

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

數條迴歸直線之多重比較

指導教授：陳玉英 教授

研究生：李皓成

中華民國九十六年七月



## 國立中央大學圖書館 碩博士論文電子檔授權書

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

()同意 (立即開放)

( )同意 (一年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_

( )同意 (二年後開放)，原因是：\_\_\_\_\_

( )不同意，原因是：\_\_\_\_\_

以非專屬、無償授權國立中央大學圖書館與國家圖書館，基於推動「資源共享、互惠合作」之理念，於回饋社會與學術研究之目的，得不限地域、時間與次數，以紙本、微縮、光碟及其它各種方法將上列論文收錄、重製、公開陳列、與發行，或再授權他人以各種方法重製與利用，並得將數位化之上列論文與論文電子檔以上載網路方式，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印。

研究生簽名：\_\_\_\_\_ 李皓成 \_\_\_\_\_ 學號：\_\_\_\_\_ 942205011 \_\_\_\_\_

論文名稱：\_\_\_\_\_ 數條迴歸直線之多重比較 \_\_\_\_\_

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\_\_\_\_\_ 96 \_\_\_\_\_ 年\_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ 月\_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 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://blog.lib.ncu.edu.tw/plog/> 碩博士論文專區查閱下載。
2. 本授權書請填寫並親筆簽名後，裝訂於各紙本論文封面後之次頁（全文電子檔內之授權書簽名，可用電腦打字代替）。
3. 請加印一份單張之授權書，填寫並親筆簽名後，於辦理離校時交圖書館（以統一代轉寄給國家圖書館）。
4. 讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印上列論文，應依著作權法相關規定辦理。

## 摘要

本文針對具有常態分布誤差的數個迴歸模式，於其共變數可能範圍內，建立多條迴歸直線與一條對照迴歸直線差異之聯合單尾信賴域。針對具有單一共變數的兩條迴歸直線差異，本文求出確實的雙尾信賴帶或單尾信賴域之後應用 Bonferroni 不等式調整族誤差率以建立相關的聯合雙尾信賴帶或聯合單尾信賴域。針對具有多個共變數的數條迴歸直線比較，則是利用模擬的方法求得建立此一聯合單尾信賴域所需之臨界值。本文並進一步利用模擬方法，研究所提聯合單尾信賴域的覆蓋機率。最後，以實例說明所提方法之應用。

## **Abstract**

The problem of interest in this article is to construct simultaneous one-sided confidence regions for the difference between one controlled regression line with other several regression lines when the random errors are normally distributed. We propose an exact two-sided confidence band or one-sided confidence region for the difference of two simple linear regression lines and then suggest to construct such a simultaneous two-sided confidence band or one-sided confidence region by applying Bonferroni's inequality for controlling the experiment error rate. For the comparison of several regression lines with one regression line when two or more covariates are involved, we consider to use a simulation-based method for finding the required critical value in the simultaneous one-sided confidence region. A simulation study is then conducted to investigate the coverage probability of the proposed confidence region. Finally, the application of the proposed procedures are demonstrated by illustrating a real data set.

## 致謝詞

衷心感謝陳玉英老師在這一年多來的教導及指正，著實令我受益良多，使得本篇論文得以順利完成。還要感謝口試委員，嵇允嬋教授與洪英超教授給予許多寶貴意見，使得本論文之內容更加充實完善，在此至上萬分的謝意。最後感謝所上老師平時對於課業上的教導，使得我的碩士生活更加充實。

在碩士生涯的這兩年裡，感謝家人對我的照顧，讓我可以無後顧之憂下專心唸書，也感謝你們對我的鼓勵及支持。當然，還要感謝一起唸書、玩樂的同學們，衍成、宥余、宗正、峻傑、豪志，以及幫我度過許多難關的政學學長和文明學長。也感謝平時對我照顧有佳的慧玲學姊、志偉學長。

僅將本文獻給摯愛的父母、親友、以及所有愛護關心我的人。

李皓成 謹識於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十六年七月

## 目錄

第一章	研究動機及目的	1
第二章	文獻回顧	3
	2.1 單一共變數之下平均反應的單尾聯合信賴域	3
	2.2 數條迴歸直線的多重比較	7
第三章	統計方法	11
	3.1 具單一共變數數條迴歸直線之多重比較	11
	3.2 具多個共變數數條迴歸直線之多重比較	14
	3.3 封閉性多重比較	18
第四章	模擬研究	19
第五章	實例分析	22
第六章	結論及未來研究	25
參考文獻		26
附錄一	定理證明	44
附錄二	實例原始資料	51

# 圖目錄

圖一：多對一比較之覆蓋機率曲線圖.....	30
圖二：針對各劑量配適不同性別幼鼠體重與其母親懷孕週數 的迴歸直線.....	31
圖三：各劑量組與對照組的平均體重差異與模擬方法之 95% 信賴域下限.....	33
圖四：針對不同劑量組進行多對一比較之模擬結果.....	35
圖五：各劑量組與對照組的平均體重差異與確實的 95%信賴 域下限.....	37

# 表目錄

表一：模型一，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	38
表二：模型二，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	38
表三：模型三，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	39
表四：模型四，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	39
表五：模型五，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	40
表六：模型六，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率……	40
表七：模型二，變異數為 0.2 時，多對一比較之覆蓋機率……	41
表八：模型二，變異數為 0.6 時，多對一比較之覆蓋機率……	41
表九：模型二，變異數為 0.8 時，多對一比較之覆蓋機率……	42
表十：模型二，變異數為 1 時，多對一比較之覆蓋機率……	42
表十一：針對 5 個劑量組配適不同性別幼鼠體重與母親懷孕 週數的迴歸直線 .....	43
表十二：各劑量組與對照組平均體重差異與 95%信賴域臨界 值 .....	43



# 第一章 研究動機及目的

臨床試驗(Clinical Trial)的目的是用來確定新的治療方法是否具有療效，但是在新藥開發中，難免有潛在的副作用，因此，在臨床實驗之前的動物實驗或臨床試驗的第I階段(Phases I)實驗中，為研究藥物毒性，需進行劑量反應的研究藉以探求藥物的安全劑量；在第II階段(Phases II)的臨床實驗中，則是針對安全劑量範圍，尋求有效劑量。上述最高安全劑量(maximum safety dose；MAXSD)及最低有效劑量(minimum effective dose；MED)皆為新藥研發中的研究目標。

針對上述的劑量反應研究，所用的推論皆以信賴上限或下限為主。例如：Hsu and Berger (1999) 建構每一劑量組平均值與對照組或零劑量組常態分布平均值差異的信賴下限，然後配合升階或降階多重比較鑑別MAXSD或MED。但是，若臨床試驗中具有與病人病情相關的重要共變數(covariates)時，則鑑別的MAXSD或MED應為共變數的函數。此時，應該就可能的共變數，建立某一劑量組平均值與對照組平均差異的信賴域下限，然後，配合升階或降階比較，鑑別與共變數有關的MAXSD或MED。

在配適簡單迴歸直線時，Working and Hotelling(1929)針對所有實數值的解釋變數(predictor variable)建構整條迴歸直線的信賴界限，此一信賴界限可以提供關於該迴歸直線範圍的訊息。但是，在實際應用上，解

釋變數通常都有其限制範圍，在此情形下，Working and Hotelling(1929)所提的信賴界限的寬度比較寬，因此，Scheffe (1953)建議將信賴帶的寬度以迴歸直線的標準誤差加以修正，但是，所得信賴界限仍然是保守的。Uusipaikka (1983)找出當單一解釋變數有限制範圍時，根據所提樞紐量(pivotal quantity)之真實分配，以此建構迴歸直線的雙尾聯合信賴帶。Pan et al. (2003)則進一步延伸推導出具單一解釋變數迴歸直線的單尾聯合信賴域。Liu et al. (2004)則利用模擬方法，針對具有多個限制範圍共變數之多組迴歸直線差異建立其雙尾聯合信賴帶。

本文在第二章回顧多重比較方法之相關文獻。第三章提出針對常態分布型態資料，建構兩條具有單一共變數迴歸直線之雙尾信賴帶及單尾信賴域。之後應用Bonferroni不等式，進行具單一共變數多條迴歸直線之多對一多重比較。也推廣Hsu and Berger (1999)的降階或升階多重比較鑑別可能與共變數相關的MAXSD或MED。此外，推廣 Liu et al.(2004)的結果，利用模擬方法針對具有多個共變數之數條迴歸直線建立對照迴歸平均與其他迴歸平均差異的聯合單尾信賴域。在第四章進行相關的模擬研究。第五章利用實例說明本文建議的多重比較方法的應用。最後第六章加以結論並討論未來的研究課題。

## 第二章 文獻回顧

### 2.1 單一變數之下平均反應的單尾聯合信賴域

簡單線性迴歸模式為  $Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$  ,  $i=1, \dots, n$  , 可以精簡地寫成  $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$  , 其中反應變數  $\mathbf{Y}^t = (y_1, \dots, y_n)$  , 設計矩陣 (design matrix)

為  $\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_1 \\ 1 & x_2 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_n \end{pmatrix}$  ,  $\boldsymbol{\beta}^t = [\beta_0 \ \beta_1]$  ,  $\boldsymbol{\varepsilon}^t = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)$  , 並且  $\varepsilon_i$  為獨立的並服從

$N(0, \sigma^2)$  之隨機變數。經由最小平方方法配適之迴歸直線則為  $\hat{\mathbf{Y}} = \mathbf{x}^t \mathbf{b}$  , 其中  $\mathbf{x}^t = [1 \ x]$  ,  $\mathbf{b}^t = [b_0 \ b_1]$  為  $\boldsymbol{\beta}^t$  之估計式。

Pan et al.(2003) 針對單一變數  $x \in [a_j, b_j]$  ,  $j=1, \dots, J$  的情形, 建構  $\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}$  的聯合單尾信賴域, 其中  $\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}$  的估計式為  $\mathbf{x}^t \mathbf{b}$  , 且其變異數估計式為  $\hat{\sigma}^2 \mathbf{x}^t (\mathbf{X}^t \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x}$  。

$$W = \sup_{x \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{\mathbf{x}^t (\boldsymbol{\beta} - \mathbf{b})}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2 (\mathbf{x}^t (\mathbf{X}^t \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x})}^{1/2}}, \quad (2.1)$$

$\hat{\sigma}^2 = (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b})^t (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b}) / (n-2)$  ,  $\hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}^2}$  。若能解出  $w_\alpha$  使得  $P(W \leq w_\alpha) = 1 - \alpha$  , 則對所有  $x \in [a_l, b_l]$  ,  $l=1, \dots, p$  而言,  $\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}$  的  $100(1 - \alpha)\%$  信賴域上限為

$$\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta} \leq \mathbf{x}^t \mathbf{b} + w_\alpha \sqrt{2\hat{\sigma}^2 (\mathbf{x}^t (\mathbf{X}^t \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x})}^{1/2} . \quad (2.2)$$

若  $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$  存在，令  $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1} = \mathbf{B}'\mathbf{B}$ ，則 (2.1) 式可以改寫為

$$\begin{aligned}
W &= \sup_{x \in [a_l, b_l], l=1, \dots, J} \frac{\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta} - \mathbf{b})}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2(\mathbf{x}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{x})^{1/2}}} \\
&= \left\{ \frac{\mathbf{R}^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{1/2} \sup_{x \in [a_l, b_l], l=1, \dots, J} \left\{ (\mathbf{x}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{x})^{-1/2} (\mathbf{B}\mathbf{x})' \mathbf{u} \right\} \\
&= \left\{ \frac{\mathbf{R}^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{1/2} \sup_{\mathbf{c} \in C} \left\{ \mathbf{c}' \mathbf{u} \right\}, \tag{2.3}
\end{aligned}$$

其中  $\mathbf{u} = [\cos \Theta \ \sin \Theta]'$ ， $\Theta$  為服從  $U(0, 2\pi)$  之隨機變數， $\mathbf{c} = \mathbf{B}\mathbf{x}$ ， $\mathbf{R}^2$  為服從自由度為 2 之卡方分配隨機變數，且  $\mathbf{R}^2$  與  $\Theta$  彼此互相獨立。令

$Q^2 = \left\{ \frac{\mathbf{R}^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}$ ， $T = \sup_{\mathbf{c} \in C} \left\{ \mathbf{c}' \mathbf{u} \right\}$ ，則  $Q^2$  為服從  $F(2, n-2)$  之隨機變數，且

$Q^2$  與  $T$  互相獨立。令  $F_W(\cdot)$  為  $W$  的分布函數，則當  $\alpha \leq 1 - F_W(0)$  時，

$w_\alpha > 0$ ，因此，若  $w > 0$ ，

$$\begin{aligned}
F_W(w) &= P[QT \leq w] = \int_0^\infty P\left[T \leq \frac{w}{q}\right] f_Q(q) dq \\
&= 2 \int_0^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n-2)}(q^2) dq \\
&= 2 \int_0^w F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n-2)}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n-2)}(q^2) dq,
\end{aligned}$$

其中  $f_{(2, n-2)}(\cdot)$  為自由度為 2 和  $n-2$  之  $F$  分布的機率密度函數。因此，要求得 (2.2) 中的  $w_\alpha$ ，必須求得  $T$  的分配函數。

值得一提的是  $C = \left\{ (\mathbf{x}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{x})^{-1/2}(\mathbf{B}\mathbf{x}) : \mathbf{c} \in C \right\}$  為二維歐氏空間 (Euclidean space) 中的單位圓，因此可令  $\mathbf{c} = [\cos \phi \ \sin \phi]'$ ，並且進一步求得  $\Gamma = \bigcup_{j=1}^J [\psi_j, \xi_j]$  為  $x \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, J$ ，相對於  $\phi$  之限制範圍，因此

$$T = \sup_{\mathbf{c} \in C} \{ \mathbf{c}'\mathbf{u} \} = \sup_{\phi \in \Gamma} \left\{ [\cos \phi \ \sin \phi] \begin{bmatrix} \cos \Theta \\ \sin \Theta \end{bmatrix} \right\} = \sup_{\phi \in \Gamma} \{ \cos(\phi - \Theta) \},$$

亦即可以將  $T$  視為隨機角度  $\Theta$  之函數，而且  $-1 \leq T \leq 1$ 。因此， $W$  的分布函數可改寫為

$$\begin{aligned} F_W(w) &= 2 \int_0^w q f_{(2, n-2)}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n-2)}(q^2) dq \\ &= F_{(2, n-2)}(w^2) + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n-2)}(q^2) dq, \end{aligned} \quad (2.4)$$

其中  $F_{(2, n-2)}(\cdot)$  是自由度為 2 和  $n-2$  的  $F$  分布函數。

由  $\{T \leq t\} = \{\cos(\phi - \Theta) \leq t, \forall \phi \in \Gamma\}$  可化簡得到

$$\begin{cases} \Theta \notin (0, \phi + \cos^{-1}(t)) \cup (2\pi - \cos^{-1}(t), 2\pi - \phi) & \text{if } \forall \phi < \cos^{-1}(t) \\ \Theta \notin (\phi - \cos^{-1}(t), \phi + \cos^{-1}(t)) & \text{if } \forall \phi \geq \cos^{-1}(t) \end{cases}$$

因為  $\Theta$  為服從  $U(0, 2\pi)$  之隨機變數，所以當  $\xi_j + \cos^{-1}(t) \geq \psi_{j+1} - \cos^{-1}(t)$

