

國 立 中 央 大 學

統 計 研 究 所

碩 士 論 文

多群資料下最低有效劑量之聯合鑑別

(論文題目)

指 導 教 授:陳 玉 英 博 士

研 究 生:蔡 立 群

中 華 民 國 八 十 九 年 六 月 十 三 日

目 錄

第一章 緒論.....	1
第二章 文獻回顧.....	3
第三章 統計方法.....	11
3.1 母數方法.....	12
3.2 無母數方法.....	14
3.3 檢定方法.....	15
第四章 應用分析.....	17
4.1 母數方法.....	18
4.2 無母數方法.....	21
第五章 模擬研究.....	25
5.1 模擬方法.....	25
5.2 模擬結果.....	26
附 表.....	27-39
參考文獻.....	40

摘要

在一般醫學臨床實驗或動物實驗中，為研究某一種藥物的效果，經常進行數個漸增劑量水準的處理組 (treatments) 和一個對照組(control) 之比較。此時實驗者關切的問題之一是如何鑑別優於對照組的最低有效劑量 (Minimal effective dose, 縮寫為 MED)。本篇論文針對常態母體分配和非常態母體分配,分別提出封閉多重檢定方法聯合鑑別多群資料下各群最低有效劑量(MED) 。除分析一筆資料外，並且在常態分配，厚尾(heavy tailed)和偏歪(skewed)分配之下，模擬計算這些鑑別方法的檢定力 (power) 和族誤差率 (family-wise error rate) 。

第一章

緒論

在一般醫學臨床試驗或動物實驗中，為研究某一藥物的效果，經常進行數個漸增劑量水準的處理組(treatments)和一個零劑量對照組(control)的比較。此時實驗者所關切的問題之一，便是如何鑑別優於對照組的最低有效劑量(minimal effective dose，簡寫為 MED)，因為在藥物劑量的研究中，MED 即為具有療效的最低劑量水準。

有多位學者提出各種的檢定方法鑑別 MED。例如：Ruberg(1989)和 Tamhane et al.(1996)在具相同變異數的常態母體分布假設下,利用樣本平均數對比建構檢定方法鑑別 MED。但是許多實例資料不一定符合常態分配的假設，並且樣本資料少時，也不能應用中央極限定理，求得樣本平均數的極限常態分配，因此,Chen(1999)根據 Mann-Whitney(1947)統計量建立無母數檢定方法鑑別 MED。

上述文獻探討的是一群資料下 MED 之鑑別，但是在臨床實

驗中，男性與女性可能具有不同的 MED，不同年齡病人對應的 MED 可能有異，甚至混合療法中就一種藥物不同劑量之下，另一種藥物的 MED 亦可能隨之改變。所以，多群資料之下如何聯合鑑別各群資料的 MED，便成為一個值得研究的問題。

事實上，Cheung and Holland(1991,1994)曾就多群資料進行聯合鑑別各群資料中優於對照組之處理組，但本文研究的是 MED 之聯合鑑別。令 y_{ijm} 為第 i 群資料之下，第 j 個處理組中的第 m 個觀察值， $i=1,\dots,g$ ； $j=0,1,\dots,k$ ； $m=1,\dots,n$ 。此處 $j=0$ 為對照組，其餘 k 組為處理組。假設配適的模式為

$$y_{ijm} = \mu_{ij} + \varepsilon_{ijm}$$

其中 μ_{i0} 代表第 i 群 ($1 \leq i \leq g$) 中對照組的效應， μ_{ij} ($1 \leq j \leq k$) 為第 i 群中其餘 k 個處理組的效應， ε_{ijm} 則是獨立的服從累積分配函數為 $F(x)$ 的隨機變數，此時 $F(x)$ 滿足 $F(0)=1/2$ 。本文研究如何根據這 $g \times (k+1) \times n$ 個觀察值聯合鑑別

$$\text{MED}(i) = \min\{j: \mu_{ij} > \mu_{i0}\}, \quad i=1,2,\dots,g$$

第二章回顧上述文獻。第三章則針對 $F(x)$ 為常態和非常態分別提出母數和無母數多重檢定方法，聯合鑑別多群資料之 MED。第四章藉一筆多群資料說明本文所提方法之應用。第五章模擬研究這些統計方法的鑑別能力並加以討論。

第二章

文獻回顧

Ruberg (1989) 假設劑量反應服從下列模型

$$y_{jm} = \mu_j + \varepsilon_{jm} \quad j = 0, 1, \dots, k; m = 1, 2, \dots, n$$

其中 ε_{jm} 為服從 $N(0, \sigma^2)$ 的隨機變數, μ_0 表示零劑量之母體平均數, $\mu_j (j=1, \dots, k)$ 分別是 k 個漸增劑量水準之母體平均數。此處最低有效劑量定義為

$$\text{MED} = \min\{j: \mu_j > \mu_0\},$$

令 $\bar{y}_j (j=0, 1, \dots, k)$ 為第 j 個劑量水準的樣本平均數, 並且 $\hat{\sigma}^2$ 為綜合樣本變異數 (pooled sample variance)

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_j \sum_m (y_{jm} - \bar{y}_j)^2}{v}$$

其中 $v = N - (k+1)$ 。

因為 MED 的鑑別問題可視為如下假說的檢定問題:

$$H_{0j} : m_0 = m_1 = \dots = m_j$$

v.s

$$H_{1j} : m_0 \leq \dots \leq m_j, \quad j=1, \dots, k. \quad (2.1)$$

針對此一檢定問題, Ruberg(1989)建議採用下述的 Helmert 對比:

$$H_j = \sum_{q=0}^k h_{jq} \bar{y}_q$$

其中

$$\begin{aligned} h_{jq} &= -1 & q < j \\ &= j & q = j \\ &= 0 & q > j \end{aligned}$$

