

國立中央大學

統計研究所
碩士論文

廣義伽瑪加速失敗時間模型下標竿劑量之估計

指導教授：陳玉英 博士

研究生：徐向前

中華民國九十八年六月



國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

本授權書所授權之論文全文電子檔(不包含紙本、詳備註 1 說明)，為本人於國立中央大學，撰寫之碩/博士學位論文。(以下請擇一勾選)

同意 (立即開放)

同意 (一年後開放)，原因是：_____

同意 (二年後開放)，原因是：_____

同意 (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：_____ 徐向前 _____ 學號：_____ 952205008 _____

論文名稱：_____ 廣義伽瑪加速失敗時間模型下標竿劑量之估計 _____

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 98 年 6 月 12 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

在毒物學的研究中，每日可服劑量(allowable daily intakes；簡稱ADI)的決定是一個重要的課題，因為每日服用毒物大於此一安全劑量，則易於產生毒性反應。過去文獻針對在對數邏輯斯分布、對數常態分布或韋伯分布下的加速失敗時間模型，在最高可容忍毒性反應的標竿風險(benchmark risk；簡稱*BMR*)之下，估計標竿劑量(benchmark dose；簡稱*BMD*)，並且求出標竿劑量的下界(*BMDL*)作為ADI的參考劑量。本文考慮在具有廣義伽瑪分布誤差的加速失敗時間模型之下估計*BMDL*，並且模擬研究其覆蓋機率。

關鍵字：加速失敗時間模型、標竿劑量、廣義伽瑪分布

Abstract

In toxicity study, how to determine the allowable daily intakes(ADI) is an important issue because of taking the toxicant over acceptable region may cause an abnormal reaction. In past study, we estimate the benchmark dose(BMD) and its lower bound($BMDL$) for ADI reference based on benchmark risk(BMR) by the allowable toxic effect when the data are suitable for the accelerated failure time model with Log-logistic, Log-normal, and Weibull distribution. In this study, we estimate the $BMDL$ under accelerated failure time model with error term which is distributed to a generalized gamma distribution. We also conduct a simulation study to investigate the coverage probability of the $BMDL$ proposed.

Keyword : accelerated failure time model 、 benchmark dose 、 generalized gamma distribution

致謝詞

首先要特別感謝陳玉英教授對我的指導與敦敦的教誨，期許我有積極向上的決心，讓我每逢學習遭遇困難時，總能不時想起老師的話語縈繞耳邊，也感謝口試委員，鄒宗山教授與曾議寬教授，對我的論文提供寶貴的建議與指導，也要感謝文明學長予以的幫忙，讓我從一次次疑問中走出。

研究所的生涯，歷經高低起伏，感謝同學們的陪伴還有朋友的支持，歡樂時有你們的笑容，失意時也有你們的鼓勵，化作為各種能量鼓動著我前進的步伐，至今仍珍惜這往日時光。

最後感謝我的父母與家人，在背後給予我偌大的協助與關心，不僅僅是衣食無虞，更讓我心中時時保有著你們無限的支持鼓勵，讓我能完成研究所的求學階段。

徐向前 謹識於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十八年六月

目錄

第一章	緒論	1
第二章	文獻回顧	3
	2.1 加速失敗時間模型	3
	2.2 廣義伽瑪分布	4
第三章	統計方法	6
	3.1 統計模型及其推論	6
	3.2 一次式模型之 <i>BMD</i> 估計	8
	3.3 二次式模型之 <i>BMD</i> 估計	9
第四章	模擬研究	12
	4.1 模擬方法	12
	4.2 模擬結果	13
第五章	資料分析	15
第六章	結論和未來可行之研究	17
	參考文獻	18

圖目錄

圖1 X放射線劑量的Kaplan-Meier存活函數.....	19
圖2 五組劑量水準下的百分位點圖.....	20
圖3 廣義伽瑪加速失敗時間模型下， BMR 與對應之 $BMDL$ 估計值.....	21

表目錄

表 1. 模擬老鼠資料於不同 BMR 下， BMD 估計以及 90% $BMDL$	22
表 2. 韋伯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90%標竿劑量 信賴下界的覆蓋機率.....	23
表 3. 對數常態加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90%標竿 劑量信賴下界的覆蓋機率.....	25
表 4. 逆韋伯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90%標竿劑 量信賴下界的覆蓋機率.....	27
表 5. 對數邏輯斯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90%標 竿劑量信賴下界的覆蓋機率.....	29

第一章 緒論

在毒物學的研究中，每日可服劑量（allowable daily intakes；簡稱 ADI）的決定是一個重要的問題，因為每日服用的劑量若超過一定的安全劑量，將很容易產生毒性反應。一般毒物安全劑量的研究，經常藉由動物進行實驗，根據其測量的劑量反應，比較數個不同的毒物劑量水準，相對於零劑量對照組的毒性反應。

當劑量反應為連續型變數時，Crump(1984)提出配適劑量反應模型的想法，若毒物劑量愈高，期望反應變數愈低時，定義額外反應(extra response)為

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

其中 $m(d)$ 為受測者於某一毒物劑量 d 之下的毒性平均反應值。之後求出額外反應低於某一標竿風險(benchmark risk；簡稱 BMR)的最高安全劑量，稱為標竿劑量(benchmark dose；簡稱 BMD)，亦即

$$BMD = \sup_d \left\{ d : \frac{m(0) - m(d)}{m(0)} \leq BMR \right\}。$$

最後 Crump(1995)建議求出 BMD 的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界($BMDL$)，藉此估計 ADI。

在毒物劑量研究中，固然有許多的動物實驗依據在實驗期間內毒性有無產生為反應變數，但是，更能反應毒性的，應是自實驗開始到

產生毒性的時間，更能反應出毒性的影響。針對此種時間資料，因為動物經常在實驗期間尚未產生毒性反應，因此，實驗截止時收集的多為右設限的資料。就此種時間資料，革惠雯(2000)，在韋伯分布的比例風險模型下估計 BMD ，並求得其信賴下界 $BMDL$ ；王宏福(2001)則針對革惠雯(2000)所提的方法，利用無母數方法估計 ADI ；之後林文明(2006)進一步在比例風險模型(Cox, 1972)之下研究 BMD 及 ADI 的估計；林宥余(2007)則考慮在具有某些特定分布的加速失敗時間(accelerated failure time；簡稱 AFT)模型之下，根據額外反應估計 BMD 和 ADI 。本文則推廣林宥余(2007)的研究，考慮在一個具有更能廣為應用的廣義伽瑪分布(Stacy, 1962;Cox et al., 2007)的 AFT 模型之下估計 BMD ，並且求得 $BMDL$ 以估計 ADI 。

第二章回顧加速失敗時間模型，並介紹廣義伽瑪分布及其特色。第三章在廣義伽瑪加速失敗時間模型下，估計標竿劑量並求其信賴下界。第四章在各種特定誤差分布的加速失敗時間模型下，模擬研究本文所提的 $BMDL$ 的覆蓋機率。第五章以一組模擬資料說明本文所提的 BMD 之估計及其 $BMDL$ 的求導。最後在第六章綜合上述研究作結論，並討論未來可能的研究方向。

第二章 文獻回顧

2.1 加速失敗時間模型

在加速失敗時間(AFT)模型下，劑量水準為 d 時，時間變數 T 的風險函數 $h(t; d)$ 與基準風險函數 $h_0(t)$ 的關係為

$$h(t; d) = h_0(te^{-g(d)})e^{-g(d)} ,$$

其中 $g(d) = \alpha_1 d + \dots + \alpha_p d^p$ ， $\exp(-g(d))$ 稱為加速因子(acceleration factor)。上述AFT模型也可用對數線性模型加以描述：

$$\log T = \alpha_0 + g(d) + \sigma \varepsilon ,$$

其中 α_0 為截距參數， σ 為尺度參數， ε 則為誤差項。當劑量水準為 d 時， T 的存活函數為

$$S(t; d) = \Pr(T > t) = \Pr(e^{\alpha_0 + g(d) + \sigma \varepsilon} > t) = \Pr(e^{\alpha_0 + \sigma \varepsilon} > te^{-g(d)}) .$$