時，可以求得  $T$  之分配如下：

$$\begin{aligned} F_T(t) &= P[T \leq t] = P\left\{ \Theta \in \bigcup_{j=1}^J [\xi_j + \cos^{-1}(t), \psi_{j+1} - \cos^{-1}(t)] \right\} \\ &= \frac{1}{2\pi} \left\{ \sum_{j=1}^J (\psi_{j+1} - \xi_j - 2\cos^{-1}(t)) \right\}. \end{aligned}$$

令  $\mathbf{a}_j = [1 \ a_j]$  ,  $\mathbf{b}_j = [1 \ b_j]$  ,  $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1} = \mathbf{V}$  , 則

$$\rho_j = \frac{\mathbf{a}_{j+1}'\mathbf{V}\mathbf{b}_j}{\sqrt{\mathbf{a}_{j+1}'\mathbf{V}\mathbf{a}_{j+1}\mathbf{b}_j'\mathbf{V}\mathbf{b}_j}} = \cos(\xi_{j+1} - \psi_j) , \quad j=1, \dots, J-1 ,$$

$$\rho_J = \frac{\mathbf{a}_1'\mathbf{V}\mathbf{b}_J}{\sqrt{\mathbf{a}_1'\mathbf{V}\mathbf{a}_1\mathbf{b}_J'\mathbf{V}\mathbf{b}_J}} = \cos(\xi_1 - \psi_J) .$$

因此 ,

$$F_T(t) = \frac{1}{2\pi} \left( 2\pi - \cos^{-1} \rho_J - 2\cos^{-1} t + \sum_{\substack{j=1 \\ \cos^{-1} \rho_j \geq 2\cos^{-1} t}}^{J-1} \left\{ \cos^{-1} \rho_j - 2\cos^{-1} t \right\} \right) , \quad (2.5)$$

將 (2.5) 代入 (2.4) 式中並令  $F_W(w) = 1 - \alpha$  , 即可解出  $w_\alpha$  , 亦即可求

得  $\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}$  的確實的信賴域上限。

## 2.2 數條迴歸直線的多重比較

當研究中有  $k$  個處理組，其中第  $i$  組第  $j$  個觀察值為  $y_{ij}$ ， $j=1,2,\dots,n_i$ ， $i=1,2,\dots,k$ 。假設研究中的資料除反應變數外，另有  $p$  個共變數  $x_{1j}^i, \dots, x_{pj}^i$ 。並且滿足下述的一般線性迴歸模型

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i \quad i=1, \dots, k,$$

其中反應變數  $\mathbf{Y}_i^t = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})$ ，設計矩陣為  $\mathbf{X}_i = \begin{pmatrix} 1 & x_{11}^i & \cdots & x_{p1}^i \\ 1 & x_{12}^i & \cdots & x_{p2}^i \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1n_i}^i & \cdots & x_{pn_i}^i \end{pmatrix}$ ，

$\boldsymbol{\beta}_i^t = (\beta_0^i, \dots, \beta_p^i)$ ， $\boldsymbol{\varepsilon}_i^t = (\varepsilon_{i1}, \dots, \varepsilon_{in_i})$ ，並且  $\varepsilon_{ij}$  為獨立的服從  $N(0, \sigma^2)$  之隨機變數， $j=1,2,\dots,n_i$ ， $i=1,2,\dots,k$ 。經由最小平方法對第  $i$  組資料配適一般迴歸直線為

$$\hat{\mathbf{Y}}_i = \mathbf{x}' \mathbf{b}_i, \quad i=1,2,\dots,k,$$

其中  $\mathbf{b}_i^t = (b_0^i, \dots, b_p^i)$  為  $\boldsymbol{\beta}_i^t$  之估計式， $\mathbf{x}' = (x_1, \dots, x_p)$ 。Liu et al.(2004) 針對  $\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta}_i - \boldsymbol{\beta}_j)$ ， $(i, j) \in \Lambda$ ， $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，建構聯合雙尾信賴帶，其中  $\Lambda$  為決定感興趣的比較方法之指標集合。例如： $\Lambda = \{(i, j): 1 \leq i < j \leq k\}$  對應所有成對比較，而  $\Lambda = \{(1, j): j=2, \dots, k\}$  則對應多對一的比較。

因為  $\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta}_i - \boldsymbol{\beta}_j)$  的估計式為  $\mathbf{x}'\mathbf{b}_i - \mathbf{x}'\mathbf{b}_j$ ， $(i, j) \in \Lambda$ ，且此一估計式的

變異數為  $\sigma^2 \mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x}$ ，其中  $\Delta_{ij} = (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1} + (\mathbf{X}_j^t \mathbf{X}_j)^{-1}$ 。因此考慮下列樞紐量：

$$T = \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|\mathbf{x}^t [(\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\beta}_i) - (\mathbf{b}_j - \boldsymbol{\beta}_j)]|}{\hat{\sigma} \sqrt{\mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x}}}, \quad (2.6)$$

若能解出  $c_\alpha$  使得  $P\{T < c_\alpha\} = 1 - \alpha$ ，則對所有  $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，及任何  $(i, j) \in \Lambda$ ，得知  $\mathbf{x}^t (\boldsymbol{\beta}_i - \boldsymbol{\beta}_j)$  的  $100(1 - \alpha)\%$  聯合雙尾信賴帶為

$$\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}_j \in \mathbf{x}^t \mathbf{b}_i - \mathbf{x}^t \mathbf{b}_j \pm c_\alpha \hat{\sigma} \sqrt{\mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x}}, \quad (2.7)$$

其中  $\hat{\sigma} = \sqrt{\hat{\sigma}^2}$ ， $\hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1) s_i^2 / \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1)$ ，

$s_i^2 = \mathbf{Y}_i^t [\mathbf{I} - \mathbf{X}_i (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1} \mathbf{X}_i^t] \mathbf{Y}_i / (n_i - p - 1)$ 。

若  $\Delta_{ij}$  為實對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣  $\mathbf{P}_{ij}$  使得  $\Delta_{ij} = \mathbf{P}_{ij}^t \mathbf{P}_{ij}$ ，並且使得

$$\mathbf{Z}_{ij} = (\mathbf{P}_{ij}^t)^{-1} (\mathbf{z}_i - \mathbf{z}_j), \quad (i, j) \in \Lambda,$$

其中  $\mathbf{z}_i = \mathbf{b}_i - \boldsymbol{\beta}_i \sim MVN(0, (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1})$ ， $i=1, 2, \dots, k$ 。所以，(2.6) 式可以改寫為

$$T = \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|\mathbf{x}^t [(\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\beta}_i) - (\mathbf{b}_j - \boldsymbol{\beta}_j)]|}{\hat{\sigma} \sqrt{\mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x}}}$$



$$\begin{aligned}
&= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|\mathbf{x}^t (\mathbf{P}_{ij}^t \mathbf{Z}_{ij})|}{(\hat{\sigma} / \sigma) \sqrt{\mathbf{x}^t \mathbf{P}_{ij}^t \mathbf{P}_{ij} \mathbf{x}}} \\
&= \sup_{(i,j) \in \Lambda} Q_{ij} \times \frac{\|\mathbf{Z}_{ij}\|}{(\hat{\sigma} / \sigma)}, \tag{2.8}
\end{aligned}$$

其中  $Q_{ij} = \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{|(\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x})^t \mathbf{Z}_{ij}|}{\|\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|}$ 。

藉由 (2.8) 式模擬 T 的首要工作就是計算  $Q_{ij}$ ，此一計算可藉由以下的方法加以求得。令矩陣  $\mathbf{P}_{ij} = (P_{ij}^0, P_{ij}^1, \dots, P_{ij}^p)$ ，以及

$$\begin{aligned}
L_{ij} &= \{ P_{ij} \mathbf{x} : x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p \} \\
&= \{ P_{ij}^0 + x_1 P_{ij}^1 + \dots + x_p P_{ij}^p : x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p \}。
\end{aligned}$$

因此  $Q_{ij}$  可改寫成

$$Q_{ij} = \sup_{l_{ij} \in L_{ij}} \frac{|l_{ij}^t \mathbf{Z}_{ij}|}{\|l_{ij}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|},$$

其中  $(l_{ij}^t \mathbf{Z}_{ij}) / (\|l_{ij}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|)$  是  $l_{ij}$  與  $\mathbf{Z}_{ij}$  兩向量所成角度的餘弦。因此，針對  $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，只要找到  $l_{ij}$  與  $\mathbf{Z}_{ij}$  或是  $l_{ij}$  與  $-\mathbf{Z}_{ij}$  之間最小的角度，即可計算求得滿足指標集合  $\Lambda$  中的所有  $Q_{ij}$  的值。

由 (2.8) 得知  $T$  即為所有滿足指標集合  $\Lambda$  中的  $Q_{ij}$  與  $\|Z_{ij}\|$  乘積中的最大值。所以，Liu et al. (2004) 建議重複模擬  $T$  值  $m$  次後，將所有  $T$  值依小至大排序，此一排序中第  $(1-\alpha)m$  位置的值令為  $c_\alpha$  值，藉以建立利用模擬方法獲得的迴歸直線任何對比之近似  $100(1-\alpha)\%$  聯合雙尾信賴帶。

## 第三章 統計方法

### 3.1 具單一變數數條迴歸直線之多重比較

針對兩組服從相同變異數的常態分布資料，就單一變數  $x \in [a, b]$  而言，其簡單線性迴歸模型為  $Y_{ij} = \beta_{0i} + \beta_{1i}x_{ij} + \varepsilon_{ij}$ ， $j=1,2,\dots,n_i$ ， $i=1,2$ ，其中隨機誤差  $\varepsilon_{ij}$  獨立的服從  $N(0, \sigma^2)$ 。

則最小平方法配適之迴歸直線為

$$\hat{y}_{ij} = b_{0i} + b_{1i}x_{ij}, \quad j=1,2,\dots,n_i, \quad i=1,2。$$

以矩陣表示則為  $\hat{\mathbf{Y}}_i = \mathbf{x}'\mathbf{b}_i$ ，其中  $\mathbf{x}' = [1 \ x]$ 。

本文主要建構此 2 組簡單迴歸平均值差異的聯合雙尾信賴帶或單尾信賴域。因為

$$\text{Var}(\mathbf{x}'\mathbf{b}_1 - \mathbf{x}'\mathbf{b}_2) = \sigma^2 \mathbf{x}' \left( (\mathbf{X}_1'\mathbf{X}_1)^{-1} + (\mathbf{X}_2'\mathbf{X}_2)^{-1} \right) \mathbf{x} = \sigma^2 \mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x},$$

其中  $\Delta_{12} = (\mathbf{X}_1'\mathbf{X}_1)^{-1} + (\mathbf{X}_2'\mathbf{X}_2)^{-1}$ ，得知

$$\hat{\sigma}^2 = \left( (n_1 - 2)S_1^2 + (n_2 - 2)S_2^2 \right) / (n_1 + n_2 - 4),$$

$$S_i^2 = \mathbf{Y}_i' \left( \mathbf{I} - \mathbf{X}_i' (\mathbf{X}_i'\mathbf{X}_i)^{-1} \mathbf{X}_i \right) \mathbf{Y}_i / (n_i - 2)。$$

考慮樞紐量為

$$W = \sup_{x \in [a, b]} \frac{\mathbf{x}' [(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)]}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2 \mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x}}}, \quad (3.1)$$

若能找到  $w_\alpha$  值，滿足  $P(W \leq w_\alpha) = 1 - \alpha$ ，則對所有  $x \in [a, b]$ ，得知

$\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta}_1 - \boldsymbol{\beta}_2)$  的  $100(1 - \alpha)\%$  信賴域上限為

$$\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_2 \leq \mathbf{x}'\mathbf{b}_1 - \mathbf{x}'\mathbf{b}_2 + w_\alpha \sqrt{2\hat{\sigma}^2 \mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x}} \quad (3.2)$$

若是所求者為  $\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta}_1 - \boldsymbol{\beta}_2)$  的信賴域下限，則可更改  $W$  為

$$W = \sup_{x \in [a, b]} \frac{\mathbf{x}'[(\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2) - (\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1)]}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2 (\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{1/2}}} \quad (3.3)$$

此外，針對樞紐量  $W^*$  而言，

$$W^* = \sup_{x \in [a, b]} \frac{\mathbf{x}'|(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)|}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2 (\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{1/2}}} \quad (3.4)$$

若能找到  $w_\alpha^*$  使得  $P(W^* \leq w_\alpha^*) = 1 - \alpha$ ，則對所有  $x \in [a, b]$ ， $\mathbf{x}'(\boldsymbol{\beta}_1 - \boldsymbol{\beta}_2)$  的  $100(1 - \alpha)\%$  雙尾信賴帶為

$$\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_2 \in \mathbf{x}'\mathbf{b}_1 - \mathbf{x}'\mathbf{b}_2 \pm w_\alpha^* \sqrt{2\hat{\sigma}^2 \mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x}} \quad (3.5)$$

定理一將求出  $W$  (3.1) 的分布函數，定理二則求出  $W^*$  (3.4) 的分布函數。

### [定理一]

隨機變數  $W$  (3.1) 之分布函數為

$$F_W(w) = F_{(2, n_1+n_2-4)}(w^2) + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq \quad (3.6)$$

其中

$$F_T(t) = 1 - \frac{1}{2\pi} \left\{ \cos^{-1} \rho + 2 \cos^{-1} t \right\} \quad (3.7)$$

$\rho = \cos(\xi - \psi)$ ， $[\psi, \xi]$  為對所有  $x \in [a, b]$  使用極座標轉換後，對應在極座標中角度之範圍。

證明：見附錄一。

將(3.7)代入(3.6)並令  $F_W(w) = 1 - \alpha$ ，所得解  $w_\alpha$  即為(3.2)中使得該信賴域上限的信心水準達到  $(1 - \alpha)$  的臨界值。

[定理二]

隨機變數  $W^*$  (3.4) 之分布函數為

$$F_{W^*}(w) = F_{(2, n_1+n_2-4)}(w^2) + 2 \int_w^\infty F_{T^*}\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq, \quad (3.8)$$

其中

$$F_{T^*}(t) = \frac{1}{2\pi} \left\{ \cos^{-1} \rho + 2 \cos^{-1} t \right\}, \quad (3.9)$$

$\rho = \cos(\xi - \psi)$ ， $[\psi, \xi]$  為對所有  $x \in [a, b]$  使用極座標轉換後，對應在極座標中角度之範圍。

證明：見附錄一。

假設第一組為對照組，其他各組為處理組，針對具單一變數的數條迴歸直線進行多對一比較，可建立第  $i$  條與第 1 條迴歸平均值差異的聯合信賴域上限， $i=1, \dots, k$ 。在給定信賴係數為  $(1 - \alpha)$  下，應用 Bonferroni 不等式，調整各個信賴域之信賴係數為  $(1 - \alpha/k)$ ，則對  $x \in [a, b]$  的聯合  $100(1 - \alpha)\%$  信賴域上限為

$$\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_j \leq \mathbf{x}'\mathbf{b}_i - \mathbf{x}'\mathbf{b}_j + w_{\alpha/k} \hat{\sigma} \sqrt{2\sqrt{\mathbf{x}'\Delta_{ij}\mathbf{x}}}, \quad (3.10)$$

