

國立中央大學

統計研究所  
碩士論文

藥物最高安全劑量的鑑別

指導教授：陳玉英 博士

研究生：李秀玉

中華民國九十三年六月



# 國立中央大學圖書館

## 碩博士論文電子檔授權書

(93年5月最新修正版)

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

- ()同意 (立即開放)
- ()同意 (一年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_
- ()同意 (二年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_
- ()不同意，原因是：\_\_\_\_\_

以非專屬、無償授權國立中央大學圖書館與國家圖書館，基於推動讀者間「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： 李 秀 玉

論文名稱：藥物最高安全劑量的鑑別

指導教授姓名：陳玉英 博士

系所：統計研究所 博士 碩士班

學號：91225010

日期：民國93年7月5日

備註：

1. 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）。
2. 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）。
3. 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

藥物最高安全劑量〈maximum safe dose；簡稱 MAXSD〉的鑑別在藥物研究中是一個重要的課題，因為在藥物有效性的研究中，此一安全劑量提供了可服用有效劑量上限的訊息。本文針對除患者毒性反應值之外，尚有患者背景資料等相關共變數〈covariates〉情形，考慮配適迴歸模型，求得調整共變數後劑量相對毒性，然後進行最高安全劑量的鑑別。本文除藉由一個毒性研究資料的分析，說明所提方法之應用，並且以模擬研究比較此一方法與 Tamhane et al. (2001) 多重檢定方法在檢定力 (power) 與族誤差率 (familywise error rate，簡稱 FWE) 方面的相對表現。

# 目 錄

第一章	緒論.....	1
1.1	研究動機.....	1
1.2	符號與假設.....	3
1.3	文獻回顧.....	5
第二章	統計方法.....	7
2.1	無交互作用迴歸模式.....	7
2.2	具交互作用迴歸模式.....	10
2.3	最高安全劑量對應的共變數.....	13
第三章	資料分析.....	14
3.1	實際資料.....	14
3.2	模擬資料.....	21
第四章	模擬研究.....	27
4.1	模擬方法.....	27
4.2	模擬結果.....	29
第五章	結論與未來之研究.....	31
	參考文獻.....	32
	附錄 A.....	34

## 圖 次

圖 1: 降階多重檢定之流程圖.....	42
圖 2: 雄鼠接受不同劑量 HME 之反應盒圖.....	43
圖 3: 雌鼠接受不同劑量 HME 之反應盒圖.....	43
圖 4: 老鼠接受不同劑量 HME 之平均劑量反應.....	44
圖 5: 無交互作用之步驟一標準化殘差之盒圖.....	44
圖 6: 無交互作用之步驟一標準化殘差之常態機率圖.....	45
圖 7: 無交互作用之步驟一標準化殘差之殘差圖.....	45
圖 8: 交互作用之步驟一標準化殘差之盒圖.....	46
圖 9: 交互作用之步驟一標準化殘差之常態機率圖.....	46
圖 10: 交互作用之步驟一標準化殘差之殘差圖.....	47
圖 11: 交互作用之步驟二標準化殘差之盒圖.....	47
圖 12: 交互作用之步驟二標準化殘差之常態機率圖.....	48
圖 13: 交互作用之步驟二標準化殘差之殘差圖.....	48

## 表 次

表 1: 老鼠服用 HME 後之睡眠時間.....	49
表 2: 檢定性別差異之 p 值.....	49
表 3: 模式(3.1)之下, 模擬老鼠之年齡及服用 HME 後之睡眠時間...	50
表 4: 模式(3.2)之下, 模擬老鼠之年齡及服用 HME 後之睡眠時間...	51
表 5: 在模型 A 之下, $\sigma=10$ 時之族誤差率.....	52
表 6: 在模型 A 之下, $\sigma=5$ 時之的族誤差率.....	53
表 7: 在模型 A 之下, $\sigma=1$ 時之族誤差率.....	54
表 8: 在模型 B 之下, $\sigma=10$ 時之族誤差率.....	55
表 9: 在模型 B 之下, $\sigma=5$ 時之的族誤差率.....	56
表 10: 在模型 B 之下, $\sigma=1$ 時之族誤差率.....	57
表 11: 在模型 A 之下, $\sigma=10$ 時之檢定力.....	58
表 12: 在模型 A 之下, $\sigma=5$ 時之檢定力.....	59
表 13: 在模型 A 之下, $\sigma=1$ 時之檢定力.....	60
表 14: 在模型 B 之下, $\sigma=10$ 時之檢定力.....	61
表 15: 在模型 B 之下, $\sigma=5$ 時之檢定力.....	62
表 16: 在模型 B 之下, $\sigma=1$ 時之檢定力.....	63

# 第一章 緒論

## 1.1 研究動機

實驗者為研究某一種藥物的安全性，經常進行數個漸增劑量水準之處理組 (treatments) 和一個零劑量之對照組 (control) 的比較。在毒性的研究中，實驗者關切的是最高的安全劑量 (maximum safe dose, 簡稱 MAXSD)。此時，比 MAXSD 高的劑量水準為具有毒性或反效應的藥物劑量，在藥物有效劑量的研究中，MAXSD 則提供了可服用劑量上限的訊息。因此，在藥物的研發與申請上市的一連串試驗中，MAXSD 的鑑別是一個重要的課題。

安全劑量的鑑別可以經由假設檢定加以比較，沒有顯著毒性或反效應的最高劑量定義為無反效應水準 (No Adverse Effects Level, 簡稱為 NOAEL)。Yanagawa 等人 (1997) 利用 AIC (Akaike information criterion) 鑑別 NOAEL 之劑量。Tukey 等人 (1985) 則進行趨勢檢定 (trend test)，評估各組劑量反應變數的趨勢，找出最高不具統計顯著趨勢 (No statistical significance of trend, 簡稱為 NOSTASOT) 之劑量。Tamhane (2001) 等人根據樣本平均數之對比，建立降階 (step-down) 多重檢定鑑別最高安全劑量。Hsu 及 Berger (1999) 則利用成對對比統計量依簡單降階方法鑑別 MAXSD，

並且建立相對毒性的信賴區間。

多數的動物實驗及第一期或第二期的人體臨床試驗中，因研究重點經常在於藥物劑量的毒性反應，較少考量共變數 (covariates)。但是某些動物實驗或臨床試驗中，特別在第三期的臨床試驗中，除患者或受測者的毒性反應資料外，其背景資料及病情相關的共變數也一併收集做為研究的重要參考數據。此時，找出重要共變數 (covariates) 或是危險因子，進行調整共變數的 MAXSD 鑑別便是醫藥研究中一個實際且極具應用價值的重要課題。

吾人已知在一般的線性迴歸分析中，若僅納入有關處理的解釋變數，而忽略重要共變數，則模式參數之最小平方估計為有偏的，其偏誤決定於代表處理的解釋變數和被忽略的共變數及其在真正的模式中對應的參數。換言之，忽略重要共變數，則劑量效應之估計具有偏誤。此結果將直接影響與劑量效應估計優劣有關的 MAXSD 之鑑別。因此本文針對連續反應資料，建議先行配適線性迴歸模型，調整共變數後估計劑量效應，然後根據這些調整共變數的劑量效應之估計，建立降階多重檢定以鑑別 MAXSD。



## 1.2 符號與假設

臨床試驗或動物實驗中為研究藥物的毒性或安全性，經常藉由一個單元配置 (one-way layout) 比較  $k$  個漸增劑量水準的處理組 (treatments) 和一個零劑量對照組 (control)。假設在第  $i$  組劑量水準之下配置  $n_i$  個實驗對象， $i=0, 1, 2, \dots, k$ ，則其樣本平均數  $\bar{y}_i$ ， $i=0, 1, \dots, k$ ，相互獨立並且服從平均數為  $\mu_i$ ，變異數為  $\sigma^2/n_i$  的常態分布 (normal)，其中  $\sigma^2$  為實驗誤差變異 (experimental error variance)。均方誤 (mean square error)  $s^2$  為  $\sigma^2$  的不偏估計量，其中  $vs^2/\sigma^2$  服從自由度 (degrees of freedom, d. f.) 為  $\nu = \sum_{i=0}^k n_i - (k+1)$  的卡方分布 (chi-square) 並且  $s^2$  與  $\bar{y}_i$  獨立。若  $n_i = n$ ， $i=0, 1, \dots, k$ ，則此一單元配置為完全平衡設計 (Complete Balanced Design)。但是，若  $n_i = n$ ， $i=1, 2, \dots, k$ ， $n_0 \neq n$ ，則此一單元配置為處理平衡設計 (Treatment Balanced Design)。一般而言， $n_0 \geq n$ ，亦即  $r = n_0/n \geq 1$ 。

若劑量反應愈小代表毒性愈強，則安全的平均劑量反應與對照組的平均反應之比率應該至少高過某一門檻值 (threshold)。假設此一門檻值為  $\lambda$  ( $>0$ )，事實上一般的  $\lambda$  值為 0.85，則  $\mu_i > \lambda\mu_0$  代表第  $i$  組的劑量水準為安全的。相反的，若  $\mu_i \leq \lambda\mu_0$  則代表第  $i$  組的劑量水準為不安全的。因此，定義最高安全劑量 (MAXSD) 為

$$\text{MAXSD}(\lambda) = \max\{i: \mu_i > \lambda\mu_0\} \quad (1.1)$$

此時研究中最底的不安全劑量則為  $\text{MAXSD}(\lambda)+1$ 。若所有考慮的劑量皆不安全，則定義  $\text{MAXSD}(\lambda)=0$ 。相反的，若所有考慮的劑量皆安全，則  $\text{MAXSD}(\lambda)=k$ 。事實上，任何劑量水準只要小於或等於  $\text{MAXSD}(\lambda)$  即為安全劑量，相對的任何劑量只要大於  $\text{MAXSD}(\lambda)$  即為不安全劑量。

在比較數個處理組與一個對照組的問題中，為鑑別最高安全劑量，可進行下述假說之多重檢定：

$$\begin{aligned} & H_{0i} : \mu_i \leq \lambda\mu_0 \\ \text{v.s.} & \\ & H_{1i} : \mu_i > \lambda\mu_0 \quad , i=1,2,\dots,k \end{aligned} \tag{1.2}$$

因此，若無法獲得劑量之顯著安全性，則保留此一劑量不安全之假說。

### 1.3 文獻回顧

比較數個處理組與一個對照組可以根據成對比較的檢定統計量：

$$T_i = \frac{\bar{y}_i - \lambda \bar{y}_0}{s \sqrt{\lambda^2 / n_0 + 1 / n_i}}, \quad i=1,2,\dots,k \quad (1.3)$$

進行單階 (single-step) 多重檢定 (Dunnett, 1955)。令  $t_{k,\nu,\rho}^{(\alpha)}$  滿足

$\alpha = P\{\max(T_1, \dots, T_k) \geq t_{k,\nu,\rho}^{(\alpha)}\}$ ，其中  $(T_1, \dots, T_k)$  服從自由度為  $\nu$ ，相關係數

$\rho = \frac{\lambda^2}{\lambda^2 + r}$  的  $k$  維  $t$  分布 (the  $k$ -variate  $t$ -distribution)。若任何

一個  $T_i > t_{k,\nu,\rho}^{(\alpha)}$ ， $i=1, 2, \dots, k$ ，則此一單階檢定棄卻  $H_{0i}$ 。假設  $i^*$  為具顯

著安全性的最高劑量組，則鑑別  $MAXSD(\lambda) = i^*$ 。

單階檢定程序計算簡單，但是，其檢定力低於多階檢定程序。

因此 Tanhame 等人 (2001) 提出降階 (step-down) 多重檢定，依照流程圖 (圖 1)，在顯著水準  $\alpha$  之下，使用學生化  $t$  分布 (Student  $t$ -distribution)，逐步降階檢定  $H_{01}, H_{02}, \dots, H_{0k}$ ，用以鑑別 MAXSD。

令  $H = \{H_{0i}, i=1, \dots, k\}$ 。因為  $H_{0i} \in H$ ， $H_{0j} \in H$ ，則， $H_{0i} \cap H_{0j} \in H$ ， $i, j=1, 2, \dots, k$ ， $H$  為一具有交集封閉性的虛無假說族。事實上，

$$H_{0i} = \bigcap_{j=i}^k H_{0j} \quad \text{且} \quad H_{1i} = \bigcup_{j=i}^k H_{1j}, \quad i=1, 2, \dots, k \quad (1.4)$$

