

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

鑑別藥物最低有效劑量之檢定

指導教授：陳玉英 博士

研究生：陳怡君

中華民國九十一年六月



國立中央大學圖書館 碩博士論文授權書

(91年5月最新修正版)

本授權書所授權之論文全文與電子檔，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、光碟、網路或其它各種方法收錄、重製、與發行，或再授權他人以各種方法重製與利用。以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：_____ 陳怡君 _____

論文名稱：_____ 鑑別藥物最低有效劑量之檢定 _____

指導教授姓名：_____ 陳玉英 博士 _____

系所：_____ 統計 _____ 所 博士 碩士班

學號：_____ 89225004 _____

日期：民國 91 年 6 月 19 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

本文探討在一元配置(One-Way Layout)實驗設計中，藥物劑量反應具常態分布情形下鑑別最低有效劑量(Minimum Effective Dose，簡記 MED)之檢定，此處的最低有效劑量為具有療效的最小劑量水準。首先根據樣本均數建構一個對比(Contrast)得到一個新的檢定，並且考慮文獻中既有的統計量，進一步提出整合檢定。上述檢定為封閉降階檢定(Closed Step-Down Test)，因此，皆能嚴格地控制族誤差率(Familywise Error Rate)。為了解這些方法的表現，利用蒙地卡羅(Monte Carlo)方法模擬本文所提檢定方法及文獻中某些方法的檢定力(Power)和偏誤(Bias)。最後分析實例資料，藉以說明所提方法之應用。

目錄

第 1 章	緒論	1
第 2 章	文獻回顧	4
2.1	單階檢定.....	4
2.2	多階檢定.....	7
第 3 章	新的對比檢定	9
第 4 章	整合檢定	15
4.1	P 和 H 對比檢定之整合.....	15
4.1.1	最大化整合.....	15
4.1.2	線性整合.....	17
4.2	H 和 W 對比檢定之整合.....	19
4.2.1	最大化整合.....	19
4.2.2	線性整合.....	21
第 5 章	模擬研究	23
5.1	模擬方法.....	23
5.2	模擬結果.....	24
第 6 章	實例分析	26
第 7 章	結論與未來之研究	33
	參考文獻	34

圖表目錄

表 1：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率	36
表 2：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率	37
表 3：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率	38
表 4：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率	39
表 5：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計檢定力	40
表 6：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計檢定力	41
表 7：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計檢定力	42
表 8：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計檢定力	43
表 9：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計偏誤	44
表 10：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計偏誤	45
表 11：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計偏誤	46
表 12：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計偏誤	47
表 13：混合麻醉劑各劑量水準的平均藥效反應	48
表 14：鑑別之 MED 及其調整的 p 值	48
圖 1：混合麻醉劑各劑量水準的平均藥效反應曲線	49

第 1 章 緒論

在第 和 第 階段 (Phases and) 的醫學臨床實驗，為研究某一種藥物的效應時，經常就數個漸增劑量水準的處理組 (Treatments) 和一個零劑量的對照組 (Control) 進行比較，此時優於對照組的最低有效劑量 (Minimum Effective Dose , 簡記 MED) 之鑑別是一個重要的問題，因為在藥物劑量反應的研究中，此一劑量是具有療效的最小劑量水準。此一最低有效劑量的鑑別，有助於進一步臨床實驗中藥物劑量範圍的決定。

在一元配置 (One-Way Layout) 實驗設計中，假設所得資料配適的模式為

$$X_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij} \quad j = 1, \dots, n_i, \quad i = 0, 1, \dots, k \quad (1.1)$$

其中 μ_0 代表對照組 (零劑量組或服用寬心劑組的效應)， μ_i 代表第 i 個處理劑量組的效應 $i = 1, \dots, k$ ，誤差項 ε_{ij} 則是獨立的服從均數為 0，變異數為 σ^2 之常態分布的隨機變數 (記作 $\varepsilon_{ij} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma^2)$)。此時，劑量反應 X_{i1}, \dots, X_{in_i} ， $i = 0, 1, \dots, k$ ，為 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本，分別抽樣自均數為 μ_i ，變異數為 σ^2 的常態母體，亦即 $N(\mu_i, \sigma^2)$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ 。若常態母體均數愈高代表劑量效應愈佳，則最低有效劑量可以定義為 $MED = \min\{i: \mu_i > \mu_0\}$ 。

針對一元配置下服從常態分布的資料，已有學者提出各種檢定方法用以鑑別 MED。例如：Ruberg (1989) 和 Tamhane 等人 (1996) 根據樣

本均數之各種對比 (Contrasts) , 分別建立單階 (Single-Step) 和多階 (Multiple-Step) 的比較方法 (相關的對比詳述於本文第 2 章) 。因為一般而言多階檢定方法的檢定力高於單階檢定方法 , 並且 $H = \{H_{0i}, i = 1, \dots, k\}$ 具有交集封閉性 , 根據 Marcus 等人 (1976) 的研究結果 , 本文考慮封閉降階 (Closed Step-Down) 檢定方法鑑別 MED , 因為此一封閉降階檢定可以嚴格地控制族誤差率 (Familywise Error Rate) 。

值得一提的是 , 針對一元配置下非常態分布的資料 , Chen (1999) 提出無母數方法鑑別 MED , Chen 和 Jan (2002) 更將此一無母數方法延伸應用於廣義的隨機完整集區設計 (Randomized Complete Block Designs) 下的 MED 鑑別問題。但是無論是母數或無母數方法 , 上述文獻皆發現 , 檢定方法的優劣 , 嚴重的受到 MED 值的影響。為求得一個穩健的檢定以供 MED 的鑑別 , 本文針對一元配置下具常態分布的資料 , 在第 3 章提出一個新的對比檢定。然後 , 視其檢定力表現 , 進一步在第 4 章考慮整合檢定 , 亦即考慮以最大化或線性整合多個檢定統計量。除尋求特定顯著水準之下的棄卻域建立檢定 , 本文也求得多重檢定的調整 p 值 (Wright, 1992) , 藉以了解鑑別 MED 的證據強度。

一般考慮藥物劑量反應 , 皆假設劑量愈高 , 藥效愈佳 , 即母體均數呈順序型態 (Ordered Pattern) (Bartholomew, 1959) :

$$\mu_0 \leq \mu_1 \leq \dots \leq \mu_k$$

但是 , 實務上藥物劑量過高亦可能引起反效果 (Adverse Effect) 以致減

損藥效，因此，本文進一步考慮傘狀型態(Umbrella Pattern)的劑量反應：

$$\mu_0 \leq \dots \leq \mu_p \geq \dots \geq \mu_k$$

此處 p ($p=1, \dots, k$) 稱為傘頂(Mack and Wolf, 1981)。事實上，當 $p=k$ 時，即為順序型態的劑量反應。本文將在各種劑量反應型態之下，模擬研究各種檢定方法的族誤差率、檢定力 (Power) 及鑑別偏誤 (Bias)，相關研究及結果詳述於第 5 章。

本文在第 6 章利用一筆劑量反應研究數據說明本文檢定方法的應用，資料是麻醉劑藥效的研究 (Mager, 1991)。最後，在第 7 章總結，並且提出未來可能的研究。

第 2 章 文獻回顧

本章首先介紹 Ruberg (1989) 為鑑別藥物最低有效劑量 (MED) 所提的單階檢定。然後回顧 Tamhane 等人 (1996) 鑑別 MED 所提出的降階多重檢定。

2.1 單階檢定

在一元配置設計之下，若資料滿足 (1.1) 所述，則樣本均數 \bar{X}_i 服從均數為 μ_i ，變異數為 σ^2/n_i 之常態分布，記作 $\bar{X}_i \stackrel{iid}{\sim} N\left(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n_i}\right)$ ， $i=0,1,\dots,k$ 。

因為母體變異數 σ^2 未知，利用樣本變異數 S^2 估計 σ^2 ，其中 S^2 為 σ^2 不偏估計量， vs^2/σ^2 服從自由度為 $v = \sum_{i=0}^k n_i - (k+1)$ 的卡方分布，並且 S^2 和 \bar{X}_i ， $i=0,1,\dots,k$ ，為獨立之統計量。

Ruberg (1989) 首先考慮使用樣本均數建構各種對比 (Contrasts)，進行 MED 的鑑別，其中根據對照組及前 m 個處理組樣本均數建構的第 i 個對比可以表示成

$$C_{im} = a_{i0}\bar{X}_0 + a_{i1}\bar{X}_1 + \dots + a_{im}\bar{X}_m, 1 \leq i \leq m \leq k, \text{ 其中 } \sum_{j=0}^m a_{ij} = 0$$

選擇不同的 a_{i0}, \dots, a_{im} 值可以獲得下述對比：

(1) 成對對比 (P)：

$$a_{ij} = \begin{cases} -1 & , j=0 \\ 1 & , j=i \\ 0 & , j \neq 0, i \end{cases}$$

(2) Helmert 對比 (H):

$$a_{ij} = \begin{cases} -1 & , j = 0, 1, \dots, i-1 \\ i & , j = i \\ 0 & , j = i+1, \dots, m \end{cases}$$

(3) 階層對比 (S):

$$a_{ij} = \begin{cases} -(m-i+1) & , j = 0, \dots, i-1 \\ i & , j = i, \dots, m \end{cases}$$

(4) Basin 對比 (B):

$$a_{ij} = \begin{cases} -\frac{(m-i+1)(m-i+2)}{2} & , j = 0, \dots, i-1 \\ i(j-i+1) & , j = i, \dots, m \end{cases}$$

因為 $Var(C_{im}) = \sigma^2 \sum_{j=0}^m (a_{ij}^2/n_j)$, 對比檢定統計量為

$$T_i = \frac{\sum_{j=0}^m a_{ij} \bar{X}_j}{s \sqrt{\sum_{j=0}^m \frac{a_{ij}^2}{n_j}}} , 1 \leq i \leq m \leq k \quad (2.1)$$

若 k 個處理組的樣本數相同 , 但異於對照組的樣本 ($n_1 = \dots = n_k = n \neq n_0$) , 此一設計稱為處理平衡設計 (Treatment Balanced Design) 。 若 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$, 則此一設計稱為完全平衡設計 (Complete Balanced Design) 。