劑量 $d=0$ 時的基準存活函數則為

$$S_0(t) = \Pr(T > t) = \Pr(e^{\alpha_0 + \sigma \varepsilon} > t) .$$

因此，

$$S(t; d) = S_0(te^{-g(d)}) .$$

進一步得知其機率密度函數關係為

$$f(t; d) = f_0(te^{-g(d)})e^{-g(d)} .$$

令 $t_p(d)$ 是劑量水準 d 時，時間變數 T 的 $100p$ 百分位數， $0 \leq p \leq 1$ ，則

$$t_p(d) = e^{-g(d)} t_p(0) ,$$

亦即在 AFT 模型之下，劑量水準 d 之下的任何百分位時間與基準組之下的同一百分位時間成比例。

2.2 廣義伽瑪分布

若時間變數 T 的機率密度函數為

$$f_{GG}(t) = \begin{cases} \frac{|\lambda|}{\sigma t \Gamma(\lambda^{-2})} \{ \lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma} \}^{\lambda^{-2}} \exp \{ -\lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma} \} & \text{for } \lambda \neq 0 \\ \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \exp \{ -(\log t - \beta)^2 / 2\sigma^2 \} & \text{for } \lambda = 0 \end{cases}$$

其中 $\sigma > 0$ ， λ 和 β 為實數，則定義 T 為服從位置參數 β ，尺度參數 σ 及形狀參數 λ 之廣義伽瑪分布的隨機變數，記作

$$T \sim GG(\beta, \sigma, \lambda),$$

對應的存活函數則為

$$S_{GG}(t) = \begin{cases} 1 - \Gamma(\lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}) & , \text{ if } \lambda > 0 \\ \Gamma(\lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}) & , \text{ if } \lambda < 0, \\ 1 - \Phi((\log t - \beta) / \sigma) & , \text{ if } \lambda = 0 \end{cases}$$

其中 $\Gamma(t; \gamma) = \int_0^t x^{\gamma-1} e^{-x} dx / \Gamma(\gamma)$ 為不完整伽瑪函數，亦即是平均數和變異數皆為 γ 的伽瑪隨機變數的累積分布函數。

在廣義伽瑪分布之下，當 $\lambda=1$ 時是韋伯分布，若 $\lambda=\sigma=1$ ，則為指數分布； $\lambda=0$ 時為對數常態分布；當 $\lambda=\sigma$ 時，則簡化為伽瑪分布。此外，當 $\lambda=-\sigma$ 時，為逆伽瑪(inverse gamma)分布， $\lambda=-1$ ，則是逆

韋伯(inverse weibull)分布。

若時間變數 T 服從廣義伽瑪分布，即 $T \sim GG(\beta, \sigma, \lambda)$ ，則

$$T = e^{\beta} T_0^{\sigma} ,$$

其中 $T_0 \sim GG(0, 1, \lambda)$ 稱為標準廣義伽瑪分布。因此， T 與 T_0 的關係為

$$\log T = \beta + \sigma \log(T_0) ,$$

此為 AFT 模型下的對數線性模型。事實上， $E(T_0) = 1$ ，所以預期 $\log(T_0)$

的值為 0， β 即為 $\log T$ 的期望值。因此，在本文的研究中， β 可以

展開成一個與劑量水準相關的量。進一步令 $t_{GG(\beta, \sigma, \lambda)}(p)$ 為 T 的 100 p

百分位存活時間，則

$$\log[t_{GG(\beta, \sigma, \lambda)}(p)] = \beta + \sigma \log[t_{GG(0, 1, \lambda)}(p)] 。$$

第三章 統計方法

3.1 統計模型及其推論

本文考慮採用廣義伽瑪加速失敗時間模型配適存活時間 T ，即

$$\log T_i = \alpha_0 + g(d) + \sigma \varepsilon_{i\lambda} \quad , \quad (1)$$

其中 $i=1, \dots, n$ ， $g(d) = \alpha_1 d + \dots + \alpha_p d^p$ ，而 α_0 為截距參數， $\varepsilon_{i\lambda}$ 為服從標準廣義對數伽瑪分布的誤差項， $\varepsilon_{i\lambda} \sim \log GG(0, 1, \lambda)$ 。因此，在廣義伽瑪加速失敗時間模型下，額外反應(extra response)可表示為

$$R_E(d) = \frac{m(0) - m(d)}{m(0)} = \frac{\alpha_0 - (\alpha_0 + g(d))}{\alpha_0} = -\frac{g(d)}{\alpha_0} \quad .$$

模型(1)中的參數 α_0 、 α_i 、 σ 及 λ 的估計可藉由最大概似估計法(maximum likelihood estimation)求得。令對應時間 T_i 之設限時間為 C_i ， $i=1, \dots, n$ ，實際上觀測到的存活時間為 $Y_i = \min\{T_i, C_i\}$ ，其設限指標為

$$\delta_i = I\{Y_i < C_i\} = \begin{cases} 1 & \text{if } T_i \leq C_i \\ 0 & \text{if } T_i > C_i \end{cases} \quad .$$

則具有右設限資料的概似函數(likelihood function)為

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i} \quad ,$$

其中 $f(t_i)$ 和 $S(t_i)$ 是 T_i 的機率密度函數及存活函數

$$f(t_i) = \begin{cases} \frac{|\lambda|}{\sigma t_i \Gamma(\lambda^{-2})} \{ \lambda^{-2} (e^{-(\alpha_0 + g(d))} t_i)^{\lambda/\sigma} \}^{\lambda^{-2}} \exp\{ -\lambda^{-2} (e^{-(\alpha_0 + g(d))} t_i)^{\lambda/\sigma} \} & \text{for } \lambda \neq 0 \\ \frac{1}{\sigma t_i \sqrt{2\pi}} \exp\{ -(\log t_i - (\alpha_0 + g(d)))^2 / 2\sigma^2 \} & \text{for } \lambda = 0 \end{cases}$$

$$S(t_i) = \begin{cases} 1 - \Gamma(\lambda^{-2} (e^{-(\alpha_0 + g(d))} t_i)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}) & , \text{if } \lambda > 0 \\ \Gamma(\lambda^{-2} (e^{-(\alpha_0 + g(d))} t_i)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}) & , \text{if } \lambda < 0 \\ 1 - \Phi((\log t_i - (\alpha_0 + g(d))) / \sigma) & , \text{if } \lambda = 0 \end{cases}$$

所以對數概似函數為

$$l = \log L(\theta) = \sum_{i=1}^n \delta_i \log[f(t_i)] + (1 - \delta_i) \log[S(t_i)] \quad ,$$

其中 $\theta = (\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_p, \sigma, \lambda)$ ，由對數概似函數可以得到觀察的訊息矩陣

(observed information matrix) 為

$$i(\theta) = \begin{bmatrix} -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \alpha_1} & \cdots & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \alpha_p} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \sigma} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \lambda} \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \alpha_1} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1^2} & \cdots & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \alpha_p} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \sigma} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \lambda} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \alpha_p} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \alpha_p} & \cdots & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_p^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_p \partial \sigma} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_p \partial \lambda} \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \sigma} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \sigma} & \cdots & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_p \partial \sigma} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \sigma^2} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \sigma \partial \lambda} \\ -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_0 \partial \lambda} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_1 \partial \lambda} & \cdots & -\frac{\partial^2 l}{\partial \alpha_p \partial \lambda} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \sigma \partial \lambda} & -\frac{\partial^2 l}{\partial \lambda^2} \end{bmatrix}_{\theta = \hat{\theta}}$$