其中  $w_{\alpha/k}$  值滿足  $P(W \leq w_{\alpha/k}) = 1 - \alpha/k$ 。

### 3.2 具多個共變數數條迴歸直線之多重比較

針對具有數個共變數的  $k$  組常態分布資料，假設此  $k$  組資料之離散情形相同，配適的線性迴歸直線為  $\hat{Y}_i = \mathbf{x}^T \mathbf{b}_i$ ， $i=1, \dots, k$ ，其中  $\mathbf{x}^T = (1, x_1, \dots, x_p)$ ，且  $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ 。第  $i$  組與第  $j$  組迴歸平均估計差異的變異數為

$$\text{Var}(\mathbf{x}^T \mathbf{b}_i - \mathbf{x}^T \mathbf{b}_j) = \hat{\sigma}^2 \mathbf{x}^t \left( (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1} + (\mathbf{X}_j^t \mathbf{X}_j)^{-1} \right) \mathbf{x} = \hat{\sigma}^2 \mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x} \quad ,$$

其中  $\Delta_{ij} = (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1} + (\mathbf{X}_j^t \mathbf{X}_j)^{-1}$ 。得知

$$\hat{\sigma}^2 = \left( \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1) S_i^2 \right) / v \quad ,$$

$$v = \sum_{i=1}^k (n_i - p - 1) \quad ,$$

$$S_i^2 = \mathbf{Y}_i^t (\mathbf{I} - \mathbf{X}_i^t (\mathbf{X}_i^t \mathbf{X}_i)^{-1} \mathbf{X}_i) \mathbf{Y}_i / (n_i - p - 1) \quad .$$

$$\text{令 } T = \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{\mathbf{x}^t [(\boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{b}_i) - (\boldsymbol{\beta}_j - \mathbf{b}_j)]}{\hat{\sigma} (\mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x})^{1/2}} \quad , \quad (3.11)$$

對所有  $x_l \in [a_l, b_l]$ ， $l=1, \dots, p$ ，得知  $\mathbf{x}^t (\boldsymbol{\beta}_i - \boldsymbol{\beta}_j)$  的  $100(1-\alpha)\%$  聯合信賴域上限為

$$\mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{x}^t \boldsymbol{\beta}_j \leq \mathbf{x}^t \mathbf{b}_i - \mathbf{x}^t \mathbf{b}_j + c_\alpha \hat{\sigma} \sqrt{\mathbf{x}^t \Delta_{ij} \mathbf{x}} \quad , \quad (3.12)$$

其中  $c_\alpha$  滿足  $P(T \leq c_\alpha) = 1 - \alpha$ 。

為求得T的百分位，假設 $\Delta_{ij}$ 為實對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣

$\mathbf{P}_{ij}$ 使得 $\Delta_{ij} = \mathbf{P}_{ij}' \mathbf{P}_{ij}$ ，並且使得

$$\mathbf{Z}_{ij} = (\mathbf{P}_{ij}')^{-1}(\mathbf{z}_i - \mathbf{z}_j), \quad \forall i, j \in \Lambda,$$

其中  $\mathbf{z}_i = (\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\beta}_i) / \sigma \sim MVN(0, (X_i' X_i)^{-1})$ ， $i = 1, \dots, k$ ，且 $\mathbf{z}_i$ 與 $\hat{\sigma}^2$ 彼此互相獨立。所以，(3.9)式可以改寫為

$$\begin{aligned} T &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{\mathbf{x}' [(\boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{b}_i) - (\boldsymbol{\beta}_j - \mathbf{b}_j)]}{\hat{\sigma} (\mathbf{x}' \Delta_{ij} \mathbf{x})^{1/2}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{\mathbf{x}' (\mathbf{z}_i - \mathbf{z}_j)}{\hat{\sigma} / \sigma (\mathbf{x}' \mathbf{P}_{ij}' \mathbf{P}_{ij} \mathbf{x})^{1/2}} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{(\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x})' (\mathbf{Z}_{ij})}{\hat{\sigma} / \sigma \|\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x}\|} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{(\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x})' (\mathbf{Z}_{ij})}{\|\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|} \times \frac{\|\mathbf{Z}_{ij}\|}{\hat{\sigma} / \sigma} \\ &= \sup_{(i,j) \in \Lambda} Q_{ij} \times \frac{\|\mathbf{Z}_{ij}\|}{\hat{\sigma} / \sigma}, \end{aligned} \tag{3.11}$$

$$\text{其中 } Q_{ij} = \sup_{x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p} \frac{(\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x})' (\mathbf{Z}_{ij})}{\|\mathbf{P}_{ij} \mathbf{x}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|}. \tag{3.12}$$

藉由模擬求得T的抽樣分布，首要工作就是計算 $Q_{ij}$ ，其計算方法如下：

下：

令矩陣  $P_{ij} = (P_{ij}^0, P_{ij}^1, \dots, P_{ij}^p)$ ，則

$$L_{ij} = \{P_{ij} \mathbf{x} : x_l \in [a_l, b_l], l = 1, \dots, p\}$$

$$= \left\{ P_{ij}^0 + x_1 P_{ij}^1 + \cdots + x_p P_{ij}^p : x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p \right\},$$

因此， $L_{ij}$  為所有共變數  $x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p$  與  $P_{ij}$  的行向量  $(P_{ij}^0, P_{ij}^1, \dots, P_{ij}^p)$  之線性組合。所以(3.12)式中的  $Q_{ij}$  即可改寫成

$$Q_{ij} = \sup_{l \in L_{ij}} \frac{l' \mathbf{Z}_{ij}}{\|l_{ij}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|},$$

其中  $(l' \mathbf{Z}_{ij}) / \|l_{ij}\| \|\mathbf{Z}_{ij}\|$  是  $l_{ij}$  與  $\mathbf{Z}_{ij}$  兩向量所成角度的餘弦。因此只要找到所有滿足  $x_l \in [a_l, b_l], l=1, \dots, p$  的  $l_{ij}$  與  $\mathbf{Z}_{ij}$  之間最小的角度即可求出  $Q_{ij}$ ，如此即可求得滿足指標集合  $\Lambda$  中的所有  $Q_{ij}$ 。

由(3.11)式得知，T 值為所有滿足指標集合  $\Lambda$  中的所有  $Q_{ij}$  與  $\|\mathbf{Z}_{ij}\| / (\hat{\sigma} / \sigma)$  之乘積中的最大值，且因為  $c_\alpha$  值滿足  $P(T \leq c_\alpha) = (1 - \alpha)$ ，因此當我們重複模擬 T 值  $m$  次後，將所有 T 值依小到大排序，則  $c_\alpha$  值即為此一排序中的第  $(1 - \alpha)m$  位置的 T 值。以下是模擬臨界值  $c_\alpha$ ，亦即  $\hat{c}_\alpha$  的運算法則：

步驟一：決定  $\mathbf{P}_{ij}$ ， $\forall (i, j) \in \Lambda$ 。

步驟二：模擬  $\mathbf{z}_i = (\mathbf{b}_i - \boldsymbol{\beta}_i) / \sigma \sim MVN(0, (X_i' X_i)^{-1})$ ， $i=1, \dots, k$ ，

$$\text{與 } (\hat{\sigma} / \sigma) \sim \sqrt{\chi_v^2 / v}。$$

步驟三：計算  $\mathbf{Z}_{ij} = (\mathbf{P}_{ij}')^{-1}(\mathbf{z}_i - \mathbf{z}_j)$ ， $\forall i, j \in \Lambda$ 。

步驟四：求得(3.11)中的  $Q_{ij}$ 。

步驟五：計算(3.11)式中的 T。



步驟六：重複步驟一到步驟五  $m$  次，求得  $m$  個  $T$  值，令其順序統計量為

$$T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(m)}, \text{ 則臨界值 } \hat{c}_\alpha \text{ 為 } T_{(1-\alpha)m} \text{。}$$

要精確的估計臨界值  $c_\alpha$  需要有足夠的模擬次數，當給定模擬次數為  $m$  時，就可以估計  $\hat{c}_\alpha$  的標準差。假設函數  $G(\cdot)$  為臨界值  $c_\alpha$  之下所計算  $T$  的分布函數且函數  $G(\cdot)$  在  $c_\alpha$  為可微分，在正規條件(regularity conditions)下，由 Serfling(1980)得知當模擬次數  $m$  夠大時，

$$\sqrt{m} \left( \frac{\hat{c}_\alpha - c_\alpha}{\sqrt{\alpha(1-\alpha)/\{g(c_\alpha)\}^2}} \right) \xrightarrow{d} N(0, 1),$$

其中  $g(\cdot)$  為  $T$  的機率密度函數。雖然得知  $\hat{c}_\alpha$  的近似分配，不過其標準差仍與函數  $g(c_\alpha)$  有關，但是  $g(c_\alpha)$  的真實分配無法求得，因此，我們可以利用之前所模擬的  $m$  個  $T$  值來做近似分配的估計，亦即

$$g(c_\alpha) \approx \frac{1}{mh\sqrt{2\pi}} \sum_{i=1}^m \exp \left\{ - \left( \frac{\hat{c}_\alpha - T_i}{h} \right)^2 / 2 \right\}, \quad (3.13)$$

其中  $h$  是讓估計更加平滑的參數，在此取  $h = 0.01$ 。求出  $g(c_\alpha)$  的估計值後，根據 Liu et al. (2004) 的研究結果得知可估計  $\hat{c}_\alpha$  的標準差為  $\sqrt{\alpha(1-\alpha)/m\{g(c_\alpha)\}^2}$ 。此外， $\hat{c}_\alpha$  的標準差也可用自助法(bootstrap)加以估計，兩者估計的結果非常相近，但是藉由估計(3.13)的方法較易計算。

### 3.3 封閉性多重比較

當多條迴歸線對應的是由低至高的劑量水準，則鑑於Hsu and Berger (1999)的結果，在應用時亦可以升階(降階)方式進行兩條迴歸直線的比較，藉以求得與共變數相關的MAXSD (MED)。此時，升階比較由低劑量至高劑量，分別與對照組比較，降階則依相反方向為之。

鑑別 MAXSD 的升階多重比較而言，由最低劑量與對照組的比較開始。假設劑量越高反應值越小，則各別建構 $100(1-\alpha)\%$ 迴歸直線差異  $\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_i - \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}_1$  信賴域下限，只要存在共變數使得此一下限大於 0 或一定的安全閥值，則宣稱此一劑量為安全的，並且上升一階，就較大劑量水準在新的共變數範圍內與對照組加以比較，直至找不到較高安全劑量為止。

## 第四章 模擬研究

本章針對常態分布型態資料，考慮一個對照組及多個漸增劑量水準的處理組，依照本文的統計方法建構多對一比較之信賴域，並計算其覆蓋真正平均反應差異的機率，用以評估本文所用統計方法之優劣。

此共變數之假設參照實例的資料型態，X 代表老鼠懷孕天數，範圍在 21 週至 24.5 週中間，Y 代表老鼠體重。參考實例的資料，隨機生成各組共變數 X 與反應變數 Y，其中 X 服從 21 至 24.5 的均勻分布，但各組的 Y 服從不同平均值但變異數均等的常態分布。此處考慮之模型如下：

模型一：

$$E(Y_1 | X) = -13.3 + 0.9X$$

$$E(Y_2 | X) = -10.2 + 0.74X$$

模型二：

$$E(Y_1 | X) = -13.3 + 0.9X$$

$$E(Y_2 | X) = -10.2 + 0.74X$$

$$E(Y_3 | X) = -0.88 + 0.32X$$

模型三：

$$E(Y_1 | X) = -12.3 + 0.8X$$

$$E(Y_2 | X) = -9.2 + 0.6X$$

$$E(Y_3 | X) = -2 + 0.4X$$

模型四：

$$E(Y_1 | X) = -15.3 + X$$

$$E(Y_2 | X) = -12.2 + 0.84X$$

$$E(Y_3 | X) = -2.88 + 0.42X$$

模型五：

$$E(Y_1 | X) = -13.3 + 0.9X$$

$$E(Y_2 | X) = -10.2 + 0.74X$$

$$E(Y_3 | X) = -0.88 + 0.32X$$

$$E(Y_4 | X) = -8.63 + 0.7X$$

模型六：

$$E(Y_1 | X) = -13.3 + 0.9X$$

$$E(Y_2 | X) = -10.2 + 0.74X$$

$$E(Y_3 | X) = -10.2 + 0.73X$$

$$E(Y_4 | X) = -0.88 + 0.32X$$

$$E(Y_5 | X) = -8.63 + 0.7X$$

此外，各模型考慮之變異數如表一~表十及圖一所示，因此在給定各組參數後，依此生成各組常態分布資料。重複 1000 次，針對每一次的資料，利用 3.1 節所提方法，執行全族信賴係數(familywise confidence coefficient)為 95% 的 Bonferroni 程序，建構多對一比較之信賴域，而後與 3.2 節利用模擬方法所建立之信賴域進行比較。若信賴域可同時包含所有處理組與對照組之真實平均差異的曲線時，則視為成功覆蓋一次，累計此成功覆蓋次數，便可求得此信賴域之成功覆蓋機率，如表一~表十所示。

表一~表十為依照本文所提方法所建構的信賴域之覆蓋機率，覆蓋機率表顯示本文所提方法之覆蓋機率有先上升而後再下降的傾向，且 Bonferroni 程序與模擬方法之差異多為正值，顯示 Bonferroni 程序的方法較模擬方法保守。此外，隨著各組樣本數增加，模擬方法之覆蓋機率將逼近至 95%，但當處理組為 3 組以上時，由表五與六得知 Bonferroni 程序之覆蓋機率仍過於保守，顯示當處理組個數增加為 3 組以上時，模擬方法表現較 Bonferroni 程序佳，但是其計算所需時間較長。此外，當各組樣本數少時，由於覆蓋機率不足 95%，因此 Bonferroni 程序之信賴域表現反而較模擬方法之信賴域佳，但隨著樣本數的增加，模擬方法之表現將較 Bonferroni 程序之信賴域表現佳。

由於變異數改變時將影響信賴域的表現，因此表二及表七~表十顯示在不同的變異數下討論本文所提方法覆蓋機率之表現，我們可發現覆蓋機率達到 95% 所需的樣本數似乎有隨著變異數增加而減小的傾向。

## 第五章 實例分析

本章引用默克藥廠(Merck Company)進行一個有關降血壓的新藥對於後代胎兒體重影響的動物實驗資料進行分析(Bradstreet, 1991)。選取雌性與雄性的老鼠各 100 隻隨機自每一種性別各取 20 隻配對, 5 組配對老鼠隨機分配服用 5 種不同劑量的降血壓藥 (劑量 0, 30, 100, 300, 300+, 其中劑量 0 為安慰劑, 劑量 300+為劑量 300 mg/kg 添加 0.9% 食鹽水溶劑)。實驗開始後持續餵食雄鼠 78 天新藥, 並於配對前 15 天開始餵食雌鼠新藥, 配對懷孕後持續餵食雌鼠 20 天新藥。實驗紀錄每隻雌鼠懷孕週數, 並從每窩幼鼠中隨機選取雄幼鼠與雌幼鼠各 4 隻記錄其平均體重(單位: 毫克)。在此實例當中, 令  $Y$  代表幼鼠平均體重, 共變數  $X$  代表雌鼠懷孕週數(範圍在 21 週至 24.5 週之間)。我們有興趣的是雌雄鼠在不同的劑量處理下, 其幼鼠的平均體重是否有明顯的差異。因為幼鼠平均體重可能與其性別和母鼠懷孕週數有關。因此, 以迴歸模式分別就雌雄幼鼠探求母鼠懷孕週數與幼鼠平均體重的統計關係。

