} \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} &= \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \\ &\quad \cdot \left(-\frac{1}{\theta}\right) \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \cdot \theta (-\ln v)^{\theta-1} \left(-\left(\frac{1}{v}\right)\right) \\ &= \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \left(\frac{1}{v}\right) (-\ln v)^{\theta-1} \end{aligned}$$

故

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\partial}{\partial v} \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial u} \left\{ \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \left(\frac{1}{v}\right) (-\ln v)^{\theta-1} \right\} \\ &= \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \left(\frac{1}{u}\right) (-\ln u)^{\theta-1} \\ &\quad \cdot \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \left(\frac{1}{v}\right) (-\ln v)^{\theta-1} \\ &\quad + \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \cdot \left(\frac{1}{\theta} - 1\right) \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-2} \theta \left(\frac{-1}{u}\right) (-\ln u)^{\theta-1} \left(\frac{1}{v}\right) (-\ln v)^{\theta-1} \\ &= \left(\frac{1}{uv}\right) (\ln u \ln v)^{\theta-1} \exp\left\{-\left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right\} \\ &\quad \cdot \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}-2} \left(\theta - 1 + \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right) \end{aligned}$$

因此

$$c_{\theta}^{Gumbel}(u, v) = \begin{cases} \left(\frac{1}{uv} \right) (\ln u \ln v)^{\theta-1} \exp \left\{ - \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta} \right)^{\frac{1}{\theta}} \right\} \\ \cdot \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta} \right)^{\frac{1}{\theta}-2} \left(\theta - 1 + \left((-\ln u)^{\theta} + (-\ln v)^{\theta} \right)^{\frac{1}{\theta}} \right), \text{if } \theta > 1 \\ 0, \text{if } \theta = 1 \end{cases}$$

A.3 Frank Copula Density

$$C_{\theta}^{Frank}(u, v) = \begin{cases} \left(-\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right) \right), \text{if } \theta \neq 0 \\ uv, \text{if } \theta = 0 \end{cases}$$

當 $\theta \neq 0$ 時

$$c_{\theta}^{Frank}(u, v) = \frac{\partial^2}{\partial u \partial v} C_{\theta}^{Frank}(u, v) = \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\partial}{\partial v} \left(-\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right) \right) \right)$$

其中

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial v} \left(-\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right) \right) &= -\frac{1}{\theta} \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right)^{-1} \left(\frac{(e^{-\theta u} - 1)(-\theta)(e^{-\theta v})}{e^{-\theta} - 1} \right) \\ &= \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right)^{-1} \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v})}{e^{-\theta} - 1} \\ &= \frac{(e^{-\theta u} - 1)e^{-\theta v}}{e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v}} \end{aligned}$$

故

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\partial}{\partial v} \left(-\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u} - 1)(e^{-\theta v} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right) \right) \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{(e^{-\theta u} - 1)e^{-\theta v}}{e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v}} \right) \\ &= \frac{-\theta e^{-\theta(u+v)} (e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v}) - (-\theta e^{-\theta(u+v)} + \theta e^{-\theta v})}{(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v})^2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{-\theta e^{-\theta(u+v)} \left(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v} \right) + \theta e^{-\theta(u+v)} \left(e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v} + 1 \right)}{\left(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v} \right)^2} \\
&= \frac{\theta e^{-\theta(u+v)} (1 - e^{-\theta})}{\left(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v} \right)^2}
\end{aligned}$$

因此

$$c_{\theta}^{Frank}(u, v) = \begin{cases} \frac{\theta e^{-\theta(u+v)} (1 - e^{-\theta})}{\left(e^{-\theta} + e^{-\theta(u+v)} - e^{-\theta u} - e^{-\theta v} \right)^2}, & \text{if } \theta \neq 0 \\ 1 & \text{if } \theta = 0 \end{cases}$$

附錄 B

對數本益比 (logRCE) 的變異數推導

$$\begin{aligned}
Var \left(\log \left(\frac{\widehat{E(C)}}{\widehat{E(E)}} \right) \right) &= Var \left(\log(\widehat{E(C)}) - \log(\widehat{E(E)}) \right) \\
&= Var \left(\log \left(\frac{\widehat{\lambda}_1^{2\frac{\widehat{\sigma}_1}{\widehat{\lambda}_1}} e^{\widehat{\beta}_1} \Gamma \left(\widehat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\widehat{\sigma}_1}{\widehat{\lambda}_1} \right)}{\Gamma(\widehat{\lambda}_1^{-2})} \right) - \log \left(\frac{\widehat{\lambda}_2^{2\frac{\widehat{\sigma}_2}{\widehat{\lambda}_2}} e^{\widehat{\beta}_2} \Gamma \left(\widehat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\widehat{\sigma}_2}{\widehat{\lambda}_2} \right)}{\Gamma(\widehat{\lambda}_2^{-2})} \right) \right)
\end{aligned}$$

令

$$\begin{aligned}
g(\underset{\sim}{p}^{(-1)}) &= g(\beta_1, \sigma_1, \lambda_1, \beta_2, \sigma_2, \lambda_2) \\
&= \log \left(\frac{\lambda_1^{2\frac{\sigma_1}{\lambda_1}} e^{\beta_1} \Gamma \left(\lambda_1^{-2} + \frac{\sigma_1}{\lambda_1} \right)}{\Gamma(\lambda_1^{-2})} \right) - \log \left(\frac{\lambda_2^{2\frac{\sigma_2}{\lambda_2}} e^{\beta_2} \Gamma \left(\lambda_2^{-2} + \frac{\sigma_2}{\lambda_2} \right)}{\Gamma(\lambda_2^{-2})} \right)
\end{aligned}$$

$$\text{則 } Var(\log \widehat{RCE}) = Var \left(g \left(\underset{\sim}{p}^{(-1)} \right) \right)$$

利用 Delta-method 可得到 $Var(\log \widehat{RCE})$ 的估計式：

$$\widehat{Var}(\log \widehat{RCE}) = \widehat{D} \widehat{\Sigma}^{(-1)} \widehat{D}'$$