藉此可以得知 $\hat{\theta}$ 的變異數共變異數矩陣 (variance-covariance

matrix) 的估計式為

$$\hat{\Sigma} = i^{-1}(\hat{\theta}) \quad ,$$

其中 $i^{-1}(\hat{\theta})$ 為 $i(\hat{\theta})$ 的反矩陣。

本文在 3.2 及 3.3 分別考慮一次與二次廣義伽瑪加速失敗時間模型下配適時間變數 T 。

3.2 一次式模型之 BMD 估計

一般而言，毒性劑量水準 d 愈高，實驗中動物的存活時間越短，因此，考慮一次式廣義伽瑪加速失敗時間模型，由 3.1 得知所述的額外反應為

$$R_E(d) = -\left(\frac{\alpha_1}{\alpha_0}\right)d \quad ,$$

所以，在標竿風險 BMR 給定之下，求得標竿劑量 BMD 為

$$\begin{aligned} BMD &= \sup_d \{d : R_E(d) \leq BMR\} = \sup_d \left\{d : -\left(\frac{\alpha_1}{\alpha_0}\right)d \leq BMR\right\} \\ &= \sup_d \left\{d : d \leq -\left(\frac{\alpha_0}{\alpha_1}\right)BMR\right\} = -\left(\frac{\alpha_0}{\alpha_1}\right)BMR \quad , \end{aligned}$$

令 $\hat{\alpha}_0$ 及 $\hat{\alpha}_1$ 分別為 α_0 及 α_1 的最大概似估計式，則標竿劑量之最大概似估計式為

$$B\hat{M}D = -\left(\frac{\hat{\alpha}_0}{\hat{\alpha}_1}\right)BMR \quad ,$$

進一步可由 Delta 方法求出 $B\hat{M}D$ 的變異數為

$$Var(B\hat{M}D) = \begin{bmatrix} \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\alpha}_0} & \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\alpha}_1} \end{bmatrix} Cov(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) \begin{bmatrix} \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\alpha}_0} \\ \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\alpha}_1} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{-BMR}{\hat{\alpha}_1} & \frac{BMR\hat{\alpha}_0}{\hat{\alpha}_1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \text{var}(\hat{\alpha}_0) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) & \text{var}(\hat{\alpha}_1) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{-BMR}{\hat{\alpha}_1} \\ \frac{BMR\hat{\alpha}_0}{\hat{\alpha}_1} \end{bmatrix}$$

$$= \frac{(BMR)^2}{\hat{\alpha}_1^2} \left[\text{var}(\hat{\alpha}_0) - 2 \frac{\hat{\alpha}_0}{\hat{\alpha}_1} \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) + \frac{\hat{\alpha}_0^2}{\hat{\alpha}_1^2} \text{var}(\hat{\alpha}_1) \right],$$

其中 $\text{Cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1)$ 可由 3.1 節求得。因此，標竿劑量的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界為

$$BMDL = \hat{BMD} - z_{\alpha} s.e.(BMD),$$

其中 $s.e.(BMD)$ 為 BMD 的標準誤差。

3.3 二次式模型之 BMD 估計

在毒物學的研究當中，平均毒性反應經常呈現為劑量的二次式：

$m(d) = \alpha_0 + \alpha_1 d + \alpha_2 d^2$ 。所以，在標竿風險 BMR 之下，

$$BMR \geq R_E(d) = \frac{m(0) - m(d)}{m(0)} = 1 - \frac{m(d)}{m(0)} = 1 - \frac{\alpha_0 + \alpha_1 d + \alpha_2 d^2}{\alpha_0},$$

可以得到

$$\left(\frac{-\alpha_2}{\alpha_0}\right)d^2 + \left(\frac{-\alpha_1}{\alpha_0}\right)d \leq BMR \quad (2)$$

令 $(-\alpha_2 / \alpha_0) = \beta_2$ ， $(-\alpha_1 / \alpha_0) = \beta_1$ 代入式(2)得到

$$\beta_2 d^2 + \beta_1 d \leq BMR,$$

利用公式解得等式的兩根為

$$d = \frac{-\beta_1 \pm \sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 BMR}}{2\beta_2} = \frac{-\beta_1}{2\beta_2} \pm \frac{\sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 BMR}}{2\beta_2},$$

但在 $(-\alpha_2 / \alpha_0) = \beta_2 < 0$ 和 $(-\alpha_1 / \alpha_0) = \beta_1 > 0$ 的限制下，只取

$$d = \frac{-\beta_1 + \sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 BMR}}{2\beta_2} ,$$

因此標竿劑量的估計為

$$B\hat{M}D = \frac{-\hat{\beta}_1 + \sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}}{2\hat{\beta}_2} ,$$

再進一步利用 Delta 方法求出 $B\hat{M}D$ 的變異數，

$$Var(B\hat{M}D) = \begin{bmatrix} \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\beta}_1} & \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\beta}_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \text{var}(\hat{\beta}_1) & \text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \\ \text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) & \text{var}(\hat{\beta}_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\beta}_1} \\ \frac{\partial B\hat{M}D}{\partial \hat{\beta}_2} \end{bmatrix}$$

$$= \left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_1} B\hat{M}D\right)^2 \text{var}(\hat{\beta}_1) + 2\left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_1} B\hat{M}D\right)\left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_2} B\hat{M}D\right)\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + \left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_2} B\hat{M}D\right)^2 \text{var}(\hat{\beta}_2)$$

$$\text{其中解 } \left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_1} B\hat{M}D\right) = \frac{\frac{2\hat{\beta}_1}{2\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}} - 1}{2\hat{\beta}_2}$$

$$= \frac{\hat{\beta}_1}{2\hat{\beta}_2 \sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}} - \frac{1}{2\hat{\beta}_2} ,$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial \hat{\beta}_2} B\hat{M}D\right) = \frac{\frac{4BMR\hat{\beta}_2}{2\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}} - [-\hat{\beta}_1 + \sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}]}{\hat{\beta}_2^2}$$

$$= \frac{\frac{2BMR\hat{\beta}_2}{\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}} - [-\hat{\beta}_1 + \sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}]}{2\hat{\beta}_2^2}$$

$$= \frac{\frac{2BMR\hat{\beta}_2}{\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR}} - [\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR} - \hat{\beta}_1]}{2\hat{\beta}_2^2}$$

$$= \frac{BMR}{\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR \hat{\beta}_2}} - \frac{\sqrt{\hat{\beta}_1^2 + 4\hat{\beta}_2 BMR \hat{\beta}_2} - \hat{\beta}_1}{2\hat{\beta}_2^2} ,$$

而 $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$ 的變異數共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \text{vâr}(\hat{\beta}_1) & \text{côv}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \\ \text{côv}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) & \text{vâr}(\hat{\beta}_2) \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} \text{var}(\hat{\alpha}_0) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_2) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) & \text{var}(\hat{\alpha}_1) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_2) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) & \text{var}(\hat{\alpha}_2) \end{bmatrix} A^t ,$$

其中 A 為一轉換矩陣為

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial \hat{\beta}_1}{\partial \hat{\alpha}_0} & \frac{\partial \hat{\beta}_1}{\partial \hat{\alpha}_1} & \frac{\partial \hat{\beta}_1}{\partial \hat{\alpha}_2} \\ \frac{\partial \hat{\beta}_2}{\partial \hat{\alpha}_0} & \frac{\partial \hat{\beta}_2}{\partial \hat{\alpha}_1} & \frac{\partial \hat{\beta}_2}{\partial \hat{\alpha}_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \hat{\alpha}_1 & -1 & 0 \\ \hat{\alpha}_0^2 & \hat{\alpha}_0 & 0 \\ \hat{\alpha}_2 & 0 & -1 \\ \hat{\alpha}_0^2 & & \hat{\alpha}_0 \end{bmatrix} ,$$