因此棄卻任一  $H_{0i}$  即棄卻  $H_0$ 。根據 Marcus 等人 (1976) 的結果，此

一降階多重檢定，只要每一階的檢定顯著水準為  $\alpha$ ，即可控制整個多

重檢定之方法型 I 誤差率 (type I familywise error rate, FWE)

為  $\alpha$ ，亦即

$$\begin{aligned} \text{FWE} &= P\{\text{至少有一真實 } H_{0i} \text{ 被拒絕}\} \\ &= P\{\text{至少有一不安全劑量被宣稱為安全}\} \leq \alpha. \end{aligned} \quad (1.5)$$

另外，Hsu 及 Berger (1999) 利用 (1.3) 式之統計量，建立  $100(1-\alpha)\%$  之相對毒性的信賴區間

$$(\bar{y}_i - \lambda \bar{y}_0 - t_{v,\alpha} s \sqrt{\lambda^2/n_0 + 1/n_i}, \infty), \quad i=1, 2, \dots, k \quad (1.6)$$

令  $\hat{c}_i$  為估計之信賴下限，則此信賴區間有相似於降階多重檢定之檢定程序，稱為逐步信賴區間之檢定 (stepwise confidence interval)，用以鑑別  $\text{MAXSD}(\lambda)$ ，亦即將  $\hat{c}_i$  帶入流程圖 (圖 1) 之  $T_m$ ，並以 0 代替  $t_{v,\alpha}$ 。因此  $\widehat{\text{MAXSD}}(\lambda)$  為最高的劑量水準  $i$  使得  $\hat{c}_i > 0$ 。

## 第二章 統計方法

傳統使用的方法僅根據每一劑量組的樣本平均數鑑別最高安全劑量 (MAXSD)，未將共變數 (covariates) 納入考量。本文則考慮具有共變數  $x_1, x_2, \dots, x_p$  之資料，進行  $k$  個漸增劑量水準與一個零劑量水準的比較，鑑別最高安全劑量。本文考慮處理平衡之設計，其中零劑量水準有  $n_0$  個受測者，第  $r$  個處理組有  $n_r$  個受測者。為介紹模式的配適，令第  $j$  個劑量組中第  $i$  個受測者的連續型劑量反應為  $Y_{ij}$ ，對應的共變數為  $x_{1ij}, x_{2ij}, \dots, x_{pij}$ ，並且引入虛擬變數 (dummy variable)

$$D_{ij}^r = \begin{cases} 1, & \text{for } j=r \\ 0, & \text{for } j=0 \end{cases} \text{，代表在成對比較中的劑量組別。}$$

### 2.1 無交互作用迴歸模式

若資料之劑量與共變數不具交互作用，本文建議就對照組及第  $j$  個處理組的資料配適無交互作用迴歸模式如下：

$$Y_{ij} = \alpha_0^r + \alpha_1^r x_{1ij} + \dots + \alpha_p^r x_{pij} + \beta^r D_{ij}^r + \varepsilon_{ij} \quad (2.1)$$

其中  $i=1, \dots, n_0 + n_r$ ， $j=0, r, r=1, \dots, k$ ， $\alpha_0^r, \alpha_1^r, \dots, \alpha_p^r$  及  $\beta^r$  為迴歸係數， $\varepsilon_{ij}$  為服從  $N(0, \sigma^2)$  的誤差項。值得一提的是，在無門檻值 (threshold) 之下，第  $r$  個處理組與對照組的相對效應為

$$E(Y|D^r=1, x_1, \dots, x_p) - E(Y|D^r=0, x_1, \dots, x_p) = \beta^r \quad (2.2)$$

假設劑量反應愈小代表毒性愈強，則  $\beta^r < 0$  代表第  $r$  個處理組相對零劑量對照組具有毒性或反效應。若設立門檻值  $\lambda$ ，則相對毒性反應為

$$\begin{aligned} E(Y|D^r=1, x_1, \dots, x_p) - \lambda E(Y|D^r=0, x_1, \dots, x_p) \\ = \beta^r + (1-\lambda)(\alpha_0^r + \alpha_1^r x_1 + \dots + \alpha_p^r x_p) \circ \end{aligned} \quad (2.3)$$

就配適模式 (2.1) 得到  $\alpha_0^r, \alpha_1^r, \dots, \alpha_p^r$  及  $\beta^r$  的估計值及其標準誤差，

$\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r, \dots, \widehat{\alpha}_p^r, \widehat{\beta}^r$  及  $S(\widehat{\alpha}_0^r), S(\widehat{\alpha}_1^r), \dots, S(\widehat{\alpha}_p^r), S(\widehat{\beta}^r)$ 。假設  $\widehat{\beta}^r$  與  $\widehat{\alpha}_m^r$  的共變異數為  $Cov(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_m^r)$ ， $\widehat{\alpha}_m^r$  之間的共變異數為  $Cov(\widehat{\alpha}_m^r, \widehat{\alpha}_{m'}^r)$ ， $m \neq m' = 0, 1, 2, \dots, p$ 。

若不考慮門檻值，令  $t_r = \widehat{\beta}^r / S(\widehat{\beta}^r)$ ， $r=1, 2, \dots, k$ 。若考慮門檻值  $\lambda$ ，

則

$$\begin{aligned} \text{Var}(\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) &= \text{Var}(\widehat{\beta}^r) \\ &+ 2(1-\lambda)[Cov(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) + \sum_{m=1}^p Cov(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_m^r) x_m] \\ &+ (1-\lambda)^2 [\text{Var}(\widehat{\alpha}_0^r) + \sum_{m=1}^p \text{Var}(\widehat{\alpha}_m^r) x_m^2 + 2 \sum_{m=1}^p Cov(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_m^r) x_m \\ &+ 2 \sum_{m \neq m'} \sum Cov(\widehat{\alpha}_m^r, \widehat{\alpha}_{m'}^r) x_m x_{m'}] \end{aligned} \quad (2.4)$$

令

$$\begin{aligned} S(\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) \\ = [\text{Var}(\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p))]^{1/2} \end{aligned} \quad (2.5)$$

則

$$t_r = \frac{\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)}{S(\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p))} \quad (2.6)$$

的分配是自由度為  $n_0 + n_r - (p+2)$  的學生化 t 分布 (Student t-distribution)。把  $t_r$  帶入流程圖 (圖 1) 之  $T_m$ ，進行 MAXSD 的鑑別。

另一方面，也可建立  $100(1-\alpha)\%$  之相對毒性的信賴區間，令  $\widehat{c}_r$  為估計之信賴下限， $r=1, \dots, k$ 。則不考慮門檻值時，信賴下限為

$$\widehat{c}_r = \widehat{\beta}^r - t_{v,\alpha} S(\widehat{\beta}^r), \quad (2.7)$$

而考慮門檻值  $\lambda$  時，信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_r = & (\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) \\ & - t_{v,\alpha} S(\widehat{\beta}^r + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)). \end{aligned} \quad (2.8)$$

可藉此建立逐步信賴區間之檢定，亦即將  $\widehat{c}_r$  帶入流程圖 (圖 1) 之  $T_m$ ，並以 0 代替  $t_{v,\alpha}$ ，以鑑別 MAXSD。

## 2.2 具交互作用迴歸模式

若劑量與共變數交互作用顯著，本文建議就對照組及第  $j$  個處理組的資料配適具交互作用迴歸模式，模式如下：

$$Y_{ij} = \alpha_0^r + \alpha_1^r x_{1ij} + \dots + \alpha_p^r x_{pij} + \beta^r D_{ij}^r + (\alpha\beta)_1^r D_{ij}^r x_{1ij} + \dots + (\alpha\beta)_p^r D_{ij}^r x_{pij} + \varepsilon_{ij} \quad (2.9)$$

其中  $i=1, \dots, n_0 + n_r$ ， $j=0, r, r=1, \dots, k$ ， $\alpha_0^r, \alpha_1^r, \dots, \alpha_p^r$ ， $(\alpha\beta)_1^r, \dots, (\alpha\beta)_p^r$  及  $\beta^r$  為迴歸係數， $\varepsilon_{ij}$  為服從  $N(0, \sigma^2)$  的誤差項。

針對模式 (2.9)，若不考慮門檻值，第  $r$  個處理組相對零劑量對照組的相對毒性反應為

$$E(Y | D^r = 1, x_1, \dots, x_p) - E(Y | D^r = 0, x_1, \dots, x_p) = \beta^r + (\alpha\beta)_1^r x_1 + \dots + (\alpha\beta)_p^r x_p \quad (2.10)$$

所以，為衡量此一相對毒性反應，我們必須估計上述參數，並且求出其標準誤差。假設  $\widehat{\beta^r}$  與  $\widehat{(\alpha\beta)_m^r}$  的共變異數為  $Cov(\widehat{\beta^r}, \widehat{(\alpha\beta)_m^r})$ ， $\widehat{(\alpha\beta)_m^r}$  之間的共變異數為  $Cov(\widehat{(\alpha\beta)_m^r}, \widehat{(\alpha\beta)_{m'}^r})$ ， $m \neq m' = 1, 2, \dots, p$ ，則

$$\begin{aligned} Var(\widehat{\beta^r} + \widehat{(\alpha\beta)_1^r} x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)_p^r} x_p) &= Var(\widehat{\beta^r}) + \sum_{m=1}^p Var(\widehat{(\alpha\beta)_m^r}) x_m^2 \\ &+ 2 \sum_{m=1}^p Cov(\widehat{\beta^r}, \widehat{(\alpha\beta)_m^r}) x_m + 2 \sum_{m=1}^p Cov(\widehat{(\alpha\beta)_m^r}, \widehat{(\alpha\beta)_{m'}^r}) x_m x_{m'} \end{aligned} \quad (2.11)$$



令

$$S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p) = [\text{Var}(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p)]^{1/2} \quad (2.12)$$

再令

$$t_r = \frac{\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p}{S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p)} \quad (2.13)$$

則100(1- $\alpha$ )% 之相對毒性的信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_r &= (\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p) \\ &\quad - t_{v,\alpha} S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p) \end{aligned} \quad (2.14)$$

若考慮門檻值  $\lambda$ ，第  $r$  個處理組相對零劑量對照組的毒性反應為

$$\begin{aligned} E(Y | D^r = 1, x_1, \dots, x_p) - \lambda E(Y | D^r = 0, x_1, \dots, x_p) &= \beta^r + (\alpha\beta)_1^r x_1 \\ &\quad + \dots + (\alpha\beta)_p^r x_p + (1-\lambda)(\alpha_0^r + \alpha_1^r x_1 + \dots + \alpha_p^r x_p) \end{aligned} \quad (2.15)$$

同樣的，估計上述參數，並且求出其標準誤差。根據前述所假設之共

變異數，另外，假設  $\widehat{\alpha}_n^r$  與  $\widehat{(\alpha\beta)}_m^r$  的共變異數為  $\text{Cov}(\widehat{\alpha}_n^r, \widehat{(\alpha\beta)}_m^r)$ ，

$n, m=0, 1, 2, \dots, p, r=1, \dots, k$ ，則

$$\begin{aligned} &\text{Var}(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) \\ &= \text{Var}(\widehat{\beta}^r) + \sum_{m=1}^p \text{Var}(\widehat{(\alpha\beta)}_m^r x_m^2) + 2 \sum_{m=1}^p \text{Cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{(\alpha\beta)}_m^r x_m) \\ &\quad + 2 \sum_{m \neq m'} \sum \text{Cov}(\widehat{(\alpha\beta)}_m^r, \widehat{(\alpha\beta)}_{m'}^r) x_m x_{m'} + (1-\lambda)^2 [\text{Var}(\widehat{\alpha}_0^r) \\ &\quad + \sum_{n=1}^p \text{Var}(\widehat{\alpha}_n^r) x_n^2 + 2 \sum_{n=1}^p \text{Cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_n^r) x_n + 2 \sum_{n \neq n'} \sum \text{Cov}(\widehat{\alpha}_n^r, \widehat{\alpha}_{n'}^r) x_n x_{n'}] \\ &\quad + 2(1-\lambda) [\text{Cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) + \sum_{n=1}^p \text{Cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_n^r) x_n + \sum_{m=1}^p \text{Cov}(\widehat{(\alpha\beta)}_m^r, \widehat{\alpha}_0^r) x_m] \end{aligned}$$

$$+ \sum_{m=1}^p \sum_{n=1}^p \text{Cov}(\widehat{(\alpha\beta)}_m^r, \widehat{\alpha}_n^r) x_m x_n \quad (2.16)$$

