

國立中央大學

統計研究所
碩士論文

右設限存活資料之下每日可服劑量之研究

研究生：革惠雯

指導教授：陳玉英 博士

中華民國 89 年 6 月 13 日

摘要

在毒物學的研究中，每日可服劑量（ Allowable Daily Intakes ；簡稱 ADI ）的決定是一項重要的課題，因為每日服用劑量若超過一定的安全劑量，則容易產生毒性反應。本文探討如何就多組符合韋伯分配之比例危險模型的存活資料，根據最高可容忍毒性反應所訂定的額外反應估計標竿劑量。此外，本文藉分析一個實驗的資料，說明本方法之應用，並且模擬研究額外反應、韋伯分配的形態參數、尺度參數、比例危險模型中的參數以及設限機率對於標竿劑量估計的影響。

目 錄

第一章	緒論	1
第二章	文獻回顧	4
2.1	標竿劑量	4
2.2	韋伯分配	5
2.3	比例危險模型	8
第三章	統計方法	10
3.1	韋伯比例危險模型下的標竿劑量	10
3.2	完整資料	12
3.3	非完整資料	14
第四章	實例分析	17
第五章	模擬研究	19
5.1	模擬方法	19
5.2	模擬結果	20
第六章	結論和未來可行之研究	22
參考文獻	36

圖目錄

- 圖 1. X-放射線劑量資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計 ..23
- 圖 2. X-放射線劑量資料之對數累積危險函數估計23
- 圖 3. X-放射線劑量資料之形態參數95%信賴區間24
- 圖 4. X-放射線劑量資料中對照組之機率密度函數24

表目錄

表 1. 雌性 RFM 老鼠照射五種不同劑量的 X-放射線 之死亡天數	25
表 2. X-放射線與白血球過多症資料配適韋伯分配之 統計量	27
表 3. X-放射線與白血球過多症資料相對危險之估計 ..	27
表 4. X-放射線與白血球過多症資料額外反應訂定與 其相對之標竿劑量和相對危險	27

劑量水準: $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 100, d_3 = 150, d_4 = 300$

表 5-1. 完整資料之標竿劑量估計	28
表 5-2. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.3	29
表 5-3. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.5	30
表 5-4. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.7	31

劑量水準: $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 80, d_3 = 110, d_4 = 140$

表 6-1. 完整資料之標竿劑量估計	32
表 6-2. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.3	33
表 6-3. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.5	34
表 6-4. 右設限資料之標竿劑量估計 : 設限機率=0.7	35

第一章 緒論

在毒物的研究中，每日可服劑量（ Allowable Daily Intakes ；簡稱 ADI ）的決定是一項重要的課題，因為每日服用之毒物若超過此一安全劑量，則可能產生毒性反應。為估計毒物的 ADI，毒物學研究經常執行臨床試驗或動物實驗，藉以從事數個漸增毒物劑量水準和一個零劑量對照組的比較。

傳統上估計 ADI 的方法是先利用檢定方法鑑別與對照組沒有顯著差異的最高劑量水準（ no-observed-effect level ；簡稱 NOEL ），然後根據美國食品藥物管理署（ Food and Drug Administration ；簡稱 FDA ）的傳統作法，應用安全因子（ Safety Factor ）調整 NOEL，得到 ADI 之估計值。而安全因子隨實驗資料而有所不同，簡述如下：

1. 若有完整的人體實驗資料，則安全因子為 0 ；
2. 若缺乏完整的人體實驗資料或只有完整的動物實驗資料，則安全因子為 100 ；
3. 若沒有完整的人體實驗資料，也沒有完整的動物實驗資料，則安全因子為 1000。

若安全因子為 0 時，NOEL 即為 ADI；若安全因子不為 0 時，則 NOEL 必須除以安全因子得到 ADI，以便應用於人體。此一方法之缺點是

當樣本數較少時，檢定之檢定力不高，結果經常高估 NOEL。此外，NOEL 的鑑別與實驗中劑量水準的配置有關，若處理組的劑量水準配置過高，檢定結果為研究中的最低劑量水準顯著異於對照組，此時，無法得知 NOEL，亦無法估計 ADI，所以必須重新執行實驗。此舉將增加研究成本，並且降低研究效率。假如配置之劑量水準過低，檢定結果是研究中最高劑量水準與對照組沒有差異，則 NOEL 為此一實驗之最高劑量水準。然而真正的 NOEL 有可能高於研究中的劑量水準，造成 ADI 的低估。所以 Crump (1984) 建議配置劑量反應之迴歸模型，然後根據最高可容忍毒性反應所訂定的額外風險 (extra risk) 或額外反應 (extra response)，求出標竿劑量 (Benchmark dose ; 簡稱 BD)。此一標竿劑量之應用適合於離散型或連續型之劑量反應資料。

在臨床試驗或動物實驗中，若觀察值為受測者之存活時間或產生毒性之反應時間，則受測者在實驗結束之前可能尚未死亡或產生毒性反應，因此，經常得到右方設限的存活時間 (right-censored survival time)。本文在存活時間服從韋伯分配 (Weibull distribution)，並且配適比例危險模型 (Proportional hazards model) 情形下，估計 ADI 之標竿劑量，並且提供此標竿劑量的信賴下限 (confidence lower

bound)。

本文第二章簡要介紹標竿劑量、韋伯分配和比例危險模型。在第三章中，則根據具韋伯分配的完整資料和右方設限存活資料，配適比例危險模型，然後根據額外反應的設定，求出 ADI 之標竿劑量。第四章藉分析一個實例的資料，說明本方法之應用。第五章模擬研究額外反應的設定、韋伯分配的形態參數和尺度參數以及比例危險模型中參數對於 ADI 標竿劑量估計之影響。最後在第六章綜合上述研究所得，加以結論，並且討論未來可行之研究。

第二章 文獻回顧

2.1 標竿劑量 (Benchmark dose)

(1) 離散型資料

在毒物學中，經常為比較 k 個漸增劑量水準的處理組和一個零劑量對照組而執行臨床試驗或動物實驗，若實驗中第 i 組具有 n_i 個實驗對象，其中 X_i 個對象具有研究中的毒性反應。假設 $P(d)$ 是在劑量水準為 d 之下，實驗對象產生毒性（死亡或疾病發生）的機率。若能建構 $P(d)$ 模式，則可定義額外風險（extra risk）為

$$\frac{P(d) - P(0)}{1 - P(0)}。$$

此一額外風險為一相對的風險測量值。當劑量由 0 增為 d 時，實驗對象產生毒性機率之增加量相對於由零劑量水準至完全產生毒性的機率增加量。在額外風險的設定下，求得可容忍毒性反應之安全劑量即為標竿劑量。但是，為提供此一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。

(2) 連續型資料

若能根據連續型的反應值大小定義“毒物產生”及“毒物未產生”二類，即可將連續型資料改變為離散型資料。不過，此舉將會喪失許多珍貴的資訊。

針對連續型反應變數，令 $m(d)$ 為劑量水準 d 之下劑量反應的平均值。則可定義額外反應 (extra response) 為

$$\frac{m(d) - m(0)}{m(0)}。$$

此時，額外反應表示 d 劑量水準時的平均反應值和零劑量水準之下的平均反應值之相對增加量。在一定的額外反應限制之下，所求之最大劑量水準即為標竿劑量。

2.2 韋伯分配 (Weibull Distribution)