Ruberg (1989) 討論在完全平衡的一元配置設計下 , 利用上述對比建立單階檢定。 例如利用成對對比和 Helmert 對比分別建立成對對比檢定統計量

$$P_i = \frac{(\bar{X}_i - \bar{X}_0)}{s\sqrt{2/n}}, \quad i = 1, \dots, k \quad (2.2)$$

和 Helmert 對比檢定統計量

$$H_i = \frac{i\bar{X}_i - (\bar{X}_0 + \dots + \bar{X}_{i-1})}{s\sqrt{i(i+1)}}, \quad i = 1, \dots, k \quad (2.3)$$

因為成對對比相關係數為

$$\rho_{ij} = \text{Corr}(\bar{X}_i - \bar{X}_0, \bar{X}_j - \bar{X}_0) = \rho = 0.5$$

並且 Helmert 對比相關係數為

$$\rho_{ij} = \text{Corr}(i\bar{X}_i - \bar{X}_0 - \dots - \bar{X}_{i-1}, j\bar{X}_j - \bar{X}_0 - \dots - \bar{X}_{j-1}) = 0, \quad i \leq j = 1, \dots, k$$

得知 (P_1, \dots, P_k) 服從自由度為 v ，相關係數為 $\rho = 0.5$ 的 k 維 t -分布，而

(H_1, \dots, H_k) 服從自由度為 v ，相關係數為 0 的 k 維 t -分布。進一步求出對應

顯著水準 (Level of Significance) 為 α 的臨界值 (Critical Value)， $t_{k,v,\rho=0.5}^{(\alpha)}$ 和

$t_{k,v,0}^{(\alpha)}$ ，分別滿足

$$P(\max\{P_1, P_2, \dots, P_k\} \geq t_{k,v,0.5}^{(\alpha)}) = \alpha$$

和

$$P(\max\{H_1, H_2, \dots, H_k\} \geq t_{k,v,0}^{(\alpha)}) = \alpha$$

之後，若 $\max\{P_1, P_2, \dots, P_k\} \geq t_{k,v,0.5}^{(\alpha)}$ 或 $\max\{H_1, H_2, \dots, H_k\} \geq t_{k,v,0}^{(\alpha)}$ ，則棄卻

$H_{0k} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_k$ 。假設結果為棄卻 H_{0k} ，並且 $j = \min\{i : P_i \geq t_{k,v,\rho=0.5}^{(\alpha)}\}$ ，

$j^* = \min\{i : H_i \geq t_{k,v,0}^{(\alpha)}\}$ ，則上述成對對比檢定鑑別 MED 為 j ，而 Helmert 對

比檢定則鑑別 MED 為 j^* ，記作 $\hat{MED}(P) = j$ ， $\hat{MED}(H) = j^*$ 。

最後，值得一提的是，Ruberg (1989) 透過模擬研究，發現對比 S 和 B 都無法控制族誤差率，亦即 S 和 B 對比檢定皆有較高的機率鑑別低於真正 MED 的劑量水準為最低有效劑量。

2.2 多階檢定

Tamhane 等人 (1996) 也在完全平衡一元配置模型 (1.1) 之下討論 MED 的鑑別。因為一般而言多階檢定優於單階檢定，他們將此一鑑別 MED 的問題表示成下列多重假說之檢定：

$$\begin{aligned} H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_i \\ H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i, \quad 1 \leq i \leq k \end{aligned} \quad (2.4)$$

令虛無假說集合為 $H = \{H_{0i}, i=1, \dots, k\}$ 。因為 $H_{0i} \in H, H_{0j} \in H$ ，則 $H_{0i} \cap H_{0j} \in H$ ，即 H 具有交集封閉性。根據 Marcus 等人 (1976) 的研究，Tamhane 等人 (1996) 考慮封閉降階的檢定，而此一多階檢定之族誤差率 (Familywise Error Rate, 簡記 FWE) 為

$$\text{FWE} = P\{\text{至少有一真實 } H_{0i} \text{ 被拒絕}\}$$

舉例而言，若 MED=3，鑑別 MED 為 1 或 2 皆犯型 誤差。但是，若 MED=1，則 FWE 為零。值得一提的是，在封閉降階檢定中，若在某一階段檢定棄卻虛無假說的顯著水準為 α ，即 $P\{\text{棄卻 } H_{0i}\} \leq \alpha$ 。令 A 代表真的虛無假說 H_{0m}, \dots, H_{0k} 被棄卻的事件，B 代表任一個真正 H_{0i} 被棄卻的事件 $m \leq i \leq k$ ，則 $A \cap B = A$ 。因此

$$P(A) = P(A \cap B) = P(B)P(A|B) \leq P(B) \leq \alpha$$

所以封閉降階檢定可以嚴格地控制族誤差率。

Tamhane 等人 (1996) 建議根據樣本均數的對比 (Contrasts), 應用封閉降階多重比較方法鑑定 MED。在此檢定的第一步定義 $k_1 = k$ 為仍需檢定的假說個數, 計算檢定統計量 T_1, T_2, \dots, T_{k_1} 。令 $t_{k_1, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ 為 $T_{(k_1)} = \max(T_1, T_2, \dots, T_{k_1})$ 抽樣分布之上 α 百分位數。值得一提的是其中 T_1, T_2, \dots, T_{k_1} 服從自由度為 v 之 k_1 維 t 分布, 但是, 此一多維 t 分布的相關係數矩陣依對比不同而異。再令 $d(k_1)$ 為 $T_{(k_1)}$ 之反秩 (antirank) 即 $T_{d(k_1)} = T_{(k_1)}$, 比較 $T_{(k_1)}$ 和 $t_{k_1, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$, 如果 $T_{(k_1)} \geq t_{k_1, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$, 則拒絕 H_{oj} , $j = d(k_1), \dots, k_1$, 然後進入第二步, 定義 $k_2 = d(k_1) - 1$ 為仍需檢定的假說個數; 否則停止檢定程序並接受虛無假說 H_{0k_1} 。一般而言, 在第 i 步令 $k_i = d(k_{i-1}) - 1$ 為仍需檢定的假說個數, 而檢定統計量為 $T_{(k_i)} = \max(T_1, T_2, \dots, T_{k_i}) = T_{d(k_i)}$, 比較 $t_{k_i, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ 和 $T_{(k_i)}$, 如果 $T_{(k_i)} \geq t_{k_i, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$, 則拒絕 H_{oj} , $j = d(k_i), \dots, k_i$, 並進入下一步, 否則停止檢定。假設檢定在第 m 步停止時, 則鑑別 MED 或估計 MED 為 $\hat{MED} = d(k_{m-1})$ 或 $k_m + 1$ 。

Tamhane 等人 (1996) 也利用模擬研究各種降階對比檢定的檢定力及其偏誤。結果顯示根據成對對比 (P) 和 Helmert 對比 (H) 的降階檢定較為可行。一般而言, H 在 $MED > 1$ 時表現較佳, 但是 P 在 $MED = 1$ 則比 H 具有較高的檢定力及較小的偏誤。

第 3 章 新的對比檢定

本章提出一個新的對比檢定統計量，建立降階檢定進行 MED 的鑑別。相對於

$$H_{0m} : \mu_0 = \mu_1 = \cdots = \mu_m, \quad 1 \leq i \leq m \leq k$$

而言，對立的假說可能為

$$H_{0m}^{(1)} : \mu_0 = \mu_1 = \cdots = \mu_{m-1} < \mu_m, \quad 1 \leq i \leq m \leq k$$

也可能為

$$H_{0m}^{(2)} : \mu_0 \leq \mu_1 \leq \cdots \leq \mu_{m-1} \leq \mu_m, \quad \text{至少存在一個不等式}$$

所以，除了針對 $H_{0m}^{(1)}$ 設計的成對對比和 Helmert 對比外，也可以針對 $H_{0m}^{(2)}$ 考慮新的對比。

成對對比是比較個別處理組與對照組的差異；H 對比則針對個別處理組相對於之前所有低劑量處理組和對照組的比較。此章考慮的是合併若干較高劑量處理組與對照組加以比較的對比。

令根據前 m 個處理組與對照組建構的第 i 個新對比為

$$w_{im} = a_{i0}\bar{X}_0 + a_{i1}\bar{X}_1 + \cdots + a_{im}\bar{X}_m, \quad 1 \leq i \leq m \leq k \quad (3.1)$$

其中

$$a_{ij} = \begin{cases} -(m-i+1) & , j=0 \\ 0 & , j=1, \dots, i-1 \\ 1 & , j=i, \dots, m \end{cases}$$

即

$$w_{im} = (\bar{X}_i + \cdots + \bar{X}_m) - (m-i+1)\bar{X}_0, \quad 1 \leq i \leq m \leq k$$

[定理一] 對比 w_{im} (3.1) 的變異數 (Variance) 為

$$\text{Var}(w_{im}) = \sigma^2 \left[\sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s} + \frac{(m-i+1)^2}{n_0} \right]$$

此外, w_{im} 和 w_{jm} ($i < j$) 的共變異數 (Covariance) 為

$$\text{Cov}(w_{im}, w_{jm}) = \sigma^2 \left[\sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s} + \frac{(m-i+1)(m-j+1)}{n_0} \right]$$

因此, w_{im} 和 w_{jm} ($i < j$) 的相關係數 (Correlation Coefficient) 為

$$\rho_{ij} = \text{Corr}(w_{im}, w_{jm}) = \frac{(m-i+1)(m-j+1) + \sum_{s=j}^m r_s}{\sqrt{\left[(m-i+1)^2 + \sum_{s=i}^m r_s \right] \left[(m-j+1)^2 + \sum_{s=j}^m r_s \right]}} \quad (3.2)$$