令

$$\begin{aligned} & S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) \\ &= [\text{Var}(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p))]^{1/2} \end{aligned} \quad (2.17)$$

再令

$$t_r = \frac{\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)}{S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p))} \quad (2.18)$$

而  $100(1-\alpha)\%$  之相對毒性的信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_r &= [\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 \\ &\quad + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)] - t_{v,\alpha} S(\widehat{\beta}^r + \widehat{(\alpha\beta)}_1^r x_1 + \dots + \widehat{(\alpha\beta)}_p^r x_p \\ &\quad + (1-\lambda)(\widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\alpha}_1^r x_1 + \dots + \widehat{\alpha}_p^r x_p)) \end{aligned} \quad (2.19)$$

其中每一個  $t_r$  的分配是自由度為  $n_0 + n_r - (2p+2)$  的學生化 t 分布

(Student t-distribution)。同樣的，將  $t_1, \dots, t_k$  帶入圖 1 的流程圖即

可進行 MAXSD 的鑑別。另外將  $\widehat{c}_1, \dots, \widehat{c}_k$  帶入流程圖 (圖 1) 之  $T_m$ ，並以

0 代替  $t_{v,\alpha}$ ，以鑑別 MAXSD。

## 2.3 最高安全劑量對應的共變數

若針對連續型的資料，就上述之方法配適迴歸模式並計算相對毒性的信賴下限  $\hat{c}_r$ ， $r=1, \dots, k$ 。根據相對毒性的信賴下限，可透過 MAXSD 的鑑別，求出共變數的值或範圍，使得此一資料在不同的 MAXSD 有其對應的共變數之範圍，其執行程序如下：

- 一、 若考慮 MAXSD=0，找出  $(x_1, \dots, x_p)$  之值使得檢定程序之第一步的  $\hat{c}_1 \leq 0$ 。
- 二、 若考慮 MAXSD=1，則找出  $(x_1, \dots, x_p)$  之值使得檢定程序之第一步的  $\hat{c}_1 > 0$ ，但第二步的  $\hat{c}_2 \leq 0$ 。
- 三、 若考慮 MAXSD=k-1，則找出  $(x_1, \dots, x_p)$  之值使得檢定程序之第一步到第 k-1 步的  $\hat{c}_i > 0$ ， $i=1, \dots, k-1$ ，但第 k 步的  $\hat{c}_k \leq 0$ 。
- 四、 若考慮 MAXSD=k，則必須找出  $(x_1, \dots, x_p)$  之值使得檢定程序之第一步到第 k 步的  $\hat{c}_i > 0$ ， $i=1, \dots, k$ 。

值得一提的是，若資料之交互作用不顯著，且考慮的門檻值  $\lambda=1$  時，則此方法不適用於尋找對應的共變數範圍。

## 第三章 資料分析

### 3.1 實際資料

Bradstreet 和 Liss (1955) 進行動物實驗，研究 Hexobartital-Metabolizing Enzyme (簡稱 HME) 對睡眠時間的影響。實驗中選取 40 隻雄鼠及 40 隻雌鼠，分別就雄鼠雌鼠將其隨機分成四組 (每一組配適 10 隻老鼠)，其中包含一個零劑量的對照組及其他不同劑量的三個處理組。每一組依照老鼠體重比例，分別服用 0、10、50、250 (毫克/公斤) 之劑量 (分別稱為 dose 0, dose 1, dose 2 以及 dose 3)，每天兩次，持續試驗四天，然後計算每一隻老鼠之睡眠時間 (分鐘)。其中一隻雄鼠在處理的第四天意外死亡，將其視為遺失資料 (missing data)，不予考慮。實驗的詳細資料列於表 1。

由 Shapiro-Wilk 檢定 ( $p\text{-value}=0.2474$ ，統計量=0.98) 可以合理假設資料服從常態分配，另外 Bartlett 檢定 ( $p\text{-value}=0.4104$ ，統計量=2.88) 結果保留各組變異數一致性。但是由 t 檢定、Wilcoxon 檢定、Kolmogorov-Smirnov 雙樣本檢定 (表 2) 及老鼠接受不同劑量 HME 之反應盒圖 (圖 2、圖 3) 可知不同性別老鼠的反應具有顯著差異。實際上，老鼠的平均劑量反應 (圖 4) 顯示性別與劑量間可能具

有交互作用。

在資料服從均一變異數的常態分配假設下，但是分別在性別與劑量間有無交互作用情形下配適迴歸模型。另外為了想瞭解 Tamhane 之方法以及若是忽略交互作用所估計出之 MAXSD 是否有差異，因此分三種情形討論，值得一提的是，所有的檢定程序都在門檻值  $\lambda = 0.85$  之下執行：

(一) Tamhane 之多重檢定：

步驟 1：分別就雄鼠、雌鼠及不分性別之第一劑量與零劑量組之資料利用 (1.3) 式計算檢定統計量  $t_1$  及 (1.6) 式計算相對毒性之信賴下限  $\hat{c}_1$ ，則雄鼠之檢定統計量  $t_1 = 3.776$ ，與  $t_{35,0.025} = 2.03$  比較，且  $\hat{c}_1 = 6.788 > 0$ ，結果保留第一個劑量水準為安全之假說。另外雌鼠之檢定統計量  $t_1 = -2.447$ ，與  $t_{36,0.025} = 2.028$  比較，且  $\hat{c}_1 = -20.602 < 0$ ，結果拒絕第一個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雌鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}} = 0$ 。不分性別之檢定統計量  $t_1 = 0.482$ ，與  $t_{75,0.05} = 1.665$  比較，且  $\hat{c}_1 = -4.192 < 0$ ，結果拒絕第一個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此不分性別之  $\widehat{\text{MAXSD}} = 0$ 。

步驟 2：就雄鼠之第二劑量組與零劑量組之資料計算檢定統計量  $t_2 = 1.780$ ，與  $t_{35,0.025} = 2.03$  比較，且  $\hat{c}_2 = -1.001 < 0$ ，結果拒絕第二個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雄鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}} = 1$ 。

(二) 無交互作用項之迴歸模型：

就對照組及第  $j$  個處理組資料配適模式 (2.1) 為  
 $E(Y_{ij}) = \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + \hat{\alpha}_1^r S_{ij}$  ,  $i=1, \dots, n_0 + n_r$  ,  $j=0, r$  ,  $r=1, 2, 3$  , 其中令  
 $S_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{雄鼠} \\ 1, & \text{雌鼠} \end{cases}$  , 利用 SAS 軟體估算迴歸模式之迴歸係數及共變異數矩陣，檢定程序如下：

步驟 1：針對零劑量及第一劑量組資料配適模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + \hat{\alpha}_1^r S_{ij} \\ &= 46.125 - 5.05 D_{ij}^r - 2.15 S_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 1. \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 12.983 & -8.655 & -8.655 \\ -8.655 & 17.31 & 0 \\ -8.655 & 0 & 17.31 \end{bmatrix} .$$

另外可知判定係數  $R^2 = 0.045$  , 誤差變異  $\sigma^2 = 173.1$  。利用配適迴歸模型後所得之殘差所繪之盒圖 (圖 5) 可知零劑量與第一劑量組之資料變異數一致，由殘差之常態機率圖 (圖 6) 及 Shapiro-Wilk 檢定 (p-value=0.599, 統計量=0.978) 可以合理假設資料服從常態分配，另外 Bartlett 檢定 (p-value=0.708, 統計量=0.14) 結果保留零劑量及第一劑量組變異數一致性。但由殘差圖 (圖 7) 可猜測可能有特殊形式，且由於判定係數非常小，因此可假設此一模型可能不適合。利用 (2.6) 式及 (2.7) 式分別計算雄鼠與雌鼠之檢定統計量  $t_1$  及相

對毒性之信賴下限  $\hat{c}_1$ 。雄鼠之檢定統計量  $t_1 = 0.482$ ，與  $t_{37,0.05} = 1.687$  比較，且  $\hat{c}_1 = -4.667 < 0$ ，結果拒絕第一個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雄鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}} = 0$ 。另外雌鼠之檢定統計量  $t_1 = 0.399$ ，與  $t_{37,0.05} = 1.687$  比較，且  $\hat{c}_1 = -4.989 < 0$ ，結果拒絕第一個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雌鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}} = 0$ 。

(三) 有交互作用項之迴歸模型：

就對照組及第  $j$  個處理組資料配適模式 (2.9) 為  $E(Y_{ij}) = \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r D_{ij}^r S_{ij} + \hat{\alpha}_1^r S_{ij}$ ， $i = 1, \dots, n_0 + n_r$ ， $j = 0, r$ ， $r = 1, 2, 3$ ，其中

$S_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{雄鼠} \\ 1, & \text{雌鼠} \end{cases}$ ， $D_{ij}^r S_{ij}$  為劑量與性別的交互作用，同樣的利用 SAS 軟體估

算迴歸模式之迴歸係數及共變異數矩陣，檢定程序如下：

步驟 1：針對零劑量及第一劑量組資料配適模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r D_{ij}^r S_{ij} + \hat{\alpha}_1^r S_{ij} \\ &= 39.2 + 8.80 D_{ij}^r - 27.7 D_{ij}^r S_{ij} + 11.7 S_{ij}, \quad i = 1, \dots, 40, r = 0, 1 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_0^r, \hat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\beta}^r, (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r) & \text{cov}(\hat{\beta}^r, \hat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}((\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}((\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}((\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r, (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r) & \text{cov}((\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r, \hat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\beta}^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r) & \text{cov}(\hat{\alpha}_1^r, \hat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 12.126 & -12.126 & 12.126 & -12.126 \\ -12.126 & 24.251 & -24.251 & 12.126 \\ 12.126 & -24.251 & 48.503 & -24.251 \\ -12.126 & 12.126 & -24.251 & 24.251 \end{bmatrix}。$$

可知判定係數  $R^2 = 0.331$ ，誤差變異  $\sigma^2 = 124.625$ 。利用殘差所繪之盒圖（圖 8）可知零劑量與第一劑量組之資料變異數一致，由殘差之常態機率圖（圖 9）及 Shapiro-Wilk 檢定（p-value=0.698，統計量=0.98）可以合理假設資料服從常態分配，另外 Bartlett 檢定（p-value=0.593，統計量=0.286）結果保留零劑量及第一劑量組變異數一致性。由殘差圖（圖 10）可看出沒有特殊形式，且由於判定係數比配適無交互作用模型所得之判定係數高出許多，而誤差變異減少許多，所以配適具交互作用模型比配適無交互模型還要適合。利用（2.13）式及（2.14）式分別計算雄鼠與雌鼠之檢定統計量  $t_1$  及相對毒性之信賴下限  $\hat{c}_1$ 。雄鼠之檢定統計量  $t_1 = 3.212$ ，與  $t_{36,0.05} = 1.688$  比較，且  $\hat{c}_1 = 6.964 > 0$ ，結果判定第一個劑量水準為安全劑量。另外雌鼠之檢定統計量  $t_1 = -2.465$ ，與  $t_{36,0.05} = 1.688$  比較，且  $\hat{c}_1 = -18.981 < 0$ ，結果拒絕第一個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雌鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}}=0$ 。

步驟 2：針對零劑量及第二劑量組資料配適模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + (\hat{\alpha}\hat{\beta})_1^r D_{ij}^r S_{ij} + \hat{\alpha}_1^r S_{ij} \\ &= 39.2 + 1.244 D_{ij}^r - 20.944 (SD)_{ij}^r + 11.7 S_{ij}, \quad i=1, \dots, 39, r=0, 2 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為



$$\begin{bmatrix}
\widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\
\widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\
\widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\
\widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r)
\end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix}
11.251 & -11.251 & 11.251 & -11.251 \\
-11.251 & 23.752 & -23.752 & 11.251 \\
11.251 & -23.752 & 46.254 & -22.502 \\
-11.251 & 11.251 & -22.502 & 22.502
\end{bmatrix} .$$