其中 $\hat{D} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_1} & \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_1} & \frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_1} & \frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_2} & \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_2} & \frac{\partial g}{\partial \hat{\lambda}_2} \end{bmatrix}$ ， \hat{D}' 為 \hat{D} 的轉置矩陣。

在此先介紹 *digamma* 函數，其定義為： $\Psi(x) = \frac{d}{dx} \ln \Gamma(x) = \frac{\Gamma'(x)}{\Gamma(x)}$

則 \hat{D} 中各分量推導如下：

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_1} &= \left[\frac{\Gamma(\hat{\lambda}_1^{-2})}{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} e^{\hat{\beta}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)} \right] \left[\frac{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} e^{\hat{\beta}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)}{\Gamma(\hat{\lambda}_1^{-2})} \right] = 1 \\ \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_1} &= \left[\frac{\Gamma(\hat{\lambda}_1^{-2})}{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} e^{\hat{\beta}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)} \right] \left\{ \frac{e^{\hat{\beta}_1}}{\Gamma(\hat{\lambda}_1^{-2})} \left[\frac{\partial \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}}}{\partial \hat{\sigma}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) + \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} \frac{\partial \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)}{\partial \hat{\sigma}_1} \right] \right\} \\ &= \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)} \right] \left\{ \frac{\partial e^{\ln\left(\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}}\right)}}{\partial \hat{\sigma}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) + \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} \int_0^{\infty} t^{\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} - 1} e^{-t} \log(t) dt \frac{1}{\hat{\lambda}_1} \right\} \\ &= \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right)} \right] \left\{ \frac{\partial e^{\frac{2\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} \ln(\hat{\lambda}_1)}}{\partial \hat{\sigma}_1} \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) + \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} - 1} \Psi\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) \Gamma\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) \right\} \\ &= \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}}} \right] \left\{ \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}} \frac{2}{\hat{\lambda}_1} \ln(\hat{\lambda}_1) + \hat{\lambda}_1^{2\frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1} - 1} \Psi\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) \right\} \\ &= \hat{\lambda}_1^{-1} \left[2 \ln(\hat{\lambda}_1) + \Psi\left(\hat{\lambda}_1^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_1}{\hat{\lambda}_1}\right) \right] \end{aligned}$$

$$\frac{\partial g}{\partial \hat{\beta}_2} = - \left[\frac{\Gamma(\hat{\lambda}_2^{-2})}{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} e^{\hat{\beta}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)} \right] \left[\frac{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} e^{\hat{\beta}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)}{\Gamma(\hat{\lambda}_2^{-2})} \right] = -1$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial \hat{\sigma}_2} &= - \left[\frac{\Gamma(\hat{\lambda}_2^{-2})}{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} e^{\hat{\beta}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)} \right] \left\{ \frac{e^{\hat{\beta}_2}}{\Gamma(\hat{\lambda}_2^{-2})} \left\{ \frac{\partial \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}}}{\partial \hat{\sigma}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) + \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} \frac{\partial \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)}{\partial \hat{\sigma}_2} \right\} \right\} \\ &= - \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)} \right] \left\{ \frac{\partial e^{\ln\left(\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}}\right)}}{\partial \hat{\sigma}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) + \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} \int_0^{\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} t^{\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} - 1} e^{-t} \log(t) dt \frac{1}{\hat{\lambda}_2} \right\} \\ &= - \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right)} \right] \left\{ \frac{\partial e^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} \ln(\hat{\lambda}_2)}}{\partial \hat{\sigma}_2} \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) + \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} - 1} \Psi\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) \Gamma\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) \right\} \\ &= - \left[\frac{1}{\hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}}} \right] \left\{ \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}} \frac{2}{\hat{\lambda}_2} \ln(\hat{\lambda}_2) + \hat{\lambda}_2^{2\frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2} - 1} \Psi\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) \right\} \\ &= -\hat{\lambda}_2^{-1} \left[2 \ln(\hat{\lambda}_2) + \Psi\left(\hat{\lambda}_2^{-2} + \frac{\hat{\sigma}_2}{\hat{\lambda}_2}\right) \right] \end{aligned}$$

表一 成本效益平面決策分析表

象限區域	代表意義	決策規則
I	$\Delta_C > 0$ & $\Delta_E > 0$	Δ 在 WTP 下方 T ₁ 優先
	T ₁ 花費較高但效益較高	Δ 在 WTP 上方 T ₀ 優先
II	$\Delta_C > 0$ & $\Delta_E < 0$	T ₀ 優先
	T ₁ 花費較高且效益較低	
III	$\Delta_C < 0$ & $\Delta_E < 0$	Δ 在 WTP 下方 T ₁ 優先
	T ₁ 花費較低且效益較低	Δ 在 WTP 上方 T ₀ 優先
IV	$\Delta_C < 0$ & $\Delta_E > 0$	T ₁ 優先
	T ₁ 花費較低且效益較高	

表二 Bonferroni 方法建構成本效益增量比率信賴區間表

圖四	分子 Δ_C		分母 Δ_E		R	
	L_1	U_1	L_2	U_2	L	U
A	+	+	+	+	L_1/U_2	U_1/L_2
B	+	+	-	-	U_1/U_2	L_1/L_2
C	+	+	-	+	$-\infty$	L_1/L_2
					L_1/U_2	∞
D	-	-	+	+	L_1/L_2	U_1/U_2
E	-	-	-	-	U_1/L_2	L_1/U_2
F	-	-	-	+	$-\infty$	U_1/U_2
					U_1/L_2	∞
G	-	+	+	+	L_1/L_2	U_1/L_2
H	-	+	-	-	U_1/U_2	L_1/U_2
I	-	+	-	+	$-\infty$	∞