其中 $\gamma_s = n_0/n_s$, $s = 1, \dots, m$ 。

證明:

$$\begin{aligned} \text{Var}(w_{im}) &= \text{Var} \left[(\bar{X}_i + \cdots + \bar{X}_m) - (m-i+1)\bar{X}_0 \right] \\ &= \sum_{s=i}^m \frac{\sigma^2}{n_s} + (m-i+1)^2 \frac{\sigma^2}{n_0} \\ &= \sigma^2 \left[\sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s} + \frac{(m-i+1)^2}{n_0} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& Cov(w_{im}, w_{jm}) \\
&= Cov\left[\left(\bar{X}_i + \cdots + \bar{X}_m\right) - (m-i+1)\bar{X}_0, \left(\bar{X}_j + \cdots + \bar{X}_m\right) - (m-j+1)\bar{X}_0\right] \\
&= \sum_{s=j}^m \frac{\sigma^2}{n_s} + (m-i+1)(m-j+1) \frac{\sigma^2}{n_0} \\
&= \sigma^2 \left[\sum_{s=j}^m \frac{1}{n_s} + \frac{(m-i+1)(m-j+1)}{n_0} \right] \\
\rho_{ij} &= Corr(w_{im}, w_{jm}) = \frac{Cov(w_{im}, w_{jm})}{\sqrt{Var(w_{im})Var(w_{jm})}} \\
&= \frac{(m-i+1)(m-j+1) + \sum_{s=j}^m r_s}{\sqrt{\left[(m-i+1)^2 + \sum_{s=i}^m r_s \right] \left[(m-j+1)^2 + \sum_{s=j}^m r_s \right]}}
\end{aligned}$$

□

[引理一] 在一元配置的處理平衡設計之下， $\gamma_s = \gamma$ ， w_{im} (3.1) 的變異數可以簡化為

$$Var(w_{im}) = \sigma^2 \left[\frac{(m-i+1)}{n} + \frac{(m-i+1)^2}{n_0} \right]$$

並且 w_{im} 和 w_{jm} ($i < j$) 的相關係數可以簡化為

$$\rho_{ij} = \sqrt{\frac{(m-j+1)[(m-i+1)+r]}{(m-i+1)[(m-j+1)+r]}} \quad (3.3)$$

其中 $n_0/n_s = \gamma$ ， $s=1, \dots, m$ 。

在完全平衡設計之下， $\gamma = 1$ ，因此上述變異數及相關係數可以進一步簡化為

$$Var(w_{im}) = \frac{\sigma^2}{n} [(m-i+1)(m-i+2)]$$

和

$$\rho_{ij} = \sqrt{\frac{(m-j+1)(m-i+2)}{(m-j+2)(m-i+1)}} \quad (3.4)$$

根據[定理一]，定義此一新的對比檢定統計量為

$$W_{im} = \frac{(\bar{X}_i + \dots + \bar{X}_m) - (m-i+1)\bar{X}_0}{s\sqrt{\frac{(m-i+1)^2}{n_0} + \sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s}}} , 1 \leq i \leq m \leq k \quad (3.5)$$

[定理二] 若 $H_{0m} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_m$ 為真，則 (W_{1m}, \dots, W_{mm}) 服從自由度為 v ，相關係數為 ρ_{ij} (3.2 – 3.4) 的 m 維 t 分布。

證明：

因為樣本均數 $\bar{X}_i \stackrel{iid}{\sim} N\left(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n_i}\right)$ ， $i = 0, 1, \dots, m$ ， vs^2/σ^2 服從自由度為

$v = \sum_{i=0}^m n_i - (m+1)$ 的卡方分布，記作 χ_v^2 並且 S^2 和 \bar{X}_i ， $i = 0, 1, \dots, m$ ，為獨立之統計量。

所以公式 (3.5) 中的 $(\bar{X}_i + \dots + \bar{X}_m) - (m-i+1)\bar{X}_0$ 服從

$$N\left(\mu_i + \dots + \mu_m - (m-i+1)\mu_0, \sigma^2 \left[\sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s} + \frac{(m-i+1)^2}{n_0} \right]\right)$$

因此，

$$W_{im} = \frac{(\bar{X}_i + \dots + \bar{X}_m) - (m-i+1)\bar{X}_0}{s\sqrt{\frac{(m-i+1)^2}{n_0} + \sum_{s=i}^m \frac{1}{n_s}}} , 1 \leq i \leq m \leq k$$

令 $Y \sim \chi_v^2$ ，則 $W_{im} = \frac{Z_i}{\sqrt{Y/v}}$ ， $i = 1, \dots, m$ ，其中 $(Z_1, \dots, Z_m) \sim MVN(0, \Sigma)$ ， $\Sigma = (\rho_{ij})$ 。

□

進一步求出對應顯著水準 (Level of Significance) 為 α 的臨界值 (Critical

Value), $t_{m,v,\rho_{ij}}^{(\alpha)}$, 滿足

$$P\left\{\max(W_{1m}, \dots, W_{mm}) \geq t_{m,v,\rho_{ij}}^{(\alpha)}\right\} = \alpha$$

之後，可以利用 2.2 節所述之封閉降階多重比較方法鑑別 MED。值得注意的是應用新的對比檢定 (W) 鑑別 MED，在每一階段的檢定中，必須重新計算檢定統計量。因此，在計算方面不若成對對比檢定或 Helmert 對比檢定簡易。

[定理二]中多維 t 分布隨機變數的最大值之百分位可藉下式演算獲得：

$$\begin{aligned} 1 - \alpha &= P\left\{\max(W_{1m}, \dots, W_{mm}) \leq t\right\} \\ &= \int_0^\infty \Phi\left(t\sqrt{\frac{u}{v}}, \dots, t\sqrt{\frac{u}{v}}\right) f_v(u) du, \quad 1 \leq i < m \leq k \end{aligned} \quad (3.6)$$

其中 $\Phi(\cdot)$ 是 m 維常態分布的累積分布函數，其平均向量為 $\underline{0}$ ，變異數為 (ρ_{ij}) ， $f_v(u)$ 是自由度為 v 的卡方分布的機率密度函數。但是，因為 (3.6) 式之解需要進一步的數值分析，本文擬採用模擬方式求得 t 值。利用計算得知的 $\Sigma = (\rho_{ij})$ ，生成多變量常態隨機變數 $(Z_1, \dots, Z_m) \sim MVN(0, \Sigma)$ ，然後再生成一個與 (Z_1, \dots, Z_m) 獨立的卡方隨機變數 $Y \sim \chi_v^2$ 。然後計算 $W_{im} = \frac{Z_i}{\sqrt{Y/v}}$ ， $i = 1, \dots, m$ ，並求得 $\max(W_{i1}, \dots, W_{im})$ 。重覆上述步驟 10,000 次，模擬 $\max(W_{i1}, \dots, W_{im})$ 的抽樣分布，求得對應的百分位。

檢定的 p 值是根據樣本資料計算所得的顯著水準。若檢定具有較小的 p 值，則顯示資料有較強的證據拒絕對應的虛無假說。根據 Wright

(1992)所提的調整 p 值, 先定義在虛無假說 H_{0m} 之下, 未調整之 p 值為 p'_m

$$p'_m = P\{\max(W_{1m}, \dots, W_{mm}) \geq t_m \mid H_{0m}\}$$

則調整之 p 值

$$p_m = \max(p'_m, p'_{m+1}, \dots, p'_k)$$

本文採封閉降階方法鑑別 MED, 因此, 在每一次的降階檢定中先求出對應的 p 值, 假設為 p'_{m+1} 。如果 p'_{m+1} 小於或等於設定的 α 值, 則繼續此一降階檢定, 否則, 停止檢定, 則上一階檢定 (顯著) 估計之 MED 即為此一多重檢定鑑別之 MED, 且其對應的調整 p_m 值即可視為此一多重檢定之 p 值, 反應資料提供鑑別 MED 為 m 之證據強度。

第 4 章 整合檢定

因為 P 對比檢定和 H 對比檢定會受 MED 的影響具不同的檢定力表現，所以，首先考慮 P 和 H 的整合檢定。其次，新對比檢定 W 在順序情形下比 P 對比檢定具較高的檢定力（參考第 5 章模擬結果），因此考慮 H 對比檢定與 W 對比檢定之整合。在本章考慮的整合方法有二種，一種是取兩者中最大者以為整合，另一種則是取兩者的線性組合加以整合。

4.1 P 和 H 對比檢定之整合

4.1.1 最大化整合

取成對對比檢定（P）和 Helmert 對比檢定（H）兩個統計量之最大者作為整合檢定統計量。令 P_1, \dots, P_m 為 V_1, \dots, V_m ，而 H_1, \dots, H_m 為 V_{m+1}, \dots, V_{2m-1} ，其中 P 對比檢定統計量及 H 對比檢定統計量可以分別利用公式（2.2）和（2.3）求得，則整合檢定統計量為

$$V_m^{\max\{P,H\}} = \max(V_1, \dots, V_m, V_{m+1}, \dots, V_{2m-1}) \quad (4.1)$$

進一步可求得 P_i 和 H_j 之共變異數為

$$\text{Cov}(P_i, H_j) = \sigma^2 \left[\frac{1 - \gamma_i}{(1 + \gamma_i) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} \gamma_s + j^2 \gamma_j \right)} \right]$$

並且 P_i 和 H_j 之變異數分別為

$$\text{Var}(P_i) = \sigma^2(1 + \gamma_i) , \text{Var}(H_j) = \sigma^2 \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} \gamma_s + j^2 \gamma_j \right)$$

令隨機向量 $(V_1, \dots, V_m, \dots, V_{2m-1})$ 的相關係數矩陣為 $R = (\rho_{ij}) = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} \\ R_{21} & R_{22} \end{pmatrix}$, 其中

$R_{11} = (\rho_{ij}^1)$, 代表 V_1, \dots, V_m 的相關係數矩陣。

$R_{22} = (\rho_{ij}^2)$, 代表 V_{m+1}, \dots, V_{2m-1} 的相關係數矩陣。

$R_{12} = R_{21}' = (\rho_{ij}^{12})$, 代表 V_1, \dots, V_m 與 V_{m+1}, \dots, V_{2m-1} 間的相關係數矩陣。

則針對 $i \leq j$ 而言 ,

$$\rho_{ij}^1 = \begin{cases} 1 & , 1 \leq i = j \leq m \\ \frac{1}{1 + \gamma_s} & , 1 \leq i \neq j \leq m, s = 1, \dots, m \end{cases}$$

$$\rho_{ij}^2 = \begin{cases} 1 & , m+1 \leq i = j \leq 2m-1 \\ 0 & , m+1 \leq i \neq j \leq 2m-1 \end{cases}$$

$$\rho_{ij}^{12} = \begin{cases} \frac{jr_j + 1}{\sqrt{(r_i + 1) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} r_s + j^2 r_j \right)}} & , 1 < i \leq m, j = m + i - 1 \\ \frac{1}{\sqrt{(r_i + 1) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} r_s + j^2 r_j \right)}} & , 2 < i \leq m, m+1 \leq j \leq m + i - 2 \\ 0 & , 1 \leq i \leq m-1, m+1 \leq j \leq 2m-1 \end{cases} \quad (4.2)$$