假設 $T (\geq 0)$ 為觀測到事件發生的存活時間，其機率密度函數 (pdf) 為 $f(t)$ ，累積分配機率為

$$F(t) = P(T > t)$$

則 T 的存活函數 (survival function) 為

$$S(t) = P(T > t)$$

此時， T 的危險函數 (hazard function) 為

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}。$$

若危險函數為

$$h(t) = I g t^{g-1}$$

則對應之分配是尺度參數為 I , 形態參數為 g 的韋伯分配, 記作 T

$\sim W(I, g)$ 。隨機變數 T 的存活函數為

$$S(t) = \exp(-I t^g)$$

而其機率密度函數為

$$f(t) = I g t^{g-1} \exp(-I t^g) \quad .$$

令 $H(t)$ 為累積危險函數, 即 $H(t) = \int_0^t h(s) ds$ 。則

$$\ln H(t) = \ln\{-\ln S(t)\} = \ln I + g \ln t$$

所以韋伯分配的對數累積函數與對數時間的圖呈一直線。由此圖可略判 T 是否服從韋伯分配。此外, 當 $g > 1$ 時, 危險函數是一個遞增函數, 當 $g < 1$ 時, 危險函數是一個遞減函數, 而當 $g = 1$ 時, 危險函數為常數, 亦即為指數分配。

若將存活時間 T 配適一對數線性模型 (log-linear model)

$$\ln T = \mu + \sigma W ,$$

其中 μ 為截距參數 (intercept parameter), σ 為尺度參數 (scale parameter), 並且 W 服從極值分配 (extreme value distribution), 其機率密度函數為

$$f_w(w) = \exp(w - e^w) ,$$

其存活函數為

$$S_w(w) = \exp(-e^w)。$$

此時，

$$\begin{aligned} S_T(t) &= P(T \geq t) \\ &= P(W \geq \frac{\ln t - \mu}{\sigma}) \\ &= \exp[-\exp\{\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\}] \end{aligned}$$

所以，在服從尺度參數為 λ 和形態參數為 γ 的韋伯分配下，令

$I = \exp(-m/s)$ 和 $s = 1/g$ ，則對數線性模型為

$$\ln T = \frac{1}{\gamma}[-\ln \lambda + W]，$$

令 $Y = \ln T$ ，則 Y 的存活函數為

$$S_Y(y) = \exp(-\lambda e^{\gamma y})。$$

而 Y 的機率密度函數為

$$f_Y(y) = (1/s) \exp[(y - m)/s - \exp[(y - m)/s]]$$

存活函數為

$$S_Y(y) = \exp\{-\exp[(y - m)/s]\}。$$

2.3 比例危險模型 (Proportional hazards model)

分析存活時間資料時，經常伴隨與存活時間相關的解釋變數，如病人的背景資料 (性別、年齡層等) 和服用的劑量水準等。假設為

$h(t | \mathbf{Z})$ 為具有 p 個危險因子 $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_p)'$ 的危險函數，根據 Cox (1972) 所提的比例危險模型 (Proportional hazards model; 亦稱 Cox regression model) 得知

$$h(t | \mathbf{Z}) = h_0(t)c(\mathbf{b}'\mathbf{Z})$$

其中 $h_0(t)$ 為基準危險函數 (baseline hazard function)， $\mathbf{b} = (\mathbf{b}_1, \dots, \mathbf{b}_p)'$ 是未知參數。因為 $h(t | \mathbf{Z}) \geq 0$ ，所以，一般常用

$$\begin{aligned} c(\mathbf{b}'\mathbf{Z}) &= \exp(\mathbf{b}'\mathbf{Z}) \\ &= \exp\left(\sum_{k=1}^p \mathbf{b}_k Z_k\right) \circ \end{aligned}$$

而在韋伯分布之下的比例危險模型中，存活函數為

$$S(t) = \exp\{-\exp(\beta^t \mathbf{Z}) \lambda t^\gamma\} \circ$$

將存活時間 T 及其危險因子 $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_p)'$ 配適對數線性模型：

$$\ln T = \mu + \alpha_1 Z_1 + \alpha_2 Z_2 + \dots + \alpha_p Z_p + \sigma W$$

其中 μ 為截距參數， σ 為尺度參數， $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p$ 為變數 Z_1, \dots, Z_p 的係數，並且 W 服從極值分配；此時，

$$\begin{aligned} S_T(t) &= P(T \geq t) \\ &= \exp\left[-\exp\left\{\frac{\ln t - \mu - \alpha^t \mathbf{Z}}{\sigma}\right\}\right], \end{aligned}$$

令 $\mathbf{l} = \exp(-\mathbf{m}/\mathbf{s})$ ， $\mathbf{s} = 1/\mathbf{g}$ 和 $\beta_j = -\alpha_j / \sigma$ ， $j = 1, 2, \dots, p$ ，則在韋伯比例危險模型下，存活時間 T 服從對數線性模型

$$\ln T = \frac{1}{\gamma} [-\ln \lambda - \beta^t \mathbf{Z} + W] \circ$$

若多組存活資料符合韋伯分配之比例危險模型，則此多組韋伯分配的資料具有相同的形態參數，但是可能具有不同的尺度參數。此外，其對數累積危險函數與對數時間的圖呈平行之直線。因此，可藉此圖判讀韋伯比例危險模型的合適性。

第三章 統計方法

3.1 韋伯比例危險模型下的標竿劑量

劑量反應研究中，假設觀察所得為服用數個漸增劑量水準處理組與一零劑量對照組的存活反應時間。若實驗中每一組的存活時間皆服從具相同形態參數的韋伯分配，則可配適比例危險模型。假設劑量水準為研究中的危險因子，則模型表為

$$\begin{aligned}h(t | d) &= h_0(t)\exp(\mathbf{b}d) \\ &= \mathbf{l}gt^{g-1}\exp(\mathbf{b}d)\end{aligned}$$

其中 $h_0(t)$ 為基準危險函數，即劑量水準為零的對照組危險函數； \mathbf{l} 和 \mathbf{g} 分別為對照組的尺度及形態參數，而 \mathbf{b} 為未知參數。

假設在劑量水準為 d 的存活時間 T 服從韋伯分配 $W(\mathbf{l}, \mathbf{g})$ ，由第二章的 2.3 小節得知

$$\ln T = \mathbf{m} + \mathbf{a}d + \mathbf{s}\varepsilon \quad (3.1)$$

其中 $\mathbf{l} = \exp(-\mathbf{m}/\mathbf{s})$ ， $\mathbf{g} = \mathbf{s}^{-1}$ ， $\mathbf{b} = -\mathbf{a}/\mathbf{s}$ ，而 ε 為服從標準極值分配的隨機變數。根據 (3.1) 定義

$$m(d) = \mathbf{m} + \mathbf{a}d,$$

因為存活時間會因毒物劑量水準的增加而減少，所以定義額外反應為

$$\frac{m(0) - m(d)}{m(0)} = -\frac{ad}{m}。$$

假設額外反應為一常數 c ，則標竿劑量 d^* 滿足

$$-\frac{ad^*}{m} = c，$$

亦即

$$d^* = -c \frac{m}{a}。$$

代入韋伯比例危險模式之相關參數，得知

$$d^* = -\frac{c}{b} \ln I$$

此時，標竿劑量組與零劑量對照組的相對危險（relative risk）為

$$\begin{aligned} \frac{h(t|d)}{h_o(t)} &= \exp(\mathbf{b}d^*) \\ &= \exp[(-\mathbf{a}/\mathbf{s}) * d^*] \\ &= I^{-c} \end{aligned}$$