而變異數共變異數矩陣

$$\text{Cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) = \begin{bmatrix} \text{var}(\hat{\alpha}_0) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_2) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1) & \text{var}(\hat{\alpha}_1) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_2) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) & \text{var}(\hat{\alpha}_2) \end{bmatrix} ,$$

可由 3.1 節求得，即可找到標竿劑量的 $100(1-\alpha)\%$ 信賴下界為

$$BMDL = BMD - z_{\alpha} s.e. (BMD) ,$$

其中 $s.e. (BMD)$ 為 BMD 的標準誤差。

第四章 模擬研究

4.1 模擬方法

本文採模擬方法探討一次式或二次式模型正確與錯誤配適時，90%標竿劑量信賴下界 *BMDL* 之覆蓋機率的表現。我們也考慮時間變數 T 錯誤或正確配適不同分布時，對 90%標竿劑量信賴下界的覆蓋機率有何影響。

為了要評估本文所提之廣義伽瑪分布 AFT 模型下 *BMDL* 表現的優劣，考慮時間變數為對數邏輯斯(記作 LL)、對數常態(LN)、韋伯(W)與逆韋伯(IW)分布。此一模擬研究考慮一個零劑量組及 4 個漸增劑量水準的劑量組，其劑量水準分別為 0、50、100、150 及 300，其中每組樣本數皆為 100。

不論對數線性模型中之殘差項分布，本章考慮設限時間服從 $C \sim U(0, r)$ ，在設限機率 P 分別為 0.3 與 0.5 之下，決定不同存活分布下的 r 值。本文使用 R 程式來生成對數邏輯斯、對數常態、韋伯與逆韋伯分布的隨機變數，並用 survival package 配適 AFT 模型。利用 1000 重複數模擬估算標竿劑量，計算標竿劑量 90% 信賴下界低於標竿劑量的覆蓋機率，覆蓋機率之標準誤差約為 $0.0095 \approx \sqrt{(0.90 \times 0.10) / 1000}$ 。因此，模擬次數一千次時，在二倍標準誤差下，合理覆蓋機率介於 (0.881, 0.919) 之間，若覆蓋機率在此範圍內，則判定 *BMDL* 為合理的 *BMD*

之90%信賴下界。模擬結果列於表2至表5。

4.2 模擬結果

當時間變數 T 所服從的分布與模型皆配適正確時，即同為一次或是二次式，且配適正確的 AFT 模型，對於標竿劑量覆蓋機率會較能維持所要求的信心水準，反之，配適錯誤時，所觀察到的結果會較為保守，無法維持所期望的信心水準。雖然表格未呈現各組樣本數為 50 時的模擬表現，但正確配適時，當每組樣本數增加為 100 時，覆蓋機率皆會趨近於所設定的信心水準，樣本數小時無論那個模型，都會顯得保守些。就設限機率而言，因為設限機率增加，則所知的訊息越少，因此 BMD 估計也會顯得保守。

在韋伯加速失敗時間模型下模擬生成資料，分別配適對數邏輯斯、對數常態、韋伯、廣義伽瑪 AFT 模型，當配適為韋伯 AFT 模型時，覆蓋機率會比較能維持既定的信心水準，當配適廣義伽瑪 AFT 模型時，其結果相近，這是因為廣義伽瑪分布包含韋伯分布的關係，而配適錯誤成對數邏輯斯與對數常態 AFT 模型時，覆蓋機率會趨於保守。

在對數常態加速失敗時間模型下模擬生成資料，分別配適對數邏輯斯、對數常態、韋伯、廣義伽瑪 AFT 模型，同樣在正確的配適下覆蓋機率比較能維持設定的目標，錯誤配適成韋伯 AFT 模型時，則覆蓋機率顯得不足，明顯低於 0.9，當配適對數常態與配適廣義伽瑪 AFT

模型時，其結果相近，亦是因為廣義伽瑪分布包含對數常態分布的關係。

在逆韋伯加速失敗時間模型下模擬生成資料，分別配適對數邏輯斯、對數常態、韋伯、廣義伽瑪 AFT 模型。當生成逆韋伯時，觀察到唯配適廣義伽瑪 AFT 模型時，其覆蓋機率較能維持所設定的信心水準，原因亦為廣義伽瑪包含了逆韋伯分布的關係。

在對數邏輯斯加速失敗時間模型下模擬生成資料，分別配適對數邏輯斯、對數常態、韋伯、廣義伽瑪 AFT 模型，除了在配適成對數邏輯斯 AFT 模型時，表現較符合設定的信心水準外，配適錯誤的模型，覆蓋機率趨向於保守。

綜合以上模型間的表現，廣義伽瑪分布除了它涵蓋一些特定分布較為寬廣外，也有較穩健的特性。

第五章 資料分析

參考 Upton et al. (1969) 的實驗資料，實驗中選取 535 之健康雌鼠，隨機分作五組，其目的在研究 X-放射線劑量與白血球過多症是否有關係。本文則自行模擬 500 筆雌鼠資料，自逆韋伯分布中生成，平均分成五組，每組個數皆為 100 隻，分別接受劑量 0、50、100、150、300 單位的照射，設定實驗之初至死亡的時間，為其存活時間；而至實驗中止時，尚未死亡，此時間為右設限時間，設限時間皆服從 $C \sim U(0, r)$ ，而 r 值由設限機率 $P(\text{存活時間大於設限時間的機率})$ 決定，五組的 r 值分別為 186, 144, 117, 96 及 95，設限機率設定為 0.3。

將零劑量作為對照組，其餘劑量組作為實驗組，利用 Kaplan-Meier (1958) 的方法估計其存活函數 (圖 1)，可以觀察到存活時間隨毒物劑量的增加而減少。將五組資料配適加速失敗時間模型 (圖 2)，四條線約略呈放射狀且通過原點的直線，亦即在 AFT 模型之下，劑量水準 d 之下的任何百分位時間與基準組之下的相同百分位時間成比例。

將此五組資料考慮對數線性模型，參數設定為 $\alpha_0 = 3.5$ 及 $\alpha_1 = -0.005$ ， $\alpha_2 = 10^{-5}$ ， $\sigma = 0.5$ ，即表示為

$$\log T = 3.5 - 0.005d + 0.00001d^2 + 0.5\varepsilon \quad ,$$

其中 $\varepsilon \sim \log GG(0,1,-1)$ 。

並配適廣義伽瑪 AFT 模型，估計對數線性模型之參數，得到

$$\log T = 3.48 - 0.0053d + 0.000011d^2 + 0.46 \log GG(0,1,-1.02) \quad ,$$

而 $Cov(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2)$ 為參數估計式的變異數共變異數矩陣，

$$Cov(\hat{\alpha}_0, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) = \begin{bmatrix} 3.43 \times 10^{-3} & -3.10 \times 10^{-5} & 8.44 \times 10^{-8} \\ -3.10 \times 10^{-5} & 5.92 \times 10^{-7} & -1.77 \times 10^{-9} \\ 8.44 \times 10^{-8} & -1.77 \times 10^{-9} & 5.73 \times 10^{-12} \end{bmatrix} \quad .$$

另外在不同標竿風險 BMR 下，可求出標竿劑量 BMD 之估計值 \hat{BMD} 及其 90%信賴下界 $BMDL$ (表 1)。給定參數後，可知真實的劑量，而利用最大似估計法可估計 \hat{BMD} ，根據第三章的推論，進而求得 \hat{BMD} 的變異數，得到 $BMDL$ ，給定 BMR 值可得到相對應的 $BMDL$ (圖 3)，若依照一般人身體每年能接受輻射劑量的程度為 0.5~5 單位，對應的 BMR 值為 0.00078~0.0089 之間，故建議將 BMR 值取低於 0.00078 或 0.0089 之下，對應之 $BMDL$ 可為安全劑量。