進一步可求得 $(V_1, \dots, V_m, V_{m+1}, \dots, V_{2m-1})$ 服從自由度為 v , 相關係數矩陣為 (ρ_{ij})

(4.2) 的 $(2m-1)$ 維 t 分布 , 之後求出對應顯著水準為 α 的臨界值 ,

$t_{2m-1, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$, 再利用 2.2 節所述之封閉降階多重比較方法鑑別 MED。上述檢

定記作 $VMAX(P, H)$ 。

4.1.2 線性整合

將成對對比檢定 (P) 和 Helmert 對比檢定 (H) 兩個統計量的線性組合當作整合檢定統計量，則整合檢定統計量為

$$V_m^{\{P+H\}} = (PH_1, \dots, PH_m) \quad (4.3)$$

其中 $PH_i = P_i + H_i$ ， $i=1, \dots, m$ 。因為

$$\text{Var}(PH_i) = \sigma^2 \left[2 + \frac{2(i r_i + 1)}{\sqrt{(1+r_i) \left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i \right)}} \right]$$

並且 $1 \leq i < j \leq m$

$$\begin{aligned} & \text{Cov}(PH_i, PH_j) \\ &= \text{Cov}(P_i + H_i, P_j + H_j) \\ &= \text{Cov}(P_i, P_j) + \text{Cov}(P_i, H_j) + \text{Cov}(H_i, P_j) + \text{Cov}(H_i, H_j) \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} \text{Cov}(P_i, P_j) &= \sigma^2 \left[\frac{1}{\sqrt{(1+r_i)(1+r_j)}} \right] \\ \text{Cov}(P_i, H_j) &= \sigma^2 \left[\frac{1-r_i}{\sqrt{(1+r_i) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} r_s + j^2 r_j \right)}} \right] \\ \text{Cov}(H_i, P_j) &= \sigma^2 \left[\frac{1}{\sqrt{(1+r_j) \left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i \right)}} \right] \end{aligned}$$

$$Cov(H_i, H_j) = \sigma^2 \left[\frac{1 + \sum_{s=1}^{i-1} \gamma_s - i\gamma_i}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} \gamma_s + i^2 \gamma_i\right) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} \gamma_s + j^2 \gamma_j\right)}} \right]$$

則其相關係數為

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(PH_i, PH_j)}{\sqrt{Var(PH_i)Var(PH_j)}} \quad (4.4)$$

註：在一元配置的平衡設計之下， $\gamma_s = 1$ ，則（4.4）的相關係數可以更進一步簡化為

$$\rho_{ij} = \frac{\frac{1}{2} + \frac{1}{\sqrt{2i(i+1)}}}{\sqrt{\left(2 + \sqrt{\frac{2(i+1)}{i}}\right) \left(2 + \sqrt{\frac{2(j+1)}{j}}\right)}} \quad (4.5)$$

同樣根據[定理二]的推演，證明 (PH_1, \dots, PH_m) 服從自由度為 v ，相關係數矩陣為 (ρ_{ij}) （4.4-4.5）的 m 維 t 分布，之後求出對應顯著水準為 α 的臨界值， $t_{m,v,\rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，再利用 2.2 節所述之封閉降階多重比較方法鑑別 MED。上述檢定記作 $VL(P, H)$ 。

4.2 H 和 W 對比檢定之整合

4.2.1 最大化整合

本節取 Helmert 對比檢定 (H) 和新對比檢定 (W) 兩個統計量之最大者作為整合檢定統計量。令 H_1, \dots, H_m 為 U_1, \dots, U_m ，而 W_{1m}, \dots, W_{mm} 為 U_{m+1}, \dots, U_{2m} ，其中 H 對比檢定統計量及 W 對比檢定統計量可以分別利用公式 (2.3) 和 (3.5) 求得，則整合檢定統計量為

$$V_m^{\max\{H, W\}} = \max(U_1, \dots, U_m, U_{m+1}, \dots, U_{2m}) \quad (4.6)$$

進一步求得 H_i 和 W_{jm} 之共變異數為

$$\text{Cov}(H_i, W_{jm}) = \sigma^2 \left\{ \frac{k-j+1}{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} \gamma_s + i^2 \gamma_i\right) \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k \gamma_s\right]} \right\}$$

並且 H_i 和 W_{jm} 之變異數分別為

$$\begin{aligned} \text{Var}(H_i) &= \sigma^2 \left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} \gamma_s + i^2 \gamma_i\right) \\ \text{Var}(W_{jm}) &= \sigma^2 \left[(m-i+1)^2 + \sum_{s=i}^m \gamma_s\right] \end{aligned}$$

令隨機向量 $(U_1, \dots, U_m, \dots, U_{2m})$ 的相關係數矩陣為 $R = (\rho_{ij}) = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} \\ R_{21} & R_{22} \end{pmatrix}$ ，其中

$R_{11} = (\rho_{ij}^1)$ ，代表 U_1, \dots, U_m 的相關係數矩陣。

$R_{22} = (\rho_{ij}^2)$ ，代表 U_{m+1}, \dots, U_{2m} 的相關係數矩陣。

$R_{12} = R_{21}^t = (\rho_{ij}^{12})$ ，代表 U_1, \dots, U_m 與 U_{m+1}, \dots, U_{2m} 間的相關係數矩陣。

則針對 $i \leq j$ 而言，

$$\rho_{ij}^1 = \begin{cases} 1 & , 1 \leq i = j \leq m \\ 0 & , 1 \leq i \neq j \leq m \end{cases}$$

$$\rho_{ij}^2 = \begin{cases} 1 & , m+1 \leq i = j \leq 2m \\ \frac{(m-i+1)(m-j+1) + \sum_{s=j}^m r_s}{\sqrt{\left[(m-i+1)^2 + \sum_{s=i}^m r_s \right] \left[(m-j+1)^2 + \sum_{s=j}^m r_s \right]}} & , m+1 \leq i \neq j \leq 2m \end{cases}$$

$$\rho_{ij}^{12} = \begin{cases} \frac{ir_i + (k-j+1)}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k r_s \right]}} & , 1 \leq i \leq m, j = m+i \\ \frac{(k-j+1)}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k r_s \right]}} & , 1 \leq i \leq m-1, m+1 < j \leq 2m \\ \frac{(k-j+1) - \sum_{s=j}^{i-1} \gamma_s + i\gamma_i}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k r_s \right]}} & , 2 \leq i \leq m, m+1 \leq j \leq m+i-1 \end{cases} \quad (4.7)$$

進一步求得 $(U_1, \dots, U_m, U_{m+1}, \dots, U_{2m})$ 服從自由度為 v ，相關係數矩陣為 (ρ_{ij})

(4.7) 的 $2m$ 維 t 分布，之後求出對應顯著水準為 α 的臨界值， $t_{2m, v, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，再

利用 2.2 節所述之封閉降階多重比較方法鑑別 MED。上述檢定記作

$VMAX(H, W)$ 。

4.2.2 線性整合

將 Helmert 對比檢定 (H) 和新對比檢定 (W) 兩個統計量的線性組合當作整合檢定統計量，則整合檢定統計量為

$$V_m^{H+W} = (HW_1, \dots, HW_m) \quad (4.8)$$

令 $HW_i = H_i + W_i$ ， $i = 1, \dots, m$ ，因為

$$\text{Var}(HW_i) = \sigma^2 \left[2 + \frac{2[ir_i + (k-i+1)]}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left[(k-i+1)^2 + \sum_{s=i}^k r_s\right]}} \right]$$

並且， $1 \leq i < j \leq m$ ，

$$\begin{aligned} & \text{Cov}(HW_i, HW_j) \\ &= \text{Cov}(H_i + W_i, H_j + W_j) \\ &= \text{Cov}(H_i, H_j) + \text{Cov}(H_i, W_j) + \text{Cov}(W_i, H_j) + \text{Cov}(W_i, W_j) \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} \text{Cov}(H_i, H_j) &= \sigma^2 \left[\frac{1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s - ir_i}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} r_s + j^2 r_j\right)}} \right] \\ \text{Cov}(H_i, W_j) &= \sigma^2 \left[\frac{k-j+1}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{i-1} r_s + i^2 r_i\right) \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k r_s\right]}} \right] \end{aligned}$$

$$Cov(W_i, H_j) = \sigma^2 \left[\frac{(k-i+1) - \sum_{s=i}^{j-1} r_s + jr_j}{\sqrt{\left(1 + \sum_{s=1}^{j-1} r_s + j^2 r_j\right) \left[(k-i+1)^2 + \sum_{s=i}^k r_s\right]}} \right]$$

$$Cov(W_i, W_j) = \sigma^2 \left[\frac{(k-i+1)(k-j+1) + \sum_{s=j}^k r_s}{\sqrt{\left[(k-i+1)^2 + \sum_{s=i}^k r_s\right] \left[(k-j+1)^2 + \sum_{s=j}^k r_s\right]}} \right]$$

其相關係數為

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(HW_i, HW_j)}{\sqrt{Var(HW_i)Var(HW_j)}} \quad (4.9)$$

註：在一元配置的完全平衡設計之下， $\gamma_s = \gamma = 1$ ，同樣的根據[定理二]，可求證得知 (HW_1, \dots, HW_m) 服從自由度為 v ，相關係數矩陣為 (ρ_{ij}) (4.9)的 m 維 t 分布，之後求出對應顯著水準為 α 的臨界值， $t_{m,v,\rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，再利用2.2節所述之封閉降階多重比較方法鑑別MED。上述檢定記作 $VL(H,W)$ 。

第 5 章 模擬研究

5.1 模擬方法

本文利用蒙地卡羅(Monte Carlo)模擬方法,比較各種用以鑑別 MED 多重檢定方法的族誤差率(FWE)、檢定力(Power)及偏誤(Bias)。這些多重檢定包含文獻中的成對(P)對比檢定、Helmert(H)對比檢定,與本文第 3 章所提的新對比檢定 W 及第 4 章考慮的最大化和線性整合檢定,即 $VMAX(P,H)$, $VMAX(H,W)$, $VL(P,H)$ 和 $VL(H,W)$ 。