在五個不同降血壓藥物劑量組之下, 針對不同性別的幼鼠, 其體重與母鼠懷孕週數配適的迴歸直線列於表十一。

經過 Q-Q 圖檢視常態分布, 分布假設尚稱合理。此外, 檢視殘插圖, 各迴歸模式的變異數可以合理假設為一常數。進一步利用 Bartlett 檢定各組迴歸模式變異數的均一性, 得到  $p$  值小於 0.05, 因此, 各組迴歸模式應可合理假設具有相同的變異數。

圖二展示表十一所列的 5 條迴歸直線。因為 5 條直線或有交叉，顯示懷孕週數與藥物劑量水準之間有交互作用存在。

本章利用模擬方法就不同性別的幼鼠，建立各劑量組與零劑量對照組幼鼠平均體重差異之聯合信賴域上限。圖三顯示服用劑量水準為 30 或 100 降血壓藥相對於對照組而言，當母鼠懷孕週數增加時，其幼鼠之平均體重將減少。

假設某劑量組幼鼠平均體重相對於零劑量組的幼鼠平均體重雖有下降，但是下降平均體重在  $\delta$  毫克之內，即  $\mu_i(x) - \mu_0(x) > \delta$ ，則判定該劑量為安全劑量。在此給定  $\delta = -0.05$ 。圖三顯示服用劑量 300+ 之降血壓藥，當母鼠懷孕週數在 21.5 週至 22.7 週之間，幼鼠之平均體重有顯著的降低，但是，當母鼠在懷孕週數小於 21.5 週或大於 22.7 週時，服用此種降血壓藥劑量所造成幼鼠平均體重並沒有明顯的減少。此外，在前三組較低劑量的幼鼠，就研究中的母鼠懷孕週數而言，相對於零劑量組的幼鼠平均體重，其平均體重並沒有顯著降低。

圖四為模擬 95 分位下界的 T 值與其相對應之標準差。由圖四(a)可發現在考慮性別下，雄幼鼠與雌幼鼠模擬次數分別在 11 萬次與 12 萬以上後標準差將趨於穩定且小於 0.005，表示會有 95% 的機率使得  $|\hat{T}_\alpha - T_\alpha| < 0.01$ ，因此建構信賴域下界所需之模擬次數應為 11 萬次與 12 萬次，此時雄幼鼠與雌幼鼠之  $\hat{T}_\alpha$  約為 2.875 與 2.870。

依照 3.3 節方法，考慮幼鼠的性別下鑑別 MAXSD，圖五為各劑量

組與對照組的平均體重差異與確實的 95% 信賴域下限，因為雌雄幼鼠的設計矩陣相同，所以不同性別下的臨界值亦相同(表十二)。其顯示服用劑量水準為 300 降血壓藥之母鼠，當懷孕週數在 21.6 週至 21.9 週之間，雌幼鼠之平均體重有顯著的減少；服用劑量水準為 300+降血壓藥之母鼠，當懷孕週數在 21.5 週至 22.7 週之間，雄幼鼠之體重有顯著的減少。此外，當母鼠懷孕週數在 22.7 週至 23 週之間，無論服用何種劑量，雄幼鼠之體重減少均沒有顯著的差異。



## 第六章 結論及未來研究

本文建議針對各組連續型資料，先行配適各組之線性迴歸直線，然後建立多對一差異的信賴域進行多重比較，當各組樣本數少以及處理組個數少時，建議採用 Bonferroni 程序所建立之信賴域求得所需臨界值，但當處理組個數多時，建議採用模擬方法求得信賴域。此外，若應用所需，也可延伸此依研究至所有成對或相鄰處理組的多重比較，須修正其共變數矩陣及所求信賴域之臨界值。

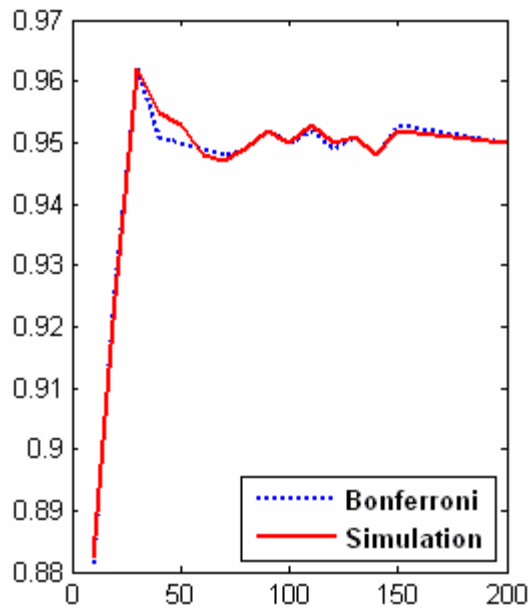
本文所提 Bonferroni 程序之信賴域僅就一個共變數之迴歸直線，求得其平均反應差異之真實分配，若能求得多個共變數時臨界值之真實分配，對於多重比較方法將有更實用之貢獻。此外，本文提供之方法僅在各組資料變異數相等時，未來也可推廣應用至各組資料變異數不等之情況。

## 參考文獻

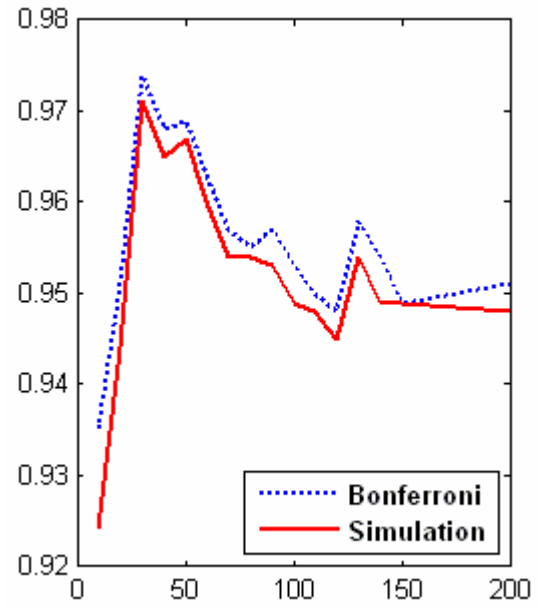
1. Bradstreet, T.E. (1991). Some favorite data set from early phase of drug research. *Proceeding of the Section on Statistical Education of the American Statistical Association*, pp. 190-195.
2. Hochberg, Y., Tamhane, A. C. and Dunnett, C. W. (1996). Multiple test procedures for dose finding. *Biometrics*, **52**, 21-37.
3. Hochberg, Y. and Tamhane, A. C. (1987). *Multiple Comparison Procedures*. New York: Wiley.
4. Hotelling, H. and Working, H. (1929). Applications of the theory of error to the interpretation of trends. *Journal of the American Statistical Association*, **24**, 73-85.
5. Hsu, J. C. (1996). *Multiple Comparisons: Theory and Methods*. New York: Chapman & Hall.
6. Hsu, J. C. and Berger, R. L. (1999). Stepwise confidence intervals without multiplicity adjustment for dose response and toxicity studies. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 468-482.
7. Kodell, R. L. and West, R. W. (1993). Upper confidence intervals on excess risk for quantitative responses. *Risk Analysis*, **13**, 177-182.
8. Liu, W. and Zhang, Y. (2004). Multiple comparison of several linear regression models. *Journal of the American Statistical Association*, **99**, 395-403.
9. Pan, W., Piegorisch, W. W. and West, R. W. (2003). Exact one-sided simultaneous confidence bands via Uusipaikka's method. *Annals of the Institute of Statistic at Mathematics*, **55**, 243-250.

10. Piegorsch, W. W., West, R. W., Pan, W., Kodell, R. L. (2005). Low dose risk estimation via simultaneous statistical inferences. *Journal of the Royal Statistical Society, Series C*, **54**, 245-258.
11. Robertson, J.D. and Armitage, P. (1959). Comparison of two hypotensive agents. *Anaesthesia*, **14**, 53-64.
12. Ruberg, S. J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose. *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 816-822.
13. Scheffe, H. (1953). A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika*. **40**, 87-110
14. Serfling, R. J. (1980). *Approximation Theorem of Mathematical Statistics*. New York: Wiley.
15. Spurrier, J. D. (1999). Exact confidence bounds for all contrasts of three or more regression lines. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 483-488.
16. Uusipaikka, E. (1983). Exact confidence bands for linear regression over intervals. *Journal of the American Statistical Association*, **78**, 638-644.

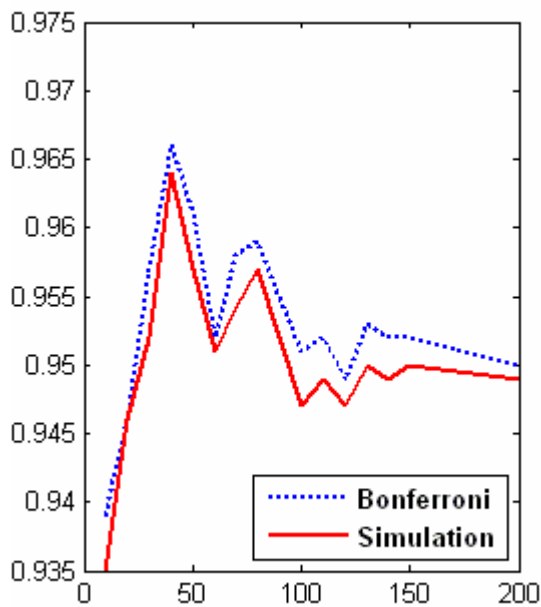
(a) 模型一，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表一)



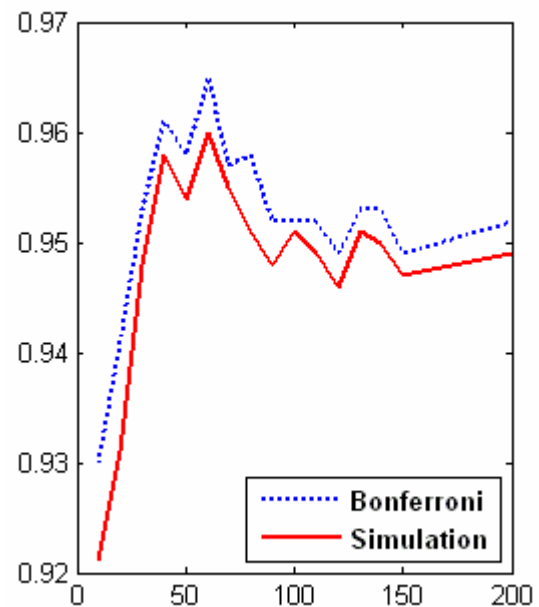
(b) 模型二，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表二)



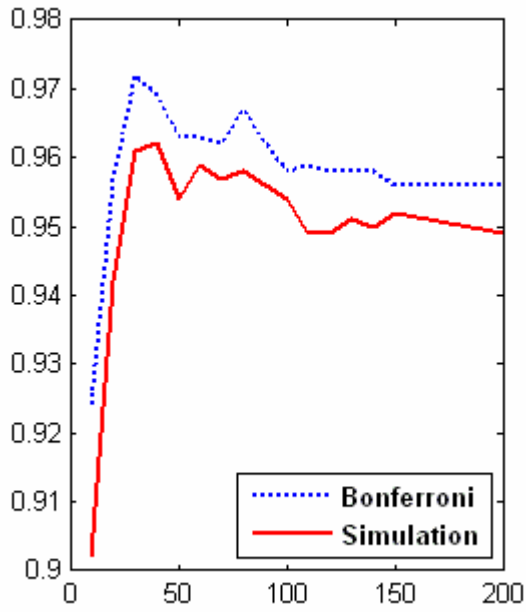
(c) 模型三，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表三)



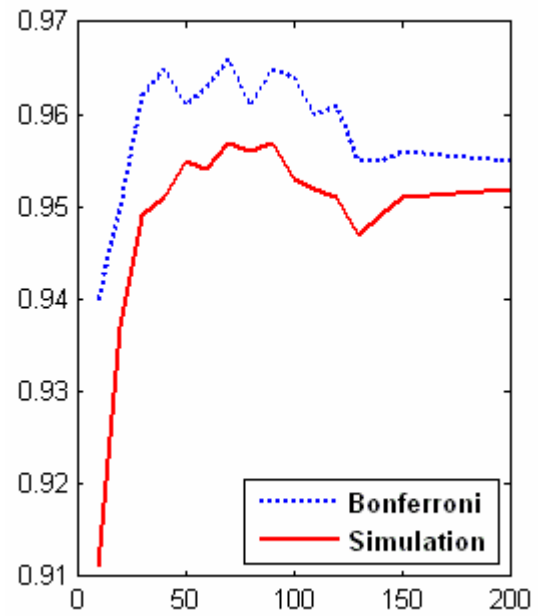
(d) 模型四，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表四)



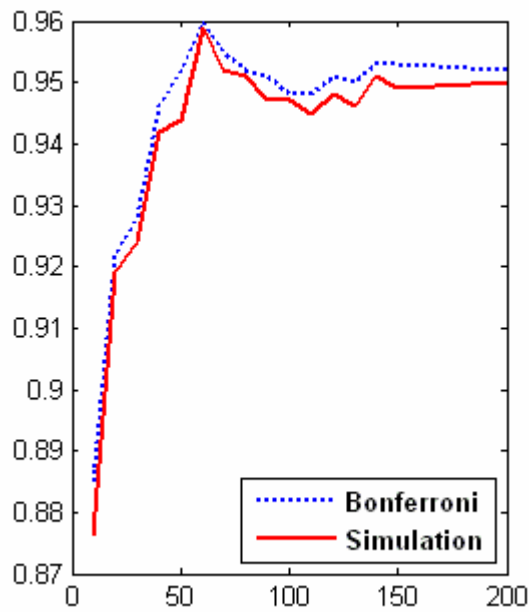
(e) 模型五，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表五)



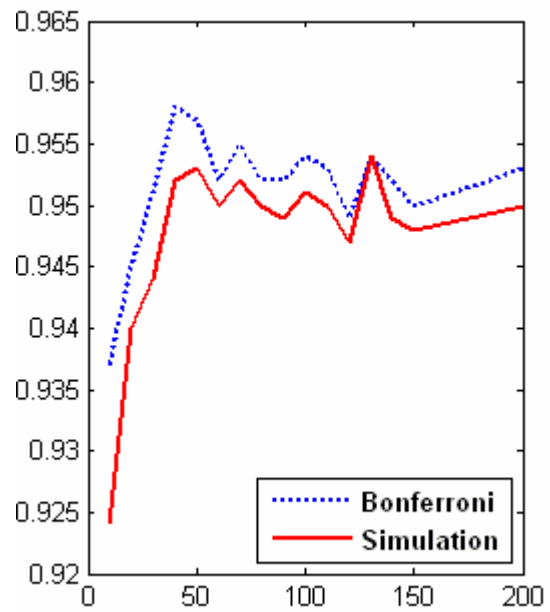
(f) 模型六，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率(表六)