第六章 結論和未來可行之研究

當劑量反應為連續型變數時，本文在廣義伽瑪 AFT 模型下，根據額外反應估計 BMD 及其信賴下界。在模擬研究中得知，一次式或二次式模型配適正確與否，以及時間變數 T 配適不同分布時，與設限機率都會對 BMD 之估計造成影響，建議配適廣義伽瑪 AFT 模型，較能有效估計 BMD 及其信賴下界。

本文利用參數化 AFT 模型，並且考慮在特定誤差分布下做研究，往後，可嘗試不假設殘差的分布，作為當殘差所服從的分布，不容易獲知時，可採用無母數之作法來接續研究方向。

參考文獻

- [1] Crump K. S. (1984). A new method for determining allowable daily intakes, *Fundamental and applied toxicology*, **4**, 854-87.
- [2] Crump, K. S. (1995). Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis* **15**, 79-89
- [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] Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). Nonparameteric estimator from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* **53**, 457-481
- [5] Stacy, E. W. (1962). A generalization of the gamma distribution, *Annals of Mathematical Statistics*, **33**, 1187-1192.
- [6] 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. , Tynall, 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
- [7] Wei, L. J. (1992). The Accelerated failure time model: A useful alternative to the Cox regression model in survival analysis *Statistics in Medicine*, **11** 1871-1879
- [8] 革惠雯(2000), 右設限資料之下每日可服劑量之研究, 國立中央大學統計研究所
- [9] 王宏福(2001), 右設限資料之下每日可服劑量之研究, 國立成功大學統計學研究所
- [10] 林文明(2006), 右設限存活資料中每日可服劑量之統計推論, 國立中央大學統計研究所
- [11] 林宥余(2007), 參數化加速失敗時間模型下標竿劑量之估計, 國立中央大學統計研究所