因為上述對比互相獨立, 隨機向量 (H_1, \dots, H_k) 之共變異矩陣的非對角線值為 0。定義 $\tilde{h}_j = (h_{j0}, h_{j1}, \dots, h_{jk})'$, 則在 H_{0j} 之下, 檢定統計量

$$H_j^* = \frac{H_j}{\sqrt{\frac{\tilde{h}_j' \tilde{h}_j \sigma^2}{n}}}$$

之分配是自由度 (degree of freedom) 為 n 的 t 分配。隨機向量 (H_1^*, \dots, H_k^*) 之分配則是自由度為 n , 互不相關的聯合 t 分配, 其中滿足

$$P(\max\{H_j^*, j = 1, \dots, k\} \geq t_{k,n}^a) = a$$

的 $t_{k,n}^a$ 參閱 Hochberg 和 Tamhane(1987)所著一書之附表 6(第 399 頁至第 402 頁)。Ruberg(1989)進一步建議鑑別 MED 為

$$\widehat{MED} = \min\{j : H_j^* \geq t_{k,v}^\alpha\} \text{。}$$

Tamhane et al.(1996)另外考慮成對對比(Pairwise contrasts):

$$P_j^* = \frac{\bar{y}_j - \bar{y}_0}{\sqrt{\frac{2\hat{\sigma}^2}{n}}}, j=1, \dots, k \text{ ,}$$

並且求得隨機向量 (P_1^*, \dots, P_k^*) 的分配是自由度為 n , 相關係數為 ρ 的聯合 t 分配, 其中

$$\rho = \text{corr}(\bar{y}_i - \bar{y}_0, \bar{y}_j - \bar{y}_0) = \frac{1}{2}, \quad 1 \leq i \leq j \leq k$$

此外, 滿足下式

$$P(\max\{P_j^*, j=1, \dots, k\} \geq t_{k,v,\rho}^\alpha) = \alpha$$

的 $t_{k,v,\rho}^\alpha$ 可參閱 Hochberg 和 Tamhane(1987)一書之附表 4(第 383 頁至第 390 頁)。

值得一提的是 Ruberg(1989)的方法是單階多重檢定方法。令 $H = \{H_{0j}, 1 \leq j \leq k\}$, 其中 H_{0j} 如(2.1)所示。則 H 為一封閉的虛無假說族(closed family of hypotheses), 意即 $H_{0i} \in H$ 且 $H_{0j} \in H$, 則 $H_{0i} \cap H_{0j} \in H$ 。根據 Marcus et al.(1986)的結果, 可執行封閉降階多重比較, 亦即每一階檢定的顯著水準為 α , 則此一多重比較之聯合顯著水準為 α 。所以 Tamhane et al.(1996)為提高檢定力, 建議利用封閉降階多重檢定方法鑑別 MED。首先計算檢定統計

量，並且將其由小到大排序：

$$T_{(1)} \leq T_{(2)} \leq \dots \leq T_{(k)}。$$

令 $H_{0(1)}, H_{0(2)}, \dots, H_{0(k)}$ 分別為其對應之虛無假說，首先定義 $k_1=k$ 為需要檢定的假說個數， $t_{k_1, v, \rho}^{\alpha}$ 是 $\max(T_1, T_2, \dots, T_{k_1})$ 分布之上 α 百分位數 (upper α -percentile)，其中 T_1, T_2, \dots, T_{k_1} 服從自由度為 v 的 t 分配，且具有相同的相關係數 ρ 。比較 $T_{(k_1)}$ 和 $t_{k_1, v, \rho}^{\alpha}$ ，若 $T_{(k_1)} \geq t_{k_1, v, \rho}^{\alpha}$ ，並且 $H_{0(k_1)} = H_{0m}$ ，則拒絕 H_{0j} ， $j=m, m+1, \dots, k_1$ ；接著，令檢定的假說個數為 $k_2=m-1$ ，利用類似方法繼續檢定。一般而言，在第 i 步令 k_i 為仍需檢定的假說個數，將檢定統計量排序： $T_{(1)} \leq T_{(2)} \leq \dots \leq T_{(k_i)}$ ，與其對應的虛無假說為 $H_{0(1)}, H_{0(2)}, \dots, H_{0(k_i)}$ ，比較 $T_{(k_i)}$ 與 $t_{k_i, v, \rho}^{\alpha}$ ，若 $T_{(k_i)} \geq t_{k_i, v, \rho}^{\alpha}$ ，則拒絕 $H_{0(k_i)}$ 及所有隱含的假設，進入下一步；否則停止檢定。當檢定停止時，則所對應到被拒絕的虛無假說最小指標即為 MED 的估計值。此外，Marcus et al.(1986)提及封閉降階多重檢定不但可以維持聯合顯著水準 α ，更可以嚴格控制 (strongly control) 族誤差率 (familywise error rate, FWE):

$$FWE = P\{\text{至少拒絕一個真的 } H_{0j}\}。$$

在多重檢定中，鑑別之 \hat{MED} 若低於真正的 MED，即為此一族誤差率的來源。

若實際資料無法配適常態分配,Chen(1999)建議採用無母數檢定方法鑑別 MED。令比較第 j 組劑量水準 ($1 \leq j \leq k$) 與合併前 j 組之劑量水準 (包括零劑量) 的雙樣本 Mann-Whitney(1947) 統計量為

$$NH_j = \sum_{s=0}^{j-1} \sum_{u=1}^{n_j} \sum_{v=1}^{n_s} I(y_{ju} - y_{sv}), \quad j=1,2, \dots, k$$

其中

$$I(a) = \begin{cases} 1 & a > 0 \\ 0 & \text{其他} \end{cases}$$

則與 Helmert 對比類同的檢定統計量為

$$NH_j^* = [NH_j - E(NH_j)] / \sqrt{\text{Var}(NH_j)},$$

其中

$$E(NH_j) = jn^2 / 2$$

$$\text{Var}(NH_j) = jn^2 [(j+1)n + 1] / 12,$$

根據 Terpstra(1952) 和映射定理 (Projection Theorem, 參閱 Hajek (1968)); 隨機向量 (NH_1^*, \dots, NH_k^*) 之極限分配是平均向量為 $\tilde{0}$, 共變異矩陣為單位矩陣 I_k 的聯合常態分配。

若

$$P(\max\{NH_j^*, j=1, \dots, k\} \geq a) \approx \alpha,$$

則 $a=z(\alpha(k))$, 其中 $\alpha(k)=1-(1-\alpha)^{1/k}$, $z(\alpha(k))$ 為標準常態分配的上 α 百分位。

令比較第 j 組劑量水準 ($1 \leq j \leq k$) 與零劑量的雙樣本 Mann-Whitney 統計量為

$$NP_j = \sum_{u=1}^{n_j} \sum_{v=1}^{n_0} I(y_{ju} - y_{0v}), \quad j=1, 2, \dots, k$$