另外可知判定係數  $R^2 = 0.327$ ，誤差變異  $\sigma^2 = 115.723$ 。利用殘差所繪之盒圖（圖 11）可知零劑量與第一劑量組之資料變異數一致，由殘差之常態機率圖（圖 12）及 Shapiro-Wilk 檢定（p-value=0.587，統計量=0.977）可以合理假設資料服從常態分配，另外 Bartlett 檢定（p-value=0.873，統計量=0.026）結果保留零劑量及第二劑量組變異數一致性。由殘差圖（圖 13）也沒有特殊形式，所以此模式適合。而雄鼠之檢定統計量  $t_2 = 1.569$ ，與  $t_{35,0.05} = 1.690$  比較，且  $\widehat{c}_2 = -0.550 < 0$ ，結果拒絕第二個劑量水準為安全之假說，則檢定程序停止，因此雄鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}}=1$ 。

由上述結果可知，利用 Tamhane 之多重檢定，分雄鼠及雌鼠進行檢定，及配適具交互作用迴歸模式進行檢定，皆可鑑別出雄鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}}=1$  而雌鼠之  $\widehat{\text{MAXSD}}=0$ 。但是若忽略性別進行 Tamhane 之多重檢定，所鑑定出的  $\widehat{\text{MAXSD}}=0$ ，由此可知若忽略性別，會鑑別出不正確之  $\widehat{\text{MAXSD}}$ 。另外若配適無交互作用迴歸模式，所鑑別出雄鼠的  $\widehat{\text{MAXSD}}=0$ ，

而雌鼠的  $\widehat{MAXSD} = 0$ ，所以若忽略共變數與劑量間之交互作用，也會鑑別出不正確之 MAXSD。因此，鑑別 MAXSD 時，除患者或受測者的毒性反應資料外，其背景資料及病情相關的共變數也必須一併收集做為研究的重要參考數據。且必須根據資料之型態，配適適合之模型，否則鑑別 MAXSD 時會容易出現錯誤。

## 3.2 模擬資料

上述資料之共變數為指標變數，因此本文針對三個漸增劑量的處理組與一個零劑量的對照組，每一組配適 20 隻老鼠，模擬老鼠之年齡（天），老鼠年齡為均勻分布  $U(5,20)$ ，其中各組資料服從具有不同平均數  $\mu_i$ ， $i=0,1,2,3$ ，但有相同變異數  $\sigma^2$  的常態分布。針對無交互作用迴歸模式，第  $r$  個劑量水準與零劑量水準之模式如下， $r=1, 2, 3$ ：

$$Y_{ij} = 45 + \beta^r D_{ij}^r + 5x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (3.1)$$

其中  $x_{ij}$  為第  $j$  組的第  $i$  隻老鼠之年齡， $\beta^r$  分別為  $-7, -9$  及  $-11$ ， $\varepsilon_{ij}$  服從常態分布  $N(0,1)$ 。將共變數  $x_{ij}$  及  $D_{ij}^r$  帶入模式，重新生成劑量之反應值  $Y_{ij}$ ，生成之資料列於表 3。此外，模擬中的均勻分布和常態分布之隨機變數是分別利用 International Mathematical and Statistical Library（簡稱為 IMSL）副程式庫中的 DRNUNF 及 RNNOF 生成。然後根據生成之劑量的反應值重新估算迴歸模式之迴歸係數及共變異數矩陣，並在門檻值  $\lambda=0.85$  之下利用 (2.8) 式計算相對毒性之信賴下限。針對第一個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \hat{\alpha}_0^r + \hat{\beta}^r D_{ij}^r + \hat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 44.844 - 6.558 D_{ij}^r + 4.944 x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 1. \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.199 & -0.056 & -0.014 \\ -0.056 & 0.086 & 0.001 \\ -0.014 & 0.001 & 0.001 \end{bmatrix}。$$

因此，相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_1 &= -6.558 + 0.15 \times (44.844 + 4.944x) - 1.687 \times \{0.086 + 0.15^2 \times [0.199 \\ & \quad + 0.001x^2 + 2 \times (-0.013x)] + 2 \times (0.15) \times (-0.056 + 0.001x)\}^{1/2} \\ &= -0.168 + 0.742x - 1.687 \times [(2.63 \times 10^{-5})x^2 - (2.4 \times 10^{-4})x + 0.073]^{1/2}。 \end{aligned}$$

若  $x < 0.388$  會使得  $\widehat{c}_1 \leq 0$ ，反之則會使得  $\widehat{c}_1 > 0$ 。

針對第二個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\beta}^r D_{ij}^r + \widehat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 44.465 - 8.592D_{ij}^r + 4.977x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 2。 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.269 & -0.09 & -0.018 \\ -0.09 & 0.117 & 0.003 \\ -0.018 & 0.003 & 0.002 \end{bmatrix}。$$

則相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_2 &= -8.592 + 0.15 \times (44.465 + 4.977x) - 1.687 \times \{0.117 + 0.15^2 \times [0.269 \\ & \quad + 0.002x^2 + 2 \times (-0.018x)] + 2 \times (0.15) \times (-0.09 + 0.003x)\}^{1/2} \\ &= -1.923 + 0.747x - 1.687 \times [(3.56 \times 10^{-5})x^2 - (5.28 \times 10^{-5})x + 0.096]^{1/2}。 \end{aligned}$$

若  $x < 3.279$  會使得  $\widehat{c}_2 \leq 0$ ，反之則會使得  $\widehat{c}_2 > 0$ 。

針對第三個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\beta}^r D_{ij}^r + \widehat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 43.99 - 11.045D_{ij}^r + 5.018x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 3。 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.271 & -0.008 & -0.019 \\ -0.008 & 0.119 & -0.004 \\ -0.019 & -0.004 & 0.002 \end{bmatrix}。$$

則相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_3 &= -11.045 + 0.15 \times (43.99 + 5.018x) - 1.687 \times \{0.119 + 0.15^2 \times [0.271 \\ &\quad + 0.002x^2 + 2 \times (-0.019x)] + 2 \times (0.15) \times (-0.008 - 0.004x)\}^{1/2} \\ &= -4.447 + 0.753x - 1.687 \times ((3.62 \times 10^{-5})x^2 - 0.002x + 0.122)^{1/2}。 \end{aligned}$$

若  $x < 6.652$  會使得  $\widehat{c}_3 \leq 0$ ，反之則會使得  $\widehat{c}_3 > 0$ 。因此，得知

- (1) 若  $x \leq 0.388$  會使得  $\widehat{c}_1 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=0$ 。
- (2) 若  $0.388 < x \leq 3.279$  會使得  $\widehat{c}_1$  大於 0，但  $\widehat{c}_2 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=1$ 。
- (3) 若  $0.388 < x \leq 6.652$  會使得  $\widehat{c}_1$ 、 $\widehat{c}_2$  大於 0，但  $\widehat{c}_3 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=2$ 。
- (4) 若  $0.388 < x < \infty$  會使得  $\widehat{c}_1$ 、 $\widehat{c}_2$  以及  $\widehat{c}_3$  皆大於 0，則  $\text{MAXSD}=3$ 。

針對具交互作用迴歸模式，則第  $r$  個劑量水準與零劑量水準之模式如下：

$$Y_{ij} = 45 + \beta^r D_{ij}^r + 3D_{ij}^r x_{ij} + 2x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (3.2)$$

其中  $x_{ij}$  為第  $j$  組的第  $i$  隻老鼠之年齡， $D_{ij}^r x_{ij}$  為劑量與年齡之交互作用， $\beta^r$  分別為 -7, -9 及 -11， $\varepsilon_{ij}$  服從常態分布  $N(0,1)$ 。同樣的，將共變數  $x_{ij}$  及  $D_{ij}^r$  帶入模式，重新生成劑量之反應值  $Y_{ij}$ ，生成之資料列於表 4，然後根據生成之劑量的反應值重新估算迴歸模式之迴歸係數及共變異數矩陣，並在門檻值  $\lambda = 0.85$  之下計算相對毒性之信賴下限。針

對第一個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\beta}^r D_{ij}^r + (\widehat{\alpha\beta})_1^r D_{ij}^r x_{ij} + \widehat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 44.53 - 7.527 D_{ij}^r + 3.05(xD)_{ij}^r + 1.98 x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 1 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0.589 & -0.589 & 0.044 & -0.044 \\ -0.589 & 1.143 & -0.09 & 0.044 \\ 0.044 & -0.09 & 0.008 & -0.004 \\ -0.044 & 0.044 & -0.004 & 0.004 \end{bmatrix} \circ$$

因此，相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_1 &= -7.527 + 3.053x + 0.15 \times (44.53 + 1.98x) - 1.688 \times \{1.143 + 0.008x^2 + 0.15^2 \\ &\quad \times [0.589 + 0.004x^2 + 2 \times (-0.044x)] + 2 \times (-0.09x) + 2 \times (0.15) \\ &\quad \times (-0.589 + 0.044x + 0.044x - 0.004x^2)\}^{1/2} \\ &= -0.848 + 3.35x - 1.688 \times (0.007x^2 - 0.155x + 0.98)^{1/2} \circ \end{aligned}$$

若  $x > 0.723$  會使得  $\widehat{c}_1 \leq 0$ ，反之則會使得  $\widehat{c}_1 > 0$ 。

針對第二個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\beta}^r D_{ij}^r + (\widehat{\alpha\beta})_1^r D_{ij}^r x_{ij} + \widehat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 44.53 - 8.689 D_{ij}^r + 2.995(xD)_{ij}^r + 1.98 x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 2 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0.55 & -0.55 & 0.041 & -0.041 \\ -0.55 & 1.02 & -0.08 & 0.041 \\ 0.041 & -0.08 & 0.008 & -0.004 \\ -0.041 & 0.041 & -0.004 & 0.004 \end{bmatrix} \circ$$

則相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned} \widehat{c}_2 &= -8.689 + 2.995x + 0.15 \times (44.53 + 1.98x) - 1.688 \times \{1.02 + 0.008x^2 + 0.15^2 \\ &\quad \times [0.55 + 0.004x^2 + 2 \times (-0.041x)] + 2 \times (-0.083x) + 2 \times (0.15) \\ &\quad \times (-0.55 + 0.041x + 0.041x - 0.004x^2)\}^{1/2} \\ &= -2.01 + 3.292x - 1.688 \times (0.007x^2 - 0.142x + 0.868)^{1/2} \circ \end{aligned}$$

若  $x > 1.047$  會使得  $\widehat{c}_2 \leq 0$ ，反之則會使得  $\widehat{c}_2 > 0$ 。

針對第三個劑量水準及零劑量水準之資料計算出之迴歸模式為

$$\begin{aligned} E(Y_{ij}) &= \widehat{\alpha}_0^r + \widehat{\beta}^r D_{ij}^r + (\widehat{\alpha\beta})_1^r D_{ij}^r x_{ij} + \widehat{\alpha}_1^r x_{ij} \\ &= 44.53 - 10.064 D_{ij}^r + 2.951 (x D)_{ij}^r + 1.98 x_{ij}, \quad i=1, \dots, 40, r=0, 3 \end{aligned}$$

對應參數估計之共變異數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \widehat{\text{cov}}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0.452 & -0.452 & 0.034 & -0.034 \\ -0.452 & 1.276 & -0.089 & 0.034 \\ 0.034 & -0.089 & 0.007 & -0.003 \\ -0.034 & 0.034 & -0.003 & 0.003 \end{bmatrix} \circ$$

則相對毒性之信賴下限為

$$\begin{aligned}\hat{c}_3 &= -10.064 + 2.951x + 0.15 \times (44.53 + 1.98x) - 1.688 \times \{1.276 + 0.007x^2 + 0.15^2 \\ &\quad \times [0.452 + 0.003x^2 + 2 \times (-0.034x)] + 2 \times (-0.089x) + 2 \times (0.15) \\ &\quad \times (-0.452 + 0.034x + 0.034x - 0.003x^2)\}^{1/2} \\ &= -3.384 + 3.248x - 1.688 \times (0.006x^2 - 0.158x + 1.151)^{1/2} \quad \circ\end{aligned}$$

若  $x > 1.541$  會使得  $\hat{c}_3 \leq 0$ ，反之則會使得  $\hat{c}_3 > 0$ 。根據上述結果可知

- (1) 若  $x \leq 0.723$  會使得  $\hat{c}_1 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=0$ 。
- (2) 若  $0.723 < x \leq 1.047$  會使得  $\hat{c}_1$  大於 0，但  $\hat{c}_2 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=1$ 。
- (3) 若  $0.723 < x \leq 1.541$  會使得  $\hat{c}_1$ 、 $\hat{c}_2$  大於 0，但  $\hat{c}_3 \leq 0$ ，則  $\text{MAXSD}=2$ 。
- (4) 若  $0.723 < x < \infty$  會使得  $\hat{c}_1$ 、 $\hat{c}_2$  以及  $\hat{c}_3$  皆大於 0，則  $\text{MAXSD}=3$ 。