本文的模擬研究考慮具 $k=3$ 或 $k=4$ 個處理組與一個對照組的一元配置實驗設計,其中各組資料服從具有不同均數 μ_i (對照組均數為 $\mu_0=0$), 但有相同變異數 $\sigma^2=n$ 的常態分布。為了解樣本數組合對檢定的影響,本文除考慮樣本數相等之情形,即 $n_0=n_1=\dots=n_k=n$, 亦考慮 $n_0=2n_i=2n$, $i=0,1,\dots,k$ 的情形。上述樣本數組合對應的即為完全平衡和處理平衡的一元配置設計。模擬中的劑量反應型態具有順序及傘狀兩種,其中又細分為階層(Step)及線性(Linear)不同變化。研究中可能的 MED 涵蓋 1 至 $k+1$, 其中 $MED=k+1$ 代表 MED 超過研究中的處理(劑量)水準。

利用 International Mathematical and Statistical Librery (簡稱為 IMSL) 中的 RNNOR 指令,生成常態分布的隨機變數。在每一種可能的處理效應或劑量反應型態之下,分別進行重複次數為 10,000 的模擬,藉

以估計各種多重檢定的實驗誤差率(即在 $MED=k+1$ 時,錯誤的鑑別 MED 為 1 至 k 的機率) 族誤差率(至少有一個真實的子虛無假說被拒絕的機率) 檢定力(正確估計 MED 的機率)和偏誤(即 $E(\hat{MED})-MED$)。因此,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 ($\approx \sqrt{(0.5) \times (0.5)/10000}$)。相關實驗誤差率和族誤差率及檢定力估計值的模擬結果列於表 1 至表 8, 偏誤估計值的模擬結果則列於表 9 至表 12。

5.2 模擬結果

就完全平衡設計而言,模擬結果顯示研究中的多重檢定皆能合理的控制族誤差率,因為 FWE 皆在 $0.05 \pm 3(0.002)$, 即 $(0.044, 0.056)$ 之內。但是,就處理平衡設計而言,新對比檢定 W 的族誤差率似乎有超出顯著水準之虞,特別是劑量水準具傘狀處理效應時尤為明顯。因此得知,族誤差率會因為樣本數的配置不同而受影響。

在檢定力的表現方面,不管是完全平衡設計或處理平衡設計,就線性和階層的順序處理效應而言,不論 MED 的值為何, W 對比檢定皆優於 P 對比檢定。整體言之,若 MED 為 1, W 對比檢定之檢定為所有對比檢定中最高的,若 MED 大於 1 時, H 檢定最佳。但是,若 MED 為 1,整合檢定 $V_{MAX}(H,W)$ 及 $V_L(H,W)$ 之檢定力比較靠近 W 對比檢定之檢定力且僅次於 W ,當 MED 大於 1 時,整合檢定 $V_{MAX}(H,W)$ 及 $V_L(H,W)$ 之檢

定力僅次於 H,但是相對的偏向 H 對比檢定之檢定力。因此,在未知 MED 情形下, $V_{MAX}(H,W)$ 和 $V_L(H,W)$ 是較為穩健的檢定。雖然整合檢定 $V_{MAX}(H,W)$ 和 $V_L(H,W)$ 之檢定力差異不大,為方便執行,本文建議使用整合檢定 $V_L(H,W)$ 。就處理平衡設計而言,檢定力表現的比較相同,但是各多重檢定之檢定力皆比完全平衡設計下的檢定力大。

當劑量反應呈現傘狀時,若 MED 為 1, P 對比檢定比 H 對比檢定具較高的檢定力;但是若 MED 不為 1, H 對比檢定之檢定力則高於 P 對比檢定之檢定力。此一結果與順序處理效應之下的模擬結果相同。但是,若傘狀處理效應在高劑量水準時有顯著下降情形,則不論 MED 為何, W 對比檢定之檢定力明顯低於 P 對比檢定之檢定力。由此可知,當劑量反應具傘狀時,不宜使用 W 對比檢定。又因為 W 對比檢定在劑量反應具傘狀時,其檢定力非常差,而 P 對比檢及 H 對比檢定具較高的檢定力,因此為求穩健之表現,建議使用整合檢定 $V_{MAX}(P,H)$ 或 $V_L(P,H)$ 。但是為了方便執行,本文仍建議使用線性整合檢定 $V_L(P,H)$ 。

最後,在偏誤的表現方面,若偏誤愈大,則表示該檢定愈差;相反地,若偏誤愈小,則表示該檢定愈佳。由模擬結果得知不管是完全平衡設計或處理平衡設計,若檢定力的估計結果愈大,則偏誤的估計結果愈小。因此,偏誤的估計結果和檢定力的估計結果結論是一致的。

第 6 章 實例分析

比較不同劑量的混合麻醉劑效應，其中對照組為含有 0.9% 食鹽成份的液體。利用早期的試管實驗求得 10% , 20% , 40% 和 80% 四種可能有效的劑量水準，記作 ED_{10} , ED_{20} , ED_{40} 和 ED_{80} 。然後，分別配置十隻老鼠接受含 0.9% 食鹽成份液體及不同的麻醉劑量。最後分別在 10 , 20 , 40 和 80 秒之後測量老鼠的鎮定反應。本論文僅根據老鼠在服藥 10 秒後的藥效反應，說明各種多重檢定方法如何鑑別最低有效劑量。因此，本實例為完全平衡設計 ($n=10$)，其中包含 1 個對照組和 $k=4$ 個麻醉劑劑量水準。老鼠服藥後的平均藥效反應值及其型態分別列於表 13 及圖 1，可由圖 1 得知，此處的劑量反應呈順序型態。本文討論的檢定方法鑑別的 MED (即 \hat{MED}) 及其對應的調整 p 值列於表 14。此處所得臨界值均為對應多維 t 分布隨機變數最大值之百分位。

P 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.981, c_3 = 2.108, c_4 = 2.237$$

第一步令 $k_1 = 4$ ，因為

$$\begin{aligned} P_4 &= \max \{P_1, \dots, P_4\} = \max \{0.4516, 1.6785, 3.3872, 7.8357\} = 7.835 \\ &\geq c_4 = 2.237 (p'_4 = 0.000) \end{aligned}$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此時 $P_3 = \max \{P_1, \dots, P_3\} = 3.3872 \geq c_3 = 2.108 (p'_3 = 0.002)$ ，所以劑量水準 ED_{40} 比食

鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時， $k_3 = 2$ ，因為

$P_2 = \max\{P_1, P_2\} = 1.6785 < c_2 = 1.981 (p'_2 = 0.090)$ ，因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，成對對

比檢定估計 MED 為 ED_{40} ，調整後之 p 值為

$$p_3 = \max\{p'_3, p'_4\} = 0.002$$

H 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 2.024, c_3 = 2.182, c_4 = 2.320$$

令第一步之 $k_1 = 4$ ，因為

$$\begin{aligned} H_4 &= \max\{H_1, \dots, H_4\} = \max\{0.4516, 0.9691, 1.3828, 2.4779\} = 2.4779 \\ &\geq c_4 = 2.320 (p'_4 = 0.034) \end{aligned}$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此

時 $H_3 = \max\{H_1, \dots, H_3\} = 1.3828 < c_3 = 2.182 (p'_3 = 0.232)$ ，因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，

Helmert 對比檢定估計 MED 為 ED_{80} ，調整後之 p 值為 $p_4 = p'_4 = 0.034$ 。

W 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.865, c_3 = 1.902, c_4 = 2.013$$

相同的 W 檢定的第一步令 $k_1 = 4$ ，

$$\begin{aligned} W_{14} &= \frac{(1.85 + 3.48 + 5.75 + 11.66) - (4 - 1 + 1)(1.25)}{\sqrt{\frac{8.825}{10}} \sqrt{(4 - 1 + 1)(4 - 1 + 2)}} = 4.2226 \\ W_{24} &= \frac{(3.48 + 5.75 + 11.66) - (4 - 2 + 1)(1.25)}{\sqrt{\frac{8.825}{10}} \sqrt{(4 - 2 + 1)(4 - 2 + 2)}} = 5.2670 \\ W_{34} &= \frac{(5.75 + 11.66) - (4 - 3 + 1)(1.25)}{\sqrt{\frac{8.825}{10}} \sqrt{(4 - 3 + 1)(4 - 3 + 2)}} = 6.4795 \end{aligned}$$

$$W_{44} = \frac{11.66 - (4 - 4 + 1)(1.25)}{\sqrt{\frac{8.825}{10} \sqrt{(4 - 4 + 1)(4 - 4 + 2)}}} = 7.8357$$

因為 $W_{44} = \max\{W_{14}, \dots, W_{44}\} = 7.8357 \geq c_4 = 2.013 (p'_4 = 0.000)$ ，所以劑量水準 ED_{80}

比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，重新計算得知

$$\begin{aligned} W_{33} &= \max\{W_{13}, W_{23}, W_{33}\} = \max\{2.2525, 2.9247, 3.3872\} = 3.3872 \\ &\geq c_3 = 1.902 (p'_3 = 0.001) \end{aligned}$$

所以劑量水準 ED_{40} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時，令

$k_3 = 2$ ，因為

$$W_{22} = \max\{W_{12}, W_{22}\} = \max\{1.2299, 1.6785\} = 1.6785 < 1.865 (p'_2 = 0.074)$$

因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，新對比檢定估計 MED 為 ED_{40} ，調整後之 p 值為

$$p_3 = \max\{p'_3, p'_4\} = 0.001。$$

$VMAX(P, H)$ 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 2.120, c_3 = 2.316, c_4 = 2.445$$

$VMAX(P, H)$ 檢定第一步之 $k_1 = 4$ ，因為

$$V_{(4)}^{\max\{P, H\}} = \max\{P_1, \dots, P_4, H_2, \dots, H_4\} = P_4 = 7.8357 \geq 2.445 (p'_4 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此

時

$$\begin{aligned} V_{(3)}^{\max\{P, H\}} &= \max\{P_1, \dots, P_3, H_2, H_3\} = P_3 = 3.3872 \\ &\geq 2.316 (p'_3 = 0.002) \end{aligned}$$

所以劑量水準 ED_{40} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時，

$k_3 = 2$ ，因為

$$V_{(2)}^{\max\{P,H\}} = \max\{P_1, P_2, H_2\} = P_2 = 1.6785 < 2.120 (p'_2 = 0.122)$$