則與成對對比類同的檢定統計量為

$$NP_j^* = [NP_j - E(NP_j)] / \sqrt{\text{Var}(NP_j)}, \quad j=1, \dots, k$$

其中

$$E(NP_j) = n^2 / 2$$

$$\text{Var}(NP_j) = n^2(2n+1)/12。$$

此外, 隨機向量 (NP_1^*, \dots, NP_k^*) 之極限分配則是平均向量為 $\tilde{0}$, 共變異矩陣為

$$\frac{1}{2}I_k + \frac{1}{2}J_k,$$

的聯合常態分配, 其中 J_k 是每個元素皆為 1 之 k 維矩陣。此外滿足

$$P(\max\{NP_j^*, j=1, \dots, k\} \geq z_{k,\rho}^\alpha) \approx \alpha$$

的 $z_{k,\rho}^\alpha$ 可參閱 Hochberg 和 Tamhane(1987)一書之附表 2(第 381

頁)。最後利用 Tamhane et al.(1996)降階多重檢定方法鑑別 MED,但其中所使用的檢定統計量為 NH_j^* 和 NP_j^* 。

Cheung 和 Holland(1991,1994)分別應用單階和降階多重比較方法就多群資料聯合鑑別各群優於對照組的處理組。首先在第 i 群資料下,將所求出之檢定統計量由小到大排序,

$$T_{i(1)} \leq T_{i(2)} \leq \dots \leq T_{i(k)}, i=1, \dots, g,$$

令 N 為正整數,定義集合

$$E_N = \{1, 2, \dots, N\}$$

且 $E_0 = \Phi$ 。此外,令

$$A(Q) = \{\rho_{i(j_1, j_2)}, 1 \leq j_1 \leq j_2 \leq k, j_1, j_2 \in q_i, 1 \leq i \leq g\},$$

其中

$$Q = (q_1, \dots, q_g),$$

q_i 為各群資料中尚未被檢定優於該群對照組之處理組個數, $\rho_{i(j_1, j_2)}$ 為第 i 群資料下,第 j_1 及第 j_2 個處理組的相關係數。

再令

$$T_\Lambda = \{T_{ij}, 1 \leq i \leq g, j \in E_{q_i}\}$$

$$T_\Psi = \{T_{ij}, 1 \leq i \leq g, j \in E_{q_i}^c\},$$

其中, $E_{q_i}^c$ 是 E_{q_i} 之補集合,亦及第 i 群中已被檢定優於對照組之處理組所成的集合。

例如在 $g=4, k=3$ 的情況下, 第一部時, $Q=(3,3,3,3)$, 假設 T_{22} 為 T_{Λ} 中的最大值, 且 $t(\alpha, A(Q), \nu)$ 為其所相對應之臨界值, 其中 α 與 ν 分別代表顯著水準及自由度。若 $T_{22} > t(\alpha, A(Q), \nu)$, 則拒絕相對應之虛無假說, 暫時宣稱第二群資料中, 優於對照組的處理組為第二組, 此時 $Q=(3,2,3,3)$, T_{Λ}, T_{Ψ} 等集合則重新定義, 因為 $q_2 = 2$, 且 $E_{q_2} = \{1,3\}$, 因此 $T_{\Psi} = \{T_{22}\}$ 。

接著假設 T_{31} 為更新後之 T_{Λ} 中的最大值, 若 $T_{31} > t(\alpha, A(Q), \nu)$, 則拒絕相對應之虛無假說, 宣稱第三群資料中, 優於對照組的處理組為第一組, 則 $Q=\{3,2,2,3\}$, 因為 $q_2 = 2, q_3 = 2$, $T_{\Psi} = \{T_{22}, T_{31}\}$ 。按上述相同步驟繼續檢定, 直到接受該檢定統計量所對應之虛無假說或所有檢定統計量皆被檢定完畢為止。可知上述檢定為降階多重檢定, 但其步驟是每次刪除一個處理組後, 再行檢定。

將上述方法以一般化表示, 假設 T_{ij} 為 T_{Λ} 中的最大值, H_{0m} 及 $t(\alpha, A(Q), \nu)$ 分別為其相對應之虛無假說和臨界值, 若 $T_{ij} > t(\alpha, A(Q), \nu)$, 則拒絕 H_{0m} , 暫時宣稱第 i 群資料中, 優於對照組的處理組為第 j 組, 並且將 Q, T_{Λ}, T_{Ψ} 等集合重新定義, 接著進入下一步, 否則接受 T_{Λ} 所對應之所有虛無假說, 亦即所有在 T_{Ψ} 中的處理組皆被宣稱為優於該群對照組之處理組。

第三章

統計方法

過去的文獻探討的是一群資料的 MED 之鑑別,但在一般臨床試驗或動物實驗中,經常有 $g(>1)$ 群資料需聯合鑑別其 MED。若每一群資料中有一個對照組和 k 個處理劑量水準,令 y_{ijm} 為第 i 群資料之下,第 j 個處理組中的第 m 個觀察值, $i=1, \dots, g$; $j=0, 1, \dots, k$; $m=1, \dots, n$ 。此處 $j=0$ 為對照組,其餘 k 組為處理組。

假設配適的模式為

$$y_{ijm} = \mu_{ij} + \varepsilon_{ijm}$$

其中 μ_{i0} 代表第 i 群 ($1 \leq i \leq g$) 中對照組的效應, μ_{ij} ($1 \leq j \leq k$) 為第 i 群中其餘 k 個處理組的效應, ε_{ijm} 則是獨立的服從累積分配函數為 $F(x)$ 的隨機變數,此時 $F(x)$ 滿足 $F(0)=1/2$ 。

本章分別提出在常態母體分配假設下的母數方法及在非常態母體分配下的無母數方法,利用封閉降階多重檢定方法聯合鑑別多群資料之 $MED(i)$, $i=1, \dots, g$, 其中

$$MED(i) = \min\{j: \mu_{ij} > \mu_{i0}\}, \quad i=1, 2, \dots, g$$

3.1 母數方法

假設 g 群獨立資料之分配為常態分配,其個別之平均數為 μ_{ij} , $i=1, \dots, g$, $j=0, 1, \dots, k$, 但具共同之變異數 σ^2 。首先計算出每個格子的樣本平均數(sample mean)

$$\bar{y}_{ij}, i=1, \dots, g, j=0, 1, \dots, k.$$

接著求出綜合樣本變異數(pooled sample variance),其自由度為 $v=g(k+1)(n-1)$,

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{i=1}^g \sum_{j=0}^k \sum_{m=1}^n (y_{ijm} - \bar{y}_{ij})^2}{v}$$