## 第四章 模擬研究

### 4.1 模擬方法

本文的模擬研究考慮性別以及一個零劑量的對照組及其他不同劑量的三個處理組之一元配置實驗設計，每一組的每一性別配置 10 個受測者，其中各組資料服從具有不同平均數  $\mu_i$ ， $i=0,1,2,3$ ，但有相同變異數  $\sigma^2$  的常態分布。令

$$S_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{for male} \\ 1, & \text{for female} \end{cases}, \quad D_{ij}^r = \begin{cases} 1, & \text{for } j=r \\ 0, & \text{for } j=0 \end{cases},$$

$D_{ij}^r S_{ij}$  為劑量與共變數的交互作用，就下列兩種模式

$$\text{模型 A: } Y_{ij} = 44 + \beta^r D_{ij}^r - 4S_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad \text{其中 } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2),$$

$$\text{模型 B: } Y_{ij} = 39 + \beta^r D_{ij}^r - 20D_{ij}^r S_{ij} + 11S_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad \text{其中 } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2),$$

將共變數  $S_{ij}$ ， $D_{ij}^r$  及  $D_{ij}^r S_{ij}$  分別帶入模型 A、B，在每一種可能的處理效應或劑量反應之迴歸係數及誤差變異  $\sigma^2$  下，重新生成劑量之反應值  $y_{ij}$ 。然後根據生成之劑量的反應值，重新配適 (2.1) 以及 (2.9) 之迴歸模型，並且估算標準化相對毒性反應，然後在門檻值  $\lambda=0.85$  之下進行 MAXSD 之鑑別，另外也利用生成之  $y_{ij}$  進行 Tamhane 之降階多重檢定，研究中可能的 MAXSD 涵蓋 1 至 3。

利用 International Mathematical and Statistical Library (簡稱為 IMSL) 中的 RNNOF 指令，生成常態分布的隨機變數。在每一種可

能的迴歸模式之下，分別進行重複次數為 10,000 的模擬，藉以配適迴歸模式並進行檢定，然後計算其族誤差率（至少有一個真實的子虛無假說被拒絕的機率）以及檢定力（正確估計 MAXSD 的機率）。同時也執行 Tamhane 之降階多重檢定以便進行比較。在顯著水準  $\alpha = 0.05$  之下，族誤差率估計量的標準誤差約為  $0.002 (\approx \sqrt{(0.05) \times (0.95) / 10000})$ ，檢定力估計量的最大標準誤差約為  $0.005 (\approx \sqrt{(0.5) \times (0.5) / 10000})$ 。相關族誤差率及檢定力估計值的模擬結果列於表 5 至表 16。

## 4.2 模擬結果

模型 A 之下分別依不同之誤差變異  $\sigma^2$ ，指定不同之參數並配適迴歸模式所估計之族誤差率的結果列在表 5 至表 7，表 8 至表 10 則列示模型 B 之下的結果。根據模擬結果顯示配適模型及利用 Tamhane 分性別檢定之多重檢定皆能合理的控制族誤差率 (FWE)，因為族誤差率皆在  $0.05+3(0.02)=0.056$  之內。但若是雄鼠與雌鼠之 MAXSD 在不同之劑量組，則利用不分性別的 Tamhane 之多重檢定無法合理控制族誤差率。整體而言，誤差變異越小，則估計之族誤差率也會越小。若資料從無交互作用之模式模擬出來，且如果雄鼠與雌鼠具有不同之 MAXSD，則隨著誤差變異之減少，越可看出不分性別的 Tamhane 多重檢定估計 MAXSD 所得之族誤差率會比配適無交互作用所估計之族誤差率來的高，且配適具交互作用迴歸模式所得之族誤差率也會高於配適無交互作用所估計之族誤差率。同樣的，若資料從具交互作用之模式模擬出來，且如果雄鼠與雌鼠具有不同之 MAXSD，則隨著誤差變異的減少，也越容易看出不分性別的 Tamhane 多重檢定估計 MAXSD 所得之族誤差率會比配適具交互作用所估計之族誤差率來的高，且配適無交互作用迴歸模式所得之族誤差率也會高於配適具交互作用所估計之族誤差率。

模型 A 之下分別依不同之誤差變異  $\sigma^2$ ，指定不同之參數並配適迴

歸模式所估計之檢定力 (power) 列於表 11 至表 13，表 14 至表 16 則列示模型 B 之下的結果。由模擬結果得知，誤差變異越小，則估計之檢定力會越大，亦即鑑別之 MAXSD 也會越正確。若資料從無交互作用之模式模擬出來，且如果雄鼠與雌鼠具有不同之 MAXSD，則誤差變異越小，越可看出配適無交互作用所估計之檢定力會比不分性別的 Tamhane 多重檢定估計 MAXSD 所得之檢定力及配適具交互作用迴歸模式所得之檢定力高，另外分性別的 Tamhane 多重檢定之檢定力估計也會低於配適無交互作用模型所估計之檢定力。這是由於 Tamhane 分性別檢定之棄卻值高於配適無交互作用模式之棄卻值，因此較不容易棄卻虛無假說。因此配適無交互作用模式會優於配適具交互作用模式所進行之多重檢定，也優於 Tamhane 之多重檢定。值得注意的是，若劑量反應之迴歸係數設計使的  $E[Y|D=1,S]$  高出  $\lambda E[Y|D=0,S]$  許多，會得到較高之檢定力，若劑量反應之迴歸係數設計使的  $E[Y|D=1,S]$  接近  $\lambda E[Y|D=0,S]$ ，則會有較低的檢定力，亦即若資料越安全越有好的檢定結果。若資料從具交互作用之模式模擬出來，且如果雄鼠與雌鼠具有不同之 MAXSD，則誤差變異越小，也越容易看出配適具交互作用所估計之檢定力會比不分性別的 Tamhane 多重檢定估計 MAXSD 所得之檢定力、配適無交互作用迴歸模式所得之檢定力以及分性別的 Tamhane 多重檢定之檢定力高。

## 第五章 結論與未來研究

本文藉配適迴歸模型調整共變數估計處理效應，用以鑑別最高安全劑量 (MAXSD)。如果共變數為連續之變數，此時 Tamhane 之多重檢定將無法把共變數納入考量，鑑別 MAXSD，且配適迴歸模型所進行之多重檢定會優於 Tamhane 之多重檢定。若忽略共變數之影響或模式選擇不正確，可能會鑑別出不正確之 MAXSD。因此最高安全劑量之鑑別應該植基於 (based on) 於模式之選擇。因此本文建議除患者或受測者的毒性反應資料外，其背景資料及病情相關的共變數也一併收集做為研究的重要參考數據，找出重要共變數 (covariates) 或是危險因子，並配適適合之模型，進行調整共變數的 MAXSD 鑑別。

本文只就一個共變數之連續資料，進行 MAXSD 之鑑別。未來的可能研究，可考慮多個共變數或不連續的資料進行 MAXSD 之鑑別，以及針對實驗資料之屬性，配適適合之模型。未來也可考慮處理組相對於零劑量對照組之比率 (ratio) (Hsu 等人，2003)，建立相對毒性之 95%信賴區間，並比較此信賴下限是否高過某一門檻值  $\lambda$ ，以鑑別 MAXSD。

## 參考文獻

1. Agresti, A. (1990). *Categorical Data Analysis*, John Wiley & Sons.
2. Bradstreet, T.E. and Liss, C. L. (1995). Favorite Data Sets from Early (and Late) Phases of Drug Research - Part 4. *Proceedings of the Section on Statistical Education of the American Statistical Association*. 335-340.
3. Bretagnolle, J. and Huber-Carol, C. (1988). Effects of omitting covariates in Cox's model for survival data. *Scand. J. Statist.* **15**, 125-138.
4. Bretz, F., Hothorn A. L. and Hsu, J. C. (2003). Identifying effective and/or safe doses by stepwise confidence intervals for ratios. *Statistics in Medicine* **22**, 847-858.
5. Lagakos, S. W. and Schoenfeld, D. A. (1984). Properties of proportional-hazards score tests under misspecified regression models. *Biometrics* **40**, 1037-1048.
6. Marcus, R., Gabriel, K. R. and Peritz, E. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika* **63**, 655-660.
7. Morgan, T. M. (1986). Omitting covariates from the proportional hazard model. *Biometrics* **42**, 993-995.
8. Tamhane, A. C., Dunnett C. W., Green J. W. and Wetherington, J. D. (2001).

Multiple test procedures for identifying the maximum safe dose. *Journal of American Statistical Association* **96**, 835-843.

9. Tukey, J. W., Ciminera, J. L. and Heyse, J. P. (1985). Testing the statistical certainty of a response with increasing doses of a compound. *Biometrics* **41**, 295-301.

10. Yanagawa, T., Kikuchi, Y. and Brown, K. G. (1977). No-observed-adverse-effect levels in severity data. *Journal of American Statistical Association* **92**, 449-454.

## 附錄 A：最小平方估計式

一、 沒有交互作用項之迴歸模式及其參數估計如下：

$$E(y_{ij}) = \alpha_0 + \alpha_1 S_{ij} + \beta^r D_{ij}^r = (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r) \begin{pmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \beta \end{pmatrix} \quad i=1, \dots, n, \quad j=0, r \text{ and } r=1, \dots, m$$

令  $\underline{X} = (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r)$ ，則最小平方估計式矩陣表示為

$$\begin{pmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \beta^r \end{pmatrix} = (X'X)^{-1} X'Y \quad (\text{A.1})$$

且由於  $D_{ij}^r$  為指標變數 (indicator variable)，因此計算方法可簡化

如下，令

$$A = X'X = \begin{pmatrix} j \\ S_{ij} \\ D_{ij}^r \end{pmatrix} (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r) = \begin{bmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r \end{bmatrix}$$

$$X'Y = \begin{pmatrix} j \\ S_{ij} \\ D_{ij}^r \end{pmatrix} \underset{\sim}{y}_{ij} = \begin{bmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} y_{ij} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} y_{ij} \\ \sum_{i=1}^{n_r} y_{ir} \end{bmatrix}$$



$$A_{11} = \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r \end{vmatrix} = n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2$$

$$A_{12} = - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ n_r & n_r \end{vmatrix} = n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)$$

$$A_{13} = \begin{vmatrix} \sum_{i=1}^n S_{ij} & \sum_{i=1}^n S_{ij}^2 \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = \sum_{i=1}^n S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_r \sum_{i=1}^n S_{ij}^2$$

$$A_{21} = - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r \end{vmatrix} = n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)$$

$$A_{22} = \begin{vmatrix} n & n_r \\ n_r & n_r \end{vmatrix} = n_r (n - n_r) = n_r \times n_0$$

$$A_{23} = - \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} - n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}$$

$$A_{31} = \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2$$

$$A_{32} = - \begin{vmatrix} n & n_r \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} - n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}$$

$$A_{33} = \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \end{vmatrix} = n \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 - \left( \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)^2$$

$$A^{-1} = \frac{1}{\det(A)} \begin{bmatrix} n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 & n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right) & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \\ n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right) & n_r \times n_0 & n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} - n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^n \sum_{j=0,r} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_r \sum_{i=1}^n S_{ij}^2 & n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} - n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 - \left( \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)^2 \end{bmatrix}$$

將  $A^{-1}$  及  $X'Y$  帶回 (A.1) 即可得參數之估計。進一步可得知

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \sigma^2 (X'X)^{-1}$$

二、 有交互作用項，其模式及參數估計如下：

$$E(y_{ij}) = \alpha_0 + \alpha_1 S_{ij} + \beta^r D_{ij}^r + \gamma^r S_{ij} D_{ij}^r \quad i=1, \dots, n, \quad j=0, r \text{ and } r=1, \dots, m$$

$$= (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r \ S_{ij} D_{ij}^r) \begin{pmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \beta^r \\ \gamma^r \end{pmatrix}$$

令  $X = (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r \ S_{ij} D_{ij}^r)$ ，則最小平方估計式矩陣表示為

$$(\alpha_0 \ \alpha_1 \ \beta^r \ \gamma^r)' = (X'X)^{-1} X'Y \quad (\text{A.2})$$