可知標竿劑量與形態參數 γ 無關，標竿劑量與零劑量對照組的相對危險亦與 γ 無關。

額外反應是根據我們所能容忍的毒性而訂定，其設定是為求在可容忍毒性反應之下最高毒物劑量水準，亦即標竿劑量。若毒物的毒性不強，則額外反應之限制可訂得較為寬鬆，亦即 c 值可以較大；相反的，若毒物的毒性較強，則額外反應的設定必須較為嚴謹，所以 c 值可訂為較小之值。一般而言， c 值約在 0.01 到 0.10 之間

(Crump,1984)。

下述兩節分別就完整和不完整觀測資料，研究標竿劑量 d^* 的最大概似估計式 (Maximum likelihood estimator) 及其 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下限。

3.2 完整資料

令 n_0, n_1, \dots, n_k 分別為零劑量對照組和其他 k 組漸增劑量水準 (處理組) 之下的實驗對象個數。又令第 i 組的第 j 個存活時間變數為 T_{ij} , $j = 0, 1, \dots, n_i$, $i = 1, 2, \dots, k$ 。在韋伯分配假設下，當 $T_{ij} = t_{ij}$ 時，相關參數的概似函數 (Likelihood function) 為

$$\begin{aligned} L &= \prod_{i=0}^k \prod_{j=1}^{n_i} h(t_{ij}; d_i) S(t_{ij}; d_i) \\ &= \prod_{i=0}^k \prod_{j=1}^{n_i} \{ [I \exp(\mathbf{b}d_i) \mathbf{g}_{ij}^{g-1}] \exp[-I \exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^g] \} \end{aligned}$$

所以，對數概似函數為

$$l = \ln L = \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} \{ \ln [I \exp(\mathbf{b}d_i) \mathbf{g}_{ij}^{g-1}] - I \exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^g \}$$

且

$$\begin{aligned} \frac{\partial l}{\partial I} &= \frac{1}{I} \sum_{i=0}^k [n_i] - \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^g] \\ \frac{\partial l}{\partial \mathbf{b}} &= \sum_{i=1}^k [n_i d_i] - I \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^g d_i] \\ \frac{\partial l}{\partial \mathbf{g}} &= \frac{1}{\mathbf{g}} \sum_{i=0}^k [n_i] + \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\ln t_{ij}] - I \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^g \ln t_{ij}] \end{aligned}$$

以數值方法計算出 I 、 \mathbf{b} 和 \mathbf{g} 的最大概似估計量，分別記為 \hat{I} 、 $\hat{\mathbf{b}}$ 和

$\hat{\mathbf{g}}$ 。進一步求得

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I}^2} = -\frac{1}{\mathbf{I}^2} \sum_{i=0}^k [n_i]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b}^2} = -\mathbf{I} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^{\mathbf{g}} d_i^2]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g}^2} = -\frac{1}{\mathbf{g}^2} \sum_{i=0}^k [n_i] - \mathbf{I} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^{\mathbf{g}} (\ln t_{ij})^2]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} = -\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^{\mathbf{g}} d_i]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} = -\sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^{\mathbf{g}} \ln t_{ij}]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} = -\mathbf{I} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) t_{ij}^{\mathbf{g}} d_i \ln t_{ij}]$$

$$\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{I}} = \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} \quad , \quad \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{I}} = \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} \quad , \quad \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{b}} = \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}}$$

得知情報矩陣 (Information matrix) 為

$$\mathbf{I}(\mathbf{I}, \mathbf{b}, \mathbf{g}) = -\mathbf{E} \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I}^2} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{I}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b}^2} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{I}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{b}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g}^2} \end{bmatrix}$$

所以，觀察到的情報矩陣為

$$i(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) = \left[\begin{array}{ccc} -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I}^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{I}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b}^2} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{I}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{b}} & \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g}^2} \end{array} \right] \Bigg|_{\mathbf{I}=\hat{\mathbf{I}}, \mathbf{b}=\hat{\mathbf{b}}, \mathbf{g}=\hat{\mathbf{g}}}$$

因此， $\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{b}}$ 和 $\hat{\mathbf{g}}$ 的共變異數矩陣 (covariance matrix) 之估計式為

$$\hat{\Sigma} = i^{-1}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) = \begin{bmatrix} \text{Var}(\hat{\mathbf{l}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{b}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{g}}) \\ \text{Cov}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{b}}) & \text{Var}(\hat{\mathbf{b}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) \\ \text{Cov}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{g}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) & \text{Var}(\hat{\mathbf{g}}) \end{bmatrix}$$

其中， $i^{-1}(\cdot)$ 為 $i(\cdot)$ 之反矩陣 (inverse matrix)。根據最大概似估計量之不變性，得知標竿劑量之最大概似估計式為

$$\hat{d}^* = -\frac{c}{\hat{\mathbf{b}}} \ln \hat{\mathbf{l}},$$

根據 d 方法得其變異數估計式為

$$\hat{\text{Var}}(\hat{d}^*) = c^2 \left[\left(\frac{1}{\hat{\mathbf{l}} \hat{\mathbf{b}}} \right)^2 \hat{\text{Var}}(\hat{\mathbf{l}}) + \left(\frac{\ln \hat{\mathbf{l}}}{\hat{\mathbf{b}}^2} \right)^2 \hat{\text{Var}}(\hat{\mathbf{b}}) - 2 \left(\frac{\ln \hat{\mathbf{l}}}{\hat{\mathbf{l}} \hat{\mathbf{b}}^3} \right) \hat{\text{Cov}}(\hat{\mathbf{l}}, \hat{\mathbf{b}}) \right],$$

應用最大概似估計式的極限分布性質，得知標竿劑量 d^* 的 100(1- α)% 信賴下限為

$$\hat{d}^* - z_{\alpha/2} \text{s.e.}(\hat{d}^*),$$

其中 $\text{s.e.}(\hat{d}^*) = \sqrt{\hat{\text{Var}}(\hat{d}^*)}$ 。

3.3 非完整資料

若毒性劑量反應研究中的存活時間為右方設限時，則所得資料為非完整資料。令對應存活時間 T_{ij} 之設限時間為 C_{ij} ， $j = 1, 2, \dots, n_i$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ ，則僅得之資料為

$$X_{ij} = \min\{T_{ij}, C_{ij}\} ,$$

和設限指標函數

$$\mathbf{d}_{ij} = I\{T_{ij} < C_{ij}\} ,$$

其中 $I(a) = 1$ 若 a 成立； $I(a) = 0$ 若 a 不成立。在此一右設限存活資料

之下，當 $X_{ij} = x_{ij}$ 時，相關的參數之概似函數為

$$\begin{aligned} L &= \prod_{i=0}^k \prod_{j=1}^{n_i} [f(t_{ij}; d_i)]^{\mathbf{d}_{ij}} [S(t_{ij}; d_i)]^{1-\mathbf{d}_{ij}} \\ &= \prod_{i=0}^k \prod_{j=1}^{n_i} [h(t_{ij}; d_i)]^{\mathbf{d}_{ij}} S(t_{ij}; d_i) \\ &= \prod_{i=0}^k \prod_{j=1}^{n_i} \{ [I \exp(\mathbf{b}d_i) \mathbf{g} x_{ij}^{\mathbf{g}-1}]^{\mathbf{d}_{ij}} \exp[-I \exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}}] \} \end{aligned}$$