因為多群資料下 MED 之鑑別可視為下述虛無假說之檢定:

$$H_{0ijj} : \mu_{i0} = \mu_{i1} = \dots = \mu_{ij}, i=1, \dots, g.$$

若考慮成對對比,則其檢定統計量為

$$P_{ij}^* = \frac{(\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{i0})}{\sqrt{\frac{2\hat{\sigma}^2}{n}}} \quad i=1, \dots, g, j=1, \dots, k.$$

但是多群資料中的隨機向量 $(P_{11}^*, \dots, P_{1k}^*, \dots, P_{g1}^*, \dots, P_{gk}^*)$ 之相關係數矩陣較為複雜。例如： $g=2, k=2$ 的情形下,其相關係數矩陣為

$$\begin{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0.5 \\ 0.5 & 1 \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} 1 & 0.5 \\ 0.5 & 1 \end{bmatrix} \end{bmatrix}.$$

為方便起見,取非對角線上元素之平均值,得到

$$\bar{\rho} = \begin{bmatrix} 1 & 0.17 & 0.17 & 0.17 \\ 0.17 & 1 & 0.17 & 0.17 \\ 0.17 & 0.17 & 1 & 0.17 \\ 0.17 & 0.17 & 0.17 & 1 \end{bmatrix} \circ$$

因此隨機向量 $(P_{11}^*, \dots, P_{1k}^*, \dots, P_{g1}^*, \dots, P_{gk}^*)$ 之分配可由自由度為 v , 相關係數矩陣為 $\bar{\rho}$ 的聯合 t 分配, 其中滿足

$$P(\max\{P_{ij}^*, i=1, \dots, g, j=1, \dots, k\} \geq t_{gk, v, \bar{\rho}}^\alpha) \approx \alpha$$

的 $t_{gk, v, \bar{\rho}}^\alpha$ 可由 Hochberg 和 Tamhane(1987)一書之附表 4 查知。

多群資料中的 Helmert 對比為,

$$H_{ij} = \sum_{q=0}^k h_{ijq} \bar{y}_{iq}$$

其中, $i=1, \dots, g$,

$$\begin{aligned} h_{ijq} &= -1 & q < j \\ &= j & q = j \\ &= 0 & q > j \end{aligned}$$

檢定統計量為

$$H_{ij}^* = \frac{H_{ij}}{\sqrt{\frac{h_{ij} h_{ij} \hat{\sigma}^2}{n}}} \quad i=1, \dots, g, j=1, \dots, k.$$

則隨機向量 $(H_{11}^*, \dots, H_{1k}^*, \dots, H_{g1}^*, \dots, H_{gk}^*)$ 之分配是自由度為 n , 互不相

關的聯合 t 分配,其中滿足

$$P(\max\{H_{ij}^*, i=1, \dots, g, j=1, \dots, k\} \geq t_{gk, v}^\alpha) = \alpha$$

的 $t_{gk, v}^\alpha$ 可查閱 Hochberg 和 Tamhane(1987)一書之附表 6 查知。

3.2 無母數方法

令比較第 j 組劑量水準 ($1 \leq j \leq k$) 與合併前 j 組之劑量水準 (包括零劑量) 的雙樣本 Mann-Whitney 統計量為

$$NH_{ij} = \sum_{s=0}^{i-1} \sum_{u=1}^n \sum_{v=1}^n I(y_{iju} - y_{isv}), \quad i=1, \dots, g, \quad j=1, 2, \dots, k。$$

再令檢定統計量為

$$NH_{ij}^* = [NH_{ij} - E(NH_{ij})] / \sqrt{\text{Var}(NH_{ij})}, \quad i=1, 2, \dots, g, \quad j=1, \dots, k,$$

其中

$$E(NH_{ij}) = jn^2 / 2$$

$$\text{Var}(NH_{ij}) = jn^2 [(j+1)n + 1] / 12$$

則隨機向量 $(NH_{11}^*, \dots, NH_{1k}^*, \dots, NH_{g1}^*, \dots, NH_{gk}^*)$ 之極限分配是平均向量為 $\tilde{0}$, 共變異矩陣為單位矩陣 I_{gk} 的聯合常態分配。若

$$P(\max\{NH_{ij}^*, i=1, \dots, g, j=1, \dots, k\} \geq a) \approx \alpha$$

則 $a = z(\alpha(gk))$, 其中 $\alpha(gk) = 1 - (1 - \alpha)^{1/gk}$, 此處亦可將 a 記作 $t_{gk, \infty}^{0.05}$ 。

令比較第 j 組劑量水準 ($1 \leq j \leq k$) 與零劑量水準的雙樣本

Mann-Whitney 統計量為

$$NP_{ij} = \sum_{u=1}^n \sum_{v=1}^n I(y_{iju} - y_{i0v}), i=1, \dots, g, j=1, 2, \dots, k$$

再令檢定統計量

$$NP_{ij}^* = [NP_{ij} - E(NP_{ij})] / \sqrt{\text{Var}(NP_{ij})}, i=1, 2, \dots, g, j=1, \dots, k。$$

其中

$$E(NP_{ij}) = n^2 / 2$$

$$\text{Var}(NP_{ij}) = n^2(2n+1)/12。$$

則隨機向量 $(NP_{11}^*, \dots, NP_{1k}^*, \dots, NP_{g1}^*, \dots, NP_{gk}^*)$ 之極限分配是平均向量為 $\vec{0}$, 相關係數為 $\bar{\rho}$ 的聯合常態分配, 其中滿足

$$P(\max\{NP_{ij}^*, i=1, \dots, g, j=1, \dots, k\} \geq t_{gk, \infty, \bar{\rho}}^\alpha) \approx \alpha$$