表三 三種阿基米德關聯結構函數的生成函數、參數空間與特例比較表

關聯結構	生成函數	參數空間	特例 (獨立)
Clayton	$\frac{1}{\theta}(t^{-\theta} - 1)$	$[-1, \infty) \setminus \{0\}$	$C_0 = \Pi$
Gumbel	$(-\ln t)^\theta$	$[1, \infty)$	$C_1 = \Pi$
Frank	$-\ln \frac{e^{-\theta t} - 1}{e^{-\theta} - 1}$	$\mathbb{R} \setminus \{0\}$	$C_0 = \Pi$

表四 三種阿基米德關聯結構函數的相關係數 θ 與 Kendall's τ 轉換式，及 τ 適用範圍比較表

Copula	Kendall's τ	τ 適用的範圍
Clayton	$\frac{\theta}{\theta + 2}$	$-1 \leq \tau \leq 1$
Gumbel	$1 - \frac{1}{\theta}$	$0 \leq \tau \leq 1$
Frank	$1 - \frac{4}{\theta}(1 - D_1(\theta))$	$-1 \leq \tau \leq 1$

表五 完整資料之下，95%信賴區間的覆蓋機率估計值

Copula	τ	n	F	BF	M	Bt
Frank	0.2	200	92.2 -	95.4	94.6	95.6
		500	93.4 -	92.8 -	95.3	95.5
		1000	93.6	96.3	95.0	95.0
	0.5	200	93.1 -	92.6 -	95.4	94.1
		500	91.8 -	92.6 -	94.4	95.3
		1000	93.8	94.2	94.8	95.5
	0.8	200	91.5 -	95.0	94.6	95.1
		500	92.6 -	94.5	94.4	95.4
		1000	93.9	96.0	95.6	94.6
Clayton	0.2	200	92.6 -	93.2 -	94.6	94.5
		500	93.5 -	97.3 +	94.7	94.8
		1000	93.7	95.0	95.3	95.0
	0.5	200	90.5 -	94.8	94.9	94.2
		500	93.7 -	92.8 -	95.5	95.3
		1000	92.6 -	95.7	96.0	94.7
	0.8	200	91.6 -	94.2	94.8	94.1
		500	93.4 -	96.3	95.0	95.0
		1000	93.6 -	95.1	94.6	95.2
Gumbel	0.2	200	93.1 -	95.6	95.1	94.3
		500	93.9	95.5	95.0	95.2
		1000	93.7	95.4	95.7	95.1
	0.5	200	92.1 -	95.0	94.7	95.3
		500	92.4 -	92.7 -	95.1	94.8
		1000	92.9 -	94.4	95.9	94.3
	0.8	200	91.9 -	96.4 +	94.0	95.1
		500	91.4 -	94.1	95.7	95.7
		1000	93.4 -	96.5 +	94.8	95.7

註：表中以符號+或-分別代表覆蓋機率值是否高或低於預期值 95 兩倍標準差

表六 完整資料之下，95%信賴區間長度估計值

Copula	τ	n	F	BF	M	Bt
Frank	0.2	200	364.85	422.23	401.14	475.50
		500	237.09	228.46	244.69	229.38
		1000	165.95	174.31	172.08	179.33
	0.5	200	344.56	365.15	372.36	468.13
		500	220.49	212.72	230.43	251.11
		1000	155.88	150.04	161.22	169.55
	0.8	200	323.07	351.45	328.21	300.45
		500	204.90	218.29	200.55	209.63
		1000	145.40	149.78	142.72	133.36
Clayton	0.2	200	371.61	386.24	396.19	477.64
		500	237.99	262.61	250.18	222.73
		1000	167.61	169.59	174.82	174.15
	0.5	200	350.57	383.18	386.31	372.30
		500	226.59	223.30	235.82	250.69
		1000	159.64	165.75	166.12	146.83
	0.8	200	328.11	371.78	331.34	301.30
		500	210.55	238.64	206.90	193.05
		1000	150.18	174.31	144.69	144.82
Gumbel	0.2	200	351.48	382.33	366.42	452.44
		500	225.34	222.93	226.92	238.09
		1000	160.24	163.52	159.59	160.75
	0.5	200	319.69	362.03	315.40	353.22
		500	205.24	198.97	199.15	197.11
		1000	146.79	141.03	138.73	134.37
	0.8	200	307.47	355.30	291.03	297.16
		500	196.42	198.07	183.59	177.18
		1000	139.64	146.00	130.14	137.48

表七 完整資料之下，95%信賴區間上、下界的錯誤覆蓋機率估計值

Copula	τ	n	F		BF		M		Bt	
			L	U	L	U	L	U	L	U
Frank	0.2	200	0.5 -	7.3 +	2.3	2.3	0.7 -	4.7 +	2.3	2.1
		500	1.1 -	5.5 +	2.4	4.8 +	1.3 -	3.4	2.5	2.0
		1000	0.9 -	5.5 +	1.8	1.9	1.4 -	3.6 +	2.8	2.2
	0.5	200	0.1 -	6.8 +	2.0	5.4 +	0.4 -	4.2 +	3.1	2.8
		500	1.2 -	7.0 +	2.4	5.0 +	1.1 -	4.5 +	3.3	1.4
		1000	0.7 -	5.5 +	1.4 -	4.4 +	1.2 -	4.0 +	2.5	2.0
	0.8	200	0.3 -	8.2 +	0.9 -	4.1 +	1.1 -	4.3 +	2.4	2.5
		500	0.5 -	6.9 +	3.0	2.5	1.3 -	4.3 +	2.3	2.3
		1000	0.6 -	5.5 +	1.6	2.4	0.9 -	3.5	2.9	2.5
Clayton	0.2	200	0.8 -	6.6 +	2.1	4.7 +	1.2 -	4.2 +	2.6	2.9
		500	0.7 -	5.8 +	0.9 -	1.8	1.4 -	3.9 +	2.6	2.6
		1000	1.1 -	5.2 +	1.6	3.4	1.3 -	3.4	2.0	3.0
	0.5	200	0.6 -	8.9 +	2.8	2.4	0.9 -	4.2 +	3.2	2.6
		500	1.1 -	5.2 +	2.2	5.0 +	1.2 -	3.3	2.9	1.8
		1000	1.5	5.9 +	2.3	2.0	1.3 -	2.7	3.0	2.3
	0.8	200	0.2 -	8.2 +	2.0	3.8 +	0.6 -	4.6 +	3.0	2.9
		500	0.7 -	5.9 +	1.0 -	2.7	0.6 -	4.4 +	2.1	2.9
		1000	0.7 -	6.4 +	2.7	2.2	0.9 -	4.5 +	2.4	2.4
Gumbel	0.2	200	0.6 -	6.3 +	0.9 -	3.5	0.6 -	4.3 +	3.0	2.7
		500	0.7 -	5.4 +	0.7 -	3.8 +	1.4 -	3.6 +	2.6	2.2
		1000	0.5 -	5.8 +	1.9	2.7	1.3 -	3.0	1.9	3.0
	0.5	200	0.5 -	7.4 +	1.6	3.4	1.6	3.7 +	2.8	1.9
		500	0.6 -	7.0 +	2.2	5.1 +	1.3 -	3.6 +	2.8	2.4
		1000	0.6 -	6.5 +	1.8	3.8 +	1.4 -	2.7	2.3	3.4
	0.8	200	0.4 -	7.7 +	1.6	2.0	1.5	4.5 +	2.4	2.5
		500	0.5 -	8.1 +	2.3	3.6 +	1.2 -	3.1	2.5	1.8
		1000	0.4 -	6.2 +	1.7	1.8	1.3 -	3.9 +	1.7	2.7