所以，對數概似函數為

$$l = \ln L = \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} \{ \mathbf{d}_{ij} \ln [I \exp(\mathbf{b}d_i) \mathbf{g} x_{ij}^{\mathbf{g}-1}] - I \exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} \}$$

且

$$\begin{aligned} \frac{\partial l}{\partial \mathbf{I}} &= \frac{1}{\mathbf{I}} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{d}_{ij}] - \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}}] \\ \frac{\partial l}{\partial \mathbf{b}} &= \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{d}_{ij} d_i] - \mathbf{I} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} d_i] \\ \frac{\partial l}{\partial \mathbf{g}} &= \frac{1}{\mathbf{g}} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{d}_{ij}] + \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{d}_{ij} \ln x_{ij}] - \mathbf{I} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} \ln x_{ij}] \end{aligned}$$

以數值方法計算出 \mathbf{I} 、 \mathbf{b} 和 \mathbf{g} 的最大概似估計量，分別記為 $\hat{\mathbf{I}}$ 、 $\hat{\mathbf{b}}$ 和

$\hat{\mathbf{g}}$ 。同樣的，可以進一步求得

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I}^2} &= -\frac{1}{\mathbf{I}^2} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{d}_{ij}] \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b}^2} &= -\mathbf{I} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} d_i^2] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g}^2} &= -\frac{1}{\mathbf{g}^2} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [d_{ij}] - \mathbf{I} \sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} (\ln x_{ij})^2] \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} &= -\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} d_i] \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} &= -\sum_{i=0}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} \ln x_{ij}] \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} &= -\mathbf{I} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} [\exp(\mathbf{b}d_i) x_{ij}^{\mathbf{g}} d_i \ln x_{ij}] \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{I}} &= \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} \quad , \quad \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{I}} = \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} \quad , \quad \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{b}} = \frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} \end{aligned}$$

則 $\hat{\mathbf{I}}$, $\hat{\mathbf{b}}$ 和 $\hat{\mathbf{g}}$ 共變異數矩陣的估計式為

$$\begin{aligned} i^{-1}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) &= \left(\begin{bmatrix} -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I}^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{b}} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{I} \partial \mathbf{g}} \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{I}} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b}^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{g}} \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{I}} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g} \partial \mathbf{b}} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \mathbf{g}^2} \end{bmatrix}_{\mathbf{I}=\hat{\mathbf{I}}, \mathbf{b}=\hat{\mathbf{b}}, \mathbf{g}=\hat{\mathbf{g}}} \right)^{-1} \\ &= \begin{bmatrix} \text{Var}(\hat{\mathbf{I}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{b}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{g}}) \\ \text{Cov}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{b}}) & \text{Var}(\hat{\mathbf{b}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) \\ \text{Cov}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{g}}) & \text{Cov}(\hat{\mathbf{b}}, \hat{\mathbf{g}}) & \text{Var}(\hat{\mathbf{g}}) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

並且求得標竿劑量之估計式為

$$\hat{d}^* = -\frac{c}{\hat{\mathbf{b}}} \ln \hat{\mathbf{I}} \quad ,$$

其 100(1- α)% 信賴下界為

$$\hat{d}_L^* = \hat{d}^* - z_{\alpha/2} \text{s.e.}(\hat{d}^*) \quad ,$$

其中 $\text{s.e.}(\hat{d}^*) = \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{d}^*)}$,

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{d}^*) = c^2 \left[\left(\frac{1}{\hat{\mathbf{I}} \hat{\mathbf{b}}} \right)^2 \widehat{\text{Var}}(\hat{\mathbf{I}}) + \left(\frac{\ln \hat{\mathbf{I}}}{\hat{\mathbf{b}}^2} \right)^2 \widehat{\text{Var}}(\hat{\mathbf{b}}) - 2 \left(\frac{\ln \hat{\mathbf{I}}}{\hat{\mathbf{I}} \hat{\mathbf{b}}^3} \right) \widehat{\text{Cov}}(\hat{\mathbf{I}}, \hat{\mathbf{b}}) \right].$$

第四章 實例分析

實例：X-放射線與白血球過多症的關係

在此考慮 Patel and Hoel (1973)中引用 Upton et al. (1969)的實驗資料。此實驗目的在研究白血球過多症 (Leukemias) 和接受 X-放射線 (X-radiation) 的劑量是否有關。實驗中選取 535 隻雌性的 RFM 老鼠，將其隨機分成五組，分別照射劑量為：0、50、100、150 和 300 單位 (rads) 的 X-放射線劑量。各組老鼠的隻數分別為 141、112、117、85 和 80。待其死亡立即進行解剖，若發現死因是白血球過多症，則記錄該老鼠自實驗開始至死亡的時間 (存活時間)；若發現老鼠是死於其他病因，或實驗中止時，該老鼠尚未罹患白血球過多症，則觀測時間即為設限時間。實驗資料列於表 1。

根據實驗資料，我們將照射零單位劑量水準視為對照組 (以第 0 組表示)，其餘各組則視為處理組，並將處理組根據所照射 X-放射線劑量水準，由低至高分別標示為第 1 組至第 4 組。我們利用 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 1 和圖 2。由圖 1 可看出此種 X-放射線劑量愈高，老鼠的存活時間相對的也有愈短的現象發生。圖 2 並無明顯證據顯示五組資料不可配適韋伯比例危險模型，所以將其五組資料分別配適韋伯分配，

將其每組之尺度參數、形態參數和形態參數之 95% 信賴區間結果列於表 2，並且將形態參數之 95% 信賴區間繪於圖 3。由表 2 和圖 3，得知 4 個處理組和零劑量對照組的形態參數信賴區間皆互有重疊，所以此處假設此五組資料符合韋伯比例危險模型。本文將其對照組之機率密度函數繪於圖 4 以供參考。

根據五組右設限資料配置韋伯比例模型，其相關參數的最大概似估計量為 $\hat{m} = 6.8611$ 、 $\hat{a} = -0.0013$ 和 $\hat{s} = 0.3523$ 且其共變異數矩陣 (covariance matrix) 估計為

$$\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 0.00238 & -0.0000089 & 0.00064 \\ -0.00001 & 0.0000001 & -0.0000011 \\ 0.00064 & -0.0000011 & 0.00056 \end{bmatrix}$$

所以 $\hat{l} = 3.48 \times 10^{-9}$ ， $\hat{g} = 2.8386$ ， $\hat{b} = 0.0038$ 及 $\text{s.e.}(\hat{b}) = 0.0009$ 。並將處理組與對照組的相對危險及其 95% 的信賴區間列於表 3。

當額外反應設定之 c 值為 0.01、0.05 及 0.1 時，標竿劑量之估計值及其 90% 信賴下界和相對危險列於表 4。

第五章 模擬研究

5.1 模擬方法

本文的模擬研究考慮服從韋伯比例危險模型的一個零劑量對照組 (以第 0 組表示) 及 4 個漸增劑量水準的處理組 (以第 1、2、3 及 4 組表示), 每組樣本數皆為 100。為研究劑量水準配置的不同是否影響標竿劑量的估計, 模擬研究分為兩部份, 第一部份的劑量水準分別為 0、50、100、150 和 300 單位; 第二部份的劑量水準分別為 0、50、80、110 和 140 單位。