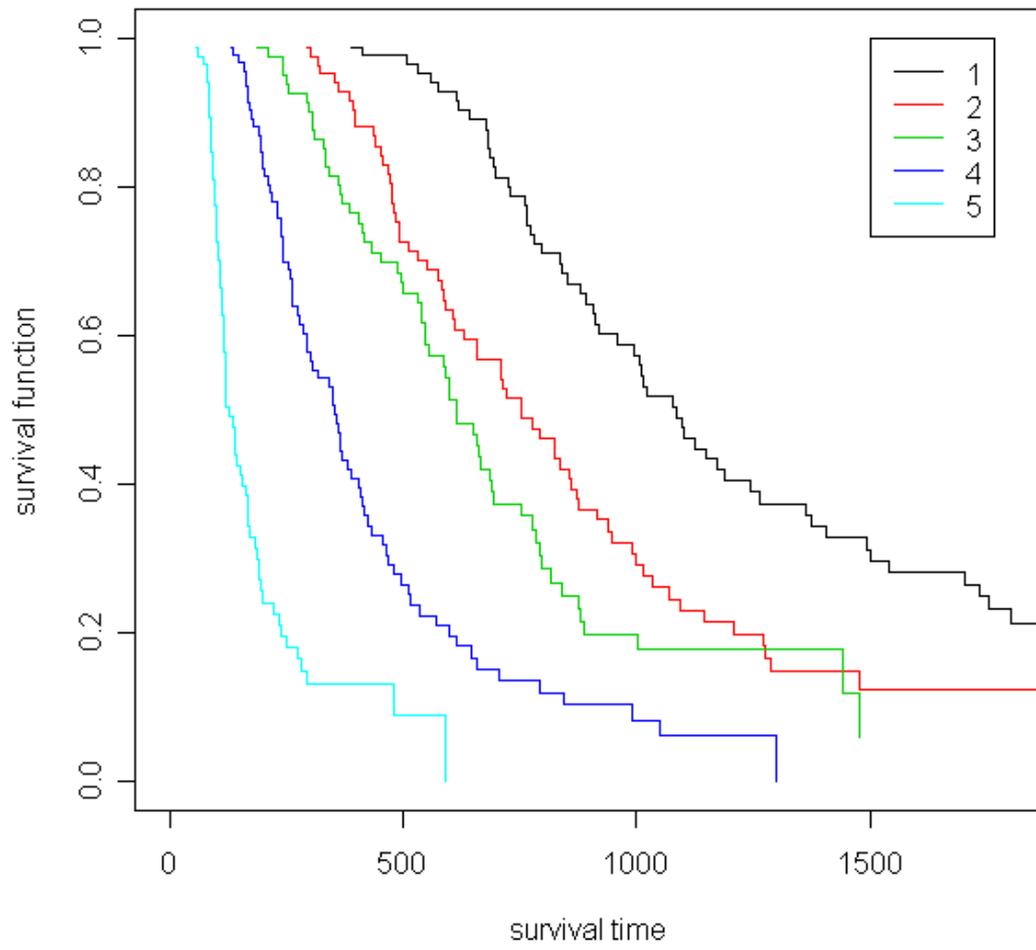


圖1 X放射線劑量的Kaplan-Meier存活函數

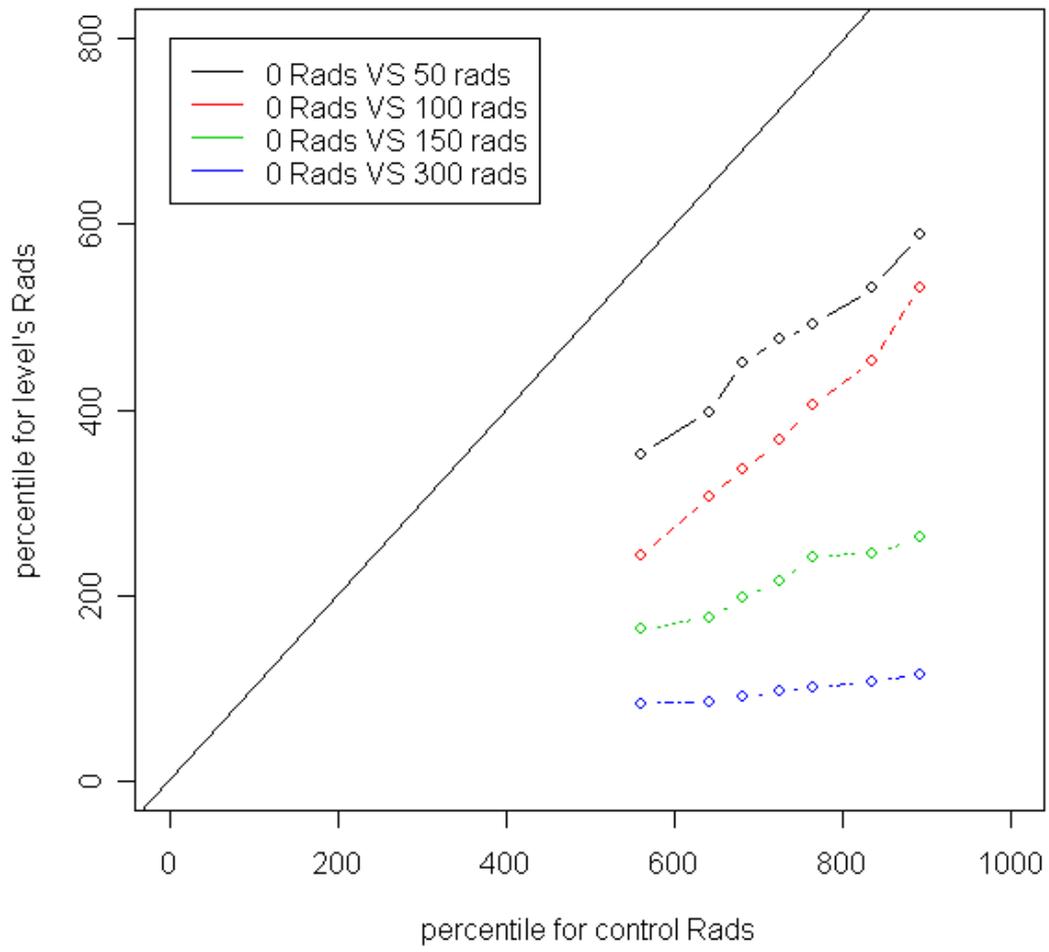


圖 2 五組劑量水準下的百分位點圖

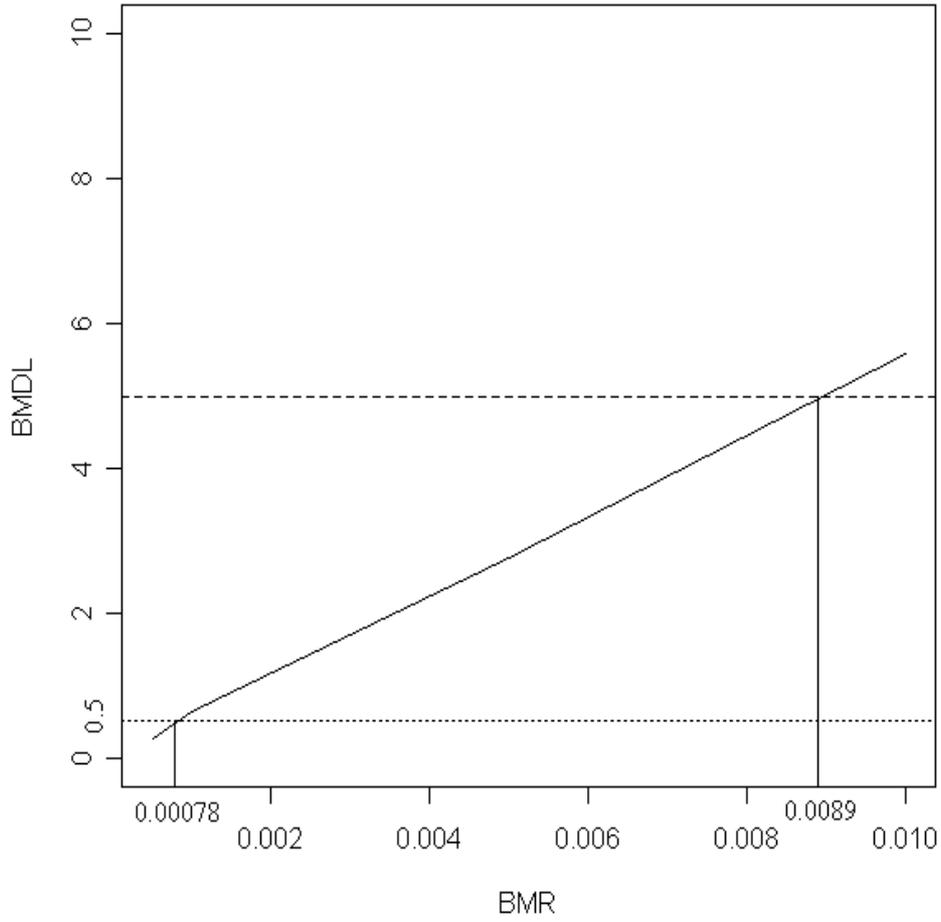


圖 3 廣義伽瑪加速失敗時間模型下， BMR 與對應之 $BMDL$ 估計值

表 1. 模擬老鼠資料於不同 BMR 下， BMD 估計以及 90% $BMDL$

BMR	BMD	\hat{BMD}	$BMDL$
0.01	7.10	6.64	5.59
0.005	3.52	3.29	2.75
0.001	0.70	0.66	0.64
0.0005	0.35	0.32	0.25
0.0001	0.07	0.06	0.05

表 2. 韋伯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90% 標竿劑量信賴下界的覆蓋機率

(a) 設限機率=0.3

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		1.000	1.000	0.938	0.934	1.000	1.000	0.941	0.940
			10^{-5}	1.000	1.000	0.935	0.936	0.997	1.000	0.923	0.926
			5×10^{-6}	0.994	1.000	0.931	0.929	0.990	0.990	0.921	0.921
		-0.01		1.000	0.995	0.913	0.912	1.000	0.998	0.933	0.928
			10^{-5}	0.991	1.000	0.928	0.933	0.979	0.987	0.919	0.915
			5×10^{-6}	0.988	1.000	0.929	0.931	0.984	0.990	0.899	0.902
	5.0	-0.005		0.994	1.000	0.939	0.936	1.000	1.000	0.950	0.952
			10^{-5}	0.999	1.000	0.933	0.931	0.992	0.993	0.930	0.926
			5×10^{-6}	1.000	0.999	0.928	0.925	1.000	0.999	0.927	0.924
		-0.01		0.988	0.985	0.922	0.916	0.993	0.989	0.935	0.936
			10^{-5}	0.987	0.984	0.929	0.927	0.977	0.972	0.917	0.917
			5×10^{-6}	0.982	0.979	0.925	0.929	0.971	0.969	0.912	0.908
0.01	3.5	-0.005		1.000	0.984	0.951	0.948	1.000	0.988	0.952	0.948
			10^{-5}	1.000	0.987	0.942	0.936	1.000	1.000	0.913	0.919
			5×10^{-6}	1.000	0.991	0.946	0.939	1.000	1.000	0.905	0.907
		-0.01		0.996	0.997	0.916	0.919	1.000	0.987	0.936	0.940
			10^{-5}	0.998	0.983	0.936	0.941	0.991	0.988	0.911	0.917
			5×10^{-6}	0.989	0.984	0.937	0.939	0.969	0.964	0.909	0.909
	5.0	-0.005		0.994	1.000	0.942	0.943	0.995	0.996	0.946	0.948
			10^{-5}	0.990	0.995	0.930	0.925	0.989	0.994	0.929	0.929
			5×10^{-6}	0.988	0.991	0.929	0.925	0.984	0.989	0.917	0.916
		-0.01		0.991	0.994	0.921	0.919	0.996	0.994	0.928	0.929
			10^{-5}	0.985	0.990	0.928	0.924	0.978	0.980	0.918	0.915
			5×10^{-6}	0.982	0.989	0.925	0.926	0.978	0.983	0.914	0.916

續表 2.(b)設限機率=0.5

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		1.000	1.000	0.938	0.937	0.998	1.000	0.950	0.957
			10^{-5}	1.000	1.000	0.944	0.948	0.995	0.992	0.933	0.931
			5×10^{-6}	0.997	1.000	0.940	0.941	0.993	0.995	0.925	0.923
		-0.01		1.000	0.996	0.933	0.932	1.000	1.000	0.943	0.945
			10^{-5}	0.995	1.000	0.942	0.949	0.988	0.989	0.935	0.939
			5×10^{-6}	0.995	1.000	0.939	0.943	0.991	0.995	0.919	0.924
	5.0	-0.005		1.000	1.000	0.947	0.946	0.992	1.000	0.948	0.951
			10^{-5}	0.994	0.994	0.943	0.945	0.994	0.998	0.940	0.935
			5×10^{-6}	1.000	0.996	0.939	0.941	1.000	0.999	0.929	0.928
		-0.01		0.986	0.995	0.926	0.928	0.991	0.993	0.942	0.942
			10^{-5}	0.980	0.993	0.940	0.943	0.979	0.982	0.921	0.919
			5×10^{-6}	0.979	0.995	0.946	0.950	0.972	0.979	0.913	0.909
0.01	3.5	-0.005		1.000	0.984	0.951	0.948	0.996	1.000	0.938	0.943
			10^{-5}	1.000	1.000	0.941	0.949	1.000	1.000	0.923	0.924
			5×10^{-6}	1.000	1.000	0.935	0.940	1.000	1.000	0.924	0.917
		-0.01		1.000	0.999	0.916	0.917	1.000	1.000	0.936	0.941
			10^{-5}	1.000	0.996	0.944	0.950	1.000	0.998	0.911	0.914
			5×10^{-6}	0.990	1.000	0.939	0.941	0.976	0.969	0.909	0.911
	5.0	-0.005		0.996	1.000	0.945	0.946	0.991	1.000	0.942	0.944
			10^{-5}	1.000	1.000	0.935	0.938	0.989	0.994	0.929	0.929
			5×10^{-6}	1.000	0.995	0.940	0.941	0.984	0.989	0.926	0.919
		-0.01		0.993	0.994	0.931	0.932	0.990	0.993	0.939	0.940
			10^{-5}	0.989	0.992	0.936	0.940	0.988	0.991	0.929	0.935
			5×10^{-6}	0.983	0.991	0.940	0.942	0.979	0.981	0.924	0.926