註：表中以符號+或-分別代表錯誤覆蓋機率值是否高或低於預期值 2.5 兩倍標準差

表八 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間的覆蓋機率估計值

Copula	τ	n	F	BF	M	Bt
Frank	0.2	200	92.1 -	94.3	73.8 -	81.5 -
		500	93.5 -	94.1	30.5 -	31.0 -
		1000	95.2	93.5 -	3.8 -	2.0 -
	0.5	200	87.2 -	95.7	77.1 -	60.6 -
		500	90.3 -	95.1	28.1 -	19.3 -
		1000	88.5 -	91.5 -	4.7 -	2.9 -
	0.8	200	81.7 -	91.0 -	83.1 -	60.8 -
		500	82.7 -	93.0 -	40.6 -	42.0 -
		1000	75.8 -	88.2 -	9.6 -	6.1 -
Clayton	0.2	200	92.1 -	95.4	73.2 -	45.0 -
		500	93.6	94.7	35.4 -	21.6 -
		1000	94.8	92.9 -	6.5 -	3.4 -
	0.5	200	88.8 -	91.6 -	75.6 -	51.3 -
		500	92.1 -	92.4 -	26.6 -	19.7 -
		1000	93.3 -	93.6 -	4.1 -	0.7 -
	0.8	200	87.1 -	92.4 -	74.5 -	57.6 -
		500	86.8 -	90.0 -	30.3 -	22.9 -
		1000	84.5 -	88.3 -	5.3 -	2.8 -
Gumbel	0.2	200	90.9 -	92.9 -	70.3 -	64.4 -
		500	92.7 -	94.2	30.2 -	12.2 -
		1000	92.2 -	95.0	3.9 -	1.3 -
	0.5	200	84.1 -	94.0	70.3 -	56.3 -
		500	93.2 -	89.7 -	30.2 -	22.5 -
		1000	76.1 -	81.7 -	3.9 -	3.1 -
	0.8	200	79.4 -	87.1 -	77.9 -	68.2 -
		500	73.0 -	80.4 -	43.0 -	29.6 -
		1000	62.3 -	71.9 -	1.3 -	10.9 -

註：表中以符號+或-分別代表覆蓋機率值是否高或低於預期值 95 兩倍標準差

表九 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間長度估計值

Copula	τ	n	F	BF	M	Bt
Frank	0.2	200	385.57	431.80	756.07	810.75
		500	246.91	246.70	439.52	449.40
		1000	175.33	176.09	306.19	231.94
	0.5	200	342.16	414.16	860.62	635.13
		500	223.14	232.50	513.74	461.89
		1000	159.23	156.65	346.99	362.73
	0.8	200	310.14	344.59	822.26	847.29
		500	204.24	226.90	476.27	533.28
		1000	144.33	152.19	319.64	354.92
Clayton	0.2	200	394.44	454.45	674.06	659.78
		500	250.09	270.27	400.05	332.52
		1000	177.88	167.28	280.41	269.34
	0.5	200	360.76	362.90	770.41	933.04
		500	233.36	228.06	461.48	445.25
		1000	166.03	166.31	319.10	263.79
	0.8	200	331.46	364.26	733.37	882.62
		500	210.50	213.72	431.16	475.24
		1000	151.35	152.43	295.78	291.97
Gumbel	0.2	200	355.51	360.60	707.71	965.77
		500	229.93	236.76	423.32	410.62
		1000	163.47	168.57	294.26	277.80
	0.5	200	305.02	336.77	598.07	574.90
		500	197.95	209.22	354.27	415.01
		1000	140.22	135.49	246.59	235.50
	0.8	200	287.35	299.65	499.05	589.71
		500	185.71	187.82	303.92	298.61
		1000	132.61	135.37	208.84	215.65