因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，整合檢定 $V_{MAX}(P, H)$ 估計 MED 為 ED_{40} ，調整後

之 p 值為 $p_3 = \max\{p'_3, p'_4\} = 0.002$ 。

$VL(P, H)$ 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 2.021, c_3 = 2.155, c_4 = 2.303$$

令第一步 $k_1 = 4$ ，

$$PH_1 = P_1 + H_1 = 0.4516 + 0.4516 = 0.9032$$

$$PH_2 = P_2 + H_2 = 1.6785 + 0.9691 = 2.6476$$

$$PH_3 = P_3 + H_3 = 3.3872 + 1.3828 = 4.77$$

$$PH_4 = P_4 + H_4 = 7.8357 + 2.4779 = 10.3136$$

因為

$$V_{(4)}^{\{P+H\}} = \max\{PH_1, \dots, PH_4\} = PH_4 = 10.3136 \geq c_4 = 2.303 (p'_4 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此

時，

$$V_{(3)}^{\{P+H\}} = \max\{PH_1, \dots, PH_3\} = 4.77 \geq 2.155 (p'_3 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{40} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時，

$k_3 = 2$ ，因為

$$V_{(2)}^{\{P+H\}} = \max\{PH_1, PH_2\} = 2.6476 \geq 2.021 (p'_2 = 0.012)$$

所以劑量水準 ED_{20} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 2 組再檢定， $k_4 = 1$ ，

因為

$$V_{(1)}^{\{P+H\}} = 0.9032 < 1.645 (p'_1 = 0.183)$$

因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，整合檢定 $VL(P, H)$ 估計 MED 為 ED_{20} ，調整後之 p 值為 $p_2 = \max\{p'_2, p'_3, p'_4\} = 0.012$ 。

$VMAX(H, W)$ 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 2.170, c_3 = 2.324, c_4 = 2.413$$

而 $VMAX(H, W)$ 檢定第一步之 $k_1 = 4$ ，因為

$$V_{(4)}^{\max\{H, W\}} = \max\{H_1, \dots, H_4, W_{14}, \dots, W_{44}\} = W_{44} = 7.8357 \geq c_4 = 2.413 (p'_4 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此時

$$\begin{aligned} V_{(3)}^{\max\{H, W\}} &= \max\{H_1, \dots, H_3, W_{13}, \dots, W_{33}\} \\ &= W_{33} = 3.3872 \geq 2.324 (p'_3 = 0.004) \end{aligned}$$

所以劑量水準 ED_{40} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時，

$k_3 = 2$ ，因為

$$\begin{aligned} V_{(2)}^{\max\{H, W\}} &= \max\{H_1, H_2, W_{12}, W_{22}\} \\ &= W_{22} = 1.6785 < 2.170 (p'_2 = 0.126) \end{aligned}$$

因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，整合檢定 $VMAX(H, W)$ 估計 MED 為 ED_{40} ，調整後之 p 值為 $p_3 = \max\{p'_3, p'_4\} = 0.004$ 。

$VL(H, W)$ 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.981, c_3 = 2.106, c_4 = 2.237$$

令第一步之 $k_1 = 4$ ，

$$HW_1 = H_1 + W_{14} = 0.4516 + 4.2226 = 4.6742$$

$$HW_2 = H_2 + W_{24} = 0.9691 + 5.2670 = 6.2361$$

$$HW_3 = H_3 + W_{34} = 1.3828 + 6.4795 = 7.8623$$

$$HW_4 = H_4 + W_{44} = 2.4779 + 7.8357 = 10.3136$$

因為

$$V_{(4)}^{\{H+W\}} = \max \{HW_1, \dots, HW_4\} = HW_4 = 10.3136 \geq c_4 = 2.237 (p'_4 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{80} 比食鹽水具有顯著的效應。進一步檢定時， $k_2 = 3$ ，此時，

$$V_{(3)}^{\{H+W\}} = \max \{HW_1, \dots, HW_3\} = 4.77 \geq 2.106 (p'_3 = 0.000)$$

所以劑量水準 ED_{40} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 3 組再檢定時， $k_3 = 2$ ，因為

$$V_{(2)}^{\{H+W\}} = \max \{HW_1, HW_2\} = 2.6476 \geq 1.981 (p'_2 = 0.012)$$

所以劑量水準 ED_{20} 比食鹽水具有顯著的效應。刪除第 2 組再檢定， $k_4 = 1$ ，因為

$$V_{(1)}^{\{H+W\}} = 0.9032 < 1.645 (p'_1 = 0.183)$$

因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下，整合檢定 $VL(H, W)$ 估計 MED 為 ED_{20} ，調整後之 p 值為 $p_3 = \max \{p'_2, p'_3, p'_4\} = 0.012$ 。

由以上分析結果得知，P 對比檢定 W 對比檢定 整合檢定 $VMAX(P, H)$ 及 $VMAX(H, W)$ 的多重檢定比較具有相同的結論，即鑑別 MED 皆為 ED_{40} 。雖然 W 對比檢定的檢定過程較繁複，但是就 $\hat{MED} = ED_{40}$ 而言其對應的調整 p 值最小。此處 H 提供的資訊僅只於鑑別 MED 為 ED_{80} ，表現最差，可以想見，MED 是相對的靠近 1。最後，線性整合檢定 $VL(P, H)$ 及 $VL(H, W)$

同時估計 MED 為 ED_{20} 。因此，此時採用 $VL(P,H)$ 或 $VL(H,W)$ 鑑別 MED 為 ED_{20} ，並且得知其提供此一鑑別的證據強弱之 p 值約為 0.012。

第 7 章 結論與未來之研究

本文針對臨床實驗一元配置設計中完全平衡設計及處理平衡設計進行藥物最低有效劑量 (MED) 之鑑別。文中提出一個新的統計量，並且進一步利用最大化或線性整合兩個統計量，然後根據封閉降階檢定鑑別 MED。模擬結果顯示，若劑量反應隨劑量呈漸增型態，則所提的新的檢定比成對對比檢定佳。但是針對高劑量時劑量反應下降情形，新的對比檢定之檢定力則有十分明顯的減少。所以在此情形下不建議使用新對比檢定鑑別 MED。綜合之，整合檢定，特別是線性的整合檢定，屬於較為穩健的 MED 鑑別方法，不但能合理的控制族誤差率，也具備頗佳的檢定力表現，是一個值得採用的檢定方法。

未來的可能研究，可以針對臨床實驗中經常採用的隨機集區設計 (Randomized Block Design)，因子設計 (Factorial Design) 或是交叉設計 (Cross-over Design) 之下的資料，進行 MED 的鑑別。一般實例的資料大多屬於重覆觀察值，例如本文第 6 章實例，在不同時間重覆測量劑量反應。因此，未來可以研究如何針對多維的資料進行 MED 的鑑別。此外，一般的實例資料並不一定服從常態分布，所以未來也可以針對各種不同設計下非常態分布的資料，考慮使用無母數的方法鑑別 MED。

參考文獻

- Bartholomew, D.J. (1959). A test of homogeneity for ordered alternatives. *Biometrika* 46,36-48.
- Chen, Y.I. (1999). Nonparametric identification of the minimum effective dose. *Biometrics* 55,1236-1240.
- Dunnett, C.W. (1955). A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association* 50,1096-1121.
- Dunnett, C.W. and Tamhane, A.C. (1991). A step down multiple tests for comparing treatments with a control in unbalanced one-way layout. *Statistics in Medicine* 10 , 939-947.
- Hochberg, Y. and Tamhane, A.C. (1987). Multiple comparison procedures. New York:John Wiley.
- Miller, R.G. (1966). Simultaneous statistical inference. New York:McGraw Hill.
- Marcus, R., Peritz, E. and Gabriel, K.R. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika* 63,655-660.
- Mack, G.A. and Wolfe, D.A. (1981). K-sample rank tests for umbrella alternatives. *Journal of the American Statistical Association* 76,175-181.
- Mager, P.P. (1991). Design statistics in pharmacology. John Wiley and Sons.
- Ruberg, S.J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose. *Journal of the American Statistical Association* 84,816-822.

- Tamhane, A.C., Hochberg, Y., and Dunnett, C.W. (1996). Multiple test procedures for dose finding. *Biometrics* 52,21-37.
- 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 the American Statistical Association* 96,835-843.
- Williams, D.A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose level. *Biometrics* 27,103-117.
- Williams, D.A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero dose control. *Biometrics* 28,519-531.
- Wright, S.P. (1992). Adjusted p-values for simultaneous inference. *Biometrics* 48,1005-1013.

表 1：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率

Configuration	MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
0 0 0		0.050	0.049	0.049	0.039	0.049	0.042	0.048
線性順序								
1 2 3	1	-	-	-	-	-	-	-
0 2 3	2	0.041	0.031	0.049	0.036	0.037	0.041	0.044
0 0 3	3	0.049	0.044	0.055	0.042	0.047	0.046	0.053
階層順序								
3 3 3	1	-	-	-	-	-	-	-
0 3 3	2	0.046	0.039	0.052	0.044	0.044	0.046	0.048
0 0 3	3	0.049	0.044	0.055	0.042	0.047	0.046	0.053
傘狀								
3 2 1	1	-	-	-	-	-	-	-
3 1 0	1	-	-	-	-	-	-	-
2 3 0	1	-	-	-	-	-	-	-
0 3 2	2	0.046	0.038	0.052	0.043	0.043	0.045	0.047
0 3 1	2	0.045	0.037	0.050	0.043	0.042	0.041	0.044
0 3 0	2	0.045	0.037	0.046	0.042	0.042	0.039	0.041