的 $t_{gk, \infty, \bar{\rho}}^\alpha$ 可參閱 Hochberg 和 Tamhane(1987)一書之附表 4。

3.3 降階多重檢定方法

利用降階封閉檢定方法聯合鑑別各群資料之最低有效劑量, 首先令 $k_1 = gk$ 為需要檢定的假說個數。先將檢定統計量 T_{ij} 自小至大加以排序如下:

$$T_{(1)} \leq T_{(2)} \leq \dots \leq T_{(k_1)}。$$

若 $H_{0(k_1)}$ 及 $t_{k_1, v, \rho}^\alpha$ 分別為對應於 $T_{(k_1)}$ 之虛無假說及臨界值。令

$$(d(k_1), r(d(k_1))) \quad 1 \leq d(k_1) \leq g, 1 \leq r(d(k_1)) \leq k$$

為 $T_{(k_1)}$ 的反秩 (anti-rank), 亦即 $T_{(k_1)} = T_{d(k_1)r(d(k_1))}$ 若 $T_{(k_1)} \geq t_{k_1, v, \rho}^\alpha$, 則拒絕

$H_{0d_1(k_1)j}, j=r(d(k_1)), \dots, k$ 。此時宣稱第 $d(k_1)$ 群中第 $r(d(k_1))$ 個劑量水準可能為該群之 MED, 並且刪除 $T_{d(k_1)j}, j=r(d(k_1)), \dots, k$ 等檢定統計量。然後進入下一步, 令

$$k_2 = k_1 - (k - r(d(k_1)) + 1)$$

並將剩餘之檢定統計量按照上述方法繼續檢定。

一般而言, 在第 i 步時, 令 k_i 為仍需檢定的假說個數, 將檢定統計量排序: $T_{(1)} \leq T_{(2)} \leq \dots \leq T_{(k_i)}$, 與其對應的虛無假說為 $H_{0(1)}, H_{0(2)}, \dots, H_{0(k_i)}$, 比較 $T_{(k_i)}$ 與 $t_{k_i, v, \rho}^\alpha$, 若 $T_{(k_i)} \geq t_{k_i, v, \rho}^\alpha$, 則拒絕 $H_{0(k_i)}$ 及該群所有隱含的假設, 進入下一步; 否則停止檢定。當檢定停止時, 則所對應到被拒絕的虛無假說最小指標即為該群 MED 的估計值。例如, 若在第 $i+1$ 步停止檢定, 則鑑別之 MED 為 $\hat{MED}(i) = r(i), i = 1, \dots, g$ 。

第四章

應用分析

在此引用 Hung,Chi 和 Lipicky(1994)論文中實例的相關統計量，模擬生成一筆資料,並且加以分析，藉以說明本文所提方法之應用。此例中研究二種抗高血壓藥 (anti-hypertensive agents)：quinapril(QNPL)及 hydrochlorothiazide (HCTZ)，在不同劑量組合下，對於舒張壓(diastolic blood pressure)的降壓效果。Hung,Chi 和 Lipicky 論文中的統計量展示於表 1。

此例的變異數 s^2 之估計值為 74，並且樣本總數為 374。本文亦考慮常態母體之變異數為 74。然為簡便計，本文考慮平衡設計(balanced design)，並且各處理組合之下的實驗單位數為 20，所以，樣本總數為 320,自由度為

$$v=4*4*(20-1)=304$$

首先，根據模擬生成的 320 個觀測值，計算出各格子的樣本平均數及變異數估計值。值得一提的是，所得標準差 $s=8.87$ ，與此例原有標準差估計值($\sqrt{74}=8.60$)相近。將 HCTZ 的四個劑量視為四群,則第一行(即 QNPL 為 0.0)中的四個格子(分別以

(1,0),(2,0),(3,0),(4,0)表示)就是零劑量對照組。然後，分別計算成對對比及 Helmert 對比所需的 12 個檢定統計量。再根據這 12 個檢定統計量與其相對應的臨界值 ($\alpha=0.05$)比較，即可求得各群 MED 之聯合鑑別結果。

4.1 母數方法

A.成對對比：

在此例中 $g=4, k=3$;因此相關係數矩陣 $\bar{\rho}$ 為一 12×12 的方陣，經簡化後，對角線上元素為 1,其餘非對角線部分為 0. 1,並以 $t(m)$

代替 $t_{m,304,0.1}^{0.05}$ 。以下是成對對比之檢定統計量及其臨界值：

$$P_{23}^* = 3.81 \quad t(12): 2.62$$

$$P_{21}^* = 3.63 \quad t(11): 2.59$$

$$P_{22}^* = 3.23 \quad t(10): 2.56$$

$$P_{33}^* = 3.20 \quad t(9): 2.52$$

$$P_{13}^* = 3.18 \quad t(8): 2.48$$

$$P_{11}^* = 2.51 \quad t(7): 2.43$$

$$P_{12}^* = 2.31 \quad t(6): 2.38$$

$$P_{42}^* = 1.47 \quad t(5): 2.31$$

$$P_{31}^* = 1.27 \quad t(4): 2.23$$

$$P_{43}^* = 1.17 \quad t(3) = 2.12$$

$$P_{32}^* = -0.57 \quad t(2) = 1.95$$

$$P_{41}^* = -0.69 \quad t(1) = 1.65$$

因為 $P_{23}^* = 3.81 > t(12) = 2.62$ 所以暫時宣稱第二群中第三個非零劑量水準為 MED，刪除 P_{23}^* 之後進入下一步；

因為 $P_{21}^* = 3.63 > t(11) = 2.59$ ，所以宣稱第二群中第一個非零劑量水準為 MED，並且刪除 P_{21}^* 及 P_{22}^* 之後，進入下一步；

因為 $P_{33}^* = 3.20 > t(9) = 2.52$ ，所以暫時宣稱第三群中第三個非零劑量水準為 MED，刪除 P_{33}^* 之後進入下一步；

因為 $P_{13}^* = 3.15 > t(8) = 2.48$ ，所以暫時宣稱第一群中第三個非零劑量水準為 MED，刪除 P_{13}^* 之後進入下一步；

因為 $P_{11}^* = 2.51 > t(7) = 2.43$ ，所以宣稱第一群中第一個非零劑量水準為 MED，刪除 P_{11}^* 及 P_{12}^* 之後，進入下一步；