表十 設限率為 0.2 之下，95%信賴區間上、下界的錯誤覆蓋機率估計值

Copula	τ	n	F		BF		M		Bt	
			L	U	L	U	L	U	L	U
Frank	0.2	200	0.5 -	7.4 +	2.5	3.2	25.8 +	0.4 -	18.4 +	0.1 -
		500	1.0 -	5.5 +	2.7	3.2	69.5 +	0.0 -	69.0 +	0.0 -
		1000	1.4 -	3.4	4.8 +	1.7	96.2 +	0.0 -	98.0 +	0.0 -
	0.5	200	0.4 -	12.4 +	0.8 -	3.5	22.8 +	0.1 -	39.4 +	0.0 -
		500	0.0 -	9.7 +	0.7 -	4.2 +	71.9 +	0.0 -	80.7 +	0.0 -
		1000	0.0 -	11.5 +	0.8 -	7.7 +	95.3 +	0.0 -	97.1 +	0.0 -
	0.8	200	0.1 -	18.2 +	0.4 -	8.6 +	16.8 +	0.1 -	39.1 +	0.0 -
		500	0.0 -	17.3 +	0.8 -	6.2 +	59.4 +	0.0 -	58.0 +	0.0 -
		1000	0.1 -	24.1 +	0.0 -	11.8 +	90.4 +	0.0 -	93.9 +	0.0 -
Clayton	0.2	200	0.7 -	7.2 +	2.8	1.8	26.8 +	0.0 -	55.0 +	0.0 -
		500	1.2 -	5.2 +	3.7 +	1.6	64.6 +	0.0 -	78.4 +	0.0 -
		1000	2.0	3.2	4.7 +	2.4	93.5 +	0.0 -	96.6 +	0.0 -
	0.5	200	0.4 -	10.8 +	1.1 -	7.3 +	24.3 +	0.1 -	48.5 +	0.2 -
		500	0.2 -	7.7 +	1.7	5.9 +	73.4 +	0.0 -	80.3 +	0.0 -
		1000	0.4 -	6.3 +	1.7	4.7 +	95.9 +	0.0 -	99.3 +	0.0 -
	0.8	200	0.1 -	12.8 +	1.4 -	6.2 +	25.5 +	0.0 -	42.4 +	0.0 -
		500	0.1 -	13.1 +	0.3 -	9.7 +	69.7 +	0.0 -	77.1 +	0.0 -
		1000	0.1 -	15.4 +	0.1 -	11.6 +	94.7 +	0.0 -	97.2 +	0.0 -
Gumbel	0.2	200	0.5 -	8.6 +	0.9 -	6.2 +	31.8 +	0.0 -	35.6 +	0.0 -
		500	0.5 -	6.8 +	1.3 -	4.5 +	76.8 +	0.0 -	87.8 +	0.0 -
		1000	0.6 -	7.2 +	1.4 -	3.6 +	97.9 +	0.0 -	98.7 +	0.0 -
	0.5	200	0.0 -	15.9 +	0.7 -	5.3 +	29.4 +	0.3 -	43.6 +	0.1 -
		500	0.1 -	16.7 +	0.0 -	10.3 +	69.8 +	0.0 -	77.5 +	0.0 -
		1000	0.0 -	23.9 +	0.0 -	18.3 +	96.1 +	0.0 -	96.9 +	0.0 -
	0.8	200	0.1 -	20.5 +	0.4 -	12.5 +	21.8 +	0.3 -	29.8 +	0.1 -
		500	0.0 -	27.0 +	0.0 -	19.6 +	57.0 +	0.0 -	70.4 +	0.0 -
		1000	0.0 -	37.7 +	0.0 -	28.1 +	87.0 +	0.0 -	89.1 +	0.0 -

註：表中以符號+或-分別代表錯誤覆蓋機率值是否高或低於預期值 2.5 兩倍標準差

表十一 Frank 關聯結構函數聯結二元廣義伽瑪模型下的參數及平均成本、存活時間及本益比估計表

τ	n	設限率	β_1		σ_1		λ_1		β_2		σ_2		λ_2		θ		Cost		Effectiveness		RCE	
			est	se	est	se	est	se	est	se	est	se	est	se	est	se	est	se	est	se	est	se
0.2	200	0.0	7.77	0.24	2.04	0.14	1.07	0.18	2.42	0.06	0.53	0.04	1.06	0.18	1.22	0.45	4677.92	740.39	9.84	0.39	475.40	75.43
		0.2	8.51	0.34	2.01	0.26	1.25	0.31	2.46	0.08	0.55	0.05	0.89	0.25	2.64	0.51	8181.40	1871.83	10.66	0.49	767.54	173.44
	500	0.0	8.02	0.14	2.00	0.08	1.00	0.11	2.39	0.04	0.56	0.02	0.97	0.12	1.62	0.28	6089.42	596.89	9.81	0.25	620.90	60.52
		0.2	8.09	0.17	2.12	0.11	0.91	0.13	2.44	0.04	0.56	0.03	0.80	0.12	2.67	0.32	7964.75	1113.17	10.76	0.30	740.35	101.60
	1000	0.0	7.87	0.11	2.15	0.06	0.96	0.08	2.44	0.03	0.55	0.02	0.95	0.09	2.07	0.20	6269.02	489.68	10.27	0.18	610.26	47.03
		0.2	8.49	0.12	1.95	0.08	1.13	0.10	2.47	0.03	0.55	0.02	0.96	0.10	2.10	0.22	8423.69	728.33	10.66	0.21	790.15	67.51
0.5	200	0.0	8.19	0.21	1.91	0.13	1.31	0.18	2.43	0.07	0.59	0.04	1.06	0.19	6.30	0.61	5277.39	716.56	9.96	0.41	529.75	64.25
		0.2	8.10	0.27	2.39	0.20	0.87	0.20	2.54	0.07	0.54	0.05	1.17	0.23	7.93	0.76	11193.06	3408.23	10.75	0.47	1041.62	304.07
	500	0.0	8.10	0.14	1.93	0.08	1.07	0.12	2.48	0.04	0.52	0.02	1.07	0.12	6.48	0.38	5854.15	533.38	10.37	0.23	564.62	47.34
		0.2	8.43	0.17	1.98	0.12	1.19	0.15	2.49	0.04	0.52	0.03	0.89	0.14	5.54	0.40	7715.26	974.90	11.03	0.29	699.47	83.78
	1000	0.0	7.69	0.11	2.14	0.06	0.89	0.08	2.46	0.03	0.52	0.02	1.09	0.08	5.73	0.26	5543.90	443.39	10.18	0.17	544.68	41.11
		0.2	8.50	0.12	1.88	0.09	1.27	0.11	2.49	0.03	0.53	0.02	1.03	0.09	6.36	0.30	7206.93	597.27	10.60	0.20	679.88	52.50
0.8	200	0.0	8.06	0.20	2.14	0.13	1.06	0.17	2.45	0.05	0.53	0.03	0.91	0.17	18.19	1.29	6825.74	1056.09	10.52	0.34	648.91	89.07
		0.2	8.23	0.20	2.15	0.13	0.91	0.16	2.54	0.05	0.55	0.03	0.98	0.15	19.58	1.51	9311.64	1867.00	11.32	0.42	822.49	147.25
	500	0.0	8.14	0.13	2.03	0.08	1.15	0.11	2.45	0.03	0.53	0.02	0.89	0.10	18.18	0.82	6233.08	562.20	10.57	0.21	589.76	46.76
		0.2	8.20	0.13	2.06	0.10	0.98	0.12	2.54	0.03	0.50	0.03	1.15	0.13	19.95	1.01	7826.00	1020.71	10.84	0.25	721.66	84.87
	1000	0.0	7.80	0.09	2.16	0.05	0.86	0.07	2.43	0.02	0.54	0.01	0.96	0.07	18.20	0.57	6483.88	489.89	10.23	0.15	633.84	43.11
		0.2	8.14	0.10	2.22	0.07	0.92	0.08	2.51	0.03	0.55	0.02	0.99	0.09	19.40	0.66	9170.58	993.82	11.00	0.20	834.06	81.46