因為  $D_{ij}^r$  為指標變數，計算方法可簡化如下：

$$A = X'X = \begin{pmatrix} j \\ S_{ij} \\ D_{ij}^r \\ S_{ij}D_{ij}^r \end{pmatrix} (j \ S_{ij} \ D_{ij}^r \ S_{ij}D_{ij}^r)$$

$$= \begin{bmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{bmatrix}$$

$$X'Y = \begin{pmatrix} j \\ S_{ij} \\ D_{ij}^r \\ S_{ij}D_{ij}^r \end{pmatrix} \underset{y_{ij}}{=} \begin{bmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} y_{ij} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} y_{ij} \\ \sum_{i=1}^{n_r} y_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} y_{ir} \end{bmatrix}$$

$$A_{11} = \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix}$$

$$= n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \right)^2$$

$$A_{12} = - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ n_r & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix}$$

$$= \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 + n_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3$$

$$A_{13} = \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix}$$

$$= \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 + n_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \right)^2 - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2$$

$$A_{14} = - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix}$$

$$= n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3 - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2$$

$$A_{21} = - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix}$$

$$= \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 + n_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3$$

$$A_{22} = \begin{vmatrix} n & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ n_r & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix} = n \times n_0 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - n_0 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2$$

$$\begin{aligned}
A_{23} &= - \begin{vmatrix} \mathbf{n} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \mathbf{n}_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix} \\
&= \mathbf{n}_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3 - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - \mathbf{n}_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{24} &= \begin{vmatrix} \mathbf{n} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \mathbf{n}_r \\ \mathbf{n}_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \mathbf{n}_r \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = n_0 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_0 \times \mathbf{n}_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{31} &= \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \mathbf{n}_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix} \\
&= \mathbf{n}_r \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \right)^2 + \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - \mathbf{n}_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{32} &= - \begin{vmatrix} \mathbf{n} & \mathbf{n}_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix} \\
&= \mathbf{n}_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3 - \mathbf{n}_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{33} &= \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \end{vmatrix} \\
&= n \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + 2 \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \right)^2 \\
&\quad - \left( \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 \\
A_{34} &= - \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & n_r \\ \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} \\
&= n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_0 \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\
&\quad - \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_r \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\
A_{41} &= - \begin{vmatrix} \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} \\
&= n_r \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 + \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^3 - \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\
A_{42} &= \begin{vmatrix} n & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r}^{n_j} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ n_r & n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} = n_0 \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_0 \times n_r \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{43} &= - \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \end{vmatrix} \\
&= n \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} + \left( \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n_0 \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\
&\quad - n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir}^2 - \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \\
A_{44} &= \begin{vmatrix} n & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & n_r \\ \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} & \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \\ n_r & \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} & n_r \end{vmatrix} \\
&= n_0 \times n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij}^2 + 2n_r \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} - n \left( \sum_{i=1}^{n_r} S_{ir} \right)^2 - n_r \left( \sum_{j=0,r} \sum_{i=1}^{n_j} S_{ij} \right)^2 \\
A^{-1} &= (X'X)^{-1} = \frac{1}{\det(A)} \begin{bmatrix} A_{11} & A_{21} & A_{31} & A_{41} \\ A_{12} & A_{22} & A_{32} & A_{42} \\ A_{13} & A_{23} & A_{33} & A_{43} \\ A_{14} & A_{24} & A_{34} & A_{44} \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

將  $A^{-1}$  及  $X'Y$  帶回 (A.2) 即可得參數之估計。進一步得知

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_0^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\beta}^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}((\widehat{\alpha\beta})_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \\ \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_0^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\beta}^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, (\widehat{\alpha\beta})_1^r) & \text{cov}(\widehat{\alpha}_1^r, \widehat{\alpha}_1^r) \end{bmatrix} = \sigma^2 (X'X)^{-1}$$