在韋伯比例危險模型之下, 令 I 和 g 分別為對照組的尺度參數和形態參數, 則第 i 組的尺度參數為 $I_i = \exp(bl_i)$, $i = 1, 2, 3, 4$, b 為未知參數。當額外反應設定為 c 時, 標竿劑量為 $d^* = -c \ln I / b$ 。在配置不同劑量水準之下, 考慮完整資料及非完整之右設限資料, 設限機率分別為 0.3、0.5 和 0.7。再分別考慮韋伯分配之形態參數 g 、尺度參數 I 、額外風險 c 、參數 β 和設限機率有所不同時, 對於標竿估計值的影響。針對右設限資料之模擬, 設限時間為均勻分布 $U(0, R)$, 其中 R 值由設限機率(存活時間大於設限時間) p 所決定。例如: 當 $I=0.01$, $g=1$, $p=0.3$ 時, $R=319.61$; 當 $I=10^{-4}$, $g=1$, $p=0.5$ 時, $R=15936.29$ 。此外, 模擬中的韋伯分配和均勻分配之隨機變數是分

別利用 IMSL 副程式庫中的 RNWIB 和 RNUN 生成。

在上述的每種情形下，利用重覆 10000 次執行模擬。除計算所估計標竿劑量的平均值和標準差，藉以研究此一估計之偏度 (biasedness) 和變異，還計算標竿劑量 90% 信賴下限低於其真值之機率，藉以了解此一信賴下限的涵蓋機率。模擬結果分別列於表 5-1~5-4 以及表 6-1~6-4。因為 c 值、 I 值和參數 b 皆會影響標竿劑量之標準差，所以另行計算標竿劑量之變異係數，即標準差除以平均值便於比較。

5.2 模擬結果

在第三章已知，若對照組尺度參數為 I ，額外反應為 c ，則相對危險為 I^c ，所以 c 值的決定與 I 值有關，決定了 c 值，便決定了相對危險。由比例危險模型中得知，當 b 較小時，相對危險與劑量水準並無太大關連，此時，利用此一比例危險模型估計標竿劑量，則此一估計量不但高估，並且變異係數較大。模擬結果亦反應此一現象，即完整或非完整右設限資料的變異係數為 b 之遞減函數。此外，雖然標竿劑量之估計式和相對危險與形態參數 g ，但由模擬研究中卻發現 $g=3$ 時所得之標竿劑量變異係數較 $g=1$ 時小，所以可得知若

g 值較大，則以此方法得到之估計較佳。

由表 5-1 和 6-1 發現當觀察所得為完整資料時，標竿劑量 90% 信賴下限小於真實值的機率皆在 95% 以上，所以可知以此方法得到的標竿劑量信賴下限為較保守之估計。此外，當配置之劑量水準不同時，發現若 b 值較大，劑量水準的配適並不會對標竿劑量之估計產生較顯著的影響，即變異係數沒有顯著地改變；反之，若 b 值較小，則劑量水準配置較寬比劑量水準配置過密更易獲得變異係數較小之估計。

若觀察所得為非完整之右設限資料，不論配置劑量水準之寬窄，皆可觀察到當設限機率愈大時，標竿劑量估計愈傾向高估，變異係數也愈大。此外，其 90% 信賴下限之涵蓋機率降低。而由模擬研究右設限資料中發現，若 b 值較大， b 與 I 較易有低估的現象，因此標竿劑量信賴下限的涵蓋機率降低。另外，發現對照組尺度參數 I 的改變雖不會對變異係數產生顯著影響，但若 I 愈小，則其標竿劑量 90% 信賴下限高估的機會也愈小。

第六章 結論和未來可行之研究

Crump (1984) 就連續型資料先行配適劑量反應模型，根據額外反應的設定得到標竿劑量估計值。本文則在韋伯比例危險模型之下，根據完整存活資料和非完整之右設限存活資料，分別估計標竿劑量，並且計算其信賴下限。模擬研究發現，當多組資料符合韋伯比例危險模型時，劑量水準的配置、韋伯分配的形態參數、尺度參數、模型中的參數以及設限機率皆會影響標竿劑量之估計。

本文僅討論韋伯存活分配之下標竿劑量之估計。事實上，許多實驗資料並不符合此一分配假設，但比例危險模型仍合理。此時，我們可以考慮在 Cox 模式之下估計標竿劑量。若比例危險模型並不合理，則需考慮存活時間的一般線性模式。