表十二 血壓控制與否，對於第二型糖尿病患存活時間研究（UKPDS）整

合統計表

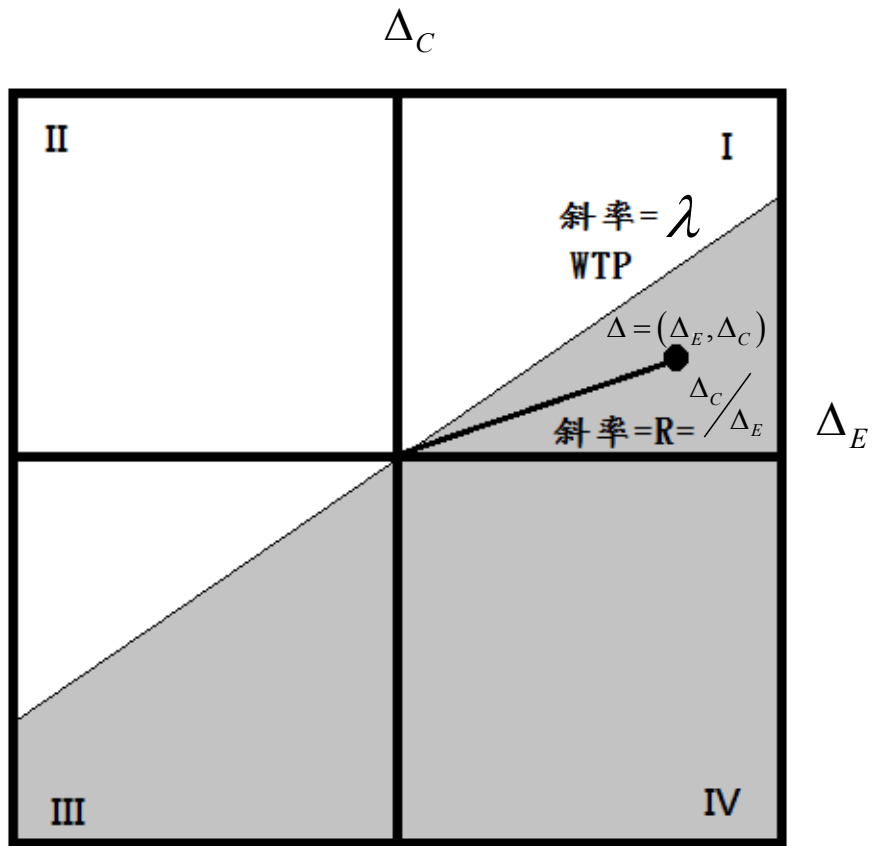
	Mean	SE	Lower 95% limit	Upper 95% limit
Control Group				
Effect(yr)	10.3	0.17	9.97	10.64
Cost(£)	6145	434	5294	6996
Treatment Group				
Effect(yr)	10.63	0.12	10.41	10.69
Cost(£)	6381	309	5775	6987
Difference				
Effect(yr)	0.33	0.21	-0.08	0.73
Cost(£)	236	533	-808	1280
ICER	720	N/A	N/A	N/A
INB*	6319	4169	-1853	14490