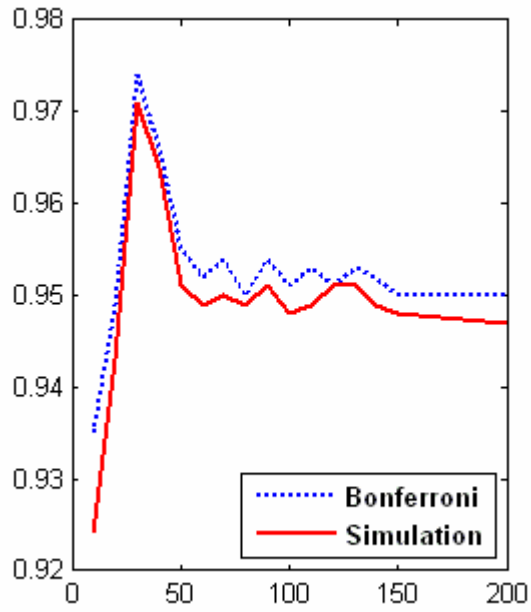
(g) 模型二，變異數為 0.2 時，多對一比較之覆蓋機率(表七)



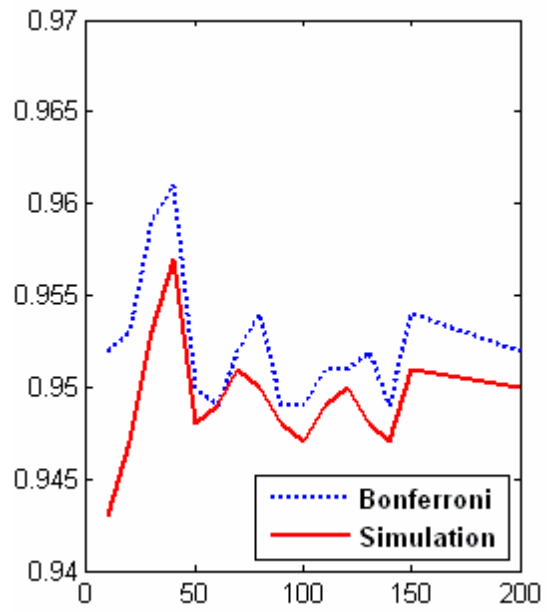
(h) 模型二，變異數為 0.6 時，多對一比較之覆蓋機率(表八)



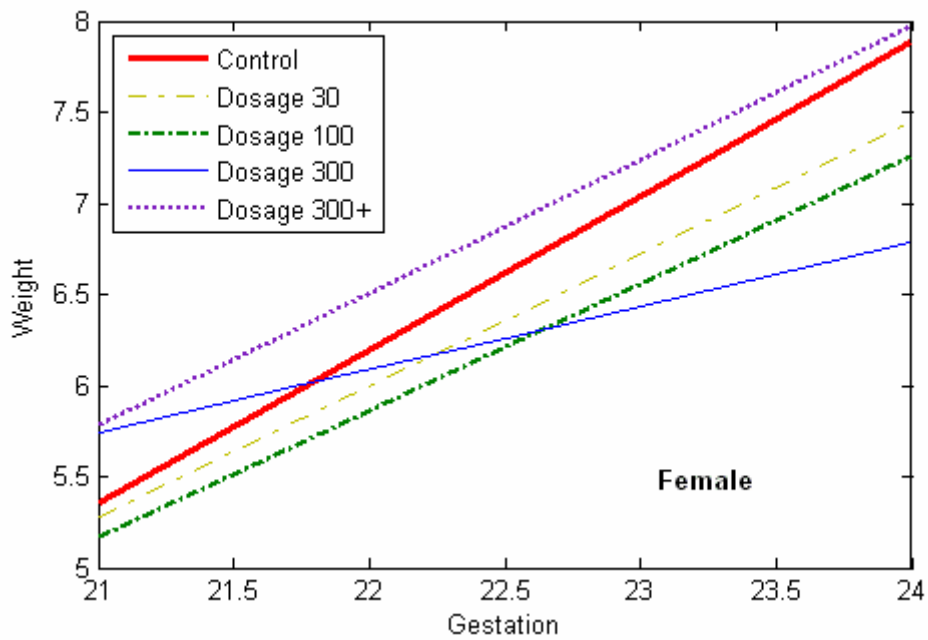
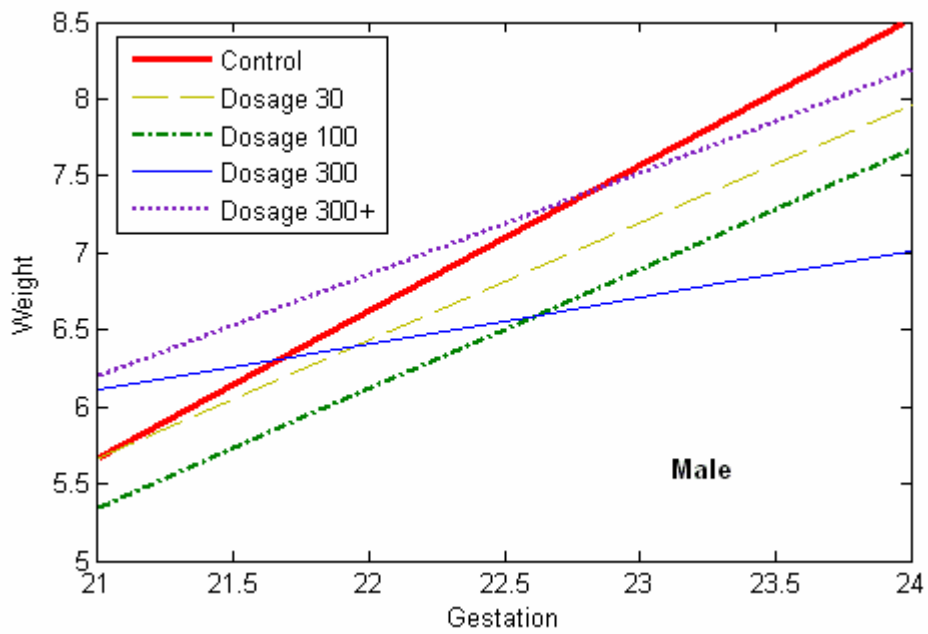
(i) 模型二，變異數為 0.8 時，多對一比較之覆蓋機率(表九)



(j) 模型二，變異數為 1 時，多對一比較之覆蓋機率(表十)

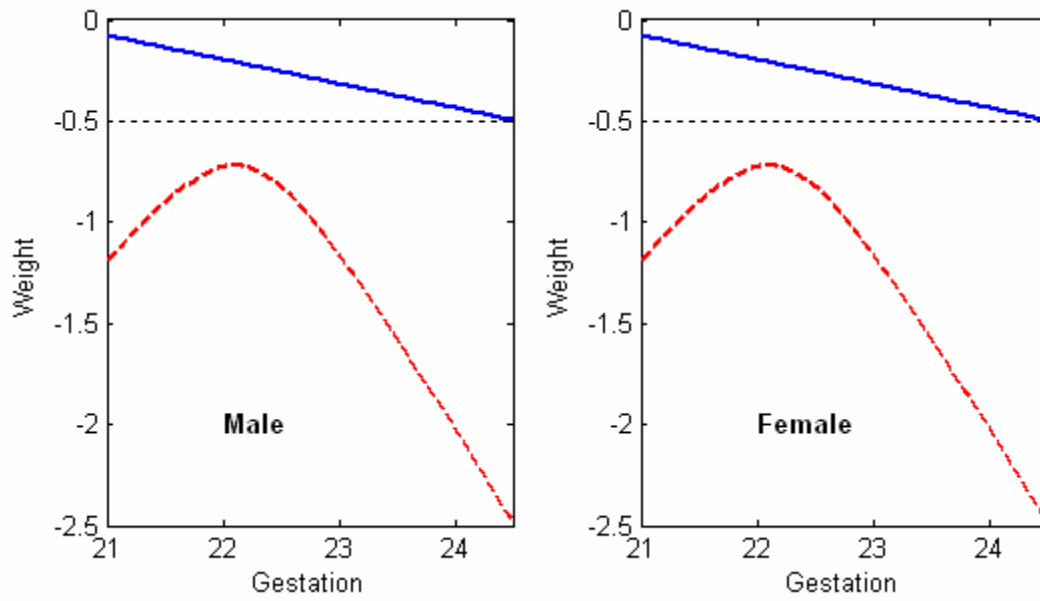


圖一：多對一比較之覆蓋機率曲線圖

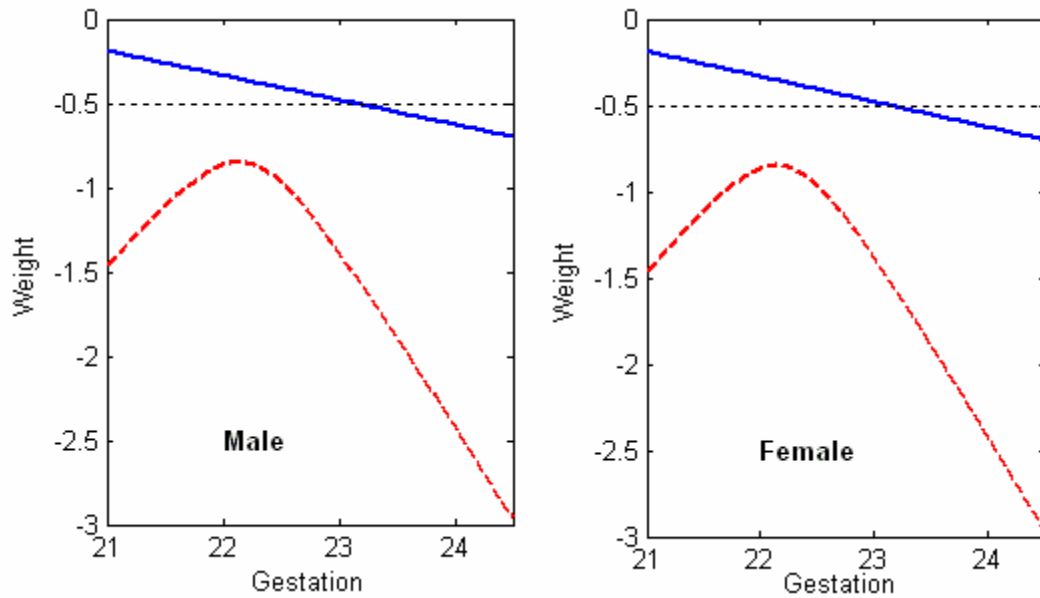


圖二:針對各劑量配適不同性別幼鼠體重與其母親懷孕週數的迴歸直線

(a) 劑量 30 與對照組之差異

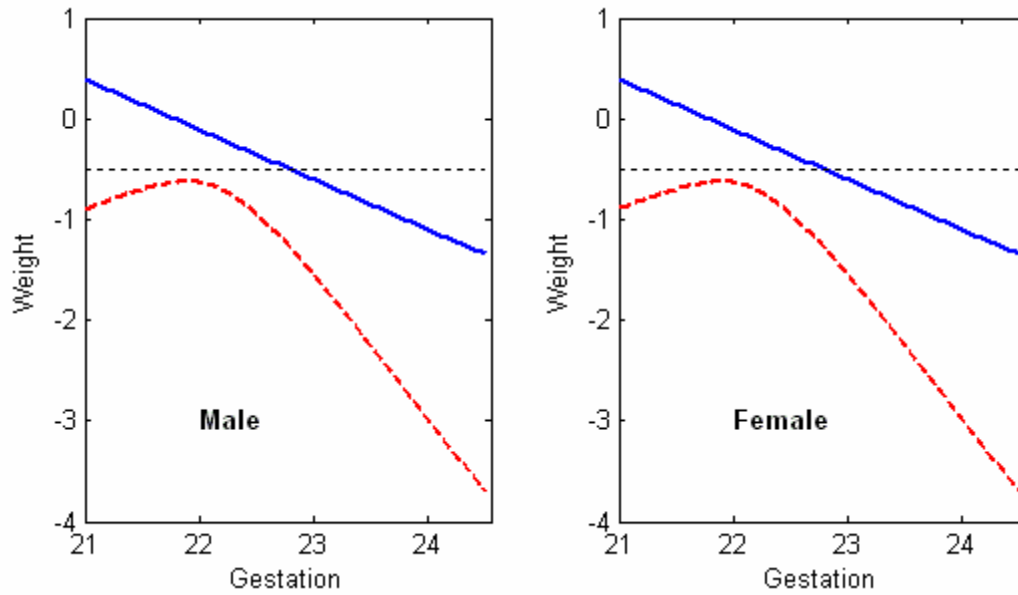


(b) 劑量 100 與對照組之差異

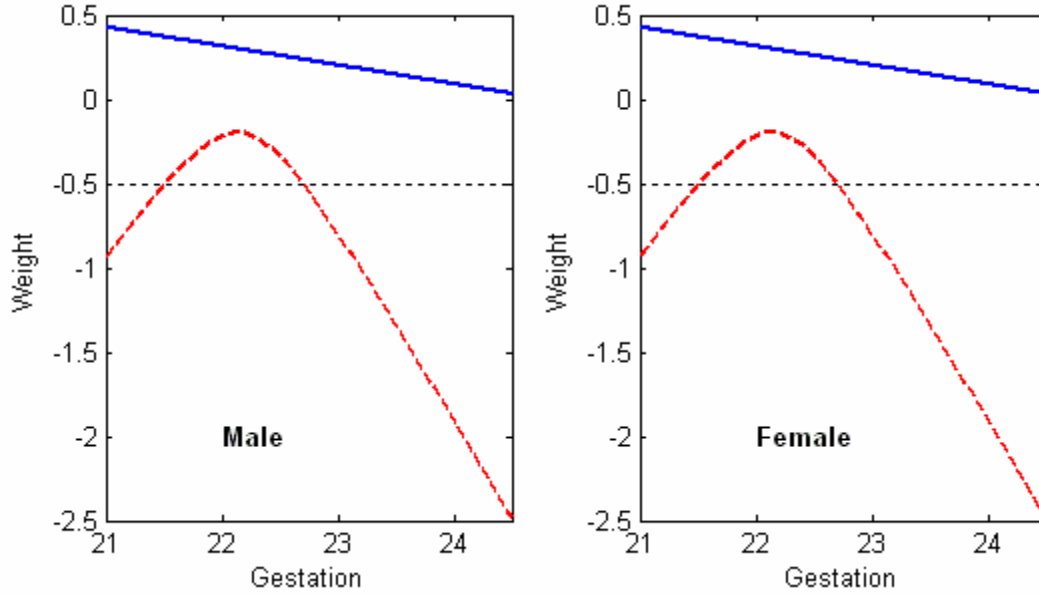




(c) 劑量 300 與對照組之差異



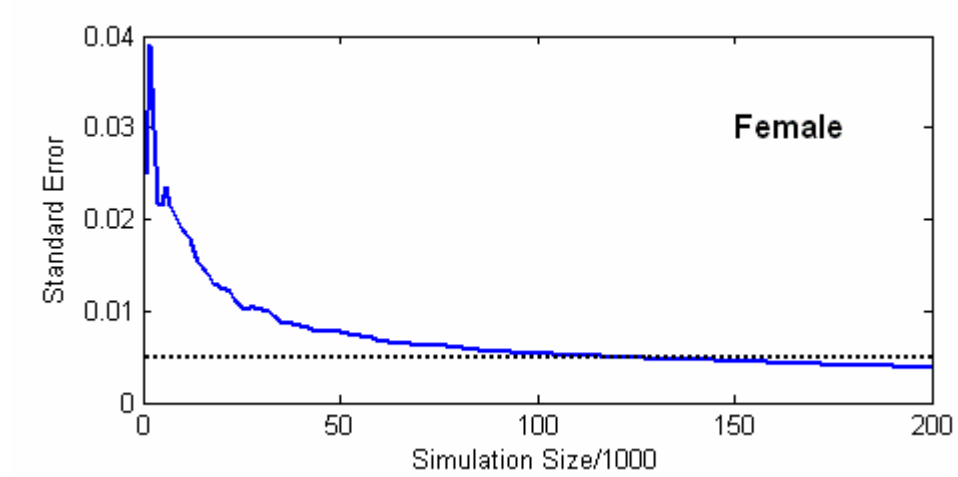
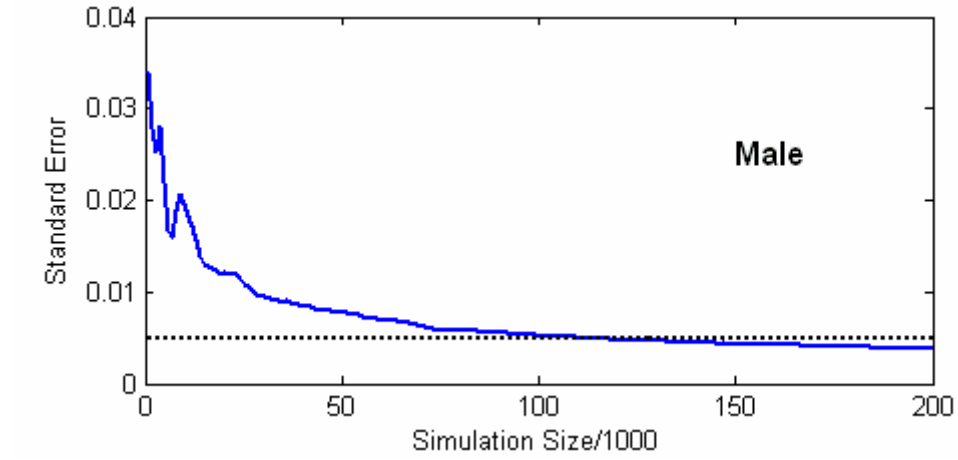
(d) 劑量 300+ 與對照組之差異