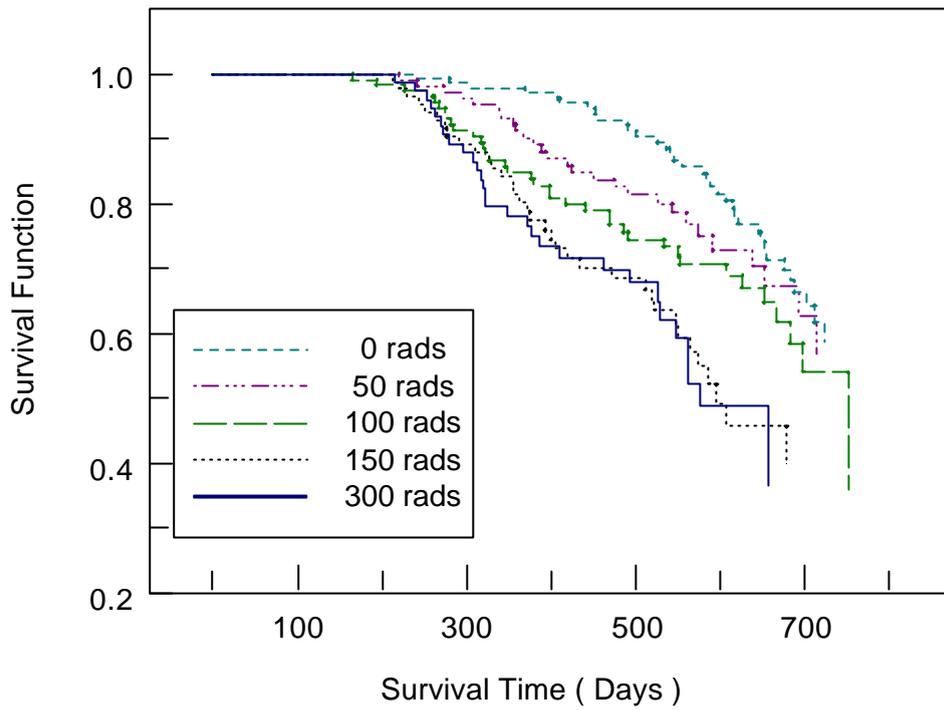


圖 1. X-放射線劑量資料之 Kaplan-Meier 存活函數估計

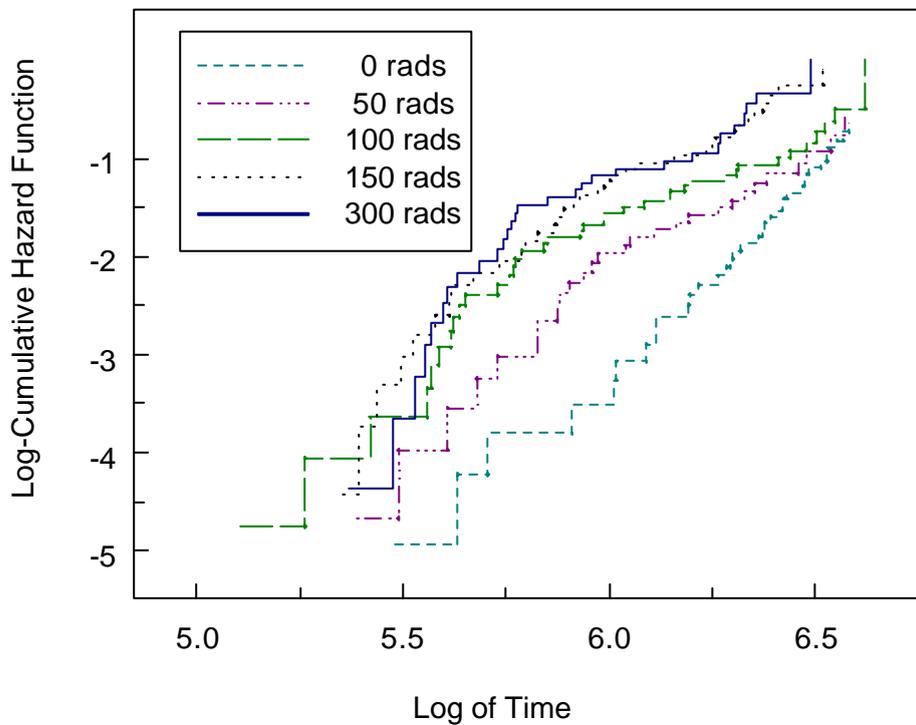


圖 2. X-放射線劑量資料之對數累積危險函數估計

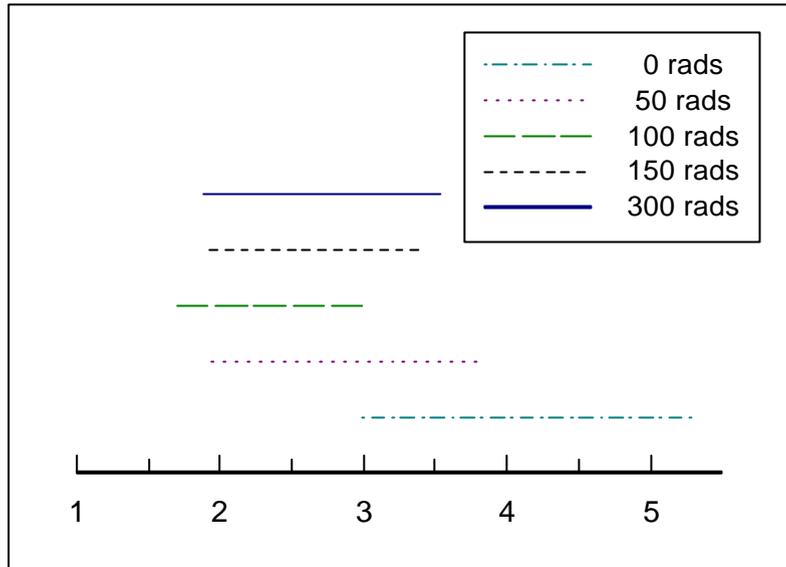


圖 3. 形態參數 95%信賴區間

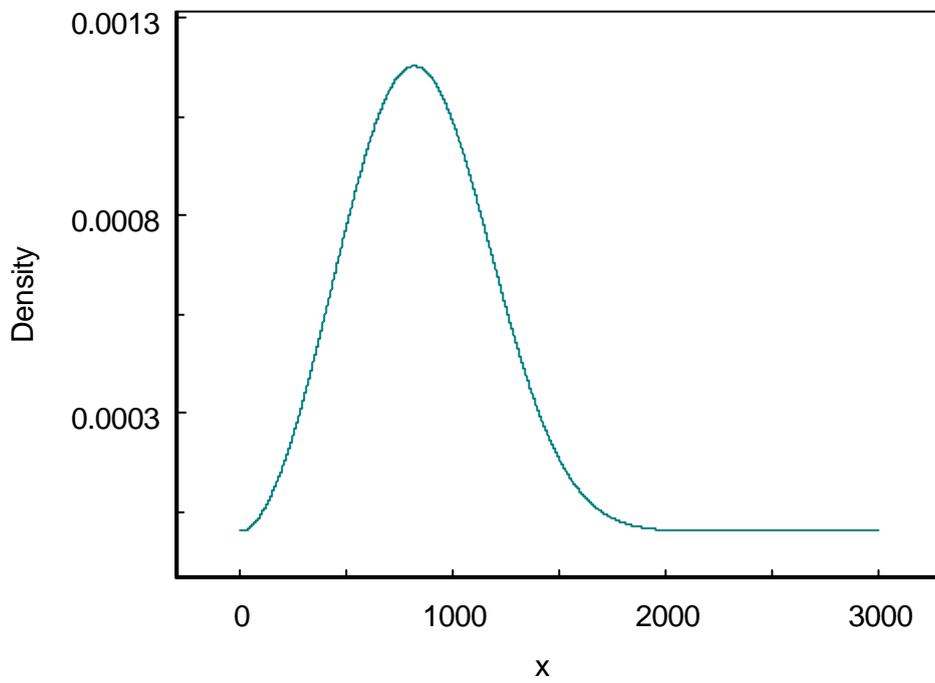


圖 4. 韋伯分配

尺度參數: 3.48×10^{-9} 形態參數:2.84

表 1. 雌性 RFM 老鼠照射五種不同劑量的 X-放射線之死亡天數

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								

Continue ...

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	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 2. X-放射線與白血球過多症資料配適韋伯分配之統計量

劑量(rads)	尺度參數(λ)	形態參數(γ)	γ 之標準差	γ 之 95% 信賴區間
0	5.966×10^{-13}	4.154	0.5955	(2.9868,5.3212)
50	3.346×10^{-9}	2.869	0.4762	(1.9356,3.8024)
100	1.032×10^{-7}	2.373	0.3425	(1.7017,3.0443)
150	2.372×10^{-8}	2.678	0.3814	(1.9305,3.4255)
300	2.013×10^{-8}	2.713	0.4224	(1.8851,3.5409)

表 3. X-放射線和白血球過多症資料相對危險之估計

劑量(rads)	相對危險(hazard ratio)	相對危險之 95% 信賴區間
50	1.2105	(1.1212,1.2998)
100	1.4653	(1.2491,1.6815)
150	1.7737	(1.3811,2.1663)
300	3.1460	(1.7534,4.5386)

表 4. 額外反應與其相對之標竿劑量和相對危險

c	BD	BD 90%之 信賴下限	相對危險(hazard ratio)
0.01	50.9776	31.6125	1.1284
0.05	254.8881	158.0623	1.8292
0.10	509.7761	316.1246	3.3459

表 5-1. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 100, d_3 = 150, d_4 = 300$