註：當 MED=1 , FWE 為零。

表 2：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
0	0	0	0		0.049	0.045	0.050	0.040	0.047	0.043	0.048
線性順序											
1	2	3	4	1	-	-	-	-	-	-	-
0	2	3	4	2	0.043	0.029	0.052	0.038	0.037	0.043	0.047
0	0	3	4	3	0.046	0.041	0.053	0.037	0.044	0.043	0.051
0	0	0	4	4	0.047	0.044	0.051	0.039	0.046	0.042	0.049
階層順序											
4	4	4	4	1	-	-	-	-	-	-	-
0	4	4	4	2	0.052	0.047	0.053	0.052	0.052	0.053	0.053
0	0	4	4	3	0.047	0.045	0.050	0.040	0.047	0.043	0.050
0	0	0	4	4	0.047	0.044	0.051	0.039	0.046	0.042	0.049
傘狀											
4	3	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
4	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
2	3	4	0	1	-	-	-	-	-	-	-
3	4	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
0	4	3	2	2	0.052	0.046	0.053	0.052	0.051	0.052	0.052
0	3	4	3	2	0.049	0.040	0.055	0.047	0.046	0.049	0.051
0	3	4	0	2	0.049	0.040	0.054	0.047	0.046	0.047	0.050
0	4	0	0	2	0.052	0.046	0.048	0.051	0.050	0.045	0.046
0	0	4	3	3	0.047	0.045	0.051	0.040	0.047	0.043	0.050
0	0	4	2	3	0.047	0.045	0.051	0.040	0.047	0.043	0.050
0	0	4	1	3	0.047	0.045	0.051	0.040	0.047	0.043	0.049
0	0	4	0	3	0.047	0.044	0.054	0.039	0.047	0.041	0.048

註：當 MED=1 , FWE 為零。

表 3：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率

Configuration	MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
0 0 0		0.048	0.048	0.048	0.040	0.047	0.041	0.046
線性順序								
1 2 3	1	-	-	-	-	-	-	-
0 2 3	2	0.040	0.027	0.042	0.034	0.035	0.045	0.049
0 0 3	3	0.048	0.042	0.043	0.040	0.045	0.052	0.056
階層順序								
3 3 3	1	-	-	-	-	-	-	-
0 3 3	2	0.047	0.035	0.049	0.045	0.043	0.052	0.052
0 0 3	3	0.048	0.042	0.043	0.040	0.045	0.052	0.056
傘狀								
3 2 1	1	-	-	-	-	-	-	-
3 1 0	1	-	-	-	-	-	-	-
2 3 0	1	-	-	-	-	-	-	-
0 3 2	2	0.046	0.034	0.059	0.043	0.042	0.051	0.050
0 3 1	2	0.045	0.034	0.061	0.043	0.041	0.046	0.047
0 3 0	2	0.045	0.034	0.058	0.042	0.041	0.039	0.042

註：當 MED=1 , FWE 為零。

表 4：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計實驗誤差率及族誤差率

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
0	0	0	0		0.048	0.045	0.050	0.039	0.047	0.041	0.049
線性順序											
1	2	3	4	1	-	-	-	-	-	-	-
0	2	3	4	2	0.041	0.024	0.055	0.035	0.034	0.048	0.050
0	0	3	4	3	0.047	0.041	0.054	0.037	0.045	0.046	0.056
0	0	0	4	4	0.047	0.044	0.053	0.038	0.044	0.046	0.051
階層順序											
4	4	4	4	1	-	-	-	-	-	-	-
0	4	4	4	2	0.051	0.045	0.050	0.051	0.050	0.052	0.052
0	0	4	4	3	0.049	0.046	0.050	0.040	0.048	0.043	0.051
0	0	0	4	4	0.047	0.044	0.053	0.038	0.044	0.046	0.051
傘狀											
4	3	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
4	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
2	3	4	0	1	-	-	-	-	-	-	-
3	4	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
0	4	3	2	2	0.051	0.044	0.055	0.050	0.049	0.052	0.052
0	3	4	3	2	0.048	0.037	0.058	0.045	0.044	0.052	0.053
0	3	4	0	2	0.048	0.037	0.060	0.045	0.044	0.051	0.051
0	4	0	0	2	0.050	0.043	0.057	0.049	0.048	0.044	0.044
0	0	4	3	3	0.049	0.045	0.052	0.040	0.048	0.043	0.051
0	0	4	2	3	0.048	0.045	0.057	0.040	0.047	0.045	0.050
0	0	4	1	3	0.048	0.045	0.060	0.040	0.047	0.044	0.050
0	0	4	0	3	0.048	0.045	0.065	0.039	0.047	0.042	0.048

註：當 MED=1 , FWE 為零。

表 5：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計檢定力

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	1	0.141	0.104	0.161	0.119	0.123	0.135	0.149	
0	2	3	2	0.257	0.321	0.325	0.304	0.306	0.326	0.352	
0	0	3	3	0.485	0.651	0.548	0.626	0.612	0.632	0.623	
階層順序											
3	3	3	1	0.612	0.540	0.637	0.557	0.576	0.588	0.622	
0	3	3	2	0.511	0.624	0.572	0.595	0.592	0.617	0.636	
0	0	3	3	0.485	0.651	0.548	0.626	0.612	0.632	0.623	
平均檢定力				0.415	0.482	0.465	0.471	0.470	0.488	0.501	
傘狀											
3	2	1	1	0.555	0.509	0.425	0.474	0.527	0.478	0.418	
3	1	0	1	0.531	0.502	0.230	0.447	0.512	0.452	0.370	
2	3	0	1	0.356	0.294	0.285	0.316	0.327	0.277	0.297	
0	3	2	2	0.494	0.610	0.492	0.574	0.574	0.590	0.607	
0	3	1	2	0.485	0.604	0.351	0.566	0.566	0.558	0.528	
0	3	0	2	0.482	0.603	0.213	0.564	0.564	0.556	0.445	
平均檢定力				0.484	0.520	0.333	0.490	0.512	0.485	0.444	

表 6：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計檢定力

Configuration				MED	P	H	W	$V_{MAX}(P,H)$	$VL(P,H)$	$V_{MAX}(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	4	1	0.142	0.102	0.163	0.123	0.125	0.137	0.152
0	2	3	4	2	0.255	0.317	0.317	0.302	0.302	0.321	0.355
0	0	3	4	3	0.467	0.633	0.566	0.607	0.591	0.628	0.631
0	0	0	4	4	0.698	0.867	0.766	0.855	0.835	0.858	0.843
階層順序											
4	4	4	4	1	0.848	0.777	0.864	0.811	0.819	0.837	0.856
0	4	4	4	2	0.748	0.839	0.795	0.828	0.821	0.837	0.849
0	0	4	4	3	0.715	0.863	0.786	0.848	0.830	0.857	0.854
0	0	0	4	4	0.698	0.867	0.766	0.855	0.835	0.858	0.843
平均檢定力					0.571	0.658	0.628	0.654	0.645	0.667	0.673
傘狀											
4	3	2	1	1	0.788	0.733	0.612	0.721	0.756	0.711	0.697
4	1	1	1	1	0.747	0.719	0.347	0.668	0.728	0.685	0.557
2	3	4	0	1	0.363	0.294	0.362	0.334	0.337	0.317	0.346
3	4	2	1	1	0.630	0.545	0.558	0.587	0.591	0.540	0.569
0	4	3	2	2	0.722	0.817	0.671	0.801	0.799	0.811	0.814
0	3	4	3	2	0.510	0.619	0.576	0.597	0.592	0.612	0.632
0	3	4	0	2	0.507	0.616	0.446	0.594	0.588	0.588	0.566
0	4	0	0	2	0.699	0.806	0.174	0.781	0.783	0.780	0.573
0	0	4	3	3	0.706	0.856	0.744	0.840	0.821	0.855	0.848
0	0	4	2	3	0.698	0.851	0.637	0.836	0.814	0.843	0.820
0	0	4	1	3	0.696	0.849	0.483	0.833	0.813	0.834	0.773
0	0	4	0	3	0.696	0.849	0.330	0.833	0.812	0.831	0.707
平均檢定力					0.647	0.713	0.495	0.702	0.703	0.701	0.659

表 7：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計檢定力

Configuration	MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序								
1 2 3	1	0.164	0.124	0.207	0.143	0.145	0.177	0.190
0 2 3	2	0.334	0.354	0.438	0.357	0.365	0.408	0.429
0 0 3	3	0.602	0.672	0.654	0.668	0.673	0.664	0.681
階層順序								
3 3 3	1	0.741	0.674	0.786	0.700	0.711	0.752	0.776
0 3 3	2	0.632	0.671	0.715	0.668	0.677	0.709	0.734
0 0 3	3	0.602	0.672	0.654	0.668	0.673	0.664	0.681
平均檢定力		0.513	0.528	0.576	0.534	0.541	0.562	0.582
傘狀								
3 2 1	1	0.680	0.639	0.587	0.615	0.655	0.632	0.657
3 1 0	1	0.650	0.630	0.320	0.579	0.635	0.581	0.505
2 3 0	1	0.445	0.370	0.397	0.405	0.408	0.368	0.392
0 3 2	2	0.612	0.656	0.642	0.645	0.661	0.676	0.704
0 3 1	2	0.601	0.649	0.480	0.633	0.653	0.629	0.635
0 3 0	2	0.598	0.647	0.297	0.630	0.651	0.602	0.535
平均檢定力		0.598	0.599	0.454	0.585	0.611	0.581	0.571

表 8：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計檢定力

Configuration				MED	P	H	W	$V_{MAX}(P,H)$	$VL(P,H)$	$V_{MAX}(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	4	1	0.167	0.118	0.211	0.145	0.147	0.180	0.196
0	2	3	4	2	0.333	0.349	0.417	0.357	0.362	0.391	0.428
0	0	3	4	3	0.582	0.654	0.689	0.648	0.654	0.688	0.697
0	0	0	4	4	0.811	0.874	0.849	0.870	0.871	0.871	0.873
階層順序											
4	4	4	4	1	0.935	0.892	0.948	0.924	0.922	0.940	0.945
0	4	4	4	2	0.854	0.868	0.883	0.875	0.879	0.884	0.896
0	0	4	4	3	0.825	0.877	0.878	0.873	0.873	0.892	0.890
0	0	0	4	4	0.811	0.874	0.849	0.870	0.871	0.871	0.873
平均檢定力					0.665	0.688	0.716	0.695	0.697	0.715	0.725
傘狀											
4	3	2	1	1	0.896	0.858	0.811	0.861	0.877	0.857	0.873
4	1	1	1	1	0.858	0.845	0.502	0.806	0.848	0.818	0.747
2	3	4	0	1	0.425	0.369	0.490	0.424	0.423	0.432	0.455
3	4	2	1	1	0.759	0.679	0.742	0.731	0.728	0.702	0.734
0	4	3	2	2	0.833	0.851	0.834	0.853	0.864	0.870	0.885
0	3	4	3	2	0.635	0.673	0.710	0.673	0.685	0.700	0.721
0	3	4	0	2	0.631	0.671	0.620	0.671	0.681	0.652	0.672
0	4	0	0	2	0.809	0.841	0.254	0.833	0.847	0.814	0.675
0	0	4	3	3	0.819	0.870	0.862	0.866	0.868	0.891	0.895
0	0	4	2	3	0.813	0.865	0.784	0.859	0.863	0.874	0.878
0	0	4	1	3	0.810	0.864	0.637	0.857	0.861	0.854	0.835
0	0	4	0	3	0.809	0.863	0.447	0.857	0.861	0.845	0.771
平均檢定力					0.758	0.771	0.641	0.774	0.784	0.776	0.762