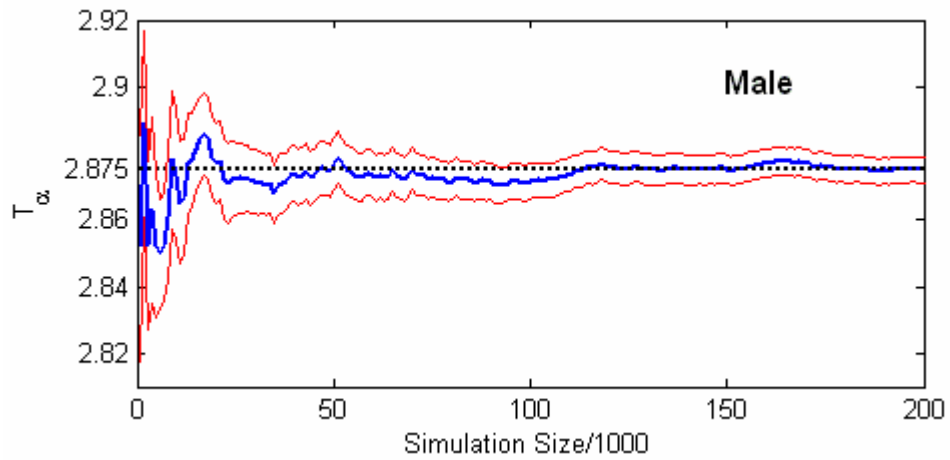
圖三：各劑量組與對照組的平均體重差異(—)與模擬方法之  
95%信賴域下限(---)

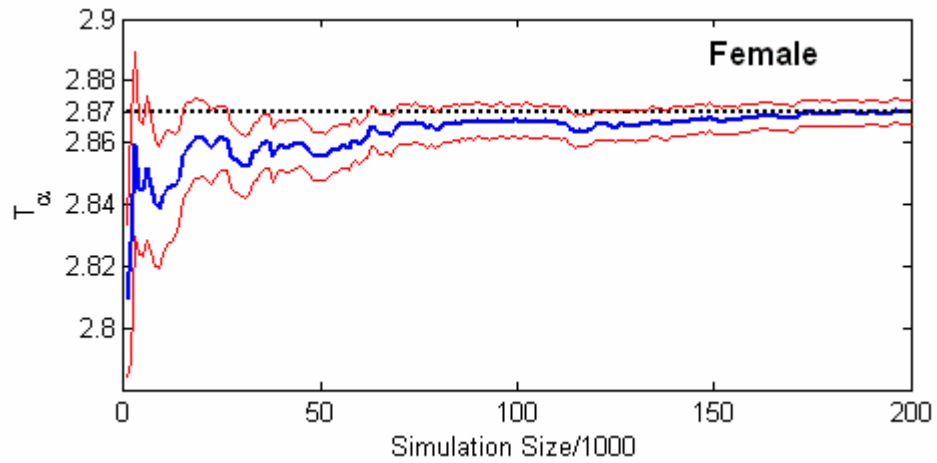
(a)劑量 30 (b)劑量 100 (c)劑量 300 (d)劑量 300+

(a) 隨機變數  $T$  的 95 百分位估計值之標準差與模擬次數

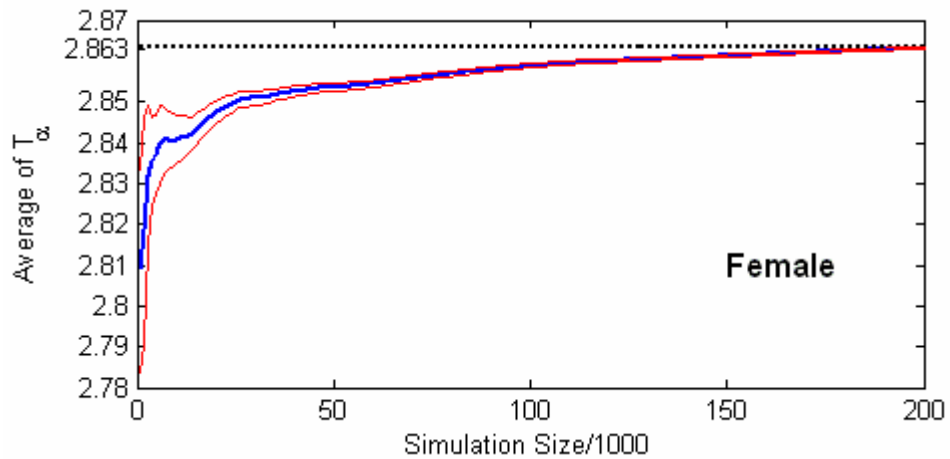
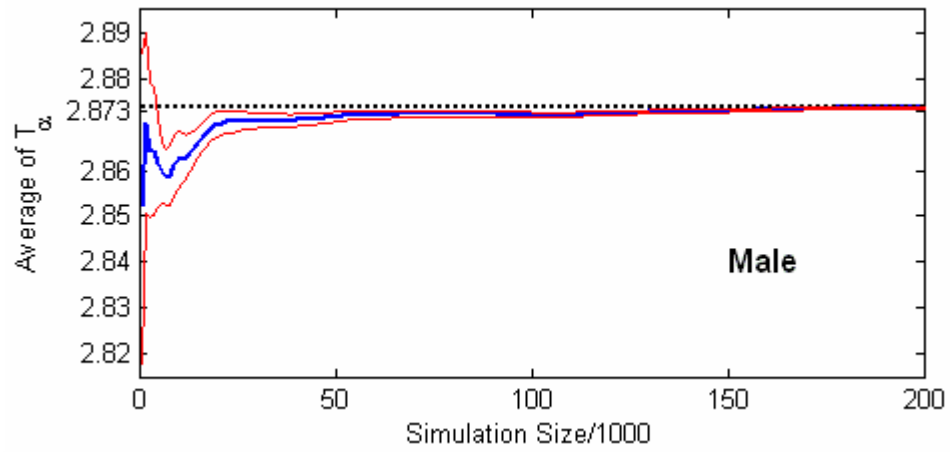


(b) 隨機變數  $T$  的 95 百分位估計值



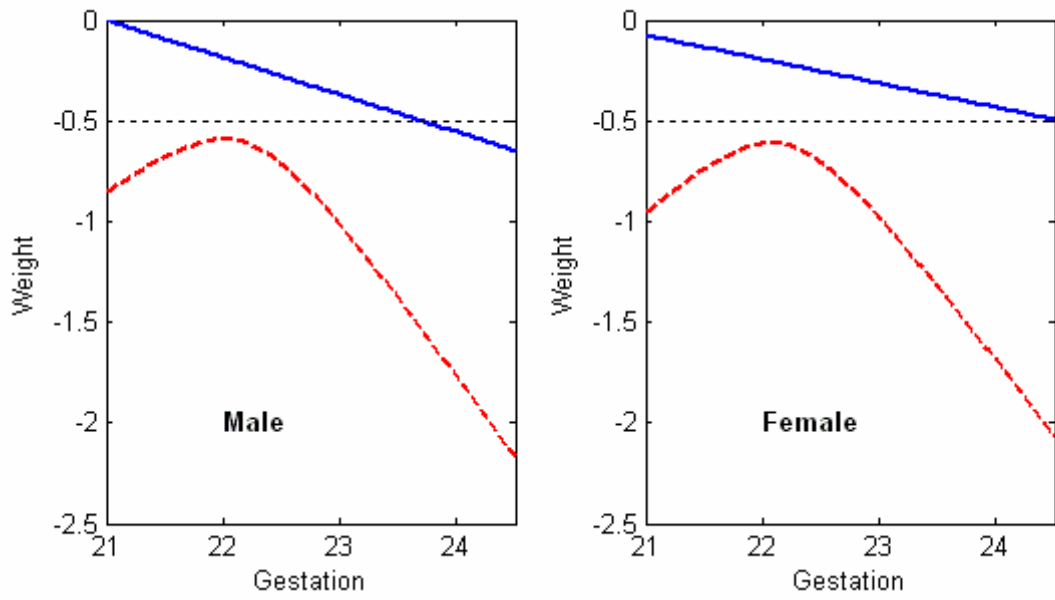


(c) 隨機變數  $T$  的 95 百分位估計值之平均

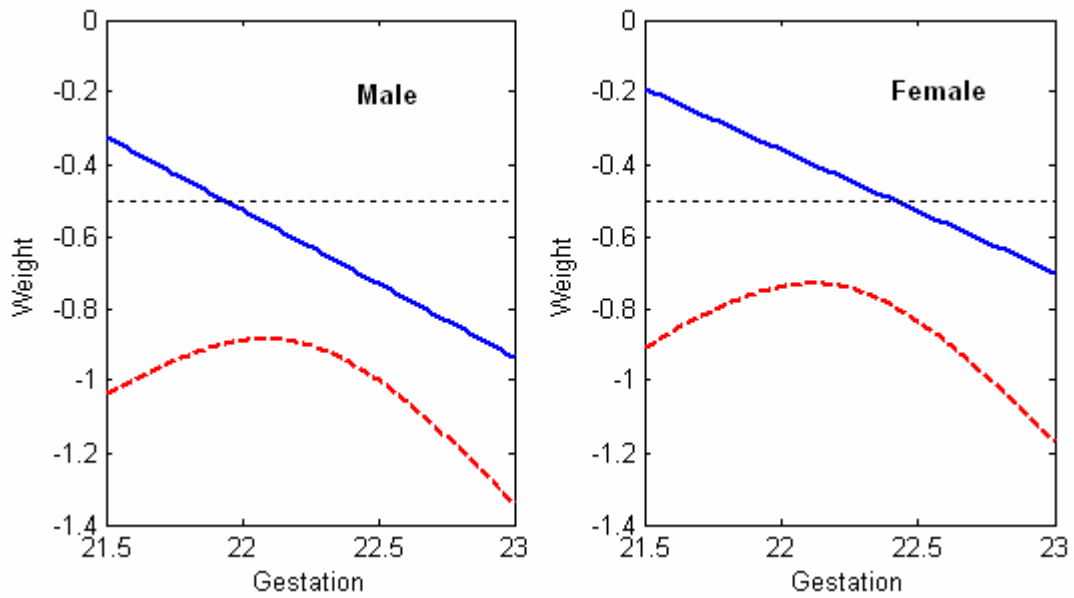


圖四：針對不同劑量組進行多對一比較之模擬結果

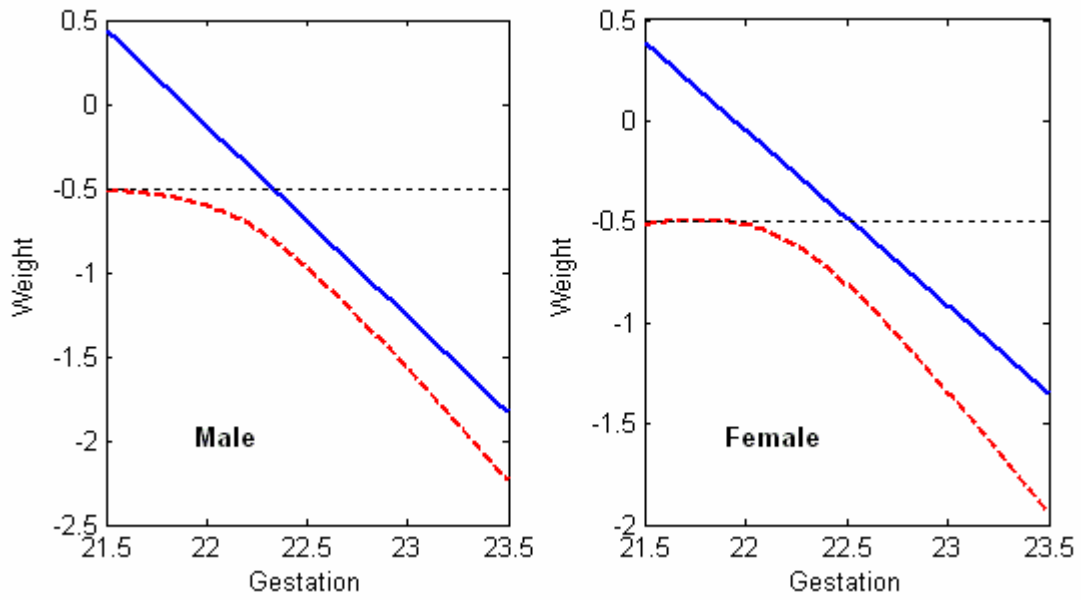
(a) 劑量 30 與對照組之差異



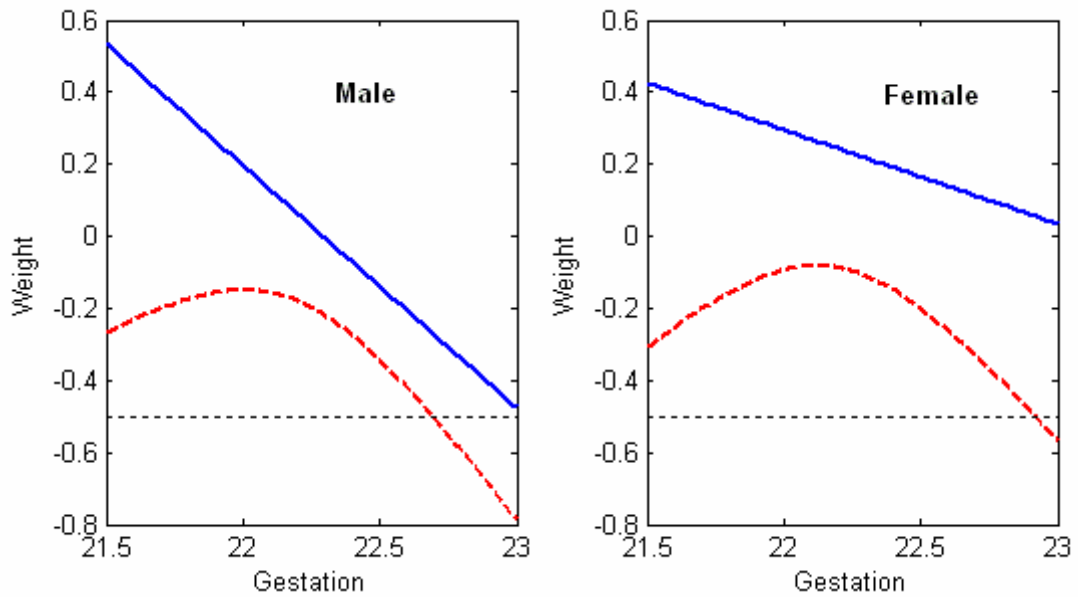
(b) 劑量 100 與對照組之差異



(c) 劑量 300 與對照組之差異



(d) 劑量 300+ 與對照組之差異



圖五：各劑量組與對照組的平均體重差異(—)與確實的  
95%信賴域下限(---)