因為 $P_{42}^* = 1.47 < t(5) = 2.31$ ，所以停止檢定。

至此檢定結束，得到如下結果：

$M\hat{E}D(1) = 1$ 即第一群第一個非零劑量水準為 MED。

也就是當 HCTZ=0 時，QNPL 之 $M\hat{E}D = 2.5$ 。

$M\hat{E}D(2) = 1$ 即第二群第一個非零劑量水準為 MED。

也就是當 HCTZ=6.25 時，QNPL 之 $M\hat{E}D = 2.5$ 。

$M\hat{E}D(3)=3$ 即第三群第三個非零劑量水準為 MED。

也就是當 HCTZ=12.5 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=40$ 。

$M\hat{E}D(4)>3$ 即第四群之 MED 大於表 1. 所提供的劑量水準;

亦即當 HCTZ=25.0 時, QNPL 之 $M\hat{E}D>40$ 。

B.Helmert 對比:

在此亦將 $t_{m,304}^{0.05}$ 記做 $t(m)$ 。所得 Helmert 對比及其臨界值如下:

$$H_{33}^* = 3.64 \quad t(12): 2.63$$

$$H_{21}^* = 3.63 \quad t(11): 2.60$$

$$H_{11}^* = 2.51 \quad t(10): 2.57$$

$$H_{42}^* = 2.09 \quad t(9): 2.53$$

$$H_{13}^* = 1.93 \quad t(8): 2.49$$

$$H_{23}^* = 1.86 \quad t(7): 2.44$$

$$H_{22}^* = 1.64 \quad t(6): 2.39$$

$$H_{31}^* = 1.27 \quad t(5): 2.32$$

$$H_{12}^* = 1.21 \quad t(4): 2.23$$

$$H_{43}^* = 1.12 \quad t(3): 2.12$$

$$H_{41}^* = -0.68 \quad t(2): 1.95$$

$$H_{32}^* = -1.39 \quad t(1): 1.65$$

發現結果與成對對比完全相同，因此，由上述結果可知，不論是成對對比或 Helmert 對比，皆指出一樣的結果：即第一群，第二群其鑑別出的最低有效劑量都是第二個劑量水準；第三群的第四個劑量水準則為其鑑別出的最低有效劑量；而第四群無法鑑別出其最低有效劑量。此外，由表 1.亦可看出在未使用 HCTZ 舒張壓的平均降度隨著 QNPL 劑量增高而遞增，且在未使用 QNPL 下，HCTZ 亦有相同之結果，但在兩種藥物混合使用的情況下，其交互作用並不顯著。在 HCTZ=25，QNPL 的劑量遞增下之情況下，舒張壓之平均降度並無明顯增加，這也與 MED 鑑別的結果一致。

4.2 無母數方法

A.成對對比：

類同成對對比之 Mann-Whitney 統計量與所需 $\alpha = 0.05$ 臨界

值 $z(m) = t_{m,\infty,0.1}^{0.05}$ 如下：

$$NP_{21}^* = 3.60 \quad z(12): 2.62$$

$$NP_{23}^* = 3.49 \quad z(11): 2.59$$

$$NP_{22}^* = 3.49 \quad z(10): 2.56$$

$$NP_{33}^* = 3.14 \quad z(9): 2.52$$

$$NP_{13}^* = 2.54 \quad z(8): 2.48$$

$$NP_{11}^* = 2.25 \quad z(7): 2.43$$

$$NP_{12}^* = 1.92 \quad z(6): 2.38$$

$$NP_{31}^* = 1.22 \quad z(5): 2.31$$

$$NP_{43}^* = 1.11 \quad z(4): 2.23$$

$$NP_{42}^* = 0.95 \quad z(3): 2.12$$

$$NP_{32}^* = -0.48 \quad z(2): 1.95$$

$$NP_{41}^* = -0.73 \quad z(1): 1.65$$

按照第三章的檢定方法,得到如下之結果:

$M\hat{E}D(1)=3$ 即第一群第三個非零劑量水準為 MED。

也就是當 $HCTZ=0$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=40$ 。

$M\hat{E}D(2)=1$ 即第二群第一個非零劑量水準為 MED。

也就是當 $HCTZ=6.25$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=2.5$ 。

$M\hat{E}D(3)=3$ 即第三群第三個非零劑量水準為 MED。

也就是當 $HCTZ=12.5$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=40$ 。

$M\hat{E}D(4)>3$ 即第四群 MED 大於表 1.所提供的劑量水準。

也就是當 $HCTZ=25.0$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D>40$ 。

B.Helmert 對比：

類同 Helmert 對比之 Mann-Whitney 統計量及所需臨界值

$z(m) = t_{m,\infty}^{0.05}$, 分別表示如下：

$$NH_{21}^* = 3.60 \quad z(12): 2.63$$

$$NH_{33}^* = 3.39 \quad z(11): 2.60$$

$$NH_{11}^* = 2.25 \quad z(10): 2.57$$

$$NH_{13}^* = 1.82 \quad z(9): 2.53$$

$$NH_{23}^* = 1.79 \quad z(8): 2.49$$

$$NH_{22}^* = 1.63 \quad z(7): 2.44$$

$$NH_{42}^* = 1.52 \quad z(6): 2.39$$

$$NH_{31}^* = 1.22 \quad z(5): 2.32$$

$$NH_{43}^* = 1.14 \quad z(4): 2.23$$

$$NH_{12}^* = 1.03 \quad z(3): 2.12$$

$$NH_{41}^* = -0.73 \quad z(2): 1.95$$

$$NH_{32}^* = -1.39 \quad z(1): 1.65$$

按照第三章的檢定方法,得到如下之結果:

$M\hat{E}D(1) > 3$ 即第一群 MED 大於表 1.所提供的劑量水準。

也就是當 HCTZ=0 時, QNPL 之 $M\hat{E}D > 40$ 。

$M\hat{E}D(2) = 1$ 即第二群第一個非零劑量水準為 MED。

也就是當 $HCTZ=6.25$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=2.5$ 。

$M\hat{E}D(3)=3$ 即第三群第三個非零劑量水準為 MED。

也就是當 $HCTZ=12.5$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D=40$ 。

$M\hat{E}D(4)>3$ 即第四群 MED 大於表 1. 所提供的劑量水準。

也就是當 $HCTZ=25.0$ 時, QNPL 之 $M\hat{E}D>40$ 。

因為此組資料服從常態分配, 不論是類同成對對比或是類同 Helmert 對比之無母數方法, 其鑑別結果皆不理想。當 $HCTZ=0$ 時, 鑑別結果為 QNPL 之 MED 為 40 或大於 40, 但是, 當 $HCTZ=6.25$ 時, QNPL 之 MED 卻為 2.5。在無顯著交互作用之下, 此一鑑別結果明顯有矛盾之處。