表 9：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計偏誤

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	1	1.931	2.112	1.760	2.021	1.975	1.936	1.832	
0	2	3	2	1.071	0.979	0.909	0.991	0.973	0.938	0.866	
0	0	3	3	0.389	0.238	0.316	0.269	0.268	0.252	0.244	
階層順序											
3	3	3	1	0.898	1.222	0.810	1.116	1.048	1.010	0.895	
0	3	3	2	0.698	0.531	0.575	0.563	0.561	0.516	0.464	
0	0	3	3	0.389	0.238	0.316	0.269	0.268	0.252	0.244	
平均偏誤				0.896	0.887	0.781	0.872	0.849	0.817	0.758	
傘狀											
3	2	1	1	1.272	1.444	1.687	1.534	1.370	1.534	1.517	
3	1	0	1	1.397	1.492	2.305	1.653	1.459	1.641	1.888	
2	3	0	1	1.476	1.759	2.020	1.661	1.593	1.849	1.835	
0	3	2	2	0.829	0.635	0.822	0.686	0.682	0.651	0.608	
0	3	1	2	0.886	0.676	1.140	0.734	0.735	0.736	0.803	
0	3	0	2	0.899	0.683	1.435	0.745	0.746	0.772	0.988	
平均偏誤				1.127	1.115	1.568	1.688	1.098	1.197	1.273	

表 10：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計偏誤

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	4	1	2.141	2.419	1.875	2.258	2.183	2.108	1.943
0	2	3	4	2	1.279	1.200	1.024	1.182	1.150	1.082	0.946
0	0	3	4	3	0.610	0.355	0.431	0.405	0.402	0.355	0.316
0	0	0	4	4	0.153	0.007	0.083	0.029	0.026	0.015	0.006
階層順序											
4	4	4	4	1	0.368	0.747	0.296	0.539	0.519	0.439	0.350
0	4	4	4	2	0.335	0.180	0.223	0.182	0.188	0.144	0.108
0	0	4	4	3	0.283	0.054	0.167	0.094	0.098	0.069	0.051
0	0	0	4	4	0.153	0.007	0.083	0.029	0.026	0.015	0.009
平均偏誤					0.665	0.621	0.523	0.590	0.574	0.528	0.467
傘狀											
4	3	2	1	1	0.785	1.041	1.537	1.075	0.928	1.312	1.183
4	1	1	1	1	1.006	1.125	2.592	1.323	1.086	1.258	1.767
2	3	4	0	1	1.409	1.905	1.932	1.612	1.561	1.887	1.778
3	4	2	1	1	0.936	1.411	1.558	1.195	1.144	1.456	1.352
0	4	3	2	2	0.556	0.326	0.729	0.348	0.350	0.320	0.304
0	3	4	3	2	0.748	0.580	0.604	0.599	0.583	0.535	0.447
0	3	4	0	2	0.794	0.607	1.363	0.634	0.619	0.676	0.815
0	4	0	0	2	0.699	0.399	2.282	0.453	0.452	0.480	1.095
0	0	4	3	3	0.368	0.104	0.301	0.148	0.156	0.111	0.098
0	0	4	2	3	0.421	0.135	0.539	0.182	0.193	0.157	0.175
0	0	4	1	3	0.436	0.146	0.851	0.195	0.207	0.181	0.282
0	0	4	0	3	0.439	0.147	1.152	0.196	0.209	0.193	0.419
平均偏誤					0.716	0.661	1.287	0.663	0.624	0.714	0.810

表 11：當 $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n$ 時之估計偏誤

Configuration	MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序								
1 2 3	1	1.689	2.000	1.444	1.815	1.794	1.645	1.580
0 2 3	2	0.865	0.917	0.645	0.861	0.832	0.756	0.680
0 0 3	3	0.276	0.222	0.195	0.230	0.214	0.210	0.181
階層順序								
3 3 3	1	0.518	0.828	0.385	0.662	0.649	0.509	0.439
0 3 3	2	0.448	0.451	0.293	0.409	0.392	0.326	0.267
0 0 3	3	0.276	0.222	0.195	0.233	0.214	0.210	0.181
平均偏誤		0.679	0.773	0.526	0.702	0.683	0.609	0.555
傘狀								
3 2 1	1	0.882	1.053	1.192	1.093	0.980	1.065	0.980
3 1 0	1	1.036	1.105	2.035	1.255	1.088	1.253	1.481
2 3 0	1	1.129	1.507	1.636	1.317	1.295	1.553	1.488
0 3 2	2	0.581	0.555	0.504	0.534	0.506	0.464	0.405
0 3 1	2	0.651	0.597	0.851	0.598	0.562	0.599	0.582
0 3 0	2	0.668	0.605	1.232	0.614	0.574	0.679	0.803
平均偏誤		0.825	0.904	1.242	0.902	0.834	0.936	0.957

表 12：當 $\alpha = 0.05$, $k = 4$ 且 $n_0 = 2n$, $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n$ 時之估計偏誤

Configuration				MED	P	H	W	$VMAX(P,H)$	$VL(P,H)$	$VMAX(H,W)$	$VL(H,W)$
線性順序											
1	2	3	4	1	1.781	2.283	1.473	1.951	1.929	1.695	1.605
0	2	3	4	2	0.963	1.111	0.679	0.979	0.944	0.802	0.712
0	0	3	4	3	0.385	0.319	0.215	0.336	0.295	0.252	0.201
0	0	0	4	4	0.044	-0.007	-0.001	0.019	-0.004	-0.003	-0.027
階層順序											
4	4	4	4	1	0.112	0.331	0.072	0.157	0.176	0.100	0.085
0	4	4	4	2	0.096	0.118	0.030	0.070	0.064	0.037	0.013
0	0	4	4	3	0.090	0.032	0.013	0.053	0.027	0.018	-0.007
0	0	0	4	4	0.044	-0.007	-0.001	0.019	-0.004	-0.003	-0.027
平均偏誤					0.439	0.523	0.310	0.448	0.428	0.362	0.319
傘狀											
4	3	2	1	1	0.354	0.543	0.733	0.508	0.451	0.544	0.469
4	1	1	1	1	0.560	0.620	1.970	0.770	0.604	0.724	1.007
2	3	4	0	1	0.966	1.586	1.227	1.130	1.160	1.374	1.228
3	4	2	1	1	0.476	0.918	0.779	0.631	0.640	0.838	0.673
0	4	3	2	2	0.231	0.236	0.243	0.194	0.165	0.144	0.009
0	3	4	3	2	0.416	0.464	0.252	0.388	0.359	0.294	0.232
0	3	4	0	2	0.454	0.488	0.803	0.423	0.394	0.504	0.497
0	4	0	0	2	0.371	0.304	2.009	0.307	0.265	0.384	0.799
0	0	4	3	3	0.145	0.077	0.072	0.097	0.064	0.046	0.011
0	0	4	2	3	0.187	0.015	0.230	0.133	0.096	0.089	0.061
0	0	4	1	3	0.206	0.115	0.522	0.147	0.110	0.138	0.155
0	0	4	0	3	0.210	0.117	0.886	0.149	0.112	0.163	0.290
平均偏誤					0.381	0.457	0.811	0.406	0.368	0.437	0.453

表 13：混合麻醉劑各劑量水準的平均藥效反應

時間(秒) \ 劑量	Control	ED ₁₀	ED ₂₀	ED ₄₀	ED ₈₀
10	1.25	1.85	3.48	5.75	11.66
20	1.45	7.57	8.15	14.91	17.08
40	1.06	16.33	20.24	30.64	34.40
80	1.21	27.00	26.98	37.74	38.68

附註：在 10 秒測得劑量反應的共同變異數為 $s^2 = 8.825$

表 14：鑑別之 MED 及其調整的 p 值

檢定	\hat{MED}	對應的 p 值
P 檢定	ED ₄₀	0.002
H 檢定	ED ₈₀	0.034
W 檢定	ED ₄₀	0.001
整合檢定 $V_{MAX}(P, H)$	ED ₄₀	0.002
整合檢定 $V_L(P, H)$	ED ₂₀	0.012
整合檢定 $V_{MAX}(H, W)$	ED ₄₀	0.004
整合檢定 $V_L(H, W)$	ED ₂₀	0.012

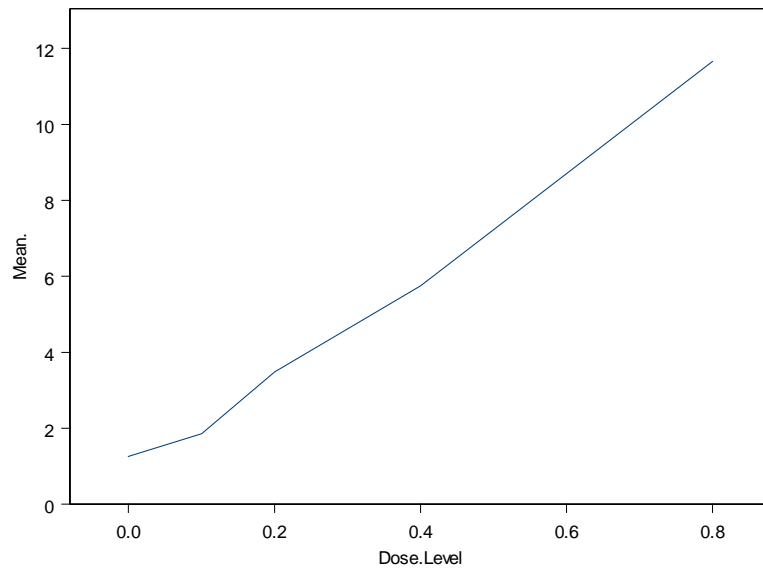


圖 1：混合麻醉劑各劑量水準的平均藥效反應曲線