(a)劑量 30 (b)劑量 100 (c)劑量 300 (d)劑量 300+

表一：模型一，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.881	0.882	-0.001
20	0.926	0.925	0.001
30	0.962	0.962	0
40	0.951	0.955	-0.004
50	0.950	0.953	-0.003
60	0.949	0.948	0.001
70	0.948	0.947	0.001
80	0.949	0.949	0
90	0.952	0.952	0
100	0.950	0.950	0
110	0.952	0.953	-0.001
120	0.949	0.950	-0.001
130	0.951	0.951	0
140	0.948	0.948	0
150	0.953	0.952	0.001
200	0.950	0.950	0

表二：模型二，變異數為 0.4 時，多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.935	0.924	0.011
20	0.951	0.944	0.007
30	0.974	0.971	0.003
40	0.968	0.965	0.003
50	0.969	0.967	0.002
60	0.963	0.960	0.003
70	0.957	0.954	0.003
80	0.955	0.954	0.001
90	0.957	0.953	0.004
100	0.953	0.949	0.004
110	0.950	0.948	0.002
120	0.948	0.945	0.003
130	0.958	0.954	0.004
140	0.954	0.949	0.005
150	0.949	0.949	0
200	0.951	0.948	0.003

表三: 模型三, 變異數為 0.4 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.939	0.935	0.004
20	0.946	0.946	0
30	0.957	0.952	0.005
40	0.966	0.964	0.002
50	0.961	0.957	0.004
60	0.952	0.951	0.001
70	0.958	0.954	0.004
80	0.959	0.957	0.002
90	0.955	0.952	0.003
100	0.951	0.947	0.004
110	0.952	0.949	0.003
120	0.949	0.947	0.002
130	0.953	0.950	0.003
140	0.952	0.949	0.003
150	0.952	0.950	0.002
200	0.950	0.949	0.001

表四: 模型四, 變異數為 0.4 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.930	0.921	0.009
20	0.941	0.931	0.01
30	0.953	0.948	0.005
40	0.961	0.958	0.003
50	0.958	0.954	0.004
60	0.965	0.960	0.005
70	0.957	0.955	0.002
80	0.958	0.951	0.007
90	0.952	0.948	0.004
100	0.952	0.951	0.001
110	0.952	0.949	0.003
120	0.949	0.946	0.003
130	0.953	0.951	0.002
140	0.953	0.950	0.003
150	0.949	0.947	0.002
200	0.952	0.949	0.003

表五: 模型五, 變異數為 0.4 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.924	0.902	0.022
20	0.957	0.942	0.015
30	0.972	0.961	0.011
40	0.969	0.962	0.007
50	0.963	0.954	0.009
60	0.963	0.959	0.004
70	0.962	0.957	0.005
80	0.967	0.958	0.009
90	0.962	0.956	0.006
100	0.958	0.954	0.004
110	0.959	0.949	0.010
120	0.958	0.949	0.009
130	0.958	0.951	0.007
140	0.958	0.950	0.008
150	0.956	0.952	0.004
200	0.956	0.949	0.007

表六: 模型六, 變異數為 0.4 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.940	0.911	0.029
20	0.950	0.937	0.013
30	0.962	0.949	0.013
40	0.965	0.951	0.014
50	0.961	0.955	0.006
60	0.963	0.954	0.009
70	0.966	0.957	0.009
80	0.961	0.956	0.005
90	0.965	0.957	0.008
100	0.964	0.953	0.011
110	0.960	0.952	0.008
120	0.961	0.951	0.010
130	0.955	0.947	0.008
140	0.955	0.949	0.006
150	0.956	0.951	0.005
200	0.955	0.952	0.003



表七: 模型二, 變異數為 0.2 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.885	0.876	0.009
20	0.922	0.919	0.003
30	0.928	0.924	0.004
40	0.946	0.942	0.004
50	0.952	0.944	0.008
60	0.960	0.959	0.001
70	0.955	0.952	0.003
80	0.952	0.951	0.001
90	0.951	0.947	0.004
100	0.948	0.947	0.001
110	0.948	0.945	0.003
120	0.951	0.948	0.003
130	0.950	0.946	0.004
140	0.953	0.951	0.002
150	0.953	0.949	0.004
200	0.952	0.950	0.002

表八: 模型二, 變異數為 0.6 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.937	0.924	0.013
20	0.945	0.940	0.005
30	0.951	0.944	0.007
40	0.958	0.952	0.006
50	0.957	0.953	0.004
60	0.952	0.950	0.002
70	0.955	0.952	0.003
80	0.952	0.950	0.002
90	0.952	0.949	0.003
100	0.954	0.951	0.003
110	0.953	0.950	0.003
120	0.949	0.947	0.002
130	0.954	0.954	0
140	0.952	0.949	0.003
150	0.950	0.948	0.002
200	0.953	0.950	0.003

表九: 模型二, 變異數為 0.8 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.935	0.924	0.011
20	0.949	0.943	0.006
30	0.974	0.971	0.003
40	0.966	0.964	0.002
50	0.955	0.951	0.004
60	0.952	0.949	0.003
70	0.954	0.950	0.004
80	0.950	0.949	0.001
90	0.954	0.951	0.003
100	0.951	0.948	0.003
110	0.953	0.949	0.004
120	0.951	0.951	0
130	0.953	0.951	0.002
140	0.952	0.949	0.003
150	0.950	0.948	0.002
200	0.950	0.947	0.003

表十: 模型二, 變異數為 1 時, 多對一比較之覆蓋機率

各組樣本數	Bonferroni 程序	Simulation	B-S
10	0.952	0.943	0.009
20	0.953	0.947	0.006
30	0.959	0.953	0.006
40	0.961	0.957	0.004
50	0.950	0.948	0.002
60	0.949	0.949	0
70	0.952	0.951	0.001
80	0.954	0.950	0.004
90	0.949	0.948	0.001
100	0.949	0.947	0.002
110	0.951	0.949	0.002
120	0.951	0.950	0.001
130	0.952	0.948	0.004
140	0.949	0.947	0.002
150	0.954	0.951	0.003
200	0.952	0.950	0.002

表十一：針對5個劑量組配適不同性別幼鼠體重與母親懷孕週數的  
迴歸直線

雄幼鼠	迴歸直線	$s^2$	樣本數
對照組	$\hat{y}_1 = -14.2967 + 0.9507x$	0.2815	20
劑量 30	$\hat{y}_2 = -10.4206 + 0.7666x$	0.8277	17
劑量 100	$\hat{y}_3 = -10.9552 + 0.7762x$	0.4481	20
劑量 300	$\hat{y}_4 = -0.2288 + 0.3018x$	0.4584	19
劑量 300+	$\hat{y}_5 = -7.7071 + 0.6623x$	0.1791	19

雌幼鼠	迴歸直線	$s^2$	樣本數
對照組	$\hat{y}_1 = -12.3176 + 0.8416x$	0.2476	20
劑量 30	$\hat{y}_2 = -9.8866 + 0.7222x$	0.9035	17
劑量 100	$\hat{y}_3 = -9.4441 + 0.6957x$	0.4638	20
劑量 300	$\hat{y}_4 = -1.5251 + 0.3461x$	0.3382	19
劑量 300+	$\hat{y}_5 = -9.5476 + 0.7299x$	0.2257	19

表十二：各劑量組與對照組平均體重差異之 95%信賴域臨界值

劑量	兩兩比較之 確實臨界值 (圖 5)	Bonferroni 方 法之臨界值	模擬方法之 臨界值 (雄幼鼠)	模擬方法 之臨界值 (雌幼鼠)
30-對照組	1.6067	2.0509	2.875	2.870
100-對照組	1.5526	1.9961	2.875	2.870
300-對照組	1.5768	2.0198	2.875	2.870
300+-對照組	1.5628	2.0071	2.875	2.870

## 附錄一

### 附錄 A：定理一的證明

假設  $\Delta_{12}$  為實數對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣  $\mathbf{B}$  使得  $\Delta_{12} = \mathbf{B}'\mathbf{B}$ ，使得

$$\mathbf{Z} = \sigma^{-1}(\mathbf{B}')^{-1}[(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)] = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} = \mathbf{R}\mathbf{U} ,$$

其中  $\mathbf{U} = [\cos \Theta \ \sin \Theta]^t$ ， $\Theta$  為服從  $U(0, 2\pi)$  之隨機變數， $R^2$  為服從自由度 2 之卡方分配隨機變數，且  $R^2$  與  $\Theta$  彼此互相獨立， $\mathbf{Z}$  為服從二元常態分配之隨機變數，滿足  $E\mathbf{Z} = 0$  與  $\text{Var}(\mathbf{Z}) = \mathbf{I}$ 。

所以，隨機變數  $W$  (3.1) 可以改寫為

$$\begin{aligned} W &= \sup_{x \in [a, b]} \frac{\mathbf{x}'[(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)]}{\sqrt{2\hat{\sigma}(\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{1/2}}} & (\text{A.1}) \\ &= \sup_{x \in [a, b]} \frac{(\mathbf{B}\mathbf{x})' \mathbf{R}\mathbf{U}}{\sqrt{2}\sigma^{-1}\hat{\sigma}(\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{1/2}} \\ &= \left\{ \frac{R^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \sup_{x \in [a, b]} \left\{ (\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{B}\mathbf{x})' \mathbf{U} \right\} \\ &= \left\{ \frac{R^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \sup_{\mathbf{c} \in \mathbf{C}} \{ \mathbf{c}' \mathbf{U} \} , \end{aligned}$$

其中  $\mathbf{C} = \left\{ (\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{B}\mathbf{x}) : x \in [a, b] \right\}$ ，為二維歐式空間中之單位圓。

令  $Q = \left\{ \frac{R^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{1/2}$ ， $T = \sup_{\mathbf{c} \in \mathbf{C}} \{ \mathbf{c}' \mathbf{U} \}$ ，則  $W = QT$ ，其中  $Q^2$  為服從

$F(2, n_1 + n_2 - 4)$  之隨機變數且其與  $x$  的範圍無關，因此，求得  $W$  分布的

首要工作就是求出  $T$  的分布。

當  $\alpha \leq 1 - F_W(0)$  時， $w_\alpha > 0$ ，因此若  $w > 0$ ，則

$$\begin{aligned} F_W(w) &= P[QT \leq w] = \int_0^\infty P\left[T \leq \frac{w}{q}\right] f_Q(q) dq \\ &= 2 \int_0^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq \\ &= 2 \int_0^w F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq, \end{aligned}$$

由於  $\mathbf{C}$  為二維歐式空間中之單位圓，因此可令  $\mathbf{c} = [\cos \phi \ \sin \phi]^t$ ， $\Gamma = [\psi, \xi]$  為  $x \in [a, b]$  相對於  $\phi$  之限制範圍， $0 \leq \psi \leq \xi \leq \pi$ ，因此可得到

$$\begin{aligned} T &= \sup_{\mathbf{c} \in \mathbf{C}} \{ \mathbf{c}' \mathbf{U} \} = \sup_{\phi \in \Gamma} \{ \mathbf{c}' \mathbf{U} \} = \sup_{\phi \in \Gamma} \left\{ [\cos \phi \ \sin \phi] \begin{bmatrix} \cos \Theta \\ \sin \Theta \end{bmatrix} \right\} \\ &= \sup_{\phi \in \Gamma} \{ \cos(\phi - \Theta) \}. \end{aligned}$$

因此， $-1 \leq T \leq 1$ ，所以  $W$  分布可改寫為

$$\begin{aligned} F_W(w) &= 2 \int_0^w q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq \\ &= F_{(2, n_1+n_2-4)}(w^2) + 2 \int_w^\infty F_T\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, n_1+n_2-4)}(q^2) dq, \end{aligned}$$

給定任意  $\phi \in \Gamma$  的情況下，考慮  $\{T \leq t\} = \{\cos(\phi - \Theta) \leq t, \forall \phi \in \Gamma\}$  之機率，就下列兩種情況分開討論：

1. 當  $t \geq \cos \phi$ ，即  $\phi \geq \cos^{-1} t$  時，

由  $\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\cos^{-1} t \leq \phi - \Theta\} = \{\Theta \leq \phi - \cos^{-1} t\}$  可得到

$\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{0 \leq \Theta \leq \phi - \cos^{-1} t\}$ 。

由  $\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\cos(\Theta - \phi) \leq t\} = \{\cos^{-1} t \leq \Theta - \phi\} = \{\phi + \cos^{-1} t \leq \Theta\}$

又可得到  $\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \leq 2\pi\}$ 。

所以  $\{T \leq t\} = \{0 \leq \Theta \leq \phi - \cos^{-1} t\} \cup \{\phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \leq 2\pi\}$ 。

2. 當  $t < \cos \phi$ ，即  $\phi < \cos^{-1} t$  時，

由  $\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\cos(\Theta - \phi) \leq t\} = \{\cos^{-1} t + \phi \leq \Theta\}$ ，可得到

$\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \leq 2\pi\}$ 。

由  $\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{\cos(\phi - \Theta + 2\pi) \leq t\} = \{\Theta \leq 2\pi + \phi - \cos^{-1} t\}$  又可得到

$\{\cos(\phi - \Theta) \leq t\} = \{0 \leq \Theta \leq 2\pi + \phi - \cos^{-1} t\}$ 。

所以  $\{T \leq t\} = \{\phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \leq 2\pi + \phi - \cos^{-1} t\}$ 。

綜合以上可得到  $\{T \leq t\}$  等價於

$$\begin{cases} \Theta \notin (\phi - \cos^{-1}(t), \phi + \cos^{-1}(t)) & \text{if } \phi \geq \cos^{-1}(t) \\ \Theta \notin (0, \phi + \cos^{-1}(t)) \cup (2\pi - \cos^{-1}(t), 2\pi - \phi) & \text{if } \phi < \cos^{-1}(t) \end{cases}。$$

因為  $\xi + \cos^{-1}(t) \leq 2\pi - \cos^{-1}(t)$ ，

所以

$$\begin{aligned} F_T(t) &= P\{T \leq t\} = P\{\Theta \in [\xi + \cos^{-1} t, 2\pi - \cos^{-1} t] \cup [2\pi - \psi, 2\pi]\} \\ &= \frac{1}{2\pi} \{2\pi - (\xi - \psi) - 2\cos^{-1} t\}。 \end{aligned}$$