*For $\lambda = \text{£}20\,000$ per year of life gained

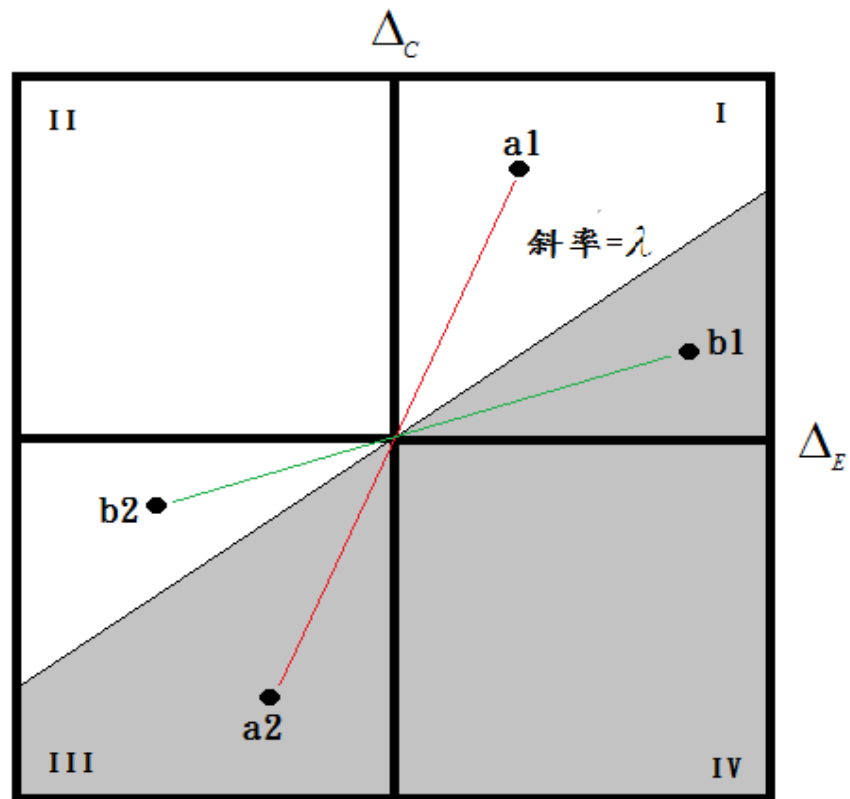
表十三 使用自助-t 法建構處理組（控制血壓）及對照組（不控制血壓）

的 95%本益比信賴區間

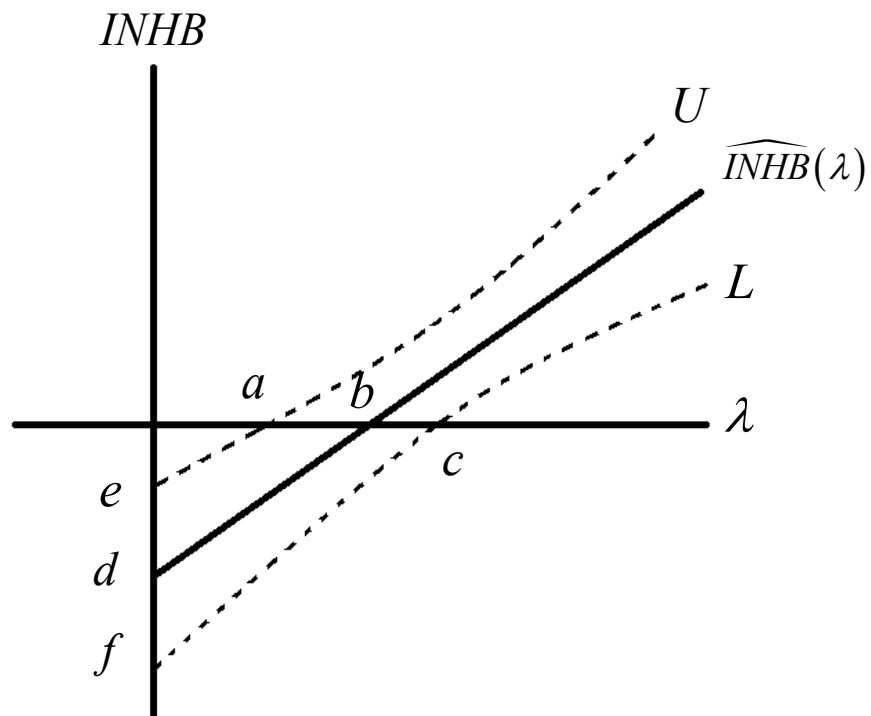
	\widehat{RCE}	95%信賴區間下界	95%信賴區間上界
對照組	565.36	506.46	646.45
處理組	588.85	545.75	639.83