表 3. 對數常態加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90% 標竿劑量信賴下界的覆蓋機率

(a) 設限機率=0.3

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.955	0.945	0.788	0.946	0.957	0.949	0.795	0.944
			10^{-5}	0.950	0.940	0.732	0.941	0.940	0.933	0.712	0.930
			5×10^{-6}	0.955	0.927	0.749	0.953	0.925	0.917	0.708	0.923
		-0.01		0.936	0.928	0.715	0.929	0.946	0.948	0.756	0.949
			10^{-5}	0.945	0.937	0.735	0.939	0.928	0.921	0.675	0.919
			5×10^{-6}	0.946	0.931	0.719	0.936	0.917	0.910	0.661	0.904
	5.0	-0.005		0.938	0.944	0.749	0.938	0.948	0.940	0.750	0.942
			10^{-5}	0.943	0.935	0.748	0.946	0.936	0.931	0.788	0.935
			5×10^{-6}	0.937	0.932	0.723	0.930	0.927	0.922	0.720	0.920
		-0.01		0.927	0.920	0.762	0.918	0.940	0.933	0.732	0.937
			10^{-5}	0.935	0.925	0.727	0.928	0.920	0.911	0.719	0.908
			5×10^{-6}	0.938	0.926	0.719	0.927	0.916	0.895	0.702	0.897
0.01	3.5	-0.005		0.951	0.946	0.709	0.946	0.951	0.947	0.739	0.956
			10^{-5}	0.938	0.937	0.714	0.929	0.938	0.927	0.694	0.927
			5×10^{-6}	0.946	0.936	0.707	0.935	0.926	0.918	0.668	0.915
		-0.01		0.940	0.928	0.632	0.924	0.940	0.934	0.661	0.928
			10^{-5}	0.935	0.939	0.658	0.929	0.930	0.919	0.651	0.917
			5×10^{-6}	0.939	0.938	0.637	0.931	0.919	0.904	0.638	0.901
	5.0	-0.005		0.942	0.933	0.691	0.925	0.952	0.935	0.704	0.959
			10^{-5}	0.946	0.941	0.688	0.938	0.927	0.921	0.682	0.918
			5×10^{-6}	0.942	0.935	0.691	0.937	0.917	0.915	0.671	0.916
		-0.01		0.920	0.919	0.701	0.915	0.941	0.929	0.711	0.936
			10^{-5}	0.943	0.927	0.670	0.931	0.923	0.909	0.640	0.910
			5×10^{-6}	0.949	0.928	0.652	0.927	0.920	0.908	0.632	0.907

續表 3. (b)設限機率=0.5

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.985	0.949	0.792	0.946	0.980	0.958	0.813	0.960
			10^{-5}	0.984	0.956	0.822	0.961	0.950	0.944	0.733	0.940
			5×10^{-6}	0.979	0.948	0.748	0.953	0.932	0.928	0.754	0.925
		-0.01		0.948	0.933	0.795	0.930	0.982	0.953	0.765	0.956
			10^{-5}	0.971	0.956	0.737	0.970	0.931	0.928	0.755	0.919
			5×10^{-6}	0.970	0.963	0.722	0.963	0.927	0.915	0.721	0.914
	5.0	-0.005		0.980	0.948	0.812	0.935	0.967	0.947	0.830	0.959
			10^{-5}	0.966	0.949	0.841	0.948	0.947	0.938	0.808	0.935
			5×10^{-6}	0.962	0.954	0.801	0.958	0.937	0.928	0.810	0.927
		-0.01		0.957	0.920	0.792	0.928	0.965	0.960	0.773	0.961
			10^{-5}	0.968	0.951	0.768	0.955	0.930	0.909	0.735	0.918
			5×10^{-6}	0.954	0.952	0.731	0.954	0.921	0.901	0.730	0.907
0.01	3.5	-0.005		0.961	0.956	0.769	0.949	0.963	0.959	0.757	0.962
			10^{-5}	0.967	0.961	0.764	0.964	0.949	0.947	0.714	0.931
			5×10^{-6}	0.971	0.953	0.742	0.958	0.937	0.926	0.718	0.933
		-0.01		0.947	0.935	0.732	0.941	0.954	0.944	0.781	0.955
			10^{-5}	0.955	0.946	0.770	0.959	0.932	0.920	0.744	0.927
			5×10^{-6}	0.945	0.943	0.787	0.947	0.922	0.911	0.739	0.922
	5.0	-0.005		0.945	0.943	0.765	0.935	0.950	0.952	0.777	0.953
			10^{-5}	0.957	0.951	0.750	0.951	0.931	0.933	0.712	0.928
			5×10^{-6}	0.961	0.943	0.755	0.945	0.921	0.935	0.721	0.924
		-0.01		0.940	0.922	0.715	0.918	0.972	0.955	0.793	0.959
			10^{-5}	0.969	0.937	0.739	0.942	0.932	0.919	0.711	0.916
			5×10^{-6}	0.965	0.946	0.748	0.949	0.922	0.913	0.702	0.907

表 4. 逆韋伯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90% 標竿劑量信賴下界的覆蓋機率

(a) 設限機率=0.3

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.831	0.824	0.634	0.932	0.952	0.966	0.742	0.945
			10^{-5}	0.955	0.960	0.721	0.939	0.757	0.742	0.622	0.923
			5×10^{-6}	0.944	0.954	0.677	0.941	0.710	0.712	0.594	0.916
		-0.01		0.778	0.755	0.582	0.924	0.945	0.953	0.711	0.942
			10^{-5}	0.943	0.957	0.721	0.931	0.723	0.673	0.556	0.919
			5×10^{-6}	0.950	0.959	0.733	0.940	0.699	0.709	0.518	0.908
	5.0	-0.005		0.822	0.803	0.628	0.935	0.958	0.955	0.712	0.941
			10^{-5}	0.959	0.952	0.698	0.930	0.778	0.768	0.578	0.927
			5×10^{-6}	0.955	0.963	0.701	0.943	0.721	0.711	0.554	0.920
		-0.01		0.818	0.811	0.611	0.931	0.951	0.956	0.684	0.938
			10^{-5}	0.961	0.968	0.693	0.932	0.792	0.783	0.561	0.908
			5×10^{-6}	0.950	0.960	0.687	0.930	0.787	0.786	0.499	0.896
0.01	3.5	-0.005		0.825	0.778	0.673	0.935	0.950	0.960	0.722	0.943
			10^{-5}	0.941	0.958	0.703	0.933	0.816	0.805	0.537	0.919
			5×10^{-6}	0.937	0.949	0.669	0.931	0.722	0.727	0.504	0.918
		-0.01		0.793	0.746	0.555	0.916	0.938	0.951	0.671	0.940
			10^{-5}	0.941	0.942	0.725	0.933	0.755	0.728	0.486	0.920
			5×10^{-6}	0.944	0.960	0.736	0.938	0.745	0.719	0.495	0.915
	5.0	-0.005		0.809	0.815	0.659	0.926	0.951	0.957	0.692	0.935
			10^{-5}	0.949	0.949	0.695	0.928	0.810	0.799	0.544	0.925
			5×10^{-6}	0.947	0.960	0.681	0.941	0.793	0.794	0.507	0.922
		-0.01		0.813	0.819	0.564	0.925	0.947	0.945	0.670	0.932
			10^{-5}	0.936	0.949	0.681	0.931	0.787	0.781	0.512	0.912
			5×10^{-6}	0.935	0.951	0.676	0.934	0.793	0.788	0.477	0.907