此外，因為  $\Gamma = [\psi, \xi]$  為  $x \in [a, b]$  相對於  $\phi$  之限制範圍，可令  $\mathbf{a} = [1 \ a]$ ，

$\mathbf{b} = [1 \ b]$ ，則

$$\rho = (\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{a})^{-1/2}(\mathbf{B}\mathbf{a})'(\mathbf{b}'\mathbf{V}\mathbf{b})^{-1/2}\mathbf{B}\mathbf{b} = \frac{\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{b}}{\sqrt{\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{a}\mathbf{b}'\mathbf{V}\mathbf{b}}} = \cos(\xi - \psi) ,$$

因此，

$$\begin{aligned} F_T(t) &= \frac{1}{2\pi} \{ 2\pi - \cos^{-1} \rho - 2 \cos^{-1} t \} \\ &= 1 - \frac{1}{2\pi} (\cos^{-1} \rho + 2 \cos^{-1} t) . \end{aligned}$$

附錄 B：定理二的證明

假設  $\Delta_{12}$  為實對稱且正定矩陣，則存在可逆矩陣  $\mathbf{B}$  使得  $\Delta_{12} = \mathbf{B}'\mathbf{B}$ ，  
使得

$$\mathbf{Z} = \sigma^{-1}(\mathbf{B}')^{-1}[(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)] = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} = \mathbf{R}\mathbf{U} \text{ ,}$$

其中  $\mathbf{U} = [\cos\Theta \ \sin\Theta]'$ ， $\Theta$  為服從  $U(0, 2\pi)$  之隨機變數， $R^2$  為服從自由度 2 之卡方分配隨機變數，且  $R^2$  與  $\Theta$  彼此互相獨立， $\mathbf{Z}$  為服從二元常態分配之隨機變數，滿足  $E\mathbf{Z} = 0$  與  $\text{Var}(\mathbf{Z}) = \mathbf{I}$ 。

所以，隨機變數  $W^*$  可以改寫為

$$W^* = \sup_{x \in [a, b]} \frac{\mathbf{x}'[(\boldsymbol{\beta}_1 - \mathbf{b}_1) - (\boldsymbol{\beta}_2 - \mathbf{b}_2)]}{\sqrt{2\hat{\sigma}(\mathbf{x}'\Delta_{12}\mathbf{x})}^{1/2}} \quad (\text{B.1})$$

$$= \left\{ \frac{R^2/2}{S^2/\sigma^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \left| \sup_{\mathbf{c} \in C} \{\mathbf{c}'\mathbf{U}\} \right| \text{ .}$$

$$\text{令 } Q = \left\{ \frac{R^2/2}{\hat{\sigma}^2/\sigma^2} \right\}^{1/2} \text{ , } T^* = \left| \sup_{\mathbf{c} \in C} \{\mathbf{c}'\mathbf{U}\} \right| \text{ , 則 } W^* = QT^* \text{ , 其中 } Q^2 \text{ 為服從}$$

$F(2, n_1 + n_2 - 4)$  之隨機變數且其與  $x$  的範圍無關。因此，隨機變數  $W^*$  之分配如下：

$$\begin{aligned} F_{W^*}(w) &= P[QT^* \leq w] = \int_0^\infty P\left[T^* \leq \frac{w}{q}\right] f_Q(q) dq \\ &= 2 \int_0^\infty F_{T^*}\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq \\ &= 2 \int_0^w F_{T^*}\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_{T^*}\left(\frac{w}{q}\right) q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq \end{aligned}$$



令  $\mathbf{c} = [\cos \phi \ \sin \phi]^t$ ， $\Gamma = [\psi, \xi]$  為  $x \in [a, b]$  相對於  $\phi$  之限制範圍，  
 $0 \leq \psi \leq \xi \leq \pi$ ，因此可得到

$$\begin{aligned} T^* &= \left| \sup_{\mathbf{c} \in \mathbf{C}} \{ \mathbf{c}^t \mathbf{U} \} \right| = \left| \sup_{\phi \in \Gamma} \{ \mathbf{c}^t \mathbf{U} \} \right| = \left| \sup_{\phi \in \Gamma} \left\{ [\cos \phi \ \sin \phi] \begin{bmatrix} \cos \Theta \\ \sin \Theta \end{bmatrix} \right\} \right| \\ &= \left| \sup_{\phi \in \Gamma} \{ \cos(\phi - \Theta) \} \right| \circ \end{aligned}$$

因此， $0 \leq T^* \leq 1$ ，所以  $W^*$  分布可改寫為

$$\begin{aligned} F_{W^*}(w) &= 2 \int_0^w q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq + 2 \int_w^\infty F_{T^*} \left( \frac{w}{q} \right) q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq \\ &= F_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(w^2) + 2 \int_w^\infty F_{T^*} \left( \frac{w}{q} \right) q f_{(2, (n_1-2)+(n_2-2))}(q^2) dq \ , \end{aligned}$$

給定任意  $\phi \in \Gamma$  的情況下，考慮  $\{ T^* \leq t \} = \{ |\cos(\phi - \Theta)| \leq t, \forall \phi \in \Gamma \}$  之機率，就下列兩種情況分開討論：

1. 當  $t \geq \cos \phi$ ，即  $\phi \geq \cos^{-1} t$  時

$$\text{由 } \{ \cos(\phi - \Theta) \leq t \} = \{ \cos^{-1} t \leq \phi - \Theta \} = \{ \Theta \leq \phi - \cos^{-1} t \}$$

$$\text{可得到 } \{ \cos(\phi - \Theta) \leq t \} = \{ \Theta \leq \phi - \cos^{-1} t \} \circ$$

$$\text{由 } \{ \cos(\phi - \Theta) \geq -t \} = \{ -\cos(\Theta - \phi) \leq t \} = \{ \cos(\pi - \phi + \Theta) \leq t \}$$

$$\text{又可得到 } \{ \cos(\phi - \Theta) \geq -t \} = \{ \cos^{-1} t + \phi - \pi \leq \Theta \} \circ$$

$$\text{所以 } \{ T^* \leq t \} = \{ \cos^{-1} t + \phi - \pi \leq \Theta \leq \phi - \cos^{-1} t \} \circ$$

2. 當  $t < \cos \phi$ ，即  $\phi < \cos^{-1} t$  時

$$\text{由 } \{ \cos(\phi - \Theta) \leq t \} = \{ \cos(\Theta - \phi) \leq t \} = \{ \cos^{-1} t + \phi \leq \Theta \} \ ,$$

可得到  $\{ \cos(\phi - \Theta) \leq t \} = \{ \phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \}$ 。

由  $\{ \cos(\phi - \Theta) \geq -t \} = \{ -\cos(\phi - \Theta + \pi) \geq -t \} = \{ \cos(\phi - \Theta + \pi) \leq t \}$

又可得到  $\{ \cos(\phi - \Theta) \geq -t \} = \{ \Theta \leq \phi + \pi - \cos^{-1} t \}$ 。

所以  $\{ T^* \leq t \} = \{ \phi + \cos^{-1} t \leq \Theta \leq \phi + \pi - \cos^{-1} t \}$ 。

綜合以上可得到  $\{ T^* \leq t \}$  等價於

$$\begin{cases} \Theta \notin (0, \cos^{-1} t + \phi - \pi) \cup (\phi - \cos^{-1} t, 2\pi) & \text{if } \phi \geq \cos^{-1}(t) \\ \Theta \notin (0, \phi + \cos^{-1}(t)) \cup (\phi + \pi - \cos^{-1} t, 2\pi) & \text{if } \phi < \cos^{-1}(t) \end{cases}。$$

所以

$$\begin{aligned} F_{T^*}(t) &= P\{ T^* \leq t \} = P\{ \Theta \in [0, \xi - \pi + \cos^{-1} t] \cup [\psi + \pi - \cos^{-1} t, 2\pi] \} \\ &= \frac{1}{2\pi} \{ (\xi - \psi) + 2 \cos^{-1} t \} \\ &= \frac{1}{2\pi} \{ \cos^{-1} \rho + 2 \cos^{-1} t \} \\ &= 1 - F_T(t) 。 \end{aligned}$$

$$\text{其中 } \rho = (\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{a})^{-1/2} (\mathbf{B}\mathbf{a})' (\mathbf{b}'\mathbf{V}\mathbf{b})^{-1/2} \mathbf{B}\mathbf{b} = \frac{\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{b}}{\sqrt{\mathbf{a}'\mathbf{V}\mathbf{a}\mathbf{b}'\mathbf{V}\mathbf{b}}} = \cos(\xi - \psi)。$$

## 附錄二 實例原始資料

Dose	Dam	Gest	Sex	WT	Dose	Dam	Gest	Sex	WT
0	1	21.5	M	6.2	100	51	22	M	6.08
0	1	21.5	F	5.9	100	51	22	F	5.7
0	2	22.5	M	7.23	100	52	23	M	6.64
0	2	22.5	F	6.6	100	52	23	F	6.49
0	3	22	M	6.75	100	53	22.5	M	6.41
0	3	22	F	6.2	100	53	22.5	F	6
0	4	22.5	M	7.16	100	54	21.5	M	5.8
0	4	22.5	F	6.84	100	54	21.5	F	5.36
0	5	23	M	7.4	100	55	23	M	6.53
0	5	23	F	7.2	100	55	23	F	6.43
0	6	.	M	.	100	56	23	M	6.56
0	6	.	F	.	100	56	23	F	6.42
0	7	22.5	M	7.25	100	57	22	M	6.78
0	7	22.5	F	6.49	100	57	22	F	6.45
0	8	23	M	7.65	100	58	22.5	M	7.06
0	8	23	F	6.98	100	58	22.5	F	6.65
0	9	21.5	M	5.72	100	59	22	M	5.73
0	9	21.5	F	5.38	100	59	22	F	5.44
0	10	22	M	6.86	100	60	21.5	M	5.51
0	10	22	F	6.32	100	60	21.5	F	5.25
0	11	22.5	M	7.33	300	61	22.5	M	7.33
0	11	22.5	F	7.15	300	61	22.5	F	6.67
0	12	22	M	6.26	300	62	22.5	M	7.03
0	12	22	F	5.88	300	62	22.5	F	6.36
0	13	22	M	6.6	300	63	.	M	.
0	13	22	F	6.54	300	63	.	F	.
0	14	21.5	M	6.33	300	64	22	M	6.36
0	14	21.5	F	6.03	300	64	22	F	6.1
0	15	22	M	6.88	300	65	22.5	M	6.83
0	15	22	F	5.97	300	65	22.5	F	6.53
0	16	22.5	M	6.58	300	66	21.5	M	7.06
0	16	22.5	F	6.21	300	66	21.5	F	6.64
0	17	22	M	6.61	300	67	22	M	5.53
0	17	22	F	6.28	300	67	22	F	5.3
0	18	23	M	7.56	300	68	22	M	5.3
0	18	23	F	6.9	300	68	22	F	5.83
0	19	21.5	M	6.2	300	69	22	M	5.78
0	19	21.5	F	5.92	300	69	22	F	5.58
0	20	22	M	6.53	300	70	21.5	M	6.08
0	20	22	F	5.91	300	70	21.5	F	5.66
30	21	22	M	6.08	300	71	21.5	M	5.95
30	21	22	F	5.73	300	71	21.5	F	5.73
30	22	21.5	M	6.05	300	72	22.5	M	7.38

Dose	Dam	Gest	Sex	WT
30	22	21.5	F	5.67
30	23	22.5	M	7.43
30	23	22.5	F	6.7
30	24	21	M	5.83
30	24	21	F	5.38
30	25	.	M	.
30	25	.	F	.
30	26	23	M	7.48
30	26	23	F	6.5
30	27	22	M	6.26
30	27	22	F	5.76
30	28	21.5	M	5.8
30	28	21.5	F	5.45
30	29	.	M	.
30	29	.	F	.
30	30	21.5	M	6.03
30	30	21.5	F	5.48
30	31	22.5	M	7.3
30	31	22.5	F	7.23
30	32	23.5	M	8.2
30	32	23.5	F	7.92
30	33	22.5	M	6.69
30	33	22.5	F	6.43
30	34	21.5	M	5.62
30	34	21.5	F	5.32
30	35	21.5	M	5.26
30	35	21.5	F	4.97
30	36	24.5	M	7.13
30	36	24.5	F	6.53
30	37	22.5	M	8.35
30	37	22.5	F	8.3
30	38	22	M	5.99
30	38	22	F	5.78
30	39	.	M	.
30	39	.	F	.
30	40	22	M	6.53
30	40	22	F	5.39
100	41	23	M	6.42
100	41	23	F	5.65
100	42	21.5	M	5.28
100	42	21.5	F	5.87
100	43	22.5	M	6.83
100	43	22.5	F	6.46
100	44	22	M	6.78
100	44	22	F	6.5

Dose	Dam	Gest	Sex	WT
300	72	22.5	F	7.23
300	73	22.5	M	6.93
300	73	22.5	F	6.73
300	74	21.5	M	5.96
300	74	21.5	F	5.22
300	75	22	M	7.23
300	75	22	F	6.61
300	76	22	M	6.47
300	76	22	F	6.19
300	77	22.5	M	7.35
300	77	22.5	F	7.04
300	78	22.5	M	6.63
300	78	22.5	F	6.13
300	79	22.5	M	5.67
300	79	22.5	F	5.63
300	80	23.5	M	5.98
300	80	23.5	F	5.73
300+	81	22	M	6.88
300+	81	22	F	6.38
300+	82	22	M	7.18
300+	82	22	F	6.8
300+	83	22	M	6.56
300+	83	22	F	6.29
300+	84	22.5	M	7.1
300+	84	22.5	F	6.88
300+	85	23	M	7.33
300+	85	23	F	7.45
300+	86	22.5	M	7.19
300+	86	22.5	F	6.9
300+	87	22.5	M	7.37
300+	87	22.5	F	7.14
300+	88	22	M	6.88
300+	88	22	F	6.24
300+	89	21.5	M	6.71
300+	89	21.5	F	6.48
300+	90	23	M	7.54
300+	90	23	F	6.83
300+	91	22	M	7.2
300+	91	22	F	6.87
300+	92	22	M	7.33
300+	92	22	F	6.87
300+	93	22.5	M	6.96
300+	93	22.5	F	6.22
300+	94	.	M	.
300+	94	.	F	.

Dose	Dam	Gest	Sex	WT
100	45	22	M	6.38
100	45	22	F	5.95
100	46	21.5	M	5.42
100	46	21.5	F	5.12
100	47	22	M	5.38
100	47	22	F	4.8
100	48	22.5	M	7.92
100	48	22.5	F	7.74
100	49	22.5	M	6.83
100	49	22.5	F	6.6
100	50	22.5	M	5.96
100	50	22.5	F	5.83

Dose	Dam	Gest	Sex	WT
300+	95	22	M	6.28
300+	95	22	F	6.01
300+	96	22	M	6.62
300+	96	22	F	6.32
300+	97	21.5	M	6.4
300+	97	21.5	F	6.08
300+	98	22.5	M	6.95
300+	98	22.5	F	7
300+	99	22.5	M	7.87
300+	99	22.5	F	7.57
300+	100	21.5	M	6.39
300+	100	21.5	F	5.93