第五章

模擬研究

5.1 模擬方法

本文利用蒙地卡羅(Monte Carlo)方法模擬本文第三章聯合鑑別 MED 的降階多重檢定之檢定力(power)和族誤差率(FWE)。

在此模擬中,考慮 $g=2$ 和 4 , $k=3$, $n=10$ 。此外考慮三種資料的分配:亦即常態分配 $N(0,3)$,尺度參數為 3 的指數分配 $\text{Exp}(3)$,及混合常態分配(mixture normal): $0.9N(0,1)+0.1N(0,25)$ 。此時有 10%資料服從 $N(0,25)$,其他 90%資料服從 $N(0,1)$ 。模擬過程中的均勻分配,常態分配及指數分配,分別利用 FORTRAN 程式語言

IMSL 副程式庫中的 RNUN,RNNOR 及 RNEXP 生成。

處理效應由常態母體均數 μ_{ij} 代表,或是由指數分配的位置參數 μ_{ij} 代表,並且可能之 μ_{ij} 值為 1,2 或 3。在此模擬中考慮這些處理效應的可能組合。此外,此一模擬研究在上述各種條件下之重複次數為 10000 次。最後計算各種多重檢定方法的正確鑑別相對次數及過低鑑別 MED 之相對次數,藉以估計其檢定力和族

誤差率。估計之檢定力和族誤差率展示於表 2 至表 5。

5.2 模擬結果

常態母體分配下,母數方法之檢定力比無母數方法的檢定力高。而成對對比只有在第一組劑量水準為最低有效劑量時,其檢定力比 Helmert 對比高;其餘皆低於 Helmert 對比。另一方面,混合常態分配屬於厚尾分配,因此母數方法所得之檢定力比在無母數方法下所得之檢定力低。

此外,母數方法所得之族誤差率也比無母數方法所得之族誤差率高,亦即在無母數方法之族誤差率表現相對的保守。這也許是無母數方法所採用者皆為近似之臨界值。即便如此,無母數檢定方法亦能合理的保持名目水準 $\alpha=0.05$ 。

就整體而言,若包含(0,1,2,3)這組劑量水準,則其檢定力明顯偏低;主要是因為最低有效劑量相較於零劑量組差別不大,可能會錯誤地鑑別 MED 為零劑量組。但不論是 $N(0,3)$; $Exp(3)$ 或是混合常態分配所生成之模擬觀測值,即便是檢定力互有高低,但是在母體分配下的檢定力仍與無母數分配情況下表現相近。

表 1.藥物 QNPL 和 HCTZ 不同劑量組合下隻舒張壓，平均降度
(mmHg)

QNPL \ HCTZ	0	2.5	10	40
0	2.2	6.7	7.3	10.3
6.25	5.9	8.9	10.3	11.7
12.5	7.2	9.4	8.2	14.9
25	11.4	11.6	14.7	14.3

表 2.利用母數方法在 $g=2$ 時的模擬結果

a.常態分配 $N(0,3)$

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9647		0.9464	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.8621	0.0509	0.9236	0.0572
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.8258	0.0492	0.9302	0.0515
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.1132		0.0937	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.4112	0.0450	0.5938	0.0457
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8840	0.0533	0.8971	0.0529
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.8619	0.0486	0.8876	0.0524
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.5458	0.0506	0.7090	0.0506
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.1779	0.0349	0.1720	0.0307
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.8358	0.0533	0.9242	0.0536
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.5933	0.0477	0.7362	0.0483
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.2239	0.0299	0.2122	0.0280
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.3304		0.3045	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.6459	0.0537	0.7516	0.0507
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.1643	0.0287	0.1808	0.0255

b.混和常態分配

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9063		0.8753	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.7892	0.0505	0.8746	0.0509
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.7483	0.0498	0.8770	0.0509
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.1180		0.1018	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.4070	0.0447	0.5506	0.0432
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8192	0.0495	0.8416	0.0479
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.7949	0.0479	0.8286	0.0500
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.5206	0.0474	0.6638	0.0472
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.1777	0.0351	0.1716	0.0337
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.7662	0.0500	0.8758	0.0500
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.5577	0.0478	0.6865	0.0469
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.2204	0.0294	0.2096	0.0278
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.3311		0.2984	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.6105	0.0465	0.6972	0.0422
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.1714	0.0287	0.1834	0.0256

c.指數分配 exp(3)

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9459		0.9206	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.8402	0.0490	0.9201	0.0492
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.8062	0.0497	0.9190	0.0606
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.1201		0.1047	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.4406	0.0440	0.6024	0.0424
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8605	0.0523	0.8793	0.0507
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.8405	0.0487	0.8695	0.0556
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.5684	0.0456	0.7105	0.0521
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.1840	0.0335	0.1767	0.0389
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.8221	0.0484	0.9173	0.0552
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.6037	0.0465	0.7408	0.0457
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.2303	0.0303	0.2194	0.0286
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.3468		0.3182	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.6551	0.0488	0.7595	0.0449
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.1760	0.0297	0.1901	0.0268

表 3.利用無母數方法在 $g=2$ 時的模擬結果

a.常態分配 $N(0,3)$

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9247		0.8676	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.7686	0.0410	0.9041	0.0416
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.6903	0.0328	0.9158	0.0384
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0775		0.0554	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.2871	0.0344	0.4818	0.0342
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8081	0.0518	0.8276	0.0495
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.7752	0.0381	0.8130	0.0397
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.3997	0.0349	0.6327	0.0358
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.1313	0.0238	0.1257	0.0231
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.7148	0.0395	0.9039	0.0410
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.4715	0.0373	0.6588	0.0381
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.1710	0.0244	0.1604	0.0218
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.2907		0.2318	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.5342	0.0497	0.6508	0.0437
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.1094	0.0233	0.1252	0.0192

b.混合常態分配

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9497		0.9398	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.8659	0.0440	0.9507	0.0448
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.8255	0.0361	0.9573	0.0423
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.4967		0.4886	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.7183	0.0425	0.9114	0.0441
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8794	0.0519	0.8945	0.0510
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.8745	0.0416	0.8901	0.0443
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.7461	0.0409	0.9256	0.0429
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.4704	0.0334	0.4825	0.0374
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.8407	0.0418	0.9534	0.0430
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.7892	0.0436	0.9294	0.0444
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.5223	0.0411	0.5360	0.0413
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.6953		0.6846	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.8160	0.0504	0.8839	0.0495
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.4823	0.0411	0.5289	0.0410