完整資料之標竿劑量估計

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(d_hat)	s.e(d_hat)	變異係數	P(d> d _L)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	9.26	0.8341	0.0901	0.9915
			0.01	4.61	4.60	0.1769	0.0385	0.9996
			0.05	0.92	0.92	0.0185	0.0201	0.9994
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	18.47	1.1948	0.0647	0.9853
			0.01	9.21	9.22	0.4104	0.0445	0.9826
			0.05	1.84	1.84	0.0232	0.0126	1.0000
	0.1	0.01	0.005	92.10	92.55	8.3270	0.0900	0.9911
			0.01	46.05	46.06	2.1747	0.0472	0.9944
			0.05	9.21	9.21	0.1854	0.0201	0.9998
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	185.35	16.4312	0.0887	0.9858
			0.01	92.10	92.16	4.1052	0.0445	0.9827
			0.05	18.42	18.42	0.2316	0.0126	1.0000
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.21	0.2731	0.0297	0.9800
			0.01	4.61	4.60	0.0723	0.0157	0.9937
			0.05	0.92	0.92	0.0040	0.0043	0.9852
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	18.42	0.5351	0.0291	0.9721
			0.01	9.21	9.21	0.1343	0.0146	0.9726
			0.05	1.84	1.84	0.0061	0.0033	0.9982
	0.1	0.01	0.005	92.10	92.10	2.7306	0.0296	0.9802
			0.01	46.05	46.05	0.7238	0.0157	0.9919
			0.05	9.21	9.21	0.0400	0.0043	0.9870
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	184.28	5.3553	0.0291	0.9672
			0.01	92.10	92.10	1.3435	0.0146	0.9786
			0.05	18.42	18.42	0.0612	0.0033	0.9985

表 5-2. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 100, d_3 = 150, d_4 = 300$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.3

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(d_hat)	s.e(d_hat)	變異係數	P(d> d _L)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	10.05	1.2054	0.0872	0.9047
			0.01	4.61	4.98	0.2536	0.0441	0.6877
			0.05	0.92	0.98	0.0129	0.0132	0.0140
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	19.47	2.5224	0.0954	0.9322
			0.01	9.21	9.59	0.5474	0.0501	0.8590
			0.05	1.84	1.91	0.1610	0.0081	0.0495
	0.1	0.01	0.005	92.10	100.60	12.2349	0.0879	0.9037
			0.01	46.05	49.78	2.5816	0.0450	0.6817
			0.05	9.21	9.92	0.1348	0.0137	0.0040
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	194.17	23.6061	0.0950	0.9321
			0.01	92.10	95.92	5.4649	0.0501	0.8544
			0.05	18.42	19.13	0.1613	0.0081	0.0482
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.46	0.3197	0.0311	0.8642
			0.01	4.61	4.72	0.0703	0.0141	0.6703
			0.05	0.92	0.94	0.0040	0.0042	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	18.70	0.6789	0.0330	0.9070
			0.01	9.21	9.33	0.1541	0.0158	0.8515
			0.05	1.84	1.87	0.0046	0.0024	0.0042
	0.1	0.01	0.005	92.10	94.55	3.1597	0.0307	0.8706
			0.01	46.05	47.23	0.6933	0.0139	0.6683
			0.05	9.21	9.44	0.0401	0.0042	0.0002
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	187.03	6.6010	0.0326	0.9139
			0.01	92.10	93.26	1.5696	0.0161	0.8515
			0.05	18.42	18.66	0.0471	0.0024	0.0049

表 5-3. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 100, d_3 = 150, d_4 = 300$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.5

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(d_hat)	s.e(d_hat)	變異係數	P(d> d _L)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	10.83	1.6588	0.0966	0.8216
			0.01	4.61	5.33	0.3409	0.0531	0.6965
			0.05	0.92	1.06	0.0161	0.0150	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	20.38	3.2786	0.1039	0.9194
			0.01	9.21	9.96	0.7025	0.0594	0.7281
			0.05	1.84	1.98	0.0203	0.0096	0.0000
	0.1	0.01	0.005	92.10	108.47	16.8272	0.0969	0.8141
			0.01	46.05	53.23	3.3598	0.0524	0.3026
			0.05	9.21	10.60	0.1608	0.0149	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	200.82	26.9936	0.1038	0.9214
			0.01	92.10	99.50	6.9426	0.0588	0.7329
			0.05	18.42	19.81	0.2013	0.0095	0.0000
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.68	0.4101	0.0379	0.7340
			0.01	4.61	4.83	0.0890	0.0170	0.2580
			0.05	0.92	0.97	0.0050	0.0050	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	18.94	0.8595	0.0408	0.8548
			0.01	9.21	9.44	0.1954	0.0194	0.7055
			0.05	1.84	1.89	0.0058	0.0029	0.0000
	0.1	0.01	0.005	92.10	96.75	4.0766	0.0377	0.7369
			0.01	46.05	48.31	0.8825	0.0170	0.2673
			0.05	9.21	9.67	0.0500	0.0048	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	189.35	8.4065	0.0399	0.8649
			0.01	92.10	94.34	1.9579	0.0195	0.7170
			0.05	18.42	18.88	0.0579	0.0095	0.0000

表 5-4. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 100, d_3 = 150, d_4 = 300$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.7

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(d_hat)	s.e(d_hat)	變異係數	P(d> d _L)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	12.08	2.5346	0.2098	0.7875
			0.01	4.61	5.86	0.4842	0.0826	0.0723
			0.05	0.92	1.16	0.0198	0.0171	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	21.82	5.2630	0.2411	0.9843
			0.01	9.21	10.52	0.9483	0.0902	0.6158
			0.05	1.84	2.08	0.0264	0.0127	0.0000
	0.1	0.01	0.005	92.10	120.61	24.2682	0.2012	0.7880
			0.01	46.05	58.59	4.8050	0.0820	0.0698
			0.05	9.21	11.63	0.1976	0.0170	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	210.34	29.6290	0.1409	0.9844
			0.01	92.10	105.25	9.3662	0.0890	0.6091
			0.05	18.42	20.84	0.2636	0.0126	0.0000
3	0.01	0.01	0.005	9.21	10.00	0.5675	0.0567	0.6141
			0.01	4.61	5.04	0.1274	0.0253	0.0297
			0.05	0.92	1.00	0.0065	0.0065	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	19.19	1.1361	0.0592	0.8483
			0.01	9.21	9.60	0.2659	0.0277	0.5690
			0.05	1.84	1.92	0.0078	0.0040	0.0000
	0.1	0.01	0.005	92.10	100.03	5.5487	0.0555	0.6131
			0.01	46.05	50.35	1.2681	0.0252	0.0305
			0.05	9.21	10.02	0.0658	0.0066	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	184.21	191.88	11.4598	0.0597	0.8507
			0.01	92.10	96.02	2.6278	0.0274	0.5626
			0.05	18.42	19.41	0.0917	0.0047	0.0000

表 6-1. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 80, d_3 = 110, d_4 = 140$

完整資料之標竿劑量估計

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(d_hat)	s.e(d_hat)	變異係數	P(d > d _L)	
1	0.01	0.01	0.005	9.21	9.52	1.8255	0.1918	1.0000	
			0.01	4.61	4.64	0.3672	0.0791	0.9944	
			0.05	0.92	0.92	0.0094	0.0102	1.0000	
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	19.16	4.0375	0.2107	1.0000	
			0.01	9.21	9.29	0.8259	0.0889	0.9849	
			0.05	1.84	1.84	0.0219	0.0119	0.9989	
	0.1	0.01	0.01	0.005	92.10	94.94	16.8374	0.1773	1.0000
				0.01	46.05	46.37	3.7166	0.0802	0.9932
				0.05	9.21	9.21	0.0928	0.0101	1.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	0.01	92.10	92.83	8.1240	0.0875	0.9870
				0.05	18.42	18.42	0.2185	0.0119	0.9988
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.24	0.5291	0.0573	0.9794	
			0.01	4.61	4.61	0.1197	0.0260	0.9839	
			0.05	0.92	0.92	0.0031	0.0034	1.0000	
		1*10 ⁻⁴	0.005	0.005	18.42	18.51	1.1225	0.0606	0.9713
				0.01	9.21	9.22	0.2612	0.0283	0.9727
				0.05	1.84	1.84	0.0073	0.0039	0.9971
	0.1	0.01	0.01	0.005	92.10	92.45	5.3113	0.0574	0.9789
				0.01	46.05	46.07	1.1979	0.0260	0.9842
				0.05	9.21	9.21	0.0320	0.0035	1.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	0.01	92.10	92.18	2.6716	0.0290	0.9699
				0.05	18.42	18.42	0.0728	0.0040	0.9970