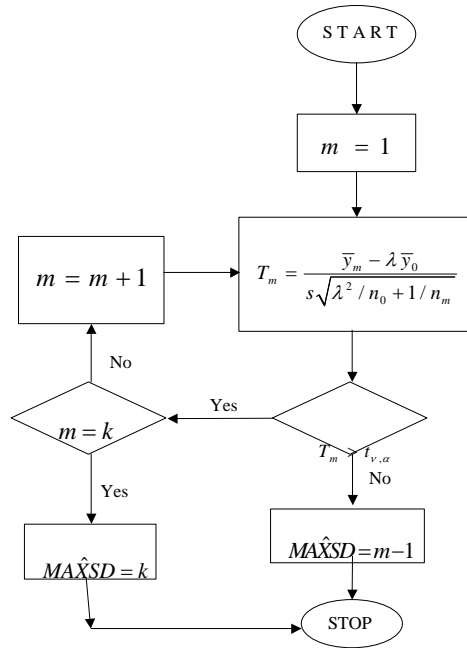


圖 1:降階多重檢定之流程圖



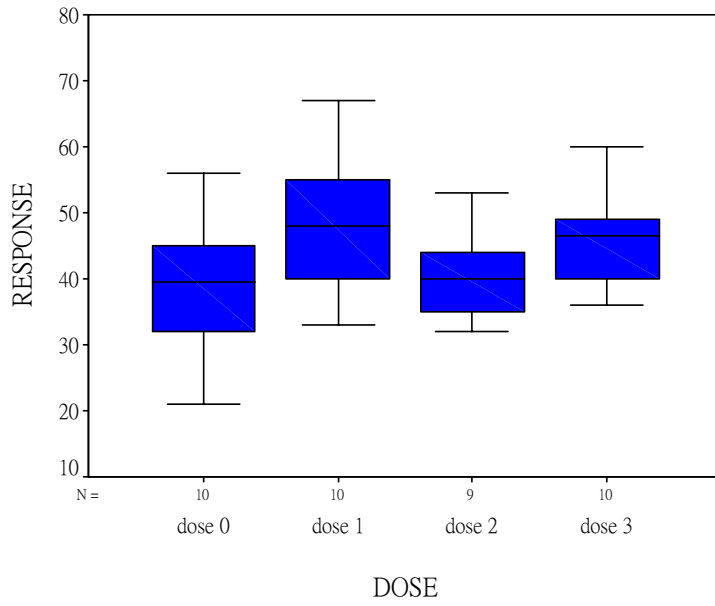


圖 2：雄鼠接受不同劑量 HME 之反應盒圖

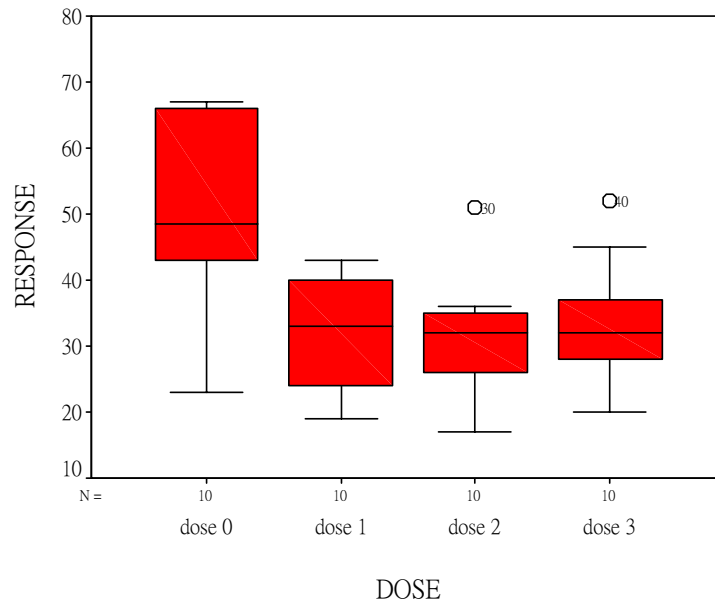


圖 3：雌鼠接受不同劑量 HME 之反應盒圖

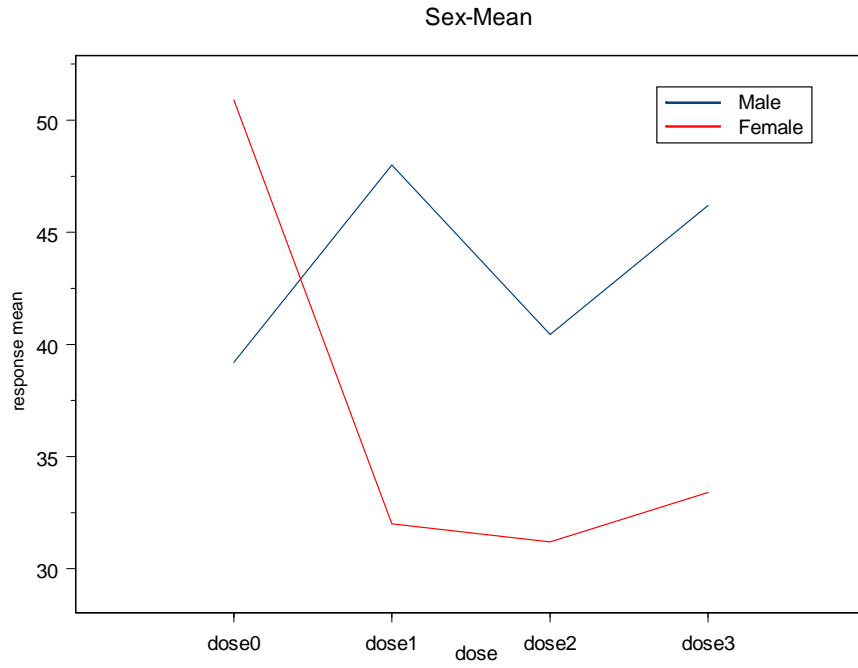


圖 4：老鼠接受不同劑量 HME 之平均劑量反應

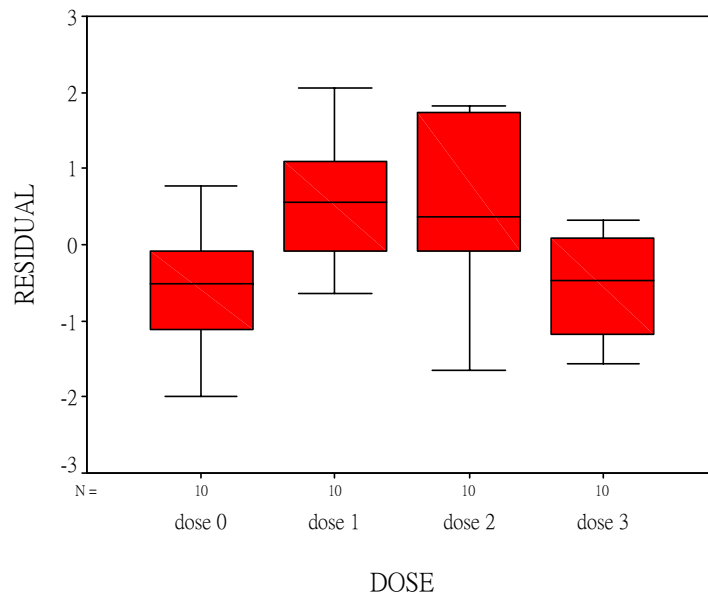


圖 5：無交互作用之步驟一標準化殘差之盒圖

迴歸 標準化殘差的常態 P-P 圖

依變數: RESPONSE

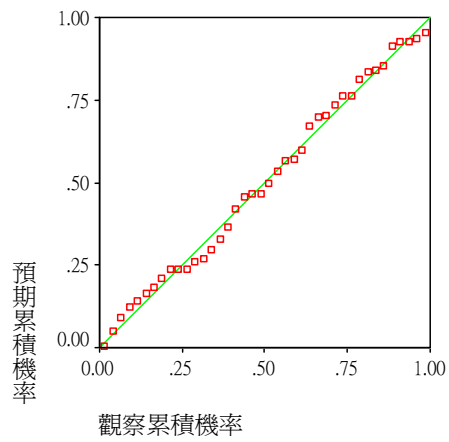


圖 6：無交互作用之步驟一標準化殘差之常態機率圖

散佈圖

依變數: RESPONSE

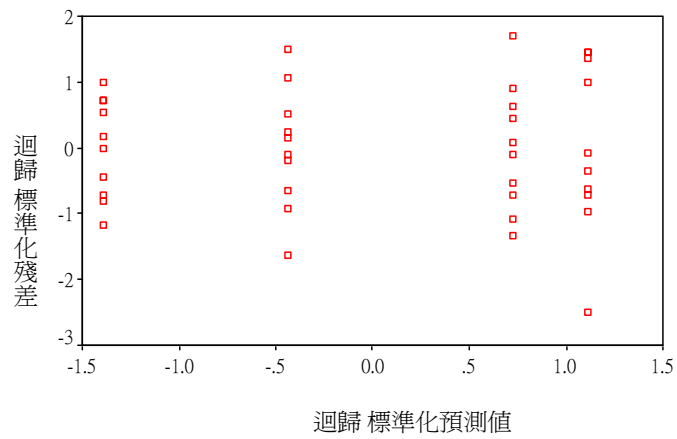


圖 7：無交互作用之步驟一標準化殘差之殘差圖

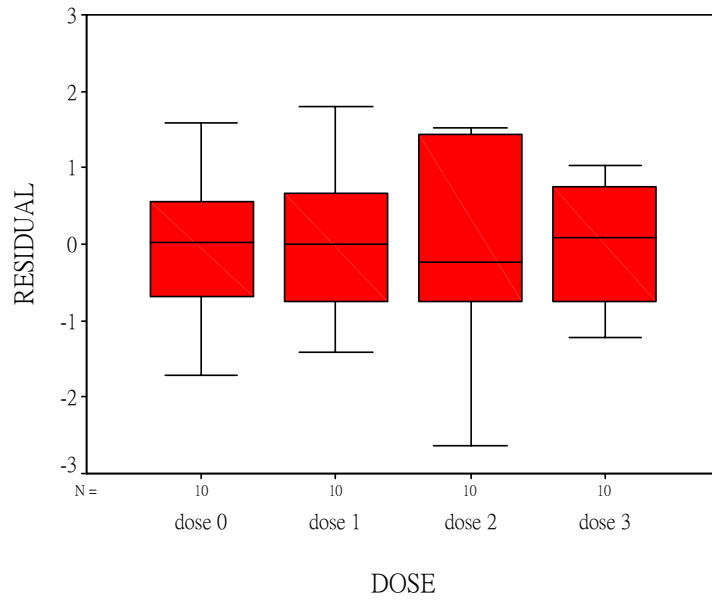


圖 8：交互作用之步驟一標準化殘差之盒圖

迴歸 標準化殘差的常態 P-P 圖

依變數: RESPONSE

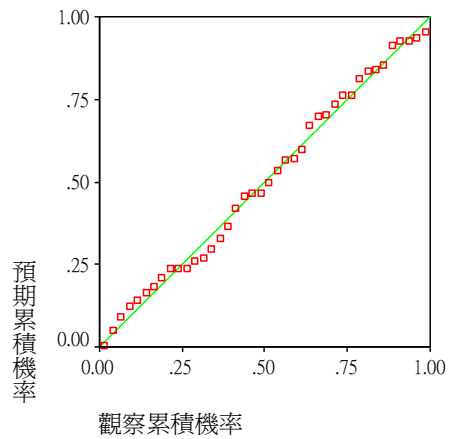


圖 9：交互作用之步驟一標準化殘差之常態機率圖

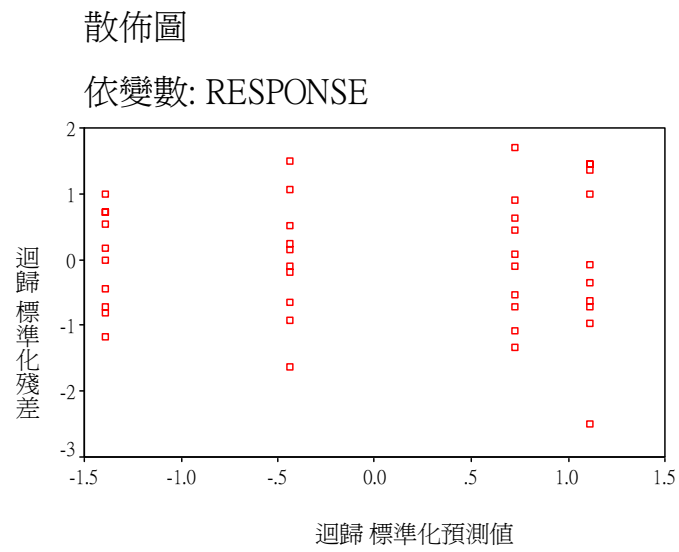


圖 10：交互作用之步驟一標準化殘差之殘差圖

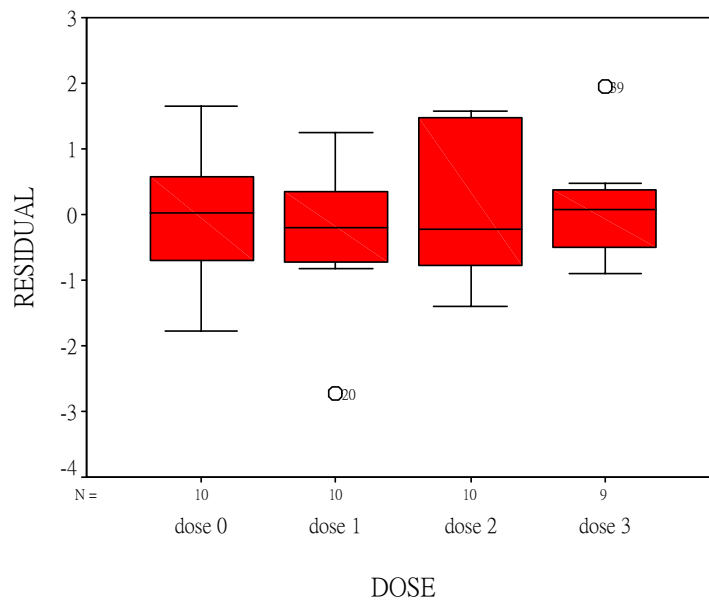


圖 11：交互作用之步驟二標準化殘差之盒圖

### 迴歸 標準化殘差 的常態 P-P 圖

依變數: RESPONSE

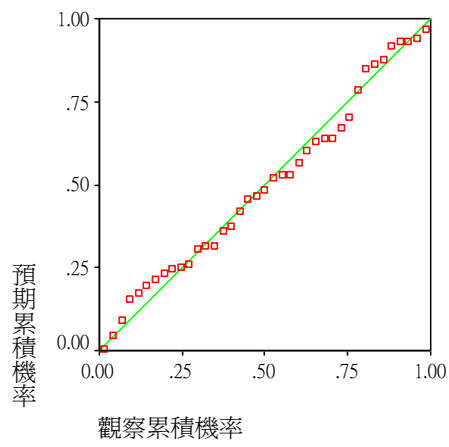


圖 12：交互作用之步驟二標準化殘差之常態機率圖

### 散佈圖

依變數: RESPONSE

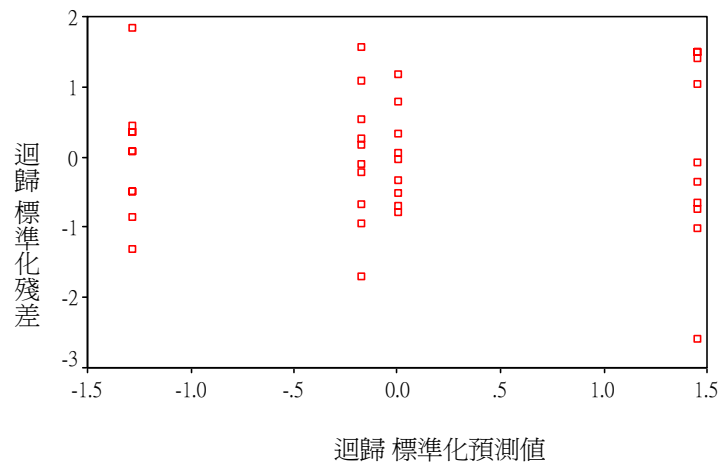


圖 13：交互作用之步驟二標準化殘差之殘差圖

表 1：老鼠服用 HME 後之睡眠時間

雄鼠 劑量 (毫克/公斤)				雌鼠 劑量 (毫克/公斤)			
0	10	50	250	0	10	50	250
21	33	32	36	23	19	17	20
29	36	33	38	40	23	22	24
32	40	35	40	43	24	26	28
37	42	37	44	44	27	26	29
38	47	40	45	47	32	32	31
41	49	41	48	50	34	32	33
42	53	44	48	62	38	35	35
45	55	49	49	66	40	35	37
51	58	53	54	67	40	36	45
56	67	.	60	67	43	51	52

(.) 老鼠意外死亡

註：老鼠睡眠時間之單位為分鐘

表 2：檢定性別差異之 p 值

	dose 0	dose 1	dose 2	dose 3
t test	0.052	0.001 *	0.028 *	0.003 *
Wilcoxon test	0.054	0.005 *	0.024 *	0.007 *
Kolmogorov-Smirnov test	0.164	0.055	0.096	0.015 *

註：\*表示在  $\alpha=0.05$  之下具顯著差異

表 3：模式 (3.1) 之下，模擬老鼠之年齡及服用 HME 後之睡眠時間

劑量 (毫克/公斤)							
0		10		50		250	
年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間
9	90	6	67	7	71	14	103
8	83	6	68	17	122	9	79
5	69	13	102	5	63	19	129
19	140	16	118	5	59	18	123
6	73	7	73	5	61	6	60
9	91	18	125	14	106	15	108
13	109	14	108	8	75	19	128
11	98	11	94	13	101	9	79
19	139	13	103	9	79	13	98
5	70	7	73	10	84	18	122
15	120	14	106	5	61	19	129
12	104	10	88	17	120	15	108
18	134	5	62	14	107	15	111
13	109	15	113	10	86	12	92
13	109	8	79	7	72	10	84
15	119	6	68	6	66	13	97
15	119	10	87	7	70	10	84
6	75	5	64	15	109	19	128
13	108	10	89	13	99	16	113
8	85	17	122	8	77	13	99

註：老鼠年齡之單位為天

老鼠睡眠時間之單位為分鐘



表 4：模式 (3.2) 之下，模擬老鼠之年齡及服用 HME 後之睡眠時間

劑量 (毫克/公斤)							
0		10		50		250	
年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間	年齡	睡眠時間
9	63	6	66	7	70	14	104
8	59	6	69	17	120	9	77
5	54	13	103	5	61	19	128
19	82	16	117	5	60	18	123
6	56	7	73	5	59	6	64
9	62	18	128	14	105	15	109
13	71	14	105	8	76	19	130
11	67	11	93	13	99	9	79
19	82	13	103	9	82	13	99
5	54	7	74	10	87	18	123
15	75	14	109	5	63	19	127
12	69	10	88	17	120	15	109
18	79	5	61	14	106	15	108
13	72	15	113	10	87	12	94
13	70	8	76	7	69	10	85
15	74	6	68	6	66	13	98
15	71	10	87	7	70	10	84
6	56	5	61	15	111	19	128
13	73	10	86	13	101	16	112
8	61	17	122	8	75	13	99

註：老鼠年齡之單位為天

老鼠睡眠時間之單位為分鐘

表 5：在模型 A 之下， $\sigma=10$  時之族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-6.7, -6.7, -6.7)	(0, 0)	0.046	0.030	0.052	0.031	0.020	0.012	0.036	0.036
(-6.7, -8.0, -9.0)	(0, 0)	0.050	0.029	0.046	0.035	0.018	0.014	0.036	0.036
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.034	0.021	0.026	0.017	0.010	0.006	0.026	0.026
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.014	0.008	0.013	0.007	0.004	0.002	0.011	0.011
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.025	0.015	0.019	0.010	0.005	0.003	0.017	0.017
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.009	0.005	0.006	0.004	0.001	0.001	0.005	0.005
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.011	0.044	0.009	0.049	0.002	0.019	0.007	0.055
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.004	0.047	0.004	0.050	0.001	0.021	0.002	0.054
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.000	0.046	0.000	0.049	0.000	0.019	0.000	0.054
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.008	0.030	0.007	0.022	0.003	0.007	0.004	0.036
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.000	0.028	0.000	0.022	0.000	0.006	0.000	0.033
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.000	0.014	0.000	0.012	0.000	0.002	0.000	0.018