C.指數分配 exp(3)

參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9174		0.8848	
(0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.8039	0.0430	0.9384	0.0443
(0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.7565	0.0326	0.9560	0.0396
(0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.2519		0.2222	
(0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.5108	0.0391	0.7735	0.0416
(0 0 3 3) (0 3 3 3)	0.8273	0.0514	0.8576	0.0503
(0 0 0 3) (0 3 3 3)	0.8117	0.0395	0.8494	0.0436
(0 0 0 3) (0 0 2 3)	0.5819	0.0372	0.8441	0.0417
(0 0 0 3) (0 1 2 3)	0.2755	0.0271	0.2803	0.0322
(0 0 0 3) (0 0 3 3)	0.7746	0.0399	0.9449	0.0432
(0 0 3 3) (0 0 2 3)	0.6423	0.0406	0.8574	0.0428
(0 0 3 3) (0 1 2 3)	0.3303	0.0319	0.3339	0.0319
(0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.4996		0.4648	
(0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.6908	0.0498	0.8097	0.0467
(0 0 2 3) (0 1 2 3)	0.2723	0.0318	0.3097	0.0309

表 4.利用母數方法在 $g=4$ 時的模擬結果

a.常態分配 $N(0,3)$ 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9334		0.9004	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.7392	0.0550	0.8827	0.0564
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.6530	0.0517	0.8924	0.0542
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0086		0.0059	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.1290	0.0458	0.2997	0.0468
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1205	0.0353	0.1370	0.0342
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0926	0.0385	0.1129	0.0374
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0778	0.0436	0.1036	0.0430
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.4742	0.0531	0.6411	0.0511

(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.1436	0.0420	0.1482	0.0404
b.混合常態分配 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.8456		0.8019	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.6314	0.0580	0.7923	0.0582
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.5531	0.0661	0.7946	0.0689
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0090		0.0071	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.1350	0.0490	0.2713	0.0496
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1079	0.0326	0.1208	0.0311
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0849	0.0367	0.1008	0.0361
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0724	0.0433	0.0905	0.0433
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.4140	0.0524	0.6538	0.0527

(0 0 0 3)				
(0 0 3 3)	0.1231	0.0410	0.1245	0.0401
(0 3 3 3)				
(0 1 2 3)				

c.指數分配 exp(3) 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.9051		0.8672	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.7188	0.0545	0.8854	0.0562
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.6433	0.0575	0.8871	0.0709
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0113		0.0076	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.1535	0.0455	0.3178	0.0461
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1226	0.0351	0.1393	0.0331
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1017	0.0393	0.1162	0.0443
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0873	0.0425	0.1051	0.0469
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.4782	0.0519	0.6311	0.0577

(0 0 0 3)	0.1377	0.0412	0.1397	0.0456
(0 0 3 3)				
(0 3 3 3)				
(0 1 2 3)				

表 5.利用無母數方法在 $g=4$ 時的模擬結果

a.常態分配 $N(0,3)$ 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.8597		0.7555	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.5271	0.0420	0.8061	0.0454
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.3679	0.0357	0.8227	0.0434
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0033		0.0011	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.0502	0.0302	0.1701	0.0317
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0644	0.0262	0.0822	0.0250
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0514	0.0259	0.0655	0.0257
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0361	0.0276	0.0601	0.0300

(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.2883	0.0373	0.4855	0.0396
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.0835	0.0284	0.0931	0.0288
b.混合常態分配 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.8456		0.8019	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.6314	0.0580	0.7923	0.0582
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.5531	0.0661	0.7946	0.0689
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0090		0.0071	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.1350	0.0490	0.2713	0.0496
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1079	0.0326	0.1208	0.0311
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0849	0.0367	0.1008	0.0361
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.0724	0.0433	0.0905	0.0433

(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.4140	0.0524	0.6538	0.0527
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.1231	0.0410	0.1245	0.0401

c.指數分配 exp(3) 參數結構	成對對比		Helmert 對比	
	power	FWE	power	FWE
(0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3) (0 3 3 3)	0.8429		0.7834	
(0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3) (0 0 3 3)	0.6144	0.0401	0.9301	0.0444
(0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3) (0 0 0 3)	0.4738	0.0373	0.9414	0.0406
(0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3) (0 1 2 3)	0.0490		0.0374	
(0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3) (0 0 2 3)	0.1950	0.0344	0.5294	0.0393
(0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1816	0.0279	0.2264	0.0288
(0 0 0 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1538	0.0284	0.1984	0.0308
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 1 2 3) (0 0 2 3)	0.1262	0.0312	0.1889	0.0349

(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 0 2 3)	0.4592	0.0381	0.7004	0.0419
(0 0 0 3) (0 0 3 3) (0 3 3 3) (0 1 2 3)	0.1954	0.0308	0.2176	0.0329

參考文獻

- [1]. Ajit C. Tamhane, Yosef Hochberg and Charles W. Dunnett(1996)
 ” Multiple Test Procedures for Dose Finding” Biometrics,Vol.52,21-37
- [2]. Ajit C. Tamhane, Yosef Hochberg(1987) “Multiple Comparison
 Procedures” John Wiley & Sons,381,383-390,399-402
- [3]. H.M. James Hung, George Y.H. Chi and Raymond J.Lipicky (1994)
 “On Some Statistical Methods for Analysis of Combination Drug
 Studies*” Commun. Statist.-Theory Meth, 23(2),361-376
- [4]. Siu Hung Cheung and Burt Holland.(1994) “A Step-Down Procedure for
 Multiple Tests of Treatment Versus Control in Each of Several Groups.”
 Statistics in Medicine,Vol.13,2261-2267
- [5]. Stephen J. Ruberg(1989) “Contrasts for Identifying the Minimum
 Effective Dose” Journal of the American Statistics,Vol.84,816-822
- [6]. Yuh-Ing Chen(1999) “Nonparametric Identification of the Minimum

Effective Dose” Biometrics, Vol.55, 1258-1262