表 6-2. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 80, d_3 = 110, d_4 = 140$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.3

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(<i>d_hat</i>)	s.e(<i>d_hat</i>)	變異係數	P(<i>d</i> > <i>d_L</i>)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	10.86	4.5531	0.1465	1.0000
			0.01	4.61	5.04	0.6240	0.0888	0.9161
			0.05	0.92	0.99	0.0147	0.0142	0.0615
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	20.96	8.1131	0.1423	1.0000
			0.01	9.21	9.73	1.3152	0.0986	0.9445
			0.05	1.84	1.91	0.0338	0.0168	0.5836
	0.1	0.01	0.005	92.10	102.83	22.3422	0.1405	1.0000
			0.01	46.05	50.47	6.3125	0.0895	0.9163
			0.05	9.21	9.92	0.1477	0.0143	0.0623
		1*10 ⁻⁴	0.01	92.10	97.56	12.8724	0.0992	0.9396
			0.05	18.42	19.14	0.3404	0.0169	0.5854
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.53	0.7270	0.0648	0.9387
			0.01	4.61	4.72	0.1618	0.0318	0.8905
			0.05	0.92	0.94	0.0042	0.0043	0.0412
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	18.80	1.4878	0.0677	0.9476
			0.01	9.21	9.33	0.3483	0.0348	0.9221
			0.05	1.84	1.87	0.0098	0.0051	0.5084
	0.1	0.01	0.005	92.10	95.39	7.2964	0.0650	0.9353
			0.01	46.05	47.27	1.5996	0.0315	0.8899
			0.05	9.21	9.44	0.0416	0.0043	0.0417
		1*10 ⁻⁴	0.01	92.10	93.37	3.4503	0.0345	0.9239
			0.05	18.42	18.66	0.0969	0.0051	0.4950

表 6-3. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 80, d_3 = 110, d_4 = 140$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.5

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(<i>d_hat</i>)	s.e(<i>d_hat</i>)	變異係數	P(<i>d</i> > <i>d_L</i>)
1	0.01	0.01	0.005	9.21	12.36	8.2108	0.2586	1.0000
			0.01	4.61	5.44	0.8682	0.1005	0.8462
			0.05	0.92	1.06	0.0189	0.0166	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	22.94	12.9308	0.2567	1.0000
			0.01	9.21	10.19	1.7234	0.1101	0.9275
			0.05	1.84	1.98	0.0436	0.0207	0.1284
	0.1	0.01	0.005	92.10	107.78	24.2443	0.2560	1.0000
			0.01	46.05	54.41	8.5225	0.0986	0.8487
			0.05	9.21	10.60	0.1893	0.0167	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	92.10	101.36	15.7424	0.1107	0.9307
			0.05	18.42	19.82	0.4453	0.0212	0.1326
3	0.01	0.01	0.005	9.21	9.77	0.9353	0.0780	0.9060
			0.01	4.61	4.84	0.2073	0.0393	0.7576
			0.05	0.92	0.97	0.0053	0.0052	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	19.16	1.9029	0.0816	0.9327
			0.01	9.21	9.48	0.4487	0.0437	0.8620
			0.05	1.84	1.89	0.0124	0.0064	0.0451
	0.1	0.01	0.005	92.10	97.51	9.2532	0.0776	0.9084
			0.01	46.05	48.40	2.0685	0.0392	0.7641
			0.05	9.21	9.68	0.0530	0.0052	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	92.10	94.69	0.4728	0.0436	4.8690
			0.05	18.42	18.90	0.1233	0.0064	0.0453

表 6-4. $d_0 = 0, d_1 = 50, d_2 = 80, d_3 = 110, d_4 = 140$

右設限資料之標竿劑量估計：設限機率=0.7

<i>g</i>	<i>c</i>	<i>l</i>	<i>b</i>	<i>true dose d</i>	E(<i>d_hat</i>)	s.e(<i>d_hat</i>)	變異係數	P(<i>d</i> > <i>d_L</i>)	
1	0.01	0.01	0.005	9.21	14.97	14.2889	0.4571	1.0000	
			0.01	4.61	6.05	1.3065	0.0973	0.8449	
			0.05	0.92	1.16	0.0263	0.0203	0.0000	
		1*10 ⁻⁴	0.005	18.42	26.09	19.1315	0.4660	1.0000	
			0.01	9.21	10.85	2.4234	0.1073	0.9877	
			0.05	1.84	2.09	0.0582	0.0258	0.0069	
	0.1	0.01	0.01	0.005	92.10	112.71	26.4381	0.4629	1.0000
				0.01	46.05	60.76	12.9355	0.0960	0.8348
				0.05	9.21	11.63	0.2624	0.0203	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	0.005	92.10	106.53	18.4557	0.1082	0.9888
				0.01	92.10	106.53	18.4557	0.1082	0.9888
				0.05	18.42	20.84	0.5874	0.0261	0.0082
3	0.01	0.01	0.005	9.21	10.10	1.3033	0.0959	0.9024	
			0.01	4.61	5.01	0.2867	0.0509	0.6352	
			0.05	0.92	1.00	0.0071	0.0065	0.0000	
		1*10 ⁻⁴	0.005	0.005	18.42	19.36	2.5826	0.1002	0.9481
				0.01	9.21	9.58	0.5862	0.0551	0.8606
				0.05	1.84	1.92	0.0165	0.0083	0.0024
	0.1	0.01	0.01	0.005	92.10	100.69	12.7041	0.0967	0.9020
				0.01	46.05	50.12	2.8611	0.0509	0.6390
				0.05	9.21	10.01	0.0711	0.0066	0.0000
		1*10 ⁻⁴	0.01	0.005	92.10	96.01	6.0391	0.0566	0.8468
				0.01	92.10	96.01	6.0391	0.0566	0.8468
				0.05	18.42	19.21	0.1656	0.0083	0.0027

參考文獻

- [1] Collett, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London : Chapman & Hall.
- [2] Cox, D.R. (1972). Regression Models and Life Tables (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, B*, 74,187-220.
- [3] John, P.K., and Melvin, L.M. (1997). *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. New York : Springer-Verlag.
- [4] Josef, S., and Gerald, J.H. (1979). A Simple Method for Regression Analysis With Censored Data. *Technometrics* 21, 417-432.
- [5] Kenny, S.C. (1984). A New Method for Determining Allowable Daily Intakes. *Fundamental and Applied Toxicology* 4, 854-871.
- [6] Louise Ryan (1992). Quantitative Risk Assessment for Developmental Toxicity. *Biometrics* 48, 163-174.
- [7] NAS. Drinking Water and Health. Safe Drinking Water Committee, National Academy of Sciences, Washington, D.C. (1997)
- [8] Thoman, D.R. and Bain, L.J. (1969). Two Sample Test in the Weibull Distribution. *Technometrics* 11, 805-815.
- [9] 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.