表 6：在模型 A 之下， $\sigma=5$  時之的族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併	
								雄鼠	雌鼠
(-6.7, -6.7, -6.7)	(0, 0)	0.044	0.018	0.049	0.021	0.019	0.008	0.027	0.027
(-6.7, -8.0, -9.0)	(0, 0)	0.045	0.016	0.043	0.023	0.017	0.010	0.025	0.025
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.042	0.017	0.038	0.018	0.015	0.007	0.026	0.026
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.022	0.006	0.018	0.007	0.006	0.001	0.013	0.013
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.040	0.017	0.037	0.017	0.014	0.006	0.023	0.023
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.016	0.005	0.010	0.003	0.003	0.001	0.010	0.010
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.010	0.042	0.009	0.046	0.003	0.019	0.005	0.063 +
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.004	0.043	0.004	0.048	0.001	0.020	0.001	0.062 +
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.000	0.042	0.000	0.047	0.000	0.018	0.000	0.062 +
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.008	0.042	0.009	0.035	0.003	0.013	0.004	0.061 +
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.000	0.039	0.000	0.036	0.000	0.012	0.000	0.058 +
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.000	0.031	0.000	0.023	0.000	0.007	0.000	0.046

註：+表示族誤差率超出 3 倍標準差外

表 7：在模型 A 之下， $\sigma=1$  時之族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-6.7, -6.7, -6.7)	(0, 0)	0.025	0.000	0.031	0.001	0.011	0.000	0.001	0.001
(-6.7, -8.0, -9.0)	(0, 0)	0.023	0.000	0.028	0.001	0.010	0.000	0.001	0.001
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.024	0.000	0.031	0.000	0.011	0.000	0.001	0.001
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.026	0.000	0.028	0.000	0.012	0.000	0.001	0.001
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.023	0.000	0.029	0.001	0.010	0.000	0.001	0.001
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.026	0.000	0.028	0.000	0.012	0.000	0.002	0.002
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.001	0.024	0.004	0.029	0.001	0.011	0.000	0.163 +
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.001	0.023	0.004	0.031	0.001	0.013	0.000	0.162 +
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.000	0.026	0.000	0.032	0.000	0.011	0.000	0.167 +
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.002	0.025	0.004	0.029	0.001	0.012	0.000	0.168 +
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.000	0.025	0.000	0.031	0.000	0.012	0.000	0.160 +
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.000	0.024	0.000	0.030	0.000	0.011	0.000	0.163 +

註：+表示族誤差率超出 3 倍標準差外

表 8：在模型 B 之下， $\sigma=10$  時之族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-6.0, -6.0, -6.0)	(0, 0)	0.044	0.017	0.051	0.020	0.020	0.007	0.026	0.026
(-6.0, -7.0, -8.0)	(0, 0)	0.048	0.015	0.044	0.022	0.017	0.010	0.024	0.024
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.018	0.050	0.015	0.049	0.004	0.020	0.009	0.074 +
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.010	0.025	0.010	0.029	0.003	0.010	0.005	0.040
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.007	0.054	0.005	0.046	0.001	0.018	0.002	0.080 +
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.006	0.048	0.004	0.050	0.001	0.022	0.003	0.073 +
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.000	0.050	0.000	0.048	0.000	0.021	0.000	0.077 +
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.000	0.051	0.000	0.049	0.000	0.022	0.000	0.075 +
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.000	0.035	0.000	0.038	0.000	0.016	0.000	0.051
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.000	0.025	0.000	0.032	0.000	0.013	0.000	0.039

註：+表示族誤差率超出 3 倍標準差外

表 9：在模型 B 之下， $\sigma=5$  時之族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-6.0, -6.0, -6.0)	(0, 0)	0.041	0.003	0.047	0.006	0.018	0.003	0.012	0.012
(-6.0, -7.0, -8.0)	(0, 0)	0.042	0.004	0.041	0.009	0.015	0.003	0.012	0.012
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.025	0.050	0.020	0.049	0.007	0.020	0.007	0.112 +
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.011	0.011	0.011	0.016	0.004	0.005	0.002	0.031
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.011	0.054	0.009	0.046	0.002	0.018	0.002	0.122 +
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.010	0.048	0.006	0.050	0.002	0.022	0.002	0.109 +
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.000	0.050	0.000	0.048	0.000	0.021	0.000	0.118 +
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.000	0.051	0.000	0.049	0.000	0.022	0.000	0.114 +
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.000	0.024	0.000	0.028	0.000	0.012	0.000	0.058 +
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.000	0.011	0.000	0.018	0.000	0.006	0.000	0.032

註：+表示族誤差率超出 3 倍標準差外

表 10：在模型 B 之下， $\sigma=1$  時之族誤差率

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-6.0, -6.0, -6.0)	(0, 0)	0.017	0.000	0.023	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000
(-6.0, -7.0, -8.0)	(0, 0)	0.015	0.000	0.022	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.016	0.050	0.024	0.049	0.009	0.020	0.000	0.736 +
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.013	0.000	0.013	0.000	0.004	0.000	0.000	0.002
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.015	0.054	0.021	0.046	0.007	0.018	0.000	0.732 +
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.012	0.048	0.013	0.050	0.004	0.022	0.000	0.737 +
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.000	0.050	0.000	0.048	0.000	0.021	0.000	0.739 +
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.000	0.051	0.000	0.049	0.000	0.022	0.000	0.748 +
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.000	0.001	0.000	0.003	0.000	0.001	0.000	0.138 +
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003

註：+表示族誤差率超出 3 倍標準差外

表 11：在模型 A 之下， $\sigma=10$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.288	0.232	0.187	0.151	0.115	0.087	0.262	0.262
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.09	0.064	0.073	0.056	0.037	0.026	0.072	0.072
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.178	0.13	0.085	0.069	0.044	0.031	0.158	0.158
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.023	0.014	0.018	0.012	0.006	0.004	0.017	0.017
(-3.0, -4.0, -5.0)	(3, 3)	0.045	0.027	0.024	0.017	0.007	0.005	0.034	0.034
(-5.5, -5.5, -5.5)	(3, 3)	0.014	0.007	0.009	0.006	0.002	0.002	0.009	0.009
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.059	0.956	0.05	0.951	0.024	0.981	0.048	0.945
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.012	0.953	0.011	0.95	0.003	0.979	0.009	0.946
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.005	0.954	0.006	0.951	0.001	0.981	0.003	0.946
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.04	0.229	0.03	0.145	0.011	0.086	0.032	0.257
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.012	0.221	0.009	0.15	0.002	0.089	0.009	0.251
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.026	0.066	0.018	0.035	0.005	0.014	0.018	0.081



表 12：在模型 A 之下， $\sigma=5$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>		合併	
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.732	0.614	0.482	0.389	0.371	0.270	0.694	0.694
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.165	0.090	0.116	0.074	0.065	0.035	0.122	0.122
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.698	0.566	0.384	0.293	0.268	0.181	0.652	0.652
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.071	0.030	0.042	0.024	0.016	0.007	0.045	0.045
(-3.0, -4.0, -5.0)	(3, 3)	0.200	0.097	0.091	0.049	0.038	0.018	0.144	0.144
(-5.5, -5.5, -5.5)	(3, 3)	0.036	0.012	0.021	0.009	0.006	0.003	0.021	0.021
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.085	0.958	0.066	0.954	0.032	0.981	0.058	0.937
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.020	0.957	0.016	0.952	0.005	0.980	0.012	0.938
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.010	0.958	0.009	0.953	0.002	0.982	0.004	0.938
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.088	0.597	0.060	0.368	0.028	0.261	0.058	0.656
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.025	0.590	0.018	0.369	0.005	0.262	0.014	0.654
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.078	0.265	0.047	0.129	0.016	0.071	0.046	0.337

表 13：在模型 A 之下， $\sigma=1$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>		合併	
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠
(-3.0, -6.7, -6.7)	(1, 1)	0.976	1.000	0.969	1.000	0.989	1.000	0.999	0.999
(-5.5, -6.7, -9.0)	(1, 1)	0.956	0.516	0.806	0.322	0.728	0.208	0.861	0.861
(-2.0, -3.0, -6.7)	(2, 2)	0.977	1.000	0.971	0.999	0.990	1.000	0.999	0.999
(-5.0, -5.5, -6.7)	(2, 2)	0.951	0.495	0.796	0.288	0.707	0.173	0.854	0.854
(-3.0, -4.0, -5.0)	(3, 3)	1.000	0.954	0.984	0.763	0.964	0.645	0.999	0.999
(-5.5, -5.5, -5.5)	(3, 3)	0.948	0.243	0.653	0.100	0.502	0.044	0.699	0.699
(-6.1, -7.0, -7.3)	(1, 0)	0.506	0.976	0.320	0.971	0.200	0.989	0.163	0.837
(-6.1, -6.1, -7.0)	(2, 0)	0.326	0.977	0.161	0.969	0.079	0.987	0.054	0.839
(-6.1, -6.1, -6.1)	(3, 0)	0.237	0.974	0.098	0.968	0.042	0.989	0.027	0.833
(-3.0, -6.1, -7.0)	(2, 1)	0.508	0.975	0.320	0.971	0.207	0.988	0.168	0.832
(-3.0, -6.1, -6.1)	(3, 1)	0.327	0.975	0.157	0.969	0.079	0.988	0.056	0.840
(-3.0, -4.0, -6.1)	(3, 2)	0.510	0.976	0.324	0.969	0.207	0.987	0.163	0.837

表 14：在模型 B 之下， $\sigma=10$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.096	0.950	0.079	0.951	0.038	0.980	0.065	0.926
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.054	0.975	0.052	0.971	0.026	0.990	0.035	0.960
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.022	0.946	0.016	0.954	0.006	0.982	0.012	0.920
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.013	0.952	0.013	0.950	0.004	0.978	0.007	0.927
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.015	0.950	0.010	0.952	0.003	0.979	0.006	0.923
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.011	0.949	0.007	0.951	0.001	0.978	0.004	0.925
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.018	0.966	0.013	0.955	0.004	0.969	0.008	0.949
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.062	0.975	0.061	0.957	0.027	0.966	0.039	0.961
(15.0, 14.0, 13.0)	(3, 3)	1.000	1.000	0.996	0.990	0.991	0.976	1.000	1.000

表 15：在模型 B 之下， $\sigma=5$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>			
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	合併 雄鼠 雌鼠	
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.197	0.950	0.138	0.951	0.078	0.980	0.105	0.888
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.070	0.989	0.063	0.984	0.032	0.995	0.029	0.969
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.054	0.946	0.032	0.954	0.013	0.982	0.020	0.878
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.030	0.952	0.022	0.950	0.008	0.978	0.008	0.891
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.055	0.950	0.027	0.952	0.008	0.979	0.015	0.882
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.021	0.949	0.013	0.951	0.003	0.978	0.005	0.886
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.029	0.976	0.021	0.972	0.007	0.988	0.007	0.942
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.078	0.989	0.071	0.982	0.034	0.994	0.032	0.968
(15.0, 14.0, 13.0)	(3, 3)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

表 16：在模型 B 之下， $\sigma=1$  時之檢定力

Configuration ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) (雄鼠, 雌鼠)	MAXSD	<u>無交互作用</u>		<u>交互作用</u>		<u>Tamhane</u>		合併	
		雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠
(-4.5, -6.0, -8.0)	(1, 0)	0.981	0.950	0.911	0.951	0.877	0.980	0.736	0.264
(-5.5, -6.0, -6.0)	(1, 0)	0.304	1.000	0.198	1.000	0.121	1.000	0.002	0.998
(-4.5, -5.0, -6.0)	(2, 0)	0.865	0.946	0.592	0.954	0.469	0.982	0.128	0.268
(-4.5, -5.5, -6.0)	(2, 0)	0.297	0.952	0.186	0.950	0.107	0.978	0.003	0.263
(-4.5, -4.5, -4.5)	(3, 0)	0.995	0.950	0.849	0.952	0.749	0.979	0.502	0.261
(-4.5, -5.0, -5.5)	(3, 0)	0.316	0.949	0.178	0.951	0.098	0.978	0.002	0.252
(13.0, -5.0, -5.5)	(3, 1)	0.304	0.999	0.178	0.997	0.091	0.999	0.002	0.862
(14.0, 13.0, -5.5)	(3, 2)	0.311	1.000	0.210	1.000	0.121	1.000	0.003	0.997
(15.0, 14.0, 13.0)	(3, 3)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000