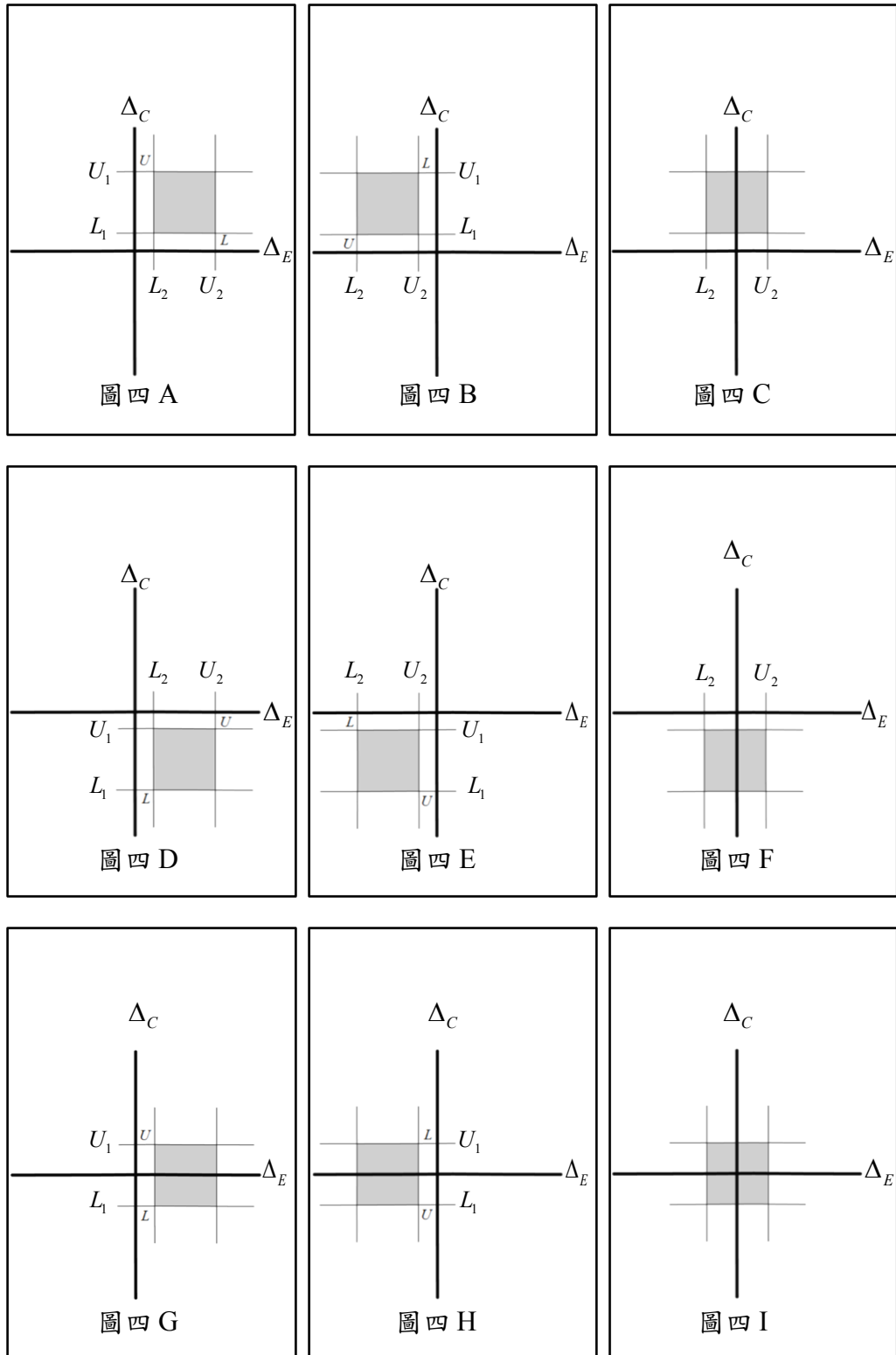
圖一 成本效益平面



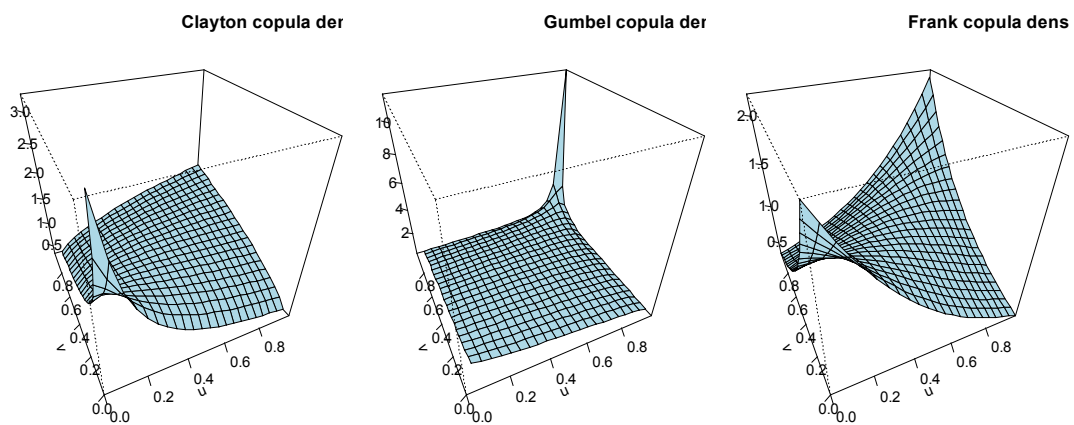
圖二 成本效益增量比率錯誤決策圖



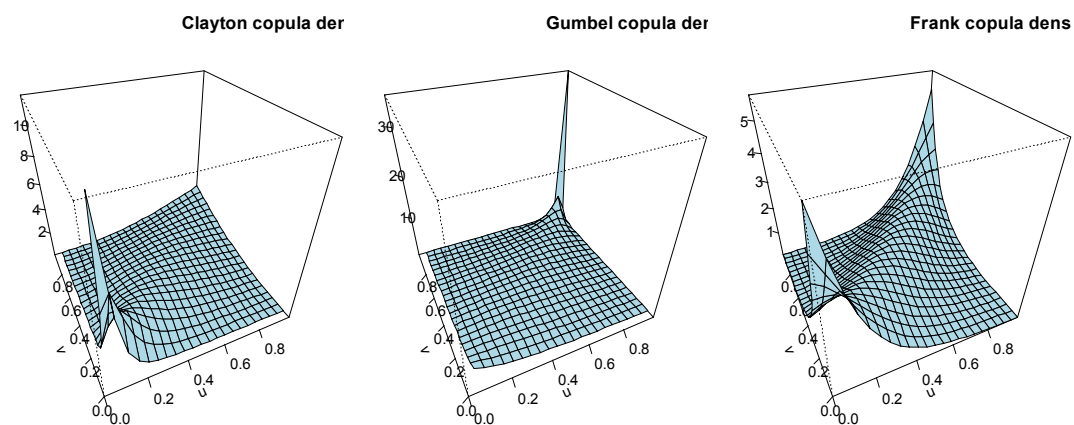
圖三 淨健康利益增量函數示意圖



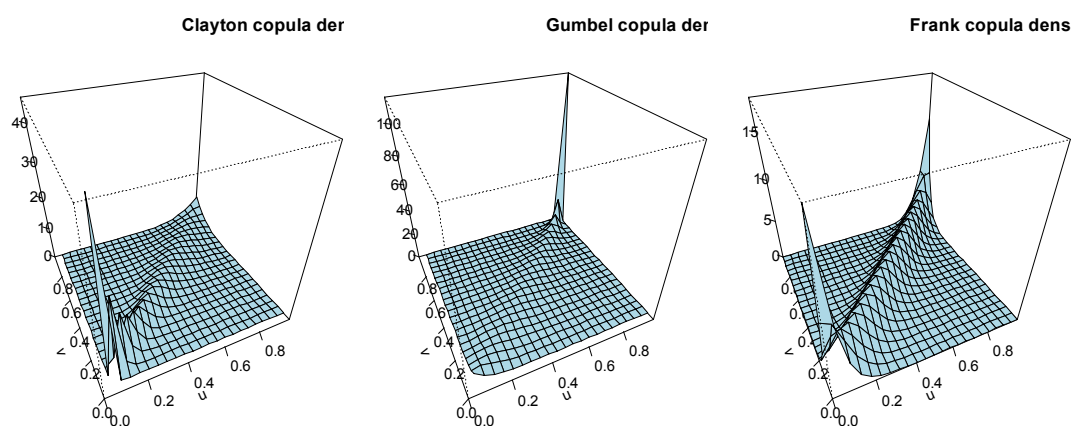
圖四 Bonferroni 方法建構成本效益增量比率信賴區間示意圖



圖五 Kendall's τ 為 0.2, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖



圖六 Kendall's τ 為 0.5, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖



圖七 Kendall's τ 為 0.8, 三種阿基米德關聯結構密度函數圖