續表 4. (b)設限機率=0.5

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.855	0.831	0.644	0.936	0.981	0.987	0.802	0.960
			10^{-5}	0.975	0.977	0.783	0.948	0.776	0.750	0.611	0.925
			5×10^{-6}	0.968	0.974	0.776	0.946	0.724	0.727	0.629	0.922
		-0.01		0.783	0.759	0.636	0.929	0.977	0.983	0.791	0.956
			10^{-5}	0.972	0.969	0.756	0.951	0.744	0.713	0.585	0.921
			5×10^{-6}	0.970	0.958	0.748	0.945	0.717	0.716	0.598	0.911
	5.0	-0.005		0.843	0.813	0.638	0.937	0.979	0.980	0.782	0.958
			10^{-5}	0.970	0.972	0.748	0.957	0.779	0.771	0.627	0.937
			5×10^{-6}	0.963	0.973	0.741	0.952	0.731	0.714	0.619	0.926
		-0.01		0.822	0.819	0.622	0.934	0.975	0.977	0.787	0.949
			10^{-5}	0.972	0.971	0.790	0.944	0.801	0.780	0.631	0.908
			5×10^{-6}	0.968	0.970	0.779	0.939	0.807	0.787	0.505	0.906
0.01	3.5	-0.005		0.836	0.802	0.682	0.955	0.978	0.975	0.788	0.947
			10^{-5}	0.973	0.968	0.773	0.941	0.820	0.821	0.546	0.939
			5×10^{-6}	0.979	0.962	0.769	0.939	0.729	0.734	0.511	0.927
		-0.01		0.800	0.763	0.567	0.929	0.970	0.964	0.765	0.950
			10^{-5}	0.959	0.969	0.770	0.945	0.758	0.744	0.490	0.920
			5×10^{-6}	0.962	0.960	0.762	0.948	0.745	0.732	0.501	0.919
	5.0	-0.005		0.811	0.819	0.670	0.930	0.969	0.977	0.757	0.947
			10^{-5}	0.952	0.970	0.745	0.939	0.820	0.809	0.578	0.926
			5×10^{-6}	0.955	0.966	0.751	0.943	0.795	0.811	0.566	0.927
		-0.01		0.820	0.828	0.585	0.926	0.965	0.967	0.748	0.940
			10^{-5}	0.956	0.959	0.736	0.936	0.791	0.785	0.532	0.915
			5×10^{-6}	0.959	0.962	0.733	0.938	0.796	0.798	0.507	0.910

表 5. 對數邏輯斯加速失敗時間模型下，各組樣本數為 100 時，90% 標竿劑量信賴下界的覆蓋機率

(a) 設限機率=0.3

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.937	0.951	0.806	0.972	0.954	0.975	0.825	0.976
			10^{-5}	0.945	0.960	0.805	0.960	0.918	0.938	0.733	0.956
			5×10^{-6}	0.943	0.954	0.793	0.951	0.909	0.927	0.697	0.944
		-0.01		0.920	0.936	0.754	0.967	0.961	0.968	0.790	0.971
			10^{-5}	0.954	0.970	0.811	0.945	0.916	0.920	0.714	0.936
			5×10^{-6}	0.948	0.971	0.808	0.962	0.910	0.913	0.707	0.928
	5.0	-0.005		0.923	0.937	0.811	0.965	0.949	0.975	0.812	0.977
			10^{-5}	0.954	0.951	0.814	0.963	0.912	0.937	0.750	0.963
			5×10^{-6}	0.955	0.969	0.809	0.964	0.905	0.922	0.683	0.947
		-0.01		0.918	0.922	0.743	0.951	0.938	0.956	0.796	0.962
			10^{-5}	0.939	0.954	0.801	0.957	0.902	0.919	0.685	0.928
			5×10^{-6}	0.940	0.961	0.793	0.955	0.897	0.915	0.598	0.919
0.01	3.5	-0.005		0.932	0.938	0.765	0.958	0.970	0.992	0.817	0.980
			10^{-5}	0.956	0.982	0.801	0.959	0.908	0.935	0.723	0.950
			5×10^{-6}	0.950	0.969	0.777	0.960	0.890	0.931	0.710	0.946
		-0.01		0.925	0.936	0.684	0.950	0.960	0.970	0.763	0.966
			10^{-5}	0.954	0.974	0.789	0.970	0.911	0.924	0.674	0.951
			5×10^{-6}	0.943	0.971	0.791	0.957	0.905	0.906	0.633	0.941
	5.0	-0.005		0.924	0.942	0.779	0.953	0.962	0.972	0.805	0.970
			10^{-5}	0.961	0.965	0.798	0.973	0.910	0.933	0.701	0.952
			5×10^{-6}	0.955	0.975	0.810	0.972	0.904	0.914	0.673	0.948
		-0.01		0.916	0.933	0.690	0.946	0.948	0.971	0.787	0.969
			10^{-5}	0.945	0.961	0.794	0.954	0.912	0.918	0.622	0.929
			5×10^{-6}	0.944	0.972	0.788	0.957	0.905	0.908	0.614	0.919

續表 5. (b)設限機率=0.5

BMR	α_0	α_1	α_2	Fitted with Linear model				Fitted with Quadratic model			
				LL	LN	W	GG	LL	LN	W	GG
0.05	3.5	-0.005		0.945	0.967	0.811	0.973	0.966	0.991	0.830	0.980
			10^{-5}	0.958	0.982	0.818	0.971	0.931	0.958	0.803	0.960
			5×10^{-6}	0.954	0.984	0.813	0.966	0.923	0.952	0.798	0.950
		-0.01		0.929	0.957	0.779	0.971	0.965	0.985	0.824	0.977
			10^{-5}	0.959	0.978	0.821	0.960	0.933	0.949	0.764	0.956
			5×10^{-6}	0.955	0.973	0.817	0.958	0.930	0.951	0.755	0.953
	5.0	-0.005		0.934	0.955	0.795	0.969	0.959	0.979	0.824	0.982
			10^{-5}	0.955	0.967	0.819	0.975	0.928	0.947	0.770	0.962
			5×10^{-6}	0.951	0.969	0.815	0.971	0.925	0.944	0.752	0.959
		-0.01		0.931	0.949	0.781	0.963	0.950	0.974	0.816	0.978
			10^{-5}	0.945	0.970	0.812	0.963	0.933	0.953	0.745	0.949
			5×10^{-6}	0.942	0.966	0.808	0.958	0.926	0.946	0.756	0.945
0.01	3.5	-0.005		0.942	0.971	0.785	0.961	0.962	0.989	0.827	0.976
			10^{-5}	0.957	0.983	0.808	0.962	0.934	0.964	0.749	0.952
			5×10^{-6}	0.953	0.978	0.802	0.959	0.929	0.958	0.733	0.954
		-0.01		0.930	0.966	0.774	0.959	0.959	0.977	0.793	0.973
			10^{-5}	0.955	0.974	0.799	0.970	0.919	0.958	0.736	0.948
			5×10^{-6}	0.949	0.969	0.801	0.964	0.922	0.954	0.730	0.944
	5.0	-0.005		0.927	0.960	0.769	0.962	0.964	0.971	0.795	0.969
			10^{-5}	0.960	0.967	0.788	0.966	0.923	0.952	0.723	0.951
			5×10^{-6}	0.952	0.960	0.790	0.963	0.920	0.953	0.713	0.947
		-0.01		0.927	0.950	0.745	0.955	0.947	0.969	0.803	0.959
			10^{-5}	0.950	0.964	0.798	0.961	0.918	0.943	0.730	0.941
			5×10^{-6}	0.949	0.962	0.794	0.956	0.915	0.940	0.728	0.938